

審査報告書

平成 23 年 8 月 8 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]	プレドニン錠 5mg ¹⁾ 、プレドニゾロン錠 1mg (旭化成) ²⁾ 、同 5mg (旭化成) ³⁾ 、プレドニゾロン錠「タケダ」5mg ⁴⁾ 、プレドニゾロン散「タケダ」1% ⁵⁾
[一 般 名]	プレドニゾロン
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社 ¹⁾ 、旭化成ファーマ株式会社 ^{2)、3)} 、武田薬品工業株式会社 ^{4)、5)}
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中にプレドニゾロン 1mg ²⁾ 又は 5mg ^{1)、3)、4)} を含有する錠剤、1g 中にプレドニゾロン 10mg を含有する散剤 ⁵⁾
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項]	迅速審査 (薬食審査発第 0329 第 16 号、平成 23 年 3 月 29 日付厚生労働省医薬食品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」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成23年8月8日

[販 売 名] プレドニン錠 5mg¹⁾、プレドニゾロン錠 1mg (旭化成)²⁾、同 5mg (旭化成)³⁾、プレドニゾロン錠「タケダ」5mg⁴⁾、プレドニゾロン散「タケダ」1%⁵⁾

[一 般 名] プレドニゾロン

[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社¹⁾、旭化成ファーマ株式会社^{2)、3)}、武田薬品工業株式会社^{4)、5)}

[申請年月日] 平成 23 年 1 月 28 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の多発性骨髄腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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] 悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫*、乳癌の再発転移
(下線部追加；効能・効果の一部抜粋)

[用法・用量] 通常、成人にはプレドニゾロンとして1日 5～60mg を 1～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
(変更なし)

審査報告 (1)

平成 23 年 6 月 13 日

I. 申請品目

〔販売名〕	プレドニン錠 5mg ¹⁾ 、プレドニゾロン錠 1mg (旭化成) ²⁾ 、同 5mg (旭化成) ³⁾ 、プレドニゾロン錠「タケダ」5mg ⁴⁾ 、プレドニゾロン散「タケダ」1% ⁵⁾
〔一般名〕	プレドニゾロン
〔申請者名〕	塩野義製薬株式会社 ¹⁾ 、旭化成ファーマ株式会社 ²⁾ 、 ³⁾ 、武田薬品工業株式会社 ⁴⁾ 、 ⁵⁾
〔申請年月日〕	平成 23 年 1 月 28 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にプレドニゾロン 1mg ²⁾ 又は 5mg ¹⁾ 、 ³⁾ 、 ⁴⁾ を含有する錠剤、1g 中にプレドニゾロン 10mg を含有する散剤 ⁵⁾
〔申請時効能・効果〕	悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、 <u>多発性骨髄腫</u> 、 <u>好酸性肉芽腫*</u> 、乳癌の再発転移 (下線部追加；効能・効果の一部抜粋)
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5～60mg を 1～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

(1) プレドニゾロンの概要

プレドニゾロンは、Schering Corp. (現 Merck & Co., Inc.) により開発された合成副腎皮質ステロイドである。プレドニゾロンは、抗炎症作用や抗アレルギー作用を始め、生体における糖・タンパク・脂質等の代謝、生体の免疫反応等に影響を及ぼすこと等、種々の薬理作用を有していることが知られている。

本邦では、プレドニゾロンは日本薬局方に収載されている。また、プレドニゾロンを有効成分とする経口製剤は様々な疾患領域の効能・効果を有しており、このうち腫瘍領域については「悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移」及び「前立腺癌（他の療法が無効な場合）」が承認されている。

海外では、プレドニゾロン又はそのプロドラッグであるプレドニゾン（国内未承認）を有効成分とする製剤が 40 カ国以上で承認・販売されている。プレドニゾロンを有効成分とする経口製剤について、多発性骨髄腫（以下、MM）の効能・効果は、米国、英国、ドイツ及びフランスを対象とした申請者の調査では、英国及びドイツで承認されている。

(2) 開発の経緯等

造血幹細胞移植の適応とならない MM 患者（以下、移植非適応患者）に対する初回化学療法として、メルファランとプレドニゾロン又はプレドニゾンの併用（MP）が国内外ともに標準的治療法として用いられてきた。また、近年、MP にサリドマイドやボルテゾミブ等を併用するレジメンの有用性が示されたとして、国内外の診療ガイドライン等では MP に他の抗悪性腫瘍剤を併用するレジメンも推奨されている（「2. (i) <提出された資料の概略

> (1) 教科書等を用いたエビデンス調査」の項参照)。

申請者は、国内外の教科書、診療ガイドライン、公表論文等の内容を基に検討を行った結果、上記のとおり、MP等のレジメンで使用されるプレドニゾロンのMMに対する有用性は認知されており、医学薬学上公知であると判断し、今般、「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)に基づき、新たな臨床試験を実施することなくプレドニゾロン経口製剤の承認事項一部変更承認申請を行った。

また、日本血液学会より、プレドニゾロンのMMを適応とした承認の要望書が厚生労働大臣宛に提出されており、厚生労働省医薬食品局審査管理課からは、本承認申請に対して迅速処理の通知が機構宛に発出されている(平成23年3月29日付薬食審査発0329第16号)。

なお、「2.(i) <審査の概略> (2) プレドニゾンの知見について」の項に挙げた理由から、以下の記載では、特に断りのない限り、プレドニゾロンとそのプロドラックであるプレドニゾンとを区別せず「本薬」と表記する。

2. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、評価資料の提出はなく、参考資料として、教科書等を用いたエビデンス調査結果が提出された。

(1) 教科書等を用いたエビデンス調査

1) 教科書

以下の教科書において、MMの治療法として、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が記載されている。

本薬を含む治療レジメンに関する教科書における記載内容

教科書	対象患者	レジメン	本薬の用法・用量
三輪血液病学 第3版(文光堂、2006年)	移植非適応 又は65歳 以上の患者	MP	1日40~60mgを4日間経口投与
		VMCP	1日30mg/m ² を4日間経口投与
		MCNU-VMP	1日40~60mg/m ² を4日間経口投与
新臨床腫瘍学 改訂第2版 (日本臨床腫瘍学会編、2009年)	大量化学療法非適応患者	MP	4~6週間毎に1日60mg/m ² を4日間投与
ハリソン内科学 第3版、原著第17版(Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition)	移植非適応患者	MP	4~6週間毎に1日25~60mg/m ² を
		MPT	4~7日間投与
DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th Edition	移植非適応患者	MP	記載なし
		VMCP/VBAP	
		MPT	
		MPL	
		MPB	
Williams Hematology. 8th Edition	移植非適応患者	MPT	記載なし
		MPB	
		MPL	
Wintrobe's Clinical Hematology. 12th Edition	移植非適応患者	MP	4週間毎に1日100mgを4日間投与、又は6週間間隔で1日60mgを7日間投与
		CP	3週間間隔で1日100mgを4日間投与、又は3週間間隔で1日50mg

	を1日おきに投与
VBMCP	5週間毎に1日1mg/kgを7日間投与
MPT	6週間毎に1日2mg/kgを4日間投与
MPB	6週間毎に1日60mg/m ² を4日間投与

VMCP：ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド及び本薬の併用投与、MCNU-VMP：ラニムスチン、ビンデシン、メルファラン及び本薬の併用投与、MPT：メルファラン、本薬及びサリドマイドの併用投与、VBAP：ビンクリスチン、カルムスチン、ドキソルビシン及び本薬の併用投与、MPL：メルファラン、本薬及びレナリドミドの併用投与、MPB：メルファラン、本薬及びボルテゾミブの併用投与、CP：シクロホスファミド及び本薬の併用投与、VBMCP：ビンクリスチン、カルムスチン、メルファラン、シクロホスファミド及び本薬の併用投与

2) 診療ガイドライン

国内外のMMに対する診療ガイドラインでは、本薬を含む治療レジメンとして以下の内容が記載されている。

- ・ 多発性骨髄腫の診療指針 第2版（日本骨髄腫研究会編、2008年）では、MP、MPT、MPB及びMPLが、移植非適応患者の標準量化学療法として推奨されている。また、CPがメルファラン耐性患者に対する標準量化学療法の一つとして示されている。
- ・ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の治療ガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma.、以下、NCCNガイドライン) (version 1. 2011) では、MP、MPB、MPT及びMPLが、移植非適応患者の初期化学療法として推奨されている。
- ・ 英国のMMの診断と治療のガイドライン2010 (http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf) では、MPT及びMPBが、大量化学療法の予定がない場合の初期化学療法として推奨されている。

3) 公表論文

申請者は、国内外の学術雑誌に掲載された公表論文より抽出した内容及び文献の選択方法について、以下のように説明している。

<海外文献>

MMに対し、1960年代よりMPが施行されており、本薬単独投与の有効性を示す文献はなかった。このため、MEDLINE及びEMBASE（1975年～2010年11月30日）において、MM患者を対象としてMPの有用性が比較検討された報告を抽出するために、検索式を「(prednisolone OR prednisone) AND multiple myeloma AND melphalan AND comparative study AND randomized study AND NOT case report AND NOT dexamethasone」とし、79報を抽出した。このうち、MP又はMPを含む治療群が設定され、奏効率又は全生存期間が評価されている公表論文は23報あり、内訳は①メルファラン単独投与を対照群としてMPの有効性及び安全性を検討した臨床試験の報告が1報（Eur J Cancer Oncol 1983; 19: 499-506）、②MPを対照群として他の化学療法と比較した臨床試験の報告が22報、それぞれ抽出された。また、上記の検索で抽出されたもの以外に、MPの臨床試験の報告が1報（①の報告の引用文献）、MPTの臨床試験が3報（検索で捕捉されなかった試験）報告されている。以上の計27報の公表論文は下表のとおりであった。

本薬を含む治療レジメンに関する海外公表論文

本薬を含むレジメン	文献	本薬の用法・用量
MP	JAMA 1969; 208: 1680-5	1mg/kg/日、月曜、水曜、金曜の朝に投与、6週間毎 2mg/kg/日、4日間連日投与、4～6週間毎
MP	Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19: 499-506	2mg/kg/日、4日間連日投与、6週間毎
MP、MPB	J Clin Oncol 2010; 28: 2259-66	60mg/m ² 、4日間連日投与、6週間毎
MP、MPB	N Engl J Med 2008; 359: 906-17	
MP、BP	J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132: 205-12	
MP	Br J Haematol 2004; 127: 159-64	
MP、VMCP/VBAP standard doses、VMCP/VBAP higher doses	Hematol J 2001; 2: 272-8	60mg/m ² 、4日間連日投与、4週間毎
MP、VMCP/VBAP	J Clin Oncol 1996; 14: 2167-73	
MP	Eur J Cancer 1995; 31A: 146-51	
MP、VMCP/VBAP	J Clin Oncol 1993; 11: 1165-71	
MP、VMCP/VBAP	Blut 1990; 60: 319-22	
MP、VMCP/VBAP	J Clin Oncol 1991; 9: 444-8	60mg/m ² 、7日間連日投与、4週間毎
MP、MPT	Lancet 2006; 367: 825-31	40mg/m ² 、7日間連日投与、4週間毎
MP、MPCCV	J Clin Oncol 1984; 2: 836-40	
MP、MP/IFN α-2b	J Clin Oncol 1993; 11: 155-160	40mg/m ² 、4日間連日投与、4週間毎
MP、MPT	J Clin Oncol 2009; 27: 3664-70	
MP、MPT	Lancet 2007; 370: 1209-18	
MP	Blood 2006; 107: 1292-8	2mg/kg、4日間連日投与、6週間毎
MP、MP/IFN α	Blood 1993; 81: 1428-34	
MP、MP/IFN α	Eur J Haematol 1989; 43(Suppl 51): 124-8	
MP、VMCP、VMCP/VBAP	Br J Haematol 1990; 74: 185-91	MP : 2mg/kg、4日間連日投与、6週間毎 VMCP及びVMCP/VBAP : 60mg/m ² 、4日間連日投与、4週間毎
MP、VMCP/VBAP	Eur J Haematol 1989; 43: 54-62	MP : 2mg/kg、4日間連日投与、6週間毎 VMCP/VBAP : VMCPとして60mg/m ² 、3日間連日投与、VBAPとして60mg/m ² 、4日間連日投与、6週間毎
MP	Blood 2009; 113: 3435-42	2mg/kg、4日間連日投与、4～6週間毎
MP、VBMCP、VMP	Scand J Haematol 1985; 35: 518-24	0.6mg/kg/日、2週間投与、その後、0.3mg/kg/日、7日間連日投与、4～5週間毎
MP、NOP	Eur J Haematol 1993; 51: 80-85	MP : 体重60kg未満: 100mg/日、体重60～90kg: 150mg/日、体重90kg超: 200mg/日、4日間連日投与、4週間毎 NOP : 250mg/日、1～4日目及び17～20日目に投与、4週間毎
MP、VBMCP	Scand J Haematol 1986; 37: 243-8	100～150mg/bodyを体重により調整、4日間連日投与、5週間毎
MP、BCP	Cancer Treat Rep 1982; 66: 1273-7	75mg/body、7日間連日投与、4週間毎

BP : ベンダムスチン及び本薬の併用投与、MPCCV : メルファラン、本薬、シクロホスファミド、メチルロムスチン及びビンクリスチンの併用投与、VMP : ビンクリスチン、メルファラン及び本薬の併用投与、NOP : ミトキサントロン、ビンクリスチン及び本薬の併用投与、BCP : カルムスチン、シクロホスファミド及び本薬の併用投与

なお、MP以外の本薬を含む治療レジメンについても検索したが、上表中のレジメン以外には認められなかった。

<国内文献>

医学中央雑誌刊行会のデータベース（1983年～2010年）において、海外文献と同一の検索式及び「プレドニゾン AND（多発性骨髄腫 OR 骨髄腫） AND（臨床）試験」を検索式として検索したが、いずれの検索式で検索した場合でも検索結果は同様であり、原著論文として臨床試験の報告が1報（シクロホスファミド、ビンクリスチン及び本薬併用投与とMPの交替併用投与に対するラニムスチン、シクロホスファミド、ビンクリスチン及び本薬の併用投与とMPの交替併用投与を比較するランダム化比較試験）（Int J Hematol 2004; 79: 165-73）のみ抽出された。

<審査の概略>

(1) 本薬の審査方針について

本申請資料では、MMに対するプレドニゾンの有効性及び安全性の根拠として、プレドニゾンの知見に加えて、そのプロドラッグであるプレドニゾンの知見も利用されている。

機構は、MMに対するプレドニゾンの有効性及び安全性の根拠として、プレドニゾンの知見を利用する上での留意点を検討した上で、提出された資料等を基に、MM治療におけるプレドニゾンの有用性が医学薬学上公知であるか否かを検討する方針とした。

(2) プレドニゾンの知見について

申請者は、プレドニゾンのプロドラッグであるプレドニゾンの知見について、以下のとおり、本申請資料においてはプレドニゾンのMMに対する有効性及び安全性の根拠として利用することが可能と判断した、と説明している。

プレドニゾン（不活性体）は、肝臓で11位のケトンが水酸基に還元されたプレドニゾン（活性体）に急速に代謝され、合成副腎皮質ステロイドとしての主要な薬理作用を発現する。

肝機能正常者、非活動性肝疾患患者、活動性肝疾患患者及び急性肝炎患者に、プレドニゾン及びプレドニゾンをそれぞれ20mg経口投与したとき、活動性肝疾患患者及び急性肝炎患者では、プレドニゾン投与時に比較してプレドニゾン投与時に、血漿中プレドニゾン濃度が有意に低下した旨が報告されている（Gut 1972; 13: 690-6）。しかしながら、プレドニゾン製剤とプレドニゾン製剤の米国での承認用法・用量は同一（5～60mg/日）である。また、副腎皮質ステロイド製剤を用いた治療は、期待される治療効果の発現を確認し、個々の患者ごとに投与量が調節されると考えられることから、肝機能障害者で両薬剤の血中プレドニゾン濃度の差異が示唆されたものの、有効性の面で大きな影響が生じる可能性はほとんどないと考えた。

さらに、安全性について、プレドニゾンの代謝物のうち、プレドニゾン以外は目的とする活性を有さないため、薬理作用に起因する副作用にプレドニゾンとプレドニゾンとで大きな相違はないと考えた。

以上より、本申請資料では両薬剤の知見をプレドニゾンのMMに対する有効性及び安全性の根拠として利用することが可能と判断した。

機構は、以下のように考える。

肝機能が低下している患者では、プレドニゾン経口投与時の血中プレドニゾン濃度が同用量のプレドニゾン経口投与時に比べて低値を示す可能性があること、及び各患者での治療効果を考慮した副腎皮質ステロイド製剤の用量調節は、MM治療では一般的ではないと考えられることから、申請者の説明内容に基づいて、経口投与時の両薬剤のMMに対する有効性が常に同等であるとみなすことは困難であると考えた。しかしながら、①両薬剤の活性本体は同一であり、両製剤の海外での承認用法・用量も同一であること、②プレドニゾン及びプレドニゾンともにMPとしてMM患者に対する有用性が複数の公表論文で報告されていることから、活性本体であるプレドニゾンの医学薬学上の公知性を検討する観点

からは、プレドニゾンとプレドニゾロンの知見を敢えて区別して検討する必要性は低いと判断した。

(3) MM治療における本薬の公知性について

機構は、提出された国内外の教科書、診療ガイドライン及び公表論文における記載のほか、以下の記載を確認した。

- Cecil Medicine 23rd edition (Saunders Elsevier, 2008; p1432) では、移植非適応患者に対する治療法としてMPが挙げられ、本薬20mgを1日3回、7日間連日経口投与する用法・用量が記載されている。
- 内科学 第9版 (朝倉書店、2007年; p1682) では、初期導入療法における標準化学療法として、MPが記載されている。
- NCCNガイドラインでは、移植非適応患者の初期化学療法としてMP、MPB、MPT及びMPLが記載されているのに加えて、造血幹細胞移植後の維持療法として、ステロイド単独投与、及びサリドマイドと本薬の併用投与が記載されている。
- 学術雑誌の総説 (N Engl J Med 2011; 364: 1046-60) においては、移植非適応患者に対する3剤併用投与の導入療法としてMPB、MPT及びMPLが記載されている。

機構は、移植適応のあるMM患者 (以下、移植適応患者) に対する治療及び本薬の使用実態について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

自家造血幹細胞移植について、国内では、多発性骨髄腫に対する診療指針 第2版 (日本骨髄腫研究会編、2008年) で、ビンクリスチン、ドキシソルピシン、デキサメタゾン併用投与 (VAD) 又はデキサメタゾン大量投与が前治療として推奨されている。また、海外では、NCCNガイドライン及び欧州臨床腫瘍学会の治療ガイドライン (Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol 2010; 21: 155-7) において、造血幹細胞を傷害するアルキル化剤を用いず、デキサメタゾンを基本とした治療が前治療として推奨されている。

同種造血幹細胞移植について、日本造血細胞移植学会が作成した診療ガイドライン (2010年1月) では、MMにおける骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植は治療関連死亡が高率であるため積極的には推奨されておらず、また、骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植 (ミニ移植) の有用性は確立されていないとされている。

以上より、移植適応患者に対して、本薬を含む治療レジメンは用いられていないと考える。

機構は、国内外の教科書及び診療ガイドライン等の成書における記載内容を検討した結果、移植非適応患者に対して、本薬はMPを始めとした他の抗悪性腫瘍剤との併用投与として国内外で広く使用されている重要な薬剤の一つであると考え。一方、移植適応患者に対しては、国内外の教科書において本薬を含む治療レジメンは記載されていないが、海外の診療ガイドラインでは移植後の治療として本薬を含むレジメンが記載されており、治療選択肢の一つであると考え。

以上より、MM治療における本薬の有用性は医学薬学上公知であると判断した。

(4) 安全性について

申請者は、MM患者に対する本薬の安全性について以下のように説明している。

国内市販後データベースに集積された自発報告又は文献・学会報告において、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が、MM患者では、5例報告されている。また、MM患者を対象にMPとボルテゾミブを併用した国内試験から、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が21例報告されている。これら計26例の重篤な副作用のうち、現行の添付文書に記載されていない事象は、アミロイド関節炎、ホジキン病、鉄芽球性貧血、下顎

骨壊死、多形紅斑、プリンツメタル狭心症、イレウス、腫瘍崩壊症候群、腸炎、リンパ球減少症、血小板減少症、低酸素症、腎機能障害、腎不全、体力低下、敗血症性ショック、胃癌、末梢神経障害であるが、現時点では報告症例数が各2例以下と限られていることから、今後も安全性情報の収集を継続し、新たな情報が得られた際には適切な注意喚起を行う。また、国内外臨床試験に関する公表論文においても、新たに注意を喚起すべき特徴的な事象は認められなかった。

以上より、MM患者に対する使用においては、消化性潰瘍及び骨融解病変の増悪等の合併症の予防に十分注意する必要がある（三輪血液病学 第3版（文光堂、2006年））ものの、慎重に患者選択を行い、有害事象の徴候に注意し、副作用の程度に応じた適切な用量調節等を行うことで、適正に使用することが可能と考えられる。

機構は、本薬の安全性に関する申請者の説明を了承した。提出された安全性情報から、本薬の安全性プロファイルは、MM患者に対しても既知の事象の範囲内であり、造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理及び休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応がなされるのであれば、MM患者においても管理可能であると判断した。

(5) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、「(3) MM 治療における本薬の公知性について」の項における検討内容も踏まえ、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように考える。

本薬は、移植非適応患者に対して、MP を始めとした治療レジメンにて国内外で広く使用されている重要な薬剤の一つに位置付けられると考える。

一方、移植適応患者に対しては、初回寛解導入療法では、VAD や、ボルテゾミブ、デキサメタゾン、レナリドミド等を含む併用投与が用いられ、本薬は用いられていない。しかし、近年、移植適応患者に対する移植後の治療として、本薬とサリドマイドの併用投与の有用性が報告されており（J Clin Oncol 2009; 27: 1788-93）、海外の診療ガイドラインにも記載されている。また、国内外の教科書及び診療ガイドライン等の記載を含め、これまでに得られている知見からは、移植適応患者に対して本薬がアルキル化剤のような不利益を生じることは指摘されていない状況である。したがって、移植適応患者に対しても本薬の有用性が期待されると考える。

上記の検討内容に加え、本薬は造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師が最新の知見等に基づいて適切に使用する薬剤であることを踏まえて、本薬の効能・効果を、申請効能・効果のとおり、「多発性骨髄腫」と設定することは可能と判断した。

なお、上記のとおり、MM 患者に対する本薬の使用では、造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に精通した医師の管理下であることが前提であると考え、類薬の注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム製剤と同様、添付文書の警告欄において「本薬を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから開始すること。」の旨を注意喚起する必要があると考える。

(6) 用法・用量について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬の MM に対する用法・用量は、既承認用法・用量と同様、「通常、成人にはプレドニゾロンとして1日 5～60mg を1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」と設定することが可能であると判断した。ただし、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本薬の投与量、投与スケジュー

ール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。」の旨を注意喚起すべきと判断した。

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

MM患者に対するMPにおける本薬の用法・用量は、「<提出された資料の概略> (1) 教科書等を用いたエビデンス調査」の項における教科書及び公表論文の記載から、多くの試験において、4~6週毎に60mg/m²又は2mg/kgの4日間投与とされていた。体表面積1.5m²の成人であれば1日40~100mgの経口投与となり、国内外で類似している。造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって患者選択及び有害事象の徴候に注意し、副作用の程度に応じた適切な用量調節により慎重に投与することで適正に使用することが可能と考えられる。

機構は、以下のように考える。

各教科書や公表論文の記載内容の検討から、MM患者に対するMPを始めとした治療レジメンでの本薬の投与方法については、1日投与量の設定単位、1サイクルの期間及び連続投与日数はレジメンによって異なっており（「<提出された資料の概略> (1) 教科書等を用いたエビデンス調査」の項参照）、本薬の用法・用量を、特定の投与方法に限定することは困難であるとする。また、1日投与量について、教科書や公表論文より、申請用法・用量の通常用量である5~60mgの範囲内で使用される場合はあるが、投与レジメンや体格によっては、当該範囲を超えることもあると考える。しかしながら、本薬は、造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師が最新の知見や個々の患者の体格、年齢、臨床症状等を考慮して治療レジメンを選択し、適切に用量調節して使用される薬剤であるとする。また、「多発性骨髄腫」の効能・効果が承認されている英国のプレドニゾン腸溶錠では、初回投与量として1日5~60mg（MMを含む血液疾患に対しては、多くの場合初回投与量として1日15~60mgが必要である旨も記載されている。）と設定されており、申請用法・用量の通常用量の範囲と同様であることを確認した。

以上の内容を総合的に考慮し、本薬の用法・用量を申請用法・用量どおり、「通常、成人にはプレドニゾンとして1日5~60mgを1~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」と設定することは可能であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本薬の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。」の旨を注意喚起する必要があると判断した。

(7) 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後の検討事項について、以下のように考える。

MM患者に対するMPは、1960年代からその有用性が示されており（JAMA 1969; 208: 1680-5）、国内外で標準的治療法の一つとされていることから、MM患者に対する本薬の投与経験は国内外で蓄積されていると考える。また、今般の申請における検討においても、安全性について新たに懸念される事象はなく（「(4) 安全性について」の項参照）、現時点では、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低いと考える。したがって、今般の承認取得後には、通常的安全監視体制にて情報を収集し、当該情報に基づいて製造販売後の調査又は臨床試験の必要性を検討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

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

IV. 総合評価

提出された資料（公表文献等）から、プレドニゾロンの「多発性骨髄腫」に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、申請品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 8 月 5 日

I. 申請品目

- [販売名] プレドニン錠5mg¹⁾、プレドニゾロン錠1mg (旭化成)²⁾、同5mg (旭化成)³⁾、プレドニゾロン錠「タケダ」5mg⁴⁾、プレドニゾロン散「タケダ」1%⁵⁾
- [一般名] プレドニゾロン
- [申請者名] 塩野義製薬株式会社¹⁾、旭化成ファーマ株式会社²⁾、³⁾、武田薬品工業株式会社⁴⁾、⁵⁾
- [申請年月日] 平成23年1月28日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 審査方針及び MM 治療における本薬の公知性について

今般の申請に際しては、多発性骨髄腫（以下、MM）に対するプレドニゾロンの有効性及び安全性の根拠として、プレドニゾロンの知見に加えて、そのプロドラッグであるプレドニゾンの知見も申請資料として提出されている。

機構は、MM に対するプレドニゾロンの有効性及び安全性の根拠として、プレドニゾンの知見を利用する上での留意点を検討した上で、MM 治療におけるプレドニゾロンの有用性が医学薬学上公知であるか否かを検討する方針とした。その結果、「審査報告 (1) 2 (i) <審査の概略> (2) プレドニゾンの知見について」の項で記載した理由により、活性本体であるプレドニゾロンの医学薬学上の公知性を検討する観点からは、プレドニゾンとプレドニゾロンの知見を敢えて区別する必要性は低いと判断した。

機構は、国内外の教科書及び診療ガイドライン等の成書における本薬（プレドニゾロン又はプレドニゾン）の記載内容を総合的に検討した結果、MM 治療における本薬の有用性は医学薬学上公知であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ プロドラッグであるプレドニゾン製剤を投与した場合に比べて、活性本体であるプレドニゾロン製剤を経口投与した際には、消化性潰瘍の発現に注意が必要であるが、当該事象についてはすでに添付文書で注意喚起されており、安全性に関してもプレドニゾンとプレドニゾロンの知見を敢えて区別する必要性は低いと判断して差し支えない。

機構は、消化性潰瘍についてはすでに添付文書で注意喚起がなされており、MM の承認取得に際して追加の情報提供や更なる注意喚起を行う必要はないと判断した。

(2) 安全性について

機構は、本薬の安全性プロファイルは、MM 患者に対しても既知の事象の範囲内であることを確認し、造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理及び休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応がなされるのであれば、MM 患者においても管理可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、「審査報告(1)2(i)＜審査の概略＞(3)MM治療における本薬の公知性について」の項における検討結果、及び「審査報告(1)2(i)＜審査の概略＞(5)臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に記載したMM治療における本薬の臨床的位置付けを踏まえ、本薬の効能・効果を、申請効能・効果のとおり、「多発性骨髄腫」と設定することは可能と判断した。

なお、MMに加え、既承認の効能・効果である悪性リンパ腫、白血病、及び前立腺癌等の悪性腫瘍の患者に対する本薬の使用では、がん化学療法に精通した医師の管理下であることが前提であると考え、また悪性腫瘍に対する適応を有する他の副腎皮質ホルモン製剤の添付文書での注意喚起の設定内容も踏まえ、添付文書の警告欄において「本薬を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。」の旨を設定する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、添付文書の警告欄に上記の内容を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、「審査報告(1)2(i)＜審査の概略＞(6)用法・用量について」の項に記載した理由から、本薬の用法・用量を特定の投与方法に限定することは困難であると考え。また、投与レジメンや体格によっては、1日投与量が申請用法・用量の通常用量である5～60mgの範囲を超えることもあると考える。

しかしながら、①本薬は、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験のある医師により、最新の知見等に基づいて適切に使用される薬剤であること、②「多発性骨髄腫」の効能・効果が承認されている英国のプレドニゾン腸溶錠の初回投与量(1日5～60mg)は、申請用法・用量の通常用量の範囲と同様であることを踏まえ、本薬の用法・用量を「通常、成人にはプレドニゾンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において「本薬の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。」の旨を注意喚起することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項に上記の内容を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、「審査報告(1)2(i)＜審査の概略＞(7)製造販売後の検討事項について」の項に記載した理由から、現時点では、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低く、一般の承認取得後には、通常の安全監視体制にて情報を収集し、当該情報に基づいて更なる製造販売後の調査又は臨床試験の必要性を検討することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(6) その他

旭化成ファーマ株式会社より申請された、プレドニゾン錠 1mg(旭化成)及び同 5mg

(旭化成) について、「医薬品の効能又は効果等における「関節リウマチ」の呼称の取扱いについて」(平成 21 年 7 月 3 日付け薬食審査発 0703 第 10 号及び薬食安発 0703 第 10 号) に応じ、効能・効果のうち、「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更する一部変更承認申請が併せて行われている。なお、他の申請品目については、既に当該変更がなされている。

塩野義製薬株式会社及び旭化成ファーマ株式会社よりそれぞれ申請された、プレドニン錠 5mg、並びにプレドニゾロン錠 1mg (旭化成) 及び同 5mg (旭化成) について、効能・効果のうち、「食道の炎症 (腐蝕性食道炎、直達鏡使用後)」を「食道の炎症 (腐蝕性食道炎、直達鏡使用後)」に、また、武田薬品工業株式会社より申請された、プレドニゾロン錠「タケダ」5mg 及びプレドニゾロン散「タケダ」1% について、効能・効果のうち、「紅皮症 (ヘブラ紅色剝糠疹を含む)」を「紅皮症 (ヘブラ紅色剝糠疹を含む)」に、さらに、旭化成ファーマ株式会社より申請された、プレドニゾロン錠 1mg (旭化成) 及び同 5mg (旭化成) について、効能・効果のうち、「難知性口内炎」を「難治性口内炎」に記載整備する一部変更承認申請が併せて行われている。機構は、字句整備と判断し、了承した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本薬を承認しても差し支えないと判断した。

- [効能・効果] 悪性リンパ腫 (リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症) 及び類似疾患 (近縁疾患)、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫*、乳癌の再発転移
(下線部追加; 効能・効果の一部抜粋)
- [用法・用量] 通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5~60mg を 1~4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
(変更なし)

[警告] (下線部追加)
本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)
本剤の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。