

審査報告書

平成 25 年 4 月 24 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〕	ハイカムチン注射用 1.1mg
〔一 般 名〕	ノギテカン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	日本化薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 2 月 20 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にノギテカン塩酸塩 1.2mg（ノギテカンとして 1.1mg）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 25 年 1 月 31 日付薬食審査発 0131 第 7 号）に基づく承認申請 「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 4 月 24 日

[販 売 名] ハイカムチン注射用 1.1mg

[一 般 名] ノギテカン塩酸塩

[申 請 者 名] 日本化薬株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 2 月 20 日

[審 査 結 果]

平成 25 年 1 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：ノギテカン塩酸塩（小児悪性固形腫瘍）」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の「小児悪性固形腫瘍」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] 小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、小児悪性固形腫瘍
(下線部追加)

[用法・用量] 1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜増減する。
2. がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。
3. 小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1 日 1 回、 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。
これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。
4. 本剤投与時、100mL の生理食塩液に混和し、30 分かけて点滴静注する。

(下線部追加)

審査報告

平成 25 年 4 月 18 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ハイカムチン注射用 1.1mg
〔一 般 名〕	ノギテカン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	日本化薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 2 月 20 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にノギテカン塩酸塩 1.2mg（ノギテカンとして 1.1mg）を含有する注射剤
〔申請時効能・効果〕	小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、 <u>小児悪性固形腫瘍</u>

（下線部追加）

〔申請時用法・用量〕	<p>1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、$1.0\text{mg}/\text{m}^2$（体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜増減する。</p> <p>2. がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、$1.5\text{mg}/\text{m}^2$（体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>3. 小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1 日 1 回、$0.75\text{mg}/\text{m}^2$（体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。</u> <u>これを 1 コースとして、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></p> <p>4. 本剤投与時、100mL の生理食塩液に混和し、30 分かけて点滴静注する。</p>
------------	---

（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

欧米等 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、ノギテカン塩酸塩（以下、「本薬」）の小児悪性固形腫瘍に関する適応は承認されていないものの、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、本薬及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。なお、米国では、2002 年 8 月に、米国で本薬を販売している GlaxoSmithKline

社が Pediatric Written Request Letter に対応するため、小児悪性固形腫瘍患者を対象とした本薬の臨床試験成績等を米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、以下、「FDA」）に提出しており、FDA は、当該試験成績を基に、Pediatric Written Request Letter の内容は対応されたものと判断している。

本邦では、申請者による小児悪性固形腫瘍に対す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、本薬は平成 12 年 12 月に「小細胞肺癌」を効能・効果として承認されて以降、平成 23 年 2 月に「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の効能・効果及び用法・用量が追加承認されている。

平成24年12月26日に開催された、厚生労働省の「第14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の内容から本薬の「小児悪性固形腫瘍」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：ノギテカン塩酸塩（小児悪性固形腫瘍）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 次の内容を踏まえると、再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対する選択肢の一つとして他の抗悪性腫瘍剤との併用投与による有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
 - 海外の臨床試験等において、再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対して、本薬の単独投与又は本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与による完全寛解を含む奏効例が確認され、有効性が示唆されていること。
 - 単独投与又は本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は、国際的な教科書及び診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対する治療選択肢の一つとして推奨されていること。
 - 国内においても、症例報告等の公表文献において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与により、再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対する奏効例が確認されていること。
- ② 海外臨床試験及び国内の臨床使用実態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なく、管理可能と考える。したがって、海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により適切に患者選択がなされ、かつ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、日本人の小児悪性固形腫瘍患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与下で、「1 日 1 回、 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する」用法・用量は管理可能と考えること。

なお、効能・効果については、検討会議において、これまでに得られている知見を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により使用されるのであれば、前治療の有無等に関する内容や癌腫の詳細は表記せずに、「小児悪性固形腫瘍」と設定することで差し支えないと判断されている。また、1 歳未満の患者及び低出生体重児への使用については、海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において、当該患者に使用した時の安全性情報が確認できなかったことから、添付文書において、当該患者に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を継続して行うことが適切と判断され、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 25 年 1 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、「小児悪性固形腫瘍」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 25 年 1 月 31 日付薬食審査発 0131 第 7 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、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、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、小児のがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、患者選択が適切になされ、かつ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、小児悪性固形腫瘍に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与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 25 年 1 月 31 日付薬食審査発 0131 第 7 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 25 年 1 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：ノギテカン塩酸塩（小児悪性固形腫瘍）」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、小児の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] 小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、小児悪性固形腫瘍

(下線部追加)

[用法・用量] 1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜増減する。

2. がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1日1回、 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。

これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 本剤投与時、100mLの生理食塩液に混和し、30分かけて点滴静注する。

(下線部追加)

[警告]

1. 本剤は骨髄抑制性が強いいため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。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。

(1) 重篤な骨髄抑制のある患者

(2) 重篤な感染症を合併している患者

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者

(4) 授乳中の患者

(5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

2. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、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。

(下線部追加・変更)

[効能・効果に関連する使用上の注意]

がん化学療法後に増悪した卵巣癌において、本剤を投与する場合には、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。

(変更なし)

[用法・用量に関連する使用上の注意]

(1) 小細胞肺癌

本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜増減すること。

＜増減量の目安＞

増減量の段階	投与量
1 段階増量	1.2mg/m ² /日
初回投与量	1.0mg/m ² /日
1 段階減量	0.8mg/m ² /日

なお、1.2mg/m²/日を超える用量で検討された本邦での小細胞肺癌の成績はない。

(2) がん化学療法後に増悪した卵巣癌

本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。

＜減量の目安＞

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg/m ² /日
1 段階減量	1.25mg/m ² /日
2 段階減量	1.0mg/m ² /日

- (3) 腎障害（クレアチニンクリアランス 20～39mL/分）のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので、初回投与量は通常用量の半量とする。なお、クレアチニンクリアランスが 20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。

（変更なし）