

※※2019年2月改訂11
 ※2017年5月改訂10

日本標準商品分類番号
87424

〈規制区分〉
劇薬、処方箋医薬品*
〈貯法〉
遮光、室温保存
〈使用期限〉
3年（バイアル及び外箱に表示）
〈取扱い上の注意〉
「取扱い上の注意」の項参照

抗悪性腫瘍剤

ハイカムチン[®]注射用1.1mg

HYCAMTIN[®] for injection 1.1mg

ノギテカン塩酸塩製剤

承認番号	21900AMX00902
薬価収載	2007年6月
販売開始	2003年3月
国際誕生	1996年5月
※再審査結果	2014年3月
効能追加	2015年11月

*注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

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】（次の患者には投与しないこと）

- (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
 [[「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (4) 授乳中の患者
 [[「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

ハイカムチン注射用1.1mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	ノギテカン塩酸塩 (ノギテカンとして)	1.2mg 1.1mg)
添加物・含有量	D-マンニトール 酒石酸 pH調整剤	13.2mg 5.5mg

2. 製剤の性状

ハイカムチン注射用1.1mgは、ごくうすい黄色～うすい黄緑色の凍結乾燥製剤である。

【効能・効果】

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (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 [[「臨床成績」の項参照]。

【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。
5. 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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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。（「臨床成績」の項参照）

〈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〔「臨床成績」の項参照〕。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	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

- (4) 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。（「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者
〔重度の血液毒性所見が発現し、感染症等を併発するおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者
〔副作用が強くあらわれるおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕
- (3) 間質性肺炎、放射線肺炎、肺線維症の既往歴又は合併症のある患者
〔間質性肺炎等が増悪することがある。〕
- (4) 全身衰弱が著しい患者
〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (5) 高齢者
〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制による重篤な副作用（感染症、出血傾向）が起こるおそれがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、抗菌剤・G-CSF製剤・血液製剤投与等の適切な処置を行うこと。なお、各コースの投与開始にあたっては、骨髄機能が保持又は回復したことを確認のうえ投与すること。また、骨髄抑制が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。（「臨床成績」の項参照）
- (2) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (3) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。
- (4) 易疲労感が発現した場合には、自動車の運転又は機械の操作に注意させること。

- (5) 卵巣癌に本剤を使用する際には、関連文献（「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）」等）を熟読すること。
- (6) 小児悪性固形腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献（「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（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 シスプラチン等 放射線照射	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。 併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら減量するなど適切な措置を行うこと。	併用により殺細胞作用が増強される。 シスプラチンを前投与することにより本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。
腎陰イオン輸送系阻害剤 プロベネシド等	臨床での検討成績はなく、排泄への影響の程度については不明である。	動物実験（マウス）において、本剤の腎排泄に陰イオン輸送系による尿管分泌機構の関与が示唆されたので、併用により本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。

4. 副作用

※＜概要＞

(1) 小細胞肺癌承認時

本邦の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、6例（悪液質及び敗血症、肺炎及び癌進行、消化管出血に伴う全身状態悪化、急性腎不全、間質性肺炎の悪化による気胸、肺炎の悪化及び気道閉塞）に認められた。
各種固形癌に対する前期第Ⅱ相試験（019試験）及び小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）において投与された全207症例中に認められた主な副作用は悪心・嘔吐（57.5%）、食欲不振（57.0%）、脱毛（28.5%）、発熱（24.2%）、易疲労感（21.7%）等であった。
臨床検査値異常としては、白血球数減少（99.0%）、好中球数減少（97.9%）、赤血球数減少（91.3%）、ヘモグロビン減少（90.8%）、血小板数減少（84.5%）等の血液毒性所見が主に認められ、白血球数2,000/mm³未満、好中球数1,000/mm³未満、ヘモグロビン値8.0g/dL未満、血小板数5万/mm³未満の発現率はそれぞれ67.6%、84.5%、51.2%、42.5%であった。

(2) 小細胞肺癌再審査終了時

使用成績調査の159例中に認められた主な副作用及び臨床検査値異常は血小板数減少（48.4%）、白血球数減少（47.2%）、貧血（33.3%）、好中球数減少（27.0%）、ヘモグロビン減少（15.7%）、白血球減少症（14.5%）、血小板減少症（13.2%）、赤血球数減少（12.0%）であった。

(3) がん化学療法後に増悪した卵巣癌の効能追加時

卵巣癌を対象として、初回投与量1.5mg/m²で投与された第Ⅰ相試験（101試験）6例及び第Ⅱ相試験（231試験）18例、計24例中に認められた主な副作用は悪心（70.8%）、食欲減退（66.7%）、疲労（62.5%）、脱毛症（54.2%）、口内炎（29.2%）、下痢（26.1%）であった。

臨床検査値異常としては、白血球数減少（100%）、好中球数減少（95.8%）、ヘモグロビン減少（100%）、血小板数減少（95.8%）、赤血球数減少（100%）等の血液毒性所見が主に認められ、白血球数2,000/mm³未満、好中球数1,000/mm³未満、ヘモグロビン値8.0g/dL未満、血小板数5万/mm³未満の発現率はそれぞれ75.0%、91.7%、25.0%、33.3%であった。

(4) 進行又は再発の子宮頸癌の効能追加時

1) 進行又は再発の子宮頸癌患者を対象としたシスプラチンとの併用投与による国内第I相試験（202試験）15例における主な副作用は、悪心（86.7%）、倦怠感（86.7%）、食欲減退（80.0%）、脱毛症（60.0%）、嘔吐（53.3%）、疲労（53.3%）、発熱（53.3%）、便秘（46.7%）、頻脈（40.0%）、下痢（40.0%）、口内炎（40.0%）、体重減少（40.0%）、味覚異常（40.0%）、発熱性好中球減少症（26.7%）及び上腹部痛（20.0%）であった。

臨床検査値異常としては、白血球数減少（100%）、好中球数減少（100%）、ヘモグロビン減少（100%）、赤血球数減少（93.3%）、リンパ球数減少（86.7%）、血小板数減少（80.0%）等の血液毒性所見の他、総蛋白減少（73.3%）、アルブミン減少（66.7%）及びBUN増加（53.3%）等の所見が主に認められ、白血球数2,000/mm³未満、好中球数1,000/mm³未満、ヘモグロビン値8.0g/dL未満、血小板数5万/mm³未満の発現率はそれぞれ66.7%、100%、40.0%、26.7%であった。

2) 進行又は再発の子宮頸癌を対象としたシスプラチンとの併用投与による海外第III相臨床試験（GOG-179試験）140例における主な有害事象^{注1)}は、ヘモグロビン減少（93.6%）、白血球数減少（91.4%）、好中球数減少（89.3%）、血小板数減少（74.3%）、全身症状（68.6%）、消化管系障害（悪心、嘔吐、口内炎/咽頭炎を除く）（62.9%）、疼痛（58.6%）及び悪心（55.0%）であった。

注1) 海外第III相臨床試験（GOG-179試験）では、因果関係の情報が収集されていない。

※(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制：白血球数減少（99.2%）、好中球数減少（97.8%）、赤血球数減少（92.2%）、ヘモグロビン減少（92.3%）、血小板数減少（85.4%）、発熱性好中球減少症（12.8%）、汎血球減少症（1.3%*）等の重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗菌剤・G-CSF製剤・血液製剤投与等適切な処置を行うこと。
- 2) 消化管出血：消化管出血（下血も含む：1.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板数減少を伴った消化管出血による死亡例が報告されている。
- 3) 間質性肺炎：間質性肺炎（2.5%*）があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肺塞栓症、深部静脈血栓症：肺塞栓症^{#1}、深部静脈血栓症^{#1}があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

類薬（イリノテカン塩酸塩）において、高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※(3) その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明 ^{#1}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢、便秘	腹痛、胃炎、イレウス	呼気臭、口内乾燥、鼓腸、歯肉出血、舌変色、舌障害、直腸しぶり
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	総ビリルビン上昇、Al-P上昇、肝機能障害	
腎臓		BUN上昇、尿糖、尿蛋白、尿沈渣	尿ウロビリノーゲン、血尿、排尿異常、腎機能障害*	アルブミン尿、出血性膀胱炎、膿尿
皮膚	脱毛		爪の障害	多汗症
過敏症			発疹、痒痒症、蕁麻疹	
全身症状	発熱、易疲労感	体重減少、状態悪化、頭痛、倦怠感	疼痛（筋肉痛、関節痛、背部痛、腰痛、四肢痛等）、注射部位反応、浮腫、悪寒	無力症、インフルエンザ様疾患、口渇
精神神経系			味覚異常、めまい、末梢性ニューロパチー、耳鳴、感覚鈍麻、不安、傾眠	回転性めまい、痙攣、錯感覚、不全麻痺、失神、異常な夢、うつ病、神経過敏
循環器			頻脈、不整脈*、低血圧*	心房細動、心不全、チアノーゼ、循環虚脱、表在性静脈炎、心電図異常
その他	ナトリウム減少、総蛋白減少、アルブミン減少	LDH上昇、カリウム増加、クロール減少、カルシウム減少、カリウム減少、クレアチニン上昇	LDH下降、ナトリウム増加、クロール増加、静脈炎、感染症、胸痛、口腔咽頭痛、咳嗽、呼吸困難、脱水、鼻出血*、咽頭炎*	喘息、結膜炎、視力障害、アルブミン・グロブリン比異常、尿検査異常、アシドーシス、骨痛、筋痙攣、外陰部障害、性器分泌物、グロブリン増加、血中マグネシウム減少、血中リン減少

重大な副作用及びその他の副作用の頻度は、各種固形癌に対する前期第II相試験（019試験）、小細胞肺癌に対する後期第II相試験（020試験、021試験）、卵巣癌に対する第I相試験（101試験）及び第II相試験（231試験）、及び進行又は再発の子宮頸癌に対する国内第I相試験（202試験）に基づき算出した。

#1：上記試験以外で認められた情報による副作用

*：使用成績調査における頻度

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、一般的に高齢者では腎機能が低下していることが多く、排泄が遅れることにより血液毒性等が増強するおそれがある。異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔及び用量に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなどして慎重に投与すること。

※※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。

[動物実験（ラット）で催奇形性、胚・胎児死亡が報告されている。]

(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。

[ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。]

(3) 授乳中の女性には授乳を中止させること。

[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

(1) 小児悪性固形腫瘍

幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

(2) 小児悪性固形腫瘍以外

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

本剤過量投与に対する解毒薬はない。過量投与後の主な症状は血液毒性所見及び口内炎が予想される。

9. 適用上の注意

(1) 調製時：本剤は細胞毒性を有するため、調製時には防護具（眼鏡、手袋、マスク等）を着用すること。薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には多量の流水で洗い流すこと。

(2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时：

1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に炎症反応をおこすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

2) 本剤は輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

(4) 保存時：本剤は光に不安定なので遮光保存すること。

10. その他の注意

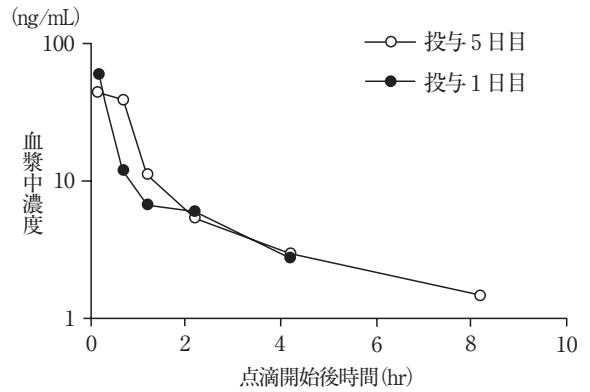
(1) がん原性試験は実施していないが、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験の遺伝毒性試験において、いずれも陽性の結果が報告されており、がん原性を有する可能性がある。

(2) シスプラチンを本剤の投与1日目に併用した場合、5日目に併用した場合より骨髄抑制等の副作用が増強すると報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

各種悪性腫瘍患者に、本剤5.0～22.5mg/m²を単回点滴静脈内投与した時の血漿中濃度は、点滴終了時にCmaxとなり、以降二相性に減少し、最終消失相のT_{1/2}は3～5時間であった。Cmax及びAUC_{0-t}は用量増加に伴って上昇した。また、1.0～1.5mg/m²/日を5日間連日点滴静脈内投与した時の5日目のCmax、AUC_{0-t}、T_{1/2}及びCLpには反復投与による明らかな変化は認められなかった。



本剤1.0mg/m²/日を5日間連日静脈内投与したときの血漿中ノギテカン濃度

5日間連日静脈内投与した時の薬物動態学的パラメータ

投与日	投与量 (mg/m ² /日)	患者数	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CLp (L/hr)
1日目	1.0	2	58.27	56.79	2.34	23.46
	1.2	5	36.98 ±20.46	46.91 ±16.98	2.69 ±1.07	42.74 ±21.54
	1.5	4	86.12 ±67.62	84.23 ±29.53	2.51 ±0.99	29.34 ±14.17
5日目	1.0	2	47.13	70.43	3.28	21.84
	1.2	5	34.35 ±17.84	54.65 ±24.01	4.25 ±2.87	35.68 ±12.45
	1.5	3	39.51 ±21.20	84.82 ±75.00	3.63 ±2.26	40.32 ±26.64

平均値±標準偏差

2. 分布

ヒト血漿蛋白結合率は31.4～39.7%と低く、また血球分配率は35.9～59.9%であった。

ラットに¹⁴C標識体を反復静脈内投与した時の放射能は、中枢神経系を除く各組織に速やかに移行し、特に肝臓、腎臓、脾臓及び副腎での濃度が高値を示した。最終投与終了168時間後においても、甲状腺/上皮小体で比較的高い濃度が確認されたが、いずれの組織においても蓄積は示唆されなかった。

3. 代謝

海外で実施された臨床試験において、1.5mg/m²単回投与時の代謝物として、N-脱メチル体の生成が確認されたが、ノギテカンに対するAUC比は2.5%と小さかった。本剤のヒト肝各P450分子種（CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6等）、ヒト肝ジヒドロピリミジン脱水素酵素及びキサンチン酸化酵素のいずれに対しても阻害作用はみられなかった。

動物（ラット・イヌ）に¹⁴C標識体を静脈内投与した時の代謝物を検討した結果、血漿及び尿・糞中には主にノギテカンが確認された。

4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、5.0～22.5mg/m²を単回点滴静脈内投与した時の尿中排泄率は、投与24時間後までに投与量の40～60%であった。また、1.0～1.5mg/m²/日を5日間連日点滴静脈内投与した時には、1日目及び5日目とも投与24時間後までに投与量の60%程度であったことから、主排泄経路は尿中排泄と考えられた²⁾。

また、動物（マウス）にノギテカン塩酸塩又はその開環体とプロベネシドを併用投与した際の総ノギテカンの腎クリアランスが単独投与に比べて減少（それぞれ約44及び71%）したことから、総ノギテカンの腎排泄には陰イオン輸送系による尿細管分泌機構が関与していることが推察された³⁾。

参考（腎機能低下患者における検討）

海外の腎機能低下患者での検討において、軽度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス（CLcr）値43～59mL/分）の総ノギテカン及びノギテカンの血漿クリアランス（CLp）は、腎機能正常患者と比較して32.5及び39.3%低下し、血中半減期（T_{1/2}）は23.1及び54.0%延長し、ノギテカンの尿中排泄率は43.7%低下した。中等度の腎機能低下患者（CLcr値が21.8～38mL/分）では同様にCLpが65.0及び72.6%低下し、T_{1/2}が101.2及び117.1%延長した。また、軽度の腎機能低下者では1.5mg/m²、中等度の腎機能低下者では0.75mg/m²を投与した時には耐容可能であった⁴⁾。

以上のことから、海外ではCLcrが40mL/分以上の腎機能低下患者では減量の必要はないが、CLcr20～39mL/分の腎機能低下患者では通常用量（1.5mg/m²/日）の半量（0.75mg/m²/日）投与を推奨している。

参考（肝機能低下患者における検討）⁵⁾

海外の肝機能低下患者での検討において、ノギテカンの体内動態は肝機能低下の影響を受けにくいことが示唆された。

【臨床成績】

各種固形癌及び小細胞肺癌に対する臨床成績

1. 抗腫瘍効果

国内で実施された臨床試験において、小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果（適格例）は、前期第Ⅱ相試験（019試験）では28.6%（6/21例）、後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）では23.3%（24/103例）であった。

2. 骨髄抑制発現及び回復の期間

各種固形癌に対する前期第Ⅱ相試験（019試験）及び小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）において、G-CSF投与、輸血等の処置が行われなかったコースにおける白血球数減少及び好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少の最低値、回復までの期間についての成績を以下に示す。

（承認時） <非処置コース>

評価コース数	白血球数減少				
	最低値 ^{#2}		発現コース数 ^{#4}	回復	
	(/mm ³)	到達日数 ^{#3}		コース数	日数 ^{#3,5}
236	2430 (1160～4800)	11	217	186	21
評価コース数	好中球数減少				
	最低値 ^{#2}		発現コース数 ^{#4}	回復	
	(/mm ³)	到達日数 ^{#3}		コース数	日数 ^{#3,5}
226	989.75 (187.2～3811.5)	12	210	153	21
評価コース数	血小板数減少				
	最低値 ^{#2}		発現コース数 ^{#4}	回復	
	(万/mm ³)	到達日数 ^{#3}		コース数	日数 ^{#3,5}
524	8.9 (1.0～57.2)	14	297	296	20
評価コース数	ヘモグロビン減少				
	最低値 ^{#2}		発現コース数 ^{#4}	回復	
	(g/dL)	到達日数 ^{#3}		コース数	日数 ^{#3,5}
503	8.9 (5.5～14.5)	14	314	170	22.5

#2：中央値（範囲）、#3：中央値、#4：白血球数が4,000/mm³未満、好中球数が2,000/mm³未満、血小板数が10万/mm³未満、ヘモグロビン値が9.5g/dL未満に減少したコース数、#5：投与開始から白血球数は4,000/mm³以上、好中球数は2,000/mm³以上、血小板数は10万/mm³以上、ヘモグロビン値は9.5g/dL以上まで回復した日数

骨髄抑制のなかで特に頻度、重症度ともに高い好中球数減少で基準値2,000/mm³へ回復した153コース中、80コース（52.3%）が21日以内に回復し、22日以降に回復したのは73コース（47.7%）であった。

また、好中球数が評価された前期・後期第Ⅱ相試験（019試験、020試験、021試験）の全530投与コース（非処置及び処置を含む）中、G-CSFが使用されたコースは304コース（57.4%）であった。

参考

本邦の小細胞肺癌の後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）では、初回投与量1.0mg/m²/日より開始した。各コースの投与開始前及び用量の変更は以下の規定に従った。

<投与開始前の規定>

- ・初回投与時：
投与前の臨床検査で白血球数4,000/mm³以上12,000/mm³以下、血小板数10万/mm³以上、ヘモグロビン値9.5g/dL以上の骨髄機能が保持されている。
- ・次コース以降の投与時：
白血球数4,000/mm³以上、血小板数10万/mm³以上に回復したことが確認されている。

<用量の変更に関する規定>

- ・投与後、白血球数の最低値が1,000/mm³未満、又は血小板数の最低値が3万/mm³未満となった場合には、次コースの投与量を0.8mg/m²/日に減量する。
- ・投与後、白血球数の最低値が2,000/mm³以上及び血小板数の最低値が5万/mm³以上の場合には、次コースの投与量を1.2mg/m²/日に増量できる。

進行又は再発の子宮頸癌に対する臨床成績

1. 国内第Ⅰ相試験（202試験）

根治的治療（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（15例）を対象とした第Ⅰ相試験において、本剤とシスプラチンとの併用投与^{注1)}の実施医療機関判定によるRECIST ver1.1基準に基づく奏効率 [95%信頼区間]（%）は、27.3 [6.0, 61.0]（3/11例）であった。

2. 海外第Ⅲ相試験（GOG-179試験）

根治的治療（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を対象とした第Ⅲ相臨床試験におけるシスプラチン単独投与^{注2)}及び本剤とシスプラチンとの併用投与^{注1)}の成績は次表のとおりであった。

	症例数	全生存期間 中央値（カ月） [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
シスプラチン単独投与	146	6.5 [5.8, 8.8]	0.762 [0.593, 0.979]	0.033 ^{注3)}
本剤とシスプラチンとの併用投与	147	9.4 [7.9, 11.9]		

注1) 本剤0.75mg/m²（体表面積）を第1、2、3日に、シスプラチン50mg/m²（体表面積）を第1日に投与することを21日毎に繰り返す。

注2) シスプラチン50mg/m²（体表面積）を第1日に投与することを21日毎に繰り返す。

注3) log-rank検定。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

ノギテカン塩酸塩は、マウス腫瘍株及びヒト腫瘍株において広い抗腫瘍スペクトラムを有し、小細胞肺癌に対し高感受性を示した。また、ヒト小細胞肺癌株 (DMS273及びDMS114) 移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示した。なお、抗腫瘍効果は濃度及び処理時間に依存した。

また、P388白血病細胞由来のドキソルビシン耐性株、ダウノルビシン耐性株、ミトキサントロン耐性株又はアムサイクリン耐性株移植モデルにおいて抗腫瘍効果が認められ、ヒト摘出腫瘍を用いた試験 (*in vitro*) では、ドキソルビシン、フルオロウラシル、シクロホスファミド及びエトポシド無効例に対し細胞増殖抑制作用を示した⁶⁾。

2. 作用機序

DNAと複合体を形成したI型トポイソメラーゼに選択的に結合し、その構造を安定化させ、DNA超ラセン構造の弛緩阻害とDNAの断片化を引き起こし細胞死を誘導する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ノギテカン塩酸塩 (Nogitecan Hydrochloride) (JAN)

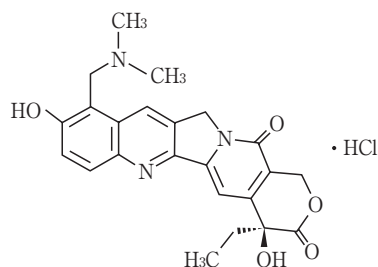
topotecan (INN)

化学名：(+)-(4*S*)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1*H*-pyrano [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*,12*H*)-dione monohydrochloride

分子式：C₂₃H₂₃N₃O₅ · HCl

分子量：457.91

構造式：



性状：ノギテカン塩酸塩は、黄色～緑みの黄色の粉末又は粒である。

水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、アセトニトリル、アセトン及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

吸湿性である。

【取扱い上の注意】

本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

【包装】

1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Rowinsky, E. K., et al. :J. Clin. Oncol., **14**, 3074 (1996)
- 2) Kobayashi, K., et al. :Int. J. Clin. Oncol., **7**, 177 (2002)
- 3) Zamboni W. C., et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther., **284**, 89 (1998)
- 4) O'Reilly S., et al. :J. Clin. Oncol., **14**, 3062 (1996)
- 5) O'Reilly S., et al. :J. Natl. Cancer Inst., **88**, 817 (1996)
- 6) Burris III, H. A. et al. :J. Natl. Cancer Inst., **84**, 1816 (1992)

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬品情報センター
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

® 登録商標