

衛 研 発 第 2085 号
平 成 16 年 1 月 14 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審 査 報 告 書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名 注射用メソトレキサート 5mg、同 50mg

一般名 メソトレキサート

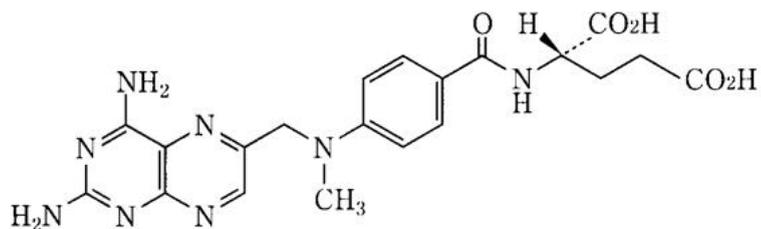
申請者名 日本ワイスレダリー株式会社（現ワイス株式会社）

申請年月日 平成 15 年 4 月 24 日

薬効分類名 代謝拮抗剤(422)

申請区分 1 - (4), (6) 新効能医薬品、新用量医薬品

化学構造



(C₂₀H₂₂N₈O₅ ; 分子量 : 454.44)

化学名

(英名)

N-{4-[N(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoyl}-L-glutamicacid

(日本名)

N-{4-[N(2,4-ジアミノプテリジン-6-イルメチル)-N-メチルアミノ]ベンゾイル}-L-グルタミン酸

販売名 エクザール注射用 10mg

一般名 硫酸ビンブラスチン

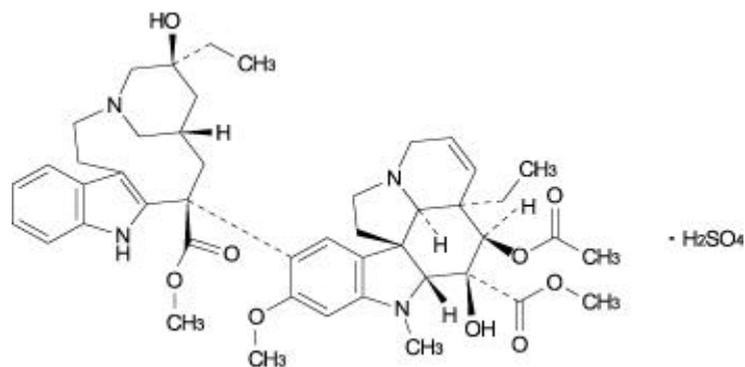
申請者名 日本イーライリリー株式会社

申請年月日 平成 15 年 5 月 2 日

薬効分類名 抗腫瘍性植物成分製剤(424)

申請区分 1 - (4), (6) 新効能医薬品、新用量医薬品

化学構造



($C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$; 分子量 : 909.05)

化学名
(英名)

Methyl(3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(5S,7S,9S)-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-3,7-methano-3-azacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazole-5-carboxylate monosulfate

(日本名)

メチル(3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-アセトキシ-3a-エチル-9-[(5S,7S,9S)-5-エチル-5-ヒドロキシ-9-メトキシカルボニル-1,4,5,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,7-メタノ-3-アザシクロウンデシノ[5,4-b]インドール-9-イル]-5-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8,1-cd]カルバゾール-5-カルボキシレート 一硫酸塩

販売名 アドリアシン注

一般名 塩酸ドキソルピシン

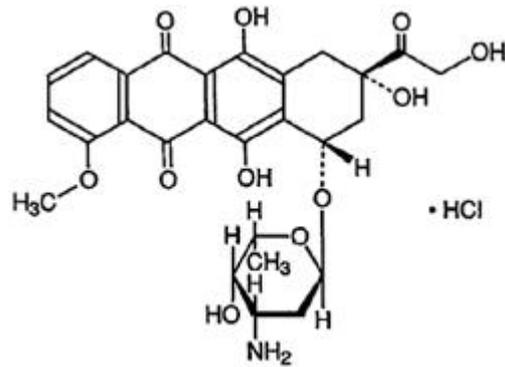
申請者名 協和醗酵工業株式会社

申請年月日 平成 15 年 12 月 4 日

薬効分類名 抗腫瘍性抗生物質製剤(423)

申請区分 1 - (6) 新用量医薬品

化学構造



($C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$; 分子量 : 579.98)

化学名
(英名)

(2S,4S)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy-β-L-lyxo-hexopyranosyloxy)-2-hydroxyacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxynaphthacene-6,11-dione monohydrochloride

(日本名)

(2S,4S)-4-(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-β-L-lyxo-ヘキソピラノシルオキシ)-2-ヒドロキシアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,5,12-トリヒドロキシ-7-メトキシナフタセン-6,11-ジオン 一塩酸塩

販売名 ランダ注*、プリプラチン注**、プラトシン注 10***、同 25***、同 50***、シスプラチン注「マルコ」****、シスプラメルク注射液 0.05%*****

一般名 シスプラチン

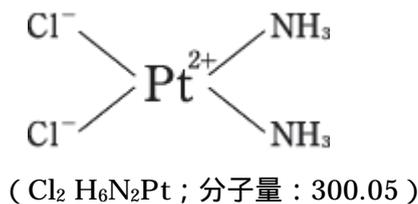
申請者名 日本化薬株式会社*、 Bristol製薬有限会社**、ファイザー株式会社***、マルコ製薬株式会社****、メルク・ホエイ株式会社*****

申請年月日 平成 15 年 11 月 27 日（日本化薬株式会社、Bristol製薬有限会社、ファイザー株式会社、マルコ製薬株式会社）
平成 15 年 11 月 28 日（メルク・ホエイ株式会社）

薬効分類名 その他の腫瘍用薬(429)

申請区分 1 - (6) 新用量医薬品

化学構造



化学名
(英名) cis-diamminedichloroplatinum
(日本名) シス-ジアンミンジクロロ白金

販売名 筋注用ロイコボリン、ロイコボリン錠 5mg

一般名 ロイコボリンカルシウム

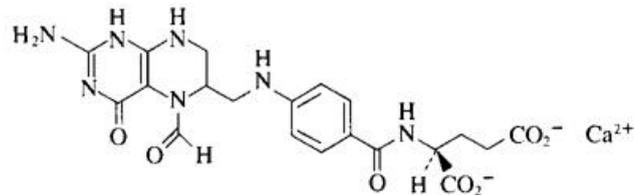
申請者名 日本ワイスレダリー株式会社（現ワイス株式会社）

申請年月日 平成 15 年 4 月 24 日

薬効分類名 抗腫瘍性植物成分製剤(424)

申請区分 1 - (6) 新用量医薬品

化学構造



(C₂₀H₂₁CaN₇O₇ ; 分子量 : 511.50)

化学名
(英名)

Monocalcium N-{4-[(2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro -4-oxopteridin-6-yl) methylamino]benzoyl}-L-glutamate

(日本名)

N-{4-[(2-アミノ-5-ホルミル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキソプテリジン-6-イル)メチルアミノ]ベンゾイル}-L-グルタミン酸モノカルシウム塩

特記事項 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能及び用量の追加申請。

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成16年1月13日作成

[販売名] 注射用メソトレキセート 5mg、注射用メソトレキセート 50mg
[一般名] メソトレキサート
[申請者] 日本ワイスレダリー株式会社（現ワイス株式会社）
[申請年月日] 平成15年4月24日

[販売名] エクザール注射用 10mg
[一般名] 硫酸ビンブラスチン
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成15年5月2日

[販売名] アドリアシン注
[一般名] 塩酸ドキソルビシン
[申請者] 協和醗酵工業株式会社
[申請年月日] 平成15年12月4日

[販売名] ランダ注*、プリプラチン注**、プラトシン注 10***、同 25***、
同 50***、シスプラチン注「マルコ」****、
シスプラメルク注射液 0.05%*****
[一般名] シスプラチン
[申請者] 日本化薬株式会社*、 Bristol製薬有限会社**、ファイザー株式
会社***、マルコ製薬株式会社****、メルク・ホエイ株式会社*****
[申請年月日] 平成15年11月27日（日本化薬株式会社、Bristol製薬有限
会社、ファイザー株式会社、マルコ製薬株式会社）
平成15年11月28日（メルク・ホエイ株式会社）

[販売名] 筋注用ロイコボリン、ロイコボリン錠 5mg
[一般名] ロイコボリンカルシウム
[申請者] 日本ワイスレダリー株式会社（現ワイス株式会社）
[申請年月日] 平成15年4月24日

[審査結果]

尿路上皮癌での M-VAC（メソトレキサート、硫酸ビンブラスチン、塩酸ドキソルビシン、シスプラチン）療法において、各薬剤での有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、各薬剤は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会に報告することが

妥当と判断した。

[販 売 名] 注射用メソトレキセート 5mg、注射用メソトレキセート 50mg

[効能・効果] (下線部今回追加)

5mg 製剤 メソトレキセート通常療法

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）

CMF 療法

乳癌

M-VAC 療法

尿路上皮癌

50mg 製剤 メソトレキセート通常療法

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）

CMF 療法

乳癌

メソトレキセート・ロイコボリン救援療法

肉腫（骨肉腫、軟部肉腫等）、急性白血病の中樞神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解、悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解

メソトレキセート・フルオロウラシル交代療法

胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

M-VAC 療法

尿路上皮癌

[用法・用量] (今回追加部分のみ)

M-VAC 療法

硫酸ビンブラスチン、塩酸ドキソルビシン及びシスプラチンとの併用において、メソトレキセートとして、通常、成人 1 回 30mg/m² を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、治療 1、15 及び 22 日目にメソトレキセート 30mg/m²、治療 2、15 及び 22 日目にビンブラスチン 3mg/m²、治療 2 日目に塩酸ドキソルビシン 30mg（力価）/m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内投与する。これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返す。

[販 売 名] エクザール注射用 10mg

[効能・効果] (下線部今回追加)

< 硫酸ビンブラスチン通常療法 >

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫 (ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、絨毛性疾患 (絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)

< M-VAC 療法 >

尿路上皮癌

[用法・用量] (今回追加部分のみ)

< M-VAC 療法 >

メトトレキサート、塩酸ドキソルビシン及びシスプラチンとの併用において、通常、硫酸ビンブラスチンとして、成人 1 回 $3\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内に注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート $30\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日目に投与した後、2 日目に硫酸ビンブラスチン $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、塩酸ドキソルビシン 30mg (力価) / m^2 及びシスプラチン $70\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート $30\text{mg}/\text{m}^2$ 及び硫酸ビンブラスチン $3\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内に注射する。これを 1 コースとして 4 週ごとに繰り返す。

注射液の調製法

硫酸ビンブラスチン 1mg あたり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

[販 売 名] アドリアシン注

[効能・効果](下線部今回変更および追加)

塩酸ドキソルビシン通常療法

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫

M-VAC療法

尿路上皮癌

[用法・用量](今回追加部分のみ)

M-VAC療法

メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及びシスプラチンとの併用において、通常、塩酸ドキソルビシンを日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人 1 回 30mg(力価)/m²(体表面積)を静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m²を 1 日目に投与した後、2 日目に硫酸ビンブラスチン 3mg/m²、塩酸ドキソルビシン 30mg(力価)/m²及びシスプラチン 70mg/m²を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート 30 mg/m²及び硫酸ビンブラスチン 3mg/m²を静脈内に注射する。これを 1 クールとして 4 週毎に繰り返すが、塩酸ドキソルビシンの総投与量は 500mg(力価)/m²以下とする。

[販 売 名]ランダ注*、プリプラチン注**、プラトシン注 10***、同 25***、同 50***、シスプラチン注「マルコ」****、シスプラメルク注射液 0.05%*****

[効能・効果](下線部今回追加)

シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫

M-VAC 療法

尿路上皮癌

[用法・用量](今回追加部分のみ)

M-VAC 療法

1. メトトレキサート、硫酸ビンプラスチン及び塩酸ドキソルビシンとの併用において、通常、シスプラチンとして成人 1 回 $70\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を静注する。
標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート $30\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日目に投与した後に、2 日目に硫酸ビンプラスチン $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、塩酸ドキソルビシン 30mg (カ価) / m^2 及びシスプラチン $70\text{mg}/\text{m}^2$ を静注する。15 日目及び 22 日目にメトトレキサート $30\text{mg}/\text{m}^2$ 及び硫酸ビンプラスチン $3\text{mg}/\text{m}^2$ を静注する。これを 1 コースとし、4 週毎に繰り返す。
2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法及び用量】の 2. に準じた処置を行うこと。

[販 売 名]筋注用ロイコボリン、ロイコボリン錠 5mg

[効能・効果](下線部今回追加)

筋注用ロイコボリン 葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

ロイコボリン錠 5mg 葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

[用法・用量](今回追加部分のみ)

筋注用ロイコボリン

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法：

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ロイコボリンとして成人 1 回 6～12mg を 6 時間間隔で 4 回筋肉内注射する。

なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。

ロイコボリン錠 5mg

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法：

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ロイコボリンとして成人 1 回 10mg を 6 時間間隔で 4 回経口投与する。

なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。

審査報告(1)

1. 品目の概要

[販売名] 注射用メソトレキセート 5mg、注射用メソトレキセート 50mg

[一般名] メソトレキセート

[申請者] 日本ワイスレダリー株式会社(現ワイス株式会社)

[申請年月日] 平成 15 年 4 月 24 日

[剤型・含量] 注射剤 1 バイアル中それぞれメソトレキセート 5mg、50mg を含有する。

[申請時の効能・効果](下線部今回申請時追加)

5mg 製剤

メソトレキセート通常療法

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)

CMF 療法

乳癌

M-VAC 療法

尿路上皮癌

50mg 製剤

メソトレキセート通常療法

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)

CMF 療法

乳癌

メソトレキセート・ロイコボリン救援療法

肉腫(骨肉腫、軟部肉腫等)、急性白血病の中樞神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解、悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解

メソトレキセート・フルオロウラシル交代療法

胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

M-VAC 療法

尿路上皮癌

[申請時の用法・用量](今回申請部分のみ)

M-VAC 療法

ピンブラスチン、ドキソルピシン及びシスプラチンとの併用において、メソトレキセートとして、通常、成人 1 回 30mg/m² を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、

年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、治療 1、15 及び 22 日目にメトトレキサート 30mg/m²、治療 2、15 及び 22 日目にビンブラスチン 3mg/m²、治療 2 日目にドキソルビシン 30mg/m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内投与する。これを 1 コースとして 4 週ごとに繰り返す。

[販 売 名] エクザール注射用 10mg

[一 般 名] 硫酸ビンブラスチン

[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 5 月 2 日

[剤型・含量] 注射剤 1 バイアル中硫酸ビンブラスチン 10mg を含有する。

[申請時の効能・効果](今回下線部追加)

<硫酸ビンブラスチン通常療法>

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)

<M-VAC 療法>

尿路上皮癌

[申請時の用法・用量](今回申請部分のみ)

<M-VAC 療法>

メトトレキサート、塩酸ドキソルビシン及びシスプラチンとの併用において、通常、硫酸ビンブラスチンとして、成人 1 回 3mg/m² を静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m² を 1 日目に投与した後、2 日目に硫酸ビンブラスチン 3mg/m²、塩酸ドキソルビシン 30mg/m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート 30mg/m² 及び硫酸ビンブラスチン 3mg/m² を静脈内に注射する。これを 1 コースとして 4 週毎に繰り返す。

注射液の調製法

硫酸ビンブラスチン 1mg あたり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

[販 売 名] アドリアシン注

[一 般 名] 塩酸ドキソルビシン

[申 請 者] 協和醗酵工業株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 12 月 4 日

[剤型・含量] 注射剤 1 瓶中日局塩酸ドキソルビシン 10mg(力価)を含有する。

[申請時の効能・効果](今回変更なし)

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）肺癌、消化器癌（胃癌、胆
のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫
[申請時の用法・用量]（今回申請部分のみ、下線部追加）

膀胱腫瘍の場合

1) 膀胱腔内注入

1 日量、塩酸ドキソルピシンとして 30mg～60mg（力価）を 20～40mL の日局生理食塩液に 1～2mg（力価）/mL になるように溶解し、1 日 1 回連日又は週 2～3 回膀胱腔内に注入する。

また、年齢・症状に応じて適宜減量する。

（塩酸ドキソルピシンの膀胱腔内注入法）

ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、塩酸ドキソルピシン 30mg～60mg（力価）を 20～40mL の日局生理食塩液に 1～2mg（力価）/mL になるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2 時間膀胱把持する。

2) M-VAC 療法

メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及びシスプラチンとの併用において、通常、塩酸ドキソルピシンを日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg(力価)/m²を静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後、2日目に硫酸ビンブラスチン3mg/m²、塩酸ドキソルピシン30mg(力価)/m²及びシスプラチン1回70mg/m²を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m²及び硫酸ビンブラスチン3mg/m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、塩酸ドキソルピシンの総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

[販売名] プリプラチン注*、シスプラメルク注射液 0.05%**、シスプラチン注「マルコ」***、プラトシン注 10****、同 25****、同 50****、ランダ注*****

[一般名] シスプラチン

[申請者] プリストル製薬有限会社*、メルク・ホエイ株式会社**、マルコ製薬株式会社***、ファイザー製薬株式会社****、日本化薬株式会社*****

[申請年月日] 平成 15 年 11 月 27 日（日本化薬株式会社、プリストル製薬有限会社、ファイザー株式会社、マルコ製薬株式会社）
平成 15 年 11 月 28 日（メルク・ホエイ株式会社）

[剤型・含量]

1 バイアル（20mL、50mL 及び 100mL）中にシスプラチンをそれぞれ 10mg、25mg 及び 50mg 含有する。* * * * *

1 バイアル（20mL、100mL）中にシスプラチンをそれぞれ 10mg、50mg 含有する。***

[申請時の効能・効果]（今回下線部追加）

シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫

M-VAC 療法

膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍

[申請時の用法・用量](今回申請部分のみ)

M-VAC 療法

1. メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及び塩酸ドキソルビシンとの併用において、通常、シスプラチンとして成人 1 回 70mg/m² (体表面積) を静注する。
標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m² を 1 日目に投与した後に、2 日目に硫酸ビンブラスチン 3mg/m²、塩酸ドキソルビシン 30mg/m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静注する。15 日目及び 22 日目にメトトレキサート 30mg/m² 及び硫酸ビンブラスチン 3mg/m² を静注する。これを 1 コースとし、4 週毎に繰り返す。
2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法及び用量】の 2. に準じた処置を行うこと。

[販売名] 筋注用ロイコボリン、ロイコボリン錠 5mg

[一般名] ロイコボリンカルシウム

[申請者] 日本ワイスレダリー株式会社 (現ワイス株式会社)

[申請年月日] 平成 15 年 4 月 24 日

[剤型・含量]

筋注用ロイコボリン 1 アンプル中ロイコボリンカルシウム 3.24mg (ロイコボリンとして 3mg) を含有する。

ロイコボリン錠 5mg 1 錠中ロイコボリンカルシウム 5.41mg (ロイコボリンとして 5mg) を含有する。

[申請時の効能・効果]

筋注用ロイコボリン 葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減 (下線部今回申請時追加)

ロイコボリン錠 5mg 葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減 (今回変更なし)

[申請時の用法・用量](今回申請部分のみ)

筋注用ロイコボリン

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法 :

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法 でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ロイコボリンとして成人 1 回 6~12mg を 6 時間間隔で 4 回筋肉内注射する。

なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。

ロイコボリン錠 5mg

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療

法又は M-VAC 療法：

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ロイコボリンとして成人 1 回 10mg を 6 時間間隔で 4 回経口投与する。

なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。

[特記事項] 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能追加申請。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

メトトレキサート（以下、MTX）は、葉酸代謝拮抗剤であり、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に変換させる dihydrofolate reductase(DHFR)の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害する。1968 年 2 月に現ワイス株式会社が承認を取得した。

硫酸ビンブラスチン（以下、VBL）は、ツルニチニチソウから抽出されたアルカロイド塩である。紡錘体を形成している微小管のチューブリンへの結合により細胞周期を分裂中期で停止させることにより抗腫瘍作用を示す。1967 年 7 月に現日本イーライリリー株式会社が承認を取得した。

塩酸ドキソルピシン（以下、ADR）は、*Streptomyces peucetius var. caesius* の培養液から発見された抗腫瘍性抗生物質であり、腫瘍細胞の DNA の塩基対間に挿入し、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ及びトポイソメラーゼ 反応を阻害し、DNA 及び RNA の合成を阻害することにより抗腫瘍作用を示す。1974 年 9 月に協和醗酵工業株式会社が承認を取得した。

シスプラチン（以下、CDDP）は、白金錯体の抗悪性腫瘍薬であり、腫瘍細胞の DNA と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く腫瘍細胞の分裂を阻害することにより抗腫瘍作用を示す。1983 年 9 月に日本化薬株式会社及び現ブリストル製薬有限会社が承認を取得した。

ロイコボリンカルシウム（以下、LV）は、抗葉酸代謝拮抗剤であり、細胞の葉酸プールに取り込まれ、活性型葉酸となり、細胞の核酸合成を再開させることにより、葉酸代謝拮抗剤（MTX）の毒性を軽減する。筋注用製剤は 1963 年 1 月に、錠剤は 1991 年 10 月に現ワイス株式会社が承認を取得した。

尿路上皮癌治療においては、1985 年に Memorial Sloan-Kettering Cancer Center のグループにより M-VAC（MTX、VBL、ADR、CDDP 併用）療法が開発、紹介されて以降（J Urol133:403-407,1985、参ト-1）検討が進められ、他の多剤併用療法（CISCA 療法：シクロホスファミド、ADR、CDDP）に比べ奏効率及び奏効期間に優れていた（J Clin Oncol8:1050-1055, 1990、参ト-3）こと等から国内外で標準的治療として位置付けられてきた。なお、2003 年 12 月現在、海外において、フランスで MTX が膀胱腫瘍の効

能を取得しているのを除いて、MTX 及び VBL について膀胱腫瘍又は膀胱癌の効能が承認されている国はない。ADR は膀胱癌の効能が米国で承認されており、CDDP については膀胱癌の効能が米国、英国、フランス及びドイツ等二十数カ国で承認されている。また、MTX、VBL、ADR、CDDP いずれの薬剤も M-VAC 療法としての承認を得ている国はない。

本邦においては、MTX 及び VBL が尿路上皮癌の効能・効果に対して承認されていないことから、2001 年 10 月、2002 年 10 月及び 2003 年 9 月に日本泌尿器科学会から厚生労働省に対し「メトトレキサート、ビンブラスチン（M-VAC 療法）の尿路上皮癌に対する適応拡大」の要望書が提出された。

以上の経緯より、MTX、VBL について、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして、新たに試験を実施することなく承認事項一部変更承認申請が行われた。MTX の毒性軽減作用のある LV についても、M-VAC 療法時の MTX の毒性軽減に用いることを可能にするための承認事項一部変更承認申請が行われた。

更に M-VAC 療法を構成する ADR、CDDP について、CDDP の用量を明確にすること、ADR の尿路上皮癌の用法・用量に静脈内投与を追加する等の整備の必要性が認められたことから、追って承認事項一部変更承認申請が行われた。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

1．提出された資料の概要

本申請においては、新たな評価資料は提出されておらず、以下の 5 報の文献報告が参考資料として提出された。

Stem cell assay による制癌剤感受性試験 第 2 報 腎細胞癌および尿路上皮癌の成績 (参考資料ホ-1、日泌尿会誌 76, 645-648, 1985)

Stem Cell Assay による腎細胞癌 (40 例)、移行上皮癌 (膀胱癌 (7 例)、腎盂癌 (5 例)) の制癌剤感受性試験が実施されている。感受性が検討できた腎細胞癌 19 例、膀胱癌 4 例、腎盂癌 5 例に対し、ADM (0.01, 0.1, 1.0 μ g/mL)、CDDP (1.0, 10, 100 μ g/mL)、VBL (0.1, 1.0, 10 μ g/mL) ほか 3 剤の感受性が検討され、尿路上皮癌について、ADM は 50% (4/8 例)、CDDP は 50% (4/8 例)、VBL は 75% (6/8 例) の感受性を示した。これらの結果は臨床での化学療法成績の現状と類似しているものと考察されている。

ヒト膀胱癌細胞株 KoTCC-1 の樹立とその性状 (参考資料ホ-2、西日泌尿 56, 529-532,

1994)

膀胱癌患者の癌性腹水より細胞株 KoTCC-1 を樹立し、光学的・電子的顕微鏡観察、倍化時間、ヌードマウス可移植性、染色体分析、制癌剤感受性が検討されている。使用した薬剤は ADM、CDDP、MTX、VBL 他 4 剤であった。各薬剤の 3 濃度における OD ratio(薬剤無添加群の OD 値を 1 とした OD 比)から、OD ratio が 0.5 となる薬剤濃度を算出すると ADM: $>1.0 \mu\text{g/mL}$ 、CDDP: $0.28 \mu\text{g/mL}$ 、MTX: $>20 \mu\text{g/mL}$ 、VBL: $0.86 \mu\text{g/mL}$ であった。これらを作永ら (Oncol Chemother 4:456-465, 1990) が報告する基準薬剤濃度で効果判定すると CDDP(+)、VBL(++) であり、その他は感受性が認められなかったとされている。

膀胱癌に対する動注化学療法の効果の予測における *in vitro* 抗癌剤感受性試験 (ATP 法) の有用性の検討 (参考資料ホ-3、岐阜大医紀 43, 651-658, 1995)

細胞内 ATP 量を指標とした抗癌剤感受性試験 (ATP 法) が膀胱癌の動注治療の効果予測に有用か否かを検討することを目的に、腎細胞癌、尿路上皮癌、精巣癌を用いて ATP 法を行うとともに、膀胱癌に対して動注化学療法前に ATP 法を行い、その感受性と組織学的効果との関連性が検討されている。検討された抗癌剤は ADM、CDDP、MTX、VBL、他 4 剤であった。評価可能であった尿路上皮癌 55 例について、各薬剤処理後の ATP 量がコントロールと比較して 50%以下のものを感受性ありとした場合、感受性ありの割合は ADM 51.1%、CDDP 63.0%、MTX 1.9%、VBL 38.9%であった。膀胱癌 20 例に対して、MTX、ADM 及び CDDP の動注療法に先立ち、ATP 法により ADM 及び CDDP の感受性を調査したところ、それぞれ感受性ありが 50%及び 65%であった。ADM 感受性例における組織学的有効例は 80%で、ADM 耐性例では有効例は認められなかった。また、CDDP 感受性例における組織学的有効例は 54%で、CDDP 耐性例における組織学的有効例は 14%であった。なお、MTX については、効果発現が濃度・時間依存性であり、ATP 法による判定では過小評価する可能性があるとして検討から除外されている。

Anticancer Drug Activity in Human Bladder Tumor Cell Lines (参考資料ホ-4、Cancer 56, 1039-1044, 1985)

ヒト膀胱癌樹立株 12 種に対して、Tumor Colony assay(TCA)により ADR、CDDP、MTX、VBL、他 6 剤の感受性が検討されている。評価可能な 10 種の細胞株に対する感受性は、ADR 10%、CDDP 0%、MTX 0%、VBL 0%であった。以上より、臨床上膀胱癌に効果が認められている薬剤について、TCA による効果の予測は不可能であったと考察されている。

The role of *in vitro* chemosensitivity tests to predict the clinical efficacy of antineoplastic agents in genito-urinary tumors (参考資料ホ-5、Arch Esp de Urol 51, 398-404, 1998)

30 例の膀胱癌から分離樹立できた細胞株 19 株に対し、ADM、CDDP、MTX、VBL、及び M-VAC、他 4 治療法の感受性がトリパンブルー排出試験 (TBE) 及び LDH 熱量試験 (LDH) により検討されている。その結果、TBE における各薬剤の殺細胞%は ADM 12.1 ± 10 、CDDP 46 ± 18 、MTX 57.7 ± 42 、VBL 24.9 ± 9.7 、M-VAC 14 ± 6.5 であった。また、LDH による殺細胞%は ADM 7.5 ± 2.6 、CDDP 29 ± 15 、MTX 27 ± 13 、

VBL 16 ± 20 、M-VAC 8 ± 3.8 であった。M-VAC の結果については、臨床成績を反映していないと考察されている。

申請者は以上の公表論文に対して次のように考察している。今回提出した公表論文は、尿路上皮癌に対する M-VAC 併用療法及びその併用療法に関連する抗癌剤の *in vitro* 感受性を検討するという観点から行われたものではなく、感受性試験方法の有用性の検討及びヒト尿路上皮癌由来の腫瘍株の樹立を主な目的として行われたものである。少なくとも参考資料ホ-1~4 については、臨床での血中濃度を中心に濃度設定しており、試験方法もこの種の教科書で紹介されている一般的な方法であるが、参考資料ホ-2~4 において MTX の感受性が低い理由については明らかにすることはできなかった。参考資料ホ-3 では MTX が濃度・時間依存性であることで考察されているが、同じ殺細胞様式に分類される 5-FU はある一定の有効性を示していることから、この理由で MTX の低感受性を完全に説明することはできない。参考資料ホ-4 では、培養液中の核酸成分が MTX の細胞増殖阻害活性を減弱させることを理由として考察しているが、この時代（1985 年）に使用された培養液及び培養液添加物にこのような核酸成分が混入していた可能性については不明である。また、参考資料ホ-5 における M-VAC の低感受性についても理由を明らかにすることはできなかった。本論文において、CMV（CDDP+MTX+VBL）は単剤処理よりも高い感受性を示しており、ADM を加えた M-VAC で感受性が大きく低下したことから、ADM と他剤の相互作用が可能性として考えられるが、一般にアントラサイクリン系抗癌剤は、临床上特別な注意を払うことなくほとんどの抗癌剤と同時投与が可能といわれているので、この可能性は非常に低いと思われる。

2. 審査センターにおける審査の概要

審査センターは、今回提出された資料の検索方法及び採択方法について確認し、さらに M-VAC 療法における各薬物の組み合わせの根拠について申請者に調査を求めたところ、以下の回答が提出された。

1980 年代前半、進行性膀胱癌に対する化学療法として、米国において M-VAC 療法が Memorial Sloan-Kettering Cancer Center で開発された。ADM、CDDP、MTX、VBL など、当時の代表的な薬剤について、進行性膀胱癌に対する単剤療法（phase study）及び、単剤で有効性が示された薬剤を組み合わせた併用療法について、数多くの試験成績が検討された。これらの併用療法は比較的高い奏効率を示したが、CR 率は単剤療法と同様の 0~10%にとどまり、満足できる成績ではなかった。この状況において、CR 率を高めることを目指して、それまでに報告された臨床試験成績から、進行性膀胱癌に対し高い有効率を示している 2 種類の 2 剤併用療法、すなわち ADM+CDDP と MTX+VBL を組み合わせた 4 剤併用の投与方法（M-VAC 療法）が考案された。その後、M-VAC 療法としての薬剤の組み合わせについては、薬理的な検討は特に行われず、専ら臨床例を集積することで、有効性、安全性において評価を得ている状況である。

審査センターは、M-VAC 療法が既に確立された治療法であり、実際に臨床において高い有効性が示されていること、個々の薬物については今回提出された参考資料でも、試験方法により結果が異なるものの尿路上皮癌に対する感受性は認められることから、本療法

を承認する上で追加の薬理試験実施は必要ないと判断した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1．提出された資料の概要

本申請においては、新たな評価資料は提出されておらず、以下の 5 報の文献報告が参考資料として提出された。

膀胱癌に対するメトトレキサート（以下 MTX）の肛門粘膜下注入療法に関する検討（参へ-1、泌尿紀要 37:857-861, 1991）

9 例の膀胱癌症例に対し MTX50mg を単独で週 1 回肛門粘膜下注入（以下、ASI）し、5 週連続投与を 1 コースとし、3 週休薬後次コースを開始した。ASI 後の MTX の血漿中濃度(8 症例)を他症例で MTX50mg を 1 時間で点滴静脈内投与（以下、IV）した時の血漿中濃度（5 症例）と比較したところ、IV 群では投与直後に Cmax（平均値：6.68 μ M）が認められた。ASI 群では投与 30 分後に Cmax（平均値：4.42 μ M）が認められ、この時点で点滴静脈内投与群の血漿中濃度を上回っていた。その後さらに 1～6 時間の間有意に高い濃度が維持された。ASI は新しい抗癌剤の投与方法として更なる検討が必要とされた。

尿路上皮癌に対する MTX 投与時の血中濃度推移について（参へ-2、泌尿紀要 36:991-996, 1990）

組織学的に移行性上皮癌と確認された膀胱腫瘍（20 例）及び腎盂腫瘍（6 例）の患者に、MTX300mg/body を投与した時（のべ 50 回）の MTX 血中濃度の経時変化を測定した。血中濃度は投与終了時は $(2.3 \pm 0.8) \times 10^{-5}$ M/L、投与 6 時間後 $(2.9 \pm 1.9) \times 10^{-6}$ M/L、投与 24 時間後には $(1.9 \pm 1.8) \times 10^{-7}$ M/L であった。また、投与 6 時間後及び 24 時間後の血漿中 MTX 濃度はクレアチニンクリアランス値（Ccr）と負の相関を示すことが示された。

腎機能低下を伴った尿路性器悪性腫瘍患者における化学療法（参へ-3、腎と透析 28(3): 491-496,1990）

腎機能低下（Ccr：11.4～18.3ml/min）を伴った尿路性器悪性腫瘍患者（3 例）に PVB 療法（CDDP+Vindesine+Peplomycin）または M-VAC 療法を血液透析（HD）と直接的血液灌流（DHP）の下で実施し、MTX と CDDP の除去効果を検討した。CDDP については、いずれも 100mg(70mg/m²) が投与され、T1/2 は HD 単独（2 例）では 1.26hr 及び 0.89hr、HD と DHP 併用（1 例）では 0.74hr、T1/2 は HD 単独（2 例）では 14hr 及び 57hr、HD と DHP 併用（1 例）では 48hr であった。また、MTX については、いずれも 24mg(15mg/m²) が投与され、1 例について 1 回目は HD 単独、2 及び 3 回目は HD と DHP 併用、他の 1 例については HD と DHP 併用で検討された。T1/2 は HD 単独時では 5.2h、HD と DHP 併用では 2.44hr 及び 2.69hr であり、T1/2 は HD 単独時（投与時及び 24 時間後施行）では 25.3hr、HD と HDP 併用では 26.3hr 及び 26.5hr であった。

慢性腎不全を合併した尿管癌症例に対する MTX、VBL、ADM、CDDP 併用療法の経験（参へ-4、癌と化学療法 20(15):2405-2407,1993）

慢性腎不全患者 1 例に M-VAC 療法 1 コースと CDDP 単独投与を 1 コースを施行後、

透析療法を導入した。M-VAC 療法の投与方法は 1 日目に MTX20mg を点滴静注、2 日目に ADM30mg、VBL3mg を静注、CDDP30mg を透析開始 2 時間前より 1 時間で点滴静注した。CDDP 単独投与では 30mg を透析開始 1.5 時間前より 1 時間で点滴静注した。CDDP は M-VAC 療法時の透析により投与量の 10%が除去され、free-Pt は正常腎機能者とほぼ同様の推移を示した。M-VAC 療法時の T1/2 は 1.25hr で、消失第 2 相ではほとんど減少が見られなかった。CDDP 単独投与時もほぼ同様の推移を示し、T1/2 は 1hr であった。血漿中 MTX 濃度は 72 時間後で 0.27 μ M と危険域を上回っていた。以上より、慢性腎不全に M-VAC 療法は可能と考えられたが、血液透析の併用と MTX 血漿中濃度のモニタリング、LV によるレスキュー療法が必要不可欠であると考えられた。

慢性腎不全を伴った尿路上皮腫瘍に対する血液透析併用 M-VAC 療法時の薬物体内動態 (参へ-5、癌と化学療法 27(13):2079-2085, 2000)

慢性腎不全患者 1 例に血液透析併用下で M-VAC 療法を実施し、腎機能正常患者と血中動態を比較した。慢性腎不全患者では MTX 及び CDDP は約 40%減量並びに VBL 及び ADR は約 60%減量、2 サイクル以降の CDDP は約 70%減量) を施行し、CDDP 投与終了 1 時間後に血液透析を行い MTX 除去のため 1、2 サイクル目に cholestyramine を経口投与し、MTX 毒性軽減のため 3、4 サイクル目に LV を静脈内投与した。CDDP について、慢性腎不全患者は腎機能正常患者と比べ、3、4 サイクル目の CDDP に関する透析率は 75 及び 85%であり、free-Pt の AUC の増加と全身クリアランス (CL_{tot}) の低下が認められた。慢性腎不全患者の CDDP 投与終了 8 時間目から free-Pt のリバウンド現象が観察され、これが慢性腎不全患者における free platinum の AUC 増加、CL_{tot} 減少の原因と考えられた。MTX の T1/2 は腎機能正常患者と比べ大きく、CL_{tot} は小さかったが、24、48、72 時間の血漿中濃度は非中毒域であった。以上より、慢性腎不全においても投与量を調節し血液透析を併用すれば、腎機能正常患者と同様に化学療法の施行が可能であり、薬物血漿中濃度のモニタリングで適切な投与量を設定し副作用を防止することが可能であると考えられた。

2 . 審査センターにおける審査の概要

審査センターは、腎不全患者に対する M-VAC 療法実施にあたっては、血液透析の併用及び LV の併用により投与が可能とされていることについて、腎機能に障害のある患者の M-VAC 療法施行に関する安全性確保に関して、添付文書等による情報提供の必要がないか、説明を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

MTX 及び CDDP の現行の添付文書では、それぞれ腎障害及び重篤な腎障害のある患者は【禁忌】となっているため、腎不全患者への M-VAC 療法施行も【禁忌】となることから安全性は担保されており、新たな注意喚起の必要はない。

審査センターは、腎不全患者に対する M-VAC 療法の実施について、提出された参考文献では個別の患者のリスク・ベネフィットに応じた投与がなされているものの、少数例の検討であり、血液透析の方法等の標準化は困難な状況で添付文書への反映には情報が必ずしも十分ではないこと、それぞれの薬剤の現行の添付文書では MTX では腎障害のある患者が禁忌に、VBL 及び ADR では腎障害のある患者が慎重投与に、CDDP では重篤な腎障害のある患者が禁忌に、腎障害のある患者が慎重投与に規定されており M-VAC 療法の

実施にあたっては添付文書に基づいた適正使用を推奨するべきと判断し、申請者の回答を了承した。

以上より、審査センターは、本薬の ADME に関して大きな問題はないと考える。

ト．臨床試験の成績に関する資料

1．提出された資料の概略

今回の申請にあたり、尿路上皮癌に対する MTX、VBL、ADR 及び CDDP の併用療法 (M-VAC 療法) の有効性、安全性が医学薬学上の公知であることを示す資料 (参考資料ト - 1 ~ 32) が提出された。なお、今回の申請にあたり、新たに実施された臨床試験はない。

(1) M-VAC 療法が注目された試験 (参考資料ト - 1、公表論文 : J Urol 133:403-407, 1985)

1985 年、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) のグループにより、転移性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の中間報告がなされた。用法・用量については、MTX30mg/m² が 1、15、22 日目、VBL3mg/m² が 2、15、22 日目、ADR30mg/m² が 2 日目及び CDDP70mg/m² が 2 日目に投与された。なお、6000rad で全腰部放射線治療を受けたか、あるいは骨髄を含む部位に 2 回以上放射線治療を受けた 3 例では、ADR の開始用量を 15mg/m² に減量された。有効性の評価可能症例 24 例に対し complete response (CR) 率 50%、CR + partial response (PR) 率 71% であった。白血球減少 : 2,000/mm³ 以下 44%、1,000/mm³ 以下 24%、血小板減少 : 100,000/mm³ 以下 44%、25,000/mm³ 以下 16%、嘔気・嘔吐 96%、腎障害 36%、敗血症 16% が認められた。敗血症で 1 例が死亡した。

(2) M-VAC 療法が確立したと判断される試験 (参考資料ト - 2、公表論文 : J Urol 139:461-469, 1988)

MSKCC のグループは上記の試験 (参考資料ト - 1) に 67 例を追加し検討した最終報告を行った。評価可能症例 83 例に対し CR 率 37%、CR + PR 率 69% であった。1、2、3 年生存率はそれぞれ 55%、29%、22% であった。粘膜炎 41%、腎障害 31%、敗血症 20%、治療関連死 4% が認められた。

(3) M-VAC 療法と CISCA 療法の比較試験 (参考資料ト - 3、公表論文 : J Clin Oncol 8:1050-1055, 1990)

転移性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法と CDDP、シクロホスファミド及び ADR の併用療法 (CISCA 療法) との無作為化比較試験が行われた。M-VAC 療法の用法・用量は、原法 (参考資料ト - 1 の用法・用量) と同様であり、CISCA 療法の用法・用量については、CDDP100mg/m² が 2 日目、シクロホスファミド 650mg/m² が 1 日目及び ADR50mg/m² が 2 日目に投与された。148 例の症例登録が予定されていたが、110 例の評価可能症例が登録され、M-VAC 療法又は CISCA 療法に割り付けられた時点で、M-

VAC 療法が CISCA 療法よりも優れていることが明らかとなり、試験が終了された。評価可能であった 102 例において M-VAC 療法群は CR 率 35%、CR + PR 率 65%、CISCA 療法群は CR 率 25%、CR + PR 率 46%であった。全 110 例における生存期間中央値は M-VAC 療法群で 48.35 週、CISCA 療法群で 36.1 週であり、M-VAC 療法群で有意に優れていた。毒性は M-VAC 療法及び CISCA 療法群でそれぞれ好中球減少性発熱が 5%及び 14%、ニューロパシーが 7%及び 10%、腎障害が 17%及び 41%、肝障害が 10%及び 10%、消化管出血が 1%及び 1%に認められた。CISCA 療法群で白血球減少に伴う敗血症のため死亡した症例が 1 例あった。

(4) 術後補助療法としての M-VAC 療法 (参考資料ト - 4、公表論文 : J Urol 148:302-307, 1992)

進行膀胱癌患者に対し、術後化学療法として M-VAC 療法または MTX、VBL、エピルビン及び CDDP の併用療法 (M-VEC 療法) と化学療法を行わない無治療とを比較する無作為化比較試験が行われた。化学療法 (M-VAC 療法または M-VEC 療法群) に 26 例 (18 例は 3 コース投与、7 例は 1 コースまたはそれ以前に化学療法を拒否、1 例は腎機能障害のために CDDP を投与せず)、無治療群には 23 例が登録された。24 ヶ月までの再発率は化学療法群で 17% (3/18 例)、無治療群で 78% (18/23 例) であった。

(5) 術前補助化学療法としての M-VAC 療法 (参考資料ト - 5、公表論文 : J Urol 147:606-608, 1992)

膀胱癌部分切除または全摘出術施行前に化学療法を施行した 147 例を対象に病理学的効果の有無による生存期間の違いがレトロスペクティブに検討された。患者は異なる 4 種の化学療法を受けていたが、90%が M-VAC 療法または MTX と CDDP の併用療法 (MP療法) を受け、中央値で 3 コースの化学療法を受けていた。解析時に生存していたのは 83 例であった (追跡調査期間中央値 30.5 ヶ月)。病理学的有効率は 41.5%であった。5 年生存率は有効例で 75%、無効例で 20%であった。

(6) 国内における M-VAC 療法に関する公表論文 (参考資料ト - 6 ~ 32)

資料番号	対象・例数	用法・用量	効果	安全性
参ト - 6	進行性尿路上皮癌 12 例 (含術後再発 9 例)	原法 : 2 例 80%量 : 9 例 60%量 : 1 例 8 例は骨髄抑制で 15or22 日の投与を延期	評価可能例 11 例中 CR : 1 例 PR : 5 例 奏効率 : 55%	原法の 1 例は骨髄抑制・敗血症で死亡。白血球減少 (11/12) のほか全例に悪心、嘔吐、食欲不振、脱毛。
参ト - 7	尿路上皮腫瘍 35 例	副作用を考慮し投与量、投与日を変更	評価可能例 12 例中 CR : 0 例 PR : 5 例 奏効率 : 42%	5 例が敗血症から多臓器不全で死亡。

資料番号	対象・例数	用法・用量	効果	安全性
参ト - 8	浸潤性膀胱癌の術後補助化学療法 14 例	施行回数は平均 2.8 回 4 例は 10%以上減量 9 例では骨髄抑制のため 15 日及び 22 日の投与不能	観察期間中 生存：11 例 死亡：3 例 遠隔転移：4 例 64 ヶ月実測生存率：70%	全例で貧血、脱毛。 高頻度で骨髄抑制、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状。
参ト - 9	進行性尿路上皮癌 9 例	延べ 37 コース	LV、利尿剤、制吐剤、rh-GCSF 併用。腎機能障害は 50-80%に減量。	CR:2、PR:3 (56%)
	ネオアジュバント 36 例	延べ 51 コース		
	術後アジュバント 43 例	延べ 75 コース		
参ト - 10	ネオアジュバント 21 例	2 コース以上施行例の検討 5 例は 70%に減量 7 例は 15、22 日の投与不能 1 コース目 WBC2000 未満例には 2 コース時に G-CSF 併用	原発巣への直接効果 CR:3、PR:12(71.4%) 2 年後非再発 有効例:12/15(80%) 無効例:3/6(50%)	白血球減少:6 例(29%) 悪心・嘔吐:21 例(100%) 脱毛:17 例(81%) クレアチニンクリアランス低下:4 例(19%)
参ト - 11	膀胱癌治療:16 例	減量或いは 15、22 日投与中止例:21 例(68%)	CR:1、PR:6(44%) 1 年生存率:27.5%	白血球減少:12 例(38%) 重篤な消化器症状 3 例(9%) 肝機能障害:2 例(6%) 2 例が化学療法死
	術後アジュバント:15 例 9 例の BC 群と比較			
	[無作為化していない] 症例数の設定根拠も記載なし。			
参ト - 12	術後アジュバント:42 例 VPMcis:19 例 CisCA:4 例 M-VAC:8 例 MEC:11 例	1~4 コース施行	生存率に有意差なし。	
	ネオアジュバント:23 例 CisCA:2 例 M-VAC:5 例 MEC:16 例			
	[無作為化していない] (retrospective study) 症例数の設定根拠も記載なし。			
参ト - 13	進行性尿路上皮癌:14 例	制吐剤、ステロイドを併用	CR:2、PR:4(40.5%)	吐気・嘔吐:11(78.6%) 腎機能障害:3(21.4%) 貧血:3(21.4%) 白血球減少:6(42.9%) 血小板数減少:8(57.1%) 脱毛:12(85.7%)
参ト - 14	遠隔転移膀胱癌:14 例 局所進展膀胱癌:16 例	利尿剤・制吐剤を併用	CR:1 例、PR:5 例(43%) CR:6 例、PR:6 例(75%) 生存期間中央値:6.6 ヶ月	白血球減少、口内炎、食欲不振、脱毛、嘔気・嘔吐
	[無作為化していない] 症例数の設定根拠も記載なし。			
参ト - 15	進行性尿路上皮癌:37 例 12 ヶ月以上観察可能例		CR:5、PR:10(40.5%) 1 年生存率:28.125% 2 年生存率:5.859%	白血球減少、肝機能障害、重篤な消化器障害、出血傾向、聴力障害

資料番号	対象・例数	用法・用量	効果	安全性
参ト - 16	浸潤性膀胱癌又はリンパ節転移を有する膀胱癌：16例	利尿剤・制吐剤を併用 原法どおり：7例 (9例は減量)	CR:6例、PR:5例(69%)	白血球減少、血小板減少、口内炎、食欲不振、嘔気・嘔吐、脱毛
参ト - 17	進行性腎盂・尿管癌:17例	利尿剤・制吐剤を併用 原法どおりは4例	CR:2例、PR:7例(52.9%) 平均奏効期間:6.4ヶ月	白血球減少、血小板数減少、口内炎、食欲不振、嘔気・嘔吐、脱毛
参ト - 18	転移を有する膀胱癌:38例		CR:1例、PR:7例(21%) 平均奏効期間:4.7ヶ月	骨髄抑制(28/38:74%) 嘔気、嘔吐、食欲不振
参ト - 19	進行性尿路上皮癌:15例 (11例は摘除後の再発)	原法:5例 80%に減量:9例 60%に減量:1例	CR:1、PR:7(57.1%) 平均奏効期間:12.6ヶ月 再発11例のみの奏効率は70%、 平均奏効期間:14.1ヶ月	1例は化学療法死 白血球数減少(93%)、貧血(67%)、血小板数減少(40%) 腎機能障害(13%)、食欲不振(93%)、嘔吐(87%)、脱毛(80%)、下痢(13%)、末梢神経障害(13%)
参ト - 20	進行性尿路癌:17例 評価可能症例:10例	輸液、利尿剤を併用	CR:2例、PR:4例(60%)	消化器症状、脱毛は可逆的であったが、血液に対する毒性は高度で、骨髄抑制により17例中3例が死亡した
参ト - 21	進行性尿路上皮癌22例 評価可能例14例	1例を除き骨髄抑制のため15日目、22日目の投与は施行しなかった。	CR:3、PR:6(64.3%)	白血球数減少(18.2%)、 血小板数減少(27.2%)、 悪心・嘔吐(100%)、 脱毛(90%)、 腎機能障害(13.6%)
参ト - 22	移行性上皮癌21例 評価可能例10例	原法とおりの投与11例、原法の80%量を投与8例、1コースのみ原法の80%量を投与し2コース以降は原法通りの投与1例、原法の50%量を投与1例	原発巣治療+原発巣摘出後の他臓器転移治療群(11例、内1例は1コース終了後DICで死亡) CR:1、PR:3(40.0%) 平均生存期間:19ヶ月 原発巣摘出後の補助化学療法群(10例)	評価可能例20例中 悪心 19(95%) 嘔吐 16(75%) 全身倦怠感/頭重感 8(40%) 口内炎 3(15%) 下痢 3(15%) 四肢しびれ感 2(10%) 評価可能例21例中 白血球数<3000/mm ³ 13(62%) 白血球数<1000/mm ³ 8(38%) 血小板数<10×10 ⁴ /mm ³ 11(52%) GOT・GPT上昇 1(5%)
参ト - 23	膀胱癌24例 評価可能例21例	原法の32~73%(平均55%)まで減量して投与	CR:2、PR:11(62.0%) 平均生存期間:15.9ヶ月	白血球数減少、血小板数減少、クレアチニン上昇(>1.5mg/dl)、GOT・GPT上昇(>40IU/L)、口内炎、食欲不振、悪心・嘔吐、脱毛
参ト - 24	進行性尿路上皮癌2例	M-VAC:2/3~3/4Dose		高血糖値 442, 600mg/dl、全身状態悪化を示し死亡
参ト - 25	転移性尿路上皮癌18例	7例:M-VAC:副作用に応じ15,22日のMTX,VBL投与延期	PR:3例 NC+PD:4例 薬剤平均投与量:84%	WBCのnadirはr-G-CSF非投与群と差がなかったが血小板と網状赤血球は上記

資料番号	対象・例数	用法・用量	効果	安全性
	[無作為化していない] 症例数の設定根拠も記 載なし。	11例：上記 M-VAC 療法に加 え白血球数 2000 以下になっ た時点から 2 万に戻るまで 100-250 µg/日の rG-CSF 併 用	CR:3例 PR:5例 NC+PD:3例 薬剤平均投与量:94%	小板と網状赤血球はより低 い値であった。
参ト - 26	進行性尿路上皮癌の neo-adjuvant 又は adjuvant 療法：7例	3 日目から毎日 2 µg/kg の rhG-CSF 併用により、原法 では 15, 22 日目の MTX、 VBL を 8, 15 日目に投与, 1 週間休薬後 2 クール目施行 MTX 解毒に 15-60mg の LV 筋 注、CDDP は腎毒性軽減のため 3000ml の補液使用、悪 心・嘔吐防止のためメチル プレドニゾン併用	neo-adjuvant 又は adjuvant 療法のため奏 効率は評価不能。 7 例とも 2 クールの M- VAC 療法を 2 週間短縮し て完遂した。	好中球数 1000 以下は 1 例 で、後日 10000 まで回復。 2 クール開始時白血球数は 7 例とも 20000 以上。 悪心・嘔吐：7 例 脱毛：7 例 下痢：2 例 全身倦怠：2 例 動悸：1 例 耳鳴：1 例
参ト - 27	筋浸潤性尿路上皮癌 20 例 評価可能例 11 例 (M-VAC 療法変法 11 例) 対照 9 例(手術のみ) [無作為化していない] (retrospective study) 症例数の設定根拠も記 載なし。	M-VAC 療法の変法	5 年生存期間：44.4%	脱毛 11 例(100%) 悪心・嘔吐 5 例(45.5%) 白血球数減少 5 例(45.5%) 腎機能障害 1 例 (9.1%)
参ト - 28	進行性尿路上皮癌 8 例 評価可能例 8 例	M-VAC 療法の変法	CR:0、PR:4 (50.0%)	脱毛 8 例(100%) 悪心・嘔吐 5 例(62.5%) 口内炎 1 例(12.5%) 発熱 1 例(12.5%) 白血球数減少 4 例(50%) 一過性の腎機能障害 2 例 (25%)
参ト - 29	尿路上皮癌 41 例 評価可能例 15 例	原法の 75%以上の投与量 7 例 原法の 75%未満投与量 8 例	CR:1、PR:4 (33.3%)	評価可能例 41 例中 白血球数減少 25 (61%) 血小板数減少 4 (10%) 貧血 7 (17%) 悪心及び嘔吐 40 (98%) 消化器症状 8 (20%) 発熱 17 (41%) 脱毛 20 (49%) 腎障害 2 (5%) 肝機能障害 2 (5%)

資料番号	対象・例数	用法・用量	効果	安全性
参ト - 30	尿路上皮癌 27 例 [無作為化していない] (retrospective study) 症例数の設定根拠も記 載なし。	動注投与 14 例 全身投与 13 例		全身 動注 白血球数減少 2200 > 3000 (nadir) 血小板数減少 15.0 < 13.6 (nadir) 食欲不振 100% >> 44% 吐気・嘔吐 77% > 56% 口内炎 8% < 11% 脱毛 62% >> 0%
参ト - 31	尿路上皮癌 89 例 評価可能例 88 例 [無作為化比較試験] 症例数の設定根拠は記 載されていない。	StandardMEC 療法 (29 例) MTX (30mg/m ²) Day 1, 15 EpiADM (50mg/m ²) Day 1 CDDP (100mg/m ²) Day 2	CR:4、PR:11 (52%)	白血球数減少 (G4) 7 例 (10%)、血小板数減少 (G4) 7 例 (10%)、悪心・嘔吐 25 例 (35%)、脱毛 9 例 (13%)、 口内炎 5 例 (6.9%)、下痢 2 例 (2.8%)
		IntensifiedMEC 療法 (30 29 例) MTX (36mg/m ²) Day 1, 15 EpiADM (60mg/m ²) Day 1 CDDP (120mg/m ²) Day 2 G-CSF (2 μg/kg) Day 3-12	CR:2、PR:20 (76%)	白血球数減少 (G4) 5 例 (8%)、血小板数減少 (G4) 17 例 (27%)、悪心・嘔吐 20 例 (31%)、脱毛 12 例 (19%)、口内炎 4 例 (6.3%)
		M-VAC 療法 (30 例)	CR:0、PR:14 (47%)	貧血 (G4) 2 例 (3%)、白血球 数減少 (G4) 7 例 (10%)、血 小板数減少 (G4) 8 例 (12%)、悪心・嘔吐 19 例 (30%)、脱毛 14 例 (22%)、口内炎 5 例 (7.8%)、ネフロパシー 1 例 (1.6%)
参ト - 32	多施設共同研究による 尿路上皮癌 128 例中、 好中球数が 1000 以下に ならなかった 18 例、他 の G-CSF を救命的に用 いた 10 例、患者の希望 で治療を中止した 6 例 及び不適格例 9 例を除 く 85 例で rG-CSF の効 果を評価 (結果は安全 性欄を参照) 不適格例 4 例を除く 90 例で rG- CSF の安全性を評価 [無作為化していない] 症例数の設定根拠も記 載なし。	M-VAC 療法: 69 例 第 2 クール 5 日目から rG-CSF 2 μg/kg を 14 日間 または好中球数 10000 以上 (白 血球数 20000 以上) まで投 与。	抗腫瘍効果 (CR+PR) 28/39 (71.8%) 生存期間: 26.5M CR: 38.1M PR: 20.7M Other: 9.9M	rG-CSF の効果: 著効: 70 例 (83.3%) 有効: 4 例 (4.8%) やや有効: 3 例 (3.6%) 無効: 7 例 (8.3%)
		CDDP 又は carboplatine を 含むその他の療法: 21 例 第 2 クール化学療法終了か ら rG-CSF 2 μg/kg を 14 日間 または好中球数 10000 以上 (白血球数 20000 以上) まで 投与。	抗腫瘍効果 (CR+PR) 10/14 (71.4%)	

プロスペクティブに行われた臨床試験

尿路上皮癌患者に対する dose-intensified MEC 療法、標準 MEC 療法、M-VAC 療法の無作為化比較試験（参考資料ト - 31、公表論文：Jpn J Clin Oncol 28:497-501, 1998）

尿路上皮癌を対象に MTX、エピルピシン及び CDDP の併用療法（MEC 療法）と M-VAC 療法の有用性を検討する無作為化比較試験が 1991～1995 年にかけて行われた。用法・用量については、標準 dose-intensified MEC 療法は、MTX30mg/m² が 1、15 日目、エピルピシン 50mg/m² が 1 日目及び CDDP100mg/m² が 2 日目に投与された。dose-intensified MEC 療法は、MTX36mg/m² が 1、15 日目、エピルピシン 60mg/m² が 1 日目及び CDDP100mg/m² が 2 日目、G-CSF（granulocyte colony stimulating factor）2 μg/kg が 3～12 日目に投与された。M-VAC 療法の用法・用量は、原法と同様とされた。89 例が登録され、標準 MEC 療法群に 29 例、dose-intensified MEC 療法群に 30 例、M-VAC 療法群に 30 例が前治療なし或いは術後の再発を層として無作為割り付けされた。なお、被験者の状態に応じて G-CSF ならびに 5-HT₃ 受容体拮抗剤を含む制吐剤が併用されている。評価可能症例 88 例中、奏効率（CR + PR）は、標準 MEC 療法群で 52%（15/29 例）、dose-intensified MEC 療法群で 76%（22/29 例）、M-VAC 療法群で 47%（14/30 例）であった。本試験での relative dose intensity は標準 MEC 療法群 0.95、dose-intensified MEC 療法群 0.90、M-VAC 療法群 0.82 であった。毒性については標準 MEC 療法群、dose-intensified MEC 療法群及び M-VAC 療法群で貧血（Grade4）が 0%、0%及び 3%、白血球減少（Grade4）が 10%、8%及び 10%、血小板減少（Grade4）が 10%、27%及び 12%、悪心・嘔吐が 35%、31%及び 30%、脱毛が 13%、19%及び 22%、口内炎 7%、6%及び 8%が、下痢が 3%、0%及び 0%、ネフロパシーが 0%、0%及び 2%に認められた。

尿路上皮癌患者における化学療法施行に伴う好中球減少に対する G-CSF の有用性の検討（参考資料ト - 32、公表論文：Int J Urol 6:61-67, 1999）

尿路上皮癌患者 94 例を対象に M-VAC 療法あるいは CDDP ないしはカルボプラチンを含む他の化学療法施行に伴う好中球減少に対する G-CSF の有用性を検討する臨床試験が 1991 年～1993 年にかけて行われた。G-CSF の投与を行わずに化学療法を 1 コース施行した（観察期間）後、次コースより G-CSF（2 μg/kg）が原則として 2 週間併用された（治療期間）。M-VAC 療法の用法・用量については、原法と同様とされた。評価可能症例 85 例（うち M-VAC 療法 64 例）において、治療期間では、好中球数の Nadir の平均値が 3015/mm³（観察期間：343/mm³）、好中球数減少（<1000 mm³）期間の平均日数が 0.4 日（観察期間：6.2 日）、好中球数減少（<1500 mm³）期間からの回復平均日数が 5.5 日（観察期間：23.5 日）であった。発熱性好中球減少を認めた症例は観察期間で 12 例、治療期間中で 1 例、平均期間は観察期間で 0.12 日、治療期間中で 0.39 日であった。M-VAC 療法を完遂した症例の割合は、観察期間で 44.8%、治療期間中で 81.0%であった。安全性を評価した 90 例中、G-CSF に関連した副作用が 4 例（悪心、腰痛、発熱、肝障害）に認められたが、重篤なものは認められなかった。

国内における M-VAC 療法の使用経験

進行性尿路上皮癌に対して M-VAC 療法を使用

- 参考資料ト - 6 (日泌尿会誌 80:321-328,1989)
- 参考資料ト - 7 (泌尿器外科 4:65-69,1991)
- 参考資料ト - 9 (泌尿紀要 40:677-682,1994)
- 参考資料ト - 11 (西日泌尿 59:169-172,1997)
- 参考資料ト - 13 (日泌尿会誌 79:1510-1515,1988)
- 参考資料ト 14 (西日泌尿 51:411-414,1989)
- 参考資料ト - 15 (日泌尿会誌 80:1644-1650,1989)
- 参考資料ト - 16 (泌尿紀要 35:1323-1327,1989)
- 参考資料ト - 17 (癌と化学療法 16:2577-2582,1989)
- 参考資料ト - 18 (西日泌尿 51:419-421,1989)
- 参考資料ト - 19 (癌と化学療法 17:1909-1915,1990)
- 参考資料ト - 20 (日泌尿会誌 81:433-438,1990)
- 参考資料ト - 21 (日泌尿会誌 82:786-791,1991)
- 参考資料ト - 22 (日癌治 26:955-961,1991)
- 参考資料ト - 24 (西日泌尿 54:936-938,1992)
- 参考資料ト - 25 (泌尿紀要 40:939-944,1994)
- 参考資料ト - 28 (Akita J Med21:15-20,1994)
- 参考資料ト - 29 (Acta Urol Jpn43:89-96,1997)
- 参考資料ト - 30 (泌尿紀要 43:637-640,1997)
- 参考資料ト - 31 (Jpn J Clin Oncol28:497-501,1998)
- 参考資料ト - 32 (Int J Urol6:61-67,1999)

術後補助療法として M-VAC 療法を使用

- 参考資料ト - 8 (泌尿紀要 38:519-524,1992)
- 参考資料ト - 9 (泌尿紀要 40:677-682,1994)
- 参考資料ト - 11 (西日泌尿 59:169-172,1997)
- 参考資料ト - 12 (日泌尿会誌 90:809-817,1999)
- 参考資料ト - 24 (西日泌尿 54:936-938, 1992)
- 参考資料ト - 26 (Int J Urol1:140-142,1994)
- 参考資料ト - 27 (Akita J Med21:7-13,1994)

術前補助化学療法として M-VAC 療法を使用

- 参考資料ト - 9 (泌尿紀要 40:677-682,1994)
- 参考資料ト - 10 (日泌尿会誌 86:1172-1176,1995)
- 参考資料ト - 12 (日泌尿会誌 90:809-817,1999)
- 参考資料ト - 26 (Int J Urol1:140-142,1994)

国内臨床文献において、膀胱癌、腎盂・尿管癌を含む尿路上皮癌 400 例を越す症例に

において M-VAC 療法の検討が行われている。大多数がレトロスペクティブな検討であるが、奏効率は 21～75%と報告されている。術後補助療法として 80 例、術前補助化学療法として 62 例の検討がなされているが、有意に再発の抑制あるいは生存期間の延長を示す成績は報告されてはいない。安全性については、骨髄抑制に伴う白血球減少、血小板減少、また、食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状、粘膜炎、腎機能障害などが認められた。全身状態の悪化に伴う死亡例も散見された。また、患者の状態によって減量を行った報告も散見された。

MTX、VBL、ADR 及び CDDP の動脈内注入療法

参考資料ト - 23 (癌と化学療法 19:2207-2211,1992)

参考資料ト - 30 (泌尿紀要 43:637-640,1997)

提出された文献において、動脈内注入法の検討が行われたものは 2 報告である。用法・用量は、参考資料ト - 23、30 において同様であり、1 日目に MTX30mg/m² を静注、2 日目に VBL3mg/m²、ADR30mg/m² 及び CDDP70mg/m² を動脈内注入し、15、22 日目に MTX30mg/m²、VBL3mg/m² を静注することとされた。参考資料ト - 23 では、用量は全例において減量が行われた。奏効率 (CR + PR) は 62%であった。参考資料ト - 30 では毒性の比較検討がレトロスペクティブに行われ、白血球数、ヘモグロビンの Nadir の値、Nadir までの期間、腎機能、食欲不振の期間に差は認められなかった。

M-VAC 療法における LV の併用

参考資料ト - 9 (泌尿紀要 40:677-682,1994)

参考資料ト - 26 (Int J Urol 1:140-142,1994)

提出された文献において LV の併用について明記されているものは 2 報告であった。参考資料ト - 9 においては、ほとんどすべての症例に MTX 静注の後、3 時間後より 6 時間毎に 4 回 15mg ずつ筋注された。参考資料ト - 26 においては、1 日目に 6 時間間隔で 15mg が筋注され (回数不明) 更に 15、22 日目に 60mg が筋注された。

2 . 審査センターでの審査の概略

審査センターは、主として以下の検討を行った。

(1) 尿路上皮癌における M-VAC 療法の位置付けについて

M-VAC 療法は、1985 年に Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) のグループにより報告された転移性尿路上皮癌に対する多剤併用化学療法である (参考資料ト - 1、公表論文 : J Urol 133:403-407, 1985)。M-VAC 療法は、その後実施された CISCA 療法との比較試験でその有効性が確認され、尿路上皮癌に対し標準的な療法のひとつとなっている。これまでに海外臨床試験に関する文献では、400 症例を上回る症例において奏効率 46～71%の成績が得られている。また、国内の使用経験の報告では、膀胱癌、腎盂・尿管癌を含め 400 例を上回る尿路上皮癌症例において 21～75%の奏効率を示してい

る。

また、国内外の標準的とされる教科書、診療ガイドライン等にも進行性尿路上皮癌に対する化学療法として M-VAC 療法が記載されている。

- ・ Harrison's Principles of Internal Medicine (第 15 版、2001)
- ・ Cancer 「Principles & Practice of Oncology」 (De Vita, et al ; 6th Edition, 2001)
- ・ Cancer Medicine (Holland & Frei, et al ; 5th Edition, 2000)
- ・ 臨床腫瘍学 (日本臨床腫瘍学会編、第 3 版、2003)
- ・ National Cancer Institute の PDQ

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/bladder/healthprofessional/>

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/transitionalcell/healthprofessional/>

審査センターは、国内においては、M-VAC 療法に関する公表論文の多くが使用経験の報告であり、プロスペクティブに行われた臨床試験の報告は少なく、M-VAC 療法の有効性を評価するためのエビデンスの蓄積は必ずしも十分ではないと考えている。しかし、上記の参考資料、教科書・ガイドラインへの記載状況から、海外においては進行性尿路上皮癌に対する化学療法として M-VAC 療法は標準的治療の一つとして位置付けられていると考えられ、適応外使用通知の 2(2)の条件(「外国において、既に当該効能効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」)に当てはまると考える。

一方、尿路上皮癌に対する術前補助化学療法については、down stage による膀胱温存を期待され、多くの検討がなされているが、無作為化比較試験、meta-analysis により予後の改善を認めないと報告されている (Semin Oncol 23:621, 1996、Lancet 354:533-540, 1999、J Clin Oncol 19(18 suppl):s21-s26, 2001)。逆に meta-analysis の結果、プラチナ製剤を含む術前補助化学療法が予後の改善を認めたとの最近の報告もある (Lancet 361:1927-1934, 2003)。審査センターは、尿路上皮癌に対する術前補助化学療法の有用性については議論が多く、現時点では確立したものではないが、今後さらなる検討及び議論がなされていくものとする。また、術後補助化学療法及び動脈内注入療法についても現在検討は行われているものの、有用性は不明確であると考えている。

(2) 効能・効果について

申請者は M-VAC 療法における MTX 及び VBL の効能・効果として「尿路上皮癌」が適切である理由を、以下のように説明した。

本申請において、MTX と VBL は効能・効果の追加であるが、ADR は「膀胱腫瘍」、CDDP は「膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍」の効能・効果で既に承認されている。

尿路上皮に発生する癌は、時間的、空間的に多発する特徴があり、膀胱、腎盂、尿管等にまたがって発生することが珍しくなく、M-VAC 療法は、これら尿路上皮に発生した癌に対し、限局することなく総合的に用いられている。国内外における臨床文献を調査した結果、国内では、膀胱癌、腎盂・尿管癌を含む尿路上皮癌 400 例を越す症例において 21~75%の奏効率を示す成績が得られている。また、海外臨床論文においても、膀胱癌を

含む尿路上皮癌 400 例を越す症例において 46～71%の奏効率を示す成績が得られている。

審査センターは、「尿路上皮癌」とは腎盂、尿管、膀胱、尿道を覆う尿路上皮に発生する癌の総称であると考えている。90%以上が膀胱癌で、その他が腎盂・尿管癌であり、尿道癌は希である。時間的、空間的に多発し、膀胱、腎盂、尿管等にまたがって発生することもあり、進行癌における化学療法においては特段、膀胱癌と腎盂・尿管癌を区別なく、行われていることから MTX 及び VBL の効能・効果を「尿路上皮癌」として差し支えないと考える。

一方、CDDP は効能・効果を既承認の内容である膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍としている点について、尿路上皮癌には膀胱癌、腎盂・尿管癌以外に尿道癌が含まれ、膀胱癌、腎盂・尿管癌は 90%以上が移行上皮癌であるが、尿道癌は扁平上皮癌が半数以上を占める等の特徴もあることから、CDDP における効能・効果については専門協議での議論も踏まえて判断したい。また、ADR については、既承認の内容である膀胱癌のみとされている点については、MTX 及び VBL 同様 M-VAC 療法については尿路上皮癌を対象とすべきと考えるが、この点も専門協議の議論を踏まえて判断したい。

(3) 用法・用量について

審査センターは、国内における M-VAC 療法の実施について、提出された資料では副作用の発現等により減量、投与時期の延期、あるいは中止等がなされた症例が散見されることから、そのような症例が全体のどの程度を占めるのか検討した上で用法・用量の妥当性について説明するよう申請者に求めた。以下に申請者の回答を示す。

参考資料ト - 1～32 の M-VAC 療法に関する公表論文の中で、日本国内で M-VAC 療法の原法で試験を開始し、試験途中で原法からの減量、中止及び投与時期の延期等に関する情報の記載のある公表論文 15 報（参考資料ト - 6 と参考資料ト - 19、参考資料ト - 11 と参考資料ト - 24 は内容が重複する論文）について検討した。

M-VAC 療法の原法からの減量に関しては、15 報中 14 報で投与例全体の 7～100%が減量を実施していた。減量の理由は、年齢、全身状態、合併症を考慮したもの、骨髄抑制等の副作用の軽減を目的としたもの等であった。減量する薬剤としては、4 剤全てについて一律に減量する方法が主であり、その減量の程度は原法の約 10～70%と報告により様々であった。腎機能障害の合併例では、CDDP のみの減量（20～50%の減量）を実施するケースもあった。

中止例については、15 報中 12 報で何らかの薬剤の投与中止例が 5～64%の割合で認められた。投与中止の多い薬剤として MTX 及び VBL であり、第 15 日目及び第 22 日目の両薬剤の投与中止が主であった。これは、第 1 日目及び第 2 日目の投与により発現した骨髄抑制（白血球減少あるいは血小板減少）等の副作用が原因していた。心臓障害（心筋梗塞）のため、ADR の投与を中止した報告も単例であったが見られた。

投与時期の延期については、そのことが記載されている 8 報中 4 報で、投与例に対し 10～62%の割合で、投与時期の延期が実施されていた。延期の理由及び延期された薬剤は、骨髄抑制等の副作用による MTX 及び VBL の第 15 日目及び第 22 日目の投与の延期が主であった。

以上より、国内において M-VAC 療法が施行される場合には、減量例は投与例全体の 7

～100%、中止例は投与例全体の5～64%、及び投与時期の延期例は投与例全体の10～62%の各割合であり、何らかの理由で原法通りに投与できなかった症例は多いと考えられた。しかし、有効性等を考慮し、原法通りに投与された症例もあること、また、減量あるいは用量強度の低い症例において有効性が減弱する可能性の報告（参考資料ト-18、29）もあること、さらに、各品目の添付文書中に、副作用が発現した場合等における減量、休薬、中止等の注意喚起がすでに記載されていることも勘案し、今回の申請用法・用量で妥当と考えられた。

審査センターは、提出された公表論文では骨髄抑制等の副作用発現により、減量、投与時期の延期又は中止がなされた症例が散見されたことに関して、各薬剤の用法・用量には、年齢、症状に応じて適宜減量することが規定されていること、また、発現する症状に対する対症療法薬が存在すること等から、専門医のもとで適切に使用されれば忍容性は認められるものと考え、特に変更の必要はないと判断した。

更に審査センターは、国内の使用経験の報告で低用量での検討もされている（参考資料ト-27、28）ことから、M-VAC療法（原法）と低用量M-VAC療法との間の有効性の違いについて、申請者の見解の見解を求めた。以下に申請者の回答を示す。

低用量M-VAC療法は奏効率の向上よりも副作用、特に骨髄機能抑制に伴う白血球減少等の軽減を目的に施行されており、一般的なM-VAC療法と同様の奏効率を示すものの、検討された症例数は8例で低用量M-VAC療法の用量設定根拠も明確ではなく、CR例も認められていない。また術後補助化学療法で検討された症例も11例と少なく、低用量M-VAC療法のエビデンスとしては、不十分であると考え。よって、転移性膀胱癌を含む尿路上皮癌に対しては、高い奏効率のエビデンスが得られているM-VAC療法（原法）を行うべきであり、副作用の軽減あるいは奏効率を向上させるためには利尿剤、制吐剤、G-CSF、LV等の支持療法を行うべきであると考え。なお、海外の癌に関する成書等には、M-VAC療法時に発現する副作用の種類・発現頻度、臨床効果を高めるための用量増加等に関する記載は見られるが、副作用発現による用法・用量の調整、投与中止等に関する記載はなく、国内の成書等にも、M-VAC療法時に発現する副作用に対する救援療法や注意事項の記載はあるが、副作用発現による用法・用量の調節、投与中止等に関する記載はない。

審査センターは、申請者より提出された国内文献の中にはG-CSFによる支持療法を行いつつも減量・投与中止、投与期間延長等の対応がとられている報告も見られるが、本療法は癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとでリスク・ベネフィットを勘案しつつ使用されるものであることから、上記の回答を了承した。

(4) 安全性について

重篤な副作用について

審査センターは、国内のM-VAC療法に関する公表論文において骨髄毒性等の重篤な副作用が散見されていることについて申請者に考察を求めた。以下に申請者の回答を示す。

国内の文献でみられた重篤な副作用は以下の通りである。

参考資料ト-6、ト-19（実施時期：1985～1988年）：1症例

12例中1例で著明な骨髄毒性（無顆粒球症）を認め、敗血症を合併して死亡。以後、

原則として投与量を原法の 80%で実施。

参考資料ト - 7 (実施時期：1987～1989 年): 5 症例

著明な骨髄毒性が認められ、呼吸器感染症および敗血症から多臓器不全を来し、5 症例 (14%) が死亡。5 例の平均年齢は 65 歳 (56～70 歳)、施行コース数は 1～3 コースと様々であった。

参考資料ト - 11、ト - 24 (実施時期：1988～1995 年): 2 症例

M-VAC 療法中に高血糖を来し、死亡。高血糖が直接の死因とは考え難く、1 例は骨髄毒性、もう 1 例は肝機能障害が直接の死因と考えられている。

参考資料ト - 20 (実施時期：1987 年～): 3 症例

骨髄毒性による敗血症、DIC のため 3 症例が死亡。その risk factor として、1) 腎機能低下、3000rad 放射線治療の既往と胃癌の併存、2) 腎機能低下と高度の糖尿病、3) 高齢と十二指腸潰瘍穿孔の術後が考えられた。

参考資料ト - 22 (実施時期：1987～1989 年): 1 症例

1 コース投与後、骨髄毒性が原因で DIC を併発し、急激に全身状態が悪化して死亡。

また、海外で行われた臨床試験報告においても骨髄毒性による治療関連死亡が参考資料ト - 1で 1 例、参考資料ト - 2で 4 例に認められ【センター注：参考資料ト - 3でも 1 例あり】多くの論文において骨髄毒性が、注意すべき副作用として記載されている。

造血細胞は、抗がん剤に対する感受性が高いため、化学療法施行時には副作用としての骨髄抑制が必発する。特に併用療法時には、個々の抗がん剤の骨髄毒性を増強し、高度な血液毒性が発現することから、M-VAC 療法では、重篤な骨髄抑制として、好中球減少、貧血、血小板減少が認められ、Dose limiting factor となっている。また、その他の重篤な副作用として、悪心、嘔吐、下痢、口内炎などの消化器症状、肝機能障害、腎機能障害、脱毛などが報告されているが、これらの毒性所見は、VBL、MTX、ADR、CDDP の副作用と類似しており、M-VAC 療法に特有な新たな副作用は、認められていないと考えられる。M-VAC 療法施行上の障害となっていた好中球減少症に対しては、現在、G-CSF 製剤の使用が可能な状況であり、より安全に M-VAC 療法の実施が可能になったものと考えられる。また、抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐) に対しても、5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の使用により、悪心、嘔吐の改善が得られ、M-VAC 療法実施に伴う自覚症状の改善に大きく貢献しているものと考えられる。よって重篤かつ頻度が高い副作用である好中球減少症、および悪心、嘔吐に対する支持療法剤の使用が出来なかった時の報告と比べ、支持療法剤の使用が可能な現在、当時ほど大きな問題とはならず、実施が可能であると考え、M-VAC 療法は毒性を有する薬剤の併用療法であるので、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ本療法を実施すべきであると考えられる。

審査センターは、申請資料の一部は G-CSF 製剤、5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤等の支持療法が使用できなかった時の報告であり、支持療法剤の使用が可能な現在では、当時よりも副作用対策は進歩していることは理解できるものの、適切な支持療法を行っても重篤な副作用を認めた報告もあることより、各薬剤の添付文書 (案) 重大な基本的注意の項に記

載されている「M-VAC 療法は毒性を有する薬剤の併用療法であるので、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ本療法を実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること」の遵守及び承認後の適切な情報提供等による安全性の確保が必要と考える。

その他の副作用について

審査センターは、国内において M-VAC 療法による高血糖発現の報告（参考資料ト - 24）が認められることについて、そのメカニズム等に関する見解を申請者に求めた。

以下に申請者の回答を示す。M-VAC 療法による高血糖の発現の原因として、併用薬剤のひとつである CDDP の関与が考えられる。ラットを用いた検討では、CDDP 投与後に高血糖をきたすことが報告（Toxicology 24:273-278, 1982、Toxicol Appl Pharmacol 68:250-259, 1983、Toxicol Appl Pharmacol 69:432-441, 1983）され、そのメカニズムとしてインスリンの分泌低下よりむしろ CDDP による腎尿細管細胞の壊死による活性型グルカゴンの増加が考えられる。参考資料ト - 24 において高血糖をきたし死亡した 2 症例は、いずれも死亡する直前の測定で高血糖を発現していた。尿細管障害の指標となる尿中 β 2-MG・尿中 NAG 等が測定されていないが、CDDP による尿細管障害をきたし高血糖となった可能性が高いと推測される。この 2 症例のそれぞれ直接の死因は骨髄抑制による敗血症及び肝障害によると報告者は考察している。なお、本報告以外に高血糖の重篤な副作用の報告はなかった。一方、海外の CDDP 使用例 219 例をレトロスペクティブに調べた結果、11 例（5%）で糖尿病を併発したという報告がある（Acta Oncol 42:75-78, 2003）。なお、CDDP の添付文書には、重大な副作用として高血糖が記載されている。

更に審査センターは、本邦において M-VAC 療法を用いるにあたり、忍容性に関して特に注意を行うべき事項が無いか申請者に尋ねた。以下に申請者の回答を示す。

M-VAC 療法で認められた重篤な副作用として、骨髄抑制、消化器症状、肝機能障害、腎機能障害、脱毛などが報告されている。これらは、VBL、MTX、ADR、CDDP の副作用と類似しており、M-VAC 療法に特有の新たな副作用は認められていない。いずれの副作用も既に支持療法、または投与前後の処置方法が確立しており、M-VAC 療法として特に注意が必要な事項は無いと考える。

審査センターは、国内外における M-VAC 療法に関する公表論文からは個々の薬剤の副作用と類似しており、特別な注意が必要な事項は認めないものの、国内公表論文の多くは使用経験の報告であり、それぞれの薬剤の添付文書を遵守した適正使用が必要であると考えている。

（5）MTX 投与時の泌尿器系障害に対する支持療法としての LV について

本申請では、MTX の解毒剤である LV の使用実績は、2 報告（参考資料ト - 9、26）に明記されていたに過ぎなかった。MTX 投与時の泌尿器系障害に対する支持療法としての LV の併用は、有効性が確立し、安全性も担保できることから既に「葉酸代謝拮抗剤の毒

性軽減」を効能・効果として承認されている。M-VAC 療法においても MTX の解毒目的に既承認の用法・用量で救命的に用いることを明確化するために、添付文書の記載整備を行うとする申請者の見解を審査センターは妥当と考える。

(6) 市販後の安全対策について

審査センターは、市販後の M-VAC 療法実施に対する安全対策について、申請者に具体的な方策を検討するように指示した。M-VAC 療法による骨髄抑制による治療関連死、および重篤な副作用（悪心、嘔吐、粘膜炎、肝障害、腎障害、血小板減少、白血球減少、貧血）が報告されていることから、M-VAC 療法の適正使用のための資料「M-VAC 療法の適正使用のために」を作成し、本治療法を施行する医師等に対し適正な情報提供に努めるとの回答を申請者より得た。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

MTX、VBL、ADR 及び CDDP の併用療法（M-VAC 療法）については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

M-VAC 療法については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 審査センターの総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本申請について申請効能に対する有効性、安全性は認められると判断し、用法・用量を変更することなく、承認することは可能と判断した。CDDP 及び ADR の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

審査報告(2)

審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。これらを踏まえた審査結果を報告する。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

シスプラチン及び塩酸ドキソルピシンの効能・効果について

CDDP の既承認の効能・効果は、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍であり、また、ADR の既承認の効能・効果は、膀胱腫瘍（膀胱腔内注入）である。尿路上皮癌には膀胱癌、腎盂・尿管癌以外に尿道癌が含まれ、膀胱癌、腎盂・尿管癌は 90%以上が移行上皮癌であるが、尿道癌は扁平上皮癌が半数以上を占める等の特徴もある。移行上皮癌以外の尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の有用性は、明らかではないものの、尿路上皮癌の大部分は移行上皮癌であり、一般に尿路上皮癌は尿路移行上皮癌を指し、移行上皮癌以外の腺癌や扁平上皮癌などを含めないのが通例であることより、審査センターは、CDDP 及び ADR の効能・効果を MTX と VBL と同様に尿路上皮癌として差し支えないと判断した。ただし、ADR の膀胱腔内注入については膀胱腫瘍に限ると考える。審査センターは、申請者に効能・効果の設定について見解を求めたところ、M-VAC 療法は尿路上皮癌であることから CDDP 及び ADR の効能・効果の記載について、MTX や VBL と同様に設定すること及び ADR の膀胱腔内注入では膀胱腫瘍に限るものとするこの回答を得た。

審査センターは、この回答を了承した。

M-VAC 療法の用法・用量について

提出された公表論文では骨髄抑制等の副作用発現により、減量、投与時期の延期又は中止がなされた症例が散見されたことに関して、各薬剤の用法・用量には、年齢、症状に応じて適宜減量することが規定されていること、また、発現する症状に対する対症療法薬が存在すること等から、専門医のもとで適切に使用されればリスク・ベネフィットの観点から忍容性は認められるものと考え、特に変更の必要はないとする審査センターの判断は、専門委員により支持された。

更に、審査センターは、CDDP の用法・用量では、「本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を併用すること」とされている一方、MTX では注射用メソトレキサート 50mg の添付文書の「重要な基本的注意」の項に「尿を酸性化する利尿剤（例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等）の使用を避けること」とされている点について、フロセミド併用の可否を検討するよう申請者に求めた。以下に申請者の回答を示す。

MTX の既承認療法のうち、「重要な基本的注意」の項に「尿を酸性化する利尿剤（例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等）の使用を避けること」の記載をしている療法は、メソトレキサート・ロイコボリン救援療法、メソトレキサート・フルオロウラシル交代療法の 2 療法である。メソトレキサート・ロイコボリン救援療法を実施

した際の尿中 MTX 濃度のピークは投与開始から 6~12 時間であり、MTX 0.7~8.4g/m² を 6 時間点滴投与した場合、投与から 24 時間以内では、尿中 MTX のモル濃度が、尿 pH 7.0 でのメトトレキサート溶解度を超えることが報告されており、MTX の腎尿細管内での析出による急性腎不全の発現の危険性を予防するため、十分な水分補給と尿のアルカリ化が必須となる。この際、尿量を増加させる目的で、フロセミド等の尿を酸性化する利尿剤を投与すると尿のアルカリ化が維持できなくなる恐れがあるため、注意が必要であり、添付文書にも記載している。メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法では、MTX として 1 回 100mg/m² が投与されるが、MTX の投与目的は、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強することであり、この投与量では、効能効果である胃癌に対して MTX 単剤での抗腫瘍効果は認められない。そのため、本療法においては、MTX 自体の副作用を予防することが非常に重要であるとの観点から、メトトレキサート・ロイコボリン救援療法と同様の腎障害予防を、添付文書に記載している。

MTX の血中動態については、腎機能が正常な悪性腫瘍患者に MTX 25mg、50mg を単回静脈内投与した場合の血中濃度は、投与 24 時間後で、いずれも 5.5×10^{-8} mol/L 以下となり、尿中排泄率も平均 90%以上であることや、胃癌患者に MTX 100mg/m² を単回静脈内投与した場合の血中濃度は、投与 24 時間後には血中から消失することが知られている。また、尿路上皮癌症例に対し、MTX300mg/body を投与し、その血中動態を調査した報告（添付資料参へ-2）では、「投与 24 時間後には、最高で 8.6×10^{-7} mol/L と全例が副作用発現限界値以下であった」としている。以上のことから、M-VAC 療法における MTX の用量は 30mg/m² であり、この投与量での血中動態は、投与 24 時間後にはほとんど消失しているものと推測される。従って、CDDP を投与する第 2 日目には、MTX は既に体内から消失しており、CDDP 投与後に投与される利尿剤の影響はないものとする。そのため、添付文書において、特に注意を喚起する必要はないと考えるが、より安全性を確保するため、承認後に作成配布予定の資料「M-VAC 療法の適正使用のために」の中で、腎障害に対する注意事項等を記載し、情報提供に努める。

審査センターは、この回答を了承した。

M-VAC 療法の安全性について

提出された公表論文のうち、特に国内の文献で骨髄抑制等の重篤な副作用が認められている点に関して、各薬剤の添付文書（案）に記載されている「M-VAC 療法は毒性を有する薬剤の併用療法であるので、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ本療法を実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること」の遵守及び承認後の適切な情報提供等による安全性確保が必要であるとする審査センターの判断は、専門委員により支持された。なお、審査の過程で、上記の添付文書（案）における注意喚起に関しては、各薬剤全てについて警告の項に記載するよう申請者に求めた。審査センターは、さらに承認後の M-VAC 療法実施に対する安全対策について申請者に検討を求め、申請者より M-VAC 療法の適正使用のための医療従事者向け資料「M-VAC 療法の適正使用のために」を作成し、本治療法を施行する医師等に対し適正な情報提供に努めるとの回答を得た。

総合判断

審査センターは、提出された申請内容について、添付文書による M-VAC 療法実施上の注意喚起（警告）及び適正使用に関する情報提供が市販後に適切に実施されることにより、使用者がこれを遵守するのであれば、下記の効能・効果および用法・用量において承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会に報告することが妥当と判断した。

[販売名] 注射用メソトレキサート 5mg、注射用メソトレキサート 50mg

[一般名] メソトレキサート

[申請者] 日本ワイスレダリー株式会社（現ワイス株式会社）

[申請年月日] 平成 15 年 4 月 24 日

[剤型・含量] 注射剤 1 バイアル中それぞれメソトレキサート 5mg、50mg を含有する。

[効能・効果] (下線部今回追加)

5mg 製剤

メソトレキサート通常療法

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）

CMF 療法

乳癌

M-VAC 療法

尿路上皮癌

50mg 製剤

メソトレキサート通常療法

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）

CMF 療法

乳癌

メソトレキサート・ロイコボリン救援療法

肉腫（骨肉腫、軟部肉腫等）、急性白血病の中樞神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解、悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解

メソトレキサート・フルオロウラシル交代療法

胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

M-VAC 療法

尿路上皮癌

[用法・用量] (今回追加部分のみ)

M-VAC 療法

硫酸ビンブラスチン、塩酸ドキシソルピシン及びシスプラチンとの併用において、メ

トトレキサートとして、通常、成人 1 回 30mg/m² を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、治療 1、15 及び 22 日目にメトトレキサート 30mg/m²、治療 2、15 及び 22 日目に硫酸ビンブラスチン 3mg/m²、治療 2 日目に塩酸ドキソルピシン 30mg（力価）/m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内投与する。これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返す。

[販 売 名] エクザール注射用 10mg

[一 般 名] 硫酸ビンブラスチン

[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 5 月 2 日

[剤型・含量] 注射剤 1 パイアル中硫酸ビンブラスチン 10mg を含有する。

[効能・効果] (下線部今回追加)

< 硫酸ビンブラスチン通常療法 >

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）

< M-VAC 療法 >

尿路上皮癌

[用法・用量] (今回追加部分のみ)

< M-VAC 療法 >

メトトレキサート、塩酸ドキソルピシン及びシスプラチンとの併用において、通常、硫酸ビンブラスチンとして、成人 1 回 3mg/m² を静脈内に注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m² を 1 日目に投与した後、2 日目に硫酸ビンブラスチン 3mg/m²、塩酸ドキソルピシン 30mg（力価）/m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート 30mg/m² 及び硫酸ビンブラスチン 3mg/m² を静脈内に注射する。これを 1 コースとして 4 週毎に繰り返す。

注射液の調製法

硫酸ビンブラスチン 1mg あたり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

[販 売 名] アドリアシン注

[一 般 名] 塩酸ドキソルピシン

[申 請 者] 協和醗酵工業株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 12 月 4 日

[剤型・含量] 注射剤 1 瓶中塩酸ドキソルビシン 10mg (力価) を含有する。

[効能・効果] (下線部今回変更および追加)

塩酸ドキソルビシン通常療法

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫 (細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌 (胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫

M-VAC 療法

尿路上皮癌

[用法・用量] (今回追加部分のみ)

M-VAC 療法

メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及びシスプラチンとの併用において、通常、塩酸ドキソルビシンを日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人 1 回 30mg(力価)/m² (体表面積) を静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m² を 1 日目に投与した後、2 日目に硫酸ビンブラスチン 3mg/m²、塩酸ドキソルビシン 30mg(力価)/m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート 30 mg/m² 及び硫酸ビンブラスチン 3mg/m² を静脈内に注射する。これを 1 クールとして 4 週毎に繰り返すが、塩酸ドキソルビシンの総投与量は 500mg(力価)/m² 以下とする。

[販 売 名] ランダ注*、プリプラチン注**、プラトシン注 10***、同 25***、同 50***、シスプラチン注「マルコ」****、シスプラメルク注射液 0.05%*****

[一 般 名] シスプラチン

[申 請 者] 日本化薬株式会社*、 Bristol 製薬有限会社**、ファイザー株式会社***、マルコ製薬株式会社****、メルク・ホエイ株式会社*****

[申請年月日] 平成 15 年 11 月 27 日 (日本化薬株式会社、 Bristol 製薬有限会社、ファイザー株式会社、マルコ製薬株式会社)
平成 15 年 11 月 28 日 (メルク・ホエイ株式会社)

[剤型・含量]

1 バイアル (20mL、50mL 及び 100mL) 中にシスプラチンをそれぞれ 10mg、25mg 及び 50mg 含有する。 * * * * * * * * * *

1 バイアル (20mL、100mL) 中にシスプラチンをそれぞれ 10mg、50mg 含有する。***

[効能・効果] (下線部今回追加)

シスプラチン通常療法

睪丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫

M-VAC 療法

尿路上皮癌

[用法・用量](今回追加部分のみ)

M-VAC 療法

1. メトトレキサート、硫酸ビンプラスチン及び塩酸ドキソルビシンとの併用において、通常、シスプラチンとして成人 1 回 70mg/m² (体表面積) を静注する。
標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m² を 1 日目に投与した後に、2 日目に硫酸ビンプラスチン 3mg/m²、塩酸ドキソルビシン 30mg (力価) /m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静注する。15 日目及び 22 日目にメトトレキサート 30mg/m² 及び硫酸ビンプラスチン 3mg/m² を静注する。これを 1 コースとし、4 週毎に繰り返す。
2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法及び用量】の 2. に準じた処置を行うこと。

[販 売 名] 筋注用ロイコボリン、ロイコボリン錠 5mg

[一 般 名] ロイコボリンカルシウム

[申 請 者] 日本ワイスレダリー株式会社 (現ワイス株式会社)

[申請年月日] 平成 15 年 4 月 24 日

[剤型・含量]

筋注用ロイコボリン 1 アンプル中ロイコボリンカルシウム 3.24mg (ロイコボリンとして 3mg) を含有する。

ロイコボリン錠 5mg 1 錠中ロイコボリンカルシウム 5.41mg (ロイコボリンとして 5mg) を含有する。

[効能・効果](下線部今回追加)

筋注用ロイコボリン 葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

ロイコボリン錠 5mg 葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

[用法・用量](今回追加部分のみ)

筋注用ロイコボリン

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法 :

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法 でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ロイコボリンとして成人 1 回 6~12mg を 6 時間間隔で 4 回筋肉内注射する。

なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。

ロイコボリン錠 5mg

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法 :

メトトレキサート通常療法、CMF 療法、メトトレキサート慢性関節リウマチ療法又は M-VAC 療法 でメトトレキサートによると思われる副作用が発現した場合には、通常、ロイコボリンとして成人 1 回 10mg を 6 時間間隔で 4 回経口投与する。

なお、メトトレキサートを過剰投与した場合には、投与したメトトレキサートと同量を投与する。