

ドキシル注 20mg

第2部 CTDの概要

2.7 臨床概要

ヤンセン ファーマ株式会社

目次

2.7	臨床概要	
2.7.1	生物薬剤学及び関連する分析法の概要	1
2.7.1.1	背景及び概観	1
2.7.1.2	個々の試験結果の要約	3
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	3
2.7.1.4	付録	3
2.7.2	臨床薬理の概要	1
2.7.2.1	背景及び概観	1
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	3
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	23
2.7.2.4	特別な試験	29
2.7.2.5	付録	30
2.7.3	臨床的有効性の概要	1
2.7.3.1	背景及び概観	1
2.7.3.2	個々の試験結果の要約	13
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	15
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	32
2.7.3.5	効果の持続, 耐薬性	35
2.7.3.6	付録	35
2.7.4	臨床的安全性の概要	1
2.7.4.1	医薬品への曝露	1
2.7.4.2	有害事象	8
2.7.4.3	臨床検査値の評価	58
2.7.4.4	バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	60
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	60
2.7.4.6	市販後データ (2007年10月21日 - 2008年4月20日)	67
2.7.4.7	市販後データ, 重篤な有害事象 (1995年11月17日 - 2008年4月20日)	72
2.7.4.8	付録	73
2.7.5	参考文献	1
2.7.6	個々の試験のまとめ	1
2.7.6.1	臨床試験一覧表	1
2.7.6.2	外国臨床第Ⅲ相試験 (30-49 評価資料: 5.3.5.1.1)	5
2.7.6.3	外国臨床第Ⅲ相試験 (30-57 参考資料: 5.3.5.1.2)	103
2.7.6.4	国内臨床第Ⅱ相試験 (JNS002-JPN-02/JGOGDT301 評価資料: 5.3.5.2.1)	160
2.7.6.5	外国臨床第Ⅱ相試験 (30-47 参考資料: 5.3.5.2.2)	244
2.7.6.6	外国臨床第Ⅱ相試験 (30-47E 参考資料: 5.3.5.2.3)	290
2.7.6.7	外国臨床第Ⅱ相試験 (30-22 参考資料: 5.3.5.2.4)	322
2.7.6.8	国内臨床第Ⅰ相試験 (JNS002-JPN-01 評価資料: 5.3.5.2.5)	355
2.7.6.9	外国臨床第Ⅰ相試験 (30-06/30-13 参考資料: 5.3.5.2.6)	404
2.7.6.10	国内臨床第Ⅱ相試験 (JNS002-JPN-02/JGOGDT301 評価資料: 5.3.5.2.7) 最終報告書	434

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
λz	消失速度定数
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome, 後天性免疫不全症候群
Alb	Albumin, アルブミン
AUC	0 時点から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0→t)	0 時点から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
ALP	Alkaline phosphatase, アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase, アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ARDS	Adult respiratory distress syndrome, 成人呼吸窮迫症候群
AST	Aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BQL	定量下限未満
BUN	Blood urea nitrogen, 尿素窒素
CA-125	Carbohydrate antigen-125
CBDCa	Carboplatin, カルボプラチン

略号又は略称	名称及び内容
CCDS	Company core data sheet, 企業中核データシート
C _{end inf}	投与終了時の血漿中濃度
CHMP	Committee for medicinal products for human use, ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval, 信頼区間
CL	全身クリアランス
CL _i	固有クリアランス
CL ₂	末梢コンパートメントからのクリアランス (コンパートメントモデルより算出)
C _{max}	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COSTART	Coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms
CR	Complete response, 完全奏効
Crea or Cr	Creatinine, クレアチニン
CRF	Case report form, 症例報告書
CRP	C-reactive protein, C-反応性蛋白
CSF	Colony stimulating factor, コロニー刺激因子
CT	Computed tomography, コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events, 有害事象共通用語基準
CV %	変動係数
CV カテーテル	Central venous catheter, 中心静脈カテーテル
D1	投与時間
D5W	5%ブドウ糖注射液
DLT	Dose-limiting toxicities, 用量規制毒性
DOC	Docetaxel, ドセタキセル
ECG	Electrocardiogram, 心電図
ECOG	Eastern cooperative oncology group, 米国東部癌治療共同研究グループ
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
EMA	The European medicines agency, 欧州医薬品審査庁
EORTC-QLQ-C30	European organization for research and treatment of cancer の quality-of-life questionnaire
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
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
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase, γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HBsAg	Hepatitis B surface antigen, B型肝炎表面抗原
HCVAb	Hepatitis C virus antibody, C型肝炎ウイルス抗体
HIVAb	Human immuno-deficiency virus antibody ヒト免疫不全ウイルス抗体
HPLC-FLD	蛍光検出器を備えた高速液体クロマトグラフ
HQL	Health-related quality of life
HR	Hazard ratio, ハザード比
ITT	Intent-to-treat
IVH	Intravenous hyperalimentation, 静脈内高カロリー輸液療法
JCOG	Japan clinical oncology group, 日本臨床腫瘍研究グループ
JNS002	塩酸ドキシゾルビシンリポソーム注射剤
K	K _m 算出における比例定数 (コンパートメントモデルより算出)
K ₁₀ , K ₁₂ , K ₂₁	速度定数 (コンパートメントモデルより算出)

略号又は略称	名称及び内容
K _m	Michaelis 定数
KPS	Karnofsky performance status
LDH	Lactate dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素
LVEF	Left ventricular ejection fraction, 左心室駆出率
MAH	Marketing authorization holder, 医薬品市販承認取得者
MDPE	median normalized predicted error
MDAPE	median absolute normalized predicted error
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities, ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese, ICH 国際医薬用語集 日本語版
MPEG	Methoxypolyethylene Glycol
MPEG-DSPE	N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt (Sodium MPEG-2000-Carbonyl-DSPE)
MRI	Magnetic resonance imaging, 核磁気共鳴画像
MTD	Maximum tolerated dose, 最大耐量
MUGA	Multiple gated acquisition
NA	Not available
NC	Not calculation, 算出不可, データ入手不能
NCI-CTC	National cancer institute common toxicity criteria, NCI 共通毒性基準
ND	Not done, 実施せず
NDA	New drug application, 新薬申請
NE	Not evaluable, 評価不能
Neut	Neutrophil, 好中球
NPO	Nothing per os, 絶食
NQ	Not quantification, 定量下限未満
NYHA	New York heart association, ニューヨーク心臓協会
OS	Overall survival, 全生存期間
PD	Progressive disease, 疾患進行
PFS	Progression free survival, 無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics, 薬物動態
PLT	Platelet, 血小板
PPE	Palmar-plantar erythrodysesthesia, 手掌・足底発赤知覚不全
PR	Partial response, 部分奏効
P.S.	Performance status, 一般状態
PSUR	Periodic safety update report, 定期安全性報告
PT	Preferred term, 基本語
PTCR	Percutaneous transluminal coronary recanalization, 経皮的冠動脈血栓溶解術
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
PTX	Paclitaxel, パクリタキセル
QOL	Quality of life, 生活の質
Q-TWiST	Quality-adjusted survival analysis
r ²	決定係数
RBC	Red blood cell, 赤血球
RD	Recommended dose, 推奨用量
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
SOC	System organ class, 器官別大分類
SD	Stable disease, 安定
SJS	Stevens-Johnson syndrome, スティーブンス・ジョンソン症候群

略号又は略称	名称及び内容
sNDA	Supplemental new drug application, 承認事項一部変更申請
SPC	Summary of product characteristics, 製品概要
$t_{1/2}$	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)
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TP	Total protein, 総蛋白
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
V_{max}	最大速度
V/Q	換気血流比
V_{ss}	定常状態における分布容積
V_z	最終消失相における分布容積
WBC	White blood cell, 白血球
X-P	X-ray photograph, レントゲン写真

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

(1) 製剤開発過程

JNS002（一般名：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, Inc.が製剤化に成功した、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、従来の塩酸ドキソルビン製剤に比べ、未変化体 Doxorubicin の血漿中動態及び組織内分布を変化させ、その腫瘍組織内滞留時間の延長及び腫瘍組織内濃度を高めることにより有効性を向上し、更に、血漿中の遊離型 Doxorubicin 濃度を抑えることにより骨髓抑制、脱毛、心毒性等の有害反応を低減するよう設計された製剤である（図 2.7.1-1）。

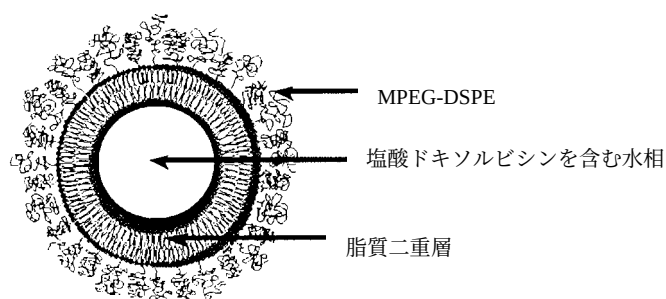


図 2.7.1-1. 本剤の構造

STEALTH[®]リポソームは *N*-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt（以下、MPEG-DSPE）で覆われた脂質膜を有している。通常のリポソームは網内系細胞に異物として認識されやすいが、STEALTH[®]リポソームはその膜表面に結合している MPEG-DSPE 由来の Methoxypolyethylene Glycol（以下、MPEG）が親水性を有していることから、網内系細胞に異物として認識されにくく、リポソーム取り込みに対し抵抗性を示し、全身血流循環時間を延長する。また、STEALTH[®]リポソームの直径は約 100 nm であるため、透過性が異常に亢進した腫瘍内の毛細血管系を通じ、腫瘍組織の間質腔に浸入しやすくなる。本剤が腫瘍部位に蓄積した後、リポソームが徐々に分解し、その結果、周囲の腫瘍細胞に塩酸ドキソルビンを放出するものと考えられている。

なお、本剤の開発開始時には、市販可能な剤型として凍結乾燥製剤が想定されていた。しかし、その後の検討により、本剤中に封入された塩酸ドキソルビンは、リン脂質が安定と考えられる pH 6～7 において、比較的安定であることが示されたため、現行の液剤の開発を行うこととなった。

国内及び外国の臨床試験において使用した本剤の製剤情報を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1. 国内及び外国の臨床試験において使用した本剤の製剤情報

開発の相	試験番号	塩酸ドキシソルビシン 含量（濃度）	ロット番号	試験報告書 添付場所
国内第Ⅰ相	JNS002-JPN-01	50 mg（2.0 mg/mL）	01BJ, 02CF	評価資料 5.3.3.2.1
国内第Ⅱ相	JNS002-JPN-02	50 mg（2.0 mg/mL）	03DE, 04EF	評価資料 5.3.5.2.1
外国第Ⅰ相	30-06/30-13 ^a	20 mg（2.0 mg/mL）	161, 163, 167, 175, 177, 183, 190, 192, 193, 196, 197, 201, 4DOX-1, 4DOX-2, 4DOX-3, 4DOX-4, 4DOX-5	参考資料 5.3.3.2.2
外国第Ⅱ相	30-47	20 mg（2.0 mg/mL）	5DOX2, 5DOX4, 5DOX5, 6DOX3, 6DOX5, 6DOX12, 6DOX16, 7DOX7, 8DOX20A	参考資料 5.3.5.2.2
	30-47E	20 mg（2.0 mg/mL）	4DOX1, 6DOX1, 6DOX9, 6DOX13, 7DOX1, 7DOX7, 9DOX1	参考資料 5.3.5.2.3
	30-22	20 mg（2.0 mg/mL）	4DOX1, 4DOX2, 4DOX3, 4DOX4, 4DOX5, 4DOXL, 5DOX2, 5DOX4, 5DOX5, 6DOX5, 6DOX16	参考資料 5.3.3.2.3
外国第Ⅲ相	30-49	20 mg（2.0 mg/mL）	3DOX13, 4DOX01, 6DOX-3, 6DOX-5, 6DOX-6, 6DOX-8, 6DOX-11, 6DOX-13, 6DOX-14, 6DOX-16, 7DOX-01, 7DOX-03, 7DOX-07, 7DOX-14, 7DOX-15, 7DOX-18, 8DOX-16, 8DOX-20A, 8DOX-23	評価資料 5.3.5.1.1
	30-57	20 mg（2.0 mg/mL）	6-DOX-11, 7-DOX-03, 7-DOX-07, 7-DOX-14, 7-DOX-18, 8-DOX-23, 8-DOX-16, 9-DOX-02	参考資料 5.3.5.1.2

a：19 年 月までは凍結状態で供給され、19 年 月以降は冷蔵状態の液体として供給

(2) 測定方法

生体試料（血漿）中の未変化体 Doxorubicin 及び主代謝物 Doxorubicinol 濃度は、バリデーションにより感度、特異性及び再現性が認められた蛍光検出器（励起波長；480 nm、発光波長；560 nm）を備えた高速液体クロマトグラフ（HPLC-FLD）法にて測定した。血漿中 Doxorubicin 及び Doxorubicinol の定量下限は、国内試験^{評価資料 5.3.1.4.1, 5.3.1.4.2}及び外国試験^{参考資料 5.3.1.4.3}ともに、それぞれ 0.01 µg/mL（10 ng/mL）及び 0.006 µg/mL（6 ng/mL）であった（表 2.7.1-2）。なお、本剤投与時の血漿中 Doxorubicin 濃度は、そのほとんどが STEALTH[®]リポソーム封入型であることが報告¹⁾されているため、臨床試験における血漿中 Doxorubicin 濃度は STEALTH[®]リポソーム封入型と遊離型を区別することなく、総濃度として測定した。

表 2.7.1-2. 国内及び外国において本剤の薬物動態学的検討を実施した臨床試験における Doxorubicin 及び Doxorubicinol の生体試料中濃度測定法

臨床試験 実施地域	生体 試料	測定 方法	測定対象	内標準物質	定量範囲 (定量下限～ 定量上限)	測定実施施設	バリデーション 試験報告書 添付場所
国内	血漿	HPLC -FLD	Doxorubicin Doxorubicinol	Daunorubicin	10.00～10000 ng/mL 6.000～200.0 ng/mL		評価資料 5.3.1.4.1 評価資料 5.3.1.4.2
外国	血漿	HPLC -FLD	Doxorubicin Doxorubicinol	Daunorubicin	0.0100～20.0 µg/mL 0.00600～0.200 µg/mL		参考資料 5.3.1.4.3

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

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（薬物動態評価例数：2 例）を除き、現行の STEALTH[®] リポソーム製剤（DOXIL-3、詳細は 2.3.P.2.2 項参照）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。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ヒトを対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する臨床試験は実施していない。

2.7.1.4 付録

該当なし。

参考文献

- 1) Druckmann S, Gabizon A, Barenholz Y. Separation of liposome-associated doxorubicin from non-liposome-associated doxorubicin in human plasma: implications for pharmacokinetic studies. Biochim Biophys Acta 1989;980(3):381-4.

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

JNS002（一般名：塩酸ドキソルビン 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^{評価資料 5.3.3.2.1}）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^{参考資料 5.3.3.2.2}）、卵巣癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（30-22 試験^{参考資料 5.3.3.2.3}）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、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^{参考資料 5.3.3.5.1, 5.3.3.5.2}が実施されている。

また、有効成分である塩酸ドキソルビンのヒト生体試料を用いた非臨床試験や塩酸ドキソルビン投与時のヒトにおける薬物動態成績は既に公表論文等にて報告されており、その情報は「アドリアシン[®]注」の添付文書にて情報提供されているため、本申請において新たにヒト生体試料を用いた非臨床試験は実施していない。

臨床試験の背景及び概観を以下に記載する。

(1) 臨床試験

国内及び外国において、本剤投与時の薬物動態学的検討を実施した臨床試験一覧を表 2.7.2-1 及び表 2.7.2-2 に示す。

1) 国内試験

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^{評価資料 5.3.3.2.1}）において、未変化体 Doxorubicin 及び主代謝物 Doxorubicinol の血漿中動態を検討した。

表 2.7.2-1. 国内において、本剤の薬物動態学的検討を実施した臨床試験一覧

開発の相	試験番号	対象癌種	例数	用量 (mg/m ²)	試験報告書 添付場所
第Ⅰ相	JNS002-JPN-01	固形癌	15	30, 40 及び 50	評価資料 5.3.3.2.1

2) 外国試験

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^{参考資料 5.3.3.2.2}）、卵巣癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（30-22 試験^{参考資料 5.3.3.2.3}）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、Doxorubicin 及び Doxorubicinol の血漿中動態が検討されている。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^{参考資料 5.3.3.5.1, 5.3.3.5.2}が実施されている。

**表 2.7.2-2. 外国において、本剤の薬物動態学的検討を実施し、母集団薬物動態解析に
用いられた臨床試験一覧**

開発の相	試験番号	対象癌種	例数	用量 (mg/m ²)	試験報告書 添付場所
第Ⅰ相	30-06	固形癌	2	40	参考資料 5.3.3.2.2 参考資料 5.3.3.5.1 参考資料 5.3.3.5.2
	30-14	エイズ関連 カポジ肉腫	42	10 - 20	参考資料 5.3.3.5.1
	30-16	原発性 肝癌	22	20 - 50	参考資料 5.3.3.5.1 参考資料 5.3.3.5.2
第Ⅱ相	30-07	非小細胞 肺癌	1	60	参考資料 5.3.3.5.1 参考資料 5.3.3.5.2
	30-17	乳癌	18	45	参考資料 5.3.3.5.1 参考資料 5.3.3.5.2
	30-18	非小細胞 肺癌	5	60	参考資料 5.3.3.5.1 参考資料 5.3.3.5.2
	30-22	卵巣癌	11	40 - 50	参考資料 5.3.3.2.3 参考資料 5.3.3.5.1 参考資料 5.3.3.5.2
	30-30	前立腺癌	9	60	参考資料 5.3.3.5.1 参考資料 5.3.3.5.2
	30-37	前立腺癌	5	30 - 60	参考資料 5.3.3.5.1 参考資料 5.3.3.5.2
医師主導 試験 ^a	30-29	肉腫	5	30 - 60	参考資料 5.3.3.5.1 参考資料 5.3.3.5.2

a：試験途中より医師主導試験に変更

3) 薬物動態解析

薬物動態解析は、市販ソフト WinNonlin（国内試験）又は NONMEM（外国試験）を用い、ノンコンパートメントモデル又はコンパートメントモデルにより行った。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

(1) 臨床試験

1) 国内試験成績 [評価資料 5.3.3.2.1]

卵巣癌を含む各種固形癌患者 15 例（患者背景；表 2.7.2-3）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 Doxorubicin 及び 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。

表 2.7.2-3. 患者背景

項目		用量			全体
		30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
例数		6	3	6	15
性別	男性	2 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (33.3)
	女性	4 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)	10 (66.7)
年齢	平均値±標準偏差	58.0 ± 6.69	57.0 ± 7.81	57.3 ± 5.96	57.5 ± 6.13
	中央値	57.5	53.0	55.5	56.0
	範囲	49.0 - 66.0	52.0 - 66.0	52.0 - 69.0	49.0 - 69.0
臨床診断名	乳癌	1 (16.7)	0	0	1 (6.7)
	卵巣癌	2 (33.3)	0	4 (66.7)	6 (40.0)
	非小細胞肺癌	2 (33.3)	3 (100.0)	1 (16.7)	6 (40.0)
	その他	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (13.3)

注) 数字は例数，（ ）内は%

a) Doxorubicin の血漿中動態

各用量レベルにおける 1 コース目の平均血漿中 Doxorubicin 濃度推移を図 2.7.2-1 に示す。

血漿中 Doxorubicin 濃度推移は，いずれの用量レベルにおいても，投与終了後，1 相性の消失を示した。そのため，ノンコンパートメントモデル解析と併せ，1-コンパートメントモデル解析も行い，薬物動態パラメータを算出した。

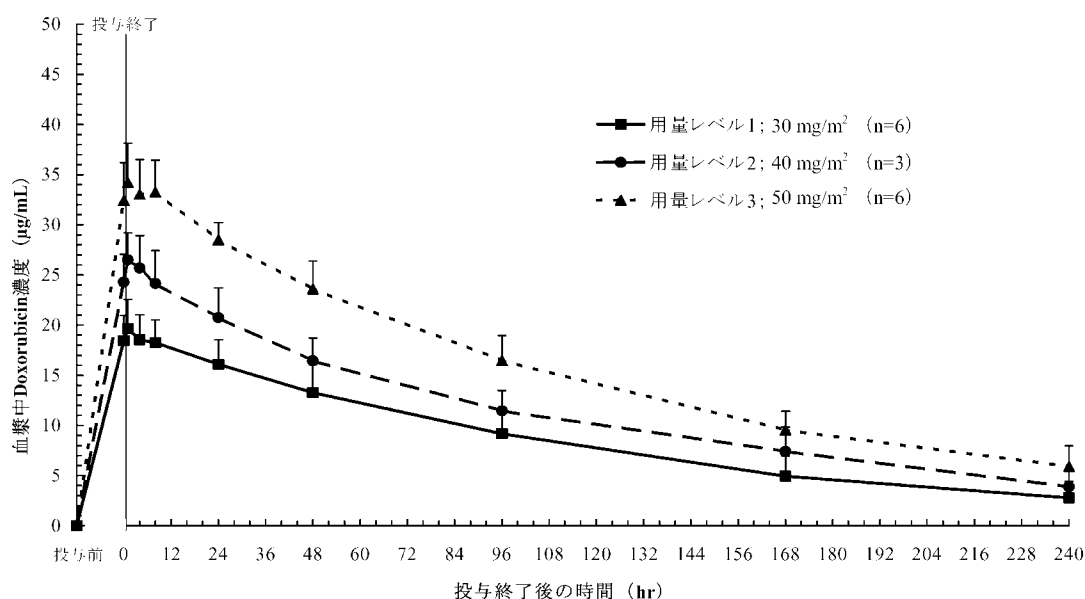


図 2.7.2-1. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicin 濃度推移（平均値+標準偏差）

① ノンコンパートメントモデル解析

各被験者の1コース目の血漿中 Doxorubicin 濃度からノンコンパートメントモデル解析により求めた各用量レベルにおける薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示す。

用量レベル 1：被験者 6 例に平均 46.5 分間（範囲；41 - 52 分間）かけて本剤 30 mg/m²を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度は、投与開始 1.78±0.07 時間後（平均値±標準偏差；n=6）に C_{max}；19.623±2.914 µg/mL に達した。なお、C_{end inf} は 18.438±2.514 µg/mL であった。また、AUC(0→t) は 2106.8±518.8 µg・hr/mL，AUC は 2491.9±802.5 µg・hr/mL であり、t_{1/2z} は 83.17 ±26.40 時間であった。更に、CL 及び V_z、V_{ss} はそれぞれ 20.75±7.03 mL/hr 及び 2.285±0.292 L，2.270±0.252 L であった。

用量レベル 2：被験者 3 例に平均 62.0 分間（範囲；55 - 71 分間）かけて本剤 40 mg/m²を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度は、投与開始 3.03±1.71 時間後（平均値±標準偏差；n=3）に C_{max}；26.637±2.854 µg/mL に達した。なお、C_{end inf} は 24.277±2.765 µg/mL であった。また、AUC(0→t) は 2785.3±551.2 µg・hr/mL，AUC は 3331.1±844.6 µg・hr/mL であり、t_{1/2z} は 89.47 ±18.95 時間であった。更に、CL 及び V_z、V_{ss} はそれぞれ 21.30±9.08 mL/hr 及び 2.587±0.472 L，2.552±0.457 L であった。

用量レベル 3：被験者 6 例に平均 77.4 分間（範囲；69 - 93 分間）かけて本剤 50mg/m²を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度は、投与開始 3.96±2.86 時間後（平均値±標準偏差；n=6）に C_{max}；34.892±3.721 µg/mL に達した。なお、C_{end inf} は 32.408±3.801 µg/mL であった。また、AUC(0→t) は 3857.3±468.3 µg・hr/mL，AUC は 4701.0±910.9 µg・hr/mL であり、t_{1/2z} は 95.97 ±17.07 時間であった。更に、CL 及び V_z、V_{ss} はそれぞれ 17.10±2.56 mL/hr 及び 2.329±0.260 L，2.258±0.270 L であった。

表 2.7.2-4. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ（ノンコンパートメントモデル解析により算出）

用量 (mg/m ²) [例数]	薬物動態パラメータ	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
30 [6]	C _{end inf} (µg/mL)	18.438	2.514	17.620	16.14	22.80
	C _{max} (µg/mL)	19.623	2.914	18.305	17.21	24.32
	t _{max} (hr)	1.78	0.07	1.79	1.7	1.9
	AUC(0→t) (µg・hr/mL)	2106.8	518.8	2164.8	1368	2888
	AUC (µg・hr/mL)	2491.9	802.5	2580.2	1414	3740
	t _{1/2z} (hr)	83.17	26.40	86.41	47.0	115.1
	CL (mL/hr)	20.75	7.03	17.67	13.2	30.3
	V _z (L)	2.285	0.292	2.346	1.87	2.55
	V _{ss} (L)	2.270	0.252	2.315	1.90	2.51
40 [3]	C _{end inf} (µg/mL)	24.277	2.765	23.950	21.69	27.19
	C _{max} (µg/mL)	26.637	2.854	27.330	23.50	29.08
	t _{max} (hr)	3.03	1.71	2.18	1.9	5.0
	AUC(0→t) (µg・hr/mL)	2785.3	551.2	3023.4	2155	3178
	AUC (µg・hr/mL)	3331.1	844.6	3800.5	2356	3837
	t _{1/2z} (hr)	89.47	18.95	94.99	68.4	105.0
	CL (mL/hr)	21.30	9.08	16.78	15.4	31.7
	V _z (L)	2.587	0.472	2.329	2.30	3.13
	V _{ss} (L)	2.552	0.457	2.311	2.27	3.08
50 [6]	C _{end inf} (µg/mL)	32.408	3.801	31.270	29.59	39.67
	C _{max} (µg/mL)	34.892	3.721	34.680	31.42	41.58
	t _{max} (hr)	3.96	2.86	2.34	2.2	9.2
	AUC(0→t) (µg・hr/mL)	3857.3	468.3	3808.4	3300	4627
	AUC (µg・hr/mL)	4701.0	910.9	4526.4	3729	6371
	t _{1/2z} (hr)	95.97	17.07	91.74	78.1	128.4
	CL (mL/hr)	17.10	2.56	16.77	13.3	20.8
	V _z (L)	2.329	0.260	2.267	2.06	2.78
	V _{ss} (L)	2.258	0.270	2.150	2.02	2.71

用量相関性の検討として、横軸に用量（Dose）を、縦軸に $C_{\max}$ 、 $AUC(0 \rightarrow t)$ 及び AUC をプロットし、回帰分析を行った結果を図 2.7.2-2 及び図 2.7.2-3 に示す。なお、各統計学的検討においては、有意水準は両側 5% とした。

$C_{\max}$ において、回帰式： $C_{\max} = 0.7634 \times \text{Dose} - 3.403$ ， r^2 （決定係数）：0.8444 で、相関の有意性は $p < 0.0001$ と統計学的に有意であり、回帰式の y 切片は原点 0 と有意に異ならなかった（ $p = 0.3777$ ）。 $AUC(0 \rightarrow t)$ において、回帰式： $AUC(0 \rightarrow t) = 87.53 \times \text{Dose} - 558.4$ ， r^2 ：0.7452 で、相関の有意性は $p < 0.0001$ と統計学的に有意であり、回帰式の y 切片は原点 0 と有意に異ならなかった（ $p = 0.3547$ ）。また AUC においても、回帰式： $AUC = 110.5 \times \text{Dose} - 874.8$ ， r^2 ：0.6202 で、相関の有意性は $p = 0.0005$ と統計学的に有意であり、回帰式の y 切片は原点 0 と有意に異ならなかった（ $p = 0.3895$ ）。

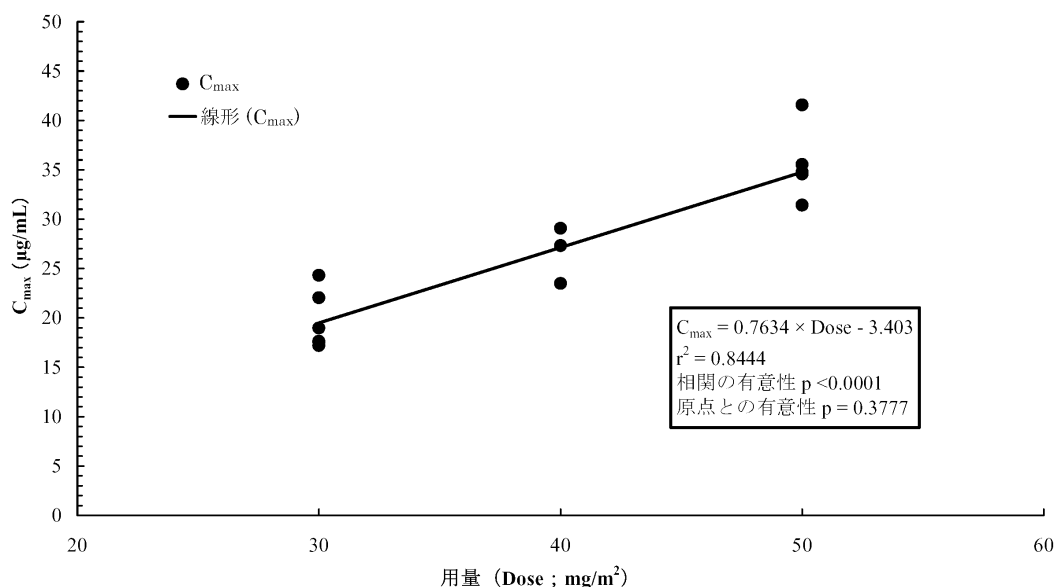


図 2.7.2-2. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicin の $C_{\max}$ の用量相関性（ノンコンパートメントモデル解析により算出, n=15)

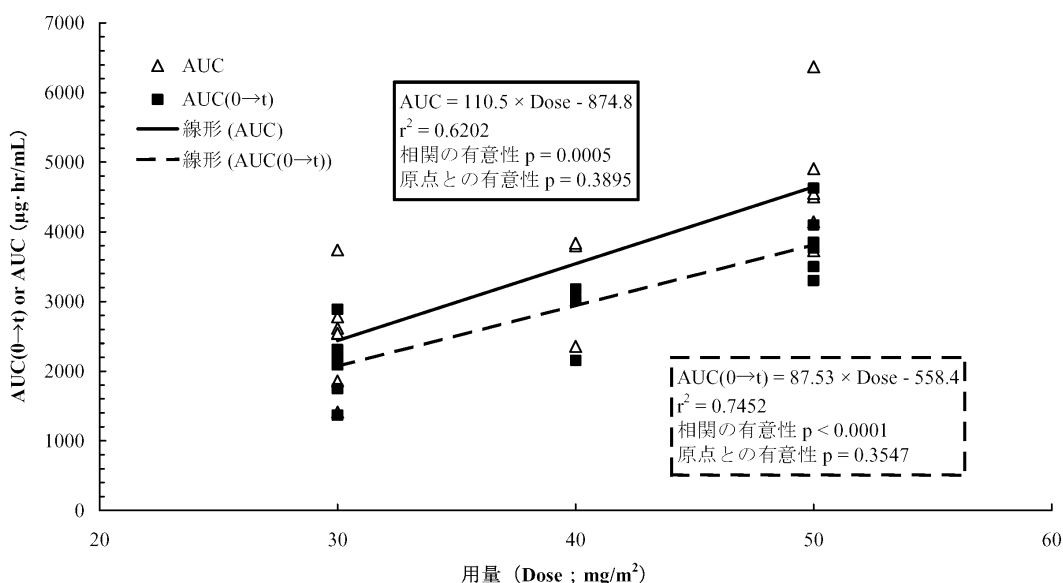


図 2.7.2-3. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicin の $AUC(0 \rightarrow t)$ 及び AUC の用量相関性（ノンコンパートメントモデル解析により算出, n=15)

更に、 $t_{\max}$ 、CL、 V_z 、 V_{ss} 及び $t_{1/2z}$ の用量レベル間での差異を分散分析により検討した結果を図2.7.2-4に示す。

$t_{\max}$ 、CL、 V_z 、 V_{ss} 及び $t_{1/2z}$ のいずれの薬物動態パラメータも用量にかかわらずほぼ一定であり、それぞれのp値も0.1997、0.5055、0.4112、0.3681及び0.6066と統計学的に有意な差は認められなかった。

以上の結果、本剤を約1 mg/分の投与速度で静脈内投与したときの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。

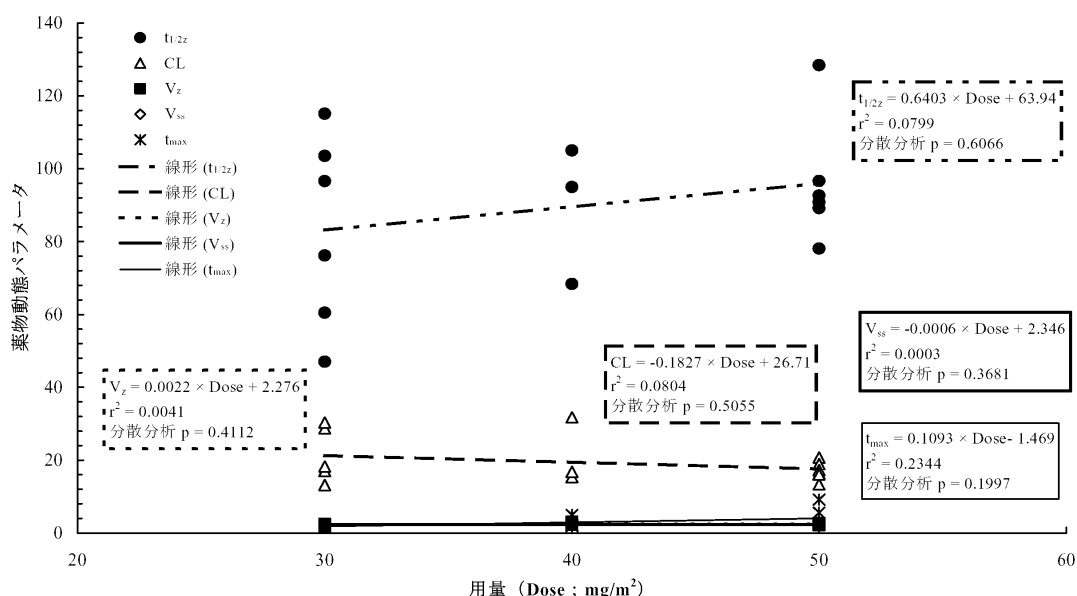


図 2.7.2-4. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicin の $t_{\max}$ 、CL、 V_z 、 V_{ss} 及び $t_{1/2z}$ と用量の関係（ノンコンパートメントモデル解析により算出、n=15）

また、2 コース目の投与終了時に対する 1 コース目投与終了時の血漿中 Doxorubicin 濃度の比より算出した蓄積率は、それぞれ用量レベル 1（30 mg/m²）では 1.068 ± 0.143 （平均値±標準偏差；n=4）、用量レベル 2（40 mg/m²）で 1.04（n=1）、用量レベル 3（50 mg/m²）では 0.975 ± 0.123 （平均値±標準偏差；n=6）であった。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 2 コース目の投与終了時の血漿中 Doxorubicin 濃度の 1.5 % 以下（全被験者における範囲：0.1 - 1.5 %）であり、2 コース目の血漿中 Doxorubicin 濃度に及ぼす影響は小さいと考えられた。

以上のように、いずれの用量レベルにおいても投与終了時の血漿中 Doxorubicin 濃度に基づく蓄積率は約 1 であった。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、その濃度は低かったことより、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。

② 1-コンパートメントモデル解析

各被験者の 1 コース目の血漿中 Doxorubicin 濃度から 1-コンパートメントモデル解析により求めた各用量レベルにおける薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 に示す。

用量レベル 1：被験者 6 例に本剤 30 mg/m² を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度は、投与終了時に $C_{\max}$ ； 19.312 ± 2.502 µg/mL（平均値±標準偏差；n=6）を示し、AUC は 2512.7 ± 783.5 µg·hr/mL であった。 $t_{1/2}$ は 89.50 ± 24.05 時間であり、CL 及び V_c はそれぞれ 20.59 ± 7.14 mL/hr 及び 2.470 ± 0.328 L であった。

用量レベル 2：被験者 3 例に本剤 40 mg/m²を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度は、投与終了時に C_{max}；25.605±2.866 µg/mL（平均値±標準偏差；n=3）を示し、AUC は 3228.0±789.6 µg・hr/mL であった。t_{1/2} は 86.30±14.72 時間であり、CL 及び V_c はそれぞれ 21.87±9.05 mL/hr 及び 2.599±0.578 L であった。

用量レベル 3：被験者 6 例に本剤 50 mg/m²を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度は、投与終了時に C_{max}；34.057±3.293 µg/mL（平均値±標準偏差；n=6）を示し、AUC は 4663.3±1061.8 µg・hr/mL であった。t_{1/2} は 95.33±25.32 時間であり、CL 及び V_c はそれぞれ 17.36±2.86 mL/hr 及び 2.320±0.325 L であった。

表 2.7.2-5. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ（1-コンパートメントモデル解析により算出）

用量 (mg/m ²) [例数]	薬物動態パラメータ	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
30 [6]	C _{max} (µg/mL)	19.312	2.502	18.330	17.23	23.45
	AUC (µg・hr/mL)	2512.7	783.5	2636.4	1387	3625
	t _{1/2} (hr)	89.50	24.05	95.75	53.6	115.6
	CL (mL/hr)	20.59	7.14	17.25	13.6	30.9
	CL (mL/hr/m ²)	13.14	4.84	11.38	8.3	21.6
	V _c (L)	2.470	0.328	2.542	2.09	2.83
	V _c (L/m ²)	1.569	0.187	1.631	1.28	1.74
40 [3]	C _{max} (µg/mL)	25.605	2.866	25.543	22.77	28.50
	AUC (µg・hr/mL)	3228.0	789.6	3656.1	2317	3711
	t _{1/2} (hr)	86.30	14.72	89.90	70.1	98.9
	CL (mL/hr)	21.87	9.05	17.35	16.0	32.3
	CL (mL/hr/m ²)	12.99	3.70	10.94	10.8	17.3
	V _c (L)	2.599	0.578	2.279	2.25	3.27
	V _c (L/m ²)	1.568	0.174	1.561	1.40	1.75
50 [6]	C _{max} (µg/mL)	34.057	3.293	32.866	31.45	40.26
	AUC (µg・hr/mL)	4663.3	1061.8	4475.1	3665	6721
	t _{1/2} (hr)	95.33	25.32	89.44	77.7	145.5
	CL (mL/hr)	17.36	2.86	17.52	12.6	21.1
	CL (mL/hr/m ²)	11.10	2.05	11.17	7.4	13.6
	V _c (L)	2.320	0.325	2.217	1.98	2.78
	V _c (L/m ²)	1.471	0.130	1.513	1.23	1.58

用量相関性の検討として、横軸に用量（Dose）を、縦軸に C_{max} 及び AUC をプロットし、回帰分析を行った結果を図 2.7.2-5 及び図 2.7.2-6 に示す。なお、各統計学的検討においては、有意水準は両側 5%とした。

C_{max} において、回帰式：C_{max} = 0.7373×Dose - 3.023, r²：0.8617 で、相関の有意性は p < 0.0001 と統計学的に有意であり、回帰式の y 切片は原点 0 と有意に異ならなかった（p = 0.3844）。また、AUC においても回帰式：AUC = 107.5×Dose - 785.2, r²：0.5748 で、相関の有意性は p = 0.0011 と統計学的に有意であり、回帰式の y 切片は原点 0 と有意に異ならなかった（p = 0.4684）。

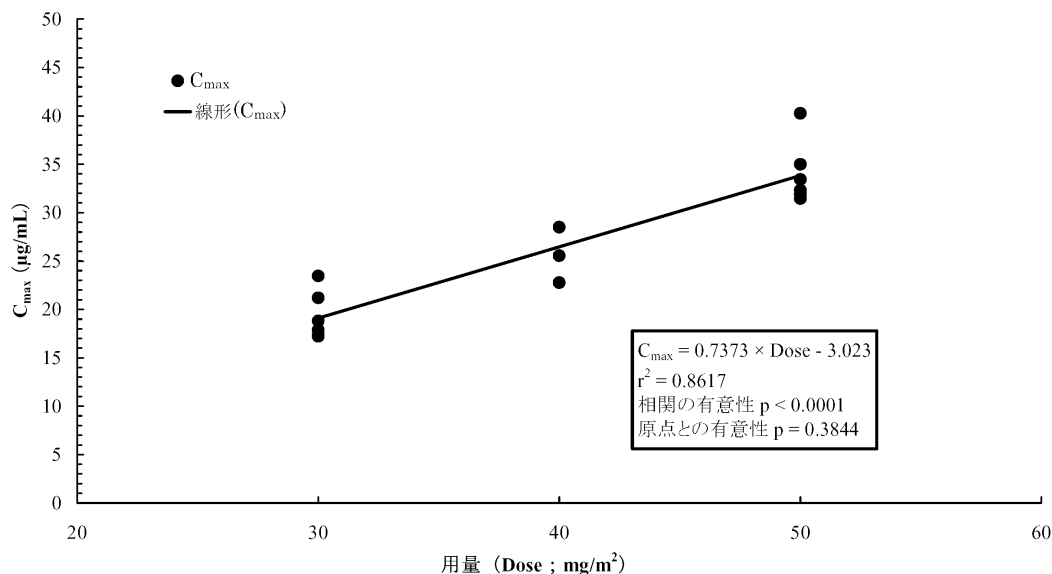


図 2.7.2-5. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicin の C_{max} の用量相関性（1-コンパートメントモデル解析により算出, n=15）

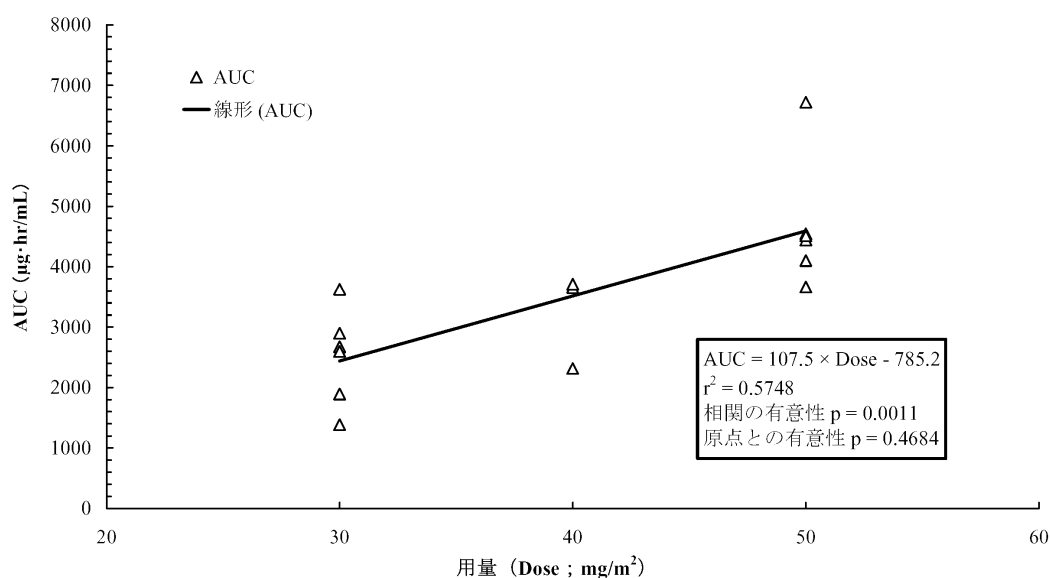


図 2.7.2-6. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicin の AUC の用量相関性（1-コンパートメントモデル解析により算出, n=15）

更に、CL、V_c及び t_{1/2}の用量レベル間での差異を分散分析により検討した結果を図 2.7.2-7 に示す。

CL、V_c及び t_{1/2}のいずれの薬物動態パラメータも用量にかかわらずほぼ一定であり、それぞれの p 値も 0.5294、0.5774 及び 0.8410 と統計学的に有意な差は認められなかった。

以上の結果、本剤を約 1 mg/分の投与速度で静脈内投与したときの 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。

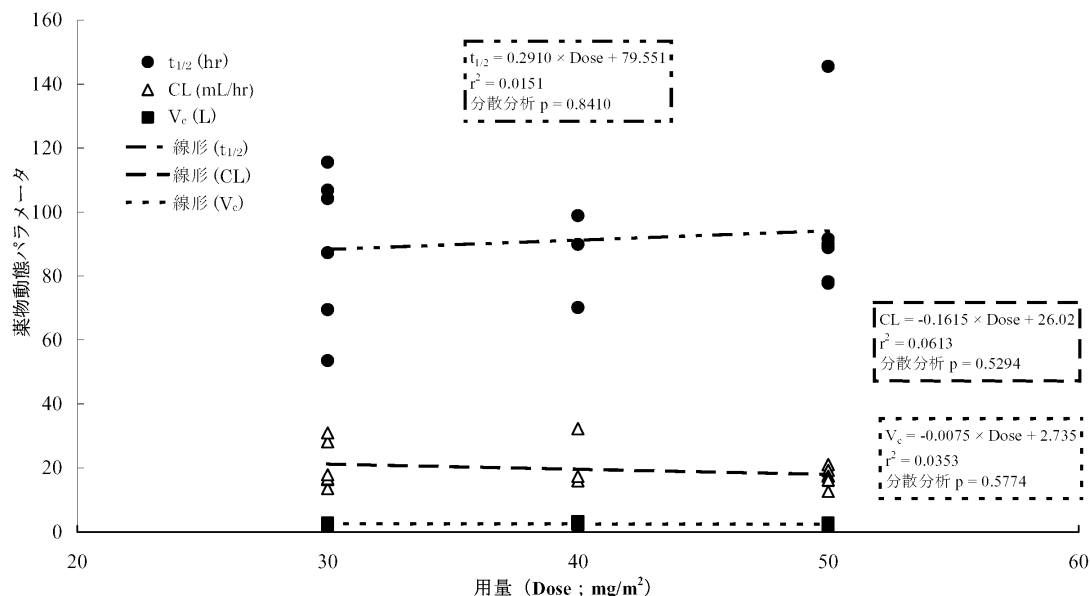


図 2.7.2-7. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicin の CL, V_c 及び t_{1/2} と用量の関係（1-コンパートメントモデル解析により算出, n=15）

b) Doxorubicinol の血漿中動態

各用量レベルにおける 1 コース目の平均血漿中 Doxorubicinol 濃度推移を図 2.7.2-8 に示す。

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。

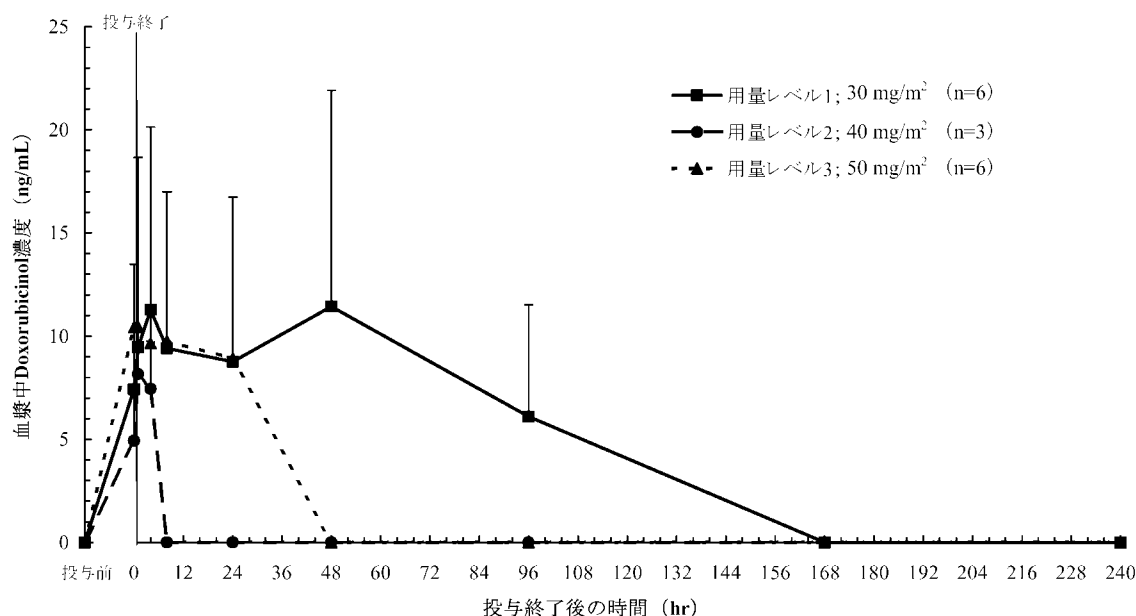


図 2.7.2-8. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicinol 濃度推移（平均値+標準偏差）

① ノンコンパートメントモデル解析

各被験者の1コース目の血漿中 Doxorubicinol 濃度からノンコンパートメントモデル解析により求めた薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示す。なお、薬物動態パラメータの算出にあたって、定量可能なデータ数が少なく、消失相が適切に評価できなかった症例（D0201, D0202, D0301, D0302, D0303, D0304, D0305 及び D0306）においては、測定値が最初に定量下限未満（BQL, <6.000 ng/mL）となった時点で BQL の 1/2 である 3.000 ng/mL を代入して解析を行った。また、症例 D0301 については、薬物動態解析ソフトによる自動解析で λ_z を求めることができなかったため、最終点から3時点のデータを用いて、手動解析により λ_z を求め、その λ_z より AUC 及び $t_{1/2z}$ を算出した。

用量レベル1：被験者6例に平均46.5分間（範囲；41 - 52分間）かけて本剤 30mg/m² を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicinol 濃度は、投与開始 10.03±19.12 時間後（平均値±標準偏差；n=6）に C_{max} ；13.090±10.553 ng/mL に達した。なお、 $C_{end\ inf}$ は 7.4300±6.0515ng/mL であった。また AUC(0→t)は 1099.44±998.97 ng・hr/mL, AUC は 1665.40±1359.43 ng・hr/mL であり、 $t_{1/2z}$ は 55.97±44.81 時間であった。

用量レベル2：被験者3例に平均62.0分間（範囲；55 - 71分間）かけて本剤 40mg/m² を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicinol 濃度は、投与開始 3.03±1.71 時間後（平均値±標準偏差；n=3）に C_{max} ；8.2100±1.3935 ng/mL に達した。なお、 $C_{end\ inf}$ は 4.9303±4.3843 ng/mL であった。また AUC(0→t)は 99.06±91.01 ng・hr/mL, AUC は 237.70±289.23 ng・hr/mL であり、 $t_{1/2z}$ は 16.17±18.93 時間であった。

用量レベル3：被験者6例に平均77.4分間（範囲；69 - 93分間）かけて本剤 50mg/m² を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicinol 濃度は、投与開始 10.30±19.16 時間後（平均値±標準偏差；n=6）に C_{max} ；11.027±2.142 ng/mL に達した。なお、 $C_{end\ inf}$ は 10.445±2.162 ng/mL であった。また AUC(0→t)は 575.40±269.11 ng・hr/mL, AUC は 747.37±286.32 ng・hr/mL であり、 $t_{1/2z}$ は 35.69±7.09 時間であった。

表 2.7.2-6. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における1コース目の血漿中 Doxorubicinol の薬物動態パラメータ（ノンコンパートメントモデル解析により算出）

用量 (mg/m ²) [例数]	薬物動態パラメータ	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
30 [6]	$C_{end\ inf}$ (ng/mL)	7.4300	6.0515	9.2050	BQL	13.73
	C_{max} (ng/mL)	13.090	10.553	16.545	BQL	24.19
	t_{max} (hr)	10.03	19.12	3.26	NC	48.8
	AUC(0→t) (ng・hr/mL)	1099.44	998.97	1091.62	NC	2207.5
	AUC (ng・hr/mL)	1665.40	1359.43	2163.44	NC	2845.3
	$t_{1/2z}$ (hr)	55.97	44.81	71.85	NC	98.0
40 [3]	$C_{end\ inf}$ (ng/mL)	4.9303	4.3843	6.4000	BQL	8.391
	C_{max} (ng/mL)	8.2100	1.3935	8.0270	6.917	9.686
	t_{max} (hr)	3.03	1.71	2.18	1.9	5.0
	AUC(0→t) (ng・hr/mL)	99.06	91.01	48.66	44.4	204.1
	AUC (ng・hr/mL)	237.70	289.23	74.93	66.5	571.6
	$t_{1/2z}$ (hr)	16.17	18.93	5.65	4.8	38.0
50 [6]	$C_{end\ inf}$ (ng/mL)	10.445	2.162	10.980	6.279	12.53
	C_{max} (ng/mL)	11.027	2.142	11.470	7.112	13.07
	t_{max} (hr)	10.30	19.16	2.27	1.2	49.3
	AUC(0→t) (ng・hr/mL)	575.40	269.11	587.38	276.0	884.9
	AUC (ng・hr/mL)	747.37	286.32	756.55	439.7	1096.2
	$t_{1/2z}$ (hr)	35.69	7.09	38.44	23.9	41.7

NC：算出不可

BQL：定量下限未満（<6.000 ng/mL）

用量相関性の検討として、横軸に用量（Dose）を、縦軸に C_{max} , AUC(0→t)及び AUC をプロットし、回帰分析を行った結果を図 2.7.2-9 及び図 2.7.2-10 に示す。なお、各統計学的検討においては、有意水準は両側 5%とした。

$C_{\max}$, $AUC(0 \rightarrow t)$ 及び AUC の r^2 はそれぞれ 0.0202, 0.1098 及び 0.1732 と非常に低く, 相関の有意性も認められなかった ($p = 0.6133$, 0.2275 及び 0.1228)。

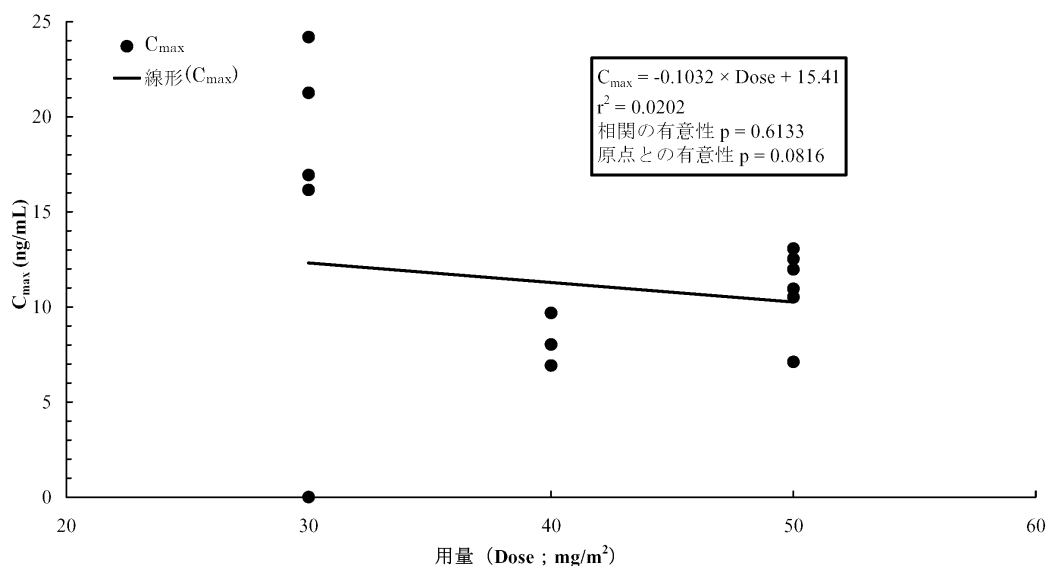


図 2.7.2-9. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicinol の $C_{\max}$ の用量相関性（ノンコンパートメントモデル解析により算出, n=15)

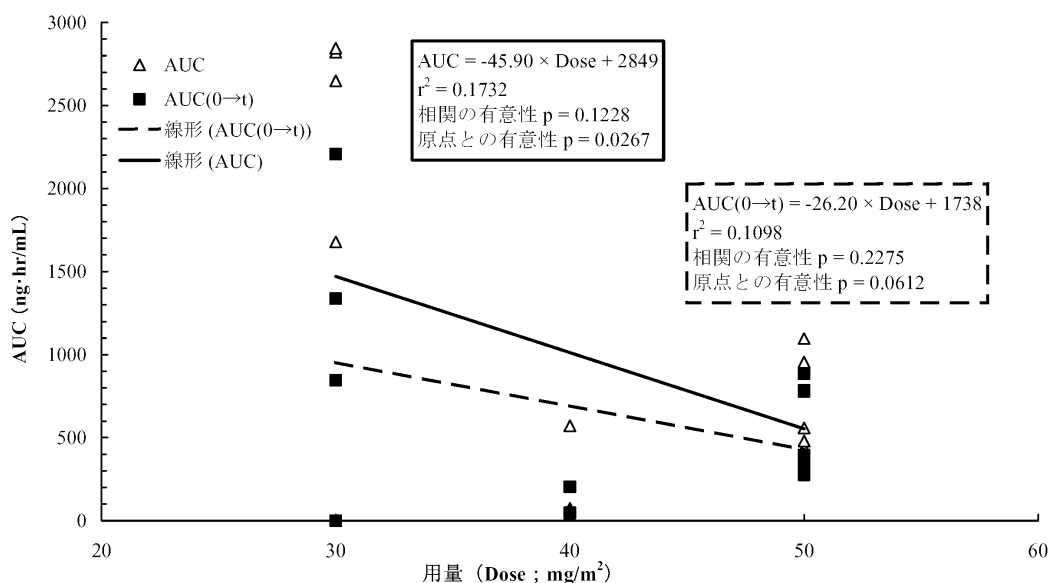


図 2.7.2-10. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m²）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicinol の $AUC(0 \rightarrow t)$ 及び AUC の用量相関性（ノンコンパートメントモデル解析により算出, n=15)

また, $t_{\max}$ 及び $t_{1/2z}$ の用量レベル間での差異を分散分析により検討した結果を図 2.7.2-11 に示す。

$t_{\max}$ 及び $t_{1/2z}$ の p 値は 0.8215 及び 0.2035 と統計学的に有意な差は認められなかったが, それぞれ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。

以上のように, Doxorubicinol の血漿中動態には, 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。

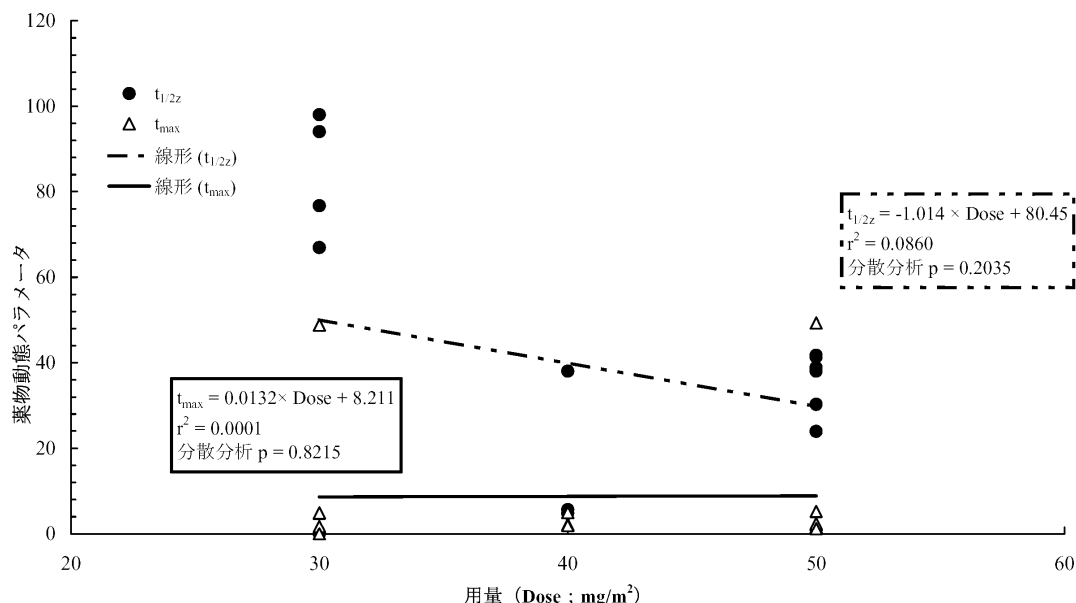


図 2.7.2-11. 各用量レベル（本剤 30, 40 及び 50 mg/m^2 ）における 1 コース目の血漿中 Doxorubicinol の t_{max} 及び $t_{1/2z}$ と用量の関係（ノンコンパートメントモデル解析により算出, $n=15$ ）

また、2 コース目投与終了時に対する 1 コース目投与終了時の血漿中 Doxorubicinol 濃度の比より算出した蓄積率は、それぞれの用量レベルにおいて 2 コース目投与終了時の血漿中 Doxorubicinol 濃度がほとんどの被験者で BQL であったため、血漿中 Doxorubicinol の蓄積率の算出はできなかった。

c) 本剤の薬物動態に及ぼす患者背景の影響に関する検討

① 性差に関する検討

性差に関する検討として、男性患者 5 例及び女性患者 10 例の Doxorubicin の血漿中濃度推移（用量 40 mg/m^2 として正規化）及び薬物動態パラメータ〔実用量（ mg/body ）に基づき 1-コンパートメントモデル解析により算出〕の比較を行った結果を図 2.7.2-12 及び表 2.7.2-7 に示す。

血漿中 Doxorubicin 濃度は男性患者に比べ、女性患者で若干高値を示したが、その濃度推移は類似していた。また、薬物動態パラメータについて t 検定（有意水準；両側 5 %）を実施したところ、用量 40 mg/m^2 として正規化した C_{max} 及び AUC, 並びに CL 及び $t_{1/2}$ において、男女患者間に有意な差はなかった。一方、 V_c （単位：L）に関しては、女性患者と比較して、男性患者で有意に高値を示したが、体表面積で補正した V_c （単位： L/m^2 ）では男女患者間に有意な差は認められず、 V_c （単位：L）の違いは体表面積の違いによるものと考えられた。

以上の結果、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、本剤 30 - 50 mg/m^2 を静脈内投与したときの Doxorubicin の血漿中動態に性差はないものと考えられた。

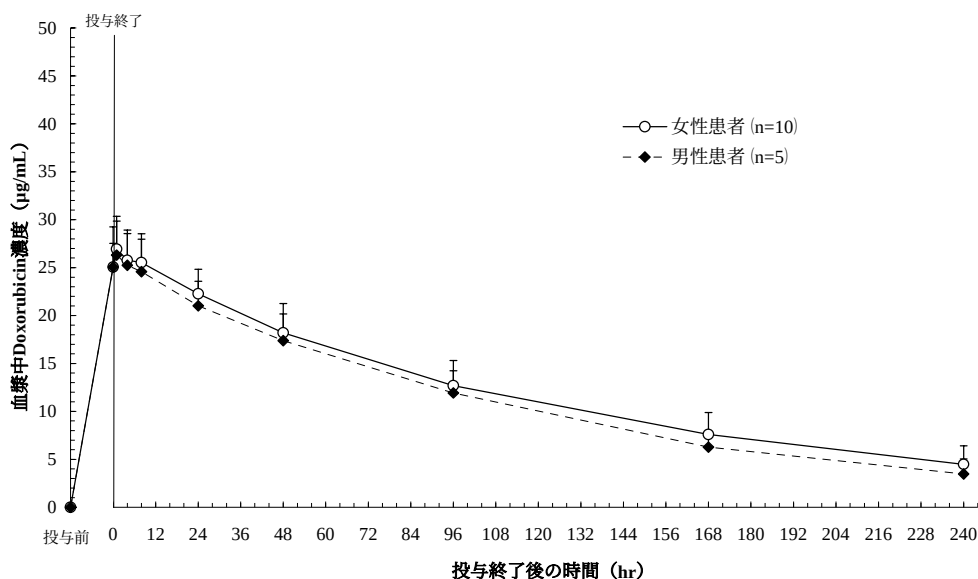


図 2.7.2-12. 男性患者及び女性患者に本剤（用量 40 mg/m^2 として正規化）を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度推移（平均値±標準偏差）

表 2.7.2-7. 本剤 30, 40 及び 50 mg/m^2 を静脈内投与したときの男性患者及び女性患者における血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータの比較（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ	男性患者 (n=5)	女性患者 (n=10)	t 検定 (p 値)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$) ^a	25.979 ± 3.829	26.489 ± 2.491	0.7586
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) ^a	3178.2 ± 704.9	3627.8 ± 961.4	0.3733
$t_{1/2}$ (hr)	84.90 ± 19.32	94.34 ± 23.41	0.4524
CL (mL/hr)	23.10 ± 6.90	17.78 ± 5.02	0.1098
V_c (L)	2.716 ± 0.466	2.296 ± 0.223	0.0315
体表面積 (m^2)	1.74 ± 0.14	1.52 ± 0.10	0.0037
CL (mL/hr/m^2)	13.15 ± 3.17	11.87 ± 3.86	0.5369
V_c (L/m^2)	1.557 ± 0.209	1.516 ± 0.139	0.6578

a: 用量 40 mg/m^2 として正規化

② 癌種の違いによる影響の検討

癌種の違いによる影響の検討として、卵巢癌患者 6 例（女性 6 例）とその他の癌患者 9 例（男性 5 例，女性 4 例）の 1 コース目における Doxorubicin の血漿中濃度推移（用量 40 mg/m^2 として正規化）及び薬物動態パラメータ〔実用量 (mg/body) に基づき 1-コンパートメントモデル解析により算出〕の比較を行った結果を図 2.7.2-13 及び表 2.7.2-8 に示す。

血漿中 Doxorubicin 濃度は卵巢癌患者とその他の癌患者において類似していた。また、薬物動態パラメータについて t 検定（有意水準；両側 5%）を実施したところ、いずれの薬物動態パラメータについても、卵巢癌患者とその他の癌患者間に有意な差は認められなかった。

以上の結果、本剤 $30 - 50 \text{ mg/m}^2$ を静脈内投与したときの 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。

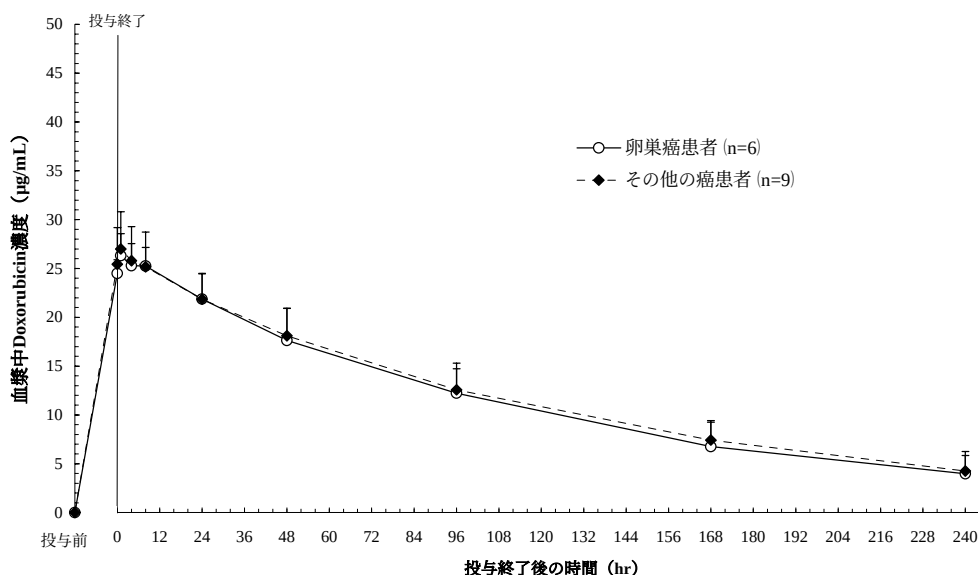


図 2.7.2-13. 卵巣癌患者及びその他の癌患者に本剤（用量 40 mg/m²として正規化）を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度推移（平均値+標準偏差）

表 2.7.2-8. 本剤 30, 40 及び 50 mg/m²を静脈内投与したときの卵巣癌患者及びその他の癌患者における血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータの比較（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ	卵巣癌患者 (n=6)	その他の癌患者 (n=9)	t 検定 (p 値)
C _{max} (μg/mL) ^a	26.100 ± 1.717	26.465 ± 3.538	0.8198
AUC (μg·hr/mL) ^a	3435.8 ± 1149.7	3506.0 ± 737.6	0.8869
t _{1/2} (hr)	90.58 ± 30.18	91.60 ± 16.45	0.9339
CL (mL/hr)	18.84 ± 6.30	20.04 ± 6.20	0.7212
V _c (L)	2.274 ± 0.221	2.544 ± 0.418	0.1739
体表面積 (m ²)	1.49 ± 0.11	1.66 ± 0.14	0.0242
CL (mL/hr/m ²)	12.87 ± 4.76	11.92 ± 2.82	0.6342
V _c (L/m ²)	1.532 ± 0.100	1.528 ± 0.195	0.9702

a: 用量 40 mg/m²として正規化

2) 外国試験成績 [参考資料 5.3.3.2.2, 5.3.3.2.3, 5.3.3.5.1, 5.3.3.5.2]

外国における本剤の薬物動態学的検討は、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^{参考資料 5.3.3.2.2}）、卵巣癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（30-22 試験^{参考資料 5.3.3.2.3}）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は実施されておらず、母集団薬物動態解析^{参考資料 5.3.3.5.1, 5.3.3.5.2}が実施されている。

そのため、以下には母集団薬物動態解析結果を記載する。

a) 外国試験 10 試験に基づく母集団薬物動態解析 [参考資料 5.3.3.5.1]

上記外国試験 10 試験の患者 120 例の成績〔1 例あたりのデータ数：中央値 9（範囲：2 - 21）〕に基づき、母集団薬物動態解析が実施されている。母集団薬物動態解析に用いた各試験における患者の背景を表 2.7.2-9 に示す。

120 例中 42 例はエイズ関連カポジ肉腫患者（30-14 試験）であり、残りは固形癌患者であった。試験全体における用量は 10 - 60 mg/m²で、3 週または 4 週毎の投与間隔で 30 - 90 分かけて静脈内投与した。なお、各試験において、Doxorubicin 及び Doxorubicinol の血漿中濃度の測定を行って

いるが、Doxorubicinol はほとんどの血漿検体において検出されなかったため、血漿中 Doxorubicinol 濃度の解析は行っていない。

表 2.7.2-9. 本剤の母集団薬物動態解析に使用した各試験における患者の背景〔中央値（範囲）〕

試験番号	対象癌種	例数	用量 (mg/m ²)	年齢 (歳)	性別	体重 (kg)	体表面積 (m ²)	総ドキシダリン (mg/dL)
30-06	固形癌 ^a	2	40	46.5 (44 - 49)	男性：1 女性：1	75.9 (69.5 - 82.2)	1.83 (1.80 - 1.86)	0.9 (0.6 - 1.2)
30-07	非小細胞肺癌	1	60	70	男性：1 女性：0	76.2	1.96	0.3
30-14	エイズ関連カポジ肉腫	42	10 - 20	40 (28 - 50)	男性：42 女性：0	71.5 (52.3 - 102.5)	1.89 (1.46 - 2.30)	0.5 (0.4 - 1.9)
30-16	原発性肝癌	22	20 - 50	63 (37 - 75)	男性：17 女性：5	73.8 (53.8 - 113)	1.89 (1.42 - 2.42)	0.8 (0.4 - 4.0)
30-17	乳癌	18	45	59 (44 - 74)	男性：0 女性：18	62 (43.5 - 89.0)	1.68 (1.36 - 1.95)	0.4 (0.2 - 1.1)
30-18	非小細胞肺癌	5	60	60 (47 - 67)	男性：2 女性：3	62.7 (50.4 - 73.6)	1.65 (1.54 - 1.89)	0.5 (0.4 - 0.5)
30-22	卵巣癌	11	40 - 50	69 (46 - 75)	男性：0 女性：11	65 (43 - 107)	1.68 (1.35 - 2.15)	0.8 (0.5 - 0.9)
30-29	肉腫	5	30 - 60	36 (21 - 66)	男性：4 女性：1	68.9 (65.9 - 90)	1.77 (1.66 - 2.15)	0.4 (0.3 - 0.4)
30-30	前立腺癌	9	60	61 (55 - 66)	男性：9 女性：0	85.6 (77.2 - 104)	2.04 (1.85 - 2.22)	0.4 (0.3 - 0.4)
30-37	前立腺癌	5	30 - 60	68 (54 - 73)	男性：5 女性：0	78.8 (74.3 - 83.7)	1.94 (1.89 - 1.96)	0.6 (0.4 - 0.8)
合計		120	-	50 (21 - 75)	男性：81 女性：39	71 (43 - 113)	1.83 (1.35 - 2.42)	0.565 (0.230 - 4.00)

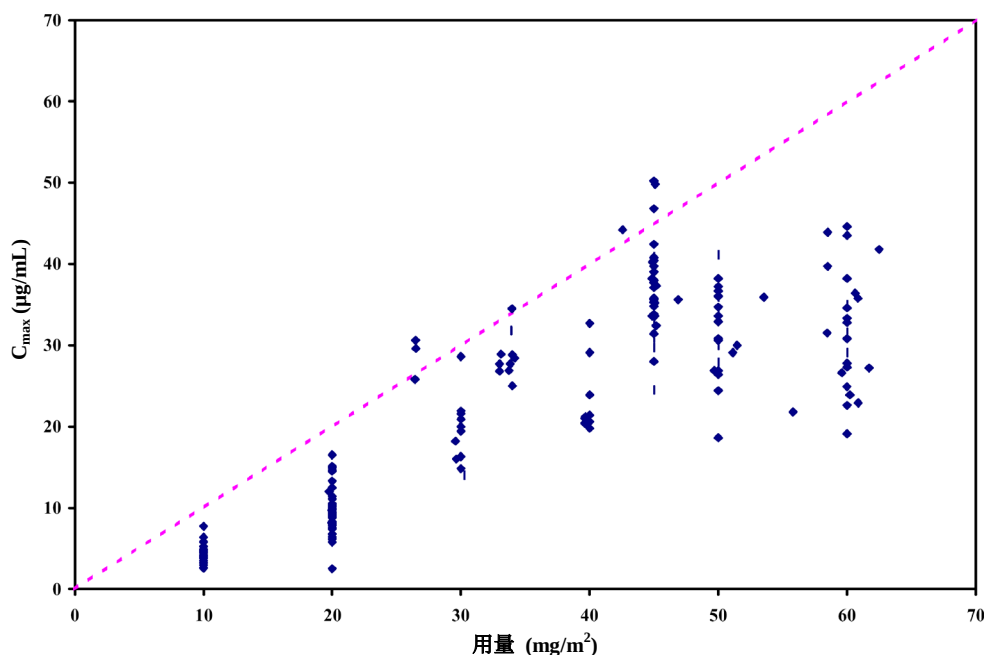
a：1 例は卵巣癌（女性），1 例は発生部位不明の腺癌（男性）

各用量における実測の血漿中 Doxorubicin の C_{max} を図 2.7.2-14 及び表 2.7.2-10 に示す。

血漿中 Doxorubicin の C_{max} には用量に比例した増加は認められず、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た。特に、10 - 20 mg/m²（主にエイズ関連カポジ肉腫患者を対象とした 30-14 試験成績）と 20 mg/m² を超える用量において、異なる傾向が見られ、50 mg/m² 以上の用量ではプラトーとなっていた。

表 2.7.2-10. 各用量における C_{max} (µg/mL)

用量 (mg/m ²)	例数	最小値	最大値	中央値	平均値	CV %
10	31	2.59	7.72	4.18	4.32	23.25
20	52	2.50	16.50	9.15	9.64	27.85
30	24	14.00	34.50	26.30	24.34	23.88
40	14	19.80	44.20	26.50	28.86	30.23
45	32	24.50	50.20	36.45	36.91	15.25
50	26	18.60	41.10	31.85	31.80	15.97
60	27	19.10	44.60	31.50	31.78	22.57

図 2.7.2-14. 各用量における $C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)

以上の結果を踏まえ、種々のモデルによる検討を実施した。検討過程における各モデルより得られた母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2-11 に、最終モデルに基づきベイズ推定により求めた薬物動態パラメータを表 2.7.2-12 に示す。

検討の結果、目的関数 (Objective function), MDPE 及び MDAPE の改善に基づき、最終モデルとして、消失相を非線形 (Michaelis-Menten 式を組み込んだ) とした 2-コンパートメントモデル (体表面積で補正) (モデル E) が選択された。これは、本剤が体表面積に基づき投与されるため、体表面積で補正することにより、モデルとしての改善が認められたものと考えられた。

表 2.7.2-11. 検討過程における母集団薬物動態パラメータ (first order method)

検討モデル ^a	モデル A 1-comp L ; 体表面積で非補正	モデル B 2-comp L ; 体表面積で非補正	モデル C 2-comp NL ; 体表面積で非補正	モデル D 2-comp L ; 体表面積で補正	モデル E 2-comp NL ; 体表面積で補正
K_{10}	0.0061 /hr	0.007 /hr	NC	0.007 /hr	NC
$V_{\max}$	NC	NC	1.36 mg/hr	NC	0.412 mg/hr/ m^2
K	NC	NC	170 mg	NC	43.6 mg/ m^2
K_{12}	NC	0.009 /hr	0.011 /hr	0.009 /hr	0.0097 /hr
K_{21}	NC	0.042 /hr	0.036 /hr	0.042 /hr	0.026 /hr
V_c	3.43 L	3.26 L	3.33 L	1.87 L/ m^2	1.85 L/ m^2
CV % (K_{10})	37	37	NC	37	NC
CV % ($V_{\max}$)	NC	NC	36	NC	33
CV % (K)	NC	NC	NE	NC	NE
CV % (K_{12})	NC	NE	45	6	50
CV % (K_{21})	NC	125	75	124	46
CV % (V_c)	38	36	37	31	30
Sigma %	26	24	25	24	24
No of parameters	2	4	5	4	5
MDPE % ^b	-25.06	-25.46	-23.91	-19.53	-20.21
MDAPE % ^c	39.49	39.15	38.14	33.67	33.05
Objective function	2750	2672	2660	2576	2469

NC : 算出不可 NE : 本解析において、個体間変動の評価不可

a : 1-comp ; 1-コンパートメントモデル, 2-comp ; 2-コンパートメントモデル,
L ; 消失相を線形としてモデル化, NL ; 消失相を非線形としてモデル化

b : median normalized predicted error

c : median absolute normalized predicted error

表 2.7.2-12. 最終モデル（モデル E）に基づきベイズ推定により求めた薬物動態パラメータ
(n=120)

統計量	Primary parameters					Derived parameters				
	$V_{\max}$ (mg/hr/m ²)	K (mg/m ²)	K_{12} (/hr)	K_{21} (/hr)	V_c (L/m ²)	K_m^a (mg/L)	CLi^b (L/hr/m ²)	CL_2^c (L/hr/m ²)	V_{ss}^d (L/m ²)	$t_{1/2}^e$ (hr)
最小値	0.336	43.59	0.005	0.018	0.98	13.81	0.008	0.005	1.08	57.32
最大値	0.921	43.59	0.016	0.055	3.16	44.23	0.055	0.043	5.03	120.47
中央値	0.507	43.59	0.009	0.026	1.93	22.64	0.022	0.018	2.65	88.13
平均値	0.535	43.59	0.009	0.027	1.93	24.25	0.024	0.019	2.68	89.99
CV %	22	—	20	20	26	28	40	38	31	19

a : $K_m = K / V_c$

b : $CLi = V_{\max} / K_m$

c : $CL_2 = K_{12} * V_c$

d : $V_{ss} = (1 + K_{12} / K_{21}) * V_c$

e : $t_{1/2}$ は Michaelis 定数 ; K_m 値より低い血漿中 Doxorubicin 濃度における消失半減期 ($CL_1 = CLi$, $K_{10} = CLi / V_c$ と仮定)

$$t_{1/2} = 0.693 / \left\{ 0.5 * \left[(K_{12} + K_{21} + K_{10}) - \sqrt{(K_{12} + K_{21} + K_{10})^2 - 4 * K_{21} * K_{10}} \right] \right\}$$

なお、最終モデルに基づきベイズ推定により得られた卵巢癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (30-22 試験^{参考資料 5.3.3.2.3}) における薬物動態パラメータは表 2.7.2-13 に示すとおりであった。

表 2.7.2-13. 最終モデル（モデル E）に基づきベイズ推定により求めた 30-22 試験における
薬物動態パラメータ (n=11)

統計量	Primary parameters					Derived parameters				
	$V_{\max}$ (mg/hr/m ²)	K (mg/m ²)	K_{12} (/hr)	K_{21} (/hr)	V_c (L/m ²)	K_m^a (mg/L)	CLi^b (L/hr/m ²)	CL_2^c (L/hr/m ²)	V_{ss}^d (L/m ²)	$t_{1/2}^e$ (hr)
最小値	0.44	25	0.008	0.042	1.34	16.9	0.009	0.012	1.67	36.1
最大値	0.71	90	0.017	0.042	1.93	65.6	0.041	0.025	2.40	125.4
平均値	0.55	44.2	0.010	0.042	1.56	29.0	0.021	0.016	1.95	75.0
CV %	17	38	23	—	11	47	44	24	12	32

a : $K_m = K / V_c$

b : $CLi = V_{\max} / K_m$

c : $CL_2 = K_{12} * V_c$

d : $V_{ss} = (1 + K_{12} / K_{21}) * V_c$

e : $t_{1/2}$ は Michaelis 定数 ; K_m 値より低い血漿中 Doxorubicin 濃度における消失半減期 ($CL_1 = CLi$, $K_{10} = CLi / V_c$ と仮定)

$$t_{1/2} = 0.693 / \left\{ 0.5 * \left[(K_{12} + K_{21} + K_{10}) - \sqrt{(K_{12} + K_{21} + K_{10})^2 - 4 * K_{21} * K_{10}} \right] \right\}$$

また、上記最終モデル（モデル E）に基づきベイズ推定により求めた薬物動態パラメータ（表 2.7.2-12）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、 V_c が癌種（図 2.7.2-15）及び性別（図 2.7.2-16）により影響を受けることが示された。また、癌種においては、エイズ関連カポジ肉腫患者を対象とした 30-14 試験で、 V_c が他の試験（癌種は固形癌）よりも高値となる傾向が認められた。

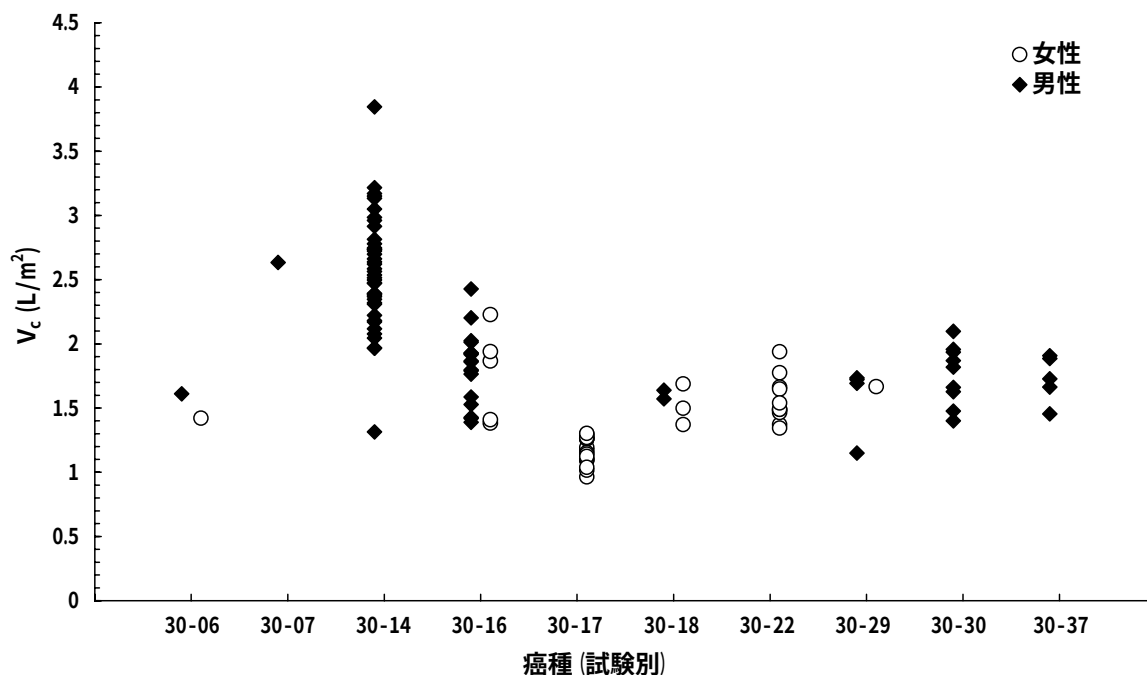


図 2.7.2-15. V_c と癌種（試験別；表 2.7.2-9 参照）の関係（性別毎）

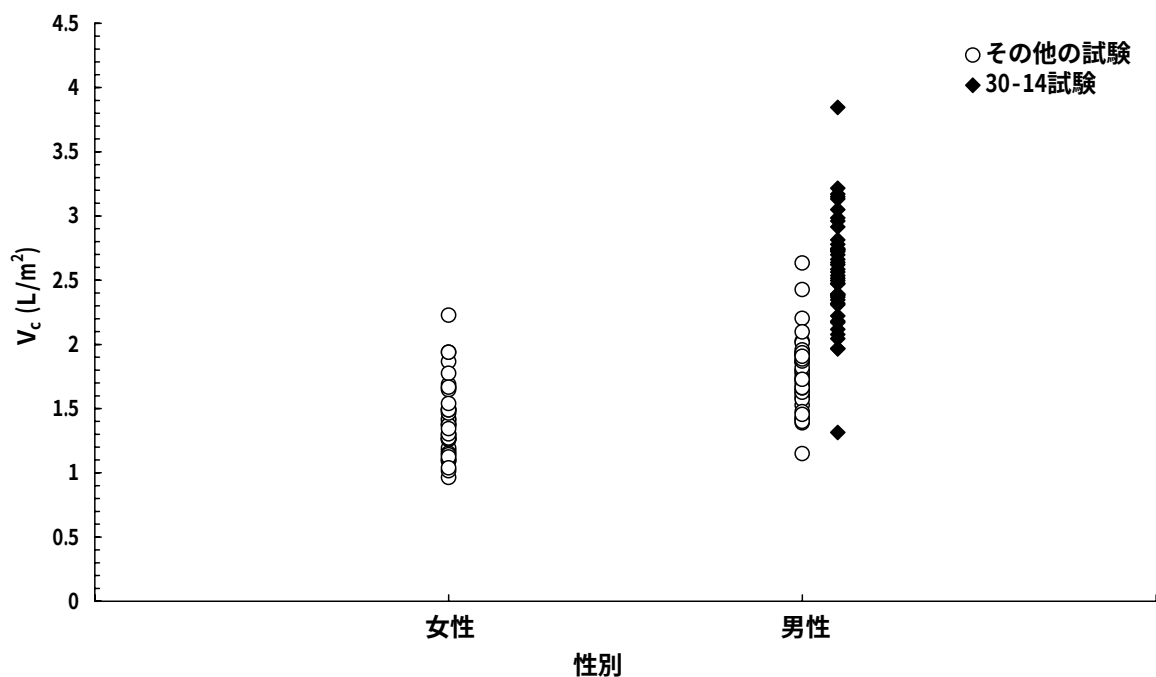


図 2.7.2-16. V_c と性別の関係

以上の結果より、癌種及び性別を組み込んだ共変量モデル（モデル I）により求めた母集団薬物動態パラメータ（表 2.7.2-14）に基づき、3 週間毎に本剤 20 mg/m²を 30 分間かけて静脈内投与したときのシミュレーションを実施した結果、性別に関しては図 2.7.2-17 に示すように、その影響は小さく、臨床的意義はないと考えられた。また、母集団薬物解析の結果、男性の V_c は女性の 1.23 倍になる程度であった。一方、癌種に関しては図 2.7.2-18 に示すように、エイズ関連カポジ肉腫における血漿中 Doxorubicin 濃度のシミュレーション結果はその他の癌腫より低値を示した。この要因としては、表 2.7.2-14 に示すとおり、エイズ関連カポジ肉腫患者における V_c が他の癌種よりも高値を示したためと考えられた。

表 2.7.2-14. 共変量モデル（モデル I）に基づき求めた母集団薬物動態パラメータ
(first order conditional estimate method)

母集団薬物動態パラメータ	推定値	SE %
$V_{\max}$ (mg/hr/m ²)	0.471	28
K (mg/m ²)	57.9	34
K_{12} (/hr)	0.011	47
K_{21} (/hr)	0.042	71
V_c (L/m ²)	1.34	11
エイズ関連カポジ肉腫	2.24	11
乳癌	1.12	12
原発性肝癌	1.55	10
性別の影響 ^a	1.23	11
CV % ($V_{\max}$)	37	115
CV % (K)	68	56
CV % (K_{12})	43	108
CV % (K_{21})	NE	NE
CV % (V_c)	19	35
Sigma %	17	18
No of parameters	9	—
MDPE % ^b	-14.64	—
MDAPE % ^c	25.32	—
Objective function	1897	—

NE：本解析において、個体間変動の評価不可

a： V_c (男性) = V_c (女性) * 性別の影響

b：median normalized predicted error

c：median absolute normalized predicted error

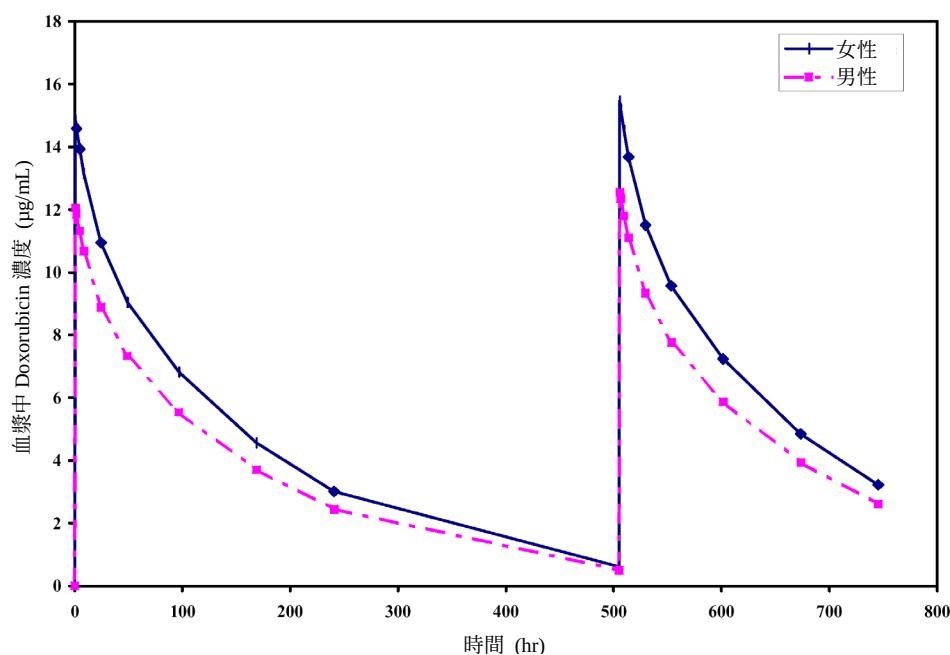


図 2.7.2-17. 血漿中 Doxorubicin 濃度推移に及ぼす性別の影響（母集団薬物動態パラメータに基づく，3 週間毎に本剤 20 mg/m²を 30 分間かけて静脈内投与したときのシミュレーション結果）

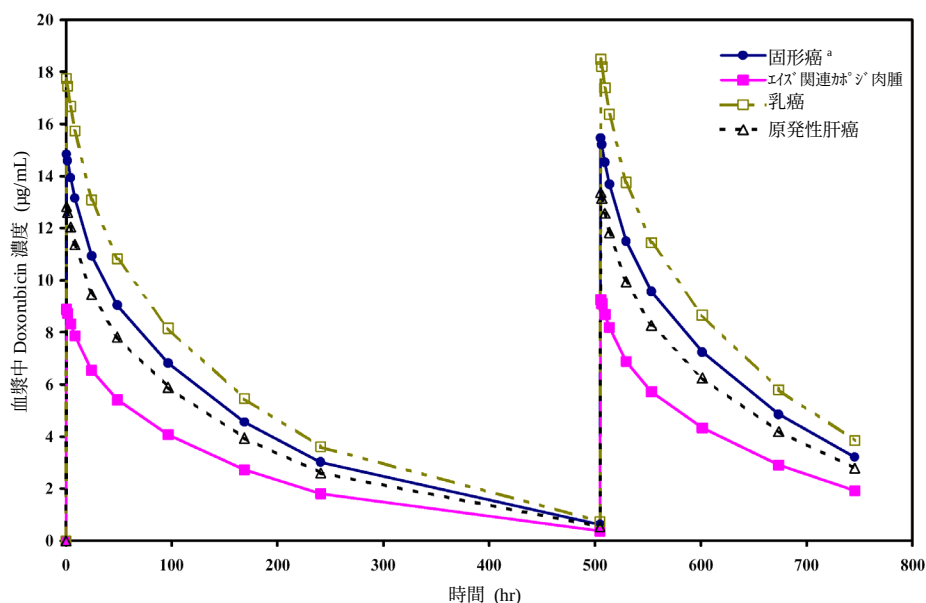


図 2.7.2-18. 各種癌患者における血漿中 Doxorubicin 濃度推移（母集団薬物動態パラメータに基づく，3 週間毎に本剤 20 mg/m²を 30 分間かけて静脈内投与したときのシミュレーション結果，a：エイズ関連カポジ肉腫，乳癌，原発性肝癌を除く癌種）

以上のように，外国試験の母集団薬物動態解析の結果，本剤の薬物動態における個体間変動の要因として，体表面積，性別及び癌種（エイズ関連カポジ肉腫とその他の癌種）の影響が考えられた。しかし，体表面積については，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。また，性別の違いによる影響については，母集団薬物解析の結果，男性の V_c 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。更に，表 2.7.2-9 に示したように，本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であることを考慮すると，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，癌種による影響は V_c の違いが主な原因と考えられた。

また，本母集団薬物動態解析において，人種の違いによる影響は検討されていないが，表 2.7.2-15 に示すように，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（体表面積，性別及び癌種）以上の影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2-15. 本剤の母集団薬物動態解析に使用した患者 120 例の人種

試験番号	対象癌種	例数	人種
30-06	固形癌	2	白人：1 例（卵巣癌），アジア人：1 例（発生部位不明の腺癌）
30-07	非小細胞肺癌	1	白人：1 例
30-14	エイズ関連カポジ肉腫	42	白人：35 例，黒人：1 例，ヒスパニック：5 例，その他：1 例（スペイン人）
30-16	原発性肝癌	22	白人：11 例，黒人：1 例，アジア人：8 例，その他：2 例（インド亜大陸人，サウーディ）
30-17	乳癌	18	白人：15 例，黒人：1 例，アジア人：2 例
30-18	非小細胞肺癌	5	白人：3 例，黒人：1 例，アジア人：1 例
30-22	卵巣癌	11	白人：10 例，アジア人：1 例
30-29	肉腫	5	不明
30-30	前立腺癌	9	白人：6 例，黒人：2 例，アジア人：1 例
30-37	前立腺癌	5	白人：4 例，黒人：1 例
合計		120	白人：86 例，黒人：7 例，ヒスパニック：5 例，アジア人：14 例，その他：3 例，不明：5 例

b) 本剤 30 mg/m²以上の用量での成績に基づく母集団薬物動態解析 [参考資料 5.3.3.5.2]

先述のとおり、外国試験 10 試験の患者 120 例（エイズ関連カポジ肉腫患者又は固形癌患者）の成績に基づき実施され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、非線形性を示した。特に、10 - 20 mg/m²（主にエイズ関連カポジ肉腫患者を対象とした 30-14 試験成績）と 20 mg/m²を超える用量において、異なる傾向が見られ、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。

一方、国内臨床第 I 相試験（JNS002-JPN-01 試験）の他、本剤の薬物動態に関する公表論文において、同一癌種患者（乳癌患者、前立腺癌患者、小児固形癌）における狭い用量範囲（35 - 70 mg/m²）での本剤の薬物動態は用量相関性又は線形性を示唆する結果が報告されている¹⁻³⁾。

そこで、先述の母集団薬物動態解析に用いたデータベースを用い、本剤 10 - 20 mg/m²（主にエイズ関連カポジ肉腫患者を対象とした 30-14 試験成績）の成績を除き、本剤 30 mg/m²以上の用量における本剤の薬物動態の用量相関性、特に CL の用量による変動について再度検討した。なお、先述の母集団薬物動態解析結果において、CL に対する共変量は認められなかったため、本解析において、共変量に関する検討は行っていない。

本母集団薬物動態解析は患者 68 例（用量範囲 30 - 62.5 mg/m²）から得られた 518 の血漿中 Doxorubicin 濃度に基づき実施した。

検討の結果、最終ベースモデルとして、投与時間（D1）を組み込んだ 0 次投与に基づく 1-コンパートメントモデル（ADVAN1, TRANS2）が選択され、表 2.7.2-16 に示す母集団薬物動態パラメータが得られた。また、図 2.7.2-19 に示すように、最終ベースモデルに基づく推定値と実測値の比較及び推定値の残差より、当該モデルへの良好な適合が示された。

なお、先の母集団薬物動態解析同様、最終ベースモデルの CL を非線形（Michaelis-Menten 式を組み込んだ）とした場合、目的関数は 1352.719 から 1382.554 へと増加し、本解析データセットにおいて、非線形モデルは適さないことが示された。また、最終ベースモデルにおいては、投与終了後により近い時点における高い血漿中濃度とトラフ濃度に近い最終消失相における低い血漿中濃度における個体内変動を区別するため、比例誤差モデルにおいて、最終投与後 2 週間未満のデータには ERR(1)を、最終投与後 2 週間以降のデータには ERR(2)をそれぞれ設定した。

表 2.7.2-16. 最終ベースモデルより求めた母集団薬物動態パラメータ（first order method）

母集団薬物動態パラメータ	平均値 (θ)	個体間変動 (η, CV%)
CL (L/h/m ²)	0.0120	37.0
V _c (L/m ²)	1.55	22.1
D1 (h)	1.00	18.2 (試験間変動: 37.9)
		個体内変動 (CV%)
ERR(1) ^a		14.5
ERR(2) ^b		82.9

a: 最終投与後 2 週間未満のデータ

b: 最終投与後 2 週間以降のデータ

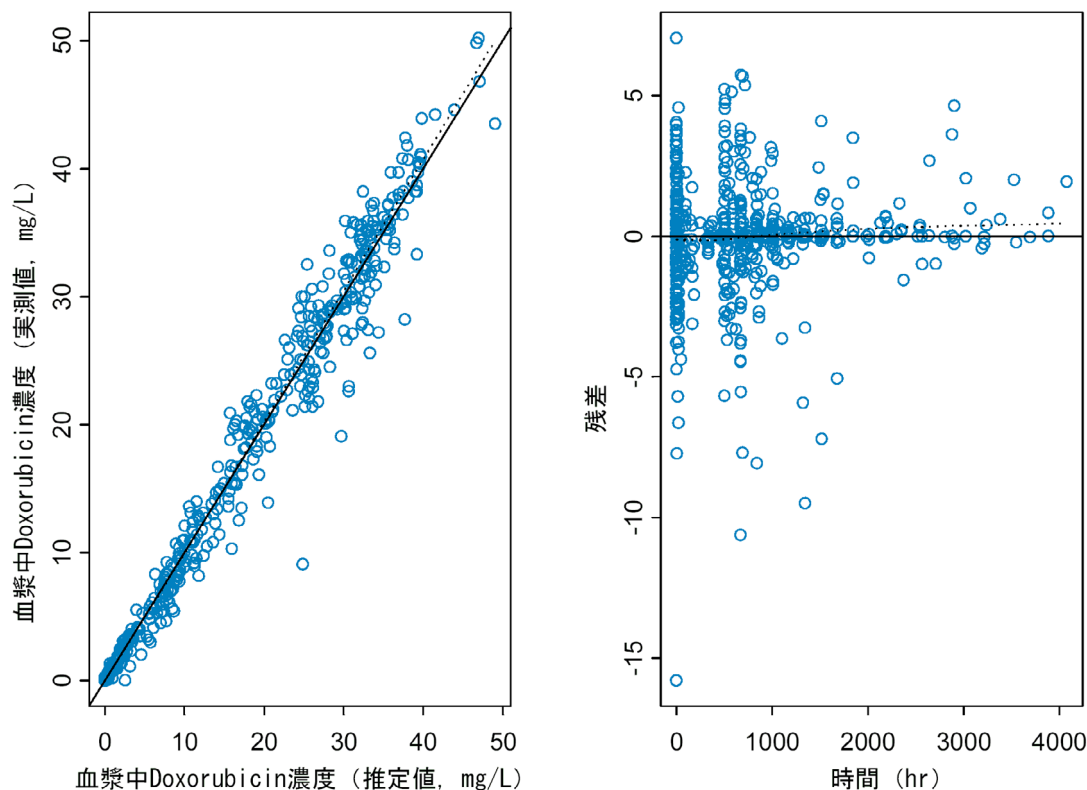
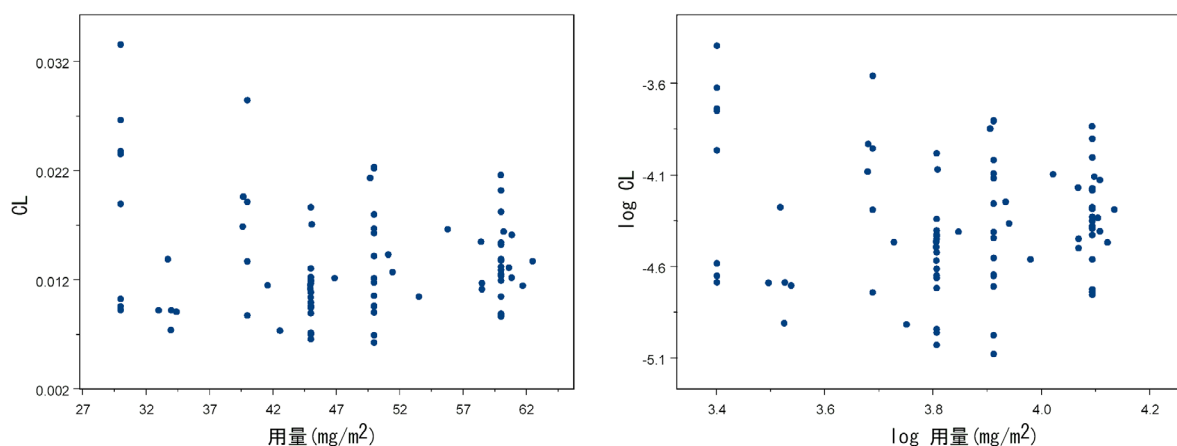


図 2.7.2-19. 最終ベースモデルへの適合性

続いて、最終ベースモデルに基づきベイズ推定により求めた個別の CL と用量との関係を検討した。その結果、図 2.7.2-20 に示すように、CL には用量による大きな違いは認められなかった。また、回帰分析（対数変換値）の結果、傾きは-0.1123（信頼区間：-0.4577 - 0.2331）であり、0 と有意に異ならなかったことから（ $p = 0.5257$ ）、CL には用量による大きな違いがないことが示唆された。この結果より、本剤 30 mg/m^2 以上の用量（用量範囲 $30 - 62.5 \text{ mg/m}^2$ ）における本剤投与時の AUC（= 用量 / CL）は用量相関性を示し、同用量範囲における Doxorubicin の血漿中動態は線形であることが示唆された。

図 2.7.2-20. 最終ベースモデルに基づきベイズ推定により求めた個別の CL (L/hr/m^2) と用量との関係

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

(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 Doxorubicin 及び 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（症例 D0104 1 コース目の投与終了 1 時間後）であり、各被験者の多くの血漿中 Doxorubicinol 濃度は BQL（<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 BQL 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。

(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^{参考資料 5.3.3.2.2}）、卵巣癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（30-22 試験^{参考資料 5.3.3.2.3}）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つたため、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^{参考資料 5.3.3.5.1}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^{参考資料 5.3.3.5.2}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）〔評価資料 5.3.3.2.1〕

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 2.7.2-17 に示す。

表 2.7.2-17. 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 2.7.2-21 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 2.7.2-22 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 2.7.2-23 及び図 2.7.2-24 並びに表 2.7.2-18 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。

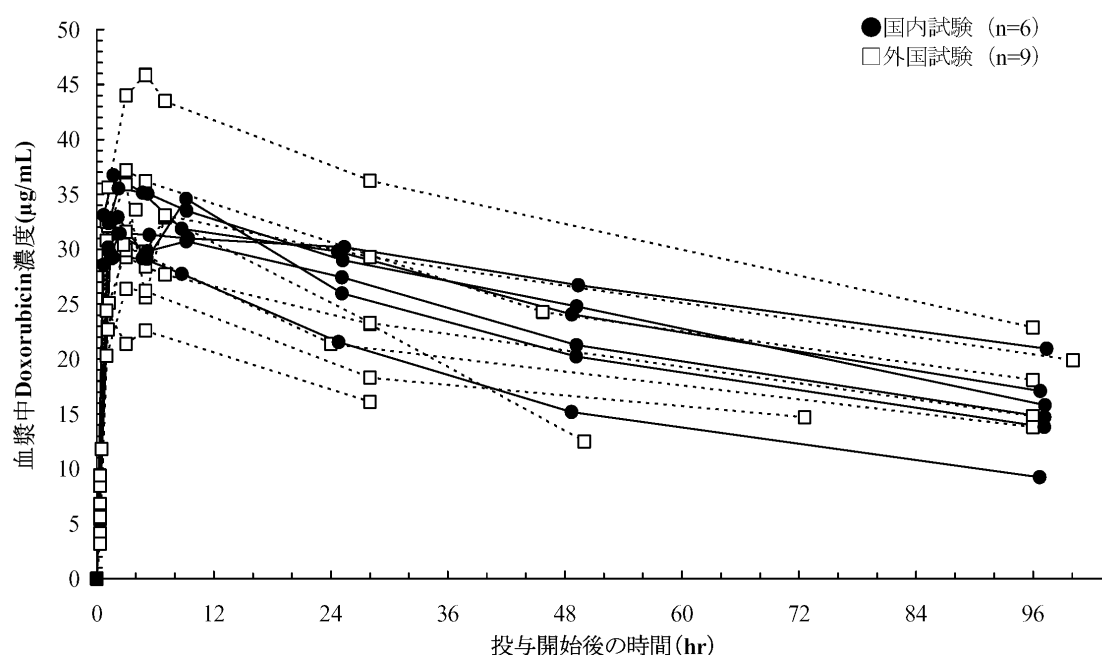


図 2.7.2-21. 国内試験（JNS002-JPN-01 試験）と外国試験（30-22 試験）において、卵巣癌患者に本剤 30, 40 又は 50 mg/m²を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度推移（用量 50 mg/m²として正規化、比較可能な投与終了 96 時間後までの比較）

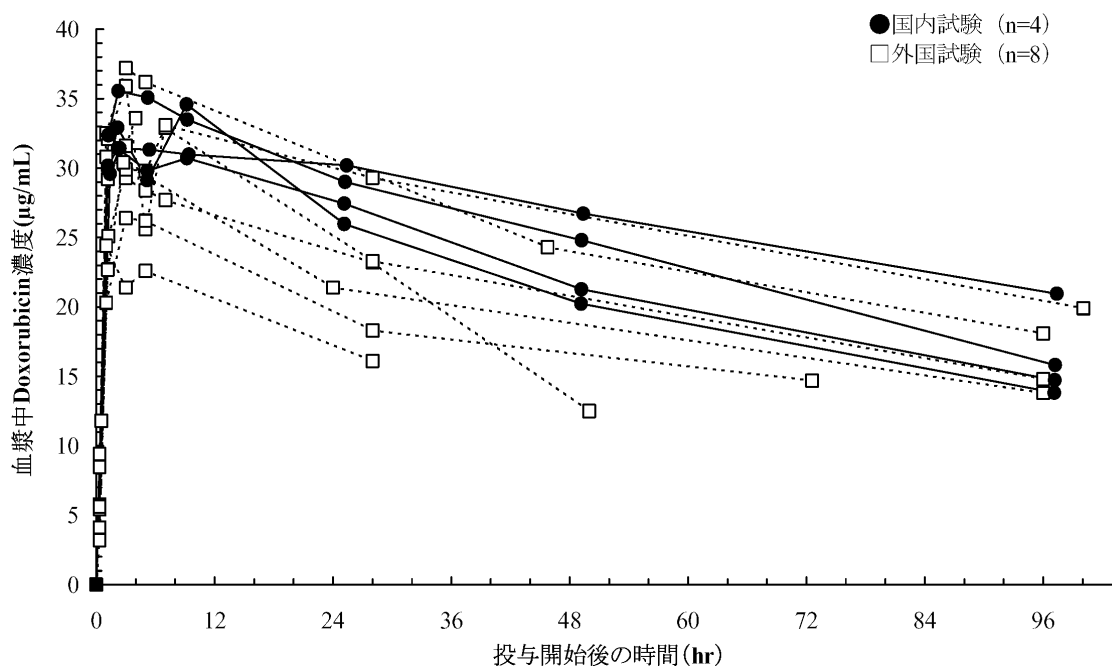


図 2.7.2-22. 国内試験（JNS002-JPN-01 試験）と外国試験（30-22 試験）において、卵巣癌患者に本剤 50 mg/m² を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin 濃度推移（比較可能な投与終了 96 時間後までの比較）

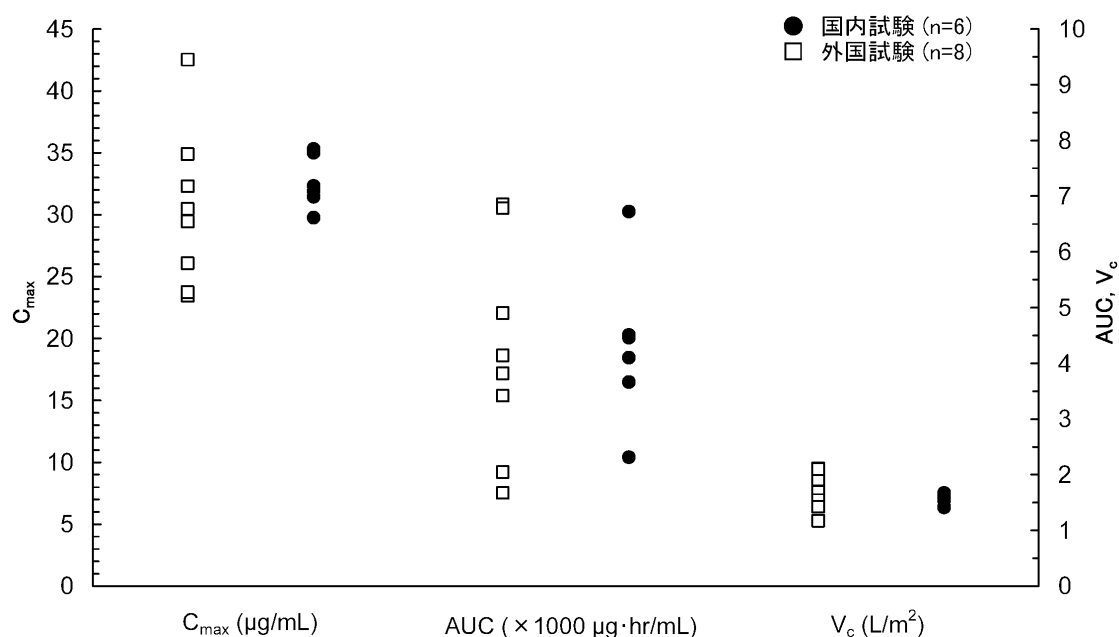


図 2.7.2-23. 国内試験（JNS002-JPN-01 試験）と外国試験（30-22 試験）において、卵巣癌患者に本剤 30, 40 又は 50 mg/m² を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ（C_{max}, AUC 及び V_c）の比較（C_{max} 及び AUC は用量 50 mg/m² として正規化したもの）

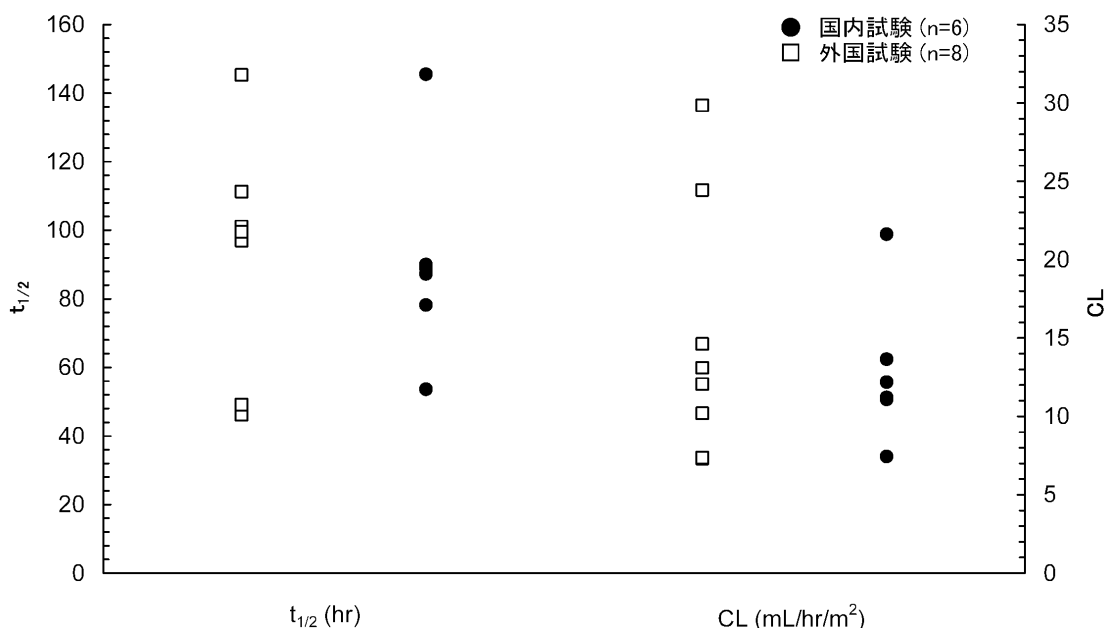


図 2.7.2-24. 国内試験（JNS002-JPN-01 試験）と外国試験（30-22 試験）において、卵巣癌患者に本剤 30, 40 又は 50 mg/m²を静脈内投与したときの血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ（t_{1/2} 及び CL）の比較

表 2.7.2-18. 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 _c (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_c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_c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も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。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-19. 臨床薬物動態試験の概要

試験目的	治療法 (用量, 投与方法, 投与経路)	投与を受けた患者数 患者背景 年齢の中央値 (範囲)	用量(mg/m ²) (n)	薬物動態パラメータの平均値 (SD)						
				C _{max}	t _{max}	AUC(0→t)	AUC	t _{1/2z} ^c	CL	V _z ^d
				(μg/mL)	(hr)	(μg・hr/mL)	(μg・hr/mL)	(hr)	(mL/hr)	(L)
JNS002-JPN-01；国内臨床第Ⅰ相試験，単一施設，非盲検，非ランダム化，非対照試験										
JNS002 投与時の DLT, MTD 及び PK の検討	1 日 1 回 30, 40 又は 50 mg/m ² を 4 週間隔 で静脈内投与 原則として 2 コース 以上投与	15 (男性/女性：5/10) 各種固形癌 56.0(49-69)	30 (6)	19.623	1.78	2106.8	2491.9	83.17	20.75	2.285
			Doxorubicin ^a	(2.914)	(0.07)	(518.8)	(802.5)	(26.40)	(7.03)	(0.292)
			40 (3)	26.637	3.03	2785.3	3331.1	89.47	21.30	2.587
			Doxorubicin ^a	(2.854)	(1.71)	(551.2)	(844.6)	(18.95)	(9.08)	(0.472)
			50 (6)	34.892	3.96	3857.3	4701.0	95.97	17.10	2.329
			Doxorubicin ^a	(3.721)	(2.86)	(468.3)	(910.9)	(17.07)	(2.56)	(0.260)
			30 (6)	19.312	—	—	2512.7	89.50	20.59	2.470
			Doxorubicin ^b	(2.502)			(783.5)	(24.05)	(7.14)	(0.328)
			40 (3)	25.605	—	—	3228.0	86.30	21.87	2.599
			Doxorubicin ^b	(2.866)			(789.6)	(14.72)	(9.05)	(0.578)
			50 (6)	34.057	—	—	4663.3	95.33	17.36	2.320
			Doxorubicin ^b	(3.293)			(1061.8)	(25.32)	(2.86)	(0.325)
			30 (6)	13.090	10.03	1099.44	1665.40	55.97	—	—
			Doxorubicinol ^a	(10.553)	(19.12)	(998.97)	(1359.43)	(44.81)		
			40 (3)	8.2100	3.03	99.06	237.70	16.17	—	—
			Doxorubicinol ^a	(1.3935)	(1.71)	(91.01)	(289.23)	(18.93)		
50 (6)	11.027	10.30	575.40	747.37	35.69	—	—			
Doxorubicinol ^a	(2.142)	(19.16)	(269.11)	(286.32)	(7.09)					

— : 算出不可, a : ノンコンパートメントモデル解析, b : 1-コンパートメントモデル解析, c : 1-コンパートメントモデル解析では t_{1/2},

d : 1-コンパートメントモデル解析では V_z

参考文献

- 1) Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, Tzemach D, Heshing NI, Lotem M, et al. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL) in metastatic breast carcinoma. *CANCER* 2000;89(5):1037-47.
- 2) Hubert A, Lyass O, Pode D, Gabizon A. DOXIL (Caelyx): an exploratory study with pharmacokinetics in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Anticancer Drugs* 2000;11:123-7.
- 3) Marina NM, Cochrane D, Harney E, Zomorodi K, Blaney S, Winick N, et al. Dose escalation and pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL) in children with solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2002;8:413-8.

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

再発卵巢癌患者（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む。以下、再発卵巢癌）を対象とした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、国内臨床第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）及び外国臨床第Ⅲ相試験（30-49 試験）に基づいて行った。また、JNS002-JPN-02 試験と類似する対象、用法・用量にて実施された外国臨床第Ⅱ相試験（30-22 試験、30-47 試験、30-47E 試験）及び外国臨床第Ⅲ相試験（30-57 試験）を参考資料とした。表 2.7.3.1-1 に本剤の有効性を検討した臨床試験の一覧を示す。

外国臨床第Ⅰ相試験（30-06/30-13 試験）にて本剤 50 mg/m² 3 週間隔の忍容性が確認された後、卵巢癌患者に対する探索的試験として外国臨床第Ⅱ相試験（30-22 試験）が計画された。

外国臨床第Ⅱ相試験の 30-22 試験は、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巢癌患者に対する本剤の有効性、安全性及び忍容性、薬物動態を検討した多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験である。本剤 50 mg/m²（1 時間の点滴静脈内投与）を疾患が進行しない限り、3 週間隔で 3 コース以上投与するものとした。本治験は、1994 年 9 月 〇 日から 19 〇 〇 年 〇 月 〇 日まで米国にて実施した。本治験にて、白金製剤を基本とした化学療法及びタキサン系薬剤を基本とした化学療法が無効となった卵巢癌患者に対して有効性が示唆され、2 本の後期臨床第Ⅱ相試験（30-47 試験及び 30-47E 試験）が欧米で計画された。

外国臨床第Ⅱ相試験の 30-47 試験及び 30-47E 試験は、それぞれ米国（実施期間：19 〇 〇 年 〇 月から 19 〇 〇 年 〇 月まで）、EU 諸国（実施期間：19 〇 〇 年 〇 月から 19 〇 〇 年 〇 月まで）にて実施した卵巢癌患者に対する検証的試験である。30-47 試験は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（Refractory）、かつ塩酸トポテカン（以下、トポテカン）による化学療法にも難治性（Refractory）の局所進行又は転移性上皮性卵巢癌患者を対象とし、30-47E 試験は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（Refractory）の局所進行又は転移性上皮性卵巢癌患者を対象として、本剤の有効性（奏効率等）及び安全性を検討した多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験である。両治験ともに、本剤 50 mg/m²（1 時間の点滴静脈内投与）を 4 週間隔で 6 コース又は疾患の進行若しくは用量規制毒性（Dose Limiting Toxicity：以下、DLT）が認められるまで投与するものとした。

外国臨床第Ⅲ相試験としては、米国及び EU 諸国等で 30-49 試験、EU 諸国で 30-57 試験が計画された。外国臨床第Ⅲ相試験の 30-49 試験は、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、本剤及びトポテカンの有効性〔全生存期間（Overall survival：以下、OS）等〕及び安全性を比較した多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間、実薬対照・比較試験である。長期フォローアップ解析として、被験者の 90%が死亡又は追跡不能となった時点で OS 及び無増悪生存期間（Progression free survival：以下、PFS）に関して本剤とトポテカンの比較を行った。JNS002 群では本剤 50 mg/m²（1 時間の点滴静脈内投与）を 4 週間隔で投与し、トポテカン群ではトポテカン 1.5 mg/m²（30 分間の点滴静脈内投与）の 5 日間連続投与を 3 週間隔で投与した。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。本治験は、1997 年 5 月 〇 日から 2003 年 5 月 5 日まで米国及び EU 諸国等で実施した。

外国臨床第Ⅲ相試験の 30-57 試験は、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〔無増悪期間（Time to progression：以下、TTP）等〕及び安全性を比較した多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間、実薬対照・比較試験である。JNS002 群では本剤 50 mg/m²（1 時間の点滴静脈内投与）を 4 週間隔で投与し、パクリタキセル群ではパクリタキセル 175 mg/m²（3 時間の点滴静脈内投与）を 3 週間隔で投与した。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。本治験は、EU 諸国 33 施設にて 19 〇 〇 年 〇 月 〇 日より実施したが、治験実施中に対照薬であるパクリタキセルが卵巢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 〇 〇 年 〇 月 〇 日に新規登録を終了した。

国内においては、国内臨床第Ⅰ相試験（JNS002-JPN-01 試験）が 2003 年 4 月 ■ 日から 20■ 年 ■ 月 ■ 日まで実施され、卵巢癌患者に有効例も認められ、日本人での推奨用量が 50 mg/m^2 4 週間隔であることが確認された。その後、国内臨床第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）が検証的試験として計画された。

国内臨床第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（上皮性卵巢癌、原発性卵管癌、腹膜癌）患者を対象とした多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験である。

本剤 50 mg/m^2 を 1 mg/分 で点滴静脈内投与し、4 週間隔にて投与した場合の有効性（奏効率等）及び安全性を検討した。本治験は 2005 年 1 月 ■ 日に国内にて開始したが、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」で本剤についての討議結果として、外国の臨床試験成績及び現在進められている進行・再発の卵巢癌患者を対象とした国内臨床第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。一方症例登録状況は、20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で Platinum sensitive 群が 11 例（目標症例数 20 例）、Platinum resistant 群が 63 例（目標症例数 60 例）であり、Platinum sensitive 群の対象患者が非常に少ないことから、Platinum sensitive 群の目標登録例数達成見込みが 20■ 年 ■ 月末と予測された。以上の状況から、早期申請を行うため Platinum resistant 群症例登録が完了した時点で、Platinum sensitive 群の症例登録を終了した。本試験は、2005 年 1 月 ■ 日から 20■ 年 ■ 月 ■ 日まで国内 31 施設で実施した。

表 2.7.3.1-1. 有効性を検討した臨床試験の一覧表

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 【評価資料 M5.3.5.2.7】	31 施設 (日本)	完了 2005 年 1 月～ 20 年 月 (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 【評価資料 M5.3.5.1.1】	104 施設 (米 国 及 び EU 諸国等)	完了 1997 年 5 月～ 2003 年 5 月 (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・比較試験	JNS002 群とト ポテカン群の 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。 トポテカン群: 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 【参考資料 M5.3.5.2.4】	2 施設 (米国)	完了 1994 年 9 月～ 19 年 月 (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 【参考資料 M5.3.5.2.2】	24 施設 (米国)	完了 19 年 月～ 19 年 月 (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, かつトポテカンによる化 学療法にも難治性の局所進行 又は転移性上皮性卵巣癌患者
30-47E 試験 【参考資料 M5.3.5.2.3】	14 施設 (EU 諸国)	完了 19 年 月 ～ 19 年 月 (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 【参考資料 M5.3.5.1.2】	33 施設 (EU 諸国)	中止 ^a 19 年 月～ 20 年 月 (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

^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

2.7.3.1.1 個々の治験計画の概要

2.7.3.1.1.1 国内臨床第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）計画

国内臨床第Ⅱ相試験の 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（上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌）患者を対象とした多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験であり、有効性及び安全性の検討を目的とした。

本剤 50 mg/m² を 4 週間隔にて点滴静脈内投与し、中止基準（アントラサイクリン系薬剤の累積投与量が 500 mg/m² を超える等）に該当するまで投与を行った。

目標症例数は、最大解析対象集団^a（Full analysis set：以下、FAS）として 80 例（Platinum sensitive 群^b20 例、Platinum resistant 群^c60 例）とした。

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、FAS 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。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及び奏効期間、TTP、OS 等とした。安全性評価は、自覚症状、他覚所見、理学的検査、臨床検査、心機能検査等に基づき、有害事象の評価を行った。

統計手法としては、FAS 及び Platinum sensitive 群及び Platinum resistant 群に対し、効果判定委員会（M2.7.3.1.3 参照）の有効性の最終判定結果に基づき有効性解析を行った。また、安全性解析対象例（未投与例を除いた登録例全例）に対し、有害事象及び副作用の発現頻度等を集計し、特徴的な毒性については、発現までの日数等、詳細に検討した。

本治験は、20 年 月 日、Platinum resistant 群症例登録が完了した時点（目標症例数 60 例に対し 63 例の登録）で、Platinum sensitive 群の症例登録を終了した（目標症例数 20 例に対し 11 例の登録）。

有効性に関する結果を M2.7.3.2 及び M2.7.3.3 に、治験総括報告書の要約を M2.7.6.10 に記載し、M5.3.5.2.7 に治験総括報告書を添付した。

^a 適格例のうち、未投与例、本治験薬の投与前に有効性に関する測定値が得られていない被験者を除いた集団。

^b 1 次化学療法として白金製剤を含む化学療法が施行され、白金製剤の投与終了後、6 ヶ月以上 12 ヶ月以内に進行し、本治験に登録された被験者。

^c 1 次化学療法として白金製剤を含む化学療法が施行され、白金製剤の投与終了後、6 ヶ月未満に進行するか、1 次化学療法施行中に進行し、本治験に登録された被験者〔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（Progressive Disease：以下、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被験者。

2.7.3.1.1.2 外国臨床第Ⅲ相試験（30-49 試験）計画

外国臨床第Ⅲ相試験の 30-49 試験は、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、本剤及びトポテカンの有効性及び安全性を比較した多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間、実薬対照・比較試験である。長期フォローアップ解析として、被験者の 90%が死亡又は追跡不能となった時点で OS 及び PFS に関して JNS002 とトポテカンの比較を行う。

JNS002 投与群では本剤 50 mg/m²（1 時間の点滴静脈内投与）を 4 週間隔で投与し、トポテカン群ではトポテカン 1.5 mg/m²（30 分間の点滴静脈内投与）の 5 日間連続投与を 3 週間隔で投与した。治療期間としては、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、治験による治療の継続が被験者にとって有益であると治験責任医師が判断し、かつ治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、多くの治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、治験開始 6 ヶ月後（JNS002 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治験中止の選択肢が与えられ、治験が中止された場合は、同被験者の治験は完了したとみなされた。

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 ヶ月を超える被験者を「Platinum sensitive 群」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 次化学療法に安定 (Stable disease : 以下, 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 群」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。目標症例数は両群併せ 460 例とした。

有効性主要評価項目は OS とし、有効性副次評価項目を奏効率、奏効までの期間、奏効期間、TTP 及び PFS とした (有効性評価基準の定義は 2.7.3.1.2 に示す)。安全性は有害事象、Multiple Gated Acquisition Scan (以下, MUGA スキャン) 又は心エコーの評価、及び臨床検査の結果から評価が行われた。また、バイタルサイン及び理学的検査の結果も記録された。

統計手法としては、Intent-to-treat 集団 (以下, ITT 集団) (ランダム化され、用量を問わず最低 1 回の治験薬投与が行われた被験者) 及び評価可能集団 (ランダム化され、登録基準を満たし、かつ治験薬の投与を 2 コース以上受けた全被験者) について有効性を解析し、ITT 集団について安全性データを解析した。各群の 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 の有効性がトポテカン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の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 (CR + PR) 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。また、奏効率の差の両側 95%CI も算出した。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。

有効性に関する結果を M2.7.3.2 及び M2.7.3.3 に、治験総括報告書の要約を M2.7.6.2 に記載し、M5.3.5.1.1 に治験総括報告書を添付した。

2.7.3.1.1.3 外国臨床第 II 相試験 (30-22 試験) 計画

外国臨床第 II 相試験の 30-22 試験は、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有効性、安全性及び忍容性、薬物動態を検討した多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験である。

本剤 50 mg/m² (1 時間の点滴静脈内投与) を疾患が進行しない限り、3 週間隔で 3 コース以上投与するものとした。治験責任医師が治験依頼者から許可を得ない限り、いかなる患者でもアントラサイクリン系薬剤の累積投与量は 550 mg/m² を超えてはならないものとした。

症例数は、初回登録 14 例の被験者のうち、1 例以上で JNS002 が奏効を示した場合、評価可能例を更に 16 例追加登録し (評価可能例計 30 例)、実際の奏効率を十分な精度で推定する必要があるとした。

有効性主要評価項目は奏効率とし、有効性副次評価項目としては奏効までの期間、奏効期間、TTP 及び OS とした (有効性評価基準の定義は、2.7.3.1.2 に示す)。安全性及び忍容性は、臨床検査値及び有害事象により評価した。

統計手法としては、ITT 集団 (登録例全例) 及び有効性評価可能集団 (全登録例のうち治験薬が 3 コース以上投与された被験者) について有効性を解析し、また、Double refractory 集団 (以下に該当する場合。①白金製剤とタキサン系薬剤の併用療法が施行され、治療終了後 6 ヶ月以内に進行した場合、②白金製剤を基本とした併用療法又は単独療法が 6 ヶ月以内に無効となった後、タキサン系薬剤を基本とした併用療法又は単独療法が 6 ヶ月以内に無効となった場合、③タキサン系薬剤を基本とした併用療法又は単独療法が 6 ヶ月以内に無効となった後、白金製剤を基本とした併用療法又は単独療法が 6 ヶ月以内に無効となった場合) に関してはレトロスペクティブに有効性を解析した。安全性に関しては、安全性解析対象集団 (本剤を 1 回以上投与された全被験者) について安全性データを解析した。

有効性に関する結果を M2.7.3.2 及び M2.7.3.3 に、治験総括報告書の要約を M2.7.6.7 に記載し、M5.3.5.2.4 に治験総括報告書を添付した。

2.7.3.1.1.4 外国臨床第Ⅱ相試験（30-47 試験）計画

外国臨床第Ⅱ相試験の 30-47 試験は、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（Refractory）、かつトポテカンによる化学療法にも難治性（Refractory）の局所進行又は転移性上皮性卵巣癌患者における本剤の有効性及び安全性を検討した多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験である（治験実施計画書第 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選択基準に加えた）。

本剤 50 mg/m²（1 時間の点滴静脈内投与）を 4 週間隔で 6 コース又は疾患の進行若しくは DLT が認められるまでとした。6 コース後も治療の継続が臨床的に有益な被験者については、治験依頼者の承認の上で治療の継続が許可された。

目標症例数は 66 例とした。

有効性主要評価項目は理学的検査及び放射線検査による客観的な指標による奏効率とした。有効性副次評価項目としては奏効までの期間、奏効期間、TTP 及び OS とした（有効性評価基準の定義は、2.7.3.1.2 に示す）。安全性及び忍容性は、主に有害事象及び臨床検査値によって評価した。

統計手法としては、ITT 集団（投与量にかかわらず本剤を 1 回以上投与された全被験者）及び評価可能集団（本剤を 2 回以上投与され有効性評価が 1 回以上行われた全被験者）について有効性を解析し、更に次の 3 つの部分集団についても解析した。

- ① 白金製剤及びパクリタキセルに難治性（Double refractory）の被験者。
- ② 白金製剤、パクリタキセル及びトポテカンに難治性（Triple refractory）の被験者。
- ③ 難治性患者の併合（Combined refractory）集団（白金製剤・パクリタキセル難治性の患者＋白金製剤・パクリタキセル・トポテカン難治性の被験者）。

※難治性（Refractory）とは、（1）白金製剤、タキサン系薬剤又はトポテカンを基本とする治療終了後 6 ヶ月以内の疾患進行、又は（2）白金製剤、タキサン系薬剤又はトポテカンを基本とする治療を併用又は逐次投与中の疾患進行。疾患進行とは、（1）既存病変の明らかな悪化、又は（2）新たな部位又は新病変の出現、又は（3）消失病変の再発。

ITT 集団について安全性データを解析した。有効性の副次評価項目である奏効までの期間、奏効期間及び TTP の中央値を Kaplan-Meier 法により算出した。有害事象を頻度、重症度及び治験薬との因果関係別に解析した。

有効性に関する結果を M2.7.3.2 及び M2.7.3.3 に、治験総括報告書の要約を M2.7.6.5 に記載し、M5.3.5.2.2 に治験総括報告書を添付した。

2.7.3.1.1.5 外国臨床第Ⅱ相試験（30-47E 試験）計画

外国臨床第Ⅱ相試験の 30-47E 試験は、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（Refractory）の局所進行又は転移性上皮性卵巣癌患者における本剤の有効性及び安全性を検討した多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験である。

本剤 50 mg/m²（1 時間の点滴静脈内投与）を 4 週間隔で 6 コース又は疾患の進行若しくは DLT が認められるまでとした。6 コース後も治療の継続が臨床的に有益な被験者については、治験依頼者の承認の上で治療の継続が許可された。

目標症例数は 66 例とした。

有効性主要評価項目は理学的検査及び放射線検査による客観的な指標による奏効率とした。有効性副次評価項目としては奏効までの期間、奏効期間、TTP 及び OS とした（有効性評価基準の

定義は、2.7.3.1.2に示す）。安全性及び忍容性は、主に有害事象及び臨床検査値によって評価した。

統計手法としては、ITT 集団（投与量にかかわらず本剤を 1 回以上投与された全被験者）及び評価可能集団（本剤を 2 回以上投与され有効性評価が 1 回以上行われた全被験者）について有効性を解析し、更に次の 3 つの部分集団についても解析した。

- ① 白金製剤及びパクリタキセルに難治性（Double refractory）の被験者。
- ② 白金製剤、パクリタキセル及びトポテカンに難治性（Triple refractory）の被験者。
- ③ 難治性患者の併合（Combined refractory）集団（白金製剤・パクリタキセル難治性の患者＋白金製剤・パクリタキセル・トポテカン難治性の被験者）。

※難治性（Refractory）とは、（1）白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とする治療終了後 6 ヶ月以内の疾患進行、又は（2）白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とする治療を併用又は逐次投与中の疾患進行。疾患進行とは、（1）既存病変の明らかな悪化、又は（2）新たな部位又は新病変の出現、又は（3）消失病変の再発。

ITT 集団について安全性データを解析した。有効性の副次評価項目である奏効までの期間、奏効期間及び TTP の中央値を Kaplan-Meier 法により算出した。有害事象を頻度、重症度及び治験薬との因果関係別に解析した。

有効性に関する結果を M2.7.3.2 及び M2.7.3.3 に、治験総括報告書の要約を M2.7.6.6 に記載し、M5.3.5.2.3 に治験総括報告書を添付した。

2.7.3.1.1.6 外国臨床第Ⅲ相試験（30-57 試験）計画

外国臨床第Ⅲ相試験の 30-57 試験は、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、本剤及びパクリタキセルの有効性及び安全性を比較した多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間、実薬対照・比較試験である。

本剤 50 mg/m²（1 時間の点滴静脈内投与）を 4 週間隔で投与し、パクリタキセル 175 mg/m²（3 時間の点滴静脈内投与）を 3 週間隔で投与した。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。

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 ヶ月を超える被験者を「Platinum sensitive 群」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 群」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。目標症例数は 334 例とした。

有効性主要評価項目は TTP とし、有効性副次評価項目を奏効率、奏効までの期間、奏効期間、OS 及び Health-Related Quality of Life とした（有効性評価基準の定義は 2.7.3.1.2 に示す）^a。安全性は、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの結果から評価された。

統計手法としては、ITT 集団（ランダム化され、用量を問わず最低 1 回の治験薬投与が行われた被験者）及び評価可能集団（ランダム化され、登録基準を満たし、かつ治験薬の投与を 2 コース以上受け、1 回以上の有効性評価が実施された全被験者）について有効性を解析し、ITT 集団について安全性データを解析した。主要及び副次有効性評価項目の統計解析を実施することとした。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、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 日に新規登録を終了した。

有効性に関する結果を M2.7.3.2 及び M2.7.3.3 に、治験総括報告書の要約を M2.7.6.3 に記載し、M5.3.5.1.2 に 治験総括報告書を添付した。

a 予定登録例数の約 50%が登録された時点で、登録状況が不良であったため症例登録を中止した。このため有効性評価に関して米国食品医薬品局の 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。

2.7.3.1.2 各治験における有効性評価項目の定義

国内外第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験，30-22 試験，30-47 試験，30-47E 試験）では，本剤投与時の奏効率を有効性主要評価項目に設定した。外国臨床第Ⅲ相試験（30-49 試験，30-57 試験）では，それぞれ本剤投与時の OS，TTP を有効性主要評価項目に設定した。表 2.7.3.1.2-1.に各治験の主な有効性評価項目（奏効率，奏効までの期間，奏効期間，TTP，PFS 及び OS）を示す。奏効率以外の評価項目の定義を表 2.7.3.1.2-2.に示す。

表 2.7.3.1.2-1. 各治験における主な有効性評価項目

	JNS002-JPN-02 試験，30-22 試験，30-47 試験，30-47E 試験	30-49 試験	30-57 試験 ^a
主要評価項目	・ <u>奏効率</u>	・ OS	・ TTP
副次評価項目	・ 奏効までの期間 ・ 奏効期間 ・ TTP ・ OS	・ <u>奏効率</u> ・ 奏効までの期間 ・ 奏効期間 ・ TTP ・ PFS	・ <u>奏効率</u> ・ 奏効までの期間 ・ 奏効期間 ・ OS

^a 30-57 試験では，OS 以外の有効性評価項目は解析されなかった。

表 2.7.3.1.2-2. 奏効率以外の有効性評価項目の定義

	定義
奏効までの期間 ^a	治験薬投与開始時点から持続的奏効が最初に観察された時点（その後の確認測定により奏効が裏付けられた最初の測定時点）までの期間。
奏効期間 ^a	持続的奏効が最初に観察された時点から，疾患進行又はあらゆる原因による死亡までの期間。
TTP	<u>30-49 試験：</u> 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 <u>30-57 試験：</u> 治験薬投与開始時点から，疾患進行又は悪性腫瘍による死亡までの期間 <u>30-22 試験，30-47 試験，30-47E 試験，JNS002-JPN-02 試験：</u> 治験薬投与開始時点から，疾患進行又はあらゆる原因による死亡までの期間
PFS	治験薬投与開始時点から，治験薬投与期間中又は長期経過観察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。
OS	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。

^a 奏効例（CR 若しくは PR）を対象として算出した。

奏効率を指標とした抗腫瘍効果判定に関して，外国臨床試験（30-22 試験，30-47 試験，30-47E 試験，30-49 試験及び 30-57 試験）においては測定可能病変を 2 方向で測定した腫瘍総量（2 方向積の和）により評価を行った。一方，国内臨床試験においては「固形癌治療効果判定のための新ガイドライン（Response evaluation criteria in solid tumors ガイドライン：以下，RECIST ガイドライン）」日本語訳 JCOG 版を用いて，測定可能病変を一方向で測定した腫瘍総量（最長径の和）により評価を行った。2 次元の測定値と 2 方向積の和を用いる方法に代わり，1 次元測定及び最長径和を用いて効果判定の単純化を行うことの妥当性は，既に報告されている¹⁾。各治験間における抗腫瘍効果判定に関する定義を表 2.7.3.1.2-3.に示す（奏効率の算出を行っていない 30-57 試験は除く）。

表 2.7.3.1.2-3. 抗腫瘍効果判定に関する各治験の定義

	JNS002-JPN-02 試験	30-22 試験
選択基準	RECIST ガイドラインの規準を満たす、測定可能病変を有する患者。	放射線学的検査又はその他の検査で 2 方向が測定可能な病変を有する患者、又は触知可能な病変があり CA-125 値が 100 U/mL を超える患者、又は病変は測定不能であるが、CT 検査にて異常が観察され、かつ CA-125 値が 100 U/mL を超える患者。
病巣の定義	<u>測定可能病変及び標的病変：</u> X 線にて最大径が 20 mm 以上の病変、CT 又は MRI 検査にて最大径が 10 mm 以上（かつスライス厚の 2 倍以上）の病変を測定可能病変とした。測定可能病変のうち、1 臓器最大 5 ヲ所、合計 10 ヲ所を標的病変とした。 <u>測定不能病変及び非標的病変：</u> 測定可能病変以外のすべての病変を測定不能病変とした。標的病変を除くすべての測定可能病変及び測定不能病変を非標的病変とした。	<u>測定可能病変：</u> X 線、CT 又は理学的検査により境界を明確に決定できる 2 方向測定可能病変。少なくとも 1 方向の直径が 0.5 cm 以上でなければならないものとした。骨病変は対象外とした。 <u>評価可能病変：</u> 境界が明確に決定できない病変。いずれか 1 方向の直径が 2 cm 以上の 1 方向測定可能病変、2 方向の直径とも 0.5 cm 未満の病変を含む。CA-125 は 100 U/mL 以上でなければならないものとした。
評価基準 ^a	病巣の観察は、治験薬投与開始前及びコースごとに実施した。	疾患の評価及び病変の測定は、ベースライン、3 コースごとの終了時及び最終治療の終了時に実施した。
完全奏効（CR）	すべての標的病変が消失し、すべての非標的病変の消失、かつ腫瘍マーカ―がすべて施設基準値上限以下となった場合。また、新病変が認められないこと。 ・効果の確定：4 週間以上の効果持続。	・測定可能病変及び評価可能病変がすべて完全に消失。疾患関連症状（胸水、腹水、CA-125 など）が正常化した場合。新病変が認められないこと。 ・効果の確定：3 週間以上の効果持続。
部分奏効（PR）	ベースライン長径和と比較して、標的病変の長径和が 30%以上減少し、非標的病変の明らかな増大（再発を含む）が認められない場合。また、新病変が認められないこと。 ・効果の確定：4 週間以上の効果持続。	・腫瘍総量がベースライン評価時より 50%以上減少した場合。評価可能病変の進行及び新病変が認められないこと。 ・効果の確定：3 週間以上の効果持続。 ＜評価可能病変のみを有する被験者＞ CA-125 のベースライン値が 100 U/mL を超える場合には、CA-125 がベースライン値より 50 %以上低下し、1 個以上の評価可能病変が完全に消失した場合。CA-125 値の低下及び 1 個以上の評価可能病変の完全消失が、3 週間以上効果持続すること。
安定（SD）	・CR, PR, PD のいずれにも該当しない。 ・効果の確定：8 週間以上の効果持続。	・CR, PR, PD のいずれにも該当しない。
疾患進行（PD）	投与開始以降に記録された最小の長径和と比較して、標的病変の長径和が 20%以上増加（ただし、長径和の絶対値が 10 mm 以下であれば長径和が 20%以上増大した場合も PD とはしない）、若しくは非標的病変の明らかな増大（再発を含む）。若しくは新病変が認められた場合。	下記いずれかに該当した場合。 ・腫瘍総量が、最小値に比し 25%又は 10 cm² の増加。 ・消失した病変の再発、又は評価可能病変の明らかな悪化、又は測定可能又は触知可能な新病変の出現。 ・疾患関連症状（黄疸、腹水、胸水、神経学的所見など）の進行。

^a JNS002-JPN-02 試験においては、なんらかの理由で検査が行えない場合、又は CR, PR, PD, SD いずれとも判定できない場合、NE と評価した。

表 2.7.3.1.2-3. 抗腫瘍効果判定に関する各治験の定義（続き）

	30-47 試験及び 30-47E 試験	30-49 試験
選択基準	測定可能病変又は測定可能かつ評価可能病変を有する患者。	
病巣の定義	<u>測定可能病変：</u> 次のいずれかの方法により境界を明確に決定できる 2 方向測定可能病変。 ・単純 X 線でいずれか 1 方向の直径が 0.5 cm 以上の病変（骨病変は除く）。 ・CT, MRI 又は他の画像スキャンで 2 方向の直径とも画像検査のスライス厚より大きい病変。 ・触診で両方の直径が 2 cm 以上の病変。 <u>評価可能病変：</u> 1 方向測定可能病変，境界が不明確な病変，2 方向の直径とも 0.5 cm 以下の病変，画像スキャンでいずれか 1 方の直径がスライス厚より小さい病変，又は 2 方向の直径が 2 cm 以下の触知可能病変及び骨病変。 <u>評価不能病変：</u> 胸水，腹水，臨床検査値等間接的にしか証明されていない病変。	<u>測定可能病変：</u> 次のいずれかの方法により境界を明確に決定できる 2 方向測定可能病変。 ・単純 X 線でいずれか 1 方向の直径が 0.5 cm 以上の病変（骨病変は除く）。 ・CT, MRI 又は他の画像スキャンで 2 方向の直径とも画像検査のスライス厚より大きい病変。 ・触診で両方の直径が 2 cm 以上の病変。 <u>評価可能病変：</u> 1 方向測定可能病変，境界が不明確な病変，2 方向の直径とも 0.5 cm 以下の病変，画像スキャンでいずれか 1 方向の直径がスライス厚より小さい病変，いずれか 1 方向の直径が 2 cm 以下の触知可能病変，又は肝硬変がない状態で血清 CA-125 が 100 U/mL を超える悪性腹水又は胸水。 <u>評価不能病変：</u> 胸水，腹水，間接的根拠（血清腫瘍マーカー又は他の臨床検査値等）が得られているにすぎない病変。
評価基準	腫瘍の評価・病変の測定は，ベースラインで特定され測定された病変の追跡評価が治療期間中の 8 週（2 コース）ごとに行われた。	
完全奏効（CR）	すべての測定可能病変及び評価可能病変が完全に消失，新病変がなく，かつ疾患に関連した症状のない場合。	
部分奏効（PR）	腫瘍総量が 50%以上減少し，かつ評価可能病変の進行及び新病変が認められない場合。	
安定（SD）	CR, PR, PD のいずれにも該当しない場合。	
疾患進行（PD）	最良効果時に得られた最小値（縮小しない場合はベースライン値）と比較して腫瘍総量が 50%以上増大若しくは 10 cm ² 増大 ^b （いずれか小さい方），一度消失した病変の再発，評価可能病変の明らかな悪化，死亡又は状態悪化（対象疾患と明らかに関連しないものを除く）による評価不能，又は新病変・新たな部位が出現した場合。骨病変スキャンにおける取り込み増加，又は既存の評価不能病変の悪化は疾患進行とみなされなかった。	

^b 「10 cm²増大のルール」は 30-47 試験及び 30-47E 試験の治験実施計画書に規定されているが，実施時には適応されなかった。また，30-49 試験では規定されていない。

2.7.3.1.3 効果判定委員会

有効性を客観的に評価するため、国内臨床第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）では、6名の判定委員（放射線科専門医3名、婦人科専門医3名）から構成される効果判定委員会を設置し、効果中央判定を実施した。中央判定の方法は、RECIST ガイドラインにて推奨している方法に従い、全被験者を対象として、放射線画像を基に有効性評価を実施した。なお、客観性を保つため、放射線画像には病変を不明瞭にしたり、判定医の評価にバイアスを生じさせるような印や書き込み（主治医評価のマークなど）を可能な限り排除するよう配慮した。

なお、JNS002-JPN-02 試験の有効性解析は、効果判定委員会の中央判定結果に基づき解析した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 JNS002-JPN-02 試験（評価資料）

74 例（Platinum sensitive 群：11 例，Platinum resistant 群：63 例）が登録され，すべての被験者に治験薬が投与された。74 例のうち，1 例（Platinum resistant 群）に事後不適格事項（前化学療法が 3 レジメンであった）が判明したため，FAS から除外し，有効性解析を実施した。また，安全性解析は全例の 74 例にて実施した。

FAS での奏効率[奏効例数]（95%CI）は 21.9%[16 例/73 例]（13.1-33.1%）であり，各被験者群の奏効率[奏効例数]（95%CI）は，Platinum sensitive 群で 27.3%[3 例/11 例]（6.0 - 61.0%），Platinum resistant 群で 21.0%[13 例/62 例]（11.7 - 33.2%）であった。また，Platinum sensitive 群及び Platinum resistant 群の 90%CI は，それぞれ 7.9 - 56.4%，12.9 - 31.3%であった。最良総合効果が CR 又は PR の被験者全体の奏効までの期間の中央値（最小 - 最大）は 54.0 日（20 - 162 日），奏効期間の中央値（最小 - 最大）は 149.0 日（56 - 309 日）であった。FAS での TTP の中央値（最小 - 最大）は 166.0 日（14 - 358 日）であった。なお，OS は中央値を推定できなかった。

2.7.3.2.2 30-49 試験（評価資料）

1997 年 5 月 - 1999 年 3 月に，481 例が登録され，本剤投与群（以下，JNS002 群）240 例，トポテカン群 241 例にランダムに割り付けられた。このうち JNS002 群 1 例，トポテカン群 6 例は治験薬投与が行われなかった。したがって，ITT 集団（用量を問わず最低 1 回の治験薬投与が行われた被験者）は，JNS002 群 239 例，トポテカン群 235 例の合計 474 例であった。ITT 集団 474 例のうち，2003 年 5 月 5 日時点（データベース固定時）で死亡又は追跡不能であった被験者は 420 例（88.6%）であった^a。有効性の評価可能集団は 416 例（JNS002 群 207 例，トポテカン群 209 例）であった。JNS002 群及びトポテカン群間で被験者の人口統計学的特性は同様であった。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。

JNS002 群の OS（ITT 集団）はトポテカン群を上回り，HR は 1.216（95%CI：1.000，1.478）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。また，生存率の群間差は 2 年及び 3 年生存率でも維持されていた。また，JNS002 群における Platinum sensitive 群の OS（ITT 集団）は，トポテカン群を上回り，HR は 1.432（95%CI：1.066，1.923）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。また，JNS002 群及びトポテカン群における Platinum refractory 群の OS（ITT 集団）は同様であり，HR は 1.069（95%CI；0.823，1.387）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。予後因子と考えられるベースラインの変数別に OS のサブグループ解析（各サブグループ内での HR 及び 95%CI の群間比較）を実施した結果，年齢 65 歳未満，白金製剤感受性及び腹水なしは，延命効果との関連性を有する因子であることが示唆された。

^a 解析は 90%の被験者が死亡又は追跡不可能となったとの報告を得た時点で行ったが，最終データの収集中，追跡不能とみなされていた被験者数例のデータが得られたため，結果的に死亡又は追跡不能となった被験者の割合は 88.6%となった。

2.7.3.2.3 30-22 試験（参考資料）

本治験には 35 例が登録し（ITT 集団），全例で本剤が投与されたため，安全性解析対象集団は 35 例であった。登録した 35 例中 6 例は有効性評価の基準（少なくとも 3 コースの投与を受ける）を満たさなかったため，有効性評価可能集団は 29 例であった。また，Double refractory 集団は 28 例であった。

奏効率は，ITT 集団において 20.0 %（7 例/35 例），Double refractory 集団（ITT 集団）において 21.4 %（6 例/28 例）であった。奏効期間の中央値は，ITT 集団及び Double refractory 集団（ITT 集団）ともに 427 日（133 - 469 日）であった。また，TTP の中央値は，ITT 集団及び Double refractory 集団（ITT 集団）でそれぞれ 172 日（15 - 789+日）^a，160 日（15 - 789+日）^aであった。

^a+: 観察の打ち切り

2.7.3.2.4 30-47 試験 (参考資料)

本試験に組み入れられた 123 例のうち、122 例が本剤の投与を受け、ITT 集団とした。組み入れられた被験者数 123 例のうち 33 例は、選択・除外基準をすべて満たしていたが、JNS002 を 2 回以上投与され有効性評価が 1 回以上行われる条件を満たしていなかったことから、これらを除外した 90 例を評価可能集団とした。ITT 集団のうち、JNS002 を投与された Double refractory 及び Triple refractory の定義を満たす被験者はそれぞれ 50 例及び 67 例であり、合計の 117 例を Combined refractory 集団 (Double refractory 被験者と Triple refractory 被験者の併合) とした。

奏効率は ITT 集団で 13.1 % (16 例/122 例)、Combined refractory 集団 (ITT 集団) で 13.7 % (16 例/117 例) であった。ITT 集団における奏効までの期間の中央値は 106 日 (23 - 230 日)、奏効期間の中央値は 285 日 (45+ - 338 日)^a、TTP の中央値は 142 日 (5 - 528+日)^a、OS の中央値は 314 日 (8 - 824+日)^a であった。

^a+: 観察の打ち切り

2.7.3.2.5 30-47E 試験 (参考資料)

本試験に組み入れられた 62 例のすべての被験者が本剤の投与を受け、これを ITT 集団とした。62 例のうち 21 例は選択・除外基準をすべて満たしていたが、本剤を 2 回以上投与され有効性評価が 1 回以上行われる条件を満たしていなかったことから、これらを除外した 41 例を評価可能集団とした。ITT 集団のうち、本剤を投与された Double refractory 及び Triple refractory の定義を満たす被験者はそれぞれ 32 例及び 11 例であり、合計の 43 例を Combined refractory 集団 (Double refractory 被験者と Triple refractory 被験者の併合) とした。

奏効率は ITT 集団で 6.5 % (4 例/62 例)、Combined refractory 集団 (ITT 集団) で 2.3 % (1 例/43 例) であった。ITT 集団における奏効までの期間の中央値は 57 日 (53 - 120 日)、奏効期間の中央値は 124 日 (114+ - 280 日)^a、TTP の中央値は 81 日 (1+ - 399 日)^a、OS の中央値は 176 日 (1+ - 531 日)^a であった。

^a+: 観察の打ち切り

2.7.3.2.6 30-57 試験 (参考資料)

本試験には 217 例の被験者が登録された。文書同意後に 1 例で、タキサン系薬剤による治療歴が判明したため、ランダム化及び試験治療開始前に不適格と判断され、ITT 集団には含まれなかった。ランダム化された全 216 例 (JNS002 群 108 例、パクリタキセル群 108 例) は、用量を問わず試験薬投与を 1 回以上受けたため、ITT 集団に含まれた。人口統計学的特性、前治療歴は 2 群間で同様であった。

JNS002 群とパクリタキセル群の OS は同様であり、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。JNS002 群及びパクリタキセル群における Platinum sensitive 群の OS に群間差はみられず、HR は 1.051 (95%CI : 0.663, 1.667) であった。OS の中央値は、JNS002 群では 65.4 週、パクリタキセル群では 57.0 週であった。Platinum refractory 群を対象とした OS の HR は 0.865 (95%CI ; 0.605, 1.237) であった。OS の中央値は、JNS002 群では 36.7 週、パクリタキセル群では 54.3 週であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

再発卵巣癌に対する有効性を検討するため、国内臨床第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）及び外国臨床第Ⅱ，Ⅲ相試験（30-22 試験，30-47 試験，30-47E 試験，30-49 試験及び 30-57 試験）の個々の治験結果について比較検討した。なお、各治験の有効性主要評価項目は、JNS002-JPN-02 試験，30-22 試験，30-47 試験及び 30-47E 試験では奏効率，30-49 試験では OS，30-57 試験では TTP を設定した。その他、有効性副次評価項目の詳細は M2.7.3.1.2 に記載した。

また、部分解析集団としては、白金製剤及びタキサン系薬剤への感受性を考慮し、以下の 3 つの患者集団で解析を行った。

- ・白金製剤に感受性の高い患者集団
- ・白金製剤に感受性の低い患者集団
- ・白金製剤及びタキサン系薬剤に感受性の低い患者集団

2.7.3.3.1 試験対象集団

国内臨床第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02 試験）及び外国臨床第Ⅱ，Ⅲ相試験（30-22 試験，30-47 試験，30-47E 試験，30-49 試験及び 30-57 試験）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 2.7.3.3.1-1 に示す。全治験を通して年齢の中央値に大きな差はなく、一般状態

（Performance status：以下，P.S.）の中央値は良好であった。外国臨床試験における腫瘍総量の中央値は 30-57 試験で 30 cm² を超えていた一方で、他の治験では 20 - 25 cm² 程度であった

（JNS002-JPN-02 試験の腫瘍総量は、1 次元測定であり、ベースライン時の単純比較は行わない）。EU 諸国で実施された臨床試験（30-57 試験及び 30-47E 試験）においては、他の臨床試験に比し CA-125 の中央値が高く、特に 30-47E 試験では顕著に高かった。腹水及び bulky disease の有無は、JNS002-JPN-02 試験において「無」の割合が高かった。腫瘍の組織型に関しては、JNS002-JPN-02 試験で「明細胞癌」が 10.8 % と若干高い割合であったが、全治験通して「漿液性」の割合が最も高かった。腫瘍の分化度は、「分化型不明」若しくは「明記されず」を除き、全治験を通して低分化度の割合が高かった。初回診断時の FIGO（International federation of gynecology and obstetrics：以下，FIGO）分類は、全治験を通してⅢ期及びⅣ期の被験者がほとんどであった。

前化学療法の内容及び薬剤反応特性を表 2.7.3.3.1-2 に示す。30-57 試験（除外基準に「本剤及びパクリタキセルによる治療歴を有する患者」を設定している）を除く臨床試験では、多くの被験者が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被験者集団とおおむね一致すると考えられた。なお、国内臨床第Ⅱ相試験

（JNS002-JPN-02 試験）における前化学療法（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 %），シスプラチンが 16 例（21.6 %），パクリタキセルが 53 例（71.6 %），ドセタキセル水和物が 17 例（23.0 %）に施行されていた。また、2 次化学療法が施行された 51 例（68.9 %）では、カルボプラチンが 24 例（32.4 %），シスプラチンが 6 例（8.1 %），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 %）に施行されており、当該治験においても白金製剤及びタキサン系薬剤が多くの被験者で施行されていた。30-22 試験，30-47 試験及び 30-47E 試験においては、白金製剤及びタキサン系薬剤に難治性の患者を対象とした治験であったため（30-22 試験においては白金製剤及びパクリタキセルに無効な患者を対象とした治験），化学療法無治療期間の中央値は 1.5 - 2.1 ヶ月と短く、化学療法への奏効が期待し難い患者集団であると考えられる。一方、JNS002-JPN-02 試験，30-49 試験及び 30-57 試験は、白金製剤に感受性の高い患者集団を含んだ対象で治験が実施されており、化学療法無治療期間の中央値は 4.9 - 7.0 ヶ月であった。白金製剤感受性に関しては、30-49 試験及び 30-57 試験においては、白金製剤感受性が層別化因子であったことから、本剤及び実薬対照両群の症例登録割合はほぼ同程度であった。JNS002-JPN-02 試験においては、白金製剤感受性で層別化された目標症例数（Platinum sensitive 群：20 例，Platinum resistant 群：60 例）を設定しており、当初の計画とおり、大部分が白金製剤に感受性が低い患者集団として集積された。

中止理由の内訳を表 2.7.3.3.1-3.に示す。全治験を通して疾患進行及び有害事象による中止が多かった。また、治験薬の曝露の状況を表 2.7.3.3.1-4.に示す。30-22 試験で累積投与量の中央値が 250.0 mg/m^2 と最も高く、30-47E 試験で累積投与量の中央値が 100.36 mg/m^2 と最も低かった。これら 2 治験を除き、累積投与量の中央値は $150 - 200 \text{ mg/m}^2$ 程度であった。Dose intensity の中央値は $10.79 - 11.93 \text{ mg/m}^2/\text{週}$ であり、全治験を通して良好であった。投与日数の中央値は、30-22 試験が 151.0 日で最も長く、30-47E 試験が 29.5 日で最も短い結果であった。

表 2.7.3.3.1-1. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験		30-57 試験		30-22 試験	30-47 試験	30-47E 試験
		JNS002 群	トポテカン群	JNS002 群	パクリタキセル群			
		n=74	ITT (n=239)	ITT (n=235)	ITT (n=108)			
年齢 (歳) ^a	57.0 (32-76)	60.0 (27 - 87)	60.0 (25 - 85)	60.5 (27 - 80)	61.0 (20 - 78)	65.0 (46 - 78)	61.0 (34 - 85)	53.0 (22 - 80)
P.S. ^{a,b}	0 (0 - 1) ^b	90.0 (50 - 100)	90.0 (60 - 100)	90.0 (60 - 100)	90.0 (60 - 100)	80.0 (60 - 100)	90.0 (60 - 100)	90.0 (60 - 100)
腫瘍総量 (cm ²) ^{a,c}	61.52 (13.5 - 238.2) ^c	20.0 (1 - 441)	20.3 (1 - 296)	30.0 (0.7 - 900.0)	32.5 (1.1 - 420.0)	22.5 (1.2 - 230.0)	24.40 (0.0 - 285.0)	21.75 (0.3 - 144.0)
CA-125 (U/mL) ^a	243.60 (5.8 - 7809.8)	198.50 (3.0 - 1,8801.0)	178.00 (3.0 - 2,9330.0)	470.00 (7.0 - 14,513.0)	338.50 (2.0 - 17,374.0)	164.50 (20.0 - 14012.0)	290.25 (7.0 - 46594.0)	680.00 (7.0 - 31990.0)
腹水, n (%)								
有	9 (12.2)	77 (32.2)	65 (27.7)	38 (35.2)	38 (35.2)	^{-f}	38 (31.1) ^d	23 (37.1) ^d
無	65 (87.8)	162 (67.8)	168 (71.5)	70 (64.8)	69 (63.9)	^{-f}	^{-f}	^{-f}
データ無し	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.9)	^{-f}	^{-f}	^{-f}
bulky disease, n (%)								
有	17 (23.0)	108 (45.2)	105 (44.7)	61 (56.5)	56 (51.9)	^{-f}	^{-f}	^{-f}
無	57 (77.0) ^e	131 (54.8)	130 (55.3)	47 (43.5)	52 (48.1)	^{-f}	^{-f}	^{-f}
腫瘍の組織型, n (%)								
漿液性	49 (66.2)	145 (60.7)	130 (55.3)	29 (26.9)	24 (22.2)	23 (65.7)	78 (63.9)	35 (56.5)
粘液性	1 (1.4)	6 (2.5)	9 (3.8)	0	1 (0.9)	1 (2.9)	5 (4.1)	1 (1.6)
類内膜	8 (10.8)	11 (4.6)	15 (6.4)	0	0	2 (5.7)	11 (9.0)	2 (3.2)
明細胞	8 (10.8)	9 (3.8)	10 (4.3)	0	0	0	3 (2.5)	2 (3.2)
その他	8 (10.8)	68 (28.5)	71 (30.2)	79 (73.1)	83 (76.9)	9 (25.7)	25 (20.5)	22 (35.5)
腫瘍の分化度, n (%)								
高分化型	5 (6.8)	4 (1.7)	3 (1.3)	0	0	1 (2.9)	2 (1.6)	2 (3.2)
中分化型	8 (10.8)	16 (6.7)	13 (5.5)	1 (0.9)	6 (5.6)	3 (8.6)	7 (5.7)	11 (17.7)
低分化型	19 (25.7)	53 (22.2)	72 (30.6)	12 (11.1)	13 (12.0)	15 (42.9)	30 (24.6)	21 (33.9)
分化型不明	42 (56.8)	125 (52.3)	110 (46.8)	28 (25.9)	24 (22.2)	16 (45.7)	82 (67.2)	28 (45.2)
明記されず	0	41 (17.2)	37 (15.7)	67 (62.0)	65 (60.2)	0	1 (0.8)	0
初回診断時の FIGO 分類, n (%)								
I 期	7 (9.5)	11 (4.6)	15 (6.4)	10 (9.3)	10 (9.3)	1 (2.9)	7 (5.7)	6 (9.7)
II 期	1 (1.4)	13 (5.4)	8 (3.4)	11 (10.2)	8 (7.4)	3 (8.6)	8 (6.6)	2 (3.2)
III 期	50 (67.6)	175 (73.2)	164 (69.8)	64 (59.3)	77 (71.3)	21 (60.0)	82 (67.2)	44 (71.0)
IV 期	16 (21.6)	40 (16.7)	48 (20.4)	22 (20.4)	13 (12.0)	10 (28.6)	25 (20.5)	9 (14.5)
分類なし	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.6)

^a ベースライン時の中央値 (範囲)^b JNS002-JPN-02 試験に関しては ECOG P.S., その他治験に関しては Karnofsky P.S.^c JNS002-JPN-02 試験に関しては標的病変を有していた 72 例に対する標的病変の長径和 (mm) の中央値 (範囲)^d 腹水転移が認められた被験者, ^e 標的病変が 5 cm 未満であった被験者数 (標的病変「無」の被験者を含む), ^f 未集計若しくは未解析

表 2.7.3.3.1-2. 前化学療法の内容及び薬剤反応特性

	JNS002-JPN-02 試験 n=74	30-49 試験		30-57 試験		30-22 試験 ITT (n=35)	30-47 試験 ITT (n=122)	30-47E 試験 ITT (n=62)
		JNS002 群	トポテカン群	JNS002 群	パクリタキセル群			
		ITT (n=239)	ITT (n=235)	ITT (n=108)	ITT (n=108)			
前化学療法のレジメン数, n (%)								
1	23 (31.1)	239 (100.0)	235 (100.0)	108 (100.0)	108 (100.0)	8 (22.9)	13 (10.7)	10 (16.1)
2	50 (67.6)	0	0	0	0	14 (40.0)	63 (51.6)	41 (66.1)
3 以上	1 (1.4)	0	0	0	0	13 (37.1)	46 (37.7)	11 (17.7)
前化学療法の種類, n (%)								
白金製剤とタキサン系薬剤の併用	- ^d	176(73.6)	170 (72.3)	- ^d	- ^d	35 (100.0)	122 (100.0)	62 (100.0)
白金製剤と非タキサン系薬剤の併用	- ^d	6 (2.5)	13 (5.5)	- ^d	- ^d	0	0	0
白金製剤のみ	- ^d	57(23.8)	52 (22.1)	- ^d	- ^d	0	0	0
前化学療法の白金製剤療法の種類, n (%)								
カルボプラチンのみ	- ^d	145 (60.7)	145 (61.7)	63 (58.3)	58 (53.7)	- ^d	- ^d	- ^d
シスプラチンのみ	- ^d	68 (28.5)	61 (26.0)	35 (32.4)	39 (36.1)	- ^d	- ^d	- ^d
両方	- ^d	26 (10.9)	29 (12.3)	10 (9.3)	10 (9.3)	- ^d	- ^d	- ^d
どちらも無し	- ^d	0	0	0	1 (0.9)	- ^d	- ^d	- ^d
前化学療法のアントラサイクリン系薬剤の治療歴, n (%)								
有	3 (4.1)	11 (4.6)	19 (8.1)	10 (9.3)	15 (13.9)	- ^d	- ^d	- ^d
無	71 (95.9)	228 (95.4)	216 (91.9)	98 (90.7)	93 (86.1)	- ^d	- ^d	- ^d
化学療法無治療期間 (月) ^a	4.9 (0.9 - 93.1)	7.0 (0.9 - 82.1)	6.7 (0.5 - 109.6)	6.6 (1.0 - 69.4)	6.7 (0.9 - 109.1)	2.10 (0.5 - 15.6)	1.50 (0.60 - 18.9)	2.60 (0.7 - 15.2)
白金製剤無治療期間 (月) ^a	8.8 (0.9 - 93.1)	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	7.6 (0.6 - 63.1)	7.6 (0.7 - 31.2)
白金製剤感受性, n (%) ^b								
高い	11 (14.9)	109 (45.6)	110 (46.8)	44 (40.7)	41 (38.0)	- ^d	- ^d	- ^d
低い	63 (85.1)	130 (54.4)	125 (53.2)	64 (59.3)	67 (62.0)	28 (80.0) ^c	117 (95.9) ^c	43 (69.4) ^c
白金製剤感受性/ bulky disease, n (%)								
低い / 有	- ^d	64 (26.8)	60 (25.5)	37 (34.3)	36 (33.3)	- ^d	- ^d	- ^d
低い / 無	- ^d	66 (27.6)	65 (27.7)	27 (25.0)	31 (28.7)	- ^d	- ^d	- ^d
高い / 有	- ^d	44 (18.4)	45 (19.1)	24 (22.2)	20 (18.5)	- ^d	- ^d	- ^d
高い / 無	- ^d	65 (27.2)	65 (27.7)	20 (18.5)	21 (19.4)	- ^d	- ^d	- ^d

^a ベースライン時の中央値 (範囲) , 1 ヶ月=30 日^b 各治験における Platinum sensitive 群を「高い」とし, Platinum resistant 群若しくは Platinum refractory 群を「低い」とした。^c 30-22 試験に関しては Double refractory 集団, 30-47 試験及び 30-47E 試験に関しては Combined refractory 集団の割合を示した。^d 未集計若しくは未解析

表 2.7.3.3.1-3. 中止理由の内訳

	JNS002-JPN-02	30-49 試験		30-57 試験		30-22 試験	30-47 試験	30-47E 試験
	試験 ^a	JNS002 群	トポテカン群	JNS002 群	パクリタキセル群			
	n=74	ITT (n=239)	ITT (n=235)	ITT (n=108)	ITT (n=108)	ITT (n=35)	ITT (n=122)	ITT (n=62)
中止例数, n (%) ^b	74 (100.0)	238 (99.6)	234 (99.6)	108 (100.0)	108 (100.0)	35 (100.0)	119 (97.5)	62 (100.0)
中止理由								
治験の完了	- ^d	36 (15.1)	39 (16.6)	26 (24.1)	53 (49.1)	1 (2.9)	14 (11.5)	8 (12.9)
疾患進行	35 (47.3)	114 (47.7)	111 (47.2)	42 (38.9)	30 (27.8)	27 (77.1)	52 (42.6)	39 (62.9)
死亡	0	15 (6.3)	18 (7.7)	12 (11.1)	5 (4.6)	- ^d	11 (9.0)	3 (4.8)
有害事象	20 (27.0)	39 (16.3)	29 (12.3)	18 (16.7)	7 (6.5)	7 (20.0)	19 (15.6)	8 (12.9)
その他 ^c	- ^d	34 (14.2)	37 (15.7)	10 (9.3)	13 (12.0)	- ^d	23 (18.9)	4 (6.5)

^a JNS002-JPN-02 試験の中止理由に関しては、疾患進行、死亡及び有害事象による中止例数のみを示した。

^b データ固定時に治験中止・完了していた例数

^c 治験の完了、疾患進行、死亡、有害事象以外を「その他」として示した。

^d 未集計若しくは未解析

表 2.7.3.3.1-4. 曝露の状況

19	JNS002-JPN-02	30-49 試験		30-57 試験		30-22 試験	30-47 試験	30-47E 試験
	試験	JNS002 群	トポテカン群	JNS002 群	パクリタキセル群			
	n=74	ITT (n=239)	ITT (n=235)	ITT (n=108)	ITT (n=108)	ITT (n=35)	ITT (n=122)	ITT (n=62)
累積投与量, mg/m ²								
平均値±標準偏差	213.74±139.49	231.49±166.804	39.20±29.624	205.56±121.998	999.89±392.622	366.0±289.36	202.85±155.543	149.48±104.991
中央値	194.48	200.0	36.22	199.99	1,049.8	250.0	150.00	100.36
範囲	0.3 - 509.2	47.3 - 1,400.6	3.0 - 277.4	49.0 - 800.0	175.0 - 2,221.1	50.0 - 1049.8	50.0 - 859.6	48.8 - 516.5
Dose Intensity, mg/m ² /週 ^a								
n	60	212	211	92	104	- ^c	102	47
平均値±標準偏差	10.71±1.14	10.83±1.388	1.95±0.373	11.09±1.261	52.74±4.787	- ^c	11.09±1.351	11.37±1.277
中央値	10.79	11.29	2.04	11.67	54.69	- ^c	11.67	11.93
範囲	7.9 - 12.5	6.3 - 12.9	1.0 - 2.8	6.6 - 12.5	31.4 - 57.4	- ^c	7.1 - 13.2	7.2 - 12.8
投与日数 ^b								
平均値±標準偏差	114.6±98.3	121.3±114.17	117.5±99.51	98.7±77.05	106.2±50.13	236.6±249.85	99.2±101.34	62.3±67.78
中央値	95.5	98.0	104.0	85.0	106.0	151.0	57.0	29.5
範囲	1 - 351	1 - 785	2 - 789	1 - 448	1 - 260	1.0 - 897.0	1 - 470	1 - 353

^a Dose Intensity = 平均投与量/平均投与間隔 (週) ; Dose Intensity の算出には、投与を 2 回以上受けた被験者のみを含めるものとした。

^b 投与日数 = (最終投与日 - 初回投与日) + 1

^c 未集計若しくは未解析

表 2.7.3.3.2-1. 抗腫瘍効果

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験		30-57 試験		30-22 試験	30-47 試験	30-47E 試験
		JNS002 群	トポテカン群	JNS002 群	パクリタキセル群			
		ITT (n=239)	ITT (n=235)	ITT (n=108)	ITT (n=108)			
奏効例 n (%)	16 (21.9)	47 (19.7)	40 (17.0)	- ^b	- ^b	7 (20.0)	16 (13.1)	4 (6.5)
奏効率の 95%CI	13.1 - 33.1	14.6 - 24.7	12.2 - 21.8	- ^b	- ^b	7 - 33	7.1 - 19.1	0.3 - 12.6
CR	2 (2.7)	9 (3.8)	11 (4.7)	- ^b	- ^b	1 (2.9)	1 (0.8)	0
PR	14 (19.2)	38 (15.9)	29 (12.3)	- ^b	- ^b	6 (17.1)	15 (12.3)	4 (6.5)
疾患進行抑制例 n (%)	44 (60.3)	136 (56.9)	156 (66.4)	- ^b	- ^b	20 (57.1)	67 (54.9)	25 (40.3)
CR 未確定例 ^a	- ^b	1 (0.4)	3 (1.3)	- ^b	- ^b	0	0	0
PR 未確定例 ^a	- ^b	11 (4.6)	18 (7.7)	- ^b	- ^b	2 (5.7)	1 (0.8)	5 (8.1)
SD	28 (38.4)	77 (32.2)	95 (40.4)	- ^b	- ^b	11 (31.4)	50 (41.0)	16 (25.8)
PD	27 (37.0)	82 (34.3)	57 (24.3)	- ^b	- ^b	14 (40.0)	33 (27.0)	22 (35.5)
NE	2 (2.7)	21 (8.8)	22 (9.4)	- ^b	- ^b	1 (2.9)	22 (18.0)	15 (24.2)

^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

^b 未集計若しくは未解析

表 2.7.3.3.2-2. 奏効までの期間及び奏効期間

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験		30-57 試験		30-22 試験	30-47 試験	30-47E 試験
		JNS002 群	トポテカン群	JNS002 群	パクリタキセル群			
		n=47	n=40	ITT (n=108)	ITT (n=108)			
奏効までの期間 (日) ^a	54.0 (20 - 162)	56.7(28.0 - 198.8)	56.7 (39.2 - 308.7)	- ^b	- ^b	167 (88 - 203)	106 (23 - 230)	57 (53 - 120)
奏効期間 (日) ^a	149.0 (56 - 309)	210.7 (35.0+ - 651.7)	179.9 (49.0+ - 657.3+)	- ^b	- ^b	427.0 (133 - 469)	285 (45+ - 338)	124 (114+ - 280)
観察打ち切り率 (%)	68.8	55.3	62.5	- ^b	- ^b	14.3	56.3	50.0

^a 中央値 (範囲)

^b 未集計若しくは未解析

+ : 観察の打ち切り

表 2.7.3.3.2-3. TTP, PFS 及び OS

	JNS002-JPN-02	30-49 試験		30-57 試験		30-22 試験	30-47 試験	30-47E 試験
	試験	JNS002 群	トポテカン群	JNS002 群	パクリタキセル群			
	FAS (n=73) ^a	ITT (n=239)	ITT (n=235)	ITT (n=108)	ITT (n=108)	ITT (n=35)	ITT (n=122)	ITT (n=62)
TTP (日) ^b	166.0 (14 - 358)	126.0 (9.1 - 748.3) ^c	128.1 (9.8 - 788.9+) ^c	- ^h	- ^h	172.0 (15 - 789+)	142 (5 - 528+)	81 (1+ - 399)
観察打ち切り率 (%)	42.3	34.3	34.9	- ^h	- ^h	5.7	41.8	41.9
PFS (日) ^b	- ^h	112.7 (9.1 - 1136.8+) ^d	118.3 (2.8 - 1250.2) ^d	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h
観察打ち切り率 (%)	- ^h	2.9	3.0	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h	- ^h
OS (日) ^b	- (48 - 533) ^g	438.9 (11.9 - 1808.1) ^e	417.9 (11.2 - 1729.7+) ^e	326.2 (16.1 - 1845.9+) ^f	394.1 (9.8 - 1479.8+) ^f	376 (44 - 1583+)	314 (8 - 824+)	176 (1+ - 531)
観察打ち切り率 (%)	83.6	16.7	8.9	7.4	6.5	5.7	38.5	24.2

^a TTP は算出できない 2 例を除き 71 例を母数とした。

^b 中央値 (範囲)

^c P 値 : 0.651, HR (95 % CI) : 1.053 (0.841 - 1.319)

^d P 値 : 0.241, HR (95 % CI) : 1.118 (0.928 - 1.347)

^e P 値 : 0.050, HR (95 % CI) : 1.216 (1.000 - 1.478)

^f P 値 : 0.618, HR (95 % CI) : 0.931 (0.702 - 1.234)

^g 中央値は推定できず

^h 未集計若しくは未解析

+ : 観察の打ち切り

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 抗腫瘍効果

表 2.7.3.3.2-1.に、各治験で得られた抗腫瘍効果を示した。再発卵巢癌患者に対する本剤投与時の奏効率は 6.5 - 21.9 %、疾患進行抑制率（抗腫瘍効果が CR, PR, CR 未確定例, PR 未確定例, SD のいずれかに該当する被験者の割合）は 40.3 - 60.3 %と良好であった。30-47E 試験においては、他の治験に比し、奏効率が低い結果であったが、ベースライン時の CA-125 の中央値が顕著に高く、原疾患の進行度が影響していた可能性が考えられた。なお、実薬対照（トポテカン）を用いた 30-49 試験においては、両群に差は認められなかった（P 値：0.402）。

2.7.3.3.2.2 奏効までの期間及び奏効期間

表 2.7.3.3.2-2.に、各治験で得られた奏効までの期間及び奏効期間を示した。奏効までの期間の中央値は 54.0 - 167 日であった。各治験ともに得られた結果の範囲は広く、比較的、被験者間の差が生じ易い可能性が考えられた。奏効期間の中央値は 124 - 427 日であった。ただし、30-22 試験を除き、すべての治験で観察打ち切り率が 50%以上であったことから、治験間における奏効期間の比較検討は困難と考えられる。なお、実薬対照（トポテカン）を用いた 30-49 試験において、両群は同程度の結果であった。

2.7.3.3.2.3 TTP, PFS 及び OS

表 2.7.3.3.2-3.に、各治験で得られた TTP, PFS 及び OS を示した。TTP 及び OS の中央値は、それぞれ 81.0 - 183.0 日, 176 - 438.9 日であった。30-49 試験において、実薬対照のトポテカンに比し、本剤の OS において有意な延長が認められた（ $p=0.05$ ）。

実薬対照試験の 2 つの外国臨床第Ⅲ相試験（30-49 試験及び 30-57 試験）で得られた生存率及び生存期間 Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 2.7.3.3.2-4., 表 2.7.3.3.2-5., 図 2.7.3.3.2-1.及び図 2.7.3.3.2-2.に示す。30-49 試験において、実薬対照（トポテカン）に比し本剤の生存率は、2 年及び 3 年生存率で良好であった。

表 2.7.3.3.2-4. 生存率（30-49 試験）

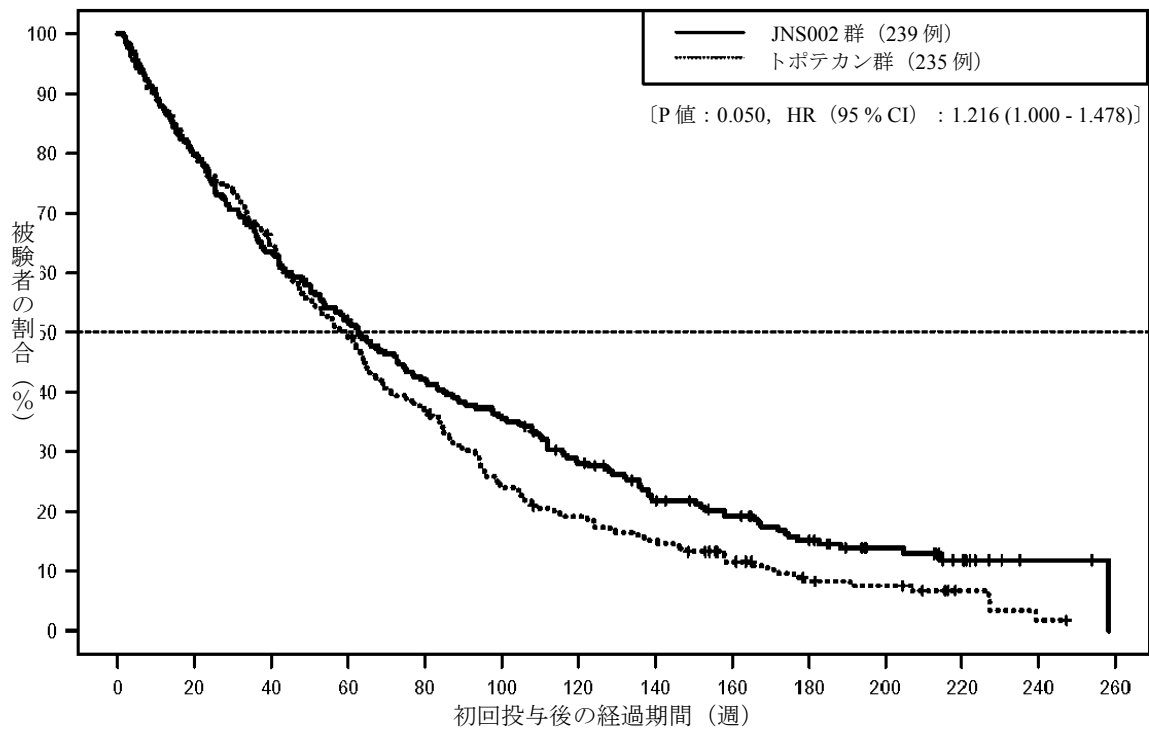
JNS002 群(n = 239)						トポテカン群(n = 235)				
生存	死亡	観察打ち切り例	生存率(%)	95% CI		生存	死亡	観察打ち切り例	生存率(%)	95% CI
1 年	132	104	3	56.3	50.0 - 62.6	126	108	1	54.0	47.6 - 60.3
2 年	80	154	5	34.7	28.6 - 40.8	54	178	3	23.6	18.1 - 29.1
3 年	38	185	16	20.2	14.9 - 25.5	24	201	10	13.2	8.8 - 17.7

1 年 = 365 日間, 2 年 = 731 日間, 3 年 = 1,096 日間

表 2.7.3.3.2-5. 生存率（30-57 試験）

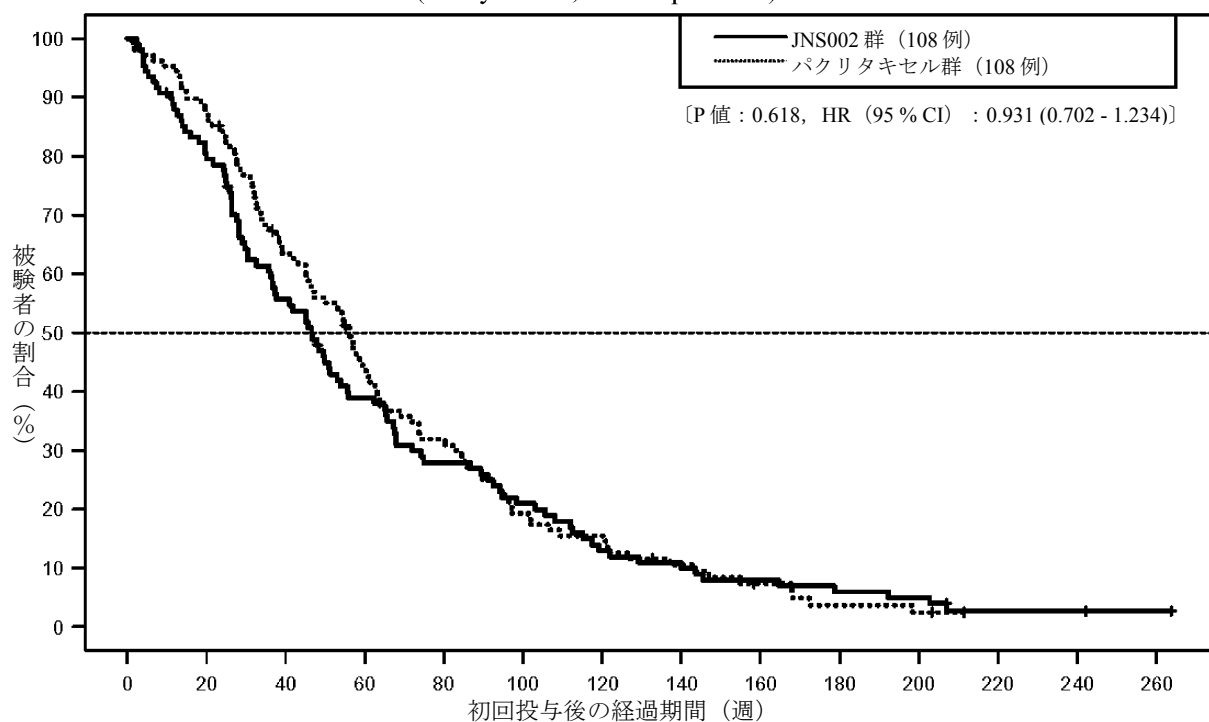
JNS002 群(n = 108)						パクリタキセル群(n = 108)				
	生存	死亡	観察打ち 切り例	生存率(%)	95% CI	生存	死亡	観察打ち 切り例	生存率(%)	95% CI
1 年	43	60	5	42.9	33.4 - 52.4	58	48	2	55.1	45.6 - 64.5
2 年	20	83	5	20.0	12.2 - 27.7	18	87	3	17.4	10.1 - 24.7
3 年	8	95	5	8.0	2.7 - 13.3	7	97	4	7.4	2.3 - 12.5

1 年 = 365 日間, 2 年 = 731 日間, 3 年 = 1,096 日間



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 2.7.3.3.2-1. 生存期間 Kaplan-Meier 曲線 (30-49 試験)



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 2.7.3.3.2-2. 生存期間 Kaplan-Meier 曲線 (30-57 試験)

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 白金製剤に感受性が高い患者集団

白金製剤に感受性が高い患者集団に対する本剤の有効性を検討するため、JNS002-JPN-02 試験、30-49 試験及び 30-57 試験について部分集団の解析を行った。部分集団の定義を表 2.7.3.3.3.1-1. に示す。

表 2.7.3.3.3.1-1. 白金製剤に感受性が高い患者集団の定義

治験	定義
JNS002-JPN-02 試験	Platinum sensitive 群：1 次化学療法として白金製剤を含む化学療法が施行され、白金製剤の投与終了後、6 ヶ月以上 12 ヶ月以内に進行し、本治験に登録された被験者。
30-49 試験及び 30-57 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。

(1) 抗腫瘍効果

表 2.7.3.3.3.1-2. に、各治験で得られた抗腫瘍効果を示した。JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験の奏効率は 27.3 % 及び 29.4 % であり、全例（JNS002-JPN-02 試験における FAS、30-49 試験における ITT 集団）の結果に比し、高い結果が得られた。なお、実薬対照（トポテカン）を用いた 30-49 試験において、両群に有意な差は認められなかった（P 値：0.857）。

表 2.7.3.3.3.1-2. 抗腫瘍効果（白金製剤に感受性が高い患者集団）

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
	n = 11	JNS002 群 n = 109	トポテカン群 n = 110
奏効例 n (%)	3 (27.3)	32 (29.4)	31 (28.2)
奏効率の 95 % CI	6.0 - 61.0	20.8 - 37.9	19.8 - 36.6
CR	0	8 (7.3)	9 (8.2)
PR	3 (27.3)	24 (22.0)	22 (20.0)
疾患進行抑制例 n (%)	6 (54.5)	80 (73.4)	84 (76.4)
CR 未確定例 ^a	- ^b	0	2 (1.8)
PR 未確定例 ^a	- ^b	8 (7.3)	9 (8.2)
SD	3 (27.3)	40 (36.7)	42 (38.2)
PD	4 (36.4)	24 (22.0)	19 (17.3)
NE	1 (9.1)	5 (4.6)	7 (6.4)

^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

^b 未集計若しくは未解析

(2) 有効性に関する期間解析

表 2.7.3.3.3.1-3. に、各治験で得られた奏効までの期間及び奏効期間を示した。JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験の奏効までの期間の中央値は 56.0 日及び 63.0 日であり、全例（JNS002-JPN-02 試験における FAS、30-49 試験における ITT 集団）の結果と大きな差異は認められなかった。30-49 試験で得られた奏効期間の中央値は、本剤及び実薬対照（トポテカン）でそれぞれ 210.7 日及び 179.9 日であり、両群は同程度の結果であった。

表 2.7.3.3.3.1-3. 奏効までの期間及び奏効期間（白金製剤に感受性が高い患者集団）

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
	n = 3	JNS002 群 n = 32	トポテカン群 n = 31
奏効までの期間(日) ^a	56.0 (54 - 59)	63.0 (28.7 - 163.1)	56.7 (39.9 - 308.7)
奏効期間(日) ^a	- (92 - 159) ^b	210.7 (35.0+ - 651.7)	179.9 (49.0+ - 385.7+)
観察打ち切り率(%)	66.7	56.3	64.5

^a中央値（範囲）^b中央値推定できず

+：観察の打ち切り

表 2.7.3.3.3.1-4.に、各試験で得られた TTP、PFS 及び OS を示した。JNS002-JPN-02 試験の TTP の中央値は、159.0 日であった。30-49 試験の TTP 及び PFS の中央値は 203.7 日及び 191.1 日であり、ITT 集団の結果に比し、良好な結果であった。30-49 試験で得られた OS の中央値は、本剤及び実薬対照（トポテカン）でそれぞれ 755.3 日及び 490.7 日であり、本剤の OS が有意に延長された（P 値：0.017）。また、30-57 試験で得られた OS の中央値は、本剤及び実薬対照（パクリタキセル）でそれぞれ 457.8 日及び 399.0 日であり、両群で差は認められなかった。30-49 試験及び 30-57 試験で得られた生存率及び生存期間 Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 2.7.3.3.3.1-5., 表 2.7.3.3.3.1-6., 図 2.7.3.3.3.1-1.及び図 2.7.3.3.3.1-2.に示す。30-49 試験において、実薬対照（トポテカン）に比し本剤の生存率は、早期から良好であった。

表 2.7.3.3.3.1-4. TTP、PFS 及び OS（白金製剤に感受性が高い患者集団）

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験		30-57 試験	
	n = 11 ^a	JNS002 群 n = 109	トポテカン群 n = 110	JNS002 群 N = 44	パクリタキセル群 n = 41
TTP(日) ^b	159.0 (16 - 217)	203.7 (21.0+ - 748.3) ^c	186.9 (11.2 - 441.7+) ^c	- ^h	- ^h
観察打ち切り率(%)	40.0	45.9	44.5	- ^h	- ^h
PFS(日) ^b	- ^h	191.1 (16.8 - 1063.3) ^d	158.9 (2.8 - 1091.3+) ^d	- ^h	- ^h
観察打ち切り率(%)	- ^h	2.8	1.8	- ^h	- ^h
OS(日) ^b	- ^h	755.3 (84 - 393) ^e	490.7 (11.2 - 1729.7+) ^e	457.8 (27.3 - 1845.9+) ^f	399.0 (9.8 - 1206.1) ^f
観察打ち切り率(%)	81.8	22.0	10.9	13.6	7.3

^aTTP は算出できない 1 例を除き 10 例を母数とした。^b中央値(範囲)^cP 値：0.337, HR (95 % CI)：1.195 (0.831 - 1.717), ^dP 値：0.072, HR (95 % CI)：1.287 (0.977 - 1.694)^eP 値：0.017, HR (95 % CI)：1.432 (1.066 - 1.923), ^fP 値：0.833, HR (95 % CI)：1.051 (0.663 - 1.667)^g中央値推定できず, ^h未集計若しくは未解析

+：観察の打ち切り

表 2.7.3.3.3.1-5. 生存率（30-49 試験）

JNS002 群(n = 109)						トポテカン群(n = 110)				
生存	死亡	観察打ち切り例	生存率(%)	95% CI		生存	死亡	観察打ち切り例	生存率(%)	95% CI
1 年	79	28	2	74.1	65.8 - 82.4	72	37	1	66.2	57.4 - 75.1
2 年	53	52	4	51.2	41.6 - 60.7	33	75	2	31.0	22.2 - 39.7
3 年	26	75	8	28.4	19.6 - 37.1	16	89	5	17.5	10.2 - 24.7

1 年 = 365 日間, 2 年 = 731 日間, 3 年 = 1,096 日間

表 2.7.3.3.3.1-6. 生存率（30-57 試験）

JNS002 群(n = 44)						パクリタキセル群(n = 41)				
生存	死亡	観察打ち切り例	生存率(%)	95% CI		生存	死亡	観察打ち切り例	生存率(%)	95% CI
1 年	20	19	5	53.3	37.9 - 68.8	25	15	1	62.9	48.0 - 77.8
2 年	10	29	5	26.7	12.7 - 40.7	9	30	2	23.7	10.3 - 37.2
3 年	4	35	5	10.7	0.8 - 20.5	2	37	2	5.3	0.0 - 12.4

1 年 = 365 日間, 2 年 = 731 日間, 3 年 = 1,096 日間

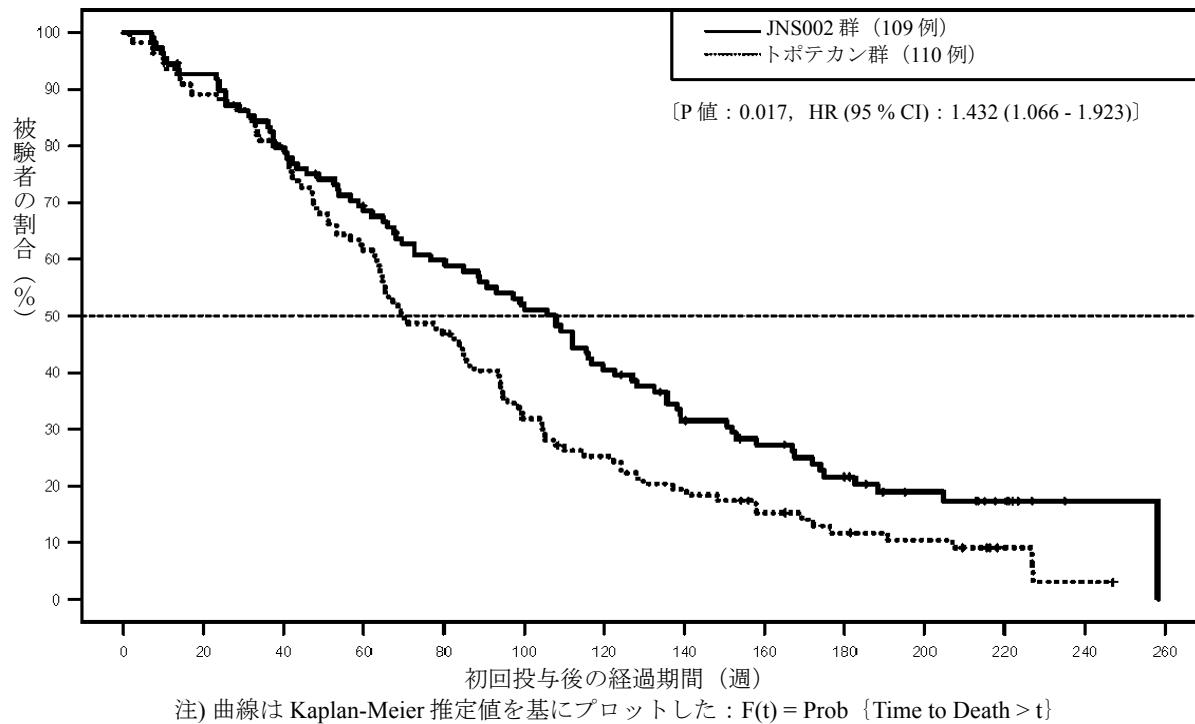


図 2.7.3.3.1-1. 生存期間 Kaplan-Meier 曲線 (30-49 試験)

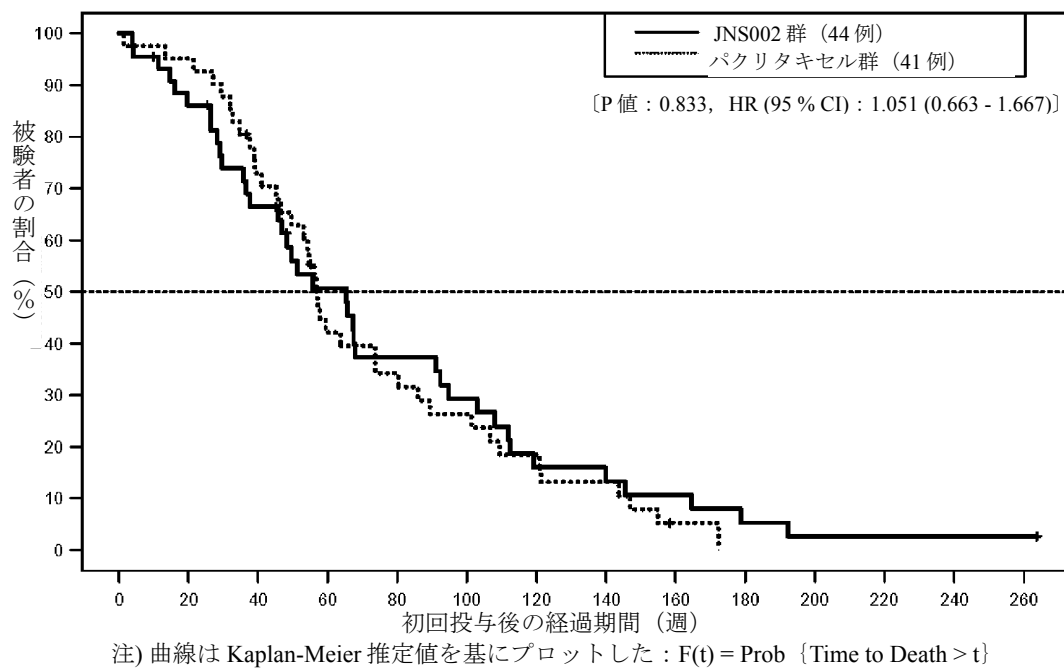


図 2.7.3.3.1-2. 生存期間 Kaplan-Meier 曲線 (30-57 試験)

(3) 30-49 試験 追加解析

30-49 試験において、JNS002-JPN-02 試験で対象患者から除外された「初回の白金製剤を基本とした化学療法後（化学療法の最終投与日）から進行までの期間が 12 ヶ月以上の被験者」が治験に組み入れられている。進行までの期間が比較的長い患者集団の影響を検討するため、30-49 試験において「前化学療法の最終投与から JNS002 初回投与日までの期間が、6 ヶ月以上 12 ヶ月以内の被験者（47 例）」の有効性追加解析を行った。

追加解析の結果、ITT 集団（47 例）における奏効率は 34.0 % (16 例/47 例)、奏効率の 95 % CI は 20.5 - 47.6 %であった。また、奏効例 16 例における奏効までの期間及び奏効期間の中央値は、それぞれ 98.7 日(42.0 - 163.1 日)、156.1 日(60.2+ - 651.7 日)であった。TTP, PFS, OS の中央値は、それぞれ 203.7 日(39.2 - 748.3 日)、203.7 日(39.2 - 882.0 日)、755.3 日(70.7 - 1645.0+日)であった。表 2.7.3.3.3.1-2.～表 2.7.3.3.3.1-4.に示した 30-49 試験における白金製剤に感受性が高い患者集団の結果と追加解析結果には、大きな差はないものと考えられた。

なお、JNS002-JPN-02 試験における Platinum sensitive 群の奏効率は、表 2.7.3.3.3.1-2.に示すとおり、27.3 % (3 例/11 例)、奏効率の 95 % CI は 6.0 - 61.0 %であり、当該追加解析結果とも大きな差はなかった。

追加解析報告書を M5.3.5.4.1 に添付する。

2.7.3.3.3.2 白金製剤に感受性が低い患者集団

白金製剤に感受性が低い患者集団に対する本剤の有効性を検討するため、JNS002-JPN-02 試験、30-49 試験及び 30-57 試験について部分集団の解析を行った。部分集団の定義を表 2.7.3.3.3.2-1.に示す。

表 2.7.3.3.3.2-1.白金製剤に感受性が低い患者集団の定義

治験	定義
JNS002-JPN-02 試験	Platinum resistant 群：1 次化学療法として白金製剤を含む化学療法が施行され、白金製剤の投与終了後、6 ヶ月未満に進行するか、1 次化学療法施行中に進行し、本治験に登録された被験者（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被験者。
30-49 試験及び 30-57 試験	Platinum refractory 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 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。

(1) 抗腫瘍効果

表 2.7.3.3.3.2-2.に、各治験で得られた抗腫瘍効果を示した。JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験の奏効率は 21.0 %及び 11.5 %であり、奏効率の 95 % CI 下限は両群ともに 5 %を上回っていた。なお、実薬対照（トポテカン）を用いた 30-49 試験において、両群に差は認められなかった（P 値：0.231）。

表 2.7.3.3.3.2-2. 抗腫瘍効果（白金製剤に感受性が低い患者集団）

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
	n = 62	JNS002 群 n = 130	トポテカン群 n = 125
奏効例 n (%)	13 (21.0)	15 (11.5)	9 (7.2)
奏効率の 95 % CI	11.7 - 33.2	6.0 - 17.0	2.7 - 11.7
CR	2 (3.2)	1 (0.8)	2 (1.6)
PR	11 (17.7)	14 (10.8)	7 (5.6)
疾患進行抑制例 n (%)	38 (61.3)	56 (43.1)	72 (57.6)
CR 未確定例 ^a	- ^b	1 (0.8)	1 (0.8)
PR 未確定例 ^a	- ^b	3 (2.3)	9 (7.2)
SD	25 (40.3)	37 (28.5)	53 (42.4)
PD	23 (37.1)	58 (44.6)	38 (30.4)
NE	1 (1.6)	16 (12.3)	15 (12.0)

^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

^b 未集計若しくは未解析

(2) 有効性に関する期間解析

表 2.7.3.3.3.2-3.に、各治験で得られた奏効までの期間及び奏効期間を示した。JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験の奏効までの期間の中央値は 52.0 日及び 56.0 日であり、全例（FAS 若しくは ITT 集団）の結果と大きな差異は認められなかった。30-49 試験で得られた奏効期間の中央値は、本剤及び実薬対照（トポテカン）でそれぞれ 161.7 日及び 261.8 日であり、両群は同程度の結果であった。

表 2.7.3.3.2-3. 奏効までの期間及び奏効期間（白金製剤に感受性が低い患者集団）

	JNS002-JPN-02 試験	30-49 試験	
	n = 13	JNS002 群 n = 15	トポテカン群 n = 9
奏効までの期間(日) ^a	52.0 (20 - 162)	56.0 (28.0 - 198.8)	56.7 (39.2 - 158.9)
奏効期間(日) ^a	149.0 (56 - 309)	161.7 (41.3 - 249.9+)	261.8 (63.0+ - 657.3+)
観察打ち切り率(%)	69.2	53.3	55.6

^a中央値（範囲）

+：観察の打ち切り

表 2.7.3.3.2-4. に、各治験で得られた TTP、PFS 及び OS を示した。JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験の TTP の中央値はそれぞれ 168.0 日及び 63.0 日であった。30-49 試験で得られた OS の中央値は、本剤及び実薬対照（トポテカン）でそれぞれ 268.1 日及び 294.7 日であり、両群に差は認められなかった。また、30-57 試験で得られた OS の中央値は、本剤及び実薬対照（パクリタキセル）でそれぞれ 256.9 日及び 380.1 日であり、両群に差は認められなかった。30-49 試験及び 30-57 試験で得られた生存率及び生存期間 Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ表 2.7.3.3.2-5.、表 2.7.3.3.2-6.、図 2.7.3.3.2-1. 及び図 2.7.3.3.2-2. に示す。両治験ともに、両群は同程度の結果であった。

表 2.7.3.3.2-4. TTP、PFS 及び OS（白金製剤に感受性が低い患者集団）

	JNS002-JPN-02 試験 n = 62 ^a	30-49 試験		30-57 試験	
		JNS002 群 n = 130	トポテカン群 n = 125	JNS002 群 n = 64	パクリタキセル群 n = 67
TTP(日) ^b	168.0 (14 - 358)	63.0 (9.1 - 396.2+) ^c	102.2 (9.8 - 788.9+) ^c	- ^h	- ^h
観察打ち切り率(%)	42.6	24.6	26.4	- ^h	- ^h
PFS(日) ^b	- ^h	63.7 (9.1 - 1136.8+) ^d	95.2 (9.8 - 1250.2) ^d	- ^h	- ^h
観察打ち切り率(%)	- ^h	3.1	4.0	- ^h	- ^h
OS(日) ^b	- (48 - 533) ^g	268.1 (11.9 - 1777.3+) ^e	294.7 (11.2 - 1675.1) ^e	256.9 (16.1 - 1694.7+) ^f	380.1 (11.9 - 1479.8+) ^f
観察打ち切り率(%)	83.9	12.3	7.2	3.1	6.0

^aTTP は算出できない 1 例を除き 61 例を母数とした。^b中央値(範囲)^cP 値：0.855, HR (95 % CI)：0.974 (0.731 - 1.297), ^dP 値：0.952, HR (95 % CI)：0.992 (0.770 - 1.279)^eP 値：0.618, HR (95 % CI)：1.069 (0.823 - 1.387), ^fP 値：0.427, HR (95 % CI)：0.865 (0.605 - 1.237)^g中央値推定できず, ^h未集計若しくは未解析

+：観察の打ち切り

表 2.7.3.3.2-5. 生存率（30-49 試験）

JNS002 群(n = 130)						トポテカン群(n = 125)				
生存	死亡	観察打ち切り例	生存率(%)	95% CI		生存	死亡	観察打ち切り例	生存率(%)	95% CI
1 年	53	76	1	41.5	32.8 - 50.1	54	71	0	43.2	34.5 - 51.9
2 年	27	102	1	21.1	14.1 - 28.2	21	103	1	17.2	10.5 - 23.8
3 年	12	110	8	13.8	7.6 - 20.0	8	112	5	9.5	4.2 - 14.7

1 年 = 365 日間, 2 年 = 731 日間, 3 年 = 1,096 日間

表 2.7.3.3.2-6. 生存率（30-57 試験）

JNS002 群(n = 64)						パクリタキセル群(n = 67)				
	生存	死亡	観察打ち 切り例	生存率(%)	95% CI	生存	死亡	観察打ち 切り例	生存率(%)	95% CI
1 年	23	41	0	35.9	24.2 - 47.7	33	33	1	50.2	38.1 - 62.2
2 年	10	54	0	15.6	6.7 - 24.5	9	57	1	13.7	5.4 - 22.0
3 年	4	60	0	6.3	0.3 - 12.2	5	60	2	8.9	1.9 - 15.8

1 年 = 365 日間, 2 年 = 731 日間, 3 年 = 1,096 日間

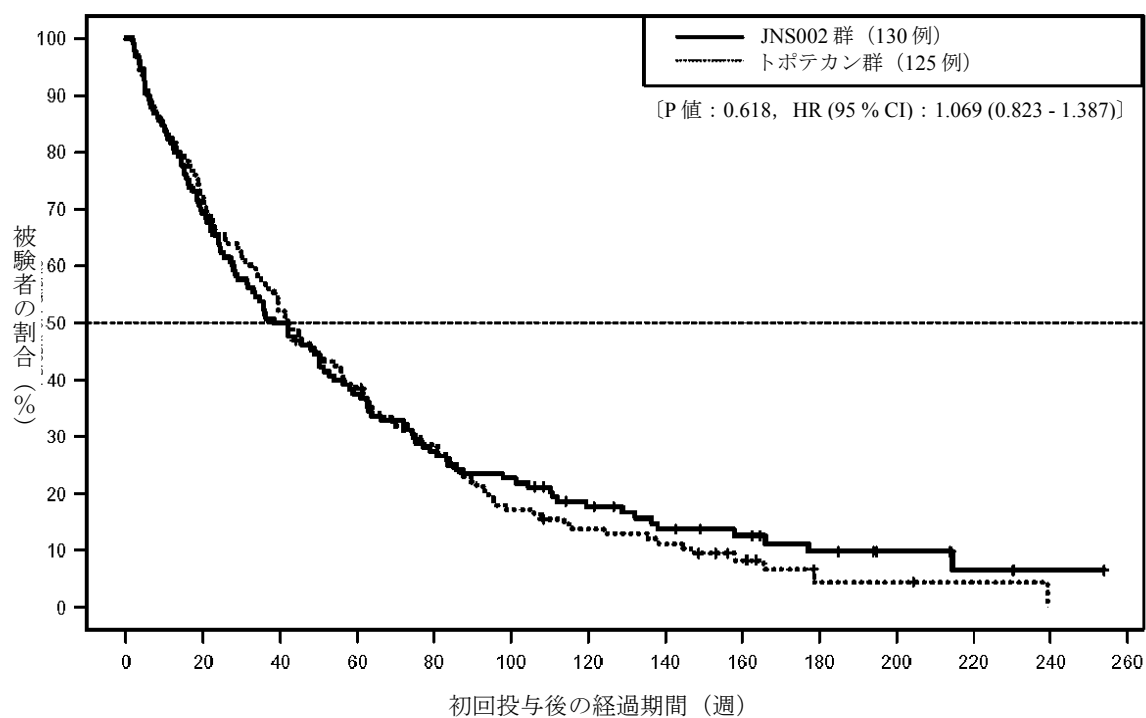


図 2.7.3.3.2-1. 生存期間 Kaplan-Meier 曲線 (30-49 試験)

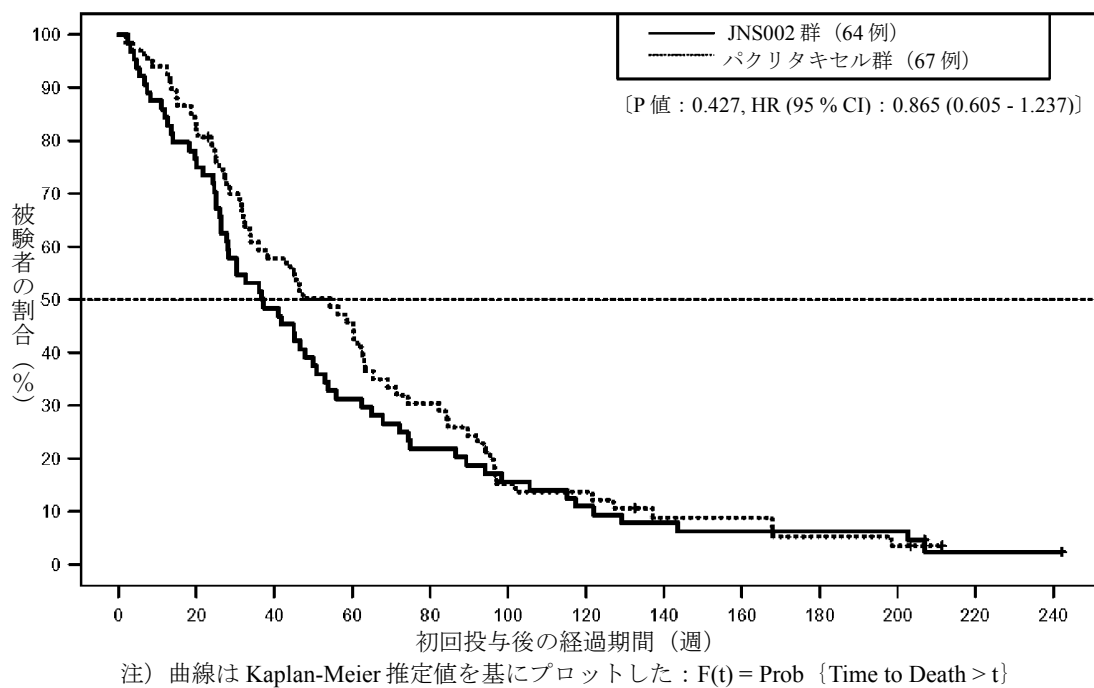


図 2.7.3.3.2-2. 生存期間 Kaplan-Meier 曲線 (30-57 試験)

2.7.3.3.3.3 白金製剤及びタキサン系薬剤に感受性が低い患者集団

白金製剤及びタキサン系薬剤に感受性の低い患者集団に対する本剤の有効性を検討するため、30-22 試験、30-47 試験及び 30-47E 試験について部分集団の解析を行った。部分集団の定義を表 2.7.3.3.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3.3.3-1. 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定義

治験	定義
30-22 試験, 30-47 試験, 30-47E 試験	下記いずれかに該当する被験者（30-22 試験における Double refractory 集団、30-47 試験及び 30-47E 試験における Combined refractory 集団）。 （1）白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とする治療終了後 6 ヶ月以内の疾患進行、又は（2）白金製剤及びタキサン系薬剤を基本とする治療を併用又は逐次投与中の疾患進行。

(1) 抗腫瘍効果

表 2.7.3.3.3.3-2 に、各治験で得られた抗腫瘍効果を示した。30-47E 試験では 2.3 % と低い奏効率であったが、30-22 試験及び 30-47 試験においては 21.4 % 及び 13.7 % と良好な結果であった。なお、30-22 試験及び 30-47 試験の奏効率の 95 % CI 下限は両群ともに 5 % を上回っていた。

表 2.7.3.3.3.3-2. 抗腫瘍効果（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 n = 28	30-47 試験 n = 117	30-47E 試験 n = 43
奏効例 n (%)	6 (21.4)	16 (13.7)	1 (2.3)
奏効率の 95 % CI	6 - 37	7.4 - 19.9	0.0 - 6.8
CR	1 (3.6)	1 (0.9)	0
PR	5 (17.9)	15 (12.8)	1 (2.3)
疾患進行抑制例 n (%)	16 (57.1)	65 (55.6)	15 (34.9)
PR 未確定例 ^a	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	20 (17.1)	12 (27.9)

^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) 有効性に関する期間解析

表 2.7.3.3.3.3-3 及び表 2.7.3.3.3.3-4 に、各治験で得られた有効性に関する期間解析を示した。30-22 試験及び 30-47 試験において奏効までの期間は 151.0 日及び 106 日であり、当該被験者集団においては、奏効までに比較的長い日数を要すると考えられた。

表 2.7.3.3.3.3-3. 奏効までの期間及び奏効期間（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 n = 6	30-47 試験 n = 16	30-47E 試験 n = 1
奏効までの期間(日) ^a	151.0 (88 - 203)	106 (23 - 230)	57 (57 - 57)
奏効期間(日) ^a	427.0 (133 - 469)	285 (45+ - 338)	- (123+ - 123+) ^b
観察打ち切り率 (%)	16.7	56.3	100.0

^a 中央値（範囲）

^b 中央値推定できず

+: 観察の打ち切り

表 2.7.3.3.3.4. TTP 及び OS（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 n = 28	30-47 試験 n = 117	30-47E 試験 n = 43
TTP(日) ^a	160.0 (15 - 789+)	135 (5 - 528+)	78 (1+ - 218+)
観察打ち切り率 (%)	7.1	40.2	44.2
OS(日) ^a	- ^b	314 (8 - 824+)	173 (1+ - 515)
観察打ち切り率 (%)	- ^b	37.6	30.2

^a 中央値(範囲)^b 未集計若しくは未解析

+ : 観察の打ち切り

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の国内推奨用法・用量は、JNS002-JPN-01 試験及び JNS002-JPN-02 試験成績に基づき設定した。また、外国臨床試験成績及び欧米で承認された卵巣癌患者に対する用法・用量である「塩酸ドキソルビシンとして 1 日 1 回 50 mg/m² を 1 mg/分の速度で静脈内投与し、その後 4 週間休養する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。」も参考にした。

JNS002-JPN-01 試験は、各種固形癌患者における本剤の安全性を評価し、30 mg/m² - 60 mg/m² を 4 週間隔で点滴静脈内投与（流速：1mg/分）した場合の日本人における最大耐量（Maximum tolerated dose：以下、MTD）を推定し、国内臨床第Ⅱ相試験における推奨用量を決定することを目的とした。JNS002-JPN-01 試験における初回投与量の設定に際しては、外国臨床試験成績のほか、「抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ相試験のガイドライン」²⁾で示されている、外国において既に信頼できる臨床成績が示されている治験薬の取扱い（国外の他の人種で推定された MTD 又は最大許容量の 1/2 量以上に設定することができる。）を参考とした。外国臨床第Ⅰ相試験（30-06/30-13 試験）において、MTD は未決定であったが、50 mg/m² を 3 週間隔の投与が減量・投与間隔の調整（延長）により忍容可能であり、また、70 mg/m² 以上の用量は重度の毒性（手足症候群、口内炎及び骨髄抑制）が高頻度に発現したことから忍容し難いとの結論が得られている。以上を考慮し、JNS002-JPN-01 試験における初回投与量は 30 mg/m² と設定した。また、JNS002-JPN-01 試験における投与スケジュールの設定に際しては、3 週間隔の投与スケジュールで実施された外国臨床第Ⅱ相試験（30-22 試験）において、有害事象（主に手足症候群及び口内炎）による投与延期が多く認められたこと、その後の主要な外国臨床第Ⅱ相試験（30-47 試験及び 30-47E 試験等）では 4 週間隔スケジュールで有用性が検討され、外国において 4 週間隔スケジュールの用法が承認されていること等を考慮し、投与スケジュールを 4 週間隔と設定した。

JNS002-JPN-01 試験は卵巣癌 6 例、非小細胞肺癌 6 例、乳癌 1 例、食道癌 1 例及び胸腺癌 1 例の計 15 例が登録され、その全例が MTD 解析対象例とされた。MTD 並びに国内推奨用量を検討するための DLT の概要及び詳細をそれぞれ表 2.7.3.4-1.及び表 2.7.3.4-2.に示す。

表 2.7.3.4-1. DLT の概要

項目	投与群		
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²
被験者数：n	6	3	6
DLT 発現例数：n	1	0	0
下痢	D0103	-	-
感染	D0103	-	-
低酸素症	D0103	-	-

表 2.7.3.4-2. DLT の詳細 (症例 D0103)

DLT (MedDRA/J 基本語)	Grade	発現 コース	対症療法	関連性	転帰	重篤度	発現 時期 ^a	発現 期間 ^b
下痢	3	1	あり	多分あり	回復	非重篤	5	11
感染	3	1	あり	可能性あり	軽快	重篤	8	30+
低酸素症	3	1	あり	可能性あり	未回復	重篤	8	30+

^a初回投与日から発現日までの日数^b発現日から回復日までの日数

+ : 追跡終了時に継続 (転帰「回復」以外)

治験実施計画書の規定に基づく DLT の発現は 30 mg/m² 投与群の 1 例 (登録番号 : D0103) に認められ、下痢、感染及び低酸素症の 3 件 (いずれも Grade 3) であった。40 mg/m² 投与群及び 50 mg/m² 投与群では、いずれにおいても DLT の発現は認められなかった。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) に起因する投与延期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、外国推奨用量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、国内推奨用量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投与間隔の調整 (延期) 及び減量も可能とすることが妥当と医学専門家及び効果安全性評価委員会より提言された。以上の結果に加え、薬物動態が 30 - 50 mg/m² の範囲で線形性を示し、増量により有害事象 (特に血液毒性) の増悪が予想できると及び用量レベル 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、国内臨床第 II 相試験における推奨用量としては忍容性が確認された最も高用量レベルである 50 mg/m²/4 週間隔が適切であると判断した。なお、予定投与量に対する比率 (中央値) は、用量レベル 1 (30 mg/m²)、用量レベル 2 (40 mg/m²)、用量レベル 3 (50 mg/m²) で、それぞれ 0.90, 0.93, 0.76 と全用量レベルで良好であったが、有害事象による投与延期がより高頻度に認められた用量レベル 3 (50 mg/m²) で若干低い結果であった。JNS002-JPN-01 試験における投与期間及び投与量の概要を表 2.7.3.4-3. に示す。また、Infusion reaction (注入に伴う反応) は、15 例中 4 例に初回投与コースで認められたが、投与中断又は投与速度の調整を要した事象ではなかった。

JNS002-JPN-01 試験結果に基づき、JNS002-JPN-02 試験において、再発卵巣癌患者に対し本剤 50 mg/m² を 4 週間隔で点滴静脈内投与 (流速 : 1mg/分) した際の有効性及び安全性が検討された。有効性に関しては、奏効率 (CR 若しくは PR) が 21.9% (16 例/73 例)、疾患進行抑制率 (抗腫瘍効果が CR, PR, CR 未確定例, PR 未確定例, SD のいずれかに該当する被験者の割合) が 60.3% (44 例/73 例)、TTP が 166.0 日 (14 日-358 日) であり、当該用法・用量における再発卵巣癌患者への有効性が確認された。安全性に関して、JNS002-JPN-02 試験で未知重篤な事象の発現はなく、また、国内臨床第 I 相試験で懸念された反復投与により発現又は増悪する有害事象、並びに発現頻度の高かった手足症候群、口内炎及び骨髄抑制については、有害事象発現状況にあわせ投与量の減量、投与間隔の調整 (延期) を行うことにより対処可能な、可逆的な事象であった。また、Infusion reaction (注入に伴う反応) は、74 例中 14 例に発現し、すべて 1 コースで発現したが、同日又は翌日までに回復が確認された。なお、Infusion reaction (注入に伴う反応) の重篤な事象はなく、1 例が Grade 2 を示し治験中止となったが、他の 13 例はすべて Grade 1 と軽度な事象であった。13 例中、2 例は Infusion reaction (注入に伴う反応) 以外の有害事象又は疾患進行により治験を中止したが、他の 11 例は 2 コース以降本剤の投与を継続しても Infusion reaction (注入に伴う反応) の再発は認められなかった。なお、74 例において 334 コースが投与された結果、予定投与量 (50 mg/m² を 4 週間隔) に対する比率は 0.83 と高値であり、安全性の観点からも当該用法・用量の妥当性が確認された。JNS002-JPN-02 試験における投与期間及び投与量の概要を表 2.7.3.4-3. に示す。

表 2.7.3.4-3. 投与期間及び投与量の概要

項目	JNS002-JPN-01 試験			JNS002-JPN-02 試験
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	50 mg/m ²
被験者数：n	6	3	6	74
総投与コース数	29	6	32	334
平均値 (標準偏差)	4.8 (5.31)	2.0 (1.73)	5.3 (3.01)	4.5(2.9)
中央値 (最小値-最大値)	3.5 (1-15)	1.0 (1-4)	5.0 (2-9)	4.0(1-10)
累積投与量 (mg/m ²)				
平均値 (標準偏差)	145.0 (159.45)	80.0 (69.38)	266.7 (150.59)	213.74(139.49)
中央値 (最小値-最大値)	104.7 (29.9-450.5)	40.0 (39.9-160.1)	250.0 (99.8-449.7)	194.48(0.3-509.2)
治験期間 (日) ^a				
平均値 (標準偏差)	156.5 (184.45)	62.7 (58.32)	195.3 (118.20)	146.4(98.1)
中央値 (最小値-最大値)	102.0 (32-519)	30.0 (28-130)	189.5 (74-341)	130.5(8-379)
Dose Intensity (mg/m ² / 4weeks) ^b				
平均値 (標準偏差)	26.3 (3.21)	37.3 (2.72)	39.4 (4.47)	41.75(7.59)
中央値 (最小値-最大値)	27.1 (20.9-29.2)	37.3 (34.5-39.9)	38.1 (36.3-48.3)	41.58(1.2-63.6)
Dose Intensity (mg/m ² / 1week) ^c				
平均値 (標準偏差)	6.6 (0.80)	9.3 (0.68)	9.8 (1.12)	10.44(1.90)
中央値 (最小値-最大値)	6.8 (5.2-7.3)	9.3 (8.6-10.0)	9.5 (9.1-12.1)	10.39(0.3-15.9)
予定投与量に対する比率 ^d				
平均値 (標準偏差)	0.88 (0.107)	0.93 (0.068)	0.79 (0.089)	0.83(0.15)
中央値 (最小値-最大値)	0.90 (0.70-0.97)	0.93 (0.86-1.00)	0.76 (0.73-0.97)	0.83(0.0-1.3)

^a 治験期間 (日) = 初回投与日～治験完了(中止)日^b Dose Intensity (mg/m² / 4weeks) = (累積投与量 / 治験期間) × 28days^c Dose Intensity (mg/m² / 1week) = (累積投与量 / 治験期間) × 7days^d 予定投与量に対する比率 = Dose Intensity (mg/m² / 4weeks) / 各用量レベルの 1 コースあたりの予定投与量

JNS002-JPN-01 試験において、本剤の薬物動態を検討するため、血漿中 Doxorubicin 及び Doxorubicinol 濃度を測定した。薬物動態学的検討の結果、Doxorubicin の血漿中動態は 1-コンパートメントモデルに最も良く適合し、30 - 50 mg/m² の用量範囲において線形であることが確認された。また、2 コース目の投与終了時に対する 1 コース目投与終了時の血漿中 Doxorubicin 濃度の比 (蓄積率) は、いずれの用量レベルにおいても約 1 であり、30 - 50 mg/m² を 4 週間隔で点滴静脈内投与した時のコース間における蓄積性はないものと考えられた。一方、血漿中 Doxorubicinol 濃度は、血漿中 Doxorubicin 濃度に比し低く、同一用量レベル内の被験者間のばらつきが大きく、用量間でも一定の傾向は見られなかった。また、2 コース目の投与終了時における血漿中 Doxorubicinol 濃度は、そのほとんどが定量下限未満であったことより、蓄積はないものと考えられた。更に、JNS002-JPN-01 試験で得られた卵巢癌患者に対する薬物動態成績と、外国臨床第 II 相試験 (30-22 試験) において得られた卵巢癌患者に対する薬物動態成績を比較検討した結果、国内と外国の卵巢癌患者における本剤投与時の 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。表 2.7.3.4-4. に両治験から得られた薬物動態パラメータを示す。当該解析結果は、50 mg/m²/4 週間隔の投与スケジュールの妥当性、並びに欧米において承認されている卵巢癌患者に対する用法・用量との整合性を裏付ける重要なデータであると考ええる。

表 2.7.3.4-4. JNS002-JPN-01 試験と 30-22 試験において、卵巣癌患者に本剤 30, 40 又は 50 mg/m² を点滴静注したときの血漿中 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	JNS002-JPN-01 試験(n=6)	30-22 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 _c (L/m ²)	1.532 ± 0.100	1.698 ± 0.329	0.2114

^a投与量 50 mg/m² として正規化

以上より、再発卵巣癌患者に対する国内推奨用法・用量は「塩酸ドキソルビシンとして1日1回 50 mg/m²を1 mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。」と設定した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

効果の持続，耐薬性に関しては，M2.7.3.3.2.3, M2.7.3.3.3.1 (2), M2.7.3.3.3.2 (2)及び M2.7.3.3.3.3 (2)に詳述した。なお，長期有効性データを収集するための治験としては，外国臨床第Ⅲ相試験（30-49 試験）において本剤投与終了後 3 ヶ月ごとの生存転帰調査を計画，実施した。その結果，本剤の PFS 及び OS の中央値（範囲）は，それぞれ 112.7 (9.1 - 1136.8+)日及び 438.9 (11.9 - 1808.1)日であり，実薬対照のトポテカンに比し本剤の OS が有意に延長された（表 2.7.3.3.2-3.参照）。また，実薬対照（トポテカン）に比し本剤の生存率は，2 年及び 3 年生存率で良好であった（表 2.7.3.3.2-4.参照）。

2.7.3.6 付録

該当なし。

参考文献

- 1) 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) 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.

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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）患者の臨床的な安全性を評価するうえで，本項では国内の第Ⅰ相試験（JNS002-JPN-01），第Ⅱ相試験（JNS002-JPN-02）及び外国の第Ⅲ相試験（30-49）の3試験を評価資料として，また外国の第Ⅰ相試験（30-06/30-13）及び第Ⅱ，Ⅲ相試験（30-22，30-47，30-47E，30-57）の5試験を参考資料として用いた。なお，試験間で安全性の評価方法（臨床検査値異常の取扱い，NCI-CTCのバージョン）に違いがあること，国内試験の有害事象はMedDRA，外国試験はCOSTARTでコーディングが行われ，国内と外国試験の有害事象の分類が異なること，並びに試験間で有害事象の観察頻度が異なること等からJNS002（塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤：以下，本剤）の安全性は試験ごとに評価するのが有意義であると判断し，試験間の併合解析は行わなかった。本剤の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表2.7.4.1-1に示す。

表 2.7.4.1-1. 安全性評価に用いた臨床試験

試験番号	実施施設数 (実施国)	実施状況 安全性評価 例数	治験の相 種類	治験の主目的	用法・用量 投与期間	対象	資料の 位置付け
JNS002- JPN-01	1 施設 (日本)	完了 15	第Ⅰ相, 非盲検	JNS002 の安全性の評価, 最大耐量の推定, 第Ⅱ相試験の推奨用量の決定。	初回用量は 30 mg/m ² , MTD に達するまで 40, 50, 60 mg/m ² と順に増量。1 日 1 回の単回投与を 4 週ごと。2 コース以上。	悪性腫瘍が確認された各種固形癌患者	評価資料 M5.3.5.2.5
JNS002- JPN-02	31 施設 (日本)	完了 74	第Ⅱ相, 非盲検, 多施設共同	JNS002 の有効性 (奏効率, 奏効までの期間, 奏効期間) 及び安全性の検討。	1 日 1 回 50 mg/m ² の単回投与を 4 週ごと。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	評価資料 M5.3.5.2.7
30-49	104 施設 (米国, イギリス, イスラエル, スペイン, フランス, ポーランド, ドイツ, ハンガリー, カナダ, デンマーク, スウェーデン, スコットランド, ベルギー)	完了 JNS002 群 ^a : 239 トポテカン群: 235	第Ⅲ相, 非盲検, ランダム化, 実薬対照, 多施設共同, 並行群間, 比較試験	JNS002 及び塩酸トポテカンの有効性及び安全性の比較, 並びに全生存期間及び無増悪生存期間の比較。	JNS002 群: 1 日 1 回 50 mg/m ² の単回投与を 4 週ごと。最長 1 年間継続。 トポテカン群: 1 日 1 回 1.5 mg/m ² の 5 日間連続投与を 3 週ごと。最長 1 年間継続。	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	評価資料 M5.3.5.1.1
30-06/ 30-13	2 施設 (イスラエル, 米国)	完了 54	第Ⅰ相, 非盲検, 非対照 多施設共同	JNS002 の最大耐量及び血漿中薬物動態の検討, 並びに予備的な有効性の評価。	1 日 1 回 20, 40, 50, 60, 70 又は 80 mg/m ² の単回投与を 3 週ごと又は 4 週ごとに投与。治療効果が得られる可能性がある限り投与継続可能。	他の化学療法に抵抗性の進行した悪性腫瘍患者	参考資料 M5.3.5.2.6
30-22	2 施設 (米国)	完了 35	第Ⅱ相, 非盲検, 非対照 多施設共同	JNS002 の薬物動態の検討, 並びに JNS002 の奏効率, 安全性及び忍容性の評価。	1 日 1 回 50 mg/m ² の単回投与を 3 週ごと。3 コース以上投与。疾患進行又は用量規制毒性が認められるか, 又は本剤を含むアントラサイクリン系薬剤の累積投与量が 550 mg/m ² に達するまで。	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化学療法のいずれにも無効の上皮性卵巣癌患者	参考資料 M5.3.5.2.4
30-47	24 施設 (米国)	完了 122	第Ⅱ相, 非盲検, 非対照, 多施設共同	JNS002 の有効性 (奏効率, 奏効までの期間, 奏効期間, 無増悪期間, 生存期間) 及び安全性の評価。	1 日 1 回 50 mg/m ² の単回投与を 4 週ごと。6 コース又は疾患進行又は用量規制毒性が認められるまで。	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巣癌患者	参考資料 M5.3.5.2.2
30-47E	14 施設 (ドイツ, オランダ, ベルギー, イギリス)	完了 62	第Ⅱ相, 非盲検, 非対照, 多施設共同	JNS002 の有効性 (奏効率, 奏効までの期間, 奏効期間, 無増悪期間, 生存期間) 及び安全性の評価。	1 日 1 回 50 mg/m ² の単回投与を 4 週ごと。6 コース又は疾患進行又は用量規制毒性が認められるまで。	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	参考資料 M5.3.5.2.3
30-57	33 施設 (ドイツ, デンマーク, イギリス, フランス, ハンガリー, ポーランド, スペイン, スウェーデン)	中止 ^b JNS002 群: 108 パクリタキセル群: 108	第Ⅲ相, 非盲検, ランダム化, 実薬対照, 多施設共同, 並行群間, 比較試験	JNS002 及びパクリタキセルの有効性及び安全性の比較。	JNS002 群: 1 日 1 回 50 mg/m ² の単回投与を 4 週ごと。最長 1 年間継続。 パクリタキセル群: 1 日 1 回 175 mg/m ² を 3 週ごと。最長 1 年間継続。	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	参考資料 M5.3.5.1.2

^a 本剤投与群 (以下, JNS002 群)。^b 治験実施中に対照薬であるパクリタキセルと白金製剤を基本とした併用化学療法が卵巣癌の 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 日に本治験の患者の新規登録を終了した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) JNS002-JPN-01 試験

安全性解析対象 15 例の曝露状況を表 2.7.4.1.2-1 に示す。総投与コース数の中央値（範囲）は、30 mg/m² 群で 3.5 コース（1 - 15 コース）、40 mg/m² 群で 1.0 コース（1 - 4 コース）、50 mg/m² 群で 5.0 コース（2 - 9 コース）であり、40 mg/m² 群で少なかった。同様に累積投与量及び治療期間も 30 mg/m² 群及び 50 mg/m² 群と比較し、40 mg/m² 群で低かった。

治験薬の治療期間の全体での中央値（範囲）は 109.0 日（28 - 519 日）であり、Dose Intensity (mg/m²/4weeks) の中央値は全体で 36.3 mg/m² (20.9 - 48.3 mg/m²) であった。各群では、30 mg/m² 群で 27.1 mg/m² (20.9 - 29.2 mg/m²)、40 mg/m² 群で 37.3 mg/m² (34.5 - 39.9 mg/m²) 及び 50 mg/m² 群で 38.1 mg/m² (36.3 - 48.3 mg/m²) であった。

表 2.7.4.1.2-1. 曝露の状況

項目	投与群			全体
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
被験者数	6	3	6	15
総投与コース数	29	6	32	67
平均値±標準偏差	4.8±5.31	2.0±1.73	5.3±3.01	4.5±3.93
中央値（範囲）	3.5 (1 - 15)	1.0 (1 - 4)	5.0 (2 - 9)	3.0 (1 - 15)
累積投与量 (mg/m ²)				
平均値±標準偏差	145.0±159.45	80.0±69.38	266.7±150.59	180.7±154.12
中央値（範囲）	104.7 (29.9 - 450.5)	40.0 (39.9 - 160.1)	250.0 (99.8 - 449.7)	150.0 (29.9 - 450.5)
治療期間（日）				
平均値±標準偏差	156.5±184.45	62.7±58.32	195.3±118.20	153.3±141.94
中央値（範囲）	102.0 (32 - 519)	30.0 (28 - 130)	189.5 (74 - 341)	109.0 (28 - 519)
Dose Intensity (mg/m ² /4weeks)				
平均値±標準偏差	26.3±3.21	37.3±2.72	39.4±4.47	33.7±7.21
中央値（範囲）	27.1 (20.9 - 29.2)	37.3 (34.5 - 39.9)	38.1 (36.3 - 48.3)	36.3 (20.9 - 48.3)
Dose Intensity (mg/m ² /1week)				
平均値±標準偏差	6.6±0.80	9.3±0.68	9.8±1.12	8.4±1.80
中央値（範囲）	6.8 (5.2 - 7.3)	9.3 (8.6 - 10.0)	9.5 (9.1 - 12.1)	9.1 (5.2 - 12.1)
予定投与量に対する比率				
平均値±標準偏差	0.88±0.107	0.93±0.068	0.79±0.089	0.85±0.105
中央値（範囲）	0.90 (0.70 - 0.97)	0.93 (0.86 - 1.00)	0.76 (0.73 - 0.97)	0.86 (0.70 - 1.00)

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-22 より引用)

治療期間 (日) = 初回投与日 - 治験完了(中止)日

Dose Intensity (mg/m²/4weeks) = (累積投与量 / 治療期間) × 28 daysDose Intensity (mg/m²/1week) = (累積投与量 / 治療期間) × 7 days予定投与量に対する比率 = Dose Intensity (mg/m²/4weeks) / 各用量レベルの 1 コースあたりの予定投与量

(2) JNS002-JPN-02 試験

安全性解析対象 74 例の曝露状況を表 2.7.4.1.2-2 に示す。総投与コース数の中央値（範囲）は全体で 4.0 コース（1 - 10 コース）であった。各被験者群においても同様に 4.0 コースであった。累積投与量の中央値（範囲）は全体で 194.48 mg/m² (0.3 - 509.2 mg/m²) であった。各被験者群も同様であった。投与期間の中央値（範囲）は 95.5 日（1 - 351 日）であった。Dose Intensity (mg/m²/4weeks) の中央値（範囲）は投与期間を用いた場合、全体で 43.17 mg/m² (31.5 - 50.0 mg/m²) であった。Pt-S 群では 44.13 mg/m² (40.6 - 49.4 mg/m²)、Pt-R 群では 43.12 mg/m² (31.5 - 50.0 mg/m²) と各被験者群は同様であった。予定投与量に対する比率の中央値（範囲）は投与期間を用いた場合、全体で 0.86 (0.6 - 1.0) であった。Pt-S 群では 0.88 (0.8 - 1.0)、Pt-R 群では 0.86 (0.6 - 1.0) であった。

表 2.7.4.1.2-2. 曝露の状況

項目	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
投与例数 : n	74	11	63
総投与コース数	334	43	291
	平均値 (標準偏差)	3.9(3.0)	4.6(2.9)
	中央値 (範囲)	4.0(1 - 10)	4.0(1 - 10)
累積投与量 (mg/m ²)			
	平均値 (標準偏差)	180.69(148.20)	219.51(138.35)
	中央値 (範囲)	187.49(0.3 - 489.2)	199.14(50.0 - 509.2)
治験期間 (日)			
	平均値 (標準偏差)	123.2(103.3)	150.5(97.4)
	中央値 (範囲)	120.0(8 - 332)	131.0(27 - 379)
投与期間 (日)			
	平均値 (標準偏差)	91.7(98.4)	118.5(98.5)
	中央値 (範囲)	85.0(1 - 304)	102.0(1 - 351)
Dose Intensity (/4weeks) (治験期間を用いた場合) (mg/m ²)			
	平均値 (標準偏差)	40.45(14.94)	41.97(5.61)
	中央値 (範囲)	41.38(1.2 - 63.6)	41.78(28.0 - 55.8)
Dose Intensity (/1week) (治験期間を用いた場合) (mg/m ²)			
	平均値 (標準偏差)	10.11(3.74)	10.49(1.40)
	中央値 (範囲)	10.34(0.3 - 15.9)	10.45(7.0 - 14.0)
予定投与量に対する比率 (投与期間を用いた場合)			
	平均値 (標準偏差)	0.81(0.30)	0.84(0.11)
	中央値 (範囲)	0.83(0.0 - 1.3)	0.84(0.6 - 1.1)
Dose Intensity (/4weeks) (投与期間を用いた場合) (mg/m ²)			
	平均値 (標準偏差)	44.16(3.05)	42.67(4.70)
	中央値 (範囲)	44.13(40.6 - 49.4)	43.12(31.5 - 50.0)
Dose Intensity (/1week) (投与期間を用いた場合) (mg/m ²)			
	平均値 (標準偏差)	11.04(0.76)	10.67(1.18)
	中央値 (範囲)	11.03(10.2 - 12.4)	10.78(7.9 - 12.5)
予定投与量に対する比率 (投与期間を用いた場合)			
	平均値 (標準偏差)	0.88(0.06)	0.85(0.09)
	中央値 (範囲)	0.88(0.8 - 1.0)	0.86(0.6 - 1.0)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.1.2.1 より引用)

治験期間 (日) = 初回投与日～治験中止日

投与期間 (日) = 初回投与日～最終投与日

Dose Intensity (/4weeks) = (累積投与量 / 治験期間) × 28days

Dose Intensity (/1week) = (累積投与量 / 治験期間) × 7days

Dose Intensity (/4weeks) = (最終コースを除く累積投与量 / 投与期間) × 28days

Dose Intensity (/1week) = (最終コースを除く累積投与量 / 投与期間) × 7days

予定投与量に対する割合 = (Dose Intensity (/4weeks)) / 1 コースあたりの投与量

(3) 30-49 試験

安全性解析対象 474 例 (JNS002 群: 239 例, トポテカン群: 235 例) の曝露状況を表 2.7.4.1.2-3 に示す。治験実施計画書に規定された処方量は, JNS002 群が 50 mg/m²/コース, トポテカン群が 7.5 mg/m²/コースであった。JNS002 群の投与量の中央値 (範囲) は 50.00 mg/m² (33.9 - 52.7 mg/m²) で, 投与コース期間の中央値 (範囲) は 30.35 日 (27.0 - 56.0 日) であった。トポテカン群の投与量の中央値 (範囲) は 7.25 mg/m² (3.0 - 10.0 mg/m²) であり, 投与コース期間の中央値 (範囲) は 23.75 日 (20.0 - 38.3 日) であった。薬剤投与日数の中央値 (範囲) は, 両群間で同様であり, JNS002 群が 98.0 日 (1 - 785 日), トポテカン群が 104.0 日 (2 - 789 日) であった。

表 2.7.4.1.2-3. 曝露の状況 (ITT 集団, n = 474)

項目	JNS002 群 ^a n = 239	トボテカン群 ^b n = 235
投与コースの平均期間, 日		
被験者数	212	211
平均値±標準偏差	31.29±3.227	24.99±3.439
中央値	30.35	23.75
範囲	27.0 - 56.0	20.0 - 38.3
1 コースあたりの平均投与量, mg/m ²		
平均値±標準偏差	48.09±3.494	6.85±0.926
中央値	50.00	7.25
範囲	33.9 - 52.7	3.0 - 10.0
累積投与量, mg/m ²		
平均値±標準偏差	231.49±166.804	39.20±29.624
中央値	200.0	36.22
範囲	47.3 - 1,400.6	3.0 - 277.4
Dose Intensity/被験者, mg/m ² /週 ^c		
被験者数	212	211
平均値±標準偏差	10.83±1.388	1.95±0.373
中央値	11.29	2.04
範囲	6.3 - 12.9	1.0 - 2.8
投与日数 ^d		
平均値±標準偏差	121.3±114.17	117.5±99.51
中央値	98.0	104.0
範囲	1 - 785	2 - 789

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-33 より引用)

^a JNS002 50 mg/m²を28日ごとに投与。^b トボテカン 1 日 1.5 mg/m²の5日連続投与を21日ごとに投与（7.5 mg/m²を3週ごと）。^c Dose Intensity /被験者 = 平均投与量/平均投与間隔（週）；Dose Intensity の算出には、投与を2回以上受けた被験者のみを含めるものとした。^d 薬剤投与日数 = （最終投与日 - 初回投与日）+ 1；データベース固定時（2003年5月5日）時点で、JNS002 群 1 例及びトボテカン群 1 例が治験治療を継続していた。

(4) その他の試験の曝露状況

外国第Ⅰ相試験である 30-06/30-13 試験の曝露状況を M2.7.6.9 表 2.7.6.9-7 に、外国第Ⅱ相試験である 30-22 試験の曝露状況を M2.7.6.7 表 2.7.6.7-22 に、30-47 試験を M 2.7.6.5 表 2.7.6.5-16 に、30-47E 試験を M 2.7.6.6 表 2.7.6.6-14 に、外国第Ⅲ相試験である 30-57 試験を M 2.7.6.3 表 2.7.6.3-18 に示す。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性

(1) JNS002-JPN-01 試験

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。全 15 例の性別の内訳は、男性 5 例（33.3%）、女性 10 例（66.7%）と女性が多かった。年齢は 15 例中 14 例が 50 歳以上であり、中央値（範囲）は 56.0 歳（49.0 - 69.0）であった。

原疾患の臨床診断名は、卵巣癌及び非小細胞肺癌が各 6 例、乳癌、食道癌及び胸腺癌が各 1 例であった。なお、40 mg/m²群に登録した 3 例の診断名はすべて非小細胞肺癌であった。

原疾患に対する前治療として 15 例のうち、3 例（20.0%）が 1 レジメン、4 例（26.7%）が 2 レジメン、8 例（53.3%）が 3 レジメン以上の何らかの化学療法を実施されていた。放射線療法は 15 例中 3 例（20.0%）で実施されており、30 mg/m²群の 2 例及び 50 mg/m²群の 1 例であった。手術療法は 15 例中 7 例（46.7%）で実施されており、30 mg/m²群の 4 例及び 50 mg/m²群の 3 例であった。アントラサイクリン系薬剤による前治療が行われていたのは 15 例中 2 例（13.3%）であり、30 mg/m²群の 1 例及び 50 mg/m²群の 1 例であった。いずれの症例も手術時の補助化学療法として投与され、ドキソルビシン換算総投与量は、それぞれ 273 mg/m²及び 100 mg/m²であった。

表 2.7.4.1.3-1. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

項目	投与群			全体
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
被験者数	6	3	6	15
性別				
男性	2 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (33.3)
女性	4 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)	10 (66.7)
年齢				
40 歳未満	0	0	0	0
40 歳以上 50 歳未満	1 (16.7)	0	0	1 (6.7)
50 歳以上 60 歳未満	3 (50.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	10 (66.7)
60 歳以上 70 歳未満	2 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	4 (26.7)
70 歳以上 75 歳未満	0	0	0	0
75 歳以上	0	0	0	0
平均値±標準偏差	58.0±6.69	57.0±7.81	57.3±5.96	57.5±6.13
中央値	57.5	53.0	55.5	56.0
範囲	(49.0 - 66.0)	(52.0 - 66.0)	(52.0 - 69.0)	(49.0 - 69.0)
臨床診断名				
乳癌	1 (16.7)	0	0	1 (6.7)
卵巣癌	2 (33.3)	0	4 (66.7)	6 (40.0)
非小細胞肺癌	2 (33.3)	3 (100.0)	1 (16.7)	6 (40.0)
その他	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
ECOG PS				
0	1 (16.7)	0	4 (66.7)	5 (33.3)
1	5 (83.3)	3 (100.0)	2 (33.3)	10 (66.7)
既往歴の有無				
あり	4 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)	10 (66.7)
なし	2 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (33.3)
合併症の有無				
あり	5 (83.3)	2 (66.7)	2 (33.3)	9 (60.0)
なし	1 (16.7)	1 (33.3)	4 (66.7)	6 (40.0)
癌治療のための既往手術療法の有無				
あり	4 (66.7)	0	3 (50.0)	7 (46.7)
なし	2 (33.3)	3 (100.0)	3 (50.0)	8 (53.3)
癌治療のための既往放射線療法の有無				
あり	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (20.0)
なし	4 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)	12 (80.0)
癌治療のための既往手術時の補助化学療法薬剤の有無				
あり	3 (50.0)	0	3 (50.0)	6 (40.0)
なし	3 (50.0)	3 (100.0)	3 (50.0)	9 (60.0)
癌治療のための既往化学療法薬剤の有無				
あり	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	15 (100.0)
なし	0	0	0	0
レジメン数				
0	0	0	0	0
1	0	0	3 (50.0)	3 (20.0)
2	2 (33.3)	2 (66.7)	0	4 (26.7)
3 以上	4 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	8 (53.3)
アントラサイクリン系薬剤による既往化学療法の有無				
あり	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
なし	5 (83.3)	3 (100.0)	5 (83.3)	13 (86.7)

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-4 より引用)

注) 平均値及び標準偏差以外の数字は例数, () 内は%

(2) JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験

JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.4.1.3-2 に示す。2 試験間の被験者の年齢に顕著な差はみられなかった。ベースライン時の CA-125 の中

中央値は、30-49 試験と比べ JNS002-JPN-02 試験で高値であった。腫瘍の組織型は、類内膜及び明細胞の割合が JNS002-JPN-02 試験で高かった。前化学療法のレジメン数は、30-49 試験では 1 レジメンのみであったが、JNS002-JPN-02 試験では 1 レジメン (100.0%) 又は 2 レジメン (68.9%) であった。いずれの試験においても被験者の多くが前化学療法として白金製剤及びタキサン系薬剤の併用治療を受けた (M5.3.5.2.1 JNS002-JPN-02 試験 11.2.2 (5) 1) 参照)。また、アントラサイクリン系薬剤の前治療を受けた被験者の割合はいずれの試験においても低かった。

表 2.7.4.1.3-2. JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験の人口統計学的特性
及びベースラインの特性 (ITT 集団)

項目	JNS002-JPN-02 試験 n = 74	30-49 試験	
		JNS002 群 n = 239	トボテカン群 n = 235
年齢 (歳)			
平均値 ± 標準偏差	58.1 ± 11.1	59.2 ± 11.3	59.9 ± 11.4
中央値	57.0	60.0	60.0
範囲	32 - 76	27 - 87	25 - 85
ECOG PS ^a , Karnofsky PS ^b			
被験者数	74	238	232
中央値	0	90.0	90.0
範囲	0 - 1	50 - 100	60 - 100
CA-125 (U/mL) ^c	243.60 (5.8 - 7,809.8)	198.50 (3.0 - 18,801.0)	178.00 (3.0 - 29,330.0)
腹水, 例数 (%)			
有	9 (12.2)	77 (32.2)	65 (27.7)
無	65 (87.8)	162 (67.8)	168 (71.5)
データ無し	-	0	2 (0.9)
bulky disease, 例数 (%)			
有 ^d	17 (23.6)	108 (45.2)	105 (44.7)
無 ^e	57 (77.0)	131 (54.8)	130 (55.3)
腫瘍の組織型, 例数 (%)			
漿液性	49 (66.2)	145 (60.7)	130 (55.3)
粘液性	1 (1.4)	6 (2.5)	9 (3.8)
類内膜	8 (10.8)	11 (4.6)	15 (6.4)
明細胞	8 (10.8)	9 (3.8)	10 (4.3)
その他	8 (10.8)	68 (28.5)	71 (30.2)
腫瘍の分化度, 例数 (%)			
高分化型 (Well)	5 (6.8)	4 (1.7)	3 (1.3)
中分化型 (Moderately)	8 (10.8)	16 (6.7)	13 (5.5)
低分化型 (Poorly)	19 (25.7)	53 (22.2)	72 (30.6)
分化型不明	42 (56.8)	125 (52.3)	110 (46.8)
明記されず	-	41 (17.2)	37 (15.7)
初回診断時の FIGO 分類, 例数 (%)			
I 期	7 (9.5)	11 (4.6)	15 (6.4)
II 期	1 (1.4)	13 (5.4)	8 (3.4)
III 期	50 (67.6)	175 (73.2)	164 (69.8)
IV 期	16 (21.6)	40 (16.7)	48 (20.4)
前化学療法のレジメン数			
1	23 (31.1)	239 (100.0)	235 (100.0)
2	50 (67.6)	0	0
3 以上	1 (1.4)	0	0
前化学療法の種類, 例数 (%)			
白金製剤とタキサン系薬剤の併用	- ^f	176 (73.6)	170 (72.3)
白金製剤と非タキサン系薬剤の併用	- ^f	6 (2.5)	13 (5.5)
白金製剤のみ	- ^f	57 (23.8)	52 (22.1)
前化学療法の白金製剤療法の種類, 例数 (%)			
カルボプラチンのみ	- ^f	145 (60.7)	145 (61.7)
シスプラチンのみ	- ^f	68 (28.5)	61 (26.0)
両方	- ^f	26 (10.9)	29 (12.3)
どちらも無し	- ^f	-	-

表 2.7.4.1.3-2. JNS002-JPN-02 試験及び 30-49 試験の人口統計学的特性
及びベースラインの特性 (ITT 集団) (続き)

アントラサイクリン系薬剤の治療歴, 例数 (%)			
有	3 (4.1)	11 (4.6)	19 (8.1)
無	71 (95.9)	228 (95.4)	216 (91.9)
無治療期間, (月) ^c	4.9 (0.9 - 93.1)	7.0 (0.9 - 82.1)	6.7 (0.5 - 109.6)
白金製剤による無治療期間, (月) ^c	8.8 (0.9 - 93.1)	-	-
白金製剤感受性, 例数 (%)			
Sensitive ^g	11 (14.9)	109 (45.6)	110 (46.8)
Refractory ^h / Resistant ⁱ	63 (85.1)	130 (54.4)	125 (53.2)
白金製剤感受性 / bulky diseaseの有無, 例数 (%)			
Refractory/有	- ^f	64 (26.8)	60 (25.5)
Refractory/無	- ^f	66 (27.6)	65 (27.7)
Sensitive/有	- ^f	44 (18.4)	45 (19.1)
Sensitive/無	- ^f	65 (27.2)	65 (27.7)

(M5.3.5.2.1/JNS002-JPN-02試験 表11.2.1-1, 表11.2.1-2, M2.7.6.2/30-49試験 表2.7.6.2-5, 表2.7.6.2-6より引用)

^a ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. JNS002-JPN-02 試験で測定された。

^b Karnofsky PS: Karnofsky Performance Status. 30-49 試験で測定された。

^c ベースライン時の中央値 (範囲)

^d 30-49 試験では直径が 5 cm を超える腫瘍, JNS002-JPN-02 試験では直径が 5 cm 以上の腫瘍。

^e 30-49 試験では直径が 5 cm 以下の腫瘍, JNS002-JPN-02 試験では直径が 5 cm 未満の腫瘍 (標的病変「無」の被験者を含む)。

^f 未集計又は未解析

^g 30-49 試験: 白金製剤を基本とした 1 次化学療法による奏効が認められ, かつ治療終了後の無治療期間が 6 カ月を超えた被験者。

JNS002-JPN-02 試験: 白金製剤を基本とした 1 次化学療法後の無治療期間が 6 カ月以上 12 カ月以内の被験者。

^h 30-49 試験: 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, 安定 (SD) がみられた被験者, あるいは治療終了後 6 カ月以内に疾患が再発した被験者。

ⁱ JNS002-JPN-02 試験: 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, 1 次化学療法後の無治療期間が 6 カ月未満の被験者, 又は本剤による治療が 3 次化学療法の被験者。

(3) 他の試験における治験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性

30-06/30-13 試験の人口統計学的特性, ベースラインの特性等を M2.7.6.9 表 2.7.6.9-5 及び表 2.7.6.9-6 に, 30-22 試験を M2.7.6.7 表 2.7.6.7-5 - 表 2.7.6.7-10 に, 30-47 試験を M2.7.6.5 表 2.7.6.5-5 に, 30-47E 試験を M2.7.6.6 表 2.7.6.6-5 に, 30-57 試験を M2.7.6.3 表 2.7.6.3-4 及び表 2.7.6.3-5 に示す。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

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 を用いてコード化された。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はそれぞれ 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 で和訳した。

(1) 因果関係の評価

各試験における治験薬と有害事象の因果関係については以下の基準に基づいて判定された。

1) JNS002-JPN-01 試験

治験薬との因果関係は5段階（なし，多分なし，可能性あり，多分あり，ほぼ確実）で評価し，このうち「なし」に該当した事象を除き，治験薬との因果関係を否定できない事象とした。また重症度はNCI-CTC Ver. 2に基づいて評価した。

2) JNS002-JPN-02 試験

治験薬との因果関係は5段階（関連性なし，多分なし，可能性小，可能性大，ほぼ確実）で評価し，このうち「関連性なし」に該当した事象を除き，治験薬との因果関係を否定できない事象とした。また重症度はCTCAE Ver. 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に基づいて評価した。

3) 30-49 試験

治験薬との因果関係は3段階（関連なし，関連あり，不明）で評価し，このうち「関連あり」又は「不明」に該当した事象は治験薬との因果関係を否定できない事象とした。また重症度はNCI-CTCに基づいて評価した。

4) 30-57 試験，30-47 試験，30-47E 試験，30-22 試験，30-06/30-13 試験

治験薬との因果関係は30-22 試験及び30-06/30-13 試験では3段階（おそらく関連なし，可能性あり，おそらく関連あり），30-57 試験，30-47 試験及び30-47E 試験では4段階（おそらく関連なし，可能性あり，おそらく関連あり，不明）で評価し，このうち「おそらく関連なし」に該当した事象を除き，治験薬との因果関係を否定できない事象とした。また重症度は，30-06/30-13 試験を除きNCI-CTCに基づいて評価した。

(2) 有害事象の概要

1) JNS002-JPN-01 試験

本治験で認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-1 に，重篤度別有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-2 に示す。治験薬を投与した15例全例に744件の有害事象が認められた。このうち Grade 3 以上は744件中20件であり，ほとんどは Grade 3 未満であった。また，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有害事象が認められた。重篤な有害事象は5件であった。

表 2.7.4.2.1-1. 有害事象の概要

項目	投与群			全体
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
被験者数	6	3	6	15
有害事象発現例数	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	15 (100.0)
有害事象発現件数	289	82	373	744
すべての有害事象発現例数 (Grade 別)				
Grade 3 未満の有害事象発現例数	3 (50.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	7 (46.7)
Grade 3 未満の有害事象発現件数	282	81	361	724
Grade 3 以上の有害事象発現例数	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (66.7)	8 (53.3)
Grade 3 以上の有害事象発現件数	7	1	12	20
因果関係を否定できない有害事象発現例数	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	15 (100.0)
因果関係を否定できない有害事象発現件数	250	75	327	652

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-24, 表 2.7.6.8-25 より引用)

注) () 内は%

表 2.7.4.2.1-2. 重篤度別有害事象の概要

項目	投与群			全体
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
被験者数	6	3	6	15
非重篤な有害事象発現例数	4 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)	12 (80.0)
非重篤な有害事象発現件数	286	82	371	739
重篤な有害事象発現例数	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (20.0)
重篤な有害事象の発現件数	3	0	2	5

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-26 より引用)

注)()内は%

2) JNS002-JPN-02 試験

本治験で認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-3 に、Grade 別有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-4 に、重篤度別有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-5 に示す。

安全性解析対象 74 例全例に有害事象が認められ、全例で少なくとも 1 件以上の治験薬との因果関係を否定できない事象がみられた。Grade 3 以上の有害事象は 74 例中 66 例 (89.2%) に認められた。重篤な有害事象は、74 例中 20 例 (27.0%) に認められた。

表 2.7.4.2.1-3. 有害事象の概要

被験者群	対象例数	合計		関連性なし		因果関係を否定できない	
		発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
全体	74	74(100.0)	3650	0(0.0)	201	74(100.0)	3449

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.2.1-1 より引用)

例数は、同一の被験者に複数の事象が発現した場合、因果関係を否定できない>関連性なしの優先順位で集計した。

()内は、%。

表 2.7.4.2.1-4. Grade 別有害事象の概要

被験者群	対象例数	合計		Grade3 以上		Grade3 未満	
		発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
全体	74	74(100.0)	3650	66(89.2)	345	8(10.8)	3305

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.2.1-2 より引用)

例数は、同一の被験者に複数の事象が発現した場合、Grade4>Grade3>Grade2>Grade1 の優先順位で集計した。

()内は、%。

表 2.7.4.2.1-5. 重篤度別有害事象の概要

被験者群	対象例数	合計		重篤		非重篤	
		発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
全体	74	74(100.0)	3650	20(27.0)	26	54(73.0)	3624

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.2.1-3 より引用)

例数は、同一の被験者に複数の事象が発現した場合、重篤>非重篤の優先順位で集計した。

()内は、%。

3) 30-49 試験

本治験期間中に報告された有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-6 に示す。報告された有害事象は JNS002 群では 239 例中 236 例 (98.7%)、トポテカン群では全 235 例 (100.0%) であった。また、因果関係を否定できない有害事象は、JNS002 群では 222 例 (92.9%)、トポテカン群では 232 例 (98.7%) であり、2 群間に差はみられなかった。Grade 別の内訳では、致死的な有害事象を発現した被験者は JNS002 群及びトポテカン群にそれぞれ 19 例 (7.9%) 及び 25 例 (10.6%)、Grade

4の有害事象はそれぞれ41例（17.2%）及び167例（71.1%），Grade 3の有害事象はそれぞれ174例（72.8%）及び186例（79.1%）に認められ，いずれの発現率もJNS002群と比べ，トポテカン群で高かった。

表 2.7.4.2.1-6. 有害事象の概要（ITT 集団）

	JNS002 群	トポテカン群
被験者数	239	235
すべての有害事象発現例数	236 (98.7)	235 (100.0)
Grade 別有害事象例数		
致命的	19 (7.9)	25 (10.6)
Grade 4	41 (17.2)	167 (71.1)
Grade 3	174 (72.8)	186 (79.1)
Grade 2	210 (87.9)	221 (94.0)
Grade 1	216 (90.4)	210 (89.4)
特記なし	2 (0.8)	5 (2.1)
因果関係を否定できない有害事象発現例数	222 (92.9)	232 (98.7)

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-34 より引用)

注)()内は%

重篤な有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-7 に示す。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できない事象は認められなかった。因果関係ありと判断された重篤な有害事象を発現した被験者の割合は，JNS002 群では 21 例（21.4%）であり，トポテカン群の 74 例（63.2%）と比べ低かった。

表 2.7.4.2.1-7. 重篤な有害事象の概要

	JNS002 群	トポテカン群
被験者数	239	235
重篤な有害事象発現例数	98 (41.0)	117 (49.8)
因果関係あり	21 (21.4)	74 (63.2)
因果関係不明	7 (7.1)	14 (12.0)
因果関係なし	85 (86.7)	75 (64.1)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 6.2 Table 12.1.5-1a より引用)

注)()内は%

2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

(1) 試験別

1) JNS002-JPN-01 試験

高頻度（50%以上）に認められた有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.1-1 に示す。主な有害事象は，単球百分率増加が 15 例（100.0%）に，リンパ球数減少，赤血球数減少が各 14 例（93.3%）に，好中球百分率増加が 13 例（86.7%）に，手掌・足底発赤知覚不全症候群^{注1)}，白血球数減少が各 12 例（80.0%）に，発疹，ヘモグロビン減少，好中球数減少が各 10 例（66.7%）にみられた。

器官分類別では，臨床検査が 15 例（100.0%）に，胃腸障害，皮膚および皮下組織障害が各 13 例（86.7%）に，神経系障害，全身障害および投与局所様態が各 9 例（60.0%）に，代謝および栄養障害，呼吸器，胸郭および縦隔障害が各 8 例（53.3%）にみられた。

Grade 3 の有害事象は，リンパ球数減少，好中球数減少が各 4 例（26.7%）に，感染，脳梗塞，低酸素症，下痢，イレウス，血中アミラーゼ増加，白血球数減少が各 1 例（6.7%）にみられた。Grade 4 の有害事象はいずれの投与群でもみられなかった。

^{注1)} JNS002-JPN-01試験及びJNS002-JPN-02試験の国内2試験の有害事象はMedDRA/Jでコード化された。一方，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。

表 2.7.4.2.1.1-1. 発現率の高い (50%以上) 有害事象, 因果関係別

すべての有害事象 (n = 15)		因果関係を否定できない有害事象 (n = 15)	
(MedDRA/J Ver. 8.0) 基本語	発現例数	(MedDRA/J Ver. 8.0) 基本語	発現例数
単球百分率増加	15 (100.0)	リンパ球数減少	14 (93.3)
リンパ球数減少	14 (93.3)	赤血球数減少	14 (93.3)
赤血球数減少	14 (93.3)	手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	12 (80.0)
好中球百分率増加	13 (86.7)	白血球数減少	12 (80.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	12 (80.0)	好中球百分率増加	12 (80.0)
白血球数減少	12 (80.0)	発疹	10 (66.7)
発疹	10 (66.7)	ヘモグロビン減少	10 (66.7)
ヘモグロビン減少	10 (66.7)	好中球数減少	10 (66.7)
好中球数減少	10 (66.7)	食欲不振	8 (53.3)
白血球数増加	9 (60.0)	悪心	8 (53.3)
食欲不振	8 (53.3)	口内炎	8 (53.3)
悪心	8 (53.3)	単球百分率増加	8 (53.3)
口内炎	8 (53.3)		
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (53.3)		

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 付録 表 2.7.6.8-46 から引用)

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

注)() 内は%

発現率の高い (50%以上) すべての有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.1.1-2 に示す。投与量に伴った発現率の増加が認められた有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (30 mg/m² 群:50.0%, 40 mg/m² 群:100.0%, 50 mg/m² 群:100.0%), 発疹 (30 mg/m² 群: 50.0%, 40 mg/m² 群: 66.7%, 50 mg/m² 群: 83.3%) であり、同様に 30 mg/m² 群と比べ 50 mg/m² 群で発現率の高かった事象は、口内炎 (30 mg/m² 群: 50.0%, 40 mg/m² 群:33.3%, 50 mg/m² 群: 66.7%), 好中球数減少 (30 mg/m² 群: 50.0%, 40 mg/m² 群: 66.7%, 50 mg/m² 群: 83.3%), 白血球数増加 (30 mg/m² 群: 50.0%, 40 mg/m² 群: 66.7%, 50 mg/m² 群: 66.7%) であった。

表 2.7.4.2.1.1-2. 発現率の高い (50%以上) すべての有害事象, 投与群別 (n = 15)

30 mg/m ² (n = 6)		40 mg/m ² (n = 3)		50 mg/m ² (n = 6)	
(MedDRA/J Ver. 8.0) 基本語	発現例数	(MedDRA/J Ver. 8.0) 基本語	発現例数	(MedDRA/J Ver. 8.0) 基本語	発現例数
リンパ球数減少	6 (100.0)	手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	3 (100.0)	手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	6 (100.0)
赤血球数減少	6 (100.0)	リンパ球数減少	3 (100.0)	赤血球数減少	6 (100.0)
単球百分率増加	6 (100.0)	好中球百分率増加	3 (100.0)	単球百分率増加	6 (100.0)
食欲不振	5 (83.3)	単球百分率増加	3 (100.0)	下痢	5 (83.3)
ヘモグロビン減少	5 (83.3)	潮紅	2 (66.7)	発疹	5 (83.3)
白血球数減少	5 (83.3)	呼吸困難	2 (66.7)	リンパ球数減少	5 (83.3)
好中球百分率増加	5 (83.3)	悪心	2 (66.7)	好中球数減少	5 (83.3)
悪心	4 (66.7)	発疹	2 (66.7)	白血球数減少	5 (83.3)
疲労	4 (66.7)	好中球数減少	2 (66.7)	好中球百分率増加	5 (83.3)
血中アルブミン減少	4 (66.7)	赤血球数減少	2 (66.7)	口内炎	4 (66.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (66.7)	白血球数減少	2 (66.7)	血中クレアチンホスホ	4 (66.7)
頭痛	3 (50.0)	白血球数増加	2 (66.7)	キナーゼ増加	
口内炎	3 (50.0)	血小板数増加	2 (66.7)	血中乳酸脱水素酵素増加	4 (66.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	3 (50.0)	好酸球百分率増加	2 (66.7)	ヘモグロビン減少	4 (66.7)
発疹	3 (50.0)			白血球数増加	4 (66.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)			頭痛	3 (50.0)
好中球数減少	3 (50.0)			上室性不整脈	3 (50.0)
白血球数増加	3 (50.0)			アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)

表 2.7.4.2.1.1-2. 発現率の高い（50%以上）すべての有害事象，投与群別（n = 15）（続き）

好酸球百分率増加	3 (50.0)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)
		体重減少	3 (50.0)
		好塩基球百分率増加	3 (50.0)
		リンパ球百分率増加	3 (50.0)

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-46 から引用)

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

注) () 内は%

2) JNS002-JPN-02 試験

高頻度（50%以上）に認められた有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.1-3 に示す。発現率の高かった有害事象は、因果関係に関わらず好中球数減少，白血球数減少，リンパ球数減少，ヘモグロビン減少，手掌・足底発赤知覚不全症候群，口内炎及び赤血球数減少であった。

表 2.7.4.2.1.1-3. 発現率の高い（50%以上）有害事象，因果関係別

すべての有害事象 n = 74			因果関係を否定できない有害事象 n = 74		
(MedDRA/J Ver. 9.0) 基本語	発現例数	発現 件数	(MedDRA/J Ver. 9.0) 基本語	発現例数	発現 件数
好中球数減少	70 (94.6)	265	好中球数減少	69 (93.2)	262
白血球数減少	70 (94.6)	260	白血球数減少	69 (93.2)	258
リンパ球数減少	67 (90.5)	196	リンパ球数減少	66 (89.2)	195
ヘモグロビン減少	64 (86.5)	145	ヘモグロビン減少	63 (85.1)	142
手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	58 (78.4)	79	手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	58 (78.4)	79
口内炎	57 (77.0)	155	口内炎	57 (77.0)	155
赤血球数減少	57 (77.0)	113	赤血球数減少	56 (75.7)	109
単球百分率増加	54 (73.0)	221	単球百分率増加	54 (73.0)	220
悪心	47 (63.5)	109	血小板数減少	45 (60.8)	124
血小板数減少	45 (60.8)	125	悪心	45 (60.8)	106
好中球百分率増加	42 (56.8)	122	単球百分率減少	42 (56.8)	96
単球百分率減少	42 (56.8)	96	好中球百分率増加	38 (51.4)	114
血中乳酸脱水素酵素増加	40 (54.1)	85	血中乳酸脱水素酵素増加	38 (51.4)	82
食欲不振	39 (52.7)	83	食欲不振	37 (50.0)	81
発疹	39 (52.7)	67	発疹	37 (50.0)	65
血中アルブミン減少	38 (51.4)	74			

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.2.2-1 から引用)

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

注) () 内は%

Grade 3 以上のすべての有害事象を Grade 別に表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。Grade 3 以上の有害事象は 74 例中 66 例（89.2%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は血液毒性が多く，好中球数減少が 50 例（67.6%），白血球数減少が 45 例（60.8%），リンパ球数減少が 35 例（47.3%），ヘモグロビン減少が 13 例（17.6%），血小板数減少が 5 例（6.8%）赤血球数減少が 3 例（4.1%）であった。非血液毒性の Grade 3 以上の有害事象で多くみられたものは，手掌・足底発赤知覚不全症候群が 12 例（16.2%），口内炎が 6 例（8.1%），腸管狭窄及び血中ナトリウム減少が各 3 例

（4.1%），発熱性好中球減少症，深部静脈血栓症，悪心，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，血中カリウム減少及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 2 例（2.7%）であった。Grade 4 の有害事象は深部静脈血栓症の 1 例（1.4%）以外は血液毒性のみが認められ，好中球数減少が 27 例（36.5%），白血球数減少が 5 例（6.8%），リンパ球数減少が 6 例（8.1%），ヘモグロビン減少が 2 例（2.7%），血小板数減少が 1 例（1.4%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-4. Grade 3 以上の有害事象

(MedDRA/J Ver. 9.0) 器官分類別 (SOC) 基本語 (PT)	全体(n=74)									
	有害事象						因果関係を否定できない有害事象			
	Grade		Grade		Grade		Grade		Grade	
	3 及び 4		3		4		3		4	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
感染症および寄生虫症										
カテーテル関連感染	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
帯状疱疹	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
感染	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
上気道感染	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
尿路感染	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
中心静脈カテーテル感染	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血液およびリンパ系障害										
発熱性好中球減少症	2(2.7)	2	2(2.7)	2	0(0.0)	0	2(2.7)	2	0(0.0)	0
代謝および栄養障害										
耐糖能障害	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
血管障害										
高血圧	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
深部静脈血栓症	2(2.7)	2	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1
四肢静脈血栓症	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
呼吸困難	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
胃腸障害										
腹部膨満	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
虚血性大腸炎	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
便秘	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
下痢	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
腸管狭窄	3(4.1)	3	3(4.1)	3	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
悪心	2(2.7)	2	2(2.7)	2	0(0.0)	0	2(2.7)	2	0(0.0)	0
直腸出血	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
小腸閉塞	1(1.4)	2	1(1.4)	2	0(0.0)	0	1(1.4)	2	0(0.0)	0
口内炎	6(8.1)	6	6(8.1)	6	0(0.0)	0	6(8.1)	6	0(0.0)	0
嘔吐	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害										
手掌・足底発赤知覚不全症候群*	12(16.2)	12	12(16.2)	12	0(0.0)	0	12(16.2)	12	0(0.0)	0
発疹	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害										
背部痛	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
腎および尿路障害										
急性腎不全	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
全身障害および投与局所状態										
疲労	1(1.4)	2	1(1.4)	2	0(0.0)	0	1(1.4)	2	0(0.0)	0
臨床検査										
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.7)	2	2(2.7)	2	0(0.0)	0	2(2.7)	2	0(0.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
血中クレアチニン増加	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中カリウム減少	2(2.7)	2	2(2.7)	2	0(0.0)	0	2(2.7)	2	0(0.0)	0
血中ナトリウム減少	3(4.1)	3	3(4.1)	3	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(2.7)	3	2(2.7)	3	0(0.0)	0	1(1.4)	2	0(0.0)	0

表 2.7.4.2.1.1-4. Grade 3 以上の有害事象 (続き)

(MedDRA/J Ver. 9.0) 器官分類別 (SOC) 基本語 (PT)	全体(n=74)									
	有害事象						因果関係を否定できない有害事象			
	Grade		Grade		Grade		Grade		Grade	
	3 及び 4		3		4		3		4	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
ヘモグロビン減少	13(17.6)	15	11(14.9)	13	2(2.7)	2	11(14.9)	13	2(2.7)	2
リンパ球数減少	35(47.3)	68	29(39.2)	58	6(8.1)	10	29(39.2)	58	6(8.1)	10
好中球数減少	50(67.6)	96	23(31.1)	65	27(36.5)	31	23(31.1)	65	27(36.5)	31
血小板数減少	5(6.8)	5	4(5.4)	4	1(1.4)	1	4(5.4)	4	1(1.4)	1
赤血球数減少	3(4.1)	4	3(4.1)	4	0(0.0)	0	3(4.1)	4	0(0.0)	0
白血球数減少	45(60.8)	95	40(54.1)	89	5(6.8)	6	39(52.7)	88	5(6.8)	6

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.2.3-1より引用)

* 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

注) () 内は%

投与コースごとの Grade 別有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す。すべてのコースで全 74 例に 1 件以上の有害事象が認められた。一方、Grade 3 以上の有害事象の発現率は、1 コース目が最も高く (75.7%) その後減少する傾向が認められ、9 及び 10 コースでの発現率はいずれも 33.3%であった。

表 2.7.4.2.1.1-5. 投与コースごとの Grade 別有害事象の概要

被験者群	投与コース	対象例数	合計		Grade3 以上		Grade3 未満	
			発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
全体	全体	74	74(100.0)	3650	66(89.2)	345	8(10.8)	3305
	投与 0 1 コース	74	74(100.0)	1192	56(75.7)	157	18(24.3)	1035
	投与 0 2 コース	60	60(100.0)	719	31(51.7)	60	29(48.3)	659
	投与 0 3 コース	52	52(100.0)	544	24(46.2)	46	28(53.8)	498
	投与 0 4 コース	41	41(100.0)	384	13(31.7)	28	28(68.3)	356
	投与 0 5 コース	33	33(100.0)	266	9(27.3)	15	24(72.7)	251
	投与 0 6 コース	26	26(100.0)	183	9(34.6)	16	17(65.4)	167
	投与 0 7 コース	17	17(100.0)	138	6(35.3)	7	11(64.7)	131
	投与 0 8 コース	12	12(100.0)	96	4(33.3)	4	8(66.7)	92
	投与 0 9 コース	11	11(100.0)	81	4(36.4)	7	7(63.6)	74
	投与 1 0 コース	8	8(100.0)	44	3(37.5)	3	5(62.5)	41
	追跡調査	74	2(2.7)	3	2(2.7)	2	0(0.0)	1

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.2.4-1より引用)

例数は、同一の被験者に複数の事象が発現した場合、Grade4>Grade3>Grade2>Grade1 の優先順位で集計した。

() 内は、%。

3) 30-49 試験

高頻度 (すべての事象 : 40%以上, 因果関係を否定できない事象 : 30%以上) に認められた有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.1-6 に示す。50%以上の被験者に認められたすべての有害事象の器官分類は、JNS002 群では、消化器系 (88.3%)、全身 (82.4%)、皮膚および皮膚付属器 (69.5%)、血液およびリンパ系 (58.6%) であった。トポテカン群では、血管およびリンパ系 (91.9%)、全身 (88.5%)、消化器系 (87.7%)、及び皮膚および皮膚付属器 (64.7%) であった。トポテカン群と比べ JNS002 群で顕著に発現率の高かったすべての有害事象は、手足症候群 (JNS002 群: 50.6%, トポテカン群: 0.9%) 及び口内炎 (JNS002 群: 41.4%, トポテカン群: 15.3%) であった。一方、JNS002 群と比べトポテカン群で発現率の高かったすべての有害事象は、好中球減少症 (JNS002 群: 35.1%, トポテカン群: 82.1%)、貧血 (JNS002 群: 40.2%, トポテカン群: 75.3%)、血小板減少症 (JNS002 群: 13.0%, トポテカン群: 65.1%)、白血球減少症 (JNS002

群: 36.8%, トポテカン群: 64.3%), 悪心 (JNS002 群: 46.0%, トポテカン群: 63.0%), 脱毛症 (JNS002 群: 19.2%, トポテカン群: 52.3%), 無力症 (JNS002 群: 40.2%, トポテカン群: 51.5%), 便秘 (JNS002 群: 30.1%, トポテカン群: 45.5%) 及び嘔吐 (JNS002 群: 32.6%, トポテカン群: 43.8%) であった。

表 2.7.4.2.1.1-6. 発現率の高い有害事象 (ITT 集団)

すべての有害事象 (発現率 40% ≤)				因果関係を否定できない有害事象 (発現率 30% ≤)			
JNS002 群 (n=239)		トポテカン群 (n=235)		JNS002 群 (n=239)		トポテカン群 (n=235)	
(COSTART) 基本語 ^a	例数	(COSTART) 基本語 ^a	例数	(COSTART) 基本語 ^a	例数	(COSTART) 基本語 ^a	例数
手足症候群 ^b	121 (50.6)	好中球減少症	193 (82.1)	手足症候群 ^b	121 (50.6)	好中球減少症	191 (81.3)
悪心	110 (46.0)	貧血	177 (75.3)	口内炎	97 (40.6)	貧血	169 (71.9)
口内炎	99 (41.4)	血小板減少症	153 (65.1)	悪心	88 (36.8)	血小板減少症	152 (64.7)
無力症	96 (40.2)	白血球減少症	151 (64.3)	白血球減少症	87 (36.4)	白血球減少症	149 (63.4)
貧血	96 (40.2)	悪心	148 (63.0)	貧血	86 (36.0)	悪心	129 (54.9)
		脱毛症	123 (52.3)	好中球減少症	84 (35.1)	脱毛症	123 (52.3)
		無力症	121 (51.5)	無力症	78 (32.6)	無力症	104 (44.3)
		便秘	107 (45.5)			嘔吐	82 (34.9)
		嘔吐	103 (43.8)				

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-36 より引用)

注) () 内は%

^a COSTART 基本語において、同一の被験者に 1 件以上みられた有害事象を 1 例として集計した。本表には、データベース固
定時 (2003 年 5 月 5 日) より前に有害事象報告様式に記載された有害事象を含めた。

^b 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.1.1-7 に示す。
JNS002 群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象として、手足症候群が 57 例 (23.8%) に、腹痛
が 25 例 (10.5%) に、好中球減少症が 29 例 (12.1%) に、白血球減少症が 24 例 (10.0%) に、腸
管閉塞が 25 例 (10.5%) に認められた。同様にトポテカン群では、好中球減少症が 179 例
(76.2%) に、白血球減少症が 119 例 (50.6%) に、血小板減少症が 80 例 (34.0%) に、貧血が
69 例 (29.4%) に、腹痛及び嘔吐が各 23 例 (9.8%) に認められた。

表 2.7.4.2.1.1-7. Grade 3 以上で発現率が 3%以上の有害事象,
投与群別 (ITT 集団)

JNS002群 (n = 239)				トボテカン群 (n = 235)			
(COSTART)	Grade 3	Grade 4	Grade 3以上 ^d	(COSTART)	Grade 3	Grade 4	Grade 3以上 ^d
基本語 ^a	例数	例数	例数	基本語 ^a	例数	例数	例数
手足症候群 ^b	55 (23.0)	2 (0.8)	57 (23.8)	好中球減少症	33 (14.0)	146 (62.1)	181 (77.0)
好中球減少症	19 (7.9)	10 (4.2)	29 (12.1)	白血球減少症	83 (35.3)	36 (15.3)	119 (50.6)
腹痛	24 (10.0)	1 (0.4)	25 (10.5)	血小板減少症	40 (17.0)	40 (17.0)	80 (34.0)
腸管閉塞	19 (7.9)	4 (1.7)	25 (10.5)	貧血	59 (25.1)	10 (4.3)	69 (29.4)
白血球減少症	21 (8.8)	3 (1.3)	24 (10.0)	嘔吐	18 (7.7)	5 (2.1)	23 (9.8)
口内炎	19 (7.9)	1 (0.4)	20 (8.4)	腹痛	19 (8.1)	4 (1.7)	23 (9.8)
嘔吐	17 (7.1)	2 (0.8)	19 (7.9)	腸管閉塞	14 (6.0)	7 (3.0)	22 (9.4)
無力症	17 (7.1)	0	17 (7.1)	悪心	16 (6.8)	3 (1.3)	19 (8.1)
貧血	13 (5.4)	1 (0.4)	14 (5.9)	無力症	19 (8.1)	0	19 (8.1)
悪心	12 (5.0)	1 (0.4)	13 (5.4)	脱毛症 ^c	15 (6.4)	0	15 (6.4)
呼吸困難	8 (3.3)	2 (0.8)	10 (4.2)	発熱	8 (3.4)	5 (2.1)	14 (6.0)
癌	3 (1.3)	1 (0.4)	10 (4.2)	便秘	11 (4.7)	2 (0.9)	13 (5.5)
発疹	10 (4.2)	0	10 (4.2)	敗血症	3 (1.3)	6 (2.6)	12 (5.1)
腹水	8 (3.3)	1 (0.4)	9 (3.8)	呼吸困難	7 (3.0)	3 (1.3)	10 (4.3)
粘膜障害	9 (3.8)	0	9 (3.8)	下痢	9 (3.8)	1 (0.4)	10 (4.3)
				癌	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (3.4)
				腹水	5 (2.1)	2 (0.9)	7 (3.0)

(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%

^a COSTART 基本語において、同一の被験者に 1 件以上みられた有害事象を 1 例として集計した。本表には、データベース固定時 (2003 年 5 月 5 日) より前に有害事象報告様式に記載された有害事象を含めた。^b 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。^c NCI-CTC 基準では脱毛症は Grade 1 及び 2 のみ定義されているが、治験責任医師は Grade 3 の脱毛症を報告した。^d Grade 3, Grade 4 及び致死的な有害事象を含む。

4) 30-57 試験

高頻度 (いずれかの群で 30%以上) に認められた有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.1-8 に示す。パクリタキセル群と比べ JNS002 群で顕著に発現率の高いすべての有害事象は、口内炎 (パクリタキセル群: 11.1%, JNS002 群: 48.1%) 及び手足症候群 (パクリタキセル群: 12.0%, JNS002 群: 50.9%) であった。一方, JNS002 群と比べパクリタキセル群で顕著に発現率の高いすべての有害事象は、脱毛症 (JNS002 群: 43.5%, パクリタキセル群: 87.0%) 及び錯感覚 (JNS002 群: 13.9%, パクリタキセル群: 43.5%) であった。悪心, 無力症, 嘔吐及び腹痛の発現率については 2 群間で顕著な差はみられなかった。

表 2.7.4.2.1.1-8. 発現率の高い (30%以上) 有害事象, 因果関係別 (ITT 集団)

すべての有害事象				因果関係を否定できない有害事象			
JNS002 群 (n=108)		パクリタキセル群 (n=108)		JNS002 群 (n=108)		パクリタキセル群 (n=108)	
(COSTART)	例数	(COSTART)	例数	(COSTART)	例数	(COSTART)	例数
基本語 ^a		基本語 ^a		基本語 ^a		基本語 ^a	
悪心	56 (51.9)	脱毛症	94 (87.0)	手足症候群 ^b	55 (50.9)	脱毛症	94 (87.0)
手足症候群 ^b	55 (50.9)	悪心	47 (43.5)	悪心	53 (49.1)	悪心	47 (43.5)
口内炎	52 (48.1)	錯感覚	47 (43.5)	口内炎	52 (48.1)	錯感覚	46 (42.6)
脱毛症	47 (43.5)	便秘	41 (38.0)	脱毛症	47 (43.5)	無力症	33 (30.6)
無力症	42 (38.9)	無力症	36 (33.3)	無力症	35 (32.4)		
嘔吐	37 (34.3)	腹痛	35 (32.4)				
腹痛	34 (31.5)	嘔吐	34 (31.5)				

(M2.7.6.3/30-57 試験 表 2.7.6.3-21 より引用)

注) () 内は%

^a COSTART 基本語において、同一の被験者に 1 件以上みられた有害事象を 1 例として集計した。^b 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

5) 30-47 試験

高頻度（30%以上）に認められた有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.1-9 に示す。発現率の高いすべての有害事象は、悪心（57.4%）、貧血（46.7%）、白血球減少症（45.1%）及び無力症（44.3%）であり、因果関係を否定できない有害事象は貧血（43.4%）、白血球減少症（42.6%）、手足症候群及び好中球減少症（いずれも 39.3%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-9. 発現率の高い（30%以上）有害事象，因果関係別

すべての有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
(COSTART) 基本語 ^a	例数 n = 122	(COSTART) 基本語 ^a	例数 n = 122
悪心	70 (57.4)	貧血	53 (43.4)
貧血	57 (46.7)	白血球減少症	52 (42.6)
白血球減少症	55 (45.1)	手足症候群 ^b	48 (39.3)
無力症	54 (44.3)	好中球減少症	48 (39.3)
好中球減少症	52 (42.6)	悪心	47 (38.5)
手足症候群 ^b	48 (39.3)	無力症	47 (38.5)
嘔吐	47 (38.5)	口内炎	40 (32.8)
腹痛	45 (36.9)	発疹	37 (30.3)
口内炎	40 (32.8)		
発疹	40 (32.8)		

(M2.7.6.5/30-47 試験 付録 表 1, 表 2 より引用)

注)()内は%

^aCOSTART 基本語において、同一の被験者に 1 件以上みられた有害事象を 1 例として集計した。^b手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

6) 30-47E 試験

高頻度（25%以上）に認められた有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.1-10 に示す。発現率の高いすべての有害事象は、嘔吐（46.8%）、悪心（41.9%）、便秘（38.7%）であり、因果関係を否定できない有害事象は、悪心（40.3%）、嘔吐（33.9%）、手足症候群（30.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-10. 発現率の高い（25%以上）有害事象，因果関係別

すべての有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
(COSTART) 基本語 ^a	例数 n = 62	(COSTART) 基本語 ^a	例数 n = 62
嘔吐	29 (46.8)	悪心	25 (40.3)
悪心	26 (41.9)	嘔吐	21 (33.9)
便秘	24 (38.7)	手足症候群 ^b	19 (30.6)
無力症	19 (30.6)	口内炎	18 (29.0)
手足症候群 ^b	19 (30.6)		
口内炎	18 (29.0)		
腹痛	17 (27.4)		
発熱	17 (27.4)		
貧血	16 (25.8)		

(M2.7.6.6/30-47E 試験 付録 表 1, 表 2 より引用)

注)()内は%

^aCOSTART 基本語において、同一の被験者に 1 件以上みられた有害事象を 1 例として集計した。^b手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

7) 30-22 試験

高頻度（25%以上）に認められた有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.1-11 に示す。最も発現率の高い有害事象は、手足症候群（85.7%）であり、すべて因果関係を否定できない事象であった。

表 2.7.4.2.1.1-11. 発現率の高い（25%以上）有害事象，因果関係別（ITT 集団）

すべての有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
(COSTART) 基本語 ^a	例数 n = 35	(COSTART) 基本語 ^a	例数 n = 35
手足症候群 ^b	30 (85.7)	手足症候群 ^b	30 (85.7)
無力症	24 (68.6)	無力症	21 (60.0)
口内炎	20 (57.1)	口内炎	20 (57.1)
悪心	19 (54.3)	白血球減少症	18 (51.4)
白血球減少症	18 (51.4)	好中球減少症	18 (51.4)
好中球減少症	18 (51.4)	発疹	15 (42.9)
嘔吐	17 (48.6)	悪心	13 (37.1)
発疹	16 (45.7)	貧血	12 (34.3)
貧血	13 (37.1)	皮膚変色	11 (31.4)
下痢	12 (34.3)	嘔吐	9 (25.7)
腹痛	11 (31.4)		
皮膚変色	11 (31.4)		
食欲不振	11 (31.4)		

(M2.7.6.7/30-22 試験 表 2.7.6.7-24 より引用)

注)()内は%

^aCOSTART 基本語において，同一の被験者に1件以上みられた有害事象を1例として集計した。^b 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

(2) 事象別有害事象

1) 皮膚毒性

a) JNS002-JPN-01 試験

① 手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）

本治験で認められた手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況を表 2.7.4.2.1.1-12 に示す。手掌・足底発赤知覚不全症候群は 15 例中 12 例（80.0%）に認められ、全体での初回発現までの期間の中央値（コース）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 以上の事象はなく、すべて Grade 2 であった。最高 Grade 発現までの期間の中央値（コース）は 96.0 日（3.5 コース）であり、治験薬の繰り返し投与により悪化する傾向がみられた。一方、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。

表 2.7.4.2.1.1-12. 手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況

項目	投与群			全体
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
被験者数	6	3	6	15
発現例数	3	3	6	12
初回発現コース	2.0	1.0	2.0	2.0
初回発現までの期間：日	44.0	27.0	39.0	39.0
発現例数（Grade 2 以上）	2	2	2	6
最高 Grade 発現コース（Grade 2 以上）	4.5	2.5	2.5	3.5
最高 Grade 発現までの期間（Grade 2 以上）：日	125.5	68.5	66.0	96.0
最高 Grade の持続期間（Grade 2 以上）：日	7.0	29.5	9.0	7.0

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-27 より引用)

注) 被験者数及び例数以外の値は、すべて中央値

② 発疹

本治験における発疹の発現状況を表 2.7.4.2.1.1-13 に示す。発疹は 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の中央値（コース）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 発現までの期間の中央値（コース）は 64.5 日（2.5 コース）、最高 Grade の持続期間の中央値は 5.0 日であり、手掌・足底発赤知覚不全症候群と同様、治験薬の繰り返し投与により悪化するが、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。

表 2.7.4.2.1.1-13. 発疹の発現状況

項目	投与群			全体
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
被験者数	6	3	6	15
発現例数	3	2	5	10
初回発現コース	1.0	1.0	2.0	1.5
初回発現までの期間：日	15.0	10.0	53.0	29.0
発現例数（Grade 2 以上）	1	1	4	6
最高 Grade 発現コース（Grade 2 以上）	1.0	3.0	2.5	2.5
最高 Grade 発現までの期間（Grade 2 以上）：日	19.0	80.0	64.5	64.5
最高 Grade の持続期間（Grade 2 以上）：日	8.0	6.0	3.5	5.0

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-28 より引用)

注) 被験者数及び例数以外の値は、すべて中央値

これら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治験薬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（症例 D0302）でも、中

止時点では Grade 1 と重症度の軽減が認められた。これらより、皮膚毒性は可逆的な事象であると考えられた。

b) JNS002-JPN-02 試験

① 手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）

本治験で認められた皮膚毒性のうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群の各 Grade 以上の発現状況を表 2.7.4.2.1.1-14 に示す。

Grade 3 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現は 74 例中 12 例（16.2%）、14 件であった。Grade 3 以上の初回発現までの期間の中央値（コース）は全体で 89.0 日（3.0 コース）であり、Grade 3 以上の持続期間の中央値は 8.0 日であった。Grade 2 以上の事象の発現は 74 例中 38 例（51.4%）、90 件であった。Grade 2 以上の初回発現までの期間の中央値（コース）は全体で 64.5 日（3.0 コース）であり、Grade 2 以上の持続期間の中央値は 15.0 日であった。Grade 1 以上の事象の発現は 74 例中 58 例（78.4%）、79 件であった。Grade 1 以上の初回発現までの期間の中央値（コース）は全体で 34.0 日（2.0 コース）であり、Grade 1 以上の持続期間の中央値は 51.0 日であった。

次コースの投与延期が必要な Grade 2 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群は、事象の持続期間の中央値が 15.0 日であったことから、事象発現コース内で次コース投与可能な Grade 1 以下に軽快又は回復する傾向がみられた。

表 2.7.4.2.1.1-14. 手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況

項目	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数：n	74	11	63
発現例数（Grade3 以上）：n	12(16.2%)	1(9.1%)	11(17.5%)
発現件数（Grade3 以上）：n	14	1	13
Grade3 以上の初回発現コース	3.0(2 - 4)	3.0(3 - 3)	3.0(2 - 4)
Grade3 以上の初回発現までの期間：日	89.0(48 - 117)	83.0(83 - 83)	93.0(48 - 117)
Grade3 以上の持続期間：日	8.0(3 - 18)	9.0(9 - 9)	7.0(3 - 18)
発現例数（Grade2 以上）：n	38(51.4%)	6(54.5%)	32(50.8%)
発現件数（Grade2 以上）：n	90	18	72
Grade2 以上の初回発現コース	3.0(1 - 6)	3.0(1 - 4)	2.5(1 - 6)
Grade2 以上の初回発現までの期間：日	64.5(15 - 189)	77.0(15 - 109)	62.0(15 - 189)
Grade2 以上の持続期間：日	15.0(4 - 85)	14.0(8 - 29)	15.0(4 - 85)
発現例数（Grade1 以上）：n	58(78.4%)	7(63.6%)	51(81.0%)
発現件数（Grade1 以上）：n	79	9	70
Grade1 以上の初回発現コース	2.0(1 - 5)	1.0(1 - 2)	2.0(1 - 5)
Grade1 以上の初回発現までの期間：日	34.0(2 - 125)	15.0(2 - 44)	36.0(6 - 125)
Grade1 以上の持続期間：日	51.0(2 - 478)	151.0(14 - 351)	38.5(2 - 478)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.1-1 より引用)

例数及び件数以外の値は、中央値（範囲）

② 発疹

発疹の各 Grade 以上の発現状況を表 2.7.4.2.1.1-15 に示す。

Grade 3 以上の発疹の発現は 74 例中 1 例（1.4%）、1 件であった。Grade 3 以上の初回発現までの期間の中央値（コース）は全体で 84.0 日（3.0 コース）であり、Grade 3 以上の持続期間の中央値は 8.0 日であった。Grade 2 以上の事象の発現は 74 例中 21 例（28.4%）、33 件であった。Grade 2 以上の初回発現までの期間の中央値（コース）は全体で 50.0 日（2.0 コース）であり、Grade 2 以上の持続期間の中央値は 8.0 日であった。Grade 1 以上の事象の発現は 74 例中 39 例（52.7%）、67 件であった。Grade 1 以上の初回発現までの期間の中央値（コース）は全体で 33.0 日（2.0 コース）であり、Grade 1 以上の持続期間の中央値は 16.0 日であった。

次コース投与延期が必要な Grade 3 以上の発疹を発現した 1 例（症例 JNS-012）は、次コース投与する際に再減量が必要となったため治験中止となったが、事象発現後併用薬の使用及び併用療法の施行なしに 8.0 日で次コース投与可能な Grade 2 以下に回復した。

表 2.7.4.2.1.1-15. 発疹の発現状況

項目	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	74	11	63
発現例数 (Grade3 以上) : n	1(1.4%)	0	1(1.6%)
発現件数 (Grade3 以上) : n	1	0	1
Grade3 以上の初回発現コース	3.0(3 - 3)	—	3.0(3 - 3)
Grade3 以上の初回発現までの期間 : 日	84.0(84 - 84)	—	84.0(84 - 84)
Grade3 以上の持続期間 : 日	8.0(8 - 8)	—	8.0(8 - 8)
発現例数 (Grade2 以上) : n	21(28.4%)	4(36.4%)	17(27.0%)
発現件数 (Grade2 以上) : n	33	6	27
Grade2 以上の初回発現コース	2.0(1 - 7)	2.0(1 - 3)	2.0(1 - 7)
Grade2 以上の初回発現までの期間 : 日	50.0(14 - 221)	44.5(21 - 71)	50.0(14 - 221)
Grade2 以上の持続期間 : 日	8.0(2 - 73)	8.5(2 - 14)	8.0(2 - 73)
発現例数 (Grade1 以上) : n	39(52.7%)	7(63.6%)	32(50.8%)
発現件数 (Grade1 以上) : n	67	15	52
Grade1 以上の初回発現コース	2.0(1 - 10)	1.0(1 - 4)	2.0(1 - 10)
Grade1 以上の初回発現までの期間 : 日	33.0(2 - 358)	19.0(5 - 113)	46.5(2 - 358)
Grade1 以上の持続期間 : 日	16.0(2 - 310)	19.0(4 - 105)	15.0(2 - 310)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.1-2 より引用)

例数及び件数以外の値は、中央値 (範囲)

c) 30-49 試験

① 手足症候群 (手掌・足底発赤知覚不全症候群)

手足症候群は JNS002 群で最も発現率の高い有害事象であった。同事象は主に減量又は投与延期により管理された。手足症候群は JNS002 群では 239 例中 121 例 (50.6%) に認められ、121 例すべてに治験薬との因果関係を否定できない事象がみられた。Grade 3 又は Grade 4 の手足症候群は、それぞれ 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、JNS002 群で最も重症度の高い手足症候群が最初に発現したコースの概要を表 2.7.4.2.1.1-16 に示す。手足症候群の Grade に関わらず 2 又は 3 コース目に高い発現傾向がみられた。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事象を初めて発現した被験者は 121 例中 40 例 (33.1%) であった。本剤の減量、投与延期に至った投与回数 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%) が減量に至った。

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、これら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。

表 2.7.4.2.1.1-16. 最も重症度の高い手足症候群が最初に発現したコースの概要 :

JNS002 群 (n = 239)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	計
事象が認められた被験者数	25	39	55	2	121
コース					
1	4 (16.0)	5 (12.8)	0	0	9 (7.4)
2	6 (24.0)	12 (30.8)	16 (29.1)	1 (50.0)	35 (28.9)
3	9 (36.0)	9 (23.1)	19 (34.5)	0	37 (30.6)
4	3 (12.0)	4 (10.3)	8 (14.5)	0	15 (12.4)
5	1 (4.0)	4 (10.3)	6 (10.9)	0	11 (9.1)
6	2 (8.0)	4 (10.3)	4 (7.3)	1 (50.0)	11 (9.1)
>6	0	1 (2.6)	2 (3.6)	0	3 (2.5)

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-37 より引用)

注 1) 数字は例数, () 内は%

注 2) 同日に 1 件以上の手足症候群が発現した場合は、最も高度な事象を示した。

注 3) 手足症候群の発現日が不明な事象は、本表から除外した。

② 発疹、及びその他（手掌・足底発赤知覚不全症候群を除く）の皮膚毒性

発疹は、トポテカン群（235 例中 29 例，12.3%）と比べ JNS002 群（239 例中 68 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（29 例中 18 例，62.1%）と比べ JNS002 群（68 例中 62 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，Grade 4 の事象はいずれの群にもみられなかった。一方，脱毛症は JNS002 群（239 例中 46 例，19.2%）と比べ，トポテカン群（235 例中 123 例，52.3%）に多くみられ，JNS002 群の 1 例を除くすべてが治験薬との因果関係を否定できないとされた。JNS002 群で発疹，脱毛症，及び手足症候群を除くその他の皮膚毒性のうち 8 例以上の被験者にみられた事象は，皮膚乾燥（12 例，5.0%），小水疱水疱性皮疹（12 例，5.0%），皮膚変色（10 例，4.2%），剥脱性皮膚炎（8 例，3.3%）及び皮膚障害（8 例，3.3%）であった。JNS002 群でみられた皮膚関連の事象で，Grade 4 の事象は手足症候群のみであった。また，本剤との因果関係を否定できない皮膚毒性（手足症候群を除く）により治験薬の投与を中止した被験者は 7 例であった（発疹 2 例，発疹及び脱毛症 1 例，小水疱水疱性皮疹 1 例，小水疱水疱性皮疹及び爪の障害 1 例，点状出血性皮疹 1 例及び皮膚壊死 1 例）。なお，トポテカン群では同様の事象による中止例は 1 例（発疹）であった。

2) 注入に伴う反応

a) JNS002-JPN-01 試験

注入に伴う反応を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2.1.1-17 に示す。注入に伴う反応は 30 mg/m² 群で認められず，40 mg/m² 群及び 50 mg/m² 群の各 2 例，計 4 例に 11 件が認められた。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 例で認められ，その他の事象は各 1 例に認められた。重症度は症例 D0201 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，治験薬の中断又は投与速度の調整を要した事象はなかった。50 mg/m² 群の 1 例（症例 D0304）は，造影剤に対するアレルギー歴を有しており，スクリーニング時の CT による病巣観察の前にステロイド剤が投与された。また，2 コース以降も CT 実施の前にはステロイド剤が投与された。これらステロイド剤の投与は，治験薬投与の 1 日 - 5 日前に行われていたため，本症例の取り扱いを効果安全性評価委員会（20 年 月 日開催）にて検討した。その結果，これらステロイド剤投与は，造影剤アレルギーに対する予防目的であるため，注入に伴う反応の評価には影響しないと判断された。

表 2.7.4.2.1.1-17. 注入に伴う反応を発現した被験者一覧

投与群	症例	総投与 コース数	発現 コース	投与日	投与量 (mg/body)	投与時間 (min)	投与速度 (mg/min)	有害事象名 (Grade)	投与 中断
40 mg/m ²	D0201	1	1	2003/08/04	74.8	71	1.05	呼吸困難(2) 潮紅(1) 動悸(1)	なし
	D0202	1	1	2003/08/05	58.4	55	1.06	胸部不快感(1) 潮紅(1)	なし
50 mg/m ²	D0301	2	1	2003/09/22	80	78	1.03	潮紅(1)	なし
	D0304	8	1	2003/11/17	85	83	1.02	胸部不快感(1) 悪寒(1) 咳嗽(1) 呼吸困難(1) 潮紅(1)	なし

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-29 より引用)

b) JNS002-JPN-02 試験

注入に伴う反応を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2.1.1-18 に示す。74 例中 14 例（18.9%）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（症例 JNS-029）のみ Grade 2 を示し、他の 13 例の事象はすべて Grade 1 で軽度であった。2 例（症例 JNS-060, JNS-073）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（症例 JNS-029）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。治験薬投与を中断し、生理食塩液の点滴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。また 2 例（症例 JNS-003, JNS-072）は注入に伴う反応以外の有害事象又は疾患進行により、注入に伴う反応を発現した 1 コースで治験を中止した。その他の 11 例は 2 コース以降治験薬の投与を継続したが、注入に伴う反応の再発は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1-18. 注入に伴う反応を発現した被験者一覧

症例	発現時期		転帰判定		Grade	重篤性	因果関係	治験薬	併用薬	最終 転帰	付随症状
	コ ー ス	治験 日数 *	コ ー ス	治験 日数 *							
JNS-002	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	処置なし	なし	回復	胸部異常感
JNS-003	1	1	1	1	1	非重篤	ほぼ確実	処置なし	なし	回復	ほてり
JNS-011	1	1	1	1	1	非重篤	ほぼ確実	処置なし	なし	回復	ほてり 顔面紅潮
JNS-029	1	1	1	1	2	非重篤	ほぼ確実	中断+中止	あり	回復	嘔気 (G1) 胸部絞扼感 (G2) 顔面潮紅 (G2) 腰痛 (G1)
JNS-031	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	処置なし	なし	回復	ほてり
JNS-043	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	処置なし	なし	回復	体のほてり 呼吸苦
JNS-051	1	1	1	2	1	非重篤	可能性大	処置なし	なし	回復	顔面紅潮 ほてり
JNS-054	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	処置なし	なし	回復	息切れ ほてり
JNS-055	1	1	1	1	1	非重篤	ほぼ確実	処置なし	なし	回復	熱感 (上半身、腹部) 鼻汁 掻痒感 (両足底)
JNS-060	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	減速 (本コース)	なし	回復	臍周囲腹部痛
JNS-066	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	処置なし	なし	回復	顔面のほてり
JNS-071	1	1	1	1	1	非重篤	多分なし	処置なし	なし	回復	頻脈 心悸亢進 血圧上昇
JNS-072	1	1	1	1	1	非重篤	ほぼ確実	処置なし	なし	回復	熱感
JNS-073	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	減速 (本コース)	なし	回復	悪心 胸部圧迫感

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.4-1 より引用)

*初回治験薬投与日を Day1 とした時の日数。

c) 30-49 試験

JNS002 群の 17 例では、治験薬の初回投与時に静脈内投与に対する急性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により治験を中止した被験者は 3 例（いずれも重篤な有害事象）であった。内訳は、JNS002 群に 2 例（症例 306279 及び 313005）、トポテカン群に 1 例（症例 405216）であった。

3) 心血管事象及び LVEF 評価

a) JNS002-JPN-01 試験

本治験で認められた心臓障害の有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.1.1-19 に示す。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%）、心室性不整脈、動悸、心嚢液貯留が各 2 例（13.3%）に認められ、その他の事象は各 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 例中 1 例（症例 D0304）では、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。

表 2.7.4.2.1.1-19. 心臓障害の有害事象

(MedDRA/J Ver. 8.0) 器官分類 基本語	投与群			全体 n = 15
	30 mg/m ² n = 6	40 mg/m ² n = 3	50 mg/m ² n = 6	
心臓障害	2 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	7 (46.7)
上室性不整脈	0	0	3 (50.0)	3 (20.0)
房室ブロック	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
心筋虚血	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)
動悸	1 (16.7)	1 (33.3)	0	2 (13.3)
心嚢液貯留	1 (16.7)	1 (33.3)	0	2 (13.3)
洞性不整脈	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
心室性不整脈	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (13.3)

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-30 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

LVEF の変動（投与前値及び投与後最低値）を表 2.7.4.2.1.1-20 に示す。左室機能異常を示唆する変動（投与前値より 10%以上の LVEF の低下）は、症例 D0201（LVEF : 78.0→66.0）及び症例 D0301（LVEF : 69.7→62.0）の 2 例に認められ、重症度はともに Grade 1（投与前値より 10%以上、かつ 20%未満の低下）であった。なお、中止基準に抵触する LVEF の低下（LVEF が 45%未満、又は投与前値より 20%以上の低下）は、いずれの症例でも認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1-20. LVEF の変動（投与前値及び投与後最低値）

投与群	症例	LVEF		
		観察コース	観察日	測定値
30 mg/m ²	D0101	0	-4	67.0
		3	26	65.0
	D0102	0	-6	65.5
		1	25	66.8
	D0103	0	-4	70.6
		1	32	68.4
	D0104	0	-7	73.8
		11	39	67.4
		12	42	67.4
	D0105	0	-4	64.5
		2	25	64.3
	D0106	0	-4	63.2
		1	31	63.9
40 mg/m ²	D0201	0	-3	78.0
		1	30	66.0
	D0202	0	-4	69.0
		1	28	70.1
	D0203	0	-4	68.5
		3	25	63.8
50 mg/m ²	D0301	0	-4	69.7
		2	46	62.0
	D0302	0	-4	68.3
		3	30	67.0
	D0303	0	-4	66.4
		6	42	65.4
		8	37	65.4
	D0304	0	-11	70.0
		3	38	65.6
	D0305	0	-5	71.1
		3	52	69.1
	D0306	0	-5	73.5
		5	41	69.1

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-31 より引用)

b) JNS002-JPN-02 試験

本治験で認められた心臓障害及び臨床検査（心電図及び LVEF）異常の有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.1-21 に示す。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%）に認められたが、その他の事象はそれぞれ 1 例（1.4%）であった。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。

心電図及び LVEF の異常に関しては、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（症例 JNS-033）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。

表 2.7.4.2.1.1-21. 心臓障害及び臨床検査（心電図及び LVEF）異常の有害事象

(MedDRA/J Ver. 9.0) S O C P T	全体(n=74)		因果関係を否定できない事象 (n=74)	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
心臓障害	10(13.5)	12	10(13.5)	12
大動脈弁閉鎖不全症	1(1.4)	1	1(1.4)	1
第一度房室ブロック	1(1.4)	2	1(1.4)	2
左脚ブロック	1(1.4)	1	1(1.4)	1
動悸	1(1.4)	2	1(1.4)	2
洞性不整脈	1(1.4)	1	1(1.4)	1
洞性頻脈	2(2.7)	2	2(2.7)	2
上室性期外収縮	2(2.7)	2	2(2.7)	2
心室肥大	1(1.4)	1	1(1.4)	1
臨床検査	7(9.5)	10	7(9.5)	10
心電図 S T 部分下降	1(1.4)	1	1(1.4)	1
心電図 S T - T 部分下降	1(1.4)	4	1(1.4)	4
心電図 P Q 間隔延長	1(1.4)	1	1(1.4)	1
心電図 S T - T 変化	1(1.4)	1	1(1.4)	1
駆出率減少	3(4.1)	3	3(4.1)	3

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験表 12.2.3.5-1 より引用)

() 内は、%。

c) 30-49 試験

① 心血管事象

JNS002 群では心血管障害を発現した 239 例中 11 例 (4.6%) のうち、治験薬との因果関係を否定できない事象は 9 例 (3.8%) にみられた。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 (症例 406164, 412245, 420276) は、心血管障害 (駆出率減少) により治験を中止した。うち 1 例 (症例 412245) は重篤な有害事象と判定された。同被験者の叙述を M2.7.6.2/30-49 試験、付録の b) に示す。JNS002 群の 2 例 (症例 204309, 428466) は治験薬と因果関係を否定された心停止により死亡し、1 例 (症例 394497) は治験薬との因果関係が不明な心停止により死亡した。

トボテカン群では、心血管障害を発現した 235 例中 5 例 (2.1%) のうち、治験薬との因果関係を否定できない心血管障害は 3 例 (1.3%) にみられ、このうち 2 例 (0.9%) は因果関係が不明な心血管障害を発現した。3 例にみられた因果関係を否定できない心血管障害のうち、症例 422338 は胸部絞扼感を伴う収縮期駆出性雑音を発現し、症例 394417 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 (症例 432518) 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。また、トボテカン群の症例 397133 は、因果関係を否定できないうっ血性心不全を発現した。当該事象は重篤な有害事象と判断された。トボテカン群の他の 4 例 (症例 136163, 412243, 412247 及び 449376) は、治験薬との因果関係を否定された心停止・心不全により死亡した。

② LVEF 測定値

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 (表 2.7.4.2.1.1-22)。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/m^2 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、ベースライン及び治験薬投与開始後の 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 $\pm$ 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、トボテカン群のうち、ベースライン及び治験薬投与開始後の 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 $\pm$ 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。

表 2.7.4.2.1.1-22. MUGA スキャン又は心エコー像による LVEF 測定値 (ITT 集団)

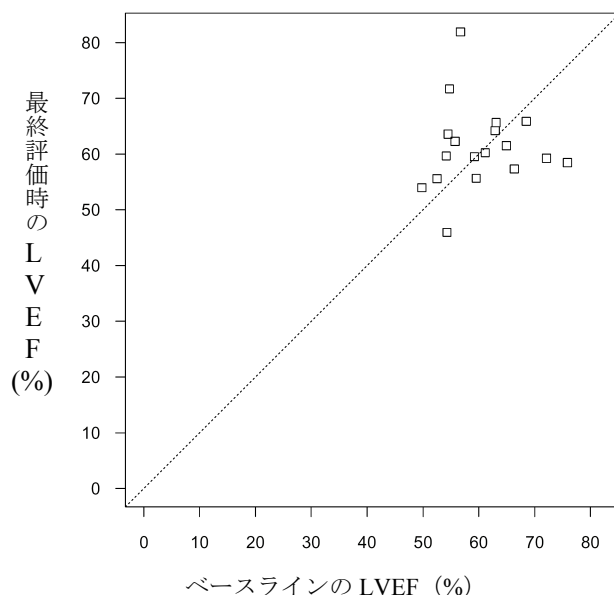
	LVEF (%)		ベースラインから最終測定時までの変化	
	ベースライン	最終測定時点	変化量	相対変化 (%)
JNS002群				
被験者数	132	132	132	132
平均値±標準偏差	63.7±8.61	61.0±8.95	-2.7±7.95	-3.6±12.74
中央値	63.4	61.0	-1.0	-1.7
範囲	41.0 - 93.0	32.5 - 80.0	-25.0 - 21.6	-43.0 - 49.8
トポテカン群				
被験者数	76	76	76	76
平均値±標準偏差	64.3±9.34	62.8±8.70	-1.4±8.45	-1.3±13.59
中央値	65.0	63.0	-1.2	-2.1
範囲	42.5 - 88.0	38.0 - 77.0	-25.0 - 19.0	-36.4 - 39.5

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-38 より引用)

d) 30-06/30-13 試験

心血管系有害事象は 54 例中 8 例に発現した。うち 7 例は 30-06 試験の被験者（症例 06-67008, 06-67011, 06-67014, 06-67018, 06-67019, 06-67024 及び 06-67025），1 例は 30-13 試験の被験者（症例 13-42001）であった。これらの有害事象はすべて、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が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/m² 超、700 mg/m² 以下の被験者は 54 例中 11 例、800 mg/m² 超の被験者は 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ものと考えられた。

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。ベースラインと最終評価時の LVEF をプロットした図を図 2.7.4.2.1.1-1 に示す。本図に示されたとおり、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（46%）に低下した被験者は 1 例（ベースライン値は 54%）であった。



(M2.7.6.9/30-06/30-13 試験 図 2.7.6.9-3 より引用)

図 2.7.4.2.1.1-1. ベースラインと最終評価時での LVEF

注) シンボルは重ならないように 2%以内で値をずらして表示。
 ベースラインは投与開始の直後に記録された測定値。最終投与後は最終投与から 4 週間後までの間で記録された最も悪い測定値。

4) 血液毒性

a) JNS002-JPN-01 試験

NCI-CTC の「血液・骨髄」に区分される有害事象は、リンパ球数減少が 14 例 (93.3%)、白血球数減少が 12 例 (80.0%)、ヘモグロビン減少及び好中球数減少が各 10 例 (66.7%) にみられ高頻度であった。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各 4 例 (26.7%)、白血球数減少が 1 例 (6.7%) に認められた。また、治験薬の投与延期を要したのは白血球数減少及び好中球数減少で各 3 例 (20.0%) であった。投与延期を要した白血球数及び好中球数の減少について、1 コースでの最低値の中央値及び最低値到達までの日数を表 2.7.4.2.1.1-23、全コースでの最低値の中央値及び最低値到達までの日数を表 2.7.4.2.1.1-24 表 2.7.4.2.1.1-24 にそれぞれ示す。

白血球数の最低値到達までの日数の中央値は、30 mg/m² 群及び 40 mg/m² 群では 1 コースと全コースでほぼ同様であった。一方、50 mg/m² 群では 1 コースと比較し全コースで約 2 倍の日数 (49.0 日) であった。なお、白血球数の最低値の中央値は、各群とも 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の中央値及び最低値の中央値のいずれも各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なかった。

表 2.7.4.2.1.1-23. 血液毒性の詳細 (1 コース)

投与群	白血球数				好中球数			
	最低値到達までの日数		最低値 (/mm ³)		最低値到達までの日数		最低値 (/mm ³)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
30 mg/m ²	18.5	15 - 25	3250.00	2500.0 - 6100.0	20.0	4 - 25	1810.70	1490.4 - 3672.0
40 mg/m ²	22.0	19 - 23	2500.00	2100.0 - 5300.0	22.0	22 - 23	1320.00	813.8 - 2756.0
50 mg/m ²	22.0	18 - 23	2750.00	2000.0 - 4100.0	22.0	22 - 25	1074.40	807.4 - 2255.4

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-32 より引用)

表 2.7.4.2.1.1-24. 血液毒性の詳細（全コース）

投与群	白血球数				好中球数			
	最低値到達までの日数		最低値 (/mm ³)		最低値到達までの日数		最低値 (/mm ³)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
30 mg/m ²	23.5	15-513	3000.00	2500.0-6100.0	28.0	4-513	1794.45	1188.0-3672.0
40 mg/m ²	22.0	19-23	2500.00	2100.0-5300.0	22.0	22-23	1320.00	813.8-2756.0
50 mg/m ²	49.0	18-152	2700.00	1800.0-4100.0	22.0	22-179	1042.15	807.4-2255.4

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-33 より引用)

b) JNS002-JPN-02 試験

主な血液毒性のうち、骨髄抑制の指標となる白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少及び血小板数減少について、その概要を表 2.7.4.2.1.1-25 に示す。本治験で認められた血液毒性のうち、多くみられた事象は、白血球数減少及び好中球数減少が各 70 例（94.6%）、ヘモグロビン減少が 64 例（86.5%）、血小板数減少が 45 例（60.8%）であった。Grade 4 の好中球数減少が 27 例（36.5%）、白血球数減少が 5 例（6.8%）、ヘモグロビン減少が 2 例（2.7%）、血小板数減少が 1 例（1.4%）に発現した。重篤な事象は同一症例にみられた好中球数減少及び白血球数減少の 1 例であった。

表 2.7.4.2.1.1-25. 血液毒性の概要

有害事象	全体 (n = 74)				Platinum sensitive 群 (n = 11)				Platinum resistant 群 (n = 63)			
	Grade			因果関係を否定できない	Grade			因果関係を否定できない	Grade			因果関係を否定できない
	合計 (1 - 4)	3	4		合計 (1 - 4)	3	4		合計 (1 - 4)	3	4	
白血球数減少	70(94.6)	40(54.1)	5(6.8)	69(93.2)	10(90.9)	3(27.3)	0	10(90.9)	60(95.2)	37(58.7)	5(7.9)	59(93.7)
好中球数減少	70(94.6)	23(31.1)	27(36.5)	69(93.2)	10(90.9)	4(36.4)	3(27.3)	10(90.9)	60(95.2)	19(30.2)	24(38.1)	59(93.7)
ヘモグロビン減少	64(86.5)	11(14.9)	2(2.7)	63(85.1)	7(63.6)	0	0	7(63.6)	57(90.5)	11(17.5)	2(3.2)	56(88.9)
血小板数減少	45(60.8)	4(5.4)	1(1.4)	45(60.8)	6(54.5)	0	0	6(54.5)	39(61.9)	4(6.3)	1(1.6)	39(61.9)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-1 より引用)

注) 数値は例数, () 内は%

白血球数及び好中球数について 1 コースでの最低値到達までの日数及び最低値を表 2.7.4.2.1.1-26 に示す。また全コースでの内容を表 2.7.4.2.1.1-27 に示す。

被験者全体の最低値到達までの日数の中央値は、白血球数及び好中球数ともに 1 コースと全コースではほぼ同様であり、各被験者群においても同様であった。白血球数及び好中球数の最低値（中央値）は、Pt-S 群では 1 コースと全コースで差はみられなかったが、Pt-R 群ではいずれも 1 コースと比べ全コースで低値であった。

表 2.7.4.2.1.1-26. 白血球数及び好中球数の最低値（1 コース）

被験者群	白血球数					好中球数				
	例数	最低値到達までの日数		最低値 (/mm ³)		例数	最低値到達までの日数		最低値 (/mm ³)	
		中央値	範囲	中央値	範囲		中央値	範囲	中央値	範囲
全体	74	21.0	8 - 31	1965.0	730 - 7900	74	21.0	8 - 31	809.5	24 - 5720
Platinum sensitive 群	11	22.0	8 - 28	2310.0	1700 - 6960	11	22.0	8 - 28	975.0	423 - 4907
Platinum resistant 群	63	21.0	14 - 31	1900.0	730 - 7900	63	21.0	15 - 31	782.2	24 - 5720

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-2 より引用)

好中球数：桿状核球数＋分葉核球数による算出結果を含む。

表 2.7.4.2.1.1-27. 白血球数及び好中球数の最低値（全コース）

被験者群	白血球数					好中球数				
	例数	最低値到達までの日数		最低値 (/mm ³)		例数	最低値到達までの日数		最低値 (/mm ³)	
		中央値	範囲	中央値	範囲		中央値	範囲	中央値	範囲
全体	74	22.0	8 - 329	1750.0	730 - 7900	74	22.0	8 - 302	733.8	24 - 5720
Platinum sensitive 群	11	22.0	8 - 136	2310.0	1700 - 6960	11	23.0	8 - 225	943.5	374 - 4907
Platinum resistant 群	63	22.0	15 - 329	1600.0	730 - 7900	63	22.0	15 - 302	696.0	24 - 5720

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-3 より引用)

好中球数：桿状核球数＋分葉核球数による算出結果を含む。

血小板数及びヘモグロビンについて 1 コースでの最低値到達までの日数及び最低値を表 2.7.4.2.1.1-28 に示す。また全コースでの内容を表 2.7.4.2.1.1-29 に示す。被験者全体の最低値到達までの日数の中央値は、血小板数では 1 コース (15.0 日) と全コース (18.5 日) ではほぼ同様であったが、ヘモグロビンでは 1 コース (22.0 日) と比べ全コース (52.5 日) で日数の延長がみられた。また、血小板数及びヘモグロビンの最低値 (中央値) は、Pt-S 群では 1 コースと全コースで差はみられなかったが、Pt-R 群ではいずれも 1 コースと比べ全コースで低値であった。

表 2.7.4.2.1.1-28. 血小板数及びヘモグロビンの最低値（1 コース）

被験者群	血小板数					ヘモグロビン				
	例数	最低値到達までの日数		最低値 (10 ⁴ /mm ³)		例数	最低値到達までの日数		最低値 (g/dL)	
		中央値	範囲	中央値	範囲		中央値	範囲	中央値	範囲
全体	74	15.0	8 - 36	13.75	1.4 - 34.2	74	22.0	7 - 39	10.30	5.8 - 13.1
Platinum sensitive 群	11	15.0	8 - 27	14.90	7.2 - 33.1	11	21.0	7 - 31	11.40	8.3 - 13.1
Platinum resistant 群	63	15.0	8 - 36	13.60	1.4 - 34.2	63	22.0	8 - 39	10.10	5.8 - 13.0

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-4 より引用)

表 2.7.4.2.1.1-29. 血小板数及びヘモグロビンの最低値（全コース）

被験者群	血小板数					ヘモグロビン				
	例数	最低値到達までの日数		最低値 (10 ⁴ /mm ³)		例数	最低値到達までの日数		最低値 (g/dL)	
		中央値	範囲	中央値	範囲		中央値	範囲	中央値	範囲
全体	74	18.5	8 - 266	11.65	1.4 - 34.2	74	52.5	8 - 378	9.60	5.1 - 12.7
Platinum sensitive 群	11	15.0	8 - 120	14.90	7.2 - 33.1	11	28.0	8 - 157	11.30	8.3 - 12.7
Platinum resistant 群	63	19.0	8 - 266	10.80	1.4 - 34.2	63	56.0	13 - 378	9.30	5.1 - 12.3

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-5 より引用)

安全性解析対象集団の全 74 例における 1 コースでの臨床検査値（白血球数，好中球数，血小板数，ヘモグロビン）の推移について表 2.7.4.2.1.1-30 に示す。1 コースでの各検査値の中央値は、血小板数は本剤投与 2 週後まで、白血球数，好中球数及びヘモグロビンは投与 3 週後まで低下傾向を示したが、いずれの検査値も本剤投与 4 週後には回復傾向が認められた。

表 2.7.4.2.1.1-30. 1 コースでの臨床検査値
(白血球数, 好中球数, 血小板数, ヘモグロビン)

		時期	投与開始前	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後
白血球数 (/mm ³)	症例数	73	74	73	72	71	
	中央値	5370.0	4205.0	3200.0	2470.0	3900.0	
	(最小 - 最大)	(3100 - 9650)	(2200 - 9600)	(920 - 8800)	(810 - 16300)	(1800 - 15000)	
好中球数 (/mm ³)	症例数	73	74	73	72	71	
	中央値	3360.00	2991.00	1779.20	1223.25	2217.60	
	(最小 - 最大)	(1519.0 - 6706.8)	(1016.4 - 8208.0)	(212.9 - 7048.8)	(72.0 - 15159.0)	(756.0 - 12750.0)	
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	症例数	73	74	73	72	71	
	中央値	23.00	21.15	13.80	20.20	24.90	
	(最小 - 最大)	(13.2 - 44.8)	(8.9 - 44.8)	(1.4 - 37.4)	(2.1 - 87.4)	(1.9 - 59.4)	
ヘモグロビン (g/dL)	症例数	73	74	73	72	71	
	中央値	11.80	11.70	10.90	10.70	10.90	
	(最小 - 最大)	(9.0 - 14.3)	(7.6 - 14.2)	(5.8 - 13.7)	(7.3 - 14.6)	(7.4 - 13.9)	

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-6 より引用)

血液関連製剤の使用状況を表 2.7.4.2.1.1-31 に示す。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。輸血を受けた 7 例全例が有害事象に対する処置であった。

表 2.7.4.2.1.1-31. 血液関連製剤の使用状況

被験者数	74
血液製剤の輸血	7 (9.5)
G-CSF の使用例数	32 (43.2)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-15 より引用)

注) () 内は%

回復が認められた白血球数減少, 好中球数減少, 血小板数減少及びヘモグロビン減少の事象について, 回復に要した期間を表 2.7.4.2.1.1-32 に示す。本解析では, 事象の Grade に関わらず担当医の判断により事象の回復が確認され, かつ症例報告書に回復が記録されたもののみを集計対象とした。

回復が認められた白血球数減少の発現例数 64 例 (216 件) では, 回復に要した期間の中央値は 15.0 日であった。同様に, 好中球数減少の 64 例 (204 件) では 14.0 日, 血小板数減少の 44 例 (100 件) では 10.0 日, ヘモグロビン減少の 39 例 (98 件) では 15.0 日であり, 回復に要した期間はいずれも 15 日以内 (1 コース以内) であった。また, 事象に関わらず低 Grade では回復までの期間も短かった。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 : 8.0 日, Grade 4 : 20.0 日) は処置なし (Grade 3 : 21.5 日, Grade 4 : 39.5 日) に比べ短かった。一方, 他の 3 事象では処置の有無による回復までの期間に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4.2.1.1-32. 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
回復に要した期間

被験者群	白血球数減少の回復に要した期間 (日)															
	全体				Grade1				Grade2				Grade3			
	例数	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲
全体	67	248	16.0	2 - 185	46	9.5	2 - 59	111	15.0	2 - 185	86	20.0	4 - 154	5	38.0	18 - 47
Platinum sensitive 群	10	27	15.0	3 - 94	8	9.0	3 - 29	14	21.0	3 - 94	5	14.0	4 - 25	0	—	—
Platinum resistant 群	57	221	16.0	2 - 185	38	10.0	2 - 59	97	15.0	2 - 185	81	21.0	4 - 154	5	38.0	18 - 47

表 2.7.4.2.1-32. 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回復に要した期間 (続き)

被験者群	好中球数減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade1			Grade2			Grade3			Grade4		
	例数	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲
全体	67	247	15.0	3 - 177	80	11.0	3 - 143	80	14.5	3 - 177	59	19.0	3 - 80	28	21.5	5 - 131
Platinum sensitive 群	10	27	11.0	3 - 117	11	9.0	4 - 106	7	14.0	3 - 56	5	7.0	4 - 37	4	22.0	7 - 117
Platinum resistant 群	57	220	15.0	3 - 177	69	12.0	3 - 143	73	15.0	3 - 177	54	19.5	3 - 80	24	21.5	5 - 131

被験者群	血小板数減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade1			Grade2			Grade3			Grade4		
	例数	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲
全体	45	122	10.5	3 - 131	99	10.0	3 - 102	18	13.5	7 - 58	4	14.5	12 - 131	1	43.0	43 - 43
Platinum sensitive 群	6	18	12.0	7 - 99	16	12.0	7 - 99	2	16.5	14 - 19	0	—	—	0	—	—
Platinum resistant 群	39	104	10.0	3 - 131	83	9.0	3 - 102	16	12.0	7 - 58	4	14.5	12 - 131	1	43.0	43 - 43

被験者群	ヘモグロビン減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade1			Grade2			Grade3			Grade4		
	例数	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲	件数	中央値	範囲
全体	44	114	15.0	2 - 196	77	15.0	2 - 128	30	19.0	3 - 196	6	51.0	15 - 106	1	10.0	10 - 10
Platinum sensitive 群	6	13	15.0	2 - 196	12	15.0	2 - 120	1	196.0	196 - 196	0	—	—	0	—	—
Platinum resistant 群	38	101	15.0	2 - 177	65	15.0	2 - 128	29	18.0	3 - 177	6	51.0	15 - 106	1	10.0	10 - 10

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-7, 12.2.3.3-9, 12.2.3.3-11, 12.2.3.3-13 より引用)

c) 30-49 試験

治験期間中に発現した血液毒性の概要を表 2.7.4.2.1.1-33 に示す。血液毒性の発現率及び重症度は、JNS002 群とトポテカン群で高かった。トポテカン群では、貧血の発現率、並びに Grade 3 又は 4 の貧血の発現率 (それぞれ 75.3%及び 29.4%) は、JNS002 群 (それぞれ 40.2%及び 5.9%) と比べ高かった。同様に、白血球減少症の発現率は、トポテカン群で 64.3% (Grade 3 又は 4 の発現率は 50.6%) であったのに対し、JNS002 群では 36.8% (Grade 3 又は 4 の発現率は 10.0%) であった。Grade 4 の好中球減少症の発現率は、トポテカン群で 62.1%であったのに対し、JNS002 群では 4.2%であった。トポテカン群の 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。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は、トポテカン群の 235 例の約 1/3 (34.0%) に認められたのに対し、JNS002 群における発現率は 1.3%であった。治験薬との因果関係を否定できない貧血、白血球減少症、好中球減少症又は血小板減少症の発現率は、JNS002 群ではそれぞれ 36.0%, 36.4%, 35.1% 及び 13.0%であった。これらの事象の発現率はすべてトポテカン群で高く、それぞれ 71.9%, 63.4%, 81.3%及び 64.7%であった。

表 2.7.4.2.1.1-33. 血液毒性の概要 (ITT 集団)

(COSTART) 有害事象 ^a	JNS002 群 n = 239				トポテカン群 n = 235			
	全Grade	Grade 3 ^b	Grade 4 ^b	因果関係を否定できない	全Grade	Grade 3 ^b	Grade 4 ^b	因果関係を否定できない
貧血	96 (40.2)	13 (5.4)	1 (0.4)	86 (36.0)	177 (75.3)	59 (25.1)	10 (4.3)	169 (71.9)
白血球減少症	88 (36.8)	21 (8.8)	3 (1.3)	87 (36.4)	151 (64.3)	83 (35.3)	36 (15.3)	149 (63.4)
好中球減少症	84 (35.1)	19 (7.9)	10 (4.2)	84 (35.1)	193 (82.1)	33 (14.0)	146 (62.1)	191 (81.3)
血小板減少症	31 (13.0)	3 (1.3)	0	31 (13.0)	153 (65.1)	40 (17.0)	40 (17.0)	152 (64.7)

(M2.7.6.2/30-49試験 表2.7.6.2-39より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a COSTART 基本語レベルでは、同一の被験者に 1 件以上みられた有害事象を 1 例として集計した。データベース固定時 (2003 年 5 月 5 日) より前に有害事象報告様式に記載された有害事象が含まれる。^b NCI-CTC Grade

治験期間中の CSF 製剤及び血液製剤の使用状況を表 2.7.4.2.1.1-34 に示す。輸血を必要とした被験者の割合は、トポテカン群 (57.8%) で JNS002 群 (15.0%) の約 4 倍であった。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 を 1 回以上使用した被験者の割合は、JNS002 群で 4.6%、トポテカン群で 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 6.3%、トポテカン群 23.1% であった。トポテカン群の被験者数例は用量調節及び CSF 製剤の補助的使用を行ったが、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、うち 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好中球減少性発熱はみられなかった。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。

表 2.7.4.2.1.1-34. CSF 製剤及び血液製剤の使用状況 (ITT 集団)

使用被験者数	JNS002群	トポテカン群
輸血 ^a	227	230
血液製剤 ^b を1回以上併用薬 ^c	34 (15.0)	133 (57.8)
G-CSF又はGM-CSFを1回以上使用 ^d	11 (4.6)	69 (29.5)
エポエチンアルファを1回以上使用 ^e	15 (6.3)	54 (23.1)

(M2.7.6.2/30-49試験 表2.7.6.2-40より引用)

注) () 内は%

^a 輸血を受けた被験者のみを含める。^b 濃厚赤血球又は血小板^c 併用薬を使用した被験者のみを含める。^d Filgrastim, Sargramostim, Neupogen 及び Leukine^e 「erthropoietin」, Erythropoietin 及び Procrit

5) 胃腸障害

a) JNS002-JPN-01 試験

本治験で認められた胃腸障害の有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.1.1-35 に示す。胃腸障害の有害事象は 15 例中 13 例 (86.7%) に認められた。悪心及び口内炎が各 8 例 (53.3%)、下痢が 7 例 (46.7%)、腹痛、便秘及び嘔吐が各 3 例 (20.0%) に認められ、その他の事象は各 1 例 (6.7%) に認められた。重症度はほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の下痢が 1 例 (症例 D0103)、Grade 3 のイレウスが 1 例 (症例 D0305) に認められた。なお、症例 D0103 で発現した Grade 3 の下痢は DLT として、症例 D0305 で発現した Grade 3 のイレウスは重篤な有害事象として報告された。

表 2.7.4.2.1.1-35. 胃腸障害の有害事象

(MedDRA/J Ver. 8.0) 器官分類 基本語	投与群			全体 n = 15
	30 mg/m ² n = 6	40 mg/m ² n = 3	50 mg/m ² n = 6	
胃腸障害	5 (83.3)	2 (66.7)	6 (100.0)	13 (86.7)
腹痛	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (20.0)
便秘	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (20.0)
下痢	2 (33.3)	0	5 (83.3)	7 (46.7)
嚥下障害	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
歯肉炎	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
イレウス	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
悪心	4 (66.7)	2 (66.7)	2 (33.3)	8 (53.3)
口内炎	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (66.7)	8 (53.3)
嘔吐	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (20.0)
直腸分泌物	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01試験 表2.7.6.8-34より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

① 口内炎

口内炎の発現状況を表 2.7.4.2.1.1-36 に示す。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 コースより発現し、投与初期に発現する傾向が認められた。Grade 2 以上の事象は 15 例中 5 例（33.3%）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。全体での最高 Grade 発現までの期間の中央値（コース）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。

表 2.7.4.2.1.1-36. 口内炎の発現状況

項目	投与群			全体
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
被験者数	6	3	6	15
発現例数	3	1	4	8
初回発現コース	1.0	1.0	1.0	1.0
初回発現までの期間：日	19.0	22.0	10.0	15.0
発現例数（Grade 2 以上）	2	1	2	5
最高 Grade 発現コース（Grade 2 以上）	1.0	4.0	1.0	1.0
最高 Grade 発現までの期間（Grade 2 以上）：日	18.0	103.0	13.5	17.0
最高 Grade の持続期間（Grade 2 以上）：日	2.5	15.0	7.5	7.0

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-35 より引用)

注) 被験者数及び例数以外の値は、すべて中央値

b) JNS002-JPN-02 試験

本治験で 2 件以上認められた胃腸障害の有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.1-37 に示す。胃腸障害の有害事象は 74 例中 71 例（95.9%）に 436 件認められた。胃腸障害のうち発現率の高い有害事象は、口内炎 57 例（77.0%）及び悪心 47 例（63.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-37. 胃腸障害の有害事象（2 件以上）

(MedDRA/J Ver. 9.0) 器官分類 基本語	全体 (n = 74)			
	すべての有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
胃腸障害	71 (95.9)	436	68 (91.9)	401
腹部膨満	5 (6.8)	8	3 (4.1)	5
腹痛	5 (6.8)	7	3 (4.1)	4
上腹部痛	7 (9.5)	7	4 (5.4)	4
口唇炎	3 (4.1)	4	2 (2.7)	3
便秘	24 (32.4)	42	22 (29.7)	39
下痢	18 (24.3)	26	17 (23.0)	25
消化不良	6 (8.1)	7	6 (8.1)	7
嚥下障害	3 (4.1)	3	3 (4.1)	3
痔核	5 (6.8)	7	4 (5.4)	5
イレウス	3 (4.1)	3	0	0
腸管狭窄	5 (6.8)	5	0	0
悪心	47 (63.5)	109	45 (60.8)	106
肛門周囲痛	2 (2.7)	2	2 (2.7)	2
小腸閉塞	1 (1.4)	2	1 (1.4)	2
胃不快感	4 (5.4)	7	3 (4.1)	6
口内炎	57 (77.0)	155	57 (77.0)	155
嘔吐	19 (25.7)	30	17 (23.0)	27
口唇びらん	2 (2.7)	2	2 (2.7)	2

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 14.3.1-2 より引用)

注) () 内は%

① 口内炎

本治験で認められた胃腸障害のうち、口内炎の各 Grade 以上の発現状況を表 2.7.4.2.1.1-38 に示す。

Grade 3 以上の口内炎の発現は 74 例中 6 例 (8.1%)、6 件であった。Grade 3 以上の初回発現までの期間の中央値 (コース) は全体で 47.5 日 (2.0 コース) であり、Grade 3 以上の持続期間の中央値は 9.0 日であった。Grade 2 以上の事象の発現は 74 例中 28 例 (37.8%)、53 件であった。Grade 2 以上の初回発現までの期間の中央値 (コース) は全体で 43.0 日 (2.0 コース) であり、Grade 2 以上の持続期間の中央値は 8.0 日であった。Grade 1 以上の事象の発現は 74 例中 57 例 (77.0%)、153 件であった。Grade 1 以上の初回発現までの期間の中央値 (コース) は全体で 16.0 日 (1.0 コース) であり、Grade 1 以上の持続期間の中央値は 15.0 日であった。

次コース投与延期が必要な Grade 2 以上の口内炎は、事象の持続期間の中央値が 8.0 日であったことから、事象発現コース内で次コース投与可能な Grade 1 以下に軽快又は回復する傾向がみられた。

表 2.7.4.2.1.1-38. 口内炎の発現状況

項目	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	74	11	63
発現例数 (Grade3 以上) : n	6(8.1%)	0	6(9.5%)
発現件数 (Grade3 以上) : n	6	0	6
Grade3 以上の初回発現コース	2.0(1 - 4)	—	2.0(1 - 4)
Grade3 以上の初回発現までの期間 : 日	47.5(16 - 112)	—	47.5(16 - 112)
Grade3 以上の持続期間 : 日	9.0(3 - 12)	—	9.0(3 - 12)
発現例数 (Grade2 以上) : n	28(37.8%)	1(9.1%)	27(42.9%)
発現件数 (Grade2 以上) : n	53	1	52
Grade2 以上の初回発現コース	2.0(1 - 7)	1.0(1 - 1)	2.0(1 - 7)
Grade2 以上の初回発現までの期間 : 日	43.0(9 - 216)	12.0(12 - 12)	43.0(9 - 216)
Grade2 以上の持続期間 : 日	8.0(3 - 31)	8.0(8 - 8)	8.5(3 - 31)
発現例数 (Grade1 以上) : n	57(77.0%)	8(72.7%)	49(77.8%)
発現件数 (Grade1 以上) : n	153	20	133
Grade1 以上の初回発現コース	1.0(1 - 8)	1.0(1 - 2)	1.0(1 - 8)
Grade1 以上の初回発現までの期間 : 日	16.0(5 - 254)	12.0(5 - 51)	20.0(7 - 254)
Grade1 以上の持続期間 : 日	15.0(2 - 133)	15.0(4 - 32)	15.0(2 - 133)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.2-1 より引用)

例数及び件数以外の値は、中央値 (範囲)。

② 悪心

悪心は 74 例中 47 例 (63.5%) に認められ、治験薬との因果関係を否定できない事象は 45 例 (60.8%) であった。Grade 4 の事象はなかった。Grade 3 の事象は悪心を発現した 47 例のうち、Pt-R 群のみに 2 例 (4.3%) に発現し重篤であったが、その他の事象は治験薬の減量、投与延期等の処置は行われず、併用薬の使用又は経過観察のみで回復した。また多くの症例が事象発現コース内で回復する傾向であった。

c) 30-49 試験

① 口内炎

口内炎は、JNS002 群で 3 番目に発現率の高い事象であり 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 群で発現率が高かった。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 又は Grade 4 の事象の割合は、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、重症度が高度な

事象の割合も JNS002 群で高かった。これらの事象は主として用量調節により管理され、自然に回復した。なお、JNS002 群の 3 例 (1.3%) が口内炎により治験を中止した。

② 悪心

悪心は、JNS002 群 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、発現率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 又は Grade 4 の事象の割合は、JNS002 群ではそれぞれ 12 例 (5.0%) 及び 1 例 (0.4%)、トポテカン群では 16 例 (6.8%) 及び 3 例 (1.3%) であった。

2.7.4.2.1.2 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 (症例 D0106, D0301, D0305) の死亡が報告された。いずれの症例も治験中止から 1 カ月以上経過した後に死亡しており、死亡理由はすべて「腫瘍死」であった。なお、症例 D0106 及び症例 D0305 では重篤な有害事象が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

(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 (JNS002 群: 15 例, トポテカン群: 28 例) であった。最終投与後 30 日以内に死亡した JNS002 群の被験者一覧を表 2.7.4.2.1.2-1 に示す。また、JNS002 群における最終投与後 30 日以内の死亡例 15 例の叙述を M2.7.6.2/30-49 試験 付録の a) に示す。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 (JNS002 群: 199 例, トポテカン群 214 例) であった。死亡例の主な死因を表 2.7.4.2.1.2-2 に示す。各群の死亡例の多くは疾患進行によるものであった (JNS002 群: 79.1%, トポテカン群: 83.0%)。JNS002 群では、治験薬との因果関係が「関連あり」とされた死亡例はみられなかった。一方、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がそれぞれ 6 例 (JNS002 群) 及び 1 例 (トポテカン群)、因果関係不明の有害事象による死亡は JNS002 群の 2 例にみられ、有害事象・新たな合併症・毒性による死亡 (症例 394497: 死因は心停止)、及び疾患進行による死亡 (症例 402212: 死因は肝不全) が各 1 例であった。2 例の叙述を以下に示す。

症例 394497 (BUN 増加, クレアチニン増加, 乏尿, 心停止): 57 歳女性。9 カ月前に IIIc 期 卵巣癌と診断され、治験に参加した。腹水の既往があった。治験開始後 5 日目の本剤 1 コース 5 日目 (総投与量 50.0 mg/m²)、腹部腫脹 (腹部膨満) のため入院した。本事象は腸管ガスと腹水によるものと考えられた。6 日後、腹部穿刺にて腹水 1,500 mL を抜去した。翌日、冷感及び冷湿を認めたが、血圧及び脈拍は正常であった。腹部は軟らかく、穿刺後の排液量は 6 リットルに達した。静脈内輸液、セフロキシム及びメトロニダゾールを投与した。乏尿とともに BUN 増加及びクレアチニン増加 (検査値の報告なし) を認めた。同日、穿刺部位からの漏出があり、糞便様の性状であった。ドレーンを抜去したところ、糞便様ではない暗黄色の液体が排出されていた。臨床的には、脱水の持続が認められたが無熱であった。低体温 (34°C, 後に 32°C) 及び低血圧 (血圧 90/60 mmHg) をきたした。血液培養の結果は陰性であったが、白血球数は敗血症を示唆した (白血球数: 16,000/mm³, 基準範囲: 4,300 - 10,800/mm³; 好中球数: 15,200/mm³, 基準範囲: 1,800 - 7,700/mm³)。治験開始後 12 日目、心停止をきたし、心肺蘇生法には無反応であった。治験責任医師は、BUN 増加, クレアチニン増加, 乏尿及び心停止と治験薬の因果関係は不明で

あるが、悪性疾患により既に著しく不調であった被験者の事象発現に治験薬は寄与した可能性がある」と判断した。

症例 402212（口内炎，肝不全）：71歳女性。2年半前にIc期卵巣癌と診断され，治験に参加した。治験開始時に腹水，多発肝転移及び血液生化学的肝検査値異常が認められた。治験開始後40日目の本剤2コース12日目（総投与量99.7 mg/m²），2日前から持続するGrade 3の口内炎で入院した。入院10日前より嚥下障害が現れ，入院前日には完全な嚥下障害に進行した。また，入院中に激越発作をきたした。輸液，フルコナゾール，ハロペリドール，メタミゾール，オメプラゾール，アシクロビル，アクトコルチン及びアムホテリシンの投与が行われ，本事象は13日後に消失した。治験責任医師は，口内炎と治験薬の因果関係はあるとした。入院中に肝機能障害が明らかとなり，治験開始後51日目の2コース23日目の臨床検査で，アルカリホスファターゼ2,338 IU/L（ベースライン1 IU/L；基準範囲30 - 100 IU/L），AST 241 IU/L（ベースライン103 IU/L；基準範囲9 - 25 IU/L），アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下，ALT）75 IU/L（ベースライン148 IU/L；基準範囲7 - 30 IU/L）であった。臨床状態は悪化し，脳症をきたした。治験開始後53日目の2コース25日目，肝不全をきたし，翌日死亡した。治験責任医師は，肝不全と治験薬の因果関係は不明とした。

表 2.7.4.2.1.2-1. 最終投与後 30 日以内の死亡例（JNS002 群）

症例	重篤性	因果関係	有害事象 による 中止	転帰	事象名	(1) 因果関係を否 定できない有害 事象による中止	(2) 最終投与後 30 日以内に死亡	(3) 因果関係を否定 できない重篤な 有害事象
148034	非重篤		N	死亡		N	Y	N
	重篤	不明	N	NONE	嘔吐	N	N	Y
204131	重篤	関連なし	N	死亡	無呼吸	N	Y	N
204309	重篤	関連なし	N	死亡	心停止	N	Y	N
	重篤	関連なし	N	死亡	肺障害	N	Y	N
	重篤	関連なし	N	死亡	肺炎	N	Y	N
214051	重篤	関連なし	N	死亡	肝不全	N	Y	N
306340	非重篤	関連なし	N	死亡	脱水	N	Y	N
	非重篤	関連なし	N	死亡	低ナトリウム血症	N	Y	N
	重篤	関連なし	N	死亡	腸管閉塞	N	Y	N
324435	重篤	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
385195	重篤	関連なし	N	死亡	ショック	N	Y	N
385353	重篤	関連なし	N	死亡	呼吸障害	N	Y	N
	重篤	関連なし	N	死亡	ショック	N	Y	N
394497	重篤	不明	N	NONE	BUN増加	N	N	Y
	重篤	不明	N	NONE	クレアチニン増加	N	N	Y
	重篤	不明	Y	死亡	心停止	Y	Y	Y
	重篤	不明	N	NONE	乏尿	N	N	Y
402212	重篤	不明	N	死亡	肝不全	N	Y	Y
	重篤	関連あり	N	NONE	口内炎	N	N	Y
420247	非重篤	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
420340	重篤	関連なし	N	死亡	心筋梗塞	N	Y	N
420357	重篤	関連なし	N	死亡	肺塞栓症	N	Y	N
428466	重篤	関連なし	N	死亡	心停止	N	Y	N
476231	重篤	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N

(M2.7.6.2/30-49 試験表 2.7.6.2-79 より引用)

注) Yは該当する，Nは該当せず

NONE：記載なし

表 2.7.4.2.1.2-2. 死亡例の内訳 (ITT 集団)

項目	JNS002群 n = 239	トポテカン群 n = 235
死亡例数	199 (83.3)	214 (91.1)
主な死因		
疾患進行	189 (79.1)	195 (83.0)
エイズの進行	0	1 (0.4)
基礎疾患・合併症	0	1 (0.4)
有害事象・新たな合併症・毒性	2 (0.8)	8 (3.4)
治験薬との因果関係なし	1 (0.4)	4 (1.7)
治験薬との因果関係不明	1 (0.4)	1 (0.4)
治験薬との因果関係あり	0	3 (1.3)
その他	6 (2.5)	1 (0.4)
不明	2 (0.8)	8 (3.4)

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-44 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

(4) 30-57 試験

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の主な死因を表 2.7.4.2.1.2-3 に示す。本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: 12 例, パクリタキセル群: 8 例) であった。JNS002 群における 30 日以内の死亡例 12 例の叙述を M2.7.6.3/30-57 試験付録の a) に示す。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: 100 例, パクリタキセル群: 101 例) であった。各群の約 89%は疾患進行により死亡した。

有害事象による死亡例は, 各群 3 例 (2.8%) であった。JNS002 群 3 例の有害事象はいずれも治験薬との因果関係を否定された。パクリタキセル群の 3 例中 2 例の因果関係は否定されたが, 他の 1 例の因果関係は不明であった (症例 331102 の癌進行による腸閉塞症)。JNS002 又はパクリタキセルとの因果関係を否定された 5 例の内訳は, JNS002 群の肺塞栓症が 2 例 (症例 314068 及び 432194), 心血管不全 (症例 390232), パクリタキセル群の急性腸閉塞症 (症例 166050), 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 (症例 476422) が各 1 例であった。パクリタキセル群の死亡例 2 例 (1.9%) の死因は不明であった (症例 308404 及び 393244)。

表 2.7.4.2.1.2-3. 死亡例の内訳 (ITT 集団)

項目	JNS002群 n = 108	パクリタキセル群 n = 108
死亡例数	100 (92.6)	101 (93.5)
主な死因		
疾患進行	97 (89.8)	96 (88.9)
有害事象・新たな合併症・毒性	3 (2.8)	3 (2.8)
治験薬との因果関係なし	3 (2.8)	2 (1.9)
治験薬との因果関係不明	0	1 (0.9)
不明	0	2 (1.9)

(M2.7.6.3/30-57 試験 表 2.7.6.3-28 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

(5) 30-47 試験

治験薬を投与された 122 例のうち, 75 例 (61.5%) は本報告書の作成時点で死亡した。死亡例の内訳を表 2.7.4.2.1.2-4 に示す。75 例のうち 11 例 (9.0%) は死亡のため治験中止となった。他の 64 例は, 治験完了後又は別の理由で治験中止後に死亡した。

死亡例の内訳は, 71 例 (58.2%) が疾患進行による死亡, その他の 1 例 (0.8%) は腸管閉塞の治療のための手術の合併症による死亡, 3 例 (2.5%) は有害事象による死亡であった。3 例のう

ち 2 例は治験薬との因果関係を否定された有害事象による死亡（症例 098109: 心停止による死亡, 症例 428117: 心筋梗塞による死亡）, 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 : 7 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。治験薬を 7 コース（総投与量 643.0 mg/m²）投与された約 18 日後に敗血症のため死亡した。

表 2.7.4.2.1.2-4. 死亡例の内訳（ITT 集団）

項目	JNS002 群 n=122
死亡例数	75 (61.5)
主な死因	
疾患進行	71 (58.2)
有害事象・新たな合併症・毒性	3 (2.5)
治験薬との因果関係「おそらく関連あり」	1 (0.8)
治験薬との因果関係「おそらく関連なし」	2 (1.6)
その他	1 (0.8)

(M2.7.6.5/30-47 試験 表 2.7.6.5-20 より引用)

注)() 内は%

(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で死亡しており, 3 例（4.8%）は死亡のため治験中止となった。この 3 例の死亡はいずれも疾患進行によるものであった（症例 149002, 149003, 173002）。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。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。

(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（91.4%）が疾患進行, 残る 1 例（2.9%）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。症例 98015 の叙述を以下に示す。

症例 98015 : 被験者（6 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, 治験薬投与は中断された。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。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) JNS002-JPN-01 試験

その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3-1 に示す。30 mg/m² 群の 2 例（症例 D0103, D0106）, 50 mg/m² 群の 1 例（症例 D0305）に重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係を否定できない事象は、症例 D0103 に認められた感染及び低酸素症であった。症例 D0106 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。症例 D0305 では、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、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.3-1. その他の重篤な有害事象の一覧

投与群	症例	(MedDRA/J Ver. 8.0) 基本語	Grade	発現 コース	発現時期 ^a	因果関係	転帰
30 mg/m ²	D0103	感染	3	1	8	可能性あり	軽快
		低酸素症	3	1	8	可能性あり	未回復
	D0106	脳梗塞	3	1	9	関連性なし	後遺症
50 mg/m ²	D0305	イレウス	3	3	95	関連性なし	回復
		血中アミラーゼ増加	3	3	95	関連性なし	軽快

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-37 より引用)

^a 初回投与日から発現日までの日数

(2) JNS002-JPN-02 試験

治験期間中に認められたその他の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-2 に示す。74 例中 20 例（27.0%）に 26 件の重篤な有害事象が報告された。報告された事象のうち治験薬との因果関係を否定できなかったものは 11 例（14.9%）で 14 件であった。

表 2.7.4.2.1.3-2. その他の重篤な有害事象

症例	事象名 PT	(MedDRA/J Ver. 9.0)	Grade	発現コース	発現 時期*	因果関係	因果関係なしの理由	転帰
JNS-001	好中球数減少		Grade 4	投与 01 コース	8	ほぼ確実		回復
JNS-001	白血球数減少		Grade 3	投与 01 コース	15	ほぼ確実		回復
JNS-009	悪心		Grade 3	投与 03 コース	85	可能性小		未回復
JNS-014	手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a		Grade 3	投与 01 コース	8	ほぼ確実		回復
JNS-022	小腸閉塞		Grade 3	投与 02 コース	30	多分なし		回復
JNS-022	小腸閉塞		Grade 3	投与 03 コース	87	多分なし		未回復
JNS-032	悪心		Grade 3	投与 01 コース	2	可能性大		回復
JNS-032	嘔吐		Grade 3	投与 01 コース	2	可能性大		回復
JNS-033	手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a		Grade 3	投与 03 コース	65	ほぼ確実		回復
JNS-038	口内炎		Grade 3	投与 04 コース	103	ほぼ確実		回復
JNS-043	肺臓炎		Grade 2	追跡調査	104	可能性大		回復
JNS-049	深部静脈血栓症		Grade 4	追跡調査	187	可能性小		未回復
JNS-053	口内炎		Grade 2	投与 01 コース	15	ほぼ確実		軽快
JNS-071	食欲不振		Grade 2	投与 01 コース	6	可能性小		回復
JNS-003	急性腎不全		Grade 3	投与 01 コース	4	関連性なし	原疾患	軽快
JNS-003	腸管狭窄		Grade 3	投与 01 コース	8	関連性なし	原疾患	未回復
JNS-005	イレウス		Grade 2	投与 01 コース	12	関連性なし	合併症：結腸狭窄	回復
JNS-022	中心静脈カテーテル感染		Grade 3	投与 02 コース	50	関連性なし	その他：CVカテーテルの感染と考える。また 7/28 - 30 の低血圧、発熱は付随症状と考える	回復
JNS-031	腸管狭窄		Grade 3	投与 04 コース	120	関連性なし	原疾患	未回復
JNS-037	深部静脈血栓症		Grade 3	投与 01 コース	14	関連性なし	原疾患	回復
JNS-049	直腸出血		Grade 3	投与 06 コース	172	関連性なし	原疾患	回復
JNS-050	悪心		Grade 2	投与 01 コース	28	関連性なし	原疾患	回復

表 2.7.4.2.1.3-2. その他の重篤な有害事象（続き）

JNS-057 イレウス	Grade 2	投与 01 コース	18	関連性なし	原疾患	未回復
JNS-067 腸管狭窄	Grade 2	投与 03 コース	67	関連性なし	原疾患	回復
JNS-068 虚血性大腸炎	Grade 3	投与 08 コース	223	関連性なし	その他：突発性	軽快
JNS-069 腸管狭窄	Grade 3	投与 01 コース	11	関連性なし	原疾患	軽快

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN02 試験 表 12.3.3.2-1 より引用)

*：初回発現日-初回投与開始日+1

a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

重篤度別有害事象の発現率をコース別に表 2.7.4.2.1.3-3 に示す。全体で重篤な有害事象は 20 例 (27.0%) であった。このうち 1 コースでの発現率が最も高く 11 例 (14.9%) であった。

表 2.7.4.2.1.3-3. 投与コースごとの重篤度別有害事象の概要

被験者群	投与コース	対象例数	合計		重篤		非重篤	
			発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
全体	全体	74	74(100.0)	3650	20(27.0)	26	54(73.0)	3624
	投与 0 1 コース	74	74(100.0)	1192	11(14.9)	14	63(85.1)	1178
	投与 0 2 コース	60	60(100.0)	719	1(1.7)	2	59(98.3)	717
	投与 0 3 コース	52	52(100.0)	544	4(7.7)	4	48(92.3)	540
	投与 0 4 コース	41	41(100.0)	384	2(4.9)	2	39(95.1)	382
	投与 0 5 コース	33	33(100.0)	266	0(0.0)	0	33(100.0)	266
	投与 0 6 コース	26	26(100.0)	183	1(3.8)	1	25(96.2)	182
	投与 0 7 コース	17	17(100.0)	138	0(0.0)	0	17(100.0)	138
	投与 0 8 コース	12	12(100.0)	96	1(8.3)	1	11(91.7)	95
	投与 0 9 コース	11	11(100.0)	81	0(0.0)	0	11(100.0)	81
	投与 1 0 コース	8	8(100.0)	44	0(0.0)	0	8(100.0)	44
	追跡調査	74	2(2.7)	3	2(2.7)	2	0(0.0)	1

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.2.4-2 より引用)

例数は、同一の被験者に複数の事象が発現した場合、重篤>非重篤の優先順位で集計した。

() 内は、%。

(3) 30-49 試験

データ固定日 (20■■年■■月■■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%) に、トポテカン群では 235 例中 117 例 (49.8%) に認められた。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できない事象はなかった。

治験薬との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数 (%) は、JNS002 群では 98 例中 21 例 (21.4%) であり、トポテカン群の 117 例中 74 例 (63.2%) と比べ低かった。いずれかの群の 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.3-4 に示す。

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を否定された。嘔吐は、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。このうち因果関係を否定できない重篤な事象は、敗血症の 12 例中 10 例に、発熱の 24 例中 20 例に、貧血の 17 例中 16 例に、並びに好中球減少症、血小板減少症及び白血球減少症の全例に認められた。

表 2.7.4.2.1.3-4. いずれかの群の 1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象,
因果関係別 (ITT 集団)

(COSTART) 器官分類 基本語	JNS002群 n = 239		トポテカン群 n = 235	
	因果関係を 問わない	因果関係を 否定できない	因果関係を 問わない	因果関係を 否定できない
全身				
腹痛	15 (6.3)	0	15 (6.4)	4 (1.7)
腹水	8 (3.3)	0	4 (1.7)	1 (0.4)
癌	5 (2.1)	0	8 (3.4)	0
アレルギー反応	4 (1.7)	4 (1.7)	0	0
敗血症	4 (1.7)	0	12 (5.1)	10 (4.3)
無力症	3 (1.3)	1 (0.4)	5 (2.1)	3 (1.3)
発熱	3 (1.3)	1 (0.4)	24 (10.2)	20 (8.5)
感染	3 (1.3)	0	2 (0.9)	1 (0.4)
倦怠感	2 (0.8)	0	3 (1.3)	1 (0.4)
胸痛	1 (0.4)	0	3 (1.3)	1 (0.4)
心血管系				
深部血栓性静脈炎	4 (1.7)	0	4 (1.7)	1 (0.4)
心停止	3 (1.3)	1 (0.4)	5 (2.1)	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0	4 (1.7)	1 (0.4)
心不全	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)
消化器系				
腸管閉塞	24 (10.0)	0	20 (8.5)	1 (0.4)
嘔吐	13 (5.4)	5 (2.1)	17 (7.2)	7 (3.0)
悪心	10 (4.2)	3 (1.3)	12 (5.1)	5 (2.1)
便秘	6 (2.5)	1 (0.4)	6 (2.6)	0
食欲不振	4 (1.7)	0	1 (0.4)	0
イレウス	4 (1.7)	0	2 (0.9)	0
口内炎	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
下痢	2 (0.8)	0	8 (3.4)	5 (2.1)
悪心および嘔吐	1 (0.4)	0	3 (1.3)	1 (0.4)
血液およびリンパ系				
貧血	3 (1.3)	2 (0.8)	17 (7.2)	16 (6.8)
好中球減少症	2 (0.8)	2 (0.8)	28 (11.9)	28 (11.9)
血小板減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	18 (7.7)	18 (7.7)
白血球減少症	0	0	13 (5.5)	13 (5.5)
代謝および栄養障害				
脱水	5 (2.1)	0	5 (2.1)	3 (1.3)
呼吸器系				
肺炎	7 (2.9)	1 (0.4)	5 (2.1)	2 (0.9)
胸水	5 (2.1)	0	3 (1.3)	0
無呼吸	3 (1.3)	0	0	0
呼吸困難	3 (1.3)	0	7 (3.0)	0
皮膚および皮膚付属器				
手足症候群 ^a	4 (1.7)	4 (1.7)	0	0

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-46 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

(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%)、パクリタキセル群では 34 例中 14 例 (41.2%) であった。治験中に発現した重篤な有害事象のうち、いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した事象を表 2.7.4.2.1.3-5 に示す。また、JNS002 群において治験薬との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叙述を M2.7.6.3/30-57 試験 付録の b) に示す。

すべての重篤な有害事象で発現率の高かったのは、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。

表 2.7.4.2.1.3-5. いずれかの群の 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象、
因果関係別 (ITT 集団)

(COSTART) 器官分類 基本語	JNS002 群 n=108		パクリタキセル群 n=108	
	因果関係を 問わない	因果関係を 否定できない	因果関係を 問わない	因果関係を 否定できない
全身				
発熱	12 (11.1)	6 (5.6)	5 (4.6)	2 (1.9)
腹痛	8 (7.4)	4 (3.7)	3 (2.8)	1 (0.9)
腹水	8 (7.4)	0	3 (2.8)	1 (0.9)
アレルギー反応	4 (3.7)	4 (3.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
感染	4 (3.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
アナフィラキシー様反応	3 (2.8)	3 (2.8)	0 0	0
心血管系				
血栓症	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
深部血栓性静脈炎	2 (1.9)	0	2 (1.9)	0
心不全	2 (1.9)	0	0	0
消化器系				
嘔吐	11 (10.2)	6 (5.6)	5 (4.6)	3 (2.8)
口内炎	4 (3.7)	4 (3.7)	0	0
便秘	3 (2.8)	0	0	0
悪心および嘔吐	3 (2.8)	0	3 (2.8)	2 (1.9)
下痢	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 0
腸管閉塞	2 (1.9)	1 (0.9)	8 (7.4)	1 (0.9)
悪心	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
血液およびリンパ系				
好中球減少症	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
貧血	1 (0.9)	0	4 (3.7)	4 (3.7)
代謝および栄養障害				
脱水	5 (4.6)	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)
呼吸器系				
呼吸困難	6 (5.6)	0	0	0
胸水	3 (2.8)	1 (0.9)	0	0
尿生殖器系				
尿路感染	3 (2.8)	0	1 (0.9)	0

(M2.7.6.3/30-57 試験 表 2.7.6.3-29 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

(5) 30-47 試験

重篤な有害事象は 122 例中 46 例 (37.7%) に各 1 件以上認められ、このうち治験薬との因果関係を否定できない事象は 13 例にみられた。すべての重篤な有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2.1.3-6 に、因果関係を否定できない重篤な有害事象 13 例の叙述を M2.7.6.5 /30-47 試験 (2) の 5) の f) に示す。すべての重篤な有害事象で発現率の高かった事象は、腸管閉塞 (21 件)、腹痛 (15 件)、嘔吐 (11 件) 及び悪心 (9 件) であった。

表 2.7.4.2.1.3-6. 重篤な有害事象，因果関係別

(COSTART)		因果関係を問わない n = 122	因果関係を否定できない n = 122
器官分類	基本語	件数	件数
全身			
	腹痛	15	1
	腹水	6	0
	癌	4	0
	発熱	4	1
	胸痛	2	0
	注射部位反応	2	0
	背部痛	2	0
	悪寒	1	0
	悪寒及び発熱	1	1
	粘膜障害	1	1
	敗血症	1	1
	腹部腫脹	1	0
	疼痛	1	0
心血管系			
	深部血栓性静脈炎	2	0
	失神	1	0
	出血	1	1
	心血管障害	1	1
	心停止	1	0
	心不全	1	0
	肺塞栓症	1	0
消化器系			
	腸管閉塞	21	0
	嘔吐	11	2
	悪心	9	2
	黄疸	2	0
	下痢	2	0
	口内炎	2	2
	口腔モニリア症	1	1
	便秘	1	0
血液およびリンパ系			
	貧血	2	2
	プロトロンビン減少	1	0
代謝および栄養障害			
	脱水	8	3
	低カリウム血症	1	0
	末梢性浮腫	1	0
神経系			
	傾眠	1	0
呼吸器系			
	胸水	4	0
	呼吸困難	3	0
	咳嗽増加	2	0
	無呼吸	2	0
	間質性肺炎	1	0
	肺炎	1	0
皮膚および皮膚付属器			
	手足症候群 ^a	2	2
	発疹	1	1
尿生殖器系			
	尿路感染	2	0
計		130	22

(M2.7.6.5/30-47 試験 付録 表 3 より引用)

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

(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 例にみられた。すべての重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3-7 に示し、因果関係を否定できない 8 例の叙述を M2.7.6.6/30-47E 試験 (2) の 5) の f) に示す。すべての重篤な有害事象のうちで発現率の高かったのは、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。

表 2.7.4.2.1.3-7. 重篤な有害事象, 因果関係別

(COSTART) 器官分類	基本語	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
		n =62 件数	n =62 件数
全身	腹水	8	0
	発熱	5	2
	腹痛	4	2
	感染	2	0
	背部痛	2	0
	悪寒	1	1
	癌	1	0
	胸骨下痛	1	1
	胸痛	1	0
	腹部腫脹	1	0
	無力症	1	1
心血管系	血管障害	1	0
	血栓症	1	0
	心嚢液貯留	1	0
	深部血栓性静脈炎	1	0
消化器系	腸管閉塞	10	0
	嘔吐	4	1
	イレウス	3	0
	便秘	3	0
	悪心	1	1
	口内炎	1	1
	消化不良	1	1
血液およびリンパ系	白血球増加症	1	0
代謝および栄養障害	末梢性浮腫	1	0
神経系	浮動性めまい	1	1
呼吸器系	胸水	9	0
	呼吸困難	3	1
皮膚および皮膚付属器	発疹	1	1
泌尿生殖器系	膣炎	1	0
	膣出血	1	0
計		72	14

(M2.7.6.6/30-47E 試験 付録表 3 より引用)

(7) 30-22 試験

重篤な有害事象を発現した被験者は 35 例中 15 例 (42.9%) であった。このうち治験薬との因果関係を否定された重篤な有害事象は 12 例に認められた。3 例に因果関係を否定できない事象が

認められ、このうち2例は重篤な事象により治験中止に至った。因果関係を否定できない重篤な有害事象がみられた3例の叙述を M2.7.6.7/30-22 試験 (2) の 6) の f) に示す。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 投与中止に至った有害事象

1) JNS002-JPN-01 試験

有害事象による中止例は4例（症例 D0103, D0106, D0303, D0305）であった。症例 D0103, D0106 及び D0305 は重篤な有害事象による治験中止例であった。症例 D0103 には、治験薬との因果関係を否定できない感染及び低酸素症、並びに非重篤な下痢が1コース目に、症例 D0106 には因果関係を否定された脳梗塞が1コース目に、D0305 には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。症例 D0303 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。本症例は次コース（10コース開始時）の投与開始基準（肝及び腎機能：ALT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。

a) 用量規制毒性

本治験で認められた用量規制毒性（Dose Limiting Toxicity：以下、DLT）の概要を表 2.7.4.2.1.4-1 に、その詳細を表 2.7.4.2.1.4-2 に示す。治験実施計画書の規定に基づく DLT は 30 mg/m² 群の1例（症例 D0103）に認められた。認められた DLT は、下痢、感染及び低酸素症であり、いずれも Grade 3 であった。本症例は治験中止後に退院となり在宅療法へ切り替わったため、追跡不能となった。認められた DLT の転帰は、下痢が「回復」、感染が「軽快」、低酸素症が「未回復」であった。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。症例 D0103 で認められた3件の DLT はすべて1コースで発現した。

表 2.7.4.2.1.4-1. DLT の概要

項目	投与群		
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²
被験者数	6	3	6
DLT 発現例数	1	0	0
下痢	D0103	-	-
感染	D0103	-	-
低酸素症	D0103	-	-

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-43 より引用)

表 2.7.4.2.1.4-2. DLT の詳細（症例 D0103）

DLT (MedDRA/J Ver.8.0) 基本語	Grade	発現 コース	対症療法	関連性	転帰	重篤度	発現 時期 ^a	発現 期間 ^b
下痢	3	1	あり	多分あり	回復	非重篤	5	11
感染	3	1	あり	可能性あり	軽快	重篤	8	30+
低酸素症	3	1	あり	可能性あり	未回復	重篤	8	30+

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-44 より引用)

^a 初回投与日から発現日までの日数

^b 発現日から回復日までの日数

+ 追跡終了時に継続（転帰「回復」以外）

2) JNS002-JPN-02 試験

治験中止を要した理由の内訳を表 2.7.4.2.1.4-3 に示す。治験を中止した症例は 74 例中 74 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。有害事象による主な中止理由は血液毒性 (ヘモグロビン減少, 白血球数減少, 好中球数減少, 血小板数減少) の頻度が高く、次いで皮膚毒性 (手掌・足底発赤知覚不全症候群, 発疹) が高く、口内炎はなかった。ヘモグロビン減少による中止が 6 例 (8.1%), 白血球数減少が 4 例 (5.4%), 好中球数減少及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 3 例 (4.1%), 発疹及び血小板数減少が各 1 例 (1.4%) であった。発現率の高かった血液毒性のうち、最も多く発現したヘモグロビン減少の 6 例中 4 例には合併症に貧血があった。その他の有害事象については、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。

表 2.7.4.2.1.4-3. 有害事象による治験中止理由の内訳

被験者数	74	
コース数	334	
中止例数	74	
(%) : 被験者数に対する中止例数の割合	(100.0)	
中止理由		
	全体	因果関係を否定できない
有害事象		
手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	3 (4.1)	3 (4.1)
発疹	1 (1.4)	1 (1.4)
白血球数減少	4 (5.4)	4 (5.4)
好中球数減少	3 (4.1)	3 (4.1)
血小板数減少	1 (1.4)	1 (1.4)
ヘモグロビン減少	6 (8.1)	6 (8.1)
その他の有害事象	10 (13.5)	6 (8.1)
有害事象以外	54 (73.0)	—

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.3-1 より引用)

注) 「コース数」以外の項目における値は, 例数。中止理由における(%)は, 中止例数に対する割合。

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

主な治験中止理由である血液毒性及び皮膚毒性について, 投与コースごとの集計結果を表 2.7.4.2.1.4-4 及び表 2.7.4.2.1.4-5 に示す。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。

表 2.7.4.2.1.4-4. 血液毒性^aによる治験中止の概要

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5 ≤	
全体	2 (2.7) [74]	2 (3.3) [60]	1 (1.9) [52]	3 (7.3) [41]	1 (0.9) [107]	9 (2.7) [334]

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.3-2 より引用)

注) 中止例数 (%)

[] : 投与例数 (「5 ≤」については, 累積例数)

^a 血液毒性: 白血球数減少, 好中球数減少, リンパ球数減少, 血小板数減少, ヘモグロビン減少

表 2.7.4.2.1.4-5. 皮膚毒性^aによる治験中止の概要

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0	0	2 (3.8)	0	1 (0.9)	3 (0.9)
	[74]	[60]	[52]	[41]	[107]	[334]

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.3-3 より引用)

注) 中止例数 (%)

[]: 投与例数 (「5≤」については、累積例数)

^a皮膚毒性: 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 発疹

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による中止例であった (症例 204131: 無呼吸, 204309, 394497 及び 428466 はいずれも心停止)。また、前述の 4 例以外に、死亡による中止例は他に 2 例 (症例 420340: 心筋梗塞の疑い, 420357: 肺塞栓症の疑い) がみられたが、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 JNS002 群での有害事象による中止例は、前述の 2 例を除く 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 (症例 136037: 肺塞栓症, 136163: 心停止, 148033: 肺炎, 406179: 敗血症, 406419: 血栓症, 412243: 心停止, 412247: 心不全・心停止・肺炎, 449376: 心不全)。また、前述の 8 例以外に死亡による中止例は他に 2 例 (症例 441242: 敗血症・好中球減少症, 417232: 敗血症・好中球減少症) がみられたが、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) 減量、投与延期又は中断に至った有害事象

1) JNS002-JPN-01 試験

本治験では減量又は投与中断に至った有害事象はなかった。投与延期に至った有害事象についてその概要を表 2.7.4.2.1.4-6 及び表 2.7.4.2.1.4-7 に示す。本集計では、投与を中止したコースで投与中止前に投与延期を必要と判断された有害事象は除外した。

15 例中 6 例 (40.0%) が有害事象により 1 回以上投与を延期し、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、手掌・足底発赤知覚不全症候群、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する有害事象に起因する投与延期が高頻度に認められた。

表 2.7.4.2.1.4-6. 投与延期に関する概要（症例数）

項目	投与群			全体
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
被験者数	6	3	6	15
有害事象による投与延期例	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	6 (40.0)
延期理由				
手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (20.0)
発疹	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
白血球数減少	0	0	3 (50.0)	3 (20.0)
好中球数減少	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (20.0)
口内炎	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
疲労	1 (16.7)	0	0	1 (6.7)
带状疱疹	1 (16.7)	0	0	1 (6.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-38 より引用)

注) 数字は例数, ()内は%

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

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（手掌・足底発赤知覚不全症候群、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。

表 2.7.4.2.1.4-7. 投与延期に関する概要（コース数）

項目	投与群			全体
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
被験者数	6	3	6	15
総投与コース数	29	6	32	67
投与延期コース数	13 (44.8)	2 (33.3)	21 (65.6)	36 (53.7)
有害事象による投与延期コース数	10 (34.5)	1 (16.7)	17 (53.1)	28 (41.8)
延期理由				
手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	6 (20.7)	0	10 (31.3)	16 (23.9)
発疹	0	0	4 (12.5)	4 (6.0)
白血球数減少	0	0	9 (28.1)	9 (13.4)
好中球数減少	0	1 (16.7)	7 (21.9)	8 (11.9)
口内炎	2 (6.9)	0	1 (3.1)	3 (4.5)
その他	4 (13.8)	0	2 (6.3)	6 (9.0)

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-39 より引用)

注) ()内は%

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

主な有害事象（皮膚毒性、口内炎、血液毒性）による投与延期のコースごとの集計結果を表 2.7.4.2.1.4-8 -表 2.7.4.2.1.4-10 にそれぞれ示す。

皮膚毒性（手掌・足底発赤知覚不全症候群、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。

表 2.7.4.2.1.4-8. 皮膚毒性^aによる投与延期の概要

投与群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
30 mg/m ²	0	0	0	0	6 (46.2)	6 (20.7)
[コース数]	[6]	[4]	[3]	[3]	[13]	[29]
40 mg/m ²	0	0	0	0	0	0
[コース数]	[3]	[1]	[1]	[1]	[0]	[6]
50 mg/m ²	0	0	1 (20.0)	2 (66.7)	7 (58.3)	10 (31.3)
[コース数]	[6]	[6]	[5]	[3]	[12]	[32]
全体	0	0	1 (11.1)	2 (28.6)	13 (52.0)	16 (23.9)
[コース数]	[15]	[11]	[9]	[7]	[25]	[67]

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-40 より引用)

注) 数字は例数, ()内は%

^a皮膚毒性: 手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹

表 2.7.4.2.1.4-9. 口内炎による投与延期の概要

投与群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
30 mg/m ²	0	0	0	0	2 (15.4)	2 (6.9)
[コース数]	[6]	[4]	[3]	[3]	[13]	[29]
40 mg/m ²	0	0	0	0	0	0
[コース数]	[3]	[1]	[1]	[1]	[0]	[6]
50 mg/m ²	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (3.1)
[コース数]	[6]	[6]	[5]	[3]	[12]	[32]
全体	0	0	0	0	3 (12.0)	3 (4.5)
[コース数]	[15]	[11]	[9]	[7]	[25]	[67]

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-41 より引用)

注) 数字は例数, ()内は%

表 2.7.4.2.1.4-10. 血液毒性^aによる投与延期の概要

投与群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
30 mg/m ²	0	0	0	0	0	0
[コース数]	[6]	[4]	[3]	[3]	[13]	[29]
40 mg/m ²	0	1 (100.0)	0	0	0	1 (16.7)
[コース数]	[3]	[1]	[1]	[1]	[0]	[6]
50 mg/m ²	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (33.3)	6 (50.0)	9 (28.1)
[コース数]	[6]	[6]	[5]	[3]	[12]	[32]
全体	0	2 (18.2)	1 (11.1)	1 (14.3)	6 (24.0)	10 (14.9)
[コース数]	[15]	[11]	[9]	[7]	[25]	[67]

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 表 2.7.6.8-42 より引用)

注) 数字は例数, ()内は%

^a血液毒性: 白血球数減少, 好中球数減少

2) JNS002-JPN-02 試験

a) 減量

減量を実施した理由の内訳を表 2.7.4.2.1.4-11 に示す。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%) であった。有害事象による減量理由の内訳は、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 10 例 (38.5%)、ヘモグロビン減少及び口内炎が各 5 例 (19.2%)、好中球数減少が 3 例 (11.5%)、白血球数減少が 1 例 (3.8%) であった。その他の有害事象については、上気道感染、

発熱性好中球減少症、下痢、小腸閉塞、アラニン・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、赤血球数減少が各1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。

表 2.7.4.2.1.4-11. 減量を実施した理由の内訳

被験者数	74	
コース数	334	
減量例数	26	
(%)：被験者数に対する減量例数の割合	(35.1)	
減量理由		
	全体	因果関係を否定できない
有害事象		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (38.5)	10 (38.5)
白血球数減少	1 (3.8)	1 (3.8)
好中球数減少	3 (11.5)	3 (11.5)
ヘモグロビン減少	5 (19.2)	5 (19.2)
口内炎	5 (19.2)	5 (19.2)
その他の有害事象	7 (26.9)	7 (26.9)
有害事象以外	2 (7.7)	—

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.4-1 より引用)

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

注) 「コース数」以外の項目における値は、例数。減量理由における(%)は、減量例数に対する割合。

主な減量理由である血液毒性、皮膚毒性及び口内炎について、投与コースごとの集計結果をそれぞれ表 2.7.4.2.1.4-12 - 表 2.7.4.2.1.4-14 に示す。血液毒性と口内炎で2コース目から減量を要したが、反復投与による減量例数の増加傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4-12. 血液毒性^aによる減量の概要

	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0 [74]	4(6.7) [60]	2(3.8) [52]	2(4.9) [41]	0 [107]	8(2.4) [334]

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.4-2 より引用)

注) 減量例数 (%)

[]: 投与例数 (「5≤」については、累積例数)

^a 血液毒性：白血球数減少，好中球数減少，ヘモグロビン減少

表 2.7.4.2.1.4-13. 皮膚毒性^aによる減量の概要

	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0 [74]	0 [60]	1(1.9) [52]	4(9.8) [41]	5(4.7) [107]	10(3.0) [334]

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.4-3 より引用)

注) 減量例数 (%)

[]: 投与例数 (「5≤」については、累積例数)

^a 皮膚毒性：手掌・足底発赤知覚不全症候群

表 2.7.4.2.1.4-14. 口内炎による減量の概要

	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0 [74]	1(1.7) [60]	1(1.9) [52]	1(2.4) [41]	2(1.9) [107]	5(1.5) [334]

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.4-4 より引用)

注) 減量例数 (%)

[]: 投与例数 (「5≤」については、累積例数)

b) 投与延期

投与延期を実施した理由の内訳を表 2.7.4.2.1.4-15 に示す。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のコース数は 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%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 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%) であった。その他の有害事象については、カテーテル関連感染、尿路感染、中心静脈カテーテル感染、角膜炎、咽喉頭疼痛、口唇炎及び小腸閉塞が各 1 コースで認められた。なお、咽喉頭疼痛と口唇炎、中心静脈カテーテル感染と小腸閉塞はそれぞれ同一被験者の同一コースであった。投与延期を要した有害事象のうち、治験薬との因果関係が関連なしと判断されたものは 3 コース (カテーテル関連感染、中心静脈カテーテル感染、尿路感染) で、その他はすべて因果関係を否定できない事象であった。

表 2.7.4.2.1.4-15. 投与延期を実施した理由の内訳

被験者数	74		
コース数	334		
投与延期例数(%)	49(66.2)		
投与延期コース数	154		
(%)：コース数に対する投与延期コース数の割合	(46.1)		
投与延期理由			
		全体	因果関係を否定できない
有害事象	手掌・足底発赤知覚不全症候群 ^a	40 (26.0)	40 (26.0)
	発疹	2 (1.3)	2 (1.3)
	白血球数減少	68 (44.2)	68 (44.2)
	好中球数減少	56 (36.4)	56 (36.4)
	ヘモグロビン減少	2 (1.3)	2 (1.3)
	口内炎	8 (5.2)	8 (5.2)
	その他の有害事象	5 (3.2)	3 (1.9)
有害事象以外		42 (27.3)	—

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.5-1 より引用)

「被験者数」「投与延期例数」以外の項目における値は、コース数。

投与延期理由における(%)は、投与延期コース数に対する割合。

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

主な投与延期理由である血液毒性、皮膚毒性及び口内炎について、投与コースごとの集計結果を表 2.7.4.2.1.4-16 - 表 2.7.4.2.1.4-18 に示す。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。

表 2.7.4.2.1.4-16. 血液毒性^aによる投与延期の概要

	コース					計
	1	2	3	4	5 ≤	
全体	0 [74]	14 (23.3) [60]	12 (23.1) [52]	13 (31.7) [41]	40 (37.4) [107]	79 (23.7) [334]

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.5-2 より引用)

注) 投与延期例数 (%)

[]: 投与例数 (「5 ≤」については、累積例数)

^a 血液毒性: 白血球数減少, 好中球数減少, リンパ球数減少, 血小板数減少, ヘモグロビン減少表 2.7.4.2.1.4-17. 皮膚毒性^aによる投与延期の概要

	コース					計
	1	2	3	4	5 ≤	
全体	0 [74]	1(1.7) [60]	7(13.5) [52]	11(26.8) [41]	22(20.6) [107]	41(12.3) [334]

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.5-3 より引用)

注) 投与延期例数 (%)

[]: 投与例数 (「5 ≤」については、累積例数)

^a 皮膚毒性: 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 発疹

表 2.7.4.2.1.4-18. 口内炎による投与延期の概要

	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0 [74]	2(3.3) [60]	1(1.9) [52]	1(2.4) [41]	4(3.7) [107]	8(2.4) [334]

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.5-4 より引用)

注) 投与延期例数 (%)

[]: 投与例数 (「5≤」については, 累積例数)

c) 中断

中断を実施した理由の内訳を表 2.7.4.2.1.4-19 に示す。中断を要したコースは, 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%) で, 注入に伴う反応による中断であった。有害事象以外による中断は 2 コース (66.7%) であった。なお, 血液毒性, 皮膚毒性及び口内炎による中断はなかった。

表 2.7.4.2.1.4-19. 中断を実施した理由の内訳

被験者数	74		
コース数	334		
中断例数(%)	3(4.1)		
中断コース数	3		
(%)：コース数に対する中断コース数の割合	(0.9)		
中断理由			
		全体	因果関係を否定できない
有害事象	注入に伴う反応	1(33.3)	1(33.3)
有害事象以外		2(66.7)	－

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.6-1 より引用)

「被験者数」「中断例数」以外の項目における値は, コース数。

中断理由における(%)は, 中断コース数に対する割合。

d) 減速

減速を要した理由の内訳を表 2.7.4.2.1.4-20 に示す。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。

表 2.7.4.2.1.4-20. 減速を実施した理由の内訳

被験者数	74	
コース数	334	
減速例数(%)	8(10.8)	
減速コース数	17	
(%)：コース数に対する減速コース数の割合	(5.1)	
減速理由		
	全体	因果関係を否定できない
有害事象	2(11.8)	2(11.8)
有害事象以外	15(88.2)	－

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.7-1 より引用)

「被験者数」「減速例数」以外の項目における値は, コース数。

減速理由における(%)は, 減速コース数に対する割合。

3) 30-49 試験

治験薬の減量、投与延期又は中断を実施した理由の内訳を群別に表 2.7.4.2.1.4-21 に示す。治験薬の減量、投与延期又は中断を必要とした被験者の割合は、JNS002 群 (57.7%) と比べ、トポテカン群 (78.3%) 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、トポテカン群では血液毒性であった。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 群で顕著に発現率の高かったのは、手足症候群 (JNS002 群: 25.3%, トポテカン群: 0%), 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。

表 2.7.4.2.1.4-21. 減量、投与延期又は中断に至った有害事象 (ITT 集団)

項目	JNS002群 n = 239	トポテカン群 n = 235
減量、投与延期又は中断に至った被験者数	138 (57.7)	184 (78.3)
減量、投与延期又は中断に至った投与回数	415	684
減量、投与延期又は中断の理由 ^a		
手足症候群 ^b	105 (25.3)	0
口内炎	22 (5.3)	1 (0.1)
血液毒性	46 (11.1)	295 (43.1)
他の臨床検査値異常	3 (0.7)	1 (0.1)
注入に伴う反応	17 (4.1)	3 (0.4)
合併症	20 (4.8)	29 (4.2)
スケジュールの問題	36 (8.7)	72 (10.5)
その他	204 (49.2)	397 (58.0)

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-47 より引用)

注) 被験者数及び投与回数以外の数字は件数, () 内は%

^a 各コース内で、1 例の被験者において減量、投与延期又は中断の理由が 2 つ以上認められた場合、それぞれの理由は個別に集計された。1 コース内で 1 例において同一の理由が複数回認められた場合には、1 つの理由として集計された。

^b 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

2.7.4.2.1.5 器官分類別又は症候群別有害事象の解析

(1) JNS002-JPN-01 試験

全体の 10%以上 (2 例以上) に発現したすべての有害事象の器官分類を投与群別に表 2.7.4.2.1.5-1 に示す。50%を超える被験者に認められたすべての有害事象の器官分類は、臨床検査 (100.0%), 胃腸障害 (86.7%), 皮膚および皮下組織障害 (86.7%), 全身障害および投与局所様態 (60.0%), 神経系障害 (60.0%), 代謝および栄養障害 (53.3%), 呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (53.3%) であった。

表 2.7.4.2.1.5-1. 有害事象の器官分類別の発現率 (全体の 10%以上)

(MedDRA / J Ver. 8.0) 器官分類	投与群			全体 n = 15
	30 mg/m ² n = 6	40 mg/m ² n = 3	50 mg/m ² n = 6	
感染症および寄生虫症	4 (66.7)	0	3 (50.0)	7 (46.7)
代謝および栄養障害	5 (83.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	8 (53.3)
神経系障害	4 (66.7)	1 (33.3)	4 (66.7)	9 (60.0)
眼障害	2 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (26.7)
心臓障害	2 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	7 (46.7)
血管障害	2 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	7 (46.7)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	3 (100.0)	3 (50.0)	8 (53.3)
胃腸障害	5 (83.3)	2 (66.7)	6 (100.0)	13 (86.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	3 (100.0)	6 (100.0)	13 (86.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (26.7)
全身障害および投与局所様態	5 (83.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	9 (60.0)
臨床検査	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	15 (100.0)
傷害, 中毒および処置合併症	0	0	2 (33.3)	2 (13.3)

(M2.7.6.8/JNS002-JPN-01 試験 付録表 2.7.6.8-45 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

(2) JNS002-JPN-02 試験

有害事象の器官分類別の発現率を因果関係別に表 2.7.4.2.1.5-2 に示す。すべての有害事象の器官分類で発現率の高かった（50%以上）ものは、臨床検査（100.0%）、胃腸障害（95.9%）、皮膚および皮下組織障害（85.1%）、全身障害および投与局所様態（73.0%）、並びに代謝および栄養障害（55.4%）であった。胃腸障害の発現率は1コース、2コースともに80%を超えたが、3コースからは60%前後であった。なお、8コースに75%の発現率を示したが、対象例数が12例と少ないため考察の意義はないと考える。皮膚および皮下組織障害は1コースから8コースまで15.4% - 63.3%であり、9コース、10コースでの発現は、10コースで発現を認めた1例のみであった。コース数に依存した発現率の増減傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5-2. 有害事象の器官分類別の発現率

(MedDRA/J Ver. 9.0) 器官分類	全体 (n = 74)			
	すべての有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
感染症および寄生虫症	32 (43.2)	47	27 (36.5)	42
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.4)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (2.7)	2	2 (2.7)	2
免疫系障害	3 (4.1)	4	2 (2.7)	3
代謝および栄養障害	41 (55.4)	86	38 (51.4)	83
精神障害	2 (2.7)	2	1 (1.4)	1
神経系障害	27 (36.5)	47	27 (36.5)	46
眼障害	9 (12.2)	10	9 (12.2)	10
耳および迷路障害	2 (2.7)	4	2 (2.7)	2
心臓障害	10 (13.5)	12	10 (13.5)	12
血管障害	11 (14.9)	11	7 (9.5)	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (29.7)	40	19 (25.7)	34
胃腸障害	71 (95.9)	436	68 (91.9)	401
肝胆道系障害	1 (1.4)	1	1 (1.4)	1
皮膚および皮下組織障害	63 (85.1)	194	63 (85.1)	187
筋骨格系および結合組織障害	22 (29.7)	28	14 (18.9)	18
腎および尿路障害	16 (21.6)	24	13 (17.6)	20
生殖系および乳房障害	3 (4.1)	3	3 (4.1)	3
全身障害および投与局所様態	54 (73.0)	132	53 (71.6)	120
臨床検査	74 (100.0)	2555	74 (100.0)	2455
傷害、中毒および処置合併症	11 (14.9)	11	2 (2.7)	2

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 14.3.1-2 より引用)

注) () 内は%

(3) 30-49 試験

有害事象の器官分類別の発現率を投与群及び Grade 別に表 2.7.4.2.1.5-3、表 2.7.4.2.1.5-4 に示す。50%を超える被験者に認められたすべての有害事象の器官分類は、JNS002 群では、消化器系（88.3%）、全身（82.4%）、皮膚および皮膚付属器（69.5%）、並びに血液およびリンパ系（58.6%）であった。トポテカン群では、血液およびリンパ系（91.9%）、全身（88.5%）、消化器系（87.7%）、並びに皮膚および皮膚付属器（64.7%）であった。発現率の高い器官分類は2群間で同様であったが、血液およびリンパ系の有害事象の発現率はトポテカン群で顕著に高かった。

表 2.7.4.2.1.5-3. 有害事象の器官分類別の発現率：JNS002 群

	重症度						計
	特記なし	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	致命的	
被験者数							239
有害事象が認められた被験者数	2 (0.8)	216 (90.4)	210 (87.9)	174 (72.8)	41 (17.2)	19 (7.9)	236 (98.7)
(COSTART) 器官分類							
全身	0	129 (54.0)	131 (54.8)	74 (31.0)	6 (2.5)	6 (2.5)	197 (82.4)
心血管系	0	39 (16.3)	17 (7.1)	6 (2.5)	5 (2.1)	7 (2.9)	67 (28.0)
消化器系	1 (0.4)	146 (61.1)	130 (54.4)	76 (31.8)	9 (3.8)	4 (1.7)	211 (88.3)
内分泌系	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系	0	85 (35.6)	89 (37.2)	46 (19.2)	13 (5.4)	0	140 (58.6)
代謝および栄養障害	0	35 (14.6)	35 (14.6)	14 (5.9)	4 (1.7)	2 (0.8)	75 (31.4)
筋骨格系	0	8 (3.3)	7 (2.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	17 (7.1)
神経系	0	55 (23.0)	51 (21.3)	8 (3.3)	2 (0.8)	0	96 (40.2)
呼吸器系	0	55 (23.0)	36 (15.1)	14 (5.9)	5 (2.1)	4 (1.7)	93 (38.9)
皮膚および皮膚付属器	1 (0.4)	105 (43.9)	79 (33.1)	69 (28.9)	3 (1.3)	0	166 (69.5)
特殊感覚	0	20 (8.4)	6 (2.5)	3 (1.3)	0	0	29 (12.1)
尿生殖器系	0	36 (15.1)	30 (12.6)	5 (2.1)	1 (0.4)	0	62 (25.9)

(M2.7.6.2/30-49 試験 付録 表 2.7.6.2-71 より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 各器官分類で同一の被験者に 1 件以上みられた有害事象を 1 例として集計した。

注 3) 本表には、データベース固定時より前に有害事象報告様式に記載された有害事象を含めた。

表 2.7.4.2.1.5-4. 有害事象の器官分類別の発現率：トポテカン群

	重症度						計
	特記なし	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	致命的	
被験者数							235
有害事象が認められた被験者数	5 (2.1)	210 (89.4)	221 (94.0)	186 (79.1)	167 (71.1)	25 (10.6)	235 (100.0)
(COSTART) 器官分類							
全身	1 (0.4)	130 (55.3)	137 (58.3)	58 (24.7)	20 (8.5)	10 (4.3)	208 (88.5)
心血管系	0	34 (14.5)	23 (9.8)	7 (3.0)	5 (2.1)	10 (4.3)	66 (28.1)
消化器系	1 (0.4)	160 (68.1)	134 (57.0)	60 (25.5)	15 (6.4)	2 (0.9)	206 (87.7)
血液およびリンパ系	1 (0.4)	55 (23.4)	124 (52.8)	152 (64.7)	154 (65.5)	2 (0.9)	216 (91.9)
代謝および栄養障害	0	44 (18.7)	32 (13.6)	23 (9.8)	4 (1.7)	2 (0.9)	80 (34.0)
筋骨格系	0	10 (4.3)	8 (3.4)	0	0	0	18 (7.7)
神経系	1 (0.4)	65 (27.7)	42 (17.9)	11 (4.7)	3 (1.3)	0	107 (45.5)
呼吸器系	0	80 (34.0)	42 (17.9)	12 (5.1)	5 (2.1)	2 (0.9)	111 (47.2)
皮膚および皮膚付属器	1 (0.4)	70 (29.8)	97 (41.3)	18 (7.7)	0	0	152 (64.7)
特殊感覚	0	22 (9.4)	5 (2.1)	0	0	0	27 (11.5)
尿生殖器系	1 (0.4)	34 (14.5)	20 (8.5)	6 (2.6)	2 (0.9)	0	53 (22.6)

(M2.7.6.2/30-49 試験 付録 表 2.7.6.2-72 より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 各器官分類で同一の被験者に 1 件以上みられた有害事象を 1 例として集計した。

注 3) 本表には、データベース固定時より前に有害事象報告様式に記載された有害事象を含めた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象については、M2.7.6.2 - 2.7.6.9 の個々の試験のまとめ及び M5.3.5.1.1 - 5.3.5.2.6 に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

(1) JNS002-JPN-01 試験

臨床検査値異常は血液毒性が主なものであった。非血液毒性では LDH 増加が最も高頻度に認められた。また、肝機能障害（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）も比較的高頻度に認められ、1 例ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加により治験を中止した〔M2.7.4.2.1.4 (1) 投与中止に至った有害事象参照〕。Grade 2 以上の臨床検査値異常は、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アルブミン減少、アミラーゼ増加及びγ-GTP 増加が認められた。これらのうち好中球減少、白血球数減少及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加では、治験薬の投与延期を要した〔M2.7.4.2.1.4 (2) 参照〕。

電解質（Cl, Na, K）異常は、増加又は減少のいずれも認められたが、すべて 3 例未満であり、重症度はすべて Grade 1 であった。尿検査値異常は、尿沈渣陽性及び尿中蛋白陽性が各 1 例に認められ、重症度はすべて Grade 1 であった。その他の臨床検査値異常が散見されたが、ほとんどが一過性のもので治験中止までに消失又は軽快し、治験薬の処置（減量、投与延期又は中断）を要するものではなかった。

(2) JNS002-JPN-02 試験

臨床検査値異常の主なものは血液毒性であった。臨床検査値異常のうち、非血液毒性では血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加の発現率が 54.1%（40/74 例）と最も高頻度に発現した。次いで血中アルブミン減少が 51.4%（38/74 例）と高かった。Grade 3 以上の臨床検査値異常は、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、血小板数減少、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、血中クレアチニン増加、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加があった。尿検査異常は、Grade 2 の尿中蛋白陽性が 1 例あったが、その他の異常はすべて Grade 1 であった。

すべての Grade 3 以上の臨床検査値異常の発現率を表 2.7.4.3-1 に示した。Grade 4 の臨床検査値異常は、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少及び血小板数減少が認められた。このうち症例 JNS-001 に発現した好中球数減少は重篤な有害事象であった。

表 2.7.4.3-1. Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常

(MedDRA/J Ver. 9.0) 器官分類別 (SOC) 基本語 (PT)	全体(n=74)									
	有害事象						因果関係を否定できない有害事象			
	Grade		Grade		Grade		Grade		Grade	
	3 及び 4		3		4		3		4	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
臨床検査										
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.7)	2	2(2.7)	2	0(0.0)	0	2(2.7)	2	0(0.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
血中クレアチニン増加	1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中カリウム減少	2(2.7)	2	2(2.7)	2	0(0.0)	0	2(2.7)	2	0(0.0)	0
血中ナトリウム減少	3(4.1)	3	3(4.1)	3	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(2.7)	3	2(2.7)	3	0(0.0)	0	1(1.4)	2	0(0.0)	0
ヘモグロビン減少	13(17.6)	15	11(14.9)	13	2(2.7)	2	11(14.9)	13	2(2.7)	2
リンパ球数減少	35(47.3)	68	29(39.2)	58	6(8.1)	10	29(39.2)	58	6(8.1)	10
好中球数減少	50(67.6)	96	23(31.1)	65	27(36.5)	31	23(31.1)	65	27(36.5)	31

血小板数減少	5(6.8)	5	4(5.4)	4	1(1.4)	1	4(5.4)	4	1(1.4)	1
赤血球数減少	3(4.1)	4	3(4.1)	4	0(0.0)	0	3(4.1)	4	0(0.0)	0
白血球数減少	45(60.8)	95	40(54.1)	89	5(6.8)	6	39(52.7)	88	5(6.8)	6

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.2.3-1 から引用)

注) () 内は, %。

(3) 30-49 試験

1) 血液学的検査

毒性 (Grade 3 又は 4) の指標項目を含む血液学的検査及び血液生化学的検査結果の要約を表 2.7.4.3-2 に示す。Grade 3 又は 4 の血液毒性の発現率は, JNS002 群とトポテカン群で高かった。好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満 (Grade 4) であった被験者の割合は, JNS002 群 (10.5%) と比べ, トポテカン群 (77.4%) で高く, 同様に, 血小板数が $25,000/\text{mm}^3$ 未満 (Grade 4) と報告された被験者の割合も, JNS002 群 (1.7%) と比べ, トポテカン群 (19.1%) で高かった。Grade 4 の白血球減少症 ($1,000/\text{mm}^3$ 未満) の発現率も, JNS002 群 (1.3%) と比べ, トポテカン群 (20.4%) で高かった。血液毒性はトポテカン群の主な DLT であった。

表 2.7.4.3-2. Grade 3 又は 4 の血液学的及び血液生化学的検査値 (ITT 集団)

臨床検査値 ^a	JNS002 群 n = 239	トポテカン群 n = 235
白血球数最低値 ($10^3/\text{mm}^3$)		
1 - <2 (Grade 3)	19 (7.9)	131 (55.7)
<1 (Grade 4)	3 (1.3)	48 (20.4)
データなし	1 (0.4)	1 (0.4)
好中球数最低値 ($10^3/\text{mm}^3$)		
0.5 - <1 (Grade 3)	24 (10.0)	37 (15.7)
<0.5 (Grade 4)	25 (10.5)	182 (77.4)
データなし	1 (0.4)	2 (0.9)
血小板数最低値 ($10^3/\text{mm}^3$)		
25 - <50 (Grade 3)	5 (2.1)	49 (20.9)
<25 (Grade 4)	4 (1.7)	45 (19.1)
明記されず	1 (0.4)	1 (0.4)
ヘモグロビン濃度最低値 (g/dL)		
6.5 - <8 (Grade 3)	18 (7.5)	65 (27.7)
<6.5 (Grade 4)	11 (4.6)	27 (11.5)
明記されず	1 (0.4)	1 (0.4)
アルカリホスファターゼ最高値 (IU/L)		
600 - <2,300 (Grade 3)	10 (4.2)	4 (1.7)
$\geq 2,300$ (Grade 4)	1 (0.4)	0
データなし	11 (4.6)	15 (6.4)
AST 最高値 (IU/L)		
200 - <800 (Grade 3)	3 (1.3)	1 (0.4)
≥ 800 (Grade 4)	0	0
データなし	12 (5.0)	19 (8.1)
総ビリルビン最高値 (mg/dL)		
1.5 - <3 (Grade 3)	7 (2.9)	8 (3.4)
≥ 3 (Grade 4)	7 (2.9)	3 (1.3)
データなし	12 (5.0)	13 (5.5)
血清クレアチニン最高値 (mg/dL)		
1.5 - <3 (Grade 3)	23 (9.6)	17 (7.2)
≥ 3 (Grade 4)	2 (0.8)	3 (1.3)
データなし	8 (3.3)	8 (3.4)

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-48 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a 各被験者でベースライン後に測定された白血球数, 好中球数, 血小板数及びヘモグロビン濃度の全測定値のうち, 最も低い値を選定した。同様に, アルカリホスファターゼ, AST, 総ビリルビン及び血清クレアチニンの全測定値のうち, 最も高い値を選定した。

2) 肝・腎機能検査

アルカリホスファターゼ、AST、総ビリルビン及び血清クレアチニンの最高値の分布を表 2.7.4.3-2 に示す。肝機能及び腎機能値異常に関する臨床検査結果について、JNS002 群及びトボテカン群に差は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) JNS002-JPN-01 試験

治療期間を通しての体重、血圧、脈拍数及び体温のいずれの項目でも一定した傾向は観察されなかった。Grade 2 の体重減少が 2 例（症例 D0304, D0305）で観察されたが、その他の異常変動はすべて Grade 1 であった。また、バイタルサインに関連する有害事象としては、体重減少及び不整脈（心室性、上室性及び洞性を含む）が各 4 例、高血圧又は低血圧が 3 例で報告された。これらの事象は、いずれも治験薬の処置（減量、投与延期及び中断）及び併用薬剤等の処置を要するものではなく、治験薬の投与継続に影響はなかった。

(2) JNS002-JPN-02 試験

安全性解析対象集団の全 74 例において体重、血圧、脈拍数及び体温のいずれの項目においても、本剤の累積投与量増加に伴う一定の増減傾向は認められなかった。また、治験開始前後においても、Grade 3 の体温上昇を示した 1 例を除き、大きな変化は認められなかった。Grade 3 の体温上昇が 1 例、Grade 2 の体温上昇が 8 例、体重増加が 2 例、体重減少が 11 例に認められた。その他の異常変動はすべて Grade 1 であった。Grade 3 の体温上昇（症例 JNS-064）は、同日に発現した非重篤の尿路感染に起因するものと考えられ、発熱に対する治療は特に行われず、5 日後には Grade 0 に低下した。

(3) 30-49 試験

理学的検査又はバイタルサイン測定中に記録された異常のうち、臨床的に重要でかつ治験責任医師により治験薬に起因すると判定された異常は、治験薬との因果関係を否定できない有害事象として記録された（M2.7.6.2 表 2.7.6.2-73、表 2.7.6.2-74 参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因的要因

2.7.4.5.1.1 65 歳超及び 65 歳以下に認められた有害事象

(1) JNS002-JPN-02 試験

65 歳以下、65 歳超の年齢別にみた発現率が 30%以上の有害事象の一覧を表 2.7.4.5.1.1-1 に示す。本治験に登録された 74 例中、65 歳以下が 51 例、65 歳超が 23 例であった。発現した有害事象はいずれの年齢層においても血液毒性、手掌・足底発赤知覚不全症候群、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。30%以上の発現が認められた有害事象の多くが治験薬との因果関係を否定できない事象であった。重症度別においても年齢別による有害事象の重症化は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.1-1. 65 歳超またはそれ以下の年齢層で発現率が 30%以上の有害事象

(MedDRA/J Ver. 9.0)	全体(n=74)							
	年齢							
	≦65 歳(n=51)				65 歳<(n=23)			
	Grade				Grade			
	合計 (1 - 4)		3 以上		合計 (1 - 4)		3 以上	
SOC	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
PT								
代謝および栄養障害								
食欲不振	26(51.0)	54	0(0.0)	0	13(56.5)	29	0(0.0)	0
胃腸障害								
口内炎	36(70.6)	96	3(5.9)	3	21(91.3)	59	3(13.0)	3
悪心	34(66.7)	79	2(3.9)	2	13(56.5)	30	0(0.0)	0
便秘	16(31.4)	26	1(2.0)	1	8(34.8)	16	0(0.0)	0
下痢	9(17.6)	10	0(0.0)	0	9(39.1)	16	1(4.3)	1
皮膚および皮下組織障害								
手掌・足底発赤知覚不全症候群	40(78.4)	50	7(13.7)	7	18(78.3)	29	5(21.7)	5
発疹	27(52.9)	48	1(2.0)	1	12(52.2)	19	0(0.0)	0
脱毛症	10(19.6)	15	0(0.0)	0	8(34.8)	8	0(0.0)	0
全身障害および投与局所様態								
疲労	28(54.9)	46	1(2.0)	2	8(34.8)	17	0(0.0)	0
臨床検査								
好中球数減少	47(92.2)	168	33(64.7)	67	23(100.0)	97	17(73.9)	29
白血球数減少	48(94.1)	179	30(58.8)	69	22(95.7)	81	15(65.2)	26
リンパ球数減少	49(96.1)	147	25(49.0)	45	18(78.3)	49	10(43.5)	23
ヘモグロビン減少	44(86.3)	96	9(17.6)	10	20(87.0)	49	4(17.4)	5
赤血球数減少	38(74.5)	73	1(2.0)	1	19(82.6)	40	2(8.7)	3
単球百分率増加	36(70.6)	134	0(0.0)	0	18(78.3)	87	0(0.0)	0
血小板数減少	28(54.9)	76	3(5.9)	3	17(73.9)	49	2(8.7)	2
好中球百分率増加	28(54.9)	80	0(0.0)	0	14(60.9)	42	0(0.0)	0
単球百分率減少	28(54.9)	54	0(0.0)	0	14(60.9)	42	0(0.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	30(58.8)	61	0(0.0)	0	10(43.5)	24	0(0.0)	0
血中アルブミン減少	23(45.1)	45	0(0.0)	0	15(65.2)	29	0(0.0)	0
体重減少	18(35.3)	22	0(0.0)	0	13(56.5)	17	0(0.0)	0
好酸球百分率減少	17(33.3)	51	0(0.0)	0	12(52.2)	50	0(0.0)	0
リンパ球百分率増加	16(31.4)	39	0(0.0)	0	9(39.1)	20	0(0.0)	0
総蛋白減少	16(31.4)	31	0(0.0)	0	8(34.8)	15	0(0.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15(29.4)	22	1(2.0)	1	8(34.8)	15	0(0.0)	0
好塩基球百分率増加	19(37.3)	54	0(0.0)	0	4(17.4)	10	0(0.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12(23.5)	19	1(2.0)	1	8(34.8)	11	1(4.3)	2
血中ナトリウム減少	10(19.6)	16	2(3.9)	2	8(34.8)	10	1(4.3)	1
血中尿素増加	11(21.6)	20	0(0.0)	0	7(30.4)	14	0(0.0)	0
クレアチンホスホキナーゼ減少	11(21.6)	19	0(0.0)	0	7(30.4)	19	0(0.0)	0
白血球数増加	8(15.7)	8	0(0.0)	0	7(30.4)	9	0(0.0)	0
好酸球百分率増加	7(13.7)	19	0(0.0)	0	7(30.4)	9	0(0.0)	0
血中カリウム減少	6(11.8)	11	1(2.0)	1	7(30.4)	9	1(4.3)	1

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.10-1 より引用)

() 内は, %。

(2) 30-49 試験

高齢層及び非高齢層のいずれかでの発現率が 40%以上の有害事象を年齢層別に表 2.7.4.5.1.1-2 (JNS002 群) 及び表 2.7.4.5.1.1-3 (トポテカン群) に示す。JNS002 群の高齢層及び非高齢層のいずれかで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。いずれかの年齢層で発現率が 40%以上の有害事象は、手足症候群、悪心、口内炎、無力症、貧血及び白血球減少症であった。

トポテカン群においても高齢層及び非高齢層のいずれかで高頻度（40%以上）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。高齢層では、血液毒性（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。

表 2.7.4.5.1.1-2. 65 歳超またはそれ以下の年齢層で発現率が 40%以上の有害事象：
JNS002 群（ITT 集団）

(COSTART)	非高齢層 (n = 163)		高齢層 (n = 76)	
	全Grade	Grade 3又は4	全Grade	Grade 3又は4
手足症候群 ^a	87 (53.4)	40 (24.5)	34 (44.7)	17 (22.4)
悪心	72 (44.2)	11 (6.7)	38 (50.0)	2 (2.6)
口内炎	66 (40.5)	13 (8.0)	33 (43.4)	7 (9.2)
無力症	62 (38.0)	8 (4.9)	34 (44.7)	9 (11.8)
貧血	59 (36.2)	10 (6.1)	37 (48.7)	4 (5.3)
白血球減少症	53 (32.5)	16 (9.8)	35 (46.1)	8 (10.5)

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-41 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

表 2.7.4.5.1.1-3. 65 歳超またはそれ以下の年齢層で発現率が 40%以上の有害事象：
トポテカン群（ITT 集団）

(COSTART)	非高齢層 (n = 148)		高齢層 (n = 87)	
	全Grade	Grade 3又は4	全Grade	Grade 3又は4
好中球減少症	117 (79.1)	108 (73.0)	76 (87.4)	71 (81.6)
貧血	104 (70.3)	38 (25.7)	73 (83.9)	31 (35.6)
悪心	100 (67.6)	12 (8.1)	48 (55.2)	7 (8.0)
白血球減少症	89 (60.1)	69 (46.6)	62 (71.3)	50 (57.5)
血小板減少症	85 (57.4)	40 (27.2)	68 (78.2)	40 (46.0)
脱毛症	80 (54.1)	8 (5.4) ^a	43 (49.4)	7 (8.0) ^a
無力症	79 (53.4)	14 (9.5)	42 (48.3)	5 (5.7)
嘔吐	76 (51.4)	14 (9.5)	27 (31.0)	9 (10.3)
便秘	75 (50.7)	11 (7.5)	32 (36.8)	2 (2.2)
腹痛	62 (41.9)	18 (12.1)	27 (31.0)	5 (5.7)

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-42 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a NCI-CTC 基準では脱毛症は Grade 1 及び 2 のみ定義されているが、治験責任医師は Grade 3 以上の脱毛症を報告した。

(3) 30-57 試験

高齢層及び非高齢層で最も発現率の高かった有害事象を年齢層別に表 2.7.4.5.1.1-4（JNS002 群）及び表 2.7.4.5.1.1-5（パクリタキセル群）に示す。高齢層及び非高齢層で本剤の忍容性プロファイルに大きな差は認められなかった。JNS002 群の両年齢層で高頻度に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、手足症候群及び口内炎であった。手足症候群の発現率は高齢層及び非高齢層で同程度であったが、Grade 3 又は Grade 4 の同事象の発現率は非高齢層（11.7%）と比べ、高齢層（25.8%）で高かった。口内炎の発現率は、高齢層及び非高齢層間でほぼ同様であった。パクリタキセル群では、年齢層に関係なく最も高頻度に報告された有害事象は脱毛症であった。

表 2.7.4.5.1.1-4. 高頻度に発現した全 Grade 及び Grade 3 又は 4 の有害事象，年齢層別：
JNS002 群 (ITT 集団)

(COSTART) 有害事象 ^a	非高齢層 (n = 77)		高齢層 (n = 31)	
	全Grade	Grade 3 又は 4	全Grade	Grade 3 又は 4
手足症候群 ^c	40 (51.9)	9 (11.7)	15 (48.4)	8 (25.8)
悪心	39 (50.6)	5 (6.5)	17 (54.8)	2 (6.5)
口内炎	37 (48.1)	7 (9.1)	15 (48.4)	4 (12.9)
無力症	28 (36.4)	3 (3.9)	14 (45.2)	1 (3.2)
脱毛症	31 (40.3)	2 (2.6) ^b	16 (51.6)	1 (3.2) ^b

(M2.7.6.3/30-57試験 表2.7.6.3-25より引用)

注) 数字は例数，()内は%

^a いずれかの年齢層における発現率が 40%以上であった有害事象。

^b NCI-CTC 基準では脱毛症は Grade 1 及び 2 のみ定義されているが，治験責任医師は Grade 3 以上の脱毛症を報告した。

^c 手掌・足底発赤知覚不全症候群と手足症候群は同一事象である。

表 2.7.4.5.1.1-5. 高頻度に発現した全 Grade 及び Grade 3 又は 4 の有害事象，年齢層別：
パクリタキセル群 (ITT 集団)

(COSTART) 有害事象 ^a	非高齢層 (n = 73)		高齢層 (n = 35)	
	全Grade	Grade 3 又は 4	全Grade	Grade 3 又は 4
脱毛症	62 (84.9)	16 (21.9) ^b	32 (91.4)	5 (14.3) ^b
悪心	32 (43.8)	1 (1.4)	15 (42.9)	1 (2.9)
錯感覚	31 (42.5)	3 (4.1)	16 (45.7)	1 (2.9)
便秘	24 (32.9)	4 (5.5)	17 (48.6)	1 (2.9)
無力症	21 (28.8)	4 (5.5)	15 (42.9)	3 (8.6)

(M2.7.6.3/30-57試験 表2.7.6.3-26より引用)

注) 数字は例数，()内は%

^a いずれかの年齢層における発現率が 40%以上であった有害事象。

^b NCI-CTC 基準では脱毛症は Grade 1 及び 2 のみ定義されているが，治験責任医師は Grade 3 以上の脱毛症を報告した。

2.7.4.5.2 外因的要因

2.7.4.5.2.1 JNS002 の累積投与量が 300 mg/m² 以上の被験者の LVEF の変化

(1) JNS002-JPN-01 試験

本治験で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 の変化が 20%以上の低下又はベースライン後の最終測定時点の LVEF が 45%未満の被験者は認められなかった (M5.3.5.2.5 表 12.1.2-1 及び 12.2.3.5 項参照)。

(2) JNS002-JPN-02 試験

本治験で治験薬投与後の LVEF 値の低下（駆出率減少）は 74 例中 3 例に認められ，すべて Grade 1 であった。また，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。累積投与量が 300 mg/m² 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/m² 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/m² 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。

(3) 30-49 試験

本治験で本剤の累積投与量が 300 mg/m² 以上に達した被験者は 62 例，450 mg/m² を超えた被験者は 17 例であった。300 mg/m² 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直接的な相関性は認められなかった (表 2.7.4.5.2.1-1)。累積投与量が 300 mg/m² 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（症例 406118，420276 及び 432392）。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（症例 148326, 309023, 343312, 432392）であった。これらの 4 例中 2 例（症例 148326, 309023）は、治験開始時のベースラインの LVEF が 45%未満であった。症例 343312 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。症例 432392 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。

表 2.7.4.5.2.1-1. 本剤の累積投与量が 300 mg/m²以上に達した被験者のうち、LVEF のベースラインからの変化が 20%以上、又はベースライン後の最終測定時点における LVEF が 45%未満の被験者（ITT 集団）

症例	ベースラインの LVEF (%)	累積投与量 (mg/m ²)	ベースライン後の最終測定時点における LVEF (%)	ベースラインからの変化(%)
309023	43.5	1,300.60	43.5	0
427295	43.4	455.18	65.0	21.6
432392	65.0	450.56	40.0	-25.0
406118	93.0	413.82	71.0	-22.0
343312	60.0	337.21	44.3	-15.7
148326	41.0	302.52	37.0	-4.0
420276	72.0	302.42	47.0	-25.0

(M2.7.6.2/30-49 試験 表 2.7.6.2-43 より引用)

(4) 30-57 試験

本剤の累積投与量が 300 mg/m²以上に達した被験者 20 例のうち、LVEF のベースラインからの変化の絶対値が 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 1 例を表 2.7.4.5.2.1-2 に示す。症例 148002 は LVEF の最終測定値が 45%未満であった。なお、LVEF のベースラインからの絶対変化が 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。

表 2.7.4.5.2.1-2. 本剤の累積投与量が 300 mg/m²以上に達した被験者のうち、LVEF のベースラインからの変化が 20%以上、又はベースライン後の最終測定時点における LVEF が 45%未満の被験者（ITT 集団）

症例	ベースラインの LVEF (%)	累積投与量 (mg/m ²)	ベースライン後の最終測定時点における LVEF (%)	ベースラインからの変化(%)
148002	57.0	301.24	43.0	-14

(M2.7.6.3/30-57 試験 表 2.7.6.3-27 より引用)

2.7.4.5.3 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。本剤の主要成分であるドキソルビシンは他の抗がん剤・療法の毒性を増強するおそれがある。特に、本剤と骨髄抑制を有する他の薬剤を併用した場合には、血液毒性が増強されるおそれがある。また、塩酸ドキソルビシンと相互作用を示すことが知られている薬剤は、本剤と相互作用を示す可能性がある。従来の塩酸ドキソルビシンにおいて、シクロホスファミドにより誘発される出血性膀胱炎の増悪、6-メルカプトプリン肝毒性の増強が報告されている。また、放射線により誘発された心筋、粘膜、皮膚及び肝臓に対する毒性が塩酸ドキソルビシン投与により増強されたとの報告がある（M1.6 表 1.6.3 米国添付文書参照）。なお、市販後データから報告された薬物相互作用の疑いから新たな安全性上の懸念は喚起されなかった（M 2.7.4.6 (6) 参照）。

2.7.4.5.4 妊婦及び授乳時の使用

(1) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 評価資料 4.2.3.5.2.1

妊娠ラットに本剤を 0.1, 0.5 及び 1.0 mg/kg の用量で妊娠 6 日から 15 日の間、3 日に 1 回、計 4 回（妊娠 6, 9, 12, 15 日）反復静脈内投与を行い、胎児の器官形成に及ぼす影響を検討した。

母動物には、本剤投与期間中に 0.5 mg/kg 以上の群に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、1.0 mg/kg 群で胎児体重の減少、胚吸収率の増加及び生存胎児数の減少が認められ、胎児毒性が示された。また、同群の胎児には胎児体重の減少に伴う化骨遅延が認められた（M2.6.6.6 (1) 参照）。

(2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 評価資料 4.2.3.5.2.2

1 群各 5 例の妊娠ウサギに本剤を 0.5, 1.5 及び 2.5 mg/kg の用量で妊娠 6 日から 18 日の間、3 日に 1 回、計 5 回（妊娠 6, 9, 12, 15, 18 日）反復静脈内投与を行い、胎児の器官形成に及ぼす影響を検討した。

1.5 mg/kg 群の 1 例及び 2.5 mg/kg 群の 3 例が妊娠後期に死亡した。また、0.5 mg/kg 群では 5 例全例のウサギが流産したことから切迫屠殺を実施した結果、全例に吸収胚が認められた。1.5 及び 2.5 mg/kg 群の生存例における剖検では、全例ですべての胚が早期吸収胚を示し、生存胎児は認められなかった。以上の結果から、本剤はウサギに対して胚・胎児致死作用及び流産誘発作用があることが示唆された（M2.6.6.6 (2) 参照）。

(3) 乳汁中への移行

本剤がヒトの乳汁中に移行するかどうかは明らかにされていない。アントラサイクリン系薬剤を含め、多くの薬剤はヒトの乳汁中に移行することが知られている（M1.6 表 1.6.3 米国添付文書を参照）。

上記よりラット及びウサギを用いた動物実験において胎児毒性及び流産誘発作用で認められたこと、並びに本剤が乳汁中に移行し、乳児に重篤な有害事象を引き起こすおそれがあることから、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関して本剤の添付文書に以下を記載する（表 2.7.4.5.4-1 参照）。

表 2.7.4.5.4-1. 国内の本剤の添付文書（案）における妊婦、産婦、授乳婦に関する記載

- | |
|---|
| 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験（ラット、ウサギ）で胎児毒性及び流産誘発作用が報告されている。〕 |
| 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕 |

(M1.8 添付文書（案）「使用上の注意」より引用)

2.7.4.5.5 過量投与

塩酸ドキソルビシンの急激な過量投与を行うことで、粘膜炎、白血球減少症、血小板減少症の発現率が高まる。過量投与に対する処置は、重篤な骨髄抑制を発現した患者と同様の治療を行い、患者を入院させ、抗生物質、血小板及び G-CSF 製剤の投与を行うとともに、粘膜炎に対する対症療法を行う（M1.6 表 1.6.3 米国添付文書参照）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

該当しない

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当しない

2.7.4.5.8 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

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、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%) に報告された。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%) に報告された。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%) に報告された。

2.7.4.6 市販後データ（2007 年 10 月 21 日～2008 年 4 月 20 日）

（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）。なお、上記期間中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。

本項では、最新の PSUR をもとに市販後の安全性情報を要約した。なお、当該期間に報告されたすべての有害事象は MedDRA Ver. 11.0 を用いてコード化した。また、本項に記載したすべての有害事象は MedDRA/J Ver. 11.1 で和訳した。

その結果、最新の PSUR で報告した安全性情報は、概ね企業中核データシート（Company Core Data Sheet：以下、CCDS と略）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。以上から、現時点では CCDS の変更やリスクマネジメントプランの更新の必要はないと判断した。また、本剤の総合的なベネフィット/リスク・プロファイルは引き続き良好であると判断した。

（2）患者数と曝露状況

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（表 2.7.4.6 -1）。

表 2.7.4.6 -1. 全世界における曝露状況（2007 年 10 月 1 日～2008 年 3 月 31 日）

製剤	剤型	バイアル数	推定曝露月数	推定曝露年数
CAELYX	注射剤	149,386	149,386	12,449
DOXIL	注射剤	109,330	109,330	9,111
合計	注射剤	258,716	258,716	21,560

（以上の曝露状況は IMS による販売データをもとに推定した）
（PSUR Table 1 より引用）

（3）概要

以下に、最新の PSUR で重点をおいた項目の結論を列記した。なお、当該調査・報告期間中に、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）。

死亡例

死亡例の大半に進行性の合併症、活動性の心臓病の既往、免疫抑制及び/又は死亡との関連性が疑われる併用薬があることが症例検討の結果明らかとなった。CCDS の変更は必要ないと判断した。

心臓障害

心臓障害（MedDRA 器官別大分類。以下同様）に関する有害事象に対する症例検討の結果、CCDS の変更は必要ないと判断した。

腎および尿路障害

腎および尿路障害に関する有害事象に対する症例検討の結果、CCDS の変更は必要ないと判断した。

呼吸器、胸郭および縦隔障害

呼吸器、胸郭および縦隔障害に関する有害事象の累積的検討と 2008 年 1 月 1 日～2008 年 4 月 20 日までに報告された症例検討の結果、CCDS の変更は必要ないと判断した。

有効性の欠如、薬物相互作用、過量投与、薬物乱用及び誤用、妊娠及び授乳、特殊な患者集団並びに長期投与による影響

有効性に関連する情報、薬物相互作用、過量投与、薬物乱用・誤用又は投与過誤、妊娠または授乳中の曝露、長期治療あるいは特殊患者集団での使用などの特定状況下において臨床的に問題となるような新たな安全性情報は認めなかった。

(4) 死亡例

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。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）について，死因別の内訳を表 2.7.4.6-2 に示した。

表 2.7.4.6-2. 死亡例の死因別の内訳

報告された死因	報告症例数
不明	8
疾患進行	5
感染	
真菌性敗血症	1
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1
複数の原因	2
血液障害	
汎血球減少症	1
心臓障害	
心停止	1
新生物	
急性骨髄性白血病	1
血管	
出血	1
合計	21

(PSUR Table 2 より引用)

(5) 重篤な有害事象

「予測不可能で重篤」な有害事象の器官別大分類の内訳を表 2.7.4.6-3 に示した。

「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）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。

表 2.7.4.6-3. 「予測不可能で重篤」な有害事象の一覧（器官別大分類集計）

器官別大分類	新規報告		フォローアップ報告	
	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数
全身障害および投与局所様態	19	18	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	15	4	4
心臓障害	15	11	3	2
胃腸障害	12	12	1	1
神経系障害	11	11	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10	9	1	1
感染症および寄生虫症	9	9	5	4
肝胆道系障害	8	7	0	0
腎および尿路障害	8	8	1	1
皮膚および皮下組織障害	7	7	1	1
代謝および栄養障害	6	5	2	2
血管障害	6	6	2	1
外科および内科処置	5	5	0	0
血液およびリンパ系障害	4	4	2	2
臨床検査	4	4	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	4	4	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2	2	0	0
精神障害	2	2	0	0
耳および迷路障害	1	1	1	1
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	1	1	0	0
合計	151	142 (106*)	26	23 (15*)

上記表の集計に際して，治験総括報告書，自発報告，医学文献その他の有害事象のうち医学的確認を受けた有害事象を集計した。*重複集計なしの場合の発現例数（何らかの有害事象が発現した例数）（PSUR Appendix 3.1 より一部引用）

「予測可能で重篤」な有害事象の器官別大分類の内訳を表 2.7.4.6-4 に示した。

「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。

表 2.7.4.6-4. 「予測可能で重篤」な有害事象の一覧（器官別大分類集計）

器官別大分類	新規報告		フォローアップ報告	
	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数
全身障害および投与局所様態	74	62	11	8
皮膚および皮下組織障害	73	54	8	6
血液およびリンパ系障害	66	51	29	21
胃腸障害	32	27	11	7
感染症および寄生虫症	23	20	14	11
臨床検査	23	18	17	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	20	11	8
心臓障害	16	12	1	1
血管障害	13	12	3	3
神経系障害	12	10	4	4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11	11	3	3
免疫系障害	5	5	2	2
代謝および栄養障害	5	4	2	2
筋骨格系および結合組織障害	5	5	2	2
腎および尿路障害	3	3	1	1
眼障害	2	2	1	1
傷害、中毒および処置合併症	2	2	1	1
精神障害	2	2	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1	1
合計	389	320 (193*)	122	91 (52*)

上記表の集計に際して、治験総括報告書、自発報告、医学文献その他の有害事象のうち医学的確認を受けた有害事象を集計した。*重複集計なしの場合の発現例数（何らかの有害事象が発現した例数）（PSUR Appendix 3.1 より一部引用）

（6）薬物相互作用

薬物相互作用に関する情報が 3 例（新規報告 2 例，フォローアップ報告 1 例）認められた。新規報告の 1 例は文献報告（識別番号 BE-JNJFOC-20080303977），フォローアップ報告の 1 例（識別番号 GB-JNJFOC-20071004863）は臨床的に重要な新たな情報ではなかった。以上の経緯から、新規報告の 1 例（識別番号 FR-JNJFOC-20071007215）について以下に詳述した。

FR-JNJFOC-20071007215（薬物相互作用，チアノーゼ，全身健康状態低下，乳癌，手掌・足底発赤知覚不全症候群，注射部位紅斑）

患者は 51 歳，女性，既往歴は乳癌（肝転移を伴う），先天性難聴及び肺癌であり，転移性乳癌治療に本剤 70 mg の投与を受けていた。本剤投与前はエピルビン投与を受けていた。併用薬は，エソメプラゾール，カンデサルタン シレキセチル，prednisolone sodium sulfobenzoate であった。本剤以外の被疑薬はカペシタビンであった。

本剤の初回投与後，注射部位に皮膚反応が発現した。明らかな原疾患進行を認めたため，本剤は反復投与せず，約 1 ヶ月後からカペシタビンを減量のうえ投与した。しかし 2 日後に，重度の足指先端チアノーゼと疼痛を発現した。当該事象の転帰は不明であった。約 1 ヶ月後に，持続性の症状及び全身健康状態低下のため入院した。その後，原疾患進行及び腹膜癌のため死亡した。

担当医は、本剤とカペシタビンの相互作用の可能性があると判断した。本剤の相互作用に関する CCDS の記載は以下のとおりである。

「本剤の正式な薬物相互作用臨床試験は実施していない。しかしながら、標準的な化学療法剤を用いた婦人科悪性腫瘍の患者を対象とした第Ⅱ相併用療法試験を実施している。標準的な塩酸ドキソルビンとの相互作用が知られている薬剤の併用は注意が必要であり、本剤も他の塩酸ドキソルビン製剤と同様、他の抗がん剤治療の毒性を増強する可能性がある。」

上記の症例は、カペシタビン投与後に手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群）が発現した。処置後も症状は継続した。手足症候群は、本剤の CCDS に記載された事象であり、カペシタビンの副作用としても知られている。両剤の投与間隔は 5 週間のため、相互作用か否かは不確かである。加えて複数の併用薬剤を用いており、両剤の投与間隔である約 5 週間の時間差及び事象の転帰に関する詳細が十分でないことは、当該症例の因果関係の評価を複雑にしている。

以上の検討に基づき、CCDS の変更は必要ないと判断した。

(7) 過量投与

過量投与に関する新規の自発報告例が 1 例認められた。識別番号 CA-JNJFOC-20080306602 は、女性（年齢不明）で、2 週間に 1 回本剤 40 mg/m² の投与を受けた。その他の臨床情報、人口統計学的な詳細は不明であり、追加情報はない。

以上のとおり、本件については過量投与に関する最小限の情報のみの報告であり、現時点で CCDS の変更は必要ないと判断した。

(8) 高齢者

当該期間に報告された 347 例中、65 歳以上の高齢者の報告例数は 80 例（新規報告 68 例、フォローアップ報告 12 例）であった。フォローアップ報告 12 例中 11 例は临床上重要な新規情報は認めなかったが、識別番号 GB-JNJFOC-20071005021 では新たに年齢に関する情報を入手した。この 1 例と新規報告 68 例の計 69 例に最もよく認められた有害事象は、発熱（10 例）、貧血（7 例）、発熱性好中球減少症（6 例）、呼吸困難、注入に伴う反応、手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 5 例）並びに肺炎、悪寒、紅斑、口内炎（各 4 例）であった。なお、これらすべての有害事象は既に CCDS に記載済みである。

(9) リスクとベネフィットに関する検討報告

最新の PSUR 報告期間中に、2 つの累積的検討（「間質性肺疾患発現例」及び「多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症発現例」）を完了した。

本剤投与時の間質性肺疾患発現に関する累積的検討報告（EDMS-USRA-10794636）

2007 年 12 月 31 日まで集積した間質性肺疾患発現 93 例について、肺毒性に関連した本剤と他の化学療法剤との時間的関連や間質性肺疾患に関連した類似の症状の存在などの因子を考慮した後、特に注目すべき報告は 12 例であった。当該 12 例中 10 例は医療記録や併用薬剤等のデータの欠落や混同があったことから、残り 2 例が本剤との因果関係の評価が可能と考えた。しかし、2 例とも複数の併用薬を投与されており、本剤の直接的な毒性発現による間質性肺疾患の発症であるかは明らかでなかった。当該累積的検討報告書では本剤と間質性肺疾患との因果関係は確定できないと結論している。

本剤投与時の多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症の症例検討報告（EDMS-USRA-10625533）

医学的に確認された、又は未確認の多形紅斑（erythema multiforme, 以下 EM と略）、スティーブンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome, 以下 SJS と略）、中毒性表皮壊死融解症（toxic epidermal necrolysis, 以下 TEN と略）症例の累積的検討を実施した。EM, SJS, 及び/又は TEN に分類された合計 23 例及びその他重要な 18 例（EM, SJS, 及び/又は TEN が示唆されたが分類されなかった症例）について考察した。その結果、EM, SJS, 及び/又は TEN と報告された事象の大半は、情報が不完全であったか又は、合併症や皮膚毒性との関連が知られている併用療法のため判断が複雑となった。しかし、EM, SJS 及び/又は TEN は、臨床的に重度な症状を示す場合があり、現在の USPI 中の有害事象の用語よりも医学的に的確であり、USPI に「製造販売後調査において EM, SJS 及び TEN が非常にまれに報告された」との記述を含めるような記載変更を考慮することが提案された。更に、今後も当該皮膚毒性に関してモニターし、入手した全報告を慎重に評価する予定である。

（10）結論

最新の PSUR 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、临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。

2.7.4.7 市販後データ、重篤な有害事象（1995 年 11 月 17 日 – 2008 年 4 月 20 日）

1995 年 11 月 17 日から 2008 年 4 月 20 日までの期間に自発報告されたすべての重篤な有害事象の概要を M2.7.4.8 付録 表 1 に示す。これらの事象は MedDRA Ver. 11.1 でコーディングが行われ、その後 MedDRA/J Ver. 11.1 で和訳された。上記の期間に 4063 件の重篤な有害事象が報告された。このうち発現率の高かった事象を表 2.7.4.7-1 に示す。

表 2.7.4.7-1. 発現率の高い重篤な有害事象（上位 10 事象）

(MedDRA/J Ver.11.1) 基本語	発現件数
手掌・足底発赤知覚不全症候群	288
注入に伴う反応	253
疾患進行*	130
呼吸困難*	130
過敏症	64
悪性新生物進行	63
卵巣癌	59
嘔吐	55
発疹	54
悪心**	53
胸痛**	53
アナフィラキシー反応**	53
紅斑	51

(M2.7.4.8 付録 表 1 より引用)

* 上位 3 位目の事象

** 上位 9 位目の事象

2.7.4.8 付録

表 1 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1)

器官分類	基本語	発現件数
感染症および寄生虫症	肺炎	25
	敗血症	25
	感染	9
	好中球減少性敗血症	9
	蜂巣炎	6
	敗血症性ショック	5
	カンジダ症	4
	咽頭炎	4
	膿疱性皮疹	4
	尿路感染	3
	気管支炎	2
	真菌感染	2
	皮膚真菌感染	2
	帯状疱疹	2
	口腔カンジダ症	2
	皮膚感染	2
	ウイルス感染	2
	尿路性敗血症	2
	中心静脈カテーテル感染	2
	ブドウ球菌性敗血症	2
	ブドウ球菌感染	2
	細気管支炎	1
	気管支肺炎	1
	カテーテル関連感染	1
	海綿静脈洞血栓症	1
	丹毒	1
	大腸菌性敗血症	1
	胃腸炎	1
	シェードモナス菌性胃腸炎	1
	C型肝炎	1
	単純ヘルペス	1
	喉頭炎	1
	下気道感染	1
	エンテロウイルス性髄膜炎	1
	偽膜性大腸炎	1
	狂犬病	1
	副鼻腔炎	1
	重複感染	1
	歯膿瘍	1
	気管気管支炎	1
	膣感染	1
	外陰部炎	1
	口腔感染	1
	レンサ球菌性敗血症	1
	真菌性食道炎	1
	四肢膿瘍	1
	エンテロバクター感染	1

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	ヘルペス性食道炎	1
	ヘリコバクター感染	1
	カテーテル留置部位感染	1
	アデノウイルス性肝炎	1
	シャント感染	1
	シュードモナス性敗血症	1
	ブドウ球菌性創感染	1
	シュードモナス性創感染	1
	好中球減少性感染	1
	クレブシエラ感染	1
	ニューモシスティスジロヴェシ感染	1
	外陰腔真菌感染	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	悪性新生物進行	63
	卵巣癌	59
	多発性骨髄腫	20
	乳癌	17
	転移性乳癌	17
	子宮内膜癌	10
	子宮癌	7
	肝の悪性新生物	5
	リンパ腫	5
	非ホジキンリンパ腫	5
	肉腫	5
	肝転移	4
	転移性卵巣癌	4
	平滑筋肉腫	3
	脂肪肉腫	3
	転移性新生物	3
	子宮頸部癌	2
	骨髄性白血病	2
	悪性新生物	2
	癌性リンパ管症	2
	新生物進行	2
	転移性肉腫	2
	急性白血病	1
	急性骨髄性白血病	1
	腺癌	1
	血管肉腫	1
	卵管癌	1
	カポジ肉腫	1
	白血病	1
	再発脂肪肉腫	1
	悪性胸水	1
	リンパ節転移	1
	卵巣転移	1
	骨髄異形成症候群	1
	肺小細胞癌、病期不明	1

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	皮膚有棘細胞癌	1
	腫瘍崩壊症候群	1
	子宮平滑筋肉腫	1
	腫瘍の潰瘍形成	1
	骨髄転移	1
	腹膜転移	1
	骨の悪性新生物	1
	転移性副腎癌	1
	肺の悪性新生物	1
	中枢神経系転移	1
	腫瘍随伴症候群	1
	前立腺癌	1
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	44
	貧血	35
	白血球減少症	28
	血小板減少症	22
	骨髄機能不全	15
	汎血球減少症	14
	発熱性好中球減少症	10
	無顆粒球症	2
	再生不良性貧血	2
	溶血性貧血	2
	白血球増加症	2
	血栓性微小血管症	2
	凝血異常	1
	播種性血管内凝固	1
	溶血	1
	溶血性尿毒症症候群	1
	鉄欠乏性貧血	1
	微小血管症性溶血性貧血	1
	新生児好中球減少症	1
	正色素性正球性貧血	1
	血小板障害	1
	血小板減少性紫斑病	1
	悪性疾患下の貧血	1
	汎骨髄障害	1
	有熱性骨髄無形成	1
免疫系障害	過敏症	64
	アナフィラキシー反応	53
	アナフィラキシーショック	29
	アナフィラキシー様反応	26
	免疫抑制	4
	クリオグロブリン血症	1
代謝および栄養障害	脱水	14
	食欲不振	10
	低カリウム血症	4
	低ナトリウム血症	4

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	高カルシウム血症	3
	高血糖	3
	低カルシウム血症	3
	食欲減退	3
	悪液質	2
	低アルブミン血症	2
	コントロール不良の糖尿病	1
	水分過負荷	1
	痛風	1
	高カリウム血症	1
	血液量増加症	1
	血液量減少症	1
	代謝性アシドーシス	1
	テタニー	1
精神障害	錯乱状態	6
	不安	5
	精神状態変化	4
	激越	3
	うつ病	3
	譫妄	2
	落ち着きのなさ	2
	精神病性障害	2
	自殺既遂	1
	妄想	1
	失見当識	1
	幻覚	1
	悪夢	1
	パニック発作	1
	パニック障害	1
	人格変化	1
	睡眠障害	1
	病的思考	1
神経系障害	浮動性めまい	21
	意識消失	19
	痙攣	13
	失神	11
	脳血管発作	9
	振戦	9
	頭痛	8
	末梢性ニューロパチー	7
	昏睡	6
	錯感覚	6
	灼熱感	4
	脳症	4
	一過性脳虚血発作	4
	刺激無反応	4
	健忘	3

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	失語症	2
	運動失調	2
	認知症	2
	異常感覚	2
	不全片麻痺	2
	肝性脳症	2
	筋緊張亢進	2
	筋緊張低下	2
	嗜眠	2
	運動障害	2
	ミオクロヌス	2
	麻痺	2
	多発ニューロパチー	2
	傾眠	2
	会話障害	2
	意識変容状態	1
	橋中心髄鞘崩壊症	1
	小脳性運動失調	1
	小脳出血	1
	脳動脈炎	1
	脳梗塞	1
	脳虚血	1
	脳血管障害	1
	構語障害	1
	味覚異常	1
	ジストニー	1
	てんかん	1
	顔面神経麻痺	1
	大発作痙攣	1
	頭蓋内出血	1
	片麻痺	1
	知覚過敏	1
	頭蓋内圧上昇	1
	第 4 脳神経麻痺	1
	白質脳症	1
	筋痙直	1
	神経痛	1
	神経毒性	1
	弓なり緊張	1
	視神経炎	1
	末梢性運動ニューロパチー	1
	末梢性感覚ニューロパチー	1
	失神寸前の状態	1
	感覚障害	1
	血管迷走神経性失神	1
	脳血管炎	1
	視野欠損	1

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	平衡障害	1
	虚血性脳卒中	1
	運動機能障害	1
	脱髄性多発ニューロパチー	1
	中枢神経系壊死	1
眼障害	眼部腫脹	3
	視力障害	3
	結膜炎	2
	霧視	2
	弱視	1
	失明	1
	一過性失明	1
	流涙増加	1
	羞明	1
	網膜剥離	1
	網膜障害	1
	網膜炎	1
	眼部不快感	1
	潰瘍性角膜炎	1
耳および迷路障害	回転性めまい	4
	一過性難聴	1
	耳痛	1
	両耳難聴	1
	突発難聴	1
心臓障害	頻脈	29
	心筋梗塞	18
	心停止	16
	チアノーゼ	15
	心不全	14
	うつ血性心不全	11
	心肺停止	9
	心房細動	8
	徐脈	6
	心筋症	6
	動悸	6
	心拡大	4
	心筋虚血	4
	不整脈	3
	心嚢液貯留	3
	心膜炎	3
	完全房室ブロック	2
	心原性ショック	2
	左室不全	2
	僧帽弁閉鎖不全症	2
	右室不全	2
	心室性期外収縮	2

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	心障害	2
	急性心筋梗塞	1
	狭心症	1
	冠動脈攣縮	1
	心房粗動	1
	右脚ブロック	1
	心アミロイドーシス	1
	心タンポナーデ	1
	冠状動脈血栓症	1
	期外収縮	1
	プリンツメタル狭心症	1
	洞性頻脈	1
	心室細動	1
	心室肥大	1
	心室性頻脈	1
	左室機能不全	1
	心肺不全	1
	心不快感	1
	うっ血性心筋症	1
	二束ブロック	1
	心穿孔	1
	大動脈弁疾患	1
血管障害	潮紅	47
	低血圧	44
	高血圧	23
	ショック	8
	深部静脈血栓症	7
	血管炎	6
	蒼白	4
	血栓症	4
	出血	4
	ほてり	4
	血腫	3
	リンパ浮腫	3
	起立性低血圧	3
	動脈瘤	2
	循環虚脱	2
	高血圧クライゼ	2
	梗塞	2
	大動脈解離	1
	動脈血栓症	1
	静脈炎	1
	血管拡張	1
	静脈血栓症	1
	鎖骨下静脈血栓症	1
	四肢壊死	1

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	130
	胸水	22
	気管支痙攣	19
	肺塞栓症	12
	咳嗽	10
	間質性肺疾患	10
	呼吸不全	8
	喘鳴	8
	肺浸潤	7
	呼吸停止	6
	咽喉絞扼感	6
	肺臓炎	5
	窒息	4
	低酸素症	4
	喉頭浮腫	4
	肺障害	4
	肺線維症	4
	呼吸窮迫	4
	急性呼吸窮迫症候群	3
	無呼吸	3
	呼吸障害	3
	頻呼吸	3
	咽喉刺激感	3
	口腔咽頭痛	3
	急性肺水腫	2
	アレルギー性胞隔炎	2
	線維化性胞隔炎	2
	誤嚥	2
	息詰まり感	2
	発声障害	2
	喀血	2
	喉頭痙攣	2
	咽頭浮腫	2
	肺高血圧症	2
	肺水腫	2
	上気道性喘鳴	2
	器質化肺炎	2
	急性呼吸不全	1
	胞隔炎	1
	喘息	1
	無気肺	1
	息詰まり	1
	慢性閉塞性肺疾患	1
	過換気	1
	喉頭狭窄	1
	咽頭潰瘍	1
	嚥下性肺炎	1

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	気胸	1
	肺うっ血	1
	呼吸抑制	1
	鼻漏	1
	窒息感	1
	扁桃障害	1
	気管支肺症	1
	肺毒性	1
	口腔咽頭水泡形成	1
胃腸障害	嘔吐	55
	悪心	53
	口内炎	49
	腹痛	24
	腸閉塞	22
	下痢	20
	便秘	16
	嚥下障害	15
	腹水	13
	アフタ性口内炎	9
	口腔内潰瘍形成	7
	上腹部痛	6
	イレウス	6
	食道炎	6
	食道潰瘍	5
	小腸閉塞	5
	胃腸出血	4
	膵炎	4
	消化不良	3
	舌腫脹	3
	口の錯感覚	3
	虚血性大腸炎	2
	便失禁	2
	胃炎	2
	胃腸障害	2
	メレナ	2
	急性膵炎	2
	亜イレウス	2
	口腔そう痒症	2
	腹部不快感	1
	腹部膨満	1
	腹部腫瘤	1
	腹部圧痛	1
	大腸炎	1
	歯組織の壊死	1
	血性下痢	1
	口内乾燥	1
	変色便	1

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	鼓腸	1
	胃潰瘍	1
	出血性胃潰瘍	1
	びらん性胃炎	1
	胃食道逆流性疾患	1
	胃腸管狭窄	1
	吐血	1
	麻痺性イレウス	1
	腸管痙	1
	腸管穿孔	1
	腸管狭窄	1
	腸重積症	1
	大腸穿孔	1
	腸間膜閉塞	1
	嚥下痛	1
	逆流性食道炎	1
	流涎過多	1
	胃不快感	1
	壊死性口内炎	1
	舌浮腫	1
	嚥下不能	1
	機械的イレウス	1
	S 状結腸炎	1
	消化管運動低下	1
	腹膜病変	1
	壊死性食道炎	1
	糞塊	1
	逆流性胃炎	1
	腸膀胱瘻	1
	びらん性食道炎	1
	胃腸の炎症	1
肝胆道系障害	黄疸	9
	肝不全	7
	胆汁うっ滞	3
	高ビリルビン血症	3
	肝機能異常	2
	胆汁うっ滞性肝炎	2
	胆汁うっ滞性黄疸	2
	肝硬変	1
	肝壊死	1
	肝炎	1
	中毒性肝炎	1
	肝毒性	1
	肝細胞融解性肝炎	1
	肝虚血	1
	肝病変	1
	肝損傷	1

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
皮膚および皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群	288
	発疹	54
	紅斑	51
	水疱性皮膚炎	29
	中毒性皮疹	22
	蕁麻疹	19
	そう痒症	17
	皮膚剥脱	17
	多汗症	16
	皮膚潰瘍	15
	水疱	13
	皮膚毒性	12
	紅斑性皮疹	11
	全身性皮疹	10
	剥脱性皮膚炎	8
	中毒性表皮壊死融解症	8
	皮膚炎	7
	皮膚色素過剰	7
	そう痒性皮疹	6
	皮膚障害	6
	皮膚病変	6
	皮膚壊死	6
	血管浮腫	5
	点状出血	5
	皮膚変色	5
	皮膚反応	5
	スティーブンス・ジョンソン症候群	5
	脱毛症	4
	冷汗	4
	アレルギー性皮膚炎	4
	手掌紅斑	4
	紫斑	4
	斑状丘疹状皮疹	4
	全身紅斑	4
	全身性そう痒症	4
	皮膚灼熱感	4
	色素沈着障害	4
	多形紅斑	3
	斑状皮疹	3
	丘疹	3
	小水疱性皮疹	3
	顔面腫脹	3
	足底紅斑	3
	表皮壊死	3
	ざ瘡	2
	薬疹	2
	白血球破碎性血管炎	2

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	苔癬様角化症	2
	急性熱性好中球性皮膚症	1
	血性水疱	1
	皮膚血管炎	1
	接触性皮膚炎	1
	皮膚乾燥	1
	湿疹	1
	過角化	1
	間擦疹	1
	扁平苔癬	1
	爪の障害	1
	寝汗	1
	皮膚疼痛	1
	光線過敏性反応	1
	丘疹落屑性皮疹	1
	痂皮	1
	皮膚刺激	1
	皮膚小結節	1
	血管性紫斑病	1
	皮膚症	1
	急性汎発性発疹性膿疱症	1
	紅色症	1
	爪毒性	1
	皮膚血管障害	1
	剥脱性発疹	1
	毛孔性角化症	1
	皮膚局面	1
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	38
	四肢痛	7
	骨壊死	5
	関節痛	4
	筋力低下	4
	骨痛	3
	筋痙縮	3
	顎痛	2
	側腹部痛	1
	関節腫脹	1
	筋肉痛	1
	頸部痛	1
	骨関節炎	1
	骨粗鬆症	1
	病的骨折	1
	多発性筋炎	1
	全身性エリテマトーデス	1
	開口障害	1
	運動性低下	1
	軟部組織壊死	1

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
腎および尿路障害	腎不全	20
	急性腎不全	6
	尿失禁	2
	無尿	1
	着色尿	1
	水腎症	1
	腎症	1
	蛋白尿	1
	慢性腎不全	1
	腎機能障害	1
	腎虚血	1
妊娠、産褥および周産期の状態	早産児	1
	早産	1
	妊娠週に比して小さい児	1
生殖系および乳房障害	骨盤痛	2
	無月経	1
	乳房分泌	1
	膣痛	1
	膣潰瘍	1
	外陰膣潰瘍	1
	膣粘膜剥脱	1
先天性、家族性および遺伝性障害	表皮融解	3
	形成不全	1
	先天性骨異形成	1
	ポルフィリン症	1
	巨頭症	1
	先天性手奇形	1
全身障害および投与局所様態	注入に伴う反応	253
	疾患進行	130
	胸痛	53
	死亡	45
	粘膜の炎症	40
	発熱	34
	疼痛	30
	胸部不快感	26
	倦怠感	24
	無力症	14
	疲労	13
	末梢性浮腫	13
	溢血	10
	悪寒	8
	全身健康状態低下	8
	顔面浮腫	7
	薬効欠如	6
	浮腫	6
	熱感	5
	腫脹	5

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	薬物相互作用	4
	多臓器不全	4
	歩行障害	3
	高熱	3
	注射部位血管外漏出	3
	状態悪化	2
	異常感	2
	注射部位紅斑	2
	粘膜障害	2
	壊死	2
	注入部位血管外漏出	2
	全身性浮腫	1
	埋込み部位反応	1
	注射部位炎症	1
	粘膜潰瘍	1
	突然死	1
	潰瘍	1
	限局性浮腫	1
	歩行不能	1
	注入部位反応	1
	薬剤耐性	1
	治療用製品無効	1
	炎症	1
	粘膜びらん	1
	注射部位リコール反応	1
臨床検査	駆出率減少	14
	血圧上昇	11
	糖鎖抗原 1 2 5 増加	11
	体重減少	10
	血小板数減少	9
	血圧低下	8
	血中ビリルビン増加	7
	酸素飽和度低下	7
	トランスアミナーゼ上昇	7
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4
	血中コレステロール増加	4
	ヘモグロビン減少	4
	心拍数増加	4
	肝機能検査異常	4
	白血球数減少	4
	血中アルカリホスファターゼ増加	4
	肝酵素上昇	4
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3
	血中クレアチニン増加	2
	血中尿素増加	2
	C-反応性蛋白増加	2
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	心拍数異常	2
	β 2 ミクログロブリン増加	1
	抱合ビリルビン増加	1
	血液培養陽性	1
	血中カリウム異常	1
	血圧測定不能	1
	収縮期血圧低下	1
	体温上昇	1
	心拍出量低下	1
	C D 4 リンパ球減少	1
	凝固時間短縮	1
	腎クレアチニン・クリアランス減少	1
	心電図 Q T 延長	1
	心拍数減少	1
	心拍数不整	1
	臨床検査異常	1
	好中球数減少	1
	脈拍異常	1
	脈拍欠損	1
	赤血球数減少	1
	呼吸数減少	1
	抗核抗体陽性	1
	血中電解質異常	1
	心電図変化	1
	穿刺	1
	肺機能検査値低下	1
	心電図低電位	1
傷害、中毒および処置合併症	リコール現象	3
	転倒・転落	2
	放射線損傷	2
	開放創	2
	第 2 度熱傷	1
	肺虚脱	1
	薬物毒性	1
	大腿骨骨折	1
	骨折	1
	損傷	1
	多発性骨折	1
	放射線性肺臓炎	1
	肋骨骨折	1
	手首関節骨折	1
	擦過傷	1
	神経損傷	1
	下肢骨折	1
	誤った用量の投与	1
外科および内科処置	適応外使用	6
	植込み型除細動器挿入	1

表 1. 自発報告により収集されたすべての重篤な有害事象の概要：
1995 年 11 月 17 日 - 2008 年 4 月 20 日 (MedDRA/J Ver. 11.1) (続き)

器官分類	基本語	発現件数
	腸切除	1
	血管拡張術	1
	輸血	1
計		4063

2.7.5 参考文献

(1) 「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の参考文献

- 1) Druckmann S, Gabizon A, Barenholz Y. Separation of liposome-associated doxorubicin from non-liposome-associated doxorubicin in human plasma: implications for pharmacokinetic studies. Biochim Biophys Acta 1989;980(3):381-4.

(2) 「2.7.2 臨床薬理の概要」の参考文献

- 1) Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, Tzemach D, Heshing NI, Lotem M, et al. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL) in metastatic breast carcinoma. CANCER 2000;89(5):1037-47.
- 2) Hubert A, Lyass O, Pode D, Gabizon A. DOXIL (Caelyx): an exploratory study with pharmacokinetics in patients with hormone-refractory prostate cancer. Anticancer Drugs 2000;11:123-7.
- 3) Marina NM, Cochrane D, Harney E, Zomorodi K, Blaney S, Winick N, et al. Dose escalation and pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL) in children with solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. Clin Cancer Res 2002;8:413-8.

(3) 「2.7.3 臨床的有効性の概要」の参考文献

- 1) 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) 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.

(4) 「2.7.4 臨床的安全性の概要」の参考文献

該当資料なし。