

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] ナベルピン注10、同40

[一 般 名] 酒石酸ピノレルピン

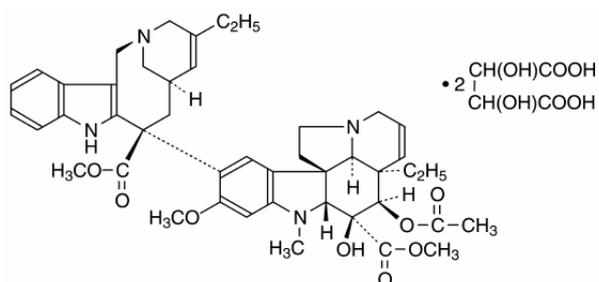
[申 請 者] 協和醸酵工業株式会社

[申請年月日] 平成12年6月29日

[剤型・含量] 注射剤・1瓶中ピノレルピンとして10mg又は40mg

[申請区分] 医療用医薬品(4)新効能医薬品
(6)新用量医薬品

[化学構造]



分子式：C₄₅H₅₄N₄O₈•2C₄H₆O₆

分子量：1079.11

化学名：(+)-メチル(3a*R*, 4*R*, 5*S*, 5a*R*, 10b*R*, 13a*R*)-4-アセトキシ-3a-エチル-9-[(2*R*, 6*R*, 8*S*)-4-エチル-1, 3, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-カルボニル-2, 6-メタノ-2*H*-アゼシノ[4, 3-*b*]インドール-8-イル]-5-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 4, 5, 5a, 6, 11, 12, 13a-オクタヒドロ-1*H*-インドリジノ[8, 1-*cd*]カルバゾール-5-カルボン酸 二酒石酸塩

[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] ナベルピン注10、同40
[一般名] 酒石酸ピノレルピン
[申請者] 協和醸酵工業株式会社
[申請年月日] 平成12年6月29日

審査結果

乳癌の効能・効果に対して、審査報告(1)をもとにした専門協議後より実施され、追加提出された資料からアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例における有効性及び安全性が認められると判断した。

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

[効能・効果](下線部追加)

非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌

[用法・用量](下線部追加)

非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはピノレルピンとして1回20～25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。

手術不能又は再発乳癌の場合

通常、成人にはピノレルピンとして1回25mg/m²を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

審査報告(1)

平成13年3月16日作成

1. 申請品目

[販売名] ナベルピン注10、同40

[一般名] 酒石酸ビノレルピン

[申請者] 協和醸酵工業株式会社

[申請年月日] 平成12年6月29日(輸入承認事項一部変更承認申請)

[剤型・含量] 注射剤

ナベルピン注10は、1瓶1mL中に酒石酸ビノレルピン13.85mg(ビノレルピンとして10mg)を含有する。

ナベルピン注40は、1瓶4mL中に酒石酸ビノレルピン55.4mg(ビノレルピンとして40mg)を含有する。

[申請時の効能・効果](下線部今回申請時追加)

非小細胞肺癌、乳癌

[申請時の用法・用量](変更なし)

通常、成人にはビノレルピンとして1回20~25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、ニチニチソウから抽出されたアルカロイドが白血球減少作用を持つことを起源として開発された半合成ピンカアルカロイド誘導体である。本薬は、ピンカアルカロイドの主作用の標的とされる微小管タンパク質の構成成分のチュプリン会合促進を阻害(重合阻害)することにより腫瘍細胞の増殖阻害を起こすと考えられている。

今回申請された乳癌に対する国内の臨床試験は、第Ⅰ相試験が昭和63年(1988年)4月より平成元(1989年)年1月まで、静脈内投与による10~35mg/m²の単回投与試験が実施され、その後10~30mg/m²1週1回の反復投与試験が実施された。その結果、臨床投与可能な最大許容量は単回投与で30mg/m²、また1週1回4週連続の反復投与の場合25mg/m²と考えられた。この第Ⅰ相試験の成績をもとに、乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、消化器癌、造血器腫瘍、婦人科悪性腫瘍に対する早期第Ⅰ相試験(今回、この内の乳癌に対する成績を申請資料ト-1として用いた)が行われた。さらに、乳癌に対しては後期第Ⅱ相試験(今回添付資料の申請資料参ト-1:後期第Ⅱ相試験())が実施され、併行して開発がなされていた非小細胞肺癌と共に平成5年12月27日、乳癌と非小細胞肺癌に対する承認申請が行われている。その後、申請中に実施されたGCP調査において、GCP調査対象試験(乳癌に対する後期第Ⅱ相試験()、非小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相比較試験、シスプラチンと併用する2剤併用第Ⅱ相試験)は、治験実施計画書中への予想される副作

用及びそれに関する検査項目の記載方法並びに治験中に発現した重篤な副作用に関する情報の取扱いが不十分であったことを主な理由として、GCP 不適合との通知がなされた経緯がある。従って、今回の申請では、この結果を踏まえ、GCP 不適合と判定された乳癌に対する後期第 Ⅲ 相試験()は参考資料とされた。また、前回申請時において申請資料とした第 Ⅲ 相試験の成績は既承認資料として引用し、乳癌に対する早期第 Ⅲ 相試験(申請資料ト-1)、新たに実施された後期第 Ⅲ 相試験()(申請資料ト-2)、フルオロウラシル(5-FU)と併用する第 Ⅲ 相試験(申請資料ト-3)及びアドリアマイシン(ADM)とシクロホスファミド(CPA)と併用する第 Ⅲ 相試験(申請資料ト-4)を申請資料とし、非小細胞肺癌と同一の用法・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。なお、本薬は、国内において非小細胞肺癌を効能・効果として平成 11 年 3 月 12 日に承認されている。

また、海外における本薬の乳癌に対する許可取得等の状況については、1999 年 12 月現在フランス、イタリア、カナダを始めとする多くの国で承認されている。なお、米国においては乳癌に対する効能を 1994 年 2 月 28 日に申請し、現在審査中である。

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、生殖毒性、その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

本薬の乳癌への効力を裏付ける試験としては、既承認時の申請資料に加え、*in vitro* 及び *in vivo* による本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用による抗腫瘍作用の検討結果が提出された。

既承認時の申請資料では、*in vitro* ヒト腫瘍細胞系(MCF-7、T47D、ZR-75-1、HBC-5-C、HBC-4W の乳癌 5 株を使用)及びヌードマウス移植ヒト腫瘍である乳癌(MX-1、Br-10)に対して増殖抑制効果を示したとされている。

in vitro によるヒト乳癌 KPL-4 細胞に対する ADM あるいは 5-FU との併用効果の検討において、ヒト乳癌 KPL-4 細胞を ADM あるいは 5-FU とで併用処理した場合、単独処理以上の細胞増殖抑制活性が得られたと考察されている。

ヌードマウス移植ヒト乳癌 MX-1 に対する ADM、CPA あるいは 5-FU との *in vivo* 併用効果の検討において、本薬、CPA 及び 5-FU は単独投与で MX-1 ヒト乳癌に対し有効であり、その効果は CPA で最も強かった。ADM は単独投与で MX-1 乳癌に対し無効であった。本薬と ADM あるいは CPA を併用投与した場合、明らかな効果の増強は認められなかったが、併用により効果が減弱することはなかった。本薬と 5-FU との併用では、本薬の投与

量 8.3mg/kg と 5-FU の投与量 100mg/kg との併用群で効果の増強が認められた。5-FU の投与量 200mg/kg と本薬の投与量 8.3mg/kg との併用では効果が増強されたが、同時に 5 匹中 3 匹が致死に至る毒性の増悪が観察された。また、体重減少の増悪は、いずれの併用においても軽度であったと考察されている。

審査センターは、本薬の単独投与による試験に関して、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の検討で用いた薬剤濃度及び投与量の合理性をヒト及びマウスの血漿中濃度及び AUC 等のデータで概説するよう申請者に求めたところ、以下のような回答を得た。

本薬は *in vitro* 細胞増殖抑制試験において、24 時間以上の処理で細胞増殖抑制作用が急激に増強される、いわゆる時間依存性の薬剤であり、活性発現には薬剤濃度と共に薬剤との接触時間が重要である。ヒト乳癌細胞の中で最も感受性の高い MCF-7 細胞の *in vitro* での 50%細胞増殖抑制作用の成績より、本薬が乳癌細胞に効果を示すには少なくとも 15 ng/mL(0.014 μ mol/L)以上の濃度が 24 時間持続することが必要と推察される。今回、ヌードマウス移植ヒト腫瘍での単独投与試験で用いた本薬の投与量は、最大耐量(MTD)の 16 mg/kg である。ヌードマウスに 1.2mg/kg 投与 24 時間後の本薬の血漿中濃度は 3.2 ± 0.2 ng/mL(平均値 \pm 標準偏差)であり、線形と仮定すると 16mg/kg の投与における 24 時間後のヌードマウス血漿中濃度は約 43ng/mL と推定される。この濃度は、前述の *in vitro* 試験における有効濃度 15ng/mL を上回るため、*in vivo* 試験で効果が得られたものと考えられた。一方、ヒトに本薬を 20mg/m² あるいは 25mg/m² 投与 24 時間後の血漿中濃度は 5 ~ 20 ng/mL 程度であり、*in vitro* 試験における有効濃度とほぼ同様であり効果が期待できると推察される。また、24 時間後の血漿中濃度の比較より、今回のヌードマウスでの投与量 16mg/kg で得られる 24 時間後のマウス血漿中濃度は、ヒトでのそれと乖離したものではなかった。以上より、本薬の 16 mg/kg 単独投与での抗腫瘍作用は、*in vitro* での細胞増殖抑制試験の成績と 24 時間後の血漿中濃度から説明可能であった。また、ヌードマウスモデルでの 24 時間後の血漿中濃度はヒトでの値と乖離するものではなく、今回設定したマウス投与量は、*in vitro* 及びヒトでの血漿中濃度の成績から合理的であったと考えられる。

審査センターはこの回答を了承した。

次に、審査センターは、本薬の投与スケジュールの妥当性に関して、投与スケジュール依存性の試験成績を示し、本薬の腫瘍縮小効果及び毒性発現の観点から説明するよう申請者に求めたところ、以下のような回答がなされた。

本薬の投与スケジュール依存性に関しては非臨床試験として、P388 マウス白血病細胞を用いた腹腔内移植 - 腹腔内投与モデルで検討した。その結果、一日当たり 5mg/kg の本薬を単回投与(day1)、5 日間連日投与(day1 ~ 5)、4 日間間歇 3 回反復投与(day1、5、9)、あるいは 6 日間間歇 3 回反復投与(day1、7、13)した場合、延命率(ILS% : 薬剤未処理群の延命率を 0%とした時の薬剤投与群の延命率)は、それぞれ 93%、129%、143%及び 191%であり、本薬は 6 日間間歇 3 回投与で最も優れた効果を示した。上記の試験では、一日当たりの投与量を 5mg/kg と一定にしているため、5mg/kg を連日投与した場合の方が間歇投与した群に比べ毒性がより強いことが推定されるが、延命率でみた効果はむしろ間歇投与の方が優れており、間歇投与は効果と毒性の分離性が良いことが推察される。さらに、ヌードマウスに皮下移植したヒト肺癌 Lu-65 を用いた抗腫瘍効果の試験では、本薬は 4 日間の投与間隔をおくことで単回投与での最大耐量 16mg/kg の間歇投与が投与可能

であり、体重減少でみた毒性の加算性なしに効果が増強されるという結果が示されている。以上より、効果と毒性発現の観点から、本薬の至適投与スケジュールは間歇投与であり、臨床での 20~25mg/m²、週 1 回 4 週間以上の投与スケジュールに反映されている。

審査センターは、乳癌細胞を用いた至適投与スケジュールの検討成績は示されなかったものの、P388 マウス白血病細胞及びヒト肺癌 Lu-65 を用いた試験で得られた知見は臨床のための情報として評価できるものと判断し、回答を了承した。

また、審査センターは、*in vivo* 併用試験における投与量及び投与方法の設定根拠の妥当性について申請者に説明を求め、投与量の妥当性については、投与量の設定基準を統一できないことから、抗悪性腫瘍薬の異種間投与量換算において一般的に使用されている体表面積換算でマウス投与量を設定したこと及びヒト投与量から体表面積換算で設定した各薬剤のマウス投与量は、臨床での併用効果を推測する上で妥当であったとの考察、また、投与方法の妥当性については、各薬剤の *in vivo* 試験での投与タイミングは同時であったが、*in vitro* 併用試験から、薬剤の同時処理は本薬の先行処理、ADM あるいは 5-FU 先行処理と比べた場合、概ね良好な併用効果を示したこと、臨床での本薬と ADM 及び CPA との併用試験並びに本薬と 5-FU との併用試験でも各薬剤の投与はほぼ同時であることより、妥当な投与タイミングである旨の考察がなされたことから、これらの回答を了承している。

さらに、審査センターは、併用時の有用性に関して、各薬剤の作用機作を考慮した併用効果のメカニズムについて尋ねた。

本薬の作用機序はチュブリン重合阻害であり、同じピンカアルカロイド骨格を有するビンデシン、ピンクリスチン及びピンブラスチンと同様に M 期の細胞に対して選択的な殺細胞作用を示すと考えられる (Anticancer Res 20:1833, 2000)。一方、ADM の主な作用機序は DNA 間のインターカレーション (Cancer Res 36:2891, 1976) やトポイソメラーゼ阻害 (Science 226:466, 1984) であり、S 期や M 期細胞に対して他の細胞周期上の細胞より強い殺細胞作用を示す (Cancer Res 33:11, 1973)。CPA はアルキル化剤であり、DNA 二重鎖の架橋を主な作用機序とし (Cancer Treat Rep 62:23, 1978)、G1 期の細胞に対して他の細胞周期上の細胞より強い殺細胞作用を示す (J Natl Cancer Inst 64:1215, 1980)。また、5-FU はチミジル酸合成酵素(TS)及び RNA 合成を阻害し (J Biol Chem 236: 3006, 1961, Mol Pharmacol 21:468, 1982)、G1/S 期細胞に対して比較的強い殺細胞作用を示す (Cancer Res 40:4209, 1980)。以上のように、本薬と ADM、CPA あるいは 5-FU とでは作用機序及び殺細胞作用の細胞周期上の発現期が異なるため、併用した場合には効果が増強されることが期待できる旨を申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の体内動態に関する試験は、既承認時の申請資料に加え、本薬あるいは他の抗悪性腫瘍薬のヒト組織における代謝及びヒトにおける血漿中濃度に及ぼす併用薬の影響について検討した結果が提出された。

ヒト肝ミクロゾームによる本薬の代謝に及ぼす各種抗悪性腫瘍薬の影響の検討において、本薬の代謝に与える ADM、シスプラチン(CDDP)、CPA、5-FU 及びマイトマイシン C(MMC)の影響について検討した結果、10 µmol/L までは影響が認められなかったと考察

されている。また、ヒト組織における ADM、CPA 及び 5-FU の代謝に与える本薬の影響について検討した。その結果、ヒト肝 9000 × g 上清を用いた ADM の代謝に与える本薬の影響の検討においては、本薬の添加による影響は認められなかった。ヒト肝ミクロゾームを用いて CPA の代謝に与える本薬の影響について検討した結果、本薬は添加濃度が増加するに伴って CPA の代謝を阻害した。CPA の活性代謝物の前駆体である 4 位水酸化反応に対し、本薬の IC₅₀ 値は 10.6 μmol/L であった。また、ヒト肝可溶性画分を用いて 5-FU の代謝に与える本薬の影響について検討した結果、本薬の添加による影響は認められなかったと考察されている。

進行・再発乳癌患者を対象として、本薬及び 5-FU 併用時の血漿中濃度について検討した結果、本薬(20mg/m²)と 5-FU (300、400、500mg/m²)併用投与後の本薬の血漿中濃度推移は、本薬の単独投与時と顕著な差は認められなかった。また、本薬 (15mg/m²)、ADM (20mg/m²)及び CPA (100mg/body)3 剤併用時の本薬の血漿中濃度推移は、本薬の単独投与時と顕著な差は認められなかったと考察されている。

審査センターは、本薬の単独投与時と他剤併用時の血漿中濃度データとの比較に関して、測定方法、採血時間、解析方法、症例数、患者背景(年齢、体重、Performance Status:P.S.、肝機能、腎機能等)等を考慮した比較可能性について申請者に説明を求めた。

今回提出した 2 つの併用試験(5-FU と併用する第 相試験(申請資料ト-3)、ADM/CPA と併用する第 / 相試験(申請資料ト-4))については、同時に行われた単独投与群がないため厳密な比較はできないが、これらの併用試験における本薬の投与量が各々 20 及び 15 mg/m²であったことから、国内で実施されかつ同一の血漿中濃度測定法(ラジオイムノアッセイ法:RIA 法)を用いている過去の試験(国内第 相試験における 20 mg/m²(既承認申請資料へ-16)、CDDP 併用試験における本薬の単独投与群 20 mg/m²(既承認申請資料へ-19))との比較を行った。各群の患者背景において、本薬の主クリアランス組織と考えられる肝機能はいずれも正常であり、ほぼ偏りはないものと考えられた。なお、5-FU との併用試験においては、5-FU の投与量が異なっているため厳密な患者背景は異なるが、一群として取り扱った。測定方法はすべて同一の RIA 法であるが、採血時点が異なるため解析方法の細部が異なっている。24 時間までの本薬の平均血漿中濃度は投与 0.5 時間後に 42~140 ng/mL を示し、その後 24 時間では 5.0~8.26 ng/mL を示しており、個体差は大きいものの各試験間で大きな差は認められていない。一方、薬物動態パラメータについては、第 相試験において消失相の半減期は 32.5 時間と明らかに長いものであったが、この試験では 72 時間まで採血をしており、消失相の解析方法の違いによるものと考えられた。最終採血時点及び解析方法が同じ 3 種の併用試験の消失相の半減期を比較すると、CDDP 併用、5-FU 併用及び ADM/CPA 併用でそれぞれ 12.0 ± 1.8, 15.4 ± 4.2 及び 17.9 ± 9.5 時間でありほぼ等しいものと考えられた。また、クリアランスについては、今回の 5-FU 併用及び ADM/CPA 併用試験が 34.7 ± 12.7 及び 48.9 ± 29.9 L/h/m²であったのに対し、CDDP 併用では 30.0 ± 15.8 L/h/m² とほぼ同様な値であった。以上より、それぞれの試験で症例数が 4~5 例と少なく、また大きな個体差が認められているため厳密な比較はできないが、5-FU との併用及び ADM/CPA との併用による本薬の体内動態の変化は認められなかったと考えられる。また、薬物動態試験は探索的要素もあり厳密な検証的試験は必須のものではないと考えていると回答した。

さらに、審査センターは、ヒト組織における代謝の検討で認められた他剤併用(ADM、CDDP、MMC)による本薬の代謝活性の低下及び本薬による CPA 代謝阻害に関する試験結果について、臨床試験成績も考慮した上で、これらに関する情報提供及び注意喚起の必要性について申請者に説明を求めた。

代謝における薬物間相互作用は、肝臓内非結合型濃度(Lu)と酵素阻害定数(Ki)の比により評価されるが、実際には、肝臓内非結合型濃度の測定は困難であることから、最高血漿中非結合型濃度(Iu)で代用し、 $Iu/Ki > 0.3$ の場合代謝における相互作用の危険性が考えられるとの報告 (Pharmacol Rev 50:387, 1998) がある。この観点に従って、今回の結果について以下のとおり考察した。

本薬の代謝阻害に関して、他剤併用における本薬の代謝活性の低下については、ヒト肝ミクロゾームによる本薬の代謝に与える ADM、CDDP 及び MMC は、 $10 \mu\text{mol/L}$ までは影響が認められなかったが、 $100 \mu\text{mol/L}$ において本薬の代謝活性に阻害が認められた。これら薬剤の阻害率(x)より酵素阻害定数 (Ki) 値の算出は、競合的拮抗阻害が生じたと仮定して本薬の添加濃度(S、 $10 \mu\text{mol/L}$)、本薬のミカエリス定数 (Km) 値(Km、 $1.90 \mu\text{mol/L}$ 、既承認申請資料 へ-25)及び添加した阻害剤濃度(I、 $100 \mu\text{mol/L}$)より式 1(Br J Clin Pharmacol, 42:157, 1996) に従い、本薬の代謝に対する Ki 値を算出した。

$$Ki = I \times ((100 - x) / x) / (1 + S / Km) \quad (1)$$

また、各薬剤の Iu は、本薬と併用臨床試験が行われた投与量に近い投与量での最高血漿中濃度の文献値 (ADM: Cancer Chemother Pharmacol 28:302, 1991; Cancer Chemother Pharmacol 45:417,2000、CDDP: Cancer Res 47: 6297, 1987; 抗悪性腫瘍薬 シスプラチン. 薬剤師のための常用医薬品情報集、p822、広川書店、東京 1997、MMC: Cancer Chemother Pharmacol 8:189, 1982; 抗悪性腫瘍薬 マイトマイシン C. 薬剤師のための常用医薬品情報集、p808、広川書店、東京 1997) をもとに算出した。本薬の代謝は、高濃度の ADM、CDDP、MMC により阻害されたが、Iu を最大に見積もったとしても、 Iu/Ki が 0.3 以下であることからこれらの薬剤間の代謝における薬物間相互作用の起こる可能性は低い (Pharmacol Rev 50:387, 1998) と考えられた。なお、他剤併用の臨床試験においては、CDDP との併用第 相試験について CDDP との併用群と本薬単独群とを比較した場合、本薬の薬物動態に差は認められていないと考えられる (既承認申請資料へ-16)。また、ADM 及び CPA との併用第 / 相試験について、ADM/CPA との併用群と本薬単独群とを比較した場合、本薬の薬物動態に顕著な差は認められなかったと考えられる (資料概要 表へ- -1、表へ- -4)。また、これらの併用試験において、本薬の単剤投与時と異なる重篤な副作用及び予期できなかった副作用は認められていない。

一方、ヒト肝ミクロゾームを用いて CPA の代謝に与える本薬の影響について検討した結果も同様に Iu/Ki を算出した。なお、Ki 値の算出は、競合的拮抗により阻害が生じたと仮定して CPA の添加濃度(S、 $50 \mu\text{mol/L}$)、CPA の Km 値(Km1 : $95 \mu\text{mol/L}$ 及び Km2 : $5090 \mu\text{mol/L}$) (Cancer Res 57:4229, 1997) 及び本薬の IC₅₀ 値(IC₅₀ , $10.6 \mu\text{mol/L}$)より式 2 (Biochem Med Metab Biol 37:344, 1987) に従い、CPA の活性代謝物の前駆体である 4 位水酸化体の生成に対する Ki 値を算出した。

$$Ki = Km1 \times IC_{50} / (Km1 + S) + Km2 \times IC_{50} / (Km2 + S) \quad (2)$$

得られた Iu/Ki は、0.1 以下と小さい値であり、代謝における相互作用は起こらないと考

えられる。以上のことより、今回の代謝に関する相互作用について特に注意を喚起する必要性は低いと考えられると回答した。

審査センターは、代謝における相互作用の危険性に関する検討として、*in vitro* による薬物相互作用の可能性の考察がなされたものの、臨床試験成績による本薬の単独投与群と多剤併用群との薬物動態に関する比較については、各試験において患者背景（P.S.）、採血時点及び解析方法が異なること、あるいは 5-FU 併用試験では投与量が異なっているにもかかわらず、一群として取り扱った解析がなされていること等を考慮すると、本薬の体内動態に及ぼす併用薬の影響について、今回提出された資料から十分な考察を行うことは困難であると考えている。また、薬物動態の評価は、厳密な検証的試験は必須ではないと考えられるものの、臨床用量での血漿中濃度推移や薬物動態パラメータに関する情報は、本薬の有効かつ安全な投与設計に欠かせないものであると判断している。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

転移性乳癌に対する国内臨床試験として、早期第 Ⅰ相試験、後期第 Ⅰ相試験、5-FU との併用第 Ⅰ相試験、ADM/CPA との併用第 Ⅰ相試験の 4 試験が提出された。

1) 早期第 Ⅰ相試験(申請資料ト-1)

既治療の進行・再発乳癌に対する 1 週間間隔、反復投与の用量設定試験が 1989 年 4 月～1991 年 11 月に行われた。標準的治療法によって効果が得られなかった症例、あるいは適切な治療法がないと考えられる症例を対象とした。

国内で 1988 年 4 月～1989 年 1 月に行われた 1 週間間隔反復投与の第 Ⅰ相試験の結果では、本剤の臨床推奨用量は 1 回 20～25 mg/m²であることが示されていた。このため、乳癌に対する早期第 Ⅰ相試験では、当初、本剤の 1 回投与量 20 mg/m²のみが検討された。その後、治療効果の増強を目指して、1 回投与量 25 mg/m²が検討されたが、25 mg/m²投与時の奏効率が 20 mg/m²投与に劣ることが示唆されたため、その結果が投与回数等の投薬状況によるものかどうかを確認するため、1 回投与量 15 mg/m²の用量も検討された。本剤は 1 週間間隔で原則として 4 回以上反復投与することが規定されていた。有効性の評価は、進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準(日本乳癌学会編)に準じて(一部固形がん化学療法効果増強の判定基準(日本癌治療学会編))行われた。また、安全性の評価は固形がん化学療法効果増強の判定基準(日本癌治療学会編)の副作用記載様式に従い評価された。

各投与群の登録例数は、15 mg/m²群 19 例(うち不適格 2 例：症例選択基準の違反)、20 mg/m²群 25 例、25 mg/m²群 25 例(うち不適格 2 例：症例選択基準の違反)であった。適格例の年齢中央値、Performance Status(P.S.)中央値、前治療歴の有無及び前化学療法歴の有無は、それぞれ、15 mg/m²群(17 例)：53 歳(35～74)、1(0～3)、全例あり及び全例あり、20 mg/m²群(25 例)：55 歳(38～65)、1(0～4)、あり 24 例/なし 1 例及びあり 22 例/なし 3 例、25 mg/m²群(23 例)：53 歳(39～68)、1(0～3)、全例あり及びあり 22 例/なし 1 例であった。解析対象 65 例中アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴を有する症例は 38 例であった。25 mg/m²群のうち 1 例は 1 回投与量 21 mg/m²で治療された。20 mg/m²群のうち 3 例は途中で 1 回投与量が増量された(25 mg/m²へ増量 2 例、24 mg/m²へ増量 1 例)。

また、25 mg/m²群のうち1例は投与期間中に転移病巣(胸骨)への放射線照射とG-CSF(顆粒球コロニー増殖因子)の投与が行われていた。

各投与群の投与回数中央値は、それぞれ、15 mg/m²群(17例) 10回(2~32)、20 mg/m²群(25例) 6回(2~22)、25 mg/m²群(23例) 5回(2~28)であった。各投与群の奏効率は、15 mg/m²群(17例) 11.8%(PR2例)、20 mg/m²群(25例) 28.0%(PR7例)、25 mg/m²群(23例) 17.4%(PR4例)であった。アントラサイクリン系抗癌剤の投与の有無による奏効例は、それぞれ、15 mg/m²群：あり0/11例、なし2/6例、20 mg/m²群：あり3/13例、なし4/12例、25 mg/m²群：あり1/14例、なし3/9例であった。

発現例数が10%以上の頻度で認められた副作用は、各投与群、それぞれ、15 mg/m²群(17例)：悪心・嘔吐17.6%、口内炎11.8%、腸管麻痺11.8%、静脈炎11.8%、発熱17.6%、20 mg/m²群(25例)：食欲不振28.0%、悪心・嘔吐24.0%、口内炎16.0%、腸管麻痺12.0%、アレルギー12.0%、眩暈12.0%(grade 3:1例)、咽頭不快感24.0%、静脈炎16.0%、発熱16.0%、全身倦怠感16.0%、25 mg/m²群(23例)：食欲不振39.1%(grade 3:1例)、悪心・嘔吐47.8%、下痢13.1%、静脈炎13.0%、全身倦怠感13.0%であった。各投与群の血液毒性は、それぞれ、15 mg/m²群(17例)：白血球減少70.6%(うちgrade 3:4例)、好中球減少(評価対象12例)75.0%(grade 3/4:3例/2例)、ヘモグロビン低下47.1%、血小板減少例はなし、20 mg/m²群(25例)：白血球減少88.0%(うちgrade 3:12例)、好中球減少(評価対象21例)91.3%(grade 3/4:6例/8例)、ヘモグロビン低下40.0%(grade 3:1例)、血小板減少例はなし、25 mg/m²群(23例)：白血球減少100%(うちgrade 3/4:16例/2例)、好中球減少(評価対象15例)100%(grade 3/4:3例/7例)、ヘモグロビン低下39.1%(grade 3:2例)、血小板減少8.7%(grade 4:1例)であった。副作用の中で重篤なものは、grade 4の血小板減少1例(25 mg/m²群)、grade 3の口内炎1例(25 mg/m²群)、grade 3の知覚異常1例(20 mg/m²群)、間質性肺炎1例(20 mg/m²群)であった。これらの4例中3例は対処療法によって回復したが、grade 3の知覚異常を来した症例は未回復のまま病状の進行により本剤投与開始42日後に死亡した。その他、早期死亡(本剤投与終了から1カ月以内)を6例に認めた(5例：病状の進行、1例：胸腔穿刺によるショック)。

この試験結果より、進行・再発乳癌に対する後期第 相試験()の臨床推奨用量は、1回20 mg/m²、1週間間隔投与と決定された。

2) 後期第 相試験 () (申請資料ト-2)

進行・再発乳癌を対象に本剤1回投与量20 mg/m²、1週間間隔投与の有効性及び安全性を検討する試験が1996年12月~1999年9月に行われた。試験の対象となる前化学療法歴については、再発例：再発後にアントラサイクリン系抗癌剤、ピンカアルカロイド及びタキサン系抗癌剤を含まない化学療法を1レジメン以内受けた症例、進行例：アントラサイクリン系抗癌剤、ピンカアルカロイド及びタキサン系抗癌剤を含まない化学療法を1レジメン以内受けた症例を対象とした。本剤の投与回数は原則として4回以上と規定されていた。有効性の評価は、進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準(日本乳癌学会編)に準じて行われた。また、安全性の評価はJapan Clinical Oncology Group(JCOG)の副作用判定基準(癌の臨床39:1311-1317,1993)に従い評価された。

60例が登録されたが、2例が不適格と判定された(前化学療法の規定違反)。さらに薬剤の投与を受けた58例中2例は本剤の使用バイアル数の不整合が認められたため、有効性

及び安全性の解析対象より除外された。解析対象 56 例中 1 例は投与量の規定違反(2 回目の投与量が 53.6 mg/m²)、併用療法の違反 1 例(3 回目投与時より骨転移病巣に放射線照射を施行)を認めた。

56 例の年齢中央値 56.5 歳(33~73)、PS 0/1/2:47 例/8 例/1 例、前治療歴あり 47 例/なし 9 例、前化学療法歴あり 34 例(うちアントラサイクリン系抗癌剤あり 7 例)であった。本剤の投与回数の中央値は 10 回(2~69)であった。奏効率は、33.9%(CR1 例、PR18 例)であった。

発現例数の頻度が 10%以上の副作用は、食欲不振 41.1%、悪心・嘔吐 66.1%、口内炎 17.9%、下痢 16.1%、便秘 30.4%、脱毛 33.9%、局所の皮膚障害 17.9%、発疹 16.1%、頭痛 17.9%、知覚異常・腱反射減弱 21.4%、咽頭炎 10.7%、静脈炎/血栓症/塞栓症 14.3%、発熱 23.2%、感染 12.5%、全身倦怠感 46.4%であった。血液毒性は、白血球減少 96.4%(grade 3:19 例)、好中球減少(対象 53 例)94.3%(grade 3/4:20 例/8 例)、ヘモグロビン減少 71.2%(grade 3:2 例)、血小板減少 1.8%であった。血球数の最低値及び治療開始より最低値を示すまでの中央値は、白血球(56 例)：2200/mm³(1000~4800)及び 29 日(8~241 日)、好中球数(53 例)：981/mm³(190~2790)及び 28 日(8~360)であった。好中球数が 1000/mm³ 未満まで低下した 28 例で、最低値から 1000/mm³ 以上まで回復するのに必要な日数中央値は 8 日(2~337)であった。10 例が G-CSF の投与を受けた。重篤な副作用は grade 3 の GOT 上昇、総ビリルビン上昇を各 1 例認めた。これらの有害事象は可逆性であった。病状の進行によると考えられる早期死亡(本剤投与終了から 1 カ月以内)を 1 例に認めた。

3) 5-FU との併用第 I 相試験(申請資料ト-3)

進行・再発乳癌に対して本剤と 5-FU との併用試験が 1994 年 11 月~1998 年 3 月に行われ、安全性及び臨床推奨用量が検討された。

本剤/5-FU は day 1、8 に投与し、これを 3 週間間隔で原則として 2 コース繰り返すこととした。本剤の MTD の決定は、白血球数の最低値が 1000/mm³ 未満で、4 日以内に 1000/mm³ 以上に回復しない、あるいは血小板数 30000/mm³ 未満となる骨髄抑制、白血球数 1000/mm³ 未満で、38 度以上の発熱が 3 日間以上続く場合、原疾患に起因しない grade 2 以上の肝・腎障害(ただし、150 IU を上限とする一過性の GOT、GPT 上昇は除く)、その他の grade 3 の副作用(脱毛、悪心・嘔吐、回復が良好と判断される骨髄抑制は除く)、のいずれかに該当する症例が 2/3 に認められる投与量と設定した。

本剤/5-FU の用量レベル(mg/m²)の症例数は、20/300 群 6 例、20/400 群 3 例、20/500 群 4 例、20/600 群 4 例であった。これら 17 例の年齢中央値 54 歳(44~68)、PS 0/1/2: 10 例/4 例/3 例、前治療歴あり 15 例/なし 2 例、前化学療法歴あり 14 例(うちフルオロウラシル系抗癌剤の投与歴あり 12 例、アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴あり 11 例)であった。

本併用療法の主な副作用は骨髄抑制及び消化器症状であった。MTD の規定に抵触する症例は 20/600 群 4 例中 1 例であった。

各投与群の奏効例は、20/300 群 6 例中 0 例、20/400 群 3 例中 0 例、20/500 群 4 例中 1 例(PR)、20/600 群 4 例中 1 例(PR)であった。

この試験では、本剤/5-FU 併用の MTD は決定されず、20/600 群 4 例で試験の登録は終

了した。

4) ADM/CPA との併用第 / 相試験(申請資料ト-4)

本剤と ADM/CPA を併用し、その安全性と有効性を検討する第 I/ 相試験が 1995 年 6 月～1999 年 3 月に行われた。対象は、手術以外に何らかの治療歴を有する進行・再発乳癌症例で前化学療法歴については経口フッ化ピリミジン製剤以外の薬剤で 2 レジメンまでは適格とした。また、アントラサイクリン系抗癌剤の総投与量は ADM 換算で 250mg/m² を越えていない症例を適格とした。用法は本剤 day 1、8、15 に投与、ADM は 1 回 20 mg/m² を day 1、8 に静脈内投与、CPA 1 日 100 mg を day 1～14 まで経口投与した。1 コース 4 週間隔として、原則として、PD 以外は 3 コース以上繰り返すこととした。

白血球数 1000/mm³(または好中球数 500/mm³)未満で、4 日間以内に白血球数 1000/mm³(及び好中球数 500/mm³)以上に回復しない場合、Grade 4(25000/mm³未満)の血小板数減少が認められた場合、白血球数 1000/mm³(または好中球数 500/mm³)未満で、38 度以上の発熱が 3 日間以上続く場合、原疾患に起因しない grade 3 以上の肝・腎障害が出現した場合、grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合(悪心・嘔吐は除く)、第 1 コースで本剤、ADM/CPA が計画通りに投与できなかった場合、を MTD の決定基準とした。

本剤の用量レベルへは、15 mg/m² 群 7 例、20 mg/m² 群 6 例、第 相試験(20 mg/m² 群)10 例が登録された。第 相試験へ登録された 1 例は薬剤投与開始日に白血球数の減少を来たしたため、薬剤の投与が中止された。各群の年齢中央値、PS、前化学療法歴の有無及び進行・再発例に対するアントラサイクリン系抗癌剤の投与歴は、それぞれ、15 mg/m² 群(7 例) : 48(33～70)、0/1:6 例/1 例、全例あり及びあり 1 例/なし 4 例、20 mg/m² 群(第 I 相+ 相:15 例) : 57(36～71)、0/1:12 例/3 例、あり 13 例/なし 2 例及びあり 2 例/なし 9 例であった。また、各投与群の投与コース中央値は、それぞれ、15 mg/m² 群(7 例)4 コース(2～5)、20 mg/m² 群(第 I 相+ 相:15 例)4 コース(2～9)であった。15mg 群の 1 例は骨髄抑制のため、第 2 コースにスケジュール通り薬剤は投与されず、もう 1 例は 1 コース目に白血球数・好中球数の投与基準を満たさない状況で薬剤の投与が継続された。20 mg/m² 群の 1 例(第 I 相試験)は 3 コース目に血小板数の投与基準を満たさない状況で薬剤の投与が継続され、もう 1 例(第 相試験)は 1 コース目に白血球数・好中球数の投与基準を満たさないため薬剤の投与が途中で中止されたが、2 コース目は減量されずに治療開始され、途中で白血球数減少のため薬剤投与が中止された。

第 相試験において各投与群で 1 コース目に MTD の決定基準に抵触した症例は、15 mg/m² 群 3 例(すべて grade 4 の好中球減少)、20 mg/m² 群 3 例(grade 4 の白血球・好中球減少 1 例、grade 4 の好中球減少 2 例)であった。2、3 コース目に MTD の決定基準に抵触した症例は、15 mg/m² 群 1 例(grade 4 の好中球減少)、20 mg/m² 群 3 例 5 件(grade 4 の白血球・好中球減少 2 件、grade 4 の好中球減少 3 件)であった。この結果より、第 相試験の本剤の用量は、1 回 20 mg/m² と決定された。

各群の奏効率は、15 mg/m² 群(7 例) : 28.6%(PR2 例)、20 mg/m² 群(第 I+ 相試験 15 例) : 60.0%(CR1 例、PR8 例)であった。

臨床推奨用量群 20 mg/m²(第 I+ 相試験 15 例)における副作用で 10%以上の頻度で認められたものは、食欲不振 86.7%、悪心・嘔吐 100%(grade 3:2 例)、口内炎 53.3%、下痢

26.7%、便秘 33.3%、発疹 26.7%、脱毛 80.0%、頭痛 20.0%、咽頭炎 13.3%、静脈炎/血栓症/塞栓症 20.0%、膀胱炎 13.3%、非感染性発熱 53.3%、全身倦怠感 86.7%であった。

(2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、今回の臨床成績から本剤の乳癌に対する効能申請を行うことの妥当性について申請者に尋ねた。

今回申請時資料とされた臨床試験では進行・再発乳癌患者、すなわち進行乳癌である「初診時に手術適応とならない局所進行乳癌症例 (Stage B) 及び遠隔転移を有する症例 (Stage)」と再発乳癌である「再発後遠隔転移を有する症例」が対象となっている。審査センターは、以下の考察に引用されている臨床試験において、そのほとんどが転移性乳癌患者すなわち「初診時に遠隔転移を有する症例及び再発後遠隔転移を有する症例」を対象としていることから、用語の混乱を避けるため、対象患者を転移性乳癌患者と明記する。

a) 申請者の見解 (以下申請者より提出された原文)

[後期第 相臨床試験 () 立案当時の国内における進行・再発乳癌の標準的化学療法について]

本剤の主たる評価資料となる後期第 相臨床試験 () (申請資料ト-2) を立案した 1996 年当時、進行・再発乳癌の治療は以下の状況であったと考える。なお、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(薬新薬第 9 号 1991 年 2 月 4 日通知) (以下、ガイドライン) Q & A の 27(新薬臨床評価ガイドライン(日本公定書協会編): 抗悪性腫瘍薬の評価方法に関するガイドライン Q & A, p505, 薬事日報社, 1999) に示されているように、標準的化学療法とは延命効果があるとのコンセンサスの得られている治療法とした。

海外では、進行乳癌を対象とした併用化学療法においてアドリアマイシン(ADM)とメトトレキサート(MTX)を比較した 5 つの無作為化比較試験のメタアナリシス (1,088 人) で ADM を含む併用化学療法が生存期間において優れているという報告 (Br J Cancer 67:801, 1993) があつたが、国内においては進行・再発乳癌を対象とした大規模な比較試験の結果はほとんど報告されていなかった。100 例以上を対象として実施された試験としては、進行・再発乳癌 125 例を対象とした McCT 療法 (マイトマイシン C(MMC)+シクロホスファミド(CPA)経口投与+タモキシフェン(TAM)) と ACT 療法 (ADM+CPA 経口投与+TAM) との比較試験 (日本癌治療学会第 29 回総会 476,1991(抄録))、転移性乳癌の初回治療症例 220 例を対象とした ACT 療法と ACM 療法 (ADM+CPA 経口投与+メドロキシプロゲステロン(MPA)) との比較試験 (Proc Am Soc Clin Oncol 12:#90, 1994 (abstr)) が学会の抄録として報告されていたのみであり、これらの試験結果ではいずれも生存期間で有意差があるとはされていなかった。ガイドラインによると、乳癌は“一定の効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法が存在する癌種である”とされているが、本邦における臨床腫瘍学の教科書的な位置付けである「臨床腫瘍学 (日本臨床腫瘍研究会編) p881、第 1 版、癌と化学療法社、1996」では、ADM を含む併用化学療法について“奏効率の高い CA(CPA+ADM)や CAF(CPA+ADM+5-フルオロウラシル(5-FU))などの ADM を含む併用化学療法を転移性乳がんの初回治療に用いることが妥当であると思われる”と記載されていたものの、延命効果については触れられておらず、併用化学療法における ADM の投与量と投与スケジュールも確立されていなかった。すなわち、当時は ADM を

含む併用化学療法が、海外での報告により延命効果がある化学療法として示されていたため、本邦においても一部の臨床腫瘍医にはこの海外でのエビデンスに基づき標準的化学療法として受け入れられていたものの、一般的には必ずしも標準的化学療法として広く認識されてはいない状況であったと考える。

また、ガイドラインでは、“後期第 相試験は、原則として、化学療法が適応となる初回化学療法で治験を行うが、乳癌などは一定の効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法が存在するので、初回治療例を対象として治験を行うのは困難な場合が多い。したがって、この場合は適切な時期の再発例、又は不応例を対象として治験を行う”とされている。“原則として、化学療法が適応となる初回化学療法で治験を行う”という記載と、先に述べた国内での乳癌治療の状況、および本剤が後期第 相臨床試験() (申請資料参ト-1)で、アントラサイクリン系薬剤の使用歴がない症例に対して 34.5%(4CR+6PR/29)の奏効率を示したことを考慮し、国内で進行・再発乳癌の初回治療症例を対象として後期第 相臨床試験() (申請資料ト-2)を実施することは可能であると考えた。

なお、近年、EBM(evidence based medicine)の概念の普及により、海外での乳癌に対する新薬の臨床試験は、二次治療以降で使用される位置付けを示すためアントラサイクリン耐性症例を対象として実施されたものも報告されてきている。しかし、ドセタキセルとパクリタキセルは本剤の後期第 相臨床試験() (申請資料ト-2)実施中にそれぞれ乳癌に対する適応症を取得しているが(各々1996年10月、1999年2月)、両薬剤の後期第 相試験において、ドセタキセルの2試験では67例中18例(癌と化療 21:2625,1994)、72例中44例(Br J Cancer 73:210, 1996)、パクリタキセルでは62例中28例(新薬と臨床 46:476,1997)が、初回化学療法として第一選択とされるアントラサイクリン系薬剤を含んだ併用療法が施行されていない症例であり、その症例も含めて評価がなされていた。

[後期第 相試験における比較試験実施について]

後期第 相試験について、ガイドラインでは“治験薬が既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は、特に後期第 相比較試験でその既承認薬より優れていることを明らかにしなければならない”“後期第 相試験において単独療法で評価することが困難な場合、妥当な理由があれば、治験薬を加えた併用療法による第 相試験を行うことも可能である。そのような場合でも、適切な比較試験で評価を行い、その結果治験薬に何らかのすぐれた効果ないし特長が認められなければならない”と記載されている。従って、治験薬が既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体である場合、単独療法で評価することが困難であり併用療法で試験しなければならない場合、に比較試験の実施が求められると考えた。

本剤は同系統の薬剤(ピンカアルカロイド系)が乳癌に対して適応を有していないため、

には該当せず、についても後期第 相臨床試験() (申請資料参ト-1)を実施した実績から該当しないと考え、後期第 相臨床試験() (申請資料ト-2)での比較試験の実施は必須ではないと判断し、対照群なしの単独投与試験を計画した。比較試験については、同じくガイドラインに“第 相試験は、より優れた標準的治療法をさらに確立するために行われる臨床試験であり、第 相試験において安全性と抗腫瘍効果ないし特長が確認された新抗悪性腫瘍薬の単独又は併用療法と適切な対照群との比較試験である”と記載されて

いることから、後期第 相試験では行わない場合でも、第 相試験において薬剤の臨床的意義、位置付けを確認するために実施するものと考えている。

なお、ドセタキセルの調査報告書では、比較試験の実施は承認申請時には要求されておらず、市販後第 相試験として実施することで了承されており、パクリタキセルでも承認申請時に比較試験は実施されていない。

[本剤の乳癌治療における位置付けについて]

本剤の乳癌治療における位置付けについては、乳癌に対する化学療法は作用機作が異なる薬剤での併用療法が主体であること、ADM を含んだ併用療法が本邦においては標準的化学療法としてコンセンサスは得られていなかったものの奏効率から初回化学療法の第一選択とされていたこと、および国内の前相までの試験成績で本剤は進行・再発乳癌に対して有用であることが示唆されていたことにより、進行・再発後の初回治療として ADM あるいは ADM を含む化学療法との併用で使用されると想定した。

本剤と ADM との併用療法は、Spielmann らにより初回治療症例を対象として奏効率 74%(19CR+47PR/89)、生存期間の中央値 27.5 カ月という優れた効果が既に報告されていた (J Clin Oncol 12:1764, 1994)。また、海外では Jones らの発表 (Cancer 36 : 90, 1975) 以来、静脈内投与による ADM と CPA との併用が標準的治療法の一つと考えられていたこと、国内では厚生省がん研究助成金による「固形がんの集学的治療」班(Japan Clinical Oncology Group:JCOG)の乳癌グループが、多施設共同研究として行った比較試験から ADM 静脈内投与と CPA 経口投与の併用療法(AC 療法)に TAM を加えた治療法 (ACT 療法) が有用であると報告していたことから、第 相臨床試験のための予備試験としてこの AC 療法に本剤を加えた ADM/CPA との 3 剤併用療法を検討することは有用であると考え、第 / 相臨床試験(申請資料ト-4)を 1995 年 6 月より開始していた。

以上より、本剤は進行・再発後の初回治療で ADM と併用されることを想定し、その一環として、まず、単剤にて進行・再発後の初回治療あるいはそれに近い症例に対する腫瘍効果を検討する後期第 相臨床試験 () (申請資料ト-2)を計画した。この考えに基づいて作成された治験実施計画書 (案) は、1996 年 9 月に全国研究会にて検討され、治験参加医師の合意を得て制定された。なお、進行・再発後の初回治療あるいはそれに近い症例に対して本剤を単剤投与することは被験者に説明文書で説明され、全症例において文書同意を取得している。

[成績]

後期第 相臨床試験 () (申請資料ト-2)の成績は資料概要に示したとおり、有効性において全体で 33.9%(1CR+18PR/56 : CI_{95%} 21.8 ~ 47.8%)、初回治療症例に対しては 37.0%(1CR+16PR/46 : CI_{95%} 23.2 ~ 52.5%) の奏効率を得られた。初回治療症例に対し、ADM は Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)による 60mg/m²/3W 投与での試験 (Cancer Treat Rep66 : 1594,1982) と European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC) による 75mg/m²/3W 投与での試験 (J Clin Oncol 18: 724, 2000) で約 40%の奏効率を示している。本剤の初回治療症例に対する 37.0%という

奏効率は、乳癌に対して ADM と作用機作が異なるビンカルカロイド系薬剤が承認されていない本邦において、ADM と併用することによる有効性が期待できる値であると考えられている。実際、ADM/CPA との 3 剤併用第 / 相臨床試験(申請資料ト-4)において、第相試験で求められた推奨用量(本剤：20 mg/m²)における奏効率は 60.0%(1CR+8PR/15：CI_{95%} 32.3~83.7%)となり、国内での ACT 療法の奏効率(46%) (Proc. Am Soc Clin Oncol 19, #609, 2000(abstr)) を上回ったことから、ADM を含んだ療法と本剤の併用の意義が示唆されている。

一方、安全性の面では、既に承認されている非小細胞肺癌に対する臨床試験における副作用と、今回効能追加承認申請を行っている乳癌に対する臨床試験における副作用とでは発現状況に差を認めず、臨床上、容認できる範囲内のものであり、単剤投与における主たる副作用は、白血球数減少、好中球数減少であるが回復性があった。また、ADM/CPA との 3 剤併用第 / 相臨床試験 (申請資料ト-4) においては、単剤投与時と比べ、副作用の発現率の上昇は認められたものの、ADM で臨床上問題とされる循環器系の副作用や、ビンカルカロイド系薬剤で問題とされる神経毒性の増強は認められず、本剤は ADM と併用して安全に使用できることが示唆された。

なお、1990 年に入って、本剤は欧州では乳癌と非小細胞肺癌を適応として臨床現場で広く使用されている。米国においては、非小細胞肺癌に対してのみ FDA の承認を受けているが、使用量の 4 割は乳癌に対するオフラベルユースであり、進行・再発乳癌の初回治療症例に対して ADM と併用投与した海外の臨床試験成績も多く発表されている。これらの併用試験での本剤の投与量は殆どが 25mg/m² であるが、安全性の面で問題があるとはされていない。

以上より、乳癌に対する国内での後期第 相臨床試験としては、GCP 不適合とされた後期第 相臨床試験() (申請資料参ト-1)を除くとバクリタキセルと同様に 1 試験の実施であるが、ビンカルカロイド系薬剤が乳癌に対して適応を有していない本邦において初回治療あるいはそれに近い症例に対して 33.9%、初回治療症例に対しては 37.0%の奏効率が得られたことと、ADM/CPA との 3 剤併用第 / 相臨床試験(申請資料ト-4)によって併用療法での有用性が示唆されたことから今回の承認申請に至った。本剤の臨床における位置付けの確定は、市販後に第 相臨床試験を実施し検証したいと考えている。

b) 申請者の回答に対する審査センターの見解

申請者の回答に対して、 治験実施当時から現在まで、海外及び国内において転移性乳癌の 1 次化学療法においてアントラサイクリン系抗癌剤を含む併用化学療法は症状緩和が得られる可能性の高い標準的治療であると考えられていること、 単剤の国内臨床試験結果より、本剤は転移性乳癌に対する 1 次治療、あるいは 2 次治療、いずれに有効であるか、判断することは困難であると考えられること、 本剤と ADM を含む併用化学療法の国内臨床試験結果より、奏効率のみをもって、本剤を含む併用化学療法の有効性が ADM を含む他の併用化学療法と同程度の有効性を有すると判断することは困難であると考えられること、より申請者の主張は妥当とは言えないと審査センターは判断した。

転移性乳癌に対する化学療法について

転移性乳癌に対する併用化学療法は、1 次化学療法 (転移病巣に対する化学療法未施行

例)において40~70%の症例で50%以上の腫瘍縮小効果が認められ(N Engl J Med 339:974,1998)、これらの腫瘍縮小効果により疼痛の緩和、全身状態の改善が得られることが示されている(Cancer 36:1208,1975、Am J Clin Oncol 5:161,1982)。化学療法により悪心・嘔吐や脱毛などの有害事象が引き起こされるが、気分、体調、不安や日常生活活動度などの指標を評価した試験では、転移性乳癌に対する化学療法によりQOLの改善が示されている(J Clin Oncol 6:1377,1988、N Engl J Med 317:1490,1987)。現在まで化学療法が転移性乳癌の生存期間の延長に寄与することを直接示した無作為化比較試験は行われていない。転移性乳癌は現時点では治癒を得ることが非常に困難な疾患であるが、その中で化学療法は明らかな延命効果は証明されていないが症状の緩和等によりQOLの向上が得られるため、個々の症例に応じた最も効果的な治療法を選択する必要があると考えられる。

転移性乳癌に対して、CMF療法(classical method(N Engl J Med 294:405,1976)、iv method(Eur J Cancer 27:966,1991))、及びアントラサイクリン系抗癌剤を含む併用療法(CAF、AC(Cancer 36:90,1975、Cancer 41:2078,1978))が以前より広く行われてきた。さらに、アントラサイクリン系抗癌剤を含む併用化学療法と含まない併用化学療法の無作為化比較試験が数多く行われてきた。CAF対CMF(Cancer 41:1649,1978)、及びCAF+VP(ピンクリスチン/プレドニゾロン)対CMF+VP(Am J Clin Oncol 6:1,1983)の比較試験では、ADMを含む治療が奏効率及び生存期間が優れていたが、脱毛、悪心・嘔吐も重篤であった。1976年~1996年に公表された転移性乳癌に対する多剤併用化学療法の比較試験(26試験、総症例数3756例)のメタアナリシスによれば、アントラサイクリン系抗癌剤を含む併用療法はアントラサイクリン系抗癌剤を含まない併用療法と比較すると延命効果の差は明らかではなかった(アントラサイクリン系抗癌剤を含む併用療法のhazard ratio of death 0.96(0.90 - 1.03)、J Clin Oncol 16:3439, 1998)。しかし、3剤の併用化学療法において、対照群と対照群に用いられている3剤のうちの1剤をアントラサイクリン系抗癌剤に置き換えた治療の比較試験(13試験、総症例数2070例、1978年~1996年に公表)のメタアナリシスによれば、アントラサイクリン系抗癌剤を含む治療群は対照群と比較して延命効果が優れていた(アントラサイクリンを含む併用療法のhazard ratio of death 0.85 (0.78 ~ 0.94)、J Clin Oncol 18:1392,2000)。また、アントラサイクリン系抗癌剤を含む併用化学療法は含まない併用化学療法と比較して高い腫瘍縮小効果が認められている(J Clin Oncol 18:1392,2000)。転移性乳癌に対する化学療法において症状緩和効果と腫瘍縮小効果は相関することが示されている(J Clin Oncol 18:2395,2000)。このため、現在でも、転移性乳癌に対してアントラサイクリン系抗癌剤を含む化学療法は症状緩和が得られる可能性の高い治療として国際的に1次化学療法の標準的療法と見なされていると考えられる(Breast Cancer (PDQ) : National Cancer Institute、2000年10月改訂版：<http://cancernet.nci.nih.gov>)

国内における転移性乳癌に対する治療について

国内では厚生省がん研究助成金による指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班によるJCOGによって転移性乳癌の1次療法において化学療法と内分泌療法の併用療法の多施設共同の無作為比較試験(JCOG8504(集学的治療研究報告書第1集、p135、JCOGデータセンター編1992年3月):登録開始1985年12月、登録終了1988年1月、登録数125例、症例登録施設数6施設、マイトマイシンC(MMC)/CPA/タモキシフェン(TAM)

vs ADM/CPA/TAM、 JCOG8808 (集学的治療研究報告書 第8集、p229、JCOG データセンター編 1996年5月):登録開始1988年12月、登録終了1991年12月、登録数233例、症例登録施設数13施設、ADM/CPA/TAM vs ADM/CPA/メドロキシプロゲステロン(MPA)、 JCOG9114 (集学的治療研究報告書 第9集、p263、JCOG データセンター編 1996年11月):登録開始1992年2月、登録終了1996年3月、登録数456例、症例登録施設数20施設、ADM/CPA/TAM vs ADM/CPA/TAM/MPA(1日量600mg) vs ADM/CPA/TAM/MPA (1日量1200mg))が行われた。これらの試験では、転移性乳癌に対する1次治療としてADMを含む併用化学療法が1985年より評価されてきた。転移性乳癌に対するJCOGの無作為化比較試験の実施状況をみると、本剤の後期第相試験()が開始された当時、少なくとも国内でも転移性乳癌に対する1次治療としてADMをはじめとするアントラサイクリン系抗癌剤を含む併用化学療法が標準的治療と見なされていたと判断される(進行・再発乳癌に対する本剤の国内後期第相試験()は1996年12月~1999年9月に行われている)。

今回提出された申請資料について

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(薬新薬第9号1991年2月4日通知)によれば、第相試験、対象患者の項には、「従来の標準的治療ではもはや無効か、又はその疾患に対して確立された適切な治療法がないもの。ただし、後期第相試験では、原則として初回治療例で治験を行う。標準的化学療法がある疾患、例えば白血病、悪性リンパ腫、肺小細胞癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、乳癌などでは、原則として背景因子がそろっている既治療例で治験を行う。」と記載されている。また、対象疾患の選定と症例数の設定の項では、「後期第相試験では、原則として、化学療法が適応となる初回化学療法例で治験を行う。しかし、対象疾患に対する有効な既存の抗悪性腫瘍薬の有無、第一選択となる標準的併用療法の有無などによって、治験の方針はおおよそ次のようになる。(中略)悪性リンパ腫、白血病、乳癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌などでは一定の効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法や、さらに場合により第二選択の治療も存在するので、初回治療例を対象として治験を行うのは困難な場合が多い。目標とする期待有効率は既治療薬との関連(交差耐性など)を考慮して慎重に定め、精度の高い第相試験を行う。」と記載されている。このガイドラインによれば、乳癌は一定の治療効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法が存在する疾患であると判断される。

今回提出された進行・再発乳癌に対する本剤の国内臨床試験は、早期第相試験「申請資料ト-1、用量設定試験:1回投与量15mg/m²群適格例17例(全例化学療法歴あり;アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率0%(0/11例))、20mg/m²群適格例25例(うち化学療法歴あり22例;アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率23%(3/13例))、25mg/m²群適格例23例(うち化学療法歴あり22例;アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率7%(1/14例))」後期第相試験()「申請資料ト-2、1回投与量20mg/m²、適格例56例(うち化学療法歴あり34例で、術後補助化学療法としてアントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率0%(0/7例))」5-FUとの併用第I相試験「申請資料ト-3、本剤/5-FUの1回投与量(mg/m²):適格例ベースで各々、20/300群6例、20/400群3例、20/500群4例、20/600群4例;アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率は、20/300群0%(0/4例)、20/400群0%(0/3例)、20/500群

50%(1/2 例)、20/600 群 0%(0/2 例)」、ADM/CPA との併用第 I/ 相試験「申請資料ト-4、本剤 1 回投与量：適格例ベースで各々、15 mg/m² 群 7 例(全例化学療法歴あり；アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率 0%(0/2 例))、20 mg/m² 群 15 例(うち化学療法歴あり 13 例；アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効例 100%(4/4 例))」であった。これらの提出された資料の内容を検討した結果、以下の点より、審査センターは本剤の転移性乳癌に対する有効性は判断できないと考えた。

1) 転移性症例に対する 1 次治療として行われた ADM/CPA との併用第 I/ 相試験(申請資料ト-4)では、併用の臨床推奨用量である本剤 1 回 20 mg/m² での奏効率は 60%(9/15 例)であった。ADM と本剤を含む併用療法の奏効率が ADM を含む他の併用療法と同程度であったことのみから申請者は本剤の有効性を主張している。現時点で転移性乳癌の 1 次化学療法における標準的治療である ADM をはじめとするアントラサイクリン系抗癌剤を含む併用化学療法は無増悪生存期間及び生存期間の評価が既になされており(J Clin Oncol 16:3439, 1998)、無増悪生存期間あるいは生存期間に関する評価を行うことなく、本剤と ADM を含む併用化学療法の有効性を既存の ADM を含む他の併用療法と比べて主張することは困難であると考えられる。

2) 進行・再発例に対するアントラサイクリン系抗癌剤の投与歴のない症例を対象に行われた後期第 相試験() (申請資料ト-2)の結果より、アントラサイクリン系抗癌剤の 1 次治療としての使用の有効性が確立している転移性乳癌の治療体系の中で 1 次治療、あるいは 2 次治療、いずれにおいて本剤がどの程度有効であるかを今回提出された資料から判断することは困難であると考えられる。一方、前化学療法歴を有する症例に対して行われた早期第 相試験(申請資料ト-1)における臨床推奨用量でのアントラサイクリン系抗癌剤治療歴を有する症例の奏効率は、20 mg/m² 群：3/13 例及び 25 mg/m² 群：1/14 例であり、この試験結果より、転移性乳癌に対する本剤の有効性の評価は困難である。

3) 5-FU との併用第 I 相試験(申請資料ト-3)では、MTD 及び臨床推奨用量は決定されておらず、本試験結果をもって転移性乳癌に対する本剤/5-FU 併用の有効性を評価することは不可能であると考えられる。

なお、乳癌に対して国内で最近承認された抗悪性腫瘍薬は、それぞれアントラサイクリン系抗癌剤の治療歴を有する進行・再発乳癌に対する後期第 相試験結果に基づいて有効性の評価が行われた。それらの試験でのアントラサイクリン系抗癌剤既治療例での奏効率は、塩酸イリノテカン(承認日 1995 年 9 月 29 日) 12 / 50 例 (24%、国内後期第 相試験の適格例 75 例、公表論文：癌と化療 21:1017, 1994)、ドセタキセル(承認日 1996 年 10 月 9 日)27/49 例(55.1%、国内後期第 相試験 A の適格例 67 例、公表論文：癌と化療 21:2625, 1994)及び 17/43 例(39.5%、国内後期第 相試験 B の適格例 72 例、公表論文：Br J Cancer 73:210, 1996)、並びにパクリタキセル(承認日 1999 年 2 月 10 日)14/45 例 (31.1%、国内後期第 相試験の適格例 62 例、公表論文：Invest New Drugs 16:183, 1998)及び 75/303 例 (24.8%、海外後期第 相試験の解析例 450 例、公表論文：J Clin Oncol 14:1858, 1996)であった。新規抗癌剤であるこれらの薬剤は、各々 50 例～100 例程度のアントラサイクリン系抗癌剤の治療歴を有する進行・再発乳癌症例に対する治療効果を国内で実施した後期第 相試験で評価しており、本剤の後期第 相試験()の実施時期(1996 年 12 月～1999 年 9 月)を考慮すると本剤がアントラサイクリン系抗癌剤の治療歴

を有する症例において治療効果の評価を実施することが不可能であったとは考えられない。

3．医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

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

4．総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本剤の有効性を評価するための適切な臨床試験が行われたとは考えられず、提出された資料から本剤の乳癌に対する有効性は判断できない。このため、本剤を承認することは困難であると判断した。

審査報告(2)

平成 17 年 3 月 29 日作成

1. 申請品目

[販売名] ナベルピン注10、同40

[一般名] 酒石酸ピノレルピン

[申請者] 協和醸酵工業株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 6 月 29 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)

[剤型・含量] 注射剤

ナベルピン注10は、1 瓶 1mL 中に酒石酸ピノレルピン 13.85mg (ピノレルピンとして 10mg) を含有する。

ナベルピン注40は、1 瓶 4mL 中に酒石酸ピノレルピン 55.4mg (ピノレルピンとして 40mg) を含有する。

[申請時の効能・効果] (下線部今回申請時追加)

非小細胞肺癌、乳癌

[申請時の用法・用量] (変更なし)

通常、成人にはピノレルピンとして 1 回 20~25mg/m² を 1 週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回最高用量は 25mg/m² とする。

2. 審査内容

審査報告(1)を基に、専門協議開催後に追加資料(評価資料ト-5)が提出され、申請された内容について審査を行った。なお、平成 16 年 4 月 1 日、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と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、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、本審査報告(2)においては、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にて行った照会・判断等も機構が行ったものと統一して記載した。

2.1. 審査報告(1)作成後の経過について

平成 12 年 11 月 30 日に面接審査会(2)(機構注：当時の面接審査会は審査チームと申請者側の担当者のみが参加した会合であり、現在の審査過程における面接審査会とは異なるものである。)が開催され、機構は、申請者に対し、本剤の位置付けや有効性の評価について以下のような伝達を行った。

転移性乳癌に対する 1 次治療としては、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンが無増悪生存期間及び生存期間について評価がなされ、標準的治療として確立されている。したがって、本剤単剤レジメンあるいは本剤と他剤との併用レジメンについて、無増悪生存期間及び生存期間の評価を行うことなく、1 次治療としての有効性及び安全性を評価することは困難であると機構は判断した。上記の理由から本剤の有効性及び安全性の

評価にあたっては、現時点での転移性乳癌の治療体系を考慮すると、少なくとも標準的治療として確立されている 1 次化学療法であるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療が行われた症例においての 2 次治療以降における有効性を評価する必要があると判断した。

進行・再発例において、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者に対する本剤の有効性に関して提出された資料における成績（奏効例）は以下の通りであった。

早期第 相試験（申請資料ト-1）

本剤 20mg/m² 群：3/13 例、25mg/m² 群：1/14 例

後期第 相試験（ ）（申請資料ト-2）

本剤 20mg/m²：0/7 例

5-FU との併用第 相試験（申請資料ト-3）

本剤/5-FU について 各々 20mg/m² 及び 300mg/m² 群：0/4 例、20mg/m² 及び 400mg/m² 群：0/3 例、20mg/m² 及び 500mg/m² 群：1/2 例、20mg/m² 及び 600mg/m² 群：0/2 例

ドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用第 / 相試験（申請資料ト-4）

本剤 1 回投与量について 15mg/m² 群：0/2 例、20mg/m² 群：4/4 例

以上より、機構は、提出された資料からは、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者に対する本剤の有効性を評価することは困難であると判断した。

この機構の判断に対し、申請者は、後期第 相試験の計画立案当時に、国内では進行・再発乳癌に対してアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法は一般的には必ずしも標準的治療として広く認識されていない状況であり、進行・再発乳癌患者を対象とした後期第 相試験（申請資料ト-2）では、初回治療症例に対して 37.0%の奏効率が得られ、塩酸ドキソルビシン（ADM）/シクロホスファミド（CPA）と本剤との 3 剤併用第 / 相試験によって併用療法での有用性が示唆されたと考え、本剤の臨床における位置付けは市販後に第 相試験を実施し検証したいと考えていると主張し、当初の申請通りの内容での承認を求めた。

機構は、審査報告（1）を基に平成 13 年 3 月 27 日に専門協議を開催し、機構の判断について検討を行った。

専門協議において、転移性乳癌の 1 次治療としては、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンが標準的治療として確立されているとする機構の判断は、専門委員により支持された。

また、本剤単剤レジメンあるいは本剤と他剤との併用レジメンについて、無増悪生存期間及び生存期間に関する検討がなされていないことから、1 次治療における本剤の有効性及び安全性の評価を行うことは困難であるとする機構の判断、及び転移性乳癌の治療体系を考慮した場合には、少なくとも標準的治療として確立されている 1 次化学療法であるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療が行われた症例に対する 2 次治療以降における有効性を評価する必要があるとする機構の判断についても、専門委員より支持された。

また、同時期に治験が行われ、承認申請が行われた他剤（塩酸イリノテカン、ドセタキ

セル水和物、パクリタキセル)では、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する一定数以上の患者に対する治療効果の検討が行われていることから、本剤でも開発時点で同様の検討が行えなかったと考えることはできないこと、論文の公表状況から国内においてもアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法が標準治療として確立されていることを申請者は知り得ていたと考えられることから、本剤の臨床的位置付け及び有効性を明確にする資料なしに承認することは困難であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、今後の乳癌に対する抗悪性腫瘍剤の臨床評価の方向性についても、専門委員に意見を求めた。専門委員からは、本剤に限らず乳癌に対する抗悪性腫瘍剤の開発においては、転移性乳癌の治療体系における位置付けを明確にする試験、即ち少なくとも標準的治療(専門協議時点ではアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療)と考えられる治療が行われた患者についての検討は不可欠であるとの意見が出された。

平成 13 年 4 月 9 日に、機構は申請者に対して、提出された資料から本剤の乳癌に対する有効性は判断できないとし、承認は困難であると判断したこと、本剤の承認審査にあたっては、本剤の乳癌に対する有効性を評価するための適切な臨床試験を行う必要があり、本剤の位置付けを明確にするための本剤単剤での第 Ⅲ 相試験の実施が承認前に必須であることを伝達した。

2.2. 臨床試験の試験成績に関する資料について

上記の経過を踏まえ、新たにアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者を対象とした後期第 Ⅲ 相試験()が行われ、平成 16 年 1 月に追加資料ト-5 として提出された。

<新たに提出された資料の概要>

後期第 Ⅲ 相()試験(追加資料ト-5、試験実施期間 2001 年 10 月 16 日~2003 年 9 月 3 日)

本試験は、進行・再発乳癌患者を対象として国内 14 施設で行われた臨床第 Ⅲ 相試験である。患者の選択規準は、進行あるいは再発の乳癌患者で、アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤による治療歴があり、年齢 20 歳以上 75 歳未満、主要臓器機能が保たれている患者とされた。除外規準としては、他の悪性腫瘍剤の第 Ⅲ 相試験とほぼ同様とされ、その他にピンカアルカロイドで報告されている毒性に関連して、間質性肺炎や肺線維症の既往あるいは合併があること、高度な便秘を合併していること、Grade 2 以上の神経障害があること等が設定された。

本剤の用法・用量は、3 週間を 1 コースとして、本剤(ピノレルピンとして) 25mg/m² を day 1、day 8 に投与することとされた。投与予定日に採血検査を行い、好中球 1000/mm³ 未満の場合は投与延期とされた。減量基準は、次コース開始が延期された場合及び day 8 の投与が延期された場合には、20mg/m² へ減量することとされた。G-CSF 投与については、予防的投与は行わず、好中球 1000/mm³ 未満で発熱(原則として 38 以上)あるいは好中球数 500/mm³ 未満が観察された時点から投与を開始し、5000/mm³ 以上となるまで継続するという支持療法は許容されることとされた。

主要評価項目は奏効率（腫瘍縮小効果）、副次評価項目として有害事象及び副作用、奏効期間等が設定された。奏効率については、「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準（日本乳癌学会編 乳癌取扱い規約第 14 版）」、有害事象については「NCI-CTC version 2.0 日本語訳 JCOG 版第 2 版」を用いて評価することとされた。

本試験には 50 症例が登録され、全例が有効性評価及び安全性評価の対象とされた。患者背景は、全員女性、年齢の中央値 55.0 歳（範囲 37～71 歳）、進行及び再発の内訳は 6 例及び 44 例、Performance Status (PS) については PS 0 : 38 例、PS 1 : 7 例、PS 2 : 5 例、治験開始時の病巣部位数は、1 : 13 例、2 : 16 例、3 : 11 例、4 : 7 例、5 以上 : 3 例であった。化学療法歴については、術前化学療法の治療歴を有する症例は 4 例、術後化学療法の治療歴を有する症例は 37 例、進行・再発時の化学療法レジメン数については、なし : 3 例、1 レジメン : 3 例、2 レジメン : 22 例、3 レジメン : 13 例、4 レジメン : 6 例、5 レジメン以上 : 3 例であった。前治療歴については、アントラサイクリン系薬剤 50 例、タキサン系薬剤については、パクリタキセル 26 例、ドセタキセル水和物 40 例で、各々の薬剤に対する耐性状況については（治療後 6 カ月以内に再発・増悪を認めた症例を耐性と定義）アントラサイクリン系薬剤耐性例 21 例（21/50 例）、パクリタキセル耐性例 17 例（17/26 例）、ドセタキセル耐性例 19 例（19/40 例）で、アントラサイクリン系薬剤とパクリタキセル両剤に耐性例 10 例、アントラサイクリン系薬剤とドセタキセル両剤に耐性の症例は 12 例、全てに耐性の症例は 6 例であった。

本剤の投与状況は、投与コース数全体の合計は 266 コース、投与回数としては 413 回、被験者あたりの投与コース数の中央値は 5.0 コース（範囲 : 2～9 コース）であった。次コース投与あるいは day 8 の投与が延期となったコース数は全体で 108 コース（41.4%、110/266 コース）、そのうち day 8 の投与が延期となったコース数は 16 コースであった。day 8 の投与の延期理由は、好中球減少が 25mg/m² 投与において 10 例 15 コース、20mg/m² 投与において 1 例 1 コースに認められた。次コース投与延期は 86 コースで、延期理由については、GPT 上昇による延期が 1 例 5 コースで、それ以外は好中球減少が理由であった。投与量の減量については、25mg/m² から 20mg/m² に減量されたのは 1 例 4 コースで、減量の理由は好中球減少による投与延期であった。病状増悪以外の治療中止理由は、患者本人の希望による中止が 2 例、担当医師の判断が 3 例であった。なお、病状増悪以外の治療中止については、詳細な内容を申請者に照会中である。

有効性に関する評価について、主要評価項目である奏効率は、20.0%（10/50 例、CR : なし、PR : 10 例、95%信頼区間 : 10.0～33.7%）、副次評価項目である奏効期間及び全奏効期間の中央値は、各々 82.0 日（範囲 : 39～168 日+）、141.5 日（範囲 : 75～205 日+）であった。安全性について、10%以上認められた副作用の発現例数・発現割合及び Grade 3 以上の発現例数・割合は表に示す。

表 : 10%以上の症例に認められた副作用とその発現例数・割合（全コース、n=50）

器官別大分類	副作用名	発現		Grade 3 以上	
		例数	割合(%)	例数	割合(%)
血液/骨髄	ヘモグロビン低下	38	76.0	5	10.0
	白血球低下	46	92.0	31	62.0

	好中球/顆粒球低下	47	94.0	37	74.0
	血小板低下	7	14.0	1	2.0
心血管系（一般）	静脈炎（表在性）	30	60.0	0	0.0
全身症状	疲労	36	72.0	2	4.0
	発熱	13	26.0	1	2.0
	体重減少	14	28.0	0	0.0
皮膚科/皮膚	脱毛	13	26.0	*	*
	注射部位の反応	29	58.0	0	0.0
	爪の変化	5	10.0	*	*
	発疹/落屑	10	20.0	0	0.0
消化器系	食欲不振	31	62.0	4	8.0
	便秘	13	26.0	0	0.0
	下痢	15	30.0	0	0.0
	胃炎	5	10.0	0	0.0
	悪心	32	64.0	1	2.0
	口内炎/咽頭炎	21	42.0	0	0.0
	味覚障害	7	14.0	*	*
	嘔吐	20	40.0	1	2.0
	消化器-その他	8	16.0	0	0.0
肝臓	アルカリフォスファターゼ上昇	14	28.0	1	2.0
	ビリルビン上昇	5	10.0	1	2.0
	低アルブミン血症	11	22.0	1	2.0
	SGOT 上昇	17	36.0	3	6.0
	SGPT 上昇	18	36.0	3	6.0
感染/発熱性好中球減少	発熱性好中球減少	6	12.0	6	12.0
	好中球減少を伴わない感染	7	14.0	0	0.0
代謝/検査	高カルシウム血症	5	10.0	0	0.0
	高カリウム血症	9	18.0	1	2.0
	高ナトリウム血症	7	14.0	0	0.0
	低ナトリウム血症	7	14.0	0	0.0
筋骨格系	神経障害-運動性	5	10.0	1	2.0
	神経障害-知覚性	15	30.0	0	0.0
肺	咳	5	10.0	0	0.0
疼痛	腹痛又は差し込み	5	10.0	0	0.0
	関節痛	6	12.0	0	0.0
	頭痛	20	40.0	0	0.0
	筋肉痛	13	26.0	1	2.0
	疼痛-その他	8	16.0	0	0.0
腎/泌尿生殖器	蛋白尿	5	10.0	0	0.0

*の「脱毛」、「爪の変化」及び「味覚障害」は、「NCI-CTC version 2.0 日本語訳 JCOG 版 第2版」において、Grade 1 又は 2 のみの評価方法となっている。

1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、追加提出された資料により示された内容を基に、特に審査報告（1）と専門協議で問題とされた、乳癌の治療体系における本剤の位置付けについて、明確にする必要があると考えた。また、今回の輸入承認事項一部変更承認申請が行われた 2000 年 6 月 29 日から 4 年以上経過しているため、本剤の位置付けが申請された時期と現在では変化していることも考慮する必要があると考え、現時点での本剤の位置付けについて、申請者に尋ねた。

申請者は以下のような旨の回答を行った。

本邦で乳癌に対して実施された臨床試験成績、海外の臨床試験成績及び海外の臨床現場における薬剤の使用状況等を考慮した結果、本剤は、1st line の症例から標準的治療を施行された症例まで様々な治療歴を有する症例に対して有効性を示しており、さらに他剤との併用療法により治療成績の向上が期待できること、安全性においても耐容性があることが示唆されていることから、乳癌治療においてその一翼を担う有用な薬剤と判断している。本剤の臨床的位置付けには変化はないと考える。

機構は、本剤の位置付けを検討するために、まず海外の公表されている乳癌の治療に関するガイドラインや教科書、総説等における本剤に関する記載内容について以下のとおり確認した。

米国 National Cancer Institute (NCI) 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、癌領域における peer-reviewed summaries であり、多くの臨床腫瘍医に参考にされている。この PDQ® (2005 年 1 月 18 日版) での乳癌の治療に関する記載では、進行・再発乳癌に対する化学療法の有用性については、アントラサイクリン系薬剤及び/又はタキサン系薬剤を用いて行われた臨床試験成績を基に記載されており、本剤単剤での化学療法は進行・再発乳癌に対する治療の選択肢の一つとされ、その根拠として Degardin により 1994 年に公表された 100 例を対象とした臨床第 Ⅲ 相試験が挙げられている (Ann Oncol 5: 423-426, 1994)。なお、術後・術前化学療法については、シクロホスファミドとメソトレキセート及び 5-FU の併用療法である CMF 療法、アントラサイクリン系薬剤を含むレジメン、タキサン系薬剤に関する記載がされているのみで、本剤に関する記載は認められなかった。

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世界中の臨床腫瘍医に参考にされているものの一つであるが、その中の乳癌に関する診療ガイドライン (2005 年第 1 版、2005 年 2 月 10 日公表) においては、転移・再発乳癌に対する化学療法の選択肢の一つとして本剤単剤による化学療法が挙げられている。

これまで公表されている本剤の海外臨床試験結果については、初回化学療法における腫瘍縮小効果と忍容性に関する複数の第 Ⅲ 相試験結果が存在するが、生存期間や無増悪生存期間の延長について検討された第 Ⅲ 相試験結果として本剤の有用性を示したものは存在しない。

以上の結果に基づき、機構は、術前・術後化学療法や転移・再発乳癌に対する初回治療における本剤による治療は、現在の乳癌の治療体系の中では有用性が示唆される治療の一つに留まり、依然として臨床試験により検証されるべき事項であり、現時点では本剤による化学療法は標準治療後の救援化学療法として位置付けられるものと判断する。

2) 効能・効果について

機構は、今般申請された効能・効果は、「乳癌」であるが、審査報告 (1) を踏まえた専門協議での議論の内容、提出された資料から明確となった事項や前項の「1) 本剤の臨床的位置付けについて」に記載した内容を考慮すると、効能・効果を申請者から提出された「乳癌」として対象を広く設定することは困難であると考え。現時点では、本剤は標準

治療後の治癒が期待できない患者に対する救援化学療法の際に用いられるものであり、「標準的治療無効あるいは抵抗性の進行・再発乳癌」と設定することが一つの案として挙げられる。しかし、類薬の効能・効果の設定を踏まえて検討すると、必ずしも上記の設定は適切とはいえず、効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」とすることが妥当であると機構は判断した。その上で、添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の欄に「本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）」、「本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること」、「初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）」旨の記載を行うことが適切と考える。機構は、上記の効能・効果の設定及び効能又は効果に関連する使用上の注意における記載内容についての判断については、専門協議での議論を踏まえて、妥当性について検討したいと考えている。

3) 用法・用量について

機構は、用法・用量の設定根拠及び妥当性について、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。

申請時の用法・用量である 1 回 20～25mg/m² の 1 週間隔投与は、骨髄抑制を指標とした投与条件を満たせば 1 週間隔で投与を行うものの、投与条件を満たさなければ投与を延期若しくは中止する設定であるため休薬も想定されている。追加臨床試験である後期第相臨床試験（ ）の用法・用量においても、25mg/m² の 1 週間隔投与を基本としながら、対象症例の安全性を考慮し、骨髄抑制を指標とした投与条件を満たさず投与できないと予測された時期に、予め休薬日を設けたものであるため、1 週間隔の投与と同じ範疇に入ると考えている。なお、後期第相臨床試験（ ）では、1 コースの第 15 日目に、骨髄抑制を指標とした投与規準を満たした症例が 30%（15/50 例）に認められ、症例によっては第 15 日目も投与できることが示されたと考える。

機構は、乳癌に対する本剤の用法・用量の設定については以下のように考える。

今般申請された用法・用量は、既承認の非小細胞肺癌に対する用法・用量と同じ「通常、成人にはピノレルピンとして 1 回 20～25mg/m² を 1 週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回最高用量は 25mg/m² とする。」となっているが、本剤の位置付けを明確にし、対象に対して有効性及び安全性を評価する目的で行われた追加臨床試験（後期相試験（ ）：評価資料ト-5）においては、本剤（ピノレルピンとして）25mg/m² を 3 週 1 コース（day 1 及び day 8 に投与、day 15 は休薬）という投与量・投与スケジュールで施行されている。また、過去に提出された乳癌に対する本剤単剤の早期第相試験（評価資料：ト-1）では、23 例を対象に本剤（ピノレルピンとして）25mg/m² 週 1 回投与で行われ、後期第相試験（ ）（評価資料：ト-2）においては、56 例を対象に本剤（ピノレルピンとして）20mg/m² を週 1 回投与するという投与量・投与スケジュールで行われている。一方、海外の臨床試験の報告では、投与量は 20～30mg/m² を週 1 回投与として、1 コースと数え、好中球減少を含む有害事象が発生した場合に休薬あるいは減量する、という設定もなされている（Cancer 92: 2267-2272, 2001、J Clin Oncol 19: 2722-2730, 2001 等）。本剤の用量規定毒性は好中球減少症であり、前治療

としてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤とタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療が施行されており、初回治療例と比較して骨髓機能の予備能が低下している症例が多いと考えられる後期第 相試験 () においては、Grade 3 以上の好中球減少は 74% (37/50 例)、その発現時期の中央値は 15.0 日 (1~5 コース)、範囲は 5~22 日となっており、持続期間の平均値は 6.2~9.2 日であった。

機構は、有効性及び安全性の評価は治療の対象となる患者背景が同じ条件で行われた臨床試験結果を重視すべきであると考えた。後期第 相臨床試験 () では 70% の症例 (35/50 例) で day 15 において、本剤の投与規準である好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満が観察されたことから、機構は、敢えて 1 週間隔投与と設定する根拠は乏しいと考える。機構は、用法・用量の設定について、「通常、成人にはピノレルピンとして 1 回 $25\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間隔で 2 回静脈内に緩徐に注射し、少なくとも 2 週間休薬する。なお、投与量は年齢・症状により適宜減量する。」(下線部追加・変更) と設定することが妥当であると考え、上記については専門協議での議論を踏まえて判断したいと考えている。

4) 有効性について

審査報告 (1) 及び平成 13 年 3 月開催の専門協議での議論の結果、今般の申請時に提出された評価資料ト-1、ト-2、ト-3、ト-4 によって本剤の有効性を評価することはできないと判断されたことから、本剤の当該疾患に対する有効性についての評価は、追加提出された評価資料ト-5 のみを対象とした。

機構は、追加提出された評価資料ト-5 により明確となった事柄について、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。

現在、乳癌に対する初回化学療法は、アントラサイクリン系薬剤による治療が標準的であり、一方で、タキサン系薬剤は、アントラサイクリン系薬剤の既治療症例に対する化学療法として中心的な役割を担う薬剤であるとされている。しかし、アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の両剤による既治療症例に対する治療においては、現時点で生存に寄与することが示された標準的な薬剤や治療レジメンは存在しておらず、進行・再発乳癌症例に対しては、有害事象の発現も考慮した上で、癌に起因した諸症状の緩和を目的とした治療法が求められている。

このような背景を踏まえ、後期第 相臨床試験 () は、進行・再発乳癌症例のうち、アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の両剤による既治療症例を対象として実施し、奏効率は 20.0% (10PR/50、95%信頼区間: 10.0~33.7%)、肺転移及び肝転移に対する奏効率は、各々 20.8% (5PR/24)、15.4% (2PR/13) であった。奏効期間及び全奏効期間の中央値 [最小値~最大値] は、それぞれ 82.0 日 [39~168+日]、141.5 日 [75~205+日]、TTP (time to progression) の Kaplan-Meier 法による推定量 (50%点) は 115.0 日であった。

海外でバクリタキセル耐性、かつアントラサイクリン系薬剤耐性若しくはアントラサイクリン系薬剤不適応の転移性乳癌に対して承認されているカペシタピンは、本邦での用法・用量が海外の用法・用量とは異なっており、本邦における進行・再発乳癌のアントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の両剤による既治療症例に対する治療法は未だ確立

されていないものと考えられる。アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の両剤による既治療症例を対象とした場合は、少なくとも腫瘍縮小効果があることが示されれば薬剤の存在意義は示されるものと判断しており、本試験で得られた奏効率 20.0% (10PR/50) と両側 95%信頼区間の下限 10.0%は、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に記載されている固形癌での期待有効率 20.0%を満たし、閾値奏効率 5%を上回っていることから、本試験によりアントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の両剤による既治療症例に対する本剤の有効性が示されたものと考えている。

機構は、再発・転移乳癌の治療においては 3rd line 以降に施行される化学療法は現時点では確立されていないという申請者の説明について妥当なものとする点については必ずしも明確となっていないと考えるものの、本剤による治療の対象となる標準的治療後の増悪あるいは再燃した患者においては、治療の主たる目的は症状の緩和であり、特に乳癌においては腫瘍縮小効果が症状の緩和に繋がることも報告されていることから (J Clin Oncol. 18: 2395-2405, 2000) 本剤による治療の有用性が示唆されたと判断する。しかし、本剤の乳癌に対する有効性の評価資料は後期第 相試験 () のみであること、申請時に提出された資料は有効性の評価に用いることは困難と判断されているものの、早期第 相試験 (申請資料ト-1) 及び後期第 相試験 (申請資料ト-2) におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者における奏効例は、各々 4/27 例 (本剤 20mg/m² 群と 25mg/m² 群の合計) 0/7 例 (本剤 20mg/m²) であり、5-FU との併用第 相試験 (申請資料ト-3) においては 1/11 例 (4 群の合計。全例で本剤 20mg/m² が投与され、5-FU の投与量が異なる) と奏効例が少ない結果となっていることから、後期第 相試験 () の結果が偶然ではなく、再現性を持つものかどうかについて検討する余地が残されていると考える。

機構は、症例数は少ないものの、後期第 相試験 () においてパクリタキセル及びドセタキセル水和物の両薬剤による治療歴のある患者における奏効例を認めなかった (0/16 例) ことから、タキサン系薬剤の治療歴により本剤による治療の有効性に与える影響の有無について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のような旨の回答を行った。

パクリタキセル及び/又はドセタキセル水和物による前治療歴のある患者のがん細胞は、これらの薬剤に対して何らかの耐性を獲得している可能性が考えられることから、耐性機序の面から検討を行った。基礎的には、タキサン系薬剤の耐性化に関して、薬物排出ポンプである P 糖蛋白の過剰発現、マイクロチュブリンの変化、特定のチュブリンアイソタイプの発現変化等、いくつかの機序が提唱されているものの、一定の見解は確立されていない。タキサン系薬剤での治療後、獲得される耐性化の機序が異なれば、本剤の効果に与える影響は異なるものと考えられるものの、両薬剤の耐性化機序の違いについて詳細に比較検討した報告はない。現時点では、臨床上重要な耐性機序について両薬剤間に差があるかどうかについては不明であること等から、基礎的な研究報告より今回の結果を薬理的に説明することは困難である。

機構は、申請者の回答及び提出された資料、及び申請者が行った文献検索に用いたキーワードを確認し、了承した。

機構は、耐性機序は不明であるものの、提出された資料における成績から、パクリタキ

セル及びドセタキセル水和物の両薬剤による治療歴がある患者に対する本剤の有用性について、検討する余地があると考えたことから、上記事項に関し、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のような旨の回答を行った。

海外の報告（Cancer 92: 2267-2272, 2001）によると、アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤（パクリタキセル使用例 12 例、ドセタキセル使用例 28 例）の既治療症例 40 例に対して、初めに登録された 6 例は本剤 30mg/m² を週 1 回投与、その後の 34 例には本剤 25mg/m² を週 1 回投与し、既治療薬剤別の記載はないものの、奏効率 25.0%（10/40 例、いずれも PR）が得られ、どちらの薬剤の使用例にも本剤の効果が認められたとされている。後期第 Ⅲ 相試験（ ）以外では、パクリタキセル及びドセタキセルの両薬剤による治療歴のある患者に対して本剤を投与した臨床試験報告はなく、海外において単剤投与でタキサン系薬剤無効症例に対する治療薬として唯一認可されているカペシタピンに関しても、国内外でパクリタキセル及びドセタキセルの両薬剤で治療が行われた症例に対する検討した結果はない。現時点では 2 種類のタキサン系薬剤による既治療症例に対する標準的治療はないと考える。

一般的に癌治療においては、治療を重ねていくうちに多剤に対して抵抗性を示すようになり、難治性への経過を辿ることから、2 種類のタキサン系薬剤で治療が行われた症例は、タキサン系薬剤 1 種類のみで治療された症例よりも治療に対する反応性が低くなり、その結果として奏効症例が認められなかったものとする。乳癌治療でそれぞれキードラッグとされているアントラサイクリン系薬剤と 2 種類のタキサン系薬剤が使用された後に治療を加える必要が生じた症例に対して、後期第 Ⅲ 相臨床試験（ ）では奏効症例を認めなかったものの、一定期間、癌の進行が抑えられたことから、本剤の臨床的存在意義はあると考える。

機構は、申請者の見解については、概ね妥当なものとする。しかし、機構は、後期第 Ⅲ 相試験（ ）において、2 種類のタキサン系薬剤により治療が行われた患者で奏効例が認められなかったことに関して、注意喚起の必要性について検討した。後期第 Ⅲ 相試験（ ）における 2 種類のタキサン系薬剤を受けた患者に関する情報は、サブグループの少数例における結果であることから、有効性についての判断を行うための十分な情報があると言えないと考え、添付文書上での記載は特段行わないこととした。この機構の判断の妥当性については、専門協議にて議論したいと考えている。

5) 安全性について

審査報告（1）においては、安全性に関する検討については記載されていないため、本審査報告（2）に記載する。機構は、乳癌に対する本剤の安全性について患者背景を考慮すると、後期第 Ⅲ 相試験（ ）における被験者集団は前治療として化学療法を受けているレジメン及びコース数が多く、化学療法未施行例を対象とした他の試験における症例あるいは既承認の非小細胞肺癌の患者集団と比較して臓器の予備能が低いものと想定されると考える。また、乳癌においては、このような患者が本剤による治療の対象となることから、癌腫の違いや前治療歴の有無により本剤の安全性プロファイルが異なる場合には、既承認の内容に加えて安全性の確保のための新たな注意喚起が必要であると考えられること、また、安全性プロファイルに関する認識に機構と申請者の乖離が存在する場合、承認事項一

部変更（効能追加）承認後の安全対策に問題が生じる可能性があると考えた。

そこで機構は、申請者に前治療として化学療法が施行された乳癌患者と化学療法未施行の乳癌患者や既承認の非小細胞肺癌の患者とを比較して、安全性プロファイルの異なる点について説明を求めた。

申請者は以下のような旨の説明を行った。

有害事象の発現率及び Grade 3、4 の発現率を、臨床検査値及び自他覚所見ごとに、前化学療法のレジメン内容及び進行・再発後の化学療法のレジメン数で層別し、比較検討した。本検討においては、これまでに本邦で実施された乳癌に対する臨床試験（治験）のうち、単剤投与で実施され、かつ前治療のレジメン数に関する情報を収集した臨床試験として、後期第 Ⅲ 相臨床試験（ ）（56 例）（評価資料ト-2）及び後期第 Ⅲ 相臨床試験（ ）（50 例）（評価資料ト-5）の 2 試験（106 例）を対象とした。

前化学療法のレジメン内容に関する因子としては、前化学療法歴の有無、アントラサイクリン系薬剤による治療の有無、タキサン系薬剤による治療の有無で層別し、進行・再発後の化学療法のレジメン数としては、0、1～2 及び 3 以上の 3 群で層別した。

前化学療法のレジメン内容、レジメン数により頻度が増加又は程度が増悪する傾向を認められた有害事象を、臨床検査値及び自他覚所見（器官分類）ごとに示す。

骨髄抑制については、白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少については、高頻度に発現する事象であり、Grade 3 以上の発現率については前化学療法歴との相関が認められている。一方で、血小板減少については、前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けた群で、受けていない群と比較して発現率が高い傾向にあり、進行・再発後の化学療法のレジメン数での層別解析においても、レジメン数の増加に伴い発現率が高くなる傾向が認められている。以上より、前化学療法歴を有する患者に対しては、本剤の主たる副作用である骨髄毒性の発現頻度が増加又は程度が増悪する可能性が示唆される。

肝毒性については、肝機能障害の発現率に関して前化学療法歴との明らかな相関は認められない。しかし、発現例数は少ないものの GOT、GPT については Grade 3 以上の発現が前化学療法を受けた症例で多く認められていることから、前化学療法歴を有する症例においては、肝機能障害の程度が増悪する可能性を否定できないと考える。

消化器系障害については、前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けた群で、受けていない群と比較して発現率が高い傾向にあり、進行・再発後の化学療法のレジメン数での層別解析においても、レジメン数の増加に伴い発現率が高くなる傾向が認められる。これらの傾向は特に、食欲不振、口内炎、下痢などで認められ、前化学療法を受けた群で Grade 3 以上の有害事象は食欲不振で 4 例、悪心・嘔吐、便秘でそれぞれ 1 例ずつ認められた。

過敏症については、発現率が低く、前化学療法歴との明らかな相関は認められなかった。

皮膚症状については、前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けた群で、受けていない群と比較して発現率が高い傾向にあり、進行・再発後の化学療法のレジメン数での層別解析においても、レジメン数の増加に伴い発現率が高くなる傾向が認められているものの、Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。

精神・神経系については、前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けた群で、受けていない群と比較して発現率が高い傾向が認められたものの、Grade 3以上の有害事象の発現はなかった。

神経・筋症状については、前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けた群で、受けていない群と比較して発現率が高く認められた。また、進行・再発後の化学療法のレジメン数での層別解析においても、レジメン数の増加に伴い発現率が高くなる傾向が認められた。これらの傾向は特に、知覚異常・腱反射減弱、筋肉痛で顕著であり、これらはタキサン系薬剤で多く認められる有害事象であるため、タキサン系薬剤による前化学療法を受けている症例に本剤を投与した結果、発現率が高くなった可能性があると考え。Grade 3以上の有害事象は知覚異常・腱反射減弱、筋肉痛でそれぞれ1例ずつ認めており、アントラサイクリン系薬剤およびタキサン系薬剤による既治療例であり、進行・再発後の化学療法を3レジメン以上受けた群での発現であった。

呼吸器系については、前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けた群で、受けていない群と比較して発現率が高い傾向にあり、進行・再発後の化学療法のレジメン数での層別解析においても、レジメン数の増加に伴い発現率が高くなる傾向が認められた。これらの傾向は特に、呼吸困難、咳などで認められ、Grade 3以上の有害事象は呼吸困難で3例認めており、いずれも前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けた群での発現であった。

循環器系については、有害事象の発現率と前化学療法歴との明らかな相関は認められなかった。Grade 3以上の有害事象を血圧上昇、不整脈でそれぞれ1例ずつ認めており、いずれも前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けた群での発現であった。

注射部位として発現した有害事象については、静脈炎/血栓症/塞栓症が認められたものの、Grade 3以上の有害事象の発現は認められなかった。前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けた群で、受けていない群と比較して発現率が高く認められた。また、進行・再発後の化学療法のレジメン数での層別解析においても、レジメン数の増加に伴い発現率が高くなる傾向が認められている。先行する治療の期間が長いために血管内膜が弱くなっており、本剤の細胞障害性が強く発現したと考えられる。

腎・泌尿器系については、有害事象の発現率と前化学療法歴との明らかな相関は認められなかったものの、Grade 3以上の有害事象については、腎不全が1例認められている。本症例は、アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤による既治療例であり、進行・再発後の化学療法を3レジメン以上受けていた。

その他の有害事象については、高カルシウム血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症及び血中塩化物増加等で、前化学療法歴に相関して発現頻度が増加する傾向を認めているものの、発現率は特に高いものではなく、Grade 3以上の重度な事象の発現も多くなかった。血液凝固系障害として発現した有害事象はDICが1例認められており、Grade 3以上であった。この症例はアントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤による既治療例であ

り、進行・再発後の化学療法を 3 レジメン以上受けた症例での発現であった。その他、全身倦怠感、発熱性好中球減少、発熱、感染、疼痛等で、前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けた群で、受けていない群と比較して発現率が高い傾向が認められた。特に、全身倦怠感、発熱性好中球減少、感染、疼痛では、進行・再発後の化学療法のレジメン数での層別解析においても、レジメン数の増加に伴い発現率が高くなる傾向が認められている。Grade 3 以上の有害事象は発熱性好中球減少で 6 例、全身倦怠感で 3 例、疼痛、赤血球輸血でそれぞれ 2 例ずつ、発熱、骨痛でそれぞれ 1 例ずつ認められ、いずれも前化学療法歴あり、アントラサイクリン系薬剤による治療、タキサン系薬剤による治療を受けており、その殆どは進行・再発後の化学療法を 3 レジメン以上受けた群での発現であった。

機構は、申請者の評価に関して、当該疾患における乳癌患者について前治療が多いことによる副作用の頻度・程度の増強を過小評価する等の問題はなく、申請者の説明を妥当なものとして了承した。なお、後期第 Ⅲ 相臨床試験（ ）において、後観察終了までの期間に、死亡例が 1 例認められている。本症例は治験薬の最終投与日から 21 日後に呼吸困難が出現し緊急入院となり、その 2 日後（治験薬の最終投与から 23 日目）に死亡したが、治験薬の最終投与後 PD と判断され、本剤の投与が中止されていること、緊急入院時に癌性リンパ管症と診断され、病状増悪による死亡とされており、本剤の毒性による死亡ではないと判断されていることを確認した。

機構は、本剤の承認事項一部変更申請の承認を行うにあたっては、申請者の説明のように、骨髄抑制、肝機能障害、消化器系症状（食欲不振、悪心、便秘、下痢、口内炎）の頻度の増加、神経障害（知覚異常、腱反射減弱）、呼吸器系障害（呼吸困難、咳）、循環器・血管系障害（血圧上昇、不整脈、静脈炎、血栓症、塞栓症）、感染（発熱性好中球減少）腎機能障害等が、既承認の非小細胞肺癌の患者に対する本剤による治療の場合と比べて増加する恐れがあることから、申請者に市販後の安全性確保のための方策について尋ねた。

申請者は、以下のような旨の説明を行った。

前化学療法を受けた患者において、いくつかの有害事象で発現頻度の増加又は程度の増悪を認め、骨髄毒性、知覚異常・腱反射減弱においては、生命に関わる可能性のある事象または実医療上で特に問題になりうる事象と考えることから、市販後の安全性確保のための方策が必要と判断した。具体的方策として、添付文書の【使用上の注意】「1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）」欄に、下記の下線部分を追記することにより、注意を喚起することを考えている。骨髄抑制について、「1) 前化学療法を受けていた患者又は、骨髄機能抑制のある患者 [骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]」とし、知覚異常・腱反射減弱については、「4) 神経・筋疾患の合併若しくは既往歴のある患者又は、前化学療法を受けていた乳癌患者 [末梢神経障害（知覚異常、腱反射減弱等）が強くあらわれるおそれがある。]」とする。

また、添付文書での記載だけではなく、使用上の注意解説書、製品情報概要、インタビューフォーム等で、本邦及び海外の臨床試験成績を基に、前化学療法を受けた患者における安全性情報を医療関係者に伝達し、安全性に対する十分な注意喚起に努めたいと考えている。静脈炎においても、前化学療法を受けた患者において発現頻度の増加を認めており、実医療上で問題になりうる事象と考えているものの、既に添付文書の【使用上の注意】「8.

適用上の注意」欄において注意を喚起していることから、記載内容は変更せず、更なる啓蒙に務める所存である。

機構は、申請者の説明を妥当なものとして了承した。なお、本剤の治療の対象となる乳癌患者において、既承認内容から増加する懸念のある副作用については、全て現在の添付文書中に記載されており、申請者の追記で十分と考えるものの、その発生頻度については、既承認の非小細胞肺癌患者を対象とした国内臨床試験結果を基にした記載に若干の違いが認められることから、記載内容を検討するよう申請者に指示した。

6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、本剤が他の抗悪性腫瘍剤と併用して使用される可能性があると考えたことから、現在までに得られている本剤と他剤との併用療法に関する報告や併用される可能性のある薬剤の有無及び併用療法に関する安全性確保の方策について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のような旨の回答を行った。

欧州の添付文書では、適応症は「乳癌」と記載されているのみであり、米国においては、非小細胞肺癌に対してのみ FDA の承認を受け、乳癌の適応については申請中である。しかし、米国では「乳癌」は保険償還の対象となっている。海外においては、併用投与に関する多くの臨床試験の結果が公表され、本剤は単剤投与だけではなく併用投与が行われている事実がある。現時点で得られているエビデンスとしては、本剤とトラスツズマブとの併用療法、カペシタピンとの併用療法、アントラサイクリン系薬剤との併用療法等の報告がある。したがって、本剤を単剤での使用のみに限定したとしても、臨床の現場では、患者の同意のもと、他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用されることが予測される。しかし、併用投与に関しては、単剤投与よりも副作用が増強することがあり、安全性確保の方策を立てる必要があると考えている。具体的には以下のような対応が挙げられる。

現在も、添付文書の適用上の注意 3. 相互作用の項で、「他の抗悪性腫瘍剤により、副作用が相互に増強される。」として、注意喚起しているが、さらに徹底するため、「警告」欄に、「本剤を含む抗悪性腫瘍剤併用療法により、各薬剤の副作用が相互に増強することがあるので、併用療法が適切と判断される症例にのみ本療法を実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択には十分注意すること。」等を追記することにより、適応患者の選択も含め、注意を喚起することを考えている。このような記載を追加することにより、現在、適応症として承認されている非小細胞肺癌の併用療法施行時の安全性確保にもつながると考える。

また、添付文書での記載だけではなく、適用上の注意解説書、製品情報概要、インタビューフォーム等で、本邦及び海外の臨床試験成績を基に、併用療法時における安全性情報を医療関係者に伝達し、安全性に対する十分な注意喚起に努めたいと考える。

機構は、アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤による既治療歴のある乳癌患者に対する本剤と他剤との併用療法については、今回承認する対象患者集団では検討が行われていないこと、また本剤単独による治療においては既承認の非小細胞肺癌患者における安全性プロファイルが若干異なることが判明していることから、何らかの注意喚起が必要であると考えた。機構は、現時点で併用療法が適切と判断される対象が不明であること、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法についての情報が不足していること、添付文書の

「警告」の欄には安全性について特に留意する必要がある事項に限定して記載することが原則とされていることから、申請者の回答にある添付文書の「警告」の欄に記載することは不適切であると考えた。機構は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関する注意喚起については、「2) 効能・効果について」の項にも記載したように、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」や「重要な基本的注意」の項等に「本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法については有効性及び安全性は確立していない（使用経験が少ない）」旨の適切な記載を行うことを検討することが妥当と判断した。上記の機構の判断の妥当性については、専門協議での専門委員の意見を元に判断したいと考えている。

7) 市販後臨床試験及び調査等について

機構は、申請者に対し、前項の本剤と他剤との併用療法に関する安全性確保に関する方策も含め、今般の承認事項一部変更が承認された後の臨床試験の計画等に関する申請者の方針について尋ねた。

申請者は、以下のような旨の回答を行った。

先に本剤と他剤との併用療法における有用性を示唆する複数の報告があることから、いくつかの臨床試験により本剤と他剤との併用療法の安全性及び有効性の検討を行うことは重要な意義があると考えている。本剤とトラスツズマブの併用療法は、HER2 が過剰発現した転移性乳癌に対する治療法として臨床的意義が高いと考えていることから、本邦において、本併用療法の忍容性を確認し、乳癌の新たな併用療法を開発することは重要な意義があると判断し、現在、「HER2 が過剰発現した転移性乳癌患者を対象に KW-2307（機構注：本剤の治験成分記号）とトラスツズマブを併用する忍容性試験」を実施している。本試験は、IHC 法により HER2 が 3+若しくは FISH 法陽性であった 1st line の症例（23 例）を対象に実施している。主要評価項目は安全性、副次的評価項目は有効性（抗腫瘍効果他）とし、試験期間を 2002 年 11 月から 2005 年 3 月までとしている。また、本邦における本剤と 〃の併用療法の乳癌治療における位置付けを示すことを目的に、市販後臨床試験として、本剤と 〃の併用療法と 〃との併用療法の 〃比較臨床試験の実施を予定している。本剤と 〃の併用療法についても、本併用療法の安全性及び有効性を検討することは重要な意義があると考えたことから、本邦において現在、「進行・再発乳癌患者を対象とした KW-2307（機構注：本剤の治験成分記号）と 〃との併用第 I 相臨床試験」を実施している。本試験は、〃及び 〃の 〃を対象とし、用法・用量は、〃を 〃として本剤 〃mg/m²（ 〃）を第 〃日及び第 〃日目に 〃、また、〃mg/m²を第 〃日目から 〃日まで 〃としている。主要評価項目は 〃及び 〃、副次的評価項目は 〃及び本剤の 〃とし、試験期間は 20 年 〃月から 20 年 〃月までとしている。

機構は、申請者の回答については特に異論はない。本剤が標準的治療後の救援療法と位置付けられており、対象集団においては、延命効果等を期待した検討（臨床第 III 相試験）を実施することは困難であると判断した。しかしながら、今回の承認事項一部変更における対象患者集団での本剤の検証的な臨床第 II 相試験の実施の必要性はあると考える。加えて、今回の対象患者集団で本剤が用いられた時の安全性については、既承認（非小細胞肺

癌)の対象集団に比べ副作用の発現の頻度及び重症度が異なる可能性があること、設定した投与量での実施状況、妥当な減量方法について市販後に十分なサンプルサイズの調査を行う必要があると考える。以上より、機構は、承認時の指示事項として、上記の市販後臨床試験を行い、また、承認条件として上記の調査実施を行い、適正に公表していくように設定する必要があると判断した。機構は、この機構の判断及び承認時の条件の設定については、専門協議にて議論した結果を踏まえて判断したいと考えている。

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

追加提出された後期第 相試験()に関して薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(治験実施計画書からの逸脱等)が認められたが、追加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

追加提出された後期第 相試験()に関して GCP 評価の結果、「適合」とされ、追加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. 機構の総合評価

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・効果及び用法・用量について
- ・ 前治療の内容による注意喚起の必要性について
- ・ 他剤との併用療法に関する注意喚起の必要性及び内容について
- ・ 市販後臨床試験、市販後調査等について

審査報告(3)

平成 17 年 4 月 20 日作成

1. 申請品目

- [販売名] ナベルピン注10、同40
[一般名] 酒石酸ビノレルピン
[申請者] 協和醸酵工業株式会社
[申請年月日] 平成12年6月29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(2)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、追加効能・効果については、申請された「乳癌」ではなく「手術不能又は再発乳癌」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項に、1)本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)、2)本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること、3)初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)の内容を付して本剤の位置付けを明確に行うことが妥当であると判断し、専門委員に意見を求めた。

専門協議において、機構の判断を妥当とする意見の他、本剤の位置付けに関する検討結果を明確に反映し、「標準治療」後、即ちアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪又は再発した患者集団に対する使用に限定する効能・効果の設定とすべきとの意見、また、本剤は既に海外で転移性乳癌の初回治療を対象としたドキシソルピシン等との併用療法に関する臨床試験結果が公表されていることから、「3)初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)」という記載は不要とする意見も出された。

機構は、追加提出された後期第 相試験()の成績より、本剤の乳癌治療における臨床的位置付けは救援療法の一つであると認識しており、この旨を添付文書において明確にする必要があると考えるが、効能・効果の設定として「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後」と記載することは、本剤とほぼ同じ対象患者に対する有用性が評価されたカペシタビン(2003年4月16日承認)の効能・効果との整合性の観点から問題があると判断し、効能・効果をカペシタビンと同じ「手術不能又は再発乳癌」と設定することが妥当と判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の記載については、提出された資料中で本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の検討が十分なされていないこと及び併用療法での安全性の問題が生じる可能性が懸念されるこ

とから、使用上の注意で「3) 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)」の内容を記載することは妥当であると判断した。ただし、本剤は既に海外で転移性乳癌の初回治療を対象としたドキソルビシン等との併用療法に関する臨床試験結果が公表されていることを確認し、当該注意喚起においては括弧内で使用経験がない旨の記載は行わないこととした。

機構は、上記事項について、申請者に対し、記載を整備するよう指示し、申請者はこれを了承した。

2) 用法・用量の設定について

機構は、本剤の乳癌に対する用法・用量について、申請された既承認と同一の設定ではなく、後期第 相試験()で設定された用法・用量である「通常、成人にはピノレルビンとして1回 25mg/m²を1週間隔で2回静脈内に緩徐に注射し、少なくとも2週間休薬する。なお、年齢・症状により適宜減量する。」と設定することが妥当であると判断し、専門委員に意見を求めた。

専門協議においては、機構の判断は妥当との意見の他、既承認の非小細胞肺癌に対する用法・用量の設定と乳癌の設定が異なることは、医療現場に混乱を招来する懸念があるとの意見及び非小細胞肺癌での用法・用量と同様に乳癌での適応外使用における使用経験から安全性プロファイルに新たな懸念はないとの感触がある旨のコメントが出された。加えて、治験で設定された用法・用量と同じ設定とすることが妥当であると判断するものの、機構の提示した用法・用量の記載内容はわかりにくいとの意見が出された。

機構は、専門協議の意見を踏まえ、本剤の用法・用量については既承認の用法・用量との差異が医療現場での混乱を生じない方策を講じた上で、治験で行われた用法・用量を設定することが妥当であると判断し、申請者に対し、用法・用量については、「通常、成人にはピノレルビンとして1回 25mg/m²を1週間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。」と記載すること並びに既承認の用法・用量の記載と明確に区別するように指示するとともに、加えて、既承認の非小細胞肺癌に対する用法・用量と異なる設定とすることにより、臨床現場での混乱が生じる可能性について考察し、混乱をさけるための情報提供の徹底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。

非小細胞肺癌と乳癌の用法・用量は区別して記載し、「手術不能又は再発乳癌の場合」として、「通常、成人にはピノレルビンとして1回 25mg/m²を1週間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。」と記載すると回答した。また、添付文書では、「非小細胞肺癌」と「手術不能又は再発乳癌」の用法・用量を明確に区別して記載するため、臨床現場において混乱が生じる可能性は低いと考えているが、効能・効果及び用法・用量を医療機関及び医師へ情報提供するための文書や、製品情報概要、インタビューホーム等を作成し、十分な注意喚起に努める。

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 前治療の内容による注意喚起の必要性について

機構は、後期第 相試験()において、パクリタキセル及びドセタキセル水和物の両

薬剤の前治療歴がある患者では、奏効例が認められなかったことについては、少数例のサブグループ解析による結果であり、有効性の判断を行う情報として不十分と考え、前治療歴別のサブグループ解析結果については、添付文書で特に注意喚起を行う必要はないと判断し、専門委員に対して、機構の判断の妥当性について意見を求めた。

専門委員より、奏効例が認められなかったということは重要な事実であり、情報として提供することは一定の意義はあるものの、使用上の注意として特段注意喚起の必要性はないとした機構の判断は妥当であるとの意見を得た。

機構は、添付文書の臨床試験成績の項にパクリタキセル及びドセタキセル水和物の両薬剤の前治療歴がある患者では奏効例が認められなかったことを記載し、情報提供するように指示し、申請者はこれを了承した。

4) 他剤との併用療法に関する注意喚起の必要性及び内容について

機構は、本剤を含む併用療法については、今般の承認における対象（手術不能又は再発乳癌）に対する検討結果がないこと及び併用療法においては、安全性に問題が生じる懸念があることから、「用法・用量における使用上の注意」や「重要な基本的注意」の項で、本剤を含む併用療法についての注意喚起を記載することが妥当と判断し、専門委員に意見を求めた。

上記機構の判断については、専門委員により妥当であるとの意見を得た。

機構は、添付文書の重要な基本的注意の項に「アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例において、本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行った場合の有効性及び安全性は確立されていない。」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。

5) 市販後臨床試験・市販後調査等について

機構は、本剤が標準的治療後の救援療法の位置付けであり、当該対象集団においては、延命効果を期待した検討（第 Ⅲ 相試験）を実施するのは困難であると考えられるものの、今回の追加された治験の対象患者集団（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の患者）での本剤の検証的な臨床第 Ⅲ 相試験の実施が必要であると考え、専門委員に市販後行うべき臨床試験について、内容や実施可能性等に関して意見を求めた。

専門委員からは、提出された試験では用法・用量の妥当性、安全性に関する情報の確認は十分とは言えず、市販後に検証的な第 Ⅲ 相試験の実施は必須であるとの意見が出された。また、前治療が複数なされた患者を対象とした第 Ⅲ 相試験を行う意味としては、本剤の位置付けを明確にすることがあげられるが、もし、初回化学療法或いは 2 次化学療法として検討する場合には第 Ⅲ 相試験を行い、その後第 Ⅲ 相試験を行う必要があるとの意見が出された。一方で、市販後に第 Ⅲ 相試験を行う場合には、現在申請者が実施している併用療法に関する試験の遂行（患者組入れ等）に影響することが懸念されるとの意見も出された。

更に機構は、今回の対象患者集団で本剤が用いられたときの安全性については、既承認（非小細胞肺癌）の対象集団に比べ前治療の薬剤が異なること等により副作用の発現が異

なる可能性があり、治療の完遂状況、妥当な減量の方法や休薬の方法については市販後に十分なサンプルサイズで調査を行う必要があると考え、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、上記機構の判断は妥当であるとの意見を得た。

機構は専門協議の議論を踏まえ、①本剤が救療法の臨床的位置付けであることを考慮すると、市販後に主として検証すべき内容は、安全性であること、②有効性については、本来は検証的な第Ⅱ相試験に加えて、延命効果等を期待した臨床第Ⅲ相試験により検証されるべきであるものの、本剤単剤での試験について何れも現実的には実施可能性に欠けること、③申請者は、現在、進行・再発乳癌患者を対象とした本剤と 〃の併用第Ⅰ相試験を実施しており、かつ、本剤と 〃の併用群と、 〃の併用群との無作為化比較臨床試験を念頭において、乳癌の一次治療での本剤とトラスツズマブ（遺伝子組換え）の併用に関する忍容性試験を実施していることから、機構は、市販後に、今回の追加された治験の対象患者集団での検証的な第Ⅱ相試験を行うのではなく、十分なサンプルサイズでの市販後調査を行うこととし、対象となる患者の本剤による治療の完遂状況、妥当な減量の方法或いは休薬の方法、安全性プロファイルを確認することが妥当であると判断した。

機構は、上記を踏まえ、申請者に対し、今般の承認において対象となる患者の安全性プロファイル等を確認するために必要なサンプルサイズでの調査の実施について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

手術不能又は再発乳癌を対象に、本剤の使用実態下における安全性、有効性及び用法・用量の妥当性等を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施する。調査の目的は、手術不能又は再発乳癌に対する使用実態下における本剤の安全性、有効性及び用法・用量の妥当性の検討を行うこととし、対象症例は、手術不能又は再発乳癌症例で、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象として、本剤の単独投与を行う症例とし、評価症例数として 300 例を目標とする。調査を予定する症例数及び設定根拠としては、①追加臨床試験（後期第Ⅱ相試験（Ⅲ））において安全性解析対象症例 50 例中、最小の副作用件数は 1 件であり、その発現率は、2%（1/50）であったことから、本調査においては、少なくともこの発現率よりも低い 1%の頻度で発現する未知の副作用を 95%以上の信頼度で検出するためには、300 例が必要であること、②追加臨床試験（後期第Ⅱ相試験（Ⅲ））において安全性解析対象症例 50 例中、1 回 25mg/m²の用量で目標とした 3 コースを休薬・減量せずに投与可能であった症例は 37 例で完遂率は 74%（95%信頼区間 61.8%–86.2%）、投与期間として設定した 9 コースを休薬・減量せずに投与可能であった症例は 10 例で完遂率は 20%（95%信頼区間 8.9%–31.1%）であったことより、本調査において、治療の完遂状況を 95%信頼区間で±5%以下の精度で推定し、追加臨床試験での完遂率の 95%信頼区間に含まれることをもって対象となる患者の本剤による治療の完遂状況が検証され则认为と（機構注：完遂率は安全性に関する評価項目の一つであると申請者は説明している。）、74%の完遂率で 296 例以上、20%の完遂率で 246 例以上が必要となることから、300 例で十分な症例数と考える。なお、症例数設計との関係から信頼区間は正規近似（連続補正なし）により算出した。調査実施予定期間は、2 年（登録期間）を目処とし、調査は準備が出来次第速や

かに開始する。また、評価症例数が確保できない場合は、調査期間を延長する。調査項目としては、患者背景、前化学療法歴、本剤の投与状況、支持療法、抗腫瘍効果、有害事象を設定し、調査結果については、総括報告書の作成、若しくは論文掲載することとする。

機構は、申請者から提出された市販後調査計画の骨子を確認し、了承した。上記調査については、本薬の適正使用を促す上で重要と考えられるため、指示事項とし、申請者にその旨を伝達した。

また機構は、市販後の臨床試験については実施の困難性を考慮し本剤については安全性についての調査を実施し、適正に使用者に情報提供するよう指示を行った。

6) その他

専門委員より、仮に本剤投与による静脈炎の発生について、本剤の投与時間と発生頻度に関係があるのであれば、申請者は情報提供を行うべきであるとの助言がなされた。

機構は、上記専門委員の意見を踏まえ、本剤の投与時間と発生頻度との関係について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のような旨の回答を行った。

非小細胞肺癌承認時、Cynthia らの報告 (Oncology Nursing Forum 21: 377, 1994) では、下表に示す通り、投与時間が短いほど静脈炎の発生頻度は少ないものの、腰背痛の発生頻度が高まるとされていた。さらに、オーストラリアの添付文書も参考とし、静脈炎と腰背痛の発生を抑えるために、現行の添付文書では用法・用量に関連する使用上の注意に「6～10分かけて投与することが望ましい。」と記載していた。

Cynthia らの報告

投与時間	1～2分	6～10分	20～30分
投与回数	32	161	266
静脈炎	6%	11%	20%
腰背痛	9%	3%	1%

その後、国立がんセンター東病院の葉清隆らの報告 (ASCO 2004, abstract No.8117) で、1分間でのボラス投与と6分間での点滴静脈投与との比較が報告されており、静脈炎の発生頻度は短時間投与時が低いものの両者に有意な差はなく(1分間:24%(10/41例)、6分間:33%(13/40例)、腰背痛も同様に有意差がない(1分間:7%(3/41例)、6分間8%(3/40例))との報告があった。

以上の報告から、日本においては、当初懸念したような短時間投与における腰背痛の発症の増加は認められておらず、むしろ静脈炎の発症を抑えることの方が重要と考えられることから、6分以上が好ましいとは言い切れず、用法・用量に関する使用上の注意の「6～10分かけて投与することが望ましい。」の表現は、「投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。」との記載変更し、医師の裁量で静脈炎と腰背痛の発現に対処できるように設定する。なお、これらの情報について、医療機関に関連文献、推奨投与法に関する説明資料等の配布を行い、情報提供することとする。

機構は、申請者の説明及び添付文書の記載内容の変更については概ね妥当と考え、了承

した。

機構は、本薬は、重篤な副作用が発現すること、並びに本剤使用前に複数のがん化学療法が実施されていることが想定されることから、警告欄へ「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。」と記載し、使用者へ注意喚起する必要があると判断し、申請者へ指示した。

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、用法・用量を以下のように変更し、承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果](下線部追加)

非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌

[用法・用量](下線部追加)

非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはピノレルピンとして1回20～25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。

手術不能又は再発乳癌の場合

通常、成人にはピノレルピンとして1回25mg/m²を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

[警 告](下線部追加)

本剤の臨床試験において、白血球減少に起因すると考えられる死亡症例が認められている。

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) 本剤の投与に際しては、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

[効能・効果に関連する使用上の注意](下線部追加)

手術不能又は再発乳癌の場合

1. 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。
2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
3. 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、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](下線部変更)

1. 投与前の白血球数が 2,000/mm³ 未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm³ 以上に回復するのを待って投与する。
2. 本剤をあらかじめ約 50mL の日局生理食塩液、日局 5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。投与は開始から 10 分以内に終了することが望ましい。なお、投与後は補液等により、薬液を十分洗い流すこと。

[重要な基本的注意](下線部追加・変更)

- 1) 骨髄機能抑制、間質性肺炎、イレウス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・腎機能検査、心肺機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなる可能性があるため、投与は慎重に行うこと。
- 2) 感染症の発現又は悪化に十分注意すること。
- 3) 乳癌に対するアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例において、本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行った場合の有効性及び安全性は確立されていない。
- 4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

[指 示 事 項]

手術不能又は再発乳癌に対する使用成績調査を実施し、本剤の使用実態下における安全性、有効性及び用法・用量の妥当性等を確認し、結果について速やかに公表すること。

4. 審査報告(1)及び(2)の追記・改訂

機構は、後期第 相試験()における病状増悪以外の治療中止の理由については、患者希望で中止した 3 例のうち 1 例は毒性による患者の申し出、1 例は有効性が自覚できなかったため、1 例は転院(理由不明)であり、また主治医判断で中止した 2 例はいずれも毒性による中止であったことを確認した。

	改訂前	改訂後（下線部改訂）
p7, 5 行目	4 位水酸化反応	4 位水酸化体の <u>生成</u>
p9, 下 12 行目	固形がん化学療法効果増強の判定基準	固形がん化学療法 <u>直接</u> 効果判定基準
p10, 11 行目	20mg/m ² 群（25 例）：食欲不振 28.0%、悪心・嘔吐 24.0%、口内炎 16.0%、腸管麻痺 12.0%、アレルギー 12.0%、眩暈 12.0%（grade 3: 1 例）、咽頭不快感 24.0%、静脈炎 16.0%、発熱 16.0%、全身倦怠感 16.0%、25 mg/m ² 群（23 例）：食欲不振 39.1%（grade 3: 1 例）、悪心・嘔吐 47.8%、下痢 13.1%、静脈炎 13.0%、全身倦怠感 13.0%であった。	20mg/m ² 群（25 例）：食欲不振 28.0%、悪心・嘔吐 24.0%、口内炎 16.0%、腸管麻痺 12.0%、 <u>脱毛</u> 12.0%、 <u>知覚異常</u> 12.0%（grade 3: 1 例）、 <u>静脈炎</u> 24.0%、発熱 16.0%、全身倦怠感 16.0%、25 mg/m ² 群（23 例）：食欲不振 39.1%（grade 3: 1 例）、悪心・嘔吐 47.8%、 <u>下痢</u> 13.0%、 <u>静脈炎</u> 13.0%、全身倦怠感 13.0%であった。
p11, 19 行目	病状の進行によると考えられる早期死亡(本剤投与終了から 1 カ月以内)を 1 例に認めた。	(削除)
p12, 20 行目	アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴は、それぞれ、15mg/m ² 群（7 例）：48（33～70）、0/1:6 例/1 例、全例あり及びあり 1 例/なし 4 例、20mg/m ² 群（第 I 相+ 相:15 例）：57（36～71）、0/1:12 例/3 例、あり 13 例/なし 2 例及びあり 2 例/なし 9 例であった。	アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴は、それぞれ、15mg/m ² 群（7 例）：48（33～70）、0/1:6 例/1 例、全例あり及びあり <u>2 例</u> /なし <u>5 例</u> 、20mg/m ² 群（第 I 相+ 相:15 例）：57（36～71）、0/1:12 例/3 例、あり 13 例/なし 2 例及びあり <u>4 例</u> /なし <u>11 例</u> であった。
p18, 下 4 行目	アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率 0%（0/7 例）	アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率 14.3%（1/7 例） (機構注：総括報告書には記載はないが、申請者の提出した回答中には <u>アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率 14.3%（1/7）の旨が記載されていた。</u>)
p22, 10 行目	本剤 20mg/m ² : 0/7 例	本剤 20mg/m ² : 1/7 例 (機構注：総括報告書には記載はないが、申請者の提出した回答中には <u>アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率 14.3%（1/7）の旨が記載されていた。</u>)
p23, 下 5 行目	減量基準は、次コース開始が延期された場合及び day 8 の投与が延期された場合には、20mg/m ² へ減量することとされた。	減量基準は、次コース開始が好中球数減少に起因して 1 週間を越えて延期された場合及び day 8 の投与が好中球数減少に起因して <u>2 コース連続で施行できなかった場合には、20mg/m² へ減量することとされた。</u>
p24, 14 行目	(治療後 6 カ月以内に再発・増悪を認めた症例を耐性と定義)	(<u>アントラサイクリン系薬剤の使用中に増悪を認めた例、アントラサイ</u>

		クリン系薬剤を含む補助療法終了後 12 カ月以内に再発を認めた例、パク リタキセル使用中に増悪を認めた 例、ドセタキセル使用中に増悪を認 めた例を「耐性」と定義)
p24, 19 行目	投与回数としては 413 回、被験者あ たりの投与コース数の中央値は 5.0 コ ース (範囲: 2~9 コース)	投与回数としては 513 回、被験者あ たりの投与コース数の中央値は 5.0 コ ース (範囲: 1~9 コース)
P24, 21 行目	コース数は全体で 108 コース (41.4%、110/266 コース) そのう ち day 8 の投与が延期となったコース 数は 16 コースであった。	コース数は全体で 82 コース (30.8%、82/266 コース) そのうち day 8 の投与が延期となったコース数 は 48 コースであった (機構注: 同一 コースで次コース投与延期と day 8 投与延期が認められたのは 12 例 14 コースであった。)
p24, 23 行目	day 8 の投与の延期理由は、好中球減 少が 25mg/m ² 投与において 10 例 15 コース、20mg/m ² 投与において 1 例 1 コースに認められた。次コース投与 延期は 86 コースで、延期理由につい ては、GPT 上昇による延期が 1 例 5 コースで、それ以外は好中球減少が 理由であった。投与量の減量につい ては、25mg/m ² から 20mg/m ² に減量 されたのは 1 例 4 コースで、減量の 理由は好中球減少による投与延期で あった。	day 8 の投与の延期理由は、好中球減 少が 25mg/m ² 投与において 7 例 8 コ ース、20mg/m ² 投与において 1 例 1 コースに認められ、白血球減少 (好 中球未測定) が 25mg/m ² 投与におい て 2 例 4 コース、悪心及び感冒が 25mg 投与において 1 例ずつ 1 コ ース、被験者の都合、医療機関側の事 情、その他によるものが 20 及び 25mg 投与合わせて 33 コースに認め られた。次コース投与延期は 48 コ ース (全て 25mg 投与) で、延期理由 については、好中球減少が 9 例 12 コ ース、GPT 上昇等の肝機能検査値異 常が 1 例 1 コース、尿蛋白上昇及び 咽頭炎が 1 例ずつ 1 コース、感染が 3 例 3 コース、被験者の都合、医療機 関側の事情、その他によるものが 33 コースであった。
p24, 26 行目	25mg/m ² から 20mg/m ² に減量された のは 1 例 4 コース	25mg/m ² から 20mg/m ² に減量された のは 2 例 7 コース
p24, 27 行目	患者本人の希望による中止が 2 例、 担当医師の判断が 3 例	患者本人の希望による中止が 3 例、 担当医師の判断が 2 例
p24 ~ 25 表	(副作用名追加)	器官別大分類: 感染/発熱性好中球減 少症の項 副作用名 Grade 3~4 の好中球減少を 伴う感染 発現例数 6、発現割合 (%) 12.0、Grade 3 以上発現例数 6、Grade 3 以上発現割合 (%) 12.0
p24 ~ 25 表	SGOT 上昇 発現例数 17、発現割合 (%) 36.0、Grade 3 以上発現例数 3、Grade 3 以上発現割合 (%) 6.0	SGOT 上昇 発現例数 17、発現割合 (%) 34.0、Grade 3 以上発現例数 2、Grade 3 以上発現割合 (%) 4.0

p28, 4 行 目	発現時期の中央値は 15.0 日 (1~5 コース)、範囲は 5~22 日となっており、持続期間の平均値は 6.2~9.2 日	各コース毎の発現時期の中央値は <u>14.5~15.0 日</u> (各コース毎の最小値は <u>5~10 日</u> 、最大値は <u>15~22 日</u>) となっており、各コースにおける持続期間の平均値の範囲は 6.2~9.2 日
p29, 18 行 目	0/7	1/7 (機構注：総括報告書には記載はないが、申請者の提出した回答中には <u>アントラサイクリン系抗癌剤の投与歴ありでの奏効率 14.3% (1/7) の旨が記載されていた。</u>)
p33, 20 行 目	(食欲不振、悪心、便秘、下痢、口内炎)	(食欲不振、悪心、 <u>嘔吐</u> 、便秘、下痢、口内炎)