

衛研発 第 2282 号  
平成 12 年 3 月 21 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名 ラステットS25、ラステットS50

一般名 エトポシド

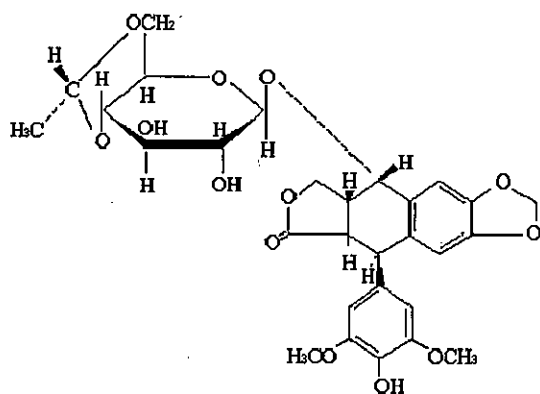
申請者名 日本化薬株式会社

申請年月日 平成 10 年 3 月 30 日

薬効分類名 抗腫瘍性植物成分製剤 (424)

申請区分 1 - (4) 新効能医薬品

化学構造



( $C_{29}H_{32}O_{13}$  ; 分子量 : 588.57)

化学名

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

審査担当部 審査第一部

## 審査結果

平成12年3月13日作成

販売名 ラステットS25、ラステットS50  
一般名 エトポシド  
申請者 日本化薬株式会社  
申請年月日 平成10年3月30日

### 審査結果

#### 有効性について

後期第Ⅱ相試験における奏効率は24.4%(19/78)であるが、未治療例を対象にしてみた場合の奏効率が47.1%(8/17、95%信頼区間23.0~72.2%)であることより、本剤の子宮頸癌に対する腫瘍縮小効果は認められる。

#### 安全性について

本剤の21日間連日投与方法による安全性プロファイルは、既承認の悪性リンパ腫における安全性プロファイルと大きく異ならないと判断できる。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二特別部会に上程することとした。

効能・効果： 肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌（下線部今回追加）

用法・用量： （下線部今回追加）

#### 1. 肺小細胞癌

エトポシドとして、通常成人1日175~200mgを5日間連続経口投与し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

#### 2. 悪性リンパ腫

患者の状態に応じA法又はB法を選択する。

A法：エトポシドとして、通常成人1日175~200mgを5日間連続経口投与し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

B法：エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1~2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

### 3. 子宮頸癌

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

承認条件：

子宮頸癌に対する国内における本剤の臨床的有効性及び安全性を確認するため、国内での適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

## 審査報告（1）

平成12年1月14日作成

### 1. 申請品目

- [販売名] ラステットS25、ラステットS50  
[一般名] エトポシド  
[申請者] 日本化薬株式会社  
[申請年月日] 平成10年3月30日  
[申請時の効能・効果] 肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌（下線部今回追加）  
[申請時の用法・用量] （下線部今回追加）

#### 1. 肺小細胞癌

エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

#### 2. 悪性リンパ腫

患者の状態に応じA法又はB法を選択する。

A法：エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

B法：エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

#### 3. 子宮頸癌

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

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、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、合成された抗悪性腫瘍薬である。経口剤については、肺小細胞癌及び悪性リンパ腫を効能・効果、5日間連日投与を用法・用量として昭和62年3月に既に承認されている。また、悪性リンパ腫については、21日間連日投与の用法・用量が平成8年9月に追加承認されている。今回、子宮頸癌に対する効能追加に係る製造承認事項の一部変更の承認申請がなされた。製剤は、1カプセル中

にエトポシドを 25mg 又は 50mg を含有する硬カプセル剤で、内容液は淡黄白色澄明の粘性の液である。なお、海外において、本薬の子宮頸癌に対する効能を取得している国はない。また子宮頸癌を対象とした前期Ⅱ相試験（申請資料トー 1；公表論文, 癌と化学療法 25：2061, 1998）とほぼ同時期に卵巣癌、非小細胞肺癌をそれぞれ対象とし、21 日間連日投与を用法・用量とした前期Ⅱ相試験が各 1 試験実施されている。しかしいずれも中間解析の段階で奏効率が、卵巣癌 17% (3/18)、非小細胞肺癌 4% (1/23) と低く、開発継続はその時点で断念されている。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

新たな資料は提出されていない。

#### ハ. 安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

#### ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

*in vitro* 試験におけるヒト子宮頸癌細胞に対する増殖抑制作用の検討の結果、細胞増殖抑制作用 (IC<sub>50</sub> 値) は 0.47~3.3 µg/mL であり、シスプラチン (CDDP) 及び 5-フルオロウラシル (5-FU) と同程度であった。また、本薬のヒト子宮頸癌細胞 HeLa S3 に対する殺細胞作用は、接触時間を延長することにより増大した。また、ヌードマウス皮下移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3 を用いた投与時期の検討において、本薬は総投与量を同一とした時、投与期間が長くなるほど抗腫瘍作用は強くなった。

本薬の 21 日間連日経口投与では、同時に比較した子宮頸癌に適応を有する CDDP、イリノテカン (CPT-11) 及びドキシフルリジン (5'-DFUR) と同程度の増殖抑制率を示したとしている。更に、ヌードマウスの子宮に同所性に HeLa S3 を移植した系において、本薬は CPT-11 と同程度の増殖抑制率を示したとしている。

審査センターは、*in vivo* 試験に用いた本薬の投与量の設定根拠並びに抗腫瘍作用の比較で用いた対照薬である CDDP 及び CPT-11 の投与方法の設定理由について説明を求めた。その結果、本薬の投与量の設定に関しては、本薬の殺細胞作用が薬剤濃度及び作用時間の増加とともに増強しており、抗腫瘍作用は血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) に依存すると考えられることから、薬理活性を有する本薬の非蛋白結合型の薬物濃度がヒトの AUC と同等となる量 (臨床治療相当量) を用いたこと、また、対照薬の CDDP については非蛋白結合型の AUC がヒトと同等となるよう臨床治療相当量に基づいた投与量とし、投与法は臨床に用いられている投与法に準じて静脈内単回投与としたこと並びに CPT-11 については文

献報告(Cancer Chemother Pharmacol28:192,1991)より、単回静脈内投与においてヌードマウス移植ヒト腫瘍 Co-4 (大腸癌) と MX-1 (乳癌) に対して増殖抑制が示されていること及び投与量は臨床治療相当量が不明であるため最大耐量を用いることとしたとの説明がなされ、これを了承した。

皮下移植モデル試験及び子宮移植モデル試験での評価において、判定日を一律に投与開始後 20 日目又は移植日から 23 日目として増殖抑制率が検討されていたことから、その妥当性について説明を求めたところ、皮下移植モデル試験での作用機序及び投与方法が異なる他の抗悪性腫瘍剤との抗腫瘍作用の比較においては、最大増殖抑制率で評価することが適切と考えられるとの説明がなされたことから、記載内容を訂正することとされた。また、子宮移植モデル試験における評価については、手術によって子宮に移植していることから経時的に腫瘍体積の変化を追跡して検討できず、腫瘍に対する最大増殖抑制率を示す日が他の抗悪性腫瘍剤と本薬とは異なる可能性があるものの、本薬の 21 日間連日経口投与が終了した時点の増殖抑制率とした旨の説明がなされ、審査センターはこれを了承した。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

#### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

下記記述のうち「審査センターでは、主として下記のような検討を行った。」の記載までは、専門協議前までの時点における申請者の最終見解である。したがって後期第Ⅱ相試験の PR 症例のうち、審査センターは PR ではないと判断している症例 (症例 No.8,24) が 2 例存在する。

本薬の 21 日間連日経口投与による至適用量 (臨床推奨用量) を検討した第Ⅰ相試験 (既承認申請時資料; 公表論文 癌と化療 21:1633, 1994) で子宮頸癌の 2 例中 1 例に PR が認められたことから、子宮頸癌に対する前期第Ⅱ相試験が実施された。なお、臨床推奨用量については、第Ⅰ相試験の成績から 1 日 75mg/body (ただし、体表面積が 1.5 m<sup>2</sup>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 m<sup>2</sup>未満の患者が多いと考えられたことから、1 日 1 回 50mg/body (ただし、体表面積が 1.5 m<sup>2</sup>以上の症例は 75mg/body) を 21 日間連日経口投与し 1 週間休薬、これを 1 コースとし 2 コース以上投与することとされた。早期に本薬の有効性の有無を判断するためにフレミングの 2 段階法が採用され、原則として前治療に化学療法を受けていない再発・再燃例を対象として試験が実施された。適格例 20 例 (2 例の前治療有りの腺癌症例を含む) 中 4 例に奏効例 (奏効率, 20.0%; 4 例いずれも扁平上皮癌; 未治療例 3 例, 既治療例 1 例) を認め、後期第Ⅱ相試験へ移行できる条件を満たしたとされた。

副作用は、自他覚症状としては脱毛 85.0%(17/20)、食欲不振 55.0%(11/20)、悪心・嘔吐 35.0%(7/20)、倦怠感 35.0%(7/20)、口内炎 15.0%(3/20)、下痢 5.0%(1/20)及び皮膚びらん 5.0%(1/20)が認められた。日本癌治療学会基準（日本癌治療学会誌、21:943,1986）Grade3 以上（以下、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験は日本癌治療学会基準）の発現率は、脱毛 10.0%、食欲不振、倦怠感及び下痢がそれぞれ 5.0%であった。臨床検査値異常変動については、白血球減少 89.5%(17/19)、好中球減少 81.3%(13/16)、ヘモグロビン減少 78.9%(15/19)、総ビリルビン上昇 5.6%(1/18)、 $\gamma$ -GTP 上昇 5.6%(1/18)、血小板減少 5.3%(1/19)、GOT 上昇 5.3%(1/19)、GPT 上昇 5.3%(1/19)及び Al-P 上昇 5.3%(1/19)が認められた。Grade3 以上の発現率は、白血球減少 47.4%、好中球減少 37.5%、ヘモグロビン減少 31.6%、血小板減少 5.3%、Al-P 上昇 5.3%であった。なお、本試験中に治験薬との関連が否定された早期死亡例（投与開始後 30 日以内の死亡）が 1 例みられた。

後期第Ⅱ相試験は、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を対象とし、原則として、1 日 1 回 50mg/body（ただし、体表面積が 1.5 m<sup>2</sup>以上の症例は 75mg/body）を 21 日間連日経口投与し 1~2 週間休薬、これを 1 コースとし原則として 2 コース以上投与することとされた。同一施設において登録されることなく 2 症例に治験薬が投与されたため、これら症例は有効性・安全性の解析から除外されている。この除外された症例のうち 1 例は 4 コース 9 日目に、もう 1 例は 1 コース 9 日目に治験薬の投与が中止されている。この未登録例いずれの症例でも Grade 3 以上の副作用は発現していない。適格例 78 例（腺癌 6 例、腺扁平上皮癌 5 例を含む）中 19 例に奏効例（奏効率、24.4%(95%信頼区間 15.3~35.4%；19 例いずれも扁平上皮癌））を認め、既治療例で 18.0%（11/61）、未治療例で 47.1%(8/17)の奏効率であった。組織型別では扁平上皮癌で 28.4%（19/67）、投与量別の奏効率は、50mg/body 群で 25.3%（19/75）、75mg/body 群は 3 例のみで奏効例はなかった。

副作用は、自他覚症状としては主に脱毛 77.3%(58/75)、食欲不振 60.0%(45/75)、悪心・嘔吐 54.7%(41/75)、倦怠感 44.0%(33/75)、口内炎 12.0%(9/75)、発熱 12.0%(9/75)、下痢 10.7%(8/75)が認められた。Grade3 以上の発現率は、食欲不振 6.7%、脱毛 5.3%、悪心・嘔吐 5.3%、下痢 4.0%、倦怠感 2.7%及び発熱 1.3%であった。主な臨床検査値異常変動については、白血球減少 78.4%(58/74)、ヘモグロビン減少 77.0%(57/74)、好中球減少 65.7%(44/67)、血小板減少 12.2%(9/74)、GOT 上昇 8.2%(6/73)、Al-P 上昇 6.2%(4/65)、GPT 上昇 5.5%(4/73)、尿蛋白増加 3.2%(2/62)、 $\gamma$ -GTP 上昇 3.0%(2/67)、総ビリルビン上昇 2.8%(2/72)等が認められた。Grade3 以上の発現率は、白血球減少 31.1%、好中球減少 23.9%、ヘモグロビン減少 20.3%、血小板減少 6.8%、総ビリルビン上昇 1.4%、BUN 上昇 1.4%であった。なお、本試験中に死因が脳梗塞、呼吸不全とされ、治験薬との関連はないとされた死亡例 1 例がみられた。また、既承認である悪性リンパ腫の 21 日間連日経口投与の臨床試験と安全性を比較した場合、今回の子宮頸癌の臨床試験では脱毛 78.9%(悪性リンパ腫承認時 37.2%、以下同)、ヘモグロビン減少 77.4%(54.7%)、食欲不振 58.9%(43.0%)、



悪心・嘔吐 50.5%(32.6%)及び倦怠感 42.1%(18.6%)の発現頻度が高かったが、Grade3 以上の発現率に差はなく、臨床上特に問題ないと考えられるとされた。

審査センターは、主として下記のような検討を行った。

【本剤の臨床的意義について】

本申請が承認された場合、本薬の子宮頸癌に対する効能の取得は世界で最初となることから、子宮頸癌治療における本薬の臨床的位置づけの現状を尋ね、その必要性等について申請資料に詳述させた。

審査センターは、海外においてエトポシド（経口剤および静注剤共に）の子宮頸癌に対する効能が承認されている国は皆無であること、他癌種に対する承認も含めて21日間連日経口投与の用法・用量が承認されている国も皆無であること、また米国において適応外使用であっても Medicare 保険償還の対象となる効能・効果を記載した出版物である USP DI (Drug information for the Health Care Professional) 19th ed.(Vol.1 p1424) あるいは AHFS(American Society of Health-system Pharmacist) Drug Information 1999 (p864) においても子宮頸癌の効能・効果の記載は無く、米国において本剤が子宮頸癌に対して適応外使用としても幅広く使用されているとは思われないこと、各種癌種についての世界的標準治療法が掲載されている米国国立がん研究所(NCI)の診療ガイドライン(PDQ Cervical cancer 07/1999) においても本剤使用の言及はなされていないこと、さらに NCI から研究費を受けて運営されている婦人科癌臨床試験共同研究グループである GOG (Gynecologic Oncology Group) あるいは NCI 認定総合がんセンターである MD Anderson 病院から 1998 年に発表されている子宮頸癌に対する経口エトポシド 21 日間連日投与の第 II 相試験の結果 (Gynecologic Oncology 70 : 263,1998 ; Gynecologic Oncology 70 : 215,1998) では、本剤の子宮頸癌に対する抗腫瘍効果は低いこと等から、本剤の使用意義が高いとする申請者の主張には無理があると審査センターは考えている。

また、申請者は、本剤の Neoadjuvant 化学療法や術後補助化学療法としての使用について申請資料中で言及しているが、これらの適応については現時点で有効性・安全性が検証されていないため、添付文書の重要な基本的注意において「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。」の記載をさせるとともに、下記に述べる承認条件の付与が必須になると審査センターは判断している。

【治験の質について】

本申請に用いられた臨床試験の質については、若干の問題があったが、本剤の有効性・安全性評価には耐えうるものと審査センターは判断している。なお、そのうち主たる問題点は下記のとおりである。

前期第 II 相試験については不適格例が登録例 24 例中 4 例 (17%) (後期第 II 相試験では登録例 80 例中 2 例 (2.5%) と改善) と多かった。不適格例に重篤な副作用 (汎血球減少、

敗血症)の発現した症例(後期第Ⅱ相試験症例 No.16)があった。後期第Ⅱ相試験において未登録で本剤投与がなされた症例が2例(症例 9001, 9002)、治験薬ではなく市販薬が誤って投与された症例が2例(症例 No.65, No.70)あり、このうち3例(症例 9001, 9002, 65)は同一の医療機関において発生していた。対象症例の選択基準違反が前期第Ⅱ相試験で24例中6例(25%) (うち不適格とされたもの4例)と多発していた(後期第Ⅱ相試験では80例中5例(6%) (うち不適格とされたもの2例)と改善)。不適格の原因となった症例選択基準違反は前治療からの間隔を治験担当医師が正確に把握していなかったこと、および登録時担当医師が病変を確認していなかったことであった。

この他、治験中にPD (progressive disease) となったにも拘わらず、本剤投与が継続された症例が8例(前期第Ⅱ相2例; 後期第Ⅱ相6例)存在したため、それら8例において患者の安全性が脅かされていないか否か尋ねたところ、8例中4例(後期第Ⅱ相症例 No.10, 26, 28, 29)については入院にて投与継続がなされており、外来でフォローされた4例(前期第Ⅱ相症例 No.3,4; 後期第Ⅱ相症例 No.12, 68)については、ほぼ7日間隔で観察が実施されていたことから、担当医師は慎重に患者を管理していたとの申請者の回答を得た。

#### 【有効性の評価方法の妥当性について】

有効と判定された全症例について、判定の根拠となったX線フィルム等を提出させて、審査センターにおいて計測等を実施し再判定した上で、その指摘内容に基づき申請者は再判定の検討会を開催し、その後、面接審査会において審査センターと申請者(複数の婦人科専門医、放射線科専門医も申請者側専門家として同席)とがフィルム等を実際に見ながら、各判定の妥当性について討議・確認を行った。

腫瘍縮小効果判定において、第三者による評価の妥当性検証が可能なMRI、CT、単純胸部X線写真(肺転移巣)の画像解釈については、最終的に審査センターと申請者間で概ね見解に一致をみた。なお、後膈円蓋部に腫瘍が残存しているのではないかと審査センターの指摘に基づき申請者が放射線科専門医を交えて行った再判定の検討会において、後期第Ⅱ相試験症例 No.61 の判定が当初のCRからPRに変更された。したがって公表論文(癌と化学療法 25: 2249, 1998)の成績との齟齬が発生している。

一方、担当医師によってのみしかその評価の妥当性を検証することができない婦人科的内診所見、コルポスコピー所見、視診所見、腹部超音波所見が効果判定で重要な位置づけとなっている症例の取扱いを巡っては審査センターと申請者との間で意見の一致をみることはできなかった。すなわち、適格例98例中有効と判定された23症例のうち、内診所見(子宮の可動性を判定; 腹部MRI所見と併用して評価に使用)(5例)、コルポスコピー所見(3例)、腹部超音波所見(2例)、視診所見(1例)がそれぞれ有効性判定の主たる判断根拠となっていたため、審査センターは婦人科日常診療でこれら診断手技が重要な役割を担っていることは理解し、またこれらの評価方法が日本癌治療学会「婦人科がん化学療

法の直接効果判定基準」に採用されていることも承知した上で、新薬承認申請の資料にこれら再現性のチェックが困難である所見に基づくデータを用いることには問題はないかと尋ねた。これに対して申請者は、本試験で採用した評価方法はあくまで学会基準を採用したものであり、熟練した婦人科医の診断である上に、施設外校閲も実施していること等から資料の信頼性（測定値の再現性）に問題はないとの回答を行った。審査センターは本申請については、臨床試験実施当時の状況も考慮し、これら回答を了承するが、将来的に腫瘍縮小効果を主要評価項目とする第Ⅱ相試験の成績までだけをもって承認の可否を判断する抗悪性腫瘍薬の承認申請においては、主観的評価の比重の高い評価方法を採用する場合、計測可能病変の選択に細心の注意を払い、客観性の高い評価方法との併用を心がけるべきであると考えている。

上記の他、有効性の評価に関して以下のような問題点を指摘し、その回答を得た。

①申請者の効果判定において、画像診断上「壊死（空洞化、癒痕化）」部分（病理学的裏付け無し）と評価できる場合は、腫瘍全体から壊死（空洞化、癒痕化）部分を差し引いて腫瘍縮小効果が判定されていた。他の癌種の効果判定では通常採用されていない評価方法であり、本剤投与後にそのような部分が出現した場合には、抗腫瘍効果が過大評価されると審査センターは考えたため、その評価方法の妥当性について尋ねた。これに対して、申請者は本評価方法は婦人科癌領域では汎用されてきた評価方法であるとの回答がなされたが、審査センターは本評価方法は不適切であると判断しており、後期第Ⅱ相試験の症例 No. 8 の判定（胸部単純 X 線写真で空洞化病変あり）は PR ではなく NC と判定すべきであると考えている。

②原資料を審査センターにおいて検討している中で評価対象となっている病変のサイズが 1cm 前後のものが散見されたことから、計測可能病変選択についての申請者の見解を、画像診断機器の精度・特異度等を踏まえて回答するよう求めた。これに対して申請者は国内学術雑誌における諸種報告（杏林医学雑誌 20：57,1989；産科と婦人科 58：1474,1991；癌の臨床 36：495,1990；産婦人科の世界 45：665,1993；日本産婦人科学会雑誌 45：1115,1993；東邦医学会雑誌 41：105,1994）を引用して回答を試みたが、最終的に婦人科癌領域の CT、MRI、超音波断層法それぞれを用いた場合の計測可能病変の選択基準については今後の更なる検討が必要であるとの見解であった。また申請者は海外の計測可能病変の選択基準について EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) では肺病変については少なくとも 2cm、それ以外は超音波断層法もしくは CT については少なくとも 2.5cm の大きさが必要とされており、本年新しくなった WHO の抗腫瘍効果判定基準 (RECIST; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (June, 1999; revised version of the WHO criteria published in the WHO Handbook for reporting results of cancer treatment (Geneva, 1979)) では、病変は 2cm 以上もしくは spiral CT で 1cm 以上で計測可能と規定されており、今後の臨床試験実施にあたってはこれら海外の基準を参考にすべきと考えている旨の回答も行った。審査センターは、将来的には計測可能病変の選

択に際して、画像診断の診断能を考慮した上で細心の注意を払う必要があると考えている。

③後期第Ⅱ相試験の症例 No.24 については、本剤投与開始（1995年9月19日）前のMRIは0.5 Tの機器、投与後のMRIは1.5 Tの機器が使用されており、投与前の画像（とくに傍結合織）が不鮮明である上に、投与前MRIの実施日は1995年8月4日で、1995年1月17日から8月30日までなされていたドキシフルリジン（経口抗癌剤）とシゾフィラン（Biological Response Modifier）投与期間中であったことから、評価不能とすべきではないかと尋ねたところ、申請者は再判定の検討会でも画像評価は可能と判断されたこと、ドキシフルリジンとシゾフィラン投与中に内診所見の変化はなかったことから本症例の評価は可能であるとの回答をした。審査センターはこの回答は了承できないと考えている。

④当初、申請者は腫瘍マーカーSCCの推移を、有効性を裏付ける根拠になりうると主張していたが、審査センターはそのような主張を裏付ける質の高い学術論文の集積は十分ではないと考え、申請者に再検討を促したところ、「腫瘍マーカーの推移が有効性を裏付けるものである」との主張は取り下げられたため、これを了承した。

#### 【有効性について】

平成11年7月8日付けで日本産婦人科学会等から厚生省医薬安全局審査管理課長宛に提出された「抗悪性腫瘍剤の保険適応疾患拡大に関する要望書」の要望第4位「エトポシドの子宮頸癌に対する適応拡大」において「子宮頸癌、特に頸部腺癌の治療を行う上で本剤は重要な抗悪性腫瘍薬として使用されているのが現状です」と記載されているが、本申請で登録された腺癌10例（前期3例（うち不適格1例）；後期第Ⅱ相7例（うち不適格1例））では未治療例を含め奏効例は1例もみとめられていない。さらに腺扁平上皮癌についても登録された5例（後期第Ⅱ相試験のみ、全例適格）全てについて奏効例は認められていない。したがって今回申請資料において認められた「本剤の腺癌、腺扁平上皮癌への抗腫瘍効果は必ずしも高いとはいえない」という事実は、臨床使用にあたって医師等へ情報提供しておく必要があると審査センターは考え、添付文書の臨床成績の項に明記させることとした。

#### 【安全性について】

エトポシド経口21日間連日投与法は、1989年米国のHainsworthらの報告（J Clin Oncol 7：396,1989）以降、世界的に一時期普及した治療法であり、本申請のための臨床試験が開始された当時は、まさに本投与法が非常に注目されていた時期であった。しかし、その後、米国で実施された小細胞肺癌を対象とした無作為化比較試験において経口エトポシド（1日量50mg/m<sup>2</sup>を21日間連日経口投与）と静注シスプラチンを併用する群と静注エトポシド（1日1回130mg/m<sup>2</sup>の点滴静注を3日間）と静注シスプラチンを併用する群が比較され、有用性（生存期間）に差異はみとめられなかったが、エトポシド21日間経口投与群での重篤な血液毒性（白血球減少、血小板減少、貧血）の出現頻度が静注投与群に比して

統計学的に有意に多いと報告される (J Clin Oncol 13:1871, 1995) など、エトポシド 21 日間連日投与の安全性への配慮が必要であると審査センターは考えている。また仮に承認されたとしても、漫然とした長期使用、特に質の高い臨床試験としてではなく日常診療の一環として術後補助化学療法に本剤が処方された場合、延命効果の明確ではない現状では、患者に重篤な血液毒性経験のリスクをいたずらに課すことになると考えられるため、添付文書の重要な基本的注意において「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」との記載をさせた。更に、75mg を投与された症例は 4 例と少なく有効例が認められていないことから、用法・用量に関して 75mg/body への増量の必要性を尋ねたところ、臨床試験においては、安全性の面で 50mg/body 群と 75mg/body 群の血液毒性（白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン値、血小板）の Grade 別発現頻度を比較した場合、75mg/body 群の方が重篤な血液毒性の出現頻度が高いと考えられ、また子宮頸癌患者では体表面積が 1.5m<sup>2</sup> を大幅に超える患者は希であり、50mg/body 投与で十分有効性は担保できると考えられることから、用法・用量を「なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。」を「なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。」に記載を変更したいと申請者は回答し、これを了承した。

今回、本薬の静注製剤の承認がない中で、21 日間経口投与法でエトポシドの子宮頸癌に対する効能追加の申請が行われたことは必ずしも好ましい開発スケジュールであるとは思えないが、既存の治療方法に限界の見えている子宮頸癌患者に対して新しい治療オプションを提供できること、悪性リンパ腫に対して既に承認されている 21 日間連日投与方法の承認時の安全性プロフィールと今回申請時安全性プロフィールが大きく異なることから、本剤の承認は可能であろうと審査センターは判断した。

### 3. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、申請資料から、特に後期第 II 相試験において全体の奏効率 24.4%(19/78)であったが、未治療例を対象にしてみた場合の奏効率が 47.1% (8/17、95%信頼区間 23.0~72.2%) であったことから、本剤は単剤でも子宮頸癌に対して 21 日間連日経口投与により腫瘍縮小効果のある程度を示すと判断し、本剤の承認は可能であると考えている。

ただし、今後の婦人科領域癌における新薬承認申請資料に用いるべき効果判定の手法(①壊死部分あるいは空洞病変の取扱い；②触診所見の取扱い；③コルポスコプ所見の取扱い；④超音波所見の取扱い；⑤画像診断機器の精度等からみた計測対象病変サイズの規定を設ける必要性等)の検討が必要と考えている。

一方、海外では子宮頸癌に対しては本剤のみならず静注製剤の評価も低く、生存へのエトポシド製剤のインパクトを証明するような無作為化比較試験が海外で行われる可能性が将来的に低いことから、今回、本剤の子宮頸癌の効能・効果を世界に先駆けて承認するのであれば、子宮頸癌患者に対して本剤の臨床的位置づけをさらに明らかにする市販後臨床

試験（Neoadjuvant 化学療法第Ⅱ相試験・無作為化比較第Ⅲ相試験）の国内での実施は必須と考えられる。したがって、その実施を義務づける承認条件が必要であると審査センターは判断している。

#### 4. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

##### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

##### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

## 審査報告（2）

平成 12 年 3 月 13 日作成

販売名 ラステット S 2 5、ラステット S 5 0  
一般名 エトポシド  
申請者 日本化薬株式会社  
申請年月日 平成 10 年 3 月 30 日

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 有効性について

本剤については、海外において子宮頸癌に対する効能を取得している国がないことから、その根拠となった臨床試験の質が問われるべきであるが、実施された臨床試験の症例の取り扱い等には実施計画書からの逸脱や有効性の評価方法等に一部不備があり、少なくとも臨床試験の質は良いとは言えないものの、後期第Ⅱ相試験において全体の奏効率が 24.4%(19/78)であり、未治療例を対象にしてみた場合の奏効率が 47.1% (8/17、95%信頼区間 23.0~72.2%)であったことから、本剤は単剤でも子宮頸癌に対して 21 日間連日経口投与により腫瘍縮小効果をおおむね示しうるとの見解で専門協議は一致した。

#### 有効性の評価方法について

審査センターは承認の可否を判断するための奏効率の判定は重要であると考えたため、その判定の妥当性について今回の後期第Ⅱ相試験の有効例の原資料に基づいて独自に評価を行った（審査報告（1）「有効性の評価方法の妥当性について」参照）。これに対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ①現在開始される臨床試験であれば、骨盤内再発や膣壁再発については MRI での評価を義務づけることは可能であると思われるが、本試験が実施された時期には MRI 本体またはその撮影法・読影が十分に普及していなかったことを考慮する必要があること。
- ②主な対象を子宮頸癌再発例としているが、膣壁や骨盤内の再発は不整形であり、CT 及び超音波断層法では境界が鮮明な像を得ることが困難なことが多いこと。また、放射線治療後などではコルポスコープの撮影自体困難なものであるため、触診（内診・直腸診）、視診（直接の測定）が主な評価方法になる場合もあること。さらに本試験においては客観的な評価記録を残しがたい症例も対象に含まれていたことに配慮すべき部分もあると考えられること。

また、婦人科領域癌における今後の新薬承認申請資料作成に際して用いるべき効果判定の手法に関する取り扱いについて、専門委員に意見を求めた。

- ①壊死部分あるいは空洞病変については、通常、腫瘍全体から壊死（空洞化、癬痕化）

部分を差し引いて判定するようなことはなく、客観性について疑問がもたれる。一方で卵巣癌では多くの場合、嚢胞性部分が腫瘍中に存在し、しかも充実性の部分はかなり扁平又は不整形（乳頭状）であるため、嚢胞性部分を差し引くことなく全体を測定する方が正確であると思われるとの意見も出された。

- ②触診所見については、MRI の普及により今後触診に基づく資料作成は認める必要はないと考えられる。しかし、触診で staging を行うことが国際ルールで決められている子宮頸癌の場合には、術前化学療法等で触診に基づき down-stage を決定することはやむを得ないが、その場合においても奏効率の判定には MRI を義務づけることはできると考えられる。なお、触診の実施に際して痛みを伴う場合があるので、その旨を症例報告書に記載するようにすべきであると考えられる。また、触診所見はその手法により痛みの程度が異なる場合があるので、客観的な評価項目としては適切でない。
- ③コルポスコプ所見、視診所見については、子宮頸癌の極初期病変や子宮頸部上皮内腫瘍 CIN（上皮内癌や異形成）に対する薬物療法・レーザー等の評価では、組織診断との併用が必要な場合があり得る。卵巣癌では、開腹で腫瘍径を実測し（主に初回手術時の残存病変が対象で、一般に 5mm から 5cm で 1-3cm が多い）、組織診断と併せて初回手術と化学療法後の二度目の手術(second look operation)の比較をすることは、現在でも国際的に行われている。
- ④超音波断層所見について、卵巣癌等では、腫瘍が移動することも多く、また、嚢胞性や腹水貯留のため、超音波断層法の信頼性は、MRI、CT に優ることも少なくはなく、記録性では劣ることもあるが、しばらくは評価方法としての使用を容認してもよいのではないかと考えられる。子宮体癌の初期病変に対するホルモン療法等で子宮内膜を観察する場合には CT は役に立たず、MRI と超音波断層法は同レベルである。なお、筋層浸潤の検出については MRI が優れていること。また、コルポスコプ所見、視診所見又は超音波断層所見では、その検査方法に判定結果が左右されること。
- ⑤画像診断機器の精度等からみた計測対象病変のサイズについては、例外的にコルポスコプや SLO での実測の場合では 5mm 以上で可能かもしれないが、通常は他科同様、計測可能な病変として最低 1.5cm ぐらい、原則 2cm 以上が妥当と判断され、今後承認申請資料とする場合には計測対象病変のサイズの限定を行う必要があると考えられること。

なお、いずれの場合にも第三者が評価できる記録を残すことが必要であり、今後、実行可能性を検討した上で、計測可能な方法を義務づけることも必要ではないかとの意見が出された。

審査センターは、後期第Ⅱ相試験の PR 症例のうち、客観性及び再現性に乏しく PR ではないと判断している症例（症例 No.8,24）2 例について原資料に基づいて独自に評価した判定結果は妥当と判断している。また、腫瘍縮小効果を主要評価項目とする抗悪性腫瘍薬の承認申請を目的とした第Ⅱ相試験において、担当医師によってのみしかその評価の妥当



性を検証することができない婦人科的内診所見、コルポスコピー所見、視診所見、腹部超音波所見等の客観性及び再現性に乏しい評価方法を用いることは今後、避けるべきであり、主観的評価の比重の高い評価方法を採用する場合には計測可能病変の選択に細心の注意を払い、客観性の高い評価方法との併用を考慮すべきであると判断した。この審査センターの判断は、全専門委員から支持された。

#### 市販後臨床試験の実施に関して

海外において子宮頸癌に対する効能を取得している国がなく、かつ適応外使用されている現状もないことからみて、市販後臨床試験の実施は必須と考えられる。デザインとしては、本薬の単剤投与と標準的治療（CDDP を含む多剤併用療法）の奏効率及び生存率の比較等が考えられるが、実施に際しては評価対象病変が画像上明確な症例を選択して、WHO の抗腫瘍効果判定基準（RECIST）に準じた適切な市販後臨床試験を実施すべきであり、承認条件を付すことは専門委員からも妥当とされた。

## 2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、「申請時の用法・用量」を次のように一部変更の上、以下の条件を付し本剤を承認して差し支えないと判断した。

#### 子宮頸癌

「なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。」を「なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。」へ変更する。

#### [承認条件]

子宮頸癌に対する国内における本剤の臨床的有効性及び安全性を確認するため、国内での適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

## 3. 再審査期間

本剤は、新効能医薬品であるので、再審査期間は4年が適当と考える。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)イ(ア)に該当する医薬品(平成12年6月1日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
<p>ラスデットS25 ラスデットS50</p>	<p>日本化薬(株)</p>	<p>1) アプレクト中、エトボシトを25mg又は50mg含有するアプレクト剤 新効能医薬品 (「子宮頸癌」の効能・効果及びその用法・用量の追加; 従来は「肺小細胞癌、悪性リンパ腫」である。) (抗腫瘍性植物成分製剤: 424)</p>	<p>4年</p>	<p>再審査の対象は「子宮頸癌」の効能・効果及びその用法・用量である。 承認条件は「子宮頸癌に対する国内における本剤の臨床的有効性及び安全性を確認するため、国内での適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。」</p>
			<p>規制区分</p>	
			<p>劇薬 指定医薬品 要指示医薬品 広告制限 医薬品</p>	