

審査報告書

平成 26 年 11 月 18 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]	①アドリアシン注用 10、同注用 50 ②*ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」、同注射用 50mg「NK」
[一 般 名]	①②ドキシソルビシン塩酸塩
[申 請 者 名]	①協和発酵キリン株式会社 ②日本化薬株式会社
[申請年月日]	①平成 26 年 6 月 30 日 ②平成 26 年 9 月 30 日
[剤形・含量]	①②1 バイアル中にドキシソルビシン塩酸塩 10mg（力価）又は 50mg（力価）を含有する用時溶解注射剤
[申請区分]	①②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項]	①②「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 ①迅速審査（平成 26 年 7 月 24 日付け薬食審査発 0724 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） ②迅速審査（平成 26 年 10 月 3 日付け薬食審査発 1003 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[担当審査部]	新薬審査第五部

*: アドリアシン注用 10、同注用 50 の審査中に申請されたドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」、同注射用 50mg「NK」についても、併せて審査することとした。

審査結果

平成 26 年 11 月 18 日

- [販 売 名] ①アドリアシン注用 10、同注用 50
 ②ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」、同注射用 50mg「NK」
- [一 般 名] ①②ドキソルビシン塩酸塩
- [申 請 者 名] ①協和発酵キリン株式会社
 ②日本化薬株式会社
- [申請年月日] ①平成 26 年 6 月 30 日
 ②平成 26 年 9 月 30 日

[審査結果]

提出された資料から、悪性リンパ腫に対する本薬の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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] (取消線部削除)

①②アドリアシン注用 10、同注用 50、ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」、同注射用 50mg「NK」

◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

~~悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)~~

肺癌

消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)

乳癌

膀胱腫瘍

骨肉腫

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

乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)

子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)

悪性骨・軟部腫瘍

悪性骨腫瘍

多発性骨髄腫

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)

◇M-VAC療法

尿路上皮癌

[用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)

①②アドリアシン注用 10、同注用 50、ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」、同注射用 50mg「NK」

◇ドキシソルビシン塩酸塩通常療法

~~悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫の場合~~

1) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として10mg (0.2mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬する。

この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

2) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20mg (0.4mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2～3日間静脈内にワンショット投与後、7～10日間休薬する。この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

3) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20mg～30mg (0.4～0.6mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。

この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

4) 総投与量はドキシソルビシン塩酸塩として500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

悪性リンパ腫の場合

5) 上記1)～3) に従う。

6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) ドキシソルビシン塩酸塩として1日1回25～50mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。

(2) ドキシソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg (力価) /m² (体表面積)、8日目は30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

57) シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。

この方法を1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

68) シスプラチンとの併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

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の場合

79) イホスファミドとの併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20～30mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3～4週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

本剤単剤では3）、4）に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

810) シスプラチンとの併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

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

911) ビンクリスチン硫酸塩、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、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキシソルビシン塩酸塩として9mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3～4週毎繰り返す方法を1クールとする。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

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

1012) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日20～40mg（力価）/m²（体表面積）を24時間持続点滴

1コース20～80mg（力価）/m²（体表面積）を24～96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m²（体表面積）とする。

(2) 1日1回20～40mg（力価）/m²（体表面積）を静注または点滴静注

1コース20～80mg（力価）/m²（体表面積）を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m²（体表面積）とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

膀胱腫瘍の場合

1113) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として30mg～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解し、1日1回連日または週2～3回膀胱腔内に注入する。

また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

（ドキシソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法）

ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキシソル

ビシシ 塩酸塩30mg～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2時間膀胱把持する。

◇M-VAC療法

尿路上皮癌

メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内に注射する。

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日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩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及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²以下とする。

審査報告 (1)

平成 26 年 10 月 10 日

I. 申請品目

[販売名] アドリアシン注用 10、同注用 50
[一般名] ドキソルビシン塩酸塩
[申請者名] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 6 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にドキソルビシン塩酸塩 10mg (力価) 又は 50mg (力価) を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果] (取消線部削除)

◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

~~悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)~~

肺癌

消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)

乳癌

膀胱腫瘍

骨肉腫

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

乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)

子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)

悪性骨・軟部腫瘍

悪性骨腫瘍

多発性骨髄腫

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)

◇M-VAC 療法

尿路上皮癌

[申請時用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)

◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法

~~悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)~~、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、骨肉腫の場合

1) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として10mg (0.2mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4~6日間連日静脈内ワンショット投与後、7~10日間休薬する。

この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。

2) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg (0.4mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2~3日間静脈内にワンショット投与後、7~10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。

3) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg~30mg (0.4~0.6mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。

この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。

4) 総投与量はドキソルビシン塩酸塩として500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

悪性リンパ腫の場合

5) 上記1) ~3) に従う。

6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 通常、ドキソルビシン塩酸塩として25~50mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後13~20日間休薬し、投与を繰り返す。

(2) 通常、ドキソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg (力価) /m² (体表面積)、8日目は30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

57) シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。

この方法を1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

子宮体癌 (術後化学療法、転移・再発時化学療法) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

68) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

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の場合

79) イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20~30mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3~4週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

本剤単剤では3)、4) に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

810) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力

価) /m² (体表面積) 以下とする。

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

911) ビンクリスチン硫酸塩、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、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキソルビシン塩酸塩として9mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3~4週毎繰り返す方法を1クールとする。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

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

4012) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日20~40mg (力価) /m² (体表面積) を24時間持続点滴

1コース20~80mg (力価) /m² (体表面積) を24~96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg (力価) /m² (体表面積) とする。

(2) 1日1回20~40mg (力価) /m² (体表面積) を静注または点滴静注

1コース20~80mg (力価) /m² (体表面積) を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg (力価) /m² (体表面積) とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

膀胱腫瘍の場合

4413) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として30mg~60mg (力価) を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg (力価) /mLになるように溶解し、1日1回連日または週2~3回膀胱腔内に注入する。

また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

(ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法)

ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩30mg~60mg (力価) を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg (力価) /mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1~2時間膀胱把持する。

◇M-VAC療法

尿路上皮癌

メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内に注射する。

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日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩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及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m²以下とする。

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。なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」、及び「臨床に関する資料」のうち臨床薬理試験成績は提出されていない。

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) 申請品目の概要等

ドキシソルビシン塩酸塩（以下、「本薬」）は、Farmitalia 研究所により、*Streptomyces peucetius* var. *Caesius* の培養濾液中から発見されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤である。本薬は、腫瘍細胞の DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ及びトポイソメラーゼ II を阻害し、DNA 及び RNA の合成を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本薬は 1974 年 9 月に「悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌の自覚的及び他覚的症狀の寛解」、1979 年 5 月に「膀胱腫瘍の自覚的及び他覚的症狀の寛解」、1983 年 5 月に「骨肉腫の自覚的及び他覚的症狀の緩解」、2004 年 1 月に「尿路上皮癌に対する M-VAC 療法」、2005 年 2 月に「乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、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）」を効能・効果として「アドリアシン注用 10」が承認されている。

なお、これらの効能・効果及び関連する用法・用量の追加承認により、本薬の高容量製剤の検討を開始し、「アドリアシン注用 10」に加えて、2010 年 7 月に 1 バイアルあたり本薬 50mg（力価）を含有する「アドリアシン注用 50」が承認された。

海外では、2014 年 8 月時点において、本薬は悪性リンパ腫に関する効能・効果について 4 カ国で承認されている。

(2) 開発の経緯等

本薬は、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）に対して、1 日最大 20～30mg/body の用量が承認されている。当該用量は、国内外の診療ガイドライン及び教科書において推奨されている本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用レジメンにおける本薬の用量と比較して低用量である。

申請者は、悪性リンパ腫患者に対して本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用レジメンについて、国内外の教科書、診療ガイドライン、公表論文等を基に検討を行った結果、本薬の悪性リンパ腫に係る申請効能・効果及び用法・用量は、副作用の管理が可能で、かつ有効性が期待できると判断し、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 日付け研第 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、本薬の効能・効果及び用法・用量に係る承認事項一部変更承認申請がなされた。

また、厚生労働省医薬食品局審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛に発出されている（平成 26 年 7 月 24 日付け薬食審査発 0724 第 2 号）。

2. 臨床に関する資料

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>

本承認申請においては、評価資料の提出はなく、参考資料として、悪性リンパ腫の治療薬としてドキシソルビシン塩酸塩（以下、「本薬」）の有用性が医学薬学上公知であることを示

すために、申請者が行った国内外の診療ガイドライン及び教科書を用いたエビデンス調査結果が提出された。

(1) 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

1) 診療ガイドライン及び教科書

代表的な国内外の診療ガイドライン（National Comprehensive Cancer Network（以下、「NCCN」）Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphomas（以下、「NCCN 非ホジキンリンパ腫ガイドライン」）（v.2.2014）、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hodgkin Lymphoma（以下、「NCCN ホジキンリンパ腫ガイドライン」）（v.2.2014）、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版 日本血液学会編（金原出版株式会社、2013年）（以下、「国内ガイドライン」））においてカテゴリー1*に該当する本薬を含む治療レジメンについて、対象疾患、本薬の用法・用量及び代表的な国内外の教科書における記載の有無等は、下表のとおりであった。

*：国内ガイドラインにおいては、「高レベルのエビデンス（例：ランダム化比較試験）に基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。」、並びに NCCN 非ホジキンリンパ腫ガイドライン及び NCCN ホジキンリンパ腫ガイドラインにおいては、「Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.」と定義

代表的な国内外の診療ガイドラインにおいてカテゴリー1に該当する本薬を含む治療レジメン

推奨 レジメン	対象 疾患	本薬の用法・用量		教科書での記載の有無			引用文献
		1回 投与量	投与間隔	新臨床 腫瘍学	Wintrobe's	Williams	
R-CHOP	FL	50mg/m ²	3週間間隔	○	○	○	Blood 2005; 106: 3725-32 J Clin Oncol 2005; 23: 8447-52 J Clin Oncol 2004; 22: 4711-6
R-CHOP	MCL	50mg/m ²	3週間間隔	○	○	○	J Clin Oncol 2002; 20: 1288-94 J Clin Oncol 2005; 23: 1984-92 Blood 2009; 113: 4144-52 J Natl Cancer Inst 2007; 99: 706-14
R-CHOP+R maintenance		50mg/m ²	3週間間隔	—	—	○	N Engl J Med 2012; 367: 520-31 J Clin Oncol 2005; 23: 1984-92 Lancet Oncol 2006; 7: 379-91
R-CHOP	DLBCL	50mg/m ²	3週間間隔	○	○	○	N Engl J Med 1993; 328: 1002-6 N Engl J Med 2002; 346: 235-42 Blood 2010; 116: 2040-5
R-CHOP+ RT		50mg/m ²	3週間間隔	—	—	○	J Clin Oncol 2004; 22: 3032-8 J Clin Oncol 2008; 26: 2258-63
ABVD		25mg/m ²	2週間間隔	○	○	○	N Engl J Med 1992; 327: 1478-84
ABVD+RT		25mg/m ²	2週間間隔	○	—	○	J Clin Oncol 2007; 25: 3495-502
ABVD±RT	HL	25mg/m ²	2週間間隔	○	—	○	J Clin Oncol 2010; 28: 4199-206 N Engl J Med 2010; 363: 640-52 N Engl J Med 2012; 366: 399-408
mLSG15	ATL	4週間を1クールとして、day1に40mg/m ² 、day8に30mg/m ²		○	—	—	J Clin Oncol 2004; 22: 2835-41 J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64

R：リツキシマブ（遺伝子組換え）、FL：濾胞性リンパ腫、MCL：マンテル細胞リンパ腫、DLBCL：びまん性大細胞B細胞リンパ腫、ATL：成人T細胞白血病リンパ腫、HL：ホジキンリンパ腫、RT：放射線療法、新臨床腫瘍学：新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第3版（日本臨床腫瘍学会、2012年）、Wintrobe's：Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition（Lippincott Williams & Wilkins、2009）、Williams：Williams Hematology 8th edition（McGraw-Hill Companies, Inc、2010）

2) 公表論文

申請者は、MEDLINE（2014年3月19日時点）及びEMBASE（2014年3月25日時点）を用いて、"doxorubicin" and "not liposome" and "lymphoma" and "randomized controlled trial" and "survival" and "japan"の検索条件で抽出し、重複した報告、症例報告及びレトロスペクティブな調査報告を除外した結果、日本人悪性リンパ腫患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性及び安全性を検討した公表論文11報が抽出された。

エビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に対する公表論文

公表論文	対象患者	登録例数	レジメン	本薬の投与量及び投与間隔
J Clin Oncol 2011; 29: 3990-8	未治療進行期の低悪性度のB細胞リンパ腫	300 ①149 ②151	①R-CHOP ②Biweekly-R-CHOP	①50mg/m ² Q3W ②50mg/m ² Q2W
Ann Oncol 2011; 22: 1382-91	未治療進行期の高悪性度のNHL	323 ①161 ②162	①CHOP ②Biweekly-CHOP	①50mg/m ² Q3W ②50mg/m ² Q2W
Cancer Sci 2010; 101: 2579-85	未治療進行期の低悪性度のB細胞リンパ腫	69 ①34 ②35	①R-CHOP ②CHOP+R-maintenance	①②50mg/m ² Q3W
Int J Hematol 2005; 81: 246-54	65歳以上の未治療のNHL	486 ①171 ②151 ③164	①THP-COP ②CHOP ③THP-COPE	②30mg/m ² Q4W
Int J Hematol 2004; 80: 341-50	高悪性度のNHL	447 ①230 ②217	①LSG9 ②mLSG4	①40mg/m ² day1,15,29,50 Q10W ②40mg/m ² day1,22,78 Q14W
J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130: 107-13	未治療の高悪性度のNHL	80* ①40 ②40	①Biweekly CHOP ②Biweekly THP-COP	①50mg/m ² Q2W
Ann Oncol 2002; 13: 1347-55	高悪性度NHL	70 ①35 ②35	①Biweekly CHOP ②Dose-escalated CHOP	①50mg/m ² Q2W ②70mg/m ² Q3W
J Exp Clin Cancer Res 1998; 17: 465-70	65歳以上のNHL	37 ①12 ②14 ③11	①THP-COP ②CHOP ③THP-COPE	②30mg/m ² Q3~5W
Int J Hematol 1993; 57: 67-71	未治療の高悪性度のNHL	57 ①28 ②29	①MEVP ②CHOP	②45mg/m ² Q3~4W
Jpn J Cancer Chemother 1986; 13: 2813-9	未治療進行期のNHL	44 ①24 ②20	①CHOP ②MCOP	①40mg/m ² Q3W
J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64	未治療の高悪性度のATL	118 ①57 ②61	①mLSG15 ②Biweekly-CHOP	①4週間を1クールとして、day1に40mg/m ² 、day8に30mg/m ² ②50mg/m ² Q2W

*: 有効性及び安全性の解析対象集団の症例数、NHL: 非ホジキンリンパ腫、R: リツキシマブ（遺伝子組換え）、ATL: 成人T細胞白血病リンパ腫、Q3W: 3週間間隔投与、Q2W: 2週間間隔投与、Q3~5W: 3~5週間間隔投与、Q3~4W: 3~4週間間隔投与、Q4W: 4週間間隔投与、Q10W: 10週間間隔投与、Q14W: 14週間間隔投与

上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- J Clin Oncol 2011; 29: 3990-8: R-CHOPレジメン群及びBiweekly-R-CHOPレジメン群にお

いて各13例の死亡が認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例（R-CHOPレジメン群及びBiweekly-R-CHOPレジメン群各10例）を除く患者の死因は、R-CHOPレジメン群では急性骨髄性白血病、くも膜下出血及び尋常性天疱瘡に対する副腎皮質ステロイド投与中の肺炎各1例、Biweekly-R-CHOPレジメン群では大腸癌、急性リンパ性白血病及び脳出血各1例であった。

- Ann Oncol 2011; 22: 1382-91 : Biweekly CHOPレジメン群において、死亡が2例に認められ、死因は突然死及びニューモシスティス肺炎による呼吸不全各1例であった。
- Cancer Sci 2010; 101: 2579-85 : R-CHOPレジメン群の1例、CHOP+R-maintenanceレジメン群の2例で病勢進行による死亡が認められた。
- Int J Hematol. 2004; 80: 341-50 : LSG9レジメン群の7例、mLSG4レジメン群の4例に死亡が認められた。
- Ann Oncol 2002; 13: 1347-55 : Dose-escalated CHOPレジメン群において、死亡が1例に認められ、死因は不整脈であった。
- Int J Hematol 1993; 57: 67-71 : MEVPレジメン群及びCHOPレジメン群の各1例に死亡が認められ、死因はMEVPレジメン群では脳梗塞1例、CHOPレジメン群では気管支喘息発作1例であった。
- J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64 : mLSG15レジメン群において、死亡が3例に認められ、その死因は敗血症2例、間質性肺疾患1例であった。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-32 : 0761-003 試験<2010年8月~2012年4月>)

化学療法未治療のCCケモカイン受容体4 (CCR4) 陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(以下、「ATL」)患者(目標症例数: 44例、各群22例)を対象に、mLSG15レジメン (J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64) 単独投与(以下、「mLSG15群」)に対するモガムリズマブ(遺伝子組換え)(以下、「モガムリズマブ」)とmLSG15レジメンとの併用投与(以下、「モガムリズマブ/mLSG15群」)の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、国内19施設で実施された。なお、モガムリズマブ/mLSG15群の用法・用量は、mLSG15レジメンに加えて、モガムリズマブ1.0mg/kgを2週間間隔で、計8回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された54例(モガムリズマブ/mLSG15群: 29例、mLSG15群: 25例)のうち、治験薬が未投与であったmLSG15群の1例を除く53例が有効性解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた末梢血及び末梢血以外の病変の最良効果を総合した完全寛解率[95%信頼区間](%)は、モガムリズマブ/mLSG15群及びmLSG15群で、それぞれ51.7 [32.5, 70.6]及び33.3 [15.6, 55.3]であった。

安全性について、投与期間中及び最終投与後28日以内の死亡は、モガムリズマブ/mLSG15群で2例に認められた。死因は、敗血症性ショック及び病勢進行各1例であり、このうち敗血症性ショックについてはmLSG15レジメンとの因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 悪性リンパ腫の治療における本薬の公知性について

申請者は、悪性リンパ腫の治療における本薬の公知性について、以下のように説明している。

濾胞性リンパ腫(以下、「FL」)、マントル細胞リンパ腫及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対するR-CHOPレジメン、ホジキンリンパ腫に対するABVDレジメン、ATLに対するmLSG15レジメンは、国内外の診療ガイドライン及び教科書において推奨され、悪性リンパ腫に対する標準的な治療の一つとして確立されており、日本人患者に対する使用実績も蓄積されている(「<提出された資料の概略>(1)診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査」の項参照)。また、本薬は、海外において悪性リンパ腫に関する効能・効果を

有しており、R-CHOP レジメン、ABVD レジメン及び mLSG15 レジメンにおける本薬の用法・用量は、いずれも海外において承認された用法・用量の範囲内である。

以上より、悪性リンパ腫に対するR-CHOPレジメン、ABVDレジメン及びmLSG15レジメンの有用性は示されており、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有用性は医学薬学上公知であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承し、悪性リンパ腫に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有用性については、医学薬学上公知であると判断した。

(2) 安全性について

機構は、提出されたR-CHOPレジメン、ABVDレジメン及びmLSG15レジメンに関する国内外の診療ガイドラインの引用文献、エビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に対する公表論文並びに0761-003試験を基に以下の検討を行った結果、悪性リンパ腫に対する本薬の安全性プロファイルは忍容可能であると判断した。

申請者は、悪性リンパ腫患者に対して申請用法・用量で本薬を投与した際の安全性について、以下のように説明している。

2又は3週間を1クールとして本薬25～50mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与する際の安全性について、R-CHOPレジメン及びABVDレジメンに関する国内外の診療ガイドラインの引用文献及びエビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に対する公表論文に記載された有害事象を検討した。主な有害事象は、血液毒性、脱毛症、悪心・嘔吐、又はリツキシマブ（遺伝子組換え）の注入に伴う反応であった。また、死亡に至った有害事象又は特記すべき有害事象として、心毒性（心筋梗塞、心不全、左心駆出率低下等）、感染症（敗血症等）、肺毒性（間質性肺疾患等）が認められた。

4週間を1クールとして本薬を1日目は40mg（力価）/m²（体表面積）、8日目は30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与する際の安全性について、mLSG15レジメンに関する国内診療ガイドラインの引用文献及び0761-003試験における有害事象を検討した。主な有害事象は、血液毒性及び感染症であった。また、死亡に至った有害事象又は特記すべき有害事象として、感染症（敗血症、菌血症、肺炎、サイトメガロウイルス感染等）、肺毒性（間質性肺疾患等）が認められた。

一方、1974年9月の本薬の承認時及び1977年12月までの本薬の安全性情報において、本薬の全身投与での副作用は、92.2%（1103/1196例）に認められた。主な副作用は、脱毛（61.6%）、白血球減少（43.4%）、悪心・嘔吐（42.9%）、食欲不振（39.7%）、口内炎（22.2%）、血小板減少（15.6%）、貧血・赤血球減少（14.6%）及び心電図異常（12.1%）であった。また、2014年3月31日までの本薬の安全性情報において、心毒性、感染症及び肺毒性も認められていた。

したがって、R-CHOPレジメン、ABVDレジメン及びmLSG15レジメンに関する国内外の診療ガイドラインの引用文献、エビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に対する公表論文及び0761-003試験における有害事象は、すべて安全性情報において本薬の副作用として既に報告されているものであり、悪性リンパ腫患者に対して申請用法・用量で本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出されたR-CHOPレジメン、ABVDレジメン及びmLSG15レジメンに関する国内外の診療ガイドラインの引用文献、エビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に対する公表論文及び0761-003試験において、悪性リンパ腫に対する本薬の安全性プロファイルは、既承認の用法・用量の安全性プロファイルと大きな差異はなく、医療における相当の使用実績がある状況を踏まえると、悪性リンパ腫患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤と

の併用投与は、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察等の適切な対応がなされており、忍容可能であることを確認した。

(3) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認効能・効果である「悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）」から「（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）」を削除し、「悪性リンパ腫」と設定されていた。

機構は、「(1) 悪性リンパ腫の治療における本薬の公知性について」、「(2) 安全性について」及び以下に示す本項の検討の結果、本薬の効能・効果を、「悪性リンパ腫」と設定することが適切と判断した。

申請効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果を「悪性リンパ腫」と設定した理由について、以下のように説明している。

本薬が「悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）」を効能・効果として製造販売承認を取得した1974年には、悪性リンパ腫は細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病及び巨大濾胞性リンパ芽腫に分類されていた（臨床科学 1968; 4: 625-36）。

上記の分類のうち、本薬の既承認効能・効果に含まれない巨大濾胞性リンパ芽腫は、現在のFLに該当する。FLに対しては、代表的な国内外の診療ガイドライン及び教科書において、R-CHOPレジメンが標準的な治療として確立していること（「(1) 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査」の項参照）から、本承認申請において、既承認の「悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）」に加えて、FLに対しても本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性が期待できると判断した。

以上より、本薬の申請効能・効果を「悪性リンパ腫」と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

(4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、下記のように設定されていた。

<用法・用量>

悪性リンパ腫の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

- 通常、ドキシソルビシン塩酸塩として25～50mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与し、その後13～20日間休薬し、投与を繰り返す。
- 通常、ドキシソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg（力価）/m²（体表面積）、8日目は30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

機構は、以下の検討を行った結果、用法・用量を下記のように記載整備した上で設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する注意の項において、「悪性リンパ腫に対して本薬を投与する際には、本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。」の旨を注意喚起することが適切と判断した。

<用法・用量>

悪性リンパ腫の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

- ドキソルビシン塩酸塩として1日1回25～50mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与し、その後13～20日間休薬し、投与を繰り返す。
- ドキソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg（力価）/m²（体表面積）、8日目は30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

申請用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

悪性リンパ腫に対する本薬の用法・用量について、R-CHOP レジメン、ABVD レジメン及び mLSG15 レジメンに関する国内外の診療ガイドラインの引用文献、エビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に対する公表論文並びに 0761-003 試験で使用された本薬の用法・用量を要約すると、本薬の用法・用量にはばらつきがあるものの、①3週間を1クールとして、本薬 50mg/m² を静脈内投与すること、②4週間を1クールとして、本薬 25mg/m² を1及び15日目に静脈内投与すること、並びに③4週間を1クールとして、1日目に本薬 40mg/m²、8日目に本薬 30mg/m² を静脈内投与することが設定されていた。

以上より、今般の申請用法・用量は、国内外のガイドラインで推奨されている治療法であり、国内においては造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって本薬は適切に使用されていると考えることから、上記の用法・用量を設定したことは適切であると考える。

なお、公表論文において、本薬の投与により血液毒性及び心毒性等の有害事象が発現した場合には本薬の減量又は投与を中止することが記載されていることも踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「悪性リンパ腫に対する治療を行う場合は、本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等については、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。」と注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 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。

悪性リンパ腫に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が、標準的な治療法の一つとして医療現場で実施されている状況であること、並びに当該併用投与において認められる有害事象は、既承認の用法・用量の安全性プロファイルと大きな差異はないこと（「(2) 安全性について」の項参照）を踏まえると、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、副作用情報の収集、文献調査等の通常の安全性監視活動を実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等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

本承認申請において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（公表論文等）から、悪性リンパ腫に対する本薬の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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 11 月 18 日

I. 申請品目

〔販売名〕	①アドリアシン注用 10、同注用 50 ②ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」、同注射用 50mg「NK」
〔一般名〕	①②ドキシソルビシン塩酸塩
〔申請者名〕	①協和発酵キリン株式会社 ②日本化薬株式会社
〔申請年月日〕	①平成 26 年 6 月 30 日 ②平成 26 年 9 月 30 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 悪性リンパ腫の治療における本薬の公知性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. <審査の概略> (1) 悪性リンパ腫の治療における本薬の公知性について」の項における検討の結果、欧米における承認状況、国内外の教科書、診療ガイドライン等の成書における記載内容を確認した結果、悪性リンパ腫に対して、ドキシソルビシン塩酸塩（以下、「本薬」）と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性は広く認知されており、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により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、提出された本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用レジメンである R-CHOP レジメン（Blood 2005; 106: 3725-32 等）、ABVD レジメン（N Engl J Med 1992; 327: 1478-84 等）及び mLSG15 レジメン（J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64）に関する国内外の診療ガイドラインの引用文献、エビデンス調査により抽出された日本人悪性リンパ腫患者に対する公表論文及び国内第 II 相試験（0761-003 試験）において報告されている有害事象は、既承認の用法・用量の安全性プロファイルと差異はなく、医療現場における相当の使用実績がある状況を踏まえると、悪性リンパ腫患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察等の適切な対応がなされており、忍容可能であることを確認した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. <審査の概略> (1) 悪性リンパ腫の治療における本薬の公知性について」及び「(2) 安全性について」の項の検討を踏まえ、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は、悪性リンパ腫のうち、既承認の効能・効果である「悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）」に含まれない濾胞性リンパ腫に対しても、治療選択肢の一つとして位置付けられており、医学薬学上公知であることから、本薬の効能・効果を「悪性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 2. <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

悪性リンパ腫の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

- ドキシソルビシン塩酸塩として1日1回25～50mg(力価)/m²(体表面積)を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。
- ドキシソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg(力価)/m²(体表面積)、8日目は30mg(力価)/m²(体表面積)を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意の項>

悪性リンパ腫に対して本薬を投与する際には、本薬の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、用法・用量の項について、上記のとおり設定することを指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 2. <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査等を直ちに行う必要性は低く、今般の承認取得後には、副作用情報の収集、文献調査等の通常的安全性監視活動を引き続き実施し、当該活動で得られた情報に基づいて製造販売後調査等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により支持された。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識・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、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (取消線部削除)

①②アドリアシン注用10、同注用50、ドキシソルビシン塩酸塩注射用10mg「NK」、同注射用50mg「NK」

◇ドキシソルビシン塩酸塩通常療法

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

~~悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）~~

肺癌

消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）

乳癌

膀胱腫瘍

骨肉腫

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

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）

悪性骨・軟部腫瘍

悪性骨腫瘍

多発性骨髄腫

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）

◇M-VAC療法

尿路上皮癌

〔用法・用量〕（取消線部削除、下線部追加）

①②アドリアシン注用 10、同注用 50、ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」、同注射用 50mg「NK」

◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法

~~悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）~~、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫の場合

1) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として10mg (0.2mg/kg)（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬する。

この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

2) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg (0.4mg/kg)（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2～3日間静脈内にワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

3) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg～30mg (0.4～0.6mg/kg)（力価）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。

この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

4) 総投与量はドキソルビシン塩酸塩として500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

悪性リンパ腫の場合

5) 上記1)～3) に従う。

6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) ドキソルビシン塩酸塩として1日1回25～50mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。

(2) ドキソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg（力価）/m²（体表面積）、8日目は30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

57) シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。

この方法を1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

68) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

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の場合

79) イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20～30mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3～4週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

本剤単剤では3）、4）に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

810) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

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

911) ビンクリスチン硫酸塩、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、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキソルビシン塩酸塩として9mg（力価）/m²（体表面積）を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3～4週毎繰り返す方法を1クールとする。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

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

4012) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日20~40mg (力価) /m² (体表面積) を24時間持続点滴

1コース20~80mg (力価) /m² (体表面積) を24~96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg (力価) /m² (体表面積) とする。

(2) 1日1回20~40mg (力価) /m² (体表面積) を静注または点滴静注

1コース20~80mg (力価) /m² (体表面積) を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg (力価) /m² (体表面積) とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

膀胱腫瘍の場合

4413) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として30mg~60mg (力価) を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg (力価) /mLになるように溶解し、1日1回連日または週2~3回膀胱腔内に注入する。

また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

(ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法)

ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩30mg~60mg (力価) を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg (力価) /mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1~2時間膀胱把持する。

◇M-VAC療法

尿路上皮癌

メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内に注射する。

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日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩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及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m²以下とする。

[警 告] (変更なし)

①アドリアシン注用 10、同注用 50

1) 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。

2) 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、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実施すること。

②ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」、同注射用 50mg「NK」

- 1) ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤との取違えに注意すること。
- 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) 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、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実施すること。

[禁 忌] (変更なし)

①②アドリアシン注用 10、同注用 50、ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」、同注射用 50mg「NK」

- 1) 心機能異常又はその既往歴のある患者 [心筋障害があらわれることがある。]
- 2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 24時間持続静脈内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。
2. 悪性リンパ腫に対して本剤を投与する際には、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。