

衛研発 第 3047 号
平成 12 年 10 月 27 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

販売名 ハイカムチン注射用

一般名 塩酸ノギテカン

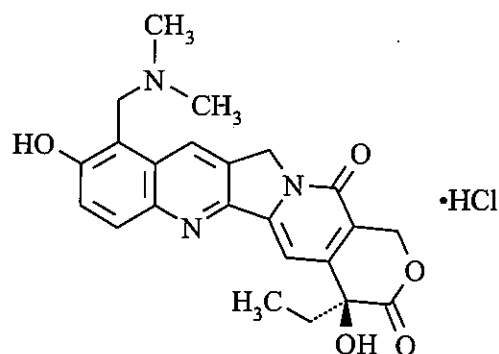
申請者名 スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社

申請年月日 平成 11 年 5 月 26 日 (原体及び製剤の輸入承認申請)

剤型・含量 1 バイアル中に塩酸ノギテカンをノギテカンとして 1.1mg 又は 4.0mg 含有
する用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

申請区分 1 - (1) 新有効成分含有医薬品

化学構造



($C_{23}H_{23}N_3O_5 \cdot HCl$; 分子量 457.91)

化学名

(日本名) (+)-(4*S*)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-1*H*-ピラノ[3',4':6,7]
インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-3,14(4*H*,12*H*)-ジオン 一塩酸塩

(英名) (+)-(4*S*)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1*H*-pyrano[3',4':6,7]
indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*,12*H*)-dione monohydrochloride

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 12 年 10 月 24 日作成

販 売 名 ハイカムチン注射用
一 般 名 塩酸ノギテカン
申 請 者 スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社
申請年月日 平成 11 年 5 月 26 日 (原体及び製剤の輸入承認申請)

審査結果

有効性については、既治療の小細胞肺癌に対する国内後期第 II 相試験における本薬の単独投与の奏効率は、23.3%(24/103 例)であり、また海外の比較試験(J Clin Oncol 17:658, 1999)では、既治療の小細胞肺癌に対して本薬の単独投与は標準的療法のひとつである CAV 療法と奏効率及び生存期間は同様であり、症状の緩和効果は CAV 療法よりも優れていることが示唆されていることより、本薬の小細胞肺癌に対する単剤での腫瘍縮小効果は認められる。ただし、他剤との併用にて化学療法が施行される可能性があること等を考慮し、本薬の臨床的位置づけを更に明確にするために適切な市販後臨床試験の実施を承認条件とする。

安全性については、小細胞肺癌に対する国内臨床試験の結果より、血液毒性に対する十分な対処療法が行われるのであれば、今回申請された用法・用量での本剤の安全性は担保可能である。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付することが適当であると判断した。

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

[承認条件]

小細胞肺癌に対する国内における本剤の臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

審査報告（１）

平成 12 年 9 月 8 日作成

1. 申請品目

- 〔販 売 名〕 ハイカムチン注
〔一 般 名〕 塩酸ノギテカン
〔申 請 者〕 スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 11 年 5 月 26 日
〔申請時の効能・効果〕
小細胞肺癌
〔申請時の用法・用量〕

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

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸ノギテカンは英国スミスクライン・ビーチャム社で開発された半合成カンプトテシン誘導体で、DNA-Ⅰ型トポイソメラーゼ（トポⅠ）共有結合複合体に結合し、これを安定化することにより、トポⅠの DNA 超ラセン構造弛緩作用を抑制する抗悪性腫瘍薬である。

国内での本薬の開発は、海外で実施された非臨床試験成績及び臨床試験成績の結果から、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 3 週間毎に繰り返す投与方法の検討を目的とした第Ⅰ相試験が開始されている。これらの結果及び海外臨床試験成績より 5 日間連日投与法において抗腫瘍効果が期待されたことから、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌及び卵巣癌患者を対象とした前期第Ⅱ相試験が実施されている。その後、Fleming の一標本多段階法に基づき実施した前期第Ⅱ相試験において 15 例中 4 例に奏効例が認められた小細胞肺癌について、進行・再発患者を対象に後期第Ⅱ相試験が実施され、有用性が期待されると考えられたことから、本薬の承認申請がなされた。

なお、海外においては、2000 年 8 月現在で既治療例の小細胞肺癌患者を対象として、米

国、スイス及びカナダをはじめ 34 カ国で承認されている。

製剤は、1 バイアル中に塩酸ノギテカン（ノギテカン）として 1.1mg 又は 4.0mg 含有する用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤であり、「小細胞肺癌」を効能・効果とした新有効成分含有医薬品としての輸入承認申請が行われたものである。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬の化学構造は紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、¹H-核磁気共鳴スペクトル、¹³C-核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル及び円二色性スペクトルによって支持された。また、原薬の物理的・化学的性質は、外観、溶解性、吸湿性、pH、融点（分解点）、熱分析、解離定数（pKa）、ラクトン環の開環、分配係数、蛍光性、結晶多形、旋光性、光学異性体、類縁物質（ ）、不純物量、強制分解物試験が検討された。

原薬の規格としては含量、性状（ ）、確認試験（ ）、旋光度、純度試験〔 〕、水分、強熱残渣及び定量法（ ）が設定されている。

製剤の規格としては含量、性状（ ）、確認試験（ ）、pH、純度試験（ ）、水分、重量偏差試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験及び定量（ ）が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下、「審査センター」という。）は、臨床用量 1mg/m²/日から考えると 1 日必要量は 1.5mg と考えられることから、必要量の 2.5 倍以上の本薬を含む製剤設計を行った理由を問うた。これに対し申請者は、以下のように回答した。4mg 製剤は

に対応するために必要な製剤である。しかしながら、今回の小細胞肺癌に対する申請用量としては、4mg 製剤は容れ目が多いことから、薬価収載申請及び市販はせず、高用量投与の必要性が生じた時点で薬価収載申請を行う予定である。したがって、今回の小細胞肺癌の申請用量に対しては小容量の製剤として、成分・分量及び製造方法が同一で、容れ目のみ異なる 1mg 製剤を追加申請する。この回答に対し審査センターは新たに 1mg 製剤が申請されることで、医療現場における廃棄物量の削減と必要以上の患者負担を避けることができると判断し、これを了承した。

審査センターは定量法の室内再現精度の評価が十分でなかったもので、再評価を指示した。これに対して、申請者は新たに室内再現精度に関する分析バリデーションを実施し、室内再現精度は適切に保たれていることを説明した。審査センターは本回答を妥当と判断した。

審査センターは原薬の定量法の規格設定において、実測値、安定性試験成績をどう考慮したのか説明を求めた。これに対し申請者からは、原薬 3 ロットの全実測値 (n=9) は

であり、長期保存試験の結果において、60 ヶ月後の含量値は、経時的にほとんど変化を認めず安定であったことから、実測値間のばらつきを考慮し、原薬の含量規格をと設定するとの回答を得た。審査センターはこの回答を妥当と考え、了承した。

審査センターはエンドトキシン試験を規格に設定することを求めた。申請者は参考試験であったエンドトキシン試験を規格試験として設定すると回答した。この回答に対し、審査センターは妥当な設定がなされていると判断し、これを了承した。

このほか、 ^1H -核磁気共鳴スペクトル及び ^{13}C -核磁気共鳴スペクトルにおける測定周波数、 ^1H -核磁気共鳴スペクトルにおける結合定数、質量分析スペクトルにおける各スペクトルの帰属、ジエチルエーテルに対する溶解性の記述の削除、重金属試験における鉛の添加回収率、原薬の類縁物質に関し類縁物質の相対感度及び規格設定の根拠、

製剤化することによってどの類縁物質が増加したのか及び類縁物質設定の根拠を照会した。これらに関しては、申請者より回答及び申請資料の訂正が提案された。これらの回答及び申請資料の訂正について、審査センターは妥当と考え、これらを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬の安定性試験に関しては、苛酷試験として加温条件 (45℃、3 ヶ月)、加湿条件 (25℃、90% RH、3 ヶ月) 及び光照射条件 (白色蛍光灯 約 1,000Lux、120 万 Lux・hr) における安定性試験、加速試験 (5℃、6 ヶ月) 及び長期保存試験 (-10℃、48 ヶ月) が実施された。その結果、原薬は吸湿性があり、温度及び光により類縁物質の増加並びに定量値の低下が認められた。しかし、シリカゲル入りのポリエチレン二重袋に入れた後、缶に入れた状態で-10℃で保存するとき、4 年間は安定であったことから、貯法及び有効期間を「遮光、気密容器、-10℃、4 年間」と暫定的に設定した。

4mg 製剤の安定性試験に関しては、苛酷試験として加温条件 (60℃、3 ヶ月)、光照射条件 (白色蛍光灯 約 1,000Lux、120 万 Lux・hr) における安定性試験、加速試験 (40℃、75% RH、6 ヶ月) 及び長期保存試験 (25℃、60% RH、36 ヶ月) が実施された。なお、製剤はバイアル密封包装製剤であることから、苛酷試験の加湿条件下での検討は行われていない。その結果、製剤は温度により分解生成物の増加、光により定量値の低下及び分解生成物の増加が認められたが、遮光した状態で密封容器に保存するとき、室温で 3 年間安定であったことから、4mg 製剤の貯法を「遮光、密封容器」と設定した。

審査センターは原薬の安定性試験に関し、60 ヶ月の試験終了後、結果の提出を求めた。これに対し、申請者は原薬の 60 ヶ月目のデータを提出し、原薬の有効期間を 5 年としたい

と回答した。提出されたデータを審査センターは慎重に吟味した結果、原薬はシリカゲル入りのポリエチレン二重袋に入れた後、缶に入れた状態で-10℃で保存するとき 60 ヶ月安定であり、その有効期限を 5 年間とすることを妥当と考えた。

審査センターは、追加申請することとされた 1mg 製剤について安定性データの提出を求めた。申請者は 1mg 製剤の加速試験（40℃、75%RH、6 ヶ月）及び長期保存試験（25℃、60%RH、12 ヶ月）のデータを提出した。さらに 1mg 製剤の有効期間に関しては 6 ヶ月の加速試験及び 12 ヶ月の長期保存試験の結果から 3 年間の安定性が十分推測できると回答した。審査センターは①1mg 製剤と 4mg 製剤は同一処方の凍結乾燥品であること、②本有効成分は化成品であり、極めて安定であることが 4mg 製剤の試験結果から推定されること、③1mg 製剤は 12 ヶ月の長期保存試験において安定に存在し、また 1mg 製剤と 4mg 製剤の 6 ヶ月の加速試験において、どちらにも規格外製品ができなかったこと及び④分析法バリデーションが適切に設定されていることを鑑みて、申請者の推測は妥当であると判断した。なお、1 mg 製剤については、長期保存試験を実施中であり、室温で 3 年間の安定性を社内的に確認する予定であるとされ、併せてその結果を定期的に報告するとの回答が申請者よりなされたことから、審査センターはこれを了承し、有効期間を 3 年間とすることとした。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖毒性、その他の毒性に関する資料

単回静脈内投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施されており、概略の致死量はラットで 25mg/kg、イヌで 3.7mg/kg と判断されている。主な所見としては骨髓造血細胞、白血球、血小板及びリンパ球の減少、並びに胃腸粘膜変性・壊死、さらに精子細胞変性、黄体変性・壊死が認められている。

反復静脈内投与毒性試験はラット及びイヌを用いて 4 週間及び 6 ヶ月間で実施されている。動物の死亡はイヌ 4 週間投与試験の最高用量群で雌 1 匹に見られている。主な所見としては造血器、消化管、精巣、毛嚢等の細胞分裂の盛んな器官・組織に認められたが、これらはいずれも本薬の主薬効に起因するものと考えられている。また、TK(toxicokinetics)試験において、本薬の曝露量(C_{max} 及び AUC)は投与量にほぼ比例し、反復投与による変化は見られず、明らかな性差も認められていない。各試験における無毒性量はラットの 4 週間投与試験で 0.0023mg/kg、6 ヶ月間投与試験で 0.023mg/kg、イヌの 4 週間投与試験で 0.001mg/kg、6 ヶ月間投与試験で 0.003～0.01mg/kg と判断されている。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて実施されている。雄ラット受胎能試験では雄親動物の生殖能及び胎児に異常は認められていない。雌ラット受胎能試験では黄体数、着床数、着床前死亡率及び吸収胚が有意に増加している。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において、いずれも胚・胎児毒性がみられ、ラットでは催奇形性が認められている。ラットの周産期及び授乳期投与試験では妊娠期間の延長、出生児生存率の低下、体重増加抑制及び内臓異常発生頻度の増加があり、催奇形性が認められたが、出生児の形

態分化、行動・機能発達等に影響はみられていない。これらの結果より、無毒性量は親の一般毒性で 0.01mg/kg、雄の生殖能で 0.115mg/kg、雌の生殖能で 0.023mg/kg、胎児及び出生児で 0.01mg/kg と判断されている。なお、過排卵の発現機序を検討する試験において、過排卵は閉鎖過程にある卵胞の救済及び卵胞形成の亢進によるものではなく、卵胞閉鎖の抑制が生じて誘発された可能性が示唆されている。

抗原性試験は、モルモットの ASA 反応及びマウス-ラットの異種 PCA 反応において陰性、モルモットの同種 PCA 反応で陽性の結果が得られている。

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性の結果を示したが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験では陽性の結果が得られている。これらの結果は I 型トポイソメラーゼ阻害薬である本薬が、真核細胞に対してその薬理作用に基づき DNA 複製を阻害したことに起因すると考えられる。

局所刺激性試験は申請製剤と同組成の溶液及びその 10 倍濃縮液をイヌの静脈内単回投与により実施されており、その結果、局所刺激性は生理食塩液と同程度と判断されている。

不純物の毒性は規格上限を超える不純物を含むロットをラットに 14 日間反復静脈内投与した結果、毒性の増強はみられていない。

依存性試験及びがん原性試験は実施されていない。なお、がん原性については本薬がトポ I 阻害を介した DNA 複製阻害作用を有する変異原物質であり、がん原性を有すると考えられている。

審査センターでは、ラット 4 週間反復投与毒性試験の無毒性量(0.0136mg/m²)が臨床用量(1.0mg/m²)を下回っていることから、類薬の無毒性量、臨床用量、ADME などと比較検討し、本薬のヒトでの安全性について考察を求めた。申請者は本薬が低用量より造血器、消化管、生殖器等の細胞分裂の盛んな器官・組織に対して毒性を示すことは確認されており、これらの毒性所見は主薬効である細胞増殖抑制作用に起因するものであるため、臨床においてもこれらの毒性が発現する可能性が考えられる。ただし、動物では造血障害、特に血液の変化が他の所見に比べ低い用量から発現しており、臨床における本薬の用量制限因子(DLF)が白血球数、特に好中球の減少であることから、骨髓抑制に注意を払い、休薬期間の延長又は減量等の対処を行うことで忍容できる範囲に保つことが可能と考えられ、本薬は安全域から安全性の確保は出来ないため、血液学的パラメータのモニタリングが必須である。また、類薬の塩酸イリノテカンも本薬と同様に無毒性量と臨床用量が逆転し、安全域は認められていないとの回答が得られ、これを了承した。

生殖毒性試験のうち、ラット周産期及び授乳期投与試験において出生児の生存率の低下並びに体重増加抑制がみられていることから、本薬との関連性について説明を求めた。申請者は分娩 14 日後の授乳ラットに ¹⁴C 標識した本薬を投与した時に乳汁中に投与 10 分後には血漿中濃度の約 3.6 倍、投与 24 時間後には血漿中濃度と同程度であり、本薬は乳汁中に移行し、胎児は比較的高濃度の本薬を経口摂取していることになり、成長の顕著な新生

児に本薬の毒性が全身性に現れ、生存率の低下並びに体重増加抑制が生じたものと推察されたとの回答が得られ、これを了承した。なお、同種同効薬の塩酸イリノテカンにおいても離乳後に体重増加抑制がみられている。

過排卵に関する検討について、ホルモンを測定している場合は、それを用いて考察すること、さらに陽性対照物質を投与した場合、どのような結果が報告されているか調査し、本申請での考察の妥当性を補強することを求めた。申請者は、過排卵は外因性ゴナドトロピンの投与又は内因性ゴナドトロピン濃度の変化によって生じることが知られていることから(The physiology of Reproduction 1:387, 1988)、下垂体ゴナドトロピンの合成及び分泌に対する本薬の影響を検討するために、2試験を実施した。その結果、本薬による過排卵はゴナドトロピンに関連するものではないことが示されたが、その発現機序については不明であると回答し、審査センターはこれを了承した。

遺伝毒性が明確なため、がん原性試験を省略していることから、「明らかな遺伝毒性物質であるため、がん原性を有する可能性がある」等の文言を添付文書に記載することを求めたところ、申請者は使用上の注意、その他の項に追加記載する旨の回答が得られ、これを了承した。

不純物の値がガイドラインの閾値を超えていることから、14日間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の実施を検討することを求めた。申請者は不純物を 0.5% 添加し、14日間反復投与毒性試験を新たに実施し、その結果、不純物による毒性の増強及び新たな毒性発現は認められなかった。また、遺伝毒性については原薬が遺伝毒性を有していることから、原薬に不純物を添加して試験を実施しても陽性結果が得られると予想され、本薬の陽性結果の評価に影響を及ぼさないと考えることから新たに遺伝毒性試験を実施する必要はないと考えるとの回答が得られ、これを了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

効力を裏付ける薬理試験について検討した結果、本薬は検討に用いたヒト9器官(乳癌、脳腫瘍、大腸癌、肺癌、黒色腫、卵巣癌、腎癌、胃癌、前立腺癌)・組織腫瘍の39種類の株化腫瘍細胞に対して濃度依存的な増殖抑制作用を示し、肺癌及び脳腫瘍細胞に対して高い感受性を示したとされている。また、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌細胞(扁平上皮癌及び腺癌)において、本薬はいずれの癌細胞に対しても処理濃度及び処理時間に依存して細胞増殖を抑制し、本薬を24時間処理した場合の細胞増殖抑制作用は、小細胞肺癌及び扁平上皮癌細胞において同程度であり、腺癌で弱い傾向を示したと判断されている。

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、卵巣癌等のヒト摘出腫瘍細胞に対して、本薬は臨床における推定最大血漿中濃度(C_{max})と同程度の濃度で細胞増殖抑制作用を示し、ドキソルビシン、フルオロウラシル、シクロホスファミド及びエトポシドが臨床における推定C_{max}と同程度の濃度又はそれ以上の濃度で無効であった腫瘍細胞に対しても細胞増殖抑制作用を示したとされている。

ヒト小細胞肺癌（DMS273 及び DMS114）を移植したヌードマウス（異種移植系）に対して、本薬 2.0～3.2mg/kg（以下、投与量は遊離塩基（ノギテカン）換算量を表す）を 5 日間連日投与した時、腫瘍体積縮小効果及び延命効果が認められ、薬効量と最大耐量の比はマウスとヒト（臨床）で同程度であったと判断されている。また、11 日間の休薬期間を設けて 5 日間連日投与を繰り返すことにより、抗腫瘍効果が持続する可能性が示唆されたとしている。更に、ヒト非小細胞肺癌（H-74, Mqnu-1, LC-376-14F）、結腸癌（HT-29）、結腸腺癌（SW48, SW620）又は卵巣癌（Ov-ca-2774）移植ヌードマウスに対しても抗腫瘍効果が認められたと判断されている。

Lewis 肺癌を移植したマウス（同種移植系）において、酢酸ノギテカンは対照薬（N-phosphonacetyl-L-aspartate disodium salt）の効果が確認されている投与スケジュールで早期癌（移植 1, 5, 9 及び 13 日後に静脈内投与）及び進行期癌（7, 11, 15 及び 19 日後に静脈内投与）のいずれに対しても延命効果を示した。また、投与スケジュールの検討では、単回及び 4 日間隔 3 回静脈内投与に比較して、5 日間連日静脈内投与において、より広い用量範囲にわたり高い延命効果が認められたと判断されている。更に、種々のマウス腫瘍株（白血病、黒色腫、乳癌、形質細胞腫、結腸腺癌及び組織球肉腫）を移植したマウスに対しても、それぞれの試験で対照薬の効果が確認されている投与スケジュール（4 日間隔又は 7 日間隔で 2～4 回投与）で抗腫瘍効果を示したとされている。なお、酢酸ノギテカンと塩酸ノギテカンの塩の違いによる抗腫瘍効果を L1210 白血病細胞移植マウスを用いて比較したところ、効力は同程度であると考えられている。

ヒト非小細胞肺癌（A549）移植ヌードマウスにおいて、本薬は同種同効薬である塩酸イリノテカンの効果が確認されている投与スケジュールで抗腫瘍効果を示し、検討した用量範囲（本薬：2.4～9.6mg/kg、塩酸イリノテカン：25～200mg/kg）での最大の腫瘍増殖遅延日数は、本薬は 24.7 日、塩酸イリノテカンは 17.6 日であった。また、Lewis 肺癌移植マウスにおいて、本薬は比較対照薬の効果が確認されている投与スケジュールで延命効果を示し、その効果はシスプラチン及びエトポシドよりも高く、塩酸イリノテカンとは同程度であったと判断されている。

P388 白血病細胞から樹立されたドキソルビシン耐性株、ダウノルビシン耐性株、ミトキサントロン耐性株又はアムサクリン耐性株移植マウスに対して、本薬又は酢酸ノギテカンは抗腫瘍効果を示した。なお、本薬はカンプトテシン耐性株に対しては交叉耐性が認められている。

本薬は、トポ I 欠損酵母株の増殖を抑制せず、その非欠損株の増殖を抑制した。また、本薬は P388 野生株移植マウスに対して生存期間の延長を示す投与量（15mg/kg/日）及び投与スケジュール（移植 1 及び 5 日後に腹腔内投与）において、カンプトテシン耐性株移植マウスに対しても生存期間の延長を示したがその作用は弱く、生存期間延長率と細胞内トポ I 活性に高い相関が認められていることから、本薬はトポ I に選択的に作用するものと考えられている。本薬は、DNA-トポ I 共有結合複合体に結合することにより、この複合

体を安定化し、トポ I の DNA 超ラセン構造弛緩作用を抑制し、また、細胞内で本薬により生じる切断 DNA 単鎖はカンブトデシンにより生じる切断 DNA 単鎖とは異なり、タンパク結合型 DNA 単鎖が大部分を占め、DNA-トポ I 共有結合複合体に対し選択性が高いと判断されている。なお、本薬は生体内ではラクトン環を有する閉環体（ノギテカン）及びその開環体（SK&F 105992）として存在し、トポ I に対する作用は閉環体に由来することが示唆されている。

一般薬理作用については、マウス、ラット、モルモット及びイヌを用いて検討された。

本薬は、一般症状・行動及び中枢神経系に影響を及ぼさず、自律神経系及び平滑筋については回腸のアセチルコリン誘発収縮を 0.9×10^{-4} g/mL で抑制した以外は影響を認めなかった。また、呼吸・循環器及び消化器系に対して影響を及ぼさなかったものの、2.54 mg/kg の静脈内投与で尿量、尿中電解質量 (Na^+ 、 K^+ 及び Cl^-) 及び尿中総タンパク量を増加させたとされている。一方、同種同効薬である塩酸イリノテカンにはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及びムスカリン性アセチルコリン受容体刺激作用に起因する消化器障害を誘発することが知られていることから、本薬のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及びムスカリン受容体への結合置換活性を検討したところ、いずれの作用も認められなかったと判断されている。

審査センターは、薬理試験で用いた薬剤濃度、投与量及び投与スケジュールの設定根拠並びにその妥当性について、臨床用量を考慮して説明するよう申請者に求めた。

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、卵巣癌等のヒト臍出腫瘍細胞に対する *in vitro* 試験において、本薬は細胞増殖抑制作用を示し、ドキソルビシン、フルオロウラシル、シクロホスファミド及びエトポシドが臨床における推定 C_{max} と同程度の濃度又はそれ以上の十分な濃度で無効であった腫瘍細胞に対しても細胞増殖抑制作用を示した。その際、細胞増殖抑制作用の認められた本薬の濃度 ($100 \mu\text{g/L}$) は臨床用量である 1.0 mg/m^2 を日本人成人患者に単回静脈内投与した際の C_{max} （ノギテカンとして $58.27 \mu\text{g/L}$ ）に近い値であった。また、ヒト小細胞肺癌を移植したヌードマウスに対して、本薬を $2.0 \sim 3.2 \text{ mg/kg}$ ($6.0 \sim 9.6 \text{ mg/m}^2$) の用量で 5 日間連日静脈内投与することにより、腫瘍体積縮小効果及び延命効果が認められた。この用量は臨床用量である 1.0 mg/m^2 の 6~9.6 倍であり、代謝におけるヒトとの種差及び試験のエンドポイントの違い等を考慮すると大きな乖離はないと考えられる。また、担癌マウスに本薬 2.0 mg/kg を静脈内投与した際の血漿中総ノギテカン濃度は約 $258 \mu\text{g/L}$ 、ノギテカンの AUC は $549 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ と推定され、臨床用量である 1.0 mg/m^2 を日本人成人患者に単回静脈内投与した際の総ノギテカン量の C_{max} ($78.20 \mu\text{g/L}$) 及びノギテカンの AUC ($56.79 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$) と比較すると、マウスで効果の認められた際の血漿中総ノギテカン濃度はその約 3.3 倍、AUC はその約 9.7 倍であった。本薬の小細胞肺癌に対する臨床用量は、ヒトの 5 日間連日投与での最大耐用量 (Maximum Tolerated Dose: MTD) である 1.5 mg/m^2 の 0.667 倍である 1.0 mg/m^2 に設定されている。ヒト小細胞肺癌移植マウスに対する本薬の 5 日間連日投与における MTD は 3.2 mg/kg (9.6 mg/m^2 、マウスの換算係数 3 kg/m^2 より算出) 以上であることから、MTD の 0.625~1.0 倍以下で抗腫瘍効果を発現したと考え

られ、小細胞肺癌に対する薬効量と MTD の比はマウスとヒトで同程度であった。一方、マウス腫瘍株に対する抗腫瘍効果及び他の抗悪性腫瘍薬（塩酸イリノテカン、シスプラチン及びエトポシド）との抗腫瘍効果の比較検討等については、*in vivo* 感受性試験の一環として本薬が抗腫瘍効果を発現するか否か、あるいは本薬の抗腫瘍効果が他の抗悪性腫瘍薬と比較して強いかな否か等を検討するために、それぞれの試験で対照薬の効果が確認されている投与スケジュールを用いて投与した。これらの試験結果は、ヒトでの用量の妥当性を十分に説明することは困難であるが、対照薬と同一条件で比較検討されているため、これらの試験成績から有効性を評価することは可能であると考えられる旨を申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、投与スケジュールの影響について検討した Lewis 肺癌移植マウスに対する抗腫瘍効果の試験に関して、抗腫瘍効果の評価のみならず、副作用に対する成績も考慮した評価を行うよう申請者に求めた。

単回投与試験においては、最高用量である 41.4 mg/kg 投与群では投与直後に毒性は認められなかったが、翌日以降に自発運動低下、腹臥が認められ、投与 2～8 日後に薬物に起因すると考えられる死亡（毒性死）が 6 例全例に認められた。24.8 及び 14.9 mg/kg 投与群では毒性死がそれぞれ 6 例中 5 例及び 3 例認められたが、生存例には大きな体重減少は認められず、体重減少の回復は早いものであった。8.9 mg/kg 投与群では、毒性死は認められなかったが、抗腫瘍効果も認められなかった。5 日間連日投与試験においては、総投与量 41.4 mg/kg 投与群（以下、5 日間の総投与量で示す）で投与 8 日目に最大 4.7 g の平均体重減少が認められ、6 例中 2 例の毒性死が認められた。生存例ではいずれも投与 60 日後に腫瘍が消失していた。24.8 mg/kg 投与群では最大 4.2 g の平均体重減少が認められたが、毒性死は 1 例のみであり、投与 60 日後に 4 例で腫瘍が消失し、残りの 1 例でも抗腫瘍効果が認められた。14.9、8.9 及び 5.3 mg/kg 投与群では、いずれも体重減少は認められず、14.9 mg/kg 投与群で抗腫瘍効果が認められたものの、8.9 及び 5.3 mg/kg 投与群においては抗腫瘍効果は認められなかった。4 日間歇 3 回投与試験においては、総投与量 41.4 mg/kg 投与群（以下、4 日間歇 3 回投与の総投与量で示す）で投与 5 日目に最大 2.5 g の平均体重減少が認められ、6 例中 1 例に毒性死が認められた。体重減少は 8 日目に回復し、投与 60 日後には 5 例中 3 例で腫瘍が消失し、残りの 2 例においても抗腫瘍効果が認められた。24.8、14.9 及び 8.9 mg/kg 投与群ではいずれも体重減少は認められず、抗腫瘍効果も認められなかった。

以上のことから、本試験で認められた毒性は自発運動低下、腹臥及び体重減少であり、単回投与では 1 回投与量が多くなるため、これらの毒性及び毒性死が発現しやすいことが示された。また、5 日間連日投与は、単回投与及び 4 日間歇 3 回投与と比較してより広い投与用量で抗腫瘍効果を発現することが示唆されたと申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、マウス腫瘍株に対する他抗悪性腫瘍薬との併用効果の試験に関して、本薬とシスプラチン又はエトポシドとの併用による抗腫瘍効果の増強作用機作について申請者に説明を求めた。

①本薬とシスプラチンとの併用効果については、Lewis 肺癌移植マウスにおいて、本薬はシスプラチンと 7 日間歇 2 回同日投与することにより、また、本薬を 5 日間連日投与した際の初日にシスプラチンを単回投与することにより、その抗腫瘍効果が増強されることが示された。また、B16 メラノーマ移植マウスにおいて、本薬はシスプラチンを 4 日間歇 3 回同日投与することによりその抗腫瘍効果が増強されることが示された。シスプラチンは DNA に結合して架橋することによりその転写及び複製を阻害し、DNA を損傷させることにより抗腫瘍効果を示すと考えられている (Cancer Res 44:2043, 1984)。損傷を受けた DNA のうち一部は修復されて、シスプラチンの抗腫瘍効果の減弱及び耐性化に関与することが示されており (Cancer Res 48:5713, 1988, Cancer Res 48:6058, 1988)、その DNA の修復にはトポイソメラーゼが重要な役割を果たしていると考えられている (Int J Cancer 62:70, 1995)。これらのことから、本薬はトポイソメラーゼ I を阻害することにより、シスプラチンにより損傷された DNA の修復を阻害して抗腫瘍効果を増強すると考えられ、このような結果は、他のトポイソメラーゼ I 阻害薬とシスプラチンの併用においても報告されている (Cancer Res 56:789, 1996)。

②本薬とトポイソメラーゼ II 阻害薬であるエトポシドとの併用効果については、L1210 白血病細胞移植マウスにおいて、本薬はエトポシドと単回同日投与してもその抗腫瘍効果は増強されないものの、本薬の投与 1 日前あるいは 1 日後にエトポシドを併用投与することにより、抗腫瘍効果が増強されることが示された。トポイソメラーゼ I 阻害薬である本薬がトポイソメラーゼ II 阻害薬であるエトポシドと同日投与した際に抗腫瘍効果の増強を示さない理由としては、一方のトポイソメラーゼ阻害薬が腫瘍細胞死を誘発する際に必要な核酸合成を他方のトポイソメラーゼ阻害薬が抑制することによると考えられる (Cancer Res 50:6919, 1990, Eur J Cancer 28A:743, 1992, Cancer Res 51:1129, 1991)。また、本薬の次にエトポシドあるいはエトポシドの次に本薬を連続投与することにより、抗腫瘍効果が増強された理由としては、トポイソメラーゼ阻害薬により一方のトポイソメラーゼ活性が阻害されると、代償性にもう一方のトポイソメラーゼの活性が亢進することが示されており (J Natl Cancer Inst 81:1732, 1989, Cancer Res 50:7962, 1990)、本薬のトポイソメラーゼ I 阻害作用により代償性に亢進したトポイソメラーゼ II 活性をエトポシドが阻害する、あるいはエトポシドのトポイソメラーゼ II 阻害作用により代償性に亢進したトポイソメラーゼ I 活性を本薬が阻害することによりそれぞれ抗腫瘍活性を増強したと考えられる (Cancer Chemother Pharmacol 39:109, 1996)。このような結果は、他のトポイソメラーゼ I 阻害薬とトポイソメラーゼ II 阻害薬の併用においても報告されている (Eur J Cancer 28A:743, 1992, Int J Cancer 50:760, 1992) と申請者は回答し、審査センターはこれらを了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬又は本薬の ¹⁴C 標識体の体内動態に関する検討が、マウス、ラット、イヌ及びヒトで行われている。

本薬を単回静脈内投与した時のノギテカン及び総ノギテカン（ノギテカン（閉環体）及びSK&F 105992（開環体）の合計）の血漿中濃度は、マウスに 25mg/kg 投与した場合にはいずれも二相性を示して減少し、ラットでは 0.94mg/kg 群で二相性、11.6mg/kg 群で三相性を示して減少した。マウス及びラットにおけるノギテカン及びSK&F 105992 の組織への移行は良好であり、その消失は速やかであると考えられている。また、本薬の ^{14}C 標識体 0.23mg/kg/日を 1 日 1 回 10 日間反復静脈内投与した時の血漿中放射能は投与 8 日目に定常状態に達し、最終投与終了後の放射能の消失は単回投与時に比べて緩徐であったと判断されている。

イヌに本薬を単回静脈内投与した時のノギテカン及び総ノギテカンの血漿中濃度はいずれも二相性を示して減少し、ノギテカンの組織移行性は良好であり、消失は速やかであると推察されている。総ノギテカンの $\text{AUC}_{0-\infty}$ はノギテカンに比べて約 3 倍高値を示したが、 $T_{1/2}$ はほぼ同じ値を示したことから、ノギテカンとSK&F 105992 の体内からの消失速度はほぼ同じであると推察されている。また、ノギテカンの生体内からの排泄速度の方が開環速度よりも速いのに対し、SK&F 105992 では閉環速度の方が排泄速度より速いと推察されている。更に、SK&F 105992 の分布容積 (V_{ss}) はノギテカンの約 1/8~1/9 であったことから、組織内への移行性はノギテカンの方が良好であると考えられている。雌雄イヌに本薬 0.37~6 mg/kg を単回投与した時の投与量で補正した血漿中総ノギテカンの AUC は、ほぼ一定の値を示したことから、体内動態はこれらの投与量範囲で線形性を示し、明らかな性差はないと判断されている。

ラットに本薬の ^{14}C 標識体 0.23mg/kg/日を単回静脈内投与した時の放射能は、中枢神経系を除く全身に速やかに分布した。ほとんどの組織において放射能は投与 10 分後に、また、精巣及び小腸では投与 1 時間後に、盲腸では投与 6 時間後に最高値を示し、肺を含むほとんどの組織内濃度は血漿に比べ高値であったとされている。1 日 1 回 10 日間反復静脈内投与した時の組織内放射能は、単回投与時とほぼ同様の分布を示し、反復投与終了後の組織内放射能は単回投与時に比べて緩やかに減少したが、組織への蓄積はないと考えられている。また、ラットの全身オートラジオグラムにおいて、投与 96 時間後の胃、小腸、大腸等に放射能が認められたことから、放射能は消化管分泌されることが推察されている。更に、有色ラットの眼球及び皮膚において、投与 6 時間後に比べて低いものの、投与 96 時間後で低濃度の放射能が認められている。妊娠ラットに本薬の ^{14}C 標識体 0.8mg/kg を単回静脈内投与した時の胎児への放射能の移行は速やかであり、胎盤・胎児への移行が確認されている。ノギテカンの血漿タンパク結合率はラット 29.0~36.5%、イヌ 25.3~39.3%及びヒト 31.4~39.7%であり、概して低値を示した。また、ノギテカンの血球分配率はラット 27.2~44.3%、イヌ 40.5~53.6%及びヒト 35.9~59.9%であった。

ラット及びイヌに本薬の ^{14}C 標識体を静脈内投与した時の代謝物を検討した結果、血漿及び尿糞中には主にノギテカンが確認された。代謝物としては N-脱メチル体である SB209780 (M1) が認められ、イヌの尿糞中 M1 排泄率はラットに比べて高値を示してい

る。胆管カニューレイヌの胆汁及び尿糞中には主にノギテカンが認められ、代謝物として M1 が胆汁中で約 2%、糞中で約 3.9%検出されたとしている。その他には、M1 の N-脱メチル体及びラクトン環の脱メチル体である M2、ノギテカンのグルクロン酸抱合体である M3 が検出されている。糞及び摘出盲腸における本薬の *in vitro* 代謝を検討した結果、これらの代謝物がほとんど認められなかったことから、ノギテカンが消化管内で代謝される可能性は低いと判断されている。

ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおける M1 の生成速度はいずれも遅く、M1 の生成速度はイヌ>ヒト>ラットの順であった。ラットに本薬を 1 日 1 回 10 日間反復投与した時のミクロソームタンパク含量及び CYP2A1 活性は、媒体対照群と比較して高値を示したが、その上昇はわずかであったことから、肝薬物代謝酵素系が影響を受ける可能性は低いと考えられている。また、ノギテカン及び代謝物のヒト肝ミクロソームにおける CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A 活性に対する阻害作用はないことが示唆されたと判断されている。ヒト肝サイトゾールにおけるジヒドロピリミジン脱水素酵素及びキサンチン酸化酵素活性に影響を及ぼさなかったことから、本薬をピリミジン系代謝拮抗剤又はチオプリン系代謝拮抗剤と併用しても、それらの代謝を阻害する可能性は低いものと判断されている。

ラット及びイヌに本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内投与した時の放射能の尿糞中排泄率は尿中に約 44~58%、糞中に約 38~49%であり、腎排泄の寄与が大きいと推察されている。また、胆管カニューレラット及びイヌに本薬の ^{14}C 標識体を単回投与した時の胆汁中排泄率はそれぞれ約 25 及び 22%であり、糞中放射能の一部が胆汁を介して排泄されていると考えられている。授乳ラットに本薬の ^{14}C 標識体を投与した時の放射能の乳汁/血漿比は高値を示したことから、放射能の乳汁移行が示唆されている。

日本人成人患者に本薬 5~22.5 mg/m²を単回 30 分間点滴静脈内投与した時のノギテカン及び総ノギテカンの体内動態を検討した結果、ノギテカン及び総ノギテカンの血漿中濃度は二相性を示して減少し、最終消失相の $T_{1/2}$ はそれぞれ約 3~5 及び 5~7 時間であった。また、投与 24 時間後までの尿中に総ノギテカンとして約 40~60%が排泄された。日本人成人患者に本薬 1.0~1.5 mg/m²/日を 5 日間連日 30 分間点滴静脈内投与した時のノギテカン及び総ノギテカンの薬物動態学的パラメータは個人間の変動が大きいものの、投与 1 日目と投与 5 日目の間に明らかな差は認められなかったと判断されている。

欧米人成人患者に本薬 1.5~22.5 mg/m²を単回 30 分間点滴静脈内投与及び 2.3 mg/m²を単回経口投与した時の体内動態について検討した結果、静脈内投与後の血漿中ノギテカンの $C_{\max}$ は投与量増加の割合に応じて増加した。総ノギテカンに対するノギテカンの AUC 比は 0.26~0.35 であり、ほぼ一定の値を示したとされている。血漿及び尿中には主にノギテカン及び SK&F 105992 として存在しており、代謝物はほとんど検出されなかった。また、投与 24 時間後までの尿中に総ノギテカンとして約 40%排泄されたことから、本薬の排泄は速やかであると考えられている。なお、尿中には N-脱メチル体はほとんど検出されな

かった。欧米人成人患者に本薬 0.5～1.5 mg/m²を 5 日間連日 30 分間点滴静脈内投与した時の体内動態を検討した結果、投与 1 及び 4 日目のノギテカンの血漿中濃度はほぼ投与量増加に伴って増加し、いずれも二相性を示して減少し、本薬の蓄積性はないと判断されている。

欧米人成人腎機能低下患者及び腎機能正常患者に本薬 0.5～2.0 mg/m²/日を 5 日間連日 30 分間点滴静脈内投与し、腎機能低下の程度（軽度：24 時間クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）値 43～59 mL/min、中等度：21.8～38 mL/min、重度：15.5～17.5 mL/min 又は正常：64～171 mL/min）による体内動態の違いについて比較検討した結果、腎機能正常患者に比べて腎機能低下患者の血漿クリアランス（CL_p）は低下し、消失半減期（T_{1/2}）は延長した。腎機能低下患者の総ノギテカンの尿中排泄率は腎機能正常患者に比べて低値を示したことから、本薬の体内からの消失が腎機能低下により遅延することが示唆され、重篤な腎障害のある患者（CL_{cr} 値 39 mL/min 以下）では、ノギテカンの CL_p の低下及び T_{1/2} の延長が起こるおそれがあるので、投与量を減量する等慎重に投与する必要があると判断されている。

欧米成人肝機能低下患者（血清ビリルビン >1.5 mg/dL、範囲 1.7～14.9 mg/dL）に本薬 0.5～2.0 mg/m²/日を 5 日間連日 30 分間点滴静脈内投与した時の体内動態について、肝機能正常患者と比較検討した結果、ノギテカンの体内動態は肝機能低下の影響を受けにくいものと判断されている。

審査センターは、腎機能低下患者における検討（公
表論文 J Clin Oncol 14:3062, 1996）において、軽度の腎機能低下患者（CL_{cr} 値 43～59mL/min）のノギテカン及び総ノギテカンの CL_p は、腎機能正常患者と比較して 32.5 及び 39.3%に低下し、T_{1/2} は 35.1 及び 54.0%延長し、また、軽度の腎機能低下患者の総ノギテカンの尿中排泄率は、腎機能正常患者と比較して 43.7%低下している。また、腎機能低下患者では腎機能正常患者に比べて血液毒性（好中球数減少、血小板数減少及び貧血）の発現率の高い傾向がみられていたことから、日本人におけるノギテカン及び総ノギテカンの血漿中濃度推移を欧米人と比較検討するとともに、本邦において重篤な腎機能患者（CL_{cr} 値 39mL/min 以下）のみを対象に投与量を減量する等慎重に投与することとした理由及び投与量の減量に関する具体的な情報を使用上の注意に反映する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のような回答を行った。本邦における腎機能低下患者での検討成績はないことから、欧米人での試験成績から外挿性についてまず検討した。日本人患者に本薬 5.0～22.5 mg/m²、欧米人患者に本薬 2.5～22.5 mg/m²をそれぞれ 30 分間単回静脈内投与した時の血漿中ノギテカン及び総ノギテカンの薬物動態学的パラメータは、血漿中ノギテカンの投与量で補正した C_{max} の変動係数（61.5%）が欧米人（33.7%）に比べて大きいものの、投与量で補正した C_{max}、AUC 及び T_{1/2} 並びに体表面積で補正した CL_p は日本人と欧米人で同程度であった。また、血漿中総ノギテカンの投与量で補正した C_{max}、AUC 及び T_{1/2} 並びに体表面積で補正した CL_p についても日本人と欧米人で同程度であった。なお、日本

人と欧米人との薬物動態の比較に際しては、日本人及び欧米人患者の被験者数はそれぞれ 17 例以上であり、投与量、採血ポイント、定量法及び薬物動態学的パラメータの算出法等はほぼ同じであり、本邦におけるノギテカン及び総ノギテカンの血漿中濃度推移は欧米人と同様であると推察される。また、前述の (腎機能低下患者における検討：公表論文 J Clin Oncol 14:3062, 1996) においては、次用量への移行基準に従って検討した結果、軽度の腎機能低下者では腎機能正常者と同様に 1.5 mg/m^2 が MTD であると判断されている。一方、 CL_{cr} 値が $21.8 \sim 38 \text{ mL/min}$ の腎障害患者における CL_p は、正常者に比べてそれぞれ 65.0 及び 72.6% 低下し、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 201.2 及び 117.1% 延長した。 39 mL/min 以下の腎障害患者では 1.5 mg/m^2 の半量である 0.75 mg/m^2 が MTD であると判断された。以上のことより、軽度の腎機能低下者では 1.5 mg/m^2 、中等度の腎機能低下者 (CL_{cr} 値 $20 \sim 39 \text{ mL/min}$) では 0.75 mg/m^2 を投与した時には耐容可能であると判断されている。このため、スイス及びアメリカの添付文書では CL_{cr} 値が 39 mL/min 以下の腎機能低下者の用量には腎機能正常者の推奨用量 (1.5 mg/m^2) の半量である 0.75 mg/m^2 を推奨している。日本人の腎機能低下患者における臨床試験は実施されていないが、日本人におけるノギテカン及び総ノギテカンの血漿中濃度推移が欧米人と同様であると推察されたこと、並びに日本人においても腎機能が低下することによりノギテカンの CL_p が低下すると考えられることから、本邦においても欧米人の成績に基づいて CL_{cr} 値が 39 mL/min 以下の腎障害患者における初回投与量は通常用量 (1.0 mg/m^2) の半量である 0.5 mg/m^2 と考える。なお、 CL_{cr} 値が $15.5 \sim 17.5 \text{ mL/min}$ の腎障害患者における薬物動態学的パラメータは 2 例でしか検討されていないことから、評価することができなかった。

以上の回答を踏まえ、申請者は腎機能低下患者における検討結果の要約を薬物動態の項に、また用法・用量に関連する使用上の注意の項には「腎障害 (クレアチニンクリアランス $20 \sim 39 \text{ mL/min}$) 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 $0.5 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ とする。なお、クレアチニンクリアランスが 20 mL/min 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)」と記載するとの回答を行い、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、ヒトにおける本薬投与 24 時間後までの総ノギテカンの尿中排泄率の平均値について、欧米人患者では約 $20 \sim 34\%$ が排泄され (公表論文 Anti-Cancer Drugs 3:337, 1992)、日本人患者では約 $35 \sim 62\%$ が排泄 () されたとの成績が示されていたことから、日本人と欧米人との尿中排泄の相違に関して説明を申請者に求めた。

海外における試験成績は、上述の試験以外に Rowinsky ら報告 (公表論文 J Clin Oncology 10:647, 1992) 及び Koier ら報告 (

) があり、欧米人患者における総ノギテカンの患者ごとの尿中排泄率の範囲は、本薬 $0.5 \sim 22.5 \text{ mg/m}^2$ を 30 分間点滴静脈内投与した場合に $7.0 \sim 99\%$ であり、一方、日本人患者における総ノギテカンの患者ごとの尿中排泄率の範囲は $7.5 \sim 90.9\%$ であることから、欧米人

及び日本人患者に本薬 0.5~22.5 mg/m² を 30 分間点滴静脈内投与した時の総ノギテカンの尿中排泄率に明らかな差はないと判断した。また、本薬の尿中排泄率の範囲は、個人間で大きな変動を示しているが、本薬は静脈内投与により適用されること及び生体内でほとんど代謝されないことから（主代謝物 M1 の存在比は総ノギテカンの 5%未満）、吸収及び代謝が尿中排泄率の個人間での大きな変動の要因である可能性は低いと考えられる。一方、本薬は主に腎臓を介して排泄されることから、本薬の糸球体ろ過及び尿細管分泌の個人差に関して考察すると、①腎機能が軽度（CL_{cr} 値 43~59 mL/min）及び中等度（CL_{cr} 値 21.8~38 mL/min）低下した患者のノギテカンの尿中排泄率は腎機能正常患者（CL_{cr} 値 64~171 mL/min）に比べてそれぞれ約 44 及び 80%低下したことから、CL_{cr} の低下（糸球体ろ過の低下）に伴い、本薬の排泄率が低下することが推察される、②マウスに本薬 1.25 mg/kg を静脈内投与した時のノギテカン及びその開環体である SK&F 105992 の AUC_{0-inf} はそれぞれ 223.1 及び 109.9 ng·hr/mL であったが、陰イオン輸送系を阻害するプロベネシド 600 mg/kg を併用投与した時にはそれぞれ 278.5 及び 238.8 ng·hr/mL であった（

公表論文 J Pharm Experimental Therapeutics 284: 89, 1998）。陰イオン輸送系阻害剤のプロベネシドを本薬と併用投与した時の SK&F 105992 の AUC_{0-inf} が約 2 倍になったことから、SK&F 105992 が陰イオン輸送系を介して尿細管分泌されることが示唆される、③本薬のラクトン環は pH の上昇により開環することが知られており、緩衝液中での SK&F 105992 の存在率は pH 7.1 では約 70%、pH 7.6 では約 90%であったことから、体内ではノギテカンに比べて SK&F 105992 の存在率が高く、血液 pH（正常値：pH 7.35~7.45）のわずかな変動でも SK&F 105992 の存在率が変動することが推察され、SK&F 105992 はノギテカンに比べて尿細管に分泌されやすい。以上のことより、本薬を投与した時の体内でのノギテカンと開環体である SK&F 105992 の存在率、それらの糸球体ろ過及び尿細管分泌の個人間変動が、尿中排泄率に影響を及ぼすと考えられるが、その大きな個人間変動の要因の詳細は不明であると申請者は回答し、これらを審査センターは了承した。

更に、審査センターは陰イオン輸送系の阻害作用を有するプロベネシドにより、総ノギテカンの腎クリアランスの低下が認められており、また、シスプラチンのような腎障害を惹起する薬物と本薬とを併用した場合には、総ノギテカンの体内からの消失時間の延長が示唆されていることから、本薬の詳細な腎排泄機構及びこれらの具体的な情報を医療現場に提供する必要はないか申請者に説明を求めた。

プロベネシドはラット及びヒトにおいて陰イオン輸送系である organic anion transporter (OAT) 1、organic anion transporting polypeptide 及び OAT-K1 を阻害することが知られている (Gastroenterology 109:1274, 1995、J Biol Chem 271:20719, 1996、J Biol Chem 272:18526, 1997、J Biol Chem 272:30088, 1997)。また、マウスの腎臓においても mouse kidney organic anion transporter (mOAT) が *in vitro* で陰イオン性物質を輸送し、この輸送はプロベネシドにより阻害されることが報告されている (J Biol Chem 274:1519, 1999)。このように、プロベネシドを併用投与した際に総ノギテカン及び SK&F

105992 の腎クリアランスが低下したことより、総ノギテカンの腎排泄には陰イオン輸送系による尿細管分泌機構が関与していることが推察された。また、これらのことから、腎陰イオン輸送系阻害剤を併用した際には、陰イオン輸送系に対する競合阻害が生じて、総ノギテカンの腎クリアランスが低下する可能性が推察される。一方、本薬の臨床使用に際してシスプラチンとの併用投与は、単独投与に比べてより高い抗腫瘍効果が期待され、海外において本薬とシスプラチンとの併用投与試験が小細胞肺癌について検討されているものの (J Clin Oncol 12:2743, 1994, Annal Oncol 8:1003, 1997)、

。以上のことを踏まえて、薬物動態の項に動物において総ノギテカンの腎排泄には陰イオン輸送系による尿細管分泌機構が関与していることが推察される旨を、また、使用上の注意の相互作用の項 (機序・危険因子) に腎陰イオン輸送系阻害剤との併用に関して「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。」及び他の抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) との併用に関して「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」と記載すると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、Lewis 肺癌 (3LL) を雌雄 B6D2F₁ マウスの右背側腋窩部皮下に移植し、移植 7 日後に本薬の ¹⁴C 標識体 20 mg/kg (60 mg/m²) を単回静脈内投与した時の組織内濃度の検討において、雌マウスの放射能の T_{1/2} は 12~60 時間であり、雄 (4~14 時間) に比べて高値を示していたことから、その理由について申請者に説明を求め、組織内濃度試験では、組織内放射能の T_{1/2} は各組織内放射能の平均値を対数変換したのち、直線回帰により算出したものであり、その結果、雌雄の投与 8 時間後までの放射能の推移はほぼ同じであったが、雌の投与 24 時間後における放射能が雄に比べて比較的高い値を示した。性差がみられるときの要因として、薬物動態の観点からは薬物代謝酵素活性及び腎排泄等の相違が考えられるが、本薬は雌雄ラットにおいて投与量の 90% が代謝を受けずに尿糞中に排泄されており、肝ミクロソームによる *in vitro* 代謝試験においても主代謝物である M1 の生成はわずかであることから、代謝酵素活性の性差が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、ノギテカンは陰イオン輸送系を介して排泄されることが示唆されているが、陰イオン輸送系による尿中排泄に性差があることがラットにおいて報告 (Endocrinol 139:1581, 1998) されている p-アミノ馬尿酸とは異なり、本薬の血漿中放射能推移にラットにおいて性差は認められていない。更に、本薬はラット及びイヌにおいて胆汁を介さない消化管分泌がみられており、担癌マウスにおいても胃腸管の放射能が高かったことから、ラット及びイヌと同様にマウスにおいても消化管分泌されることが推察されるが、消化管分泌における性差については現在のところ明らかにされていない。従って、背景因子 (動物の購入先、馴化期間、投与液の調製法、投与量、試料の採取・処理方法、放射能の計測法、半減期の算出法等) を含め、薬物代謝酵素活性、腎排泄等に関して種々検討したが、いずれの場合においても本薬の血漿中からの消失に性差がみられないにも関

ならず、組織からの放射能の消失に性差がみられた現象を説明することはできなかったとの回答を審査センターは了承した。

また、審査センターは本薬とピリミジン系又はチオプリン系代謝拮抗剤との併用に関して、海外を含めた臨床試験及び文献等での情報について報告するよう申請者に求めた。

医学文献データベースである MEDLINE (1999 年 12 月 8 日現在) により本薬とピリミジン系代謝拮抗剤 (エノシタビン、カルモフル、シタラビン、テガフル、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、floxuride、cyclocytidine (ancitabine) 及び palcitabine) 又はチオプリン系代謝拮抗剤 (メルカプトプリン、アザチオプリン及び thioguanine) との併用に関して検索を行った結果、シタラビンと本薬の併用試験に関する報告が 1 件あった。また、臨床試験及び臨床使用上での薬物相互作用を申請者の副作用データベースにより検索した結果 (報告例数: 約 4,500 例、データ集積期間: 1989 年 10 月 4 日～2000 年 2 月 29 日)、フルオロウラシル、シタラビン又はゲムシタビンとの併用試験に関する学会発表が 10 件あった。本薬は、*in vitro* 試験においてピリミジン系代謝拮抗剤及びチオプリン系代謝拮抗剤の代謝に関与するジヒドロピリミジン脱水素酵素及びキサンチン酸化酵素に対する阻害作用を示さないこと、ピリミジン系代謝拮抗剤との併用投与試験の成績並びに海外での臨床試験及び臨床使用において薬物相互作用に起因した副作用が報告されていないことから、臨床においても本薬はピリミジン系代謝拮抗剤及びチオプリン系代謝拮抗剤と相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。しかしながら、本邦において本薬とピリミジン系代謝拮抗剤又はチオプリン系代謝拮抗剤とを併用した臨床経験はないことから、今後とも本薬との相互作用による副作用の発現には注意を払っていく必要がある旨の回答が申請者よりなされたことから、これを審査センターは了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

国内第 I 相臨床試験

各種固形癌患者を対象として、本薬投与による MTD 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 年 月より第 I 相試験が行われた。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: 日本癌治療学会 1986 年版」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。

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 LD₁₀ 値の 1/10 量が 7.5 mg/m² であり、海外で実施した単回投与の第 I 相臨床試験(公表論文 Anti Cancer Drugs 3:337, 1992) の MTD が 22.5 mg/m² であったことを参考に 5 mg/m² 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/m²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。海外でのMTDが22.5 mg/m²であることを考慮し、本試験におけるMTDは22.5 mg/m²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。

2) 5日間連日投与試験

5日間連日投与の初回投与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LD₁₀値の1/10量1.38 mg/m²/日とイヌでのtoxic dose lowの1/3量0.46 ~1.3 mg/m²/日のうち低い用量0.46 mg/m²/日、並びに欧米で実施した5日間反復投与の第I相試験(

公表論文 J Clin Oncol 10:647, 1992、

公

表論文 Ann Oncol 4:673, 1993)の初回投与量が0.5 mg/m²/日であり、米国の5日間反復投与の第I相試験(

公表論文 J Clin Oncol 10:647, 1992)のMTDが2.0 mg/m²/

日と予想されていたことを参考に、国内の5日間連日投与における初回投与量を海外と同様0.5 mg/m²/日とした。

投与例数は、0.5 mg/m²/日5例、0.75 mg/m²/日4例、1.0 mg/m²/日3例、1.5 mg/m²/日5例であった。1.5 mg/m²/日が5日間連日投与試験でのMTDと推定されたため、1.2 mg/m²/日5例を追加した。1.2 mg/m²/日及び1.5 mg/m²/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明らかな相違は認められなかったが、1.5 mg/m²/日においてグレード4の好中球数減少の発現例が多く、グレード4の血小板数減少もみられた。このため、1.5 mg/m²/日における骨髄抑制は1.2 mg/m²/日と比較して強いと判断され、1.5 mg/m²/日を5日間連日投与試験でのMTDと推定し、好中球数減少、及び白血球数減少をDLFと判断した。

国内第I相試験に先行して実施された海外の卵巢癌に対する第II相臨床試験(

公表論文 J Clin Oncol 14:1552, 1996)で奏効例が認められていたこ

とから、5日間連日、3週間毎投与(16日間休薬)における臨床推奨用量をMTDより1段階低用量である1.2 mg/m²/日とし、次コース以降の用量については、DLFである白血球数減少、及び血小板数減少の程度により1.5 mg/m²/日への増量基準を設定することとした。この用法・用量にて国内前期第II相臨床試験へ移行することとなった。

国内前期第II相臨床試験

前臨床試験成績及び海外の臨床試験成績に基づいて、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌及び卵巢癌を対象とし、本薬の有効性及び安全性を検討した。本薬の用法・用量は、1日1回1.2 mg/m²、5日間連日投与にて3週間毎の繰り返しであった。

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：1986年版」及び各臓器腫瘍の抗腫瘍効果判定基準に準じて行い、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年版に準じて評価した。

1) 抗腫瘍効果

(1) 小細胞肺癌

小細胞肺癌の全 21 例が適格例であった。未治療例(進展例:ED 例)の抗腫瘍効果は PR 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。なお、登録例 103 例のうち安全性評価対象とならなかった症例は、有効性のみが評価対象とされた非小細胞肺癌の早期死亡 1 例、不適格例とされた 5 例(非小細胞肺癌の原発巣切除 1 例、子宮頸癌 3 例(測定可能病変なし 1 例、前化学療法 3 レジメン及び休薬違反、各 1 例)、並びに卵巣癌の前化学療法 3 レジメン 1 例)の計 6 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 以上の副作用は、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。また、本薬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) であった。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。また、本薬投与開始より 90 日以内の死亡例は登録例 103 例中 16 例あり、うち本薬との因果関係が否定できない死亡例は 3 例であった(非小細胞肺癌進行によると考えられる本薬の最終投与から 20 日目の死亡、小細胞肺癌の症例で消化管出血に伴う全身状態悪化による本薬の最終投与から 30 日目の死亡、卵巣癌の症例で急性腎不全による本薬の最終投与 11 日目に死亡)。

なお、上記の小細胞肺癌 1 例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検討し、本薬の初回用量を 1.2 mg/m²/日から 1.0 mg/m²/日に変更し、更に増減量基準を追加した。初回用量が 1.0 mg/m²/日の症例は 9 例(小

細胞肺癌 6 例、卵巣癌 3 例)であった。

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 15 例中奏効例は 4 例であり(奏効率 26.7%, 95%信頼区間 7.8~55.1%)、あらかじめ治験実施計画書(年 月 日)に規定してあった手順に従い 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、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 例)は 6 例集積した時点で終了とした。

小細胞肺癌については既治療例において本剤の初回用量 1.0 mg/m²/日及び 1.2 mg/m²/日にて 26.7% (4/15 例) と期待有効率 (20%) を上回ったが、1.2 mg/m²/日で死亡例が認められたこと及び 1.0 mg/m²/日においても奏効例が認められたこと(未治療例: 1/4 例、既治療例: 1/2 例)より、臨床推奨用量を初回用量 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 週間隔で繰り返す投与方法にて後期第 II 相試験へ移行することとした。

後期第 II 相臨床試験

既治療の小細胞肺癌を対象として、初回用量 1.0 mg/m²/日の 5 日間連日、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(グループ A、及び B)を実施した。投与開始後の病状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。1 コース投与後、白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$ 、及び血小板数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ の場合には、2 コース以降の用量を 1.2 mg/m²/日に増量可能とした。また、コース施行中に、白血球数 $< 1,000/\text{mm}^3$ 、及び血小板数 $< 30,000/\text{mm}^3$ の血液毒性を認めた場合には、次コース以降の用量を 0.8 mg/m²/日に減量することとした。

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：1986 年版」及び日本肺癌学会「肺癌取り扱い規約：1987 年版」に準じて行った。また、副作用は「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

計 106 例の症例が登録されたが、放射線肺臓炎合併による不適格例 1 例、未投与の 2 例を除く 103 例(グループ A: 52 例、及びグループ B: 51 例)が評価された。奏効率はグループ A: 25.0% (13/52 例、全て PR 例)、グループ B: 21.6% (11/51 例、CR1 例、PR10 例)であった。また、両グループ併せての奏効率は 23.3% (24/103 例)であった。全例が前治療終了後 56 日以上後に再発・再燃した症例であるが、海外での Sensitive、Refractory の基準に当てはめた場合の奏効率は、Refractory(前治療が無効、又は奏効後 60 日未満に再発・再燃した症例)ではグループ B 2 例中奏効例は認めず、Sensitive(前治療に奏効後 60 日以降に再発・再燃した症例)では 1)60 日以上 90 日未満: グループ A 3 例中奏効例は認めず、グループ B 3 例中 1 例 PR、2)90 日以降: グループ A 49 例中 13 例 PR、グループ B 46 例中 1 例 CR、9 例 PR であった。PR 以上の効果発現時期の中央値(範囲)は、グループ A

及びグループ B ではそれぞれ 1 コース開始より 28 (8~58) 日及び 32 (7~89) 日、PR 以上の効果持続期間の中央値 (範囲) は、グループ A 及びグループ B ではそれぞれ 49 (30~127) 日及び 55 (28~155) 日、また奏効期間 (無増悪生存期間) の中央値 (範囲) は、グループ A 及びグループ B ではそれぞれ 126 (78~747) 日及び 131 (64~229) 日であった。

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) であった。なお、登録例 106 例のうち安全性評価対象とならなかった症例は、放射線肺臓炎を合併しており不適格例とされた 1 例、薬剤の未投与 2 例及び薬剤回収 (治験薬への異物混入疑いによる回収) により投与完遂しなかった 7 例の計 10 例であった。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、本薬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。また、本薬投与開始より 90 日以内の死亡例は本剤が投与された 104 例中 (登録例 106 例より薬剤未投与の 2 例を除く) 12 例であった。そのうち、本薬との因果関係が否定できない死亡例が 1 例認められた (胸部放射線照射の治療歴を有する症例で、本薬投与中に合併症の間質性肺炎が悪化し、4 コースの最終投与から 7 日目には白血球数 2,500/mm³、血小板数 29,000/mm³ を示し、最終投与 9 日目に気胸を併発し死亡)。

(2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

【小細胞肺癌の化学療法における本薬の臨床的位置づけについて】

小細胞肺癌の化学療法における本薬の臨床的位置づけについて審査センターは申請者に尋ねた。

これに対して申請者は以下のような回答を行った。小細胞肺癌は肺癌全体の約 15~20%

を占める腫瘍である。進行が早く比較的早期に遠隔転移を来し、初回診断時、約 60 から 70% の症例に血行性又はリンパ行性の胸腔外転移を認めると報告されている (Semin Oncol 15:261, 1988)。病変の広がりによって限局型(LD)と進展型(ED)に分類され、化学療法や放射線に対する感受性が高いという特徴を有しており、LD 症例には放射線と化学療法、ED 症例には化学療法が行われる(N Engl J Med 327:1434, 1992)。

現時点で、小細胞肺癌に対して単剤で active と考えられている主な抗癌剤はシクロホスファミド(CPA)、アドリマイシン (ADM)、エトポシド(VP-16)、ビンクリスチン (VCR)、シスプラチン(CDDP)、カルボプラチン(CBDCA)である (J Clin Oncol 10:484, 1992)。1970 年代より CPA、ADM 及び VCR の 3 剤を併用する CAV 療法 (Intern Med 141:469, 1981) が広く用いられたが、1980 年代になると、CDDP と VP-16 を併用する PE 療法が臨床導入された(J Clin Oncol 3:65, 1985)。未治療例に対する CAV 療法、PE 療法の第 III 相無作為化比較試験の結果(Ann Intern Med 107:451, 1987、J Natl Cancer Inst 83:855, 1991、J Clin Oncol 10:282, 1992)より、現在では PE 療法は小細胞肺癌に対する標準的併用療法であるとみなされている。PE 療法により、ED 症例では生存期間中央値で 7~10 ヶ月の治療成績が得られている(Ann Intern Med 107:451, 1987、J Natl Cancer Inst 83:855, 1991、J Clin Oncol 10:282, 1992)。

PE 療法による化学療法後、大半の症例に再発が認められ、LD、ED 症例に関わらず再発後の生存期間中央値は 2~3 ヶ月と予後不良である(Lung Cancer 9:s85, 1993(Suppl 1))。PE 療法後の再発例に対して PE 療法の再施行、CAV 療法、経口剤の VP-16、及び本薬等が行われているが、どの治療が優れているか明らかにされていない(Small cell lung cancer:PDQ Treatment Health Professionals (2000 年 6 月版),米国国立がん研究所(NCI), <http://cancernet.nci.nih.gov>)。

国内では、小細胞肺癌に対して本薬と同様のトポイソメラーゼ I 阻害薬である塩酸イリノテカン(CPT-11)が既に承認されている(承認日:平成 6 年 1 月 19 日)。現在、未治療の ED 症例に対して PE 療法と CDDP/CPT-11 併用療法の第 III 相無作為化比較試験が国内で行われ、中間解析の時点で CDDP/CPT-11 併用療法は PE 療法と比較して統計学的に有意に 1 年生存率が優れていたこと(CDDP/CPT-11 群 77 例 60%、PE 群 77 例 40%、 $p=0.0047$)が示されており、最終的な治療成績について現在経過観察中である(Proc Am Soc Clin Oncol 19: 483a,2000(abstr #1887))。

本薬の国内前期第 II 相試験において、小細胞肺癌症例に対する奏効率は、未治療例 33.3%(2/6 例(平均年齢 62.0 歳(46~72)))、既治療例 26.7%(4/15 例(平均年齢 65.9 歳(47~78)))であった(既治療例とは前治療で 2 レジメン以内の化学療法を受けていた)。また、本臨床試験では、試験開始当初の本薬の初回用量は $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 5$ 日間、21 日おきに繰り返すとしていたが、血液毒性のため、試験中に本薬の初回用量を $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 5$ 日間へ減量した。本薬の初回用量別の奏効例は、 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 5$ 日間で未治療例 1/2 例、及び既治療例 3/13 例、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 5$ 日間で未治療例 1/4 例、及び既治療例 1/2 例で、

これらの投与量のいずれにおいても奏効例を認めた。既治療例(1 レジメンの前化学療法)に対する国内後期第 II 相試験(、本薬の用法は 1.0mg/m²/日 x 5 日間、21 日おきに繰り返す(0.8~1.2mg/m²/日の範囲で増減))の 103 例(平均年齢 62.6 歳(42~75))における奏効率、及び生存期間中央値は、グループ A 25.0%(13/52 例(全て PR))、及び 262 日(54~989、平成 11 年 9 月末)、グループ B 21.6%(11/51 例(CR1 例、PR10 例))、及び 246 日(40~865、平成 11 年 9 月末)であった。有害事象は、好中球減少、血小板減少などの血液毒性が主体であったが、1 日投与量の減量、骨髄抑制に対する支持療法を行うことにより対処可能であった。

また、欧州で実施された既治療例(1 レジメンの前化学療法)に対する第 II 相試験(本薬の用法は 1.5mg/m²/日 x 5 日間、21 日おきに繰り返す(1.0~1.75mg/m²/日の範囲で増減))が行われた(公表論文 J Clin Oncol 15:2090, 1997)。適格例 101 例中抗腫瘍効果判定の対象例 92 例の奏効率は、全体で 21.7%(CR7 例、PR13 例)、前治療に対する感受性別では、Refractory(前治療が無効、又は終了後 3 ヶ月以内に再発・再燃) : 6.4% (3/47 例、PR2 例、CR1 例)、Sensitive(前治療終了後 3 ヶ月以降に再発) : 37.8%(17/45 例、CR6 例、PR11 例)であった。全体の生存期間中央値は 5.4 ヶ月であった。同時期に欧州で実施された既治療例(1 レジメンの前化学療法)に対する第 II 相試験(本薬の用法は 1.5mg/m²/日 x 5 日間、21 日おきに繰り返す(1.0~1.75mg/m²/日の範囲で増減))の奏効率、及び生存期間中央値は、全体で 7.6%(9/119 例(平均年齢 57.5 歳(31~75)、CR3 例、PR6 例)、及び 21.7 週(1.1~97.6)であり、前治療に対する感受性別では、Refractory : 2.1%(1/48 例、PR 例)、Sensitive : 11.3%(8/71 例、CR3 例、PR5 例)であった(

公表抄録 Eur J Cancer 33:1038,1997(Suppl8))。欧米で実施された既治療例(1 レジメンの前化学療法)に対する第 II 相試験(本薬の用法は 1.5mg/m²/日 x 5 日間、21 日おきに繰り返す)の奏効率は、9.1%(9/99 例(平均年齢 60.6 歳(38~77)、CR2 例、PR7 例)であった(公表抄録 Ann Oncol 7:107, 1996(Suppl 5))。

海外で既治療の小細胞肺癌例(初回化学療法終了後 60 日以内の再発)に対する本薬(1.5mg/m²/日 x 5 日間、21 日おきに繰り返す)と CAV 療法の第 III 相無作為化比較試験が行われた(公表論文 J Clin Oncol 17:658, 1999)。奏効率、無増悪生存期間中央値及び生存期間中央値は、それぞれ本薬群 24.3%(26/107 例)、13.3 週(0.4~55.1)、及び 25 週(0.4~90.7)、CAV 療法群 18.3%(19/104 例)、12.3 週(0.1~75.3)、及び 24.7 週(1.3~101.3)で両群間においてそれぞれ有意差は認められなかった(p=0.285、0.552、及び 0.795)。8 つの自覚症状の改善度を 4 段階に評価したところ、本薬群は CAV 療法群と比較して息切れ、食欲不振、嗝声、疲労感の 4 症状が有意に改善した(p≤0.043)。グレード 4(NCI の common toxicity criteria)の好中球減少の頻度は、本薬群 37.8%、CAV 療法群 51.4%で CAV 療法群の頻度が有意に高かった(p < 0.001)。グレード 4 の血小板減少、及びグレード 3/4 の貧血の頻度は、それぞれ、本薬群 9.8%、及び 17.7%、CAV 療法群 1.4%、

及び7.2%で、本薬群の頻度が有意に高かった($p < 0.001$)。非血液毒性は両群共にグレード 1 から 2 のものが大半を占めていた。この試験結果より、既治療の小細胞肺癌に対して本薬は CAV 療法と治療効果は同様であり、症状の緩和効果は CAV 療法よりも優れていることが示唆された。国内、及び海外の臨床試験成績より本薬は小細胞肺癌に対して、生存期間の延長につながる可能性のある抗腫瘍効果、及び自覚症状の緩和効果を示し得る薬剤と考えられる。

海外で実施された未治療の小細胞肺癌(ED 例)に対する本薬(用法は 1 コース目 2.0mg/m²/日 x 5 日間、21 日おきに繰り返し、2 コース目は 1.0~1.5mg/m²/日の範囲で増減)の奏効率は 39.6%(19/48 例、全て PR)であった(公表論文 J Clin Oncol 14:2345, 1996)。生存期間中央値は、10 ヶ月であった。なお、この試験では本薬無効例、あるいは投与後再発例に対して PE 療法を行った。

現在、海外で未治療の小細胞肺癌に対する本薬と VP-16 の併用療法の第 I 相試験(Proc Am Soc Clin Oncol 18:499a, 1999(abstr#1926))、及び既治療例に対する本薬と CDDP の第 II 相試験(Proc Am Soc Clin Oncol 18:471a, 1999(abstr#1817))が進行中である。これらの試験結果より、未治療、及び既治療の小細胞肺癌に対する本薬の有効性がさらに検証されていくと考えられる。これらの申請者からの回答を踏まえて、以下のように審査センターは判断した。

本薬の小細胞肺癌に対する有効性について、①海外の既治療例に対する CAV 療法との比較試験で生存期間は同様であることが示されたこと(但し、使用された用量は国内申請用量の 1.5 倍であることに留意する必要がある)、②国内の既治療例に対する今回申請された用量での本薬の奏効率、及び生存期間は、海外での試験成績と同様であることが示唆されること、より小細胞肺癌に対する本薬の単剤での腫瘍縮小効果は認められ、また現時点で標準的な初回化学療法とみなされている PE 療法に抵抗性、あるいは終了後の再発の小細胞肺癌に対して本薬は治療の選択肢の一つになり得る。国内では既に小細胞肺癌に対して本薬の類薬である CPT-11 が承認されている。CPT-11 と本薬は毒性のプロフィールが異なること(CPT-11 は骨髄抑制と下痢が主体(新医薬品承認審査概要(SBA) No.1(改訂版) 塩酸イリノテカン 厚生省薬務局審査課 編、(財)日本公定書協会, 1995))が示唆されているが、両薬剤の比較試験は行われていないことより、小細胞肺癌に対して有効性、安全性の面でいずれの薬剤が優れているか現時点では判断できないと審査センターは考えている。

【小細胞肺癌に対する国内後期第 II 相臨床試験の抗腫瘍効果判定について】

審査センターは承認の可否を判断する奏効率の判定は重要であると考え、その判定の妥当性について効果判定に用いたレントゲン写真等の原資料を提出させ、奏効率判定の妥当性の確認を独自に行い、申請者の見解を求めた。すなわち後期第 II 相臨床試験において申請者が組織した施設外判定委員会により有効 (PR 及び CR) と判定された症例(申請時)の治療効果判定について提出された原資料に基づき再評価を行った。

- 治療前に確認されていた転移病巣のうち抗腫瘍効果の評価対象とされなかった病巣について、治療中、及び治療終了時の評価対象外の病巣の進行が認められたか否かの記述が症例記録(CRF)上に記載されていない症例(グループ A:症例 No. 、 、 、 、 、 グループ B:症例 No. 、 、)を認めたため、これらの症例における評価対象外病巣の治療中、及び治療終了時の経過について申請者に尋ねた。これらの評価対象外の転移病巣について治療中、及び治療終了後の画像の確認や骨転移巣では病状の進行を示唆する臨床症状・臨床検査値変動のないことを示す資料が申請者より提示され、審査センターは治療中、及び治療終了時に評価対象外の転移病巣が進行していないことを確認した。しかし、グループ A の症例 No. は、治療前の脳 CT で転移巣が確認されていたが、この病巣は評価対象外とされ、本剤 4 コース施行後の CT で治療前と比較して脳転移巣の明らかな増大を認めた。治療中に脳転移巣の評価は行われていないため、脳転移巣が適切に評価されているとは判断できず、本症例の抗腫瘍効果の評価は不能と審査センターは判断した。このため、症例 No. の取り扱いについて申請者に再検討を求めたところ、評価不能例とすると回答し、審査センターはこれを了承した。
- 画像上、病巣の境界が不明瞭な症例(グループ A:症例 No. 、 、)が認められた。計測の再現性が乏しいと考えられる境界が不明瞭な病巣(造影を行わない単純 CT による縦隔リンパ節や脳転移巣の評価等)を計測可能病変として評価することの妥当性について申請者に尋ねたところ、これらの症例は施設外判定委員会において画像の再評価が行われており、担当医師及び施設外判定委員ともに計測可能病変と判断し、抗腫瘍効果は PR と判定されたと申請者は回答した。これらの症例は画像上、病巣の縮小が明らかであり、抗腫瘍効果を PR と判断することは妥当であると考えられたが、画像上境界の不明瞭な病巣は計測の再現性に乏しく、計測不能(評価可能)病変として扱うべきであったと審査センターは判断している。

【用法・用量及びその設定根拠について】

(1)単回投与から5日間連続投与試験への移行について

国内において固形腫瘍に対する本薬単剤の第 I 相試験は、5(4 例)、10(4 例)、15(5 例)、20(3 例)、22.5(3 例)の各用量(mg/m^2)で評価された。1 回用量 $22.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ におけるグレード 3 以上(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」)の有害事象は、白血球減少、好中球減少、及びヘモグロビン低下を各 1 件(3 例中 1 例)認めたのみであった。国内の単回投与の第 I 相試験では本薬の最大耐用量は $22.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 以上であることが推定された。一方、海外での単回投与の第 I 相試験の最大耐用量は $22.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ であった(公表論文 *Anti Cancer Drugs* 3:337, 1992)。前臨床試験では本薬の作用は時間依存性であることが示唆されていること、及び先行する海外での本薬の 5 日間連日投与の第 II 相試験(既治療の卵巣癌)において奏効例が認められたこと(

公表論文 *J Clin Oncol* 14:1552, 1996)より国内においても本薬は 5 日間連日投与での開発を中心に行うこととした。

(2) 5 日間連続投与の第 I 相試験における本薬の MTD の決定について

国内の 5 日間連日投与の第 I 相試験は、各段階の投与量、0.5(4 例)、0.75(3 例)、1.0(3 例)、1.5(5 例)の用量($\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$)で評価された。本試験では、MTD は、グレード 2 以上の非血液毒性、あるいはグレード 3 以上の血液毒性が 2/3 以上の症例に発現した段階の用量を指標とすると規定されていた。また、各段階の症例数は 3 症例以上とのみ設定され、症例の追加の規定は設定されていなかった。1.0 mg/m^2 の用量で 3 例中 2 例にグレード 3、1 例にグレード 4 の好中球減少、及び悪心・嘔吐 1 例(グレード 3)を認めたが、その他の重篤な有害事象は認められなかった。好中球減少に対して顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤により、対処可能と判断された。このため、さらに高用量の 1.5 mg/m^2 の用量で 5 例の投与が行われた。5 例中に認められたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少 5 例(グレード 3/4:2 例/3 例)、及び血小板減少 2 例(グレード 3/4:1 例/1 例)、悪心・嘔吐 1 例(グレード 3)、食欲不振 1 例(グレード 3)、及び易疲労感 1 例(グレード 3)であった。この用量では、好中球減少のほか、血小板輸血以外に対処法のないグレード 4 の血小板減少を認めたため、5 日間連日投与における本薬の MTD は 1 回 1.5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であると判断された。

(3) 国内での小細胞肺癌に対する本薬の臨床推奨用量の設定について

国内の第 I 相試験での用量の増量について、1.0 から 1.5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ への増量幅は大きいと考えられたことより、欧州での 1.25 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 用量の投与成績 (

公表論文 *Ann Oncol* 4:673, 1993)を参考に国内の第 I 相試験では、さらに 1.2 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で 4 例の追加投与し、臨床推奨用量の検討を行った。1.2 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で認められた重篤な有害事象は、好中球減少 4 例(グレード 3/4:1 例/2 例)、血小板減少 3 例(全てグレード 3)、ヘモグロビン減少 3 例(全てグレード 3)、及び悪心・嘔吐 1 例(グレード 3)であった。1.2 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で認められた重篤な有害事象の大半は好中球減少であり、G-CSF 製剤の投与により対処可能であると判断されたため、前期第 II 相試験での初回投与量を

1.2 mg/m²/日、5日間連日、3週間おきに繰り返し投与とし、1コース目の有害事象の内容によって2コース以降を1.5mg/m²/日へ増量可能と設定した。

国内前期第II相試験では、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、及び卵巣癌を対象に行ったが、初回投与量1.2 mg/m²/日の94例中1例(小細胞肺癌)で骨髄抑制の影響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を1例認めたため、以後の登録症例から本薬の初回投与量を1.0 mg/m²/日とした。小細胞肺癌では、初回投与量を1.0及び1.2 mg/m²/日いずれにおいても奏効例を認めたため、小細胞肺癌に対する国内後期第II相試験の臨床推奨用量は1.0 mg/m²/日とし、1コース目の有害事象の内容によって、0.8 mg/m²に減量、あるいは1.2 mg/m²に増量可能と設定し、この後期第II相試験の結果より小細胞肺癌に対する本薬の用法・用量を初回投与量1.0 mg/m²/日、5日間連日、3週間おきに繰り返し投与と設定した。

(4) 国内での本薬の臨床推奨用量1.0 mg/m²/日、5日間連日投与、3週間間隔投与の安全性について

国内の小細胞肺癌に対する1.0 mg/m²/日の用量で行われた後期第II相試験

で認められたグレード3以上の非血液毒性は、安全性評価対象症例96例中、食欲不振10例、悪心・嘔吐11例、易疲労感6例(グレード3/4:3例/3例)、体重減少2例、全身状態悪化14例(グレード3/4:9例/5例)、四肢のしびれ1例、動悸1例、脱毛3例、ALP上昇1例、尿蛋白陽性1例、NCI-CTCの評価によるグレード3のGPT上昇3例であった。これらの有害事象は可逆性であった。グレード3以上の血液毒性は、好中球減少81例(グレード3/4:49例/32例)、血小板減少40例(グレード3/4:29例/11例)、及びヘモグロビン減少44例(グレード3/4:38例/6例)であった。全評価279コースでの好中球数の最低値mm³(範囲)、治療開始からの到達日数中央値、及び2,000/mm³以上への回復日数中央値は、それぞれ、864(180.0~4,960.0)、10日、16日(G-CSF非使用例(116コース):1,057.2(187.2~3,459.2)、13日、21日及び、G-CSF使用例(163コース):739.53(180.0~4,960.0)、9日、14日)であった。また、全評価279コースでの血小板数の最低値mm³(範囲)、治療開始からの到達日数中央値、及び100,000/mm³以上への回復日数中央値は、それぞれ、9.0(1.0~40.7)、14日、20日(血小板輸血非施行例(269コース):9.1(1.0~40.7)、14日、19日、及び血小板輸血施行例(10コース):2.45(1.0~3.6)、11.5日、23日)であった。さらに、全評価279コースでのヘモグロビンの最低値g/dL(範囲)、治療開始からの到達日数中央値、及び9.5 g/dL以上への回復日数中央値は、それぞれ、8.8(5.5~14.5)、14日、21日(輸血非施行例(260コース):9.0(5.8~14.5)、14日、21日、及び輸血施行例(19コース):6.7(5.5~9.1)、10日、19日)であった。小細胞肺癌に対する後期第II相試験結果より、血液毒性は一過性で、G-CSF製剤の投与等による適切な対処にて忍容可能であると判断された。

以上より、今回の本薬の申請用量の設定は妥当であると申請者は回答した。

国内と海外はMTDの規定が異なっていた。海外の第I相試験(

公表

論文 J Clin Oncol 10:647, 1992)における MTD の規定では、好中球減少の持続期間等(好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満もしくは血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 未満の 5 日間以上の持続)も設定されていた。このため、国内と比較して海外の骨髄抑制に対する忍容性が高く、本剤の国内と海外の臨床推奨用量が異なった可能性があるとして審査センターは考えた。

小細胞肺癌に対する後期第 II 相試験の結果、及び今回の本剤の申請用量で認められた有害事象は主に血液毒性であり、血液毒性に対する十分な対処が行われるならば、本剤の安全性は担保できると審査センターは判断した。

【使用上の注意について】

1) 減量の目安について

本剤の用法・用量に関連する使用上の注意には、「初回投与時：投与時の臨床検査で好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上、血小板数 $10\text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上、ヘモグロビン値 9.5 g/dL 以上の骨髄機能が保持されていること」、「次コース以降の投与時：好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上、血小板数 $10\text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上に回復したことを確認のうえ投与すること」、及び「投与量変更の目安：投与後、好中球数又は血小板数の最低値がそれぞれ $500/\text{mm}^3$ 未満又は $3\text{ 万}/\text{mm}^3$ 未満となった場合には、次コースの投与量を減量すること」と記載されている。投与を行う目安として、好中球数及び血小板数の明確な数値を使用上の注意で規定することによって、患者のダイナミックな病態変化に合わせた本剤の使用に制限が生じる可能性を審査センターは懸念した。このため、用法・用量に関連する使用上の注意における投与基準の再検討を審査センターは申請者に求めた。

本剤の投与に際し、前治療歴や全身状態などの患者背景、併用される薬剤等の種々の要因を考慮して投与量が変更されることが考えられる。今回、用法・用量に関連する使用上の注意では、国内の後期第 II 相試験で用いた増量・減量基準に基づいた規定を記載した。しかし、再検討の結果、一律に減量・増量の基準を設定することは、本剤の実際の使用に制限が生じる可能性があると考えられる。このため、用法・用量に関連する使用上の注意の項を「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」へ変更した。さらに、国内後期第 II 相試験において用いられた本剤の減量・増量基準は、本剤を投与する上で重要な情報と考えられるため、使用上の注意、「臨床成績」の項に追記した。また、国内後期第 II 相試験では、本剤の投与を開始するにあたって今回、用法・用量に関連する使用上の注意で規定した骨髄機能の不良な状態での投与は行われていないため、安全性確保の面から、本剤の初回投与時、及び次コース以降の投与の目安についての好中球数、血小板数、及びヘモグロビン値の明確な数値による規定は必要であると申請者は回答した。審査センターは、申請者の回答を了承した。

2) 増量の上限について

本薬の増量の基準において、最高 1.2 mg/m²/日以上増量できない旨を使用上の注意に記載する必要性について審査センターは申請者に尋ねた。

国内における小細胞肺癌に対する臨床試験での 1.2 mg/m²/日を超える用量の検討は行われていないこと(国内の小細胞肺癌に対する後期第 II 相試験) においては、96 例中 8 例で 1.2 mg/m²/日への増量が行われた)より、本薬の使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意に「なお、1.2 mg/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」の記載を追加すると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

3) 腎障害者への投与について

本薬の用法・用量に関連する使用上の注意において、初回投与量を半量とする腎障害者のクレアチニークリアランス値は 39mL/分以下と設定されているが、海外臨床試験では 20mL/分以下の症例の投与は 2 例のみで、十分な検討がなされていないことから、下限値として 20mL/分を記載する必要性について審査センターは申請者に尋ねた。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の記載を「腎障害(クレアチニークリアランス 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 0.5 mg/m²/日とする。なお、クレアチニークリアランスが 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」へ変更すると回答し、審査センターはこれを了承した。

【申請資料の整備について】

- ・ 国内の小細胞肺癌に対する後期第 II 相試験) において、有害事象を集計し、副作用集計との発生頻度・重篤度の比較を示す一覧表を申請資料に記載させた。
- ・ 国内の前期及び後期第 II 相試験) における小細胞肺癌症例の前化学療法の内容、及び放射線照射についての一覧表を作成し、申請資料に記載させた。
- ・ 国内第 I 相試験(単回、及び 5 日間連日投与、)、前期、及び後期第 II 相試験) において、好中球数 1,000/mm³ 未満かつ 38℃以上の発熱を来した症例、好中球数 500/mm³ 未満、血小板数 2 万 5,000/mm³ 未満の持続期間を申請資料に記載させた。
- ・ 本薬と類薬の CPT-11 との比較試験が行われていないにも関わらず、それぞれの薬剤を用いて行われた臨床試験結果を比較することにより、小細胞肺癌に対する有効性は両薬剤でほぼ同様、安全性は本薬が CPT-11 よりも忍容性が高いことが示唆されると記載していたため、比較試験を行わずに有効性、及び安全性の優越性等を論じることの妥当性について申請者の回答を求めたところ、本薬と CPT-11 の文献比較に関する記載を申請資料から削除すると回答し、審査センターはこれを了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

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

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

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

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の点より申請の用法・用量、効能・効果を変更することなく、本薬を承認することは可能と判断した。

- ① 既治療の小細胞肺癌に対する国内後期第 II 相試験における本薬の奏効率は、23.3%(24/103 例)であり、また海外の比較試験では、既治療の小細胞肺癌に対して本薬は CAV 療法と治療効果は同様であり、症状の緩和効果は CAV 療法よりも優れていることが示唆されていること(J Clin Oncol 17:658, 1999)より、本薬の小細胞肺癌に対する単剤での腫瘍縮小効果は認められると判断されること。
- ② 小細胞肺癌に対する国内臨床試験の結果より、血液毒性に対する十分な対処療法が行われるのであれば、今回申請された用法・用量での本剤の安全性は担保可能であると判断されること。

審査報告（2）

平成 12 年 10 月 24 日作成

販売名	ハイカムチン注射用
一般名	塩酸ノギテカン
申請者名	スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社
申請年月日	平成 11 年 5 月 26 日

1. 審査内容

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

有効性について

本薬の小細胞肺癌に対する有効性については、国内申請用量（投与量 $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ）と異なることに留意する必要があるものの、海外の既治療例に対する CAV 療法との比較試験（投与量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ）で生存期間は本薬群と CAV 療法群とで同様であることが示されていること、並びに国内の既治療例に対する申請用量での本薬の奏効率及び生存期間は海外での試験成績と同様であることから、小細胞肺癌に対する本薬の単剤での腫瘍縮小効果は認められるとの審査センターの判断に専門委員は同意した。

ただし、国内では既に小細胞肺癌に対して本薬の類薬である CPT-11 が承認されていること、また今後は本薬と他剤との併用にて化学療法が施行される可能性があること等を考慮すると、本薬の臨床的な位置づけを更に明確にするために適切な市販後臨床試験の実施を承認条件とする必要があるとの意見が専門委員より出され、審査センターも同様の判断をしている。

安全性について

本薬の 5 日間連続投与の国内第 I 相試験における用量規定毒性（DLT）は好中球減少をはじめとする血液毒性であった。また、小細胞肺癌に対する国内第 II 相試験で認められた有害事象は好中球減少、血小板減少等の血液毒性が主体であった。これらの血液毒性は一過性で、重篤な事象に対しては G-CSF 製剤の投与、血小板輸血等の適切な処置にて対処可能であった。国内臨床試験の結果より、本薬の用法・用量で認められた有害事象は主に血液毒性であることから、血液毒性に対する十分な対処が行われるならば、本薬の安全性は担保できるとの審査センターの判断に専門委員は同意した。

なお、審査センターは、使用上の注意の「重大な副作用」の項に関して、国内臨床試験において本剤との因果関係が否定できないとされた死亡例（6 例）の詳細及び類薬で認められている重大な副作用について再度見直し、本薬の安全性について注意喚起の必要性の観点から検討するよう求めた。申請者は、本薬の投与による骨髄抑制と死因との関連が否定できない死亡例のうち、前治療の施行症例で下血出現前にヘモグロビン値の低下が認めら

れ、消化管潰瘍などによる下血が疑われた症例（1例）があること、消化管出血についてはこの他に卵巣癌患者を対象とした国内前期第Ⅱ相試験において1例（グレード4）、下血が2例（グレード2及びグレード4）認められていることを踏まえ、使用上の注意の「重大な副作用」の項に「消化管出血」の項を設け、注意を喚起するとともに、類薬においてみられる重大な副作用についても重要な参考情報と考えられることから、追記すると回答し、審査センターはこれを了承した。

使用上の注意について

1) 用法・用量に関連する使用上の注意における投与基準について

本薬の減量の目安に関して、申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項には「投与量変更の目安：投与後、好中球数又は血小板数の最低値がそれぞれ $500/\text{mm}^3$ 未満又は $3\text{万}/\text{mm}^3$ 未満となった場合には、次コースの投与量を減量すること」と記載されていた。審査センターは、一律に減量・増量の基準を設定することは、本薬の実際の使用に制限が生じる可能性があると考えられるため、用法・用量に関連する使用上の注意の項を「本薬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」へ変更するとともに、国内後期第Ⅱ相試験において用いられた本薬の減量・増量基準（用量の変更に關する規定）は、本薬を投与する上で重要な情報と考えられるため、添付文書の「臨床成績」の項に追記することとした。これらの審査センターの判断に専門委員も同意した。

また、国内後期第Ⅱ相試験では、骨髓機能の不良な状態の症例に対する本薬の投与は行われていなかった。このため、用法・用量に関連する使用上の注意にて本薬投与開始時の末梢血算値を国内後期第Ⅱ相試験の規定に従って、具体的な数値による規定（「初回投与時：投与時の臨床検査で好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上、血小板数 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上、ヘモグロビン値 9.5 g/dL 以上の骨髓機能が保持されていること」、「次コース以降の投与時：好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上、血小板数 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上に回復したことを確認のうえ投与すること」）は必要であるとの申請者の回答を審査センターは了承していた（審査報告（1）；「ト、臨床試験の試験成績に関する資料、（2）審査センターにおける審査内容、【使用上の注意について】の減量の目安について」の項を参照）。しかしながら、専門委員より骨髓機能に関する注意を喚起するだけで十分であり、明確な数値を規定するよりは、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等の記載の方が妥当ではないかとの意見が出された。これについて申請者に回答を求めたところ、用法・用量に関連する使用上の注意の項の「初回投与時」及び「次コース以降の投与時」に関する記載は削除し、重要な基本的注意の項に「なお、各コースの投与開始にあたっては、骨髓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」の項を参照）」を追記する。ただし、用法・用量に関連する使用上の注意に記載していた本薬の初回投与及び次コース以降の投与開始にあたっての好中球数、血小板数及びヘモグロビン値の数値による規定は、国内後期第Ⅱ相試験において投与開始前の規定として用いられたものであり、重要な情報と考え

られることから、添付文書の「臨床成績」の項に反映するとの説明がなされた。審査センターは、警告、禁忌及び重要な基本的注意を含めた使用上の注意の項において、安全性確保の面から、本剤使用にあたっての対応はなされていると判断できることから、これらの使用上の注意に関する記載の変更を了承した。

2) 本薬の増量の上限について

国内前期第Ⅱ相臨床試験において、他癌種（非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌）に対して本薬 1.5mg/m²/日に増量した症例（8 例）では骨髓機能が良好に保たれており、1.2 mg/m²/日を増量の上限と規定することは必ずしも妥当ではないと考えられること、また、小細胞肺癌に対する国内臨床試験において、1.2 mg/m²/日を超える用量の検討は行われていないことを併せて考慮した結果、用法・用量に関連する使用上の注意に「なお、1.2 mg/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。」と記載することとし、本薬の増量の上限を添付文書の「用法・用量」欄に規定する必要はないとした審査センターの判断は専門委員より支持された。

3) 腎障害のある患者への投与について

本邦における腎障害のある患者の投与量について、欧米人の成績に基づいてクレアチニンクリアランスが 20～39 mL/分の腎障害患者では、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ことから、初回投与量は通常用量（1.0 mg/m²/日）の半量である 0.5 mg/m²/日とすること、及びクレアチニンクリアランス 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旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に反映することとした審査センターの判断は専門委員より支持された。なお、クレアチニンクリアランス 20mL/分未満の腎障害患者に対する本薬の使用については、データが不十分であること及び今後は併用化学療法による使用が考えられ、高度の腎機能低下患者に対してこのような併用化学療法が施行される可能性が少ないこと等を考慮すると、禁忌とする必要はないと考えられるとの意見が専門委員より出された。審査センターは、腎障害患者に対する検討例数が少ないことを踏まえ、本薬の腎障害患者に対する安全性についての情報収集が必要であると考えている。このため、申請者に対して今後も引き続き情報集積を行い、それらの情報について定期的に報告するよう指導した。

販売名について

本剤の販売名について、申請時の名称は「ハイカムチン注」であったが、用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤であることを考慮し、「ハイカムチン注射用」と名称を変更するとの見解が申請者より示され、審査センターはこれを了承した。

2. 総合評価

審査センターは、今回提出された国内及び海外の臨床試験成績から、以下のように判断した。

有効性については、既治療の小細胞肺癌に対する国内後期第Ⅱ相試験における本薬の単

7

独投与の奏効率は、23.3%(24/103 例)であり、また海外の比較試験(J Clin Oncol 17:658, 1999)では、既治療の小細胞肺癌に対して本薬の単独投与は標準的療法のひとつである CAV 療法と奏効率及び生存期間は同様であり、症状の緩和効果は CAV 療法よりも優れていることが示唆されていることより、本薬の小細胞肺癌に対する単剤での腫瘍縮小効果は認められる。ただし、他剤との併用にて化学療法が施行される可能性があること等を考慮し、本薬の臨床的位置づけを更に明確にするために適切な市販後臨床試験の実施を承認条件とする。

用法・用量に関しては、国内で実施された臨床試験の成績を考慮した場合、通常 1 回投与量 1.0 mg/m²/日を 5 日間連日点滴静注投与し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返すことは妥当である。

安全性については、小細胞肺癌に対する国内臨床試験の結果より、血液毒性に対する十分な対処療法が行われるのであれば、今回申請された用法・用量での本剤の安全性は担保可能である。

以上の審査を踏まえ、審査センターは条件を付した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二特別部会において審議されることが適当であると判断した。

[承認条件]

小細胞肺癌に対する国内における本剤の臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

3. 再審査期間等

本薬は、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年、また、毒薬及び劇薬の指定の要否については、急性毒性試験成績等から、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当すると判断した。

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
塩酸ノギテカン ハイカムチン注射用	スミスクライン・ビー ーチャム製薬(株)	(+)-(4S)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4,9-ジヒドロキノリン-1H- [3',4':6,7]インドリジン[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオン 塩酸塩 (+)-(4S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H- pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione monohydrochloride (一般的名称：塩酸ノギテカン nogitecan hydrochloride) バイアル中、塩酸ノギテカン水溶液として1.1mg、又は4mg含有する凍結乾 燥注射剤 効能・効果は 「小細胞肺癌」 (抗腫瘍性植物成分製剤：424)	6 年 規制区分 毒薬 (原体) 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品	(注2) 承認条件は 「小細胞肺癌に対 する国内における 本剤の臨床的有効 性及び安全性の更 なる明確化を目的 として、国内で適 切な臨床試験を行 い、その結果を含 めた市販後調査結 果を報告するこ と。」

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示 (又は指定) する期間。

(注2) 薬事法施行令 (昭和36年政令第11号) 第14条第1項第3号イ (1) ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法
施行規則 (昭和36年厚生省令第1号) 第64条の1第1号の () 内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。