

再審査報告書

平成 26 年 2 月 14 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ハイカムチン注射用 1.1mg* ¹
有 効 成 分 名	ノギテカン塩酸塩* ²
申 請 者 名	日本化薬株式会社
承認の 効能・効果	小細胞肺癌* ³
承認の 用法・用量	ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.0mg/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。 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。
承認年月日	平成 12 年 12 月 22 日
再 審 査 期 間	6 年
備 考	*1 医療事故防止に係わる対応として、販売名を「ハイカムチン注射用」から「ハイカムチン注射用 1.1mg」に変更する代替新規承認申請を平成 18 年 10 月 2 日に行い、平成 19 年 3 月 28 日に承認された。 *2 「塩酸ノギテカン」は、「我が国における医薬品の一般的名称の変更」に係る通知（平成 19 年 8 月 6 日付け薬食審査発 0806001 号）に基づき、「ノギテカン塩酸塩」に変更された。 *3 再審査申請後、平成 23 年 2 月 23 日に「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」、平成 25 年 6 月 14 日に「小児悪性固形腫瘍」が承認されている。

1. 製造販売後調査全般について

ハイカムチン注射用 1.1mg（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、小細胞肺癌患者を対象に使用成績調査 1 件、臨床試験 2 件が実施された。なお、特定使用成績調査は実施されていない。

2. 使用成績調査

小細胞肺癌患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を調査することを目的とした使用成績調査（以下、「本調査」）が平成 13 年 5 月から平成 17 年 3 月までに、全国 32 施設で実施された。本調査の目標症例数は 300 例、観察期間は、本剤を含む化学療法終了後又は中止後 4 週までと設定された。

2-1 安全性

調査票が収集された 162 例のうち、3 例（調査期間外、契約期間外及び調査票の有害事象欄への未記入の各 1 例）を除外した 159 例が安全性解析対象とされた。

本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、141 例 591 件に認められた。認められた副作用のうち、発現率が 10%以上の事象は、血小板数減少 48.4%（77/159 例）、白血球数減少 47.2%（75/159 例）、貧血 33.3%（53/159 例）、好中球数減少 27.0%（43/159 例）、ヘモグロビン減少 15.7%（25/159 例）、白血球減少症 14.5%（23/159 例）、血小板減少症 13.2%（21/159 例）、赤血球数減少 12.0%（19/159 例）であった。

安全性に影響を及ぼす因子として、性別、年齢、入院・外来分類、Performance Status（以下、「PS」）、病期分類、病変分類（限局型・進展型）、化学療法歴の有無、合併症（腎機能障害、肝機能障害等）の有無、既往歴の有無、並びに本剤の投与状況（初回投与量、総投与量、総投与期間、併用療法（放射線療法又は輸血）の有無、及び併用薬剤（シスプラチン、カルボプラチン又はアムルピシン塩酸塩）の有無）が副作用発現に及ぼす影響につい

て検討された。その結果、いずれの項目についても、副作用発現の有無に有意差は認められなかった（有意水準：両側 5%、検定方法：Fisher 直接確率検定、以下特記しなければ検定の条件は同じ）。

申請者は、本調査で得られた本剤の安全性について、以下のように説明している。

承認申請時に提出した臨床試験（小細胞肺癌に対する前期及び後期第Ⅱ相臨床試験（安全性解析対象はそれぞれ 21 及び 104 例））と比較して本調査で発現率が高かった副作用（MedDRA 器官別大分類、以下、「SOC」）は、血液及びリンパ系障害（当該臨床試験 15.2% 及び本調査 46.5%、以下同順）、肝胆道系障害（0 及び 9.4%）、感染症及び寄生虫症（4.0 及び 4.4%）、並びに呼吸器・胸郭及び縦隔障害（3.2 及び 4.4%）、であった。当該臨床試験と比較して本調査で発現率が高かった事象は、血小板血症、咽頭炎、肺炎、鼻出血、しゃっくり、間質性肺疾患、敗血症性ショック、咽喉頭疼痛及び咽喉頭不快感であり、そのうち本調査で 2 例以上の集積が認められた肺炎（0 及び 1.9%）及び間質性肺疾患（0 及び 2.5%）については、それぞれ感染及び間質性肺炎として添付文書の「重大な副作用」等において既に注意喚起を行っている。なお、本調査で 1 例認められた副作用のうち重篤とされた敗血症性ショックについては、骨髄抑制に起因して発現した事象と考える。以上より、本調査の結果に基づく新たな注意喚起は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、承認時に提出された臨床試験と比較して本調査で発現率が高かった副作用については、いずれも既に注意喚起している事象や適切に対応することで管理可能と考える事象であることから、本調査結果に基づく新たな注意喚起は不要と判断した。なお、重篤な副作用及び使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用については、「4. 副作用及び感染症」の項に記載する。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 159 例のうち、有効性判定不能例 11 例（死亡 6 例、有害事象による投与中止及び医師評価未判定各 2 例、転院 1 例）を除外した 148 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、化学療法が終了後又は中止後 4 週間の臨床経過から、「臨床・病理 肺癌取扱い規約改訂第 5 版 日本肺癌学会編」（金原出版株式会社、1999 年）（以下、「取り扱い規約」）を参考として、有効・不変・進行・判定不能の 4 段階で主治医により判定された。有効*と判定された割合は 14.9%（22/148 例）であった。なお、承認申請時に提出された後期第Ⅱ相臨床試験の登録例 106 例から不適格例 1 例及び未投与例 2 例を除いた 103 例において、日本癌治療学会の固形がん化学療法直接効果判定基準（以下、「固形がん化学療法直接効果判定基準」）等を基に判定された奏効率*は 23.3%（24/103 例）であり、本剤の投与期間は、後期第Ⅱ相臨床試験では 96/103 例で 10 日以上であったのに対して、本調査では約半数の患者（64/148 例）で 5 日以下であった。

*：取り扱い規約は、固形がん化学療法直接効果判定基準に準拠して作成され、有効及び奏効の定義については、いずれも「少なくとも 4 週間、腫瘍の二方向の径の積が 50%以上縮小、及び多発病巣の直径と最大幅との積の合計が 50%以上縮小した場合」とされた。

機構は、有効性について、承認申請時に提出された臨床試験と有効性の判定方法等が異なることから比較には限界があるものの、本調査において本剤の有効性を否定する情報は得られていないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

安全性解析対象例 159 例のうち、特別な背景を有する患者として高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者について検討が行われた。なお、小児及び妊産婦は本調査に登録されなかった。

高齢者及び非高齢者（65歳未満）での副作用発現率は、それぞれ 88.4%（99/112 例）及び 89.4%（42/47 例）であり、副作用発現率に有意差は認められなかった。また、安全性解析対象で 10 例以上に発現した副作用のうち、非高齢者と比較して高齢者で発現率の高かった副作用（SOC）は、代謝及び栄養障害、肝胆道系障害、並びに全身障害及び投与局所様態であったが、いずれの副作用の発現率についても有意差は認められなかった。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 90.9%（10/11 例）及び 88.5%（131/148 例）であり、副作用発現率に有意差は認められなかった。また、副作用の重篤度等について、腎機能障害を有する患者に特有の傾向は認められなかった。肝機能障害の有無別の副作用発現率は合併例及び非合併例でそれぞれ 94.4%（17/18 例）及び 87.9%（124/141 例）であり、副作用発現率に有意差は認められなかった。また、副作用の重篤度等について、肝機能障害を有する患者に特有の傾向は認められなかった。

以上より、これらの患者集団に対する新たな対応は不要である、と申請者は説明している。

機構は、特別な背景を有する患者において、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者数は限られていたものの、得られた情報に基づき、現行の添付文書における注意喚起の内容に加え、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

なお、当初計画していた調査目標症例数に到達しなかった理由について、本剤承認後に、エトポシド及びシスプラチンの併用療法と比較して、イリノテカン塩酸塩及びシスプラチンの併用療法で生存期間が有意に延長することが報告されて以降（N Engl J Med 2002; 346: 85-91）、本邦における小細胞肺癌に対する治療体系が変化したことに伴い、本剤使用量に基づき算出した使用患者数約 1,180 例が、本調査計画時における本剤の推定使用患者数 2,530 例から大幅に下回ったこと等によると考える、と申請者は説明している。

機構は、本剤の承認前後で小細胞肺癌に対する治療体系が変化したことが本調査での患者の収集に影響した可能性について一定の理解は可能であるものの、申請者が本調査の進捗状況を随時把握し、調査目標症例数を確保するための更なる方策を講じるべきであったと考える。

3. 製造販売後臨床試験の概要

3-1 エトポシドとの併用試験（SK&F104864/362 試験＜2000 年 4 月～2002 年 8 月＞）

1) MTD 推定段階

小細胞肺癌患者（目標症例数：各用量群 3～6 例）を対象に、本剤及びエトポシドを併用投与した際の最大耐用量（以下、「MTD」）、推奨用量、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 コースとして、本剤 0.5 又は 0.75mg/m² を 1 日 1 回（以下、「QD」）、5 日間連日静脈内投与後 16 日間休薬することとされ、また本剤投与 3～5 日目にエトポシド 80mg/m² QD を静脈内投与することとされた。

2) 安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階

小細胞肺癌患者（目標症例数：15 例）を対象に、本剤及びエトポシドを併用投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 コースとして、既治療患者（1 レジメンの化学療法歴又は放射線療法歴を有する患者）及び未治療患者（化学療法及び放射線療法ともに未治療の患者）でそれぞれ本剤 0.50 及び 0.75mg/m² QD（「1」 MTD 推定段階）で決定された本剤の推奨用量を 5 日間連日静脈内投与後 16 日間休薬することとされ、また本剤投与 3～5 日目にエトポシド 80mg/m² QD を静脈内投与することとされた。

SK&F104864/362 試験（以下、「362 試験」）は、本剤投与開始 12 日目に認められた本剤との因果関係が否定できない死亡 1 例が認められたことをきっかけとして開催された効果・安全性評価委員会において、実施中であったシスプラチンとの併用試験での忍容性が良好である可能性が考えられたこと（「3-2 シスプラチンとの併用試験」の項参照）等を踏まえ、組み入れが中止された。

3-1-1 安全性

362 試験に登録された 15 例全例が安全性解析対象とされた。

「1) MTD 推定段階」において、第 1 コースが用量制限毒性（Dose limiting toxicity、以下、「DLT」）の評価期間とされた。既治療患者では 0.5mg/m² 群の 2/6 例で DLT が発現したことから MTD は 0.5mg/m² と推定され、推奨用量は 0.5mg/m² とされた。また、未治療患者では 0.75mg/m² 投与群の 3 例で DLT の発現は認められなかったことから、検討用量範囲内で MTD は決定されず、推奨用量は 0.75mg/m² と推定された。

「1) MTD 推定段階」及び「2) 安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階」において、10% 以上発現した有害事象は、脱毛 80%（12 例）、食欲不振 73.3%（11 例）、悪心 66.7%（10 例）、疲労・倦怠 53.3%（8 例）、PS 悪化 46.7%（7 例）、頭痛、嘔吐及び下痢各 40%（6 例）、便秘及び腰痛各 33.3%（5 例）、体重減少及び血尿各 26.7%（4 例）、咽頭痛、発熱及び胸痛各 20%（3 例）味覚異常、腹痛、息切れ・呼吸困難、血圧上昇、関節痛及び感染各 13.3%（2 例）であった。また、Grade 3 以上の有害事象は、PS 悪化、食欲不振、嘔吐、息切れ・呼吸困難、疲労・倦怠、感染、便秘、血圧上昇及び脱水各 1 例であった。本剤投与後 30 日以内の死亡は、未治療患者の 0.75mg/m² 群の 1 例（投与開始 12 日目）に認められ、死因は敗血症の疑いであり、本剤との因果関係は否定されなかった。

3-1-2 有効性

362 試験に登録された 15 例全例が有効性解析対象とされた。有効性について、固形がん化学療法直接効果判定基準及び取り扱い規約に基づき、腫瘍縮小効果が評価された。既治療患者の 0.5mg/m² 群において、奏効例は認められず、不変（SD）及び進行（PD）の割合はともに 50%（3/6 例）であった。また、未治療患者において、有効（以下、「PR」）の割合は 77.8%（7/9 例）であり、用量別では 0.5mg/m² 群の 2/3 例、0.75mg/m² 群の 5/6 例に PR が認められた。

3-2 シスプラチンとの併用試験（SK&F104864/508 試験<2000 年 5 月～2008 年 11 月>）

1) MTD 推定段階

小細胞肺癌患者（目標症例数：各用量群 3 例）を対象に、本剤及びシスプラチンを併用投与した際の、未治療患者（化学療法及び放射線療法ともに未治療の患者）及び既治療患者（1 レジメンの化学療法歴又は放射線療法歴を有する患者）での MTD、並びに未治療患者での推奨用量を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 コースとし、本剤 0.50、0.65、0.8、1.0、1.2 又は 1.4mg/m² QD を 5 日間連日静脈内投与後 16 日間休薬することとされ、シスプラチン 60mg/m² QD を本剤投与 1 又は 5 日目に単回静脈内投与（以下、それぞれ「Day 1 投与」及び「Day 5 投与」）することとされた。なお、シスプラチンの投与時期については、本剤との併用時期（Day 1 投与又は Day 5 投与）によって本剤の曝露量（AUC）に差異があるとの報告（J Clin Oncol 1996; 14: 3074-84）を踏まえ設定した。

2) 安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階

化学療法又は放射線療法未治療の小細胞肺癌患者（目標症例数：45 例）を対象に、以下①及び②の検討を目的とした非盲検非対照試験が、国内 15 施設で実施された。

- ① 「1) MTD 推定段階」での検討結果を踏まえ、用法・用量は、21 日間を 1 コースとし、本剤 0.65mg/m² QD を 5 日間連日静脈内投与後 16 日間休薬+シスプラチン 60mg/m² QD を Day 1 投与、又は 21 日間を 1 コースとし、本剤 1.0mg/m² QD を 5 日間連日静脈内投与後 16 日間休薬+シスプラチン 60mg/m² QD を Day 5 投与することとされた。シスプラチン Day 1 投与及び Day 5 投与での有効性及び安全性を比較し、推奨用法・用量が検討された。
- ② 上記①において、シスプラチン Day 1 投与と比較して Day 5 投与において血液毒性の軽減が示されたこと及び両群間で有効性に差異は認められなかったこと（「3-2-1 安全性」及び「3-2-2 有効性」の項参照）を踏まえ、用法・用量は、21 日間を 1 コースとし、本剤 1.0mg/m² QD を 5 日間連日静脈内投与後 16 日間休薬+シスプラチン 60mg/m² QD を Day 5 投与することとされ、当該用法・用量での本剤の安全性及び有効性が評価された。

3-2-1 安全性

「1) MTD 推定段階」において、登録された 34 例全例が安全性解析対象とされた。

第 1 コースが DLT の評価期間とされた。既治療患者では本剤 0.65mg/m²+シスプラチン Day 1 投与の 2/6 例に DLT が発現し、MTD は 0.65mg/m² と推定された。未治療患者では本剤 0.65mg/m²+シスプラチン Day 1 投与の 2/6 例、本剤 1.4mg/m²+シスプラチン Day 5 投与の 2/3 例に DLT が発現し、MTD はシスプラチン Day 1 投与で 0.65mg/m²、Day 5 投与で 1.4mg/m² と推定された。上記の結果を踏まえ、未治療患者における推奨用量は、シスプラチン Day 1 投与で 0.65mg/m² と決定された。また Day 5 投与での推奨用量は、国内前期第 II 相試験において、本剤 1.2mg/m² を単独投与時に消化管出血に伴う全身状態悪化による死亡例が認められていること、及び本剤の承認用量が 1.0mg/m²であることを踏まえ、1.0mg/m² とされた。

10%以上発現した有害事象は食欲不振 85.3% (29 例)、悪心 76.5% (26 例)、疲労及び脱毛症各 70.6% (24 例)、嘔吐及び便秘各 52.9% (18 例)、頭痛及び活動状態低下 35.3% (12 例)、体重減少 32.4% (11 例)、発熱 29.4% (10 例)、下痢 26.5% (9 例)、口内炎及び背部痛各 20.6% (7 例)、感染及び咳嗽各 17.6% (6 例)、体重増加、発疹及び不眠症各 14.7% (5 例)、腹部不快感、血尿及びしゃっくり各 11.8% (4 例)であった。重篤な有害事象は 3/34 例に認められ、有害事象の内訳は高アミラーゼ血症、膿胸及び起立・歩行障害/脳梗塞各 1 例 (2.9%)であった。また、本剤投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

「2) 安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階」において、登録された 44 例 (検討①：両群各 15 例、検討②14 例) 全例が安全性解析対象とされた。検討①において、シスプラチンの投与時期別での安全性の差異を検討した結果、本剤の用量制限因子である血液学的毒性に関する有害事象 (ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少) について、Grade 3 以上の発現例数は本剤 0.75mg/m²+シスプラチン Day 1 投与で 35 例、本剤 1.0mg/m²+シスプラチン Day 5 投与で 20 例であり、シスプラチン Day 5 投与と比較して Day 1 投与において血液学的毒性が強い傾向が認められた。

10%以上発現した有害事象は、悪心 84.1% (37 例)、食欲不振 81.8% (36 例)、脱毛症及び疲労各 75.0% (33 例)、便秘 65.9% (29 例)、嘔吐 52.3% (23 例)、活動状態低下 47.7% (21 例)、体重減少 45.5% (20 例)、しゃっくり 40.9% (18 例)、体重増加 31.8% (14 例) 発熱及び下痢各 29.5% (13 例)、頭痛 22.7% (10 例) 味覚異常、背部痛、不眠症及び口内炎各 15.9% (7 例)、発疹及び呼吸困難各 11.4% (5 例)であった。重篤な有害事象は 4/44 例に認められ、有害事象の内訳は発熱性好中球減少、めまい (回転性)、血小板減少症及び大腸癌各 2.3% (1 例)であった。このうち、発熱性好中球減少、めまい及び血小板減少各 1 例について本剤との因果関係が否定されなかった。また、本剤投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

3-2-2 有効性

「1) MTD 推定段階」において、登録された 34 例全例が有効性解析対象とされた。有効性について、固形がん化学療法直接効果判定基準及び取り扱い規約に基づき、腫瘍縮小効果が評価された。奏効率は全体で 55.9% (19/34 例) であり、治療歴及び用法・用量別の奏効率は、既治療患者におけるシスプラチン Day 1 投与、本剤 0.5 及び 0.65mg/m² 投与群でそれぞれ 0 (0/3 例) 及び 33.3% (2/6 例)、未治療患者におけるシスプラチン Day 1 投与、本剤 0.65mg/m² 投与群で 83.3% (5/6 例)、未治療患者におけるシスプラチン Day 5 投与、本剤 0.65、0.8、1.0、1.2 及び 1.4mg/m² 投与群でそれぞれ 25% (1/4 例)、66.7% (4/6 例)、66.7% (2/3 例)、100% (3/3 例) 及び 66.7% (2/3 例) であった。

「2) 安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階」において、登録された 44 例全例が有効性解析対象とされた。検討①において、本剤 0.65mg/m²+シスプラチン Day 1 投与及び本剤 1.0mg/m²+シスプラチン Day 5 投与の有効性を比較した結果、両群ともに奏効率は 80.0% (12/15 例) であり、差異はなかった。1.0mg/m²+シスプラチン Day 5 投与例 (検討①の 15 例に加えて、検討②で 14 例が追加された) における奏効率は 82.8% (24/29 例) であった。

以上の製造販売後臨床試験成績に基づき、エトポシド又はシスプラチンを併用投与した際の本剤の安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明している。

安全性について、エトポシド又はシスプラチンとの併用投与時に認められた有害事象は、本剤単独投与時に認められた有害事象の種類及び重症度と明らかな差異はなく、エトポシド又はシスプラチンとの併用投与時に新たな安全上の懸念は認められていないと考える。

化学療法未治療の小細胞肺癌患者における本剤の有効性について、エトポシド併用投与時及びシスプラチン併用投与時の奏効率は、それぞれ 77.8 及び 82.8% であった。化学療法既治療の小細胞肺癌患者における本剤、エトポシド及びシスプラチンの単独投与時の奏効率は、25~39、0~81 及び 0~31% (Lung Cancer 1995; 12 (Suppl.3):53-61 及び J Clin Oncol 1992; 10:484-98) であったことを踏まえると、外部対象との比較に留まるものの、エトポシド又はシスプラチンの併用により、本剤単独投与と比較してより高い有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤とエトポシド又はシスプラチンとの併用投与時の安全性について、申請者の説明は了承可能であり、製造販売後臨床試験の結果から、臨床上注意を要する新たな有害事象は認められていないと考える。また、有効性については、非対照試験として実施された製造販売後臨床試験成績を基に、小細胞肺癌患者における、他の化学療法剤と併用した際の本剤の有効性を評価することには限界があると考え。ただし、本剤の有効性を否定する結果は得られておらず、製造販売後臨床試験で得られた情報については、適切に情報提供すべきであると考え。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、128 例 217 件 (使用成績調査 69 例 127 件、製造販売後臨床試験 19 例 35 件、自発報告 40 例 55 件) であった。

重篤な副作用は 120 例 203 件 (自発報告 38 例 53 件、使用成績調査 69 例 126 件、製造販売後臨床試験 13 例 24 件) であり、このうち、未知の重篤な副作用は 10 例 13 件 (自発報告 6 例 8 件、使用成績調査 3 例 3 件、製造販売後臨床試験 1 例 2 件) であった。

死亡に至った副作用は、11 例 13 件であった。このうち、未知の副作用は 2 例 2 件であり、間質性肺炎、敗血症性ショック各 1 件であった。

未知の重篤な副作用は、下痢、麻痺性イレウス、敗血症性ショック、肝機能異常、筋力低下、間質性肺疾患、脳梗塞、歩行障害、薬物相互作用 (尿閉)、抗利尿ホルモン不適合分泌、アナフィラキシー反応、転移性肝癌各 1 件であった。なお、下痢については、使用上の注意の項で既に注意喚起されているが、脱水を伴う下痢であったため、未知の副作用と

して報告した。また、肝機能異常は「その他の副作用」の項に記載されているが、重篤であったことから、未知の副作用として報告した。なお、当該患者では腹部転移が認められている。未知の重篤な副作用については、いずれも原疾患や併用薬の関与が考えられる事象や、骨髄抑制に起因して発現した事象と考えられるため、現時点で新たな安全対策の必要性はないと考える。

既知の副作用である骨髄抑制関連の副作用は、156 件報告され、内訳は、血小板数減少 39 件、白血球数減少 29 件、好中球数減少 28 件、貧血 13 件、血小板減少症 10 件、白血球減少症 9 件、好中球減少症 8 件、骨髄機能不全及びヘモグロビン減少各 7 件、発熱性好中球減少症及び赤血球数減少各 3 件であった。

再審査期間以降から平成 25 年 10 月 31 日までに機構に報告された未知の重篤な副作用について、3 件以上集積された事象は、無顆粒球症 6 件、間質性肺疾患 4 件であった。死亡に至った未知の副作用は 16 件であり、2 件以上集積された事象は間質性肺疾患 4 件、発熱性好中球減少症 2 件であった。当該事象は、骨髄抑制に起因して発現した事象であり、骨髄抑制については、既に添付文書で注意喚起していることから、新たな安全対策の必要性はない、と申請者は説明している。なお、再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 25 年 10 月 31 日までに、感染症に関する報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用報告に基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された相互作用に関する副作用等報告は 1 件であり、本剤とピルメノール塩酸塩水和物との併用による薬物相互作用（尿閉）に関する副作用報告であった。当該患者は前立腺肥大を合併していた可能性があり、尿閉の発現は他の要因による可能性が高いと考えられることから、薬物相互作用としての新たな注意喚起の必要性は低いと考える、と申請者は説明している。

再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに報告された相互作用に関する副作用等報告は 1 件であり、海外におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ベバシズマブ」）との併用による非血液学的毒性に関する研究報告であった。当該報告について、本邦でベバシズマブは小細胞肺癌の効能・効果で承認されていないこと、並びに本剤及びベバシズマブの併用例での副作用報告は認められなかったことから、当該相互作用に関する新たな注意喚起の必要性は低いと考える、と申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は米国にて 1996 年 5 月に卵巣癌の効能・効果で承認されて以降、小細胞肺癌、子宮頸癌等の効能・効果で 75 カ国において承認されている。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに、国内において、安全性及び有効性に関する重大な措置はなかった。

また、再審査期間中に報告された外国措置報告は 1 件であり、2005 年 12 月に、1.1mg バイアルのゴム栓に由来する不純物（イソプロパノール等）が微量検出されたことにもなう、英国を含む欧州 6 カ国における本剤の回収に関する報告であった。当該不純物は本邦の品質規格に係る承認事項を逸脱するものではないこと等を踏まえ、本邦では回収は行われなかった。当該不純物を含まないゴム栓を使用した 1.1mg バイアルは、海外及び本邦で、それぞれ 2006 年 1 月及び同年 5 月以降供給されており、当該措置に伴う新たな安全上の懸念は認められていない、と申請者は説明している。

再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに報告された外国措置報告は 3 件あり、

このうち間質性肺疾患の発現に対する注意喚起に関する報告が 2 件、原薬中に本剤の代謝物 *N*-desmethyl Topotecan が不純物として検出されたことに関する報告が 1 件であった。間質性肺疾患の発現については、本邦において添付文書で既に注意喚起している事象であること、また、不純物の検出については、原薬中の *N*-desmethyl Topotecan の含有量が、過去に実施された海外臨床試験において確認された代謝により生じる当該代謝物の生成量と比較して十分に少ないことから、いずれの措置報告についても新たな対応の必要性は低い、と申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に安全性に関する研究報告はなかった。また、再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに報告された研究報告は 1 件あり、本剤とベバシズマブとの併用例における非血液学的毒性に関する報告であった（「5. 相互作用」の項参照）。

8. 承認条件

本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用にて化学療法が施行される可能性等を考慮し（「平成 12 年 10 月 27 日付け審査報告書 ハイカムチン注射用」参照）、承認条件として「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。」が付されており、申請者は、「2. 使用成績調査」及び「3. 製造販売後臨床試験の概要」の項に示す製造販売後臨床試験等の結果を報告している。

機構は、承認条件の実施状況について、以下のように考える。

362 試験及び SK&F104864/508 試験（以下、「508 試験」）において、化学療法未治療又は既治療の患者に対して、エトポシド及びシスプラチンとの併用投与時における本剤の安全性及び有効性が検討され、当該試験結果が提出されたことをもって、承認条件については対応されているものと判断した。しかしながら、本剤を含む併用化学療法の臨床的位置付けについては、以下に示す理由から、明確化するには至っていないと考える。

- 非対照試験として実施された 362 試験及び 508 試験の結果をもって、併用化学療法としての本剤の臨床的位置付けを評価することには限界があること
- 国内外のガイドライン（肺癌診療ガイドライン（2013 年版）日本肺癌学会編、National Cancer Institute Physician Data Query（NCI-PDQ）small cell lung treatment 等）における本剤の記載は、化学療法歴を有する患者に対する治療選択肢の一つとして、小細胞肺癌に対する本剤単剤投与が位置付けられるのみであること

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用については、以上の状況を考慮して、慎重に投与の可否が検討されるものと考えるが、本再審査結果、国内外の最新のガイドライン等を踏まえ、本剤の添付文書の警告欄において注意喚起している、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のみに投与する旨を含む、本剤の適正使用に係る注意喚起が引き続き遵守されるよう情報提供すべきと考える。

機構は、上記について適切に対応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。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上