

再審査報告書

令和元年7月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	カルセド注射用 20 mg カルセド注射用 50 mg
有 効 成 分 名	アムルピシン塩酸塩
申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	非小細胞肺癌、小細胞肺癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアムルピシン塩酸塩として 45 mg (力価) /m ² (体表面積) を約 20 mL の日局生理食塩液あるいは 5%ブドウ糖注射液に溶解し、1日1回3日間連日静脈内に投与し、3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
承 認 年 月 日	平成 14 年 4 月 11 日
再 審 査 期 間	8 年*
承 認 条 件	(1) 肺癌に対する本剤の国内における臨床的有用性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な対照群との比較臨床試験を実施すること。 (2) 市販後調査として、心毒性に関する特別調査を実施すること。
備 考	*再審査に係る調査期間の延長に関する通知 (平成 19 年 4 月 1 日付け) により、6 年間から 8 年間に延長された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

また、承認条件 (1) 及び (2) については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

カルセド注射用 20 mg、同注射用 50 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査、表 2～表 7 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

心毒性に関する調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する次の事項について問題点等の検討を行う。 ① 心毒性（特に心筋障害発現）の有無 ② 安全性に影響を与えと考えられる要因の探索 ③ 有効性に影響を与えと考えられる要因の探索
調査方法	中央登録方式
対象患者	非小細胞肺癌、又は小細胞肺癌の患者
実施期間	平成 15 年 7 月～平成 19 年 3 月
目標症例数	500 例
観察期間	心毒性（心機能検査を含む）及び予後に関しては本剤の治療開始から 12 カ月、それ以外の調査項目に関しては治療開始から最終投与後 1 カ月経過時まで
実施施設数	105 施設
収集症例数	6 カ月調査票：500 例 12 カ月調査票：244 例
安全性解析対象症例数	6 カ月調査票：477 例 12 カ月調査票：223 例
有効性解析対象症例数	6 カ月調査票：430 例 12 カ月調査票：218 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験 I の概要

進展型小細胞肺癌に対する本剤とシスプラチンの併用探索的市販後臨床試験（第 I/II 相）			
目的	第 I 相では用量規制毒性（DLT）、最大耐量（MTD）及び第 II 相における推奨用量（RD）を決定する。また、第 II 相では、第 I 相で決定した RD における有効性及び安全性を検討する。		
試験デザイン	非盲検・非対照試験		
対象患者	進展型小細胞肺癌の患者		
実施期間	平成 13 年 4 月～平成 15 年 4 月		
用法・用量	3 週間隔で、4 コース以上最大 6 コースの治療を行う。		
	第 I 相：		
	投与レベル	本剤	シスプラチン
	1	40 mg/m ² /日	60 mg/m ² /コース
2	45 mg/m ² /日	60 mg/m ² /コース	
3	45 mg/m ² /日	80 mg/m ² /コース	
	第 II 相：第 I 相の結果により決定した RD を投与する。		
観察期間	1 コース目投与開始日から最終コース終了時まで		
予定症例数	第 I 相：投与レベルごとに 3～6 例 第 II 相：40 例		
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象の種類、程度、試験薬との因果関係 RD が投与された被験者における RECIST criteria に基づく評価による抗腫瘍効 		

	果（奏効率） ^{注1)}
投与症例数	第I相： 投与レベル1：4例、投与レベル2：3例、投与レベル3：0例 第II相：37例
安全性解析対象症例数	44例
有効性解析対象症例数	41例
備考	^{注1)} 奏効率は完全奏効（CR）率と部分奏効（PR）率の和

表3 製造販売後臨床試験IIの概要

高齢者の進展型小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験（第III相）－カルボプラチンとエトポシドの併用療法を対照とした比較試験－			
目的	高齢者の未治療進展型小細胞肺癌に対する本剤単剤療法（A群）の有効性及び安全性について、カルボプラチンとエトポシドの併用療法（CE群）を対照とし、動的割付、並行群間比較試験により検討する。		
試験デザイン	多施設共同、非盲検、動的割付、並行群間比較		
対象患者	高齢者未治療進展型小細胞肺癌の患者		
実施期間	平成18年7月～平成21年12月		
用法・用量	3週間隔で4コース以上最大6コースの治療を行う。		
	薬剤	1回投与量	投与スケジュール
	本剤	40 mg/m ² /日	第1、2、3日目
	カルボプラチン	AUC ^{注2)} 目標値を5 (ng・hr/mL) で算出	第1日目
エトポシド	80 mg/m ² /日	第1、2、3日目	
観察期間	1コース目投与開始日から最終コース終了時まで ただし、最終コース終了時までに後治療が開始された場合は、後治療開始前まで		
予定症例数	各群65例の計130例		
評価項目	生存期間		
投与症例数	62例 ^{注3)} （A群：32例、CE群：30例）		
安全性解析対象症例数	62例（A群：32例、CE群：30例）		
有効性解析対象症例数	61例（A群：31例、CE群：30例）		
備考	^{注2)} 濃度 - 時間曲線下面積 ^{注3)} 試験中に治療関連死が否定できない死亡例が3例認められたため、登録症例数62例で試験を中止した（「6. 措置報告及び研究報告」の項参照）。		

表4 製造販売後臨床試験IIIの概要

進行非小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験（第I/II相）－シスプラチンとの併用探索的試験－			
目的	第I相では用量規制毒性（DLT）、最大耐量（MTD）及び第II相における推奨用量（RD）を決定する。また、第II相では、第I相で決定したRDにおける有効性及び安全性を検討する。		
試験デザイン	非盲検・非対照試験		
対象患者	未治療進行非小細胞肺癌の患者		
実施期間	平成18年6月～平成21年4月		
用法・用量	3週間隔で3コース以上最大6コースの治療を行う。		
	第I相：		
	投与レベル	本剤	シスプラチン
	1	35 mg/m ² /日	60 mg/m ² /コース
	2	35 mg/m ² /日	80 mg/m ² /コース
3	30 mg/m ² /日	80 mg/m ² /コース	
	第II相：第I相の結果により決定したRDを投与する。		
観察期間	1コース目投与開始日から最終コース終了時まで ただし、最終コース終了時までに後治療が開始された場合は、後治療開始前まで		
予定症例数	第I相：投与レベルごとに6例 第II相：46例		
評価項目	・安全性は、観察期間中に発現した有害事象及び副作用（自覚症状、臨床検査		

	値)を評価する。 ・RDを投与された被験者における奏効率
投与症例数	第I相： 投与レベル1：6例、投与レベル2：6例、投与レベル3：0例 第II相：47例
安全性解析対象症例数	53例
有効性解析対象症例数	53例
備考	

表5 製造販売後臨床試験Ⅳの概要

進展型小細胞肺癌に対する本剤・シスプラチン併用療法の臨床試験<エトポシド・シスプラチン併用療法を対照とした比較試験> (第Ⅲ相試験)		
目的	標準療法であるエトポシド・シスプラチン併用療法 (EP群) を対照とし、本剤・シスプラチン併用療法 (AP群) の有効性及び安全性について検討する。	
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、動的割付け、並行群間比較	
対象患者	組織診あるいは細胞診にて小細胞肺癌 (進展型) と診断され、一般状態 (PS) が米国東海岸臨床試験グループ (ECOG) の基準で0又は1の患者	
実施期間	平成20年6月～平成24年2月	
用法・用量	21日間を1コースとして、4コース以上最大6コース投与する。 本剤・シスプラチン併用療法群 (AP群)：	
	試験薬	1回投与量
	本剤	40 mg/m ² /日
	シスプラチン	60 mg/m ² /日
	投与スケジュール	
	第1、2、3日目	
用法・用量	エトポシド・シスプラチン併用療法群 (EP群)：	
	試験薬	1回投与量
	エトポシド	100 mg/m ² /日
	シスプラチン	80 mg/m ² /日
	投与スケジュール	
	第1日目	
観察期間	1コース目投与開始日から最終コースの終了時又は中止時まで	
予定症例数	300例 (各群150例)	
評価項目	・主要評価項目は全生存期間 (OS)、副次的評価項目は無増悪生存期間 (PFS)、奏効率 ・有害事象及び副作用、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、左室駆出率 (LVEF) (心エコー/ECT)	
投与症例数	307例 (AP群：152例、EP群：155例)	
安全性解析対象症例数	306例	
有効性解析対象症例数	230例 ^{注4)} (AP群：119例、EP群：111例)	
備考	^{注4)} 試験完了被験者数 (4コース以上投与された被験者数)	

表6 製造販売後臨床試験Ⅴの概要

肺癌患者を対象とした本剤の薬物動態試験			
目的	肝機能異常の肺癌患者及び肝機能正常の肺癌患者に本剤を投与した際のアムルピシン及びその代謝物アムルピシノールの薬物動態及び安全性を比較する。		
試験デザイン	非盲検、多施設共同		
対象患者	肺癌患者		
実施期間	平成22年7月～平成24年12月		
用法・用量	1日投与量は、投与開始前4日以内のALT ^{注5)} 値又はAST ^{注6)} 値、総ビリルビン値及び肺癌に対する前治療歴に基づき、下記の表に従い決定する。未治療被験者には30～45 mg/m ² /日、既治療被験者には25～40 mg/m ² /日を5分間程度で静脈内投与する。		
	1日投与量		
	[未治療被験者の投与量 (mg/m ² /日) / 既治療被験者の投与量 (mg/m ² /日)]		
	投与開始前4日以内のALT又はAST		
		WNL	>ULN、 ≤2.5×ULN
投与開始前4	WNL		40/35

	日以内の総 ビリルビン	>ULN、 ≤1.5×ULN	45/40	35/30
		>1.5×ULN ≤3.0×ULN		35/30 30/25
WLN：実施医療機関基準値範囲内 ULN：実施医療機関基準値上限 [白抜き]：肝機能正常被験者、[網掛け]：肝機能異常被験者				
観察期間	1 コース目投与開始日から最終コースの最終検査（追跡調査を含む）終了時まで			
予定症例数	肝機能異常被験者：5 例 肝機能正常被験者：10 例			
評価項目	・アムルピシシ及びアムルピシノールの薬物動態パラメータ（ C_{max} ^{注7）} 等）を求める。 ・安全性は、観察期間中に発現した有害事象及び副作用（自他覚症状、臨床検査値）を評価する。			
投与症例数	15 例（肝機能異常被験者 5 例、肝機能正常被験者 10 例）			
安全性解析対象症例数	15 例			
備考	注5) アラニンアミノトランスフェラーゼ 注6) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 注7) 最高薬物濃度			

表 7 製造販売後臨床試験Ⅵの概要

既治療非小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験（第Ⅲ相）—ドセタキセルを対照とした比較試験—			
目的	標準治療であるドセタキセル療法に対する本剤療法の優越性を、無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目としてランダム化比較にて検証する。		
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、動的割付け、非盲検、並行群間比較		
対象患者	20 歳以上 75 歳未満の既治療非小細胞肺癌患者		
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 25 年 7 月		
用法・用量	21 日を 1 コースとする。		
	本剤群：		
	1 日投与量	投与方法	投与スケジュール
	35 mg/m ² /日	定められた用量を 静脈内投与	各コース第 1、2、3 日 目
用法・用量	ドセタキセル群：		
	1 日投与量	投与方法	投与スケジュール
	ドセタキセルとして 60 mg/m ² /日	定められた用量を 点滴静注	各コース第 1 日目
	観察期間	1 コース目投与開始日から最終コースの最終観察・検査・評価終了時又は中止時まで	
予定症例数	200 例（各群 100 例）		
評価項目	・主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次的評価項目は全生存期間（OS）及び抗腫瘍効果（奏効率、病態コントロール率） ・有害事象及び副作用、臨床検査値、体温、12 誘導心電図		
投与症例数	197 例（本剤群：98 例、ドセタキセル群：99 例）		
安全性解析対象症例数	197 例		
有効性解析対象症例数	194 例（本剤群：97 例、ドセタキセル群：97 例）		
備考			

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査（心毒性に関する調査）

本調査における副作用発現割合は 89.1%（425/477 例）であった（承認時までの臨床試験における副作用発現割合は 100%（181/181 例））。発現した主な副作用（50 件以上発現）の発現状況を表 8 に示すが、承認時までの臨床試験と同様な傾向であり、これらの副作用については「使用上の注意」に記載し注意喚起している。

表 8 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現件数
白血球数減少	422
好中球数減少	368
血小板数減少	223
貧血	107
ヘモグロビン減少	105
悪心	79
好中球減少症	59
食欲減退	56

MedDRA/J version (12.1)

心毒性¹⁾の発現割合は 7.1%（34/477 例）で、主な副作用（3 件以上発現）を表 9 に示す。重篤な心障害は 8 例 10 件であり、その内訳は、心房細動（5 件）、上室性不整脈（2 件）、左室機能不全、低血圧及び浮腫（各 1 件）であった。重篤な心毒性が認められた症例 8 例中 4 例は心疾患の合併症を有する症例であり、重篤な心房細動を認めた 1 例以外の 7 例では重篤な心毒性発現時に本剤の投与を中止していた。これら重篤な心障害を認めた症例では、合併症や原疾患の影響が考えられる症例が存在すること、アントラサイクリン系抗癌剤で懸念される拡張型心筋症といった蓄積性で不可逆的かつ重篤な心毒性は認められなかったこと、また、「禁忌」の項に、心機能異常又はその既往歴のある患者を、「重要な基本的注意」、「重大な副作用（類薬）」及び「その他の副作用」の項に、心毒性関連の副作用に関する記載をして注意喚起していることから、新たな安全対策は不要と考えるが、今後も心毒性発現には留意し、必要に応じて適切な対応を検討する。

表 9 主な副作用（心毒性）の発現状況

副作用の種類	発現件数
心房細動	10
左室機能不全	8
頻脈	3
上室性不整脈	3
心室性期外収縮	3
動悸	3
低血圧	3

MedDRA/J version (12.1)

4.2 製造販売後臨床試験 I：進展型小細胞肺癌に対する本剤とシスプラチンの併用探索的市販

¹⁾ MedDRA の SOC が心臓障害、臨床検査のうち心機能に関する臨床検査値の副作用、又はそれらには含まれないが医師が心毒性と判断した副作用を集計した。

後臨床試験（第Ⅰ/Ⅱ相）

被験者 44 例全例で副作用が認められ、発現割合が高かった（50%以上）自覚症状・他覚所見の副作用及び臨床検査値異常の副作用を表 10 に示す。本剤単剤投与と比較して、シスプラチン併用により、好中球減少、白血球減少等の骨髄抑制が増強されていた。重篤な有害事象は 25 例 48 件報告され、その内容は、好中球減少 20 例（27 件）、ヘモグロビン減少 5 例（8 件）等で、いずれも試験薬との関連性は否定されなかった。なお、本試験において、原疾患が原因で 23 例が死亡したが、試験薬が関連した死亡例は認められなかった。

表 10 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数（発現割合）
食欲不振	43（97.7%）
脱毛（症）	42（95.5%）
悪心	41（93.2%）
嘔吐	22（50.0%）
好中球減少	44（100%）
赤血球減少	43（97.7%）
ヘマトクリット値減少	43（97.7%）
ヘモグロビン減少	43（97.7%）
白血球減少（症）	43（97.7%）
血小板減少（症）	35（79.5%）
BUN 上昇	31（70.5%）
血清クロール低下	29（65.9%）
血清総蛋白減少	29（65.9%）
リンパ球減少	28（63.6%）
血清アルブミン低下	26（59.1%）
血中ナトリウム低下	25（56.8%）

医薬品副作用用語集（厚生省薬務局安全課監修、1996 年版）

第Ⅰ相の結果、用量規制毒性（DLT）は発熱を伴う好中球減少、グレード 4 の好中球減少、ならびにグレード 3 の便秘で、最大耐量（MTD）は投与レベル 2 であり、推奨用量（RD）は投与レベル 1 と決定した。

4.3 製造販売後臨床試験Ⅱ：高齢者の進展型小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験（第Ⅲ相）－カルボプラチンとエトポシドの併用療法を対照とした比較試験－

本剤単剤療法群（本剤群）32 例全例で副作用が認められ、発現割合が高かった（50%以上）自覚症状・他覚所見の副作用及び臨床検査値異常の副作用を表 11 に示す。本剤群の重篤な有害事象は、9 例 16 件報告され、それに加えて試験担当医師判定が「重篤でない」とされたが、企業判定で「重篤」とされ報告された有害事象が 22 例 36 件（好中球数減少 21 件、白血球数減少 10 件等）あり、いずれも本剤との関連性は否定されなかった。なお、本試験中に治療関連死が否定できない死亡例が 3 例認められたため、登録症例数 62 例（本剤群：32 例、CE 療法群：30 例）で試験は中止した（「6. 措置報告及び研究報告」の項参照）。

表 11 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数（発現割合）
食欲不振	25（78.1%）

脱毛症	25 (78.1%)
便秘	18 (56.3%)
悪心	16 (50.0%)
好中球数減少	32 (100%)
白血球数減少	31 (96.9%)
ヘモグロビン減少	26 (81.3%)
赤血球数減少	24 (75.0%)
ヘマトクリット減少	24 (75.0%)
リンパ球数減少	24 (75.0%)
血小板数減少	24 (75.0%)

MedDRA/J version (12.0)

4.4 製造販売後臨床試験Ⅲ:進行非小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験(第Ⅰ/Ⅱ相) —シスプラチンとの併用探索的試験—

被験者 53 例全例に副作用が認められた。推奨用量（本剤 35 mg/m²/日+シスプラチン 80 mg/m²/コース）投与群 47 例において発現割合が高かった（50%以上）自覚症状・他覚所見の副作用及び臨床検査値異常の副作用を表 12 に示す。重篤な副作用は 6 例 10 件（好中球数減少 2 件、食欲不振、急性腎不全、血中クレアチニン増加、腎機能障害、発熱性好中球減少症、肺炎、うっ血性心不全及び細菌感染各 1 件）で、このうち未知の副作用は、併用薬のシスプラチンの既知の副作用である急性腎不全及びうっ血性心不全であった。なお、本試験中に試験薬との関連性のある死亡例は認められなかった。

表 12 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数（発現割合）
悪心	45 (95.7%)
食欲不振	43 (91.5%)
脱毛症	39 (83.0%)
嘔吐	31 (66.0%)
便秘	29 (61.7%)
好中球数減少	45 (95.7%)
白血球数減少	44 (93.6%)
ヘモグロビン減少	42 (89.4%)
赤血球数減少	40 (85.1%)
血小板数減少	38 (80.9%)
ヘマトクリット減少	37 (78.7%)
血中尿素増加	24 (51.1%)

MedDRA/J version (12.0)

第Ⅰ相で発現した用量規制毒性（DLT）は、投与レベル 1 で 1 例（4 日間以上持続したグレード 4 の好中球数減少）、投与レベル 2 で 2 例（4 日間以上持続したグレード 4 の好中球数減少、発熱性好中球減少症）であった。第Ⅰ相試験の結果、推奨用量（RD）は投与レベル 2 と決定した。

4.5 製造販売後臨床試験Ⅳ（進展型小細胞肺癌に対する本剤・シスプラチン併用療法の臨床試験<エトポシド・シスプラチン併用療法を対照とした比較試験>（第Ⅲ相試験）

有害事象は、AP 群では 152 例全ての被験者に（100%）、EP 群では 98.7%（152/154 例）に発現した。これらの有害事象のほとんどが副作用であった。AP 群及び EP 群で発現した主な（いずれかの群で発現割合 30%以上）有害事象及び副作用の発現状況を表 13 に示す。

グレード3以上の有害事象はAP群の方が多く、特に骨髄抑制に起因する有害事象が多かった。心エコー/ETC検査によるLVEF（左室駆出率）について、ベースラインから試験完了又は中止時までのLVEFの平均値の差は、AP群で-2.10%、EP群で-1.34%と小さく、両群ともにほとんど変動しなかった。また、AP群で3例（好中球数減少、脳梗塞・低カリウム血症、好中球数減少・血小板数減少・白血球数減少）、EP群で1例（脳梗塞）が死亡し、EP群の1例は試験薬との因果関係は否定されたが、AP群の3例は試験薬との因果関係は否定されなかった（「6. 措置報告及び研究報告」の項参照）。

表 13 主な有害事象及び副作用の発現状況

事象の種類	有害事象		副作用	
	AP群 (152例) 発現例数 (発現割合)	EP群 (154例) 発現例数 (発現割合)	AP群 (152例) 発現例数 (発現割合)	EP群 (154例) 発現例数 (発現割合)
好中球数減少	100 (65.8%)	85 (55.2%)	100 (65.8%)	85 (55.2%)
白血球数減少	97 (63.8%)	85 (55.2%)	97 (63.8%)	85 (55.2%)
悪心	75 (49.3%)	73 (47.4%)	75 (49.3%)	72 (46.8%)
嘔吐	64 (42.1%)	64 (41.6%)	63 (41.4%)	63 (40.9%)
食欲減退	63 (41.4%)	53 (34.4%)	62 (40.8%)	53 (34.4%)
血小板数減少	54 (35.5%)	41 (26.6%)	54 (35.5%)	41 (26.6%)
ヘモグロビン減少	52 (34.2%)	54 (35.1%)	51 (33.6%)	52 (33.8%)
貧血	48 (31.6%)	49 (31.8%)	48 (31.6%)	48 (31.2%)
骨髄機能不全	46 (30.3%)	46 (29.9%)	46 (30.3%)	46 (29.9%)

MedDRA/J version (14.0)

4.6 製造販売後臨床試験V（肺癌患者を対象とした本剤の薬物動態試験）

被験者15例全例に有害事象及び副作用が認められた。主な副作用（肝機能異常群及び肝機能正常群のいずれかで発現割合40%以上）を表14に示す。骨髄抑制によると思われる血液毒性に関しては、両群で発現割合に大きな差は認められなかったが、グレード3以上の発現割合は肝機能正常群で高く、初回投与量の違いが要因と考えられた。本試験では本剤の投与量を投与開始前の肝機能検査値に基づき設定したことにより、薬物動態及び安全性の観点で忍容性が認められたと考えられ、肝機能障害患者に投与する際は、用量調節を行うことによって、アムルピシン及びその代謝物アムルピシノールの曝露量は肝機能正常患者の曝露量の範囲内となり、副作用も増強しないと考えられた（薬物動態については、5.5項参照）。なお、試験期間中に、肝機能異常群で2例の死亡例が認められたが、1例は詳細不明の死亡で、もう1例は原疾患の悪化による死亡であった。

表 14 主な副作用の発現状況

肝機能異常群 (5例)		肝機能正常群 (10例)	
副作用の種類	発現例数 (発現割合)	副作用の種類	発現例数 (発現割合)
悪心	4 (80%)	注射部位反応	4 (40%)
嘔吐	3 (60%)	白血球減少	10 (100%)
便秘	2 (40%)	好中球減少	10 (100%)
食欲減退	2 (40%)	血小板減少	6 (60%)
白血球減少	4 (80%)	リンパ球減少	5 (50%)
ヘモグロビン減少	3 (60%)	アルブミン減少	4 (40%)
好中球減少	3 (60%)	ヘモグロビン減少	8 (80%)
リンパ球減少	3 (60%)		

赤血球減少	2 (40%)
血小板減少	2 (40%)
ヘマトクリット減少	2 (40%)

MedDRA/J version (15.1)

4.7 製造販売後臨床試験VI（既治療非小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験（第Ⅲ相）－ドセタキセルを対照とした比較試験－）

安全性解析対象症例 197 例全例に有害事象及び副作用が認められた。有害事象及び副作用の発現状況を表 15 に示す。死亡に至った有害事象は本剤群では発現せず、ドセタキセル群で 3 例（間質性肺疾患、溺水、肺塞栓症）に認められ、いずれも試験薬との因果関係は否定されなかった。

主な（いずれかの群の発現割合 50%以上）有害事象及び副作用を表 16 に示す。本剤群ではほとんどが血液毒性であったが、ドセタキセル群では血液毒性に加え非血液毒性の事象も多かった。

表 15 有害事象及び副作用の発現状況

	本剤群 (98 例)		ドセタキセル群 (99 例)	
	発現例数 (発現割合)	発現件数	発現例数 (発現割合)	発現件数
有害事象	98 (100%)	1,705	99 (100%)	1,711
死亡に至った有害事象	0	0	3 (3.0%)	3
重篤な有害事象	12 (12.2%)	15	17 (17.2%)	21
投与量の減量に至った有害事象	12 (12.2%)	18	31 (31.3%)	39
投与の延期に至った有害事象	28 (28.6%)	39	8 (8.1%)	10
投与中止に至った有害事象	15 (15.3%)	19	22 (22.2%)	26
副作用	98 (100%)	1,490	99 (100%)	1,506
死亡に至った副作用	0	0	3 (3.0%)	3
重篤な副作用	10 (10.2%)	12	14 (14.1%)	17
投与量の減量に至った副作用	12 (12.2%)	18	29 (29.3%)	37
投与の延期に至った副作用	28 (28.6%)	38	7 (7.1%)	8
投与中止に至った副作用	10 (10.2%)	12	22 (22.2%)	26

表 16 主な有害事象及び副作用の発現状況

事象の種類	有害事象		副作用	
	本剤群 (98 例) 発現例数 (発現割合)	ドセタキセル群 (99 例) 発現例数 (発現割合)	本剤群 (98 例) 発現例数 (発現割合)	ドセタキセル群 (99 例) 発現例数 (発現割合)
好中球数減少	96 (98.0%)	96 (97.0%)	96 (98.0%)	96 (97.0%)
白血球数減少	96 (98.0%)	94 (94.9%)	96 (98.0%)	94 (94.9%)
リンパ球数減少	67 (68.4%)	63 (63.6%)	67 (68.4%)	63 (63.6%)
総蛋白減少	59 (60.2%)	48 (48.5%)	51 (52.0%)	42 (42.4%)
ヘマトクリット減少	58 (59.2%)	36 (36.4%)	58 (59.2%)	36 (36.4%)
ヘモグロビン減少	56 (57.1%)	45 (45.5%)	56 (57.1%)	44 (44.4%)
赤血球数減少	56 (57.1%)	32 (32.3%)	56 (57.1%)	32 (32.3%)
血小板数減少	55 (56.1%)	19 (19.2%)	55 (56.1%)	19 (19.2%)
悪心	51 (52.0%)	37 (37.4%)	49 (50.0%)	37 (37.4%)
脱毛症	45 (45.9%)	61 (61.6%)	44 (44.9%)	61 (61.6%)
血中乳酸脱水素酵素 増加	31 (31.6%)	58 (58.6%)	24 (24.5%)	45 (45.5%)
倦怠感	43 (43.9%)	53 (53.5%)	41 (41.8%)	52 (52.5%)
食欲減退	47 (48.0%)	51 (51.5%)	47 (48.0%)	51 (51.5%)

MedDRA/J version (16.0)

4.8 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した副作用は1,027例1,996件であり、重篤な副作用は1,018例1,975件(既知:980例1,889件、未知:73例86件)、非重篤な作用は18例21件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時に添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用については、重篤な副作用が73例86件、非重篤な副作用が93例123件であり、主な重篤な副作用は表17のとおりである。

再審査期間中に収集した未知・非重篤な副作用(そう痒症及び口腔咽頭痛各5例、鼻漏4例、排尿困難3例等)も含めて検討した結果、原疾患、合併症等の患者素因の影響や併用薬の関与が疑われる症例等、本剤との関連が明確ではなく、特に対応の必要はないと考えるが、引き続き情報の収集に努める。

表17 「使用上の注意」から予測できない主な重篤な副作用

副作用の種類	発現例数
うっ血性心不全	3
左室機能不全	2
心不全(急性心不全含む)	2
脳出血	2
小脳出血	1
くも膜下出血	1
腎不全(急性腎不全含む)	2
腎障害	1
腎尿細管性アシドーシス	1
劇症肝炎	1
肝障害	1
肝機能異常	1
意識消失	2
意識レベルの低下	1
心筋梗塞(急性心筋梗塞含む)	3
呼吸不全	1
呼吸困難	1
イレウス	1
亜イレウス	1
関節痛	1
白血球数増加	1
その他の未知・重篤な副作用(2例以上発現)	
脾癌	2
肺胞出血	2

胃腸出血	2
突然死	2

MedDRA/J version (12.1)

再審査申請のデータロック（平成 22 年 4 月 10 日）以降、平成 30 年 12 月 7 日までに機構に報告した重篤な副作用は 396 例 632 件（このうち、未知・重篤は 48 例 54 件）で、主な事象（器官別大分類、MedDRA/J version (21.1)）は、「臨床検査」299 件、「血液およびリンパ系障害」155 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」46 件、「感染症および寄生虫症」42 件であった。既知・重篤な副作用については、発生傾向に変化が認められないこと、未知・重篤な副作用については、集積症例数が少なく、本剤との因果関係も不明であるため、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も情報の収集に努める。

なお、再審査申請以降、本剤との因果関係が否定できない未知・非重篤な副作用症例が集積したため、平成 26 年 2 月に、「その他の副作用」の項に、 γ -GTP 上昇、そう痒、関節痛、ほてりを追記し、医療機関への情報伝達を実施した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 製造販売後臨床試験Ⅰ：進展型小細胞肺癌に対する本剤とシスプラチンの併用探索的市販後臨床試験（第Ⅰ/Ⅱ相）

RD 投与例における奏効率（CR+PR 率）は 87.8%（36/41 例）、CR 率は 9.8%（4/41 例）であった。また、MTD の投与を受けた 3 例いずれも PR であった。

5.2 製造販売後臨床試験Ⅱ：高齢者の進展型小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験（第Ⅲ相）－カルボプラチンとエトポシドの併用療法を対照とした比較試験－

Kaplan-Meier 法を用いて算出した 50%生存期間は、A 群 10.9 カ月、CE 群 11.3 カ月であった。1 年生存率及び 1.5 年生存率は、A 群が 38.7%（12/31 例）及び 19.4%（6/31 例）、CE 群が 36.7%（11/30 例）及び 16.7%（5/30 例）であった。A 群の CE 群に対するハザード比は 0.868（95%信頼区間：0.508 - 1.484）であり、A 群の CE 群に対する非劣性は検証できなかった。なお、副次評価項目である抗腫瘍効果（奏効率）については、A 群 74.2%（23/31 例）、CE 群 60.0%（18/30%）、Time to progression（TTP）の中央値については、A 群 4.7 カ月、CE 群 4.4 カ月であり、いずれの項目も両群間に有意な差は認められなかった。

5.3 製造販売後臨床試験Ⅲ：進行非小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験（第Ⅰ/Ⅱ相）－シスプラチンとの併用探索的試験－

RD 投与例における奏効率は 23.4%（11/47 例）であった。

5.4 製造販売後臨床試験Ⅳ（進展型小細胞肺癌に対する本剤・シスプラチン併用療法の臨床試験〈エトポシド・シスプラチン併用療法を対照とした比較試験〉（第Ⅲ相試験））

全生存期間（OS）：Kaplan-Meier 法を用いて算出した AP 群及び EP 群の全生存期間（OS）の中

中央値は、それぞれ 11.79 カ月（95%信頼区間：11.01 - 12.62 カ月、以下同様）及び 10.28 カ月（9.07 - 11.96 カ月）であった。実施医療機関を除く動的割付けの際に考慮した因子（性別及び PS）及び治療群を共変量とした変量 Cox 比例ハザードモデルも用いて算出した AP 群の EP 群に対するハザード比は 0.791（0.623 - 1.004、 $p=0.0537$ ）であり、主要解析である AP 群の EP 群に対する非劣性は検証されたが、優越性は検証されなかった。

無増悪生存期間（PFS）：Kaplan-Meier 法を用いて算出した AP 群及び EP 群の無増悪生存期間（PFS）の中央値は、それぞれ 6.83 カ月（6.11 - 7.39 カ月）及び 5.72 カ月（5.06 - 6.93 カ月）であった。実施医療機関を除く動的割付けの際に考慮した因子（性別及び PS）及び治療群を共変量とした変量 Cox 比例ハザードモデルも用いて算出した AP 群の EP 群に対するハザード比は 0.871（0.661 - 1.146、 $p=0.3233$ ）であった。

奏効率：効果判定委員会により抗腫瘍効果が CR 又は PR と判定された症例を奏効例とした時の奏効率は、AP 群及び EP 群で、それぞれ 70.4%（62.5 - 77.5%）及び 57.1%（48.9 - 65.1%）であり、AP 群の方が高く、2 群間の差は 13.3%（2.6 - 23.9%）であった。

5.5 製造販売後臨床試験 V（肺癌患者を対象とした本剤の薬物動態試験）

全血中及び血漿中のアムルピシン及びアムルピシノールの薬物動態パラメータを表 19-a 及び表 19-b に、血漿蛋白結合率の結果を表 20 に示す。

表 19-a アムルピシンの薬物動態パラメータ

マトリックス		全血			血漿			
		AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/m ²)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/m ²)	
肝機能 正常群	10 例 平均値 (min- max)	2,498 (1,865- 4,189)	3.88 (3.44- 4.39)	15.48 (8.81- 19.76)	2,902 (2,162- 4,424)	3.74 (3.23- 4.21)	13.35 (8.34- 17.05)	
	肝機能 異常群	No.1:35	1,838	4.16	17.49	1,960	3.92	16.45
		No.2:25	1,664	4.42	13.72	2,111	4.65	10.77
		No.3:25	2,066	4.10	11.11	2,305	3.81	9.99
		No.4:35	3,270	4.76	9.74	3,002	4.23	10.67
		No.5:30	2,398	4.28	11.48	2,504	4.99	10.87

AUC：濃度 - 時間曲線下面積、t_{1/2}：半減期、CL：クリアランス

肝機能正常群の初回投与量：40 mg/m²、肝機能異常群の初回投与量は No.の後に個別に示す（単位：mg/m²）。

表 19-b アムルピシノールの薬物動態パラメータ

マトリックス		全血		血漿		
		AUC ₀₋₁₂₀ (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂₀ (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	
肝機能正常群	10 例 平均値 (min- max)	2,550 (2079-2945)	40.33 (36.08- 46.30)	1,173 (843-1358)	44.53 (37.88- 50.32)	
	肝機能異常群	No.1:35	2,248	45.54	1,139	53.55
		No.2:25	1,896	42.55	1,270	45.87
		No.3:25	2,203	47.08	1,091	51.80
		No.4:35	3,658	74.32	1,457	82.88
		No.5:30	2,270	38.88	1,126	42.02

肝機能正常群の初回投与量：40 mg/m²、肝機能異常群の初回投与量は No.の後に個別に示す（単位：mg/m²）。

表 20 血漿蛋白結合率

マトリックス		蛋白結合率 (%)	
		アムルピシン	アムルピシノール
肝機能正常群	10 例 平均値 (min-max)	95.4 (92.6-97.3)	85.7 (82.7-88.7)
肝機能異常群	No.1:35	93.9	85.1
	No.2:25	97.1	—注8)
	No.3:25	93.6	82.0
	No.4:35	94.8	85.1
	No.5:30	91.3	85.3

注8) 算出不可：ろ液中アムルピシノール濃度が定量下限 (2 ng/mL) 未満
肝機能正常群の初回投与量：40 mg/m²、肝機能異常群の初回投与量は No.の後に個別に示す
(単位：mg/m²)。

肝機能異常群全血中及び血漿中アムルピシン、アムルピシノールの曝露量 (AUC) は、肝機能正常群と同程度もしくは低値を示した。これは、本剤投与開始前の肝機能検査値を指標として用量設定を行ったことによると考えられた。アムルピシンの t_{1/2} 及び CL は、肝機能正常群、異常群で同程度であった。アムルピシノールの t_{1/2} は、肝機能異常群の 1 例で延長がみられたが、他の 4 例の t_{1/2} は肝機能正常群と類似していた。また、アムルピシン及びアムルピシノールの血漿蛋白結合率は、肝機能正常群、異常群で同程度であった。

5.7 製造販売後臨床試験VI (既治療非小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験 (第Ⅲ相) —ドセタキセルを対照とした比較試験—)

無増悪生存期間 (PFS) : Kaplan-Meier 法を用いて算出した本剤群及びドセタキセル群の無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、それぞれ 110 日 (95%信頼区間：64 - 115 日、以下同様) 及び 90 日 (67 - 143 日) であった。割付け因子 (実施医療機関を除く) を層別因子とした層別ログランク検定を用いて群間比較をした結果、ドセタキセル群に対する本剤群のハザード比は 0.96 (0.69 - 1.34、ワルド検定 p=0.831) であり、ドセタキセル群に対する本剤群の優越性は検証できなかった。

全生存期間 (OS) : Kaplan-Meier 法を用いて算出した本剤群及びドセタキセル群の全生存期間 (OS) の中央値は、それぞれ 443 日 (374 - 515 日) 及び 410 日 (277 - 553 日) であり、割付け因子 (実施医療機関を除く) を層別因子とした層別ログランク検定を用いて群間比較をした結果、ドセタキセル群に対する本剤群の優越性は検証できなかった (p=0.932)。

奏効率: 効果判定委員会により抗腫瘍効果が CR 又は PR と判定された症例を奏効例とした時の奏効率は、本剤群及びドセタキセル群で、それぞれ 14.4% (8.1~23.0) 及び 19.6% (12.2~28.9) であり、統計学的に有意な群間差は認められなかった (p=0.445)。

以上より、主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) では、ドセタキセル群に対する本剤群の優越性は検証できず、ハザード比は 0.96 であった。また、副次的評価項目 (全生存期間 (OS)、奏効率及び病態コントロール率) についても両群間で有意差はみられなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置

は実施していない。

再審査期間中において、表 21 に示す措置報告 1 件及び研究報告 8 件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。また、再審査申請のデータロック（平成 22 年 4 月 10 日）以降、平成 30 年 12 月 7 日までに機構に報告した研究報告は 7 件（措置報告はなし）であったが、新たに対応が必要な事項はない。

表 21 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 中国で実施された「進展型小細胞肺癌に対する本剤・シスプラチン併用療法の臨床試験<エトポシド・シスプラチン併用療法を対照とした比較試験>（第Ⅲ相試験）」で、本剤・シスプラチン併用療法群において治療関連死が 3 例認められたとの情報（平成 21 年 12 月）
研究報告	① 学会抄録（6 件）：トポイソメラーゼⅡ阻害抗癌薬治療後の二次発癌のリスクファクターに関する情報（平成 15 年 7 月）等 ② 乳癌アジュバンド治療におけるアントラサイクリン系薬剤の使用が二次性骨髄性白血病（AML）のリスクを高めるとの情報（平成 15 年 8 月） ③ 国内で実施された「高齢者の進展型小細胞肺癌に対する本剤の製造販売後臨床試験（第Ⅲ相）ーカルボプラチンとエトポシドの併用療法を対照とした比較試験ー」において、治療関連死が否定できない死亡例が 3 例認められたため、効果安全性委員会から中止勧告がされたとの情報（平成 21 年 6 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件（1）及び（2）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上