

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ノギテカン塩酸塩 (JAN), トポテカン (INN)	
	販売名：ハイカムチン注射用 1.1mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー 日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	<p><日本臨床腫瘍学会> 米国 (AHFS Drug Information 2009) Topotecan is used for the treatment of advanced ovarian cancer in patients with disease that has recurred or progressed following therapy with platinum-based (i.e., cisplatin, carboplatin) regimens.(1,34,22) The current indication for topotecan is based principally on data from 2 clinical trials (including a multicenter, randomized study comparing topotecan with paclitaxel) in patients with advanced ovarian cancer.(1,28,35,36,2252) In these clinical trials, topotecan was administered at an initial dosage of 1.5 mg/m² IV over 30 minutes once daily for 5 days (as tolerated) followed by 16 treatment-free days (total of 21 days per treatment course); dosage of topotecan in subsequent cycles was adjusted according to hematologic tolerance.(1.28.36) 日本：<u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u> (追加希望)</p> <p><卵巣がん体験者の会スマイリー> 卵巣癌</p> <p><日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> <u>小細胞肺癌、初回化学療法が無効であった再発卵巣癌</u> (申請)</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容は二重下線</p>
	用法・用量	<p><日本臨床腫瘍学会、卵巣がん体験者の会スマイリー> 卵巣癌について、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30分以上かけて点滴静注し、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。(追加希望)</p> <p><卵巣がん体験者の会スマイリー> 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</p>

		<p>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。</p> <p><u>2. 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。</u></p> <p><日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> <u>ノギテカンの推奨投与量は1.5mg/m²であり、21日間の治療コースの第1日目から1日1回、連続5日間、30分間かけて点滴静注する。腫瘍の進行がない場合には、腫瘍の反応性が遅い場合があるので少なくとも4コースの治療を推奨する（欧米）。本邦では、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（添付文書）。</u></p> <p style="text-align: right;">注）要望内容は二重下線</p>
	<p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）</p>	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性 「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」 本疾患は悪性腫瘍であることから、アに該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性 「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」 欧米治療ガイドライン（NCCN2009年）、NCI-PDQ^R等の治療ガイドラインでも本剤を白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に使用することが推奨されており、該当すると考える。 以下、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌における本剤の医療上の位置付けを示す。 卵巣癌の治療には、化学療法が効果的であるものの、多くは再発を繰り返すのが現状である。一般的に、抗癌剤を使い続けると耐性を示すようになり、蓄積毒性により投与の継続ができなくなったりする場合があるため、複数の抗癌剤による治療が必要となる。 ノギテカン（以下、本剤）は、交叉耐性の少ない薬剤であり、有効性が認められ世界80カ国以上で使用されている。本剤の主な毒性は、血液毒性（好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少等）である。これらは、可逆的であり蓄積性はなく、G-CSF製剤、血液製剤等の適切な処置により対処可能である。また、非血液毒性は、主に消化器症状であるが、可逆的で回復性が認められる。 以上のように、本剤は白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対して有用であると考えられる。</p>
--

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌 ・初回化学療法が無効となった小細胞肺癌 <p>StageIVBの再発，もしくは手術＋放射線治療による根治的治療が困難な難治性の子宮頸癌（トポテカン／シスプラチン併用療法）</p> <p>注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>卵巣癌及び小細胞肺癌：ハイカムチンの初回コースの投与に先立ち，患者の投与前好中球数$>1,500/mm^3$，血小板数$>100,000/mm^3$でなければならない．ハイカムチンの推奨投与量は$1.5mg/m^2$で，21日間の治療コースの1日目から1日1回，連続5日間，30分以上かけて点滴静注する．腫瘍の進行がない場合でも，腫瘍反応性が遅い場合があるので，少なくとも4コースの治療を推奨する．卵巣癌に対する3試験における効果発現までの期間の中央値は9～12週間であり，小細胞肺癌に対する4試験における効果発現までの期間の中央値は5～7週間であった．治療コースにおいて重度の好中球数減少が発現した場合には，次コースより投与量を$0.25mg/m^2$（$1.25mg/m^2$となる）減量する．血小板数が$25,000/mm^3$以下の場合も同様に減量する．一方，重度の好中球数減少の発現に際し，次コースの第6日目（トポテカンの投与終了から24時間後）よりG-CSFを投与することもできる（減量する前に）．</u></p> <p>子宮頸癌：ハイカムチンの初回コースの投与に先立ち，患者の投与前好中球数$>1,500/mm^3$，血小板数$>100,000/mm^3$でなければならない．ハイカムチンの推奨投与量は$0.75mg/m^2$を，21日間の治療コースの1，2，3日目に1日1回，30分以上かけて点滴静注し，シスプラチン$50mg/m^2$を1日目に続けて点滴静注する（21日／コース）．</p> <p>ハイカムチン／シスプラチン併用の場合，次コースの投与量は各薬剤で設定されている．</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発熱性好中球減少症（$<1,000/mm^3$であり体温が$38^\circ C$又は$100.4^\circ F$）が発現した場合，次コースのハイカムチンの投与量は20%減量して，$0.6mg/m^2$にするべきである．血小板数が$25,000/mm^3$以下の場合も同様に20%減量して$0.6mg/m^2$にするべきである．もう一つの選択として，重度の発熱性好中球数減少の発現に際し，減量せずに次コースの4日目（ハイカムチン投与終了から24時間後）からG-CSFを投与することができる．G-CSFを投与したにもかかわらず発熱性好中球減少症が発現した場合は，次コース投与量は更に20%減量して$0.45mg/m^2$にするべきである． ・シスプラチンの投与方法，水分負荷及び血液毒性発現時の投与量設定については製品添付文書参照． <p>特殊な患者層における投与量の調節：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者：軽度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス：$40\sim60mL/min$）の治療に際し，特にハイカムチンの投与量を調節する必要はない．中等度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス：$20\sim39mL/min$）では，投与量を$0.75mg/m^2$に調節することを推奨する．重度の腎障害を有する患者についてはデータが不十分で，推奨投与量を示すことはできない．

	<p>子宮頸癌の治療におけるハイカムチンとシスプラチンの併用は、シスプラチンが血清クレアチニンが 1.5mg/dL より高い場合には投与できないので、血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以下の患者のみ用いられる。子宮頸癌においてシスプラチンが中止された後のハイカムチン単剤療法についての有用性に関する十分なデータはない。</p> <p>高齢者：高齢者では、腎機能の低下による調節を除き、特に投与量を調節する必要はない（「臨床薬理」・「使用上の注意参照」参照）。</p> <p>注）要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	1996年5月28日
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>トポテカン単剤の適応症は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回又はそれ以降の治療が無効となった転移性卵巣癌 ・初回治療レジメンでの再治療が不適当と思われる再発小細胞肺癌（5.1 参照） <p>トポテカン／シスプラチン併用療法の適応症は、放射線治療後でステージ IVB の再発子宮頸癌。シスプラチンの前治療を受けていた患者には、治療開始前に併用療法を適切に評価するための休業期間を設ける。（5.1 参照）</p> <p>注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>4.2 用法・用量</p> <p>トポテカンの使用は殺細胞性化学療法の専門のスタッフに限定し、また化学療法の経験のある医師の管理の下に投与すべきである。（6.6 参照）</p> <p>シスプラチンと併用する場合には、シスプラチンの処方情報を参照のこと。</p> <p>トポテカン 1 コース目の治療前には、好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上及びヘモグロビン $9g/dL$ 以上であること。</p> <p>用時溶解及び希釈すること。</p> <p>卵巣癌及び小細胞肺癌</p> <p>初回投与量</p> <p><u>トポテカンの推奨投与量は、$1.5mg/m^2$（体表面積）/日を5日間連続で各30分以上かけて点滴静注し、これを3週間毎に繰り返す。忍容性が得られれば、病態の悪化が認められるまで治療を継続する（4.8, 5.1 参照）</u></p> <p>2 コース目以降の投与量</p> <p><u>トポテカンは好中球数 $< 1 \times 10^9/L$、血小板数 $< 100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量 $< 9g/dL$（必要ならば輸血後）のときは、再投与してはならない。好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポテカンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。</u></p> <p>7日間以上重篤な好中球減少症（好中球数 $< 0.5 \times 10^9/L$）、発熱又は感染</p>

を伴った重篤な好中球減少症、もしくは好中球減少のために治療を遅らせた患者において、投与量を減量することを選択した場合には、0.25mg/m²/日の減量を行い、投与量を 1.25mg/m²/日にする（更に必要であれば、引き続き 1.0mg/m²まで減量）。

また、血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合には同様に投与量を減量する。臨床試験においては、投与量が 1mg/m² まで減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、トポテカンの投与が中止された。

子宮頸癌

初回量

トポテカンの推奨投与量は、0.75mg/m²/日を、第1～3日目までは3日間連日で30分以上かけて点滴静注する。シスプラチンは第1日目のトポテカンの投与に続けて50mg/m²/日を点滴静注する。この治療スケジュールは21日毎に6コース行うか、又は病態が悪化するまで継続する。

2コース目以降の投与量

トポテカンは、好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量が 9g/dL 未満（必要なときは輸血後）であるときは再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポテカンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7日間以上の重症の好中球減少（好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満）が持続する場合、発熱や感染症の併発がみられる重症好中球減少患者、あるいは好中球減少のために治療を遅らせた患者において投与量を減らすことを選択した場合には、以降のコースのために投与量は 20%、即ち 0.60mg/m²/日の減量を行わなければならない（さらに、必要に応じて、その後 0.45mg/m²/日まで減量）。

これと同様に、血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合も、投与量を減らすことが推奨される。

腎機能障害患者

単剤療法（卵巣癌及び小細胞肺癌）

クレアチンクリアランスが 20mL/min 未満の患者については十分なデータはない。限られたデータではあるが中等度の腎障害患者では減量すべきである。クレアチンクリアランスが 20～39mL/min の患者には 0.75mg/m²/日の5日間投与を推奨する。

併用療法（子宮頸癌）

子宮頸癌のトポテカン/シスプラチン併用療法による臨床試験においては、血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以下の患者を対象とした。トポテカン/シスプラチン併用療法中に血清クレアチニンが 1.5mg/dL を超えた場合は、シスプラチンの減量・継続についてシスプラチンの添付文書を参照すること。シスプラチンを中止する場合、子宮頸癌患者に対してトポテカン単剤で治療を継続する根拠となる十分なデータは得られていない。

小児癌（すべての適用）

	<p>小児の臨床データは限られており、このためハイカムチンによる小児癌治療は推奨できない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1996年11月12日
備考	
3) 独国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>卵巣癌または小細胞肺癌の初回の化学療法後の再発</u> ・ <u>手術または放射線療法が適切でない進行子宮頸癌（シスプラチンとの併用療法）</u> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>卵巣癌または小細胞肺癌 1.5mg/m²/日、5日間、3週間毎に繰り返す</u></p> <p><u>進行子宮頸癌 0.75mg/m²/日（シスプラチンと併用）、3日間、3週間毎に繰り返す</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	1996年11月12日
備考	
4) 仏国	
効能・効果	<p>単剤治療におけるトポテカンの効能効果は次の疾患治療である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ファーストライン又はそれ以降の化学療法が不十分な状態の転移卵巣癌</u> ・ <u>ファーストラインの再導入が適切でない再発小細胞肺癌</u> <p>シスプラチン併用によるトポテカンは、放射線治療後の再発の子宮頸癌又はステージ IV-B の進行癌の患者の治療に用いられる。以前にシスプラチンを投与された患者には併用治療を適切なものとするため十分な休薬期間を取る必要がある（薬動力学の項を参照）。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>トポテカンの使用は細胞毒性を有する化学療法剤投与の専門施設に限定する必要があり、化学療法に経験のある医師の監督下でのみ使用することができる（取扱及び廃棄方法参照）。</u></p> <p><u>シスプラチンと併用するときは、シスプラチンの製品概要を参照すること。</u></p> <p><u>トポテカンの初回治療の投与前、患者の好中球数は$\geq 1.5 \times 10^9/L$、血小板数$\geq 100 \times 10^9/L$及びヘモグロビン量$\geq 9g/dL$（必要ならば輸血後）でなければならない。</u></p> <p><u>トポテカンは投与前に溶解し、希釈して用いること（取扱及び廃棄方法参照）。</u></p> <p><u>卵巣癌及び小細胞肺癌</u></p> <p><u>初回用量</u></p> <p><u>トポテカンの推奨用量は1日体表面積当たり1.5mgであり、30分間の点滴静注により5日間連続投与し、各治療コースの初回投与の間は3週</u></p>

間の間隔とする。もし治療の忍容性があれば、その後疾患が進行するまで治療を継続してよい（副作用及び薬物動力学を参照）。

その後の用量

トポテカン[®]は好中球数が $\leq 1 \times 10^9/L$ 、血小板数が $\leq 100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量 $\leq 9g/dL$ （必要ならば輸血後）のときは、再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポカテンを他の薬剤（例えばG-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7日間以上重篤な好中球減少症（好中球数 $< 0.5 \times 10^9/L$ ）、発熱又は感染を伴った重篤な好中球減少症、もしくは好中球減少のために治療を遅らせた患者において、投与量を減量することを選択した場合には、 $0.25mg/m^2/日$ の減量を行い、投与量を $1.25mg/m^2/日$ にする（更に必要であれば、引き続き $1.0mg/m^2$ まで減量）。

また、血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合には同様に投与量を減量する。臨床試験においては、投与量が $1mg/m^2$ まで減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、トポテカンの投与が中止された。

子宮頸癌

初回用量

トポテカンの推奨投与量は、1～3日目は $0.75mg/m^2/日$ を静脈内に30分間で毎日投与する。シスプラチンは1日目のトポテカン投与後に $50mg/m^2/日$ を静脈内に投与する。この治療プロトコールは21日毎に6回又は病気が進行するまで繰り返す。

その後の用量

トポテカンは、好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量が $9g/dL$ 未満（必要なときは輸血後）であるときは再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポカテンを他の薬剤（例えばG-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7日間以上の重症の好中球減少（好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満）が持続する場合、発熱や感染症の併発がみられる重症好中球減少患者、あるいは好中球減少のために治療を遅らせた患者において投与量を減らすことを選択した場合には、以降のコースのために投与量は20%、即ち $0.60mg/m^2/日$ の減量を行わなければならない（さらに、必要に応じて、その後 $0.45mg/m^2/日$ まで減量）。

これと同様に、血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合も、投与量を減らすことが推奨される。

腎機能障害の患者の用量

単剤治療（卵巣癌及び小細胞肺癌）

クレアチニークリアランスが $20mL/分$ 未満の患者において投与量を推奨するには十分なデータがない。限られたデータは中等度の腎障害患者に対して投与量を減量すべきであることを示唆している。クレアチニークリアランスが $20 \sim 39mL/分$ の卵巣癌又は小細胞肺癌の患者に対

	<p>するトポテカン単剤治療の推奨投与量は $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で 5 日間連続投与である。</p> <p>併用療法（子宮頸癌） 子宮頸癌に対するトポテカンとシスプラチン併用療法を用いた臨床試験において、血中クレアチニンが $1.5\text{mg}/\text{dL}$ 以下の患者でしか治療が開始されていなかった。もしトポテカン／シスプラチン併用治療中に血中クレアチニンが $1.5\text{mg}/\text{dL}$ を超した場合は、用量の減量／治療継続いずれに対してもシスプラチンの製品概要を参照することを推奨する。もし、シスプラチン投与を中止するならば、子宮頸癌患者に対するトポテカン単剤治療継続に関する臨床データは不十分なものしかない。</p> <p>小児癌（すべての適用） 小児の臨床データは限られており、このためハイカムチンによる小児癌治療は推奨できない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1996 年 11 月 12 日
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験の一覧（表 4）、及び各試験成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。なお、企業の説明によると、以下の試験は、スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社（現：グラクソ・スミスクライン株式会社）により実施されたとのことである。

以下の成績をもって、既に米国、英国、独国及び仏国等の 80 カ国以上において再発卵巣癌に対する適応で承認されている。なお、以下、本報告書では、ノギテカン及びトポテカンについて、本剤に統一して使用する。

表 4. 海外臨床試験一覧表

試験名 実施地域 実施期間	Phase	対象患者	用量 (mg/m ²)	被験者数	主な結果
010試験 アメリカ 1989年3月～1991年10月	第Ⅰ相	固形癌 単回投与	2.5～35.0	42	MTDは22.5 mg/m ² , DLFは好中球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
005試験 オランダ・デンマーク 1990年10月～1992年1月	第Ⅰ相	固形癌 5日連日投与	0.5～1.5	48	MTDは1.5 mg/m ² /日, DLFは可逆的な顆粒球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
012試験 アメリカ 1991年11月～1993年10月	第Ⅱ相	再発卵巣癌	1.5	30	奏効率は、13.3% (4/30例)であった。主な血液毒性は、可逆的な好中球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
033試験 アメリカ・ヨーロッパ 1994年3月～1996年10月	第Ⅱ相	再発卵巣癌	1.5	139	奏効率は、13.7% (19/139例)であった。血液毒性は、可逆的であり蓄積性はなかった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
034試験 ヨーロッパ等 1993年5月～1995年6月	第Ⅱ相	再発卵巣癌	1.5	111	奏効率は、13.5% (15/111例)であった。主な血液毒性は、好中球数減少であるが、臨床的に問題となる随伴症状は発現は認められなかった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
039試験 アメリカ・カナダ・ヨーロッパ 1994年2月～1996年5月	第Ⅲ相 (無作為化比較試験)	再発卵巣癌	1.5	112 (ノギテカン)	奏効率は、ノギテカン群が20.5% (23/112例), パクリタキセル群が14.0% (16/114例)であった。血液毒性の発現率は、ノギテカン群の方がパクリタキセル群より高かったが、可逆的で対処可能であった。非血液毒性は比較的軽度であった。
				114 (パクリタキセル)	

MTD : Maximum Tolerated Dose 最大耐用量, DLF : Dose Limiting Factor 用量制限因子

<各試験の概略>

試験フェーズ：第Ⅰ相試験 (010 試験)

固形癌を対象として、MTD 及び DLF を決定することを目的に実施した (非盲検用量探索試験)。用法・用量は、1 回 30 分間点滴静脈内投与を 3 週間毎に繰り返した。主要評価項目は、MTD 及び DLT とした。試験の結果、MTD は、22.5mg/m²であり、DLF は可逆的な好中球数減少であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が 5 例に認められ、その有害事象は、白血球数減少、血小板数減少、発熱性好中球減少及び顆粒球数減少であった。「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び貧血であった。「死亡 (最終投与後 30 日以内) に至った有害事象」が 1 例 (病勢悪化) であった。

試験フェーズ：第Ⅰ相試験 (005 試験)

固形癌を対象として、MTD, DLF 及び第Ⅱ相試験の推奨用量を決定することを目的に実施した (非盲検用量探索試験)。用法・用量は、5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、MTD, DLT 及び第Ⅱ相試験の推奨用量とした。試験の結果、MTD は 1.5mg/m²/日, DLT は白血球数減少及び顆粒球数減少であり、MTD の 1.5 mg/m²/日を第Ⅱ相試験の推奨用量とした。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が 3 例に認められ、その有害事象は、血小板数減少、白血球数減少、顆粒球数減少、貧血、心嚢滲出液・胸水及び狭心症・低血圧であった。「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、白血球数減少、顆粒球数減少及び血小板数減少であった。「死亡 (最終投与後 30 日以内) に至った有害事象」が 8 例 (7 例 ; 病勢悪化, 1 例 ; 敗血症) であった。

試験フェーズ：第Ⅱ相試験 (012 試験)

再発卵巣癌 (白金製剤を含む前化学療法に抵抗性) を対象として、奏効率、奏効期間及び毒性を評価することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、奏効率及び奏効期間とした。

有効性の結果、奏効率は13.3% (4/30例) 及び奏効期間 (中央値) は28週であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が1例に認められ、その有害事象は、顆粒球数減少及び血小板数減少であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、貧血、悪心、嘔吐、尿路感染、下痢、体重減少、高血糖症であった。最終投与後30日以内の死亡例はなかった。

試験フェーズ：第II相試験 (033 試験)

再発卵巣癌 (パクリタキセルとシスプラチン/カルボプラチンを含む2レジメン以内の前化学療法を受けて再発が認められた患者) を対象として、奏効率、奏効期間及び増悪までの期間を評価することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、奏効率、奏効期間及び増悪までの期間とした。

有効性の結果、奏効率は13.7% (19/139例)、奏効期間 (中央値) は18.1週及び増悪までの期間 (中央値) は12.1週であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が8例に認められ、その有害事象は、血小板数減少、好中球数減少、脳血管障害、徐脈、口内炎、腸閉塞、胃潰瘍及び膿瘍であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、好中球数減少、血小板数減少、貧血及び悪心・嘔吐であった。「死亡 (最終投与後30日以内) に至った有害事象」は9例 (全てが病勢悪化) であった。

試験フェーズ：第II相試験 (034 試験)

再発卵巣癌 (シスプラチン又はカルボプラチンを含む1レジメンの前化学療法を受けて再発が認められた患者) を対象として、奏効率及び奏効期間の評価を行うことを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、奏効率及び奏効期間とした。

有効性の結果、奏効率は13.5% (15/111例) 及び奏効期間 (中央値) は21.7週であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が10例に認められ、その有害事象は、血小板数減少、貧血、心停止、無力症、肺塞栓、顆粒球数減少、感染、心筋梗塞、発疹、紅斑、急性腎不全であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び貧血であった。「死亡 (最終投与後30日以内) に至った有害事象」が8例 (5例; 病勢悪化, 1例; 骨髄無形成, 1例; 心筋梗塞/心停止, 1例; 血栓塞栓症) であった。

試験フェーズ：第III相試験 (039 試験)

再発卵巣癌 (シスプラチン又はカルボプラチンを含む1レジメンの前化学療法を受けて再発の認められた患者) を対象として、パクリタキセルに対する本剤の主要評価項目の奏効率、奏効期間及び腫瘍増悪までの期間の優越性検証を行った。用法・用量は、本剤 (1.5mg/m²/日5日間連日投与, 3週毎)、パクリタキセル (175mg/m²/日の3週毎) であった。

有効性の結果、奏効率は本剤群で20.5% (23/112例, 95%信頼区間 (CI) [13.1, 28.0%]), パクリタキセル群で14.0% (16/114例, 95%CI [7.7, 20.4%]) であった (p=0.196)。奏効期間 (中央値) は本剤群で25.9週 (95%CI [22.1, 32.9週]), パクリタキセル群で21.6週 (95%CI [16.0, 34.0週]) であった (ハザード比: 0.778, p=0.476)。腫瘍増悪までの期間 (中央値) は本剤群で18.9週 (95%CI [12.1-23.6週]), パクリタキセル群で14.7週 (95%CI [11.9-18.3週]) であり、優越性は検証されなかった (ハザード比: 0.764, p=0.0718)。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」は、本剤群13例 (有害事象: 肺塞栓, 発熱性好中球減少, 感染症, 敗血症, 腸閉塞, 食欲不振, 消化管出血, 悪心, 急性腎不全, 呼吸障害, 血小板数減少, 嘔吐), パクリタキセル群8例 (有害事象: 関節性リウマチ, 心房室ブロック, 徐脈, 気管支痙攣, 脳血管障害, 肺塞栓, 疲労, 神経障害, 末梢神経障害, 知覚障害, 蕁麻疹) であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、本剤群では好中球

数減少，白血球数減少，血小板数減少，貧血，パクリタキセル群では好中球数減少，白血球数減少であった。「死亡（最終投与後 30 日以内）に至った有害事象」は，本剤群 11 例（7 例；病勢悪化，2 例；敗血症，1 例；急性呼吸障害症候群，1 例；肺塞栓），パクリタキセル群 3 例（2 例；病勢悪化，1 例；肺塞栓）であった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Meier W, du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):199-205.¹⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

再発卵巣癌（白金製剤とパクリタキセル併用の1次化学療法後，12ヵ月以内に再発した患者）を対象として，トレオスルファン（7g/m²/日を3週毎）に対する本剤（1.5mg/m²/日の5日間投与を3週毎）の主要評価項目の全生存期間（以下、OS）における優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果，OS（中央値）は本剤群で55.0週，トレオスルファン群で41.0週（p=0.0023）であった。

安全性の結果，「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は，本剤群では貧血，血小板減少症，白血球数減少，好中球減少，トレオスルファン群では白血球数減少，好中球数減少であった。なお，死亡に至った有害事象の記載はなかった。

2) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-82.²⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

再発卵巣癌（白金製剤を含む 1 次化学療法後に再発した患者）を対象として，本剤（1.25mg/m²/日の 1～5 日目の連日投与を 3 週毎）単独投与に対する本剤併用投与（本剤 1.0mg/m²/日の 1～5 日目の連日投与を 3 週毎，経口エトポシド 50mg/日の 6～12 日目投与を 3 週毎（以下，エトポシド併用投与）及び本剤 0.5mg/m²/日の 1～5 日間連日投与を 3 週毎，ゲムシタビン 800mg/m²/日を 1 日目，600mg/m²/日を 8 日目に投与し 3 週毎（以下，ゲムシタビン併用投与））の主要評価項目の OS における優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果，OS（中央値）は，本剤群 17.2 ヲ月，エトポシド併用群 17.8 ヲ月及びゲムシタビン併用群 15.2 ヲ月であり各群間での有意差はなかった。また，無増悪生存期間（以下、PFS）（中央値）は，本剤群 7.0 ヲ月，エトポシド併用群 7.8 ヲ月，ゲムシタビン併用群 6.3 ヲ月であり各群での有意差はなかった。

安全性の結果，「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は，各投与群ともに貧血，血小板減少，白血球数減少，脱毛症及び便秘症であった。なお，死亡に至った有害事象の記載はなかった。

3) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1036-45.³⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

進行卵巣癌を対象として、パクリタキセル／カルボプラチン併用投与（パクリタキセル175mg/m²の1日目／カルボプラチンAUC=5の1日目投与を21日毎6サイクル）（以下、TC群）に対するパクリタキセル／カルボプラチン併用投与＋本剤（パクリタキセル175mg/m²の1日目／カルボプラチンAUC=5の1日目投与を21日毎6サイクル、本剤1.25mg/m²の1～5日目投与を21日毎4サイクル）（以下、TC - Top群）の主要評価項目のOSにおける優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果、OS（中央値）は、TC群44.5ヵ月、TC - Top群43.1ヵ月であり、各群での有意差はなかった。

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、TC群では、白血球数減少、好中球数減少、脱毛症、TC - Top（1-10コース実施例）群では、貧血、血小板減少、白血球数減少、好中球数減少、脱毛症及び便秘症であった。なお、死亡に至った有害事象の記載はなかった。

4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, et al. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):100-3.⁴⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

1つの白金製剤ベースの治療中若しくは治療後に進行した上皮性卵巣癌を対象として、パクリタキセル（175mg/m²の3週毎）に対する本剤（1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎）の主要評価項目の無増悪期間における優越性検証を行った無作為化クロスオーバー試験である。

有効性の結果、無増悪期間（中央値）は本剤群18.9週、パクリタキセル群14.7週であった。また、OS（中央値）は本剤群63.0週、パクリタキセル群53.0週であった。交替治療を受けた本剤とパクリタキセルの奏効率は、それぞれ13.1%、10.2%であり交叉耐性は殆ど示されなかった。

安全性の結果、血液毒性としてGrade 4の好中球減少が、本剤群79%、パクリタキセル群23%に認められた。主な非血液毒性は、悪心、嘔吐、下痢、便秘であったが、これらの毒性の程度は軽度又は中等度（Grade 1/2）であった。

5) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-22.⁵⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

白金製剤ベースの一次化学療法後の再発上皮性卵巣癌を対象として、本剤（1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎）に対するリポソーマルドキソルビシン（50mg/m²を4週毎）の主要評価項目のPFS及びOSにおける優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果、PFS（中央値）はリポソーマルドキソルビシン群16.1週、本剤群17.0週であった（p=0.095）。また、OS（中央値）はリポソーマルドキソルビシン群60週、本剤群56.7週であった（p=0.341）。

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade 3以上の主な有害事象」は、リポソーマルドキソルビシン群では好中球数減少、白血球数減少及び手足症候群、本剤群では好中球数減少、貧血、血小板減少及び白血球数減少であった。「死亡に至った有害事象」は、リポソーマルドキソルビシン群では認められなかったが、本剤群で3例（好中球数減少と敗血症）に認められた。

白金製剤感受性例では、リポソーマルドキソルビシン群及び本剤群のPFSはそれぞれ28.9週及び23.3週（p=0.037）、OSはそれぞれ108週及び71.1週（p=0.008）とリポソーマルドキソルビシン群が優れていた。

6) ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-93.⁶⁾

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

白金製剤ベースの一次化学療法後の再発上皮性卵巣癌を対象として、パクリタキセル (175 mg/m²/日の3週毎) に対する本剤 (1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎) の主要評価項目の奏効率、奏効期間及び腫瘍増悪までの期間の優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果、奏効率は本剤群 20.5%、パクリタキセル群 13.2%であり (p=0.138)、奏効期間 (中央値) は本剤群 32.1 週、パクリタキセル群 19.7 週であり (p=0.222)、腫瘍増悪までの期間 (中央値) は本剤群 23.1 週、パクリタキセル群 14.0 週であった (risk ratio=0.578, p=0.002)。また、OS (中央値) は本剤 61.3 週、パクリタキセル 42.6 週であった (risk ratio=1.210, p=0.515)。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、本剤群では白血球減少、好中球数減少、血小板減少及び貧血、パクリタキセル群では白血球数減少及び好中球数減少であった。「死亡 (最終投与後 30 日以内) に至った有害事象」は、本剤群では 2 例 (敗血症)、パクリタキセル群では認められなかった。

なお、この公表文献は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」に記載している第Ⅲ相試験 (039 試験) の成績である (注: 039 試験は総括報告書の結果を記載しているため、本文献とは結果が多少異なる。)

7) Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, et al. Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese. *Int J Clin Oncol.* 2002;7(3):177-86.⁷⁾

試験フェーズ: 第Ⅰ相試験

日本人の固形癌を対象として、本剤を単回又は5日間連日投与し、MTD、DLF及び薬物動態の検討を行った (非盲検用量探索試験)。主要評価項目は、MTD、DLF及び第Ⅱ相試験の推奨用量とした。

試験の結果、単回投与では、DLFは可逆的な白血球減少であり、MTDは22.5mg/m²以上であった。また、5日間連日投与では、DLFは可逆的な白血球減少であり、MTDは1.5mg/m²/日と推定された。血漿中本剤濃度は用量依存的に増加し、単回投与後の半減期は3~5時間であった。5日間連続投与において、体内蓄積や排泄遅延は認められなかった。

なお、この公表文献は、「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に記載している第Ⅰ相試験 026 試験の成績である。

8) 勝俣範之, 青木大輔, 中西透, 再発卵巣癌に対する本剤の後期第Ⅱ相臨床試験. *日本癌治療学会誌* Vol.44 No.2 P564 (2009.09.14)⁸⁾

試験フェーズ: 後期第Ⅱ相試験

日本人の再発卵巣癌 (白金製剤を含む化学療法による前治療後に再発した患者) を対象に、本剤 1.2mg/m²/日の30分間点滴静脈内投与を5日間連日行い、16~30日間休薬した (非盲検探索試験)。主要評価項目は、奏効率とした。

有効性の結果、奏効率は、28.2%であった。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の副作用」は、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少及び赤血球数減少であった。なお、この公表文献は、「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に記載している後期第Ⅱ相試験 221 試験の成績である。また、当該日本癌治療学会誌には記載はないが、「死亡 (30 日以内) に至った有害事象」は 1 例 (病勢悪化及び敗血症) に認められた。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Peng L H, Chen X Y, Wu T X, Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008 :2 (CD005589)⁹⁾

本レビューでは、6件の臨床試験 (1,323例) に基づき卵巣癌治療に対する本剤の有用性、安全性が評価された。本剤とリポソーマルドキソルビシンのPFS (中央値) は、それぞれ 16.1 週、17.0 週であり、同等の有効性が認められた。リポソーマルドキソルビシンと本剤の OS (中央値) は、それぞれ 56.7 週、60 週とほぼ同様であった。本剤の無増悪期間 (中央値) は、

パクリタキセルに比べて優れていた (23.1 週 vs. 14 週, $p=0.0021$). 本剤の血液毒性は, パクリタキセルとリポソーマルドキソルビシンに比べて発現頻度が高かったが, 同程度の有用性が認められた.

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 2009年 p612-614¹⁰⁾
薬剤抵抗性再発例 (初回薬物療法に非奏効, あるいは短い無治療期間 (TFI: treatment free interval) < 6 ヶ月) の患者に対して, 欧米では, 本剤, リポソーマルドキソルビシン, エトポシド (経口) が繁用されている.

2) Vincent T. DeVita, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition Vol. 2. 2008;P1584-1586¹¹⁾

再発症例の治療

白金製剤抵抗性の症例 (いわゆる Platinum-free interval (PFI) が 6 ヶ月より短い例, Platinum-base の化学療法中に進行がみられる例), そして Platinum-base の二次化学療法の実施が困難な例において, 白金製剤抵抗性の症例に対して恐らく交叉耐性のないリポソーマルドキソルビシン, パクリタキセル, ドセタキセル, 本剤, ゲムシタビン, エトポシド (経口) の単剤による治療が行われている.

3) Jonathan S. Berek & Novak's Gynecology, Fourteenth Edition: Lippincott Williams & Wilkins. 2006;p1492-1495, 1499-1500.¹²⁾

白金製剤感受性, 又は抵抗性卵巣癌に対する治療選択肢である旨が記載されている.

4) Willam JH, Carios AP, Robert CY, et al. Principles and practice of Gynecologic Oncology, Fourth Edition: Lippincott Williams & Wilkins.p965-6.¹³⁾

再発卵巣癌に対する 2nd line 以降の化学療法において, 本剤 (1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与) が一つの選択肢として記載されている.

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

各ガイドライン等では, 以下の薬剤が挙げられている。

1) 卵巣がん治療ガイドライン (2007 年) <日本婦人科腫瘍学会編>¹⁴⁾

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の化学療法

パクリタキセル, イリノテカン, リポソーマルドキソルビシン, 本剤, ドセタキセル, ゲムシタビン, エトポシド (経口), イリノテカン+エトポシド (経口), ゲムシタビン+リポソーマルドキソルビシン

2) NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2009). Ovarian Cancer Acceptable Recurrence Therapies.¹⁵⁾

利用可能な再発治療

白金製剤抵抗性の場合, 非白金製剤を基本にした薬剤

ドセタキセル, エトポシド (経口), ゲムシタビン, リポソーマルドキソルビシン, パクリタキセル (weekly), ペメトレキセド, 本剤 (何れもカテゴリー2A)

3) NCI-PDQ^R (2010 年) <米国国立がん研究所>¹⁶⁾

白金製剤不応性または抵抗性患者に治療する薬剤

本剤, リポソーマルドキソルビシン, ドセタキセル, ゲムシタビン, パクリタキセル, ベバシズマブ

4) NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) , 2010¹⁷⁾

再発卵巣癌の化学療法

パクリタキセル, リポソーマルドキソルピシン, 本剤

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

企業の説明によると、本剤の卵巣癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

本邦では、1992年より単回投与及び5日間連日投与の第Ⅰ相試験（026試験）を実施した。単回投与のMTDは $22.5\text{mg}/\text{m}^2$ 以上、DLFは白血球数減少であると判断した。5日間連日投与のMTDは $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、DLFは白血球数減少と判断した。

再発卵巣癌に対する治験は、1993年7月より前期第Ⅱ相試験（019試験）を $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （途中で $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に変更）の用量で実施したが、有効例は認められなかった。しかし、20%以上の腫瘍縮小効果が15例中6例に認められたことから、再度、前期第Ⅱ相試験（233試験）を実施した。233試験は1998年12月より $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （途中で $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に変更）の用量で実施したが、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12例中8例（ $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ：4/5例、 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ：4/7例）と各投与群で4例が抵触したことから治験を中止した。これは、海外臨床試験の「安全性に関する基準」は、Grade4の好中球数減少の持続期間が「7日あるいは14日以上」であったのに対し、本治験では、Grade4の好中球数減少の持続期間が「3日間以上」と短かったことが、多数の症例で「安全性に関する基準」に抵触した要因と考えた。

しかし、有効例は $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ のいずれの用量でも認められ（それぞれ2/5例、2/7例）、他癌腫を含む国内臨床試験で $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ における安全性は許容されると考えられたことから、 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量における後期第Ⅱ相試験（221試験）を実施した。その結果、本剤の再発卵巣癌に対する有効性（奏効率：28.2%（20/71例））及び安全性が確認できたと判断し、2007年5月に「卵巣癌」の効能及び「 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の5日間連日投与」の用法・用量の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本剤の承認審査の過程で、2008年6月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）より「申請用量である本薬 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の臨床的有用性について、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と考えます。」との見解を受け、2008年10月に一旦申請を取り下げ、開発方針を再検討することとした。

その後、2009年1月にPMDAとの医薬品申請前相談を実施した。その結果を踏まえ、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の5日間連日投与で実施された海外第Ⅲ相比較試験（039試験）の生存期間等の成績を活用することで、海外と同じ用法・用量での承認取得を目指すこととした。そのためには日本人における本剤「 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 」での薬物動態及び安全性の成績が必要であるとの判断に至った。

2009年3月より、日本人の再発卵巣癌患者に海外承認用量である $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を投与した時の薬物動態及び忍容性を検討する臨床薬理試験を開始した。更に、2009年7月より、本剤 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の安全性を確認する第Ⅱ相試験を開始した。その結果、海外の承認用量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で実施した国内の臨床薬理試験（6例）及び第Ⅱ相試験（19例）においても海外と同様の安全性のプロファイルを示し、忍容性が認められた。また、臨床薬理試験の結果、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された。

なお、本邦での開発は、2003年2月までグラクソ・スミスクライン株式会社が実施し、2003年2月以降は日本化薬株式会社が実施した。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

要望内容に係る本邦での臨床試験成績の一覧 (表 6-1), 及び各試験成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

表 6-1. 国内臨床試験一覧表

試験名 実施期間	Phase	対象患者	用量 (mg/m ²)	被験 者数	主な結果
026試験 1992年1月～1992年10月	第 I 相	固形癌 単回投与	5.0～22.5	21	MTD:22.5 mg/m ² 以上 DLF:白血球数減少
026試験 1992年1月～1993年4月	第 I 相	固形癌 5日連日投与	0.5～1.5	22	MTD:1.5 mg/m ² /日 DLF:白血球数減少
019試験 1993年7月～1997年3月	前期 第 II 相	小細胞肺癌	1.2, 1.0	21	未治療例: 33.3% (適格例) 既治療例: 26.7% (適格例)
		非小細胞肺癌	1.2	38	未治療例: 9.1% (適格例) 既治療例: 0% (適格例)
		子宮頸癌	1.2	29	未治療例: 16.7% (適格例) 既治療例: 15.0% (適格例)
		再発卵巣癌	1.2, 1.0	15	奏効率: 0% (適格例)
233試験 1998年12月～2003年3月	前期 第 II 相	再発卵巣癌	1.4, 1.2	14	奏効率 (1.4) : 40.0% (2/5例) 奏効率 (1.2) : 28.6% (2/7例)
221試験 2004年7月～2006年9月	後期 第 II 相	再発卵巣癌	1.2	72	奏効率 (RECIST) : 28.2% (20/71例) 奏効率 (婦人科がん) : 29.6% (21/71例)
101試験 2009年3月～2009年12月	第 I 相 臨床薬 理試験	再発卵巣癌	1.5	6	海外承認用量である1.5mg/m ² /日を投与 した場合, ノギテカンの体内動態は, 欧米人と日本人で明確な違いのないこ とが示唆され, 忍容性が認められた。
231試験 2009年7月～2010年4月	第 II 相	再発卵巣癌	1.5	19	海外承認用量である1.5mg/m ² /日の忍容 性が認められた。

<各試験の概略>

試験フェーズ: 第 I 相試験 (026 試験)

固形癌を対象に本剤の単回投与及び 5 日間連日投与による安全性並びに推定される MTD について検討することを目的に実施した。主要評価項目は, MTD, DLF 及び第 II 相試験の推奨用量とした (非盲検用量探索試験)。

安全性の結果, 「発現率 10%以上の Grade 3 以上の副作用」は, 単回投与でヘモグロビン減少, 好中球数減少, 白血球数減少, 血小板数減少及び易疲労感であり, 5 日間連日投与でヘモグロビン減少, 好中球数減少, 白血球数減少, 血小板数減少及び悪心・嘔吐であった。「死亡 (30 日以内) に至った有害事象」は, 単回投与で 2 例 (病勢悪化, 悪液質及び敗血症) であり, 5 日間連日投与では認められなかった。

本試験における 5 日間連続投与の MTD は 1.5mg/m²/日, DLF は白血球数減少であった。本邦の第 I 相試験と米国の第 I 相試験¹⁸⁾ (米国 NCI が実施した試験) の 1.5mg/m²/日の骨髄毒性を比較すると, 本邦の方が発現率・重症度とも僅かに高かった。一方, ヨーロッパで実施された第 I 相試験 (005 試験) の 1.5mg/m²/日の骨髄毒性は発現率・重症度ともに本邦とほぼ同様であった。

欧米においては 1.5mg/m²/日の血液毒性は可逆的で, nadir 値の持続期間が短いこと, 及び感染症等の合併症の発現率が低いことから, 耐容可能と判断され 1.5mg/m²/日が推奨用量として採用された。一方本邦においては, 安全性面に考慮した用量が選択され, 海外承認用量

1.5mg/m²/日より1段階下の1.2mg/m²/日を初回用量とし、次コース以降は1.5mg/m²/日への増量を可能とした用法・用量が推奨用法・用量とされた。

試験フェーズ：前期第Ⅱ相試験（019試験）

小細胞肺癌，非小細胞肺癌，子宮頸癌及び再発卵巣癌を対象として本剤（初回用量 1.0 及び 1.2mg/m²/日の5日間連日投与）の腫瘍縮小効果及び安全性の検討を目的として実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.2mg/m²/日（途中，1.0mg/m²/日に変更）の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は，腫瘍縮小効果及び安全性であった。

有効性の結果，再発卵巣癌（化学療法施行例）においては，PR以上の奏効例はみられなかったが，適格例14例中6例に腫瘍の縮小（20%以上50%未満の縮小）が認められた（再発卵巣癌以外の腫瘍縮小効果の成績は省略）。

安全性の結果，「発現率10%以上のGrade3以上の副作用」は，ヘモグロビン減少，白血球数減少，好中球数減少，血小板数減少及び食欲不振であった。「死亡（30日以内）に至った有害事象」が5例（3例：病勢悪化，1例：肺炎，1例：急性腎不全）であった。

初回用量1.0及び1.2mg/m²/日の5日間連日投与で血液毒性の所見が高頻度に見られたが，無処置あるいはG-CSF投与等の処置により投与開始後3週間前後で回復又は回復傾向が認められたこと，自他覚症状（副作用）は悪心・嘔吐，食欲不振及び脱毛が多くみられたがGrade3以上の症状は少なかったことより，可逆性で耐容可能なものと考えられた。

試験フェーズ：前期第Ⅱ相試験（233試験）

019試験において，再発卵巣癌ではPR以上の奏効例は得られなかったが，適格例14例中6例に腫瘍の縮小（20%以上50%未満の縮小）が認められた。そこで，海外におけるパクリタキセルとの第Ⅲ相比較試験（039試験）の成績を考慮して，前期第Ⅱ相試験（233試験）を実施することとした。

再発卵巣癌を対象として本剤の腫瘍縮小効果及び推奨用量の検討を行い，更に，副次的に薬物動態を検討することを目的に実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.4mg/m²/日（途中，1.2mg/m²/日に変更）の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は，腫瘍縮小効果及び安全性と投与量の関係及び推奨用量の検討であった。

有効性の結果，本剤の腫瘍縮小効果は1.4mg/m²/日群で5例中2例がPR（奏効率40%）であり，また1.2mg/m²/日群で7例中2例がPR（奏効率28.6%）であった。合計での奏効率は33.3%（4/12例）であった。

安全性の結果，「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は，白血球数減少，好中球数減少，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，総ビリルビン上昇，食欲不振，悪心及びP.S.の悪化であった。30日以内の死亡例はなかった。

血液毒性及び自他覚症状の主な副作用発現状況については1.4及び1.2mg/m²/日の2用量間に明らかな違いは認められておらず，2用量間の薬物動態パラメータ（CL_p及びV_{ss}）においても明らかな差は認められなかった。

しかし，1.2mg/m²/日群で集積された症例において，「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）に抵触したことが確認されたため，本治験を中止した。

試験フェーズ：後期第Ⅱ相試験（221試験）

233試験は，治験実施計画書に規定した「安全性に関する基準」に抵触したことから治験を中止したが，本剤の奏効率は，1.4mg/m²/日で40.0%（2/5例），1.2mg/m²/日で28.6%（2/7例）といずれの用量でも有効性が認められた。そこで，これまでの他癌種を含む国内臨床試験を再解析し，1.2mg/m²/日における安全性は許容されると考え，有効性の観点からは，1.0mg/m²よりも高用量が望ましいと考え，1.2mg/m²を初回投与量に設定して後期第Ⅱ相試験（221試験）を実施することとした。

221試験では，再発卵巣癌を対象として本剤の腫瘍縮小効果，安全性を検討し，更に，薬物動態の検討を目的に実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.2mg/m²/日の5日間連日

投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、抗腫瘍効果とした。

有効性の結果、奏効率は、28.2% (20/71 例) を示し、期待奏効率 22% (閾値有効率: 10%) を上回った。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及び食欲不振であった。「死亡 (30 日以内) に至った有害事象」は 1 例 (病勢悪化及び敗血症) に認められた。

試験フェーズ：第 I 相試験 (臨床薬理試験: 101 試験)

再発卵巣癌 (6 例) を対象として、本剤の薬物動態及び忍容性を検討することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、薬物動態と忍容性であった。薬物動態の結果、再発卵巣癌に対し海外承認用量である 1.5mg/m²/日を投与した場合、本剤の体内動態は、日本人で欧米人と比べて AUC が低い傾向が示唆されるが、その他のパラメータ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た (表 6-2)。

表 6-2 本剤塩酸塩 1.5mg/m² 投与時の国内及び欧米試験における本剤の薬物動態パラメータの比較 (投与 1 日目)

試験名 (被験者数)		パラメーター				
		AUC _{inf} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	CL _p (L/hr)	V _{ss} (L)	
101試験 ^{a)} (n=6)	日本人	平均値	37.5	27.5	62.8	166
		標準偏差	7.0	7.5	13.0	25
		変動係数(%)	18.7	27.3	20.7	15.1
005試験 ^{b)} (n=5)	欧米人	平均値	53.05	33.13	60.06	164.29
		標準偏差	14.29	12.49	29.70	76.07
		変動係数(%)	26.9	37.7	49.5	46.3

a): 国内臨床薬理試験 (101 試験), b): 海外第 I 相臨床試験 (005 試験)

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び発熱性好中球減少症であった。「投与中止に至った有害事象」及び 30 日以内の死亡例は認められなかった。本試験では既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF 製剤及び抗生剤などの対症療法により管理可能であったことから、1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与は忍容可能と考えられた。

有効性の結果、有効性解析対象 4 例中、PR が 1 例、SD が 3 例であった。

試験フェーズ：第 II 相試験 (231 試験)

再発卵巣癌 (19 例) を対象として本剤の安全性を検討することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、安全性であった。本試験は継続中であり、安全性評価の観点から、全症例の 2 サイクル目までの評価が終了した時点でデータカットオフしたデータを以下に示す (1 例は急激な病勢進行により 5 日間連日投与が不可能であったため、安全性解析対象から除かれている。2 サイクル以下の症例は 8/18 例であり、うち 4 例が、また全体で 10 例が継続投与中である。).

安全性の結果、「発現率 20%以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血中アルブミン減少、ALT 増加、総蛋白減少、血中クレアチニン増加、AST 増加、血中ナトリウム減少及び血中カリウム増加であった。「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、赤血球数減少、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であった。「投与中止に至った有害事象」が 1 例に認められ、その有害事象は、血小板数減少及び好中球数減少であった。30 日以内の死亡例はなかつ

た。再発卵巣癌に対し海外承認用量である $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を投与した場合、既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF 製剤、血液製剤及び抗生剤などの対症療法により管理可能であったことから、忍容可能と考えられた。

有効性の結果、有効性解析対象 11 例中、SD が 8 例、PD が 3 例であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1994 年から 1996 年にかけて、進行上皮性卵巣癌を対象に、パクリタキセルを対照治療群とした海外第Ⅲ相比較試験 (039 試験) が実施された。その結果、本剤群の奏効率は 20.5% (23/112 例)、奏効期間の中央値 (最小-最大) は 25.9 週 (6.9-83.6 週)、腫瘍増悪までの期間の中央値は 18.9 週であり、パクリタキセル群の奏効率は 14.0% (16/114 例)、奏効期間の中央値 (最小-最大) は 21.6 週 (9.1-66.7 週)、腫瘍増悪までの期間の中央値は 14.7 週であった。この試験結果より、本剤はパクリタキセルと同程度の有効性が認められた。さらに、本剤とパクリタキセルのクロスオーバー試験を行った結果、本剤はパクリタキセルと同様の成績であり、また、交叉耐性が殆どないことが示唆された⁴⁾。

この結果を基に 1996 年に米国で「初回又はそれ以降の治療が無効になった転移性卵巣癌」の適応にて承認されている。その後、イギリス、フランス及びドイツ等の 80 カ国以上において再発卵巣癌に対する適応にて承認されている。

1997 年から 1999 年にかけて、本剤を対照治療群としたリポソーマルドキソルビシンの海外第Ⅲ相比較試験⁵⁾ が、再発卵巣癌患者 474 例に対して実施された。その結果、リポソーマルドキソルビシンと本剤の治療成績は、奏効率 : 19.7% (47/239 例) vs 17.0% (40/235 例) ($p=0.390$)、PFS (中央値) : 16.1 週 vs 17.0 週 ($p=0.095$)、生存期間 (中央値) : 60.0 週 vs 56.7 週 ($p=0.341$) であり、両薬剤で有意な差は認められなかった。これらの結果から、リポソーマルドキソルビシンは、本邦で白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して承認され、世界 80 カ国以上で再発卵巣癌患者に対する適応で承認されている。

海外承認用量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ での日本人に対する有効性の検討を主要な目的とした臨床試験は実施されていないが、 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で実施した国内後期第Ⅱ相試験 (221 試験) では再発卵巣癌患者に対し、28.2% (20/71 例) の奏効率が認められ、日本人卵巣癌患者に対しても、一定の有効性は期待できると考える。なお、再発卵巣癌 (19 例) を対象として本剤 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ での安全性を検討することを目的に実施された国内 231 試験では、奏効例は認められていないものの、本試験は、現在継続中であり有効性の評価は確定しておらず、また、本試験が奏効率を評価することを目的として計画された試験ではないことも踏まえると、本結果を以て、本剤の有効性が否定されるものではないと考える。

本剤の卵巣癌における二次治療以降の治療成績としては、上記 2 つの海外第Ⅲ相比較試験の成績及び第Ⅱ相試験^{19, 20, 21)} で 13%~16.3% の奏効率が得られており、海外の治療ガイドライン (NCCN¹⁵⁾、NCI-PDQ¹⁶⁾、NICE¹⁷⁾ 等) 及び国際的に標準とされる教科書の記載内容から、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する使用が推奨されると考える。また、海外と同様に本邦でも本剤は「卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版」¹⁴⁾ にて白金製剤抵抗性の再発卵巣がんに対する治療薬として推奨されている薬剤の一つである。

以上のことから、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) では、本剤は、本邦においても海外と同様に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の治療選択肢の一つであり、その有用性は医学薬学上公知であると判断する。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

039 試験における安全性の結果は以下のとおりであった。

自他覚症状(副作用)の発現率は、本剤群で96.4%(108/112例)、パクリタキセル群で97.4%(111/114例)であった。最も高頻度に発現した自他覚症状は両群とも脱毛症であった。それ以外の非血液毒性として、本剤群で悪心、嘔吐及び疲労、パクリタキセル群では悪心、関節痛及び錯感覚が高頻度に認められた。血液毒性について、本剤群では全ての患者で少なくとも1コースにGrade 1以上の白血球数減少及び貧血(ヘモグロビン減少)が認められた。また、血小板数減少及び好中球数減少が本剤群の殆どの患者でみられ、好中球数減少はGrade 4の発現率が高かった(80.2%, 89/111例)。本剤群でGrade 3以上の白血球数減少は85.5%(94/110例)、好中球数減少は95.5%(106/111例)、血小板数減少は49.5%(55/111例)、ヘモグロビン減少は41.4%(46/111例)に認められた。パクリタキセル群ではGrade 3以上の白血球数減少は19.6%(22/112例)、好中球数減少は51.8%(58/112例)、血小板数減少は4.5%(5/112例)、ヘモグロビン減少は6.3%(7/112例)に認められた。好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少についてNadirの中央値はパクリタキセル群に比較して本剤群で低値を示した。

当該成績では、血液毒性の発現率は高かったが、これらの毒性は可逆的であり蓄積性もなく、管理可能であり重症となる頻度も低かった。また、非血液毒性は比較的軽度であった。

本剤を対照としたリポソーマルドキソルビシンとの海外第Ⅲ相比較試験⁵⁾では、再発卵巣癌患者474例に対して実施され、本試験での安全性の結果は以下のとおりであった。

血液毒性は本剤群(235例)で90.2%であり、この2/3がGrade 3以上の症状であった。このため、リポソーマルドキソルビシン群と比べ、本剤群では造血成長因子の使用頻度が高かった(G-CSF又はGM-CSF 29.1% vs 4.6%, エリスロポエチン 23.1% vs 6.3%)。輸血、用量調節の頻度も本剤群の方が高かった(輸血 57.8% vs 14.9%, 用量調節 78.3% vs 57.3%)。本剤群では多くの患者で血液毒性に関連する副作用が認められ、治験薬との因果関係を否定できない敗血症が9例(3.8%)あり、うち3例が死亡した。リポソーマルドキソルビシン群では、治験薬との因果関係を否定できない敗血症及び発熱性好中球減少はみられなかった。

1.5mg/m²/日(海外承認用量)ではGrade 3又は4の血液毒性及び発熱性好中球減少症の発現率が高く、1998年には、本剤による血液毒性に対処し、適切な用量で効果的な治療を行うための臨床ガイドライン²²⁾が作成されている。その中で、骨髄機能や腎機能の低下が認められるハイリスク患者には、減量やG-CSF製剤の使用が推奨され、赤血球数や血小板数の少ない患者にはオプションとして輸血を考慮するように示されている。

2004年には、本剤の用量ガイドライン²³⁾が公表され、血液毒性が発現しやすい危険因子として「前化学療法による骨髄ダメージ、放射線治療歴、高齢、腎機能障害」を挙げ、それぞれのリスクに応じた用量が記載されている。

一方、国内で再発卵巣癌患者に対し海外承認用量である1.5mg/m²/日を投与した臨床薬理試験(101試験)(6例)及び第Ⅱ相試験(231試験)(19例)の結果、Grade 3以上の白血球数減少は83.3%(5/6例)及び72.2%(13/18例)、好中球数減少は100%(6/6例)及び88.9%(16/18例)、血小板数減少は0%(0例)及び44.4%(8/18例)、ヘモグロビン減少は16.7%(1/6例)及び27.8%(5/18例)に認められた。高頻度に発現した非血液毒性は、悪心、疲労、下痢、食欲減退、脱毛であり、何れも軽度であった。既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF製剤、血液製剤及び抗生剤等の対症療法により管理可能であった。また、海外039試験における本剤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/日で4サイクル(範囲:1~12サイクル)であるが、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おり(1例は4サイクル目のみ1.25mg/m²/日に減量)(注:231試験は現在も継続中のため評価できず)、本剤1.5mg/m²/日の日本人卵巣癌患者における忍容性は認められる。

以上の内容より、検討会議では日本人の安全性プロファイルは海外試験で得られた安全性

プロファイルと大きく異ならず、また本邦においても再発卵巣癌患者に対し海外承認用量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された（「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照）ことから、がん化学療法に精通した医師及び医療機関において、現時点の水準での支持療法が適切に行われることで副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、日本人でも海外既承認用量である $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量による本剤の使用は、管理可能であると判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本剤の再発卵巣癌の適応に対する公知申請の妥当性について以下に示す。

- 1) 再発卵巣癌の適応は、海外では $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量でパクリタキセルを対照とした第Ⅲ相比較試験を実施し、有効性及び安全性が示され、1996年にFDAで承認されている。その後イギリス、フランス及びドイツ等の海外80カ国以上で承認され市販されている。
- 2) 海外で当該適応症が承認され、欧米治療ガイドライン（NCCN¹⁵⁾、NCI-PDQ¹⁶⁾、NICE¹⁷⁾等）及び国際的に標準とされる教科書においても、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者への使用が推奨されており、海外では $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （海外承認用量）で多くの使用実績がある。また、海外同様に本邦でも「卵巣がん治療ガイドライン2007年版」¹⁴⁾にて白金製剤抵抗性の再発卵巣がんに対する治療薬として推奨されている。
- 3) 国内では2000年に小細胞肺癌の適応が $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量で承認され、再発卵巣癌に対しても用量 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ での前期及び後期第Ⅱ相試験を実施しており、文献報告も含め、 $1.0\sim 1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量での使用実績がある。しかし、海外承認用量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ での使用実績が少なかったため、2009～2010年に新たに臨床薬理試験（6例）及び第Ⅱ相臨床試験（19例）を実施した。その結果、日本人再発卵巣癌患者に $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考えられる。

以上のことから、検討会議は、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断することは妥当と考えた。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の投与を行う場合には、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。

【設定の妥当性について】

本剤は、039試験成績を主な根拠として、1996年に米国で「初回又はそれ以降の治療が無効になった転移性卵巣癌」の適応にて承認され、その後、イギリス、フランス及びドイツ等の80カ国以上において再発卵巣癌に対する適応にて承認されている。

その後、本剤を対照としたリポソーマルドキソルビシンとの比較試験を含む複数の比較試験により、本剤の有効性が検討されている。海外の教科書である”DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer”では、再発例の治療に対し、白金製剤抵抗性の症例（いわゆる Platinum-free interval (PFI) が6ヵ月より短い例、白金製剤ベースの化学療法中に進行がみられる例、そして白金製剤ベースの二次化学療法に耐えるのが困難な例）には、恐らく交叉耐性がないとされるリポソーマルドキソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物（以下、ドセタキセル）、本剤、エトポシド（経口）等の単剤による治療が行われていると記載されている。加えて”Berek & Novak’s Gynecology”, ”Principles and practice of Gynecologic Oncology”等の教科書にも白金製剤感受性、又は抵抗性卵巣癌に本剤が使用される旨が記載されている。

NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2009).には、白金製剤抵抗性の場合に利用可能な再発治療の薬剤として、パクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン塩酸塩（以下、ゲムシタビン）、リポソーマルドキソルビシン等と共に本剤（カテゴリー2A）の記載があり、NCI-PDQ^R（2010年）でも、白金製剤不応性又は抵抗性患者に使用される薬剤として、リポソーマルドキソルビシン、ドセタキセル、ゲムシタビン、パクリタキセル、ベバシズマブと共に本剤が使用できるとの記載がある。

本邦では、『新臨床腫瘍学』の中で、「欧米では TC 療法（白金製剤／タキサン系薬剤）に抵抗を示す症例に対して本剤、リポソーマルドキソルビシン、エトポシド（経口）が繁用されている。」との記載がある。『卵巣がん治療ガイドライン（2007年）』での、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の化学療法として、パクリタキセル、イリノテカン塩酸塩、リポソーマルドキソルビシン、ドセタキセル、ゲムシタビン、エトポシド（経口）等と共に本剤も記載がある。

本邦では、2009年より海外承認用量 1.5mg/m²/日での薬物動態及び忍容性の検討を行う目的で、臨床薬理試験及び第Ⅱ相試験が実施されており、その結果、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考えられた。

以上から、国内で海外承認用量 1.5mg/m²/日で実施した臨床試験で、海外臨床試験と同様の忍容性が認められたこと、また海外の公表文献、国内外の治療ガイドラインや国際的に標準とされる教科書等の記載内容により、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤の有用性は医学薬学上公知と考えられ、本剤はリポソーマルドキソルビシンと同様の位置付けにおいて使用されるものとする。したがって、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は、国内のリポソーマルドキソルビシン（販売名：ドキシル注 20mg）と同様の内容を設定することが適切と考える。

（2）用法・用量について

【用法・用量】

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 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
1段階減量	1.25mg/m ²
2段階減量	1.0mg/m ²

- 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 0.75mg/m²/日とする。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。

【設定の妥当性について】

海外では、本剤はパクリタキセルと比較した第Ⅲ相比較試験（039 試験）の成績を基に、既にアメリカ、イギリス、ドイツ、フランス等の 80 カ国以上で再発卵巣癌に対する適応にて 1.5mg/m²の用量にて承認されている。また、海外の公表論文等から、海外では 1.5mg/m²/日（海外承認用量）で多数の使用実績がある。

一方、国内で実施した臨床薬理試験及び第Ⅱ相臨床試験の結果、日本人の再発卵巣癌患者に対し 1.5mg/m²/日（海外承認用量）で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容可能と考えられた。検討会議としては、がん化学療法に精通した医師及び医療機関において、現時点の医療水準での支持療法が適切に行われることで副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、同用量での本剤の使用については、管理可能であると考えられる。

したがって、検討会議では用法・用量を海外と同様に「再発卵巣癌については、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。」の内容を設定することは適切であると判断した。

また、減量の目安や腎障害のある患者に対する開始用量に関する注意喚起については、現行の小細胞肺癌（1.0mg/m²）での注意喚起内容、並びに海外の設定内容及びその設定根拠を考慮し、「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する必要があると考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内で 1.5mg/m²/日での使用した経験は少ないが、国内で 1.5mg/m²/日の用量で実施した臨床薬理試験及び第Ⅱ相試験の結果、再発卵巣癌に対し 1.5mg/m²/日で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容性が認められた。これらのことから、本邦でも海外と同様に使用が可能であると考えられる。したがって、現時点での国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点はないと考える。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

（3）その他、製造販売後における留意点について

国内で 1.5mg/m²/日での使用経験は少ないことから、国内外で得られた 1.5mg/m²/日使用に係る適正使用情報提供（安全性情報、減量・休薬基準、支持療法に関する情報等）や、本剤の添付文書警告欄に記載されている「本剤の骨髄抑制性が強いため、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する」旨の再度の注意喚起等が必要と考えられた。

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) Meier W, du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):199-205.
- 2) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-82.
- 3) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1036-45.
- 4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, et al. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):100-3.
- 5) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-22.
- 6) ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-93.
- 7) Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, et al. Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese. *Int J Clin Oncol.* 2002;7(3):177-86.
- 8) 勝俣範之, 青木大輔, 中西透, 再発卵巣癌に対するノギテカン (トポテカン) の後期第II相臨床試験. *日本癌治療学会誌* Vol.44 No.2 P564 (2009.09.14)
- 9) Peng L H, Chen X Y, Wu T X, Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008 :2 (CD005589)
- 10) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 2009年 p612-614
- 11) Vincent T. DeVita. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology* 8th edition Vol. 2. 2008;P1584-1586
- 12) Jonathan S. Berek & Novak's *Gynecology*, Fourteenth Edition: Lippincott Williams & Wilkins. 2006;p1492-1495, 1499-1500.
- 13) Willam JH, Carios AP, Robert CY, et al. *Principles and practice of Gynecologic Oncology*, Fourth Edition: Lippincott Williams & Wilkins.p965-6.
- 14) 第2章 上皮性卵巣腫瘍 VII.再発卵巣癌の治療. In: 日本婦人科腫瘍学会/編. *卵巣がん治療ガイドライン—2007年版—*. 東京: 金原出版; 2007; p. 67-72.
- 15) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Ovarian Cancer (including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer) Version 2.* 2009 [O-V, MS-10].
- 16) cancer.gov [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Ovarian

Cancer: Treatment [health professional]. Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®); [updated 2009 Apr 16; cited 2010 May 26], Recurrent Ovarian Epithelial Cancer [Web page]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>.

- 17) nice.org.uk [homepage on the Internet]. The National Institute for Clinical Excellence (UK). Ovarian cancer (advanced) - paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan (review); [issued 2005 May; cited 2010 May 26]. Guidance [Web format]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA91/Guidance>.
- 18) Rowinsky EK, Grochow LB, Hendricks CB, et al. Phase I and pharmacologic study of topotecan : a novel topoisomerase I inhibitor. *J Clin Oncol*. 1992;10(4):647-56.
- 19) Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1552-7.
- 20) Creemers GJ, Bolis G, Gore M, et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol*. 1996;14(12):3056-61.
- 21) Bookman MA, Malmström H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol*. 1998;16 (10):3345-52.
- 22) Armstrong D, O'Reilly S. Clinical guidelines for managing topotecan-related hematologic toxicity. *Oncologist*. 1998;3(1):4-10.
- 23) Armstrong DK . Topotecan dosing guidelines in ovarian cancer: reduction and management of hematologic toxicity. *Oncologist*. 2004;9(1):33-42.