

ト. 臨床試験

	頁
固形がん化学療法直接効果判定基準（日本癌治療学会）（抜粋）1986年版	i
肺癌取り扱い規約（日本肺癌学会）（抜粋）1987年版	iii
副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準（日本癌治療学会）1986年版	ix
総括	295
1 第Ⅰ相臨床試験	304
1-1 試験成績	309
1-1-1 症例の内訳・患者背景	309
(1) 単回投与試験	309
(2) 5日間連日投与試験	309
1-1-2 安全性	312
(1) 単回投与試験	312
(2) 5日間連日投与試験	318
1-1-3 抗腫瘍効果	324
1-1-4 薬物動態	324
1-1-5 まとめ	325
2 前期第Ⅱ相臨床試験	327
2-1 試験成績	331
2-1-1 症例の内訳・患者背景	331
2-1-2 抗腫瘍効果	334
(1) 小細胞肺癌	335
(2) 非小細胞肺癌	338
(3) 子宮頸癌	340
(4) 卵巣癌	342
2-1-3 安全性	343
(1) 自・他覚的副作用	343
(2) 臨床検査値異常	347
(3) 心電図検査結果	359
(4) 本剤との因果関係が否定できない死亡例	359
2-1-4 まとめ	362
3 後期第Ⅱ相臨床試験	364
3-1 試験成績	368
3-1-1 症例の内訳・患者背景	368
3-1-2 抗腫瘍効果	371
3-1-3 安全性	380

(1) 自・他覚的有害事象、副作用	380
(2) 臨床検査値異常	384
(3) 心電図検査結果	394
(4) 本剤との因果関係が否定できない死亡例	395
3-1-4 まとめ	396
4 臨床試験成績のまとめ	397
4-1 抗腫瘍効果	397
4-2 安全性	401
4-2-1 自・他覚的副作用	401
4-2-2 臨床検査値異常	406
4-2-3 心電図検査結果	409
4-2-4 血液毒性	410
(1) 白血球数減少、好中球数減少	412
(2) 血小板数減少、ヘモグロビン減少	420
4-2-5 下痢	427
4-2-6 後期第Ⅱ相臨床試験での子宮頸癌における安全性	431
(1) 自・他覚的副作用	431
(2) 臨床検査値異常	433
(3) 心電図検査結果	433
(4) 死亡例及び重篤な副作用	434
5 死亡例のまとめ	435
6 海外における第Ⅰ～Ⅲ相臨床試験	439

固形がん化学療法直接効果判定基準（日本癌治療学会）（抜粋）1986 年版

3. 効果判定方法

効果判定には、他覚的改善の程度をもってし、次の方法で測定し、縮小率を算出する。

3.1 二方向測定可能な病変の場合の計測法

3.1 附 計測には ruler 又は caliper を用いる。

- 3.1.1 同一平面上での腫瘍の長径とそれに直角に交わる最大径の積を求め、次式により縮小率を算出する。

$$\text{縮小率} = \frac{(\text{治療前の積}) - (\text{治療後の積})}{(\text{治療前の積})} \times 100\%$$

3.1.1 附

肺陰影などで正面 X 線像では一方向のみしか測定できない場合、側面像で計測できれば、正面像における径と側面像における径の積を算出する。

- 3.1.2 同一臓器で二方向測定可能病変が 2 つ以上ある場合は、それぞれの積の総和を求め縮小率を算出する。

3.2 一方向測定可能病変の場合の計測法

- 3.2.1 腫瘍の長径を計測し、次式により縮小率を算出する。

$$\text{縮小率} = \frac{(\text{治療前の径}) - (\text{治療後の径})}{(\text{治療前の径})} \times 100\%$$

- 3.2.2 同一臓器で一方向測定可能病変が 2 つ以上ある場合は、それぞれの径の総和を求め縮小率を算出する。

- 3.3 同一臓器に二方向測定可能病変と一方向測定可能病変とが共存する場合は 3.1, 3.2 に従ってそれぞれの縮小率を算出する。

- 3.4 後述の奏効度(4 項参照)を判定するために、治療の前後で同一の方法により病変の大きさを測定しなくてはならない。

4. 奏効度の表現

4.1 著効……Complete Response (CR)

測定可能病変、評価可能病変および腫瘍による二次的病変がすべて消失し、新病変の出現がない状態が 4 週間以上持続したもの。

4.1 附

- 1) 測定困難、評価可能病変のうち、触診によるクルケンベルグ腫瘍、ダグラス窩腫瘍のみが病変である場合は、腫瘍が消失しても CR とはせず PR とする。
- 2) 触診による腹部の一方向あるいは二方向測定可能病変のみが病変である症例の場合は、腫瘤を触れなくなっても CR とはせず PR とする（腫大肝を含む）。

4.2 有効……Partial Response (PR)

- 4.2.1 二方向測定可能病変の縮小率が 50%以上であるとともに、評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも 4 週間以上持続した場合。

- 4.2.2 一方向測定可能病変において、それぞれの算定式で求めた縮小率が 30%以上であり、評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも 4 週

間以上持続した場合。

4.2 附

- 1) 測定困難、評価可能病変のうち、肺の融合性またはびまん性結節性病変、皮膚、皮下のびまん性病変、骨転移を伴うもの、またはこれら病変のみが対象である症例については、これら病変が明らかに 50%以上改善することが条件とされる。
- 2) 測定困難、評価可能病変のうち、触診によるクルケンベルグ腫瘍、ダグラス窩腫瘍を伴う症例またはこれら病変のみが対象である症例については、これら病変が明らかに 50%以上改善することが条件とされる。
- 3) がん性体腔液（胸水、腹水など）を伴う症例、測定可能または測定不能、評価可能病変に体腔液を伴う場合には、体腔液に増悪がないこと。
- 4) がん性体腔液によって腫瘍に対する効果の判定が困難な場合、または体腔液のみが対象である症例は腫瘍効果の判定から除外し、別に定める基準により判定する（各論参照）。

4.3 不変……No Change (NC)

二方向測定可能病変の縮小率が 50%未満、一方向測定可能病変においては縮小率が 30%未満であるか、またはそれぞれの 25%以内の増大にとどまり、腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新しい病変が出現しない状態が少なくとも 4 週間以上持続した場合。

4.3 附

- 1) 測定困難、評価可能病変を伴うもの、またはこれに該当する病変のみが対象である症例は、これら病変が 4.2.2 附 1), 2) に定めた PR の条件を充たさない場合、または観察された増悪が 25%以内であることが条件とされる。
- 2) がん性体腔液を伴う症例では、体腔液の増加があっても測定可能病変の測定、または測定困難評価可能病変の評価に支障がない範囲であること。

4.4 進行……Progressive Disease (PD)

測定可能病変の積または径の和が 25%以上の増大、または他病変の増悪、新病変の出現がある場合。

4.4 附 がん性体腔液の新たな出現、または著明な増加があった場合は進行とする。

4 註：CR および PR の条件に満たない症例の取り扱いについて

二方向測定可能病変の 50%以上または一方向測定可能病変の 30%以上の縮小が 4 週未満持続する症例および、二方向測定可能病変の 25%以上 50%未満の縮小が 4 週以上持続した症例は minor response (MR) として別途に記録する。但し MR は奏効率の算出に加えてはならない。

5. 病変が複数臓器にわたる場合の奏効度の表現

病変が複数の臓器にわたるときには下記のごとく総合して奏効度を表現する。

- 5.1 各臓器ごとの効果を 4 の奏効度の規定に従い、別々に判定し記載する。
- 5.2 著効 (CR) ……各臓器の病変がすべて CR に該当する効果を示した場合。
- 5.3 有効 (PR) ……各臓器ごとに判定された効果がすべて PR か、または CR, PR, NC が混在するときは、CR+PR の数が NC の数と同じか、または多い場合は PR とする。
- 5.4 不変 (NC) ……各臓器ごとに判定された効果がすべて NC か、または CR, PR, NC が混在するときは、NC の数が CR+PR の数より多い場合 NC とする。
- 5.5 進行 (PD) ……各臓器ごとに判定された臓器病変の効果のいずれかに PD がある場合は PD とする。

肺癌取り扱い規約（日本肺癌学会）（抜粋） 1987 年版

7. 原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法の腫瘍効果判定基準

1. 判定の対象となる症例の選択

1. 付 層別に必要な性、年齢、腫瘍部位（Dominant Lesion を含む）、病期(TNM)、組織型、原発巣の有無、前治療の有無（有のときはその種類と治療期間）を必ず記載する。
- 1.1 組織診のあるもの（組織型を明記すること）。
 - 1.1.1 付 細胞診により組織型が明らかにされている症例、および臨床的に悪性腫瘍と診断され効果判定の対象とした病変が剖検によってがんと確認された症例を含む。
- 1.2 測定可能な他覚的病変のあるもの（2 項参照）。
- 1.3 活動性の重複がんのないもの。
- 1.4 一般状態（Performance Status）（P.S.）Grade 0-3 のもの（表参照）。

1.4 付表 Performance Status の Grade

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。たとえば軽い家事、事務など。
2	歩行や身のまわりのことはできるが、ときに少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50% 以上は起居している。
3	身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50% 以上は就床している。
4	身のまわりのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は臨床的に判断する。

- 1.5 腎機能、肝機能、骨髄機能に高度の障害のないもの。
- 1.6 重篤な合併症のないもの。
- 1.7 対象が再治療例の場合は、先行治療終了後 4 週間以上の期間があり、かつ前治療の影響がまったく認められないもの。

2. 肺所見に対する計測評価の方法

- 2.1 原則として、2 方向測定可能なものは腫瘍影の長径とそれに直角に交じわる最大径の積を算出する。2 つ以上ある場合は、それぞれの積の和を算出する。正面のみで測定し難い場合は、正面における径と側面における径の積を算出する。
- 2.2 2 方向測定困難な場合は、1 方向のみを測定する。
 - 2.2.1 ただし、縦隔、肺門部の病変によって縦隔の陰影が拡大している場合、発症前正常時の X 線写真があるものについては縮小率を次式により算出する。

$$\frac{(\text{治療前の幅}) - (\text{治療後の幅})}{(\text{治療前の幅}) - (\text{発症前の幅})} = \text{縮小率}$$

- 2.2.1 付 正常時の X 線写真がないものでも、CT によって縦隔、肺門部病変を客観的に計測しうる場合は、同じレベルの CT 像によって計測する。
- 2.2.2 無気肺例は原則として除外、ただし気管支鏡によって気管支内腔に認められた病変を 1 方向でも測定しえたものは治療前後の径を算出する。
- 2.3 がん性胸水を伴う症例でも、2.1、2.2 に該当する所見があり、測定可能であったものは計測する。
- 2.4 がん性胸水によって腫瘍効果を判定し難いものは除外、別にがん性胸水に対する効果判定を定める(後述)。
- 2.5 融合性結節性病巣のように、測定困難なものは後に述べる基準によって判定する。
- 2.6 上大静脈症候群、気管支鏡によって気管支病変を確認していない無気肺所見、がん性リンパ管症(生検がない場合)、縦隔拡大時の X 線写真しかない症例など、そのいずれかあるいはこれに該当するいくつかの病変のみが対象である症例は、治療により軽快しても評価不能例として後述する評価症例から除く。

3. 効果の判定(奏効度の表現)

3.付

- 1) 化学療法のみによる腫瘍縮小効果を検討しようとする場合は、計画された治療終了後、4 週間以上の観察が必要とされる。
- 2) 原発性肺癌に対して化学療法と放射線療法を併用する場合は、両者を含む治療計画終了後、4 週間以上の観察が必要とされる。
- 3) 肺野に 2 方向測定可能病変(2.1)と 1 方向測定可能病変(2.2)とが共存する場合は、2.1 と 2.2 に該当する病変についてそれぞれ奏効度を求め、後述の 4 の効果の判定法に準じ、肺病変に対する総合した奏効度を定める。
- 4) 放射線療法に対する効果判定は、照射野内の病変に対してのみ適応される。

3.1 著効……Complete Response (CR)

臨床的に観察しうるすべての腫瘍所見が、ほぼ完全に消失、その期間が 4 週間以上あるもの。

- 3.1.1 2.3 に該当する場合は、胸水の完全消失がその他の腫瘍所見の消失と同時に認められた場合のみ。
- 3.1.2 新病巣の出現がないこと。

3.2 有効……Partial Response (PR)

少なくとも 4 週間、腫瘍の 2 方向の径の積が 50%以上縮小したもの、および多発病巣の直径と最大幅との積の合計が 50%以上縮小したもの。

- 3.2.1 1 方向のみ測定可能なものは、4 週間、30%以上の縮小が認められたもの。
- 3.2.2 2.3 に該当するものは、4 週間、胸水に増加が認められなかったもの。
- 3.2.3 2.5 に該当するものは、明らかな改善が 50%以上と判定され、少なくとも 4 週間以上その状態が持続した場合。
- 3.2.4 さらに 2.1、2.2 に該当する病変のあるものでも 2.6 に該当する病変を伴うものはそのいずれにも増悪がないことが条件とされる。
- 3.2.5 腫瘍効果は著効、ただしその縮小期間が 4 週間に達しないものでも有効に該当する縮小期間が 4 週間あるものは有効とする。
- 3.2.6 新病巣の出現がないこと。

3.3 不変……No Change (NC)

2 方向測定可能病変の縮小率が 50% 未満, 1 方向測定可能病変においては縮小率が 30% 未満であるか, またはそれぞれの 25% 以内の増大にとどまり, 腫瘍による二次的病変が増悪せず, かつ新しい病変が出現しない状態が少なくとも 4 週間以上持続した場合.

- 3.3 付 胸水を伴う症例のうち, 2.3 に該当するものは, 胸水の著明な増加がないこと, 増加があっても測定可能病変の測定に支障がない範囲であること.

3.4 進行……Progressive Disease (PD)

測定可能病変の積または径の和が 25% 以上の増大, または他病変の増悪, 新病変の出現がある場合.

- 3.4 付 胸水 (がん細胞陽性) の新たな出現, または著明な増加があった場合は進行とする.

3. 註: CR および PR の条件に満たない症例の取り扱いについて, 2 方向測定可能病変の 50% または 1 方向測定可能病変の 30% 以上の縮小が 4 週未満持続した症例および, 2 方向測定可能病変の 25% 以上 50% 未満の縮小が 4 週以上持続した症例は Minor Response (MR) として別途に記録する. ただし MR は奏効率の算出に加えてはならない.

4. 病変が複数臓器にわたった場合の効果の判定 (奏効度の表現)

病変が複数の臓器にわたるときには下記のごとく総合して効果を判定する (奏効度を表現する).

4. 付

- 1) 原発肺癌に対する化学療法の効果判定に際して病変が他臓器に及ぶ場合は, 4 に従って判定する.
- 2) 肺外臓器の病変に対する判定は, 「がん化学療法の臨床効果判定基準」の「固形がん化学療法直接効果判定基準」による.

4.1 各臓器ごとの効果を 3 の規定に従い, 別に判定し記載する.

4.2 著効 (CR) …… 各臓器の病変がすべて CR に該当する効果を示した場合.

4.3 有効 (PR) …… 各臓器ごとに判定された効果がすべて PR か, または CR, PR, NC が混在するときは, CR+PR の数が NC の数と同じか, または多い場合は PR とする.

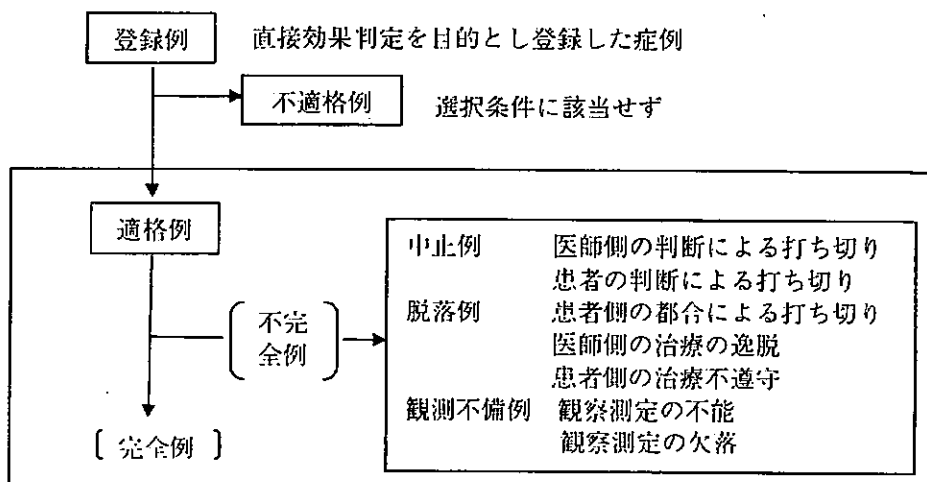
4.4 不変 (NC) …… 各臓器ごとに判定された効果がすべて NC か, または CR, PR, NC が混在するときは, NC の数が CR+PR の数より多い場合は NC とする.

4.5 進行 (PD) …… 各臓器ごとに判定された臓器病変の効果のいずれかに PD がある場合は PD とする.

5. 奏効率

著効 (CR), 有効 (PR) のみを奏効として奏効率を算出し, 次の 2 つを併記する.

5. 付 治療を行った症例は次の表に従って取り扱うこととする.



- 1) 治療前既に1の対象選択の条件を満たしていない症例は不適格例とし、その数および理由を明記する。
- 2) 中止例、脱落例および観測不備例について
 中止例：安全性に関連して医師の判断または患者の判断によって治療を中止した症例
 脱落例：特に安全性とは無関係に、計画された治療が行われなかった症例
 観測不備例：何らかの理由によって治療開始後、効果を確認するために必要な病変の測定が行われなかった症例
 なお、中止例、脱落例および観測不備例についてはその数およびその理由を明記する。
- 3) 安全性の検討は適格例のうち、完全例、観測不備例、中止例、および脱落例の一部（理由、内容によって検討可能な症例）について行う。
 以上の決定は施設外検閲または効果判定委員会により定めることが望ましい。
- 4) 原発巣が有る症例と、原発巣が切除された再発症例とは区別して奏効率を算出する。
- 5) 対象となった病変が複数臓器にわたる場合は4により総合した奏効度を求め、奏効率5.1および5.2を算出するとともにそれぞれの臓器別に奏効率を5.2により算出し併記する。
- 6) 効果の判定の参考として、当該治療の対象となったがん患者の母集団につき付記することが望ましい。たとえば、その期間における当該がん患者の全症例数およびその施設におけるがん患者総数を記入する。

5.1 適格例の奏効率

$$= \frac{(\text{CR 例数}) + (\text{PR 例数})}{\text{適格例数}} \times 100\%$$

5.2 完全例の奏効率

$$= \frac{(\text{CR 例数}) + (\text{PR 例数})}{\text{完全例数}} \times 100\%$$

6. 奏効期間

奏効期間測定のため次の年月日を明記する（図参照）。

A：治療開始年月日

B：始めて明らかな腫瘍縮小を認めた年月日

C：50%以上の縮小に到達したと認めた年月日

D：完全消失と認めた年月日

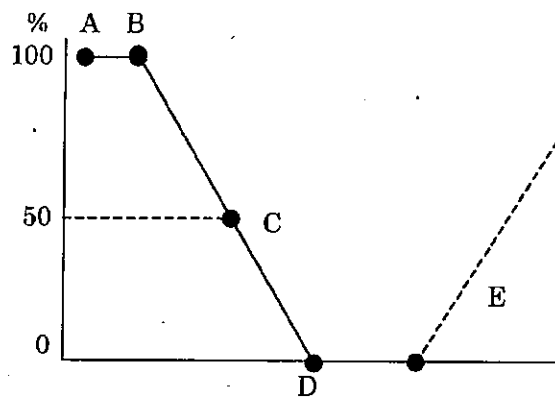
E：一度縮小した病変の明らかな増大、または新病変の出現を始めて認めた年月日

奏効期間：

著効(CR)の期間：D－E

有効(PR)の期間：C－E

全奏効期間：A－E



7. 施設外検閲 (extramural review) を行うことが望ましい。

8. 効果判定に関しては腫瘍効果に関連する層別化(stratification)を記載する。

9. 毒性の種類、程度、出現時期、持続期間等につき記載する。

10. 生存期間について

本判定基準は多角的改善を取り扱うが(2項)、生存期間を算出する場合は次の方法による。

10.付

- 1) 生存期間については適格例のほか、奏効例と非奏効例に分けて算出し、付記することが望ましい。
- 2) なお、生存期間については固形がん化学療法の効果増強の判定基準 3.2.4 生存期間ならびに 3.2.4 付を参照されたい。

10.1 生存期間は当該治療の開始の日より死亡に至る期間(週)をいう。

10.2 50%生存期間とは中止例および脱落例を除いた適格例の50%が生存した期間。

10.3 平均生存期間：中止例および脱落例を除いた適格例の生存期間の平均値±標準偏差(SD)。

11. がん性体腔液(胸・腹水等)に対する効果判定方法

がん性体腔液に対する効果判定は下記に従い行う。ただし、これは腫瘍効果の奏効率の算定には含めず、胸・腹水等に対する効果として別記する。

11.付

- 1) 利尿剤を使用した場合はその薬剤名、量および投与期間を付記する。
- 2) 人工的に排液した場合はその方法、排液量および実施日を付記する。
- 3) 体腔液効果の表示の場合、対象となった体腔液の部位を()内に記入する。

11.1 体腔液著効

胸・腹水等中のがん細胞が陰性化し、かつ胸・腹水等が完全に消失した状態が4週間以上持続する場合。

11.2 体腔液有効

胸・腹水等中のがん細胞が陰性化し、かつ胸・腹水等が著明に減少した状態が4週間以上持続した場合。

11.3 体腔液無効

11.1, 11.2 の条件を満たすことができない場合。

付：癌性胸水によって腫瘍効果の判定が困難な場合あるいは癌性胸水のみが対象である症例の効果判定は下記に従って行う。ただし、これは腫瘍効果判定の症例から除外し、腫瘍効果の奏効率の算定には含まない。痛性胸水例として効果を別に扱う。

- 1) 著効（胸水型）：胸水、腫瘍細胞ともに消失し、4 週間以上再発しないもの。
- 2) 有効（胸水型）：胸水減少、腫瘍細胞消失、4 週間以上胸水の増加を認めないもの。
- 3) 無効（胸水型）：胸水減少せず、腫瘍細胞が消失しないもの。

副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準（日本癌治療学会）1986 年版

項目	程度	0	1	2	3	4
血液(成人)						
血色素 (g/dL)		11.0 以上	10.9~9.5	9.4~8.0	7.9~6.0	5.9 以下
白血球 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		4.0 以上	3.9~3.0	2.9~2.0	1.9~1.0	0.9 以下
好中球 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		2.0 以上	1.9~1.5	1.4~1.0	0.9~0.5	0.4 以下
血小板 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		100 以上	99~70	69~50	49~30	29 以下
消化器						
総ビリルビン(mg/dL)		1.5 以下	1.6~3.0	3.1~10.0	10.1~20.0	20.1 以上
GOT (U) (GPT(U))		40 以下	41~100	101~500	501~1,000	1,001 以上
Al-pase (KA) (U)		10 以下	11~30	31~60	61~100	101 以上
口腔		1.25×N*以下 無	1.26~2.5×N* 疼痛・紅斑	2.6~5.0×N* びらん・潰瘍	5.1~10.0×N* 潰瘍・流動食のみ摂取	10.1×N*以上 潰瘍・出血を伴う
食欲不振		無	1/2 以上、摂食	1/2 以下	摂食しない	—
悪心・嘔吐		無	悪心	時に嘔吐	嘔吐(要治療)	—
下痢		無	泥状便 2~3 日	水様便 3~4 日	水様便 5 日以上	出血・脱水・電解質異常を伴う
腎						
BUN (mg/dL)		25 以下	26~40	41~60	61~80	81 以上
クレアチニン(mg/dL)		1.5 以下	1.6~3.0	3.1~5.0	5.1~8.0	8.1 以上
蛋白尿		()~(±)	(1)	(++)	(+++)	(++++)
蛋白尿 (mg/dL)		10 以下	11~30	31~100	101~300	301 以上
クレアチニンクリアランス(mL/分)		70 以上	69~50	49~30	29 以下	—
血尿		無	顕微鏡的	肉眼的	肉眼的、凝血塊	—
呼吸器						
臨床症状		無	労作時の軽度息切れ	労作時の呼吸困難	安静時の呼吸困難	レスピレーターを必要とする
PaO ₂ (mmHg)		70 以上	69~60	59~50	49~40	39 以下
発熱(℃)						
		無	38.0 以下	38.1~40.0	40.1 以上	—
アレルギー						
		無	浮腫、発疹	喘鳴 (呼吸困難なし)	喘鳴 (呼吸困難を伴う)	アナフィラキシー
静脈炎						
		無	疼痛あり	発赤、浮腫	硬結	壊死
皮膚						
		無	色素沈着、紅斑丘疹	水泡、落屑	潰瘍、皮膚剥離	—
脱毛						
		無	軽度	中等度	完全な脱毛	—
循環器						
心電図 リズム		異常なし	洞性頻脈	心房性頻脈、不整脈、 源性心室性期外収縮	多源性心室性 期外収縮	心室性頻脈
ST・T		異常なし	安静時 100 以上 ST:0.05~0.1mV 低下	ST:0.1mV 以上低下 T:平低下(一過性)	ST:0.1mV 以上低下 T:平低下(持続的)	—
臨床症状(NYHA)**		無	I	II	III	IV
血圧(最大)		異常なし	100 以下	90 以下	80 以下	ショック
心膜液		無	無症状	労作時症状	安静時症状	心タンポナーデ
心膜液 UCG		無	軽度	中等度	高度	—
レントゲン所見 CTR		不変	5%以上増加	10%以上増加	15%以上増加	20%以上増加
精神・神経						
中枢		異常なし	軽度傾眠 不穏徴候	傾眠 軽度興奮	昏迷 高度興奮	昏睡
末梢		異常なし	軽度知覚異常 腱反射減弱	軽度うつ状態 中等度知覚異常 腱反射消失	高度うつ状態 高度知覚異常	—
感覚器		異常なし	—	筋力低下	運動能力低下	麻痺
疼痛		無	異常あり 耐えられる程度	—	—	—
腸管麻痺		無	便秘傾向	鎮痛剤(非麻薬性) を必要とする 便秘、腹部膨満感	麻薬の投与を 必要とする 便秘、腹部膨満	イレウス

* N は正常の上限值

** NYHA 分類

I 度：日常の活動になんらの制限を受けないもの。

II 度：日常の生活に多少の制限を受け、過度の運動にさいして呼吸困難、動悸などが出現するもの。

III 度：日常生活にかなりの制限を受け、軽度の体動でも症状が出現するもの。

IV 度：安静時にも症状を有し、わずかの体動でも症状が増強するため、病床を離れることができないもの。

ト. 臨床試験

総 括

塩酸ノギテカンの本邦における臨床試験の概括を表ト-1に示し、第Ⅱ相臨床試験の有効性及び安全性のまとめを表ト-2に示す。投与量は遊離塩基（ノギテカン）換算量として表した。

表ト-1 本邦で実施した臨床試験一覧表

試験の種類	対 象	症例数	初期用量/ 初回用量 (mg/m ² /日)	投与 日数	投与 コース数*	代表施設名 及び施設数	治験期間
第Ⅰ相試験	オープン	各種固形癌	21	5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 22.5	単 回	—	他 合計 15 施設
			22	0.5, 0.75, 1.0, 1.2, 1.5	5 日間	1 コース	
前期第Ⅱ相試験	オープン	小細胞肺癌	未治療例 (ED 例)	6	5 日間	2 コース 以上	他 合計 42 施設
			既治療例	15			
		非小細胞肺癌	未治療例	22			
			既治療例	16			
		子宮頸癌	化学療法 未施行例	7			
			化学療法 施行例	22			
		卵巣癌	化学療法 施行例	15			
			化学療法 施行例	15			
後期第Ⅱ相試験	オープン	小細胞肺癌	グループ A	53	5 日間	2 コース 以上	他 合計 25 施設
			グループ B	53			他 合計 42 施設

#：1 コースは3週間（5日間連日投与後、16日間休薬）

表ト-2 第Ⅱ相臨床試験の有効性及び安全性のまとめ

試験	癌 種		有効性		安 全 性							
			奏効例(%)		主 な 自 ・ 他 覚 的 副 作 用 発 現 例 数 (%)							
			適格例 [#]	完全例	評価 例数	悪心・ 嘔吐	食欲 不振	脱毛	発熱	易疲 労感	口内炎	下痢
前期第Ⅱ相試験	小細胞 肺癌	未治療例 (ED 例)	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)	21	11 (52.4)	14 (66.7)	7 (33.3)	5 (23.8)	4 (19.0)	4 (19.0)	1 (4.8)
		既治療例	4/15 (26.7)	4/15 (26.7)								
	非小細胞 肺癌	未治療例			36	17 (47.2)	11 (30.6)	9 (25.0)	5 (13.9)	4 (11.1)	3 (8.3)	1 (2.8)
		既治療例										
	子宮頸癌	化学療法 未施行例			26	15 (57.7)	12 (46.2)	8 (30.8)	1 (3.8)	2 (7.7)	2 (7.7)	3 (11.5)
		化学療法 施行例										
	卵巣癌	化学療法 施行例			14	10 (71.4)	13 (92.9)	5 (35.7)	3 (21.4)	5 (35.7)	3 (21.4)	1 (7.1)
	合 計				97	53 (54.6)	50 (51.5)	29 (29.9)	14 (14.4)	15 (15.5)	12 (12.4)	6 (6.2)
後期第Ⅱ相試験	小細胞 肺癌	グループ A	13/52 (25.0)	13/50 (26.0)	50	29 (58.0)	31 (62.0)	17 (34.0)	23 (46.0)	14 (28.0)	4 (8.0)	10 (20.0)
		グループ B	11/51 (21.6)	11/46 (23.9)	46	28 (60.9)	27 (58.7)	11 (23.9)	12 (26.1)	11 (23.9)	5 (10.9)	4 (8.7)
		合 計	24/103 (23.3)	24/96 (25.0)	96	57 (59.4)	58 (60.4)	28 (29.2)	35 (36.5)	25 (26.0)	9 (9.4)	14 (14.6)
	総 計				193	110 (57.0)	108 (56.0)	57 (29.5)	49 (25.4)	40 (20.7)	21 (10.9)	20 (10.4)

#：未投与例は除く

(続く)

表トー2 第Ⅱ相臨床試験の有効性及び安全性のまとめ（続き）

試験	癌 種		安全性							
			主な臨床検査値異常発現例数*（副作用）（%）							
			白血球数減少		好中球数減少		ヘモグロビン減少		血小板数減少	
			評価例数	発現例数 （%）	評価例数	発現例数 （%）	評価例数	発現例数 （%）	評価例数	発現例数 （%）
前期 第Ⅱ相試験	小細胞肺癌		21	21 (100)	20	20 (100)	21	19 (90.5)	21	18 (85.7)
	非小細胞肺癌		36	36 (100)	35	35 (100)	36	34 (94.4)	36	26 (72.2)
	子宮頸癌		26	25 (96.2)	17	16 (94.1)	26	25 (96.2)	26	24 (92.3)
	卵巣癌		14	14 (100)	11	11 (100)	14	14 (100)	14	12 (85.7)
	合 計		97	96 (99.0)	83	82 (98.8)	97	92 (94.8)	97	80 (82.5)
後期 第Ⅱ相試験	小細胞 肺癌	グループ A	50	50 (100)	50	50 (100)	50	46 (92.0)	50	45 (90.0)
		グループ B	46	46 (100)	46	45 (97.8)	46	41 (89.1)	46	39 (84.8)
		合 計	96	96 (100)	96	95 (99.0)	96	87 (90.6)	96	84 (87.5)
総 計			193	192 (99.5)	179	177 (98.9)	193	179 (92.7)	193	164 (85.0)

#：癌治療学会の「固形癌化学療法効果増強の判定基準／副作用の記載様式：1986年版」を基に判定

塩酸ノギテカンの固形癌に対する臨床試験を、以下に示す如く実施した。試験はいずれも「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成3年2月4日薬新薬第9号)に従って行った。

第Ⅰ相臨床試験 (304～326 頁)：

各種固形癌患者を対象として、本剤投与による最大耐用量 (MTD: Maximum Tolerated Dose) の推定、薬物動態学的検討、治療効果の観察及び前期第Ⅱ相臨床試験で推奨される投与量を決定する目的で実施した。投与方法は30分間の単回点滴静脈内投与 (単回投与) 及び1日1回5日間連日点滴静脈内投与 (5日間連日投与) を用いた。なお、MTDの判定基準は日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」による副作用の記載様式のグレード2以上 (ただし、血液検査に関する項目はグレード3以上) に該当する副作用が2/3以上の症例に発現した段階の用量を指標とすることとした。用量の移行については、治験総括医師及び治験依頼者が、症例毎に安全性を検討し決定した。

1. 単回投与試験

単回投与の初期用量は、マウスの単回投与試験における LD_{10} 値の1/10量が 7.5 mg/m^2 であり、海外で実施した第Ⅰ相臨床試験 (444～446 頁) の MTD が 22.5 mg/m^2 であったことを参考に 5 mg/m^2 とし、Fibonacci の変法により増量することとした。

その結果、 22.5 mg/m^2 に達した段階でもグレード3以上の副作用は、白血球数減少、好中球数減少及びヘモグロビン減少がそれぞれ3例中1例みられたのみであった。その他の臨床検査値異常や自・他覚的症状の発現状況などから判断しても、この用量では MTD に到達していなかったが、海外での MTD が 22.5 mg/m^2 であることを考慮し、本試験における MTD は 22.5 mg/m^2 以上であると推定した。また、用量制限因子 (DLF: Dose Limiting Factor) は白血球数減少であり、ほとんどの症例において投与開始より約3週間で回復した。

1例 (10 mg/m^2 投与群: 症例番号) に、投与開始後9日目に癌性腹膜炎を伴う悪液質及び敗血症により死亡した症例がみられた (435～436 頁,)。

2. 5日間連日投与試験

5日間連日投与の初期用量は次のように設定した。5日間反復投与試験におけるマウスでの LD_{10} 値の1/10量 $1.38 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ とイヌでの toxic dose low の1/3量 $0.46 \sim 1.3 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ のうちの低い用量 $0.46 \text{ mg/m}^2/\text{日}$, 並びに海外で実施した第Ⅰ相臨床試験 (441～443 頁, 447～448 頁) の初期用量が $0.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ であり、MTD が $2.0 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ と予想されていたことを参考に、本邦における5日間連日投与の初期用量を海外と同様 $0.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ とした。

登録症例数は $0.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 5例, $0.75 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 4例, $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 3例, $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 5例であった。その後、 $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 5例を追加した。高用量の $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 及び $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ において、グレード3以上の白血球数減少及び好中球数減少の発現例数に大きな違いはみられなかったが、 $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ においてグレード4の好中球数減少の発現例が多かった。これらのことから、 $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ における血液毒性は $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ に比し強いものと推察し、 $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ を5日間連日投与試験での MTD と推定し、好中球数減少を含めた白血球数減少を DLF と判断

した。

この結果及び先行して実施された海外の第Ⅱ相臨床試験で奏効例が認められていたことから、MTDより1段階低用量である1.2 mg/m²/日を5日間連日投与後、16日間休薬し（3週間毎）、次コース以降については、DLFである白血球数減少、及び比較的重症度の高かった血小板数減少を基準とした投与規定及び1.5mg/m²/日への増量基準を設定することとした。これを繰り返す方法を推奨用法・用量とした前期第Ⅱ相臨床試験への移行が妥当であると判断した。

前期第Ⅱ相臨床試験（327～363頁）：

前臨床試験成績及び海外の臨床試験成績に基づき、また類薬の臨床試験成績を勘案し、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌及び卵巣癌を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討した。本剤を1日1回1.2 mg/m²ずつ5日間連日投与にて3週間毎に繰り返す投与方法で実施した。

抗腫瘍効果の判定については、日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」及び各臓器腫瘍の抗腫瘍効果判定基準に準じて実施・評価を行い、副作用については「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の副作用の記載様式：1986年版に準じ評価した。

なお、後期第Ⅱ相臨床試験へ移行する妥当性はFlemingの一標本多段階法（第1段階目標例数15例、第2段階目標例数20例、合計35例とする2段階法）により判断した。

1. 抗腫瘍効果

(1) 小細胞肺癌

小細胞肺癌の全21例とも適格かつ完全例であった。未治療例（ED症例）の抗腫瘍効果はPR 2例、MR 1例、NC 1例、PD 2例で奏効率は33.3%（2/6例）であり、既治療例の抗腫瘍効果はPR 4例、MR 1例、NC 5例、PD 5例で奏効率は26.7%（4/15例）であった。

(2) 非小細胞肺癌

(3) 子宮頸癌

(4) 卵巣癌

2. 安全性

安全性評価対象例は、小細胞肺癌 21 例、非小細胞肺癌 36 例、子宮頸癌 26 例、卵巣癌 14 例の合計 97 例であった。主な自・他覚的副作用は、悪心・嘔吐 54.6% (53/97 例)、食欲不振 51.5% (50/97 例)、脱毛 29.9% (29/97 例)、易疲労感 15.5% (15/97 例)、発熱 14.4% (14/97 例)、口内炎 12.4% (12/97 例) 及び下痢 6.2% (6/97 例) であった。また、グレード 3 以上についてみると食欲不振 11.3% (11/97 例)、悪心・嘔吐 7.2% (7/97 例)、易疲労感 4.1% (4/97 例)、口内炎 2.1% (2/97 例)、下痢 2.1% (2/97 例)、脱毛 1.0% (1/97 例)、下血 1.0% (1/97 例) 及び消化管出血 1.0% (1/97 例) であった。また、本剤との因果関係が否定できない主な臨床検査値異常は、白血球数減少 99.0% (96/97 例)、好中球数減少 98.8% (82/83 例)、ヘモグロビン減少 94.8% (92/97 例)、赤血球数減少 87.6% (85/97 例) 及び血小板数減少 82.5% (80/97 例) であり、このうちグレード 3 以上は、白血球数減少 70.1% (68/97 例)、好中球数減少 89.2% (74/83 例)、ヘモグロビン減少 57.7% (56/97 例)、血小板数減少 43.3% (42/97 例) 及び BUN 上昇 1.0% (1/97 例) であった。血液毒性については、G-CSF 製剤がほとんどの症例において使用されたが、G-CSF 等の処置の有無に関わらず回復又は回復傾向を示した。

3. 死亡例

本剤との因果関係が否定できない死亡例が 3 例認められた。以下に要約を示す (436 頁、)。

症例番号 (非小細胞肺癌症例) : 投与開始より 18 日目に多量の胸水を伴う肺炎が発現し、投与開始より 24 日目 (最終投与から 20 日目) に死亡に至った。

症例番号 (小細胞肺癌症例) : 投与開始より 34 日目 (最終投与から 30 日目) に消化管出血とそれに伴う全身状態の悪化により死亡に至った。

症例番号 (卵巣癌症例) : 投与開始より 4 日目に乏尿となり急性腎不全を併発し、投与開始 14 日目 (最終投与から 11 日目) に死亡に至った。

なお、上記の小細胞肺癌 1 例 (症例番号) の死亡例が発生した時点で、治験登録を中断し、それまでに組み入れられた症例の副作用発現状況を踏まえた上で、治験依頼者及び治験総括医師が協議の上、初回用量を 1.2 mg/m²/日から 1.0 mg/m²/日に変更することとし、更に投与開始後の減量規定を追加した。また、血液毒性に対する注意を書面にて治験参加医師に促した上で試験を継続した。

小細胞肺癌 (既治療症例) では、第 1 段階において評価対象例 (完全例) 15 例中 4 例が奏効しており (奏効率 26.7%, 95%信頼区間 7.8~55.1%), Fleming の一標本多段階法を用いると、期待有効率を 20%、閾値を 5%と設定したときに第 1 段階において目標症例数 15 例中 3

例以上の奏効例があった場合、有効であると判断できるため、本試験を 1 段階にて終了し、後期第Ⅱ相臨床試験へ進むことが妥当であると判断した。なお、小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験は、既治療例を対象に実施予定であったため、前期第Ⅱ相臨床試験での未治療例（ED 症例）は 6 例の症例集積にて終了とした。

小細胞肺癌については既治療例において完全例、適格例ともに 26.7%（4/15 例）と期待有効率（20%）を上回ったが、1.2 mg/m²/日において死亡例が認められたこと及び 1.0 mg/m²/日においても効果がみられたことから、初回用量 1.0 mg/m²/日の 5 日間連日投与を 3 週間隔で繰り返す投与方法にて後期第Ⅱ相臨床試験へ移行することとした。

また、

後期第Ⅱ相臨床試験（364～396 頁）：

小細胞肺癌の進行・再発例を対象として、初回用量 1.0 mg/m²/日の 5 日間連日投与を 3 週間毎に繰り返す投与方法で、有効性及び安全性を検討する目的で独立した 2 つの試験を実施した。

抗腫瘍効果の判定については、日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」及び日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」に準じ実施した。また、副作用については「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の副作用記載様式：1986 年版に準じ評価した。

1. 抗腫瘍効果

それぞれ 53 例、計 106 例の症例が登録され、適格例を対象とした奏効率はグループ A：26.9%（14/52 例）、グループ B：21.6%（11/51 例）であり、完全例の奏効率はグループ A：28.0%（14/50 例）、グループ B：23.9%（11/46 例）であった。また、両グループ併せての奏効率は適格例、完全例に対してそれぞれ 24.3%（25/103 例、95%信頼区間 16.4～33.7%）、26.0%（25/96 例、95%信頼区間 17.6～36.0%）であり、ともに 95%信頼区間の下限値は事前に設定していた閾値有効率 15%を超えていた。なお、原発巣消失後に肺内転移がみられた再発例 1 例において CR

が認められ、リンパ節転移巣、肝転移巣、副腎転移巣、脳転移巣及び椎体近傍に対する奏効例も認められた。

なお、審査センターにおける審査の過程において、グループ A の奏効例 1 例（症例番号：PR 症例）を評価不能として取り扱うことが妥当であるとの結論に達した。この変更に伴い再解析した結果、変更後の適格例の奏効率はグループ A：25.0%（13/52 例）、グループ B：21.6%（11/51 例）であり、完全例の奏効率はグループ A：26.0%（13/50 例）、グループ B：23.9%（11/46 例）であった。また、両グループ併せての奏効率は適格例、完全例に対してそれぞれ 23.3%（24/103 例、95%信頼区間 15.5～32.7%）、25.0%（24/96 例、95%信頼区間 16.7～34.9%）であり、ともに 95%信頼区間の下限値は事前に設定していた閾値有効率 15%を超えていた。

2. 安全性

安全性評価対象例は 96 例（グループ A：50 例、グループ B：46 例）であり、主な自・他覚的副作用は、グループ A、B それぞれ、食欲不振 62.0%（31/50 例）、58.7%（27/46 例）、悪心・嘔吐 58.0%（29/50 例）、60.9%（28/46 例）、発熱 46.0%（23/50 例）、26.1%（12/46 例）、脱毛 34.0%（17/50 例）、23.9%（11/46 例）、易疲労感 28.0%（14/50 例）、23.9%（11/46 例）、体重減少 14.0%（7/50 例）、26.1%（12/46 例）、状態悪化 18.0%（9/50 例）、10.9%（5/46 例）、下痢 20.0%（10/50 例）、8.7%（4/46 例）であった。また、A、B グループ合わせてのグレード 3 以上の自・他覚的副作用の発現率は悪心・嘔吐 10.4%（10/96 例）、食欲不振 6.3%（6/96 例）、状態悪化 4.2%（4/96 例）、脱毛 3.1%（3/96 例）、易疲労感 1.0%（1/96 例）、体重減少 1.0%（1/96 例）、四肢軀幹しびれ 1.0%（1/96 例）及び動悸 1.0%（1/96 例）であった。

また、本剤との因果関係が否定できない主な臨床検査値異常の発現率は、グループ A、B それぞれ、白血球数減少 100%（50/50 例）、100%（46/46 例）、好中球数減少 100%（50/50 例）、97.8%（45/46 例）、ヘモグロビン減少 92.0%（46/50 例）、89.1%（41/46 例）、赤血球数減少 96.0%（48/50 例）、100%（45/45 例）、血小板数減少 90.0%（45/50 例）、84.8%（39/46 例）であった。このうち、A、B グループ合わせてのグレード 3 以上のものは白血球数減少 65.6%（63/96 例）、好中球数減少 84.4%（81/96 例）、ヘモグロビン減少 45.8%（44/96 例）及び血小板数減少 41.7%（40/96 例）であった。血液毒性については、G-CSF 製剤がほとんどの症例において使用されたが、G-CSF 等の処置の有無に関わらず回復又は回復傾向を示した。

3. 死亡例

本剤との因果関係が否定できない死亡が 1 例（症例番号 ）みられた。本症例は前治療として胸部への放射線照射、シスプラチンとエトポシドの併用療法 4 コースを受け、投与開始前より活動性の放射線肺臓炎を認めていた。本剤の投与は 4 コース行われたが、腫瘍の転移などにより全身状態が増悪し、放射線肺臓炎に関しても悪化が認められ、投与開始 88 日目に死亡に至った（436～437 頁、 ）。

なお、グループ A、B にてほぼ同様の抗腫瘍効果及び安全性成績が得られ、本剤の小細胞

肺癌に対する成績には一貫性があると考えられた。

両グループを併せた安全性評価対象例は 24 例で、主な自・他覚的副作用は、悪心・嘔吐 87.5% (21/24 例)、食欲不振 79.2% (19/24 例)、易疲労感 58.3% (14/24 例)、脱毛 50.0% (12/24 例)、体重減少 33.3% (8/24 例)、状態悪化 29.2% (7/24 例)、発熱 29.2% (7/24 例)、血尿 29.2% (7/24 例)、尿量異常 29.2% (7/24 例)、下痢 25.0% (6/24 例)、呼吸困難 16.7% (4/24 例)、頭痛 16.7% (4/24 例) 及びLLI内炎 12.5% (3/24 例) であった。また、グレード 3 以上の自・他覚的副作用の発現率は悪心・嘔吐 25.0% (6/24 例)、食欲不振 25.0% (6/24 例)、易疲労感 12.5% (3/24 例)、状態悪化 12.5% (3/24 例)、低血圧 4.2% (1/24 例)、肩こり 4.2% (1/24 例)、頭痛 4.2% (1/24 例)、発汗 4.2% (1/24 例) 及び尿量異常変動 (尿量減少) 4.2% (1/24 例) であった。

本試験中、本剤投与との因果関係が否定できない死亡が 1 例みられた。本症例は投与開始から 10 日目に肺炎増悪を伴う気道閉塞により死亡に至った (症例番号 , 438 頁,)。

なお、子宮頸癌については今回効能として申請していないが、治験中の死亡例も含め後期第Ⅱ相臨床試験における本剤の子宮頸癌患者における安全性成績 (431～434 頁) についても参考までに記載した。

1 第Ⅰ相臨床試験

当初計画した試験方法の概略を表ト-3に示す。5日間連日投与の用量については、単回投与の途中経過を検討し設定することとしていたため、当初の試験計画には規定していなかった。5日間連日投与の用量の設定を含め試験方法（用量設定）の変更の経緯について表ト-4に示す。また、最終的な試験方法（用法・用量の設定）については表ト-5に示す。

表ト-3 第Ⅰ相臨床試験の方法

項 目	内 容
目 的	1) 塩酸ノギテカンの単回投与及び5日間連日投与による安全性並びに推定されるMTDについて検討する。 2) 塩酸ノギテカンのヒトにおける薬物動態を検討する。 3) 塩酸ノギテカンのヒトにおける抗腫瘍効果を可能な限り観察する。 4) 以上の結果を総合し、第Ⅱ相臨床試験における安全かつ適正な用法・用量を検討する。
試験の種類	多施設オープン試験（漸増投与法）
対 象	1) 組織診又は細胞診によって悪性腫瘍（固形癌）であることが確認されている症例 2) 標準的治療法によって効果が得られなかった症例又は適切な治療法がない症例 3) 治験薬の副作用が適正に評価され得る程度に臓器機能が保持されている症例 白血球数 4,000/mm ³ 以上 12,000/mm ³ 以下 血小板数 10万/mm ³ 以上 ヘモグロビン値 9.5 g/dL 以上 GOT, GPT, ALP 各施設の正常値上限の2倍以下 （ただし、原疾患に起因すると判断される場合は治験担当医師の判断に委ねた） 総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下 血清クレアチニン 各施設の正常値の上限以下 4) 一般状態 Performance Status (P.S.) が0～2の症例 5) 3ヵ月以上の生存が期待される症例 6) 前治療による副作用の影響が持ち越されていない症例 前治療から、BRM、ホルモン剤及び代謝拮抗剤は2週間、他は4週間以上を経過していることを目安とした。また、外科手術の影響に関しては治験担当医師の判断に委ねた。 7) 15歳以上75歳以下（性別不問） 8) 入院患者 9) 同意が得られている症例
除外対象	1) 薬剤過敏症の既往歴のある症例 2) 重篤な合併症を有する症例 3) 脳転移によりその症状を有する症例 4) 腹水を有する症例 5) 亜イレウスを合併している症例 6) 妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性（意志）のある女性 7) その他、治験担当医師が不適当と判断した症例
目標症例数	3症例以上/1用量段階（MTDに達するまで）
症例数の設定根拠	「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に準じ、1用量段階3症例以上とした。
使用薬剤	1バイアル中に塩酸ノギテカンを遊離塩基として5mg含有する注射用凍結乾燥製剤

（続く）

表ト-3 第Ⅰ相臨床試験の方法（続き）

項 目	内 容																					
用法・用量	1) 投与方法 塩酸ノギテカンを生理食塩液 100 mL で溶解後、30 分間かけて点滴静注した。 2) 用量 初期用量 単回投与試験：$n=5 \text{ mg/m}^2$ 5 日間連日投与試験：単回投与試験における用量、副作用、薬物動態を参考にして決定する。 増量計画 原則として Fibonacci の変法に従って増量した。 単回投与試験の増量計画を下表に示した。5 日間連日投与試験では、それまでの単回投与試験の成績から増量計画を決定するが、その総量は先行して実施されていた単回投与試験での用量を越えないものとした。 単回投与試験の増量計画 <table border="1"> <thead> <tr> <th>用量段階</th><th>用量 (mg/m^2)</th><th>予定症例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 n</td><td>5</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>2 n</td><td>10</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>3.3 n</td><td>16.5</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>5 n</td><td>25</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>7 n</td><td>.</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>9 n</td><td>.</td><td>3 以上</td></tr> </tbody> </table> 低用量の投与が終了した症例は、少なくとも 4 週間以上の観察を行い、安全性の確保に支障がない限り、再び、高用量の投与に組み入れることができることとした。また、臨床効果を期待し得る用量では、少なくとも 4 週間以上の観察を行い、安全性を確認したのちに再び投与することも可能とした。症例数は、散見された安全性の結果より、3 例以上の集積を行うこととした。	用量段階	用量 (mg/m^2)	予定症例数	1 n	5	3 以上	2 n	10	3 以上	3.3 n	16.5	3 以上	5 n	25	3 以上	7 n	.	3 以上	9 n	.	3 以上
用量段階	用量 (mg/m^2)	予定症例数																				
1 n	5	3 以上																				
2 n	10	3 以上																				
3.3 n	16.5	3 以上																				
5 n	25	3 以上																				
7 n	.	3 以上																				
9 n	.	3 以上																				
用法・用量 の設定根拠	1) 単回投与試験における初期用量設定の根拠 マウスの単回投与試験における LD_{50} 値の 1/10 量が 7.5 mg/m^2 であり、また、海外の第 I 相臨床試験（単回投与試験）における MTD が 22.5 mg/m^2（444～446 頁）であることを参考とし、初期用量を 5 mg/m^2 と設定した。																					
併用薬剤・療法	観察期間中は抗癌剤（ホルモン剤を含む）、BRM、放射線療法、手術療法など本剤の評価に影響する薬剤・治療法並びに現在治験中の薬剤の併用は行わない。 ただし、CSF 製剤に関しては、日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の副作用記載様式：1986 年版によるグレード 4 以上の白血球数減少の発現が確認された場合のみ投与を行ってもよいこととした。																					

（続く）

表ト-3 第Ⅰ相臨床試験の方法（続き）

項 目	内 容																																									
検査・観察 項 目	1) 患者背景 2) 臨床検査（血液学的検査，血液化学検査，尿検査，その他） 3) 心電図，胸部 X 線 4) 臨床所見（体温，血圧，心拍数，呼吸数，体重，P.S.，自・他覚症状） 5) 腫瘍所見																																									
検査・観察 時 期	単回投与試験の観察スケジュール <table border="1"> <tr> <th>項 目</th><th>投与前</th><th>第 8 日</th><th>第 15 日</th><th>第 22 日</th><th>第 29 日</th></tr> <tr> <td>患 者 背 景</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>臨 床 検 査</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>心電図・胸部 X 線</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr> <tr> <td>臨 床 所 見</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>腫 瘍 所 見</td><td>○</td><td>随時</td><td>随時</td><td>随時</td><td>随時</td></tr> </table>	項 目	投与前	第 8 日	第 15 日	第 22 日	第 29 日	患 者 背 景	○					臨 床 検 査	○	○	○	○	○	心電図・胸部 X 線	○				○	臨 床 所 見	○	○	○	○	○	腫 瘍 所 見	○	随時	随時	随時	随時					
	項 目	投与前	第 8 日	第 15 日	第 22 日	第 29 日																																				
	患 者 背 景	○																																								
臨 床 検 査	○	○	○	○	○																																					
心電図・胸部 X 線	○				○																																					
臨 床 所 見	○	○	○	○	○																																					
腫 瘍 所 見	○	随時	随時	随時	随時																																					
5 日間連日投与試験の観察スケジュール <table border="1"> <tr> <th>項 目</th><th>投与前</th><th>第 7 日</th><th>第 14 日</th><th>第 21 日</th><th>第 28 日</th><th>第 33 日</th></tr> <tr> <td>患 者 背 景</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>臨 床 検 査</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>心電図・胸部 X 線</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr> <tr> <td>臨 床 所 見</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>腫 瘍 所 見</td><td>○</td><td>随時</td><td>随時</td><td>随時</td><td>随時</td><td>随時</td></tr> </table>	項 目	投与前	第 7 日	第 14 日	第 21 日	第 28 日	第 33 日	患 者 背 景	○						臨 床 検 査	○	○	○	○	○	○	心電図・胸部 X 線	○					○	臨 床 所 見	○	○	○	○	○	○	腫 瘍 所 見	○	随時	随時	随時	随時	随時
項 目	投与前	第 7 日	第 14 日	第 21 日	第 28 日	第 33 日																																				
患 者 背 景	○																																									
臨 床 検 査	○	○	○	○	○	○																																				
心電図・胸部 X 線	○					○																																				
臨 床 所 見	○	○	○	○	○	○																																				
腫 瘍 所 見	○	随時	随時	随時	随時	随時																																				
	ただし，異常が認められた場合は適宜実施した。																																									
評価方法 及び 評価基準	1) 臨床検査及び臨床所見の判定は，臨床検査値の変動並びに臨床所見の推移より，各項目毎に治験担当医師が臨床的に判断して異常と判定した項目については，経過を観察し，その異常変動又は異常所見の発現と本剤との因果関係を，無・有・不明の 3 段階で判定した。 日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」による副作用記載様式：1986 年版に準じる項目は，グレード 0～4，本様式以外の項目は，0：症状なし，1：軽度，2：中等度，3：高度，4：極めて高度の 5 段階で判定した。 2) 抗腫瘍効果の判定は，日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に従って判定した。 MTD の指標 日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」による副作用の記載様式のグレード 2 以上（ただし，血液学的検査に関する項目はグレード 3 以上）に該当する副作用が 2/3 以上の症例に発現した段階の用量を指標とする。																																									
治験総括医師																																										
効果・安全性 評価委員																																										
代表施設名 及び施設数	他 合計 15 施設																																									
治験期間																																										

表トー4 第Ⅰ相臨床試験の方法（用量設定）変更の経緯

変更日	変更内容	変更理由
	用量の選択 1) 単回投与試験 増量計画中の第3及び第4段階の変更 (旧) (新) 3.3n 16.5 mg/m² → 3n 15 mg/m² 5n 25 mg/m² → 4n 20 mg/m² 2) 5日間連日投与試験 初期用量の決定 → 0.5 mg/m²/日 増量計画の決定 1n 0.5 mg/m²/日 1.5n 0.75 mg/m²/日 2n 1.0 mg/m²/日 2n以降は、2nまでの安全性が確認できてから決定する。	海外における副作用の発現状況、MTD などから安全性の面を考慮し、用量段階間の差を少なくした。 マウスの5日間反復投与試験におけるLD₁₀値の1/10量1.38 mg/m²とイヌの5日間反復投与試験におけるtoxic dose lowの1/3量0.46～1.33 mg/m²/日のうち低い用量0.46 mg/m²/日、並びに海外で実施した第Ⅰ相臨床試験（441～443頁、447～448頁）の初期用量が0.5 mg/m²/日であり、MTDが2.0 mg/m²/日と予想されたことを参考に、初期用量を0.5 mg/m²/日と設定した。 増量計画は、安全性の面から、増量段階の用量幅を狭めた設定とした。
	用量の選択 1) 単回投与試験 次段階4.5n（22.5 mg/m²）用量の検討を追加する。	4n用量の段階で、MTDに達していなかったため、海外でのMTDを参考に設定した。
	用量の選択 2) 5日間連日投与試験 次段階の用量を3n（1.5 mg/m²/日）とした。	2n用量段階の結果、及び海外でのMTDを参考に設定した。
	用量の選択 2) 5日間連日投与試験 2.4n（1.2 mg/m²/日）用量段階を追加した。	3n用量段階で、重篤な血小板数減少が出現したため、また、3n付近がMTDである可能性があり、海外での1.25mg/m²/日投与成績も考慮し、20%減量した用量を追加設定した。

表ト-5 最終的な第Ⅰ相臨床試験の方法（用法・用量の設定）

項 目	内 容																		
用法・用量	1) 投与方法 塩酸ノギテカンを生理食塩液 100 mL で溶解後、30 分間かけて点滴静注した。																		
	2) 用量 初期用量 単回投与試験：n=5 mg/m ² 5 日間連日投与試験：n=0.5 mg/m ² /日 増量計画 原則として Fibonacci の変法に従って増量した。 単回投与試験及び 5 日間連日投与試験の増量計画を下表に示した。5 日間連日投与試験の総量は先行して実施されていた単回投与試験での用量を越えないものとした。																		
	単回投与試験の増量計画																		
	<table border="1"> <tr> <th>用量段階</th><th>用量 (mg/m²)</th><th>予定症例数</th></tr> <tr> <td>1 n</td><td>5</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>2 n</td><td>10</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>3 n</td><td>15</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>4 n</td><td>20</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>4.5 n</td><td>22.5</td><td>3 以上</td></tr> </table>	用量段階	用量 (mg/m ²)	予定症例数	1 n	5	3 以上	2 n	10	3 以上	3 n	15	3 以上	4 n	20	3 以上	4.5 n	22.5	3 以上
	用量段階	用量 (mg/m ²)	予定症例数																
1 n	5	3 以上																	
2 n	10	3 以上																	
3 n	15	3 以上																	
4 n	20	3 以上																	
4.5 n	22.5	3 以上																	
5 日間連日投与試験の増量計画																			
	<table border="1"> <tr> <th>用量段階</th><th>用量 (mg/m²/日)</th><th>予定症例数</th></tr> <tr> <td>1 n</td><td>0.5</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>1.5 n</td><td>0.75</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>2 n</td><td>1.0</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>3 n</td><td>1.5</td><td>3 以上</td></tr> <tr> <td>2.4 n</td><td>1.2</td><td>3 以上</td></tr> </table>	用量段階	用量 (mg/m ² /日)	予定症例数	1 n	0.5	3 以上	1.5 n	0.75	3 以上	2 n	1.0	3 以上	3 n	1.5	3 以上	2.4 n	1.2	3 以上
用量段階	用量 (mg/m ² /日)	予定症例数																	
1 n	0.5	3 以上																	
1.5 n	0.75	3 以上																	
2 n	1.0	3 以上																	
3 n	1.5	3 以上																	
2.4 n	1.2	3 以上																	
	低用量の投与が終了した症例は、少なくとも 4 週間以上の観察を行い、安全性の確保に支障がない限り、再び、高用量の投与に組み入れることができることとした。また、臨床効果を期待し得る用量では、少なくとも 4 週間以上の観察を行い、安全性を確認したのちに再び投与することも可能とした。症例数は、散見された安全性の結果より、3 例以上の集積を行うこととした。																		
用法・用量 の設定根拠	1) 単回投与試験における初期用量設定の根拠 マウスの単回投与試験 における LD ₁₀ 値の 1/10 量が 7.5 mg/m ² であり、また、海外の第 1 相臨床試験（単回投与試験）における MTD が 22.5 mg/m ² （444～446 頁）であることを参考とし、初期用量を 5 mg/m ² と設定した。 2) 5 日間連日投与試験における初期用量設定の根拠 マウスの 5 日間反復投与試験 における LD ₁₀ 値の 1/10 量 1.38 mg/m ² とイヌの 5 日間反復投与試験 における toxic dose low の 1/3 量 0.46～1.3 mg/m ² /日のうち低い用量 0.46 mg/m ² /日、並びに海外で実施した第 1 相臨床試験（441～443 頁、447～448 頁）の初期用量が 0.5 mg/m ² /日であり、MTD が 2.0 mg/m ² /日と予想されたことを参考に、初期用量を 0.5 mg/m ² /日と設定した。																		

1-1 試験成績

1-1-1 症例の内訳・患者背景

治験依頼会社内に研究会事務局を設置し、電話登録法により症例の登録を受付け、研究会事務局が症例の適格性の確認を行い、治験総括医師に連絡を行った。

また、症例の完全性については、治験総括医師、世話人並びに効果・安全性評価委員にて協議の上、取り扱いを決定した。

(1) 単回投与試験

登録例は21例で、肺癌12例、子宮頸癌2例、子宮体癌2例、乳癌2例、大腸癌1例、結腸癌1例及び咽頭癌1例の患者に投与され、このうち、適格例20例、完全例19例であった。登録例のうち投与開始前より重イレウスを合併していた1例が不適格例、早期に癌死した1例が不完全例とされ、計2例が安全性の評価対象外とされ、19例が評価対象例となった。

評価対象例の患者背景として、年齢は60歳代が多く、P.S.は0が4例、1が11例、2が4例で、合併症なしが多く、性別は男性が11例、女性が8例であった。

なお、重イレウスを投与前から合併していた不適格例1例、並びに早期に癌死した不完全例1例は、それぞれ進行結腸癌、進行肺癌の症例であり、P.S.はいずれも2であった。

(2) 5日間連日投与試験

本試験では、3例が低用量投与後、再び高用量に組み入れられており、以下の表記は全て延べの患者数を示した。表ト-6に再登録された症例を示す。

表ト-6 再登録症例一覧

癌種	低用量			高用量（再登録）	
	用量 (mg/m ² /日)	症例番号		用量 (mg/m ² /日)	症例番号
肺癌	0.5		→	0.75	
大腸癌	0.75		→	1.0	
肺癌	1.0		→	1.5	

登録例は22例で、肺癌11例、大腸癌3例、卵巣癌2例、子宮頸癌1例、直腸癌1例、結腸癌1例、乳癌1例、胸膜中皮腫1例、及び顎下腺癌1例の患者に投与され、適格例20例、完全例19例であった。登録例のうち丸山ワクチンを併用していた1例、脳転移による症状の疑いが投与開始前より認められた1例の計2例が不適格例、早期に癌死した1例が不完全例とされ計3例が安全性の評価対象外とされ、19例が評価対象例となった。

評価対象例の患者背景として、年齢は50～60歳代が多く、P.S.は0が8例、1が9例、2が2例で、男女比及び合併症の有無の割合はほぼ同様であった。

なお、早期に癌死した不完全例1例は、子宮頸癌の再発例で、P.S.は2であった。

症例の内訳を図トー1に、安全性評価対象例の患者背景を表トー7に示す。

登録例／投与例		適格例		完全例 [#]	
投与方法	例数	投与方法	例数	投与方法	例数
単回投与	21 例	単回投与	20 例	単回投与	19 例
5 日間連投	22 例	5 日間連投	20 例	5 日間連投	19 例
合 計	43 例	合 計	40 例	合 計	38 例

#：安全性はすべて採用

不完全例 2 例		投与方法	不完全理由	例数	安全性	症例番号
		単回投与	早期死亡（瘡死）	1	×	
		5 日間連投	早期死亡（瘡死）	1	×	

×：不採用

不適格例 3 例		投与方法	不適格理由	例数	安全性	症例番号
		単回投与	亜イレウスを投与前から合併 （除外基準違反）	1	×	
5 日間連投		丸山ワクチンを投与前より併用 （選択基準違反）	1	×		
		脳転移による症状の疑い （除外基準違反）	1	×		

×：不採用

図トー1 症例の内訳

表ト-7 患者背景（安全性評価対象例）

背景因子			単回投与						5日間連日投与					
			用量(mg/m ²)					合計	用量(mg/m ² /日)					合計
			5	10	15	20	22.5		0.5	0.75	1.0	1.2	1.5	
評価例数			4	4	5	3	3	19	4	3	3	4	5	19
性別	男		2	1	3	3	2	11	2	2	1	2	2	9
	女		2	3	2		1	8	2	1	2	2	3	10
年齢(歳)	40～49			1				1				1	2	3
	50～59		1		1	1		3	2		1	1	2	6
	60～69		3	3	4	1	2	13	2	2	1	1	1	7
	70～75					1	1	2		1	1	1		3
	最小～最大 平均 (SD)		45～73 63.1 (6.6)						40～75 61.3 (9.0)					
癌種	肺 癌	小細胞癌										1		1
		非小細胞癌	2	3	2	3	1	11	1	2	1	2	3	9
	大腸癌						1	1		1	1		1	3
	直腸癌								1					1
	結腸癌												1	1
	卵巣癌								1		1			2
	子宮頸癌		2					2						
	子宮体癌			1	1			2						
	乳 癌				1		1	2						
	喉頭癌				1			1						
	胸膜中皮腫								1					1
	顎下腺癌											1		1
P.S.	0			1	1	2		4	2	2	2		2	8
	1		2	3	2	1	3	11	2		1	3	3	9
	2		2		2			4		1		1		2
合併症	無		2	3	3	3	2	13	2	1	1	3	2	9
	有		2	1	2		1	6	2	2	2	1	3	10
前治療	有	無	1	1				2	1					1
		化学療法のみ		1	2	1		4						
		手術のみ					1	1			1			1
		手術+放射線療法			1			1						
		化学療法+放射線療法	2	1		1		4		1		2	1	4
		化学療法+手術		1	1	1	2	5	3	2	2	2	4	13
		化学療法+放射線療法+手術	1		1			2						

空欄は該当症例がないことを示す

1-1-2 安全性

安全性については、因果関係が否定されていない事象の情報に限り収集したため、副作用集計のみを記載した。

(1) 単回投与試験

単回投与試験におけるマウスの LD_{10} 値の 1/10 量が 7.5 mg/m^2 であり、海外で実施した第 I 相臨床試験（444～446 頁）の MTD が 22.5 mg/m^2 であったことを参考に本邦における単回投与での初期用量を 5 mg/m^2 と設定した。なお、MTD の判定基準は日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」による副作用の記載様式のグレード 2 以上（ただし、血液検査に関する項目はグレード 3 以上）に該当する副作用が 2/3 例以上の症例に発現した段階の用量を指標とすることとした。次段階への増量の可否については治験総括医師と治験依頼者が協議し決定した。

安全性評価対象例 19 例中 18 例が単回（1 コース）投与であったため、各用量における評価コース数を同一にする目的で、1 コース目のデータを評価対象とした。各用量におけるグレード毎の自・他覚的副作用及び臨床検査値異常発現例数を表ト-8に示す。また、臨床検査値異常のうち、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値の nadir 値、nadir までの到達日数、グレード 1 以上（ヘモグロビン値はグレード 2 以上）に減少した例数、並びに投与開始からそれぞれ $4,000/\text{mm}^3$ 以上、 $2,000/\text{mm}^3$ 以上、 $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上、 9.5 g/dL 以上に回復した例数と日数を表ト-9及び表ト-10に示す。

表トー8 自・他覚的副作用及び臨床検査値異常発現例数（単回投与試験）

用量(mg/m ²)	5 (1n)					10 (2n)					15 (3n)					20 (4n)					22.5 (4.5n)				
評価例数	4					4					5					3					3				
グレード*	G1	G2	G3	G4	G3以上	G1	G2	G3	G4	G3以上	G1	G2	G3	G4	G3以上	G1	G2	G3	G4	G3以上	G1	G2	G3	G4	G3以上
悪心・嘔吐	1		-			1		-			1	1	-			1		-			1		-		
食欲不振	1	1	-			1					1	2	-			1		-			1		-		
口内炎												1													
呼吸困難																						1			
頭痛																1					1				
頭重（感）																					1				
色素沈着																					1				
血尿			-					-				1	-					-						-	
発熱			-			1		-			1	3	-			2		-			2	1		-	
易疲労感			1		1	1							1	-	1	1		-			1	2		-	
脱毛			-					-					1	-	1	1		-				1		-	
体重減少	1															1									
状態悪化			1		1						1	1				1									
ヘモグロビン値	2		1		1	1					1	1	1		1						1			1	1
白血球数		1				1	1				1		1		1	1		1		1	1		1	1	1
好中球数		1				1	1	1		1	1		2		2	1		1		1	1		1	1	1
血小板数	1					1							1		1	1		1		1					
GOT	1										1					1					1				
GPT	1										1						1				1				
ALP	2	1				1					2					1					1				
総ビリルビン																1									
BUN	2															1									
クレアチニン	1					1																			
尿タンパク	1					1																			

空欄は該当する症例がないことを示す。

臨床検査異常に関しては、日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に規定のある項目のみ記載した。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に従い、その他の副作用は、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：極めて高度に区別した。なお、「-」は該当グレードがないことを示す。

5 mg/m² より白血球数減少、好中球数減少等の血液毒性がみられ、順次増量し 22.5 mg/m² に達した段階では、グレード 3 以上の臨床検査値異常は、3 例中白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少がそれぞれ 1 例みられたのみであった。その他の臨床検査値や自・他覚的症状の発現状況などから判断しても、この用量では MTD に到達していなかったが、海外での MTD が 22.5 mg/m²であることを考慮し、更なる増量は行わず DLF は白血球数減少、MTD は 22.5 mg/m²以上であると推定した。なお、22.5 mg/m²投与群における白血球数及び好中球数の nadir 値の中央値はそれぞれ 3,800/mm³ 及び 1,976/mm³と軽度であり、投与開始から白血球数が 4,000/mm³ 以上、好中球数が 2,000/mm³ 以上までの回復日数（中央値）はそれぞれ 14.5 日、18 日であった。また、血小板数、ヘモグロビン値の最高用量における nadir 値の中央値はそれぞれ 11.7 万/mm³、12.1 g/dL であり、血小板数及びヘモグロビン値に関しては、白血球数減少でみられたグレード 4 の減少は発現しなかった。

なお、これらはほとんどの症例において投与開始より約 3 週間で回復した。

表ト-9 白血球数及び好中球数の変動及び nadir 到達日数、回復日数（中央値）

G-CSF 使用	用量 (mg/m ²)	評価例数	白血球数					好中球数				
			Nadir ^{#1}		発現例数	回復		Nadir ^{#1}		発現例数	回復	
			(/mm ³)	到達日数		例数	日数 ^{#2}	(/mm ³)	到達日数		例数	日数 ^{#2}
全症例	5.0	4	5200 (2900~9200)	6.5	1	1	9	2893.5 (1276.0~5700.0)	7	1	1	9
	10.0	4	3600 (2800~4300)	7.5	2	2	8	1902.0 (832.0~3203.5)	7.5	2	1	11
	15.0	5	4830 (300~5200)	8	2	2	16.5	1743.63 (0~3111.0)	14	3	3	14
	20.0	3	3000 (1100~4100)	9	2	2	18	1260.0 (96.0~2952.0)	14	2	1	17
	22.5	3	3800 (800~4300)	7	2	2	14.5	1976.0 (512.0~2430.0)	14	2	2	18
G-CSF 非使用例	5.0	4	5200 (2900~9200)	6.5	1	1	9	2893.5 (1276.0~5700.0)	7	1	1	9
	10.0	4	3600 (2800~4300)	7.5	2	2	8	1902.0 (832.0~3203.5)	7.5	2	1	11
	15.0	4	4865 (3400~5200)	10.5	1	1	20	2023.315 (374.0~3111.0)	15	2	2	17
	20.0	3	3000 (1100~4100)	9	2	2	18	1260.0 (96.0~2952.0)	14	2	1	17
	22.5	3	3800 (800~4300)	7	2	2	14.5	1976.0 (512.0~2430.0)	14	2	2	18
G-CSF 使用例	5.0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10.0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	15.0	1	300	8	1	1	13	0	6	1	1	13
	20.0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	22.5	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

#1：中央値(範囲)，#2：投与開始から白血球数は 4000/mm³ 以上、好中球数は 2000/mm³ 以上までの日数

日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986 年版」のグレード 1 以上を発現例とした。
なお、「—」は該当症例がないことを示す。

表ト-10 血小板数及びヘモグロビン値の変動及び nadir 到達日数、回復日数（中央値）

処置	用量 (mg/m ²)	評価 例数	血小板数					評価 例数	ヘモグロビン値				
			Nadir ^{#1} (×10 ⁴ /mm ³)		発現 例数	回復			Nadir ^{#1} (g/dL)		発現 例数	回復	
			到達 日数	到達 日数		例数	日数 ^{#2}		到達 日数	到達 日数		例数	日数 ^{#2}
全症例	5.0	4	14.65 (9.6~22.1)	7	1	1	12	4	10.1 (7.4~11.4)	10.5	1	0	—
	10.0	4	16.8 (9.7~24.0)	7.5	1	1	14	4	11.5 (8.2~14.5)	10	1	1	20
	15.0	5	16.5 (3.0~22.6)	7	1	1	15	5	11.0 (7.3~13.0)	9	2	2	23.5
	20.0	3	8.5 (4.7~13.9)	8	2	2	14.5	3	11.7 (11.0~12.0)	11	0	—	—
	22.5	3	11.7 (5.7~19.3)	7	1	1	15	3	12.1 (7.6~12.8)	14	1	0	—
非処置 例	5.0	4	14.65 (9.6~22.1)	7	1	1	12	4	10.1 (7.4~11.4)	10.5	1	0	—
	10.0	4	16.8 (9.7~24.0)	7.5	1	1	14	4	11.5 (8.2~14.5)	10	1	1	20
	15.0	4	18.1 (16.0~22.6)	7	0	—	—	3	11.1 (11.0~13.0)	7	0	—	—
	20.0	3	8.5 (4.7~13.9)	8	2	2	14.5	3	11.7 (11.0~12.0)	11	0	—	—
	22.5	3	11.7 (5.7~19.3)	7	1	1	15	3	12.1 (7.6~12.8)	14	1	0	—
処置例	5.0	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	10.0	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	15.0	1	3	10	1	1	15	2	8.05 (7.3~8.8)	18	2	2	23.5
	20.0	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	22.5	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—

#1：中央値(範囲)，#2：投与開始から血小板数は10万/mm³以上，ヘモグロビン値は9.5g/dL以上までの日数
血小板数10万/mm³，ヘモグロビン値9.5g/dL未満に減少した症例を発現例とした。
なお、「—」は該当症例がないことを示す。

なお、複数コース投与の行われた 10.0 mg/m² 投与群について、1 コース目と投与全コースデータにて集計した白血球数、好中球数、血小板数、及びヘモグロビン値に関する変動及び nadir 到達日数、回復日数（中央値）の対比を表ト-11に示す。1 コース目と投与全コースのデータを対象にした集計結果では、特に大きく異なるものではなかった。

表ト-11 1 コース目と全コースの血液検査所見に関する対比表 <単回投与試験>

処置	用量 (mg/m ²)	評価 例数	1コース目					評価 コース数	全コース				
			Nadir #1		発現 例数	回復			Nadir #1		発現 コース数	回復	
			到達 日数			例数	日数#2		到達 日数			コース数	日数#2
白血球数	10.0	4	3600 (2800～4300)	7.5	2	2	8	5	4000 (2800～5000)	8	2	2	8
好中球数	10.0	4	1902.0 (832.0～3203.5)	7.5	2	1	11	5	2320.0 (832.0～3203.5)	7	2	1	11
血小板数	10.0	4	16.8 (9.7～24.0)	7.5	1	1	14	5	13.7 (9.0～24.0)	8	2	2	14
ヘモグロビン値	10.0	4	11.5 (8.2～14.5)	10	1	1	20	5	11.8 (8.2～14.5)	10	1	1	20

#1：中央値(範囲)、白血球数及び好中球数の単位：/mm³、血小板数の単位：万/mm³、ヘモグロビン値の単位：g/dL

#2：投与開始から白血球数は 4000/mm³ 以上、好中球数は 2000/mm³ 以上、投与開始から血小板数は 10 万/mm³ 以上、ヘモグロビン値は 9.5 g/dL 以上までの日数

白血球数・好中球数は、日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986 年版」のグレード 1 以上を発現例、発現コースとした。血小板数 10 万/mm³、ヘモグロビン値 9.5 g/dL 未満に減少した症例を発現例、発現コースとした。

なお、同日に好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満かつ 38°C 以上の発熱が観察された症例はなかったが、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満発現時（3 日以前も含む）以降、同一コース内に 38°C 以上の発熱が観察された症例は 2 例あった（表ト-12）。また、血小板数の $25,000/\text{mm}^3$ 未満が継続的に観察された症例はなかったが、好中球数の $500/\text{mm}^3$ 未満が継続的に観察された症例は 2 例（表ト-13）あり、その持続期間は 4 日間であった。

表ト-12 好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満発現時（3 日以前も含む）以降、同一コース内に 38°C 以上の発熱が観察された症例

症例番号

表ト-13 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満持続期間

症例番号	持続日数	
	1 コース	2 コース以降
	4	—
	4	—

—：投与がないことを示す。

単回投与において本剤との因果関係が否定できない死亡が 1 例（ $10\text{ mg}/\text{m}^2$ 投与群：症例番号 ）認められた。以下に概略を示す（435～436 頁、 ）。

症例番号 ： Stage IV の進行性 S 字結腸癌（中等度分化型腺癌）の女性患者（3□才）で、前治療として化学療法及び病勢進行のため回腸結腸バイパスを含む人工肛門再建術を施行。本剤投与直前の P.S. は 2 であり、 $10\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 1 回投与後 4 日目に白血球数 $2,600/\text{mm}^3$ 、血小板数 $224,000/\text{mm}^3$ 、9 日目に癌性腹膜炎を伴う悪液質及び敗血症により死亡に至った。その後のデータは得られていないが血液毒性が完全に回復していない時点で敗血症を併発したと推測され、また腹腔内に複数の転移巣もあり、癌進行が主な死因と考えられる。なお、本症例は投与直前に亜イレウス状態に転じていた疑いがあったため、本症例の報告と共に、腸管麻痺に対する注意を書面にて治験参加医師に促し、試験を継続した。

(2) 5日間連日投与試験

5日間反復投与試験におけるマウスでのLD₅₀値の1/10量である1.38 mg/m²/日とイヌでのtoxic dose lowの1/3量である0.46~1.33 mg/m²/日のうち低い用量0.46 mg/m²/日、並びに海外で実施した第I相臨床試験(441~443頁, 447~448頁)の初期用量が0.5 mg/m²/日であり、MTDが2.0 mg/m²/日と予想されていたことを参考に、本邦における5日間連日投与での初期用量を海外と同様0.5 mg/m²/日と設定した。

安全性評価対象例19例中14例が1コース投与であったため、各用量における評価コース数を同一にする目的で、1コース目のデータを評価対象とした。各用量における自・他覚的副作用及び臨床検査値異常発現例数を表ト-14に示す。また、臨床検査値異常のうち、白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン値のnadir値及び到達口数、並びに投与開始からそれぞれ4,000/mm³以上、2,000/mm³以上、10万/mm³以上、9.5 g/dL以上に回復するまでの日数を表ト-15及び表ト-16に示す。

表ト-14 自・他覚的副作用及び臨床検査値異常発現例数 (5日間連日投与試験)

用量(mg/m ² /日)	0.5 (1n)					0.75 (1.5n)					1.0 (2n)					1.5 (3n)					1.2 (2.4n)				
評価例数	4					3					3					5					4				
グレード*	G1	G2	G3	G4	G3以上	G1	G2	G3	G4	G3以上	G1	G2	G3	G4	G3以上	G1	G2	G3	G4	G3以上	G1	G2	G3	G4	G3以上
悪心・嘔吐																									
食欲不振	1					2					2					3					1	3			
下痢																					1				
発熱						1					1					1					1				
易疲労感						1					1					1					1				
耳鳴																					1				
脱毛						1					1					2					1				
口内炎																1									
体重減少																									
状態悪化																									
ヘモグロビン値			1		1	1	2				2	1				2	2				1		3		3
白血球数		2				1	1	1		1		1	2		2		1	3	1	4			3	1	4
好中球数		1						2		2			2	1	3			2	3	5		1	1	2	3
血小板数			1		1	1						1				2		1	1	2		1	3		3
GOT	1	1				1					1					1									
GPT	3					1										2									
総ビリルビン																									
ALP							1				1										1		1		1
BUN	1															1									
クレアチニン	1																								
尿タンパク	1																								

用量は、実施された順序に従い配置した。

空欄は該当する症例がないことを示す。

臨床検査異常に関しては、日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に規定のある項目のみ記載した。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に従い、その他の副作用は、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：極めて高度に区別した。なお、「」は該当グレードがないことを示す。

0.5 mg/m²/日投与群においては、4 例中血小板数減少、ヘモグロビン減少を示した 1 例以外はグレード 3 以上の発現例はみられず、いずれも無処置で回復傾向を示した。

0.75 mg/m²/日投与群においてはグレード 3 以上の発現例は、3 例中白血球数減少 1 例、好中球数減少 2 例であり、グレード 4 の血液毒性の発現は認められず、いずれの症例においても何ら処置することなく回復した。

1.0 mg/m²/日投与群においてグレード 3 以上の血液毒性の発現例は、3 例中白血球数減少 2 例、好中球数減少 3 例であり、グレード 4 の好中球数減少は 1 例であった。いずれの症例においても何ら処置することなく回復がみられた。当初、MTD の指標をグレード 2 以上（ただし、血液学的検査に関する項目はグレード 3 以上）に該当する副作用が 2/3 以上の症例に発現した段階の用量としていたが、いずれも可逆性で G-CSF 等で対処可能なことや、海外での 5 日間連日投与試験での MTD が 2.0 mg/m²/日と予想されていたことから、1.5 mg/m²/日への増量を決定した。

1.5 mg/m²/日投与群におけるグレード 3 以上の血液毒性の発現例は 5 例中白血球数減少 4 例、好中球数減少 5 例及び血小板数減少 2 例、グレード 4 は白血球数減少 1 例、好中球数減少 3 例及び血小板数減少 1 例であったが、無処置あるいは G-CSF 投与、血小板輸血等の対症療法を施行後いずれの症例においても回復がみられた。1.5 mg/m²/日における血液毒性の発現状況から、海外での 1.25 mg/m²/日用量の投与成績を参考に 20%減量の 1.2 mg/m²/日投与群を追加して、安全性について更に検討することとなった。

1.2 mg/m²/日投与群ではグレード 3 以上の血液毒性の発現例は 4 例中白血球数減少 4 例、好中球数減少 3 例及び血小板数減少 3 例、ヘモグロビン減少 3 例、グレード 4 は白血球数減少 1 例、好中球数減少 2 例であったが、G-CSF、赤血球輸血等の対症療法を施行後いずれの症例においても回復がみられた。なお、グレード 4 の血小板数減少はみられなかった。

5 日間連日投与試験では、主に白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少が認められたが、ほとんどの症例が投与開始後 3 週間前後で回復又は回復傾向を示した。

表ト-15 白血球数及び好中球数の変動及び nadir 到達日数、回復日数（中央値）

G-CSF 使用	用量 (mg/m ² /日)	評価 例数	白血球数					好中球数				
			Nadir ^{#1}		発現 例数	回復		Nadir ^{#1}		発現 例数	回復	
			(/mm ³)	到達 日数		例数	日数 ^{#2}	(/mm ³)	到達 日数		例数	日数 ^{#2}
全症例	0.5	4	3500 (2100~5110)	15.5	2	2	27.5	2188.0 (1144.0~3087.4)	15	1	0	—
	0.75	3	2500 (1800~3800)	14	3	3	27	621.0 (522.0~3078.0)	14	2	2	32.5
	1.0	3	1800 (1700~2000)	15	3	3	28	684.0 (238.0~780.0)	15	3	3	28
	1.2	4	1500 (900~1800)	13	4	4	21.5	571.5 (299.0~1054.0)	13	4	4	21
	1.5	5	1400 (200~2430)	12	5	5	21	481.14 (20.0~585.0)	14	5	5	21
G-CSF 非使用例	0.5	4	3500 (2100~5110)	15.5	2	2	27.5	2188.0 (1144.0~3087.4)	15	1	0	—
	0.75	3	2500 (1800~3800)	14	3	3	27	621.0 (522.0~3078.0)	14	2	2	32.5
	1.0	3	1800 (1700~2000)	15	3	3	28	684.0 (238.0~780.0)	15	3	3	28
	1.2	3	1700 (1300~1800)	13	3	3	23	711.0 (299.0~1054.0)	13	3	3	21
	1.5	4	1500 (1300~2430)	13	4	4	23	513.57 (192.0~585.0)	14	4	4	21
G-CSF 使用例	0.5	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0.75	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1.0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1.2	1	900	13	1	1	20	432.0	13	1	1	20
	1.5	1	200	8	1	1	17	20.0	8	1	1	17

#1：中央値(範囲)，#2：投与開始から白血球数は 4000/mm³ 以上，好中球数は 2000/mm³ 以上までの日数
 日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986 年版」のグレード I 以上を発現例とした。
 なお、「—」は該当症例がないことを示す。

表トー16 血小板数及びヘモグロビン値の変動及び nadir 到達日数、回復日数（中央値）

処置	用量 (mg/m ² /日)	血小板数						ヘモグロビン値					
		評価 例数	Nadir ^{#1} (×10 ⁴ /mm ³)	到達 日数	発現 例数	回復		評価 例数	Nadir ^{#1} (g/dL)	到達 日数	発現 例数	回復	
						例数	日数 ^{#2}					例数	日数 ^{#2}
全症例	0.5	4	12.9 (3.7~24.0)	13.5	1	1	20	4	11.5 (7.2~11.9)	15.5	1	0	—
	0.75	3	10.5 (9.0~12.5)	13	1	1	16	3	8.7 (8.5~10.8)	13	2	1	32
	1.0	3	11.9 (5.1~17.5)	14	1	1	20	3	9.5 (8.5~9.6)	15	1	1	63
	1.2	4	4.1 (3.5~6.9)	13	4	4	20.5	4	7.45 (7.0~10.7)	20	3	1	20
	1.5	5	7.8 (1.7~13.0)	12	4	4	16.5	5	9.9 (8.0~11.1)	17	2	0	—
非処置例	0.5	4	12.9 (3.7~24.0)	13.5	1	1	20	4	11.5 (7.2~11.9)	15.5	1	0	—
	0.75	3	10.5 (9.0~12.5)	13	1	1	16	3	8.7 (8.5~10.8)	13	2	1	32
	1.0	3	11.9 (5.1~17.5)	14	1	1	20	3	9.5 (8.5~9.6)	15	1	1	63
	1.2	4	4.1 (3.5~6.9)	13	4	4	20.5	3	7.8 (7.1~10.7)	23	2	0	—
	1.5	3	8.7 (7.8~13.0)	14	2	2	16.5	5	9.9 (8.0~11.1)	17	2	0	—
処置例	0.5	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	0.75	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	1.0	0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	1.2	0	—	—	—	—	—	1	7.0	16	1	1	20
	1.5	2	2.9 (1.7~4.1)	11	2	2	19.5	0	—	—	—	—	—

#1：中央値(範囲)、#2：投与開始から血小板数は10万/mm³以上、ヘモグロビン値は9.5g/dL以上までの日数
 血小板数10万/mm³、ヘモグロビン値9.5g/dL未満に減少した症例を発現例とした。
 なお、「—」は該当症例がないことを示す。

なお、複数コース投与の行われた投与群について、1コース目と投与全コースデータにて集計した白血球数、好中球数、血小板数、及びヘモグロビン値に関する変動及び nadir 到達日数、回復日数（中央値）の対比を表ト-17に示す。1コース目のデータと投与全コースのデータを対象にした集計結果では、特に大きく異なるものではなかった。

表ト-17 1コース目と全コースの血液検査所見に関する対比表 <5日間連日投与>

処置	用量 (mg/m ²)	評価 例数	1コース目					評価 コース数	全コース				
			Nadir #1	到達 日数	発現 例数	回復			Nadir #1	到達 日数	発現 コース数	回復	
						例数	日数#2					コース数	日数#2
白血球数	0.75	3	2500 (1800~3800)	14	3	3	27	4	2350 (1800~3800)	15.5	4	4	31
	1.2	4	1500 (900~1800)	13	4	4	21.5	5	1700 (900~2500)	13	5	5	23
	1.5	5	1400 (200~2430)	12	5	5	21	11	1800 (200~3860)	12	11	11	24
好中球数	0.75	3	621.0 (522.0~3078.0)	14	2	2	32.5	4	739.5 (522.0~3078.0)	16.5	3	3	35
	1.2	4	571.5 (299.0~1054.0)	13	4	4	21	5	520.0 (299.0~1054.0)	13	5	5	21
	1.5	5	481.14 (20.0~585.0)	14	5	5	21	11	756.0 (20.0~1455.2)	13	11	11	22
血小板数	0.75	3	10.5 (9.0~12.5)	13	1	1	16	4	11.5 (9.0~14.2)	13	1	1	16
	1.2	4	4.1 (3.5~6.9)	13	4	4	20.5	5	4.7 (3.5~7.0)	13	5	5	20
	1.5	5	7.8 (1.7~13.0)	12	4	4	16.5	11	7.8 (1.7~14.5)	12	7	7	17
ヘモグロビン値	0.75	3	8.7 (8.5~10.8)	13	2	1	32	4	9.35 (8.5~10.8)	13	2	1	32
	1.2	4	7.45 (7.0~10.7)	20	3	1	20	5	7.8 (7.0~10.7)	17	3	1	20
	1.5	5	9.9 (8.0~11.1)	17	2	0	—	11	9.2 (8.0~11.8)	14	6	4	23

#1：中央値(範囲)、白血球数及び好中球数の単位：/mm³、血小板数の単位：万/mm³、ヘモグロビン値の単位：g/dL

#2：投与開始から白血球数は4000/mm³以上、好中球数は2000/mm³以上、投与開始から血小板数は10万/mm³以上、ヘモグロビン値は9.5 g/dL以上までの日数

白血球数・好中球数は、日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」のグレード1以上を発現例、発現コースとした。血小板数10万/mm³、ヘモグロビン値9.5 g/dL未満に減少した症例を発現例、発現コースとした。なお、「—」は該当症例がないことを示す。

なお、同日に好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満かつ 38°C 以上の発熱が観察された症例はなかったが、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満発現時（3 日以前も含む）以降、同一コース内に 38°C 以上の発熱が観察された症例は 1 例あった（表ト-18）。また、血小板数の $25,000/\text{mm}^3$ 未満が継続的に観察された症例はなかったが、好中球数の $500/\text{mm}^3$ 未満が継続的に観察された症例は 4 例（表ト-19）あり、その持続期間は、2 又は 4 日間であった。

表ト-18 好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満発現時（3 日以前も含む）以降、同一コース内に 38°C 以上の発熱が観察された症例

症例番号

表ト-19 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満持続期間

症例番号	持続日数	
	1 コース	2 コース以降
	2	—
	2	0
	4	—
	2	—

—：投与がないことを示す。

(3) 本剤との因果関係が否定できない死亡例

本試験では3ヵ月以上の生存が期待される症例を対象としたため、投与開始3ヵ月まで生存を確認した。第Ⅰ相臨床試験43例の投与例中、投与開始より90日以内の死亡例は8例であった(表ト-20)。

表ト-20 死亡例(90日以内)

		癌死		その他の死因		死亡例合計
		30日以内	31~90日以内	30日以内	31~90日以内	
投与例数 43例	例数 (%)	1 (2.3)	6 (14.0)	1 (2.3)	0 (0)	8 (18.6)
試験	投与量	症例番号				
単回投与 (mg/m ²)	5		○			
	10			○		
	15					
	20		○			
	22.5	○				
反復投与 (mg/m ² /日)	0.5		○			
	0.75		○			
	1.0					
	1.2		○ ○			
	1.5					

空欄は該当する症例がないことを示す。

そのうち本剤との因果関係が否定できない死亡例が1例(症例番号)認められた。本剤との関連死が疑われた症例の詳細を435~436頁に示す。

1-1-3 抗腫瘍効果

単回投与試験及び5日間連日投与試験とも抗腫瘍効果は認められなかった。

1-1-4 薬物動態

「へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄」3-1 日本人における成績(278~283頁)を参照。

1-1-5 まとめ

本試験において MTD はグレード 2 以上（但し血液学的検査に関する項目についてはグレード 3 以上）に該当する副作用が 2/3 以上の症例に発現した用量の段階を指標として決定すると定義しており、単回投与試験の DLF は白血球数減少、MTD は 22.5 mg/m^2 以上と推定された。

また、5 日間連日投与試験では、 $0.75 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 以上の用量より、ほとんどの症例においてグレード 3 以上の白血球数減少及び好中球数減少がみられたが、いずれも可逆性で、無処置あるいは G-CSF 投与により対処可能であると考えられたことから、本剤投与による白血球数減少、好中球数減少は耐容可能であると判断した。高用量の $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 及び $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ において、グレード 3 以上の白血球数減少及び好中球数減少の発現例数に大きな違いはみられなかったが、 $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ ではグレード 4 の好中球数減少の発現例が多く、またグレード 4 の血小板数減少もみられ、2 例において血小板数減少に対する血小板輸血が実施された。一方、 $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ においてはグレード 3 の血小板数減少及びヘモグロビン減少がみられたが、血小板数減少は無処置あるいは対症療法施行後いずれも回復し、ヘモグロビン減少は対症療法を施行した場合は回復を示した。これらのことから、 $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ における血液毒性は $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ に比し強いと考えられ、また海外の MTD が当初 $2.0 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ と予想され、推奨用量が $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ であったことを考慮し、MTD を $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ と推定し、白血球数減少を本剤の DLF と判断した。

この結果及び先行して実施された海外の第 II 相臨床試験（449～450 頁）で一部の癌種に対して抗腫瘍効果がみられていたことから、MTD より 1 段階低用量である $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ の 5 日間連日投与にて開始し、2 コース目以降は $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ への増量も可能とした推奨用法・用量にて前期第 II 相臨床試験に移行することとした。また、本邦での第 I 相臨床成績より、推奨用量並びに MTD では、DLF である白血球数減少が投与開始から約 3 週間で回復していたことを踏まえ、3 週間毎に繰り返す投与法にて実施することとした。なお、 $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ においてグレード 4 の血小板数減少がみられていたことを考慮し、次コース以降については、DLF の白血球数減少及び血小板数減少を基準とした投与規定及び増量基準を設定することとした。

前臨床試験成績、先行する海外での臨床試験成績（449～450 頁）及び、類薬で抗腫瘍効果が確認されていた小細胞肺癌、非小細胞肺癌、卵巣癌及び子宮頸癌を前期第 II 相臨床試験の対象とした。

なお、本邦での臨床試験の推奨用量が、欧米の推奨用量と比べ低く設定された背景を以下に考察した。

海外においては、まず米国国立がん研究所（NCI）において 5 日間連日投与を 3 週間毎に繰り返す投与方法の第 I 相臨床試験が実施された。本試験においては、用量制限毒性（DLT）を 1) 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満もしくは血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の 5 日間以上の持続、2) 抗生物質の静脈内投与を必要とする発熱を伴う好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満の出現、3) グレード 3 以上の非血液毒性の発現と定義し、MTD をいずれかの DLT が 1/3 例以上（又は 2/6 例以上）に出

現する用量の1段階低用量と定義していた。その結果、1.5 mg/m²/日及び2.0 mg/m²/日においては、グレード3以上の好中球数減少がそれぞれ75%、74%のコースに認められたが、これらの用量における投与間隔の延長、発熱はそれぞれ9%、3%と低い発現率であり、また抗生物質の静脈内投与を必要とするような発熱は見られなかった。2.5 mg/m²/日においては、4例中3例にグレード4の好中球数減少が発現し、投与間隔の延長が4例中2例に、抗生物質の静脈内投与を必要とする発熱が4コース中2コースに発現した。この結果から、初回用量を1.5 mg/m²/日とし、その後2.0 mg/m²/日への増量を可能とする方法を推奨用法・用量として決定した(441～443頁)。

また、アメリカの第I相臨床試験とほぼ同時期にヨーロッパで実施された第I相臨床試験においては、当初MTDはグレード3以上の毒性が2/6例以上に出現する用量と定義されていた。0.9 mg/m²/日で既にグレード4の顆粒球数減少が2/5例に出現したが、最終的に8例において血液毒性について評価したところ、顆粒球数の nadir 値の持続期間は短く、感染症の合併もみられなかったため、アメリカの第I相臨床試験の進行状況を考慮し、更に増量することとした。最終的に1.5 mg/m²/日まで増量し、その用量で18例について検討された。その結果、顆粒球数減少はグレード2が2例、グレード3が2例、グレード4が14例であり、また感染症を合併した症例が2例であった。この結果から、1.5 mg/m²/日をMTDとし、グレード3及び4の顆粒球数減少をDLTとした。しかし、MTDにおける顆粒球数減少は可逆性で、その nadir 値の持続期間も短く、5日間以内にグレード2に回復していることから、1.5 mg/m²/日を推奨用量とした(447～448頁)。

なお、本邦の第I相臨床試験とアメリカの第I相臨床試験の1.5 mg/m²/日の血液毒性を比較すると、本邦の第I相臨床試験の血液毒性が僅かに発現率・重症度ともに高かった。一方、ヨーロッパで実施された第I相臨床試験の1.5 mg/m²/日の血液毒性は発現率・重症度ともに本邦の成績とほぼ同様であった。

この様な結果において、欧米においては1.5 mg/m²/日の血液毒性は可逆的で、nadir 値の持続期間が短いこと、及び感染症等の合併症の発現率が低いことから、耐容可能と判断され1.5 mg/m²/日が推奨用量として採用された。一方本邦では、1.5 mg/m²/日の血液毒性はすべての患者においては安全に対処可能とは判断されず、1段階下の1.2 mg/m²/日を初期用量とし、次コース以降は1.5 mg/m²/日への増量を可能とした用法・用量が推奨用法・用量として判断された。

この様に欧米においては、本邦と比較してより重度な血液毒性も耐容可能と判断していたことより、欧米の推奨用量が本邦より高く設定されたと考える。

2 前期第II相臨床試験

当初計画した試験方法の概略を表ト-21に示し、試験方法の変更の経緯を表ト-22に示す。

表ト-21 前期第II相臨床試験の方法

項 目	内 容													
日 的	塩酸ノギテカンの原発性肺癌（小細胞癌、非小細胞癌）、子宮頸癌及び卵巣癌に対する抗腫瘍効果及び安全性を検討する。													
試験の種類	Fleming の一標本多段階法に基づく多施設オープン試験、事前中央登録方式													
対 象	1) 組織診又は細胞診によって悪性腫瘍であることが確認されている症例 2) 原則として、標準的治療法によって効果が得られなかった症例又は適切な治療法がない症例 <table border="1"> <thead> <tr> <th>癌 腫</th><th>対 象 群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">小 細 胞 肺 癌[#]</td><td>①未治療の ED 症例</td></tr> <tr> <td>②既治療の ED 及び LD 症例で 2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例</td></tr> <tr> <td rowspan="2">非小細胞肺癌</td><td>③手術適応のない Stage III 又は IV の未治療症例</td></tr> <tr> <td>④Stage III 又は IV の非切除の既治療症例で 2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例</td></tr> <tr> <td rowspan="2">子 宮 頸 癌</td><td>⑤化学療法未施行症例 (手術療法、放射線療法が行われた症例は含まれる)</td></tr> <tr> <td>⑥化学療法施行症例 (2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例)</td></tr> <tr> <td>卵 巣 癌</td><td>⑦化学療法施行症例 (2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例)</td></tr> </tbody> </table> #： 小細胞肺癌のうち、LD 症例、ED 症例を以下のように定義する。ただし、胸水貯留の著明な症例は本試験の対象から除く。 LD：原発巣及び進展巣が同一照射野内に限局して根絶的放射線療法の適応となり得る症例。原則として、リンパ節浸潤が対側縦隔リンパ節又は同側鎖骨上窩リンパ節までの症例 ED：上記以外の症例 3) 客観的に測定可能な病変を有する症例 4) 原則として治験薬の副作用を的確に評価し得る臓器機能が保持されている症例 ヘモグロビン値 9.5 g/dL 以上 白血球数 4,000/mm³ 以上 12,000/mm³ 以下 血小板数 10 万/mm³ 以上 GOT, GPT, ALP 各施設の正常値上限の 2 倍以下 (ただし、原疾患に起因すると判断される場合は治験担当医師の裁量に委ねた) 総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下 血清クレアチニン 各施設の正常値の上限以下 5) 一般状態 Performance Status (P.S.) が 0~2 の症例 6) 3 ヶ月以上の生存が期待できる症例 7) 前治療による副作用の影響が持ち越されていない症例 前治療から BRM、ホルモン剤及び代謝拮抗剤は 2 週間、他は 4 週間以上を経過していることを目安とした。また、外科手術の影響に関しては治験担当医師の判断に委ねた。 8) 15 歳以上 80 歳未満 9) 原則として入院患者を対象とするが、2 コース以降で治験担当医師の判断により、一時的な退院で外来による経過の評価が可能な症例は対象とした。 10) 同意が得られている症例	癌 腫	対 象 群	小 細 胞 肺 癌 [#]	①未治療の ED 症例	②既治療の ED 及び LD 症例で 2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例	非小細胞肺癌	③手術適応のない Stage III 又は IV の未治療症例	④Stage III 又は IV の非切除の既治療症例で 2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例	子 宮 頸 癌	⑤化学療法未施行症例 (手術療法、放射線療法が行われた症例は含まれる)	⑥化学療法施行症例 (2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例)	卵 巣 癌	⑦化学療法施行症例 (2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例)
癌 腫	対 象 群													
小 細 胞 肺 癌 [#]	①未治療の ED 症例													
	②既治療の ED 及び LD 症例で 2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例													
非小細胞肺癌	③手術適応のない Stage III 又は IV の未治療症例													
	④Stage III 又は IV の非切除の既治療症例で 2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例													
子 宮 頸 癌	⑤化学療法未施行症例 (手術療法、放射線療法が行われた症例は含まれる)													
	⑥化学療法施行症例 (2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例)													
卵 巣 癌	⑦化学療法施行症例 (2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例)													

(続く)

表ト-21 前期第Ⅱ相臨床試験の方法（続き）

項 目	内 容
除外対象	1) 薬剤過敏症の既往歴のある症例 2) 重篤な合併症を有する症例 3) 脳転移によりその症状を有する症例 4) 活動性の重複癌を有する症例 5) 著明な胸水・腹水を有する症例で、穿刺排液、体腔内投薬等その処置の必要性のある症例 6) 重イレウスを合併している症例 7) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性及び妊娠を希望している女性 8) その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した症例
目標症例数	各対象群ごとに、第1次目標症例数を15例とし、第1次目標症例数に達した段階で各群毎に中間解析を行い以後の方針を決定した。
症例数の設定根拠	Flemingの一標本多段階法に基づき逐次的に試験を進め、第1次目標症例数を15例、2次目標を20例とする場合、期待有効率を20%、閾値有効率を5%とした場合、試験全体での実質の α は0.09941、 $1-\beta$ は0.92165となり、 α は10%（片側5%）未満、検出力は90%以上に制御される。
使用薬剤	1 バイアル中に塩酸ノギテカン遊離塩基として5 mg含有する注射用凍結乾燥製剤（その後、4 mg含有に変更）
用法・用量	1) 投与スケジュール・用量 初回用量 1.2 mg/m ² /日の5日間連日投与及び投与終了後16日間の休薬をもって1コースとすることを原則とした。その後病態の進行が認められない限り、2コース以上投与を行った。 2) 2コース以降の投与に関する規定 2コース以降の投与は、白血球数が4,000/mm ³ 以上、血小板数が10万/mm ³ 以上に回復したことを確認したのち実施した（未回復症例の休薬期間延長は許容した）。 3) 用量の変更に関する規定 ・ 増量基準 1コース投与後、白血球数及び血小板数の最低値が、グレード2以下（白血球数 $\geq$ 2,000/mm ³ 、血小板数 $\geq$ 5万/mm ³ ）の場合には、治験担当医師の判断により2コース以降の用量を1.5 mg/m ² /日に増量してもよいこととした。 4) 投与方法 投与相当量の塩酸ノギテカンを生食塩液100 mLで溶解後、30分間かけて点滴静注した。
用法・用量の設定根拠	第Ⅰ相臨床試験の結果から、MTDは単回投与では22.5 mg/m ² 以上、5日間連日投与では1.5 mg/m ² /日、DLFはいずれも白血球数減少と推定された。海外において1.5 mg/m ² /日の5日間連日投与方法を用いた第Ⅱ相臨床試験で効果がみられていたことから、本邦においては第Ⅰ相臨床試験の成績を踏まえ、初回用量1.2 mg/m ² /日の5日間連日投与を採用した。
投与期間	初回用量1.2 mg/m ² /日の5日間連日投与と投与終了後16日間の休薬をもって1コースとすることを原則とした。その後病態の進行が認められない限り2コース以上投与を行った。

（続く）

表トー21 前期第Ⅱ相臨床試験の方法（続き）

項 目	内 容
併用薬剤・療法	本剤の評価に影響を及ぼすと考えられる化学療法、BRM、ホルモン療法、温熱療法あるいは放射線療法などの併用療法は避けた。ただし、脳又は骨への転移を有する症例では、治験担当医師の判断で症状の緩和を目的とした局所放射線療法を行ってもよいこととした。 また、グレード3以上の白血球数減少（白血球数 $<2,000/\text{mm}^3$ ）が発現した場合のみG-CSF投与を行ってもよいこととした。
検査・観察項目	1) 患者背景 2) 腫瘍所見 3) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、その他） 4) 臨床所見（体温、血圧、心拍数、呼吸数、体重、P.S.、自・他覚症状）
検査・観察時期	原則として投与開始から最終投与終了後4週間までとした。ただし、臨床検査値、臨床所見に異常が認められた場合は検査値あるいは症状が回復するまで経過の観察を行った。
評価方法及び評価基準	1) 抗腫瘍効果の判定は、日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」並びに各臓器ごとの抗腫瘍効果判定基準に従って判定した。また、最終判定は施設外判定委員が行った。 2) 臨床検査及び臨床所見の判定は、臨床検査値の変動並びに臨床所見の推移より、各項目毎に治験担当医師が臨床的に判断して異常の有無を判定した。異常と判定した項目については、経過を観察し、その異常変動又は異常所見の発現と本剤との因果関係を、無・有・不明の3段階で判定した。 日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準/副作用の記載様式：1986年版」に準じる項目は、グレード0～4、本様式以外の項目は、0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：極めて高度の5段階で判定した。
治験総括医師	
世話人会	
効果・安全性評価委員	
代表施設名及び施設数	他 合計 42 施設
治験期間	

表トー22 前期第Ⅱ相臨床試験の方法の変更の経緯

改定日：			
変更内容	変更事項	変更前	変更後
	初回投与量	1.2 mg/m ² /日	1.0 mg/m ² /日
	投与量の変更に関する規定	増量基準	
		1 コース投与後白血球減少、血小板減少の最低値がグレード2 以下（白血球数 $\geq$ 2,000/mm ³ 、血小板数 $\geq$ 5 万/mm ³ ）の場合には、治験担当医師の判断により2 コース以降の投与量を増量して1.5 mg/m ² /日の5 日間連日投与に変更してもよい。	1 コース投与後、白血球減少及び血小板減少の最低値が、グレード2 まで（白血球数 $\geq$ 2,000/mm ³ 、血小板数 $\geq$ 5 万/mm ³ ）の場合には、治験担当医師の判断により2 コース以降の投与量を増量して1.2 mg/m ² /日の5 日間連日投与に変更することができる。
		減量基準	
		規定なし	本剤の投与により、グレード4 の白血球減少又は血小板減少（白血球数 $<$ 1,000/mm ³ 、血小板数 $<$ 3 万/mm ³ ）を認めた場合には、治験担当医師の判断により次コースの投与量を減量して、0.8 mg/m ² /日の5 日間連日投与に変更することができる。
変更理由及び経緯	治験薬との因果関係が否定できない死亡（症例番号：436 頁，）が発生したため、治験総括医師、治験依頼者、世話人及び効果・安全性評価委員会で当該症例並びにそれまでに集積された症例の副作用状況を検討した結果、初回投与量を1.0 mg/m ² /日へ減量すると共に上記のように2 コース以降の「投与量の変更に関する規定」を変更した上で治験を継続した。		

2-1 試験成績

2-1-1 症例の内訳・患者背景

治験依頼会社内に研究会事務局を設置し、電話登録法により症例の登録を受け、研究会事務局が症例の適格性の確認を行い、治験総括医師に連絡を行った。なお、本治験は Fleming の一標本多段階法に基づき逐次的に実施した。

最終的な適格性、完全性については、施設外判定委員会にて取り扱いを決定した。

登録例、適格例、完全例及び安全性評価対象例の内訳を図ト-2に示す。登録例は 103 例、適格例は 98 例、完全例は 87 例、安全性評価対象例は 97 例であった。適格例の患者背景を表ト-23に示す。

安全性評価対象例のうち、初回用量が $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ の症例は 88 例あり、そのうち 2 コース以降に用量を $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ に増量した症例は 8 例、減量基準は設けていなかったが担当医の判断により減量された症例が 10 例あった。また、初回用量が $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ の症例は 9 例あり、そのうち 2 コース以降に用量を $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ に増量した症例は 1 例、 $0.8 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ に減量した症例も 1 例あった。

登録例／投与例 103例

癌種	例数
小細胞肺癌	未治療 6 既治療 15
非小細胞肺癌	未治療 22 既治療 16
子宮頸癌	化学療法未施行例 7 化学療法施行例 22
卵巣癌	化学療法施行例 15

適格例 98例

癌種	例数
小細胞肺癌	未治療 6 既治療 15
非小細胞肺癌	未治療 22 既治療 15
子宮頸癌	化学療法未施行例 6 化学療法施行例 20
卵巣癌	化学療法施行例 14

完全例 87例^{#1}

癌種	例数
小細胞肺癌	未治療 6 既治療 15
非小細胞肺癌	未治療 19 既治療 12
子宮頸癌	化学療法未施行例 4 化学療法施行例 18
卵巣癌	化学療法施行例 13

#1: 安全性は全て採用

不完全例 11例

癌種	不完全理由	例数	安全性	症例番号
非小細胞肺癌	早期死亡: 1コース投与終了直後(癌死)	1	×	
	副作用(食欲不振、悪心・嘔吐)発現により2コース投与できず	1	○	
	合併症(膜胸)発現により2コース投与できず	1	○	
	早期死亡: 2コース投与終了後(レベタン坐薬によるショック死)	1	○ ^{#2}	
	治療拒否により2コース投与できず	1	○	
子宮頸癌	早期死亡: 1コース投与終了後(癌死)	1	○	
	放射線による小腸穿孔にて2コース投与できず	1	○	
	2コース3日目	1	○ ^{#2}	
	早期死亡: 2コース投与終了後(肺下性肺炎により死亡)	1	○ ^{#2}	
卵巣癌	急性腎不全により1コース4日目にて投与中止	1	○	

○: 採用, ×: 不採用, #2: 1コース目のみ採用

不適格例 5例

癌種	不適格理由	例数	安全性	症例番号
非小細胞肺癌	既治療 原発巣切除	1	×	
子宮頸癌	化学療法未施行例 測定可能病変なし	1	×	
	化学療法施行例 前化学療法 3レジメン	1	×	
	化学療法施行例 前化学療法からの休薬違反(投与23日前に前化学療法施行)	1	×	
卵巣癌	化学療法施行例 前化学療法 3レジメン	1	×	

図トー2 症例の内訳

表ト-23 患者背景 (適格例)

背景因子		小細胞肺癌		非小細胞肺癌		子宮頸癌		卵巣癌	全癌種
		未治療例 (ED 症例)	既治療例	未治療例	既治療例	化学療法 未施行例	化学療法 施行例		
性別	男	4	13	14	10	—	—	—	41
	女	2	2	8	5	6	20	14	57
年齢 (歳)	30~39						2	1	3
	40~49	1	1	2	2	1	3	1	11
	50~59	1	3	1	3	2	8	6	24
	60~69	3	5	11	7	1	5	4	36
	70~79	1	6	8	3	2	2	2	24
	最小~最大 平均 (SD)	46~72 62.0 (9.0)	47~78 65.9 (9.5)	43~79 66.8 (9.6)	42~71 60.3 (9.7)	47~74 59.7 (10.5)	30~76 55.0 (11.6)	31~73 57.2 (10.8)	30~79 61.2 (10.9)
P. S.	0	2	3	2	2	2	8	2	21
	1	3	7	14	8	3	7	9	51
	2	1	5	6	5	1	5	3	26
前 治 療	無	5		22		3			30
	化学療法のみ		6		9				15
	放射線療法のみ				2				2
	手術のみ					1			1
	手術+放射線 化療+放射線	#1	8		4	1 ^{#2}	4		2
	化療+手術		1					11	12
	化療+放射線+手術						16	3	19
病 期	I B 期						2		2
	II A 期						1		1
	II B 期					1	9		10
	II C 期							2	2
	III 期			1			1		2
	III A 期			1			1		2
	III B 期	2	4	4	1	3	5	2	21
	III C 期							7	7
	IV 期	4	11	16	14	1	1	3	50
	IV B 期					1			1
投与コース数 中央値 (範囲)		2 (1~3)	2 (1~9)	1 (1~4)	2 (1~10)	2 (1~5)	2 (1~7)	2 (1~7)	2 (1~10)
初回用量	1.2 mg/m ² /日	2	13	22	15	6	20	11	89
	1.0 mg/m ² /日	4	2					3	9
合 計		6	15	22	15	6	20	14	98

空欄は該当症例がないことを示す。

#1: 10年前の乳癌に対する治療 (治癒)

#2: 代謝拮抗剤のため、化学療法施行例とは扱わない (施設外判定委員会にて決定)

2-1-2 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果は治験総括医師、世話人より指名された施設外判定委員によって判定され、施設外判定委員によるものを最終判定とした。癌種別の抗腫瘍効果を表ト-24に示す。

奏効率は、小細胞肺癌の未治療例（ED 症例）に対しては 33.3%（適格例・完全例）、既治療例に対しては 26.7%（適格例・完全例）、

であった。

表ト-24 癌種別抗腫瘍効果

癌 種		適格例	完全例	PR	MR	NC	PD	NE #	適格例		完全例	
									奏効率 (%)	95% 信頼区間	奏効率 (%)	95% 信頼区間
小細胞肺癌	未治療例 (ED 症例)	6	6	2	1	1	2	0	2/6 (33.3)	4.3～77.7	2/6 (33.3)	4.3～77.7
	既治療例	15	15	4	1	5	5	0	4/15 (26.7)	7.8～55.1	4/15 (26.7)	7.8～55.1
非小細胞肺癌	未治療例											
	既治療例											
子宮頸癌	化学療法未施行例											
	化学療法施行例											
卵巣癌	化学療法未施行例											
	化学療法施行例											
合 計												

< > : 不完全例, # : 評価不能例

(1) 小細胞肺癌

小細胞肺癌を対象とした臨床試験の前治療・病期別抗腫瘍効果を表ト-25に、評価部位別抗腫瘍効果を表ト-26に、転移巣奏効例別の原発巣抗腫瘍効果を表ト-27に示した。

未治療例(ED 症例)、既治療例に対する奏効率はそれぞれ 33.3% (2/6 例：適格例・完全例)、26.7% (4/15 例：適格例・完全例)であった。評価部位別では肺原発巣に対して 15 例中 5 例、転移巣に対してはリンパ節に 9 例中 3 例、脳転移巣に 5 例中 1 例の PR が認められた。転移巣で MR 以上が認められた症例の原発巣における効果は、リンパ節転移の 1 例(原発巣：PD 1 例)を除き NC 以上であった。

表ト-25 前治療・病期別抗腫瘍効果 (適格例・完全例)

前治療・病期		適格例・完全例	PR	MR	NC	PD	奏効例(%)
前治療 (化学療法)	化学療法なし	6	2	1	1	2	2 (33.3)
	前治療なし	5	1	1	1	2	1 (20.0)
	手術+放射線	1	1				1 (100)
	化学療法あり	15	4	1	5	5	4 (26.7)
	化学療法のみ	6	2		2	2	2 (33.3)
	化療+放射線 化療+手術	8 1	2 1	1 1	2 1	3 0	2 (25.0) 0 (0)
病期	ⅢB 期	6	3		2	1	3 (50.0)
	Ⅳ期	15	3	2	4	6	3 (20.0)
合 計		21	6	2	6	7	6 (28.6)

空欄は該当症例がないことを示す

表ト-26 評価部位別抗腫瘍効果 (適格例・完全例)

評価部位		適格例・完全例	PR	MR	NC	PD	奏効例(%)
原発巣		15	5	1	5	4	5 (33.3)
転移巣#	リンパ節	9	3	1	4	1	3 (33.3)
	脳	5	1	1	1	2	1 (20.0)
	肝	3			1	2	0 (0)
	肺	3			1	2	0 (0)

#：重複あり、空欄は該当症例がないことを示す

表ト-27 転移巣奏効例別の原発巣抗腫瘍効果（適格例・完全例）

転移巣*判定		例数	原発巣を有する例数	原発巣*判定				
				PR	MR	NC	PD	奏効例(%)
PR	リンパ節	3	2	2				2 (100)
	脳	1						
MR	リンパ節	1	1				1	0 (0)
	脳	1	1			1		0 (0)
合計	リンパ節	4	3	2			1	2 (66.7)
	脳	2	1					

#：重複あり，空欄は該当症例がないことを示す

効果発現までの時期を表ト-28に示す．PR 6 例の効果発現までの日数の中央値は，1 コースの投与開始より 24.5 日であり，効果（PR 以上）発現までの投与コース数の中央値は 1.5 コース，総投与量の中央値は 8 mg/m²であった．

表ト-28 効果発現までの時期

前治療	PR 数	効果発現までの時期*		
		日数	コース数	総投与量 (mg/m ²)
無	2	30.5 (18~43)	1.5 (1~2)	7.9 (5.0~10.8)
有	4	18.5 (4~33)	1.5 (1~2)	8.0 (6.0~12.0)
合計	6	24.5 (4~43)	1.5 (1~2)	8.0 (5.0~12.0)

#：投与開始より効果（PR 以上）発現までの期間

中央値(範囲)

なお，試験終了間際の全投与例 103 例中 90 例目の 1.2 mg/m²/日投与小細胞肺癌患者（症例番号 ， 436 頁， ）において，本剤との因果関係の否定できない消化管出血に伴う全身状態悪化による死亡が認められたため，効果・安全性評価委員会を開催し，治験依頼者及び治験総括医師が協議した．この結果に基づきその時点で試験継続中であった小細胞肺癌及び卵巣癌に対しては，症例登録再開後から初回用量を 1.0 mg/m²/日に変更し，治験実施計画書の増量基準を増減基準に変更し，血液毒性に対する注意を書面にて治験参加医師に促した上で試験を継続した．

また，この時点では，既に非小細胞肺癌及び子宮頸癌に対する投与は終了していた．

初回用量の変更前（1.2 mg/m²/日）と変更後（1.0 mg/m²/日）のいずれにおいても奏効例が認められた（表ト-29）．

表卜一29 初回用量別抗腫瘍効果（適格例・完全例）

初回用量		適格例・完全例	PR	MR	NC	PD	奏効例(%)
1.0 mg/m ² /日	全 体	6	2	0	2	2	2 (33.3)
	未治療例	4	1	0	1	2	1 (25.0)
	既治療例	2	1	0	1	0	1 (50.0)
1.2 mg/m ² /日	全 体	15	4	2	4	5	4 (26.7)
	未治療例	2	1	1	0	0	1 (50.0)
	既治療例	13	3	1	4	5	3 (23.1)
合 計		21	6	2	6	7	6 (28.6)

(2) 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌を対象とした臨床試験の前治療・組織型・病期別抗腫瘍効果を表ト-30に、評価部位別抗腫瘍効果を表ト-31に、転移巣奏効例別の原発巣抗腫瘍効果を表ト-32に示した。

表ト-30 前治療・組織型・病期別抗腫瘍効果（適格例・完全例）

表トー31 評価部位別抗腫瘍効果（適格例・完全例）

表トー32 転移巣奏効例別の原発巣抗腫瘍効果（適格例・完全例）

(3) 子宮頸癌

子宮頸癌を対象とした臨床試験の前治療・組織型・病期別抗腫瘍効果を表ト-33に、評価部位別抗腫瘍効果を表ト-34に示した。

表ト-33 前治療・組織型・病期別抗腫瘍効果（適格例・完全例）

表ト一34 評価部位別抗腫瘍効果（適格例・完全例）

(4) 卵巣癌

前治療として化学療法による治療を受けた卵巣癌患者を対象とした臨床試験の組織型・病期別抗腫瘍効果を表ト-35に、評価部位別抗腫瘍効果を表ト-36に示した。

表ト-35 組織型・病期別抗腫瘍効果 (適格例・完全例)

表ト-36 評価部位別抗腫瘍効果 (適格例・完全例)

2-1-3 安全性

適格例 98 例のうち、早期死亡の 1 例を除いた 97 例を安全性評価対象例とした。

安全性については、因果関係が否定されていない事象の情報に限り収集したため、副作用集計のみを記載した。

なお、不完全例のうち 2 コース 3 日目に (12mg/m²/日) の投与が行われた子宮頸癌化学療法施行例 1 例は、1 コースのみ安全性評価対象とした。本症例の第 2 コース投与直前の臨床検査では白血球数 4,100/mm³、血小板数 17.5 万/mm³、ヘモグロビン 9.1 g/dL であり、翌日 (投与開始 4 日目) の値はそれぞれ 2,800/mm³、30.9 万/mm³ 及び 9.6 g/dL であった。本コースにおける血液毒性の nadir 値は、白血球数減少 1,200/mm³ (投与開始 7 日目)、好中球数減少 156/mm³ (投与開始 7 日目)、血小板数減少 9.3 万/mm³ (投与開始 12 日目) 及びヘモグロビン減少 7.8 g/dL (投与開始 12 日目) であった。自・他覚的副作用としては軽度 (グレード 1) の食欲不振、悪心・嘔吐、下痢及び発熱が投与開始 3 ないし 10 日目に発現したが、いずれも速やかに回復した。G-CSF の投与 (投与開始 4 日目より 15 日目まで) により、白血球数及び好中球数は次コース投与の規定値まで回復したため更に 2 コース (4 コース目まで) 投与が行われ、4 コース目にグレード 4 のヘモグロビン減少及び好中球数減少を認めたが、その後、軽快に至った。しかし、これ以外には全コースを通じグレード 4 の自・他覚的副作用、臨床検査値異常は認めなかった。

(1) 自・他覚的副作用

癌種別自・他覚的副作用発現例数を表ト-37に、癌種別グレード別自・他覚的副作用発現例数を表ト-38に示す。全癌種における主な自・他覚的副作用及び発現率は、悪心・嘔吐 54.6% (53/97 例)、食欲不振 51.5% (50/97 例)、脱毛 29.9% (29/97 例)、易疲労感 15.5% (15/97 例)、発熱 14.4% (14/97 例)、口内炎 12.4% (12/97 例) であり、下痢は 6.2% (6/97 例) であった。また、グレード 3 以上の自・他覚的副作用の発現率は食欲不振 11.3% (11/97 例)、悪心・嘔吐 7.2% (7/97 例)、易疲労感 4.1% (4/97 例)、口内炎 2.1% (2/97 例)、下痢 2.1% (2/97 例)、脱毛 1.0% (1/97 例)、下血 1.0% (1/97 例) 及び消化管出血 1.0% (1/97 例) であった。

本試験では、初回用量として 1.2 mg/m²/日及び 1.0 mg/m²/日が用いられたので、初回用量別グレード別自・他覚的副作用発現例数を表ト-39に示す。初回用量が 1.2 mg/m²/日、1.0 mg/m²/日のいずれにおいても、悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛が高頻度に発現した。

表ト-37 癌種別自・他覚的副作用発現例数

副作用の種類		小細胞 肺癌	非小細胞 肺癌	子宮頸癌	卵巣癌	全癌種
		21 例(%)	36 例(%)	26 例(%)	14 例(%)	97 例(%)
消化管障害	悪心・嘔吐	11 (52.4)	17 (47.2)	15 (57.7)	10 (71.4)	53 (54.6)
	食欲不振	14 (66.7)	11 (30.6)	12 (46.2)	13 (92.9)	50 (51.5)
	口内炎	4 (19.0)	3 (8.3)	2 (7.7)	3 (21.4)	12 (12.4)
	下痢	1 (4.8)	1 (2.8)	3 (11.5)	1 (7.1)	6 (6.2)
	下血	2 (9.5)				2 (2.1)
	消化管出血 ^{#1}				1 (7.1)	1 (1.0)
	腸管閉塞			1 (3.8)		1 (1.0)
肝臓・胆管系障害	肝機能異常 ^{#2}		3 (8.3)			3 (3.1)
中枢・末梢神経系障害	めまい				1 (7.1)	1 (1.0)
抵抗機構障害	感染	1 (4.8)				1 (1.0)
一般的全身障害	易疲労感	4 (19.0)	4 (11.1)	2 (7.7)	5 (35.7)	15 (15.5)
	発熱	5 (23.8)	5 (13.9)	1 (3.8)	3 (21.4)	14 (14.4)
	頭痛		1 (2.8)	1 (3.8)	3 (21.4)	5 (5.2)
	状態悪化		1 (2.8)		1 (7.1)	2 (2.1)
	下肢痛	1 (4.8)				1 (1.0)
	体重減少				1 (7.1)	1 (1.0)
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛	7 (33.3)	9 (25.0)	8 (30.8)	5 (35.7)	29 (29.9)
血管（心臓外）障害	静脈炎	1 (4.8)				1 (1.0)
その他	味覚異常		1 (2.8)			1 (1.0)

空欄は該当症例がないことを示す。

#1：上部消化管出血

#2：GOT、GPT 上昇と記載されていたものは、臨床検査値異常（表ト-40）として集計した

表ト-38 癌種別グレード別自・他覚的副作用発現例数

癌 種		小細胞肺癌 (評価例数 21 例)				非小細胞肺癌 (評価例数 36 例)				子宮頸癌 (評価例数 26 例)				卵巣癌 (評価例数 14 例)				全癌種 (評価例数 97 例)						
グレード ^{#1}		発現 例数 (%)	G1	G2	G3	G4	G3 以上	発現 例数 (%)	G1	G2	G3	G4	G3 以上	発現 例数 (%)	G1	G2	G3	G4	G3 以上	G3 以上				
消化管 障害	悪心・ 嘔吐	11 (52.4)	5	4	2	—	2 (9.5)	17 (47.2)	10	4	3	—	3 (8.3)	15 (57.7)	8	7	—	—	10 (71.4)	2 (14.3)	7 (7.2)			
	食欲不振	14 (66.7)	8	4	2	—	2 (9.5)	11 (30.6)	6	3	2	—	2 (5.6)	12 (46.2)	6	5	1	—	13 (92.9)	6 (42.9)	11 (11.3)			
	口内炎	4 (19.0)	3			1	1 (4.8)	3 (8.3)	3					2 (7.7)	1	1			3 (21.4)	1 (7.1)	2 (2.1)			
	下痢	1 (4.8)				1	1 (4.8)	1 (2.8)	1					3 (11.5)	2	1			1 (7.1)	1 (7.1)	2 (2.1)			
	下血	2 (9.5)		1		1	1 (4.8)													1 (7.1)	1 (1.0)			
	消化管 出血 ^{#2}																		1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.0)			
	腸管閉塞													1 (3.8)		1								
	肝臓・ 胆管系 障害	肝機能異 常 ^{#3}						3 (8.3)	2	1														
中枢・ 神経系 障害	めまい																	1 (7.1)	1					
抵抗機 構障害	感染	1 (4.8)	1																					
一般的 全身 障害	易疲労感	4 (19.0)	1	2		1	1 (4.8)	4 (11.1)	2	2				2 (7.7)	1	1			5 (35.7)	1	1	3 (21.4)	4 (4.1)	
	発熱	5 (23.8)	4	1				5 (13.9)	2	3				1 (3.8)		1			3 (21.4)	2	1			
	頭痛							1 (2.8)	1					1 (3.8)	1				3 (21.4)	3				
	状態悪化							1 (2.8)	1										1 (7.1)	1				
	下肢痛	1 (4.8)		1																				
	体重減少																		1 (7.1)	1				
皮膚・ 皮膚付 属器障 害	脱毛	7 (33.3)	4	3				9 (25.0)	6	3				8 (30.8)	3	5			5 (35.7)	3	1	1	1 (7.1)	1 (1.0)
血管 (心臓 外) 障害	静脈炎	1 (4.8)		1																				
その他	味覚異常							1 (2.8)	1															

空欄は該当症例がないことを示す

#1: グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式/固形がん化学療法効果増強の判定基準:1986年版」に従い、その他の副作用は、1:軽度、2:中程度、3:高度、4:極めて高度に区別した。なお、「—」は該当グレードがないことを示す。

#2: 上部消化管出血

#3: GOT, GPT 上昇と記載されていたものは、臨床検査値異常(表ト-40)として集計した

表ト-39 初回用量別グレード別自・他覚的副作用発現例数（全癌種）

初回用量		1.0 mg/m ² /日							1.2 mg/m ² /日							合計
グレード ^{#1}		評価 例数	発現例数 (%)	G1	G2	G3	G4	G3 以上	評価 例数	発現例数 (%)	G1	G2	G3	G4	G3 以上	G3 以上
消化管障害	悪心・嘔吐	9	8 (88.9)	4	4	-	-	-	88	45 (51.1)	22	16	7	-	7 (8.0)	7 (7.2)
	食欲不振	9	8 (88.9)	3	5	-	-	-	88	42 (47.7)	20	11	11	-	11 (12.5)	11 (11.3)
	口内炎	9	2 (22.2)	2	-	-	-	-	88	10 (11.4)	6	2	1	1	2 (2.3)	2 (2.1)
	下痢	9	-	-	-	-	-	-	88	6 (6.8)	2	2	-	2	2 (2.3)	2 (2.1)
	下血	9	-	-	-	-	-	-	88	2 (2.3)	-	-	1	1	1 (1.1)	1 (1.0)
	消化管出血 ^{#2}	9	-	-	-	-	-	-	88	1 (1.1)	-	-	-	1	1 (1.1)	1 (1.0)
	腸管閉塞	9	-	-	-	-	-	-	88	1 (1.1)	-	1	-	-	-	-
肝臓・胆管系障害	肝機能異常 ^{#3}	9	-	-	-	-	-	-	88	3 (3.4)	2	1	-	-	-	-
中枢・神経系障害	めまい	9	-	-	-	-	-	-	88	1 (1.1)	1	-	-	-	-	-
抵抗機構障害	感染	9	-	-	-	-	-	-	88	1 (1.1)	1	-	-	-	-	-
一般的全身障害	易疲労感	9	3 (33.3)	2	1	-	-	-	88	12 (13.6)	3	5	-	4	4 (4.5)	4 (4.1)
	発熱	9	3 (33.3)	3	-	-	-	-	88	11 (12.5)	5	6	-	-	-	-
	頭痛	9	2 (22.2)	2	-	-	-	-	88	3 (3.4)	3	-	-	-	-	-
	状態悪化	9	-	-	-	-	-	-	88	2 (2.3)	1	1	-	-	-	-
	下肢痛	9	-	-	-	-	-	-	88	1 (1.1)	-	1	-	-	-	-
	体重減少	9	-	-	-	-	-	-	88	1 (1.1)	1	-	-	-	-	-
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛	9	6 (66.7)	3	3	-	-	-	88	23 (26.1)	13	9	1	-	1 (1.1)	1 (1.0)
血管(心臓外)障害	静脈炎	9	1 (11.1)	1	-	-	-	-	88	-	-	-	-	-	-	-
その他	味覚異常	9	-	-	-	-	-	-	88	1 (1.1)	1	-	-	-	-	-

空欄は該当症例がないことを示す

#1: グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に従い、その他の副作用は、1:軽度、2:中程度、3:高度、4:極めて高度に区別した。なお、「-」は該当グレードがないことを示す。

#2: 上部消化管出血

#3: GOT, GPT 上昇と記載されていたものは、臨床検査値異常（表ト-40）として集計した

(2) 臨床検査値異常

因果関係の否定できない癌種別臨床検査値異常発現例数を表ト-40に、癌種別グレード別臨床検査値異常発現例数を表ト-41に、初回用量別臨床検査値異常発現例数を表ト-42に、初期用量別グレード別臨床検査値異常発現例数を表ト-43に示す。

主なものは、白血球数減少 99.0% (96/97 例)、好中球数減少 98.8% (82/83 例)、ヘモグロビン減少 94.8% (92/97 例)、赤血球数減少 87.6% (85/97 例)、血小板数減少 82.5% (80/97 例)であり、このうち、グレード 3 以上のものは好中球数減少 89.2% (74/83 例)、白血球数減少 70.1% (68/97 例)、ヘモグロビン減少 57.7% (56/97 例)、及び血小板数減少 43.3% (42/97 例)であった。その他の血液生化学的検査及び尿検査における異常値の発現率は低く、グレード 3 以上の異常値はグレード 4 の BUN 上昇の 1 例のみであった。なお、本症例は急性腎不全を併発し、本剤投与開始 14 日目 (最終投与から 11 日目) に死亡に至った症例である (症例番号： , 436 頁,)。本試験では、初回用量として 1.2 mg/m²/日、1.0 mg/m²/日が用いられており、血液毒性に関しては、血小板数減少は 1.0 mg/m²/日の方がやや発現率が低かったが、白血球数減少、好中球数減少及びヘモグロビン減少の発現率はほぼ同様であった。

表トー40 癌種別臨床検査値異常発現例数（副作用）

検査項目		小細胞肺癌		非小細胞肺癌		子宮頸癌		卵巣癌		全癌種	
		評価例数	発現例数 (%)	評価例数	発現例数 (%)	評価例数	発現例数 (%)	評価例数	発現例数 (%)	評価例数	発現例数 (%)
血液学的検査	赤血球数	21	19 (90.5)	36	28 (77.8)	26	24 (92.3)	14	14 (100)	97	85 (87.6)
	ヘマトクリン値	21	19 (90.5)	36	34 (94.4)	26	25 (96.2)	14	14 (100)	97	92 (94.8)
	白血球数	21	21 (100)	36	36 (100)	26	25 (96.2)	14	14 (100)	97	96 (99.0)
	好中球数	20	20 (100)	35	35 (100)	17	16 (94.1)	11	11 (100)	83	82 (98.8)
	好酸球	18	0 (0)	31	3 (9.7)	11	0 (0)	8	0 (0)	68	3 (4.4)
	好塩基球	18	0 (0)	31	2 (6.5)	11	0 (0)	8	0 (0)	68	2 (2.9)
	リンパ球	18	1 (5.6)	31	3 (9.7)	11	0 (0)	8	1 (12.5)	68	5 (7.4)
	単球	18	0 (0)	31	3 (9.7)	11	0 (0)	8	0 (0)	68	3 (4.4)
	血小板数	21	18 (85.7)	36	26 (72.2)	26	24 (92.3)	14	12 (85.7)	97	80 (82.5)
血液生化学的検査	GOT	21	1 (4.8)	36	3 (8.3)	26	0 (0)	14	1 (7.1)	97	5 (5.2)
	GPT	21	2 (9.5)	36	4 (11.1)	26	1 (3.8)	14	0 (0)	97	7 (7.2)
	ALP	21	0 (0)	36	2 (5.6)	26	2 (7.7)	14	0 (0)	97	4 (4.1)
	LDH	21	1 (4.8)	36	1 (2.8)	26	0 (0)	14	0 (0)	97	2 (2.1)
	アルブミン	21	3 (14.3)	36	2 (5.6)	23	1 (4.3)	11	1 (9.1)	91	7 (7.7)
	総タンパク	21	2 (9.5)	36	2 (5.6)	26	1 (3.8)	14	0 (0)	97	5 (5.2)
	総ビリルビン	21	0 (0)	35	2 (5.7)	26	0 (0)	14	0 (0)	96	2 (2.1)
	BUN	21	2 (9.5)	36	1 (2.8)	26	0 (0)	14	2 (14.3)	97	5 (5.2)
	クレアチニン	21	0 (0)	36	0 (0)	26	0 (0)	14	2 (14.3)	97	2 (2.1)
	Na	21	0 (0)	36	0 (0)	26	1 (3.8)	14	1 (7.1)	97	2 (2.1)
	K	21	0 (0)	36	0 (0)	26	1 (3.8)	14	1 (7.1)	97	2 (2.1)
	Cl	21	0 (0)	36	0 (0)	26	1 (3.8)	14	2 (14.3)	97	3 (3.1)
	Ca	20	0 (0)	35	0 (0)	15	1 (6.7)	7	1 (14.3)	77	2 (2.6)
尿検査	尿糖	17	0 (0)	33	1 (3.0)	21	1 (4.8)	12	0 (0)	83	2 (2.4)
	尿タンパク	17	0 (0)	33	2 (6.1)	21	1 (4.8)	12	0 (0)	83	3 (3.6)
	尿ウレリノーゲン	17	0 (0)	33	1 (3.0)	21	0 (0)	11	1 (9.1)	82	2 (2.4)
	尿沈渣	10	0 (0)	19	0 (0)	8	1 (12.5)	6	1 (16.7)	43	2 (4.7)

表ト-41 癌種別グレード別臨床検査値異常発現例数（副作用）

癌 種		小細胞肺癌 (評価例数 21 ¹⁾ 例)					非小細胞肺癌 (評価例数 36 ²⁾ 例)					子宮頸癌 (評価例数 26 ³⁾ 例)					卵巣癌 (評価例数 14 ⁴⁾ 例)					全癌種 (評価例数 97 ⁵⁾ 例)	
グレード	G1 未 満	G1 G2	G3 G4	G3 以上	G1 未 満	G1 G2	G3 G4	G3 以上	G1 未 満	G1 G2	G3 G4	G3 以上	G1 未 満	G1 G2	G3 G4	G3 以上	G3 以上						
血液学的検査	ヘモグロビン値	1 7	10 1	11 (52.4)		10 10	13 1	14 (38.9)		1 4	18 2	20 (76.9)		3	10 1	11 (78.6)	56 (57.7)						
	白血球数	1 5	11 4	15 (71.4)		2 15	18 1	19 (52.8)		1 4	10 10	20 (76.9)			9 5	14 (100)	68 (70.1)						
	好中球数		3 6	11 (85.0)		1 3	15 16	31 (88.6)			1 6	9 (88.2)			2 9	11 (100)	74 (89.2)						
	血小板数	3 4	4 7	11 (52.4)	1	5 10	4 6	10 (27.8)	1	5 4	10 4	14 (53.8)		3 2		7 (50.0)	42 (43.3)						
血液生化学的検査	GOT	1				2 1								1									
	GPT	2				3 1				1													
	ALP					2			1 1														
	総ビリルビン					1 1																	
	BUN	2				1									1	1 (7.1)	1 (1.0)						
	クレアチニン													1 1									
尿検査	尿タンパク					2				1													

() 内は評価例数に対する割合

空欄は該当症例がないことを示す。

好中球数の評価対象例数は#1: 20 例, #2: 35 例, #3: 17 例, #4: 11 例, #5: 83 例

総ビリルビンの評価対象例数は#2: 35 例

尿タンパクの評価対象例数は#1: 17 例, #2: 33 例, #3: 21 例, #4: 12 例

日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986 年版」に規定のある項目のみ記載した。
グレード 1 (G1) 未満：グレードは 0 だが、担当医判定で副作用とみなされているもの。

表ト-42 初回用量別臨床検査値異常発現例数（全癌種：副作用）

検査項目		1.0 mg/m ² /日		1.2 mg/m ² /日	
		評価例数	発現例数 (%)	評価例数	発現例数 (%)
血液学的検査	赤血球数	9	8 (88.9)	88	77 (87.5)
	ヘモグロビン値	9	8 (88.9)	88	84 (95.5)
	白血球数	9	9 (100)	88	87 (98.9)
	好中球数	7	7 (100)	76	75 (98.7)
	好酸球	4	0 (0)	64	3 (4.7)
	好塩基球	4	0 (0)	64	2 (3.1)
	リンパ球	4	0 (0)	64	5 (7.8)
	単球	4	0 (0)	64	3 (4.7)
	血小板数	9	6 (66.7)	88	74 (84.1)
血液生化学的検査	GOT	9	1 (11.1)	88	4 (4.5)
	GPT	9	1 (11.1)	88	6 (6.8)
	ALP	9	0 (0)	88	4 (4.5)
	LDH	9	0 (0)	88	2 (2.3)
	アルブミン	9	1 (11.1)	82	6 (7.3)
	総タンパク	9	1 (11.1)	88	4 (4.5)
	総ビリルビン	9	0 (0)	87	2 (2.3)
	BUN	9	1 (11.1)	88	4 (4.5)
	クレアチニン	9	0 (0)	88	2 (2.3)
	Na	9	0 (0)	88	2 (2.3)
	K	9	0 (0)	88	2 (2.3)
	Cl	9	0 (0)	88	3 (3.4)
	Ca	7	0 (0)	70	2 (2.9)
尿検査	尿糖	6	0 (0)	77	2 (2.6)
	尿タンパク	6	0 (0)	77	3 (3.9)
	尿ウレリノーゲン	6	0 (0)	76	2 (2.6)
	尿沈渣	5	0 (0)	38	2 (5.3)

表トー43 初期用量別グレード別臨床検査値異常発現例数（全癌種：副作用）

初回用量		1.0 mg/m ² /日 (評価例数 9 ^{#1} 例)					1.2 mg/m ² /日 (評価例数 88 ^{#2} 例)					合計 (評価例数 97 ^{#3} 例)
グレード		発現例数 (%)	G1 未満	G1 G2	G3 G4	G3 以上	発現例数 (%)	G1 未満	G1 G2	G3 G4	G3 以上	G3 以上
血液学的検査	ヘモグロビン値	8 (88.9)		1 4	3	3 (33.3)	84 (95.5)		11 20	48 5	53 (60.2)	56 (57.7)
	白血球数	9 (100)		1 3	5	5 (55.6)	87 (98.9)		3 21	43 20	63 (71.6)	68 (70.1)
	好中球数	7 (100)		2	4 1	5 (71.4)	75 (98.7)		1 5	25 44	69 (90.8)	74 (89.2)
	血小板数	6 (66.7)		3 2	1	1 (11.1)	72 (81.8)	2	13 18	17 24	41 (46.6)	42 (43.3)
血液生化学的検査	GOT	1 (11.1)		1			4 (4.5)		3 1			
	GPT	1 (11.1)		1			6 (6.8)		5 1			
	ALP						3 (3.4)	1	3			
	総ビリルビン						1 (1.1)	1	1			
	BUN	1 (11.1)		1			4 (4.5)		2 1	1	1 (1.1)	1 (1.0)
尿検査	クレアチニン						2 (2.3)		1 1			
	尿タンパク						3 (3.9)		1 2			

() 内は評価例数に対する割合

空欄は該当症例がないことを示す。

好中球数の評価対象例数は#1: 7 例, #2: 76 例, #3: 83 例

総ビリルビンの評価対象例数は#2: 87 例, #3: 96 例

尿タンパクの評価対象例数は#1: 6 例, #2: 77 例, #3: 83 例

日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986 年版」に規定のある項目のみ記載。
グレード 1 (G1) 未満：グレードは 0 だが、担当医判定で副作用とみなされているもの。

血液毒性に関する詳細な検討結果を以下に示す。

本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常のうち、白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン値の nadir 値、nadir までの到達日数、グレード 1 以上（ヘモグロビン値はグレード 2 以上）に減少したコース数、並びに投与開始からそれぞれ 4,000/mm³ 以上、2,000/mm³ 以上、10 万/mm³ 以上、9.5 g/dL 以上に回復したコース数と日数を表ト-44、表ト-45に示す。

白血球数減少、好中球数減少により G-CSF 投与を施行したコース数はそれぞれ 57.7% (142/246 コース)、54.3% (113/208 コース) であり、G-CSF 投与の有無に関わらず白血球数減少は 88.2% (217/246 コース)、好中球数減少は 78.8% (164/208 コース) のコースで回復が認められた。

血小板数減少又はヘモグロビン減少に対して成分輸血等の処置が施行されたコースは、それぞれ 17.8% (28/157 コース)、21.5% (37/172 コース) であり、これらの処置の有無に関わらず血小板数減少は 98.7% (155/157 コース)、ヘモグロビン減少は 55.2% (95/172 コース) のコースで回復を示した（表ト-45）。ヘモグロビン減少に関しては回復率は低いが、nadir の中央値は 8.55 g/dL（グレード 2）と比較的軽度であり、いずれも耐容可能な範囲であった。

これらの血液毒性は、投与開始後 9 日から 2 週間前後で nadir となり、無処置あるいは G-CSF 投与等の何らかの処置によりほとんどが投与開始後約 3 週間で回復した。

表ト-44 白血球数及び好中球数の変動及び到達日数、回復日数（中央値、全癌種）

G-CSF 使用	白血球数						好中球数					
	評価 コース数	Nadir ^{#1} (/mm ³)	到達 日数	発現 コース数	回復		評価 コース数	Nadir ^{#1} (/mm ³)	到達 日数	発現 コース数	回復	
					コース 数	日数 ^{#2}					コース 数	日数 ^{#2}
全コース	252	1805 (100~4800)	10	246	217	18	221	733.4 (0~5015.0)	11	208	164	19.5
G-CSF 非使用 コース	110	2300 (1160~ 4800)	11	104	83	21	100	837.855 (238.8~ 3811.5)	11	95	67	22
G-CSF 使用 コース	142	1600 (100~3500)	9	142	134	16	121	644.0 (0~5015.0)	10	113	97	16

#1：中央値(範囲)、#2：投与開始から白血球数は 4000/mm³ 以上、好中球数は 2000/mm³ 以上までの日数
日本癌治療学会「副作用の記載様式/固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986 年版」のグレード 1 以上を発現コースとした。

表トー45 血小板数及びヘモグロビン値の変動及び到達日数、回復日数（中央値、全癌種）

処置	血小板数						ヘモグロビン値					
	評価 コース数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復		評価 コース数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復	
		($\times 10^4/\text{mm}^3$)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}		(g/dL)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}
全コース	252	7.7 (0.1~57.2)	13	157	155	20	252	8.55 (4.4~14.0)	13	172	95	22
非処置 コース	224	8.65 (1.2~57.2)	13	129	128	20	214	8.9 (5.5~14.0)	13	135	69	24
処置 コース	28	1.8 (0.1~9.1)	13	28	27	22	38	7.25 (4.4~9.5)	12	37	26	17

#1：中央値(範囲)，#2：投与開始から血小板数は10万/mm³以上、ヘモグロビン値は9.5 g/dL以上までの日数
血小板数10万/mm³、ヘモグロビン値9.5 g/dL未満に減少したコースを発現コースとした。

血液毒性に対して G-CSF 製剤、輸血並びに抗生物質の投与を施した例数、コース数を表トー46に示す。白血球数減少又は好中球数減少のため G-CSF 製剤を使用した症例は73.2%(71/97例)、投与コースの割合は56.3%(142/252コース)であった。輸血に関して、血小板輸血を受けた症例は20.6%(20/97例)、投与コースの割合は11.1%(28/252コース)、赤血球輸血を受けた症例は23.7%(23/97例)、投与コースの割合は15.1%(38/252コース)であった。抗生物質の投与を施した症例は25.8%(25/97例)、投与コースの割合は12.7%(32/252コース)であった。

表トー46 G-CSF、輸血、抗生物質による処置を行った例数、コース数（全癌種）（%）

種 類	評価例数	例数	評価コース数	コース数
G-CSF 製剤	97	71 (73.2%)	252	142 (56.3%)
血小板輸血	97	20 (20.6%)	252	28 (11.1%)
赤血球輸血	97	23 (23.7%)	252	38 (15.1%)
抗生物質	97	25 (25.8%)	252	32 (12.7%)

本試験においては、血液毒性を指標とする用量変更の基準を設けていた。そのことより、用量の増減による血液毒性に対する影響を検討した。初回用量を維持した症例及び用量を変更した症例の血液検査所見を表ト-47に、用量を変更した症例の血液検査所見を用量変更直前直後で比較したものを表ト-48に示す。増量された症例はすべて増量基準を満たしており、初回用量維持例並びに減量例よりも血液毒性の重症度はむしろ軽度であった。減量した症例の多くは、それまでの投与においてグレード4の白血球数減少又は好中球数減少が認められており、減量直後の投与コースの nadir 値は減量直前に比べほぼ同じか、やや軽度であった。また、増量例においては、白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン値の nadir 値は、増量前後のコースでほとんど差がなかった。

表ト-47 用量変更パターンと血液検査所見（全癌種：副作用）

初回投与量 (mg/m ² /日)	検査項目	用量パターン	評価 例数	発現例数 (%)	グレード別発現例数 [#]									
					G1		G2		G3		G4		G3以上	
					例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
1.0	白血球数	初回用量維持	7	7 (100)	1	14.3	2	28.6	4	57.1			4	57.1
		増量	1	1 (100)			1	100						
		減量	1	1 (100)					1	100			1	100
	好中球数	初回用量維持	6	5 (83.3)			1	16.7	3	50.0	1	16.7	4	66.7
		増量	1	1 (100)			1	100						
		減量	1	1 (100)					1	100			1	100
	血小板数	初回用量維持	7	4 (57.1)	2	28.6	2	28.6						
		増量	1	1 (100)	1	100								
		減量	1	1 (100)					1	100			1	100
	ヘモグロ ビン値	初回用量維持	7	6 (85.7)	1	14.3	4	57.1	1	14.3			1	14.3
		増量	1	1 (100)					1	100			1	100
		減量	1	1 (100)					1	100			1	100
1.2	白血球数	初回用量維持	70	69 (98.6)	1	1.4	15	21.4	39	55.7	14	20.0	53	75.7
		増量	8	8 (100)	2	25.0	5	62.5			1	12.5	1	12.5
		減量	10	10 (100)			1	10.0	4	40.0	5	50.0	9	90.0
	好中球数	初回用量維持	67	61 (91.0)	1	1.5	4	6.0	21	31.3	35	52.2	56	83.6
		増量	7	7 (100)			1	14.3	4	57.1	2	28.6	6	85.7
		減量	8	7 (87.5)							7	87.5	7	87.5
	血小板数	初回用量維持	70	61 (87.1)	12	17.1	15	21.4	16	22.9	17	24.3	33	47.1
		増量	8	4 (50.0)	1	12.5	2	25.0						
		減量	10	9 (90.0)			1	10.0	1	10.0	7	70.0	8	80.0
	ヘモグロ ビン値	初回用量維持	70	68 (97.1)	7	10.0	18	25.7	38	54.3	5	7.1	43	61.4
		増量	8	7 (87.5)	4	50.0	2	25.0	1	12.5			1	12.5
		減量	10	9 (90.0)					9	90.0			9	90.0

空欄は該当症例がないことを示す。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

表トー48 用量変更直前直後の血液検査所見（全癌種：副作用）

初回投与量	検査項目	Nadir値			
		増量直前のコース		増量直後のコース	
1.0 mg/m ² /日	増量例	コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	白血球数 (/mm ³)	1	3000	1	2900
	好中球数 (/mm ³)	1	1723.8	1	1493.5
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	1	8.0	1	12.0
	ヘモグロビン値 (g/dL)	1	10.2	1	7.9
	減量例	コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	白血球数 (/mm ³)	1	1200	1	2000
	好中球数 (/mm ³)	1	576.0	1	1000.0
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	1	4.2	1	7.0
	ヘモグロビン値 (g/dL)	1	8.6	1	7.7
1.2 mg/m ² /日	増量例	コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	白血球数 (/mm ³)	8	2850 (2300～4000)	8	2650 (900～4800)
	好中球数 (/mm ³)	7	1147.0 (270.0～3811.5)	7	868.0 (279.0～1584.0)
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	8	13.1 (6.4～23.5)	8	12.8 (5.1～25.6)
	ヘモグロビン値 (g/dL)	8	10.05 (7.2～11.9)	8	10.2 (7.5～11.3)
	減量例*	コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	白血球数 (/mm ³)	10	1030 (400～2100)	10	1900 (900～2800)
	好中球数 (/mm ³)	8	221.7 (24.0～368.6)	8	746.8 (450.0～2640.0)
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	10	1.85 (0.3～27.5)	10	6.0 (0.6～18.5)
	ヘモグロビン値 (g/dL)	10	7.7 (6.5～10.7)	10	7.8 (6.9～10.3)

*：減量基準を設定していなかったため、担当医師の判断により減量実施

なお、同日に好中球数 1,000/mm³未満かつ 38℃以上の発熱が観察された症例は 8 例あり（表トー49）、好中球数 1,000/mm³未満発現時（3 日以前も含む）以降、同一コース内に 38℃以上の発熱が観察された症例は 16 例あった（表トー50）。また、好中球数の 500/mm³未満が継続的に観察された症例、又は血小板数の 25,000/mm³未満が継続的に観察された症例の持続期間を表トー51に示す。好中球数の 500/mm³未満が継続的に観察された症例は 16 例で、1 例を除き 1 コース目に発現していた。その持続期間は 2～10 日間であり、コースを重ねることによる持続日数の延長はみられなかった。血小板数の 25,000/mm³未満が継続的に観察された症例は 6 例で、その持続期間は 1～7 日間であった。

表トー49 好中球数 1,000/mm³未満かつ 38℃以上の発熱が観察された症例

症例番号

表トー50 好中球数 1,000/mm³未満発現時（3 日以前も含む）以降、
同一コース内に 38℃以上の発熱が観察された症例

症例番号

表ト-51 好中球数 500/mm³未満, 血小板数 25,000/mm³未満持続期間

項目	症例番号	持続日数 (投与量 mg/m ² /日)					
		1 コース	2 コース	3 コース	4 コース	5 コース	6 コース 以降
好中球数 500/mm ³ 未満		5 (1.2)	0 (1.2)	—	—	—	—
		2 (1.2)	0 (1.2)	—	—	—	—
		3 (1.2)	0 (1.2)	—	—	—	—
		6 (1.2)	0 (1.5)	—	—	—	—
		2 (1.2)	0 (1.2)	—	—	—	—
		3 (1.2)	0 (0.9)	—	—	—	—
		2 (1.2)	—	—	—	—	—
		5 (1.2)	0 (1.2)	0 (1.2)	—	—	—
		4 (1.2)	—	—	—	—	—
		4 (1.2)	0 (1.2)	0 (1.2)	0 (1.2)	—	—
		0 (1.2)	2 (1.2)	—	—	—	—
		5 (1.2)	0 (1.2)	—	—	—	—
		5 (1.2)	6 (1.2)	2 (1.2)	—	—	—
		3 (1.2)	0 (1.2)	0 (1.2)	—	—	—
		2 (1.2)	—	—	—	—	—
血小板数 25,000/mm ³ 未満		10 (1.2)	3 (1.0)	—	—	—	—
		2 (1.2)	—	—	—	—	—
		2 (1.2)	0 (1.2)	—	—	—	—
		7 (1.2)	0 (1.2)	0 (1.2)	—	—	—
		1 (1.2)	0 (1.0)	0 (1.0)	0 (1.0)	2 (1.0)	—
		1 (1.2)	—	—	—	—	—
		4 (1.2)	0 (1.0)	—	—	—	—

—: 投与がないことを示す。

(3) 心電図検査結果

本試験では36例に心電図検査の評価が行われ、5例に心電図異常がみられたが、担当医師により全例本剤との因果関係が否定されている（表ト-52）。

表ト-52 心電図検査結果

心電図異常		小細胞肺癌		非小細胞肺癌		子宮頸癌		卵巣癌		合 計	
種 類	因果関係	評価 例数	発現 例数	評価 例数	発現 例数	評価 例数	発現 例数	評価 例数	発現 例数	評価 例数	発現 例数
1度 房室ブロック	なし	7	1	12	0	11	0	6	0	36	1
心室性期外収縮	なし	7	1	12	0	11	0	6	0	36	1
ST低下：Ⅱ，Ⅲ，aV _F	なし	7	1	12	0	11	0	6	0	36	1
洞性頻脈	なし	7	0	12	0	11	1	6	0	36	1
P波異常	なし	7	0	12	0	11	0	6	1	36	1
合 計		7	3 (42.9%)	12	0 (0%)	11	1 (9.1%)	6	1 (16.7%)	36	5 (13.9%)

(4) 本剤との因果関係が否定できない死亡例

本試験では3ヵ月以上の生存が期待される癌患者を対象としたため、投与開始より3ヵ月まで生存を確認した。前期第Ⅱ相臨床試験103例の登録症例中、投与開始より90日以内の死亡例は16例であった（表ト-53）。そのうち本剤との因果関係が否定できない死亡例が3例認められた。以下に本剤との関連死が疑われた症例の概略を示す。詳細を436頁に示す。

表ト-53 死亡例（90日以内）

		癌死		その他の死因		死亡例合計
		30日以内	31～90日以内	30日以内	31～90日以内	
登録例数	例数	3	8	2	3	16
103例	%	(2.9)	(7.8)	(1.9)	(2.9)	(15.5)
症例番号						

死因は社内安全性評価委員会の検討結果を採用。

症例番号 : Stage IV の原発性肺癌（腺癌，左上葉）の男性患者（4□才）で，肺，骨，肝に転移巣を有し，前治療として放射線療法及びシスプラチンを含む化学療法を施行．本剤投与直前の P.S. は 2 であり， $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 5 日間投与開始 18 日目に多量の胸水を伴う肺炎を発症し，また骨転移の増大を認めた．肺炎に対して抗生剤を投与するも悪化し，投与開始 24 日目（最終投与から 20 日目）に死亡に至った．投与開始 10 日目より G-CSF が使用されており，投与開始 22 日目には白血球数は $6,990/\text{mm}^3$ ，血小板数は $271,000/\text{mm}^3$ と回復していた．肺炎の発症は投与開始 18 日目であり，その時点での血液検査結果はないが G-CSF が使用されており白血球数は増加傾向にあったと考えられる．死因としては癌進行が主要な原因と考えられる．

症例番号 : Stage IV 肺癌（小細胞癌）の男性患者（6□才）で，前治療として胸部及び脳への放射線療法，塩酸イリノテカンを含む化学療法を施行．本剤投与直前の P.S. は 2 であり， $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 5 日間投与開始 9 日目に白血球数 $130/\text{mm}^3$ ，血小板数 $35,000/\text{mm}^3$ と nadir を呈した．投与開始 15 日目よりグレード 1 の下痢を発現，22 日目には白血球数 $15,030/\text{mm}^3$ ，血小板数が $77,000/\text{mm}^3$ と回復傾向にあったが，25 日目より下血が出現した．下血出現翌日には血小板数 $148,000/\text{mm}^3$ となり血液毒性から回復していたと考えられる．下血出現前にヘモグロビン値の低下を認めており，消化管潰瘍などによる下血が疑われた．本剤投与開始 34 日目（最終投与から 30 日目）に死亡した．消化管出血に伴う全身状態の悪化が原因の死亡と考えられる．

この時点で治験登録を中断し，治験参加医師に本症例の報告を行った．本症例に対する効果・安全性評価委員の検討結果に基づき，治験総括医師と試験継続の可否を含めて審議した結果，消化管出血は本剤投与による血小板数減少との因果関係は否定できないという結論に達したが，それまでに組み入れられた他の症例の血液毒性発現状況も勘案した結果，投与開始後の減量規定を追加し，更に初回用量を $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ に減量し，血液毒性に対する注意を書面にて治験参加医師に促した上で試験を再開することとなった．

症例番号 : Stage IIIc の卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌）の女性患者（5□才）で，準広汎子宮全摘術，両側付属器摘出術を施行し，前治療としてシスプラチンを含む化学療法が 3 回施行されていた．本剤投与直前の P.S. は 2 であり， $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ を 4 日間投与したが，乏尿となり急性腎不全により投与開始 14 日目（最終投与から 11 日目）に死亡に至った．本剤投与開始 8 日目に白血球数，血小板数が nadir となった（白血球数 $200/\text{mm}^3$ ，血小板数 $7,000/\text{mm}^3$ ）．その後，投与開始 11 日目に血小板数は $60,000/\text{mm}^3$ に回復したが，白血球数は $300/\text{mm}^3$ までしか回復しなかった．

なお，卵巣癌を対象とした 1 例（症例番号 ， ）に，重篤な副作用として消化管出血が認められた．この症例は，2 コース投与開始 14 日目に大量の上部消化管出血（吐血）が認められたが，輸血，胃内洗浄等の処置により翌日には消失した．その後，2 コ

ース投与開始 54 日目（最終投与から 50 日目）に原疾患の進行による全身状態の悪化により死亡に至った。本症例に対する効果・安全性評価委員の検討結果に基づき、治験総括医師と試験継続の可否を含めて協議した結果、消化管出血は本剤投与による血小板数減少に伴うものであり、血小板数減少に対する注意を書面にて治験参加医師に促した上で試験を継続し、治験実施計画の変更は必要ないと判断した。なお、効果・安全性評価委員並びに治験総括医師と協議した結果、本症例の死因に関しては原病の悪化に伴うものであり、本剤との因果関係はないとの結論に達した。

2-1-4 まとめ

小細胞肺癌，非小細胞肺癌，子宮頸癌，卵巣癌を対象として前期第Ⅱ相臨床試験を行った。その結果，奏効率は小細胞肺癌の未治療例（ED 症例）に対しては 33.3%（適格例・完全例），既治療例に対しては 26.7%（適格例・完全例），

であった。

本剤投与による主な自・他覚的副作用は悪心・嘔吐，食欲不振，脱毛，易疲労感，発熱，口内炎であり，下痢の発現は 6.2%であった。なお，グレード 3 以上の自・他覚的副作用の発現率は食欲不振 11.3%，悪心・嘔吐 7.2%，易疲労感 4.1%，口内炎 2.1%，下痢 2.1%，脱毛 1.0%，下血 1.0%及び（上部）消化管出血 1.0%であった。

また，本剤との因果関係が否定できない主な臨床検査値異常は，白血球数減少，好中球数減少，ヘモグロビン減少，赤血球数減少，血小板数減少であり，いずれも 80%以上と高頻度であったが，無処置あるいは G-CSF 投与等の対症療法によりそのほとんどが投与開始より約 3 週間で回復又は回復傾向を示した。

血液毒性については，G-CSF 製剤がほとんどの症例において使用されていたが，可逆性で，血液毒性を伴う感染，出血等の合併症の発現率は低かったことから，本剤投与に伴う血液毒性は耐容可能なものと考えられた。

本剤との因果関係を否定できない心電図異常を示した症例は認められなかった。

なお，本試験において用いられた初回用量 1.0 mg/m²/日，1.2 mg/m²/日の副作用の発現率に大きな違いはみられなかった。

安全性に関しては，初回用量 1.0 mg/m²/日及び 1.2 mg/m²/日の 5 日間連日投与で血液毒性の所見が高頻度にみられたが，無処置あるいは G-CSF 投与等の何らかの処置により投与開始後 3 週間前後で回復又は回復傾向が認められたこと，自・他覚的副作用は悪心・嘔吐，食欲不振，脱毛が多くみられたが，グレード 3 以上の症状は少なかったことより，概ね耐容可能な安全性が示されたと判断した。

後期第Ⅱ相臨床試験へ移行する指標を Fleming の一標本多段階法¹⁾（第 1 段階目標例数 15 例，第 2 段階目標例数 20 例，合計 35 例とする 2 段階法）により判断した。

小細胞肺癌（既治療症例）では，第 1 段階において評価対象例（適格例・完全例）15 例中 4 例が奏効しており（奏効率 26.7%，95%信頼区間 7.8～55.1%），Fleming の一標本多段階法では，第 1 段階において目標例数 15 例中 3 例以上の奏効例があった場合，有効であると判断できるため，本試験を 1 段階にて終了し，後期第Ⅱ相臨床試験へ進むことが妥当であると判断した。なお，小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験は，既治療例を対象に実施予定であっ

1) Fleming, T.R.: One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 38, 143-151, 1982.

たため、前期第Ⅱ相臨床試験では未治療例（ED 症例）は 6 例の症例集積にて終了とした。

小細胞肺癌については既治療例において完全例、適格例ともに 26.7%（4/15 例）と期待有効率（20%）を上回ったが、推奨用量については 1.2 mg/m²/日において前述の死亡例が認められたこと及び 1.0 mg/m²/日においても効果がみられたことから、初回用量を 1.0 mg/m²/日とし、症例によっては 1.2 mg/m²/日への増量も可能とした 5 日間連日投与を 3 週間毎に繰り返す投与方法にて後期第Ⅱ相臨床試験へ移行することとした。

また、

3 後期第Ⅱ相臨床試験

前期第Ⅱ相臨床試験成績を踏まえ、小細胞肺癌の既治療例を対象として、有効性と安全性の程度を確定する目的で、後期第Ⅱ相臨床試験は独立した2つのグループA、Bで同一の治験実施計画書により実施した。

当初の試験方法の概略を表ト-54に、治験実施計画の変更の経緯について表ト-55に示す。

なお、実施計画では各グループで約15例に達した段階での中間判定を行うこととしていたが、各グループとも約15例に達した段階で治験担当医師判定による奏効例が複数例認められていたこと、因果関係が否定できない死亡例及び特記すべき副作用の発現もなかったことから、中間判定を行わなかった。

表ト-54 後期第Ⅱ相臨床試験の方法／小細胞肺癌

項 目	内 容
目 的	小細胞肺癌の既治療症例を対象として、塩酸ノギテカンの1.0 mg/m ² /日を5日間連日、点滴静注にて投与を行い、塩酸ノギテカンの抗腫瘍効果及び安全性を検討する。
試験の種類	多施設オープン試験
対 象	以下の条件をすべて満たす症例を事前の登録制によって選択した。 1) 組織診又は細胞診によって原発性小細胞肺癌と診断された症例 2) 客観的に測定可能な病変を有する症例 3) 既治療症例。ただし、下記の条件をすべて満たす症例 ① 前治療として、1つのレジメンによる化学療法が行われた症例 (放射線と1レジメンの化学療法による治療を共に受けた症例も選択可能とした) ② 標準的治療法によって効果が得られた(PR以上)がその後、再発又は悪化した症例 ③ 前治療(前化学療法、放射線照射)の終了から12週間以上経過している症例 ④ 原発部位を非切除の症例 4) 治験薬の副作用を的確に評価し得る臓器機能が保持されている症例 ヘモグロビン値 9.5 g/dL 以上 白血球数 4,000/mm³ 以上 12,000/mm³ 以下 血小板数 10 万/mm³ 以上 GOT, GPT, ALP 各施設の正常値上限の2倍以下 (ただし、原疾患によると判断される場合を除く) 総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下 血清クレアチニン 各施設の正常値の上限以下 5) 一般状態 Performance Status (P.S.)が0~2の症例 6) 3ヵ月以上の生存が期待される症例 7) 15歳以上75歳以下 8) 原則として入院患者を対象とするが、2コース以降で治験担当医師の判断により、一時的な退院で外来による経過の評価が可能な症例は対象とした。 9) 文書による同意が得られている症例
除外対象	1) 重篤な薬剤過敏症の既往歴のある症例 2) 重篤な合併症を有する症例 3) 脳転移によりその症状を有する症例 4) 活動性の重複癌を有する症例 5) 著明な胸水・腹水を有する症例で穿刺排液、体腔内投薬等その処置の必要性のある症例 6) 重イレウスを合併している症例 7) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性及び妊娠を希望している女性 8) その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した症例

(続く)

表ト-54 後期第Ⅱ相臨床試験の方法／小細胞肺癌（続き）

項 目	内 容
目標症例数	各 50 症例（解析対象例として）
症例数の 設定根拠	前期第Ⅱ相臨床試験における塩酸ノギテカンの小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果を考慮して、期待有効率を25%とした。 A, B各試験について期待有効率を25%とした場合、90%信頼区間幅が20%以内にするための症例数は各51例であった。 後期第Ⅱ相試験としてA, B両試験を総合して有効率の推定を行う場合について、期待有効率を25%、閾値有効率を15%として有効例数ごとの確率値を求めた。最小有効例数として22例/100例とすると2項分布の確率計算によって求められるα, βはそれぞれ0.039, 0.211であり、この時の有効率の95%信頼区間は14.33~31.39である。
使用薬剤	1 バイアル中に塩酸ノギテカン遊離塩基として4 mg 含有する淡黄色の注射用凍結乾燥剤
用法・用量	1) 投与スケジュール・用量： 初回用量 1.0 mg/m²/日の5日間連日投与と投与終了後16日間の休薬をもって1コースとすることを原則とした。その後病態の進行が認められない限り2コース以上投与を行い、可能な限り4コース以上投与することとした。 2) 2コース以降の投与に関する規定： 2コース以降の投与は、白血球数が4,000/mm³以上、血小板数が10万/mm³以上に回復したことを確認したのち実施した。ただし、G-CSFを使用した場合には、G-CSF投与終了後、48時間以降に白血球数が4,000/mm³以上、血小板数が10万/mm³以上に回復したことを確認したのち実施した。 （未回復症例の休薬期間の延長は、本剤の投与終了から6週間まで許容した） 3) 用量の変更に関する規定： ①増量基準 1コース投与後、白血球数及び血小板数の最低値が、グレード2まで（白血球数$\geq 2,000/\text{mm}^3$, 血小板数$\geq 5 \text{ 万}/\text{mm}^3$）の場合には、治験担当医師の判断により2コース以降の用量を1.2 mg/m²/日に増量してもよいこととした。 ②減量基準 本剤の投与により、グレード4の白血球数減少又は血小板数減少（白血球数$< 1,000/\text{mm}^3$, 血小板数$< 3 \text{ 万}/\text{mm}^3$）を認めた場合には、次コース以降の用量を0.8 mg/m²/日に変更した。 4) 投与方法： 投与相当量の塩酸ノギテカンを生食塩液100 mLで溶解後、30分間かけて点滴静注した。
用法・用量 の設定根拠	前期第Ⅱ相試験において小細胞肺癌では1.2 mg/m ² /日において死亡例が認められたこと及び1.0 mg/m ² /日においても効果が認められたことから、1.0 mg/m ² /日の5日間連日投与を3週間毎に繰り返す投与方法を後期第Ⅱ相臨床試験の用法・用量とした。
投与期間	初回用量 1.0 mg/m ² /日の5日間連日投与と投与終了後16日間の休薬をもって1コースとすることを原則とした。その後病態の進行が認められない限り2コース以上投与を行い、可能な限り4コース以上投与することとした。
併用薬剤 ・療法	本剤の評価に影響を及ぼすと考えられる化学療法、BRM、ホルモン療法、温熱療法又は放射線療法などの併用療法は避ける。ただし、脳又は骨への転移を有する症例では、治験担当医師の判断で局所放射線療法を行ってもよいが、放射線療法を行った部位については抗腫瘍効果判定の対象から除外した。 ただし、本剤の投与によりグレード3以上の白血球数減少（白血球数$< 2,000/\text{mm}^3$）又は好中球数減少（好中球数$< 1,000/\text{mm}^3$）が発現した場合、G-CSF投与を行ってもよいこととした。この場合、白血球数が10,000/mm³以上に回復後は、G-CSFの投与を行わないこととし、G-CSFの予防的投与も行わないこととした。

（続く）

表トー54 後期第Ⅱ相臨床試験の方法／小細胞肺癌（続き）

項 目	内 容																																																																																										
検査・観察 項目	1) 患者背景 2) 腫瘍所見 3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，その他） 4) 臨床所見（体温，体重，P.S.，自・他覚症状）																																																																																										
検査・観察 時期	観察期間は投与開始より原則として最終投与終了後4週間までとした。また，臨床検査の異常変動，臨床所見の異常が認められた場合には，可能な限り症状あるいは臨床検査値が投与前の状態に回復するまで追跡を行った。 <2 コース標準例（3 コース以降は，同様に実施）> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>投与前</th><th>第1週</th><th>第2週</th><th>第3週</th><th>第4週</th><th>第5週</th><th>第6週</th><th>必要に応じて 随時追加する</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与期間</td><td></td><td>5日間</td><td></td><td></td><td>5日間</td><td></td><td></td><td>---</td></tr> <tr> <td>腫瘍所見</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>週1回</td></tr> <tr> <td>腫瘍マーカー</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>月1回 (可能な場合に実施)</td></tr> <tr> <td>血液学的検査</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>週1回</td></tr> <tr> <td>血液生化学的 検査</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>週1回</td></tr> <tr> <td>尿検査</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>週1回</td></tr> <tr> <td>心電図</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>可能な限り投与前，投 与終了後</td></tr> <tr> <td>体温・体重・P.S.</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>週1回</td></tr> <tr> <td>自・他覚症状</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>週1回</td></tr> </tbody> </table>		投与前	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	必要に応じて 随時追加する	投与期間		5日間			5日間			---	腫瘍所見	○	○	○	○	○	○	○	週1回	腫瘍マーカー	○				○			月1回 (可能な場合に実施)	血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	週1回	血液生化学的 検査	○	○	○	○	○	○	○	週1回	尿検査	○	○	○	○	○	○	○	週1回	心電図	○						○	可能な限り投与前，投 与終了後	体温・体重・P.S.	○	○	○	○	○	○	○	週1回	自・他覚症状	○	○	○	○	○	○	○	週1回
	投与前	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	必要に応じて 随時追加する																																																																																			
投与期間		5日間			5日間			---																																																																																			
腫瘍所見	○	○	○	○	○	○	○	週1回																																																																																			
腫瘍マーカー	○				○			月1回 (可能な場合に実施)																																																																																			
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	週1回																																																																																			
血液生化学的 検査	○	○	○	○	○	○	○	週1回																																																																																			
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	週1回																																																																																			
心電図	○						○	可能な限り投与前，投 与終了後																																																																																			
体温・体重・P.S.	○	○	○	○	○	○	○	週1回																																																																																			
自・他覚症状	○	○	○	○	○	○	○	週1回																																																																																			
評価方法及 び評価基準	1) 抗腫瘍効果の判定は，日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」並びに日本肺癌学会「肺癌取り扱い規約」に従って判定した。 2) 本剤投与前と投与開始後の臨床検査値及び臨床所見を比較し，正常から異常に変化した場合又は異常値の増悪が認められた場合は追跡調査を実施し，さらにその変動について異常変動(治験担当医師が臨床的に問題があると判断した変動)の有無を判定した。 3) 臨床所見では，日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」による副作用記載様式：1986年版に準じる項目は グレード 0～4 で判定し，本様式以外の項目は，0：症状なし，1：軽度，2：中等度，3：高度，4：極めて高度の5段階で判定した。																																																																																										
解析方法	奏効率（区間推定の信頼率は90%），奏効期間，安全性について集計を行い，さらに重要な予後因子について層別した検討も行う。また，2つの試験（グループ）を合わせた解析も行うが，その際，検定にあたっては閾値有効率を15%とする。																																																																																										
治験総括医師	グループA： グループB：																																																																																										
効果・安全性 評価委員																																																																																											
代表施設名 及び施設数	グループA： 他 合計25施設 グループB： 他 合計42施設																																																																																										
治験期間	グループA： グループB：																																																																																										

表トー55 後期第Ⅱ相臨床試験の方法の変更について／小細胞肺癌

治験実施計画書改定日： (グループ A, B)			
変更内容	変更事項	変更前	変更後
	① 選択基準	前治療（前化学療法、放射線照射）の終了から12週間以上経過している症例	・前化学療法の終了から8週間以上経過している症例 ・放射線照射の終了から8週間以上経過している症例 （ただし照射部位が測定・評価部位以外の場合には、4週間以上経過していればよい。）
	② 除外基準	<u>（規定なし）</u>	<u>「間質性肺炎又は肺線維症を有する症例」（追加）</u>
変更理由及び経緯	① 選択基準	前治療感受例を対象にしていたため、前化学療法からの休業期間を12週間以上と規定していた。しかし、その後、休業期間が8週間以上であっても前治療感受例であると判断したため変更した。 なお、この選択基準の変更は、前治療感受例を対象とするという条件を変えることなく対象患者の選択の幅を広げるものであり、また安全性面では最低4週間（化学療法からは8週間）以上の無治療期間を設定しているため、問題がないと判断した。	
	② 除外基準	海外での非ホジキンリンパ腫に対する臨床試験において、重篤な有害事象として本剤の投与が原因と考えられる薬剤性の間質性肺炎が発現したため、本治験の除外基準に追加した。	

3-1 試験成績

3-1-1 症例の内訳・患者背景

に症例登録センターを設置し、ファクシミリにて登録の受付を行い、登録センターが症例の適格性の確認を行った。また、最終的な適格性、完全性については、施設外判定委員会にて取り扱いを決定した。

グループ A, B とも、それぞれ 53 例の症例が登録された。登録例のうち、本剤を投与された症例はそれぞれ 52 例、合計 104 例であった。なお、7 例は治験薬剤に異物と思われる混入物が認められたことに伴う治験薬回収のため、規定投与コースが行われなかったため、効果、安全性の評価対象から除外した。症例の内訳を図ト-3に、適格例の患者背景（未投与例を除く）を表ト-56に示す。

評価対象例の患者背景として、両グループとも年齢は 60 歳代、P.S. は 1、病期は IV 期が多く、前化学療法についても白金系製剤とエトポシドの併用療法がほとんどであり、塩酸イリノテカンを投与されていた症例はグループ A では 10 例、グループ B では 8 例であった。また、化学療法のための治療を受けていた症例は約 4 割で、化学療法と放射線照射の併用療法を受けていた症例が約 6 割を占めた。

登録例		適格例		完全例 ^{#1}	
グループ A	53 例	グループ A	53 例	グループ A	50 例
グループ B	53 例	グループ B	52 例	グループ B	46 例
合 計	106 例	合 計	105 例	合 計	96 例
				#1：安全性はすべて採用	
		不完全例			
グループ		不完全理由	例数	安全性	症例番号
A		未投与	1	×	
		薬剤回収 ^{#2} により、2 コース投与完遂せず (PD・副作用発現以外の理由)	2	×	
B		未投与	1	×	
		薬剤回収 ^{#2} により、2 コース投与完遂せず (PD・副作用発現以外の理由)	5	×	
		×：不採用			
		#2：治験薬剤に異物の混入が疑われたため、全薬剤を回収し試験を中断した			
		厚生省医薬安全局監視指導課及び審査管理課へ報告 厚生省医薬安全局監視指導課へ自主回収報告書を提出 厚生省医薬安全局審査管理課へ同報告書（写し）の提出及び経過報告 厚生省医薬安全局監視指導課へ自主回収終了報告 厚生省医薬安全局監視指導課へ治験薬回収に関する追加検討報告			
		不適格例			
グループ		不適格理由	例数	安全性	症例番号
B		放射線肺臓炎を合併しており不適格	1	×	

図トー3 症例の内訳

適格例 103 例に初回用量 1.0 mg/m²/日が投与され、そのうち次コース以降に 1.2 mg/m²/日に増量された症例は 8 例、0.8 mg/m²/日に減量された症例は 13 例であり、82 例において初回用量の維持投与が行われた。増量例では第 2 コース目に 5 例、第 3 コース目に 2 例及び第 4 コース目に 1 例、減量例では第 2 コース目に 12 例及び第 3 コース目に 1 例の用量変更が行われた。増量例及び減量例における増・減量後の投与コース数はそれぞれ 1～4 コース（中央値：2.5 コース）、1～3 コース（中央値：1 コース）であった。

なお、主な患者背景因子についてはグループ A、B とほぼ同様であった。

表トー56 患者背景（適格例：未投与例除く）

背景因子		グループ		合計
		A	B	
性別	男	36	40	76
	女	16	11	27
年齢 (歳)	42～49	3	2	5
	50～59	13	15	28
	60～69	25	19	44
	70～75	11	15	26
	最小～最大 平均 (SD)	42～75 62.6 (7.8)		
P.S.	0	12	13	25
	1	31	33	64
	2	9	5	14
前治療	化学療法のみ	20	19	39
	化学療法+放射線照射	30	32	62
	化学療法+放射線照射+その他	1	0	1
	化学療法+その他	1	0	1
前化学 療法	PE	30	40	70
	塩酸イリノテカン含む	10	8	18
	その他	12	3	15
病期 ^{#1}	I 期	4	3	7
	II 期	1	1	2
	III A 期	4	8	12
	III B 期	10	4	14
	IV 期	33	35	68
投与コース数 中央値 (範囲)		2 (1~7)	2 (1~8)	2 (1~8)
総 計		52	51	103

背景因子		グループ		合計
		A	B	
評価部位	原発巣	32	33	65
	リンパ節	28	30	58
	脳	12	13	25
	肝	9	8	17
	肺	7	5	12
	副腎	5	7	12
	胸水	2	4	6
	骨	0	2	2
	腎	2	0	2
	椎体近傍	1	0	1
	脾臓	0	1	1

#：重複あり

PE：白金系製剤+エトポシド

#1：本試験開始直前の病期

3-1-2 抗腫瘍効果

治験総括医師により指名された施設外判定委員によって判定された抗腫瘍効果を最終判定とした（表ト-57）。

奏効率はグループ A では 26.9%（14/52 例：適格例），28.0%（14/50 例：完全例），グループ B では 21.6%（11/51 例：適格例），23.9%（11/46 例：完全例）であったが，両グループの合計では 24.3%（25/103 例，95%信頼区間 16.4～33.7%：適格例），26.0%（25/96 例，95%信頼区間 17.6～36.0%：完全例）となり，適格例，完全例とも 95%信頼区間の下限値は事前に設定していた閾値有効率 15%を超えていた。

なお，グループ B において肺原発巣消失後に肺内転移巣がみられた再発例 1 例に，CR が認められた。

表ト-57 抗腫瘍効果

適格例 (未投与例を除く)		症例数						奏効率 (%)	信頼区間 (%)
		CR	PR	MR	NC	PD	NE #		
グループ A	52	0	14	3	19	11	5	14/52 (26.9)	17.1~38.8 (90% 信頼区間)
グループ B	51	1	10	2	16	19	3	11/51 (21.6)	12.6~33.2 (90% 信頼区間)
合 計	103	1	24	5	35	30	8	25/103 (24.3)	16.4~33.7 (95% 信頼区間)

完全例		症例数						奏効率 (%)	信頼区間 (%)
		CR	PR	MR	NC	PD	NE #		
グループ A	50	0	14	3	18	11	4	14/50 (28.0)	17.8~40.3 (90% 信頼区間)
グループ B	46	1	10	2	14	19	0	11/46 (23.9)	14.0~36.5 (90% 信頼区間)
合 計	96	1	24	5	32	30	4	25/96 (26.0)	17.6~36.0 (95% 信頼区間)

#：評価不能例

審査センターによる審査の過程において，グループ A の奏効例 1 例（症例番号：〇〇〇〇）：PR 症例）について，脳転移巣が適切に評価されているとは判断できないため，本症例は評価不能例と考えられるとの指摘を受けた。

本症例の総合判定を再度検討した結果，脳転移巣については検査間隔が約 4 カ月と長いいため評価不能とし，また総合判定についても，縦隔リンパ節の PR 持続期間における脳転移巣の観察が実施されてなく，脳転移巣の評価が不能であることから，評価不能例として扱うこととした。

この取り扱いに従って再解析した抗腫瘍効果を表ト-58に示す。変更後の適格例の奏効率はグループ A：25.0%（13/52 例），グループ B：21.6%（11/51 例）であり，完全例の奏効率はグループ A：26.0%（13/50 例），グループ B：23.9%（11/46 例）であった。また，両グループ併せての奏効率は適格例，完全例に対してそれぞれ 23.3%（24/103 例，95%信頼区間 15.5～32.7%），25.0%（24/96 例，95%信頼区間 16.7～34.9%）であり，ともに 95%信頼区間の下限値は事前に設定していた閾値有効率 15%を超えていた。

表ト-58 抗腫瘍効果 (修正後)

適格例 (未投与例を除く)		症例数						奏効率 (%)	信頼区間 (%)
		CR	PR	MR	NC	PD	NE #		
グループ A	52	0	13	3	19	11	6	13/52 (25.0)	15.5~36.8 (90% 信頼区間)
グループ B	51	1	10	2	16	19	3	11/51 (21.6)	12.6~33.2 (90% 信頼区間)
合 計	103	1	23	5	35	30	9	24/103 (23.3)	15.5~32.7 (95% 信頼区間)

完全例		症例数						奏効率 (%)	信頼区間 (%)
		CR	PR	MR	NC	PD	NE #		
グループ A	50	0	13	3	18	11	5	13/50 (26.0)	16.1~38.1 (90% 信頼区間)
グループ B	46	1	10	2	14	19	0	11/46 (23.9)	14.0~36.5 (90% 信頼区間)
合 計	96	1	23	5	32	30	5	24/96 (25.0)	16.7~34.9 (95% 信頼区間)

#：評価不能例

これ以降の抗腫瘍効果は、グループ A の奏効例 1 例（症例番号：PR 症例）を評価不能例として扱った集計結果を示す。

治験薬投与開始前の P.S.別抗腫瘍効果、前化学療法別抗腫瘍効果、病期別抗腫瘍効果、評価部位別抗腫瘍効果、転移巣奏効例別の原発巣抗腫瘍効果をそれぞれ、表ト-59、表ト-60、表ト-61、表ト-62及び表ト-63に示す。

適格例に対する治験薬投与開始前の P.S.別の奏効率は、各グループにおいて 0 と 1 の症例でほぼ同様であったが、2 の症例では奏効例は認められなかった。前化学療法別では白金系製剤とエトポシドの併用療法施行例の奏効率は 20.0%（グループ A）、25.0%（グループ B）、塩酸イリノテカン施行例では 30.0%（グループ A）、12.5%（グループ B）であり、その他の化学療法施行例では 33.3%（グループ A）、0%（グループ B）であった。投与前の病期別奏効率はⅠ期及びⅡ期の症例に対して高かったが、Ⅳ期の症例に対しても 21.2%（グループ A）、20.0%（グループ B）の奏効率を示した。また、評価部位別では原発巣（15.6%：グループ A、18.2%：グループ B）以外にも、肝（33.3%：グループ A、12.5%：グループ B）、肺（28.6%：グループ A、20.0%：グループ B）、リンパ節（17.9%：グループ A、16.7%：グループ B）、副腎（20.0%：グループ A、14.3%：グループ B）及び脳（8.3%：グループ A、7.7%：グループ B）などの転移巣においても抗腫瘍効果が認められた。転移巣で MR 以上が認められた症例の原発巣における効果は、リンパ節転移の 2 例（原発巣：PD 1 例及び NE 1 例）を除き NC 以上であった。なお、完全例に対してもほぼ同様の傾向を示した。

表ト-59 P.S.別抗腫瘍効果

グループ	P.S.	適格例	完全例	CR	PR	MR	NC	PD	NE #	奏効例(%)	
										適格例	完全例
A	0	12	11		4		4 <1>	2	1	4 (33.3)	4 (36.4)
	1	31	30		9	2	9	7	3 <1>	9 (29.0)	9 (30.0)
	2	9	9			1	5	2	1	0 (0)	0 (0)
	合計	52	50		13	3	18 <1>	11	5 <1>	13 (25.0)	13 (26.0)
B	0	13	13	1	3	1	2	6		4 (30.8)	4 (30.8)
	1	33	29		7	1	10 <2>	11	<2>	7 (21.2)	7 (24.1)
	2	5	4				2	2	<1>	0 (0)	0 (0)
	合計	51	46	1	10	2	14 <2>	19	<3>	11 (21.6)	11 (23.9)
合計	0	25	24	1	7	1	6 <1>	8	1	8 (32.0)	8 (33.3)
	1	64	59		16	3	19 <2>	18	3 <3>	16 (25.0)	16 (27.1)
	2	14	13			1	7	4	1 <1>	0 (0)	0 (0)
	合計	103	96	1	23	5	32 <3>	30	5 <4>	24 (23.3)	24 (25.0)

空欄は該当症例がないことを示す、<>：不完全例、#：評価不能例

表ト-60 前化学療法別抗腫瘍効果

背景因子		適格例	完全例	CR	PR	MR	NC	PD	NE #	奏効例(%)	
										適格例	完全例
グループA	PE	30	30		6	1	14	5	4	6 (20.0)	6 (20.0)
	塩酸イリノテカン含む	10	10		3	1	3	2	1	3 (30.0)	3 (30.0)
	その他	12	10		4	1	1 <1>	4	<1>	4 (33.3)	4 (40.0)
	合計	52	50		13	3	18 <1>	11	5 <1>	13 (25.0)	13 (26.0)
グループB	PE	40	35	1	9	2	12 <2>	11	<3>	10 (25.0)	10 (28.6)
	塩酸イリノテカン含む	8	8		1		2	5		1 (12.5)	1 (12.5)
	その他	3	3					3		0 (0)	0 (0)
	合計	51	46	1	10	2	14 <2>	19	<3>	11 (21.6)	11 (23.9)
合計	PE	70	65	1	15	3	26 <2>	16	4 <3>	16 (22.9)	16 (24.6)
	塩酸イリノテカン含む	18	18		4	1	5	7	1	4 (22.2)	4 (22.2)
	その他	15	13		4	1	1 <1>	7	<1>	4 (26.7)	4 (30.8)
	合計	103	96	1	23	5	32 <3>	30	5 <4>	24 (23.3)	24 (25.0)

空欄は該当症例がないことを示す、<>：不完全例、#：評価不能例

PE：白金系製剤＋エトポシド

表ト-61 病期別抗腫瘍効果

背景因子			適格例	完全例	CR	PR	MR	NC	PD	NE [#]	奏効例(%)	
											適格例	完全例
グループA	病期	I期	4	4		3	1				3 (75.0)	3 (75.0)
		II期	1	1		1					1 (100)	1 (100)
		III A期	4	4		1		2		1	1 (25.0)	1 (25.0)
		III B期	10	9		1	1	4 <1>	3		1 (10.0)	1 (11.1)
		IV期	33	32		7	1	12	8	4 <1>	7 (21.2)	7 (21.9)
	合 計		52	50		13	3	18 <1>	11	5 <1>	13 (25.0)	13 (26.0)
グループB	病期	I期	3	3		1	1		1		1 (33.3)	1 (33.3)
		II期	1	1			1				0 (0)	0 (0)
		III A期	8	7		2		3	2	<1>	2 (25.0)	2 (28.6)
		III B期	4	4		1		1	2		1 (25.0)	1 (25.0)
		IV期	35	31	1	6		10 <2>	14	<2>	7 (20.0)	7 (22.6)
	合 計		51	46	1	10	2	14 <2>	19	<3>	11 (21.6)	11 (23.9)
合計	病期	I期	7	7		4	2		1		4 (57.1)	4 (57.1)
		II期	2	2		1	1				1 (50.0)	1 (50.0)
		III A期	12	11		3		5	2	1 <1>	3 (25.0)	3 (27.3)
		III B期	14	13		2	1	5 <1>	5		2 (14.3)	2 (15.4)
		IV期	68	63	1	13	1	22 <2>	22	4 <3>	14 (20.6)	14 (22.2)
	合 計		103	96	1	23	5	32 <3>	30	5 <4>	24 (23.3)	24 (25.0)

空欄は該当症例がないことを示す、<>: 不完全例、#: 評価不能例

表ト-62 評価部位別抗腫瘍効果

評価部位		適格 例	完全 例	CR	PR	MR	NC	PD	NE #1	奏効例(%)	
										適格例	完全例
グループ A	原発巣	32	30		5	5	14 <1>	4	2 <1>	5 (15.6)	5 (16.7)
	リンパ節	28	25		5	2	11 <2>	3	4 <1>	5 (17.9)	5 (20.0)
	脳	12	12		1	1	3	2	5	1 (8.3)	1 (8.3)
	肝	9	8		3		2	3	<1>	3 (33.3)	3 (37.5)
	肺	7	7		2	1	3	1		2 (28.6)	2 (28.6)
	副腎	5	5		1			3	1	1 (20.0)	1 (20.0)
	胸水	2	2					2		0 (0)	0 (0)
	腎	2	2				2			0 (0)	0 (0)
	椎体近傍	1	1		1					1 (100)	1 (100)
	転移巣 #2										
グループ B	原発巣	33	30		6	3	7	12	2 <3>	6 (18.2)	6 (20.0)
	リンパ節	30	27		5	3 <1>	13	4	2 <2>	5 (16.7)	5 (18.5)
	脳	13	12		1	1	1	7	2 <1>	1 (7.7)	1 (8.3)
	肝	8	8		1	1	1	4	1	1 (12.5)	1 (12.5)
	肺	5	5	1			2	2		1 (20.0)	1 (20.0)
	副腎	7	6		1	1 <1>	4			1 (14.3)	1 (16.7)
	胸水	4	4				1	3		0 (0)	0 (0)
	骨	2	1					1	<1>	0 (0)	0 (0)
	脾臓	1	1					1		0 (0)	0 (0)
	転移巣 #2										
合 計	原発巣	65	60		11	8	21 <1>	16	4 <4>	11 (16.9)	11 (18.3)
	リンパ節	58	52		10	5 <1>	24 <2>	7	6 <3>	10 (17.2)	10 (19.2)
	脳	25	24		2	2	4	9	7 <1>	2 (8.0)	2 (8.3)
	肝	17	16		4	1	3	7	1 <1>	4 (23.5)	4 (25.0)
	肺	12	12	1	2	1	5	3		3 (25.0)	3 (25.0)
	副腎	12	11		2	1 <1>	4	3	1	2 (16.7)	2 (18.2)
	胸水	6	6				1	5		0 (0)	0 (0)
	腎	2	2				2			0 (0)	0 (0)
	椎体近傍	1	1		1					1 (100)	1 (100)
	骨	2	1					1	<1>	0 (0)	0 (0)
	脾臓	1	1					1		0 (0)	0 (0)

空欄は該当症例がないことを示す。

<>: 不完全例, #1: 評価不能例, #2: 重複あり。

表ト-63 転移巣奏効例別の原発巣抗腫瘍効果 (適格例)

	転移巣 ^{#1} 判定		原発巣を有する例数	原発巣 ^{#1} 判定					奏効例(%)
				PR	MR	NC	PD	NE ^{#2}	
グループ A	PR	肝	1	1					1(100)
		リンパ節	1			1			0(0)
		副腎	1	1					1(100)
		椎体近傍	1			1			0(0)
	MR	リンパ節	1			1			0(0)
		脳	1			1			0(0)
	合計	肝	1	1					1(100)
		リンパ節	2			2			0(0)
		副腎	1	1					1(100)
		脳	1			1			0(0)
グループ B	PR	肝	1	1					1(100)
		リンパ節	2	1			1		1(50.0)
	MR	肝	1			1			0(0)
		リンパ節	3	2				1	2(66.7)
	合計	脳	1	1					1(100)
		肝	2	1		1			1(50.0)
		リンパ節	5	3			1	1	3(60.0)
		脳	1	1					1(100)
合計	PR	肝	2	2					2(100)
		リンパ節	3	1		1	1		1(33.3)
		副腎	1	1					1(100)
		椎体近傍	1			1			0(0)
	MR	肝	1			1			0(0)
		リンパ節	4	2		1		1	2(50.0)
	合計	脳	2	1		1			1(50.0)
		肝	3	2		1			2(66.7)
		リンパ節	7	3		2	1	1	3(42.9)
		副腎	1	1					1(100)
		脳	2	1		1			1(50.0)
		椎体近傍	1			1			0(0)

空欄は該当症例がないことを示す、#1：重複あり、#2：評価不能例。

効果発現時期までの時期、総投与量及び奏効期間を表ト-64に示す。

PR 以上の効果発現時期の中央値はグループ A、グループ B では、それぞれ 1 コース開始より 28 日、32 日であり、両グループ合わせては 30 日であった。PR 以上の効果発現までの投与コース数の中央値はそれぞれ 2 コース、2 コース、両グループ合わせては 2 コースであり、総投与量の中央値はそれぞれ 11 mg/m²、10 mg/m²、両グループ合わせては 10 mg/m²であった。また、両グループとも各 1 例が PR 以上の効果継続中であり、PR 以上の効果持続期間の中央値は少なくともそれぞれ 49 日、55 日であり、両グループ合わせた効果持続期間の中央値は 49.5 日であった。奏効期間の中央値は少なくとも、それぞれ 126 日、131 日であり、両グループ合わせては 130 日であった。

なお、グループ B の CR 例 1 例は、1 コース開始の 26 日目 (1 コース目) から腫瘍の消失 (CR) が認められ、CR 奏効期間は 119 日以上 (持続中) である。

表ト-64 効果発現までの時期、総投与量及び奏効期間（適格例、完全例）

グループ	症例数	効果発現までの時期 ^{#1}			効果持続期間 ^{#2}	奏効期間 ^{#3}
		日数	コース数	総投与量 (mg/m ²)	日数	日数
A	13	28 (8~58)	2 (1~3)	11 (5~15)	49 (30~127)	126 (78~747)
B	11	32 (7~89)	2 (1~5)	10 (5~27)	55 (28~155)	131 (64~229)
合計	24	30 (7~89)	2 (1~5)	10 (5~27)	49.5 (28~155)	130 (64~747)

中央値(範囲)

#1: 投与開始より効果 (PR 以上) 発現までの期間

#2: PR 以上持続期間

#3: 投与開始より明らかな病変の増大、新病変の出現、又は後療法の開始日までのうち一番短い期間

用量変更パターン別の抗腫瘍効果を表ト-65に示す。初回用量維持例の奏効率は 23.2% (19/82 例: 適格例), 25.0% (19/76 例: 完全例) であり、全体の奏効率とはほぼ同様であったが、増量例は症例数が少ないものの半数の症例に奏効例が認められた。

また、適格例では減量例が、13 例中 PR が 1 例、原発巣に 50%以上の縮小がみられたが効果持続期間が 4 週間に満たなかったため MR と判定された症例が 1 例、NC と判定された症例が 8 例であった。なお、8 例の NC 症例のうち、4 例は原発部位、肺転移巣、肝転移巣、脳転移巣、リンパ節転移巣などに腫瘍の縮小が認められた。

完全例では、減量例は、12 例中 PR が 1 例、原発巣に 50%以上の縮小がみられたが効果持続期間が 4 週間に満たなかったため MR と判定された症例が 1 例、NC と判定された症例が 7 例であった。なお、7 例の NC 症例のうち、4 例は原発部位、肺転移巣、肝転移巣、脳転移巣、リンパ節転移巣などに腫瘍の縮小が認められた。したがって、症例数は少ないものの、減量例においても抗腫瘍効果が期待できるものと考えられた。

表ト-65 用量変更パターンと抗腫瘍効果

用量パターン(mg/m ² /日)	適格例	完全例	CR	PR	MR	NC	PD	NE #	奏効例 (%)	
									適格例	完全例
初回用量維持 (1.0→1.0)	82	76	1	18	4	22<2>	26	5<4>	19/82 (23.2)	19/76 (25.0)
増量 (1.0→1.2)	8	8		4		3	1		4/8 (50.0)	4/8 (50.0)
減量 (1.0→0.8)	13	12		1	1	7<1>	3		1/13 (7.7)	1/12 (8.3)
合計	103	96	1	23	5	32<3>	30	5<4>	24/103 (23.3)	24/96 (25.0)

空欄は該当症例がないことを示す。

<>: 不完全例, #: 評価不能例

<参考>

本剤投与例 104 例について生存期間に対する追跡調査を実施したので、その結果を表トー66に示す。なお、調査期間中に生存もしくは予後不明の症例については、打ち切り症例として取り扱った。

死亡が確認された症例はグループ A 52 例中 48 例、グループ B 52 例中 44 例、両グループ合わせて 104 例中 92 例であった。打ち切り症例はグループ A 4 例、グループ B 8 例であり、平成 年 月 日から平成 年 月 日の時点で 10 例の生存が確認された。1 年生存率はグループ A 32.7%、グループ B 30.8%、両グループ合わせて 31.7%であった（表トー67）。カプラン・マイヤー法により算出した累積生存曲線を図トー4～図トー6に示す。生存期間中央値はグループ A 262 日（95% CI：177 日～339 日）、グループ B 246 日（95% CI：182 日～333 日）、両グループ合わせて 246 日（95% CI：189 日～315 日）であった（表トー67）。

表トー66 後期第Ⅱ相臨床試験における最終転帰（平成 年 月末現在）

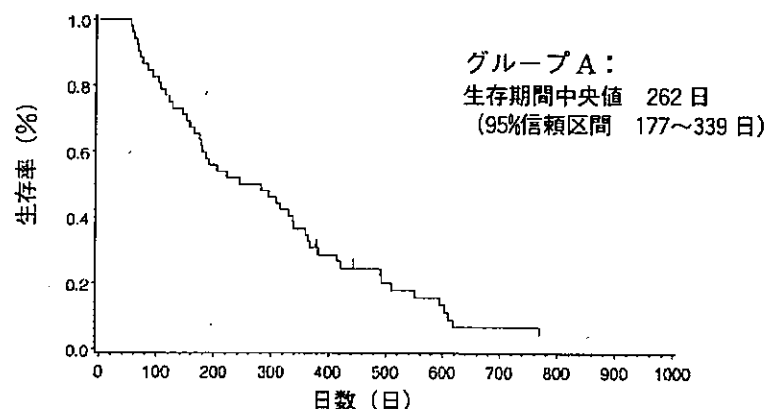
グループ	総例数	死亡例数	打ち切り例数		
			生存例数*	不明例数	合計
グループ A	52	48	4	0	4
グループ B	52	44	6	2	8
合 計	104	92	10	2	12

*：平成 年 月 日から同 月 日現在

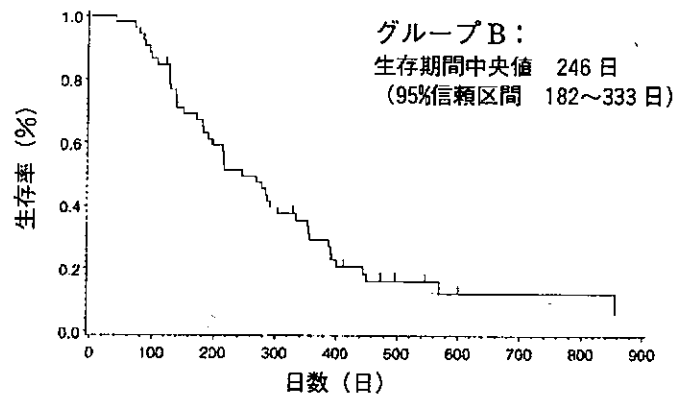
表トー67 後期第Ⅱ相臨床試験における生存期間（平成 年 月末現在）

グループ	生存期間中央値（日） （95%信頼区間）	最小値 （日）	最大値 （日）	1 年生存率 （%）
グループ A	262 (177～339)	54	989*	32.7
グループ B	246 (182～333)	40	865*	30.8
合 計	246 (189～315)	40	989*	31.7

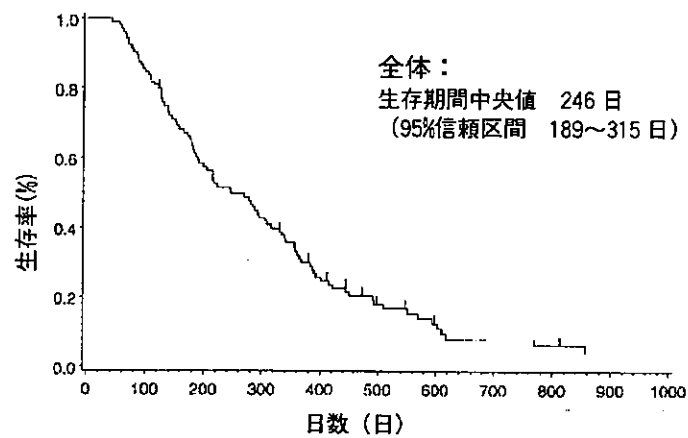
*：打ち切り（生存）症例



図トー4 後期第Ⅱ相臨床試験（グループ A）における生存曲線



図トー5 後期第II相臨床試験（グループB）における生存曲線



図トー6 後期第II相臨床試験（全体）における生存曲線

3-1-3 安全性

安全性評価対象例は、未投与例 2 例（グループ A：1 例，グループ B：1 例），不適格 1 例（放射線肺臓炎合併：グループ B），薬剤回収により 2 コース投与が完遂しなかった 7 例（グループ A：2 例，グループ B：5 例）を除いたグループ A：50 例，グループ B：46 例の計 96 例であった。薬剤回収により 2 コース投与が完遂しなかった 7 例については、特記するような副作用はみられなかった。

なお、小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験の全投与例を対象とした安全性解析結果については、「4 臨床試験成績のまとめ」（401～430 頁）に示す。

(1) 自・他覚的有害事象、副作用

自・他覚的有害事象、副作用発現率をそれぞれ表トー68及び表トー69に示す。主な自・他覚的有害事象の発現率は、グループ A, B それぞれ、食欲不振 70.0 % (35/50 例), 63.0 % (29/46 例), 悪心・嘔吐 60.0 % (30/50 例), 63.0 % (29/46 例), 発熱 74.0 % (37/50 例), 39.1 % (18/46 例), 易疲労感 52.0 % (26/50 例), 34.8 % (16/46 例), 状態悪化 46.0 % (23/50 例), 21.7 % (10/46 例), 体重減少 36.0 % (18/50 例), 30.4 % (14/46 例), 脱毛 34.0 % (17/50 例), 23.9 % (11/46 例), 頭痛 22.0 % (11/50 例), 15.2 % (7/46 例), 下痢 22.0 % (11/50 例), 10.9 % (5/46 例), 呼吸困難 20.0 % (10/50 例), 6.5 % (3/46 例) であった。

主な自・他覚的副作用の発現率は、グループ A, B それぞれ、食欲不振 62.0 % (31/50 例), 58.7 % (27/46 例), 悪心・嘔吐 58.0 % (29/50 例), 60.9 % (28/46 例), 発熱 46.0 % (23/50 例), 26.1 % (12/46 例), 脱毛 34.0 % (17/50 例), 23.9 % (11/46 例), 易疲労感 28.0 % (14/50 例), 23.9 % (11/46 例), 体重減少 14.0 % (7/50 例), 26.1 % (12/46 例), 状態悪化 18.0 % (9/50 例), 10.9 % (5/46 例), 下痢 20.0 % (10/50 例), 8.7 % (4/46 例) であり、消化管障害、一般的全身障害の発現率が高かったが、ほとんどがグレード 2 以下であった。このうち、下痢の発現率は両グループ合計 14.6 % (14/96 例) であり、グレード 3 以上のものは認めず、14 例中 11 例はグレード 1 であり、下痢の発現により投与を中止又は用量を減量した症例はなかった。

また、A, B グループ合わせてのグレード 3 以上の自・他覚的副作用の発現率は、悪心・嘔吐 10.4 % (10/96 例), 食欲不振 6.3 % (6/96 例), 状態悪化 4.2 % (4/96 例), 脱毛 3.1 % (3/96 例), 易疲労感 1.0 % (1/96 例), 体重減少 1.0 % (1/96 例), 四肢軀幹しびれ 1.0 % (1/96 例) 及び動悸 1.0 % (1/96 例) であった。

グレード 2 以上の発熱発現症例は 96 例中 14 例 (14.6 %) であった。感染、出血（血尿）を認めた症例は共に 4 例 (4.2 %) であり、血尿を認めた症例はいずれもグレード 1 であった。感染、血尿を認めた症例は全例とも消失を認めた。

なお、有害事象及び副作用の発現率・重症度は両グループ間で類似していた。

表トー68 自・他覚的有害事象発現率

有害事象の種類		グループ A (50 例)						グループ B (46 例)						合計 (96 例)	
		発現例数 (%)	グレード別発現例数(%) [‡]					発現例数 (%)	グレード別発現例数(%) [‡]					発現例数 (%)	G3 以上
			G1	G2	G3	G4	G3 以上		G1	G2	G3	G4	G3 以上		
消化管 障害	食欲不振	35 (70.0)	11	16	8	—	8 (16.0)	29 (63.0)	20	7	2	—	2 (4.3)	64 (66.7)	10 (10.4)
	悪心・嘔吐	30 (60.0)	20	6	4	—	4 (8.0)	29 (63.0)	19	3	7	—	7 (15.2)	59 (61.5)	11 (11.5)
	下痢	11 (22.0)	8	3				5 (10.9)	5					16 (16.7)	
	口内炎	4 (8.0)	4					5 (10.9)	4	1				9 (9.4)	
	腹痛	4 (8.0)	3	1				2 (4.3)	1	1				6 (6.3)	
	便秘	5 (10.0)	3	2				1 (2.2)	1					6 (6.3)	
	胃炎							2 (4.3)	2					2 (2.1)	
	心窩部痛	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	腸管麻痺	2 (4.0)	1	1										2 (2.1)	
	口唇炎							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
	痔核	2 (4.0)	2					1 (2.2)	1					3 (3.1)	
	下肢部痛	1 (2.0)		1										1 (1.0)	
	歯痛	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	胃潰瘍							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
呼吸器系 障害	気管支炎							2 (4.3)	2					2 (2.1)	
	上気道感染	3 (6.0)	2	1				1 (2.2)	1					4 (4.2)	
	咳	3 (6.0)	3											3 (3.1)	
	鼻閉	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	呼吸困難	10 (20.0)	1	3	3	3	6 (12.0)	3 (6.5)	1	2				13 (13.5)	6 (6.3)
	咯血	1 (2.0)		1										1 (1.0)	
	間質性陰影	1 (2.0)		1										1 (1.0)	
中枢・末梢 神経系 障害	肺炎							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
	四肢麻痺しびれ	1 (2.0)			1		1 (2.0)							1 (1.0)	1 (1.0)
	てんかん様発作	1 (2.0)		1										1 (1.0)	
	めまい							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
精神障害	意識障害	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	不安神経症	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	浮遊感	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
心拍数 心リズム 障害	不眠							2 (4.3)	1	1				2 (2.1)	
	動悸	1 (2.0)			1		1 (2.0)							1 (1.0)	1 (1.0)
一般的 全身障害	発熱	37 (74.0)	22	15		—		18 (39.1)	12	6		—		55 (57.3)	
	易疲労感	26 (52.0)	10	11	2	3	5 (10.0)	16 (34.8)	9	6	1		1 (2.2)	42 (43.8)	6 (6.3)
	体重減少	18 (36.0)	13	4	1		1 (2.0)	14 (30.4)	11	2	1		1 (2.2)	32 (33.3)	2 (2.1)
	状態悪化	23 (46.0)	5	7	6	5	11 (22.0)	10 (21.7)	3	4	3		3 (6.5)	33 (34.4)	14 (14.6)
	頭痛	11 (22.0)	8	3				7 (15.2)	6	1				18 (18.8)	
	胸痛							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
	腰痛	2 (4.0)	2					3 (6.5)	1	2				5 (5.2)	
	CRP 上昇	2 (4.0)		2				1 (2.2)	1					3 (3.1)	

(続く)

表ト-68 自・他覚的有害事象発現率（続き）

有害事象の種類		グループ A (50 例)					グループ B (46 例)					合計 (96 例)			
		発現例数 (%)	グレード別発現例数(%) ¹					発現例数 (%)	グレード別発現例数(%) ¹					発現例数 (%)	G3 以上
			G1	G2	G3	G4	G3 以上		G1	G2	G3	G4	G3 以上		
一般的 全身障害	背痛	2 (4.0)	2										2 (2.1)		
	浮腫	1 (2.0)	1										1 (1.0)		
	腫瘍	1 (2.0)	1										1 (1.0)		
	全身倦怠						1 (2.2)	1					1 (1.0)		
	骨痛						1 (2.2)	1					1 (1.0)		
皮膚・皮膚 付属器 障害	脱毛	17 (34.0)	13	1	3	—	3 (6.0)	11 (23.9)	11		—		28 (29.2)	3 (3.1)	
	湿疹	1 (2.0)	1										1 (1.0)		
	発疹							1 (2.2)	1				1 (1.0)		
	そう痒							1 (2.2)	1				1 (1.0)		
抵抗機構 障害	带状疱疹	1 (2.0)	1										1 (1.0)		
	単純疱疹							1 (2.2)	1				1 (1.0)		
	ヘルペスウイルス 感染症	1 (2.0)	1										1 (1.0)		
	膿瘍	1 (2.0)		1									1 (1.0)		
	耳感染症							1 (2.2)	1				1 (1.0)		
	尿路感染							1 (2.2)	1				1 (1.0)		
泌尿器系 障害	血尿	5 (10.0)	5			—		4 (8.7)	4		—		9 (9.4)		
	尿閉							1 (2.2)	1				1 (1.0)		
	尿量減少	1 (2.0)	1										1 (1.0)		
血管（心臓 外）障害	静脈炎							2 (4.3)	2				2 (2.1)		
	血圧低下	1 (2.0)	1										1 (1.0)		
適用部位 障害	耳漏	1 (2.0)	1										1 (1.0)		
	耳痛	1 (2.0)	1										1 (1.0)		
筋・骨格系 障害	頸腕症候群							1 (2.2)	1				1 (1.0)		
聴覚・前庭 障害	耳鳴							1 (2.2)	1				1 (1.0)		
肝臓・胆管系 障害	黄疸							1 (2.2)	1				1 (1.0)		

空欄は該当症例がないことを示す。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に従い、その他の副作用は、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：極めて高度に区別した。なお、「—」は該当グレードがないことを示す。

表ト-69 自・他覚的副作用発現率

副作用の種類		グループ A (50 例)						グループ B (46 例)						合計 (96 例)	
		発現例数 (%)	グレード別発現例数(%) [#]					発現例数 (%)	グレード別発現例数(%) [#]					発現例数 (%)	G3 以上
			G1	G2	G3	G4	G3 以上		G1	G2	G3	G4	G3 以上		
消化管 障害	食欲不振	31 (62.0)	11	15	5	—	5 (10.0)	27 (58.7)	19	7	1	—	1 (2.2)	58 (60.4)	6 (6.3)
	悪心・嘔吐	29 (58.0)	19	6	4	—	4 (8.0)	28 (60.9)	19	3	6	—	6 (13.0)	57 (59.4)	10 (10.4)
	下痢	10 (20.0)	7	3				4 (8.7)	4					14 (14.6)	
	口内炎	4 (8.0)	4					5 (10.9)	4	1				9 (9.4)	
	腹痛	3 (6.0)	2	1				1 (2.2)	1					4 (4.2)	
	便秘	2 (4.0)	1	1				1 (2.2)	1					3 (3.1)	
	胃炎							2 (4.3)	2					2 (2.1)	
	心窩部痛	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	腸管麻痺	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	口唇炎							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
呼吸器系 障害	気管支炎							2 (4.3)	2					2 (2.1)	
	上気道感染	1 (2.0)		1										1 (1.0)	
	咳	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	鼻閉	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
中枢・末梢 神経系 障害	四肢麻痺しびれ	1 (2.0)			1		1 (2.0)							1 (1.0)	1 (1.0)
	てんかん様発作	1 (2.0)		1										1 (1.0)	
	めまい							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
精神障害	不安神経症	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	浮遊感	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	不眠							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
心拍数 心リズム 障害	動悸	1 (2.0)			1		1 (2.0)							1 (1.0)	1 (1.0)
一般的 全身障害	発熱	23 (46.0)	13	10		—		12 (26.1)	8	4		—		35 (36.5)	
	易疲労感	14 (28.0)	7	7				11 (23.9)	6	4	1		1 (2.2)	25 (26.0)	1 (1.0)
	体重減少	7 (14.0)	7					12 (26.1)	10	1	1		1 (2.2)	19 (19.8)	1 (1.0)
	状態悪化	9 (18.0)	4	3	2		2 (4.0)	5 (10.9)	2	1	2		2 (4.3)	14 (14.6)	4 (4.2)
	頭痛	1 (2.0)	1					5 (10.9)	5					6 (6.3)	
	胸痛							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
	腰痛							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
	CRP 上昇							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
皮膚・皮膚 付属器 障害	脱毛	17 (34.0)	13	1	3	—	3 (6.0)	11 (23.9)	11			—		28 (29.2)	3 (3.1)
	湿疹	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	発疹							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
	そう痒							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
抵抗機構 障害	带状疱疹	1 (2.0)	1											1 (1.0)	
	単純疱疹							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
泌尿器系 障害	血尿	3 (6.0)	3			—		1 (2.2)	1			—		4 (4.2)	
	尿閉							1 (2.2)	1					1 (1.0)	
血管（心臓 外）障害	静脈炎							2 (4.3)	2					2 (2.1)	

空欄は該当症例がないことを示す。

※：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に従い、その他の副作用は、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：極めて高度に区別した。なお、「—」は該当グレードがないことを示す。

(2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常発現例数（有害事象）を表トー70及び表トー71，因果関係の否定できない臨床検査値異常発現例数（副作用）を表トー72及び表トー73に示す。

主な臨床検査値異常発現例数は，有害事象，副作用ともにグループ A, B それぞれ，白血球数減少 100% (50/50 例)，100% (46/46 例)，好中球数減少 100% (50/50 例)，97.8% (45/46 例)，ヘモグロビン減少 92.0% (46/50 例)，89.1% (41/46 例)，赤血球数減少 96.0% (48/50 例)，100% (45/45 例)，血小板数減少 90.0% (45/50 例)，84.8% (39/46 例) であった。このうち，A, B グループ合わせてのグレード 3 以上のものは白血球数減少 65.6% (63/96 例)，好中球数減少 84.4% (81/96 例)，ヘモグロビン減少 45.8% (44/96 例) 及び血小板数減少 41.7% (40/96 例) であった。その他の血液生化学的検査及び尿検査における異常発現率は低く，グレード 3 以上のものは有害事象として ALP 及び尿蛋白にそれぞれ 1 例みられたのみであり，それ以外はすべてがグレード 2 以下であった。

表トー70 臨床検査値異常発現例数 (有害事象)

有害事象の種類		グループ A		グループ B		合 計	
		評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)
血液学的検査	赤血球数	50	48 (96.0)	45	45 (100)	95	93 (97.9)
	ヘモグロビン値	50	46 (92.0)	46	41 (89.1)	96	87 (90.6)
	白血球数	50	50 (100)	46	46 (100)	96	96 (100)
	好中球数	50	50 (100)	46	45 (97.8)	96	95 (99.0)
	好酸球	40	15 (37.5)	33	16 (48.5)	73	31 (42.5)
	好塩基球	40	8 (20.0)	33	9 (27.3)	73	17 (23.3)
	リンパ球	40	22 (55.0)	35	27 (77.1)	75	49 (65.3)
	単球	40	28 (70.0)	33	29 (87.9)	73	57 (78.1)
	血小板	50	45 (90.0)	46	39 (84.8)	96	84 (87.5)
血液生化学的検査	GOT	50	13 (26.0)	46	6 (13.0)	96	19 (19.8)
	GPT	50	12 (24.0)	46	10 (21.7)	96	22 (22.9)
	ALP	50	6 (12.0)	46	8 (17.4)	96	14 (14.6)
	LDH	49	24 (49.0)	46	30 (65.2)	95	54 (56.8)
	アルブミン	48	22 (45.8)	45	29 (64.4)	93	51 (54.8)
	総蛋白	49	33 (67.3)	46	28 (60.9)	95	61 (64.2)
	総ビリルビン	50	6 (12.0)	46	1 (2.2)	96	7 (7.3)
	BUN	50	3 (6.0)	45	9 (20.0)	95	12 (12.6)
	クレアチニン	50	0 (0)	46	2 (4.3)	96	2 (2.1)
	Na	50	24 (48.0)	46	22 (47.8)	96	46 (47.9)
	K	50	17 (34.0)	46	15 (32.6)	96	32 (33.3)
	Cl	49	25 (51.0)	46	25 (54.3)	95	50 (52.6)
	Ca	46	12 (26.1)	44	18 (40.9)	90	30 (33.3)
尿検査	尿糖	49	14 (28.6)	41	5 (12.2)	90	19 (21.1)
	尿タンパク	49	9 (18.4)	41	5 (12.2)	90	14 (15.6)
	尿ウレリノーゲン	49	6 (12.2)	41	4 (9.8)	90	10 (11.1)
	尿沈渣	42	13 (31.0)	37	8 (21.6)	79	21 (26.6)

表ト-71 グレード別臨床検査値異常発現例数（有害事象）

有害事象の種類		グループ A							グループ B							合計
		発現例数(%)	グレード別発現例数(%)						発現例数(%)	グレード別発現例数(%)						G3以上
			G1未満	G1	G2	G3	G4	G3以上		G1未満	G1	G2	G3	G4	G3以上	
血液学的検査	ヘモグロビン値	46/50 (92.0)		10	13	20	3	23 (46.0)	41/46 (89.1)		6	14	18	3	21 (45.7)	44 (45.8)
	白血球数	50/50 (100)		3	11	34	2	36 (72.0)	46/46 (100)		3	16	26	1	27 (58.7)	63 (65.6)
	好中球数	50/50 (100)		1	3	22	24	46 (92.0)	45/46 (97.8)			10	27	8	35 (76.1)	81 (84.4)
	血小板数	45/50 (90.0)		17	8	15	5	20 (40.0)	39/46 (84.8)		10	9	14	6	20 (43.5)	40 (41.7)
血液生化学的検査	GOT	13/50 (26.0)		12	1				6/46 (13.0)		5	1				
	GPT	12/50 (24.0)		11	1				10/46 (21.7)		8	2				
	ALP	6/50 (12.0)		5	1				8/46 (17.4)		5	2	1		1	1 (1.0)
	総ビリルビン	5/50 (10.0)	1	5					1/46 (2.2)			1				
	BUN	3/50 (6.0)		3					9/45 (20.0)		9					
	クレアチニン	0/50 (0)							2/46 (4.3)		2					
尿検査	尿タンパク	9/49 (18.4)		8		1		1 (2.0)	5/41 (12.2)		4	1				1 (1.1)

空欄は該当症例がないことを示す。

日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に規定のある項目のみ記載した。
グレード1 (G1) 未満：グレードは0だが、担当医判定で副作用とみなされているもの。

表ト-72 臨床検査値異常発現例数 (副作用)

副作用の種類		グループ A		グループ B		合 計	
		評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)
血液学的検査	赤血球数	50	48 (96.0)	45	45 (100)	95	93 (97.9)
	ヘモグロビン値	50	46 (92.0)	46	41 (89.1)	96	87 (90.6)
	白血球数	50	50 (100)	46	46 (100)	96	96 (100)
	好中球数	50	50 (100)	46	45 (97.8)	96	95 (99.0)
	好酸球	40	15 (37.5)	33	12 (36.4)	73	27 (37.0)
	好塩基球	40	7 (17.5)	33	8 (24.2)	73	15 (20.5)
	リンパ球	40	22 (55.0)	35	21 (60.0)	75	43 (57.3)
	単球	40	27 (67.5)	33	23 (69.7)	73	50 (68.5)
	血小板	50	45 (90.0)	46	39 (84.8)	96	84 (87.5)
血液生化学的検査	GOT	50	8 (16.0)	46	1 (2.2)	96	9 (9.4)
	GPT	50	10 (20.0)	46	6 (13.0)	96	16 (16.7)
	ALP	50	1 (2.0)	46	2 (4.3)	96	3 (3.1)
	LDH	49	9 (18.4)	46	12 (26.1)	95	21 (22.1)
	アルブミン	48	9 (18.8)	45	15 (33.3)	93	24 (25.8)
	総蛋白	49	15 (30.6)	46	14 (30.4)	95	29 (30.5)
	総ビリルビン	50	5 (10.0)	46	0 (0)	96	5 (5.2)
	BUN	50	1 (2.0)	45	6 (13.3)	95	7 (7.4)
	クレアチニン	50	0 (0)	46	1 (2.2)	96	1 (1.0)
	Na	50	12 (24.0)	46	9 (19.6)	96	21 (21.9)
	K	50	7 (14.0)	46	9 (19.6)	96	16 (16.7)
	Cl	49	11 (22.4)	46	13 (28.3)	95	24 (25.3)
	Ca	46	5 (10.9)	44	10 (22.7)	90	15 (16.7)
尿検査	尿糖	49	5 (10.2)	41	3 (7.3)	90	8 (8.9)
	尿タンパク	49	4 (8.2)	41	2 (4.9)	90	6 (6.7)
	尿ウレリノーゲン	49	3 (6.1)	41	3 (7.3)	90	6 (6.7)
	尿沈渣	41	8 (19.5)	33	4 (12.1)	74	12 (16.2)

表ト-73 グレード別臨床検査値異常発現例数（副作用）

副作用の種類		グループ A						グループ B						合計		
		発現 例数(%)	グレード別発現例数(%)					発現 例数(%)	グレード別発現例数(%)					G3 以上		
			G1 未満	G1	G2	G3	G4		G3 以上	G1 未満	G1	G2	G3		G4	G3 以上
血液学的検査	ヘモグロビン値	46/50 (92.0)		10	13	20	3	23 (46.0)	41/46 (89.1)		6	14	18	3	21 (45.7)	44 (45.8)
	白血球数	50/50 (100)		3	11	34	2	36 (72.0)	46/46 (100)		3	16	26	1	27 (58.7)	63 (65.6)
	好中球数	50/50 (100)		1	3	22	24	46 (92.0)	45/46 (97.8)			10	27	8	35 (76.1)	81 (84.4)
	血小板数	45/50 (90.0)		17	8	15	5	20 (40.0)	39/46 (84.8)		10	9	14	6	20 (43.5)	40 (41.7)
血液生化学的検査	GOT	8/50 (16.0)		7	1				1/46 (2.2)		1					
	GPT	10/50 (20.0)		9	1				6/46 (13.0)		5	1				
	ALP	1/50 (2.0)		1					2/46 (4.3)		1	1				
	総ビリルビン	4/50 (8.0)	1	4					0/46 (0)							
	BUN	1/50 (2.0)		1					6/45 (13.3)		6					
	クレアチニン	0/50 (0)							1/46 (2.2)		1					
尿検査	尿タンパク	4/49 (8.2)		4					2/41 (4.9)		2					

空欄は該当症例がないことを示す。

日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に規定のある項目のみ記載した。

グレード1 (G1) 未満：グレードは0だが、担当医判定で副作用とみなされているもの。

血液毒性に関する詳細な検討結果を以下に示す。

本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常のうち、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値の nadir 値、nadir までの到達日数、グレード 1 以上（ヘモグロビン値はグレード 2 以上）に減少したコース数、並びに投与開始からそれぞれ 4,000/mm³ 以上、2,000/mm³ 以上、10 万/mm³ 以上、9.5 g/dL 以上に回復したコース数と日数を表ト-74及び表ト-75に示す。

白血球数減少、好中球数減少により G-CSF 投与を施行したコース数はそれぞれ 60.8% (163/268 コース)、59.5% (160/269 コース) であり、G-CSF 投与の有無に関わらず白血球数減少は 95.9% (257/268 コース)、好中球数減少は 88.1% (237/269 コース) のコースで回復が認められた (表ト-74)。

血小板数減少又はヘモグロビン減少に対して成分輸血等の処置が施行されたコースは、それぞれ 6.5% (10/154 コース)、10.8% (19/176 コース) であり、これらも処置の有無に関わらず血小板数減少は 100% (154/154 コース)、ヘモグロビン減少は 57.4% (101/176 コース) のコースで回復を示した (表ト-75)。ただし、ヘモグロビン減少に関しては、他の項目に比し回復率は低かったが、nadir の中央値は 8.8 g/dL (グレード 2) と比較的軽度であり、いずれも耐容可能な範囲であった。

これらの血液毒性は、投与開始後 9 日から 2 週間前後で nadir となり、無処置あるいは G-CSF 投与等の何らかの処置により投与開始後約 3 週間で回復又は回復傾向がみられた。

表ト-74 白血球数及び好中球数の変動及び nadir 到達日数、回復日数 (中央値)

G-CSF 使用	白血球数						好中球数					
	評価 コース数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復		評価 コース数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復	
		(/mm ³)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}		(/mm ³)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}
全コース	279	2000 (800~4600)	10	268	257	16	279	864.0 (180.0~4960.0)	10	269	237	16
G-CSF 非使用 コース	116	2600 (1500~4600)	11	105	96	21	116	1057.2 (187.2~3459.2)	13	109	80	21
G-CSF 使用 コース	163	1800 (800~3200)	9	163	161	14	163	739.53 (180.0~4960.0)	9	160	157	14

#1: 中央値(範囲), #2: 投与開始から白血球数は 4000/mm³ 以上、好中球数は 2000/mm³ 以上までの日数

日本癌治療学会「副作用の記載様式/固形がん化学療法効果増強の判定基準: 1986 年版」のグレード 1 以上を発現コースとした。

表ト-75 血小板数及びヘモグロビン値の変動及び nadir 到達日数、回復日数（中央値）

処置	血小板数						ヘモグロビン値					
	評価 コース数	Nadir ^{#1} ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	到達 日数	発現 コース数	回復		評価 コース数	Nadir ^{#1} (g/dL)	到達 日数	発現 コース数	回復	
					コース数	日数 ^{#2}					コース数	日数 ^{#2}
全コース	279	9.0 (1.0~40.7)	14	154	154	20	279	8.8 (5.5~14.5)	14	176	101	21
非処置 コース	269	9.3 (1.0~40.7)	14	144	144	19	260	9.0 (5.8~14.5)	14	157	89	21
処置 コース	10	2.45 (1.0~3.6)	11.5	10	10	23	19	6.7 (5.5~9.1)	10	19	12	19

#1：中央値(範囲)，#2：投与開始から血小板数は 10 万/mm³ 以上，ヘモグロビン値は 9.5 g/dL 以上までの日数
血小板数 10 万/mm³，ヘモグロビン値 9.5 g/dL 未満に減少したコースを発現コースとした。

血液毒性に対して G-CSF，輸血，抗生物質による処置が行われた例数，コース数を表ト-76に示す。白血球数減少又は好中球数減少のため G-CSF の投与が行われた症例は 72.9%(70/96 例)，投与コースの割合は 58.2% (163/280 コース) と高頻度であった。血小板輸血，赤血球輸血が行われた症例は，それぞれ 9.4% (9/96 例)，17.7% (17/96 例)，投与コースの割合はそれぞれ 3.6% (10/280 コース)，6.8% (19/280 コース) であった。また，予防的投与による使用も含め，抗生物質の投与が行われた症例は 43.8% (42/96 例)，投与コースの割合は 22.5% (63/280 コース) であった。

表ト-76 G-CSF，輸血，抗生物質による処置を行った例数，コース数

種 類	評価例数	例数 (%)	評価コース数	コース数 (%)
G-CSF 製剤	96	70 (72.9%)	280	163 (58.2%)
血小板輸血	96	9 (9.4%)	280	10 (3.6%)
赤血球輸血	96	17 (17.7%)	280	19 (6.8%)
抗生物質	96	42 (43.8%)	280	63 (22.5%)

本試験においては、血液毒性を指標とする用量変更の基準を設けていた。したがって、用量の増減による血液毒性に対する影響を検討した。初回用量を維持した症例及び用量を変更した症例の血液検査所見を表ト-77に、用量を変更した症例の血液検査所見を用量変更直前直後と比較したものを表ト-78に示す。増量された症例はすべて増量基準を満たしており、初回用量維持例並びに減量例よりも発現率・重症度はむしろ軽度であり、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値の nadir 値は、増量前後のコースではほとんど差がなかった。また、減量した症例における白血球数、好中球数及び血小板数の nadir 値については、減量直前よりも減量直後のコースが軽度であった。

表ト-77 用量変更パターンと血液検査所見（副作用）

検査項目	用量パターン	評価 例数	発現例数 (%)	グレード別発現例数 [#]									
				G1		G2		G3		G4		G3以上	
				例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
白血球数	初回用量維持	76	76 (100)	4	5.3	18	23.7	54	71.1			54	71.1
	増量	8	8 (100)	2	25.0	6	75.0						
	減量	12	12 (100)			3	25.0	6	50.0	3	25.0	9	75.0
好中球数	初回用量維持	76	75 (98.7)	1	1.3	9	11.8	39	51.3	26	34.2	65	85.5
	増量	8	8 (100)			2	25.0	6	75.0			6	75.0
	減量	12	12 (100)			2	16.7	4	33.3	6	50.0	10	83.3
血小板数	初回用量維持	76	67 (88.2)	21	27.6	17	22.4	25	32.9	4	5.3	29	38.2
	増量	8	5 (62.5)	5	62.5								
	減量	12	12 (100)	1	8.3			4	33.3	7	58.3	11	91.7
ヘモグロビン 値	初回用量維持	76	69 (90.8)	14	18.4	20	26.3	32	42.1	3	3.9	35	46.1
	増量	8	6 (75.0)	2	25.0	1	12.5	2	25.0	1	12.5	3	37.5
	減量	12	12 (100)			6	50.0	4	33.3	2	16.7	6	50.0

空欄は該当症例がないことを示す。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

表ト-78 用量変更直前直後の血液検査所見（副作用）

検査項目	Nadir値			
増量例	増量直前のコース		増量直後のコース	
	コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
白血球数 (/mm ³)	8	3400 (2600～4110)	8	2895 (2300～4420)
好中球数 (/mm ³)	8	1040.8 (768.0～1430.8)	8	1038.1 (513.0～1219.0)
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	8	9.8 (7.8～20.4)	8	12.4 (7.7～19.2)
ヘモグロビン値 (g/dL)	8	11.2 (8.6～13.4)	8	10.0 (5.9～12.2)
減量例	減量直前のコース		減量直後のコース	
	コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
白血球数 (/mm ³)	12	1950 (800～2600)	12	2150 (1200～4100)
好中球数 (/mm ³)	12	594.75 (180.0～1562.6)	12	1178.0 (494.0～2508.4)
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	12	2.6 (1.0～13.7)	12	7.15 (3.9～17.6)
ヘモグロビン値 (g/dL)	12	8.65 (7.6～11.1)	12	7.95 (5.5～9.4)

なお、同日に好中球数 1,000/mm³ 未満かつ 38℃以上の発熱が観察された症例は 2 例あり（表ト-79）、好中球数 1,000/mm³ 未満発現時（3 日以前も含む）以降、同一コース内に 38℃以上の発熱が観察された症例は 15 例あった（表ト-80）。また、好中球数の 500/mm³ 未満が継続的に観察された症例、又は血小板数の 25,000/mm³ 未満が継続的に観察された症例の持続期間を表ト-81に示す。好中球数の 500/mm³ 未満が継続的に観察された症例は 8 例で、6 例で 1 コース日に発現していた。その持続期間は 2～7 日間であり、コースを重ねることによる持続日数の延長はみられなかった。血小板数の 25,000/mm³ 未満が継続的に観察された症例は 4 例で、その持続期間は 1～6 日間であり、いずれも 1 コース日に発現していた。

表ト-79 好中球数 1,000/mm³ 未満かつ 38℃以上の発熱が観察された症例

症例番号

表ト-80 好中球数 1,000/mm³未満発現時（3日以前も含む）以降、同一コース内に 38℃以上の発熱が観察された症例

[illegible]

表卜—81 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未滿, 血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未滿持續期間

項目	症例番号	持続日数 (投与量 mg/m ² /日)				
		1 コース	2 コース	3 コース	4 コース	5 コース以降
好中球数 500/mm ³ 未満		3 (1.0)	3 (1.0)		—	—
		0 (1.0)	7 (1.0)	0 (1.0)	0 (1.0)	—
		2 (1.0)	0 (0.8)	—	—	—
		2 (1.0)	2 (1.0)	—	—	—
		5 (1.0)	0 (0.8)	0 (0.8)	0 (0.8)	—
		5 (1.0)	0 (1.0)	—	—	—
		7 (1.0)	0 (1.0)	0 (1.0)	0 (1.0)	—
血小板数 25,000/mm ³ 未満		0 (1.0)	2 (1.0)	0 (1.0)	—	—
		2 (1.0)	—		—	—
		6 (1.0)	0 (0.8)	0 (0.8)	—	—
		1 (1.0)	0 (0.8)	—	—	—
		1 (1.0)	0 (0.8)	—	—	—

—: 投与がないことを示す.

(3) 心電図検査結果

本試験では48例に心電図検査の評価が行われ、5例に心電図異常がみられたが、そのうち因果関係を否定できない症例は3例(6.3%)であった。この3例のうち発作性上室性頻拍症を認めた1例は、本剤投与前より上室性期外収縮及び陳旧性心筋梗塞を合併しており、本剤投与前から投与期間を通じて治療薬を使用していた症例であったが、他の2例は特に心疾患の既往及び合併は認めていなかった(表ト-82)。

表ト-82 心電図検査結果

心電図異常	グループ A		グループ B	
	評価 例数	発現例数 (%)	評価 例数	発現例数 (%)
発作性上室性頻拍症	26	1 (因果関係：不明) *	22	0
心室性期外収縮	26	1 (因果関係：不明)	22	0
心房性頻脈及び上室性期外収縮	26	1 (因果関係：なし)	22	0
肺性 P (P 波増高)	26	1 (因果関係：なし)	22	0
ST 低下：V ₁ , V ₄	26	0	22	1 (因果関係：不明)
合 計	26	4 (15.4%)	22	1 (4.5%)

#：グレード3の動悸が認められた症例

(4) 本剤との因果関係が否定できない死亡例

本試験では3ヵ月以上の生存が期待される症例を対象としたため、投与開始より3ヵ月まで生存を確認した。106例の登録例中、本剤を投与しなかった2例を除く104例のうち、投与開始より90日以内の死亡例は12例であった(表ト-83)。

表ト-83 死亡例(90日以内)

			癌死		その他の死因		死亡例合計
			30日以内	31~90日以内	30日以内	31~90日以内	
グループA	投与例 52例	例数	0	6	0	1	7
グループB	投与例 52例	例数	0	4	0	1	5
合計	投与例 104例	例数	0	10	0	2	12
		%	0	9.6	0	1.9	11.5
症例番号	グループA						
	グループB						

死因は社内安全性評価委員会の検討結果を採用。

そのうち本剤との因果関係が否定できない死亡例が1例認められた。以下に本剤との関連死が疑われた症例の概略を示す(436~437頁,)。

症例番号 : Stage IIIb 原発性肺癌(小細胞癌)の男性患者(5□才)で、前治療歴として胸部放射線照射及びシスプラチンを含む化学療法1回施行。本剤投与直前のP.S.は1であり、本剤4コース(1.0 mg/m²/日)投与開始13日目(最終投与から9日目)に気胸を併発して死亡に至った。本症例は約3ヵ月間に4コースを施行したが、その間、間質性肺炎に対してステロイドパルス療法を6回施行及びエンドキサンプルス療法を死亡の4日前に施行していた。死亡2日前の検査では白血球数2,500/mm³、血小板数29,000/mm³に減少していた。なお、本症例は投与開始3ヵ月前までに50 Gyの胸部放射線照射があり本剤投与時にはすでに間質性肺炎が存在していたが、本剤が間質性肺炎を悪化させた可能性も考えられた。

なお、本剤と死因との因果関係は「否定できない」という効果・安全性評価委員会での検討結果に基づき、治験総括医師と試験継続の可否を含めて審議した結果、治験参加医師に対し書面にて本症例に関する報告を行い、注意を促した上で試験を継続することとした。なお、特に治験実施計画の変更を行う必要はないこととなった。

3-1-4 まとめ

小細胞肺癌を対象として独立した2つの後期第Ⅱ相臨床試験（グループA, B）を行った。

その結果、小細胞肺癌の進行・再発患者を対象とした奏効率はグループAでは適格例25.0%（13/52例）、完全例26.0%（13/50例）、グループBでは適格例21.6%（11/51例）、完全例23.9%（11/46例）であったが、両グループの合計では適格例23.3%（24/103例、95%信頼区間15.5～32.7%）、完全例25.0%（24/96例、95%信頼区間16.7～34.9%）であった。なお、グループBにおいて肺原発巣消失後に肺内転移巣がみられた再発例1例にCRが認められ、完全例の部位別では肺、肝、リンパ節、副腎及び脳の各転移巣に対して、それぞれ25.0%、25.0%、19.2%、18.2%及び8.3%の抗腫瘍効果が得られた。また、適格例、完全例とも95%信頼区間の下限値は事前に設定していた閾値有効率15%を超えていたことから、十分な臨床効果が示されたと判断した。

本剤投与による主な自・他覚的副作用は食欲不振、悪心・嘔吐、発熱、脱毛、体重減少、易疲労感、状態悪化、下痢であった。また、グレード3以上の自・他覚副作用の発現率は悪心・嘔吐10.4%、食欲不振6.3%、状態悪化4.2%、脱毛3.1%、易疲労感1.0%、体重減少1.0%、四肢駆幹しびれ1.0%及び動悸1.0%であった。下痢の両グループ合計の発現率は14.6%であり、グレード3以上のものは認めず、14例中11例はグレード1の症例であり、下痢の発現による投与中止又は用量の減量が行われた症例はなかった。

本剤との因果関係が否定できない主な臨床検査値異常は、白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、血小板数減少であった。このうち、グレード3以上のものは白血球数減少65.6%、好中球数減少84.4%、ヘモグロビン減少45.8%及び血小板数減少41.7%であり血液毒性は高頻度に発現した。このうちG-CSF製剤、血小板輸血、赤血球輸血、抗生物質により処置が行われた症例は、それぞれ72.9%（70/96例）、9.4%（9/96例）、17.7%（17/96例）、43.8%（42/96例）であったが、コース数の割合は58.2%（163/280コース）、3.6%（10/280コース）、6.8%（19/280コース）、22.5%（63/280コース）であった（表ト-76）。また、投与開始後回復までの中央値は白血球数16日、好中球数16日、血小板数20日、ヘモグロビン値21日であり、無処置あるいはG-CSF投与等の対症療法によりそのほとんどの症例において回復が確認された。

血液毒性によると考えられる自・他覚的副作用（気管支炎、上気道感染、帯状疱疹、単純疱疹及び血尿）の発現率は8.3%（8/96例）であった。

安全性に関しては、血液毒性の発現率・重症度が高かったものの、無処置あるいはG-CSF等の処置によりほとんどに回復又は回復傾向が確認されたこと、及び血液毒性によると考えられる感染、出血等の発現率が低かったことから、本剤投与による血液毒性は、耐容可能なものと考えられる。

以上の結果より、小細胞肺癌に対する初回用量1.0 mg/m²/日を5日間連日投与で3週間毎に繰り返す投与方法にて、十分な腫瘍の縮小効果及び安全性が確認された。なお、グループA, B間ではほぼ同様の成績であった。

4 臨床試験成績のまとめ

4-1 抗腫瘍効果

審査センターにおける審査の過程において、後期第Ⅱ相臨床試験グループ A の奏効例 1 例（症例番号：PR 症例）を評価不能例として取り扱うことが妥当であるとの結論に達したため、この項では本症例（症例番号：PR 症例）を評価不能例として扱った抗腫瘍効果の集計結果を示す。

小細胞肺癌に対する前期第Ⅱ相臨床試験及び後期第Ⅱ相臨床試験の全投与例 125 例を評価した。抗腫瘍効果のまとめを表ト-84に、前治療・病期別抗腫瘍効果を表ト-85に、評価部位別抗腫瘍効果を表ト-86に示す。

抗腫瘍効果は前期第Ⅱ相臨床試験では 28.6%（適格例・完全例）、後期第Ⅱ相臨床試験では 23.3%（適格例）、25.0%（完全例）であり、第Ⅱ相臨床試験全体では 24.2%（適格例）、25.6%（完全例）であった。なお、前期第Ⅱ相臨床試験における未治療例（ED 症例）6 例を除いた症例に対する奏効率は 23.7%（28/118：適格例）、25.2%（28/111 例：完全例）であった。

投与前の病期別奏効率はⅠ期及びⅡ期の症例に対して高かったが、Ⅳ期の症例に対しても 20.5%（適格例）、21.8%（完全例）の奏効率を示し、更に原発巣消失後に肺内転移巣がみられた再発例 1 例において、CR 例が認められた。

評価部位別では、原発巣（16/80 例：適格例、16/75 例：完全例）並びにリンパ節（13/67 例：適格例、13/61 例：完全例）、肺（3/15 例：適格例、3/15 例：完全例）、肝（4/20 例：適格例、4/19 例：完全例）、副腎（2/12 例：適格例、2/11 例：完全例）、脳（3/30 例：適格例、3/29 例：完全例）及び椎体近傍（1/1 例：適格例、1/1 例：完全例）の転移巣に対して抗腫瘍効果が認められた。

このように、いずれの試験でも奏効率が得られ、5 日間連日投与を 3 週間毎に繰り返す投与方法で小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果が確認された。

表ト-84 抗腫瘍効果のまとめ

癌 種		フェーズ	CR	PR	MR	NC	PD	NE [#]	奏効率(%)
小細胞肺癌	適格例	前期第Ⅱ相試験	0	6	2	6	7	0	6/21 (28.6)
		後期第Ⅱ相試験	1	23	5	35	30	9	24/103 (23.3)
		合 計	1	29	7	41	37	9	30/124 (24.2)
	完全例	前期第Ⅱ相試験	0	6	2	6	7	0	6/21 (28.6)
		後期第Ⅱ相試験	1	23	5	32	30	5	24/96 (25.0)
		合 計	1	29	7	38	37	5	30/117 (25.6)

[#]：評価不能

表ト-85 前治療・病期別抗腫瘍効果

背景因子		適格例	完全例	CR	PR	MR	NC	PD	NE [#]	奏効数(%)	
										適格例	完全例
前治療	無	6	6		2	1	1	2		2 (33.3)	2 (33.3)
	有	118	111	1	27	6	37 <3>	35	5 <4>	28 (23.7)	28 (25.2)
病期	I期	7	7		4	2		1		4 (57.1)	4 (57.1)
	II期	2	2		1	1				1 (50.0)	1 (50.0)
	III A期	12	11		3		5	2	1 <1>	3 (25.0)	3 (27.3)
	III B期	20	19		5	1	7 <1>	6		5 (25.0)	5 (26.3)
	IV期	83	78	1	16	3	26 <2>	28	4 <3>	17 (20.5)	17 (21.8)
合 計		124	117	1	29	7	38 <3>	37	5 <4>	30 (24.2)	30 (25.6)

空欄は該当症例がないことを示す、< > : 不完全例, # : 評価不能

表ト-86 評価部位別抗腫瘍効果

評価部位		適格例	完全例	CR	PR	MR	NC	PD	NE [#]	奏効例(%)	
										適格例	完全例
原発巣		80	75		16	9	26 <1>	20	4 <4>	16 (20.0)	16 (21.3)
転移巣	リンパ節	67	61		13	6 <1>	28 <2>	8	6 <3>	13 (19.4)	13 (21.3)
	肺	15	15	1	2	1	6	5		3 (20.0)	3 (20.0)
	肝	20	19		4	1	4	9	1 <1>	4 (20.0)	4 (21.1)
	副腎	12	11		2	1 <1>	4	3	1	2 (16.7)	2 (18.2)
	脳	30	29		3	3	5	11	7 <1>	3 (10.0)	3 (10.3)
	椎体近傍	1	1		1					1 (100)	1 (100)
	腎	2	2				2			0 (0)	0 (0)
	骨	2	1					1	<1>	0 (0)	0 (0)
	胸水	6	6				1	5		0 (0)	0 (0)
	脾臓	1	1					1		0 (0)	0 (0)

空欄は該当症例がないことを示す、< > : 不完全例, # : 評価不能

<参考>

前期及び後期第Ⅱ相臨床試験の既治療例における前治療から再発・再燃までの経過時間ごとの治療成績を表ト-87及び表ト-88に示す。前治療の効果が無効の症例及び前治療奏効後56日未満に再発・再燃した症例は refractory 症例, 前治療奏効後56日以降に再発・再燃した症例は sensitive 症例, 前治療の効果が不明の症例はその他として集計した。その結果, refractory 症例より sensitive 症例で、また, sensitive 症例の中でもより遅く再発・再燃した症例で、本剤の抗腫瘍効果が高い傾向がみられた。

表ト-87 前治療から再発・再燃までの期間別抗腫瘍効果（前期第Ⅱ相臨床試験：適格例）

感受性	再発・再燃までの期間	症例数	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)
Refractory	前治療が無効	1				1	0/1
	56日未満	2			1	1	0/2
Sensitive	56日以上84日未満	1			1		0/1
	84日以上	10	4	1	2	3	4/10 (40.0)
その他	前治療の効果不明	1			1		0/1
合 計		15	4	1	5	5	4/15 (26.7)

空欄は該当症例がないことを示す

表ト-88 前治療から再発・再燃までの期間別抗腫瘍効果（後期第Ⅱ相臨床試験：適格例）

感受性	再発・再燃 までの期間	グループ	症例 数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率(%)
Sensitive	56 日以上 84 日未満	A	3				1	2		0/3
		B	3		1		1	1		1/3 (33.3)
		合計	6		1		2	3		1/6 (16.7)
	84 日以上	A	49		13	3	18	9	6	13/49 (26.5)
		B	48	1	9	2	15	18	3	10/48 (20.8)
		合計	97	1	22	5	33	27	9	23/97 (23.7)
合 計		A	52		13	3	19	11	6	13/52 (25.0)
		B	51	1	10	2	16	19	3	11/51 (21.6)
		合計	103	1	23	5	35	30	9	24/103 (23.3)

空欄は該当症例がないことを示す

更に、海外においては、小細胞肺癌を対象とした臨床試験における sensitive の規定を第Ⅱ相臨床試験では初回化学療法の奏効後3ヵ月以降に再発した症例、第Ⅲ相臨床試験では初回化学療法の奏効後60日以降に再発した症例としていることにならない、本邦における成績について再発・再燃までの期間を60日及び90日で区切った解析も行ったが、前述の成績と同様の傾向を示した（表ト-89、表ト-90）。

表トー89 前治療から再発・再燃までの期間別抗腫瘍効果（前期第Ⅱ相臨床試験）
（欧米治験の基準：適格例）

感受性	再発・再燃までの期間	症例数	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)
Refractory	前治療が無効	1				1	0/1
	60 日未満	2			1	1	0/2
Sensitive	60 日以上 90 日未満	2	1		1		1/2 (50.0)
	90 日以上	9	3	1	2	3	3/9 (33.3)
その他	前治療の効果不明	1			1		0/1
合 計		15	4	1	5	5	4/15 (26.7)

空欄は該当症例がないことを示す

表トー90 前治療から再発・再燃までの期間別抗腫瘍効果（後期第Ⅱ相臨床試験）
（欧米治験の基準：適格例）

感受性	再発・再燃 までの期間	グループ	症例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率(%)
Refractory	60 日未満	B	2				1	1		0/2
Sensitive	60 日以上 90 日未満	A	3				1	2		0/3
		B	3		1		2			1/3 (33.3)
		合計	6		1		3	2		1/6 (16.7)
	90 日以上	A	49		13	3	18	9	6	13/49 (26.5)
		B	46	1	9	2	13	18	3	10/46 (21.7)
		合計	95	1	22	5	31	27	9	23/95 (24.2)
合 計		A	52		13	3	19	11	6	13/52 (25.0)
		B	51	1	10	2	16	19	3	11/51 (21.6)
		合計	103	1	23	5	35	30	9	24/103 (23.3)

空欄は該当症例がないことを示す

4-2 安全性

小細胞肺癌，非小細胞肺癌，子宮頸癌，卵巣癌に対する前期第Ⅱ相臨床試験並びに小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験における全投与例 207 例を評価した。

4-2-1 自・他覚的副作用

自・他覚的副作用発現例数を表ト-91，コース毎の発現例数を表ト-92，グレード別の発現例数を表ト-93に示す。

主な自・他覚的副作用は悪心・嘔吐 57.5% (119/207 例)，食欲不振 57.0% (118/207 例)，脱毛 28.5% (59/207 例)，発熱 24.2% (50/207 例) 及び易疲労感 21.7% (45/207 例) であった。これらは，投与コース数の増加と共に発現頻度が増す傾向や，投与コースを重ねることにより特異的に発現する事象は特にみられず，グレード 3 以上のものは食欲不振 9.2% (19/207 例)，悪心・嘔吐 8.7% (18/207 例)，易疲労感 2.9% (6/207 例)，状態悪化 1.9% (4/207 例)，脱毛 1.9% (4/207 例)，口内炎 1.0% (2/207 例)，下痢 1.0% (2/207 例)，下血 0.5% (1/207 例)，消化管出血 0.5% (1/207 例)，腸管閉塞 0.5% (1/207 例)，四肢軀幹しびれ 0.5% (1/207 例) 及び体重減少 0.5% (1/207 例) であり，いずれも低い発現率であった。

また，下痢の発現率は 10.6% (22/207 例) であり，グレード 3 以上のものは 1.0% (2/207 例) であった。

表トー91 自・他覚的副作用発現例数（投与例：207例）

副作用の種類		前期第II相試験 投与例数：103	後期第II相試験 投与例数：104	合 計 投与例数：207
消化管障害	悪心・嘔吐	57 (55.3)	62 (59.6)	119 (57.5)
	食欲不振	54 (52.4)	64 (61.5)	118 (57.0)
	口内炎	12 (11.7)	10 (9.6)	22 (10.6)
	下痢	8 (7.8)	14 (13.5)	22 (10.6)
	腹痛		4 (3.8)	4 (1.9)
	便秘		3 (2.9)	3 (1.4)
	下血	2 (1.9)		2 (1.0)
	胃炎		2 (1.9)	2 (1.0)
	腸管麻痺		2 (1.9)	2 (1.0)
	腸管閉塞	2 (1.9)		2 (1.0)
	心窩部痛		1 (1.0)	1 (0.5)
	口唇炎		1 (1.0)	1 (0.5)
	消化管出血 ^{#1}	1 (1.0)		1 (0.5)
肝臓・胆管系障害	肝機能異常 ^{#2}	3 (2.9)		3 (1.4)
泌尿器系障害	血尿		4 (3.8)	4 (1.9)
	尿閉		1 (1.0)	1 (0.5)
中枢・末梢神経系障害	めまい	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
	四肢軀幹しびれ		1 (1.0)	1 (0.5)
	てんかん様発作		1 (1.0)	1 (0.5)
抵抗機構障害	感染	1 (1.0)		1 (0.5)
	带状疱疹		1 (1.0)	1 (0.5)
	単純疱疹		1 (1.0)	1 (0.5)
一般的全身障害	発熱	15 (14.6)	35 (33.7)	50 (24.2)
	易疲労感	17 (16.5)	28 (26.9)	45 (21.7)
	体重減少	1 (1.0)	20 (19.2)	21 (10.1)
	状態悪化	2 (1.9)	14 (13.5)	16 (7.7)
	頭痛	5 (4.9)	6 (5.8)	11 (5.3)
	下肢痛	1 (1.0)		1 (0.5)
	CRP上昇		1 (1.0)	1 (0.5)
	胸痛		1 (1.0)	1 (0.5)
	腰痛		1 (1.0)	1 (0.5)
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛	30 (29.1)	29 (27.9)	59 (28.5)
	発疹		1 (1.0)	1 (0.5)
	湿疹		1 (1.0)	1 (0.5)
	そう痒		1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸器系障害	気管支炎		2 (1.9)	2 (1.0)
	呼吸困難		2 (1.9)	2 (1.0)
	咳		1 (1.0)	1 (0.5)
	鼻閉		1 (1.0)	1 (0.5)
	上気道感染		1 (1.0)	1 (0.5)
精神障害	眠気		1 (1.0)	1 (0.5)
	不安神経症		1 (1.0)	1 (0.5)
	不眠		1 (1.0)	1 (0.5)
	浮遊感		1 (1.0)	1 (0.5)
心拍数・心リズム障害	動悸		1 (1.0)	1 (0.5)
血管（心臓外）障害	静脈炎	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.4)
その他	味覚異常	1 (1.0)		1 (0.5)

空欄は該当症例がないことを示す。

発現例数(%)

#1：上部消化管出血

#2：GOT、GPT上昇と記載されていたものは、臨床検査値異常（表トー94）として集計した

表ト-92 投与コース別副作用発現例数（投与例：207例）

副作用の種類		発現例数 (%)	投与コース別発現例数(%)						
			1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	コース 不明
			207例	167例	88例	56例	21例	13例	
消化管障害	悪心・嘔吐	119 (57.5)	99 (47.8)	83 (49.7)	39 (44.3)	27 (48.2)	9 (42.9)	6 (46.2)	
	食欲不振	118 (57.0)	103 (49.8)	79 (47.3)	46 (52.3)	23 (41.1)	11 (52.4)	6 (46.2)	
	口内炎	22 (10.6)	13 (6.3)	8 (4.8)	2 (2.3)	1 (1.8)	1 (4.8)	2 (15.4)	
	下痢	22 (10.6)	18 (8.7)	7 (4.2)	4 (4.5)		1 (4.8)	1 (7.7)	
	腹痛	4 (1.9)	3 (1.4)		1 (1.1)		1 (4.8)		
	便秘	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (1.2)	2 (2.3)	1 (1.8)			
	下血	2 (1.0)	2 (1.0)						
	胃炎	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.2)					
	腸管麻痺	2 (1.0)	2 (1.0)						
	腸管閉塞	2 (1.0)		1 (0.6)		1 (1.8)			
	心窩部痛	1 (0.5)	1 (0.5)						
肝臓・胆管 系障害	口唇炎	1 (0.5)	1 (0.5)						
	消化管出血 ^{#1}	1 (0.5)		1 (0.6)					
肝臓・胆管 系障害	肝機能異常 ^{#2}	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.2)					
泌尿器系 障害	血尿	4 (1.9)	3 (1.4)	1 (0.6)	2 (2.3)	1 (1.8)			
	尿閉	1 (0.5)	1 (0.5)						
中枢・末梢 神経系障害	めまい	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)					
	四肢軀幹しびれ	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)					
	てんかん様発作	1 (0.5)	1 (0.5)						
抵抗機構 障害	感染	1 (0.5)	1 (0.5)						
	帯状疱疹	1 (0.5)		1 (0.6)	1 (1.1)				
	単純疱疹	1 (0.5)	1 (0.5)						
一般的 全身障害	発熱	50 (24.2)	11 (5.3)	8 (4.8)	3 (3.4)	7 (12.5)	3 (14.3)	5 (38.5)	35
	易疲労感	45 (21.7)	34 (16.4)	24 (14.4)	12 (13.6)				
	体重減少	21 (10.1)							
	状態悪化	16 (7.7)							
	頭痛	11 (5.3)	7 (3.4)	9 (5.4)	2 (2.3)	2 (3.6)	2 (9.5)	2 (15.4)	21
	下肢痛	1 (0.5)		1 (0.6)					16
	CRP上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)					
	胸痛	1 (0.5)	1 (0.5)						
皮膚・皮膚 付属器障害	腰痛	1 (0.5)	1 (0.5)						
	脱毛	59 (28.5)	43 (20.8)	36 (21.6)	22 (25.0)	16 (28.6)	8 (38.1)	3 (23.1)	
	発疹	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)					
	湿疹	1 (0.5)		1 (0.6)					
呼吸器系 障害	そう痒	1 (0.5)	1 (0.5)						
	気管支炎	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)					
	呼吸困難	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)					
	咳	1 (0.5)	1 (0.5)					1 (7.7)	
	鼻閉	1 (0.5)		1 (0.6)			1 (4.8)		
精神障害	上気道感染	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (1.1)				
	眠気	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)					
	不安神経症	1 (0.5)	1 (0.5)						
	不眠	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)					
心拍数・心 リズム障害	浮遊感	1 (0.5)				1 (1.8)			
	動悸	1 (0.5)	1 (0.5)						
血管（心臓 外）障害	静脈炎	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (1.1)				
その他	味覚異常	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)					

空欄は該当症例がないことを示す。

#1 上部消化管出血、#2：GOT、GPT上昇と記載されていたものは、臨床検査値異常（表ト-94）として集計した

表ト-93 グレード別副作用発現例数（投与例：207例）

副作用の種類		発現例数 (%)	グレード別発現例数 (%) ^{#1}				
			G1	G2	G3	G4	G3以上
消化管障害	悪心・嘔吐	119 (57.5)	69	32	18	—	18 (8.7)
	食欲不振	118 (57.0)	57	42	19	—	19 (9.2)
	口内炎	22 (10.6)	17	3	1	1	2 (1.0)
	下痢	22 (10.6)	15	5		2	2 (1.0)
	腹痛	4 (1.9)	3	1			
	便秘	3 (1.4)	2	1			
	下血	2 (1.0)		1		1	1 (0.5)
	腸管閉塞	2 (1.0)		1	1		1 (0.5)
	腸管麻痺	2 (1.0)	2				
	胃炎	2 (1.0)	2				
	消化管出血 ^{#2}	1 (0.5)				1	1 (0.5)
	心窩部痛	1 (0.5)	1				
	口唇炎	1 (0.5)	1				
肝臓・胆管系 障害	肝機能異常 ^{#3}	3 (1.4)	2	1			
泌尿器系 障害	血尿	4 (1.9)	4			—	
	尿閉	1 (0.5)	1				
中枢・末梢神 経系障害	めまい	2 (1.0)	2				
	四肢麻痺しびれ	1 (0.5)			1		1 (0.5)
	てんかん様発作	1 (0.5)		1			
抵抗機構 障害	感染	1 (0.5)	1				
	带状疱疹	1 (0.5)	1				
	単純疱疹	1 (0.5)	1				
一般的 全身障害	発熱	50 (24.2)	29	21			
	易疲労感	45 (21.7)	21	18	2	4	6 (2.9)
	体重減少	21 (10.1)	19	1	1		1 (0.5)
	状態悪化	16 (7.7)	7	5	4		4 (1.9)
	頭痛	11 (5.3)	11				
	下肢痛	1 (0.5)		1			
	CRP上昇	1 (0.5)		1			
	胸痛	1 (0.5)	1				
	腰痛	1 (0.5)	1				
皮膚・皮膚付 属器障害	脱毛	59 (28.5)	41	14	4	—	4 (1.9)
	発疹	1 (0.5)		1			
	湿疹	1 (0.5)	1				
	そう痒	1 (0.5)		1			
呼吸器系 障害	気管支炎	2 (1.0)	2				
	呼吸困難	2 (1.0)	1	1			
	上気道感染	1 (0.5)		1			
	咳	1 (0.5)	1				
	鼻閉	1 (0.5)	1				

空欄は該当症例がないことを示す

#1：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に従い、その他の副作用は、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：極めて高度に区別した。なお、「—」は該当グレードがないことを示す。

#2：上部消化管出血

#3：GOT、GPT上昇と記載されていたものは、臨床検査値異常（表ト-94）として集計した

（続く）

表ト-93 グレード別副作用発現例数（投与例：207 例）（続き）

副作用の種類		発現例数 (%)	グレード別発現例数 (%) ^{#1}				
			G1	G2	G3	G4	G3以上
精神障害	浮遊感	1 (0.5)	1				
	眠気	1 (0.5)	1				
	不安神経症	1 (0.5)	1				
	不眠	1 (0.5)	1				
心拍数・心リズム障害	動悸	1 (0.5)			1		1 (0.5)
血管（心臓外）障害	静脈炎	3 (1.4)		3			
その他	味覚異常	1 (0.5)	1				

空欄は該当症例がないことを示す

#1：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に従い、その他の副作用は、1：軽度，2：中程度，3：高度，4：極めて高度に区別した。

4-2-2 臨床検査値異常

本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常を表ト-94に、投与コース別のものを表ト-95に、グレード別のものを表ト-96に示す。

因果関係が否定できない主な臨床検査値異常は白血球数減少 99.0% (205/207 例), 好中球数減少 97.9% (189/193 例), ヘモグロビン減少 90.8% (188/207 例), 赤血球数減少 91.3% (188/206 例), 血小板数減少 84.5% (175/207 例) であり, グレード 3 以上のものは好中球数減少 84.5% (163/193 例), 白血球数減少 67.6% (140/207 例), ヘモグロビン減少 51.2% (106/207 例), 血小板数減少 42.5% (88/207 例), BUN 上昇 0.5% (1/206 例) であった。

グレード 3 以上の肝機能低下及び腎機能低下の指標となる検査値の異常を示した症例は BUN 上昇の 1 例であった。なお, 本症例は急性腎不全を併発し, 本剤投与開始 14 日目 (最終投与から 11 日目) に, 本剤との因果関係が否定できない死亡に至った症例であった (症例番号 , 436 頁,)。

なお, ヘモグロビン減少は 1 コース目に比べ 2 コース目以降の方が発現率がやや高かったが, それ以外は投与コース数の増加と共に発現頻度が増す傾向はみられなかった。

表ト-94 臨床検査値異常発現率（副作用、投与例：207例）

検査項目		前期第II相試験		後期第II相試験		合 計	
		評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)
血液学的検査	赤血球数	103	88 (85.4)	103	100 (97.1)	206	188 (91.3)
	ヘモグロビン値	103	95 (92.2)	104	93 (89.4)	207	188 (90.8)
	白血球数	103	102 (99.0)	104	103 (99.0)	207	205 (99.0)
	好中球数	89	87 (97.8)	104	102 (98.1)	193	189 (97.9)
	好酸球	71	4 (5.6)	80	29 (36.3)	151	33 (21.9)
	好塩基球	71	3 (4.2)	80	15 (18.8)	151	18 (11.9)
	リンパ球	71	6 (8.5)	82	49 (59.8)	153	55 (35.9)
	単球	71	4 (5.6)	80	54 (67.5)	151	58 (38.4)
	血小板数	103	84 (81.6)	104	91 (87.5)	207	175 (84.5)
血液生化学的検査	GOT	103	5 (4.9)	104	10 (9.6)	207	15 (7.2)
	GPT	103	7 (6.8)	104	17 (16.3)	207	24 (11.6)
	ALP	103	4 (3.9)	104	3 (2.9)	207	7 (3.4)
	LDH	103	2 (1.9)	103	24 (23.3)	206	26 (12.6)
	アルブミン	96	7 (7.3)	100	26 (26.0)	196	33 (16.8)
	総タンパク	103	5 (4.9)	103	33 (32.0)	206	38 (18.4)
	総ビリルビン	102	2 (2.0)	104	7 (6.7)	206	9 (4.4)
	BUN	103	5 (4.9)	103	7 (6.8)	206	12 (5.8)
	クレアチニン	103	2 (1.9)	104	2 (1.9)	207	4 (1.9)
	Na	103	2 (1.9)	104	24 (23.1)	207	26 (12.6)
	K	103	2 (1.9)	104	19 (18.3)	207	21 (10.1)
	Cl	103	3 (2.9)	103	28 (27.2)	206	31 (15.0)
	Ca	83	2 (2.4)	98	17 (17.3)	181	19 (10.5)
尿検査	尿糖	88	2 (2.3)	97	10 (10.3)	185	12 (6.5)
	尿タンパク	88	3 (3.4)	97	7 (7.2)	185	10 (5.4)
	尿ウロビリノーゲン	87	2 (2.3)	97	6 (6.2)	184	8 (4.3)
	尿沈渣	45	2 (4.4)	79	12 (15.2)	124	14 (11.3)

表ト-95 投与コース別臨床検査値異常発現例数（副作用、投与例：207例）

検査項目		投与コース数											
		1コース		2コース		3コース		4コース		5コース		6コース	
		評価 例数	発現 例数 (%)	評価 例数	発現 例数 (%)	評価 例数	発現 例数 (%)	評価 例数	発現 例数 (%)	評価 例数	発現 例数 (%)	評価 例数	発現 例数 (%)
血液学的検査	ヘモグロビン値	207	161 (77.8)	167	150 (89.8)	88	84 (95.5)	55	52 (94.5)	21	21 (100)	13	13 (100)
	白血球数	207	202 (97.6)	167	158 (94.6)	88	85 (96.6)	55	53 (96.4)	21	21 (100)	13	13 (100)
	好中球数	193	187 (96.9)	154	142 (92.2)	81	78 (96.3)	50	48 (96.0)	17	16 (94.1)	9	8 (88.9)
	血小板数	207	164 (79.2)	167	90 (53.9)	88	40 (45.5)	55	24 (43.6)	21	7 (33.3)	13	6 (46.2)
血液生化学的検査	GOT	207	11 (5.3)	167	6 (3.6)	88	2 (2.3)	55	2 (3.6)				
	GPT	207	18 (8.7)	167	13 (7.8)	88	5 (5.7)	55	3 (5.5)				
	ALP	207	3 (1.4)	167	4 (2.4)	88	4 (4.5)	55	3 (5.5)				
	総ビリルビン	206	5 (2.4)	165	1 (0.6)	86	1 (1.2)						
	BUN	206	6 (2.9)	166	6 (3.6)	87	2 (2.3)	54	1 (1.9)	21	2 (9.5)		
	クレアチニン	207	2 (1.0)	167	1 (0.6)	87	1 (1.1)			21	1 (4.8)		
尿検査	尿タンパク	185	6 (3.2)	145	4 (2.8)	74	2 (2.7)	48	2 (4.2)				

空欄は該当症例がないことを示す。

日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に規定のある項目のみ記載した。

表ト-96 グレード別臨床検査値異常発現例数（副作用、投与例：207例）

検査項目		評価 例数	発現例数 (%)	グレード別発現例数 (%) [#]					
				G1未満	G1	G2	G3	G4	G3以上
血液学的検査	ヘモグロビン値	207	188 (90.8)		28	54	94	12	106 (51.2)
	白血球数	207	205 (99.0)		11	54	116	24	140 (67.6)
	好中球数	193	189 (97.9)		2	24	83	80	163 (84.5)
	血小板数	207	173 (83.6)	2	44	41	49	39	88 (42.5)
血液生化学的検査	GOT	207	15 (7.2)		13	2			
	GPT	207	24 (11.6)		21	3			
	ALP	207	6 (2.9)	1	5	1			
	総ビリルビン	206	6 (2.9)	3	6				
	BUN	206	12 (5.8)		10	1		1	1 (0.5)
	クレアチニン	207	4 (1.9)		3	1			
尿検査	尿タンパク	185	10 (5.4)		8	2			

空欄は該当症例がないことを示す。

日本癌治療学会「副作用記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に規定のある項目のみ記載した。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

グレード1 (G1) 未満：グレードは0だが、担当医判定で副作用とみなされているもの。

4-2-3 心電図検査結果

第Ⅱ相臨床試験において87例に心電図検査の評価が行われており、心電図異常を示したのは11例であった。そのうち因果関係を否定できない症例は3例（3.4%）であった。この3例のうち発作性上室性頻拍症を認めた1例は、本剤投与前より上室性期外収縮及び陳旧性心筋梗塞を合併しており、本剤投与前から投与期間を通じてこれらに対する治療薬を使用していた症例であったが、他の2例は特に心疾患の既往及び合併は認めていなかった（表ト-97）。

表ト-97 心電図異常発現例数（投与例：207例）

心電図異常（評価例数：87例）	発現例数	因果関係
I度 房室ブロック	1	なし
心室性期外収縮	2	なし：1例 不明：1例
多発性心室性期外収縮	1	なし
発作性上室性頻拍症	1	不明
心房性頻脈及び上室性期外収縮	1	なし
洞性頻脈	1	なし
ST低下：Ⅱ，Ⅲ，aV _F	1	なし
ST低下：V ₅ ，V ₆	1	不明
P波異常	1	なし
肺性P（P波増高）	1	なし
合 計	11 (12.6%)	なし：8例 (9.2%) 不明：3例 (3.4%)

4-2-4 血液毒性

発現頻度の高かった血液毒性について詳細を評価した。

白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少の発現例数、発現コース数を表ト-98、表ト-99に、グレード別の発現例数を表ト-100に示す。

白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少の発現率はそれぞれ 99.0% (205/207 例)、97.9% (189/193 例)、84.5% (175/207 例)、90.8% (188/207 例)であったが、コース数でみると、白血球数減少及び好中球数減少の発現率はほぼ同程度であり、血小板数減少及びヘモグロビン減少の発現率はそれぞれ 59.8% (338/565 コース)、66.4% (375/565 コース)であった。また、グレード3以上の発現は好中球数減少 84.5% (163/193 例)、白血球数減少 67.6% (140/207 例)、ヘモグロビン減少 51.2% (106/207 例)、血小板数減少 42.5% (88/207 例)であった。

表ト-98 白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン減少例数
(副作用、投与例：207 例)

検査項目	前期第II相試験		後期第II相試験		合 計	
	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)
白血球数	103	102 (99.0)	104	103 (99.0)	207	205 (99.0)
好中球数	89	87 (97.8)	104	102 (98.1)	193	189 (97.9)
血小板数	103	84 (81.6)	104	91 (87.5)	207	175 (84.5)
ヘモグロビン値	103	95 (92.2)	104	93 (89.4)	207	188 (90.8)

表ト-99 白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン減少コース数
(副作用、投与例：207 例)

検査項目	前期第II相試験		後期第II相試験		合 計	
	評価コース数	発現コース数(%)	評価コース数	発現コース数(%)	評価コース数	発現コース数(%)
白血球数	273	266 (97.4)	292	280 (95.9)	565	546 (96.6)
好中球数	238	222 (93.3)	292	279 (95.5)	530	501 (94.5)
血小板数	273	173 (63.4)	292	165 (56.5)	565	338 (59.8)
ヘモグロビン値	273	189 (69.2)	292	186 (63.7)	565	375 (66.4)

表ト-100 グレード別白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン減少例数
(副作用、投与例：207 例)

検査項目	評価 例数	グレード別発現例数 (%) [#]				
		G1	G2	G3	G4	G3以上
白血球数	207	11	54	116	24	140 (67.6)
好中球数	193	2	24	83	80	163 (84.5)
血小板数	207	44	41	49	39	88 (42.5)
ヘモグロビン値	207	28	54	94	12	106 (51.2)

#: グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986 年版」による。

白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少の発現が重複して発現した例数及びコース数を表ト-101に示す。グレード1以上、グレード3以上の白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少のすべてが同一症例内にて重複して発現した例数はそれぞれ 79.7%、33.8%であったが、同一コース内で発現した割合は、54.2% (グレード1以上)、14.9% (グレード3以上)であった。また、グレード1以上、グレード3以上の白血球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少のすべてが同一症例内で発現した割合は、それぞれ 78.7%、26.1%であったが、同一コース内で発現したものは、53.1% (グレード1以上)、7.1% (グレード3以上)であった。

表ト-101 血液毒性の重複発現例数、コース数 (投与例：207 例)

発現事象	グレード1以上 [#]		グレード3以上 [#]	
	発現例数 (%) (投与例数：207)	発現コース数 (%) (投与コース数：565)	発現例数 (%) (投与例数：207)	発現コース数 (%) (投与コース数：565)
白血球数減少かつ 血小板数減少	172 (83.1%)	334 (59.1%)	75 (36.2%)	96 (17.0%)
好中球数減少かつ 血小板数減少	165 (79.7%)	308 (54.5%)	76 (36.7%)	98 (17.3%)
白血球数減少かつ 好中球数減少かつ 血小板数減少	165 (79.7%)	306 (54.2%)	70 (33.8%)	84 (14.9%)
白血球数減少かつ ヘモグロビン減少	193 (93.2%)	492 (87.1%)	86 (41.5%)	126 (22.3%)
白血球数減少かつ 血小板数減少かつ ヘモグロビン減少	163 (78.7%)	300 (53.1%)	54 (26.1%)	40 (7.1%)

#: グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986 年版」による。

(1) 白血球数減少、好中球数減少

白血球数減少、好中球数減少に対する検討結果を示す。

初回投与後の患者背景別白血球数減少と好中球数減少の頻度を表ト-102に示す。

高齢者、P.S.の悪い症例、合併症のある症例、投与前 BUN 値の高い症例及び投与前クレアチニン値の高い症例では、初回投与時より高度の減少が発現する傾向がみられた。

表ト-102 患者背景別白血球数、好中球数減少の発現頻度（投与例：207 例）

患者背景			白血球数					好中球数						
			投与 例	グレード別発現例数 [#]					未測 定	グレード別発現例数 [#]				
				G1	G2	G3	G4	G3以上(%)		G1	G2	G3	G4	G3以上(%)
発現例			207	19	59	105	19	124 (59.9)	8	12	33	76	71	147 (71.0)
性別	男	118	15	40	55	4	59 (50.0)		7	24	48	35	83 (70.3)	
	女	89	4	19	50	15	65 (73.0)	8	5	9	28	36	64 (71.9)	
年齢	65歳未満	119	9	35	59	12	71 (59.7)	8	11	22	43	31	74 (62.2)	
	65歳以上	88	10	24	46	7	53 (60.2)		1	11	33	40	73 (83.0)	
P.S.	0	48	3	16	26	1	27 (56.3)	4	5	7	17	14	31 (64.6)	
	1	116	12	36	58	7	65 (56.0)	3	3	19	48	39	87 (75.0)	
	2	43	4	7	21	11	32 (74.4)	1	4	7	11	18	29 (67.4)	
前治療	前治療なし	30	6	13	10	1	11 (36.7)		3	4	12	9	21 (70.0)	
	化学療法のみ	54	8	21	20	2	22 (40.7)		2	7	24	18	42 (77.8)	
	化学療法+放射線照射等	116	5	23	70	16	86 (74.1)	8	7	20	38	41	79 (68.1)	
	その他	7		2	5		5 (71.4)			2	2	3	5 (71.4)	
合併症	無	109	12	31	54	10	64 (58.7)	8	8	16	34	39	73 (67.0)	
	有	98	7	28	51	9	60 (61.2)		4	17	42	32	74 (75.5)	
投与前 白血球数 (/mm ³)	8,000以上	31	5	10	7	7	14 (45.2)	2	1	6	9	11	20 (64.5)	
	4,000以上, 8,000未満	169	14	46	94	12	106 (62.7)	6	11	24	66	57	123 (72.8)	
	4,000未満	7		3	4		4 (57.1)			3	1	3	4 (57.1)	
投与前 好中球 (%)	60%超	131	14	31	69	14	83 (63.4)		9	27	48	41	89 (67.9)	
	60%以下	61	4	25	30		30 (49.2)		1	6	27	27	54 (88.5)	
	測定値なし	15	1	3	6	5	11 (73.3)	8	2		1	3	4 (26.7)	
投与前 BUN (mg/dL)	20超	31	2	6	17	6	23 (74.2)		1	3	10	17	27 (87.1)	
	20以下	175	17	52	88	13	101 (57.7)	8	11	29	66	54	120 (68.6)	
	測定値なし	1		1			0 (0)			1			0 (0)	
投与前 クレアチン (mg/dL)	1.2以上	9		1	7	1	8 (88.9)			1	3	5	8 (88.9)	
	1.2未満	198	19	58	98	18	116 (58.6)	8	12	32	73	66	139 (70.2)	

空欄は該当症例がないことを示す。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

白血球数, 好中球数の nadir 値, nadir までの到達日数, グレード 1 以上に減少したコース数, 並びに投与開始からそれぞれ 4,000/mm³ 以上, 2,000/mm³ 以上に回復したコース数と日数を表ト-103に, コース毎のグレード別発現率を表ト-104, 表ト-105に示す. また, 投与コース毎の白血球数, 好中球数の nadir 値, nadir までの到達日数, グレード 1 以上に減少したコース数, 並びに投与開始からそれぞれ 4,000/mm³ 以上, 2,000/mm³ 以上に回復したコース数と日数を表ト-106に示す.

白血球数減少, 好中球減少は G-CSF 投与の有無に関わらず, 白血球数減少は 92.1% (503/546 コース), 好中球数減少は 84.6% (424/501 コース) のコースにおいて, 投与開始から 14~21 日で回復が認められ, コース数を重ねることにより悪化傾向を示さなかった.

表ト-103 白血球数及び好中球数の変動及び nadir 到達日数, 回復日数
(中央値, 投与例: 207 例)

G-CSF 使用	白血球数						好中球数					
	評価 コース数	Nadir ^{#1} (/mm ³)	到達 日数	発現 コース数	回復		評価 コース数	Nadir ^{#1} (/mm ³)	到達 日数	発現 コース数	回復	
					コース 数	日数 ^{#2}					コース 数	日数 ^{#2}
全コース	565	1910 (100~4800)	10	546	503	17	530	800.0 (0~6762.0)	10	501	424	17
G-CSF 非使用 コース	236	2430 (1160~4800)	11	217	186	21	226	989.75 (187.2~ 3811.5)	12	210	153	21
G-CSF 使用 コース	329	1700 (100~3500)	9	329	317	15	304	720.0 (0~6762.0)	9	291	271	14

#1: 中央値(範囲), #2: 投与開始から白血球数は 4000/mm³ 以上, 好中球数は 2000/mm³ 以上までの日数
日本癌治療学会「副作用の記載様式/固形がん化学療法効果増強の判定基準: 1986 年版」のグレード 1 以上を発現コースとした.

表ト-104 コース別グレード別の白血球数減少例数 (投与例: 207 例)

投与 コース数	評価例数	発現例数(%)	グレード別発現例数 (%) [#]					
			G1未満	G1	G2	G3	G4	G3以上
1	207	202 (97.6)	3	19	59	105	19	124 (59.9)
2	167	158 (94.6)	8	19	65	67	7	74 (44.3)
3	88	85 (96.6)	3	15	27	41	2	43 (48.9)
4	55	53 (96.4)	2	4	23	24	2	26 (47.3)
5	21	21 (100)	0	3	5	12	1	13 (61.9)
6	13	13 (100)	0	2	4	7	0	7 (53.8)

#: グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式/固形がん化学療法効果増強の判定基準: 1986年版」による.
グレード 1 (G1) 未満: グレードは 0 だが, 担当医判定で副作用とみなされているもの.

表ト-105 コース別グレード別の好中球数減少例数（投与例：207例）

投与 コース数	評価例数	発現例数(%)	グレード別発現例数 (%) [#]					
			G1未満	G1	G2	G3	G4	G3以上
1	193	187 (96.9)	2	12	33	73	69	142 (73.6)
2	154	142 (92.2)	10	6	40	68	28	96 (62.3)
3	81	78 (96.3)	3	11	20	38	9	47 (58.0)
4	50	48 (96.0)	2	4	12	29	3	32 (64.0)
5	17	16 (94.1)	1	0	6	7	3	10 (58.8)
6	9	8 (88.9)	1	0	3	5	0	5 (55.6)

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。
 グレード1 (G1) 未満：グレードは0だが、担当医判定で副作用とみなされているもの。

表ト-106 白血球数及び好中球数のコース別変動及び nadir 到達日数、回復日数
(中央値、投与例：207例)

投与 コース数	白血球数						好中球数					
	評価 コース 数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復		評価 コース数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復	
		(/mm ³)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}		(/mm ³)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}
1	207	1900 (100~4500)	11	202	186	18	199	702.0 (0~5015.0)	11	192	164	17
2	167	2000 (600~4600)	9	158	148	16	159	844.55 (104.0~4189.5)	10	146	127	15
3	88	2000 (700~4480)	9	85	80	17	84	935.0 (117.0~2730.0)	10	80	69	16
4	55	2000 (800~4800)	9	53	49	16	51	880.0 (210.0~2972.0)	10	49	41	18
5	21	1880 (400~3300)	9	21	19	16	17	950.0 (341.0~4960.0)	10	16	13	18
6	13	1920 (1600~3100)	9	13	11	15	9	731.0 (556.8~2065.5)	9	8	5	21

#1：中央値(範囲)，#2：投与開始から白血球数は4000/mm³以上，好中球数は2000/mm³以上までの日数
 日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」のグレード1以上を発現コースとした。

用量の増減による白血球数と好中球数に対する影響を検討した。

初回用量を維持した症例及び用量を変更した症例の白血球数減少、好中球数減少の発現率を表ト-107に、用量を変更した症例の白血球数、好中球数の変動を用量変更直前直後と比較したものを表ト-108に示す。

増量された症例はすべて増量基準を満たしており、初回用量維持例並びに減量例よりも白血球数減少、好中球数減少の重症度は、むしろ軽度であった。

減量例における白血球数及び好中球数の nadir 値については、減量直前よりも減量直後のコースで高値であった。増量例においては、白血球数、好中球数の nadir 値について、増量前後のコースではほとんど差がなかった。

これらのことから、減量することにより白血球数減少、好中球数減少の程度の軽減が可能であり、また、血液毒性が比較的軽度である症例において増量は可能であると考えられた。

表ト-107 用量変更パターンと血液検査所見（副作用、投与例：207例）

初回投与量 (mg/m ² /日)	検査項目	用量パターン	評価例数	発現例数 (%)	グレード*									
					G1		G2		G3		G4		G3以上	
					例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
1.0	白血球数	初回用量維持	90	89 (98.9)	5	5.6	21	23.3	62	68.9	1	1.1	63	70.0
		増量	9	9 (100)	2	22.2	7	77.8						
		減量	14	14 (100)			3	21.4	8	57.1	3	21.4	11	78.6
	好中球数	初回用量維持	90	86 (95.6)	1	1.1	11	12.2	46	51.1	28	31.1	74	82.2
		増量	9	9 (100)			3	33.3	6	66.7			6	66.7
		減量	14	14 (100)			2	14.3	5	35.7	7	50.0	12	85.7
1.2	白血球数	初回用量維持	76	75 (98.7)	2	2.6	17	22.4	42	55.3	14	18.4	56	73.7
		増量	8	8 (100)	2	25.0	5	62.5			1	12.5	1	12.5
		減量	10	10 (100)			1	10.0	4	40.0	5	50.0	9	90.0
	好中球数	初回用量維持	76	66 (86.8)	1	1.3	7	9.2	22	28.9	36	47.4	58	76.3
		増量	8	7 (87.5)			1	12.5	4	50.0	2	25.0	6	75.0
		減量	10	7 (70.0)							7	70.0	7	70.0

空欄は該当症例がないことを示す。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

表トー108 用量変更直前直後の血液検査所見（副作用、投与例：207例）

初回投与量 (mg/m ² /日)	検査項目	Nadir値			
		増量直前のコース		増量直後のコース	
1.0	増量例	コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	白血球数 (/mm ³)	9	3100 (2600～4110)	9	2900 (2300～4420)
	好中球数 (/mm ³)	9	1109.6 (768.0～1723.8)	9	1201.2 (513.0～1493.5)
	減量例	減量直前のコース		減量直後のコース	
		コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	白血球数 (/mm ³)	14	1700 (800～2600)	14	2050 (1200～4100)
1.2	好中球数 (/mm ³)	14	574.0 (180.0～1562.6)	14	1042.5 (494.0～2508.38)
	増量例	増量直前のコース		増量直後のコース	
		コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	白血球数 (/mm ³)	8	2850 (2300～4000)	8	2650 (900～4800)
	好中球数 (/mm ³)	7	1147.0 (270.0～3811.5)	7	868.0 (279.0～1584.0)
	減量例	減量直前のコース		減量直後のコース	
		コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	白血球数 (/mm ³)	10	1030 (400～2100)	10	1900 (900～2800)
	好中球数 (/mm ³)	8	221.7 (24.0～368.6)	8	746.8 (450.0～2640.0)

白血球数減少、好中球数減少と感染の関連を検討した集計を以下に示す。

グレード2以上（38.1℃以上）の発熱を認めた例数、コース数を表ト-109に、G-CSF製剤、抗生物質による処置を行った例数、コース数を表ト-110に示す。38.1℃以上の発熱が発現した症例は10.1%、投与コースの割合は4.6%であり、G-CSF製剤、抗生物質の投与が行われた症例は、それぞれ72.5%、34.3%であり、投与が行われたコースの割合は58.1%、18.2%であった。

表ト-109 グレード2以上の発熱（38.1℃以上）発現例数、コース数
（副作用、投与例：207例）

	前期第II相試験	後期第II相試験	合 計
例 数	7/103 (6.8%)	14/104 (13.5%)	21/207 (10.1%)
コース数	9/273 (3.3%)	17/293 (5.8%)	26/566 (4.6%)

表ト-110 G-CSF、抗生物質による処置を行った例数、コース数（投与例：207例）

種 類	例数 (%)	コース数 (%)
G-CSF 製剤	150/207 (72.5%)	329/566 (58.1%)
抗生物質	71/207 (34.3%)	103/566 (18.2%)

白血球数減少又は好中球数減少（グレード1以上）と、発熱（38.1℃以上）及び抗生物質の投与を行ったコース数を表ト-111に示す。グレード1以上の白血球数減少又は好中球数減少を認め、38.1℃以上の発熱を認めたコースの割合はそれぞれ8.5%、7.8%であり、グレード1以上の白血球数減少又は好中球数減少を認め、抗生物質の投与を行ったコースの割合はそれぞれ18.0%、17.8%であった。また、グレード1以上の白血球数減少又は好中球数減少を認め、発熱あるいは抗生物質の投与を行ったコースの割合はそれぞれ20.5%、19.6%であった。なお、38.5℃以上の発熱を伴うグレード3以上の好中球数減少（有熱性好中球数減少：NCI Common Toxicity Criteria に準じる）を認めたコース数を表ト-112に示す。本剤投与による血液毒性の発現と関連が考えられる有熱性好中球数減少を認めたコースの割合は4.1%であった。

表ト-111 白血球数・好中球数減少と発熱の発現、抗生物質使用コース数（投与例：207 例）

発現項目*	前期第II相試験		後期第II相試験		合 計	
	評価 コース数	発現 コース数 (%)	評価 コース数	発現 コース数 (%)	評価 コース数	発現 コース数 (%)
グレード1以上の白血球数減少かつ 発熱（38.1℃以上）	273	22 (8.1%)	293	26 (8.9%)	566	48 (8.5%)
グレード1以上の好中球数減少かつ 発熱（38.1℃以上）	273	20 (7.3%)	293	24 (8.2%)	566	44 (7.8%)
グレード1以上の白血球数減少かつ 抗生物質使用	273	35 (12.8%)	293	67 (22.9%)	566	102 (18.0%)
グレード1以上の好中球数減少かつ 抗生物質使用	273	35 (12.8%)	293	66 (22.5%)	566	101 (17.8%)
グレード1以上の白血球数減少かつ 発熱（38.1℃以上）又は抗生物質使用	273	42 (15.4%)	293	74 (25.3%)	566	116 (20.5%)
グレード1以上の好中球数減少かつ 発熱（38.1℃以上）又は抗生物質使用	273	40 (14.7%)	293	71 (24.2%)	566	111 (19.6%)

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

表ト-112 有熱性好中球数減少発現コース数（投与例：207 例）

項目*	前期第II相試験		後期第II相試験		合 計	
	評価 コース数	発現 コース数 (%)	評価 コース数	発現 コース数 (%)	評価 コース数	発現 コース数 (%)
38.5℃以上の発熱を伴うグレード3以上の 好中球数減少	273	12 (4.4%)	293	11 (3.8%)	566	23 (4.1%)

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

感染が認められた症例数を表ト-113に示す。全投与 207 例中、本剤投与による血液毒性の発現との関連が考えられる感染を認めた症例は 5 例（2.4%）であった。なお、これらの感染は一過性のものであり、処置を行ったものも含め全例に回復が認められた。

表ト-113 感染を認めた例数（副作用、投与例：207 例）

副作用	前期第II相試験	後期第II相試験	合 計
	投与例数：103	投与例数：104	投与例数：207
感 染	1 (1.0%)	4 (3.8%)	5 (2.4%)
感染	1 ^{#1} (1.0%)	0 (0%)	1 (0.5%)
気管支炎	0 (0%)	2 ^{#2} (1.9%)	2 (1.0%)
上気道感染	0 (0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
带状疱疹	0 (0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
単純疱疹	0 (0%)	1 ^{#2} (1.0%)	1 (0.5%)

#1：特定されていない

#2：気管支炎及び単純疱疹の重複例が 1 例あり

以上のことから、本剤投与による白血球数減少及び好中球数減少は発現率・重症度ともに高かったが、無処置あるいは G-CSF 投与によりほとんどの症例に回復又は回復傾向が確認されたこと、及び感染の発現率は低く、感染を併発した症例においても全例にその回復が確認されたことから、本剤投与による白血球数減少及び好中球数減少は耐容可能なものと考えられる。

(2) 血小板数減少、ヘモグロビン減少

初回投与後の患者背景別血小板数減少とヘモグロビン減少の発現頻度を表ト-114に示す。

投与開始前の血小板数が15万/mm³未満の症例及び投与前クレアチニン値の高い症例では、92.3% (12/13例) 及び55.6% (5/9例) でグレード3以上の血小板数減少が認められた。また、投与前ヘモグロビン値が10 g/dL 未満の症例及び女性にヘモグロビン減少が多かった。

表ト-114 患者背景別の血小板数、ヘモグロビン減少の発現頻度 (投与例：207例)

患者背景			血小板数					ヘモグロビン値				
			グレード別発現例数 [#]					グレード別発現例数 [#]				
		投与例	G1	G2	G3	G4	G3以上(%)	G1	G2	G3	G4	G3以上(%)
発現例数		207	43	37	50	34	84 (40.6)	64	56	44	2	46 (22.2)
性別	男	118	25	24	28	17	45 (38.1)	41	31	13	1	14 (11.9)
	女	89	18	13	22	17	39 (43.8)	23	25	31	1	32 (36.0)
年齢	65歳未満	119	27	18	27	17	44 (37.0)	35	32	28	1	29 (24.4)
	65歳以上	88	16	19	23	17	40 (45.5)	29	24	16	1	17 (19.3)
P.S.	0	48	10	8	13	7	20 (41.7)	17	9	11		11 (22.9)
	1	116	25	25	24	17	41 (35.3)	39	33	16	1	17 (14.7)
	2	43	8	4	13	10	23 (53.5)	8	14	17	1	18 (41.9)
前治療	前治療なし	30	4	4	5	4	9 (30.0)	10	6	5	1	6 (20.0)
	化学療法のみ	54	9	10	13	9	22 (40.7)	19	13	8		8 (14.8)
	化学療法+放射線照射等	116	28	21	31	21	52 (44.8)	33	34	30	1	31 (26.7)
	その他	7	2	2	1		1 (14.3)	2	3	1		1 (14.3)
合併症	無	109	21	25	23	15	38 (34.9)	34	28	27	1	28 (25.7)
	有	98	22	12	27	19	46 (46.9)	30	28	17	1	18 (18.4)
投与前血小板数 (/mm ³)	15万以上	194	43	36	45	27	72 (37.1)	59	54	41	2	43 (22.2)
	10万以上, 15万未満	13		1	5	7	12 (92.3)	5	2	3		3 (23.1)
投与前ヘモグロビン (g/dL)	12以上	93	25	17	16	9	25 (26.9)	41	9	1	1	2 (2.2)
	10以上, 12未満	91	14	15	27	19	46 (50.5)	23	43	25		25 (27.5)
	10未満	23	4	5	7	6	13 (56.5)		4	18	1	19 (82.6)
投与前BUN (mg/dL)	20超	31	3	10	7	10	17 (54.8)	10	10	10		10 (32.3)
	20以下	175	40	27	43	24	67 (38.3)	53	46	34	2	36 (20.6)
	測定値なし	1					0 (0)	1				0 (0)
投与前クレアチニン (mg/dL)	1.2以上	9	1	2	5		5 (55.6)	2	3	1		1 (11.1)
	1.2未満	198	42	35	45	34	79 (39.9)	62	53	43	2	45 (22.7)

空欄は該当症例がないことを示す。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式/固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

血小板数、ヘモグロビン値の nadir 値、nadir までの到達日数、血小板数が10万/mm³、ヘモグロビン値が9.5 g/dL 未満に減少したコース数、並びに投与開始からそれぞれ10万/mm³以上、9.5 g/dL 以上に回復したコース数と日数を表ト-115に、コース毎のグレード別発現率を表ト-116、表ト-117に示す。また、投与コース毎の血小板数、ヘモグロビン値の nadir 値、nadir までの到達日数、血小板数が10万/mm³、ヘモグロビン値が9.5 g/dL 未満に減少し

たコース数、並びに投与開始からそれぞれ 10 万/mm³ 以上、9.5 g/dL 以上に回復したコース数と日数を表ト-118に示す。

血小板数減少、ヘモグロビン減少は輸血などによる処置の有無に関わらず、血小板数減少は 99.1% (335/338 コース)、ヘモグロビン減少は 56.8% (213/375 コース) のコースにおいて、投与開始から 17~23 日で回復が認められた。また、コース数を重ねることにより血小板数は悪化傾向を示さなかったが、ヘモグロビン減少は 1 コースよりも 2 コース以降の発現率が高かった。ただし、ヘモグロビン減少に関しては、他の項目に比し回復率は低いものの、nadir の中央値は 8.6 g/dL (グレード 2) と比較的軽度であった。

表ト-115 血小板数及びヘモグロビン値の変動及び nadir 到達日数、回復日数
(中央値、投与例：207 例)

処置	血小板数						ヘモグロビン値					
	評価 コース数	Nadir ^{#1} (×10 ⁴ /mm ³)	到達 日数	発現 コース数	回復		評価 コース数	Nadir ^{#1} (g/dL)	到達 日数	発現 コース数	回復	
					コース数	日数 ^{#2}					コース数	日数 ^{#2}
全コース	565	8.5 (0.1~57.2)	14	338	335	20	565	8.6 (4.4~14.5)	13	375	213	21
非処置 コース	524	8.9 (1.0~57.2)	14	297	296	20	503	8.9 (5.5~14.5)	14	314	170	22.5
処置 コース	41	2.3 (0.1~9.1)	12	41	39	23	62	7.1 (4.4~9.5)	11	61	43	17

#1：中央値(範囲)、#2：投与開始から血小板数は 10 万/mm³ 以上、ヘモグロビン値は 9.5 g/dL 以上までの日数
血小板数 10 万/mm³、ヘモグロビン値 9.5 g/dL 未満に減少したコースを発現コースとした。

表ト-116 コース別グレード別の血小板数減少例数 (投与例：207 例)

投与 コース数	評価例数	発現例数(%)	グレード別発現例数 [#] (%)					
			G1未満	G1	G2	G3	G4	G3以上
1	207	164 (79.2)	11	43	37	50	34	84 (40.6)
2	167	90 (53.9)	53	41	28	13	8	21 (12.6)
3	88	40 (45.5)	33	15	12	9	4	13 (14.8)
4	55	24 (43.6)	20	14	7	2	1	3 (5.5)
5	21	7 (33.3)	11	2	4	0	1	1 (4.8)
6	13	6 (46.2)	5	5	1	0	0	0 (0)

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。
グレード 1 (G1) 未満：グレードは 0 だが、担当医判定で副作用とみなされているもの。

表ト-117 コース別グレード別のヘモグロビン減少例数 (投与例: 207 例)

投与 コース数	評価例数	発現例数(%)	グレード別発現例数# (%)					
			G1未満	G1	G2	G3	G4	G3以上
1	207	161 (77.8)	27	61	55	43	2	45 (21.7)
2	167	150 (89.8)	6	30	67	49	4	53 (31.7)
3	88	84 (95.5)	1	13	26	43	2	45 (51.1)
4	55	52 (94.5)	1	7	19	24	2	26 (47.3)
5	21	21 (100)	0	5	8	6	2	8 (38.1)
6	13	13 (100)	0	2	7	4	0	4 (30.8)

#: グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式/固形がん化学療法効果増強の判定基準: 1986年版」による。
グレード1 (G1) 未満: グレードは0だが、担当医判定で副作用とみなされているもの。

表ト-118 血小板数及びヘモグロビン値のコース別変動及び nadir 到達日数、回復日数 (中央値, 投与例: 207 例)

投与 コース数	血小板数						ヘモグロビン値					
	評価 コース 数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復		評価 コース数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復	
		($\times 10^4/\text{mm}^3$)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}		(g/dL)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}
1	207	6.0 (0.3~27.5)	14	164	162	20	207	9.5 (4.4~14.5)	16	102	56	20
2	167	9.3 (0.6~40.7)	14	90	90	20	167	8.6 (5.5~12.8)	13	120	58	21
3	88	10.9 (1.1~32.5)	14	40	40	20	88	7.9 (5.5~11.8)	11.5	71	40	24
4	55	10.7 (2.9~57.2)	14	24	23	18	55	8.0 (5.5~11.4)	11	45	32	24
5	21	10.8 (0.1~18.5)	14	7	7	20	21	8.4 (5.7~10.9)	12	16	12	20.5
6	13	10.6 (5.7~24.6)	13	6	6	18.5	13	8.2 (7.0~10.5)	10	11	8	23

#1: 中央値(範囲), #2: 投与開始から血小板数は $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上, ヘモグロビン値は 9.5 g/dL 以上までの日数
血小板数 $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$, ヘモグロビン値 9.5 g/dL 未満に減少したコースを発現コースとした。

用量の増減による血小板数とヘモグロビン値に対する影響を検討した。

初回用量を維持した症例と用量を変更した症例の血小板数減少, ヘモグロビン減少の発現率を表ト-119に, 用量を変更した症例の血小板数, ヘモグロビン値を用量変更直前直後と比較したものを表ト-120に示す。増量された症例はすべて増量基準を満たしており, 初回用量維持例並びに減量例よりも血小板数減少, ヘモグロビン減少の発現率・重症度ともにむしろ軽度であった。減量例においては血小板数の nadir 値は減量直前よりも減量直後のコースで

軽度であったが、ヘモグロビン値については、ほとんど差がなかった。増量例においては血小板数、ヘモグロビン値の nadir 値について、増量前後のコースでほとんど差がなかった。

これらのことから、増減基準に従い減量した場合、ヘモグロビン減少については差がなかったが、血小板数減少の軽減が可能であり、また増量しても血小板数、ヘモグロビン値に与える影響が少ないと考えられた。

表ト-119 用量変更パターンと血液検査所見（投与例：207 例）

初回投与量 (mg/m ² /日)	検査項目	用量パターン	評価 例数	発現例数 (%)	グレード別発現例数 [#]									
					G1		G2		G3		G4		G3以上	
					例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
1.0	血小板数	初回用量維持	90	77 (85.6)	24	26.7	22	24.4	26	28.9	5	5.6	31	34.4
		増量	9	6 (66.7)	6	66.7								
		減量	14	14 (100)	1	7.1			5	35.7	8	57.1	13	92.9
	ヘモグロ ビン値	初回用量維持	90	80 (88.9)	15	16.7	27	30.0	35	38.9	3	3.3	38	42.2
		増量	9	7 (77.8)	2	22.2	1	11.1	3	33.3	1	11.1	4	44.4
		減量	14	14 (100)			7	50.0	5	35.7	2	14.3	7	50.0
1.2	血小板数	初回用量維持	76	65 (85.5)	12	15.8	16	21.1	17	22.4	19	25.0	36	47.4
		増量	8	4 (50.0)	1	12.5	2	25.0						
		減量	10	9 (90.0)			1	10.0	1	10.0	7	70.0	8	80.0
	ヘモグロ ビン値	初回用量維持	76	71 (93.4)	7	9.2	17	22.4	41	53.9	6	7.9	47	61.8
		増量	8	7 (87.5)	4	50.0	2	25.0	1	12.5			1	12.5
		減量	10	9 (90.0)					9	90.0			9	90.0

空欄は該当症例がないことを示す。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／図形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

表ト-120 用量変更直前直後の血液検査所見（投与例：207例）

初回投与量 (mg/m ² /日)	検査項目	Nadir値			
1.0	増量例	増量直前のコース		増量直後のコース	
		コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	9	8.7 (7.8～20.4)	9	12.0 (7.7～19.2)
	ヘモグロビン値 (g/dL)	9	10.8 (8.6～13.4)	9	8.6 (5.9～12.2)
	減量例	減量直前のコース		減量直後のコース	
		コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	14	2.6 (1.0～13.7)	14	7.15 (3.9～17.6)
	ヘモグロビン値 (g/dL)	14	8.65 (7.6～11.1)	14	8.05 (5.5～9.4)
1.2	増量例	増量直前のコース		増量直後のコース	
		コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	8	13.1 (6.4～23.5)	8	12.8 (5.1～25.6)
	ヘモグロビン値 (g/dL)	8	10.05 (7.2～11.9)	8	10.2 (7.5～11.3)
	減量例	減量直前のコース		減量直後のコース	
		コース数	中央値（範囲）	コース数	中央値（範囲）
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	10	1.85 (0.3～27.5)	10	6.0 (0.6～18.5)
	ヘモグロビン値 (g/dL)	10	7.7 (6.5～10.7)	10	7.8 (6.9～10.3)

本剤の臨床試験におけるヘモグロビン値の選択基準は 9.5 g/dL 以上（グレード 1 以内）であり、グレード 0（G0）以外の症例が含まれていたため、本剤投与によるヘモグロビン減少に対する投与前のヘモグロビン値の影響について評価した。

ヘモグロビン値の投与直前値別の投与コース毎 nadir 値と nadir まで到達日数、回復コース数と日数を表ト-121に示す。投与前 G0 の症例では、1 コース目と比べて 2 コース以降のコースの方が nadir 値は低かったが、到達日数、回復日数に大きな違いはなかった。また、投与前 G1 の症例では、投与前 G0 の症例に比し各コースとも nadir 値が低く、投与コースを追うごとに nadir 値が低下したが、その程度は軽かった。回復日数については延長がみられた。

表ト-121 ヘモグロビン値の初回投与直前値別コース別変動及び nadir 到達日数、回復日数
(投与例：207 例／評価例：201 例)

1コース 投与前の グレード ^{#1}	投与 コース 数	ヘモグロビン値					
		評価 コース数	Nadir ^{#2} (g/dL)	到達日数	発現 コース数 ^{#3}	回復	
						コース数	日数 ^{#4}
G0	1	143	10.1 (4.4～14.5)	16	42	27	21
	2	118	8.9 (5.9～12.8)	13	74	42	20.5
	3	60	8.4 (5.8～11.8)	11	44	27	21
	4	46	8.25 (5.5～11.4)	11	36	26	24.5
	5	17	8.7 (5.7～10.9)	12	12	9	18
	6	11	8.3 (7.0～10.5)	10	9	7	25
G1	1	58	7.9 (5.9～10.2)	14	54	25	18
	2	44	7.65 (5.5～10.6)	13.5	41	13	21
	3	24	7.5 (5.5～10.4)	14	23	12	32
	4	7	7.2 (6.4～8.6)	14	7	5	24
	5	3	7.0 (6.8～7.4)	13	3	2	38
	6	1	8.0	28	1	0	—

#1：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による

#2：中央値（範囲）

#3：ヘモグロビン値 9.5 g/dL 未満に減少したコース数

#4：投与開始から 9.5 g/dL 以上までの日数（中央値）

血小板数減少，ヘモグロビン減少と感染の関連を検討するための集計を以下に示す。

血小板数減少又はヘモグロビン減少に対して成分輸血の処置が施行された例数は，それぞれ 15.0%，20.8%であり，処置が行われたコースの割合は 7.2%，11.0%であった（表ト-122）。

表ト-122 輸血による処置を行った例数，コース数（投与例：207 例）

種 類	例 数	コース数
血小板輸血	31/207 (15.0%)	41/566 (7.2%)
赤血球輸血	43/207 (20.8%)	62/566 (11.0%)

また，出血を認めた症例を表ト-123に示す。投与全 207 例のうち，本剤によると考えられる出血は 7 例（3.4%）認められた。これらの症例は，本剤との因果関係が否定できない死亡例 1 例（436 頁，症例番号 ）を除き，全例回復した。

表ト-123 出血を認めた例数（副作用，投与例：207 例）

副作用	前期第II相試験	後期第II相試験	合 計
	投与例数：103	投与例数：104	投与例数：207
出 血	3 (2.9%)	4 (3.8%)	7 (3.4%)
血尿	0 (0%)	4 (3.8%)	4 (1.9%)
下血	2 (1.9%)	0 (0%)	2 (1.0%)
消化管出血	1 (1.0%)	0 (0%)	1 (0.5%)

以上のことから，本剤投与による血小板数減少は発現率・重症度ともに高かったが，血小板輸血が実施されたものは 15.0%と，ほとんどが無処置で回復又は回復傾向が確認されたこと及び，出血の発現率が 3.4%と低く，1 例を除き回復が確認されたことから，本剤投与による血小板数減少は耐容可能なものと考えた。

また，本剤投与によるヘモグロビン減少の発現率は高かったが，グレード 3 以上の重度なものの発現率は比較的低く，その nadir 値についてもグレード 2 であったこと，及びヘモグロビン減少に伴う症状が認められなかったことから，本剤投与によるヘモグロビン減少は耐容可能なものと考えた。

4-2-5 下痢

同種同効薬である塩酸イリノテカンでは下痢がDLFとなっているため、本剤による下痢の発現について詳細を評価した。

因果関係が否定できない下痢について検討した結果を以下に示す。

下痢の発現率は10.6% (22/207例)であり、グレード3以上のものは1.0% (2/207例)であった。

患者背景別、グレード別の下痢発現例数を表ト-124に示す。小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌に対する下痢の発現率はそれぞれ12.0%、2.6%、17.2%、6.7%であった。投与前のP.S.別では特に大きな差はみられなかった。前治療別にみると、化学療法と放射線療法及び手術のいずれをも受けていた症例の発現率が最も高かった (4/19例：21.1%)。

表ト-124 患者背景別、グレード別の下痢発現例数 (副作用、投与例：207例)

患者背景		投与例	発現例数 (%)	グレード別発現例数 [#]			
				G1	G2	G3	G4
内 訳		207	22 (10.6)	15 (7.2)	5 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
癌種	小細胞肺癌	125	15 (12.0)	11 (8.8)	3 (2.4)	0 (0)	1 (0.8)
	非小細胞肺癌	38	1 (2.6)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
	子宮頸癌	29	5 (17.2)	4 (13.8)	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)
	卵巣癌	15	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)
P.S.	0	48	6 (12.5)	5 (10.4)	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)
	1	116	10 (8.6)	7 (6.0)	3 (2.6)	0 (0)	0 (0)
	2	43	6 (14.0)	3 (7.0)	1 (2.3)	0 (0)	2 (4.7)
前治療	前治療なし	30	1 (3.3)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)
	化学療法のみ	54	5 (9.3)	4 (7.4)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
	化学療法+手術	13	1 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.7)
	化学療法+放射線	82	11 (13.4)	8 (9.8)	2 (2.4)	0 (0)	1 (1.2)
	化学療法+放射線+手術	19	4 (21.1)	3 (15.8)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)
	化学療法+放射線+その他	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	化学療法+その他	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	手術のみ	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	放射線のみ	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	放射線+手術	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

下痢の投与直前グレード別の最大グレードを表ト-125に示す。グレード4を認めた症例は2例であるが、コース数では3コースであり、各コース投与前の下痢のグレードは、それぞれグレード0, 1, 4であった。そのうちの1例は1コース目にグレード4の下痢が発現し、グレード4の下痢が持続したまま、本剤の2コース目投与が実施され、下痢が回復せずに原疾患の悪化による全身状態の悪化により死亡に至った症例である。

表ト-125 下痢の投与直前グレード別の最大グレード（副作用、投与例：207例）

投与直前グレード	コース内の最大グレード [#]				コース数	発現コース数 (%)
	G1	G2	G3	G4		
G0	19	9	0	1	561	29 (5.2)
G1	0	0	0	1	3	1 (33.3)
G2	0	0	0	0	0	0 (0)
G3	0	0	0	0	0	0 (0)
G4	0	0	0	1	1	1 (100)
合 計	19	9	0	3	565	31 (5.5)

数値はコース数を示す。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

投与量変更パターンによる下痢の発現例数を表ト-126に示す。初回用量が1.0 mg/m²/日、1.2 mg/m²/日の症例とも、初回用量維持例及び減量例においては下痢の発現を認めたが、増量例においては認められなかった。

表ト-126 用量変更パターンと下痢の発現例数（副作用、投与例：207例）

初回 投与量 (mg/m ² / 日)	用量パターン	評価 例数	発現例数 (%)	下痢のグレード別発現例数 [#]									
				G1		G2		G3		G4		G3以上	
				例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
1.0	初回用量維持	90	12 (13.3)	9	10.0	3	3.3						
	増量	9	0 (0)										
	減量	14	2 (14.3)	2	14.3								
1.2	初回用量維持	76	6 (7.9)	4	5.3	1	1.3			1	1.3	1	1.3
	増量	8	0 (0)										
	減量	10	2 (20.0)			1	10.0			1	10.0	1	10.0

空欄は該当症例がないことを示す。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

下痢の発現までの期間及び回復までの期間を表ト-127に示す。下痢の発現までの日数の中央値は 8.5 日（範囲：1～51 日）で、回復した症例の投与開始から回復までの日数の中央値は 14 日（範囲：2～38 日）であった。また、下痢の発現により投与を中止又は用量を減量した症例はなかった。

消化管出血に伴う全身状態の悪化により死亡した症例 1 例（症例番号 ， 436 頁， ）及び原疾患の進行により死亡した症例 1 例（症例番号 ， ）の計 2 例にグレード 4 の下痢が認められ持続したが、これ以外の症例では回復を認めた。

表ト-127 下痢の発現・回復までの期間（副作用、投与例：207 例）

発現 コース数	回復 コース数	投与開始から発現までの日数		投与開始から回復までの日数	
		中央値	範囲	中央値	範囲
30 コース	27 コース	8.5	1 ～ 51	14	2 ～ 38

下痢に対して対症療法を行った例数と対症療法を行ったグレード別の例数を表ト-128に示す。ほとんどは軽症の下痢で、塩酸ロペラミドの投与や輸液による電解質補給等による処置を行ったものは発現例数の半数にあたる 50.0%（11/22 例）であった。

表ト-128 下痢のグレード別対症療法の有無例数（副作用、投与例：207 例）

対症療法	発現例数	グレード別発現例数 [#]			
		G1	G2	G3	G4
なし	11 (50.0%)	9 (60.0%)	2 (40.0%)	0 (0%)	0 (0%)
あり	11 (50.0%)	6 (40.0%)	3 (60.0%)	0 (0%)	2 (100%)
合計	22	15	5	0	2

[#]：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。

また、グレード 4 の症例は 2 例とも処置が施されたが回復せず、死亡に至った症例であった。その詳細を以下に示す。

症例番号 ：小細胞肺癌の既治療例で、前治療としてシスプラチンと塩酸イリノテカンの併用療法及び放射線療法が施行されていた。また癌性疼痛に対してジクロフェナクナトリウムの長期間投与を受けていた。本剤投与開始 15 日目にグレード 1 の下痢が出現、その 10 日後に下血を伴った下痢が出現し、投与開始 34 日目（最終投与から 30 日目）に下血を伴った下痢が回復しないまま、消化管出血に伴う全身状態の悪化により死亡に至った。下血を伴っていたため、グレード 4 の下痢として判定されている。本剤投与による消化管粘膜の障害により下血が出現した可能性も考えられるが、下血の進行及び特徴から他の要因による消化管潰瘍等による可能性も考えられる。

症例番号 : 卵巣癌の既治療例であり、癌性腹膜炎及び人工肛門によるグレード 1 の下痢を投与前より伴っていた。本剤の 1 コース投与開始 8 日目より、人工肛門からの水様便の量が増加し、1 コース投与開始 14 日目には顕著な水様便の増加が見られたため、グレード 4 の下痢として判定された。その後、グレード 4 の下痢が持続したまま、本剤の 2 コース目投与が実施され、2 コース投与開始 14 日目に大量の上部消化管出血（吐血）が認められたが、輸血、胃内洗浄等の処置により翌日には上部消化管出血は消失した。その後、2 コース投与開始 54 日目（最終投与から 50 日目）に下痢が回復しないまま、原疾患の進行による全身状態の悪化により死亡に至った。本症例の下痢の特徴は人工肛門からの大量の水様便であり、下血等の粘膜障害を示唆する所見は見られなかった。本症例は重度の下痢の要因として、癌性腹膜炎及び人工肛門により発現したものと考えられるが本剤投与により下痢が悪化した可能性も考えられる。

以上の結果から、本剤投与による下痢の発現率・重症度はともに低く、無処置あるいは通常の処置により対処可能であったことから、本剤の投与を困難にするものではないと考える。

4-2-6 後期第Ⅱ相臨床試験での子宮頸癌における安全性

子宮頸癌の進行・再発例を対象に有効性及び安全性の程度を確定する目的で、前期第Ⅱ相臨床試験にて効果が認められ、また安全性において小細胞肺癌で認められたような重篤な所見がみられなかったことから、1.2 mg/m²/日を5日間連日投与で3週間毎に繰り返す投与方法にて、独立した2つの試験（グループA, B）を実施した。

ただし、

，安全性に

関するまとめを以下に示す。

登録例26例のうち、2例が未投与のため安全性の検討から除外され、安全性評価対象例は、グループA：12例、グループB：12例の計24例であった。

(1) 自・他覚的副作用

副作用発現率を表ト-129に示す。主な自・他覚的副作用の発現率は、両グループ合わせて、悪心・嘔吐 87.5% (21/24 例)、食欲不振 79.2% (19/24 例)、易疲労感 58.3% (14/24 例)、脱毛 50.0% (12/24 例)、体重減少 33.3% (8/24 例)、状態悪化 29.2% (7/24 例)、発熱 29.2% (7/24 例)、血尿 29.2% (7/24 例)、尿量異常変動（尿量減少）29.2% (7/24 例)、下痢 25.0% (6/24 例)、呼吸困難 16.7% (4/24 例)、頭痛 16.7% (4/24 例) 及び口内炎 12.5% (3/24 例) であった。また、グレード3以上の自・他覚的副作用の発現率は悪心・嘔吐 25.0% (6/24 例)、食欲不振 25.0% (6/24 例)、易疲労感 12.5% (3/24 例)、状態悪化 12.5% (3/24 例)、低血圧 4.2% (1/24 例)、肩こり 4.2% (1/24 例)、頭痛 4.2% (1/24 例)、発汗 4.2% (1/24 例) 及び尿量異常変動（尿量減少）4.2% (1/24 例) であった。

表ト-129 自・他覚的副作用発現例数

副作用の種類		グループ A (12 例)					グループ B (12 例)					合計 (24 例)			
		発現例数 (%)	グレード別発現例数 (%) ^{#1}					発現例数 (%)	グレード別発現例数 (%) ^{#1}					発現例数	
			G1	G2	G3	G4	G3 以上		G1	G2	G3	G4	G3 以上	(%)	G3 以上
消化管障害	悪心・嘔吐	11 (91.7)	2	4	5	—	5 (41.7)	10 (83.3)	4	5	1	—	1 (8.3)	21 (87.5)	6 (25.0)
	食欲不振	10 (83.3)	5	2	3	—	3 (25.0)	9 (75.0)	1	5	3	—	3 (25.0)	19 (79.2)	6 (25.0)
	下痢	4 (33.3)	2	2				2 (16.7)	2					6 (25.0)	
	口内炎	2 (16.7)	2					1 (8.3)	1					3 (12.5)	
	便秘							2 (16.7)	2					2 (8.3)	
	腹痛	1 (8.3)	1											1 (4.2)	
	腸管麻痺	1 (8.3)	1											1 (4.2)	
	歯周炎	1 (8.3)	1											1 (4.2)	
	胃炎						1 (8.3)	1					1 (4.2)		
呼吸器系障害	呼吸困難	1 (8.3)	1					3 (25.0)	1	2				4 (16.7)	
	咳嗽							1 (8.3)	1					1 (4.2)	
心・血管障害	低血圧							1 (8.3)			1	1 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	
中枢・末梢神経系障害	肩こり							1 (8.3)			1	1 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	
抵抗機構障害	感染							1 (8.3)	1				1 (4.2)		
血小板・出血凝血障害	播種性血管内凝固症候群							1 (8.3)	1				1 (4.2)		
一般的全身障害	易疲労感	7 (58.3)	3	3	1		1 (8.3)	7 (58.3)	4	1	2		2 (16.7)	14 (58.3)	3 (12.5)
	体重減少	5 (41.7)	3	2				3 (25.0)	3					8 (33.3)	
	状態悪化	4 (33.3)	2	1		1	1 (8.3)	3 (25.0)		1	1	1	2 (16.7)	7 (29.2)	3 (12.5)
	発熱	3 (25.0)	1	2		—		4 (33.3)	1	3		—		7 (29.2)	
	頭痛	2 (16.7)	2					2 (16.7)	1		1		1 (8.3)	4 (16.7)	1 (4.2)
	胸部圧迫感	1 (8.3)	1											1 (4.2)	
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛	9 (75.0)	6	3		—		3 (25.0)	1	2		—		12 (50.0)	
	湿疹							1 (8.3)	1					1 (4.2)	
	発汗							1 (8.3)			1		1 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)
	色素沈着	1 (8.3)	1											1 (4.2)	
泌尿器系障害	血尿	4 (33.3)	2	2		—		3 (25.0)	1	2		—		7 (29.2)	
	尿量異常変動 ^{#2}	1 (8.3)	1					6 (50.0)	4	1		1	1 (8.3)	7 (29.2)	1 (4.2)
筋・骨格系障害	関節痛	1 (8.3)	1											1 (4.2)	

空欄は該当症例がないこと

#1: グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に従い、その他の副作用は、1: 軽度、2: 中程度、3: 高度、4: 極めて高度に区別した。なお、「—」は該当グレードがないことを示す。

#2: 尿量減少

(2) 臨床検査値異常

本剤との因果関係が否定できない主な臨床検査値異常発現例数を表1-130に示す。両グループ合わせて、白血球数減少 100% (24/24 例)、好中球数減少 100% (22/22 例)、ヘモグロビン減少 95.8% (23/24 例)、血小板数減少 87.5% (21/24 例)、尿タンパク 20.8% (5/24 例) 及び ALP 上昇 16.7% (4/24 例) であった。このうち、グレード 3 以上のものは白血球数減少 95.8% (23/24 例)、好中球数減少 90.9% (20/22 例)、ヘモグロビン減少 66.7% (16/24 例)、血小板数減少 50.0% (12/24 例) 及び BUN 上昇 4.3% (1/23 例) であった。

表ト-130 グレード別臨床検査値異常発現例数（副作用）

副作用の種類		グループ A (12 例)					グループ B (12 例)					合計 (24 例)			
		発現例数 (%)	グレード別発現例数(%) [#]					発現例数 (%)	グレード別発現例数(%) [#]					発現例数 (%)	G3 以上
			G1	G2	G3	G4	G3 以上		G1	G2	G3	G4	G3 以上		
血液学的検査	ヘモグロビン値	12/12 (100)	1	3	4	4	8 (66.7)	11/12 (91.7)	1	2	7	1	8 (66.7)	23/24 (95.8)	16 (66.7)
	白血球数	12/12 (100)			10	2	12 (100)	12/12 (100)		1	6	5	11 (91.7)	24/24 (100)	23 (95.8)
	好中球数	10/10 (100)		2	3	5	8 (80.0)	12/12 (100)			4	8	12 (100)	22/22 (100)	20 (90.9)
	血小板数	10/12 (83.3)	3	1	4	2	6 (50.0)	11/12 (91.7)	3	2	2	4	6 (50.0)	21/24 (87.5)	12 (50.0)
血液生化学的検査	GPT	0/12 (0)					1/12 (8.3)	1					1/24 (4.2)		
	GOT	1/12 (8.3)	1				1/12 (8.3)	1					2/24 (8.3)		
	総ビリルビン	1/12 (8.3)	1				1/11 (9.1)	1					2/23 (8.7)		
	ALP	4/12 (33.3)	3	1			0/12 (0)						4/24 (16.7)		
	BUN	0/11 (0)					2/12 (16.7)		1	1		1 (8.3)	2/23 (8.7)	1 (4.3)	
	クレアチニン	0/11 (0)					2/12 (16.7)	1	1				2/23 (8.7)		
尿検査	尿タンパク	2/12 (16.7)	1	1			3/12 (25.0)	2	1				5/24 (20.8)		

空欄は該当症例がないことを示す。

日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」に規定のある項目のみ記載した。

#：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式／固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による

(3) 心電図検査結果

本試験では18例に心電図検査の評価が行われており、心電図異常を示したのは3例であった。このうち因果関係を否定できない心電図異常は2例（左脚前枝ブロック：1例、一過性の心房細動：1例）に認められたが、このうち、一過性の心房細動を認めた1例は、本剤投与前より全右脚ブロックの合併症を有していた。

(4) 死亡例及び重篤な副作用

本剤との因果関係が否定できない死亡例が1例認められた。以下に概略を示す(438頁、)。

症例番号 : Stage IIb の子宮頸癌(扁平上皮癌)の女性患者(70才)。肺、骨盤内転移巣を有し、前治療として放射線療法及び化学療法を施行。本剤投与直前のP.S.は2であり、 $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 5日間投与開始10日目(最終投与から6日目)に死亡。死亡前日の血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 、白血球数 $200/\text{mm}^3$ 。喀痰による気道閉塞により死亡したと推察される。肺転移及び肺炎が死亡に関与したと考えられるが、死亡前日の検査結果より血液毒性も完全には回復していない時期に死亡していることより、本剤投与と死亡との関連は完全には否定できないと考える。なお、本症例は本剤投与19日前まで、腰椎に対して放射線照射(計30 Gy)を行っていたため、血液毒性については放射線照射の影響も無視できないとも考えられた。

本症例に対して効果・安全性評価委員会にて検討した結果、投与前の画像より肺炎が認められており、これが白血球数減少により悪化したことが推察され、また、呼吸器症状から肺水腫を合併していたことも考えられた。この結果、虚脱状態、心肺機能低下を来し、気道閉塞による窒息死に至ったと推察された。なお、血液毒性については本剤投与19日前までの腰椎に対する放射線照射(計30 Gy)の影響も無視できないことも確認された。従って、本剤の血液毒性が二次的に関与したと考えられ、因果関係は「否定できない」と、効果・安全性評価委員会にて判断された。

効果・安全性評価委員会の検討結果に基づき、治験総括医師と試験継続の可否を含めて審議した結果、治験参加医師に対し書面にて本症例の報告を行い、血液毒性に対する注意を促した上で試験を継続した。なお、治験実施計画の変更については、すでに減量規定を設けているため必要なしと判断された。

なお、1例(症例番号)に重篤な有害事象として第1コースの投与3日目に無尿、4日目に腎後性腎不全が発現し、さらに血液毒性も発現したが処置により回復した。効果・安全性評価委員の検討結果に基づき治験総括医師と協議したところ、無尿は腫瘍による尿管圧迫によるものであり、腎不全は腎後性であるため本剤との因果関係は無く、また、重篤な血液毒性もこの腎後性腎不全により誘発されたものであり、本剤との因果関係は無いとの結論に達した。

5 死亡例のまとめ

本試験では3ヵ月以上の生存が期待される癌患者を対象としたため、投与開始より3ヵ月まで生存を確認した。第Ⅰ相臨床試験43例、前期第Ⅱ相臨床試験及び小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験209例を合わせた252例の登録症例中、本剤を投与しなかった2例を除く250例のうち、投与開始より90日以内の死亡例は36例であった（表ト-131）。その内訳は、癌死28例、本剤との因果関係が否定できないもの5例（表ト-132）、その他の死因によるもの3例（表ト-133）であった。

表ト-131 死亡例（90日以内）

試 験	総投与例数	癌 死	癌死以外の死亡例	死亡例 (%)
第Ⅰ相臨床試験	43	7	1	8 (18.6)
前期第Ⅱ相臨床試験	103	11	5	16 (15.5)
後期第Ⅱ相臨床試験	104	10	2	12 (11.5)
全試験	250	28	8	36 (14.4)

例数(%)

表ト-132 本剤との因果関係が否定できない症例

症例番号	癌 種
(第Ⅰ相臨床試験)	結腸癌
(前期第Ⅱ相臨床試験)	非小細胞肺癌
(前期第Ⅱ相臨床試験)	小細胞肺癌
(前期第Ⅱ相臨床試験)	卵巣癌
(後期第Ⅱ相臨床試験)	小細胞肺癌

表ト-133 その他の死亡例

症例番号	疾患名	死 因
(前期第Ⅱ相臨床試験)	非小細胞肺癌	レパタン坐薬によるショック
(前期第Ⅱ相臨床試験)	子宮頸癌	誤嚥性肺炎
(後期第Ⅱ相臨床試験)	小細胞肺癌	後療法施行後の白血球数減少、肺炎の併発

本剤との因果関係が否定できない死亡症例の詳細を以下に示す。

症例番号 (第Ⅰ相臨床試験)：Stage IV の進行性S字結腸癌（中等度分化型腺癌）の女性患者（3□才）で、前治療として化学療法及び病勢進行のため回腸結腸バイパスを含む人工肛門再建術を施行。本剤投与直前のP.S.は2であり、10 mg/m²/日を1回投与後4日目に白血球数 2,600/mm³、血小板数 224,000/mm³、9日目に癌性腹膜炎を伴う悪液質及び敗血症により死亡に至った。その後のデータは得られていないが血液毒性が完全に回復していない時

点で敗血症を併発したと推測され、また腹腔内に複数の転移巣もあり、癌進行が主な死因と考えられる。

症例番号 (前期第II相臨床試験) : Stage IV の原発性肺癌 (腺癌, 左上葉) の男性患者 (4□才) で、肺、骨、肝に転移巣を有し、前治療として放射線療法及びシスプラチンを含む化学療法を施行。本剤投与直前の P.S. は 2 であり、 $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 5 日間投与開始 18 日目に多量の胸水を伴う肺炎を発症し、また骨転移の増大を認めた。肺炎に対して抗生剤を投与するも悪化し、投与開始 24 日目 (最終投与から 20 日目) に死亡に至った。投与開始 10 日目より G-CSF が使用されており、投与開始 22 日目には白血球数は $6,990/\text{mm}^3$ 、血小板数は $271,000/\text{mm}^3$ と回復していた。肺炎の発症は投与開始 18 日目であり、その時点での血液検査結果はないが G-CSF が使用されており白血球数は増加傾向にあったと考えられる。死因としては癌進行が主要な原因と考えられる。

症例番号 (前期第II相臨床試験) : Stage IV 肺癌 (小細胞癌) の男性患者 (6□才) で、前治療として胸部及び脳への放射線療法、塩酸イリノテカンを含む化学療法を施行。本剤投与直前の P.S. は 2 であり、 $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 5 日間投与開始 9 日目に白血球数 $130/\text{mm}^3$ 、血小板数 $35,000/\text{mm}^3$ と nadir を呈した。投与開始 15 日目よりグレード 1 の下痢を発現、22 日目には白血球数 $15,030/\text{mm}^3$ 、血小板数 $77,000/\text{mm}^3$ と回復傾向にあったが、25 日目より下血が出現した。下血出現翌日には血小板数 $148,000/\text{mm}^3$ となり血液毒性から回復していたと考えられる。下血出現前にヘモグロビン値の低下を認めており、消化管潰瘍などによる下血が疑われた。本剤投与開始 34 日目 (最終投与から 30 日目) に死亡した。消化管出血に伴う全身状態の悪化が原因の死亡と考えられる。

症例番号 (前期第II相臨床試験) : Stage IIIc の卵巣癌 (漿液性囊胞腺癌) の女性患者 (5□才) で、準広汎子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行し、前治療としてシスプラチンを含む化学療法が 3 回施行されていた。本剤投与直前の P.S. は 2 であり、 $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ を 4 日間投与したが、乏尿となり急性腎不全により投与開始 14 日目 (最終投与から 11 日目) に死亡に至った。本剤投与開始 8 日目に白血球数、血小板数が nadir となった (白血球数 $200/\text{mm}^3$ 、血小板数 $7,000/\text{mm}^3$)。その後、投与開始 11 日目に血小板数は $60,000/\text{mm}^3$ に回復したが、白血球数は $300/\text{mm}^3$ までしか回復しなかった。

症例番号 (後期第II相臨床試験) : Stage IIIb 原発性肺癌 (小細胞癌) の男性患者 (5□才) で、前治療歴として胸部放射線照射及びシスプラチンを含む化学療法 1 回施行。本剤投与直前の P.S. は 1 であり、本剤 4 コース ($1.0 \text{ mg/m}^2/\text{日}$) 投与開始 13 日目 (最終投与から 9 日目) に気胸を併発して死亡に至った。本症例は約 3 ヶ月間に 4 コースを施行したが、その間、間質性肺炎に対してステロイドパルス療法を 6 回施行及びエンドキサンパルス療法を死亡の 4 日前に施行していた。死亡 2 日前の検査では白血球数 $2,500/\text{mm}^3$ 、血小板数

29,000/mm³に減少していた。なお、本症例は投与開始3ヵ月前までに50 Gyの胸部放射線照射があり、本剤投与時にはすでに間質性肺炎が存在していたが、本剤が間質性肺炎を悪化させた可能性も考えられた。

子宮頸癌については今回効能として申請していないが、後期第Ⅱ相臨床試験における投与開始より90日以内の死亡例について、参考までに以下に示す。

26例の登録症例中、本剤を投与しなかった2例を除く24例のうち、投与開始より90日以内の死亡例は5例であり（表ト-134）、本剤との因果関係が否定できない死亡例が1例（表ト-135）認められた。その他の4例は癌死と考えられた。

表ト-134 死亡例（90日以内）

試 験	投与例数	癌 死		その他の死因		死亡例数 (%)
		30日 以内	31～90日 以内	30日 以内	31～90日 以内	
後期第Ⅱ相臨床試験	24	0 (0)	4 (16.7)	1 (4.2)	0 (0)	5 (20.8)

例数(%)

表ト-135 本剤との因果関係が否定できない死亡例

症例番号	癌 種
(後期第Ⅱ相臨床試験)	子宮頸癌

本剤との因果関係が否定できない1例は次の通りである

症例番号 (後期第Ⅱ相臨床試験)：Stage IIIb の子宮頸癌（扁平上皮癌）の女性患者（7□才）。肺、骨盤内転移巣を有し、前治療として放射線療法及び化学療法を施行。本剤投与直前のP.S.は2であり、1.2 mg/m²/日 5日間投与開始10日目（最終投与から6日目）に死亡。死亡前日の血小板数 25,000/mm³、白血球数 200/mm³。喀痰による気道閉塞により死亡したと推察される。肺転移及び肺炎が死亡に関与したと考えられるが、死亡前日の検査結果より血液毒性も完全には回復していない時期に死亡していることより、本剤投与と死亡との関連は完全には否定できないと考える。なお、本症例は本剤投与19日前まで、腰椎に対して放射線照射（計30 Gy）を行っていたため、血液毒性については放射線照射の影響も無視できないとも考えられた。

6 海外における第Ⅰ～Ⅲ相臨床試験

塩酸ノギテカンの海外臨床試験のうち、スミスクライン・ビーチャム社の管理の元に実施され、本邦での臨床開発において参考とした試験及び本邦の後期第Ⅱ相臨床試験と同様の小細胞肺癌を対象として本剤単剤について検討した臨床試験を表ト-136、これらの臨床試験成績の概略を表ト-137～146に、アメリカにおいて卵巣癌及び小細胞肺癌の承認申請に用いられた臨床試験の一覧表を表ト-147に示す。

なお、
はNCI (National Cancer Institute) が実施した試験成績であるが、
本邦の第Ⅰ相臨床試験の実施において参考とした試験である。

表ト-136 海外で実施された主要な臨床試験

試験	対 象	症例数	用量 (mg/m ² /日)	投与 日数	投与 コース数	試験実施 施設数	治験期間	公表論文
第Ⅰ相臨床試験	固形癌	29	0.5～2.5	5日間	2コース以上	アメリカ(1)		J Clin Oncol, 10(4), 647～656, 1992.
		42	2.5～35.0	単回	2コース以上	アメリカ(1)		Anti-Cancer Drugs 1992; 3:337-345. (Also in ASCO 1991; 10:A261)
		48	0.5～1.5	5日間	2コース以上	ヨーロッパ(2)		Cancer Chemother Pharmacol; 1995. 35(3):237-45
第Ⅱ相臨床試験	卵巣癌 (前化学療法の抵抗例)	30	1.5	5日間	2コース以上	アメリカ(1)		J Clin Oncol 1996; 14 (5): 1552-1557
	小細胞肺癌 (前化学療法の感受例又は抵抗例)	101	1.5	5日間	2コース以上	ヨーロッパ(22)		J Clin Oncol 1997; 15(5): 2090-2096
	小細胞肺癌 (前化学療法に感受例又は抵抗例): セカンドラインとして	99	1.5	5日間	2コース以上	アメリカ・カナダ(32)		Ann Oncol 1996; 7 (Suppl 5): 107 (Abstract 513P)
	小細胞肺癌 (前化学療法の感受例又は抵抗例)	119	1.5	5日間	2コース以上	ヨーロッパ(35)		Eur J Cancer 1997; 33 (Suppl 8): (Abstract 1038)
	小細胞肺癌 (未治療例)	44	2.0	5日間	2コース以上	ヨーロッパ・アメリカ・南アフリカ(18)		J Clin Oncol 1996; 14: 2345-2352

: NCI にて実施.

(続く)

表ト-136 海外で実施された主要な臨床試験（続き）

試験	対 象	症例数	用量 (mg/m ² /日)	投与 日数	投与 コース数	試験実施 施設数	治験期間	公表論文
第Ⅳ相 臨床 試験	小細胞肺癌(再 発):セカンドラ インとして CAV との無作為 化比較	107	1.5	5日間	6コース 以上	アメリカ・ ヨーロッパ (45)		J Clin Oncol 1999; 17: 658- 667
	卵 巣 癌 (既 治 療):セカンドラ インとして パクリタキセル との無作為化比 較	112	1.5	5日間	4コース 以上	アメリカ・ カナダ・ ヨーロッパ (62)		Proc ASCO 1998; 17: 356a (Abstract 1374)

CAV: シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン

表ト-137 海外臨床試験成績 (1)

題 名	Topotecan (新規のトポイソメラーゼ I 阻害剤) の第 I 相臨床試験及び薬理試験
試験実施施設 (1 施設)	Johns Hopkins Medical Institutes (アメリカ: NCI*が実施)
試験期間	
対 象	固形癌 ・ 病理学的に固形癌と確認された症例 ・ 標準的治療に対して無効の症例又は標準的治療法の無い症例 ・ Performance status (P.S.) (ECOG) が 0~2 の症例 ・ 18 歳以上 ・ 6 週間以上の生存が期待される症例 ・ 手術後 15 日以上経過した症例 ・ 化学療法及び放射線療法後 29 日以上経過した症例 ・ ニトロソウレア, マイトマイシン C 投与終了後 6 週間以上経過した症例 ・ 白血球数 4,000/mm³ 以上, 血小板数 100,000/mm³ 以上, ビリルビン値 1.5 mg/dL 以下, クレアチニン 1.5 mg/dL 以下 ・ 出血性膀胱炎, 血尿の既往を有しない症例 ・ その他試験の実施において問題となる合併症を有しない症例
試験方法	オープン試験, Dose escalation (Fibonacci 変法) 各用量段階で最低評価症例 3 例, 評価コース数 4 コースにて実施する.
投与方法	塩酸ノギテカンの 30 分間点滴静脈内投与を 5 日間連日行い, これを 21 日間毎に最低 2 コース繰り返す.
投与期間	最低 2 コース繰り返す
評価項目	・ MTD の推定 ・ 毒性の程度及び発現率の評価 ・ 第 II 相試験の推奨用量の決定 ・ 薬物動態学的パラメータの検討 ・ 抗腫瘍効果の観察
MTD 及び DLT の定義	・ MTD: 用量制限毒性が 1/3 以上 (又は 2/6 例以上) の症例に出現する用量の 1 段階低用量 ・ 用量制限毒性 (DLT) 1) 好中球数 500/μL 未満もしくは血小板数 50,000/μL 未満の 5 日間以上の持続 2) 抗生物質の静脈内投与を必要とする発熱を伴う好中球数 500/μL 未満の出現 3) グレード 3 以上の自他覚的副作用

*NCI: National Cancer Institute (米国国立がん研究所)

(続く)

表ト-137 海外臨床試験成績 (1) (続き)

患者背景	患者背景				
	症例数(例)		29		
	性別(例)	男性：女性	13：16		
	年齢(歳)	平均(範囲)	51(35～76)		
	P.S. (ECOG)	0 1 2	13 15 1		
	前治療(例)	化学療法＋放射線療法 化学療法 放射線療法	7 20 2		
	癌種(例)	結腸・直腸癌 非小細胞肺癌 卵巣癌 不明(腺癌) 乳癌 メラノーマ 頭頸部癌	14 7 3 2 1 1 1		

安全性	用量別好中球数減少									
	用量 (mg/m ² /日)	前治療の 程度	評価 コース数	nadirの 中央値	グレード					
					0	1	2	3	4	
	0.5	前治療 無し	6	4550 (2850～6396)	6					
	1.0	全体	32	1759 (612～6622)	11	8	10	3		
		軽度	20	1782 (1127～6622)	9	7	4			
		重度	12	1275 (612～2088)	2	1	6	3		
	1.5	全体	72	740 (141～2415)	1	3	14	42	12	
		軽度	33	792 (304～1809)			8	22	3	
		重度	39	693 (141～2415)	1	3	6	20	9	
	2.0	全体	46	681 (73～1690)		1	11	17	17	
		軽度	40	695 (73～1690)		1	11	14	14	
		重度	6	499 (300～528)				3	3	
2.5	軽度	4	276 (128～2380)	1				3		

空欄は該当する症例がないことを示す

空欄は該当する症例がないことを示す

(続く)

表ト-137 海外臨床試験成績 (1) (続き)

まとめ	1.5 mg/m²/日及び 2.0 mg/m²/日においては、グレード 3 以上の好中球数減少がそれぞれ 75%及び 74%のコースに認められたが、これらの用量における投与間隔の延長、発熱はそれぞれ 9%及び 3%と低い発現率であり、抗生物質の静脈内投与を必要とするような発熱はまれであった。2.5 mg/m²/日においては、投与間隔の延長が 4 例中 2 例に、抗生物質の静脈内投与を必要とする有熱性好中球減少症が 4 コース中 2 コースに発現した。この結果から、初回用量を 1.5 mg/m²/日とし、その後 2.0 mg/m²/日への増量を可能とする用量を第Ⅱ相臨床試験の推奨用法・用量とした。
公表論文	Journal of Clinical Oncology, 10(4), 647 - 656, 1992.

表ト-138 海外臨床試験成績 (2)

試験番号		
題 名	固形癌における topotecan の 1 回静脈内投与を 3 週間毎に繰り返す投与方法の第 I 相臨床試験	
試験実施施設 (I 施設)	University of Texas Health Science (アメリカ)	
試験期間		
対 象	固形癌 ・ 病理学的に固形癌と確認された症例 ・ Performance status (P.S.) が 0~2 の症例 ・ 18 歳以上 ・ 既存の治療法が無効であった症例 ・ 12 週間以上の生存が期待される症例 ・ 前治療から 3 週間以上の休薬期間のある症例 ・ 白血球数 3,000/mm ³ 以上, 血小板数 100,000/mm ³ 以上, ビリルビン値 1.5mg/dL 以下, GOT/GPT 上限の 2 倍以下, プロトロンビン時間 正常範囲内, 電解質 正常値の 10%以内, クレアチンクリアランス 60 mL/min 以上又はクレアチニン 1.5 mg 未満, 血糖値 200 mg/dL 未満 ・ 急性心房細動又は 6 カ月以内の急性心筋梗塞の既往のない症例 ・ 白血病患者でない症例 ・ 骨盤内放射線照射の既往のない症例	
試験方法	オープン試験, Dose escalation (Fibonacci 変法)	
投与方法	塩酸ノギテカンの 30 分間点滴静脈内投与を 21 日間毎に最低 2 コース繰り返す。なお, 2 コース目の投与は前コースの副作用からの回復を待って実施する。予期しない副作用の発現又は病態の悪化が認められた場合には投与を中止する。	
投与期間	最低 2 コース以上投与する。	
評価項目	・ MTD の推定 ・ 毒性の程度及び発現率の評価 ・ 第 II 相試験の推奨用量の決定 ・ 薬物動態学的パラメータの検討 ・ 抗腫瘍効果の観察	
MTD 及び DLT の定義	・ MTD: 用量制限毒性が 6 例中 4 例以上に出現する用量 ・ 用量制限毒性 (DLT) 1) Grade2 以上の自他覚的副作用 2) Grade3 以上の血液毒性	
患者背景	患者背景	
	性別(例)	男性 33 女性 9
	年齢(歳)	平均 60 範囲 32~81
	P.S.	0 11 1 24 2 7

(続く)

表ト-138 海外臨床試験成績 (2) (続き)

有効性	抗腫瘍効果																	
	初回用量 (mg/m ²)		抗腫瘍効果												合計			
			NC				PD											
	2.5		1				2								3			
	5.0		0				3								3			
	8.3		5				2								7			
	10.4		3				3								6			
	12.5		4				1								5			
	15.0		4				2								6			
	17.5		6				1								7			
22.5		4				1								5				
合計		27				15								42				
安全性	血液毒性 ^{#1}																	
	WHO グレード		好中球数減少				白血球数減少				血小板数減少				貧血			
	用量 段階	症例 数	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
	2.5	3	1				1				1				1	2		
	5.0	3									1				2	1		
	8.3	7			1	1	1		2		1		1		2		3	
	10.4	6	1	1	1		3				2	1			3	2		
	12.5	6				2	1		1	1	2		1		1	2	1	
	15.0	8	1	1	1	2		4	1	1	2		1		2	5		
	17.5	7			2	2	3	1	1	1	4		1		2	3		1
	22.5	5		1		3	1		2	1		1	1		1	1	1	
	35.0 ^{#2}	1				1			1			1			1			
	合計	46	3	3	5	11	6	9	8	4	13	3		5	15	16	5	1
	#1: 各患者における最高のグレードを示す。 #2: 第9コース期間中, 1例において投与量の誤りがあった(正しい投与量: 17.5 mg/m ²). 空欄は該当する症例がないことを示す																	

(続く)

表ト-138 海外臨床試験成績 (2) (続き)

	自他覚的副作用					合 計 42件
	有害事象	グレード(WHO)				
		G1	G2	G3	G4	
安全性 (続き)	悪心	18 (42.9)	2 (4.8)			20 (47.6)
	発熱	9 (21.4)	10 (23.8)			19 (45.2)
	GPT上昇	5 (11.9)	7 (16.7)	3 (7.1)		15 (35.7)
	嘔吐	12 (28.6)	2 (4.8)			14 (33.3)
	GOT上昇	6 (14.3)	7 (16.7)			13 (31.0)
	食欲不振	9 (21.4)	1 (2.4)			10 (23.8)
	倦怠感	5 (11.9)	4 (9.5)			9 (21.4)
	脱毛	5 (11.9)	2 (4.8)	1 (2.4)		8 (19.0)
	下痢	8 (19.0)				8 (19.0)
	易疲労感	6 (14.3)	1 (2.4)			7 (16.7)
	硬直	6 (14.3)	1 (2.4)			7 (16.7)
	呼吸困難	5 (11.9)				5 (11.9)
	頭痛	5 (11.9)				5 (11.9)
	腹痛	3 (7.1)	1 (2.4)			4 (9.5)
	高ビリルビン血症	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)		4 (9.5)
	めまい	4 (9.5)				4 (9.5)
	血尿	4 (9.5)				4 (9.5)
	便秘	3 (7.1)				3 (7.1)
	空欄は該当する症例がないことを示す					
まとめ	塩酸ノギテカンの30分間点滴静脈内投与を21日間毎に繰り返す投与方法のMTDは22.5 mg/m ² であった。その際のDLFは可逆的な好中球数減少であった。投与後の自他覚的副作用はいずれも耐容可能なものであった。					
公表論文	Anti-Cancer Drugs 3, 337-345, 1992.					

表ト-139 海外臨床試験成績 (3)

試験番号						
題 名	Topotecan (塩酸ノギテカン) 5日間連日投与の第Ⅰ相臨床試験					
試験実施施設 (2施設)	Dr.Daniel Den Hoed Cancer Center (オランダ) Finsen Institute (デンマーク)					
試験期間						
対 象	固形癌 ・ 病理学的に固形癌と確認された症例 ・ Performance status (P.S.) が0～2の症例 ・ 18～75歳 ・ 12週間以上の生存が期待される症例 ・ 前治療から4週間以上の休薬期間のある症例 ・ 白血球数 4,000/mm ³ 以上, 血小板数 100,000/mm ³ 以上, ビリルビン値 1.5mg/dL 未満, GOT/GPT 上限の2倍以下, プロトロンビン時間: 正常範囲内					
試験方法	オープン試験, Dose escalation (Fibonacci 変法) 各用量段階で最低評価症例3例, 評価コース数4コースにて実施する。					
投与方法	塩酸ノギテカンの30分間点滴静脈内投与を5日間連日行い, これを21日間毎に最低2コース繰り返す。なお, 2コース目の投与は前コースの副作用からの回復を待って実施する。予期しない副作用の発現又は病態の悪化が認められた場合には投与を中止する。					
投与期間	最低2コース以上投与する。					
評価項目	・ MTDの推定 ・ 毒性の程度及び発現率の評価 ・ 第Ⅱ相試験の推奨用量の決定 ・ 薬物動態学的パラメータの検討 ・ 抗腫瘍効果の観察					
MTDの定義	グレード3以上の毒性が2/6例以上に出現する用量					
患者背景	患者背景					
	症例数		48	癌種(例)	非小細胞肺癌	12
	コース数		234		結腸・直腸癌	8
	性別(例)	男	31		肉腫	7
		女	17		脾癌	4
	年齢(歳)	平均	56		頭頸部癌	3
		範囲	25～75		中皮腫	3
	P.S.	平均	1		腺癌	3
		範囲	0～2		小細胞肺癌	2
	前治療(例)	化学療法 +放射線療法	11		胃癌	2
		化学療法	24		卵巣癌	1
		放射線療法	0		腎癌	1
		未治療	13		メラノーマ	1
					陰茎部腫瘍	1

(続く)

表ト-139 海外臨床試験成績 (3) (続き)

血液毒性

用量 (mg/m ²)	例数/ コース数	白血球数減少				貧血				血小板数減少				例数/ コース数	顆粒球数減少			
		G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G9	G1	G2	G3	G4		G1	G2	G3	G4
0.50	4/17	1	1			7	3		1			1	3/3					
0.65	4/29		20	3		15	7						3/22	2	7	6		
0.88	1/1												1/1					
0.90	11/65	2	11	24	2	31	15	1	0	13	5	2	1	11/59	15	5	13	6
1.00	7/19	1	5	1	1	9	4	2	2	1		4		7/19	3	5	2	3
1.10	1/3		1			1	1	1						1/3	2			
1.20	1/1		1	1		1	1	1	1					0/0				
1.25	7/40	9	7	1	1	24	3			2	3	2	1	7/40	6	9	4	10
1.50	11/41	4	5	23	6	21	12	1	3	15	4	1		13/44	5	4	8	22
計	47/216	17	49	52	10	107	44	3	6	31	12	10	2	46/191	33	30	33	41

グレード：WHO，

コース数

G9：投与前より異常値であり，投与後にグレードが悪化

空欄は該当する症例がないことを示す

安全性

自他覚的副作用

用量 (mg/m ²)	例数/ コース数	悪心・嘔吐				脱毛			蛋白尿		血尿	出血		低血圧	
		G1	G2	G3	G9	G1	G2	G3	G1	G2	G1	G1	G2	G1	G2
0.50	4/17				1	1					1				
0.65	4/29				1		1				1				
0.88	1/1			3					1						
0.90	11/65	8	5	3	1	1		2	1		1			9	1
1.00	7/19			4					1			1		1	
1.10	1/3								1						
1.20	1/1		1			1									
1.25	7/40	6	6	2		1			1	1	2	7	1	14	
1.50	11/41	3	4	5				3	4		1	1	2	9	1
計	47/216	17	16	17	3	4	1	5	9	1	6	9	3	33	2

グレード：WHO，G9：投与前より悪心・嘔吐が持続した

コース数

空欄は該当する症例がないことを示す

まとめ

塩酸ノギテカンの5日間連日投与を3週間隔で繰り返す投与方法のDLFは白血球数減少及び顆粒球数減少であり，MTDは1.5 mg/m²/日とした。これらの血液毒性のNadir持続期間は比較的短く，血液毒性に伴う感染症等の合併症はみられなかった。このことから，MTDの1.5 mg/m²/日を第Ⅱ相臨床試験の推奨用量とした。抗腫瘍効果については，0.9 mg/m²/日の小細胞肺癌，1.25 mg/m²/日の非小細胞肺癌，1.5 mg/m²/日の肺癌の肝転移巣においてPRが確認された。

公表論文

Annals of Oncology 4, 673-678, 1993.
Cancer Chemother Pharmacol 35(3), 237-245, 1995.

表ト-140 海外臨床試験成績 (4)

試験番号							
題 名	白金系抗癌剤を含む前化学療法に抵抗性の卵巣癌に対する topotecan の第Ⅱ相臨床試験						
試験実施施設 (1 施設)	M.D.Anderson Cancer Center (アメリカ)						
試験期間							
対 象	卵巣癌 ・病理学的に卵巣癌と確認された症例 ・FIGO 分類によるⅢ期及びⅣ期の症例 ・18 歳以上 ・1 レジメン (シスプラチン又はカルボプラチンを含む) の前化学療法施行患者 ・中枢神経系以外の 2 方向測定可能病変を有する患者						
試験方法	オープン試験 早期中止方法: 14 例投与が行われた時点で、有効例が 1 例以上確認されない場合には試験を中止する。						
投与方法	塩酸ノギテカン 1.5 mg/m ² /日の 30 分間点滴静脈内投与を 5 日間連日行い、これを 21 日間毎に繰り返す。なお、2 コース目以降の投与については前コースの副作用の発現状況を勘案し、0.25 mg/m ² /日又は 0.50 mg/m ² /日減量する。						
投与期間	腫瘍の反応性を勘案し、投与を継続する。						
評価項目	有効性: 奏効率 (CR+PR), 奏効期間 安全性: 毒性の程度及び発現率の評価 (有害事象, 理学所見, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査)						
患者背景	患者背景 (ITT)						
	年齢 (歳)	平均 ± S.D.		55.2 ± 15.0			
	FIGO分類	Ⅲ		29 (96.7%)			
		Ⅳ		1 (3.3%)			
	前化学療法 レジメン数	1		15 (50.0%)			
		2		13 (43.3%)			
		3		2 (6.7%)			
Performance Status	0		5 (16.7%)				
	1		23 (76.7%)				
	2		2 (6.7%)				
例数(%)							
有効性	抗腫瘍効果						
	評価対象	評価例数	PR	NC	PD	95% 信頼区間	奏効期間 (週)
	ITT	30	4 (13.3)	9 (30.0)	17 (56.7)	3.76 ~ 30.72	14.8
	Per-Protocol	22	3 (13.6)	8 (36.4)	11 (50.0)	2.91 ~ 34.91	14.3
	ITT: Intention to treat; 塩酸ノギテカンが実際に投与された症例 Per-Protocol: 実際に投与されプロトコルが遵守された症例						
例数(%)							

(続く)

表ト-140 海外臨床試験成績 (4) (続き)

安全性	血液毒性				
	分類	症例毎 (30例)		コース毎 (171コース)	
	グレード	G3	G4	G3	G4
	好中球数減少	3 (10)	27 (90)	32 (19)	109 (64)
	血小板数減少	13 (43)	11 (37)	37 (22)	19 (11)
	貧血	16 (53)	0 (0)	32 (19)	0 (0)
	グレード: NCI-CTC 例数(%)				
	自他覚的副作用				
	項 目	症例毎(30例)		コース毎(171コース)	
		発現例数(%)		発現コース数(%)	
	悪心	25	(83%)	76	(44%)
	脱毛	19	(63%)	118	(69%)
	血糖上昇	18	(60%)	71	(42%)
	嘔吐	18	(60%)	43	(25%)
	発熱	16	(53%)	36	(21%)
	ALP上昇	16	(53%)	41	(24%)
	下痢	14	(47%)	31	(18%)
	便秘	13	(43%)	32	(19%)
	尿路感染	13	(43%)	30	(18%)
	GOT上昇	11	(37%)	24	(14%)
	アルブミン尿	10	(33%)	20	(12%)
まとめ	塩酸ノギテカンの 1.5 mg/m ² /日の 5 日間連日投与を 3 週間隔で繰り返す投与方法は、前治療に対して効果のみられなかった症例を含めた既治療の卵巣癌に対して効果が認められ、また、主な有害事象は好中球数減少であり、これはいずれも可逆性で、持続期間が短く、累積的な程度の悪化はみられなかった。自他覚的副作用は特別な処置を必要とせず、いずれも耐容可能なものであった。				
	公表論文	Journal of Clinical Oncology, 14(5), 1552-1557, 1996.			

表ト-141 海外臨床試験成績 (5)

試験番号									
題 名	小細胞肺癌の感受例及び抵抗例に対する topotecan の第Ⅱ相臨床試験								
試験実施施設 (22 施設)	EORTC によるイタリア, デンマーク, ドイツ, ギリシャ, オランダ, スペイン, スイス及びイギリスの合計 22 施設								
試験期間									
対 象	小細胞肺癌 ・病理学的に進行性小細胞肺癌と確認された症例 ・18～75 歳 ・1 レジメンの前化学療法施行患者 ・中枢神経系以外の 2 方向測定可能病変を有する患者								
試験方法	オープン試験, 試験中止基準 感受例及び抵抗例に層別し, それぞれに 14 例投与が行われた時点で, 有効例が 1 例以上確認されない場合には試験を中止する。								
投与方法	塩酸ノギテカン 1.5 mg/m ² /日の 30 分間点滴静脈内投与を 5 日間連日行い, これを 21 日間毎に繰り返す。なお, 2 コース目以降の投与については前コースの副作用の発現状況を勘案し, 0.25 mg/m ² /日減量又は休薬期間の延長を行う。								
投与期間	腫瘍の反応性を勘案し, 投与を継続する。								
評価項目	有効性: 奏効率 (CR+PR) 安全性: 毒性の程度及び発現率の評価 (有害事象, 理学所見, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査)								
患者背景	患者背景								
	性別(例)	男	69	(68.3%)					
		女	32	(31.7%)					
	年齢(歳)	平均(範囲)	58.2	(39～75)					
	体重(kg)	平均(範囲)	69.9	(40～108)					
	体表面積(m ²)	平均(範囲)	1.80	(1.30～2.19)					
有効性	抗腫瘍効果								
	評価対象	評価例数	CR	PR	NC	PD	NE	CR+PR (奏効率)	95% 信頼区間
	ITT	101	7 (6.9)	11 (10.9)	19 (18.8)	54 (53.5)	10 (9.9)	18 (17.8)	10.36～25.29
	Per-Protocol	84	6 (7.1)	8 (9.5)	19 (22.6)	43 (51.2)	8 (9.5)	14 (16.7)	9.42～26.38
	ITT: Intention to treat; 塩酸ノギテカンが実際に投与された症例 Per-Protocol: 実際に投与されプロトコルが遵守された症例								例数(%)

(続く)

表トー141 海外臨床試験成績 (5) (続き)

有効性 (続き)		前化学療法感受例/抵抗例別抗腫瘍効果													
		評価対象	評価 例数	CR	PR	NC	PD	NE	CR+PR 95% 信頼区間						
		感受例 (%)	45	5 (11.1)	9 (20.0)	8 (17.8)	20 (44.4)	3 (6.7)	14 (31.1) 18.17~46.65						
		抵抗例 (%)	55	2 (3.6)	2 (3.6)	11 (20.0)	33 (60.0)	7 (12.7)	4 (7.3) 2.02~17.59						
		感受例：前化学療法が奏効後3ヵ月以降に再発した症例 抵抗例：前化学療法が無効または奏効後3ヵ月以内に再発した症例													
		有効性の副次的評価項目													
			効果発現までの 期間(週)	奏効期間 (週)		悪化までの期間 (週)		生存期間 (週)							
		症例数	18 例	18 例		101 例		101 例							
		中央値 範囲	6.3 1.6~15.3	30.7 5.9~51.0		11.9 0.6~57.9		26.0 0.7~133.6							
安全性		血液毒性													
		項 目	グレード(NCI-CTC)												
			G0	G1	G2	G3	G4								
		白血球数減少	1 (1.0)	2 (2.0)	7 (7.0)	63 (63.0)	27 (27.0)								
		好中球数減少	3 (3.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	16 (16.0)	80 (80.0)								
		血小板数減少	2 (2.0)	20 (20.0)	23 (23.0)	28 (28.0)	27 (27.0)								
		貧血	0 (0.0)	13 (13.0)	58 (58.0)	27 (27.0)	2 (2.0)								
		評価例数：100													
		臨床検査値異常 (グレード3以上)													
		項 目	評価 例数	グレード(NCI-CTC)											
				G3		G4									
		ALP 上昇	100	1 (1.0)		0 (0.0)									
		BUN 上昇	44	5 (11.4)		0 (0.0)									
		クレアチニン上昇	100	1 (1.0)		0 (0.0)									
		高カルシウム血症	92	0 (0.0)		1 (1.1)									
		血糖上昇	89	2 (2.2)		0 (0.0)									
		低カルシウム血症	99	0 (0.0)		5 (5.1)									
		マグネシウム	89	1 (1.1)		0 (0.0)									
		カリウム	100	1 (1.0)		1 (1.0)									
		GOT 上昇	98	3 (3.1)		1 (1.0)									
		GPT 上昇	100	4 (4.0)		1 (1.0)									
		低ナトリウム	100	5 (5.0)		6 (6.0)									
		ビリルビン	99	7 (7.1)		3 (3.0)									
		尿素	45	1 (2.2)		0 (0.0)									
		例数(%)													
		(続く)													

表トー141 海外臨床試験成績 (5) (続き)

	自他覚的副作用 (10%以上の発現率)						
	所見	グレード(NCI-CTC)					総発現 例数(%)
		G1	G2	G3	G4	不明	
安全性 (続き)	易疲労感	23 (22.8)	28 (27.7)	9 (8.9)	4 (4.0)	0 (0.0)	64 (63.4)
	悪心	30 (29.7)	15 (14.9)	3 (3.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	50 (49.5)
	脱毛	14 (13.9)	28 (27.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.0)	47 (46.5)
	嘔吐	13 (12.9)	12 (11.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	28 (27.7)
	肝機能障害	14 (13.9)	6 (5.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (20.8)
	下痢	8 (7.9)	4 (4.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	15 (14.9)
	口内炎	5 (5.0)	7 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	14 (13.9)
	感染	1 (1.0)	5 (5.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	11 (10.9)
まとめ	評価例数: 101 自他覚的副作用 (10%以上の発現率): 血液毒性以外の有害事象 (10%以上の発現率) のうち塩酸ノギテカン投与との因果関係の「あり」及び「可能性あり」の事象						
	塩酸ノギテカンの 1.5 mg/m ² /日の 5 日間連日投与を 3 週間隔で繰り返す投与方法は、既治療の小細胞肺癌に対して奏効率 17.8% (18/101) が得られ、感受例については 31.1% (14/45) であり、全患者の生存期間の中央値は 26.0 週であった。また、主な有害事象は好中球数減少であり、これに伴う重大な事象の発現は比較的少なかった。自他覚的副作用は一般に軽度であり、耐容可能なものであった。 以上の結果から、塩酸ノギテカンは小細胞肺癌に対して有用な薬剤と考えられた。						
公表論文	Journal of Clinical Oncology, 15(5), 2090-296, 1997						

表ト-142 海外臨床試験成績 (6)

試験番号			
題 名	小細胞肺癌の感受例及び抵抗例に対する topotecan のセカンドラインとしての第Ⅱ相臨床試験		
試験実施施設 (32 施設)	カナダ 12 施設及びアメリカ 20 施設の合計 32 施設		
試験期間			
対 象	小細胞肺癌 ・病理学的に進行性小細胞肺癌と確認された症例 ・38～77 歳 ・1 レジメンの前化学療法施行患者 ・中枢神経系以外の 2 方向測定可能病変を有する患者		
試験方法	オープン試験		
投与方法	1.5 mg/m ² /日の 30 分間点滴静脈内投与を 5 日間連日行い、これを 21 日間毎に繰り返す。なお、2 コース目以降の投与については前コースの副作用の発現状況を勘案し、最低用量 1.0 mg/m ² /日から最大用量 2.0 mg/m ² /日の範囲で適宜増減を行う。		
投与期間	腫瘍の反応性を勘案し、投与を継続する。		
評価項目	有効性：奏効率 (CR+PR) 安全性：毒性の程度及び発現率の評価 (有害事象、理学所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査)		
患者背景	患者背景 (ITT: 99 例)		
	性別(例)	男 女	58 41 58.6% 41.4%
	年齢(歳)	平均 範囲	60.6 38～77
	病巣範囲		
	Extensive disease		88 88.9%
	Limited disease		11 11.1%
	前化学療法	PE CAV PE+CAV その他	66 3 22 8 66.7% 3.0% 22.2% 8.1%
	前化学療法に対する感受性	抵抗例 感受例	47 52 47.5% 52.5%
	前放射線療法	頭部 その他	21 51 21.2% 51.5%
	Performance Status	0 1 2	18 63 18 18.2% 63.6% 18.2%
	Limited disease: 原発巣及び進展巣が同一照射野内に限局して根拠的放射線療法の適用となり得る症例。 Extensive disease: 上記以外の症例 PE: 白金系製剤+エトポシド CAV: シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン		

(続く)

表ト-142 海外臨床試験成績 (6) (続き)

抗腫瘍効果

評価対象	評価例数	CR	PR	NC	PD	NE	CR+PR	95% 信頼区間
ITT	99	2 (2.0)	7 (7.1)	25 (25.3)	52 (52.5)	13 (13.1)	9 (9.1)	4.24～ 16.56
Per-Protocol	84	2 (2.4)	7 (8.3)	25 (29.8)	50 (59.5)	0 (0.0)	9 (10.7)	5.02～ 19.37

ITT：塩酸ノギテカンが実際に投与された症例

Per-Protocol：実際に投与されプロトコルが遵守された症例

前化学療法感受例/抵抗例別抗腫瘍効果

評価対象	評価例数(%)	CR	PR	NC	PD	NE	CR+PR
ITT (99 例)	感受例	52 (3.8)	2 (11.5)	6 (26.9)	14 (42.3)	22 (15.4)	8 (15.4)
	抵抗例	47 (0.0)	0 (2.1)	1 (23.4)	11 (63.8)	30 (10.6)	1 (2.1)
Per-Protocol (84 例)	感受例	42 (4.8)	2 (14.3)	6 (33.3)	14 (47.6)	20 (0.0)	8 (19.1)
	抵抗例	42 (0.0)	0 (2.4)	1 (26.2)	11 (71.4)	30 (0.0)	1 (2.4)

ITT：塩酸ノギテカンが実際に投与された症例

Per-Protocol：実際に投与されプロトコルが遵守された症例

感受例：前化学療法が奏効後3ヵ月以降に再発した症例

抵抗例：前化学療法が無効または奏効後3ヵ月以内に再発した症例

血液毒性

項 目	グレード(NCI-CTC)				
	G0	G1	G2	G3	G4
白血球数減少	1 (1.0)	3 (3.0)	7 (7.1)	52 (52.5)	36 (36.4)
好中球数減少	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	17 (17.2)	78 (78.8)
血小板数減少	4 (4.0)	19 (19.2)	11 (11.1)	33 (33.3)	32 (32.3)
貧血	0 (0.0)	15 (15.2)	51 (51.5)	31 (31.3)	2 (2.0)

評価例数：99

例数(%)

臨床検査値異常 (グレード3以上)

項 目	評価 例数	グレード(NCI-CTC)	
		G3	G4
ALP	95	1 (1.1)	0 (0.0)
ビリルビン	95	7 (7.4)	0 (0.0)
Na	98	1 (1.0)	5 (5.1)
K	98	2 (2.0)	1 (1.0)

例数(%)

(続く)

表ト-142 海外臨床試験成績 (6) (続き)

	自他覚的副作用 (発現率 10% $\lt$)					
	項 目	グレード(NCI-CTC)				総発現例数 (%)
		G1	G2	G3	G4	
安全性 (続き)	悪心	29 (29.3)	24 (24.2)	6 (6.1)	0 (0.0)	59 (59.6)
	嘔吐	20 (20.2)	18 (18.2)	3 (3.0)	0 (0.0)	41 (41.4)
	脱毛	19 (19.2)	18 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (37.4)
	倦怠感	14 (14.1)	13 (13.1)	8 (8.1)	0 (0.0)	35 (35.4)
	食欲不振	7 (7.1)	15 (15.2)	3 (3.0)	0 (0.0)	25 (25.3)
	下痢	18 (18.2)	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	23 (23.2)
	発熱	8 (8.1)	9 (9.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	18 (18.2)
	口内炎	9 (9.1)	6 (6.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	16 (16.2)
	呼吸困難	5 (5.1)	6 (6.1)	3 (3.0)	0 (0.0)	14 (14.1)
	易疲労感	2 (2.0)	10 (10.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	13 (13.1)
	鼻出血	10 (10.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (11.1)
	評価例数: 99					例数(%)
まとめ	塩酸ノギテクンの 1.5 mg/m ² /日の 5 日間連日投与を 3 週間隔で繰り返した際、既治療の小細胞肺癌に対する奏効率はITTにおける感受例・抵抗例の合計では 9.1% (9/99) であり、感受例においては 15.4% (8/52) であった。 主な毒性は血液毒性であり、好中球数減少が大部分であった。自他覚的副作用は一般に軽度であり、耐容可能であった。 これらの結果から、塩酸ノギテクンは小細胞肺癌における有用な薬剤であると考えられた。					
公表論文	Ann Oncol, 7 (Suppl 5), 107, 1996.					

表ト-143 海外臨床試験成績 (7)

試験番号							
題 名	小細胞肺癌の感受例及び抵抗例に対する topotecan（塩酸ノギテカン）の第Ⅱ相臨床試験						
試験実施施設 （35 施設）	フランス 20 施設，ドイツ 4 施設，イギリス 4 施設，イタリア 3 施設， スペイン 3 施設，オーストリア 1 施設の計 35 施設						
試験期間							
対 象	小細胞肺癌 ・病理学的に進行小細胞肺癌と確認された症例 ・18～75 歳 ・1 レジメンの前化学療法施行患者 ・中枢神経系以外の 2 方向測定可能病変を有する患者						
試験方法	オープン試験						
投与方法	1.5 mg/m ² /日の 30 分間点滴静脈内投与を 5 日間連日行い，これを 21 日間毎に繰り返す。なお，2 コース日以降の投与については前コースの副作用の発現状況を勘案し，適宜増減（増減量幅：0.25 mg/m ² /日）を行う。						
投与期間	腫瘍の反応性を勘案し，投与を継続する。						
評価項目	有効性：奏効率（CR+PR） 安全性：毒性の程度及び発現率の評価（有害事象，理学所見，バイタルサイン，心電図，臨床検査）						
患者背景	患者背景						
			抵抗例（48例）		感受例（71例）		
	性別(%)	男	39 (81.3%)		56 (78.9%)		
		女	9 (18.8%)		15 (21.1%)		
	年齢(歳)	40 歳以下	2 (4.2%)		4 (5.6%)		
		41～64 歳	36 (75%)		45 (63.4%)		
		65歳以上	10 (20.8%)		22 (31.0%)		
		平均	57.6		57.5		
	範囲		34～74		31～75		
			ITT：119例		Per-Protocol：98例		
	前治療	放射線療法	50 (42.0%)		38 (38.8%)		
化学療法		3 (2.5%)		3 (3.1%)			
前化学療法に対する感受性	抵抗例	48 (40.3%)		41 (41.8%)			
	感受例	71 (59.7%)		57 (58.2%)			
感受例：前化学療法が奏効後 3 ヶ月以降に再発した症例 抵抗例：前化学療法が無効または奏効後 3 ヶ月以内に再発した症例							
有効性	抗腫瘍効果						
	評価例数	CR	PR	SD	Progression	ND	CR+PR
	感受例（%）71	3 (4.2)	5 (7.0)	14 (19.7)	43 (60.6)	6(8.5)	8 (11.3)
	抵抗例（%）48	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	37 (77.1)	8 (16.7)	1 (2.1)

(続く)

表トー143 海外臨床試験成績 (7) (続き)

安全性	血液毒性						
	症例数	G0	G1	G2	G3	G4	
	白血球数減少	115	3 (2.6%)	6 (5.2%)	20 (17.4%)	49 (42.6%)	37 (32.2%)
	好中球数減少	115	4 (3.5%)	2 (1.7%)	7 (6.1%)	22 (19.1%)	80 (69.6%)
	血小板数減少	115	6 (5.2%)	27 (23.5%)	22 (19.1%)	32 (27.8%)	28 (24.3%)
	貧血	115	0 (0.0%)	29 (25.2%)	50 (43.5%)	30 (26.1%)	6 (5.2%)
	自他覚的副作用						
	有害事象	グレード					合 計 119例
		不明	G1	G2	G3	G4	
	脱毛	2 (1.7%)	22 (18.5%)	16 (13.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	40 (33.6%)
	悪心	0 (0.0%)	18 (15.1%)	6 (5.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	25 (21.0%)
	嘔吐	0 (0.0%)	9 (7.6%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	12 (10.1%)
	無力症	0 (0.0%)	3 (2.5%)	5 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (6.7%)
	鼻血	0 (0.0%)	5 (4.2%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	8 (6.7%)
	発熱	0 (0.0%)	1 (0.8%)	5 (4.2%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	8 (6.7%)
	口内炎	1 (0.8%)	2 (1.7%)	4 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (5.9%)
まとめ	塩酸ノギテカン 1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与の進行・再発小細胞肺癌の感受例及び抵抗例に対する奏効率はそれぞれ 11%, 2%であり, 感受例及び抵抗例を合わせた奏効率は 8%であった。感受例のうちプロトコル違反例を除いた Per-protocol 解析においては奏効率 14%であった。 生存期間中央値は 22 週であり, 脳転移巣に対する効果も認められた。						
公表論文	European Journal of Cancer; 33 (Suppl 8): (Abstract 1038), 1997						

表ト-144 海外臨床試験成績 (8)

試験番号																																																									
題 名	小細胞肺癌の未治療例に対する topotecan（塩酸ノギテカン）の第Ⅱ相臨床試験																																																								
試験実施施設 （18 施設）	ヨーロッパ、アメリカ及び南アフリカの 18 施設（ECOG/NCI）																																																								
試験期間																																																									
対 象	小細胞肺癌 ・病理学的に進行小細胞肺癌と確認された症例 ・化学療法及び放射線療法未施行例 ・18 歳以上 ・中枢神経系以外の 2 方向測定可能病変を有する患者																																																								
試験方法	多施設オープン試験																																																								
投与方法	2.0 mg/m ² /日の 30 分間点滴静脈内投与を 5 日間連日行い、これを 21 日間毎に繰り返す。なお、2 コース目以降の投与については前コースの副作用の発現状況を勘案し、最低用量 1.0 mg/m ² /日から最大用量 1.5 mg/m ² /日の範囲で適宜増減を行う。 第 2 及び 4 コース終了後に PR 以上の効果が得られなかった場合にはエトポシド＋シスプラチン併用療法に切り替える。																																																								
投与期間	腫瘍の反応性を勘案し、投与を継続する。																																																								
評価項目	有効性：奏効率（CR＋PR）、奏効期間、投与期間、生存期間、Salvage 療法までの反応 安全性：毒性の程度及び発現率の評価（有害事象、理学所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査） 薬物動態学的検討：抗腫瘍効果及び有害事象との関係、腎機能及び肝機能との関係																																																								
患者背景	<table><tr><th colspan="3">患者背景</th></tr><tr><th></th><th></th><th>症例数（48例）</th></tr><tr><td rowspan="2">性別(%)</td><td>男</td><td>29 (60.4%)</td></tr><tr><td>女</td><td>19 (39.6%)</td></tr><tr><td rowspan="4">年齢(歳)</td><td>65 歳以下</td><td>32 (66.7%)</td></tr><tr><td>66 歳以上</td><td>16 (33.3%)</td></tr><tr><td>中央値</td><td>59.6</td></tr><tr><td>範囲</td><td>34.5～86.2</td></tr><tr><td rowspan="3">ECOG Performance Status</td><td>0</td><td>13 (27.1%)</td></tr><tr><td>1</td><td>23 (47.9%)</td></tr><tr><td>2</td><td>12 (25.0%)</td></tr><tr><td rowspan="4">6 ヶ月間における体重減少</td><td>なし</td><td>22 (45.8%)</td></tr><tr><td>5%未満</td><td>6 (12.5%)</td></tr><tr><td>5～10%</td><td>12 (25.0%)</td></tr><tr><td>10%以上</td><td>7 (14.6%)</td></tr><tr><td rowspan="6">腫瘍部位</td><td>1</td><td>5 (10.4%)</td></tr><tr><td>2</td><td>6 (12.5%)</td></tr><tr><td>3</td><td>8 (16.7%)</td></tr><tr><td>4</td><td>15 (31.3%)</td></tr><tr><td>5</td><td>10 (20.8%)</td></tr><tr><td>6</td><td>4 (8.3%)</td></tr><tr><td rowspan="3">LDH (U/L)</td><td>平常値</td><td>13 (29.5%)</td></tr><tr><td>高値</td><td>31 (70.5%)</td></tr><tr><td>中央値（範囲）</td><td>305 (109-4232)</td></tr></table>	患者背景					症例数（48例）	性別(%)	男	29 (60.4%)	女	19 (39.6%)	年齢(歳)	65 歳以下	32 (66.7%)	66 歳以上	16 (33.3%)	中央値	59.6	範囲	34.5～86.2	ECOG Performance Status	0	13 (27.1%)	1	23 (47.9%)	2	12 (25.0%)	6 ヶ月間における体重減少	なし	22 (45.8%)	5%未満	6 (12.5%)	5～10%	12 (25.0%)	10%以上	7 (14.6%)	腫瘍部位	1	5 (10.4%)	2	6 (12.5%)	3	8 (16.7%)	4	15 (31.3%)	5	10 (20.8%)	6	4 (8.3%)	LDH (U/L)	平常値	13 (29.5%)	高値	31 (70.5%)	中央値（範囲）	305 (109-4232)
患者背景																																																									
		症例数（48例）																																																							
性別(%)	男	29 (60.4%)																																																							
	女	19 (39.6%)																																																							
年齢(歳)	65 歳以下	32 (66.7%)																																																							
	66 歳以上	16 (33.3%)																																																							
	中央値	59.6																																																							
	範囲	34.5～86.2																																																							
ECOG Performance Status	0	13 (27.1%)																																																							
	1	23 (47.9%)																																																							
	2	12 (25.0%)																																																							
6 ヶ月間における体重減少	なし	22 (45.8%)																																																							
	5%未満	6 (12.5%)																																																							
	5～10%	12 (25.0%)																																																							
	10%以上	7 (14.6%)																																																							
腫瘍部位	1	5 (10.4%)																																																							
	2	6 (12.5%)																																																							
	3	8 (16.7%)																																																							
	4	15 (31.3%)																																																							
	5	10 (20.8%)																																																							
	6	4 (8.3%)																																																							
LDH (U/L)	平常値	13 (29.5%)																																																							
	高値	31 (70.5%)																																																							
	中央値（範囲）	305 (109-4232)																																																							

(続く)

表トー144 海外臨床試験成績 (8) (続き)

有効性	抗腫瘍効果						
		症例数 48 例					
	CR	0					
	PR	19 (39.6%)					
	SD	17 (35.4%)					
	PD	6 (12.5%)					
	評価不能	6 (12.5%)					
安全性	血液毒性						
		G-CSF 処置なし (13 例)			G-CSF 処置あり (35 例)		
		G3	G4	G5	G3	G4	G5
	白血球数減少	1 (7.7%)	7 (53.8%)	0	11 (31.4%)	5 (14.3%)	0
	好中球数減少	2 (15.4%)	10 (76.9%)	0	1 (2.9%)	9 (25.7%)	0
	血小板数減少	2 (15.4%)	3 (23.1%)	0	7 (20.0%)	6 (17.1%)	0
	貧血	2 (15.4%)	0	0	8 (22.9%)	3 (8.6%)	0
	自他覚的副作用						
	有害事象	症例数 (48 例)					
		G3		G4		G5	
	感染症	2 (4.2%)		0		2 (4.2%)	
	Pulmonary	2 (4.2%)		1 (2.1%)		1 (2.1%)	
	Neuroclinal	1 (2.1%)		2 (4.2%)		0	
	悪心	3 (6.3%)		0		0	
まとめ	塩酸ノギテカン 2.0 mg/m ² /日の 5 日間連日投与の未治療例小細胞肺癌 ED 症例に対する抗腫瘍効果は 40%であった。主な毒性は血液毒性であり、非血液毒性はわずかであった。						
公表論文	Journal of Clinical Oncology, 14, 2345-2352, 1996.						

表ト-145 海外臨床試験成績 (9)

試験番号	
題 名	初期治療から 60 日間以降に再発した小細胞肺癌に対するセカンドラインとしての CAV と topotecan の無作為化比較第Ⅲ相臨床試験
試験実施施設 (45 施設)	カナダ 13 施設, アメリカ 20 施設, ヨーロッパ 8 施設, イギリス 3 施設, 南アフリカ 1 施設の合計 45 施設
試験期間	
対 象	小細胞肺癌 ・ 病理学的に進行性小細胞肺癌と確認された症例 ・ 18 歳以上 ・ 1 レジメンの前化学療法施行患者 ・ 前化学療法から 60 日以上経過後の再発患者 ・ 中枢神経系以外の 2 方向測定可能病変を有する患者
試験方法	多施設共同無作為化比較試験
投与方法	<u>塩酸ノギテカン投与群</u> 1.5 mg/m ² /日の 30 分間点滴静脈内投与を 5 日間連日行い, これを 21 日間毎に繰り返す。なお, 投与量は効果及び毒性を勘案し, 適宜増減することとした。 <u>CAV 投与群</u> シクロホスファミド 1000 mg/m ² , ドキソルビシン 45 mg/m ² , ビンクリスチン 2 mg を静脈内投与し, 21 日間毎に繰り返す。なお, 投与量は効果及び毒性を勘案し, 適宜増減することとした。
投与期間	最低 6 コース投与することとした。なお, CAV 投与群においてはドキソルビシンの累積最大投与量を 270 mg/m ² とした。
評価項目	主要評価項目: 奏効率 (CR+PR), 奏効期間 副次的評価項目: 効果発現までの期間, 悪化までの期間, 生存期間, 症状の改善, 有害事象, 薬物動態

(続く)

表ト-145 海外臨床試験成績 (9) (続き)

項目		患者背景				
		評価例数	ITT		Per-Protocol	
			塩酸ノギテカン	CAV	塩酸ノギテカン	CAV
			107	104	79	76
病巣範囲	Limited disease	18 (16.8)	16 (15.4)	11 (13.9)	12 (15.8)	
	Extensive disease	89 (83.2)	88 (84.6)	68 (86.1)	64 (84.2)	
化学療法以外の 前治療	放射線療法	66 (61.7)	58 (55.8)	49 (62.0)	42 (55.3)	
	外科療法	15 (14.0)	29 (27.9)	12 (15.2)	21 (27.6)	
頭部の 放射線照射	あり	27 (25.2)	24 (23.1)	19 (24.1)	19 (25.0)	
	なし	80 (74.8)	80 (76.9)	60 (75.9)	57 (75.0)	
Performance Status	0	18 (16.8)	20 (19.2)	16 (20.3)	16 (21.1)	
	1	64 (59.8)	64 (61.5)	48 (60.8)	46 (60.5)	
	2	25 (23.4)	20 (19.2)	15 (19.0)	14 (18.4)	
肝転移	あり	43 (40.2)	42 (40.4)	33 (41.8)	28 (36.8)	
	なし	64 (59.8)	62 (59.6)	46 (58.2)	48 (63.2)	
脳転移	あり	12 (11.2)	25 (24.0)	8 (10.1)	17 (22.4)	
	なし	95 (88.8)	79 (76.0)	71 (89.9)	59 (77.6)	
前化学療法	PE	55 (51.4)	46 (44.2)	41 (51.9)	35 (46.1)	
	CAV	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	
	PE+CAV	13 (12.1)	17 (16.3)	11 (13.9)	15 (19.7)	
	CAE	20 (18.7)	16 (15.4)	12 (15.2)	8 (10.5)	
	V/P/E	4 (3.7)	6 (5.8)	3 (3.8)	5 (6.6)	
	その他	14 (13.1)	18 (17.3)	11 (13.9)	12 (15.8)	
前治療～悪化 までの期間	平均(週)	24.4	22.9	24.0	23.1	
	範囲(週)	7.6～430.6	8.7～156.7	8.3～244.0	9.0～133.4	
病巣の大きさ (cm)	<2	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	
	2～<5	53 (49.5)	49 (47.1)	44 (55.7)	39 (51.3)	
	5～10	46 (43.0)	47 (45.2)	31 (39.2)	33 (43.4)	
	>10	4 (3.7)	4 (3.8)	3 (3.8)	3 (3.9)	
	不明	2 (1.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	

ITT: 塩酸ノギテカン又はCAVが実際に投与された症例
 Per-Protocol: 実際に投与されプロトコルが遵守された症例
 PE: 白金系製剤+エトポシド
 CAV: シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン
 CAE: シクロホスファミド+ドキソルビシン+エトポシド
 V/P/E: ビンクリスチン+白金系製剤+エトポシド

例数(%)

(続く)

表トー145 海外臨床試験成績 (9) (続き)

抗腫瘍効果

評価対象		評価例数	CR	PR	NC	PD	NE	CR+PR	95%信頼区間
ITT	塩酸ノギテカン	107	0 (0.0)	26 (24.3)	21 (19.6)	49 (45.8)	11 (10.3)	26 (24.3)	16.17- 32.43
	CAV	104	1 (1.0)	18 (17.3)	12 (11.5)	55 (52.9)	18 (17.3)	19 (18.3)	10.84- 25.70
Per-Protocol	塩酸ノギテカン	79	0 (0.0)	23 (29.1)	16 (20.3)	40 (50.6)	0 (0.0)	23 (29.1)	19.10- 39.13
	CAV	76	1 (1.3)	16 (21.1)	10 (13.2)	49 (64.5)	0 (0.0)	17 (22.4)	13- 31.74

ITT：塩酸ノギテカン又は CAV が実際に投与された症例

Per-Protocol：実際に投与されプロトコルが遵守された症例

例数(%)

生存期間

		ITT群		Per-Protocol群	
		塩酸ノギテカン	CAV	塩酸ノギテカン	CAV
治験薬投与症例数		n=107	n=104	n=79	n=76
生存期間 (週)	中央値	25.0	24.7	28.0	25.4
	95%信頼区間	20.6-29.6	21.7-30.3	22.7-33.7	21.1-30.9
	最小値	0.4	1.3	0.7	1.3
	最大値	90.7 [#]	101.3	90.7 [#]	75.3 [#]
観測例		95	91	70	67
打ち切り例		12	13	9	9

#: 打ち切り例

原疾患に伴う臨床症状の改善

臨床症状	塩酸ノギテカン群			CAV 群			x ² -検定 p 値
	評価例数	改善例数	%	評価例数	改善例数	%	
息切れ	68	19	27.9	61	4	6.6	0.002
咳	69	17	24.6	61	19	14.8	0.160
胸痛	44	11	25.0	41	7	17.1	0.371
喀血	15	4	26.7	12	4	33.3	0.706
食欲不振	56	18	32.1	57	9	15.8	0.042
不眠	57	19	33.3	53	10	18.9	0.085
嘔声	40	13	32.5	38	5	13.2	0.043
疲労	70	16	22.9	65	6	9.2	0.032
日常生活 (ADL)	67	18	26.9	63	7	11.1	0.023

有効性

(続く)

表ト-145 海外臨床試験成績 (9) (続き)

安全性	血液毒性					
	所見	グレード(NCI-CTC)	塩酸ノギテカン群		CAV群	
		評価例数/コース数	104例	441コース	101例	351コース
	白血球数減少	G0	0 (0.0)	18 (4.1)	3 (3.0)	22 (6.3)
		G1	2 (1.9)	37 (8.4)	3 (3.0)	22 (6.3)
		G2	12 (11.5)	122 (27.7)	13 (12.9)	70 (19.9)
		G3	57 (54.8)	196 (44.4)	38 (37.6)	160 (45.6)
		G4	33 (31.7)	68 (15.4)	44 (43.6)	77 (21.9)
	好中球数減少	評価例数/コース数	104例	439コース	99例	348コース
		G0	3 (2.9)	36 (8.2)	6 (6.1)	53 (15.2)
		G1	2 (1.9)	28 (6.4)	4 (4.0)	14 (4.0)
		G2	7 (6.7)	72 (16.4)	3 (3.0)	31 (8.9)
		G3	19 (18.3)	137 (31.2)	15 (15.2)	71 (20.4)
		G4	73 (70.2)	166 (37.8)	71 (71.7)	179 (51.4)
	血小板数減少	評価例数/コース数	104例	441コース	101例	350コース
		G0	4 (3.8)	69 (15.6)	39 (38.6)	202 (57.7)
		G1	23 (22.1)	166 (37.6)	31 (30.7)	87 (24.9)
		G2	17 (16.3)	80 (18.1)	16 (15.8)	39 (11.1)
		G3	30 (28.8)	83 (18.8)	10 (9.9)	17 (4.9)
		G4	30 (28.8)	43 (9.8)	5 (5.0)	5 (1.4)
	貧血	評価例数/コース数	104例	440コース	101例	351コース
		G0	2 (1.9)	18 (4.1)	5 (5.0)	23 (6.6)
		G1	11 (10.6)	125 (28.4)	36 (35.6)	186 (53.0)
		G2	47 (45.2)	219 (49.8)	40 (39.6)	117 (33.3)
		G3	41 (39.4)	73 (16.6)	18 (17.8)	23 (6.6)
		G4	3 (2.9)	5 (1.1)	2 (2.0)	2 (0.6)
	例数/コース数(%)					
	臨床検査値異常 (グレード3以上): 塩酸ノギテカン群					
	項 目	評価例数	グレード(NCI-CTC)			
			G3		G4	
	ALP	101	3	(3.0)	0	(0.0)
	BUN	72	4	(5.6)	0	(0.0)
	Ca	101	1	(1.0)	1	(1.0)
	Mg	83	1	(1.2)	0	(0.0)
	K	104	1	(1.0)	0	(0.0)
	GOT	101	4	(4.0)	1	(1.0)
	GPT	99	0	(0.0)	1	(1.0)
	Na	104	5	(4.8)	5	(4.8)
	ビリルビン	102	7	(6.9)	2	(2.0)
	尿素	49	1	(2.0)	0	(0.0)
	例数(%)					
	臨床検査値異常 (グレード3以上): CAV群					
	項 目	評価例数	グレード(NCI-CTC)			
			G3		G4	
	Ca	96	1	(1.0)	0	(0.0)
	Na	97	3	(3.1)	3	(3.1)
	ビリルビン	93	1	(1.1)	0	(0.0)
	尿素	47	1	(2.1)	0	(0.0)
	例数(%)					

(続く)

表ト-145 海外臨床試験成績 (9) (続き)

安全性 (続き)	自他覚的副作用：塩酸ノギテカン群 (発現率10%＜)					
	項 目	グレード(NCI-CTC)				総発現例数 (%)
		G1	G2	G3	G4	
	悪心	35 (32.7)	11 (10.3)	8 (7.5)	0 (0.0)	54 (50.5)
	脱毛	15 (14.0)	23 (21.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (35.5)
	嘔吐	19 (17.8)	16 (15.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	38 (35.5)
	倦怠感	7 (6.5)	19 (17.8)	6 (5.6)	0 (0.0)	32 (29.9)
	咳	13 (12.1)	15 (14.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	30 (28.0)
	便秘	16 (15.0)	15 (14.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	32 (29.9)
	呼吸困難	5 (4.7)	14 (13.1)	8 (7.5)	2 (1.9)	29 (27.1)
	食欲不振	11 (10.3)	14 (13.1)	3 (2.8)	0 (0.0)	28 (26.2)
	発熱	11 (10.3)	14 (13.1)	1 (0.9)	2 (1.9)	28 (26.2)
	下痢	12 (11.2)	13 (12.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	26 (24.3)
	頭痛	10 (9.3)	9 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (17.8)
	易疲労感	4 (3.7)	5 (4.7)	10 (6.5)	0 (0.0)	19 (17.8)
	不眠	7 (6.5)	8 (7.5)	2 (1.9)	0 (0.0)	17 (15.9)
	腹痛	4 (3.7)	8 (7.5)	5 (4.7)	1 (0.9)	18 (16.8)
	口内炎	9 (8.4)	5 (4.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	16 (15.0)
	胸痛	4 (3.7)	8 (7.5)	3 (2.8)	0 (0.0)	15 (14.0)
	鼻出血	11 (10.3)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	14 (13.1)
	咽頭炎	7 (6.5)	5 (4.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	13 (12.1)
	胃炎	9 (8.4)	2 (1.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	12 (11.2)
	肺炎	0 (0.0)	4 (3.7)	6 (5.6)	2 (1.9)	12 (11.2)
	日眩	4 (3.7)	4 (3.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	11 (10.3)
	上気道感染	4 (3.7)	6 (5.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	11 (10.3)
	背部痛	5 (4.7)	5 (4.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	11 (10.3)
	関節炎	2 (1.9)	7 (6.5)	2 (1.9)	0 (0.0)	11 (10.3)
	評価例数：107					例数(%)
	自他覚的副作用：CAV群 (発現率10%＜)					
	項 目	グレード(NCI-CTC)				発現例数 (%)
		G1	G2	G3	G4	
	悪心	27 (26.0)	17 (16.3)	6 (5.8)	0 (0.0)	50 (48.1)
	倦怠感	9 (8.7)	19 (18.3)	10 (9.6)	0 (0.0)	38 (36.5)
	食欲不振	18 (17.3)	9 (8.7)	4 (3.8)	0 (0.0)	31 (29.8)
	呼吸困難	3 (2.9)	15 (14.4)	11 (10.6)	3 (2.9)	32 (30.8)
	嘔吐	10 (9.6)	17 (16.3)	2 (1.9)	1 (1.0)	30 (28.8)
	便秘	16 (15.4)	11 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (26.0)
	咳	15 (14.4)	11 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (25.0)
	易疲労感	8 (7.7)	9 (8.7)	5 (4.8)	2 (1.9)	24 (23.1)
	脱毛	3 (2.9)	20 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (22.1)
	頭痛	12 (11.5)	7 (6.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	21 (20.2)
	下痢	12 (11.5)	9 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (20.2)
	日眩	16 (15.4)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	19 (18.3)
	発熱	9 (8.7)	5 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	15 (14.4)
	口内炎	6 (5.8)	7 (6.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	14 (13.5)
	腹痛	3 (2.9)	6 (5.8)	4 (3.8)	0 (0.0)	13 (12.5)
	胸痛	7 (6.7)	6 (5.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	14 (13.5)
	疼痛	4 (3.8)	5 (4.8)	2 (1.9)	2 (1.9)	13 (12.5)
	咽頭炎	3 (2.9)	6 (5.8)	2 (1.9)	0 (0.0)	11 (10.6)
	評価例数：104					例数(%)
						(続く)

表トー145 海外臨床試験成績 (9) (続き)

まとめ	既治療の小細胞肺癌に対する塩酸ノギテカン及びCAV併用化学療法の効果は、奏効率は塩酸ノギテカン投与群 24.3%, CAV 投与群 18.3%であった。平均生存期間は塩酸ノギテカン投与群 25 週, CAV 投与群 24.7 週であった。これらの有効性の結果から既治療の小細胞肺癌に対する塩酸ノギテカンの 1.5 mg/m²/日の 5 日間連日投与 3 週間隔投与方法は CAV 併用化学療法と同様の効果であると考えられる。また、原疾患に伴う臨床症状の改善が塩酸ノギテカン投与群において有意に認められた。 主にみられた有害事象は血液毒性であり、両群とも同様にみられ、いずれも可逆性で耐容可能なものであった。 以上の結果から、塩酸ノギテカンは既治療の小細胞肺癌に対して有効な薬剤であると考えられる。
公表論文	Journal of Clinical Oncology, 17, 658-667, 1999.

表トー146 海外臨床試験成績 (10)

試験番号	
題 名	進行上皮性卵巣癌に対するタキソールと topotecan の無作為化比較第Ⅲ相臨床試験
試験実施施設 (62 施設)	アメリカ 22 施設, カナダ 1 施設, ヨーロッパ 39 施設の計 62 施設
試験期間	
対 象	卵巣癌 ・病理学的に卵巣癌と確認された症例 ・18 歳以上 ・白金系製剤を含む 1 レジメンの前化学療法施行患者 ・手術, ホルモン療法, 放射線療法から 4 週間以上経過した患者 ・2 方向測定可能病変を有する患者
試験方法	多施設共同無作為化オープン試験
投与方法	<u>塩酸ノグテカン投与群</u> 塩酸ノグテカン 1.5 mg/m²/日の 30 分間点滴静脈内投与を 5 日間連日行い, これを 21 日間毎に繰り返す。なお, 用量は効果及び毒性を勘案し, 適宜増減することとした。 <u>パクリタキセル投与群</u> パクリタキセル 175 mg/m²を静脈内に 3 時間かけて投与し, これを 21 日間毎に繰り返す。なお, 用量は効果及び毒性を勘案し, 適宜増減することとした。
投与期間	最低 4 コース投与することとした。
評価項目	主要評価項目: 悪化までの期間, 毒性の程度及び発現率の評価 (有害事象, 理学所見, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査) 副次的評価項目: 効果発現までの期間, 生存期間, QOL, 薬物動態学的検討

(続く)

表ト-146 海外臨床試験成績 (10) (続き)

患者背景	症例の内訳					
	塩酸ノギテカン投与群			パクリタキセル投与群		
	試験完了例	85	(75.0)	99	(85.1)	
	早期中止例	27	(24.1)	15	(13.2)	
	安全性評価例数	112	(100.0)	114	(100.0)	
	ITT評価例数	112	(100.0)	114	(100.0)	
	例数(%)					
	患者背景					
	項目	ITT群		Per-Protocol群		
		塩酸ノギテカン 112例	パクリタキセル 114例	塩酸ノギテカン 96例	パクリタキセル 105例	
組織型	漿液性	58 (51.8)	59 (51.8)	48 (50.0)	56 (53.3)	
	粘液性	6 (5.4)	6 (5.3)	5 (5.2)	6 (5.7)	
	類内膜	10 (8.9)	15 (13.2)	9 (9.4)	13 (12.4)	
	未分化	18 (16.1)	8 (7.0)	16 (16.7)	7 (6.7)	
	その他	20 (17.9)	26 (22.8)	18 (18.8)	23 (21.9)	
前治療	放射線療法	3 (2.7)	4 (3.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	
	ホルモン療法	0 (0.0)	6 (5.3)	0 (0.0)	6 (5.7)	
	免疫療法	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	
Performance Status	0	41 (36.6)	42 (36.8)	38 (39.6)	38 (36.2)	
	1	51 (45.5)	53 (46.5)	46 (47.9)	52 (49.5)	
	2	20 (17.9)	17 (14.9)	12 (12.5)	14 (13.3)	
	3	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	
白金系製剤に対する感受性	抵抗性	34 (30.4)	33 (28.9)	28 (29.2)	31 (29.5)	
	早期再発	6 (5.4)	10 (8.8)	5 (5.2)	8 (7.6)	
	中間再発	20 (17.9)	16 (14.0)	17 (17.7)	14 (13.3)	
	晩期再発	52 (46.4)	54 (47.7)	46 (47.9)	51 (48.6)	
	不明	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	
前治療の効果	CR	47 (42.0)	47 (41.2)	40 (41.7)	44 (41.9)	
	PR	25 (22.3)	31 (27.2)	22 (22.9)	26 (24.8)	
	SD	18 (16.1)	15 (13.2)	13 (13.5)	14 (13.3)	
	PD	15 (13.4)	17 (14.9)	14 (14.6)	17 (16.2)	
	不明	7 (6.3)	4 (3.5)	7 (7.3)	4 (3.8)	
前治療～悪化までの期間	中央値(週)	32	34	33	35	
	範囲(週)	2～329	3～241	2～329	3～241	
病巣の大きさ (cm)	<2	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	
	2～5	54 (48.2)	50 (43.9)	48 (50.0)	46 (43.8)	
	5～10	45 (40.2)	49 (43.0)	37 (38.5)	47 (44.8)	
	>10	9 (8.0)	14 (12.3)	8 (8.3)	12 (11.4)	
	不明	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	
例数(%)						
(続く)						

表ト-146 海外臨床試験成績 (10) (続き)

有効性	抗腫瘍効果									
	評価対象		評価 例数	CR	PR	NC	PD	NE	CR+PR	95% 信頼 区間
	ITT	塩酸 ノギテカン	112	5 (4.5)	18 (16.1)	32 (28.6)	39 (34.8)	18 (16.1)	23 (20.5)	13.1~ 28.0
		パクリタキセル	114	3 (2.6)	13 (11.4)	37 (32.5)	55 (48.2)	6 (5.3)	16 (14.0)	7.7~ 20.4
	Per- Protocol	塩酸 ノギテカン	96	5 (5.2)	17 (17.7)	32 (33.3)	33 (34.4)	9 (9.4)	22 (22.9)	18.6~ 27.2
		パクリタキセル	105	3 (2.9)	13 (12.4)	36 (34.3)	51 (48.6)	2 (1.9)	16 (15.2)	8.7~ 22.1
	ITT: 塩酸ノギテカンが実際に投与された症例 Per-Protocol: 実際に投与されプロトコルが遵守された症例									
	無作為投与後の生存期間中央値									
			ITT群		Per-Protocol 群					
			塩酸ノギテカン	パクリタキセル	塩酸ノギテカン	パクリタキセル				
	治験薬投与症例数		n=23	n=16	n=22	n=16				
	生存 期間 (週)	中央値	25.9	21.6	25.9	21.6				
		95%信頼区間	22.1~32.9	16.0~34.0	22.1~32.9	16.0~34.0				
		最小値	6.9	9.1	6.9	9.1				
		最大値	83.6	66.7 [#]	83.6	66.7 [#]				
	観測例		19	15	18	15				
	打ち切り例		4	1	4	1				

#: 打ち切り例

(続く)

表卜-146 海外臨床試験成績 (10) (続き)

血液毒性				
所見	グレード(NCI-CTC)	塩酸ノギテカン群	パクリタキセル群	
白血球数減少	評価例数	110例	112例	
	G0	0 (0.0)	15 (13.4)	
	G1	0 (0.0)	34 (30.4)	
	G2	16 (14.5)	41 (36.6)	
	G3	56 (50.9)	20 (17.9)	
	G4	38 (34.5)	2 (1.8)	
好中球数減少	評価例数	111例	112例	
	G0	2 (1.8)	15 (13.4)	
	G1	2 (1.8)	13 (11.6)	
	G2	1 (0.9)	26 (23.2)	
	G3	17 (15.3)	34 (30.4)	
	G4	89 (80.2)	24 (21.4)	
血小板数減少	評価例数	111例	112例	
	G0	3 (2.7)	91 (81.3)	
	G1	34 (30.6)	14 (12.5)	
	G2	19 (17.1)	2 (1.8)	
	G3	25 (27.5)	2 (1.8)	
	G4	30 (27.0)	3 (2.7)	
貧血	評価例数	111例	112例	
	G0	0 (0.0)	12 (10.7)	
	G1	6 (5.4)	51 (45.5)	
	G2	59 (53.2)	42 (37.5)	
	G3	42 (37.8)	4 (3.6)	
	G4	4 (3.6)	3 (2.7)	

自他覚的副作用：塩酸ノギテカン群							例数(%)
項目	グレード(NCI-CTC)					不明	総発現例数 (%)
	G1	G2	G3	G4			
悪心	44 (39.3)	34 (30.4)	10 (8.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	89 (79.5)
脱毛	23 (20.5)	62 (55.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	86 (76.8)
嘔吐	29 (25.9)	33 (29.5)	7 (6.3)	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	73 (65.2)
便秘	24 (21.4)	20 (17.9)	5 (4.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	50 (44.6)
下痢	27 (24.1)	14 (12.5)	6 (5.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	48 (42.9)
疲労感	23 (20.5)	16 (14.3)	8 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	47 (42.0)
腹痛	21 (18.8)	7 (6.3)	4 (3.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (30.4)
発熱	13 (11.6)	17 (15.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (27.7)
口内炎	11 (9.8)	15 (13.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	28 (25.0)
呼吸困難	11 (9.8)	9 (8.0)	5 (4.5)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (24.1)
倦怠感	6 (5.4)	14 (12.5)	4 (3.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (23.2)
頭痛	13 (11.6)	8 (7.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (19.6)
食欲不振	9 (8.0)	7 (6.3)	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (17.9)
背部痛	9 (8.0)	7 (6.3)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (17.0)
尿路感染	0 (0.0)	14 (12.5)	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (16.1)
疼痛	8 (7.1)	6 (5.4)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (15.2)
胃炎	7 (6.3)	7 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (12.5)
不安	6 (5.4)	6 (5.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (11.6)
咳	10 (8.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (11.6)
血尿	11 (9.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (11.6)
発疹	7 (6.3)	6 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (11.6)
上気道感染	4 (3.6)	7 (6.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (11.6)
低K血症	6 (5.4)	5 (4.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (10.7)

評価例数：112 例数(%)

(續)

表ト-146 海外臨床試験成績 (10) (続き)

自他覚的副作用：パクリタキセル群							
項 目	グレード(NCI-CTC)					発現例数 (%)	
	G1	G2	G3	G4	不明		
安全性 (続き)	脱毛	12 (10.5)	94 (82.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	106 (93.0)
	悪心	36 (31.6)	15 (13.2)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (46.5)
	腹痛	22 (19.3)	19 (16.7)	3 (2.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	45 (39.5)
	下痢	28 (24.6)	15 (13.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (38.6)
	関節痛	19 (16.7)	17 (14.9)	3 (2.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	39 (34.2)
	倦怠感	16 (14.0)	13 (11.4)	7 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (31.6)
	感覚麻痺	26 (22.8)	10 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (31.6)
	便秘	21 (18.4)	14 (12.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (30.7)
	嘔吐	19 (16.7)	13 (11.4)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	35 (30.7)
	筋肉痛	10 (8.8)	20 (17.5)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (28.9)
	疼痛	10 (8.8)	11 (9.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (19.3)
	呼吸困難	8 (7.0)	7 (6.1)	5 (4.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	21 (18.4)
	発熱	11 (9.6)	8 (7.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	21 (18.4)
	末梢神経障害	14 (12.3)	6 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (17.5)
	骨格痛	9 (7.9)	4 (3.5)	6 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (16.7)
	背部痛	8 (7.0)	8 (7.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (14.9)
	口内炎	7 (6.1)	9 (7.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (14.9)
	食欲不振	9 (7.9)	7 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (14.0)
	ほてり	14 (12.3)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (14.0)
	頭痛	9 (7.9)	5 (4.4)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (14.0)
	易疲労感	3 (2.6)	9 (7.9)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (13.2)
	血尿	12 (10.5)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (13.2)
	咳	10 (8.8)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (11.4)
	胃炎	9 (7.9)	4 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (11.4)
	不快感	4 (3.5)	7 (6.1)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (11.4)
	上気道感染	3 (2.6)	10 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (11.4)
	評価例数：114						例数(%)
まとめ	塩酸ノギテカン投与群及びパクリタキセル投与群の奏効率はそれぞれ 21%及び14%、奏効期間の中央値はそれぞれ 25.9 週及び 21.6 週、また、悪化までの期間はそれぞれ 18.9 週及び 14.7 週であった。 安全性については、塩酸ノギテカン投与群において血液毒性が高い頻度で見られたが、いずれも可逆性で、安全に対処可能なものであった。塩酸ノギテカン投与群においてみられた自他覚的副作用はほとんどが軽度なものであった。 この結果から、塩酸ノギテカンは進行卵巣癌に対して有用な薬剤であると考えられた。						
公表論文	Proceedings of ASCO, 17, 356a, 1998.						

表ト-147 海外で実施された臨床試験：
アメリカの小細胞肺癌及び卵巣癌の申請資料中の試験

癌種	相	試験	公表論文	用法・用量 (及び対象薬剤)	国名	試験 実施 施設数	試験実施 期間
固形癌	I	持続 静注	topotecan の 24 時間持続投与 を 3 週間毎に繰り返す投与方法 の第 I 相臨床試験 (試験番号：)	J Clin Oncol; 13: 1768-1776, 1995	2.5 mg/m ² /日 24 時間持続投与 21 日毎	ヨーロッパ	1
非小細胞肺癌	I	5 日間	非小細胞肺癌におけるシス プラチン 1 回静脈内投与を 3 週 間毎に繰り返す投与方法と topotecan 5 日間連日投与を 3 週間毎に繰り返す投与方法の 第 I 相臨床試験 (試験番号：)	ASCO Proceedings; 12:156, 1993.	0.75 mg/m ² /日 30 分間注入 単回又は 5 日間 21 日毎	アメリカ	1
	IIa	5 日間	未治療の進行非小細胞肺癌に 対する topotecan の第 II 相臨 床試験 (試験番号：)	J Clin Oncol; 14: 503-513, 1996.	1.5 mg/m ² /日 (± 0.25 mg/m ²) 1 日 1 回 5 日間, 30 分 間注入, 21 日毎	アメリカ	1
		21 日 間	未治療の III B 又は IV 期の非小 細胞肺癌に対する topotecan の第 I 相臨床試験 (試験番号：)	Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials; 21: 438- 441, 1998.	0.6 mg/m ² /日 (0.2~0.8 mg/m ² /日) 28 日毎に 21 日間連続 注入投与	アメリカ イギリス	3
小細胞肺癌	IIa	5 日間	既治療の小細胞肺癌に対する シスプラチン, topotecan 併用 療法の第 II 相臨床試験 (試験番号：)	Proc ASCO; 18: 471a (Abstract 1817), 1999.	0.75 mg/m ² /日 30 分間注入 1 日 1 回 5 日間, 21 日 毎. (CDDP 併用)	ヨーロッパ	12
		21 日 間	既治療の小細胞肺癌に対する topotecan の第 II 相臨床薬理試 験 (試験番号：)	Anti Cancer Drugs; 8: 411- 418, 1998.	0.4 又は 0.5 mg/m ² (±0.1 mg/m ²) 21 日間連続注入 28 日 毎	アメリカ ヨーロッパ	5
卵巣癌	I	5 日間	前治療に抵抗性の III 又は IV 期 の進行卵巣癌に対する topotecan, パクリタキセル, シスプラチン併用療法の 第 I 相臨床試験 (試験番号：)	J Clin Oncol; 17: 747-755, 1999.	0.3 mg/m ² を 30 分間の 注入投与で 5 日間連続 投与 パクリタキセル及びシ スプラチン同時投与 後, 21 日毎	オランダ	1
	IIa	21 日 間	白金系抗癌剤を含む前化学療 法に抵抗性の卵巣癌に対する topotecan の第 II 相臨床試験 (試験番号：)	ECCO 9; 33 (Suppl 8): (Poster 537), 1997.	0.4 mg/m ² /日 (0.2~0.8 mg/m ² /日) 28 日毎に 21 日間連続 注入投与	アメリカ イギリス ドイツ	5
	IIb	5 日間	白金系抗癌剤又はパクリタキ セルを含む前化学療法に抵抗 性の卵巣癌に対する topotecan の第 II 相臨床試験 (試験番号：)	J Clin Oncol; 16 (10): 3345-3352, 1998.	1.5 mg/m ² /日 (1.0~2.0 mg/m ² /日) 1 日 1 回 5 日間, 30 分 間注入, 21 日毎	アメリカ ヨーロッパ	49

topotecan: 塩酸ノギテカン, CDDP: シスプラチン

(続く)

表ト-147 海外で実施された臨床試験：
アメリカの小細胞肺癌及び卵巣癌の申請資料中の試験（続き）

癌種	相	試験	公表論文	用法・用量 (及び対象薬剤)	国名	試験 実施 施設数	試験実施 期間
卵巣癌	IIb	5日間 白金系抗癌剤を含む前化学療法に抵抗性の卵巣癌に対する topotecan の第II相臨床試験 (試験番号：)	Ann Oncol; 8/5: 463-468, 1997.	1.5 mg/m ² /日(1.0~2.0 mg/m ² /日) 1日1回5日間, 30分間注入, 21日毎	ヨーロッパ	26	
	IIIb	5日間 未治療のⅢ又はⅣ期の進行卵巣癌に対する topotecan+シスプラチンとパクリタキセル+シスプラチンの比較試験 (試験番号：)	社内資料	0.75 mg/m ² /日 30分間注入 1日1回5日間 21日毎	ヨーロッパ	8	
乳癌	IIa	5日間 前治療に抵抗性の進行乳癌に対する topotecan の第II相臨床試験 (試験番号：)	ASCO; 16: 171a (Abstract 598), 1997.	1.5 mg/m ² /日 (±0.25 mg/m ²) 1日1回5日間, 30分間注入, 21日毎	フランス	10	
	21日間	未治療の進行乳癌に対する topotecan の第II相臨床試験 (試験番号：)	Br J Cancer; 76: 1636-1639, 1997.	0.4 mg/m ² /日 (0.2~0.8 mg/m ² /日) 28日毎に21日間連続注入投与	アメリカ スペイン	2	
結腸直腸癌	IIb	5日間 局所進行結腸直腸癌に対する topotecan の第II相臨床試験 (試験番号：)	Ann Oncol; 6/8: 844-846, 1995.	1.5 mg/m ² /日 (±0.25 mg/m ²) 1日1回5日間, 30分間注入, 21日毎	ヨーロッパ	10	
	II	21日間 未治療の結腸直腸癌に対する topotecan の第II相臨床試験 (試験番号：)	J Clin Oncol; 14/9: 2540-2545, 1996.	0.5 mg/m ² (0.2~0.8 mg/m ² /日) 28日毎に21日間連続注入投与	オランダ	1	
膵臓癌	IIa	21日間 未治療のⅢ又はⅣ期の膵臓癌に対する topotecan の第II相臨床試験 (試験番号：)	Euro J Can; 34/9: 1358-1362, 1998.	0.4 mg/m ² /日 (±0.1 mg/m ² /日) 28日毎に21日間連続注入投与	アメリカ	1	
神経膠腫	IIa	21日間 既治療のⅢ又はⅣ期の神経膠腫に対する topotecan の第II相臨床試験 (試験番号：)	ASCO; 16: 394a (Abstract 1404), 1997.	0.4 mg/m ² /日 (±0.1 mg/m ² /日) 28日毎に21日間連続注入投与	アメリカ イギリス	2	
骨髄性白血病	IIa	3日間 急性骨髄性白血病(AML)に対する topotecan の臨床試験 (試験番号：)	社内資料	4.0 mg/m ² /日 (+30%) 1日1回×3回, 28日毎	アメリカ	1	
Kaposi肉腫	IIa	5日間 既治療のAIDS関連Kaposi肉腫に対する topotecan の第II相臨床試験 (試験番号：)	社内資料	1.0 mg/m ² /日 (±0.25 mg/m ²) 1日1回5日間, 30分間注入, 21日毎	アメリカ	1	
HIVリンパ腫	IIa	5日間 AIDS関連の非ホジキンリンパ腫に対する topotecan の第II相臨床試験 (試験番号：)	社内資料	1.5 mg/m ² /日 (±0.25 mg/m ²) 1日1回5日間, 30分間注入, 21日毎	アメリカ	2	
AIDS	IIa	21日間 AIDS関連の進行性多病巣性白質脳症に対する topotecan の直後治療と遅延治療の比較試験 (試験番号：)	—	0.3 mg/m ² /日 28日毎に21日間連続注入投与	アメリカ フランス	2	

topotecan: 塩酸ノギテカン

◎効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案） 及びその設定根拠

	頁
1 効能・効果及びその設定根拠	475
1-1 効能・効果（案）	475
1-2 設定根拠	475
2 用法・用量及びその設定根拠	476
2-1 用法・用量（案）	476
2-2 設定根拠	476
3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	483

◎効能・効果，用法・用量，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

1-1 効能・効果（案）

小細胞肺癌

1-2 設定根拠

後期第Ⅱ相臨床試験において，小細胞肺癌の進行・再発癌患者を対象として同一内容の治験実施計画書にて独立した2つの試験（グループA，B）を実施した。その結果，グループAでは適格例 25.0%（13/52 例），グループBでは適格例 21.6%（11/51 例）の奏効率が得られた。また，安全性の面でも両試験ほぼ同様の成績が得られ，いずれも耐容可能であった。これらの成績はほぼ一貫しており，A，B 両試験で得られた成績を合わせると，奏効率は適格例 23.3%（24/103 例，95%信頼区間 15.5～32.7%）となり，95%信頼区間の下限値は，事前に設定していた閾値有効率 15%を超えていた。なお，グループBにおいて肺原発巣消失後に肺内転移巣がみられた再発例 1 例において CR が認められた（表 1）。

表 1 後期第Ⅱ相臨床試験/小細胞肺癌における抗腫瘍効果

適格例 (未投与例を除く)		症例数						奏効率 (%)	信頼区間 (%)
		CR	PR	MR	NC	PD	NE		
グループ A	52	0	13	3	19	11	6	13/52 (25.0)	15.5~36.8 (90% 信頼区間)
グループ B	51	1	10	2	16	19	3	11/51 (21.6)	12.6~33.2 (90% 信頼区間)
合 計	103	1	23	5	35	30	9	24/103 (23.3)	15.5~32.7 (95% 信頼区間)

主な評価部位別では，リンパ節，肺，肝，脳及び副腎の各転移巣に対してそれぞれ 17.2%（10/58 例），25.0%（3/12 例），23.5%（4/17 例），8.0%（2/25 例）及び 16.7%（2/12 例）の抗腫瘍効果が得られた。

また，塩酸イリノテカンを含む前化学療法が施行された再発症例 18 例において奏効例 4 例がみられた。

以上より，本剤は小細胞肺癌に対し有効な抗悪性腫瘍剤と判断し，申請効能を決定した。

2 用法・用量及びその設定根拠

2-1 用法・用量（案）

- i. ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、 1.0 mg/m^2 （体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。
これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜増減する。
- ii. 本剤投与時、100 mL の生理食塩液に混和し、30 分かけて点滴静注する。

2-2 設定根拠

- i. ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、 1.0 mg/m^2 （体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。

これを1コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜増減する。

非臨床試験成績より、本剤の抗腫瘍効果が時間依存性であることが示唆されており、また各種投与方法が検討された海外臨床試験において、5日間連日投与が有効性及び耐容性の面から優れた投与方法であることが示唆されたため、本邦においても5日間連日投与による第Ⅰ相臨床試験を実施した。その結果、MTD（最大耐用量）は $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ と推定され、DLF（用量制限因子）は白血球数減少であり、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少もみられたが、推奨用量並びにMTDでは、DLFである白血球数減少が投与開始から約3週間で回復していた。

この結果に基づき、前期第Ⅱ相臨床試験の推奨用量をMTDの一段階低用量である $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ とし、5日間連日投与後16日間休薬することを1コースとし、これを繰り返す投与方法を推奨用法として採用した。次コース以降については、DLFの白血球数減少及び比較的重症度の高かった血小板数減少を基準とした投与規定及び増量基準を設定し、Flemingの一標本多段階法を用いた試験を開始した。

しかし、試験終了間際の小細胞肺癌患者（前期第Ⅱ相試験全投与例103例中90例目）において、本剤との因果関係が否定できない消化管出血に伴う全身状態悪化による死亡例が認められたため、以降94例目から初回用量を $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ に変更し、更に治験実施計画書の増量基準に減量の基準を加え、試験を継続した。

前期第Ⅱ相試験で用いた初回用量 $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 及び $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ の5日間連日投与で血液毒性の所見が高頻度に見られたが、無処置あるいはG-CSF投与等の何らかの処置により投与開始後3週間前後で回復又は回復傾向が認められたこと、白・他覚的副作用は悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛が多くみられたが、グレード3以上の症状は少なかったことより、概ね耐容可能な安全性が示されたと考えられた。

有効性については、15例中4例の奏効例が認められた既治療小細胞肺癌に関しては、後期第Ⅱ相試験へ進むことが妥当であると判断した。推奨用量については、 $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ において

前述の死亡例が認められたこと及び1.0 mg/m²/日においても効果がみられたことから（1.0 mg/m²/日：1/2 例，1.2 mg/m²/日：3/13 例），初回用量を1.0 mg/m²/日とし，5日間連日投与を3週間毎に繰り返す投与方法を採用した。また，患者の状態により用量を増減する基準を設けた。

この推奨投与量・投与方法を臨床的に検証する目的で，小細胞肺癌に対する独立した2つの後期第Ⅱ相臨床試験（グループA，B）を実施した。その結果，両グループ合計の奏効率は適格例23.3%（24/103 例，95%信頼区間 15.5～32.7%）であり，95%信頼区間の下限は事前に設定していた閾値有効率15%を超えていたことから，十分な臨床効果が示されたと判断した。

適格例103例に初回用量1.0 mg/m²/日が投与され，そのうち次コース以降に1.2 mg/m²/日に増量された症例は8例，0.8 mg/m²/日に減量された症例は13例であり，82例は初回用量の維持投与が行われた。増量例では第2コース目に5例，第3コース目に2例及び第4コース目に1例，減量例では第2コース目に12例及び第3コース目に1例で用量変更が行われた。増量例及び減量例における増・減量後の投与コース数はそれぞれ1～4コース（中央値：2.5コース），1～3コース（中央値：1コース）であった。

用量変更パターン別の抗腫瘍効果を表2に示す。減量例及び増量例においても奏効例が認められた。減量例においては，13例中，PRが1例，原発巣に50%以上の縮小がみられたが効果持続期間が4週間に満たなかったためMRと判定された症例が1例，NCと判定された症例が8例であった。なお，8例のNC症例のうち，5例は原発部位，肺転移巣，肝転移巣，脳転移巣，リンパ節転移巣などに腫瘍の縮小が認められた。したがって，減量時においても抗腫瘍効果が期待できると判断した。増量例においては8例中4例に奏効例が認められており，また本剤のような細胞毒性を有する抗悪性腫瘍剤の場合には一般に最も効果の期待しうる用量として，安全に投与可能な最大用量が臨床的に使用されている。このことから，本剤1.2 mg/m²/日は更なる効果の発現が期待される用量と考えた。

表2 用量変更パターンと抗腫瘍効果

用量パターン(mg/m ² /日)	適格例	完全例	CR	PR	MR	NC	PD	NE [#]	奏効例 (%)	
									適格例	完全例
初回用量維持 (1.0→1.0)	82	76	1	18	4	22<2>	26	5<4>	19/82 (23.2)	19/76 (25.0)
増 量 (1.0→1.2)	8	8		4		3	1		4/8 (50.0)	4/8 (50.0)
減 量 (1.0→0.8)	13	12		1	1	7<1>	3		1/13 (7.7)	1/12 (8.3)
合 計	103	96	1	23	5	32<3>	30	5<4>	24/103 (23.3)	24/96 (25.0)

空欄は該当症例がないことを示す。

<>：不完全例，#：評価不能例

後期第Ⅱ相試験での主な自・他覚的副作用は，食欲不振60.4%（58/96 例），悪心・嘔吐59.4%（57/96 例），発熱36.5%（35/96 例），脱毛29.2%（28/96 例），易疲労感26.0%（25/96 例）であり，ほとんどがグレード2以下であった。

また，本剤との因果関係が否定できない主な臨床検査値異常の発現率は，白血球数減少100%（96/96 例），好中球数減少99.0%（95/96 例），血小板数減少87.5%（84/96 例），ヘモグ

ロビン減少 90.6% (87/96 例) であった。このうち、グレード 3 以上のものは白血球数減少 65.6% (63/96 例)、好中球数減少 84.4% (81/96 例)、血小板数減少 41.7% (40/96 例)、ヘモグロビン減少 45.8% (44/96 例) であり、好中球数減少においてグレード 4 の発現頻度が高かった。投与開始後回復までの中央値は白血球数 16 日、好中球数 16 日、血小板数 20 日、ヘモグロビン値 21 日であり、ほとんどの症例において回復が確認された。

発現頻度の高かった血液毒性について、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌に対する前期第 II 相臨床試験並びに小細胞肺癌に対する後期第 II 相臨床試験における全投与症例 207 例について評価した。

本剤の主な副作用は白血球数・好中球数・血小板数・ヘモグロビン減少であるが、これらの多くは G-CSF 等の処置の有無に関わらず回復し、その回復率は白血球数減少で 92.1% (503/546 コース)、好中球数減少で 84.6% (424/501 コース)、血小板数減少で 99.1% (335/338 コース)、ヘモグロビン減少で 56.8% (213/375 コース) であった。ヘモグロビン減少については、他の 3 項目に比較し回復率は低いものの、nadir の中央値は 8.6 g/dL (グレード 2) と比較的軽度であった。投与開始後回復までの日数の中央値は白血球では 17 日、好中球 17 日、血小板 20 日、ヘモグロビン値 21 日であった (表 3、表 4)。白血球系の中では、白血球数減少と比較し白血球分画中の好中球数減少の方が発現率・重症度ともに高く、本剤の影響を強く受けているものと考えられた。したがって、白血球数よりも好中球数を安全性の指標として用いることがより適切であると判断した。

表 3 第 II 相臨床試験における白血球数及び好中球数の変動 (中央値、投与例: 207 例)

G-CSF 使用	白血球数						好中球数					
	評価 コース数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復		評価 コース数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復	
		(/mm ³)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}		(/mm ³)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}
全コース	565	1910 (100~4800)	10	546	503	17	530	800.0 (0~6762.0)	10	501	424	17
G-CSF 非使用 コース	236	2430 (1160~4800)	11	217	186	21	226	989.75 (187.2~ 3811.5)	12	210	153	21
G-CSF 使用 コース	329	1700 (100~3500)	9	329	317	15	304	720.0 (0~6762.0)	9	291	271	14

#1: 中央値(範囲), #2: 投与開始から白血球数は 4000/mm³ 以上、好中球数は 2000/mm³ 以上までの日数
日本癌治療学会の「固形癌化学療法効果増強の判定基準/副作用の記載様式: 1986 年版」のグレード 1 以上を減少例とした。

表4 第II相臨床試験における血小板数及びヘモグロビン値の変動
(中央値、投与例：207例)

処置	血小板数						ヘモグロビン値					
	評価 コース数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復		評価 コース数	Nadir ^{#1}		発現 コース数	回復	
		($\times 10^4/\text{mm}^3$)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}		(g/dL)	到達 日数		コース 数	日数 ^{#2}
全コース	565	8.5 (0.1~57.2)	14	338	335	20	565	8.6 (4.4~14.5)	13	375	213	21
非処置 コース	524	8.9 (1.0~57.2)	14	297	296	20	503	8.9 (5.5~14.5)	14	314	170	22.5
処置 コース	41	2.3 (0.1~9.1)	12	41	39	23	62	7.1 (4.4~9.5)	11	61	43	17

#1：中央値(範囲)，#2：投与開始から血小板数は10万/mm³以上，ヘモグロビン値は9.5 g/dL以上までの日数
血小板数10万/mm³，ヘモグロビン値9.5 g/dL未満に減少したコースを発現コースとした。

本剤の第II相臨床試験においては，血液毒性を指標とする用量変更の基準が設けられていた。したがって，用量の増減による血液毒性に対する影響を検討した。第II相臨床試験（初回用量1.0 mg/m²/日又は1.2 mg/m²/日）で採用した増減量基準を参考までに以下に示す。

-増量基準（1.2 mg/m²/日→1.5 mg/m²/日，1.0 mg/m²/日→1.2 mg/m²/日）

1コース投与後，白血球数及び血小板数の最低値が，グレード2以下（白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$ ，血小板数 ≥ 5 万/mm³）の場合には，治験担当医師の判断により2コース以降の用量を増量してもよい。

-減量基準（1.0 mg/m²/日→0.8 mg/m²/日）

本剤の投与により，グレード4の白血球数減少又は血小板数減少（白血球数 $< 1,000/\text{mm}^3$ ，血小板数 < 3 万/mm³）を認めた場合には，治験担当医師の判断により次コースの用量を減量する。

用量を変更した症例の血液検査所見を用量変更直前直後と比較したものを表5に示す。減量例における白血球数減少，好中球数減少及び血小板数減少のnadir値は，減量直前よりも減量直後のコースで高値であった。増量例においては，白血球数減少，好中球数減少，血小板数減少，ヘモグロビン減少のnadir値は，増量前後のコースでほとんど差がなかった。このことから，上記の増減量基準下では，減量することにより血液毒性の軽減が可能であり，また増量しても血液毒性に与える影響が少ないと考えられた。

次に初回用量を維持した症例と変更した症例の血液検査所見を合わせ、用量変更パターン別に表6に示した。増量例は初回用量維持例並びに減量例よりもむしろ血液毒性の発現率・重症度ともに軽度であった。

上述した国内臨床試験の結果に基づき，本剤の用法・用量は，初回用量を1.0 mg/m²/日とし，1日1回5日間連日点滴静注を行い，16日間休薬することを1コースとした。なお，投与に先立ち，十分な骨髓機能を保持していることあるいは回復したことを確認することは重要と

考え、「各コースの投与開始にあたっては、骨髓機能の保持又は回復したことを確認のうえ投与すること」を【使用上の注意】の「重要な基本的注意」の項に記載し、参考として後期第Ⅱ相臨床試験における投与開始前の骨髓機能に関する規定を添付文書(案)の【臨床成績】中に記載した。

また、前コースの白血球数及び血小板数の減少がグレード 2 以下である症例では増量後の安全性に問題がなかったこと、並びにグレード 4 の症例においては減量することにより血液毒性の程度が軽減され、しかも臨床効果を示す例も認められたことから、用量の増減を行い投与を継続することは妥当と判断し、患者の状態により適宜増減することとした。更に、用量増減の目安を＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に記載し、参考として添付文書(案)の【臨床成績】中に後期第Ⅱ相臨床試験における用量の変更に関する規定を記載した。

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

この規定は臨床試験の使用実態に合わせ設定した。

表 5 用量変更直前直後の血液検査所見 (投与例: 207例)

初回用量		Nadir 値			
1.0 mg/m ² /日	検査項目	減量直前のコース		減量直後のコース	
		コース数	中央値 (範囲)	コース数	中央値 (範囲)
	白血球数 (/mm ³)	14	1700 (800~2600)	14	2050 (1200~4100)
	好中球数 (/mm ³)	14	574.0 (180.0~1562.6)	14	1042.5 (494.0~2508.38)
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	14	2.6 (1.0~13.7)	14	7.15 (3.9~17.6)
	ヘモグロビン値 (g/dL)	14	8.65 (7.6~11.1)	14	8.05 (5.5~9.4)
	検査項目	増量直前のコース		増量直後のコース	
		コース数	中央値 (範囲)	コース数	中央値 (範囲)
	白血球数 (/mm ³)	9	3100 (2600~4110)	9	2900 (2300~4420)
	好中球数 (/mm ³)	9	1109.6 (768.0~1723.8)	9	1201.2 (513.0~1493.5)
1.2 mg/m ² /日	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	9	8.7 (7.8~20.4)	9	12.0 (7.7~19.2)
	ヘモグロビン値 (g/dL)	9	10.8 (8.6~13.4)	9	8.6 (5.9~12.2)
	検査項目	減量*直前のコース		減量*直後のコース	
		コース数	中央値 (範囲)	コース数	中央値 (範囲)
	白血球数 (/mm ³)	10	1030 (400~2100)	10	1900 (900~2800)
	好中球数 (/mm ³)	8	221.7 (24.0~368.6)	8	746.8 (450.0~2640.0)
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	10	1.85 (0.3~27.5)	10	6.0 (0.6~18.5)
	ヘモグロビン値 (g/dL)	10	7.7 (6.5~10.7)	10	7.8 (6.9~10.3)
	検査項目	増量直前のコース		増量直後のコース	
		コース数	中央値 (範囲)	コース数	中央値 (範囲)
	白血球数 (/mm ³)	8	2850 (2300~4000)	8	2650 (900~4800)
	好中球数 (/mm ³)	7	1147.0 (270.0~3811.5)	7	868.0 (279.0~1584.0)
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	8	13.1 (6.4~23.5)	8	12.8 (5.1~25.6)
	ヘモグロビン値 (g/dL)	8	10.05 (7.2~11.9)	8	10.2 (7.5~11.3)

*: 減量基準を設定していなかったため、担当医師の判断により減量実施

表 6 用量変更パターンと血液検査所見 (副作用、投与例: 207例)

初回 用量 (mg/m ² /日)	検査項目	用量パターン	評価 例数	発現例数 (%)	グレード*									
					1		2		3		4		3 以上	
					例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
1.0	白血球数	初回用量維持	90	89 (98.9)	5	5.6	21	23.3	62	68.9	1	1.1	63	70.0
		増量	9	9 (100)	2	22.2	7	77.8						
		減量	14	14 (100)			3	21.4	8	57.1	3	21.4	11	78.6
	好中球数	初回用量維持	90	86 (95.6)	1	1.1	11	12.2	46	51.1	28	31.1	74	82.2
		増量	9	9 (100)			3	33.3	6	66.7			6	66.7
		減量	14	14 (100)			2	14.3	5	35.7	7	50.0	12	85.7
	血小板数	初回用量維持	90	77 (85.6)	24	26.7	22	24.4	26	28.9	5	5.6	31	34.4
		増量	9	6 (66.7)	6	66.7								
		減量	14	14 (100)	1	7.1			5	35.7	8	57.1	13	92.9
	ヘモグロビン値	初回用量維持	90	80 (88.9)	15	16.7	27	30.0	35	38.9	3	3.3	38	42.2
		増量	9	7 (77.8)	2	22.2	1	11.1	3	33.3	1	11.1	4	44.4
		減量	14	14 (100)			7	50.0	5	35.7	2	14.3	7	50.0
1.2	白血球数	初回用量維持	76	75 (98.7)	2	2.6	17	22.4	42	55.3	14	18.4	56	73.7
		増量	8	8 (100)	2	25.0	5	62.5			1	12.5	1	12.5
		減量*	10	10 (100)			1	10.0	4	40.0	5	50.0	9	90.0
	好中球数	初回用量維持	76	66 (86.8)	1	1.3	7	9.2	22	28.9	36	47.4	58	76.3
		増量	8	7 (87.5)			1	12.5	4	50.0	2	25.0	6	75.0
		減量*	10	7 (70.0)							7	70.0	7	70.0
	血小板数	初回用量維持	76	65 (85.5)	12	15.8	16	21.1	17	22.4	19	25.0	36	47.4
		増量	8	4 (50.0)	1	12.5	2	25.0						
		減量*	10	9 (90.0)			1	10.0	1	10.0	7	70.0	8	80.0
	ヘモグロビン値	初回用量維持	76	71 (93.4)	7	9.2	17	22.4	41	53.9	6	7.9	47	61.8
		増量	8	7 (87.5)	4	50.0	2	25.0	1	12.5			1	12.5
		減量*	10	9 (90.0)					9	90.0			9	90.0

: グレードは日本癌治療学会「副作用記載様式: 1986 年版」による。

* : 減量基準を設定していなかったため、担当医師の判断により減量実施

空欄は該当症例がないことを示す。

3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

警告（案）の項目	設定根拠
【警告】 本剤は骨髄抑制性が強いいため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。 (1) 重篤な骨髄抑制のある患者 (2) 重篤な感染症を合併している患者 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 (4) 授乳中の患者 (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読すること。	動物試験成績、本邦での臨床試験において重度の血液毒性所見が認められていること並びに本剤の海外における添付文書に基づき設定した。
禁忌（案）の項目	設定根拠
【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 〔重度の血液毒性所見が発現し、重症感染症を併発するおそれがある。〕 2. 重篤な感染症を合併している患者 〔感染症が増悪することがある。〕 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照〕 4. 授乳中の患者 〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照〕 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1,2. 本邦での臨床試験において重度の血液毒性所見が認められていること及び類薬における記載並びに本剤の海外における添付文書に基づき設定した。 3,4. 動物試験成績及び本剤の海外における添付文書に基づき記載した。 5. 医薬品の一般的な注意事項として設定した。

用法・用量の項目	設定根拠								
<用法・用量に関連する使用上の注意> (1)本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜増減すること。（「臨床成績」の項参照） <増減量の目安> <table data-bbox="370 548 866 689"> <tr> <th>増減量の段階</th><th>投与量</th></tr> <tr> <td>1段階増量</td><td>1.2 mg/m²/日</td></tr> <tr> <td>初回投与量</td><td>1.0 mg/m²/日</td></tr> <tr> <td>1段階減量</td><td>0.8 mg/m²/日</td></tr> </table> なお、1.2mg/m²/日を超える用量で検討された本邦での小細胞肺癌の成績はない。 (2)腎障害（クレアチニンクリアランス 20～39mL/分）のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので、初回投与量は 0.5mg/m²/日とする。なお、クレアチニンクリアランスが20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。（「薬物動態」の項参照）	増減量の段階	投与量	1段階増量	1.2 mg/m ² /日	初回投与量	1.0 mg/m ² /日	1段階減量	0.8 mg/m ² /日	本邦における臨床試験並びに海外における添付文書に基づき設定した。
増減量の段階	投与量								
1段階増量	1.2 mg/m ² /日								
初回投与量	1.0 mg/m ² /日								
1段階減量	0.8 mg/m ² /日								

使用上の注意（案）の項目	設定根拠
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〔重度の血液毒性所見が発現し、感染症等を併発するおそれがある。〕 (2) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕 (3) 全身衰弱が著しい患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	(1)臨床試験成績において重度の血液毒性所見が認められたこと並びに類薬における記載を勘案して設定した。 (2)海外の試験成績において、重度の腎障害患者では血漿クリアランスが低下し、血中半減期が延長することが認められていることから設定した。 (3)一般的に投与前の一般状態が悪い症例において、副作用が強くあらわれるおそれがあることを勘案して設定した。 (4)平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い設定した。具体的な内容は対応する項目に記載した。
2. 重要な基本的注意 (1) 骨髄抑制による重篤な副作用（感染症、出血傾向）が起こるおそれがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、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、抗菌剤・G-CSF 製剤・血液製剤投与等の適切な処置を行うこと。 なお、各コースの投与開始にあたっては、骨髄機能が保持又は回復したことを確認のうえ投与すること。（「臨床成績」の項参照） (2) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。 (3) 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。 (4) 易疲労感が発現した場合には、自動車の運転又は機械の操作に注意すること。	(1)本邦での臨床試験において、重度の血液毒性所見が発現していることから設定した。 (2)悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に出現したことから設定した。 (3)動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたこと並びに抗悪性腫瘍剤に共通の重要な基本的注意として設定した。 (4)海外における添付文書に基づき設定した。

使用上の注意（案）の項目			設定根拠
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			本剤の主な副作用は骨髄抑制性によるものであり、副作用が増強するおそれがあること及び動物実験において本剤の腎排泄に陰イオン輸送系による尿細管分泌機構の関与が示唆されたことから設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
他の抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）、放射線照射	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。 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適切な措置を行うこと。	併用により殺細胞作用が増強される。 シスプラチンを前投与することにより本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。	
腎陰イオン輸送系阻害剤（プロベネシド等）	臨床での検討成績はなく、排泄への影響の程度については不明である。	動物試験（マウス）において、本剤の腎排泄に陰イオン輸送系による尿細管分泌機構の関与が示唆されたので、併用により本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。	
4. 副作用 本邦の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、6例（悪液質及び敗血症、肺炎及び癌進行、消化管出血に伴う全身状態悪化、急性腎不全、間質性肺炎の悪化による気胸、肺炎の悪化及び気道閉塞）に認められた。 各種固形癌に対する前期第Ⅱ相臨床試験及び小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験において投与された全207症例中に認められた主な副作用は悪心・嘔吐(57.5%)、食欲不振(57.0%)、脱毛(28.5%)、発熱(24.2%)、易疲労感(21.7%)等であった。 臨床検査値異常としては、白血球数減少(99.0%)、好中球数減少(97.9%)、赤血球数減少(91.3%)、ヘモグロビン減少(90.8%)、血小板数減少(84.5%)等の血液毒性所見が主に認められ、白血球数 2,000/mm ³ 未満、好中球数 1,000/mm ³ 未満、ヘモグロビン値 8.0g/dL未満、血小板数 5万/mm ³ 未満の発現率はそれぞれ 67.6%、84.5%、51.2%、42.5%であった。			平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い、臨床試験でみられた副作用の発生状況の概要を記載した。 なお、死亡例については、今回効能として申請していない子宮頸癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験でみられた死亡例1例も含めた。
(1) 重大な副作用 骨髄抑制：汎血球減少、白血球数減少、好中球数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少等の重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗菌剤・G-CSF製剤・血液製剤投与等適切な処置を行うこと。 消化管出血：消化管出血（下血を含む：1.4%）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するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板数減少を伴った消化管出血による死亡例が報告されている。			
(2) 重大な副作用（類薬） 類薬（塩酸イリノテカン）において、高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞、間質性肺炎があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常がみとめられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			(1)平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い、特に注意を要する副作用について、本邦での臨床試験及び海外における添付文書に基づき「重大な副作用」の項に記載した。 (2)平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い、類薬で知られている重大な副作用は、安全性上、重要な参考情報と考え記載した。

使用上の注意（案）の項目

設定根拠

(3) その他の副作用

	20%以上又は 頻度不明	5～20%未満	5%未満
消化器系	悪心・嘔吐、 食欲不振	口内炎、下痢	腹痛、便秘等
肝臓		GPT 上昇、GOT 上昇	総ビリルビン上昇、 ALP 上昇、 肝機能障害等
腎臓		BUN 上昇、 尿糖、尿蛋白、 尿沈渣	尿ウレリナーゼン、 血尿等
皮膚	脱毛		
過敏症	発疹等の過敏 症状		
全身症状	発熱、 易疲労感	体重減少、状態悪化、 頭痛	
その他		総蛋白減少、アルブミン 減少、LDH 上昇、 ナトリウム減少、カリウム増加 クロール減少、カルシウム減少	LDH 下降、 クレアチニン上昇、 ナトリウム増加、カリウム減 少、クロール増加、 静脈炎等

(2)平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い、重大な副作用以外の副作用について、本邦での臨床試験及び海外における添付文書に基づき記載した。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、一般的に高齢者では腎機能が低下していることが多く、排泄が遅れることにより血液毒性等が増強するおそれがある。異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔及び用量に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなどして慎重に投与すること。

高齢者で副作用が高度に発現する結果は得られていないが、類薬の記載を勘案し、医薬品の一般的な注意事項として記載した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：動物実験（ラット）で催奇形性作用が報告されているので、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。
- (2) 授乳婦：動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には授乳を中止させること。

(1)動物実験で胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたこと並びに類薬における記載を勘案し、平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い記載した。

(2)動物実験で乳汁中への移行が示されていること、生殖発生毒性試験において、出生児（F1）に体重増加抑制が認められたこと並びに類薬における記載及び本剤の海外における添付文書に基づき設定した。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

本剤の臨床試験においては小児の使用経験がないため、平成9年4月25日付薬発第607号通知に従い記載した。

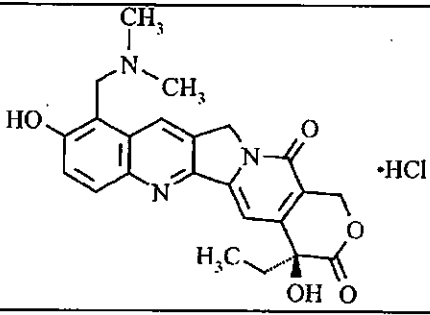
使用上の注意（案）の項目	設定根拠
8. 過量投与 本剤過量投与に対する解毒薬はない。過量投与後の主な症状は血液毒性所見及び口内炎が予想される。 9. 適用上の注意 (1) 調製時：本剤は細胞毒性を有するため、調製時には防護具（眼鏡、手袋、マスク等）を着用すること。薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には多量の流水で洗い流すこと。 (2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 (3) 投与時： 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に炎症反応をおこすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。 2) 本剤は輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。 (4) 保存時：本剤は光に不安定なので遮光保存すること。 10. その他の注意 がん原性試験は実施していないが、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験の遺伝毒性試験において、いずれも陽性の結果が報告されており、がん原性を有する可能性がある。	本剤の海外における添付文書に基づき記載した。 (1) 本剤は細胞毒性を有するため、類薬における記載及び海外における添付文書に基づき設定した。 (2),(3)1) 動物実験（ラット及びイヌ）で局所刺激性を示唆する所見は得られていないが、本邦での臨床試験において、注射部位血管に軽度の炎症反応を起こした症例がみられたこと及び海外における添付文書に基づき設定した。 (3)2),(4) 本剤の安定性試験成績に基づき設定した。 遺伝毒性試験において、陽性の結果が報告されていることから設定した。

◎毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	頁
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	489

◎毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(+)-(4 <i>S</i>)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-1 <i>H</i> -ピラ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2- <i>b</i>]キノリン-3,14(4 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-ジオン (別名 ノギテカン), その塩類及びそれらの製剤									
構造式										
効能・効果	小細胞肺癌									
用法・用量	1. ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0 mg/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。 これを1コースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜増減する。 2. 本剤投与時、100 mL の生理食塩液に混和し、30 分かけて点滴静注する。									
劇薬等の指定	毒薬	原体	劇薬	製剤	指定医薬品	原体製剤	要指示医薬品	原体製剤	広告制限医薬品	原体製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：塩酸ノギテカン 製剤：ハイカムチン注射用 (1 バイアル中塩酸ノギテカン をノギテカンとして 1.1mg 又は 4mg 含有)									
毒性	急性	概略の致死量(mg/kg)	ラット ♂ 25 ♀ 25 イヌ ♂ 3.7 ♀ 3.7							
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見			
		ラット	4 週	静脈内	0.0023, 0.023, 0.23	0.0023	体重増加抑制, WBC・血小板・RBC 系パラメータ減少, 骨髓造血細胞減少, リンパ組織リンパ球減少, 毛嚢単細胞壊死, 毛嚢炎			
		イヌ	4 週	静脈内	0.001, 0.005, 0.02	0.001	WBC・血小板減少, リンパ組織・結腸粘膜萎縮, 精原細胞多核巨細胞形成			

(続く)

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

毒 性 (続き)	慢性	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		ラット	6 カ月	静脈内	0.0023, 0.0069, 0.023	0.023	なし
		イヌ	6 カ月	静脈内	0.001, 0.003, 0.01	♂0.003 ♀0.001	RBC 系パラメー タ減少
副 作 用	自・他覚的副作用				臨床検査値異常		
	副作用発現率		167/207=80.7%		臨床検査値異常発現率		207/207=100%
	副作用の種類		例数		臨床検査値異常の種類		例数(評価例数)
	悪心・嘔吐		119		白血球数減少		205(207)
	食欲不振		118		好中球数減少		189(193)
	脱毛		59		赤血球数減少		188(206)
	発熱		50		ヘモグロビン減少		188(207)
	易疲労感		45 等		血小板数減少		175(207) 等
会 社	スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社				原体：輸入，製剤：輸入		