

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（案）
 ノギテカン塩酸塩
 卵巣癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ノギテカン塩酸塩（JAN），トポテカン（INN）	
	販売名：ハイカムチン注射用 1.1mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー 日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	<p>< 日本臨床腫瘍学会 > 米国（AHFS Drug Information 2009） Topotecan is used for the treatment of advanced ovarian cancer in patients with disease that has recurred or progressed following therapy with platinum-based (i.e., cisplatin, carboplatin) regimens.(1,34,22) The current indication for topotecan is based principally on data from 2 clinical trials (including a multicenter, randomized study comparing topotecan with paclitaxel) in patients with advanced ovarian cancer.(1,28,35,36,2252) In these clinical trials, topotecan was administered at an initial dosage of 1.5 mg/m² IV over 30 minutes once daily for 5 days (as tolerated) followed by 16 treatment-free days (total of 21 days per treatment course); dosage of topotecan in subsequent cycles was adjusted according to hematologic tolerance.(1.28.36) 日本：<u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u>（追加希望）</p> <p>< 卵巣がん体験者の会スマイリー > 卵巣癌</p> <p>< 日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会 > <u>小細胞肺癌、初回化学療法が無効であった再発卵巣癌</u>（申請）</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容は二重下線</p>
	用法・用量	<p>< 日本臨床腫瘍学会、卵巣がん体験者の会スマイリー > 卵巣癌について、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m²（体表面積）を5日間連日30分以上かけて点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。（追加希望）</p> <p>< 卵巣がん体験者の会スマイリー > 1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注</p>

		<p>し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。</p> <p><u>2. 卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.5mg/m² (体表面積) を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p><日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> <u>ノギテカンの推奨投与量は 1.5mg/m² であり、21 日間の治療コースの第 1 日目から 1 日 1 回、連続 5 日間、30 分間かけて点滴静注する。腫瘍の進行がない場合には、腫瘍の反応性が遅い場合があるので少なくとも 4 コースの治療を推奨する (欧米)。本邦では、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.0mg/m² (体表面積) を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する (添付文書)。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容は二重下線</p>
	<p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)</p>	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

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

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
<p>1) 米国</p>	<p>・初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌</p> <p>・初回化学療法が無効となった小細胞肺癌</p> <p>StageIVBの再発, もしくは手術+放射線治療による根治的治療が困難な難治性の子宮頸癌(トポテカン/シスプラチン併用療法)</p> <p>注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>1) 米国</p>	<p>卵巣癌及び小細胞肺癌: <u>ハイカムチンの初回コースの投与に先立ち, 患者の投与前好中球数 > 1,500/mm³, 血小板数 > 100,000/mm³ でなければならない. ハイカムチンの推奨投与量は 1.5mg/m² で, 21 日間の治療コースの 1 日目から 1 日 1 回, 連続 5 日間, 30 分間以上かけて点滴静注する. 腫瘍の進行がない場合でも, 腫瘍反応性が遅い場合があるので, 少なくとも 4 コースの治療を推奨する. 卵巣癌に対する 3 試験における効果発現までの期間の中央値は 9~12 週間であり, 小細胞肺癌に対する 4 試験における効果発現までの期間の中央値は 5~7 週間であった. 治療コースにおいて重度の好中球数減少が発現した場合には, 次コースより投与量を 0.25mg/m² (1.25mg/m² となる) 減量する. 血小板数が 25,000/mm³ 以下の場合も同様に減量する. 一方, 重度の好中球数減少の発現に際し, 次コースの第 6 日目(トポテカンの投与終了から 24 時間後) より G-CSF を投与することもできる(減量する前に).</u></p> <p>子宮頸癌: ハイカムチンの初回コースの投与に先立ち, 患者の投与前好中球数 > 1,500/mm³, 血小板数 > 100,000/mm³ でなければならない. ハイカムチンの推奨投与量は 0.75mg/m² を, 21 日間の治療コースの 1, 2, 3 日目に 1 日 1 回, 30 分間以上かけて点滴静注し, シスプラチン 50mg/m² を 1 日目に続けて点滴静注する(21 日/コース).</p> <p>ハイカムチン/シスプラチン併用の場合, 次コースの投与量は各薬剤で設定されている.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発熱性好中球減少症(<1,000/mm³であり体温が38 又は100.4°F)が発現した場合, 次コースのハイカムチンの投与量は20%減量して, 0.6mg/m²にするべきである. 血小板数が25,000/mm³以下の場合も同様に20%減量して0.6mg/m²にするべきである. もう一つの選択として, 重度の発熱性好中球数減少の発現に際し, 減量せずに次コースの4日目(ハイカムチン投与終了から24時間後) からG-CSFを投与することができる. G-CSFを投与したにもかかわらず発熱性好中球減少症が発現した場合は, 次コース投与量は更に20%減量して0.45mg/m²にすべきである. ・シスプラチンの投与方法, 水分負荷及び血液毒性発現時の投与量設定については製品添付文書参照. <p>特殊な患者層における投与量の調節:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者: 軽度の腎障害患者(クレアチンクリアランス: 40~60mL/min)の治療に際し, 特にハイカムチンの投与量を調節する必要はない. 中等度の腎障害患者(クレアチンクリアランス: 20~39mL/min)では, 投与量を0.75mg/m²に調節することを推奨する. 重度の腎障害を有する患者についてはデータが不十分で, 推奨投与量を示すことはできない.

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

を伴った重篤な好中球減少症、もしくは好中球減少のために治療を遅らせた患者において、投与量を減量することを選択した場合には、0.25mg/m²/日の減量を行い、投与量を 1.25mg/m²/日にする（更に必要であれば、引き続き 1.0mg/m²まで減量）。
また、血小板数が 25×10⁹/L 未満の場合には同様に投与量を減量する。
臨床試験においては、投与量が 1mg/m² まで減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、トポテカンの投与が中止された。

子宮頸癌

初回量

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

2 コース目以降の投与量

トポテカンは、好中球数が 1.5×10⁹/L 未満、血小板数が 100×10⁹/L 及びヘモグロビン量が 9g/dL 未満（必要なときは輸血後）であるときは再投与してはならない。

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

7 日間以上の重症の好中球減少（好中球数 0.5×10⁹/L 未満）が持続する場合、発熱や感染症の併発がみられる重症好中球減少患者、あるいは好中球減少のために治療を遅らせた患者において投与量を減らすことを選択した場合には、以降のコースのために投与量は 20%、即ち 0.60mg/m²/日の減量を行わなければならない（さらに、必要に応じて、その後 0.45mg/m²/日まで減量）。

これと同様に、血小板数が 25×10⁹/L 未満の場合も、投与量を減らすことが推奨される。

腎機能障害患者

単剤療法（卵巣癌及び小細胞肺癌）

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

併用療法（子宮頸癌）

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

小児癌（すべての適用）

	<p>小児の臨床データは限られており，このためハイカムチンによる小児癌治療は推奨できない．</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1996年11月12日
備考	
3）独国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>卵巣癌または小細胞肺癌の初回の化学療法後の再発</u> ・ <u>手術または放射線療法が適切でない進行子宮頸癌（シスプラチンとの併用療法）</u> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>卵巣癌または小細胞肺癌 1.5mg/m²/日，5日間，3週間毎に繰り返す</u></p> <p><u>進行子宮頸癌 0.75mg/m²/日（シスプラチンと併用），3日間，3週間毎に繰り返す</u></p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	1996年11月12日
備考	
4）仏国	
効能・効果	<p>単剤治療におけるトポテカンの効能効果は次の疾患治療である．</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ファーストライン又はそれ以降の化学療法が不十分な状態の転移卵巣癌</u> ・ <u>ファーストラインの再導入が適切でない再発小細胞肺がん</u> <p>シスプラチン併用によるトポテカンは，放射線治療後の再発の子宮頸癌又はステージ IV-B の進行癌の患者の治療に用いられる．以前にシスプラチンを投与された患者には併用治療を適切なものとするため十分な休薬期間を取る必要がある（薬動力学の項を参照）．</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>トポテカンの使用は細胞毒性を有する化学療法剤投与の専門施設に限定する必要があり，化学療法に経験のある医師の監督下でのみ使用することができる（取扱及び廃棄方法参照）．</u></p> <p><u>シスプラチンと併用するときは，シスプラチンの製品概要を参照すること．</u></p> <p><u>トポテカンの初回治療の投与前，患者の好中球数は 1.5×10⁹/L，血小板数 100×10⁹/L 及びヘモグロビン量 9g/dL（必要ならば輸血後）でなければならない．</u></p> <p><u>トポテカンは投与前に溶解し，希釈して用いること（取扱及び廃棄方法参照）．</u></p> <p><u>卵巣癌及び小細胞肺癌</u></p> <p><u>初回用量</u></p> <p><u>トポテカンの推奨用量は1日体表面積当り 1.5mg であり，30分間の点滴静注により5日間連続投与し，各治療コースの初回投与の間は3週</u></p>

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

その後の用量

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

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

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

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

子宮頸癌

初回用量

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

その後の用量

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

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

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

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

腎機能障害の患者の用量

単剤治療（卵巣癌及び小細胞肺癌）

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

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

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

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

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

表 4. 海外臨床試験一覧表

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

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

< 各試験の概略 >

試験フェーズ: 第相試験 (010 試験)

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

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

試験フェーズ: 第相試験 (005 試験)

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

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

試験フェーズ: 第相試験 (012 試験)

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

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

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

試験フェーズ：第 相試験 (033 試験)

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

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

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

試験フェーズ：第 相試験 (034 試験)

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

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

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

試験フェーズ：第 相試験 (039 試験)

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

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

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

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

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

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

試験フェーズ：第 相試験

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

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

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

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

試験フェーズ：第 相試験

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

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

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

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

試験フェーズ：第 相試験

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

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

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

4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, et al. Long-term survival in a phase , randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):100-3. ⁴⁾

試験フェーズ：第 相試験

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

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

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

5) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-22. ⁵⁾

試験フェーズ：第 相試験

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

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

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

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

6) ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-93. ⁶⁾

試験フェーズ：第 相試験

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

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

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

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

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

試験フェーズ: 第 相試験

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

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

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

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

試験フェーズ: 後期第 相試験

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

有効性の結果、奏効率は、28.2%であった。

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

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

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

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

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

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 2009年 p612-614¹⁰⁾

薬剤抵抗性再発例(初回薬物療法に非奏効,あるいは短い無治療期間(TFI:treatment free interval)<6ヵ月)の患者に対して,欧米では,本剤,リポソーマルドキソルピシン,エトポシド(経口)が常用されている。

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

再発症例の治療

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

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

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

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

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

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

各ガイドライン等では,以下の薬剤が挙げられている。

1) 卵巣がん治療ガイドライン(2007年)<日本婦人科腫瘍学会編>¹⁴⁾

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の化学療法

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

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

利用可能な再発治療

白金製剤抵抗性の場合,非白金製剤を基本にした薬剤

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

3) NCI - PDQ^R (2010年)<米国国立がん研究所>¹⁶⁾

白金製剤不応性または抵抗性患者に治療する薬剤

本剤,リポソーマルドキソルピシン,ドセタキセル,ゲムシタピン,パクリタキセル,ベバシズマブ

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

再発卵巢癌の化学療法

パクリタキセル, リボソーマルドキソルピシン, 本剤

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

企業の説明によると, 本剤の卵巢癌に対する開発の経緯は以下のとおりである.

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

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

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

本剤の承認審査の過程で, 2008 年 6 月に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) より「申請用量である本薬 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の臨床的有用性について, 生存期間等を指標とした臨床試験成績を入手する必要があると考えます .」との見解を受け, 2008 年 10 月に一旦申請を取り下げ, 開発方針を再検討することとした.

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

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

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

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

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

表 6-1 . 国内臨床試験一覧表

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

< 各試験の概略 >

試験フェーズ: 第 相試験 (026 試験)

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

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

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

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

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

試験フェーズ：前期第 相試験（019 試験）

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

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

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

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

試験フェーズ：前期第 相試験（233 試験）

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

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

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

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

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

しかし，1.2mg/m²/日群で集積された症例において，「安全性に関する基準」（3日以上持続するGrade4の好中球数減少）に抵触したことが確認されたため，本治験を中止した。

試験フェーズ：後期第 相試験（221 試験）

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

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

投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、抗腫瘍効果とした。

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

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及び食欲不振であった。「死亡(30日以内)に至った有害事象」は1例(病勢悪化及び敗血症)に認められた。

試験フェーズ：第 相試験 (臨床薬理試験：101 試験)

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

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

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

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

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び発熱性好中球減少症であった。「投与中止に至った有害事象」及び30日以内の死亡例は認められなかった。本試験では既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF製剤及び抗生剤などの対症療法により管理可能であったことから、1.5mg/m²/日の5日間連日投与は忍容可能と考えられた。

有効性の結果、有効性解析対象4例中、PRが1例、SDが3例であった。

試験フェーズ：第 相試験 (231 試験)

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

安全性の結果、「発現率20%以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血中アルブミン減少、ALT増加、総蛋白減少、血中クレアチニン増加、AST増加、血中ナトリウム減少及び血中カリウム増加であった。「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少であった。「投与中止に至った有害事象」が1例に認められ、その有害事象は、血小板数減少及び好中球数減少であった。30日以内の死亡例はなかつ

た。再発卵巣癌に対し海外承認用量である 1.5mg/m²/日を投与した場合、既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF 製剤、血液製剤及び抗生剤などの対症療法により管理可能であったことから、忍容可能と考えられた。

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

7. 公知申請の妥当性について

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

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

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

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

海外承認用量 1.5mg/m²/日での日本人に対する有効性の検討を主要な目的とした臨床試験は実施されていないが、1.2 mg/m²/日で実施した国内後期第 Ⅲ 相試験 (221 試験) では再発卵巣癌患者に対し、28.2% (20/71 例) の奏効率が認められ、日本人卵巣癌患者に対しても、一定の有効性は期待できると考える。なお、再発卵巣癌 (19 例) を対象として本剤 1.5mg/m²/日での安全性を検討することを目的に実施された国内 231 試験では、奏効例は認められていないものの、本試験は、現在継続中であり有効性の評価は確定しておらず、また、本試験が奏効率を評価することを目的として計画された試験ではないことも踏まえると、本結果を以て、本剤の有効性が否定されるものではないと考える。

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

以上のことから、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、検討会議) では、本剤は、本邦においても海外と同様に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の治療選択肢の一つであり、その有用性は医学薬学上公知であると判断する。

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

039 試験における安全性の結果は以下のとおりであった。

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

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

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

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

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

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

一方、国内で再発卵巣癌患者に対し海外承認用量である 1.5mg/m²/日を投与した臨床薬理試験(101 試験)(6 例)及び第 Ⅲ 相試験(231 試験)(19 例)の結果、Grade 3 以上の白血球数減少は 83.3%(5/6 例)及び 72.2%(13/18 例)、好中球数減少は 100%(6/6 例)及び 88.9%(16/18 例)、血小板数減少は 0%(0 例)及び 44.4%(8/18 例)、ヘモグロビン減少は 16.7%(1/6 例)及び 27.8%(5/18 例)に認められた。高頻度に発現した非血液毒性は、悪心、疲労、下痢、食欲減退、脱毛であり、何れも軽度であった。既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF 製剤、血液製剤及び抗生剤等の対症療法により管理可能であった。また、海外 039 試験における本剤の投与サイクル数中央値は、全体で 5 サイクル(範囲: 1~17 サイクル)、1.5mg/m²/日で 4 サイクル(範囲: 1~12 サイクル)であるが、101 試験では、5/6 例が減量することなく 4 サイクルの治療を完遂しており(1 例は 4 サイクル目のみ 1.25mg/m²/日に減量)(注: 231 試験は現在も継続中のため評価できず)、本剤 1.5mg/m²/日の日本人卵巣癌患者における忍容性は認められる。

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

プロファイルと大きく異ならず，また本邦においても再発卵巢癌患者に対し海外承認用量 1.5mg/m²/日で投与した場合に，本剤の体内動態は，欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された（「6.（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照）ことから，がん化学療法に精通した医師及び医療機関において，現時点の水準での支持療法が適切に行われることで副作用が管理され，必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば，日本人でも海外既承認用量である 1.5mg/m²/日の用量による本剤の使用は，管理可能であると判断した。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本剤の再発卵巢癌の適応に対する公知申請の妥当性について以下に示す。

- 1) 再発卵巢癌の適応は，海外では 1.5mg/m²/日の用量でパクリタキセルを対照とした第 相比較試験を実施し，有効性及び安全性が示され，1996 年に FDA で承認されている．その後イギリス，フランス及びドイツ等の海外 80 カ国以上で承認され市販されている．
- 2) 海外で当該適応症が承認され，欧米治療ガイドライン（NCCN¹⁵⁾，NCI - PDQ^{R16)}，NICE¹⁷⁾等）及び国際的に標準とされる教科書においても，白金製剤抵抗性の再発卵巢癌患者への使用が推奨されており，海外では 1.5mg/m²/日（海外承認用量）で多くの使用実績がある．また，海外同様に本邦でも「卵巢がん治療ガイドライン 2007 年版」¹⁴⁾にて白金製剤抵抗性の再発卵巢がんに対する治療薬として推奨されている．
- 3) 国内では2000年に小細胞肺癌の適応が1.0mg/m²/日の用量で承認され，再発卵巢癌に対しても用量1.2mg/m²/日での前期及び後期第 相試験を実施しており，文献報告も含め，1.0～1.2mg/m²/日の用量での使用実績がある．しかし，海外承認用量1.5mg/m²/日での使用実績が少なかったため，2009～2010年に新たに臨床薬理試験（6例）及び第 相臨床試験（19例）を実施した．その結果，日本人再発卵巢癌患者に1.5mg/m²/日を投与した場合に，本剤の体内動態は，欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され，海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく，管理可能と考えられる．

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

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

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

【効能・効果】

がん化学療法後に増悪した卵巢癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の投与を行う場合には，白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし，白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で，本剤の投与を開始すること。

【設定の妥当性について】

本剤は，039 試験成績を主な根拠として，1996 年に米国で「初回又はそれ以降の治療が無効になった転移性卵巢癌」の適応にて承認され，その後，イギリス，フランス及びドイツ等の 80 カ国以上において再発卵巢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ピ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ピシン、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、ゲムシタピン塩酸塩(以下、ゲムシタピン)、リポソーマルドキソルピシン等と共に本剤(カテゴリー2A)の記載があり、NCI - PDQ^R(2010年)でも、白金製剤不応性又は抵抗性患者に使用される薬剤として、リポソーマルドキソルピシン、ドセタキセル、ゲムシタピン、パクリタキセル、ペ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ピシン、エトポシド(経口)が多用されている。」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ピシン、ドセタキセル、ゲムシタピン、エトポシド(経口)等と共に本剤も記載がある。

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

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

(2) 用法・用量について

【用法・用量】

ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤投与により、重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。

<減量の目安>

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg/m ²
1段階減量	1.25mg/m ²
2段階減量	1.0mg/m ²

- 腎障害（クレアチンクリアランス 20～39mL/分）のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので、初回投与量は 0.75mg/m²/日とする。なお、クレアチンクリアランスが 20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。

【設定の妥当性について】

海外では、本剤はパクリタキセルと比較した第 Ⅲ 相比較試験（039 試験）の成績を基に、既にアメリカ、イギリス、ドイツ、フランス等の 80 カ国以上で再発卵巢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 Ⅲ 相臨床試験の結果、日本人の再発卵巢癌患者に対し 1.5mg/m²/日（海外承認用量）で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容可能と考えられた。検討会議としては、がん化学療法に精通した医師及び医療機関において、現時点の医療水準での支持療法が適切に行われることで副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、同用量での本剤の使用については、管理可能であると考えられる。

したがって、検討会議では用法・用量を海外と同様に「再発卵巢癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.5mg/m²（体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」の内容を設定することは適切であると判断した。

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

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

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

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

特になし

- （3）その他、製造販売後における留意点について

国内で 1.5mg/m²/日での使用経験は少ないことから、国内外で得られた 1.5mg/m²/日使用に係る適正使用情報提供（安全性情報、減量・休薬基準、支持療法に関する情報等）や、本剤の添付文書警告欄に記載されている「本剤の骨髄抑制性が強い為、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもと

で、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与する」旨の再度の注意喚起等が必要と考えられた。

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

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

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

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

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（案）
 ワルファリンカリウム
 小児適応の追加

1．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ワルファリンカリウム（JAN）	
	販売名：ワーファリン錠 0.5mg、同 1mg、同 5mg	
	会社名：エーザイ株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会	
要望内容	効能・効果	血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防
	用法・用量	生後 12 ヶ月未満：0.32mg/kg/日 1～10 歳：0.10～0.20mg/kg/日 11～18 歳：0.09mg/kg/日
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	要望内容は、既承認効能・効果の一部である血栓塞栓症の治療及び予防における小児の用法・用量の追加。	

2．要望内容における医療上の必要性について

<p>1) 適応疾患の重篤性：ア（生命に重大な影響がある疾患）</p> <p>ワーファリン錠（以下、「本剤」）の適応疾患である血栓塞栓症は全身性に認められるが、脳内に発症した場合には、脳梗塞及び脳卒中、心臓に発症した場合には心筋梗塞につながり、いずれも生命に重大な影響を及ぼす重篤性の高い疾患となる。小児においても、川崎病心臓血管後遺症、人工弁置換術、フォンタン手術等に伴う血栓塞栓症が発症した場合には、重篤性が高く、生命に重大に影響があると考え。したがって、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、本剤の適応疾患は生命に重大な影響がある疾患であると考え。</p> <p>2) 医療上の有用性：ア（既存の療法が国内にない）</p> <p>現在、血栓塞栓症の治療には、静脈注射剤であるヘパリン（低分子ヘパリンを含む）と経口</p>
--

剤であるワルファリンが国内外ともに最も一般的に使用されている。ワルファリンは、小児において、川崎病心臓血管後遺症、人工弁置換術、フォンタン手術等に伴う血栓塞栓症の予防にも有効な薬剤として、本邦及び欧米において標準的療法に位置づけられており、小児における血栓塞栓症の治療及び予防に対するワルファリンの医療上の有用性は高いと考えられている。したがって、検討会議は、ワルファリンに小児に対する用法・用量を追加することの医療上の有用性は高いと考える。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (COUMADIN (ワルファリンナトリウム)、 Bristol-Myers Squibb 添付文書 ¹⁾ の記載より)	
<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈血栓症及びその進行並びに肺塞栓症の予防及び治療 ・ 心房細動及び心臓弁置換に伴う血栓塞栓性合併症の予防及び治療 ・ 心筋梗塞後の死亡、再発性心筋梗塞、及び脳卒中、全身性塞栓症等の血栓塞栓性イベントのリスク低下
<p>用法・用量</p>	<p>初回投与量</p> <p>COUMADIN の用量は、プロトンピン時間国際標準化比 (以下、「PT-INR」) のモニタリングに基づき、個別化すべきである。ワルファリンの個体差の原因はすべて明かになっていない。目標 PT-INR 到達に必要な維持投与量には、以下の要因が影響する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢、人種、体重、性別、併用薬や合併症等の臨床要因 ・ 遺伝的要因 (CYP2C9 及び VKORC1 遺伝子型) <p>上記の要因を考慮に入れて、予測される維持投与量に基づいた開始用量を選択すること。もし、患者の CYP2C9 及び VKORC1 遺伝子型が不明であれば、COUMADIN の初回投与量は通常 2～5mg/日とすること。患者の特別な臨床的要因を考慮して用量を調整すること。患者の CYP2C9 及び VKORC1 遺伝子型の情報があれば、表*「Range of Expected Therapeutic Warfarin Doses Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotypes」を参考に初期用量を選択すること。</p> <p>*表は省略。</p> <p>維持投与量</p> <p>通常、2～10mg/日とするが、個別の用量及び投与間隔は、患者のプロトンピン反応により決定する。</p>
<p>承認年月 (または米国における開発の有</p>	<p>1mg 錠：1990 年 4 月 30 日発売</p> <p>2mg 錠：1982 年 1 月 31 日発売</p>

無)	2.5mg錠、5mg錠、7.5mg錠、10mg錠：1987年11月30日発売 3mg錠、6mg錠：1997年2月28日発売 4mg錠：1993年10月31日発売 5mg注：1995年5月31日発売
備考	小児の用法・用量の承認なし
2) 英国 (Marevan (ワルファリンナトリウム) Goldshield Pharmaceuticals Ltd 添付文書 ²⁾ の記載より)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> リウマチ性心疾患及び心房細動による全身性血栓塞栓症の予防 人工弁置換術後の血栓予防 静脈血栓症及び肺塞栓症の予防及び治療 一過性脳虚血発作
用法・用量	<p>導入量</p> <p>通常、10mg/日を2日間投与するが、個々の患者に応じ調整すべきである。</p> <p>維持投与量</p> <p>通常、毎日同じ時間に3～9mg/日を投与する。正確な維持量はプロトロンビン時間(以下、「PT」)又は他の適切な凝固能検査に応じて決定する。定期的に凝固能検査を行い、その結果に従って維持量を調整すべきである。</p>
承認年月(または英国における開発の有無)	0.5mg錠：1999年4月30日発売 1mg錠、3mg錠、5mg錠：1958年7月31日発売
備考	小児の用法・用量の承認なし
3) 独国 (Coumadin (ワルファリンナトリウム) Bristol-Myers Squibb 添付文書 ^{3、4)} の記載より)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 血栓塞栓症の予防及び治療 血栓塞栓性合併症リスクが上昇している場合の心筋梗塞に対する長期療法
用法・用量	<p>初回投与量</p> <p>通常、2.5～5mg/日を投与するが、PT-INRに基づき調整する。開始後3日目以降は、定期的にPT-INRの測定を実施する。Coumadin[®]5mg療法の安定的調節が行われた患者では、定期的間隔で(少なくとも3～4週間毎に)凝固能の検査を実施する。</p> <p>維持投与量</p> <p>通常、2.5～10mg/日を投与するが、個々の用量や投与期間は、PT-INR</p>

	を測定することにより決定する。
承認年月（または独 国における開発の有 無）	5mg 錠：1961 年 1 月 31 日発売
備考	小児の用法・用量の承認なし
4) 仏国 (COUMADINE (ワルファリンナトリウム) Bristol-Myers Squibb 添付文書 ^{5, 6)} の記 載より)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 血栓塞栓性心疾患：一部の心房細動、一部の僧帽弁疾患、人工弁 に関連する血栓塞栓性合併症の予防 • 心筋梗塞： <ul style="list-style-type: none"> • 壁在血栓、重度左心室機能不全、塞栓性ジスキネジー等合併心筋 梗塞の血栓塞栓性合併症の予防 • アスピリン不耐性の場合、心筋梗塞の再発予防 • 深部静脈血栓症及び肺塞栓の治療及び再発予防 • 腰部手術における静脈血栓症及び肺塞栓の予防 • カテーテル留置による血栓症の予防
用法・用量	<p>投与間隔： 1 日 1 回投与する。</p> <p>用量の選択： 初回投与量 通常、5mg を投与するが、PT-INR の結果に応じて調整する。</p> <p>維持投与量 PT-INR に応じて初回投与量を調整して決定する。 用量の調整は 1mg 単位で行う。</p> <p>小児での使用： 小児での経口抗血液凝固剤の使用経験は限られている。治療の開始及 びモニタリングは専門の診療科で行う。 1 ヶ月未満の乳児ではできるだけビタミン K 拮抗薬の使用を避ける べきである。 本経口抗血液凝固剤に関して小児での用量は実地経験と文献デー タの両方に基づく。 PT-INR を 2~3 にする平均維持投与量は年齢と体重の両方に関係す る。 3 歳以上の小児での用量 (mg/kg) は成人での値に近い。</p>

	<p>3歳未満の小児、特に1歳未満では、年長児に比べて平均投与量が高く、バラツキも大きい。</p> <p>PT-INR2～3の平衡に達するための経口平均維持投与量(mg/kg/日)を参考までに下記の表に示す：</p> <p style="text-align: center;">ワルファリン平均維持投与量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>平均維持用投与量(mg/kg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12ヵ月未満</td> <td>0.32</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月～10歳</td> <td>0.10～0.20</td> </tr> <tr> <td>11歳～18歳</td> <td>0.09</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与間隔(1日1～2回)及び1日用量の調整を可能にするPT-INRによる生物学的モニタリングは成人の場合と同じ原理に基づいて決定される。一旦目標PT-INRが達成された後において、PT-INR検査間の間隔は15日を超えてはならない。</p>	年齢	平均維持用投与量(mg/kg/日)	12ヵ月未満	0.32	12ヵ月～10歳	0.10～0.20	11歳～18歳	0.09
年齢	平均維持用投与量(mg/kg/日)								
12ヵ月未満	0.32								
12ヵ月～10歳	0.10～0.20								
11歳～18歳	0.09								
承認年月(または仏国における開発の有無)	<p>2mg錠：1960年5月29日発売</p> <p>5mg錠：2001年8月31日発売</p> <p>小児：2002年より添付文書記載あり。</p>								
備考									

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当なし。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

MEDLINE(1966年以降の英文記載の文献)に対して、「warfarin」AND「小児OR乳幼児OR新生児」AND「原著OR症例報告」の条件で検索を実施した(検索日：2010年5月13日)。その結果、本要望内容に係る無作為化比較試験は得られなかったが、プロスペクティブな試験として以下の3報の文献報告が得られた。

また、JMED plus(1981年以降の日本語記載の文献)に対して、「warfarin」AND「小児OR乳幼児OR新生児」AND「原著OR症例報告」の条件で検索を実施した(検索日：2010年5月13日)。その結果、本要望内容に係る無作為化比較試験は得られなかった。

1) Streifらの報告(1999)⁷⁾

生後1ヵ月～18歳までの小児319例を対象に、血栓塞栓症の一次予防及び二次予防のための

ワルファリン投与（延べ 352 例）について 391 患者年^{**}の調査を実施した。その結果、1 歳以下では他の年齢と比べて必要なワルファリンの用量（mg/kg）が高く、用量調整のためにより頻繁に PT-INR 検査を行う必要があった。ワルファリンの維持用量は、1 歳以下（43 例）では 0.33 ± 0.20 mg/kg、1 歳超 6 歳未満（123 例）では 0.15 ± 0.10 mg/kg、6 歳以上 13 歳未満（74 例）では 0.13 ± 0.06 mg/kg、13 歳以上 18 歳以下（112 例）では 0.09 ± 0.05 mg/kg であった。重篤な出血が 2 例に認められた（患者年あたり発現率：0.5%）。また、血栓塞栓症の二次予防のためにワルファリンが投与された 144 例中 8 例で血栓性の事象が報告された。このうち 2 例はワルファリン投与中の再発であった（患者年あたりの発現率：1.3%）。

^{**}患者年（patient-year）：1 症例 1 年を一つの単位として換算したもの。

2) Andrew らの報告（1994）⁸⁾

生後 1 ヶ月～18 歳までの小児 115 例（1 歳未満：19 例、1～5 歳：33 例、6～10 歳：20 例、11～18 歳：43 例）で、静脈内血栓塞栓症の二次予防及び血栓塞栓症の一次予防のためにワルファリンが投与された。115 例中 94 例が目標 PT-INR2～3 での治療を受けていた。PT-INR2～3 に対して必要なワルファリンの維持用量は、1 歳未満では 0.32 ± 0.05 mg/kg であったが、11～18 歳では 0.09 ± 0.01 mg/kg であった。合併症の発現は稀であり、重篤な出血が 2 例（1.7%）に認められた。また、ワルファリン投与中に血栓塞栓症の再発は認められなかったが、投与終了後に 4 例（7%）で深部静脈血栓症（以下、「DVT」）の再発が報告された。ワルファリンの投与量は小児の年齢及び体重に依存し、必要量が変化するので PT-INR のモニタリングを確実に実施しなければならないとしている。

3) Bradley らの報告（1985）⁹⁾

生後 3 ヶ月～19 歳（平均 7.9 歳）の人工心臓弁置換を行った患者 28 例（重複例を含め、延べ 30 例）を対象に、血栓塞栓症の予防のためにワルファリン単独（20 例、平均 0.16 mg/kg/日：PT 比 1.5～2.5）又は抗血小板薬の 2 剤併用（10 例、アスピリン（平均 6.1 mg/kg/日）及びジピリダモール（平均 1.9 mg/kg/日））投与を行った。抗血小板薬 2 剤併用群では出血性事象が認められなかったのに対し、ワルファリン単独投与群では 20 例中 5 例（25%、100 患者年あたり 22 件）に出血性事象が認められた。5 例で認められた出血性事象はいずれも生命の危険を伴う出血ではなかったが、2 例は輸血又は治療の変更が必要な出血であり、3 例は軽度の出血であった。一方、抗血小板薬 2 剤併用群では 10 例中 2 例（20%、100 患者年あたり 12 件）に生命の危険を伴う血栓塞栓症が認められたのに対し、ワルファリン単独投与群では血栓塞栓症は認められなかった。これらの結果から、ワルファリン投与は出血リスクの増加を伴うものの、抗血小板薬の併用と比較して血栓塞栓症の予防に有効であると結論している。

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

MEDLINE（1966 年以降の英文記載の文献）に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「総説」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「メタアナ

リシス」の条件で検索を実施した（検索日：2010年5月13日）。その結果、本要望内容に係る総説、メタアナリシスの報告は得られなかった。

JMED plus（1981年以降の日本語記載の文献）に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「総説」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「メタアナリシス」の条件で検索を実施した（検索日：2010年5月13日）。その結果、本要望内容に係る総説、メタアナリシスの報告は得られなかった。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

海外の教科書

1) Nelson textbook of pediatrics 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.2076-81、p.2955-99¹⁰⁾

・血栓症

用法・用量：初回投与量 0.2mg/kg を経口投与する。維持投与量は概ね 0.1mg/kg/日。増量は、PT と目標 PT-INR に基づいて行う。

2) Pediatric Dosage Handbook 12th ed. Lexi-Comp: 2005. p1308-11¹¹⁾

・DVT 及び肺塞栓症の予防及び治療、人工心臓弁又は心房細動による動脈内血栓塞栓症の予防及び治療、急性の心筋梗塞後の死亡・全身塞栓症等の血栓塞栓及び心筋梗塞再発の予防。

用法・用量：PT-INR を 2～3 に維持するように経口投与する。

1 日目の負荷投与量は、PT-INR が 1～1.3 の場合、0.2mg/kg（最大 10mg 投与）を投与する。患児に肝機能不全がある場合、0.1mg/kg を投与する。2～4 日目の負荷投与量及び維持投与量は、患児の PT-INR により調整する。

国内の教科書

1) 臨床発達心臓病学（改訂 3 版）、高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編、中外医学社、2005. p.916-27¹²⁾

・川崎病治療薬

1～5mg/日、経口、分 1～2。トロンボテストにて増量・減量。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

海外のガイドライン

1) 米国：Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. (1998)¹³⁾

ワルファリンは、北米において小児に使用される唯一の経口抗凝固剤である。ベースラインの PT-INR が正常なら、ワルファリン 0.2mg/kg の負荷投与が初期治療として投与される。

維持投与量は年齢に依存し、乳児では最も高い（0.32mg/kg）、10 代の小児での維持投与量（0.09mg/kg）は、成人と同じになる。

2) 米国：Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians

ワルファリンを含むビタミン K 拮抗薬（以下、「AVK」）に関して、以下の疾患に対する有効性がエビデンスレベルに基づいて評価されている。

- 小児における DVT
 - 特発性血栓塞栓症の再発に対する無期限の AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] : Grade 1A (高いエビデンスレベルに基づく強い推奨)
 - 特発性血栓塞栓症に対する 6 ヶ月以上の AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] 又は低分子ヘパリン (以下、「LMWH」) 投与 : Grade 2C (低いエビデンスレベルに基づく弱い推奨、以下同様)
 - リスクファクターが解消している二次的血栓塞栓症に対する 3 ヶ月以上の AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] 又は LMWH 投与 : Grade 2C
 - 中心静脈ライン関連の初発 DVT 後、3 ヶ月間の二次的血栓症管理後の予防的 AVK 投与 (PT-INR1.5 ~ 1.9) 又は LMWH 投与 : Grade 2C
- 小児におけるフォンタン手術後の血栓塞栓症の一次予防
 - アスピリン又は未分画ヘパリン(以下、「UFH」) 治療に続けての AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] : Grade 1B (中等度のエビデンスレベルに基づく強い推奨、以下同様)
- 小児における脳静脈洞血栓症
 - 重大な頭蓋内出血を伴わない場合に、UFH 又は LMWH 治療に続く 3 ヶ月以上の AVK 又は LMWH 投与 : Grade 1B
- 新生児及び小児における中心静脈ライン設置時の血栓塞栓症の一次予防
 - 家庭での長期間完全非経口栄養摂取時の AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] による血栓症予防 : Grade 2C
- 新生児及び小児における拡張型心筋症に対する血栓塞栓症の一次予防
 - 心臓移植までの AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] : Grade 2C
- 原発性肺高血圧症
 - 他の治療開始時の AVK 投与開始 : Grade 2C
- 心室補助装置
 - 設置後、臨床的に安定した後での、UFH 治療から心移植又は心室補助装置を外すまでの LMWH 投与又は AVK 投与への切り替え [PT-INR2.5 ~ 3.5 (目標 3.0)] : Grade 2C
- 川崎病
 - 巨大冠動脈瘤に対する血栓塞栓症の一次予防としての低用量アスピリンと併用したワルファリン投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] : Grade 2C
- 新生児における脳静脈洞血栓症
 - 重大な頭蓋内出血を伴わない場合に、UFH 又は LMWH 治療に続く 6 週間以上 3 ヶ月以内の AVK 又は LMWH 投与 : Grade 2C
- 小児における動脈性虚血性脳卒中 (以下、「AIS」)

- 解離又は心原性塞栓による二次性 AIS に対する、放射線学的評価に基づく治療と併用した 6 週間以上の AVK 又は LMWH 投与：Grade 2C
- AIS 再発又は一過性脳虚血発作に対してアスピリンを投与されている小児へのクロピドグレル硫酸塩、AVK 又は LMWH 投与への変更：Grade 2C

また、小児のワルファリンの用量に関して、プロスペクティブな試験^{5, 6)}の成績に基づき、初期投与量 0.2mg/kg として用量調整を行うこと、及び PT-INR を 2.0~3.0 にする維持用量として、乳児では 0.33mg/kg、13 歳以上の小児では 0.09mg/kg であったことが記載されている。

国内のガイドライン

1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008 年度合同研究班報告)、【ダイジェスト版】循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009 年改訂版)¹⁵⁾

小児に関して、以下の疾患に対するワルファリンの有効性がエビデンスレベルに基づいて評価されている。

- 弁疾患
 - 弁位にかかわらず、人工弁置換術後は成人と同様のワルファリンによる抗凝固療法：クラス (有益/有効であるという根拠があり、適応であることが一般的に同意されている、以下同様)
 - 人工弁置換術後のワルファリンとアスピリンの併用：クラス a(有益/有効であるという意見が多いもの、以下同様)
 - Ross 手術後約 3 ヶ月~1 年間のワルファリン投与：クラス a
 - 年長児までの大動脈弁人工弁置換術後症例におけるワルファリン投与：クラス b (有益/有効であるという意見が少ないもの、以下同様)
- 心房細動、心房粗動
 - 血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与：クラス
 - フォンタン手術後の症例に対するワルファリン投与：クラス b
- 川崎病
 - 高度狭窄病変及び閉塞病変のある病変に対するアスピリンとワルファリンの併用：クラス a

2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2007 年度合同研究班報告)、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(2008 年改訂版)¹⁶⁾

「適応は中~巨大冠動脈瘤形成例、急性心筋梗塞発症既往例、冠動脈の急激な拡大に伴う血栓様エコーの出現、などに限られる。このような症例には、ワルファリンが投与されることが多い。緊急性を要する場合は経静脈的にヘパリンを併用し、慢性期の長期投与としてワルファリンが選択される。巨大冠動脈瘤症例における血栓性閉塞予防には、アスピリンとワルファリンを併用する」と記載されている。また、用法・用量については、「緊急維持量として

0.05mg～0.12mg/kg/日、分1を使用し、PT-INR1.6～2.5、トロンボテスト10～25%を目標にして、過剰投与による出血傾向に十分に配慮し調整する。小児領域では個人差が大きい」と記載されている。

6．本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内で要望内容に係る開発は未実施であった。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

厚生労働科学研究補助金事業において、下記の2報の報告書でワルファリンの使用実態が報告されている。

1)「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究（主任研究者：石川洋一）平成16～18年度 総合研究報告書」¹⁷⁾

日本の小児医療現場では、ワルファリンは川崎病冠動脈後遺症や人工弁置換術後、フォンタン手術後等に一般的に広く使用されている。

2)「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について（主任研究者：石川洋一）平成14年度 総合研究報告書」¹⁸⁾

平成14年11月1日から11月30日の1ヵ月において、調査協力施設32施設（国立病院療養所9施設、都道府県立こども病院14施設、国公立私立大学病院9施設）の全診療科における16歳以下の患者のワルファリンの使用実績について調査した結果、回答があった25施設において、201症例のワルファリン使用の報告があった。このうち、年齢、体重、及び投与量が報告された161例について、年齢別の平均維持投与量（mg/kg/日）を下表にまとめた。本要望内容に係る小児（15歳未満）における平均維持投与量については、1歳以上の小児では年齢による大きな違いはなく、1歳～15歳未満に対しては0.04～0.10mg/kg/日、12ヵ月未満に対しては0.16mg/kg/日であった。

年齢別平均維持投与量

年齢	例数	投与量 (mg/kg/日)
12 ヲ月未満	4	0.16
1 歳	12	0.09
2 歳	12	0.08
3 歳	16	0.07
4 歳	13	0.10
5 歳	13	0.07
6 歳	9	0.08
7 歳	7	0.08
8 歳	7	0.08
9 歳	9	0.08
10 歳	8	0.06
11 歳	7	0.05
12 歳	9	0.07
13 歳	7	0.05
14 歳	6	0.04
15 歳以上	22	0.04

有効性に関しては、担当医師判断により、「著効、有効、やや有効、無効、その他」の4段階5区分で評価された。201例中「その他」37例を除く164例の内訳は、「著効」18例、「有効」139例、「やや有効」7例、「無効」0例であった。安全性に関して、皮下出血及び鼻出血各2例、出血傾向1例、月経過多1例、両側冠動脈瘤→右冠動脈瘤内血栓1例、トロンボテスト低下1例が報告された。

また、JMED plus (1981年以降の日本語記載の文献) に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「原著 OR 症例報告」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「学会抄録 OR 会議録」の条件で検索を実施した(検索日:2010年5月13日)。その他に副作用報告に関連して要望先企業で収集された文献と合わせ、本邦におけるワルファリンの臨床使用実態として、患者の体重あたりの投与量又は安全性に関する情報が報告されている原著論文、症例報告及び学会抄録、計43報が得られた。下表にその要約を示す。

患者の体重あたりの投与量又は安全性に関する情報が報告されている原著論文、症例報告及び学会抄録の要約(計43報)

参考文献番号	対象患者	年齢	例数	投与量	安全性
19	川崎病巨大冠動脈瘤患者	0.2~17歳 平均 4.6±4.1 歳	83 例	目標 PT-INR 値 1.5 : 5 例 1.5-2.0 : 31 例 2.0 : 27 例 2.0-2.5 : 11 例 2.5 以上 : 4 例 不明 : 5 例	急性心筋梗塞 5 例 8 件、うち 1 例が死亡 出血 5 例 8 件、うち 1 件が硬膜下出血

20	川崎病巨大冠動脈瘤患者	発症時 0.1 ~ 14.4 歳 平均 2.8 ± 3.4 歳	19 例	初期用量 0.1 mg/kg INR 1.5 ~ 2.5 を維持	突然死なし 重大な出血なし
21	IgA 腎症患者	平均 11.5 ± 3.2 歳	40 例	トロンボテスト 30 ~ 50%を維持	大腿骨無腐性壊死 1 例 緑内障 2 例 頭痛 3 例 白血球減少症 4 例 出血 1 例 貧血 1 例 トランスアミナーゼ 上昇 2 例
22	血栓症予防目的 でワルファリン 長期投与中の患 者	1 ~ 76 歳	小児 38 例 (1 ~ 11 歳) 思春期患児 15 例 (12 ~ 18 歳) 成人 81 例 (37 ~ 76 歳)	小児 平均 0.081 mg/kg/日 思春期患児 平均 0.055 mg/kg/日 成人 平均 0.058 mg/kg/日	
23	弁置換後又はフ ォンタン手術後 患者	3 カ月 ~ 23 歳 11 カ月	弁置換後 9 例 フォンタン 手術後 6 例	開始用量 0.05 ~ 0.20 mg/kg 報告時の維持用量 0.05 ~ 0.11 mg/kg	血栓症 3 例
24	川崎病冠動脈後 遺症患者	1 歳 ~ 16 歳 平均 5.1 ± 3.5 歳	6 例	0.05 ~ 0.3 mg/kg	副作用の報告なし
25	弁置換術後患者	1 歳 2 カ月 ~ 15 歳	9 例		6 例に出血あり 血栓塞栓症はなし
26	腎疾患患者	2 ~ 17 歳	49 例	ワルファリンを長期 使用した IgA 腎症患 者 33 例の結果 トロンボテスト 50% を示す用量：ステロ イド併用群で 0.05 ± 0.02 mg/kg、非併用群 で 0.10 ± 0.04 mg/kg トロンボテスト値 10%を示す用量：ス テロイド併用群で 0.08 ± 0.02 mg/kg、非 併用群で 0.14 ± 0.04 mg/kg	数例に出血斑や持続 する鼻出血等がみら れた
27	弁置換術後患者	6 カ月 ~ 14 歳	7 例 (8 件)		頭蓋内出血 2 例 3 件
28	腎疾患患者	2 ~ 15 歳 平均 9.6 歳	17 例	トロンボテスト 10 ~ 30%を目標 維持用量：0.04 ~ 0.15 (平均 0.08 ± 0.04) mg/kg/日	副作用の報告なし
29	急性熱性皮膚粘 膜リンパ節症候 群患者	4 カ月 ~ 6 歳	35 例	トロンボテスト 5 ~ 25%を治療域 初回用量 0.052 ~ 0.91 mg/kg 維持用量 0.02 ~ 0.28 mg/kg	副作用と思われる出 血傾向が 35 例中 14 例 にみられた そのうち 3 例が貧血 のため輸血を必要と し、うち 1 例がショッ ク状態となった

30	左心補助人工心臓装着後患者	7歳、11歳	2例		2例とも脳梗塞の合併がみられた
31	川崎病再発患者	10歳	1例	3.5 mg (0.106 mg/kg)	副作用の報告なし
32	IgA腎症患者	12歳	1例	0.5 mg (0.009 mg/kg)	副作用の報告なし
33	川崎病巨大冠動脈瘤患者	15歳	1例	PT値 20~40%	2回の卵巣出血
34	紫斑病性腎炎患者	10歳	1例	1 mg (0.041 mg/kg)	副作用の報告なし
35	先天性プロテインC欠乏症患者	日齢77日	1例	トロンボテスト10%前後を目標	下血がみられたため投与が中断された
36	フォンタン手術後患者	2歳、11歳	2例	2歳の患者： 0.04 mg/kg/日で投与を開始し、0.09 mg/kg/日まで漸増 (INR 1.35~2.69) 11歳の患者： 0.03 mg/kg/日を投与 (INR 1.24~5.14)	副作用の報告なし
37	全身性エリテマトーデス患者	11歳	1例	トロンボテスト40%前後を目標 1 mg/日(0.019 mg/kg/日)の投与を開始 2 mg/日(0.038 mg/kg/日)に増量	副作用の報告なし
38	先天性プロテインC欠損症患者	日齢2日	1例	0.1 mg/kg/日で投与開始 採血後に止血しにくい症状で0.03 mg/kg/日に減量 その後最終的に0.15~0.16 mg/kg/日まで増量	採血後に止血しにくい症状がみられた その他の副作用の報告はなし
39	先天性プロテインC欠損症患者	2ヵ月	1例	0.35~0.4 mg/kg/日を投与 凝固活性は安定(INR 3~4)	副作用の報告なし
40	抗リン脂質抗体症候群	15歳	1例	1 mg/kg	副作用の報告なし
41	IgA腎症患者	7歳、13歳	4例 (7歳2例、13歳2例)	1.5 mg 隔日~3.0 mgの範囲 (トロンボテスト20%前後となるように維持)	ワルファリンによると思われる鼻出血及び歯肉出血がみられたが、他に重篤な副作用なし
42	大動脈弁置換術を施行した小児	10ヵ月~14歳	10例	トロンボテスト20~40%を指標	血栓塞栓症、溶血、異常出血等の報告なし
43	SLE腎症患者	8歳	1例	0.1 mg/kg/日	副作用の報告なし

44	Falot 四徴症兼僧帽弁狭窄症患者	3 歳	1 例	0.1 mg/kg から開始 ヘパラスチンテスト 15~20%となるように漸増	副作用の報告なし
45	ネフローゼ症候群患者	5 ヶ月	1 例	0.1 mg/kg/日	副作用の報告なし
46	先天性プロテインC欠損症患者	3 歳	1 例		転倒による脳出血
47	紫斑病性腎炎患者	5 歳 7 ヶ月	1 例		血小板減少症がみられ、原因薬剤として併用薬のシクロスポリンが疑われた
48	小児生体肝移植後患者		11 例	0.1 mg/kg/日で投与開始 INR 1.8~2.5 でコントロール	副作用の報告なし
49	川崎病後両側巨大冠動脈瘤患者	2 歳	1 例		抗凝固療法を実施中、発症後 2 年で突然死
50	先天性プロテインC異常症患者	7 ヶ月	1 例		9 ヶ月時に上部消化管出血により死亡
51	川崎病巨大冠動脈瘤患者	発症時 2 ヶ月~14 歳 (中央値 1 歳)	24 例	INR 2.0 を目標	出血性合併症 2 例 脱毛 1 例
52	先天性プロテインC欠乏症患者	日齢 47 日	1 例	0.07 mg/kg/日	副作用の報告なし
53	無脾症候群姑息術後患者	3 歳	1 例	0.9 mg (0.115 mg/kg)	副作用の報告なし
54	房室弁置換術(機械弁置換)	3 ヶ月~ 11 歳 1 ヶ月	8 例	INR 2.0~3.0 を目標 維持用量 0.11~0.22 mg/kg/日	早期合併症として、血栓弁 2 例で血栓溶解療法が施行され、1 例は改善したが 1 例は脳内出血で死亡 遠隔期(10 ヶ月~4 年 9 ヶ月:中央値 2 年 1 ヶ月)に合併症及び死亡例の報告なし
55	川崎病後遺症患者	11 ヶ月~28 歳 平均 16.1 歳	16 例	0.1~0.2 mg/kg	血栓性合併症 3 例 右巨大冠動脈瘤閉塞 2 例 突然死 1 例 重篤な出血 1 例 手術時に止血に苦慮した症例 2 例 女性は過多月経、貧血がほぼ全例みられた
56	肺高血圧症患者	4 歳	1 例		下血のためワルファリン投与を中止
57	川崎病巨大冠状動脈瘤患者	3.1 ± 3.5 歳	20 例	トロンボテスト 20~40% 又は INR 1.5~2.5 を目標	心筋梗塞 1 例 重篤な出血による合併症はなし
58	川崎病巨大冠動脈瘤患者		22 枝	PT 値 40%を目標	閉塞 1 枝

59	進行性IgA腎症患者		26例		成長障害5例 高眼圧症2例 高尿酸血症1例
60	先天性プロテインC欠損症患者	日齢5日	1例	ヒト血漿由来複合型凝固9因子製剤との併用でトロンボテスト5%に維持	ワルファリンの過量(INR 5.6)によると思われる頭蓋内出血
61	フォンタン手術後患者	平均手術時年齢5.4歳	56例	トロンボテスト20~30%を目標 0.06 ± 0.03 mg/kg	静脈血栓症は術後早期に2例 5年後に精査した8例に還流欠損なし 1例が外傷性出血のために一時的にワルファリン投与を中止
	対照：川崎病冠動脈瘤小児患者		4例	0.12 ± 0.07 mg/kg	

7. 公知申請の妥当性について

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

- 仏国において、「血栓塞栓症（血栓塞栓性心疾患、心筋梗塞、静脈血栓症及び肺塞栓症）の治療及び予防、並びにカテーテル留置による血栓症予防」に対し、小児の用法・用量が承認されている。
- 小児における薬物療法等に関する国内外の標準的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics」、「Pediatric Dosage Handbook」に、血栓症・心房細動による血栓塞栓症予防等の治療薬として、初回投与量は0.2mg/kgとし、PT-INRをモニタリングして用量を調節するよう記載されている。
- 国内の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」及び「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」の抗凝固薬として記載されている。
- 海外の「Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients」及び「Antithrombotic therapy in neonates and children」で小児に使用される抗凝固薬として記載され、小児に対するワルファリンの用量に関しては、海外のプロスペクティブな臨床試験に基づき、静脈内血栓塞栓症の二次予防及び血栓塞栓症の一次予防について、初期投与量0.2mg/kgとすること、及び目標PT-INRを2.0~3.0として維持用量を調節していたことが示されている。
- 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について 総合研究報告書」により、本邦におけるワルファリンの使用実態が調査され、国内25施設から201症例が収集された。その結果、本邦では、川崎病冠動脈後遺症、人口弁置換術後、フォンタン手術後等にワルファリンが一般的に使用されていた。また、平均維持投与量については、生後12ヵ月未満の患児では0.16mg/kg/日、1歳~15歳未満の患児では0.04~0.10mg/kg/日であり、有効性については、「著効」18例、「有効」139例、「やや有効」7例、「無効」0例であった。

以上より、検討会議は、ワルファリンを小児における「血栓塞栓症の治療及び予防」に使用する「用法・用量」に関する情報は十分にあるものと判断した。

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

- 小児における薬物療法等に関する国内外の標準的教科書では、ワルファリンの有害事象として「出血」「皮膚壊死」「咯血」等の記載がある。また、「Nelson Textbook of Pediatrics」において「ワルファリンの最も重篤な副作用は「出血」であり、薬物の投与量又は薬物代謝の変化に関係することが多い。患者の治療に特定の薬物を追加又は削除する治療は、経口抗凝固療法に著明に影響を与えることがある。」との記載がある。
- 標準的教科書・ガイドライン・論文報告において、ワルファリンの投与量は、小児の年齢及び体重に依存し、必要量が患者個々に異なるので、PT や PT-INR 等のモニタリング結果を見ながら調整する必要性が記載されている。
- 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について 総合研究報告書」において、調査に対する回答のあった 25 施設で報告された 201 症例のうち、安全性に関する報告は皮下出血及び鼻出血各 2 例、出血傾向 1 例、月経過多 1 例、両側冠動脈瘤→右冠動脈瘤内血栓 1 例、トロンボテスト低下 1 例であり、小児に特異的な副作用の報告はなかった。
- 国内外の文献報告においても、小児に特異的な副作用の報告はなかった。
- 要望先企業にて集積した 15 歳未満における副作用報告においても、小児に特異的な副作用の報告はなく、成人と比較して発現数が多いということもなかった。
- 新生児については、本邦における使用経験に関する情報は少なく、欧米 4 カ国で唯一小児適応を有する仏国において「1 ヶ月未満の乳児にはできるだけ AVK の使用は避けるべきである。」との記載がある。

以上より、検討会議は、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督して適正使用することで、本剤により受ける有益性が危険性を上回ると考える。一方、新生児については、有効性及び安全性の情報が十分あるとは言えないが、疾患の重篤性も勘案し、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨注意喚起する必要があると考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- 仏国において、既に小児の用法・用量が承認されており、相当の使用実績がある。
- 小児における薬物療法等に関する国内外の標準的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics」に小児の用法・用量が記載されている。
- 国内の循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドラインに小児領域での使用の有効性が示されており、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン

に小児の用法・用量の記載がある。

- オープン試験ではあるものの、海外の臨床試験において、有効性が示されたとの報告がある。
- 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究 総合研究報告書」に記載されているように、日本の小児医療現場においてワルファリンは一般的に広く使用されている。

以上より、検討会議は、本要望内容は医学薬学上の公知に該当すると判断した。

8．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

血栓塞栓症の治療及び予防であり、変更はない。

(2) 用法・用量について

検討会議は、小児の用法・用量について、ワルファリンに対する感受性には個体間差が大きいこと、ワルファリンの投与量は、病態、凝固能検査結果等に基づき個別に設定されること、及び要望のあった用法・用量の根拠となる仏国の添付文書においても実地経験と文献データに基づき平均維持投与量が小児の用量の参考情報として記載されていることを踏まえ、国内使用実態調査における小児の維持投与量を用法・用量に追加することが妥当と判断した。

用法・用量への追加部分

小児における維持投与量 (mg/kg/日) の目安を以下に示す。

12 ヶ月未満：0.16mg/kg/日

1 歳以上～15 歳未満：0.04～0.10mg/kg/日

9．要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

検討会議は、要望内容に関してエビデンスに不足している点はないと判断した。

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

(3) その他、市販後における留意点について

10. 備考

7.(2)で示したとおり、小児へのワルファリンの投与に関しては、添付文書において、以下の内容を注意喚起する必要があると考える。

- 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。
- 新生児への投与に関する安全性は確立していないので、新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること [使用経験が少ない]

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 (COUMADIN)
- 2) 英国添付文書 (Marevan)
- 3) 独国添付文書 (Coumadin)
- 4) 独国添付文書 (Coumadin) 和訳
- 5) 仏国添付文書 (COUMADINE)
- 6) 仏国添付文書 (COUMADINE) 和訳
- 7) Streif W、Andrew M、Marzinotto V、Massicotte P、Chan AK、Julian JA、et al.、Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. Blood. 1999 Nov 1;94(9):3007-14.
- 8) Andrew M、Marzinotto V、Brooker LA、Adams M、Ginsberg J、Freedom R、et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. Thromb Haemost. 1994 Mar;71(3):265-9.
- 9) Bradley LM、Midgley FM、Watson DC、Getson PR、Scott LP 3rd. Anticoagulation therapy in children with mechanical prosthetic cardiac valves. Am J Cardiol. 1985 Sep 15;56(8):533-5.
- 10) Nelson textbook of pediatrics 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.2076-81、 p.2955-99
- 11) Pediatric Dosage Handbook 12th edition Lexi-Comp、 1308-11、 2005
- 12) 臨床発達心臓病学 (改訂 3 版) 高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編、中外医学社、2005. p.916-27

- 13) Andrew M、 Michelson AD、 Boville E、 Leaker M、 Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998; 132: 575-88.
- 14) Monagle P、 Chalmers E、 Chan A、 DeVeber G、 Kirkham F、 Massicotte P、 et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S.
- 15) 日本循環器学会、日本冠疾患学会、日本胸部外科学会、日本血栓止血学会、日本小児循環器学会、日本神経学会、日本心血管インターベンション学会、日本人工臓器学会、循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2008 年度合同研究班報告、【ダイジェスト版】循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版)。日本循環器学会ホームページ(2010年5月現在、ダイジェスト版のみ公開)
- 16) 日本循環器学会、日本心臓病学会、日本小児科学会、日本小児循環器学会、日本胸部外科学会、循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2007 年度合同研究班報告、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン、(2008年改訂版)。日本循環器学会ホームページ
- 17) 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究(主任研究者:石川洋一)平成16~18年度 総合研究報告書」
- 18) 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について(主任研究者:石川洋一)平成14年度 総合研究報告書」
- 19) Suda K、 Kudo Y、 Higaki T、 Nomura Y、 Miura M、 Matsumura M、 et al. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J*. 2009 Jul;73(7):1319-23.
- 20) Sugahara Y、 Ishii M、 Muta H、 Iemura M、 Matsuishi T、 Kato H. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2008 Mar;29(2):398-401.
- 21) Yoshikawa N、 Honda M、 Iijima K、 Awazu M、 Hattori S、 Nakanishi K、 et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized、 controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 May;1(3):511-7.
- 22) Takahashi H、 Ishikawa S、 Nomoto S、 Nishigaki Y、 Ando F、 Kashima T、 et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Nov;68(5):541-55.
- 23) 篠原徹、 横山達郎. 小児心疾患におけるワルファリン療法の実態. *小児科診療* 1996;59(3):416-20.

- 24) 加藤克治、藤原優子、小川潔、簡瑞祥、森彪. 川崎病冠動脈後遺症例における抗血栓療法の検討. 埼玉県医学会雑誌 1988;23(5):1007-10.
- 25) 青柳成明、原洋、島弘志、柳泉、小須賀健一、大石善六ら. 小児期弁置換術の問題点：特に術後抗凝固療法について. 日本小児外科学会雑誌 1987;23(3):539-44.
- 26) 丸山剛史、生駒雅昭、宮平つね子、小板橋靖、水原春郎、清水興一. 小児期腎疾患におけるワーファリンカリウムの使用経験. 腎と透析 1986;21(5):747-55.
- 27) 曲人伸、横田通夫、青嶋實、白石義定、北野満、島田一郎ら. 乳幼児および小児に対する僧帽弁置換術の検討. 胸部外科 1985;38(1):5-9.
- 28) 井碩孝博、池田秀子、近藤万智、水野新一、守田雅弘、吉岡加寿夫. 小児腎疾患に対する経口抗凝固剤（Warfarin）の投与方法についての検討. 小児科臨床 1982;35(10):2237-40.
- 29) 和田恵美子、木口博之、永井蓉子、浅井利夫、草川三治. 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群（MCLS）における抗凝固剤（Warfarin）の治療経験について. 治療 1974;56(12):2249-54.
- 30) 伊藤康男、棚橋紀夫、荒木信夫、大久保毅、古屋大典、服部公彦ら. 左心補助人工心臓装着後に脳梗塞を合併した4症例の検討. 脳卒中 2007;29(3):457-62.
- 31) 中島啓介、東賢良、佐々木章人、脇本博子、土井庄三郎、鈴木淳子. 循環器・川崎病 川崎病再発時に Toxic Shock Syndrome と診断され、後に巨大冠動脈瘤が確認された1例. 小児科臨床 2006;59(10):2168-74.
- 32) 佐古まゆみ、中西浩一、尾鼻美奈、吉川徳茂、中尾幸子、重里敏子. 急速進行性糸球体腎炎症候群で発症した IgA 腎症の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 2006;26:218-20.
- 33) 高田秀実、檜垣高史、村上至孝、森谷友造、千坂俊行、高橋由博ら. 巨大冠動脈瘤に対するワルファリンコントロール中に卵巣出血を認めた1例. Prog Med 2005;25(7):1873-6.
- 34) 永迫博信、大川俊哉、垣花泰之. 発症2週間後に透析を要した紫斑病性腎炎の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 2003;23:77-9.
- 35) 中村昌徳、寺島慶太、高島能文、天野功二、堀越泰雄、三間屋純一. 乾燥濃縮ヒト活性型プロテインC製剤の投与下に脳室腹腔短絡術を行った先天性プロテインC欠乏症. 日本小児血液学会雑誌 2002;16(5):317-21.
- 36) 大津修、足沢美都、佐々木智子、石川健、佐々木美香、小山耕太郎ら. ステロイド療法が著効した Fontan 型手術後の蛋白漏出性腸症の2例. 岩手医学雑誌 2001;53(5):373-9.
- 37) 黒沢洋一、小松陽樹. 抗リン脂質抗体症候群の合併が疑われた全身性エリテマトーデ

スの1男児例. 自衛隊札幌病院研究年報 1999;40:7-12.

- 38) 肥田野洋、鈴木千鶴子. 電撃性紫斑症で発症した先天性プロテインC欠損症の1例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 1998;8(2):S77-8.
- 39) 土居敏明、吉川邦彦、松岡太郎、大和谷淑子. 広範囲皮膚壊死をきたした先天性プロテインC欠損症(ホモ接合体型)の1例. 皮膚 1996;38(3):323-9.
- 40) 松尾康史、塚田周平、森川和要、福住明夫、村上智彦、寺田茂紀ら. 脳梗塞を契機に発見された抗リン脂質抗体症候群の2女児例. 日本小児科学会雑誌 1995;99(12):2170-7.
- 41) 武田以知郎、山下隆司、今中康文、久世晋徳、上辻秀和、高橋綾子ら. ステロイド・抗凝固療法が有効と思われたIgA腎症の4例. 小児科臨床 1991;44(2):257-60.
- 42) 大橋秀隆、山口真弘、今井雅尚、大嶋義博、佐藤達朗、三戸寿ら. 小児大動脈弁置換術の検討 弁輪拡大新術式の報告. 日本心臓血管外科学会雑誌 1990;20(1):116-8.
- 43) 安田純也、丸岡達也、柳下肇、沖野栄蔵、高橋弘昭、四家正一郎ら. 軽微な浮腫で発症したSLE腎症の8歳女児例. 小児科臨床 1990;43(3):490-4.
- 44) 小林敏宏、曾根克彦、小須田貴史、小林富男、小野真康、田端裕之ら. アスピリン、ジピリダモール、ワーファリンの併用療法にて左房内血栓の縮小をみたFallot四徴症兼僧帽弁狭窄症の1幼児例. 心臓 1990;22(11):1285-9.
- 45) 服部益治、東沢忠輝、上野山文子、林嘉盛、和田博義. 多剤併用療法が有効であったと思われる乳児期ネフローゼ症候群の1例. 小児科診療 1985;48(8):1466-9.
- 46) 三好義隆、小森功夫、秋山類、松本真輔、平本龍吾. ワルファリンカリウム内服中に脳出血を発症し、後遺症なく救命し得た先天性プロテインC欠損症の1例. 日本小児救急医学会雑誌 2009;8(2):229.
- 47) 植村篤実、平松美佐子、三ヶ田智弘、菊池博、服部新三郎. 紫斑病性腎炎の治療中に薬剤性と考えられる血小板減少をきたした女児例. 日本小児腎臓病学会雑誌 2009;22(1):150.
- 48) 眞田幸弘、川野陽一、林田真、江上聡、水田耕一、河原崎秀雄ら. 小児生体肝移植後晩期門脈狭窄に対する Balloon dilatation 後の抗凝固療法の工夫. 移植 2008;43:372.
- 49) 本田隆文、東浩二、江畑亮太、遠山貴子、安川久美、浜田洋通ら. 発症後2年で突然死した川崎病後両側巨大冠動脈瘤の1例. 日本小児循環器学会雑誌 2006;22(2):121.
- 50) 市野隆、井口まり、水戸野裕之、井出進、大畑淳. 先天性プロテインC異常症患者に対する開心術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会誌 2005;25(6):S331.
- 51) 工藤嘉公、須田憲治、伊藤晋一、籠手田雄介、江上公康、菅原洋子ら. 川崎病巨大冠動脈瘤に対するワーファリン内服中の合併症. 日本小児循環器学会雑誌

2005;21(3):321.

- 52) 遠藤あゆみ、児玉美沙子、白倉幸宏、五十嵐健康、山本晃子、松村昌治ら. 眼底検査で偶然発見された先天性プロテイン C 欠乏症の 1 例. 日本未熟児新生児学会雑誌 2004;16(3):458.
- 53) 須田憲治、松村正彦、松本雅彦. 閉塞した modified BT シヤントに対し、組織プラスミノゲンアクチベータとバルーンによる再開通術が有効であった 1 例. 日本小児循環器学会雑誌 2004;20(5):573.
- 54) 小泉敬一、杉山央、星合美奈子、丹哲士、戸田孝子、中沢真平ら. 小児における房室弁置換術の適応と経過. 日本小児循環器学会雑誌 2004;20(3):325.
- 55) 村尾紀久子、檜垣高史、山本英一、村上至孝、中野威史、松田修ら. 川崎病後遺症に対するワーファリン療法における問題点. 日本小児循環器学会雑誌 2004;20(3):250.
- 56) 高橋実穂、堀米仁志、吉田尊雅、須磨崎亮、福島敬、松井陽ら. 鉄剤不応性貧血と先天性全盲に合併した肺高血圧症の 4 歳男児例. 日本小児循環器学会雑誌 2002;18(3):395.
- 57) 石井正浩、菅原洋子、牟田広実、江上公康、赤木禎治、加藤裕久ら. 巨大冠状動脈瘤のマネジメント 抗血栓療法の検討. 日本小児循環器学会雑誌 2002;18(2):324.
- 58) 津田悦子、小野安生、藤田秀樹、鶏内伸二、黒崎健一、越後茂之ら. 川崎病による巨大冠動脈瘤に対するワーファリン併用療法について. 日本小児循環器学会雑誌 2002;18(2):189.
- 59) 川崎幸彦、鈴木順造、星野玲子、野沢ルリ子、鈴木重雄、鈴木仁. 進行性 IgA 腎症に対するプレドニゾンとミゾリピン併用療法の有効性に関する検討. 日本腎臓学会誌 2002;44(3):220.
- 60) 沖本由理、落合秀匡、角田治美、衣川直子. 先天性プロテイン C 欠損症に対する抗凝固療法の経験. 日本小児血液学会雑誌 2002;16(4):200.
- 61) 西村真二、城尾邦隆、肘井孝之、舎川康彦、神田岳、瀬瀬顕ら. Fontan 型手術後の抗血栓療法についての検討. 日本小児循環器学会雑誌 2000;16(3):382.
- 62) 国内添付文書 (ワーファリン)