

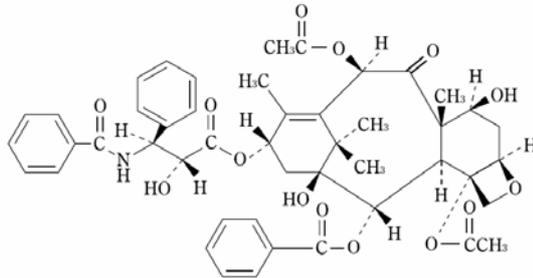
審査報告書

平成19年11月13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] タキソール注射液30mg¹⁾、同100mg²⁾
- [一 般 名] パクリタキセル
- [申 請 者] ブリストル製薬有限公司 (現 ブリストル・マイヤーズ株式会社)
- [申請年月日] 平成18年8月31日
- [剤型・含量] 注射剤・1バイアル中パクリタキセル30mg¹⁾又は100mg²⁾を含有する
- [申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [化学構造]



分子式：C₄₇H₅₁NO₁₄

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19年11月13日作成

[販売名] タキソール注射液30mg、同100mg
[一般名] パクリタキセル
[申請者] ブリストル製薬有限公司（現 ブリストル・マイヤーズ株式会社）
[申請年月日] 平成18年8月31日

審査結果

乳癌の効能・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] (追加変更なし)

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌

[用法・用量] (下線部追加変更部分)

卵巣癌、非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌にはA法を使用し、乳癌にはA法又はB法を使用する。

A法：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。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2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、患者の状態により適宜減量する。

審査報告(1)

平成 19 年 11 月 1 日作成

・品目の概要

- [販売名] タキソール注射液 30mg¹⁾、同 100mg²⁾
[一般名] パクリタキセル
[申請者] ブリストル製薬有限公司(現 ブリストル・マイヤーズ株式会社)
[申請年月日] 平成 18 年 8 月 31 日
[剤型・含量] 注射剤・1 パリアル中パクリタキセル 30mg¹⁾又は 100mg²⁾を含有する
[申請時の効能・効果](追加変更なし)

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](下線部追加変更部分)

1. 3 週間隔投与法(卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌)

(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 分前に投与を終了するように、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 分前に投与を終了するように、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 分前に投与を終了するように、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. 毎週投与法(非小細胞肺癌、乳癌)

(1) 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 回 100mg/m²(体表面積)を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 6 週連続し、少なくとも 2 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、250mL の 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1 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 30 分前までに投与を終了するように、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 8mg）及び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、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）を経口投与すること。

[特記事項] なし

・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

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、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。

1. 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

1.1 本薬の概要

パクリタキセル（以下、本薬）は、イチイ科 *Taxus sp.* 植物の培養細胞より得られるタキサン系抗悪性腫瘍剤である。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腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

本薬は卵巣癌を適応として1回210mg/m² 3時間点滴静注、3週間休薬を1サイクルとする3週間隔投与法の用法・用量にて1997年7月に承認され、3週間隔投与法は非小細胞肺癌（1999年2月）、乳癌（1999年2月）、胃癌（2001年5月）、子宮体癌（2005年5月）の効能・効果が追加承認されている。

既承認の3週間隔投与法とは異なる毎週投与法に関する海外臨床研究報告等を踏まえ、申請者は20■年■月より本薬の毎週投与法についての国内第 Ⅰ相試験を開始し、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）及び乳癌（breast cancer: BC）を対象とした毎週投与法の国内第 Ⅰ相試験を各々20■年■月及び同年■月から実施した。これらの国内臨床試験成績を基に2005年9月にNSCLC及びBCに対する新用法・用量追加に関する一部変更承認申請が行われた。しかしながら、機構からの照会に対する回答作成過程において申請資料の品質管理・品質保証に問題があったことが判明したとの申し出が申請者よりなされ、20■年■月の名称変更承認後に取下げ願いが提出された。今回、申請者により20■年■月提出の申請資料の品質について調査・確認が行われ、上記の毎週投与法に関する国内第 Ⅰ相試験成績を基に再度、本薬の承認申請がなされた。

海外において、本薬は1992年12月に米国及びカナダにおいて承認され、3週間隔投与法は2007年6月時点で海外103カ国で承認されている。一方、毎週投与法については、承認取得を目的とした臨床試験は海外では実施されておらず、2007年6月時点で毎週投与法の用法・用量はブラジルでのみ承認されている（毎週投与法での効能・効果は乳癌、卵巣癌及びカポジ肉腫）。

2. 品質に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.2 臨床薬理に関する資料

< 提出された資料の概略 >

申請用法・用量（毎週投与法）における本薬の薬物動態（PK）は固形癌患者を対象に検討され、既承認用法・用量（3週間隔投与法）での本薬のPKとの比較・考察がなされている。

1) 第 相試験（CA139-349試験）

固形癌患者を対象（目標症例数：各用量群 3～6 例）に本薬の毎週投与法における最大耐量の推定、薬物動態の検討を目的とした非盲検非対照用量漸増試験が国内 1 施設で実施された。

本薬の用法・用量は 80、100、120、140 又は 160mg/m² を週 1 回 6 週間点滴静注し、2 週間休薬を 1 サイクルとし、中止基準に該当する場合を除いて 2 サイクル以降も投与可能とされた。

本試験に登録された 15 例全例に本薬が投与され（80mg/m²：3 例、100mg/m²：6 例、120mg/m²：6 例）PK 解析対象とされた。PK は 1 サイクル目の 1 及び 6 週目の血漿中本薬濃度が測定された。

本薬の PK パラメータ（下表）及び血漿中濃度推移は、1 及び 6 週目で類似した。投与量と 1 週目の PK パラメータとの関係が検討された結果、C_{max} 及び AUC は投与量比以上の上昇を示す傾向が認められたが、平均滞留時間（MRT）定常状態の分布容積（V_{ss}）及び t_{1/2} は投与量に依存しなかった。全身クリアランス（CL）は投与量の上昇に伴って低下する傾向を示したものの、その程度は顕著ではなかった。反復投与による本薬の蓄積はなく、また PK の変化も生じないと申請者は考察している。

毎週投与法での PK パラメータ

投与量 (mg/m ²)	N	C _{max} (µg/mL)	AUC _{INF} (µg·h/mL)	AUC _{0-T} (µg·h/mL)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/m ²)	V _{ss} (L/m ²)	R
1 週目									
80	3	3.907 (0.383)	5.446 (0.451)	5.016 (0.390)	5.7 (1.3)	11.6 (1.3)	246.0 (20.7)	83.7 (17.1)	-
100	6	5.933 (0.760)	8.132 (1.544)	7.672 (1.484)	4.1 (1.1)	8.5 (2.4)	211.5 (41.6)	50.0 (9.3)	-
120	6	7.227 (0.898)	10.543 (1.056)	10.119 (0.931)	4.6 (1.9)	8.8 (2.8)	191.2 (17.7)	52.4 (20.3)	-
6 週目									
80	3	4.061 (0.955)	5.639 (1.479)	5.156 (1.422)	6.2 (0.8)	12.2 (1.5)	246.5 (58.2)	93.7 (31.8)	1.03 (0.22)
100	6	5.904 (0.945)	8.452 (2.291)	7.899 (2.246)	5.9 (1.6)	12.0 (1.9)	208.1 (49.1)	71.0 (11.9)	1.03 (0.13)
120	5	6.043 (0.549)	9.059 (0.983)	8.563 (0.981)	6.3 (2.3)	12.4 (4.2)	222.9 (24.1)	83.0 (26.0)	0.89 (0.06)

平均値（標準偏差）

また、申請用法では既承認用法に比べて頻回投与となることから、前投薬のデキサメタゾンによる CYP3A4 の誘導、本薬投与による CYP3A4 活性への影響に伴い、本薬の PK に変動が生じる可能性が考えられたため、薬剤（前投薬及び本薬）投与前の尿中のコルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール濃度が測定された。その結果、6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール濃度比は、いずれの測定時点でも類似していた値を示したことから（下表）デキサメタゾン投与による CYP3A4 の誘導及び本薬投与による CYP3A4 活性への影響は認められなかったと申請者は考察している。

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール濃度比

尿採取日	N	平均値（標準偏差）
1 サイクル 1 週目投与前	15	6.999 (2.621)

尿採取日	N	平均値 (標準偏差)
1 サイクル 3 週目投与前	15	7.552 (3.095)
1 サイクル 4 週目投与前	15	7.565 (2.900)
1 サイクル 6 週目投与前	15	6.978 (2.073)
2 サイクル 1 週目投与前	11	7.344 (2.675)

2) 既承認用法・用量に関する比較・考察

3 週間隔投与法及び毎週投与法による第 相試験の PK 解析結果が比較検討された。

固形癌患者に本薬を 3 週間隔投与法 (105 ~ 270mg/m² を 3 時間点滴) 又は毎週投与法 (80 ~ 120mg/m² を 1 時間点滴) により投与したとき、投与終了後の平均血漿中濃度推移は両投与法で類似し、1 週目の C_{max} 及び AUC (下表) はいずれの投与法においても投与量比以上の増加傾向を示した。

3 週間隔投与法及び毎週投与法での PK パラメータ

投与量 (mg/m ²)	N	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL) *
3 週間隔法			
105	3	2.222 (0.535)	7.88 (0.56)
135	3	3.368 (0.946)	11.22 (3.75)
180	3	4.468 (1.285)	16.46 (3.76)
210	5	6.744 (2.733)	23.18 (10.66)
240	7	7.700 (1.098)	26.63 (2.31)
270	6	11.881 (1.619)	40.71 (4.32)
毎週投与法			
80	3	3.907 (0.383)	5.446 (0.451)
100	6	5.933 (0.760)	8.132 (1.544)
120	6	7.227 (0.898)	10.543 (1.056)

平均値 (標準偏差) * : 3 週間隔投与法では AUC_{0-T}、毎週投与法では AUC_{INF}

3 週間隔投与法の各用量の最終測定時点は、105mg/m² は投与後 27 時間、135、180、210 及び 240mg/m² は投与後 27 ~ 51 時間、270mg/m² は投与後 51 時間。

毎週投与法の推奨用量 100mg/m² (申請用法・用量) における C_{max} (5.933µg/mL) は、3 週間隔投与法の推奨用量 210mg/m² (既承認用法・用量) における C_{max} (6.744µg/mL) と類似した。これは毎週投与法の投与速度が 3 週間隔投与法に比べて速いことによると申請者は考察している。また、本薬の PK は週 1 回の繰り返し投与により変動しないことから、毎週投与法で 100mg/m² を 3 週間投与した際の総 AUC は約 24µg·h/mL (8.132µg·h/mL×3 回) と推定され、3 週間隔投与法で 210mg/m² を投与した際の AUC (23.18µg·h/mL) と類似した。

以上より、本薬 100mg/m² を毎週投与法により 3 週間投与したときの総曝露量は、3 週間隔投与法により 210mg/m² を投与したときの曝露量と同程度である、と申請者は考察している。

< 機構における審査の概要 >

本薬の投与速度は、申請用法・用量 (毎週投与法) では 100mg/m²/h (100mg/m²、1 回 1 時間)、既承認用法・用量 (3 週間隔投与法) では 70mg/m²/h (210mg/m²、1 回 3 時間) とされている。

機構は、点滴時間の短縮が本薬の PK パラメータ及び安全性に及ぼす影響を考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

点滴時間の短縮が PK パラメータに及ぼす影響を検討するため、国内臨床試験において本薬を 24、3 又は 1 時間点滴静注した時の PK パラメータ (下表) を比較した。その結果、ほぼ同じ投与量 (100 又は 105mg/m²) の比較において、点滴時間の短縮に伴い、C_{max} は上昇し、T_{max} は低下したが、AUC 及び CL は点滴時間の差異による顕著な影響はなかった。また、t_{1/2} は、3 時間点滴静注時と 1 時間点滴静注時は類似し、24 時間点滴静注時は 3 及び 1

時間点滴静注に比べて高値を示したが、この $t_{1/2}$ の差の原因は、投与終了後の血漿中濃度が低値で長時間推移したためと考えられる。なお、 C_{max} については、申請用法・用量と既承認用法・用量で同程度の値を示した。

1、3及び24時間点滴静注時のPKパラメータ

点滴静注 時間 (h)	投与量 (mg/m^2)	N	C_{max} ($\mu g/mL$)	AUC* ($\mu g \cdot h/mL$)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL ($L/h/m^2$)	Vss (L/m^2)
24	49.5	3	0.087 (0.019)	1.51 (0.21)	20 (3)	2.8 (2.3)	554 (79)	117 (35)
	50	3	0.087 (0.023)	2.29 (0.45)	16 (7)	10.0 (5.0)	375 (81)	213 (141)
	75	3	0.187 (0.025)	5.12 (0.67)	20 (7)	19.1 (12.5)	247 (35)	267 (171)
	100	3	0.405 (0.152)	9.28 (2.08)	20 (7)	24.9 (5.6)	187 (48)	193 (31)
	105	3	0.179 (0.011)	5.05 (1.85)	18 (0)	24.6 (7.5)	386 (163)	394 (31)
	135	3	0.409 (0.088)	9.52 (2.29)	20 (3)	17.1 (3.5)	246 (64)	165 (54)
	150	3	0.542 (0.246)	10.52 (2.59)	24 (0)	22.0 (10.2)	248 (64)	188 (21)
	180	6	0.575 (0.153)	11.31 (1.54)	22 (3)	13.1 (3.2)	270 (38)	151 (45)
	200	3	0.642 (0.050)	14.31 (1.94)	20 (7)	12.9 (2.0)	236 (34)	149 (22)
3	105	3	2.222 (0.535)	7.88 (0.56)	3.4 (0.6)	9.9 (2.0)	223 (15)	74.7 (11.6)
	135	3	3.368 (0.946)	11.22 (3.75)	2.9 (0.1)	16.0 (6.9)	214 (60)	113.1 (69.4)
	180	3	4.468 (1.285)	16.46 (3.76)	3.0 (0.1)	13.7 (5.8)	190 (49)	81.7 (37.9)
	210	5	6.744 (2.733)	23.18 (10.66)	3.0 (0.4)	13.3 (1.5)	179 (81)	58.9 (24.7)
	240	7	7.700 (1.098)	26.63 (2.31)	3.0 (0.1)	14.6 (2.9)	151 (14)	55.6 (14.7)
	270	6	11.881 (1.619)	40.71 (4.32)	3.0 (0.1)	11.6 (1.0)	112 (12)	33.6 (7.4)
1	80	3	3.907 (0.383)	5.446 (0.451)	1.0 (0.1)	11.6 (1.3)	246.0 (20.7)	83.7 (17.1)
	100	6	5.933 (0.760)	8.132 (1.544)	1.0 (0.1)	8.5 (2.4)	211.5 (41.6)	50.0 (9.3)
	120	6	7.227 (0.898)	10.543 (1.056)	1.0 (0.1)	8.8 (2.8)	191.2 (17.7)	52.4 (20.3)

平均値 (標準偏差)

* 24時間点滴静注: AUC_{0-T} 各用量の最終測定時点は、49.5 mg/m^2 では24.5~27h、50 mg/m^2 では30~48h、75及び150 mg/m^2 では48~60h、100、135、180及び200 mg/m^2 では60h、105 mg/m^2 では36~60h。

3時間点滴静注: AUC_{0-T} 各用量の最終測定時点は、105 mg/m^2 ではT=27h、135、180、210及び240 mg/m^2 では27~51h、270 mg/m^2 では51h。

1時間点滴静注: AUC_{INF}

また、申請用法は、既承認用法に比べて投与速度が約1.4倍速いものの、既承認用法・用量に比べて1回投与量が少ないため、結果的に C_{max} は両用法・用量で同程度であり、 C_{max} の影響を受けると考えられる末梢神経障害や関節痛・筋痛の発現率及び重症度に両用法・用量間で顕著な違いはなかったこと(詳細は4.3「安全性について」の項参照) 過敏反応の程度と発現頻度は両用法・用量で同程度であり、骨髄抑制は申請用法・用量で軽減したこと等の全体的な安全性プロファイルから(詳細は4.3「安全性について」の項参照) 投与速度の上昇が本薬の安全性に及ぼす影響は殆どないと考える。

機構は、回答を了承した。

4.3 臨床の有効性及び安全性に関する試験成績

<提出された資料の概略>

今回の承認申請における有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第相試験1試験、第相試験2試験が提出された。

試験名	相	資料区分	癌腫	用法・用量の概略	症例数
CA139-349		評価	固形癌	80、100、120、140、160 mg/m^2 週1回 6週投与後2週間休薬	15
CA139-373		評価	NSCLC	100 mg/m^2 週1回6週投与後2週間休薬	62
CA139-371		評価	BC	100 mg/m^2 週1回6週投与後2週間休薬	69

試験名	相	資料区分	癌腫	用法・用量の概略	症例数
CA139-372		参考	頭頸部癌	100mg/m ² 週1回6週投与後2週間休薬	37
CA139-359		参考	小細胞肺癌	100mg/m ² 週1回6週投与後2週間休薬	15

提出された臨床試験成績の概略を以下に示す。なお、死亡以外の主な有害事象は4.4「臨床試験において認められた有害事象等」の項に、薬物動態に関する成績は4.2「臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 第 相試験 (試験番号 CA139-349、試験期間 20■■年■■月～20■■年■■月、公表論文なし、評価資料)

固形癌患者を対象(目標症例数:各用量群3～6例)に本薬の毎週投与法における最大耐量の推定、薬物動態の検討を目的とした非盲検非対照用量漸増試験が国内1施設で実施された。

本薬の用法・用量は80、100、120、140又は160mg/m²を週1回6週間点滴静注し、2週間休薬を1サイクルとし、中止基準に該当する場合を除いて2サイクル以降も投与可能とされた。

本試験に登録された15例全例に本薬が投与された(80mg/m²:3例、100mg/m²:6例、120mg/m²:6例)。なお、本試験においては、実施計画書に定めた用量規制毒性(Dose Limiting Toxicity: DLT)は発現しなかったが、120mg/m²群では4/6例に末梢神経障害による投与中止、及び2/6例中に白血球数減少(Grade 3)による投与延期が認められた結果、140mg/m²以上への増量は中止され、次相の投与量として100mg/m²が選択された。

有効性の評価対象15例において、腫瘍縮小効果の判定はCR 0例、PR 3例、SD 7例、PD 2例、NE 3例であった。

本試験では死亡例は認められなかった。

2) NSCLC に対する第 相試験 (試験番号 CA139-373、試験期間 20■■年■■月～20■■年■■月、公表論文なし、評価資料)

化学療法未治療又は1レジメンの化学療法施行後の進行又は再発NSCLC患者を対象(目標症例数60例)として、本薬の毎週投与法の有効性及び安全性を検討することを目的とした、非盲検非対照第 相試験が国内15施設で実施された。

用法・用量は、本薬100mg/m²(前化学療法にて末梢神経障害を誘発することが知られているシスプラチン(CDDP)等の薬剤が使用された症例では80mg/m²も可)を1時間点滴静注にて週1回6週投与後2週間休薬を1コースとし、原則1コース以上行うこととされた。

本試験には62例が登録され、本薬が投与された61例(化学療法歴なし53例、化学療法歴あり8例)が有効性及び安全性の評価対象とされた。

主要評価項目であるRECISTによる奏効割合は32.8%(95%信頼区間[21.3, 46.0%])〔20/61例、CR 0例、PR 20例〕であった。このうち化学療法歴のない症例の奏効割合は34.0%(18/53例)、化学療法施行例では25.0%(2/8例)であった。

本試験において、最終投与後30日以内の死亡は2例認められ、死因はそれぞれ小腸壊死による敗血症性ショック(因果関係不明)、腫瘍死(因果関係なし)であった。

3) BC に対する第 相試験 (試験番号 CA139-371、試験期間 20■■年■■月～20■■年■■月、公表論文なし、評価資料)

手術不能で、1レジメンの化学療法が無効な初発進行例、術後補助化学療法後の再発例又は再発後の1レジメンの化学療法が無効のBC患者を対象(目標症例数68例)として、本薬の毎週投与法の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第 相試験が、国内22施設にて実施された。

用法・用量は、本薬100mg/m²(前化学療法にて末梢神経障害を誘発することが知られて

いる硫酸ビンクリスチン等の薬剤が使用された症例では 80mg/m² も可) を 1 時間点滴静注にて週 1 回 6 週投与後 2 週間休薬を 1 コースとし、原則 1 コース以上行うこととされた。

本試験に登録されたは 69 例全例に本薬が投与され有効性及び安全性の評価対象とされた。

主要評価項目である乳癌取扱い規約における判定基準による奏効割合は 44.9% (95% 信頼区間 [32.9, 57.4%])(31/69 例 [CR 3 例、PR 28 例]) であった。

本試験において、最終投与後 30 日以内の死亡は 1 例認められ、推定死因は虚血性心疾患 (因果関係は否定できない) とされた。

4) 頭頸部癌に対する第 相試験 (試験番号 CA139-372、試験期間 20 年 月 ~ 20 年 月、公表論文なし、参考資料)

根治治療施行後の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象 (目標症例数 36 例) とし、本薬の毎週投与法の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第 相試験が国内 19 施設にて実施された。

用法・用量は、CA139-371 試験と同様の設定がなされた。

治験計画書に規定された後期第 相試験への移行条件である 36 例中 8 例以上の奏効例が確認され、発現した副作用は臨床的に管理可能であると結論された。

5) 小細胞肺癌に対する第 相試験 (試験番号 CA139-359、試験期間 20 年 月 ~ 20 年 月、公表論文なし、参考資料)

1 レジメンの化学療法施行後の小細胞肺癌患者を対象 (目標症例数 35 例) とし、本薬の毎週投与法の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第 相試験が国内 8 施設にて実施された。

用法・用量は、CA139-371 試験と同様の設定がなされた。

本試験は、15 例登録時点での奏効例は 1 例であることから有効性が期待できないとして中止された。

本試験において、最終投与後 30 日以降に、本薬との因果関係が否定できない死亡例 1 例 (播種性結核による呼吸不全) が認められた。

< 機構における審査の概略 >

1) 有効性について

機構は、主として以下の検討を行い、NSCLC 及び BC に対する本薬の毎週投与法の有効性は認められると判断した。

(1) NSCLC について

提出された臨床試験 (CA139-373 試験) は、化学療法未治療又は 1 レジメンの化学療法施行後の進行又は再発 NSCLC 患者を対象とし、本薬毎週投与法による奏効割合は 32.8% (95% 信頼区間 [21.3, 46.0%])(20/61 例、CR 0 例、PR 20 例) であり、このうち化学療法歴のない未治療例での奏効割合は 34.0% (18/53 例)、化学療法施行例では 25.0% (2/8 例) であった。

また、過去の承認申請時に提出されている本薬 3 週間隔投与法の臨床試験 (093-202 試験及び 093-203 試験) は、いずれも化学療法歴のない未治療例を対象とした試験であり、これらの奏効割合は、093-202 試験では 38.3% (23/60 例、肺癌取扱い規約による評価)、093-203 試験では 31.7% (19/60 例、肺癌取扱い規約による評価) であった。

機構は、臨床病期 B/ の NSCLC 患者に対する標準的な一次治療は、少なくとも非高齢者では白金製剤を含む化学療法である (J Clin Oncol 22: 330, 2004) ことから、CA139-373 試験で未治療例を組み入れ可能とした理由、及び未治療例の症例が多く (53/61 例) を占めた理由について説明を求め、申請者は、以下の内容を回答した。

CA139-373 試験は、毎週投与方法での本薬の有効性及び安全性を、3 週間隔投与方法での臨床試験成績(093-202 試験及び093-203 試験)と比較することを目的としたために、093-202 試験及び093-203 試験と対象患者を同一にする目的で、主に未治療例を対象とした臨床試験を実施する計画とした。したがって、CA139-373 試験は、主に、未治療例、すなわち白金製剤を含む治療が適応とされない症例を対象に実施したものである(機構注:適格基準での記載は認められない。)。しかし、未治療例のみを集積とした場合には、症例の組み入れに時間を要することが予想されたこと、また既治療例でも安全性の検討は可能と判断したことから、治験実施計画段階において既治療例の組み入れも可能とした(目標症例数を60例とし、このうち未治療例は40例以上収集することを目標)が、結果的には未治療例が53例を占めた。

機構は、CA139-373 試験の未治療例53例の年齢中央値は66歳(範囲45~74歳)で、65歳以上の症例が53例中30例(56.6%)を占めたことから考えて、当該試験は白金製剤を含む治療が適応とされない症例を主な対象とした試験であるとする申請者の説明は理解可能と考える。また、当該試験の化学療法既治療例について、前治療歴を確認した結果、白金製剤の使用歴を有する症例は2例(CDDP 1例、カルボプラチン 1例)のみであったことから、機構は、当該試験は、概ね白金製剤の使用が選択されない患者集団における成績として解釈可能と考察した。

以上より、機構は、白金製剤の使用が選択されない患者を主な対象として実施されたCA139-373 試験の結果、全生存期間に及ぼす影響や、他の抗悪性腫瘍剤との位置付けは不明であり、得られた情報は極めて限られているものの、当該対象患者において一定の奏効割合が確認されたこと、当該奏効割合は3週間隔投与方法と比較して特段劣る結果ではないと考えられること、薬物動態学的観点からは、「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載したとおり、既承認用法・用量である3週間隔投与方法と毎週投与方法では3週間あたりの総曝露量に差がなく薬効薬理学的に有効性が期待できることから、本薬のNSCLC患者における毎週投与方法の有効性は期待できると判断した。なお、判断に際しては、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂について」(平成17年11月1日付薬食審査発第1101001号)の施行以前に承認申請(最初の申請)が行われており、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(平成3年2月4日付薬新薬第9号)に基づき申請された品目であるため、当該ガイドラインに準じた解釈を行った。

なお、本薬の毎週投与方法の臨床的位置付けについては「毎週投与方法の臨床的位置付けについて」の項で記載する。

(2) BC について

提出された臨床試験は、化学療法既治療(手術不能で1レジメンの化学療法が無効な初発進行例、術後補助化学療法後の再発例又は再発後の化学療法が無効)のBC患者を対象とした臨床試験(CA139-371 試験)での本薬の毎週投与方法による奏効割合は、44.9%(69例中PR 26例、CR 2例)であった。

また、過去の承認申請時に実施された、化学療法既治療の乳癌患者を対象とした3週間隔投与方法での臨床試験(092-202 試験)における奏効割合は33.9%(21/62例)であった。

機構は、BCに関する本薬の検討は、既治療例を対象としており、毎週投与方法での有効性は奏効割合に関する情報に留まるものの、奏効割合は既承認用法・用量に比して特段劣る結果ではないこと、薬物動態学的観点からは、「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載したとおり、既承認用法・用量である3週間隔投与方法と毎週投与方法で3週間あたりの総曝露量に差がなく薬効薬理学的に有効性が期待できることから、本薬の有効性は期待できると判断した。なお、判断に際しては、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂について」(平成17年11月1日付薬食審査発第1101001号)の施行以前に承認申請(最初の申請)が行われており、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(平成3年2月4日付薬新薬第9号)に基づき申請された品目であるため、当該ガイドラインに準じた解釈

を行った。

また、本薬の毎週投与法の臨床的位置付けについては「毎週投与法の臨床的位置付けについて」の項で記載する。

2) 安全性について

機構は、毎週投与法について検討された 4 試験 (CA139-373 試験、CA139-371 試験、CA139-372 試験、CA139-359 試験) での有害事象を確認した結果では、毎週投与法において、特記すべき新たな安全性の問題はないと判断した。

申請者は、本薬 (パクリタキセル) の投与にあたり主に注意すべき有害事象に関する考察として、骨髄抑制については、毎週投与法で 3 週間隔投与法よりも発生頻度が低い、神経毒性及び関節痛・筋痛については両投与法で同様である、毎週投与法の臨床試験で発現頻度が高い結果であった爪の障害、浮腫、発疹、眼の障害については、毎週投与法で 3 週間隔投与法よりも発生頻度が高いと説明している。

機構は申請者の当該説明内容について、本薬の毎週投与法が検討された 4 試験 (CA139-373 試験、CA139-371 試験、CA139-372 試験、CA139-359 試験) と、3 週間隔投与法が検討された 8 試験 (卵巣癌 (091-202 試験) NSCLC (093-202 試験、093-203 試験) BC (092-202 試験) 胃癌 (094-201 試験、094-202 試験、094-203 試験) 及び子宮体癌 (CA139-354 試験)) での臨床試験成績から、以下に示す検討を行った。

加えて、本薬の毎週投与法において治験実施計画書改訂の理由となった、間質性肺炎についても検討を行った。

骨髄抑制について：

骨髄抑制に関する結果は下表のとおりである。

症状名	癌種	発現例数 n (%)					
		毎週投与法			3 週間隔投与法		
		N	Grade 1 以上	Grade 3 以上	N	Grade 1 以上	Grade 3 以上
白血球数減少	NSCLC	61	36 (59.0)	8 (13.1)	120	105 (87.5)	33 (27.5)
	BC	69	63 (91.3)	22 (31.9)	60	60 (100)	40 (66.7)
	全癌腫	181	141 (77.9)	44 (24.3)	373	341 (91.4)	163 (43.7)
好中球数減少	NSCLC	61	34 (55.7)	12 (19.7)	120	111 (92.5)	93 (77.5)
	BC	69	62 (89.9)	26 (37.7)	60	60 (100)	56 (93.3)
	全癌腫	181	136 (75.1)	57 (31.5)	372	351 (94.4)	284 (76.3)
Hb 減少	NSCLC	61	44 (72.1)	3 (4.9)	120	73 (60.8)	6 (5.0)
	BC	69	52 (75.4)	1 (1.4)	60	48 (80.0)	1 (1.7)
	全癌腫	181	134 (74.0)	8 (4.4)	373	274 (73.5)	46 (12.3)
血小板数減少	NSCLC	61	2 (3.3)	-	120	9 (7.5)	-
	BC	69	3 (4.3)	-	60	5 (8.3)	-
	全癌腫	181	13 (7.2)	-	373	35 (9.4)	4 (1.1)

申請者は、減量基準や次コース開始基準の相違等を考察した上で、毎週投与法での骨髄抑制、特に、白血球減少・好中球減少の発現頻度が、3 週間隔投与と比べて低い結果であると説明している。

機構は、毎週投与法が 3 週間隔投与法より白血球数減少・好中球数減少の発現が少ない可能性が示唆されると考えるものの、毎週投与法と 3 週間隔投与法の各試験の実施時期が異なり、安全性の評価基準が試験によって異なること (毎週投与法の第 相試験が全て NCI-CTC により行われているのに対して、3 週間隔投与法の第 相試験は、卵巣癌、NSCLC、BC 及び胃癌 (前期第 相試験) は日本癌治療学会の「副作用の記載様式」、胃癌 (後期第 相試験) は JCOG の副作用判定基準、子宮体癌は NCI-CTC により評価が行われた)

外部対照との比較・考察であること、新 GCP 施行前と後の試験では原資料の直接閲覧の有無により安全性データの収集方法が異なることから、考察は推測段階であり明確な判断はできないと考える。機構は、毎週投与法においても、3 週間隔投与法と同様に骨髄抑制に細心の注意を行い、慎重に使用する必要があると考える。

神経毒性について：

神経毒性のうち、末梢神経障害は、本薬の用量規制因子となり特徴的な有害事象の一つである。末梢神経障害に関する結果は下表のとおりである。

症状名	癌腫	発現例数 n (%)					
		毎週投与法			3 週間隔投与法		
		N	Grade 1 以上	Grade 3 以上	N	Grade 1 以上	Grade 3 以上
末梢神経障害	NSCLC	61	43 (70.5)	4 (6.6)	120	85 (70.8)	2 (1.7)
	BC	69	62 (89.9)	4 (5.8)	60	56 (93.3)	4 (6.7)
	全癌腫	181	142 (78.5)	10 (5.5)	373	287 (76.9)	12 (3.2)

申請者は、発現率及び重症度とも両投与法で差が無く、またいずれの投与法においても、投与コース数(累積投与量)が増えるに従い発現率及び重症度が高まる傾向が共通して見られたことから、末梢神経障害は両投与法においてほぼ同様であると考えた旨を説明している。

機構は、申請者の説明は概ね妥当と考えるが、安全性の懸念となる Grade 3 以上の末梢神経障害の発現率は、毎週投与法が 3 週間隔投与法と比較して高い結果となっており、数値の直接比較に限界はあるが、少なくとも 3 週間隔投与法と同様、毎週投与法施行時にも注意する必要があると考える。

関節痛・筋痛及び過敏反応について：

申請者は、3 週間隔投与法の第 1 相試験において比較的高頻度に発現した関節痛・筋痛及び、投与時に注意を要する有害事象である過敏反応を挙げ、検討を行っている。その結果、関節痛〔毎週投与法 72/181 例(39.8%)、3 週間隔投与法 173/373 例(46.4%)〕、筋痛〔毎週投与法 78/181 例(43.1%)、3 週間隔投与法 157/373 例(42.1%)〕、過敏反応〔毎週投与法 42/181 例(23.2%)、3 週間隔投与法 78/373 例(20.9%)〕が認められるとし、両投与法において大きな発現頻度の差はないものと説明している。

機構は、申請者の説明は妥当と考える。なお、機構は、当該有害事象のうち、Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、毎週投与法及び 3 週間隔投与法において、関節痛〔毎週投与法 0/181 例、3 週間隔投与法 7/373 例(1.9%)〕、筋痛〔毎週投与法 0/181 例、3 週間隔投与法 8/373 例(2.1%)〕、過敏反応〔毎週投与法 1/181 例(0.6%)、3 週間隔投与法 3/373 例(0.8%)〕であり、いずれの投与方法でも発現頻度は低いことを確認した。

爪の障害、浮腫、発疹、眼の障害について：

申請者は、毎週投与法で 3 週間隔投与法よりも発現頻度が高い可能性のある有害事象として、爪の障害〔毎週投与法 37/181 例(20.4%)、3 週間隔投与法 2/373 例(0.5%)〕、浮腫〔毎週投与法 31/181 例(17.1%)、3 週間隔投与法 3/373 例(0.8%)〕、発疹〔毎週投与法 28/181 例(15.5%)、3 週間隔投与法 40/373 例(10.7%)〕、眼障害〔毎週投与法 24/181 例(13.3%)、3 週間隔投与法 6/373 例(1.6%)〕が認められると説明し、また、これらの事象は毎週投与法で投与期間が長期であることが影響している可能性が考えられるため注意が必要である旨を説明している。

機構は、当該有害事象のうち、Grade 3 以上の症例は、毎週投与法において、爪の障害 0 例、浮腫 1/181 例(0.6%)、発疹 2/181 例(1.1%)、眼障害 1/181 例(0.6%)であり、重篤な毒性の頻度が上昇しているとは結論出来ず、現段階では許容できる範囲と考えた。ただし、これらの有害事象のうち、特に爪の障害、浮腫及び眼の障害については、3 週間隔投与法に

比較し毎週投与法で Grade 1 及び 2 の事象の発現頻度が明らかに増加していることから、申請者の述べるとおり、爪の障害、浮腫、及び眼の障害に対する注意が必要であり、当該事項について医療現場及び患者への情報提供がなされる必要があると考える。

間質性肺炎について：

NSCLC を対象とした第 Ⅲ 相試験 (CA139-373 試験) において、重篤な間質性肺炎が 20 例中 2 例で報告されたため(機構注:非重篤例も含めると、CA139-373 試験の当該 2 例の他、乳癌患者 1/69 例、小細胞肺癌患者で 1/15 例の間質性肺疾患が認められ、毎週投与法による全癌腫の第 Ⅲ 相試験で、全 181 例中 4 例に間質性肺疾患が認められた。)、症例登録が一時中止され、間質性肺疾患を合併する症例を除外するよう実施計画書の変更がなされた(除外基準、投与中止基準、臨床検査の実施時期等の変更)。治験実施計画書改訂後、NSCLC の第 Ⅲ 相試験に登録された 41 例において間質性肺疾患は発現しなかった。

機構は、提出された臨床試験を含む国内外の本薬の使用経験において、間質性肺炎を発症した症例の背景に関する説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬による間質性肺炎は、2006 年 12 月 28 日までに国内症例 212 例、海外症例 46 例を収集している。

国内症例の内訳は以下のとおりである。臨床試験においては 13 例発現しており、その発現率は毎週投与法の臨床試験 (CA139-373 試験、CA139-371 試験、CA139-372 試験、CA139-359 試験) で 2.21% (4/181 例)、現在実施中の毎週投与法の臨床試験で 5.26% (3/57 例)(機構注:食道癌 1 例、頭頸部癌 2 例)、3 週間隔投与法の臨床試験 (卵巣癌 (091-202 試験)、NSCLC (093-202 試験、093-203 試験)、BC (092-202 試験)、胃癌 (094-201 試験、094-202 試験、094-203 試験) 及び子宮体癌 (CA139-354 試験)) で 1.61% (6/373 例) であり、毎週投与法 (2.94% : 7/238 例) と 3 週間隔投与法における発現率に有意差は認められなかった ($p=0.2657$)。さらに再審査期間中に実施した使用成績調査では 0.54% (17/3,169 例)、製造販売後臨床試験 0.68% (1/148 例) であった。

以上の総計では、国内における間質性肺炎の発現率は 0.79% (31/3,928 例) であった。また、文献、学会からの情報等を含め自発報告としては、本薬との因果関係が否定できない間質性肺炎発現例を 181 例収集しているため、国内の間質性肺炎症例の合計は 212 例となる。

一方、海外症例 46 例の内訳は、疾患別では肺癌 18 例、乳癌 11 例、その他 11 例、不明 6 例、投与方法別では毎週投与法 13 例、3 週間隔投与法 8 例、1 回のみ投与 6 例、投与方法不明 18 例であった(機構注:総投与数が不明であり、発現率は不明であった)。

今回、探索的に、当該国内症例 212 例及び海外症例 46 例について、背景因子を検討したところ、国内症例では、男性 (131/212 例、61.8%)、65 歳以上の高齢者 (124/212 例、58.5%)、肺癌 (103/212 例、48.6%)、肺疾患の合併症又は既往歴を有する症例 (133/212 例、62.7%) が多かった。しかしながら、現在までに収集した症例においては間質性肺炎発症に関する特定の危険因子を見出すことはできなかった。

機構は、3 週間隔投与法と同様に、重篤な合併症の一つとして間質性肺炎が起こりうること、また、国内の臨床試験データからは、試験実施時期の違い等比較考察の上での限界はあるものの、毎週投与法で 3 週間隔投与法よりも発現頻度が高い可能性は否定できないことから、治験実施計画書の改訂が行われた経緯をふまえ、本薬投与開始前の患者選択 (間質性肺疾患の既往歴又は合併を有する例の除外) や、本薬投与開始後の慎重な患者観察の必要性について、十分注意喚起する必要があると考える。また、海外での間質性肺炎の発症頻度は不明であるものの、現在得られている国内での間質性肺疾患の発現頻度は海外よりも高い可能性があり、当該副作用の発現に影響を及ぼす背景因子については、引き続き情報収集し、今後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ている。

3) 本薬の毎週投与法の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の毎週投与法が承認されている国は海外 1 カ国(ブラジル)のみであるが、毎週投与法での有用性は複数の公表論文等で記載されており、既に国内外共に豊富な使用実績があることを主張している。

機構は、ガイドラインや公表論文等での毎週投与法に関する記載内容を精査し、毎週投与法の臨床的位置付けについて整理する必要があると考え、以下の検討を行った。

(1) NSCLC について

機構は、NSCLC に対する化学療法における本薬毎週投与法の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は 2005 年版 EBM の手法による肺癌診療ガイドライン(日本肺癌学会/編、金原出版) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology (以下、NCCN ガイドライン) v.1.2007、2007 年 1 月 11 日までに発表された公表論文、学会報告を調査した上で以下の旨を回答した。

手術不能又は再発例(非高齢者):

一次化学療法としては、本薬の 3 週間隔投与法は白金製剤との 2 剤併用療法において、いくつかの大規模ランダム化比較試験の結果からシスプラチンと本剤以外の抗癌剤との 2 剤併用療法とほぼ同等の有効性が確認されており、標準的な治療法として推奨される(N Engl J Med 2002; 346: 92-98、J Clin Oncol 2001; 19: 3210-3218、J Clin Oncol 2002; 20:4285-4291、Ann Oncol 2006 Nov 1; [Epub ahead of print])。一方、毎週投与法は 3 週間隔投与法との白金製剤併用下でのランダム化第 1 相比較試験(Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22: 7017、Clin Lung Cancer 2006; 7: 338-343)において、非劣性であることが証明され、また、ランダム化第 1 相試験でも奏効率がほぼ同じであることが示されている(Ann Oncol 2005; 17: 104-109)。したがって、NSCLC の一次治療法として毎週投与法を用いることについては、明確な根拠があり治療法として推奨されると考えられる。

また、塩酸ゲムシタピンとの 2 剤併用療法においては、本薬の毎週投与法が 3 週間隔投与法より有効性が高く、血液毒性が軽減できるとのランダム化第 1 相試験成績の報告がある(Ann Oncol 2006; Oct 16; [Epub ahead of print])。臨床病期 A または B 期におけるランダム化第 1 相試験で、本薬とカルボプラチン毎週投与に胸部放射線療法を同時併用した後に本薬とカルボプラチンの併用を地固めとして行う治療法の有効性を示唆する報告もある(J Clin Oncol 2005; 23:5883-5891)。

二次化学療法以降については、本薬の 3 週間隔投与法及び毎週投与法とも推奨する根拠となる臨床試験がない。

手術不能又は再発例(高齢者):

高齢者を対象とした 3 週間隔投与法及び毎週投与法のランダム化比較試験は実施されていない。しかし、高齢者であっても全身状態が良好であれば、カルボプラチン(CBDCA)と本薬 3 週間隔投与又は毎週投与法の併用療法は非高齢者と同等の効果があることが、ランダム化比較試験のサブグループ解析結果により示されていることより(Cancer 2003; 98: 779-778、J Thorac Oncol 2006; 1: 240-244) 治療法の選択肢の一つとして推奨される。

二次化学療法以降に関しては、本薬の 3 週間隔投与法及び毎週投与法とも推奨する根拠となる臨床試験がない。

術前補助療法について:

本薬の毎週投与法を用いた術前補助化学療法に関する探索的試験は実施されているものの(Am J Clin Oncol 2003; 26: 184-187) 3 週間隔投与法での有効性及び安全性も明らかにされていないことより、術前補助療法としては推奨される治療法とは言えない。

術後補助療法について：

本薬の3週間隔投与法は、海外において手術のみの群と本薬を含む術後化学療法施行群とのランダム化比較試験が実施された結果、標準的な治療法として位置付けられている(Proc Am Soc Clin Oncol 2006; 24: 7007)。一方、毎週投与法に関してはランダム化比較試験の成績が報告されておらず、臨床的な有効性については根拠が乏しいことより、推奨される治療法ではないと考えられた。

さらに機構は、申請者の記載した公表論文等に加えて、国内外のガイドライン、国際的な教科書、公表論文等の記載を検討した結果、本薬については以下のような内容が記載されていることを確認した。

国内外の臨床腫瘍医が参照する診療ガイドラインである米国 NCCN ガイドライン v.2.2008 では、申請者と同様の文献を挙げ、局所進行期に対する放射線併用化学療法や進行期患者における一次療法の選択肢の一つとして、白金製剤併用での毎週投与法レジメンを位置付けている。

世界的な臨床腫瘍学の教科書である Cancer Practice and Principle of Oncology 7th edition においては、毎週投与法の位置付けは明確にされていない。

2005年版EBMの手法による肺癌診療ガイドライン(日本肺癌学会/編)では、シスプラチンとの併用薬の一つとして本薬を挙げているが、毎週投与法の位置付けについては明確にされていない。

以上の申請者の回答及び機構の上記検討から、機構は、NSCLCの一次化学療法は、毎週投与法と3週間隔投与法との非劣性を示したランダム化比較試験は、第1相試験1試験の報告が存在するのみであり、毎週投与法の臨床的位置づけは検討段階であるものと判断した。また、二次化学療法及び術前・術後補助化学療法での本薬の使用では、毎週投与法を積極的に推奨する根拠はないと考える。

(2) BC について

機構は、BCに対する化学療法における本薬毎週投与法の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は2004年版科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1.薬物療法(日本肺癌学会/編、金原出版)、NCCN ガイドライン v.1.2007、2007年1月11日までに公表された公表論文、学会報告を調査した上で以下の内容を回答した。

手術不能又は再発例：

化学療法の適応となる転移・再発BC患者は、ホルモン療法の対象とはならないホルモン非感受性患者又はホルモン療法に不応となった患者とされている。これらの患者に対する一次化学療法又は二次化学療法として、本薬の3週間隔投与法はBC治療のキードラッグである塩酸ドキシソルピシンと生存期間が単独投与で同程度であり、生存期間でこれを上回る薬剤又はレジメンは報告されていない。また、本薬と塩酸ドキシソルピシンや塩酸ゲムシタピンとの併用療法も、一次治療又は二次治療以降の標準的な治療法として推奨される治療法である(J Clin Oncol 2003;21:588-592、J Clin Oncol 2002; 20:3114-3121、Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 510)。さらに、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤とトラスツズマブ(遺伝子組換え)の併用では心毒性の発現頻度が高いことが報告されていることから、本薬はHER2陽性BCに対してトラスツズマブ(遺伝子組換え)を投与する場合の化学療法としても推奨される(N Engl J Med 2001; 344:783-792)。

一方、本薬の毎週投与法は、単剤(J Clin Oncol 2001; 19:4216-4223)及び併用療法において、手術不能又は再発BCに対する、一次治療又は二次治療以降の標準的な治療法として推奨される投与法であるといえる。本薬の毎週投与法は、既存の3週間隔投与法と比較して、生存期間に有意差はないものの、奏効率が高く、TTPを延長する等有効性の面においても

優れており、骨髄抑制も軽度であることが報告されている (Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22: 512)。また、HER2 陽性患者においてはトラスツズマブ (遺伝子組換え) と同一の投与スケジュールで投与が可能であり、カルボプラチンも含めた 3 剤併用下での 3 週間隔投与方法とのランダム化第 3 相試験では、忍容性が高く有効性は少なくとも同程度と報告されている (The Oncologist 2004; 9: 518-527)。本薬とカペシタビン、フルオロウラシル (5-FU) 等のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤との探索的な併用試験も行われており、これら併用療法の有用性が示唆されている (J Clin Oncol 2006; 24:4384-4390)。

術前補助化学療法について：

近年、患者の QOL 向上を目指し乳房温存術が普及しており、本薬の 3 週間隔投与方法も用いて手術可能な早期 BC に対しても術前化学療法を施行することにより、腫瘍縮小効果が得られ、乳房温存率が改善されることが海外の大規模ランダム化比較試験によって明らかになっている (J Clin Oncol 1998; 16: 2672-2685、J Clin Oncol 2001; 19: 4224-4237)。さらに、術前化学療法後に病理的完全奏効 (pCR) が得られた症例では予後が良好であることも報告された (J Natl Cancer Inst Monographs 2001; 30: 96-102)。HER2 陽性の切除可能な BC に対する術前化学療法として、塩酸ドキシソルピシン/シクロフォスファミド (AC) 療法後の本薬 3 週間隔投与方法の順次投与にトラスツズマブ (遺伝子組換え) を併用することの有用性が検証され、トラスツズマブ併用で pCR 率が向上することが示された (J Clin Oncol 2005; 23: 3676-3685)。HER2 正常の場合や単独療法については推奨する根拠が明確ではないが、術後化学療法として推奨されている AC 療法後の本薬 3 週間隔投与方法の成績を根拠として術前化学療法の選択肢とすることもできると考える。一方、毎週投与方法に関しては、後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後での 3 週間隔投与方法との比較が行われ、発熱性好中球減少症が少なく pCR 率と乳房温存率が高いことが報告されている (J Clin Oncol 2005; 23: 5983-5992)。トラスツズマブ (遺伝子組換え) との併用に関しては、毎週投与方法の直接の根拠を示す成績はない。

術後補助化学療法について：

BC の術後補助化学療法は、リンパ節転移陽性又は腫瘍径が 1cm を超える場合及びリンパ節転移陰性でホルモン受容体陰性の腫瘍径が 1cm を超える場合に推奨されている。本薬の有効性については、3 週間隔投与方法にて幾つかのランダム化比較試験が実施されており、AC 療法後の本薬 3 週投与は標準的な治療法として推奨されている (J Clin Oncol 2005; 23: 30-40、J Clin Oncol 2005; 23: 3686-3696、J Clin Oncol 2003; 21: 976-983)。また、HER2 陽性の場合にはトラスツズマブ (遺伝子組換え) との併用が推奨される (N Eng J Med 2005; 353: 1673-1684)。本薬の毎週投与方法による術後補助療法は、海外において大規模ランダム化比較試験が実施されており、本薬の 3 週間隔投与方法、ドセタキセル水和物の 3 週間隔投与方法との比較で無病生存率に差がないことが示され、忍容性も高い投与方法であることが報告されている (The 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium: Abstract 48)。

さらに機構は、申請者の記載した公表論文に加えて、国内外のガイドライン、国際的な教科書、公表論文等の記載を検討した結果、本薬については以下のような内容が記載されていることを確認した。

米国 NCCN ガイドライン v.2.2007 では、術後補助化学療法、手術不能又は再発例において代表的な併用療法でのレジメンの一つとして用いられる方法として毎週投与方法を位置付けていることを確認したが、術前補助化学療法としては明確な記載はされていなかった。

Cancer Practice and Principle of Oncology 7th edition では、本薬の毎週投与方法は転移性乳癌における代表的な使用方法の一つとして挙げられているが、術前・術後補助化学療法におけるレジメンとしては明確な記載はされていなかった。

日本乳癌学会「乳がん診療ガイドライン 2007年版」では、乳癌治療に関するレジメンの

一つとして毎週投与方法が記載されていた。術後補助化学療法については、「3週間隔投与方法と毎週投与方法のどちらを使用するかは結論が出ていない」との記載がされていた。

以上の申請者の回答及び機構の上記検討から、機構は、本薬の毎週投与方法は、既に、進行又は再発のBCの化学療法においては代表的なレジメンとして、また、術後補助化学療法においても、少なくとも選択肢の一つとして、広く国内外において認知されており、3週間隔投与方法と同一の位置付けが得られているものとする。ただし、術前補助化学療法においては、毎週投与方法を積極的に推奨するだけの根拠は明かではないと判断した。

4) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、上記1)から3)の検討より、本薬の毎週投与方法は、有効性及び安全性が認められ、「非小細胞肺癌、乳癌」に対して今般の申請用法・用量を設定することは可能と判断した。

5) 製造販売後の対応について

機構は、3週間隔投与方法と毎週投与方法とが設定されることにより、本薬の1回あたりの用量、本薬の投与時間を誤る等の医療過誤が起こることが懸念されることから、このようリスクに対してどのような安全対策が必要であるとするのか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3週間隔投与方法と毎週投与方法の使分けについて、対象疾患及び用法・用量を主記載とした注意喚起の文書、また本薬の1回投与量、使用輸液量、投与時間、投与間隔(休薬期間)を明確に記載した比較表を作成し、医療従事者に対して情報伝達を行うことを予定している。

機構は回答を了承した。

また申請者は、製造販売後の調査として使用成績調査の実施を予定していることを説明し、重点的に末梢神経障害、呼吸器系障害、関節痛、過敏症、眼障害を調査すること、調査を予定する症例数としては、0.1%の頻度で発現する未知の副作用を95%の信頼性で検出する症例数として、NSCLC患者及びBC患者各1,500例、計3,000例と設定することを説明した。さらに間質性肺炎等の肺障害がみられた症例をさらに詳細に検討するため、別途特定使用成績調査も実施する計画であることを説明した。

機構は、製造販売後の調査については、特に注意すべき有害事象である間質性肺疾患についての調査を実施することは適切であるとする。機構は、本薬の毎週投与方法では、3週間隔投与方法と比較して、発現頻度に差異のある有害事象は認められるものの、毎週投与方法で新たに注意すべき重篤な有害事象はないと考えており、間質性肺疾患以外に、製造販売後に特に検討すべき事項の有無については、専門協議で議論を行いたい。

4.4. 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する試験成績」の項に記載したが、評価資料として提出された臨床試験における死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

なお、本項においては、自覚症状として認められた有害事象及び副作用と、臨床検査値異常変動として認められた有害事象及び副作用を分けて記載する。

1) 国内第 相試験 (試験番号 CA139-349、評価資料)

自覚症状における有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象(副作用)は15例全例に発現した。主な有害事象は、脱毛症14例(93.3%)、感覚減退12例(80.0%)、疲労9例(60.0%)、食欲不振及び関節痛6例(40.0%)、癌疼痛、咳嗽及び発疹5例(33.3%)、下痢、頭痛、不眠症、呼吸困難、喀血及び色素沈着障害4例(26.7%)、便秘、悪心、胸部不快感、浮腫及び潮紅3例(20.0%)であった。主な副作用は、脱毛症93.3%(14/15例)、感覚減退73.3%(11/15例)、疲労53.3%(8/15例)、関節痛40.0%(6/15例)、食欲不振33.3%(5/15例)、筋痛、発疹及び色素沈着障害26.7%(4/15例)、便秘、下痢及び浮腫20.0%(3/15)

例)であった。Grade3以上の副作用はみられなかった。重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常変動は15例全例に認められた。主なものとしてヘモグロビン減少及び白血球減少15例(100.0%)、ヘマトクリット減少14例(93.3%)、C-反応性蛋白増加及び白血球減少13例(86.7%)、リンパ球減少及び総蛋白減少11例(73.3%)、好中球減少10例(66.7%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加9例(60.0%)、血中ブドウ糖増加及び血中乳酸脱水素酵素増加8例(53.3%)、血中アルブミン減少7例(46.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中カリウム増加4例(26.7%)、血中アルカリホスファターゼ増加3例(20.0%)等であった。このうち白血球減少2例、リンパ球減少3例及び好中球減少2例はGrade3以上であった。

本試験においては、実施計画書に定めたDLTは発現しなかったが、120mg/m²群では4/6例に末梢神経障害による投与中止、及び2/6例中に白血球数減少(Grade3)による投与延期が認められた。

2) NSCLC に対する第 相試験 (試験番号 CA139-373、評価資料)

自覚症状の有害事象及び副作用は61例全例に認められ、Grade3以上の有害事象及び副作用はそれぞれ28例(45.9%)及び18例(29.5%)に認められた。主な有害事象(発現頻度10%以上)及び副作用は下表のとおりであった。

主な有害事象(発現頻度10%以上)及び副作用(CA139-373試験)

	有害事象(例数(%))		副作用(例数(%))	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	29(47.5)	2(3.3)	28(45.9)	2(3.3)
下痢	20(32.8)	2(3.3)	18(29.5)	2(3.3)
便秘	15(24.6)	2(3.3)	10(16.4)	1(1.6)
嘔吐	12(19.7)	2(3.3)	12(19.7)	2(3.3)
口内炎	7(11.5)		6(9.8)	
疲労	47(77.0)	3(4.9)	44(72.1)	2(3.3)
発熱	17(27.9)		11(18.0)	
無力症	6(9.8)	2(3.3)	5(8.2)	1(1.6)
肺炎	12(19.7)	6(9.8)	6(9.8)	2(3.3)
鼻咽頭炎	8(13.1)	1(1.6)	5(8.2)	
体重減少	7(11.5)	1(1.6)	6(9.8)	1(1.6)
食欲不振	16(26.2)	2(3.3)	16(26.2)	2(3.3)
関節痛	24(39.3)		24(39.3)	
筋痛	21(34.4)		20(32.8)	
感覚減退	43(70.5)	3(4.9)	43(70.5)	3(4.9)
不眠症	12(19.7)		6(9.8)	
咳嗽	11(18.0)		1(1.6)	
脱毛症	53(86.9)		53(86.9)	
発疹	20(32.8)	1(1.6)	19(31.1)	1(1.6)
高血圧	11(18.0)	1(1.6)	9(14.8)	1(1.6)
潮紅	8(13.1)		6(9.8)	

臨床検査値異常変動は59/61例(96.7%)に認められ、Grade3以上のものは22/61例(36.1%)に認められた。頻度の高い臨床検査値異常変動は、C-反応性蛋白増加48例(78.7%)、ヘモグロビン減少46例(75.4%)、赤血球数減少41例(67.2%)、白血球数減少36例(59.0%)、好中球数減少34例(55.7%)、血中乳酸脱水素酵素増加27例(44.3%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加24例(39.3%)、血中アルブミン減少及び白血球数増加21例(34.4%)、総蛋白減少19例(31.1%)、血小板数増加17例(27.9%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数増加16例(26.2%)、血中カリウ

ム増加 13 例 (21.3%)、血中尿素増加 12 例 (19.7%)、血中アルカリホスファターゼ増加 11 例 (18.0%)、血中ナトリウム減少 10 例 (16.4%)、血中蛋白陽性 8 例 (13.1%) 等であった。このうち Grade 3 以上であったのは好中球数減少 12 例 (19.7%)、白血球数減少 8 例 (13.1%) 等であった。

重篤な有害事象は 10/61 例 17 件に発現し、間質性肺疾患 2 例 (2 件)、無気肺 2 例 (2 件)、無力症、痙攣、喀血、白血球数減少、好中球数減少、イレウス、大腿ヘルニア、下痢、食欲不振、悪心、嘔吐、胃潰瘍及び肺炎が各 1 例 (1 件) であった。このうち間質性肺疾患 2 件、無力症、下痢、白血球数減少、好中球数減少、食欲不振、悪心、嘔吐及び胃潰瘍の計 10 件は治験薬との因果関係は否定できないとされた。

有害事象により本薬の投与を中止した症例は 20/61 例であり、原因となった有害事象 16 件の内訳は神経毒性 7 件、間質性肺炎 2 件、肺化膿症 1 件、イレウス・脱水 1 件、食欲不振 1 件、皮疹 1 件、頭痛・関節痛・顔面紅潮 1 件、感染症 1 件、好中球減少性発熱 1 件、倦怠感 1 件、肺炎 1 件、薬剤によると思われる肺炎 1 件、薬剤によると思われる器質化肺炎 1 件であった。

3) BC に対する第 相試験 (試験番号 CA139-371、評価資料)

自覚症状の有害事象及び副作用は 69 例全例に認められ、うち Grade 3 以上であった有害事象及び副作用はそれぞれ 23 例 (33.3%) 及び 17 例 (24.6%) であった。主な有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

主な有害事象 (発現頻度 10% 以上) 及び副作用 (CA139-371 試験)

	有害事象 (例数 (%))		副作用 (例数 (%))	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	35 (50.7)	3 (4.3)	30 (43.5)	1 (1.4)
下痢	32 (46.4)		25 (36.2)	
便秘	20 (29.0)	2 (2.9)	18 (26.1)	2 (2.9)
口内炎	18 (26.1)		18 (26.1)	
嘔吐	16 (23.2)	2 (2.9)	13 (18.8)	1 (1.4)
疲労	52 (75.4)	2 (2.9)	52 (75.4)	2 (2.9)
浮腫	25 (36.2)	1 (1.4)	24 (34.8)	1 (1.4)
無力症	9 (13.0)		9 (13.0)	
発熱	8 (11.6)		7 (10.1)	
鼻咽頭炎	31 (44.9)		22 (31.9)	
膀胱炎	8 (11.6)		8 (11.6)	
体重増加	13 (18.8)		11 (15.9)	
体重減少	11 (15.9)		8 (11.6)	
食欲不振	11 (15.9)	2 (2.9)	10 (14.5)	1 (1.4)
筋痛	38 (55.1)		38 (55.1)	
関節痛	36 (52.2)		36 (52.2)	
感覚減退	62 (89.9)	4 (5.8)	62 (89.9)	4 (5.8)
味覚異常	16 (23.2)		16 (23.2)	
浮動性めまい	10 (14.5)	1 (1.4)	10 (14.5)	1 (1.4)
頭痛	8 (11.6)		6 (8.7)	
脱毛症	67 (97.1)		67 (97.1)	
発疹	31 (44.9)	1 (1.4)	29 (42.0)	1 (1.4)
爪の障害	29 (42.0)		29 (42.0)	
そう痒症	11 (15.9)		10 (14.5)	
紅斑	7 (10.1)		6 (8.7)	
高血圧	11 (15.9)	1 (1.4)	8 (11.6)	
潮紅	8 (11.6)		6 (8.7)	
ほてり	7 (10.1)		6 (8.7)	

臨床検査値異常変動は 67/69 例 (97.1%) に認められ、Grade 3 以上の異常変動は 33 例 (47.8%) に認められた。主な臨床検査値異常変動は、白血球数減少 63 例 (91.3%)、好中球数減少 62 例 (89.9%)、ヘモグロビン減少 55 例 (79.7%)、C-反応性蛋白増加 46 例 (66.7%)、赤血球数減少 37 例 (53.6%)、血中乳酸脱水素酵素増加 33 例 (47.8%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 32 例 (46.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 31 例 (44.9%)、血中アルブミン減少 18 例 (26.1%)、血中アルカリホスファターゼ増加 17 例 (24.6%)、血中蛋白陽性 14 例 (20.3%)、血中ナトリウム減少 13 例 (18.8%)、総蛋白減少 12 例 (17.4%)、血中カリウム増加 11 例 (15.9%)、血中ビリルビン増加 10 例 (14.5%)、血小板数増加 9 例 (13.0%)、血中カルシウム減少 8 例 (11.6%)、白血球数増加 7 例 (10.1%) であった。このうち Grade 3 以上であったものは、好中球数減少 26 例 (37.7%)、白血球数減少 22 例 (31.9%) 等であった。

重篤な有害事象は 13/69 例 25 件に発現し、悪心 2 例 (4 件)、嘔吐 3 例 (3 件)、呼吸困難 2 例 (2 件)、浮動性めまい 1 例 (2 件)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、病的骨折、サルモネラ菌性胃腸炎、感染、疲労、頭痛、敗血症、意識消失、低血圧、低酸素症、感覚減退、間質性肺疾患、糖尿病及び肺臓炎が各 1 例 (1 件) 報告された。このうち悪心 2 件 (1 例)、嘔吐、浮動性めまい、呼吸困難、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、敗血症、意識消失、低血圧、低酸素症、疲労、感覚減退及び間質性肺疾患の各 1 件は治験薬との因果関係は否定されなかった。

有害事象により本薬の投与を中止した症例は 15/69 例であり、原因となった有害事象 16 件の内訳は神経毒性 6 件、浮腫 3 件、肝機能障害 1 件、間質性肺炎 1 件、カリニ肺炎 1 件、敗血症 1 件、呼吸困難 1 件、前投薬に伴う意識レベル低下 1 件、死亡 1 件であった。

・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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に大きな問題は認められなかったことから、提出された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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の医療機関において治験審査委員会の運営の不備、原資料と症例報告書の不整合 (以上、治験実施医療機関) 及びこれらの事項に対するモニタリング手順書の不遵守による未確認 (以上、治験依頼者) が認められたものの、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請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。

・総合評価

以上の検討から、機構は申請用法・用量での本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 本薬の有効性及び臨床的位置付けの判断について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告(2)

平成 19 年 11 月 13 日作成

・品目の概要

[販売名] タキソール注射液 30mg、同 100mg
[一般名] バクリタキセル
[申請者] ブリストル製薬有限公司(現 ブリストル・マイヤーズ株式会社)
[申請年月日] 平成 18 年 8 月 31 日

・審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

(1) 非小細胞肺癌(NSCLC)について

化学療法未治療例又は 1 レジメンの化学療法施行後の、進行又は再発の NSCLC 患者を対象とした第 Ⅲ 相試験(CA139-373 試験)の結果、本薬毎週投与法の奏効割合は 32.8%(20/61 例)であり、内訳は未治療例で 34.0%(18/53 例)、既治療例で 25.0%(2/8 例)であった。なお、申請者は、当該試験は主に未治療例(白金製剤を含む治療が適応とされない症例、機構注:白金製剤の適応の有無は試験実施計画書の組入れ基準に規定されていない。)を対象に実施したものである旨を説明している。

機構は、白金製剤の使用が選択されない患者を主な対象として実施された CA139-373 試験の結果、毎週投与法での本薬単独投与の全生存期間(Overall Survival: OS)に及ぼす影響や、他の抗悪性腫瘍剤との位置付けは不明であり、得られた情報は極めて限られているものの、当該対象患者において一定の奏効割合が確認されたこと、当該奏効割合は既承認の 3 週間隔投与法と比較して劣る結果ではないと考えられること、薬物動態学的観点からは、3 週間隔投与法と毎週投与法では 3 週間あたりの総曝露量に差がなく(「審査報告(1)」4.2 臨床薬理に関する資料)の項参照)、薬効薬理学的にも有効性が期待できることから、本薬の NSCLC 患者における毎週投与法の有効性は期待できると判断した。

しかしながら、審査報告書(1)作成後に、申請者より、以下のような回答が提出されたため、機構は、本薬の NSCLC 患者に対する有効性について、下記のように再検討を行なった。

審査報告(1)作成時点で照会中であった、CA139-373 試験に組み入れられた患者のうち白金製剤使用歴のない 59 例について、白金製剤が使用されなかった理由について、申請者より以下の旨の回答が提出された。

白金製剤未使用の理由に関するデータは取得しておらず、医療機関に調査を依頼していない現状では、個々の症例における理由の詳細は不明であるが、腎機能、造血機能、聴覚障害の有無、Performance Status(PS)、年齢に関して考察を行った結果、70 歳以上 19 例、PS 2 の 3 例、突発性難聴合併症 1 例(機構注:1 例は PS 2 かつ 70 歳以上)については、患者の状態により白金製剤の使用が回避された可能性があると考えられた。しかし、70 歳以上の 19 例のうち 3 例では、後治療として白金製剤を含む治療が行われていた。

当該試験に組み入れられた白金製剤使用歴のない症例のうち後治療として白金製剤を含む化学療法が行われた症例が 20/59 例(33.9%)認められた。当該 20 例では、本試験開始時の段階であっても、白金製剤を含む化学療法が実施可能であった可能性が高く、医学的な理

由以外の理由で白金製剤が使用されなかった可能性が高い。当該患者 20 例での、試験開始時において白金製剤が使用されなかった理由を考察した結果、1 例では患者の経済的理由が推測された。また、CA139-373 試験は既に NSCLC を効能・効果として 3 週間隔投与法にて承認されている薬剤の試験であったために、標準的な化学療法施行前の患者を対象として、試験的治療が無効となった場合には標準的な化学療法に切り替えるデザインの試験 (window of opportunity trial) と同様の概念に基づいて、患者が登録された可能性が否定できないと考える。

機構は、申請者の述べる「window of opportunity trial の概念に基づいて患者が登録された可能性」については、試験実施計画書と乖離した内容での臨床試験が実施されていたことを意味するものであり、考察は適切ではないと考える。

また、機構は、後治療として白金製剤を含む化学療法が実施された 20 例での後治療を確認した結果、3/20 例では、本薬とカルボプラチンが併用されていた (下表参照)。

登録番号	サイクル数	本薬の総投与量 (mg/m ²)	Stage	後治療	RECIST	転帰	生存日数
A03	1	300 [投与回数 3]	期	CDDP、VNB	PR	死亡	514
A11	1 2	600 [投与回数 6] 300 [投与回数 3]	期	CDDP、VNB	SD	生存	233+
A13	1	100 [投与回数 1]	期	CBDCA、GEM	NE	生存	504+
A22	1 2 3	600 [投与回数 6] 600 [投与回数 6] 600 [投与回数 6]	期	CBDCA、本薬	PR	死亡	429
A23	1	200 [投与回数 2]	期	CBDCA、本薬	NE	死亡	144
A24	1	600 [投与回数 6]	期	CDDP、VNB	SD	生存	324+
A25	1	200 [投与回数 2]	期	CDDP、VNB	NE	死亡	122
A30	1 2	600 [投与回数 6] 200 [投与回数 2]	B 期	CBDCA、塩酸 イリノテカン	SD	生存	362+
A31	1 2	600 [投与回数 6] 500 [投与回数 5]	B 期	CBDCA、DTX	PR	生存	271+
A32	1	600 [投与回数 6]	期	CDDP、DTX	PD	死亡	187
A33	1 2 3	500 [投与回数 5] 600 [投与回数 6] 100 [投与回数 1]	B 期	CDDP、GEM	PR	生存	310+
A35	1 2 3	500 [投与回数 5] 600 [投与回数 6] 300 [投与回数 3]	期	CBDCA、本薬	PR	生存	248+
A36	1 2	500 [投与回数 5] 600 [投与回数 6]	B 期	CBDCA、DTX	PR	生存	324+
A37	1 2	600 [投与回数 6] 100 [投与回数 1]	期	CBDCA、GEM	SD	生存	222+
A38	1	500 [投与回数 5]	期	CDDP、GEM	PD	生存	175+
A41	1 2	600 [投与回数 6] 200 [投与回数 2]	期	CDDP、GEM	SD	生存	120+
A48	1 2	600 [投与回数 6] 600 [投与回数 6]	期	CBDCA、GEM	PR	生存	224+
A49	1	600 [投与回数 6]	期	CDDP、GEM	PD	生存	92+
A54	1 2	600 [投与回数 6] 180 [投与回数 2]	B 期	CDDP、GEM	SD	生存	115+
B08	1 2	440 [投与回数 5] 160 [投与回数 2]	術後 再発	CDDP、GEM	SD	生存	205+

CDDP: シスプラチン、CBDCA: カルボプラチン、GEM: 塩酸ゲムシタピン、DTX: ドセタキセル水和物
VNB: 酒石酸ビノレルビン

機構は、CA139-373 試験は、「白金製剤を含む治療が適応とされない症例を対象として実施した試験である」とする申請者の説明内容とは乖離していると判断せざるをえず、当該試験で得られた奏効割合の臨床的意義は不明であると判断した。

以上より、機構は、CA139-373 試験に組み入れられた患者集団で得られた奏効割合の臨床的意義は不明であると判断し、今回提出された資料において、本薬の毎週投与法の NSCLC 患者における有用性は示されていないと判断した。

この機構の判断に対して、申請者は以下の内容を回答した。

NSCLC に対する毎週投与法は 3 週間隔投与法と同様の有用性が得られる可能性があることを否定するデータは得られていないと考えるが、本承認申請においては毎週投与法の適応は NSCLC 患者を対象から削除し、BC に限ることとする。

機構は、毎週投与法の適応を BC に限るとした申請者の回答を了承した。

(2) 乳癌 (BC) について

手術不能で、1 レジメンの化学療法が無効な初発進行例、術後補助化学療法後の再発例又は再発後の化学療法が無効の BC 患者を対象とした第 Ⅲ 相試験 (CA139-371 試験) の結果、奏効割合は 44.9% (31/69 例) であった。

機構は、毎週投与法での有効性は奏効割合に関する情報に留まるものの、奏効割合は既承認用法・用量に比して特段劣る結果ではないこと、薬物動態学的観点からは、既承認用法・用量である 3 週間隔投与法と毎週投与法で 3 週間あたりの総曝露量に差がなく (審査報告 (1)「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照)、薬効薬理学的にも有効性が期待できることから、本薬の有効性は期待できると判断した (BC における臨床的位置付けについては、審査報告 (2)「本薬の臨床的位置付けについて」の項参照)。

専門協議において、機構の判断は支持された。

2) 安全性について

機構は、本薬の毎週投与法での安全性は、既承認用法・用量である 3 週間隔投与法と比較して特段の新たな問題点はなく、許容可能な範囲であると考えた。しかし、機構は、骨髄抑制及び神経毒性については、3 週間隔投与法と同様に注意が必要であること、間質性肺疾患については、3 週間隔投与法よりも発現頻度が高い可能性があり、臨床試験では重篤例も認められること、重篤度は低いものの、爪の障害、浮腫及び眼の障害は、3 週間隔投与法に比較し毎週投与法で発現頻度が明らかに増加していること、については医療現場に情報提供を行い、慎重な使用を促す必要があると考えた。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員より支持され、委員より下記の意見も出された。

- ・ 神経毒性は、本薬の DLT であり、毎週投与法で重篤な神経毒性の頻度が増すとの報告 (Proc Am Soc Clin Oncol 2007; 25:516、Grade 3/4 末梢神経障害：3 週間隔投与法 5%、毎週投与法 8%) もあることから、3 週間隔投与法よりも慎重に使用する必要がある。
- ・ 関節痛・筋痛・過敏症に関しても 3 週間隔投与法と同様に留意する必要があることを情報提供する必要がある。
- ・ 爪、浮腫、眼の症状に関しては、慎重な使用は必要ではあるものの、重篤な毒性の出現は増えないことから、骨髄抑制、神経毒性、間質性肺疾患に特に注意を促すことが可能な注意喚起の方策とする必要がある。

機構は、申請者に対し、製造販売後においては、毎週投与法が 3 週間隔投与法と比較して安全性が優れているとする情報提供をしないよう指示した。また、特に、重篤となり得る有害事象である骨髄抑制、神経毒性及び間質性肺疾患については、毎週投与法においても留意して使用する必要がある旨を医療現場に適切に情報提供するよう指示した。

3) 用法・用量について

機構は、国内第 相試験及び第 相試験での検討の結果、第 相試験で用いられた本薬の用法・用量（1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する）を設定することは適切と判断した（機構注：審査報告(1)作成段階においては、NSCLCにおいても申請用法・用量の追加は可能と判断したが、審査報告(2)「1)有効性について」の項で記載した理由で、現段階ではNSCLCについての申請用法・用量の追加は適切でないと判断している。）

用法・用量に関する機構の判断は専門委員より支持された。

専門協議において、国内第 相試験で用いられた用法・用量を設定することは妥当であると考え、公表論文等ではこれと異なる用法・用量（週1回3週投与後1週休薬等）についても報告されていることから、申請用法・用量の承認後は一時的に医療現場での混乱が起きる可能性が懸念されるとの指摘がなされた。

機構は、申請用法と公表論文等で記載されている投与スケジュールと内容が異なることによって国内医療現場で混乱を招く懸念はないか申請者の見解について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ガイドラインや公表論文等で記載されている本薬の投与スケジュールは、既承認の3週間隔投与法以外に、「3週連続投与後2週間休薬」、「6週連続投与後2週間休薬」、「12週連続投与」、「24週連続投与」、「毎週投与」等がある。申請用法は「週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。」と設定しており、投与週数や休薬週数が公表論文等で報告されている従来の用法と異なる場合は、医療現場での混乱を招く可能性が否定できないと考える。承認後においては、毎週投与法の用法・用量の周知徹底を目的として、連続投与週数及び休薬期間等を明確に記載した注意喚起の文書を迅速に作成し、医療従事者に対して情報伝達を行うことを予定している。

機構は、申請者の回答を了承したが、公表論文、国内外のガイドライン、国際的な教科書等でのBCに対する本薬の毎週投与法の用法・用量に関する記載内容は以下のとおりであり、医療現場においては様々な変法が用いられる可能性はあると考えることから、適正使用を推進する情報伝達・提供に当たっては、BCで検討したCA139-371試験の結果を情報提供し、申請用法・用量と他の用法・用量とを比較したデータがないことも含めて、正確に提供する必要があると考える。

- ・ 日本乳癌学会「乳がん診療ガイドライン 2007年版」：AC療法後に本薬毎週投与法80（～100）mg/m²を12サイクルとの記載がされているが、投与期間中の休薬に関する記載はない。
- ・ 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology, v.2.2007では、BCでの術後補助化学療法ではAC療法後に本薬毎週投与法80mg/m²を12週間との記載（休薬に関する記載はない） 転移性BCでは 単剤の毎週投与法で80mg/m²の記載（休薬に関する記載はない） 併用療法での本薬毎週投与法での使用として本薬80mg/m²の3週投与1週休薬の記載と、トラスツズマブ（遺伝子組換え）との併用時の本薬毎週投与法での使用として本薬80～90mg/m²（休薬に関する記載はない）が記載されている。
- ・ Cancer Practice and Principle of Oncology 7th editionでは、転移性BCの化学療法におけるレジメンの一つとして毎週投与法で80-100mg/m²が示され、休薬に関する記載はない。

また、専門協議において、申請用法・用量について、専門委員より以下の指摘がなされた。

- ・ 申請用法・用量に設定されている投与時に使用するフィルターの種類に関する内容は3週間隔投与法と毎週投与法で共通した事項であり、整理することが望ましい。

- ・ 申請用法・用量に設定されている前投薬の種類とその投与法は国内臨床試験で検討された内容であるが、海外添付文書に記載されている内容と一致したのではなく、前投薬の一つの事例として扱うことが適切であると考えられる。

機構は、本薬の国内使用実績は蓄積されており、医療現場では前投薬の必要性等の理解は十分に浸透していると考ええる。また、点滴溶液の調製方法と使用容器・器具、投与時に使用するフィルターの種類及び前投薬の投与法に関する記載内容は、本薬を投与するにあたっての、安全管理上の注意事項であると考ええる。したがって、機構は、申請用法・用量からこれらの内容を削除・整理し、用法・用量に関連する使用上の注意及び適用上の注意の項に当該内容を記載することが適切であると判断した。また、既承認の用法・用量に設定されている点滴溶液の調製方法と使用容器・器具、投与時に使用するフィルターの種類、前投薬の投与法に関する記載についても、今回の承認申請において併せて記載整備することが適切であると判断した。

以上の検討を踏まえ、機構は、BCのみについて本薬毎週投与法の用法・用量を設定し、点滴溶液の調製方法と使用容器・器具、投与時に使用するフィルターの種類及び前投薬の投与法に関する記載は、用法・用量から削除し、用法・用量に関連する使用上の注意の項等において注意喚起すること、申請用法は週1回6週間連続投与後2週間休薬であり、「毎週投与法」の表現を行った場合には休薬なしに7日毎に投与を継続するとの誤解を与える可能性があることと判断し、用法・用量において「毎週投与法」の記載は行わないこと、を指示し、申請者はこれらを了解した。

4) 臨床的位置付けについて

機構は、BCにおける本薬毎週投与法については、海外の医療現場での使用実績が豊富であり、比較的多くの臨床試験成績等が公表されている状況と判断しており、特に手術不能又は再発のBC患者での治療においては、代表的なレジメンとして既に位置付けられているものと考えた。一方、NSCLCにおける本薬毎週投与法の臨床的位置付けについては、奏効割合を主要評価項目とした海外臨床試験(研究者主導の臨床試験)で3週投与法に対する非劣性であったことを示す臨床試験結果が公表されているものの、限られた文献情報に留まっており、現時点では3週間隔投与法に置き換わり使用されているまでの状況には至っていないと判断した。

これらの機構の判断は専門委員より支持された。

なお、専門委員より、NSCLCにおける一次化学療法での3週間隔投与法と毎週投与法のランダム化第 相試験 (Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22: 7017、Clin Lung Cancer 2006; 7: 338-343) について、結果を明確に記載する必要があるとの専門委員の指摘が得られた。機構は、NSCLCにおける一次化学療法での3週間隔投与法と毎週投与法のランダム化第 相比較試験のうち、Belani *et al.*の報告 (Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22: 7017) では、OSに対する毎週投与法の優越性検証を目的として計画された試験であるが、有意差は認められず仮説は検証されていないこと、また、Schuette *et al.*の報告(Clin Lung Cancer 2006; 7: 338-343) では、奏効割合に関して毎週投与法の3週間隔投与法に対する非劣性が検証されているのみであることを確認している。したがって、機構は、審査報告(1)においては、NSCLCについては「毎週投与法と3週間隔投与法との非劣性を示したランダム化比較試験は、第 相試験1試験の報告が存在するのみであり、毎週投与法の臨床的位置付けは検討段階であるものと判断した。」との記載を行っている。

5) 製造販売後の検討事項について

機構は、間質性肺疾患については、3週間隔投与法でも既知の有害事象ではあるものの、毎週投与法で発現頻度が上昇する可能性があることから(審査報告書(1)「安全性について」

の項参照) 製造販売後に当該有害事象について調査を実施することは適切であると判断した。しかし、他の有害事象については、3週間隔投与方法と比較して発現頻度に差異のある有害事象は認められるものの、既知の副作用であり、本薬の使用実績から判断して管理可能と考え、新たに安全性に関して特段検討が必要な事項は現時点ではないと考えた。

専門協議において、検討すべき事項の有無について議論を行った結果、特に注意すべき有害事象であり毎週投与方法で発現頻度が上昇する可能性がある間質性肺疾患について、BC及びNSCLC患者を対象に、調査を実施することが適切であるとした意見、本薬は既に多くの使用実績があり、製造販売後調査の実施による医療機関の負担と当該調査から得られる情報がどの程度活用できるかについて考え合わせると、特段調査を実施するまでの必要はない、との意見が得られた。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、間質性肺疾患については極めて慎重に留意して使用する必要はあると考えるものの、現時点において直ちに本薬毎週投与方法の使用者例を把握して間質性肺疾患の発現頻度等を調査する必要性は乏しいと判断した。機構は、本薬の毎週投与方法使用にあたっての間質性肺疾患の発現に関する注意喚起を徹底し、間質性肺疾患の発現例の報告例が蓄積した場合には、改めて更なる調査実施の必要性を検討することが妥当であると判断した。

6) その他

申請者は、間質性肺疾患発現の危険因子の考察結果として、日本人症例では65歳以上の高齢者、肺疾患の合併症又は既往を有する症例、男性で間質性肺疾患が多かったと説明している(審査報告書(1)「4.3.3 安全性について」の項参照)。機構は、申請者の解析は、イベント発現例のみを対象として患者背景因子を考察しているため、不適切な解析であると考える。

また、NSCLCを対象とした第 相試験(CA139-373 試験)において、重篤な間質性肺炎が2/20例で報告されたため、症例登録が一時中止され、間質性肺疾患を合併する症例を除外するよう実施計画書の変更がなされている。具体的な変更内容は以下のとおりである。

項目	改訂前	改訂後
除外基準	胸部単純X線写真にて明らかな、あるいは臨床症状のある間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症を有すると認められる症例。	胸部画像診断において明らかな、あるいは臨床症状のある間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症を有すると認められる症例。
投与中止基準	Grade 2 以上の間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症及び重症感染症が発現した場合	Grade 1 以上の間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症及び重症感染症の所見が認められた場合
コース内評価	各コース2~6週目の検査は必須。 各コース7週目(休業週)の検査はオプション	各コース7週目(休業週)の検査も必須
臨床検査	(7週目も含めた毎週の検査に右項目を追加)	血清免疫学検査(CRP): 毎週必須 PaO ₂ : 咳、息切れ等の呼吸器症状が発現した場合には必要に応じて実施する

非重篤例を含めCA139-373試験では当該2例以降に間質性肺疾患は報告されず、NSCLCでは最終的に2/61例、BCでは1/69例、小細胞肺癌1/15例に間質性肺疾患が認められ、承認申請時に提出した毎週投与方法による第 相試験では計4/181例に間質性肺疾患が認められた。

7) 申請資料の不備等について

20 年 月の承認申請時に提出された資料について、2,000を超える誤記、図表の間違い等があることが審査途中で明確となり、名称変更承認後に当該申請の取下げ願が提出された(審査報告(1)「1.2 開発の経緯等」の項参照)。申請資料にこのような膨大な誤記、図表の間違い等が認められたことは、申請資料の品質管理・品質保証の徹底がなされずに申請されていると言っても過言ではないと考える。

今回は、申請者により申請資料の品質について調査・確認が新たに行われ、2006年8月に再度承認申請がなされたものであり、再申請までの期間、本薬の毎週投与法の承認審査は約1年間停止せざるを得ない状況となり、患者や医師が毎週投与法を治療の選択肢の一つとする機会を大幅に遅延させた申請者の責任は極めて重大であると考えます。

今後、申請者は申請資料にかかる品質管理・品質保証の重要性をより認識し、適切な体制整備を速やかに実施するべきと考えます。

・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製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (追加変更なし)

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌

[用法・用量] (下線部追加部分)

卵巣癌、非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌にはA法を使用し、乳癌にはA法又はB法を使用する。

A法：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。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2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、患者の状態により適宜減量する。

[警告] (下線部変更部分)

- (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・用量に関連する使用上の注意＞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（重篤な副作用の項参照）。

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] (変更なし)

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。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加変更部分)

(1) 投与時

1) 本剤投与時、A 法では 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こと。B 法では 250mL の 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1 時間かけて点滴静注すること。

2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、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。

3) 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。

4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にもろ過網 (面積の小さなフィルター) が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。

5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1 滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。

— 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。

— 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

(2) 前投薬

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。

1) A 法

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 分前までに投与を終了するように、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 分前までに投与を終了するように、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 分前までに投与を終了するように、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) B 法

本剤投与約 30 分前までに投与を終了するように、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 8mg) 及び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、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) を経口投与すること。

デキサメタゾンは初回投与時 8mg とし、次回投与時までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は临床上特に問題のない過敏症状の場合は、2 週目の投与より半量 (4mg) に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低 1mg まで減量し投与してもよい。

(3) 本剤の投与にあたっては、投与法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。

- 1) A 法：白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。
- 2) B 法：各クールを開始する際（初回クールを含む）、投与前の臨床検査で白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

減量の目安

投与方法	減量段階	投与量
A 法	通常投与量	$210\text{mg}/\text{m}^2$
	1 段階減量	$180\text{mg}/\text{m}^2$
	2 段階減量	$150\text{mg}/\text{m}^2$
	3 段階減量	$135\text{mg}/\text{m}^2$
B 法	通常投与量	$100\text{mg}/\text{m}^2$
	1 段階減量	$80\text{mg}/\text{m}^2$
	2 段階減量	$60\text{mg}/\text{m}^2$

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髓抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

審査報告(1)の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
9	8	虚血性心疾患（因果関係は否定できない）	虚血性心疾患（因果関係不明）
9	下 19	本試験において、	本試験において、最終投与 30 日以内の死亡は 1 例認められ、死因は腫瘍死（因果関係なし）とされた。また、
10	下 11	PR 26 例、CR 2 例	PR 28 例、CR 3 例
12	下 8	発疹〔毎週投与法 28/181 例（15.5%）、3 週間隔投与法 40/373 例（10.7%）〕	発疹〔毎週投与法 68/181 例（37.6%）、3 週間隔投与法 52/373 例（13.9%）〕
13	下 17	その他 11 例、不明 6 例	その他 12 例、不明 5 例
13	下 16	毎週投与法 13 例、3 週間隔投与法 8 例	毎週投与法 15 例、3 週間隔投与法 7 例
18	表中	（追加記載）	呼吸困難 全 Grade 6（9.8）、Grade 3 以上 2（3.3）
17	下 4	下痢、頭痛	下痢、筋痛、頭痛
17	下 2	感覚減退 73.3%（11/15 例）、疲労 53.3%（8/15 例）、関節痛 40.0%（6/15 例）、食欲不振 33.3%（5/15 例）、筋痛、発疹及び色素沈着障害 26.7%（4/15 例）、便秘、下痢及び浮腫 20.0%（3/15 例）	感覚減退 80.0%（12/15 例）、疲労 60.0%（9/15 例）、食欲不振及び関節痛 40.0%（6/15 例）、発疹 33.3%（5/15 例）、下痢、筋痛、頭痛及び色素沈着障害 26.7%（4/15 例）、便秘、悪心、浮腫及び潮紅 20.0%（3/15 例）
19	10	有害事象 16 件	有害事象 20 件
21	表中	副作用 全 Grade 高血圧 8(11.6)、潮紅 6(8.7)	副作用 全 Grade 高血圧 6(8.7)、潮紅 8(11.6)
20	19	投与を中止した症例は 15/69 例であり、原因となった有害事象 16 件の内訳は神経毒性 6	投与を中止した症例は 20/69 例であり、原因となった有害事象 20 件の内訳は神経毒性 7

頁	行	改訂前	改訂後
		件、浮腫 3 件、肝機能障害 1 件、間質性肺炎 1 件、カリニ肺炎 1 件、敗血症 1 件、呼吸困難 1 件、前投薬に伴う意識レベル低下 1 件、死亡 1 件	件、浮腫 2 件、神経毒性及び浮腫 1 件、肝機能障害 1 件、間質性肺炎 1 件、カリニ肺炎 1 件、敗血症 1 件、呼吸困難 2 件、前投薬に伴う意識レベル低下 1 件、心窩部痛・色素沈着・脱毛 1 件、糖尿病 1 件、死亡 1 件

なお、本改訂後の審査報告（1）に記載した機構の判断に変更はない。