

審査報告書

平成17年4月20日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販 売 名] タキソール注

[一 般 名] パクリタキセル

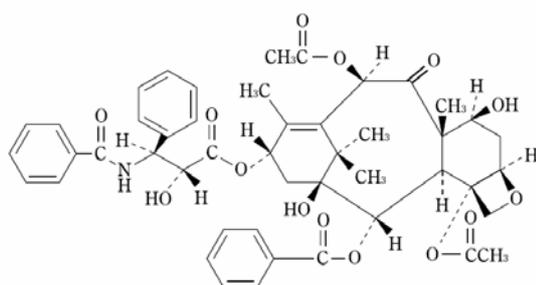
[申 請 者] ブリストル製薬有限会社

[申請年月日] 平成15年5月30日

[剤型・含量] 注射剤・1バイアル中パクリタキセル30mg又は100mg

[申請区分] 医療用医薬品(4)新効能医薬品

[化学構造]



分子式 : $C_{47}H_{51}NO_{14}$

分子量 : 853.92

化学名 : (-)-(2R,3S)-3-ベンゾイルアミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸 (1S, 2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-ジアセトキシ-2-ベンゾイルオキシ-5,20-エポキシ-1,7-ジヒドロキシ-9-オキソタキス-11-エン-13-イルエステル

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成17年4月20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] プリストル製薬有限会社
[申請年月日] 平成15年5月30日

審査結果

子宮体癌の効能・効果に対して、提出された資料から有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果](下線部追加)

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌

[用法・用量](変更なし)

1. 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²(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 17 年 4 月 5 日

1. 品目の概要

[販売名] タキソール注
[一般名] パクリタキセル
[申請者] ブリストル製薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 5 月 30 日
[剤型・含量] 注射剤 1 バイアル(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、子宮体癌

[申請時の用法・用量](今回変更なし)

1. 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m² (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。

[特記事項] なし

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(以下、旧機構)等とが統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものと

みなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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

パクリタキセル（以下、本薬）は、イチイ科の植物（*Taxus brevifolia*）の培養細胞より得ら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。

本薬は国内において卵巣癌を効能・効果として 1997 年 7 月に、非小細胞肺癌及び乳癌を効能・効果として 1999 年 2 月に、また胃癌を効能・効果として 2001 年 5 月に既に承認されている。今回、子宮体癌に対して卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌及び胃癌と同様、3 時間点滴静注・210mg/m² 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。

本薬は 1992 年 12 月、米国及びカナダにおいて世界で初めて認可され、2003 年 5 月現在世界 101 カ国で承認されている。なお、本薬の子宮体癌に対する適応の申請は、世界に先駆け本邦において行われたものであり、2003 年 5 月現在、子宮体癌に対する適応が承認されている国はない。

なお、本薬の子宮体癌に対する適応拡大を求める要望書が 1999 年 9 月 17 日付で、国内の 6 学会（日本産科婦人科学会、日本婦人科悪性腫瘍化学療法学会、日本婦人科腫瘍学会、日本癌治療学会、婦人科がん化学療法共同研究会及び婦人科がん化学療法協会）より「抗悪性腫瘍剤の保険適応疾患拡大に関する要望書」として厚生省（当時）へ提出されている。

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、催奇形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

（1）提出された資料の概要

1) *in vitro* 増殖阻害作用

本薬の *in vitro* 試験成績については、参考資料として公表論文（*Anticancer Res* 16: 475-480, 1996）が提出された。

ヒト子宮体癌由来細胞（RL95-2、KLE、UM-EC-1、UM-EC-2、UM-EC-3、UT-EC-2A、UT-EC-2B、UT-EC-2C 及び UT-EC-3）に対する本薬の *in vitro* 増殖阻害作用がコロニー形成法を用いて検討された。ヒト子宮体癌 9 株に対する本薬のコロニー形成を

50%抑制する薬物濃度 (IC₅₀) の平均は 0.82ng/mL (範囲 0.42 ~ 2.0ng/mL) シスプラチン及びカルボプラチンの IC₅₀ の平均はそれぞれ 220ng/mL (範囲 22 ~ 560ng/mL) 及び 500ng/mL (範囲 96 ~ 1200ng/mL) であった。

2) *in vivo* 抗腫瘍作用 (評価資料ホ-1)

ヌードマウス皮下移植法を用いて、ヒト子宮体癌由来細胞 EC-1-JCK、子宮頸癌由来細胞 UCC-8-JCK 及び TOGY-15 に対する本薬の *in vivo* 抗腫瘍作用が検討された。移植後、腫瘍体積が 100 ~ 250mm³ に達した時点 (day 1) より本薬 16、24 及び 36mg/kg を 2 日毎に 5 回静脈内投与し、day 14 における溶媒対照群と治療群の平均腫瘍増殖率の比 (T/C 値) が算出された。ヒト子宮体癌由来 EC-1-JCK、子宮頸癌由来 UCC-8-JCK 及び TOGY-15 のいずれの腫瘍株においても、本薬投与により腫瘍増殖率は溶媒対照より有意に低下し、T/C 値は 2.9 ~ 23.1% と、いずれの投与量においても 50% 以下であった。特に 24 及び 36mg/kg 投与群では day 35 の腫瘍体積は投与開始時より小さく、腫瘍の縮小効果が認められた。シスプラチン 4mg/kg 投与群も本薬と同様に腫瘍の増殖抑制効果が認められたが、day 35 の腫瘍体積は投与開始時より小さくなっていなかった。

(2) 機構における審査内容

機構は、ヒト子宮体癌由来細胞に対する *in vitro* 細胞増殖阻害作用に関する試験について、公表論文を資料とした理由について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本薬の子宮体癌への効能拡大のための臨床試験開始に際し、当該癌腫を用いた薬効薬理試験を実施するために利用可能なヒト子宮体癌由来細胞株の調査を行った。米国 National Cancer Institute 及び財団法人癌研究会癌化学療法センター (以下、癌研と略) が実施している大規模な *in vitro* 系のスクリーニング法で用いられているヒト培養癌細胞パネルを調査したところ、その中に子宮体癌の細胞株は含まれておらず、その理由として、子宮体癌の患者がそれほど多くないこと、並びに、ヒト子宮体癌から樹立された標準的な細胞株数が多くないことが考えられた。また、抗悪性腫瘍剤の薬効評価のために動物培養細胞を紹介した「動物培養細胞マニュアル」(瀬野悍二他、共立出版、東京、1993) には、収録された 954 種類の細胞株のうち、ヒト子宮体癌由来の細胞株は *in vitro* 感受性試験に適した 1 株 (SNG-M 株) と *in vivo* 試験法が可能な 1 株 (SNG-2 株) の計 2 株であった。SNG-M 株はステロイドホルモン感受性試験に適した培養細胞のため本薬の *in vitro* 感受性試験に適したものとはいえず、加えて、SNG-M 及び SNG-2 とともに細胞バンク (ATCC、JCRB、RCB) に登録されたものではないためその入手・利用は困難であった。また、抗悪性腫瘍剤の *in vivo* 試験法に関して利用されていることが多い「ヌードマウスと抗癌剤評価」(野村達次他、蟹書房、東京、1991) には、多数の癌腫に対する薬効評価のための標準的な細胞株が紹介されていたが、ヒト子宮体癌株の記載はなかった。さらに、抗悪性腫瘍剤の非臨床薬理試験の専門施設にヒト子宮体癌株について問い合わせた。その結果、からはこの種の細胞株の情報は得られず、

(以下、 と略) では *in vivo* 試験法に適した 1 株 (EC-1-JCK 株) のみを保有しているとのことであった。なお、この EC-1-JCK 株は、ヌードマウスで継代

移植した腫瘍組織を凍結保存しているため、*in vitro* 感受性試験の使用には不適切なものであった。以上の調査結果から、抗悪性腫瘍剤の *in vitro* 及び *in vivo* 試験法に使用可能で、かつ標準的なヒト子宮体癌由来の細胞株の数は極めて少なく、適切な実験の実施は困難と考えられた。

一方、公表論文の検索・検討の結果、*in vivo* 試験については、適切な公表論文が見出せなかったため、子宮体癌 1 株（保有の EC-1-JCK 株）及び子宮頸癌 2 株を用いて *in vivo* 抗腫瘍作用の追加試験を行い、その成績を評価資料ホ-1として今回提出した。*in vitro* 感受性試験については、Rantanen（1996）の公表論文が適切に検索・採択され、科学的に妥当なものであると考えられた。さらに、本論文が国際的な医学雑誌に掲載されており、その掲載内容の信頼性にも問題ないと考えた。したがって、新たに *in vitro* 感受性試験を実施せずに、上述の公表論文を資料として提出した。

機構は、本薬の *in vitro* 感受性について試験実施が困難であることについては概ね了承した。次に、機構は公表論文の選択過程（具体的な文献検索方法、検索結果及び採択規準等）について、セレクションバイアスはないのか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

本薬のヒト子宮体癌細胞株に対する *in vitro* 感受性を報告した文献の検索方法については、米国国立医学図書館が提供する PubMed データベースを調査対象とし、以下に示す検索語を組み合わせ、調査した。検索結果については、「paclitaxel」、「endometrial cancer」、「in vitro」の検索語で 8 件、「paclitaxel」、「endometrial cancer」、「cytotoxicity」で 3 件、「paclitaxel」、「endometrial cancer」、「chemosensitivity」で 3 件がヒットし、ヒットした文献の中で重複したものを除くと 10 件であった。なお、その他「taxol」、「gynaecological cancer」を上記の組合せに用いて検索を行ったが、新たな文献は得られなかった。

機構は、公表論文の選択過程についても特段問題はないと考え、以下の内容について検討を行った。

機構は、本薬のヒト子宮体癌細胞株に対する感受性について、本薬の既承認の癌腫細胞株と比較し、子宮体癌に対する本薬の有効性について申請者に考察を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

本薬の既承認の癌腫（卵巣癌、乳癌及び非小細胞肺癌）に対する感受性について、米国 National Cancer Institute で実施されたヒト培養癌細胞パネルを用いた抗悪性腫瘍薬スクリーニング法によるデータ（初回申請時参考資料）によれば、本薬が細胞増殖を 50% 抑制する濃度（IC₅₀）は、乳癌株（MCF-7）で < 2.1ng/mL、卵巣癌株（IGROV1、OVCAR-3、OVCAR-4、OVCAR-5、OVCAR-8 及び SK-OV-3）では、OVCAR-5 は 9,400ng/mL と高値を示したものの、OVCAR-5 以外の株は < 2.1 ~ 4.3ng/mL、及び非小細胞肺癌株（A549/ATCC、HOP-18、HOP-62、HOP-92、NCI-H226、NCI-H-23、NCI-H322M、NCI-H460、NCI-H522 及び EK VX）で < 2.1 ~ 26ng/mL であった。また、文部科学省がん特定 総合がん・制がん剤スクリーニング委員会（委員長 矢守隆夫）で実施された「ヒト癌細胞パネルによる制がん効果の検定」のデータによると、胃癌株

(MKN-1、MKN-7、MKN-28、MKN-45、MKN-74 及び St-4) で < 8.5 ~ 102ng/mL であった。上記の細胞株では 23 株中 18 株において IC₅₀ は 10ng/mL 以下であり、今回提出した本薬の子宮体癌に対する IC₅₀ は 0.42 ~ 2.0ng/mL であった。米国 National Cancer Institute 及び文部科学省のデータはともにスルホローダミンで生細胞を比色定量する試験方法で行われ、今回提出した資料ではコロニー形成法が用いられており、試験方法が異なる感受性データを単純に比較することは困難と考えるが、本薬は 10ng/mL 以下で *in vitro* 増殖阻害作用を有しており、子宮体癌に対する本薬の感受性は、既承認の他癌腫に対する感受性とほぼ同等であると考えられる。

機構は、本薬が有効性を示した薬物濃度及び投与量をもとに臨床用量の妥当性について申請者に考察を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

ヒト子宮体癌 9 株に対する *in vitro* 試験で、本薬の IC₅₀ 値は 0.42 ~ 2.0ng/mL であり、子宮体癌に対する感受性は既承認の他癌腫と同等であると判断している。また、この感受性を臨床用量でのヒト血中薬物濃度と比較すると、癌患者に本薬の通常用量 210mg/m² を 3 時間点滴静注した時、点滴終了後 24 時間目の本薬血中濃度 (約 60ng/mL) が先に述べた IC₅₀ 値 (0.42 ~ 2.0ng/mL) を大きく上回っていた。したがって、*in vitro* 試験の成績から、本薬の子宮体癌に対する臨床での有効性は十分に期待でき、本薬の臨床用量は妥当であると考えられる。

本薬の初回承認申請時 (卵巣癌) に提出した資料によれば、腎皮膜下移植系を用いて、今回提出した *in vivo* 試験と同様の 2 日毎に 5 回 (q2d × 5) の投与スケジュールにより、卵巣癌、非小細胞肺癌を含むヒト腫瘍株 6 種類に対し 18 ~ 24mg/kg で腫瘍退縮効果ないし著明な腫瘍増殖抑制効果がみられた。その後、社内において、現在 *in vivo* 試験に多用されている皮下移植系で、卵巣癌、非小細胞肺癌を含むヒト腫瘍株 7 種類に対する *in vivo* 試験が実施された。その結果、ヒト腫瘍株 7 種類のうち 4 種類に対して 36mg/kg、2 種類に対して 24mg/kg、1 種類に対して 18mg/kg で明らかな抗腫瘍作用がみられた (J Natl Cancer Inst Monog 15: 47-53, 1993)。さらに、その後の適応追加に関する申請資料 (非小細胞肺癌: 資料ホ-1、胃癌: ホ-1) によれば、皮下移植した担癌マウスに対して本薬を連日 5 回 (qd × 5) のスケジュールで投与したところ、非小細胞肺癌、胃癌を含むヒト腫瘍株 8 種類に対して 12 ~ 24mg/kg で抗腫瘍作用「あり」と判定された。以上より、本薬は、q2d × 5 ないし qd × 5 のスケジュールで 12 ~ 36mg/kg を投与することにより、既承認の癌腫を含む多数のヒト腫瘍株に対して *in vivo* 抗腫瘍作用を示した。

したがって、*in vitro* での IC₅₀ 及び *in vivo* で有効性を示した投与量のいずれについても、既承認の癌腫と子宮癌とは同等であったことから、本薬の子宮癌に対する臨床用量も既承認の癌腫に対する臨床用量と同様とすることが妥当であると考えられる。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、本薬に対する耐性発現機序について申請者に考察を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本薬に対する耐性発現機序について、細胞あるいは遺伝子レベルの変化が耐性現象をも

たらずという観点から、多くの基礎研究がなされている。Schibler らは本薬と同じ作用機序に分類されるチュプリン阻害薬の長期曝露により同時に多数の耐性株を樹立して、それらの耐性機序を検討し、90%以上の耐性株が P 糖蛋白の発現誘導によるもので、チュプリン分子の変異による場合は一部にすぎなかったと報告した (Faseb 3: 163-168, 1989)。このことから、臨床での本薬に対する耐性は P 糖蛋白発現による場合が多いと推測された。

機構は、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

今回の申請にあたり、国内後期第 相試験 (添付資料ト - 1) 1 試験が評価資料として提出された。

(1) 提出された資料の概略

国内後期第 相臨床試験 (添付資料ト - 1、試験番号 : CA139-354、Gynecologic Oncol 94: 471- 476, 2004)

進行又は再発子宮体癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、国内 20 施設で実施された。治験実施期間は 20 年 月から 20 年 月であった。

対象は、進行 (臨床病期 期、 期) 又は再発子宮体癌の症例で前化学療法が 1 レジメン以内の症例とされた。用法・用量は前投薬を投与後、本薬 210mg/m² を 3 時間で点滴静脈内投与とされた。投与日を Day 1 として 21 日毎に繰り返し、これを 1 コースとし、2 コース目以降の投与については、投与直前の検査において好中球数 1,500/μL 以上及び血小板数 100,000/μL 以上であることを確認してから投与を開始することとされた。また、2 コース目以降の投与量は有害事象の程度により、規定に従った減量が可能とされた。

主要評価項目は抗腫瘍効果とされ、婦人科がん化学療法の直接効果判定基準に基づき評価した奏効率が用いられた。また、副次的に Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) による評価も実施された。安全性は National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Version 2.0 (日本語訳 JCOG 版) を用いて評価された。目標症例数は、閾値奏効率 5%、真の奏効率を 20% と仮定し、真の奏効率が閾値奏効率以下になるとする仮説を $\alpha = 0.05$ (片側)、 $\beta = 0.3$ で棄却するために必要な症例数として 23 例と設定された。4 例以上の奏効例が認められた場合は、帰無仮説は棄却されることとされた。

本治験には、23 例が登録され、全例が有効性及び安全性の評価対象例とされた。患者背景は、年齢 : 30 ~ 72 歳 (中央値 60 歳)、Performance Status (PS) : 0 ; 14 例、1 ; 7 例、2 ; 2 例、組織分類 : 類内膜腺癌 15 例、腺棘細胞癌 2 例、漿液性腺癌 2 例、明細胞腺癌 2 例、腺扁平上皮癌 1 例、混合癌 1 例、進行期 : 期 2 例、期 4 例、再発 17 例であった。前治療歴については、化学療法の前治療 : あり 13 例、なし 10 例、放射線療法

の前治療：あり 3 例、なし 20 例であり、前化学療法歴を有する症例では、全例に白金製剤が投与されていた。

本薬の投与状況は、2 コース以上の投与が完了した症例（機構注：投与回数が 2 回以上の症例）は 21 例であり、2 例が 2 コース未満（2 コース途中の中止を含む）（機構注：投与回数が 2 回未満（2 回目投与途中の中止を含む））で投与が中止された。投与コース数の合計は 96 コース、投与コース数の中央値は 4 コース（範囲：1～8 コース）、本薬総投与量の中央値は 840mg/m²（範囲：210～1680mg/m²）、2 コース以上投与のコース数は 73 コース、投与間隔の中央値は 21 日（範囲：20～40 日）であった。投与期間 21 日未満で投与されたコース数は 1 コース、21 日で投与されたコース数は 45 コース、22～35 日で投与されたコース数は 26 コース、36 日以上で投与されたコース数は 1 コースであった。2 コース目以降減量し、投与を行った症例は 10 例であった。減量理由は、Grade 4 の好中球減少のため 4 例、Grade 2 の感覚減退のため 2 例、Grade 3 の疲労のため 1 例、Grade 3 の尿路感染のため 1 例、Grade 3 の感覚減退、疼痛、関節痛、筋痛のため 1 例、Grade 2 の疼痛のため 1 例であった。

有効性について主要評価項目である婦人科がん化学療法の直接効果判定基準に基づき評価した抗腫瘍効果は、23 例中 Complete Response（CR）0 例、Partial Response（PR）7 例、Minor Response（MR）3 例、No Change（NC）7 例、Progressive Disease（PD）5 例、Not Evaluable（NE）1 例であり、奏効率は 30.4%（7/23 例、95%信頼区間 13.2～52.9%）であった。進行期別では、期：50.0%（1/2 例）、期：0%（0/4 例）、再発：35.3%（6/17 例）、前化学療法有無別では、前化学療法なし：60.0%（6/10 例）、前化学療法あり：7.7%（1/13 例）であった。奏効例 7 例において腫瘍が 50%縮小するまでの期間の中央値は 43 日（範囲：11～69 日）、奏効期間（「50%以上の縮小に到達したと認めた年月日」から「一度縮小した病変の明らかな増大、又は新病変の出現を初めて認めた日」までの期間）の中央値は 119 日（範囲：41～204 日）であった。副次的に行われた RECIST に基づき評価した抗腫瘍効果は、23 例中 CR 0 例、PR 5 例、Stable Disease（SD）11 例、PD 3 例、NE 4 例であり、奏効率は 21.7%（95%信頼区間 7.5～43.7%）であった。また、RECIST に基づき評価した奏効例 5 例において、腫瘍の総和長径がベースラインより 30%以上縮小するまでの期間の中央値は 43 日（範囲：11～91 日）、奏効期間（「総和長径がベースラインの総和長径より 30%以上の縮小に到達したと認めた年月日」から「総和長径が治療開始後の最小値より 20%以上増大した、もしくは一つ以上の新病変の出現を初めて認めた日」までの期間）の中央値は 76 日（範囲：39～120 日）であった。

安全性について頻度が高かった自他覚的有害事象は、脱毛症 100%（23 例）、感覚減退 87.0%（20 例）、疲労 73.9%（17 例）、関節痛 69.6%（16 例）、筋痛 69.6%（16 例）、疼痛 60.9%（14 例）、悪心 52.2%（12 例）、便秘 43.5%（10 例）、下痢 43.5%（10 例）、嘔吐 30.4%（7 例）、不眠症 30.4%（7 例）、咳嗽 17.4%（4 例）、紅斑 17.4%（4 例）、そう痒症 34.8%（8 例）、発疹 17.4%（4 例）、紅斑 47.8%（11 例）であった。

Grade 3 以上の自他覚的有害事象は、発熱性好中球減少、便秘が各 2 例、悪心、嘔吐、疲労、疼痛、尿路感染、酸素飽和度低下、食欲不振、関節痛、筋痛、感覚減退、呼吸困難、濃厚赤血球輸血、体重減少が各々 1 例に認められた。

Grade 4 の自他覚的有害事象は認められなかった。

主な血液一般検査値異常変動は、好中球数減少 100% (23 例)、白血球数減少 95.7% (22 例)、ヘモグロビン減少 65.2% (15 例)、白血球数増加 56.5% (13 例)、好中球数増加 52.2% (12 例)、赤血球数減少 52.2% (12 例)、ヘマトクリット減少 52.2% (12 例)、血小板数増加 30.4% (7 例)、血小板数減少 21.7% (5 例)、肝機能検査値異常変動は、ALT 増加 56.5% (13 例)、LDH 増加 56.5% (13 例)、AST 増加 47.8% (11 例)、アルブミン減少 43.5% (10 例)、総蛋白減少 39.1% (9 例)、ALP 増加 34.8% (8 例)、血中ビリルビン増加 26.1% (6 例)、腎機能検査値異常変動は、BUN 増加 30.4% (7 例)、血中クレアチニン増加 21.7% (5 例)、電解質異常変動は、ナトリウム減少 34.8% (8 例)、ナトリウム増加 13.0% (3 例)、カリウム減少 21.7% (5 例)、カリウム増加 30.4% (7 例)であった。

Grade 3 以上の臨床検査値異常変動は、好中球数減少 78.3% (18 例)、白血球数減少 47.8% (11 例)、ヘモグロビン減少 13.0% (3 例)、カリウム減少 8.7% (2 例)、ナトリウム減少 4.3% (1 例)であった。

Grade 4 の臨床検査値異常変動は認められなかった。

有害事象 (副作用) に関連して投与を中止した症例は、2 コース投与開始 2~3 分後にアレルギー症状 (胸痛: Grade 2、冷汗: Grade 2) が発現した症例、2 コース目 Day 5 に Grade 1 のアレルギー性皮膚炎 (皮疹) が発現した症例、1 コース目 Day 34 の時点で好中球数が Day 36 まで待っても次コース投与開始基準に至らないことが明らかであった症例、2 コース投与後 Grade 3 の感覚減退 (手、足先のしびれ)、疼痛 (神経性疼痛)、筋痛等が発現し、被験者から中止の申し出があった症例の計 4 例であった。2 コース目以降の、のべ 73 コース中、投与間隔を 21 日より延長して投与されたコースは、実施計画書に規定されている「次コース投与開始基準」を満たさないため投与を延期したものが 3 コース、「有害事象」のために治験責任医師の判断で投与を延期したものが 3 コースであった。

治験期間中及び最終投与後 30 日以内に死亡した症例はなかった。重篤な有害事象は 1 例 (登録番号) に認めた。本症例は 1 コース目 Day 7 に退院の予定であったが、同日に Grade 3 の好中球数減少が発現したため経過観察の目的で入院延長となり、重篤な有害事象として報告された。

(2) 機構における審査の概略

機構は、主に以下の点について検討した。

1) 子宮体癌治療における化学療法の位置付けについて

機構は、本薬の審査にあたっては、子宮体癌の治療体系における化学療法の位置付けを明確にする必要があると考え、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のような旨の説明を行った。

子宮体癌に対する治療としては、手術、放射線等の局所療法のほかに、化学療法、ホルモン療法等の全身療法が選択されている。子宮体癌に対する第一選択の治療法は、本邦並びに欧米においても手術療法とされている。子宮体癌の治療は手術が基本となるが、遠隔

転移を伴う進行例や再発例の場合には、手術や放射線療法等の局所療法のみでは対応できないため、局所療法以外に全身療法が必要であり、化学療法やホルモン療法等を組み合わせた全身療法が行われている。

欧米を中心とする FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) の 1993~1995 年のデータ (J Epidemiol Biostat 6: 45, 2001) によると、Ⅰ期症例では殆ど術後補助化学療法は行われておらず、半数以上の症例に対して術後放射線療法が行われており、また、Ⅱ期症例においても約 60% に放射線療法が選択されている。欧米においては術後療法の主体は放射線療法であると考えられる。一方、本邦においては、日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告 (日産婦誌 54: 1550, 2002) によると、Ⅰ期からⅢ期までいずれの進行期においても、多くの症例で補助療法として放射線療法よりも化学療法が選択されており、術後補助療法として化学療法が主に行われていると考えられる。現状では、欧米と本邦の間では術式の選択に違いがあるために異なる術後療法が選択されているという治療実態があることより、術後補助療法として放射線療法と化学療法のどちらが有効であるかについては未だ結論が出ていない。米国の臨床試験グループである Gynecologic Oncology Group (GOG) により、Ⅱ期の子宮体癌患者 388 例を単純子宮全摘出術 + 両側付属器切除後に「全腹部照射を行う群」と「化学療法 (塩酸ドキソルピシン + シスプラチン) を行う群」に割り付ける無作為化比較試験 (GOG122 試験) が実施された。その成績が 2003 年開催の米国臨床腫瘍学会において Randall らによって報告され、化学療法群は有害事象の発現頻度が有意に高いものの、進行についての放射線治療群に対するハザード比 (病期分類で補正) は 0.68 (95%信頼区間 0.52-0.89; $p < 0.01$) であり、24 カ月無進行生存率の差は 13% (放射線治療群: 46%、化学療法群: 59%) と推定された。また、同様に死亡についてのハザード比は 0.67 (95%信頼区間 0.51-0.89; $p < 0.01$) であり、24 カ月生存率の差は 11% (放射線治療群: 59%、化学療法群: 70%) と推定され、化学療法群において無進行生存率及び生存率を向上させることが示された。しかしながら、化学療法群の約 55% の症例において再発が認められており、今後の GOG 試験において放射線化学療法併用等のさらなる検討の実施が計画されている。

進行例 (手術不能例) 再発例に対しては、術後の補助療法、進行症例の neoadjuvant 治療あるいは再発例に対する治療として化学療法が用いられている。本邦における化学療法を使用した症例の割合を進行期別に見ると、Ⅱ期~Ⅲ期の進行症例において化学療法が多く行われている (日産婦誌 54: 1550, 2002)。子宮体癌に対して用いられる化学療法剤としては、単剤で 20% 以上の奏効率を示すシスプラチン (CDDP)、カルボプラチン (CBDCA)、塩酸ドキソルピシン (ADM)、塩酸エピルピシン (4-epi-ADM)、フルオロウラシル (5-FU) 等であるが、いずれも単剤で十分な有効性を得ることが難しいため、異なる作用機序の化学療法剤の組み合わせによる相乗効果を期待し、併用療法が行われている。併用療法としては ADM、CDDP を中心とした併用療法が多く行われており、これらの 2 剤にシクロホスファミド (CPM) を追加した CAP (CPM + ADM + CDDP) 療法では奏効率 31~56% と単剤に比較して良好な成績が得られている。

機構は、子宮体癌に対する化学療法の臨床的位置付けについて、申請者の回答を検討するにあたり、提出された参考文献、海外の公表されているガイドラインや教科書、総説等における子宮体癌の治療体系に関する記載内容について確認した。米国 National Cancer

Institute により公表されている PDQ® (Physicians Data Query, NCI's comprehensive cancer database, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/>) は、多くの臨床腫瘍医に参考にされている癌領域における peer-reviewed summaries であり、この PDQ® (2005 年 2 月 1 日版) では、子宮体癌の治療の中心は手術療法であり、術後補助療法としては放射線療法が推奨されると記載されている。より進行した病状で、遠隔転移が認められる場合には確立された治療がないため、化学療法あるいは放射線化学療法を臨床試験として施行することを推奨している。また、米国の 19 の主要がんセンターで構成される National Comprehensive Cancer Network (NCCN) が作成している癌診療ガイドラインは多くの臨床腫瘍医に参考にされているものの一つであるが、その中の子宮体癌に関する診療ガイドライン (2005 年 1 版、2005 年 2 月 10 日公表) においては、Ⅰ期、Ⅱ期 (あるいは a 期) に対しては、手術療法とリスクに応じて放射線療法を行うことを推奨している。Ⅲ期以上の進行例については、手術療法に放射線療法あるいは化学療法、放射線化学療法をオプションとして行うことが挙げられているが、術後補助療法としての化学療法は最も推奨レベルが低い category 3 とされている。NCCN のガイドラインにおける category 3 に分類されるコンセンサスのレベルは「There is major NCCN disagreement that the recommendation is appropriate.」とされており、オプションとして挙げられているものの、コンセンサスが得られているというのではなく、強く推奨されるオプションではないことが記載されており、臨床試験も検討する旨が記載されている。また、機構は、術後補助療法としての化学療法については、申請者の説明のように、有用性については未だ確立されたものではないと考えられ、臨床試験により検討が行われている段階であると理解した。しかし、国内の医療実態としては、子宮体癌に対する化学療法の位置付けは確立されていない状態ではあるものの、再発のリスクが高い症例に対する術後補助療法として行われ、遠隔転移例に対しては積極的に行われている状況もあると推察している。以上より、機構は、申請者の説明については概ね妥当なものとして了承した。また機構は、海外においては術後補助療法として放射線療法が推奨され広く行われている一方で、国内では術後補助療法として放射線療法よりも化学療法が選択されており、子宮体癌に対する治療体系については国内外で明らかに違いがあると考えられる。

2) 子宮体癌に対する化学療法における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、子宮体癌に対する化学療法における本薬の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

子宮体癌に対して単剤で有効とされる薬剤としては、CDDP、CBDCA、ADM、4-epi-ADM、5-FU 等があり、これらの薬剤では 21~28%の奏効率が報告されている。併用療法としては ADM、CDDP を中心とした併用療法が主に行われており、これら 2 剤に CPM を追加した CAP 療法 (CPM+ADM+CDDP) での奏効率は 31~56%で、単剤に比較して良好な成績が得られている。子宮体癌に対する化学療法の重要性が認識されつつある中、1996 年より欧米において本薬単剤の子宮体癌に対する以下のような臨床試験成績の報告がされた。

子宮体癌に対するパクリタキセルの単独療法

報告者	投与対象	投与薬剤 (投与量)	評価可能 症例数	奏効例 (%)	CR (%)	PR (%)
Ball HG (Gynecol Oncol 62: 278, 1996)	進行又は再発子宮体癌 患者 (前化学療法なし)	パクリタキセル (250mg/m ²)	28	10 (35.7)	4 (14.3)	6 (21.4)
Lissoni A (Ann Oncol 7: 861, 1996)	進行又は再発子宮体癌 患者 (CAP療法後)	パクリタキセル (175mg/m ²)	19	7 (36.8)	2 (10.5)	5 (26.3)
Woo HL (Am J Clin Oncol 19: 290, 1996)	白金製剤抵抗性進行又 は再発子宮体癌患者	パクリタキセル (170~210mg/m ²)	7	3 (42.9)	0 (0)	3 (42.9)

このように、進行・再発子宮体癌に対して本薬が単剤で高い奏効率を示し、さらに白金製剤抵抗性の症例においても化学療法未治療例とほぼ同様の有効性を示したことから、本薬を含む種々の併用療法の試験成績が報告されるようになった。

子宮体癌に対するパクリタキセルを含む併用療法

報告者	投与対象	投与薬剤 (投与量)	評価可能 症例数	奏効例 (%)	CR (%)	PR (%)	備考
Price FV (Semin Oncol 24: S15, 1997)	再発・不完全手術症例 進行期症例 予後不良な組織型 計20例	パクリタキセル (135~175mg/m ²) カルボプラチン (AUC=5)	8	5 (62.5)	0 (0)	5 (62.5)	*
中村 (癌と化学療法 27: 257, 2000)	進行期症例 予後不良な組織型 再発症例 計26例	パクリタキセル (180mg/m ²) カルボプラチン (AUC=5~6)	11	8 (72.7)	7 (63.6)	1 (9.1)	**
Dimopoulos MA (Gynecol Oncol 78: 52, 2000)	進行期症例 再発症例 計24例	パクリタキセル (180mg/m ²) シスプラチン (75mg/m ²)	24	16 (66.7)	7 (29.2)	9 (37.5)	*
藤田 (癌と化学療法 16: 162, 2000)	進行期症例 再発症例(うち1例 はCAP施行後) 計6例	パクリタキセル (150mg/m ²) エピルピシン (50mg/m ²) カルボプラチン (AUC=4)	5	5 (100)	2 (40.0)	3 (60.0)	**
Fleming GF (Proc ASCO: 807(abstr), 2002)	化学療法未施行の子宮 体癌 計80例	パクリタキセル (90~250mg/m ²) エピルピシン (45mg/m ²) シスプラチン (60mg/m ²)	13	6 (46.2)	2 (15.4)	4 (30.8)	*

* : 抗悪性腫瘍剤の前投与歴なし ** : 1例を除いて抗悪性腫瘍剤の前投与歴なし

また、子宮体癌に対する本薬の効果は無作為化比較試験においても認められている。進行又は再発の子宮体癌(測定可能病変を有し、前化学療法が行われていない症例)を対象としてGOGで行われたAP療法(ADM+CDDP)群とTAP療法(本薬+ADM+

CDDP) 群の無作為化比較試験において 1 年生存率は AP 療法群では 50%であったのに対し TAP 療法群では 59%であり TAP 療法が有意に優れていた ($p=0.024$) (機構注: GOG177 試験では 266 例が割付けられ、奏効率は AP 療法群では 34% (CR 7%、PR 27%) であったのに対し、TAP 療法群では 57% (CR 22%、PR 36%) であった ($p<0.001$)。また、無進行生存期間は AP 療法群では 5.3 カ月であったのに対し TAP 療法群では 8.3 カ月であり、さらに 1 年生存率は AP 療法群では 50%であったのに対し TAP 療法群では 59%であり TAP 療法が有意に優れていた ($p=0.024$) (Proc ASCO: 807(abstr), 2003))

このように、子宮体癌に対する本薬の効果を奏効率の比較で行うと、単独療法においても、併用療法においても本薬は既存の化学療法と比較して同等、もしくはそれを上回る効果が期待できると考えられた。さらに化学療法既治療例である白金製剤に耐性を示す症例に対しても本薬単独で奏効が得られていること、白金製剤との併用で抗腫瘍効果の増大が期待されること等が報告されている。加えて GOG で標準的な化学療法と考えられてきた AP 療法に比較し TAP 療法が生存率で有意に優れているという結果が認められたことより、本薬は進行又は再発の子宮体癌症例に対する化学療法において、Key Drug としての役割を果たしていくものと考えられた。

機構は、転移及び再発の子宮体癌に対する化学療法における本薬の臨床的位置付けについて、申請者の挙げた本薬単独及び併用療法の報告は、少数例の検討であることや比較群が設定されていない臨床試験報告あるいは症例報告が中心であり、その結果の解釈として本薬が Key Drug として位置付けられるとする申請者の判断は現時点では妥当なものではないと考える。しかし、提出された国内臨床試験成績から本薬単剤の子宮体癌に対する一定の有用性は認められていること、並びに NCI-PDQ®や NCCN の癌診療ガイドラインに転移及び再発の子宮体癌に対する化学療法のうちの一つとして本薬が記載されていることから、申請者の回答については概ね了承できるものと判断した。一方、術後補助療法としての化学療法における本薬の位置付けについては、国内のみならず海外においても明確となっておらず、臨床試験等で検討されている段階であると理解した。以上より、機構は、現在でも海外で複数の臨床第 Ⅲ 相試験で本薬と白金含有抗悪性腫瘍剤との併用療法が試験治療群として設定され、検討されていることから、本薬を含んだ併用療法が進行又は再発子宮体癌に対する化学療法及び術後補助療法において標準的治療となるか否かについては今後検討されていくものと考えている。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、国内外で子宮体癌に対して本薬と CBDCA が併用されている報告が見られることより、本邦における本薬と CBDCA の併用の現状について、使用実態を示した上で説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦における子宮体癌に対する本薬と CBDCA の併用療法 (TJ 療法) の使用実態については、両剤とも適応外疾患であり、公表された調査結果等の資料がなく、正確な使用実態は不明である。しかしながら、2003 年 10 月に開催された第 41 回日本癌治療学会総会の会場内に申請者が設営したブース内で婦人科医を対象として子宮体癌に関するアンケー

トを行った結果、191名の婦人科医の回答（同一施設から複数医師の回答も含む）が得られ、類内膜腺癌、明細胞腺癌及び漿液性腺癌において、それぞれ47.6、64.8及び47.8%の症例にTJ療法が実施されており、3つの組織型の合計では約半数（49.0%）の症例にTJ療法が実施されていることが示された。アンケートは任意記名による記述式で行われ、所属施設の最近一年間の子宮体癌の初発症例数及び子宮体癌に対する化学療法レジメンの実施割合を記入するものであった。本アンケートは申請者が独自に行ったものであり、調査対象となった婦人科医の選択及び調査方法等に関して客観性の高い適切な方法であったとは言い難いが、本邦における子宮体癌に対する化学療法において、最も一般的に行われてきたと考えられるADM及びCDDPを中心としたレジメン（AP療法及びCAP療法）とほぼ同程度の割合でTJ療法が実施されている可能性が示唆されたものとする。

機構は、提示された申請者の実施したアンケート調査結果については、その実施方法から国内における医療現場の実態を正確に反映しているか信頼性に問題はあると考えているものの、国内において卵巣癌の標準治療であったADM、CDDP及びCPMの併用療法（CAP療法）が子宮体癌に広く行われていたとする総説等もあり、国内の臨床現場における実態として卵巣癌の治療の一つであるTJ療法が子宮体癌に対しても施行されているという状況はあり得ると考えた。さらに機構は、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG）により転移・再発子宮体癌患者を対象とした多施設共同無作為化臨床第Ⅲ相試験（TJ療法、ドセタキセル水和物とカルボプラチンとの併用療法（DJ療法）及びドセタキセル水和物とシスプラチンとの併用療法（DP療法）との三群比較試験）が現在行われており、同試験でTJ療法が試験治療群の一つに設定されていることから、TJ療法が子宮体癌に対して実地臨床で施行されている状況と考える。これらのことから、実態を示す公表されている調査結果は確認できなかったものの、本邦における子宮体癌に対する化学療法ではTJ療法もAP療法と同様に行われているとする申請者の見解については、機構は妥当なものとして了承した。加えて、機構は、国内の臨床現場で子宮体癌に対してどのような化学療法レジメンが用いられているかの実情をある程度正確に把握する必要があると考える。

上記を踏まえ、機構は、本薬とCBDCAとの併用について、今後どのような扱いを予定しているのか申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬及びCBDCAを併用するTJ療法が、子宮体癌に対して高い有効性を示すという臨床試験成績は、欧米をはじめ本邦からも報告されている（Semin Oncol 24: S15, 1997、癌と化学療法 27: 257, 2000）。しかしながら、カルボプラチンは、本薬と同様に、子宮体癌に対する適応を有していないため、実地医療で使用する場合にはTJ療法は適応外使用になってしまうのが現状である。このような状況を踏まえ、申請者としては本薬とCBDCAの併用療法で子宮体癌に対する適応症追加の承認取得の可能性について検討した結果、外国においてもCBDCAに対して当該効能・効果を承認している国がないため、本邦において何らかの臨床試験を実施せずに一部変更承認申請することは困難であると考えている。一方、JGOGにおいて、進行・再発子宮体癌を対象として臨床試験（JGOG 2041試験）が現在実施中である（最初の症例登録は2003年12月）。JGOG2041試験はDP療法群（ドセタキセル 70mg/m²、CDDP 60mg/m²）、DJ療法（ドセタキセル

60mg/m² + CBDCA AUC 6 mg·min/mL) TJ療法群 (本薬 180mg/m², CBDCA AUC 6 mg·min/mL) の3群からなる無作為化第 Ⅲ相試験である。本試験は2005年11月までに各群30例、計90例の症例を集積する予定であり、対象となる患者が重複するため、本試験期間中は本邦での進行・再発子宮体癌患者を対象とした臨床試験は、症例数確保の面から見て実質的に実施困難である。また、上記の第 Ⅲ相試験はタキサン系薬剤と白金製剤の併用療法の組合せのうち、予定されている第 Ⅲ相試験で評価を行うレジメンを選定することを目的としており、第 Ⅲ相試験においては、上記3群のうち最も有用と判断されたレジメンによる併用療法群と、適切な対照群との無作為化比較試験が行われるものと考えられる。これらの第 Ⅲ相試験及び第 Ⅲ相試験の成績により、今後の本疾患に対する化学療法の中で推奨される併用療法が明らかにされるものと考えられ、同時に TJ療法の位置付けについてもより明確になると期待される。申請者としては、これらの試験成績に基づいて TJ療法の適応症追加のための一部変更承認申請の可能性を検討していく予定である。

機構は、子宮体癌に対する化学療法の実施状況が申請者の説明の通りとすると、国内においては子宮体癌に対する本薬と CBDCA を含む他の抗悪性腫瘍薬との併用療法について、今後、適切な対応及び検討がなされることを期待している。術後補助療法としての化学療法の位置付け及び本薬あるいは本薬を含む併用療法の有用性については、今後適切な臨床試験の実施等が行われることで明確になっていくものと考えられる。

なお、海外で検討が行われている本薬と CDDP を含む併用療法の国内での有効性及び安全性の検討の必要性について申請者に照会中である。

4) 国内臨床試験成績と海外臨床試験成績との比較について

機構は、海外で行われた子宮体癌に対する本薬単剤の臨床試験成績と今回提出された国内後期第 Ⅲ相臨床試験成績を患者背景及び用法・用量の違いを踏まえた上で比較し、有効性、安全性の異同について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外で行われた子宮体癌に対する本薬単剤の3つの臨床試験 (Ann Oncol 7: 861, 1996, Am J Clin Oncol 19: 290, 1996, Gynecol Oncol 62: 278, 1996) と本邦で実施された国内後期第 Ⅲ相臨床試験における患者背景及び用法・用量、有効性及び安全性について比較した。これら4試験はいずれも進行又は再発子宮体癌患者を対象として実施された。国内後期第 Ⅲ相試験では前化学療法ありの症例が56.5% (13/23例) であるのに対し、Lissoniらの試験 (Ann Oncol 7: 861, 1996) 及びWooらの試験 (Am J Clin Oncol 19: 290, 1996) では前化学療法ありの症例が全例、Ballらの試験 (Gynecol Oncol 62: 278, 1996) では前化学療法なしの症例が全例であった。また、前放射線療法はBallらの試験では50.0% (14/28例) に実施されていたが、国内後期第 Ⅲ相試験では13.0% (3/23例) の症例で実施されているのみであった。国内後期第 Ⅲ相試験ではPS 0の症例の割合が高いのに対し、Ballらの試験ではPS 1の症例の割合がやや高い傾向にあった。しかし、その他の背景因子については大きな違いを認めなかった。本薬の初回投与量は170~250mg/m² で、投与スケジュールはいずれも3週間隔で実施された。点滴時間は後期第 Ⅲ相試験、Lissoniら及びWooらの試験は3時間であり、Ballらの試験のみ24時間であった。各試験の奏効率は、Lissoniらの試験では36.8% (7/19例)、Ballらの試験では

35.7% (10/28 例) Woo らの試験では 42.9% (3/7 例) と報告されており、特に Lissoni らの報告では、白金製剤に抵抗性であった症例に対しては 22.2% (2/9 例) の奏効率が得られている。これに対し、国内後期第 相試験では奏効率 30.4% (7/23 例) が得られ、前化学療法有無別の奏効率は、前化学療法ありの症例で 7.7% (1/13 例) と海外臨床試験より低く、前化学療法なしの症例では 60.0% (6/10 例) と高い結果であった。国内後期第 相試験において、前化学療法ありの症例における奏効率が海外臨床試験成績と比較して低い傾向が認められたが、集計対象となった症例数が少ないために詳細な検討は困難であり、その原因は不明であった。安全性について、安全性に関する記載のなかった Woo らの試験を除くと、海外の臨床試験において発現頻度の高い副作用は好中球数減少、脱毛症、末梢神経障害であった。特に発現頻度の高い Grade 3 以上の副作用は Ball らの試験では好中球数減少を始めとする骨髄抑制、Lissoni らの試験では脱毛症であった。これに対し、国内後期第 相試験において発現頻度の高い副作用は、脱毛症、好中球数減少、白血球数減少、感覚減退であり、発現頻度の高い Grade 3 以上の副作用は好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少等の骨髄抑制であった。各試験において安全性の判定基準が異なり、単純に比較することはできないが、副作用の発現頻度の高い項目は各試験でほぼ同様であると考えられた。Grade 3 以上の好中球数減少の発現頻度・程度は国内後期第 相試験の 78.3% (18/23 例) に対して、Lissoni らの試験では 10.5% (2/19 例)、Ball らの試験では 51.7% (15/29 例) と差がみられるが、Lissoni らの試験では投与量が $175\text{mg}/\text{m}^2$ と少なく、Ball らの試験では投与量が多く点滴時間が長いものの G-CSF 製剤を併用していることによるものと考えられた。したがって、用法・用量の違いに基づくと考えられる好中球数減少の発現頻度と程度を除き、国内後期第 相試験は海外の臨床試験とほぼ同様の副作用発現状況であると考えられた。以上より、国内後期第 相試験と海外で実施された臨床試験は、患者背景及び用法・用量において若干の違いはあるものの、ほぼ同様の臨床試験成績が得られ、有効性・安全性において試験間で異同はないものと考えられる。

機構は、国内第 相試験は症例数が 23 例と少なく、得られる情報には限りがあると考えられ、更に、国内外の子宮体癌を対象とした 4 つの臨床試験において、患者背景、用法・用量及び有害事象の取扱いに違いがあるために、各試験成績について厳密な比較を行うことは困難ではあるものの、子宮体癌に対する本薬単剤の有効性及び安全性プロファイルに国内外で大きな差異はないとする申請者の説明を妥当なものとして了承した。

5) 本薬の安全性について

既承認効能における安全性の成績と比較

機構は、子宮体癌に対する本薬の安全性に関して提出された今回の後期第 相臨床試験成績と既承認の治験成績とを比較検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

既承認適応症 (卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌) における第 相臨床試験 (用法及び用量は $210\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 時間点滴静注) は、新 GCP 施行前に行われたものである。有害事象の集計においては、既承認適応症の第 相臨床試験では、有害事象 (副作用) を医薬品副作用用語集 (J-Art)、子宮体癌に対する後期第 相臨床試験では、ICH 国際医薬用

語集日本語版 (MedDRA/J) に読み替えを行っている。また、有害事象の判定基準は、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌を対象とした第 相臨床試験及び胃癌を対象とした前期第 相臨床試験は、日本癌治療学会の固形がん化学療法効果増強の判定基準の別表「副作用の記載様式」(以下、日本癌治療学会の「副作用記載様式」)、胃癌を対象とした後期第 相臨床試験は JCOG の副作用判定基準、子宮体癌に対する第 相臨床試験は NCI-CTC ver.2 (日本語訳 JCOG 版) に準じてその Grade 判定を行っており、厳密な意味で比較を行うことは困難である。このような状況を十分に考慮した上での検討が必要と考え、比較した結果を以下に示す。なお、既承認適応症の第 相臨床試験については、J-Art を使用していた副作用用語を MedDRA へ読み替えた。

自覚症状について、既承認適応症の第 相臨床試験 (合計) と比較して、子宮体癌に対する第 相臨床試験で Grade 1 以上の副作用発現率が高い可能性がある症状 (発現頻度の差が 20% 以上) は、便秘、疲労 / 倦怠感、疼痛、関節痛、筋痛、そう痒症、潮紅であった。これらのうち、便秘については、既承認適応症の第 相臨床試験では、治験担当医師により入院時の環境変化によるもの、疲労 / 倦怠感については原疾患によるものと判断され副作用として症例報告書に記載されなかった可能性が考えられた。子宮体癌に対する第 相臨床試験でのみ発現した疼痛については、13 例中 12 例が神経性の疼痛であった。これは、子宮体癌に対する第 相臨床試験では、有害事象の収集において「末梢神経障害 (MedDRA: 感覚減退等)」と「神経性の疼痛」を区別していたのに対し、既承認適応症の第 相臨床試験では区別していなかったため、神経性の疼痛 (しびれに伴う疼痛等) が「末梢神経障害 (MedDRA: 感覚減退等)」に含まれて集計されている可能性が大きいと考えられる。関節痛、筋痛については、既承認適応症の第 相臨床試験においても、非小細胞肺癌の第 相試験では発現率が低く、卵巣癌の第 相試験、乳癌の第 相試験では発現率が高いことから、原疾患を含め症例背景の影響を受けやすいためと考えられる。有害事象 (関連性を問わない) ベースにおいても副作用ベースでの比較結果とほぼ同じであり、副作用の発現率に差が生じた理由と同様であると考えられた。

臨床検査値異常変動について、既承認適応症の第 相臨床試験 (合計) と比較して、子宮体癌に対する第 相臨床試験で Grade 1 以上の臨床検査値異常変動 (副作用ベース) の発現率が高い可能性がある項目 (発現頻度の差が 20% 以上) は、白血球数増加、血小板数増加、総蛋白減少、LDH 増加、ナトリウム減少、カリウム増加であった。これらのうち、白血球数増加、血小板数増加、総蛋白減少、LDH 増加については、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」、JCOG の副作用判定基準及び NCI-CTC のいずれにも Grade が規定されていない項目であり、異常変動とするか否かは治験責任医師の判断によること、白血球数増加及び血小板数増加についてはその臨床的意義を判断する必要があること、総蛋白減少及び LDH 増加については原疾患の進行に伴う変動か否か判断する必要があることから、治験責任医師による相違が生じやすい項目であり、このため発現率に差が生じた可能性が考えられた。また、ナトリウム減少及びカリウム増加については、子宮体癌に対する第 相臨床試験で使用した NCI-CTC には Grade が規定されているのに対し、既承認適応症の第 相臨床試験で使用した日本癌治療学会の「副作用の記載様式」にはナトリウム減少及びカリウム増加に関する規定がなく、JCOG の副作用判定基準でもカリウム増加に関する規定がないため、発現率に差が生じた可能性が考えられた。有害事象 (関連

性を問わない)ベースで、既承認適応症の第 相臨床試験と比較して、子宮体癌第 相試験で Grade 1 以上の有害事象発現率が高い可能性がある項目は、上記の副作用ベースでの比較で挙げた項目以外に、好中球数増加が挙げられた。好中球数増加については、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」、JCOG の副作用判定基準、NCI-CTC のいずれにおいても Grade の規定がなく、治験責任医師によってその臨床的意義の判断が分かれる項目であるためと考えられる。

Grade 3 以上の副作用について、子宮体癌に対する第 相臨床試験で Grade 3 以上の副作用が 2 例以上発現した項目は、発熱性好中球減少症、便秘、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、カリウム減少であった。これらのうち、Grade3 以上のヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少の発現率は、既承認適応症の第 相臨床試験とほぼ同様であった。Grade 3 以上の発熱性好中球減少症については、子宮体癌に対する第 相臨床試験でのみ発現しているが、これは、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」及び JCOG の副作用判定基準に規定がなく、NCI-CTC でのみ規定されていることによるものである。なお、発熱性好中球減少症については、既承認適応症の第 相臨床試験では、発熱に含まれている。Grade 3 以上の便秘については、子宮体癌に対する第 相臨床試験でのみ発現しているが、これは、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」に規定がなく、JCOG の副作用判定基準では規定があるが、NCI-CTC ではより明確に規定(排便又は浣腸を要する頑固な便秘)されていることによると考える。また、Grade 3 以上のカリウム減少については、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」に規定がないこと及び NCI-CTC での Grade 3 は、JCOG の副作用判定基準での Grade 2 に相当するため、子宮体癌に対する第 相臨床試験で発現した事象は、既承認適応症の第 相臨床試験で Grade 2 として集計されていることによるものである。

以上より、子宮体癌に対する第 相臨床試験と既承認適応症の第 相臨床試験との安全性の比較において大きな差はないものとする。

機構は、各試験が実施された状況において、判定基準の違い、新 GCP 施行前後という実施時期の違いがあることから、既承認の癌腫で得られている安全性データと今回の試験成績を厳密に比較することは困難であるものの、毒性の評価基準の違いによる問題(有害事象の見落とし等)について、申請者に検討するよう求め、提出された説明内容から特段の問題がないことを確認した。

以上の申請者からの回答を踏まえ、子宮体癌に対する第 相臨床試験における有害事象は許容できる範囲であり、既承認適応症における安全性プロファイルと特段の違いはないと判断した。しかしながら、今般申請された子宮体癌の治療体系においては、既承認の肺癌患者や卵巣癌患者等と異なり、本薬の対象患者では既治療として骨盤等の広い範囲に放射線療法を受けていると考えるため、既承認の癌腫に比して骨髄抑制等の副作用の頻度の増加あるいは程度の増強等の懸念があると考え。現行の添付文書には相互作用の項で放射線照射に関する注意喚起がなされているが、市販後において今後更に知見が得られた場合には、適切に情報提供がなされるべきであると考え。

神経毒性について

機構は、子宮体癌に対する後期第 相試験において神経毒性の発現が他癌腫の試験より

割合として多く認められたことについて申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のような旨の回答を行った。

Grade 1 以上の末梢神経障害は子宮体癌に対する後期第 相臨床試験で 91.3% (21/23 例) に認められ、既承認の適応症 (卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌) の第 相試験では 76.0% (266/350 例) であった。子宮体癌に対する後期第 相臨床試験においては、末梢神経障害の発現頻度が他癌腫の試験よりやや高い傾向を示したものの、子宮体癌に対する後期第 相臨床試験の症例数が 23 例と少ないため、その 95% 信頼区間は 72.0 ~ 98.9% であること、胃癌では第 相臨床試験をほぼ同様の患者集団を対象として 3 試験実施しているが、末梢神経障害の発現頻度は 80.0% (12/15 例)、73.3% (44/60 例)、59.4% (19/32 例) と、同一癌腫の試験間においても発現頻度に約 20% の幅があること、本薬により発現する末梢神経障害は、135 ~ 250mg/m² の反復投与、1 回投与量が 250mg/m² 以上、点滴時間が短い場合、CDDP との併用、投与前から存在する末梢神経障害等により頻度が増加するとの報告 (Expert Opin Pharmacother 3: 755, 2002) があるが、癌腫によって発現頻度が異なるという報告は特にみられていないことから、子宮体癌に対する後期第 相臨床試験において末梢神経障害の発現頻度が他癌腫の試験より必ずしも高いとは言えないと考える。また背景因子の検討等においても、発現頻度に影響を及ぼす特定の背景因子を見出すことはできなかった。

機構は、神経毒性は本薬投与に伴い注意すべき有害事象であり、本薬の投与継続に影響を与える有害事象のひとつであると理解している。子宮体癌に対する後期第 相試験において神経毒性の発現が他癌腫の試験より多く認められたことについては、前化学療法歴の有無が影響している可能性も考えられるものの、症例数も少なく、その原因は明確でないと考える。神経毒性の発現に影響を及ぼす背景因子について、今後更に知見が得られた場合には、適切に情報提供がなされるべきであると考ええる。

間質性肺炎について

機構は、本薬の weekly schedule に関する治験において間質性肺炎の出現が認められていることについて申請者にその経緯と国内外における急性肺障害、間質性肺炎等の肺障害に関する有害事象の報告について説明を求めた。

申請者は、以下のような旨の回答を行った。

20 年 月 日時点で、非小細胞肺癌を対象とした weekly schedule の第 相試験 (登録症例数 例) において、間質性肺炎が 2 例発現した。他の weekly schedule に関する治験 (癌を対象とした第 相試験、癌、癌及び癌を対象とした第 相試験) において、急性肺障害及び間質性肺炎は報告されていない。また、3 週間隔投与により実施された卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌及び胃癌 (既承認の適応症) に対する国内の第 相試験において、間質性肺炎は安全性評価可能な 477 症例中 6 例 (1.3%) に認められ、その内訳は非小細胞肺癌の第 相試験で 152 例中 5 例 (3.3%)、胃癌の第 相試験で 107 例中 1 例 (0.9%) であった。急性肺障害は認められなかった。国内の市販後における報告について、19 年 月 ~ 20 年 月に実施した本薬の使用成績調査において報告された重篤な肺障害は、23 例 25 件 (非小細胞肺癌の 1 例において、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺炎、肺水腫の 3 件の副作用発現あり) であり、その内訳は、急

性呼吸窮迫症候群（1件）、無気肺（1件）、間質性肺炎（17件）、肺臓炎（1件）、気胸（1件）、肺塞栓症（2件）、肺水腫（1件）、放射線性肺臓炎（1件）であった。重篤な肺障害の約70%は非小細胞肺癌において発現し、乳癌において重篤な間質性肺炎を発現した5例中3例も肺転移を有する症例であった。投与間隔で比較すると、重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は、休薬期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27%（5例/1862例）であったが、3週間より短かった症例では1.41%（12例/852例）であった。2004年 月 日までに規制当局（厚生労働省医薬食品局安全対策課）へ報告した自発報告（文献・学会報告を含む）及び市販後臨床試験における重篤な肺障害は、107例109件（非小細胞肺癌の1例において、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺炎の副作用発現あり。非小細胞肺癌の他の1例において、肺梗塞、間質性肺炎の副作用発現あり。）であり、急性呼吸窮迫症候群（7件）、急性呼吸不全（1件）、間質性肺炎（62件）、肺臓炎（2件）、肺動脈血栓症（1件）、肺塞栓症（5件）、肺好酸球増多症（1件）、肺線維症（1件）、肺出血（3件）、肺梗塞（6件）、肺水腫（7件）、放射線性肺臓炎（13件）であった。本成績に基づいて2004年1月に添付文書の改訂を行っている。なお、海外の報告については、2004年 月 日時点で、米国 Bristol-Myers Squibb 社に集積されている全世界の有害事象データベース Corporate Adverse Events Reporting and Evaluation System（CARES）を用いて自発報告等を検索したところ、本薬との因果関係が否定されていない海外で報告された重篤な間質性肺炎（Interstitial Lung Disease）は23例であった。癌腫としては肺癌が11例と最も多かった（機構注：CARESにおける海外で報告された重篤な間質性肺炎の症例に国内症例が含まれていないか照会中である）。

機構は、改定された添付文書を確認し、申請者の回答を了承した。なお、今般の申請効能である子宮体癌を対象とした weekly schedule の検討は現時点では予定していないとの回答が申請者より提出されている。

他の抗悪性腫瘍剤との併用について

今般の申請で提出された評価資料は本薬単剤による第 相試験 1 試験のみであり、国内で子宮体癌を対象とした本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の検討がなされていない。また、海外においても本薬を含む併用療法の有効性及び安全性は確立されていないと機構は考えている。本薬及び本薬との併用が予想される CBDCA はともに末梢神経障害の副作用を有することが知られている薬剤であり、併用により末梢神経障害が増悪する可能性も懸念される。しかしながら、機構は、既承認の効能及び効果である非小細胞肺癌及び卵巣癌患者においては、本薬と CBDCA との併用療法が広く行われているが、本薬単独投与時と CBDCA との併用投与時において安全性プロファイルが大きく異なることは報告されていないこと、現在の添付文書で本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用については、既に「併用注意」の項に十分記載され注意喚起が行われていることから、今回の子宮体癌の適応追加にあたり、特に添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で子宮体癌について併用療法の安全性は確立されていない旨の注意喚起を行う必要はなく、また相互作用の項で併用薬に関する注意喚起の記載内容を追加あるいは変更する必要はないと判断した。上記の併用時の注意喚起に関する機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考えている。

6) 効能・効果の設定について

機構は、提出された臨床試験成績から本薬の子宮体癌に対する一定の効果は見出されていると考え、本薬の効能・効果については、「子宮体癌」と設定することが妥当であると判断した。なお、機構は上記、「(2)1) 子宮体癌治療における化学療法的位置付けについて」、「(2)2) 子宮体癌に対する化学療法における本薬の臨床的位置付けについて」に記載したように、子宮体癌に対する術後補助化学療法及び再発時の標準的な化学療法は、現時点では、未だ国内外ともに検討段階であると判断している。

これらについては専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したいと考える。

7) 市販後の対応について

機構は、市販後に本薬の臨床的位置付けをより明確にするために行う検討について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のような旨の回答を行った。

本邦において、進行又は再発子宮体癌に対して JGOG が第 相試験 (JGOG2041 試験) を実施中であり、またその後、第 相試験が行われるものと考えられる (機構注: (2)3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について 参照)。本薬の子宮体癌治療における将来的な臨床的位置付けとしては、現在進行中の JGOG の比較試験の成績にも影響を受けると考えられる。本薬の臨床的位置付けをより明確にするために行う検討については、JGOG で実施される第 相試験の成績が得られた後、本薬にとっての適切な併用療法と対照群との比較試験が必要であると判断される場合には、本薬の市販後臨床試験の実施の可能性について改めて検討したいと考える。なお、市販後臨床試験の対象となる患者が JGOG の試験の対象と重複するため、JGOG による臨床試験施行中は本邦での進行又は再発子宮体癌患者を対象とした臨床試験は、症例数確保の面から見て実質的に実施困難である。JGOG による現在実施中の第 相試験の進捗状況について、2005 年 11 月までに症例を集積する予定であるとの回答を得ている。

機構は、進行又は再発子宮体癌に対する本薬の臨床的位置付けについて、現在実施中の JGOG2041 試験は第 相試験の段階であり、本薬の臨床的位置付けは、後に行われるとされる第 相試験の結果により明確になっていくものと考え、申請者の説明については了承した。加えて、前記「(2)3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について」に記載したとおり、本薬の子宮体癌に対する使用実態については不明確な部分もあるため、まず子宮体癌における実地医療での治療レジメンについて実態調査を行い、それを踏まえ、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性の検討を企業主導で進めていくことは、本領域において重要であると考え。したがって、市販後の指導事項として、申請者には、放射線療法に伴う毒性への影響や、併用される抗悪性腫瘍剤に関する情報の収集を目的として、本薬の臨床現場における子宮体癌に関する使用の実態調査を行い、併用療法や補助療法について本薬のさらなる開発を検討するよう指示する必要があると機構は考える。この点について、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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、有害事象として取り扱われるべき事象が適切に取り扱われていなかった事例が認められたが、それらは適切に修正されたと判断した。また、一部に不適合（治験実施計画書からの逸脱等）が認められたが、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機構は判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 評価の結果、「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機構は判断した。

4. 総合評価

機構は、以上のような検討の結果から、本承認申請については、以下の点を中心に、専門協議で議論し、それを踏まえて最終的に判断したいと考える。

- ・ 効能・効果について
- ・ 他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する注意喚起について
- ・ 市販後の対応について

審査報告(2)

平成 17 年 4 月 20 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] ブリストル製薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 5 月 30 日(輸入承認事項一部変更承認申請)

2. 審査内容

機構は、審査報告(1)をもとに専門に係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。

1) 効能・効果の設定について

機構は、評価資料における臨床試験の対象とされた患者群である手術不能又は再発の子宮体癌に対する、本薬の一定の有用性はあると判断した。機構は、効能・効果の設定においては、その癌腫で標準的な化学療法が確立されている場合には、臨床的位置付けを考慮し、癌腫に加えて申請品目の臨床的位置づけを明確に反映することが必要であるとするものの、子宮体癌における術後補助化学療法及び再発時の標準的な化学療法は未だ確立されておらず、現時点国内外ともに検討段階にあると考えた。以上を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果については、「子宮体癌」とすることが妥当であると判断した。これらの機構の判断の妥当性について専門協議で議論を行った。

専門協議の中で、機構の設定を妥当とする意見、臨床試験の対象患者の設定と同様に「進行・再発子宮体癌」等明確にすることが適切である旨の意見が出された。また、術後補助化学療法における有用性は確立していない状況との機構の判断は妥当であり、本薬の医療現場における使用実態を考えると、当該内容の注意喚起を行うことも必要であるとの意見が出された。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、効能・効果については、「子宮体癌」と設定し、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の中で術後補助化学療法について有効性及び安全性は確立していないことを明確に示し、注意喚起を行う必要があると判断した。機構は、申請者に対し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない」旨を記載するよう指示し、申請者はこれを了承した。

2) 本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用療法について

機構は、子宮体癌患者を対象とした本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法については、国内において質の高い検討結果はほとんど報告されていないものの、医療現場では本薬を含む併用療法の使用実態があり、特に本薬とカルボプラチンとの併用療法(TJ療法)が行われていると推定された。機構は、TJ療法は、既承認の適応症である卵巣癌及び非小

細胞肺癌患者に対して既に行われており、本薬単剤による化学療法と比較して安全性プロファイルに大きな差異は報告されていないこと、現在の添付文書では、「併用注意」の項に他の抗悪性腫瘍剤との併用について注意喚起がなされていること、子宮体癌での併用療法のレジメンが卵巣癌で使用される併用療法のレジメンと同一であること、並びに本薬が新薬として最初に承認されてから、国内外で相当の使用実績があり現在の添付文書における注意喚起の内容が充実していると考えられることから、現行の添付文書内容が遵守されるのであれば、子宮体癌に対するさらなる注意喚起・情報提供を行う必要はないと判断した。上記機構の判断について、専門委員に意見を求め、専門委員からは機構の判断は妥当として支持された。

3) 市販後の対応について

機構は、本薬の子宮体癌における使用実態については不明確な部分もあり、子宮体癌における医療現場での治療レジメンについて実態調査を行い、それを踏まえ、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性の検討を企業主導で進めていくことは、本領域における標準療法の確立に向けて重要であると考えた。上記を踏まえ、機構は、市販後の指示事項として、市販後に放射線療法に伴う毒性への影響についての調査、併用される抗悪性腫瘍剤についての使用の実態調査を行い、併用療法や補助療法に関する本薬のさらなる開発について検討することを求めることも必要と判断し、この判断について、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、機構の判断を妥当とする意見の他、承認申請を行った企業及び本剤の適応拡大要望を行った学会の責務として、本領域での本薬あるいは TJ 療法の有用性を検証する第 Ⅲ 相試験を早急に計画・実施することが必要であるとの意見が出された。加えて、専門委員からは、本剤の使用に当たって子宮体癌では前治療として放射線療法が施行されることが多く、安全性についての情報を収集することも必要であるとの意見が出された。

上記を踏まえ、機構は、申請者に対し、1) 子宮体癌における医療現場での本薬の使用状況（使用レジメン）について実態調査を行い、患者・医療関係者に対し、その内容を公表すること、2) 放射線療法が施行された当該疾患の患者に対する安全性についての情報を収集し、内容を公表すること、3) 本薬の子宮体癌の効能拡大について要望を行ってきた学会と協力し、本薬を含む併用療法等の有用性を検証する企業主導の第 Ⅲ 相試験を計画し、早急に実施することを指示事項とした。

これら指示事項について申請者は、以下の対応をとる旨を回答した。

子宮体癌における医療現場での治療レジメンについては、婦人科癌関連の学会に協力を求めた上で実態調査を行い、2005 年 12 月を目処に、学会、論文もしくは web site 等の適切な媒体を利用し、調査結果を公表する予定である。

放射線療法が施行された当該疾患の患者に対する安全性については、放射線療法の治療歴の有無により本剤の安全性プロファイルに差が認められるか否か調査するため、本剤を使用した子宮体癌患者において特定使用成績調査あるいは自発報告等により、血液毒性の重症度、発現頻度等の副作用情報を収集し、その内容を使用実態調査と同様の方法を用いて公表する。また、放射線療法が施行された子宮体癌患者において本剤の安全性プロファイルが異なる事を示すデータが得られた場合には、医療現場への情報提供を行い、添付文

書の使用上の注意の改訂なども含めた安全確保措置の検討を行う。

企業主導の市販後の臨床試験の実施については、以下のように考える。子宮体癌を対象として第 相試験を実施する場合に併用療法の候補となるレジメンとしては、GOG の試験で検討された TAP 療法（本剤 $160\text{mg}/\text{m}^2 + \text{ADM } 45\text{mg}/\text{m}^2 + \text{CDDP } 50\text{mg}/\text{m}^2 + \text{G-CSF}$ ）及び有効性に関して TAP 療法と同等で毒性はより軽度であると考えられる TJ 療法（本剤 $180\text{mg}/\text{m}^2 + \text{CBDCA } 6 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ）が挙げられ、対照群としては TAP 療法以前の GOG の標準的化学療法であり現在でも本邦で比較的多く実施されている AP 療法（ $\text{ADM } 60\text{mg}/\text{m}^2 + \text{CDDP } 50\text{mg}/\text{m}^2$ ）又は CAP 療法が挙げられることから、上記レジメンの組合せ毎に第 相試験の実施に関して以下の検討を行った。

（イ）TAP 療法と AP 療法の第 相試験について：

GOG177 試験の結果、TAP 療法は従来標準療法であった AP 療法と比較して有意に高い有効性を示したことから、現在は TAP 療法が GOG の試験における標準的化学療法として用いられている。しかしながら、TAP 療法は G-CSF 製剤の予防的投与を全例に義務付けるレジメンであり、末梢神経障害の発現頻度も高いことも報告されている。したがって、安全性の観点から本邦の医療現場では TAP 療法を選択し難い状況であり、TAP 療法を用いた第 相試験を実施した場合は症例登録が困難であると考えられる。また、GOG177 試験の結果が既に示されているため、試験の実施においては TAP 療法に対して生存期間の延長に劣る AP 療法群に割り付けられる患者に不利益をもたらすという問題も生じると考えられる。

（ロ）TJ 療法と TAP 療法の第 相試験について：

GOG では現在、非劣性の検証を目的とした TAP 療法と TJ 療法の無作為化第 相試験（GOG209 試験）を実施中であり、本試験の結果により TJ 療法が TAP 療法に替わり標準的化学療法となり得ることが示されれば、本試験成績が TJ 療法の有用性を示すエビデンスになると考える。しかしながら、GOG209 試験は 2003 年 8 月の登録開始から 5 年間で計 900 例（1 年あたり 180 例）の組入れを行い、登録完了後 18 カ月間の追跡調査を行う予定であり、本試験が試験開始当初の計画通りに組入れが進んだとしても最終結果が得られるのは 2010 年以降となる。さらに、登録開始から 1 年 4 カ月経過した 2005 年 1 月の GOG statistical report によると本試験への登録は 83 例のみであり、年間 180 例の計画と比べて組入れが大幅に遅れている状況である。これは本邦と同様に米国においても医療現場では既に TJ 療法が使用されていることが一因と考えられる。

以上のように GOG209 試験の結果を利用して TJ 療法の有用性を早急に示すことは非常に難しいと考える。また、GOG209 試験と同様のデザインで第 相試験を実施する場合は、上記（イ）と同様の理由で、本邦での症例登録が困難であると予想される。

（ハ）TJ 療法と AP 療法（又は CAP 療法）の第 相試験について：

いずれも本邦の実地医療で多く行われている TJ 療法と AP 療法（又は CAP 療法）の比較試験であり、上記（イ）及び（ロ）に比して症例登録に関する問題点は少ない

と考える。しかしながら、CBDCA は子宮体癌の適応症を有しておらず、また、TJ療法としての推奨用量の設定のための企業主導の第Ⅰ相試験もこれまでに実施されていないことから、TJ療法とAP療法について企業主導の第Ⅰ相試験を実施する場合には、先ず TJ療法における推奨用量の検討・安全性の確認を行う必要があると考えられる。このため、TJ療法の有用性を検証する企業主導の第Ⅰ相試験を早急に実施することは困難である。

以上 3 つの試験デザインのうち、(イ)(ロ)の TAP療法を含む第Ⅰ相試験では症例登録が非常に困難を伴うため、その実施可能性について婦人科癌関連学会と協議を行い、適切な助言を得たいと考えている。(ハ)については、TJ療法に関して推奨用量の検討が行われていないので、第Ⅰ相試験の早急な実施は困難であるという問題点がある。しかしながら、婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)では、本剤 180mg/m² + CBDCA AUC 6mg·min/mL と DP療法(ドセタキセル + CDDP)、DJ療法(ドセタキセル + CBDCA)の奏効率の比較を目的として、JGOG2041試験を実施中である。第Ⅰ相試験に必要な推奨用量の設定及び TJ療法の有効性・安全性に関する成績に関しては JGOG 2041試験の結果が非常に参考になると考えられることから、これらの点に関しては学会と協議を行い、企業主導の臨床第Ⅰ相試験の必要性について検討した上で、第Ⅰ相試験の実施に向け学会と協議を行っていきたいと考える。

なお、以上 3 つの試験デザインのいずれにおいても、大規模な試験となりその実施にあたっては莫大な費用が必要となることが予想されるうえ、対象となる子宮体癌の症例数が少ない本邦において実施する場合は長期の試験期間を要するという問題点がある。以上の点を踏まえ、婦人科癌関連学会に協力を求め、第Ⅰ相試験の実施を前提に前向きに検討をしていく所存である。

機構は速やかに企業主導で第Ⅰ相試験を実施することが困難であることについては概ね理解するものの、申請者は本薬が国内外の医療現場において子宮体癌の化学療法に用いられる重要な薬剤であると認識を持っていることから、真の臨床的有用性(生存期間、無増悪生存期間等)を検討するため企業主導で適切な第Ⅰ相試験を実施しなければならないと機構は考える。加えて、市販後に実施する国内の実態調査結果と、申請者が回答中で述べている国内外の臨床試験の動向を踏まえつつも、早急かつ前向きに企業主導の第Ⅰ相試験の実施を検討することは極めて重要であると考えられる。

4) その他

機構は、本薬投与により重篤な副作用が発現すること、並びに本薬使用前に放射線療法が実施されていることも想定されることから、警告欄について「本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。」の内容を記載するよう指示し、申請者はこれを了承した。

3. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が市販後に適切に実施され、また、本療法の実施に当たっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用され、本療法の適正使用が遵守されるのであれば、本承認事項一部変更申請については申請時の効能・効果で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果](下線部追加)

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌

[用法・用量](変更なし)

1. 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²(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。

[警 告](下線部追加・変更)

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例(敗血症、脳出血)あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤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(【用法及び用量】の項参照)。また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、

本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が
発現した症例には、本剤を再投与しないこと（重大な副作用の項参照）。

また、【禁忌】、【慎重投与】の項を参照して適応患者の選択に十分注意するこ
と。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

[効能・効果に関連する使用上の注意](下線部追加)

子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[指 示 事 項]

1. 子宮体癌における実地医療での治療レジメンについて実態調査を行い報告し、
また、内容については公表すること。
2. 既治療として放射線療法が施行された子宮体癌患者に対する本剤使用の際の安
全性について、情報を収集し内容を公表すること。
3. 本剤の子宮体癌の効能拡大について要望を行ってきた学会と協力し、本剤を含
む併用療法等の有用性を検証する企業主導の第 Ⅲ 相試験を計画し、早急に実施す
ること。

4. 審査報告(1)の追記・改訂

本薬と CDDP を含む併用療法の国内での有効性及び安全性の検討の必要性について、
申請者は以下のように回答した。

海外においては、前化学療法歴のない進行・再発子宮体癌を対象として GOG177 試験
(AP 療法群 (ADM 60mg/m² + CDDP 50mg/m²) と TAP 療法群 (本薬 160mg/m² + ADM
45mg/m² + CDDP 50mg/m²) の無作為化比較試験) が行われ、生存期間の中央値は AP 療
法群では 12.3 カ月であったのに対し TAP 療法群では 15.3 カ月 (p=0.037) であつたこ
とが報告され、子宮体癌に対する GOG の標準療法は TAP 療法に変更された。しかしな
がら、GOG177 試験における Grade 3 の末梢神経障害の発現率は、AP 療法群で 1% であ
つたのに対し TAP 療法群では 12% であり、2 コース終了時点での末梢神経障害の発現率
は TAP 療法群で有意に高く (p<0.016)、TAP 療法群では全例で G-CSF が予防投与され
ていること等から、GOG177 試験の TAP 療法群において用いた投与法を本邦の実地医療
にそのまま取り入れるのは困難であると考えられている。

また、GOG では進行・再発子宮体癌を対象として GOG209 試験 (TJ 療法群 (本薬
175mg/m² + CBDCA AUC 6) と TAP 療法群 (本薬 160mg/m² + ADM 45mg/m² + CDDP
50mg/m²) の無作為化比較試験) が実施中である。当該試験は、「TJ 療法は生存期間に関
して TAP 療法と同等であり、安全性に関しては TAP 療法を上回る」という仮説の検証を
目的とした試験であり、得られた結果次第では、GOG における子宮体癌に対する標準療
法が TAP 療法から TJ 療法に変更される可能性もある。

本邦においては、JGOG において、子宮体癌を対象として JGOG2041 試験が現在実施
中である。当該試験はタキサン系薬剤と白金製剤の併用療法の組合せのうち、予定されて
いる第 Ⅲ 相試験で評価を行うレジメンを選定することを目的としており、第 Ⅲ 相試験にお

いては、上記 3 群のうち最も有用と判断されたレジメンによる併用療法群と、適切な対照群との無作為化比較試験が行われる予定である。JGOG の第 相試験及び第 相試験の実施中は、対象となる患者が重複するため、本邦での進行・再発子宮体癌患者を対象とした臨床試験は、症例数確保の面から実施が困難であると考えられる。

以上より、海外で現在実施中の GOG209 試験及び本邦で現在実施中の JGOG2041 試験とその後に実施される予定の第 相試験で示される結果を踏まえた上で、本薬と CDDP を含む併用療法の試験の必要性について検討したいと考える。

上記の申請者の回答に対する機構の判断については、3) 市販後の対応についての項を参照。

機構は、海外で報告された重篤な間質性肺炎については、本薬との因果関係が否定されていない海外で報告された重篤な間質性肺炎 (Interstitial Lung Disease) 23 例の中に国内での症例は含まれていないことを確認した。

	改訂前	改訂後 (下線部改訂)
p9, 下 4 行目	紅斑	潮紅
p9, 下 3 行目 p10, 1 行目	自他覚的有害事象	自他覚的有害事象 (「因果関係なし」を除く)
p10, 12 行目	臨床検査値異常変動	臨床検査値異常変動 (「因果関係なし」を除く)
p10, 12 行目	好中球減少 78.3% (18 例)	好中球減少 78.3% (18 例、うち 14 例は Grade 4)
p10, 13 行目	ヘモグロビン減少 13.0% (3 例)	ヘモグロビン減少 13.0% (3 例、うち 2 例は Grade 4)
p10, 15 行目	Grade 4 の臨床検査値異常変動は認められなかった。	(削除)
p10, 24 行目	3 コースであった。	3 コース、「次コース投与開始基準」及び「有害事象」以外の理由で投与を延期したものが 21 コースであった。
p21, 7 行目 注) 専門協議開催後に申請者の回答中に記載ミスがあったことが判明したため、二重下線部を追記する。	2004 年 12 月 31 日までに規制当局 (厚生労働省医薬食品局安全対策課) へ報告した自発報告 (文献・学会報告を含む) 及び市販後臨床試験における重篤な肺障害は、(中略) であった。	2003 年 12 月 31 日までに規制当局 (厚生労働省医薬食品局安全対策課) へ報告した自発報告 (文献・学会報告を含む) 及び市販後臨床試験における重篤な肺障害は、(中略) であった。また、 <u>2004 年 12 月 31 日までに規制当局 (厚生労働省医薬食品局安全対策課) へ報告した自発報告 (文献・学会報告を含む) 及び市販後臨床試験における重篤な肺障害は、151 例 155 件 (非小細胞肺癌の 1 例、卵巣癌 1 例、乳癌 1 例において、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺炎の副作用発現あり。非小細胞肺</u>

	<p><u>癌の他の1例において、肺梗塞、間質性肺炎の副作用発現あり。)であり、急性呼吸窮迫症候群(11件)、急性呼吸不全(3件)、間質性肺炎(95件)、肺臓炎(3件)、肺動脈血栓症(1件)、肺塞栓症(5件)、肺好酸球増多症(1件)、肺線維症(3件)、肺出血(3件)、肺梗塞(6件)、肺水腫(9件)、放射線性肺臓炎(14件)、気胸(1件)であった。</u></p>
--	--