2023年12月改訂（第13版）

日本標準商品分類番号
８７４２４

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
注射用ノギテカン塩酸塩

ハイカムチン®注射用1.1mg

HYCAMTIN® for injection 1.1mg

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)] 注）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バイアル中 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
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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） 販売開始年月日：2001年 4月 2日
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　FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社　医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本ＩＦは2023年5月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第3小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領 2008 以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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．

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ，IF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，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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

IFを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いただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的特性……2
3. 製品の製剤学的特性……2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……3
6. ＲＭＰの概要……3

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）又は本質……4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……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、定量法……6

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形……7
2. 製剤の組成……7
3. 添付溶解液の組成及び容量……7
4. 力価……7
5. 混入する可能性のある夾雑物……8
6. 製剤の各種条件下における安定性……8
7. 調製法及び溶解後の安定性……8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……9
9. 溶出性……11
10. 容器・包装……11
11. 別途提供される資材類……11
12. その他……11

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果……12
2. 効能又は効果に関連する注意……12
3. 用法及び用量……12
4. 用法及び用量に関連する注意……14
5. 臨床成績……15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……34
2. 薬理作用……34

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……39
2. 薬物速度論的パラメータ……41
3. 母集団（ポピュレーション）解析……41
4. 吸収……42
5. 分布……42
6. 代謝……45
7. 排泄……47
8. トランスポーターに関する情報……47
9. 透析等による除去率……47
10. 特定の背景を有する患者……48
11. その他……49

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……50
2. 禁忌内容とその理由……50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……51
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……51
5. 重要な基本的注意とその理由……51
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……52
7. 相互作用……54
8. 副作用……55
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……60
10. 過量投与……60
11. 適用上の注意……60
12. その他の注意……60

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 …… 61
2. 毒性試験 …… 62

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 …… 64
2. 有効期間 …… 64
3. 包装状態での貯法 …… 64
4. 取扱い上の注意 …… 64
5. 患者向け資材 …… 64
6. 同一成分・同効薬 …… 64
7. 国際誕生年月日 …… 64
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 64
9. 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 …… 64
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 65
11. 再審査期間 …… 65
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 65
13. 各種コード …… 65
14. 保険給付上の注意 …… 65

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献 …… 66
2. その他の参考文献 …… 67

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 …… 68
2. 海外における臨床支援情報 …… 71

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 72
2. その他の関連資料 …… 72

略語一覧

略　語	用　　語	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ASA	active systemic anaphylaxis	(能動) 全身アナフィラキシー
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-t}	area under the serum concentration-time curve from zero to t	T (時間) までの血漿中濃度下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCSI	company core safety information	企業中核安全性情報
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CL_{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_p	plasma clearance	血漿クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration	最高血漿中濃度
CPT	camptothecin	カンプトテシン
CPT-11	irinotecan	イリノテカン塩酸塩
CYP	cytochrome P-450	チトクロム P450
DLF	dose Limiting Factor	用量制限因子
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ECOG performance status	ECOG performance status	ECOG が提唱した全身状態を日常生活動作のレベルに応じ 0～4 の 5 段階で表した指標
ED	extensive disease	進展型
ESFT	ewing sarcoma family tumors	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GI_{50}	50% growth inhibition	細胞増殖を 50%抑制する濃度
GOG	genecologic oncology group	米国婦人科腫瘍グループ
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
LD	limited disease	限局型
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology	国際医薬用語集
MR	minimal response	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量

略　語	用　　語	
NC	no change	変化なし
NCK	net log cell kill	殺腫瘍細胞数を対数変換した値
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ND	not detected	検出されず
NE	not evaluable	評価不能
NGT	nogitecan	ノギテカン
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
P.S.	performance status	全身状態
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	レシスト（固形がんの治療効果判定のためのガイドライン）
$T_{1/2}$	half-life	消失半減期
Vd	volume of distribution	分布容積
V_{ss}	volume of distribution steady state	定常状態の分布容積

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あり、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、膀胱内出血等の重篤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 ビーチャム社が、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、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抗腫瘍効果を有するノギテカン塩酸塩の合成に成功した。

海外においては、臨床試験（静脈内投与）により抗腫瘍効果が確認され、米国、EU 等多数の国で小細胞肺癌、卵巣癌、子宮頸癌の適応を取得している。

本邦においては、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 月より発売を開始した。

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 月に「ハイカムチン注射用 1.1mg」として承認された。

次いで、公知申請[注)]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。

また、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・用量が追加承認された。

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

小細胞肺癌に対する承認取得時に付された承認条件により、製造販売後臨床試験及び 159 例の使用成績調査（2001 年 5 月 1 日～2005 年 3 月 31 日）が実施され、2014 年 2 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

注）公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

Ⅰ.概要に関する項目

2．製品の治療学的特性

(1) 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阻害と DNA の断片化を引き起こし細胞死を誘導する（*in vitro*）。

（「Ⅵ. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 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）無効のヒト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（*in vivo*）。

（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(3) 小細胞肺癌の既治療症例を対象とした国内後期第Ⅱ相試験において、奏効率 23.3%（24/103 例）を示した。主な副作用は白血球数減少、好中球数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少等の臨床検査値異常と食欲不振、悪心・嘔吐、発熱等の自他覚症状であった。

（「Ⅴ．5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

(4) 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Ⅰ相試験(202 試験；シスプラチンとの併用投与）において、奏効率 27.3%(3/11 例）を示した。主な副作用は白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少の臨床検査値異常と悪心、倦怠感、食欲減退、脱毛症の自他覚症状であった。

（「Ⅴ．5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

(5) 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海外第Ⅲ相試験において、本剤とシスプラチン併用投与群はシスプラチン併用投与群に対し有意に全生存期間を延長した（併用投与群 9.4 ヵ月、単独群 6.5 ヵ月）。主な有害事象はヘモグロビン減少、白血球数減少の臨床検査値異常と全身症状、消化管系（その他）の自他覚症状であった。

（「Ⅴ．5. (4) 検証的試験」の項参照）

(6) 重大な副作用として、骨髄抑制及び消化管出血（下血も含む）、間質性肺炎、肺塞栓症、深部静脈血栓症、高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞が報告されている。

（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3．製品の製剤学的特性

特になし

4．適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

(参考)

2000 年 12 月の小細胞肺癌に対する承認取得時に、「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さらなる明確化を目的として、国内で適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。」との承認条件が付された。

製造販売後臨床試験（エトポシドとの併用試験；362 試験、シスプラチンとの併用試験；508 試験）及び使用成績調査を実施し、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得たことにより 2014 年 2 月に承認条件が解除された。

（「Ⅴ．5.（6）治療的使用」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

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

HYCAMTIN® 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）

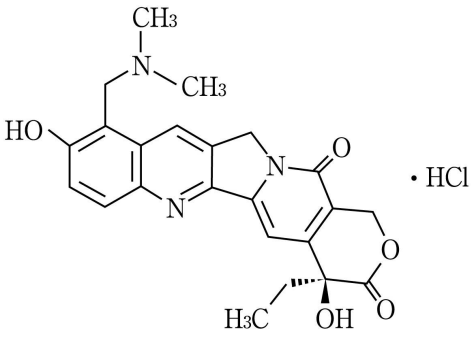
（2）洋名（命名法）

Nogitecan Hydrochloride（JAN）
topotecan（INN）

（3）ステム（ｓｔｅｍ）

トポイソメラーゼⅠ阻害作用を持つ抗悪性腫瘍薬：-teca

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{23}H_{23}N_3O_5$･HCl
分子量：457.91

５．化学名（命名法）又は本質

(+)-(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（IUPAC）

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

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1ｇ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1ｇ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 13.64～15.57%（n=3）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）

(6) 分配係数

(22℃)

pH	混合容量 (mL)		分配係数
	1-オクタノール	緩衝液	
5.1	5	15	0.60
7.4	10	10	0.49
9.3	5 5	10 15	0.26 0.25

(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～＋101°

(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	48 ヵ月	規格内
加速試験		5℃	シリカゲル入りのポリエチレン二重袋	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	45℃	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヵ月	規格内
	湿度	25℃/90%RH	褐色ガラス瓶（開栓）	3 ヵ月	1 ヵ月で水分量の増加が認められ規格外となった。
			褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヵ月	規格内
	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、含量の低下が認められ規格外となった。
			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	規格内

試験項目（長期保存試験）：性状、確認試験、純度試験、水分、含量
（加速試験及び苛酷試験）：性状、確認試験、旋光度、純度試験、水分、含量

＊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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法

「日局 液体クロマトグラフ法（絶対検量線法)」による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

（1）剤形の区別

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）

（2）製剤の外観及び性状

ごくうすい黄色～うすい黄緑色の凍結乾燥製剤

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

pH：2.5～3.5（本品１バイアルに水 4mL を加えて溶かした液）
浸透圧比：約１（0.9%生理食塩液に対する比）
比重：1.01262（ハイカムチン 1.1 mgの１バイアルに生理食塩水 1.1mL を正確に加えて溶解した。）

（5）その他

バイアル中の気体：窒素
バイアル内圧：0.83 bar

２．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ハイカムチン注射用 1.1mg
有効成分	１バイアル中 ノギテカン塩酸塩　1.2 mg （ノギテカンとして　1.1 mg）
添加剤	D-マンニトール　13.2 mg 酒石酸　5.5 mg pH 調節剤　適量

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

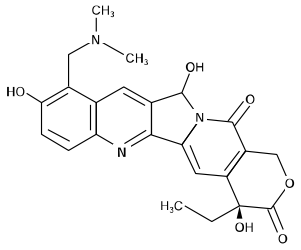
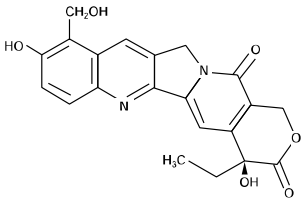
４．力価

該当資料なし

Ⅳ. 製剤に関する項目

5．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&FS-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	(+)-(4*S*)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9,12-trihydroxy-1*H*-pyrano[3,4:6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*,12*H*)-dionemonohydrochloride(5-hydroxynogitecan)	
SK&FS-107564	(+)-(4*S*)-10-hydroxymethyl-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1*H*-pyrano[3,4:6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*,12*H*)-dione(9-hydroxymethyl-10-hydroxycamptothecin)	

6．製剤の各種条件下における安定性[1)]

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℃/60%RH	無色透明ガラス製バイアル瓶*1	36ヵ月	規格内
	加速試験		40℃/75%RH	無色透明ガラス製バイアル瓶*1	6ヵ月	規格内
4mg	苛酷試験	温度	60℃	無色透明ガラス製バイアル瓶*1	3ヵ月	規格内
		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	規格内
				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	規格内

試験項目：
長期保存・加速試験：性状、pH、純度試験、水分、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量
苛酷試験：性状、確認試験、pH、純度試験、含量
＊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

7．調製法及び溶解後の安定性

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。
溶解後の安定性：「Ⅳ．8．他剤との配合変化（物理化学的変化）」の項参照

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

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 pH8 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[2)]。

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
アクチット注［500mL］(18184)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.4	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	定量		100.0	100.6	100.1	99.7	97.3
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	無色澄明
	pH	5.3	3.8	3.7	3.7	3.8	3.8
	定量		100.0	99.7	100.4	100.0	99.6
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	無色澄明
	pH	5.2	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
	定量		100.0	99.8	99.6	98.2	97.7
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	無色澄明
	pH	5.1	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
	定量		100.0	100.2	100.2	98.7	99.6
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	わずかに黄緑色澄明
	pH	6.1	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	定量		100.0	98.0	97.0	96.2	93.6
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	無色澄明
	pH	5.3	4.5	4.6	4.6	4.5	4.7
	定量		100.0	101.1	99.4	100.1	101.4
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	無色澄明
	pH	5.0	4.3	4.3	4.3	4.3	4.2
	定量		100.0	97.7	98.1	97.2	98.4
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	無色澄明
	pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
	定量		100.0	99.3	100.2	100.7	98.5
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	無色澄明
	pH	5.4	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	定量		100.0	100.2	97.7	97.0	96.2
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	無色澄明
	pH	5.0	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
	定量		100.0	99.5	99.1	98.6	98.7
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	黄緑色澄明
	pH	7.6	7.5	7.5	7.5	7.5	7.4
	定量		100.0	96.2	92.4	85.1	76.1
フィシザルツ-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	無色澄明
	pH	5.1	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
	定量		100.0	99.5	99.6	99.2	97.9
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	無色澄明
	pH	3.9	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
	定量		100.0	99.0	98.6	98.9	98.3
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	無色澄明
	pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
	定量		100.0	100.4	97.6	97.7	99.5
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	無色澄明
	pH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	定量		100.0	97.8	97.9	96.6	96.5
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	白濁
	pH	6.0	4.4	4.3	4.3	4.5	4.4
	定量		100.0	99.6	98.8	99.1	100.0
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	わずかに黄緑色澄明
	pH	6.4	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1
	定量		100.0	98.9	95.1	93.5	91.4
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	わずかに黄緑色澄明
	pH	6.3	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	定量		100.0	98.8	95.4	92.5	91.3
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	無色澄明
	pH	5.1	4.3	4.2	4.3	4.4	4.3
	定量		100.0	100.8	100.7	99.8	99.8

定量値は配合直後に対するノギテカンの残存率（%）

９．溶出性	該当しない
10. 容器・包装	
（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
（2）包装	１バイアル
（3）予備容量	バイアル容量：4.7mL（肩部まで）
（4）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
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	該当資料なし

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

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

5.1 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。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

5.2 本剤を投与する場合には、「17. 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。
［17.1.5、17.1.6 参照］

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

(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/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、1.5mg/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、0.75mg/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、0.75mg/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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

【小細胞肺癌】

第Ⅰ相試験（026 試験）

初期用量 5 mg/m^{2}から増量し、最大耐用量（MTD：Maximum Tolerated Dose）を検討した。その結果、単回投与試験では MTD に到達しなかったが、5 日間投与試験では、MTD は 1.5mg/m^2/day と推定され、好中球数を含めた白血球数減少が用量制限因子（DLF：Dose Limiting Factor）と判断された。一方、海外の第Ⅱ相臨床試験において一部の癌種に対して 1.2mg/m^2/day で奏効例が認められていたことから、前期第Ⅱ相試験の推奨用法・用量は MTD の一段階低用量である「1.2mg/m^2/day を 5 日間連日投与後、16 日間休薬」を 1 コースとし、これを繰り返すとした。

前期第Ⅱ相試験（019 試験）

第Ⅰ相試験の推奨用法・用量に従い、小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果及び安全性を検討した。未治療例（ED 症例）で 33.3%（2/6）、既治療例で 26.7%（4/15）の奏効率を示し、奏効例が 15 例中 3 例以上であったことから、Fleming の一標本多段階法[3)]に従い、既治療例を対象とした後期第Ⅱ相試験に進むことは妥当と判断した。なお、因果関係が否定でいない死亡例が発現したため、初回投与量を 1.0mg/m^2/day に変更し減量規定を追加した。

後期第Ⅱ相試験（020 試験、021 試験）

第Ⅰ相試験の推奨用法・用量の初回投与量を 1.0mg/m^2/day に変更して、小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果及び安全性を検討した。奏効率は25.0%（24/96 例）（95%信頼区間 16.7～34.9%）であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定していた閾値有効率 15%を超えていた。有害事象は主に血液毒性であったが、一過性であり、G-CSF 製剤等による処置により認容可能であると判断された。

【進行又は再発の子宮頸癌】

海外第Ⅲ相試験（GOG-179 試験）の用法・用量を用いて、日本人におけるノギテカン塩酸塩/シスプラチン（CDDP）併用療法（NC 療法）の安全性と有効性を確認するために、進行・再発子宮頸癌患者を対象に第Ⅰ相試験が実施された。

21 日間を 1 コースとし、第 1～3 日目に本剤 0.75mg/m^{2}を、第 1 日目に CDDP 50mg/m^{2}を静脈内投与し、18 日間休薬、原則 6 コース実施した。

本試験で認められた副作用はノギテカン単剤投与で報告されている副作用の発現状況とほぼ同様であり、発現した骨髄抑制及びそれに伴う感染症は管理が可能と考えられた。また 15 例中 3 例（20%）に有効例が認められ、日本人の進行・再発子宮頸癌患者に対する NC 療法（海外既承認用法・用量）の忍容性、安全性及び有効性が確認された。

【がん化学療法後に増悪した卵巣癌】

公知申請 「Ⅴ. 5.（7）その他」の項参照

【小児悪性固形腫瘍】

公知申請 「Ⅴ. 5.（7）その他」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。［9.2、16.6.1 参照］

〈小細胞肺癌〉

7.2 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。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。［8.1、11.1.1、17.1.2 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/m^2/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。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

7.3 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。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。［8.1、11.1.1 参照］

〈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

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.4 本剤と併用するシスプラチンの投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。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。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。［8.1、11.1.1、17.1.5、17.16 参照］

〈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

【解説】

7.1「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

7.2-7.4 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 1.0mg/m^2/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/mm^{3}以上12,000/mm^{3}以下、血小板数10万/mm^{3}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/mm^{3}以上、血小板数10万/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/mm^{3}未満又は血小板数の最低値が3万/mm^{3}未満となった場合には、次コースの投与量を0.8mg/m^2/日に減量する。

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

5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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：該当しない

子宮頸癌（効能追加時）

試験		対象	用法・用量の概略	評価項目
国内第Ⅰ相試験 (202試験)	◎	進行または再発の子宮頸癌患者 15例	単群オープン試験 21日間を1サイクルとして、第1～3日目に本薬 0.75mg/m^2/day、第1日目にCDDP 50mg/m^2/dayを静脈内投与	有効性 安全性
海外第Ⅲ相試験 (GOG-179試験)	◎	進行または再発の子宮頸癌患者 364例 ①150例 ②64例 ③150例	無作為化比較試験 ①21日間を1サイクルとして、第1～3日目に本薬 0.75mg/m^2/day、第1日目にCDDP 50mg/m^2/dayを静脈内投与 ②28日間を1サイクルとして、第1、15及び21日目にMTX 30mg/m^2/day、第2、15、及び22日目にVBL 3mg/m^2/day、第2日目にADM 30mg/m^{2}及びCDDP 70mg/m^{2}を静脈内投与 ③21日間を1サイクルとして、第1日目にCDDP 50mg/m^2/dayを静脈内投与	有効性 安全性

◎：評価資料
本薬：ノギテカン塩酸塩、CDDP：シスプラチン、MTX：メトトレキサート、VBL：ビンブラスチン硫酸塩、ADM：ドキソルビシン塩酸塩

(2) 臨床薬理試験

【小細胞肺癌】

第Ⅰ相試験（026 試験）[4)]

単回投与試験

各種固形癌患者に対し、初期用量を 5 mg/m^2 とし、Fibonacci の変法により増量した。22.5mg/m^2 に達した段階でも最大耐用量（MTD：Maximum Tolerated Dose）に到達しなかったため、海外での MTD が 22.5mg/m^2 であることを考慮し、MTD は 22.5mg/m^2 以上であると推定した。用量制限因子（DLF：Dose Limiting Factor）は白血球数減少であり、ほとんどの症例において投与開始より 3 週間で回復した。

5 日間連日投与試験

各種固形癌患者に対し、初期用量を 0.5mg/m^2/day として、Fibonacci の変法により増量した。1.2mg/m^2/day 及び 1.5mg/m^2/day においてグレード 3 以上の白血球数減少及び好中球数減少の発現例数に大きな違いはみられなかったが、1.5mg/m^2/day においてグレード 4 の好中球数減少の発現例が多かったことから、MTD を 1.5mg/m^2/day と推定し、好中球数を含めた白血球数減少を DLF と判断した。海外の第Ⅱ相臨床試験において、一部の癌種に対して 1.2mg/m^2/day で奏効例が認められていたことから、前期第Ⅱ相試験の推奨用法・用量は 1.2mg/m^2/day を 5 日間連日投与後、16 日間休薬し（3 週間毎）、これを繰り返すこととした。

【子宮頸癌】

第Ⅰ相試験（202 試験）[5)]

ノギテカン塩酸塩/シスプラチン（CDDP）併用療法（NC 療法）の日本人における安全性と有効性を確認するために、根治的治療（手術又は放射線療法）の適応とならない進行・再発子宮頸癌患者 15 例を対象に実施した。

21 日間を 1 サイクルとし、第 1～3 日目に本剤 0.75mg/m^2 を、第 1 日目に CDDP 50mg/m^2 を静脈内投与し、18 日間休薬し、原則 6 サイクル実施した。

主な副作用は、悪心 86.7%（13/15 例）、倦怠感 86.7%（13/15 例）、食欲減退 80.0%（12/15 例）、脱毛症 60.0%（9/15 例）等であった。また、主な臨床検査値異常は、白血球数減少 100%（15/15 例）、好中球数減少 100%（15/15 例）、ヘモグロビン減少 100%（15/15 例）、赤血球数減少 93.3%（14/15 例）等であった。重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 26.7%（4/15 例）、発熱 20.0%（3/15 例）、感染、尿路感染、ヘモグロビン減少及び好中球数減少各 13.3%（2/15 例）等であったが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗腫瘍効果（奏効率）は RECIST ver 1.1 を優先し、測定可能病変の腫瘍径がこの基準に満たない患者は婦人科がん化学療法の直接効果判定基準にて評価した。奏効率は、RECIST ver 1.1 で 27.3%（3/11 例）[95%信頼区間：6.0,61.0]、婦人科がん化学療法の直接効果判定基準で 0%（0/4 例）であった。

本試験で認められた副作用はノギテカン単剤投与で報告されている副作用の発現状況とほぼ同様であり、発現した骨髄抑制及びそれに伴う感染症は管理が可能と考えられた。また 15 例中 3 例（20%）に有効例が認められた。以上により、日本

人の進行・再発子宮頸癌患者に対する NC 療法の忍容性、安全性及び有効性が確認された。

【卵巣癌】

第Ⅰ相試験（101 試験）

再発卵巣癌患者（6 例）を対象に、本剤 1.5mg/m^2 の 5 日間連日投与を 3 週間毎に繰り返した。有効性は PR（1/4 例）、SD（3/4 例）であった。

主な副作用は白血球数減少 100%（6/6 例）、好中球数減少 100%（6/6 例）、ヘモグロビン減少 100%（6/6 例）、赤血球数減少 100%（6/6 例）の臨床検査値異常と、悪心 100%（6/6 例）、食欲減退 100%（6/6 例）、脱毛症 100%（6/6 例）、下痢 66.7%（4/6 例）の自他覚症状であった。

（3）用量反応探索試験

【小細胞肺癌】

1）前期第Ⅱ相試験（019 試験）[6)]

目的	ノギテカン塩酸塩の原発性肺癌（小細胞肺癌）に対する抗腫瘍効果及び安全性を検討する。
試験デザイン	Fleming の一標本多段階法[3)]に基づく多施設オープン試験
対象	小細胞肺癌 登録例：未治療 6 例、既治療 15 例 適格例：未治療 6 例、既治療 15 例 完全例：未治療 6 例、既治療 15 例 安全性解析対象症例：21 例
主な登録基準	①組織診または細胞診により悪性腫瘍であることが確認された症例 ②原則として標準治療によって効果が得られなかった症例 ・未治療の ED 症例 ・既治療の ED 及び LD 症例で 2 つ以内のレジメンによる化学療法が行われた症例
主な除外基準	①薬物過敏症の既往歴のある症例 ②重篤な合併症を有する症例 ③妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性及び妊娠を希望している女性
試験方法*1	初回用量 1.2mg/m^2/day を 5 日間連日投与後、16 日間休薬を 1 コースとし、病態の進行が認められない限り 2 コース以上投与する。 【増量基準】 1 コース投与後、白血球数及び血小板数の最低値がグレード 2 以下（白血球数 2,000/mm^3 以上、血小板数 5 万/mm^3 以上）の場合、2 コース以降の用量を 1.5mg/m^2/日に増量可能とする。 【減量基準】 グレード 4 の白血球減少又は血小板減少（白血球数 1,000/mm^3 未満、血小板数 3 万/mm^3 未満）を認めた場合には、次コースの用量を 0.8mg/m^2/日に減量可能とする。
評価項目	抗腫瘍効果、安全性
判定基準	・日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」 ・日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の副作用の記載様式（1986 年版）

結果	抗腫瘍効果（奏効率） 未治療例（ED 症例）33.3%（2/6 例、適格例・完全例） 既治療例 26.7%（4/15 例、適格例・完全例） 安全性 主な自・他覚的副作用は食欲不振（14/21 例、66.7%）、悪心・嘔吐（11/21 例、52.4%）、脱毛（7/21 例、33.3%）、発熱（5/21 例、23.8%）、主な臨床検査値異常は白血球数減少（21/21 例、100%）、好中球数減少（20/20 例、100%）、赤血球数減少（19/21 例、90.5%）、ヘモグロビン値減少（19/21 例、90.5%）、血小板数減少（18/21 例、85.7%）であった。 第 1 段階において、目標症例数 15 例中 4 例が奏効例であったことから、Fleming の一標本多段階法 [3] に従い、後期第Ⅱ相試験に進むことが妥当と判断した。

＊1 初回投与量を1.0mg/m^2/dayに変更し、増量基準の2コース以降の用量を「1.2mg/m^2/dayに増量可能」に変更すると共に減量基準を設定した。

抗腫瘍効果

		適格例	完全例	PR	MR	NC	PD	NE#	適格例		完全例	
									奏効率（%）	95% 信頼区間	奏効率（%）	95% 信頼区間
小細胞肺癌	未治療例（ED症例）	6	6	2	1	1	2	0	2/6 (33.3)	4.3～77.7	2/6 (33.3)	4.3～77.7
	既治療例	15	15	4	1	5	5	0	4/15 (26.7)	7.8～55.1	4/15 (26.7)	7.8～55.1

#：評価不能例

効果発現までの時期

前治療	PR 数	効果発現までの時期#		
		日数	コース数	総投与量（mg/m^2）
無	2	30.5（18～43）	1.5（1～2）	7.9（5.0～10.8）
有	4	18.5（4～33）	1.5（1～2）	8.0（6.0～12.0）
合計	6	24.5（4～43）	1.5（1～2）	8.0（5.0～12.0）

#：投与開始より効果（PR以上）発現までの期間　　中央値（範囲）

自・他覚的副作用発現例数

副作用の種類		小細胞肺癌
		21 例（%）
消化管障害	悪心・嘔吐	11（52.4）
	食欲不振	14（66.7）
	口内炎	4（19.0）
	下痢	1（ 4.8）
	下血	2（ 9.5）
抵抗機構障害	感染	1（ 4.8）
一般的全身障害	易疲労感	4（19.0）
	発熱	5（23.8）
	下肢痛	1（ 4.8）
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛	7（33.3）
血管（心臓外）障害	静脈炎	1（ 4.8）

臨床検査値異常

検査項目		小細胞肺癌	
		評価例数	発現例数（%）
血液学的検査	赤血球数	21	19（90.5）
	ヘモグロビン値	21	19（90.5）
	白血球数	21	21（100）
	好中球数	20	20（100）
	好酸球	18	0（ 0）
	好塩基球	18	0（ 0）
	リンパ球	18	1（ 5.6）
	単球	18	0（ 0）
	血小板数	21	18（85.7）
血液生化学的検査	AST（GOT）	21	1（ 4.8）
	ALT（GPT）	21	2（ 9.5）
	ALP	21	0（ 0）
	LDH	21	1（ 4.8）
	アルブミン	21	3（14.3）
	総タンパク	21	2（ 9.5）
	総ビリルビン	21	0（ 0）
	BUN	21	2（ 9.5）
	クレアチニン	21	0（ 0）
	Na	21	0（ 0）
	K	21	0（ 0）
	Cl	21	0（ 0）
	Ca	20	0（ 0）
尿検査	尿糖	17	0（ 0）
	尿タンパク	17	0（ 0）
	尿ウロビリノーゲン	17	0（ 0）
	尿沈渣	10	0（ 0）

2）後期第Ⅱ相試験（020 試験、021 試験）[7)]

目的	ノギテカン塩酸塩の小細胞肺癌既治療例に対する抗腫瘍効果及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設オープン試験 独立した 2 つのグループ A、B で同一の治験実施計画書により実施した。
対象	小細胞肺癌の既治療例 登録例：106 例（グループ A 53 例、グループ B 53 例） 適格例：103 例（グループ A 52 例、グループ B 51 例） 完全例（2 コース完遂）：96 例（グループ A 50 例、グループ B 46 例）
主な登録基準	①組織診または細胞診により原発性小細胞肺癌と診断された症例 ②既治療例（下記の条件をすべて満たす症例） ・前治療として１つのレジメンによる化学療法が行われた症例 ・標準的治療法によって効果が得られた（PR 以上）が、その後再発又は悪化した症例 ・前化学療法の終了から 8 週以上経過している症例 ・放射線照射の終了から 8 週以上経過している症例（ただし照射部位が測定・評価部位以外の場合には、4 週間以上経過していればよい。） ・原発部位を非切除の症例 ③治験薬の副作用を的確に評価し得る臓器機能が保持されている症例 ヘモグロビン値　9.5g/dL 以上 白血球数　4,000/mm³ 以上 12,000/mm³ 以下 血小板数　10 万/mm³ 以上 AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP　各施設の正常値上限の 2 倍以下 （ただし、原疾患によると判断される場合を除く） 総ビリルビン　1.5mg/dL 以下 血清クレアチニン　各施設の正常値の上限以下 ④Performance Status（P.S.）が 0～2 の症例
主な除外基準	①重篤な薬剤過敏症の既往歴のある症例 ②重篤な合併症を有する症例 ③妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性及び妊娠を希望している女性
試験方法	初回用量 1.0mg/m²/day*を 5 日間連日投与後、16 日間休薬を 1 コースとし、病態の進行が認められない限り 2 コース以上（可能な限り 4 コース以上）投与する。 【2 コース以降の投与に関する規定】 2 コース以降の投与は、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を確認したのち実施する。 【増量基準】 1 コース投与後、白血球数及び血小板数の最低値がグレード 2 以下（白血球数 2,000/mm³ 以上、血小板数 5 万/mm³ 以上）の場合、2 コース以降の用量を 1.2mg/m²/day に増量可能とする。 【減量基準】* グレード 4 の白血球数減少又は血小板数減少（白血球数 1,000/mm³ 未満、血小板数 3 万/mm³ 未満）を認めた場合には、次コースの用量を 0.8mg/m²/day に減量する。
評価項目	抗腫瘍効果（予後因子別も含む）、安全性
判定基準	・日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」 ・日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」 ・日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」による副作用記載様式（1986 年版）

結果	効果（奏効率） 適格例 グループA：25.0%（13/52例）　グループB：21.6%（11/51例） 両グループ併せての奏効率：23.3%（24/103例） （95%信頼区間　15.5～32.7%） 完全例 グループA：26.0%（13/50例）　グループB：23.9%（11/46例） 両グループ併せての奏効率：25.0%（24/96例） （95%信頼区間16.7～34.9%） 適格例、完全例ともに95%信頼区間の下限値は事前に設定していた閾値有効率15%を超えていた。 安全性 自・他覚的副作用 グループA、Bそれぞれの主な副作用は食欲不振62.0%（31/50例）、58.7%（27/46例）、悪心・嘔吐58.0%（29/50例）、60.9%（28/46例）、発熱46.0%（23/50例）、26.1%（12/46例）、脱毛34.0%（17/50例）、23.9%（11/46例）等であり、消化管障害、一般的全身障害の発現率が高かった。 臨床検査値異常 グループA、Bそれぞれの主な副作用は、白血球数減少100%（50/50例）、100%（46/46例）、好中球数減少100%（50/50例）、97.8%（45/46例）、ヘモグロビン減少92.0%（46/50例）、89.1%（41/46例）、赤血球数減少96.0%（48/50例）、100%（45/45例）、血小板数減少90.0%（45/50例）、84.8%（39/46例）であった。 本薬との因果関係が否定できない死亡例が1例認められた（胸部放射線照射及びシスプラチンを含む化学療法（1回施行）の治療歴を有する症例で、本薬投与中に合併症の間質性肺炎が悪化し、4コースの最終投与から9日目に気胸を併発し死亡）。

＊前期第Ⅱ相試験（小細胞肺癌）において1.2mg/m^2/dayで死亡例が認められたこと及び1.0mg/m^2/dayにおいても効果が認められたことから、用法・用量を1.0mg/m^2/day、5日間連日投与を3週ごとに繰り返すとした。

患者背景（適格例）

背景因子		グループA	グループB	合計
性別	男	36	40	76
	女	16	11	27
年齢（歳）	42～49	3	2	5
	50～59	13	15	28
	60～69	25	19	44
	70～75	11	15	26
	範囲	42～75		
	平均(SD)	62.6（7.8）		
P.S.	0	12	13	25
	1	31	33	64
	2	9	5	14
前治療	化学療法のみ	20	19	39
	化学療法＋放射線照射	30	32	62
	化学療法＋放射線照射＋その他	1	0	1
	化学療法＋その他	1	0	1
前化学療法	白金系製剤＋エトポシド(PE)	30	40	70
	イリノテカン塩酸塩(CPT-11)含む	10	8	18
	その他	12	3	15
病期*1	I	4	3	7
	II	1	1	2
	IIIA	4	8	12
	IIIB	10	4	14
	IV	33	35	68
投与コース数	中央値	2	2	2
	範囲	1～7	1～8	1～8
総計		52	51	103

背景因子			グループA	グループB	合計
評価部位	原発巣		32	33	65
	*2 転移巣	リンパ節	28	30	58
		脳	12	13	25
		肝	9	8	17
		肺	7	5	12
		副腎	5	7	12
		胸水	2	4	6
		骨	0	2	2
		腎	2	0	2
		椎体近傍	1	0	1
		膵臓	0	1	1

＊1：本治験開始直前の病期
＊2：重複あり

抗腫瘍効果

	グループ	症例数	抗腫瘍効果（症例数） CR	PR	MR	NC	PD	NE*1	奏効例（%）	信頼区間*2（%）
適格例	A	52	0	13	3	19	11	6	13/52（25.0）	15.5～36.8
	B	51	1	10	2	16	19	3	11/51（21.6）	12.6～33.2
	合計	103	1	23	5	35	30	9	24/103（23.3）	15.5～32.7
完全例	A	50	0	13	3	18	11	5	13/50（26.0）	16.1～38.1
	B	46	1	10	2	14	19	0	11/46（23.9）	14.0～36.5
	合計	96	1	23	5	32	30	5	24/96（25.0）	16.7～34.9

＊1：評価不能例
＊2：A、B各グループ90%信頼区間、合計95%信頼区間

奏効例（PR以上）の効果発現時期と奏効期間

中央値（範囲）

グループ	症例数	効果発現時期*1 日数	コース数	総投与量（mg/m²）	効果持続期間*2（日数）	奏効期間*3（日数）
A	13	28（8～58）	2（1～3）	11（5～15）	49（30～127）	126（78～747）
B	11	32（7～89）	2（1～5）	10（5～27）	55（28～155）	131（64～229）
合計	24	30（7～89）	2（1～5）	10（5～27）	49.5（28～155）	130（64～747）

＊1：投与開始より効果（PR以上）発現までの期間
＊2：PR以上持続期間
＊3：投与開始より明らかな病変の増大、新病変の出現、又は後療法の開始日までのうち一番短い期間

自・他覚的副作用発現率

副作用の種類		グループA(50例)						グループB(46例)						合計(96例)	
		発現例数(%)	グレード別発現例数(%)#					発現例数(%)	グレード別発現例数(%)#					発現例数(%)	
			G1	G2	G3	G4	G3以上		G1	G2	G3	G4	G3以上		G3以上
消化管障害	食欲不振	31(62.0)	11	15	5	−	5(10.0)	27(58.7)	19	7	1	−	1(2.2)	58(60.4)	6(6.3)
	悪心・嘔吐	29(58.0)	19	6	4	−	4 (8.0)	28(60.9)	19	3	6	−	6(13.0)	57(59.4)	10(10.4)
	下痢	10(20.0)	7	3				4(8.7)	4					14(14.6)	
	口内炎	4(8.0)	4					5(10.9)	4	1				9(9.4)	
	腹痛	3(6.0)	2	1				1(2.2)	1					4(4.2)	
	便秘	2(4.0)	1	1				1(2.2)	1					3(3.1)	
	胃炎							2(4.3)	2					2(2.1)	
	心窩部痛	1(2.0)	1											1(1.0)	
	腸管麻痺	1(2.0)	1											1(1.0)	
	口唇炎							1(2.2)	1					1(1.0)	
呼吸器系障害	気管支炎							2(4.3)	2					2(2.1)	
	上気道感染	1(2.0)		1										1(1.0)	
	咳	1(2.0)	1											1(1.0)	
	鼻閉	1(2.0)	1											1(1.0)	
	呼吸困難							1(2.2)	1					1(1.0)	
中枢・末梢神経系障害	四肢躯幹しびれ	1(2.0)			1		1(2.0)							1(1.0)	1(1.0)
	てんかん様発作	1(2.0)		1										1(1.0)	
	めまい							1(2.2)	1					1(1.0)	
精神障害	不安神経症	1(2.0)	1											1(1.0)	
	浮遊感	1(2.0)	1											1(1.0)	
	不眠							1(2.2)	1					1(1.0)	
心拍数心リズム障害	動悸	1(2.0)			1		1(2.0)							1(1.0)	1(1.0)
一般的全身障害	発熱	23(46.0)	13	10		−		12(26.1)	8	4		−		35(36.5)	
	易疲労感	14(28.0)	7	7				11(23.9)	6	4	1		1(2.2)	25(26.0)	1(1.0)
	体重減少	7(14.0)	7					12(26.1)	10	1	1		1(2.2)	19(19.8)	1(1.0)
	状態悪化	9(18.0)	4	3	2		2(4.0)	5(10.9)	2	1	2		2(4.3)	14(14.6)	4(4.2)
	頭痛	1(2.0)	1					5(10.9)	5					6(6.3)	
	胸痛							1(2.2)	1					1(1.0)	
	腰痛							1(2.2)	1					1(1.0)	
	CRP上昇							1(2.2)		1				1(1.0)	
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛	17(34.0)	13	1	3	−	3(6.0)	11(23.9)	11			−		28(29.2)	3(3.1)
	湿疹	1(2.0)	1											1(1.0)	
	発疹							1(2.2)		1				1(1.0)	
	そう痒							1(2.2)		1				1(1.0)	
抵抗機構障害	帯状疱疹	1(2.0)	1											1(1.0)	
	単純疱疹							1(2.2)	1					1(1.0)	
泌尿器系障害	血尿	3(6.0)	3			−		1(2.2)	1			−		4(4.2)	
	尿閉							1(2.2)	1					1(1.0)	
血管(心臓外)障害	静脈炎							2(4.3)		2				2(2.1)	

空欄は該当症例がないことを示す。
#：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。

臨床検査値異常発現例数（副作用）

副作用の種類		グループA		グループB		合計	
		評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)
血液学的検査	赤血球数	50	48 (96.0)	45	45 (100)	95	93 (97.9)
	ヘモグロビン値	50	46 (92.0)	46	41 (89.1)	96	87 (90.6)
	白血球数	50	50 (100)	46	46 (100)	96	96 (100)
	好中球数	50	50 (100)	46	45 (97.8)	96	95 (99.0)
	好酸球	40	15 (37.5)	33	12 (36.4)	73	27 (37.0)
	好塩基球	40	7 (17.5)	33	8 (24.2)	73	15 (20.5)
	リンパ球	40	22 (55.0)	35	21 (60.0)	75	43 (57.3)
	単球	40	27 (67.5)	33	23 (69.7)	73	50 (68.5)
	血小板	50	45 (90.0)	46	39 (84.8)	96	84 (87.5)
血液生化学的検査	AST(GOT)	50	8 (16.0)	46	1 (2.2)	96	9 (9.4)
	ALT(GPT)	50	10 (20.0)	46	6 (13.0)	96	16 (16.7)
	ALP	50	1 (2.0)	46	2 (4.3)	96	3 (3.1)
	LDH	49	9 (18.4)	46	12 (26.1)	95	21 (22.1)
	アルブミン	48	9 (18.8)	45	15 (33.3)	93	24 (25.8)
	総蛋白	49	15 (30.6)	46	14 (30.4)	95	29 (30.5)
	総ビリルビン	50	5 (10.0)	46	0 (0)	96	5 (5.2)
	BUN	50	1 (2.0)	45	6 (13.3)	95	7 (7.4)
	クレアチニン	50	0 (0)	46	1 (2.2)	96	1 (1.0)
	Na	50	12 (24.0)	46	9 (19.6)	96	21 (21.9)
	K	50	7 (14.0)	46	9 (19.6)	96	16 (16.7)
	Cl	49	11 (22.4)	46	13 (28.3)	95	24 (25.3)
	Ca	46	5 (10.9)	44	10 (22.7)	90	15 (16.7)
尿検査	尿糖	49	5 (10.2)	41	3 (7.3)	90	8 (8.9)
	尿タンパク	49	4 (8.2)	41	2 (4.9)	90	6 (6.7)
	尿ウロビリノーゲン	49	3 (6.1)	41	3 (7.3)	90	6 (6.7)
	尿沈渣	41	8 (19.5)	33	4 (12.1)	74	12 (16.2)

＜骨髄抑制発現及び回復の期間＞

前期第Ⅱ相試験及び小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験において、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以下に示す。

白血球数及び好中球数の変動及びNadir到達日数、回復日数（中央値）

G-CSF使用	白血球数						好中球数					
	評価コース数	Nadir#1 (/mm³)	Nadir#1 到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数#2	評価コース数	Nadir#1 (/mm³)	Nadir#1 到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数#2
全コース	279	2000 (800～4600)	10	268	257	16	279	864.0 (180.0～4960.0)	10	269	237	16
G-CSF非使用コース	116	2600 (1500～4600)	11	105	96	21	116	1057.2 (187.2～3459.2)	13	109	80	21
G-CSF使用コース	163	1800 (800～3200)	9	163	161	14	163	739.53 (180.0～4960.0)	9	160	157	14

#1：中央値（範囲）
#2：投与開始から白血球数は4000/mm³以上、好中球数は2000/mm³以上までの日数
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」のグレード1以上を発現コースとした。

血小板数及びヘモグロビン値の変動及びNadir到達日数、回復日数（中央値）

処置	血小板数						ヘモグロビン値					
	評価コース数	Nadir#1 ($\times10^4/mm^3$)	到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数#2	評価コース数	Nadir#1 (g/dL)	到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数#2
全コース	279	9.0 (1.0～40.7)	14	154	154	20	279	8.8 (5.5～14.5)	14	176	101	21
非処置コース	269	9.3 (1.0～40.7)	14	144	144	19	260	9.0 (5.8～14.5)	14	157	89	21
処置コース	10	2.45 (1.0～3.6)	11.5	10	10	23	19	6.7 (5.5～9.1)	10	19	12	19

#1：中央値（範囲）
#2：投与開始から血小板数は10万/mm^3以上、ヘモグロビン値は9.5g/dL以上までの日数
血小板数10万/mm^3、ヘモグロビン値9.5g/dL未満に減少したコースを発現コースとした。

【卵巣癌】

第Ⅱ相試験（231試験）

再発卵巣癌患者（19例）を対象に、本剤1.5mg/m^2の5日間連日投与を3週間毎に繰り返した。有効性はSD（8/11例）、PD（3/11例）であった。

主な副作用は白血球数減少100%（18/18例）、好中球数減少94.4%（17/18例）、ヘモグロビン減少100%（18/18例）、赤血球数減少100%（18/18例）の臨床検査値異常と、悪心 61.1%（11/18 例）、疲労 61.1%（11/18 例）、食欲減退 55.6%（10/18例）の自他覚症状であった。

(4) 検証的試験

1)有効性検証試験

【子宮頸癌】

海外第Ⅲ相試験（GOG-179 試験）[8)]

目的	根治的治療（手術又は放射線療法）の適応とならない進行・再発子宮頸癌に対するシスプラチン（CDDP)/ノギテカン塩酸塩併用療法（NC 療法）の生存期間延長効果、安全性について、CDDP 単独投与と比較した。
試験デザイン	多施設共同無作為化比較試験
対象	進行・再発子宮頸癌患者　各群 150 例 有効性解析集団：CDDP 群 146 例、NC 群 147 例 有害事象解析対象 CDDP 群：被験薬を投与しなかった 2 例を除く 144 例 NC 群：被験薬を投与しなかった 7 例を除く 140 例
主な登録基準	①手術又は放射線による根治的治療の対象とならない病期ⅣB 期、再発又は残存子宮頸癌（扁平上皮癌、腺扁平上皮癌又は腺癌）が組織学的に確定診断された症例 ②20 歳以上の女性 ③ECOG performance status 0-2 ④好中球数≥2,000/mm^3、ヘモグロビン≥9.0g/dl、血小板数≥100,000/mm^3 ⑤前治療の影響のない症例
主な除外基準	放射線との併用を除く単独の化学療法歴のある症例
試験方法	1 サイクル 3 週間とし CDDP 群：CDDP 50mg/m^2　day1（i.v.） NC 群：ノギテカン塩酸塩 0.75mg/m^2　day1, 2, 3 CDDP 50mg/m^2　day1（i.v.） 病勢進行または許容できない有害事象により治療中止となるまで最大 6 コース継続。
主要評価項目	全生存期間（OS）
副次評価項目	無増悪生存期間（PFS）、奏効率（ORR）、安全性
判定基準	GOG 効果判定基準（子宮頸がん化学療法直接判定基準）
解析方法	log-rank 検定（全生存期間、無増悪生存期間） Pearson χ^2検定（奏効率）
結果	抗腫瘍効果 全生存期間（中央値） CDDP 群 6.5 ヵ月（n=146）、NC 群 9.4 ヵ月（n=147）　(P=0.033) 無増悪生存期間（中央値） CDDP 群 2.9 ヵ月（n=146）、NC 群 4.6 ヵ月（n=147）　(P=0.026) 奏効率 CDDP 群 12%（18/146 例）、NC 群 24%（36/147 例）　(P=0.0073) 安全性 主な有害事象（発現率 50%以上） CDDP 群（n=144） ヘモグロビン減少 90.3%（130/144 例）、白血球数減少 29.9%（43/144 例）、好中球数減少 19.4%（28/144 例）、血小板数減少 14.6%（21/144 例）、全身症状 61.8%（89/144 例）、消化管系（その他）55.6%（80/144 例）、悪心 54.9%（79/144 例）、疼痛（その他）50.0%（72/144 例） NC 群（n=140） ヘモグロビン減少 93.6%（131/140 例）、白血球数減少 91.4%（128/140 例）、好中球数減少 89.3%（125/140 例）、血小板数減少 74.3%（104/140 例）、全身症状 68.6%（96/140 例）、消化管系（その他）62.9%（88/140 例）、悪心 55.0%（77/140 例）、疼痛（その他）58.6%（82/140 例）

全生存期間

	症例数	中央値（ヵ月） (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値 log-rank 検定
CDDP 群	146	6.5 (5.8-8.8)	0.762 (0.593-0.979)	0.033
NC 群	147	9.4 (7.9-11.9)		

無増悪生存期間

	中央値 （ヵ月）	95%信頼区間	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値 log-rank 検定
CDDP 群 n=146	2.9	2.6-3.5	0.761 (0.597-0.969)	0.026
NC 群 n=147	4.6	3.5-5.7		

奏効率

反応		奏効			非奏効				Pearson χ^2検定
		CR	PR	計 (CR+PR)	SD	PD	評価 不能	計 (SD＋PD＋ 評価不能)	p 値[a]
CDDP 群 (n=146)	n (%)	4 (3)	14 (10)	18 (12)	70 (48)	51 (35)	7 (5)	128 (88)	0.0073
NC 群 (n=147)	n (%)	14 (10)	22 (15)	36 (24)	61 (41)	38 (26)	12 (8)	111 (76)	

a：非奏効例に対する奏効例についてのCDDP群に対するNC群の比較を表す。

2)安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

2001 年 5 月～2005 年 3 月の期間で使用成績調査を実施し、登録症例 162 例を集積した。安全性解析対象 159 例に認められた副作用のうち、発現率が 10%以上の事象は、血小板数減少 48.4%（77/159 例)、白血球数減少 47.2%（75/159 例)、貧血 33.3%（53/159 例)、好中球数減少 27.0%（43/159 例)、ヘモグロビン減少 15.7%（25/159 例)、白血球減少症 14.5%（23/159 例)、血小板減少症 13.2%（21/159 例)、赤血球数減少 12.0%（19/159 例）であった。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項を参照）

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件「小細胞肺癌に対する国内における本剤の臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。」により、以下2つの試験が実施された。

1）エトポシドとの併用試験（362試験）[9)]

目的	小細胞肺癌患者に対するノギテカン塩酸塩/エトポシド併用療法の最大耐用量（MTD）の推定、推奨用量の決定、推奨用量における安全性及び有効性の予備的検討
対象	小細胞肺癌患者 MTD推定段階：各用量3～6例 安全性及び抗腫瘍効果検討段階：15例
試験デザイン	オープン試験
試験方法	1）MTD推定段階 ノギテカン塩酸塩：0.5または0.75mg/m^2 day1-5 エトポシド：80mg/m^2 day3-5 21日ごとに繰り返す。 2）安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階 MTD推定段階で推定された推奨用法・用量
主な登録基準	①組織診又は細胞診により小細胞肺癌であることが確認されている症例 ②MTDの推定段階 既治療例：1レジメンの化学療法及び/又は放射線療法施行例 未治療例：化学療法及び放射線療法未施行のED症例 ③推奨用量における安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階 未治療例：未治療のED症例 ④前治療実施最終日からの経過期間 （既知症例対象の「MTDの推定」段階のみ） a）BRM製剤：2週間以上 b）ニトロソウレア系薬剤、MMC、CBDCA：4週間以上 c）その他の抗がん剤、放射線療法及び手術療法：4週間以上 ⑤P.S.（Performance Status）：0または1
判定基準	有効性：日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」 安全性：NCI Common Toxicity Criteria
結果	1）MTD 既治療例：0.5mg/m^{2}と推定、推奨用量は0.5mg/m^2 未治療例：用量制限毒性（DLT）が認められず、推奨用量は0.75mg/m^{2}と推定 2）安全性 10%以上発現した有害事象は、脱毛80%（12/15例）、食欲不振73.3%（11/15例）、悪心66.7%（10/15例）、疲労・倦怠53.3%（8/15例）、PS悪化46.7%（7/15例）、頭痛、嘔吐及び下痢各40%（6/15例）等であった。 3）有効性 既治療例：奏効例は認められなかった。（0/6例） 未治療例：奏効例　7/9例（77.8%） 0.5mg/m^{2}群：2/3例 0.75mg/m^{2}群：5/6例

2）シスプラチンとの併用試験（508 試験）[10)]

目的	小細胞肺癌患者に対するノギテカン塩酸塩/シスプラチン併用療法の最大耐用量（MTD）の推定、未治療例に対する推奨用量の決定及び安全性及び有効性の予備的検討
対象	小細胞肺癌患者 1）MTD 推定段階 既治療例及び未治療例の MTD の推定 各用量：3 例、安全性解析対象：34 例 2）安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階 未治療例に対する推奨用量の決定と安全性、有効性の検討 登録症例：44 例 安全性解析対象・有効性解析対象：44 例
試験デザイン	オープン試験（第Ⅰ・Ⅱ相臨床試験）
試験方法	1）MTD 推定段階 ノギテカン塩酸塩：0.50～1.40mg/m^2/day*1　day1～5 シスプラチン（CDDP）：60mg/m^2/day　day1 または 5 21 日間を 1 コースとする。 2）安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階 MTD 推定段階の結果から A 群、B 群を設定した。A 群と B 群を各群 15 例で比較（検討 1）し、この結果を踏まえて、さらに A 群又は B 群（14 例）で安全性・有効性を検討（検討 2）する。 A 群 ノギテカン塩酸塩：0.65mg/m^2/day　day1～5（i.v.） シスプラチン（CDDP）：60mg/m^2/day　day1（i.v.） 21 日間を 1 コースとする。 B 群 ノギテカン塩酸塩：1.0mg/m^2/day　day1～5（i.v.） シスプラチン（CDDP）：60mg/m^2/day　day5（i.v.） 21 日間を 1 コースとする。
主な登録基準	①組織診又は細胞診により小細胞肺癌であることが確認されている症例 ②MTD の推定段階 既治療例：1 レジメンの化学療法及び/又は放射線療法施行例 未治療例：化学療法及び放射線療法未施行の ED 症例 ③安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階 未治療例：未治療の ED 症例 ④前治療実施最終日からの経過期間は以下の基準とする。 （既知症例対象の「MTD の推定」段階のみ） a)BRM 製剤：2 週間以上 b)ニトロソウレア系薬剤、MMC、CBDCA：4 週間以上 c)その他の抗がん剤、放射線療法及び手術療法：4 週間以上 ⑤P.S.（Performance Status）：0 または 1
除外基準	①重篤な感染症及びその他の重篤な合併症（消化管出血、腎疾患、心疾患など）を有する患者 ②胸水、腹水、心嚢水を有する患者で、穿刺排液、対空内投与などの処置の必要性のある患者 ③明らかな間質性肺炎又は肺線維症を有する患者 ④コントロール不良な糖尿病患者 ⑤過去にハイカムチン投与を受けた患者
判定基準	日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」

結果	1) MTD 推定段階 ①MTD 既治療例 CDDP day1 投与群：0.65 mg/m^2 未治療例 CDDP day1 投与群：0.65 mg/m^2 CDDP day5 投与群：1.4 mg/m^2 用量制限因子（DLT）：血液学的毒性 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 ②安全性（有害事象） 主な有害事象（発現率 10%以上）は食欲不振 85.3%（29/34 例）、悪心 76.5%（26/34 例）、疲労及び脱毛症各 70.6%（24/34 例）、嘔吐及び便秘各 52.9%（18/34 例）等であった。重篤な有害事象は高アミラーゼ血症、膿胸及び起立・歩行障害/脳梗塞各 1 例（2.9%）であった。また、本剤投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。 ③結論 国内前期第Ⅱ相試験において、本剤 1.2mg/m^2 単独投与時に消化管出血に伴う全身状態の悪化による死亡が認められていること、及び本剤の承認用量が 1.0mg/m^2 であることが考慮され、未治療患者における推奨用量は以下のように推定された。 ・CDDP 60mg/m^2 day1 投与の場合 ノギテカン塩酸塩 0.65 mg/m^2 day1-5 i.v. ・CDDP 60mg/m^2 day5 投与の場合 ノギテカン塩酸塩 1.0 mg/m^2 day1-5 i.v. 2) 安全性及び抗腫瘍効果の予備的検討段階 検討 1 において、A 群に比較して B 群で血液毒性の軽減が示され、両群間で有効性に差異は認められなかったことにより、検討 2 では B 群の用法・用量で安全性及び有効性が評価された。 ①安全性 主な有害事象（発現率10%以上）は、悪心84.1%（37/44例）、食欲不振 81.8%（36/44 例）、脱毛症及び疲労各 75.0%（33/44 例）、便秘 65.9%（29/44例）、嘔吐 52.3%（23/44 例）等であり、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は発熱性好中球減少、めまい（回転性）、血小板減少症各 2.3%（1/44 例）であった。 また、本剤投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。 B 群に比較して A 群で血液学的毒性が強い傾向が認められた。 ②有効性 奏効率 検討 1： A 群 80.0%（12/15 例） B 群 80.0%（12/15 例） 検討 2： 検討 1（15 例）＋検討 2（14 例）：82.8%（24/29 例）

＊1　0.50, 0.65, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4m^2/dayの6段階を設定

（7）その他

公知申請への該当性に係る報告書

1. 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 ヵ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®（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/m^2/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考える。したがって、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、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。

【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 ヵ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
https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5g.pdf に掲載されています。

2.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0.75mg/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1.0mg/m^2/dayを5日間静脈内投与(21日間間隔)及び本薬1.5mg/m^2/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0.75mg/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と考えることから、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
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II148.pdfに掲載されています。

＊ESFT:ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

VI. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

イリノテカン塩酸塩
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、電子添文を参照すること。

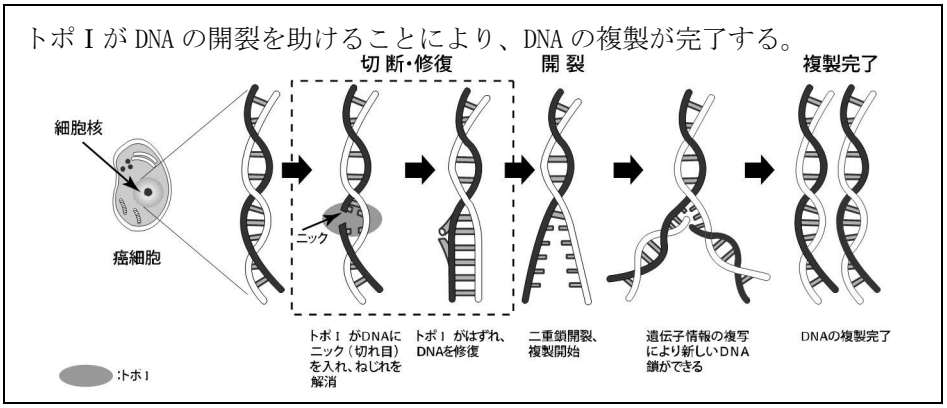
2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

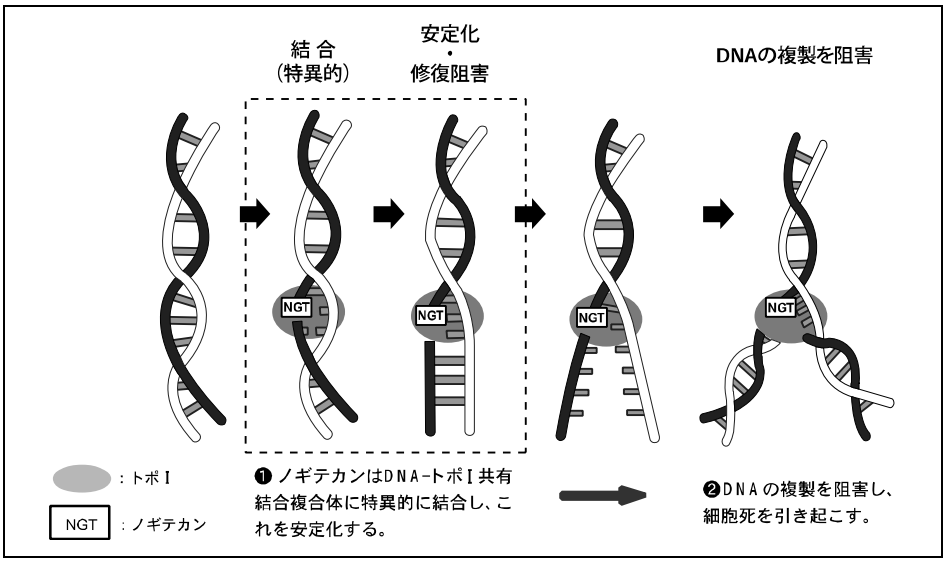
DNA と複合体を形成したⅠ型トポイソメラーゼ（トポⅠ）に選択的に結合し、これを安定化することによりトポⅠの DNA 弛緩作用を抑制する。DNA は細胞分裂のために複製を開始するが、ノギテカンが結合した DNA-トポⅠ共有結合複合体は安定化しているため複製が障害され、DNA が断片化する。この機序により細胞死が引き起こされ、抗腫瘍効果が発現すると考えられる[11)]。
ノギテカン塩酸塩は、細胞内ではラクトン環を有する閉環体（ノギテカン）及びその開環体として存在し、これらの薬理作用は閉環体に由来することが示唆されている。
（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項を参照）

ノギテカンの作用機序

◆Ⅰ型トポイソメラーゼ（トポⅠ）による DNA の複製



◆ノギテカンが作用した場合



(2) 薬効を裏付ける試験成績

＜抗腫瘍効果＞

1) *in vitro* における増殖抑制作用

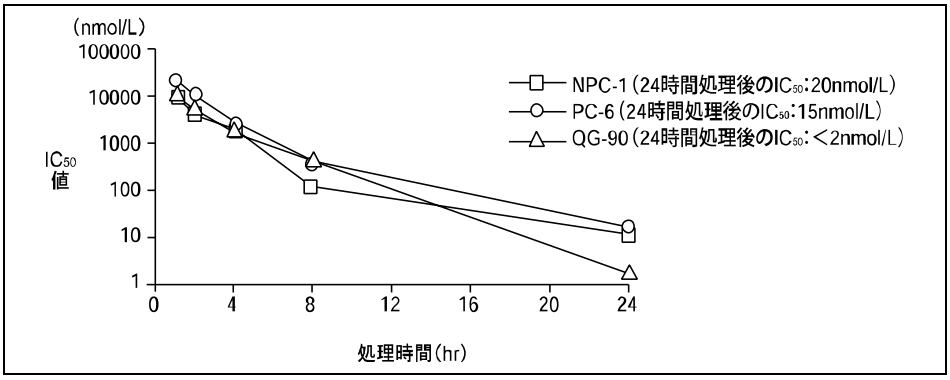
①ヒト株化肺癌細胞に対する感受性[12)]

各種ヒト肺癌及び卵巣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スルホローダミン B 法で測定し、媒体対照群と比較して生細胞数を 50%低下させる濃度(log GI_{50} 値；mol/L) を算出した。その結果、ノギテカン塩酸塩は、肺癌及び卵巣癌細胞の増殖を濃度依存的に抑制した。

各種肺癌・卵巣癌細胞株	log GI_{50}(mol/L)
NCl-H23	−7.34
NCl-H226	−7.30
NCl-H522	−8.00
NCl-H460	−7.83
A549	−6.98
DMS273	−7.42
DMS114	−7.82
OVCAR-3	−6.43
OVCAR-4	−6.07
OVCAR-5	−6.78
OVCAR-8	−7.32
SK-OV-3	−7.32

②ヒト小細胞肺癌細胞株に対する細胞増殖抑制作用[13)]

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 時間処理し細胞を洗浄した後、薬物を含まない培地で 4 日間培養した。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（IC_{50} 値；mol/L）を算出した。その結果、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）[14)]

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、ノギテカン塩酸塩はドキソルビシン、フルオロウラシルに比較して優位に高い感受性を示した。

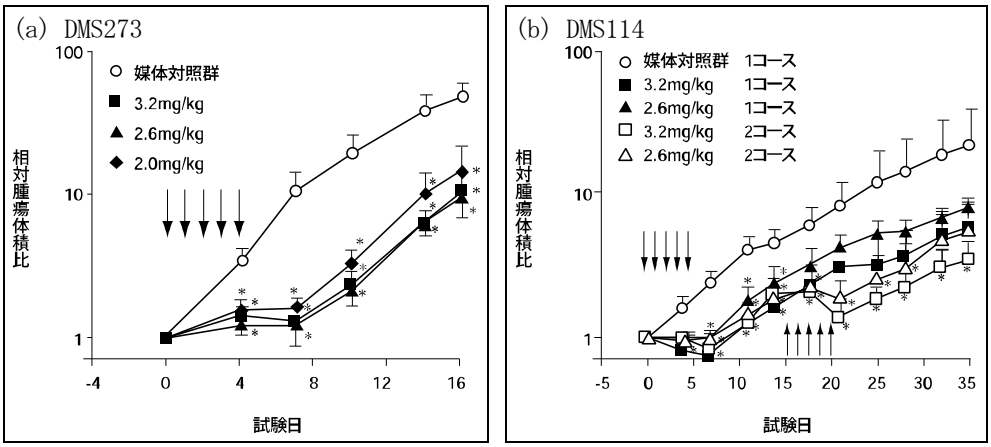
薬物		ドキソルビシン (400μg/L)		フルオロウラシル (6000μg/L)		シクロホスファミド (3000μg/L)		エトポシド (3000μg/L)	
		感受性	抵抗性	感受性	抵抗性	感受性	抵抗性	感受性	抵抗性
ノギテカン塩酸塩 (100μg/L)	感受性例数	4	11	0	12	5	5	1	6
	抵抗性例数	0	28	1	23	1	15	1	10
p 値(McNemar の検定)		p=0.0009		p=0.002		p=0.10		p=0.059	

2) *in vivo* における抗腫瘍効果

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[15)]

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[16)]

Lewis 肺癌移植マウスの腹腔内にノギテカン塩酸塩とシスプラチンを併用投与し、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い傾向を示した。

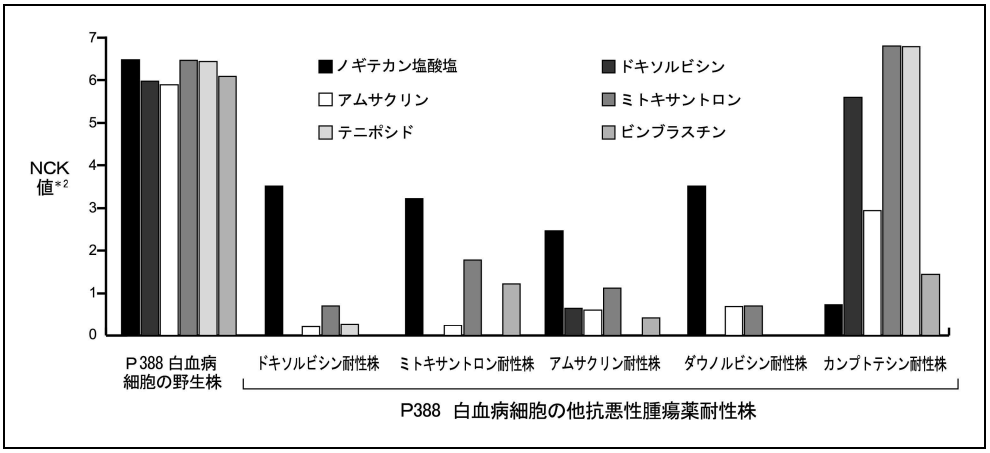
(n=7)

腫瘍 (移植経路)	薬　物	投与日*1	投与量*2 (mg/kg/日)	抗腫瘍効果 生存期間延長率(%)*3 (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：対象群に比較した生存期間延長率

③他の抗悪性腫瘍薬耐性株に対する抗腫瘍効果[17)]

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ノギテカン酢酸塩を含む 6 種類の薬剤を腹腔内投与し抗腫瘍効果を検討した。抗腫瘍効果は NCK 値で評価した（図参照)。その結果、ノギテカン塩酸塩又はノギテカン酢酸塩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$1\times10^{6.5}$個

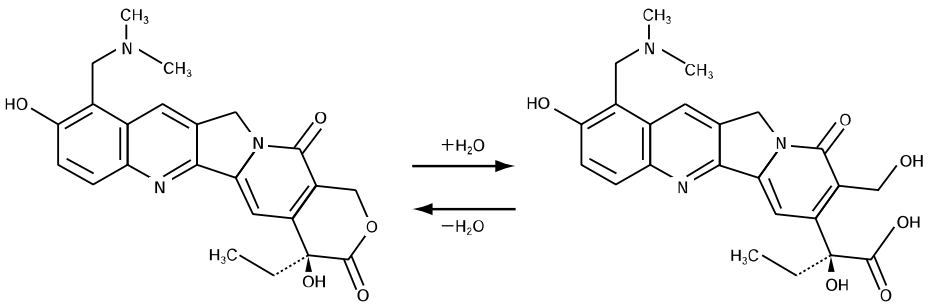
*2：NCK値（net log cell kill；殺腫瘍細胞数を対数変換した値）：
NCK値=[(薬物投与群の生存日数中央値－１個の腫瘍細胞移動時のマウス生存日数中央値※)/腫瘍増幅速度※]－log（投与開始日の細胞数※）
（※：腫瘍細胞数の倍加時間より算出）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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。



ノギテカン（閉環体）　　ジヒドロキシ体（開環体）

1．血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中濃度

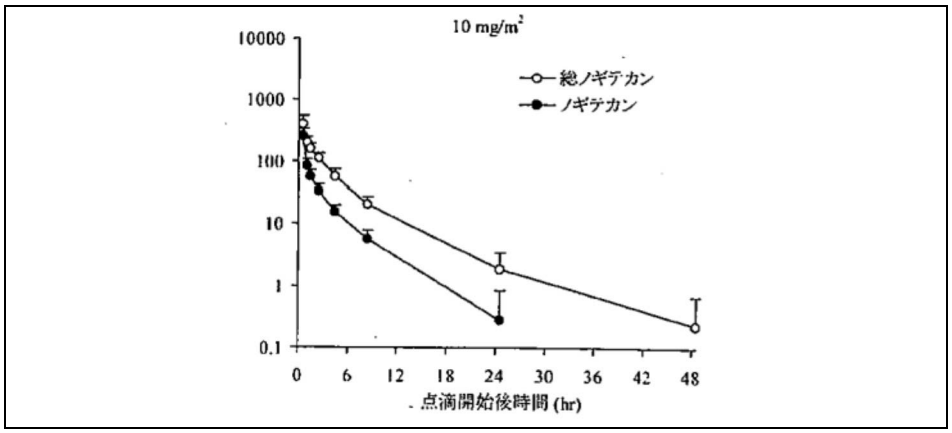
該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与（成人患者）[4]

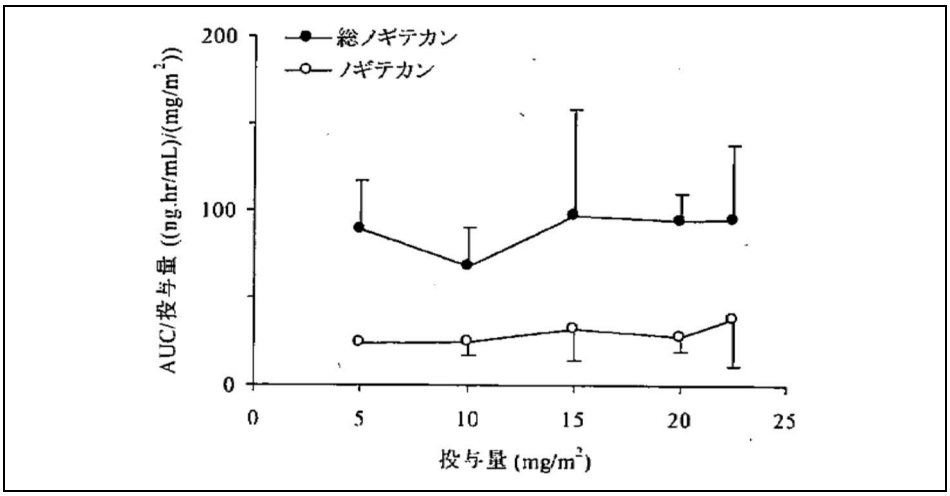
日本人各種悪性腫瘍患者に本剤 5.0～22.5mg/m^2 を単回 30 分間点滴静脈内投与した時の血漿中濃度は、点滴終了時に C_{max} となり、以降二相性に減少し、最終消失相の消失半減期（$T_{1/2}$）はノギテカンで 3～5 時間、総ノギテカンで約 5～7 時間であった。なお、C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量増加に伴って増加した。$T_{1/2}$、CL_p、Vd には投与量増加による変化はみられなかった。

日本人成人患者におけるノギテカンの血漿中濃度の推移
（10mg/m^2　単回 30 分間点滴静脈内投与時）



平均値±標準偏差　n=2～5

日本人成人患者にノギテカン塩酸塩を単回30分間点滴静脈内投与した時の投与量で補正した AUC_{0-t}



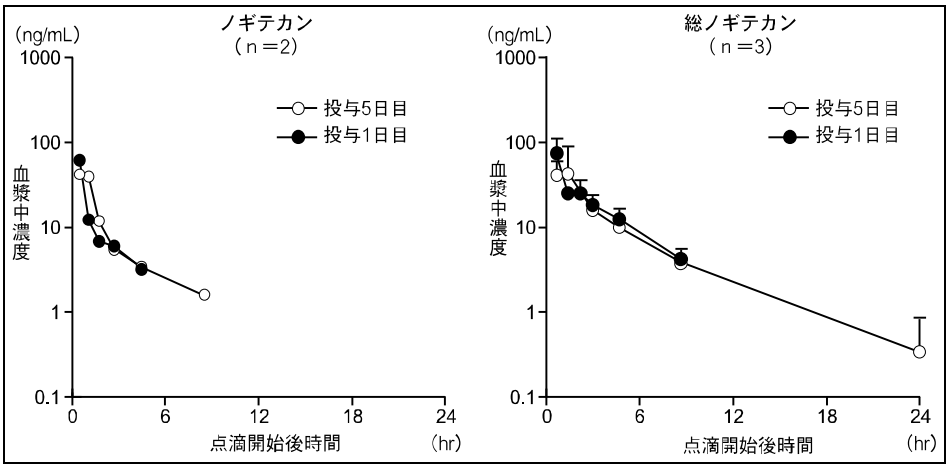
平均値±標準偏差 n=2～5

注）本剤の承認された用法及び用量については、「Ⅴ．3．用法及び用量」の項を参照のこと。

2）反復投与（成人患者）[4)]

日本人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点滴終了時に C_{max} となり、以降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。また、いずれの投与量においても総ノギテカンの平均尿中排泄率はほぼ同じ値を示し、排泄遅延も認められなかったことから、蓄積性はないと判断された。

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[18)]
（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 [18)]

	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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

腸肝循環[18)]

〈参考〉ラット

ラット（ドナー）に胆管カニューレを施し、他のラット（レシピエント）の十二指腸内に挿入して、ドナーの胆汁をレシピエントの十二指腸に流入させた。ドナーに^{14}C 標識体 0.8mg/kg（4.72mg/m^2）を単回静脈内投与し、レシピエントの胆汁中、尿中放射能を測定した。レシピエントの胆汁中及び尿糞中放射能の回収率は約 9.8%であった。このうち尿及び胆汁中排泄率の合計は約 0.7%であり、レシピエントの十二指腸内に注入された放射能に腸肝循環はほとんど認められなかった。ノギテカン塩酸塩はほとんど腸管循環しないと考えられた。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラット

ラットに^{14}C 標識体 0.23mg/kg/日（1.36mg/m^2/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）における放射能は血漿に比べて低値であり、投与後 6 時間以降の放射能は検出限界付近又はそれ以下であった[19)]。 （「Ⅶ. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照）

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラット

妊娠 18 日目ラットに^{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[20)]。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉ラット

分娩 14 日目の授乳ラットに^{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[21)]。

(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

〈参考〉ラット

ラットに^{14}C 標識ノギテカン塩酸塩 0.23mg/kg/日（1.36mg/m^2/日）を単回または 1 日 1 回 10 日間投与し投与 168 時間後までの放射能の組織内分布を検討した。

単回投与した時の放射能は中枢神経を除く各組織に速やかに分布し、ほとんどの組織において 10 分後に最高値となった。肺を含むほとんどの組織内濃度は血漿に比べ高値であり、特に肝臓、腎臓、膵臓及び副腎での濃度が高値を示した。10 日間反復投与した時の組織内放射能は単回投与時とほぼ同様の分布を示した。反復投与終了後の組織内放射能は単回投与時に比べて緩やかに減少したが、組織への蓄積はないと考えられた[19)]。

ラットに^{14}C標識ノギテカン塩酸塩を単回静脈内投与した時の組織内放射能

組織	組織内放射能(ng eq/g)					
	10分	1時間	6時間	24時間	72時間	168時間
血液 血漿	70.2±2.98 90.6±3.36	25.8±2.06 36.2±3.32	3.84±0.287 4.87±0.385	2.40±0.084 2.85±0.252	1.57±0.035 1.20±0.019	0.897±0.022 0.351±0.015
大脳	7.18±0.467	3.45±0.842	ND	ND	ND	ND
小脳	639±0.801	3.13±1.53	ND	ND	ND	ND
残脳(脳幹)	5.93±0.552	2.97±0.271	ND	ND	ND	ND
下垂体	428±19.9	180±26.2	ND	ND	ND	ND
脊髄	3.89±1.07	1.56±0.103	0.283[#1]	0.216[#1]	0.111[#2]	0.284±0.063
眼球	54.9±4.59	21.3±3.35	1.86±0.400	0.429[#1]	ND	0.319[#2]
眼窩外涙腺	299±28.4	176±40.9	10.8±4.94	5.56±3.32	1.21[#2]	1.42±1.39
ハーダー腺	333±12.2	185±13.1	18.6±3.57	6.52±1.23	2.48±0.392	0.931±0.069
舌下腺	340±21.7	124±18.2	7.78±1.65	2.53±0.460	1.50±0.051	ND
顎下腺	355±305	165±91.2	8.33±10.8	3.06±2.07	1.65±0.078	0.950±0.602
顎下リンパ節	209±5.89	90.9±2.00	5.81±0.856	2.63±0.224	0.416[#2]	0.235±0.408
甲状腺/上皮小体	438±95.1	124±17.8	14.4±3.80	ND	ND	ND
胸腺	159±1.98	108±2.49	7.26±1.21	2.75±0.110	1.71±0.082	ND
心臓	164±10.0	47.0±1.22	3.46±1.02	2.22±0.366	0.436[#2]	ND
肺	308±14.1	87.6±2.72	10.8±1.20	4.97±0.856	2.88±0.237	1.52±0.075
肝臓	961±38.2	638±135	29.5±6.52	9.48±0.994	4.00±0.102	1.98±0.066
膵臓	768±54.9	410±15.3	16.6±6.09	2.57±0.514	1.36±0.169	0.881±0.074
脾臓	294±9.26	108±2.62	7.88±0.302	4.49±0.337	2.63±0.214	0.579[#2]
腎臓	847±164	260±18.0	26.9±13.1	10.7±0.686	6.52±0.142	3.67±0.339
副腎	453±24.7	136±18.3	8.08±1.21	4.27±0.484	ND	ND
褐色脂肪	76.1±7.76	22.1±6.89	3.65±0.397	1.17±0.367	0.562±0.140	0.393±0.117
白色脂肪(腸間膜)	36.6±1.97	17.2±1.87	3.49±0.807	1.23±0.242	1.08±0.292	0.872±0.119
骨格筋	126±21.8	56.1±5.95	3.15±0.539	1.78±0.199	1.27±0.053	0.959±0.061
皮膚(背側)	126±2.55	59.0±2.91	7.58±6.07	2.74±0.422	1.81±0.296	ND
骨髄(大腿部)	338±45.1	107±12.9	9.18±1.05	2.73[#1]	ND	ND
大動脈	179±37.5	70.5±3.43	4.34±1.02	2.30±0.423	ND	0.428[#2]
骨(大腿骨)	112±16.0	48.9±2.57	5.57±1.14	3.18±1.05	1.98±0.026	1.26±0.351
精巣	27.6±2.52	37.5±4.74	16.3±1.71	2.27±0.844	1.07±0.010	0.483[#1]
精巣上体	68.1±9.09	66.7±1.40	10.8±1.82	1.79±0.206	1.06±0.094	0.639±0.049
精嚢	120±38.6	70.4±7.61	17.7±7.10	3.39±0.662	1.75±0.246	0.931±0.415
膀胱	168±29.4	140±72.4	24.9±21.4	3.52±0.454	2.19[#2]	2.45±1.11
前立腺	145±15.5	74.2±11.2	39.8±45.1	2.71±0.066	1.51±0.366	0.630±0.168
包皮腺	218±20.0	48.3±15.8	34.6±6.71	10.7±1.59	1.15±0.081	1.53±0.791
腸間膜リンパ節	167±34.3	82.9±10.6	5.27±0.649	2.73±0.172	1.62±0.058	0.568[#2]
胃	277±6.21	87.5±15,4	6.31±0.173	3.62±1.03	1.68±0.186	0.957±0.058
小腸	224±19.4	251±41.2	35.2±5.88	10.9±8.40	1.35±0.104	0.303[#1]
盲腸	110±9.67	52.6±6.48	140±19.0	12.2±4.62	2.09±0.063	0.876±0.040
大腸	189±26.3	65.8±8.32	48.3±11.9	6.61±2.38	1.76±0.153	0.820±0.006

ND:検出されず

平均値±標準偏差（n=3、#1：n=2、#2：n=1）

ラットに^{14}C標識ノギテカン塩酸塩を10日間反復静脈内投与した時の組織内放射能

組織	組織内放射能(ng eq/g)					
	10分	1時間	6時間	24時間	72時間	168時間
血液 血漿	79.4±7.26 90.9±5.42	42.3±1.18 50.5±0.843	15.4±0.533 13.7±0.655	15.0±2.68 6.38±3.49	9.00±0.793 4.83±0.577	6.12±0.312 1.51±0.089
大脳	8.78±1.45	5.33±0.447	3.77±0.268	4.48±1.51	3.06±0.545	2.58±0.197
小脳	10.00±1.95	5.96±0.530	4.19±0.336	4.95±1.47	3.40±0.503	3.06±0.107
残脳(脳幹)	6.81[#1]	5.37±0.508	4.45±0.250	4.85±1.01	3.41±0.633	2.97±0.282
下垂体	323±91.0	365±364	40.8±10.1	27.6±8.92	10.0[#1]	ND
脊髄	6.27±1.82	4.91±1.75	4.30±0.266	4.97±1.06	3.45±0.417	1.13[#2]
眼球	54.7±6.04	25.1±16.0	5.47±0.835	5.04±1.37	3.16±2.20	2.38±0.093
眼窩外涙腺	286±15.5	138±18.9	26.1±0.982	21.3±13.3	12.9±3.51	9.40±1.33
ハーダー腺	232±58.0	168±16.0	40.7±2.23	41.6±19.5	13.1±0.675	7.40±0.558
舌下腺	359±81.6	122±26.5	23.6±1.29	20.1±8.33	8.81±0.664	6.09±0.322
顎下腺	280±22.8	91.9±119	22.3±15.8	19.3±11.6	7.58±7.60	6.08±9.23
顎下リンパ節	139±75.5	211±235	19.4±1.63	16.8±4.94	8.59±0.603	5.26±0.141
甲状腺/上皮小体	491±78.6	161±14.3	55.2±7.63	32.4±2.03	25.0±3.32	24.1±2.76
胸腺	207±27.3	131±26.4	26.1±1.30	21.8±6.49	9.74±1.07	3.79±1.02
心臓	175±16.7	55.1±4.94	14.5±0.210	14.0±2.76	9.37±0.471	6.94±0.286
肺	263±30.6	85.6±8.76	22.9±0.372	21.1±4.68	13.1±0.236	7.62±0.305
肝臓	846±106	504±44.1	92.7±39.1	52.1±8.02	28.2±3.79	13.8±1.06
膵臓	567±16.2	318±111	18.2±1.73	16.2±6.12	7.19±0.916	3.92±0.291
脾臓	260±18.5	126±43.6	24.6±8.44	23.4±10.3	15.7±2.39	7.02±1.19
腎臓	820±75.5	269±20.6	54.8±5.01	47.7±8.30	34.5±2.74	19.4±0.805
副腎	535±62.6	162±9.78	34.9±0.813	29.9±3.93	17.8±1.21	11.8±0.821
褐色脂肪	68.4±9.80	24.4±2.43	4.62±0.580	3.35±1.12	2.35±0.122	1.20±0.184
白色脂肪(腸間膜)	35.5±3.57	44.3±14.3	6.70±1.44	9.12±2.17	6.28±1.55	4.99±0.176
骨格筋	127±19.2	60.7±5.41	10.9±0.078	9.28±0.979	7.48±0.305	6.38±0.253
皮膚(背側)	105±13.5	81.6±8.67	30.8±7.47	23.8±2.90	13.3±1.32	7.60±0.386
骨髄(大腿部)	262±13.2	88.2±27.9	30.2±3.16	27.4±2.95	17.8±2.65	7.74±0.897
大動脈	217±12.5	81.9±25.0	19.9±2.15	18.0±3.09	7.85±1.82	7.14±0.502
骨(大腿骨)	101±6.60	39.6±2.78	14.7±0.981	10.1±1.36	5.63±1.47	5.71±0.229
精巣	31.8±3.46	42.8±4.42	23.7±2.38	10.5±2.52	6.58±0.473	4.81±0.109
精巣上体	66.0±5.60	66.6±3.16	18.2±0.679	10.9±2.89	7.17±0.607	6.00±0.407
精嚢	125±30.4	118±27.9	27.6±1.55	19.0±4.66	11.2±8.14	7.14±0.708
膀胱	156±23.1	270±171	21.6±3.04	13.2±3.86	14.2±2.41	10.3±1.13
前立腺	141±26.3	136±66.4	45.5±43.4	11.5±1.04	6.60±0.454	4.36±1.67
包皮腺	113±20.6	211±63.2	12.5±2.88	29.9±12.9	16.6±6.99	9.54±4.31
腸間膜リンパ節	166±67.6	132±67.0	18.5±0.632	17.6±4.99	9.38±1.17	6.52±0.439
胃	219±33.3	82.8±13.1	21.0±3.20	18.8±5.48	8.02±1.07	3.83±1.62
小腸	195±30.6	326±109	33.4±6.82	21.5±14.7	4.66±0.498	2.39±0.667
盲腸	124±14.4	94.7±15.6	147±39.9	82.6±86.4	8.05±1.13	4.33±0.893
大腸	178±24.0	96.2±9.58	41.2±2.25	41.6±34.6	6.56±1.42	3.96±0.950

ND:検出されず

平均値±標準偏差（n=3、#1：n=2、#2：n=1）

(6) 血漿蛋白結合率

＜血漿蛋白結合率＞
ヒトの血漿に ^{14}C 標識体を添加し、37℃で 1 分間インキュベートした後、限外濾過法により測定した結果、31.4～39.7%であった[22)]。
＜血球分配率＞
ヒトの血液に ^{14}C 標識体を添加し、37℃で 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[23)]。

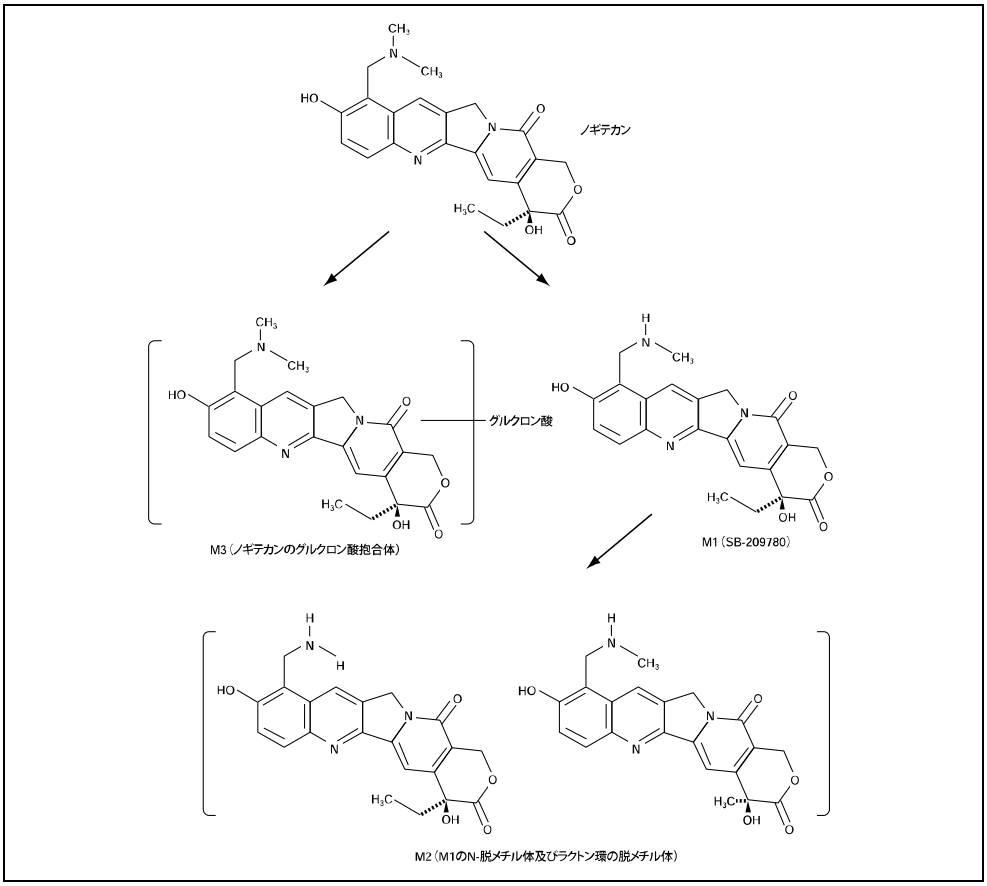
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(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/m^2 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。N-脱メチル体である M1 及びその開環体を含む総 M1 の血漿中濃度を測定した。ノギテカン及び総ノギテカンに対する M1 及び総 M1 の AUC_{0-t} をもとにした生成比はそれぞれ 2.49、3.19%であった[24)]。

(参考)
動物（ラット・イヌ）に ^{14}C 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[25)]。

ノギテカンの代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

1) ヒト肝チトクローム P450 に対する阻害作用（*in vitro*）

ヒト肝ミクロソームにノギテカン塩酸塩又はノギテカン塩酸塩とその開環体（SK&F 105992）の混合物及び各 CYP 分子種の基質を加えてインキュベートし CYP 活性に対する阻害作用を検討した。更に補酵素を添加後 37℃で 15 分間プレインキュベートして、代謝物の CYP 活性に対する影響についても検討した。その結果、ノギテカン塩酸塩、開環体（SK&F 105992）及びそれらの代謝物の CYP 分子種に対する阻害作用はないと考えられた[26)]。

ノギテカン塩酸塩及びノギテカン塩酸塩及びSK&F 105992混合物のヒト肝ミクロソーム中CYP活性に対する阻害作用

添加薬物		媒体対照群の活性に対する割合（%）			
		ノギテカン塩酸塩		ノギテカン塩酸塩及び SK&F 105992 混合物	
プレインキュベーション		あり	なし	あり	なし
分子種	CYP1A2	106.8±23.4	101.5± 4.5	106.9±17.7	91.4± 7.8
	CYP2A6	98.9±11.5	110.8±14.6	98.6± 3.4	95.5± 1.7
	CYP2C8/9	98.8± 7.5	99.5± 7.5	99.9± 6.0	97.8±12.3
	CYP2C19	96.3± 4.8	101.4± 7.0	100.8± 9.4	95.5± 0.4
	CYP2D6	117.8±13.9	109.9± 5.1	109.6±26.6	99.9±16.8
	CYP2E1	97.2± 5.8	111.5±14.8	92.8＋13.0	109.8±15.9
	CYP3A4	107.9± 4.4	103.2± 6.9	98.7± 8.5	99.0± 1.9
	CYP4A	92.7±25.2	100.4± 7.7	101.8± 6.0	105.1±11.3

平均値±標準偏差(n=3)

2) ヒト肝サイトゾール酵素に対する阻害作用（*in vitro*）

ノギテカン塩酸塩又はノギテカン塩酸塩とその開環体（SK&F 105992）の混合物をサイトゾールに添加し、プレインキュベーション後に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活性を測定した。更にノギテカン塩酸塩又はノギテカン塩酸塩とその開環体（SK&F 105992）の混合物をプレインキュベートし、サイトゾール中でインキュベート後、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活性を測定した。その結果、ノギテカン塩酸塩とその開環体（SK&F 105992）はいずれの酵素に対しても阻害作用を示さないと考えられた[27)]。

ノギテカン塩酸塩又はノギテカン塩酸塩及び SK&F 105992 混合物のヒト肝サイトゾール中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に対する阻害作用

酵素	インキュベーション	媒体対照群の活性に対する割合（%）	
		ノギテカン塩酸塩	ノギテカン塩酸塩及び SK&F105992 混合物
ジヒドロピリミジン脱水素酵素[#1]	あり	98.3±2.33	92.5±5.39
	なし	99.1±12.8	95.6±6.96
キサンチン酸化酵素[#2]	あり	91.3	95.1
	なし	99.4	94.9

平均値±標準偏差（#1：n=3、#2：n=1）

(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活性比、存在比率

該当資料なし
存在比については、「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項を参照
〈参考〉マウス
Lewis 肺癌を移植したマウスにノギテカン塩酸塩の代謝物である N-脱メチル体 SB-209780 (M1) を腹腔内又は皮下投与した。抗腫瘍効果は蒸留水を投与した対照群と比較した生存期間延長率（%）で評価し 25%以上を有効とした。
その結果、M1 は 41.7mg/kg/日でノギテカン塩酸塩 9mg/kg/日と同程度の生存期間延長率を示し、抗腫瘍効果はノギテカン塩酸塩よりも弱いことが示された[28]。

7．排泄

日本人悪性腫瘍患者に、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約 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 時間後までの尿中排泄率は約 60%であったことから、主排泄経路は尿中排泄と考えられた。また、排泄の遅延が認められなかったことから蓄積性はないと考えられた[4]。

注）本剤の承認された用法及び用量については、「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

8．トランスポーターに関する情報

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ノギテカン塩酸塩の単独投与した場合に比べて減少（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[29]。
以上のことから本薬と陰イオン輸送系の基質となる薬剤を併用する際には陰イオン系に対する競合阻害が生じ総ノギテカンの腎クリアランスが低下する可能性が推察される。

9．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能低下患者への投与

(海外データ)

欧米成人腎機能低下患者に、本剤 0.5～1.5mg/m^2/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（CL_{cr}値：43～59mL/分）では 1.5mg/m^2、中等度の腎機能低下患者（CL_{cr}値：21.8～38mL/分）では 0.75mg/m^2 が MTD（最大耐用量）と判断されたことにより、海外では CL_{cr}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、CL_{cr}値 20～39mL/分の腎機能低下患者では通常用量（1.5mg/m^2/日）の半量（0.75mg/m^2/日）投与を推奨している[30]。

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。

肝機能低下患者への投与

(海外データ)

欧米成人肝機能低下患者に、本剤 0.5～2.0mg/m^2/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、肝機能低下による影響は確認されなかった。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[31]。

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。

11. その他

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

1. 警告

1.1 本剤は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。[2.1-2.3、9.1.1、9.5、11.1.1 参照]

・重篤な骨髄抑制のある患者
・重篤な感染症を合併している患者
・妊婦又は妊娠している可能性のある患者
・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.2 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。

【解説】

1.1 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り、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。動物試験成績、本邦での臨床試験、外国の添付文書及びCCSI（企業中核安全性情報）*に基づき設定した。

＊：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」ともいうべき情報であり、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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］[1.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 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。][1.1 参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［1.1、9.5 参照］

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

2.1 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、類薬における記載、外国の添付文書及びCCSI（企業中核安全性情報）に基づき設定した。

2.2 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、類薬における記載、外国の添付文書及びCCSI（企業中核安全性情報）に基づき設定した。

2.3 動物実験（ラット）において催奇形性、胚・胎仔死亡が認められたこと、外国の添付文書及びCCSI（企業中核安全性情報）に基づき設定した。

2.4 医薬品の一般的な注意事項として設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8．重要な基本的注意

8.1 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。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。[7.2-7.4、9.1.1、11.1.1、17.1.2 参照]

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。

8.5 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。

【解説】

8.1「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅴ．5．(3) 用量反応探索試験」、「Ⅷ．6．(1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照。

8.2 国内臨床試験において、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に出現したことから設定した。

8.3 外国の添付文書に基づき設定した。本剤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設定した。

8.4「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 https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5g.pdf に掲載されている。

8.5「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 https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II148.pdf に掲載されている。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

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。[1.1、2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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。[11.1.3 参照]

9.1.3 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。

【解説】

9.1.1 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たこと、並びに、類薬における記載を勘案して記載した。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。

9.1.2 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ことから設定した。患者の状態を十分に確認し、慎重に投与すること。

9.1.3 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設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

【解説】

海外の臨床試験において、重度の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ことから記載した。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. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[9.5 参照]

9.4.2 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。[15.2.2 参照]

9.4.3 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。

【解説】

9.4.2「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

9.4.3 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。

＜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[32~34]、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[35]、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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。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。[1.1、2.3、9.4.1 参照]

【解説】

「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）を用いた試験において、乳汁中への移行が報告されている。

【解説】

「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

〈小児悪性固形腫瘍〉

9.7.1 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。

9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

〈小児悪性固形腫瘍以外〉

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。本剤は主として腎臓から排泄されるが、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 [15.1参照]	骨髄抑制等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。	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 [16.5参照]	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。	本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。

【解説】

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[30]。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。
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

11. 副作用
次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制
白血球数減少（100.0%）、好中球数減少（98.7%）、赤血球数減少（96.8%）、ヘモグロビン減少（92.9%）、血小板数減少（87.8%）、発熱性好中球減少症（3.2%）、汎血球減少症（頻度不明）等の重度の血液毒性所見があらわれることがある。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。[1.1.1、2.1、7.2-7.4、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 消化管出血（下血も含む：1.3%）
血小板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。

11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）[9.1.2 参照]

11.1.4 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）

11.1.5 高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐(62.8%)、食欲不振(64.1%)	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 上昇	AST 上昇、Al-P 上昇	総ビリルビン上昇	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、そう痒症、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	ナトリウム増加、静脈炎、感染症、胸痛、口腔咽頭痛、咳嗽、呼吸困難、脱水	LDH 下降、クロール増加、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、筋痙縮、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

注) 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)における小細胞肺癌症例、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。

副作用発現状況一覧（その 1）

時期	承認時迄の状況★	使用成績調査					合計
		2001年5月1日～2002年11月27日	2002年11月28日～2003年11月27日	2003年11月28日～2004年11月27日	2004年11月28日～2005年3月31日	使用成績調査の累計	
調査施設数	41	6	8	10	21	32	69
調査症例数	125	6	29	26	98	159	284
副作用等の発現症例数	125	6	22	23	90	141	266
副作用等の発現件数	1349	22	109	133	327	591	1940
副作用等の発現症例率	100	100	75.86	88.46	91.84	88.68	93.66
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
感染症および寄生虫症	5 (4.00)	2 (33.33)	－	1 (3.85)	4 (4.08)	7 (4.40)	12 (4.23)
＊気管支炎	2 (1.60)	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	3 (1.06)
＊単純ヘルペス	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
＊帯状疱疹	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
感染	1 (0.80)	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	2 (0.70)
＊咽頭炎	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
肺炎	－	1 (16.67)	－	1 (3.85)	1 (1.02)	3 (1.89)	3 (1.06)
＊敗血症性ショック	－	1 (16.67)	－	－	－	1 (0.63)	1 (0.35)
＊上気道感染	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
＊転移性肝癌	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
血液およびリンパ系障害	19 (15.20)	6 (100.00)	6 (20.69)	6 (23.08)	56 (57.14)	74 (46.54)	93 (32.75)
貧血	19 (15.20)	4 (66.67)	6 (20.69)	4 (15.38)	39 (39.80)	53 (33.33)	72 (25.35)
顆粒球減少症	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
白血球減少症	－	3 (50.00)	1 (3.45)	3 (11.54)	16 (16.33)	23 (14.47)	23 (8.10)
好中球減少症	－	2 (33.33)	1 (3.45)	3 (11.54)	7 (7.14)	13 (8.18)	13 (4.58)
汎血球減少症	－	－	－	－	2 (2.04)	2 (1.26)	2 (0.70)
＊血小板血症	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
血小板減少症	－	3 (50.00)	1 (3.45)	5 (19.23)	12 (12.24)	21 (13.21)	21 (7.39)
骨髄機能不全	－	1 (16.67)	－	－	3 (3.06)	4 (2.52)	4 (1.41)
免疫系障害	－	1 (16.67)	－	－	－	1 (0.63)	1 (0.35)
＊アナフィラキシー反応	－	1 (16.67)	－	－	－	1 (0.63)	1 (0.35)
代謝および栄養障害	78 (62.40)	1 (16.67)	6 (20.69)	5 (19.23)	19 (19.39)	31 (19.50)	109 (38.38)
食欲不振	78 (62.40)	－	4 (13.79)	2 (7.69)	6 (6.12)	12 (7.55)	90 (31.69)
電解質失調	－	－	－	2 (7.69)	2 (2.04)	4 (2.52)	4 (1.41)
高カリウム血症	－	－	－	－	2 (2.04)	2 (1.26)	2 (0.70)
低アルブミン血症	－	－	1 (3.45)	1 (3.85)	2 (2.04)	4 (2.52)	4 (1.41)
低カルシウム血症	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
低カリウム血症	－	－	1 (3.45)	－	－	1 (0.63)	1 (0.35)
低ナトリウム血症	－	1 (16.67)	－	－	2 (2.04)	3 (1.89)	3 (1.06)
低蛋白血症	－	－	2 (6.90)	2 (7.69)	6 (6.12)	10 (6.29)	10 (3.52)
食欲減退	－	－	1 (3.45)	－	1 (1.02)	2 (1.26)	2 (0.70)
精神障害	2 (1.60)	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	3 (1.06)
＊不眠症	1 (0.80)	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	2 (0.70)
＊不安障害	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
神経系障害	9 (7.20)	－	1 (3.45)	－	7 (7.14)	8 (5.03)	17 (5.99)
＊浮動性めまい	1 (0.80)	－	－	－	4 (4.08)	4 (2.52)	5 (1.76)
＊体位性めまい	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
＊てんかん	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
頭痛	6 (4.80)	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	7 (2.46)
＊感覚鈍麻	1 (0.80)	－	1 (3.45)	－	－	1 (0.63)	2 (0.70)
＊末梢性ニューロパシー		－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
＊傾眠	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
心臓障害	2 (1.60)	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	3 (1.06)
＊不整脈	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
＊上室性不整脈	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
＊動悸	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
＊心室性期外収縮	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)

★小細胞肺癌に対する前期第Ⅱ相臨床試験及び後期第Ⅱ相臨床試験の症例　　MedDRA/J version (9.1)
＊使用上の注意から予測できない副作用

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用発現状況一覧（その 2）

時期	承認時迄の状況★	使用成績調査					合計
		2001年5月1日～2002年11月27日	2002年11月28日～2003年11月27日	2003年11月28日～2004年11月27日	2004年11月28日～2005年3月31日	使用成績調査の累計	
血管障害	3 (2.40)	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	4 (1.41)
*低血圧	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
静脈炎	3 (2.40)	－	－	－	－	－	3 (1.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.20)	－	1 (3.45)	2 (7.69)	4 (4.08)	7 (4.40)	11 (3.87)
*咳嗽	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
*呼吸困難	2 (1.60)	－	－	－	－	－	2 (0.70)
*鼻出血	－	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	1 (0.35)
*しゃっくり	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
間質性肺疾患	－	－	1 (3.45)	1 (3.85)	2 (2.04)	4 (2.52)	4 (1.41)
*鼻閉	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
*咽喉頭疼痛	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
*咽喉頭不快感	－	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	1 (0.35)
胃腸障害	84 (67.20)	－	5 (17.24)	3 (11.54)	8 (8.16)	16 (10.06)	100 (35.21)
*腹部膨満	－	－	－	－	2 (2.04)	2 (1.26)	2 (0.70)
腹痛	4 (3.20)	－	2 (6.90)	－	－	2 (1.26)	6 (2.11)
下腹部痛	－	－	1 (3.45)	－	－	1 (0.63)	1 (0.35)
*上腹部痛	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
*口唇炎	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
便秘	3 (2.40)	－	－	1 (3.85)	3 (3.06)	4 (2.52)	7 (2.46)
下痢	15 (12.00)	－	2 (6.90)	1 (3.85)	－	3 (1.89)	18 (6.34)
*胃炎	2 (1.60)	－	－	－	－	－	2 (0.70)
*麻痺性イレウス	2 (1.60)	－	－	－	－	－	2 (0.70)
メレナ	2 (1.60)	－	－	－	－	－	2 (0.70)
悪心	48 (38.40)	－	3 (10.34)	2 (7.69)	3 (3.06)	8 (5.03)	56 (19.72)
口内炎	14 (11.20)	－	－	－	－	－	14 (4.93)
嘔吐	26 (20.80)	－	－	－	3 (3.06)	3 (1.89)	29 (10.21)
肝胆道系障害	－	1 (16.67)	3 (10.34)		11 (11.22)	15 (9.43)	15 (5.28)
肝機能異常	－	1 (16.67)	3 (10.34)		8 (8.16)	12 (7.55)	12 (4.23)
肝障害	－	－	－	－	3 (3.06)	3 (1.89)	3 (1.06)
皮膚および皮下組織障害	37 (29.60)	－	1 (3.45)	1 (3.85)	1 (1.02)	3 (1.89)	40 (14.08)
脱毛症	36 (28.80)	－	1 (3.45)	－	－	1 (0.63)	37 (13.03)
薬疹	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
湿疹	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
*紅斑	－	－	1 (3.45)	－	－	1 (0.63)	1 (0.35)
そう痒症	1 (0.80)	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	2 (0.70)
発疹	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.60)	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	3 (1.06)
*背部痛	1 (0.80)	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	2 (0.70)
*四肢痛	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
腎および尿路障害	5 (4.00)	－	－	1 (3.85)	1 (1.02)	2 (1.26)	7 (2.46)
血尿	4 (3.20)	－	－	－	－	－	4 (1.41)
腎障害	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
*尿閉	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
腎機能障害	－	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	1 (0.35)
全身障害および投与局所様態	65 (52.00)	1 (16.67)	4 (13.79)	1 (3.85)	10 (10.20)	16 (10.06)	81 (28.52)
*胸部不快感	－	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	1 (0.35)
*胸痛	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
*悪寒	－	－	1 (3.45)	－	－	1 (0.63)	1 (0.35)
状態悪化	14 (11.20)	－	－	－	－	－	14 (4.93)
疲労	31 (24.80)	－	－	－	－	－	31 (10.92)
*異常感	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
注射部位血管外漏出	－	1 (16.67)	－	－	－	1 (0.63)	1 (0.35)
倦怠感	1 (0.80)	－	1 (3.45)	－	3 (3.06)	4 (2.52)	5 (1.76)
*末梢性浮腫	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
発熱	40 (32.00)	－	3 (10.34)	－	7 (7.14)	10 (6.29)	50 (17.61)

★小細胞肺癌に対する前期第Ⅱ相臨床試験及び後期第Ⅱ相臨床試験の症例　　MedDRA/J version (9.1)
＊使用上の注意から予測できない副作用

副作用発現状況一覧（その 3）

時期	承認時迄の状況★	使用成績調査					合計
		2001年5月1日～2002年11月27日	2002年11月28日～2003年11月27日	2003年11月28日～2004年11月27日	2004年11月28日～2005年3月31日	使用成績調査の累計	
臨床検査	125 (100.00)	3 (50.00)	19 (65.52)	21 (80.77)	66 (67.35)	109 (68.55)	234 (82.39)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	19 (15.20)	－	1 (3.45)	5 (19.23)	2 (2.04)	8 (5.03)	27 (9.51)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (8.80)	－	1 (3.45)	3 (11.54)	－	4 (2.52)	15 (5.28)
*好塩基球数増加	12 (9.60)	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	13 (4.58)
血中アルブミン減少	28 (22.40)	－	3 (10.34)	3 (11.54)	1 (1.02)	7 (4.40)	35 (12.32)
血中ビリルビン増加	7 (5.60)	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	8 (2.82)
血中カルシウム減少	17 (13.60)	－	－	2 (7.69)	1 (1.02)	3 (1.89)	20 (7.04)
血中クロール異常	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
血中クロール減少	21 (16.80)	－	1 (3.45)	1 (3.85)	－	2 (1.26)	23 (8.10)
血中クロール増加	6 (4.80)	－	－	－	－	－	6 (2.11)
血中クレアチニン増加	2 (1.60)	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	3 (1.06)
血中乳酸脱水素酵素減少	6 (4.80)	－	－	－	－	－	6 (2.11)
血中乳酸脱水素酵素増加	19 (15.20)	－	1 (3.45)	3 (11.54)	8 (8.16)	12 (7.55)	31 (10.92)
血中カリウム異常	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
血中カリウム減少	5 (4.00)	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	6 (2.11)
血中カリウム増加	13 (10.40)	－	－	3 (11.54)	－	3 (1.89)	16 (5.63)
血中ナトリウム異常	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
血中ナトリウム減少	21 (16.80)	－	－	1 (3.85)	1 (1.02)	2 (1.26)	23 (8.10)
血中ナトリウム増加	2 (1.60)	－	－	－	－	－	2 (0.70)
血中尿素増加	9 (7.20)	1 (16.67)	1 (3.45)	3 (11.54)	5 (5.10)	10 (6.29)	19 (6.69)
*C-反応性蛋白増加	1 (0.80)	－	－	－	2 (2.04)	2 (1.26)	3 (1.06)
白血球百分率数異常	－	－	－	1 (3.45)	6 (6.12)	9 (5.66)	9 (3.17)
*心電図ST部分下降	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
好酸球数減少	27 (21.60)	－	－	－	－	－	27 (9.51)
*好酸球数増加	2 (1.60)	－	－	2 (7.69)	3 (3.06)	5 (3.14)	7 (2.46)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	－	－	1 (3.45)	2 (7.69)	－	3 (1.89)	3 (1.06)
尿中ブドウ糖陽性	10 (8.00)	－	－	2 (7.69)	－	2 (1.26)	12 (4.23)
顆拉球数減少	2 (1.60)	－	－	－	－	－	2 (0.70)
尿中血陽性	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
ヘモグロビン減少	93 (74.40)	－	8 (27.59)	8 (30.77)	9 (9.18)	25 (15.72)	118 (41.55)
リンパ球数減少	47 (37.60)	－	－	－	2 (2.04)	2 (1.26)	49 (17.25)
*リンパ球数増加	2 (1.60)	－	－	2 (7.69)	－	2 (1.26)	4 (1.41)
単球数減少	27 (21.60)	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	28 (9.86)
*単球数増加	4 (3.20)	－	－	－	3 (3.06)	3 (1.89)	7 (2.46)
好中球数減少	110 (88.00)	－	10 (34.48)	7 (26.92)	26 (26.53)	43 (27.04)	153 (53.87)
血小板数減少	109 (87.20)	2 (33.33)	18 (62.07)	15 (57.69)	42 (42.86)	77 (48.43)	186 (65.49)
総蛋白減少	34 (27.20)	－	3 (10.34)	2 (7.69)	2 (2.04)	7 (4.40)	41 (14.44)
*総蛋白増加	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
尿蛋白	－	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	1 (0.35)
赤血球数減少	100 (80.00)	－	6 (20.69)	8 (30.77)	5 (5.10)	19 (11.95)	119 (41.90)
体重減少	20 (16.00)	－	－	－	－	－	20 (7.04)
白血球数異常	－	－	1 (3.45)	－	－	1 (0.63)	1 (0.35)
白血球数減少	124 (99.20)	－	15 (51.72)	18 (69.23)	42 (42.86)	75 (47.17)	199 (70.07)
*血小板数増加	－	－	－	－	2 (2.04)	2 (1.26)	2 (0.70)
*好酸球百分率増加	－	－	－	－	1 (1.02)	1 (0.63)	1 (0.35)
尿中蛋白陽性	7 (5.60)	－	－	－	－	－	7 (2.46)
尿中ウロビリン陽性	6 (4.80)	－	－	1 (3.85)	－	1 (0.63)	7 (2.46)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (2.40)	－	1 (3.45)	2 (7.69)	3 (3.06)	6 (3.77)	9 (3.17)
好塩基球数異常	1 (0.80)	－	－	－	－	－	1 (0.35)
単球数異常	24 (19.20)	－	－	－	－	－	24 (8.45)
尿沈渣異常	12 (9.60)	－	－	－	－	－	12 (4.23)

★小細胞肺癌に対する前期第Ⅱ相臨床試験及び後期第Ⅱ相臨床試験の症例　　MedDRA/J version (9.1)
＊使用上の注意から予測できない副作用

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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[36]。[10.2 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。[9.4.2 参照]

【解説】

「Ⅸ. 2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [37)]

ノギテカン塩酸塩の一般薬理試験結果

試験項目名		動物種（匹）	投与経路	投与量（mg/kg）又は処理濃度	試験成績
一般症状・行動及び中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響（Irwin法）	マウス（♂10）	iv	0.25、0.5、2.5	影響なし
	自発運動量に及ぼす影響（自発運動量測定装置）	マウス（♂4）	iv	0.25、0.5、2.5	影響なし
	ヘキソバルビタール誘発睡眠に及ぼす影響	マウス（♂10）	iv	0.25、0.5、2.5	影響なし
	痙攣増強作用（メトラゾール誘発）	マウス（♂10）	iv	0.25、0.5、2.5	影響なし
	後痙攣作用（電撃誘発）	マウス（♂10）	iv	0.25、0.5、2.5	影響なし
	鎮静作用（Tail-pinch法）	マウス（♂10）	iv	0.25、0.5、2.5	影響なし
	体温に及ぼす影響（直腸温）	マウス（♂10）	iv	0.25、0.5、3.0	影響なし
自律神経系・平滑筋	摘出回腸に及ぼす影響（マグヌス法）				
	・静止張力	モルモット（n=3）	*in vitro*	0.9×10^{-8}～0.9×10^{-4} g/mL	影響なし
	・アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウム誘発収縮	モルモット（n=3）	*in vitro*	0.9×10^{-8}～0.9×10^{-4} g/mL	0.9×10^{-4}: アセチルコリン収縮を抑制
呼吸・循環器系	血圧、心拍数、呼吸、心電図に及ぼす影響	麻酔ラット（♂5）	iv	0.127、0.254、2.54	影響なし
	血圧、心拍数、左心室内圧、換気量、呼吸数、大腿動脈血流量、大腿動脈抵抗、心電図に及ぼす影響	麻酔イヌ（♂2、♀3）	iv	0.0375、0.075、0.75	影響なし
消化器系	腸管輸送能に及ぼす影響（炭末法）	マウス（♂10）	iv	0.25、0.5、2.5	影響なし
水・電解質代謝	尿量及び尿中電解質量に及ぼす影響	ラット（♂8）	iv	0.127、0.254、2.54	2.54：尿量、尿中電解質排泄量（Na^+、K^+及びCl^-）及び尿中総タンパク量を増加
その他	アセチルコリンエステラーゼ阻害作用	電気ウナギ由来（n=1）	*in vitro*	0.9×10^{-7}～0.9×10^{-5} mol/L	影響なし
	ムスカリン受容体への結合置換活性	ラット脳粗シナプス標本（n=1）	*in vitro*	2.8×10^{-10}～0.9×10^{-1} mol/L	影響なし
	溶血作用	ヒト赤血球	*in vitro*	0.023、0.23g/L	影響なし

(3) 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 [38)]

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/m²)*
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

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 [39)]。

試験		無毒性量 mg/kg/日 (mg/m²/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) 遺伝毒性試験

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 [40)]。

(4) がん原性試験

遺伝毒性試験（「Ⅸ. 2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照）から、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。また、本薬は3週間を1コース（5日間連日投与、16日間休薬）として繰り返し投与されるが、蓄積性は低いと推察されることから、慢性投与には当たらないと考えられる。以上により、「医薬品のがん原性試験の必要性に関するガイダンス（平成9年4月14日）」に従い、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

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。生殖及び次世代に対する無毒性量は、0.115mg/kg/日(0.68mg/m^2/日)と推定された。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が対象群と比較して多く、着床前死亡率及び胚吸収率も高かった。生殖能に対する無毒性量は雄；0.115mg/kg/日、雌；0.023mg/kg/日、雌雄に投与した場合の次世代の発生に対する無毒性量は 0.023mg/kg/日と推定された。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。母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも0.01mg/kg/日と推定された。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見られたが、分娩に影響は認められなかった。F_1 出生児に生存率の低値及び体重増加抑制が認められた。また内臓異常の発現頻度が対象群に比し高く催奇形性が見られたが、F_2 胎仔には影響が認められなかった。母動物及び F_1 出生仔に対する無毒性量はいずれも0.01mg/kg/日、F_2胎仔に対する無毒性量は0.1mg/kg/日と推定された[41]。

(6) 局所刺激性試験

ノギテカン塩酸塩製剤と同じ組成の溶液（臨床使用濃度；0.025及びその10倍濃度；0.25mg/mL）をイヌの静脈内及び静脈周囲に投与し、局所における刺激性を検討した。局所刺激性は、いずれの溶液も生理食塩液と同程度であった[42]。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットの全身アナフィラキシー（ASA）反応及びマウスーラットの 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[43]。

2) 不純物の毒性

有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（平成 7 年 9 月 25 日薬審 877 号通知)」の閾値である 0.1%を超える不純物について、規格上限を超える不純物を添加したロットをラットに 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。両ロット間における毒性所見の種類及び程度に差異は認められなかったことから、規格上限を超える不純物により新たな毒性及び毒性の増強が生じる可能性はないと考えられた[44]。

3) 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。

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

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
患者向け冊子：あり

6. 同一成分・同効薬

同効薬：イリノテカン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1996 年 5 月 28 日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハイカムチン注射用	2000 年 12 月 22 日	21900AMX00902	2001 年 12 月 2 日	2001 年 4 月 2 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2003 年 3 月 6 日
販売名変更ハイカムチン注射用 1.1mg	2007 年 3 月 28 日	21900AMX00902	2007 年 6 月 15 日	2007 年 6 月 15 日

9. 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

(1) 効能・効果の追加
2011 年 2 月 23 日　がん化学療法後に増悪した卵巣癌
2013 年 6 月 14 日　小児悪性固形腫瘍の適応追加
2015 年 11 月 20 日　進行又は再発の子宮頸癌の適応追加
(2) 用法・用量の追加
2011 年 2 月 23 日　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/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。

2013 年 6 月 14 日　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/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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2014 年 2 月 14 日
内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

6 年：2000 年 12 月 22 日～2006 年 12 月 21 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ハイカムチン注射用 1.1mg	4240408D1037	4240408D1037	114334802	620005197

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) 社内資料：製剤の安定性
2) 岡田秀樹ら：化学療法の領域. 2001；17（5）：946
3) Fleming TR.：Biometrics. 1982；38（1）：143-151（PMID:7082756）
4) Kobayashi K, et al.：Int J Clin Oncol. 2002；7（3）：177-186（PMID:12109520）
5) 第Ⅰ相試験（202 試験）（2015 年 11 月 20 日承認、審査報告書）
6) 社内資料：前期第Ⅱ相臨床試験（019 試験）（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ト.2）
7) 社内資料：後期第Ⅱ相臨床試験（020 試験、021 試験）（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ト.3）
8) 海外第Ⅲ相試験（GOG-179 試験）（2015 年 11 月 20 日承認、審査報告書）
9) エトポシドとの併用試験（2014 年 2 月 14 日　再審査報告書 3-1）
10) シスプラチンとの併用試験（2014 年 2 月 14 日　再審査報告書 3-2）
11) 社内資料：非臨床試験における特徴及び有用性（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要イ.2-1-1）
12) 社内資料：ヒト株化腫瘍細胞に対する感受性（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ホ.1-1-1（1）1））
13) 社内資料：ヒト肺癌細胞株に対する細胞増殖抑制作用（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ホ.1-1-1（1）2））
14) Burris HA Ⅲ, et al.：J Natl Cancer Inst. 1992；84（23）：1816-1820（PMID:1331485）
15) 社内資料：ヌードマウス可移植ヒト腫瘍株に対する抗腫瘍効果（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ホ.1-1-1（1）5））
16) 社内資料：マウス腫瘍株に対する他抗悪性腫瘍薬との併用効果（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ホ.1-1-3）
17) 社内資料：他抗悪性腫瘍薬耐性株に対する抗腫瘍効果（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ホ.1-1-4）
18) 社内資料：腸肝循環（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ヘ.2-4-4）
19) 社内資料：組織内濃度（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ヘ.2-2-1（3））
20) 社内資料：胎盤・胎児への移行（組織内放射能）（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ヘ.2-2-3）
21) 社内資料：乳汁移行（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ヘ.2-4-5）
22) 社内資料：血漿タンパク結合率（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ヘ.2-2-5）
23) 社内資料：血球分配率（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ヘ.2-2-6）
24) 社内資料：単回投与後の生物学的利用率及び代謝物の検討（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ヘ.3-2-2）
25) 社内資料：血漿、胆汁及び尿糞中代謝物（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ヘ.2-3-2（1））

26) 社内資料：ヒト肝チトクローム P450 に対する阻害作用（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要へ.2-3-4 (2)）
27) 社内資料：ヒト肝サイトゾール酵素に対する阻害作用（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要へ.2-3-4 (3)）
28) 社内資料：代謝物の効力についての薬理試験（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ホ.1-3）
29) Zamboni WC, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；284 (1)：89-94 (PMID: 9435165)
30) O'Reilly S, et al.：J Clin Oncol. 1996；14 (12)：3062-3073 (PMID: 8955651)
31) O'Reilly S, et al.：J Natl Cancer Inst. 1996；88 (12)：817-824 (PMID: 8637048)
32) Wyrobek AJ, et al.：J Natl Cancer Inst Monogr. 2005；(34)：31-35 (PMID: 15784819)
33) Morris ID,：Int J Androl. 2002；25 (5)：255-261 (PMID:12270021)
34) Petersen PM,et al.：APMIS. 1998；106 (1)：24-36 (PMID:9524559)
35) Roness H, et al.：Hum Reprod Update. 2014；20 (5)：759-774 (PMID: 24833728)
36) Rowinsky EK, et al.：J Clin Oncol. 1996；14 (12)：3074-3084 (PMID: 8955652)
37) 社内資料：一般薬理試（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ホ.2）
38) 社内資料：急性毒性（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ニ.1）
39) 社内資料：亜急性毒性、慢性毒性試験（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ニ.2、3）
40) 社内資料：遺伝毒性（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ニ.7）
41) 社内資料：生殖発生毒性（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ニ.4）
42) 社内資料：局所刺激性（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ニ.9）
43) 社内資料：抗原性（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ニ.6）
44) 社内資料：不純物の毒性（2000 年 12 月 22 日承認、申請資料概要ニ.10）

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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、1.0mg/m^2（体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。
これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜増減する。

(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/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、0.75mg/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、0.75mg/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。

米国、EU、及びオーストラリアにおける承認状況（2023年10月現在）

国/地域	販売名/会社名	剤形/規格	効能・効果	用法・用量
米国	HYCAMTIN®（topotecan）/ Novartis	For injection: 4 mg (free base) of topotecan as a light yellow to greenish lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution.	**Indications and Usage** ・Patients with metastatic ovarian cancer after disease progression on or after initial or subsequent chemotherapy, as a single agent (1.1) ・Patients with small cell lung cancer (SCLC) platinum-sensitive disease who progressed at least 60 days after initiation of first-line chemotherapy, as a single agent (1.2) ・Patients with Stage IV-B, recurrent, or persistent cervical cancer which is not amenable to curative treatment, in combination with cisplatin (1.3)	**Ovarian Cancer** 1.5 mg/m^2 by intravenous infusion over 30 minutes daily for 5 consecutive days, starting on Day 1 of a 21-day cycle. **Small Cell Lung Cancer (SCLC)** 1.5 mg/m^2 by intravenous infusion over 30 minutes daily for 5 consecutive days, starting on Day 1 of a 21-day cycle. **Cervical Cancer** 0.75 mg/m^2 by intravenous infusion over 30 minutes daily on Days 1, 2 and 3, in combination with cisplatin 50 mg/m^2 on Day 1, of a 21-day cycle.
EU	Hycamtin（topotecan）/ Novartis Europharm Limited	・powder for concentrate for solution for infusion (1 mg, 4mg) ・Hard capsules (0.25 mg, 1 mg)	**4.1 Therapeutic indications** Topotecan monotherapy is indicated for the treatment of: ・patients with metastatic carcinoma of the ovary after failure of first-line or subsequent therapy. ・patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC) for whom re-treatment with the first-line regimen is not considered appropriate Topotecan in combination with cisplatin is indicated for patients with carcinoma of the cervix recurrent after radiotherapy and for patients with Stage IVB disease. Patients with prior exposure to cisplatin require a sustained treatment-free interval to justify treatment with the combination (capsules) HYCAMTIN capsules are indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC) for whom re-treatment with the first-line regimen is not considered appropriate.	When Hycamtin is used on its own for ovarian cancer, it is given by intravenous infusion over 30 minutes. For lung cancer, Hycamtin can be given as an infusion or, for adults, as capsules. For both ovarian and lung cancer, Hycamtin is given every day for five days with a three-week interval between the start of each course. When used with cisplatin in cervical cancer, Hycamtin is given as an infusion on days 1, 2 and 3 (with cisplatin given on day 1). This is repeated every 21 days
オーストラリア	HYCAMTIN topotecan / Sandoz Pty Ltd	4mg powder for injection vial	**4.1 Therapeutic indications** HYCAMTIN powder for i.v. infusion is indicated as single agent therapy for the treatment of pa-tients with: ・Small cell lung carcinoma (SCLC) after failure of first line chemotherapy. ・Metastatic carcinoma of the ovary after failure of first-line or subsequent therapy. HYCAMTIN powder for i.v. infusion is indicated in combination with cisplatin for the treatment of patients with: ・Histologically confirmed Stage IV-B, recurrent, or persistent carcinoma of the cervix, which is not amenable to curative treatment with surgery and/or radiation therapy.	*Ovarian and small cell lung carcinoma* Initial dose The recommended dose of HYCAMTIN is 1.5 mg/m^2 by intravenous infusion over 30 minutes daily for 5 consecutive days, with a 3 week interval between the start of each course. A minimum of 4 courses is recommended in the absence of definite tumour progression since median time to response in clinical trials was 8 - 11.7 weeks in ovarian cancer and 6.1 weeks in small cell lung cancer. **Subsequent doses** Topotecan should not be re-administered unless the neutrophil count is ≥ 1 x 10^9/L, the platelet count is ≥ 100 x 10^9/L, and the haemoglobin level is ≥ 9 g/dL (after transfusion if necessary). Standard oncology practice for the management of neutropenia is either to administer topotecan with other medications (e.g. G-CSF) or to reduce the dose to maintain neutrophil counts. **Dose reduction** If dosage reduction is chosen for patients who experience severe neutropenia (neutrophil count < 0.5 x 10^9/L) for 7 days or more, or severe neutropenia associated with fever or infection, or who have had treatment delayed due to neutropenia, the dose should be reduced by 0.25 mg/m^2/day to 1.25 mg/m^2/day (or subsequently down to 1.0 mg/m^2/day if necessary). Doses should be similarly reduced if the platelet count falls below 25 x 10^9/L. In clinical studies, HYCAMTIN powder for i.v. infusion was discontinued if the dose had to be reduced below 1.0 mg/m^2. *Cervical cancer* Initial Dose The recommended dose of topotecan is 0.75 mg/m^2 administered as a 30 minute intravenous infusion on days 1, 2 and 3. Cisplatin is administered as an intravenous infusion on day 1 at a dose of 50 mg/m^2 and following the topotecan dose. This treatment schedule is repeated every 21 days for 6 courses or until progressive disease.

国/地域	販売名/会社名	剤形/規格	効能・効果	用法・用量
				Subsequent doses Topotecan should not be re-administered unless the neutrophil count is ≥ 1.5 x 10^9/L, the platelet count is ≥ 100 x 10^9/L, and the haemoglobin level is ≥ 9 g/dL (after transfusion if necessary). Standard oncology practice for the management of neutropenia is either to administer topotecan with other medications (e.g. G-CSF), or to reduce the dose to maintain neutrophil counts. During topotecan and cisplatin combination therapy, if the serum creatinine is > 132.6 µmol/L, it is recommended that the cisplatin full product information be consulted for any advice on dose reduction/ continuation. **Dose reduction** If dose reduction is chosen for patients who experience severe neutropenia (neutrophil count < 0.5 x 10^9/L for seven days or more, or severe neutropenia associated with fever or infection, or who have had treatment delayed due to neutropenia, the dose of topotecan should be reduced by 20% to 0.60 mg/m^2 for subsequent courses (or subsequently down to 0.45 mg/m^2/day). Doses should be similarly reduced if the platelet count falls below 25 x 10^9/L.

米国：FDA ホームページ（2023 年 10 月 8 日アクセス）

https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020671

EU：EMA ホームページ（2023 年 10 月 8 日アクセス）

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hycamtin

オーストラリア：TGA ホームページ（2023 年 10 月 8 日アクセス）

https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2023-PI-01291-1

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[9.5 参照]

9.4.2 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。[15.2.2 参照]

9.4.3 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。

9.5 妊婦

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。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。[1.1、2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）を用いた試験において、乳汁中への移行が報告されている。

	分類
オーストラリアの分類	D

＜参考＞

Definitions of the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy

Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database#searchname

(TGA ホームページ　2023 年 10 月 8 日アクセス)

(2) 小児等への投与に関する海外情報

該当しない

XIII. 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉砕	該当資料なし
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当資料なし
2．その他の関連資料	該当資料なし

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

●下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構　医療用医薬品 情報検索

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

●専用アプリ「添文ナビ®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。

(01)14987170006687

「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求 No.	HCM-10-B

2023 年 12 月作成