

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）  
 エトポシド  
 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：エトポシド	
	販売名：ラストットSカプセル25mg、同50mg（日本化薬株式会社）、ペプシドカプセル25mg、同50mg（ブリストル・マイヤーズ株式会社）	
	会社名：日本化薬株式会社、ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望者名	日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー	
要望内容	効能・効果	<日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> 初回化学療法が無効であった再発卵巣癌  <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
	用法・用量	<日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> エトポシドとして、通常成人1日50mgを21日間経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。  <日本臨床腫瘍学会><卵巣がん体験者の会スマイリー> 50mg/m <sup>2</sup> の21日間経口投与、4週毎
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### 1) 適応疾病の重篤性についての該当性

本疾患は悪性腫瘍であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」

に該当する。

2) 医療上の有用性についての該当性

以下の根拠より、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する単剤治療の一つとしてエトポシド（以下、本薬）の経口投与が、海外臨床試験の結果に基づき、教科書やガイドライン等において記載されている。

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	
効能・効果	小細胞肺癌 小細胞肺癌の第一次治療として、他の化学療法剤との併用投与する
用法・用量	小細胞肺癌の推奨用量は、点滴静注の用量（35mg/m <sup>2</sup> /day の 4 日間連続から 50mg/m <sup>2</sup> /day の 5 日間連続）の 2 倍で、50mg 単位で調整する。 放射線の前治療や骨髄機能を弱める他の化学療法との併用による骨髄抑制を考慮し用量を調整すること。  小児に対する有効性・安全性は確立されていない。
承認年月（または米国における開発の有無）	卵巣癌の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない]（2011 年 1 月 6 日現在）。
備考	
2) 英国	
効能・効果	小細胞肺癌、抵抗性非セミノーマ精巣腫瘍
用法・用量	推奨用量は、120～240mg/m <sup>2</sup> を 5 日間連続経口投与である。Vepesid カプセルの推奨用量は、バイオアベイラビリティを考慮して点滴静注の用量を基にしている。バイオアベイラビリティは個々の患者ごとに違う。また、本剤の処方時間もバイオアベイラビリティに影響する。治療効果が出るように用量を調整すること。本剤は骨髄抑制するため、コース毎に 21 日間の休薬期間を置くこと。血液検査にて骨髄抑制の結果が出るまでは、本剤の投与を繰り返さないこと。 空腹時に本剤を投与すること。 <u>高齢者</u> 用量調整は不要である。 <u>小児</u> 小児に対する有効性・安全性は確立されていない。

承認年月（または英国における開発の有無）	卵巣癌の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2011年1月6日現在）。
備考	
3) 独国	
効能・効果	<p>下記悪性腫瘍に対する併用療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 進行性小細胞肺癌の緩和療法</li> <li>● 進行性非小細胞肺癌の緩和療法</li> <li>● 標準療法で効果不十分なホジキンリンパ腫の再導入療法</li> <li>● 標準療法で効果不十分な中等度から重度の非ホジキンリンパ腫</li> </ul> <p>骨髄機能廃絶療法に適さない急性骨髄性白血病患者には、VEPESID K 50mg/100mg を単剤及び多剤併用化学療法との併用で投与する。</p> <p>下記の疾患には、VEPESID K 50mg/100mg を単剤投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 前治療で効果不十分もしくは再発性精巣癌</li> <li>● <u>白金製剤を含む標準療法で効果不十分な進行性卵巣癌の症状緩和全身療法</u></li> </ul> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>エトポシドとして、小児及び成人 1日 100～200mg/m<sup>2</sup> 体表面積を 5日間連続投与（VEPESID K 50mg では約 4～8 カプセルに相当し、VEPESID K 100mg では 2～4 カプセルに相当）し、3～4 週間休薬する。血液パラメータ（白血球、血小板）により休薬期間を適宜調節する。</p> <p>その後の投与量は、症状により適宜調節する。本剤による治療中は、血液パラメータ、特に白血球の状態を注意深く観察すること。</p> <p><u>通常用法用量（上記参照）に比較し、VEPESID K 50mg/100mg の低用量の長期連日投与（最大 21 日間）では毒性が高くなるおそれがあるため、血液パラメータを特に厳重に管理すること。</u></p> <p>疾患に効果があると証明されているエトポシド経口投与治療において、多剤併用化学療法の正確な用量を確認すること。</p> <p>多剤併用化学療法中の他剤又は放射線もしくは化学療法前の骨髄抑制の影響を考慮すること。必要であれば、本剤の投与量を調節すること。</p>

	<p>注意</p> <p>バイオアベイラビリティが違うため、本剤の静注投与を VEPESID K 100mg/K50mg カプセルに代替しないこと。</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）	<p>1989年10月</p> <p>卵巣癌に係る小児の用法・用量の承認なし。</p>
備考	
4) 仏国	
効能・効果	<p>エトポシドの有効性は単剤の化学療法で検証されている。しかしながら、通常、以下の癌の多剤併用化学療法において、併用でしか使用されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精巣胚細胞腫瘍</li> <li>・ 小細胞肺（気管支）癌</li> <li>・ 非小細胞肺（気管支）癌</li> <li>・ 胎盤絨毛癌</li> <li>・ 未治療乳癌</li> <li>・ ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫</li> </ul> <p>急性白血病：再発像の完全寛解の導入療法及び完全寛解の維持療法において使用される。</p>
用法・用量	<p>経口投与（カプセル）による用量は通常静脈内投与の2倍の投与量であり、100～300mg/m<sup>2</sup>/24時間を用法にしたがって通常1～3日間の間、投与する。</p> <p>しかしながら、薬物動態の試験及び第Ⅱ相試験で、より少ない投与量のエトポシドを持続的に経口投与したとき、特に既に前治療を受けている患者又は予防的な用法における患者において、有効性、忍容性及びQOLの指標で有用であることが検証されている。</p> <p>この用法の単剤又は他の殺細胞性の制癌剤との併用における推奨用量は、3度の食事の食間又は食前に1日に1回、エトポシドを50mg/m<sup>2</sup>の用量で1ヵ月に21日間連続投与する。</p> <p>用量は治療の忍容性によって変更して良い。</p>
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	<p>卵巣癌の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2011年1月6日現在）。</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

企業により実施された海外臨床試験はない。

#### 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。

##### 【海外における報告】

1) Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1998; 16: 405-10<sup>1)</sup>

再発卵巣癌患者（99例）を対象として、本薬の長期投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50mg/m<sup>2</sup>を 21 日間連日経口投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性について、白金製剤抵抗例及び感受性例（各 41 例）それぞれにおいて、奏効率は 26.8%及び 34.1%、奏効期間中央値 4.3 カ月（範囲 1.3-8.7 カ月）及び 7.5 カ月（範囲 1.9-15.2+ カ月）、無増悪期間中央値 5.7 カ月（範囲 0.8-30.8+ カ月）及び 6.3+ カ月（範囲 0.9-20.4 カ月）、生存期間中央値 10.8 カ月（範囲 1.9-45.8 カ月）及び 16.5+ カ月（範囲 0.9-34.8 カ月）であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球減少 41.2%、好中球減少 45.4%、消化器毒性 15.5%、貧血 13.4%、血小板減少 9.3%、発熱及び神経毒性各 2.1%、疲労、肺障害、体重減少、肺炎及び肝障害各 1.0%で認められた。3 例が本薬投与により死亡し、死因は好中球減少を伴う敗血症 2 例、及び過量投与による血小板減少を伴う出血 1 例であった。

2) Phase II study of prolonged oral etoposide in patients with ovarian cancer refractory to or relapsing within 12 months after platinum-containing chemotherapy. Ann Oncol 1994; 5: 656-7<sup>2)</sup>

白金製剤不応又は白金製剤投与後 12 カ月以内に再発した卵巣癌患者（28 例）を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50mg/m<sup>2</sup>を 21 日間連日経口投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性について、4/25 例に部分奏効（PR）が認められ、奏効率は 16%（95%信頼区間（CI）：[5%, 36%]）であった。Grade 3 又は 4 の主な有害事象は、白血球減少 14 例、血小板減少 6 例で認められた。

3) Phase 2 trial of chronic low-dose oral etoposide as salvage therapy of platinum-refractory ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1992; 119: 55-7<sup>3)</sup>

既治療の進行性卵巣癌患者（18 例）を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50mg を 20 日間連日経口投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性について、1例（6%、95%CI：[0, 17%]）でPRが認められた。

安全性について、主な有害事象は好中球減少であった。投与中止に至った有害事象は悪心・嘔吐が1例で認められた。

#### 【国内における報告】

##### 1) Etoposide 21日連日経口投与臨床第I相試験. 癌と化学療法 1994; 21: 1633-9<sup>4)</sup>

悪性腫瘍患者（肺癌7例、子宮頸癌2例、子宮体癌、卵巣癌及び喉頭癌各1例）12例を対象として、本薬の21日間連日経口投与時の最大許容量等を検討することを目的とした第I相試験が実施された。

用法・用量は、1日1回25、50及び75mgを21日間連日経口投与後1週間休薬することとされた。

有効性について、75mg群の子宮頸癌患者1/2例にPRが認められた。

安全性について、白血球減少は、25mg群では認められず、50mg群で3/5例（いずれもGrade 2、2例は体表面積1.5m<sup>2</sup>未満）、75mg群で4例全例に発現し、2例はGrade 3以上であった（Grade 3及び4各1例、いずれも体表面積1.5m<sup>2</sup>未満）。白血球減少以外のGrade 3以上の副作用は、50mg群で好中球減少が1例、75mg群でヘモグロビン減少、食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、脱毛、倦怠感及び発熱が各1例で認められた。投与中止に至った有害事象は、肺炎（50mg群の1/5例）、及び白血球減少（75mg群の2/4例）であった。死亡に至った有害事象の有無は不明であった。

用量制限毒性（DLT）は白血球減少であり、最大許容量は1日75mgとされた。以上より、第II相試験での推奨用法・用量は1日1回75mgの21日間連日経口投与後1週間休薬とされたが、体表面積1.5m<sup>2</sup>未満又は強力な前治療が施行された症例では1日1回50mgの用量とすることが適当とされた。

##### 2) 子宮頸癌・卵巣癌に対する Etoposide の 21 日間連日経口投与による前期第II相臨床試験. 癌と化学療法 1998; 25: 2061-8<sup>5)</sup>

子宮頸癌及び卵巣癌患者（それぞれ24及び21例）を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした前期第II相試験が実施された。なお、卵巣癌患者については、標準的治療により効果が得られなかった症例が対象とされた。

用法・用量は、1日1回50mgを21日間連日経口投与後1週間休薬することとされた。ただし、体表面積が1.5m<sup>2</sup>以上で強力な前治療を受けていない症例では1日1回75mgを投与することとされた（子宮頸癌患者1例、卵巣癌患者2例が75mgを投与された。）。

有効性について、卵巣癌患者21例のうち投与中止例3例を除く18例において奏効率は16.7%（3/18例；50mg群2例、75mg群1例）であった。

安全性について、子宮頸癌及び卵巣癌患者において（臨床検査値異常39例、自他覚症状41例）、Grade 3以上の副作用は白血球減少51.3%、好中球減少44.1%、ヘモグロビン減少33.3%、脱毛14.6%、血小板減少10.3%、食欲不振5.0%、血尿2.9%、ALP上昇2.6%、下痢、口内炎

及び倦怠感 2.4%で認められた。投与中止に至った有害事象は、白血球減少 2 例、消化器症状及び倦怠感各 1 例であった。死亡に至った有害事象の有無は不明であった。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

### 1) Workshop: options for therapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003; 90: S45-50<sup>6)</sup>

卵巣癌の治療オプションに関する総説であり、患者群毎に化学療法の選択肢について記載されている。白金製剤感受性の 2 回目以降の再発例の項で、海外第 II 相試験 (*J Clin Oncol* 1998; 16: 405-10) (「5. (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」の項参照) の文献内容を引用して、本薬の経口投与が、2 回目の再発例に適切な治療法であると記載されている。

### 2) Developmental chemotherapy in advanced ovarian cancer: incorporation of newer cytotoxic agents in a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group (GOG-0182). *Semin Oncol* 2002; 29: 20-31<sup>7)</sup>

進行性卵巣癌治療に関する総説であり、再発卵巣癌に対する興味深い薬剤としてゲムシタビン、トポテカン、リポソーマルドキソルビシンと共に本薬の長期経口投与が挙げられており、本薬に関する項では、 $50\text{mg}/\text{m}^2$  の 21 日間経口投与が、海外第 II 相試験 (*J Clin Oncol* 1998; 16: 405-10) (「5. (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」の項参照) 等の文献を引用して紹介されている。

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

### 1) De Vita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology* 8th edition, 2008: p.1585<sup>8)</sup>

白金製剤抵抗性の卵巣癌に対する交差耐性を有さない単剤化学療法で、有効性を示す可能性のある薬剤として、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、トポテカン、ゲムシタビンと共に経口エトポシドが記載されている。

### 2) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 (2009 年、日本臨床腫瘍学会編)<sup>9)</sup>

「2nd line chemotherapy」項の「薬剤抵抗性再発例の取り扱い」の項に以下の記載がある。

初回薬物療法に非奏効、あるいは短い無治療期間 (TFI<6 ヶ月) 後に行われる薬物療法である。True endpoint は症状や QOL の改善である。治療に際して初回レジメンの薬剤と交差耐性を有さず、有効性が認められている薬剤を選択する。欧米では、TC 療法に抵抗性を示す症例に対して topotecan、PLD、oral etoposide が繁用されている。

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

### 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2.2011<sup>10)</sup>

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する単剤治療の一つとしてドセタキセル、ゲムシタビン、リポソーマルドキソルピシン、パクリタキセルの1週間1回投与、トポテカンと共に経口エトポシドが推奨されている。なお、本薬 50mg/m<sup>2</sup>の単剤投与での海外第Ⅱ相試験 (J Clin Oncol 1998; 16: 405-10) (「5. (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」の項参照) が引用文献として記載されている。

2) Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Ovarian Epithelial Cancer (PDQ<sup>®</sup>): Treatment. Health Professional Version<sup>11)</sup>

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対するその他の治療の一つとして一覧表中でシクロホスファミド、イリノテカン、ビンレルビン等と共に経口エトポシドが記載されている。

3) 卵巣癌治療ガイドライン (2010年版、日本婦人科腫瘍学会編)<sup>12)</sup>

再発上皮性悪性卵巣腫瘍の「薬剤抵抗性再発卵巣癌に対する化学療法」の項で、二次化学療法の一覧表中に本薬 50mg/m<sup>2</sup>の単剤投与での海外第Ⅱ相試験 (J Clin Oncol 1998; 16: 405-10) (「5. (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」の項参照) を引用して、「エトポシド内服 50mg/body day 1-21、4週毎」の投与法が記載されている。

## 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

企業の説明によると、卵巣癌に対する開発の経緯は以下のとおりである (下記の各試験の詳細は、「5. (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」の項参照。なお、これらの試験成績は、申請に用いられていないこともあり、公表論文以上の詳細情報は把握できない、と企業は説明している。)

1990年頃から欧米において21日間連日経口投与し、その後1週間休薬する方法の臨床試験が実施され、肺小細胞癌、悪性リンパ腫、睾丸腫瘍、卵巣癌に対して良好な成績が示されたと報告されている。そこで日本化薬(株)及びブリストル・マイヤーズ(株)は両社共同で、21日間連日経口投与の用法・用量において、子宮頸癌、卵巣癌及び非小細胞肺癌の効能・効果の追加承認を目的に臨床試験を開始した。

本邦では、1991年6月より悪性腫瘍患者(肺癌7例、子宮頸癌2例、子宮体癌、卵巣癌及び喉頭癌各1例の計12例)を対象として、本薬単剤による21日間連日経口投与の第Ⅰ相試験が実施された。その結果、DLTは白血球減少で、推奨される用法・用量は、1日1回75mg/body (ただし、体表面積が1.5m<sup>2</sup>未満又は強力な前治療のある場合の投与量は50mg/body)を21日間連日経口投与後1週間休薬すること、と判断された。また、75mg群の子宮頸癌患者の2例中1例でPRが認められた。

以上の経緯を踏まえ、子宮頸癌及び卵巣癌患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討す

る前期第Ⅱ相試験が 1992 年 10 月から実施された。卵巣癌において、奏効率は 16.7% (3/18 例) であり、一定の有効性は示唆された。しかしながら、卵巣癌領域では、既に他に有用な薬剤が見出されており、それらに比較し、有効性及び安全性において優ることを示唆するデータはないことから、卵巣癌を対象とした開発は断念された。

## (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

本邦では、卵巣癌患者を対象に企業による本薬の国内第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験の 2 試験が実施された(詳細は、「5. (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」の項参照)。

また、本邦での本薬の臨床使用実態について、上述した臨床試験の他、6 件の症例報告<sup>13)</sup><sup>18)</sup>があった。本薬の用法・用量について、50mg/body の長期連日投与が 1 件、50mg/body の 21 日間連日投与が 3 件(休薬期間は多少の差あり)、25mg/body の 21 日間連日投与が 1 件、不明 1 件であった。

## 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

卵巣癌患者を対象に、本薬 50mg/m<sup>2</sup> 又は 50mg/body の用量で 21 日間連日経口投与した際の有効性が検討された文献報告の概略を以下に示す(詳細は、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照)。なお、①及び②では 50mg/m<sup>2</sup> の用量が、③及び④では 50mg/body の用量が用いられた(④の一部症例では 75mg/body の用量が用いられた。)

- ① 再発卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、白金製剤抵抗性症例及び感受性例(各 41 例)それぞれにおいて、奏効率は 26.8%及び 34.1%、奏効期間中央値 4.3 カ月(範囲 1.3-8.7 カ月)及び 7.5 カ月(範囲 1.9-15.2+カ月)、無増悪期間中央値 5.7 カ月(範囲 0.8-30.8+カ月)及び 6.3+カ月(範囲 0.9-20.4 カ月)、生存期間中央値 10.8 カ月(範囲 1.9-45.8 カ月)及び 16.5+カ月(範囲 0.9-34.8 カ月)であった(J Clin Oncol 1998; 16: 405-10<sup>1)</sup>)。
- ② 白金製剤不応又は白金製剤投与後 12 カ月以内に再発した卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、奏効率は 16% (95%CI:[5%, 36%]) (4/25 例)であった(Ann Oncol 1994; 5: 656-7<sup>2)</sup>)。
- ③ 既治療の進行性卵巣癌患者 18 例を対象とした海外第Ⅱ相試験において、1 例で PR が認められた(J Cancer Res Clin Oncol 1992; 119: 55-7<sup>3)</sup>)。
- ④ 標準的治療により効果が得られなかった卵巣癌患者を対象とした国内前期第Ⅱ相試験において(対象として子宮頸癌患者も含まれた)、卵巣癌患者での奏効率は 16.7% (3/18 例; 50mg 群 2 例、75mg 群 1 例)であった(注: 当該試験成績を基に、国内開発者は卵巣癌における開発を中断している。)(癌と化学療法 1998; 25: 2061-8<sup>5)</sup>)。

以上の報告より、再発卵巢癌患者に対して、本薬の経口投与により、国内外ともに一定の有効性が示されていると考える。また、本薬の用量については、文献報告により  $50\text{mg}/\text{m}^2$  又は  $50\text{mg}/\text{body}$  が用いられているが、本薬はいずれの用量でも一定の有効性は認められると考える。しかしながら、国内外のガイドラインで引用されている文献は、いずれも上記①の  $50\text{mg}/\text{m}^2$  の用量で検討された海外第Ⅱ相試験成績である。

以上の内容、及び教科書・ガイドラインの記載内容を踏まえ、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、白金製剤抵抗性の日本人再発卵巢癌患者に対して、本薬は 1 日 1 回  $50\text{mg}/\text{m}^2$  の 21 日間連日経口投与後 1 週間休薬の用法・用量において、有効性が認知されていると考える。

## （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

卵巢癌患者を対象に、本薬  $50\text{mg}/\text{m}^2$  を 1 日 1 回 21 日間連日経口投与した際の安全性が検討された文献報告の概略を以下に示す（詳細は、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

- ① 再発卵巢癌患者（99 例）を対象とした海外第Ⅱ相試験において、Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球減少 41.2%、好中球減少 45.4%、消化器毒性 15.5%、貧血 13.4%、血小板減少 9.3%、発熱及び神経毒性各 2.1%、疲労、肺障害、体重減少、肺炎及び肝障害各 1.0% に認められた（J Clin Oncol 1998; 16: 405-10<sup>1)</sup>）。
- ② 白金製剤不応又は白金製剤投与後 12 ヶ月以内に再発した卵巢癌患者（28 例）を対象とした海外第Ⅱ相試験において、Grade 3 又は 4 の主な有害事象は白血球減少 14 例、血小板減少 6 例で認められた（Ann Oncol 1994; 5: 656-7<sup>2)</sup>）。

さらに、国内において、本薬  $50\text{mg}/\text{m}^2$  又は  $75\text{mg}/\text{body}$  の用量（体表面積を考慮した場合、本薬の製剤規格（25mg 及び 50mg 製剤）からも  $50\text{mg}/\text{m}^2$  に概ね該当する用量と想定）で検討された試験の安全性成績の概略を以下に示す。

- ③ 悪性腫瘍患者（肺癌 7 例、子宮頸癌 2 例、子宮体癌、卵巢癌及び喉頭癌各 1 例）を対象とした国内第Ⅰ相試験において、白血球減少は、 $25\text{mg}/\text{body}$  群では認められず、 $50\text{mg}/\text{body}$  群で 3/5 例（いずれも Grade 2、2 例は体表面積  $1.5\text{m}^2$  未満）、 $75\text{mg}/\text{body}$  群で 4 例全例に発現し、2 例は Grade 3 以上であった（Grade 3 及び 4 各 1 例、いずれも体表面積  $1.5\text{m}^2$  未満）。その他の Grade 3 以上の副作用は、 $50\text{mg}/\text{body}$  群で好中球減少が 1 例、 $75\text{mg}/\text{body}$  群でヘモグロビン減少、食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、脱毛、倦怠感及び発熱が各 1 例で認められた。本試験の結果、DLTは白血球減少で、推奨用法・用量は 1 日 1 回  $75\text{mg}/\text{body}$ （ただし、体表面積が  $1.5\text{m}^2$  未満又は強力な前治療が施行された症例で 1 日 1 回  $50\text{mg}/\text{body}$ ）の 21 日間連日経口投与後 1 週間休薬と判断された（癌と化学療法 1994; 21: 1633-9<sup>4)</sup>）。
- ④ 悪性リンパ腫患者（86 例）を対象とした国内後期第Ⅱ相試験において、本薬 50 又は

75mg/body（体表面積が 1.5m<sup>2</sup>以上かつ強力な前治療が施行されていない症例）が 1 日 1 回 21 日間連日経口投与された。75mg/body 群（7 例）と 50mg/body 群（79 例）で発現率に 10%以上の差異がみられた副作用は、食欲不振（71.4%、40.5%）、悪心・嘔吐（57.1%、30.4%）、倦怠感（28.6%、17.7%）、ヘモグロビン減少（28.6%、57.0%）、血小板減少（0%、21.5%）及び GOT 上昇（28.6%、7.6%）であった（癌と化学療法 1994; 21: 2793-801<sup>19)</sup>）。

- ⑤ 非小細胞肺癌患者（23 例）を対象とした国内前期第Ⅱ相試験において、本薬 50 又は 75mg/body（体表面積が 1.5m<sup>2</sup>以上かつ強力な前治療が施行されていない症例）が 1 日 1 回 21 日間連日経口投与された。75mg/body 群と 50mg/body 群で副作用の発現率の差異は、白血球減少（72.7%、50.0%）、好中球減少（54.5%、16.7%）で見られたが、他の副作用の発現率に大きな差異は認められなかった（日胸疾会誌 1995; 33: 1367-71<sup>20)</sup>）。

①及び②に示した海外試験の結果より、本薬 50mg/m<sup>2</sup>投与時に認められた Grade 3 以上の有害事象は、いずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。また、③～⑤の国内試験の検討結果より、75mg/body 群では、50mg/body 群と比較して骨髄抑制及び肝機能検査値異常が高く発現する傾向がみられるため、当該有害事象に対しては、現行添付文書に注意喚起されているとおり、頻回に血液検査を行う等、引き続き慎重な対応が必要と考える。加えて、消化器症状も強く発現する傾向があるため、患者状態を考慮して適切な対応が必要と考える。

以上より、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬・減量等が適切に実施されるのであれば、白金製剤抵抗性の日本人再発卵巢癌患者に対する、本薬の 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup>の 21 日間連日経口投与は、管理可能と検討会議は考える。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、「白金製剤を含む標準療法で効果不十分な進行性卵巢癌の症状緩和全身療法」の効能・効果でドイツにおいて承認されている。

白金製剤抵抗性の日本人再発卵巢癌患者に対する本薬の有効性は 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup>の 21 日間連日経口投与の用法・用量において、認知されていると考える（「7. (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」の項参照）。また、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬・減量等が適切に実施されるのであれば、白金製剤抵抗性の日本人再発卵巢癌患者に対する本薬の 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup>の 21 日間連日経口投与は、管理可能と考える（「7. (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」の項参照）。

以上の内容、及び教科書やガイドラインの記載内容を踏まえ、検討会議は、白金製剤抵抗性の再発卵巢癌患者に対する本薬の 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup>の 21 日間連日経口投与の有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

## 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設定とすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【効能・効果】

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

卵巣癌に対して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】

本薬の白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する有用性は医学薬学上公知と検討会議は判断した（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

教科書やガイドラインの記載内容より、本薬は、リポソーマルドキソルビシン、ノギテカン、ゲムシタビン等と同様の位置付けで用いられるものと考えられ、当該薬剤と同様の「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」を設定することが妥当と考える。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【用法・用量】

エトポシドとして、通常成人 1 日  $50\text{mg}/\text{m}^2$  を 21 日間連続経口投与し、1 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 【設定根拠の妥当性について】

卵巣癌に対する治療選択肢として本薬が記載されている国内外のガイドラインにおいて引用されている文献である、海外第 II 相試験（J Clin Oncol 1998; 16: 405-10）（「5. (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」の項参照）では、本薬は  $50\text{mg}/\text{m}^2$  の 1 日 1 回 21 日間連日経口投与後 1 週間休薬する用法・用量で用いられ、一定の有効性が認められた。当該文献報告を始めとして、国内外の文献報告、教科書、ガイドラインの記載内容を基に、上述の用法・用量において卵巣癌に対する有用性は医学薬学上公知と判断した（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

したがって、用法・用量は、「本薬 50mg/m<sup>2</sup>を1日1回21日間連日経口投与後1週間休薬する」の内容を設定することが適当と考える。

なお、国内第I相試験の結果、本薬の21日間連日経口投与時の推奨用量は75mg/bodyとされた一方で、DLTとされた白血球減少の発現状況を踏まえて、体表面積が1.5m<sup>2</sup>未満又は強力な前治療が施行された症例では50mg/bodyが推奨用量とされており、その後、本邦で実施された本薬の21日間連日経口投与での試験は、当該条件に基づき50又は75mg/bodyのいずれかの開始用量を選択する設定で実施された（「5. (3) 【国内試験における報告】」、「7. (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」の項参照）。したがって、体表面積や前治療の内容を考慮した減量等の用量調節は必要と考えるが、本薬は、がん化学療法に精通した医師により、当該情報のみでなく、個々の患者の状態に応じて用量を適宜調節して使用されると考えるため、当該情報に関する注意喚起を特記する必要はないと考える。

また、今回設定する用法・用量は、日本産科婦人科学会・日本婦人科腫瘍学会から要望された用法・用量（要望内容は1回用量が50mg/body）とは異なる設定となる。しかし、本薬の経口製剤は25mg及び50mgの2つの承認規格しか存在しておらず、卵巣癌患者に対する1回用量としては50mg又は75mgのいずれかが用いられることが想定される。また、当該用量は、上述したとおり、個々の患者の状態に応じて選択されるものであるため、1回用量50mg/m<sup>2</sup>の用量設定は、当該学会が要望した用法・用量と大きく乖離するものではないと考える。

## 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

日本人卵巣癌患者に対して、本薬の50mg/m<sup>2</sup>での有効性は期待できると考える（「7. (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」の項参照）。

また、本薬を日本人卵巣癌患者に1回用量50mg/m<sup>2</sup>の用法・用量で投与した際の安全性について、国内外試験の結果より、国内の既承認効能での安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬・減量等が適切に実施されるのであれば、管理可能と考える（「7. (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」の項参照）。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

### (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

なし

### (3) その他、市販後における留意点について

なし

### 10. 備考

なし

### 11. 参考文献一覧

- 1) Rose PG. et al. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 16(2):405-10, 1998
- 2) de Wit R et al. Phase II study of prolonged oral etoposide in patients with ovarian cancer refractory to or relapsing within 12 months after platinum-containing chemotherapy. Ann Oncol. 5(7):656-7,1994
- 3) Markman M et al. Phase 2 trial of chronic low-dose oral etoposide as salvage therapy of platinum-refractory ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 119: 55-7, 1992
- 4) 野田起一郎 他. Etoposide21 日連日経口投与臨床第 I 相試験. 癌と化学療法 21(10):1633-9,1994
- 5) 野田起一郎 他. 子宮頸癌・卵巣癌に対する Etoposide の 21 日間連日経口投与による前期第 II 相臨床試験. 癌と化学療法 25(13):2061-8,1998
- 6) Herzog TJ. et al. Workshop: options for therapy in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 90:S45-50, 2003
- 7) Bookman MA. Developmental chemotherapy in advanced ovarian cancer: incorporation of newer cytotoxic agents in a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group (GOG-0182). Semin Oncol.29:20-31, 2002
- 8) Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008; p.1585
- 9) 日本臨床腫瘍学会／編、新臨床腫瘍学 改訂第 2 版. 南江堂; 2009; p.613
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology<sup>TM</sup> Ovarian Cancer. V.2.2011
- 11) Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Ovarian Epithelial Cancer (PDQ<sup>®</sup>) : Treatment. Health Professional Version
- 12) 日本婦人科腫瘍学会/編、卵巣癌治療ガイドライン 2010 年版. 金原出版株式会社; 2010: p.88-9
- 13) 小口秀紀 他. 再発卵巣癌に対するエトポシド内服化学療法中に発症した二次性白血病の一例. 日本癌治療学会誌 44: 732, 2009
- 14) 宮田あかね 他. 経口 etoposide 剤が原因と考えられる薬剤性重症肺障害を生じた再発卵

巢癌の1例. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌 45: 7-13, 2008

- 15) 古屋直樹 他. VP-16(Etoposide)内服にてCRを得た再発卵巣癌の1例. 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 44: 133-5, 2008
- 16) 沼文隆 他. Etoposide 内服薬による在宅治療が有効であった再発卵巣癌の1例. 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌 45: 96-100, 1996
- 17) 藤田宏行 他. Etoposide 低用量経口連日投与が奏功した再発卵巣癌の1症例. 癌と化学療法 17: 2261-4, 1990
- 18) 涌坂俊明 他. Etoposide 内服薬が著効を示した再発卵巣癌の一症例. 癌と化学療法 15: 1795-8, 1988
- 19) 吉田喬 他. 悪性リンパ腫に対する Etoposide の 21 日間連日経口投与後期第Ⅱ相試験. 癌と化学療法 21(16): 2793-801, 1994
- 20) 早坂真一 他. 非小細胞肺癌に対する Etoposide の 21 日間連日経口投与の前期第Ⅱ相臨床試験. 日胸疾会誌 33(12): 1367-71, 1995

参考 1) 米国添付文書

参考 2) 英国添付文書

参考 3) 独国添付文書

参考 4) 仏国添付文書