

再審査報告書

平成 26 年 4 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名 * 1	① ラステット S カプセル 25mg ② ラステット S カプセル 50mg ③ ベプシドカプセル 25mg ④ ベプシドカプセル 50mg
有 効 成 分 名	エトポシド
申 請 者 名	①②日本化薬株式会社 ③④ブリストル・マイヤーズ株式会社*4
承 認 の 効 能 ・ 効 果*2	1. 肺小細胞癌 2. 悪性リンパ腫 3. <u>子宮頸癌</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 肺小細胞癌 エトポシドとして、通常成人 1 日 175～200mg を 5 日間連続経口投与し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。 2. 悪性リンパ腫 患者の状態に応じ A 法又は B 法を選択する。 A 法：エトポシドとして、通常成人 1 日 175～200mg を 5 日間連続経口投与し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。 B 法：エトポシドとして、通常成人 1 日 50mg を 21 日間連続経口投与し、1～2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。 3. <u>子宮頸癌</u> <u>エトポシドとして、通常成人 1 日 50mg を 21 日間連続経口投与し、1～2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。</u>
承認年月 日 *3	1.肺小細胞癌及び 2.悪性リンパ腫：①②平成 4 年 12 月 22 日 ③④平成 6 年 2 月 14 日 2.悪性リンパ腫の用法・用量 B 法の追加：①②③④平成 8 年 9 月 9 日 3. <u>子宮頸癌：①②③④平成 12 年 6 月 1 日</u>
再 審 査 期 間	4 年
備 考	*1：医療事故防止に係わる対応として、販売名が「ラステット S 25、ラステット S 50、ベプシド S 25、ベプシド S 50」から「①ラステット S カプセル 25mg、②ラステット S カプセル 50mg、③ベプシドカプセル 25mg、④ベプシドカプセル 50mg」に変更された（①平成 18 年 2 月 10 日、②平成 18 年 2 月 3 日、③④平成 19 年 5 月 14 日）。 *2：再審査申請後、平成 24 年 2 月 22 日に「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」が承認された。 *3：昭和 62 年 3 月に軟カプセル剤にて承認されたが、平成 4 年 12 月に、より服用しやすく安定な製剤とした小型化硬カプセル剤が追加承認された。 *4：平成 19 年 1 月 5 日にブリストル製薬有限会社からブリストル・マイヤーズ株式会社に申請者名が変更された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

エトポシド（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、日本化薬株式会社及びブリストル・マイヤーズ株式会社の2社により使用成績調査1件、臨床試験1件が実施された。

2. 使用成績調査

使用成績調査（以下、「本調査」）は、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て、平成13年2月1日から平成16年3月31日までに全国71施設で実施された。本調査の目標症例数は300例、観察期間については、標準的な観察期間は3カ月間とし、3カ月以内に終了した場合は最終投薬後2週間又は有害事象が回復するまでと設定された。

2-1 安全性

調査票が収集された294例のうち、計16例（本剤使用開始日から2週間を超えて登録された症例10例、登録不適格症例5例、本剤未投与症例1例）を除外した278例が安全性評価対象とされた。

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、159例343件に認められた。このうち、発現率が3%以上の事象は、白血球数減少25.9%（72/278例）、脱毛症15.1%（42/278例）、悪心14.0%（39/278例）、貧血9.0%（25/278例）、嘔吐5.4%（15/278例）、ヘモグロビン減少4.0%（11/278例）、好中球数減少4.0%（11/278例）、及び血小板数減少3.6%（10/278例）であった。重篤な副作用は、34例57件に認められ、重篤な副作用発現率は12.2%（34/278例）であった。3件以上発現した事象は、白血球数減少14件、好中球数減少7件、血小板数減少6件、貧血4件、間質性肺疾患3件であった。なお、安全性評価対象から除外された16例のうち、本剤が未投与の1例を除いた15例では、副作用発現率は60.0%（9例）であり、2件以上発現した副作用は、悪心4件、脱毛症3件、白血球数減少2件であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として、年齢、体表面積、入院外来区分、妊娠の有無、既往歴の有無、合併症の有無（肝機能障害・腎機能障害・肝及び腎機能障害合併・その他の合併症）、アレルギー素因の有無、子宮頸癌初発再発別、病理組織診断、ステージ分類、投与前Performance Status（以下、「PS」）、病巣部位、前治療の有無（手術・放射線・抗悪性腫瘍剤）が検討された。その結果、副作用発現率に統計学的に有意差が認められたのは、合併症全体の有無（ $p=0.001$ ： χ^2 検定）、肝機能障害の有無（ $p=0.027$ ： χ^2 検定）、その他の合併症の有無（ $p=0.012$ ： χ^2 検定）、子宮頸癌の初発又は再発（ $p<0.001$ ： χ^2 検定）、投与前PS（ $p<0.001$ ： χ^2 検定）、前治療の放射線の有無（ $p<0.001$ ： χ^2 検定）、抗悪性腫瘍剤の有無（ $p=0.004$ ： χ^2 検定）及び年齢（ $p=0.027$ ：Cochran-Armitage Trend Test）であった。

安全性に影響を及ぼす本剤投与状況別での要因として、初回1日投与量、コース治療、コース累積、総投与量、1コースあたりの平均総投与量、総投与期間別、併用療法全体の有無（抗悪性腫瘍剤・支持療法・その他の薬剤・手術・放射線療法）について検討された。その結果、初回1日投与量（ $p<0.001$ ：Cochran-Armitage Trend Test）、併用療法全体の有無（ $p<0.001$ ： χ^2 検定）、支持療法の有無（ $p<0.001$ ： χ^2 検定）、その他の薬剤の有無（ $p=0.002$ ： χ^2 検定）に統計学的に有意差が認められた。

死亡52例のうち原疾患による死亡は46例、副作用による死亡は3例（間質性肺疾患、白血球数減少による敗血症及び不明）、並びにその他の原因で死亡した症例は3例（急性心不全、アルツハイマー病及び不明）であった。

申請者は、本調査に基づく本剤の安全性について、以下のとおり説明している。

本調査における全体の副作用発現率57.2%（159/278例）は、承認申請時の副作用発現率

98.9% (94/95 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本剤の初回 1 日投与量について、承認申請時には 50mg が 91 例及び 75mg が 4 例であったのに対し、本調査では 25mg が 132 例、50mg が 145 例及び 75mg が 1 例であったことを踏まえ、50mg 投与群での承認申請時及び本調査における副作用の種類及び発現率について比較した。承認申請時と本調査で副作用発現率に大きな差異（承認申請時 40%以上かつ本調査で 10%以下）が認められた事象は、倦怠感（それぞれ 42.1%及び 2.1%、以下同じ）、ヘモグロビン減少（75.8%及び 4.1%）、好中球数減少（60.0%及び 6.2%）並びに食欲不振（58.9%及び 2.1%）であった。当該発現率の差異は、実施計画書を基に厳密な管理下で軽微な副作用を含めて多くの安全性情報が収集された臨床試験と比較して、日常診療下で行われた本調査では軽微な副作用が収集されにくいと考えられたこと及び外来患者が多かったことによる患者背景の差異に起因すると考える。なお、患者背景因子別の副作用発現率に統計学的有意差が認められた子宮頸癌の初発又は再発については、初発の患者と比較して放射線又は抗悪性腫瘍剤による前治療を受けた割合が高かったため副作用発現率に差異が生じたものとする。また、合併症、肝機能障害、投与前 PS、放射線又は抗悪性腫瘍剤による前治療の因子及び年齢の影響に対する注意喚起は既に添付文書に記載済みである。以上より、本調査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、申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性評価対象症例から、効果判定未記入 1 例、奏効度評価不能 148 例を除いた 129 例が有効性評価対象症例とされた。

有効性については、日本癌治療学会「婦人科がん化学療法直接効果判定基準」に基づき、Complete Response（以下、「CR」）、Partial Response（以下、「PR」）、Minor Response（以下、「MR」）、No Change（以下、「NC」）、又は Progressive Disease（以下、「PD」）の 5 段階で担当医師による総合的な抗腫瘍効果判定が行われ、奏効（CR+PR）率は 24.8%（32/129 例）であった。なお、承認申請時に提出された前期第 II 相試験 20 例及び後期第 II 相試験 78 例を合わせた 98 例における奏効率は 23.5%（23/98 例）であった。

申請者は、本調査に基づく本剤の有効性について、以下のように説明している。

本調査において患者背景因子による総投与量の差異が奏効率に影響した可能性はあるものの、承認申請時の臨床試験及び本試験において得られた奏効率は同様と考える。

機構は、本調査において承認時に確認された本剤の有効性を否定する結果は得られていないと考える。

2-3 特別な背景を有する患者

安全性評価対象例 278 例のうち、特別な背景を有する患者として高齢者、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者の安全性及び有効性について検討した。なお、本調査において、小児（15 歳未満）及び妊産婦は本調査に登録されなかった。

高齢者（65 歳以上）及び非高齢者での副作用発現率はそれぞれ 63.7%（58/91 例）及び 54.0%（101/187 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、器官別大分類（以下、「SOC」）毎の主な副作用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 67.9%（19/28 例）及び 56.0%（140/250 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、SOC 毎の主な副作用発現率では、臨床検査に統計学的に有意な差が認められた（腎機能障害合併例 50.0%（14/28 例）、非合併例 30.0%（75/250 例）： χ^2 検定、 $p=0.031$ ）。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 85.7%（12/14 例）及び 55.7%（147/264 例）であり、副作用

発現率に有意差が認められた (χ^2 検定、 $p=0.027$)。また、SOC 毎の主な副作用発現率では、皮膚及び皮下組織障害に有意差が認められた (肝機能障害合併例 42.9% (6/14 例)、非合併例 14.8% (39/264 例) : χ^2 検定、 $p=0.005$)。なお、各背景に関する副作用の重篤度及び転帰について考察した結果、白血球数減少の重篤例が腎機能障害の合併例で高い傾向が認められたものの、現行の添付文書において腎機能障害又は肝機能障害を合併している患者への投与について注意喚起が行われており、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、申請者の説明を了承した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

A0LAS401 試験 (以下、「本試験」) が承認条件 (「8. 承認条件」の項参照) に基づき計画された。未治療の進行子宮頸癌のうち、手術、放射線等の標準治療が適応とならない病期 IIIb 及び IV 期の症例、並びに再発・再燃の症例を対象に、本剤とシスプラチンとの併用投与による安全性及び有効性を検討することを目的として、平成 15 年 4 月 2 日から平成 18 年 3 月 31 日までに国内 20 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 25 又は 50mg/body/日を 21 日間連日経口投与し、シスプラチン 50mg/m²を第 1 日目に静脈内投与することとされた。目標症例数は、25mg 群が 3~6 例、50mg 群が 40 例とされた。

3-1 安全性

登録された 30 例 (25mg 群 : 3 例、50mg 群 : 27 例) 全例が安全性評価対象とされた。なお、全例が既治療後の再発・再燃の症例であった。25mg 群 3 例において用量制限毒性 (DLT) の発現は認められなかったことから 50mg 群へ移行された。有害事象発現率は 100% (30/30 例) であった。本試験において認められた 20%以上発現した有害事象は、悪心 93.3% (28/30 例)、食欲不振 80.0% (24/30 例)、倦怠感 70.0% (21/30 例)、脱毛症 63.3% (19/30 例)、発熱 46.7% (14/30 例)、便秘 40.0% (12/30 例)、下痢 33.3% (10/30 例)、頭痛 30.0% (9/30 例)、癌疼痛 20.0% (6/30 例) であった。Grade3 以上の有害事象は 26.7% (8/30 例) で発現し、食欲不振 13.3% (4/30 例)、悪心及び倦怠感 6.7% (2/30 例)、腹部膨満、腹痛、イレウス、癌疼痛及び膀胱出血 3.3% (1/30 例) が認められた。臨床検査値異常のうち 30%以上発現した有害事象は、白血球数減少 90.0% (27/30 例)、ヘモグロビン減少 86.7% (26/30 例) 好中球数減少 86.2% (25/29 例)、赤血球数減少 83.3% (25/30 例)、尿中血陽性 50.0% (14/28 例)、血小板数減少 46.7% (14/30 例)、尿中タンパク陽性 33.3% (9/27 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 30.0% (9/30 例) であった。Grade3 以上の有害事象は 76.7% (23/30 例) 発現し、白血球数減少 63.3% (19/30 例)、好中球数減少 58.6% (17/29 例)、ヘモグロビン減少 50.0% (15/30 例)、血小板数減少 20.0% (6/30 例)、尿中血陽性 10.7% (3/28 例)、血中 Ca 減少 4.0% (1/25)、総タンパク減少 3.4% (1/29 例)、血中 Na 及び血中 K 減少 3.3% (1/30 例) であった。本試験において未知の有害事象及び副作用による死亡例は認められなかった。

患者背景因子別に骨髄毒性 (白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少) の発現数についての解析が行われた結果、前治療で放射線療法が実施された患者及びクレアチニン値が高い患者で Grade が高くなる傾向が認められた。また、50mg 投与群について、血中クレアチニン値が 1.0mg/dL 未満及び 1.0mg/dL 以上で骨髄毒性の発現頻度を比較した結果、血中クレアチニン値が 1.0mg/dL 以上で Grade が高くなる傾向が認められた。高齢者については、本試験で登録された 65 歳以上の患者は 3 例と少ないことから検討されなかった。

3-2 有効性

有効性評価対象について、Full Analysis Set（以下、「FAS」）は登録された 30 例（25mg 群：3 例、50mg 群：27 例）全例、また Per Protocol Set（以下、「PPS」）は主要評価項目に関する画像診断の観測不備による不完全例 1 例（50mg 群）を除いた 29 例とされた。

主要評価項目として日本癌治療学会「婦人科がん化学療法直接効果判定基準」に基づいて行われ、25mg 投与群の FAS 及び PPS 解析例における奏効（CR+PR）率はいずれも 33.3%（1/3 例）であった。50mg 投与群の FAS 解析例における奏効率は 14.8%（4/27 例）、PPS 解析例 26 例における奏効率は 15.4%（4/26 例）であった。

申請者は、本試験の対象症例数が目標症例数に到達しなかった理由について、以下のよう

に説明している。

①子宮頸癌検診等により化学療法が推奨される病期で、かつ未治療の患者が減少したこと（子宮頸癌治療ガイドライン 2007 年版 日本婦人科腫瘍学会（金原出版、2007 年））、②既治療の患者については前治療により白血球数及び血小板数が減少した症例が登録時までに選択基準を満たすまで回復しなかったこと、③本試験と並行してパクリタキセルとカルボプラチンとの併用投与の成績が報告され（日本婦人科腫瘍学会雑誌 2004; 22: 376-83）、当該併用投与に医師の関心が集まったこと等から、本試験の計画時に予測された症例登録を下回ったものとする。症例登録の促進の依頼を定期的に行い、登録期間を 1 年間延長したものの、試験期間延長後に再度試験期間を延長しても症例集積の改善が見込めないと判断され試験が終了された。

機構は、以下のように考える。

子宮頸癌に対する新たな治療法に関する報告が、本試験の症例登録に影響した可能性がある旨の申請者の説明について一定の理解は可能であるものの、申請者が本試験の進捗状況を随時把握し、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。

安全性について、本試験に基づいて新たな注意喚起の実施等の対応は不要と判断した。また、有効性について、本剤の有効性を否定する結果は得られていないと判断した。

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、81 例（使用成績調査 34 例、自発報告 47 例）116 件であった。重篤な副作用は 69 例 99 件であり、このうち使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用は 12 例 16 件、使用上の注意から予測できる（以下、「既知」）副作用は 60 例 83 件であった。また、副作用による死亡は 18 例 23 件であり、このうち未知の副作用による死亡は 5 例 6 件であり、その内訳は、死亡 2 件、劇症肝炎、虚血性大腸炎、播種性血管内凝固、大腸癌各 1 件であった。

7 件以上発現した副作用は、白血球数減少（白血球減少症を含む）19 件、白血病関連（急性白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、リンパ性白血病、骨髄異形成症候群）13 件、間質性肺疾患 11 件、好中球数減少 9 件、血小板数減少 7 件、骨髄抑制 7 件であり、いずれも既知の重篤症例であった。

3 件以上集積された未知の副作用は、爪変色であり、当該事象について重篤な症例はなく、現在「その他の副作用」に「色素沈着」の記載があることから、新たな安全対策は必要ないとする、と申請者は説明している。

再審査期間終了後から平成 25 年 11 月 30 日までに厚生労働省又は機構に報告された未知の重篤な副作用は 27 例 35 件であり、このうち 3 件以上集積された事象は、急性骨髄性白血病 3 件であった。また、既知の重篤な副作用は 80 例 128 件であった。死亡に至った未知の副作用は 15 例 16 件であり、2 件以上集積された事象は急性骨髄性白血病 3 件及び間質性肺疾患 2 件であった。また、死亡に至った既知の副作用は 9 例 10 件であった。申請者は、上記事象について、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、感染症の報告は再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 25 年 11 月 30 日までに感染症に関する報告はなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中、相互作用に関する研究報告が 1 件報告されている。内容については、「7. 研究報告」の項へ記載する。また、再審査期間終了以降平成 25 年 11 月 30 日までに相互作用に関する報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、1976 年 2 月 17 日にカナダで承認され、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、悪性リンパ腫等の効能・効果で 53 カ国において承認されている。

再審査期間中及び再審査終了後から平成 25 年 11 月 30 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報告されていない。また、外国における措置については、再審査期間中に報告はなかったものの、再審査終了後から平成 25 年 11 月 30 日までに 4 件報告された。当該 4 件の内訳は、本邦に流通していない製剤の海外での回収に関する報告 2 件、経口投与の抗悪性腫瘍剤の誤用に起因した医療事故が英国で多数集積していることに関する報告及びドイツ Baxter 社の Reference safety information に敗血症ショックに関する注意喚起が追加されたことに関する報告各 1 件であった。本邦において本剤の誤用に関する報告は認められておらず、敗血症ショックについては添付文書において関連する注意喚起を行っていることから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た。

7. 研究報告

再審査期間中において、有効性及び安全性に関する研究報告として、それぞれ 2 及び 4 件報告された。有効性に関する研究報告は、いずれも同一の著者による公表論文であり、本剤服用前にグレープフルーツジュースを摂取した場合に本剤の曝露量が低下することが示唆された。本剤の PK の個体差が大きいことを踏まえると、本知見をもって新たな対応の必要性は低いと考えるが、当該相互作用の機序は不明であることから引き続き情報収集を行う、と申請者は説明している。安全性に関する報告 4 件のうち、血中単核細胞を用いた *in vitro* の検討において、治療関連白血病の発現と関与する可能性がある *MLL* 遺伝子の切断が本剤曝露後に認められた報告、及び 20 歳以下の二次性骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）70 例において、11q23 異常を伴う MDS の 6 例のうち 5 例で本剤が使用されていたとのアンケート調査結果に関する報告を踏まえ、添付文書の重要な基本的注意の項において本剤投与後の治療関連白血病及び MDS 発現に関する注意喚起を行った、と申請者は説明している。また、臍帯血移植後の死亡例で本剤が使用されていたことに関する報告、及びラットにおいてモルヒネ又はキニジンとの併用により本剤の曝露量が上昇した報告については、臨床での本剤の安全性への影響等が不明であることから、これらの知見をもって新たな対応の必要性は低い、と申請者は説明している。

再審査期間終了後から平成 25 年 11 月 30 日までに、本剤による発癌性に関する研究報告が 1 件報告されたが、添付文書において既に注意喚起していることから、新たな対応は不要と考える、と申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 承認条件

本剤は、シスプラチンを含む併用療法等が実施される可能性等を考慮し（「平成 12 年 3 月

21 日付け審査報告書 ラステット S25、ラステット S50」参照)、承認条件として「子宮頸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を確認するため、国内での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、以下のよう考える。

本試験において、子宮頸癌患者に対する本剤の有効性及び安全性が検討され、本調査も含めた結果が報告されたことから、承認条件については対応されていると判断した。

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