

審査報告書

平成 23 年 8 月 4 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]	エンドキサン錠 50mg
[一 般 名]	シクロホスファミド水和物
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 11 日
[剤形・含量]	1 錠中にシクロホスファミド水和物を 53.45mg（無水物として 50mg）含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 27 日 薬食審査発 0427 第 10 号）に基づく公知申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 8 月 4 日

[販 売 名] エンドキサン錠 50mg
[一 般 名] シクロホスファミド水和物
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 5 月 11 日
[審 査 結 果]

平成 23 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（ネフローゼ症候群の効能追加）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤のネフローゼ症候群に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果]
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌
急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍
ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。
慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫
 2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
 3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

（下線部追加）

- [用法・用量]
1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解
(1) 単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

（2）他の抗腫瘍剤と併用する場合
単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

2. 治療抵抗性のリウマチ性疾患

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. ネフローゼ症候群

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3mg/kg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常 1 日 100mg までとする。原則として、総投与量は 300mg/kg までとする。

（下線部追加）

審査報告

平成 23 年 8 月 4 日

I. 申請品目

- | | |
|------------|---|
| [販 売 名] | エンドキサン錠 50mg |
| [一 般 名] | シクロホスファミド水和物 |
| [申 請 者 名] | 塩野義製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 23 年 5 月 11 日 |
| [剤形・含量] | 1 錠中にシクロホスファミド水和物を 53.45mg（無水物として 50mg）含有する錠剤 |
| [申請時効能・効果] | <p>1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌</p> <p>急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍</p> <p>ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。</p> <p>慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫</p> <p>2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患</p> <p>全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患</p> <p>3. <u>ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p> |
| [申請時用法・用量] | <p>1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>（1）単独で使用する場合</p> <p>通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>（2）他の抗腫瘍剤と併用する場合</p> <p>単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。</p> <p>2. 治療抵抗性のリウマチ性疾患</p> <p>通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg</p> |

を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. ネフローゼ症候群

通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日 50～100mg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、小児にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日 2～3mg/kg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常 1 日 100mg までとする。原則として、総投与量は 300mg/kg までとする。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

シクロホスファミド水和物（以下、「本薬」）は、旧西ドイツのアスタ・ウェルケ社（現ドイツ・バクスター社）により開発された、ナイトロジェンマスタード系のアルキル化剤である。本邦では、1962 年に悪性腫瘍の自覚的並びに他覚的症状の緩解に係る効能・効果に対して「エンドキサン錠」及び「注射用エンドキサン（2001 年に「注射用エンドキサン 100mg」として代替新規承認取得）」が承認され、1966 年に「注射用エンドキサン 500mg」の剤型追加が承認された。その後、1992 年には製剤変更した「エンドキサン P 錠」（2007 年に「エンドキサン錠 50mg」として代替新規承認取得）（以下、「本剤」）が承認され、2011 年 2 月には、治療抵抗性のリウマチ性疾患に係る効能・効果及び用法・用量が追加承認されている。

ネフローゼ症候群は、糸球体基底膜の障害により高度蛋白尿が発現し、低蛋白血症の結果として浮腫が出現する腎疾患群であり、本邦における年間の新規患者数は約 3,500～4,500 人（ネフローゼ症候群診療指針〈日腎会誌 53: 78-122, 2011〉）、小児では約 1,300 人（小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版〈日本小児腎臓病学会雑誌 18: 170-181, 2005〉〈以下、「国内小児ガイドライン」〉）と推定されている。原因疾患により原発性と続発性に分けられ、続発性ネフローゼ症候群では基礎疾患の治療が優先される。原発性ネフローゼ症候群の薬物治療では、小児、成人ともに副腎皮質ステロイドが第一選択であり、ステロイド投与により多くの患者は寛解に至るが、ステロイド抵抗性、ステロイド依存性、頻回再発型、高用量ステロイドの使用による副作用のためステロイドの増量ができない等、難治性の患者も存在する。一般的に、原発性ネフローゼ症候群の約 10%がこのような難治性の患者であると言われており（難治性ネフローゼ症候群の概念とその特徴〈人と透析 40: 21-24, 1996〉）、難治性のネフローゼ症候群に対しては、免疫抑制剤等が投与される。免疫抑制作用を有する本薬は、国内外のガイドラインにおいて難治性ネフローゼ症候群に対する使用が推奨されている。本薬は、2011 年 7 月現在、米国、ドイツ、フラ

ンス等、世界 30 ヶ国以上で、難治性のネフローゼ症候群を効能・効果として承認されている（米国では小児のみ）が、本邦では難治性ネフローゼ症候群に係る効能・効果は承認されていない。

このような状況を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（ネフローゼ症候群の効能追加）」が取り纏められた。当該報告書を基に平成 23 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤のネフローゼ症候群に対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 27 日 薬食審査発 0427 第 10 号）として厚生労働省から申請者である塩野義製薬株式会社に通知された。申請者は、当該通知に基づき、新たに臨床試験を実施することなく、今般の承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 品質及び非臨床に関する資料

品質及び非臨床に関する資料は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（ネフローゼ症候群の効能追加）」、添付文書（案）等が提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請への該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

1) ネフローゼ症候群の小児に対する用法・用量における総投与量の制限について

機構は、ネフローゼ症候群の小児に対する申請用法・用量において総投与量が 300mg/kg までに制限されていることから、その理由が分かるよう＜用法・用量に関連する使用上の注意＞において国内小児ガイドラインを引用して注意喚起すること、また、最新の総説において総投与量の増加により性腺障害及び発がんのリスクが増加するとされており（Nat Clin Pract Nephrol 4(10): 550-559, 2008）、【使用上の注意】の重要な基本的注意の項において当該総説を引用した上で注意喚起することについて、申請者に対応を求め、申請者より適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

2) 尿路閉塞による排尿障害を有する患者について

Company Core Safety Information (CCSI) 及びドイツの添付文書では、尿路閉塞の患者に対し本剤の投与は禁忌とされており、治療対象から除くか、治療前に病態が消失していなければならないとされている。一方、申請時に提出された本邦の添付文書案では、【使用上の注意】の副作用の項で排尿障害について注意喚起されているものの、当該注意喚起は本剤投与後に発現する副作用に対する注意喚起であり、また、【使用上の注意】の重要な基本的注意の項で、出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図るよう注意喚起されているものの、尿路閉塞の患者では輸液による尿量の増加は期待できないと考えられる。以上を踏まえ、機構は、尿路閉塞の患者に対する注意喚起を記載する必要があると考え、申請者に対応を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本邦の添付文書では、既に出血性膀胱炎の防止のために尿量の増加を図ることを注意喚起しており、尿路閉塞による排尿障害を有する患者であっても、必要な尿量を確保し排出する処置が行われていれば、出血性膀胱炎等の副作用の発現を防止することが可能と考える。本薬についてこれまでに収集した副作用等の情報においては、出血性膀胱炎等の副作用が発現した患者の基礎疾患・合併症に、尿路閉塞による排尿障害を有する患者は含まれていなかった。また、今般の効能追加に際しては、【警告】欄において、本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで投与するよう注意喚起する予定であり、限定された医師のみが使用することになる。以上のことから、現時点においては、添付文書において更なる注意喚起をする必要はないと考える。

機構は、本剤に対する十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を有する医師のもとで投与されるのであれば、尿量の増加を図る旨の注意喚起がなされていることで、排尿障害の原因の治療・補正も含めて処置が検討されと考えられることから、申請者の回答を了承した。

(3) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の適応症における安全性プロファイルと比べて新たに注意すべき事象はないと考えており、本剤の安全性プロファイルを理解した上で患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本剤の使用に特段の問題が生じる可能性は低いと考える。

したがって、現時点では、製造販売後調査等を行って迅速かつ重点的に情報を収集する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 27 日 薬食審査発 0427 第 10 号）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。

IV. 総合評価

平成 23 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（ネフローゼ症候群の効能追加）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌

急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

（下線部追加）

[用法・用量]

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

（1）単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

（2）他の抗腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

2. 治療抵抗性のリウマチ性疾患

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. ネフローゼ症候群

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3mg/kg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常 1 日 100mg までとする。原則として、総投与量は 300mg/kg までとする。

（下線部追加）