

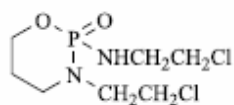
審査報告書

平成16年11月16日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

- [販 売 名] 注射用イホマイド1g
[一 般 名] イホスファミド
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成14年12月20日
[剤型・含量] 注射剤・1瓶中イホスファミド1g
[申請区分] 医療用医薬品(4)新効能医薬品
医療用医薬品(6)新用量医薬品
[化学構造]



分子式: $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$

分子量: 261.09

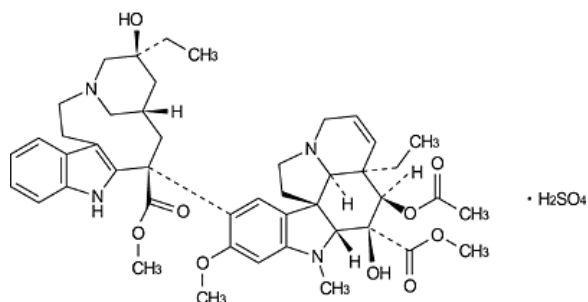
化学名: (±)-3-(2-クロロエチル)-2-[(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2*H*-1,3,2-オキサザホスホリン 2-オキシド

[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・効果及び用法・用量の追加申請。

[審査担当部] 新薬審査第一部

[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] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 平成16年7月30日
[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中硫酸ビンブラスチン10mg
[申請区分] 医療用医薬品（４）新効能医薬品
医療用医薬品（６）新用量医薬品
[化学構造]



分子式：C₄₆H₅₈N₄O₉・H₂SO₄

分子量：909.05

化学名：(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-アセトキシ-3a-エチル-9-[(5*S*,7*S*,9*S*)-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-1*H*-インドリジノ[8,1-*cd*]カルバゾール-5-カルボン酸メチル 硫酸塩

[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・効果及び用法・用量の追加申請。

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成16年11月16日作成

[販 売 名] 注射用イホマイド1g
[一 般 名] イホスファミド
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成14年12月20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] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 平成16年7月30日

審査結果

胚細胞腫瘍に対する標準的抗癌剤併用療法を構成するイホスファミド及び硫酸ビンブラスチンについて、医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下の通りである。

公知申請の妥当性

再発又は難治性胚細胞腫瘍に対するシスプラチン、硫酸ビンブラスチン及びイホスファミドを含む抗癌剤併用療法については、国際的に評価された複数の教科書やガイドラインに標準的なレジメンとして記載されており、また、国際的に信頼できる学術雑誌に相当数の使用実績が確認できることから、胚細胞腫瘍に対して本剤を含む併用化学療法は医学・薬学上公知であると判断できる。

・有効性について

精巣をはじめとした性腺腫瘍及び性腺外腫瘍の胚細胞腫瘍に対して、シスプラチン、硫酸ビンブラスチン及びイホスファミドを含む抗癌剤併用療法の有効性が認められると判断した。

・安全性について

シスプラチン、硫酸ビンブラスチン及びイホスファミドを含む抗癌剤併用療法の胚細胞腫瘍に対する治療における有害事象のプロファイルは既承認の効能・効果に対するものと大きく異なることはなく、本剤の安全性は確保されていると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、硫酸ビンブラスチン、イホスファミドは以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[販 売 名] 注射用イホマイド1g

[効能・効果] (下線部今回追加)

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巢腫瘍、性腺外腫瘍）

[用法・用量] (下線部今回追加)

1. 肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫の場合

通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5～3g（30～60mg/kg）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待つて3～4週間ごとに反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍の場合

確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、通常、成人にはイホスファミドとして1日1.2 g/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待つて3～4週間ごとに反復投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

[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、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巢腫瘍、性腺外腫瘍）

M - VAC療法

尿路上皮癌

[用法・用量] (下線部今回追加)

硫酸ビンブラスチン通常療法

1. 白血球数を指標とし、硫酸ビンブラスチンとして、初め成人週1回0.1mg/kgを静脈内に注射する。次いで0.05mg/kgずつ増量して、週1回0.3mg/kgを静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、硫酸ビンブラスチンとして、1日量0.11mg/kgを1日1回2日間静脈内に注射し、19～26日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。

注射液の調製法

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

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当たり1mLの割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

審査報告（１）

平成 16 年 10 月 18 日作成

1．品目の概要

[販 売 名] 注射用イホマイド 1g
[一 般 名] イホスファミド
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 12 月 20 日
[剤型・含量] 注射剤・1 瓶中イホスファミド 1g

[申請時の効能・効果](下線部今回申請時追加)

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫、精巣腫瘍

ただし、精巣腫瘍については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。

[申請時の用法・用量](今回申請時変更なし)

通常、成人にはイホスファミドとして 1 日 1.5～3g (30～60mg/kg) を 3～5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射するのを 1 コースとし、末梢白血球の回復を待って 3～4 週間ごとに反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注射液の調製法

イホスファミド 1g (1 瓶) に生理食塩液又は注射用水 25mL を加えて溶解する。

本剤の投与時には十分な尿量を確保するために下記の処置を行うこと。

1. 本剤投与時の 1 時間前から、できるだけ頻回に、かつ大量の経口水分摂取を行い、投与終了の翌日まで 1 日尿量 3000mL 以上を確保すること。
2. 本剤投与第 1 日目は、投与終了直後から 2000～3000mL の適当な輸液を投与すること。
3. 本剤投与中、経口水分摂取困難な場合は、第 2 日目以降、投与終了の翌日まで、上記 2. に準じて輸液を投与すること。
4. 本剤投与中は必要に応じて輸液 1000mL あたり 40mL の 7%炭酸水素ナトリウム注射液を混和し、尿のアルカリ化を図ること。また必要に応じてフロセミド等の利尿剤を投与すること。

[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] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 7 月 30 日
[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中硫酸ビンブラスチン 10mg

[申請時の効能・効果](下線部今回申請時変更・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、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

M - VAC 療法

尿路上皮癌

[申請時の用法・用量] (今回申請時変更なし)

硫酸ビンブラスチン通常療法

1. 白血球数を指標とし、硫酸ビンブラスチンとして、初め成人週 1 回 0.1mg/kg を静脈内に注射する。次いで 0.05mg/kg ずつ増量して、週 1 回 0.3mg/kg を静脈内に注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、硫酸ビンブラスチンとして、成人週 2 回（1 日目、2 日目）0.11mg/kg を静脈内に注射する。

注射液の調製法

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

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。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 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 週ごとに繰り返す。

注射液の調製法

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

[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・効果及び用法・用量の追加申請。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査

センター、若しくは医薬品医療機器総合機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。なお、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、本審査報告においては、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターにて行った照会・判断等も機構が行ったものと統一して記載した。

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

（１）イホスファミド

イホスファミド（IFM）はドイツのアスタ・メディカ社でシクロホスファミドの誘導体として創製された抗悪性腫瘍薬である。IFM は肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫の効能・効果で 1985 年に承認を取得している。

精巣腫瘍に対しては、塩酸ブレオマイシン、硫酸ビンブラスチン、シスプラチン（CDDP）を併用した PVB 療法（Ann Intern Med 87: 293-398, 1977）、塩酸ブレオマイシン、ビンブラスチン、アクチノマイシン D、CDDP、シクロホスファミドを併用した VAB-6 療法（Ann Intern Med 95: 59-61, 1981）を経て、塩酸ブレオマイシン、エトポシド、CDDP を併用した BEP 療法が世界的な標準的治療法として確立している。本邦では、2004 年 5 月 31 日に、BEP 療法で用いられる塩酸ブレオマイシン、エトポシド及び CDDP の「胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）」の適応が追加されている（平成 16 年 2 月 9 日衛研発第 2303 号審査報告書、平成 16 年 5 月 11 日薬機発第 179 号審査結果通知書参照）。

一方、BEP 療法を施行した患者の 20～30%は、BEP 療法に抵抗性か、BEP 療法後に再発し、その後の救済化学療法の対象となる。救済化学療法としては、現在、BEP 療法、PVB 療法の塩酸ブレオマイシンを IFM に変えた VIP 療法（エトポシド、IFM、CDDP）、VeIP 療法（硫酸ビンブラスチン、IFM、CDDP）が代表的なレジメンとして用いられている。IFM の精巣腫瘍に関連する諸外国での効能・効果に関しては、米国で「本剤は既承認抗悪性腫瘍薬との併用で、胚細胞性精巣腫瘍の 3rd line 化学療法に適応される。」として、またドイツにおいては「睾丸腫瘍」として承認されている。

本邦でも、VIP 療法及び VeIP 療法として、IFM を含む化学療法が医療現場で使用されているものの、IFM が精巣腫瘍に関する効能・効果を有していないことから、2001 年 10 月に、日本泌尿器科学会より IFM の精巣腫瘍に関する適応追加の要望書が厚生労働省に提出された。

以上の経緯より、本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号）の通知に基づき、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ものである。

（２）硫酸ビンブラスチン

硫酸ビンブラスチン（VBL）は、キョウチクトウ科のニチニチソウから抽出分離されたアルカロイド塩である。VBL 製剤は、塩野義製薬株式会社が 1967 年 7 月に「エクザール」の販売名で「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）」の効能・効果で輸入承認を取得し、その後、日本イーライリリー株式会社に承継され、2001 年 8 月に販売名は「エクザール注射用 10mg」に変更され、また、2004 年 4 月

1 日に同製剤は日本化薬株式会社に承継され、現在に至っている。

VBL の胚細胞腫瘍に関連する諸外国での効能・効果に関しては、米国で「胚細胞腫瘍」として、また英国及びドイツで「精巣腫瘍」として承認されている。

今般、IFM の VeIP 療法を目的とした承認一部変更申請が成されたことを踏まえ、VBL が VeIP 療法で用いられる抗悪性腫瘍剤の一つであることから、VeIP 療法の適正使用推進及び薬事法上の承認内容の整理の必要性があると厚生労働省は判断し、関係企業に対し VBL の効能追加申請を求め、今般、効能追加に関する承認事項一部変更承認申請がなされた。本申請は平成 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ものである。

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。

二．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．イホスファミドに関して提出された資料の概要

イホスファミド (IFM) の本承認事項一部変更申請において、効力を裏付ける試験として新たな試験は実施されていない。IFM の精巣腫瘍に対する抗腫瘍効果に関して、以下の 3 報の公表論文が参考資料として提出された。

1) Cancer Chemother Pharmacol: 26, S7-S11, 1990

ヒト精巣腫瘍由来細胞を含む 16 癌腫 43 種類の細胞をそれぞれヌードマウスに皮下移植し、腫瘍径を指標として抗腫瘍活性が検討された。ヒト精巣腫瘍由来細胞については、IFM 投与により細胞株 TXF404 で Partial Remission が、細胞株 TXF593 で Minor Regression が得られた。

2) Br J Cancer: 69, 863-867, 1994

ヒト精巣腫瘍由来細胞 (H 12.1 及び 2102EP) をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍径を指標として、IFM の泌尿器系副作用の軽減を目的として用いられるメスナの、IFM の抗腫瘍活性に及ぼす影響が検討された。IFM 50mg/kg 腹腔内投与 (day1 ~ day4, day15 ~ day18) では両細胞株に対して抗腫瘍効果が得られた。また、IFM 及びメスナ併用群において、両細胞株は IFM 単剤投与群と同等の抗腫瘍効果が得られ、IFM はメスナとの併用の有無にかかわらずほぼ同程度の抗腫瘍効果が認められた。

3) Eur J Cancer: 26, 898-901, 1990

ヒト精巣腫瘍由来細胞 (H 12.1 及び H 23.1) をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍径を指標として、IFM を含む 15 種類の抗悪性腫瘍薬の抗腫瘍活性が比較検討された。IFM 600mg/kg

腹腔内投与（day1 及び day15）で、H 12.1 では他の抗悪性腫瘍薬に比して、高い抗腫瘍活性が認められた。H 23.1 では、IFM による抗腫瘍効果は H 12.1 に比して低下したものの、一定の抗腫瘍効果が認められた。なお、VeIP 療法及び VIP 療法のいずれにも含まれている CDDP 3 mg/kg 腹腔内投与（day1～5） VeIP 療法に含まれる VBL 2.5 mg/kg 静脈内投与（day1、8 及び 15）についても、抗腫瘍効果が評価され、両薬剤ともに、H12.1 に対し高い抗腫瘍効果を示したものの、H23.1 に対する抗腫瘍効果は H 12.1 に比し劣っていた。

2. 硫酸ビンブラスチンに関して提出された資料の概要

今般の硫酸ビンブラスチン（VBL）の本承認事項一部変更申請において、効力を裏付ける試験として新たな試験は実施されていない。VBL の精巣腫瘍に対する抗腫瘍効果に関して、以下の 5 報の公表論文が参考資料として提出された。

1) Int J Cancer: 53, 340-346, 1993

In vitro において、ヒト精巣腫瘍由来細胞株（SuSa、GH、833K、1618K 及び GCT27）の増殖に対する VBL を含む抗悪性腫瘍剤の効果が検討された。VBL はいずれのヒト精巣腫瘍由来細胞に対しても用量依存的に増殖を抑制し、 IC_{50} 値は 0.11～0.21 ng/mL であった。なお、これらの細胞における、CDDP 及びエトポシドの IC_{50} 値はそれぞれ 21.1～38.0 ng/mL 及び 10.4～54.9 ng/mL であった。

2) Eur J Cancer: 26, 898-901, 1990

水項 1. 3) と同一文献であり当該記載部分を参照

3) 癌と化学療法: 10, 1299-1307, 1983

ヒト精巣腫瘍由来細胞株（JTG-1）をヌードマウスに皮下移植し、VBL、塩酸ブレオマイシン又はシクロホスファミドと CDDP との組合せで抗腫瘍効果が検討された。検討された CDDP との組合せの中では、VBL、CDDP 及び塩酸ブレオマイシンを併用した群で最大の抗腫瘍効果が得られた。

4) 慈恵医大誌: 108, 461-71, 1993

In vitro において、ヒト卵巣未分化胚細胞腫瘍由来細胞株（JOHYC-2）の増殖に対する VBL を含む抗悪性腫瘍薬の効果が検討された。VBL 及び CDDP の JOHYC-2 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 4 ng/mL 及び 500 ng/mL（MTT assay 法）であった。

5) IRYO: 44, 371-378, 1990

ヒト胎児性卵巣腫瘍由来細胞株（YST-1、YST-2、YST-3）をヌードマウスに皮下移植し、VBL を含む抗悪性腫瘍薬の抗腫瘍活性が検討された。VBL 2mg/kg 投与群はいずれの細胞株においても有効と判定された。CDDP 6mg/kg 投与群は、VBL と同様、いずれの細胞株においても抗腫瘍活性を有すると判定された。また、IFM 80 mg/kg 投与群及びエトポシド 20 mg/kg 投与群は YST-1 及び YST-2 に対し抗腫瘍効果が認められた。なお CDDP 2 mg/kg、VBL 0.67 mg/kg 及び塩酸ブレオマイシン 30 mg/kg の 3 剤併用投与群で抗腫瘍効果を検討したところ、いずれの細胞株においても CDDP 6 mg/kg 投与群との間に有意な差は認められなかった。

申請者は、以上の非臨床試験成績より、精巣腫瘍及び卵巣腫瘍に対して VBL は抗腫瘍効果を有することが示されているものの、性腺外胚細胞腫瘍細胞株を用いた *in vitro* 又は *in vivo* 試験の文献は文献検索では見いだせなかったと説明している。

3. 機構における審査内容

機構は、卵巣及び性腺外胚細胞腫瘍に対する IFM の抗腫瘍活性を検討した非臨床薬理試験成績に関する資料の追加提出は可能かと尋ねた。

IFM の申請者である塩野義製薬株式会社の回答内容の概略は、以下のとおりである。

イホスファミド、胚細胞腫瘍、実験モデル等をキーワードとして国内データベース (JSTPLUS、JMEDPLUS、JAPICDOC、医学中央雑誌) 及び海外データベース (MEDLINE、DRUGU、EMBASE) を検索した結果、88 報が該当した。これらの文献の中で、IFM の承認時 (昭和 60 年 4 月 16 日) の資料概要に記載した一般薬理試験に関する成績及び今般の承認申請時に参考資料として添付した精巣腫瘍由来細胞株を用いた文献 3 報の他に、IFM の胚細胞腫瘍に対する薬理作用を検討した文献 1 報 (Invest New Drugs: 8, S19-24, 1990) が新たに見いだされた。しかし、当該論文において検討された細胞株は、ヒト精巣腫瘍由来細胞 (H 12.1 及び H 23.1) であり、卵巣腫瘍及び性腺外腫瘍に関するイホスファミドの非臨床薬理試験成績に関する資料の追加はできない。

なお、新たに提出された文献 (Invest New Drugs: 8, S19-24, 1990) は、ヒト精巣腫瘍由来細胞 (H 12.1 及び H 23.1) をヌードマウスに皮下移植し、IFM を含む 8 種類の抗悪性腫瘍薬の抗腫瘍効果を比較検討したものであり、IFM、CDDP 及び VBL の抗腫瘍効果は、検討した細胞株において、Eur J Cancer: 26, 898-901, 1990 において見られた抗腫瘍効果と同様であった。

また、機構は、参考資料として提出された IFM の精巣腫瘍に関する 3 報の非臨床試験成績について、セレクションバイアスはなかったと判断した。また、提出された参考資料から IFM においては精巣腫瘍由来の細胞株で、VBL においては精巣腫瘍及び卵巣腫瘍の由来の細胞株で、抗腫瘍効果が文献的に示されていると判断した。IFM 及び VBL についての性腺外原発胚細胞腫瘍に対する検討は文献的には報告されていないと考えられる。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

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、新たに実施された臨床試験はない。精巣腫瘍に対する IFM の有効性及び安全性が医学薬学上の公知であることを示す国内外の主要な臨床試験報告等として、以下の資料が提出された (参考資料ト - 1 ~ 21)。

1) シスプラチン (CDDP) を含む併用化学療法後の胚細胞腫瘍患者を対象とした VIP 療法の救済療法に関する治療研究 (参考資料ト - 1、J Clin Oncol 9: 1549-1555, 1991)

ドイツ Hannover 医科大学を中心とした施設での 1981 年 10 月 ~ 1989 年 1 月の治療成績である。

CDDPを含む初回併用化学療法後の転移性進行性胚細胞腫瘍患者30例（胎生期癌：8例、悪性上皮腫：7例、絨毛上皮腫：2例、セミノーマ：1例、混合型：12例）に対し、救済化学療法としてVIP療法（エトポシド100mg/m²/日（day1～5、静脈内投与（以下 ivと略す））、IFM 1.2g/m²/日（day1～5、iv）、CDDP 20mg/m²/日（day1～5、iv）を3週間間隔で4サイクル繰り返す。）が施行された。メスナが泌尿器毒性の軽減のために併用された。

治療終了時、8例で Complete Response（CR）が得られ、うち化学療法単独でCRが得られたのは4例であった。加えて、2例は化学療法後の胎性腫瘍に対する残存腫瘍切除により No Evidence of Disease（NED）と判定された。CR（NEDを含む）となった10例中9例は再発した。30例の全生存期間の中央値は331日（範囲：110～996日以上）であった。

白血球減少症（grade 3以上）及び血小板減少症（grade 3以上）の発現したサイクルは93サイクル中それぞれ84及び51%であった。不明熱の発現したサイクルは15%であった。血小板輸血は21%のサイクルで施行された。非血液毒性として、中等度から重度の悪心・嘔吐は全例、中等度の末梢神経障害は5例（17%）、聴覚障害（grade 1）は3例（10%）、一過性のクレアチニン値上昇は7例（23%）に認められた。治療関連死亡はなかった。

2) CDDP 及びエトポシドを含む併用化学療法後の胚細胞腫瘍患者を対象とした VeIP 療法の救済療法に関する治療研究（参考資料ト - 2、J Clin Oncol 16: 2500-2504, 1998）

1984年7月～1989年12月にCDDP及びエトポシドを含む併用化学療法後に再発した転移性胚細胞腫瘍患者135例を対象とし、二次治療としてVeIP療法（VBL 0.11mg/kg/日（day1～2、iv）、IFM 1.2g/m²/日（day1～5、iv）、CDDP 20mg/m²/日（day1～5、iv）を21日間隔で4サイクル繰り返す）が施行された。メスナが泌尿器毒性の軽減のために併用された。

化学療法単独あるいは化学療法後の残存腫瘍切除によりCR（NEDを含む）が得られた症例の割合は49.6%（67/135例）であった。全症例で6年間以上の追跡期間を経た段階で、43例（31.2%）が生存していた。135例の無再発生存期間の中央値は4.7年（範囲：6週～574週以上）であった。追跡期間中、性腺外のセミノーマ3例のうち2例は322週間及び、416週間の無再発であるのに対し、性腺外の新規セミノーマ患者32例のうち、無再発が得られた症例はなかった。

安全性については、入院を必要とする発熱性好中球減少症は135例中76例（71%）、また血小板輸血の施行患者は36例（27%）、赤血球輸血の施行患者は66例（49%）であった。血清クレアチニン値4mg%（機構注：公表文献において単位表記はmg%と記載されている）。以上の腎不全は8例で、うち2例は未回復であった。死亡例は5例で、薬剤と関連があった死亡は3例、薬剤と関連のない死亡は2例であった（心筋梗塞1例、急性骨髄性白血病1例）。また、1例はVeIP療法施行7年後に非ホジキンリンパ腫と診断された。

3) 難治性又は再発転移性胚細胞腫瘍患者を対象とした VIP 療法の救済療法に関する治療研究（参考資料ト - 3、Can Chemo Pharmacol 18 (Suppl 2) : S45-S50, 1986）

米国 Indiana 大学での1983年2月～1984年10月の治療成績である。PVB療法に対して難治性又は再発の胚細胞腫瘍患者（胎生期癌：13例、悪性上皮腫：16例、絨毛上皮腫：3例、セミノーマ：2例、混合型：14例）を対象とし、VIP療法（エトポシド75 mg/m²/日（day1～5、iv）、IFM 1.2 g/m²/日（day1～5、iv）、シスプラチン 20 mg/m²/日（day1～5、iv）を21日間隔

隔で 4 サイクル繰り返す。) が施行された。N-アセチルシステインが泌尿器毒性の軽減のために併用された。

化学療法単独あるいは化学療法後の残存腫瘍切除により CR が得られた症例は 13 例であった。また、化学療法後の残存腫瘍切除により 3 例が NED と判定された。生存期間の範囲は 0 ~ 28 カ月以上であった (機構注: 全生存期間の中央値は記載されていない)。

悪心・嘔気、嘔吐はほとんど全ての患者でみられ、10 例は重度であった。骨髄毒性は重度であり、白血球数の nadir として $1,000/\text{mm}^3$ 以下となった症例の割合は 75%、また nadir として $500/\text{mm}^3$ 以下の症例の割合は 33% であった。血小板減少症も重度であり、nadir として $50,000/\text{mm}^3$ 以下の患者の割合は 66%、nadir として $20,000/\text{mm}^3$ 以下の割合は 26% であった。入院を必要とする発熱性好中球減少症は 14 例であった。敗血症は 3 例であった。

7 例で腎毒性 (血清クレアチニン値: $2\text{mg}\%$ 以上) が認められ、うち 3 例は $6\text{mg}\%$ 以上であった (機構注: 公表文献において単位表記は $\text{mg}\%$ と記載されている。)。また、血尿 7 例、排尿障害 1 例、頭痛 2 例、うっ血性心不全 1 例、低カリウム血症 1 例が認められた (機構注: いずれも grade の記載なし)。治療関連死亡はなかった。

4) CDDP を含む初回併用化学療法後のセミノーマ患者を対象とした VeIP 療法の救済療法に関する研究 (参考資料ト - 4、J Clin Oncol 1997; 15(4): 1427-1431)

米国 Indiana 大学医療センターでの 1984 年 7 月 ~ 1994 年 12 月の治療成績である。CDDP を含む初回併用化学療法後に進展が認められたセミノーマ患者 24 例に対して、救済化学療法として VeIP 療法 (VBL $0.11\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (day1 ~ 2, iv) IFM $1.2\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ (day1 ~ 5, iv) CDDP $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ (day1 ~ 5, iv) を 21 日間隔で 4 サイクル繰り返す) が施行された。メスナが泌尿器毒性軽減のために併用された。

VeIP 療法単独で CR となった症例は 24 例 (83%) で、残存腫瘍に対する残存腫瘍切除により NED となった症例は 1 例であった。これらの内、VeIP 療法の開始から 13 カ月以内に 8 例が再発した。追跡期間の中央値が 7 年間 (最短は 2 年間) の時点で、生存期間は中央値に到達していない。6 例の性腺外原発の症例のうち、4 例で長期生存が得られていた。

安全性に関して完全なデータが得られたのは 17 例 (71%) であった。治療を必要とする発熱性好中球減少症は 16 例 (89%)、赤血球輸血の施行患者は 10 例 (59%)、血小板輸血の施行患者は 35% であった。投与計画に沿って投与が完遂できた症例は 21/24 例 (87%) であった。悪心、末梢神経障害を含む非血液毒性は軽度で、管理可能であった。治療関連死は 1 例であった (機構注: 治療関連死亡の詳細について記載はない)。この患者は、VeIP 療法の第 3 サイクル施行中に昏睡となり、IFM 投与を中止されたものの、回復しなかった。レントゲン写真上では腫瘍進行を認めたが、中枢神経系病変は認められなかった (機構注: 昏睡と薬剤との関連について記載はない)。VeIP 療法の第 1 サイクル施行中に顆粒球減少症、敗血症、呼吸不全、腎不全を合併した 1 例は、回復して退院したものの患者が治療を拒否し、急速な腫瘍進行により死亡した。

5) CDDP を含む初回併用化学療法後の胚細胞腫瘍患者を対象とした VIP 及び VeIP 療法の救済療法に関する研究 (参考資料ト - 5、Cancer 77: 1193-1197, 1996)

フランス Gustave Roussy 研究所での 1989 年 1 月 ~ 1993 年 12 月の治療成績である。CDDP

を含む併用化学療法（2例は除く）後に寛解に至らなかった転移性胚細胞腫瘍患者 54 例（セミノーマ：10 例、非セミノーマ：43 例、組織型不明 1 例）に対して、救済療法として VIP 療法（エトポシド 75mg/m²/日（day1～5, iv）、IFM 1.2 g/m²/日（day1～5, iv）、CDDP 20mg/m²/日（day1～5, iv）を 21 日間隔で繰り返す）あるいは VeIP 療法（VBL 0.11mg/kg/日（day1～2, iv）、IFM 1.2g/m²/日（day1～5, iv）、CDDP 20mg/m²/日（day1～5, iv）を 21 日間隔で繰り返す。）が施行された。メスナが泌尿器毒性軽減のために併用された。

25 人が VIP 療法を施行され、エトポシドの投与歴がある患者 29 人は VeIP 療法を施行された。VIP 療法では 13 例、VeIP 療法 11 例で CR が得られ、これら 24 例のうち化学療法単独で CR が得られたのは 17 例であった。また、3 例が NED と判定された。追跡期間の中央値が 30 カ月間時点で 23 例が生存し、16 例が疾患進行を認めなかった。無再発生存期間の中央値は 6 カ月（範囲 1～67 カ月以上）であった。

安全性評価は 149 サイクルで可能であった。血液毒性は重度であり、grade 3 及び grade 4 の好中球減少症はそれぞれ 15.4 及び 67.8%のサイクルで発現した。入院を必要とする発熱性好中球減少症は 22 サイクル（15%）で認められた。grade 3 及び 4 の血小板減少症はそれぞれ 23 及び 31%のサイクルで発現した。非血液毒性としては、末梢神経障害 3 例、一過性の脳障害 1 例、血清クレアチニン上昇 1 例であった（機構注：いずれも grade の記載はない）。毒性については VIP 療法と VeIP 療法に違いはなかった。VIP 又は VeIP 療法による死亡例はなかったものの、VIP/VeIP 療法後のエトポシド、シクロホスファミド、CDDP 又はカルボプラチンの併用による高用量化学療法及び自家幹細胞移植施行中に 2 例が死亡した。

6) 精巣の非セミノーマ患者における BEP 療法と VIP 療法の無作為化比較試験（参考資料ト - 6、Br J Cancer 78: 828-832, 1998）

転移性の精巣の非セミノーマ患者を無作為に BEP 療法（塩酸ブレオマイシン 30mg（day1, iv）を 12 週間毎に繰り返す。エトポシド 120mg/m²/日（day1、3 及び 5, iv）、CDDP 20 mg/m²/日（day1～5, iv）を 21 日間隔で 4 コース繰り返す）群と VIP 療法（エトポシド 120mg/m²/日（day1、3 及び 5, iv）、IFM 1.2 g/m²/日（day1～5, iv）、CDDP 20 mg/m²/日（day1～5, iv）を 21 日間隔で 4 コース繰り返す）群に組み入れた。VIP 療法群ではメスナが泌尿器毒性の軽減のために併用された。

化学療法単独で CR が得られた患者は、BEP 療法群及び VIP 療法群でそれぞれ 30/38 例（79%）及び 34/46 例（74%）であった。化学療法後の残存腫瘍切除で NED が得られた症例を含めると BEP 療法群及び VIP 療法群の CR（NED を含む）率は 31/38 例（82%）及び 37/46 例（80%）であった。BEP 療法群及び VIP 療法群の全症例における 5 年無再発生存率はそれぞれ 83%（95%信頼区間 71 - 96%）及び 85%（95%信頼区間 74 - 96%）である。

安全性については、BEP 療法群 38 例及び VIP 療法群 46 例に 4 サイクルが施行され、白血球減少（grade 3 以上）はそれぞれ 14 及び 41 例、血小板減少（grade 3 以上）はそれぞれ 6 及び 13 例であった。発熱性白血球減少症は BEP 療法群及び VIP 療法群でそれぞれ 3 及び 5 例であった。VIP 療法群の 1 例で敗血症が見られた。肺機能検査が行われた BEP 療法群 32 例及び VIP 療法群 33 例においては、一酸化炭素肺拡散能力は BEP 療法群ではベースライン値から 14%低下したが、VIP 療法群では低下はなかった。BEP 療法群（38 例）において、臨床症状を伴う肺毒性が 4 例（grade 1：2 例、grade 2 及び 3：各 1 例）に認められた。二つの療法

群間で非血液毒性に差はなかった（機構注：非血液毒性に関するデータは提示されていない）。

7) 胚細胞腫瘍患者における VIP 療法に関する第 / 相試験（参考資料ト - 7、Eur J Cancer 29A: 2225-2231, 1993）

転移を有する進行性胚細胞腫瘍患者を対象とし、VIP 療法（エトポシド 120（レベル 1）150（レベル 2）200（レベル 3）mg/m²/日（day1～5, iv） IFM 1,200（レベル 1）1,600（レベル 2）1,600（レベル 3）mg/m²/日（day1～5, iv） CDDP 25（レベル 1）30（レベル 2）20（レベル 3）mg/m²/日（day1～5, iv）を 21 日間間隔で 4 サイクル繰り返す。）が施行された。顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF: 10 µg/kg/日, day6～15, sc）は必要に応じてレベル 2 あるいは 3 に投与した。メスナが泌尿器毒性の軽減のために併用された。

75 例（レベル 1: 16 例、レベル 2: 15 例、レベル 3: 44 例）の評価対象において、CR（NED を含む）は 49 例（65%）であった。追跡期間の中央値 27 カ月間における生存率は 80%で、50 例（67%）には腫瘍の増大を認めなかった。

非血液毒性として、嘔気・嘔吐（grade 3: 41%、grade 4: 8%）、粘膜炎（grade 3: 25%、grade 4: 4%）、腎毒性（grade 3: 1%、grade 4: 1%）、下痢（grade 3: 23%）、肝毒性（grade 3: 4%）、神経毒性（grade 3: 3%、grade 4: 1%）が発現し、投与量制限非血液毒性は、レベル 3 での悪心・吐気、嘔吐であった。血液毒性については、白血球減少症は投与レベル毎及びサイクル毎に増加し、白血球数 500/µL 以下の日数の中央値はレベル 3 で 8 日間（1 サイクル目: 5 日間、4 サイクル目: 12 日間）であった。投与量制限血液毒性である血小板減少症（20,000/µL 以下）の日数の中央値は、レベル 1 で 3 日間、レベル 3 で 6 日間であり、レベル 3 の全ての患者は血小板輸血を必要とした。感染・発熱はレベル 1 で 42%、レベル 3 で 70%であった。治療中に 6 例が死亡し、その内訳は敗血症 3 例（レベル 1: 1 例、レベル 3: 2 例）、アスペルギルス肺炎 1 例（レベル 2）、出血合併症 2 例（レベル 3）であった。GM-CSF は 62 例に投与され、5 例でアナフィラキシー反応が発現した。

8) 白金製剤を含む化学療法後の精巣腫瘍患者における IFM、CDDP、パクリタキセルの併用に関する第 / 相試験（参考資料ト - 8、J Clin Oncol 18: 2413-2418, 2000）

米国 Memorial Sloan-Kettering がんセンターで 1994 年 5 月～1998 年 10 月に実施された IFM 及び CDDP とパクリタキセルとの併用に関する第 / 相試験成績である。白金製剤を含む化学療法後に再発した精巣腫瘍患者 30 例（非セミノーマ: 27 例、セミノーマ: 3 例）を対象とし、IFM 1.2g/m²（day2～6, iv） CDDP 20mg/m²（day2～6, iv）にパクリタキセル 175（レベル 1）215（レベル 2）250（レベル 3）1.2g/m²（day1, iv）を 21 日間間隔で繰り返す救済治療の有効性及び安全性が検討された。メスナが泌尿器毒性の軽減のために併用された。

レベル 1 及び 2（各 3 例）では、投与量制限毒性は認められなかった。24 例に対してレベル 3 の投与が行われた。IFM 1.2g/m²（day2～6, iv） CDDP 20mg/m²（day2～6, iv）パクリタキセルの併用における主な毒性は血液毒性であり、16 例が発熱/敗血症により入院した。第相部分では、grade 3 の感染症が 1 例、敗血症に関連する grade 4 の感染症が 2 例に認められた。Grade 4 の感染症の 2 例は抗生物質の投与下で、grade 4 の腎毒性が発現した。神経毒性（grade 3）は 2 例、悪心（grade 3）は 1 例、筋肉痛・関節痛（grade 3）は 2 例であった。

9) CDDP を含む化学療法後の胚細胞腫瘍患者及び転移性絨毛性疾患患者におけるエトポシド、IFM、カルボプラチンの併用に関する第 / 相試験 (参考資料ト - 9、Cancer 75: 874-885, 1995)

フランスの 1 施設で 1987 年 3 月から 1994 年 2 月に実施されたエトポシド、IFM、カルボプラチンの併用に関する第 / 相試験成績である。胚細胞腫瘍患者 (精巣腫瘍 21 例、性腺外腫瘍 8 例、卵巣腫瘍 3 例) 及び転移性絨毛性疾患患者 (5 例) を対象として、エトポシド 200 ~ 250mg/m²/日 (day1 ~ 5, iv)、IFM 1,200 ~ 1,500mg/m²/日 (day1 ~ 5, iv)、カルボプラチン 175 ~ 225mg/m²/日 (day1 ~ 5, iv) の併用における安全性及び有効性が検討された。メスナが泌尿器毒性の軽減のために併用された。

エトポシド、IFM、カルボプラチンの併用投与の投与量制限毒性は腎毒性及び腸炎であった。安全性評価が可能な 69 サイクルにおいて、口咽頭の粘膜炎 (grade 3 以上) は 59 サイクル、食道炎 (grade 3) は 18 サイクル、下痢 (grade 3 以上) は 30 サイクルで認められた。grade 4 の下痢等を伴う急性の腸管壊死を発症した 1 例は死亡した。腎毒性については、3 例が重度腎症となり、うち 2 例は死亡した。中等度の中樞神経毒性は 6 例 (幻覚: 4 例、傾眠: 2 例)、末梢神経障害 (grade 1 ~ 2) は 8 例、中等度の聴力障害は 10 例に認められた。紅斑を特徴とする紅斑性、丘疹性の皮疹が 10 例に認められた。血液毒性として、顆粒球減少症、血小板減少症が認められた。15 例 28 サイクルで G-CSF 又は GM-CSF による治療が行われ、治療中は 39 以上の発熱があった。25 サイクルで、敗血症の併発により血液毒性が悪化した。中等度の高カルシウム血症は 8 例、代謝性アシドーシスは全例 (中等度 2 例及び重度 1 例を含む) で認められた。治療に関連する合併症による死亡は 7 例 (脳出血: 2 例、腫瘍内出血、腸炎、細菌性敗血症による無尿及び toxic shock syndrome、真菌性敗血症、全身性落屑を伴う皮膚障害及び grade 2 の腎毒性及び透析を要する代謝性アシドーシス: 各 1 例) であった。

10) 精巣腫瘍患者における PIB 療法に関する第 相試験 (参考資料ト - 10、Ann Oncol 3; 123-126, 1992)

ドイツで 1985 年 9 月 ~ 1989 年 4 月に実施された CDDP、IFM、塩酸ブレオマイシンの併用 (PIB 療法) に関する第 相試験成績である。化学療法歴のない非セミノーマの精巣腫瘍患者 33 例に対して、PIB 療法 (CDDP 40mg/m²/日 (day2 ~ 4, iv)、IFM 5,000mg/m²/日 (day1 及び day5, iv)、塩酸ブレオマイシン 30mg (day1、day8 及び day15, iv) を 21 日間間隔で 4 サイクル繰り返す。) の安全性及び有効性が検討された。メスナが泌尿器毒性の軽減のために併用された。

血液毒性の発現した症例は 30/34 例であり、うち grade 4 は 22 例であった。1 例は細菌性の敗血症となった。主な非血液毒性は多発性神経炎 (grade 1 ~ 2: 11 例、grade 3: 3 例、grade 4: 1 例) であった。腎毒性については、5 例が grade 1 ~ 2、2 例は grade 3 及び 4 であった。他の副作用としては、聴器毒性 9%、脳症 12%、過角化症 9%、レイノー症候群 9% であった。grade 4 の心毒性 (不整脈) が 1 例で認められた。治療に関連した死亡は 2 例 (敗血症: 1 例、肺線維症: 1 例) があった。

以下、資料ト - 11 からト - 14 は、国内文献の調査の結果、IFM を含む併用療法の臨床成績の記載が認められた 4 文献である。

11) 精巣腫瘍患者に対する導入療法及び高用量化学療法に関する治療研究 (参考資料ト - 11、癌と化学療法 25: 1739-1745, 1998)

国内施設における IFM を含む高用量併用化学療法に関する治療成績である。進行性胚細胞腫瘍患者 4 例に対して、IFM を含む併用化学療法後に高用量化学療法としてカルボプラチン 250mg/m²/日 (day1~5, iv) (又はネダプラチン 100mg/m²/日 (day2 及び 4, iv))、エトポシド 300mg/m²/日 (day1~5, iv)、IFM 1.5g/m²/日 (day1~5, iv) を併用投与した。

高用量化学療法における副作用は、発熱 (grade 2 以下)、悪心・嘔吐 (grade 2)、口内炎 (grade 2 以下)、下痢 (grade 1)、消化管出血 (grade 2)、肛門の異常 (grade 2)、ASL/ALT 上昇 (grade 2)、アミラーゼ上昇 ((grade 1)、色素沈着 (grade 2 以下)、末梢神経障害 (grade 3) であった。

12) 精巣腫瘍患者に対する VIP 療法に関する治療研究 (参考資料ト - 12、日泌尿会誌 91: 55-61, 2000)

国内施設における 1994 年 3 月～1997 年 10 月の VIP 療法に関する治療成績である。未治療の進行性胚細胞腫瘍患者 16 例 (セミノーマ: 4 例、非セミノーマ 12 例) を対象として、VIP 療法 (エトポシド 100mg/m²/日 (day1~5, iv)、IFM 1.2g/m²/日 (day1~5, iv)、CDDP 20mg/m²/日 (day1~5, iv) を 3 週間間隔で 3~4 コース繰り返す。) が導入療法として施行された。メスナが泌尿器毒性の軽減のために併用された。

化学療法単独 4 例及び化学療法後の残存腫瘍切除 9 例で CR が得られた。追跡期間の平均 21.1 カ月 (範囲 4~55 カ月) の時点で 13 例が生存し、3 例は癌死であった。

副作用は白血球減少症 (grade3 が 11 例、grade4 が 5 例)、血小板減少症 (grade3 が 2 例、grade4 が 6 例)、貧血 (grade 3 が 10 例)、発熱性顆粒球減少症 (grade 2 以下)、出血性膀胱炎 (Grade 2 以下) であった。G-CSF 製剤投与は全例に、赤血球輸血は 3 例に、血小板輸血は 6 例にそれぞれ施行された。治療に関連する死亡はなかった。

13) セミノーマの精巣腫瘍患者に対する併用化学療法に関する治療研究 (参考資料ト - 13、日泌尿会誌 91: 666-672, 2000)

県立がんセンター新潟病院における 1981 年～1999 年 1 月の白金製剤を含む併用化学療法に関する治療成績である。転移性又は再発のセミノーマ患者 16 例を対象として、PVB 療法、BEP 療法等の白金製剤を含む化学療法 (CDDP、シクロホスファミドの併用: 1 例、PVB 療法: 2 例、VAB-6 療法: 1 例、BEP 療法: 6 例、IFM、カルボプラチンの併用: 6 例) が施行された。

副作用は血液毒性と悪心・嘔気、嘔吐であった。

14) セミノーマの精巣腫瘍患者に対する VIP 療法に関する治療研究 (参考資料ト - 14、泌尿器外科 11: 975-977, 1998)

静岡赤十字病院における VIP 療法に関する治療成績である。未治療の Stage B の巨大な精巣腫瘍を有する患者 3 例に対し、VIP 療法 (エトポシド 75mg/m²/日 (day1~5, iv)、IFM 1.2g/m²/日 (day1~5, iv)、CDDP 20mg/m²/日 (day1~5, iv) を 3 週間間隔で 2~4 コース繰り返す。) が導入療法として施行された。メスナが泌尿器毒性の軽減のために併用された。

3 例ともに PR であった。副作用は血液毒性、嘔吐、脱毛、出血性膀胱炎、末梢神経障害、肝機能障害であり、全例に G-CSF 製剤投与、赤血球輸血及び血小板輸血が施行された。

以下、資料ト - 15 ~ 21 は、IFM と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の国内外での成績を評価した内容が認められる総説等である(資料ト - 20 については国内のガイドライン案と記載されており、2. 機構における審査内容(1) 公知申請の妥当性についての項を参照)。

15) 精巣腫瘍患者に対する塩酸イリノテカンを含む併用療法に関する治療成績(参考資料ト - 15、泌尿器外科 11: 975-977, 1998)

16) 進行性胚細胞腫瘍に対する化学療法に関する概説(参考資料ト - 16、癌と化学療法 25: 1873-1890, 1998)

17) 東京医科歯科大学医学部泌尿器科における精巣腫瘍に対する治療方針に関する概説(参考資料ト - 17、腎と透析 1996 臨時増刊号: 332-334, 1996)

18) 精巣腫瘍に対する化学療法に関する概説(参考資料ト - 18、癌と化学療法 27: 542-547, 2000)

19) 精巣腫瘍に対する化学療法に関する概説(参考資料ト - 19、癌と化学療法 23: 1129-1135, 1996)

20) 抗がん剤適正使用のガイドライン案(参考資料ト - 20、癌と化学療法 29: 1055-1064, 2002)

21) IFM の薬理、毒性及び臨床成績の概説(参考資料ト - 21、最新医学 41: 449-457, 1986)

2. 機構における審査内容

機構は主として以下の検討を行った。

(1) 公知申請の妥当性について

参考資料として提出された精巣腫瘍を含む胚細胞腫瘍に対する治療に関する学術文献は国際的に信頼できる学術雑誌に掲載されており、VeIP 療法及び、VIP 療法の両治療レジメンは、国際的に評価された教科書に精巣腫瘍及び胚細胞腫瘍に化学療法を施行する際の標準的な救済療法のレジメンとして記載されている(Cancer-Principles & Practice of Oncology 6th ed, Holland-Frei Cancer Medicine)。また、診療ガイドラインについては米国立がん研究所(National Cancer Institute)の PDQ Treatment Health Professionals に VIP 療法又は VeIP 療法を、胚細胞腫瘍に対する救済療法の第一選択として記載している。国内の抗がん剤適正使用のガイドライン(案)(資料ト - 20)においても、進行性精巣腫瘍の救済化学療法の選択は VIP 療法及び VeIP 療法であると記載されている。

機構は、以上の参考資料、教科書・診療ガイドライン等への記載状況及び外国における承認状況等から今回の申請は、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の記、2(2)の条件(「外国において、既に当該効能又は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」)に該当すると判断し、公知申請は妥当と考える。

(2) 精巣腫瘍の治療における IFM 及び VBL の臨床的位置付けについて

機構は、精巣腫瘍の標準的治療並びに、IFM 及び VBL の臨床的位置付けについて申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

精巣腫瘍に対する化学療法の治療成績は、CDDP の導入により向上し、PVB 療法、BEP 療法、エトポシドと CDDP を併用した EP 療法が導入化学療法として施行され、その寛解導入率は、約 70% である。PVB 療法と BEP 療法の比較では、奏効率、完全寛解率、生存期間、血液毒性の点で両療法に差はないが、BEP 療法のほうが PVB 療法と比較して神経筋障害が有意に少ないことから、現在 BEP 療法が広く採用されている。一方、導入化学療法施行後に完全寛解(Complete Response: CR)が得られなかった症例、CR 後の再発症例に対しては救済化学療法として VIP 療法や VeIP 療法が施行されている。

VIP 療法はエトポシド 75mg/m²、IFM 1.2g/m²、CDDP 20mg/m²を day1 から day5 に連日投与し、3 週間毎に投与するものである。CDDP を含む化学療法を受けた 48 例の胚細胞腫瘍に VIP 療法を施行し、CR 率は 33%(手術後の CR を含む)であるが副作用は強く白血球減少、血小板減少に注意する必要があるとされている(J Clin Oncol 4: 528-36, 1986)。一方、VeIP 療法は、VBL 0.12mg/m²を day1 から day2、IFM 1.2g/m²を day1 から day5、CDDP 20mg/m²を day1 から day5 を連日投与し、3~4 週毎に投与するものである。VIP 療法は、BEP 療法で使用されているエトポシドと CDDP の二剤が重複するため、BEP 療法後の救済化学療法としては VIP 療法に換えて VeIP 療法が選択されている。VIP 療法や VeIP 療法は標準的な初回救済化学療法とされる一方で、性腺外の非セミノーマ性胚細胞腫瘍患者においては長期の無病生存を得る成績は得られていないとする報告もあり(資料ト-2)、必ずしも有効性の面で満足できるわけではない。よって近年、自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法等が検討されているものの、VeIP 療法および VIP 療法は国内外の臨床現場で難治性、再発性の胚細胞腫瘍に対する標準的化学療法として位置付けられている。

機構は、上記の回答のとおり難治・再発の精巣腫瘍に対して VIP 療法及び VeIP 療法が救済化学療法の第一選択として国際的に評価された教科書に記載されていること((1)公知申請の妥当性について、参照)並びに、参考資料においても、精巣腫瘍において IFM を含む治療を行う有用性が示されていることから、申請者の回答を了承した。

国内の抗がん剤適正使用のガイドライン(案)(資料ト-20)においては、進行性精巣腫瘍(再発例)に対する治療法として、「導入化学療法(±残存腫瘍の外科的切除)によって CR が得られた後の再発例や、導入化学療法で腫瘍マーカーが正常化しない症例に対する救済化学療法としては、PVB 療法および BEP 療法の BLM(機構注:塩酸ブレオマイシン)の代わりに CDDP との相乗効果のある IFM を導入した VIP/VeIP 療法が代表的なレジメンである。原則として前治療が PVB 療法の場合は VIP を、BEP の場合は VeIP を用いる。」と記載されている。以上のことから、VBL、IFM 及び CDDP を含む VeIP 療法についての臨床的位置付けについては、BEP 療法後の救済化学療法として示されていると判断し、市販後に申請者が適正使用のた

めの情報提供を医療機関に対して行うことが妥当であると機構は考えた。

次に機構は、精巣腫瘍に対して IFM または VBL を単剤で使用するものではなく、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である旨を添付文書に記載を行う必要性について、申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

IFM については、非治療例若しくは CDDP 未使用例の精巣腫瘍に対して IFM の単独使用は 66% の奏効率を示したが (Semin Oncol 16: 82-93, 1989) 救済化学療法として単独で用いられた場合には効果持続期間は短く、また奏効率は 23% であった (J Clin Oncol 4: 28-34, 1986) よって、効能・効果に関連する使用上の注意に、「本剤を胚細胞腫瘍に投与する場合には、他の抗癌剤と併用することが必要である。」との記載を行うと回答した。

VBL については、胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍) に対する単独療法においても 52.4% (11/21 例) の奏効率 (CR 及び PR) を認めた (Cancer 25: 1009-17, 1970) が、現在胚細胞腫瘍に対する VBL の位置付けは VeIP 療法として本剤を投与するものであると回答した。

機構は、IFM 及び VBL は、胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍) に対しては併用療法 (VeIP 療法) として使用するべきであり、単剤での使用を避けるよう、添付文書上に注意喚起するべきであると考え。現在、BEP 療法においては塩酸ブレオマイシン、エトポシド、CDDP の各薬剤について用法・用量に関連する使用上の注意に、「胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗がん剤との併用療法 (BEP 療法) においては併用薬剤の添付文書も参照すること。」と記載し、注意喚起を行っている。よって、IFM 及び VBL についても用法・用量に関連する使用上の注意として「胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗がん剤との併用療法 (VeIP 療法) においては併用薬剤の添付文書も参照すること。」との注意喚起をすることが必要であると考えている ((4) 用法・用量について、の項参照)。

更に機構は、本剤の有用性を判断するにあたって、以下の点について検討した。

(3) 効能・効果について

今回の IFM の申請は、効能・効果として精巣腫瘍を追加するとされているが、精巣腫瘍のうち約 90% を占める胚細胞腫瘍に関しては、精巣腫瘍の他、卵巣腫瘍、性腺外原発胚細胞腫瘍として、縦隔、頭蓋内、後腹膜、仙骨等での発生が知られている。機構は、胚細胞腫瘍に関しては発生部位に関わらず、一次治療では BEP 療法等を用い、再発・難治例については VeIP 療法或いは VIP 療法が適用されていると考え、申請効能として胚細胞腫瘍を対象とし、効能・効果を「胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」とする必要がないか、申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

卵巣胚細胞腫瘍や、性腺外胚細胞腫瘍においても、精巣の胚細胞腫瘍と同様に、初回化学療法としては BEP 療法が、初回化学療法無効例や再発例に対する救済化学療法としては VeIP 療法が標準療法とされており (下表参照) 効能・効果を「胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」に変更すると述べた。

【卵巣胚細胞腫瘍に対する標準化学療法】

臨床腫瘍学 ¹⁾	NCI-PDQ ²⁾	Cancer -Principles & Practice of Oncology ³⁾
---------------------	-----------------------	---

初回	BEP PVB	未分化胚細胞腫	病期 : 経過観察 病期 : BEP 病期 : BEP 病期 : BEP 再発例 : BEP	BEP
再発・再燃 (救済療法)	VeIP VIP	その他の 胚細胞腫瘍	病期 : BEP 病期 : BEP 病期 : BEP (無効例 : VAC, VeIP) 病期 : BEP (無効例 : VAC, VeIP) 再発例 : BEP (無効例 : VAC, VeIP)	

BEP: 塩酸ブレオマイシン + エトポシド + CDDP, PVB: 塩酸ブレオマイシン + VBL + CDDP, VeIP: VBL + IFM + CDDP, VIP: ETP + IFM + CDDP, VAC: VCR + アクチノマイシン D + シクロホスファミド

【性腺外胚細胞腫瘍に対する標準化学療法】

臨床腫瘍学 ¹⁾		NCI-PDQ ²⁾	Cancer- Principle & Practice of Oncology ³⁾
縦隔原発セミノーマ (good risk 群)	導入療法 : EP 又は BEP 各 4 コース	セミノーマ : ETP と CDDP をベースにした 化学療法 非セミノーマ : 標準療法 : BEP 4 コース (救済療法の記載なし)	セミノーマ 転移なし : 放射線療法 転移あり : EP 4 コース 再発例 : VeIP
縦隔原発セミノーマ (intermediate risk 群) もしくは 全ての縦隔原発 非セミノーマ	導入療法 : BEP 4 コース 救済療法 : VIP 又は VeIP 各 4 コース		非セミノーマ 標準療法 : BEP 4 コース 再発例 : 標準救済療法なし
その他 (後腹膜原発)	5cm 放射線療法 > 5cm 縦隔原発と同様 の化学療法		

1) 日本臨床腫瘍研究会編 臨床腫瘍学第 3 版 東京: 癌と化学療法社; 2003

2) 米国立がん研究所 (PDQ®)

3) Cancer-Principles&Practice of Oncology 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001

機構は、上記回答を了承した。

また、申請者は、VBL は、承認された 1967 年当時の悪性リンパ腫の分類であるホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫に対し有効性を示し、「悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）」の効能・効果で承認されている。しかし、1970 年前後からの血液学、免疫学の進歩や新しい検査の登場により、従来の細網肉腫やリンパ肉腫は、B リンパ球や T リンパ球の概念を取り入れた疾患名に分類されることとなり、それらの疾患名は臨床上使用されなくなってきた。したがって、ホジキン病並びにリンパ肉腫、細網肉腫のような非ホジキンリンパ腫いずれに対しても有効性が認められる場合は、悪性リンパ腫全体を示す意味で、「悪性リンパ腫」を効能・効果名にすることが妥当と考えると述べ、機構はこれを了承した。

機構は、IFM 及び VBL の効能・効果を「胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）」とすること、並びに、VBL の既承認の効能・効果である「悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）」を「悪性リンパ腫」に変更することは妥当であると判断するが、この判断について専門委員に確認し、最終的に判断したいと考えている。更に、（２）精巣腫瘍の治療における IFM 及び VBL の臨床的位置付けについての項での議論を踏まえ、効能・効果或いは効能・効果に関連する使用上の注意の欄に、「再発・難治例の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）」に投与することが必要である旨を明確に記載することが妥当であると機構は考えている。この判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に決定したい。また、胚細胞腫瘍においては、腫瘍の増大・縮小のみならず腫瘍マーカーの推移が治療効果判定に用いられていること並びに、胚細胞腫瘍の治療方法は化学療法のみではなく、化学療法後に手術を施行する集学的治療が行われることがあることから、救済療法の適応となる患者群を「再発・難治例」と表現することが適切であるかどうかについても、専門委員より助言を得たうえで、最終的に判断したい。

（４）用法・用量について

IFM の申請用法・用量は、以下のような申請者による検討に基づき、用法・用量の変更は行われていなかった。国内の既承認用法・用量は、「通常、成人にはイホスファミドとして 1 日 1.5～3g（30～60mg/kg）を 3～5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射するのを 1 コースとし、末梢白血球の回復を待って 3～4 週間ごとに反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」であるが、外国における承認状況の調査では、用法については、米国、ドイツ共に本邦で承認されている静脈内への 5 日間連続投与と同じであった。用量については、米国では 1 日あたり 1.2g/m² で国内の承認用量の範囲内であったが、ドイツでは 1.2～2.4g/m² であり、いずれも日本国内の承認用量を超えた用量が設定されていた。国内外の文献調査では、高用量化学療法や試験的な治療を除くと、いずれも 1.2～1.6g/m²/日の範囲内で 5 日間連続投与であり、この投与量は日本人の平均体重を 50kg、体表面積を 1.73m² と仮定した場合、VeIP 療法での用法・用量は、1 日あたり 2.1g から 2.8g となり既承認の範囲内であった。従って、IFM の用法・用量の設定に関する変更は行わなかった。

機構は、提出された IFM の資料の殆どで、IFM 1.2g/m²/日の 5 日間連続投与が行われており、この用法・用量は PDQ、Cancer-Principles&Practice of Oncology 6th ed においても認められることから、IFM の胚細胞腫瘍に関する用法・用量を新たに体表面積を基準とした設定に必要性があると判断し、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

既承認の効能・効果については本邦で実施された臨床試験の結果により用法・用量を設定したため、体表面積を基準とした記載に改めることは困難である。しかし、精巣腫瘍については、収集した文献及び国内外の教科書より $1.2\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ の 5 日間連続投与が標準的投与量と思われるため、用法・用量を「2. 胚細胞腫瘍の場合 通常、成人にはイホスファミドとして 1 日 $1.2\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積) を 5 日間連日点滴静注するのを 1 コースとし、末梢白血球の回復を待って 3~4 週間ごとに反復投与する。ただし、他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。なお、年齢、症状により適宜増減する。注射液の調製法 イホスファミド 1g (1 瓶) に生理食塩液又は注射用水 25mL を加えて溶解する。本剤の投与時には十分な尿量を確保し、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のために下記の処置を行うこと。 1. 本剤投与時の 1 時間前から、できるだけ頻回に、かつ大量の経口水分摂取を行い、投与終了の翌日まで 1 日尿量 3000mL 以上を確保すること。 2. 本剤投与第 1 日目は、投与終了直後から $2000\sim 3000\text{mL}$ の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。 3. 本剤投与中、経口水分摂取困難な場合は、第 2 日目以降、投与終了の翌日まで、上記 2. に準じて輸液を投与すること。 4. 本剤投与中は必要に応じて輸液 1000mL あたり 40mL の 7%炭酸水素ナトリウム注射液を混和し、尿のアルカリ化を図ること。また必要に応じて D - マンニトール等の利尿剤を投与すること。」に追加整理すると回答した。

機構は、胚細胞腫瘍に対する IFM の投与量を体表面積を基準とした記載にすることを了承した。次に、「年齢、症状により適宜増減する」の記載においては、根拠となった文献において増量を行う根拠が明らかでないため、申請者に対して「適宜増減」の記載の妥当性について尋ねた。

申請者は、より程度の高い副作用発現例や小児に対しては減量が行われていたため、「患者の状態により適宜減量すること。」の記載を行うと回答した。機構はこれを了承した。

その後、申請者より、注射液の調製法及び泌尿器系障害の防止のための処置は用法・用量に関連する使用上の注意に記載し、用法・用量については「2. 胚細胞腫瘍の場合 通常、成人にはイホスファミドとして 1 日 $1.2\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積) を 5 日間連日点滴静注するのを 1 コースとし、末梢白血球の回復を待って 3~4 週間ごとに反復投与する。ただし、他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。患者の状態により適宜減量する。」と変更したいとの申し出があった。機構は注射液の調製法及び泌尿器系障害の防止のための処置を、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載することについて了承した。

次に機構は、VBL の用法・用量について検討した。VBL の用法・用量については、参考資料として提出された 8 報の臨床論文における VBL を含む併用療法 (VeIP 療法) の用法・用量は、 $6\text{mg}/\text{m}^2$ を第 1 日目と 2 日目の 2 回、静脈内投与されている 1 論文を除き、他 (7 文献) では VBL $0.11\text{mg}/\text{kg}$ を第 1 日目と 2 日目の 2 回、静脈内投与されていたことより、胚細胞腫瘍に対する VBL の用法・用量として、より一般的な「週 2 回 (1 日目、2 日目) $0.11\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内に注射する。」と設定されていた。

機構は、申請された用法・用量は PDQ、Cancer-Principles & Practice of Oncology 6th ed、Holland-Frei Cancer Medicine においても認められていることも考慮し、これを了承した。

次に機構は、VeIP 療法での休薬期間及び、投与コース数について IFM の申請者に尋ねた。

IFM の申請者は、以下のように回答した。VeIP 療法に関する国内及び海外の公表文献の調査では、1 クールを 3 週間とし、患者の状態を見ながら 3~4 クール反復投与する事例が多かつ

たがクール数は厳密なものではなかった。また、用法・用量における休薬期間は、患者の臨床所見や臨床検査値により決定されており、添付文書に明確に記載することは難しかった。このため、用法・用量として「通常成人にはイホスファミドとして 1 日 1.2 g/m² (体表面積) を 5 日間連続点滴静注するのを 1 コースとし、末梢白血球の回復を待って 3~4 週間ごとに反復投与する。ただし、他の抗腫瘍剤と併用すること。患者の状態により適宜減量する。」と記載し、「用法・用量に関連する使用上の注意」欄に、「胚細胞腫瘍に対して確立された他の抗腫瘍剤との標準的併用療法においては原則として 3 週間を 1 クールとし、各クールの 1~5 日に本剤を投与する」と記載すると述べた。

機構は、精巣原発の胚細胞腫瘍に関する提出された参考資料では、VeIP 療法に関する海外の報告 3 報(ト-2、4、5)のうち、2 報においては 4 コース施行と記載があるものの、1 報では、投与コース数については顆粒球数及び血小板数を考慮して変更されており、また、休薬期間については患者の血液生化学検査値を元に変更されている記載が認められることから、IFM の 5 日間の連日投与を、3 から 4 週間ごとに繰り返し、繰り返す回数については明確に記載できないとの主張を確認した。

VBL については、申請時の用法・用量は、「2. 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、硫酸ビンブラスチンとして、成人週 2 回(1 日目、2 日目) 0.11mg/kg を静脈内に注射する」と記載されていたが、機構は用法・用量においても休薬期間が明確に記載されていることが適正使用の観点から重要と考えられたため、記載の変更を VBL の申請者に求めた。

VBL の申請者は、「2. 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、硫酸ビンブラスチンとして、1 日量 0.11mg/kg を 1 日 1 回 2 日間静脈内に注射し、19~26 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。」に変更すると回答した。

機構は、これを了承した。

さらに、機構は、卵巣及び性腺外の胚細胞腫瘍に対して VeIP 療法を施行した場合の標準的な用法・用量が、精巣の胚細胞腫瘍に対して施行する場合の用法・用量の範囲内であるか、考察を求めた。申請者は VeIP 療法において、国内外の公表文献を調査した結果、殆どが精巣腫瘍と同じ用法・用量であったと回答し、機構は提出論文を確認し、これを了承した。

以上より、機構は、IFM の用法・用量として、「通常成人にはイホスファミドとして 1 日 1.2 g/m² を 5 日間連続点滴静注するのを 1 コースとし、末梢白血球の回復を待って 3~4 週間ごとに反復投与する。ただし、他の抗腫瘍剤と併用すること。患者の状態により適宜減量する。」とし、VBL の用法・用量として、「2. 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、硫酸ビンブラスチンとして、1 日量 0.11mg/kg を 1 日 1 回 2 日間静脈内に注射し、19~26 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。」と記載することは妥当であるとする。

なお、機構は、IFM 及び VBL の使用に際して、他の併用薬剤の使用についての理解が必要であることから、用法・用量の使用上の注意に VeIP 療法という併用療法の名称を記載し、併用薬剤の用法・用量を参照する必要がある旨の注意を、IFM、VBL 及び CDDP の添付文書全てに記載する必要があると考えている。

なお、IFM の申請者は、IFM を投与する 5 日間を「コース」とし、休薬期間を含めた期間を「クール」と定義したと述べており、既承認の用法・用量においても、IFM を投与する期間

(3～5 日間)を「コース」と記載している。一方、VBL の添付文書では、休薬期間を含めた期間が「コース」と記載されており、IFM の添付文書の記載の「クール」に該当しており、IFM と VBL の添付文書間で「コース」の定義が異なっている。機構は「コース」並びに「クール」の定義については、厳密に規程されているものではないと考えており、各添付文書内において適正使用の方法が明確であれば問題はないと考えている。

(5) 小児への適応に関して

胚細胞腫瘍の好発時期は 20～30 歳代であるものの、小児においても発現が知られている。機構は、小児に対する IFM を含む併用化学療法に関する報告、市販後の情報等の有無を調査し、安全性並びに有効性を考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。小児で発現する腫瘍のうち、その約半数は造血器腫瘍であり、固形癌では脳腫瘍、神経芽腫、Wilms 腫瘍、網膜芽細胞腫、肝芽腫、横紋筋肉腫と続く。これらを含め、IFM の併用化学療法に関する教科書と文献の検索を行った。教科書である Nelson Textbook of pediatrics, 7th edition では、胚細胞腫瘍は IFM を使用する小児固形癌として記載され、その用法・用量は、 $1.2 \sim 1.8\text{g/m}^2$ を 5 日間連日、 $21 \sim 24$ 日間隔若しくは 5g/m^2 を 1 回静注とされていた。IFM の市販後調査では小児を対象とした調査は実施されていない。再審査終了時における安全性評価対象の 661 例のうち 20 歳未満は 49 例で、うち 37 例に副作用が発現していた。有効性については、胚細胞腫瘍は評価対象とされていない。用法・用量については、教科書及び文献検索の結果 1.8g/m^2 を 5 日間連続投与が最も多く報告されていた(機構注：文献検索の結果、胚細胞腫瘍に対する文献は抽出されず、小児固形癌の他疾患に関する報告 38 報が提示されている)。安全性については、併用薬剤及び副作用の評価基準が異なるため文献からの考察は困難であるが、手術や放射線を含む集学的治療に起因すると思われる治療関連死が少数発生している。また、その他の副作用として、血液毒性、口内炎、下痢、血尿等が記載されていた。さらに、重篤な副作用として神経障害及びファンコニー症候群が認められた。また、二次発癌の報告が散見された。これらの副作用は現状の添付文書に既に記載されているか、推測可能な範囲と考えられた。また、今回「2. 重要な基本的注意」の項に「(3) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には副作用の発現頻度が高くなり、程度も重くなるおそれがあるため、十分に患者の状態を観察しながら投与すること。」の記載を追加するため、注意喚起を図れるものとする(機構注：(6) 安全性について、の項を参照)。

機構は、IFM は既に胚細胞腫瘍以外において小児患者での IFM の使用経験があり、かつ、安全性において新たな副作用の発生等が報告されていないことから、本剤の現行の添付文書では、「小児に対する安全性は確立していない。【使用経験が少ない。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)】」と記載されている点について、その必要性を申請者に尋ねた。加えて、胚細胞腫瘍の小児に対する IFM の使用状況について調査し、用法・用量の設定の可能性を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、小児の胚細胞腫瘍について公表文献等を調査し、以下のように回答した。

文献検索の結果、小児胚細胞腫瘍を対象とした大規模な臨床試験は実施されておらず、公表文献 3 報が見出された(Cancer 80: 1792-1797, 1997、J Clin Oncol 20: 857-865, 2002、J Clin Oncol 21: 781-6, 2003)。この中では IFM の投与量は 0.9g/m^2 , 1.5g/m^2 , 1.8g/m^2 であった。小児の胚細胞腫瘍の患者数は少なく、投与量に関しては成人及び他の小児固形癌での投与量を参

考に決定されていると推測され、小児胚細胞腫瘍に対する IFM の用法・用量の設定は困難と判断した。なお、小児では胚細胞腫瘍の患者数が少ないことから IFM の安全性情報は集積されていない。IFM 等のアルキル化剤では小児における副作用の発現、性腺に対する晩発的な影響が懸念されており、これに関しては「重要な基本的注意」に記載している。以上より、「小児に対する安全性は確立していない」の記載は必要と考える。

機構は、IFM は、平成 16 年 1 月より設置された抗がん剤併用療法検討会の取扱い品目であり、平成 16 年 6 月 30 日に本剤の申請者である塩野義製薬株式会社に対し、厚生労働省医薬食品局審査管理課長より小児固形がん及び骨・軟部腫瘍に対する効能に関して承認事項一部変更承認申請の依頼並びにこの変更申請の取扱い（迅速審査の対象）が通知され（平成 16 年 6 月 30 日付薬食審査発 0630001 号医薬食品局審査管理課長通知）これに基づき、塩野義製薬は平成 16 年 9 月 1 日に承認事項一部変更承認申請を行っていることから、本申請効能で「小児に対する安全性は確立されていない」を残すことが適当であるか検討し、小児に対する用法・用量として成人投与量を参考に設定できないか、再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

本申請効能である「胚細胞腫瘍」においては小児での使用報告例が少ないことや性腺への影響を考えた場合、本申請効能において小児への安全性は確立していないと判断し、添付文書に「小児への安全性は確立していない」との記載を残すことが妥当と判断した。しかしながら、抗がん剤併用療法検討会で、小児固形がんへの適応拡大の申請を行うことを考えると、小児への適応を有しながら、「小児への安全性は確立していない」との記載は矛盾するため、添付文書より当該記載を削除する。なお、小児固形がん胚細胞腫瘍が包含されること、IFM の小児胚細胞腫瘍に対する調査成績での用法・用量は、抗がん剤併用療法検討会での小児固形がん報告書における用法・用量の範囲内であり、特段胚細胞腫瘍での小児の用法・用量を設定する必要はないと考える。（機構注：抗がん剤併用療法検討会での、小児悪性固形腫瘍に関する IFM の予定効能・効果は、「小児悪性固形腫瘍（神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、肝芽腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽腫など）」で、予定用法・用量は「1 日、1.5～3g/m²を 3～5 日間連日点滴静注するのを 1 コースとし、末梢白血球数の回復を待って 3～4 週毎に反復投与する。年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量を行う。1 コースにおける総投与量が 10g/m²を超えないよう、また、1 患者に対する全治療コースの総投与量は、80g/m²を超えないようにする。」<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5g.html>に公開されている。）

VBL の小児に対する用法・用量については、申請者は以下のように回答した。

小児に対する VBL を含む VeIP 療法の用法・用量を調査したが、小児胚細胞腫瘍は再発率が低く（20～30%）（米国立がん研究所（National Cancer Institute）の PDQ Treatment Health Professionals）そのため、用法・用量を決定できるだけの十分な情報の蓄積はないと考えられた。したがって、本申請において小児に対する用法・用量の設定は困難であると考えられた。なお、「使用上の注意」の「小児等への投与」の項では、「（1）小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。（2）小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。」と記載している。

機構は、IFM について小児に対する安全性は確立していない、とする記載を添付文書から削除することについて了承した。また、小児胚細胞腫瘍に対する IFM 及び VBL の用法・用量に

関しては、小児の胚細胞腫瘍に対する救済化学療法に関する報告が少なく、設定が困難であるという申請者の説明は理解した。小児に関する代表的な教科書において、用法・用量の記載に幅があることから、機構は、小児胚細胞腫瘍に対する最適なレジメンの決定は未だ未確立であり、検討段階であると判断し、以下の(6)項に示すように、小児腫瘍に対する癌化学療法に十分な経験を持つ医師が IFM 及び VBL を使用することに限定することで、個々の症例において専門家である主治医が適切であると判断した投与量を選択できるようにすることが妥当であると考えた。小児における使用の現状や、小児胚細胞腫瘍に対する用法・用量を敢えて設定しないことを妥当とした機構の判断について、専門委員の意見を踏まえて、最終的に判断したい。

(6) 安全性について

機構は提出された資料において、血液毒性を中心とする有害事象が多く認められているものの、既に知られている抗癌剤の副作用の範囲内であることを確認した。

機構は、小児や若年者にも胚細胞腫瘍が発症するため、性腺障害に対する影響が問題になると考えたが、IFM 及び VBL の添付文書において、既にその旨の注意喚起が成されていることを確認した。

機構は、出血性膀胱炎の予防処置方法についてはメスナが用いられていることから、これを添付文書上で注意喚起する必要があるか、申請者に尋ねた。

申請者は、メスナを併用する旨を用法・用量の項に記載すると回答した。また、現添付文書において利尿剤についてはフロセミドを記載していたが、フロセミドは尿を酸性にし、推奨すべきでないことから D-マンニトールに変更すると回答した。

機構は上記を了承した。

機構は、胚細胞腫瘍に対しては併用療法が行われることから、単剤投与と比べてどのような有害事象・臨床検査値異常が増加する可能性があるのか、申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

再審査終了時の副作用発現頻度の解析において、安全性評価対象例 661 例のうち、単剤投与は 9 例のみであった。単剤投与 9 例のうち 6 例に、併用投与 652 例中 528 例 (81%) に副作用が発現し、併用療法で高い傾向がある。IFM 単剤或いは併用での臨床試験に関する文献調査として、文献 4 報 (海外 3 報、国内 1 報) を調査した結果、IFM に CDDP とフルオロウラシルが併用されると CDDP に起因すると考えられる食欲不振・嘔気、頭痛・耳鳴り、に加え、口内炎の発現頻度が増加した。また、IFM と CDDP の併用で血液毒性の増強及び、消化器・中枢性の副作用である嘔気・嘔吐の発現頻度が増加した。さらに IFM にエトポシドや CDDP が併用されると血液毒性が増強した。

また、VBL の申請資料では以下のように記載されている。VeIP 療法若しくは VIP 療法に関して、安全性のデータが明確に記載されていた 7 文献の調査結果では、発現頻度の高い副作用として血液毒性 (白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少等) があった。また、血小板輸血、赤血球輸血の頻度も高かった (機構注: 2 報で発現率が記載されており、血小板輸血は 27% 及び 35%、赤血球輸血は 49% 及び 59% であった。) G-CSF 等により血液毒性は回復可能と考えられた。また、発熱性好中球減少症の頻度は高いものの (機構注: 15% ~ 89%) 敗血症等のため死亡する例は少なかった (機構注: 敗血症は 2 報で発現率が記載されており、11% 及び 6% であった)。非血液毒性としては、悪心・嘔吐等の消化器障害、腎障害、末梢神経障害が

発現していたが、通常の治療でコントロール可能なケースであり、忍容性があると考えられた。

また、申請者は、IFM に関しては重要な基本的注意の項に「本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、程度も重くなるおそれがあるため、十分に患者の状態を観察しながら投与すること。」の記載を行うとしており、機構はこれを了承した。VBL においても、VeIP 療法では VBL 単剤と比べて、IFM 同様に副作用の発現頻度が高くなり、程度が重くなる可能性が考えられることから、同様の注意喚起を行う必要があると考えている。

加えて、本剤の使用にあたり、安全対策の方策として、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ適用するとの注意喚起を警告欄に盛り込むことについて、専門委員の意見をふまえて判断したい。

(7) 有効性について

機構は、IFM を含む VIP 療法及び VeIP 療法において、試験間で有効性のばらつきが大きかった理由についての考察を申請者に求めた。

申請者は、VIP 療法としてト - 1、3、5、6、7、12、14 を、VeIP 療法としてト - 2、4、5 について考察を行った。VeIP 療法については、3 文献とも Indiana 分類を用いており、予後不良(“advanced”)に該当する患者の割合は、資料ト - 2、4、5 の順に 44%、33%、41%、治療歴として CDDP を基本とする治療を受けた患者の割合は順に 100%、100%、20%であった。IFM の投与量は全て同じであり、投与期間及びサイクル数はト - 5 を除くと 4 サイクルであった。有効率は、資料ト - 2、4、5 の順に 30%、54%、38% であった。ト - 4 では治療対象患者が全てセミノーマであること及び、血清中の腫瘍マーカーも正常レベルであったことにより有効率が高くなったと推測している。VIP 療法においても同様に、高用量化学療法を行ったト - 7 を除いて、Indiana 分類の“advanced”や IGCCC 分類の“poor”である予後不良に該当する患者割合が高いと有効率が低くなる傾向があり、また、この傾向は全く同じ投与量・投与期間の試験間の比較でも認められたと回答し、文献間の有効性の差は患者背景(病期区分や前治療歴)による影響が大きいと考察している。

機構は、上記を了承した。

(8) CDDP の取扱いについて

VeIP 療法を構成する CDDP は、今般申請されていないが、CDDP は既に BEP 療法を構成する薬剤として承認されており、効能・効果は胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)で、用法・用量は「胚細胞腫瘍には確立された標準的な他の抗がん剤との併用療法として F 法を選択する。」とされている。この用法・用量は、VeIP 療法で用いられる CDDP の用法・用量と同一であることを機構は確認した。

3. 審査資料適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果

本剤については、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

本剤については、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 . 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、以下の点を中心に専門協議での議論を行った上で、最終的に判断したいと考える。

- IFM, VBL の効能・効果は、申請効能・効果である精巣腫瘍とせず、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）とすること。
- VBL の「悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）」の効能・効果を「悪性リンパ腫」に整備すること。
- 効能・効果或いは効能・効果に関連する使用上の注意の欄に、「再発・難治例の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）」に投与するものであることを記載すること。
- 胚細胞腫瘍の治療体系において、救済療法の適応となる患者群を「再発・難治例」と表現することの妥当性について。
- 小児胚細胞腫瘍に対する用法・用量が設定できないこと。
- 安全対策の方策として、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ IFM 及び VBL を投与するとの注意喚起を警告欄に盛り込むこと。

審査報告(2)

平成 16 年 11 月 16 日作成

1. 申請品目

[販 売 名] 注射用イホマイド 1g
[一 般 名] イホスファミド
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 12 月 20 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] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 7 月 30 日

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 効能・効果について

提出された資料を踏まえ、今回申請時に提示された効能効果である「精巣腫瘍」について、「胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」とすることが妥当であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

また、VeIP 療法(硫酸ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン)は、胚細胞腫瘍に対する救済療法として用いる治療法であるとの機構の判断及び本剤の投与対象を「再発・難治例の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」と表記することが妥当であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。また、VeIP 療法は初回化学療法のレジメンである BEP 療法(塩酸ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン)等と比較して、初回化学療法として行わないように注意喚起した方がよいのではないかと意見が専門員より出され、本療法は 2 次以降の化学療法での使用であることを明確にする必要があると機構は考えた。

機構は、効能・効果として当該内容を明確にすることが妥当と判断し、申請者に効能・効果について見直すよう求めた。

申請者は、効能・効果を「再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」とすると回答し、機構はこれを了承した。

機構は、硫酸ビンブラスチンの効能・効果について、現在は本剤が承認された 1967 年当時の悪性リンパ腫の分類を用いた「悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)」の効能・効果で承認されているものの、この効能は現在の疾患概念と異なり、現在の分類に合致しないことから、効能・効果を「悪性リンパ腫」と整備することが適切であると考え、専門委員に意見を求めた。機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 小児への投与について

イホスファミド(IFM)について、これまで小児等の用法・用量は明確に規定されておらず、また、現在添付文書の「小児等への投与」の項において「小児に対する安全性は確立されていない。」との注意喚起がなされている。IFM は、抗がん剤併用療法検討会取扱い品目として、小児悪性固形腫瘍及び骨・軟部腫瘍の適応追加が平成 16 年 9 月 1 日に本申請と並行して申請されていることから、当該内容の注意喚起は両申請で矛盾する。申請者は小児等に対する注意喚起を削除することとしており、この点について機構は妥当であると判断し、専門委員より支持された。

また、小児における用法・用量について、本申請での公表文献からの情報では、小児における用法・用量として、広くコンセンサスを得ている標準的投与量を決定することができないとする申請者の主張は妥当なものであるとした機構の判断についても、専門委員より支持された。

(3) 警告欄等への注意喚起について

胚細胞腫瘍における本剤の使用については、重篤な副作用の発現も知られており、癌化学療法についての専門的知識及び経験を有する臨床腫瘍医が使用することが必要であり、警告欄でその旨を記載するとする機構の判断は専門委員より指示された。具体的には、「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知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること」との注意喚起を警告欄に盛り込むことが必要であるとの機構の考えは専門委員より支持された。

機構は、当該内容について注意喚起をするよう求め、また、併用薬剤についての注意事項等を十分理解して本剤の使用が行われる必要があるため、用法・用量の使用上の注意の項に、「再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法(VeIP 療法(硫酸ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン併用療法)) においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。」旨の記載を申請者に求め、申請者はこれを了承した。

(4) 市販後の安全対策について

本申請は、日本泌尿器科学会が平成 13 年 10 月に厚生労働省に提出した「抗悪性腫瘍剤の適応外使用等に関する要望書」中の「イホマイドの精巣腫瘍に対する適応拡大」の要望を受けて申請が行われた経緯があり、本承認に際しては、当該学会に対して市販後の適正使用の推進に十分協力が得られることが必要と考えられる。また、申請者に対しては、VeIP 療法に関わる適正使用のための医療従事者向けの資料の作成を行い関連情報の提供を行うよう指示した。

(5) その他

専門委員より、エトポシドが使用できない等の症例に対して、BEP 併用療法に含まれるエトポシドを硫酸ビンブラスチンに代えた胚細胞腫瘍に対する化学療法レジメンである PVB(シスプラチン、硫酸ビンブラスチン、ブレオマイシン) 療法についても、本申請内容を拡大して承認することが可能かどうかの提案があった。

機構は、IFM 及び硫酸ビンブラスチンを含む胚細胞腫瘍に対する併用療法(VeIP 療法) についてその公知性、並びに有効性及び安全性について審査を行い、VeIP 療法については公知性等が認められていると判断してきているが、PVB 療法における硫酸ビンブラスチンについては、

申請内容に含まれていないこと及び十分な検討を行っていないため、今回の承認に含めることは困難であると判断した。

(6) 総合判断

機構は、提出された申請内容について、添付文書による胚細胞腫瘍への本剤を含む標準的な抗癌剤併用療法の実施に関する注意喚起（警告）並びに効能・効果及び用法・用量に関する使用上の注意喚起が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、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

〔販売名〕 注射用イホマイド 1g

〔効能・効果〕（下線部今回追加）

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍・卵巣腫瘍・性腺外腫瘍）

〔用法・用量〕（一重下線部今回変更・追加。二重下線部は用法・用量から削除し、用法・用量に関連する使用上の注意欄へ整備・記載。）

1. 肺小細胞癌，前立腺癌，子宮頸癌，骨肉腫の場合

通常、成人にはイホスファミドとして1日1.5～3 g（30～60 mg/kg）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍の場合

確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、通常、成人にはイホスファミドとして1日1.2 g/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに反復投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

注射液の調製法

イホスファミド 1g（1瓶）に生理食塩液又は注射用水 25mL を加えて溶解する。

本剤の投与時には十分な尿量を確保するために下記の処置を行うこと。

1. 本剤投与時の1時間前から、できるだけ頻回に、かつ大量の経口水分摂取を行い、投与終了の翌日まで1日尿量 3000mL 以上を確保すること。

2. 本剤投与第1日目は、投与終了直後から 2000～3000mL の適当な輸液を投与すること。

3. 本剤投与中、経口水分摂取困難な場合は、第2日目以降、投与終了の翌日まで、上記2. に準じて輸液を投与すること。

4. 本剤投与中は必要に応じて輸液 1000mL あたり 40mL の 7%炭酸水素ナトリウム注射液

を混和し、尿のアルカリ化を図ること。また必要に応じてフロセミド等の利尿剤を投与すること。

[警 告] (下線部今回追加)

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国において類縁薬であるシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている¹⁾。]
2. 本剤を含む抗癌剤併用療法は、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知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ使用すること。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。

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部今回追加)

本剤を再発又は難治性の胚細胞腫瘍に投与する場合には、他の抗癌剤と併用することが必要である。[本剤単独投与での有効性は確立していない。精巣腫瘍に対し本剤を単独投与した場合、奏効率が低く効果持続期間が短いとの報告がある。]

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部今回追加・変更)

1. 本剤の投与時には十分な尿量を確保し、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のために下記の処置を行うこと。
 - (1) 本剤投与時の1時間前から、できるだけ頻回に、かつ大量の経口水分摂取を行い、投与終了の翌日まで1日尿量3000 mL以上を確保すること。
 - (2) 本剤投与第1日目は、投与終了直後から2000～3000 mLの適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
 - (3) 本剤投与中、経口水分摂取困難な場合は、第2日目以降、投与終了の翌日まで、上記2)に準じて輸液を投与すること。
 - (4) 本剤投与中は必要に応じて輸液 1000 mL あたり 40 mL の7%炭酸水素ナトリウム注射液を混和し、尿のアルカリ化を図ること。また必要に応じて D-マンニトール等の利尿剤を投与すること。
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対して確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法(VeIP療法(硫酸ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン併用療法)) においては、原則として3週間を1クールとし、各クールの1～5日に本剤を投与する。なお、併用薬剤の添付文書も参照すること。
3. 注射液の調製法：イホスファミド 1 g (1 瓶) に生理食塩液又は注射用水 25mL を加えて溶解する。

[重要な基本的注意]

- (1) 骨髄抑制，出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察

すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のため、投与終了の翌日まで1日尿量3000mLを確保するように、頻回かつ大量の経口水分摂取を行い、2000～3000mLの輸液を行うとともにメスナを併用する等適切な処置を行うこと〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

- (3) 本剤を他の抗腫瘍剤と併用する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、程度も重くなるおそれがあるため、十分に患者の状態を観察しながら投与すること。

〔小児等への投与〕(下線部今回変更、二重下線部は削除)

1. 小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕 (「重要な基本的注意」の項参照)
2. 小児では高用量投与や累積投与量が高くなった場合、ファンコニー症候群等の腎障害があらわれることがある。3歳以下の乳幼児では特に注意すること。

〔販売名〕 エクザール注射用 10mg

〔効能・効果〕(下線部今回追加・変更)

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、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)、再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍・卵巣腫瘍・性腺外腫瘍)

M - VAC 療法

尿路上皮癌

〔用法・用量〕(下線部今回追加)

硫酸ビンブラスチン通常療法

1. 白血球数を指標とし、硫酸ビンブラスチンとして、初め成人週1回0.1mg/kgを静脈内に注射する。
次いで0.05mg/kgずつ増量して、週1回0.3mg/kgを静脈内に注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、硫酸ビンブラスチンとして、1日量0.11mg/kgを1日1回2日間静脈内に注射し、19～26日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。

注射液の調製法

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

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。

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 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 週ごとに繰り返す。

注射液の調製法

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

[警 告]（下線部今回変更・追加）

本剤を含む抗癌剤併用療法は、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知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ使用すること。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。

[用法・用量に関する使用上の注意]（下線部今回追加）

（1）本剤の投与量の決定にあたっては、白血球数を指標として 1 週間間隔で以下のように段階的に増量し、至適投与量に到達させる。

（以下、省略）

（2）再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法（VeIP 療法（硫酸ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

3. 審査報告（1）の改訂

・ p12

改訂前：入院を必要とする発熱性好中球減少症は135例中76例（71%）

改訂後：入院を必要とする発熱性好中球減少症は135例中96例（71%）

・ p13

改訂前：VeIP療法単独でCRとなった症例は24例（83%）

改訂後：VeIP療法単独でCRとなった症例は20例（83%）

・ p16

改訂前：胚細胞腫瘍患者（精巣腫瘍21例、性腺外腫瘍8例、卵巣腫瘍3例）

改訂後：胚細胞腫瘍患者（精巣腫瘍22例、性腺外腫瘍9例、卵巣腫瘍3例）

・ p19

改訂前：VeIP療法は、VBL $0.12\text{mg}/\text{m}^2$ を

改訂後：VeIP療法は、VBL $0.11\text{mg}/\text{m}^2$ を