審査報告書

平成 25 年 2 月 20 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]	オンコビン注射用 1mg
[一 般 名]	ビンクリスチン硫酸塩
[申 請 者 名]	日本化薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 21 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にビンクリスチン硫酸塩 1mg 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、(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 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 9 号) に基づく承認申請 「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) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 2 月 20 日

[販 売 名] オンコビン注射用 1mg
[一 般 名] ビンクリスチン硫酸塩
[申 請 者 名] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日

[審 査 結 果]

平成 24 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：ビンクリスチン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の褐色細胞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] 1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）
 2. 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）
 3. 小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）
 4. 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
 多発性骨髄腫
 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
 5. 褐色細胞腫

（下線部追加）

[用法・用量] 1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）及び小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）の場合
 通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児0.05～0.1mg/kg、成人0.02～0.05mg/kgを週1回静脈注射する。
 ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。
 2. 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
 ドキシソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1日量0.4mgを24時間持続静脈注射する。これを4日間連続で行い、その後17～24日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
 3. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
 ビンクリスチン硫酸塩として1.4mg/m²（体表面積）を、2回静脈注射する。1回目の投与の3週間後に2回目の投与を行い、6～8

週を1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

4. 褐色細胞腫の場合

シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1日1回1.4mg/m²（体表面積）を静脈注射し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

審査報告

平成 25 年 2 月 18 日

I. 申請品目

[販売名]	オンコビン注射用 1mg
[一般名]	ビンクリスチン硫酸塩
[申請者名]	日本化薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 21 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にビンクリスチン硫酸塩 1mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む） 2. 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病） 3. 小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等） 4. 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 多発性骨髄腫 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫 <u>褐色細胞腫</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>

[申請時用法・用量]	1. 通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児 0.05～0.1mg/kg、成人 0.02～0.05mg/kg を週 1 回静脈注射する。 ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。 2. 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量 0.4mg を 24 時間持続静脈注射する。これを 4 日間連続で行い、その後 17～24 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。 3. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 ビンクリスチン硫酸塩として 1.4mg/m ² （体表面積）を、2 回静脈注射する。1 回目の投与の 3 週間後に 2 回目の投与を行い、6～8 週を 1クールとし、投与を繰り返す。 ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。 4. <u>褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</u> <u>シクロホスファミド、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1 日 1 回 1.4mg/m²（体表面積）を静脈内投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1クールとして、投与を繰り返す。</u> <u>ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
------------	---

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

欧米 6 カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）において、褐色細胞腫に対するビンクリスチン硫酸塩（以下、「本薬」）の開発は行われておらず、承認されていないが、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、シクロホスファミド水和物、本薬及びダカルバジン併用レジメン（以下、「CVD レジメン」）は悪性褐色細胞腫に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。

本邦では、承認取得者による褐色細胞腫における本薬の開発はこれまでに行われていないが、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、本薬は昭和43年4月に塩野義製薬株式会社が承認を取得し、その後、平成16年4月に日本化薬株式会社に承継された。また、平成17年2月には、既承認の効能・効果であった「白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）」、「悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）」及び「小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）」に加えて、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として「多発性骨髄腫」及び「悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫」に関する効能・効果が追加承認されている。

平成24年10月3日に開催された、厚生労働省の「第13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及び②の内容からCVDレジメンの褐色細胞腫に対する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：ビンクリスチン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

① 国内外の教科書等でCVDレジメンの推奨対象とされている手術不能な悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫は極めて希少な疾患であること、並びに本邦においては悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫の適応を有する薬剤がないことも考慮すると、次の内容を踏まえ、悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫に対するCVDレジメンの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。

- 海外臨床研究において、悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫に対するCVDレジメンの有効性として、腫瘍縮小及び症状改善が示唆されており、また、当該研究成績に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、CVDレジメンは悪性褐色細胞腫又は傍神経節細胞腫に対する緩和的治療の選択肢の一つとして位置付けられていること。
- 本邦においても、症例報告等の治療成績において、悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫に対するCVDレジメンによる腫瘍縮小及び症状改善が報告されていること。

② 次の内容を踏まえると、内分泌疾患の治療に精通した医師と、がん化学療法に精通した医師が連携し、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫患者に対して、CVDレジメンとして、シクロホスファミド（無水物換算）750mg/m²静注投与（Day1）、本薬1.4mg/m²静注投与（Day1）、ダカルバジン600mg/m²静注投与（Day1、2）を21～28日毎に繰り返す用法・用量は管理可能と考えること。

- 悪性褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫患者に対するCVDレジメン施行により発現し

た有害事象は、血圧変動を除いて、いずれも CVD レジメンを構成するいずれかの薬剤の国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異は認められていないこと。

- ▶ 血圧変動については、褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫自体により発現が認められる症状であるが、CVD レジメン施行後に、一過性の血圧変動や腫瘍縮小に伴う高血圧クリーゼが発現したとの報告もあり、国内の教科書及び診療ガイドラインでは CVD レジメン施行前に α 受容体遮断薬等の投与が推奨されていることから、当該内容については、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起を行う必要があると考えること。

なお、効能・効果について、要望された効能・効果は「褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）」であった。2004年に発行された世界保健機関の内分泌腫瘍の疾患分類（World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs（World Health Organization, 2004））では、副腎に発生した腫瘍は褐色細胞腫、副腎外のクロマフィン組織に発生した腫瘍は傍神経節細胞腫とそれぞれ定義されている。しかしながら、従前は発現部位にかかわらず、クロマフィン組織に発生した腫瘍も褐色細胞腫と表記されており、現時点においても、国内外の臨床実態では、褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫はカテコラミンを過剰産生する病態や治療が同様であるため、厳密に二つの疾患名が使い分けられていない状況と考えられること、並びに、 α 受容体遮断薬等の既承認薬の効能・効果が「褐色細胞腫による高血圧症」等と設定されていることを踏まえ、検討会議において、効能・効果は「褐色細胞腫」と設定することが適当であると判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められている。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 24 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、「褐色細胞腫」に対する本薬の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 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 9 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. 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、効能・効果の設定、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) 効能・効果の設定について

申請時効能・効果は、公知申請の該当性報告書を踏まえ、「褐色細胞腫」に関する効能・効果が設定されている。機構は、要望された効能・効果は「褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）」であったことから、効能・効果に「傍神経節細胞腫」を含めることの要否について検討を行った。

2004年に発行された世界保健機関の疾患分類（World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (World Health Organization, 2004)）では腫瘍の発生部位により褐色細胞腫と傍神経節細胞腫は区別されている。しかしながら、以下に示す教科書の記載内容等も踏まえると、現時点において、国内外の臨床実態では、褐色細胞腫及び傍神経節細胞腫は病態や治療が同様であることから、厳密に二つの疾患名が使い分けられていない状況と考える。さらに、公知申請の該当性報告書に記載されているように、 α 受容体遮断薬等の既承認薬の効能・効果が「褐色細胞腫による高血圧症」等と設定されていることも考慮すると、現時点においては、本薬の効能・効果に「傍神経節細胞腫」を併記する必要性は低く、本薬の効能・効果は申請どおり「褐色細胞腫」と設定することが適切であると判断した。

- 2011年に発行された内科学の国際的な教科書である Goldman's Cecil Medicine 24th edition (Saunders, 2011)には、褐色細胞腫と傍神経節細胞腫は悪性化のリスクや考慮される遺伝子検査が異なるが、病態及び治療が同様であるため、多くの臨床医は両者を区別せずに褐色細胞腫という用語を用いている旨が記載されている。
- 2007年に発行された内科学 第九版（朝倉書店、2007年）には、褐色細胞腫と傍神経節細胞腫を発現部位から区別することもあるが、両者に本質的な差異はないため、これらを単に副腎性及び副腎外性の褐色細胞腫として分類することが多い旨が記載されている。

(3) 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。

(4) 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、高血圧クレーゼを含む血圧変動に対しては適切な対応が必要と考えるものの、その他の有害事象については、本薬、シクロホスファミド水和物及びダカルバジンの既承認の適応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と内分泌疾患の治療に十分な知識と経験のある医師が連携し、CVDレジメンの安全性プロファイル等が理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬を含むCVDレジメン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24年10月31日付薬食審査発1031第9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24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：ピンクリス

チン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」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、褐色細胞腫患者に対する本薬を含む CVD レジメン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・経験を持つ医師が内分泌疾患の治療に十分な知識・経験のある医師と連携し、適正使用が遵守されるのであれば、申請時効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）
2. 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）
3. 小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）
4. 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
多発性骨髄腫
悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
5. 褐色細胞腫

（下線部追加）

[用法・用量]

1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）及び小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）の場合
通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児 0.05～0.1mg/kg、成人 0.02～0.05mg/kg を週 1 回静脈注射する。
ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。
2. 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
ドキシソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量 0.4mg を 24 時間持続静脈注射する。これを 4 日間連続で行い、その後 17～24 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。
3. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
ビンクリスチン硫酸塩として 1.4mg/m²（体表面積）を、2 回静脈注射する。1 回目の投与の 3 週間後に 2 回目の投与を行い、6～8 週を 1クールとし、投与を繰り返す。
ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。
4. 褐色細胞腫の場合
シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1 日 1 回 1.4mg/m²（体表面積）を静脈注射し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。
ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

〔警告〕

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。

(変更なし)

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (1) 外国では体重 10kg 以下の小児への初期投与量を 0.05mg/kg 週 1 回静脈注射すべきであるとされている。
- (2) ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24 時間持続静脈注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
- (3) 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献（「抗がん剤報告書：プロカルバジン塩酸塩（脳腫瘍）」、「抗がん剤報告書：ビンクリスチン硫酸塩（脳腫瘍）」等）を熟読すること。
- (4) 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クレーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前に α 遮断薬等を投与すること。

(下線部追加)