

衛研発 第 2486 号  
平成 13 年 4 月 27 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名           タキソール注

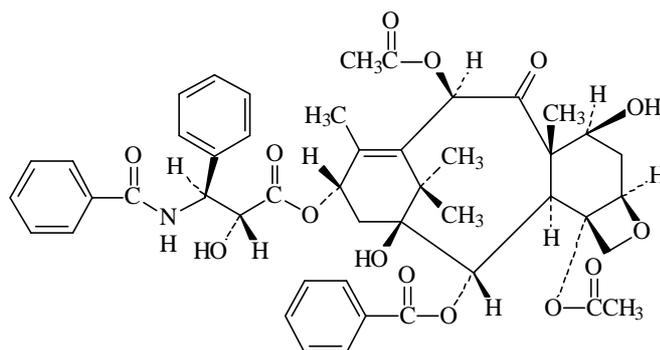
一般名           パクリタキセル

申請者名        ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社  
                  ( 現  ブリストル製薬株式会社 )

申請年月日      平成 12 年 3 月 22 日

申請区分        1 - ( 4 ) ( 6 ) 新効能新用量医薬品

化学構造  
構造式：



化学名：(-)-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,7*S*,8*S*,10*R*,13*S*)-4,10-diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2*R*,3*S*)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

分子式：C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub>

分子量：853.92

英名 ( JAN )：paclitaxel

和名 ( JAN )：パクリタキセル

審査担当部    審査第一部

## 審査結果

平成 13 年 4 月 27 日作成

販売名       タキソール注  
一般名       パクリタキセル  
申請者       ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社  
              (現 ブリストル製薬株式会社)  
申請年月日   平成 12 年 3 月 22 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)

### 審査結果

#### (1) 有効性について

提出された臨床試験成績より、今回申請された用法用量において、胃癌に対し本薬単剤での有効性は認められると判断されたこと

#### (2) 安全性について

提出された臨床試験成績より、今回申請された用法・用量及び前投薬法での安全性は担保可能であり、既承認のものと相違無いと判断できること

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会に報告することが適当であると判断した。

#### 効能・効果 (下線部今回申請時追加)

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌

#### 用法・用量 (下線部今回申請時追加)

1. 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回  $210\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜減量する。
2. 本剤投与時、500mL の 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3 時間かけて点滴静注する。なお、本剤投与時には、0.22 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。また、点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate:フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含有しているものの使用を避けること。
3. 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。前投薬としては本剤投与約 12~14 時間前及び約 6~7 時間前の 2 回、

もしくは本剤投与約 30 分前の 1 回リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液(デキサメタゾンとして 20mg)を静脈内投与、本剤投与約 30 分前に塩酸ジフェンヒドラミン錠(塩酸ジフェンヒドラミンとして 50mg)を経口投与、本剤投与約 30 分前に塩酸ラニチジン注射液(ラニチジンとして 50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして 20mg)を静脈内投与すること。

## 審査報告（１）

平成 13 年 3 月 16 日作成

### 1. 申請品目

[販売名] タキソール注

[一般名] パクリタキセル

[申請者] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

(現 ブリストル製薬株式会社)

[申請年月日] 平成 12 年 3 月 22 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)

[剤型・含量] 注射剤・1パイアル(5mL又は16.7mL)中にパクリタキセル30mg又は100mgを含有する。

[申請時の効能・効果](下線部今回申請時追加)

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌

[申請時の用法・用量](下線部今回申請時追加)

1. 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜減量する。
2. 本剤投与時、500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注する。なお、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。また、点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate:フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含有しているものの使用を避けること。
3. 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。前投薬としては本剤投与約12~14時間前及び約6~7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前の1回リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液(デキサメタゾンとして20mg)を静脈内投与、本剤投与約30分前に塩酸ジフェンヒドラミン錠(塩酸ジフェンヒドラミンとして50mg)を経口投与、本剤投与約30分前に塩酸ラニチジン注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与すること。

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、イチイ科の植物 (*Taxus baccata*) から抽出される 10-デアセチルバッカチン を原料として合成される抗悪性腫瘍薬である。本薬は、微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化及び過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮すると考えられている。また、本剤は国内において卵巣癌を効能・効果として平成 9 年 7 月 2 日に、非小細胞肺癌及び乳癌を効能・効果として平成 11 年 2 月 10 日に既に承認されている。今回、胃癌に対して卵巣癌、非小細胞肺癌及び乳癌と同様、3 時間点滴静注・210mg/m<sup>2</sup> の用法・用量で、新効能医薬品としての輸入承認事項一部変更承認申請がなされた。

また、過敏反応発現を防止するために既承認の前投薬に関する用法「本剤投与約 12～14 時間前及び約 6～7 時間前にリン酸デキサメタゾンナトリウム注射液（デキサメタゾンとして 20mg）を静脈内投与、本剤投与約 30 分前に塩酸ジフェンヒドラミン錠（塩酸ジフェンヒドラミンとして 50mg）を経口投与、本剤投与約 30 分前に塩酸ラニチジン注射液（ラニチジンとして 50mg）を静脈内投与」に加え、前投薬の新たな用法「本剤投与約 30 分前の 1 回リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液（デキサメタゾンとして 20mg）と塩酸ラニチジン注射液（ラニチジンとして 50mg）を静脈内投与するとともに、塩酸ジフェンヒドラミン錠（塩酸ジフェンヒドラミンとして 50mg）を経口投与」の検討がなされた。さらに、承認されている前投薬のうち、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の注射剤はラニチジンのみであったが、本剤の前投薬としてファモチジンの使用可否の検討がなされた。

なお、本剤は平成 12 年 12 月現在で卵巣癌、非小細胞肺癌又は乳癌等に対して、世界 100 カ国（国内を含む）で承認されている。国内における本剤の胃癌に対する申請は、世界で初めて行われたものであり、平成 12 年 12 月現在胃癌に対して承認されている国はない。

### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

新たな資料は提出されていない。

### ハ. 安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

### ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖毒性、その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

### ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の胃癌への効力を裏付ける試験として、ヒト胃癌細胞 4 株（MKN-1、MKN-45、MKN-74 及び St-4）を用いた *in vivo* による抗腫瘍作用の検討がなされた。

ヒト胃癌細胞(MKN-1、MKN-45、MKN-74 及び St-4)を用いた可移植性腫瘍に対する抗腫瘍作用について、本薬 12mg/kg 及び 24mg/kg の投与量における相対的腫瘍増殖阻害値 (T/C 値 : Day14 の治療群の相対的腫瘍体積平均 / Day14 の対照群の相対的腫瘍体積平均 × 100) は、MKN-1 で 41 及び 21%、MKN-45 で 28 及び 16%、MKN-74 で 33 及び 14%、St-4 で 45 及び 26%であり、いずれの腫瘍株に対しても投与量に依存した増殖抑制作用を示したと考察されている。なお、急性毒性による体重減少は、本薬 24mg/kg 投与群と陽性対照として用いたシスプラチン 3mg/kg (同様の投与スケジュールでの最大耐量) 投与群で認められ、その程度はほぼ同等であったとされている。

また、ヒト胃癌細胞 3 株(MKN-45、NS-8 及び H-111)を用いた可移植性腫瘍に対する本薬の抗腫瘍作用について、本薬 12mg/kg 及び 24mg/kg 投与群における T/C 値は、MKN-45 で 28 及び 21%、NS-8 で 18 及び 6%、H-111 で 18 及び 16%であり、いずれの腫瘍株に対しても増殖抑制作用を示し、急性毒性による体重減少は本薬 24mg/kg 投与群で 17~29%であることが参考として示された。

新たな前投薬の用法における過敏反応抑制作用に関して、本剤の溶媒である 50%ポリオキシエチレンヒマシ油 / 50%エタノールの 0.1mL/kg の静脈内投与により発現する過敏反応 (アナフィラキシー様症状、血圧低下及び血中ヒスタミン濃度上昇) に対する前投薬の抑制作用を、イヌを用いて既承認の前投薬の用法 (本薬投与の 12 及び 6 時間前にデキサメタゾン、30 分前にジフェンヒドラミン及びラニチジンを投与) と今回申請の新しい前投薬の用法 (本薬投与の 30 分前にデキサメタゾン、ジフェンヒドラミン及びファモチジンを同時に投与) とで比較している。なお、本試験において、デキサメタゾン、ラニチジン及びファモチジンについては、臨床用量に相当する用量である 0.4、1 及び 0.4mg/kg/回をそれぞれ静脈内投与し、ジフェンヒドラミンについては、イヌに予め投与するとヒスタミン投与で生じる血圧低下を防げることが知られている用量 (8mg/kg) を参考 (日本公定書協会 : 第 12 改正日本薬局方解説書、pC-505、廣川書店 1991) に、10mg/kg/回を経口投与したとされている。本剤の溶媒 0.1mL/kg の静脈内投与により発現するアナフィラキシー様症状 (潮紅、ウェットドックシェイク及び体を掻く動作) は、前投薬の投与により軽減され、既承認の前投薬と新しい前投薬の用法との間で症状の種類、程度及び持続時間にほとんど差はみられなかったと考察されている。溶媒投与 5~30 分後に発現する血圧低下は前投薬の投与により抑制され、その程度は既承認の前投薬と新しい前投薬の用法でほぼ同じであった。また、溶媒投与による血中ヒスタミン濃度上昇に対する抑制作用は、血中ヒスタミン濃度推移からみて、両前投薬の用法間で差はないものと考察されている。

審査センターは、本薬の胃癌に対する効力を裏付ける試験として *in vitro* による試験成績を示すとともに、薬理作用の検討で得られた試験成績の合理性を臨床用量と比較した上で考察すること、また投与スケジュール等の設定根拠を明確にし、その妥当性について説明するよう申請者に求めた。

本薬の *in vitro* 試験成績については、本申請資料の *in vivo* 試験で使用した癌細胞株

MKN-1、MKN-45、MKN-74 及び St-4 を含むヒト胃癌 6 株(その他に MKN-7 及び MKN-28) を 2 日間本薬添加培地中で培養した後、その細胞増殖抑制作用をスルホローダミン B による比色定量法で測定した結果、細胞増殖を 50%抑制する薬物濃度 (GI<sub>50</sub> 値) は 10~120nM (8.5~102.5ng/mL) の範囲にあった。また、本薬の場合、抗腫瘍作用を評価するのにどのような薬物動態パラメータと相関するかを明らかにした報告はないが、殺細胞作用を反映する白血球減少と本薬の一定血中濃度 (0.05 μM、43ng/mL) 以上の持続時間とが相関するとの報告がある (Clin Cancer Res 1:599, 1995)。従って、担癌マウスを用いた薬物動態試験の成績 (癌と化学療法 21:659, 1994) から、*in vivo* 試験における腫瘍内及び血中のパクリタキセル濃度 (0.05 μM) の持続時間を推測し、得られた値より *in vivo* 試験成績の合理性を以下のように説明する。担癌マウスを用い、*in vivo* 試験で用いた投与量と近似した本薬 30mg/kg を単回静脈内投与した時の薬物動態試験の結果、24 時間後の腫瘍内薬物濃度は、Sarcoma180 マウス固形癌移植動物で約 2 μg/mL、M109 マウス肺癌移植動物で約 4 μg/mL であった。従って、本薬 24mg/kg を連日 5 日間静脈内投与した場合、移植したヒト胃癌腫瘍が 2~4 μg/mL (2.3~4.7 μM) の本薬に 5 日間以上暴露され、ヒト胃癌細胞に対する GI<sub>50</sub> 値 10~120nM より明らかに高値であることが推測された。以上より、*in vivo* 試験で使用した胃癌 4 株全てにおいて有効性がみられたことは、これら *in vitro* 試験の成績から矛盾なく説明できるものと考えられた。また、担癌マウスに本薬 30mg/kg を単回静脈内投与した時の薬物動態試験の結果、血中のパクリタキセル濃度は投与後 10~20 時間目まで 0.05 μM 以上を維持されていたことが示された。この成績から、*in vivo* 試験における血中薬物濃度を、連日 5 日間という投与スケジュールから推測すると、0.05 μM を上回るパクリタキセル濃度が継続した期間は 50 時間以上であったと考えられた。癌患者に本薬の通常用量 210mg/m<sup>2</sup> を 3 時間点滴静注した場合、点滴終了後およそ 30 時間目の本薬の血中濃度は約 0.05 μM であることが既に示されている (初回申請資料)。一方、*in vivo* 試験で用いた本薬の 1 日 1 回 5 日間 (qd x 5) という投与スケジュールは、マウス腫瘍移植モデルを用いた本薬の投与スケジュール依存性試験において、1 日 1 回 5 日間あるいは 1 日 1 回 9 日間という投与スケジュールが単回及び間歇投与スケジュールに比べて高い薬理作用を示すとの成績に基づいて設定したものである (初回申請資料)。この投与スケジュールについては、*in vivo* 試験を立案した当時、文部省がん特定 総合がん・制がん剤スクリーニング委員会により実施された *in vivo* 試験による抗癌剤のスクリーニング系の確立に関する検討 (矢守隆夫他：ヒト培養がん細胞パネルによる抗がん剤スクリーニング、第 54 回日本癌学会総会 629, 1995) において、代表的ヒト癌細胞株に対する本薬の薬理作用が qd x 5 投与スケジュールにより評価されたことによっても、妥当性が支持されたものと考えられる。また、陽性対照物質として用いたシスプラチンについては、本薬と同じ投与条件という観点から qd x 5 に設定しても、その薬効を過小評価するものではなく、本薬と同じ投与スケジュールで評価できることから、本薬の投与量及び投与スケジュールは妥当なものであったと考えられる旨の回答をした。

審査センターは、本薬の殺細胞作用が期待できると考えられる血中濃度と持続時間との関係についての説明に関して、一定の血中パクリタキセル濃度を維持する時間は、臨床使用の場合に比べて *in vivo* 試験でより長いことが推測されるものの、実験条件の相違及び薬物感受性における種差等を勘案すれば、*in vivo* 試験で得られた知見は臨床のための情報として評価できるものと判断し、これらの回答を了承した。

また、審査センターは、前投薬として新たに用いられるファモチジンによる本薬の抗腫瘍作用及び安全性への影響について申請者に説明を求めた。

本薬は、チトクローム P450 による代謝を受けることが確認されており ( Bull Cancer 84:125, 1997、Eur J Drug Metab Pharmacokinet 23:417, 1998 )、また耐性機構の原因の一つとして、P-糖蛋白による細胞外排出が挙げられている ( Beck W.T., et al.: Anticancer drugs from plants: Vinca alkaloids and taxol. In Cancer medicine. Edited by Holland J.F., et al., Lea & Febiger, Philadelphia, London, 782, 1993 )。従って、本薬の前投薬に使用する H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬が、その種類によって程度は異なると考えられるが、本薬の薬物動態及び抗腫瘍作用に何らかの影響を及ぼすという可能性は必ずしも否定できない。しかしながら、本薬の抗腫瘍作用に対する H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の影響については、本薬の乳癌、非小細胞肺癌の効能追加の申請資料として用いたマウス M109 肺癌移植モデルの *in vivo* 試験において、シメチジン又はラニチジンと本薬とを併用投与した場合の抗腫瘍作用が本薬単独時のそれと比較され、本薬の抗腫瘍作用に影響を及ぼさないことが示された ( J Natl Cancer Inst Monogr 15:47, 1993 )。なお、腫瘍移植モデルの *in vivo* 試験における本薬の抗腫瘍作用に対するファモチジンの影響について直接的に検討した非臨床試験は行われていない。一方、臨床試験において、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬としてシメチジン ( 300mg、iv ) とファモチジン ( 20mg、iv ) を用い、その両者間で本薬の体内動態及び安全性に差が生じるか否かについて卵巣癌患者 27 例を対象にクロスオーバー法で比較検討がなされている。すなわち、1 コース目にファモチジンを含む前投薬施行例 14 例又はシメチジンを含む前投薬施行例 13 例をクロスオーバー法にて検討した ( Cancer Chemother Pharmacol 36:227, 1995 )。なお、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬を除く前投薬は同一とし、デキサメタゾン 10mg(po) を本薬投与 12 時間前及び 6 時間前に、ジフェンヒドラミン 50mg ( iv ) を本薬投与 30 分前に行った。その結果、定常状態における本薬の血中濃度は、シメチジン投与群で 0.46  $\mu$  M、ファモチジン投与群で 0.55  $\mu$  M と統計学的有意差を認めず、本薬の全身クリアランスにおいては、シメチジン投与群で 271mL/min/m<sup>2</sup>、ファモチジン投与群で 243mL/min/m<sup>2</sup> と統計学的有意差を認めなかった。さらに、安全性のパラメータである好中球数の減少率 ( 投与前値に対する投与後の最低値で算出 ) は、G-CSF 未投与の 9 例において、シメチジン投与群で 87.7%、ファモチジン投与群で 84.2% と有意差を認めなかった。以上のことより、本薬の薬理作用及び毒性プロファイルはシメチジンあるいはファモチジンのいずれを用いることによっても異なる影響を受けないことが報告され、シメチジンとファモチジンとの間で本薬の体内動態に差がないことから、抗腫瘍作用についても差が生じないものと推論される旨回答し、審

査センターはこれを了承した。

さらに、審査センターは本薬と前投薬との相互作用に関して、新たな用法として本薬の投与約 30 分前にデキサメタゾン 20mg が静脈内投与されることを考慮し、前投薬による薬物相互作用の可能性を考察するよう申請者に求めた。

本薬は、主として肝代謝によって消失し、主な代謝物としては、CYP2C8 が関与する 6-  
-水酸化体 (Cancer Res 54:386, 1994、Cancer Res 54:5543, 1994) 及び CYP3A4 が関  
与する 13 位側鎖の 3'-フェニル-水酸化体が知られている (Cancer Res 54:386, 1994)、*in*  
*vitro* 試験及び本薬が投与された患者の胆汁の分析等から 6-  
-水酸化反応が主代謝経路と  
考えられている (Cancer Res 54:386, 1994、J Natl Cancer Inst Monogr 15:39, 1993)。デ  
キサメタゾンは、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、本薬の 6-  
-水酸化反  
応の弱い阻害剤 (IC<sub>50</sub>=16 µM, 約 6.3 µg/mL) であることが報告されている (Cancer  
Chemother Pharmacol 36:107, 1995)。また、デキサメタゾンは主に CYP3A4 によるタク  
ロリムスの代謝を *in vitro* で阻害し、その Ki 値は 23 µM(約 9 µg/mL)と報告されてあり  
(Drug Metab Dispos 23:1315, 1995)。デキサメタゾンが本薬の代謝を弱いながら阻害す  
る可能性が考えられる。一方、国内において、健常人にリン酸デキサメタゾンナトリウム  
26.5 mg (遊離型デキサメタゾンとして 20mg) を静脈内投与したときのデキサメタゾンの  
平均血漿中濃度は、投与後 30 分で約 0.2 µg/mL、また投与後 6 時間で約 0.1 µg/mL と報告  
されている (臨床薬理 12:1, 1981)。これらのデキサメタゾンの血漿中濃度は *in vitro* 阻害  
濃度である IC<sub>50</sub> 値(6.3 µg/mL)や Ki 値(9 µg/mL)と比較すると、デキサメタゾン投与 6 時間  
後で約 1~2%、投与後 30 分で約 2~3%であり、本薬投与時のデキサメタゾンの血漿中濃  
度は新しい前投薬の用法(30 分前)においても、本薬の代謝を阻害しない低い濃度であると  
考えられる。また、本薬の代謝には前述のように、主として CYP2C8 と CYP3A4 が関与す  
るが、患者において CYP3A4 に対する阻害作用のあるケトコナゾールを本薬と併用し、ケ  
トコナゾールが本薬と主代謝物である 6-  
-水酸化体の血漿中濃度を変化させないことが報  
告されている (Am J Clin Oncol 20: 592, 1997)。このことも、本薬の代謝には主に CYP2C8  
が関与し、CYP3A4 を介した薬物相互作用が生じる可能性が低いことを示唆している。さ  
らに、デキサメタゾン以外の前投与薬のうち、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬のラニチジンあるいはファ  
モチジンは、種々のチトクローム P450 分子種に対して非特異的な阻害作用を持つシメチジ  
ンと比較し、P450 分子種をほとんど阻害しないとされている (N Engl J Med 302:1012,  
1980、Eur J Clin Pharmacol 24:357, 1983、Eur J Clin Pharmacol 28:671, 1985)。P450  
に非特異的な阻害作用をもつシメチジンにおいても、ヒト肝ミクロソームによる本薬の 6-  
-水酸化反応に対する阻害をほとんど示さないことが報告 (Cancer Chemother  
Pharmacol 36:107, 1995) されている。また、海外臨床試験において、本薬の体内動態に  
対する前投薬のシメチジン (300mg、iv) とファモチジン (20mg、iv) の影響が検討され、  
定常状態における本薬の血中濃度及びクリアランスに関してシメチジンとファモチジンと  
の間で、統計学的な有意差のないことが報告されている (Cancer Chemother Pharmacol

36:227, 1995) これらの結果より、ラニチジン及びファモチジンはいずれも、本薬の薬物動態に影響を及ぼさないものと考えられる。ジフェンヒドラミンに関しても、ヒト肝ミクロソームを用いた本薬の6-水酸化反応に対する阻害が検討され、ほとんど阻害しないと報告されている(Cancer Chemother Pharmacol 36:107, 1995)。以上のことから、既承認の前投薬の用法及び新しい前投薬の用法において、前投薬による本薬の薬物動態に対する薬物相互作用が生じる可能性は低いものと考えられると回答した。さらに、申請者は、将来的に予防投薬の追加又は変更の必要性が生じた場合には、その都度一変申請の手続きを経なければならず、容易にその変更が行えるものではないことについても十分認識しているが、そのような必要が生じた場合に、予防投薬の追加又は変更を行うことはやぶさかではないものと考えている。

しかしながら、予防投薬の追加又は変更のみを行う場合には、本薬の臨床評価ではなく、予防投薬の追加又は変更を目的とするためだけに臨床試験を新たに実施することになり、このような臨床試験実施の科学的妥当性を必ずしも否定するものではないが、予防投薬の追加又は変更目的のみで患者を試験に登録することは倫理的側面において少なからず問題点を残すのではないかと懸念を有しているところである。つまり、予防投薬の追加又は変更の際に、その都度対応して承認審査に耐え得る臨床試験を実施した後に一変申請を行うことは、客観的かつ合理的理由が希薄であり、医療上のニーズに迅速に対応できないことより現実的ではないものと考えられる。したがって、予防投薬の新たな追加又は変更のためのみを目的とした一変申請を行うことは当面考えていないと回答した。

審査センターは、前投薬に関しては、本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するためにその投与が必須であること及び本薬は抗悪性腫瘍薬であることに鑑み、将来的に前投薬の追加又は変更がなされる場合には、提出された資料の妥当性を非臨床及び臨床の両面から科学的にその有用性について検討する必要があると判断し、これらの回答を了承した。

#### へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

#### ト．臨床試験の試験成績に関する資料

##### (1) 提出された資料の概要

##### 有効性(腫瘍縮小効果):

前化学療法の実施が無いもしくは前化学療法が1レジメンの進行・再発胃癌患者を対象とする**前期第 相試験**は、当初、国内での24時間持続点滴静注による第 相試験成績から得られた第 相試験推奨用量である本剤150mg/m<sup>2</sup>を3週間ごとに繰り返す用法・用量で

年 月より開始された。しかし当時海外において本剤の胃癌に対する有効性を示す成績が得られていなかったことに加えて、本用法が患者を長時間拘束することとなる理由から 年 月まで症例登録が行われなかった。 年 月に国内での 3 時間点滴静注による第 相試験が終了し、本剤の 3 時間点滴静注による第 相試験推奨用量が  $210\text{mg}/\text{m}^2$  と決定されたことより、卵巣癌、乳癌及び非小細胞肺癌の後期第 相試験が 3 時間点滴静注法で新たに開始された。これを受けて、 年 月に胃癌の前期第 相試験の用法・用量を 3 時間点滴静注により本剤  $210\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 週間隔で投与する方法に変更し、症例登録の進捗をみた。なお本試験では  $\alpha = 0.1$  (片側)  $\beta = 0.1$ 、期待有効率 20%、閾値有効率 5% とし目標症例数 35 例、中間解析目標症例数 15 例 (目安) とする Fleming の 2 段階試験法が採用されている。

16 例が登録 (うち 1 例 は、登録日の夜に大量吐血したため、本剤の投与はなされず、有効性・安全性ともに不採用例とされている) されたところで規定の中間解析が実施され、対適格例で奏効率 20.0% (3/15) (90%信頼区間 (両側): 5.7~44.0%) となり、安全性の面でも適切な臨床管理により耐容可能であったことから、後期第 相試験に移行されている。なお、前期第 相試験における有効性評価の基準は、胃癌研究会「胃癌の内科治療・放射線治療の記載に関する規約の効果判定方法」(胃癌取扱い規約 (改訂第 12 版) 金原出版、1993) 安全性評価の基準は、日本癌治療学会 固形がん化学療法効果増強の判定基準別表「副作用の記載様式」(J Jpn Soc Cancer Ther 21:943, 1986) によっている。

**後期第 相試験**は、前期第 相試験と同様に、前化学療法が 1 レジメン以内の進行・再発胃癌患者を対象とし、3 時間点滴静注で本剤  $210\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 週間隔で投与する用法・用量で A グループ、B グループの 2 試験が行われた。いずれの試験についても、奏効率が 10% 以下になる仮説を  $\alpha = 0.05$  (片側)  $\beta = 0.2$  で棄却するために必要な症例数として真の奏効率が 20% で 60 例となることと、有効率の推定精度を 95%信頼区間 (両側、以下同) の幅でほぼ 0.2 にするという条件から、目標症例数は 60 例と設定された。A グループは前期第 相試験で症例集積に多く寄与した施設を中心に、短期間で確実に目標症例数の集積が可能な実施施設 5 施設で組織、B グループは後期第 相試験から新規参加の施設を中心に計 23 施設で組織されている。また A グループの試験では、前日より患者を拘束する既承認の前投薬の用法の欠点を補える用法として、米国 Fox Chase Cancer Center で報告された (Ann Oncol 8:611-614, 1997) 本剤投与 30 分前に前投薬(デキサメタゾン  $20\text{mg}$  iv、ジフェンヒドラミン  $50\text{mg}$  po 及びラニチジン  $50\text{mg}$  iv)をすべて投与する用法を用いた前投薬の妥当性の検討も行われている (B グループの前投薬は既承認の内容で実施されている)。なお、後期第 相試験における有効性評価の基準は、World Health Organization(WHO) 癌治療結果報告規準、金原出版 1981、安全性評価の基準は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の副作用判定基準 (癌の臨床 39:1311, 1993) によっている。

A グループでは、 年 月から 年 月までに 5 施設より 60 例が登録された。対

適格例で奏効率 23.3% (14/60) (95%信頼区間: 13.4~36.0%) となった。B グループでは、  
年 月から 年 月までに 18 施設より 32 例が登録された。対適格例で奏効率は、審査センター判断 (後述する「審査センターでの審査内容」参照) では 25.0% (8/32) (95%信頼区間: 11.5~43.4%)、申請者判断では 28.1% (9/32) (95%信頼区間: 13.7~46.7%) であった。

A グループについては、年 月に第 1 例目の登録がされ、B グループについては年 月に第 1 例目の登録がなされており、A グループについては年 月及び 月に治験実施計画書に規定する中間検討会を実施、最終的に年 月に 60 例目の登録をもって A グループの登録は終了した。一方、同じく年 月に B グループも治験実施計画に規定する中間検討会を実施している。B グループについては年 月に登録された 32 例目をもって、治験実施計画書に事前に規定していた「治験の早期完了」に関する記載にしたがい後期第 相試験の早期終了を行っている。(各試験の中間検討の詳細については後述する審査センターにおける審査内容の項を参照) なお、安全性については、B グループの 1 例で治療関連死を認めたが、その他の症例では適切な臨床管理により耐受可能であったとされている。

#### 安全性：

進行・再発胃癌患者の総登録症例 108 例のうち、本剤未投与の 1 例 (前期第 相試験) を除く計 107 例が安全性評価の対象である。

自覚症状に関して発現頻度の高かったものは、脱毛 85.0% (91/107)、知覚障害 70.1% (75/107)、筋肉痛 43.0% (46/107)、倦怠感 43.0% (46/107)、関節痛 42.1% (45/107)、悪心・嘔吐 38.3% (41/107)、発熱 (非感染) 20.6% (22/107) 等であり、Grade3 以上の発現頻度は倦怠感及び血圧上昇が 2.8% (3/107)、肺炎、脱毛及び筋肉痛がいずれも 1.9% (2/107)、食欲不振、悪心・嘔吐、呼吸困難 (間質性肺炎)、敗血症、意識障害、末梢神経障害 (運動障害) 及び高血糖がいずれも 0.9% (1/107) であった。

一方、臨床検査値異常変動に関しては、白血球減少及び好中球減少がそれぞれ 86.0% (92/107)、91.6% (98/107) であり、その他の骨髄抑制としては血色素減少が 78.5% (84/107)、ヘマトクリット値減少が 61.7% (66/107)、赤血球減少が 60.7% (65/107) 等であった。肝機能検査値異常としては ALT (GPT) 上昇 53.3% (57/107)、AST (GOT) 上昇 51.4% (55/107)、アルカリフォスファターゼ上昇 42.1% (45/107) 等であり、腎機能検査値異常としては BUN 上昇 18.7% (20/107)、クレアチニン上昇 6.5% (7/107) 等であった。Grade3 以上の発現率は、白血球減少及び好中球減少がそれぞれ 28.0% (30/107)、57.9% (62/107) と高頻度にみられ、その他には血色素減少 14.0% (15/107)、AST (GOT) 上昇 4.7% (5/107)、ALT (GPT) 上昇 3.7% (4/107) 等がみられた。

試験別に安全性を比較すると、Grade3 以上の白血球減少及び好中球減少の発現率に差がみとめられた。すなわち、後期第 相試験 A グループでの Grade3 以上の白血球減少は

10.0%(6/60)、好中球減少は 36.7%(22/60)であったのに対し、同様に後期第 相試験 B グループでのそれらは 59.4%(19/32)及び 87.5%(28/32)であった。この相違の一因として A グループでは前化学療法「有り」の症例が 53.3%(32/60)であり、B グループでは 65.6%(21/32)と、B グループの方がその割合が多かったことが考えられるとされている。

#### 副作用中止例及び最終投与後 30 日以内死亡例

進行・再発胃癌患者を対象とした試験と後述する非小細胞肺癌患者を対象とした併用第 相試験をあわせた総計 139 症例でみると、本剤との関連を否定できない有害事象により本剤投与を中止した症例は 32 例あった。その内訳は末梢神経障害 15 例、クレアチニン上昇 5 例、発疹 3 例、関節痛・筋肉痛 2 例、顔面浮腫 1 例、低ナトリウム血症 1 例、プレシヨック（血圧低下）1 例、BUN 及びクレアチニン上昇 1 例、肝機能障害（アルカリフォスファターゼ上昇）1 例、血液毒性（赤血球減少，ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少，白血球減少，好中球減少）1 例、間質性肺炎 1 例であった。このうち 1 回目の本剤投与途中で中止に至った症例は 2 例（プレシヨックの患者は本剤約 100mg 投与を受けたところで中止、顔面浮腫の患者は本剤 21mg/m<sup>2</sup> 投与を受けたところで中止）であり、いずれも非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とシスプラチンの併用第 相試験の登録患者であるが症状発現はシスプラチン投与前であった。この 2 例はいずれも完全に当該症状より回復している（プレシヨックの患者は補液及び昇圧剤投与等を受けた；顔面浮腫（Grade 2）の患者は無処置）

最終投与後 30 日以内死亡例は 2 例（腫瘍死 1 例、治療関連死 1 例）あり、いずれも後期第 相試験 B グループの症例である。1 例は 5 歳男、PS 0（登録時）肝転移を有する再発例で、3 コース目投与 14 日目に CT にて肝転移の悪化（63%の増大）をみとめ、翌日より肝不全症状を発現、3 コース目投与後 18 日目に死亡したものであり、主治医は腫瘍死と判断、判定委員会においても本剤との因果関係なしと判断されている。もう 1 例は 6 歳男、PS 2（登録時）1 コース目投与後 3 日目より 37 台発熱、6 日目より 38 台発熱、7 日目より白血球減少出現するも G-CSF 不応。さらに投与後 9 日目に入り血小板減少も出現、10 日目には尿量減少、DIC 治療も奏効することなく投与後 12 日目に死亡したものであり、主治医は「本剤投与による白血球減少が感染の契機となった可能性が高い」として本剤との因果関係ありと判断、判定委員会も同様の判断をしている。

#### 前投薬の用法に関する試験：

既承認の前投薬のうち、デキサメタゾンの投与のタイミングを「投与 14～12、7～6 時間前」から「投与 30 分前」に変更して検討したのは、前述の後期第 相試験 A グループの試験であった。

一方、既承認の前投薬の内容では使用できるヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の注射剤がラニチジンのみであるため、国内で繁用されているファモチジンが使用できないことによる利

便性の悪さを臨床現場から指摘されていた。また米国ではラニチジン以外にシメチジンが本剤の前投薬として承認されているが、使用されているシメチジンの用量が300mg/回であり、国内での承認用量である200mg/回と大きく異なっている実態があった。これらを踏まえて、非小細胞肺癌に対する本剤とシスプラチンとの併用第 相試験において、既承認の前投薬の内容のうちラニチジンをファモチジンに置き換えるとともに、上記 A グループと同様に本剤投与 30 分前に前投薬(デキサメタゾン 20mg iv、ジフェンヒドラミン 50mg po 及びファモチジン 20mg iv)を全て投与する用法を検討することとなった。

年 月から 年 月までに5施設より33例の B 又は 期の、前化学療法歴の無い、また肺癌の原発巣に対する放射線治療及び外科治療の既往のない非小細胞肺癌患者が登録された。登録後、好中球が減少し、登録後12日間待っても好中球数が回復せず、本剤未投与となった1例を除く32例が有効性・安全性解析対象となっている。

これら二つの試験を総合すると新しい前投薬の用法を用いられた症例は総計92例である。そこで新しい前投薬の用法による安全性を検討する目的で、「本剤投与当日に発現したアレルギー症状及び関連しうる有害事象」について、新しい前投薬法を用いた試験と既承認の前投薬法を用いた試験(前期第 相試験、後期第 相試験 B グループ)及び既承認効能(卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌)取得時の申請資料のうち本剤 210mg/m<sup>2</sup> 3時間点滴静注を受けた日本人患者データの比較が行われた。その結果、各試験における「本剤投与当日に発現したアレルギー症状及び関連しうる有害事象」の発現率は、新しい前投薬法を用いた試験では20.7%(19/92)(後期第 相試験 A グループ 10/60; 非小細胞肺癌併用第 相試験 9/32)、既承認の前投薬法を用いた試験では27.7%(13/47)、既承認申請データでは13.6%(33/243)であった。またGrade3以上の「本剤投与当日に発現したアレルギー症状及び関連し得る有害事象」は、新しい前投薬法を用いた試験及び既承認申請データにおいて、各々3.3%(3/92)、2.1%(5/243)であり、著変を認めなかった。なお既承認の前投薬法を用いた試験ではGrade3以上のものはなかった。

以上の臨床試験成績及び非臨床試験成績を踏まえて、本剤の前投薬としてデキサメタゾンを本剤投与30分前に20mg 静脈内投与する用法は既承認の用法と同様に過敏反応発現予防に有効であり、前投薬としてヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬であるラニチジンをファモチジンに替えても同様に有効であることが示されたとされている。

## (2) 審査センターにおける審査内容

### 【国内後期第 相試験における抗腫瘍効果判定について】

審査センターは、国内における抗悪性腫瘍剤承認の可否を判断するにあたり重要な判断材料のひとつとなる奏効率については、その判定の妥当性を原資料に基づき独自で判定を行い、申請者の見解との齟齬を検討した。すなわち後期第 相試験において、申請者が組織した判定委員会により有効(PR及びCR)と判定された症例(申請時)の腫瘍縮小効果判定について原資料に基づき評価を行い、Aグループの6例、Bグループの4例について、

主にリンパ節あるいはその他の臓器転移病巣の計測可能性（病変の境界が不明瞭なものの解釈）について尋ねた。最終的に B グループの 1 症例 について申請者と審査センターの判断に齟齬が残った。審査センターは、本症例については直腸指診にて明らかな腫瘍として触知されていても CT 画像上では病変の境界が不明瞭で計測は不可能であり「PR」症例ではなく「NE（評価不能）」とするべきであるとの見解であり、申請者は「PR」であると主張している。本症例の取扱いについては、専門協議を踏まえて最終判断を行いたい。

### 【後期第 相試験における本剤の評価について】

後期第 相試験 B グループは、先行する後期第 相試験 A グループの成績の再現性を確認することを目的としており、再現性が確認された場合には早期完了することを計画し、結果として本試験は早期完了とされた。この妥当性を確認するため、審査センターは、早期完了を計画した背景、 予め計画された早期完了までの手順、 試験を早期完了した経緯、 患者登録・抗腫瘍効果判定の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下の回答をした。

#### 早期完了を計画した背景

国内における胃癌患者数は、癌患者の中では最も多いが、集団検診の普及による早期胃癌の診断・治療に伴い進行・再発胃癌の減少（日本臨床 51 巻、p713、日本臨床社、1993（増刊号））、また再発・転移形態として（評価できない）腹膜播種性転移が多いこと（癌患者数と薬剤使用実態、p88、メディカルリサーチ社、1990）等の理由で、治験対象となりうる患者数は必ずしも多いとは言えないこと、胃癌に対する標準的化学療法は現段階では確立されていないこと、一方、単剤で 20%以上の奏効率が確認された場合には標準的化学療法確立のための候補として併用療法の検討に移行することが必要であると考えられることから、先行して実施されている「Paclitaxel(BMS-181339)の胃癌患者に対する後期臨床第相試験 (A グループ)」成績の再現性が確認できた時点で試験を早期完了し得るデザインを採用することとした。

#### 予め計画された早期完了までの手順

先行する後期第 相試験 A グループにおいて、その奏効率が期待有効率(20%)以上になり 95%信頼区間の下限が閾値有効率(10%)以上になることが確認された場合(未評価症例が全例非奏効例であっても前記の条件をクリアすることが明らかとなった場合も含む)、本試験において評価可能症例として 30 例～50 例集積され、主治医判定より(主治医判定と委員会判定の食い違いを考慮した上で)奏効率が期待有効率(20%)以上を示し真の奏効率が閾値有効率(10%)以上である確率が極めて高い(99%以上)と判断された段階で判定委員会を開催する。

その結果、期待有効率(20%)以上の奏効率を示し真の奏効率が閾値有効率(10%)以上である確率が極めて高く(99%以上)、先行する後期第 相試験 A グループの成績の再現性が確認できた場合には、治験総括医師は効果・安全性評価委員会に諮り、この時点で本試験を完了することができるかと規定した。

上記の確率の計算は奏効率にベータ分布を仮定し、事前分布として Jeffreys の確率分布を用いたベイズ流の方法で行い、評価症例数 30～34 例の時には奏効例 8 例、同じく 35～40 例で奏効例 9 例、41～47 例で奏効例 10 例、48～50 例で奏効例 11 例の場合に上記の条件を満たし完了と判断できることになる。

なお、通常の頻度論的立場からの 95%信頼区間は評価症例数 30 例で奏効例 8 例(奏効率 27%) のとき 12.3～45.9%、評価症例数 40 例、奏効例 9 例(奏効率 23%) のとき 10.8～38.5%、評価症例数 50 例、奏効例 11 例(奏効率 22%) のとき 11.5～36.0%で、いずれも奏効率の 95%信頼区間の下限は閾値有効率(10%)を上回る。この場合の全体としての エラーはそれぞれ 0.037、0.039、0.034、検出力は 0.682、0.687、0.677 となる。

#### 試験を早期完了した経緯について

年 月に行われた後期第 相試験 A グループ判定委員会において、60 例中 14 例の PR 症例が確認され、23.3%(95%信頼区間:13.4～36.0%)の奏効率が得られたことから、後期第 相試験 B グループで条件を満たせば早期完了が可能となった。

B グループにおいては、年 月に 32 例目が登録され、年 月の時点で、主治医判定において 9 例目の PR 症例が報告され、主治医判定における奏効率は 28.1%となったことから、年 月に判定委員会を開催し、その結果、28.1%の奏効率が確認され、A グループの成績の再現性が確認されたため、実施計画書の規定に従い効果安全性評価委員会に諮り、本試験を完了した。

なお、審査の過程で B グループの奏効例 9 例のうち 1 例を「評価不能」と審査センターは判断しており、B グループの奏効率は 25.0%(8/32)となっているが、この場合であっても上記の基準を満たしている(95%信頼区間:11.5～43.4%、真の奏効率が閾値有効率 10%以上である確率:99.4%)。

#### 患者登録・抗腫瘍効果判定の妥当性について

本試験の評価の妥当性を担保するため、後期第 相試験 A グループの試験途中経過の情報から本剤に有利な偏った症例がエントリーされた可能性のないことの確認、及び一例一例の症例の判定が直接試験終了に繋がるのが判定にバイアスを生じていないことの確認を行い、A、B 両グループ間での患者背景の違いに関する考察、登録のタイミング、奏効判定のタイミングにかかわる偏りの有無に関する考察を行い、本剤の評価に与える影響は少ないと判断した。

以上の議論に関連して、奏効率では後期第 相試験 A、B 両グループ間で再現性が見られているが、PR 奏効期間、生存期間にグループ間で差が見られたことから、審査センターはこの点についてさらに考察するよう求めた。

PR 奏効期間は、後期第 相試験 A グループ、後期第 相試験 B グループで各々中央値 124 日(範囲:41 ~ 329 日)、87 日(範囲:50 ~ 103 日)であった。奏効例の中止・終了理由を確認したところ、A グループでは「明らかな病変の悪化」によるものが 62.3%(9/14)を占めているのに対し、B グループでは「明らかな病変の悪化」によるものは 33.3%(3/9)のみで、特に悪化する前に外来治療への切り替え、他治療への切り替え等の「治療方針の変更」によるものが 33.3%(3/9)含まれていた。A グループでは、多くの症例で悪化するまで投与を継続しているのに対し、B グループでは、治療方針の変更により悪化する前に投与を中止した症例が多かったことが、PR 奏効期間の差につながった可能性が高いものと考えられた。

一方、生存期間については、実施計画書において主要評価項目及び副次評価項目にも含まれていないもので、参考のため資料概要中に示したものである。後期第 相試験 A グループ、後期第 相試験 B グループで各々の生存期間は、中央値 340 日[95%信頼区間: 306 ~ 389 日]( 範囲 62 ~ 764 日 + )、234 日[95%信頼区間: 147 ~ 301 日]( 範囲 13 ~ 646 日 + )である。A グループと B グループで背景因子による検討を行ったところ、原発巣の有無、肝転移(評価不能病変を含む)の有無及び前化学療法の有無別の生存期間に一定の傾向がみられ、患者背景として生存期間に影響を与えると推測される因子(原発巣有無、肝転移有無及び前化学療法有無)の偏りによって生じたものであると考えられた。層毎に解析を行ったところ、これら因子と生存期間の関係は両グループで同じパターンを示し、またこれら因子が同一である症例群では両グループ間の生存期間に大きな差が認められなかったことより、生存期間における両グループ間の再現性は確認されたものと考えられた。

審査センターでは、以上の申請者からの回答について、PR 奏効期間、生存期間に関する評価は今後検討の余地が残ると考える。しかしながら、上記 ~ の回答については、本剤の臨床上的位置づけを十分検討した上で試験計画がなされ早期完了手順が定められていること、試験結果は予め定められた通りの基準を満たしていること、B グループの試験実施上評価を偏らせるような問題点は見受けられなかったことから、これらの回答を了承して差し支えないと判断した。

#### 【ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬として今回ファモチジン注射剤を選択した経緯】

次に審査センターは、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬として今回ファモチジン注射剤を選択した経緯の詳細を尋ねた。これに対して申請者は下記のような説明を行った。

1997 年 7 月のタキソール注初回承認(適応症: 卵巣癌)時に、前投薬の H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬としては、本剤の開発先国である米国での前投薬と共通にし、しかも日本での承認用法用量範囲内であるラニチジン注射液を国内での臨床試験に用いたため、承認時における使用

可能な H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬は医療機関での採用の少ないラニチジン注射剤のみとなった。これを受けて医療の現場からのタキソール注が使いにくくなるとの懸念を認識し、今後の臨床試験においてファモチジン注射剤を用い、一変申請する旨の文書を薬価算定時に健康政策局経済課に提出した経緯がある。なお、ファモチジン注射剤を選択した理由としては、タキソール注の予防投薬としてシメチジン 300mg 静注又はファモチジン 20mg 静注のいずれを用いてもタキソール注の薬物動態及び安全性に差のないことが海外で報告された（Cancer Chemother Pharmacol 36:227, 1995）こと、用法用量が国内での承認の範囲内であること及び国内において繁用されている H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬であることによる。今回、前述の経済課への提出文書に従い、ファモチジンを用いて臨床試験を実施した。

### 【短期の前投薬は欧米の添付文書に反映されていない】

まず審査センターは、タキソール注の開発過程で前投薬の内容・方法が設定されるに至った歴史的な経緯を説明することを求めた。これに対して申請者は下記のような説明を行った。

本剤の第 I 相臨床試験は、前投薬なしで 年より米国国立がん研究所指導下で行われたが、過敏反応が観察された（J Clin Oncol 5:1232, 1987; Cancer Treat Rep 70:605, 1986; Cancer Res 47:2486, 1987, Cancer Treat Rep 71:1171, 1987; ibid. 71:1179, 1987 ; Proc Am Soc Clin Oncol 8:82, 1989）。この反応は、本剤投与後直ぐに発現することより、IgE 抗体を介さない反応と考えられた（J Clin Oncol 8:1263, 1990）。そこで、ヨード系造影剤と同様に肥満細胞からのヒスタミン遊離によるものと推定し、本剤の予防投薬としてヨード系造影剤と同じ対応策（J Allergy Clin Immunol 68:365, 1981 ; ibid. 77:630, 1986）を行うこととなり、表に示す前投薬が米国において実施された。

表 当初、米国で施行された前投薬のレジメン

レジメン	薬剤名	投与量	投与	投与スケジュール
A	プレドニゾロン	40mg	経口	本剤投与開始 14 及び 8 時間前
	ジフェルドラミン	50mg	静注	本剤投与開始 30 分前
	シメチジン	300mg	静注	本剤投与開始 30 分前
B	デキサメタゾン	20mg	経口	本剤投与開始 14 及び 7 時間前
	ジフェルドラミン	25mg	静注	本剤投与開始 1 時間前
	シメチジン	300mg	静注	本剤投与開始 1 時間前
C	デキサメタゾン	20mg	静注	本剤投与開始 14 及び 7 時間前
	ジフェルドラミン	50mg	静注	本剤投与開始 30 分前
	ラニチジン	50mg	静注	本剤投与開始 30 分前

日本における前投薬のレジメンは、米国で実施されたレジメンを参考に、国内での第 I 相試

験開始前の 年に検討された。その結果、デキサメタゾンの経口投与は国内での承認用量である 1 回 8mg を超えるため 20mg の静注投与とし、ジフェンヒドラミンの静注投与は国内での承認用量である 1 回 20mg を超えるため 50mg の経口投与とし、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬としてはシメチジンの静注投与が承認用量である 1 回 200mg を超えるためラニチジン 50mg の静注とした。

次いで申請者は、短期の前投薬に関する欧米での状況について、以下の説明を行った。欧米においても国内と同様に短期の前投薬は、添付文書に反映されていない。しかし、通常の前投薬におけるデキサメタゾンは、国内と異なり経口製剤が用いられているため、本剤投与前日のデキサメタゾンは自宅にて服用することが可能であることより、国内のような前日からの入院が不要と考えられる。また欧米においてはより利便性の高い短期の前投薬に関する臨床研究が報告されており ( Ann Oncol 8:611, 1997 ; J Clin Oncol 14:2189, 1996 ; Cancer Res Clin Oncol 125:427, 1999 ; Gynecologic Oncol 69:122, 1998 ; Proc Am Soc Clin Oncol 15:548, 1996 ; ibid. 19:380a, 2000 ; Ann Oncol 7:978, 1996 ) 短期の前投薬に関する検討が目的ではない臨床研究においても本短期の前投薬を用いた成績がみられる ( Lung Cancer 24:107, 1999 ; J Clin Oncol 16:2032, 1998 ; Cancer Chemother Pharmacol 40:353, 1997 )。さらに米国における本剤の前投薬に対する保険査定に関して米国本社に確認したところ、通常又は短期のいずれの前投薬についてもその使用に当たって保険の適用がなされており、保険償還において特に問題となることはない、すなわち臨床現場において短期の前投薬の FDA 承認が無いことに起因する臨床現場での不都合は生じていない状況にある。

これら説明を受けて、審査センターは短期の前投薬に関する欧米の市販後データについて説明を求めた。これに対して申請者は、本剤の市販後データベースに集積されている有害事象は、 年 月 日現在で 16,195 例、その内、過敏症状は 1,644 例である。本データベースについて米国本社に問い合わせたところ、前投薬に関する内容等の詳細情報はデータベース化されていないことより、短期の前投薬での集計はできないとの報告を受けた。しかしながら、前述のとおり短期の前投薬での安全性に関する文献報告がみられるので、これらの成績を要約すると、過敏症状の発現率は、4.6%(13/283) ( Ann Oncol 8:611, 1997 ) 2.3%(1/43) ( J Clin Oncol 14:2189, 1996 ) 約 9%(200 例以上で検討) ( Cancer Res Clin Oncol 125:427, 1999 ) 2.2%(4/183) ( Gynecologic Oncol 69:122, 1998 ) 0%(0/36) ( Proc Am Soc Clin Oncol 15:548, 1996 ) 及び 1.6%(137 例 620 コース中 10 コース) ( Ann Oncol 7:978, 1996 ) であった。さらに、通常の前投薬と短期の前投薬を 205 例で比較検討した結果、過敏症状の発現において短期の予防投薬と通常の前投薬との間で差はないことが報告された ( Proc Am Soc Clin Oncol 19:308a, 2000 )。これら説明を審査センターは了承した。

#### 【発現時期を考慮しないアレルギー症状及び関連し得る有害事象】

申請資料では「本剤投与当日に発現したアレルギー症状及び関連しうる有害事象」の解

析で、新しい前投薬（短期の前投薬）の有効性・安全性の判断を行っていたため、発現時期を考慮しない解析についても実施し、考察するように審査センターは求めた。その結果、「発現時期を考慮しないアレルギー症状及び関連しうる有害事象」の発現頻度は、新しい前投薬法を用いた試験では 71.7%（66/92）、既承認の前投薬法を用いた試験では 78.7%（37/47）、既承認の卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌の申請時データでは 69.1%（168/243）であった。また、Grade3 以上の「発現時期を考慮しないアレルギー症状及び関連し得る有害事象」は、新しい前投薬法を用いた試験及び既承認の前投薬法を用いた試験、既承認申請時データ、各々 8.7%（8/92）、4.3%（2/47）、11.9%（29/243）とほぼ同様であったとの回答を得た。

さらに、発疹については、新しい前投薬法でのみ Grade3 が認められた。これは、各試験で用いられた副作用の判定基準が経時的に改訂されたことによるものである。すなわち、進行・再発胃癌患者に対する後期第 相試験 A グループ、後期第 相試験 B グループ、非小細胞肺癌患者に対する併用第 相試験で用いた副作用判定基準は「JCOG の副作用判定基準」で、JCOG 基準では Grade3 に「症状を伴う全身性の発疹」が分類されている。一方、進行・再発胃癌に対する前期第 相試験及び既承認の申請時データの 243 例で用いた基準は、「日本癌治療学会 固形がん化学療法効果増強の判定基準 別表 [副作用の記載様式]」であり、癌治療学会基準では発疹に関する詳細な記載がなく、アレルギーの項目の Grade 1 に発疹の記載がみとめられ、皮膚の項目には発疹の記載が無いことから、発疹は Grade 1 に分類されていると考えられたとし、最終的に、「発現時期を考慮しないアレルギー症状及び関連し得る有害事象」についても「本剤投与当日に発現したアレルギー症状及び関連し得る有害事象」と同様に、前投薬法の違い及び試験間に差異を認めなかった。また、今回の試験で発現したこれらの有害事象は、いずれも適切な処置等で臨床管理可能であったとの回答を得た。

審査センターは、これら回答より、新しい前投薬法は妥当なものであると判断している。

### 【資料整備に関する言及】

本剤の治験開始時にアメリカ臨床腫瘍学会（ASCO）年次総会で発表されていた上部消化管癌（胃癌及び食道胃境界部腺癌）への本剤 250mg/m<sup>2</sup> の 24 時間持続点滴静注の臨床試験成績では奏効率が今回申請の成績とは異なり低いものであるため、この試験の存在を資料概要中に言及するように求め、適切に対応がなされた。なお当該試験における奏効率は公表論文（Invest New Drugs 13:223-27, 1995）によれば 4.5%（1/22）（95%信頼区間：0.3 ~ 20.7%）である。

## 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

### （1）適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した

結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 4 . 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、進行・再発胃癌患者に対する全体の奏効率 は 23.4%( 25/107 例、95%信頼区間:15.7 ~ 32.5% )であり、前化学療法(5-FU、CDDP、CPT-11、MTX を含む併用療法等)が行われた症例においても 22.8% ( 15/66 例、95%信頼区間:13.3 ~ 34.7% ) の奏効率が得られていることから、本薬の単剤は胃癌に対して 210mg/m<sup>2</sup> を 3 時間点滴静注で 3 週間間隔投与することにより腫瘍縮小効果を示しうると判断できること、また、安全性については、今回申請された用法・用量及び前投薬法での安全性は担保可能であり、既承認のものと相違無いと判断できることから、本剤の承認は可能であると考えている。

## 審査報告（２）

平成 13 年 4 月 27 日作成

販売名           タキソール注  
一般名           パクリタキセル  
申請者名        ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社  
                  （現 ブリストル製薬株式会社）  
申請年月日     平成 12 年 3 月 22 日（輸入承認事項一部変更承認申請）

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 【有効性の評価方法の妥当性について】

審査センターは承認の可否を判断する奏効率の判定は重要であると考えたため、その判定の妥当性について今回の後期第 相試験における有効例の原資料に基づき独自に評価を行った（審査報告（１）「国内後期第 相試験における抗腫瘍効果判定について」参照）。最終的に申請者と審査センターの判断に齟齬が残った B グループの 1 症例 について、専門委員から以下の意見が出された。

すなわち、

後期第 相試験における有効性評価の基準は、日本胃癌学会胃癌取り扱い規約ではなく WHO 癌治療結果報告基準を採用していることから、その抗腫瘍効果判定の PR は一般的に計測可能な病巣（measurable lesion）の二方向計測が原則であり、評価可能病変（evaluable lesion）の観察は CR や PD を除いてその評価による PR を定義することはできない。従って、直腸診での判定を PR の基準に当てはめることに妥当性はないこと。

WHO 癌治療結果報告基準では触診による判定を許している関係上、一概に申請者の判定が間違いであるとは言えないが、科学的実証的立場から試験実施計画書作成時に触診上の判定は行わない、あるいは画像診断による判定を優先させる等の規定を予め明確に設定しておくことが望ましかった。また、今後は触診による効果判定が拡大解釈されないよう指導していく必要があること。

胃癌における今後の新薬承認申請資料作成に際して用いるべき効果判定の手法に関する取り扱いについては、画像診断機器の精度等からみた計測対象病変のサイズの限定を行う必要があると考えられること、また病変の有無あるいは範囲が不明確なものについては予め試験実施計画書に判定しない旨の規定を設ける必要があること。

なお、いずれの場合にも第三者が客観的に再度評価できる記録を残すことが必要であり、今後実行可能性を検討した上で、計測可能な方法を義務づけることも必要ではないかとの意見が出された。

最終的には、客観性及び再現性に乏しく（計測の仕方により NC と判定できたり PR と判定できたりする境界不鮮明な病変であった）PR ではないと審査センターが判断している後期第 相試験 B グループの 1 症例 については審査センターの判断は妥当なものであると専門委員より支持された。

また、腫瘍縮小効果を主要評価項目とする抗悪性腫瘍薬の第 相試験において、主観的評価の比重の高い評価方法（触診等）を採用する場合には計測可能病変の選択に細心の注意を払い、客観性の高い評価方法との併用を考慮すべきであると審査センターは考えている。また専門委員からは効果判定を担当する医師（例えば放射線診断専門医など）を治験グループ以外から導入することも今後の試験実施にあたっては考慮して欲しい旨の意見が出された。

#### 【後期第 相試験における本剤の評価について】

後期第 相試験 B グループの症例数は、計画当初より一施設当たりの症例数は少なかったが、早期完了したことで、1 施設当たりの症例数が試験計画時と比較して更に減っている。このため、審査センターは、このような方針で臨床試験を実施することの適否について、試験計画時の状況と最近の臨床試験実施に関する方法論の動向を踏まえた上で申請者の見解を示すよう求めた。

これに対して申請者は下記のような説明を行った。

本試験（B グループ）は、先行して実施していた後期第 相試験（A グループ）とは独立したグループ（実施施設）とし、臨床試験実施施設数 23 施設で目標症例数 60 症例（1 施設あたり平均 2.6 例）と設定した。本試験の目的は、A グループの試験成績の再現性を確認することとし、A グループの試験成績の再現性が確認できた時点で試験を早期完了し得るデザインを採用した。本試験では、結果的に 32 症例が登録された時点で実施計画書の規定に従い早期完了となったため、1 施設あたりの症例数は平均 1.4 例となった。なお、1 施設あたりの症例数が極めて少なかったことより、施設間差の検討はできなかった。

試験計画時において、本剤は経口フッ化ピリミジン等に比較して毒性の強い抗癌剤であり、このような薬剤について安全性を確保した上で臨床試験を行うためには、癌化学療法の臨床経験が豊富で、癌化学療法に熟知した専門性を有し、かつ十分な同意説明が可能な施設を選定することが必要と考えた。さらに、安全性に配慮し初期のコースでの入院管理を義務付けた。しかしながら、試験計画当時、胃癌の抗癌剤治療法として 5FU+CDDP 併用療法が一般的に用いられるようになってきたとはいえ、多くの施設では経口フッ化ピリミジンを主とした副作用の少ない抗癌剤が依然として用いられており、また、患者への癌告知は必ずしも十分とはいえ、上述した条件に該当する施設は限られていた。さらに、入院ベッドを化学療法の目的で確保できない施設も多く、特に外科領域での本剤の臨床試験への症例登録はほとんど望めない状況であった。従って、臨床試験先の選定は、臨床試験等で塩酸イリノテカン(CPT-11)

等の毒性の強い抗癌剤の使用経験の豊富な施設及び胃癌以外の疾患も含めて広く癌化学療法を行なっている施設等に限られた。最近では、CPT-11 を始めとした、副作用は強いがより効果を期待できる薬剤を用いた癌化学療法の臨床使用経験が豊富となり、また患者への病気説明も行える状況となった。これらの医療環境の変化により、「毒性の強い薬剤の臨床使用経験が豊富で、癌化学療法の専門性を有し、かつ十分な同意説明が可能な施設」は増えてきているものとする。このような状況下を踏まえ、最近、各施設による前治療歴等の施設間差によるデータへの影響等が考慮され、年間複数例の症例数を確実に実施できる施設に限定し、施設間差を検討できるような多施設共同試験を実施する方向にあると考えられる。

従って、今後の多施設共同試験では年間複数例の症例数を確実に実施できる施設の選定が重要と考える。この意味において、今回の臨床試験が十分適切であったかどうかは疑問が残るところである。しかしながら、臨床試験を実施するうえでは、安全性及び倫理性を確保することが極めて重要であり、かつ優先されるべきことであることより、臨床試験の安全性・倫理性の確保が可能な施設、即ち「毒性の強い薬剤の臨床使用経験が豊富で、癌化学療法の専門性を有し、かつ十分な同意説明が可能な施設」に限定して今回の実施施設を選定した。一方、試験期間を長くすることにより施設あたりの症例数を増加させることも検討したが、試験期間が長期間に及ぶことで、その間に予測される治療方法等の進歩により、臨床試験もこのような医療環境の変化による影響を受けて、臨床評価上の時期的な差異を生じる可能性があり、また、あまりに長期に及ぶ試験は、臨床試験を受託する施設及び医師にとって受け入れ難いものと考えられることより、臨床試験としては非現実的であると考えた。そのため、試験期間 年程度を目標に設定して検討した結果、臨床試験の安全性・倫理性の確保が可能な施設で実施することを優先し、これが担保できる施設であれば年間複数例の登録が困難な施設も含めて選定することとした。これにより、目標症例数の集積のためには少なくとも 20 施設以上（実際には 23 施設）が必要となり、1 施設あたりの症例数が少ない試験となった。また、本剤の安全性評価については、早期完了し得るデザインの試験計画時点で既に本試験と同一の用法・用量における卵巣癌・乳癌・非小細胞肺癌（合計約 240 例）に対する後期臨床第 Ⅲ 相試験が終了していたことより、十分検討できるものと考えた。

さらに審査センターは、後期第 Ⅲ 相試験 B グル - プの早期完了の手続きに際し、バイズ流の方法を用いたことに関して、専門協議の議論を踏まえ、臨床試験計画に関わる問題として下記の 4 点について説明を求めた。すなわち、(1)適切な検討を可能とするためにどのような実務体制がとられているのか、(2)通常用いられている方法との異同の検討、及び臨床試験の位置付け上、本方法を用いることが適切であるか否かの検討がどのように行われたのか、(3)本試験に関わる具体的な検討事項、ならびに(4)申請者が考える本試験にバイズ流の方法を用いるための必須条件。さらに事前分布の設定等技術的な理由から申請者にとって過度に都合の良いアプローチであるのではないかと専門委員からの指摘に対する見解も合わせて示すよう申請者に回答を求めた。

これに対して申請者は下記のような説明を行った。

#### (1)実務体制について

本試験計画段階における実務上の検討体制としては、申請者側の 担当者が外部の 統計学の専門家と実務上の検討を重ね、最終的には治験総括医師の合意を得た。なお、

担当者は、 より高度の専門性を保持すべく業務に専念できる体制を採用しているが、両者は試験計画段階より密接に連携して開発業務を進めている。

### (2) 通常用いられている方法との異同の検討、及び臨床試験の位置付け上ベイズ流の方法を用いることが適切であるか否かの検討について

通常用いられる頻度論的アプローチでは、中間解析における中止基準は一般に仮説検定に基づいて構成される。即ち中間解析時に検定を行ない検定統計量の実現値があらかじめ定めた範囲に含まれれば試験を中止（有効中止・無効中止共にあり得る）し、それ以外なら試験を継続するとの判定がなされる。このアプローチでは、途中で何回か解析を実施することを考慮に入れた上での第1種の過誤（エラー）の確率があるレベルに制御されるため、治験薬が優れていることを主張するような場合には過誤の少ない判断が可能になる。しかしながら、原則としては、解析時点を事前に設定しなければならない非柔軟性の問題、及び多重性の調整という統計上の繁雑さ等の問題がある。一方、ベイズ流のアプローチの基本的な考え方は、目的とするパラメータに関する事前の分布を実際に得られたデータにより更新し、更新された分布に基づき推測を行うというものである。従って、試験の中止あるいは継続の意思決定を行うための中間解析として、逐次的に集積されたデータを最大限利用するという点から、構造的に整合したアプローチであるといえる。本試験ではベイズ流の予測確率により中止基準を次のように構成している。即ち中間解析時にベイズ流の予測確率を計算し、その確率値があらかじめ定めた条件以上であれば試験を中止し、それ以外なら試験を継続するとの判定がなされる。このアプローチでは中間解析時点を事前に規定する必要がないため、頻度論的アプローチにみられる問題点は生じない。しかしながら、ベイズ流のアプローチでは第1種の過誤の確率の制御という概念がないため、申請者に都合の良い結果を導くことができないような配慮が必要である。具体的には、ランダム化によって確率計算の基盤がモデルによらず成立しているランダム化比較試験において、薬剤の優越性を検証するような場面での適用ははばかられるべきである。それ以外の場面であっても、頻度論との整合性を保つよう無情報事前分布を用いるか、特に比較を目的とする試験においては、幾つか立場の異なる事前分布（申請者に有利な分布、不利な分布）を用いた感度分析が必要であると考えられる。また、登録から評価が確定するまでに長い期間を要する場合、このような逐次的な手法は適していない。

### (3) 本試験に関わる具体的な検討事項について

本試験では、登録後、有効例の評価が確定するまで最低でも約2ヶ月を要するが、本試験計画時点で、症例集積速度が1ヶ月あたり1例程度と非常に遅いことが予測されたことから、逐次的な手法即ちベイズ流のアプローチが可能であると判断された。そこで、以下に示す条件でのベイズ流のアプローチにより早期完了が可能な試験デザインとした。

前提条件として、本試験では、先行して実施されている後期第 相試験（A グループ）と独立したグループ（実施施設）において、A グループの試験成績の再現性を確認することを目的としているため、A グループにおいて、その奏効率が期待有効率（20%）以上になり 95%信頼区間の下限が閾値有効率（10%）以上になることが確認された場合に限り、本試験の早期完了が可能になる条件とした。早期完

了に関する検討の時期は、本試験における安全性の評価も考慮して、評価可能症例として 30 例～50 例集積された時点とした。ベイズ流のアプローチで規定すべき条件としては、奏効率が 20%以上を示し、真の奏効率が閾値有効率(10%)以上である確率(奏効率にベータ分布を仮定し、事前分布として Jeffreys の確率分布を用いたベイズ流の方法で行う)が 99%以上になることとした。なお、ベイズ流のアプローチにおいては、その特徴として、奏効率に関する事前分布に情報を持たせることによって、計算結果(事後分布)を左右することが可能である。しかしながら、客観的な判断を行うため、事前分布には前期第 相試験の成績を反映させることなく、また先行する A グループからの独立性を確保するため、本試験実施中に得られた A グループの中間成績あるいは最終成績等を事前分布に反映させるようなことも一切行わず、無情報の Jeffreys の確率分布(奏効率の事前分布はベータ分布となる)を用いた。これによって、多くの場合ベイズ流のパラメータ存在区間は頻度論的立場に立つ信頼区間とほぼ一致する。しかしながら、前述の如くベイズ流のアプローチでは、頻度論的立場から見た場合の第 1 種の過誤(エラー)の確率が正確には制御されていないことが問題とされることが考えられる。そこで、通常用いられる頻度論的アプローチとの比較の意味で、頻度論的立場からの信頼区間を計算した結果、本試験では早期完了の条件となる「真の奏効率が閾値有効率(10%)以上である確率」を「99%以上」と極めて高く設定したため、いずれも奏効率の両側 95%信頼区間の下限は閾値有効率(10%)を上回り、また、この場合の全体としてのエラーは(評価症例数が 30 例、40 例、あるいは 50 例の時点で)それぞれ 0.037、0.039、0.034 と、いずれも 0.05 未満に保たれている。従って、本試験ではベイズ流のアプローチを用いているものの、第 1 種の過誤(エラー)の確率が通常より大きくなる等の問題を避ける手段をとっており、当然、結果の解釈においても、通常用いられる頻度論的アプローチによる場合とは矛盾をきたしていない。

また、本試験の位置付けは、先行して実施されている後期第 相試験(A グループ)と独立したグループ(実施施設)において、A グループの試験成績の再現性を確認することを目的とした後期臨床第 相試験(B グループ)である。通常であれば、本試験においては、早期完了の手続きを設定せず、目標症例数 60 例を全例集積する一段階法で行うものであるが、前述の如く、本剤の特性(強い毒性)及び試験計画当時の医療環境等の状況から、十分な効果が得られた場合には早期完了可能となるデザインを採用した。早期完了の方法として通常とは異なるベイズ流のアプローチを用いたことは、(前述のとおり)本臨床試験の位置付け上、適切であったものと考ええる。さらに、本試験では、結果の解釈においても、通常用いられる頻度論的アプローチによる場合と矛盾しないことより、申請者にとって過度に都合のよいアプローチではないものと考ええる。

#### (4)本試験にベイズ流の方法を用いるための必須条件についての申請者の見解

今回用いた方法が適用される上での必要条件等については、以下の全ての条件を満たすことが必要であると考えられる。

対象疾患に対し治験薬がある程度の効果を示す情報があること。

他の疾患等で既に安全性評価に必要な症例数が集積されていること。

症例集積速度が比較的遅いことが予想されること。

試験計画時の医療環境等から、臨床試験の安全性・倫理性を確保した上で多数の症例数を実施する

のが容易でない等の理由で、十分な効果が得られた場合には早期完了することが望ましいと判断されること。

ベイズ流アプローチの適用にあたっては、事前分布に無情報の分布を用いるか、特に比較試験では感度分析を行なうこと。

なお、今回本方法を用いた後期第 相試験（B グループ）は、試験計画当時の医療環境から、本方法により早期完了が可能なデザインを採用することが、臨床試験の安全性・倫理性を確保しながら本剤の胃癌に対する有効性を証明するためには最も適切な選択肢であると判断したものである。しかしながら、現在の本領域での医療環境下においては、患者への同意説明に係る医療環境の整備が進み、さらに、効果が期待できれば強い副作用を有する抗癌剤の使用にも十分対応できるだけの臨床経験を有する施設及び医師が増えたこと等により、一定期間内にある程度の症例数を確保できる施設を選定できる臨床試験を取り巻く条件が整いつつあると考えられ、早期完了が可能なデザインを採用する必要性は少なくなりつつあるものとする。

今回実施された本剤の後期第 相試験に係る評価に関して、専門協議において、早期完了計画の方法論を十分に理解している社内の担当者があること又は必要に応じ統計学の専門家を交えて検討することは重要であること、今後も、後期第 相試験における早期完了計画の可能性を検討する場合には、対象疾患に対する症例数設定時に臨床試験の実施可能性の観点からその妥当性について十分検討する必要があること、また、臨床試験における中間解析の位置付けは重要であり、用いる手法としては統計上の繁雑さ等が生じることがあっても、治験薬が優れていることを主張するような場合に過誤の少ない判断が可能になる方法が望ましいこと、さらに中間解析結果の詳細についても報告する義務があることとの意見が専門委員より出され、これらを申請者に伝達するとともに、今後実施する臨床試験については、これらの事項を踏まえ慎重に対応するよう指導した。

なお、審査センターは、再現性を評価するために早期完了を計画した後期第 相試験については、本効能の審査を行うにあたって、既存薬剤の効能追加に関する臨床試験であり、新規的作用機序に基づく医薬品の評価ではないこと（平成 11 年 4 月 8 日 医薬発第 481 号 別表 2-(1)でいうところの新有効成分含有医薬品に相当しないこと） 投与量が既承認のものと同じであり、安全性を担保する上で、既に有害事象等に係る情報が十分集積されていることから、提出された資料により評価して差し支えないと判断した。

また、審査センターは、申請者が述べているように今後は、抗癌剤の使用に十分対応できる臨床経験を有する施設及び医師が増えていることから、早期完了が可能なデザインを採用する必要性は少なくなりつつあるものとする。しかしながら、医療環境等から、臨床試験の安全性・倫理性を確保した上で多数の症例数を確保することが容易でなく症例集積速度が遅いと予想される等の理由により早期完了可能なデザインを採用する場合も想定される。その際には、申請者が、試験計画時に、その内容について詳細を把握し理由の妥当性、臨床試験の実施可能性及び早期完了の必要性について、十分かつ客観的に検討を行

った上で採用の適否を判断する必要があると審査センターは考えている。

### 【効能・効果について】

進行・再発胃癌患者に対する全体の奏効率は23.4%(25/107、95%信頼区間:15.7~32.5%)であり、前化学療法(5-FU、CDDP、CPT-11、MTXを含む併用療法等)が行われた症例においても22.8%(15/66、95%信頼区間:13.3~34.7%)の奏効率が得られていることから、本剤は単独でも胃癌に対して210mg/m<sup>2</sup>を3時間点滴静注で3週間間隔投与することにより腫瘍縮小効果を示しうるとの審査センターの判断に専門委員は同意した。

### 【前投薬について】

既承認の前投薬法と新しい前投薬法での本剤投与当日に発現したアレルギー症状及び関連し得る有害事象の発現頻度は、国内で既承認の前投薬の用法で実施された第 相試験(卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌)において、15.9%(46/290)であったのに対し、今回の2つの試験(胃癌後期第 相試験 A グループ及び非小細胞肺癌併用第 相試験)では、20.7%(19/92)とほぼ同様であった。また、新しい前投薬法で発現した有害事象は、いずれも無処置もしくは適切な処置により臨床管理可能であったことから、本剤による過敏反応発現の防止のための新しい前投薬法は妥当であるとされ、審査センターの判断に専門委員も同意した。なお、本邦の場合には、専門医でなくても抗悪性腫瘍薬の使用が可能であることを考慮すると、過敏反応防止のための前投薬についても厳密な指定が必要であると考えられるとの意見が専門委員より出された。

## 2. 再審査期間等

本薬は、新効能医薬品であり、再審査期間は残期間である平成15年7月1日までが適当と判断した。

## 3. 総合評価

審査センターは、以上の審議を踏まえ、提出された申請内容について、下記の効能・効果及び用法・用量において、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会に報告することが適当であると判断した。

効能・効果(下線部今回追加)

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌

用法・用量(下線部今回追加)

1. 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜減量する。

2. 本剤投与時、500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注する。なお、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。また、点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含有しているものの使用を避けること。
3. 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。前投薬としては本剤投与約12～14時間前及び約6～7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前の1回リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液（デキサメタゾンとして20mg）を静脈内投与、本剤投与約30分前に塩酸ジフェンヒドラミン錠（塩酸ジフェンヒドラミンとして50mg）を経口投与、本剤投与約30分前に塩酸ラニチジン注射液（ラニチジンとして50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20mg）を静脈内投与すること。