

ラステット S 2 5、ラステット S 5 0
(エトポシド) に関する資料

日 本 化 薬 株 式 会 社

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は
日本化薬株式会社及びブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社にある。

目 次

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
(1) 起原又は発見の経緯	1
(2) 開発の経緯	1
1) 既承認の開発の経緯	1
2) 今回申請の開発の経緯	2
2. 特徴及び有用性	5
3. 本剤の位置づけ	6
4. 外国における使用状況	9
5. 一般的名称	9
6. 同種同効品	9
参考文献	10

ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験	17
総 括	
(1) 効力を裏付ける試験	
1) <i>in vitro</i> 試験	21
2) <i>in vivo</i> 試験	23
参考文献	

ト. 臨床試験成績

総括	28
1. 臨床試験成績	32
(1) 第Ⅰ相試験	
1) 試験方法の概要	32
2) 症例の背景因子	33
3) 安全性	34
4) 2コース目について	36
5) 抗腫瘍効果	36
6) 結論	37
(2) 前期第Ⅱ相試験	
1) 試験方法	39
2) 試験結果	40
3) 適格完全例の背景因子	44
4) 抗腫瘍効果	45
5) 安全性	47
6) 早期死亡例の内容	49
(3) 後期第Ⅱ相試験	
1) 試験方法	50
2) 試験結果	53
3) 適格完全例の背景因子	57
4) 抗腫瘍効果	58
5) 安全性	61

6) 治験中の死亡例の内容	62
7) 不適格例(安全性不採用例)で重篤な有害事象が発現した症例の内容	63
8) プロトコル逸脱例の経緯及び対応	64
2. 臨床試験成績のまとめ	67
(1) 有効性のまとめ	
1) 背景因子別効果	67
2) 初回投与量別効果	68
3) 病変部位別効果	69
4) 有効症例の評価方法	70
(2) 安全性のまとめ	
1) 自他覚症状	71
2) 臨床検査値異常	75
3) 外来症例について	79
4) 安全性における既承認の悪性リンパ腫(21日間連日投与)との比較	80
○効能・効果及びその設定根拠、用法・用量及びその設定根拠、使用上の注意(案)及びその設定根拠	
1. 効能・効果及びその設定根拠	82
2. 用法・用量及びその設定根拠	83
3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠	85

イ. 起原又は発見の経緯及び

外国における使用状況等

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
(1) 起原又は発見の経緯	1
(2) 開発の経緯	1
1) 既承認の開発の経緯	1
2) 今回申請の開発の経緯	2
2. 特徴及び有用性	5
3. 本剤の位置づけ	6
4. 外国における使用状況	9
5. 一般的名称	9
6. 同種同効品	9
参考文献	10

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

エトポシドは、メギ科の植物 *Podophyllum peltatum* あるいは *Podophyllum emodi* の根茎から抽出した結晶性成分であるポドフィロトキシンを原料とし、1966 年に合成された抗悪性腫瘍剤である。1971 年スイス・サンド社の Keller-Juslen らが種々のエポドフィロトキシン誘導体の抗腫瘍効果並びに毒性の検討結果を報告し、1973 年には同社の Stahelin がそれらの誘導体のうちエトポシド(VP16-213)が最も有望なものであると報告した。その後、欧米各国で臨床研究が進められた結果、静脈内投与及び経口投与のいずれにおいても肺癌、悪性リンパ腫、急性白血病などに有効であることが立証され、多数の国で製造承認されている。

(2) 開発の経緯

1) 既承認の開発の経緯

① 5 日間投与の開発の経緯

本邦においては、日本化薬（株）とブリストル・マイヤーズ スクイブ（株）が経口剤（軟カプセル剤）及び注射剤について共同開発を行い、経口剤は肺小細胞癌及び悪性リンパ腫を、注射剤は肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌及び絨毛性疾患を適応症として、1987 年 3 月製造及び輸入の承認を得た。その後、経口剤について日本化薬（株）は、服用の容易さと安定性の向上を目的として軟カプセル剤と生物学的同等性が証明された小型化硬カプセルの剤型追加申請を行い 1992 年 12 月に製造承認を取得し、ブリストル・マイヤーズ スクイブ（株）は 1994 年 2 月に当該硬カプセル剤の小分け製造承認を取得した。なお、本申請において承認された経口剤の用法・用量は「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。」（以下「5 日間投与」と略す）である。

② 21 日間連日投与の開発の経緯

エトポシドの作用機序は、トポイソメラーゼⅡ活性を阻害することによる DNA 鎖切断である¹⁾。そして、腫瘍細胞に長時間接触させることにより抗腫瘍効果を高めることが示された²⁾。この知見をもとに 1990 年頃から欧米において 21 日間連日投与し、その後 1 週間休薬する方法（以下「21 日間連日投与」と略す）の臨床試験が試みられ、肺小細胞癌³⁾、悪性リンパ腫⁴⁾等に良好な成績が示された。そこで、日本化薬（株）及びブリストル・マイヤーズ スクイブ（株）は両社共同で既に承認が得られている 5 日間投与に加えて、悪性リンパ腫に対して 21 日間連日投与の用法・用量の追加承認を得る目的で、また、子宮頸癌、卵巣癌及び非小細胞肺癌に対して 21 日間連日投与による効能・効果の追加承認を得る目的で非臨床試験及び臨床試験を実施した。

非臨床試験において、毒性試験では、総投与量を同一にした場合、投与期間を延長す

るとともに毒性は減弱され、また、遅延性及び蓄積性の毒性も認められなかった。

。効力を裏付ける試験では、ヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫、ヌードマウス可移植性ヒト肺癌及びヒト卵巣癌を用いた検討が行われ、本剤の 21 日間連日経口投与による抗腫瘍作用が認められた⁵⁾。

ヒトの体内動態において本剤を 25、50 及び 75mg/body で 21 日間経口投与したとき、21 日目のファーマコキネティックパラメーターは 1 日目と比べてほとんど変化しなかった。また、C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

臨床試験は、1991 年 6 月から悪性腫瘍患者を対象として 21 日間連日投与による第 I 相試験を開始した。その結果に基づき、1992 年 10 月より子宮頸癌、卵巣癌に対して、1992 年 11 月より非小細胞肺癌に対してそれぞれ前期第 II 相試験を開始した。そして、1992 年 10 月より悪性リンパ腫に対して後期第 II 相試験を開始した。

悪性リンパ腫に対する 21 日間連日投与での寛解率 53.0%(44/83)は、5 日間投与承認時の寛解率 41.3%(38/92)に劣らず、特に既治療例に対して 5 日間投与の寛解率に劣らない成績であった⁶⁾。一方、主な副作用は臨床検査値異常では、白血球減少 70.9%、好中球減少 65.1%、ヘモグロビン減少 54.7%、血小板減少 19.8%等の骨髓抑制であった。自他覚症状では、食欲不振 43.0%、悪心・嘔吐 32.6%、口内炎 15.1%等の消化器症状、脱毛 37.2% 及び倦怠感 18.6%であった。これら副作用の種類、頻度及び程度は 5 日間投与とほぼ同様であった。

以上の成績をもとに悪性リンパ腫に対し、用法・用量として「1 日 50mg を 21 日間連続経口投与し、1～2 週間休薬する。」の追加承認申請を行った。その結果、5 日間投与と 21 日間連日投与における 1 ケールの累積投与量はほぼ同じであり、薬理学的にも臨床的にも大きく異なることはないことから、1996 年 9 月に 21 日間連日投与の用法・用量が追加承認された。なお、ほぼ同時期に治験を開始した非小細胞肺癌⁷⁾ 及び卵巣癌

は、前期第 II 相試験の中間解析の結果、奏効率がそれぞれ、4.3%(1/23)及び 16.7%(3/18)であり、この有効性では治験の継続は困難と判定委員会にて判断され、さらに効果・安全性評価委員会にも諮られた結果、開発を断念した。(図イー 1)

2) 今回申請の開発の経緯

21 日間連日投与による第 I 相試験で子宮頸癌の 2 例中 1 例に PR が認められたことから⁸⁾、1992 年 10 月より子宮頸癌に対する前期第 II 相試験を実施し有効性を確認した後、1994 年 11 月より後期第 II 相試験を実施した。また、臨床試験開始後も効力を裏付ける試験を続行した。

①非臨床試験（子宮頸癌に対する効力を裏付ける試験）

ヌードマウス皮下移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3 を用いた投与期間の検討において、エトポシドは総投与量を同一とした時、投与期間の延長により抗腫瘍作用は強くなった。また、ヌードマウス皮下移植ヒト子宮頸癌を用いたエトポシドの 21 日間連日経口投与の

図イー 1 エトボシドの開発の経緯

(省略)

効果は、同時に比較した子宮頸癌に適応を有するシスプラチン、イリノテカン及びドキシフルリジンと同様の増殖抑制作用を示した。さらに、ヌードマウスの子宮に同所性に HeLa S3 を移植した系でのエトポシドの効果は、50 mg/kg 投与群において 58.5%を示した。同投与量における皮下移植モデルでの効果は 36.7%であった。

②子宮頸癌に対する臨床試験

第 I 相試験の成績から推奨される用量は、1 日 75mg/body(ただし、体表面積が 1.5 m² 未満の症例又は強力な前治療が施行された症例は 1 日 50mg/body)とされたが、子宮頸癌で登録される症例は体表面積が 1.5 m² 未満の患者が多いと考えられ、「1 日 1 回 50mg/body を 21 日間連日経口投与し 1 週間（後期第 II 相試験からは 1～2 週間）休薬する。また、体表面積が 1.5 m² 以上の症例は 75mg/body（ただし、減量する必要がある場合は、50mg/body まで）とする。」とした。なお、この用法・用量は、悪性リンパ腫での用法・用量の追加を目的とした試験と同様であった。

i) 21 日間連日投与による前期第 II 相試験

子宮頸癌に対する有効性・安全性を検討し、後期第 II 相試験への移行の可否を決定するため前期第 II 相試験を 20 施設の共同研究で実施した。前期第 II 相試験は早期に本剤の有効性の有無を判断するためにフレミングの 2 段階法を採用した。子宮頸癌に対しては、手術療法及び放射線療法が主な治療法であり、標準的化学療法は確立されていなかったもので、対象は原則として前治療に化学療法を受けていない再発・再燃例とした。

第 I 段階で 24 例が集積され判定委員会にて判定した結果、適格例は 20 例で、そのうち 4 例に PR が認められ奏効率は 20% (4/20) であった。また、完全例 17 例での奏効率は 23.5% (4/17) であった。この有効性は、後期第 II 相試験へ移行出来る条件を満たした。

副作用として、主な自他覚症状（解析対象 20 例）の発現率は、脱毛 85.0%、食欲不振 55.0%、悪心・嘔吐 35.0%、倦怠感 35.0%、口内炎 15.0%であった。また、主な臨床検査値異常の発現率は、白血球減少 89.5%(17/19)(内 Grade3 以上 47.4%、以下同)、好中球減少 81.3%(13/16)(37.5%)、ヘモグロビン減少 78.9%(15/19)(31.6%)であり、骨髄抑制が高頻度に認められた。

以上、有効性において適格例 20 例中 4 例の PR が認められ、安全性においても骨髄抑制に注意する必要があるが、その他特に問題となるものはなかったため、後期第 II 相試験へ移行した。

ii) 21 日間連日投与による後期第 II 相試験

子宮頸癌に対する有効性及び安全性を確認するため、後期第 II 相試験を 35 施設の共同研究で実施した。本試験は、前期第 II 相試験と同様に計画し、期待有効率は 20%、予定症例数は、有効性解析対象例として 70 例と設定した。対象は再発・再燃例、病期 IIIb

以上の進行例及び手術適応とならない症例とした。

登録された 80 例のうち適格例は 78 例であった。その奏効率は、P R 19 例、N C 34 例、P D 16 例、N E 9 例で 24.4% (19/78) (95%信頼区間:15.3~35.4%)であった。完全例 69 例での奏効率は、27.5% (19/69) (95%信頼区間:17.5 ~39.6%) であった。適格例での前治療の有無別による奏効率は、既治療例で 18.0%(11/61)、未治療例で 47.1%(8/17)であった。また、病変部位別の奏効率は、原発巣 34.6%(9/26)、骨盤内腫瘍 25.0%(2/8)、所属リンパ節 30.8%(4/13)であり、効果発現(50%以上の縮小)までの期間(中央値)は原発巣で 30 日、その他の病変でも 1 コース投与後(約 30 日)で有効性の有無が推定できると考えられた。

副作用として、主な自他覚症状(解析対象 75 例)の発現率は、脱毛の 77.3%が最も高く、消化器症状として食欲不振 60.0%、悪心・嘔吐 54.7%、口内炎 12.0%、下痢 10.7%、全身症状として倦怠感 44.0%、発熱 12.0%であった。

また、主な臨床検査値異常の発現率は、白血球減少が 78.4%(58/74)(内 Grade3 以上 31.1%、以下同)と最も高く、ヘモグロビン減少 77.0%(57/74)(20.3%)、好中球減少 65.7%(44/67)(23.9%)、血小板減少 12.2%(9/74)(6.8%)と、骨髄抑制が高頻度に認められた。その他、肝機能異常及び腎機能異常が認められたが比較的軽度であった。

有効性において、前期及び後期第Ⅱ相試験を合わせた奏効率は、適格例で 23.5% (23/98)、完全例で 26.7%(23/86)であった。この成績は、子宮頸癌に適応を有する他の抗癌剤に比べ遜色ないものと考えられた(概要 7 頁、表イー 1)。安全性では、骨髄抑制が高頻度にみられ、特に高齢者でその頻度は高く、消化器症状及び脱毛も高頻度に発現した。今回の試験と、21 日間連日投与の悪性リンパ腫の試験との安全性での比較では、今回の試験の方がヘモグロビン減少、食欲不振、悪心・嘔吐、脱毛及び倦怠感の発現率が高かったが、Grade3 以上での発現率に差はなく、悪性リンパ腫と同様に十分な観察と適切な処置を行うことにより使用可能であると考えられた。

以上の結果より、「子宮頸癌」の効能・効果を追加する一部変更承認申請を行うこととした。なお、本申請は日本化薬(株)とブリストル・マイヤーズ スクイブ(株)の共同開発であるが、ブリストル・マイヤーズ スクイブ(株)の製剤(販売名:ベプシド S25 及びベプシド S50)は日本化薬(株)の製剤(販売名:ラステット S25 及びラステット S50)の小分け製造として簡略記載で承認を取得しているため、ブリストル・マイヤーズ スクイブ(株)は承認事項一部変更承認申請を行う必要はなく、日本化薬(株)のみが申請を行う。

2. 特徴及び有用性

- ・エトポシドは、効力を裏付ける試験においてヒト子宮頸癌細胞に対して抗腫瘍作用を示し、また、子宮頸癌に対する臨床での奏効率は、適格例で 23.5% (23/98) (95%信頼区

間:15.5~33.1%)、完全例で 26.7%(23/86)であった。この奏効率は、他の抗癌剤と遜色ない成績と考えられた。

- ・エトポシドの作用機序は、トポイソメラーゼⅡ活性の阻害である。この作用機序は、子宮頸癌で汎用されている他の抗癌剤と異なることから、他抗癌剤との併用により、高い治療効果が期待できると考えられた。

3. 本剤の位置づけ

子宮頸癌は、集団検診の普及等により早期に発見されることが多く、臨床病期別では、Ⅰ期 52.1%、Ⅱ期 24.5%、Ⅲ期 17.4%、Ⅳ期 5.9%とⅠ期、Ⅱ期が大部分を占めている。臨床病期別の5年生存率は、Ⅰ期 85.6%、Ⅱ期 73.8%、Ⅲ期 58.9%、Ⅳ期 21.5%と病期が進むにつれ低下している。この要因は主に手術後の再発であり、子宮頸癌治療の課題は再発例及び進行例(Ⅲ、Ⅳ期)に対する治療成績の向上である。再発のリスクの高い患者としては、腫瘍径が大きい症例、所属リンパ節に転移があった症例、病理組織学的に脈管侵入が認められた症例等があげられる⁹⁾。

本邦では子宮頸癌に対する基本治療は、手術療法であり、手術不適合例に対しては放射線療法が施行される。また、一般的に基本治療後に再発予防目的で代謝拮抗剤等が補助化学療法として汎用されている。

一方、化学療法は、基本治療後の再発例や進行例に対する治療法として位置付けられている。また、化学療法を術前に行うことにより、腫瘍の縮小がみられるため、手術不能例が手術可能若しくは機能温存手術が可能になる等の利点が見出され⁹⁾、近年、この療法で高い奏効率が得られており、期待される治療法と考えられている¹⁰⁾。

化学療法の対象としては以下の点が上げられる¹¹⁾。

- 1.基本治療後の再発巣や不完全手術を含む病巣に対する治療法として。
- 2.Neoadjuvant 療法として、病期別には、ⅠB-ⅡA 期では大きい腫瘍径(≥4~5 cm)の術前化学療法として、ⅡB-ⅣA 期では基本治療前の治療法として、Ⅳ期では初回治療として。
- 3.基本治療後の adjuvant 療法として、特に広汎子宮全摘(治癒手術)で再発の危険因子(リンパ節転移、リンパ管内侵襲、脈管侵襲等)が見出された症例に対して、放射線に代わる adjuvant として。また、放射線療法で寛解後の再発予防として。
- 4.放射線との同時併用療法として、腫瘍径の大きい病巣に対する放射線照射の際の、radiosensitizer として。

子宮頸癌には一般に白金製剤を基本に併用化学療法が行われ、その臨床試験の成績が多数報告されている。なかでも、ブレオマイシン、ビンクリスチン、マイトマイシンC及びシスプラチンを組み合わせたBOMP療法は汎用されているレジメンの一つである。しかしながら、未だ標準的併用化学療法は確立されておらず、標準的な治療にも組み込まれていないのが現状である⁹⁾。表イー1にエトポシドとの対比として、シスプラチン¹²⁾、ネダプラチン^{13,14)}及びイリノテカン¹⁵⁾、そして、経口剤ではテガフル・ウラシル¹⁶⁾及びドキシフルリジン

17)の奏効率を示した。ヒストリカルな比較ではあるがエトポシドは他剤に比べて遜色のない成績であった。

表イー 1 エトポシドと他抗癌剤の有効性

薬剤名		エトポシド		テガフル・ ウラシル		ドキシフルリ ジン		イリノテカン		シスプラチン		ネダプラチン	
投与経路		経口		経口		経口		注射		注射		注射	
適格例	完全例	98	86	*	25	43	34	66	55	48	39	102	79
奏効率(%)	奏効率(%)	23.5	26.7		16.0	16.3	20.6	19.7	23.6	29.2	35.9	31.4	40.5
前化学療法	なし	28.3		6.3		21.1		31.6		44.4		47.1	
	あり	25.0		33.3		20.0		19.4		16.7		28.6	
病変部位別	原発巣	42.9		7.7		0		25.0		33.3		41.4	
	周辺部位	28.6		—		25.0		36.8		36.8		33.3	
	遠隔部位	13.5		25.0		12.5		20.9		33.3		48.9	
文献 No.				16		17		15		12		13,14	

*：登録例は 36 例 他剤併用 2 例、先行治療からの期間が 4 週未満 6 例、評価不能 1 例、脱落例 2 例。
なお、25 例は効果判定可能症例との記載。

次に、海外におけるエトポシドの子宮頸癌に対する報告を表イー 2 に示した。注射剤では単剤で 1979 年には扁平上皮癌¹⁸⁾に対して、そして、1984 年には腺癌、腺扁平上皮癌¹⁹⁾に対しての報告がある。多剤併用療法では、1993 年にシスプラチン、マイトマイシン C、ブレオマイシンとの併用の報告²⁰⁾がある程度で、本剤の子宮頸癌に対する報告は少ない。また、単剤で経口剤を用いた 21 日間連日投与でも、1998 年に扁平上皮癌の進行・再発症例に対して CR 1 例, PR 1 例で奏効率 11.8% (2/17)、及び、CR 2 例, PR 2 例で奏効率 9.1% (4/44)の報告^{21,22)}がある程度で、他の抗癌剤との併用療法の報告は見当たらない。これらからはエトポシドの海外での評価は低いものとなっている^{23,24)}。

表イー 2 海外におけるエトポシドの子宮頸癌に対する報告

対象症例		エトポシドの 投与方法	有効性	発表 年	文献 No.
注射剤	進行・再発 31 例 (扁平上皮癌)	100mg/m ² 1.2.3 days	0%(0/31) (NC19,PD12)	1979	18
	進行・再発症例 19 例 (腺癌 15 腺扁平上皮癌 4)	100mg/m ² 1.3.5 days	5.3%(1/19) (PR1,NC9,PD9)	1984	19
	進行・再発 60 例 (扁平上皮癌 58,腺癌 2) (未治療 34,既治療 26)	100mg/m ² 1.2.3 days 併用薬 bleomycin mitomycin cisplatin	58.3%(35/60) 未治療 73.5%(25/34) (CR2,PR23) 既治療 38.5%(10/26) (CR1,PR9)	1993	20
経口剤	進行・再発 17 例 (扁平上皮癌)	50mg/m ² /day 21 days (放射線療法施行例 は 40mg/m ² /day)	11.8%(2/17) (CR1,PR1)	1998	21
	進行・再発 44 例	37.5mg/m ² /day 21 days	9.1%(4/44) (CR2,PR2)	1998	22

エトポシドの作用機序はトポイソメラーゼⅡ活性の阻害によるDNA鎖切断であり、現在、子宮頸癌で汎用されている抗癌剤と異なっている。また、エトポシドは基礎実験においてシスプラチン等との相乗効果、マイトマイシンC、ビンクリスチン等との相加効果も報告されている²⁵⁾。これらのことから、エトポシドは、作用機序の異なる薬剤との併用や、プレオマイシン等の副作用が重複しない薬剤との併用により、進行癌、再発癌に対する併用化学療法の一薬剤として、今後より高い治療効果が期待される。

また、原発巣及びその周辺部位に奏効していることから、術前化学療法の一薬剤としても効力を発揮できると考えられた。なお、単例ではあるがシスプラチン無効の早期再発子宮頸癌に対し本剤の21日間連日投与により1年半と長期の完全寛解が得られたとの報告²⁶⁾もあることから、子宮頸癌に対する治療法のひとつとして、エトポシド単独療法も期待されるものと考えられた。

本剤の予想される使用方法としては、(1)入院による白金製剤を基本とした併用化学療法、(2)高齢や合併症などにより基本治療の適応とならない患者、または強力な化学療法や手術等の積極的治療を希望しない患者に対して、腫瘍コントロール等の目的で本剤の単独での使用、さらに、(3)外来患者に対しては、定期的検査を行いながらの外来治療への応用も考えられる。

清水¹¹⁾は子宮頸癌治療における放射線療法及び化学療法を施行する上での問題点として以下の点を指摘している。放射線療法の問題点としては、

1. 放射線療法は局所療法であること。つまり、頸部扁平上皮癌には感受性を示すが、その効果は腫瘍径に大きく依存し、2cm以下では高率に治癒し得るが、4～5cm以上では治癒困難である。
2. 腫瘍径が4～5cm以上の子宮頸癌の半数以上がリンパ節を含め遠隔転移を有することから、放射線療法が適応でないこと。
3. 放射線療法は「確立した治療法」という感があるが、その合併症として大腸炎、結腸炎、膀胱炎、骨髄障害、frozen pelvisに起因する不快な症状等があること。

これらから、放射線療法の適応、合併症について再検討が必要であるとしている。

化学療法を施行する上での問題点として、化学療法を受ける子宮頸癌患者の多くが、前治療として放射線療法を受けていることにより、放射線照射による骨髄予備能の低下があり、このためその後の化学療法が計画通り行えないこと。また、放射線を受けた組織は線維化する傾向があり、血流が低下し奏効しにくくなること等である。

子宮頸癌治療の歴史的背景として、子宮頸癌が放射線に感受性が高いことは疑いないが、それが時に過大評価され、意外なほどに放射線療法が化学療法に先行している。そして、本邦での子宮頸癌の5年生存率に最近約20年間大きな変化はない。

今後の展開として、子宮頸癌治療の基本治療は手術療法、次いで放射線療法であり、化学療法はこれらの局所療法の根治性を高める手段にすぎない。ただし、初回、再発を問わず化学療法を先行して病巣を縮小させ、その後に根治的局所療法を行い完治させること、すなわち、Neoadjuvant 化学療法の基本治療への導入が必須であり、予後改善のため今後あるべき

化学療法の姿としている。

この様に、子宮頸癌に対する化学療法は、悪性リンパ腫等の血液癌や肺小細胞癌などに比べると反応はやや劣るが、その位置づけは徐々に変わりつつある。今後、標準的併用化学療法が確立されると共に標準的な治療に化学療法が組み込まれるものと考えている。その中で、エトポシドは他の抗がん剤と作用機序が異なること、基本の薬剤であるシスプラチンと相乗効果を示すこと、本治験において単剤で 20%以上の奏効率が得られていること、また、経口剤でもあることから単独でも併用でも、入院でも外来でも使用可能なこと、そして、臨床家からの要望も高いこと等から今後の治療率向上に貢献できる薬剤と考える。

4. 外国における使用状況

エトポシドは、1970 年代から欧米各国でブリストル・マイヤーズ スクイブ（株）関連会社が開発を進め、1980 年 7 月にスイス国、西ドイツ国、イタリア国で承認されたのを初めとして現在では 72 カ国でカプセル剤が承認され、肺癌、悪性リンパ腫、急性白血病などの治療に広く用いられている。これらのうち、米国における添付文書の要約を添付した（表イー 3）。なお、現在までのところ海外において 21 日間連日投与の用法・用量が取得されている国はなく、また、子宮頸癌を適応症として取得している国もない。

5. 一般的名称

エトポシドは、1976 年の WHO Chronicle Vol.30, No.10 で国際一般的名称（r - I N N）として etoposide が recommend されている。本邦における一般的名称については、昭和 60 年 4 月 18 日第 2 回及び同年 7 月 4 日第 3 回の医薬品名称調査会において審議され、英名 etoposide, 日本名エトポシドが認められ、化学名は次のとおり定められた。

英 名 : (-)-(5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9-[[4,6-*O*(*R*)-ethylidene-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5,8,8*a*,9-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*]-1,3-dioxol-6(5*aH*)-one

日本名 : (-)-(5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9-[[4,6-*O*(*R*)-エチリデン-β-D-グルコピラノシル]オキシ]-5,8,8*a*,9-テトラヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)フロ[3',4':6,7]ナフト[2,3-*d*]-1,3-ジオキソール-6(5*aH*)-オン

6. 同種同効品

エトポシドと化学構造が類似している市販中の医薬品はないが、経口剤で子宮頸癌の効能・効果を有する主な抗悪性腫瘍剤を同種同効品一覧表（表イー 4）に示した。

参考文献

- 1) Chen, G.L., et. al. : Nonintercalative Antitumor Drugs Interfere with the Breakage-Reunion Reaction of Mammalian DNA Topoisomerase II. J. Biol. Chem. 259 : 13560-13566, 1984.
- 2) Drewinko, B. and Barlogie, B. : Survival and Cycle-Progression Delay of Human Lymphoma Cells In Vitro Exposed to VP-16-213, Cancer Treat. Rep. 60, 1295-1306, 1976.
- 3) Johnson, D.H., et. al. : Prolonged Administration of Oral Etoposide in Patients with Relapsed or Refractory Small-Cell Lung Cancer : A Phase II Trial, J. Clin. Oncol. 8, 1613-1617, 1990
- 4) Hainsworth, J.D., et. al. : Chronic Daily Administration of Oral Etoposide in Refractory Lymphoma, Eur. J. Cancer 26, 818-821, 1990
- 5) 岡本 一也・他：エトポシドの殺細胞作用様式及びそれに基づいた長期連日経口投与におけるヌードマウス可移植性ヒト癌に対する効果，薬理と臨床 5, 2175 - 2185, 1995
- 6) 吉田 喬・他：悪性リンパ腫に対する Etoposide 21 日連日経口投与後期第Ⅱ相試験，癌と化学療法 21 : 2793 - 2801, 1994.
- 7) 早坂真一・他：非小細胞肺癌に対する Etoposide 21 日間連日経口投与の前期第Ⅱ相試験，日本胸部疾患学会雑誌 33 : 1367 - 1371, 1995.
- 8) 野田起一郎・他：Etoposide 21 日連日経口投与臨床第Ⅰ相試験，癌と化学療法 21 : 1633-1639, 1994.
- 9) 伏木弘・他：子宮頸癌に対する化学療法 - とくに Neoadjuvant 化学療法について - , 癌の臨床 43 : 1245 - 1253, 1997
- 10) Dottino, P.R., et al : Induction Chemotherapy followed by Radical Surgery in Cervical Cancer. Gynecol. Oncol. 40 : 7-11 1991.
- 11) 清水敬生：進行子宮頸癌に対する化学療法，癌と化学療法 22 : 1152-1162, 1995.
- 12) 野田起一郎・他：子宮頸癌および子宮体癌に対する Cisplatin の PhaseⅡ study, 癌と化学療法 14 : 1129-1135, 1987.
- 13) 野田起一郎・他：子宮頸癌に対する 254-S(Cis-diammine Glycolato Platinum)の臨床第Ⅱ相試験，癌と化学療法 19 : 885 - 892, 1992.
- 14) 加藤俊・他：婦人科癌に対する 254-S(Cis-diammine Glycolato Platinum)の臨床第Ⅱ相試験，癌と化学療法 19 : 695 - 701, 1992.
- 15) 竹内正七・他：子宮頸癌および卵巣癌に対する CPT - 11 の後期第Ⅱ相臨床試験，癌と化学療法 18 : 1681 - 1689, 1991.
- 16) 野田起一郎・他：子宮頸癌に対する UFT の PhaseⅡ study, 癌と化学療法 12 : 900 - 906, 1985.
- 17) 野田起一郎・他：子宮頸癌，卵巣癌に対する 5'-DFUR の PhaseⅡ Study, 癌と化学療法 18 : 2557 - 2565, 1991.

- 18) Robert E et al :Phase II Trial of VP-16-213 in the Treatment of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervix and Adenocarcinoma of the Ovary:A Gynecologic Oncology Group Study.Cancer Treatment Reports Vol.63 2089-2092 1979.
- 19) R.E.Slayton et al : Phase II Trial of Etoposide in the Management of Advanced or Recurrent Non-squamous Cell Carcinoma of the Cervix :A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer Treatment Reports Vol.681513-1514 1984.
- 20) J Chauvergne et al : Chimiotherapie des cancers du col uterin par une association de bleomycine,mitomycine,cisplatine et etoposide.Bull Cancer 80,70-79 1993.
- 21) G.R. Peter et al: Prolonged Oral Etoposide in Recurrent or Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study.
Gynecologic oncology 70,263-266 1998
- 22) M.Morris,et al:A Phase II Study of Prolonged Oral Etoposide in Advanced or Recurrent Carcinoma of the Cervix : Gynecologic oncology 70,215-218 1998
- 23) Omura GA : Chemotherapy for Cervix Cancer,Seminars in Oncology 21 : 54-62,1994.
- 24) Park RC et al : Chemotherapy in Advanced and Recurrent Cervical Cancer,Cancer 71 : 1446-1450,1993.
- 25) 西川清広・他 : Etoposide と他抗癌剤との併用効果の基礎的検討, 癌と化学療法 16 : 3739 - 3745, 1989.
- 26) 別府 理子・他 : ETP 低用量持続療法が奏効した CDDP 無効の早期再発子宮頸癌の 1 例, 癌と化学療法 25:933-936,1998.

表イー3 米国における添付文書の要約(経口剤)

表イー4 同種同行品一覧表(経口剤)

(省略)

ホ. 薬 理 作 用

ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験	17
総 括	17
（1）効力を裏付ける試験	21
1) <i>in vitro</i> 試験	21
2) <i>in vivo</i> 試験	23
参考文献	27

略語一覧表

略語	用語	
ETP	Etoposide	エトポシド
CDDP	Cisplatin	シスプラチン
CBDCA	Carboplatin	カルボプラチン
MMC	Mitomycin C	マイトマイシンC
BLM	Bleomycin	ブレオマイシン
THP	Pirarubicin	ピラルビシン
5-FU	5-Fluorouracil	5-フルオロウラシル
CPT-11	Irinotecan	イリノテカン
5'-DFUR	Doxifluridine	ドキシフルリジン
PBS(-)	Phosphate-Buffered Salines(-)	
ATCC	American Type Culture Collection	
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐量
AUC	Area under Curve	濃度-時間下面積
CED	Clinically Equivalent Dose	臨床治療相当量

ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験

総 括

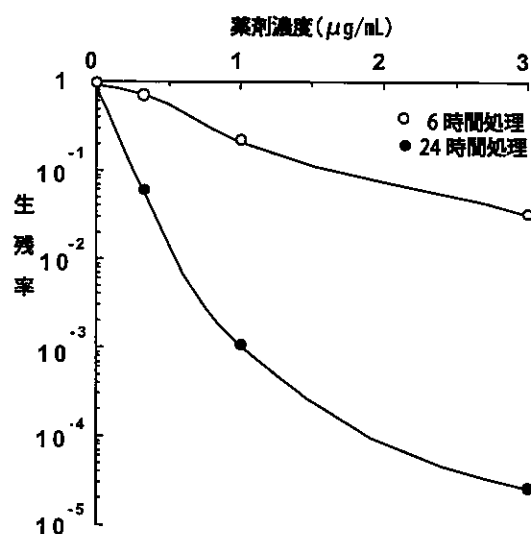
in vitro 試験

1) エトポシド及び各種制癌剤のヒト子宮頸癌細胞に対する増殖抑制作用 (IC₅₀: $\mu\text{g/mL}$)

細胞	薬剤	Topo-II 阻害剤	白金製剤		抗癌抗生物質			代謝拮抗剤
		ETP	CDDP	CBDCA	MMC	BLM	THP	5-FU
HeLa S3		0.47	0.48	11	0.038	28	0.0078	1.5
TCS		1.6	0.97	35	0.26	>40	0.038	0.71
SIHA		3.3	0.97	23	0.067	>40	0.035	1.5
TCO-1		1.6	1.02	>40	0.44	>40	0.044	1.2
TCO-2		1.1	0.53	28	0.54	23	0.022	0.83

エトポシドの細胞増殖抑制作用 (IC₅₀ 値) は、0.47~3.3 $\mu\text{g/mL}$ であり、CDDP や 5-FU と同程度の IC₅₀ 値を示した。

2) エトポシドのヒト子宮頸癌細胞 HeLa S3 に対する殺細胞作用の時間依存性



1 $\mu\text{g/mL}$ のエトポシドをヒト子宮頸癌細胞 HeLa S3 に 6 時間及び 24 時間作用させた時の生残率はそれぞれ 22.5%及び 0.11%であった。接触時間を 4 倍に延ばすことにより、癌細胞の生残率は約 1/200 に減少し、殺細胞作用は増大した。

in vivo 試験

1) ヌードマウス皮下移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3 に対するエトポシドの経口投与による投与期間の検討

薬剤名	投与期間 (日)	総投与量 (mg/kg)	1日投与量 (mg/kg)	n	結果		
					相対腫瘍体積	増殖抑制率(%)	最大体重減少率(%)
対照群	0	0	0.0	7	24.9±9.58	0.0	0.0
ETP	5	1050	210.0	5	21.5±5.16	13.6	8.8 [†]
	14	1050	75.0	5	20.0±6.12	19.7	9.6 [†]
	21	1050	50.0 ^{a)}	5	15.7±8.66	36.7	6.4 [†]
	28	1050	37.5	4	11.5±2.34 *	53.9	0.8 [†]
	5	1485	297.0	5	17.3±6.00	30.6	14.1 [†]
	14	1485	106.1	5	12.8±2.55 *	48.6	16.9 [†]
	21	1485	70.7 ^{b)}	5	10.9±5.05 *	56.3	10.3 [†]
	28	1485	53.0	5	14.6±6.13 *	41.4	4.2 [†]

相対腫瘍体積: 投与開始日を1.0とした時、投与開始後21日目の相対腫瘍体積 (平均±SD)

増殖抑制率(%): 対照群の増殖抑制率を0%とした時、投与開始後21日目の各群での増殖抑制率

最大体重減少率(%): 投与開始日の平均体重を100%とした時の体重減少が最大だった日の減少率

a) CED, b) MTD

*p<0.05 対照群に対する Dunnett の多重検定, †p<0.05 対照群に対する t 検定

エトポシドの抗腫瘍作用は HeLa S3 に対して、総投与量を同一とした時、投与期間が長くなるほど強くなった。体重減少率は投与期間が長くなるほど低下した。

2) ヌードマウス皮下移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3、TC0-1 及び SIHA に対するエトポシドの21日間連日経口投与による抗腫瘍作用

細胞名	薬剤名	総投与量 (mg/kg)	1日投与量 (mg/kg)	n	結果	
					相対腫瘍体積	増殖抑制率(%)
HeLa S3	対照群	0	0.0	7	24.9±9.58	0.0
	ETP	1050	50.0	5	15.7±8.66	36.7
		1485	70.7	5	10.9±5.05 *	56.3
TC0-1	対照群	0	0.0	7	15.1±5.11	0.0
	ETP	1050	50.0	7	10.1±3.31	33.1
		1485	70.7	7	5.57±1.54 †	63.2
SIHA	対照群	0	0.0	7	6.50±1.57	0.0
	ETP	1050	50.0	5	4.34±1.44	33.2
		1485	70.7	5	4.27±1.64	34.4

相対腫瘍体積: 投与開始日を1.0とした時、投与開始後20日目(TC0-1, SIHA)及び21日目(HeLa S3)の相対腫瘍体積 (平均±SD)

増殖抑制率(%): 対照群の増殖抑制率を0%とした時、投与開始後20日目(TC0-1, SIHA)及び21日目(HeLa S3)の増殖抑制率

*p<0.05 対照群に対する Dunnett の多重検定, †p<0.05 対照群に対する Tukey の多重検定

エトポシドの抗腫瘍作用は、50.0mg/kg において全ての株に対し増殖抑制率が30.0%程度であった。70.7mg/kg では HeLa S3 及び TC0-1 に対して、増殖抑制率はそれぞれ56.3%及び63.2%であり、SIHA に対しては34.4%であった。

3) ノードマウス皮下移植ヒト子宮頸癌 TC0-1 及び SIHA に対するエトポシド、CDDP、CPT-11 及び 5'-DFUR の抗腫瘍作用

細胞名	薬剤名	投与期間 (日)	総投与量 (mg/kg)	1日投与量 (mg/kg)	n	最大増殖抑制率
						(%)
TC0-1	対照群	0	0	0.0	7	0.0
	ETP	21	1050	50.0	7	33.1 *
		21	1485	70.7	7	63.2 *
	CDDP	1	7	7.0 ^{a)}	5	48.4 *
SIHA	対照群	0	0	0.0	7	0.0
	ETP	21	1050	50.0	5	38.8 *
		21	1485	70.7	5	35.7 *
	CPT-11	1	100	100.0 ^{b)}	5	42.4 *
	5'-DFUR	21	5170	246.2 ^{b)}	5	40.9 *

最大増殖抑制率 (%): 対照群の増殖抑制率を 0% とした時の各群での最大増殖抑制率

a) CED, b) MTD, *p<0.05, 対照群に対する T 検定

TC0-1 に対するエトポシドの最大増殖抑制率は、50.0mg/kg 群及び 70.7mg/kg 群でそれぞれ 33.1% 及び 63.2% を示し、CDDP の最大増殖抑制率は、48.4% であった。また、SIHA に対するエトポシド、CPT-11 及び 5'-DFUR の最大増殖抑制率はいずれも 40% 前後の抗腫瘍作用を示した。

4) ノードマウス子宮移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3 に対するエトポシド、CDDP 及び CPT-11 の抗腫瘍作用

細胞名	薬剤名	投与期間 (日)	総投与量 (mg/kg)	1日投与量 (mg/kg)	n	結果	
						平均腫瘍重量(g)	増殖抑制率(%)
HeLa S3	対照群	0	0	0.0	8	1.85±0.66	0.0
	ETP	21	1050	50.0	7	0.77±0.36 *	58.5
		21	1485	70.7	7	0.74±0.44 *	60.2
	CDDP	1	7	7.0	6	1.32±0.71	28.6
	CPT-11	1	100	100.0	7	0.91±0.54 *	51.0

平均腫瘍重量(g): 投与開始後21日目の平均腫瘍重量±SD

増殖抑制率(%): 対照群の増殖抑制率を0%とした時、投与開始後21日目の増殖抑制率

*p<0.05 対照群に対するTukeyの多重検定

ノードマウスの子宮に同所性に移植した子宮移植モデルに対するエトポシドの抗腫瘍作用は、50.0 及び 70.7mg/kg の投与量で増殖抑制率がそれぞれ 58.5% 及び 60.2% であった。CPT-11 の増殖抑制率は 51.0% でありエトポシドと同様な抗腫瘍作用を示し、CDDP の増殖抑制率は 28.6% であった。

まとめ

in vitro における接触時間の検討及び *in vivo* における投与期間の検討結果より、子宮頸癌に対してエトポシドの経口投与による抗腫瘍作用は、総投与量を同一とした時、投与期間の延長による増強作用を示した。皮下移植及び子宮移植モデルを用いた対照薬との比較検討の結果、エトポシドの 21 日間連日経口投与は、子宮頸癌に対して CDDP、CPT-11 及び 5-DFUR と同様の抗腫瘍作用を示した。また、HeLa S3 に対する 50mg/kg 投与群は、皮下移植モデルでは増殖抑制率が 36.7%であったのに対して、子宮移植モデルでは 58.5%であった。以上のことから、子宮頸癌に対してエトポシドの有用性が示唆された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

本試験に用いたヒト子宮頸癌細胞を表ホー 1 に示す。また、薬剤はエトポシド及び子宮頸癌に適応を有している各種制癌剤として CDDP、CBDCA（白金製剤）、MMC、BLM、THP（抗癌抗生物質）、5-FU（代謝拮抗剤）を用いた。

表ホー 1 *in vitro* 試験に用いたヒト子宮頸癌細胞

細胞名	組織型	入手先
HeLa S3	扁平上皮癌	大日本製薬
TCS	扁平上皮癌	RIKEN Cell Bank
SIHA	扁平上皮癌	ATCC
TCO-1	腺癌	RIKEN Cell Bank
TCO-2	腺癌	RIKEN Cell Bank

① エトポシド及び各種制癌剤のヒト子宮頸癌細胞に対する細胞増殖抑制作用

i) 方法

ヒト子宮頸癌細胞（HeLa S3、TCS、SIHA、TCO-1、TCO-2）に対するエトポシド及び子宮頸癌に適応を有している各種制癌剤（CDDP、CBDCA、MMC、BLM、THP、5-FU）の細胞増殖抑制作用を検討した。ヒト子宮頸癌細胞を 24 時間前培養したのち、各濃度の薬剤で 72 時間処理後、存在する細胞をメチレンブルー染色し、各濃度における増殖抑制率より 50%増殖抑制濃度（IC₅₀: $\mu\text{g/mL}$ ）を算出した。

ii) 結果

表ホー 2 に結果を示す。エトポシドの IC₅₀ 値は、0.47~3.3 $\mu\text{g/mL}$ であり、CDDP や 5-FU と同程度の IC₅₀ 値を示した。

表ホー 2 エトポシド及び各種制癌剤のヒト子宮頸癌細胞に対する細胞増殖抑制作用

(IC₅₀: $\mu\text{g/mL}$)

細胞	薬剤	Topo-II 阻害剤		白金製剤		抗癌抗生物質			代謝拮抗剤
		ETP		CDDP	CBDCA	MMC	BLM	THP	5-FU
HeLa S3		0.47		0.48	11	0.038	28	0.0078	1.5
TCS		1.6		0.97	35	0.26	>40	0.038	0.71
SIHA		3.3		0.97	23	0.067	>40	0.035	1.5
TCO-1		1.6		1.02	>40	0.44	>40	0.044	1.2
TCO-2		1.1		0.53	28	0.54	23	0.022	0.83

② エトポシドのヒト子宮頸癌細胞 HeLa S3 に対する殺細胞作用の時間依存性

i) 方法

シャーレに一定量の HeLa S3 細胞を播種し、対数増殖期に入った細胞に、種々の濃度のエトポシドを 37℃ で 6 時間又は 24 時間接触させた。薬剤接触の終了した細胞を PBS(-)

で2回洗浄し薬剤を取り除き、トリプシンにより細胞を剥離した。次に、コールター・カウンターで細胞数をカウントし、最終的に50~100個のコロニーが得られるように細胞を新たなシャーレに播種して、10~11日間培養した。

培養終了後、生残細胞によって形成されたコロニーを10%ホルマリン液で固定、0.5%メチレン・ブルー液で染色し、シャーレ上に形成されたコロニーをコロニー・カウンター(CA-11、システム・サイエンス社)にて計測した。細胞生残率は、薬剤無接触の細胞から形成されたコロニー数に対するエトポシドを接触させた細胞から形成されたコロニー数の割合から求めた。

ii) 結果

図1に示すように1 μ g/mLのエトポシドを6時間HeLa S3細胞に接触させると生残率は22.5%となり、24時間接触では0.11%になった。接触時間を4倍に延ばすことにより、HeLa S3細胞の生残率は約1/200に減少し、殺細胞作用は増大した。

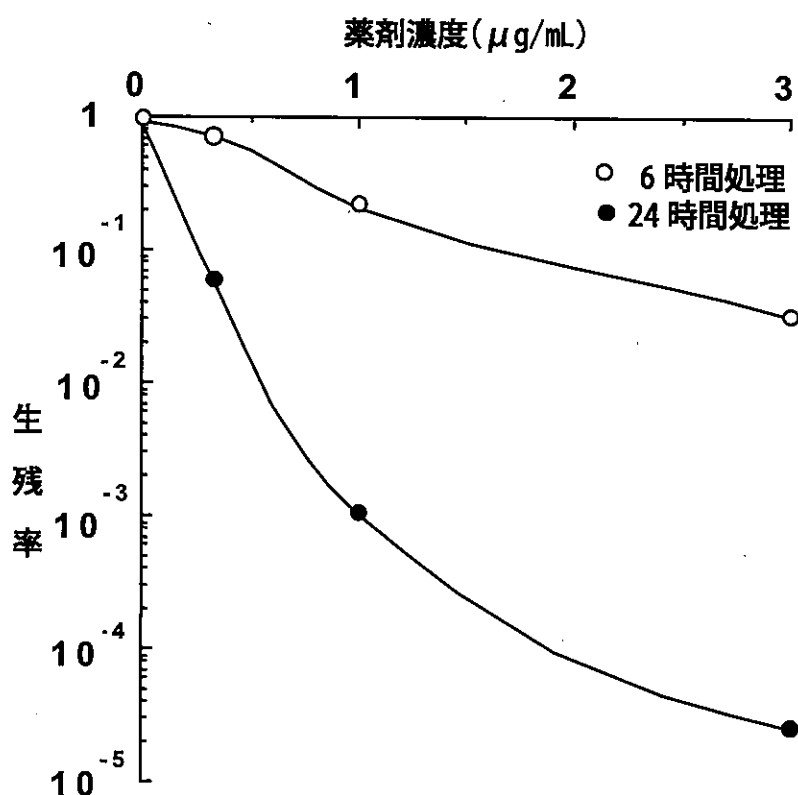


図1 HeLa S3細胞に対するエトポシドの6時間又は24時間接触による殺細胞作用

2) *in vivo* 試験

本試験に用いたヒト子宮頸癌細胞を表ホー 3 に示す。

表ホー 3 *in vivo* 試験に用いたヒト子宮頸癌細胞

細胞名	組織型	入手先
HeLa S3	扁平上皮癌	大日本製薬
SIHA	扁平上皮癌	ATCC
TCO-1	腺癌	RIKEN Cell Bank

① エトポシドの投与量及び対照薬 (CDDP、CPT-11、5'-DFUR) の投与量及び投与期間

i) エトポシド

エトポシドの殺細胞様式はタイプ I 型に分類¹⁾され、タイプ I 型の制癌剤の作用は血中濃度下面積 (AUC) 依存型である²⁾。また、薬理活性に直接作用するのは非蛋白結合型薬物濃度 (free ETP) である³⁾ため、ヌードマウスにおけるエトポシドの投与量として、投与後の free ETP の AUC がヒトと同等になる量 (臨床治療相当量: CED) を用いた。ヒトの 50mg/body/day における free ETP の AUC ($0.99 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、ヌードマウスへの 21 日間連日経口投与の 1 日投与量 50.0mg/kg/day の free ETP の AUC ($0.89 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と同等である⁴⁾。したがって、エトポシドの投与量は、CED に基づいた 50.0mg/kg/day 及び MTD である 70.7mg/kg/day を用いた。

ii) CDDP、CPT-11、5'-DFUR

薬剤は子宮頸癌に適応を有している制癌剤であり、注射剤として CDDP 及び CPT-11 を、経口剤として 5'-DFUR を用いた。また、CDDP、CPT-11 及び 5'-DFUR の投与量、投与期間及び設定理由を表ホー 4 に示す。

表ホー 4 CDDP、CPT-11 及び 5'-DFUR の投与量、投与期間及び設定理由

薬剤名	投与量		投与法	
	mg/kg	設定理由	投与期間	設定理由
CDDP	7.0 (CED)	ヒト 100mg/m ² の freeAUC ($173 \mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$) ⁵⁾ と同等の freeAUC ($171 \mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$) ⁶⁾ を示す。	1 日	投与量を CED としたことから単回投与とした。
CPT-11	100 (MTD)	CED が不明のため MTD ⁷⁾ を用いた。	1 日	単回投与で十分効果が期待された ⁷⁾ ことから単回投与とした。
5'-DFUR	246.2 (MTD)	CED が不明のため MTD ⁸⁾ を用いた。	21 日	フッ化ピリミジン誘導体の経口薬剤であることからエトポシドと同様の 21 日間連日経口投与とした。

②皮下移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3 に対するエトポシドの経口投与による投与期間の検討

i) 方法

7 週齢 BALB/c-nu/nu マウスの背側部皮下にヒト子宮頸癌 HeLa S3 を套管針を用いて移植した。腫瘍体積が平均値 140mm^3 に達した時点より投与を開始した。エトポシドは総投与量が 1050mg/kg 及び 1485mg/kg になるように 1 日 1 回 5、14、21 又は 28 日間連日経口投与した。経時的に腫瘍の長径(L)及び短径(W)を計測し、腫瘍体積(mm^3)を $L \times W^2/2$ より求めた。治療開始時の腫瘍体積を 1.0 とした時、投与開始後 21 日目の平均相対腫瘍体積より増殖抑制率 (%) を求めた。有意差の検定には Dunnett の多重検定を用いた。また、体重変動を測定し、最大体重減少率を求め、毒性発現の指標とした。有意差の検定には t 検定を用いた。

ii) 結果

表ホー 5 に結果を示す。総投与量を 1050mg/kg とした場合、投与期間が長くなるほど抗腫瘍作用は強くなり、28 日間連日経口投与群で 50%以上の増殖抑制率を示した。また、総投与量を 1485mg/kg とした場合、増殖抑制率が 50%以上を示したのはエトポシドを 21 日間連日経口投与した時であった。体重減少率は、投与期間が長くなるほど低下した。以上の結果より、体重減少率を毒性発現の指標として考慮した上で薬効を比較すると、ヌードマウス皮下移植ヒト子宮頸癌において、投与期間の延長がエトポシドの抗腫瘍作用を高めると示唆された。

表ホー 5 皮下移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3 に対するエトポシドの 5 日、14 日、21 日又は 28 日間連日経口投与による抗腫瘍作用

薬剤名	投与期間 (日)	総投与量 (mg/kg)	1日投与量 (mg/kg)	n	結果		
					相対腫瘍体積	増殖抑制率(%)	最大体重減少率(%)
対照群	0	0	0.0	7	24.9 ± 9.58	0.0	0.0
ETP	5	1050	210.0	5	21.5 ± 5.16	13.6	$8.8^\dagger$
	14	1050	75.0	5	20.0 ± 6.12	19.7	$9.6^\dagger$
	21	1050	50.0	5	15.7 ± 8.66	36.7	$6.4^\dagger$
	28	1050	37.5	4	$11.5 \pm 2.34^*$	53.9	$0.8^\dagger$
	5	1485	297.0	5	17.3 ± 6.00	30.6	$14.1^\dagger$
	14	1485	106.1	5	$12.8 \pm 2.55^*$	48.6	$16.9^\dagger$
	21	1485	70.7	5	$10.9 \pm 5.05^*$	56.3	$10.3^\dagger$
	28	1485	53.0	5	$14.6 \pm 6.13^*$	41.4	$4.2^\dagger$

相対腫瘍体積:投与開始日を1.0とした時、投与開始後21日目の相対腫瘍体積 (平均±SD)

増殖抑制率(%):対照群の増殖抑制率を0%とした時、投与開始後21日目の各群での増殖抑制率

最大体重減少率(%):投与開始日の平均体重を100%とした時の体重減少が最大だった日の減少率

* $p < 0.05$ 対照群に対する Dunnett の多重検定, $^\dagger p < 0.05$ 対照群に対する t 検定

③皮下移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3、TC0-1 及び SIHA に対するエトポシドの 21 日間連日経口投与による抗腫瘍作用

i) 方法

7～9 週齢 BALB/c-nu/nu マウスの背側部皮下にヒト子宮頸癌 (HeLa S3、TC0-1、SIHA) を套管針を用いて移植した。腫瘍体積が平均値 50～160mm³ に達した時点より投与を開始した。エトポシドは総投与量 1050mg/kg 及び 1485mg/kg になるように 1 日 1 回 21 日間連日経口投与した。経時的に腫瘍の長径(L)及び短径(W)を計測し、腫瘍体積(mm³)を $L \times W^2 / 2$ より求めた。治療開始時の腫瘍体積を 1.0 とした時、投与開始後 20 日目 (TC0-1、SIHA) 及び 21 日目 (HeLa S3) の平均相対腫瘍体積より増殖抑制率(%)を求めた。有意差の検定には Dunnett 及び Tukey の多重検定を用いた。

ii) 結果

表ホー 6 に結果を示す。エトポシドを 21 日間連日経口投与した時、50.0mg/kg(総投与量 1050mg/kg)群では、いずれの株に対しても増殖抑制率は 30%程度であった。70.7mg/kg(総投与量 1485mg/kg)群では、HeLa S3 及び TC0-1 に対して、増殖抑制率がそれぞれ 56.3%及び 63.2%であった。

表ホー 6 皮下移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3、TC0-1 及び SIHA に対するエトポシドの 21 日間連日経口投与による抗腫瘍作用 (表ホー 5、表ホー 7 の抜粋)

細胞名	薬剤名	総投与量 (mg/kg)	1日投与量 (mg/kg)	n	結果	
					相対腫瘍体積	増殖抑制率(%)
HeLa S3	対照群	0	0.0	7	24.9±9.58	0.0
	ETP	1050	50.0	5	15.7±8.66	36.7
		1485	70.7	5	10.9±5.05 *	56.3
TC0-1	対照群	0	0.0	7	15.1±5.11	0.0
	ETP	1050	50.0	7	10.1±3.31	33.1
		1485	70.7	7	5.57±1.54 †	63.2
SIHA	対照群	0	0.0	7	6.50±1.57	0.0
	ETP	1050	50.0	5	4.34±1.44	33.2
		1485	70.7	5	4.27±1.64	34.4

相対腫瘍体積:投与開始日を1.0とした時、投与開始後20日目(TC0-1,SIHA)及び21日目(HeLa S3)の相対腫瘍体積 (平均±SD)

増殖抑制率(%):対照群の増殖抑制率を0%とした時、投与開始後20日目(TC0-1,SIHA)及び21日目(HeLa S3)の増殖抑制率

*p<0.05 対照群に対するDunnettの多重検定, †p<0.05 対照群に対するTukeyの多重検定

④皮下移植ヒト子宮頸癌 TC0-1 及び SIHA に対するエトポシド、CDDP、CPT-11 及び 5'-DFUR の抗腫瘍作用

i) 方法

8～9 週齢 BALB/c-nu/nu マウスの背側部皮下にヒト子宮頸癌 (TC0-1、SIHA) を套管針を用いて移植した。腫瘍体積が平均値 50～160mm³ に達した時点より投与を開始した。エ

トポシドは総投与量 1050mg/kg 及び 1485mg/kg になるように 1 日 1 回 21 日間連日経口投与した。CDDP 及び CPT-11 はそれぞれ 7mg/kg 及び 100 mg/kg を単回静脈内投与した。5'-DFUR は 1 日 1 回 246.2 mg/kg を 21 日間連日経口投与した。経時的に腫瘍の長径(L)及び短径(W)を計測し、腫瘍体積 (mm³)を $L \times W^2 / 2$ より求めた。治療開始時の腫瘍体積を 1:0 とした時の平均相対腫瘍体積より増殖抑制率(%)を求め、評価は最大増殖抑制率とした。有意差の検定には T 検定を用いた。

ii) 結果

表ホ-7 に示すように、TC0-1 に対してエトポシドを 21 日間連日経口投与した時、50.0mg/kg 群及び 70.7mg/kg 群の最大増殖抑制率はそれぞれ 33.1%及び 63.2%を示し、CDDP の最大増殖抑制率は、48.4%であった。SIHA に対するエトポシド、CPT-11 及び 5'-DFUR の最大増殖抑制率はいずれも 40%前後の抗腫瘍作用を示した。

表ホ-7 皮下移植ヒト子宮頸癌 TC0-1 及び SIHA に対するエトポシド、CDDP、CPT-11 及び 5'-DFUR の抗腫瘍作用

細胞名	薬剤名	投与期間 (日)	総投与量 (mg/kg)	1 日投与量 (mg/kg)	n	最大増殖抑制率
						(%)
TC0-1	対照群	0	0	0.0	7	0.0
	ETP	21	1050	50.0	7	33.1 *
		21	1485	70.7	7	63.2 *
	CDDP	1	7	7.0	5	48.4 *
SIHA	対照群	0	0	0.0	7	0.0
	ETP	21	1050	50.0	5	38.8 *
		21	1485	70.7	5	35.7 *
	CPT-11	1	100	100.0	5	42.4 *
	5'-DFUR	21	5170	246.2	5	40.9 *

最大増殖抑制率(%) : 対照群の増殖抑制率を 0%とした時の各群での最大増殖抑制率

*p<0.05, 対照群に対する T 検定

⑤ 子宮移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3 に対するエトポシド、CDDP 及び CPT-11 の抗腫瘍作用

i) 方法

ヒト子宮頸癌 HeLa S3 の約 2mm 角腫瘍塊を 9 週齢 BALB/c-nu/nu ノードマウスの子宮角に移植し、移植後 2 日目より投与を開始した。エトポシドは総投与量 1050mg/kg 及び 1485mg/kg となるように 1 日 1 回 21 日間連日経口投与した。CDDP 及び CPT-11 はそれぞれ 7.0 mg/kg 及び 100mg/kg を単回静脈内投与した。移植日から 23 日目に腫瘍塊を取り出し重量を測定し、判定は、 $(1 - \text{薬剤投与群の平均腫瘍重量} / \text{薬剤無処理群の平均腫瘍重量}) \times 100$ から増殖抑制率(%)を求めた。有意差の検定には Tukey の多重検定を用いた。

ii) 結果

エトポシドを 21 日間連日経口投与した時、HeLa S3 に対して 50mg/kg 群では、皮下移植モデルでの増殖抑制率が 36.7%に対し、子宮移植モデルでは 58.5%であった。また、

70.7mg/kg 群では増殖抑制率が 60.2%であった。CPT-11 の増殖抑制率は 51.0%であり、CDDP は 28.6%であった。

表ホー 8 子宮移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3 に対するエトポシド、CDDP 及び CPT-11 の抗腫瘍作用

細胞名	薬剤名	投与期間 (日)	総投与量 (mg/kg)	1日投与量 (mg/kg)	n	結果	
						平均腫瘍重量(g)	増殖抑制率(%)
HeLa S3	対照群	0	0	0.0	8	1.85±0.66	0.0
	ETP	21	1050	50.0	7	0.77±0.36 *	58.5
		21	1485	70.7	7	0.74±0.44 *	60.2
	CDDP	1	7	7.0	6	1.32±0.71	28.6
	CPT-11	1	100	100.0	7	0.91±0.54 *	51.0

平均腫瘍重量(g):投与開始後21日目の平均腫瘍重量±SD

増殖抑制率(%):対照群の増殖抑制率を0%とした時、投与開始後21日目の増殖抑制率

*p<0.05 対照群に対するTukeyの多重検定

参考文献

- 1) 高橋克俊 他: Etoposide のマウス白血病 P388 細胞に対する殺細胞作用様式, 癌と化学療法, 12(11), 2190-2195, 1985.
- 2) Ozawa, S. et al.: Cell killing action of cell cycle phase-non-specific antitumor agents is dependent on concentration-time product, Cancer Chemother. Pharmacol., 21, 185-190, 1988.
- 3) 布施英一 他: 制癌剤のトキシコキネティクス, ファルマシア, 30, 613-618, 1994.
- 4)
- 5) Himmelstein, K. J. et al.: Clinical kinetics of intact cisplatin and some related species, Clin. Pharmacol. Ther., 29, 658-664, 1981.
- 6) Nomura, T. et. al.: Determination of clinically equivalent doses, The nude mouse and anticancer drug evaluation, Central Institute for Experimental Animals, Kawasaki, 1996, pp. 29-41.
- 7) Kawato, Y. et. al.: Antitumor activity of a camptothecin derivative, CPT-11, against human tumor xenografts in nude mice, Cancer Chemother. Pharmacol., 28, 192-198, 1991.
- 8) 三輪昌敬他: ノードマウス可移植性ヒト膀胱癌, 子宮頸癌, 卵巣癌に対するフッ化ピリミジン誘導体の抗腫瘍効果の検討, 癌と化学療法, 18(10), 1579-1586, 1991.

卜. 臨 床 試 驗 成 績

ト．臨床試験成績

総括	28
1. 臨床試験成績	32
(1) 第Ⅰ相試験	32
1) 試験方法の概要	32
2) 症例の背景因子	33
3) 安全性	34
4) 2コース目について	36
5) 抗腫瘍効果	36
6) 結論	37
(2) 前期第Ⅱ相試験	39
1) 試験方法	39
2) 試験結果	40
3) 適格例の背景因子	44
4) 抗腫瘍効果	45
5) 安全性	47
6) 早期死亡例の内容	49
(3) 後期第Ⅱ相試験	50
1) 試験方法	50
2) 試験結果	53
3) 適格例の背景因子	57
4) 抗腫瘍効果	58
5) 安全性	61
6) 治験中の死亡例の内容	62
7) 不適格例(安全性不採用例)で重篤な有害事象が発現した症例の内容	63
8) プロトコル逸脱例の経緯及び対応	64
2. 臨床試験成績のまとめ	67
(1) 有効性のまとめ	67
1) 背景因子別効果	67
2) 初回投与量別効果	68
3) 病変部位別効果	69
4) 有効症例の評価方法	70
(2) 安全性のまとめ	71
1) 自他覚症状	71
2) 臨床検査値異常	75

3) 外来症例について	79
4) 安全性における既承認の悪性リンパ腫 (21 日間連日投与) との比較	80

略語一覧表

略語	用語	
B R M	Biological Response Modifiers	間接作用による抗腫瘍効果を示す薬物
C S F	Colony Stimulating Factor	コロニー形成刺激因子
G - C S F	Granulocyte- Colony Stimulating Factor	顆粒球増殖(刺激)因子
P. S.	Performance Status	一般状態
C R	Complete Response	著効
P R	Partial Response	有効
M R	Minor Response	M R
N C	No Change	不変
P D	Progressive Disease	進行
N E	Not Evaluable	評価不能
N. S.	Not Significant	有意差なし
I C U	Intensive care unit	集中治療部
I V H	Intravenous hyperalimentation	静脈内高栄養輸液
D I C	Disseminated intravascular coagulation	播種性血液内凝固症

ト．臨床試験成績

総括

第Ⅰ相試験は、エトポシドの21日間連日経口投与（以下「21日間連日投与」と略す）による至適用量を検討した。第Ⅰ相試験で子宮頸癌の2例中1例にPRが認められたことから、1992年10月より子宮頸癌に対する前期第Ⅱ相試験を実施した。この試験で有効性が認められたことから、さらに、1994年11月より後期第Ⅱ相試験を実施した。これらの試験の概要を表トー1に示した。

表トー1 臨床試験一覧

試験の区分	第Ⅰ相試験	前期第Ⅱ相試験	後期第Ⅱ相試験
試験の種類	オープン	オープン	オープン
対象	悪性腫瘍患者	子宮頸癌	子宮頸癌
用量別 登録症例数	25mg/body 3例 50mg/body 6例 75mg/body 4例	50mg/body 22例 75mg/body 2例	50mg/body 77例 75mg/body 3例
用法	21日間連日経口投与し 1週間休薬する。	21日間連日経口投与し 1週間休薬する。	21日間連日経口投与し 1～2週間休薬する。
投与期間	原則2コース	原則2コース以上	原則2コース以上
代表施設名 及び施設数	計9施設	計20施設	計35施設
治験期間	1991年6月～1992年9月	1992年10月～1994年8月	1994年11月～1997年12月

1. 第Ⅰ相試験

エトポシドの21日間連日投与による最大許容量、用量制限因子、薬物動態、抗腫瘍効果の有無を検討し第Ⅱ相試験での推奨用量を決定するために本試験を実施した。悪性腫瘍患者を対象とし、1日25、50及び75mg/bodyの用量で21日間連日投与を実施した。

(1) 安全性

1) 自他覚症状

主な自他覚症状は食欲不振(75.0%)、悪心・嘔吐(58.3%)、脱毛(41.7%)であり、その他、倦怠感、口内炎、発熱が認められた。

2) 臨床検査値異常

白血球減少の頻度及び程度は用量依存的であった。白血球減少は25mg/body群では認められなかったが、50mg/body群の5例中3例にGrade2が認められ、75mg/body群では4例全例に認められ、その程度はGrade1が2例、Grade3と4が各々1例であった。また、75mg/body群のGrade3と4の症例はいずれも体表面積は1.5m²未満であった。ヘグロビン減少は各投与群で認められたが、75mg/bodyの1例を除き8.0g/dl未満には減少しなかった。血小板減少は75mg/bodyの1例のみに認められた。その他GPT上昇が1例に認められた。

(2) 薬物動態

各種パラメータは用量依存的に増加したが、1日目の値と21日目の値に有意差はなく蓄積性は認められなかった。

(3) 抗腫瘍効果

75mg 投与群の子宮頸癌の肺転移症例で PR が認められた。

(4) 結論

エトポシドの21日間連日投与による最大許容量は1日75mg/body、用量制限因子は5日間投与と同じ白血球減少であり、第Ⅱ相試験での推奨用法・用量は、1日75mg/bodyを21日間連日投与し、1週間休薬する。ただし、体表面積が 1.5m^2 未満又は強力な前治療が施行された症例は1日50mg/bodyと判断された。

2. 前期第Ⅱ相試験

1992年10月から1994年8月まで、子宮頸癌に対する21日間連日投与による有効性及び安全性を検討し後期第Ⅱ相試験への移行の可否の決定を目的とした前期第Ⅱ相試験を実施した。第Ⅰ相試験の成績から推奨される用量は、1日75mg/body(ただし、体表面積が 1.5m^2 未満の症例又は強力な前治療が施行された症例は1日50mg/body)とされたが、子宮頸癌の場合、登録される症例の体表面積は 1.5m^2 未満が多いと考えられたため、用法・用量は「1日1回50mg/body(ただし、体表面積が 1.5m^2 以上の症例は75mg/body)を21日間連日投与し1週間休薬する。これを1コースとし2コース以上投与する。」とした。本試験では早期に有効性の有無を判断できるようにフレミングの2段階法を採用し、第1段階の症例が集積された段階で判定委員会により中間解析を行った。その内訳は、登録された24例中4例が不適格例であり20例が適格例であった。そのうち中止例1例、脱落例2例の計3例が不完全例であり、完全例は17例であった。安全性の解析は、不適格の4例を除いた20例で行った。

(1) 有効性

適格例20例での奏効率は、PR4例、NC8例、PD5例、NE3例で20%(4/20)(95%信頼区間:5.7~43.7%)であった。また、完全例17例では奏効率23.5%(4/17)であった。

(2) 安全性

自他覚症状の解析対象は20例、臨床検査値異常の解析対象は、投薬期間が6日間で、その後の検査が不十分であった1例を除いた19例とした。

1) 自他覚症状

副作用としての自他覚症状の発現頻度は、脱毛85.0%、食欲不振55.0%、悪心・嘔吐35.0%、倦怠感35.0%、口内炎15.0%であった。その他に、下痢及び皮膚癰爛が各々1例に認められた。主な自他覚症状の発現は1コース目から認められた。

2) 臨床検査値異常

血液検査項目に関しては骨髄抑制である白血球減少が 89.5%(内 Grade3 以上 47.4%、以下同)、好中球減少が 81.3%(37.5%)、ヘモグロビン減少が 78.9%(31.6%)と高頻度に認められた。また、血小板減少、GOT 上昇、GPT 上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇が各々1 例に認められた。白血球減少の最異常値に至るまでの期間(中央値)は 26 日、消失まで(中央値)は 16 日であった。

(3) 前期第Ⅱ相試験の結論

有効性では、適格例 20 例中 4 例に PR が認められた。この成績は、後期第Ⅱ相試験へ移行可能な第 1 段階の基準を満たした。安全性では、骨髄抑制、特に白血球減少が高頻度に認められたが、休薬又は適切な処置により、回復が認められた。消化器症状、脱毛、倦怠感等も頻度は高いが特に問題は認められなかった。この成績により後期第Ⅱ相試験へ移行した。

3. 後期第Ⅱ相試験

子宮頸癌に対する有効性及び安全性を確認するため後期第Ⅱ相試験を 35 施設の共同研究で実施した。本試験は前期第Ⅱ相試験と同様に計画し、期待有効率は 20%、予定症例数は有効性解析対象として 70 例と設定した。対象は、再発・再燃例と、病期がⅢb 以上の進行例及び手術適応とならない症例とした。また、休薬期間は、1～2 週間とした。

登録された 80 例中 2 例が不適格例であり 78 例が適格例であった。適格例 78 例中不完全例が 9 例で、内訳は中止例 5 例、脱落例 4 例で、残りの 69 例が完全例であった。安全性の解析は、適格例のうち市販のエトポシドが使用された脱落例 2 例と治験途中から他施設にて投与された 1 例を除いた 75 例で行った。

(1) 有効性

適格例 78 例では、PR 19 例、NC 34 例、PD 16 例、NE 9 例で奏効率 24.4% (19/78) (95%信頼区間:15.3 ~ 35.4%) であった。完全例 69 例では奏効率 27.5% (19/69) (95%信頼区間:17.5 ~ 39.6%) であった。前治療の有無別による奏効率は、既治療例では適格例 18.0%(11/61)、完全例 20.4%(11/54)、未治療例では適格例 47.1%(8/17)、完全例 53.3%(8/15) であった。組織型別の扁平上皮癌では適格例 28.4%(19/67)、完全例 32.2%(19/59) であり、そのうち角化型は適格例 28.6%(4/14)、完全例 36.4%(4/11)、大細胞非角化型は適格例 31.3%(15/48)、完全例 34.1%(15/44) の奏効率であった。特に、原発巣及びその周辺部位にて有効性が示され、原発巣での効果発現(50%以上の縮小)までの期間(中央値)は 30 日であった。なお、投与量別の奏効率は、50mg/body 群で適格例 25.3%(19/75)、完全例 28.8%(19/66)であり、75mg/body 群は 3 例のみで奏効例はなかった。

(2) 安全性

自他覚症状の解析対象は 75 例、臨床検査値異常の解析対象は、消化器症状のため服薬 4 日で中止された 1 例を除いた 74 例とした。

1) 自他覚症状

脱毛の 77.3%が最も発現率が高く、次いで食欲不振 60.0%、悪心・嘔吐 54.7%、口内炎 12.0%、下痢 10.7%等の消化器症状、倦怠感 44.0%及び発熱 12.0%の発現率が高かった。これらの他に、口角炎、上腹部痛、頭痛、知覚異常、口唇のしびれ、口唇色素沈着、発疹が各々1例に認められた。

2) 臨床検査値異常

白血球減少が 78.4%(58/74)(内 Grade3 以上 31.1%、以下同)と最も発現率が高く、ヘモグロビン減少 77.0%(57/74)(20.3%)、好中球減少 65.7%(44/67)(23.9%)、血小板減少 12.2%(9/74)(6.8%) 及び赤血球減少 1.4%(1/74)と骨髓抑制の発現率が高かった。その他では GOT 上昇 8.2%(6/73)、GPT 上昇 5.5%(4/73)、Al-P 上昇 6.2%(4/65)、また、総ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇、尿蛋白増加が各々2例に、LDH 上昇、BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿潜血が各々1例に認められた。

(3) 後期第Ⅱ相臨床試験成績の結論

適格例での奏効率は 24.4%(19/78)、完全例では 27.5%(19/69)であった。この成績は、期待有効率 20%を超えるものであった。主な自他覚症状は、消化器症状、脱毛及び倦怠感であり、主な臨床検査値異常は骨髓抑制であった。これらの副作用に対しては、休薬又は適切な処置により臨床上特に問題は認められなかった。

4. 臨床試験成績のまとめ

有効性では、前期及び後期第Ⅱ相試験を合わせた適格例での奏効率は、期待した有効率 20%を超える 23.5%(23/98)であった。また、完全例では 26.7%(23/86)であった。

安全性では、骨髓抑制が高頻度にみられ、消化器症状及び脱毛も高頻度に発現した。今回の試験と、21 日間連日投与の悪性リンパ腫の試験との安全性での比較では、今回の試験の方がヘモグロビン減少、食欲不振、悪心・嘔吐、脱毛及び倦怠感の発現率が高かったが、Grade3 以上での差はなく、悪性リンパ腫と同様に十分な観察と適切な処置を行うことにより使用可能であると考えられた。

1. 臨床試験成績

(1) 第 I 相試験

1) 試験方法の概要 (表ト-2)

第 I 相試験の試験方法を表ト-2 に示した。

エトポシドカプセルは肺小細胞癌、悪性リンパ腫に対して既に承認された薬剤であり、その用法・用量は「1 日 175 ～200mg を 5 日間連続経口投与し、3 週間休薬する。」である。また、米国での少量 21 日間連日経口投与の第 I 相試験では、50mg/m²/day×21 日間連日経口投与が最大許容量との報告がある¹⁾。これらを参考に 1 日 25mg/body から開始し、増量はいずれも各レベルの安全性を確認した後に行った。

表ト-2 第 I 相試験の方法

項 目	内 容
目 的	悪性腫瘍患者を対象とし、21 日間連日経口投与による最大許容量、用量制限因子、薬物動態、抗腫瘍効果の有無を検討し第 II 相試験での推奨用量を決定する。
対象症例の選択基準	①組織学的に悪性腫瘍と確認されていること。 ②患者または法定代理人等から同意が得られていること。 ③標準的治療が無効であるか、又は他に適切な治療方法がないこと。 ただし、客観的に計測可能な病変を有する必要はない。 ④前治療の影響がないと認められること (原則として、コントロール系は 6 週間、5-FU 系及び BRM は 2 週間、その他の抗癌剤及び放射線は 4 週間の間隔をあけること)。 ⑤Performance Status (P.S.): 0～3 ⑥性別: 男女を問わない。 ⑦体重: 45kg 以上。 ⑧年齢: 15 歳以上 80 歳以下。 ⑨必要とされる観察期間中、生存可能と判断され、原則として入院可能であること。 ⑩主要臓器 (骨髄、肝、腎、心) の機能が十分保持され、かつ下記の臨床検査の基準を満たすこと。 白血球数: 4000/mm ³ 以上、血小板数: 10×10 ⁴ /mm ³ 以上、血色素量: 9.5g/dl 以上、GOT, GPT: 各施設の正常上限値の 2 倍以下、血清総ビリルビン: 1.5mg/dl 以下、血清クレアチニン: 1.5mg/dl 以下、BUN: 25mg/dl 以下 ⑪下記の患者は除外する。 造血器腫瘍、脳転移、重篤な合併症、過敏症の既往歴、及び妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性がある患者。
使用薬剤	1 カプセル中エトポシドとして、25mg、50mg 含有する軟カプセル剤
用法・用量	1 日 1 回 21 日連日朝食後経口投与し 1 週間休薬する。これを 1 コースとし、原則として 2 コース投与する。
投与中止基準	①1 コース投与後 1 週を越えても対象症例の選択基準 (対象の⑩) を満足しない場合。 ②副作用のため継続投与が困難な場合。 ③合併症のため継続投与が困難と認められた場合。 ④その他、病状の悪化など担当医師が継続困難であると判断した場合。 ⑤患者または法定代理人等が投与中止を申し出た場合。

表トー 2 第 I 相試験の方法 (続き)

併用療法	本剤投与期間中及び副作用観察中は、原則として他の抗癌治療及び予防的な支持療法は行わない。ただし、病状の悪化及び副作用の発現後は、必要に応じて対症療法を行ってもよい。		
投与量・ 予定症例数	レベル	1 日投与量 (mg/body)	予定症例数
	I	25 mg/body/日 × 21 日	3 ~ 6
	II	50 mg/body/日 × 21 日	3 ~ 6
	III	75 mg/body/日 × 21 日	3 ~ 6
	IV	100 mg/body/日 × 21 日	3 ~ 6
投与開始 用量の 設定根拠	米国の第 I 相試験では、50mg/m ² /日×21 日連日経口投与が最大耐容量との報告がある。また、本邦での承認用法・用量は、「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。」であり 1 コースの総投与量は約 1000mg/body である。以上のことから安全域を考慮するとともに、カプセル剤の最小含有量が 25mg であるので初回投与量を 25mg/body/日×21 日 (1 コースの総投与量: 525mg/body) と設定し、各レベルの増量の幅も 25mg/body とした。なお、予定症例数は抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験計画で一般的に用いられている症例数を基に、原則として各レベル 3 症例と設定した。		
検 査・ 観察項目 判定基準	経過観察は、原則として投与終了後 4 週間まで、投与期間中及び経過観察中に副作用の発現がみられた症例ではその回復状況を確認するまで行うこととした。 ①病歴、現症②自他覚所見③服薬状況④臨床検査⑤薬物動態 ⑥副作用の程度については、日本癌治療学会・固形がん化学療法効果増強の判定基準別表「副作用の記載様式」に準じた。 ⑦抗腫瘍効果は、日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準またはこれに準じて作成された各領域の判定基準に従った。		
最大許容 量の推定	1 コース目における Grade2 の副作用に該当する症例出現を指標とし、その可逆性を考慮したうえで最大許容量を推定する。		
治験総括 医 師			
代表施設名 及び施設数	計 9 施設		
治験期間	1991 年 6 月~1992 年 9 月		

2) 症例の背景因子 (表トー 3、4)

①背景因子

症例の背景を表トー 3 に示した。登録例は 13 例でありその内 1 例が脱落例、12 例が完全例で評価可能であった。なお、脱落例の 1 例は 50mg/body 群で 19 日間服用後に患者の希望退院により追跡不能となり、有効性、安全性ともに評価不能であった。

表ト－3 背景因子

項目	分類	完全例
年齢	中央値（範囲）	63.5 歳（44～74 歳）
性別	男 女	6 6
P. S.	0 1 2 3	1 9 1 1
診断名	肺癌 子宮頸癌 子宮体癌 卵巣癌 喉頭癌	7 2 1 1 1
既治療	あり なし	9 3

②投与量別症例数及び服薬状況

1 コース目における投与量別症例数及び服薬状況を表ト－4 に示した。評価対象例は 25mg/body 群 3 例、50mg/body 群 5 例、75mg/body 群 4 例であった。

表ト－4 投与量別症例数および服薬状況（1コース目）

投与量	登録例	完全例	服 薬 状 況			
			症例数	21 日投与	21 日未満	投与日数（投与中止理由）
25mg/body	3	3	3	3	0	
50mg/body	6	5	5	4	1	19 日間（投薬漏れ）
75mg/body	4	4	4	2	2	15 及び 18 日間（白血球減少）
合 計	13	12				

3）安全性（表ト－5～8）

①自他覚症状

1 コース目に認められた自他覚症状を表ト－5 に示した。

主な自他覚症状は、食欲不振が 75.0%(9/12)、悪心・嘔吐 58.3%(7/12)、脱毛 41.7%(5/12)であった。その他、倦怠感、口内炎、発熱が認められた。

表ト－5 自他覚症状（1コース目）

投与量 (mg/body)	症 例 数	項目	食欲不振			悪心・嘔吐			口内炎			脱毛			倦怠感			発熱		
		Grade	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
25	3		1																	
50	5		2	2		2	2					3			2					
75	4		3		1	2		1	1		1	1		1			1			1

②臨床検査値異常

1 コース目に認められた血液学的副作用を表ト-6に、白血球減少の状況を表ト-7に示した。白血球減少は25mg/body群では認められず、50mg/body群では5例中3例にGrade2が認められ、75mg/body群では4例全例に認められ、その程度はGrade1が2例、Grade3が1例、Grade4が1例であった（なお、75mg/body群のGrade3,4の2例はいずれも体表面積は1.5m²未満であった）。白血球数は投与開始から約3週間後に最低値となり回復に約10日前後を必要とした。

ヘモグロビン減少は各投与群で認められたが、75mg/body群の1例を除き8.0g/dl未満には減少しなかった。血小板減少は75mg/body群の1例のみに認められた。その他、GPT上昇が認められた。

骨髄抑制の主なものは白血球減少であり、投与量の増加に伴い、その頻度及び程度は高くなった。これらの結果から、用量制限因子は5日間投与と同じ白血球減少であり、最大許容量は1日75mg/bodyと判断された。

表ト-6 臨床検査値異常（1コース目）

投与量 (mg/body)	症 例 No.	前治療	項目	白血球減少				好中球減少				ヘモグロビン減少				血小板減少				GPT 上昇			
			Grade	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
25	1	CDDP+VDS:2コース																					
	2	なし																					
	3	手術 放射線:計98Gy CBDCA+PEP:1コース										1											
		合計										1											
50	4	CBDCA+ETP:2コース										1											
	5	放射線:計30Gy		1								1											
	6	なし										1											
	8	なし		1								1											
	9	手術 CPA+ADM+CDDP(計620mg) UFT:400mg/日×約2年 CPA+CBDCA(計3552mg)		1				1															
		合計		3				1				1	3										
75	10	手術 ヒスロンH				1			1				1			1							
	11	CDDP+VDS:2コース CDDP+VDS+MMC:1コース		1								1											
	12	手術 放射線:計45Gy UFT:400mg/日×約1年半				1		1				1											
	13	CDDP+CPT-11:2コース		1				1												1			
		合計		2		1	1	1	1	1		2		1		1			1				

[略語] CDDP:シスプラチン, VDS:ビンデシン, CBDCA:カルボプラチン, PEP:ヘパロマイシン, ETP:エトポシド, CPA:シクロホスファミド, ADM:アドリアマイシン, UFT:ユーエフティー, MMC:マイトマイシンC, CPT-11:イリノテカン

表ト-7 白血球減少の状況 (1コース目)

投与量 (mg/body)	発現数	最低値 (/mm ³)	体表面積 (m ²)	投与開始より最低 値までの期間 (日)	最低値より回復 までの期間 (日)
25 (n = 3)	0	—	—	—	—
50 (n = 5)	3	2800 2900 2500	1.42 1.29 1.50	26 29 8	9 5* 35
75 (n = 4)	4	100 3400 1500 3500	1.33 1.89 1.44 1.50	21 28 15 21	7** 11 20 7

* : 手術施行のため回復期間から除外

** : G-CSFを使用したため回復期間から除外

表ト-8 Grade3,4の血液毒性 (1コース目*)

項目	投与量 mg/body	症 例 No	Grade	投与前値	最低値	最低値 までの 日数	Grade0 まで の回復に要 した日数	持続 日数 **	処置
白血球減少	75	10	4	7300/mm ³	100/mm ³	21	7	14	G-CSF
		12	3	4000/mm ³	1500/mm ³	15	20	20	無
好中球減少	50	9	3	2568/mm ³	946/mm ³	14	14	20	無
	75	10	4	5439/mm ³	16.7/mm ³	21	計測なし		G-CSF
ヘモグロビン減少	75	10	3	13.4g/dl	7.4g/dl	21	2	5	無

* : 2コース目は Grade3,4 の血液毒性は発現しなかった。

** : Grade0 未満から Grade0 に回復するまでの日数

4) 2コース目について

2コース目は、25mg/body 群 1 例、50mg/body 群 3 例、75mg/body 群 1 例の計 5 例が施行された。しかし、50mg/body 群で 1 例が他剤併用で、1 例が 4 日間投与で評価できず、75mg/body 群の 1 症例は主治医が 1 コース目の結果 (Grade3) から白血球減少の出現を懸念し 5 日間投与で中止となり評価できなかった。したがって、2 コース目の評価ができた症例は、25, 50mg/body 群で各 1 例の計 2 例だけであり、25mg/body で食欲不振、好中球減少及びヘモグロビン減少が、50mg/body で食欲不振、脱毛、白血球減少及び好中球減少が認められた。

5) 抗腫瘍効果 (表ト-9)

登録された子宮頸癌 2 例のうち 1 例に PR が認められた。その症例は前治療に手術療法、放射線療法を受けその後 1 年余りに渡って代謝拮抗剤が投与されたが、肺病変の出現を見た症例であった。その内容を表ト-9 に示した。

表トー 9 有効症例の内容

症例No.12	子宮頸癌 (75mg/body 投与群) 年齢 6□ 体表面積 1.44m ² PS 1				
前治療の内容	90.8.6 広汎子宮全摘術 90.9.4~10.9 放射線 45GY 90.10.13~92.3.10 UFT 400mg/day 92.2 肺に病変の所見あり。				
投与量× 投与期間 (担当医師コメント)	1コース: 92.4.4~4.18 75 mg×15 日 (白血球減少 1500 のため中止) 2コース: 92.5.9~5.13 75 mg× 5 日 [著明な抗腫瘍効果が認められた 92.5.14~5.25 25 mg×12 日 ため 2コース目施行。白血球減少 (3100)のため 25mg に減量]				
有効性	投与前値(4/3)	4/21	5/1	5/19	6/8
肺病変 右 X-P(縮小率)	2.4×2.2	0.9×1.2(79.5%)	0×0(100%)		
CT (縮小率)	1.4×1.1(2/24)	0.7×0.4(81.8%)	0.7×0.7(68.2%)		
肺病変 左 X-P(縮小率)	0.9×1.0	0×0(100%)	0×0(100%)		
安全性(Grade)	白血球減少(3) 食欲不振(1)	好中球減少(2) 口内炎(1)	ヘゲルン減少(1) 脱毛(1)		

6) 結論

①最大許容量及び用量制限因子

75mg/body 群 4 例では全例に白血球減少が認められ、その Grade は 1 が 2 例、3, 4 が各々 1 例であった。また、Grade 3, 4 が認められた症例の投薬日数は、15 日と 18 日であり 21 日間の服薬は未達であった。さらに、75mg/body の投与量が米国での最大許容量 50mg/m² に相当することから、本剤の最大許容量は 75mg/body であり、用量制限因子は白血球減少と判断された。

②休薬期間

米国での第 I 相試験で、「50mg/m²/day で 21 日間連日経口投与し 1 週間休薬する」が推奨の用法・用量とされ¹⁾、その後米国で行われた臨床研究においても、この用法・用量が多く用いられた。このことから、休薬を 1 週間とした。

③体表面積との関係

表トー 7 より体表面積と白血球減少の発現の関係をみると、50mg/body 群では、1.5m²未満の 2 例中 2 例に Grade 2 の白血球減少が認められ、1.5m²以上では 3 例中 1 例だけに Grade 2 が認められた。75mg/body 群では、1.5m²未満の 2 例中 2 例に Grade 3, 4 の白血球減少が認められ、1.5m²以上の 2 例は Grade 1 であった。よって、体表面積が 1.5m²未満では重篤な白血球減少の発現が十分考えられ、体表面積が 1.5m²未満の症例は 50mg/body/day が望ましいとされた。

以上のことにより、第Ⅱ相試験で推奨される用法・用量を、1日 75mg/body を 21 日間連日経口投与し 1 週間休薬する、とした。ただし、上記理由より体表面積が 1.5m² 未満の症例や、一般的に臨床検査値が正常でもその骨髓機能の低下が懸念される強力な前治療が施行された症例は、重篤な白血球減少が起こることが想定されるので 1 日 50mg/body とした。

参考資料

- 1) Hainsworth, J.D., et. al. : Chronic Daily Administration of Oral Etoposide -A Phase I Trial, J. Clin. Oncol 7(3), 396-401, 1989

(2) 前期第Ⅱ相試験

1) 試験方法 (表ト-10)

子宮頸癌に対する 21 日間連日投与による有効性及び安全性を検討し、後期第Ⅱ相試験への移行の可否を決定する目的で前期第Ⅱ相試験を実施した。本試験ではフレミングの 2 段階法を採用し、中間解析を実施して早期に有効性の判断ができるよう考慮した。試験方法の概要を表ト-10 に示した。

表ト-10 前期第Ⅱ相試験の方法

項 目	内 容
目 的	子宮頸癌に対するエトポシドの 21 日間連日経口投与による抗腫瘍効果及び安全性について検討し、後期第Ⅱ相試験への移行の可否を決定する。
対象症例の選択基準	①被験者または法定代理人等から同意が得られている症例。 ②組織診または細胞診により子宮頸癌であることが確認されている症例。 ③測定可能病変または評価可能病変を有すること。 ④原則として前治療に化学療法を受けていない再発・再燃した症例^{注)}。なお、補助化学療法としての代謝拮抗剤及び B R M 製剤が使用された症例はこの限りでない。ただし、補助化学療法との間隔は 2 週間以上とする。 ⑤Performance Status (P.S.): 0~2 の症例。 ⑥年齢: 15 歳以上 80 歳以下 ⑦3 カ月以上の生存が可能と判断され、必要とされる観察期間中、原則として入院可能なこと。 ⑧主要臓器 (骨髄、肝、腎、心) の機能が十分保持され、かつ下記の臨床検査の基準を満たす症例。 白血球数: $4,000/\text{mm}^3$ 以上 $10,000/\text{mm}^3$ 未満、血小板数: $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上、 血色素量: 9.0g/dl 以上、GOT, GPT: 施設正常上限値の 2 倍以下 (ただし、 肝転移の場合はこの限りでない)、血清総ビリルビン: 1.5mg/dl 以下、血清クレアチニン: 施設正常値の上限以下、BUN: 25mg/dl 以下 除外条件 ①脳転移を有する症例 ②重篤な合併症のある症例 ③急性の炎症性疾患のある症例 ④活動性重複癌のある症例 ⑤重篤な過敏症の既往歴のある症例 ⑥妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性のある症例 ⑦本試験を実施するにあたり不適当と考えられる症例
使用薬剤	エトポシド 25mg、50mg を含有する軟カプセル剤
登録方法	電話による中央登録制
用法・用量	1 日 1 回 50mg/body を 21 日間連日経口投与し 1 週間休薬する。 また、体表面積が 1.5 m^2 以上の症例は 75mg/body (ただし、減量する必要がある場合は、50mg/body まで) とする。これを 1 コースとする。
投与期間	原則として 2 コース以上投与する。
併用療法及び支持療法	①本剤投与期間中及び副作用観察期間中は他の抗癌治療は行わない。 ②症状の悪化及び副作用の発現時は、必要に応じて対症療法を行っても良い (例えば、白血球数が $2000/\text{mm}^3$ 未満、好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満になった場合は、CSF 等を使用しても差し支えない。また、健胃消化剤等の抗腫瘍効果に影響を及ぼさない薬剤の使用も可能)
休薬及び投与中止基準	①コース中で白血球数が $2000/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合は休薬する。 ②21 日間投与終了後または休薬後、2 週を超えても白血球数が $4000/\text{mm}^3$ 以上に回復しない場合は投与を中止する。ただし、抗腫瘍効果がみられた場合は、主治医の判断で投与を再開しても差し支えない。 ③新病変の出現や、コース終了後の抗腫瘍効果の判定が増悪 (PD) の場合は 投与を中止する。 ④副作用のため継続投与が困難な場合は、投与を中止する。 ⑤合併症のため継続投与が困難な場合は、投与を中止する。 ⑥その他、病状の悪化など主治医が継続困難であると判断した場合は、投与を中止する。 ⑦被験者または法定代理人等が投与中止を申し出た場合は、投与を中止する。

表トー10 前期第Ⅱ相試験の方法(続き)

検査・観察項目	病歴、現症、抗腫瘍効果、自他覚所見、服薬状況、臨床検査、副作用
検査・観察時期	抗腫瘍効果：原則として、投与前1回、投与後は1週間に1回とし、少なくとも4週毎に1回効果判定を行う。 自他覚所見：投与前及び投与後1週間に1回行う。 臨床検査：投与前及び投与後は可能な限り1週間毎に行う。 服薬状況：投与後1週間に1回行う。
評価基準	①症例の取扱いは日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準に従う。 ②抗腫瘍効果の判定は、日本癌治療学会・「婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」に準じる。 ③副作用の判定は日本癌治療学会・固形がん化学療法効果増強の判定基準別表「副作用の記載様式」に準じる。記載のない場合は次の5段階にて示した。 0：無、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：重篤な副作用。
中間解析	2段階試験法(フレミング法)で行う。不合格の基準 $H_0:P_0=0.05$ 、合格の基準 $H_1:P_1=0.20$ と設定する。合計40例とする。 第1段階 20例 1. P R以上の症例が0/20の場合、有効率が20%に達しないと判断し試験を終了する。 2. P R以上の症例が1/20～3/20例の場合、さらに20例の第2段階へ進む。 3. P R以上の症例が4/20例以上の場合、後期第Ⅱ相試験へ移行する。 第2段階 20例 1. P R以上の症例が4/40以下の場合、有効率が20%に達しないと判断し試験を終了する。 2. P R以上の症例が5/40以上の場合、後期第Ⅱ相試験へ移行する。
治験総括医 師	
代表施設名及び施設数	計 20 施設
治験期間	1992 年 10 月～1994 年 8 月

注)：「原則として前治療に化学療法を受けていない」の解釈は、化学療法を受けた例でも化学療法との間隔が1年以上であれば可能と1993年4月12日付け文書で規定した。

用法・用量の設定根拠：第Ⅰ相試験が実施され21日間連日投与における推奨用量は1日75mg/body(ただし、体表面積が1.5㎡未満の症例又は強力な前治療が施行された症例は1日50mg/body)とされたが、子宮頸癌の場合、登録される症例は体表面積が1.5㎡未満の患者が多いと考えられたため用法・用量は、「1日1回50mg/bodyを21日間連日経口投与し1週間休薬する。また、体表面積が1.5㎡以上の症例は75mg/body(ただし、減量する必要がある場合は、50mg/bodyまで)とする。これを1コースとし2コース以上投与する。」とした。

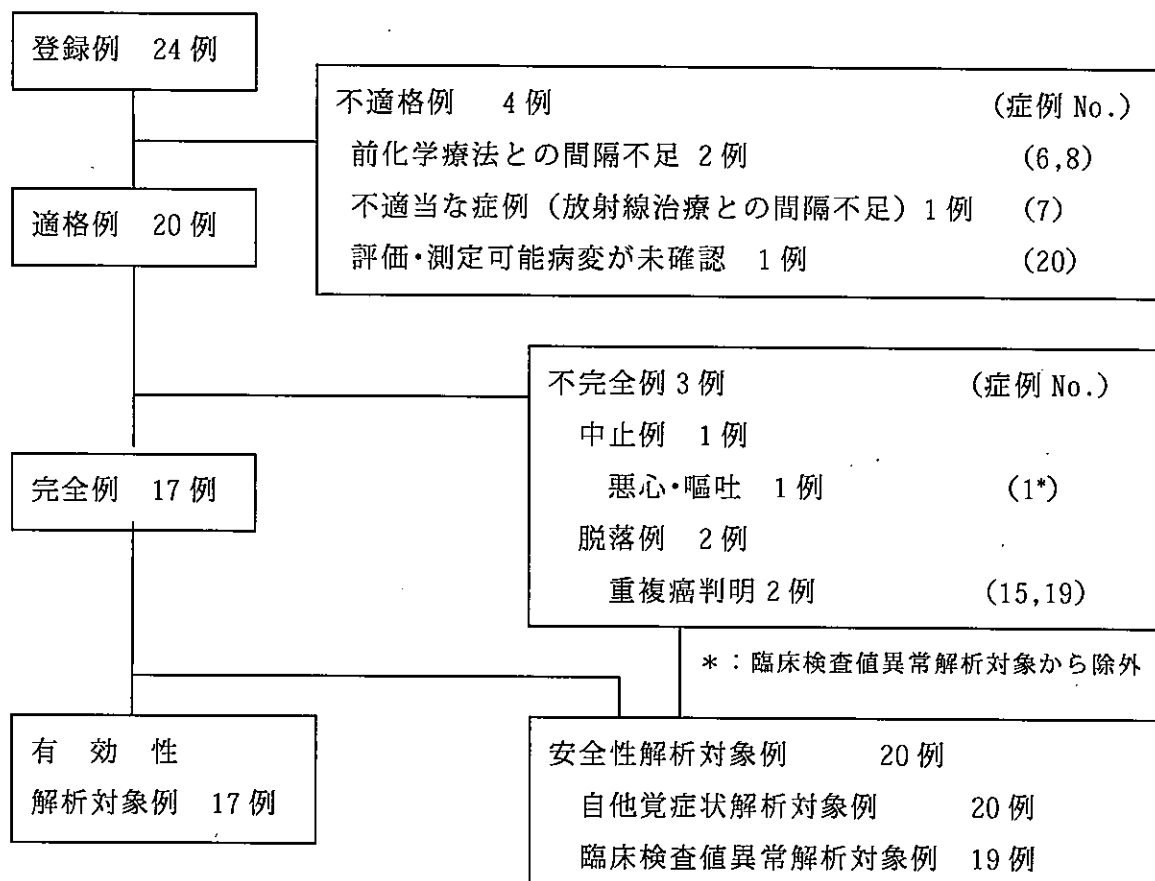
2) 試験結果(図トー1, 表トー11～13)

第1段階の症例が集積された段階で判定委員会により中間解析を行った。

1994年7月4日の中間解析までに24例の登録があり20例が適格例で17例が完全例であった。有効性ではP R以上の症例が適格例20例中4例に認められ第1段階の基準を満たした。また、安全性の面からも治験を継続できる程度と判断し、この成績を同年8月30日に開催された効果・安全性評価委員会に諮った結果、後期第Ⅱ相試験への移行が決定された。

①症例の内訳

日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準に基づき施設外校閲による判定委員会により判定した。これらの症例の内訳を図ト－1に示した。



図ト－1 症例の内訳

②適格性について

登録された 24 例中 4 例が不適格例であった。これらは、前化学療法との間隔が 0 日 (No.6)、162 日 (No.8)、放射線治療との間隔が 8 日間 (No.7) の 3 例及び評価病変未確認の 1 例 (No.20) であった。症例の内容を表ト－11 に示した。その他に、適格条件の一つである、補助化学療法との間隔 (2 週間以上) が 1 日外れていた 1 例 (No.3) と、GOT (施設正常上限値の 2 倍以下) が 3U 外れていた 1 例 (No.11) は、判定委員会にてこの程度の差は本治験において問題ないとの判断により適格例とされた。また、投与直前に適格条件を外れた 2 例 (No.13,22) は、登録時では適格条件を満たしていたことから適格例とされた。これらの内容を表ト－12 に示した。なお、これら 4 例は、2 コース以上の投与がなされ、効果及び副作用の評価が主治医によりなされていた。最終的に 20 例が適格と判定された。また、高齢、合併症及び根治手術困難等の理由で実施された初回治療例は 6 例 (症例 No.2,10,13,14,22,23) であった。

表トー11 不適格例の内容及び取り扱い

症 例 No	適格及び 除外条件	経緯、有効性及び副作用 (Grade)	担当医師コメント及び 判定委員会での取り扱い	有 効 性	安 全 性
6	1 年以内に化学療法を受けていない症例	93/2/10-2/23 前化学療法(イトホ®シト®) 2/24 登録。NK171s 50mg で投与開始(5/25 ま で 4 コース施行) 有効性：N C 副作用：ヘモグロビン減少(3), 食 欲不振(2), 倦怠感(2), 脱毛 (1)	[担当医師コメント] 治験薬投 与前に不手際により商 品のイトホ®シト®を投与 [取り扱い] 前治療に誤っ て市販品(イトホ®シト®カプセル 50 mg)が 14 日間投与さ れており前治療との間 隔 0 日となる。従って 不適格例とされた。	×	×
7	不適当と 考えられ る症例	93/2/23-3/16 放射線療法 3/25 登録。NK171s 75mg で投与開始(6/9 まで 3 コース施行) 有効性：P R 副作用：白血球減少(3), 血小 板減少(1), ヘモグロビン減少(3), 好中球減少(4), 食欲不振(3), 悪心・嘔吐(3), 口内炎(3), 倦 怠感(2), 脱毛(2), めまい(2)	[取り扱い] 前治療(放射線 療法)との間隔 8 日であ り放射線療法の影響が 充分考えられる。従っ て除外基準の「本試験を 実施するにあたり不適 当と考えられる症例」と 見なされるため不適格 例とされた。なお、プロ トコルに放射線療法との 間隔を明記すべきであ った。	×	×
8	1 年以内に化学療法を受けていない症例	92/8/31-11/22 前化学療法 93/4/14 登録。NK171s 50mg で投与開始、14 日 投与後、血小板減 少、呼吸不全(肺病 変)の悪化により中 止。 有効性：P D 副作用：白血球減少(3), 血小 板減少(4), ヘモグロビン減少(1), 好中球減少(4), 食欲不振(3), 口内炎(1), 倦怠感(3), 発熱 (1)脱毛(2)	[担当医師コメント] 1 年以内 に化学療法が施行され たことを見落とし登録 した。 [取り扱い] 前治療に化学 療法(CDDP+IFS+PEP 間 隔 162 日)を施行されて おり、不適格例とされ た。	×	×

表ト-11 不適格例の内容及び取り扱い(続き)

症例 No.	適格及び 除外条件	経緯、有効性及び副作用 (Grade)	担当医師コメント及び 判定委員会での取り扱い	有効 性	安全 性																
20	測定可能 病変を有 すること	93/12/3 登録。NK171s 50mg で投与開始(5/12 ま で4コース施行) 抗腫瘍効果の経過 <table><tr><td>傍大 動脈</td><td>8/26</td><td>12/17</td><td>12/24</td></tr><tr><td></td><td>1×1.5</td><td>0×0</td><td>0×0</td></tr><tr><td>リンパ節</td><td>2/25</td><td>3/25</td><td>5/20</td></tr><tr><td></td><td>0×0</td><td>0×0</td><td>0×0</td></tr></table> 8/26:手術時触診 12/17～5/20:エコー 有効性: P R 副作用:白血球減少(3),ヘモグロ ビン減少(2),好中球減少 (3),食欲不振(2),悪心・嘔吐 (2),倦怠感(2)	傍大 動脈	8/26	12/17	12/24		1×1.5	0×0	0×0	リンパ節	2/25	3/25	5/20		0×0	0×0	0×0	[担当医師コメント]評価病変 は治療(投薬)前には術 中の触診(8/26)で判定 したが、その後は超音 波か触診に依らざるを 得ず、評価方法が異な ったものとなっている。 [取り扱い]投与直前腫瘍 Mass 未確認で、測定可 能病変は投与開始約3カ 月前の手術時触診のみで あり、投与開始後のエコー では全く描出されていな い。従って評価病変なし とみなし不適格例とされ た。	×	×
傍大 動脈	8/26	12/17	12/24																		
	1×1.5	0×0	0×0																		
リンパ節	2/25	3/25	5/20																		
	0×0	0×0	0×0																		

○:採用 ×:不採用

表ト-12 適格条件外であったが、適格として採用された症例の内容及び取り扱い

症例 No.	適格条件	登録票	投与直前の状態	経過	有効性	安全性
3	補助化学療法(BRM)との間隔は2週間以上	2週間以上	間隔13日	50mgを4コース投与。	○	○
11	GOT ≤ 施設正常値(20)の上限の2倍以下	43U	43U	50mgを2コース投与。治験中は全て40 U以下であった。	○	○
13	ヘモグロビン ≥ 9.0g/dl 以上	11.0 g/dl	8.5 g/dl	50mgを2コース投与。1コース後に7.9 g/dlを認めたが無処置にて軽快	○	○
22	血清クレアチニン ≤ 施設正常値の上限(0.95mg/dl)	0.5 mg/dl	0.98 mg/dl	50mgを2コース投与。投与開始後0.95 mg/dl以下で推移	○	○

○:採用

③完全性について

完全例の取扱いについては、コース内で16日以上(規定コース投与量の76.2%)投与され、かつ効果判定及び安全性の評価がなされた症例を完全例とした。投薬6日間で悪心・嘔吐のため中止された1例(No.1)の中止例と、投与後重複癌が判明した2例(No.15,19)の脱落例を合わせた計3例が不完全であり、完全例は17例であった。不完全例の内容及び取扱いを表ト-13①,②に示した。

表ト-13① 不完全中止例の内容と取り扱い

症 例 No.	投与日数	中止理由	有 効 性	安 全 性
1	6	食欲不振及び悪心・嘔吐のため	×	△

△：自他覚症状のみ採用 ×：不採用

表ト-13② 不完全脱落例の内容と取り扱い

症 例 No.	投与日数 抵触内容	担当医師コメント及び判定委員会での取り扱い	有 効 性	安 全 性
15	20 投与開始 後に判明 した重複 癌（大腸 癌）	[担当医師コメント]術後より大腸炎症状、軽度水腎症、リンパ行性下肢浮腫を認め、以前より再発の疑いをもち、消化器系CT、検査を続けてきた症例である。1993年4月下腹部皮膚丘疹の生検診で再発（扁平上皮癌）の診断を行ったが、従来よりの大腸炎症状は放射線性によるものと推定し、定期的なCT検査を予定するにとどまっていた。大腸生検診による結果が判明したのは残念ながら本症例投与開始後、又ショック症状を呈す直前にあったという重複癌発見困難な症例であった。 [取り扱い]投薬開始後に重複癌（大腸癌）が判明しており不完全脱落例とされた。	×	○
19	21(1コース) 5(2コース) 投与開始 後に判明 した重複 癌（上顎 癌）	[担当医師コメント]今回の治験では2コース以上の投与が必要であったが、三叉神経痛が出現し、休薬時一次軽減したため薬剤性の可能性が大きいと判断し、2コース途中で治験を中止した。しかし、その後右上顎癌のためであることが判明した。生検組織診で扁平上皮癌の診断であったが、子宮頸癌の転移かあるいは上顎原発であるかは同じ組織型のため判定不能であった。以上より治験2コース施行していないため評価対象とはならないと考えられる。また、当初副作用と考えられていた三叉神経痛も上顎癌によることから今回の治験薬による副作用には含まれないものとする。 [取り扱い]投薬開始後に重複癌（上顎癌）が判明しており不完全脱落例とされた。	×	○

○：採用 ×：不採用

④安全性について

安全性は、不適格の4例を除いた20例で判定された。なお、投薬期間が6日間で、その後の検査が不十分であった1例（No.1）は臨床検査値異常解析対象例から除外した。また、早期死亡（投薬後30日以内）は1例（No.15）に認められ、死因は他病死であった。その内容は表ト-22(49頁)に示した。

3) 適格例の背景因子（表ト-14）

適格例の背景因子を表ト-14に示した。年齢の中央値（範囲）は、70歳（47～78歳）で65歳以上の高齢者が13/20(65.0%)であった。病理組織別では、扁平上皮癌が18/20(90.0%)であった。

表ト-14 適格例の背景因子

項目	分類	適格例
投与量	50mg/body	19
	75mg/body	1
年齢（歳） 1	-49	2
	50-59	2
	60-69	6
	70-	10
年齢（歳） 2	-64	7
	65-	13
P. S.	0	7
	1	11
	2	2
病理組織	扁平上皮癌	18
	角化型	3
	大細胞非角化型	12
	小細胞非角化型	3
	腺癌	2
既治療	あり	14
	手術＋放射線	3
	手術＋放射線＋化学療法	7
	放射線	2
	放射線＋化学療法	2
	なし	6
	(病期) II a	2
	II b	1
	III b	3
入院・外来	入院	13
	外来	6
	入院↔外来	1

4) 抗腫瘍効果 (表ト-15~17)

表ト-15 に適格例及び完全例の抗腫瘍効果を示した。

適格例 20 例につき判定した結果、P R 4 例、N C 8 例、P D 5 例、N E 3 例で奏効率 20.0% (4/20) (95%信頼区間: 5.7~43.7) であった。なお、完全例 17 例での奏効率は 23.5% (4/17) (95%信頼区間: 6.8~49.9) であった。

表ト-15 抗腫瘍効果

	症例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率	95% 信頼区間
適格例	20	0	4	8	5	3	20.0%	5.7~43.7%
完全例	17	0	4	8	5	0	23.5%	6.8~49.9%

①背景因子別抗腫瘍効果

背景因子別抗腫瘍効果を表ト-16 に示した。年齢別では 65 歳以上で適格例 30.8%(4/13)、完全例 33.3%(4/12)であった。既治療例では適格例 7.1%(1/14) 、完全例 9.1%(1/11)であり、未治療例では適格例、完全例とも 50.0%(3/6)であった。組織型別では扁平上皮癌で適格例 22.2%(4/18)、完全例 26.7%(4/15)であり、その中でも大細胞非角化型では適格例 33.3%(4/12)、完全例 36.4%(4/11)の奏効率が認められた。

表ト-16 背景因子別抗腫瘍効果（適格例）

項目	分類	例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率
	適格例	20		4	8	5	3	20.0%
投与量	50mg/body	19		4	7	5	3	21.1%
	75mg/body	1			1			0.0%
年齢(歳)	-49	2			2			0.0%
1	50-59	2			1	1		0.0%
	60-69	6			1	2	3	0.0%
	70-	10		4	4	2		40.0%
年齢(歳)	-64	7			4	1	2	0.0%
2	65-	13		4	4	4	1	30.8%
P. S.	0	7		1	2	3	1	14.3%
	1	11		2	6	1	2	18.2%
	2	2		1		1		50.0%
病理組織	扁平上皮癌	18		4	7	4	3	22.2%
	角化型	3				2	1	0.0%
	大細胞非角化型	12		4	5	2	1	33.3%
	小細胞非角化型	3			2		1	0.0%
	腺癌	2			1	1		0.0%
既治療	あり	14		1	5	5	3	7.1%
	手術+放射線	3			1	1	1	0.0%
	手術+放射線+化学療法	7		1	3	2	1	14.3%
	放射線	2			1	1		0.0%
	放射線+化学療法	2				1	1	0.0%
	なし	6		3	3			50.0%
	(病期) II a	2		1	1			50.0%
	II b	1		1				100.0%
	III b	3		1	2			33.3%
入院・外来	入院	13		2	6	3	2	15.4%
	外来	6		1	2	2	1	16.7%
	入院↔外来	1		1				100.0%

②病変部位別での効果発現までの期間及び累積投与量

病変部位別での効果発現までの期間及び累積投与量を表ト-17 に示した。50% 以上の縮小を認めるまでの期間は原発巣 4 例の中央値(範囲)で 34 日 (14~67 日)であった。

表ト-17 部位別の効果発現までの期間及び累積投与量

病変部位	N	25%以上の縮小を認めるまで		N	50%以上の縮小を認めるまで	
		日数(日)	累積投与量(mg)		日数(日)	累積投与量(mg)
		中央値(範囲)	中央値(範囲)		中央値(範囲)	中央値(範囲)
原発巣	4	26(14-53)	1000(750-2100)	4	34(14-67)	1400(750-2100)
骨盤腔	2	42(34,49)	1500(900, 2100)	1	34	900
肺	1	25	1050	1	54	2100
前膈壁	1	14	750	1	14	750

5) 安全性(表ト-18~21)

① 自他覚症状

i) 自他覚症状の発現頻度及び程度

本試験にて認められた自他覚症状の発現頻度及び程度を表ト-18に示した。

自他覚症状の解析対象 20 例で、脱毛 85.0%(内 Grade3 以上 10.0%、以下同)、食欲不振 55.0%(5.0%)、悪心・嘔吐 35.0%(0%)、倦怠感 35.0%(5.0%)、口内炎 15.0%(0%) 及び下痢、皮膚糜爛が各々1例認められた。

表ト-18 自他覚症状の発現頻度及び程度

項目	解析例数	Grade				発現例数	発現率	Grade3以上発現率
		1	2	3	4			
食欲不振	20	3	7	1		11	55.0%	5.0%
悪心・嘔吐	20	2	5			7	35.0%	
下痢	20			1		1	5.0%	5.0%
口内炎	20	3				3	15.0%	
脱毛	20	6	9	2		17	85.0%	10.0%
倦怠感	20	2	4	1		7	35.0%	5.0%
皮膚糜爛	20		1			1	5.0%	

ii) 自他覚症状の発現までの日数及び回復状況

主な自他覚症状が発現するまでの期間及び回復状況を表ト-19に示した。Grade3 以上(脱毛を除く)の全例と皮膚糜爛は、回復が認められた。

表ト-19 自他覚症状の発現及び回復状況

項目	N	異常発現までの日数	最大の grade 発現までの日数	軽快*までの日数		消失までの日数	
		中央値(範囲)	中央値(範囲)	N	中央値(範囲)	N	中央値(範囲)
食欲不振	11	7(2-70)	14(2-92)	9	14(7-49)	6	15(7-20)
悪心・嘔吐	7	7(1-70)	7(1-76)	6	11(4-27)	3	13(7-14)
倦怠感	7	37(7-70)	44(7-70)	5	7(3-16)	3	16(7-20)
脱毛	17	23(3-42)	35(13-74)	4	60(7-93)	1	84
口内炎	3	41(15-42)	41(20-42)	3	28(7-32)	3	28(7-32)

* : Grade が 1 以上の回復

②臨床検査値異常

i) 臨床検査値異常の発現頻度及び程度

本試験にて認められた臨床検査値異常の発現頻度及び程度を項目別に表ト-20 に示した。

血液検査項目に関しては骨髄抑制である白血球減少が 89.5%(17/19)(内 Grade3 以上 47.4%、以下同)、好中球減少が 81.3%(13/16)(37.5%)、ヘモグロビン減少が 78.9%(15/19)(31.6%)と高頻度に認められた。なお、血小板減少、GOT 上昇、GPT 上昇、Al-P 上昇、総ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇が各々 1 例に認められた。

表ト-20 臨床検査値異常

項目	解析例数	Grade				発現例数	発現率	Grade3以上発現率
		1	2	3	4			
白血球減少	19	3	5	7	2	17	89.5%	47.4%
好中球減少	16	4	3	3	3	13	81.3%	37.5%
ヘモグロビン減少	19	5	4	5	1	15	78.9%	31.6%
血小板減少	19				1	1	5.3%	5.3%
総ビリルビン上昇	18	1				1	5.6%	
GOT 上昇	19	1				1	5.3%	
GPT 上昇	19	1				1	5.3%	
γ -GTP 上昇	18		1			1	5.6%	
Al-P 上昇	19			1		1	5.3%	5.3%

ii) 臨床検査値異常の発現までの日数及び回復状況

主な臨床検査値異常の発現及び最異常値までの日数（中央値）及び回復状況を表ト-21 に示した。発現及び最異常値の発現の多くは 1 コースから認められた。回復は良好であった。なお、白血球減少（好中球減少）に対して CSF が 5 例に使用されていた。

Grade 3 以上の異常が認められた例では、Al-P 上昇の 1 例(肝病変あり)で回復の確認ができなかった以外は全例で回復が認められた。

表ト-21 臨床検査値異常の発現及び回復状況

項目	N	異常値発現までの日数	最異常値発現までの日数	軽快*までの日数		消失までの日数	
		中央値(範囲)	中央値(範囲)	N	中央値(範囲)	N	中央値(範囲)
白血球減少	17	13(4- 42)	26(20-105)	16	8(3-21)	16	16(7-42)
好中球減少	13	19(12-119)	27(17-119)	10	7(4-21)	10	12(7-22)
ヘモグロビン減少	15	13(6-105)	35(7-133)	11	7(4-21)	7	21(13-53)
血小板減少	1	62	67	1	9	1	23

* : Grade が 1 以上の回復

6) 早期死亡例の内容 (表ト-22)

本試験中に早期死亡例 (投与開始後 30 日以内の死亡) が 1 例みられた。症例の内容及び治験薬との関連を表ト-22 に示した。

表ト-22 早期死亡例 (No.15) の経過と内容

患者背景	6□歳、P.S.: 1 再発・再燃 (扁平上皮癌、小細胞非角化型) 病変部位: 腋窩リンパ節、皮膚 合併症: 慢性放射線性大腸炎、両側軽度水腎症、リンパ行性下肢浮腫 既往歴: 無 前治療: 1985.11.25 広汎子宮全摘出術 1985.10.14~11.14 放射線療法 1985.12.16~12.27 放射線療法 1985.10.15~1990.8.22 ソニファイン投与					
	経過	93/6/28	6/30	7/19	7/20	7/26
項目		投与前	投与開始		投与中止	死亡
白血球数		4700		1100		8000
ヘモグロビン値		9.4		8.3		8.5
血小板数		27.2		25.6		23.9
経過	エトポシド 50mg/body 投与 20 日目に白血球数 1100 を示したため、同日より 10 日間 G-CSF を投与し、G-CSF 投与 7 日目に白血球数 8000 に回復した。その後、ショック症状 (大腸癌由来によると思われる) を呈し、投与後 29 日目に死亡した。本症例は投薬後に大腸癌が判明した重複癌患者であった。治験薬との関連はなし。					

前期第Ⅱ相試験のまとめ

有効性において、適格例 20 例中 4 例に PR が認められ後期第Ⅱ相試験への移行の基準を満たした。

安全性では、骨髄抑制、特に白血球減少が高頻度に認められたが適切な処置により回復が認められた。また、消化器症状、脱毛、倦怠感等も頻度は高かったが特に問題は認められなかった。

以上、有効性、安全性とも考慮され後期第Ⅱ相試験への移行が決定された。

(3) 後期第Ⅱ相試験

1) 試験方法 (表ト-23, 24)

前期第Ⅱ相試験の成績及び本投与法 (21 日間連日投与法) にて実施された悪性リンパ腫等の他領域での成績も参考にして、有効性及び安全性の検討を目的とした後期第Ⅱ相試験を実施した。その試験方法の概要を表ト-23 に示した。また、前期第Ⅱ相試験から後期第Ⅱ相試験に移行した際のプロトコールの主な変更及び追加項目を表ト-24 に示した。なお、新医薬品における「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、2 グループ以上で行うとされているが、本剤は既承認薬で長年にわたり汎用されており、また、本治験の対象となる子宮頸癌での化学療法対象例は少なく、症例の集積が難しいため 1 グループで行うこととした。

表ト-23 後期第Ⅱ相試験の方法

項 目	内 容
目 的	子宮頸癌に対するエトポシドの 21 日間連日経口投与による抗腫瘍効果及び安全性について検討する。
対象症例の選択基準	①被験者または代理人等から同意が得られている症例。 ②組織診または細胞診により子宮頸癌であることが確認されている症例。 ③測定可能病変または評価可能病変を有すること。 ④1) 既治療例は、化学療法 (6 ヶ月以内に) を受けていない再発・再燃した症例とする。なお、補助化学療法としての代謝拮抗剤及び B R M 製剤が使用された症例はこの限りではない。ただし、補助化学療法及び B R M 製剤との間隔は 2 週間以上、放射線療法との間隔は 4 週間以上とする。 2) 未治療例は、病期がⅢb、Ⅳ期の進行症例と手術療法の適応とならない患者を対象とする。 ⑤Performance Status (P.S.): 0~2 の症例。 ⑥年齢: 20 歳以上 80 歳以下 ⑦体重 35kg 以上 ⑧3 ヶ月以上の生存が可能と判断され、必要とされる観察期間中、原則として入院可能なこと。 ⑨主要臓器 (骨髄、肝、腎、心) の機能が十分保持され、かつ下記の臨床検査の基準を満たす症例。 白血球数: 4,000/mm³ 以上 10,000/mm³ 未満、血小板数: 10×10⁴/mm³ 以上、血色素量: 9.0g/dl 以上、GOT, GPT: 施設正常上限値の 2 倍以下 (肝転移例はこの限りではない)、血清総ビリルビン: 1.5mg/dl 以下、血清クレアチニン: 施設正常値の上限以下、BUN: 25mg/dl 以下 除外条件 ①脳転移を有する症例 ②重篤な合併症のある症例 ③急性の炎症性疾患のある症例 ④活動性重複癌のある症例 ⑤重篤な過敏症の既往歴のある症例 ⑥妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性がある症例 ⑦その他、本試験を実施するにあたり不適当と考えられる症例。
使用薬剤	エトポシド 25mg、50mg を含有する硬カプセル剤
登録方法	電話による中央登録制

表ト-23 後期第Ⅱ相試験の方法(続き)

用法・用量	原則として、1日1回 50mg/body を21日間連日経口投与し1～2週間休薬する。また、体表面積が1.5 m ² 以上の症例は75mg/body (ただし、減量する必要がある場合は、50mg/body まで) とする。これを1コースとする。
投与期間	原則として2コース以上投与する。
併用療法及び支持療法	①本剤投与期間中及び副作用観察期間中は他の抗癌治療は行わない。 ②症状の悪化及び副作用の発現時は、必要に応じて対症療法を行っても良い(例えば、白血球数が2000/mm ³ 未満、好中球数が1000/mm ³ 未満になった場合は、CSF等を使用しても差し支えない。また、健胃消化剤等の抗腫瘍効果に影響を及ぼさない薬剤の使用も可能)。
休薬及び投与中止基準	①コース中に白血球数が2000/mm ³ 未満に減少した場合は休薬する。 ②最終投薬日より2週を超えても白血球数の回復(目安として3000/mm ³)が認められない場合は投与を中止する。ただし、抗腫瘍効果がみられた場合は、白血球数の回復を確認後、主治医の判断で投与を再開しても差し支えない。また、CSF等使用後の投与の再開は安全性が確認された後とする。 ③新病変の出現や、コース終了後の抗腫瘍効果の判定が増悪(PD)の場合は投与を中止する。 ④副作用のため継続投与が困難な場合は、投与を中止する。 ⑤合併症のため継続投与が困難な場合は、投与を中止する。 ⑥その他、病状の悪化など主治医が継続困難であると判断した場合は、投与を中止する。 ⑦被験者または代理人等が投与中止を申し出た場合は、投与を中止する。
検査・観察項目	病歴、現症、抗腫瘍効果、自他覚所見、服薬状況、臨床検査、副作用
検査・観察時期	抗腫瘍効果：原則として、投与前1回、投与後は1週間に1回とし、少なくとも4週毎に1回効果判定を行う。 自他覚所見：投与前及び投与後1週間毎に行う。 臨床検査：投与前及び投与後は可能な限り1週間毎に行う。 服薬状況：投与後1週間に1回行う。
評価基準	①症例の取扱いは日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準に従う。 ②抗腫瘍効果の判定は、日本癌治療学会・「婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」に準じる。 ③副作用の判定は日本癌治療学会・固形がん化学療法効果増強の判定基準別表「副作用の記載様式」に準じる。記載のない場合は次の5段階にて示した。 0：無、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：重篤な副作用
期待有効率 予定症例数 及び 設定理由	期待有効率は20%とする。 予定症例数は70例とする。 【設定理由】20%以上の有効性が認められるなら本剤の臨床的価値は高いと考え、95%信頼区間の幅が2×0.1以内となる症例数として70例と設定した。
治験総括 医師	
代表施設名 及び施設数	計35施設
治験期間	1994年11月～1997年12月

表ト-24 前期第Ⅱ相試験からの変更及び追加項目

項目	前期第Ⅱ相試験	後期第Ⅱ相試験	理由
対象症例の選択基準	原則として前治療に化学療法を受けていない再発再燃した症例 ^{注)}	1)既治療例は、化学療法(6ヶ月以内に)を受けていない再発再燃した症例とする。放射線療法との間隔は4週間以上とする。 2)未治療例は、病期がⅢb、Ⅳ期の進行症例と手術療法の適応とならない患者を対象とする。	対象患者をより明確にするために設定
年齢	15歳以上	20歳以上	20歳未満の患者は殆どいないため
体重の下限		体重 35kg 以上	安全性を考慮して設定
休薬期間	1週間休薬する。	1～2週間休薬する。	前期試験及び他の試験から2週間程度の休薬が必要なため
中止基準	21日間投与終了後または休薬後、2週を超えても白血球数4000/ mm^3 以上に回復しない場合	最終投薬日より2週を超えても白血球数の回復(目安として3000/ mm^3)が認められない場合は投与を中止する	前期試験の成績から3000/ mm^3 以上で安全性が確認されたため。

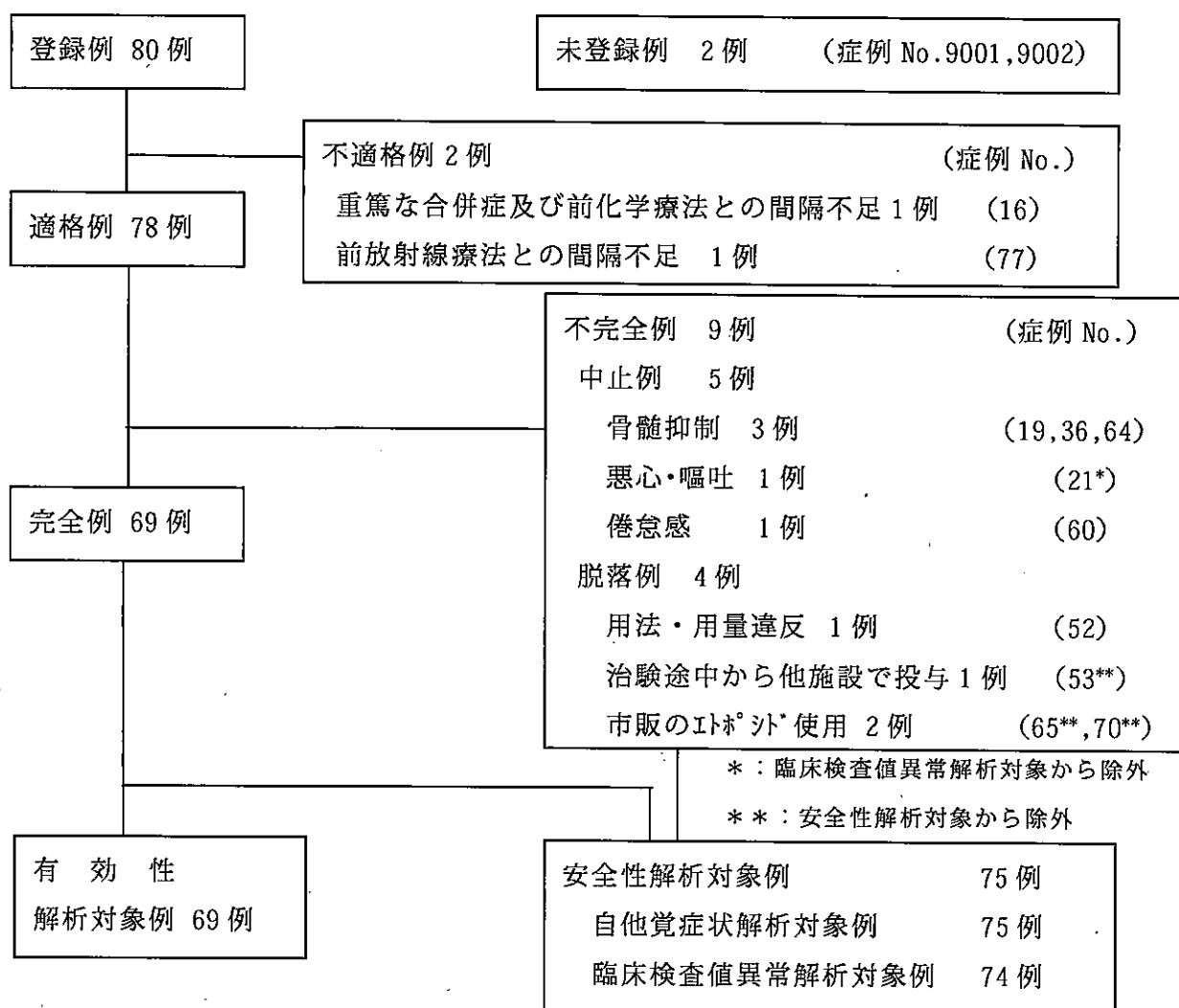
注)：「原則として前治療に化学療法を受けていない」の解釈は、化学療法を受けた例でも化学療法との間隔を1年以上であれば可能と1993年4月12日付け文書で規定した。

用法・用量の設定根拠：前期第Ⅱ相試験での用法・用量にて有効性が確認され、安全性においても特に問題となるものはなかった。ただし、休薬期間は、2週間必要な症例もみられたため、1～2週間とした。よって、用法・用量は「1日1回50mg/bodyを21日間連日経口投与し1～2週間休薬する。また、体表面積が 1.5 m^2 以上の症例は75mg/body(ただし、減量する必要がある場合は、50mg/bodyまで)とする。」とした。

2) 試験結果 (図ト-2、表ト-25~27)

①症例の内訳

1996年7月27日及び1997年11月1日に判定委員会を開催し全例の判定が確定した。なお、登録せずに治験薬が投与された症例が2例あった。これらは未登録例とし全ての解析対象から除外した。未登録例の内容は表ト-38(64頁)に示した。症例の内訳を図ト-2に示した。



図ト-2 症例の内訳

②適格性について

登録された 80 例中 2 例が不適格例であった。これらは、重篤な合併症及び前化学療法との間隔不足 1 例(No.16)、放射線療法との間隔不足の 1 例(No.77)であった。症例の内容を表ト-25 に示した。その他に、適格条件の一つである、血清クレアチニン値（施設正常値の上限以下）が 0.1~0.2mg/dl 外れていた 2 例(No.3, 61)と、血清クレアチニン値が 0.1mg/dl と BUN (25mg/dl 以下) が 2mg/dl 外れていた 1 例(No.65)は、判定委員会にて、この程度の差は本治験において問題ないとの判断より適格例とされた。また、投与直前に適格条件を外れた 4 例(No.12,14,56,74)は、登録時では適格条件を満たしていたことから適格例とされた。これらの症例の内容を表ト-26 に示した。なお、これら 7 例は 1 コース以上の投与がされ、効果及び副作用の評価が主治医によりなされていた。最終的に 78 例が適格例であった。

表ト-25 不適格例の内容及び取り扱い

症例 No.	適格及び除外条件	経緯、有効性及び副作用 (Grade)	担当医師コメント及び判定委員会での取り扱い	有効性	安全性
16	①6 カ月以内に化学療法を受けていない症例 ②重篤な合併症のない症例	合併症：癌性腹膜炎、 サザイル 95/1/27-1/31 前化学療法 (MEP) 7/3 登録。NK171s 50mg で投与開始 7/9 白血球減少(7100→ 800)のため投与中 止 有効性：評価不能 副作用：白血球減少(4), 好 中球減少(4), 血小板減少 (3), ヘモグロビン減少(3), 口内 炎(4), 倦怠感(4), 脱毛(3)	[取り扱い]既治療例は、化学療法(6ヶ月以内に)を受けていない再発・再燃した症例の基準に対し、前化学療法からは 153 日と基準を満たさない点と、登録時は重篤な合併症なし(登録票より)であるが、症例記録用紙の合併症の欄に「癌性腹膜炎、サザイル」が記載されておりこの点も除外条件の重篤な合併症の「重篤な」の部分に関わっている可能性がある。以上の 2 点から不適格例とされた。	×	×
77	放射線療法との間隔 4 週以上	97/3/21-5/6 放射線療法 5/6 登録 5/9 NK171s 50mg で投与開始 5/29 白血球減少(1800)のため 2 コース目 3 日間投与で中止 有効性：評価不能 副作用：白血球減少(3), 好中球減少(3), 食欲不振(1), 倦怠感(1)	[担当医師コメント] 今回の治験薬の投与の 3 日前まで右肺に照射を行っていた。評価可能病変(左鎖骨上リンパ節)とは別の部位と考え、本治験の条件を満たすものと誤って判断してしまった。 [取り扱い]既治療例は、放射線療法との間隔は 4 週間以上とするとの基準に対し、放射線療法との間隔が 2 日間であり、不適格例とされた。	×	×

注) 症例の内容について表ト-37(63 頁)に示した。

○採用、×不採用

表ト-26 適格条件外であったが、適格として採用された症例の内容及び取り扱い

症例 No	適格条件	登録票	投与直前の値	経過	有効性	安全性
3	血清クレアチニン $\leq$ 施設正常値の上限 (0.8mg/dl)	0.9 mg/dl	0.9 mg/dl	50mg を 4 コース投与。投与後 0.9 を上回らず、処置は必要としなかった。	○	○
12	総ビリルビン $\leq$ 1.5mg/dl	1.2 mg/dl	なし	50mg を 3 コース投与。投与後 0.5 で推移、処置は必要としなかった。	○	○
14	白血球 $\geq$ 4000/mm ³	6000 /mm ³	3700 /mm ³	50mg を 1 コース投与し、患者の希望により中止。最低値 1900 を記録するが、処置は必要としなかった。	○	○
	総ビリルビン $\leq$ 1.5mg/dl	1.2 mg/dl	なし	50mg を 1 コース投与し、患者の希望により中止。投与後 0.88 以下で推移、処置も必要とせず。		
56	白血球 $\geq$ 4000/mm ³	4300 /mm ³	2600 /mm ³	50mg を 3 コース投与。2 コース目最低値 2100 を記録するが、処置は必要としなかった。	○	○
61	血清クレアチニン $\leq$ 施設正常値の上限 (0.8mg/dl)	1.0 mg/dl	1.0 mg/dl	50mg を 4 コース投与。3 コース投与後 1.6 を記録するが、処置は必要としなかった。	○	○
65	血清クレアチニン $\leq$ 施設正常値の上限 (1.1mg/dl)	1.2 mg/dl	1.2 mg/dl	50mg を 1 コース投与し、現症悪化のため中止。1.3 を記録するが、処置は必要としなかった。	× ²⁾	× ²⁾
	BUN $\leq$ 25mg/dl	25 ¹⁾ mg/dl	27 mg/dl	50mg を 1 コース投与し、現症悪化のため中止。39 を記録するが、処置は必要としなかった。		
74	白血球 $\leq$ 10,000/mm ³	8,800 /mm ³	10,600 /mm ³	50mg を 3 コース投与。3 コース目に 19,800 を記録するが、処置は必要としなかった。	○	○

1): 登録時 25 mg/dl であったが、後日 27 mg/dl であることが判明した。

2): 市販のエトポシド投与のため不完全脱落例。

○採用、×不採用

③完全性について

前期第Ⅱ相試験と同様に、コース内で 16 日以上投与され、かつ効果判定及び安全性の評価がなされた症例は完全例とした。

適格例 78 例中、不完全例は 9 例であった。内訳は中止例 5 例（骨髄抑制のため 3 例、悪心・嘔吐のため 1 例、倦怠感のため 1 例）、脱落例 4 例（市販のエトポシド使用 2 例、治験途中から他施設で投与 1 例、用法・用量違反 1 例）であった。不完全例の内容と取扱いを表ト-27①、②に示した。

表ト-27① 不完全中止例の内容と取り扱い

症例 No	投与日数	理 由	有効性	安全性
19	16	白血球減少のため中止、その後短期間に後治療施行のため有効性観察不十分	×	○
21	4	悪心・嘔吐のため	×	△
36	13(1 コース)	白血球減少のため	×	○
	10(2 コース)	患者希望のため		
60	7	病勢による痛み及び倦怠感のため	×	○
64	15	特に血小板減少のため	×	○

○採用、△自他覚症状のみ採用、×不採用

表ト-27② 不完全脱落例の内容と取り扱い

症例 No.	投与日数 抵触内容	担当医師コメント及び判定委員会での取り扱い	有効性	安全性
52	17 用法・用量 違反(25mg を朝夕2回 分割投与)	[担当医師コメント]投与前より、整腸剤、下剤、鎮痛剤、消化剤等、多くの内服薬があり、治験薬を朝2錠追加すると、朝の内服薬が多くなり、患者の希望もあって、朝夕2回の分割投与とした。 [取り扱い] ①完全性：1日1回50mg/bodyの基準に対し、1コース目から1日朝夕2回25mgカプセルを投与した点については、これまでの治験において25mg×2/dayの分割投与でのデータはなく、またプロトコルの用法・用量を逸脱しており、不完全脱落例とされた。 ②安全性：不完全脱落例ではあるものの、本治験において25mg/body/dayのデータは採用しており、また、実際に副作用は発現していることから、採用とした。	×	○
53	37 他施設にて 投与	[担当医師コメント]患者は入院にて治験を行っていたが途中で外来を希望した。しかし、患者の自宅が遠いため通院が大変とのことで、患者の通院できる関連病院の外来診療にて治験を行った。 [取り扱い]他施設でのデータであり安全性も不採用とした。	×	×
65	21 登録後、誤 って市販の エトボシド を使用	[担当医師コメント]治験終了後、本治験薬の代わりに同成分の市販薬のエトボシドS 50mgカプセルを最初から使用していることが判明した。 [取り扱い]治験薬が投与されず、同成分の市販薬が投与されたことに対し、治療不遵守に当たると判断し、不完全脱落例と判定された。よって市販品使用のため安全性も不採用とした。	×	×
70	42 (1,2コース) 登録後、誤 って市販の エトボシド を使用	[担当医師コメント]薬剤部へのオーダーをコンピュータ入力により行っているが、担当したDrが治験オーダーを入力せず、市販品オーダーを入力したためにそのままDo処方にて継続されてしまった。 [取り扱い]治験薬が投与されず、同成分の市販薬が投与されたことに対し、治療不遵守に当たると判断し、不完全脱落例と判定された。よって市販品使用のため安全性も不採用とした。	×	×

○採用、×不採用

④安全性について

安全性の解析対象は、適格78例のなかで市販のエトボシドが使用された2例(No.65,70)と途中から他施設で投与された1例(No.53)の脱落例を除いた75例であった。なお、用法・用量違反(25mgを朝夕2回分割投与)の1例(No.52)は1日量として50mg/bodyが投与され、また、副作用も発現していることから解析対象とした。ただし、悪心・嘔吐のため服薬4日で中止された1例(No.21)は臨床検査値異常が発現していないため自他覚症状のみの解析対象例とした。

3) 適格例の背景因子 (表ト-28)

適格例の背景因子を表ト-28に示した。

既治療例が 61/78(78.2%)、P.S.は 0 及び 1 の症例が 71/78 例(91.0%)と大部分を占めていた。病理組織別では、扁平上皮癌が 67/78 例 (85.9%) でありそのうち大細胞非角化型が 48/67(71.6%)であった。入院外来別では、入院が 54/78(69.2%)であり、投与量は 50mg/body が 75/78(96.2%)と大半であった。

表ト-28 適格例の背景因子

項目	分類	適格例
投与量	50mg/body	75
	75mg/body	3
年齢(歳) 1	-49	10
	50-59	17
	60-69	24
	70-	27
年齢(歳) 2	-64	35
	65-	43
P. S.	0	54
	1	17
	2	7
病理組織	扁平上皮癌	67
	角化型	14
	大細胞非角化型	48
	小細胞非角化型	5
	腺癌	6
既治療	腺扁平上皮癌	5
	あり	61
	手術	2
	手術+化学療法	10
	放射線	9
	放射線+化学療法	17
	手術+放射線	11
	手術+放射線+化学療法	12
	(白金製剤使用例)	17
	なし	17
入院・外来	(病期) I ~ II	6
	III ~ IV	11
	入院	54
	外来	15
	入院↔外来	9

4) 抗腫瘍効果 (表ト-29~33)

表ト-29 に適格例及び完全例での抗腫瘍効果を示した。

奏効率は、適格例 78 例で 24.4%(19/78)(95%信頼区間:15.3~35.4%以下同)であった。
また、完全例で 27.5%(19/69)(17.5~39.6%)、登録例 80 例で 23.8%(19/80)(14.9~34.6%)
であった。

表ト-29 抗腫瘍効果

	症例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率	95%信頼区間
適格例	78	0	19	34	16	9	24.4%	15.3~35.4%
完全例	69	0	19	34	16	0	27.5%	17.5~39.6%

①背景因子別効果

背景因子別効果を表ト-30 に示した。

病理組織別では、大半を占める扁平上皮癌で適格例 28.4%(19/67)、完全例 32.2%(19/59)の奏効率であった。そのうち、角化型及び大細胞非角化型にそれぞれ適格例 28.6%(4/14)及び 31.3%(15/48)、完全例 36.4%(4/11)及び 34.1%(15/44)の奏効率を示し、小細胞非角化型の適格例 5 例では奏効しなかった。未治療では適格例 47.1%(8/17)、完全例 53.3%(8/15)、既治療では適格例 18.0%(11/61)、完全例 20.4%(11/54)の奏効率が得られた。なお、既治療例のうち白金製剤を含む化学療法が施行された症例では適格例 17.6%(3/17)、完全例 23.1%(3/13)の奏効率が認められた。

表ト-30 背景因子別の効果(適格例)

項目	分類	例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率
	適格例	78		19	34	16	9	24.4%
投与量	50mg/body 75mg/body	75 3		19	31 3	16	9	25.3% 0.0%
年齢(歳) 1	-49 50-59 60-69 70-	10 17 24 27			5 6 9 14	4 6 5 1	1 2 1 5	0.0% 17.6% 37.5% 25.9%
年齢(歳) 2	-64 65-	35 43		7 12	14 20	10 6	4 5	20.0% 27.9%
P. S.	0 1 2	54 17 7		13 4 2	27 6 1	10 3 3	4 4 1	24.1% 23.5% 28.6%
病理組織	扁平上皮癌 角化型 大細胞非角化型 小細胞非角化型 腺癌 腺扁平上皮癌	67 14 48 5 6 5		19 4 15	28 4 20 4	12 3 9	8 3 4 1	28.4% 28.6% 31.3% 0.0% 0.0% 0.0%
既治療	あり 手術 手術+化学療法 放射線 放射線+化学療法 手術+放射線 手術+放射線+化学療法 (白金製剤使用例) なし (病期) I~II III~IV	61 2 10 9 17 11 12 17 17 6 11		11 2 2 6 7 1 3 8 2 6 3	28 2 3 7 4 7 5 2 6 3 3	15 4 3 3 3 5 8 1 1 1	7 1 4 4 1 1 4 2 1 1	18.0% 0.0% 20.0% 22.2% 35.3% 0.0% 8.3% 17.6% 47.1% 33.3% 54.5%
入院・外来	入院 外来 入院↔外来	54 15 9		15 3 1	20 9 5	12 2 2	7 1 1	27.8% 20.0% 11.1%

②投与量別効果

投与量別効果を表ト-31 に示した。

50mg/body 群の奏効率は適格例 25.3%(19/75)、完全例 28.8%(19/66)であり、75mg/body 群の 3 例では有効例を認めなかった。体表面積 1.5 m²以上であるが安全性等を考慮し 50mg/body で投与された 11 例の奏効率は適格例、完全例共に 18.2%(2/11)であった。また、1 コース目は規定の 50mg/body で投与されたが 2 コース以降安全性を考慮し 25mg/body に減量された症例の奏効率は適格例 5 例では 20.0%(1/5)、完全例 3 例では 33.3%(1/3)であった。

表ト-31 投与量別効果(適格例)

項目	分類	例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率
投与量	50mg/body	75		19	31	16	9	25.3%
	減量なし	70		18	29	16	7	25.7%
	2コース以降減量	5		1	2		2	20.0%
	75mg/body	3			3			0.0%
	減量なし	1			1			0.0%
	2コース以降減量	2			2			0.0%
体表面積1.5㎡以上	50mg/body	11		2	8	1		18.2%
	75mg/body	3			3			0.0%
1.5㎡未満	50mg/body	64		17	23	15	9	26.6%

③病変別効果

病変部位別の効果を表ト-32 に示した。病変部位別での奏効率は原発巣では適格例 34.6%(9/26)、完全例 40.9%(9/22)、骨盤内の病変では適格例、完全例とも 25.0%(2/8)、所属リンパ節は適格例 30.8%(4/13)、完全例 40.0%(4/10) と、原発巣及び原発巣周辺の病変で有効性が認められた。

表ト-32 病変部位別の効果(適格例)

項目	分類	例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率
病変部位	原発巣	26		9	1	10	2	4	34.6%
	骨盤内腫瘍	8		2		3	3		25.0%
	膣	10	1	1		6	2		20.0%
	外陰部	1				1			0.0%
	大網	1		1					100.0%
	肝臓	3				2		1	0.0%
	肺	11		2		8	1		18.2%
	胸椎	1						1	0.0%
	癌性胸膜炎	1						1	0.0%
	皮膚	2				1	1		0.0%
リンパ節	所属リンパ節	13	1	3	1	2	3	3	30.8%
	遠位リンパ節	16		2		5	7	2	12.5%

④効果を認めるまでの期間及び累積投与量

効果を認めるまでの期間及び累積投与量を表ト-33 に示した。

原発巣及び所属リンパ節での効果を認める(50%以上の縮小)までの期間(中央値)は、30日及び29日、累積投与量(中央値)は、1050mg及び1150mgであり1コース後(約30日)で有効性の有無が推定できた。

表ト-33 効果を認めるまでの期間及び累積投与量

病変部位	N	50%以上の縮小を認めるまで	
		日数(日)	累積投与量(mg)
		中央値(範囲)	中央値(範囲)
原発巣	9	30(23-63)	1050(850-2150)
骨盤内腫瘍	2	27(26,28)	1050(1050,1050)
膣	2	30(21,38)	1325(1050,1600)
大網	1	92	3450
肺	2	24(19,28)	900(750,1050)
所属リンパ節	4	29(28-70)	1150(1150-2100)
遠位リンパ節	2	77(61,92)	2625(1800,3450)

5) 安全性(表ト-34, 35)

解析対象例は、適格 78 例のなかで市販のエトポシドが使用された 2 例と治験途中から他施設で投与された 1 例の計 3 例の脱落例を除いた 75 例とした。

① 自他覚症状

自他覚症状の頻度・程度を表ト-34 に示した。

表ト-34 自他覚症状の発現頻度及び程度

項目	解析 例数	Grade				発現 例数	発現率	Grade3以 上発現率
		1	2	3	4			
食欲不振	75	22	18	5		45	60.0%	6.7%
悪心・嘔吐	75	29	8	4		41	54.7%	5.3%
下痢	75	5		2	1	8	10.7%	4.0%
口内炎	75	6	3			9	12.0%	
口角炎	75		1			1	1.3%	
上腹部痛	75	1				1	1.3%	
脱毛	75	23	31	4		58	77.3%	5.3%
倦怠感	75	19	12	2		33	44.0%	2.7%
発熱	75	3	5	1		9	12.0%	1.3%
発疹	75	1				1	1.3%	
口唇色素沈着	75	1				1	1.3%	
頭痛	75	1				1	1.3%	
口唇のしびれ	75	1				1	1.3%	
知覚異常	75	1				1	1.3%	

自他覚症状の解析対象 75 例で、脱毛が 77.3%(Grade3 以上 5.3%、以下同)と最も発現率が高く、食欲不振 60.0%(6.7%)、悪心・嘔吐 54.7%(5.3%)、口内炎 12.0%、下痢 10.7%(4.0%)等の消化器症状、倦怠感 44.0%(2.7%)、発熱 12.0%(1.3%)の発現率が高かった。これらの他に、口角炎、上腹部痛、頭痛、知覚異常、口唇のしびれ、口唇色素沈着、発疹が各々 1 例に認められた。

②臨床検査値異常

臨床検査値異常の頻度・程度を表ト-35に示した。

表ト-35 臨床検査値異常の頻度・程度

項目	解析 例数	Grade				発現 例数	発現率	Grade3以 上発現率
		1	2	3	4			
白血球減少	74	12	23	16	7	58	78.4%	31.1%
好中球減少	67	11	17	8	8	44	65.7%	23.9%
ヘモグロビン減少	74	21	21	12	3	57	77.0%	20.3%
赤血球減少	74	1				1	1.4%	
血小板減少	74	4		3	2	9	12.2%	6.8%
総ビリルビン上昇	72	1		1		2	2.8%	1.4%
GOT上昇	73	5	1			6	8.2%	
GPT上昇	73	4				4	5.5%	
γ-GTP上昇	67	1	1			2	3.0%	
Al-P上昇	65	3	1			4	6.2%	
LDH上昇	71	1				1	1.4%	
BUN上昇	73			1		1	1.4%	1.4%
クレアチニン上昇	72	1				1	1.4%	
尿蛋白増加	62	1	1			2	3.2%	
尿潜血	62	1				1	1.6%	

臨床検査値異常として、白血球減少が78.4%(58/74) (内 Grade3以上 31.1%、以下同) と最も発現率が高く、ヘモグロビン減少 77.0%(57/74)(20.3%)、好中球減少 65.7%(44/67)(23.9%)、血小板減少 12.2%(9/74)(6.8%) 及び赤血球減少 1.4%(1/74)と骨髓抑制の発現率が高かった。その他、GOT 上昇 8.2%(6/73)、GPT 上昇 5.5%(4/73)、Al-P 上昇 6.2%(4/65)、また、総ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇、尿蛋白増加が各々2例に、LDH 上昇、BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿潜血が各々1例に認められた。

6) 治験中の死亡例の内容 (表ト-36)

本試験中に死亡例が1例みられた。その症例の内容及びエトポシドとの関連を表ト-36に示した。

表ト-36 死亡例(No.30)の経過及び内容

患者背景	7□歳、P.S.: 0 再発・再燃(扁平上皮癌、大細胞非角化型) 病変部位: 直腸側方リンパ節 合併症: 無 既往歴: 一過性脳虚血 前治療: 1991.8.13~9.26 (外部) 放射線療法 1991.9.6~9.20 (膣内) 放射線療法							
経過	95/11/2	11/6	11/21	12/11	12/26	96/1/4	1/20	1/22
項目	投与前	投与開始	休薬	2コース開始	休薬	3コース開始	発作	死亡
白血球数	4850		1550	4060	1900	3290		5570
ヘモグロビン値	13.3		10.1	10.9	8.7	9.2		13.1
血小板数	19.3		16.8	16.3	21.5	16.5		18.0
経過	エトポシド 50mg/body を 1,2 コースとも 16 日間投与(白血球減少により休薬)、3 コース目 17 日目に一過性脳虚血発作が出現し頭を強く打撲した。その後 4~5 回同様の発作を繰り返した。死因は、脳梗塞、呼吸不全。この患者は 4~5 年前から今回と同様の発作を繰り返しており治験薬との関連はないと考えられた。							

7) 不適格例(安全性不採用例)で重篤な有害事象が発現した症例の内容(表ト-37)

本試験の不適合例のうち 1 例(No.16)に重篤な有害事象(汎血球減少)が発現した。症例の内容を表ト-37 に示した。

表ト-37 不適格例で重篤な有害事象が発現した症例 (No.16)

患者背景	4□歳 P.S.: 2 再発・再燃（腺癌） 病変部位：骨盤内腫瘍											
	合併症：癌性腹膜炎、肝臓病 既往症：人工肛門増設											
	前治療：92/6/10 広汎子宮全摘出術											
	92/6/22-8/5 放射線療法(外部)：55.8Gy											
	92/6/23-94/1/3 5FU 投与											
	92/7/24-7/31 放射線療法(腔内)：18Gy											
	94/1/4-9/12 化学療法投与											
	94/10/7-95/1/5 CAP 療法											
95/1/27-1/31 MEP 療法												
経過 項目	95/6/26	7/3	7/6	7/9	7/13	7/14	7/18	7/19	7/24	7/28	8/9	12/22
	投与前	投与 開始		投与 中止								
白血球数	7100		3200	800	200	400	12800	13900	15700	9700	8900	
Hb値	10.5		9.3	8.1	7.7	7.6	9.7	10.7	10.2	8.7	7.7	11.0
血小板数	21.8		20.3	20.2	4.8	3.0	8.0	7.1	5.3	11.2	14.4	
治療経過	G-CSF(7/9-7/18) ←————→ 赤血球輸血(7/14-8/1) ←————→ 血小板輸血(7/14-7/19) ←————→											
経過	NK171s 1日 50mg/body 連日経口投与開始後 7日目に白血球 800 が認められ、投与を中止し G-CSF 投与を開始した。その後汎血球減少、敗血症等が認められ、生命的危機にも瀕したが、適切な処置により回復した。汎血球減少については、本剤に起因するものと考えられた。											

8) プロトコル逸脱例の経緯及び対応(表ト-38, 39)

本試験にて重大なプロトコル違反と考えられる未登録例(表ト-38)、市販薬使用例(表ト-39)がみられた。その経緯、対応及び取り扱いを示した。

①未登録例

本治験で登録せずに治験薬を投与した2例がみられた。その経緯、対応及び取り扱いを表ト-38に示した。この2例については未登録例として一切の解析対象から除外した。

表ト-38 未登録例の経緯及び対応

後期症例No.9001, 9002 の経緯及び対応		
95/7/12	No.9001; 投与開始	
9/13	責任医師へ登録依頼に訪問(投与したのは他のDrで何も話が出なかった)	
10/4	No.9002; 投与開始	
10/12	No.9002; 投与中止(1コース 9日目)	
11/1	責任医師へ症例登録の依頼のために電話し、登録なしに既に2例に投与している事が判明(登録を忘れて投与してしまったとのこと)	
11/2	No.9001; 投与中止(4コース 9日目)	
11/8	状況把握のため責任医師を訪問	
	①同意は文書にて取得している。②投与は既に中止している。ことを確認するとともに注意を喚起した。	
11/16	治験総括医師に未登録症例について報告するため訪問。施設へ注意(未登録例再発防止)を喚起する手紙を発送することとした。	
11/17	全施設へ本件の報告と注意を喚起する文書を発送した。	
症例の 取り扱い	この2例は、登録せずに投与した症例であり、未登録例とし一切の解析対象から除外した。	
副作用 (Grade)	No.9001	白血球減少(1)、好中球減少(2)、GPT上昇(1)、 食欲不振(1)悪心・嘔吐(1)、脱毛(2)
	No.9002	白血球減少(2)、好中球減少(2)

②市販薬使用例

本剤は既に市販されていたため、市販薬使用の懸念があった。よって、プロトコルにも「注意事項として市販薬は使用しない。また、保険請求を行わない。」と記載し注意を促していた。また、担当医師用のファイルにも市販薬を使用しない旨の注意文書を入れ、モニタリング時にも注意を促したが2例の市販薬使用例があった。その経緯、対応及び症例の取り扱いを表ト-39に示した。

表ト-39 市販薬使用例の経緯及び対応

症例 No.	経緯、担当医師コメント及び対応
後 期 65	[経緯] 96/11/13 投与開始(12/3 まで) 12/2 症例の詳細を聞くため訪問 97/1/24,2/19,4/7,6/10,6/27 モニタリング実施 7/30 治験薬回収(当該施設は治験終了後に治験薬の回収を行う規定)のため薬剤部に訪問し、市販薬が処方されていることが判明。担当医師に確認したところ「薬剤の処方コンピュータにて行う。そのため、間違えて製品名で入力してしまった。」とのことであった。 [担当医師コメント] 治験終了後(97/7/30)、本治験薬の代わりに同成分の市販薬の「パブシト S 50 mg カプセル」を最初から使用していることが判明した。 [対応] 本件が判明したのは、全症例の登録が終了した後であったため、判定委員会で取り扱いを判断することとした。 [症例の取り扱い] 治験薬が投与されず、同成分の市販薬が投与されたことに対し、治療不遵守に当たると判断し、不完全脱落例と判定された。よって、有効性及び安全性の解析対象としなかった。
後 期 70	[経緯] 97/1/22 投与開始(3/11 まで) 1/30,3/7,4/2 モニタリング実施 4/8 担当医師より商品の「パブシト」を使用したとの連絡が入る。本症例に対して治験薬の投与はしないよう依頼した。 [担当医師コメント] 薬剤部へのオーダーをコンピュータ入力により行っているが、担当した Dr が治験オーダーを入力せず、市販薬オーダーを入力したためにそのまま Do 処方にて継続されてしまった。 [対応] 本件が判明した時点では、既に 75 例が登録されており、ほぼ終了時期であったため、特に注意を喚起する文書の発送等の対応は行っていない。ただし、その後の登録例には担当医師に注意を喚起した。 [症例の取り扱い] 治験薬が投与されず、同成分の市販薬が投与されたことに対し、治療不遵守に当たると判断し、不完全脱落例と判定された。よって、有効性及び安全性の解析対象としなかった。

後期第Ⅱ相試験成績のまとめ

(1) 有効性のまとめ (表ト-29~33)

- 1) 本治験での適格例 78 例に対する奏効率は、P R 19 例、N C 34 例、P D 16 例、N E 9 例で 24.4%(19/78) (95%信頼区間:15.3~35.4%)、完全例では 27.5%(19/69) (95%信頼区間:17.5~39.6%)であった。これは、期待有効率 20%を超えるものであった。
- 2) 既治療例での奏効率は適格例で 18.0%(11/61)、完全例で 20.4%(11/54)であり、そのうち白金製剤を含む化学療法が施行された症例においては、適格例で 17.6%(3/17)、完全例で 23.1%(3/13)であった。一方、未治療では適格例で 47.1%(8/17)、完全例で 53.3%(8/15)の奏効率であった。組織型別での奏効率は、大半を占める扁平上皮癌において適格例で 28.4%(19/67)、完全例で 32.2%(19/59)であった。病変部位別では、特に原発巣及びその周辺部位での有効性が認められ、効果発現(50%以上の縮小)までの期間は 30 日程度であった。投与量別では、50mg/body 群において適格例で 25.3%(19/75)、完全例で 28.8%(19/66)の奏効率であった。

(2) 安全性のまとめ (表ト-34,35)

主な自他覚症状は、食欲不振、悪心・嘔吐等の消化器症状と脱毛であり、主な臨床検査値異常は骨髄抑制であった。これらの副作用に対しては、休薬又は適切な処置により特に問題は認められなかった。

(3) 結論

現在、子宮頸癌治療の課題とされる、病期が進行した例、既治療例に対しても有効であったことから、既承認の抗癌剤と作用機序が異なる本剤は、今後の化学療法の一剤となりうると考えられた。

2. 臨床試験成績のまとめ

(1) 有効性のまとめ(表トー40～45)

適格例である、前期第Ⅱ相試験 20 例及び後期第Ⅱ相試験 78 例を合わせた 98 例での奏効率(表トー40)は、23.5%(23/98)(95%信頼区間:15.5~33.1%)であった。また、完全例では 26.7%(23/86)(95%信頼区間:17.8~37.4%)であった。

この成績は、前期及び後期第Ⅱ相試験で期待した有効率 20%を超えるものであった。

表トー40 抗腫瘍効果

	症例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率	95%信頼区間
適格例	98	0	23	42	21	12	23.5%	15.5~33.1%
完全例	86	0	23	42	21	0	26.7%	17.8~37.4%

1) 背景因子別効果

背景因子別の効果を表トー41に示した。

病理組織別では、大半を占める扁平上皮癌で適格例 27.1%(23/85)、完全例 31.1%(23/74)の奏効率であった。また、未治療では適格例 47.8%(11/23)、完全例 52.4%(11/21)、既治療では適格例 16.0%(12/75)、完全例 18.5%(12/65)、既治療例のうち白金製剤を含む化学療法が施行された症例では適格例 15.8%(3/19)、完全例 21.4%(3/14)の奏効率であった。

表ト-41 背景因子別効果(適格例)

項目	分類	例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率
	適格例	98	0	23	42	21	12	23.5%
投与量	50mg/body	94		23	38	21	12	24.5%
	75mg/body	4			4			0.0%
年齢(歳) 1	-49	12			7	4	1	0.0%
	50-59	19		3	7	7	2	15.8%
	60-69	30		9	10	7	4	30.0%
	70-	37		11	18	3	5	29.7%
年齢(歳) 2	-64	42		7	18	11	6	16.7%
	65-	56		16	24	10	6	28.6%
P. S.	0	61		14	29	13	5	23.0%
	1	28		6	12	4	6	21.4%
	2	9		3	1	4	1	33.3%
病理組織	扁平上皮癌	85		23	35	16	11	27.1%
	角化型	17		4	4	5	4	23.5%
	大細胞非角化型	60		19	25	11	5	31.7%
	小細胞非角化型	8			6		2	0.0%
	腺癌	8			5	3		0.0%
	腺扁平上皮癌	5			2	2	1	0.0%
既治療	あり	75		12	33	20	10	16.0%
	手術	2			2			0.0%
	手術+化学療法	10		2	3	4	1	20.0%
	放射線	11		2	8	1		18.2%
	放射線+化学療法	19		6	4	4	5	31.6%
	手術+放射線	14			8	4	2	0.0%
	手術+放射線+化学療法	19		2	8	7	2	10.5%
	(白金製剤使用例)	19		3	2	9	5	15.8%
	なし	23		11	9	1	2	47.8%
	(病期) I ~ II	9		4	4		1	44.4%
入院・外来	入院	67		17	26	15	9	25.4%
	外来	21		4	11	4	2	19.0%
	入院↔外来	10		2	5	2	1	20.0%

2) 初回投与量別効果

初回投与量別の効果を表ト-42 に示した。

大半を占める初回投与量 50mg/body 群では適格例 24.5%(23/94)、完全例 28.0%(23/82)の奏効率を示した。このうち適格例 5 例は安全性が考慮され 2 コース以降 25mg/body に減量された例であったが、1 例に PR がみられた。また、体表面積が 1.5 m²以上であったが、安全性が考慮され 1 コース目から 50mg/body にて投与された適格例 11 例中 2 例の PR がみられた。なお、初回投与量 75mg/body 群の適格例 4 例中 3 例は安全性が考慮され 50mg/body に減量された。

表ト-42 初回投与量と効果(適格例)

項目	分類	例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率
初回投与量	50mg/body	94		23	38	21	12	24.5%
	減量なし	89		22	36	21	10	24.7%
	2コース以降減量	5		1	2		2	20.0%
	75mg/body	4			4			0.0%
	減量なし	1			1			0.0%
	2コース以降減量	3			3			0.0%
体表面積1.5㎡以上	50mg/body	11		2	8	1		18.2%
	75mg/body	4			4			0.0%
1.5㎡未満	50mg/body	83		21	30	20	12	25.3%

3) 病変部位別効果

病変部位別の効果を表ト-43 に、効果を認めるまでの期間及び累積投与量を表ト-44 に示した。病変部位別の奏効率は、原発巣で適格例 37.5%(12/32)、完全例 42.9%、骨盤内腫瘍で適格例、完全例とも 30.0%、所属リンパ節で適格例 30.8%(4/13)、完全例 40.0%と、原発巣及びその周辺部位で奏効した。また、効果(50%以上の縮小)の発現時期(中央値)は、原発巣で投与後 30 日であった。

表ト-43 病変部位別の効果(適格例)

項目	分類	例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率
病変部位	原発巣	32		12	2	12	2	4	37.5%
	骨盤内腫瘍	10		3		4	3		30.0%
	膣	15	2	1		8	4		20.0%
	外陰部	1				1			0.0%
	大網	1		1					100.0%
	肝臓	6				2	3	1	0.0%
	肺	14		2	1	9	1	1	14.3%
	胸椎	1						1	0.0%
	癌性胸膜炎	1						1	0.0%
	皮膚	4				2	1	1	0.0%
リンパ節	所属リンパ節	13	1	3	1	2	3	3	30.8%
	遠位リンパ節	19		2		5	7	5	10.5%

表ト-44 効果を認めるまでの期間及び累積投与量

病変部位	N	50%以上の縮小を認めるまで	
		日数(日)	累積投与量(mg)
		中央値(範囲)	中央値(範囲)
原発巣	13	30 (14-67)	1050 (750-2150)
骨盤内腫瘍	3	28 (26-34)	1050 (900-1050)
膣	3	21 (14-38)	1050 (750-1600)
大網	1	92	3450
肺	3	28 (19-54)	1050 (750-2100)
所属リンパ節	4	29 (28-70)	1150 (1150-2100)
遠位リンパ節	2	77 (61-92)	2625 (1800-3450)

4) 有効症例の評価方法

有効症例での評価方法を表ト - 45 に示した。

実施された評価方法はさまざまであったが、その中でもMRIを用いて評価した症例が69.6% (16/23)と最も多かった。

表ト - 45 有効症例の評価方法

評価 方法 症例No.	頸部 C T	腹部 M R I	腹部 エコー	内 診		コルポ スコーピー	視診	胸部 X線	その他
				子宮の 可動性	直腸診				
前期-2	○	○	◎	—	—	—	—	—	
前期-5	◎	—	—	—	—	—	—	—	
前期-22	—	—	—	—	—	◎	—	—	所見のまとめ(写)
前期-23	—	○	◎	○	—	—	—	—	
後期-3	◎	—	—	○	—	—	—	◎	
後期-8	—	—	—	—	○	—	—	◎	腹部CT
後期-11	—	◎	—	◎	—	—	—	—	
後期-15	—	—	—	○	—	◎	—	—	
後期-20	—	◎	—	◎	—	—	—	—	
後期-24	—	◎	—	○	—	—	—	—	
後期-27	—	◎	—	—	—	—	—	—	
後期-37	—	◎	—	○	—	—	—	—	
後期-39	◎	—	○	—	—	—	—	—	
後期-42	—	◎	—	◎	—	—	—	—	
後期-44	—	—	—	—	—	◎	—	—	
後期-47	—	◎	—	○	—	—	—	—	
後期-48	—	○	—	◎	—	—	—	—	
後期-61	—	◎	—	○	—	—	—	—	X線等
後期-62	—	◎	—	◎	—	—	—	—	
後期-72	—	◎	—	—	—	—	—	—	
後期-73	—	○	—	○	—	—	◎	—	病理組織伝票(写)
後期-74	—	◎	—	—	—	—	—	—	
後期-75	—	◎	—	○	—	—	—	—	

◎は主たる判断根拠 ○は実施された評価法 —は実施されていないもの

(2) 安全性のまとめ (表ト-46~58)

前期第Ⅱ相試験 20 例と後期第Ⅱ相試験 75 例を合わせた安全性解析対象 95 例中 1 例を除いた 94 例(98.9%)に何らかの副作用が認められた。なお、後期症例 No.78 の安全性のデータの一部は治験施設以外（患者居住地周辺の病院）のデータであるが、異常発現による緊急的な措置であり、また、最低値を含むデータでもあることから安全性を解析する場合には、採用したほうが妥当と考え採用した。

1) 自他覚症状

安全性解析対象 95 例で自他覚症状の検討を行った。

表ト-46 に自他覚症状の発現頻度及び程度を、表ト-47 に発現及び回復状況を、表ト-48 に背景因子別の発現率を示した。

表ト-46 に示す通り、脱毛が 78.9%と最も高い発現率を示し、次いで食欲不振が 58.9%、悪心・嘔吐が 50.5%、倦怠感が 42.1%、口内炎が 12.6%に認められた。その程度が最高となる時期は、表ト-47 に示す通り、中央値(範囲)で、脱毛 34 日(11-99 日)、食欲不振 14 日(2-90 日)、悪心・嘔吐 12 日(1-147 日)、倦怠感 21 日(2-121 日)、口内炎 15 日(7-42 日)と多くは 1 コース目から認められた。また、脱毛以外のほとんどの症状で回復がみられたが、Grade3 以上では下痢の 1 例(後期No.30)が死亡のため確認できなかった。なお、症状が軽度の場合は投与を継続することもあり、このために回復に期間を要した例もあった。しかし、これらの自他覚症状は、休薬又は適切な処置により臨床上特に問題とはならなかった。表ト-48 に示す通り、背景因子別で各項目の発現率に問題となる差はなかった。

表ト-46 自他覚症状の発現頻度及び程度

項目	解析 例数	Grade				発現 例数	発現率	Grade3以上 発現率
		1	2	3	4			
食欲不振	95	25	25	6		56	58.9%	6.3%
悪心・嘔吐	95	31	13	4		48	50.5%	4.2%
下痢	95	5		3	1	9	9.5%	4.2%
口内炎	95	9	3			12	12.6%	
口角炎	95		1			1	1.1%	
上腹部痛	95	1				1	1.1%	
脱毛	95	29	40	6		75	78.9%	6.3%
倦怠感	95	21	16	3		40	42.1%	3.2%
発熱	95	3	5	1		9	9.5%	1.1%
発疹	95	1				1	1.1%	
皮膚糜爛	95		1			1	1.1%	
口唇色素沈着	95	1				1	1.1%	
頭痛	95	1				1	1.1%	
口唇のしびれ	95	1				1	1.1%	
知覚異常	95	1				1	1.1%	

表トー47 主な自他覚症状の発現及び回復状況

項目	N	異常発現までの日数	最大のGrade発現までの日数	軽快*までの日数		消失までの日数	
		中央値（範囲）	中央値（範囲）	N	中央値（範囲）	N	中央値（範囲）
食欲不振	56	8（0-83）	14（2-90）	48	14（1-68）	40	15（2-88）
悪心・嘔吐	48	10（0-82）	12（1-147）	43	10（1-61）	38	13（3-61）
下痢	9	21（7-59）	25（7-74）	7	7（5-21）	7	18（7-28）
口内炎	12	15（7-42）	15（7-42）	12	13（7-55）	12	18（7-55）
脱毛	75	23（3-59）	34（11-99）	19	35（7-153）	6	42（17-91）
倦怠感	40	17（0-74）	21（2-121）	32	12（1-96）	25	17（3-96）
発熱	9	11（0-21）	20（5-64）	8	6（2-13）	8	7（2-13）

*：Grade が 1 以上の回復

表 1-48 自他覚症状の背景因子別発現率

項目	分類	食欲不振	χ^2 -test	悪心・嘔吐	χ^2 -test	下痢	χ^2 -test	口内炎	口角炎	上腹部痛	脱毛	χ^2 -test
投与量	50mg/body	52/91(57.1)		45/91(49.5)		7/91(7.7)		11/91(12.1)	1/91(1.1)	1/91(1.1)	71/91(78.0)	
	75mg/body	4/4 (100.0)	p=0.0881	3/4 (75.0)	p=0.3172	2/4 (50.0)	p=0.0047	1/4 (25.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	4/4 (100.0)	p=0.2913
年齢 (歳)	1	7/11(63.6)		8/11(72.7)		2/11(18.2)		0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	7/11(63.6)	
	50-59	10/19(52.6)		10/19(52.6)		3/19(15.8)		1/19(5.3)	0/19(0.0)	0/19(0.0)	16/19(84.2)	
	60-64	8/11(72.7)	p=0.7272	8/11(72.7)	p=0.0287	0/11(0.0)		0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	7/11(63.6)	p=0.2241
	65-69	13/19(68.4)		12/19(63.2)		0/19(0.0)		5/19(26.3)	0/19(0.0)	1/19(5.3)	17/19(89.5)	
	70-74	8/16(50.0)		4/16(25.0)		0/16(0.0)		1/16(6.3)	0/16(0.0)	0/16(0.0)	11/16(68.8)	
	75-	10/19(52.6)		6/19(31.6)		4/19(21.1)		5/19(26.3)	1/19(5.3)	0/19(0.0)	17/19(89.5)	
年齢 (歳)	64	25/41(61.0)		26/41(63.4)		5/41(12.2)		1/41(2.4)	0/41(0.0)	0/41(0.0)	30/41(73.2)	
	65-	31/54(57.4)	p=0.7262	22/54(40.7)	p=0.0286	4/54(7.4)		11/54(20.4)	1/54(1.9)	1/54(1.9)	45/54(83.3)	p=0.2288
体重 (kg)	39	7/13(53.8)		5/13(38.5)		2/13(15.4)		2/13(15.4)	1/13(7.7)	1/13(7.7)	10/13(76.9)	
	40-49	25/44(56.8)	p=0.5305	18/44(40.9)	p=0.0928	4/44(9.1)		7/44(15.9)	0/44(0.0)	0/44(0.0)	32/44(72.7)	p=0.4733
	50-59	20/29(69.0)		20/29(69.0)		1/29(3.4)		2/29(6.9)	0/29(0.0)	0/29(0.0)	25/29(86.2)	
	60-	4/9 (44.4)		5/9 (55.6)		2/9 (22.2)		1/9 (11.1)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	8/9 (88.9)	
体表面積 (m ²)	<1.2	4/8 (50.0)		2/8 (25.0)		2/8 (25.0)		2/8 (25.0)	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)	7/8 (87.5)	
	1.2-1.3	11/16(68.8)		5/16(31.3)		3/16(18.8)		1/16(6.3)	0/16(0.0)	0/16(0.0)	12/16(75.0)	
	1.3-1.4	17/29(58.6)	p=0.8946	16/29(55.2)	p=0.1691	1/29(3.4)		6/29(20.7)	0/29(0.0)	0/29(0.0)	22/29(75.9)	p=0.8734
	1.4-1.5	16/27(59.3)		17/27(63.0)		1/27(3.7)		2/27(7.4)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	21/27(77.8)	
P. S.	1.5-	8/15(53.3)		8/15(53.3)		2/15(13.3)		1/15(6.7)	0/15(0.0)	0/15(0.0)	13/15(86.7)	
	0	34/59(57.6)		32/59(54.2)		5/59(8.5)		8/59(13.6)	1/59(1.7)	1/59(1.7)	47/59(79.7)	
	1	16/27(59.3)	p=0.8758	10/27(37.0)	p=0.1991	4/27(14.8)		3/27(11.1)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	20/27(74.1)	p=0.6253
前治療	2	6/9 (66.7)		6/9 (66.7)		0/9 (0.0)		1/9 (11.1)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	8/9 (88.9)	
	なし	14/22(63.6)		8/22(36.4)		1/22(4.5)		5/22(22.7)	0/22(0.0)	0/22(0.0)	19/22(86.4)	
	あり	42/73(57.5)	p=0.61	40/73(54.8)	p=0.1296	8/73(11.0)		7/73(9.6)	1/73(1.4)	1/73(1.4)	56/73(76.7)	p=0.3304
前治療あり	化学療法なし	18/27(66.7)		19/27(70.4)		6/27(22.2)		4/27(14.8)	1/27(3.7)	0/27(0.0)	22/27(81.5)	
	化学療法あり	24/46(52.2)	p=0.2265	21/46(45.7)	p=0.0405	2/46(4.3)		3/46(6.5)	0/46(0.0)	1/46(2.2)	34/46(73.9)	p=0.4601
入院・外来	入院	39/66(59.1)		33/66(50.0)		5/66(7.6)		10/66(15.2)	1/66(1.5)	1/66(1.5)	54/66(81.8)	
	外来	11/20(55.0)	p=0.8391	10/20(50.0)	p=0.9509	2/20(10.0)		0/20(0.0)	0/20(0.0)	0/20(0.0)	15/20(75.0)	p=0.5139
	入院←→外来	6/9 (66.7)		5/9 (55.6)		2/9 (22.2)		2/9 (22.2)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	6/9 (66.7)	

表ト-48(続) 自他覚症状の背景因子別発現率

項目	分類	倦怠感	χ^2 -test	発熱	発疹	皮膚癢爛	口唇色素沈着	頭痛	口唇しびれ	下肢知覚異常
投与量	50mg/body	37/91(40.7)		8/91(8.8)	1/91(1.1)	1/91(1.1)	1/91(1.1)	1/91(1.1)	1/91(1.1)	1/91(1.1)
	75mg/body	3/4 (75.0)	p=0.1734	1/4 (25.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)
年齢 (歳) 1	-49	4/11(36.4)		0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)
	50-59	6/19(31.6)		3/19(15.8)	1/19(5.3)	0/19(0.0)	1/19(5.3)	1/19(5.3)	0/19(0.0)	0/19(0.0)
	60-64	4/11(36.4)	p=0.8123	1/11(9.1)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)
	65-69	10/19(52.6)		0/19(0.0)	0/19(0.0)	1/19(5.3)	0/19(0.0)	0/19(0.0)	0/19(0.0)	0/19(0.0)
	70-74	7/16(43.8)		3/16(18.8)	0/16(0.0)	0/16(0.0)	0/16(0.0)	0/16(0.0)	1/16(6.3)	0/16(0.0)
	75-	9/19(47.4)		2/19(10.5)	0/19(0.0)	0/19(0.0)	0/19(0.0)	0/19(0.0)	0/19(0.0)	1/19(5.3)
年齢 (歳) 2	-64	14/41(34.1)		4/41(9.8)	1/41(2.4)	0/41(0.0)	1/41(2.4)	1/41(2.4)	0/41(0.0)	0/41(0.0)
	65-	26/54(48.1)	p=0.171	5/54(9.3)	0/54(0.0)	1/54(1.9)	0/54(0.0)	0/54(0.0)	1/54(1.9)	1/54(1.9)
	-39	5/13(38.5)		1/13(7.7)	0/13(0.0)	0/13(0.0)	0/13(0.0)	0/13(0.0)	0/13(0.0)	0/13(0.0)
体重 (kg)	40-49	19/44(43.2)	p=9267	6/44(13.6)	1/44(2.3)	0/44(0.0)	1/44(2.3)	1/44(2.3)	1/44(2.3)	1/44(2.3)
	50-59	13/29(44.8)		2/29(6.9)	0/29(0.0)	1/29(3.4)	0/29(0.0)	0/29(0.0)	0/29(0.0)	0/29(0.0)
	60-	3/9 (33.3)		0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)
	<1.2	3/8 (37.5)		1/8 (12.5)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)
体表面積 (m ²)	1.2-<1.3	8/16(50.0)		3/16(18.8)	0/16(0.0)	0/16(0.0)	0/16(0.0)	1/16(6.3)	1/16(6.3)	0/16(0.0)
	1.3-<1.4	14/29(48.3)	p=0.7704	2/29(6.9)	0/29(0.0)	0/29(0.0)	1/29(3.4)	0/29(0.0)	0/29(0.0)	1/29(3.4)
	1.4-<1.5	9/27(33.3)		2/27(7.4)	1/27(3.7)	1/27(3.7)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	0/27(0.0)
	1.5-	6/15(40.0)		1/15(6.7)	0/15(0.0)	0/15(0.0)	0/15(0.0)	0/15(0.0)	0/15(0.0)	0/15(0.0)
	0	25/59(42.4)		4/59(6.8)	1/59(1.7)	1/59(1.7)	0/59(0.0)	1/59(1.7)	1/59(1.7)	1/59(1.7)
P. S.	1	9/27(33.3)	p=0.2142	5/27(18.5)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	0/27(0.0)
	2	6/9 (66.7)		0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	1/9 (11.1)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)
	なし	9/22(40.9)		4/22(18.2)	0/22(0.0)	0/22(0.0)	0/22(0.0)	0/22(0.0)	1/22(4.5)	1/22(4.5)
前治療	あり	31/73(42.5)	p=0.8969	5/73(6.8)	1/73(1.4)	1/73(1.4)	1/73(1.4)	1/73(1.4)	0/73(0.0)	0/73(0.0)
	化学療法なし	14/27(51.9)		2/27(7.4)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	0/27(0.0)	0/27(0.0)
前治療あり	化学療法あり	17/46(37.0)	p=0.2139	3/46(6.5)	1/46(2.2)	1/46(2.2)	1/46(2.2)	1/46(2.2)	0/46(0.0)	0/46(0.0)
	入院	28/66(42.4)		8/66(12.1)	0/66(0.0)	1/66(1.5)	1/66(1.5)	1/66(1.5)	1/66(1.5)	1/66(1.5)
入院・外来	外来	7/20(35.0)	p=0.5813	0/20(0.0)	1/20(5.0)	0/20(0.0)	0/20(0.0)	0/20(0.0)	0/20(0.0)	0/20(0.0)
	入院←→外来	5/9 (55.6)		1/9 (11.1)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)

2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常の解析対象例である前期第Ⅱ相試験 19 例と後期第Ⅱ相試験 74 例を合わせた 93 例にて検討を行った。表ト-49 に臨床検査値異常の発現頻度及び程度を、表ト-50 に発現時期及び回復状況を、表ト-51 に背景因子別の発現率を示した。

表ト-49 に示す通り、白血球減少が 80.6 % (75/93) と最も高い発現率を示し、ヘモグロビン減少 77.4 % (72/93)、好中球減少 68.7% (57/83)、血小板減少 10.8% (10/93) と骨髓抑制が高頻度に認められた。その他では、GOT 上昇 7.6% (7/92)、GPT 上昇 5.4% (5/92) 等が認められた。表ト-50 に示す通り、最異常値が発現するまでの期間(中央値)は、白血球減少 23 日(4-203 日)、ヘモグロビン減少 49 日(7-139 日)、好中球減少 25 日(13-131 日)、血小板減少 21 日(13-131 日)と投与コース数によりばらつきはあるが多くは 1 コースから認められた。回復はほとんどの症例で確認された。なお、Grade3 以上の回復は、A1-P(前期 No.3, 肝病変)の 1 例と、好中球減少(後期 No.52, 最異常値後未検査)の 1 例を除き全ての症例で認められた。最異常値から消失までの期間(中央値)は、白血球減少 12 日(2-150 日)、ヘモグロビン減少 14 日(1-167 日)、好中球減少 10 日(2-67 日)、血小板減少 7 日(2-23 日)と症例によりばらつきはあるが多くは 1~2 週間であった。表ト-51 に示す通り、背景因子別では、白血球減少、好中球減少、血小板減少の発現頻度が 65 歳以上の高齢者で有意に高かった。

表ト-49 臨床検査値異常の発現頻度及び程度

項目	解析 例数	Grade				発現 例数	発現率	Grade3以上 発現率
		1	2	3	4			
白血球減少	93	15	28	23	9	75	80.6%	34.4%
好中球減少	83	15	20	11	11	57	68.7%	26.5%
ヘモグロビン減少	93	26	25	17	4	72	77.4%	22.6%
赤血球減少	93	1				1	1.1%	
血小板減少	93	4		3	3	10	10.8%	6.5%
総ビリルビン上昇	90	2		1		3	3.3%	1.1%
GOT 上昇	92	6	1			7	7.6%	
GPT 上昇	92	5				5	5.4%	
γ-GTP 上昇	85	1	2			3	3.5%	
ALT 上昇	84	3	1	1		5	6.0%	1.2%
LDH 上昇	90	1				1	1.1%	
BUN 上昇	92			1		1	1.1%	1.1%
クレアチニン上昇	91	1				1	1.1%	
尿蛋白増加	80	1	1			2	2.5%	
尿潜血	80	1				1	1.3%	

表ト-50 主な臨床検査値異常の発現及び回復状況

項目	N	異常値発現までの日数	最異常値発現までの日数	軽快*までの日数		消失までの日数	
		中央値(範囲)	中央値(範囲)	N	中央値(範囲)	N	中央値(範囲)
白血球減少	75	14(1-105)	23(4-203)	74	7(2-25)	72	12(2-150)
好中球減少	57	19(4-119)	25(13-131)	50	7(2-21)	48	10(2-67)
ヘモグロビン減少	72	15(1-105)	49(7-139)	65	8(1-61)	44	14(1-167)
血小板減少	10	16(13-124)	21(13-131)	10	6(1-9)	10	7(2-23)

* : Grade が 1 以上の回復

①白血球減少について

エトポシドの用量制限因子である白血球減少の発現状況を表ト-52 に、白血球減少に対する C S F の処置状況を表ト-53 に示した。

表ト-52 に示す通り、白血球減少は 75 例中 72 例が 1 コース目から認められ、最異常値に至るまでの期間は、70.7% (53 例) が 2~4 週目であった。また、表ト-53 に示す通り、C S F は 75 例中 27 例 (36.0%) に使用されていた。回復は 75 例中 74 例に認められた (表ト-50)。回復が認められなかった 1 例 (前期 No.9) は、治療期間を通して Grade1 で推移した例であった。表ト-51 に示す通り、背景因子別の白血球減少の頻度は、65 歳以上の高齢者で有意に高かった。

表ト-52 白血球減少の発現状況

① 発現 例数	異常値発現までの期間					
	0-7日	8-14日	15-21日	22-28日	29-35日	36日以上
75	22(29.3%)	18(24.0%)	23(30.7%)	9(12.0%)	0	3(4.0%)

② 発現 例数	最異常値発現までの期間					
	0-7日	8-14日	15-21日	22-28日	29-35日	36日以上
75	1(1.3%)	0	29(38.7%)	24(32.0%)	3(4.0%)	18(24.0%)

表ト-53 白血球減少に対する CSF の処置状況

項目	分類	例数	Grade				軽快*までの期間		消失までの期間	
			1	2	3	4	N	中央値(範囲)	N	中央値(範囲)
C S F 処置	なし	48	15	26	7		47	7(3-25)	45	14(4-93)
	あり	27		2	16	9	27	5(2-10)	27	7(2-150)

* : Grade が 1 以上の回復

表ト-51 臨床検査値異常の背景因子別発現率

項目	分類	白血球減少	χ^2 -test	好中球減少	χ^2 -test	Hb減少	χ^2 -test	血小板減少	χ^2 -test	赤血球減少	総ビリルビン上昇
投与量	50mg/body	72/89(80.9)		54/80(67.5)		69/89(77.5)		8/89(9.0)		1/89(1.1)	3/86(3.5)
	75mg/body	3/4 (75.0)	p=0.7702	3/3 (100.0)	p=0.2334	3/4 (75.0)	p=0.9058	2/4 (50.0)	p=0.0096	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)
年齢 (歳)	-49	5/11(45.5)		3/10(30.0)		8/11(72.7)		1/11(9.1)		0/11(0.0)	0/10(0.0)
	50-59	13/19(68.4)		10/18(55.6)		14/19(73.7)		0/19(0.0)		1/19(5.3)	0/19(0.0)
	60-64	7/9 (77.8)	p=0.0071	6/9 (66.7)	p=0.0105	6/9 (66.7)	p=0.8673	0/9 (0.0)	p=0.0164	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)
	65-69	18/19(94.7)		11/16(68.8)		15/19(78.9)		0/19(0.0)		0/19(0.0)	1/17(5.9)
	70-74	14/16(87.5)		12/14(85.7)		14/16(87.5)		4/16(25.0)		0/16(0.0)	0/16(0.0)
	75-	18/19(94.7)		15/16(93.8)		15/19(78.9)		5/19(26.3)		0/19(0.0)	2/19(10.5)
年齢 (歳)	-64	25/39(64.1)		19/37(51.4)		28/39(71.8)		1/39(2.6)		1/39(2.6)	0/38(0.0)
	65-	50/54(92.6)	p=0.0006	38/46(82.6)	p=0.0023	44/54(81.5)	p=0.2703	9/54(16.7)	p=0.0303	0/54(0.0)	3/52(5.8)
体重 (kg)	-39	11/12(91.7)		8/10(80.0)		8/12(66.7)		2/12(16.7)		0/12(0.0)	1/12(8.3)
	40-49	37/44(84.1)	p=0.1736	28/40(70.0)	p=0.7548	37/44(84.1)	p=0.457	5/44(11.4)	p=0.6733	0/44(0.0)	1/41(2.4)
	50-59	22/28(78.6)		17/26(65.4)		21/28(75.0)		3/28(10.7)		1/28(3.6)	1/28(3.6)
	60-	5/9 (55.6)		4/7 (57.1)		6/9 (66.7)		0/9 (0.0)		0/9 (0.0)	0/9 (0.0)
体表面積 (㎡)	<1.2	7/8 (87.5)		6/7 (85.7)		6/8 (75.0)		2/8 (25.0)		0/8 (0.0)	1/8 (12.5)
	1.2-1.3	14/15(93.3)		13/13(100.0)		11/15(73.3)		2/15(13.3)		0/15(0.0)	1/15(6.7)
	1.3-1.4	24/29(82.8)	p=0.054	16/26(61.5)	p=0.0553	24/29(82.8)	p=0.9127	3/29(10.3)	p=0.5253	0/29(0.0)	0/27(0.0)
	1.4-1.5	22/26(84.6)		15/24(62.5)		19/26(73.1)		1/26(3.8)		1/26(3.8)	1/25(4.0)
	1.5-	8/15(53.3)		7/13(53.8)		12/15(80.0)		2/15(13.3)		0/15(0.0)	0/15(0.0)
P. S.	0	45/59(76.3)		34/53(64.2)		44/59(74.6)		4/59(6.8)		0/59(0.0)	1/57(1.8)
	1	21/25(84.0)	p=0.2162	18/23(78.3)	p=0.4697	21/25(84.0)	p=0.6399	5/25(20.0)	p=0.202	1/25(4.0)	2/25(8.0)
	2	9/9 (100.0)		5/7 (71.4)		7/9 (77.8)		1/9 (11.1)		0/9 (0.0)	0/8 (0.0)
前治療	なし	19/22(86.4)		13/16(81.3)		17/22(77.3)		2/22(9.1)		0/22(0.0)	0/22(0.0)
	あり	56/71(78.9)	p=0.4372	44/67(65.7)	p=0.2274	55/71(77.5)	p=0.985	8/71(11.3)	p=0.7734	1/71(1.4)	3/68(4.4)
前治療あり	化学療法なし	18/26(69.2)		15/25(60.0)		20/26(76.9)		3/26(11.5)		0/26(0.0)	1/25(4.0)
	化学療法あり	38/45(84.4)	p=0.1303	29/42(69.0)	p=0.4506	35/45(77.8)	p=0.9338	5/45(11.1)	p=0.9562	1/45(2.2)	2/43(4.7)
入院・外来	入院	56/65(86.2)		46/59(78.0)		54/65(83.1)		9/65(13.8)		1/65(1.5)	1/63(1.6)
	外来	12/19(63.2)	p=0.0807	6/16(37.5)	p=0.0077	12/19(63.2)	p=0.1356	0/19(0.0)	p=0.2301	0/19(0.0)	1/18(5.6)
	入院←→外来	7/9 (77.8)		5/8 (62.5)		6/9 (66.7)		1/9 (11.1)		0/9 (0.0)	1/9 (11.1)

表ト-51(続) 臨床検査値異常の背景因子別発現率

項目	分類	GOT上昇	GPT上昇	γGTP上昇	ALP上昇	LDH上昇	BUN上昇	クレアチン上昇	尿蛋白	尿潜血
投与量	50mg/body	7/88(8.0)	5/88(5.7)	3/82(3.7)	5/81(6.2)	1/86(1.2)	1/88(1.1)	1/87(1.1)	2/77(2.6)	1/77(1.3)
	75mg/body	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/4 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)
年齢 (歳) 1	-49	1/11(9.1)	2/11(18.2)	0/10(0.0)	1/10(10.0)	0/10(0.0)	0/11(0.0)	0/10(0.0)	2/9 (22.2)	0/9 (0.0)
	50-59	2/19(10.5)	0/19(0.0)	2/19(10.5)	1/18(5.6)	0/19(0.0)	0/19(0.0)	0/19(0.0)	0/16(0.0)	1/16(6.3)
	60-64	0/9 (0.0)	1/9 (11.1)	0/8 (0.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)
	65-69	1/18(5.6)	1/18(5.6)	1/14(7.1)	1/15(6.7)	0/17(0.0)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/15(0.0)	0/15(0.0)
	70-74	1/16(6.3)	0/16(0.0)	0/16(0.0)	1/16(6.3)	0/16(0.0)	0/16(0.0)	0/16(0.0)	0/13(0.0)	0/13(0.0)
	75-	2/19(10.5)	1/19(5.3)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	1/19(5.3)	1/19(5.3)	1/19(5.3)	0/19(0.0)	0/19(0.0)
年齢 (歳) 2	-64	3/39(7.7)	3/39(7.7)	2/37(5.4)	3/35(8.6)	0/38(0.0)	0/39(0.0)	0/38(0.0)	2/33(6.1)	1/33(3.0)
	65-	4/53(7.5)	2/53(3.8)	1/48(2.1)	2/49(4.1)	1/52(1.9)	1/53(1.9)	1/53(1.9)	0/47(0.0)	0/47(0.0)
体重 (kg)	-39	2/12(16.7)	1/12(8.3)	0/11(0.0)	0/11(0.0)	1/12(8.3)	1/12(8.3)	0/12(0.0)	0/11(0.0)	0/11(0.0)
	40-49	3/43(7.0)	2/43(4.7)	2/41(4.9)	2/42(4.8)	0/42(0.0)	0/43(0.0)	1/42(2.4)	0/40(0.0)	0/40(0.0)
	50-59	2/28(7.1)	1/28(3.6)	1/26(3.8)	3/24(12.5)	0/27(0.0)	0/28(0.0)	0/28(0.0)	2/24(8.3)	1/24(4.2)
	60-	0/9 (0.0)	1/9 (11.1)	0/7 (0.0)	0/7 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	0/5 (0.0)
	<1.2	2/8 (25.0)	1/8 (12.5)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)
P. S.	1.2-1.3	1/15(6.7)	0/15(0.0)	0/14(0.0)	0/14(0.0)	0/15(0.0)	0/15(0.0)	1/15(6.7)	0/13(0.0)	0/13(0.0)
	1.3-1.4	1/28(3.6)	2/28(7.1)	0/25(0.0)	1/26(3.8)	0/27(0.0)	0/28(0.0)	0/27(0.0)	0/25(0.0)	0/25(0.0)
	1.4-1.5	3/26(11.5)	1/26(3.8)	3/25(12.0)	4/23(17.4)	0/25(0.0)	0/26(0.0)	0/26(0.0)	1/22(4.5)	0/22(0.0)
	1.5-	0/15(0.0)	1/15(6.7)	0/13(0.0)	0/13(0.0)	0/15(0.0)	0/15(0.0)	0/15(0.0)	1/12(8.3)	1/12(8.3)
	0	2/58(3.4)	1/58(1.7)	1/54(1.9)	2/51(3.9)	0/57(0.0)	0/58(0.0)	0/58(0.0)	2/50(4.0)	1/50(2.0)
前治療	1	3/25(12.0)	2/25(8.0)	1/25(4.0)	3/25(12.0)	1/24(4.2)	1/25(4.0)	1/24(4.2)	0/22(0.0)	0/22(0.0)
	2	2/9 (22.2)	2/9 (22.2)	1/6 (16.7)	0/8 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)
	なし	2/22(9.1)	1/22(4.5)	1/22(4.5)	3/21(14.3)	0/22(0.0)	0/22(0.0)	0/22(0.0)	0/19(0.0)	1/19(5.3)
前治療あり	あり	5/70(7.1)	4/70(5.7)	2/63(3.2)	2/63(3.2)	1/68(1.5)	1/70(1.4)	1/69(1.4)	2/61(3.3)	0/61(0.0)
	化学療法なし	3/26(11.5)	3/26(11.5)	1/22(4.5)	1/23(4.3)	0/25(0.0)	0/26(0.0)	1/25(4.0)	2/22(9.1)	0/22(0.0)
	化学療法あり	2/44(4.5)	1/44(2.3)	1/41(2.4)	1/40(2.5)	1/43(2.3)	1/44(2.3)	0/44(0.0)	0/39(0.0)	0/39(0.0)
入院・外来	入院	6/65(9.2)	5/65(7.7)	1/61(1.6)	4/63(6.3)	0/63(0.0)	0/65(0.0)	1/65(1.5)	1/60(1.7)	1/60(1.7)
	外来	0/18(0.0)	0/18(0.0)	2/15(13.3)	1/13(7.7)	0/18(0.0)	0/18(0.0)	0/17(0.0)	0/12(0.0)	0/12(0.0)
	入院←外来	1/9 (11.1)	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	1/9 (11.1)	1/9 (11.1)	0/9 (0.0)	1/8 (12.5)	0/8 (0.0)

3) 外来症例について

外来にて投与された、自他覚症状解析対象 20 例と、臨床検査値異常解析対象 19 例の各自他覚症状及び臨床検査値異常の項目別に頻度及び程度を表ト-54、55 に示した。

本剤の副作用として特に問題となる骨髄抑制の中で、Grade4 の白血球減少、好中球減少及びヘモグロビン減少は同一症例(前期No3)に認められ、M-CSF 及び輸血の処置が行われ回復が認められた。Grade3 は、好中球減少(前期No22)及びヘモグロビン減少(前期No18)が各々 1 例ずつ認められたが無処置にて回復が認められた。なお、これらは全て前期第Ⅱ相試験の症例であった。後期第Ⅱ相試験では、Grade3 以上の臨床検査値異常は認められなかった。

表ト-54 自他覚症状の発現頻度及び程度

項目	解析 例数	Grade				発現 例数	発現率	Grade3 以上 発現率
		1	2	3	4			
食欲不振	20	4	6	1		11	55.0%	5.0%
悪心・嘔吐	20	6	4			10	50.0%	0%
下痢	20	1		1		2	10.0%	5.0%
脱毛	20	5	9	1		15	75.0%	5.0%
倦怠感	20	3	3	1		7	35.0%	5.0%
発疹	20	1				1	5.0%	0%

表ト-55 臨床検査値異常の発現頻度及び程度

項目	解析 例数	Grade				発現 例数	発現率	Grade3 以上 発現率
		1	2	3	4			
白血球減少	19	5	6		1	12	63.2%	5.3%
好中球減少	16	3	1	1	1	6	37.5%	12.5%
ヘモグロビン減少	19	7	3	1	1	12	63.2%	10.5%
総ビリルビン上昇	18	1				1	5.6%	0%
γ-GTP 上昇	15		2			2	13.3%	0%
ALP 上昇	13			1		1	7.7%	7.7%

次に来院間隔、白血球数及び好中球数の検査間隔の中央値及び平均値を表ト-56 に示した。外来で投与された症例は、概ね 1 週に 1 回来院し、血液検査を受けていた。白血球数及び好中球の検査間隔は平均値で 8.7 日及び 10 日であった。好中球数では、血液検査毎に検査を実施していない症例もあった。

表ト-56 来院間隔、白血球数及び好中球数の検査間隔

	中央値(範囲)	平均値±S.D
来院間隔(日)	7 (1-35)	7.1 ± 4.4
白血球数検査間隔(日)	7 (3-93)	8.7 ± 7.0
好中球数検査間隔(日)	7 (3-93)	10.0 ± 9.5

4) 安全性における既承認の悪性リンパ腫（21 日間連日投与）との比較

表トー57、58 に今回の試験（子宮頸癌）と、既承認である悪性リンパ腫（21 日間連日投与）での副作用の発現率を示した。表トー57 に示す通り、悪性リンパ腫と比べて、食欲不振、悪心・嘔吐、脱毛及び倦怠感での発現頻度が高かったが、Grade3 以上での発現率に差はなく、特に臨床上問題ないと考えられた。その他の自他覚症状では差は認められなかった。また、表トー58 に示す通り、臨床検査値異常では、ヘモグロビン減少での発現頻度が高かったが、Grade3 以上での発現率に差はなかった。

表トー57 自他覚症状

項目		子宮頸癌 N=95			悪性リンパ腫承認時 N=86	
		発現 例数	発現率	Grade3 以上 発現率	発現率	Grade3 以上 発現率
消化器 症状	食欲不振	56	58.9%*	6.3%	43.0%	4.7%
	悪心・嘔吐	48	50.5%*	4.2%	32.6%	1.2%
	下痢	9	9.5%	4.2%	5.8%	
	口内炎	12	12.6%		15.1%	
	口角炎	1	1.1%			
	上腹部痛	1	1.1%			
	口渇				1.2%	
皮膚 症状	脱毛	75	78.9%*	6.3%	37.2%	3.5%
	皮疹				1.2%	
	発疹	1	1.1%			
	皮膚糜爛	1	1.1%			
	口唇色素沈着	1	1.1%			
一般的 全身 症状	倦怠感	40	42.1%*	3.2%	18.6%	
	発熱	9	9.5%	1.1%	7.0%	1.2%
	頭痛	1	1.1%			
中枢末 梢神経 系症状	背部痛				1.2%	
	下肢しびれ感				1.2%	
	口唇のしびれ	1	1.1%			
	知覚異常	1	1.1%			
その他 の症状	上気道感染				1.2%	
	肺炎				1.2%	
	立ちくらみ				1.2%	

χ^2 検定 * : $p < 0.05$

表ト-58 臨床検査値異常

項目	子宮頸癌				悪性リンパ腫承認時 N=86	
	解析 対象	発現 例数	発現率	Grade3 以上 発現率	発現率	Grade3 以上 発現率
白血球減少	93	75	80.6%	34.4%	70.9%	23.3%
好中球減少	83	57	68.7%	26.5%	65.1%	32.6%
ヘモグロビン減少	93	72	77.4%*	22.6%	54.7%	17.4%
赤血球減少	93	1	1.1%			
血小板減少	93	10	10.8%	6.5%	19.8%	4.7%
総ビリルビン上昇	90	3	3.3%	1.1%		
GOT上昇	92	7	7.6%		9.3%	
GPT上昇	92	5	5.4%		7.0%	
γ-GTP上昇	85	3	3.5%			
Al-P上昇	84	5	6.0%	1.2%	2.3%	
LDH上昇	90	1	1.1%			
BUN上昇	92	1	1.1%	1.1%	1.2%	
クレアチニン上昇	91	1	1.1%			
尿蛋白増加	80	2	2.5%			
尿潜血	80	1	1.3%			

χ^2 検定 * : $p < 0.05$

効能・効果及びその設定根拠

用法・用量及びその設定根拠

使用上の注意(案)及びその設定根拠

○効能・効果及びその設定根拠、用法・用量及びその設定根拠、
使用上の注意(案)及びその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠.....	82
2. 用法・用量及びその設定根拠.....	83
3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠	85

1. 効能・効果及びその設定根拠

(1) 今回申請の効能・効果

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌

☆下線部分は今回追加分

(2) 設定根拠

有効性において、前期及び後期第Ⅱ相試験を合わせた奏効率は、適格例で 23.5%(23/98) (概要 67 頁、表トー40)、完全例で 26.7%(23/86)であった。病変部位別の奏効率は、原発巣の適格例で 37.5%(12/32)、完全例で 42.9%(12/28)、所属リンパ節の適格例で 30.8%(4/13)、完全例で 40.0%(4/10)等であった (概要 69 頁、表トー43)。この成績は、子宮頸癌に適応を有する、テガフル・ウラシル、ドキシフルリジン等の内服薬に比べ遜色ないものと考えられた (概要 7 頁、表イー1)。また、エトポシドの作用機序は、トポイソメラーゼⅡ活性の阻害による DNA 鎖切断であり、現在、子宮頸癌に汎用されている抗癌剤と異なることから、今後の化学療法の一剤として十分期待できると考えられた。

安全性において、自他覚症状では、脱毛が 78.9%(75/95)と最も高い発現率を示し、次いで食欲不振が 58.9%(56/95)、悪心・嘔吐が 50.5%(48/95)、倦怠感が 42.1%(40/95)、口内炎が 12.6%(12/95)に認められた (概要 71 頁、表トー46)。臨床検査値異常では、白血球減少が 80.6%(75/93)と最も高い発現率を示し、ヘモグロビン減少 77.4%(72/93)、好中球減少 68.7%(57/83)、血小板減少 10.8%(10/93)と骨髄抑制が高頻度に認められた。その他では、GOT 上昇 7.6% (7/92)、GPT 上昇 5.4%(5/92)等が認められた (概要 75 頁、表トー49)。今回の試験と、21 日間連日投与の悪性リンパ腫の試験との比較では、ヘモグロビン減少、食欲不振、悪心・嘔吐、脱毛及び倦怠感の発現率が高かったが、Grade3 以上での差はなく、悪性リンパ腫と同様に十分な観察と適切な処置を行うことにより使用可能であると考えられた。従って、肺小細胞癌、悪性リンパ腫に子宮頸癌を追加し上記のように設定した。

2. 用法・用量及びその設定根拠

(1) 今回申請の用法・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 ケルとし、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 ケルとし、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 ケルとし、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 ケルとし、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。

☆下線部分は今回追加分

(2) 設定根拠

1) 有効性に関する根拠

用法・用量の追加を目的とした悪性リンパ腫での試験と同様の用法・用量にて今回の試験を実施した。

奏効率は、適格例で 23.5%(23/98)(95%信頼区間:15.5～33.1%) (概要 67 頁、表トー40)、完全例で 26.7%(23/86)(95%信頼区間:17.8～37.4%) であった。この成績は、子宮頸癌に効能・効果を有する、テガフル・ウラシル、ドキシフルリジン等の内服薬に比べ遜色ないものと考えられた (概要 7 頁、表イー1)。投与量別では、50mg/body 群で適格例 24.5%(23/94)、完全例 28.0%(23/82)の奏効率であり、十分な有効性が確認された。なお、75mg/body 群の 4 例での奏効例はなかった。(概要 69 頁、表トー42)

2) 安全性に関する根拠

安全性において、自他覚症状では、脱毛が 78.9%(75/95)と最も高い発現率を示し、次いで食欲不振が 58.9%(56/95)、悪心・嘔吐が 50.5%(48/95)、倦怠感が 42.1%(40/95)、

口内炎が 12.6%(12/95)に認められた（概要 71 頁、表ト-46）。臨床検査値異常では、白血球減少が 80.6%(75/93)と最も高い発現率を示し、ヘモグロビン減少 77.4%(72/93)、好中球減少 68.7%(57/83)、血小板減少 10.8%(10/93)と骨髓抑制が高頻度に認められた。その他では、GOT 上昇 7.6% (7/92)、GPT 上昇 5.4%(5/92)等が認められた（概要 75 頁、表ト-49）。また、白血球減少の発現率は、高齢者で高かった（概要 77 頁、表ト-51）。

投与量別では、50mg/body 群が 95.8% (91/95) と大半を占めていた。75mg/body 群は 4 例でそのうち 3 例が白血球減少を認め 2 コース以降で減量されていた。なお、75mg/body 群は 4 例のため十分な検討はできないが、発現率では、下痢及び血小板減少が 50mg/body 群に比べ高かった（概要 73 頁表ト-48、77 頁表ト-51）。また、体表面積が 1.5m²以上の症例は 15 例で、そのうち 11 例が安全性を考慮し 50mg/body にて投与された（概要 69 頁、表ト-42）。臨床現場の使用に当たっても子宮頸癌患者の場合、体表面積が 1.5 m²を大幅に超える患者は少ないと考えられるため、投与量は 50mg/body 投与が妥当と考えられた。従って、有効性及び安全性から、本領域での 1 日 75mg/body の投与は不必要と考え、「投与量は、疾患、症状により適宜減量する。」とした。

今回の子宮頸癌での試験（概要 76 頁、表ト-50）と、既承認の悪性リンパ腫（B 法）の試験での骨髓抑制の発現状況及び回復状況は、下表に示した通りほぼ同様であり、高齢者で骨髓抑制の発現頻度が高いことも同様であった。また、副作用の種類別の発現率では、ヘモグロビン減少、食欲不振、悪心・嘔吐、脱毛及び倦怠感が、今回の子宮頸癌での試験の方が高かったが、Grade3 以上での差はなく、悪性リンパ腫と同様に十分な観察と適切な処置を行うことにより使用可能であると考えられた。

臨床検査値項目	領域別	N	異常発現までの 日数	最異常発現 までの日数	回復までの日数	
			中央値（範囲）	中央値（範囲）	N	中央値（範囲）
白血球減少	子宮頸癌	75	14 (1-105)	23 (4-203)	74	7 (2-25)
	悪性リンパ腫	61	15 (5-134)	25 (8-169)	54	21 (2-154)
ヘモグロビン減少	子宮頸癌	72	15 (1-105)	49 (7-139)	65	8 (1-61)
	悪性リンパ腫	47	22 (4-106)	43 (4-183)	35	21 (2-92)
血小板減少	子宮頸癌	10	16 (13-124)	21 (13-131)	10	6 (1-9)
	悪性リンパ腫	17	20 (4-145)	32 (4-145)	15	10 (2-56)

3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠

(1) 使用上の注意(案)の設定根拠

他の効能と同様に今回の試験においても、白血球減少が 80.6%(75/93)と最も高い発現率を示し、ヘモグロビン減少 77.4%(72/93)、好中球減少 68.7%(57/83)、血小板減少 10.8%(10/93)と骨髄抑制が高頻度に発現した。

骨髄抑制については、初回承認時の記載に加え、市販後も使用成績調査等に伴い記載内容を追加し、更に、悪性リンパ腫の 21 日間連日投与承認時には「緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。」及び「白血球減少の最低値」についての記載を追加し注意を喚起した。なお、今回の試験においてみられた骨髄抑制の発現頻度は、21 日間連日投与の悪性リンパ腫の試験と比べヘモグロビン減少で高かったが、Grade3 以上での発現率は概ね同様と考えられた。

また、悪性リンパ腫と同様に 65 歳以上の高齢者で骨髄抑制の発現頻度が高かった。その他、発現した副作用は、脱毛、消化器症状、倦怠感等これまでに認められた副作用と同様であった。

今回の変更・追加点としては、本剤を、手術あるいは放射線治療の補助化学療法として用いた場合、その有効性・安全性は確立していないことから、以下の通り 2. 重要な基本的注意の(5)を追加した。

2. 重要な基本的注意

(5)手術あるいは放射線治療の補助化学療法として用いた場合、その有効性・安全性は確立していない。

また、5. 高齢者への投与では、高齢者では骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現していることから、「副作用の発現率が高い傾向が認められているので」を以下の通り「副作用が高頻度に発現しているのに」に変更した。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しており、本剤の投与で骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現しているのに、頻回に臨床検査を行い、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

また、子宮頸癌では小児に対する使用経験はないことから、以下の通り下線部分を追記した。

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していないので、投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、子宮頸癌では小児に対する使用経験はない。

更に、2. 重要な基本的注意の白血球減少の最低値及び休薬に関する部分に今回効能追加する子宮頸癌を追記し整備した。

使用上の注意（案）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 重篤な骨髄抑制のある患者

〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。〕

(2) 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 骨髄抑制のある患者

〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕

(2) 肝障害のある患者

〔代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。〕

(3) 腎障害のある患者

〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。〕

(4) 感染症を合併している患者

〔骨髄抑制により感染症を増悪させることがある。〕

(5) 水痘患者

〔致命的全身症状があらわれるおそれがある。〕

(6) 高齢者

〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

(7) 小児

〔「7. 小児等への投与」の項参照〕

(8) 長期間使用している患者

〔骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。〕

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。

1) 緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

- 2)頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、5日間投与〔肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）〕においては投与開始日より約2～3週間後に、21日間投与〔悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌〕においては投与開始日より約3週間後にあらわれる。
 - 3)化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）においては少なくとも3週間の休薬、悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌においては少なくとも1～2週間の休薬を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
 - 4)他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
- (2)感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3)小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[「9. その他の注意」の項の(2)参照]
- (5)手術あるいは放射線治療の補助化学療法として用いた場合、その有効性・安全性は確立していない。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。

4. 副作用

<概要>

1) 5日間連続投与

総症例 1648 例（承認時 375 例、市販後調査 1273 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 75.9%であり、主なものは白血球減少 48.2%、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）30.9%、血小板減少 20.3%、脱毛 32.6%、食欲不振 28.0%、嘔気 20.7%、嘔吐 9.7%、倦怠感 9.4%、口内炎 5.8%などであった。（再審査終了時及び剤型追加承認時）

2) 21日間連続投与

総症例 181 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 96.7%であり、主なものは白血球減少 75.1%、ヘモグロビン減少 65.7%、血小板減少 14.9%、脱毛 59.1%、食欲不振 51.4%、悪心・嘔吐 42.0%、倦怠感 30.9%、口内炎 13.8%などであった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 汎血球減少(0.2%)等の骨髄抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎(0.2%)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
肝臓		GOT 上昇、GPT 上昇、 Al-P 上昇、ビリルビン上 昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇	
腎臓		BUN 上昇、クレアチン上昇	尿蛋白
消化器	悪心・嘔吐、 食欲不振	口内炎、下痢、腹痛、 便秘	
過敏症 ^{注)}		発疹	
皮膚	脱毛		そう痒、色素沈着、紅 斑
精神神経系		頭痛	しびれ、一過性皮質盲
循環器			心電図異常、不整脈、 頻脈、血圧低下
電解質			ナトリウム異常、カリウム異常、 クロール異常、カルシウム異常
その他	倦怠感	発熱、血清総蛋白減少	浮腫、顔面潮紅

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しており、本剤の投与で骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現しているため、頻回に臨床検査を行い、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[動物実験（ラット・ウサギ）で催奇形性、胎児毒性が認められている。]

- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していないので、投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、子宮頸癌では小児に対する使用経験はない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。

（P T Pシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

9. その他の注意

(1)本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（M D S）が発生したとの報告がある。

(2)動物実験（イヌ・ラット）で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約1カ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後2又は3カ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。

(3)細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。