

審査報告書

平成 24 年 2 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 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 8 日
[剤形・含量]	1 瓶中にイホスファミド 1g を含有する注射剤
[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 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 4 号) に基づく承認申請
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 24 年 2 月 16 日

[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 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 8 日

[審 査 結 果]

平成 23 年 10 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：イホスファミド（悪性リンパ腫）」に関する事前評価及び提出された資料から他の抗悪性腫瘍剤との併用における本薬の「悪性リンパ腫」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] 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解
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）、悪性リンパ腫

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
悪性骨・軟部腫瘍、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

（下線部追加）

[用法・用量] 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悪性腫瘍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 1.2g/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。

3.悪性リンパ腫の場合
(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして 1 日 0.8～3g/m²（体表面積）を 3～5 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、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。

- (2) 総投与量はイホスファミドとして 1 コース $10\text{g}/\text{m}^2$ 以下、小児では全治療コース $80\text{g}/\text{m}^2$ 以下とする。

4. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与の場合

- (1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において、成人には、通常 1 コースは、イホスファミドとして 1 日 $1.5\sim 3/\text{m}^2$ (体表面積) を 3~5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。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。

総投与量は、イホスファミドとして 1 コース $10\text{g}/\text{m}^2$ 以下とする。
なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

- (2) 本剤の単独投与において、成人には、1 コースは、イホスファミドとして総投与量 $14\text{g}/\text{m}^2$ までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。

5. 小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして 1 日 $1.5\sim 3\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積) を 3~5 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、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。

- (2) 総投与量はイホスファミドとして 1 コース $10\text{g}/\text{m}^2$ 以下、全治療コース $80\text{g}/\text{m}^2$ 以下とする。

(下線部追加、変更)

審査報告

平成 24 年 2 月 10 日

I. 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 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 8 日
[剤形・含量]	1 瓶中にイホスファミド 1g を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解 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）

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨・軟部腫瘍、悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

（下線部追加）

- [申請時用法・用量]
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悪性腫瘍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 1.2g/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。
 3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与の場合
 - (1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において、成人には、通常 1 コースは、イホスファミドとして 1 日 1.5～3/m²（体表面積）を 3～5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。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。
総投与量は、イホスファミドとして 1 コース 10g/m² 以下とする。
なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。
 - (2) 本剤の単独投与において、成人には、1 コースは、イホスファミドとして総投与量 14g/m² までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。

4. 悪性リンパ腫の場合

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日 0.8～3g/m² (体表面積) を3～5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、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。
- (2) 総投与量はイホスファミドとして1コース 10g/m²以下、小児では全治療コース 80g/m²以下とする。

5. 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日 1.5～3g/m² (体表面積) を3～5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、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。
- (2) 総投与量はイホスファミドとして1コース 10g/m²以下、全治療コース 80g/m²以下とする。

（下線部追加、変更）

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

米国及び英国では、悪性リンパ腫に関するイホスファミド（以下、「本薬」）の開発は行われておらず、承認されていないが、ドイツでは1976年7月に「非ホジキンリンパ腫（併用療法、高度悪性及び再発腫瘍の場合）」の効能・効果で、フランスでは同年7月に「非ホジキンリンパ腫」及び「ホジキンリンパ腫の再発」の効能・効果で承認されている。

本邦では、申請者による悪性リンパ腫に対する本薬の開発は行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本薬は1985年4月に肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫の適応にて承認されて以降、2004年12月に「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）」、2005年2月に「以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨・軟部腫瘍、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）」に関する効能・効果が各々追加承認されている。

平成23年9月15日に開催された、厚生労働省の「第9回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、以下の①～④の内容から悪性リンパ腫に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬の有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「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：イホスファミド（悪性リンパ腫）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

① 小児及び成人の悪性リンパ腫患者を対象として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬

を用いた海外臨床試験が実施されており、本薬を含む治療レジメンについて、一定の有効性が示唆されていること

- ② 国内においては大規模な臨床試験の報告はないものの、小児及び成人の悪性リンパ腫患者を対象として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を用いた臨床試験成績及び症例報告で CR 例が報告されており、日本人においても本薬を含む治療レジメンの有効性は示唆されていること
- ③ 国内外の教科書及び診療ガイドライン等において、小児では初回治療、並びに再発又は難治例に対する救援療法として、成人では特に難治例に対する救援療法として、本薬を含む治療レジメンが治療選択肢の一つとして推奨されていること
- ④ 以下の 2 点を踏まえると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬等が行われるのであれば、日本人の小児及び成人の悪性リンパ腫患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤の併用で本薬 800mg～3g/m²/日を 3～5 日間連日投与する用法・用量は管理可能と考えること
 - 悪性リンパ腫を対象とした国内外の臨床試験において認められた主な有害事象はいずれも国内添付文書で既に記載されている事象であり、既承認の他癌腫と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考えること
 - 本邦では、他癌腫に対して、小児及び成人でそれぞれ他の抗悪性腫瘍剤との併用において一定の安全性情報が蓄積されていること

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 23 年 10 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、他の抗悪性腫瘍剤との併用における本薬の「悪性リンパ腫」に対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「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 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 4 号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での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. 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、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

＜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。

なお、今回の承認申請において、平成 18 年 9 月 11 日付厚生労働省審査管理課事務連絡「第十五改正日本薬局方の制定に伴う医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集（Q&A）について」に基づき、既承認用法・用量で併用薬剤として設定されている「塩酸ドキシソルビン」の表記は「ドキシソルビン塩酸塩」に変更された。

(2) 添付文書（案）について

機構は、提出された添付文書（案）について、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

(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、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の癌腫での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常の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又は製造販売後臨床試験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 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 4 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 10 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：イホスファミド（悪性リンパ腫）」に関する事前評価及び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、がん化学療法の治療に十分な知識・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、申請効能・効果及び用法・用量を以下のように記載整備し、承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解

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）、悪性リンパ腫

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨・軟部腫瘍、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

（下線部追加）

〔用法・用量〕

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悪性腫瘍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 1.2g/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。

3. 悪性リンパ腫の場合

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日 0.8～3g/m²（体表面積）を3～5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、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。
- (2) 総投与量はイホスファミドとして1コース 10g/m²以下、小児では全治療コース 80g/m²以下とする。

4. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与の場合

- (1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において、成人には、通常1コースは、イホスファミドとして1日 1.5～3g/m²（体表面積）を3～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。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。
総投与量は、イホスファミドとして1コース 10g/m²以下とする。
なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。
- (2) 本剤の単独投与において、成人には、1コースは、イホスファミドとして総投与量 14g/m²までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。

5. 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日 1.5～3g/m²（体表面積）を3～5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、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。
- (2) 総投与量はイホスファミドとして1コース 10g/m²以下、全治療コース 80g/m²以下とする。

（下線部追加、変更）

〔警告〕（変更なし）

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。〕
2. 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症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。
3. 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕（変更なし）

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、他の抗悪性腫瘍剤と併用するこ

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〕（変更なし）

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) 成人の場合
 - 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。
 - (2) 小児の場合
本剤投与時には、1日2000～3000mL/m²（体表面積）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。また、（1）4）に準じ尿のアルカリ化を図り、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悪性腫瘍剤との併用療法〔VeIP療法（ビンブラスチン硫酸塩、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. 悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤単独投与での用法・用量については、文献3）～8）を参照すること。
4. 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
5. 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。