

審査報告書

平成 24 年 1 月 12 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ベプシドカプセル 25mg、同 50mg ②ラステット S カプセル 25mg、同 50mg
[一 般 名]	エトポシド
[申 請 者 名]	①ブリストル・マイヤーズ株式会社 ②日本化薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 22 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にエトポシド 25mg 又は 50mg を含有するカプセル剤
[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 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 3 号及び平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 4 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会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 24 年 1 月 12 日

[販 売 名]	①ベプシドカプセル 25mg、同 50mg ②ラステット S カプセル 25mg、同 50mg
[一 般 名]	エトポシド
[申 請 者 名]	①ブリistol・マイヤーズ株式会社 ②日本化薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 22 日
[審 査 結 果]	

平成 23 年 8 月 1 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：エトポシド（卵巣癌）」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」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] 肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌
(下線部追加)

[用法・用量] 1. 肺小細胞癌
エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

2. 悪性リンパ腫
患者の状態に応じA法又はB法を選択する。
A法：エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
B法：エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

3. 子宮頸癌
エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。

4. がん化学療法後に増悪した卵巣癌
エトポシドとして、通常成人1日50mg/m²を21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
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 24 年 1 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ベプシドカプセル 25mg、同 50mg ②ラステット S カプセル 25mg、同 50mg
[一 般 名]	エトポシド
[申 請 者 名]	①ブリistol・マイヤーズ株式会社 ②日本化薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 22 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にエトポシド 25mg 又は 50mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、 <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	1. 肺小細胞癌 エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
	2. 悪性リンパ腫 患者の状態に応じA法又はB法を選択する。 A法：エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。 B法：エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
	3. 子宮頸癌 エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。
	4. <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u> <u>エトポシドとして、通常成人1日50mg/m²を21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u>

(下線部追加)

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

Bristol-Myers Squibb社は、卵巣癌患者におけるエトポシド（以下、「本薬」）の有効性及び安全性を検討した臨床研究結果に関する公表文献等に基づいて、卵巣癌の効能追加を目的とした承認申請をドイツにおいて行い、1989年10月に「白金製剤を含む標準療法で効果不十分な進行性卵巣癌の症状緩和全身療法」の効能・効果で承認された。なお、米国、英国

及びフランスにおいては、申請者による卵巣癌に関する開発は行われておらず、承認されていない。

本邦では、申請者により、子宮頸癌及び卵巣癌患者を対象とした前期第Ⅱ相試験が1992年10月から実施され、卵巣癌患者に対する一定の有効性は示唆されたが（癌と化学療法 1998; 25: 2061-8）、承認申請には至っていない。しかしながら、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1987年3月に「肺小細胞癌」及び「悪性リンパ腫」の効能・効果にて承認されて以降、1996年9月に「悪性リンパ腫」に関して用法・用量の追加が承認され、2000年6月に「子宮頸癌」に関する効能・効果が追加承認されている。

平成23年6月29日に開催された、厚生労働省の「第8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①～②の内容から本薬の白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者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：エトポシド（卵巣癌）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 以下の内容及び教科書の記載内容等を踏まえ、白金製剤抵抗性の日本人再発卵巣癌患者に対して、本薬の1日1回 50mg/m²の21日間連続経口投与後1週間休薬の用法・用量において、有効性が示されていると考えること
 - ▶ 本薬の有効性を検討した3つの海外第Ⅱ相試験（J Clin Oncol 1998; 16: 405-10、Ann Oncol 1994; 5: 656-7、J Cancer Res Clin Oncol 1992; 119: 55-7）、及び国内第Ⅱ相試験（癌と化学療法 1998; 25: 2061-8）の成績より、再発卵巣癌患者に対する本薬 50mg/m²又は 50mg/body の投与は、一定の有効性が示されていると考えること
 - ▶ 国内外の診療ガイドラインでは、本薬 50mg/m²を投与した海外第Ⅱ相試験（J Clin Oncol 1998; 16: 405-10）を引用して、再発卵巣癌に対する選択肢の一つとして本薬が記載されていること
- ② 以下の内容を踏まえ、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬・減量等が適切に実施されるのであれば、白金製剤抵抗性の日本人再発卵巣癌患者に対して、本薬の1日1回 50mg/m²の21日間連続経口投与後1週間休薬の用法・用量は管理可能と考えること
 - ▶ 2つの海外臨床試験（J Clin Oncol 1998; 16: 405-10、Ann Oncol 1994; 5: 656-7）において、本薬 50mg/m²投与時に認められた Grade 3 以上の有害事象は、いずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であったこと
 - ▶ 本薬 50mg/body 又は 75mg/body の用量（注：体表面積を考慮した場合、本薬の製剤規格（25mg 及び 50mg 製剤）からも 50mg/m²に概ね該当する用量）で検討された国内第Ⅰ相試験（癌と化学療法 1994; 21: 1633-9）、及び他のがん腫を対象とした2つの国内第Ⅱ相試験（癌と化学療法 1994; 21: 2793-801、日胸疾会誌 1995; 33: 1367-71）の検討結果より、75mg/body 群では、50mg/body 群と比較して骨髄抑制及び肝機能検査値異常が高い割合で発現し、また消化器症状が強く発現する傾向がみられるものの、当該有害事象については、現行添付文書で既に注意喚起されていること

なお、効能・効果の設定については、検討会議において、国内外の教科書や診療ガイドラインの記載内容より、本薬は、リポソーマルドキソルビシン、ノギテカン、ゲムシタビン等と同様の位置付けで用いられるものと考えられ、当該薬剤と同様に、「効能・効果」として「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」、及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「卵巣癌に対して本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。」を設定することが適当と判断され、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 23 年 8 月 1 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、「白金製剤抵抗性の再発卵巣癌」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 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 3 号及び平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 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。

(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、更に追記・修正すべき点はないと判断した。

(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、申請時効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認のがん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 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 3 号及び平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 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 8 月 1 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：エトポシド（卵巣癌）」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、以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

(下線部追加)

- [用法・用量]
1. 肺小細胞癌
エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
 2. 悪性リンパ腫
患者の状態に応じA法又はB法を選択する。
A法：エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、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、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
B法：エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
 3. 子宮頸癌
エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。
 4. がん化学療法後に増悪した卵巣癌
エトポシドとして、通常成人1日50mg/m²を21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[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。

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

卵巣癌に対して本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。