

ドキシル注 20mg

第2部 CTDの概要

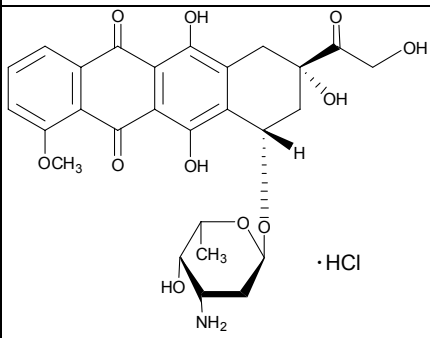
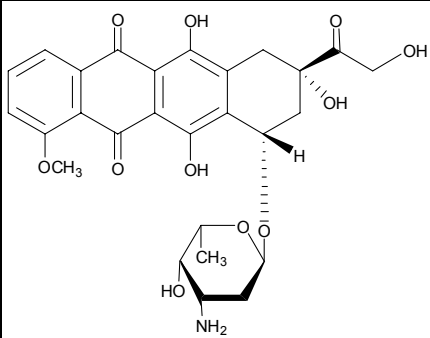
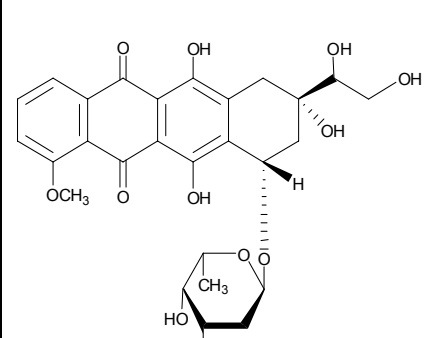
2.5 臨床に関する概括評価

ヤンセン ファーマ株式会社

目次

2.5	臨床に関する概括評価.....	7
2.5.1	製品開発の根拠.....	7
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	21
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価.....	23
2.5.4	有効性の概括評価.....	31
2.5.5	安全性の概括評価.....	55
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	85
2.5.7	参考文献.....	89

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
塩酸ドキソルビン ^{a b}	(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L- <i>lyxo</i> -hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride		主薬
ドキソルビン, Doxorubicin ^b	(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L- <i>lyxo</i> -hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione		未変化体
Doxorubicinol	(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L- <i>lyxo</i> -hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-2-(2-hydroxyethanol)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione		主代謝物

a : 第 14 改正日本薬局方では塩酸ドキソルビン, 第 15 改正日本薬局方ではドキソルビン塩酸塩

b : 主薬と生体内での未変化体を区別するため, 薬物動態記載箇所における生体内での未変化体は Doxorubicin として表記

略号又は略称	名称及び内容
ALZA 社	ALZA Corporation
ASCO	American Society of Clinical Oncology (米国癌治療学会議)
AUC	0 時点から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CA-125	Carbohydrate Antigen-125
CAP	シクロホスファミド+塩酸ドキソルビン+白金製剤併用
CCDS	Company Core Data Sheet (企業中核データシート)
CI	Confidence Interval (信頼区間)
CL	全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms
CP	シクロホスファミド+白金製剤併用
CR	Complete Response (完全奏効)

略号又は略称	名称及び内容
CSF	Colony Stimulating Factor (コロニー刺激因子)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events, 有害事象共通用語基準
DNA	Deoxyribonucleic Acid (デオキシリボ核酸)
DLT	Dose Limiting Toxicity (用量規制毒性)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	The European Medicines Agency (欧州医薬品審査庁)
EU	European Union (欧州連合)
FAS	Full Analysis Set (最大解析対象集団)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics (世界産婦人科連合)
GCP	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施に関する基準)
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor (顆粒球コロニー刺激因子)
GM-CSF	Granulocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor (顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子)
HIV	Human Immuno-deficiency Virus (ヒト免疫不全ウイルス)
HQL	Health-related Quality of Life
HR	Hazard Ratio (ハザード比)
ITT	Intent-To-Treat
JCOG	Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology (日本癌治療学会)
J&JPRD 社	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
JNS002	塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤
JP 社	ヤンセン ファーマ株式会社
LLN	Lower Limit of Normal (正常下限値)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (左心室駆出率)
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese (ICH 国際医薬用語集 日本語版)
MPEG-DSPE	<i>N</i> -(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt (Sodium MPEG-2000-Carbonyl-DSPE)
MTD	Maximum Tolerated Dose (最大耐量)
NE	Not Evaluable (評価不能)
NCCN [®]	National Comprehensive Cancer Network [®]
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI 共通毒性基準
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OS	Overall Survival (全生存期間)
PD	Progressive Disease (疾患進行)
PDQ [®]	Physician Data Query
PFS	Progression Free Survival (無増悪生存期間)
PtFI	Platinum Free Interval (白金製剤の最終投与日から再発までの期間)
PK	Pharmacokinetics (薬物動態)
PR	Partial Response (部分奏効)
PSUR	Periodic Safety Update Report (定期安全性報告)
Pt-R 群	Platinum resistant 群 [1 次化学療法施行後, PtFI が 6 ヶ月未満の被験者 (1 次化学療法に対する Best Response が PD の患者は除く) 及び 2 次化学療法施行後の被験者群]
Pt-S 群	Platinum sensitive 群 (1 次化学療法施行後, PtFI が 6 ヶ月以上, 12 ヶ月以内の被験者群)
QOL	Quality of Life (生活の質)
RD	Recommended Dose (推奨用量)

略号又は略称	名称及び内容
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors（固形癌治療効果判定のための新ガイドライン）
RNA	Ribonucleic Acid（リボ核酸）
SCOTROC	Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer
SD	Stable Disease（安定）
SPC	Summary of Product Characteristics（製品概要）
SPL	STEALTH [®] Placebo Liposome（STEALTH [®] プラセボリポソーム）
SWOG	Southwest Oncology Group
$t_{1/2}$	消失半減期（コンパートメントモデルより算出）
$t_{1/2z}$	最終消失相における消失半減期（ノンコンパートメントモデルより算出）
TJ	パクリタキセル+カルボプラチン併用
TP	パクリタキセル+シスプラチン併用
TTP	Time To Progression（無増悪期間）
V_c	中枢コンパートメントにおける分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

JNS002（塩酸ドキソルビン リポソーム注射剤；以下、本剤）は、米国の Liposome Technology 社により製剤化に成功した、STEALTH[®] リポソームに塩酸ドキソルビンを封入した静脈内投与製剤である。本剤は薬剤を腫瘍組織へ選択的に送達することにより腫瘍組織内濃度が上昇し、有効性が高まり、また、血漿中のリポソームに封入されていないドキソルビン濃度を抑えることにより骨髄抑制、脱毛及び心毒性等の有害反応を軽減できると考えられる。

本剤の有効成分である塩酸ドキソルビンは、細胞の 2 本鎖 DNA を架橋することによって、DNA 合成と RNA 合成反応を阻害し、更にトポイソメラーゼ II 阻害作用により、DNA 鎖を切断することによって抗腫瘍効果を示す^{1), 2), 3)}、アントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質である。

2.5.1.2 Müllerian carcinoma について

上皮性卵巣癌、原発性卵管癌及び腹膜癌は発生学的観点からそれらをまとめて Müllerian carcinoma と呼んでいる⁴⁾。

腹膜癌は臨床的には進行した癌性腹膜炎の状態で見られ、術前検査では原発巣不明であり、開腹時の肉眼所見において、腹膜内にはびまん性の転移巣を認めるが、卵巣は正常大で明らかな原発巣を認めず、その他の臓器・組織にも明らかな原発巣を認めない癌と定義され^{5), 6), 7)}、研究者によっては卵巣癌と診断される患者の 15% 程度が腹膜癌の定義に当てはまると報告している⁸⁾。⁹⁾ 2002 年、Bloss らは、腫瘍縮小術後の腹膜癌患者 36 例に対し、シクロホスファミド+白金製剤併用療法を施行した際の有効性及び安全性を、同背景の卵巣癌患者 130 例の集計結果と比較した結果を報告している¹⁰⁾。本報告では、シクロホスファミド+白金製剤併用療法の腹膜癌患者と卵巣癌患者に対する腫瘍縮小効果及び生存期間に関する寄与は同程度であり、結論として原発性腹膜癌も卵巣癌の臨床試験に含めて検討する方が合理的と報告している。

また、原発性卵管癌は非常に稀な婦人科癌で女性性器悪性腫瘍の 0.18 - 1.6% を占めており、卵巣癌患者と同様の治療が実施されている¹¹⁾。

これらの知見から、近年の国際的な臨床試験では、上皮性卵巣癌、原発性卵管癌及び腹膜癌を同一疾患群とみなし、Müllerian carcinoma と呼ばれる対象群で臨床試験が行われていることから、国内第 II 相試験（JNS002-JPN-02 試験）は白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma 患者を対象とした。なお、本剤の効能・効果を「再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）」として承認申請を行うが、その患者割合の大部分を再発卵巣癌、特に上皮性卵巣癌が占めていることから、2.5.1.3 には卵巣癌の疫学及び上皮性卵巣癌の治療を記述する。

2.5.1.3 卵巣癌の疫学及び治療の概要

2.5.1.3.1 国内における卵巣癌患者数の推移及び疾患の特性

悪性新生物のなかで卵巣癌により死亡する割合は 3.45% と低い。しかしながら、国内における卵巣癌患者数は年々増加傾向にあり、罹患者数は 1992 年の 5,406 人に対し、2020 年には推定で 8,922 人に達すると報告されている^{12), 13), 14)}。

多くの患者は 50 - 75 歳に分布するが、年齢とともに罹患率の増加が見られており¹⁵⁾、年齢が危険因子としては最も重要な因子である。国内での人口 10 万人対の死亡率も 55 - 59 歳の 12.3 人から 85 - 89 歳の 22.4 人と段階的な上昇を示している¹³⁾。また、妊娠は卵巣癌発生率を 10% まで減少させ、年齢以外の危険因子として未妊婦、早発初経、晩期閉経が挙げられる¹⁶⁾。

卵巣悪性腫瘍は表層上皮性・間質性腫瘍、性索間質性腫瘍、胚細胞腫瘍に大別されるが、表層上皮性・間質性腫瘍が約 90%を占める。また、上皮性卵巣癌は組織学的分類上、漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌及び明細胞腺癌に大別される。漿液性腺癌は上皮性卵巣癌のうち最も高頻度で、約 50%を占め、抗癌剤感受性は比較的高い。粘液性腺癌は 10 - 15%と低頻度であり、抗癌剤感受性は比較的低い。類内膜腺癌は上皮性卵巣癌の 10 - 15%を占める。明細胞腺癌は、国内では欧米に比較して高頻度で、上皮性卵巣癌の 15 - 20%を占める。白金製剤感受性が極めて低く予後が不良である¹⁵⁾。

予後因子としては、正確な臨床進行期が最も予後を反映する¹⁷⁾。上皮性卵巣癌の臨床進行期は surgical staging として決定され、International Federation of Gynecology and Obstetrics (以下; FIGO) 分類が世界中で用いられている。Ⅲ期、Ⅳ期の進行癌では、術後の残存腫瘍径は化学療法の効果を予言し、予後と相関する。すなわち、Ⅲ期癌で初回手術で残存腫瘍がない場合や、1 - 2 cm 以下の残存腫瘍と、2 cm 以上の腫瘍を残す場合では予後が異なる^{18), 19), 20)}。更に、高齢、組織学的に低分化度、粘液性腺癌、明細胞腺癌が予後不良因子である²¹⁾。

2.5.1.3.2 上皮性卵巣癌に対する既存の治療法

上皮性卵巣癌は腹腔内に直接播種を起こし、次いでリンパ行性転移を起こす。発症当初、血行性転移は比較的小さい。大まかな上皮性卵巣癌の FIGO 分類は、Ⅰ期 20 - 25%、Ⅱ期 10 - 15%、Ⅲ期 40 - 45%、Ⅳ期 15%に分布する¹⁵⁾。上皮性卵巣癌の早期症状は非常に乏しく、診断時にⅢ期、Ⅳ期癌が過半数を占める。癌はまず腹膜播種にて広く腹腔内へ進展、腫瘤形成に加え、腹水貯留や癌性腹膜炎を伴いやすく、患者の主訴は腹囲の増大、膨満感、異常な下腹部痛あるいは下部背部痛と異常な活力の低下である¹⁵⁾。FIGO 分類のⅠ期といった早期の段階で診断できれば、手術療法単独又は手術療法と白金製剤を中心とする術後化学療法との組合せによる集学的な治療により、その 5 年生存率は 89.3%に達しており、良好な治療成績が得られている。しかしながら、早期の段階で発見するための十分なスクリーニング検査が確立しておらず、また、早期の段階では自覚症状に乏しいため、約半数がⅢ期、Ⅳ期といった進行している状態で癌が発見されることが多い。進行している状態で癌が発見された場合、手術適応があれば治癒切除ができなくとも、可能な限り切除し、その後の治療は主に全身化学療法の対象となる。しかし、上皮性卵巣癌は再発・再燃を繰り返しやすいため、5 年生存率がⅢ期で 23.8%、Ⅳ期で 11.6%と、非常に予後不良の癌であり、更なる化学療法の改良が必要と考えられている²²⁾。

2.5.1.3.2.1 上皮性卵巣癌に対する 1 次化学療法

1980 年代にシスプラチンが承認されて以来、国内外ともに現在まで、白金製剤を基本とする併用化学療法が広く用いられており、白金製剤は上皮性卵巣癌治療の中心的薬剤となっている。

白金製剤を基本とする併用化学療法は、1990 年代半ばまでは主にシクロホスファミド+塩酸ドキソルビシン+シスプラチン (以下、CAP) 療法、シクロホスファミド+シスプラチン (以下、CP) 療法といった併用化学療法が広く用いられていた^{23), 24)}。その後、パクリタキセルが白金製剤に抵抗性を示す上皮性卵巣癌患者や白金製剤治療後の再発上皮性卵巣癌患者に対し有効であるとの報告がなされ²⁵⁾、また、1 次化学療法としての検討により、パクリタキセル+シスプラチン (以下、TP) 療法が推奨されていた^{26), 27)}。更にその後の検討をふまえ、1990 年代後半から現在に至るまでパクリタキセル+カルボプラチン (以下、TJ) 療法が上皮性卵巣癌患者の 1 次併用化学療法として、多くの研究者に支持されている²⁸⁾。

また、2001 年 American Society of Clinical Oncology (以下、ASCO) にて Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer (以下、SCOTROC) よりドセタキセル+カルボプラチン療法と TJ 療法との比較試験結果が報告され、ドセタキセルはパクリタキセルの代替薬になり得ると結論付けられている²⁹⁾。

卵巣癌は、初期の抗癌剤治療には反応しやすいが、ほとんどの患者は、再発・再燃を繰り返し、その後の化学療法に対する反応性が低下し、やがて原疾患に関連した症状により死に至る³⁰⁾。

2.5.1.3.2.2 上皮性卵巣癌に対する2次以降の全身化学療法

白金製剤を基本とする1次化学療法に反応を示さない場合や、寛解後に再発した場合、2次以降の治療は緩和的治療も重要な位置を示していることから、有効性に加え忍容性の高い治療が望まれている^{23), 31), 32)}。2次化学療法として、様々な化学療法が検討され、いくつかの薬剤には有効性を示唆する報告もあるが、至適な投与順、組合せ、用法・用量等検討すべき課題が多く、2次及びそれ以降の標準的な化学療法はいまだに確立されていない³¹⁾。

寛解後の再発の場合、2次化学療法は、白金製剤の最終投与日から再発までの期間（Platinum Free Interval；以下、PtFI）が長ければ長いほど白金製剤を含む化学療法に再び反応しやすいと考えられている^{33), 34)}。PtFIが6ヵ月以内の場合は、白金製剤に対する感受性が低いと考えられ、白金製剤を基本とする併用化学療法を再度施行しても奏効率は10%以下と報告されている^{25), 35)}。この場合は、白金製剤を含む1次化学療法に反応を示さない進行癌患者に準じた化学療法が選択される。PtFIが長い患者は、1次化学療法で用いた白金製剤を含む化学療法が選択される場合が多い。ただし、PtFIの期間により、次治療における白金製剤に対する感受性の有無を完全に予測することはできない。よって、PtFIが12ヵ月以内の患者は、初回に用いた白金製剤及びタキサン系薬剤の蓄積毒性の発現リスク、その他、患者の生活の質（Quality of Life；以下、QOL）の低下にも配慮した上で、臨床試験への登録も患者の選択肢の1つとして考慮される³⁶⁾。

国内の2次化学療法において卵巣癌の適応を有し、卵巣がん治療ガイドライン³⁷⁾で推奨されている白金製剤又はタキサン系薬剤以外の薬剤は、塩酸イリノテカンのみである。しかしながら、塩酸イリノテカンは20例程度のretrospective analysisが報告されているのみで、白金製剤に対する感受性を考慮した臨床試験は実施されておらず、白金製剤に感受性が低い患者集団に対する有効性は十分に評価されていない。卵巣癌の適応を有するその他の薬剤は、白金製剤後の2次化学療法としての有効性、安全性を十分に検討されているとは言い難い。本剤の有効成分である塩酸ドキソルビン³⁸⁾は国内において卵巣癌の適応を有していない。また、国内において卵巣癌の適応を有しているアントラサイクリン系薬剤（塩酸エピルビン³⁹⁾、塩酸ピラルビン⁴⁰⁾、塩酸アクリルビン⁴¹⁾）のうち、塩酸エピルビン以外に、白金製剤後の2次化学療法としての有効性を示唆する報告は見当たらない。なお、塩酸エピルビンの有効性は外国において実施した探索的検討に基づくものであり²⁴⁾、それらの検討では、国内においては未承認である高用量（90 mg/m²以上）が使用されている。

欧米において、卵巣癌の2次以降の治療薬として承認されている白金製剤以外の薬剤はパクリタキセル、ドセタキセル、トポテカン、hexamethylmelamine、塩酸ゲムシタビン等であり、これらの薬剤の奏効率は10 - 35%程度と報告されている^{32), 38)}。なお、トポテカンは外国における一般名であり、国内での一般名は塩酸ノギテカン（商品名：ハイカムチン[®]）で小細胞肺癌の治療薬として発売されている。

卵巣癌の適応が既に取得されている米国及び英国での本剤の臨床的位置付けについて、癌についての最新情報を提供する米国国立癌研究所（National Cancer Institute）の包括的なデータベースであるPhysician Data Query（PDQ[®]）³⁸⁾によると、1次化学療法の白金製剤に感受性が低い場合は、本剤、タキサン系薬剤、トポテカン及びゲムシタビンが治療選択肢の一つとして位置付けられている。National Comprehensive Cancer Network[®]（NCCN[®]）の治療ガイドライン³⁹⁾においても、本剤、トポテカン及びゲムシタビンが再発上皮性卵巣癌の治療選択肢の一つとなっている。また、英国のNational Institute for Health and Clinical Excellence（NICE）の治療ガイダンス⁴⁰⁾には白金製剤を基本とした治療にアレルギーを有し、白金製剤投与終了から12ヵ月以降の再発、並びに白金製剤投与終了から12ヵ月未満の再発又は難治性の卵巣癌治療として本剤が推奨されている。図2.5.1.3-1にNICE治療ガイダンスにおける再発卵巣癌に対する推奨薬剤を示す。

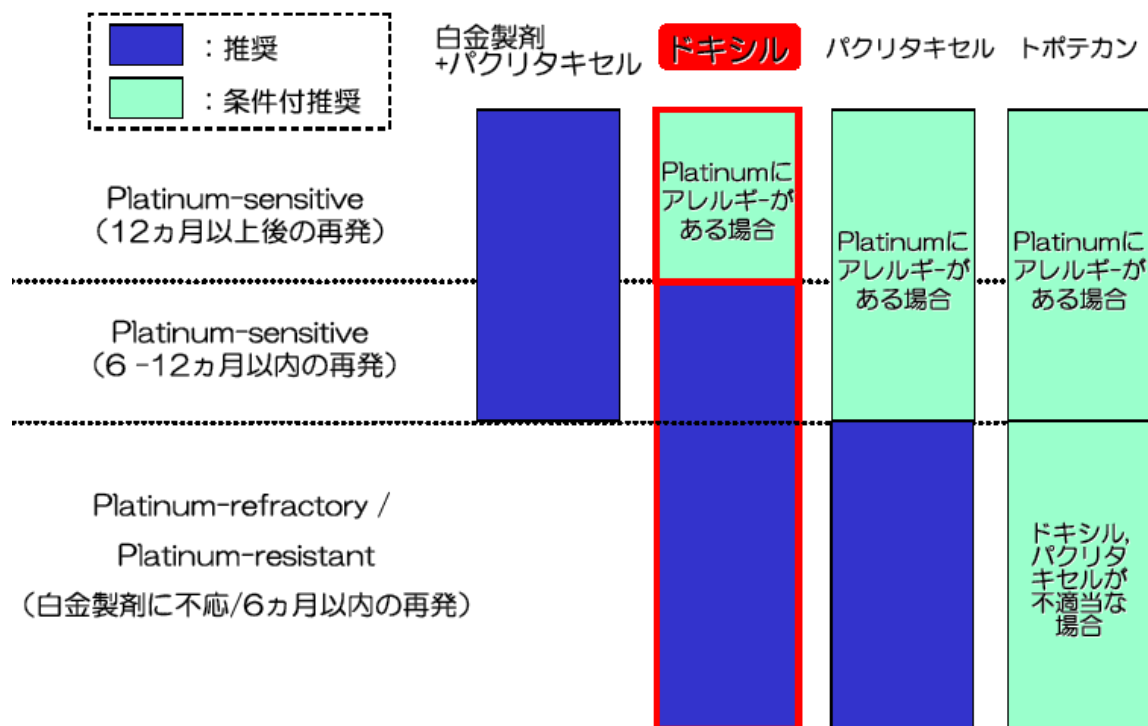


図 2.5.1.3-1. NICE 治療ガイドンスにおける再発卵巣癌に対する推奨薬剤

本邦における卵巣がん治療ガイドラインにおいて、“再発癌に対する化学療法の奏効期間は、初回化学療法の奏効期間を超えることはなく、化学療法の限界も認識すべきである。再発卵巣癌は根治が困難で、治療の目標は QOL の維持、症状の緩和を第一に考え、次に延命効果について考慮されることが多い。そこで治療の限界を十分に認識してその適応・内容を厳密に検討すべきである。”と記載されている³⁷⁾。しかしながら、本邦においては白金製剤及びタキサン系薬剤を除き、生命予後への影響が検討された治療薬剤は承認されていない。

このような現状から、国内では2次化学療法以降の上皮性卵巣癌患者に有効で、かつ忍容性に優れる新たな薬剤の登場が待ち望まれている。

2.5.1.4 上皮性卵巣癌を対象とした臨床開発プログラム

2.5.1.4.1 外国における臨床開発の経緯

1992年5月から米国及びイスラエルで各種固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（30-06/30-13試験）が本剤 20 - 80 mg/m²を3週間隔で投与するスケジュールで実施された。本剤の主な毒性は骨髄抑制、手足症候群及び口内炎であり、50 mg/m²の3週間隔投与は、減量あるいは投与延期等により忍容可能と判断された。また、卵巣癌患者に奏効例がみられた。

30-06/30-13試験の結果から、1994年9月から白金製剤及びパクリタキセルの治療歴を有し、本剤を2次以降の化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（30-22試験）が、本剤 50 mg/m²の3週間隔で投与するスケジュールで実施された。Intent-To-Treat（以下、ITT）集団 35 例中 7 例（20.0%）に奏効例が認められたが、主に手足症候群及び口内炎により 51%の投与コースで 40 mg/m²に減量され、86%の投与コースは4週以上の投与間隔に投与が延期されたことから、それ以降の治療は 50 mg/m²の4週間隔スケジュールが採用された。

30-22 試験の結果から、前化学療法を有する上皮性卵巣癌に有効性が示唆されたため、白金製剤、タキサン系薬剤に難治性かつトポテカンによる化学療法が無効で、本剤を3次又は4次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（30-47 試験）が米国で19■■年■■月から、白金製剤及びタキサン系薬剤に難治性で、本剤を3次又は4次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（30-47E 試験）がEU諸国を中心として19■■年■■月から実施された。30-47 試験では、ITT 集団 122 例中 16 例（13.1%）に奏効例が認められた。本治験から採用された「50 mg/m²/4 週間隔」の用法・用量において 85%の投与コースで減量の必要がなく、72%の投与コースは規定の「4 週間隔」で投与が行われた。また、30-47E 試験では、ITT 集団 62 例中 4 例（6.5%）に奏効例が認められ、30-47E 試験の減量及び投与延期状況は 30-47 試験と同様の結果であった。なお、30-47 試験は開始当初、30-47E 試験同様、白金製剤及びタキサン系薬剤に難治性の上皮性卵巣癌患者を対象として治験を開始した。その後、トポテカンが卵巣癌の適応で FDA から承認されたため、白金製剤、タキサン系薬剤に難治性かつトポテカンによる化学療法が無効な上皮性卵巣癌患者を対象とすることとした。

また、白金製剤を含む1次化学療法が無効であり、本剤又は対照薬のトポテカンを用いた2次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象としたトポテカンとの第Ⅲ相比較試験（30-49 試験）が1997年5月から米国及びEU諸国等で実施された。

19■■年■■月から、白金製剤を含む1次化学療法が無効であり、本剤又は対照薬のパクリタキセルを用いた2次化学療法として使用する上皮性卵巣癌患者を対象としたパクリタキセルとの第Ⅲ相比較試験（30-57 試験）を実施したが、治験実施中に対照薬であるパクリタキセルが卵巣癌に対する1次化学療法として欧州医薬品審査庁で承認を受けたため、症例集積が難しくなり19■■年■■月■■日に新規登録を終了した。有効性に関しては、全生存期間（以下、OS）解析のみ行った。

本剤は白金製剤及びパクリタキセルに難治性の上皮性卵巣癌に有効性が示されたことから、米国では優先審査品目として第Ⅰ相試験（30-06/30-13 試験）並びに第Ⅱ相試験（30-22 試験）の結果と、第Ⅱ相試験（30-47 試験及び30-47E 試験）の結果に基づき、1999年6月に「パクリタキセル及び白金製剤を基本とする化学療法に難治性の転移性卵巣癌」の適応で承認（accelerated approval）された。

30-49 試験の長期追跡結果から、本剤投与群はトポテカン投与群と比較して有意な生存期間の延長（ $p=0.050$ ）が認められた。なお、本治験の結果、OSの中央値は本剤投与群では62.7週、トポテカン投与群では59.7週であった。

第Ⅱ相試験（30-22 試験、30-47 試験及び30-47E 試験）、第Ⅲ相試験（30-49 試験及び30-57 試験）の結果に基づき、米国では、医薬品承認事項変更申請（accelerated approval から full approval への変更）が行われ、2005年1月に「白金製剤を基本とする化学療法後に進行したか、あるいは再発した卵巣癌」の適応で承認された。

EU諸国においては、第Ⅰ相試験（30-06/30-13 試験）並びに第Ⅱ相試験（30-22 試験、30-47 試験及び30-47E 試験）の結果に加え、トポテカンとの第Ⅲ相比較試験（30-49 試験）の結果に基づき、2000年10月に「白金製剤を基本とする1次化学療法に無効となった進行卵巣癌」の適応で承認された。

本剤は、米国及びイスラエルにおいては、米国 Johnson & Johnson 社が商品名「DOXIL[®]」として、また、EU諸国及びその他の地域においては、Schering-Plough 社が商品名「CAELYX[®]」として販売を行っている。2008年10月29日現在、世界75カ国で適応を取得している。外国で取得された卵巣癌に対する適応を表2.5.1.4.1-1に示す。

表 2.5.1.4.1-1. 外国で取得された卵巣癌に対する用法・用量及び適応

承認国	用法・用量	取得された適応
-----	-------	---------

承認国	用法・用量	取得された適応
米国	50 mg/m ² /4 週間隔	（パクリタキセル及び白金製剤を基本とする化学療法に難治性の転移性卵巣癌。難治性とは治療中又は治療後 6 ヶ月以内の増悪と定義する（1999 年 6 月 accelerated approval 取得時）。 白金製剤を基本とする化学療法後に進行したか、あるいは再発した卵巣癌（2005 年 1 月 full approval 取得時）
EU 諸国	50 mg/m ² /4 週間隔	白金製剤を基本とする 1 次化学療法に無効となった進行卵巣癌

2.5.1.4.2 国内における臨床開発の経緯

本剤は、外国において白金製剤及びパクリタキセルに難治性の上皮性卵巣癌患者に対する 2 次化学療法以降の治療薬として有効性が証明され、更に、トポテカンとの第Ⅲ相比較試験（30-49 試験）において有意な生存期間の延長を認めると同時に、良好な忍容性が認められた。また、国内において卵巣癌の適応を有し、使用されている白金製剤及びタキサン系薬剤以外の主な薬剤は、塩酸イリノテカンのみであり、2 次化学療法以降の上皮性卵巣癌患者に有効で、かつ忍容性に優れた新たな薬剤の開発が切望されていることから国内開発は急務と考え、承認取得を目的とした国内第Ⅰ相試験（JNS002-JPN-01 試験）を計画した。

20 年 月 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品機構）に初回治験相談を行った。国内第Ⅰ相試験（JNS002-JPN-01 試験）の実施計画に対する医薬品機構からの助言を踏まえて、20 年 月 日に当該治験計画の初回届出を行い、2003 年 4 月から各種固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（JNS002-JPN-01 試験）を開始した。外国の治験成績を参考に本剤の初回用量レベルを 30 mg/m²に設定し、4 週間隔で投与するスケジュールで実施し、50 mg/m²まで増量した。本治験の結果から、50 mg/m²の 4 週間隔投与は投与延期等により忍容可と判断した。また、卵巣癌患者に奏効例が認められた。外国で実施された 30-22 試験の成績と比較した結果、国内と外国の卵巣癌患者における本剤投与時のドキソルビシンの血漿中動態に大きな差はなく、類似しているものと考えられた。

国内第Ⅰ相試験及び外国の治験の結果に基づいて、20 年 月 日に医薬品機構に医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談を行った。国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）の実施計画に対する医薬品機構からの助言を踏まえて、2005 年 1 月から白金製剤を含む化学療法の治療歴を有し、本剤を 2 次又は 3 次化学療法として使用する Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌）患者を対象とする国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）を開始した。国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）では、50 mg/m²の 4 週間隔投与のスケジュールで実施し、20 年 月 日を Data cut off date として得られた結果から集計を行った。なお、本治験は現在実施中であり、20 年 月終了予定である。本治験の Data cut off までの成績から、最良総合効果に基づく奏効例数は、有効性解析対象例 73 例中 15 例（20.5%）であった。各群の奏効例数は、Pt-S 群^{注1)}で有効性解析対象例 11 例中 3 例（27.3%）、Pt-R 群^{注2)}で有効性解析対象例 62 例中 12 例（19.4%）であった。本剤は JNS002-JPN-02 試験の被験者群に対し抗腫瘍効果を有することが示唆された。また、忍容性に問題がないことが確認された（その後、20 年 月 日に最終症例の追跡を終了している。試験完了時の集計結果から得られた結論は、Data cut off date から得られた結論と相違なかった）。

注1) 1 次化学療法施行後、PtFI が 6 ヶ月以上、12 ヶ月以内の被験者群

注2) 1 次化学療法施行後、PtFI が 6 ヶ月未満の被験者（1 次化学療法に対する Best Response が PD の患者は除く）及び 2 次化学療法施行後の被験者群

本剤については以下の理由により、これまでの国内外の治験成績をもって国内での承認申請を行うこととした。

- ① 本剤は外国にて実施された治験において白金製剤を基本とする化学療法後に進行したか、あるいは再発した上皮性卵巣癌に対する有効性及び安全性が確認されており、外国で実施された第Ⅲ相試験（30-49 試験）において本剤投与群はトポテカン投与群と比較して有意な生存期間の延長（ $p=0.050$ ）が認められたこと。
- ② 国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）の Data cut off までの成績で、本剤が日本人の再発 Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）に対し抗腫瘍効果を有することが示唆され、また、忍容性に問題がないことが確認されたこと。

なお、2005 年 10 月 31 日に開催された「第 6 回未承認薬使用問題検討会議」の本剤についての討議結果として、外国の治験成績及び現在進められている国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）成績を基に、早期の承認申請がなされるべきであるとの結論に至り、早期の承認申請を行うよう要望を受けた。

国内で実施した第Ⅰ相試験（JNS002-JPN-01 試験）成績及び第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）を評価資料とした。また、国内において実施されていない第Ⅲ相試験で、外国で実施された 2 試験（30-49 試験，30-57 試験）のうち、目標症例数を満たし、治験が完了した 30-49 試験成績を評価資料とした。その他、国内で実施されている第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験と類似した試験デザインである 30-06/30-13 試験，30-22 試験，30-47 試験及び 30-47E 試験と、目標症例数未達で治験を中止した 30-57 試験成績を参考資料とした。これらを併せた臨床データパッケージにより、本剤の再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌，腹膜癌を含む）に対する承認申請を行うこととした。当該承認申請における臨床データパッケージを図 2.5.1.4.2-2 に示す。

試験区分	国内試験	外国試験
第Ⅰ相	JNS002-JPN-01試験 ^a 評価資料 n=15	30-06/30-13試験 ^a 参考資料 n=54
第Ⅱ相	JNS002-JPN-02試験 評価資料 n=74 最終報告	30-22試験 ^a 参考資料 n=35 30-47試験 参考資料 n=122 30-47E試験 参考資料 n=62
第Ⅲ相		30-49試験 評価資料 n=474 (JNS002群;239例, トポテカン群;235例) 30-57試験 参考資料 n=216 (JNS002群;108例, パクリタキセル群;108例)



: 評価資料



: 参考資料

(n=投与例数)

a: JNS002-JPN-01 試験, 30-06/30-13 試験及び 30-22 試験は薬物動態的検討を含む

図 2.5.1.4.2-2. 国内での承認申請における臨床データパッケージの概要

2.5.1.5 進行中の治験及び今後予定される開発計画

Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）については，国内及び外国で実施された治験成績，また，国内での本剤の再発治療の位置付けを勘案し，国内での患者数が限られている疾患であることも考慮しながら今後の適切な開発方針を検討する予定である。

2.5.1.6 標準的方法との一致点，不一致点

2.5.1.6.1 治験相談（初回治験相談^{参考資料 M5.4.1}）

国内において本剤の開発を開始するにあたり，治験デザインについて 20 年 月 日に医薬品機構に治験相談を行い（平成 年 月 日医機治発第 号），以下の助言を受けた。

- 各種固形癌患者を対象に，本剤を外国の推奨用量（Recommended Dose；以下，RD）まで段階的に増量して投与した場合の安全性を評価し，外国の RD が日本人に対しても RD となり得るか否かを 2 コース目以降に発現する副作用の程度ならびに回復状況も考慮して決定することを主目的として，また，可能な範囲で最大耐量（Maximum Tolerated Dose；以下，

MTD)を推定すること、薬物動態学的検討を行うことならびに抗腫瘍効果の観察を行うことを副次目的として実施する予定としていた。これに対し、「日本人患者で本剤の用量規制毒性(Dose Limiting Toxicity; 以下, DLT)及びMTDを決定できるように、治験実施計画書にDLT及びMTDの定義を明確に示し、当該試験で得られたMTDをもとに次相で用いる用量を決定していくことを勧める。」との助言を受けた。

- ・ 治験実施計画書の選択基準, 除外基準, 検査項目, 検査時期に関して、「第I相試験の治験実施計画書を作成する際には、本剤の薬物動態は注射用塩酸ドキシソルビンとは全く異なることを十分に考慮したうえで、被験者の安全性を確保するために必要な検査項目, 検査時期等を専門家と十分に協議していくことを勧める。」との助言を受けた。
- ・ 国内での第I相試験は、外国での第I相試験の初回投与量ならびにRDを参考として、外国のRDでの50 mg/m²/コースから40%減量した用量である30 mg/m²/コースから投与を開始し、10 mg/m²/コースずつの2段階, 3用量レベルの増量(30 → 40 → 50 mg/m²/コース)にて外国のRDが日本人に対してもRDになり得るか否かを検討する予定とした。日本人に対し、外国のRDまで増量した結果、日本人と外国人でRDが異なる可能性が示唆された場合は、外国のRD以上の増量投与(60 mg/m²/コース)についても実施を検討する予定とした。これに対し、「本剤の開発初期の臨床試験に用いられた製剤が本剤と同様であるという前提で議論を進めると、これまでに得られている本剤の非臨床及び外国の臨床データから、国内の第I相試験における本剤の初回投与量を30 mg/m²と設定することに異論はない。また、日本人患者におけるMTDを決定することを試験の目的とするのであれば、提示されている用量段階(40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m²)及び増量計画に問題ないを考える。」との助言を受けた。

2.5.1.6.2 第I相試験 (JNS002-JPN-01 試験^{評価資料 M5.3.5.2.5)})

国内における第I相試験を計画するにあたり、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成3年2月4日薬新薬第9号)及び「抗悪性腫瘍薬の第I相試験のガイドライン」⁴⁾を参考とした。

また、上記の初回治験相談で得られた助言を勘案し、本治験において推定されたMTDに基づきRDを決定することとした。また、本治験の目的に基づき、実施計画書においてDLT, MTD, 及びRDの定義並びに決定方法を各々明確にし、更に用量段階については、30, 40, 50, 60 mg/m²の計4用量レベルを設定し、1コース目におけるDLT発現状況に基づき増量を行う計画とした。ただし、外国にて実施された第I相試験(30-06/30-13試験)においてDLTの1つであった手足症候群並びに口内炎は、1コース目で認められない場合であっても、一定期間繰り返し投与する中で2-3コース目以降に発現する頻度が高い傾向が認められている。したがって、1コースのみならず、2コース目以降に発現する毒性の発現・回復状況等についてもRD決定の際の考察に加えることとした。

本治験の結果において、MTDの推定はできなかったが、本剤の50 mg/m²投与群では2-3コース以降の反復投与により発現又は増悪する有害事象(特に皮膚毒性)に起因する投与遅延が高頻度に認められたため、医学専門家及び効果安全性評価委員会の提言に従い、外国のRDを超える用量レベル4(60 mg/m²)への移行は行わなかった。20██年██月██日に開催した「効果安全性評価委員会」にて中間集計結果(Data cut off date: 20██年██月██日)を検討した結果、30-50 mg/m²/4週間隔の1コース投与及び繰り返し投与は忍容可能と判断された。したがって、国内のRDとしては忍容性が確認された最大量である50 mg/m²とし、毒性の発現状況により休薬期間の延長及び減量も可能とすることが妥当とされた。以上の結果に加え、ドキシソルビシンの血漿中動態が用量レベル1(30 mg/m²)から用量レベル3(50 mg/m²)の用量範囲で線形であると考えられたこと及び用量レベル1(30 mg/m²)の卵巣癌患者に抗腫瘍効果が確認されたことを総合的に判断し、国内のRDとしては50 mg/m²/4週間隔が適切であるとの医学専門家及び効果安全性評価委員会の提言に基づき、本剤のRDを50 mg/m²/4週間隔と決定した。

抗腫瘍効果の判定は、「固形癌治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）」日本語訳 JCOG 版（以下、RECIST ガイドライン）に準じて評価を行った。有害事象の評価基準は NCI-CTC ver.2.0 を用いた。

2.5.1.6.3 治験相談（医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談^{参考資料 M5.4.2}）

国内において本剤の第Ⅱ相試験を開始するにあたり、治験デザインについて 20 年 月 日に医薬品機構に治験相談を行い（平成 年 月 日医機審長発第 号），以下の助言を受けた。

- ・ 第Ⅱ相試験の用法・用量を 50 mg/m²/4 週間隔とすることに関して、「国内第Ⅰ相試験における効果安全性委員会の議論の経緯、本薬に特徴的な手足症候群、口内炎等の皮膚毒性が患者の QOL を損なう有害事象であり、本薬の反復投与により増悪することが明らかであること等を考慮し総合的に判断すると、50 mg/m²を開始用量とし、適切な減量基準及び次コースの投与開始基準を設定した上で試験を実施するのであれば、第Ⅱ相試験の推奨用量を「50 mg/m²/4 週間隔」とすることを否定するものではない。国内第Ⅰ相試験において本薬の MTD の推定がなされずに第Ⅱ相試験の RD が決定された経緯を鑑みると、将来の承認申請にあたっては、用量設定根拠、減量基準及び次コースの投与開始基準の設定根拠、並びに薬物動態と副作用発現との関係について十分な理論構築と説明が必要である。また、本薬の薬物動態が 50 mg/m² 付近で非線形性を示し用量反応性が認められないのであれば、本薬の薬物動態と有効性及び副作用発現の関係については十分な考察が必要であり、国内外の既存の薬物動態（Pharmacokinetics；以下、PK）データに加え、さらなる PK データの収集及び解析が必要と考える。」との助言を受けた。
- ・ 治験デザイン及び症例数設定の妥当性で、PtFI にかかわらず登録対象としている点について、「試験に組み入れられた患者が、治験実施時点で標準的とされる治療が十分実施された患者であるのか、患者背景として 2 次化学療法、3 次化学療法等が厳密に判断されて試験が実施されたのかが承認審査における重要な論点となる。Platinum-sensitive 群と Platinum-resistant 群とは患者集団としては異なる可能性があり、両患者を含めた集団を対象に試験を実施した場合、患者背景により奏効率等が異なると考えられることから、本治験成績の解釈が難しくなると考える。また、Platinum-sensitive な再発卵巣癌患者に対しては、白金製剤を含む併用化学療法を再度施行するというコンセンサスが得られている現状であることを考慮すると、Platinum-sensitive 患者に対する標準的治療法を考慮せずに患者を治験に組み入れることは、倫理的に問題があると考ええる。また、白金製剤を投与できないあるいは白金製剤の投与を希望しない特殊な患者を治験に組み入れることは、薬剤の承認時の有用性評価においては適切とは考えられない。したがって、本薬の臨床的位置づけを明らかにする上でも、対象とすべき患者集団を明確にした上で対象とする患者の選択基準を再検討する必要があると考える。また、Platinum-sensitive の基準値として、PtFI を 6 ヶ月あるいは 12 ヶ月とするのかについては、本薬の開発にあたり助言を得ている医学専門家と協議して規定することを勧める。」との助言を受けた。
- ・ 本治験の対象疾患及び対象年齢に関して、「白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する再燃又は再発 Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌）患者を対象とすること、並びに対象とする年齢を 20 歳以上 80 歳未満と設定することに特段異論はない。」との助言を受けた。
- ・ 本治験の対象とする再発 Müllerian carcinoma の PtFI 及び期待有効率に関して、「本薬の臨床的位置づけを明らかにする上でも、対象とすべき患者集団を明確にした上で、期待有効率を推定し、治験の実施可能性も含め、症例数設計を行うことを勧める。また、Platinum-sensitive を規定する上で、PtFI が 6 - 12 ヶ月のグレーゾーンがあるとの説明であるが、当該患者集団は heterogeneous な集団と推察され、期待有効率の設定が難しいと思われるが、これまでの外国での臨床試験成績を十分解析した上で理論構築し、期待有効率を算出する必要がある。加えて、これまでの期待有効率の設定において、当該ガイドラインに示す部分奏効（Partial Response；以下、PR）以上が 20%以上を重要視しているとの説明であるが、本

試験の臨床的意義に鑑みると、更に低い値を設定することは可能と考える。」との助言を受けた。

- ・登録時の妊娠検査を必須としないことの妥当性について、「妊娠、妊娠の可能性及び意思のある者が除外基準として規定されており、当該除外基準が徹底されるとの前提の下においては、その証明として妊娠検査による妊娠の有無の確認を必須としないことは特段問題とならないと考える。しかし、不慮の事態が起こらないように、患者に対する同意説明文の整備、インフォームドコンセントのとり方等については万全の対策を講じる必要がある。」との助言を受けた。

2.5.1.6.4 第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験^{評価資料 M5.3.5.2.1}）

国内における第Ⅱ相試験を計画するにあたり、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成3年2月4日薬新薬第9号）を参考とした。

先行して外国にて実施された治験、並びに、国内にて実施された第Ⅰ相試験のデータ、及び、本治験開始前の治験相談での助言を勘案して本治験の対象とする疾患を組織学的に確認された Müllerian carcinoma に特定し、また、用量を 50 mg/m²/4 週間隔とし、減量基準及び次コースの投与開始基準に従い減量、投与延期を行う投与方法とした。

選択基準の一つとして、白金製剤を含む 1 次化学療法が施行され、本剤を 2 次化学療法として使用する場合、初回の白金製剤の最終投与日から増悪までの期間が 12 ヶ月以内の患者（初回の白金製剤を含む化学療法に対する Best response が PD の患者は除く）、又は、本剤を 3 次化学療法として使用する患者を設定している。白金製剤を含む併用化学療法が上皮性卵巢癌患者の標準的な 1 次化学療法と考えられていること、及び、本剤は外国においては、白金製剤を含む標準的な 1 次化学療法後の 2 次化学療法以降で主に臨床使用され、有効性及び安全性が確認されていることを勘案して、国内においても、白金製剤を含む化学療法後の 2 次化学療法、3 次化学療法の Müllerian carcinoma 患者に対する有効性及び安全性を検討するために設定した。ただし、2 次化学療法の患者は、PtFI が長ければ長いほど白金製剤を含む化学療法に対する感受性が高くなると考えられ、このような患者の 2 次化学療法の第 1 選択は、白金製剤を含む化学療法の再投与と考えられている。本治験開始前の治験相談での助言を勘案し、PtFI の確立された基準はないが、本治験においては登録される被験者の倫理面に配慮し、PtFI が 12 ヶ月以内の患者を対象とし、12 ヶ月を超える患者は対象外とするよう設定した。

本治験の目標症例数の設定方法として、2 次化学療法の PtFI が 0 - 6 ヶ月と、6 - 12 ヶ月の被験者では本剤に対する反応性が異なる可能性があり、また、外国ではそれを示唆するデータもあること、本治験開始前の治験相談において「Pt-S 群と Pt-R 群とは患者集団としては異なる可能性があり、両患者を含めた集団を対象に治験を実施した場合、患者背景により奏効率等が異なる」と考えられることから、本治験成績の解釈が難しくなると考える。」との助言を受けたこと、また、治験相談結果を踏まえ、本治験における統計解析アドバイザーと相談したところ「本剤に対し反応し易い群と反応しにくい群に分け、それぞれの群において統計学的にある程度、裏付けのある症例数を設定した方がよい」と助言を受けたことから、対象とする被験者をそれぞれの群に分け、必要とされる最低の症例数を設定した。目標症例数は Pt-S 群と Pt-R 群の 2 群に分け、それぞれ期待有効率を 30% 及び 15% とし、両群ともに閾値奏効率を 5%、有意水準を 10%（片側）とした場合、それぞれの群で検出力が 80% 以上となる症例数として、Pt-S 群 14 例、Pt-R 群 52 例と設定した。しかし、治験実施計画書第 2 版改訂において、本治験全体の被験者群に対する本剤の抗腫瘍効果に加え、Pt-S 群及び Pt-R 群それぞれに対しても本剤の抗腫瘍効果を検証可能とするため、Pt-S 群及び Pt-R 群の有意水準を 5%（片側）に変更し、それに伴い、目標症例数を Pt-S 群 20 例、Pt-R 群 60 例に変更した。

なお、2005 年 10 月 31 日に開催された「第 6 回未承認薬使用問題検討会議」の本剤についての討議結果として、外国の治験成績及び現在進められている国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）成績を基に、早期の承認申請がなされるべきであるとの結論に至り、早期の承認申請を行うよう要望を受けた。症例登録状況は 20 年 月 日時点で Pt-S 群が 11 例、Pt-R 群が 63 例で

あり、Pt-S 群は目標症例数（目標症例数：Pt-S 群 20 例，Pt-R 群 60 例）に到達していない状況であったが、本治験実施期間中に Pt-S 群登録対象患者の調査を治験実施施設に対して行った結果、年間の Pt-S 群登録対象患者数は 1 施設あたり 0 - 1 人と、治験開始当初の見込みより非常に少ないことが明らかとなり、適切な治験実施期間内での症例集積は困難と判断した。更に、未承認薬使用問題検討会議からの早期申請の要望も勘案し、Pt-R 群の目標症例が集積された 20 年 月 日をもって Pt-S 群の症例登録も終了することとした。Pt-S 群の有効性評価は本治験で登録した 11 例のほかに、外国で実施された 30-49 試験の成績も用いることとした。また、今回の承認申請においては JNS002-JPN-02 試験の主要評価項目である最良総合効果（奏効率）がほぼ確認できたと考えられた 20 年 月 日を Data cut off date として集計を行っている（その後、20 年 月 日に最終症例の追跡を終了している。試験完了時の集計結果から得られた結論は、Data cut off date から得られた結論と相違なかった）。

抗腫瘍効果の判定は第 I 相試験同様、RECIST ガイドラインに準じて評価を行った。主要評価項目を RECIST ガイドラインの最良総合効果と定めている第 II 相試験については、有効性解析対象例を対象に、効果判定委員による判定を行った。有害事象の評価基準は CTCAE ver.3.0 を用いた。

2.5.1.6.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

国内で実施した治験の計画、管理及び実施に際しては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」厚生省令第 28 号（平成 9 年 3 月 27 日付）、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」薬発第 430 号薬務局長通知（平成 9 年 3 月 27 日付）、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」薬審第 445 号審査課長通知／薬安第 68 号安全課長通知（平成 9 年 5 月 29 日付）及び「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の内容」中央薬事審議会答申第 40 号（平成 9 年 3 月 13 日付）を遵守した。

外国で実施した治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び実施国の関連規制法規を遵守した。

参考文献

- 1) Di Marco A. Adriamycin (NSC-123127): Mode and mechanism of action. *Cancer chemotherapy reports Part 3* 1975;6(2):91-106.
- 2) 根岸嗣治, 高平汎志. Adriamycinの細胞核への取り込み, およびDNAとの相互作用. *薬学雑誌* 1973;93(11):1498-508.
- 3) Potmesil M, Hsiang YH, Liu LF, Bank B, Grossberg H, Kirschenbaum S, et al. Resistance of human leukemic and normal lymphocytes to drug-induced DNA cleavage and low levels of DNA topoisomerase II. *Cancer Res* 1988;48:3537-43.
- 4) 小西郁生. 婦人科病理の基礎知識としての女性性器の発生学. 図説産婦人科VIEW-25臨床病理学. メジカルビュー社; 1996. p.12-31.
- 5) Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, Burnett LS, Jones HW 3rd, Greco FA, et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women: a distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 1989;111(3):213-7.
- 6) Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A. Normal-sized ovary carcinoma syndrome. *Obstet Gynecol* 1989;73(5):786-92.
- 7) Bloss JD, Liao SY, Buller RE, Manetta A, Berman ML, McMeekin S, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993;50:347-51.
- 8) Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, Solomon HJ, Tattersall MHN, Atkinson K, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases. *Cancer* 1989;64:110-5.
- 9) Fromm GL, Gershenson DM, Silva EG. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obstet Gynecol* 1990;75(1):89-95.
- 10) Bloss JD, Brady MF, Liao SY, Rocereto T, Partridge EE, Clarke-Pearson DL. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma - a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2003;89:148-54.
- 11) Nordin AJ. Primary carcinoma of the fallopian tube: a 20-year literature review. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49(5):349-61.
- 12) がんの統計編集委員会編. がんの統計 '97. 東京: 財団法人がん研究振興財団; 1997. p.1-72.
- 13) がんの統計編集委員会編. がんの統計 '05. 東京: 財団法人がん研究振興財団; 2005. p.1-76.
- 14) 大野ゆう子, 中村隆, 村田加奈子, 津熊秀明, 味木和喜子, 大島明. 日本のがん罹患の将来推計ーベイズ型ボワソン・コウホートモデルによる解析に基づく2020年までの予測ー. 大島明, 黒石哲生, 田島和雄編. がん・統計白書ー罹患/死亡/予後ー2004. 東京: 篠原出版新社; 2004. p.201-17.
- 15) 卵巣癌・絨毛癌. 日本臨床腫瘍学会編. 臨床腫瘍学. Third edition. 東京: 癌と化学療法社; 2003. p.823-41.
- 16) Young RC, Perez CA, Hoskins WJ. Cancer of the ovary. In: DeVita VT, Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles & practice of oncology*. Fourth Edition. Philadelphia: J. B. Lippincott Co.; 1993. p.1226-63.
- 17) Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, Creasman W, Shepherd J, Sideri M, et al. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 1998;3(1):75-102.
- 18) Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101-4.
- 19) Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159-66.
- 20) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61(4):413-20.
- 21) Berk JS, Fu YS, Hacker NF. Ovarian cancer. in Novak's gynecology. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. 12th edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996. p.1155-230.
- 22) Averette HE, Hoskins W, Nguyen HN, Boike G, Flessa HC, Chmiel JS, et al. National survey of ovarian carcinoma. I. A patient care evaluation study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1993;71(4):1629-38.
- 23) Thigpen JT. Chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of randomized trials. *Semin Oncol* 2000;27(3):11-6.

- 24) Vermorken JB, Harper PG, Buyse M. The role of anthracyclines in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999;10:43-50.
- 25) Trope C, Kristensen G. Current status of chemotherapy in gynecologic cancer. *Semin Oncol* 1997;24(5):1-22.
- 26) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
- 27) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. . Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):699-708.
- 28) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-200.
- 29) Vasey PA. Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(10):136-44.
- 30) Harper P. Current clinical practices for ovarian cancers. *Semin Oncol* 2002;29(3):3-6.
- 31) Gonzalez-Martin A. Geico Group. Is combination chemotherapy superior to single-agent chemotherapy in second-line treatment?. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:185-91.
- 32) Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist* 2000;5:26-35.
- 33) Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9(3):389-93.
- 34) Dizon DS, Hensley ML, Poynor EA, Sabbatini P, Aghajanian C, Hummer A, et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1238-47.
- 35) Bookman MA. Developmental chemotherapy and management of recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(10):149-67.
- 36) Christian MC, Trimble EL. Salvage chemotherapy for Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;55:143-50.
- 37) 宇田川康博, 八重樫伸生. 上皮性卵巣腫瘍. 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん治療ガイドライン2007年版. 東京: 金原出版; 2007. p.13-72.
- 38) National Cancer Institute [homepage on the Internet]. Maryland: National Cancer Institute [update 2008 Jul 18]. Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®): Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>.
- 39) National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network, Inc.; c2008[update 2008 Mar 13]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Ovarian Cancer V.1.2008 Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf.
- 40) National Institute for Health and Clinical Excellence [homepage on the Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; c2007[update 2005 May]. Ovarian cancer (advanced) - paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan (review). Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA91>

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は静脈内投与製剤であるため、バイオアベイラビリティに関する臨床試験は実施していない。また、国内及び外国の臨床試験における薬物動態学的検討成績は、外国において開発初期に実施された 30-06/30-13 試験を除き、現行の STEALTH[®]リポソーム製剤を用いて得られているため、生物学的同等性試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

JNS002（一般名：塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤；以下、本剤）の薬物動態学的検討は、国内では卵巣癌を含む各種固形癌患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（JNS002-JPN-01 試験）において実施した。また、外国では卵巣癌を含む各種固形癌患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（30-06 試験）、卵巣癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（30-22 試験）を含め、臨床試験計 10 試験（30-07 試験、30-14 試験、30-16 試験、30-17 試験、30-18 試験、30-29 試験、30-30 試験、30-37 試験）において実施されている。しかし、エイズ関連カポジ肉腫患者を対象とした 30-14 試験〔希少疾患用医薬品（効能：エイズ関連カポジ肉腫）申請時に提出済み〕を除き、各試験における薬物動態評価可能例数が少なかったため、個々の試験における薬物動態解析は実施されておらず、母集団薬物動態解析が実施されている。臨床試験成績の要約を以下に記載する。

(1) 国内試験成績

卵巣癌を含む各種固形癌患者 15 例を対象に実施した国内臨床第Ⅰ相試験（JNS002-JPN-01 試験）において、本剤 30、40 及び 50 mg/m²（用量レベル 1、2 及び 3）を 4 週間隔、約 1 mg/分の投与速度で静脈内投与したときの 1 コース目の未変化体 Doxorubicin 及び代謝物 Doxorubicinol の血漿中動態を検討した。また、4 週間隔でのコースの繰り返しによる蓄積性の有無を確認するため、2 コース目における投与前及び投与終了時の血漿中 Doxorubicin 及び Doxorubicinol 濃度を測定した。

ノンコンパートメントモデル解析の結果、本剤 30、40 及び 50 mg/m²を約 1 mg/分の投与速度で静脈内投与したときの 1 コース目における血漿中 Doxorubicin 濃度は平均でそれぞれ投与開始 1.78、3.03 及び 3.96 時間後に C_{max}；19.623、26.637 及び 34.892 µg/mL に達した。その後、平均で約 83 - 96 時間の長い t_{1/2z} で消失した。更に AUC は各用量レベルにおいてそれぞれ平均で 2491.9、3331.1 及び 4701.0 µg・hr/mL と大きな値を示した。このように、血漿中 Doxorubicin が長い t_{1/2z} や大きな AUC 値を示したのは、本剤の製剤学的特徴によるものと考えられる。すなわち、2.7.1 項に示したように、本剤は塩酸ドキソルビシンを N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt（以下、MPEG-DSPE）で覆われた STEALTH[®] リポソームに封入した製剤であり、網内系に取り込まれにくいことより、血漿中ではほとんどの Doxorubicin が遊離型 Doxorubicin ではなく、リポソーム封入型として存在する。その結果、従来の塩酸ドキソルビシン製剤に比べ、全身血中循環時間が延長し、血漿中 Doxorubicin が長い t_{1/2z} や大きな AUC 値を示したものと考えられた。

また、2 コース目の投与前において、血漿中に Doxorubicin が認められたが、その濃度は低く、またいずれの用量レベルにおいても蓄積率は約 1 であったことより、本剤 30 - 50 mg/m² を 4 週間隔で静脈内投与したときのコース間における血漿中 Doxorubicin の蓄積はないものと考えられた。

1-コンパートメントモデル解析により算出された 1 コース目の血漿中 Doxorubicin の C_{max} 及び AUC は 30 - 50 mg/m² の用量範囲において用量相関性が認められ、また CL、V_c 及び t_{1/2} の各薬物動態パラメータは用量にかかわらずほぼ一定であったことより、Doxorubicin の血漿中動態は 30 - 50 mg/m² の用量範囲において線形であると考えられた。なお、ノンコンパートメントモデル解析により算出された血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータについても同様の結果が得られた。

一方、血漿中 Doxorubicinol 濃度は、血漿中 Doxorubicin 濃度よりも低く、同一用量レベル内の被験者間のバラツキが大きく、また用量間においても一定の傾向は見られなかった。この原因として、先に示したように、本剤の製剤学的特徴が考えられる。すなわち、塩酸ドキソルビシンは STEALTH[®] リポソームに封入されているため、血漿中では遊離型 Doxorubicin として存在する割合が低く、その代謝物である Doxorubicinol の血漿中濃度も相対的に低くなるため、被験者間でのバラツキが生じやすいものと考えられる。実際、血漿中 Doxorubicinol 濃度は最高で 24.19 ng/mL であり、各被験者の多くの血漿中 Doxorubicinol 濃度は定量下限未満（<6.000 ng/mL）に近い濃度であり、定量による影響も含まれ、結果として被験者間のバラツキが生じ、用量間においても一定の傾向は認められなかったものと考えられた。

また、血漿中 Doxorubicinol 濃度は 2 コース目の投与終了時においても、そのほとんどが定量下限未満であったことより、Doxorubicin 同様、コース間における血漿中 Doxorubicinol の蓄積はないものと考えられた。

更に、本剤の薬物動態に及ぼす患者背景の影響について検討した結果、本剤投与時の Doxorubicin の血漿中動態に性差が認められるものの、その原因は体表面積の違いによるものであり、本剤が体表面積に基づいて投与されることを考慮すると、本影響は本剤使用上、問題とはならないと考えられた。

また、検討した固形癌の種類の種類内では、本剤投与時の Doxorubicin の血漿中動態に癌種による違いはないものと考えられた。

(2) 外国試験成績

外国では卵巣癌を含む各種固形癌患者を対象とした臨床第 I 相試験（30-06 試験）、卵巣癌患者を対象とした臨床第 II 相試験（30-22 試験）を含め、臨床試験計 10 試験（30-07 試験、30-14 試験、30-16 試験、30-17 試験、30-18 試験、30-29 試験、30-30 試験、30-37 試験；個々の試験の詳細は 2.7.2.2 項 表 2.7.2-9 参照）において実施されている。しかし、先述のとおり、エイズ関連カポジ肉腫患者を対象とした 30-14 試験〔希少疾患用医薬品（効能：エイズ関連カポジ肉腫）申請時に提出済み〕を除き、各試験における薬物動態評価可能例数が少なかったため、個々の試験における薬物動態解析が実施されておらず、以下の母集団薬物動態解析が実施された。

最初に実施した母集団薬物動態解析において、本剤の薬物動態は 10 - 60 mg/m² の用量範囲において、非線形性を示し、個体間変動要因として、主に V_c の違いが原因と考えられる癌種（エイズ関連カポジ肉腫とその他の癌種）による影響が認められた。そこで、エイズ関連カポジ肉腫患者を対象とした 30-14 試験成績（用量 10 - 20 mg/m²）を除き、30 mg/m² 以上の用量で得られた薬物動態成績（固形癌患者）に基づき再解析を実施した結果、検討した薬物動態成績は 1-コンパートメントモデルに適合し、ベイズ推定により求めた CL が用量により異なることより、国内臨床第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）同様、本剤 30 - 60 mg/m² の用量範囲における Doxorubicin の血漿中動態は線形であることが示唆された。

(3) 内因性要因に関する検討

1) 国内と外国の卵巣癌患者における試験成績の比較（民族差の検討）

国内臨床第 II 相試験（JNS002-JPN-02 試験）は外国承認取得適応症の一つである卵巣癌を対象に実施しているため、本比較検討は、国内試験（JNS002-JPN-01 試験）及び外国試験（30-22 試験）における卵巣癌患者での Doxorubicin の血漿中動態について実施した。各試験における卵巣癌患者の背景を表 2.5.3-1 に示す。

表 2.5.3-1. 各試験における卵巣癌患者の背景

試験	統計量	用量 (mg/m ²) (/コース)	投与時間 (分)	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	体表面積 (m ²)
国内試験（JNS002-JPN-01, n=6）	平均値	43.3	63.0	56.8	153.65	52.45	1.485
	標準偏差	10.3	17.1	6.2	5.54	7.55	0.108
	最小値	30	41	52	143.7	47.7	1.41
	最大値	50	83	69	159.8	67.5	1.70
外国試験（30-22, n=11）	平均値	49.1	65.0	65.9	—	65.84	1.691
	標準偏差	3.0	5.9	9.4	—	18.11	0.233
	最小値	40	60	46	—	43.0	1.35
	最大値	50	75	75	—	106.8	2.15

—：未報告

また、各試験における本剤の投与方法は以下のとおりである。

- ・ 国内試験：4週間（28日間）を1コースとし、各コースの1日目に静脈内投与した。投与速度は投与時の過敏反応発現リスクを考慮し、約1 mg/分とした。
- ・ 外国試験：3週間（21日間）を1コースとし、各コースの1日目に静脈内投与した。投与速度は初速を1 mg/分とし、有害事象等が見られない場合は、投与開始30分後以降、1時間で投与が完了するように、投与速度を上げた。

なお、各試験の1コース目（国内試験：投与終了240時間後まで、外国試験：投与終了96時間後まで）における個別の血漿中 Doxorubicin 濃度の測定値に基づき、血漿中 Doxorubicin 濃度推移に最もよく適合した1-コンパートメントモデルによる薬物動態解析を実施した。

各試験において、本剤 30, 40 又は 50 mg/m²を静脈内投与したときの卵巣癌患者（国内試験：6例、外国試験：9例）の1コース目（比較可能な投与終了96時間後まで）の血漿中 Doxorubicin 濃度推移（用量 50 mg/m²として正規化）を図 2.5.3-1 に、また本剤 50 mg/m²を静脈内投与したときの卵巣癌患者（国内試験：4例、外国試験：8例）の1コース目（比較可能な投与終了96時間後まで）の血漿中 Doxorubicin 濃度推移を図 2.5.3-2 に示す。また、各試験における薬物動態パラメータの比較を図 2.5.3-3 及び図 2.5.3-4 並びに表 2.5.3-2 に示す。なお、外国試験において、卵巣癌患者11例で採血が行われているが、2例において、1コース目の採血が行われていないため、1コース目の血漿中 Doxorubicin 濃度の比較は9例にて行った。また、薬物動態パラメータの比較においては、採血時点が不十分で薬物動態解析ができなかった1例を除き、8例にて行った。

国内試験における血漿中 Doxorubicin 濃度は外国試験における血漿中 Doxorubicin 濃度のバラツキの範囲内であった。

また、国内試験における血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータは外国試験における各薬物動態パラメータのバラツキの範囲内であり、また各薬物動態パラメータ間に統計学的に有意な差は認められなかった（t検定、有意水準；両側5%）。

以上の結果、国内と外国の卵巣癌患者における本剤静脈内投与時の Doxorubicin の血漿中動態に大きな差はなく、類似しているものと考えられた。

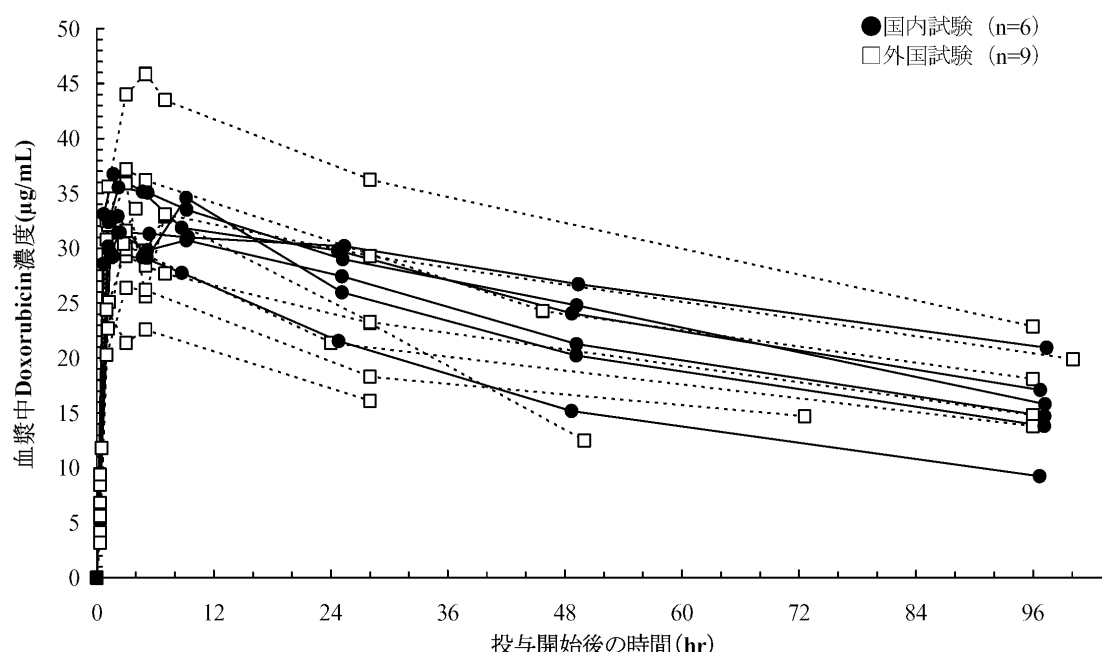


図 2.5.3-1. 国内試験（JNS002-JPN-01 試験）と外国試験（30-22 試験）において、卵巣癌患者に本剤 30, 40 又は 50 mg/m²を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度推移（用量 50 mg/m²として正規化，比較可能な投与終了96時間後までの比較）

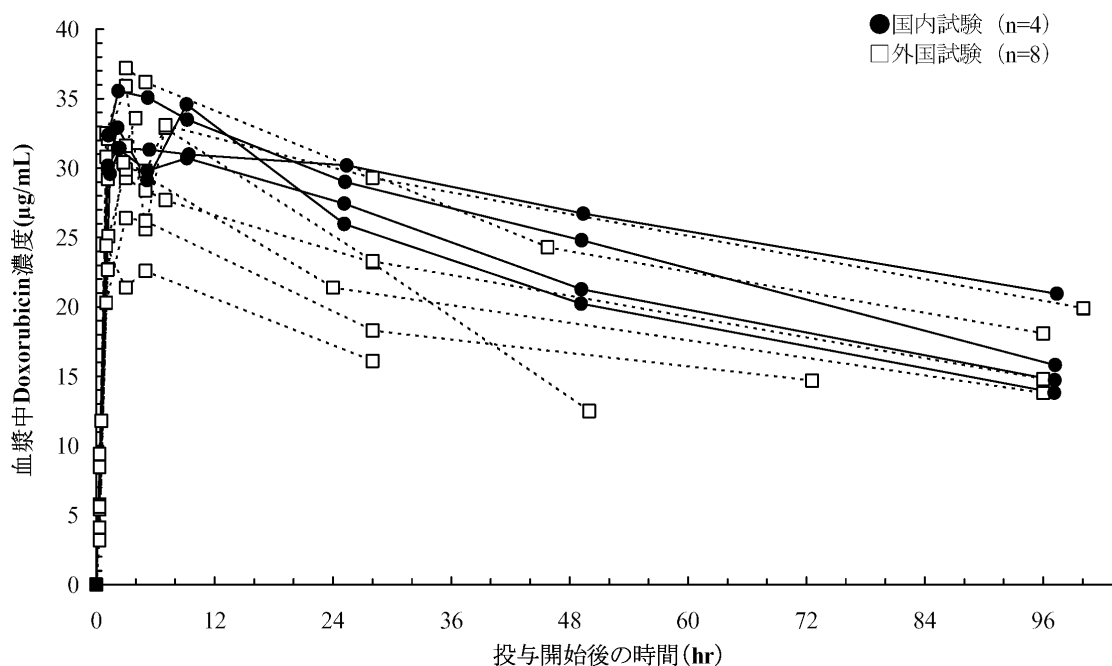


図 2.5.3-2. 国内試験（JNS002-JPN-01 試験）と外国試験（30-22 試験）において、卵巣癌患者に本剤 50 mg/m² を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度推移（比較可能な投与終了 96 時間後までの比較）

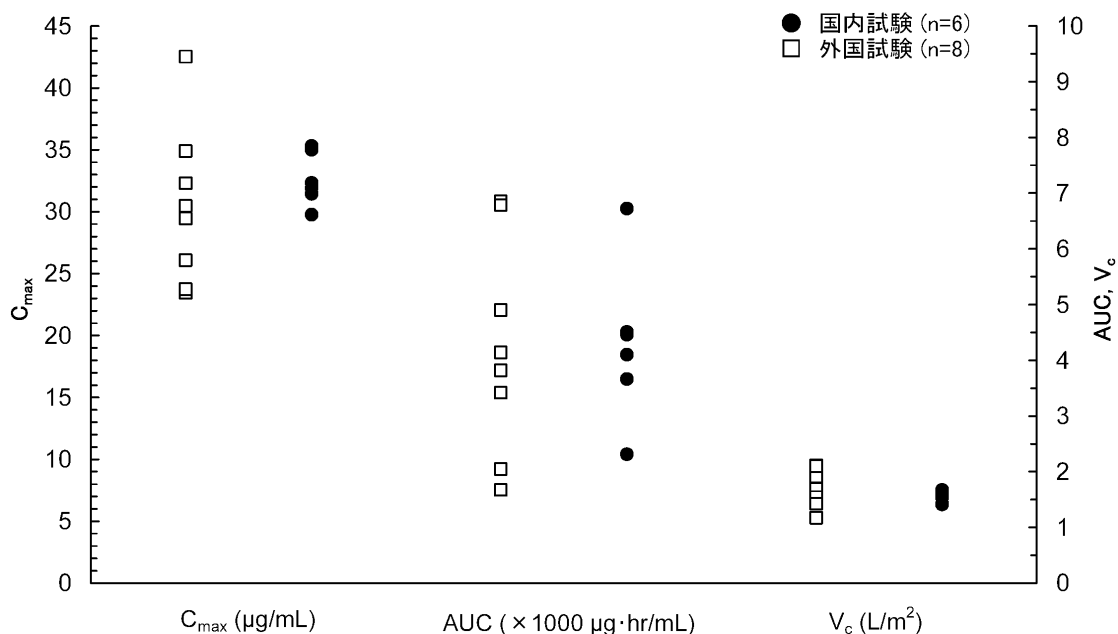


図 2.5.3-3. 国内試験（JNS002-JPN-01 試験）と外国試験（30-22 試験）において、卵巣癌患者に本剤 30, 40 又は 50 mg/m² を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ（C_{max}, AUC 及び V_c）の比較（C_{max} 及び AUC は用量 50 mg/m² として正規化したもの）

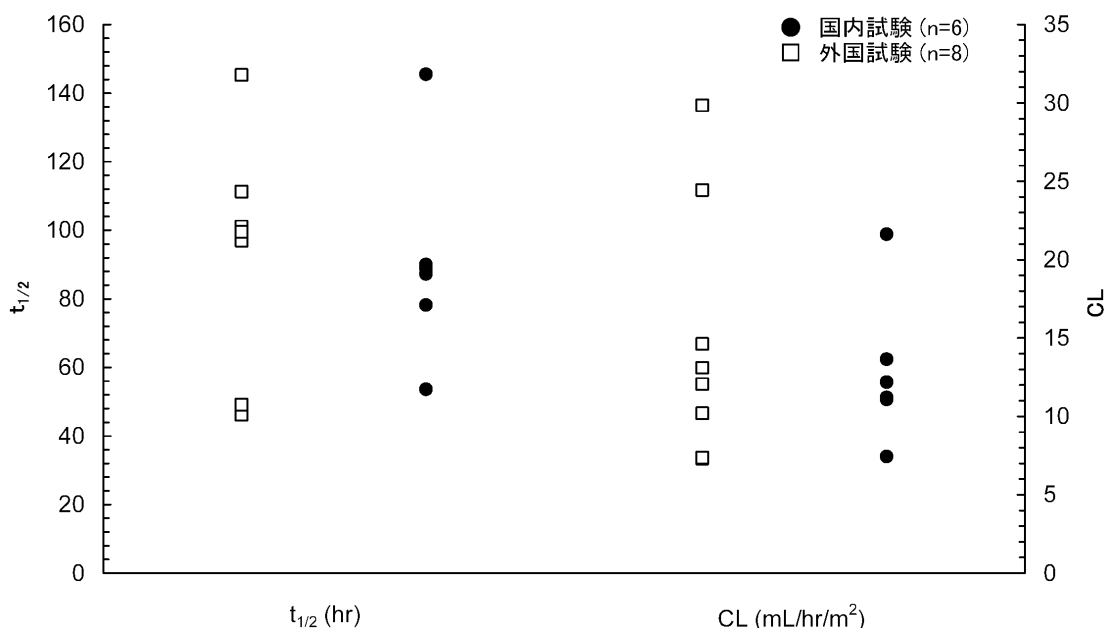


図 2.5.3-4. 国内試験（JNS002-JPN-01 試験）と外国試験（30-22 試験）において、卵巣癌患者に本剤 30, 40 又は 50 mg/m²を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ ($t_{1/2}$ 及び CL) の比較

表 2.5.3-2. 国内試験（JNS002-JPN-01 試験）と外国試験（30-22 試験）において、卵巣癌患者に本剤 30, 40 又は 50 mg/m²を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ	国内試験 (n=6)		外国試験 (n=8)		t 検定 (p 値)
C_{max} (µg/mL) ^a	32.625	± 2.146	30.368	± 6.356	0.3737
AUC (µg·hr/mL) ^a	4294.8	± 1437.1	4205.5	± 1927.1	0.9225
$t_{1/2}$ (hr)	90.58	± 30.18	93.31	± 32.34	0.8739
CL (mL/hr/m ²)	12.87	± 4.76	14.87	± 8.13	0.5751
V_e (L/m ²)	1.532	± 0.100	1.698	± 0.329	0.2114

a: 用量 50 mg/m² として正規化

2) 患者背景の違いによる影響

国内臨床第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）及び外国臨床試験における母集団薬物動態解析における検討結果を、要因ごとにまとめて、以下に要約する。

a) 体表面積の違いによる影響

国内及び外国において、体表面積の違いによる影響が認められたが、薬物動態パラメータの補正上の影響であること、また本剤が体表面積に基づき投与されることを考慮すると、本影響は本剤使用上、問題とはならないと考えられた。

b) 性別の違いによる影響

国内及び外国において、性別の違いによる影響が認められたが、国内では体表面積による薬物動態パラメータの補正上の影響であり、上記のとおり、本剤使用上、問題とはならないと考えられた。また、外国においては、 V_e への性別の影響が見られているが、母集団薬物解析の結果、男性の V_e が女性の 1.23 倍になる程度であり、その影響は小さく、臨床的意義はないと考えられた。なお、当該母集団薬物動態解析に用いた男性患者の半数以上（42 例/81 例）がエイズ関連カポジ肉腫患者（42 例全て男性）であることを考慮すると、下記の癌種の違いによる影響により、性別

の違いによる影響が認められた可能性が高いと考えられた。なお、本申請は卵巣癌を適応としており、性別の違いによる影響を危惧する必要はないと考えられる。

c) 癌種の違いによる影響

外国試験の母集団薬物動態解析の結果、主に V_c の違いが原因と考えられる癌種（エイズ関連カポジ肉腫とその他の癌種）による影響が認められた。一方、国内においては、上記の外国試験の母集団薬物動態解析結果と同様、検討した固形癌の種類の範囲内では、本剤投与時の Doxorubicin の血漿中動態に癌種による違いはないものと考えられた。

d) 人種の違いによる影響

外国において、人種の違いによる影響は検討されていないが、母集団薬物動態解析に用いた外国試験では、人種が不明である 30-29 試験を除き、各試験並びに試験全体において、白人が多いため、人種の違いによる影響は明確にできないが、本解析結果において、その他の要因以上の影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、国内試験（JNS002-JPN-01 試験）及び外国試験（30-22 試験）における卵巣癌患者での Doxorubicin の血漿中動態を比較検討した結果、両試験成績間に大きな差はなく、人種の違いによる影響はないものと考えられた。

e) その他の因子による影響

外国試験の母集団薬物動態解析において、ベイズ推定により求めた薬物動態パラメータと共変量〔年齢、体重、性別、クレアチニンクリアランス、総ビリルビン濃度及び癌種（疾患別、試験別）〕との関係を検討した結果、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、総ビリルビン濃度はモデルの改善となる共変量とはならなかったことより、これらの因子による Doxorubicin の血漿中動態への影響は大きくないと考えられた。

3) まとめ

以上に示したように、外国試験の母集団薬物動態解析結果より、本剤の薬物動態の個体間変動要因として、主に V_c の違いが原因と考えられる癌種（エイズ関連カポジ肉腫とその他の癌種）による影響が認められたが、卵巣癌患者同士の比較においては、本剤の薬物動態に差はないものと考えられた。また、外国本社においては、先に示した外国試験の母集団薬物動態解析において、エイズ関連カポジ肉腫患者を対象とした 30-14 試験成績を除き、30 mg/m² 以上の用量で得られた薬物動態成績（固形癌患者）に基づき再解析を実施した。その結果、検討した薬物動態成績は 1-コンパートメントモデルに適合し、ベイズ推定により求めた CL が用量により異なることより、本剤 30 - 60 mg/m² の用量範囲における Doxorubicin の血漿中動態は線形であることが示唆された。この結果は、国内試験と同様の結果であることより、同一癌種の範囲内における本剤の薬物動態の民族差はないものと考えられた。

(4) 外因性要因による影響

本剤は静脈内投与製剤であり、食事の影響や不適切な使用による影響を受けることはなく、またその製剤学的特性上、薬物相互作用が生じる可能性は非常に低いと考えられること〔本項 (6) 薬物相互作用の可能性 参照〕より、本剤の薬物動態が外因性要因（環境要因）による影響を受ける可能性は低いと考えられる。

(5) 特別な患者集団

年齢、性別、人種又は機能障害（肝臓、腎臓など）等の各種要因による本剤の薬物動態への影響を直接検討した試験成績は得られていないが、上記の内因性要因に関する検討結果より、これらの要因による影響は少ないと考えられる。

(6) 薬物相互作用の可能性

非臨床及び臨床試験において、薬物相互作用に関する直接的な検討は実施していない。しかし、本剤はその製剤学的特性上、循環血液中に長期間滞留するように、血漿中の遊離型 Doxorubicin 濃度が抑えられており、また遊離型 Doxorubicin も封入されていない塩酸ドキソルビシンを投与した場合と同じように、速やかに血漿中より消失するため（アドリアシン®注の添付文書参照）、急激な本剤からの Doxorubicin の漏出が生じない限り、封入される塩酸ドキソルビシンによる他剤との薬物相互作用が生じる可能性は非常に低いと考えられる。

また、生体内における本剤からの Doxorubicin の放出メカニズムについては現在解明されていないが、リポソームが天然原料で作られているため、ホスホリパーゼ等の炎症局所で活性化される酵素により徐々に分解され、リポソーム膜が崩壊し Doxorubicin の放出を防ぐバリアーがなくなり、Doxorubicin が腫瘍間質に放出され则认为されており、リポソームとの相互作用により、本剤からの Doxorubicin の漏出を加速する可能性がある薬剤はないものと考えられる。なお、本剤に封入される塩酸ドキソルビシンについては、アドリアシン®注の添付文書において、薬物動態学的相互作用に関する記述はない。

2.5.4 有効性の概括評価

Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）患者に対する JNS002（塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤；以下，本剤）の有効性評価は，国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験），及び，国内において実施していない第Ⅲ相試験で，外国で実施された 2 試験のうち，目標症例数を満たし，治験が完了した 30-49 試験成績を評価資料として行った。その他，国内でも実施している第Ⅱ相試験であり外国において実施された 30-22 試験，30-47 試験，30-47E 試験と，目標症例数未達で治験が中止された 30-57 試験成績を参考資料とした。各治験の概略を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1. 各治験の概略

治験番号	実施施設数 (実施国)	実施状況 (登録例数)	治験の相 種類	治験の主目的	用法・用量	対象
JNS002-JPN-02 試験	31 施設 (日本)	完了 2005 年 1 月 ■ 日～ 20■ 年 ■ 月 ■ 日 (74 例)	第Ⅱ相, 多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	JNS002 の奏効率 (CR+PR)	1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週間 隔。2 コース以上投与。	白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌, 原発性卵管癌, 腹膜癌) 患者
30-49 試験	104 施設 (米国及び EU 諸国等)	完了 1997 年 5 月 ■ 日～ 20■ 年 ■ 月 ■ 日 (481 例)	第Ⅲ相, 多施設共同, 非盲検, ランダム化, 並行群間, 実薬対照・比較対照試験	JNS002 群とトボ テカン群の OS の 比較	JNS002 群: 1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週間隔。最長 1 年間投 与。 トボテカン群: 1 日 1 回 1.5 mg/m ² を 5 日間連続投与し, それを 3 週間隔。最長 1 年間 投与。	白金製剤を基本とした 1 次化学療法の治 療歴を有する上皮性卵巣癌患者
30-22 試験	2 施設 (米国)	完了 1994 年 9 月 ■ 日～ 19■ 年 ■ 月 ■ 日 (35 例)	第Ⅱ相, 多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	JNS002 の奏効率 (CR+PR)	1 日 1 回 50 mg/m ² を 3 週間 隔。3 コース以上投与。	白金製剤及びパクリタキセルを基本とし た化学療法のいずれにも無効の上皮性卵 巣癌患者
30-47 試験	24 施設 (米国)	完了 19■ 年 ■ 月 ■ 日～ 19■ 年 ■ 月 ■ 日 (123 例)	第Ⅱ相, 多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	JNS002 の奏効率 (CR+PR)	1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週間 隔。6 コース投与。	白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とす る化学療法に難治性かつトボテカンによ る化学療法が無効な局所進行又は転移性 上皮性卵巣癌患者
30-47E 試験	14 施設 (EU 諸国)	完了 19■ 年 ■ 月 ■ 日～ 19■ 年 ■ 月 ■ 日 (62 例)	第Ⅱ相, 多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	JNS002 の奏効率 (CR+PR)	1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週間 隔。6 コース投与。	白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とす る化学療法に難治性の局所進行又は転移 性上皮性卵巣癌患者
30-57 試験	33 施設 (EU 諸国)	中止 ^a 19■ 年 ■ 月 ■ 日～ 20■ 年 ■ 月 ■ 日 (217 例)	第Ⅲ相, 多施設共同, 非盲検, ランダム化, 並行群間, 実薬対照・比較対照試験	JNS002 群とパク リタキセル群の TTP の比較 ^b	JNS002 群: 1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週間隔。最長 1 年間投 与。 パクリタキセル群: 1 日 1 回 175 mg/m ² を 3 週間隔。最長 1 年間投与。	白金製剤を基本とした 1 次化学療法の治 療歴を有する上皮性卵巣癌患者

(M2.7.6.2/30-49試験 表2.7.6.2-1, M2.7.6.3/30-57試験 表2.7.6.3-1, M2.7.6.10/JNS002-JPN-02試験 表2.7.6.10-1, M2.7.6.5/30-47試験 表2.7.6.5-1, M2.7.6.6/30-47E試験 表2.7.6.6-1, M2.7.6.7/30-22試験 表2.7.6.7-1より引用)

^a 治験実施中に対照薬であるパクリタキセルが卵巣癌に対する 1 次化学療法として欧州医薬品審査庁に承認を受けたため、症例集積が難しくなり 19■ 年 ■ 月 ■ 日に新規登録を終了した。

^b 有効性に関しては、OS 解析のみ行った。

CR : Complete Response ; 完全奏効, PR : Partial Response ; 部分奏効, OS : Overall Survival ; 全生存期間, TTP : Time to Progression ; 無増悪期間

2.5.4.1 治験デザイン

有効性評価に用いた各治験の治験デザインの概要について、以下に記載する（各治験デザインの詳細は 2.7.3.2 項及び 5.3.5 項参照）。

2.5.4.1.1 国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験^{評価資料 5.3.5.2.1}）

白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）患者を対象に，最良総合効果（奏効率）を指標に評価し，安全性，奏効までの期間，奏効期間を検討することを目的として実施した，多施設共同非ランダム化非盲検試験である。

対象は，白金製剤を含む 1 次化学療法が施行され，1) 本剤を 2 次化学療法として使用する場合，初回の白金製剤の最終投与日から増悪までの期間（Platinum Free Interval；以下，PtFI）が 12 ヶ月以内の患者（初回の白金製剤を含む化学療法に対する Best response が疾患進行；PD の患者は除く），又は，2) 本剤を 3 次化学療法として使用する患者とした。なお，本治験において，1 次化学療法施行後，PtFI が 6 ヶ月以上，12 ヶ月以内の被験者群を 2nd-line の Platinum sensitive な被験者群（以下，Pt-S 群），また，1 次化学療法施行後，PtFI が 6 ヶ月未満の被験者（1 次化学療法に対する Best response が PD の患者は除く）又は 2 次化学療法施行後の被験者群を 2nd-line の Platinum resistant な被験者及び 3rd-line の被験者群（以下，Pt-R 群）と定義した。

本剤 50 mg/m² を 4 週間隔で静脈内投与した。これを 1 コースとし，中止基準に該当しない限り，2 コース以上投与した。

有効性主要評価項目は，奏効率〔完全奏効（Complete Response；以下，CR）+部分奏効（Partial Response；以下，PR）〕とし，有効性解析対象例全例における奏効率の点推定値及びその両側 95%信頼区間（Confidence Interval；以下，CI）を算出した。また，Pt-S 群，Pt-R 群に分けて，奏効率の点推定値及びその両側 90% CI を算出した。有効性副次評価項目は，最良総合効果が CR，PR のいずれかである被験者の奏効までの期間，奏効期間，最良総合効果が CR，PR，安定；SD のいずれかである状態の持続期間，無増悪期間（Time to Progression；以下，TTP），全生存期間（Overall Survival；以下，OS）等とした。

本治験の開始当初は Pt-R 群及び Pt-S 群の最小必要症例数をそれぞれ 52 例及び 14 例とし，各群とも最小必要症例数以上を収集することとして本治験全体の目標症例数を 66 例とし，両群併せて得られた奏効率の 95%CI の下限が閾値奏効率である 5%を超えた場合，本剤は抗腫瘍効果を有するものと判断することとしていた。しかし，20 年 月 日の治験実施計画書第 2 版改訂において，Pt-R 群及び Pt-S 群の最小必要症例数をそれぞれ 59 例及び 18 例，目標症例数をそれぞれ 60 例及び 20 例として本治験全体の目標症例数を 80 例とし，Pt-R 群において奏効率の両側 90% CI の下限が閾値奏効率である 5%を超えた場合，本剤は Pt-R 群に対し抗腫瘍効果を有するものと判断し，Pt-S 群において奏効率の両側 90% CI の下限が閾値奏効率である 5%を超えた場合，本剤は Pt-S 群においても無効な薬剤ではないと判断し，更に，両群併せて得られた奏効率の 95% CI の下限が閾値奏効率である 5%を超えた場合，本剤は抗腫瘍効果を有するものと判断することに変更した。変更した理由としては，本治験開始当初は対象患者が少ない癌種であることを考慮し，片側有意水準 10%として各群の最小必要症例数を設定し，両群合わせた奏効率により本治験薬の抗腫瘍効果を評価するデザインとしていたが，片側有意水準 5%として各群の最小必要症例数を設定することにより，本治験全体の被験者群に対する本剤の抗腫瘍効果に加え，Pt-R 群及び Pt-S 群それぞれに対しても本剤の抗腫瘍効果を検証可能とするためである。

なお，2005 年 10 月 31 日に開催された「第 6 回未承認薬使用問題検討会議」の本剤についての討議結果として，外国の治験成績及び現在進められている国内第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）成績を基に，早期の承認申請がなされるべきであるとの結論に至り，早期の承認申請を行うよう要望を受けた。症例登録状況は 20 年 月 日時点で Pt-S 群が 11 例，Pt-R 群が 63 例であり，Pt-S 群は目標症例数（目標症例数：Pt-S 群 20 例，Pt-R 群 60 例）に到達していない状況であったが，対象患者が非常に少ないことから予定治験実施期間内での症例集積は困難と判断した。早期申請を行うため Pt-R 群の目標症例が集積された 20 年 月 日をもって Pt-S 群の症例登録も終了した。

2.5.4.1.2 外国第Ⅲ相試験（30-49 試験^{評価資料 5.3.5.1.1}）

白金製剤を基本とした 1 次化学療法の治療歴を有する上皮性卵巣癌の患者を対象に、JNS002 及びトポテカンの有効性及び安全性を比較することを目的として実施した、多施設共同ランダム化非盲検比較試験である。本試験は、1997 年 5 月 ■ 日より米国及び EU 諸国等において実施され、2003 年 5 月 5 日にデータベースが固定され集計された。

対象は、疾患の再発又は進行が認められ、白金製剤を基本とした 1 次化学療法が無効であり、本剤又は本試験の対照薬のトポテカンで 2 次化学療法として使用する患者とした。

被験者のランダム化割付けは、白金製剤感受性及び bulky disease の有無を層別化因子として、両群 1:1 になるよう実施した。白金製剤感受性の定義としては、白金製剤を基本とした 1 次化学療法に奏効が認められ、かつ治療終了後の無病期間が 6 ヶ月を超えた被験者を「Platinum sensitive 被験者」とし、治療期間中に疾患進行がみられた被験者、白金製剤を基本とした 1 次化学療法により SD であった被験者、あるいは治療終了後 6 ヶ月以内に疾患が再発した被験者を「Platinum refractory 被験者」とした。また、bulky disease の定義としては、長径が 5 cm を超える病巣を有する被験者とした。

JNS002 群に割り付けられた被験者には、本剤 50 mg/m²を 4 週間隔で静脈内投与した。トポテカン群に割り付けられた被験者には、1.5 mg/m²を 5 日間連続投与し、それを 3 週間間隔で静脈内投与した。JNS002 群、トポテカン群ともに、疾患が進行しない限り、最長 1 年間投与を継続するものとした。また、試験による治療の継続が被験者にとって有益であると試験責任医師が判断し、かつ試験依頼者の承諾が得られた場合は、必要に応じて治療期間の延長を可能とした。更に、多くの試験施設で当該患者集団に適用している標準的治療法に従い、試験開始 6 ヶ月後（本剤の 6 コース又はトポテカンの 8 コース終了後）に、被験者の意思による試験中止の選択肢が与えられ、試験が中止された場合は、同被験者の試験は完了したとみなした。

有効性主要評価項目は OS とし、有効性副次評価項目は、無増悪生存期間（Progression-Free Survival: 以下、PFS）、TTP、奏効率（CR+PR）、奏効までの期間、奏効期間とした。各投与群における OS、PFS、及び TTP は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。2 治療群は、層別化ログランク検定を主要解析として比較した。ハザード比（Hazard Ratio: 以下、HR）とその両側 95% CI を算出した。HR が 1 を超える場合、JNS002 群の有効性がトポテカン群より高いことを意味する。人口統計学的特性及びベースラインにおける疾患特性が影響を及ぼす可能性を評価するため、Cox 回帰分析を実施した。奏効率に関する 2 群間の比較は、白金製剤感受性及び bulky disease の有無を層別化因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 解析を用いて実施した。2 群間の奏効率の差も、両側 95% CI を用いて実施した。これらの解析で用いた統計学的検定はすべて両側検定であった。群間差及び相互作用に関する有意水準は、それぞれ 5%及び 10%とした。

2.5.4.1.3 外国第Ⅱ相試験（30-22 試験^{参考資料 5.3.5.2.4}）

上皮性卵巣癌患者における本剤の薬物動態を検討すること、白金製剤及びパクリタキセルを基本とした化学療法のいずれにも無効の上皮性卵巣癌患者に対する本剤の奏効率を明らかにすること、また、本剤の安全性及び忍容性を確認することを目的として実施した、多施設共同非ランダム化非盲検試験である。本試験は、1994 年 9 月 ■ 日から 19 ■ 年 ■ 月 ■ 日まで米国において実施された。

対象は、1 次化学療法後の再発又は難治性の上皮性卵巣癌患者、すなわちシスプラチン（又はカルボプラチン）+パクリタキセル併用療法又は白金製剤及びパクリタキセルを基本とした各 1 種類の化学療法が無効であり、本剤を 2 次以降の化学療法として使用する患者とした。

本剤 50mg/m²を 3 週間隔で静脈内投与した。本剤は疾患が進行しない限り、3 コース以上投与するものとした。

有効性主要評価項目は、奏効率（CR+PR）とし、有効性副次評価項目は、奏効までの期間、奏効期間、TTP 及び OS とした。

2.5.4.1.4 外国第Ⅱ相試験（30-47 試験^{参考資料 5.3.5.2.2)}

白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とする化学療法、かつトポテカンによる化学療法に難治性の、局所進行又は転移性上皮性卵巢癌患者における本剤の奏効率、奏効までの期間、奏効期間、TTP、OS 及び安全性を評価すること、また、卵巢癌患者に対する健康関連 QOL (Health-related Quality of Life ; 以下、HQL) 質問票の使用に関するパイロットデータと情報を収集し、ベースラインと比較した治療期間中の被験者の変化を観察して、本試験における本剤の HQL への影響を測定することを目的として実施した、多施設共同非ランダム化非盲検試験である。本試験は、19■年■月より米国において実施され、19■年■月■日時点で ALZA Corporation (以下、ALZA 社) が保有する全情報について解析された。

対象は、2 又は 3 レジメンの細胞毒性を有する化学療法の治療歴があり、白金製剤及びタキサン系薬剤に難治性で、本剤を 3 次又は 4 次化学療法として使用する患者とした。試験実施計画書の第 2 回改訂により、前治療の細胞毒性を有する化学療法の規定にトポテカンを追加し、トポテカンが奏効しないことを患者の条件に加えた。したがって、白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とする化学療法、並びにトポテカンの治療歴があることが適格性の条件となった。

本剤 50 mg/m² を 4 週間隔で静脈内投与した。これを 1 コースとし、6 コース又は疾患の進行若しくは用量制限毒性 (Dose-Limiting Toxicity ; 以下、DLT) が認められるまで投与した。

有効性主要評価項目は、奏効率 (CR+PR) とし、有効性副次評価項目は、奏効までの期間、奏効期間、TTP 及び OS とした。

2.5.4.1.5 外国第Ⅱ相試験（30-47E 試験^{参考資料 5.3.5.2.3)}

白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とする化学療法に難治性の局所進行又は転移性上皮性卵巢癌患者における本剤の奏効率、奏効までの期間、奏効期間、TTP、OS 及び安全性を評価することを目的として実施した、多施設共同非ランダム化非盲検試験である。本試験は、19■年■月より EU 諸国において実施され、19■年■月■日時点で ALZA 社が保有する全情報について解析された。

対象は、2 又は 3 レジメンの細胞毒性を有する化学療法の治療歴があり、白金製剤及びタキサン系薬剤に難治性で、本剤を 3 次又は 4 次化学療法として使用する患者とした。

本剤 50 mg/m² を 4 週間隔で静脈内投与した。これを 1 コースとし、6 コース又は疾患進行若しくは DLT が認められるまで投与した。

有効性主要評価項目は、奏効率 (CR+PR) とし、有効性副次評価項目は、奏効までの期間、奏効期間、TTP 及び OS とした。

2.5.4.1.6 外国第Ⅲ相試験（30-57 試験^{参考資料 5.3.5.1.2)}

白金製剤を基本とした 1 次化学療法の治療歴を有する上皮性卵巢癌の患者を対象に、本剤及びパクリタキセルの有効性及び安全性を比較することを目的として実施した、多施設共同ランダム化非盲検比較試験である。本試験は、19■年■月■日より EU 諸国において実施された。

対象は、疾患の再発又は増悪が認められ、白金製剤を基本とした 1 次化学療法が無効であり、本剤又は本試験の対照薬のパクリタキセルを 2 次化学療法として使用する患者とした。

被験者のランダム化割付けは、白金製剤感受性及び bulky disease の有無を層別化因子として実施した。白金製剤感受性の定義としては、白金製剤を基本とした 1 次化学療法に奏効が認められ、かつ治療終了後の無病期間が 6 ヶ月を超えた被験者を「Platinum sensitive 被験者」とし、治療期間中に疾患進行がみられた被験者、白金製剤を基本とした 1 次化学療法に SD であった被験者、あるいは治療終了後 6 ヶ月以内に疾患が再発した被験者を「Platinum refractory 被験者」とした。また、bulky disease の定義としては、長径が 5cm を超える病巣を有する被験者とした。

JNS002 群に割り付けられた被験者には、本剤 50 mg/m²を 4 週間隔で静脈内投与した。パクリタキセル群に割り付けられた被験者には、パクリタキセル 175 mg/m²を 3 週間隔で静脈内投与した。パクリタキセル群のすべての被験者には、パクリタキセル投与に先立ちコルチコステロイド、抗ヒスタミン薬及び H₂受容体拮抗薬の前投与を行うこととした。JNS002 群及びパクリタキセル群ともに、疾患が増悪しない限り最長 1 年間投与を継続した。

有効性主要評価項目は TTP とし、有効性副次評価項目は、奏効率、奏効までの期間、奏効期間、OS 及び HQL とした。これらの解析で用いる統計学的検定は、TTP を除くいずれの変数に関しても、両側検定とするものと計画した。群間差及び相互作用に関する有意水準は、いずれの変数に関しても、計画した中間解析 2 回に関して調整を行った上で、それぞれ 5% 及び 10% とした。各群における事象発現までの時間の分布は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。2 群間の比較には、主要解析として層別化ログランク検定を用いた。

本治験は、EU 諸国 33 施設にて実施したが、試験実施中に対照薬であるパクリタキセルが卵巣癌に対する初回治療として欧州医薬品審査庁で承認を受けたため、症例集積が難しくなり 19 年 月 日、217 例を集積した時点で新規登録を中止した。有効性評価に関して Oncology Division と話し合い、その合意に基づき OS のみが評価の対象となった。

2.5.4.2 抗腫瘍効果判定基準

奏効率を指標とした抗腫瘍効果に関しては、国内で実施した JNS002-JPN-02 試験においては「固形癌治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン)」日本語訳 JCOG 版を用いて、外国で実施した治験 (30-22 試験, 30-47 試験, 30-47E 試験, 30-49 試験) においては Southwest Oncology Group (以下, SWOG) を用いて、各治験実施計画書で有効性評価に関する種々の定義を規定した。抗腫瘍効果判定に関する各治験の定義を 2.7.3 の表 2.7.3.1.2-3 に示す。

2.5.4.3 治験結果

2.5.4.3.1 対象患者集団

2.5.4.3.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの特性

各治験における人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.5.4.3.1.1-1 に示す。国内における上皮性卵巣癌患者は 50 - 75 歳に分布するとされており¹⁾、JNS002-JPN-02 試験においても年齢の中央値 (範囲) は 57.0 歳 (32 - 76 歳) であった。外国において実施された治験においても同様の傾向が認められた。組織型について、漿液性は上皮性卵巣癌のうち最も高頻度で、国内における割合は約 50% を占めるとされている¹⁾。漿液性の割合は JNS002-JPN-02 試験において 66.2% と最も高頻度でみられた組織型であった。なお、明細胞においては、JNS002-JPN-02 試験において 10.8% と、外国において実施された治験と比較して、高頻度でみられた。初回診断時の FIGO 分類及び腫瘍の分化度もいずれの治験も同様の傾向が認められた。

表 2.5.4.3.1.1-1. 各試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性

項目	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	30-22 試験	30-47 試験	30-47E 試験	30-57 試験
	(N=74) n (%)	(N=239) n (%)	(N=35) n (%)	(N=122) n (%)	(N=62) n (%)	(N=108) n (%)
年齢：歳						
平均値	58.1 ± 11.1	59.2 ± 11.3	62.5 ± 8.95	60.7 ± 11.59	54.7 ± 12.06	58.4 ± 10.36
±標準偏差						
中央値	57.0	60.0	65.0	61.0	53.0	60.5
範囲	32 – 76	27 – 87	46 – 78	34 – 85	22 – 80	27 – 80
組織型						
漿液性	49 (66.2)	145 (60.7)	23 (65.7)	78 (63.9)	35 (56.5)	29 (26.9)
粘液性	1 (1.4)	6 (2.5)	1 (2.9)	5 (4.1)	1 (1.6)	0 (0.0)
類内膜	8 (10.8)	11 (4.6)	2 (5.7)	11 (9.0)	2 (3.2)	0 (0.0)
明細胞	8 (10.8)	9 (3.8)	0 (0.0)	3 (2.5)	2 (3.2)	0 (0.0)
その他	8 (10.8)	68 (28.5)	9 (25.7)	25 (20.5)	22 (35.5)	79 (73.1)
初回診断時の FIGO 分類						
I 期	7 (9.5)	11 (4.6)	1 (2.9)	7 (5.7)	6 (9.7)	10 (9.3)
II 期	1 (1.4)	13 (5.4)	3 (8.6)	8 (6.6)	2 (3.2)	11 (10.2)
III 期	50 (67.6)	175 (73.2)	21 (60.0)	82 (67.2)	44 (71.0)	64 (59.3)
IV 期	16 (21.6)	40 (16.7)	10 (28.6)	25 (20.5)	9 (14.5)	22 (20.4)
分類なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.9)
腫瘍の分化度						
高分化型	5 (6.8)	4 (1.7)	1 (2.9)	2 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)
中分化型	8 (10.8)	16 (6.7)	3 (8.6)	7 (5.7)	11 (17.7)	1 (0.9)
低分化型	19 (25.7)	53 (22.2)	15 (42.9)	30 (24.6)	21 (33.9)	12 (11.1)
分化型不明	42 (56.8)	125 (52.3)	16 (45.7)	82 (67.2)	28 (45.2)	28 (25.9)
明記されず	0 (0.0)	41 (17.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	67 (62.0)

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-4, M2.7.6.3/30-57 試験 表 2.7.6.3-4, M2.7.6.4/JNS002-JPN-02 試験 表 2.7.6.4-5, M2.7.6.5/30-47 試験 表 2.7.6.5-5, M2.7.6.6/30-47E 試験 表 2.7.6.6-5, M2.7.6.7/30-22 試験 表 2.7.6.7-5 表 2.7.6.7-9 より引用)

比較試験である 30-49 試験及び 30-57 試験について、JNS002 群及び対照薬群の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.5.4.3.1.1-2 及び表 2.5.4.3.1.1-3 に示した。30-49 試験、30-57 試験ともに JNS002 群及び対照薬群の間で同様であった。

表 2.5.4.3.1.1-2. 30-49 試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性

	JNS002 群	トポテカン群
	(N=239)	(N=235)
項目	n (%)	n (%)
年齢：歳		
平均値±標準偏差	59.2 ± 11.3	59.9 ± 11.4
中央値	60.0	60.0
範囲	27 – 87	25 – 85
組織型		
漿液性	145 (60.7)	130 (55.3)
粘液性	6 (2.5)	9 (3.8)
類内膜	11 (4.6)	15 (6.4)
明細胞	9 (3.8)	10 (4.3)
その他	68 (28.5)	71 (30.2)
初回診断時の FIGO 分類		
I 期	11 (4.6)	15 (6.4)
II 期	13 (5.4)	8 (3.4)
III 期	175 (73.2)	164 (69.8)
IV 期	40 (16.7)	48 (20.4)
分類なし	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍の分化度		
高分化型	4 (1.7)	3 (1.3)
中分化型	16 (6.7)	13 (5.5)
低分化型	53 (22.2)	72 (30.6)
分化型不明	125 (52.3)	110 (46.8)
明記されず	41 (17.2)	37 (15.7)

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-4 より引用)

表 2.5.4.3.1.1-3. 30-57 試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性

	JNS002 群	パクリタキセル群
	(N=108)	(N=108)
項目	n (%)	n (%)
年齢：歳		
平均値±標準偏差	58.4 ± 10.36	59.9 ± 10.79
中央値	60.5	61.0
範囲	27 – 80	20 – 78
組織型		
漿液性	29 (26.9)	24 (22.2)
粘液性	0 (0.0)	1 (0.9)
類内膜	0 (0.0)	0 (0.0)
明細胞	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	79 (73.1)	83 (76.9)
初回診断時の FIGO 分類		
I 期	10 (9.3)	10 (9.3)
II 期	11 (10.2)	8 (7.4)
III 期	64 (59.3)	77 (71.3)
IV 期	22 (20.4)	13 (12.0)
分類なし	1 (0.9)	0 (0.0)
腫瘍の分化度		
高分化型	0 (0.0)	0 (0.0)
中分化型	1 (0.9)	6 (5.6)
低分化型	12 (11.1)	13 (12.0)
分化型不明	28 (25.9)	24 (22.2)
明記されず	67 (62.0)	65 (60.2)

(M2.7.6.3/30-57 試験 表 2.7.6.3-4 より引用)

2.5.4.3.1.2 前化学療法の概要

JNS002-JPN-02 試験において、化学療法無治療期間の中央値は 4.9 カ月（範囲 0.9 – 93.1 カ月）であった。また、白金製剤無治療期間の中央値は 8.8 カ月（範囲 0.9 – 93.1 カ月）であった。前化学療法（白金製剤及びタキサン系薬剤）の内容は、1 次化学療法としてカルボプラチンが 67 例（90.5 %）、パクリタキセルが 53 例（71.6 %）、シスプラチンが 16 例（21.6 %）、ドセタキセル水和物が 17 例（23.0 %）に施行されていた。多くの被験者で白金製剤及びタキサン系薬剤が施行されていた。また、2 次化学療法が施行された 51 例では、カルボプラチンが 24 例（32.4 %）、パクリタキセルが 23 例（31.1 %）、ドセタキセル水和物が 7 例（9.5 %）、シスプラチンが 6 例（8.1 %）に投与されていた。

30-49 試験において、再発が認められた被験者は、通常、白金製剤（シスプラチン、カルボプラチン又は両方）及びパクリタキセルの併用又は逐次投与歴があった。被験者のアントラサイクリン系薬剤及びパクリタキセル・白金製剤による治療歴を表 2.5.4.3.1.2-1 に示す。すべての被験者は、標準的な白金製剤を基本とした 1 次化学療法を受けていた。進行卵巣癌患者は、稀に 1 次化学療法としてアントラサイクリン系薬剤の投与を受け、アントラサイクリン系薬剤の治療歴があった被験者は、JNS002 群に 11 例（4.6 %）及びトポテカン群に 19 例（8.1 %）であった。

表 2.5.4.3.1.2-1. 30-49 試験の前治療

	JNS002 群 (N = 239) n (%)	トポテカン群 (N = 235) n (%)
前化学療法の種類		
白金製剤とタキサン系薬剤の併用	176(73.6)	170(72.3)
白金製剤と非タキサン系薬剤の併用	6(2.5)	13(5.5)
白金製剤のみ	57(23.8)	52(22.1)
前化学療法の白金製剤療法の種類		
カルボプラチンのみ	145(60.7)	145(61.7)
シスプラチンのみ	68(28.5)	61(26.0)
両方	26(10.9)	29(12.3)
前化学療法の アントラサイクリン系薬剤の治療歴		
有	11(4.6)	19(8.1)
無	228(95.4)	216(91.9)

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-5 より引用)

30-22 試験において、化学療法無治療期間の中央値は 2.10 カ月（範囲 0.5 - 15.6 カ月）であった。前化学療法レジメン数は、14 例（40.0 %、14/35 例）が 2 レジメン、13 例（37.1 %、13/35 例）が 3 レジメン以上、8 例（22.9 %、8/35 例）が 1 レジメンの化学療法を受けていた。

30-47 試験において、本剤を投与された 122 例のすべての被験者は、白金製剤及びパクリタキセルを基本とする前化学療法を受けていた。化学療法無治療期間の中央値は 1.5 カ月（範囲 0.6 - 18.9 カ月）であった。また、白金製剤無治療期間の中央値は 7.6 カ月（範囲 0.6 - 63.1 カ月）であった。63 例（51.6 %、63/122 例）が 2 レジメン、46 例（37.7 %、46/122 例）が 3 レジメン、13 例（10.7 %、13/122 例）が 1 レジメンの前化学療法を受けていた。

30-47E 試験において、本剤を投与された 62 例のすべての被験者は、白金製剤及びパクリタキセルを基本とする前化学療法を受けていた。化学療法無治療期間の中央値は 2.6 カ月（範囲 0.7 - 15.2 カ月）であった。また、白金製剤無治療期間の中央値は 7.6 カ月（範囲 0.7 - 31.2 カ月）であった。41 例（66.1 %、41/62 例）が 2 レジメン、11 例（17.7 %、11/62 例）が 3 レジメン、10 例（16.1 %、10/62 例）が 1 レジメンの前化学療法を受けていた。

30-57 試験において、被験者のアントラサイクリン系薬剤及び白金製剤による治療歴を表 2.5.4.3.1.2-2 に示す。2 群間の前治療歴は類似していた。

表 2.5.4.3.1.2-2. 30-57 試験の前治療

	JNS002 群 (N=108) n (%)	パクリタキセル群 (N=108) n (%)
前化学療法の種類		
カルボプラチンのみ	63 (58.3)	58 (53.7)
シスプラチンのみ	35 (32.4)	39 (36.1)
両方	10 (9.3)	10 (9.3)
どちらも無し	0 (0.0)	1 (0.9)
前化学療法の アントラサイクリン系薬剤の治療歴		
有	10 (9.3)	15 (13.9)
無	98 (90.7)	93 (86.1)

(M2.7.6.3/30-57 試験 表 2.7.6.3-5 より引用)

パクリタキセルの治療歴を有する患者を除外基準に設定していた 30-57 試験を除き、全治験を通して、多くの被験者は前化学療法として白金製剤及びタキサン系薬剤の治療を受けており、市販後に本剤の使用が予想される患者集団とおおむね一致すると考えられた。

2.5.4.3.2 部分集団の定義

2.5.4.3.3.1 項、2.5.4.3.4.1 項、2.5.4.3.5.1 項に抗腫瘍効果、TTP 及び OS に関する部分集団についての結果を記載している。部分集団は白金製剤又はタキサン系薬剤の感受性毎に表 2.5.4.3.2-1 に基づいて定義されている。

表 2.5.4.3.2-1. 部分集団の定義

白金製剤感受性	治験名	各治験での名称	定義
白金製剤に感受性が高い患者集団	JNS002-JPN-02 試験	Pt-S 群	白金製剤を基本とした 1 次化学療法施行後、PtFI が 6 ヶ月以上、12 ヶ月以内の被験者
	30-49 試験	Platinum sensitive 群	白金製剤を基本とした 1 次化学療法に奏効が認められ、かつ治療終了後の無病期間が 6 ヶ月を超えた被験者
	30-57 試験		白金製剤を基本とした 1 次化学療法施行後、PtFI が 6 ヶ月未満の場合（1 次化学療法に対する Best response が PD の患者は除く）又は 2 次化学療法施行後の被験者
白金製剤に感受性が低い患者集団	JNS002-JPN-02 試験	Pt-R 群	白金製剤を基本とした 1 次化学療法中に疾患進行がみられた被験者、白金製剤を基本とした 1 次化学療法により SD がみられた被験者、あるいは治療終了後 6 ヶ月以内に疾患が再発した被験者
	30-49 試験 30-57 試験	Platinum refractory 群	
白金製剤及びタキサン系薬剤に感受性が低い患者集団	30-22 試験 30-47 試験 30-47E 試験	Combined refractory 集団	白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とする治療期間中又は治療終了後 6 ヶ月以内に疾患進行した被験者

2.5.4.3.3 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果として、解析を実施していない 30-57 試験を除く、各治験の奏効率及び疾患進行抑制率（抗腫瘍効果が CR, PR, 未確定 CR, 未確定 PR, SD のいずれかに該当する被験者の割合）を表 2.5.4.3.3-1 に示す。各治験の奏効率は、JNS002-JPN-02 試験が 21.9%（16/73 例：95% CI；13.1 - 33.1）、30-49 試験が 19.7%（47/239 例：95% CI；14.6 - 24.7）、30-22 試験が 20.0%（7/35 例：95% CI；7 - 33）、30-47 試験が 13.1%（16/122 例：95% CI；7.1 - 19.1）、30-47E 試験が 6.5%（4/62 例：95% CI；0.3 - 12.6）であった。各治験の疾患進行抑制率は、JNS002-JPN-02 試

験が 60.3% (44/73 例) , 30-49 試験が 56.9% (136/239 例) , 30-22 試験が 57.1% (20/35 例) , 30-47 試験が 54.9% (67/122 例) , 30-47E 試験が 40.3% (25/62 例) であった。

表 2.5.4.3.3-1. 各試験の奏効率及び疾患進行抑制率

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	30-22 試験	30-47 試験	30-47E 試験
	(N=73)	(N=239)	(N=35)	(N=122)	(N=62)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
奏効例[CR+PR]	16 (21.9)	47 (19.7)	7 (20.0)	16 (13.1)	4 (6.5)
奏効率の 95%CI	13.1 - 33.1	14.6 - 24.7	7 - 33 ^a	7.1 - 19.1	0.3 - 12.6
CR	2 (2.7)	9 (3.8)	1 (2.9)	1 (0.8)	0 (0.0)
PR	14 (19.2)	38 (15.9)	6 (17.1)	15 (12.3)	4 (6.5)
疾患進行抑制例	44 (60.3)	136 (56.9)	20 (57.1)	67 (54.9)	25 (40.3)
未確定 CR ^b	- ^c	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未確定 PR ^b	- ^c	11 (4.6)	2 (5.7)	1 (0.8)	5 (8.1)
SD	28 (38.4)	77 (32.2)	11 (31.4)	50 (41.0)	16 (25.8)
PD	27 (37.0)	82 (34.3)	14 (40.0)	33 (27.0)	22 (35.5)
NE	2 (2.7)	21 (8.8)	1 (2.9)	22 (18.0)	15 (24.2)

(M2.7.6.10/JNS002-JPN-02 試験 表 2.7.6.10-7, 8, M2.7.6.5/30-47 試験 表 2.7.6.5-7, M2.7.6.6/30-47E 試験 表 2.7.6.6-7, M2.7.6.7/30-22 試験 表 2.7.6.7-12, M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table12.1.4-1 より引用)

^a 30-22 試験の治験総括報告書において、奏効率の 95%CI は整数のみの表示であった。

^b 治験実施計画書で規定されている CR 若しくは PR の確定期間が確認されていない被験者

^c 未集計若しくは未解析

30-49 試験のトポテカン群と比較した奏効率及び疾患進行抑制率を表 2.5.4.3.3-2 に示す。奏効率は 2 群間で有意な差は認められず、JNS002 群 19.7% (47/239 例 : 95% CI ; 14.6 - 24.7) , トポテカン群 17.0% (40/235 例 : 95% CI ; 12.2 - 21.8) であった。疾患進行抑制率は、JNS002 群で 56.9% (136/239 例) , トポテカン群で 66.4% (156/235 例) であった。

表 2.5.4.3.3-2. 30-49 試験の奏効率及び疾患進行抑制率

	JNS002 群 (N = 239)		トポテカン群 (N = 235)	
	n (%)	奏効率の 95%CI	n (%)	奏効率の 95%CI
奏効例[CR+PR]	47 (19.7)	14.6 - 24.7	40 (17.0)	12.2 - 21.8
CR	9 (3.8)	-	11 (4.7)	-
PR	38 (15.9)	-	29 (12.3)	-
疾患進行抑制例	136 (56.9)	-	156 (66.4)	-
未確定 CR ^a	1 (0.4)	-	3 (1.3)	-
未確定 PR ^a	11 (4.6)	-	18 (7.7)	-
SD	77 (32.2)	-	95 (40.4)	-
PD	82 (34.3)	-	57 (24.3)	-
NE	21 (8.8)	-	22 (9.4)	-

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table12.1.4-1 より引用)

^a 治験実施計画書で規定されている CR 若しくは PR の確定期間が確認されていない被験者

2.5.4.3.3.1 部分集団

(1) 白金製剤に感受性が高い患者集団

JNS002-JPN-02 試験の Pt-S 群の奏効率及び疾患進行抑制率を表 2.5.4.3.3.1-1 に示す。JNS002-JPN-02 試験において、Pt-S 群の奏効率は 27.3% (3/11 例 : 95% CI ; 6.0 - 61.0) であった。疾患進行抑制率は 54.5% (6/11 例) であった。

表 2.5.4.3.3.1-1. JNS002-JPN-02 試験の奏効率及び疾患進行抑制率 (Pt-S 群)

	N = 11 n (%)
奏効例[CR+PR]	3 (27.3)
奏効率の 95%CI	6.0 – 61.0
CR	0 (0.0)
PR	3 (27.3)
疾患進行抑制例	6 (54.5)
SD	3 (27.3)
PD	4 (36.4)
NE	1 (9.1)

(M2.7.6.10/JNS002-JPN-02 試験 表 2.7.6.10-7, 8 より引用)

30-49 試験の Platinum sensitive 群の奏効率及び疾患進行抑制率を表 2.5.4.3.3.1-2 に示す。Platinum sensitive 群を対象とした奏効率は 2 群間で同様であり, JNS002 群 29.4% (32/109 例: 95%CI ; 20.8 - 37.9) 及びトポテカン群 28.2% (31/110 例: 95%CI ; 19.8 - 36.6) であった。疾患進行抑制率は, JNS002 群で 73.4% (80/109 例), トポテカン群で 76.4% (84/110 例) であった。

表 2.5.4.3.3.1-2. 30-49 試験の奏効率及び疾患進行抑制率 (Platinum sensitive 群)

	JNS002 群 (N = 109)		トポテカン群 (N = 110)	
	n (%)	奏効率の 95%CI	n (%)	奏効率の 95%CI
奏効例[CR+PR]	32 (29.4)	20.8 - 37.9	31 (28.2)	19.8 - 36.6
CR	8 (7.3)	-	9 (8.2)	-
PR	24 (22.0)	-	22 (20.0)	-
疾患進行抑制例	80 (73.4)	-	84 (76.4)	-
未確定 CR ^a	0 (0.0)	-	2 (1.8)	-
未確定 PR ^a	8 (7.3)	-	9 (8.2)	-
SD	40 (36.7)	-	42 (38.2)	-
PD	24 (22.0)	-	19 (17.3)	-
NE	5 (4.6)	-	7 (6.4)	-

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table12.1.4-3 より引用)

^a 治験実施計画書で規定されている CR 若しくは PR の確定期間が確認されていない被験者

(2) 白金製剤に感受性が低い患者集団

JNS002-JPN-02 試験の Pt-R 群の奏効率及び疾患進行抑制率を表 2.5.4.3.3.1-3 に示す。JNS002-JPN-02 試験において, Pt-R 群の奏効率は 21.0% (13/62 例: 95% CI ; 11.7 – 33.2) であった。疾患進行抑制率は 61.3% (38/62 例) であった。

表 2.5.4.3.3.1-3. JNS002-JPN-02 試験の奏効率及び疾患進行抑制率 (Pt-R 群)

	N = 62 n (%)
奏効例[CR+PR]	13 (21.0)
奏効率の 95%CI	11.7 – 33.2
CR	2 (3.2)
PR	11 (17.7)
疾患進行抑制例	38 (61.3)
SD	25 (40.3)
PD	23 (37.1)
NE	1 (1.6)

(M2.7.6.10/JNS002-JPN-02 試験 表 2.7.6.10-7, 8 より引用)

30-49 試験の Platinum refractory 群の奏効率及び疾患進行抑制率を表 2.5.4.3.3.1-4 に示す。30-49 試験において、Platinum refractory 群の奏効率は、JNS002 群 11.5% (15/130 例：95%CI；6.0 - 17.0)，トポテカン群 7.2% (9/125 例：95%CI；2.7 - 11.7) であった。疾患進行抑制率は、JNS002 群で 43.1% (56/130 例)，トポテカン群で 57.6% (72/125 例) であった。

表 2.5.4.3.3.1-4. 30-49 試験の奏効率及び疾患進行抑制率 (Platinum refractory 群)

	JNS002 群 (N = 130)		トポテカン群 (N = 125)	
	n (%)	奏効率の 95%CI	n (%)	奏効率の 95%CI
奏効例[CR+PR]	15 (11.5)	6.0 - 17.0	9 (7.2)	2.7 - 11.7
CR	1 (0.8)	-	2 (1.6)	-
PR	14 (10.8)	-	7 (5.6)	-
疾患進行抑制例	56 (43.1)	-	72 (57.6)	-
未確定 CR ^a	1 (0.8)	-	1 (0.8)	-
未確定 PR ^a	3 (2.3)	-	9 (7.2)	-
SD	37 (28.5)	-	53 (42.4)	-
PD	58 (44.6)	-	38 (30.4)	-
NE	16 (12.3)	-	15 (12.0)	-

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table12.1.4-4 より引用)

^a 治験実施計画書で規定されている CR 若しくは PR の確定期間が確認されていない被験者

(3) 白金製剤及びタキサン系薬剤に感受性が低い患者集団

部分集団として、白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とする治療期間中又は治療終了後 6 ヶ月以内に疾患進行した被験者（以下、Combined refractory）を対象として解析している 30-22 試験、30-47 試験及び 30-47E 試験について、各治験の Combined refractory 集団の奏効率及び疾患進行抑制率を表 2.5.4.3.3.1-5 に示す。

30-22 試験の Combined refractory 集団 28 例すべてが白金製剤及びタキサン系薬剤に難治性の症例（以下、Double refractory）であった。30-47 試験の Combined refractory 集団 117 例のうち、Double refractory は 50 例、白金製剤、タキサン系薬剤及びトポテカンに難治性の症例（以下、Triple refractory）は 67 例だった。30-47E 試験の Combined refractory 集団 43 例のうち、Double refractory は 32 例、Triple refractory は 11 例だった。

各治験の Combined refractory 集団の奏効率は、30-22 試験で 21.4% (6/28 例：95%CI；6 - 37)，30-47 試験で 13.7% (16/117 例：95%CI；7.4 – 19.9)，30-47E 試験で 2.3% (1/43 例：95%CI；0.0 – 6.8) であった。各治験の疾患進行抑制率は、30-22 試験が 57.1% (16/28 例)，30-47 試験が 55.6% (65/117 例)，30-47E 試験が 34.9% (15/43 例) であった。

表 2.5.4.3.3.1-5. 30-22 試験, 30-47 試験及び 30-47E 試験における
奏効率及び疾患進行抑制率 (Combined refractory 集団)

	30-22 試験 (N=28) n (%)	30-47 試験 (N=117) n (%)	30-47E 試験 (N=43) n (%)
奏効例[CR+PR]	6 (21.4)	16 (13.7)	1 (2.3)
奏効率の 95%CI	6 - 37 ^a	7.4 - 19.9	0.0 - 6.8
CR	1 (3.6)	1 (0.9)	0 (0.0)
PR	5 (17.9)	15 (12.8)	1 (2.3)
疾患進行抑制例	16 (57.1)	65 (55.6)	15 (34.9)
未確定 PR ^b	2 (7.1)	1 (0.9)	3 (7.0)
SD	8 (28.6)	48 (41.0)	11 (25.6)
PD	12 (42.9)	32 (27.4)	16 (37.2)
NE	0 (0.0)	20 (17.1)	12 (27.9)

(M2.7.6.5/30-47 試験 表 2.7.6.5-8, M2.7.6.7/30-22 試験 表 2.7.6.7-14, M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table11.1.4-1b より引用)

^a 30-22 試験の治験総括報告書において、奏効率の 95%CI は整数のみの表示であった。

^b 治験実施計画書で規定されている CR 若しくは PR の確定期間が確認されていない被験者

2.5.4.3.4 TTP

TTP とは、治験薬投与開始時点から治験薬投与期間中にみられた疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義された。JNS002-JPN-02 試験における TTP を表 2.5.4.3.4-1 に示す。TTP の中央値は 166.0 日であった。

表 2.5.4.3.4-1. JNS002-JPN-02 試験における TTP

	N=73
対象例数 ^a (%)	71 (97.3)
TTP ^b (日)	166.0 (14 - 358)
観察打ち切り率 (%)	42.3

^a TTP を算出できない 2 例を除いた。

^b 中央値(範囲)を表示 中央値は Kaplan-Meier 推定値

(M2.7.6.10/JNS002-JPN-02 試験 表 2.7.6.10-12 より引用)

30-49 試験における TTP を表 2.5.4.3.4-2 に示す。JNS002 群及びトポテカン群の TTP に有意な差は認められず、HR は 1.053 (95%CI ; 0.841 - 1.319) であった。TTP の中央値は、JNS002 群では 126.0 日、トポテカン群では 128.1 日であった。

表 2.5.4.3.4-2. 30-49 試験における TTP

	JNS002 群 (N=239)	トポテカン群 (N=235)
TTP (日) ^a	126.0 (9.1 - 748.3) ^b	128.1 (9.8 - 788.9+) ^b
観察打ち切り率 (%)	34.3	34.9

^a 中央値(範囲)を表示 中央値は Kaplan-Meier 推定値

^b P 値 : 0.651, HR (95%CI) : 1.053 (0.841 - 1.319) +は観察の打ち切りを示す。

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-23 より引用)

2.5.4.3.4.1 部分集団

(1) 白金製剤に感受性が高い患者集団

JNS002-JPN-02 試験における Pt-S 群の TTP を表 2.5.4.3.4.1-1 に示す。Pt-S 群の TTP の中央値は 159.0 日であった。

表 2.5.4.3.4.1-1. JNS002-JPN-02 試験における TTP (Pt-S 群)

	N = 11
対象例数 ^a (%)	10 (90.9)
TTP ^b (日)	159 (16 - 217)
観察打ち切り率 (%)	40.0

^a TTP を算出できない 1 例を除いた。^b 中央値(範囲)を表示 中央値は Kaplan-Meier 推定値

「-」は推定できず

(M2.7.6.10/JNS002-JPN-02 試験 表 2.7.6.10-12 より引用)

30-49 試験における Platinum sensitive 群の TTP を表 2.5.4.3.4.1-2 に示す。JNS002 群及びトポテカン群の TTP に有意な差は認められず、HR は 1.195 (95%CI ; 0.831 - 1.717) であった。TTP の中央値は、JNS002 群では 203.7 日、トポテカン群では 186.9 日であった。

表 2.5.4.3.4.1-2. 30-49 試験における TTP (Platinum sensitive 群)

	JNS002 群	トポテカン群
	(N = 109)	(N = 110)
TTP (日) ^a	203.7 (21.0+ - 748.3) ^b	186.9 (11.2 - 441.7+) ^b
観察打ち切り率 (%)	45.9	44.5

^a 中央値(範囲)を表示 中央値は Kaplan-Meier 推定値^b P 値 : 0.337, HR (95 % CI) : 1.195 (0.831 - 1.717) +は観察の打ち切りを示す。

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table12.1.4-8, Table12.1.4-17 より引用)

(2) 白金製剤に感受性が低い患者集団

JNS002-JPN-02 試験における Pt-R 群の TTP を表 2.5.4.3.4.1-3 に示す。Pt-R 群の TTP の中央値は 168.0 日であった。

表 2.5.4.3.4.1-3. JNS002-JPN-02 試験における TTP (Pt-R 群)

	N = 62
対象例数 ^a (%)	61 (98.4)
TTP ^b (日)	168.0 (14 - 358)
観察打ち切り率 (%)	42.6

^a TTP を算出できない 1 例を除いた。^b 中央値(範囲)を表示 中央値は Kaplan-Meier 推定値

(M2.7.6.10/JNS002-JPN-02 試験 表 2.7.6.10-12 より引用)

30-49 試験における Platinum refractory 群の TTP を表 2.5.4.3.4.1-4 に示す。JNS002 群及びトポテカン群の TTP に有意な差は認められず、HR は 0.974 (95% CI ; 0.731 - 1.297) であった。TTP の中央値は、JNS002 群では 63.0 日、トポテカン群では 102.2 日であった。

表 2.5.4.3.4.1-4. 30-49 試験における TTP (Platinum refractory 群)

	JNS002 群	トポテカン群
	(N = 130)	(N = 125)
TTP (日) ^a	63.0 (9.1 - 396.2+) ^b	102.2 (9.8 - 788.9+) ^b
観察打ち切り率 (%)	24.6	26.4

^a 中央値(範囲)を表示 中央値は Kaplan-Meier 推定値^b P 値 : 0.855, HR (95 % CI) : 0.974 (0.731 - 1.297) +は観察の打ち切りを示す。

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table12.1.4-9 Table12.1.4-17 より引用)

2.5.4.3.5 OS

OSを有効性主要評価項目とし、目標被験者数の登録を満了して試験が終了している第Ⅲ相試験である30-49試験の結果について記述した。同じく第Ⅲ相試験の目標症例数未達で症例登録を終了した30-57試験の結果についても記述した。

30-49試験及び30-57試験ともにOSは、治験薬投与開始時点から、あらゆる原因による死亡までの期間と定義された。

30-49試験について、JNS002群及びトポテカン群のOSを表2.5.4.3.5-1及び図2.5.4.3.5-1に示す。JNS002群のOSはトポテカン群を上回り、HRは1.216 (95% CI ; 1.000 - 1.478 p=0.050) であった。OSの中央値はJNS002群では62.7週、トポテカン群では59.7週であった。

表 2.5.4.3.5-1. 30-49試験のOS

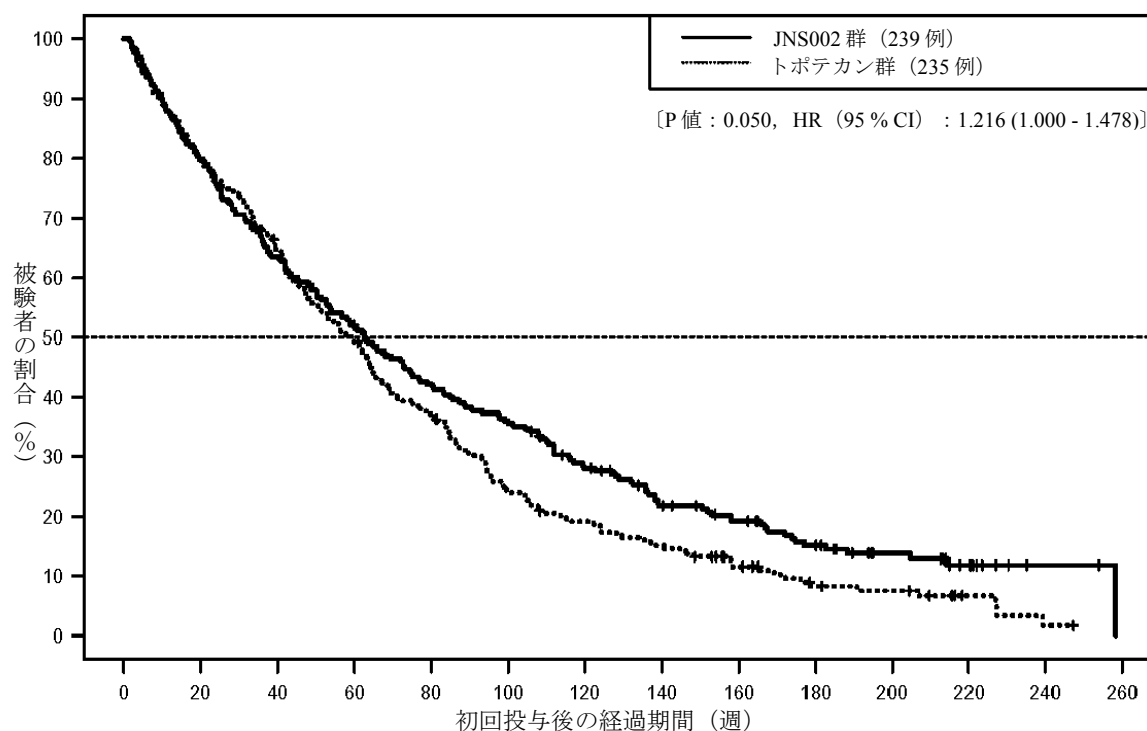
群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	P値 ^b	HR ^c	HRの95% CI
JNS002群	239	16.7	62.7	1.7 - 258.3	0.050	1.216	1.000 - 1.478
トポテカン群	235	8.9	59.7	1.6 - 247.1+	-	-	-

(M2.7.6.2/30-49試験 表 2.7.6.2-6 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

^c ハザード比 (HR) が1を超えた場合、トポテカン群に対しJNS002群の優越を示す。



(M2.7.6.2/30-49試験 図 2.7.6.2-2 より引用)

注) 曲線はKaplan-Meier推定値を基にプロットした: $F(t) = \text{Prob} \{ \text{Time to Death} > t \}$

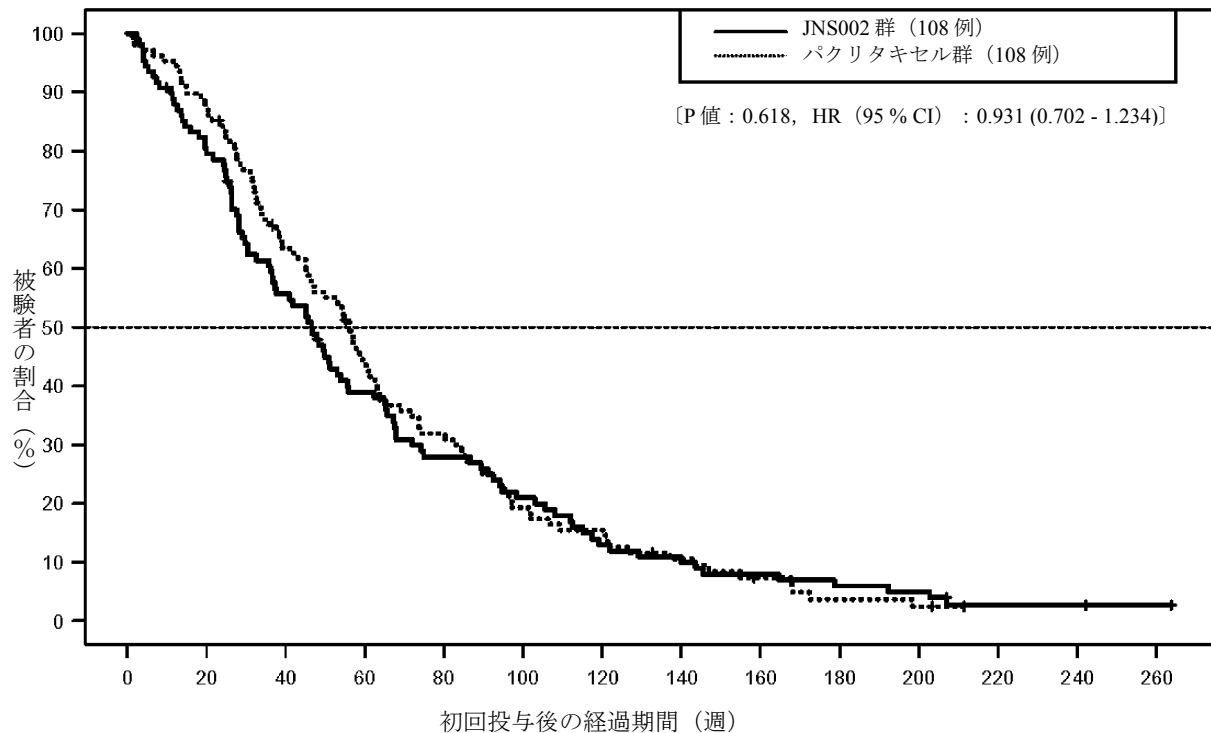
図 2.5.4.3.5-1. 30-49試験のOS

30-57試験について、JNS002群及びパクリタキセル群のOSを表2.5.4.3.5-2及び図2.5.4.3.5-2に示す。JNS002群のOSはパクリタキセル群と同様であり、HRは0.931 (95% CI ; 0.702 - 1.234) であった。OSの中央値はJNS002群では46.6週、パクリタキセル群では56.3週であった。

表 2.5.4.3.5-2. 30-57 試験の OS

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	P 値 ^b	HR ^c	HR の 95% CI
JNS002 群	108	7.4	46.6	2.3 - 263.7+	0.618	0.931	0.702 - 1.234
パクリタキセル群	108	6.5	56.3	1.4 - 211.4+	–	–	–

(M2.7.6.3/30-57 試験 表 2.7.6.3-6 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。^b 層別化ログランク検定^c ハザード比 (HR) が 1 を超えた場合、パクリタキセル群に対し JNS002 群の優越を示す。

(M2.7.6.3/30-57 試験 図 2.7.6.3-2 より引用)

注) 曲線は Kaplan-Meier 推定値を基にプロットした : $F(t) = \text{Prob} \{ \text{Time to Death} > t \}$

図 2.5.4.3.5-2. 30-57 試験の OS

2.5.4.3.5.1 部分集団

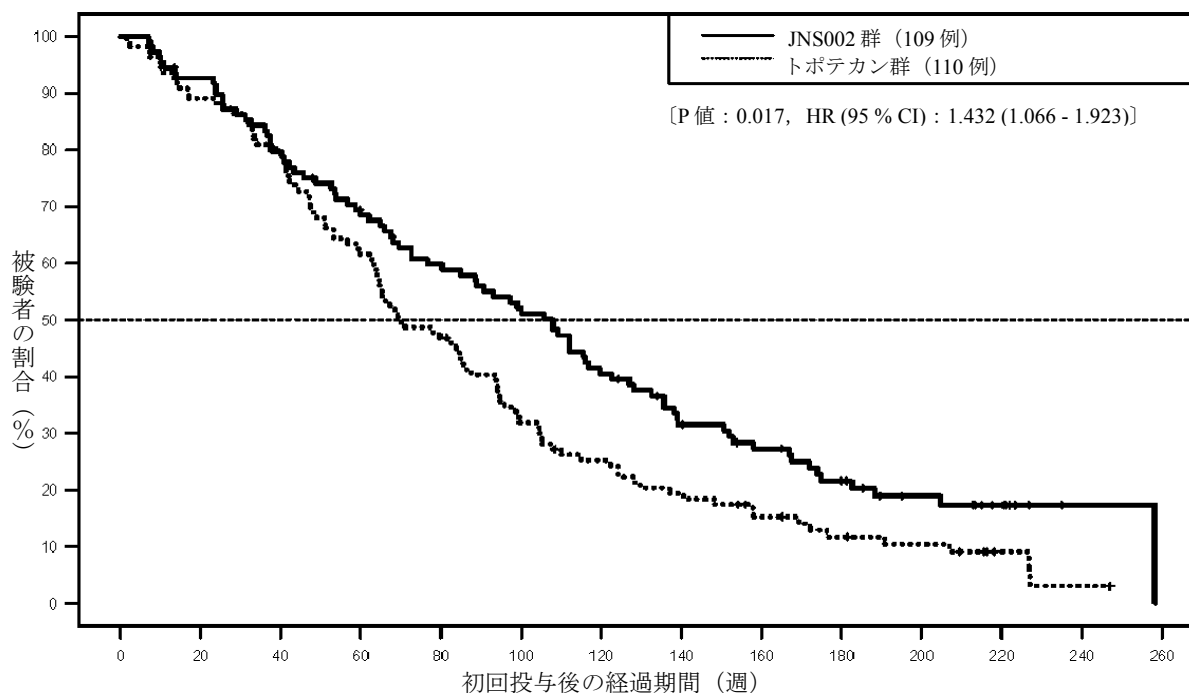
(1) 白金製剤に感受性が高い患者集団

30-49 試験について、JNS002 群及びトポテカン群における Platinum sensitive 群の OS を表 2.5.4.3.5.1-1 及び図 2.5.4.3.5.1-1 に示す。JNS002 群における Platinum sensitive 群の OS は、トポテカン群を上回り、HR は 1.432 (95% CI ; 1.066 - 1.923 $p=0.017$) であった。OS の中央値は、JNS002 群 107.9 週、トポテカン群 70.1 週であった。

表 2.5.4.3.5.1-1. 30-49 試験の OS (Platinum sensitive 群)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	P 値 ^b	HR ^c	HR の 95% CI
JNS002 群	109	22.0	107.9	6.9 - 258.3	0.017	1.432	1.066 - 1.923
トポテカン群	110	10.9	70.1	1.6 - 247.1+	-	-	-

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-8 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。 +は観察の打ち切りを示す。^b 層別化ログランク検定^c ハザード比 (HR) が1を超えた場合、トポテカン群に対しJNS002群の優越を示す。

(M2.7.6.2/30-49試験 図2.7.6.2-3より引用)

注) 曲線はKaplan-Meier推定値を基にプロットした: $F(t) = \text{Prob} \{ \text{Time to Death} > t \}$

図 2.5.4.3.5.1-1. 30-49 試験の OS (Platinum sensitive 群)

30-57 試験について、JNS002 群及びパクリタキセル群における Platinum sensitive 群の OS を表 2.5.4.3.5.1-2 及び図 2.5.4.3.5.1-2 に示す。JNS002 群における Platinum sensitive 群の OS は、パクリタキセル群と同様であり、HR は 1.051 (95% CI ; 0.663 - 1.667) であった。OS の中央値は、JNS002 群 65.4 週、パクリタキセル群 57.0 週であった。

表 2.5.4.3.5.1-2. 30-57 試験の OS (Platinum sensitive 群)

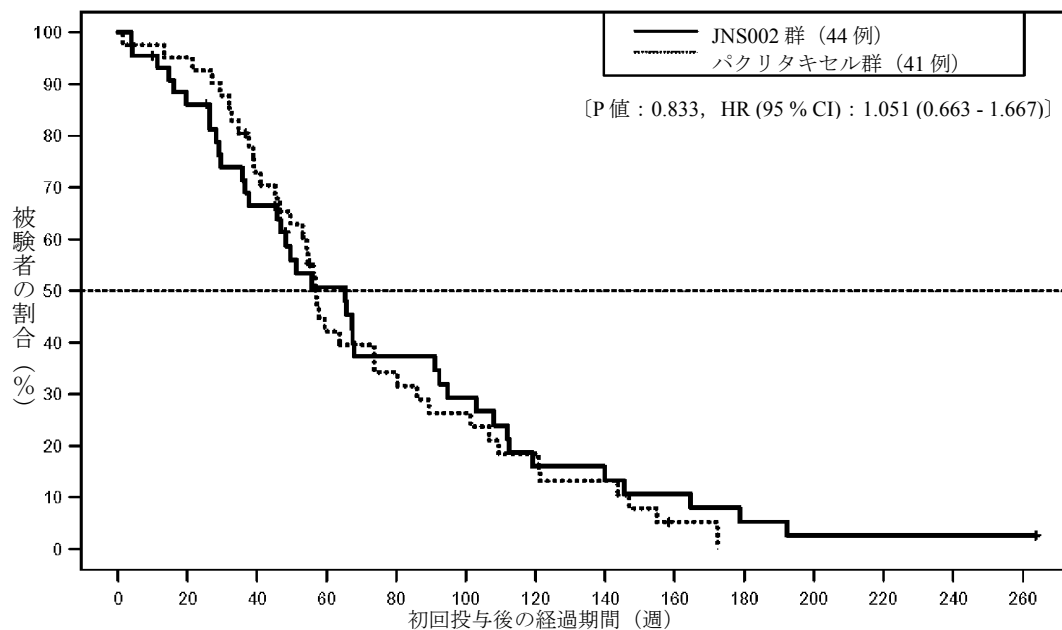
群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	P 値 ^b	HR ^c	HR の 95% CI
JNS002 群	44	13.6	65.4	3.9 - 263.7+	0.833	1.051	0.663 - 1.667
パクリタキセル群	41	7.3	57.0	1.4 - 172.3	-	-	-

(M2.7.6.3/30-57 試験 表 2.7.6.3-8 より引用)

a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

b 層別化ログランク検定

c ハザード比 (HR) が 1 を超えた場合、パクリタキセル群に対し JNS002 群の優越を示す。



(M2.7.6.3/30-57 試験 図 2.7.6.3-3 より引用)

注) 曲線は Kaplan-Meier 推定値を基にプロットした : $F(t) = \text{Prob} \{ \text{Time to Death} > t \}$

図 2.5.4.3.5.1-2. 30-57 試験の OS (Platinum sensitive 群)

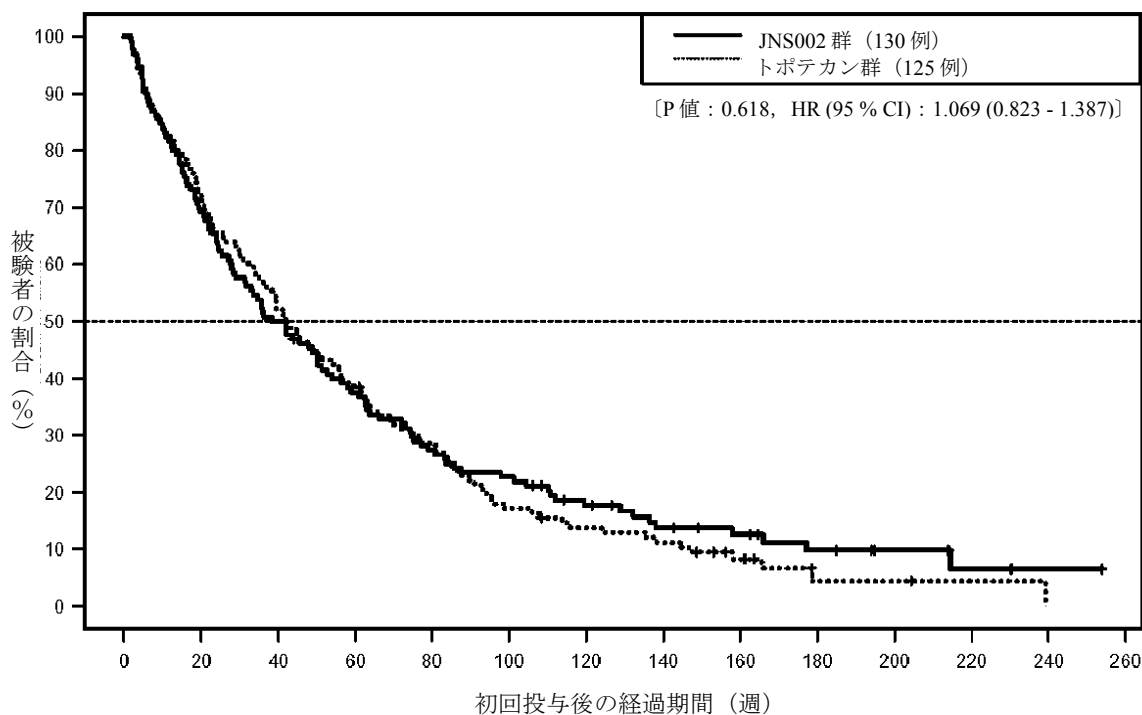
(2) 白金製剤に感受性が低い患者集団

30-49 試験について、JNS002 群及びトポテカン群における Platinum refractory 群の OS を表 2.5.4.3.5.1-3 及び図 2.5.4.3.5.1-3 に示す。JNS002 群及びトポテカン群における Platinum refractory 群の OS は同様であり、HR は 1.069 (95% CI ; 0.823 - 1.387 $p=0.618$) であった。OS の中央値は、JNS002 群 38.3 週、トポテカン群 42.1 週であった。

表 2.5.4.3.5.1-3. 30-49 試験の OS (Platinum refractory 群)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	P 値 ^b	HR ^c	HR の 95% CI
JNS002 群	130	12.3	38.3	1.7 - 253.9+	0.618	1.069	0.823 - 1.387
トポテカン群	125	7.2	42.1	1.6 - 239.3	-	-	-

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-10 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。^b 層別化ログランク検定^c ハザード比 (HR) が1を超えた場合、トポテカン群に対しJNS002群の優越を示す。

(M2.7.6.2/30-49 試験 図 2.7.6.2-4 より引用)

注) 曲線はKaplan-Meier推定値を基にプロットした: $F(t) = \text{Prob} \{ \text{Time to Death} > t \}$

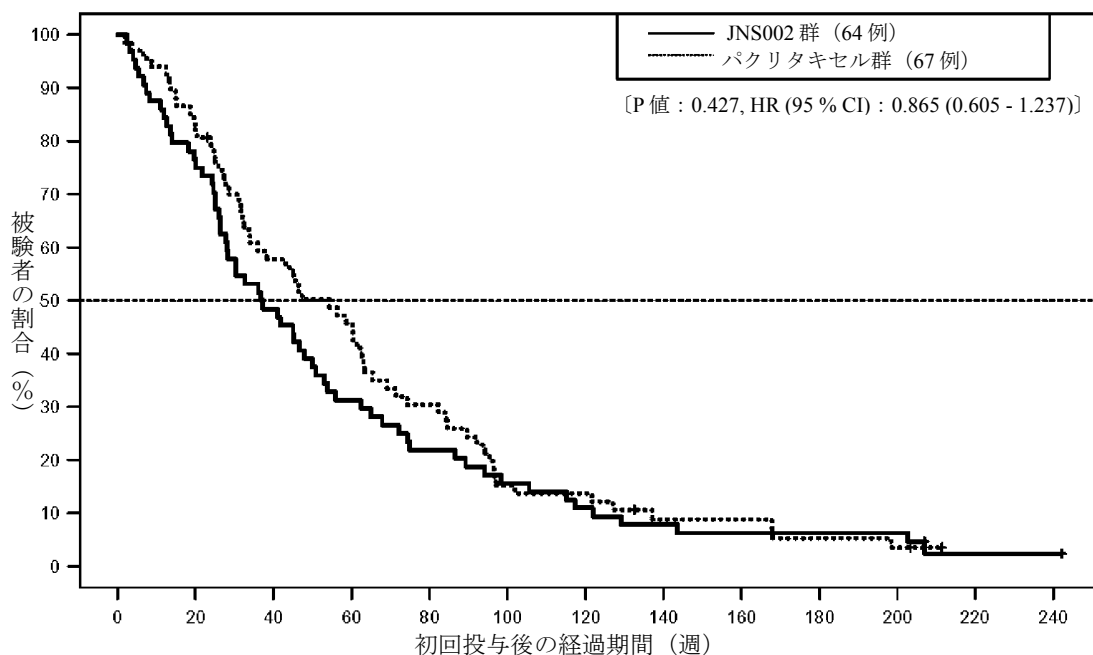
図 2.5.4.3.5.1-3. 30-49 試験の OS (Platinum refractory 群)

30-57 試験について、JNS002 群及びパクリタキセル群における Platinum refractory 群の OS を表 2.5.4.3.5.1-4 及び図 2.5.4.3.5.1-4 に示す。JNS002 群及びパクリタキセル群における Platinum refractory 群の OS は同様であり、HR は 0.865 (95%CI ; 0.605 - 1.237) であった。OS の中央値は、JNS002 群 36.7 週、パクリタキセル群 54.3 週であった。

表 2.5.4.3.5.1-4. 30-57 試験の OS (Platinum refractory 群)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	P 値 ^b	HR ^c	HR の 95% CI
JNS002 群	64	3.1	36.7	2.3 - 242.1+	0.427	0.865	0.605 - 1.237
パクリタキセル群	67	6.0	54.3	1.7 - 211.4+	–	–	–

(M2.7.6.3/30-57 試験 表 2.7.6.3-10 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。^b 層別化ログランク検定^c ハザード比 (HR) が 1 を超えた場合、パクリタキセル群に対し JNS002 群の優越を示す。

(M2.7.6.3/30-57 試験 図 2.7.6.3-4 より引用)

注) 曲線は Kaplan-Meier 推定値を基にプロットした: $F(t) = \text{Prob} \{ \text{Time to Death} > t \}$

図 2.5.4.3.5.1-4. 30-57 試験の OS (Platinum refractory 群)

2.5.4.4 結論及び意義

国内で実施された治験 (JNS002-JPN-02 試験) においては外国で実施された治験 (30-49 試験, 30-22 試験, 30-47 試験, 30-47E 試験, 30-57 試験) と比較して明細胞の組織型の被験者が多く登録された。その他の人口統計学的特性及びベースラインの特性については、国内で実施された治験、外国で実施された治験ともに同様の傾向が認められた。

奏効率を指標とした抗腫瘍効果判定に関しては、外国治験においては「SWOG 基準」を基本とした各治験特有の基準を用いて、測定可能病変として二方向で測定した腫瘍総量 (二方向積の和) により判定している。一方、国内治験においては「RECIST ガイドライン」日本語訳 JCOG 版を用いて、測定可能病変として一方向で測定した腫瘍総量 (最長径の和) により判定している。二方向積の和を用いる効果判定方法と、最長径の和を用いる効果判定方法は比較検討され、ほぼ同一の抗腫瘍効果判定が可能であることが報告されている²⁾。

各治験の奏効率は、JNS002-JPN-02 試験が 21.9% (16/73 例 : 95% CI ; 13.1 - 33.1) , 30-49 試験が 19.7% (47/239 例 : 95% CI ; 14.6 - 24.7) , 30-22 試験が 20.0% (7/35 例 : 95% CI ; 7 - 33) , 30-47 試験が 13.1% (16/122 例 : 95% CI ; 7.1 - 19.1) , 30-47E 試験が 6.5% (4/62 例 : 95% CI ; 0.3 - 12.6) であった。JNS002-JPN-02 試験の奏効率は、外国において実施された治験の奏効率と比較して同程度以上の結果であった。

白金製剤に感受性が高い患者集団の奏効率について、JNS002-JPN-02 試験の Pt-S 群では、奏効率は 27.3% (3/11 例：95% CI；6.0 - 61.0) であった。30-49 試験の Platinum sensitive 群の奏効率は、JNS002 群 29.4% (32/109 例：95% CI；20.8 - 37.9) 及びトポテカン群 28.2% (31/110 例：95% CI；19.8 - 36.6) と、2 群間で同程度であった。

白金製剤に感受性が低い患者集団の奏効率について、JNS002-JPN-02 試験の Pt-R 群では、奏効率は 21.0% (13/62 例：95% CI；11.7 - 33.2) であった。30-49 試験の Platinum refractory 群では、奏効率は JNS002 群 11.5% (15/130 例：95% CI；6.0 - 17.0)，トポテカン群 7.2% (9/125 例：95% CI；2.7 - 11.7) であった。

白金製剤及びタキサン系薬剤に感受性が低い患者集団の奏効率について、各治験の Combined refractory 集団の奏効率は、30-22 試験で 21.4% (6/28 例)，30-47 試験で 13.7% (16/117 例)，30-47E 試験で 2.3% (1/43 例) であった。

JNS002-JPN-02 試験の奏効率について、FAS (Pt-S 群 + Pt-R 群) は 21.9% (16/73 例：95% CI；13.1 - 33.1)，Pt-R 群は 21.0% (13/62 例：90% CI；12.9 - 31.3) であった。FAS と Pt-R 群の奏効率の 95%又は 90% CI の下限が、事前に設定した閾値奏効率 5%を超えたことから、FAS と Pt-R 群の奏効率は統計的に有意な結果であった。Pt-S 群の検討症例数は少ないものの、奏効率は 27.3% (3/11 例：90% CI；7.9 - 56.4) であり、また、外国において実施された 30-49 試験の Platinum sensitive 群の奏効率は 29.4% (32/109 例：95% CI；20.8 - 37.9) であったことから、日本人においても Pt-S 群に対して抗腫瘍効果を期待することが可能と考える。よって、本剤は再発 Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌) を対象とした本治験の被験者群に対し抗腫瘍効果を有することが示唆された。

JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験の TTP について、本剤の TTP の中央値はそれぞれ 166.0 日及び 126.0 日であった。

30-49 試験の OS について、JNS002 群における ITT 集団 (Platinum refractory 群+Platinum sensitive 群) の OS はトポテカン群を上回り、HR は 1.216 (95% CI；1.000 - 1.478 p=0.050) であった。JNS002 群ではトポテカン群と比較して有意な生存期間の延長が認められた。OS の中央値は JNS002 群では 62.7 週、トポテカン群では 59.7 週であった。JNS002 群及びトポテカン群における Platinum refractory 群の OS は同様であり、HR は 1.069 (95% CI；0.823 - 1.387 p=0.618) であった。OS の中央値は、JNS002 群 38.3 週、トポテカン群 42.1 週であった。JNS002 群における Platinum sensitive 群の OS は、トポテカン群を上回り、HR は 1.432 (95% CI；1.066 - 1.923 p=0.017) であった。JNS002 群ではトポテカン群と比較して有意な生存期間の延長が認められた。OS の中央値は、JNS002 群 107.9 週、トポテカン群 70.1 週であった。

30-57 試験の OS について、JNS002 群及びパクリタキセル群における OS は同様であった。また、JNS002 群及びパクリタキセル群における Platinum refractory 群及び Platinum sensitive 群の OS も同様であった。

以上より、国内外で実施された治験 (JNS002-JPN-02 試験，30-49 試験，30-22 試験，30-47 試験，30-47E 試験) において本剤の抗腫瘍効果が示唆されたこと、及び、外国で実施された 30-49 試験により、トポテカンと比較して有意な生存期間の延長が認められたことから、本剤は再発 Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌) に対して有効であると考えられた。

参考文献

- 1) 卵巣癌・絨毛癌. 日本臨床腫瘍学会編. 臨床腫瘍学. Third edition. 東京: 癌と化学療法社; 2003. p.823-41.
- 2) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205-16.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 JNS002 の薬理学的分類に特徴的な有害作用とそれらを観察するための方法

JNS002（塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤: 以下、本剤）の活性成分である塩酸ドキソルビシンの作用機序は、2本鎖DNAへのインターカレーションによるDNA、RNA及びタンパクの合成阻害、アントラサイクリンによるフリーラジカルの発生によるDNAの傷害、並びにDNAトポイソメラーゼIIの阻害による2本鎖DNAの切断などにより、DNAに傷害を与えて細胞にアポトーシスを誘導することにより抗腫瘍効果を示す（M2.6.2.6 (2), (1) 参照）。また本剤はアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質であり、その特徴的な副作用として骨髄抑制、心筋障害等が報告されている。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

骨髄抑制

本剤を使用する患者は骨髄抑制を発現する可能性が高いことから、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値等、血液学的検査を慎重にモニタリングする必要がある（M2.5.5.12.4 血液毒性参照）。

心機能検査

塩酸ドキソルビシンは累積投与量に関連した心筋障害に対し注意が必要である。特にドキソルビシンの総累積投与量が550 mg/m²を超える患者では、急性左室不全が発現する可能性がある。また、既に縦隔に放射線照射が行われている患者、シクロホスファミド等の潜在的に心毒性を持つ他の薬剤を併用している患者においては、より低い累積投与量（400 mg/m²）で心毒性が発現することがある。既に他のアントラサイクリン系薬剤が投与されている患者に対しては慎重に投与を行い、また塩酸ドキソルビシン換算の総投与量については他のアントラサイクリン系薬剤及び関連化合物の前化学療法又は併用した際の総投与量の考慮が必要である。アントラサイクリン系薬剤の投与中止後にうっ血性心不全及び心筋症を発現することがあり、心血管系疾患の既往歴を有する患者に対しては、本剤の治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ使用すること。また、本剤を投与する患者は、心機能の慎重なモニタリングが必要である。アントラサイクリン系薬剤の心筋損傷の最も正確な検査法は、心内膜心筋生検である。アントラサイクリン系薬剤治療中の心機能のモニタリングには、他に心エコー法やマルチゲート放射性核種スキャンなどの方法が用いられており、本剤治療中においてもこれらの方法のいずれかを用いる（M1.6 表 1.6.3 米国添付文書を参照）。以上を踏まえ、国内添付文書の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項（表 2.5.5.2-1）に心毒性（M2.5.5.12.2 参照）及び心機能検査に関する記載を行う。

表 2.5.5.2-1. 心毒性に関する使用上の注意

- | |
|--|
| <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者〔心筋障害があらわれることがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>2) ドキソルビシン塩酸塩が有する心毒性に注意し、本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に、心機能検査（心電図、心エコー、放射性核種スキャン、心内膜心筋生検等）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投与を中止すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> |
|--|

（M1.8 添付文書（案）「使用上の注意」より引用）

2.5.5.3 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

動物での反復投与試験において、本剤の毒性プロファイルは、標準的な塩酸ドキソルビン長時間持続投与を受けたヒトで報告されたものと極めて類似していた。塩酸ドキソルビンをSTEALTH[®]リボソームへ封入した本剤では、以下の作用が認められた。

心毒性：ウサギを用いた本剤の反復投与試験の結果、塩酸ドキソルビンと比較し、本剤では心毒性の低下が示された（M2.6.6.8 (2), 2）参照）。

皮膚毒性：ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、臨床相当用量において、重篤な皮膚障害及び潰瘍形成が認められた（M2.6.6.3 参照）。イヌを用いた別の試験では、用量の減少又は投与間隔の延長により、皮膚障害の発現率及び重症度は低下した（M2.6.6.8 (2), 1）参照）。

アナフィラキシー様反応：イヌを用いた反復投与毒性試験において、STEALTH[®]プラセボリボソーム（以下、SPL）投与後、粘膜の蒼白化、皮膚の発赤、流涎、嘔吐、活動性亢進後の嗜眠を特徴とする急性反応が観察された。本剤又は塩酸ドキソルビン投与時にもこれと類似する軽度な反応がみられた（M2.6.6.3 (2) 参照）。また、SPL 投与により血圧低下が認められ、抗ヒスタミン剤による前治療で、降圧反応の規模が低下した。但し、降圧反応は生命を脅かすものではなく、前述のイヌは投与中止後速やかに回復した（M2.6.2.4 (2), 2）参照）。

局所毒性：皮下投与による局所刺激性試験において、本剤では塩酸ドキソルビンと比較し、局所刺激性及び当該組織の損傷が軽度であることが示された（M2.6.6.7 (2) 参照）。

遺伝毒性及びがん原性：本剤の有効成分である塩酸ドキソルビンは遺伝毒性及びがん原性を示すことから本剤での試験は実施していない。なお、SPL は遺伝毒性を示さなかった（M2.6.6.8 (3), 1）, b）参照）。

生殖発生毒性：妊娠ラットを用いた本剤の 0.1, 0.5 及び 1.0 mg/kg の反復投与試験では、母動物に 0.5 mg/kg 以上の群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胎児への影響としては、生存胎児体重の減少、生存胎児数の減少及び胚吸収率の増加が 1.0 mg/kg 群において認められ、胚・胎児致死作用が示された。また、同群の胎児に化骨遅延が認められ、胎児の発育遅延に起因すると推測された（M2.6.6.6 (1) 参照）。1 群各 5 例の妊娠ウサギを用いた本剤の 0.5, 1.5 及び 2.5 mg/kg の反復投与試験では、1.5 及び 2.5 mg/kg 群において、それぞれ 1 例及び 3 例が妊娠後期に死亡した。また、0.5 mg/kg 群では全例が流産したため、切迫屠殺したところ、全例に吸収胚の所見が認められた。1.5 及び 2.5 mg/kg 群の母動物についても生存胎児は認められず、全例で吸収胚が認められた（M2.6.6.6 (2) 参照）。以上の結果から、本剤はウサギに対して流産誘発作用及び胚・胎児致死作用を有することが示唆された。

2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度、安全性データベースの限界

上皮性卵巣癌は閉経後の女性に好発し、患者の多くは 50 - 75 歳に分布するが、年齢とともに罹患率の増加がみられる¹⁾。各試験の対象患者の平均年齢は、JNS002-JPN-01 試験では 57.5 歳、JNS002-JPN-02 試験では 58.1 歳、30-49 試験の JNS002 群では 59.2 歳、トポテカン群では 59.9 歳であった。国内 2 試験のすべての被験者が ECOG PS の 0 又は 1 に、外国 30-49 試験の 80%以上の被験者が Karnofsky Performance Status 値の 80 以上に分類された。JNS002-JPN-01 試験、JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験のすべての被験者は、少なくとも過去に 1 回の化学療法歴があり、前化学療法の回数は、JNS002-JPN-01 試験では 15 例中 8 例（53.3%）が 3 レジメン以上、7 例（46.7%）が 2 レジメン以下、JNS002-JPN-02 試験では 74 例中 1 例（1.4%）が 3 レジメン、50 例（67.6%）が 2 レジメン、23 例（31.1%）が 1 レジメン、30-49 試験では 474 例全例が 1 レジメンであった。

JNS002-JPN-01 試験の全 15 例の平均投与日数は、30 mg/m² 群、40 mg/m² 群、50 mg/m² 群でそれぞれ 156.5 日、62.7 日、195.3 日であり、累積投与量の平均はそれぞれ 145.0 mg/m²、80.0 mg/m²、266.7 mg/m² であった。JNS002-JPN-02 試験の 74 例の平均投与日数は 114.6 日であり、累積投与量の平均は 213.74 mg/m² であった。30-49 試験の JNS002 群の平均投与日数は 121.3 日であり、累積投与量の平均は 231.49 mg/m² であった。

本剤は米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: 以下、FDA）より 1995 年 11 月に、また、欧州医薬品審査庁（The European Medicines Agency: 以下、EMA）より 1996 年 6 月に承認され、その後十分な市販後データが集積されている。2000 年 12 月 21 日から 2005 年 10 月 20 日までの約 5 年間に、本剤は 560,369 バイアルが販売された。本剤の 1 バイアルは患者 1 人当たりの 1 カ月分の使用量に相当することから、本剤の治療を受けた患者 1 人の推定曝露月数（patient treatment months）は 560,369 カ月、推定曝露年数（patient treatment years）は 49,197 年に相当する。一方、国内で集積された症例は JNS002-JPN-01 試験の 15 例及び JNS002-JPN-02 試験の 74 例の計 89 例のみであり、現時点では日本人の安全性データベースは極めて限られている。

国内の JNS002-JPN-01 試験及び JNS002-JPN-02 試験で報告された有害事象は、それぞれ MedDRA/J Ver. 8.0 及び Ver. 9.0 を用いて読み替えられた。ある基本語に分類される有害事象を複数件発現した被験者は 1 例と数えるものとし、観察されたうちで最も高い重症度及び最も強い関連性を採用した。一方、外国の 6 試験（30-06/30-13 試験、30-22 試験、30-47 試験、30-47E 試験、30-49 試験、及び 30-57 試験）で報告された有害事象は、Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART 用語集）を用いてコード化された。報告された個々の有害事象がそれぞれ 1 つの COSTART 基本語及び器官分類に読み替えられた。1 例の被験者に複数回報告され、かつ同一の COSTART 基本語に読み替えられた有害事象は 1 件の事象として表し、また観察されたうちで最も高い重症度及び最も強い関連性を採用した。COSTART 基本語に読み替えられた有害事象は、MedDRA/J Ver. 9.0 で和訳された。なお、外国試験で報告された有害事象（COSTART 基本語）の器官別分類は COSTART の分類に基づくため、国内試験の有害事象（MedDRA/J 基本語）の MedDRA/J による器官分類とは異なる。

2.5.5.5 比較的良好にみられる有害事象

(1) 皮膚毒性

1) 手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群）^注

JNS002-JPN-01 試験では手足症候群は 15 例中 12 例（80.0%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できない事象であった。全体での初回発現までの期間（コース）の中央値は 39.0 日（2.0 コース）であった。Grade 2 以上の事象は 15 例中 6 例（40.0%）に認められたが、Grade 3 以上の事象はなかった。最高 Grade 発現までの期間（コース）の中央値は 96.0 日（3.5 コース）であり、本剤の繰り返し投与により悪化する傾向及び投与量に伴った発現率の増加（30 mg/m² 群:50.0%, 40 mg/m² 群:100.0%, 50 mg/m² 群:100.0%）が認められた。しかし最高 Grade の持続期間の中央値は 7.0 日であり、最高 Grade 発現後は比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられた。なお、本事象による中止例はみられなかった。

JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験（JNS002 群）でみられた手足症候群の発現率を表 2.5.5.5-1 に示す。JNS002-JPN-02 試験では手足症候群は 74 例中 58 例（78.4%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できない事象であった。58 例中 3 例（4.1%）が手足症候群により治験を中止した。初回発現までの期間（コース）の中央値は 34.0 日（2.0 コース）であった。Grade 3 以上の事象は 74 例中 12 例（16.2%）に認められた。最高 Grade（Grade 3）発現までの期間（コース）の中央値は、89.0 日（3.0 コース）であり、最高 Grade の持続期間の中央値は 8.0 日であった。57 例中 2 例は重篤であったが 2 例とも回復した。58 例中 46 例（79.3%）にみられた手足症候群は Grade 1 又は Grade 2 であり、併用薬や本剤の減量、投与延期等の処置により次コース継続が可能であった。また最高 Grade 発現後は、比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられた。

30-49 試験では手足症候群は JNS002 群の 239 例中 121 例（50.6%）に認められた。手足症候群は JNS002 群で最も発現頻度の高い有害事象であった。Grade 3 又は Grade 4 の手足症候群は、そ

^注 30-49 試験を含む外国試験の有害事象は COSTART を用いてコード化された。一方、JNS002-JPN-01 試験及び JNS002-JPN-02 試験の国内 2 試験は MedDRA/J でコード化されたため、国内試験の手掌・足底発赤知覚不全症候群に該当する有害事象名は、30-49 試験を含む外国試験では手足症候群（Hand-foot syndrome）であった。手掌・足底発赤知覚不全症候群及び手足症候群は同一の事象であることから、本項（M2.5.5）では、同事象を手足症候群として記す。

れぞれ 55 例 (23.0%) 及び 2 例 (0.8%) であった。手足症候群により治験中止に至った被験者は 10 例 (4.2%) であり、このうち 9 例が治験薬との因果関係を否定できない事象と判定された。手足症候群は Grade に関わらず 2 又は 3 コース目に高い発現傾向が認められた。121 例中 72 例 (59.5%) が 2 又は 3 コース目に最も重症度の高い手足症候群を初めて発現し、4 コース以降に最も重症度の高い同症候群を初めて発現した被験者は 121 例中 40 例 (33.1%) であった。手足症候群は主に減量又は投与延期により管理され、減量、投与延期又は中断に至った本剤投与 415 回のうち 98 回 (23.6%) が手足症候群による投与延期、48 回 (11.6%) が減量であった。

一方、トポテカン群では、235 例中 2 例 (0.9%) に Grade 1 の手足症候群が発現し、手足症候群が最初に報告されたのは、それぞれ 1 コース目及び 2 コース目であった。いずれも因果関係を否定できない事象であったが、治験薬の用量調節には至らなかった。

本剤投与による手足症候群の発現率は高く、JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験ともに 50%以上であったが、ほとんどの事象が本剤の減量、投与延期等の処置により本剤投与を継続することが可能であった。また、両試験で報告された本事象による治験中止例、重症度の高い事象 (Grade 4 以上) 及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合はいずれも 5%以下であった。重症度別では、Grade 3 以上の発現率は JNS002-JPN-02 試験と比べ 30-49 試験で高く、Grade 1 又は 2 は JNS002-JPN-02 試験で高かった。30-49 試験と比べ JNS002-JPN-02 試験で手足症候群の発現頻度が高く、特に Grade 1 又は 2 の発現率が高かった主な理由として、2 試験間の有害事象の観察頻度の差が考えられる。JNS002-JPN-02 試験では有害事象の評価は毎週行われたのに対し、30-49 試験ではコースごと (4 週ごと) であった。また、JNS002-JPN-01 試験及び JNS002-JPN-02 試験では事象の最高 Grade の持続期間の中央値はそれぞれ 7.0 日及び 8.0 日であり、その後は比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられたことから、30-49 試験で発現した軽度の事象は早期に回復し、4 週ごとの評価では有害事象として報告されなかった可能性が高いと考えた。

表 2.5.5.5-1. JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験にみられた手足症候群の発現率

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験 (JNS002 群)
発現例数	58/74 (78.4)	121/239 (50.6)
重症度の内訳		
Grade 1	20/74 (27.0)	25/239 (10.5)
Grade 2	26/74 (35.1)	39/239 (16.3)
Grade 3	12/74 (16.2)	55/239 (23.0)
Grade 4	0	2/239 (0.8)
重篤な有害事象	2 ^a /74 (2.7)	4 ^b /239 (1.7)
中止例	3/74 (4.1)	10/239 (4.2)
本事象による減量	10/334 コース (3.0)	48/1176 コース (4.1)
本事象による投与延期	40/334 コース (12.0)	98/1176 コース (8.3)
本事象による中断	0	0

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.2-1, 12.3.3.3-1, 12.3.3.4-1, 12.3.3.5-1, 12.3.3.6-1, 14.3.1-7, M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-46, 2.7.6.2-71, Attachment 1.4.3 Table 12.1.3-1, Attachment 1.4.6.1 Table 12.1.3-4, Attachment 1.4.6.3 Table 12.1.3-6 より引用)

注) 「本事象による減量」及び「本事象による延期」以外の数値はすべて例数、() 内は %

a: 2 例とも回復が確認されたが、1 例は被験者の希望により治験を中止した。

b: 4 例のうち 1 例は回復した。他の 3 例は手足症候群により治験を中止した。

2) 発疹

発疹は、JNS002-JPN-01 試験では 15 例中 10 例 (66.7%) に認められ、全体での初回発現までの期間 (コース) の中央値は 29.0 日 (1.5 コース) であった。Grade 2 以上の事象は 15 例中 6 例 (40.0%) に認められたが、Grade 3 以上の事象はなく、すべて Grade 2 であった。最高 Grade 発現までの期間 (コース) の中央値は 64.5 日 (2.5 コース)、最高 Grade の持続期間の中央値は 5.0 日であった。発疹は本剤の繰り返し投与により悪化したが、最高 Grade 発現後は比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられた。また 1 例で本剤の投与延期の処置が行われたが、発疹による中止例はなかった。

皮膚毒性は生命を脅かす事象ではなく、ビタミン剤やステロイド剤軟膏の使用又は本剤の投与延期により症状のコントロールが可能であり、対症療法的な処置で投与継続が可能であった。ま

た、併用薬剤による処置を要した Grade 2 の皮膚毒性を発現した 6 例の転帰は、5 例が回復、1 例が未回復であった。転帰が未回復であった 1 例においても中止時点では Grade 1 に軽快した。これらより、皮膚毒性は可逆的な事象であると考えた。

JNS002-JPN-02 試験では、発疹は 74 例中 39 例 (52.7%) に認められ、このうち 37 例 (50.0%) は治験薬との因果関係を否定できない事象であった。全 39 例での初回発現までの期間の中央値 (コース) は 33.0 日 (2.0 コース) であった。Grade 3 以上の事象は 1 例 (1.4%) のみに認められ、その他はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 以上の最高 Grade 発現までの期間 (コース) の中央値は、84.0 日 (3.0 コース) であり、最高 Grade の持続期間の中央値は 8.0 日であった。重篤な事象はなかった。発疹による治験中止は 1 例に、投与延期は 2 例にみられたが、他はすべて併用薬の使用又は処置なしで次コース継続が可能であった。発疹の最高 Grade 発現後は、比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられた。

30-49 試験では、発疹はトポテカン群 (29/235 例, 12.3%) と比べ、JNS002 群 (68/239 例, 28.5%) に多く認められた。同様に、因果関係を否定できない事象の割合は、トポテカン群 (18/29 例, 62.1%) と比べ JNS002 群 (62/68 例, 91.2%) で高かった。また、Grade 3 の発疹は JNS002 群の 68 例中 10 例 (14.7%) に、トポテカン群の 29 例中 1 例 (3.4%) にみられたが、Grade 4 の事象はみられなかった。治験薬との因果関係を否定できない発疹による投与中止は 3 例であった。

発疹は国内及び外国試験のいずれにおいても発現率の高い事象であったが、その多くが Grade 2 以下であり、本剤投与に伴う重篤な有害事象はみられなかった。また、同事象による中止例は国内試験では 1 例あったが、発疹の発現後は比較的早期に回復する傾向がみられたことから、対処可能な毒性であると考ええる。

(2) 注入に伴う反応^{注)}

JNS002-JPN-01 試験では、注入に伴う反応は 40 mg/m² 群及び 50 mg/m² 群の各 2 例、計 4 例に 11 件認められた。注入に伴う反応はすべて初回投与時に発現し、2 コース以降では認められなかった。潮紅が 4 例、呼吸困難、胸部不快感が各 2 例に認められ、その他の事象は各 1 例に認められた。重症度は 1 例に認められた呼吸困難 (Grade 2) を除き、すべて Grade 1 であった。なお、本剤の中断又は減速を要した事象はなかった。

JNS002-JPN-02 試験では、74 例中 14 例に注入に伴う反応が発現し、すべて 1 コースで認められた。重篤な事象はなく、重症度は 1 例のみ Grade 2 を示し、他の 13 例に発現した事象はすべて Grade 1 で軽度であった。2 例は減速により、その他の被験者は処置及び併用薬の使用はなく、事象発現から 1 - 2 日と早期に回復し治験は継続された。発現した注入に伴う反応は、すべて治験薬との因果関係を否定できない事象であった。Grade 2 の事象を発現した被験者は、付随症状に Grade 1 の嘔気及び腰痛、Grade 2 の胸部絞扼感及び顔面潮紅がみられた。本剤投与を中断し、生理食塩液の静脈内投与による対症療法により事象は速やかに回復したが、治験は中止となった。

30-49 試験では、JNS002 群の 17 例に本剤の初回投与時に伴った静脈内投与に対する注入に伴う反応が発現し、投与が中断されたが、トポテカン群では同様な反応を示した被験者はみられなかった。静脈内投与に対する反応により投与が延期された被験者は JNS002 群に 1 例、減量された被験者は JNS002 群に 1 例、トポテカン群に 2 例であった。静脈内投与に関連するアレルギー反応 (いずれも重篤な有害事象) により治験を中止した被験者は 3 例 (JNS002 群に 2 例、トポテカン群に 1 例) であった。

注入に伴う反応は比較的発現頻度の高い事象であったが、注入に伴う反応は従来の塩酸ドキソルビンでは報告されておらず、STEALTH[®] リポソーム又はその表面成分の 1 つに対する反応であると推察した。

^{注)} JNS002-JPN-01 試験及び JNS002-JPN-02 試験では「注入に伴う反応」、外国試験では「注入に伴う反応、急性反応、急性輸注反応及び点滴静注に対する反応」等として記載されているが、本項 (M2.5.5) の記載は「注入に伴う反応」に統一した。

(3) 心血管事象及び LVEF 評価

1) JNS002-JPN-01 試験

心臓障害の有害事象は 15 例中 7 例 (46.7%) に認められた。上室性不整脈が 3 例 (20.0%) に、心室性不整脈、動悸、心嚢液貯留が各 2 例 (13.3%) に、房室ブロック、心筋虚血、洞性不整脈が各 1 例 (6.7%) に認められた。重症度はすべて Grade 1 であり、本剤の減量、投与延期又は中断、並びに併用薬剤等の処置を要した事象は認められなかった。なお、アントラサイクリン系薬剤の治療歴を有する 2 例のうち 1 例に、房室ブロック、上室性不整脈及び洞性不整脈が認められた。左室機能異常を示唆する LVEF の変動 (投与前値と比べ 10% 以上の LVEF 低下) は、40 mg/m² 群及び 50 mg/m² 群の各 1 例 (LVEF : 78.0→66.0, 69.7→62.0) に認められ、重症度はともに Grade 1 であった。なお、中止基準 (LVEF が 45% を下回る、又は投与前値より 20% 以上の低下) に抵触する LVEF の低下は、いずれの被験者でも認められなかった。

2) JNS002-JPN-02 試験

心臓障害の有害事象は 74 例中 10 例 (13.5%) に認められ、すべて治験薬との因果関係を否定できない事象であった。心臓障害のうち、洞性頻脈及び上室性期外収縮が各 2 例 (2.7%) に、大動脈弁閉鎖不全症、第一度房室ブロック、左脚ブロック、動悸、洞性不整脈及び心室肥大が各 1 例 (1.4%) に認められた。また発現した事象の重症度はすべて Grade 1 であり、治験薬の減量、投与延期等の処置や併用薬の使用等の処置を要した事象は認められなかった。心電図上何らかの異常所見が認められた有害事象は 74 例中 4 例 (5.4%) であった。治験薬投与後の低 LVEF 値は 7 例に認められ、すべて Grade 1 であった。このうち 3 例 (4.1%) が LVEF 値の低下 (駆出率減少) で有害事象であった。その他の 4 例で認められた低 LVEF 値は 57 - 59% であったが、有害事象と判断されなかった。なお、中止基準となる治験薬投与前の測定値との差が 20% 以上であった被験者は 1 例であった。当該被験者は、治験薬投与前の LVEF 値が 83.0% であり、また中止基準に抵触した中止時の LVEF 値は 62.7% であったが、治験期間を通して Grade 0 であった。このため担当医は、当該被験者の中止理由となった LVEF 値の低下を有害事象と判断しなかった。ベースライン後の最終測定時点までの LVEF 値が 45% 未満の被験者は認められなかった。

3) 30-49 試験

JNS002 群では心血管障害は 239 例中 11 例 (4.6%) に認められ、このうち 9 例 (3.8%) は因果関係を否定できない事象であった。9 例の重症度の内訳は、Grade 1 が 6 例、Grade 2 が 3 例であった。Grade 2 の事象を発現した 3 例はいずれも心血管障害 (駆出率減少) により治験を中止した。このうち 1 例は重篤な有害事象と判定された。心停止による死亡は 3 例に認められ、このうち 2 例は治験薬との因果関係を否定され、もう 1 例は治験薬との因果関係は不明であった。トポテカン群では、心血管障害は 235 例中 5 例 (2.1%) に認められた。このうち 3 例 (1.3%) に因果関係を否定できない事象がみられ、3 例中 2 例 (0.9%) は因果関係が不明であった。因果関係を否定できない心血管障害 3 例のうち 1 例は胸部絞扼感を伴う収縮期駆出性雑音を発現し、もう 1 例はソフトな収縮期性心雑音を発現した。いずれの事象も軽度と判定された。残る 1 例は、因果関係を否定できない Grade 2 の心血管障害により治験を中止した。同被験者には LVEF 減少がみられた。なお、心血管障害以外の心血管系の主な有害事象として、トポテカン群の他の 1 例に因果関係を否定できないうっ血性心不全が認められ、同事象は重篤な有害事象と判断された。また、トポテカン群の他の 4 例は、治験薬との因果関係が否定された心停止・心不全により死亡した。

本治験でアントラサイクリン系薬剤の累積投与に起因する心毒性を発現した被験者 (うっ血性心不全の徴候又は症状) はみられなかった。すべての被験者を対象にベースライン及び治験治療終了時に LVEF の測定が実施された。また、JNS002 群では、アントラサイクリン系薬剤の累積投与量が 300 mg/m² に達した時点とその後 2 コースごとに評価が行われた。JNS002 群のうち、ベースライン及び本剤投与開始後の 1 時点以上で LVEF 評価を受けた被験者は 132 例であった。LVEF のベースラインから最終測定時までの変化量 (平均値±標準偏差) は、 -2.7 ± 7.95 であり、全般的に LVEF のベースラインからの変化はほとんどみられなかった。同様に、トポテカン群の

うち、ベースライン及び治験投与開始後の1時点以上でLVEF評価を受けた76例においても、ベースラインから最終測定時までの変化量（平均値±標準偏差）は -1.4 ± 8.45 で、LVEFのベースラインからの変化はほとんどみられなかった。

4) 30-06/30-13 試験

心血管系の有害事象は54例中8例（14.8%）に発現した。8例にみられた事象はすべて急性の注入に伴う反応（血管拡張及び低血圧）又は治験薬との因果関係を否定されたその他の急性反応（出血、血栓症及び上室性頻脈）であった。本剤の累積投与量が 400 mg/m^2 を超え、かつ 700 mg/m^2 以下の被験者は54例中11例、 800 mg/m^2 を超える被験者は4例であったが、アントラサイクリン系薬剤による心毒性を原因とする有害事象は発現しなかったと考えられた。ベースライン及び投与期間の後半にLVEFが評価された被験者は18例であった。LVEFがベースラインより上昇した被験者数と低下した被験者数は等しく、LVEFが50%未満に低下した被験者は1例（54%→46%）であった。

以上より、国内及び外国試験のいずれにおいても本剤の累積投与に起因する心毒性は認められなかった。

(4) 血液毒性

1) JNS002-JPN-01 試験

血液毒性は、リンパ球数減少が15例中14例（93.3%）に、白血球数減少が15例中12例（80.0%）に、ヘモグロビン減少及び好中球数減少が15例中各10例（66.7%）に認められた。これらのうちGrade 3の有害事象は、リンパ球数減少及び好中球数減少が15例中各4例（26.7%）に、白血球数減少が15例中1例（6.7%）に認められた。白血球数の最低値到達までの日数の中央値は、 30 mg/m^2 群及び 40 mg/m^2 群では1コース（それぞれ18.5日、22.0日）と全コース（それぞれ23.5日、22.0日）でほぼ同様であった。一方、 50 mg/m^2 群では1コース（22.0日）と比較し全コースで約2倍（49.0日）であった。なお、白血球数の最低値の中央値は、各投与群とも1コースと全コースでほぼ同様の結果であった。好中球数では、最低値到達までの日数（中央値）及び最低値（中央値）のいずれも各投与群でほぼ同様の結果であった。なお、血液毒性に対しCSF製剤及び輸血等の処置を要した被験者はいなかった。

2) JNS002-JPN-02 試験

血液毒性のうち発現頻度の高い事象は、白血球数減少及び好中球数減少が74例中各70例（94.6%）に、リンパ球数減少が74例中67例（90.5%）に、ヘモグロビン減少が74例中64例（86.5%）に、赤血球数減少が74例中57例（77.0%）に、血小板数減少が74例中45例（60.8%）に認められた。74例中27例（36.5%）にGrade 4の好中球数減少が発現したが、重篤な事象は1例のみであった。また重篤な白血球数減少は、重篤な好中球数減少を発現した1例のみであった。

被験者全体の全コースにおける白血球数の最低値及び最低値到達までの日数の中央値は $1,750.0/\text{mm}^3$ で22.0日、好中球数では $733.8/\text{mm}^3$ で22.0日、血小板数では $116,500/\text{mm}^3$ で18.5日、ヘモグロビンでは 9.60 g/dL で52.5日であった。Pt-S群及びPt-R群の比較では、すべての項目の最低値（中央値）はPt-S群と比べPt-R群で低かった。白血球数の最低値はPt-S群の $2,310.0/\text{mm}^3$ に対しPt-R群では $1,600.0/\text{mm}^3$ 、好中球数はPt-S群の $943.5/\text{mm}^3$ に対し、Pt-R群では $696.0/\text{mm}^3$ 、血小板数はPt-S群の $149,000/\text{mm}^3$ に対し、Pt-R群では $108,000/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビンはPt-S群の 11.30 g/dL に対し、Pt-R群では 9.30 g/dL であった。また、白血球数及び好中球数の最低値までの到達日数は2群間に差はみられなかったが、血小板数及びヘモグロビンではいずれもPt-R群で到達日数が長く、血小板数はPt-S群の15.0日に対し、Pt-R群では19.0日、ヘモグロビンではPt-S群の28.0日に対し、Pt-R群では56.0日であった。なお、血液毒性に対する処置として74例中7例（9.5%）に輸血が行われ、32例（43.2%）がG-CSF製剤の投与を受けた。回復が報告されたすべての被験者において白血球数減少の回復に要した期間の中央値は16.0日、好中球数減少では

15.0 日、血小板数減少では 10.5 日、ヘモグロビン減少では 15.0 日であり、回復に要した期間はいずれも 15 日程度であった。また、事象に関わらず低 Grade では回復に要した期間も短かった。なお、Grade 3 以上の好中球数減少については、処置ありの被験者が回復に要した期間の中央値（Grade 3：15.0 日、Grade 4：21.0 日）は、処置なし（Grade 3：22.0 日、Grade 4：39.5 日）に比べ顕著に短かった。一方、他の 3 事象では処置の有無による回復に要した期間に大きな差はみられなかった。

3) 30-49 試験

血液毒性の発現率及び重症度は、貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症のいずれにおいても JNS002 群と比ベトポテカン群で高かった。貧血の発現率、並びに同事象の Grade 3 又は 4 の発現率は、トポテカン群ではそれぞれ 235 例中 177 例（75.3%）及び 69 例（29.4%）に対し、JNS002 群では 239 例中 96 例（40.2%）及び 14 例（5.9%）であった。同様に、白血球減少症の発現率、並びに同事象の Grade 3 又は 4 の発現率は、トポテカン群では 235 例中 151 例（64.3%）及び 119 例（50.6%）に対し、JNS002 群では 239 例中 88 例（36.8%）及び 24 例（10.0%）であった。好中球減少症は、トポテカン群では 235 例中 193 例（82.1%）及び 179 例（76.2%）に対し、JNS002 群では 239 例中 84 例（35.1%）及び 29 例（12.1%）であった。血小板減少症は、トポテカン群では 235 例中 153 例（65.1%）及び 80 例（34.0%）に対し、JNS002 群では 239 例中 31 例（13.0%）及び 3 例（1.3%）であった。トポテカン群の好中球減少症 3 例は、因果関係を否定できない好中球減少症及び敗血症により死亡した。同様に、治験薬との因果関係を否定できない同 4 事象の発現率は、いずれも JNS002 群と比ベトポテカン群で高かった。

30-49 試験で輸血を必要とした被験者の割合は、JNS002 群では 227 例中 34 例（15.0%）に対しトポテカン群では 230 例中 133 例（57.8%）であり、JNS002 群の約 4 倍であった。同様に、CSF 製剤を使用した被験者の割合は、JNS002 群と比ベトポテカン群で高かった。G-CSF 又は GM-CSF 製剤を 1 回以上使用した被験者の割合は、JNS002 群では 4.6%、トポテカン群では 29.5%であった。エポエチンアルファを 1 回以上使用した被験者の割合は、JNS002 群では 6.3%、トポテカン群では 23.1%であった。更にトポテカン群の数例に用量調節及び CSF 製剤の補助的使用を行ったにも関わらず、血液毒性に関連する後遺症が認められた。因果関係を否定できない敗血症がトポテカン群の 12 例に認められ、3 例が死亡した。JNS002 群では、因果関係を否定できない敗血症及び発熱性好中球減少症^{注)}はみられなかった。血液毒性により減量、投与延期又は中断を必要とした投与コースの割合は、トポテカン群では 43.1%、JNS002 群では 11.1%であった。

以上の結果から、血液毒性の発現率は国内及び外国試験のいずれにおいても高かった。30-40 試験と比べ JNS002-JPN-02 試験での血液毒性の発現率は顕著に高く、その原因と考えられる 2 つの要因について M2.5.5.8.1 で述べる。

(5) 胃腸障害

1) 口内炎

JNS002-JPN-01 試験では口内炎は 15 例中 8 例（53.3%）に発現し、いずれも治験薬との因果関係を否定できない事象であった。すべて 1 コースで発現し、投与初期に発現する傾向が認められた。Grade 2 以上の口内炎は 15 例中 5 例（33.3%）に認められたが、Grade 3 以上の口内炎はなく、すべて Grade 2 であった。全体での最高 Grade 発現までの期間（コース）の中央値は 17.0 日（1.0 コース）であり、初回発現時より最高 Grade に達する傾向がみられた。また、最高 Grade の持続期間の中央値は 7.0 日であり、最高 Grade 発現後は比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられた。

JNS002-JPN-02 試験では口内炎は 74 例中 57 例（77.0%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できない事象であった。全体での初回発現までの期間（コース）の中央値は 16.0 日（1.0 コース）であった。Grade 3 以上の口内炎は Pt-R 群のみ 6 例（8.1%）に認められ、いずれも

^{注)} 30-49試験の総括報告書では好中球減少性発熱（Neutropenic fever）と表記されているが、本項（M2.5.5）では発熱性好中球減少症（Febrile neutropenia）で統一した。

Grade 3 であった。Grade 3 の最高 Grade 発現までの期間（コース）の中央値は、47.5 日（2.0 コース）であり、最高 Grade の持続期間の中央値は 9.0 日であった。2 例に重篤な事象が発現したが、その他のほとんどは併用薬により次コース継続が可能であった。また最高 Grade 発現後は、比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられた。

30-49 試験では口内炎は、JNS002 群で 3 番目に発現頻度の高い事象であり 239 例中 99 例（41.4%）に認められた。トポテカン群では 235 例中 36 例（15.3%）に認められ、トポテカン群と比べ JNS002 群で発現頻度が高かった。JNS002 群の 2 例及びトポテカン群の 1 例を除くすべてが因果関係を否定できない事象であった。また、Grade 3 及び Grade 4 の口内炎の割合は、JNS002 群ではそれぞれ 19 例（7.9%）及び 1 例（0.4%）、トポテカン群では Grade 3 が 1 例（0.4%）のみで、重症度が高い事象の割合も JNS002 群で高かった。これらの口内炎は主として治験薬の用量調節により管理され、自然に回復した。口内炎による治験薬の減量、投与延期又は中断が行われた被験者は JNS002 群では 22 件（5.3%）に、トポテカン群では 1 件（0.1%）にみられた。重篤な事象は JNS002 群では 3 例（1.3%）にみられ、うち 1 例は治験を中止した。また、非重篤な口内炎により治験を中止した被験者は 2 例（0.8%）であった。トポテカン群では重篤な有害事象は 1 例（0.4%）にみられた。口内炎による中止例はみられなかった。

2) 悪心

JNS002-JPN-01 試験では悪心は 15 例中 8 例（53.3%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できない事象であった。すべての悪心は Grade 1 であり、悪心による本剤の投与中止、減量、投与延期又は中断はみられなかった。

JNS002-JPN-02 試験では悪心は 74 例中 47 例（63.5%）に認められ、45 例（60.8%）は治験薬との因果関係を否定できない事象であった。Grade 4 の悪心はなかった。Grade 3 の悪心は Pt-R 群の 2 例（2.7%）に発現し重篤であった。重篤であった 1 例を含む 5 例は最終観察日に未回復であったが、その他はすべて併用薬の使用又は経過観察のみで軽快又は回復した。また多くの症例に事象発現コース内で回復する傾向がみられた。

30-49 試験では悪心は JNS002 群の 239 例中 110 例（46.0%）、トポテカン群の 235 例中 148 例（63.0%）にみられ、発現頻度はいずれの群においても 40%以上であり、トポテカン群で顕著に高かった。JNS002 群の 110 例中 88 例、トポテカン群の 148 例中 129 例に治験薬との因果関係を否定できない事象がみられた。また、Grade 3 及び Grade 4 の悪心の割合は、JNS002 群でそれぞれ 12 例（5.0%）及び 1 例（0.4%）、トポテカン群で 16 例（6.8%）及び 3 例（1.3%）であった。治験薬との因果関係を否定できない悪心による中止例は JNS002 群に 2 例、トポテカン群に 1 例であった。

2.5.5.6 重篤な有害事象

2.5.5.6.1 死亡

(1) JNS002-JPN-01 試験

治験期間中に発現した有害事象による死亡例は認められなかったが、本治験中止後に 3 例で死亡が報告された。いずれの死亡も治験中止から 1 カ月以上が経過しており、死亡理由はすべて「腫瘍死」であった。なお、治験中止後に死亡した 3 例中 2 例に重篤な有害事象が報告されたが、治験薬との因果関係はなかった。

(2) JNS002-JPN-02 試験

治験期間中に発現した有害事象による死亡例は認められなかった。

(3) 30-49 試験

治験期間中又は治験薬投与後 30 日以内に死亡した被験者は 43 例であり、内訳は JNS002 群に 239 例中 15 例 (6.3%)、トポテカン群に 235 例中 28 例 (11.9%) であった。また、治験期間中及び長期経過観察期間中に死亡した被験者は 413 例であり、内訳は JNS002 群に 239 例中 199 例 (83.3%)、トポテカン群に 235 例中 214 例 (91.1%) であった。

死亡例のうち疾患進行による死亡は、JNS002 群の 199 例中 189 例 (95.0%)、トポテカン群の 214 例中 195 (91.1%) 例であった。JNS002 群では、治験薬との因果関係が「関連あり」とされた有害事象による死亡例はなく、「因果関係不明」の有害事象による死亡例は 2 例にみられ、有害事象・新たな合併症・毒性による死亡（死因は心停止）、及び疾患進行による死亡（死因は肝不全）が各 1 例であった。トポテカン群では「関連あり」とされた事象による死亡例は 3 例みられ、内訳は好中球減少症、好中球減少症及び敗血症、並びに敗血症による死亡が各 1 例であった。その他の理由による死亡は 6 例（JNS002 群）及び 1 例（トポテカン群）、原因不明の死亡は 2 例（JNS002 群）及び 8 例（トポテカン群）であった。

(4) 30-57 試験

治験期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 20 例（JNS002 群: 108 例中 12 例、パクリタキセル群: 108 例中 8 例）であった。また、本治験期間中及び長期経過観察期間中に死亡した被験者は、201 例（JNS002 群: 108 例中 100 例、パクリタキセル群: 108 例中 101 例）であった。

死亡例のうち疾患進行による死亡は、JNS002 群では 100 例中 97 例 (97.0%)、パクリタキセル群では 101 例中 96 例 (95.0%) であった。有害事象による死亡例は、各群 3 例であった。JNS002 群の 3 例（肺塞栓症が 2 例、心血管不全が 1 例）はいずれも治験薬との因果関係を否定された事象による死亡例であった。パクリタキセル群の 3 例中 2 例（急性腸閉塞症、進行卵巣癌に起因する腸閉塞症に対する手術後の循環及び呼吸不全）は因果関係を否定されたが、他の 1 例（癌進行による腸閉塞症）の因果関係は不明であった。また、原因不明の死亡はパクリタキセル群に 2 例みられた。

(5) 30-47 試験

本剤を投与された 122 例のうち、75 例 (61.5%) は総括報告書の作成時点までに死亡した。75 例のうち 11 例は死亡のため治験を中止した。他の 64 例は、治験完了後又は、別の理由で治験を中止した後に死亡した。

死亡した 75 例の内訳は、71 例が疾患進行による死亡、1 例は腸管閉塞の治療のための手術後の合併症による死亡、3 例は有害事象による死亡で、3 例のうち 2 例は治験薬との因果関係は否定された（心停止による死亡、及び心筋梗塞による死亡）。他の 1 例（症例 156088）は、治験薬との因果関係を否定できない好中球減少性敗血症により死亡した。症例 156088 の叙述を以下に示す。

症例 156088：71 歳の女性被験者は治験薬とおそらく因果関係を否定できないと考えられる好中球減少性敗血症を発現した。本剤を 7 コース（総投与量 643.0 mg）投与された約 18 日後に敗血症のため死亡した。

(6) 30-47E 試験

本剤を投与された 62 例のうち、47 例 (75.8%) が総括報告書の作成時点までに死亡した。47 例のうち 3 例は死亡のため治験を中止した。3 例はいずれも疾患進行による死亡であった。他の 44 例は治験完了後、又は他の理由による治験中止後に死亡した。すべての死亡例は治験薬との因果関係はないと判断された。

(7) 30-22 試験

1999年5月15日のデータベース固定時点で、本治験に登録された35例のうち、33例(94.3%)が死亡していた。33例のうち32例が疾患進行、残る1例はうっ血性心不全による死亡であった。うっ血性心不全死亡例(症例98015)について、治験責任医師は治験薬との因果関係について「おそらく関連あり」と判断した。同症例の叙述を以下に示す。

症例98015：被験者(61歳、女性)は、うっ血性心不全で死亡。被験者は高血圧の既往があり、本治験の登録14カ月前に卵巣癌と診断された。前治療薬には、エンドキサン、カルボプラチン及びパクリタキセルがあった。本治験開始後、本剤を13コース投与した。1-5コースは93 mgの投与を受けたが、4及び5コースでは手足症候群のため投与延期を行った。手足症候群のため6-13コースの投与量は74.4 mgに減量され、8コースからは投与頻度も3週ごとから4週ごとに変更された。13コース後に、治験責任医師はCRと判定し、本剤投与は中断された。9カ月後、再発が認められ、本剤の投与が再開された。被験者は疾患進行が認められるまで、更に9コース(14-22コース)にわたり75 mgの投与を受けた。この投与期間中及びその後、赤血球の輸血及びエリスロポエチンによる治療が必要であった。15コースで実施した胸部X線検査は正常であった。しかし、19コースで右側肺底に微小変化又は癒痕化が認められ、22コースでX線上に肺浮腫及び両側に胸水が認められた。22コースを終了し、その9カ月後に、うっ血性心不全及びミオパシーで死亡した。治験責任医師はこれら事象と治験薬に因果関係があると考えた。

2.5.5.6.2 その他の重篤な有害事象

(1) JNS002-JPN-01 試験

本治験では30 mg/m²群の2例に3件、50 mg/m²群の1例に2件の重篤な有害事象が報告された。このうち治験薬との因果関係を否定できない事象は、30 mg/m²群の1例に認められた感染及び低酸素症であった。感染の転帰は軽快、低酸素症は未回復であった。30 mg/m²群の他の1例に認められた脳梗塞は原疾患(卵巣癌)によるものとされ、治験薬との因果関係は否定された。脳梗塞には後遺症がみられた。50 mg/m²群の1例にはイレウス及び血中アミラーゼ増加が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。イレウスは癌性腹膜炎、開腹手術(人工肛門設置)等により、腸癒着・狭窄を有していたところに偶発的に発現したとされた。また血中アミラーゼ増加は、イレウスによる小腸内圧上昇により逆行性に膵管内圧が上昇したためとされた。イレウスは回復し、血中アミラーゼ増加は軽快した。

(2) JNS002-JPN-02 試験

74例の被験者のうち20例に26件の重篤な有害事象が報告された。このうち治験薬との因果関係を否定できない事象は11例に14件みられた。因果関係を否定できない14件の内訳は、口内炎が2例に2件、手足症候群が2例に2件、悪心が2例に2件、小腸閉塞が1例に2件、好中球数減少、白血球数減少、深部静脈血栓症、肺臓炎、食欲不振及び嘔吐が各1件であった。26件の重篤な有害事象の重症度の内訳は、Grade 4が2件(好中球数減少、深部静脈血栓症)、Grade 3が17件、Grade 2が7件であった。因果関係を否定できない重篤な有害事象14件の転帰は、未回復の3件(悪心、小腸閉塞、深部静脈血栓症)、軽快した1件(口内炎)を除く10件の回復が確認された。

重篤な有害事象の発現件数は1コース目が最も高く(26件中14件)、その後の発現件数は減少する傾向がみられた。

(3) 30-49 試験

データ固定日までに報告された重篤な有害事象は、JNS002群では239例中98例(41.0%)、トポテカン群では235例中117例(49.8%)であった。また、重篤な有害事象の主な理由は入院及び疾患進行によるものであった。特記すべき事象及び予測不可能な事象は認められなかった。

因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、JNS002 群では 98 例中 25 例 (25.5%) であり、トポテカン群の 117 例中 81 例 (69.2%) と比べ低かった。JNS002 群の 5% 以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、腸管閉塞 (10.0%)、腹痛 (6.3%) 及び嘔吐 (5.4%) であった。このうち、腸管閉塞及び腹痛のすべての事象は、治験薬との因果関係は否定された。また嘔吐については、13 例中 5 例が治験薬との因果関係を否定できないとされた。トポテカン群の 5% 以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、好中球減少症 (11.9%)、発熱 (10.2%)、腸管閉塞 (8.5%)、血小板減少症 (7.7%)、貧血 (7.2%)、嘔吐 (7.2%)、腹痛 (6.4%)、白血球減少症 (5.5%)、敗血症 (5.1%) 及び悪心 (5.1%) であった。

(4) 30-57 試験

重篤な有害事象は、JNS002 群の 108 例中 62 例 (57.4%) に、パクリタキセル群の 108 例中 34 例 (31.5%) に認められた。このうち治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、JNS002 群では 62 例中 29 例 (46.8%) に、パクリタキセル群では 34 例中 14 例 (41.2%) にみられた。

重篤な有害事象で発現率が高かったのは、JNS002 群では発熱が 11.1% (12/108 例)、嘔吐が 10.2% (11/108 例)、腹痛、腹水が各 7.4% (8/108 例)、呼吸困難が 5.6% (6/108 例) であり、パクリタキセル群では、腸管閉塞が 7.4% (8/108 例)、発熱、嘔吐が各 4.6% (5/108 例)、貧血が 3.7% (4/108 例) であった。因果関係を否定できない重篤な有害事象で発現率が高かったのは、JNS002 群では発熱及び嘔吐が各 5.6% (6/108 例)、腹痛、アレルギー反応及び口内炎が各 3.7% (4/108 例) であり、パクリタキセル群では貧血が 3.7% (4/108 例) であった。

(5) 30-47 試験

重篤な有害事象は 122 例中 46 例 (37.7%) に各 1 件以上発現した。このうち治験薬との因果関係を否定できない事象は 13 例に認められた。重篤な有害事象で発現頻度の高かったのは、腸管閉塞 (21 件)、腹痛 (15 件)、嘔吐 (11 件) 及び悪心 (9 件) であった。

(6) 30-47E 試験

重篤な有害事象は 62 例中 31 例 (50.0%) に各 1 件以上発現した。このうち治験薬との因果関係を否定できない事象は 8 例に認められた。重篤な有害事象のうちで発現頻度の高かったのは、腸管閉塞 (10 件)、胸水 (9 件)、腹水 (8 件)、発熱 (5 件)、嘔吐及び腹痛 (各 4 件) であった。

(7) 30-22 試験

重篤な有害事象は 35 例中 15 例 (42.9%) に認められた。このうち治験薬との因果関係を否定できない事象は 3 例に認められ、このうち 2 例は当該事象により治験中止に至った。

2.5.5.7 その他の重要な有害事象

2.5.5.7.1 投与中止に至った有害事象

(1) JNS002-JPN-01 試験

有害事象による治験中止例は 4 例 (26.7%) であった。このうち 3 例は重篤な有害事象による中止例であった。3 例の内訳は、1 例に治験薬との因果関係を否定できない感染及び低酸素症が 1 コース目に、1 例に因果関係を否定された脳梗塞が 1 コース目に、1 例に因果関係を否定されたイレウス及び血中アミラーゼ増加が 3 コース目に認められた。いずれの事象も Grade 3 であり、事象発現時のコースで本剤の投与を中止した。感染及び低酸素症が認められた 30 mg/m² 群の被験者は本治験で用量規制毒性 (Dose Limiting Toxicity: 以下、DLT) がみられた唯一の症例であり、

因果関係を否定できない Grade 3 の非重篤な下痢も治験中止を要した有害事象として認められた。同被験者は治験中止後に退院となり在宅療法に切り替わったため、追跡不能となった。認められた DLT の転帰は、感染が「軽快」、低酸素症が「未回復」、下痢が「回復」であった。なお、40 mg/m² 群及び 50 mg/m² 群では DLT の発現は認められなかった。

有害事象による治験中止例 4 例のうち他の 1 例は、1 コースで発現したアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加により、9 コース投与後に治験を中止した。同被験者は次コース（10 コース開始時）の投与開始基準（肝及び腎機能：アラニン・アミノトランスフェラーゼが施設基準値上限の 2.5 倍以下）を満たさなかったため治験中止となった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の最高 Grade は 2、治験薬との因果関係は「可能性あり」であった。

(2) JNS002-JPN-02 試験

治験を中止した症例は 74 例全例（100.0%）であり、このうち有害事象による中止は 20 例（27.0%）であった。有害事象による中止例の主な中止理由として血液毒性〔ヘモグロビン減少が 6 例（8.1%）、白血球数減少が 4 例（5.4%）、好中球数減少が 3 例（4.1%）、血小板数減少が 1 例（1.4%）〕の頻度が高く、次いで皮膚毒性〔手足症候群が 3 例（4.1%）、発疹が 1 例（1.4%）〕であった。口内炎による中止例はなかった。その他の有害事象は 10 例に認められた。内訳は、腸管狭窄、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び赤血球数減少が各 2 例、ウイルス性肝炎、虚血性大腸炎、直腸出血、注入に伴う反応、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 例であった。なお、ウイルス性肝炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は同一の被験者に発現した事象であった。腸管狭窄の 2 例、直腸出血及び虚血性大腸炎の各 1 例は重篤な有害事象であったが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。血液毒性による中止は各コースで発現したが、反復投与による治験の中止頻度の増加傾向は認められなかった。皮膚毒性による中止は 3 例にあり、2 例が 3 コースで中止し、1 例が 5 コースで中止した。

(3) 30-49 試験

有害事象により治験の中止に至った被験者は、JNS002 群では 239 例中 39 例（16.3%）、トポテカン群では 235 例中 29 例（12.3%）であった。JNS002 群 39 例以外に、JNS002 群の死亡による中止例 4 例が認められ、いずれも致死性の有害事象（無呼吸が 1 例、心停止が 3 例）による中止例であった。また、前述の 4 例以外に死亡による中止例は 2 例（心筋梗塞の疑い、肺塞栓症の疑い）みられたが、2 例とも治験の中止以外の措置は行われなかった。したがって有害事象による治験の中止例は、JNS002 群では 43 例とされた。同様に、トポテカン群の死亡による中止例 8 例は、致死性な有害事象による中止例であった。8 例の致死性の有害事象の内訳は、心停止が 2 例、肺塞栓症、肺炎、敗血症、血栓症、心不全が各 1 例、並びに心不全、心停止及び肺炎が 1 例であった。また、前述の 8 例以外に死亡による中止例は 2 例（いずれも敗血症・好中球減少症）みられたが、いずれも治験の中止以外の措置は行われなかった。したがって有害事象による治験の中止例は、トポテカン群では 37 例であった。

JNS002 群では、複数の中止理由のうち少なくとも 1 つが治験薬と因果関係のある有害事象であった被験者は 23 例であった。因果関係不明の有害事象による中止は 4 例、因果関係が報告されなかった有害事象による死亡は 2 例であった。上記 23 例のうち 9 例は、治験の中止理由に手足症候群が含まれ、23 例以外の 1 例は因果関係を否定された手足症候群による中止例であった。トポテカン群では、複数の中止理由のうち少なくとも 1 つが治験薬との因果関係のある有害事象であった被験者は 19 例であった。因果関係不明の有害事象による中止は 2 例、因果関係が報告されなかった有害事象による死亡は 1 例であった。トポテカンとの因果関係を否定できない敗血症により治験を中止した被験者は 3 例であり、トポテカンとの因果関係を否定された、又は因果関係不明の敗血症により治験を中止した被験者は各 1 例であった。

2.5.5.7.2 減量、投与延期又は中断に至った有害事象

(1) JNS002-JPN-01 試験

本試験では減量又は中断に至った症例はなかった。有害事象により1回以上投与を延期した症例は15例中6例(40.0%)であり、投与群別では30 mg/m²群の6例中2例(33.3%)、40 mg/m²群の3例中1例(33.3%)、50 mg/m²群の6例中3例(50.0%)であった。投与延期理由となった有害事象として、手足症候群、白血球数減少及び好中球数減少が各3例(20.0%)、口内炎が2例(13.3%)、発疹、疲労、带状疱疹及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各1例(6.7%)に認められた。

40 mg/m²群及び50 mg/m²群でDLTは認められなかったものの、50 mg/m²群では2-3コース以降の反復投与により発現又は増悪した有害事象に起因する投与延期が高頻度に認められた。

全体での総投与コース数67に対して36コース(53.7%)で投与延期が行われ、有害事象によるものは28コース(41.8%)であった。各投与群での有害事象による投与延期は、30 mg/m²群で34.5%(10/29コース)、40 mg/m²群で16.7%(1/6コース)、50 mg/m²群で53.1%(17/32コース)であった。延期理由の有害事象としては、30 mg/m²群及び40 mg/m²群と比較し、50 mg/m²群で皮膚毒性(手足症候群、発疹)及び血液毒性(白血球数減少、好中球数減少)の頻度が高かった。50 mg/m²群の投与延期で手足症候群によるものは31.3%(10/32コース)、発疹による投与延期は12.5%(4/32コース)、白血球数減少によるものは28.1%(9/32コース)、好中球数減少によるものは21.9%(7/32コース)であった。

皮膚毒性(手足症候群、発疹)による投与延期は、30 mg/m²群で20.7%(6/29コース)、50 mg/m²群で31.3%(10/32コース)であり、40 mg/m²群では認められなかった。50 mg/m²群では3コースから投与延期を要する毒性の発現が認められ、以降、高頻度に投与延期を要した。

口内炎による投与延期は、30 mg/m²群で6.9%(2/29コース)、50 mg/m²群で3.1%(1/32コース)であり、40 mg/m²群では認められなかった。なお、いずれの症例も投与延期発現時期は5コース以降であった。

血液毒性(白血球数減少、好中球数減少)による投与延期は、40 mg/m²群で16.7%(1/6コース)、50 mg/m²群で28.1%(9/32コース)であり、30 mg/m²群では認められなかった。なお、50 mg/m²群では5コース以降に投与延期を要する毒性の発現が高頻度に認められたが、30 mg/m²群及び40 mg/m²群では反復投与による血液毒性の増悪傾向(投与延期頻度の増加傾向)は認められなかった。

(2) JNS002-JPN-02 試験

1) 減量

減量を要した症例は74例中26例(35.1%)であり、このうち有害事象による減量は24例(92.3%)、有害事象以外による理由が2例(7.7%)にみられた。有害事象による減量理由の内訳は、手足症候群による減量が38.5%(10/26例)、ヘモグロビン減少及び口内炎が各19.2%

(5/26例)、好中球数減少が11.5%(3/26例)、白血球数減少が3.8%(1/26例)、その他の有害事象が26.9%(7/26例)であった。減量を要した有害事象は、すべて治験薬との因果関係を否定できない事象であった。血液毒性及び口内炎による減量はすべて2コース以降で発現したが、反復投与による頻度の増加傾向は認められなかった。

2) 投与延期

投与延期を要したコースは、74例の累積投与コース334コース中154コース(46.1%)であり、このうち有害事象による投与延期がコース数は112コース(72.7%)、有害事象以外による投与延期が42コース(27.3%)であった。有害事象による投与延期理由の内訳は154コース中、白血球数減少が68コース(44.2%)、好中球数減少が56コース(36.4%)、手足症候群が40コース(26.0%)、口内炎が8コース(5.2%)、発疹及びヘモグロビン減少が各2コース(1.3%)、その他の有害事象が5コース(3.2%)であった。反復投与による投与延期の頻度は、皮膚毒性にお

いて4コース目までに増加傾向が認められたが、血液毒性及び口内炎では増加傾向は認められなかった。

3) 中断

投与を中断したコースは、74例の累積投与コース334コース中3コース(0.9%)であり、このうち有害事象による中断コース数は1コース(33.3%)、有害事象以外による中断が2コース(66.7%)であった。有害事象による中断理由は、注入に伴う反応であり、血液毒性、皮膚毒性及び口内炎による中断はなかった。

4) 減速

減速を要したコースは、74例の累積投与コース334コース中17コース(5.1%)であり、このうち有害事象による減速コース数は2コース(11.8%)、有害事象以外による減速が15コース(88.2%)であった。有害事象による減速理由は、いずれも注入に伴う反応であった。有害事象以外による減速理由は、15コース中13コースが被験者の安全性を考慮したためであった。

(3) 30-49 試験

治験薬の減量、投与延期又は中断に至った被験者の割合は、JNS002群では57.7%(138/239例)、トポテカン群では78.3%(184/235例)でありトポテカン群で高かった。減量、投与延期又は中断の理由として最も多かったのはJNS002群では手足症候群であり、415回の投与のうち105回(25.3%)にいずれかの処置を要した。同様に、トポテカン群で高かったのは血液毒性によるもので684回中295回(43.1%)に認められた。また、減量、投与延期又は中断の理由となった有害事象のうち、トポテカン群と比べJNS002群で顕著に高かったのは、口内炎(JNS002群:5.3%、トポテカン群:0.1%)及び注入に伴う反応(JNS002群:4.1%、トポテカン群:0.4%)であった。

2.5.5.8 各試験結果の類似性及び相違点とそれらが安全性の評価結果に及ぼす影響

2.5.5.8.1 血液毒性

血液毒性の発現率をJNS002-JPN-02試験と30-49試験(JNS002群)で比較した。その結果、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少(30-49試験では貧血)のいずれにおいても、JNS002-JPN-02試験での発現率は30-49試験(JNS002群)と比べ顕著に高かった。JNS002-JPN-02試験及び30-49試験でみられた白血球数減少及び好中球数減少の発現頻度を重症度別に表2.5.5.8.1-1、血小板数減少及びヘモグロビン減少(30-49試験では貧血)を表2.5.5.8.1-2に示す。白血球数減少の発現率はJNS002-JPN-02試験の94.6%(70/74例)に対し、30-49試験(JNS002群)では36.8%(88/239例)であった。同様に、好中球数減少はJNS002-JPN-02試験の94.6%(70/74例)に対し、30-49試験(JNS002群)では35.1%(84/239例)、血小板数減少はJNS002-JPN-02試験の60.8%(45/74例)に対し、30-49試験(JNS002群)では13.0%(31/239例)、ヘモグロビン減少(貧血)は、JNS002-JPN-02試験の86.5%(64/74例)に対し、30-49試験(JNS002群)では40.2%(96/239例)であった。なお、30-49試験のトポテカン群とJNS002群の比較では、4事象のすべてにおいてトポテカン群での発現率が顕著に高かった。2試験間にみられた血液毒性の発現率の顕著な差の主な原因と考えられる2つの要因について以下に述べる。

表 2.5.5.8.1-1. Grade 別，白血球数減少及び好中球数減少の発現頻度の比較
(JNS002-JPN-02 試験，30-49 試験)

n	白血球数減少			好中球数減少		
	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験		JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
		JNS002 群	トポテカン群		JNS002 群	トポテカン群
	74	239	235	74	239	235
全体	70 (94.6)	88 (36.8)	151 (64.3)	70 (94.6)	84 (35.1)	193 (82.1)
Grade 1	5 (6.8)	26 (10.9)	6 (2.6)	8 (10.8)	29 (12.1)	3 (1.3)
Grade 2	20 (27.0)	38 (15.9)	25 (10.6)	12 (16.2)	26 (10.9)	9 (3.8)
Grade 3	40 (54.1)	21 (8.8)	83 (35.3)	23 (31.1)	19 (7.9)	33 (14.0)
Grade 4	5 (6.8)	3 (1.3)	36 (15.3)	27 (36.5)	10 (4.2)	146 (62.1)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 14.3.1-7, M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-71, 表 2.7.6.2-72 より引用)

注) ()内は%

：2 番目に発現率の高い Grade

：最も発現率の高い Grade

表 2.5.5.8.1-2. Grade 別，血小板数減少及びヘモグロビン減少の発現頻度の比較
(JNS002-JPN-02 試験，30-49 試験)

n	血小板数減少			ヘモグロビン減少*		
	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験		JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
		JNS002 群	トポテカン群		JNS002 群	トポテカン群
	74	239	235	74	239	235
全体	45 (60.8)	31 (13.0)	153 (65.1)	64 (86.5)	96 (40.2)	177 (75.3)
Grade 1	27 (36.5)	20 (8.4)	32 (13.6)	23 (31.1)	38 (15.9)	13 (5.5)
Grade 2	13 (17.6)	8 (3.3)	41 (17.4)	28 (37.8)	44 (18.4)	95 (40.4)
Grade 3	4 (5.4)	3 (1.3)	40 (17.0)	11 (14.9)	13 (5.4)	59 (25.1)
Grade 4	1 (1.4)	0	40 (17.0)	2 (2.7)	1 (0.4)	10 (4.3)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 14.3.1-7, M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-71, 表 2.7.6.2-72 より引用)

注) ()内は%

*: 30-49 試験ではヘモグロビンではなく貧血のデータを記載した。

：2 番目に発現率の高い Grade

：最も発現率の高い Grade

(1) ベースラインの白血球数，好中球数，血小板数及びヘモグロビンの差

JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験における白血球数及び好中球数のベースラインの値（中央値），最低値（中央値），並びにベースラインから最低値までの変化量を表 2.5.5.8.1-3 に示す。同様に，血小板数及びヘモグロビンの値を表 2.5.5.8.1-4 に示す。

白血球数，好中球数，血小板数及びヘモグロビンのうち，ヘモグロビンを除く 3 項目ではベースラインの値に 2 試験間で明らかな差がみられ，いずれも 30-49 試験と比べ JNS002-JPN-02 試験でベースラインの値は低かった。ベースラインの白血球数（中央値）は，JNS002-JPN-02 試験では $5,370/\text{mm}^3$ であったのに対し 30-49 試験（JNS002 群）では $6,700/\text{mm}^3$ であり，JNS002-JPN-02 試験の値は 30-49 試験（JNS002 群）と比べ約 20%低かった。同様に，JNS002-JPN-02 試験でのベースラインの好中球数は約 25%，血小板数は約 17%低かった。ヘモグロビンも 30-49 試験（11.9 g/dL）と比べ JNS002-JPN-02 試験（11.8 g/dL）で低かったが，その差はわずかだった。

ベースラインの値から最低値までの変化量は，白血球数においては JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験（JNS002 群）で同様（JNS002-JPN-02 試験： $3,620/\text{mm}^3$ ，30-49 試験の JNS002 群： $3,500/\text{mm}^3$ ）であり，好中球数においては，30-49 試験の JNS002 群（ $2,900/\text{mm}^3$ ）と比べ JNS002-JPN-02 試験（ $2,626/\text{mm}^3$ ）で小さかった。一方，血小板数及びヘモグロビンの変化量は，30-49 試験（JNS002 群）と比べ，JNS002-JPN-02 試験で大きく，血小板数の変化量は 30-49 試験（JNS002 群）の $82,500/\text{mm}^3$ に対し，JNS002-JPN-02 試験では $113,500/\text{mm}^3$ ，ヘモグロビンの変化量は 30-49 試験（JNS002 群）の 1.70 g/dL に対し，JNS002-JPN-02 試験では 2.20 g/dL であった。なお，JNS002-JPN-02 試験，30-49 試験の JNS002 群及びトポテカン群で変化量を比較したところ，すべての項目においてトポテカン群での変化量が顕著に大きかった。

白血球数及び好中球数のベースラインから最低値までの変化量は2試験間で同様又は JNS002-JPN-02 試験で小さかったが、ベースラインの白血球数及び好中球数の値が、30-49 試験（JNS002 群）と比べ JNS002-JPN-02 試験で顕著に低く（それぞれ約 20%及び 25%）その結果、同項目の最低値が有害事象の基準を満たす割合が 30-49 試験と比べ JNS002-JPN-02 試験で高くなったと考えられる。血小板数については、変化量は 30-49 試験（JNS002 群）と比べ、JNS002-JPN-02 試験で大きかったが、変化量における 2 試験間の差異（31,000/mm³）よりも、JNS002-JPN-02 試験でのベースライン値が 30-49 試験と比べ顕著に低い（46,000/mm³の差）ことが JNS002-JPN-02 試験でみられた血小板数減少の高い発現率に関与していると思われる。一方、ヘモグロビン減少の発現率の違いについては、JNS002-JPN-02 試験での変化量が大きいことによると思われる。

更に 4 事象のうち白血球数減少及び好中球数減少は、JNS002-JPN-02 試験で発現率が特に高く、かつ 30-49 試験と比べ重症度の高い事象の発現率が高かった。報告された白血球数減少のうち発現率の高い Grade は、JNS002-JPN-02 試験では Grade 3 及び 2 であったのに対し、30-49 試験（JNS002 群）では Grade 2 及び 1 であった。同様に、好中球数減少は、JNS002-JPN-02 試験では Grade 4 及び 3、30-49 試験（JNS002 群）では Grade 1 及び 2 の発現頻度が高かった（表 2.5.5.8.1-1、表 2.5.5.8.1-2）。事象の重症度別の発現率に差がみられた白血球数減少及び好中球数減少は、ベースラインの値にも顕著な差がみられた（好中球数では約 25%、白血球数では約 20%）。一方、2 試験間でベースライン値の差が比較的小さい血小板数（約 17%）及びヘモグロビン（約 0.8%）では重症度別の発現率の分布に差はみられなかった。以上より、30-49 試験と比べ JNS002-JPN-02 試験で白血球数減少及び好中球数減少の発現率が Grade 3 及び Grade 4 で高かったのは、ベースラインの値が 30-49 試験に比べ顕著に低かったことが主要因の 1 つであると考えた。

表 2.5.5.8.1-3. JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験における白血球数及び好中球数の比較（全コース）

	白血球数 (/mm ³)			好中球数 (/mm ³)		
	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験		JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
		JNS002 群	トボテカン群		JNS002 群	トボテカン群
n	73	237	233	73	236	229
ベースライン (中央値)	5,370	6,700	6,800	3,360	4,500	4,100
n	74	239	235	74	239	235
最低値 (中央値)	1,750	3,200	1,400	734	1,600	300
ベースラインから最低値までの変化量 (中央値)	3,620	3,500	5,400	2,626	2,900	3,800

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-3、表 12.2.3.3-6、M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment10.1.1 Table 12.1.5-10, Attachment10.1.3 Table12.1.5-12, Attachment10.1.4 Table12.1.5-13 より引用)

表 2.5.5.8.1-4. JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験における血小板数及びヘモグロビンの比較（全コース）

	血小板数 (/mm ³)			ヘモグロビン (g/dL)		
	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験		JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
		JNS002 群	トボテカン群		JNS002 群	トボテカン群
n	73	237	233	73	238	233
ベースライン (中央値)	230,000	276,000	273,000	11.80	11.90	12.00
n	74	239	235	74	239	235
最低値 (中央値)	116,500	193,500	59,500	9.60	10.20	8.30
ベースラインから最低値までの変化量 (中央値)	113,500	82,500	213,500	2.20	1.70	3.70

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-5、表 12.2.3.3-6、M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment10.1.1 Table 12.1.5-10, Attachment10.1.5 Table12.1.5-14, Attachment10.1.6 Table12.1.5-15 より引用)

なお、ベースラインの値の記載のあった 30-47 試験及び 30-47E 試験での白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビンを表 2.5.5.8.1-5 に示す。30-47 試験及び 30-47E 試験のベースラインの値は、ヘモグロビン以外は 30-49 試験と同様又は高く、白血球数、好中球数及び血小板数は JNS002-JPN-02 試験と比べ顕著に高かった。

表 2.5.5.8.1-5. 30-47 試験及び 30-47E 試験でのベースラインの白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン

		30-47試験	30-47E試験
白血球数 (/mm ³)	n	119	60
	中央値	7,100	7,250
	範囲	3,000 - 20,700	3,900 - 17,700
好中球数 (/mm ³)	n	119	58
	中央値	4,500	5,200
	範囲	700 - 85,000	400 - 83,000
血小板数 (/mm ³)	n	119	59
	中央値	296,000	316,000
	範囲	102,000 - 849,000	155,000 - 832,000
ヘモグロビン (g/dL)	n	119	60
	中央値	11.40	9.20
	範囲	1.1 - 16.7	0.6 - 13.5

(M5.3.5.2.2/30-47試験 Table 11.1.5-10a, Table 11.1.5-11a, Table 11.1.5-12a, Table 11.1.5-13a, M5.3.5.2.3/30-47E試験 Table 11.1.5-10a, Table 11.1.5-11a, Table 11.1.5-12a, Table 11.1.5-13aより引用)

(2) 2 試験間での有害事象の判定基準の違い

1) 臨床検査値基準及び臨床的指標による有害事象の判定

JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験では、有害事象（白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少）の判定基準に差が認められた。JNS002-JPN-02 試験の判定基準は、CTCAE Ver. 3.0 に基づき白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビンにおける Grade（又は検査値）が本剤投与開始後に悪化した項目とした。一方、30-49 試験では、各測定値が NCI-CTC に基づき臨床検査値異常に該当し、かつ以下のすべての基準を満たす場合に限り、有害事象として報告された。

- ・ 臨床検査値異常が 1 回以上の反復検査で確認されている。
- ・ 異常から疾患又は臓器毒性が示唆される。
- ・ 異常の程度が、減量、中断、頻回の観察、診断検査等の積極的な処置を必要とする。

上記の基準に基づき、30-49 試験では臨床的な異常が示唆されない重症度の低い臨床検査値異常は有害事象として報告されなかった。これらの有害事象の判定基準の違いが 2 試験間での白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少の発現率の違いの主要因の 1 つであると考えられる。30-49 試験で有害事象ではないと判断されたが、臨床検査様式に血液毒性として記載された事象、及び有害事象と判断された血液毒性を合算した各事象の発現率を表 2.5.5.8.1-6 及び表 2.5.5.8.1-7 に示し、JNS002-JPN-02 試験の発現率と比較した。30-49 試験の合算された血液毒性の発現率は、同試験の臨床検査値異常及び臨床的基準に基づく発現率（表 2.5.5.8.1-1 及び表 2.5.5.8.1-2）と比べ高く、白血球数減少は 36.8%から 72.4%、好中球数減少は 35.1%から 64.9%、血小板数減少は 13.0%から 31.0%、ヘモグロビン減少は 40.2%から 90.8%に上昇した。

表 2.5.5.8.1-6. Grade 別, 白血球数減少及び好中球数減少の発現頻度の比較
(臨床検査様式の血液毒性を含む)

n	白血球数減少			好中球数減少		
	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験		JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
		JNS002 群	トボテカン群		JNS002 群	トボテカン群
	74	239	235	74	239	235
全体	70 (94.6)	173 (72.4)	227 (96.6)	70 (94.6)	155 (64.9)	229 (97.4)
Grade 1	5 (6.8)	71 (29.7)	4 (1.7)	8 (10.8)	51 (21.3)	1 (0.4)
Grade 2	20 (27.0)	68 (28.5)	46 (19.6)	12 (16.2)	49 (20.5)	7 (3.0)
Grade 3	40 (54.1)	28 (11.7)	121 (51.5)	23 (31.1)	27 (11.3)	31 (13.2)
Grade 4	5 (6.8)	6 (2.5)	56 (23.8)	27 (36.5)	28 (11.7)	188 (80.0)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 14.3.1-3, M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment10.4.2 Table12.1.5-33, Attachment10.4.3 Table12.1.5-34 より引用)

注) ()内は%

：2 番目に発現率の高い Grade
：最も発現率の高い Grade

表 2.5.5.8.1-7. Grade 別, 血小板数減少及びヘモグロビン減少の発現頻度の比較
(臨床検査様式の血液毒性を含む)

n	血小板数減少			ヘモグロビン減少*		
	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験		JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
		JNS002 群	トボテカン群		JNS002 群	トボテカン群
	74	239	235	74	239	235
全体	45 (60.8)	74 (31.0)	222 (94.5)	64 (86.5)	217 (90.8)	233 (99.1)
Grade 1	27 (36.5)	55 (23.0)	66 (28.1)	23 (31.1)	102 (42.7)	16 (6.8)
Grade 2	13 (17.6)	10 (4.2)	59 (25.1)	28 (37.8)	82 (34.3)	118 (50.2)
Grade 3	4 (5.4)	5 (2.1)	48 (20.4)	11 (14.9)	21 (8.8)	70 (29.8)
Grade 4	1 (1.4)	4 (1.7)	49 (20.9)	2 (2.7)	12 (5.0)	29 (12.3)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 14.3.1-3, M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment10.4.2 Table12.1.5-33, Attachment10.4.3 Table12.1.5-34 より引用)

注) ()内は%

* 30-49 試験ではヘモグロビンではなく貧血のデータを記載した。

：2 番目に発現率の高い Grade
：最も発現率の高い Grade

2) CTCAE Ver. 3.0 と NCI-CTC の Grade 別の基準値

JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験で血液毒性の判定基準に使用された CTCAE Ver. 3.0 及び NCI-CTC の基準値を表 2.5.5.8.1-8 に示す。各グレードの基準値は 2 つのガイドラインでほぼ同様であったが、Grade 1 に分類される 4 項目の基準値に若干の違いがみられた。

表 2.5.5.8.1-8. 血液毒性の Grade に関する CTCAE Ver. 3.0 と NCI-CTC の基準値の比較

		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球数 (/mm ³)	CTCAE Ver. 3.0	<LLN - 3000	<3000 - 2000	<2000 - 1000	<1000
	NCI-CTC	3900 - 3000	2900 - 2000	1900 - 1000	<1000
好中球数 (/mm ³)	CTCAE Ver. 3.0	<LLN - 1500	<1500 - 1000	<1000 - 500	<500
	NCI-CTC	1900 - 1500	1400 - 1000	900 - 500	<500
血小板数 (/mm ³)	CTCAE Ver. 3.0	<LLN - 75,000	<75,000 - 50,000	<50,000 - 25,000	<25,000
	NCI-CTC	Normal - 75,000	74,900 - 50,000	49,900 - 25,000	<25,000
ヘモグロビン (g/dL)	CTCAE Ver. 3.0	<LLN - 10.0	<10.0 - 8.0	<8.0 - 6.5	<6.5
	NCI-CTC	Normal - 10.0	10.0 - 8.0	7.9 - 6.5	<6.5

(CTCAE Ver. 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版及び NCI Common Toxicity Criteria より引用)

注) JNS002-JPN-02 試験では CTCAE Ver. 3.0 に、30-49 試験では NCI-CTC に基づいて有害事象及び重症度が判断された。

以上の結果から、2 試験間でみられた血液毒性の発現率の差はベースラインの値の違い、有害事象の判定基準の違いに起因すると考えた。30-49 試験では臨床検査値基準に加え、臨床的指標に基づいて有害事象の判断が行われたことから、CTCAE Ver. 3.0 の判定基準のみに基づく

JNS002-JPN-02 試験と比べ、30-49 試験では有害事象と判定された血液毒性の発現率が低くなった可能性が高い。更に、白血球数及び好中球数についてはベースラインの値が JNS002-JPN-02 試験で顕著に低かったこと、並びに好中球数減少 Grade 1 に分類される正常下限値が NCI-CTC (30-49 試験) と比べ CTCAE Ver. 3.0 (JNS002-JPN-02 試験) で高かったことも JNS002-JPN-02 試験で白血球数減少及び好中球数減少の発現率が高かったことの主な要因であると考えた。

ただし、現時点では国内での本剤の使用経験は限られているため、外国との相違点等を検討するには限界がある。今後も市販後調査等により国内での使用経験を蓄積しながら評価を継続する必要があると考える。

2.5.5.9 部分集団における有害事象発現率の差異

2.5.5.9.1 65 歳超、65 歳以下にみられた有害事象

(1) JNS002-JPN-02 試験

JNS002-JPN-02 試験に登録された 74 例中、65 歳以下（以下、非高齢層）は 51 例、65 歳超（以下、高齢層）は 23 例であった。いずれの年齢層においても血液毒性、皮膚毒性、口内炎の発現率が高く、高頻度に認められた有害事象の発現傾向に差はみられなかった。

いずれの年齢層においても高頻度にみられた有害事象は、好中球数減少（高齢層：100.0%，非高齢層：92.2%）、白血球数減少（高齢層：95.7%，非高齢層：94.1%）、口内炎（高齢層：91.3%，非高齢層：70.6%）、赤血球数減少（高齢層：82.6%，非高齢層：74.5%）、ヘモグロビン減少（高齢層：87.0%，非高齢層：86.3%）、血小板数減少（高齢層：73.9%，非高齢層：54.9%）、リンパ球数減少（高齢層：78.3%，非高齢層：96.1%）、単球百分率増加（高齢層：78.3%，非高齢層：70.6%）、手足症候群（高齢層：78.3%，非高齢層：78.4%）であった。ほとんどの有害事象が治験薬との因果関係を否定できない事象であった。また、Grade 3 以上の有害事象においても同様の傾向が認められ、年齢層に関係なく高頻度（10%以上）にみられた有害事象は血液毒性（白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少）、手足症候群及び口内炎であった。

(2) 30-49 試験

30-49 試験において JNS002 群の高齢層及び非高齢層に高頻度にみられた有害事象の発現傾向に顕著な差は認められなかった。いずれの年齢層においても高頻度に発現した有害事象は、手足症候群（高齢層 44.7%，非高齢層 53.4%）、悪心（高齢層 50.0%，非高齢層 44.2%）、口内炎（高齢層 43.4%，非高齢層 40.5%）、無力症（高齢層 44.7%，非高齢層 38.0%）、貧血（高齢層 48.7%，非高齢層 36.2%）及び白血球減少症（高齢層 46.1%，非高齢層 32.5%）であった。

トポテカン群においても高齢層及び非高齢層に高頻度にみられた有害事象の発現傾向に顕著な差はみられなかった。両層において高頻度にみられた有害事象は、好中球減少症（高齢層 87.4%，非高齢層 79.1%）、貧血（高齢層 83.9%，非高齢層 70.3%）、白血球減少症（高齢層 71.3%，非高齢層 60.1%）、血小板減少症（高齢層 78.2%，非高齢層 57.4%）、脱毛症（高齢層 49.4%，非高齢層 54.1%）及び悪心（高齢層 55.2%，非高齢層 67.6%）であった。なお、高齢層では、血液系有害事象（好中球減少症、貧血、血小板減少症及び白血球減少症）の発現率及び重症度が非高齢層と比べ高く、腹痛及び消化器系有害事象（悪心、嘔吐及び便秘）の発現率は非高齢層で高かった。

(3) 本剤の累積投与量が 300 mg/m² 以上の被験者の LVEF の変化

JNS002-JPN-01 試験では、本剤の累積投与量が 300 mg/m² 以上に達した被験者も含め、本治験ではベースラインからの LVEF の低下が 20%以上又はベースライン後の最終測定時点の LVEF が 45%未満だった被験者は認められなかった。

JNS002-JPN-02 試験では本剤の累積投与量が 300 mg/m^2 以上に達した被験者は 74 例中 18 例であり、このうち 450 mg/m^2 を超えた被験者は 7 例であった。累積投与量が 300 mg/m^2 以上に達した被験者 18 例のうち、LVEF 値の低下を認めたのは 1 例（症例 JNS-002）であり、累積投与量が 409.6 mg/m^2 となった 8 コースで Grade 1 の低下を示した。この時点での治験薬投与前の LVEF 測定値との差は 13.0%であった。累積投与量が 450 mg/m^2 以上に達した被験者 7 例のうち、LVEF 値の低下を発現した被験者はいなかった。

30-49 試験で本剤の累積投与量が 300 mg/m^2 以上に達した被験者は 62 例、 450 mg/m^2 を超えた被験者は 17 例であった。 300 mg/m^2 以上の累積投与量と LVEF のベースラインからの変化の間に相関性は認められなかった。累積投与量が 300 mg/m^2 以上に達した 62 例のうち、臨床的に重要な LVEF 減少（LVEF のベースラインからの減少の絶対値が 20%以上）をきたした被験者は 3 例であった。また、ベースライン後の 1 回以上の測定時点で LVEF が 45%未満の被験者は、4 例であった。これらの 4 例中 2 例は、治験開始時のベースラインの LVEF が 45%未満であった。1 例はベースラインの LVEF が 60.0%であったが、ベースライン後に 44.3%まで減少した。残りの 1 例はベースラインの LVEF が 65.0%であったが、ベースライン後に 40.0%まで減少した。いずれの被験者もうっ血性心不全の臨床徴候及び症状の発現はみられなかった。

30-57 試験では本剤の累積投与量が 300 mg/m^2 以上に達した被験者 20 例のうち、ベースラインからの LVEF の低下が 20%以上又はベースライン後の最終測定時点の LVEF が 45%未満の被験者は 1 例であった。同被験者のベースラインの LVEF は 57.0%であったが、最終測定値の 43.0%まで減少した。なお、LVEF のベースラインからの絶対値の変化が 20%以上の被験者はみられなかった。また、アントラサイクリン系薬剤の累積投与に起因する臨床的な心毒性（うっ血性心不全の徴候又は症状）を発現した被験者はみられなかった。

以上の結果より、国内の試験では累積投与量が 300 mg/m^2 以上に達した被験者も含め、臨床的に重要な LVEF 減少（ベースラインからの LVEF の低下が 20%以上又はベースライン後の最終測定時点の LVEF が 45%未満）はみられなかった。外国の 30-49 試験では累積投与量が 300 mg/m^2 以上に達した 62 例中 7 例に、30-57 試験では 20 例中 1 例に臨床的に重要な LVEF 減少が認められた。しかし、国内及び外国試験のいずれにおいても累積投与に起因するうっ血性心不全は認められなかった。

2.5.5.10 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性

JNS002-JPN-01 試験では解析対象 15 例全例に有害事象が認められ、有害事象の発現件数及び Grade 3 以上の有害事象発現率は、最高用量の 50 mg/m^2 群で最も高く 4/6 例（66.7%）に 12 件、次いで 30 mg/m^2 群では 3/6 例（50.0%）に 7 件の事象がみられた。重篤な有害事象は 30 mg/m^2 に最も多くみられ、2/6 例（33.3%）に 3 件、次に 50 mg/m^2 群の 1/6 例（16.7%）に 2 件であった。

発現頻度の高い（50%以上）すべての有害事象のうち、投与量に伴った発現率の増加が認められた有害事象は、手足症候群（ 30 mg/m^2 群:50.0%, 40 mg/m^2 群:100.0%, 50 mg/m^2 群:100.0%）、発疹（ 30 mg/m^2 群: 50.0%, 40 mg/m^2 群: 66.7%, 50 mg/m^2 群: 83.3%）、好中球数減少（ 30 mg/m^2 群: 50.0%, 40 mg/m^2 群: 66.7%, 50 mg/m^2 群: 83.3%）及び白血球数増加（ 30 mg/m^2 群: 50.0%, 40 mg/m^2 群: 66.7%, 50 mg/m^2 群: 66.7%）であり、同様に 30 mg/m^2 群と比べ 50 mg/m^2 群で発現率の高かった事象は、口内炎（ 30 mg/m^2 群: 50.0%, 40 mg/m^2 群:33.3%, 50 mg/m^2 群: 66.7%）であった。以上の結果から、皮膚毒性、血液毒性及び口内炎等の有害事象は、本剤の減量又は投与延期等によって管理できる可能性があると考え、各事象の次コース開始基準を M2.5.5.12 に示す。

2.5.5.11 長期投与時の安全性

JNS002-JPN-02 試験では、いずれの投与コースにおいても安全性解析対象 74 例全例に有害事象が認められ、全コース全例で少なくとも 1 件の治験薬との因果関係を否定できない事象があった。Grade 3 以上のすべての有害事象の発現率は 1 コース目が最も高く (75.7%)、経時的に減少する傾向が認められ、9 及び 10 コースでは、それぞれ 36.4% 及び 37.5% であった。同様に 20 例に 26 件認められた重篤な有害事象の発現時期は 1 コース目が最も高く (26 件中 14 件)、その後の発現件数は減少する傾向がみられた。なお、Grade 2 以下の有害事象の発現率は 1 コースの 24.3% から 5 コースの最高 72.7% まで増加し、その後、6 - 10 コースでの発現率は 60% 台であった。

骨髄抑制の指標となる血液毒性のうち白血球数、好中球数及び血小板数の最低値到達までの日数 (中央値) は、1 コース目及び全コースでほぼ同様であった。同検査値の最低値到達までの日数は、1 コース目及び全コースのいずれにおいても 22 日以下 (1 コース) であった。一方、ヘモグロビンの最低値到達までの日数は、1 コース目では 22.0 日、全コースでは 52.5 日 (2 コース) であり、最低値到達までの日数に差が認められた。しかし、本治験の総投与コース数の中央値 (範囲) は 4.0 コース (1 - 10 コース) であったことから、白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビンのいずれにおいても累積投与による増悪傾向は認められなかった。以上の結果から、長期投与の安全性は忍容可能と考える。

2.5.5.12 有害事象の予防、軽減、管理方法

2.5.5.12.1 手足症候群 (手掌・足底発赤知覚不全症候群)

本剤の特徴的な毒性である手足症候群は、JNS002-JPN-02 試験ではほとんどが 2 - 3 コースで発現し、多くが Grade 1 又は 2 であった。また、最高 Grade 発現後は比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられ、本剤の減量又は投与延期により管理することで投与継続は可能であると考えられる。以上より本剤の国内添付文書の「重大な副作用」の項等で同事象に対する注意喚起を行い、また手足症候群に関する「用法・用量に関連する使用上の注意」(表 2.5.5.12.1-1) 及び「次コース開始基準」(表 2.5.5.12.1-2) を米国添付文書並びに国内臨床試験結果に基づき記載する。

表 2.5.5.12.1-1. 用法・用量に関連する使用上の注意

2) 本剤は、5%ブドウ糖注射液で希釈すること。希釈方法については、本剤の投与量に合わせ、以下の a), b) いずれかの方法で行うこと。 a) 本剤の投与量が 90 mg 未満の場合 5%ブドウ糖注射液 250 mL で希釈する b) 本剤の投与量が 90 mg 以上の場合 5%ブドウ糖注射液 500 mL で希釈する 急速な投与により infusion reaction 発現の危険性が高くなるおそれがあるため、急速静脈内投与又は希釈しない溶液での投与は行わないこと。 3) 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。 4) 手足症候群 (手掌・足底発赤知覚不全症候群)、口内炎、骨髄抑制などの副作用は減量又は投与間隔の調節によって管理できる可能性がある。Grade 2 以上の有害事象が初めて発現した後、下表の方法に従って投与量、投与間隔を調節すること。減量を行った場合は、有害事象が軽快しても減量前の投与量に戻さないこと。
--

(M1.8 添付文書 (案)「用法・用量」より引用)

表 2.5.5.12.1-2. 手足症候群に関する次コース開始基準

投与開始時の Grade	投与の開始	用量の変更
1 疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化又は皮膚炎（例：紅斑）	投与を継続する。	当該コースにて Grade 3 の本 事象を経験している場合は、 用量を 25%減量する。
2 機能障害のない皮膚の変化 （例：角層剥離、水疱、出 血、腫脹）又は疼痛	Grade 0～1 に軽快するまで最大 4 週間延期する。 4 週間延期しても Grade 1 まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	
3 潰瘍性皮膚炎又は疼痛による 機能障害を伴う皮膚の変化	Grade 0～1 に軽快するまで最大 4 週間延期する。 （投与開始予定日から 2 週間延期した時点で Grade 2 へ軽快しない場合、本剤の投与を中止 する。） 4 週間延期しても Grade 1 まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	

(M1.8 添付文書（案）「用法・用量」より引用)

2.5.5.12.2 心毒性

塩酸ドキソルビシンの累積投与量に関連する心筋障害については M2.5.5.2 に記述した。国内添付文書の「警告」の 2) 項（表 2.5.5.12.2-1）、及び「重大な副作用」の項（表 2.5.5.12.2-2）においても心毒性に関する注意喚起を行う。

表 2.5.5.12.2-1. 警告

1) 従来のドキソルビシン塩酸塩製剤の代替として本剤を投与しないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
2) 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤投与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、卵巣癌患者に対する本剤の投与は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
3) ドキソルビシン塩酸塩が有する心毒性に注意すること。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量が 500 mg/m ² を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性がある。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。また、縦隔に放射線療法を受けた患者又はシクロホスファミドなどの心毒性のある薬剤を併用している患者では、より低い総投与量（400 mg/m ² ）で心毒性が発現する可能性があるため注意すること。本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
4) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
5) 重度の骨髄抑制が生じることがあるため、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
6) ほてり、潮紅、呼吸困難、胸部不快感、熱感、悪心等を含む急性の infusion reaction が認められている。これらの症状は、多くの患者で投与中止又は終了後、数時間から 1 日で軽快し、また、投与速度の減速により軽快することもある。一部の患者では、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction が報告されている。緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は 1 mg/分を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

(M1.8 添付文書（案）「警告」より引用)

表 2.5.5.12.2-2. 副作用

1) 重大な副作用

- (1) 心筋障害（うっ血性心不全1%未満^注）：心筋症，うっ血性心不全があらわれることがあるので，本剤投与時には患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止すること。特に，ドキソルビシン塩酸塩の総投与量が 500 mg/m²を超えると急性左室不全が生じる可能性があるので注意すること。[「警告」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照]

注) 国内臨床試験では認められなかったため，外国臨床試験における頻度を示す。

(M1.8 添付文書（案）「使用上の注意」より引用)

2.5.5.12.3 注入に伴う反応（Infusion reaction）

JNS002-JPN-02 試験では，注入に伴う反応の付随症状として，胸部異常感，ほてり，顔面潮紅，悪心，呼吸苦，熱感等が認められた。同事象により治験を中止した1例（Grade 2）を除くすべての事象が Grade 1 であった。2例は減速により，その他の被験者は処置及び併用薬を使用することなく事象発現から1-2日の早期に回復し治験は継続された。一方，米国の添付文書には，重篤で生命を脅かす致命的なアレルギー・アナフィラキシー様反応の報告があり，投与時における注入に伴う反応が発現した場合に備え，治療のために薬剤と救急装置をすぐに使用できるように準備しておくよう記載されている（M1.6 参照）。以上を踏まえ，本剤の国内添付文書の「警告」の1)及び4)の項（表 2.5.5.12.2-1），「禁忌」の項（表 2.5.5.12.3-1），「重要な基本的注意」の項（表 2.5.5.12.3-2），並びに「重大な副作用」の項で注入に伴う反応に関する注意喚起を行う。なお，アレルギー・アナフィラキシー様反応の一般的な治療は，発現した症状に合わせステロイド薬，気管支拡張薬，昇圧薬等が用いられ，救急対応の処置として酸素吸入，挿管等が行われる。

表 2.5.5.12.3-1. 禁忌

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

従来のドキソルビシン塩酸塩製剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(M1.8 添付文書（案）「禁忌（次の患者には投与しないこと）」より引用)

表 2.5.5.12.3-2. 注入に伴う反応に関する重要な基本的注意

2. 重要な基本的注意

- 4) 急性の infusion reaction（ほてり，潮紅，胸部不快感，呼吸困難，悪心，熱感，背部痛，頻脈，そう痒症，鼻漏，腹痛，動悸，血圧上昇，顔面腫脹，頭痛，悪寒，胸痛，咽喉絞扼感，発熱，発疹，チアノーゼ，失神，気管支痙攣，喘息，無呼吸，低血圧等を特徴とする）があらわれることがある。これらの症状は，投与中止又は終了後，数時間から1日で軽快することが多く，また，投与速度の減速により軽快することもある。一方，重篤で致命的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction があらわれることがあるので，緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し，infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は1 mg/分とすること。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「警告」，「重大な副作用」の項参照]
- 6) 本剤の投与に際しては，アレルギー歴，薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

(M1.8 添付文書（案）「使用上の注意」より引用)

2.5.5.12.4 血液毒性

主な血液毒性として JNS002-JPN-02 試験で好中球数減少，白血球数減少，リンパ球数減少，血小板数減少，ヘモグロビン減少が高頻度に認められた。本剤を使用する患者は骨髄抑制を発現する可能性が高く，持続的かつ重篤な骨髄抑制は菌交代症，好中球減少性発熱あるいは出血を引き起こす可能性があり，好中球減少に起因する敗血症は，まれに死に至るため投与を中止すべきである。更に本剤は他の抗がん剤の毒性を増強する可能性がある。特に本剤と骨髄抑制を有する他の薬剤と併用した場合，血液毒性が増強する可能性がある。以上を踏まえ，本剤の国内添付文書の「警告」の3)項（表 2.5.5.12.2-1），「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項（表 2.5.5.12.4-1），並びに「重大な副作用」で骨髄抑制に関する注意喚起を行い，白血球，好中球及び血小板に関する「次コース開始基準」（表 2.5.5.12.4-2）を米国添付文書及び国内臨床試験結果に基づき記載する。

表 2.5.5.12.4-1. 骨髄抑制に関する使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
2) 骨髄抑制のある患者（エイズ関連カポジ肉腫患者では HIV や併用薬等により、また、再発卵巣癌患者では前治療等の影響により、本剤の投与開始前から骨髄抑制が認められる場合がある。）〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
2. 重要な基本的注意
3) 骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血が起こることがあるので、頻回に血液検査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、他の骨髄抑制作用を有する薬剤との併用により、骨髄抑制が増強される可能性がある。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

(M1.8 添付文書（案）「使用上の注意」より引用)

表 2.5.5.12.4-2. 白血球、好中球及び血小板に関する次コース開始基準

投与開始時の Grade			投与の開始	用量の変更
白血球(/mm ³)	好中球(/mm ³)	血小板(/mm ³)		
1 ＜施設基準値 - 3,000	1 ＜施設基準値 - 1,500	1 ＜施設基準値 - 75,000	投与を継続する。	当該コースにて、以下の事象が発現した場合、用量を 25% 減量する。 ・ 7 日間以上継続する Grade 4 の白血球数減少(1,000/mm ³ 未満)もしくは好中球数減少(500/mm ³ 未満) ・ 38.0℃ 以上の発熱を伴う Grade 3 以上の好中球数減少(1,000/mm ³ 未満) ・ Grade 4 の血小板数減少(25,000/mm ³ 未満)
2 ＜3,000 - 2,000	2 ＜1,500 - 1,000	2 ＜75,000 - 50,000	Grade 0～1 に軽快するまで最大 2 週間延期する。	
3 ＜2,000 - 1,000	3 ＜1,000 - 500	3 ＜50,000 - 25,000	2 週間延期しても Grade 1 まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	
4 ＜1,000	4 注) ＜500	4 ＜25,000		
注) Grade 4 に該当する場合、サイトカイン（G-CSF 等）の併用を検討すること				

(M1.8 添付文書（案）「用法・用量」より引用)

2.5.5.12.5 口内炎

口内炎は JNS002-JPN-02 試験の 56/74 例 (75.7%) に、30-49 試験 (JNS002 群) の 99/239 例 (41.4%) に認められ、ほとんどが治験薬との因果関係を否定できない事象であった。本事象は JNS002-JPN-02 試験で高頻度にみられた有害事象であったが、比較的軽度の事象が多く、最高 Grade 発現後は比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられた。以上より、国内添付文書の「重大な副作用」の項で口内炎に関する注意喚起を行い、同事象に関する「次コース開始基準」(表 2.5.5.12.5-1) を米国添付文書に基づき記載する。

表 2.5.5.12.5-1. 口内炎に関する次コース開始基準

投与開始時の Grade	投与の開始	用量の変更
1 粘膜の紅斑	投与を継続する。	当該コースにて Grade 3 以上の本事象を経験している場合は、用量を 25% 減量する。
2 斑状潰瘍又は偽膜	Grade 0～1 に軽快するまで最大 4 週間延期する。 4 週間延期しても Grade 1 まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	
3 融合した潰瘍又は偽膜； わずかな外傷で出血	Grade 0～1 に軽快するまで最大 4 週間延期する。 (投与開始予定日から 2 週間延期した時点で Grade 2 へ軽快しない場合、本剤の投与を中止する。)	
4 組織の壊死； 顕著な自然出血； 生命を脅かす	4 週間延期しても Grade 1 まで軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。	

(M1.8 添付文書（案）「用法・用量」より引用)

2.5.5.13 過量投与に対する反応

(1) 過量投与

塩酸ドキソルビシンの急激な過量投与は粘膜炎、白血球減少症、血小板減少症を引き起こす可能性があることから、国内添付文書の「使用上の注意」の項に過量投与（表 2.5.5.13-1）について記載する。

表 2.5.5.13-1. 過量投与に関する記載

徴候、症状	ドキソルビシン塩酸塩の短期間での過量投与により粘膜炎、白血球数減少及び血小板数減少の頻度が増加することがある。
処置	血小板及び顆粒球の輸血、抗菌剤投与等、適切な処置を行うとともに、粘膜炎に対する対症療法を行うこと。

(M1.8 添付文書（案）「使用上の注意」より引用)

2.5.5.14 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用に関する試験は行われていない。本剤は、従来の塩酸ドキソルビシン製剤で相互作用が知られている薬剤と相互作用を示す可能性があることから、国内添付文書の「相互作用」の項に薬物相互作用（表 2.5.5.14-1）について記載する。

表 2.5.5.14-1. 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
本剤投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある。	

(M1.8 添付文書（案）「使用上の注意」より引用)

2.5.5.15 肝障害

肝障害患者における本剤の薬物動態は十分に評価されていないが、ドキソルビシンは殆どが肝臓で代謝され排泄される。したがって、肝機能障害を有する患者では臨床症状、肝機能検査値の変動を観察し、慎重投与が必要である。国内添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項（表 2.5.5.15-1）及び「慎重投与」の項等で肝機能障害に関する注意喚起を行う。

表 2.5.5.15-1. 血清ビリルビン値に関する用法・用量に関連する使用上の注意

5) 肝機能障害のある患者に対する本剤の治療経験は限られている。従来のドキソルビシン塩酸塩製剤での経験に基づき、血清ビリルビン値が次のように上昇した場合は、本剤を減量することが望ましい。 ・血清ビリルビン値が 1.2～3.0mg/dL の場合は、通常量の 1/2 ・血清ビリルビン値が 3.0mg/dL を超える場合は、通常量の 1/4
--

(M1.8 添付文書（案）「用法・用量」より引用)

2.5.5.16 自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する試験は、国内外において実施されていない。しかし、本剤の有害事象として浮動性めまいは、国内の JNS002-JPN-01 試験及び JNS002-JPN-02 試験で、それぞれ 15 例中 2 例 (13.3%) 及び 74 例中 2 例 (2.7%) に認められた。同様に外国の 30-49 試験及び 30-57 試験では 239 例中 10 例 (4.2%) 及び 108 例中 7 例 (6.5%) に認められた。また、傾眠は国内の JNS002-JPN-01 試験で 15 例中 1 例 (6.7%) に、海外の上記 2 試験でそれぞれ 239 例中 17 例 (7.1%) 及び 108 例中 11 例 (10.2%) に認められた。Company Core Data Sheet (以下、CCDS) では、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意するよう記載されている。

2.5.5.17 市販後データの要約

(1) 市販後データの要約

本剤はエイズ関連カポジ肉腫を適応症として、米国では FDA より 1995 年 11 月に、また EU では EMEA より 1996 年 6 月に承認を受けた。その後、2008 年 10 月 29 日までに、世界 75 カ国で卵巣癌、80 カ国でエイズ関連カポジ肉腫、68 カ国で乳癌、40 カ国で多発性骨髄腫に対して承認されており、米国及びイスラエルにおいては、Johnson & Johnson 関連会社 (以下、J&J 社) が商品名「DOXIL[®]」として、EU 諸国を始めとするその他の地域においては Schering Plough 社 (以下、SP 社) が商品名「CAELYX[®]」として各々販売している。調査・報告期間 2007 年 10 月 21 日～2008 年 4 月 20 日の定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report : 以下、PSUR と略) が 2008 年 6 月 5 日に発行されている (M5.3.6.13 参照)。

2007 年 10 月 1 日～2008 年 3 月 31 日に集積された IMS データによると、本剤 (J&J 社の製剤 DOXIL[®] 及び SP 社の製剤 CAELYX[®] の合計) は約 258,716 バイアルが販売された。これは、推定曝露年数 (患者 1 名が 1 年に 12 バイアル使用したとして推定) 換算では約 21,560 年に相当する。

最新の PSUR の調査・報告期間 (2007 年 10 月 21 日～2008 年 4 月 20 日) に医学的に確認された計 347 例 (フォローアップ報告 57 例) が報告された。このうち 305 例 (フォローアップ報告 54 例) に 714 件の「予測不可能で重篤」、「予測可能で重篤」又は「予測不可能で非重篤」な有害事象の報告があり、59 例 (フォローアップ報告 3 例) に 83 件の「予測可能で非重篤」な有害事象の報告があった (以上、重複集計例あり)。

(2) 死亡例

最新の PSUR の調査・報告期間 (2007 年 10 月 21 日～2008 年 4 月 20 日) に死亡が 30 例 (新規報告 22 例、フォローアップ報告 8 例) に認められた。フォローアップ報告 8 例中 7 例には、死亡に対する既存の評価に影響を与えるような新たな安全性情報は認めなかった。1 例 (識別番号 AU-JNJFOC-20071000382) は、フォローアップ情報から死因を「真菌性敗血症」に変更され、因果関係を「ドキシソルビシンと関連あり」と新たに評価された。新規報告 22 例中 2 例は、医師が本剤とは関連性のない死亡 (識別番号 US-JNJFOC-20070903870 は急性骨髄性白血病、識別番号 DE-JNJFOC-20080202511 は心不全) と判断した。これら残りの 21 例 (新規報告 20 例及び上記のフォローアップ報告 1 例) の死因の内訳は、不明 (8 例)、疾患進行 (5 例)、真菌性敗血症 (1 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 (1 例)、複数の原因 (2 例)、汎血球減少症 (1 例)、心停止 (1 例)、急性骨髄性白血病 (1 例)、出血 (1 例) であった。

(3) 重篤な有害事象

「予測不可能で重篤」な有害事象は 121 例 (新規報告 106 例、フォローアップ報告 15 例) 177 件 (新規報告 151 件、フォローアップ報告 26 件) に認められた。新規報告症例 106 例で 10 件以上認められた予測不可能で重篤な有害事象の器官別大分類は、全身障害および投与局所様態 (19 件)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (16 件)、心臓障害 (15 件)、胃腸障害 (12 件)、神経系障害 (11 件)、筋骨格系および結合組織障害 (10 件) であった。「予測可能で重篤」な有害事

象は 245 例（新規報告 193 例，フォローアップ報告 52 例）511 件（新規報告 389 件，フォローアップ報告 122 件）認められた。

（4） 結論

最新の PSUR（調査・報告期間 2007 年 10 月 21 日～2008 年 4 月 20 日）をもとに，死亡例，心臓障害，間質性肺疾患及び腎障害に関する有害事象報告に重点を置いて，統合的及び個別に安全性情報を検討した。その他に有効性の欠如，薬物相互作用，過量投与，薬物乱用や誤用，投与過誤，特殊な患者集団での使用経験に関する情報とともに，治験及び公表医学文献からの情報も検討した。その結果，検討した安全性情報は概ね CCDS の内容と一致しており，臨床上重要となる新たな安全性上の問題は認めなかった。また，本剤の総合的ベネフィット/リスク・プロファイルは引き続き良好であると判断した。

（5） 安全性のための規制上の措置

2007 年 10 月 21 日から 2008 年 4 月 20 日までに安全性上の理由による本剤の申請却下，販売停止並びに販売制限は課せられていない。

参考文献

-
- 1) 卵巣癌・絨毛癌. 日本臨床腫瘍学会編. 臨床腫瘍学. Third edition . 東京: 癌と化学療法社; 2003. p.823-41.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

卵巣癌は、初期の抗癌剤治療には反応しやすいが、ほとんどの患者は、再発・再燃を繰り返し、その後の化学療法に対する反応性が低下し、やがて原疾患に関連した症状により死に至る¹⁾。白金製剤を基本とする1次化学療法に反応を示さない場合や、寛解後に再発した場合、2次以降の治療は緩和的治療も重要な位置を示していることから、有効性に加え忍容性の高い治療が望まれている^{2), 3), 4)}。2次化学療法として、様々な化学療法が検討され、いくつかの薬剤には有効性を示唆する報告もあるが、至適な投与順、組合せ、用法・用量等検討すべき課題が多く、2次及びそれ以降の標準的な化学療法はいまだに確立されていない³⁾。国内の2次化学療法において卵巣癌の適応を有し、卵巣がん治療ガイドライン⁵⁾で推奨されている白金製剤又はタキサン系以外の薬剤は、塩酸イリノテカンのみである。その他の薬剤は、卵巣癌の適応を有するが、白金製剤後の2次化学療法としての有効性、安全性を十分に検討されているとは言い難い。このような現状から、国内では2次化学療法以降の上皮性卵巣癌患者に有効で、かつ忍容性に優れる新たな薬剤が待ち望まれている。

各種固形癌を対象とした国内第I相試験（JNS002-JPN-01試験）において、ドキソルビシンの血漿中動態に癌種による違いは認められなかった。更に、本治験成績を外国において実施された治験（30-22試験）成績と比較検討した結果、国内と外国の卵巣癌患者における本剤投与時のドキソルビシンの血漿中動態に大きな差はなく類似しているため、本剤の民族差による薬物動態への影響は少ないと考えられた。

白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌）患者を対象とした国内第II相試験（JNS002-JPN-02試験）において、最大解析対象集団（Full Analysis Set：以下、FAS）の奏効率は21.9%（16/73例；95%CI^{注1)} 13.1–33.1）、Pt-R群^{注2)}の奏効率は21.0%（13/62例；90%CI 12.9–31.3）であった。FASとPt-R群の奏効率の信頼区間の下限が、事前に設定した閾値奏効率5%を超えたことから、FASとPt-R群の奏効率は統計的に有意な結果であった。Pt-S群^{注3)}の検討症例数は少ないものの、奏効率27.3%は（3/11例；90%CI 7.9–56.4）であり、また、外国において実施された30-49試験のPlatinum sensitive群の奏効率は29.4%（32/109例；95%CI 20.8–37.9）であったことから、日本人においてもPt-S群に対して抗腫瘍効果を期待することが可能と考える。

国内外で実施された各治験の奏効率は、JNS002-JPN-02試験が21.9%（16/73例）、30-49試験が19.7%（47/239例）、30-22試験が20.0%（7/35例）、30-47試験が13.1%（16/122例）、30-47E試験が6.5%（4/62例）であった。JNS002-JPN-02試験の奏効率は、外国において実施された臨床試験の奏効率と比較して同程度若しくはそれ以上の結果であったため、本剤は日本人に対しても抗腫瘍効果を有すると考えられる。

なお、現在、多くの上皮性卵巣癌患者の1次化学療法として白金製剤を含む化学療法が実施されているが、ほとんどの患者は1次化学療法後に再発・再燃する。再度白金製剤を含む化学療法を実施する際、1次化学療法の白金製剤の投与終了日から再発までの期間（Platinum Free Interval；以下、PtFI）が長ければ長いほど白金製剤を含む化学療法に再び反応しやすいと考えられている。JNS002-JPN-02試験及び30-49試験において、治験薬投与開始時点から治験期間中にみられた疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間である無増悪期間の中央値はそれぞれ166.0日及び126.0日であった。白金製剤を含む化学療法後に再発した際に本剤のような白金製剤以外の薬剤を投与することによってPtFIを延長させ、その後更に再発し、白金製剤を含む併用療法を実施した際の効果を高めることも期待できると考える⁶⁾。

安全性に関しては、手足症候群、口内炎、好中球数減少、白血球数減少及び血小板数減少等が、本剤に特徴的な有害事象であった。JNS002-JPN-02試験で設定した次コースの投与開始基準、減量基準に基づき治験を実施した結果、多くの被験者では治験を継続することが可能であった。し

注1) Confidence Interval（信頼区間）

注2) 1次化学療法施行後、PtFIが6ヵ月未満の被験者（1次化学療法に対するBest ResponseがPDの患者は除く）及び2次化学療法施行後の被験者群

注3) 1次化学療法施行後、PtFIが6ヵ月以上、12ヵ月以内の被験者群

たがって、JNS002-JPN-02 試験で設定した次コースの投与開始基準及び減量基準により本剤の有害事象はおおむね管理可能であると考ええる。

また、転移性乳癌患者を対象とした塩酸ドキソルビンとの第Ⅲ相比較試験の結果、臨床使用する上で塩酸ドキソルビンの重大な問題点であった総投与量に依存する不可逆的な心毒性のほか、脱毛、骨髄抑制の発現頻度も塩酸ドキソルビンに比し軽減していることが確認されており、転移性乳癌に対する本剤の1次化学療法としての有用性が示唆された⁷⁾。

以上より、再発 Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌）に対して本剤のベネフィットがリスクを上回ると判断した。

参考文献

- 1) Harper P. Current clinical practices for ovarian cancers. *Semin Oncol* 2002;29(3):3-6.
- 2) Thigpen JT. Chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of randomized trials. *Semin Oncol* 2000;27(3):11-6.
- 3) Gonzalez-Martin A; Geico Group. Is combination chemotherapy superior to single-agent chemotherapy in second-line treatment?. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:185-91.
- 4) Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist* 2000;5:26-35.
- 5) 宇田川康博, 八重樫伸生. 上皮性卵巣腫瘍. 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん治療ガイドライン2007年版. 東京: 金原出版; 2007. p.13-72.
- 6) Thigpen JT, Aghajanian CA, Alberts DS, Campos SM, Gordon AN, Markman M, et al. Role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96:10-8.
- 7) O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYXTM/Doxil[®]) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-9.

2.5.7 参考文献

(1) 「2.5.1 製品開発の根拠」の参考文献

- 1) Di Marco A. Adriamycin (NSC-123127): Mode and mechanism of action. Cancer chemotherapy reports Part 3 1975;6(2):91-106.
- 2) 根岸嗣治, 高平汎志. Adriamycin の細胞核への取り込み, および DNA との相互作用. 薬学雑誌 1973;93(11):1498-508.
- 3) Potmesil M, Hsiang YH, Liu LF, Bank B, Grossberg H, Kirschenbaum S, et al. Resistance of human leukemic and normal lymphocytes to drug-induced DNA cleavage and low levels of DNA topoisomerase II. Cancer Res 1988;48:3537-43.
- 4) 小西郁生. 婦人科病理の基礎知識としての女性性器の発生学. 図説産婦人科 VIEW-25 臨床病理学. メジカルビュー社; 1996. p.12-31.
- 5) Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, Burnett LS, Jones HW 3rd, Greco FA, et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women: a distinctive subset of adenocarcinoma. Ann Intern Med 1989;111(3):213-7.
- 6) Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A. Normal-sized ovary carcinoma syndrome. Obstet Gynecol 1989;73(5):786-92.
- 7) Bloss JD, Liao SY, Buller RE, Manetta A, Berman ML, McMeekin S, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. Gynecol Oncol 1993;50:347-51.
- 8) Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, Solomon HJ, Tattersall MHN, Atkinson K, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 31 cases. Cancer 1989;64:110-5.
- 9) Fromm GL, Gershenson DM, Silva EG. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. Obstet Gynecol 1990;75(1):89-95.
- 10) Bloss JD, Brady MF, Liao SY, Rocereto T, Partridge EE, Clarke-Pearson DL. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma - a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2003;89:148-54.
- 11) Nordin AJ. Primary carcinoma of the fallopian tube: a 20-year literature review. Obstet Gynecol Surv 1994;49(5):349-61.
- 12) がんの統計編集委員会編. がんの統計 '97. 東京: 財団法人がん研究振興財団; 1997. p.1-72.
- 13) がんの統計編集委員会編. がんの統計 '05. 東京: 財団法人がん研究振興財団; 2005. p.1-76.
- 14) 大野ゆう子, 中村隆, 村田加奈子, 津熊秀明, 味木和喜子, 大島明. 日本のがん罹患の将来推計—ベイズ型ボワソン・コウホートモデルによる解析に基づく 2020 年までの予測—. 大島明, 黒石哲生, 田島和雄編. がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004. 東京: 篠原出版新社; 2004. p.201-17.
- 15) 卵巣癌・絨毛癌. 日本臨床腫瘍学会編. 臨床腫瘍学. Third edition. 東京: 癌と化学療法社; 2003. p.823-41.
- 16) Young RC, Perez CA, Hoskins WJ. Cancer of the ovary. In: DeVita VT, Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles & practice of oncology. Fourth Edition. Philadelphia: J. B. Lippincott Co.; 1993. p.1226-63.
- 17) Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, Creasman W, Shepherd J, Sideri M, et al. Carcinoma of the ovary. J Epidemiol Biostat 1998;3(1):75-102.
- 18) Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr 1975;42:101-4.

- 19) Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159-66.
- 20) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61(4):413-20.
- 21) Berk JS, Fu YS, Hacker NF. Ovarian cancer. in: Novak's gynecology. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. 12th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.1155-230.
- 22) Averette HE, Hoskins W, Nguyen HN, Boike G, Flessa HC, Chmiel JS, et al. National survey of ovarian carcinoma. I. A patient care evaluation study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1993;71(4):1629-38.
- 23) Thigpen JT. Chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of randomized trials. *Semin Oncol* 2000;27(3):11-6.
- 24) Vermorken JB, Harper PG, Buyse M. The role of anthracyclines in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999;10:43-50.
- 25) Trope C, Kristensen G. Current status of chemotherapy in gynecologic cancer. *Semin Oncol* 1997;24(5):1-22.
- 26) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
- 27) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):699-708.
- 28) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3194-200.
- 29) Vasey PA. Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(10):136-44.
- 30) Harper P. Current clinical practices for ovarian cancers. *Semin Oncol* 2002;29(3):3-6.
- 31) Gonzalez-Martin A. Geico Group. Is combination chemotherapy superior to single-agent chemotherapy in second-line treatment?. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:185-91.
- 32) Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist* 2000;5:26-35.
- 33) Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9(3):389-93.
- 34) Dizon DS, Hensley ML, Poynor EA, Sabbatini P, Aghajanian C, Hummer A, et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1238-47.
- 35) Bookman MA. Developmental chemotherapy and management of recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(10):149-67.
- 36) Christian MC, Trimble EL. Salvage chemotherapy for Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;55:143-50.
- 37) 宇田川康博, 八重樫伸生. 上皮性卵巣腫瘍. 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版. 東京: 金原出版; 2007. p.13-72.
- 38) National Cancer Institute [homepage on the Internet]. Maryland: National Cancer Institute [update 2008 Jul 18]. Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®): Recurrent or Persistent Ovarian

Epithelial Cancer. Available from:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>.

- 39) National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network, Inc.; c2008[update 2008 Mar 13]. NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM. Ovarian Cancer V.1.2008 Available from:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf.
- 40) National Institute for Health and Clinical Excellence [homepage on the Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; c2007[update 2005 May]. Ovarian cancer (advanced) - paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan (review). Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA91>
- 41) 下山正徳, 大橋靖雄, 西條長宏, 島田安博, 鶴尾隆, 吉田茂昭, ほか. 抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン. 薬理と治療 1998;26(4):441-54.

(2) 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」の参考文献

該当資料なし。

(3) 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」の参考文献

該当資料なし。

(4) 「2.5.4 有効性の概括評価」の参考文献

- 1) 卵巣癌・絨毛癌. 日本臨床腫瘍学会編. 臨床腫瘍学. Third edition . 東京: 癌と化学療法社; 2003. p.823-41.
- 2) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205-16.

(5) 「2.5.5 安全性の概括評価」の参考文献

- 1) 卵巣癌・絨毛癌. 日本臨床腫瘍学会編. 臨床腫瘍学. Third edition . 東京: 癌と化学療法社; 2003. p.823-41.

(6) 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」の参考文献

- 1) Harper P. Current clinical practices for ovarian cancers. Semin Oncol 2002;29(3):3-6.
 - 2) Thigpen JT. Chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of randomized trials. Semin Oncol 2000;27(3):11-6.
 - 3) Gonzalez-Martin A; Geico Group. Is combination chemotherapy superior to single-agent chemotherapy in second-line treatment?. Int J Gynecol Cancer 2003;13:185-91.
 - 4) Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. Oncologist 2000;5:26-35.
 - 5) 宇田川康博, 八重樫伸生. 上皮性卵巣腫瘍. 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版. 東京: 金原出版; 2007. p.13-72.
 - 6) Thigpen JT, Aghajanian CA, Alberts DS, Campos SM, Gordon AN, Markman M, et al. Role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;96:10-8.
- O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYXTM/Doxil[®]) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004;15:440-9.