

審査報告書の修正表

[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] サンドファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年2月8日

令和4年9月27日付の上記品目の審査報告書について表1のとおり、審査報告書別紙について表2のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

表1

頁	行	修正後	修正前
1	11~12	1 バイアル中にドキソルビシン塩酸塩 10 mg (力価) 又は 50 mg (力価) を含有する用時溶解注射剤	1 バイアル中にドキソルビシン塩酸塩 10 mg (力価) 又は 50 mg (力価) を含有する用事溶解注射剤

(下線部変更)

表2

頁	行	修正後	修正前
1	11~12	1 バイアル中にドキソルビシン塩酸塩 10 mg (力価) 又は 50 mg (力価) を含有する用時溶解注射剤	1 バイアル中にドキソルビシン塩酸塩 10 mg (力価) 又は 50 mg (力価) を含有する用事溶解注射剤

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和4年9月27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] 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] サンドファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年2月8日
[剤形・含量] 1バイアル中にドキソルビシン塩酸塩 10 mg（力価）又は 50 mg（力価）を含有する
用事溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] 「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]

別紙のとおり、提出された資料から、乳癌に対するシクロホスファミド水和物との併用における本品目の2週間間隔投与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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

◇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

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

（変更なし）

[用法及び用量]

◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法

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 10 mg (0.2 mg/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 20 mg (0.4 mg/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 20～30 mg (0.4～0.6 mg/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 500 mg（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 25～50 mg（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 40 mg（力価）/m²（体表面積）、8 日目は 30 mg（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 500 mg（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

7) 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 60 mg（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、13日間又は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 500 mg（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

8) 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 60 mg（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 500 mg（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

9) 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 20～30 mg（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 500 mg（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

10) 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 20 mg（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 500 mg（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

11) 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 9 mg（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 500 mg（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

12) 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 20～40 mg（力価）/m²（体表面積）を 24 時間持続点滴

1 コース 20～80 mg（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 40 mg（力価）/m²（体表面積）とする。

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

1 コース 20～80 mg（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 40 mg（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 500 mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

膀胱腫瘍の場合

13) 1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 30～60 mg（力価）を 20～40 mL の日局生理食塩液に 1～2 mg（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 30～60 mg（力価）を 20～40 mL の日局生理食塩液に 1～2 mg（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 30 mg（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 30 mg/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 3 mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 30 mg（力価）/m²及びシスプラチン 70 mg/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 30 mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩 3 mg/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 500 mg（力価）/m²以下とする。

（下線部追加）

審査報告(1)

令和4年8月16日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

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]	サンドファーマ株式会社
[申請年月日]	令和4年2月8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) を含有する用事溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	◇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 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 (変更なし)
[申請時の用法・用量]	◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法 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 10 mg (0.2 mg/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 20 mg (0.4 mg/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 20~30 mg (0.4~0.6 mg/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 500 mg (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 25~50 mg (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 40 mg (力価) /m² (体表面積)、8 日目は 30 mg (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 500 mg (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

- 7) 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 60 mg (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、13 日間又は 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 500 mg (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

- 8) 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 60 mg（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 500 mg（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

- 9) 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 20～30 mg（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 500 mg（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

- 10) 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 20 mg（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 500 mg（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

- 11) 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 9 mg（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 500 mg（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

12) 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 20～40 mg (力価) /m² (体表面積) を 24 時間持続点滴

1 コース 20～80 mg (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 40 mg (力価) /m² (体表面積) とする。

(2) 1日 1回 20～40 mg (力価) /m² (体表面積) を静注または点滴静注
1 コース 20～80 mg (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 40 mg (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 500 mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

膀胱腫瘍の場合

13) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として 30～60 mg (力価) を 20～40 mL の日局生理食塩液に 1～2 mg (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 30～60 mg (力価) を 20～40 mL の日局生理食塩液に 1～2 mg (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 30 mg (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 30 mg/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 3 mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 30 mg (力価) /m² 及びシスプラチン 70 mg/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 30 mg/m² 及びビンブラスチン硫酸塩 3 mg/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 500 mg (力価) /m² 以下とする。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 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	12
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	12

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

ADM 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。ADM 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。

ADM は①1974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」、②1979年5月に「膀胱腫瘍の自覚的及び他覚的症狀の寛解」、③1983年5月に「骨肉腫の自覚的及び他覚的症狀の緩解」、④2004年1月に「尿路上皮癌に対する M-VAC 療法」、⑤2005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。また、2014年12月に上記①のうち悪性リンパ腫に係る効能・効果が「悪性リンパ腫」に変更されている。

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、ADM 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 ADM 50 mg（力価）を含有する「アドリアシン注用 50」が承認された。

1.2 開発の経緯等

本邦において、ADM は、乳癌患者に対する CPA との併用療法として、1日1回 60 mg/m² の Q3W 投与の用法・用量にて承認されている。なお、海外では、ADM は乳癌に係る効能・効果にて、米国、英国、フランス、ドイツ等で承認されており、用法・用量は、米国では、40～75 mg/m² の Q3W 投与（CPA 等との併用）、英国、フランス及びドイツでは 30～60 mg/m² の Q3W 投与（他の抗悪性腫瘍剤との併用）等でそれぞれ承認されている。

今般、申請者により、国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を根拠として、「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、乳癌患者に対する CPA との併用における ADM の Q2W 投与（dose-dense AC 投与）に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、評価資料の提出はなく、乳癌における術前又は術後薬物療法としての dose-dense AC 投与の有用性及びその用法・用量が医学薬学上公知であることを示すために、参考資料として、申請者が実施した国内外の診療ガイドライン、公表論文等を用いたエビデンス調査結果が提出された。

7.1 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

7.1.1 診療ガイドライン及び教科書

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、乳癌における術前又は術後薬物療法としての dose-dense AC 投与（AC の Q2W 投与）に係る記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v.4.2022）：
乳癌における術前又は術後薬物療法として、dose-dense AC 及び PTX の逐次投与が推奨される。
- ESMO ガイドライン（2019 年版）：
特に増殖能の高い乳癌では、G-CSF 製剤による支持療法下で、術前又は術後化学療法として dose-dense AC 投与を含む Q2W 投与が推奨される。根拠となる公表論文として、dose-dense AC 投与等が設定された CALGB 9741 試験¹⁾（J Clin Oncol 2003; 21: 1431-9）等が引用されている。
- St. Gallen International Consensus Guidelines（2021 年版）：
Stage II / III のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌における術前又は術後薬物療法として、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の Q2W 投与が推奨される。
- 国内診療ガイドライン（2022 年版）：
化学療法を行う周術期乳癌に対して、リンパ節転移陽性やホルモン受容体陰性等の再発リスクが高い場合は、AC 等の Q2W 投与が強く推奨される。再発リスク抑制効果と有害事象を考慮して適応となる患者を決定することが勧められる。用法・用量としては、ADM 60 mg/m² 及び CPA 600 mg/m² を Q2W（dose-dense AC）で静脈内投与し、第 2～4 日目のいずれかにペグフィルグラスチムを皮下投与する。

¹⁾ 腋窩リンパ節転移を有する乳癌の術後患者を対象に、ADM、PTX 及び CPA の逐次投与（Q3W 及び Q2W 投与）と AC と CPA の逐次投与（Q3W 及び Q2W 投与）の有効性及び安全性を比較した無作為化比較試験。表 1 の文献番号 1 と同一の公表論文。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology 11th ed. (J.B.Lippencott Company, 2018, USA)
CALGB 9741 試験 (J Clin Oncol 2003; 21: 1431-9) において、AC と PTX の逐次投与における AC の Q3W 投与と Q2W 投与の有効性等が比較され、Q2W 投与は再発リスクを低下し、生存を改善した。
- 新臨床腫瘍学 (改訂第 6 版、日本臨床腫瘍学会編、2021 年)
Dose-dense 薬物療法として、最初に報告されたのが CALGB 9741 試験である。また、dose-dense 薬物療法は 2003 年以降、主に米国の周術期乳癌に対する標準的治療である。Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) によるメタアナリシス (Lancet 2019; 393: 1440-52) において、周術期化学療法 dose-dense (Q2W) 投与は、Q3W 又は Q4W 投与と比較して、10 年時点の再発リスク及び乳癌死亡リスクをそれぞれ有意に低下させることが示された。

7.1.2 公表論文

申請者により、乳癌における術前又は術後薬物療法としての dose-dense AC 投与の有効性等を検討した以下の 9 報の公表論文等が提出され、概要は表 1 のとおりであった。

- PubMed (2021 年 11 月 16 日時点) を用いて、乳癌に対する dose-dense AC 投与に関連する検索条件で抽出された公表論文のうち、dose-dense AC 投与と、AC 等の Q3W 投与の有効性等を検討した無作為化比較試験は 5 報あり、うち、患者登録が 2 例であった 1 試験を除く 4 報が提出された (文献番号 1~4)。
- PubMed (2021 年 11 月 16 日時点) を用いて、本邦での乳癌に対する dose-dense AC 投与に関連する検索条件で抽出された公表論文のうち、症例報告及び総説を除く 4 報が提出された (文献番号 5~8)。
- 本邦での乳癌に対する dose-dense AC 投与に関連する報告として、1 報の学会報告が提出された (文献番号 9)。

表 1 乳癌における術前又は術後薬物療法としての dose-dense AC 投与の有効性等が検討された公表論文等

文献番号	標題	公表論文等	対象患者 / 介入の有無等	例数	用法・用量*1	有効性に係る主な結果
1	Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741.	J Clin Oncol 2003; 21: 1431-9	腋窩リンパ節転移を有する乳癌の術後患者 / 無作為化比較試験	1,973 ①484 ②493 ③501 ④495	①ADM を Q3W で 4 回、その後 PTX を Q3W で 4 回、その後 CPA を Q3W で 4 回投与 ②ADM を Q2W で 4 回、その後 PTX を Q2W で 4 回、その後 CPA を Q2W で 4 回投与*2 ③AC を Q3W で 4 回、その後 PTX を Q3W で 4 回投与 ④AC を Q2W で 4 回、その後 PTX を Q2W で各 4 回投与*2	DFS のリスク比*7: 0.74 OS のリスク比*7: 0.69
2	A randomized pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer.	Br J Cancer 2009; 100: 305-10	乳癌の術前又は術後患者 / 無作為化比較試験	126 (うち、術前42) ①42 (19) ②42 (23) ③19 ④23	①AC を Q3W で 4 回投与 ②AC を Q2W で 4 回投与*3 ③EC を Q3W で 4 回投与 ④EC を Q2W で 4 回投与*3	pCR 率*8 : ①11% ②13%

文献番号	標題	公表論文等	対象患者 / 介入の有無等	例数	用法・用量 ^{*1}	有効性に係る主な結果
3	Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial.	J Clin Oncol 2013; 31: 3197-204	腋窩リンパ節転移を有する乳癌の術後患者 / 無作為化比較試験	4,894 ①1,630 ②1,634 ③1,630	①TACをQ3Wで6回投与 ^{*4} ②ACをQ2Wで4回投与、その後PTXをQ2Wで4回投与 ^{*4} ③ACをQ2Wで4回、その後PTX/GEMをQ2Wで4回投与 ^{*4}	5年DFS率： ①80.1% ②82.2% ③80.6%
4	Adjuvant dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide for high-risk breast cancer: First results of the randomised MATADOR trial (BOOG 2004-04).	Eur J Cancer 2018; 102: 40-8	乳癌の術後患者 / 無作為化比較試験	664 ①332 ②332	①ACをQ2Wで6回投与 ^{*3} ②TACをQ3Wで6回投与 ^{*3}	5年RFS率： ①86.9% ②87.9%
5	The efficacy and feasibility of dose-dense sequential chemotherapy for Japanese patients with breast cancer.	Breast Cancer 2018; 25: 717-22	日本人の腋窩リンパ節転移を有するHER2陰性乳癌の術前患者 / 非対照試験	52	AC又はECをQ2Wで4回、その後PTXをQ2Wで4回投与 ^{*5}	pCR率： 17.3%
6	Safety and Relative Dose Intensity of Dose-dense Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Dose-dense Paclitaxel.	Anticancer Res 2019; 39: 4379-83	日本人のHER2陰性乳癌の術前又は術後患者 / 非介入研究	44 (うち、術前19)	ACをQ2Wで4回、その後PTXをQ2Wで4回投与 ^{*6}	cCR率 ^{*8} ： 15.8%
7	Efficacy of reduced dose of pegfilgrastim in Japanese breast cancer patients receiving dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide therapy.	Jpn J Clin Oncol 2017; 47: 12-7	日本人の乳癌の術前又は術後患者 / 非介入研究	①41 (うち、術前4) ②56 (6)	①ACをQ2Wで4回投与 ^{*5} ②ECをQ3Wで4回投与	該当なし (安全性の結果のみ)
8	Efficacy and Safety of Bi-weekly Pegfilgrastim for Dose-dense Chemotherapy-induced Neutropenia in Breast Cancer Patients.	Anticancer Res 2018; 38: 4381-6	日本人の乳癌の術前又は術後患者 / 非介入研究	①13 (うち、術前7) ②13	①ACをQ2Wで4回投与 ^{*5} ②TCをQ3Wで4回投与 ^{*5}	該当なし (安全性の結果のみ)
9	Nationwide questionnaire regarding the dose-dense AC-P as perioperative chemotherapy: JSMO and JBCS joint survey.	日本臨床腫瘍学会 2019: MO3-8-1	日本人の乳癌の術前又は術後患者 / 非介入研究	1,898 ^{*9}	AC又はECをQ2Wで4回投与、その後PTX又はDTXをQ2Wで4回投与	該当なし (臨床使用実態)

*1：各薬剤は、以下の1回投与量を、各サイクルの第1日目に静脈内投与することとされた。

ADM：60 mg/m² (TACの場合は50 mg/m²)、CPA：600 mg/m² (TACの場合は500 mg/m²)、PTX：175 mg/m²、EPI：90 mg/m²、DTX：75 mg/m²、GEM：1,200 mg/m²

*2：各サイクルの第3～10日目にフィルグラスチムが投与された、*3：各サイクルの第2日目にペグフィルグラスチムが投与された、*4：各サイクルでペグフィルグラスチム又はフィルグラスチムが投与された、*5：各サイクルの第2～4日目のいずれかにペグフィルグラスチム 3.6 mg が皮下投与された、*6：各サイクルの第3日目にペグフィルグラスチム 3.6 mg が皮下投与された、*7：Q3W投与(①及び③)に対するQ2W投与(②及び④)の比、*8：術後患者における有効性の結果は報告されていない、*9：手術が施行された乳癌患者20,688例のうち、7,991例が周術期化学療法を受け(うち3,092例が再発高リスク群に分類)、そのうち、dose-dense化学療法が施行された症例数(いずれかのdose dense化学療法が施行されたのべ数)。

また、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 2003; 21: 1431-9：試験治療後6カ月以内に、脳梗塞による死亡1例が認められたが、試験治療との因果関係は否定された。
- J Clin Oncol 2013; 31: 3197-204：TAC群で13/1,607例(血液感染3例、血栓症/血栓/塞栓症2例、心虚血/梗塞、小腸壊死、肝機能不全、肺感染、感染、好中球数正常時における感染、低血糖及び肺毒

性各 1 例)、AC と PTX の逐次投与群で 5/1,623 例(心膜炎、腹腔感染、好中球正常時における感染、肺臓炎及び不明各 1 例)、AC と PTX/GEM の逐次投与群で 7/1,612 例(肝機能不全 2 例、糖尿病、大腸炎、中枢神経出血、好中球数正常時における感染及び肺毒性各 1 例)の死亡が認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 dose-dense AC 投与の用法・用量の公知性について

機構は、以下に示す検討の結果、乳癌に対する本一変申請に係る用法・用量については、医学薬学上公知であると判断した。

7.R.1.1 有効性について

申請者は、乳癌に対する本一変申請に係る用法・用量の有効性について、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容(7.1.1 参照)、並びに国内外の乳癌患者に対する dose-dense AC 投与の有効性等が検討された公表論文(7.1.2 参照)を踏まえると、乳癌における術前又は術後化学療法としての dose-dense AC 投与の有効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た。

7.R.1.2 安全性について

申請者は、乳癌患者に対する dose-dense AC 投与を行った際に新たに注意すべき安全性上の懸念等について、以下のように説明している。

乳癌患者に対する dose-dense AC 投与の有効性等が検討された国内外の公表論文(7.1.2 参照)で報告されている主な有害事象は、骨髄抑制、感染症、心筋障害等であり、いずれも既知の事象であった。なお、当該報告のいずれにおいても、dose-dense AC 投与に際して G-CSF 製剤の一次予防投与が併用されており、Q3W 投与の化学療法と比較して発熱性好中球減少症等の発現率の増加は認められなかった。

以上より、dose-dense AC 投与に際し、新たに注意すべき安全性の懸念は認められないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、乳癌患者に対する dose-dense AC 投与は忍容可能であると判断した。ただし、dose-dense AC 投与の有用性が検討された臨床試験において G-CSF 製剤の一次予防投与が併用されており、dose-dense AC 投与を行うに当たっては、G-CSF 製剤の一次予防投与が国内外のガイドライン等において推奨されていること、また、国内外の公表論文に基づく臨床使用実態においても G-CSF 製剤が併用されていたことを考慮すると、dose-dense AC 投与に当たっては G-CSF 製剤を併用することが適切と判断した(7.R.2.1 参照)。

7.R.2 用法・用量について

ADM 及び CPA について、本一変申請に係る用法・用量は下表のとおりそれぞれ設定されていた。なお、乳癌に係る用法・用量に関連する注意の項は、いずれも設定されていなかった。

	用法・用量（既承認の内容に下線部追加）
ドキソルビシン塩酸塩	<p>〈ドキソルビシン塩酸塩通常療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>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 60 mg（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、<u>13日間又は20日間</u>休薬する。</p> <p>この方法を1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>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 500 mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。</p>
シクロホスファミド水和物	<p>〈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〉</p> <p>ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 600 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、<u>13日間又は20日間</u>休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>

機構は、「7.R.1.1 有効性について」及び「7.R.1.2 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、ADM及びCPAの用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定した上で、ADM及びCPAの用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

	用法・用量 （既承認の内容に下線部追加）	用法・用量に関連する注意 （既承認の内容に下線部追加）
ドキソルビシン塩酸塩	<p>〈ドキソルビシン塩酸塩通常療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>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 60 mg（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、<u>13日間又は20日間</u>休薬する。</p> <p>この方法を1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>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 500 mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>ドキソルビシン塩酸塩の投与スケジュールの選択、G-CSF製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</u>
シクロホスファミド水和物	<p>〈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〉</p> <p>ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 600 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、<u>13日間又は20日間</u>休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>シクロホスファミド水和物の投与スケジュールの選択、G-CSF製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</u>

7.R.2.1 dose-dense AC 投与の用法・用量について

申請者は、乳癌に対する dose-dense AC 投与に係る用法・用量について、以下のように説明している。

乳癌患者に対する AC 投与について、用法として Q3W 投与が既に承認されている。乳癌患者に対する dose-dense AC 投与の有効性等が検討された国内外の公表論文（7.1.2 参照）において、用法・用量は、ADM 60 mg/m²及びCPA 600 mg/m²の Q2W 投与が設定され、当該公表論文の結果に基づいて、国内外の診療ガイドライン及び教科書において、乳癌患者に対する dose-dense AC 投与が推奨されている（7.1.1 参照）。

以上より、乳癌に対する dose-dense AC 投与に係る ADM 及び CPA の申請用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、周術期の乳癌に対する種々の既存の薬物療法が存在し、再発リスク等を考慮して治療を選択することが推奨されているため、dose-dense AC 投与の対象となる患者を選択するにあたっては、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考にすることが適切であると考えられる。また、「7.R.1.2 安全性について」の項で検討したとおり、dose-dense AC 投与にあたっては国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、G-CSF 製剤を適切に使用する必要があると考える。以上より、当該内容を下表のとおり用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

	用法・用量に関連する注意 (既承認の内容から下線部追加)
ドキソルビシン塩酸塩	• <u>ドキソルビシン塩酸塩の投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</u>
シクロホスファミド水和物	• <u>シクロホスファミド水和物の投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</u>

7.R.3 製造販売後の検討事項について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

乳癌患者に対する、本一変申請に係る用法・用量において認められた有害事象は、既知の有害事象の範囲内であり、新たな安全性上の懸念は認められないこと（7.R.1.2 参照）等を考慮すると、現時点で乳癌患者を対象とした ADM 及び CPA の製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動にて安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

8. 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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料（公表論文等）から、乳癌に対する dose-dense AC 投与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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年9月27日

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] サンドファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年2月8日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 dose-dense AC 投与の用法・用量の公知性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 dose-dense AC 投与の用法・用量の公知性について」の項における検討の結果、乳癌における術前又は術後化学療法としての dose-dense AC 投与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により支持された。

1.2 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 用法・用量について」の項における検討の結果、ADM 及び CPA の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した（下線部追記）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
ドキシソルビシン塩酸塩	<p>〈ドキシソルビシン塩酸塩通常療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>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 60 mg（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、<u>13日間又は20日間</u>休薬する。</p> <p>この方法を1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>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 500 mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ドキシソルビシン塩酸塩の投与スケジュールの選択、<u>G-CSF製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考</u>にすること。
シクロホスファミド水和物	<p>〈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〉</p> <p>ドキシソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 600 mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、<u>13日間又は20日間</u>休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> シクロホスファミド水和物の投与スケジュールの選択、<u>G-CSF製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考</u>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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項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。

1.3 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 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承認取得後直ちに行う必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集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。

2. 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、ADM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、機構は、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する。

[効能・効果]（変更なし）

◇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

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]（下線部追加）

◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法

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 10 mg (0.2 mg/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 20 mg (0.4 mg/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 20～30 mg (0.4～0.6 mg/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 500 mg（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25～50 mg（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40 mg（力価）/m²（体表面積）、8日目は30 mg（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 500 mg (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

7) 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 60 mg (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、13 日間又は 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 500 mg (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

8) 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 60 mg (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 500 mg (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

9) 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 20～30 mg (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 500 mg (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

10) 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 20 mg (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 500 mg (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

11) 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 9 mg (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 500 mg (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

12) 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 20~40 mg (力価) /m² (体表面積) を 24 時間持続点滴

1 コース 20~80 mg (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 40 mg (力価) /m² (体表面積) とする。

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

1 コース 20~80 mg (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 40 mg (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 500 mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

膀胱腫瘍の場合

13) 1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 30~60 mg (力価) を 20~40 mL の日局生理食塩液に 1~2 mg (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 30~60 mg (力価) を 20~40 mL の日局生理食塩液に 1~2 mg (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 30 mg (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 30 mg/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 3 mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 30 mg (力価) /m² 及びシスプラチン 70 mg/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 30 mg/m² 及びビンブラスチン硫酸塩 3 mg/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500 mg (力価) /m²以下とする。

[警告] (変更なし)

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、各併用薬剤の電子添文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。

[禁忌] (変更なし)

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・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈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) 〉

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。

〈悪性リンパ腫〉

2. 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。

〈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〉

3. 本剤の投与スケジュールの選択、G-CSF 製剤の使用等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AC		ADM と CPA との併用
ADM	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
CALGB	Cancer and Leukemia Group B	
cCR	clinical complete response	臨床的完全奏効
CPA	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
CR	complete response	完全奏効
dose-dense AC 投与		AC の Q2W 投与
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EC		EPI と CPA との併用
EPI	epirubicin hydrochloride	エピルビシン塩酸塩
DFS	disease free survival	無病生存期間
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathologic complete response	病理学的完全奏効
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
PTX/GEM		PTX と GEM との併用
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RFS	recurrence free survival	無再発生存期間
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
St. Gallen International Consensus Guidelines	Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021	
TAC		DTX、ADM 及び CPA の併用
TC		DTX と CPA との併用
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
フィルグラスチム		フィルグラスチム (遺伝子組換え)
ペグフィルグラスチム		ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)