

審査報告書

平成 22 年 12 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ハイカムチン注射用 1.1mg
[一 般 名]	ノギテカン塩酸塩
[申 請 者 名]	日本化薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 1 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にノギテカン塩酸塩 1.2mg (ノギテカンとして 1.1mg) を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 8 月 31 日付薬食審査発 0831 第 5 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審查結果

平成22年12月22日作成

[販 売 名] ハイカムチン注射用 1.1mg

〔一般名〕 ノギテカン塩酸塩

〔申請者名〕 日本化薬株式会社

〔申請年月日〕 平成22年9月1日

〔審査結果〕

平成 22 年 8 月 30 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ノギテカン塩酸塩（卵巣癌）」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌 (下線部追加)

[用法・用量]

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

(下線部追加)

審査報告

平成 22 年 12 月 21 日作成

I. 申請品目

[販 売 名] ハイカムチン注射用 1.1mg
[一 般 名] ノギテカン塩酸塩
[申 請 者 名] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 1 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にノギテカン塩酸塩 1.2mg (ノギテカンとして 1.1mg) を含有する注射剤
[申請時効能・効果] 小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.0mg/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. がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.5mg/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減量する。
3. 本剤投与時、100mL の生理食塩液に混和し、30 分かけて点滴静注する。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

海外において、卵巣癌患者を対象とした試験は、1991 年 11 月からノギテカン塩酸塩（以下、本薬）1.5mg/m² の 5 日間連日投与の第Ⅱ相試験が 3 試験、1994 年 2 月からパクリタキセルを対照とした本薬 1.5mg/m² の 5 日間連日投与の第Ⅲ相試験 (039 試験: J Clin Oncol 1997; 15: 2183-93) が実施された。当該試験成績を以て、米国では 1995 年 12 月に、欧州では 1996 年 1 月に本薬 1.5mg/m² の 5 日間連日投与の用法・用量にて卵巣癌の効能追加を目的とした承認申請が行われた。本薬は、米国では 1996 年 5 月に「HYCAMTIN is indicated for the treatment of metastatic carcinoma of the ovary after failure of initial or subsequent chemotherapy.」の効能・効果で、欧州では 1996 年 11 月に「Topotecan monotherapy is indicated for the treatment of patients with metastatic carcinoma of the ovary after failure of first-line or subsequent therapy.」の効能・効果で、1.5mg/m² の 5 日間連日投与の用法・用量にて承認された。

本邦では、1992 年より固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験が実施され、本薬の 5 日間連日投与時の最大耐用量は 1.5mg/m²、次相での推奨開始用量は 1.2mg/m² とされた（「ハイカムチン注射用（現 ハイカムチン注射用 1.1mg）初回承認申請時資料概要」参照）。1993 年 7 月からは、卵巣癌患者等を対象とした本薬 1.2mg/m²（試験途中で副作用発現状況より開始用量を 1.0mg/m² に変更：「ハイカムチン注射用（現 ハイカムチン注射用 1.1mg）初回承認申請時審査報告書」参照）での前期第Ⅱ相試験 (019 試験) が実施された。019 試験において部分奏効 (PR)*以上の奏効例は認められなかったものの、minor response (MR)*及び不変 (NC)*の症例が 6/15 例に認められたことから、1998 年 12 月より、再度、再発卵巣癌患

者を対象とした前期第Ⅱ相試験（233 試験）が $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ の開始用量で実施された。

* PR: 二方向測定可能病変の縮小率が 50%以上であるとともに、評価可能病変及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 週間以上持続した症例

MR: 二方向測定可能病変の 50%以上又は一方向測定可能病変の 30%以上の縮小が 4 週間未満持続する症例、及び二方向測定可能病変の 25%以上 50%未満の縮小が 4 週間以上持続した症例

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 週間以上持続した症例

しかし、治験実施計画書に規定した「安全性に関する基準（3 日以上持続する Grade4 の好中球数減少）」に該当する症例が 4/5 例に認められたことから、治験実施計画書の規定に従い開始用量が $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ に減量され、さらに $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ 群でも 4/7 例が「安全性に関する基準（3 日以上持続する Grade4 の好中球数減少）」に該当したことから、当該試験は中止された。国内外の忍容性の違いについて申請者は、「安全性に関する基準」が、再発卵巢癌患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では Grade 4 の好中球数減少の持続期間が「7 日又は 14 日以上」であったのに対し、233 試験では「3 日間以上」と短かったことから、233 試験で多数の症例が「安全性の基準」に抵触した要因と考えられる、と説明している。その後、233 試験において奏効例が 1.4 及び $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ のいずれの用量でも認められたこと（それぞれ 2/5 及び 2/7 例）、並びに他癌腫を含む国内試験では $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ の安全性は許容されることが考えられたことから、再度、再発卵巢癌患者を対象とした本薬 $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ の用量における後期第Ⅱ相試験（221 試験）が 2004 年 7 月より実施された。その結果、再発卵巢癌患者に対する本薬 $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ の有効性（奏効率 28.2%（20/71 例））及び安全性が確認されたことから、これらの試験成績を以て、2007 年 5 月に卵巢癌の効能・効果及び $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間連日投与の用法・用量を追加する、製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一部変更承認申請）が行われた。しかし、提出された申請資料から申請用量である本薬 $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ の臨床的有用性を明確にすることは困難であり、生存期間等を指標とした臨床試験成績を入手する必要があることを理由として当該申請の取下げ願が 2008 年 10 月に提出された。

その後、039 試験の成績を利用した開発戦略を考えるために、日本人卵巢癌患者を対象として海外承認用量である本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間連日投与時の安全性、薬物動態（PK）等を検討する国内試験が 2009 年 3 月から開始された。

なお、本邦では、本薬は 2000 年 12 月 22 日に「小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。また、本邦での開発は、2003 年 2 月まではグラクソ・スミスクライン株式会社が実施していたが、申請者が国内開発権を取得した 2003 年 2 月以降は、申請者が開発を行っている。

平成 22 年 8 月 3 日に開催された、厚生労働省の「第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、検討会議）において、以下の①～④に示す内容から本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ の白金製剤抵抗性の再発卵巢癌に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能として、「公知申請への該当性に係る報告書：ノギテカン塩酸塩（卵巢癌）」（以下、公知申請の該当性報告書）が取り纏められた。

- ① 海外では、卵巢癌の適応については、039 試験の結果、本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で 1996 年に米国で承認されて以降、英国、フランス、ドイツ等の海外 80 カ国以上で承認されていること
- ② 欧米の治療ガイドライン及び国際的に標準とされる教科書において、白金製剤抵抗性の再発卵巢癌患者への本薬の使用が推奨されており、海外では $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ で多くの使用実績があること
- ③ 本邦でも「卵巢がん治療ガイドライン 2007 年版」（日本婦人科腫瘍学会編、金原出版）にて白金製剤抵抗性の再発卵巢がんに対する治療薬として推奨されていること
- ④ 国内では卵巢癌に対して本薬 $1.0\sim 1.2\text{mg}/\text{m}^2$ の用量での使用実績があるものの、海外

承認用量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ での使用実績が少なかったため、日本人患者での安全性情報を得るために、2009 年から日本人再発卵巢癌患者を対象とした本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ での、第 I 相試験（6 例）及び第 II 相試験（19 例）が実施された。その結果、本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時の PK プロファイルについて、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、国内外の試験で安全性プロファイルに大きな差異はなく、日本人患者での安全性は管理可能と考えられたこと

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 22 年 8 月 30 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「がん化学療法後に増悪した卵巢癌」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 8 月 31 日付薬食審査発 0831 第 5 号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

（i）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として、検討会議にて取り纏められた報告書「公知申請の該当性報告書：ノギテクニ塩酸塩（卵巢癌）」、添付文書（案）等に加えて、評価資料として公知申請の該当性報告書内で引用された国内第 I 相試験（101 試験）及び第 II 相試験（231 試験）各 1 試験が提出された。評価資料として提出された 2 試験の概要についてのみ、以下に示す。

なお、評価資料として提出された各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「（ii）臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

（1）国内第 I 相試験（101 試験＜2009 年 3 月～12 月＞）

再発卵巢癌患者（目標症例数 6 例）を対象に、本薬の PK 及び忍容性を検討することを主目的とした非盲検試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、21 日を 1 サイクルとして本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間連日投与し、治験中止基準に抵触しない限り、最低 4 サイクル繰り返すこととされた。

本試験に登録された 6 例全例が PK 解析対象及び安全性解析対象とされ、RECIST による評価が可能であった 4 例が有効性解析対象とされた。

「忍容性の基準」に該当した症例は、1/6 例に Grade 3 の発熱性好中球減少症が認められたのみであり、本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ に対して忍容性はあると判断された。

*忍容性の基準

1. 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満若しくは血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の 7 日以上継続
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. 副作用として Grade 3 以上の非血液毒性（悪心、嘔吐、食欲不振、便秘を除く）の出現

なお、上記 1～3 の忍容性の基準に該当した症例が 3/6 例以下であれば忍容性ありと判断する。

安全性について、本薬投与終了後 30 日以内の死亡例は認められなかった。

有効性（主治医判定）について、PR 1/4 例、安定（SD）3/4 例であった。

PKについて、本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、欧米の固形癌患者を対象とした005試験結果と比較して、欧米人と日本人で本薬のPKに明確な違いがないことが示唆された、と申請者は考察している。

本薬 1.5mg/m²/日投与時の PK パラメータの国内外比較（投与 1 日目）

	AUC _{inf} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	CL _p (L/h)	V _{ss} (L)
国内 101 試験 (n=6)	37.5±7.0	27.5±7.5	62.8±13.0	166±25
海外 005 試験* (n=5)	53.05±14.29	33.13±12.49	60.06±29.70	164.29±76.07

平均値±標準偏差、*：海外第 I 相試験（固形癌患者対象）

(2) 国内第 II 相試験（231 試験＜2009 年 7 月～実施中 [データカットオフ：2010 年 4 月]>）

再発卵巣癌患者（目標症例数 10 例以上）を対象に、本薬の安全性を検討することを主目的とした多施設共同非盲検試験が、国内 13 施設で実施された。

本申請では、2010 年 3 月 31 日までに終了したサイクルのデータ又は 2 サイクル目の評価終了時点でカットオフされたデータを纏めた報告書が提出された。

用法・用量は、21 日を 1 サイクルとして 1.5mg/m²を 5 日間連日投与し、治験中止基準に抵触しない限り、最低 4 サイクル繰り返すこととされた。

本試験に登録された 19 例のうち、病勢の急激な悪化に伴い 1 サイクル目の 2 日間しか投与できなかった 1 例を除く 18 例が安全性解析対象とされ、RECIST による評価が可能であった 11 例が有効性解析対象とされた。

安全性について、本薬投与終了後 30 日以内の死亡例は認められなかった。

有効性（主治医判定）について、SD 8/11 例、病勢進行（PD）3/11 例であった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。また、今般の申請では、評価資料として提出された国内 101 及び 231 試験に基づき、日本人卵巣癌患者に本薬 1.5mg/m²を投与した際の安全性についても併せて検討した。

(2) 提出された評価資料について

101 及び 231 試験では、安全性を主に検討することとされている。機構は、日本人卵巣癌患者に本薬 1.5mg/m²を投与した際の安全性について、以下の検討を行った。

101 又は 231 試験において発現率が 20%以上の有害事象は、下表のとおりである。

101 又は 231 試験で発現率 20%以上の有害事象（安全性解析対象）

SOC/PT		101 試験 n (%) (6 例)		231 試験 n (%) (18 例)	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例		6 (100)	6 (100)	18 (100)	16 (88.9)
胃腸障害	便秘*	3 (50.0)	0 (0)	4 (23.5)	0 (0)
	下痢*	4 (66.7)	0 (0)	8 (47.1)	0 (0)
	悪心	6 (100)	0 (0)	12 (66.7)	0 (0)
	口内炎	1 (16.7)	0 (0)	6 (33.3)	0 (0)
	嘔吐	2 (33.3)	0 (0)	4 (22.2)	0 (0)
全身障害および投与局所様態		4 (66.7)	0 (0)	12 (66.7)	0 (0)

	注射部位紅斑	2 (33.3)	0 (0)	4 (22.2)	0 (0)
代謝および栄養障害	食欲減退	6 (100)	0 (0)	10 (55.6)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1 (16.7)	0 (0)	9 (50.0)	0 (0)
神経系障害	頭痛	1 (16.7)	0 (0)	4 (22.2)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	6 (100)	0 (0)	7 (38.9)	0 (0)
	発疹	2 (33.3)	0 (0)	2 (11.1)	0 (0)
臨床検査	赤血球数減少	6 (100)	1 (16.7)	18 (100)	3 (16.7)
	ヘモグロビン減少	6 (100)	1 (16.7)	18 (100)	5 (27.8)
	白血球数減少	6 (100)	5 (83.3)	18 (100)	13 (72.2)
	好中球数減少	6 (100)	6 (100)	17 (94.4)	16 (88.9)
	リンパ球百分率減少	4 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	単球百分率減少	6 (100)	0 (0)	2 (11.1)	0 (0)
	血小板数減少	6 (100)	0 (0)	17 (94.4)	8 (44.4)
	AST 増加	2 (33.3)	0 (0)	4 (22.2)	0 (0)
	ALT 増加	5 (83.3)	0 (0)	8 (44.4)	1 (5.6)
	血中 ALP 増加	2 (33.3)	0 (0)	3 (16.7)	0 (0)
	総タンパク減少	1 (16.7)	0 (0)	5 (27.8)	0 (0)
	血中アルブミン減少	1 (16.7)	0 (0)	12 (66.7)	0 (0)
	血中ビリルビン増加	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	血中クレアチニン増加	2 (33.3)	0 (0)	5 (27.8)	0 (0)
	血中ナトリウム減少	5 (83.3)	0 (0)	4 (22.2)	0 (0)
	血中カリウム増加	1 (16.7)	0 (0)	4 (22.2)	0 (0)

*：人工肛門を造設しているため、便秘及び下痢の評価は不能であることから、231 試験の 1 例は解析症例から除外した。

また、小細胞肺癌等の患者を対象に本薬 1.0 又は 1.2mg/m² を投与した際の副作用と卵巣癌患者を対象に本薬 1.5mg/m² を投与した際の副作用の発現状況は、以下のとおりであり、申請者は、主に小細胞肺癌患者を対象とした試験と卵巣癌患者を対象とした試験で、安全性プロファイルに大きな差異はないと説明している。

小細胞肺癌等の患者と卵巣癌患者における発現率 20%以上の副作用

SOC/PT		小細胞肺癌等の患者* ¹ n (%) (207 例)		卵巣癌患者* ² n (%) (24 例)	
		全 Grade* ³	Grade 3 以上* ³	全 Grade* ³	Grade 3 以上* ³
胃腸障害	悪心	119 (57.5)	18 (8.7)	17 (70.8)	0 (0)
	嘔吐			5 (20.8)	0 (0)
	便秘	3 (1.4)	0 (0)	5 (21.7) * ⁴	0 (0)
	下痢	22 (10.6)	2 (1.0)	6 (26.1) * ⁴	0 (0)
	口内炎	22 (10.6)	2 (1.0)	7 (29.2)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	疲労	45 (21.7)	6 (2.9)	15 (62.5)	0 (0)
	発熱	50 (24.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害	食欲減退	118 (57.0)	19 (9.2)	16 (66.7)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	59 (28.5)	4 (1.9)	13 (54.2)	0 (0)
臨床検査* ⁵	赤血球数減少	—	—	24 (100)	4 (16.7)
	ヘモグロビン減少	188 (90.8)	106 (51.2)	24 (100)	6 (25.0)
	白血球数減少	205 (99.0)	140 (67.6)	24 (100)	18 (75.0)
	好中球数減少	189 (97.9)	163 (84.5)	23 (95.8)	22 (91.7)
	単球百分率減少	—	—	8 (33.3)	0 (0)
	血小板数減少	173 (83.6)	88 (42.5)	23 (95.8)	8 (33.3)
	AST 増加	15 (7.2)	0 (0)	5 (20.8)	0 (0)
	総タンパク減少	—	—	5 (20.8)	0 (0)
	血中アルブミン減少	—	—	8 (33.3)	0 (0)
	血中ナトリウム減少	—	—	5 (20.8)	0 (0)

- *1：各種固形癌患者を対象とした国内前期第Ⅱ相試験（019 試験：1.2mg/m²）、及び小細胞肺癌患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験（020 及び 021 試験：1.0mg/m²）の本薬投与全症例
- *2：国内第Ⅰ相試験（101 試験）及び第Ⅱ相試験（231 試験）の安全性解析対象
- *3：Grade は、小細胞肺癌等の患者を対象とした試験（019、020 及び 021 試験）では日本癌治療学会「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」、卵巣癌患者を対象とした試験（101 及び 231 試験）では CTCAE v3.0 による。
- *4：人工肛門を造設しているため、便秘及び下痢の評価は不能であることから、231 試験の 1 例は解析症例から除外した。
- *5：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」に規定のない項目は「－」で示した。

さらに、各試験における本薬の投与状況は下表のとおりである。なお、231 試験での投与状況は、申請時の 2010 年 3 月 31 日データカットオフ時点及び申請後に回答として提出された同年 10 月 15 日時点の最新情報を示す。

101 試験における各症例の本薬の投与状況（安全性解析対象）

症例番号	評価サイクル数	減量の有無 (減量の経過)	治験中止理由
1	4	なし	患者の希望
2	6	なし	医師の判断
3	6	なし	医師の判断
4	6	なし	医師の判断
5	6	あり (4 サイクル以降：1.25mg/m ²)	医師の判断
6	6	なし	医師の判断

231 試験における各症例の本薬の投与状況（安全性解析対象）

症例番号	評価サイクル数		減量の有無 (減量の経過)	治験中止理由
	申請時点	10 月 15 日時点		
1	10	18（終了）	なし	病勢の明らかな進行
2	7	14（継続中）	なし	－
3	6	12（終了）	あり (2 サイクル以降：1.25mg/m ²)	病勢の明らかな進行
4	3	3（終了）	あり (2 サイクル目：1.25mg/m ²) (3 サイクル目：1.0mg/m ²)	1.0mg/m ² まで減量し、有害事象のため更なる減量が必要となったため
5	4	4（終了）	あり (2 サイクル目：1.25mg/m ²) (3 サイクル以降：1.0mg/m ²)	病勢の明らかな進行
6	2	2（終了）	なし	病勢の明らかな進行
7	6	14（終了）	なし	病勢の明らかな進行
8	1	1（終了）	なし	病勢の明らかな進行
9	2	2（終了）	なし	病勢の明らかな進行
10	5	6（終了）	なし	病勢の明らかな進行
11	3	3（終了）	なし	病勢の明らかな進行
12	3	3（終了）	なし	病勢の明らかな進行
13	3	7（終了）	なし	被験者から投与中止の申し出があったため
14	2	9（継続中）	なし	－
15	2	5（終了）	なし	病勢の明らかな進行
16	2	4（終了）	なし	病勢の明らかな進行
17	2	5（終了）	なし	病勢の明らかな進行
18	2	2（終了）	なし	病勢の明らかな進行

機構は、本薬 1.5mg/m² を日本人卵巣癌患者に投与した際の安全性について、以下のとお

り考える。

本薬 1.0 又は 1.2mg/m² 投与時の小細胞肺癌患者等（019、020 及び 021 試験）と比較した際の 1.5mg/m² 投与時の卵巣癌患者（101 及び 231 試験）の副作用発現状況について、試験実施時期や副作用判定基準の差異もあるため比較考察するには限界があると考えられるものの、副作用発現率は、卵巣癌患者のみを対象とした 101 及び 231 試験で高い傾向が認められた。しかし、本薬 1.5mg/m² を日本人卵巣癌患者に投与した際の発現事象は、小細胞肺癌患者等に 1.0 又は 1.2mg/m² を投与した際と大きく異ならず、また、101 及び 231 試験では G-CSF 製剤等の支持療法により本薬投与時の有害事象は管理可能であった。加えて、海外 039 試験における本薬の投与サイクル数中央値は、全体で 5 サイクル（範囲：1～17 サイクル）、1.5mg/m² で 4 サイクル（範囲：1～12 サイクル）である（J Clin Oncol 1997; 15: 2183-93）一方、101 試験では 5/6 例が減量することなく 4 サイクルの治療を完遂している。なお、231 試験は継続中のため投与サイクル数については評価不能である。

以上より、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本薬の減量・休薬・中止等の発現した有害事象に対する適切な管理がなされるのであれば、日本人卵巣癌患者において、本薬 1.5mg/m² は忍容可能であると考えられる。ただし、上述のとおり、本薬 1.5mg/m² 投与時の卵巣癌患者での副作用発現状況は、既承認癌腫と比較して異なる部分もあると考えられることから、101 及び 231 試験における副作用発現状況については、医療現場に適切に情報提供することが重要と考える（「(4) 製造販売後における留意点について」の項参照）。

(3) 添付文書（案）について

1) 用法・用量に関連する使用上の注意について

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、既承認の小細胞肺癌で増減量の目安のみを情報提供しているのと同様に卵巣癌についても減量の目安のみを情報提供することとしている。

機構は、卵巣癌患者を対象とした国内外の臨床試験で設定された休薬・減量・中止基準の差異について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内試験（101 及び 231 試験）と海外試験（039 試験）では、休薬・減量・中止基準は同一であるが、次コースの開始基準に若干の差異がある（下表参照）。当該差異は、国内試験では、患者の安全性を考慮して海外試験の基準を変更したことによるものである（機構注：ヘモグロビンに関する基準は、9.0g/dL 未満でも投与を繰り返すことが可能な場合もあるため、国内試験では規定しなかった、と申請者は説明している。）。

次コース投与開始基準

国内試験（101 及び 231 試験）	海外試験（039 試験）
・好中球数 1,500/mm ³ 以上 ・血小板数 100,000/mm ³ 以上 ・血清クレアチニン 1.5mg/dL 以下 ・非血液毒性 Grade 2 以下（悪心、嘔吐、食欲不振、疲労・倦怠感を除く）	・ヘモグロビン 9.0g/dL 以上 ・好中球数 1,000/mm ³ 以上 ・血小板数 100,000/mm ³ 以上

機構は、国内外の臨床試験で規定された休薬・減量・中止基準については、本薬投与に際しての参考情報になると考えることから、情報提供用資材等を用いて情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

2) 副作用の項について

機構は、卵巣癌患者に本薬 1.5mg/m² を投与した際の情報は、日本人患者では限られているため、海外第Ⅲ相試験（039 試験）のみで認められた副作用に関する情報も添付文書において情報提供する必要があると考える。

機構は、添付文書の副作用の項について、海外 039 試験成績を含めた記載に整備するよ

う指示し、申請者は以下のとおり回答した。

039 試験のみで認められた副作用は、その他の副作用の項において情報提供する。しかし、当該試験で認められた有害事象のうち、肺塞栓症及び深部静脈血栓症については、以下の状況を考慮し、重大な副作用の項において注意喚起することとする。

- ・肺塞栓症：4 例に Grade 4 の肺塞栓症の発現が認められ、全例で死亡が認められている（機構注：死因が肺塞栓症と同定されている症例は 1 例のみで、その他は不明。）
また、3/4 例で本薬との因果関係が否定されなかった。
- ・深部静脈血栓症：5 例に深部静脈血栓症（Grade 3 が 4 例、Grade 2 が 1 例）の発現が認められ、Grade 3 の 1 例で本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 薬物動態の項について

薬物動態の項に記載されている本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時の PK データについて、各種悪性腫瘍患者を対象として初回承認時に提出された国内第 I 相試験（026 試験）では、卵巣癌患者を対象とした国内 101 試験と比較して、 C_{max} 及び AUC が高値を示す等、PK パラメータに差異が認められる。機構は、当該差異の原因について説明を求め、申請者は測定系及び患者背景因子の観点から、以下のとおり説明した。

測定系について、2 試験間で薬物動態の測定ポイントに大きな差はないものの、定量下限値が、026 試験（ $0.921\text{ng}/\text{mL}$ ）では 101 試験（ $0.0500\text{ng}/\text{mL}$ ）と比較して高かったため、026 試験では最終消失相を検出できず、 $t_{1/2}$ 及び V_{ss} 値について過小評価された可能性が考えられる。しかし、 C_{max} 及び AUC については投与後初期の濃度推移による影響を受けやすく、両試験間の PK パラメータの差異を測定系の差異により説明することはできない。また、患者背景因子について、026 試験の 1 例の PK パラメータは腎機能障害による影響を受けた可能性が考えられるが、それ以外の患者で C_{max} 及び AUC が高値を示した明確な理由は不明である。

機構は、2 試験間で PK パラメータに差異が認められた原因は不明であり、026 試験では 101 試験と比較して個体間変動も大きい点を考慮すると、101 試験の情報についても、情報提供用資材等にて情報提供することが望ましいと考え、当該情報について適切に情報提供するように指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 製造販売後における留意点について

機構は、公知申請の該当性報告書及び提出された臨床試験成績より、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の癌腫及び用量での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに懸念される安全性上の問題は特段ないと判断した。したがって、現時点では、製造販売後調査等を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、自発報告の収集、文献調査等の通常の安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見い出された場合には、速やかに製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

なお、国内において、本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ の使用経験は限られていることから、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時の有害事象の発現状況、休薬・減量・中止の状況、臨床試験での支持療法の実施状況等について、国内 101 試験、231 試験及び海外 039 試験の成績を基に、情報提供用資材等を用いて適切に情報提供するように指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) その他の事項について

今般の一部変更承認申請で評価資料として提出された国内 231 試験は継続中である。本試験の進捗及び今後の予定について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

2010 年 10 月 15 日時点において、データカットオフ時点（2010 年 4 月 19 日）で継続中であった 10 例のうち 2 例が治験継続中である。なお、データカットオフ日以降に、新たに

重篤な有害事象の発現は認められていない。

機構は、本試験成績の最終成績が得られ次第、安全性情報や休薬・減量・中止等に関する最新情報については、情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

(ii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(i) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅰ相試験（試験番号 101 試験）

有害事象は、安全性解析対象 6 例全例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 6 例全例（100%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現例数 2 例以上）			
SOC/PT		n(%) (6 例)	
		全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例		6 (100)	6(100)
胃腸障害	便秘	3 (50.0)	0 (0)
	下痢	4 (66.7)	0 (0)
	悪心	6 (100)	0 (0)
	嘔吐	2 (33.3)	0 (0)
全身障害および投与局所様態		4 (66.7)	0 (0)
	注射部位紅斑	2 (33.3)	0 (0)
代謝および栄養障害		6 (100)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	6 (100)	0 (0)
	発疹	2 (33.3)	0 (0)
臨床検査	赤血球数減少	6 (100)	1(16.7)
	ヘモグロビン減少	6 (100)	1(16.7)
	白血球数減少	6 (100)	5(83.3)
	好中球数減少	6 (100)	6(100)
	リンパ球百分率減少	4 (66.7)	0 (0)
	単球百分率減少	6 (100)	0 (0)
	血小板数減少	6 (100)	0 (0)
	AST 増加	2 (33.3)	0 (0)
	ALT 増加	5 (83.3)	0 (0)
	血中 ALP 増加	2 (33.3)	0 (0)
	血中ビリルビン増加	3 (50.0)	0 (0)
	血中クレアチニン増加	2 (33.3)	0 (0)
	血中ナトリウム減少	5 (83.3)	0 (0)

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 231 試験）

有害事象は、安全性解析対象 18 例全例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 18 例全例（100%）に認められた。10%以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現率 10%以上）			
SOC/PT		n(%) (18 例)	
		全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例		18 (100)	16 (88.9)
胃腸障害	腹痛	3 (16.7)	0 (0)

	上腹部痛	3 (16.7)	0 (0)
	便秘*	4 (23.5)	0 (0)
	下痢*	8 (47.1)	0 (0)
	胃炎	2 (11.1)	0 (0)
	悪心	12 (66.7)	0 (0)
	口内炎	6 (33.3)	0 (0)
	嘔吐	4 (22.2)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	疲労	12 (66.7)	0 (0)
	注射部位紅斑	4 (22.2)	0 (0)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	3 (16.7)	0 (0)
臨床検査	体重増加	3 (16.7)	0 (0)
代謝および栄養障害	食欲減退	10 (55.6)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	9 (50.0)	0 (0)
	筋骨格痛	3 (16.7)	0 (0)
	筋肉痛	2 (11.1)	0 (0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	癌疼痛	2 (11.1)	0 (0)
神経系障害	浮動性めまい	2 (11.1)	0 (0)
	味覚異常	2 (11.1)	0 (0)
	頭痛	4 (22.2)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	2 (11.1)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	7 (38.9)	0 (0)
	そう痒症	2 (11.1)	0 (0)
	紫斑	2 (11.1)	0 (0)
	発疹	2 (11.1)	0 (0)
	色素沈着障害	2 (11.1)	0 (0)
臨床検査	赤血球数減少	18 (100)	3 (16.7)
	ヘモグロビン減少	18 (100)	5 (27.8)
	白血球数減少	18 (100)	13 (72.2)
	白血球数増加	3 (16.7)	0 (0)
	好中球数減少	17 (94.4)	16 (88.9)
	好中球数増加	3 (16.7)	0 (0)
	単球減少	2 (11.1)	0 (0)
	血小板数減少	17 (94.4)	8 (44.4)
	血小板数増加	2 (11.1)	0 (0)
	AST 増加	4 (22.2)	0 (0)
	ALT 増加	8 (44.4)	1 (5.6)
	血中 ALP 増加	3 (16.7)	0 (0)
	LDH 増加	3 (16.7)	0 (0)
	総タンパク減少	5 (27.8)	0 (0)
	アルブミン減少	12 (66.7)	0 (0)
	血中クレアチニン増加	5 (27.8)	0 (0)
	血中ナトリウム減少	4 (22.2)	0 (0)
	血中カリウム減少	3 (16.7)	0 (0)
	血中カリウム増加	4 (22.2)	0 (0)
	尿中タンパク陽性	2 (11.1)	0 (0)

*：人工肛門を造設しているため、便秘及び下痢の評価は不能であることから、1例は解析症例から除外した。

重篤な有害事象は、2/18例（11.1%）に認められ、内訳は、血小板数減少、及び赤血球数減少／ヘモグロビン減少各1例であり、何れも本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/18例（5.6%）に血小板数減少及び好中球数減少が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付された資料に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、同意文書に治験協力者の記名捺印又は署名及び日付が記載されていない事例が認められたが、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

平成 22 年 8 月 30 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ノギテカン塩酸塩（卵巣癌）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

- [効能・効果] 小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌 (下線部追加)
- [用法・用量] 1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.0mg/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. がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.5mg/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減量する。
3. 本剤投与時、100mL の生理食塩液に混和し、30 分かけて点滴静注する。 (下線部追加)

[警告] (下線部追加)

本剤は骨髄抑制が強いため、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。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
- (2) 重篤な感染症を合併している患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- (4) 授乳中の患者
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

がん化学療法後に増悪した卵巣癌において、本剤を投与する場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加・変更、取り消し線部削除)

(1) 小細胞肺癌

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

<増減量の目安>

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

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

(2) がん化学療法後に増悪した卵巣癌

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

<減量の目安>

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

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