

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ハイカムチン[®]注射用 1.1mgHYCAMTIN[®] for injection 1.1mg

ノギテカン塩酸塩製剤

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 （注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ハイカムチン注射用 1.1mg 1パイアル中 ノギテカン塩酸塩として 1.2mg を含有 （ノギテカンとして 1.1mg を含有）
一般名	和名：ノギテカン塩酸塩（JAN） 洋名：Nogitecan Hydrochloride（JAN） topotecan（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年3月28日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：2003年3月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2019 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I Fの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【I Fの作成】

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I Fの発行】

- ①「I F記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「I F記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
2. 一般名…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名（命名法）…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4
7. CAS登録番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法…………… 7
4. 有効成分の定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
3. 注射剤の調製法…………… 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 8
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
6. 溶解後の安定性…………… 9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 9
8. 生物学的試験法…………… 11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 11
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 11
11. 力価…………… 11
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 11
14. その他…………… 12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 13
2. 用法及び用量…………… 13
3. 臨床成績…………… 15

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 21
2. 薬理作用…………… 21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 26
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 29
3. 吸収…………… 29
4. 分布…………… 30
5. 代謝…………… 31
6. 排泄…………… 32
7. トランスポーターに関する情報…………… 32
8. 透析等による除去率…………… 32

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 33
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）…………… 34
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 34
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 35
5. 慎重投与内容とその理由…………… 37
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 38
7. 相互作用…………… 39
8. 副作用…………… 40
9. 高齢者への投与…………… 45
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 46
11. 小児等への投与…………… 46
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 46
13. 過量投与…………… 46
14. 適用上の注意…………… 47

15. その他の注意	47	XI. 文献	
16. その他	47	1. 引用文献	53
		2. その他の参考文献	53
IX. 非臨床試験に関する項目		XII. 参考資料	
1. 薬理試験	48	1. 主な外国での発売状況	54
2. 毒性試験	49	2. 海外における臨床支援情報	57
X. 管理的事項に関する項目		XIII. 備考	
1. 規制区分	51	その他の関連資料	58
2. 有効期間又は使用期限	51		
3. 貯法・保存条件	51		
4. 薬剤取扱い上の注意点	51		
5. 承認条件等	51		
6. 包装	51		
7. 容器の材質	51		
8. 同一成分・同効薬	51		
9. 国際誕生年月日	51		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52		
11. 薬価基準収載年月日	52		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	52		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	52		
14. 再審査期間	52		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52		
16. 各種コード	52		
17. 保険給付上の注意	52		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハイカムチン注射用（一般名：ノギテカン塩酸塩）は、英国スミスクライン ビーチャム社（現グラクソ・スミスクライン社）で開発された半合成カンプトテシン誘導体で、I型トポイソメラーゼを阻害することによりDNA合成を阻害し、細胞死を誘導する新しい抗悪性腫瘍剤である。

カンプトテシンは1950年代に米国国立がん研究所（NCI）におけるスクリーニングで、抗腫瘍作用があることが認められた中国原産の喜樹（*Camptotheca acuminata*）抽出物から単離されたI型トポイソメラーゼ阻害作用を有する物質であるが、臨床試験において血液毒性、膀胱内出血等の重度な副作用が発現したため、開発は中止された。その後、スミスクライン ビーチャム社では、カンプトテシンの安全性の向上を主たる目的として各種カンプトテシン誘導体を合成し、その結果、カンプトテシンの毒性を軽減し、かつ各種腫瘍モデルに対し広範囲な抗腫瘍スペクトラムを有するノギテカン塩酸塩の合成に成功した。

海外における臨床試験では、静脈内投与で抗腫瘍効果が確認され、アメリカ、スイス、カナダ等の38ヵ国（2003年1月現在）で既治療の小細胞肺癌に対する適応を取得している。

本邦では、1992年1月より臨床試験が開始され、小細胞肺癌に対する有用性が確認されたことから、2000年12月に承認され、2001年4月グラクソ・スミスクライン株式会社より発売された。

日本化薬株式会社は、2003年2月グラクソ・スミスクライン株式会社より輸入承認を承継し、同年3月発売した。

その後、2000年9月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に含量を表示することとし、2007年3月28日に「ハイカムチン注射用1.1mg」として承認された。

本剤は公知申請の該当性に係る事前評価を受け、「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の効能・効果の追加に関する承認申請を行い、2011年2月に承認された。

2013年6月には、公知申請による「小児悪性固形腫瘍」の効能・効果及び用法・用量の追加承認がされた。

2015年11月には、「進行又は再発の子宮頸癌」の効能・効果、用法・用量が承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 未変化体が活性本体である新しいI型トポイソメラーゼ阻害剤で、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て細胞死を誘導する（*in vitro*）。
2. 小細胞肺癌の既治療例（進行・再発例）に対して23.3%（適格例；24/103例）の奏効率を示した。

3. 他の抗悪性腫瘍剤（ドキソルビシン、フルオロウラシルなど）無効の摘出腫瘍に対して細胞増殖抑制作用を示した（*in vitro*）。

また、他の抗悪性腫瘍薬（ドキソルビシン、ダウノルビシンなど）耐性株移植モデルにおいて抗腫瘍効果を認めた（マウス）。

4. 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。

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。

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。

進行又は再発の子宮頸癌の効能追加時

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 $2,000/\text{mm}^3$ 未満、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満、ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満、血小板数 $5\text{万}/\text{mm}^3$ 未満の発現率はそれぞれ66.7%、100%、40.0%、26.7%であった。

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。

重大な副作用として、グレード3以上の骨髄抑制（白血球数減少、好中球数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、発熱性好中球減少症、汎血球減少等）、消化管出血、間質性肺炎、肺塞栓症及び深部静脈血栓症が報告されている。

■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、間質性肺炎があらわれることが報告されています。

5. 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）における下痢の発現率は10.6%（22/207例）で、グレード3以上の重度のものは1.0%（2/207例）でした。

Ⅱ. 名称に関する項目

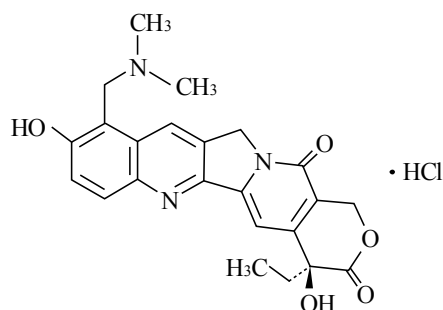
1. 販売名

- (1) 和名 ハイカムチン[®]注射用 1.1mg
(2) 洋名 HYCANTIN[®] for injection 1.1mg
(3) 名称の由来 特になし

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ノギテカン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法) Nogitecan Hydrochloride (JAN)
topotecan (INN)
(3) ステム トポイソメラーゼ I 阻害作用を持つ抗悪性腫瘍薬：-tecan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₃N₃O₅·HCl
分子量：457.91

5. 化学名 (命名法)

(+)-(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 (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：なし
記号番号：SK&F 104864

7. CAS登録番号

123948-87-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色～緑みの黄色の粉末又は粒

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

(n=3)

溶 媒	本品 1 g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解性を 示す用語
水	37.3	やや溶けにくい
メタノール	116	溶けにくい
エタノール (95)	167	溶けにくい
N,N-ジメチルホルムアミド	341	溶けにくい
1-プロパノール	1130	極めて溶けにくい
アセトニトリル	>10000	ほとんど溶けない
アセトン	>100000	ほとんど溶けない
酢酸エチル	>100000	ほとんど溶けない

(20±5℃)

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

(n=3)

pH	溶 媒	本品 1 g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解性を 示す用語
1.2	0.1mol/L 塩酸	21.2	やや溶けやすい
3.0	Britton-Robinson s 緩衝液	19.4	やや溶けやすい
4.0	Britton-Robinson s 緩衝液	110	溶けにくい
6.0	Britton-Robinson s 緩衝液	450	溶けにくい
8.0	Britton-Robinson s 緩衝液	204	溶けにくい

(20±5℃)

(3) 吸湿性

本品 (約 0.5g) を 25℃/75%RH の条件下で 7 日間保存し、重量の経時変化を測定し試験開始時に対する吸湿率を算出したところ、経時的に吸湿率の増加が認められ、7 日後の吸湿率は 13.6～15.6%であった。

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

融点 : 214～218℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 0.60 (キノリン環窒素)
6.99 (フェノール基)
10.50 (ベンジルジメチルアミノ基)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

1-オクタノール/リン酸塩緩衝液の分配係数：

- 0.60 (pH5.1)
- 0.49 (pH7.4)
- 0.26 (pH9.3)

(7) その他の主な示性値

旋光性：右旋性を示す。比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = +91 \sim +101^\circ$
 (乾燥物に換算したもの 0.5g、0.1mol/L 塩酸試液 50mL、100mm)

2. 有効成分の各種
条件下における
安定性

保存条件		保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	-10℃	シリカゲル入りのポリエチレン二重袋に入れた後、缶に保存	60 ヶ月	類縁物質の増加（総量約 0.2～0.7%）が認められた。 その他の試験項目においては、ほとんど変化を認めず、安定であった。	
加速試験	5℃	シリカゲル入りのポリエチレン二重袋	6 ヶ月	若干の水分量の増加（最大約 1%）が認められた。 その他の試験項目においては、ほとんど変化を認めず、安定であった。	
苛酷試験	温度	45℃	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	類縁物質の増加（総量約 0.3%）及び定量値の低下（約 3%）が認められた。 その他の試験項目においては、ほとんど変化を認めなかった。
	湿度	25℃/90%RH	褐色ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	水分量の顕著な増加（約 19%）が認められた。 その他の試験項目においては、ほとんど変化を認めなかった。
			褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	ほとんど変化は認められず、安定であった。
	光	白色蛍光灯（約 1,000Lux）	無色透明ガラス製秤量瓶（曝光、密栓）*1	120 万 Lux・hr*2	色調は経時的に赤みを帯び、旋光度の若干の減少（約 3 度）、類縁物質の増加（総量約 0.6%）及び定量値の低下（約 3%）が認められた。 その他の試験項目においては、ほとんど変化を認めなかった。
無色透明ガラス製秤量瓶の紙製箱入り（遮光、密栓）*1			120 万 Lux・hr*2	ほとんど変化は認められず、安定であった。	

試験項目（長期保存試験）：性状、確認試験、純度試験、水分、定量。

（加速試験及び苛酷試験）：性状、確認試験、pH、旋光度、純度試験、水分、定量。

* 1：無色透明ガラス製秤量瓶に本品を均一に薄く広げ、密栓した。

* 2：積算照度

Ⅲ. 有効成分に関する項目

類縁物質

安定性試験において増加が認められた類縁物質は次の3種である。

略号	化学名	構造式
SK&F S-107564	(+)-(4 <i>S</i>)-10-hydroxymethyl-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1 <i>H</i> -pyrano [3',4':6,7]indolizino [1,2- <i>b</i>]quinoline-3,14(4 <i>H</i> , 12 <i>H</i>)-dione (9-hydroxymethyl-10-hydroxycamptothecin)	
SB211307	(+)-(4 <i>S</i>)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9,12-trihydroxy-1 <i>H</i> -pyrano [3',4':6,7]indolizino[1,2- <i>b</i>]quinoline-3,14(4 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-dione monohydrochloride (5-hydroxynogitecan)	
SB223932	(+)-(4 <i>S</i>)-4-ethyl-4,9-dihydroxy-10-(propoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrano [3',4':6,7]indolizino[1,2- <i>b</i>]quinoline-3,14(4 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-dione (9-propoxymethyl-10-hydroxycamptothecin)	

3. 有効成分の確認 試験法

- (1) 吸光度測定法：
極大吸収波長 221～225nm、265～269nm、326～330 及び 379～383nm
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化物定性反応

4. 有効成分の定量法

「日局 液体クロマトグラフ法 (絶対検量線法)」による。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：228nm)

カラム：内径約 4.6mm、長さ約 25cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

移動相：水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液 (850 : 150 : 1)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）

外観：1バイアル中、ノギテカン塩酸塩 1.2mg（ノギテカンとして 1.1mg）を含有するガラス製バイアル瓶である。

性状：ごくうすい黄色～うすい黄緑色の軽い塊である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：2.5～3.5

浸透圧比：約 1（0.9%生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス充填

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル中、ノギテカン塩酸塩 1.2mg（ノギテカンとして 1.1mg）を含有。

(2) 添加物

D-マンニトール（賦形剤）、酒石酸（緩衝剤）、塩酸/水酸化ナトリウム（pH調整剤）

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

(1) 100mL の生理食塩液に溶解して用いる。

(2) 分割使用 不可。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 製剤の各種条件下における安定性

含量	保存条件		保存形態	保存期間	結果	
1mg 4mg	長期保存試験	25°C/60%RH	無色透明ガラス製バイアル瓶*1	36ヵ月	ほとんど変化は認められず、安定であった。	
	加速試験	40°C/75%RH	無色透明ガラス製バイアル瓶*1	6ヵ月	ほとんど変化は認められず、安定であった。	
4mg	苛酷試験	温度	60°C	無色透明ガラス製バイアル瓶*1	3ヵ月	溶解時間の短縮及び分解生成物の増加（総量約0.3%）が認められた。その他の試験項目においては、ほとんど変化を認めなかった。
		光	白色蛍光灯（約1,000Lux）	無色透明ガラス製バイアル瓶*1（曝光）	120万 Lux・hr*2	分解生成物の増加（総量約2%）及び定量値の低下（約2.5%）が認められた。その他の試験項目においては、ほとんど変化を認めなかった。
				無色透明ガラス製バイアル瓶*1の紙製箱入り（遮光）	120万 Lux・hr*2	ほとんど変化は認められず、安定であった。

試験項目：性状、溶解時間、pH、純度試験、定量。

上記に加え、水分、不溶性微粒子試験（長期保存試験及び加速試験）、無菌試験、エンドトキシン試験（長期保存試験）、確認試験（苛酷試験）を実施した。

*1：無色透明ガラス製バイアル瓶に本品を入れ、凍結乾燥後、窒素を封入しアルミニウム製キャップ付きブチルゴム栓により密封した。

*2：積算照度

6. 溶解後の安定性

「7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」参照

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ハイカムチン注射用 1.1mg に表中各量の輸液・補液を加え 24 時間保存し、外観、pH 及び定量（液体クロマトグラフ法）について観察した。

その結果、14 種類の配合薬について配合直後の外観の変化、含量の低下（95.0%未満）は認められず安定であった。比較的 pH の高い強力モリアミン S、ラクテック注及びラクテック G 注では 24 時間後に含量が低下したが、残存率では 91%以上であった。しかし、ハルトマン pH：8 では 76%まで残存率が低下し、ハイカムチンがアルカリ状態で不安定であることが原因と考えられた。また、マンニゲン注射液については、時間の経過とともに白濁が確認された。これは、マンニゲン注射液中の D-マンニトールが過飽和であるため、ハイカムチンのマンニトールが完全に溶解せず、時間の増加に伴って結晶が析出したものと考えられる。

IV. 製剤に関する項目

自然散光下 (室温・非遮光下)

輸液・補液(商品名) [容量] (Lot No.)		配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
アクトット注 [500mL] (18184)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.4	5.3	5.3	5.3	5.3
	定量	—	100.0	100.6	100.1	99.7
大塚生食注 [100mL] (9J99S)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.3	3.8	3.7	3.7	3.8
	定量	—	100.0	99.7	100.4	100.0
大塚生食注 [500mL] (8C86N)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.2	4.4	4.4	4.4	4.4
	定量	—	100.0	99.8	99.6	98.2
川澄生理食塩液 [500mL] (7X2602)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.1	4.4	4.4	4.4	4.4
	定量	—	100.0	100.2	100.2	98.7
強力モリアミンS [200mL] (8A08W)	性状	無色澄明	わずかに黄緑色澄明	わずかに黄緑色澄明	わずかに黄緑色澄明	わずかに黄緑色澄明
	pH	6.1	6.0	6.0	6.0	6.0
	定量	—	100.0	98.0	97.0	96.2
クリニット注10% [500mL] (A3A7B)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.3	4.5	4.6	4.6	4.5
	定量	—	100.0	101.1	99.4	100.1
グルノン5%-FC [500mL] (98C06C)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.0	4.3	4.3	4.3	4.3
	定量	—	100.0	97.7	98.1	97.2
ソリタT3 [500mL] (80515)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
	定量	—	100.0	99.3	100.2	100.7
低分子デキストランL注 [500mL] (K8D92)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.4	5.3	5.3	5.3	5.3
	定量	—	100.0	100.2	97.7	97.0
テルモ生食 [500mL] (980420JA)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.0	4.3	4.3	4.3	4.3
	定量	—	100.0	99.5	99.1	98.6
ハルトマンpH:8 [500mL] (RE05)	性状	無色澄明	黄緑色澄明	黄緑色澄明	黄緑色澄明	黄緑色澄明
	pH	7.6	7.5	7.5	7.5	7.5
	定量	—	100.0	96.2	92.4	85.1
フィンザルツ-PL [500mL] (98D22C)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.1	4.3	4.3	4.3	4.3
	定量	—	100.0	99.5	99.6	99.2
10%フルクトン注 [500mL] (9D88N)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.9	3.7	3.7	3.7	3.7
	定量	—	100.0	99.0	98.6	98.9
プラスアミノ [500mL] (K8B92)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
	定量	—	100.0	100.4	97.6	97.7
ポタコールR [500mL] (K8C94)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	定量	—	100.0	97.8	97.9	96.6
マンニゲン注射液 [500mL] (S120)	性状	無色澄明	ごくわずかに白濁	ごくわずかに白濁	ごくわずかに白濁	わずかに白濁
	pH	6.0	4.4	4.3	4.3	4.5
	定量	—	100.0	99.6	98.8	99.1
ラクテック注 [500mL] (8B94N)	性状	無色澄明	わずかに黄緑色澄明	わずかに黄緑色澄明	わずかに黄緑色澄明	わずかに黄緑色澄明
	pH	6.4	6.1	6.1	6.1	6.1
	定量	—	100.0	98.9	95.1	93.5
ラクテックG注 [500mL] (8C96N)	性状	無色澄明	わずかに黄緑色澄明	わずかに黄緑色澄明	わずかに黄緑色澄明	わずかに黄緑色澄明
	pH	6.3	6.0	6.0	6.0	6.0
	定量	—	100.0	98.8	95.4	92.5
リンゲル液 [500mL] (7J73N)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.1	4.3	4.2	4.3	4.4
	定量	—	100.0	100.8	100.7	99.8

定量値は配合直後に対するノギテカンの残存率(%)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

吸光度測定法：

極大吸収波長 221～225nm 及び 265～269nm 及び 326～330nm 及び 379～383nm

10. 製剤中の有効成分の定量法

「日局 液体クロマトグラフ法（絶対検量線法）」による。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：228nm）

カラム：内径約 4.6mm、長さ約 25cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

移動相：A 液：水／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液（850：150：1）

B 液：水／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液（600：400：1）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造行程における副生成物又は分解物の混在が予想され、それらの含有率は、SK & F S-107564 は 1.5%以下、SB211307 は 0.6%以下、その他の分解生成物はそれぞれ 0.2%以下で、総量は 3.0%以下である。

略号	化学名	構造式
SB211307	(+)-(4S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9,12-trihydroxy-1H-pyrano[3,4:6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione monohydrochloride (5-hydroxynogitecan)	
SK&F S-107564	(+)-(4S)-10-hydroxymethyl-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3,4:6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione (9-hydroxymethyl-10-hydroxycamptothecin)	

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

IV. 製剤に関する項目

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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〕。

2. 用法及び用量

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。
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。
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。

V. 治療に関する項目

〈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。（「薬物動態」の項参照）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果^{1,2)}

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。

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。

V. 治療に関する項目

①白血球数の変動及び最低値到達日数、回復日数（承認時）

白血球数減少は評価症例 207 例中 205 例（99.0%）に発現し、グレード 3 以上の症例は 140 例（67.6%）であったが、これらは G-CSF 投与の有無に関わらず、92.1%（503/546 コース）のコースにおいて、投与開始から 15～21 日間（中央値）で回復が認められ、コース数を重ねることによる悪化傾向は示さなかった。

1 コース：1 日 1 回 0.8～1.2mg/m²、5 日間連日投与後 16 日間休薬

中央値（範囲）、n=207

G-CSF	評価 コース数	発現* ¹ コース数	最低値 (/mm ³)	最低値に至る までの日数	回復* ² コース数	回復するまで の日数* ³
未使用	236	217	2,430 (1,160～4,800)	11	186	21
使用	329	329	1,700 (100～3,500)	9	317	15
計	565	546	1,910 (100～4,800)	10	503	17

*1：4,000/mm³未満に減少したコース数

*2：4,000/mm³以上に回復したコース数

*3：投与開始から 4,000/mm³以上に回復するまでの日数

②好中球数の変動及び最低値到達日数、回復日数（承認時）

好中球数減少は評価症例 193 例中 189 例（97.9%）に発現し、グレード 3 以上の症例は 163 例（84.5%）であったが、これらは G-CSF 投与の有無に関わらず、84.6%（424/501 コース）のコースにおいて、投与開始から 14～21 日間（中央値）で回復が認められ、コース数を重ねることによる悪化傾向は示さなかった。

1 コース：1 日 1 回 0.8～1.2mg/m²、5 日間連日投与後 16 日間休薬

中央値（範囲）、n=193

G-CSF	評価 コース数	発現* ¹ コース数	最低値 (/mm ³)	最低値に至る までの日数	回復* ² コース数	回復するまで の日数* ³
未使用	226	210	989.75 (187.2～3,811.5)	12	153	21
使用	304	291	720.0 (0～6,762.0)	9	271	14
計	530	501	800.0 (0～6,762.0)	10	424	17

*1：2,000/mm³未満に減少したコース数

*2：2,000/mm³以上に回復したコース数

*3：投与開始から 2,000/mm³以上に回復するまでの日数

③血血小板数の変動及び最低値到達日数、回復日数（承認時）

血血小板数減少は評価症例 207 例中 175 例（84.5%）に発現し、グレード3以上の症例は 88 例（42.5%）であったが、これらは輸血などによる処置の有無に関わらず、99.1%（335/338 コース）のコースにおいて、投与開始から 20～23 日間（中央値）で回復が認められ、コース数を重ねることによる悪化傾向は示さなかった。

1 コース：1 日 1 回 0.8～1.2mg/m²、5 日間連日投与後 16 日間休薬

中央値(範囲)、n=207

輸血等の処置	評価コース数	発現* ¹ コース数	最低値(×10 ⁴ /mm ³)	最低値に至るまでの日数	回復* ² コース数	回復するまでの日数* ³
非処置	524	297	8.9 (1.0～57.2)	14	296	20
処置	41	41	2.3 (0.1～9.1)	12	39	23
計	565	338	8.5 (0.1～57.2)	14	335	20

*1：10 万/mm³未満に減少したコース数

*2：10 万/mm³以上に回復したコース数

*3：投与開始から 10 万/mm³以上に回復するまでの日数

④ヘモグロビン値の変動及び最低値到達日数、回復日数（承認時）

ヘモグロビン減少は評価症例 207 例中 188 例（90.8%）に発現し、グレード3以上の症例は 106 例（51.2%）であったが、これらは輸血などの処置の有無に関わらず、56.8%（213/375 コース）のコースにおいて投与開始から 17～22.5 日間（中央値）で回復が認められた。また、1 コースよりも 2 コース以降の発現率が高かった。最低値の中央値は 8.6g/dL（グレード2）であった。

1 コース：1 日 1 回 0.8～1.2mg/m²、5 日間連日投与後 16 日間休薬

中央値(範囲)、n=207

輸血等の処置	評価コース数	発現* ¹ コース数	最低値(g/dL)	最低値に至るまでの日数	回復* ² コース数	回復するまでの日数* ³
非処置	503	314	8.9 (5.5～14.5)	14	170	22.5
処置	62	61	7.1 (4.4～9.5)	11	43	17
計	565	375	8.6 (4.4～14.5)	13	213	21

*1：9.5g/dL 未満に減少したコース数

*2：9.5g/dL 以上に回復したコース数

*3：投与開始から 9.5g/dL 以上に回復するまでの日数

V. 治療に関する項目

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。

(3) 臨床薬理試験³⁾

単回試験 : (第 I 相試験 : 026 試験)

各種固形癌患者 21 例に対し、5.0~22.5mg/m² を 30 分間かけて点滴静注した結果、用量制限因子 (DLF) は白血球数減少、最大耐用量 (MTD) は 22.5mg/m² 以上と推定された。

反復試験 : (第 I 相試験 : 026 試験)

各種固形癌患者 22 例に対し、1 日 1 回 0.5~1.5mg/m² を 5 日間連日投与した。主に白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少が認められたが、ほとんどの症例が投与開始後 3 週間前後で回復又は回復傾向を示した。血液毒性の発現頻度及び重症度等により、MTD は 1.5mg/m²/日、DLF は好中球減少を含めた白血球減少と判断された。

注) 本剤の承認された用法・用量については、「2. 用法及び用量」を参照のこと

臨床薬理試験 : (第 I 相試験 : 101 試験)

当試験内容については、「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)」を参照下さい。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/d1/s0521-5g.pdf>

- (4) 探索的試験¹⁾ 前期第Ⅱ相試験（019 試験）として、当初、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌及び卵巣癌を対象として、1日1回1.2mg/m²を5日間連日投与し、3週毎に繰り返す方法で実施した。しかし、小細胞肺癌患者において本剤との因果関係が否定できない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たため、以降の症例から初回投与量を1.0mg/m²/日に変更して試験を継続した。その結果、小細胞肺癌で有効性が示唆され、副作用も骨髄抑制が主であり、高度な自・他覚的副作用が比較的少なかったことから、初回用量を1.0mg/m²/日とし、5日間連日投与を3週毎に繰り返す投与方法が本剤の用量・用法として妥当であると判断された。
- (5) 検証的試験
- 1) 無作為化並行用量反応試験 実施していない
- 2) 比較試験 (海外データ)
第Ⅲ相試験：039 試験
当試験内容については、「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）」を参照下さい。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5g.pdf>
- 3) 安全性試験 長期投与試験及び薬物依存性試験は実施していない。
- 4) 患者・病態別試験²⁾ (1) 後期第Ⅱ相試験（020 試験、021 試験）において小細胞肺癌の進行・再発例（106例）を対象として、初回用量1.0mg/m²/日の5日間連日投与を3週間毎に繰り返す投与方法で独立した2つの試験を実施し、有効性及び安全性を検討した。その結果、適格例を対象とした奏効率はグループA：25.0%（13/52例）、グループB：21.6%（11/51例）であり、完全例の奏効率はグループA：26.0%（13/50例）、グループB：23.9%（11/46例）であった。
グループA、Bにてほぼ同様の抗腫瘍効果が得られ、本剤の小細胞肺癌に対する成績には一貫性があると考えられた。
- (2) 第Ⅱ相試験（231 試験）の内容については、「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）」を参照下さい。<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5g.pdf>

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査
(特別調査)・製造
販売後臨床試験
(市販後臨床試験)

再審査期間中に実施

- 2) 承認条件として実施
予定の内容又は実施
した試験の概要

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

2. 薬理作用

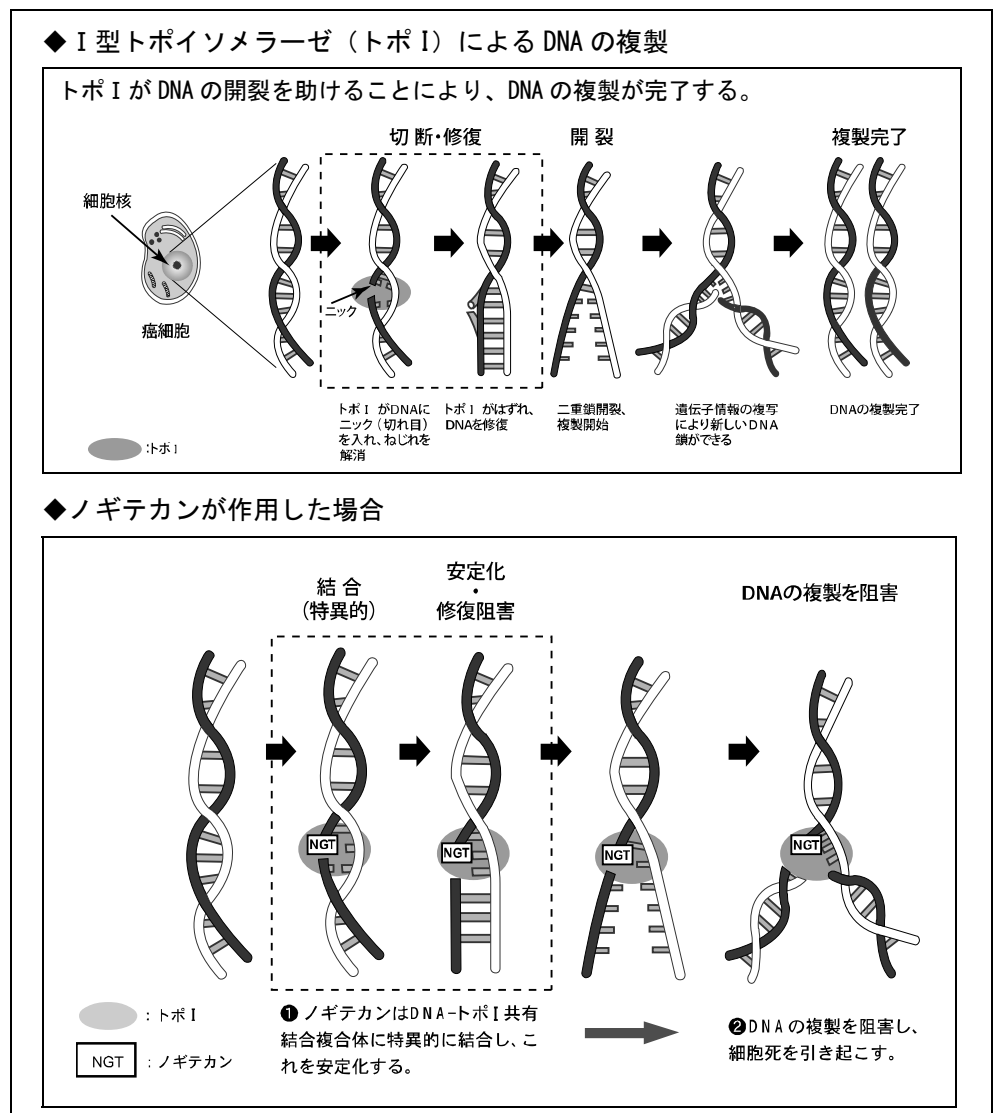
(1) 作用部位・作用機序

イリノテカン塩酸塩

DNA と複合体を形成した I 型トポイソメラーゼ (トポ I) 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を阻害して DNA の複製を阻害し細胞死を誘導する。

ノギテカン塩酸塩は、細胞内ではラクトン環を有する閉環体 (ノギテカン) 及びその開環体として存在し、これらの薬理作用は閉環体に由来することが示唆されている (VII. 「薬物動態に関する項目」を参照)。

ノギテカンの作用機序



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1) *in vitro*における増殖抑制作用^{4~7)}

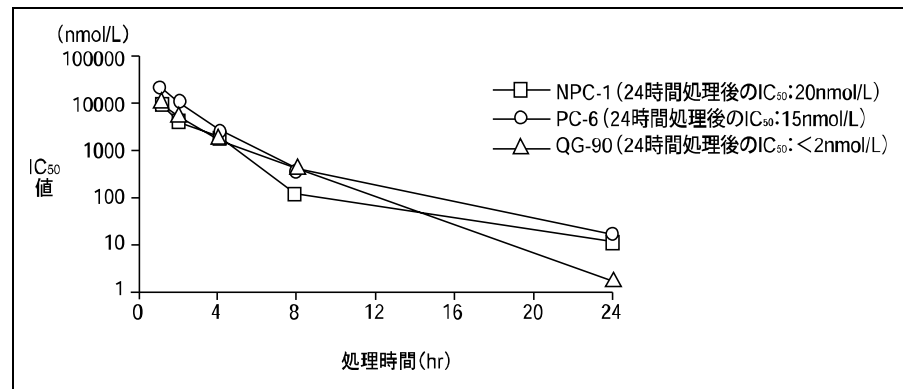
① ヒト株化肺癌細胞に対する感受性^{4,5)}

各種ヒト肺癌細胞をプレートに播種し、その24時間後にノギテカン塩酸塩 (10^{-8} ~ 10^{-4} mol/L) を添加して2日間培養した時の生細胞数を測定し、媒体対照群と比較して生細胞数を50%低下させる濃度 (logGI₅₀ 値; mol/L) を算出した。その結果、ノギテカン塩酸塩は、各種ヒト肺癌細胞の増殖を濃度依存的に抑制し、logGI₅₀ 値は-8.00~-6.98 mol/Lであった。

各種肺癌細胞株	log GI ₅₀ (mol/L)
NC1-H23	-7.34
NC1-H226	-7.30
NC1-H522	-8.00
NC1-H460	-7.83
A549	-6.98
DMS273	-7.42
DMS114	-7.82

② ヒト小細胞肺癌細胞株に対する細胞増殖抑制作用⁶⁾

ヒト小細胞肺癌細胞3種をプレートに播種し、ノギテカン塩酸塩を1, 2, 4, 8又は24時間処理した試験において、ノギテカン塩酸塩は処理時間依存的に細胞増殖抑制作用を示した。



③ ヒト摘出腫瘍に対する細胞増殖抑制作用 (他抗悪性腫瘍薬無効腫瘍)⁷⁾

ヒト摘出腫瘍の single cell suspension に、ノギテカン塩酸塩又は他の抗悪性腫瘍薬 (ドキシソルビシン、フルオロウラシル、シクロホスファミド及びエトポシド) を添加し、14日間培養後、形成されたコロニー数を実体顕微鏡下で計数した結果は下表の通りであり、ドキシソルビシン、フルオロウラシルとノギテカン塩酸塩との比較においては有意差が認められた。

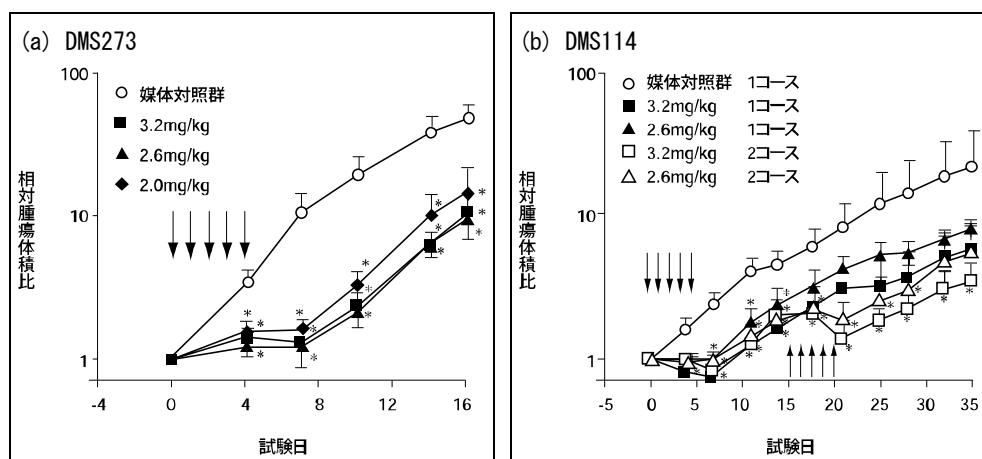
薬物		ドキシソルビシン (400 μg/L)		フルオロウラシル (6000 μg/L)		シクロホスファミド (3000 μg/L)		エトポシド (3000 μg/L)	
		感受性	抵抗性	感受性	抵抗性	感受性	抵抗性	感受性	抵抗性
ノギテカン塩酸塩 (100 μg/L)	感受性	4	11	0	12	5	5	1	6
	抵抗性	0	28	1	23	1	15	1	10
p 値 (McNemar の検定)		p=0.0009		p=0.002		p=0.10		p=0.059	

2) *in vivo* における抗腫瘍効果^{8~11)}

①ヌードマウス可移植ヒト小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果⁸⁾

ヒト小細胞肺癌 (DMS273 及び DMS114) を皮下移植したヌードマウスに対し、ノギテカン塩酸塩を 5 日間連日静脈内投与し、相対腫瘍体積比 (試験 0 日における腫瘍体積を 1 とし、それ以降の腫瘍体積の相対割合) を算出した。DMS114 移植ヌードマウスでは 5 日間連日静脈内投与を 11 日間の休薬期間を設けて 2 コース実施する群も設けた。抗腫瘍効果の判定は、媒体対照群 (3%マンニトール溶液) の相対腫瘍体積比に対する割合が 50%以下であり、かつ Mann-Whitney の U 検定により有意 ($p < 0.01$) であった場合を有効とした。

その結果、DMS273 を移植したマウスにおいて、ノギテカン塩酸塩は 2.0~3.2mg/kg の投与量で試験 4 日目より腫瘍増殖を抑制した。DMS273 に比べ増殖速度の遅い DMS114 を移植したヌードマウスにおいては、ノギテカン塩酸塩は 2.6 及び 3.2mg/kg の投与量で試験 7 日目より腫瘍増殖を抑制した。また、2 コース投与では増殖抑制作用が持続した。



平均値±標準偏差 (n=6)、↓ : 1 コース投与、↑ : 2 コース投与、* : 有効

②マウス腫瘍株に対する他の抗悪性腫瘍薬との併用効果^{9,10)}

ノギテカン塩酸塩と他の抗悪性腫瘍薬を Lewis 肺癌移植マウス腹腔内に併用投与し、その抗腫瘍効果を対照群 (蒸留水) と比較した生存期間延長率 (%) で評価した。

その結果、ノギテカン塩酸塩をシスプラチンと併用した時の抗腫瘍効果は、単剤投与に比較して高かった。

VI. 薬効薬理に関する項目

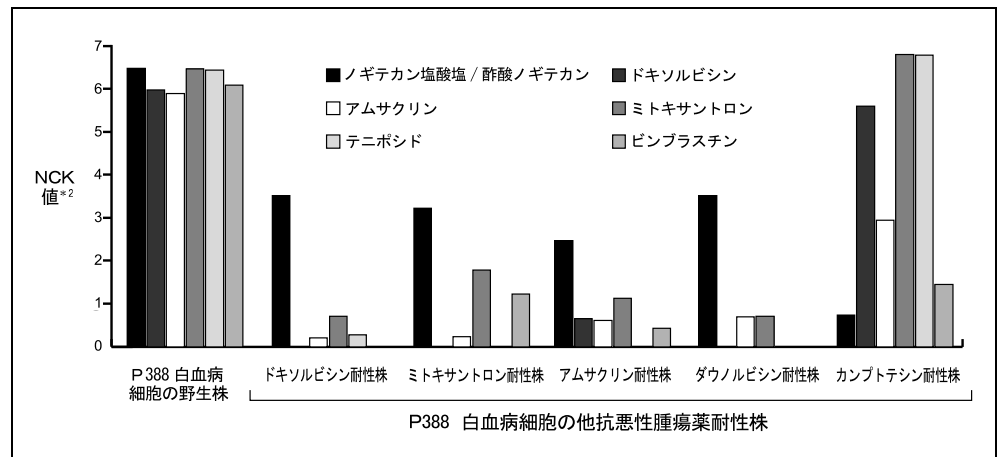
(n=5~7)

腫瘍 (移植経路)	薬物	投与日*1	投与量*2 (mg/kg/日)	対照群に比較した 生存期間延長率(%) (60日間生存例数/投与例数)
Lewis肺癌 (i. v.)	ノギテカン塩酸塩	7, 14日	23	100 (0/7) +
	シスプラチン	7, 14日	6	36 (0/7) +
	ノギテカン塩酸塩 + シスプラチン	7, 14日	23 2.16	139 (1/7) +
	ノギテカン塩酸塩	7, 8, 9, 10, 11日	3.7	61 (0/7) +
	シスプラチン	7日	6.0	17 (0/7) +
	ノギテカン塩酸塩 + シスプラチン	7, 8, 9, 10, 11日 7日	2.2 3.6	111 (2/7) +

+ : 有効、*1 : 移植日を0日とした、*2 : 最大の効果がみられた用量

③他の抗悪性腫瘍薬耐性株に対する抗腫瘍効果¹¹⁾

P388 白血病[#]細胞の野生株とこれより樹立された各種薬剤耐性株を腹腔内移植^{*1}されたマウスにノギテカン塩酸塩又は酢酸ノギテカンを含む6種類の薬剤を腹腔内投与し抗腫瘍効果を検討した試験で、ノギテカン塩酸塩又は酢酸ノギテカンはカンプトテシン以外の耐性株に対し抗腫瘍効果を示した。



: 承認適応外

*1 : 1×10^6 または $1 \times 10^{6.5}$ 個

*2 : NCK 値 (net log cell kill ; 殺腫瘍細胞数を対数変換した値) :

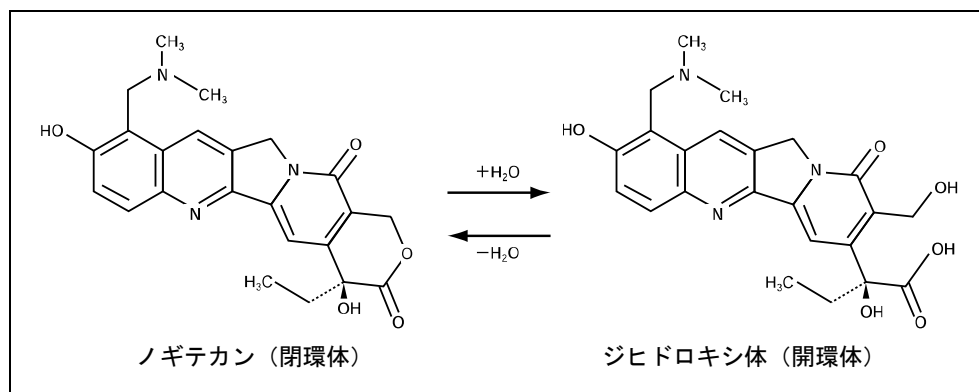
NCK 値 = [(薬物投与群の生存日数中央値 - 1 個の腫瘍細胞移動時のマウス生存日数中央値) / 腫瘍増幅速度^{*}] - log (投与開始日の細胞数^{*})

(※ : 腫瘍細胞数の倍加時間より算出)

(3) 作用発現時間・持続時間

VII. 薬物動態に関する項目

生体内でノギテカン[®]は、ラクトン環が開環したジヒドロキシ体（開環体）と可逆的な平衡状態で存在しているため、本剤投与後の体内動態に関しては、ノギテカンに加えて総ノギテカン（ノギテカン及び開環体の合計）についても検討した。



1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（成人患者）³⁾

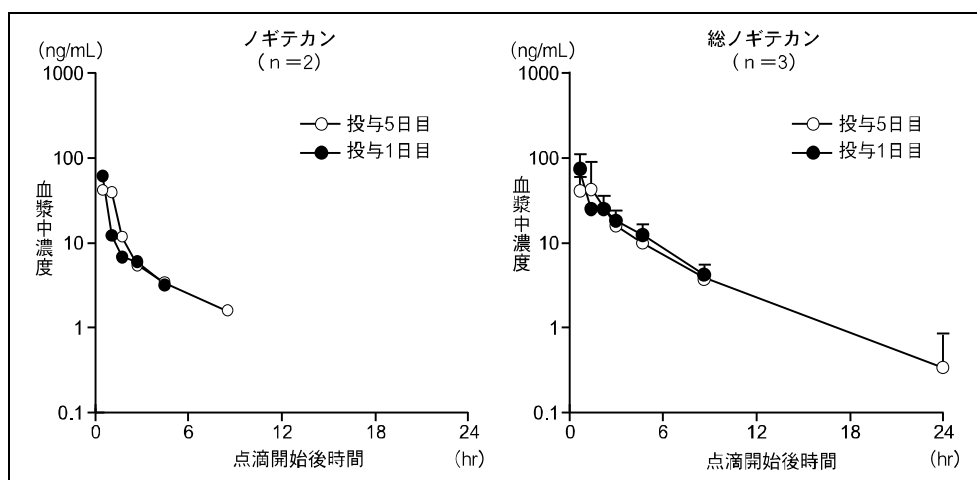
各種悪性腫瘍患者に本剤 5～22.5mg/m² を単回点滴静脈内投与した時の血漿中濃度は、点滴終了時に C_{max} となり、以降二相性に減少し、最終消失相の T_{1/2} はノギテカンで 3～5 時間、総ノギテカンで約 5～7 時間であった。なお、C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量増加に伴って上昇した。

注) 本剤の承認された用法・用量については、「V. 治療に関する項目 2.」を参照のこと。

2) 反復投与（成人患者）³⁾

各種悪性腫瘍患者に本剤 1.0～1.5mg/m²/日を 5 日間連日点滴静脈内投与した時のノギテカン及び総ノギテカンの血漿中濃度は二相性を示して減少し、最終消失相の消失半減期 (T_{1/2}) は約 2～4 時間であった。血漿中薬物動態学的パラメータは、個人間の変動は大きいものの、投与 1 日目と投与 5 日目の間に明らかな差を認めなかった。

各種悪性腫瘍患者におけるノギテカン及び総ノギテカンの血漿中濃度の推移³⁾
(1.0mg/m²/日 5日間連日点滴静脈内投与時)



平均値±標準偏差

各種悪性腫瘍患者に本剤 1.0mg/m²/日を 5日間連日点滴静脈内投与した時の投与 1日目及び 5日目の血漿中薬物動態学的パラメータ³⁾

	測定対象	C _{max} (ng·mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _p ^{*1} (L/hr)	V _{ss} ^{*2} (L)
投与 1日目	ノギテカン (n=2)	58.27	56.79	2.34	23.46	28.2
	総ノギテカン (n=3)	78.20 ±34.37	135.10 ±41.17	2.86 ±0.30	10.56 ±4.38	20.2 ±4.8
投与 5日目	ノギテカン (n=2)	47.13	70.43	3.28	21.84	42.3
	総ノギテカン (n=3)	53.97 ±34.27	149.57 ±57.56	3.59 ±1.65	10.06 ±5.09	28.4 ±12.1

*1: 血漿クリアランス、*2: 分布容積

平均値±標準偏差

3) 腎機能低下患者への投与
(海外データ)

海外の腎機能低下患者に、本剤 0.5~1.5mg/m²/日を 3週間毎に 5日間連日点滴静脈内投与した時の薬物動態学的パラメータは次表のとおりで、腎機能正常患者と比較してノギテカン及び総ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び半減期の延長が認められた。また、軽度の腎機能低下患者 (CLcr 値: 43~59mL/分) では 1.5mg/m²、中等度の腎機能低下患者 (CLcr 値: 21.8~38mL/分) では 0.75mg/m² を投与した時には耐容可能であったことから、海外では CLcr 値が 40mL/分以上の腎機能低下患者では減量の必要はないが、CLcr 値 20~39mL/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¹²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

海外の腎機能低下患者及び腎機能正常患者に本剤を5日間連日
点滴静脈内投与した時の薬物動態学的パラメータ

測定対象	腎機能	CL _{cr} * ¹ (mL/分)	CL _p (L/分/m ²)	V _{ss} (L/m ²)	T _{1/2} * ² (分)	尿中排泄率* ³ (%)	
ノギテカン	正常 (n=14)	104 [64~171]	1.68±1.13	113.3±67.4	92.34	14±9.2	
	低下	軽度 (n=10)	50 [43~59]	1.02±0.47 (39.3% ↓)	135.67±43.85 (19.7% ↑)	142.24 (54.0% ↑)	7.88±3.9 (43.7% ↓)
		中等度 (n=8)	33 [21.8~38]	0.46±0.19 (72.6% ↓)	117.5±64.6 (3.7% ↑)	200.5 (117.1% ↑)	2.87±2.17 (79.5% ↓)
		重度 (n=2)	16 [15.5~17.5]	0.843 (0.566, 1.12)* ⁴	76 (110.9, 41.2)* ⁴	55.4	1.8 (87.1% ↓)
総ノギテカン	正常 (n=14)	104 [64~171]	0.4±0.18	82.76±23.4	152.1	—	
	低下	軽度 (n=10)	50 [43~59]	0.27±0.11 (32.5% ↓)	68.14±17.3 (17.7% ↓)	187.2 (23.1% ↑)	—
		中等度 (n=8)	33 [21.8~38]	0.14±0.05 (65.0% ↓)	56.3±19.1 (32.0% ↓)	306 (101.2% ↑)	—
		重度 (n=2)	16 [15.5~17.5]	0.34 (0.17, 0.51)* ⁴	68.75 (58.5, 79)* ⁴	183.8	—

—：実施せず

平均値±標準偏差（正常に対する割合）

*1：中央値及び範囲、*2：調和平均値、*3：投与量に対する割合、*4：個別値

腎機能正常患者をCL_{cr}値：60mL/分以上、軽度腎機能低下患者をCL_{cr}値：40~59mL/分、
中等度腎機能低下患者をCL_{cr}値：20~39mL/分、重度腎機能低下患者のCL_{cr}値：20mL/分未満とした。

4) 肝機能低下患者への投与¹³⁾

(海外データ)

海外の肝機能低下患者に、本剤 0.5~2.0mg/m²/日を3週間毎に5日間連日点滴静脈内投与した時のノギテカン及び総ノギテカンの血漿中薬物動態学的パラメータ及び総ノギテカンの尿中排泄率は、肝機能正常患者とほぼ同じ値を示したことから、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。

海外の肝機能低下患者及び肝機能正常患者に本剤を5日間連日
点滴静脈内投与した時の薬物動態学的パラメータ

測定対象	肝機能	CL _p (L/分/m ²)	V _{ss} (L/m ²)	T _{1/2} (分)	尿中排泄率* (%)
ノギテカン	正常	1.18±0.74	129±108	157	—
	低下	1.25±0.936	188±124	154	—
総ノギテカン	正常	0.36±0.153	81	176.2	15.34±11.18
	低下	0.31±0.116	87±36	189	12.56±8.4

T_{1/2}：調和平均値、—：実施せず、Mann-Whitney のU検定

平均値±標準偏差（n=14）

*：投与量に対する割合（総ノギテカンとして測定）

肝機能正常患者を血清ビリルビン値：≤1.5mg/dL（範囲0.3~0.7mg/dL）及びクレアチニン値：<1.3mg/dL、
肝機能低下患者を血清ビリルビン値：>1.5mg/dL（範囲1.7~14.9mg/dL）及びクレアチニン値：<1.3mg/dLとした。

(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照のこと
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当しない
(3) バイオアベイラビリティ	該当しない
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	1-(3)「通常用量での血中濃度」の項を参照
(6) 分布容積	1-(3)「通常用量での血中濃度」の項を参照
(7) 血漿蛋白結合率 ¹⁴⁾	ヒトの血漿に ¹⁴ C標識体を添加した時の <i>in vitro</i> 血漿蛋白結合率は、31.4～39.7%であった。
3. 吸収	腸肝循環 ¹⁵⁾ 〈参考〉ラット ラットに ¹⁴ C標識体 0.8mg/kg (4.72mg/m ²) を単回静脈内投与した試験で、腸肝循環はほとんど認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性¹⁶⁾ 該当資料なし
〈参考〉ラット
ラットに¹⁴C 標識体 0.23mg/kg/日 (1.36mg/m²/日) を静脈内投与し、放射能の組織内分布を検討したところ、中枢神経系組織 (大脳、小脳および脊髄等) における放射能は低かった。
- (2) 血液-胎盤関門通過性^{17,18)} 該当資料なし
〈参考〉ラット
妊娠 18 日目ラットに¹⁴C 標識体 0.8mg/kg (4.72mg/m²) を単回静脈内投与した時の放射能は胎盤及び胎児組織に低濃度みられ、放射能の胎児への移行が示唆された。
- (3) 乳汁への移行性¹⁹⁾ 該当資料なし
〈参考〉ラット
分娩 14 日目の授乳ラットに¹⁴C 標識体 0.8mg/kg (4.72mg/m²) を単回静脈内投与したところ、10 分後における放射能の乳汁/血漿比は約 3.6 であり、放射能の乳汁中への移行が示唆された。
- (4) 髄液への移行性 該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性 ヒトの血液に¹⁴C 標識体を添加し、1 分間インキュベートした時の *in vitro* 血球分配率を検討したところ、35.9~59.9%であった¹⁴⁾。
〈参考〉ラット
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かった。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¹⁶⁾。

5. 代謝

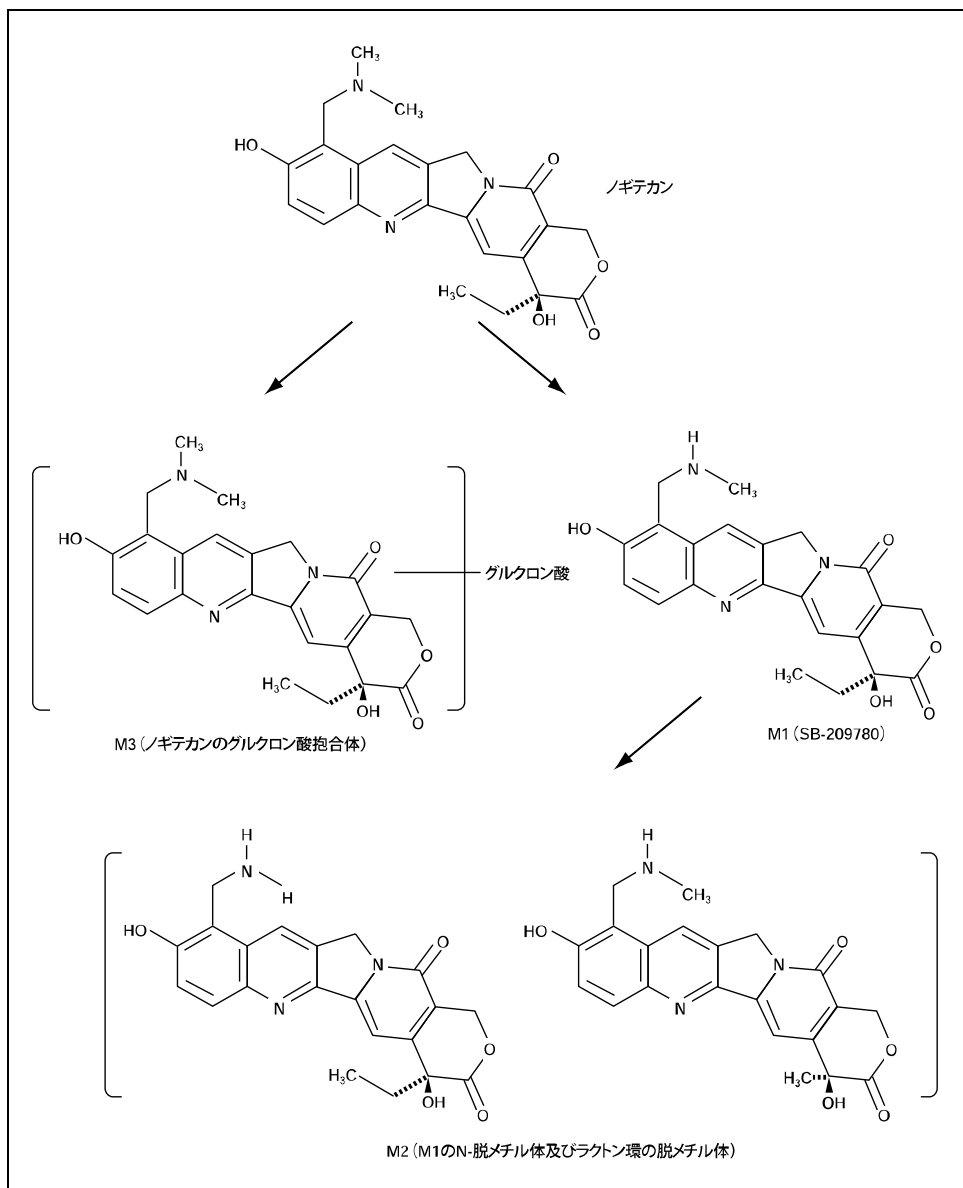
(1) 代謝部位及び代謝経路^{20~22)}

(海外データ)

海外で実施された臨床試験において本剤 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。本剤はヒト肝各 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を示さなかった²⁰⁾。

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^{21, 22)}。

ノギテカンの代謝経路



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ²³⁾	該当資料なし 〈参考〉 マウス ノギテカン塩酸塩の代謝物である N-脱メチル体 SB209780 (M1) は、Lewis 肺癌又は L1210 白血病細胞を移植したマウスで抗腫瘍効果を示したが、効力はノギテカン塩酸塩より弱かった。また、C26 結腸腺癌移植マウスに対して抗腫瘍効果を示さなかった。
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	主に尿中
(2) 排泄率 ^{3,24)}	各種悪性腫瘍患者に、本剤 5.0~22.5mg/m ² 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/m ² /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 ³⁾ 。 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 ²⁴⁾ 。
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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。

本剤の用量制限因子 (DLF) は、白血球数減少、好中球数減少等の骨髄抑制である。国内の臨床試験において、本剤の投与による臨床検査値異常として白血球数減少 (205/207 例、99.0%)、好中球数減少 (189/193 例、97.9%)、赤血球数減少 (188/206 例、91.3%)、ヘモグロビン減少 (188/207 例、90.8%)、血小板数減少 (175/207 例、84.5%) 等の血液毒性所見が主に認められ、グレード3*以上の重篤な白血球数減少 (2,000/mm³未満)、好中球数減少 (1,000/mm³未満)、ヘモグロビン減少 (8.0g/dL 未満)、血小板数減少 (5万/mm³未満) の発現率はそれぞれ (140/207 例、67.6%)、(163/193 例、84.5%)、(106/207 例、51.2%)、(88/207 例、42.5%) であった。これらの骨髄抑制が重度に発現した場合は、患者の生命に危険を及ぼす可能性があること並びに適応患者を明確にし適正使用を推進するために、動物実験、臨床試験、外国の添付文書及び CCSI (企業中核安全性情報)**に基づき「警告」の項を設定した。

本剤の投与に際しては下記事項に留意すること。

- ・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すること。
- ・(1)～(5)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。
- ・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。
- ・本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。
- ・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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

* : 日本癌治療学会「副作用の記載様式/固形がん化学療法効果増強の判定基準:1986年版」に基づき判定。

** : CCSI : Company Core Safety Information (企業中核安全性情報)
国際基準の「使用上の注意」ともいべき情報であり、その市販承認取得会社が全世界の添付文書に共通して反映させるべき安全性情報を記載したもの。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【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
[「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (4) 授乳中の患者
[「10. 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

(1) 国内の臨床試験において重度の血液毒性所見が認められていること、外国の添付文書及びCCSI(企業中核安全性情報)に記載されていることから設定した。

(2) 国内の臨床試験において重度の血液毒性所見が認められており、感染症が増悪することが考えられること、外国の添付文書及びCCSI(企業中核安全性情報)に記載されていることから設定した。

(3) 動物実験(ラット)において催奇形性が認められたこと、外国の添付文書及びCCSI(企業中核安全性情報)に記載されていることから設定した。

(4) 動物実験(ラット)において乳汁中への移行が報告されていること、外国の添付文書及びCCSI(企業中核安全性情報)に記載されていることから設定した。

(5) 一般的に患者が投与薬剤に過敏症の既往歴がある場合、再投与により症状が再発する可能性があるため、本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者での投与は避けること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〈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）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 本剤の用量制限因子 (DLF) は白血球数減少、好中球数減少等の骨髄抑制である。国内の臨床試験において、白血球数減少を含む骨髄抑制が高頻度で認められている。

従って本剤の投与に際しては、投与後の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を十分に観察した上で、適宜増減すること。

【参考】

本邦での小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験では、初回投与量 $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ より開始し、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 $4,000/\text{mm}^3$ 以上 $12,000/\text{mm}^3$ 以下、血小板数 10 万 $/\text{mm}^3$ 以上、ヘモグロビン値 $9.5\text{g}/\text{dL}$ 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 $4,000/\text{mm}^3$ 以上、血小板数 10 万 $/\text{mm}^3$ 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 $1,000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数の最低値が 3 万 $/\text{mm}^3$ 未満となった場合には、次コースの投与量を $0.8\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に減量する。

・投与後、白血球数の最低値が $2,000/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数の最低値が 5 万 $/\text{mm}^3$ 以上の場合には、次コースの投与量を $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に増量できる。

(2) VII. -1. -(3) 3 「腎機能低下患者への投与」の項参照。

5. 慎重投与内容とその理由

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
[「9. 高齢者への投与」の項参照]

(1) 国内の臨床試験において重度の血液毒性所見が認められている。本剤の投与にあたっては、投与後も頻回に血液検査を行い、患者の状態を十分に確認し、必要に応じて減量あるいは副作用が回復してから投与するなど慎重に投与すること。

(2) 海外の臨床試験において、腎障害患者では血漿クリアランスが低下し、血中半減期が延長することが認められている。腎障害のある患者に投与する場合には、投与量を減量する等慎重に投与すること。

VII. -1. -(3) 3 「腎機能低下患者への投与」の項参照。

(3) 国内において間質性肺炎の既往歴又は合併症のある症例に本剤を投与し、間質性肺炎が増悪することが報告されているため、患者の状態を十分に確認し、慎重に投与すること。

(4) 一般的に投与前の一般状態が悪い症例において、副作用が強くあらわれるおそれがあることから、注意を喚起するため記載した。

(5) 「9. 高齢者への投与」の項参照。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意 とその理由及び処 置方法

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。

- (1) 「1. 警告」の項、「2. 禁忌」の項、「4. 用法・用量に関連する使用上の注意」の項、「5. 慎重投与(1)」の項を参照。
- (2) 国内における臨床試験で、悪心・嘔吐（119/207例、57.5%）、食欲不振（118/207例、57.0%）の副作用がみられたことから、注意を喚起するために記載した。
- (3) ラット及びイヌを用いた毒性試験において、性腺に対する毒性が認められた。これは本剤の作用機序である細胞増殖抑制作用によるものと考えられる。また、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する実験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められている。従って、他の悪性腫瘍剤と同様に、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) 本剤投与により易疲労感等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する必要があることから、注意を喚起するために記載した。
- (5) 「公知申請への該当性に係る報告書」に関しては、厚生労働省のウェブサイト <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/d1/s0521-5g.pdf> に掲載されています。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 「公知申請への該当性に係る報告書」に関しては、厚生労働省のウェブサイト http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II148.pdf に掲載されています。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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細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。

(1) 他の抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等)、放射線照射との併用

多くの抗悪性腫瘍剤は、白血球数減少等の骨髄抑制が認められている。また、放射線照射によって骨髄抑制が引き起こされることもある。本剤も同様に、国内における臨床試験で、白血球数減少 (205/207 例、99.0%)、好中球数減少 (189/193 例、97.9%) 等の副作用が認められていることから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線照射との併用により副作用が増強するおそれが考えられる。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注意して投与すること。

(2) 腎陰イオン輸送系阻害剤 (プロベネシド等)

動物実験において、本剤の腎クリアランスは、プロベネシド併用により低値を示した。

プロベネシドは近位尿細管における尿酸の再吸収を阻害し、尿細管分泌を抑制することが知られている。本剤の腎クリアランスがプロベネシド併用により低値を示したことより、本剤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²⁴⁾。これらのことから腎陰イオン輸送系阻害剤を併用した際には、陰イオン輸送系に対する競合阻害が生じて、本剤の腎クリアランスが低下する可能性が推察される。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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が、本剤の腎クリアランスが低下する可能性があることから、本剤と腎陰イオン輸送系阻害剤を併用する際には、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

(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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

(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、生殖器分泌物、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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用の種類及び発現頻度

(投与例数：207例)

副作用の種類		発現例数(%)	グレード別発現例数(%) ^{*1}				
			G 1	G 2	G 3	G 4	G 3以上
消化管障害	悪心・嘔吐	119 (57.5)	69	32	18	—	18 (8.7)
	食欲不振	118 (57.0)	57	42	19	—	19 (9.2)
	口内炎	22 (10.6)	17	3	1	1	2 (1.0)
	下痢	22 (10.6)	15	5		2	2 (1.0)
	腹痛	4 (1.9)	3	1			
	便秘	3 (1.4)	2	1			
	下血	2 (1.0)		1		1	1 (0.5)
	腸管閉塞	2 (1.0)		1	1		1 (0.5)
	腸管麻痺	2 (1.0)	2				
	胃炎	2 (1.0)	2				
	消化管出血 ^{*2}	1 (0.5)				1	1 (0.5)
	心窩部痛	1 (0.5)	1				
	口唇炎	1 (0.5)	1				
肝臓・胆管系障害	肝機能異常 ^{*3}	3 (1.4)	2	1			
泌尿器系障害	血尿	4 (1.9)	4			—	
	尿閉	1 (0.5)	1				
中枢・末梢神経系障害	めまい	2 (1.0)	2				
	四肢軀幹しびれ	1 (0.5)			1	1 (0.5)	
	てんかん様発作	1 (0.5)		1			
抵抗機構障害	感染	1 (0.5)	1				
	带状疱疹	1 (0.5)	1				
	単純疱疹	1 (0.5)	1				
一般的全身障害	発熱	50 (24.2)	29	21		—	
	易疲労感	45 (21.7)	21	18	2	4	
	体重減少	21 (10.1)	19	1	1		
	状態悪化	16 (7.7)	7	5	4		
	頭痛	11 (5.3)	11				
	下肢痛	1 (0.5)		1			
	CRP上昇	1 (0.5)		1			
	胸痛	1 (0.5)	1				
腰痛	1 (0.5)	1					
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛	59 (28.5)	41	14	4	—	
	発疹	1 (0.5)		1			
	湿疹	1 (0.5)	1				
	そう痒	1 (0.5)		1			
呼吸器系障害	気管支炎	2 (1.0)	2				
	呼吸困難	2 (1.0)	1	1			
	上気道感染	1 (0.5)		1			
	咳	1 (0.5)	1				
	鼻閉	1 (0.5)	1				
精神障害	浮遊感	1 (0.5)	1				
	眠気	1 (0.5)	1				
	不安神経症	1 (0.5)	1				
	不眠	1 (0.5)	1				
心拍数・心リズム障害	動悸	1 (0.5)			1	1 (0.5)	
血管(心臓外)障害	静脈炎	3 (1.4)		3			
その他	味覚異常	1 (0.5)	1				

空欄は該当症例がないことを示す

*1：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式/固形がん化学療法効果増強の判断基準：1986年版」に従い、その他の副作用は、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：極めて高度に区別した。なお、「—」は該当グレードがないことを示す。

*2：上部消化管出血

*3：AST(GOT)、ALT(GPT)上昇と記載されていたものは、臨床検査値異常として集計した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 臨床検査値異常の発現頻度

(投与例数：207例)

検査項目	評価例数	発現例数(%)	グレード別発現例数(%) ^{*1}						
			G 1未満 ^{*2}	G 1	G 2	G 3	G 4	G 3以上	
血液学的検査	赤血球数	206	188 (91.3)	—	—	—	—	—	—
	ヘモグロビン値	207	188 (90.8)	—	28	54	94	12	106 (51.2)
	白血球数	207	205 (99.0)	—	11	54	116	24	140 (67.6)
	好中球数	193	189 (97.9)	—	2	24	83	80	163 (84.5)
	好酸球	151	33 (21.9)	—	—	—	—	—	—
	好塩基球	151	18 (11.9)	—	—	—	—	—	—
	リンパ球	153	55 (35.9)	—	—	—	—	—	—
	単球	151	58 (38.4)	—	—	—	—	—	—
	血小板数	207	175 (84.5)	2	44	41	49	39	88 (42.5)
血液生化学的検査	AST(GOT)	207	15 (7.2)	—	13	2	—	—	—
	ALT(GPT)	207	24 (11.6)	—	21	3	—	—	—
	ALP	207	7 (3.4)	1	5	1	—	—	—
	LDH	206	26 (12.6)	—	—	—	—	—	—
	アルブミン	196	33 (16.8)	—	—	—	—	—	—
	総蛋白	206	38 (18.4)	—	—	—	—	—	—
	総ビリルビン	206	9 (4.4)	3	6	—	—	—	—
	BUN	206	12 (5.8)	—	10	1	—	1	1 (0.5)
	クレアチニン	207	4 (1.9)	—	3	1	—	—	—
	Na	207	26 (12.6)	—	—	—	—	—	—
	K	207	21 (10.1)	—	—	—	—	—	—
	Cl	206	31 (15.0)	—	—	—	—	—	—
Ca	181	19 (10.5)	—	—	—	—	—	—	
尿検査	尿糖	185	12 (6.5)	—	—	—	—	—	—
	尿蛋白	185	10 (5.4)	—	8	2	—	—	—
	尿ウロビリノーゲン	184	8 (4.3)	—	—	—	—	—	—
	尿沈渣	124	14 (11.3)	—	—	—	—	—	—

空欄：該当症例なし

*1：グレードは日本癌治療学会「副作用の記載様式/固形がん化学療法効果増強の判定基準：1986年版」による。
 なお、「—」は記載様式がないことを示す。

*2：グレードは0だが、担当医判定で副作用とみなされているもの。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

<参考>

避妊期間について

男性における化学療法終了後の精子損傷や染色体構造異常がみられなくなるまでの期間に関して統一した見解は得られておらず、複数の文献報告において化学療法終了後の避妊が推奨されているが、その期間は、精子形成の1サイクルに該当する3ヵ月以上とするものから数サイクルに相当する1年以上とするものまであり^{25~27)}、本剤の米国の添付文書では、本剤投与中及び投与終了後3ヵ月間の避妊を指導するよう記載している。

一方、女性においては、卵母細胞が完全に成熟して妊娠可能となるまで6ヵ月間を要するといわれており²⁸⁾、本剤の米国の添付文書では、本剤投与中及び投与終了後6ヵ月間の避妊を指導するよう記載している。

11. 小児等への投与

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。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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。

14. 適用上の注意

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。

15. その他の注意

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の報告がある²⁹⁾。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(1) 一般症状・行動及び中枢神経系に及ぼす影響^{30~36)}

マウスの一般症状・行動、自発運動量、ヘキソバルビタール誘発睡眠、メトゾール誘発痙攣増強作用、抗痙攣作用（電撃痙攣）及び鎮痛作用（tail pinch法）において、2.5mg/kg (i. v.) 以下の投与量で特記すべき影響は認められなかった。更に、体温に対しても3.0mg/kg (i. v.) 以下の投与量で影響は認められなかった。

(2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響^{37, 38)}

モルモット摘出回腸の静止張力並びにヒスタミン及び塩化バリウム誘発収縮に対して 0.9×10^{-4} g/mL以下の濃度で影響は認められなかったが、アセチルコリン誘発収縮を 0.9×10^{-4} g/mLで抑制した。

(3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響^{39, 40)}

ペントバルビタール麻酔ラット及び麻酔イヌにおいて、それぞれ2.54及び0.75mg/kg (i. v.) 以下の投与量で呼吸・循環器に対して影響は認められなかった。

(4) 消化器系に及ぼす影響⁴¹⁾

マウスの胃腸管輸送能に対して、2.5mg/kg (i. v.) の投与量で影響は認められなかった。

(5) 水及び電解質代謝に及ぼす影響⁴²⁾

ラットの尿量及び尿中電解質量に対して、0.254mg/kg (i. v.) 以下の投与量で影響は認められなかったが、2.54mg/kg (i. v.) で尿量、尿中電解質量 (Na^+ 、 K^+ 及び Cl^-) 及び尿中総蛋白量を増加させた。

(6) その他の薬理作用^{43, 44)}

電気ウナギ由来のアセチルコリンエステラーゼに対して 0.9×10^{-5} mol/L以下の濃度で阻害作用を示さなかった。ラットの脳の粗シナプス標本におけるムスカリン受容体への結合置換活性は 0.9×10^{-4} mol/Lの濃度でも認められなかった。また、ヒトの赤血球に対する溶血性は0.23g/Lでも認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

45~48)

動物種	1群当たりの匹数	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 mg/kg (mg/m ²)*
ラット	♂♀ 各6	静脈内	1.27 12.69 25	♂♀ 25 (147.5)
イヌ	♂♀ 各5	静脈内	0.37 3.7 6	♂♀ 3.7 (74)

* : 体表面積当たりの投与量(遊離塩基) = 体重当たりの投与量(mg/kg) × 係数(ラット : 5.9kg/m²、イヌ : 20kg/m²)

(2) 反復投与毒性試験

49~55)

ラット及びイヌを用いた4週間及び6ヵ月間静脈内投与試験において、イヌの4週間投与試験で、最高用量である0.02mg/kg/日群の雌1例に切迫屠殺例がみられたが、その他の試験における最高用量(ラットの4週間及び6ヵ月間投与試験ではそれぞれ0.23及び0.023mg/kg/日群、イヌの6ヵ月間投与試験では0.01mg/kg/日群)において本薬の投与に関連する死亡・切迫屠殺例は認められなかった。また、造血器、消化管、精巣、毛嚢等の細胞分裂の盛んな器官・組織に毒性が認められたが、いずれも本薬の主薬効に起因するものと考えられた。以上より、各試験における無毒性量は以下のように推定された。

試 験		無毒性量 mg/kg/日 (mg/m ² /日)*
ラット	4週間投与試験	♂♀ : 0.0023 (0.0136)
	6ヵ月間投与試験	♂♀ : 0.023 (0.136)
イヌ	4週間投与試験	♂♀ : 0.001 (0.02)
	6ヵ月間投与試験	♂ : 0.003 (0.06) ♀ : 0.01 (0.2)

* : 体表面積当たりの投与量に換算した値

(3) 生殖発生毒性試験

56~61)

雄ラットの受胎能試験では、0.115mg/kg/日まで受胎能及び精子形成能に異常は認められなかった。雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、0.23mg/kg/日で卵胞閉鎖の抑制によると考えられる黄体数及び着床数の高値がみられたが、着床前死亡率及び胚吸収率も高値であったため生存胎児数は低値であった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、0.1mg/kg/日で胚吸収率の高値及び胎児体重の低値がみられ、ラットでは催奇形性が認められた。ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、0.1mg/kg/日の母動物に妊娠期間の延長がみられ、F₁出生児に生存率の低下が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性^{62, 63)}

モルモットの全身アナフィラキシー (ASA) 反応及びマウスラットの 48 時間異種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応においては陰性であったが、モルモットの 4 時間及び 48 時間同種 PCA 反応においては陽性を示した。

2) 遺伝毒性^{64~68)}

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性を示したが、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は陽性を示した。このことは、ノギテカン塩酸塩の薬理作用が、真核細胞の I 型トポイソメラーゼ (トポ I) 阻害を介した DNA 複製阻害であるため、トポ I を有する哺乳動物細胞では陽性を、トポ I を持たない細菌では陰性を示したと考えられた。

3) 局所刺激性⁶⁹⁾

製剤と同組成の溶液及びその 10 倍濃縮液 (0.025 及び 0.25mg/mL) をイヌに静脈内単回投与したところ、局所刺激性は生理食塩液と同程度であった。

4) 不純物の毒性⁷⁰⁾

安全性の確認されていない不純物について、規格上限を超える不純物を含むロットをラットに 14 日間静脈内投与し、規格内の不純物を含むロットを投与した時の毒性と比較したところ、規格上限を超える不純物による新たな毒性及び毒性の増強はみられなかった。

5) 依存性

一般毒性試験及び生殖発生毒性試験における一般状態観察並びに一般薬理試験において、明らかな急性中枢神経作用は認められなかったことから、本剤が依存性を有する可能性は低いものと判断し、依存性試験は実施しなかった。

6) がん原性

本剤はトポ I 阻害を介した DNA 複製阻害作用を有する遺伝毒性物質であり、がん原性を有すると考えられたため、がん原性試験は実施しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ハイカムチン注射用 1.1mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ノギテカン塩酸塩 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（バイアル及び外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	遮光、室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	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。
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	薬液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。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	「VIII. -14. 適用上の注意」の項参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	1 バイアル
7. 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	同効薬：イリノテカン塩酸塩
9. 国際誕生年月日	1996年5月28日

X. 管理的事項に関する項目

- | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | <p><製造販売承認年月日>
2007年3月28日</p> <p><参考>
ハイカムチン注射用として
2000年12月22日</p> <p><承認番号>
21900AMX00902</p> <p><参考>
ハイカムチン注射用として
21200AMY00242</p> | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|--------------------|-----------|--------------|-----------|
| 11. 薬価基準収載年月日 | 2007年6月15日 | | | | | | | | |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | <p>2011年2月23日
がん化学療法後に増悪した卵巣癌の適応追加</p> <p>2013年6月14日
小児悪性固形腫瘍の適応追加</p> <p>(V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果、2. 用法及び用量を参照のこと)</p> <p>2015年11月20日
進行又は再発の子宮頸癌の適応追加</p> | | | | | | | | |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 該当しない | | | | | | | | |
| 14. 再審査期間 | 6年：2000年12月22日～2006年12月21日（終了） | | | | | | | | |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。 | | | | | | | | |
| 16. 各種コード | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT(9桁)コード</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト
電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ハイカムチン注射用
1.1mg</td> <td>114334802</td> <td>4240408D1037</td> <td>620005197</td> </tr> </tbody> </table> | 販売名 | HOT(9桁)コード | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト
電算コード | ハイカムチン注射用
1.1mg | 114334802 | 4240408D1037 | 620005197 |
| 販売名 | HOT(9桁)コード | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト
電算コード | | | | | | |
| ハイカムチン注射用
1.1mg | 114334802 | 4240408D1037 | 620005197 | | | | | | |
| 17. 保険給付上の注意 | <p>本製剤は、骨髄抑制が強いため、投与に際しては緊急時に十分対処ができる設備の整った医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ熟達した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定すること。</p> | | | | | | | | |

XI. 文献

1. 引用文献

- 1, 2) 社内資料
- 3) Kobayashi, K., et al. : Int. J. Clin. Oncol., 7(3) : 177, 2002
- 4~6) 社内資料
- 7) Burris III, H. A., et al. : J. Natl. Cancer Inst., 84(23) : 1816, 1992
- 8~11) 社内資料
- 12) O'Reilly, S., et al. : J. Clin. Oncol., 14(12) : 3062, 1996
- 13) O'Reilly, S., et al. : J. Natl. Cancer Inst., 88(12) : 817, 1996
- 14~23) 社内資料
- 24) Zamboni, W. C., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 284(1) : 89, 1998
- 25) Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defect induced by cancer chemotherapies. Journal of the National Cancer Institute Monographs, 34, 31-35, 2005. Andrew J. Wyrobek, Thomas E. Schmid, Francesco Marchetti.
- 26) Sperm DNA damage and cancer treatment. International Journal of Andrology, 25, 255-261, 2002. Ian D. Morris.
- 27) Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects APMIS 106, 24-36, 1998. Peter Meidahl Petersen, Niels E. Skakkebaek, Aleksander Giwercman.
- 28) Prevention of Chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. Human Reproduction Update, 20, 759-774, 2014. Hadassa Roness, Lital Kalich-Philosoph, Dror Meirow.
- 29) Rowinsky, E. K., et al. : J. Clin. Oncol., 14(12) : 3074, 1996
- 30~70) 社内資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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

用法及び用量：

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。
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。
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。

本剤は、既治療例の小細胞肺癌患者を対象として、アメリカ、スイス、カナダ等38ヵ国で承認されている。また、既治療例の卵巣癌を対象として、イギリス、アメリカ等の欧米諸国、オーストラリア、南アフリカ等72ヵ国で承認されている（2003年1月現在）。

※イギリス及びアメリカにおける添付文書の概要については次頁を参照のこと。

イギリス及びアメリカにおける添付文書の概要（2010年8月現在）

英国	
効能・効果	<p>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 <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。</p>
用法・用量	<p>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。</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 $9 g/dL$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>トポテカンの推奨投与量は、$1.5 mg/m^2$（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</p> <p>2コース目以降の投与量</p> <p>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$< 9 g/dL$（必要ならば輸血後）のときは、再投与してはならない。</p> <p>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。</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、$0.25 mg/m^2/日$の減量を行い、投与量を$1.25 mg/m^2/日$にする（更に必要であれば、引き続き$1.0 mg/m^2$まで減量）。</p> <p>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。</p> <p>臨床試験においては、投与量が$1 mg/m^2$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。</p> <p>子宮頸癌</p> <p>初回量</p> <p>トポテカンの推奨投与量は、$0.75 mg/m^2/日$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$50 mg/m^2/日$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。</p> <p>2コース目以降の投与量</p> <p>トポテカンは、好中球数が$1.5 \times 10^9/L$未満、血小板数が$10 \times 10^9/L$及びヘモグロビン量が$9 g/dL$未満（必要ときは輸血後）であるときは再投与してはならない。</p> <p>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。</p> <p>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$0.60 mg/m^2/日$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$0.45 mg/m^2/日$まで減量）。</p> <p>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。</p> <p>腎機能障害患者</p> <p>単剤療法（卵巣癌及び小細胞肺癌）</p> <p>クレアチンクリアランスが$20 mL/min$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$20 \sim 39 mL/min$の患者には$0.75 mg/m^2/日$の5日間投与を推奨する。</p>

XII. 参考資料

	<p>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。</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>
承認年月	1996年11月12日

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>Stage IVB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>
用法・用量	<p>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$>1,500/\text{mm}^3$、血小板数$>100,000/\text{mm}^3$でなければならない。ハイカムチンの推奨投与量は$1.5\text{mg}/\text{m}^2$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分間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$0.25\text{mg}/\text{m}^2$ ($1.25\text{mg}/\text{m}^2$となる) 減量する。血小板数が$25,000/\text{mm}^3$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）。</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$>1,500/\text{mm}^3$、血小板数$>100,000/\text{mm}^3$でなければならない。ハイカムチンの推奨投与量は$0.75\text{mg}/\text{m}^2$を、21日間の治療コースの1、2、3日目に1日1回、30分間以上かけて点滴静注し、シスプラチン$50\text{mg}/\text{m}^2$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（$<1,000/\text{mm}^3$であり体温が38°C又は100.4°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、$0.6\text{mg}/\text{m}^2$にするべきである。血小板数が$25,000/\text{mm}^3$以下の場合も同様に20%減量して$0.6\text{mg}/\text{m}^2$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$0.45\text{mg}/\text{m}^2$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（クレアチンクリアランス：$40\sim60\text{mL}/\text{min}$）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（クレアチンクリアランス：$20\sim39\text{mL}/\text{min}$）では、投与量を$0.75\text{mg}/\text{m}^2$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$1.5\text{mg}/\text{dL}$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$1.5\text{mg}/\text{dL}$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>
承認年月（または米国における開発の有無）	1996年5月28日

2. 海外における臨床
支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

「公知申請への該当性に係る報告書」（がん化学療法後に増悪した卵巣癌）

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性についてより抜粋

【設定の妥当性について】（効能・効果）

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 ヶ月より短い例、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®（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ピ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ピシン（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。

【設定の妥当性について】（用法・用量）

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、管理可能であるとする。

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。

「公知申請への該当性に係る報告書」に関しては、厚生労働省のウェブサイト <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/d1/s0521-5g.pdf> に掲載されています。

「公知申請への該当性に係る報告書」(小児悪性固形腫瘍)

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性についてより抜粋

【設定の妥当性について】(効能・効果)

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、再発又は難治性の横紋筋肉腫、ESFT、神経芽腫を中心とした小児悪性固形腫瘍に対する本薬の有用性が医学薬学上公知であると判断したことから、当該効能・効果を設定することが妥当と判断した。

効能・効果の表記については、厚生労働省に設置された「抗がん剤併用療法に関する検討会」での検討経緯等も踏まえ、これまでに得られている知見を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により使用されるのであれば、前治療の有無等に関する内容や癌腫の詳細は表記せずに「小児悪性固形腫瘍」とすることで差し支えないと判断した。

【設定の妥当性について】(用法・用量)

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人小児悪性固形腫瘍患者に対する本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

また、海外臨床試験成績及び国内の臨床使用実態において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 1 日 1 回 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間連日点滴静注 (21 日間間隔) の用法・用量で発現した主な有害事象については、概ね国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。

また、本邦では、既に他癌腫で本薬 $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 5 日間静脈内投与 (21 日間間隔) 及び本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 5 日間静脈内投与 (21 日間間隔) の用法・用量が承認されており、日本人における一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により適切な患者選択がなされ、かつ適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用における当該用法・用量は管理可能と考える。

以上より、検討会議は、日本人の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 1 日 1 回 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間連日点滴静注 (21 日間間隔) の有用性は、医学薬学上公知であることから、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

「公知申請への該当性に係る報告書」に関しては、厚生労働省のウェブサイト http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-III148.pdf に掲載されています。



文献請求 No.	HCM-10
----------	--------

日本化薬 医療関係者向け情報サイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2019年2月作成
HCM-10-DAI-201902-11-1-00