

審査報告書

平成 27 年 10 月 14 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 27 年 1 月 28 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) を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 10 月 14 日

[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 27 年 1 月 28 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の進行又は再発の子宮頸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、小児悪性固形腫瘍、進行又は再発の子宮頸癌
(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. 小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1 日 1 回、0.75mg/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。
4. 進行又は再発の子宮頸癌については、シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、0.75mg/m² (体表面積) を 3 日間連日点滴静注し、少なくとも 18 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。
~~45.~~ 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。

(取消線部削除、下線部追加)

審査報告 (1)

平成 27 年 8 月 28 日

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 27 年 1 月 28 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) を含有する用時溶解注射剤
[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、小児悪性固形腫瘍、 <u>進行又は再発の子宮頸癌</u>

(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、$1.0\text{mg}/\text{m}^2$ (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. 小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1 日 1 回、$0.75\text{mg}/\text{m}^2$ (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。 <u>4. 進行又は再発の子宮頸癌については、シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、$0.75\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 3 日間連日点滴静注し、少なくとも 18 日間休薬する。</u> <u>これを 1 コースとして、投与を繰り返す。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u> 45. 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。
------------	--

(取消線部削除、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。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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

(1) 申請品目の概要

ノギテカン塩酸塩（以下、「本薬」）は、英国 SmithKline Beecham 社（現：GlaxoSmithKline 社）により創製されたカンプトテシン誘導体であり、I 型トポイソメラーゼに選択的に結

合することで DNA の断片化等を誘導し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2000 年 12 月に「小細胞肺癌」、2011 年 2 月に「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」、2013 年 6 月に「小児悪性固形腫瘍」を効能・効果として承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外において、子宮頸癌に対する本薬の臨床開発として、婦人科腫瘍臨床研究グループ (Gynecologic Oncology Group (GOG)) により、進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験 (GOG127-F 試験) が 1994 年 12 月から開始され、その後、進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした本薬とシスプラチンとの併用投与による第Ⅲ相試験 (以下、「GOG-179 試験」) が 1999 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、英国 GlaxoSmithKline 社により、GOG-179 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2005 年 12 月及び 2006 年 4 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2006 年 6 月に「HYCAMTIN in combination with cisplatin is indicated for the treatment of Stage IV-B, recurrent, or persistent carcinoma of the cervix which is not amenable to curative treatment with surgery and/or radiation therapy.」、EU では 2006 年 11 月に「Topotecan in combination with cisplatin is indicated for patients with carcinoma of the cervix recurrent after radiotherapy and for patients with Stage IVB disease. Patients with prior exposure to cisplatin require a sustained treatment free interval to justify treatment with the combination」を効能・効果として承認された。

なお、2015 年 7 月時点において、本薬は、子宮頸癌に関する効能・効果にて 61 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2010 年 11 月に開催された第 6 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、2010 年 12 月に厚生労働省から申請者に対して本薬の子宮頸癌に対する開発が要請された (「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」(平成 22 年 12 月 13 日付け医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号))。当該要請を踏まえ、申請者により、進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした本薬とシスプラチンとの併用投与の第Ⅰ相試験 (以下、「202 試験」) が 20 年 月 から実施された。

今般、GOG-179 試験及び 202 試験を主要な試験成績として、「進行又は再発の子宮頸癌」を申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請がなされた。

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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	202	I	進行又は再発の子宮頸癌患者	15	21 日間を 1 サイクルとして、第 1～3 日目に本薬 0.75mg/m ² /日、第 1 日目に CDDP 50mg/m ² を静脈内投与	有効性 安全性
	海外	GOG-179	III	進行又は再発の子宮頸癌患者	364 ①150 ② 64 ③150	① 21 日間を 1 サイクルとして、第 1～3 日目に本薬 0.75mg/m ² /日、第 1 日目に CDDP 50mg/m ² を静脈内投与 ② 28 日間を 1 サイクルとして、第 1、15 及び 22 日目に MTX 30mg/m ² /日、第 2、15 及び 22 日目に VBL 3mg/m ² /日、第 2 日目に ADM 30mg/m ² 及び CDDP 70mg/m ² を静脈内投与 ③ 21 日間を 1 サイクルとして、第 1 日目に CDDP 50mg/m ² を静脈内投与	有効性 安全性

本薬：ノギテカン塩酸塩、CDDP：シスプラチン、MTX：メトトレキサート、VBL：ビンブラスチン硫酸塩、ADM：ドキソルビシン塩酸塩

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験等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。

<評価資料>

(1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.1 : 202 試験<20 年 月～20 年 月>)

手術又は放射線療法の適応とならない進行^{*1}又は再発の子宮頸癌患者（目標症例数：15 例）を対象に、ノギテカン塩酸塩（以下、「本薬」）とシスプラチン（以下、「CDDP」）との併用投与（以下、「本薬/CDDP」）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験（以下、「202 試験」）が、国内 4 施設で実施された。

*1：国際産婦人科連合（以下、「FIGO」）の臨床進行期分類（以下、「FIGO 分類」）IVB 期。以下、同様。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、第 1～3 日目に本薬 0.75mg/m²/日を 30 分かけて、また、第 1 日目に CDDP 50mg/m²を 1mg/分で静脈内投与し、6 サイクル^{*2}又は疾患進行若しくは許容できない有害事象が発現するまで投与することとされた。なお、忍容性の評価段階において、血液毒性の発現リスクが高いことが予想される放射線療法歴を有する患者 3 例を対象に、1 サイクル目の安全性について評価を行い、忍容性に関する基準^{*3}に該当する患者が 2 例以下の場合は、有効性及び安全性の評価段階に移行することとされた。

*2：原則、6 サイクルとされたが、6 サイクルを超えて奏効した状態が持続し、かつ試験責任者が承諾した場合は投与の継続が可能とされた。

*3：①好中球数 500/μL 未満若しくは血小板数 50,000/μL 未満が 7 日間以上継続した場合、②好中球数 500/μL 未満かつ抗生物質の静脈内投与を必要とする発熱が発現した場合、又は③Grade 3 以上の非血液毒性（悪心、嘔吐、食欲不振、便秘を除く）が発現した場合のいずれかを満たす。

本試験に登録された 15 例全例に治験薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

忍容性の評価段階において、忍容性に関する基準に該当した患者が 1 例であったことから、有効性及び安全性の評価段階に移行した。

有効性について、実施医療機関判定による RECIST ver.1.1 基準に基づく奏効率 [95%信頼区間（以下、「CI」）] (%) は 27.3 [6.0, 61.0] (3/11 例) であった。

安全性について、最終投与サイクル開始から 30 日以内の死亡は認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験 (5.3.5.1.1 : GOG-179 試験<1999 年 6 月～2002 年 12 月>)

手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者（目標症例数：400 例）を対象に、①本薬/CDDP 群並びに②メトトレキサート（以下、「MTX」）、ビンブラスチン硫酸塩（以下、「VBL」）、ドキソルビシン塩酸塩（以下、「ADM」）及び CDDP の併用投与（以下、「MVAC」）群と③CDDP 群の有効性及び安全性をそれぞれ比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験（以下、「GOG-179 試験」）が、米国 47 施設で実施された。

用法・用量は、①本薬/CDDP 群では、21 日間を 1 サイクルとして、第 1～3 日目に本薬 0.75mg/m²/日を 30 分かけて、また、第 1 日目に CDDP 50mg/m² を 1mg/分で静脈内投与、②MVAC 群では、28 日間を 1 サイクルとして、第 1、15 及び 22 日目に MTX 30mg/m²/日を急速静注、第 2、15 及び 22 日目に VBL 3mg/m²/日を急速静注、第 2 日目に ADM 30mg/m² を急速静注及び CDDP 70mg/m² を 1mg/分で静脈内投与、③CDDP 群では、21 日間を 1 サイクルとして、第 1 日目に CDDP 50mg/m² を 1mg/分で静脈内投与し、いずれの群でも、6 サイクル^{*1} 又は疾患進行若しくは許容できない有害事象が発現するまで投与することとされた。

^{*1}：原則、6 サイクルとされたが、6 サイクルを超えて奏効した状態が持続し、かつ試験責任者が承諾した場合は投与の継続が可能とされた。

本試験に登録され、無作為化された 364 例（本薬/CDDP 群：150 例、MVAC 群：64 例、CDDP 群：150 例）^{*2}のうち、不適格例を除く 293 例（本薬/CDDP 群 147 例及び CDDP 群 146 例）が Intent-to-treat（以下、「ITT」）集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が 1 回以上投与された本薬/CDDP 群 140 例及び CDDP 群 144 例が安全性の解析対象とされた。

^{*2}：本試験の計画時点における目標症例数は各群 133 例であったが、MVAC 群に登録された患者 4/64 例で治療関連死が認められたことから、安全性モニタリング委員会の勧告により、MVAC 群への患者登録は中止された。また、当該勧告を踏まえて、20 年 月 日に治験実施計画書が改訂され、目標症例数が本薬/CDDP 群及び CDDP 群各 150 例に変更された。

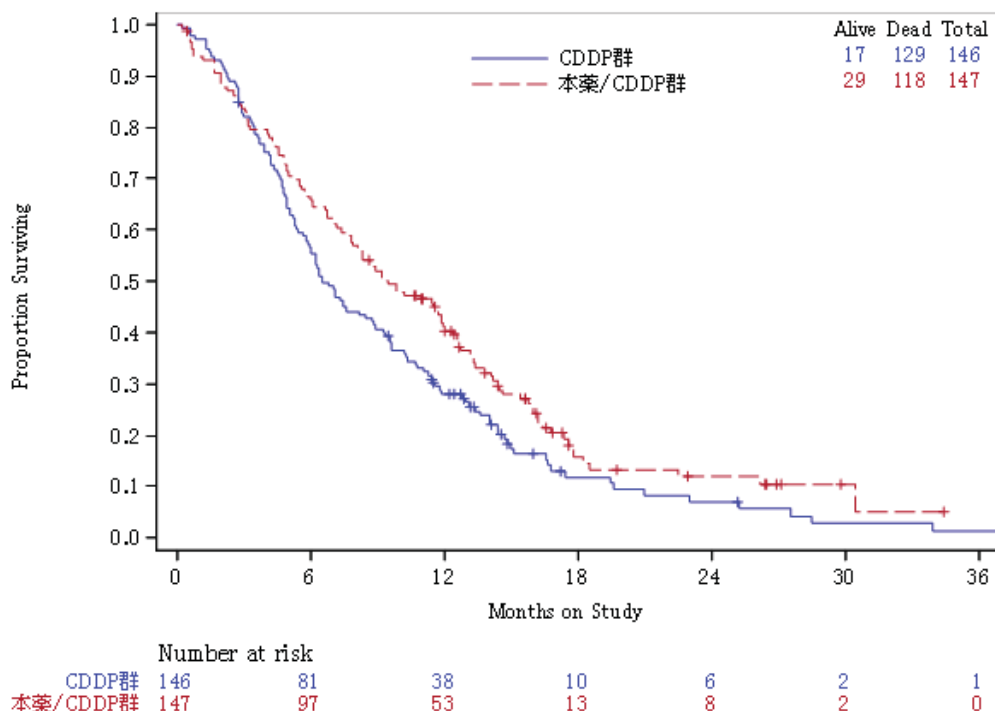
本試験の主要評価項目は、全生存期間（以下、「OS」）と設定された。また、CDDP 群において 40 件以上の OS イベントが認められた時点で、無効又は有効中止を目的とした中間解析が計画された。なお、中間解析及び最終解析時点における有効性評価において、棄却限界値はそれぞれ 2.57 及び 2.02（有意水準両側 0.010 及び 0.044 に相当）と設定された。

有効性について、OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OS の最終解析結果（ITT、20 年 月 日データカットオフ）

	本薬/CDDP 群	CDDP 群
例数	147	146
死亡数 (%)	118 (80.3)	129 (88.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.4 [7.9, 11.9]	6.5 [5.8, 8.8]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.762 [0.593, 0.979]	
p 値 (両側) ^{*2}	0.033	

CI：信頼区間、^{*1}：群のみを因子とした Cox 比例ハザードモデル、^{*2}：log-rank 検定、有意水準両側 0.044



OS の最終解析の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

安全性について、最終投与サイクル開始から 30 日以内の死亡は、本薬/CDDP 群 11 例及び CDDP 群 10 例に認められ、疾患進行による死亡例 (本薬/CDDP 群 7 例、CDDP 群 9 例) を除く患者の死因は、本薬/CDDP 群では腔出血、汎血球減少症、腸閉塞・胸水及び肺塞栓症・急性呼吸窮迫症候群各 1 例、CDDP 群では心筋梗塞 1 例であった。このうち、本薬/CDDP 群の腔出血、汎血球減少症、腸閉塞・胸水及び肺塞栓症・急性呼吸窮迫症候群は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、GOG-179 試験の開始時において、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する標準的な治療法は確立されておらず、CDDP、イホスファミド、パクリタキセル (以下、「PTX」) 及びイリノテカン塩酸塩、並びにイホスファミドと CDDP との併用投与が治療選択肢とされていた (Principles & Practice of Oncology 5th edition (Lippincott-Raven, 1997, USA)、米国 National Cancer Institute Physician Data Query (以下、「NCI-PDQ」) (1999 年版)) ことから、当該試験における対照群として CDDP 群を設定した旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目及び有効性について

GOG-179 試験の主要評価項目として OS が設定され、CDDP 群との比較において、予め設定された有効性の判断基準を満たした (「<提出された資料の概略><評価資料> (2)

海外第Ⅲ相試験」の項参照)。なお、本試験の目標イベント数 (CDDP 群の OS イベント数 111 件) が発生した時点 (20■年■月■日) のデータを基に、OS を追加で解析した結果は下表のとおりであり、OS の最終解析結果と同様の結果であった。

OS の追加の解析結果 (ITT、20■年■月■日時点)		
	本薬/CDDP 群	CDDP 群
例数	147	146
死亡数 (%)	98 (66.7)	111 (76.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.2 [7.4, 11.5]	6.5 [5.7, 8.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.754 [0.574, 0.991]	
p 値 (両側) *2	0.042	

*1：群のみを因子とした Cox 比例ハザードモデル、*2：log-rank 検定

機構は、中間解析及び最終解析時点における有意水準について、治験実施計画書において棄却限界値をそれぞれ 2.57 及び 2.02 と設定する旨は記載されていた一方で、中間解析時点のイベント数が予定していた 40 件と異なった場合における当該棄却限界値の具体的な算出方法が記載されていなかった理由、及び OS に関する第一種の過誤確率について言及した上で、本試験の結果を基に本薬の有効性を結論付けることの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GOG-179 試験は婦人科腫瘍臨床研究グループ (Gynecologic Oncology Group (GOG)) が実施した臨床試験であること等から、本試験の治験実施計画書において、中間解析及び最終解析時点の棄却限界値の具体的な算出方法が記載されていなかった理由は不明である。また、OS に関する第一種の過誤確率について、log-rank 検定統計量が近似的に正準同時分布に従うことから、共分散を目標イベント数 111 件に対する中間解析時点のイベント数 56 件より算出し (0.5 の平方根)、検定統計量について同時分布を特定した上で、中間解析及び最終解析時の棄却限界値をそれぞれ 2.57 及び 2.02 とした場合の OS に関する第一種の過誤確率は 0.0242 と算出される。

以上より、OS に関する第一種の過誤確率 (0.0242) は有意水準片側 0.025 以下に制御されていることから、本試験の結果を基に本薬の有効性を結論付けることは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、GOG-179 試験の主要評価項目を OS と設定したことは適切であったと考える。

一方、GOG-179 試験において、中間解析及び最終解析時点の棄却限界値の具体的な算出方法が治験実施計画書に記載されていなかったことについて、第一種の過誤確率が適切に制御できない可能性が考えられることから、適切ではなかったと考える。

しかしながら、上記の申請者の説明を考慮すると、GOG-179 試験成績を基に、本薬の有効性を結論付けることは可能であり、GOG-179 試験の結果から、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

3) 日本人患者における本薬の有効性について

申請者は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

GOG-179 試験の本薬/CDDP 群及び CDDP 群における、実施医療機関判定による GOG 効果判定基準に基づく奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 24.5 [17.8, 32.3] (36/147 例) 及び 12.3 [7.5, 18.8] (18/146 例) であった。202 試験 (「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞ (1) 国内第Ⅰ相試験」の項参照) と GOG-179 試験の本薬/CDDP 群の奏効率は類似しており、GOG-179 試験における CDDP 群の奏効率の結果等も考慮すると、日本人の子宮頸癌患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 安全性について（有害事象については、「(ii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対して本薬/CDDP 時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果の患者に本薬又は CDDP を単独投与した際に認められる事象であり、子宮頸癌患者で新たに注意すべき有害事象の発現は認められていないと判断した。

したがって、既承認の効能・効果の患者と同様に、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は子宮頸癌患者において忍容可能であると判断した。

本薬/CDDP の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

GOG-179 試験における本薬/CDDP 群及び CDDP 群の安全性の概要*は、下表のとおりであった。

*: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (以下、「NCI-CTC」) ver. 2.0 の器官区分で「血液/骨髄」(ただし、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を除く)(以下、「血液/骨髄 (その他)」)、「アレルギー/免疫」、「聴覚器/聴力」、「心血管系」(ただし、心室機能不全を除く)(以下、「心血管系 (その他)」)、「凝固」、「全身症状」、「皮膚科/皮膚」、「内分泌」、「消化管系」(ただし、悪心、嘔吐及び口内炎を除く)(以下、「消化管系 (その他)」)、「腎/泌尿生殖器」、「出血」、「肝臓」、「感染/発熱性好中球減少」、「リンパ管系」、「代謝/検査」、「筋骨格系」、「神経学」(ただし、末梢性感覚ニューロパチーを除く)(以下、「神経学 (その他)」)、「眼球/視覚」、「疼痛」(ただし、筋肉痛を除く)(以下、「疼痛 (その他)」)、「肺」及び「性/生殖機能」に該当する事象、並びに MedDRA/J ver. 17.0 の基本語で「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」、「心室機能不全」、「悪心」、「嘔吐」、「口内炎」、「末梢性感覚ニューロパチー」及び「筋肉痛」に該当する事象として集計。

	安全性の概要 (GOG-179 試験)	
	例数 (%)	
	本薬/CDDP 群 140 例	CDDP 群 144 例
有害事象	139 (99.3)	142 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	126 (90.0)	89 (61.8)
死亡に至った有害事象	11 (7.9)	10 (6.9)
重篤な有害事象	20 (14.3)	15 (10.4)
投与中止に至った有害事象	15 (10.7)	15 (10.4)
休薬に至った有害事象	55 (39.3)	11 (7.6)
減量に至った有害事象	25 (17.9)	1 (0.7)

CDDP 群と比較して本薬/CDDP 群で発現率が 10%以上高かった有害事象（本薬/CDDP 群、CDDP 群、以下、同順）は、血小板数減少 (74.3%、14.6%)、白血球数減少 (91.4%、29.9%)、好中球数減少 (89.3%、19.4%)、心血管系 (その他) (25.0%、14.6%) 及び皮膚科/皮膚 (47.9%、20.1%) であり、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ヘモグロビン減少 (40.0%、22.9%)、血小板数減少 (32.9%、3.5%)、白血球数減少 (66.4%、0.7%)、好中球数減少 (73.6%、1.4%) 及び感染/発熱性好中球減少 (18.6%、7.6%) であった。また、CDDP 群と比較して本薬/CDDP 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、アレルギー/免疫 (2.1%、0%) 及び心血管系 (その他) (2.1%、0%)、2%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められず、5%以上高かった減量に至った有害事象は感染/発熱性好中球減少 (10.7%、0%) であった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

国内外の安全性の概要 (202 試験及び GOG-179 試験)

	例数 (%)	
	202 試験 本薬/CDDP 群 15 例	GOG-179 試験 本薬/CDDP 群 140 例
有害事象	15 (100)	139 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	15 (100)	126 (90.0)
死亡に至った有害事象	0	11 (7.9)
重篤な有害事象	9 (60.0)	20 (14.3)
投与中止に至った有害事象	0	15 (10.7)
休薬に至った有害事象	13 (86.7)	55 (39.3)
減量に至った有害事象	5 (33.3)	25 (17.9)

202 試験において、GOG-179 試験の本薬/CDDP 群と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象 (202 試験、GOG-179 試験、以下、同順) は、好中球数減少 (100%、89.3%)、血液/骨髄 (その他) (100%、25.0%)、心血管系 (その他) (93.3%、25.0%)、全身症状 (93.3%、68.6%)、皮膚科/皮膚 (66.7%、47.9%)、悪心 (86.7%、55.0%)、口内炎 (40.0%、5.7%)、嘔吐 (53.3%、40.0%)、消化管系 (その他) (100%、62.9%)、肝臓 (93.3%、24.3%)、感染/発熱性好中球減少 (66.7%、27.9%)、代謝/検査 (86.7%、39.3%)、末梢性感覚ニューロパチー (20.0%、2.9%)、疼痛 (その他) (80.0%、58.6%) 及び腎/泌尿生殖器 (80.0%、36.4%) であった。また、202 試験において、GOG-179 試験の本薬/CDDP 群と比較して発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (100%、73.6%)、血液/骨髄 (その他) (60.0%、15.0%) 及び感染/発熱性好中球減少 (33.3%、18.6%) であった。さらに、202 試験において、GOG-179 試験の本薬/CDDP 群と比較して発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、ヘモグロビン減少 (13.3%、0%)、好中球数減少 (13.3%、0%)、全身症状 (20.0%、0%) 及び感染/発熱性好中球減少 (40%、0%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GOG-179 試験において、CDDP 群と比較して本薬/CDDP 群で発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況については、適切に情報提供する必要があると考える。また、日本人患者に対して本薬/CDDP が投与された患者数は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の発現については注意が必要と考える。しかしながら、上記の事象は、いずれも本薬又は CDDP を単独投与した際に認められる既知の有害事象であり、減量・休薬等により対処可能であったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の子宮頸癌患者に対する本薬/CDDP は忍容可能と判断した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「進行又は再発の子宮頸癌」と設定されていた。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「進行又は再発の子宮頸癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における進行又は再発の子宮頸癌に対する本薬の記載内容については、以下の内容であった。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network (以下、「NCCN」) Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer (以下、「NCCN ガイドライン」) (ver.2.2015) :
本薬、PTX とベバシズマブ (遺伝子組換え) との併用投与 (カテゴリー1^{*1})、本薬/CDDP (カテゴリー2A^{*2}) 及び本薬と PTX との併用投与 (カテゴリー2A^{*2}) は、進行又は再発の子宮頸癌に対する一次治療の治療選択肢の一つである。また、本薬単独投与 (カテゴリー2B^{*3}) は、進行又は再発の子宮頸癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
- 米国 NCI-PDQ (2015 年 4 月 21 日版) :
本薬/CDDP は、進行又は再発の子宮頸癌患者に対する標準的治療の一つである。
- 「子宮頸癌治療ガイドライン 2011 年版」(金原出版、2011 年) :
病巣が局所に限局しない進行又は再発の子宮頸癌患者に対して、本薬/CDDP 等の化学療法を考慮すること。当該患者に対して、本薬単独投与の奏効率は 19%であった。GOG-179 試験について、奏効率、無増悪生存期間 (以下、「PFS」) 及び OS のいずれにおいても、CDDP 群と比較して本薬/CDDP 群が優れていた。
 - *1: 高いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
 - *2: 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
 - *3: 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学 第3版 (南江堂、2012 年) :
本薬単独投与の奏効率は 19%であった。GOG-179 試験について、奏効率、PFS 及び OS のいずれにおいても、CDDP 群と比較して本薬/CDDP 群が優れていた。また、進行又は再発の子宮頸癌に対して、PTX と CDDP との併用投与 (以下、「PTX/CDDP」) を標準的な治療として、ビンOREルビン酒石酸塩と CDDP との併用投与 (以下、「VNR/CDDP」)、ゲムシタビン塩酸塩と CDDP との併用投与 (以下、「GEM/CDDP」) 及び本薬/CDDP の有効性及び安全性を比較した無作為化比較試験では、奏効率、PFS 及び OS のいずれにおいても、PTX/CDDP より優れたレジメンはなかった (J Clin Oncol 2009; 27:4649-55)。
- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) :
進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした臨床試験において、本薬/CDDP により、CDDP 単独投与と比較して PFS 及び OS を延長した。本薬/CDDP、PTX/CDDP、GEM/CDDP 又は VNR/CDDP の有効性及び安全性を比較した第Ⅲ相試験において、上記の 4 つのレジメンの有効性に差異は認められなかった (J Clin Oncol 2009; 27: 4649-55)。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

GOG-179 試験の結果、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬/CDDP は、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、進行又は再発の子宮頸癌患者のうち、GOG-179 試験の対象とされなかった、手術

又は放射線療法の適応となる患者に対する本薬投与について、①国内外の診療ガイドラインでは、当該患者に対して、手術、又は CDDP 単独投与若しくはフルオロウラシルと CDDP との併用投与を用いた化学放射線療法が推奨されていること、及び②当該患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないことから、推奨されないと考える。ただし、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって上記の診療ガイドラインを参考に本薬の患者選択が行われることから、添付文書等において特段の注意喚起は不要と考え、本薬の効能・効果を「進行又は再発の子宮頸癌」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、手術又は放射線療法の適応となる進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、GOG-179試験及び202試験に組み入れられた患者の詳細（手術又は放射線療法の適応とならない患者であったこと）等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「進行又は再発の子宮頸癌については、シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、0.75mg/m²（体表面積）を3日間連日点滴静注し、少なくとも18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。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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、既承認の効能・効果と同様の腎障害患者に対する注意喚起に加えて、進行又は再発の子宮頸癌に対する本薬の用量調節の目安が設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、申請どおり上記の内容を設定することは可能であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- ・ 進行又は再発の子宮頸癌の場合、本薬と併用する CDDP の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- ・ 進行又は再発の子宮頸癌の場合、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減量すること。

減量の目安

減量の段階	投与量
初回投与量	0.75mg/m ² /日
1段階減量	0.60mg/m ² /日
2段階減量	0.45mg/m ² /日

- ・ 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、本薬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。

1) 本薬の用法・用量及び用量調節について

申請者は、進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の用法・用量及び用量調節につい

て、以下のように説明している。

進行固形癌患者を対象に、21 日間を 1 サイクルとして、第 1～5 日目に本薬 0.75 又は 1.0mg/m²/日、第 1 日目に CDDP 50 又は 75mg/m² 併用投与時の忍容性等を検討することを目的とした海外第 I 相試験の結果、本薬 1.0mg/m²/日と CDDP 50mg/m² との併用投与群及び本薬 0.75mg/m²/日と CDDP 75mg/m² との併用投与群いずれにおいても用量制限毒性（好中球減少及び血小板減少）が認められたことから、本薬/CDDP における本薬及び CDDP の推奨用量は、それぞれ 0.75mg/m²/日及び 50mg/m² と決定された（J Clin Oncol 1996; 14: 3074-84）。また、再発の子宮頸癌患者を対象に、21 日間を 1 サイクルとして、第 1～3 日目に本薬 0.75 mg/m²/日、第 1 日目に CDDP 50mg/m² 併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 II 相試験（GSK 234 試験）の結果、本薬/CDDP に対する忍容性が示され、また、有効性が示唆された（Gynecol Oncol 2002; 85: 89-94）。海外第 II 相試験と同様の用法・用量で、GOG-179 試験及び 202 試験が実施され、本薬/CDDP の臨床的有用性が示されたことから、当該試験における設定に基づき申請用法・用量を設定した。なお、GOG-179 試験及び 202 試験において、それぞれ 20/140 例（14.3%）及び 4/15 例（26.7%）の患者に対して本薬/CDDP が 7 サイクル以上投与されており、7 サイクル以降に有害事象の発現率の増加は認められなかったこと等から、7 サイクル以上の投与継続は許容可能であり、本薬の用法・用量においてサイクル数を限定する必要性は低いと考える。

また、進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の用量調節について、GOG-179 試験及び 202 試験では、本薬の用量調節基準が設定されており、当該基準に従うことにより本薬/CDDP に対する忍容性が示されたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の減量時の投与量の目安を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、GOG-179 試験及び 202 試験における本薬/CDDP のサイクル数の設定及び投与状況、並びに各サイクルにおける投与開始及び減量基準については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

2) 本薬単独投与、及び CDDP 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬の単独投与、及び CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

子宮頸癌患者を対象に、本薬単独投与時の有効性及び安全性を検討した探索的な臨床試験成績が複数報告されているものの（Gynecol Oncol 2000; 77: 446-9、Gynecol Oncol 2004; 92: 635-8）、本薬単独投与時の奏効率（12.5～18.6%）は本薬/CDDP の奏効率と比較して低値を示したことから、本薬単独投与は推奨されないと考える。

また、本薬と CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした海外第 III 相試験（GOG-240 試験）の結果、PTX/CDDP と比較して本薬と PTX との併用投与で有効性が劣る傾向が認められたこと（N Engl J Med 2014; 370: 734-43）等から、推奨されないと考える。

以上より、本薬の用法・用量において、本薬は CDDP との併用により投与する旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、GOG-179試験及び202試験において、本薬と併用されたCDDPの用法・用量について、添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 進行又は再発の子宮頸癌の場合、本薬と併用するCDDPの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討を踏まえ、本承認申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- GOG-179 試験で認められた有害事象について、CDDP 群と比較して本薬/CDDP 群で発現率が高い事象が認められたものの、当該事象は、本薬又は CDDP を単独投与した際に認められる既知の事象であったこと（「(2) 安全性について」の項参照）。
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い事象が認められたものの、当該事象は、本薬又は CDDP を単独投与した際に認められる既知の事象であったこと（「(2) 安全性について」の項参照）。
- 既承認の効能・効果の製造販売後において、問題となる安全性上の懸念は認められていないこと。また、既承認の効能・効果での使用成績調査の結果が既に得られており、日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度蓄積されていると考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした使用成績調査を、本承認申請に係る承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

(ii) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された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 (202試験)

有害事象は 15/15 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定されない有害事象は 15/15 例 (100%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 30%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 17.0)	例数 (%)	
	本薬/CDDP 群 15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (100)	15 (100)
臨床検査		
赤血球数減少	14 (93.3)	0
ヘモグロビン減少	15 (100)	6 (40.0)
血小板数減少	12 (80.0)	4 (26.7)
白血球数減少	15 (100)	10 (66.7)
好中球数減少	15 (100)	15 (100)
リンパ球数減少	13 (86.7)	9 (60.0)
総タンパク減少	11 (73.3)	0
血中アルブミン減少	10 (66.7)	0
AST 増加	5 (33.3)	0
ALT 増加	6 (40.0)	0
血中尿素増加	8 (53.3)	0
血中クレアチニン増加	6 (40.0)	0
血中ナトリウム減少	11 (73.3)	0
血中カリウム減少	6 (40.0)	0
尿中タンパク陽性	9 (60.0)	0
体重減少	6 (40.0)	1 (6.7)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 17.0)	例数 (%)	
	本薬/CDDP 群 15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
体重増加	5 (33.3)	1 (6.7)
心臓障害		
頻脈	10 (66.7)	0
胃腸障害		
便秘	7 (46.7)	0
下痢	6 (40.0)	0
悪心	13 (86.7)	1 (6.7)
口内炎	6 (40.0)	0
嘔吐	8 (53.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	8 (53.3)	0
倦怠感	13 (86.7)	0
発熱	9 (60.0)	1 (6.7)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	13 (86.7)	1 (6.7)
神経系障害		
味覚異常	6 (40.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	9 (60.0)	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、9/15 例（60.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 4 例（26.7%）、発熱 3 例（20.0%）、感染、尿路感染、ヘモグロビン減少及び好中球数減少各 2 例（13.3%）、脳梗塞、食欲減退、イレウス、骨盤内感染、喀血、尿路閉塞及び血中クレアチニン増加各 1 例（6.7%）であった。このうち、発熱性好中球減少症 4 例、発熱 3 例、感染、尿路感染、ヘモグロビン減少及び好中球数減少各 2 例、骨盤内感染及び血中クレアチニン増加各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

(2) 海外第Ⅲ相試験（GOG-179試験）

有害事象は、本薬/CDDP 群 139/140 例（99.3%）、CDDP 群 142/144 例（98.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。なお、当該試験では、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象以外の事象については、治験薬との因果関係に関する情報は収集されなかった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官区分（NCI-CTC ver. 2.0）又は 基本語（MedDRA/J ver. 17.0）*	例数 (%)			
	本薬/CDDP 群 140 例		CDDP 群 144 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	139 (99.3)	126 (90.0)	142 (98.6)	89 (61.8)
ヘモグロビン減少	131 (93.6)	56 (40.0)	130 (90.3)	33 (22.9)
白血球数減少	128 (91.4)	93 (66.4)	43 (29.9)	1 (0.7)
好中球数減少	125 (89.3)	103 (73.6)	28 (19.4)	2 (1.4)
血小板数減少	104 (74.3)	46 (32.9)	21 (14.6)	5 (3.5)
全身症状	96 (68.6)	11 (7.9)	89 (61.8)	17 (11.8)
消化管系（その他）	88 (62.9)	20 (14.3)	80 (55.6)	15 (10.4)
疼痛（その他）	82 (58.6)	31 (22.1)	72 (50.0)	23 (16.0)
悪心	77 (55.0)	20 (14.3)	79 (54.9)	13 (9.0)

器官区分 (NCI-CTC ver. 2.0) 又は 基本語 (MedDRA/J ver. 17.0) *	例数 (%)			
	本薬/CDDP 群 140 例		CDDP 群 144 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚科/皮膚	67 (47.9)	1 (0.7)	29 (20.1)	0
嘔吐	56 (40.0)	22 (15.7)	53 (36.8)	13 (9.0)
代謝/検査	55 (39.3)	20 (14.3)	44 (30.6)	15 (10.4)
腎/泌尿生殖器	51 (36.4)	18 (12.9)	49 (34.0)	14 (9.7)
神経学 (その他)	49 (35.0)	4 (2.9)	43 (29.9)	9 (6.3)
感染/発熱性好中球減少	39 (27.9)	26 (18.6)	26 (18.1)	11 (7.6)
血液/骨髄 (その他)	35 (25.0)	21 (15.0)	32 (22.2)	18 (12.5)
心血管系 (その他)	35 (25.0)	13 (9.3)	21 (14.6)	10 (6.9)
肝臓	34 (24.3)	7 (5.0)	23 (16.0)	2 (1.4)
肺	26 (18.6)	6 (4.3)	23 (16.0)	8 (5.6)
出血	22 (15.7)	10 (7.1)	20 (13.9)	4 (2.8)
筋骨格系	19 (13.6)	3 (2.1)	7 (4.9)	2 (1.4)

* : NCI-CTC ver. 2.0 の器官区分で「血液/骨髄 (その他)」、「アレルギー/免疫」、「聴覚器/聴力」、「心血管系 (その他)」、「凝固」、「全身症状」、「皮膚科/皮膚」、「内分泌」、「消化管系 (その他)」、「腎/泌尿生殖器」、「出血」、「肝臓」、「感染/発熱性好中球減少」、「リンパ管系」、「代謝/検査」、「筋骨格系」、「神経学 (その他)」、「眼球/視覚」、「疼痛 (その他)」、「肺」及び「性/生殖機能」に該当する事象、並びに MedDRA/J ver. 17.0 の基本語で「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」、「心室機能不全」、「悪心」、「嘔吐」、「口内炎」、「末梢性感覚ニューロパチー」及び「筋肉痛」に該当する事象として集計。

重篤な有害事象は、本薬/CDDP 群で 20/140 例 (14.3%)、CDDP 群で 15/144 例 (10.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象^{*1}は、本薬/CDDP 群で疾患進行及び腔出血各 5 例 (3.6%)、深部静脈血栓症 3 例 (2.1%)、血尿及びヘモグロビン減少各 2 例 (1.4%)、過敏症、薬物過敏症、発疹、呼吸困難、心筋梗塞、直腸出血、悪心、嘔吐、脱水、腸閉塞、胸水、失神、腹痛、背部痛、便秘、錯乱状態、血小板減少症、汎血球減少症、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肺塞栓症及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例 (0.7%)、CDDP 群で疾患進行 7 例 (4.9%)、急性腎不全 3 例 (2.1%)、悪心 2 例 (1.4%)、尿路感染、尿管閉塞、嘔吐、脱水、腸閉塞、腹水、筋力低下、筋骨格痛、錯乱状態、失神、ヘモグロビン減少、医療機器関連感染、腔出血、胆管閉塞、感染、肝酵素増加、臀部痛、骨盤痛及び気胸各 1 例 (0.7%) であった。このうち、本薬/CDDP 群の腔出血 5 例、血尿及びヘモグロビン減少各 2 例、深部静脈血栓症、過敏症、薬物過敏症、発疹、呼吸困難、直腸出血、悪心、嘔吐、脱水、腸閉塞、胸水、失神、腹痛、背部痛、便秘、血小板減少症、汎血球減少症、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肺塞栓症及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例、CDDP 群の急性腎不全 3 例、悪心 2 例、嘔吐、脱水、腸閉塞、筋力低下、ヘモグロビン減少及び医療機器関連感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

*1 : MedDRA/J ver. 17.0 の基本語で集計。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/CDDP 群で 15/140 例 (10.7%)、CDDP 群で 15/144 例 (10.4%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象^{*2}は、本薬/CDDP 群で血中クレアチニン増加 3 例 (2.1%)、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少及び過敏症各 2 例 (1.4%)、血小板数減少、腹痛/上腹部痛、発熱性好中球減少症、頭痛、血中カリウム減少、尿管閉塞及び嘔吐各 1 例 (0.7%)、CDDP 群で血中クレアチニン増加、好中球数減少、急性腎不全及び嘔吐各 2 例 (1.4%)、過敏症、ヘモグロビン減少、倦怠感、血中ナトリウム減少、悪心、末梢性感覚ニューロパチー及び血小板数減少各 1 例 (0.7%) であった。このうち、本薬/CDDP 群の過敏症 1 例、CDDP 群の急性腎不全 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

*2 : MedDRA/J ver. 17.0 の基本語で集計。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の進行又は再発の子宮頸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、進行又は再発の子宮頸癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は有効性、効能・効果等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 10 月 13 日

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 27 年 1 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (i) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討の結果、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、「GOG-179 試験」）において、対照群として設定されたシスプラチン（以下、「CDDP」）群と比較して、ノギテカン塩酸塩（以下、「本薬」）と CDDP との併用投与（以下、「本薬/CDDP」）群で、主要評価項目とされた全生存期間の延長が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (i) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、子宮頸癌患者に対して本薬/CDDP 時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果において本薬又は CDDP 投与時に認められる事象であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果の患者と同様に、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は子宮頸癌患者において忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (i) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬/CDDP は、手術又は放射線療法の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、添付文書の臨床成績の項において、GOG-179 試験及び国内第 I 相試験（以下、「202 試験」）に組み入れられた患者の詳細（手術又は放射線療法の適応とならない患者であったこと）等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「進行又は再発の子宮頸癌」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記の旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項において設定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。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 2. (i) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、GOG-179 試験及び 202 試験で本薬と併用された CDDP の用法・用量について情報提供した上で、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

- ・ 進行又は再発の子宮頸癌については、シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 3 日間連日点滴静注し、少なくとも 18 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。
- ・ 本薬投与時、100mL の生理食塩液に混和し、30 分かけて点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意の項>

- ・ 進行又は再発の子宮頸癌の場合、本薬と併用する CDDP の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- ・ 進行又は再発の子宮頸癌の場合、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減量すること。

減量の目安

減量の段階	投与量
初回投与量	$0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$
1 段階減量	$0.60\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$
2 段階減量	$0.45\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$

- ・ 腎障害 (クレアチニンクリアランス $20\sim 39\text{mL}/\text{分}$) のある患者では、本薬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 $20\text{mL}/\text{分}$ 未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定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。

(5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 2. (i) <審査の概略> (2) 安全性について」及び「Ⅱ. 2. (i) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本承認申請において、新たに特定された安全性の検討課題は認められていないことから、進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした製造販売後調査を、本承認申請に係る承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議における議論に基づき、本承認申請に関する医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動は現時点では不要と判断した。また、「(2) 安全性について」の項における検討結果等を踏まえ、追加のリスク最小化活動についても現時点では不要と判断した。

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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を実施した。その結果、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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、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

以上の審査を踏まえ、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、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加）

小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、小児悪性固形腫瘍、進行又は再発の子宮頸癌

〔用法・用量〕（取消線部削除、下線部追加）

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. 小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1日1回、 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ （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。
4. 進行又は再発の子宮頸癌については、シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を3日間連日点滴静注し、少なくとも18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。
45. 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。

〔警告〕（変更なし）

1. 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がん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。
2. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

〔禁忌〕（変更なし）

- (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
- (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

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕（下線部追加）

- (1) 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。
- (2) 進行又は再発の子宮頸癌において、本剤を投与する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（取消線部削除、下線部追加）

- (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＞

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) 進行又は再発の子宮頸癌

本剤と併用するシスプラチンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、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＞

減量の段階	投与量
初回投与量	<u>0.75mg/m²/日</u>
1 段階減量	<u>0.60mg/m²/日</u>
2 段階減量	<u>0.45mg/m²/日</u>

- (34) 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。