

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

試験の相	試験番号 [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象疾患	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 III 相試験	30-49 試験 [5.3.5.1.1] [5.3.5.4.1]	JNS002 投与群と トポテカン投与 群の OS の比較	多施設共同, 非盲検, ランダム化, 並行群間, 実薬対照・ 比較対照試験	JNS002 投与群：1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週ごとに点 滴静注 トポテカン投与群：1 日 1 回 1.5 mg/m ² を 5 日間連 続投与し、それを 3 週ご とに点滴静注	481 例 JNS002 投与群：240 例 トポテカン投与群： 241 例	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	JNS002 投与群：最長 1 年間投与 トポテカン投与群： 最長 1 年間投与	完了 完全な報告書 補遺 1 補遺 2
第 III 相試験	30-57 試験 [5.3.5.1.2]	JNS002 投与群と パクリタキセル 投与群の TTP の 比較	多施設共同, 非盲検, ランダム化, 並行群間, 実薬対照・ 比較対照試験	JNS002 投与群：1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週ごとに点 滴静注 パクリタキセル投与群： 1 日 1 回 175 mg/m ² を 3 週 ごとに点滴静注	216 例 (登録例：217 例) JNS002 投与群：108 例 パクリタキセル投与 群：108 例	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	JNS002 投与群：最長 1 年間投与 パクリタキセル投与 群：最長 1 年間投与	中止 完全な報告書
第 II 相試験	JNS002-JPN-02 試験 [5.3.5.2.1]	JNS002 投与時の 奏効率 (CR+PR) の検討	多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週 ごとに点滴静注	74 例	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)	2 コース以上	進行中 中間報告書
第 II 相試験	30-47 試験 [5.3.5.2.2]	JNS002 投与時の 奏効率 (CR+PR) の検討	多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週 ごとに点滴静注	122 例 (登録例：123 例)	白金製剤及びタキサ ン系を基本とする化 学療法に難治性かつ トポテカンによる化 学療法が無効な局所 進行又は転移性上皮 性卵巢癌	6 コース投与	完了 完全な報告書

試験の相	試験番号 [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象疾患	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 II 相試験	30-47E 試験 [5.3.5.2.3]	JNS002 投与時の 奏効率 (CR+PR) の検討	多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週ご とに点滴静注	62 例	白金製剤及びタキサン 系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	6 コース投与	完了 完全な報告書
第 II 相試験	30-22 試験 [5.3.3.2.3] [5.3.5.2.4]	JNS002 投与時の 奏効率 (CR+PR) , 安全性, 忍容性 及び PK の検討	多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	1 日 1 回 50 mg/m ² を 3 週ご とに点滴静注	35 例	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	3 コース以上	完了 完全な報告書
第 I 相試験	JNS002-JPN-01 試験 [5.3.3.2.1] [5.3.5.2.5]	JNS002 投与時の DLT, MTD 及び PK の検討	単一施設, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	1 日 1 回 30, 40 又は 50 mg/m ² を 4 週ごとに点滴静 注	15 例	各種固形癌	原則として 2 コース 以上	完了 完全な報告書
第 I 相試験	30-06/30-13 試験 [5.3.3.2.2] [5.3.5.2.6]	JNS002 投与時の MTD 及び PK の 検討	多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	1 日 1 回 20, 40, 50, 60, 70 又は 80 mg/m ² を 3 週ごと に点滴静注 (→一部 4 週ご と)	54 例	各種癌	治療効果が得られる 可能性がある限り, 投与継続	完了 完全な報告書
第 II 相試験	JNS002-JPN-02 試験 (最終報告書) [5.3.5.2.7]	JNS002 投与時の 奏効率 (CR+PR) の検討	多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 非対照試験	1 日 1 回 50 mg/m ² を 4 週ご とに点滴静注	74 例	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)	2 コース以上	完了 完全な報告書

2.7.6.2 外国臨床第Ⅲ相試験 (30-49 評価資料 : 5.3.5.1.1)

標題：白金製剤を基本とした一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とした JNS002 及びトポテカンの臨床第Ⅲ相比較試験

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-1. 試験方法の概略

項 目	内 容
試験の目的	白金製剤を基本とした一次化学療法の治療歴を有する上皮性卵巣癌の患者を対象に、JNS002（塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤）及び塩酸トポテカン（以下、トポテカン）の有効性及び安全性を比較する。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全生存期間及び無増悪生存期間に関して JNS002 とトポテカンの比較を行なう。
臨床フェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	並行群間、ランダム化、多施設共同、非盲検、実薬対照、比較試験
対象疾患	上皮性卵巣癌
選択基準	1. 組織学的に上皮性卵巣癌であることが確認されている患者。診断時の病期は国際産婦人科連合（International Federation of Gynecology and Obstetrics: 以下、FIGO）の分類に基づく。 2. 測定可能病変、又は測定可能かつ評価可能な病変を有する患者。 3. 疾患の再発又は進行が認められ、白金製剤を基本とする一次化学療法が無効であった患者。 4. 一般状態（Karnofsky Performance Status: 以下、KPS）が 60%以上の患者。 5. 年齢 18 歳以上の患者。 6. 臓器機能が十分保たれており、以下の基準をすべて満たす患者。 ・ 骨髄機能：血小板数 $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上、ヘモグロビン濃度 9g/dL 以上、好中球数 $1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上 ・ 腎機能：血清クレアチニン 2.5mg/dL 以下（$220 \mu\text{mol/L}$ 以下） ・ 肝機能：血清 AST 及び ALT 値 正常値上限の 2 倍以下、アルカリホスファターゼ 正常値上限の 2 倍以下（例外：腫瘍に起因する場合）、ビリルビン 正常値上限以下 7. Multiple Gated Acquisition Scan（以下、MUGA スキャン）又は心エコー検査による左心室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction: 以下、LVEF）が 50%以上の患者。 8. 文書による同意が得られた患者。 9. 悪性腫瘍の既往歴からの無病期間が 5 年を超える患者（治療処置後の皮膚の基底細胞癌、有棘細胞癌、又は子宮頸部上皮内癌は 5 年未満でも組み入れ可）。
除外基準	1. 妊娠又は授乳中の患者。 2. 余命 3 ヶ月以下と予測される患者。 3. 照射野が造血骨髄の 1/3 を超える放射線療法の既往を有する患者（治験薬投与開始前に造血毒性が消失していること）。 4. 心疾患の既往を有する患者。うっ血性心不全に関連する症状を呈し、同症状が New York Heart Association の分類においてクラスⅡ以上に該当する患者。 5. コントロールされていない全身感染症を有する患者。 6. 本治験薬の初回投与前 30 日以内に、何らかの治験薬を使用した患者。 7. JNS002 又はトポテカンによる治療歴を有する患者。 8. 本治験薬の初回投与前 28 日以内に化学療法の既往を有する患者（ニトロソウレア及びマイトマイシンに関しては初回投与前 42 日以内）。
症例数	目標症例数：460 例 登録例数：481 例（JNS002 群：240 例、トポテカン群：241 例） intent-to-treat 解析対象集団（以下、ITT 集団）：474 例（JNS002 群：239 例、トポテカン群：235 例）
治験薬及びロット番号	・ JNS002 塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤。1 バイアル中に塩酸ドキソルビシンとして 20 mg（2.0 mg/mL）を含有。JNS002 は治験用ロット及び市販されたロットのいずれも使用された。JNS002 のロット番号を以下に記す：3DOX13, 4DOX01, 6DOX-3, 6DOX-5, 6DOX-6, 6DOX-8, 6DOX-11, 6DOX-13, 6DOX-14, 6DOX-16, 7DOX-01, 7DOX-03, 7DOX-07,

項 目	内 容
	7DOX-14, 7DOX-15, 7DOX-18, 8DOX-16, 8DOX-20A, 8DOX-23. トポテカン 各治験施設が市販品を購入した。
投与方法	- JNS002 JNS002 50 mg/m² (1時間の点滴静注) を4週間ごとに投与した。手足症候群 (手掌・足底発赤知覚不全症候群又はPPEとも呼ばれる)、血液毒性、ビリルビン上昇及び口内炎が発現した場合には治験実施計画書の用量ガイドラインにしたがって、用量を調節することとした。その他の Grade 3 及び4の事象が発現した場合にはいずれも、当該毒性の重症度が Grade 2 以下に低下するまで、用量を25%下げよう推奨した。 - トポテカン トポテカン 1.5 mg/m² (30分間の点滴静注) の5日間連続投与で3週間ごとに行った。投与は21日コースの1日目に開始した (3週間ごとに7.5 mg/m²を投与)。血液毒性及び腎機能障害が発現した場合はトポテカンを減量することとした。また、投与コース中に高度の好中球減少症が発現した場合は、次コース以降のトポテカンの用量を0.25 mg/m²減量することとした。減量前に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の投与を可とし、G-CSFは、当該コースの6日目 (トポテカン投与完了24時間後) に開始することとした。軽度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス: 40 - 60 mL/分) に対しては、用量調節は不要である。中等度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス: 20 - 39 mL/分) に対しては、0.75 mg/m²に用量調節を行うよう推奨した。
治療期間	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ヵ月後 (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。
併用禁止薬	- 他の治験薬 - 他の抗腫瘍剤
併用制限薬	1コース目の予防的投与を目的とした造血性サイトカインの併用は行わないこととした。しかし、次の状況下では2コース目以降は併用可とした。 - 好中球減少症が長期的に持続している場合 (Grade 4の好中球減少症が7日を超えて持続した場合、又は好中球数の回復が22日以内にみられなかった場合) - 前コースで発熱性好中球減少症が発現した場合
有効性評価	1) 主要評価項目 - 全生存期間 (Overall Survival: 以下, 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。 2) 副次評価項目 - 無増悪生存期間 (Progression Free Survival: 以下, PFS) : 治験薬投与開始時点から治験期間中又は長期経過観察期間中に疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間。 - 無増悪期間 (Time to Progression: 以下, TTP) : 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。 - 奏効率: 少なくとも1回の持続的奏効が得られた被験者の評価対象全被験者に対する割合とした。持続的奏効とは、4週間以上の間隔を空けて実施された2回の測定のいずれにおいても奏効 (完全奏効; CR 又は部分奏効; PR) が確認された場合とした。 - 奏効までの期間: 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: 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。 3) 実施した有効性の評価 - 本治験の主要評価項目である生存期間は、治験の治療期間中に記録し、その後3ヵ月ごとに経過観察した。 - 腫瘍の画像から求めた病変の測定値をCRFに記録した。放射線学的評価 (胸部X線及び適切なCTスキャン又はMRI) は、投与開始前 (治験薬の初回投与前30日以内) 及びその後8週間ごとに実施した。1つの臓器内に各評価で測定できないほど多くの病変が存在した場合には、当該患者の登録前に、経過観察の指標とする病変を3ヵ所選定した。当該臓器内の残る測定可能病変は、評価可能病変とみなし疾患状態を決定する際に用いた。測定可能及び評価可能部位はすべて、ベースライン時と同じ方法を用いて評価した。いずれの効果も4週間後に確認し、持続的奏効の有無を確認した。 - CA-125は投与開始前、1コースごと及び治験薬最終投与の4週間後に測定した。 - 本治験で用いた52項目の質問からなるhealth-related quality of life (以下, HQL) 評価尺

項 目	内 容
	度は、2パートからなる。前半の質問 30 項目は、European Organization for Research and Treatment of Cancer の Quality-of-Life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30, 第 2.0 版) である。後半の質問 22 項目は、本試験に特有のニーズ（卵巣癌及び治療と関連のある毒性）に対応するようデザインした。 4) 腫瘍病変の分類及び定義 ベースラインの疾患状態をその後の奏効性の判定と比較した。 ・<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 ①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）。 ②CT, 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。 ③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>評価不能腫瘍</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）が得られているに過ぎない病変。 5) 奏効性の判定 ・<u>完全奏効 (CR)</u>：測定可能病変及び評価可能病変がすべて完全に消失、新病変がなく、かつ疾患に関連した症状のない場合。 ・<u>部分奏効 (PR)</u>：すべての測定可能病変の直交する 2 つの直径の積の和（以下、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。 ・<u>安定 (SD)</u>：CR, PR, PD のいずれにも該当しない場合。 ・<u>疾患進行 (PD)</u>：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%以上増大した場合。又は一度消失した病変の再発、評価可能病変の明らかな悪化、又は死亡又は状態悪化（対象腫瘍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・新たな部位の出現。骨病変スキャンにおける取り込み増加は明らかな悪化とみなされなかった。既存の評価不能病変の悪化は進行とみなされなかった。
安全性評価	安全性は有害事象、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。 1) 有害事象：第 1 日（JNS002 群）又は第 1 - 5 日（トポテカン群）、各コースの投与開始時及び最終投与 4 週間後に有害事象を記録 2) MUGA スキャン又は心エコー像：治療開始前 30 日以内、最終投与 4 週間後、及び JNS002 の累積投与量が 300mg/m²に到達した時点とその後 2 コースごとに実施 3) 臨床検査 ・尿検査：投与前及び最終投与 4 週間後に採取された検体の pH, 糖, 蛋白, ケトン, ビリルビン及び潜血 ・血液学的検査：投与開始前、各コース開始時、各コース期間中の週 1 回及び最終投与 4 週間後に採取された検体中の白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン濃度 ・血液生化学的検査：投与前、各コースの投与開始時及び最終投与 4 週間後に採取された検体の ALP, AST, ALT, 総ビリルビン、血清クレアチニン 4) バイタルサイン及び理学的検査：治験開始前、各コースの投与開始時及び最終投与 4 週間後における身長（治験開始前のみ）、体重、血圧、脈拍数、体温、Karnofsky スコア
統計手法	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% 信頼区間 (Confidence Interval: 以下, 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。2 群間の奏効率の差も、95%CI (両側) を用いて実施した。これらの解析で用いた統計学的検定はすべて両側検定であった。群間差及び相互作用に関する有意水準は、それぞれ 5% 及び 10% とした。 白金製剤を基本とした一次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 ヶ月を超えた被験者を Platinum sensitive とした。白金製剤を基本とした一次療法中に、疾患進行がみられた被験者、SD がみられた被験者、あるいは治療終了後 6 ヶ月以内に疾患が再発した被験者を、Platinum refractory とした。 過去の化学療法に関する治験責任医師の判定が治験実施計画書に規定した基準に基づいてい

項 目	内 容
	たか否かを確認するために、治験依頼者は過去の化学療法に関するデータ（薬剤、開始及び終了日、並びに最大効果）及び再発日を確認した。その結果、10%未満の被験者の層別化が再度行われた。主要有効性解析（OS）は、治験依頼者による分類を用いて再度実施された。予定投与終了時報告書では、生活の質（Quality of Life: 以下、QOL）及び量の両方を考慮に入れたquality-adjusted survival analysis（Q-TWiST）を用いて2群を比較した。本報告書に際して解析は更新されなかった。
薬物動態及び薬力学的作用	薬物動態及び薬力学的作用に関する評価は行わなかった。
実施国及び実施施設数	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、104施設
実施期間	開始：1997年5月 日 終了：2003年5月5日（データベース固定時）

表 2.7.6.2-2. 観察・検査及び評価スケジュール

項目	投与開始前 ^a	JNS002 群 1日目 トポテカン 群 1-5日目	週1回	コースごと	2週ごと (JNS002 群のみ)	8週ごと	投与終了時 (最終投与 4週間後)	最終投与 後3ヵ月 ごとの経過観察
文書同意	○							
HQLに関する質問票		○ ^b		○			○	
被験者背景	○							
理学的検査	○			○			○	
放射線学的評価 ^c	○ ^d					○ ^e		
MUGA スキャン又は心エコー検査 ^{c,f}	○				○ ^g		○	
12誘導心電図	○							
血液学的検査	○		○	○			○	
血液生化学的検査	○			○			○	
CA-125	○			○			○	
尿検査	○						○	
妊娠検査 ^h	○							
JNS002 又はトポテカン投与		○		○				
併用薬		○		○			○	
有害事象		○		○			○	
生存期間								○

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 3, Table 4 より引用)

^a 他に記載がない限り、JNS002 又はトポテカン初回投与前7日以内^b HQLに関する質問票は、治験薬の各投与日の理学的検査及び治験薬投与前に被験者に記入させた。^c JNS002 又はトポテカン初回投与前30日以内^d ベースラインの胸部X線及び適切なCTスキャン又はMRI^e ベースライン時と同じ方法を用いた奏効性の放射線学的評価。奏効性は、同じ放射線学的手法を用いて4週間後に確認しなければならないものとした。^f 2施設で施行された医療機関別の改訂（改訂A）に従い、MUGA スキャンが利用できない治験医療機関では、LVEF 評価法として心エコーを使用してもよいものとした。^g 被験者に対するアントラサイクリン系薬剤の累積投与量が300 mg/m²に到達後、JNS002 の2コースごとにMUGA スキャン又は心エコー像を撮影するものとした（トポテカン投与群は非該当）。^h 妊娠可能な女性を対象。

(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-3 に示す。1997 年 5 月 - 1998 年 4 月に、481 例が登録され、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、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。

データベース固定時 (2003 年 5 月 5 日) に治験治療を継続していた被験者は、2 例 (各群 1 例) であった。JNS002 群 114 例 (47.7%) 及びトポテカン群 111 例 (47.2%) と、各群半数近い被験者が疾患の進行により治験を中止した。有害事象により治験を中止した被験者は、JNS002 群では 39 例 (16.3%)、トポテカン群では 29 例 (12.3%) であった。

表 2.7.6.2-3. 被験者の内訳

	JNS002 N=239	トポテカン N=235
治験継続中の被験者 ^a	1	1
治験を中止・完了した被験者	238 (99.6)	234 (99.6)
治験の完了	36 (15.1)	39 (16.6)
疾患進行	114 (47.7)	111 (47.2)
死亡	15 (6.3)	18 (7.7)
有害事象	39 (16.3)	29 (12.3)
非遵守	1 (0.4)	1 (0.4)
不適切な登録	0	1 (0.4)
その他 ^b	33 (13.8)	35 (14.9)

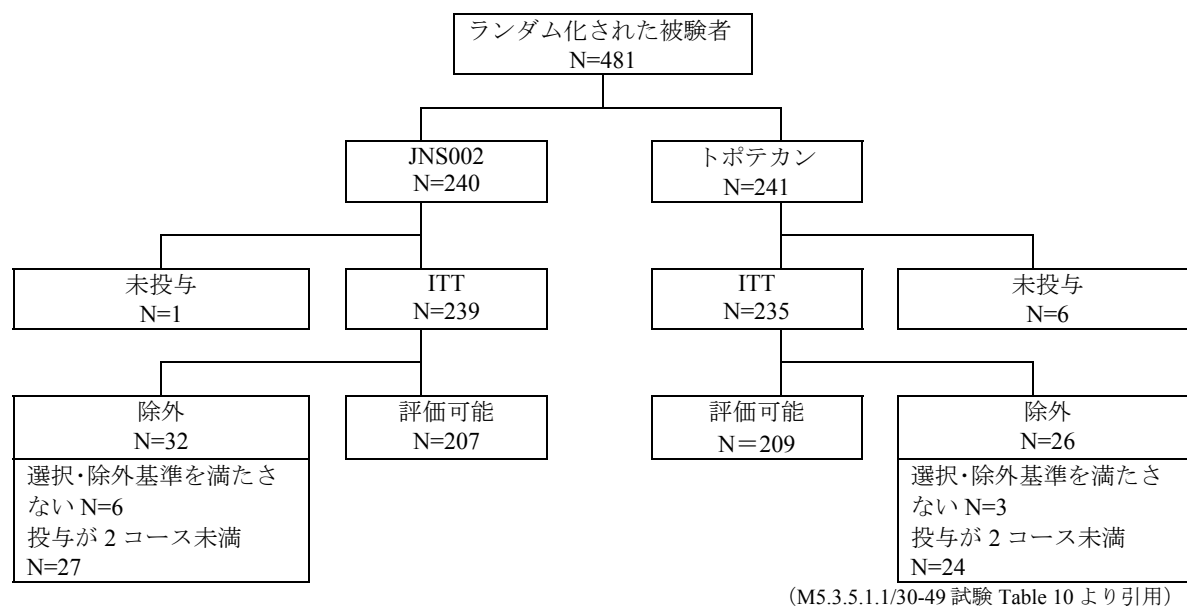
(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 5 より引用)

注) () 内は%

^a データベース固定時 (2003 年 5 月 5 日)^b 両群とも、「その他」の理由による治験中止例の約 2/3 は、治験責任医師の判断により治験を中止した。

2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.2-1 に示す。経過観察解析には、2003 年 5 月 5 日に固定したデータベースを用いた。ランダム化され、用量を問わず 1 回以上の治験薬投与が行われたすべての被験者 474 例を ITT 集団とした。また、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を「評価可能集団」とした。ITT 集団 474 例のうち、2003 年 5 月 5 日時点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。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。



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 10 より引用)

注) 除外理由は各群 1 例で重複あり

図 2.7.6.2-1. 解析対象集団の内訳

3) 人口統計学的特性及びその他の特性

a) 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.2-4 に示す。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。治験実施計画書に規定したとおり、本治験に登録された被験者は、白金製剤感受性及び bulky disease の有無に関して事前に層別化された。Platinum sensitive 被験者の割合、並びに bulky disease の有無別被験者の割合は 2 群間で同様であった。JNS002 群 239 例のうち Platinum sensitive 及び Platinum refractory の被験者数はそれぞれ 109 例（45.6%）及び 130 例（54.4%）、トポテカン群 235 例では Platinum sensitive が 110 例（46.8%）、Platinum refractory が 125 例（53.2%）であった。また、年齢分布、KPS スコア、無治療期間、並びに腹水を有する被験者の割合も 2 群間で同様であった。

表 2.7.6.2-4. 人口統計学的特性及びベースラインの特性 (ITT 集団)

特性	JNS002 N = 239	トポテカン N = 235
年齢, 歳		
平均値±標準偏差	59.2±11.3	59.9±11.4
中央値	60.0	60.0
範囲	27 - 87	25 - 85
<65	156 (65.3)	138 (58.7)
≥65	83 (34.7)	97 (41.3)
人種, 例数		
白人	217 (90.8)	226 (96.2)
黒人	14 (5.9)	7 (3.0)
ラテンアメリカ系	2 (0.8)	2 (0.9)
アジア系	3 (1.3)	0
その他	3 (1.3)	0
ベースラインのCA-125, U/mL ^a		
N	224	224
平均値±標準偏差	900.26±1,933.342	931.80±2,454.587
中央値	198.50	178.00
範囲	3.0 - 1,8801.0	3.0 - 2,9330.0
白金製剤感受性, 例数		
Sensitive	109 (45.6)	110 (46.8)
Refractory	130 (54.4)	125 (53.2)
bulky disease ^b , 例数		
有	108 (45.2)	105 (44.7)
無	131 (54.8)	130 (55.3)
白金製剤感受性/ bulky diseaseの有無, 例数		
Refractory / bulky有	64 (26.8)	60 (25.5)
Refractory / bulky無	66 (27.6)	65 (27.7)
Sensitive / bulky有	44 (18.4)	45 (19.1)
Sensitive / bulky無	65 (27.2)	65 (27.7)
ベースラインのKPS, 例数		
n	238	232
平均値±標準偏差	86.2±10.75	86.4±10.61
中央値 [範囲]	90.0 [50 - 100]	90.0 [60 - 100]
50	1 (0.4)	0
60	7 (2.9)	7 (3.0)
65	1 (0.4)	0
70	30 (12.6)	29 (12.3)
75	0	1 (0.4)
80	53 (22.2)	56 (23.8)
85	0	1 (0.4)
90	96 (40.2)	85 (36.2)
100	50 (20.9)	53 (22.6)
合計 <80	39 (16.3)	37 (15.7)
合計 ≥80	199 (83.3)	195 (83.0)
データなし	1 (0.4)	3 (1.3)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 6 より引用)

注) () 内は%

^a 臨床検査値が得られなかった被験者は含めない。^b bulky disease とは、直径が 5 cm を超える腫瘍と定義した。

表 2.7.6.2-4. 人口統計学的特性及びベースラインの特性 (ITT 集団) (続き)

特性	JNS002 N = 239	トポテカン N = 235
腫瘍の組織型, 例数		
漿液性	145 (60.7)	130 (55.3)
粘液性	6 (2.5)	9 (3.8)
類内膜	11 (4.6)	15 (6.4)
明細胞	9 (3.8)	10 (4.3)
移行上皮性	1 (0.4)	0
分類不能	55 (23.0)	53 (22.6)
詳細不明の腺癌	11 (4.6)	18 (7.7)
明記されず	1 (0.4)	0
腫瘍の分化度, 例数		
高分化型	4 (1.7)	3 (1.3)
中分化型	16 (6.7)	13 (5.5)
低分化型	53 (22.2)	72 (30.6)
不明	125 (52.3)	110 (46.8)
明記されず	41 (17.2)	37 (15.7)
ベースラインの腹水, 例数		
無	162 (67.8)	168 (71.5)
有	77 (32.2)	65 (27.7)
データなし	0	2 (0.9)
初回診断時のFIGO分類, 例数		
I 期	11 (4.6)	15 (6.4)
II 期	13 (5.4)	8 (3.4)
III 期	175 (73.2)	164 (69.8)
IV 期	40 (16.7)	48 (20.4)
無治療期間, 月 [°]		
平均値±標準偏差	10.2±11.98	10.1±13.81
中央値	7.0	6.7
範囲	0.9 - 82.1	0.5 - 109.6
ベースラインの総腫瘍量, cm ²		
平均値±標準偏差	38.7±54	33.5±38.67
中央値	20.0	20.3
範囲	1 - 441	1 - 296
ベースラインの評価可能病変, 例数		
有	148 (61.9)	144 (61.3)
無	91 (38.1)	89 (37.9)
データなし	0	2 (0.9)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 6 より引用)

注) () 内は%

° 前回の化学療法の最終施行日から JNS002 又はトポテカン初回投与日までの期間 (月)

b) 前治療及び併用療法

再発が認められた被験者は、通常白金製剤（シスプラチン、カルボプラチン又は両方）及びパクリタキセルの併用又はこれらを順番に使用した投与歴があった。被験者のアントラサイクリン系薬剤及びパクリタキセル・白金製剤による治療歴を表 2.7.6.2-5 に示す。

表 2.7.6.2-5. 前治療：化学療法（ITT 集団）

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

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table7 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

すべての被験者は、標準的な白金製剤を基本とした一次化学療法を受けていた。進行卵巣癌患者は、稀に一次療法としてアントラサイクリン系薬剤（ミトキサントロン、ドキソルビシン又はエピルビシン）の投与を受け、アントラサイクリン系薬剤の投与歴があった被験者は、JNS002 群に 11/239 例（4.6%）及びトポテカン群に 19/235 例（8.1%）であった。

4) 有効性の結果

ITT 集団を対象に有効性評価項目の解析が行われた。同様に評価可能集団についても ITT 集団との比較のため解析が行われた（本項には記載しない）。

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。

a) 主要評価項目

① OS

OS とは、治験薬投与開始時点から、あらゆる原因による死亡までの期間と定義された。JNS002 群及びトポテカン群の OS を表 2.7.6.2-6 に、また Kaplan-Meier 法による生存率曲線を図 2.7.6.2-2 に、生存率を表 2.7.6.2-7 に示す。JNS002 群の OS はトポテカン群を上回り、HR は 1.216 (95%CI : 1.000, 1.478) 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、生存時間分析の結果は、層別を考慮しない場合（⑤項）、治験依頼者による白金製剤感受性の再分類を用いた場合（⑥項）、並びに評価可能集団を解析対象集団とした場合（M5.3.5.1.1 Attachment 2.2.1 - 2.2.7）でも同様の結果が得られた。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。

表 2.7.6.2-6. OS（ITT 集団）

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

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 11 より引用)

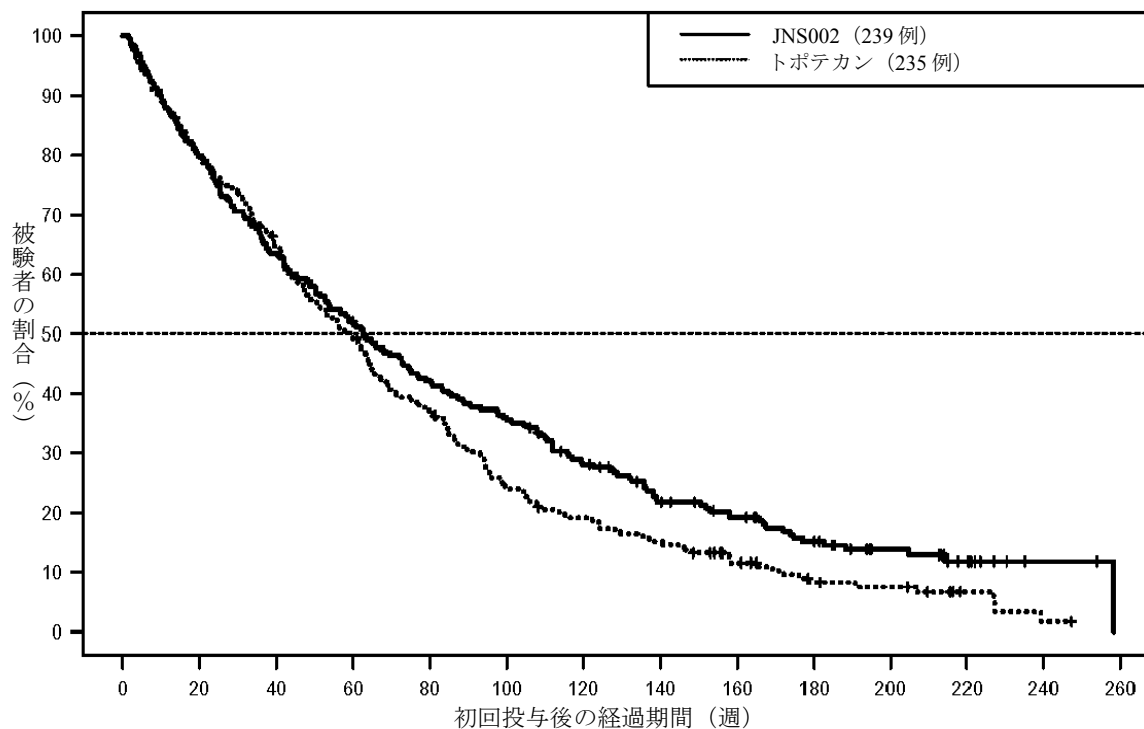
^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。^b 層別化ログランク検定^c ハザード比 (HR) が 1 を超えた場合、トポテカンに対し JNS002 の優越を示す。

表 2.7.6.2-7. 生存率 (ITT 集団)

	JNS002 N = 239					トポテカン N = 235				
	生存	死亡	観察の打ち切り	生存率 (%)	95% CI	生存	死亡	観察の打ち切り	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

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 12 より引用)

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



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 1 より引用)

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

図 2.7.6.2-2. OS (ITT 集団)

② Platinum sensitive 被験者の OS

JNS002 群及びトポテカン群における Platinum sensitive 被験者の OS を表 2.7.6.2-8 及び図 2.7.6.2-3 に、生存率を表 2.7.6.2-9 に示す。JNS002 群における Platinum sensitive 被験者の OS 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、生存率の群間差は早期から明らかであった。

表 2.7.6.2-8. OS : Platinum sensitive 被験者 (ITT 集団)

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

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 13 より引用)

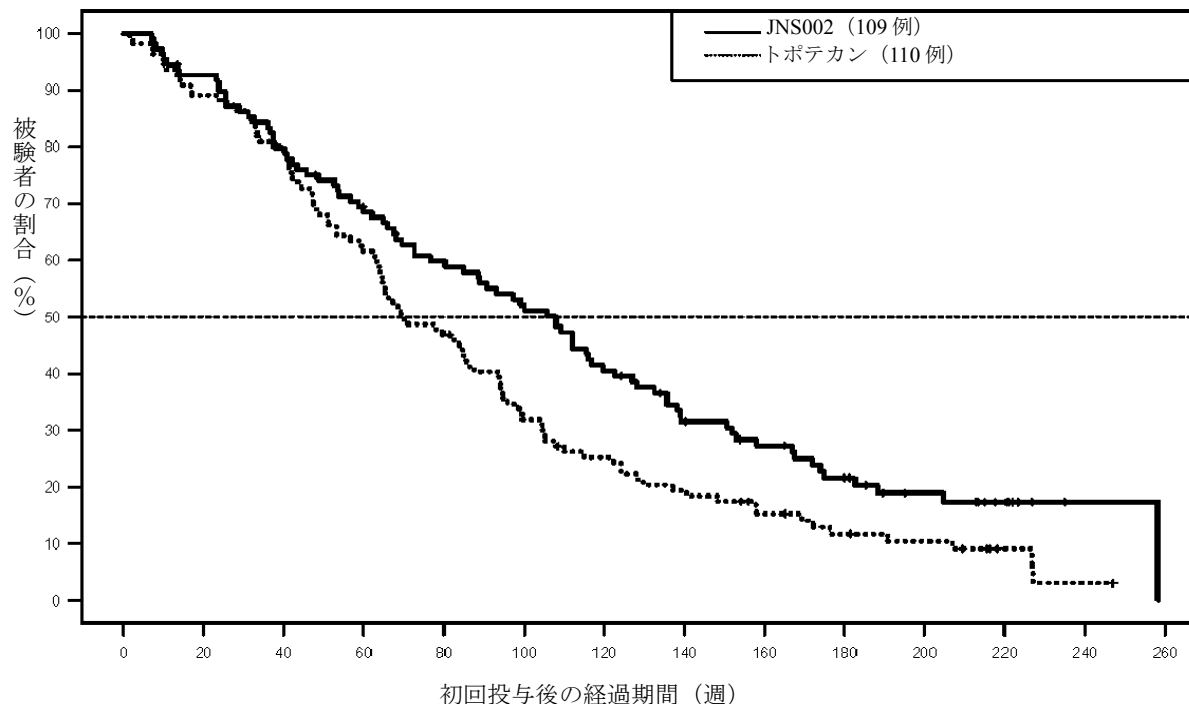
^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。^b 層別化ログランク検定^c ハザード比 (HR) が 1 を超えた場合、トポテカンに対し JNS002 の優越を示す。

表 2.7.6.2-9. 生存率 : Platinum sensitive 被験者 (ITT 集団)

	JNS002 N = 109					トポテカン N = 110				
	生存	死亡	観察の打ち切り	生存率 (%)	95% CI	生存	死亡	観察の打ち切り	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

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table14 より引用)

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



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 2 より引用)

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

図 2.7.6.2-3. OS : Platinum sensitive 被験者 (ITT 集団)

③ Platinum refractory 被験者の OS

JNS002 群及びトポテカン群における Platinum refractory 被験者の OS を表 2.7.6.2-10 及び図 2.7.6.2-4 に、生存率を表 2.7.6.2-11 に示す。JNS002 群及びトポテカン群における Platinum refractory 被験者の OS 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。

表 2.7.6.2-10. OS : Platinum refractory 被験者 (ITT 集団)

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

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 15 より引用)

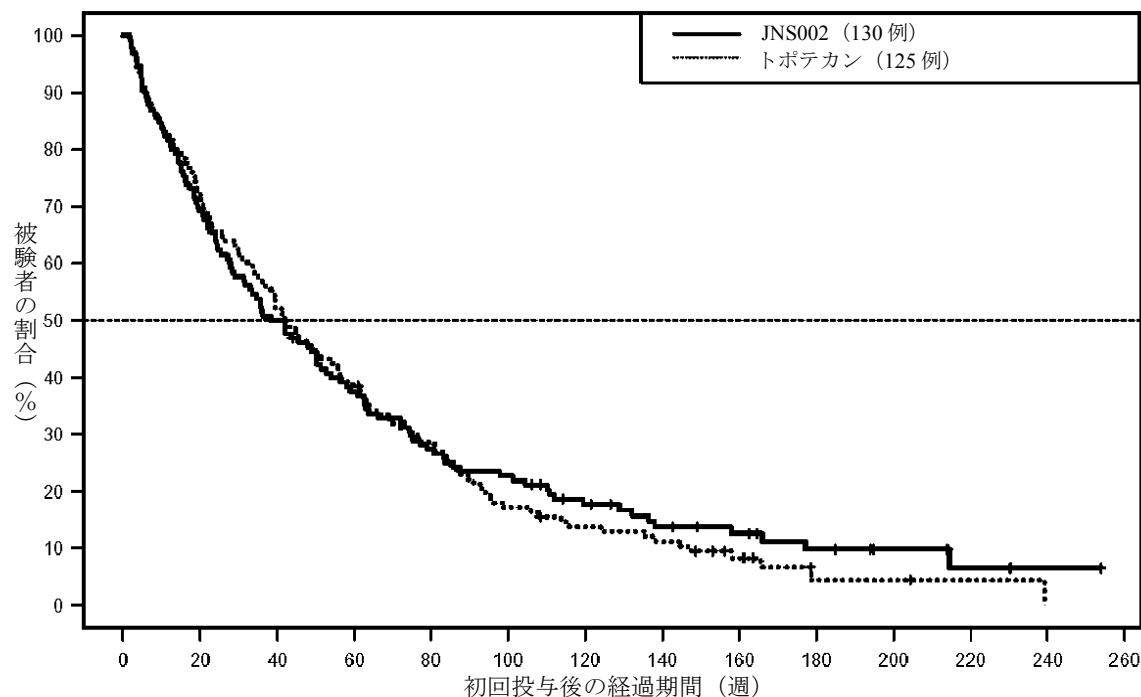
^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。^b 層別化ログランク検定^c ハザード比 (HR) が 1 を超えた場合、トポテカンに対し JNS002 の優越を示す。

表 2.7.6.2-11. 生存率：Platinum refractory 被験者（ITT 集団）

	JNS002 N = 130					トポテカン N = 125				
	生存	死亡	観察の打ち切り	生存率 (%)	95% CI	生存	死亡	観察の打ち切り	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

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 16 より引用)

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



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure3 より引用)

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

図 2.7.6.2-4. OS：Platinum refractory 被験者（ITT 集団）

④ 予後因子が OS に及ぼす影響

考えうる予後因子が、治療効果としての OS に及ぼした影響を評価するため、Cox 回帰分析を実施した (ITT 集団: 表 2.7.6.2-12)。同モデルに含めた変数は、投与群、白金製剤感受性 (Platinum sensitive 又は Platinum refractory), bulky disease (有又は無), 年齢, ベースラインで KPS (80 未満, 80 以上), 一次療法の最終投与後の無治療期間及びベースラインの腹水の有無であった。ITT 集団及び評価可能集団を対象とした OS に関する JNS002 群に対するトポテカン群の調整 HR, それぞれ 1.189 及び 1.215 は、主解析で得られた値 1.216 (表 2.7.6.2-6) と同様であることから、予後因子と考えられる変数は、主解析で認められた全般的な結果に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.6.2-12.OS : Cox 回帰 (比例ハザードモデル) (ITT 集団)

変数	HR ^a	p値
投与群	1.189	0.0836
白金製剤感受性	0.766	0.0282
bulky disease	1.232	0.0389
年齢	1.004	0.3623
ベースラインのKPS	0.553	<0.01
無治療期間	0.983	<0.01
ベースラインの腹水	1.839	<0.01

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table1 17 より引用)

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

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 (表 2.7.6.2-13)。

表 2.7.6.2-13. OS : ベースラインの疾患特性に基づくサブグループ別 (ITT 集団)

変数	サブグループ	N	HR ^a	HRの95%CI
	ITT	474	1.216	1.000, 1.478
年齢	<65歳	294	1.322	1.022, 1.710
	≥65歳	180	1.077	0.786, 1.477
ベースラインのKPS	<80	76	0.871	0.531, 1.427
	≥80	394	1.242	0.999, 1.543
無治療期間	≤6ヵ月	211	1.103	0.826, 1.474
	>6ヵ月 - ≤18ヵ月	201	1.284	0.945, 1.744
	>18ヵ月	62	1.191	0.663, 2.137
bulky disease	有	213	1.131	0.849, 1.506
	無	261	1.294	0.991, 1.691
白金製剤感受性	Sensitive	219	1.432	1.066, 1.923
	Refractory	255	1.069	0.823, 1.387
ベースラインの腹水	有	142	0.978	0.689, 1.389
	無	330	1.387	1.088, 1.768

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 18 より引用)

注) 各サブグループ内の群間比較には HR を用いた。

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

⑤ 層別化因子を考慮しない場合の OS

層別化因子を考慮せずに OS のログランク検定を再度実施した結果を表 2.7.6.2-14 に示す。2 群間差の p 値は 0.032 であり、層別解析を実施するか否かを問わず、JNS002 にはトポテカンを上回る延命効果が認められた。

表 2.7.6.2-14.OS (ITT 集団)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p値 ^b
JNS002	239	16.7	62.7	1.7 - 258.3	0.032
トポテカン	235	8.9	59.7	1.6 - 247.1+	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 19 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。^b ログランク検定

⑥ 治験依頼者による白金製剤感受性の再分類を用いた場合の OS

治験責任医師の判定が、治験実施計画書に規定した基準にしたがって実施されたことを確認するため、治験依頼者は治験前の化学療法に関するデータ (薬剤、開始及び終了日、及び最大効

果)及び再発日をレビューした。その結果、ITT 集団の 91%は、治験責任医師により正しく層別化されたことが確認された。しかし、治験責任医師が Platinum refractory に層別化した 15 例は、Platinum sensitive に層別化されるべき症例であった。同様に、治験責任医師が Platinum sensitive に層別化した 28 例は、Platinum refractory に層別化されるべき症例であった。

治験依頼者による白金製剤感受性の判定を用いて、OS の分析を再度実施した。ITT 集団、Platinum sensitive 被験者及び Platinum refractory 被験者を用いた層別化ログランク検定の群別の結果を、それぞれ表 2.7.6.2-15、表 2.7.6.2-16 及び表 2.7.6.2-17 に示す。これらの表は、治験責任医師による白金製剤感受性の層別化判定を用いた有効性解析の表 2.7.6.2-6、表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-10 にそれぞれ対応する。

治験依頼者による白金製剤感受性の再分類を用いた OS の分析結果（表 2.7.6.2-15、表 2.7.6.2-16 及び表 2.7.6.2-17）は、治験責任医師による分類を用いた分析結果（表 2.7.6.2-6、表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-10）と同様であった。

HR が 1.220 (95%CI ; 1.003, 1.484) であることに示されているように、JNS002 群では、OS に対してトポテカン群を上回る効果が観察された。また、OS の中央値は、JNS002 群では 62.7 週、トポテカン群では 59.7 週であった。

表 2.7.6.2-15.OS—治験依頼者による層別化 (ITT 集団)

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p値 ^b	HR ^c	HRの95%CI
JNS002	239	16.7	62.7	1.7 - 258.3	0.0460	1.220	1.003, 1.484
トポテカン	235	8.9	59.7	1.6 - 247.1+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 20 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

表 2.7.6.2-16.OS—Platinum sensitive 被験者：治験依頼者による層別化 (ITT 集団)

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p値 ^b	HR ^c	HRの95%CI
JNS002	101	24.8	112.1	6.9 - 258.3	0.0090	1.509	1.108, 2.055
トポテカン	105	12.4	79.7	1.6 - 247.1+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 21 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

JNS002 群における Platinum sensitive 被験者の OS はトポテカン群を上回り、HR は 1.509 (95% CI ; 1.108, 2.055) であった。OS の中央値は、JNS002 群では 112.1 週、トポテカン群では 79.7 週であった。

表 2.7.6.2-17. OS—Platinum refractory 被験者：治験依頼者による層別化 (ITT 集団)

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p値 ^b	HR ^c	HRの95%CI
JNS002	138	10.9	42.0	1.7 - 253.9+	0.6740	1.056	0.820, 1.361
トポテカン	130	6.2	41.7	1.6 - 239.3	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 22 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

Platinum refractory 被験者の OS は JNS002 群とトポテカン群で同様であり、HR は 1.056 (95% CI ; 0.820, 1.361) であった。OS の中央値は、JNS002 群では 42.0 週、トポテカン群では 41.7 週であった。

b) 副次評価項目

① PFS

PFS は、治験薬の投与開始 1 日目から、治験期間中又は長期経過観察期間中に報告された疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間 (週) と定義した。JNS002 群及びトポテカン群の PFS を表 2.7.6.2-18 及び図 2.7.6.2-5 に示す。

トポテカン群と比べ、JNS002 群の PFS が優れている傾向が認められ、HR は 1.118 (95%CI ; 0.928, 1.347) であった。PFS の中央値は、JNS002 群では 16.1 週、トポテカン群では 16.9 週であった。

表 2.7.6.2-18. PFS (ITT 集団)

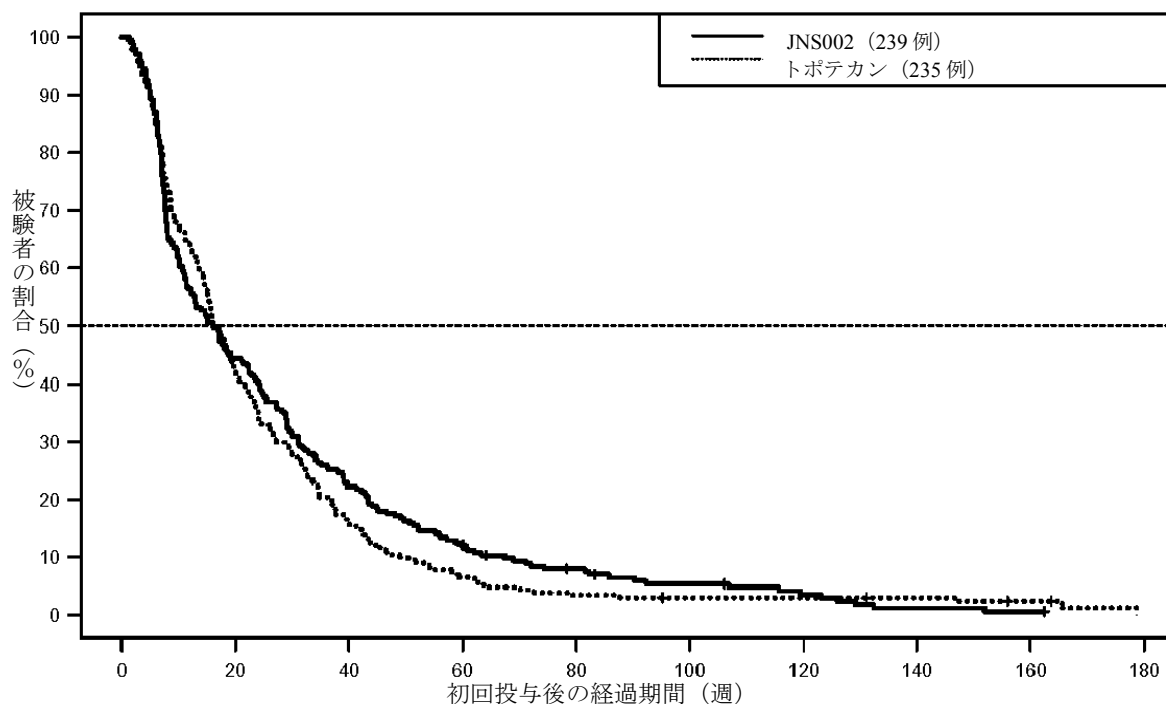
群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p値 ^b	HR ^c	HRの95%CI
JNS002	239	2.9	16.1	1.3 - 162.4+	0.241	1.118	0.928, 1.347
トポテカン	235	3.0	16.9	0.4 - 178.6	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 23 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 4 より引用)

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

図 2.7.6.2-5. PFS (ITT 集団)

Platinum sensitive 被験者を対象とした JNS002 群及びトポテカン群の PFS を表 2.7.6.2-19 及び図 2.7.6.2-6 に示す。トポテカン群と比べ、JNS002 群の PFS が優れている傾向が認められ、Platinum sensitive 被験者では、HR は 1.287 (95%CI ; 0.977, 1.694) であった。PFS の中央値は、JNS002 群では 27.3 週、トポテカン群では 22.7 週であった。

表 2.7.6.2-19. PFS : Platinum sensitive 被験者 (ITT 集団)

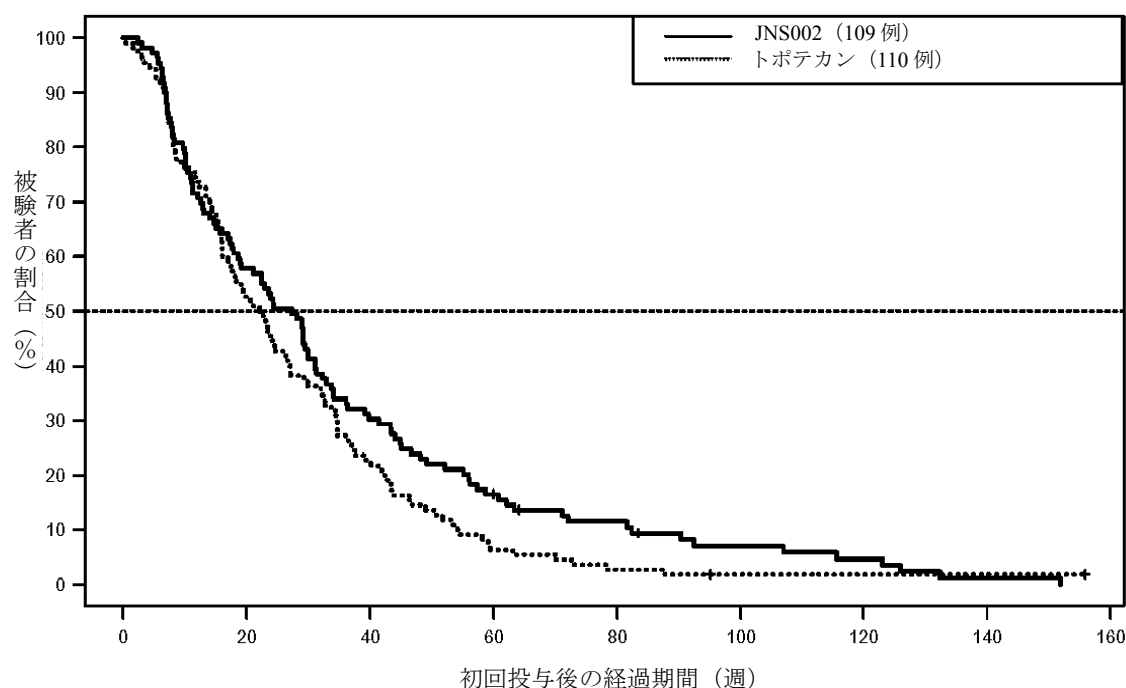
群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p値 ^b	HR ^c	HRの95%CI
JNS002	109	2.8	27.3	2.4 - 151.9	0.072	1.287	0.977, 1.694
トポテカン	110	1.8	22.7	0.4 - 155.9+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 24 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 5 より引用)

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

図 2.7.6.2-6. PFS : Platinum sensitive 被験者 (ITT 集団)

Platinum refractory 被験者を対象とした、JNS002 群及びトポテカン群の PFS を表 2.7.6.2-20 及び図 2.7.6.2-7 に示す。Platinum refractory 被験者では、PFS に関して群間差は認められなかった。

表 2.7.6.2-20. PFS : Platinum refractory 被験者 (ITT 集団)

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p値 ^b	HR ^c	HRの95%CI
JNS002	130	3.1	9.1	1.3 - 162.4+	0.952	0.992	0.770, 1.279
トポテカン	125	4.0	13.6	1.4 - 178.6	---	---	---

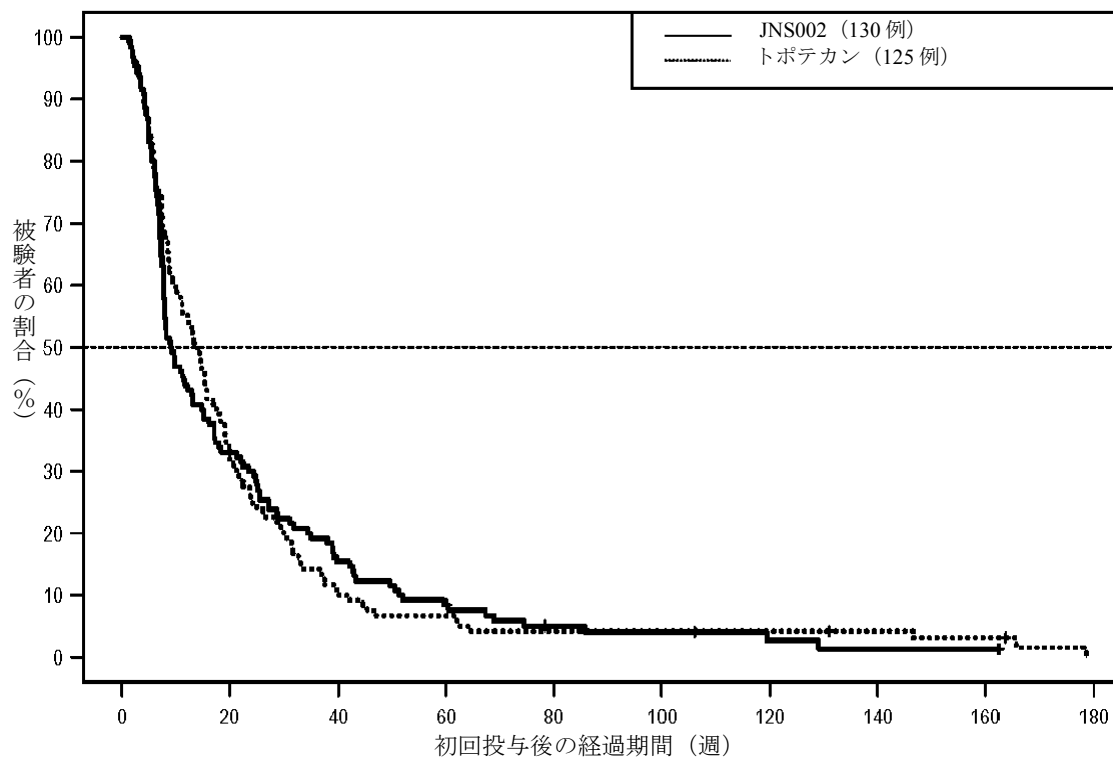
(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 25 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

Platinum refractory 被験者を対象とした JNS002 群とトポテカン群の PFS は同様であり、HR は 0.992 (95%CI ; 0.770, 1.279) であった。PFS の中央値は、JNS002 群 9.1 週、トポテカン群 13.6 週であった。



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 6 より引用)

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

図 2.7.6.2-7. PFS : Platinum refractory 被験者 (ITT 集団)

考えうる予後因子が、治療効果としての PFS に及ぼした影響を評価するため、Cox 回帰分析を実施した (表 2.7.6.2-21)。同モデルに含めた変数は、投与群、白金製剤感受性 (Platinum sensitive 又は Platinum refractory)、bulky disease (有又は無)、年齢、ベースラインの KPS (80 未満, 80 以上)、一次療法の最終投与後の無治療期間及びベースラインの腹水の有無であった。PFS に関して JNS002 群に対するトポテカン群の調整 HR1.07 は、主解析で得られた値 1.118 (表 2.7.6.2-18) と同様であった。

表 2.7.6.2-21. PFS の比例ハザード分析 (ITT 集団)

変数	HR ^a	p 値
投与群	1.07	0.4788
白金製剤感受性	0.857	0.1682
bulky disease	1.027	0.7775
年齢	1.001	0.8285
ベースラインの KPS	0.65	<0.01
無治療期間	0.987	0.0111
ベースラインの腹水	1.523	<0.01

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 26 より引用)

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

予後因子と考えられるベースラインの疾患特性別に PFS のサブグループ解析を実施した結果は、ITT 集団で得られた結果と一致した。Platinum refractory のグループ、ベースラインの KPS が 80 未満のグループ、無治療期間が 6 ヶ月以下のグループ及びベースラインの腹水ありのグループを

除く全サブグループで HR が 1 以上であったことから、トポテカンに対し JNS002 の優越の傾向が示唆された（表 2.7.6.2-22）。

表 2.7.6.2-22. PFS : ベースラインの疾患特性に基づくサブグループ別 (ITT 集団)

変数	サブグループ	N	HR ^a	HRの95%CI
年齢	ITT	474	1.118	0.928, 1.347
	<65歳	294	1.207	0.949, 1.534
	≥65歳	180	1.027	0.754, 1.398
ベースラインのKPS	<80	76	0.869	0.519, 1.454
	≥80	394	1.104	0.900, 1.354
無治療期間	≤6ヵ月	211	0.994	0.747, 1.322
	>6ヵ月 - ≤18ヵ月	201	1.093	0.817, 1.461
	>18ヵ月	62	1.371	0.789, 2.382
bulky disease	有	213	1.026	0.778, 1.353
	無	261	1.202	0.933, 1.548
白金製剤感受性	Sensitive	219	1.287	0.977, 1.694
	Refractory	255	0.992	0.770, 1.279
ベースラインの腹水	有	142	0.974	0.684, 1.386
	無	330	1.218	0.971, 1.529

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 27 より引用)

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

② TTP

TTP は、治験薬投与開始から治験薬投与期間中に認められた、疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。JNS002 群及びトポテカン群の TTP を表 2.7.6.2-23 に、その Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-8 に示す。

2 群間の TTP に有意な差は認められず、HR は 1.053 (95%CI ; 0.841, 1.319) であった。TTP の中央値は、JNS002 群では 18.0 週、トポテカン群では 18.3 週であった。同様に、白金製剤感受性及び bulky disease の有無に関する階層化においても 2 群間で有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2-23. TTP (ITT 集団)

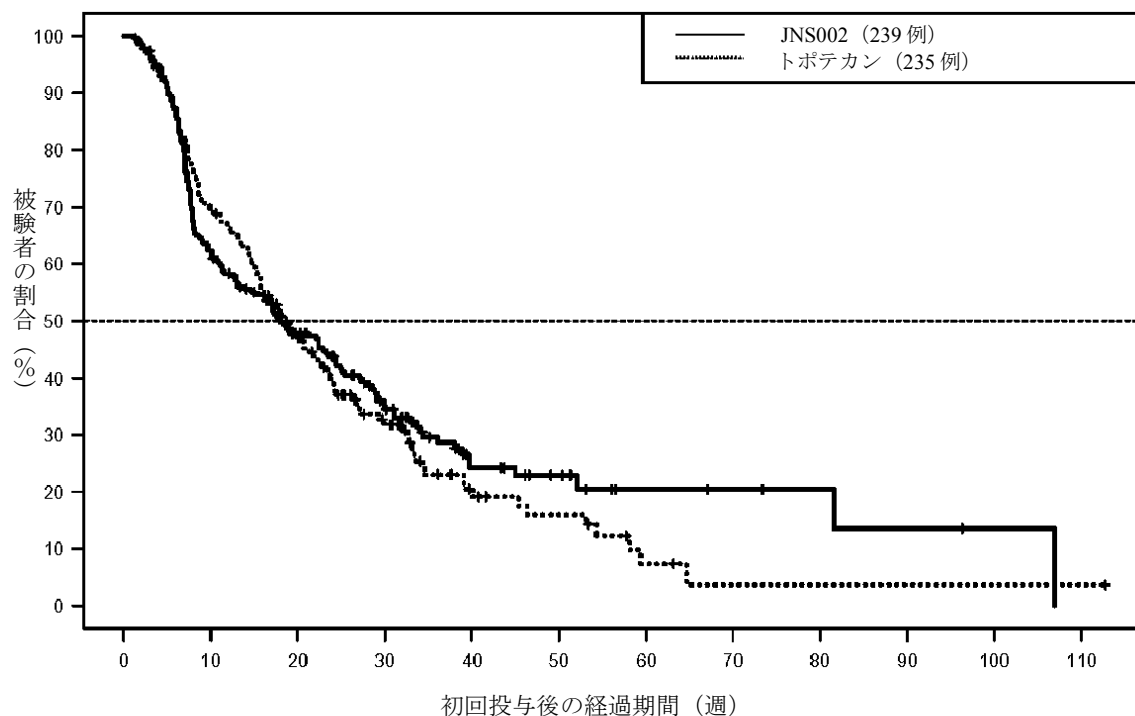
群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p値 ^b	HR ^c	HRの95%CI
JNS002	239	34.3	18.0	1.3 - 106.9	0.651	1.053	0.841, 1.319
トポテカン	235	34.9	18.3	1.4 - 112.7+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 28 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 7 より引用)

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

図 2.7.6.2-8. TTP : Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

③ 奏効率

奏効率は少なくとも 1 回の持続的奏効が得られた被験者の評価対象全被験者に対する割合とした。持続的奏効とは、4 週間以上の間隔を空けて実施された 2 回の測定のいずれにおいても奏効（完全奏効；CR 又は部分奏効；PR）が確認された場合とした。

JNS002 群及びトポテカン群の奏効率を表 2.7.6.2-24 に、Platinum sensitive 被験者及び Platinum refractory 被験者を対象とした奏効率を群別に表 2.7.6.2-25 及び表 2.7.6.2-26 に示す。

表 2.7.6.2-24. 奏効率 (ITT 集団)

		JNS002 N = 239		トポテカン N = 235	
		奏効率% (n)	奏効率の95%CI	奏効率% (n)	奏効率の95%CI
奏効	全体	19.7 (47)	14.6, 24.7	17.0 (40)	12.2, 21.8
	CR	3.8 (9)	---	4.7 (11)	---
	PR	15.9 (38)	---	12.3 (29)	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 29 より引用)

奏効率は 2 群間で同様であった。最大効果が PR 又は CR であることが確認された被験者は、JNS002 群 239 例中 47 例 (19.7%, 95%CI ; 14.6%, 24.7%) , トポテカン群 235 例中 40 例 (17.0%, 95%CI ; 12.2%, 21.8%) であった。最大効果が SD であった被験者は、JNS002 群 77 例 (32.2%) , トポテカン群 95 例 (40.4%) であった。

表 2.7.6.2-25.奏効率 : Platinum sensitive 被験者 (ITT 集団)

	JNS002 N = 109		トポテカン N = 110	
	奏効率% (n)	奏効率の95%CI	奏効率% (n)	奏効率の95%CI
全体	29.4 (32)	20.8, 37.9	28.2 (31)	19.8, 36.6
CR	7.3 (8)	---	8.2 (9)	---
PR	22.0 (24)	---	20.0 (22)	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 30 より引用)

上記の群別奏効率の結果と同様に、Platinum sensitive 被験者を対象とした奏効率は2群間で同様であった。最大効果がPR又はCRであることが確認された被験者は、JNS002群109例中32例(29.4%, 95%CI ; 20.8%, 37.9%)及びトポテカン群110例中31例(28.2%, 95%CI ; 19.8%, 36.6%)であった。最大効果がSDであった被験者は、JNS002群では40例(36.7%), トポテカン群では42例(38.2%)であった。

表 2.7.6.2-26.奏効率 : Platinum refractory 被験者 (ITT 集団)

	JNS002 N = 130		トポテカン N = 125	
	奏効率% (n)	奏効率の95%CI	奏効率% (n)	奏効率の95%CI
全体	11.5 (15)	6.0, 17.0	7.2 (9)	2.7, 11.7
CR	0.8 (1)	---	1.6 (2)	---
PR	10.8 (14)	---	5.6 (7)	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 31 より引用)

Platinum refractory 被験者では、JNS002群130例中15例(11.5%, 95%CI ; 6.0%, 17.0%)に、トポテカン群125例中9例(7.2%, 95%CI ; 2.7%, 11.7%)に最大効果がPR又はCRであることが確認された。最大効果がSDであった被験者は、JNS002群では37例(28.5%), トポテカン群では53例(42.4%)であった。

奏効までの期間とは、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)までの期間とした。また、奏効期間とは、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とした。JNS002群及びトポテカン群の奏効までの期間及び奏効期間を表2.7.6.2-27に示す。

表 2.7.6.2-27.奏効までの期間及び奏効期間 (ITT 集団)

	JNS002 N = 47	トポテカン N = 40
奏効までの期間 (週)		
中央値 ^a	8.1	8.1
範囲 ^a	4.0, 28.4	5.6, 44.1
奏効期間 (週)		
観察打ち切り率 (%)	55.3	62.5
中央値 ^a	30.1	25.7
範囲 ^a	5.0+, 93.1	7.0+, 93.9+

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 32 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

奏効例の効果発現時期は、JNS002群とトポテカン群で同様であった。奏効までの期間の中央値は両群共に8.1週であり、範囲はJNS002群4.0 - 28.4週、トポテカン群5.6 - 44.1週であった。奏効期間の中央値は、JNS002群30.1週(範囲5.0+ - 93.1週)、トポテカン群25.7週(範囲7.0+ - 93.9+週)であった。

Platinum sensitive, Platinum refractory を対象とした奏効までの期間及び奏効期間をそれぞれ表2.7.6.2-28, 表2.7.6.2-29に示す。

表 2.7.6.2-28.奏効までの期間及び奏効期間：Platinum sensitive 被験者（ITT 集団）

	JNS002 N = 32	トポテカン N = 31
奏効までの期間（週）		
中央値 ^a	9.0	8.1
範囲 ^a	4.1, 23.3	5.7, 44.1
奏効期間（週）		
観察打ち切り率（%）	56.3	64.5
中央値 ^a	30.1	25.7
範囲 ^a	5.0+, 93.1	7.0+, 55.1+

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 33 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

Platinum sensitive 被験者では、奏効までの期間の中央値は、トポテカン群の方が短かったが、範囲はトポテカン群が JNS002 群より長期に及んだ。奏効期間の中央値は、JNS002 群（30.1 週）の方がトポテカン群（25.7 週）と比べ長かった。

表 2.7.6.2-29.奏効までの期間及び奏効期間：Platinum refractory 被験者（ITT 集団）

	JNS002 N = 15	トポテカン N = 9
奏効までの期間（週）		
中央値 ^a	8.0	8.1
範囲 ^a	4.0, 28.4	5.6, 22.7
奏効期間（週）		
観察打ち切り率（%）	53.3	55.6
中央値 ^a	23.1	37.4
範囲 ^a	5.9, 35.7+	9.0+, 93.9+

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 34 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

Platinum refractory 被験者では、奏効までの期間に群間差は認められなかったが、奏効期間の中央値はトポテカン群の方が長かった（JNS002 群 23.1 週、トポテカン群 37.4 週）。

④ CA-125

CA-125 測定は奏効性の評価の一部として、投与開始前、1 コースごと及び治験薬最終投与の 4 週間後とした。

治験薬最終投与後の CA-125 の測定値を、3 つの層に分けて各層の被験者の分布を表 2.7.6.2-30 に示す。

表 2.7.6.2-30. CA-125 最終評価^aの測定値分布（ITT 集団）

CA-125 測定値, U/mL	JNS002 N=164	トポテカン N=163
<35	22 (13.4)	46 (28.2)
35 - <100	35 (21.3)	35 (21.5)
≥100	107 (65.2)	82 (50.3)
データなし	75	72

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 12.1.5-39, Table 12.1.5-40 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a 治験薬最終投与後 6 週間以内に実施

JNS002 群でデータが得られた被験者 164 例のうち、CA-125 が 35 U/mL 未満、35 - 100 U/mL 未満又は 100 U/mL 以上であった被験者は、それぞれ 22 例（13.4%）、35 例（21.3%）及び 107 例

(65.2%) であった。データが得られたトポテカン群 163 例の対応する数値は、それぞれ 46 例 (28.2%)、35 例 (21.5%) 及び 82 例 (50.3%) であった。

CA-125 のベースラインからの変化値は記述統計で算出され、治療による効果の判定に用いられた。治験実施計画書に規定された奏効のカテゴリー (CR, PR, SD 又は PD) と、JNS002 群及びトポテカン群において 1 コース及び 2 コースの間に認められた CA-125 のベースラインからの変化量との関係を表 2.7.6.2-31 に示す。

1 コース終了後にベースライン値からの増加がみられた被験者もいたが、そのような被験者も最終的には治療による奏効が認められた¹。

表 2.7.6.2-31. CA-125 の変化と奏効性の関係 (ITT 集団)

JNS002								
CA-125 のベースラインからの変化	1 コース目 (%)				2 コース目 (%)			
25%以上増加	25	22	40	58	0	13	35	55
10%以上 25%未満の増加	13	13	17	6	0	6	7	7
10%未満の増減	25	9	21	16	0	0	11	9
10%以上 25%未満の減少	0	22	7	6	13	13	10	5
25%以上減少	38	34	14	13	88	69	37	23
奏効性	CR (n=8)	PR (n=32)	SD (n=70)	PD (n=67)	CR (n=8)	PR (n=32)	SD (n=71)	PD (n=41)
トポテカン								
25%以上増加	10	4	23	31	0	8	21	29
10%以上 25%未満の増加	10	4	7	6	0	0	3	7
10%未満の増減	20	8	15	16	0	0	13	12
10%以上 25%未満の減少	10	0	18	12	0	0	10	12
25%以上減少	50	84	36	35	100	92	53	39
奏効性	CR (n=10)	PR (n=25)	SD (n=94)	PD (n=49)	CR (n=11)	PR (n=25)	SD (n=101)	PD (n=41)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 追加 5.3.3 項 CA-125 より引用)

注) 数字のまるめによりパーセントは 100 を超えることがある。

⑤ HQL

Q-TWiST 解析は、本総括報告書の解析時に更新されなかった。以前に作成された投与終了時報告書で報告したデータを要約した。

3 種類の健康状態、すなわち毒性が認められる状態 (TOX)、毒性及び疾患進行が認められない状態 (TWiST) 又は疾患進行 (PROG) の状態にあった平均期間 (月) を表 2.7.6.2-32 に示す。ベースラインで QOL 質問票 (EORTC-QLQ-C30) のデータが得られた被験者は、両群とも約 190 例であった。

¹ 本段落及び表 2.7.6.2-31は、本総括報告書が2019年に改訂された際に追記された。

表 2.7.6.2-32. 治療による 3 種類の健康状態の期間 (月) (ITT 集団)

健康状態	JNS002平均	トポテカン平均	平均群間差	平均群間差の95%CI
TOX	0.84	1.54	-0.70	-1.04, -0.36
TWiST	4.65	3.51	1.14	0.46, 1.82
PROG	5.07	5.53	-0.46	-1.31, 0.39

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 35 より引用)

TOX = 毒性が認められる状態; TWiST = 毒性及び疾患進行が認められない状態; PROG = 疾患進行の状態

^a 解析対象の期間は 19 年 月 日から 20 年 月 日まで

各治療群における各健康状態の平均継続期間から、TOX 及び PROG の効用値にほぼどのような数値を割り当てても、Q-TWiST による OS は、トポテカン群と比べ JNS002 群が優れていた。Q-TWiST による OS に関して JNS002 群が劣る可能性があるのは、TOX の効用値を >0.972 に設定した場合、あるいは PROG の効用値を >0.966 に設定した場合のみであった。効用値の範囲が 0 - 1 であることから、TOX 及び PROG の効用値を現実的な値に設定すれば、トポテカン群と比べ、JNS002 群は常に長い Q-TWiST による OS を示すものと考えられる。

5) 安全性の結果

a) 曝露の状況

治験薬の曝露の状況を表 2.7.6.2-33 に示す。治験実施計画書に規定された処方量は、JNS002 が 50 mg/m²/コース、トポテカンが 7.5 mg/m²/コースであった。JNS002 の投与量の中央値は 50 mg/m² で、投与コース期間の中央値は 30.35 日であった。トポテカンの投与量の中央値は 7.25 mg/m² であり、投与コース期間の中央値は 23.75 日であった。薬剤投与日数の中央値は、群間で同様であり、JNS002 が 98 日、トポテカンが 104 日であった。

表 2.7.6.2-33. 曝露の状況 (ITT 集団, N=474)

変数	JNS002 ^a N = 239	トポテカン ^b N = 235
投与コースの平均期間, 日		
n	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		
n	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

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 8 より引用)

^a JNS002 50 mg/m² を 28 日ごとに投与。^b トポテカン 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 週間ごと)。^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 例及びトポテカン群 1 例が治験治療を継続していた。

b) 評価方法

安全性の評価は、用量を問わず JNS002 又はトポテカン点滴静注を 1 回以上受けた ITT 集団を対象として実施した。治験薬の安全性は、有害事象及び臨床検査値の結果から評価された。

有害事象は Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART 用語集) を用いて要約した。この用語集では、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 件の事象として提示され、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割り当てた。また、COSTART 基本語に読み替えられた有害事象名は、本 CTD の作成にあたり MedDRA/J Version 9.0 で和訳を行った。

毒性の段階評価は、NCI-CTC に従った。有害事象の重症度は次の基準を用いて評価された。

- ・ 軽度 (Grade 1) : 被験者に徴候又は症状の自覚があるが、容易に忍容可能な場合。被験者への懸念が少なく、臨床的重要性も低い。被験者の全般的な健康又は満足な状態に何らかの影響が及ぶと予測されないもの。
- ・ 中等度 (Grade 2) : 日常生活に支障をきたし、あるいは変更を迫られるほどの不快感がある場合。被験者の健康又は満足な状態へのある程度の懸念となり、医学的介入又は厳重な観察を必要とする可能性のあるもの。
- ・ 高度 (Grade 3) : 被験者の日常生活に多大な支障をきたす場合。被験者への明らかな懸念となる若しくは健康又は満足な状態に大きなリスクを及ぼすもの。医学的介入又は厳重な観察を要する可能性が高く、機能不全に陥る又は生命を脅かす恐れのあるもの。入院や治療を必要とする恐れのあるもの。
- ・ 生命を脅かすもの (Grade 4) : 被験者が機能不全に陥る場合。被験者の健康又は満足な状態に対して直接的に大きなリスクを及ぼすもの。
- ・ このほかに、死亡の原因となった有害事象については致死的と分類した。なお、「死亡」は有害事象名として報告されなかった。

治験薬との因果関係の評価には以下の基準を用いた。また、「関連あり」及び「不明」と評価された有害事象を治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集積した。

- ・ 関連あり : 基礎疾患、合併症、併用薬及び当該被験者に施行された他の治療を考慮しても、治験薬が有害事象の原因として合理的に疑われた場合。また、当該事象が治験薬投与後にたどった経過が、次のように理にかなうものであった場合：減量又は投与中断により当該事象が改善又は消失したか、追加投与により再発した場合、あるいは当該事象が治験薬又は同じ薬剤分類の化合物との関連性が既知の稀な有害事象で、なおかつ他の治療又は被験者の身体状態により合理的に説明できない場合。
- ・ 関連なし : 上の基準に該当しない事象で、被験者の臨床状態又はその他に使用された薬剤に伴う発現が知られているもの。
- ・ 不明 : 評価時点で事象及び薬剤に関する情報が不足しているため、事象と薬剤投与が関連していないと決定できないもの。

臨床検査値異常は以下の条件を満たす場合に限り、有害事象として報告された。

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

臨床検査は 104 施設で実施された。治験実施施設で統一した単位が使用されていない場合には、ALZA Corporation は当該検査値の単位に、文献報告されている基準²を用いた。

c) すべての有害事象

本治験期間中に報告された有害事象の概要を表 2.7.6.2-34 に示す。報告された有害事象は JNS002 群で 236 例 (98.7%)、トポテカン群で 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 222 (92.9%)、トポテカン群で 232 例 (98.7%) であった。

すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あり」又は「不明」）を重症度別、器官分類別及び COSTART 基本語別に付録の表 2.7.6.2-73 (JNS002 群) 及び表 2.7.6.2-74 (トポテカン群) に示す。

表 2.7.6.2-34.有害事象の概要 (ITT 集団)

	JNS002 N=239	トポテカン N=235
すべての有害事象発現例数	236 (98.7)	235 (100.0)
重症度別有害事象例数		
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)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 4.1 Table 12.1.5-2, 12.1.5-4, Attachment 4.2 Table 12.1.5-3, 12.1.5-5 より引用)

注) () 内は%

d) 比較的良好にみられる有害事象

① 10%以上の被験者に認められた有害事象

いずれかの群で 10%以上の被験者に認められたすべての有害事象を、重症度別 (全 Grade, Grade 3 及び 4) に表 2.7.6.2-35 に示す。JNS002 群で、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、消化器系 (88.3%)、全身 (82.4%)、皮膚および皮膚付属器 (69.5%) 及び血液およびリンパ系 (58.6%) であった。同様に、トポテカン群のそれは、血液およびリンパ系 (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。40%を超える被験者に認められたすべての有害事象は、JNS002 群では、手足症候群 (50.6%)、悪心 (46.0%)、口内炎 (41.4%)、無力症 (40.2%) 及び貧血 (40.2%) であった。同様に、トポテカン群では、好中球減少症 (82.1%)、貧血 (75.3%)、血小板減少症 (65.1%)、白血球減少症 (64.3%)、悪心 (63.0%)、脱毛症 (52.3%)、無力症 (51.5%)、便秘 (45.5%) 及び嘔吐 (43.8%) であった。

² Kratz A, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises. Normal reference laboratory values. N Engl J Med. 1998;339:1063-72.

表 2.7.6.2-35. いずれかの群で 10%以上の被験者に認められた有害事象：重症度別（ITT 集団）

有害事象 ^a	JNS002 N = 239			トボテカン N = 235		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
全身						
無力症	96 (40.2)	17 (7.1)	0	121 (51.5)	19 (8.1)	0
腹痛	80 (33.5)	24 (10.0)	1 (0.4)	89 (37.9)	19 (8.1)	4 (1.7)
発熱	51 (21.3)	2 (0.8)	0	72 (30.6)	8 (3.4)	5 (2.1)
疼痛	50 (20.9)	4 (1.7)	1 (0.4)	40 (17.0)	4 (1.7)	0
粘膜障害	34 (14.2)	9 (3.8)	0	8 (3.4)	0	0
背部痛	28 (11.7)	4 (1.7)	0	24 (10.2)	2 (0.9)	0
感染	28 (11.7)	5 (2.1)	0	15 (6.4)	2 (0.9)	0
頭痛	25 (10.5)	2 (0.8)	0	35 (14.9)	0	0
消化器系						
悪心	110 (46.0)	12 (5.0)	1 (0.4)	148 (63.0)	16 (6.8)	3 (1.3)
口内炎	99 (41.4)	19 (7.9)	1 (0.4)	36 (15.3)	1 (0.4)	0
嘔吐	78 (32.6)	17 (7.1)	2 (0.8)	103 (43.8)	18 (7.7)	5 (2.1)
便秘	72 (30.1)	6 (2.5)	0	107 (45.5)	11 (4.7)	2 (0.9)
下痢	50 (20.9)	5 (2.1)	1 (0.4)	82 (34.9)	9 (3.8)	1 (0.4)
食欲不振	48 (20.1)	6 (2.5)	0	51 (21.7)	3 (1.3)	0
消化不良	29 (12.1)	2 (0.8)	0	33 (14.0)	0	0
腸管閉塞	27 (11.3)	19 (7.9)	4 (1.7)	26 (11.1)	14 (6.0)	7 (3.0)
血液およびリンパ系						
貧血	96 (40.2)	13 (5.4)	1 (0.4)	177 (75.3)	59 (25.1)	10 (4.3)
白血球減少症	88 (36.8)	21 (8.8)	3 (1.3)	151 (64.3)	83 (35.3)	36 (15.3)
好中球減少症	84 (35.1)	19 (7.9)	10 (4.2)	193 (82.1)	33 (14.0)	146 (62.1)
血小板減少症	31 (13.0)	3 (1.3)	0	153 (65.1)	40 (17.0)	40 (17.0)
代謝・栄養障害						
末梢性浮腫	27 (11.3)	5 (2.1)	0	41 (17.4)	6 (2.6)	0
神経系						
錯感覚	24 (10.0)	0	0	21 (8.9)	0	0
浮動性めまい	10 (4.2)	0	0	24 (10.2)	0	0
呼吸器系						
咽頭炎	38 (15.9)	0	0	42 (17.9)	1 (0.4)	0
呼吸困難	36 (15.1)	8 (3.3)	2 (0.8)	55 (23.4)	7 (3.0)	3 (1.3)
咳嗽増加	23 (9.6)	0	0	27 (11.5)	0	0
皮膚および皮膚付属器						
手足症候群	121 (50.6)	55 (23.0)	2 (0.8)	2 (0.9)	0	0
発疹	68 (28.5)	10 (4.2)	0	29 (12.3)	1 (0.4)	0
脱毛症	46 (19.2)	3 (1.3) ^b	0	123 (52.3)	15 (6.4) ^b	0

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 36 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a 各レベル（器官分類及び 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 治験責任医師は Grade 3 の脱毛症を報告したが、NCI - CTC 基準では脱毛症は Grade 1 及び 2 のみが規定されている。

② 10%以上の被験者に認められた因果関係を否定できない有害事象

いずれかの群の 10%以上の被験者に認められた有害事象を因果関係別に表 2.7.6.2-36 に示す。因果関係を否定できない有害事象には、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれた。

因果関係を否定できない有害事象のうち、JNS002 群で最も発現頻度の高い事象は、手足症候群 (50.6%)、口内炎 (40.6%)、悪心 (36.8%)、白血球減少症 (36.4%)、貧血 (36.0%)、好中球減少症 (35.1%) 及び無力症 (32.6%) であった。因果関係を問わないすべての有害事象のうち、JNS002 との因果関係を否定できないと判定された事象の割合が 75%を超えたのは、無力症、粘膜障害、悪心、口内炎、貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、錯感覚、

手足症候群、発疹及び脱毛症であった。同様に、トボテカン群で最も発現頻度の高い事象は、好中球減少症（81.3%）、貧血（71.9%）、血小板減少症（64.7%）、白血球減少症（63.4%）、悪心（54.9%）、脱毛症（52.3%）、無力症（44.3%）及び嘔吐（34.9%）であった。因果関係を問わないすべての有害事象のうちトボテカンとの因果関係が否定できないと判定された事象の割合が75%を超えたのは、無力症、粘膜障害、悪心、口内炎、嘔吐、貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、手足症候群及び脱毛症であった。

表 2.7.6.2-36. いずれかの群で 10%以上の被験者に認められた有害事象：
因果関係別（ITT 集団）

器官分類 有害事象 ^a	JNS002 N = 239		トボテカン N = 235	
	因果関係を問わ ない	因果関係を否定 できない ^b	因果関係を問わ ない	因果関係を否定 できない ^b
全身				
無力症	96 (40.2)	78 (32.6)	121 (51.5)	104 (44.3)
腹痛	80 (33.5)	20 (8.4)	89 (37.9)	30 (12.8)
発熱	51 (21.3)	28 (11.7)	72 (30.6)	49 (20.9)
疼痛	50 (20.9)	21 (8.8)	40 (17.0)	12 (5.1)
粘膜障害	34 (14.2)	33 (13.8)	8 (3.4)	8 (3.4)
背部痛	28 (11.7)	6 (2.5)	24 (10.2)	4 (1.7)
感染	28 (11.7)	3 (1.3)	15 (6.4)	7 (3.0)
頭痛	25 (10.5)	9 (3.8)	35 (14.9)	13 (5.5)
消化器系				
悪心	110 (46.0)	88 (36.8)	148 (63.0)	129 (54.9)
口内炎	99 (41.4)	97 (40.6)	36 (15.3)	35 (14.9)
嘔吐	78 (32.6)	58 (24.3)	103 (43.8)	82 (34.9)
便秘	72 (30.1)	33 (13.8)	107 (45.5)	59 (25.1)
下痢	50 (20.9)	28 (11.7)	82 (34.9)	50 (21.3)
食欲不振	48 (20.1)	29 (12.1)	51 (21.7)	33 (14.0)
消化不良	29 (12.1)	11 (4.6)	33 (14.0)	16 (6.8)
腸管閉塞	27 (11.3)	0	26 (11.1)	2 (0.9)
血液およびリンパ系				
貧血	96 (40.2)	86 (36.0)	177 (75.3)	169 (71.9)
白血球減少症	88 (36.8)	87 (36.4)	151 (64.3)	149 (63.4)
好中球減少症	84 (35.1)	84 (35.1)	193 (82.1)	191 (81.3)
血小板減少症	31 (13.0)	31 (13.0)	153 (65.1)	152 (64.7)
代謝・栄養障害				
末梢性浮腫	27 (11.3)	12 (5.0)	41 (17.4)	13 (5.5)
神経系				
錯感覚	24 (10.0)	20 (8.4)	21 (8.9)	13 (5.5)
浮動性めまい	10 (4.2)	3 (1.3)	24 (10.2)	16 (6.8)
呼吸器系				
咽頭炎	38 (15.9)	19 (7.9)	42 (17.9)	18 (7.7)
呼吸困難	36 (15.1)	11 (4.6)	55 (23.4)	24 (10.2)
咳嗽増加	23 (9.6)	4 (1.7)	27 (11.5)	7 (3.0)
皮膚および皮膚付属器				
手足症候群	121 (50.6)	121 (50.6)	2 (0.9)	2 (0.9)
発疹	68 (28.5)	62 (25.9)	29 (12.3)	18 (7.7)
脱毛症	46 (19.2)	45 (18.8)	123 (52.3)	123 (52.3)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 37 より引用)

注) 数字は例数，（ ）内は%

^a 各レベル（器官分類及び 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 因果関係を否定できない有害事象には、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

③ 手足症候群

手足症候群は、JNS002 群で発現頻度の最も高い有害事象であった。手足症候群は、主に減量又は投与延期により管理された。手足症候群は JNS002 群の 239 例中 121 例 (50.6%) に認められ、Grade 3 及び 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%) であった。このうち JNS002 との因果関係を否定できない 9 例の叙述を付録の c) に示す。また、JNS002 群で最も高い重症度の手足症候群が最初に発現したコースの概要を表 2.7.6.2-37 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認められた。トポテカン群では、235 例中 2 例 (0.9%) に軽度の手足症候群が発現し、そ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。

表 2.7.6.2-37. 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

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	計
被験者例数	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%)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 7.1.1, Table 12.1.5-48 より引用)

注) 数字は例数

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

注 2) 手足症候群の発現日が不明な事象は、本表から除外した。

④ 注入に伴う反応

JNS002 群の 17 例では、初回投与時に点滴静注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。点滴静注に対する反応により投与が延期された被験者は、JNS002 群に 1 例、減量された被験者は、JNS002 群に 1 例、トポテカン群に 2 例であった。点滴静注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。JNS002 群 2 例の叙述を付録の b) に示す。

⑤ 心血管事象及び LVEF 評価

(i) 心血管事象

JNS002 群では、治験薬との因果関係を否定できない心血管障害を発現した被験者は 9 例 (3.8%) であり、重症度の内訳は、軽度 (Grade 1) が 6 例、中等度 (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。同被験者の叙述を付録の b) に示す。JNS002 群の 2 例 (症例 204309, 428466) は治験薬との因果関係のない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。

トポテカン群では、治験薬との因果関係を否定できない心血管障害を発現した被験者は 3 例であった。このうち 2 例 (0.9%) は治験期間中に治験薬との因果関係が不明な心血管障害を発現した。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、因果関係を否定できないうつ血性心不全が、トポテカン群の症例 397133 で認められ

た。当該事象は重篤な有害事象と判断された。トポテカン群の4例（症例 136163, 412243, 412247 及び 449376）は、治験薬との因果関係のない心停止・心不全により死亡した。

(ii) 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 2.7.6.2-38）。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 値のベースラインから最終測定時までの変化量（平均値±標準偏差）は、 -2.7 ± 7.95 であった。全般的に、これらの被験者では LVEF 値のベースラインからの変化はほとんどみられなかった。同様に、トポテカン群のうち、ベースライン及び治験投与開始後の 1 時点以上で LVEF 評価を受けた 76 例においても、ベースラインから最終測定時までの変化量（平均値±標準偏差）は -1.4 ± 8.45 で、LVEF 値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 2.7.6.2-38. 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				
N	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				
N	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

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 44 より引用)

⑥ 血液毒性

治験期間中に発現した血液毒性の概要を群別、重症度別、因果関係別に表 2.7.6.2-39 に示す。血液毒性の発現率及び重症度は、JNS002 群と比べ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%）が、JNS002 群（それぞれ 40.2% 及び 5.8%）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 10.1%）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（e）項死亡を参照）。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は、トポテカン群の約 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。治験責任医師が判断した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 2.7.6.2-39. 血液毒性の概要：Grade 別，因果関係別（ITT 集団）

有害事象 ^a	JNS002 (N = 239)				トポテカン (N = 235)			
	全Grade	Grade 3 ^b	Grade 4 ^b	因果関係を否定できない ^c	全Grade	Grade 3 ^b	Grade 4 ^b	因果関係を否定できない ^c
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)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 46 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^c 治験薬との因果関係が「関連あり」，「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

治験期間中の造血成長因子及び血液製剤の使用状況を表 2.7.6.2-40 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%）が JNS002 群（15.0%）の約 4 倍であった。造血成長因子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 4.6%，トポテカン群 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造血成長因子の補助的使用を行ったにも関わらず，血液毒性に関連する後遺症が認められた。因果関係を否定できない敗血症がトポテカン群の 12 例に認められ，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 2.7.6.2-40. 造血成長因子及び血液製剤の使用状況（ITT 集団）

使用被験者数	JNS002	トポテカン
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%)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 47 より引用)

^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。

⑦ 胃腸障害

(i) 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，発現頻度はいずれの群においても 40%以上であり，トポテカン群で顕著に高かった。JNS002 群の 110 例中 88 例，トポテカン群の 148 例中 129 例が治験薬との因果関係を否定できない事象であった。また，Grade 3 及び Grade 4 の事象の割合は，JNS002 群でそれぞれ 12 例（5.0%）及び 1 例（0.4%），トポテカン群で 16 例（6.8%）及び 3 例（1.3%）であった。

(ii) 口内炎

口内炎は、JNS002 群の 239 例中 99 例 (41.4%)、トポテカン群の 235 例中 36 例 (15.3%) に認められ、トポテカン群と比べ JNS002 群で発現頻度が高かった。JNS002 群の 2 例及びトポテカン群の 1 例を除くすべてが因果関係を否定できない事象であった。また、Grade 3 及び Grade 4 の事象の割合は、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は 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。

⑧ 65 歳以下及び 65 歳を超える年齢でみられた有害事象

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を、JNS002 群は表 2.7.6.2-41 及びトポテカン群は表 2.7.6.2-42 に示す。JNS002 群の安全性プロファイルにおいて、65 歳以下及び 65 歳を超える年齢層の間に顕著な差は認められなかった。トポテカン群の 65 歳を超える高齢層では、血液毒性（貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症）の発現率及び重症度が、65 歳以下の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 2.7.6.2-41. いずれか又は両方の年齢層で発現率が 40% 以上の有害事象：
JNS002 群 (ITT 集団)

有害事象	65歳以下 (N = 163)		65歳を超える (N = 76)	
	全Grade	Grade 3 又は 4	全Grade	Grade 3 又は 4
手足症候群	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)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 39 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

表 2.7.6.2-42. いずれか又は両方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)

有害事象	65歳以下 (N = 148)		65歳を超える (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)

M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 40 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

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

⑨ JNS002 累積投与量が 300 mg/m² 以上に達した被験者

300 mg/m² 以上の JNS002 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 2.7.6.2-43)。JNS002 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。これらの 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%未満であった被験者は、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 LVEF 値が 45%未満であった。症例 343312 はベースラインの LVEF 値が 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 値が 65.0%であったが、ベースライン後に 40.0%まで減少した。いずれの被験者においても、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 2.7.6.2-43. JNS002 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%未満であった被験者（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

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 45 より引用)

e) 死亡

「死亡」は有害事象名として報告されず、死因となった有害事象が報告された。しかし、原因不明の「突然死」は例外とした。

最終投与後 30 日以内に死亡した被験者一覧を付録の表 2.7.6.2-79 に、JNS002 群で投与後 30 日以内に死亡した被験者の叙述を付録の a)に示す。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。また、治験期間中及び長期経過観察期間中に死亡した被験者は、413 例（JNS002 群 199 例、トポテカン群 214 例）であった。死亡症例の主な死因を表 2.7.6.2-44 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%）。トポテカン群では、好中球減少性敗血症による死亡 3 例は治験薬との因果関係を否定できないと判断された〔症例 406179, 417232 及び 441242（発熱が致死性の有害事象として列記）〕。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。その他の原因による死亡例は、JNS002 群に 6 例、トポテカン群に 1 例であった。死因が不明であった死亡例は、JNS002 群に 2 例、トポテカン群に 8 例みられた。

表 2.7.6.2-44. 死因の内訳（ITT 集団）

	JNS002 N = 239	トポテカン 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)
因果関係「関連なし」	1 (0.4)	4 (1.7)
因果関係「関連不明」	1 (0.4)	1 (0.4)
因果関係「関連あり」	0	3 (1.3)
その他	6 (2.5)	1 (0.4)
不明	2 (0.8)	8 (3.4)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 41 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

被験者の死因となった重篤な有害事象を因果関係別に表 2.7.6.2-45 に示す。重篤な有害事象による死亡率及び因果関係を否定できない重篤な有害事象による死亡率のいずれもトポテカン群で高かった。

表 2.7.6.2-45. 重篤な有害事象による死亡例：因果関係別（ITT 集団）

器官分類	JNS002 N = 239		トポテカン N = 235	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない ^a	因果関係を問わない	因果関係を否定できない ^a
基本語				
SAEを死因とする死亡例数	17 (7.1)	2 (0.8)	23 (9.8)	6 (2.6)
全身				
癌	3 (1.3)	0	6 (2.6)	0
発熱	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
敗血症	0	0	3 (1.3)	3 (1.3)
心血管系				
心停止	3 (1.3)	1 (0.4)	5 (2.1)	0
ショック	2 (0.8)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.4)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
心不全	0	0	2 (0.9)	0
末梢血管障害	0	0	1 (0.4)	0
血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
消化器系				
腸管閉塞	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
肝不全	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
腸管穿孔	0	0	1 (0.4)	0
血液およびリンパ系				
好中球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
代謝・栄養障害				
悪液質	1 (0.4)	0	0	0
呼吸性アシドーシス	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸器系				
無呼吸	2 (0.8)	0	0	0
肺障害	1 (0.4)	0	0	0
肺炎	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
呼吸障害	1 (0.4)	0	0	0

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 42 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a 治験薬との関連あり又は不明な事象を含める。

f) 重篤な有害事象

治験中に発現したすべての重篤な有害事象を付録の表 2.7.6.2-75（JNS002 群）及び付録の表 2.7.6.2-76（トポテカン群）に示す。また、因果関係を否定できない重篤な有害事象を、付録の表 2.7.6.2-77（JNS002 群）及び付録の表 2.7.6.2-78（トポテカン群）に示す。JNS002 との因果関係を否定できない重篤な有害事象の叙述を付録の b) に示す。

データ固定日（2003 年 5 月 5 日）までに、治験依頼者の Drug Safety Surveillance Department のデータベースに重篤な有害事象が報告された被験者は、JNS002 群 239 例中 98 例（41.0%）及びトポテカン群 235 例中 117 例（49.8%）であり、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。

治験薬との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。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 2.7.6.2-46 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については、

治験薬との因果関係は否定された。また嘔吐については、13 例中 5 例が治験薬との因果関係を否定できないとされた。

トポテカン群の 5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、好中球減少症（11.9%）、発熱（10.2%）、腸管閉塞（8.5%）、血小板減少症（7.7%）、貧血（7.2%）、嘔吐（7.2%）、腹痛（6.4%）、白血球減少症（5.5%）、敗血症（5.1%）及び悪心（5.1%）であった。このうち、75%を超える敗血症及び発熱、1 件を除くすべての貧血、並びにすべての好中球減少症、血小板減少症及び白血球減少症は、治験薬との因果関係を否定できない事象であった。

表 2.7.6.2-46. 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）

器官分類 基本語	JNS002 N = 239		トポテカン 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・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	4 (1.7)	4 (1.7)	0	0

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 43 より引用)

注) 数字は例数，（ ）内は%

g) その他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

因果関係を否定できない有害事象による中止例の一覧を付録の表 2.7.6.2-80 に示す。また、JNS002 群でみられた因果関係を否定できない有害事象により治験を中止した被験者の叙述を付録の c) に示す。有害事象により治験の中止に至った被験者は、JNS002 群では 39 例、トポテカン群では 29 例であった（表 2.7.6.2-3）。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（心停止）、394497（心停止）及び 428466（心停止）〕。また、過去の報告で、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）〕みられたが、2 例とも治験の中止以外の措置は行われなかった。したがって有害事象による治験の中止例は、JNS002 群では 43 例とされた。同様に、トポテカン群の死亡による中止例 8 例は、致死的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）及び 449376（心不全）〕。また、過去の報告で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）及び 417232（敗血症、好中球減少症）〕みられたが、いずれも投与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、治験薬との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。その他 4 例は因果関係不明の有害事象による中止、2 例は因果関係が報告されなかった有害事象により死亡した。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、その他の 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。一方、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。その他 2 例は因果関係不明の有害事象による中止、1 例は因果関係が報告されなかった有害事象による死亡であった。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のない、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

減量、投与延期又は中断に至った有害事象について群別に表 2.7.6.2-47 に示す。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。

表 2.7.6.2-47. 減量、投与延期又は中断に至った有害事象 (ITT 集団)

	JNS002 N = 239	トポテカン 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	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)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 48 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。

h) 臨床検査値異常

治験薬による毒性を示唆する指標は、血液学的検査 4 項目（白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン濃度）、肝機能検査 1 項目（総ビリルビン）及び腎機能検査 1 項目（血清クレアチニン）であった。

① 血液学的検査

毒性 (Grade3 及び 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 2.7.6.2-48 に示す。Grade 3 及び 4 の血液毒性の発現率は、JNS002 群と比べトポテカン群で高かった。好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満 (Grade 4) と報告された被験者の割合は、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用量規制毒性であった。

表 2.7.6.2-48. Grade 3 及び 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 N = 239	トボテカン N = 235
白血球数最低値 (10 ³ /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 /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 /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)
≥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)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 49 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 2.7.6.2-48 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。

i) バイタルサイン, 身体的所見及び他の観察項目

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 (表 2.7.6.2-73, 表 2.7.6.2-74)。

6) 結論

a) 有効性

被験者 481 例をランダムに割り付け、うち 474 例（JNS002 群 239 例、トポテカン群 235 例）に治験薬が投与された。治験は 1997 年 5 月に開始され、OS に関する分析は、88.6%の被験者が死亡又は追跡不能となったデータベース固定日（2003 年 5 月 5 日）以降に実施された。

JNS002 群の OS は、トポテカン群と比べ長く、その HR は、1.216 ($p = 0.050$, JNS002 群の中央値：62.7 週、トポテカン群：59.7 週) であった。Platinum sensitive 被験者では、トポテカン群と比べ JNS002 群に顕著な延命効果がみられた（生存期間中央値 107.9 週に対し、トポテカン群 70.1 週, $HR = 1.432$, $p = 0.017$ ）。Platinum refractory 被験者では、JNS002 群とトポテカン群の OS に差は認められなかった ($HR = 1.069$, $p = 0.618$)。

PFS に関しては、JNS002 群とトポテカン群に差は認められなかった ($HR = 1.118$, $p = 0.241$, JNS002 群の中央値：16.1 週、トポテカン群：16.9 週)。Platinum sensitive 被験者では、JNS002 群の PFS に優越の傾向が認められた ($HR = 1.287$, $p = 0.072$)。Platinum refractory 被験者では、2 群間に差は認められなかった ($HR = 0.992$, $p = 0.952$)。

Q-TWiST による OS（投与終了時解析）において、毒性、疾患進行等の QOL の結果を考慮しても、トポテカンと比べ JNS002 が優れていることが示唆された。

b) 安全性

因果関係を否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、トポテカン群で高かった。有害事象による治験の中止率は、トポテカン群（12.3%）と比べ JNS002 群（16.3%）で高かったが、減量、投与延期又は中断を必要とした被験者の割合は、JNS002 群の方が低かった（JNS002 群：57.7%、トポテカン群：78.3%）。治験薬との因果関係が否定できない死亡例のうち、因果関係不明以外の因果関係があるとみられる死亡例は、トポテカン群では 3 例みられたが、JNS002 群ではみられなかった。

血液毒性の発現率はトポテカン群で高かった。トポテカン群では、造血性サイトカイン及び血液製剤の補助的使用率が JNS002 群と比較して高かったにもかかわらず、治験薬との因果関係を否定できない血液毒性（貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症）の発現率は、トポテカン群でいずれも 50%を超えた。同様に因果関係を否定できない脱毛症の発現率についてもトポテカン群の方が高かった。

因果関係を否定できない手足症候群及び口内炎の発現率は、JNS002 群で高かった。これらの JNS002 の主な毒性は臨床的に重要なものであり、時として被験者に苦痛を与えたが、主として用量調節により管理され、自然に回復した。

本治験で得られたデータは、JNS002 の心臓に関する既知の安全性プロファイルを裏付けるものであった。JNS002 累積投与量が 300 mg/m^2 以上に達した被験者は 62 例、 450 mg/m^2 を超えた被験者は 17 例であったが、うっ血性心不全はみられなかった。また、JNS002 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。

c) 全般的結論

本治験では、トポテカン群と比べ JNS002 群により良好な忍容性が認められた。JNS002 の延命効果はトポテカンと比べ高く、また、2 年及び 3 年生存率に認められたように、長期経過観察解析では、OS に 2 群間で明らかな差がみられ、JNS002 による延命効果の優越が示唆された。更に安全性プロファイルはトポテカンより良好であったほか、投与がトポテカンと同様に容易であることは、白金製剤を含む第一選択療法が失敗に終わった患者にとって、JNS002 が有用な治療選択肢としての役割を担うことを裏付けるものである。

2.7.6.2.1 補遺 1：治験実施計画書 No. 30-49, OS の追加解析（報告書作成日：20 年 月 日）

2004 年 3 月 26 日の米国 NDA (sNDA, S-020) 時に提出した本総括報告書の主要評価項目である OS は、ITT 集団を対象に追加解析が行われた。ITT 集団（474 例）は、ランダム化された被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与が行われたすべての被験者と定義された。その結果、ランダム化された被験者のうち治験薬の投与が行われなかった 7 例が ITT 集団から除外された。

本補遺では、ランダム化されたすべての被験者 481 例（以下、すべての被験者集団）を対象に OS の解析が行われた。また、OS はランダム化が行われた日から死亡までの期間と定義された。データベース固定時に生存していた被験者及び追跡不能となった被験者については、生存が確認された最後の日を基に OS の集計が行われた。更に、ランダム化の日付が不明の 4 例（症例 168018, 313005, 406371, 470001）については、初回投与日が採用された。また、死亡の日付が不明で年月のみが得られた 1 例（症例 402098）については、死亡日を当該月の 15 日として集計された。すべての被験者集団を対象とした OS の解析では、非層別化及び層別化（白金製剤感受性、bulky disease の有無を層別化因子とした）ログランク検定、HR、並びに Kaplan-Meier 法による解析が行われた。

a) すべての被験者集団を対象とした OS

すべての被験者集団を対象とした JNS002 群及びトポテカン群の OS を表 2.7.6.2-49 に示す。非層別化ログランク検定（両側検定）を行った結果、JNS002 群の OS は、トポテカン群を有意に上回り（p 値=0.025）、トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.246（95%CI：1.028, 1.511）であった。また、OS の中央値は JNS002 群では 63.6 週、トポテカン群では 57.0 週であった。

表 2.7.6.2-49. OS—非層別化ログランク検定（すべての被験者集団）

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	240	16.7	63.6	1.7 - 258.3	0.025	1.246	1.028, 1.511
トポテカン	241	9.1	57.0	0.1+ - 247.1+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 1 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 非層別化ログランク検定

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

治験責任医師による白金製剤感受性及び bulky disease の有無による層別化ログランク検定（両側検定）の結果を表 2.7.6.2-50 に示す。OS の 2 群間の p 値は 0.038 であり、トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.228 であった（95%CI：1.011, 1.491）。

表 2.7.6.2-50. OS—層別化ログランク検定：治験責任医師による層別化（すべての被験者集団）

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	240	16.7	63.6	1.7 - 258.3	0.038	1.228	1.011, 1.491
トポテカン	241	9.1	57.0	0.1+ - 247.7+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 2 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

治験依頼者による白金製剤感受性及び bulky disease の有無による層別化ログランク検定（両側検定）の結果を表 2.7.6.2-51 に示す。OS の 2 群間の p 値は 0.035 であり、トポテカン群に対する

JNS002 群の HR は 1.232 であった (95%CI : 1.014, 1.497) 。なお, bulky disease の層別化において治験依頼者による変更は行われなかった。

表 2.7.6.2-51. OS－層別化ログランク検定：治験依頼者による層別化（すべての被験者集団）

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	240	16.7	63.6	1.7 - 258.3	0.035	1.232	1.014, 1.497
トポテカン	241	9.1	57.0	0.1+ - 247.7+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 3 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

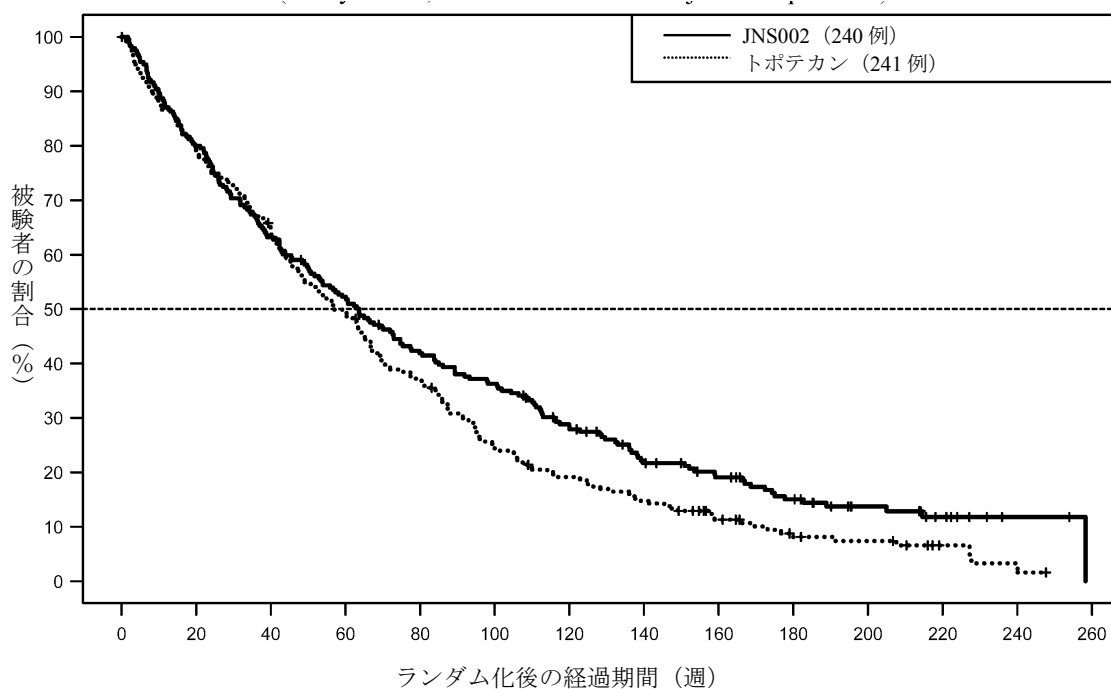
Kaplan-Meier 法を用いて推定した JNS002 群及びトポテカン群の生存率を表 2.7.6.2-52 に, OS を図 2.7.6.2-9 に示す。推定された 2 年生存率は, JNS002 群では 34.6%, トポテカン群では 24.0% であった。また, 3 年生存率は JNS002 群では 20.2%, トポテカン群では 12.9% であった。

表 2.7.6.2-52. 生存率（すべての被験者集団）

	JNS002 N = 240					トポテカン N = 241				
	生存	死亡	観察の打 切り	生存率 (%)	95% CI	生存	死亡	観察の打 切り	生存率 (%)	95% CI
1年	132	105	3	56.1	49.8, 62.4	129	110	2	54.1	47.8, 60.4
2年	80	155	5	34.6	28.5, 40.7	56	181	4	24.0	18.5, 29.4
3年	38	186	16	20.2	14.9, 25.4	24	206	11	12.9	8.6, 17.3

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 4 より引用)

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



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 1 より引用)

図 2.7.6.2-9. OS（すべての被験者集団）

b) 層別化によるすべての被験者集団を対象とした OS

① Platinum sensitive 被験者

Platinum sensitive 被験者（治験責任医師による判断）を対象とした OS を表 2.7.6.2-53 に示す。非層別化ログランク検定における OS の 2 群間の p 値は 0.011 であり、2 群間の OS に顕著な差が認められた。OS の中央値は、JNS002 群では 107.9 週、トポテカン群では 70.6 週であった。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.463（95%CI ; 1.091, 1.962）であった。

表 2.7.6.2-53. OS : Platinum sensitive 被験者（すべての被験者集団）

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	109	22.0	107.9	7.4 - 258.3	0.011	1.463	1.091, 1.962
トポテカン	111	11.7	70.6	0.1 - 247.7+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 5 より引用)

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

Platinum sensitive 被験者（治験責任医師による判断）を対象とした、bulky disease の有無による層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-54 に示す。層別化ログランク検定における OS の 2 群間の p 値は 0.016 であった。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.434（95%CI ; 1.068, 1.925）であった。

表 2.7.6.2-54. OS : Platinum sensitive 被験者、bulky disease の有無による層別化（すべての被験者集団）

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	109	22.0	107.9	7.4 - 258.3	0.016	1.434	1.068, 1.925
トポテカン	111	11.7	70.6	0.1 - 247.7+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 6 より引用)

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

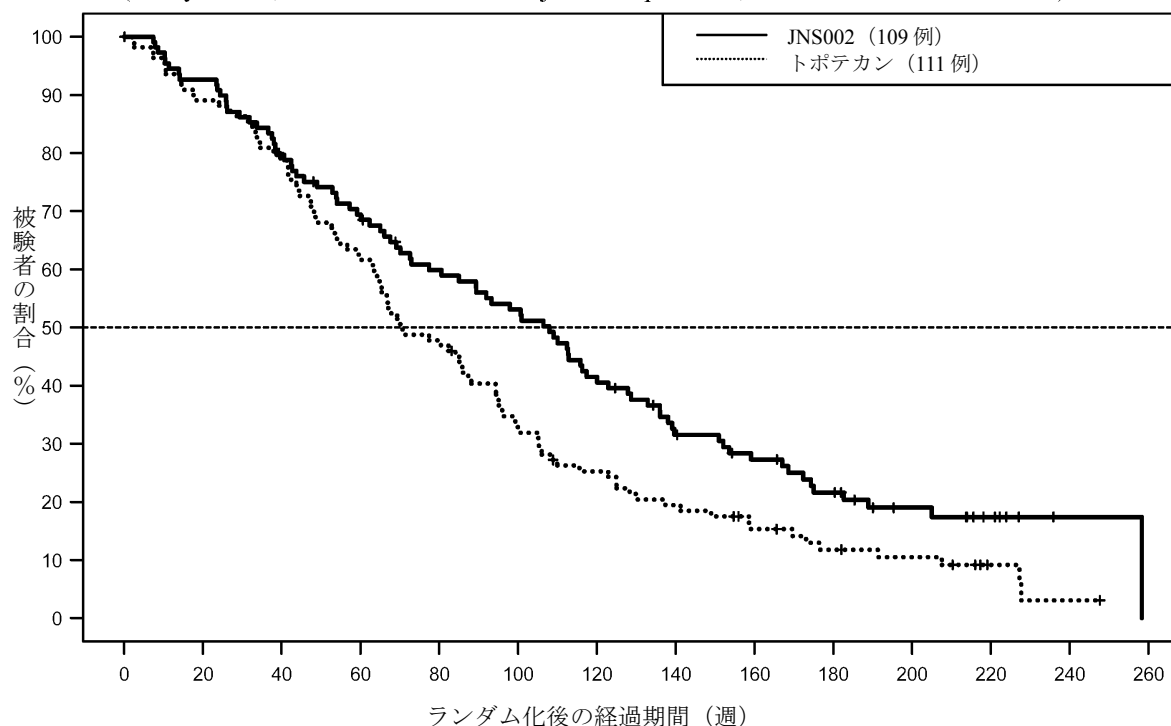
Kaplan-Meier 法を用いて推定した Platinum sensitive 被験者（治験責任医師による判断）における JNS002 群及びトポテカン群の生存率を表 2.7.6.2-55 に、OS を図 2.7.6.2-10 に示す。推定された 2 年生存率は、JNS002 群では 51.2%、トポテカン群では 31.9%であった。また、3 年生存率は JNS002 群では 28.4%、トポテカン群では 17.5%であった。

表 2.7.6.2-55 生存率 : Platinum sensitive 被験者（すべての被験者集団）

	JNS002 N = 109					トポテカン N = 111				
	生存		観察の打 切り	生存率		生存		観察の打 切り	生存率	
	生存	死亡		(%)	95% CI	生存	死亡		(%)	95% CI
1年	79	28	2	74.1	65.9, 82.4	74	35	2	68.1	59.3, 76.8
2年	53	52	4	51.2	41.6, 60.7	34	74	3	31.9	23.1, 40.7
3年	26	75	8	28.4	19.6, 37.1	16	89	6	17.5	10.2, 24.7

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 7 より引用)

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



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 2 より引用)

図 2.7.6.2-10. OS : Platinum sensitive 被験者（すべての被験者集団）

② Platinum refractory 被験者

Platinum refractory 被験者（治験責任医師による判断）を対象とした非層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-56 に示す。JNS002 群とトポテカン群の間で OS に有意な差は認められなかった ($p=0.525$)。OS の中央値は、JNS002 群では 39.0 週、トポテカン群では 42.3 週であった。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.086 (95%CI ; 0.841, 1.403) であった。

表 2.7.6.2-56. OS : Platinum refractory 被験者（すべての被験者集団）

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	131	12.2	39.0	1.7 - 254.0+	0.525	1.086	0.841, 1.403
トポテカン	130	6.9	42.3	0.4 - 240.1	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 8 より引用)

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

Platinum refractory 被験者を対象とした治験責任医師判断による白金製剤感受性の層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-57 に示す。層別化ログランク検定における OS の 2 群間の p 値は 0.517 であった。また、トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.089 (95%CI ; 0.842, 1.409) であった。

表 2.7.6.2-57. OS : Platinum refractory 被験者, 治験責任医師による白金製剤感受性層別化
(すべての被験者集団)

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	131	12.2	39.0	1.7 - 254.0+	0.517	1.089	0.842, 1.409
トポテカン	130	6.9	42.3	0.4 - 240.1	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 9 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

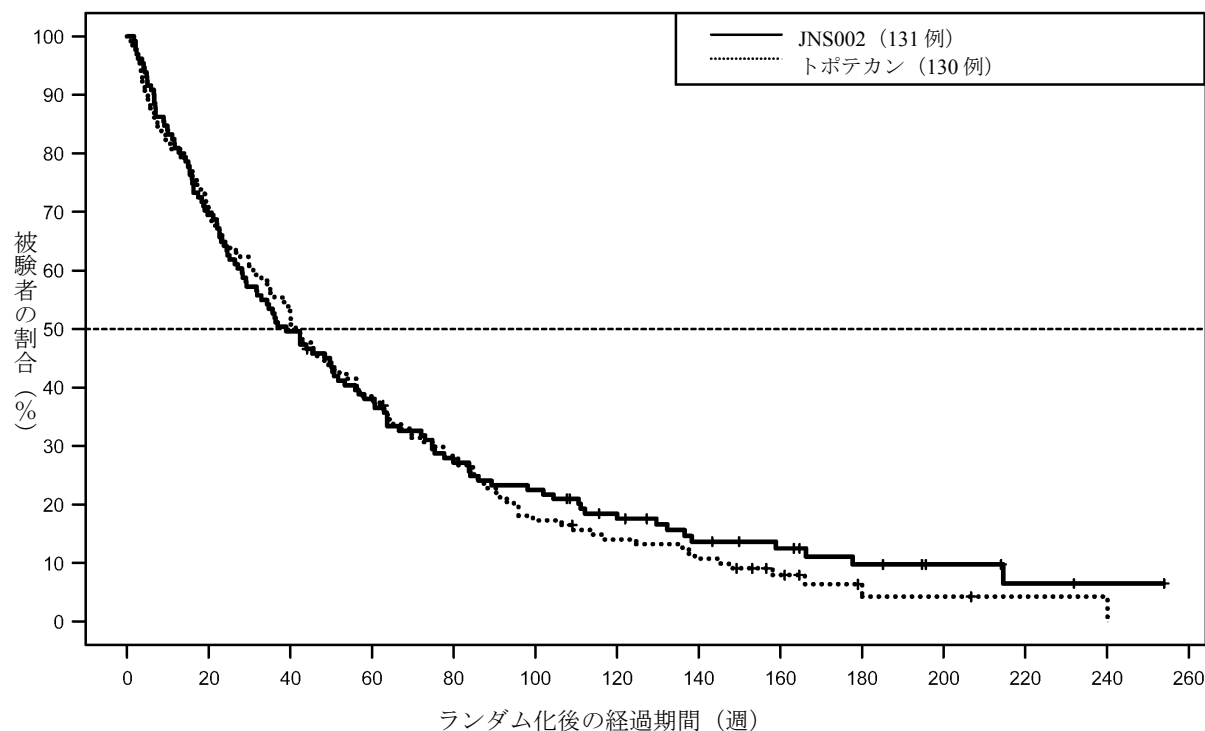
Kaplan-Meier 法を用いて推定した Platinum refractory 被験者における JNS002 群及びトポテカン群の生存率を表 2.7.6.2-58 に、OS を図 2.7.6.2-11 に示す。推定された 2 年生存率は、JNS002 群では 21.0%, トポテカン群では 17.3%であった。また、3 年生存率は JNS002 群では 13.7%, トポテカン群では 9.1%であった。

表 2.7.6.2-58. 生存率 : Platinum refractory 被験者 (すべての被験者集団)

	JNS002 N = 131					トポテカン N = 130				
	生存	死亡	観察の打 切り	生存率 (%)	95% CI	生存	死亡	観察の打 切り	生存率 (%)	95% CI
1 年	53	77	1	41.1	32.7, 49.6	55	75	0	42.3	33.8, 50.8
2 年	27	103	1	21.0	13.9, 28.0	22	107	1	17.3	10.7, 23.8
3 年	12	111	8	13.7	7.5, 19.8	8	117	5	9.1	4.0, 14.1

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 10 より引用)

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



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 3 より引用)

図 2.7.6.2-11. OS : Platinum refractory 被験者 (すべての被験者集団)

c) 結論

本補遺では、ランダム化されたすべての被験者集団 481 例を対象に OS の検討を行った。また、OS は初回投与開始日ではなく、ランダム化が行われた日から死亡までの期間と定義した。本補遺に記載された追加解析の結果は、ITT 集団 474 例を対象に解析した sNDA (S-020) の結果を更に補強する内容であり、トポテカン群と比べ、JNS002 群における延命効果の顕著な優越が認められた。

2.7.6.2.2 補遺 2：治験実施計画書 No. 30-49, PFS 及び TTP の追加解析（報告書作成日：20 年 月 日）

2004 年 3 月 26 日の米国 NDA (sNDA, S-020) 時に提出した本総括報告書の主要評価項目である OS は、ITT 集団を対象に追加解析が行われた。ITT 集団（474 例）は、ランダム化された被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与が行われたすべての被験者と定義された。その結果、ランダム化された被験者のうち治験薬の投与が行われなかった 7 例が ITT 集団から除外された。

本補遺では、ランダム化したすべての被験者 481 例（以下、すべての被験者集団）を対象に PFS 及び TTP の解析が行われた。

ITT 集団から除外された未投与 7 例の奏効に関するデータは得られなかったため、「すべての被験者集団」を対象とした奏効率、奏効までの時間、奏効期間の追加解析は行わなかった。また、治験薬未投与 7 例のデータを含めた場合、データ追加によって生じる奏効率及び奏効までの時間への影響は軽微であると考えられた。また、7 例のデータ追加による奏効期間への影響はないと考えられた。

本補遺では、PFS は、ランダム化が行われた時点から治験期間中、長期経過観察期間中に疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。データ固定の時点で、疾患進行及び死亡が認められない被験者、又は追跡不能であった被験者の PFS は、疾患進行がみられない最後の評価日を打ち切り日として解析した。TTP はランダム化が行われた時点から、治験薬投与期間中にみられた疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。しかし 4 例（症例 168018, 313005, 406371, 470001）についてはランダム化が行われた日が不明であることから、治験薬投与開始日が適用された。「すべての被験者集団」に対し、非層別化、層別化（白金製剤感受性及び bulky disease の有無を層別化因子とした）ログランク検定、HR、Kaplan-Meier 法を用いて PFS 及び TTP の解析を行った。

a) すべての被験者集団を対象とした PFS

すべての被験者集団を対象とした JNS002 群及びトポテカン群の PFS を表 2.7.6.2-59 に示す。非層別化ログランク検定（両側検定）を行った結果、JNS002 群とトポテカン群の間で PFS に有意な差はみられなかった（ $p=0.398$ ）。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.083（95% CI ; 0.901, 1.302）であった。また、PFS の中央値は JNS002 群では 17.0 週、トポテカン群では 17.4 週であった。

表 2.7.6.2-59. PFS（すべての被験者集団）

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	240	3.3	17.0	0.1+ - 163.3+	0.398	1.083	0.901, 1.302
トポテカン	241	5.4	17.4	0.1+ - 180.0	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 1 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 非層別化ログランク検定

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

白金製剤感受性及び bulky disease の有無による層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-60 に示す。JNS002 群とトポテカン群の間で PFS に有意な差はみられなかった（ $p=0.263$ ）。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.113（95%CI ; 0.923, 1.341）であった。

表 2.7.6.2-60. PFS－白金製剤感受性及び bulky disease の有無による層別化
(すべての被験者集団)

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	240	3.3	17.0	0.1+ - 163.3+	0.263	1.113	0.923, 1.341
トポテカン	241	5.4	17.4	0.1+ - 180.0	---	---	---

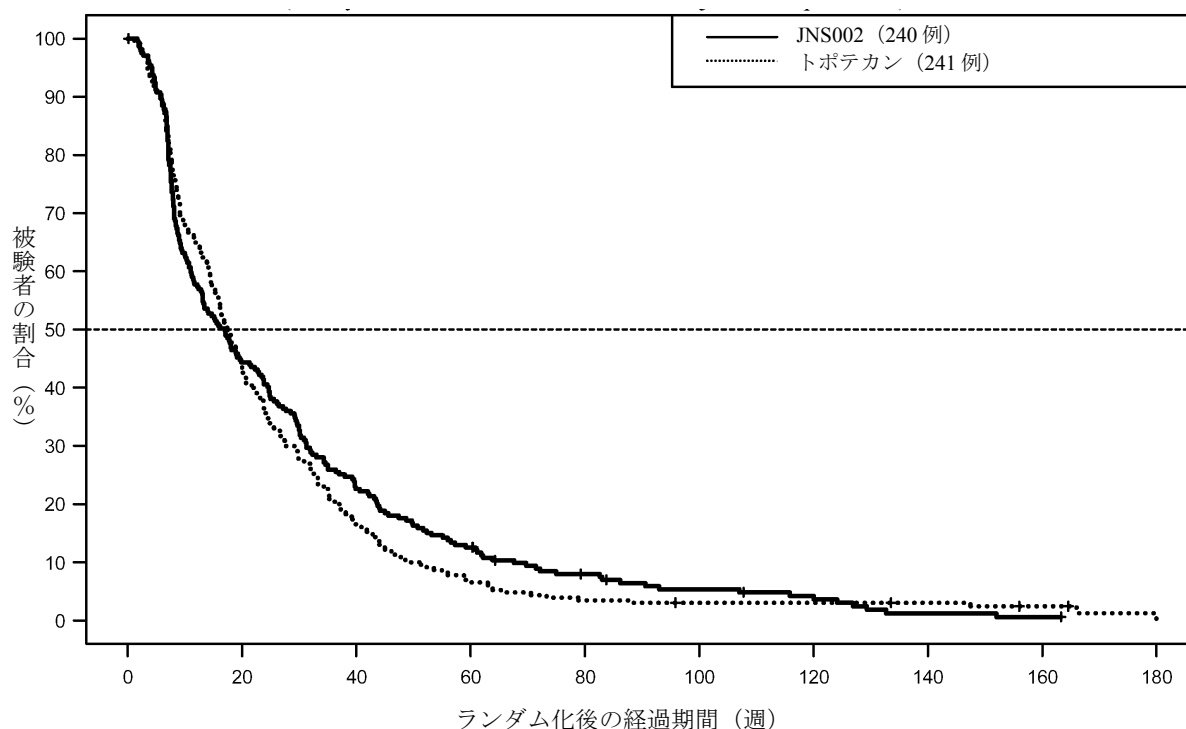
(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 2 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

Kaplan-Meier 法を用いて推定したすべての被験者集団における JNS002 群及びトポテカン群の PFS を図 2.7.6.2-12 に示す。



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 1 より引用)

注) 曲線はKaplan-Meier推定値を基にプロットした。F(t)=Prob{Time to Progression Free Survival > t}

図 2.7.6.2-12.PFS (すべての被験者集団)

b) 層別化されたすべての被験者集団を対象とした PFS

Platinum sensitive 被験者を対象とした非層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-61 に示す。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.262 (95%CI ; 0.962, 1.656) であり、トポテカン群と比べ、JNS002 群の PFS に優越が示唆された。非層別化ログランク検定における PFS の 2 群間の p 値は 0.092 であった。PFS の中央値は、JNS002 群では 27.7 週、トポテカン群では 22.7 週であった。

表 2.7.6.2-61. PFS : Platinum sensitive 被験者 (すべての被験者集団)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	109	2.8	27.7	2.4 - 152.0	0.092	1.262	0.962, 1.656
トポテカン	111	2.7	22.7	0.1+ - 156.0+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 3 より引用)

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

Platinum sensitive 被験者を対象とした、bulky disease の有無による層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-62 に示す。層別化ログランク検定における PFS の 2 群間の p 値は 0.077 であった。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.282 (95%CI ; 0.973, 1.688) であった。

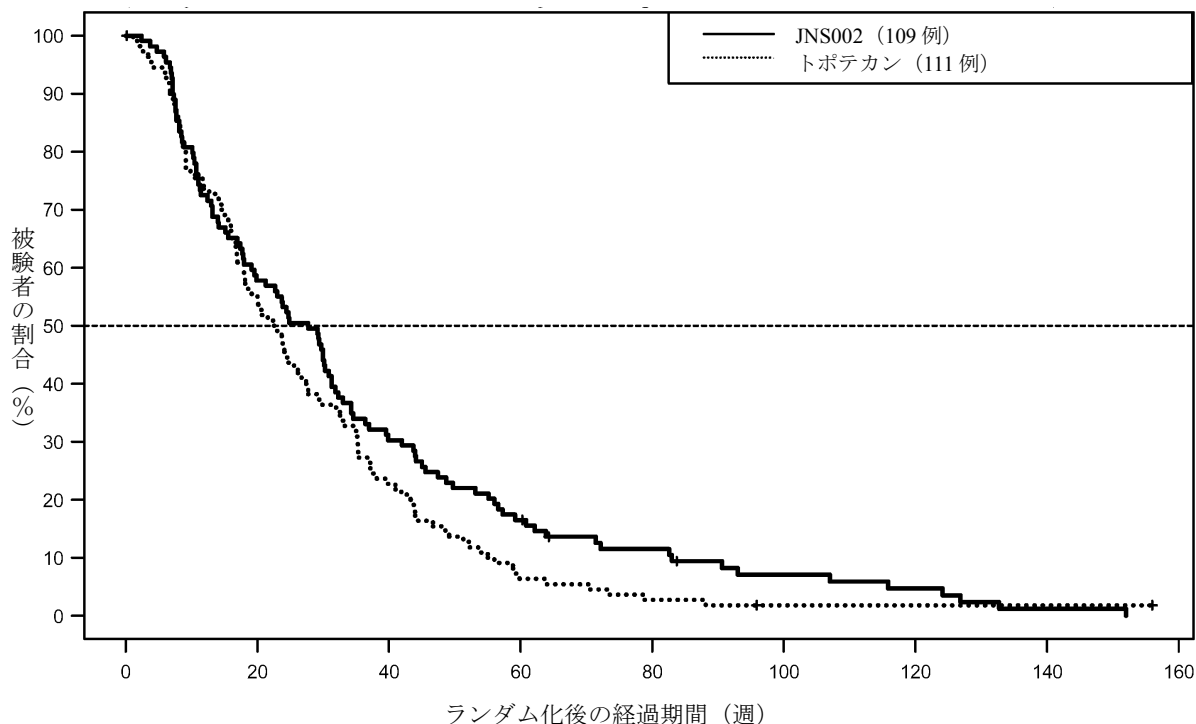
表 2.7.6.2-62. PFS : Platinum sensitive 被験者, bulky disease の有無による層別化 (すべての被験者集団)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	109	2.8	27.7	2.4 - 152.0	0.077	1.282	0.973, 1.688
トポテカン	111	2.7	22.7	0.1+ - 156.0+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 4 より引用)

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

Kaplan-Meier 法を用いて推定した Platinum sensitive 被験者における JNS002 群及びトポテカン群の PFS を図 2.7.6.2-13 に示す。



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 2 より引用)

注) 曲線はKaplan-Meier推定値を基にプロットした。F(t)=Prob{Time to Progression Free Survival > t}.

図 2.7.6.2-13.PFS : Platinum sensitive 被験者 (すべての被験者集団)

Platinum refractory 被験者を対象とした非層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-63 に示す。JNS002 群とトポテカン群の間で PFS に有意な差は認められなかった。PFS の中央値は、JNS002 群では 9.3 週、トポテカン群では 14.3 週であった。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 0.977 (95%CI ; 0.759, 1.257) であった。

表 2.7.6.2-63. PFS : Platinum refractory 被験者 (すべての被験者集団)

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	131	3.8	9.3	0.1+ - 163.3+	0.854	0.977	0.759, 1.257
トポテカン	130	7.7	14.3	0.1+ - 180.0	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 5 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 非層別化ログランク検定

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

bulky disease の有無による層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-64 に示す。層別化ログランク検定における PFS の 2 群間の p 値は 0.913 であった。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 0.986 (95%CI ; 0.765, 1.271) であった。

表 2.7.6.2-64. PFS : Platinum refractory 被験者, bulky disease の有無による層別化
(すべての被験者集団)

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	131	3.8	9.3	0.1+ - 163.3+	0.913	0.986	0.765, 1.271
トポテカン	130	7.7	14.3	0.1+ - 180.0	---	---	---

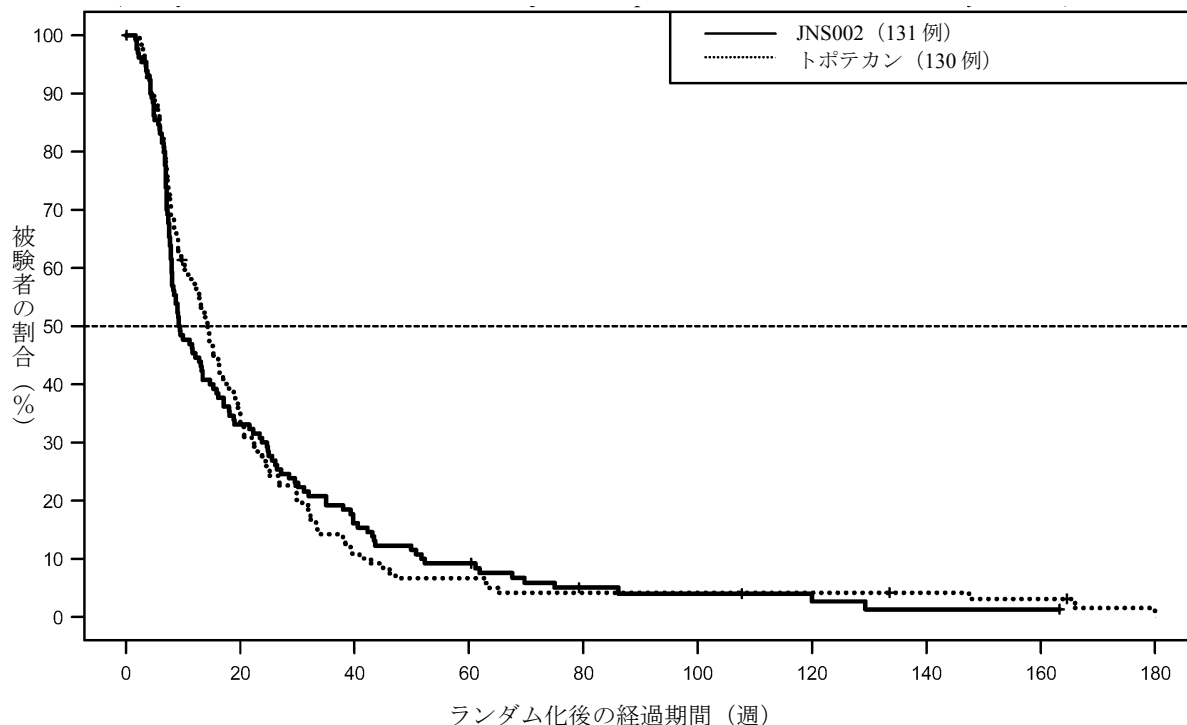
(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 6 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

Kaplan-Meier 法を用いて推定した Platinum refractory 被験者における JNS002 群及びトポテカン群の PFS を図 2.7.6.2-14 に示す。



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 3 より引用)

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

図 2.7.6.2-14. PFS : Platinum refractory 被験者 (すべての被験者集団)

c) すべての被験者集団を対象とした TTP

すべての被験者集団を対象とした JNS002 群及びトポテカン群の TTP を表 2.7.6.2-65 に示す。非層別化ログランク検定 (両側検定) を行った結果, JNS002 群とトポテカン群の間で TTP に有意な差はみられなかった ($p=0.661$)。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.051 (95% CI ; 0.841, 1.315) であった。また, TTP の中央値は JNS002 群では 18.9 週, トポテカン群では 19.1 週であった。

表 2.7.6.2-65. TTP (すべての被験者集団)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	240	34.6	18.9	0.1+ - 107.0	0.661	1.051	0.841, 1.315
トポテカン	241	36.5	19.1	0.1+ - 115.1+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 7 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 非層別化ログランク検定

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

白金製剤感受性及び bulky disease の有無を層別化因子とした層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-66 に示す。層別化ログランク検定における TTP の 2 群間の p 値は 0.701 であった。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.045 (95%CI ; 0.834, 1.309) であった。

表 2.7.6.2-66. TTP：白金製剤感受性及び bulky disease の有無による層別化
(すべての被験者集団)

群	N	観察打ち 切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	240	34.6	18.9	0.1+ - 107.0	0.701	1.045	0.834, 1.309
トポテカン	241	36.5	19.1	0.1+ - 115.1+	---	---	---

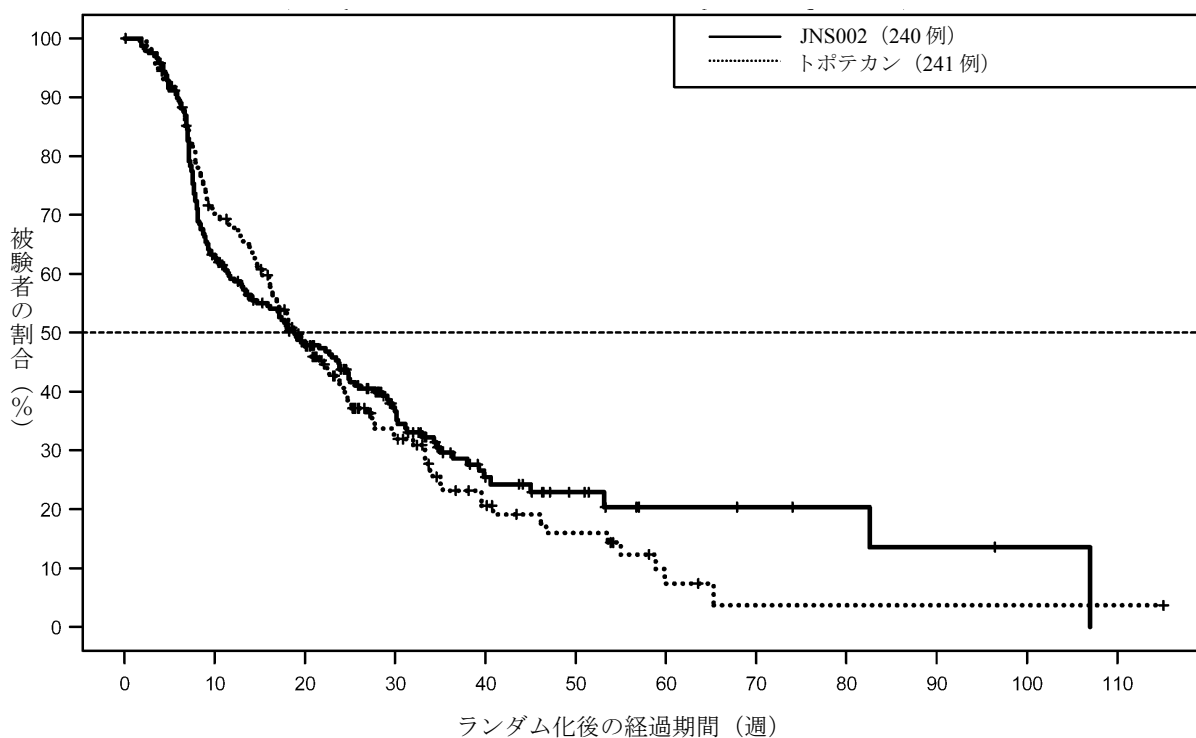
(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 8 より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

Kaplan-Meier 法を用いて推定した、すべての被験者集団における JNS002 群及びトポテカン群の TTP を図 2.7.6.2-15 に示す。



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 4 より引用)

注) 曲線はKaplan-Meier推定値を基にプロットした。F(t)=Prob{Time to Progression > t}.

図 2.7.6.2-15. TTP (すべての被験者集団)

d) 層別化されたすべての被験者集団を対象とした TTP

Platinum sensitive 被験者を対象とした非層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-67 に示す。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.219 (95%CI ; 0.848, 1.752) であり、トポテカン群と比べ、JNS002 群の TTP に優越が示唆された。非層別化ログランク検定における TTP の 2 群間の p 値は 0.284 であった。TTP の中央値は、JNS002 群では 30.0 週、トポテカン群では 27.4 週であった。

表 2.7.6.2-67. TTP : Platinum sensitive 被験者 (すべての被験者集団)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	109	45.9	30.0	3.7 - 107.0	0.284	1.219	0.848, 1.752
トポテカン	111	45.0	27.4	0.1+ - 63.6+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 9 より引用)

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

Platinum sensitive 被験者を対象とした、bulky disease の有無を層別化因子とした層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-68 に示す。層別化ログランク検定における TTP の 2 群間の p 値は 0.362 であった。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 1.184 (95%CI ; 0.824, 1.703) であった。

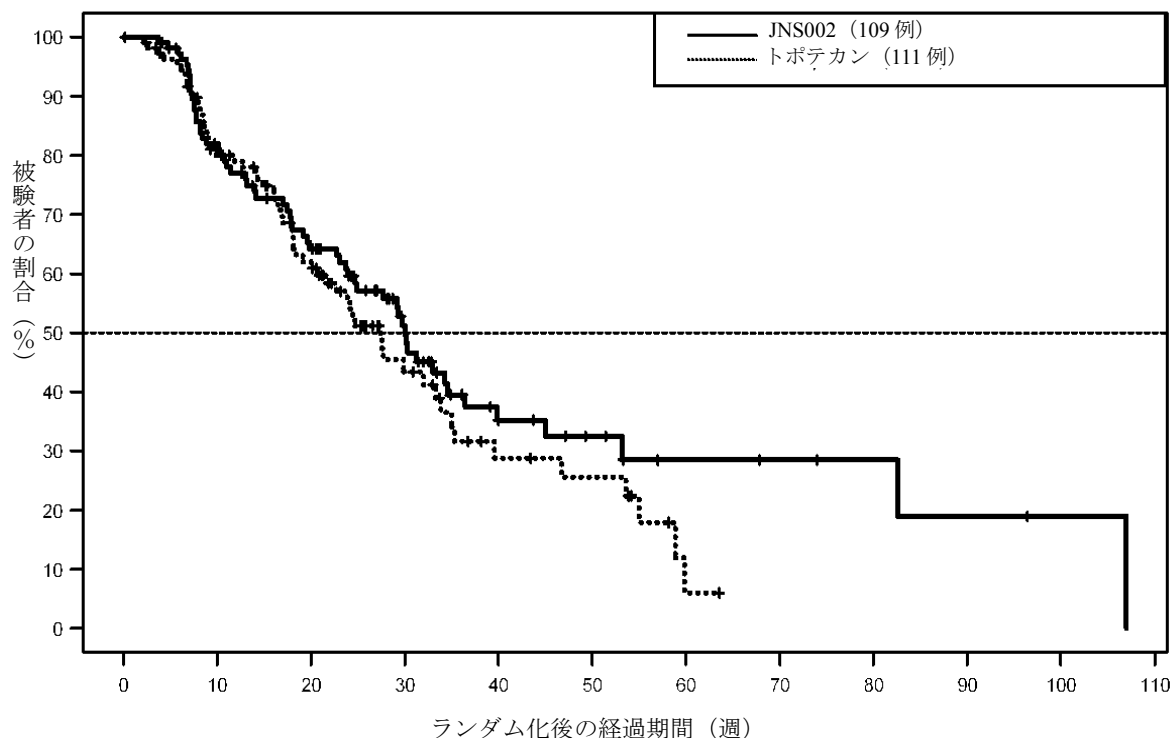
表 2.7.6.2-68. TTP : Platinum sensitive 被験者, bulky disease の有無による層別化 (すべての被験者集団)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	109	45.9	30.0	3.7 - 107.0	0.362	1.184	0.824, 1.703
トポテカン	111	45.0	27.4	0.1+ - 63.6+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 10 より引用)

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

Kaplan-Meier 法を用いて推定した Platinum sensitive 被験者における JNS002 群及びトポテカン群の TTP を表 2.7.6.2-16 に示す。



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 5 より引用)

注) 曲線はKaplan-Meier推定値を基にプロットした。F(t)=Prob{Time to Progression > t}.

図 2.7.6.2-16. TTP : Platinum sensitive 被験者 (すべての被験者集団)

Platinum refractory 被験者を対象とした非層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-69 に示す。JNS002 群とトポテカン群の間で TTP に有意な差は認められなかった ($p=0.788$)。PFS の中央値は、JNS002 群では 9.3 週、トポテカン群では 14.6 週であった。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 0.961 (95%CI ; 0.722, 1.280) であった。

表 2.7.6.2-69. TTP : Platinum refractory 被験者 (すべての被験者集団)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	131	25.2	9.3	0.1+ - 56.7+	0.788	0.961	0.722, 1.280
トポテカン	130	29.2	14.6	0.1+ - 115.1+	---	---	---

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 11 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 非層別化ログランク検定

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

Platinum refractory 被験者を対象とした bulky disease の有無を層別化因子とした層別化ログランク検定の結果を表 2.7.6.2-70 に示す。JNS002 群とトポテカン群の間で TTP に有意な差は認められなかった ($p=0.818$)。トポテカン群に対する JNS002 群の HR は 0.967 (95%CI ; 0.725, 1.288) であった。

表 2.7.6.2-70. TTP : Platinum refractory 被験者, bulky disease の有無による層別化 (すべての被験者集団)

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	p 値 ^b	HR ^c	HR の 95%CI
JNS002	131	25.2	9.3	0.1+ - 56.7+	0.818	0.967	0.725, 1.288
トポテカン	130	29.2	14.6	0.1+ - 115.1+	---	---	---

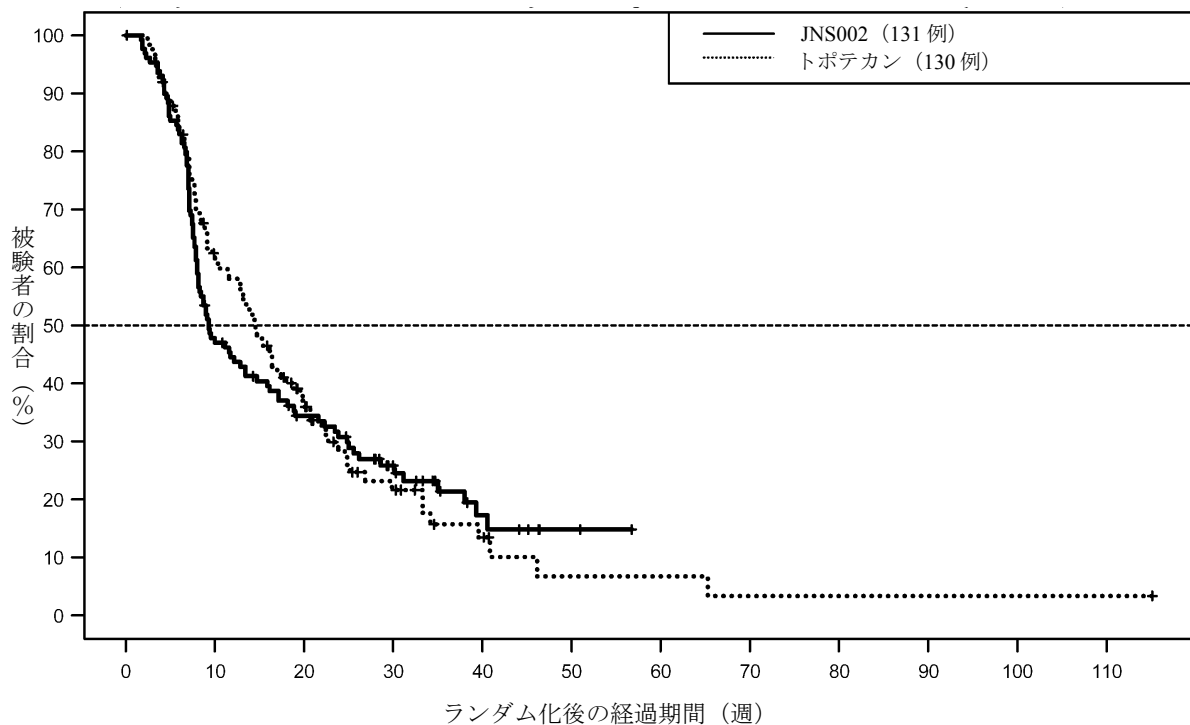
(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Table 12 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

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

Kaplan-Meier 法を用いて推定した、Platinum refractory 被験者における JNS002 群及びトポテカン群の TTP を図 2.7.6.2-17 に示す。



(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Figure 6 より引用)

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

図 2.7.6.2-17. TTP : Platinum refractory 被験者 (すべての被験者集団)

e) 結論

本補遺では、すべての被験者集団 481 例を対象に行った PFS 及び TTP の解析結果を示した。PFS 及び TTP では、治験薬投与開始ではなく、ランダム化が行われた日を起算日として解析を行った。

すべての被験者集団を対象に行った PFS 及び TTP の結果に、治療による顕著な差は認められなかった。また、Platinum sensitive 被験者を対象とした PFS 及び TTP では、トポテカン群と比べ JNS002 群に優越の傾向が認められた。これらの結果は、ITT 集団を対象とした sNDA (S-020) で示された結果と同様であった。

7) 付録

表 2.7.6.2-71. すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：JNS002 群

表 2.7.6.2-72. すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：トポテカン群

表 2.7.6.2-73. 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
JNS002 群

表 2.7.6.2-74. 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
トポテカン群

表 2.7.6.2-75. すべての重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：JNS002 群

表 2.7.6.2-76. すべての重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
トポテカン群

表 2.7.6.2-77. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
JNS002 群

表 2.7.6.2-78. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
トポテカン群

表 2.7.6.2-79. 最終投与後 30 日以内の死亡例（群別）

表 2.7.6.2-80. 因果関係を否定できない有害事象による中止例（群別）

7) a) 死亡例の叙述：JNS002 群

b) 重篤な有害事象（治験薬との因果関係あり，又は因果関係が不明・欠落している事象）の叙述：JNS002 群

c) 治験中止に至った有害事象（治験薬との因果関係あり，又は因果関係が不明・欠落している事象）の叙述：JNS002 群

8) 予定投与終了時における非劣性の検証（20■■年■■月■■日治験総括報告書）^{注)}

^{注)} 平成■■年■■月■■日付照会事項（■■■■-事前-001①及び②）回答，平成■■年■■月■■日付照会事項（■■■■-O-001④及び⑤）回答に基づき，申請後に追記した。

表 2.7.6.2-71. すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：JNS002 群

		重症度					
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
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%)
器官分類別，基本語別の被験者数							
全身	0	129 (54.0%)	131 (54.8%)	74 (31.0%)	6 (2.5%)	6 (2.5%)	197 (82.4%)
無力症	0	40 (16.7%)	39 (16.3%)	17 (7.1%)	0	0	96 (40.2%)
腹痛	0	24 (10.0%)	31 (13.0%)	24 (10.0%)	1 (0.4%)	0	80 (33.5%)
発熱	0	26 (10.9%)	23 (9.6%)	2 (0.8%)	0	0	51 (21.3%)
疼痛	0	22 (9.2%)	23 (9.6%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	50 (20.9%)
粘膜障害	0	12 (5.0%)	13 (5.4%)	9 (3.8%)	0	0	34 (14.2%)
背部痛	0	12 (5.0%)	12 (5.0%)	4 (1.7%)	0	0	28 (11.7%)
感染	0	10 (4.2%)	13 (5.4%)	5 (2.1%)	0	0	28 (11.7%)
頭痛	0	16 (6.7%)	7 (2.9%)	2 (0.8%)	0	0	25 (10.5%)
腹水	0	3 (1.3%)	9 (3.8%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)	0	21 (8.8%)
アレルギー反応	0	4 (1.7%)	9 (3.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	16 (6.7%)
悪寒	0	9 (3.8%)	6 (2.5%)	0	0	0	15 (6.3%)
胸痛	0	6 (2.5%)	6 (2.5%)	2 (0.8%)	0	0	14 (5.9%)
腹部腫脹	0	5 (2.1%)	7 (2.9%)	1 (0.4%)	0	0	13 (5.4%)
癌	0	0	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	6 (2.5%)	10 (4.2%)
事故による外傷	0	3 (1.3%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	7 (2.9%)
注射部位反応	0	4 (1.7%)	3 (1.3%)	0	0	0	7 (2.9%)
蜂巣炎	0	0	5 (2.1%)	0	0	0	5 (2.1%)
インフルエンザ症候群	0	3 (1.3%)	2 (0.8%)	0	0	0	5 (2.1%)
骨盤痛	0	5 (2.1%)	0	0	0	0	5 (2.1%)
嚢胞	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	0	4 (1.7%)
顔面浮腫	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	0	4 (1.7%)
敗血症	0	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	4 (1.7%)
倦怠感	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	3 (1.3%)
評価不能の反応	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	3 (1.3%)
胸骨下痛	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
悪寒および発熱	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
ヘルニア	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
低体温	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
注射部位疼痛	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
臨床検査異常	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
モニリア症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
頸部痛	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
腹膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
心血管系	0	39 (16.3%)	17 (7.1%)	6 (2.5%)	5 (2.1%)	7 (2.9%)	67 (28.0%)
血管拡張	0	14 (5.9%)	4 (1.7%)	0	0	0	18 (7.5%)
心血管障害	0	6 (2.5%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	11 (4.6%)
頻脈	0	9 (3.8%)	0	0	2 (0.8%)	0	11 (4.6%)
深部血栓性静脈炎	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	5 (2.1%)
低血圧	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	5 (2.1%)
蒼白	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	5 (2.1%)
心停止	0	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (1.7%)
狭心症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
出血	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
高血圧	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
動悸	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
静脈炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
ショック	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
血栓症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)
不整脈	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
徐脈	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
脳出血	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
心筋虚血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
末梢血管障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
体位性低血圧	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
失神	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)

	重症度						計
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死的	
心室性期外収縮	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
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%)
悪心	0	60 (25.1%)	37 (15.5%)	12 (5.0%)	1 (0.4%)	0	110 (46.0%)
口内炎	0	32 (13.4%)	47 (19.7%)	19 (7.9%)	1 (0.4%)	0	99 (41.4%)
嘔吐	0	32 (13.4%)	27 (11.3%)	17 (7.1%)	2 (0.8%)	0	78 (32.6%)
便秘	0	36 (15.1%)	30 (12.6%)	6 (2.5%)	0	0	72 (30.1%)
下痢	0	25 (10.5%)	19 (7.9%)	5 (2.1%)	1 (0.4%)	0	50 (20.9%)
食欲不振	0	23 (9.6%)	19 (7.9%)	6 (2.5%)	0	0	48 (20.1%)
消化不良	0	14 (5.9%)	13 (5.4%)	2 (0.8%)	0	0	29 (12.1%)
腸管閉塞	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	19 (7.9%)	4 (1.7%)	2 (0.8%)	27 (11.3%)
悪心および嘔吐	0	5 (2.1%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)	0	0	14 (5.9%)
口腔モニリア症	0	9 (3.8%)	5 (2.1%)	0	0	0	14 (5.9%)
食道炎	0	5 (2.1%)	4 (1.7%)	4 (1.7%)	0	0	13 (5.4%)
鼓腸	0	8 (3.3%)	2 (0.8%)	0	0	0	10 (4.2%)
嚥下障害	0	7 (2.9%)	2 (0.8%)	0	0	0	9 (3.8%)
口腔内潰瘍形成	0	4 (1.7%)	4 (1.7%)	0	0	0	8 (3.3%)
胃腸障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	6 (2.5%)
直腸出血	0	6 (2.5%)	0	0	0	0	6 (2.5%)
口内乾燥	0	5 (2.1%)	0	0	0	0	5 (2.1%)
直腸障害	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	5 (2.1%)
イレウス	0	0	0	4 (1.7%)	0	0	4 (1.7%)
歯肉炎	0	3 (1.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
おくび	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
胃炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
胃腸出血	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
舌炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
肝不全	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
歯肉出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
吐血	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
黄疸	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
肝機能検査値異常	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
メレナ	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
歯周膿瘍	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
直腸炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
唾液腺炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
しぶり	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
口渇	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
舌浮腫	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
歯の障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
内分泌系	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
クッシング症候群	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%)
貧血	0	38 (15.9%)	44 (18.4%)	13 (5.4%)	1 (0.4%)	0	96 (40.2%)
白血球減少症	0	26 (10.9%)	38 (15.9%)	21 (8.8%)	3 (1.3%)	0	88 (36.8%)
好中球減少症	0	29 (12.1%)	26 (10.9%)	19 (7.9%)	10 (4.2%)	0	84 (35.1%)
血小板減少症	0	20 (8.4%)	8 (3.3%)	3 (1.3%)	0	0	31 (13.0%)
斑状出血	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	5 (2.1%)
チアノーゼ	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
低色素性貧血	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
白血球増加症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
リンパ節症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
リンパ浮腫	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
紫斑	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
代謝・栄養障害	0	35 (14.6%)	35 (14.6%)	14 (5.9%)	4 (1.7%)	2 (0.8%)	75 (31.4%)
末梢性浮腫	0	12 (5.0%)	10 (4.2%)	5 (2.1%)	0	0	27 (11.3%)
脱水	0	2 (0.8%)	8 (3.3%)	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	13 (5.4%)
体重減少	0	5 (2.1%)	6 (2.5%)	0	0	0	11 (4.6%)
ビリルビン血症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.7%)	0	7 (2.9%)
低カリウム血症	0	5 (2.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	7 (2.9%)
高カルシウム血症	0	0	4 (1.7%)	2 (0.8%)	0	0	6 (2.5%)
浮腫	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	5 (2.1%)
悪液質	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	4 (1.7%)
高血糖	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	4 (1.7%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	4 (1.7%)

		重症度					
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死的	計
全身性浮腫	0	0	0	2 (0.8%)	0	0	2 (0.8%)
治癒異常	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
低カルシウム血症	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)
血清GOT増加	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
BUN増加	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
クレアチニン増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
高カリウム血症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
低クロール血症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
低蛋白血症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
血清GPT増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
体重増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
筋骨格系	0	8 (3.3%)	7 (2.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	17 (7.1%)
筋痛	0	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0	0	0	6 (2.5%)
関節痛	0	3 (1.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
病的骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	3 (1.3%)
骨障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)
骨痛	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
筋無力症	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
骨粗鬆症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
腱障害	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
神経系	0	55 (23.0%)	51 (21.3%)	8 (3.3%)	2 (0.8%)	0	96 (40.2%)
錯感覚	0	13 (5.4%)	11 (4.6%)	0	0	0	24 (10.0%)
うつ病	0	5 (2.1%)	15 (6.3%)	2 (0.8%)	0	0	22 (9.2%)
不眠症	0	13 (5.4%)	9 (3.8%)	0	0	0	22 (9.2%)
傾眠	0	5 (2.1%)	12 (5.0%)	0	0	0	17 (7.1%)
不安	0	5 (2.1%)	9 (3.8%)	1 (0.4%)	0	0	15 (6.3%)
浮動性めまい	0	5 (2.1%)	5 (2.1%)	0	0	0	10 (4.2%)
錯乱	0	1 (0.4%)	5 (2.1%)	1 (0.4%)	0	0	7 (2.9%)
ニューロパシー	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	6 (2.5%)
筋緊張亢進	0	3 (1.3%)	2 (0.8%)	0	0	0	5 (2.1%)
激越	0	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
神経痛	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
末梢神経炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
思考異常	0	3 (1.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
回転性めまい	0	3 (1.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
異常歩行	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
失調	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)
昏睡	0	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)
顔面麻痺	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
神経過敏	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)
睡眠障害	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
振戦	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
健忘	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
情動不安定	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
片麻痺	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
運動過多	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
運動低下	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
神経炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
呼吸器系	0	55 (23.0%)	36 (15.1%)	14 (5.9%)	5 (2.1%)	4 (1.7%)	93 (38.9%)
咽頭炎	0	22 (9.2%)	16 (6.7%)	0	0	0	38 (15.9%)
呼吸困難	0	16 (6.7%)	10 (4.2%)	8 (3.3%)	2 (0.8%)	0	36 (15.1%)
咳嗽増加	0	15 (6.3%)	8 (3.3%)	0	0	0	23 (9.6%)
肺炎	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	10 (4.2%)
鼻炎	0	6 (2.5%)	2 (0.8%)	0	0	0	8 (3.3%)
胸水	0	2 (0.8%)	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	7 (2.9%)
副鼻腔炎	0	3 (1.3%)	2 (0.8%)	0	0	0	5 (2.1%)
無呼吸	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	4 (1.7%)
鼻出血	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.7%)
肺障害	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	4 (1.7%)
呼吸障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)
気管支炎	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
喉頭炎	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
音声変調	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)

重症度							
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性的	計
しゃっくり	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
過換気	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
低酸素症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
気胸	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
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%)
手足症候群	0	25 (10.5%)	39 (16.3%)	55 (23.0%)	2 (0.8%)	0	121 (50.6%)
発疹	1 (0.4%)	32 (13.4%)	25 (10.5%)	10 (4.2%)	0	0	68 (28.5%)
脱毛症	0	32 (13.4%)	11 (4.6%)	3 (1.3%)	0	0	46 (19.2%)
皮膚乾燥	0	13 (5.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	15 (6.3%)
皮膚障害	0	9 (3.8%)	4 (1.7%)	0	0	0	13 (5.4%)
小水疱水疱性皮疹	0	4 (1.7%)	7 (2.9%)	2 (0.8%)	0	0	13 (5.4%)
皮膚変色	0	8 (3.3%)	4 (1.7%)	0	0	0	12 (5.0%)
剥脱性皮膚炎	0	4 (1.7%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	8 (3.3%)
そう痒症	0	7 (2.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	8 (3.3%)
単純ヘルペス	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	5 (2.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	5 (2.1%)
発汗	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	5 (2.1%)
真菌性皮膚炎	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	4 (1.7%)
せつ腫症	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	4 (1.7%)
ざ瘡	0	3 (1.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
帯状疱疹	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	3 (1.3%)
爪の障害	0	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
接触性皮膚炎	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
湿疹	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
皮膚壊死	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
皮膚潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
苔癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
点状出血性皮疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
紫斑性皮疹	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
蕁麻疹	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
特殊感覚	0	20 (8.4%)	6 (2.5%)	3 (1.3%)	0	0	29 (12.1%)
結膜炎	0	5 (2.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	6 (2.5%)
眼乾燥	0	3 (1.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
耳痛	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
味覚倒錯	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
弱視	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
味覚消失	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
眼瞼炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
ろう	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
複視	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
眼出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
眼痛	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
角膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
流涙障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
外耳炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
嗅覚錯誤	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
網膜障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
耳鳴	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
尿生殖器系	0	36 (15.1%)	30 (12.6%)	5 (2.1%)	1 (0.4%)	0	62 (25.9%)
尿路感染	0	6 (2.5%)	17 (7.1%)	0	0	0	23 (9.6%)
排尿困難	0	8 (3.3%)	3 (1.3%)	0	0	0	11 (4.6%)
白帯下	0	5 (2.1%)	3 (1.3%)	0	0	0	8 (3.3%)
膣モニリア症	0	4 (1.7%)	3 (1.3%)	0	0	0	7 (2.9%)
膣出血	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	6 (2.5%)
頻尿	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	5 (2.1%)
膀胱炎	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	3 (1.3%)
血尿	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	3 (1.3%)
尿失禁	0	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
尿意切迫	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	3 (1.3%)
外陰腔障害	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	3 (1.3%)
性交困難	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
水腎症	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
不正子宮出血	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
乏尿	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
乳癌	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)

		重症度					計
		特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性的
腎不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
腎機能異常	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
月経過多	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
夜間頻尿	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
尿路障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
排尿障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
膣炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
外陰部膣炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 4.1 Table12.1.5-2 より引用)

注 1) 各レベル（器官分類及び 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。

注 2) 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 2.7.6.2-72. すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：トボテカン群

		重症度						
		特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性的	計
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%)
器官分類別，基本語別の被験者数								
全身		1 (0.4%)	130 (55.3%)	137 (58.3%)	58 (24.7%)	20 (8.5%)	10 (4.3%)	208 (88.5%)
無力症	0	45 (19.1%)	57 (24.3%)	19 (8.1%)	0	0	121 (51.5%)	
腹痛	0	33 (14.0%)	33 (14.0%)	19 (8.1%)	4 (1.7%)	0	89 (37.9%)	
発熱	0	25 (10.6%)	33 (14.0%)	8 (3.4%)	5 (2.1%)	1 (0.4%)	72 (30.6%)	
疼痛	0	15 (6.4%)	21 (8.9%)	4 (1.7%)	0	0	40 (17.0%)	
頭痛	0	26 (11.1%)	9 (3.8%)	0	0	0	35 (14.9%)	
背部痛	0	10 (4.3%)	12 (5.1%)	2 (0.9%)	0	0	24 (10.2%)	
感染	1 (0.4%)	3 (1.3%)	9 (3.8%)	2 (0.9%)	0	0	15 (6.4%)	
敗血症	0	0	3 (1.3%)	3 (1.3%)	6 (2.6%)	3 (1.3%)	15 (6.4%)	
胸痛	0	7 (3.0%)	7 (3.0%)	0	0	0	14 (6.0%)	
倦怠感	0	6 (2.6%)	5 (2.1%)	2 (0.9%)	0	0	13 (5.5%)	
腹水	0	2 (0.9%)	3 (1.3%)	5 (2.1%)	2 (0.9%)	0	12 (5.1%)	
腹部腫脹	0	5 (2.1%)	5 (2.1%)	0	1 (0.4%)	0	11 (4.7%)	
悪寒	0	6 (2.6%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	10 (4.3%)	
注射部位反応	0	5 (2.1%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	10 (4.3%)	
癌	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	6 (2.6%)	8 (3.4%)	
粘膜障害	0	5 (2.1%)	3 (1.3%)	0	0	0	8 (3.4%)	
注射部位炎症	0	5 (2.1%)	2 (0.9%)	0	0	0	7 (3.0%)	
アレルギー反応	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	6 (2.6%)	
蜂巣炎	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	5 (2.1%)	
注射部位疼痛	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	5 (2.1%)	
顔面浮腫	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	4 (1.7%)	
インフルエンザ症候群	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	4 (1.7%)	
事故による外傷	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)	
骨盤痛	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)	
ヘルニア	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	
新生物	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)	
腹膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	
アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	
注射部位浮腫	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	
注射部位出血	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	
臨床検査異常	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	
頸部痛	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	
過量投与	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	
評価不能の反応	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	
心血管系		0	34 (14.5%)	23 (9.8%)	7 (3.0%)	5 (2.1%)	10 (4.3%)	66 (28.1%)
血管拡張	0	13 (5.5%)	2 (0.9%)	0	0	0	15 (6.4%)	
失神	0	2 (0.9%)	4 (1.7%)	0	0	0	6 (2.6%)	
心血管障害	0	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	0	0	5 (2.1%)	
心停止	0	0	0	0	0	5 (2.1%)	5 (2.1%)	
蒼白	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	5 (2.1%)	
動悸	0	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	0	0	5 (2.1%)	
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	5 (2.1%)	
頻脈	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	5 (2.1%)	
深部血栓性静脈炎	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	4 (1.7%)	
低血圧	0	4 (1.7%)	0	0	0	0	4 (1.7%)	
心不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	3 (1.3%)	
高血圧	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)	
血管障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)	
不整脈	0	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)	
心嚢液貯留	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)	
静脈炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)	
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)	
狭心症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	
心房細動	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	
心房粗動	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	
うっ血性心不全	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	
出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	

重症度							
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性的	計
片頭痛	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
心筋虚血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
心膜炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
末梢血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体位性低血圧	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
上室性頻脈	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血管形成異常	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
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%)
悪心	0	72 (30.6%)	57 (24.3%)	16 (6.8%)	3 (1.3%)	0	148 (63.0%)
便秘	0	49 (20.9%)	45 (19.1%)	11 (4.7%)	2 (0.9%)	0	107 (45.5%)
嘔吐	0	43 (18.3%)	37 (15.7%)	18 (7.7%)	5 (2.1%)	0	103 (43.8%)
下痢	0	37 (15.7%)	35 (14.9%)	9 (3.8%)	1 (0.4%)	0	82 (34.9%)
食欲不振	0	30 (12.8%)	18 (7.7%)	3 (1.3%)	0	0	51 (21.7%)
口内炎	0	20 (8.5%)	15 (6.4%)	1 (0.4%)	0	0	36 (15.3%)
消化不良	0	26 (11.1%)	7 (3.0%)	0	0	0	33 (14.0%)
腸管閉塞	1 (0.4%)	0	3 (1.3%)	14 (6.0%)	7 (3.0%)	1 (0.4%)	26 (11.1%)
悪心および嘔吐	0	6 (2.6%)	6 (2.6%)	6 (2.6%)	0	0	18 (7.7%)
鼓腸	0	9 (3.8%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	13 (5.5%)
食道炎	0	5 (2.1%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	9 (3.8%)
口腔モニリア症	0	3 (1.3%)	5 (2.1%)	1 (0.4%)	0	0	9 (3.8%)
口腔内潰瘍形成	0	5 (2.1%)	3 (1.3%)	0	0	0	8 (3.4%)
直腸障害	0	6 (2.6%)	1 (0.4%)	0	0	0	7 (3.0%)
口内乾燥	0	4 (1.7%)	2 (0.9%)	0	0	0	6 (2.6%)
胃腸障害	0	2 (0.9%)	3 (1.3%)	0	0	0	5 (2.1%)
メレナ	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	5 (2.1%)
嚥下障害	0	3 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	4 (1.7%)
直腸出血	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	4 (1.7%)
吐血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.3%)
イレウス	0	0	0	3 (1.3%)	0	0	3 (1.3%)
肝機能検査値異常	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
胃腸炎	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
胃腸出血	0	0	0	0	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
歯肉炎	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
舌炎	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
歯周膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
しぶり	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
胆石症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
おくび	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
宿便	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
胃炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
歯肉出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
肝腫大	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
唾液分泌亢進	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
腸管穿孔	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口渇	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
歯の障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
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%)
好中球減少症	0	3 (1.3%)	9 (3.8%)	33 (14.0%)	146 (62.1%)	2 (0.9%)	193 (82.1%)
貧血	0	13 (5.5%)	95 (40.4%)	59 (25.1%)	10 (4.3%)	0	177 (75.3%)
血小板減少症	0	32 (13.6%)	41 (17.4%)	40 (17.0%)	40 (17.0%)	0	153 (65.1%)
白血球減少症	1 (0.4%)	6 (2.6%)	25 (10.6%)	83 (35.3%)	36 (15.3%)	0	151 (64.3%)
斑状出血	0	7 (3.0%)	1 (0.4%)	0	0	0	8 (3.4%)
低色素性貧血	0	0	5 (2.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	7 (3.0%)
血小板血症	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	4 (1.7%)
汎血球減少症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.3%)
チアノーゼ	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
白血球増加症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
点状出血	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
リンパ節症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
リンパ球増加症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)

		重症度					計
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
代謝・栄養障害	0	44 (18.7%)	32 (13.6%)	23 (9.8%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	80 (34.0%)
末梢性浮腫	0	17 (7.2%)	18 (7.7%)	6 (2.6%)	0	0	41 (17.4%)
低カリウム血症	0	6 (2.6%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	0	0	12 (5.1%)
浮腫	0	6 (2.6%)	3 (1.3%)	0	0	0	9 (3.8%)
悪液質	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	8 (3.4%)
脱水	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	8 (3.4%)
低マグネシウム血症	0	2 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0	0	8 (3.4%)
低カルシウム血症	0	2 (0.9%)	4 (1.7%)	0	0	0	6 (2.6%)
低ナトリウム血症	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	6 (2.6%)
体重減少	0	6 (2.6%)	0	0	0	0	6 (2.6%)
アルカリホスファターゼ							
増加	0	3 (1.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
高血糖	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	0	3 (1.3%)
全身性浮腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
ビリルビン血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
BUN増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
クレアチニン増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
血液量減少症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
呼吸性アシドーシス	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
筋骨格系	0	10 (4.3%)	8 (3.4%)	0	0	0	18 (7.7%)
筋痛	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	5 (2.1%)
筋無力症	0	1 (0.4%)	4 (1.7%)	0	0	0	5 (2.1%)
関節痛	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	4 (1.7%)
関節炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
関節症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
骨痛	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
関節障害	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
腱鞘炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
神経系	1 (0.4%)	65 (27.7%)	42 (17.9%)	11 (4.7%)	3 (1.3%)	0	107 (45.5%)
浮動性めまい	0	20 (8.5%)	4 (1.7%)	0	0	0	24 (10.2%)
傾眠	0	6 (2.6%)	12 (5.1%)	4 (1.7%)	0	0	22 (9.4%)
錯感覚	0	16 (6.8%)	5 (2.1%)	0	0	0	21 (8.9%)
不眠症	1 (0.4%)	11 (4.7%)	7 (3.0%)	0	0	0	19 (8.1%)
うつ病	0	4 (1.7%)	8 (3.4%)	2 (0.9%)	0	0	14 (6.0%)
不安	0	7 (3.0%)	4 (1.7%)	0	0	0	11 (4.7%)
ニューロパシー	0	4 (1.7%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	7 (3.0%)
錯乱	0	3 (1.3%)	0	3 (1.3%)	0	0	6 (2.6%)
筋緊張亢進	0	4 (1.7%)	2 (0.9%)	0	0	0	6 (2.6%)
神経過敏	0	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	0	0	5 (2.1%)
健忘	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	0	4 (1.7%)
激越	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
思考異常	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.3%)
振戦	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
回転性めまい	0	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
情動不安定	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
運動過多	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
末梢神経炎	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
失調	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
痙攣	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
昏迷	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
呼吸器系	0	80 (34.0%)	42 (17.9%)	12 (5.1%)	5 (2.1%)	2 (0.9%)	111 (47.2%)
呼吸困難	0	28 (11.9%)	17 (7.2%)	7 (3.0%)	3 (1.3%)	0	55 (23.4%)
咽頭炎	0	29 (12.3%)	12 (5.1%)	1 (0.4%)	0	0	42 (17.9%)
咳嗽増加	0	19 (8.1%)	8 (3.4%)	0	0	0	27 (11.5%)
鼻出血	0	11 (4.7%)	3 (1.3%)	0	0	0	14 (6.0%)
鼻炎	0	10 (4.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	11 (4.7%)
肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	7 (3.0%)
副鼻腔炎	0	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0	0	0	6 (2.6%)
胸水	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	5 (2.1%)
気管支炎	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	0	4 (1.7%)
喘息	0	0	3 (1.3%)	0	0	0	3 (1.3%)
肺障害	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)

重症度							
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
喀血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
呼吸障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
無気肺	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
低酸素症	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
気胸	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
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%)
脱毛症	1 (0.4%)	37 (15.7%)	70 (29.8%)	15 (6.4%)	0	0	123 (52.3%)
発疹	0	14 (6.0%)	14 (6.0%)	1 (0.4%)	0	0	29 (12.3%)
そう痒症	0	8 (3.4%)	5 (2.1%)	0	0	0	13 (5.5%)
単純ヘルペス	0	5 (2.1%)	3 (1.3%)	0	0	0	8 (3.4%)
带状疱疹	0	3 (1.3%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	6 (2.6%)
発汗	0	3 (1.3%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	6 (2.6%)
皮膚障害	0	2 (0.9%)	3 (1.3%)	0	0	0	5 (2.1%)
蕁麻疹	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.7%)
皮膚乾燥	0	3 (1.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
手足症候群	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
爪の障害	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
紫斑性皮疹	0	0	2 (0.9%)	0	0	0	2 (0.9%)
皮膚変色	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
ざ瘡	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
接触性皮膚炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
多形紅斑	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
小水疱水疱性皮疹	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
特殊感覚	0	22 (9.4%)	5 (2.1%)	0	0	0	27 (11.5%)
味覚倒錯	0	5 (2.1%)	0	0	0	0	5 (2.1%)
眼の障害	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.7%)
結膜炎	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.3%)
視覚異常	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
白内障	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
耳の障害	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
耳痛	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
耳鳴	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
弱視	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
ろう	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
眼球突出症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
眼出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
眼痛	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
中耳炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
尿生殖器系	1 (0.4%)	34 (14.5%)	20 (8.5%)	6 (2.6%)	2 (0.9%)	0	53 (22.6%)
尿路感染	0	7 (3.0%)	10 (4.3%)	3 (1.3%)	0	0	20 (8.5%)
膣炎	0	7 (3.0%)	2 (0.9%)	0	0	0	9 (3.8%)
排尿困難	0	7 (3.0%)	1 (0.4%)	0	0	0	8 (3.4%)
膣出血	0	3 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0	0	4 (1.7%)
血尿	0	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
尿失禁	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
膣モニリア症	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
アルブミン尿	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
膀胱炎	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
腎機能異常	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
白帯下	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
夜間頻尿	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
乳癌	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
乳房痛	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
水腎症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
腎不全	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
月経過多	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
乏尿	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
腎盂腎炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
膿尿	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)

重症度							
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
尿閉	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
排尿障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
尿異常	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
外陰腔障害	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 4.2 Table12.1.5-3 より引用)

注 1) 各レベル（器官分類及び 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。

注 2) 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 2.7.6.2-73. 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
JNS002 群

		重症度					
		特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性
							計
被験者数							239
有害事象が認められた被験者数		1 (0.4%)	198 (82.8%)	187 (78.2%)	131 (54.8%)	19 (7.9%)	2 (0.8%)
222 (92.9%)							
器官分類別，基本語別の被験者数							
全身		0	83 (34.7%)	75 (31.4%)	27 (11.3%)	1 (0.4%)	0
無力症		0	36 (15.1%)	30 (12.6%)	12 (5.0%)	0	0
粘膜障害		0	12 (5.0%)	12 (5.0%)	9 (3.8%)	0	0
発熱		0	19 (7.9%)	9 (3.8%)	0	0	0
疼痛		0	11 (4.6%)	9 (3.8%)	1 (0.4%)	0	0
腹痛		0	9 (3.8%)	10 (4.2%)	1 (0.4%)	0	0
アレルギー反応		0	3 (1.3%)	7 (2.9%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
悪寒		0	5 (2.1%)	4 (1.7%)	0	0	0
頭痛		0	6 (2.5%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
背部痛		0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	2 (0.8%)	0	0
胸痛		0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0
感染		0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0
腹部腫脹		0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
蜂巣炎		0	0	2 (0.8%)	0	0	0
顔面浮腫		0	0	2 (0.8%)	0	0	0
インフルエンザ症候群		0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
倦怠感		0	0	2 (0.8%)	0	0	0
腹水		0	0	1 (0.4%)	0	0	0
胸骨下痛		0	1 (0.4%)	0	0	0	0
嚢胞		0	1 (0.4%)	0	0	0	0
注射部位疼痛		0	1 (0.4%)	0	0	0	0
臨床検査異常		0	0	1 (0.4%)	0	0	0
頸部痛		0	1 (0.4%)	0	0	0	0
骨盤痛		0	1 (0.4%)	0	0	0	0
心血管系		0	25 (10.5%)	12 (5.0%)	0	0	1 (0.4%)
血管拡張		0	13 (5.4%)	4 (1.7%)	0	0	0
心血管障害		0	6 (2.5%)	3 (1.3%)	0	0	0
頻脈		0	4 (1.7%)	0	0	0	0
蒼白		0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0
狭心症		0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心停止		0	0	0	0	0	1 (0.4%)
出血		0	0	1 (0.4%)	0	0	0
低血圧		0	0	1 (0.4%)	0	0	0
動悸		0	1 (0.4%)	0	0	0	0
静脈炎		0	0	1 (0.4%)	0	0	0
体位性低血圧		0	1 (0.4%)	0	0	0	0
心室性期外収縮		0	1 (0.4%)	0	0	0	0
消化器系		0	118 (49.4%)	101 (42.3%)	34 (14.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
口内炎		0	31 (13.0%)	46 (19.2%)	19 (7.9%)	1 (0.4%)	0
悪心		0	56 (23.4%)	27 (11.3%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0
嘔吐		0	28 (11.7%)	22 (9.2%)	7 (2.9%)	1 (0.4%)	0
便秘		0	16 (6.7%)	17 (7.1%)	0	0	0
食欲不振		0	17 (7.1%)	11 (4.6%)	1 (0.4%)	0	0
下痢		0	16 (6.7%)	8 (3.3%)	4 (1.7%)	0	0
消化不良		0	8 (3.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
食道炎		0	4 (1.7%)	4 (1.7%)	3 (1.3%)	0	0
口腔モニリア症		0	6 (2.5%)	5 (2.1%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成		0	4 (1.7%)	4 (1.7%)	0	0	0
悪心および嘔吐		0	2 (0.8%)	6 (2.5%)	0	0	0
口内乾燥		0	4 (1.7%)	0	0	0	0
嚥下障害		0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	0
鼓腸		0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0
歯肉炎		0	3 (1.3%)	0	0	0	0
胃腸障害		0	0	2 (0.8%)	0	0	0
舌炎		0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
おくび		0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胃炎		0	1 (0.4%)	0	0	0	0

重症度							
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性的	計
胃腸出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
歯肉出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
肝不全	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肝機能検査値異常	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
メレナ	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
直腸炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
直腸障害	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
直腸出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
口渇	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
血液およびリンパ系	0	82 (34.3%)	84 (35.1%)	44 (18.4%)	13 (5.4%)	0	133 (55.6%)
白血球減少症	0	27 (11.3%)	36 (15.1%)	21 (8.8%)	3 (1.3%)	0	87 (36.4%)
貧血	0	34 (14.2%)	40 (16.7%)	11 (4.6%)	1 (0.4%)	0	86 (36.0%)
好中球減少症	0	30 (12.6%)	25 (10.5%)	19 (7.9%)	10 (4.2%)	0	84 (35.1%)
血小板減少症	0	20 (8.4%)	8 (3.3%)	3 (1.3%)	0	0	31 (13.0%)
斑状出血	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
低色素性貧血	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
白血球増加症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
紫斑	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
代謝・栄養障害	0	23 (9.6%)	13 (5.4%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	38 (15.9%)
末梢性浮腫	0	7 (2.9%)	3 (1.3%)	2 (0.8%)	0	0	12 (5.0%)
体重減少	0	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0	0	0	6 (2.5%)
脱水	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0	0	4 (1.7%)
悪液質	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	3 (1.3%)
低カリウム血症	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
ビリルビン血症	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
低カルシウム血症	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
BUN増加	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
クレアチニン増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
低クロール血症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
血清GOT増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
体重増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
筋骨格系	0	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0	0	0	6 (2.5%)
筋痛	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.7%)
筋無力症	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
神経系	0	27 (11.3%)	29 (12.1%)	3 (1.3%)	0	0	54 (22.6%)
錯感覚	0	11 (4.6%)	9 (3.8%)	0	0	0	20 (8.4%)
傾眠	0	4 (1.7%)	12 (5.0%)	0	0	0	16 (6.7%)
不眠症	0	5 (2.1%)	2 (0.8%)	0	0	0	7 (2.9%)
うつ病	0	0	5 (2.1%)	0	0	0	5 (2.1%)
筋緊張亢進	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.7%)
ニューロパシー	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	4 (1.7%)
錯乱	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
浮動性めまい	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	3 (1.3%)
思考異常	0	3 (1.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
異常歩行	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
不安	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
失調	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)
末梢神経炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
健忘	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
情動不安定	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
神経過敏	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
神経痛	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
呼吸器系	0	17 (7.1%)	18 (7.5%)	4 (1.7%)	2 (0.8%)	0	36 (15.1%)
咽頭炎	0	10 (4.2%)	9 (3.8%)	0	0	0	19 (7.9%)
呼吸困難	0	5 (2.1%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	11 (4.6%)
咳嗽増加	0	0	4 (1.7%)	0	0	0	4 (1.7%)
鼻出血	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
喉頭炎	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
肺炎	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
副鼻腔炎	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
気管支炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)

重症度							
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
気胸	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
呼吸障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
鼻炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
皮膚および皮膚付属器	1 (0.4%)	97 (40.6%)	72 (30.1%)	69 (28.9%)	2 (0.8%)	0	161 (67.4%)
手足症候群	0	27 (11.3%)	37 (15.5%)	55 (23.0%)	2 (0.8%)	0	121 (50.6%)
発疹	1 (0.4%)	32 (13.4%)	19 (7.9%)	10 (4.2%)	0	0	62 (25.9%)
脱毛症	0	31 (13.0%)	11 (4.6%)	3 (1.3%)	0	0	45 (18.8%)
皮膚乾燥	0	10 (4.2%)	2 (0.8%)	0	0	0	12 (5.0%)
小水疱水疱性皮疹	0	3 (1.3%)	7 (2.9%)	2 (0.8%)	0	0	12 (5.0%)
皮膚変色	0	7 (2.9%)	3 (1.3%)	0	0	0	10 (4.2%)
剥脱性皮膚炎	0	4 (1.7%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	8 (3.3%)
皮膚障害	0	6 (2.5%)	2 (0.8%)	0	0	0	8 (3.3%)
そう痒症	0	5 (2.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	6 (2.5%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	5 (2.1%)
単純ヘルペス	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
発汗	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
ざ瘡	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
湿疹	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
真菌性皮膚炎	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
せつ腫症	0	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
帯状疱疹	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
爪の障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)
皮膚潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
接触性皮膚炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
苔癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
点状出血性皮疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
皮膚壊死	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
蕁麻疹	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
特殊感覚	0	12 (5.0%)	5 (2.1%)	0	0	0	17 (7.1%)
結膜炎	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	5 (2.1%)
味覚倒錯	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
弱視	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
味覚消失	0	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)
眼乾燥	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
耳痛	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
眼痛	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
流涙障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
外耳炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
嗅覚錯誤	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
尿生殖器系	0	8 (3.3%)	7 (2.9%)	0	0	0	15 (6.3%)
排尿困難	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	4 (1.7%)
尿路感染	0	0	3 (1.3%)	0	0	0	3 (1.3%)
外陰腔障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)
膀胱炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
性交困難	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
血尿	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
不正子宮出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
乏尿	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
頻尿	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
尿失禁	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
腔出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
腔モニリア症	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
腔炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment4.1.1 Table12.1.5-4 より引用)

注 1) 各レベル (器官分類及び 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。

注 2) 本表には治験薬との因果関係が「関連あり」、「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

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 2.7.6.2-74. 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
トポテカン群

	特記なし	重症度				致死性	計
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)		
被験者数							235
有害事象が認められた被験者数	4 (1.7%)	183 (77.9%)	206 (87.7%)	175 (74.5%)	158 (67.2%)	6 (2.6%)	232 (98.7%)
器官分類別，基本語別の被験者数							
全身	1 (0.4%)	80 (34.0%)	92 (39.1%)	30 (12.8%)	13 (5.5%)	4 (1.7%)	155 (66.0%)
無力症	0	39 (16.6%)	50 (21.3%)	15 (6.4%)	0	0	104 (44.3%)
発熱	0	16 (6.8%)	22 (9.4%)	5 (2.1%)	5 (2.1%)	1 (0.4%)	49 (20.9%)
腹痛	0	12 (5.1%)	14 (6.0%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	30 (12.8%)
頭痛	0	10 (4.3%)	3 (1.3%)	0	0	0	13 (5.5%)
疼痛	0	5 (2.1%)	7 (3.0%)	0	0	0	12 (5.1%)
敗血症	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	5 (2.1%)	3 (1.3%)	12 (5.1%)
倦怠感	0	5 (2.1%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	8 (3.4%)
粘膜障害	0	5 (2.1%)	3 (1.3%)	0	0	0	8 (3.4%)
悪寒	0	5 (2.1%)	2 (0.9%)	0	0	0	7 (3.0%)
感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	7 (3.0%)
胸痛	0	2 (0.9%)	3 (1.3%)	0	0	0	5 (2.1%)
注射部位反応	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	5 (2.1%)
アレルギー反応	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	4 (1.7%)
背部痛	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.7%)
蜂巣炎	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.3%)
顔面浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
注射部位炎症	0	3 (1.3%)	0	0	0	0	3 (1.3%)
腹部腫脹	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
注射部位疼痛	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
腹水	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
インフルエンザ症候群	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
注射部位出血	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
臨床検査異常	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
骨盤痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
腹膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
心血管系	0	16 (6.8%)	8 (3.4%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	28 (11.9%)
血管拡張	0	7 (3.0%)	1 (0.4%)	0	0	0	8 (3.4%)
心血管障害	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
低血圧	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
蒼白	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
動悸	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
静脈炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
頻脈	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
血管障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
狭心症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
心房粗動	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
深部血栓性静脈炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
心不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
片頭痛	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
心嚢液貯留	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
体位性低血圧	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
失神	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血管形成異常	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
消化器系	1 (0.4%)	131 (55.7%)	106 (45.1%)	32 (13.6%)	3 (1.3%)	0	182 (77.4%)
悪心	0	66 (28.1%)	51 (21.7%)	11 (4.7%)	1 (0.4%)	0	129 (54.9%)
嘔吐	0	37 (15.7%)	32 (13.6%)	11 (4.7%)	2 (0.9%)	0	82 (34.9%)
便秘	0	35 (14.9%)	21 (8.9%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	59 (25.1%)
下痢	0	22 (9.4%)	23 (9.8%)	5 (2.1%)	0	0	50 (21.3%)
口内炎	0	19 (8.1%)	15 (6.4%)	1 (0.4%)	0	0	35 (14.9%)
食欲不振	0	20 (8.5%)	12 (5.1%)	1 (0.4%)	0	0	33 (14.0%)

		重症度					計
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
消化不良	0	14 (6.0%)	2 (0.9%)	0	0	0	16 (6.8%)
悪心および嘔吐	0	6 (2.6%)	5 (2.1%)	4 (1.7%)	0	0	15 (6.4%)
食道炎	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	7 (3.0%)
口腔内潰瘍形成	0	5 (2.1%)	2 (0.9%)	0	0	0	7 (3.0%)
鼓腸	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.7%)
口腔モニリア症	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	4 (1.7%)
肝機能検査値異常	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
口内乾燥	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
胃腸障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
舌炎	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
腸管閉塞	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
嚥下障害	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
胃炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
歯肉炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
吐血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
唾液分泌亢進	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
メレナ	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
歯周膿瘍	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
しぶり	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
血液およびリンパ系	1 (0.4%)	48 (20.4%)	120 (51.1%)	151 (64.3%)	151 (64.3%)	2 (0.9%)	213 (90.6%)
好中球減少症	0	2 (0.9%)	9 (3.8%)	33 (14.0%)	145 (61.7%)	2 (0.9%)	191 (81.3%)
貧血	0	12 (5.1%)	91 (38.7%)	58 (24.7%)	8 (3.4%)	0	169 (71.9%)
血小板減少症	0	31 (13.2%)	41 (17.4%)	40 (17.0%)	40 (17.0%)	0	152 (64.7%)
白血球減少症	1 (0.4%)	6 (2.6%)	25 (10.6%)	82 (34.9%)	35 (14.9%)	0	149 (63.4%)
低色素性貧血	0	0	5 (2.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	7 (3.0%)
斑状出血	0	5 (2.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	6 (2.6%)
血小板血症	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	4 (1.7%)
汎血球減少症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	3 (1.3%)
白血球増加症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
チアノーゼ	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
点状出血	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
代謝・栄養障害	0	21 (8.9%)	16 (6.8%)	7 (3.0%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	40 (17.0%)
末梢性浮腫	0	5 (2.1%)	7 (3.0%)	1 (0.4%)	0	0	13 (5.5%)
低カルシウム血症	0	2 (0.9%)	3 (1.3%)	0	0	0	5 (2.1%)
低カリウム血症	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	5 (2.1%)
脱水	0	0	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0	4 (1.7%)
浮腫	0	4 (1.7%)	0	0	0	0	4 (1.7%)
低マグネシウム血症	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	4 (1.7%)
体重減少	0	4 (1.7%)	0	0	0	0	4 (1.7%)
悪液質	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
アルカリホスファターゼ増加	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
全身性浮腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
ビリルビン血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
クレアチニン増加	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
高血糖	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
血液量減少症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
呼吸性アシドーシス	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
筋骨格系	0	4 (1.7%)	4 (1.7%)	0	0	0	8 (3.4%)
関節痛	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	3 (1.3%)
筋無力症	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0	3 (1.3%)
骨痛	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
腱鞘炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
神経系	0	43 (18.3%)	24 (10.2%)	7 (3.0%)	2 (0.9%)	0	69 (29.4%)
傾眠	0	8 (3.4%)	10 (4.3%)	4 (1.7%)	0	0	22 (9.4%)
浮動性めまい	0	15 (6.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	16 (6.8%)
錯感覚	0	9 (3.8%)	4 (1.7%)	0	0	0	13 (5.5%)
不眠症	0	5 (2.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	6 (2.6%)
ニューロパシー	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	6 (2.6%)
うつ病	0	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	0	0	5 (2.1%)
筋緊張亢進	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.7%)
激越	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
不安	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
錯乱	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)
回転性めまい	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.9%)

		重症度					
		特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性的
							計
健忘	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
失調	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
痙攣	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
情動不安定	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
運動過多	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
神経過敏	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
昏迷	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
思考異常	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
振戦	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
呼吸器系	0	35 (14.9%)	17 (7.2%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	53 (22.6%)
呼吸困難	0	13 (5.5%)	8 (3.4%)	3 (1.3%)	0	0	24 (10.2%)
咽頭炎	0	13 (5.5%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	18 (7.7%)
鼻出血	0	5 (2.1%)	3 (1.3%)	0	0	0	8 (3.4%)
咳嗽増加	0	5 (2.1%)	2 (0.9%)	0	0	0	7 (3.0%)
肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	3 (1.3%)
喘息	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
気管支炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
鼻炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
皮膚および皮膚付属器	1 (0.4%)	51 (21.7%)	88 (37.4%)	17 (7.2%)	0	0	139 (59.1%)
脱毛症	1 (0.4%)	37 (15.7%)	70 (29.8%)	15 (6.4%)	0	0	123 (52.3%)
発疹	0	6 (2.6%)	11 (4.7%)	1 (0.4%)	0	0	18 (7.7%)
そう痒症	0	3 (1.3%)	4 (1.7%)	0	0	0	7 (3.0%)
単純ヘルペス	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.7%)
発汗	0	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
手足症候群	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
带状疱疹	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
爪の障害	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
蕁麻疹	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
ざ瘡	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
皮膚乾燥	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
紫斑性皮疹	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
皮膚変色	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
皮膚障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
特殊感覚	0	13 (5.5%)	2 (0.9%)	0	0	0	15 (6.4%)
味覚倒錯	0	5 (2.1%)	0	0	0	0	5 (2.1%)
視覚異常	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
眼の障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
耳鳴	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
弱視	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
白内障	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
結膜炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
ろう	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
耳痛	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
泌尿生殖器系	1 (0.4%)	9 (3.8%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0	0	15 (6.4%)
尿路感染	0	3 (1.3%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	6 (2.6%)
アルブミン尿	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
膀胱炎	0	2 (0.9%)	0	0	0	0	2 (0.9%)
膀胱炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
排尿困難	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
腎機能異常	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
夜間頻尿	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
腎盂腎炎	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
尿失禁	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
陰出血	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
陰モニリア症	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 4.2.1 Table 12.1.5-5 より引用)

注 1) 各レベル（器官分類及び 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。

注 2) 本表には治験薬との因果関係が「関連あり」、「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

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 2.7.6.2-75. すべての重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：JNS002 群

		重症度				
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性
		計				
被験者数		239				
有害事象が認められた被験者数		9 (3.8%)	31 (13.0%)	66 (27.6%)	18 (7.5%)	17 (7.1%)
器官分類別，基本語別の被験者数						
全身		4 (1.7%)	14 (5.9%)	25 (10.5%)	5 (2.1%)	3 (1.3%)
	腹痛	0	4 (1.7%)	10 (4.2%)	1 (0.4%)	0
	腹水	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0
	癌	0	0	2 (0.8%)	0	3 (1.3%)
	アレルギー反応	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
	敗血症	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0
	無力症	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
	発熱	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
	感染	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
	倦怠感	0	0	2 (0.8%)	0	0
	腹部腫脹	0	1 (0.4%)	0	0	0
	胸痛	0	0	1 (0.4%)	0	0
	悪寒および発熱	1 (0.4%)	0	0	0	0
	頭痛	0	0	1 (0.4%)	0	0
	低体温	0	0	0	1 (0.4%)	0
	粘膜障害	0	0	1 (0.4%)	0	0
	疼痛	0	0	0	1 (0.4%)	0
	腹膜炎	0	0	1 (0.4%)	0	0
	評価不能の反応	0	1 (0.4%)	0	0	0
心血管系		1 (0.4%)	2 (0.8%)	6 (2.5%)	2 (0.8%)	7 (2.9%)
	深部血栓性静脈炎	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
	心停止	0	0	0	0	3 (1.3%)
	心血管障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
	ショック	0	0	0	0	2 (0.8%)
	脳出血	0	0	0	1 (0.4%)	0
	出血	1 (0.4%)	0	0	0	0
	心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.4%)
	末梢血管障害	0	0	1 (0.4%)	0	0
	肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.4%)
	失神	0	0	1 (0.4%)	0	0
	血栓症	0	0	1 (0.4%)	0	0
消化器系		3 (1.3%)	10 (4.2%)	37 (15.5%)	7 (2.9%)	4 (1.7%)
	腸管閉塞	0	1 (0.4%)	17 (7.1%)	4 (1.7%)	2 (0.8%)
	嘔吐	1 (0.4%)	3 (1.3%)	7 (2.9%)	2 (0.8%)	0
	悪心	1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.1%)	1 (0.4%)	0
	便秘	0	4 (1.7%)	2 (0.8%)	0	0
	食欲不振	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0	0
	イレウス	0	0	4 (1.7%)	0	0
	口内炎	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
	下痢	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
	肝不全	0	0	0	0	2 (0.8%)
	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (0.4%)	0	0
	食道炎	0	0	1 (0.4%)	0	0
	吐血	0	0	1 (0.4%)	0	0
	黄疸	0	1 (0.4%)	0	0	0
	悪心および嘔吐	0	0	1 (0.4%)	0	0
	直腸出血	1 (0.4%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系		0	2 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0
	貧血	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
	好中球減少症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
	血小板減少症	0	1 (0.4%)	0	0	0
代謝・栄養障害		1 (0.4%)	4 (1.7%)	3 (1.3%)	0	1 (0.4%)
	脱水	0	3 (1.3%)	2 (0.8%)	0	0
	BUN増加	0	1 (0.4%)	0	0	0
	悪液質	0	0	0	0	1 (0.4%)
	クレアチニン増加	1 (0.4%)	0	0	0	0

		重症度				致死性	計
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)		
	全身性浮腫	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	低カリウム血症	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
筋骨格系		0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	病的骨折	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
神経系		0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
	顔面麻痺	0	2 (0.8%)	0	0	0	2 (0.8%)
	失調	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	錯乱	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
	浮動性めまい	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
	片麻痺	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
呼吸器系		1 (0.4%)	5 (2.1%)	4 (1.7%)	3 (1.3%)	4 (1.7%)	15 (6.3%)
	肺炎	0	3 (1.3%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	7 (2.9%)
	胸水	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	5 (2.1%)
	無呼吸	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)
	呼吸困難	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
	肺障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
	呼吸障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚および皮膚付属器		0	0	4 (1.7%)	2 (0.8%)	0	6 (2.5%)
	手足症候群	0	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	4 (1.7%)
	皮膚壊死	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
特殊感覚		0	0	2 (0.8%)	0	0	2 (0.8%)
	複視	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	角膜炎	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
尿生殖器系		0	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0	0	6 (2.5%)
	乳癌	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	腎機能異常	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
	白帯下	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
	乏尿	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
	尿路障害	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	腔出血	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 6.2.1 Table 12.1.5-2a より引用)

注 1) 各レベル（器官分類及び 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。

注 2) 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 2.7.6.2-76. すべての重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
トポテカン群

		重症度				
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性的
		計				
被験者数		235				
有害事象が認められた被験者数		10 (4.3%)	41 (17.4%)	66 (28.1%)	54 (23.0%)	23 (9.8%)
器官分類別，基本語別の被験者数						
全身		6 (2.6%)	19 (8.1%)	23 (9.8%)	18 (7.7%)	10 (4.3%)
	発熱	2 (0.9%)	11 (4.7%)	6 (2.6%)	4 (1.7%)	1 (0.4%)
	腹痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	8 (3.4%)	3 (1.3%)	0
	敗血症	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	6 (2.6%)	3 (1.3%)
	癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	6 (2.6%)
	無力症	1 (0.4%)	0	4 (1.7%)	0	0
	腹水	0	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	0
	胸痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	0	0
	倦怠感	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0
	感染	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
	疼痛	0	0	2 (0.9%)	0	0
	腹部腫脹	0	0	0	1 (0.4%)	0
	アナフィラキシー様反応	0	0	0	1 (0.4%)	0
	顔面浮腫	0	0	1 (0.4%)	0	0
	注射部位炎症	0	1 (0.4%)	0	0	0
	注射部位反応	0	0	1 (0.4%)	0	0
	過量投与	1 (0.4%)	0	0	0	0
	腹膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	0
心血管系		1 (0.4%)	5 (2.1%)	6 (2.6%)	2 (0.9%)	9 (3.8%)
	心停止	0	0	0	0	5 (2.1%)
	深部血栓性静脈炎	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0
	肺塞栓症	0	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)
	心不全	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)
	狭心症	0	0	1 (0.4%)	0	0
	不整脈	0	1 (0.4%)	0	0	0
	心房粗動	0	0	1 (0.4%)	0	0
	動悸	0	1 (0.4%)	0	0	0
	末梢血管障害	0	0	0	0	1 (0.4%)
	上室性頻脈	0	0	1 (0.4%)	0	0
	失神	0	1 (0.4%)	0	0	0
	頻脈	0	0	1 (0.4%)	0	0
	血栓性静脈炎	0	0	1 (0.4%)	0	0
	血栓症	0	0	0	0	1 (0.4%)
	血管形成異常	1 (0.4%)	0	0	0	0
消化器系		4 (1.7%)	12 (5.1%)	33 (14.0%)	10 (4.3%)	2 (0.9%)
	腸管閉塞	0	1 (0.4%)	13 (5.5%)	5 (2.1%)	1 (0.4%)
	嘔吐	2 (0.9%)	3 (1.3%)	9 (3.8%)	3 (1.3%)	0
	悪心	1 (0.4%)	3 (1.3%)	6 (2.6%)	2 (0.9%)	0
	下痢	1 (0.4%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0
	便秘	0	2 (0.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0
	悪心および嘔吐	0	0	3 (1.3%)	0	0
	胃腸出血	0	0	0	2 (0.9%)	0
	イレウス	0	0	2 (0.9%)	0	0
	メレナ	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
	直腸出血	0	2 (0.9%)	0	0	0
	食欲不振	0	1 (0.4%)	0	0	0
	胆嚢炎	0	0	1 (0.4%)	0	0
	十二指腸潰瘍	1 (0.4%)	0	0	0	0
	宿便	0	0	1 (0.4%)	0	0
	吐血	0	0	0	1 (0.4%)	0
	腸管穿孔	0	0	0	0	1 (0.4%)
	口腔モニリア症	0	0	1 (0.4%)	0	0
	歯周膿瘍	0	0	1 (0.4%)	0	0
	直腸障害	1 (0.4%)	0	0	0	0
	口内炎	0	0	1 (0.4%)	0	0

重症度						
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
血液およびリンパ系	0	9 (3.8%)	21 (8.9%)	30 (12.8%)	1 (0.4%)	48 (20.4%)
好中球減少症	0	1 (0.4%)	6 (2.6%)	20 (8.5%)	1 (0.4%)	28 (11.9%)
血小板減少症	0	1 (0.4%)	4 (1.7%)	13 (5.5%)	0	18 (7.7%)
貧血	0	6 (2.6%)	10 (4.3%)	1 (0.4%)	0	17 (7.2%)
白血球減少症	0	1 (0.4%)	4 (1.7%)	8 (3.4%)	0	13 (5.5%)
血小板血症	0	0	2 (0.9%)	0	0	2 (0.9%)
低色素性貧血	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
代謝・栄養障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	8 (3.4%)
脱水	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	5 (2.1%)
浮腫	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
高カルシウム血症	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
呼吸性アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
筋骨格系	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
筋無力症	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
神経系	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	4 (1.7%)
脳血管発作	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
錯乱	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
痙攣	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
傾眠	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
呼吸器系	0	3 (1.3%)	4 (1.7%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	13 (5.5%)
呼吸困難	0	1 (0.4%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0	7 (3.0%)
肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	5 (2.1%)
胸水	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
気胸	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
皮膚および皮膚付属器	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.3%)
発疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
多形紅斑	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
带状疱疹	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
特殊感覚	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
白内障	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.9%)
尿生殖器系	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	5 (2.1%)
乳癌	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
血尿	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
尿閉	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
尿路感染	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
排尿障害	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 6.2.2 Table 12.1.5-3a より引用)

注 1) 各レベル（器官分類及び 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。

注 2) 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 2.7.6.2-77. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
JNS002 群

		重症度				
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性
		計				
被験者数		239				
有害事象が認められた被験者数		2 (0.8%)	8 (3.3%)	14 (5.9%)	4 (1.7%)	2 (0.8%)
器官分類別，基本語別の被験者数						
全身		0	2 (0.8%)	5 (2.1%)	1 (0.4%)	8 (3.3%)
	アレルギー反応	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.7%)
	無力症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	発熱	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	頭痛	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	粘膜障害	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
		0	0	0	0	0
心血管系		0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	心血管障害	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	心停止	0	0	0	0	1 (0.4%)
消化器系		1 (0.4%)	3 (1.3%)	5 (2.1%)	2 (0.8%)	10 (4.2%)
	嘔吐	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	5 (2.1%)
	悪心	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)
	口内炎	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)
	便秘	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	肝不全	0	0	0	0	1 (0.4%)
		0	0	0	0	1 (0.4%)
血液およびリンパ系		0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.7%)
	貧血	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
	好中球減少症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
	血小板減少症	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
		0	0	0	0	0
代謝・栄養障害		1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	BUN増加	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	クレアチニン増加	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
神経系		0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	失調	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
呼吸器系		0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
	肺炎	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚および皮膚付属器		0	0	4 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (2.1%)
	手足症候群	0	0	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (1.7%)
	皮膚壊死	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
尿生殖器系		0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	乏尿	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 6.2.1.1 Table 12.1.5-4a より引用)

注 1) 各レベル（器官分類及び 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。

注 2) 本表には治験薬との因果関係が「関連あり」，「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

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 2.7.6.2-78. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
トポテカン群

		重症度				
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性
		計				
被験者数		235				
有害事象が認められた被験者数		6 (2.6%)	24 (10.2%)	39 (16.6%)	41 (17.4%)	6 (2.6%)
器官分類別，基本語別の被験者数						
全身		4 (1.7%)	10 (4.3%)	12 (5.1%)	12 (5.1%)	4 (1.7%)
	発熱	2 (0.9%)	8 (3.4%)	5 (2.1%)	4 (1.7%)	20 (8.5%)
	敗血症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (2.1%)	10 (4.3%)
	腹痛	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (1.7%)
	無力症	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	0	3 (1.3%)
	アナフィラキシー様反応	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
	腹水	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
	胸痛	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	顔面浮腫	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	感染	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	注射部位反応	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	倦怠感	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
心血管系		1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	0	1 (0.4%)
	狭心症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	心房粗動	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	深部血栓性静脈炎	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	心不全	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	動悸	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	肺塞栓症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	頻脈	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	血栓性静脈炎	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	血栓症	0	0	0	0	1 (0.4%)
	血管形成異常	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
消化器系		1 (0.4%)	6 (2.6%)	9 (3.8%)	2 (0.9%)	17 (7.2%)
	嘔吐	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	7 (3.0%)
	下痢	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	5 (2.1%)
	悪心	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (2.1%)
	腸管閉塞	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	メレナ	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
	悪心および嘔吐	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	口腔モニリア症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	歯周膿瘍	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	口内炎	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
血液およびリンパ系		0	9 (3.8%)	21 (8.9%)	29 (12.3%)	1 (0.4%)
	好中球減少症	0	1 (0.4%)	6 (2.6%)	20 (8.5%)	1 (0.4%)
	血小板減少症	0	1 (0.4%)	4 (1.7%)	13 (5.5%)	0
	貧血	0	6 (2.6%)	10 (4.3%)	0	16 (6.8%)
	白血球減少症	0	1 (0.4%)	4 (1.7%)	8 (3.4%)	0
	血小板血症	0	0	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)
	低色素性貧血	0	0	0	1 (0.4%)	0
	汎血球減少症	0	0	0	1 (0.4%)	0
代謝・栄養障害		0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	1 (0.4%)
	脱水	0	1 (0.4%)	0	2 (0.9%)	3 (1.3%)
	呼吸性アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.4%)
神経系		0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)
	錯乱	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	痙攣	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
	傾眠	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)
呼吸器系		0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)
	肺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)

重症度						
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
皮膚および皮膚付属器	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
発疹	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
特殊感覚	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)
白内障	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 6.2.2.1 Table 12.1.5-5a より引用)

注 1) 各レベル（器官分類及び 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。

注 2) 本表には治験薬との因果関係が「関連あり」、「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

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 2.7.6.2-79. 最終投与後 30 日以内の死亡例（群別）

群	症例	重篤な有害事象	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
JNS002	148034	N		N	死亡		N	Y	N
		Y	不明	N	NONE	嘔吐	N	N	Y
	204131	Y	関連なし	N	死亡	無呼吸	N	Y	N
	204309	Y	関連なし	N	死亡	心停止	N	Y	N
		Y	関連なし	N	死亡	肺障害	N	Y	N
		Y	関連なし	N	死亡	肺炎	N	Y	N
	214051	Y	関連なし	N	死亡	肝不全	N	Y	N
	306340	N	関連なし	N	死亡	脱水	N	Y	N
		N	関連なし	N	死亡	低ナトリウム血症	N	Y	N
		Y	関連なし	N	死亡	腸管閉塞	N	Y	N
	324435	Y	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
	385195	Y	関連なし	N	死亡	ショック	N	Y	N
	385353	Y	関連なし	N	死亡	呼吸障害	N	Y	N
		Y	関連なし	N	死亡	ショック	N	Y	N
	394497	Y	不明	N	NONE	BUN増加	N	N	Y
		Y	不明	N	NONE	クレアチニン増加	N	N	Y
		Y	不明	Y	死亡	心停止	Y	Y	Y
		Y	不明	N	NONE	乏尿	N	N	Y
	402212	Y	不明	N	死亡	肝不全	N	Y	Y
		Y	関連あり	N	NONE	口内炎	N	N	Y
	420247	N	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
	420340	Y	関連なし	N	死亡	心筋梗塞	N	Y	N
	420357	Y	関連なし	N	死亡	肺塞栓症	N	Y	N
	428466	Y	関連なし	N	死亡	心停止	N	Y	N
	476231	Y	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
トボテカン	56181	N		N	死亡		N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	好中球減少症	N	N	Y
	136037	Y	関連あり	N	減量	好中球減少症	N	N	Y
		Y	関連なし	N	死亡	肺塞栓症	N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	血小板減少症	N	N	Y
	136039	Y	関連あり	N	NONE	発熱	N	N	Y
		Y	関連なし	N	死亡	心停止	N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	白血球減少症	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	好中球減少症	N	N	Y
	136163	Y	関連あり	N	NONE	腹痛	N	N	Y
		Y	関連なし	N	死亡	心停止	N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	好中球減少症	N	N	Y
	148033	Y	関連なし	N	死亡	肺炎	N	Y	N
	159289	Y	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	下痢	N	N	Y
	202439	Y	関連あり	N	NONE	貧血	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	好中球減少症	N	N	Y
		Y	関連なし	N	死亡	末梢性血管障害	N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	血小板減少症	N	N	Y
	211082	Y	関連あり	N	NONE	低色素性貧血	N	N	Y
		Y	関連あり	N	延期及び減量	白血球減少症	N	N	Y
		Y	不明	N	死亡	呼吸性アシドーシス	N	Y	Y
		Y	関連あり	N	NONE	血小板減少症	N	N	Y
	214129	Y	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	好中球減少症	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	血小板減少症	N	N	Y
	307019	Y	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
	307230	N		N	死亡		N	Y	N
	322099	N		N	死亡		N	Y	N
	323210	Y	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
	329440	N		N	死亡		N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	貧血	N	N	Y

群	症例	重篤な有害事象	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
トボテカン	345260	N		N	死亡		N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	貧血	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	発熱	N	N	Y
	385385	Y	関連あり	N	延期及び減量	白血球減少症	N	N	Y
		Y	関連あり	N	減量	好中球減少症	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	血小板減少症	N	N	Y
	406120	Y	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	貧血	N	N	Y
	406179	Y	不明	Y	死亡	敗血症	Y	Y	Y
		Y	不明	N	NONE	深部血栓性静脈炎	N	N	Y
	406419	Y	関連あり	Y	死亡	敗血症	Y	Y	Y
		Y	不明	N	NONE	下痢	N	N	Y
		Y	不明	N	NONE	悪心および嘔吐	N	N	Y
	406424	Y	不明	N	延期	肺塞栓症	N	N	Y
		Y	不明	N	延期	血栓性静脈炎	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	死亡	血栓症	Y	Y	Y
		N	関連なし	N	死亡	悪液質	N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	白血球減少症	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	好中球減少症	N	N	Y
	412243	Y	関連なし	N	死亡	心停止	N	Y	N
	412247	Y	不明	N	NONE	腹水	N	N	Y
	417232	Y	関連なし	N	死亡	心停止	N	Y	N
		Y	関連なし	N	死亡	心不全	N	Y	N
		Y	関連なし	N	死亡	肺炎	N	Y	N
		Y	関連あり	N	死亡	好中球減少症	N	Y	Y
		Y	関連あり	N	死亡	敗血症	N	Y	Y
		Y	関連なし	N	死亡	腸管閉塞	N	Y	N
	433454	Y	関連あり	N	死亡	発熱	N	Y	Y
	441242	N	関連あり	Y	死亡	好中球減少症	Y	Y	N
	447198	Y	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
	449232	Y	関連あり	N	NONE	白血球減少症	N	N	Y
		N	関連なし	N	死亡	心筋梗塞	N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	好中球減少症	N	N	Y
	449376	Y	関連あり	N	NONE	血小板減少症	N	N	Y
		Y	関連なし	N	死亡	心不全	N	Y	N

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 6.1.1 Listing 13.2.5-5.1 より引用)

注) Y は該当する, N は該当せず。

NONE : 記載なし。

表 2.7.6.2-80. 因果関係を否定できない有害事象による中止例（群別）

群	症例	重篤な有害事象	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
JNS002	136102	N	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	N
	148001	Y	関連あり	Y	中止	失調	Y	N	Y
		Y	不明	Y	中止	頭痛	Y	N	Y
	211021	N	不明	Y	中止	食欲不振	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	無力症	Y	N	N
		N	不明	Y	中止	うつ病	Y	N	N
	211083	N	関連あり	Y	中止	白血球減少症	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	好中球減少症	Y	N	N
	240007	N	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	粘膜障害	Y	N	N
	277182	N	関連あり	Y	中止	末梢性浮腫	Y	N	N
	306279	Y	関連あり	Y	中止	アレルギー反応	Y	N	Y
		Y	関連あり	N	中断	アレルギー反応	N	N	Y
	306322	N	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	N
		N	不明	Y	中止	点状出血性皮疹	Y	N	N
	308006	N	不明	Y	中止	腹痛	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	脱水	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	悪心	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	好中球減少症	Y	N	N
		Y	関連あり	Y	中止	嘔吐	Y	N	Y
	309017	Y	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	Y
	309036	Y	関連あり	N	NONE	貧血	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	悪心	N	N	Y
		N	不明	Y	中止	錯感覚	Y	N	N
		Y	関連あり	N	NONE	嘔吐	N	N	Y
		Y	不明	N	NONE	嘔吐	N	N	Y
	313005	Y	関連あり	Y	中止	アレルギー反応	Y	N	Y
	328177	N	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	爪の障害	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	小水疱水疱性皮疹	Y	N	N
	329277	N	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	N
	377167	Y	関連あり	Y	中止	皮膚壊死	Y	N	Y
	406164	N	関連あり	Y	中止	心血管障害	Y	N	N
	394497	Y	不明	N	NONE	BUN 増加	N	N	Y
		Y	不明	N	NONE	クレアチニン増加	N	N	Y
		Y	不明	Y	死亡	心停止	Y	Y	Y
		Y	不明	N	NONE	乏尿	N	N	Y
	406258	N	不明	Y	中止	出血	Y	N	N
	412245	Y	関連あり	Y	中止	心血管障害	Y	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	心血管障害	N	N	Y
	420275	N	不明	Y	中止	悪液質	Y	N	N
		N	不明	Y	中止	悪心	Y	N	N
		N	不明	Y	中止	体重減少	Y	N	N
	420276	N	関連あり	Y	中止	心血管障害	Y	N	N
	433294	N	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	発疹	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	口内炎	Y	N	N
	434403	N	関連あり	Y	中止	貧血	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	発疹	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	口内炎	Y	N	N
	434407	N	関連あり	Y	中止	脱毛症	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	発疹	Y	N	N
	436341	N	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	N
		Y	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	Y
	444404	N	関連あり	Y	中止	小水疱水疱性皮疹	Y	N	N
	476515	N	関連あり	Y	中止	貧血	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	N
		Y	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	Y
		N	関連あり	Y	中止	白血球減少症	Y	N	N
		Y	関連あり	Y	中止	好中球減少症	Y	N	Y
		N	関連あり	Y	中止	口内炎	Y	N	N
		Y	関連あり	Y	中止	口内炎	Y	N	Y
JNS002	477405	Y	不明	Y	中止	便秘	Y	N	Y
トボテカン	148066	Y	関連あり	Y	中止	敗血症	Y	N	Y

群	症例	重篤な有害事象	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
	158328	Y	関連あり	N	NONE	血小板減少症	N	N	Y
		N	関連あり	Y	中止	腹痛	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	激越	Y	N	N
		Y	関連あり	Y	中止	倦怠感	Y	N	Y
		N	関連あり	Y	中止	錯感覚	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	体位性低血圧	Y	N	N
	201182	Y	関連あり	N	減量	嘔吐	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	嘔吐	Y	N	Y
	201295	N	不明	Y	中止	嘔吐	Y	N	N
	318517	N	関連あり	Y	中止	好中球減少症	Y	N	N
	394344	N	関連あり	Y	中止	発熱	Y	N	N
		Y	関連あり	N	延期	発熱	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	発熱	Y	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	白血球減少症	Y	N	Y
		Y	関連あり	N	減量	好中球減少症	N	N	Y
		Y	関連あり	N	延期及び減量	好中球減少症	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	好中球減少症	Y	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	好中球減少症	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	血小板減少症	Y	N	Y
	397133	N	関連あり	Y	中止	貧血	Y	N	N
		Y	関連あり	N	NONE	貧血	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	狭心症	Y	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	心不全	Y	N	Y
	405216	Y	関連あり	Y	中止	アナフィラキシー様反応	Y	N	Y
	406120	Y	関連あり	N	NONE	貧血	N	N	Y
		Y	不明	Y	死亡	敗血症	Y	Y	Y
	406179	Y	不明	N	NONE	深部血栓性静脈炎	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	死亡	敗血症	Y	Y	Y
	406419	Y	不明	N	NONE	下痢	N	N	Y
		Y	不明	N	NONE	悪心および嘔吐	N	N	Y
		Y	不明	N	延期	肺塞栓症	N	N	Y
		Y	不明	N	延期	血栓性静脈炎	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	死亡	血栓症	Y	Y	Y
	417278	N	関連あり	Y	中止	腹痛	Y	N	N
		Y	関連あり	Y	中止	嘔吐	Y	N	Y
	420194	N	関連あり	Y	中止	貧血	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	食欲不振	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	無力症	Y	N	N
		Y	関連あり	N	NONE	脱水	N	N	Y
		N	関連あり	Y	中止	白血球減少症	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	好中球減少症	Y	N	N
		Y	関連あり	N	NONE	口腔モニリア症	N	N	Y
	420213	N	関連あり	Y	中止	発疹	Y	N	N
	420226	Y	関連あり	Y	中止	敗血症	Y	N	Y
	420306	N	関連あり	Y	中止	貧血	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	白血球減少症	Y	N	N
	424259	Y	不明	N	延期	脱水	N	N	Y
		Y	不明	N	延期	下痢	N	N	Y
		Y	関連あり	N	延期	発熱	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	発熱	Y	N	Y
		Y	不明	N	NONE	敗血症	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	血小板減少症	N	N	Y
	432518	N	関連あり	Y	中止	心血管障害	Y	N	N
	441242	Y	関連あり	N	死亡	発熱	N	Y	Y
		N	関連あり	Y	死亡	好中球減少症	Y	Y	N
	446227	Y	関連あり	N	NONE	貧血	N	N	Y
		N	関連あり	Y	中止	無力症	Y	N	N
	478342	Y	関連あり	Y	中止	脱水	Y	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	悪心	Y	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	嘔吐	Y	N	Y

(M5.3.5.1.1/30-49 試験 Attachment 6.1.1 Listing 13.2.5-5.1 より引用)

注) Y は該当する, N は該当せず。
 NONE : 記載なし。

a) 死亡例の叙述：JNS002 群

症例 148034 (嘔吐, 死亡)：5■歳女性。3 ヶ月前にⅡc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に便秘が認められた。治験開始後 17 日目の JNS002 1 コース 17 日目（総投与量 50.0 mg/m²），腸管閉塞の疑い，脱水及び 2 日前から持続する重度嘔吐の評価のため入院した。塩酸グラニセトロン，ラクツロース，リン酸塩浣腸及びダントロン・ポロキサマーが投与された。脱水及び嘔吐は翌日までに消失した。有害事象発現時の併用療法は，塩酸グラニセトロンであった。腸管閉塞は持続し，その後の数日間に低ナトリウム血症，嘔吐，消化不良，貧血，呼吸困難及び昏睡をきたした。シクリジン，デキサメタゾン，オクトレオチド，リン酸塩浣腸，落花生油浣腸，クエン酸ナトリウム・アルキルスルホ酢酸ナトリウム・ソルビン酸浣腸，ジアセチルモルヒネ及びミダゾラムが投与された。治験開始後 24 日目，卵巣癌進行のため死亡した。治験責任医師は，治験薬と脱水並びに腸管閉塞との因果関係はない，嘔吐については不明とした。

症例 204131 (無呼吸)：7■歳女性。13 ヶ月前にⅣ期卵巣癌と診断され，治験に参加した。治験開始時に重度食欲不振，悪心，嘔吐，便秘，重度腹部膨満，中等度貧血，下肢浮腫，両側胸水及び息切れが認められた。一過性脳虚血発作の既往歴があった。治験開始後 90 日目の JNS002 4 コース 9 日目（総投与量 203.6 mg/m²），Grade 1 の頻脈を発現。17 日後に無呼吸を発現し，転移性卵巣癌増悪による呼吸不全で死亡した。併用療法は，シサプリド，ロラゼパム，ワーファリン，オメプラゾール，塩酸メチルフェニデート，プロクロルペラジン，ポリカルボフィルカルシウム，総合ビタミン剤，センナ及びアセトアミノフェンであった。治験責任医師は，無呼吸と治験薬の因果関係はないと判断した。

症例 204309 (肺障害, 肺炎, 心停止)：8■歳女性。22 ヶ月前にⅢa 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。再発性の大量の腹水，腹痛，食欲減退，悪心，便秘，中等度脱力，軽度貧血及び重度の四肢の末梢性ニューロパシーが治験開始時に認められた。治験開始後 46 日目の JNS002 2 コース 16 日目（総投与量 100.6 mg/m²），脱力増大，機能状態低下，Grade 3 の無呼吸及び Grade 2 の低血圧のため入院した。酸素及び静脈内輸液の投与，並びに濃厚赤血球 2 単位の輸血が行われた。翌日，不整な頻脈（Grade 4）をきたし，低酸素状態となった。エノキサパリンナトリウム及び酸素を投与した。酸素飽和度 87%，呼吸数 30 回/分，血圧 88/54 mmHg（入院時 106/62 mmHg）。胸部 X 線画像上に肺障害（両側肺底部滲出液）を伴う肺炎（両側肺底部）が認められた。入院時の併用療法は，エポエチンアルファ，サルグラモスチム及びスピロラクトンであった。入院 3 日後，進行卵巣癌による心停止で死亡した。治験責任医師は，これらの有害事象と治験薬の因果関係はないと判断した。

症例 214051 (低カリウム血症, 腹痛, 食欲不振, 腹水, 脱水, 呼吸困難, 悪心, 嘔吐, 黄疸, 疼痛, 肝不全)：7■歳女性。6 ヶ月前にⅣ期卵巣癌と診断され，治験に参加した。右上腹部痛，悪心・嘔吐，両肺底部ラ音の既往歴があり，治験開始時に持続していた。治験開始後 23 日目の JNS002 1 コース 23 日目（総投与量 50.0 mg/m²），Grade 2 の低カリウム血症を発現，治験薬との因果関係はないと考えられた。血清カリウム値は治験開始後 4 日目では 3.7 mEq/L，治験開始後 28 日目及び 50 日目では 4.0 mEq/L であった（基準範囲：3.5 - 5.0 mEq/L）。経口カリウムを 1 日 2 回投与したところ，カリウム低値の事象は 7 日後に消失した。治験開始後 25 日目（1 コース），Grade 3 の腹痛，食欲不振及び腹水，Grade 2 の嘔吐，脱水及び息切れ，Grade 3 の悪心を発現した。オキシコドン・アセトアミノフェン及びフェンタニルパッチで疼痛は緩和した。悪心に対しプロクロルペラジンが処方された。呼吸困難，悪心，嘔吐及び腹水は死亡時まで持続した。治験開始後 43 日目（2 コース，総投与量 75.0 mg/m²），Grade 2 の黄疸（強膜黄疸）及び Grade 4 の全身疼痛を発現した。治験開始後 50 日目，総ビリルビン 3.1 mg/dL（基準範囲：0.0 - 1.0 mg/dL），ALT 増加（44 IU/L，基準範囲：7 - 30 IU/L），AST 増加（131 IU/L，基準範囲：9 - 25 IU/L），LDH 増加（1,520 IU/L，基準範囲：110 - 210 IU/L）及びアルカリホスファターゼ増加（595 IU/L，基準範囲：30 - 100 IU/L）が認められた。2 コース 57 日目に肝不全をきたして死亡した。治験責任医師は，すべての事象は治験薬との因果関係はないと判断した。

症例 306340 (脱水, 低ナトリウム血症, 腸管閉塞)：6■歳女性。9 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。治験開始時に腹部腫脹，便秘，食欲不振及び下肢腫脹が認められた。水腎症及び胸水の既往歴があった。治験開始後 43 日目の JNS002 2 コース 15 日目（総投与量 100 mg/m²），Grade 3 の悪心，嘔吐，便秘及び胸部感染のため入院した。Grade 3 の腹部腫脹及び末

梢性浮腫，Grade 2 の蜂巣炎及び錯乱，Grade 1 の傾眠，脱水，低ナトリウム血症及び腸管閉塞も認められた。有害事象発現時の併用療法は，フルコナゾール，マイコスタチン，塩酸メトクロプラミド，オメプラゾール及び硫酸モルヒネであった。腹部X線画像上に，糞便うっ滞の増大，左側腹水及び骨盤偏位が認められた。胸部X線画像上に肺門陰影の増強，左肺底部に陰影（硬化）を認めた。ベースラインのナトリウム値は 133 mEq/L（基準範囲 135 - 145 mEq/L），入院翌日の検査で 122 mEq/L。静脈内輸液，アモキシシリン，落花生油浣腸，ドクセート，フロクロキサシリン，グリセリン坐剤，塩酸メトクロプラミド，ジアセチルモルヒネ，メトトリメプラジン，リン酸塩浣腸，ハロペリドール，ミダゾシニル，塩酸ミダゾラム及びオクトレオチドが投与された。治験開始後 43 日目に治験薬投与は中止された。4 日後に卵巣癌増悪のため死亡した。治験責任医師は，当該事象と治験薬の因果関係はないと判断した。

症例 324435（癌）：4■歳女性。11 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。関連する既往歴はなかった。入院（入院日不明）後，Grade 4 の胸水及び重症度不明の腹水が確認された。穿刺にて大量の化膿性・糞便様の液体を排出し，腹膜炎と診断された。処置治療は行われず，治験開始後 49 日目に疾患進行のため死亡した。治験責任医師は，胸水及び癌と治験薬の因果関係はないと判断した。被験者は JNS002 の 2 コースを完了した（総投与量 100.0 mg/m²）。

症例 385195（ショック）：4■歳女性。6 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。喫煙歴があった。治験開始後 45 日目の JNS002 2 コース 17 日目，ショックによる死亡が報告された。一次的な死因は疾患進行による急性循環・呼吸窮迫であった。有害事象発現時の併用療法はなく，臨床検査の報告もなかった。剖検は行われなかった。JNS002 は 2 コース完了した（総投与量 100 mg/m²）。治験責任医師は，ショックと治験薬の因果関係はないと判断した。

症例 385353（呼吸障害，ショック）：5■歳女性。8 ヶ月前にⅣ期卵巣癌と診断され，治験に参加した。喫煙歴があった。治験開始後 17 日目，呼吸障害（呼吸不全）及びショック（循環不全）による死亡が報告された。ベースラインの胸部X線画像上に右胸腔の胸水症，ベースラインの腹部CTスキャン及び超音波検査で腹水が認められた。胸水症及び腹水の治療を行ったが，疾患進行による急性呼吸・循環不全のため死亡した。剖検は行われなかった。有害事象発現時の併用療法は，ドロペリドール及び塩酸トラマドールであった。被験者は JNS002 の 1 コースを完了した（総投与量 47.3 mg/m²）。治験責任医師は，呼吸障害及びショックと治験薬の因果関係はないと判断した。

症例 394497（BUN 増加，クレアチニン増加，乏尿，心停止）：5■歳女性。9 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。腹水の既往歴があった。治験開始後 5 日目の JNS002 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，セフト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（WBC）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して判断した。

症例 402212（口内炎，肝不全）：7■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 JNS002 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），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。

症例 420247（癌）：6 歳女性。21 ヶ月前にⅣ期卵巣癌と診断され、治験に参加した。糖尿病及び中等度の腹痛の既往歴があった。JNS002 初回投与（全 1 回投与）の約 1 ヶ月後に腹水増加及び心不全を発現した。初回投与の 25 日後に疾患進行のため死亡した。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はないと判断した。

症例 420340（心筋梗塞）：6 歳女性。18 ヶ月前にⅣ期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に間欠的な下痢、軽度の好中球減少症及び貧血、下肢リンパ浮腫、軽度の低カリウム血症が認められた。治験開始後 14 日目の JNS002 1 コース 14 日目（総投与量 50 mg/m²），心筋梗塞の疑いのため死亡した。ベースラインの ECG 記録及び臨床検査結果は正常であった。剖検は行われなかった。有害事象発現時の併用療法は、硫酸鉄、マレイン酸プロクロルペラジン、ワーフアリンナトリウム、塩化カリウム及びエポエチンアルファであった。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はないと判断した。

症例 420357（肺塞栓症）：4 歳女性。15 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に軽度の貧血及び胸やけを有していた。治験開始後 22 日目の JNS002 1 コース 22 日目（総投与量 50 mg/m²），腹痛のため入院した。腹部 X 線画像上にイレウス、CT スキャンにて直腸・腸・腎臓の閉塞が認められた。治験開始後 24 日目に試験開腹が行われ、明らかな癌がみられた。治験開始後 25 日目、肺塞栓症の疑いのため死亡した。剖検は行われなかった。有害事象発現時の併用療法は、イブプロフェン、カルシウム、アセトアミノフェン、ロラゼパム、塩酸ベンラファキシン、ベラドンナ・アヘン坐剤、プロクロルペラジン、塩酸トリメトベンズアミド、塩酸ラニチジン、塩酸オランダセトロン、ヒドロコドン及びフェンタニルであった。治験責任医師は、当該事象と治験薬の因果関係はないと判断した。

症例 428466（心停止）：4 歳女性。13 ヶ月前にⅣ期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に軽度ないし中等度貧血、中等度背部痛、腹部膨満、小腸閉塞、高血圧、腹水、胸水、敗血症及び栄養障害が認められた。治験開始後 15 日目の JNS002 1 コース 15 日目（総投与量 50.3 mg/m²），救急室に搬送され、脈拍数減少、血圧低下、呼吸数減少、爪床蒼白が認められた。糞便様物質の嘔吐がみられ、腸管閉塞（小腸閉塞）、敗血症及び心停止により数時間後に死亡した。有害事象発現時の併用療法は、酢酸メゲストロール、硫酸モルヒネ、viveuc パッチ、オキシコドン・アセトアミノフェン、ロラゼパム及び塩酸プロメタジンであった。治験責任医師は、当該事象と治験薬の因果関係はないと判断した。

症例 476231（癌）：4 歳女性。9 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に軽度腹水及び貧血が認められた。治験開始後 34 日目の JNS002 2 コース 6 日目（総投与量 100 mg/m²），卵巣癌増悪及び循環・呼吸不全のため死亡した。死亡の 9 日前に Grade 2 の浮腫を発現していた。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はないと判断した。

b) 重篤な有害事象（治験薬との因果関係あり、又は因果関係が不明・欠落している事象）
の叙述：JNS002 群

症例 056308（粘膜障害）：5■歳女性。20 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始後 114 日目の JNS002 4 コース 24 日目（総投与量 200 mg/m²）、Grade 3 の粘膜障害（粘膜炎）及び Grade 2 の脱水で入院した。静脈内輸液、カリウム、アシクロビル及びトロバプロキサシンを投与した。脱水は翌日消失し、粘膜障害は 20 日後に消失した。有害事象発現時の併用療法は、テマゼパム、アセトアミノフェン・コデイン及びガバペンチンであった。治験薬の次コースを延期し、37.5 mg/m²に減量した。治験責任医師は、粘膜障害と治験薬の因果関係はあり、脱水と治験薬との因果関係はないと判断した。これらの有害事象により治験薬投与は中止されなかった。

症例 136024（口内炎、手足症候群）：5■歳女性。約 2 年半前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。高血圧及び帯状疱疹の既往歴があった。治験開始後 50 日目の JNS002 2 コース 17 日目（総投与量 100.6 mg/m²）、Grade 4 の口内炎及び手足症候群のため入院した。入院の 10 日前より口内炎（Grade 2 から Grade 4 に進行）、5 日前より Grade 2 の手足症候群が持続していた。有害事象発現時の併用療法は、総合ビタミン剤、ニフェジピン、ジフェンヒドラミン、炭酸カルシウム・リドカイン・ジフェンヒドラミン含嗽薬及びアセトアミノフェン・酒石酸水素ヒドロコドンであった。口内疼痛のため嚥下不能であった。静脈内輸液、末梢非経口栄養、塩酸メペリジン、塩酸ヒドロモルホン及びカルメロースナトリウム・ペクチン・ゼラチンペーストの投与が行われた。被験者は 4 日後に退院した。両事象は徐々に軽快し、治験開始後 73 日目の 2 コース 40 日目に消失した。口内炎のため治験薬の次コースを延期し、37.7 mg/m²に減量した。治験責任医師は、両有害事象とも治験薬との因果関係はあると判断した。これらの有害事象により治験薬投与は中止されなかった。

症例 136040（悪心）：4■歳女性。1 年前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。腹部膨満、腹部不快感、糖尿病、疲労及び早期満腹が治験開始時に認められた。治験開始後 34 日目の JNS002 2 コース 6 日目（総投与量 99.5 mg/m²）に、Grade 1 の悪寒及び発熱、Grade 3 の悪心、Grade 4 の下痢及び嘔吐を発現した。5 日前から Grade 2 の悪心・嘔吐、この 1 日前より Grade 2 の下痢が持続していた。ロラゼパム、シプロフロキサシン、ドキュセートナトリウム、モルヒネ、オンダンセトロン及びアセトアミノフェン・塩酸プロポキシフェンを投与した。5 日以内に事象は消失した。有害事象発現時の併用療法は、グリブライド、エムルーズ及び硫酸モルヒネであった。治験責任医師は、悪寒及び発熱、下痢及び嘔吐と治験薬の因果関係はないが、悪心と治験薬の因果関係はあると判断した。これらの有害事象により治験薬投与は中止されなかった。

症例 148001（失調、頭痛）：5■歳女性。17 ヶ月前にⅡb 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。内耳感染を起こし、シスプラチン・タキソテル投与後の末梢性ニューロパシーの既往歴があった。治験開始後 56 日目の JNS002 2 コース 28 日目（総投与量 100.3 mg/m²）、進行性に悪化する Grade 2 の浮動性めまい、Grade 3 の頭痛、複視及び失調の評価のため入院した。有害事象発現時の併用療法は、オオパコ、デキストロプロポキシフェン・アセトアミノフェン、フルコナゾール及びナイスチンであった。脳 CT スキャンにて大脳両半球白質に低吸収域を認めた。治験開始後 59 日目に失調、複視及び頭痛のため治験薬投与は中止された。治験責任医師には、複視及び浮動性めまいと治験薬の因果関係はない、失調はあり、頭痛については不明と判断した。

症例 148034（嘔吐、死亡）：「死亡」参照

症例 148130（嘔吐）：6■歳女性。10 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に腹痛、腹水、悪心、便秘及び嘔吐が認められた。治験開始後 5 日目の JNS002 1 コース 5 日目（総投与量 50 mg/m²）、2 日前から持続する Grade 3 の嘔吐及び悪心で入院した。ラニチジン、シクリジン、デキサメタゾン及びメトクロプラミドを投与し、9 日後に事象は消失した。有害事象発現時の併用療法は、臭化ブチルヒオスチン、ダントロンプロクサマー、シクリジン、硫酸モルヒネ、グラニセトロン、メトクロプラミド及びワーファリンであった。治験責任医師は、被験者の既往歴より、嘔吐と治験薬との因果関係を不明と評価した。本有害事象による治験薬投与は中止されなかった。

症例 306279 (アレルギー反応) : 5歳女性。IIIc 期卵巣癌と診断され、その同月に治験に参加した。治験開始後 1 日目、JNS002 1 mL 投与したところでアレルギー反応 (Grade 2 の顔面潮紅及び咽喉絞扼感, Grade 3 の下腹部痛及び下部背部痛) を発現した。血圧は安定していた。マレイン酸クロルフェニラミンを静注し、15 分後に事象は消失した。治験開始後 10 日目に再投与したところ、注入開始 1 分以内に Grade 3 のアレルギー反応 (背部痛及び腎臓痛) を発現した。再投与の日にマレイン酸クロルフェニラミン及び塩酸ラニチジンによる前投薬を行った。有害事象発現時の併用療法は、塩酸デキストロプロポキシフェン・アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム及び MRT であった。アレルギー反応のため治験開始後 10 日目に治験薬投与は中止された。JNS002 総投与量は 50.0 mg/m^2 であった。治験責任医師は、これらの事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 308006 (腹痛, 脱水, 悪心, 嘔吐, 好中球減少症) : 6歳女性。13 ヶ月前にIV期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に腹水が認められた。治験開始後 102 日目の JNS002 4 コース 11 日目 (総投与量 200 mg/m^2)、3 日前から持続する Grade 1 の便秘, Grade 1 の腹水, Grade 2 の腹部腫脹, 腹痛, 脱水, 食道炎, 悪心及び嘔吐のため入院した。静脈内輸液、デキサメタゾン、ランソプラゾール、ゲンタマイシン、ラクツロース、ピコスルファートナトリウム、水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム、ピペラシリン、メトトリメブラジン、メトクロプラミド、フルコナゾール、アセトアミノフェン、セフロキシム及びアモキシシリンを投与した。治験開始後 106 日目の 4 コース 14 日目、Grade 2 の好中球減少症 (好中球 $400/\text{mm}^3$) を発現した。ベースラインの好中球数は $2,700/\text{mm}^3$ (基準範囲 $1,800 - 7,700/\text{mm}^3$)。前回までの各コース終了後に Grade 1 の好中球減少症 (好中球数 $900 - 1,100/\text{mm}^3$) が認められた。好中球減少症は 7 日後に消失した (好中球 $1,000/\text{mm}^3$)。有害事象発現時の併用療法は、塩酸ラニチジン及び塩酸パロキセチンであった。腹痛, 脱水, 食道炎, 悪心及び嘔吐は治験薬の投与中止時点で持続していた。治験開始後 119 日目に腹痛, 脱水, 悪心, 嘔吐及び好中球減少症のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は、脱水, 悪心, 嘔吐及び好中球減少症と治験薬の因果関係はあり、腹水はなし、腹痛は不明と判断した。

症例 309017 (手足症候群) : 6歳女性。6 年前にIIIb 期卵巣癌と診断され、治験に登録した。化学療法に続発した末梢性ニューロパシー、基底細胞乳頭腫及び帯状疱疹の既往歴があった。治験開始後 39 日目の JNS002 2 コース 11 日目 (総投与量 99.2 mg/m^2)、Grade 3 の手足症候群のため入院した。軽く触れただけでも重度の疼痛を覚え、身の回りのことができなくなったため入院した。紅斑部に腫脹と水疱を認めた。クロトリマゾール、プロピオン酸クロベタゾール、フランカルボン酸モメタゾン、過マンガン酸カリウム及びピリドキシンを投与した。手足症候群は 25 日後に消失した。治験開始 43 日目、手足症候群のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は、本事象は治験薬との因果関係はあると判断した。

症例 309036 (貧血, 嘔吐, 悪心, 錯感覚) : 6歳女性。約 3 ヶ月前にIIIc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。高血圧、肺塞栓症及び喘息の既往歴があった。JNS002 1 コース 17 日目 (総投与量 50 mg/m^2)、Grade 4 の貧血で入院した。ベースラインのヘモグロビン濃度は 10.5 g/dL 、17 日目の輸血前のヘモグロビン濃度は 7.7 g/dL 。濃厚赤血球を 3 単位輸血し、3 日後のヘモグロビン濃度は 12.5 g/dL 。治験開始後 29 日目に JNS002 の 2 コースが開始 (総投与量 100.0 mg/m^2) され、翌日、Grade 3 の悪心及び Grade 4 の嘔吐を発現した。デキサメタゾン及び塩酸オンダンセトロンを投与し、6 日後に事象は消失した。治験開始後 39 日目の 2 コース 11 日目、Grade 3 の嘔吐及び 4 日前から持続する Grade 2 の便秘のため入院した。ダントロン・ドキュセートナトリウム、臭化水素酸ヒヨスチン及び塩酸オンダンセトロンが投与された。翌日、Grade 4 の悪心を発現した。嘔吐、便秘及び悪心は 3 日後に消失した。治験開始後 76 日目の 3 コース 20 日目 (総投与量 150.0 mg/m^2)、両大腿部の皮膚変色及び左殿部の皮膚障害 (褥瘡) が認められた。これらの有害事象は持続し、治験開始後 78 日目にこれらの事象のため治験薬投与は中止された。5 日後、Grade 2 の錯感覚 (下腿の間欠的な感覚消失) を発現した。有害事象発現時の併用療法は、ワーファリン、ドンペリドン、フロセミド、塩酸ラニチジン、塩化カリウム、硫酸モルヒネ及びアルブテロールであった。治験責任医師は、貧血, 悪心 (治験開始後 40 日目) 及び嘔吐 (治験開始後 39 日目) と治験薬の因果関係はある、便秘, 皮膚変色及び皮膚障害は因果関係なしと判断した。悪心 (治験開始後 30 日目)、嘔吐 (治験開始後 30 日目) 及び錯感覚については因果関係不明とした。

症例 313005（アレルギー反応）：4■歳女性。18 ヶ月前にⅢb 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。過敏性腸症候群、コデイン誘発性嘔吐、インスリン依存性糖尿病、頻回の片頭痛、食道炎及び消化不良の既往歴があった。治験開始後 1 日目の JNS002 初回注入時に Grade 4 のアレルギー反応（注入に伴う反応）を発現した。注入開始 5 分後に突然のそう痒及び膀胱不快感を覚え、右肩に放散する胸痛を訴えた。被験者は潮紅し、左前腕上部にそう痒性の膨疹が認められた。有害事象発現時の併用療法は、水酸化アルミニウム・三ケイ酸マグネシウム、ロペラミド、酢酸アルミニウム・酢酸ヒドロコルチゾン・リドカイン・酸化亜鉛軟膏、オメプラゾール、ピゾチフェン、ヒト mixitard インスリン及びアセトアミノフェンであった。投与中断及び中止までの JNS002 総投与量は 50.0 mg/m²。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 345166（アレルギー反応）：5■歳女性。1 年前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に高血圧が認められ、化学療法に伴う汎血球減少症の既往歴があった。治験開始後 1 日目、JNS002 初回投与開始 15 分後に、息切れ、胸部絞扼感及び顔面潮紅の症状を伴う Grade 3 のアレルギー反応を発現した。直ちに注入を中止した。静脈内輸液、塩酸ジフェンヒドラミン及びデキサメタゾンを投与し、症状は消失した。30 分後、治験薬の注入を漸増で再開し、2 時間後に終了した。後遺症はなかった。有害事象発現時の併用療法は、フマル酸ビソプロロール・ヒドロクロロチアジド、総合ビタミン剤及び抱合エストロゲンであった。治験責任医師は、本有害事象と治験薬の因果関係はあると判断した。本有害事象により治験薬投与は中止されなかった。

症例 377167（皮膚壊死）：5■歳女性。15 ヶ月前にⅣ期卵巣癌と診断され、治験に参加した。錯感覚の既往歴があった。治験開始後 163 日目の JNS002 6 コース 22 日目（総投与量 303.8 mg/m²）、Grade 3 の皮膚壊死（表皮壊死融解症）が認められた。本事象は最初に左母趾に水疱が発現し、次いで右母趾に水疱が数個発現した。患部に油性クリームを塗布したところ、壊死を生じた。有害事象発現時の併用療法は、larosye 及びクロナゼパムであった。本事象は持続し、治験開始後 170 日目に本事象のため治験薬投与を中止した。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 394497（BUN 増加、クレアチニン増加、乏尿、心停止）：「死亡」参照

症例 402212（口内炎、肝不全）：「死亡」参照

症例 412245（心血管障害）：4■歳女性。約 6 年前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。多発性硬化症の既往歴があった。心血管系疾患の既往歴は認められなかった。治験開始後 86 日目の JNS002 3 コース 29 日目/4 コース 1 日目（総投与量 150.0 mg/m² [3 コース]；200.0 mg/m² [4 コース]）、Grade 2 の心血管障害を発現した。ベースラインの LVEF は 58% であった。治験開始後 86 日目の LVEF は 43.9% であった。左室機能は良好であった。治験開始後 112 日目の心電図を測定し、正常であった。有害事象発現時の併用療法はメチプレッドであった。治験開始後 113 日目、5 コース（総投与量 250.0 mg/m²）が開始された。治験開始後 142 日目の LVEF は 58% であった。治験開始後 142 日目に、本事象のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 420167（悪心、嘔吐）：7■歳女性。1 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に憩室炎、心房性不整脈、発作性心房頻脈、高血圧、高血糖、貧血、腹痛及び腹部膨満が認められた。治験開始後 183 日目の JNS002 7 コース 8 日目（総投与量 331.5 mg/m²）、Grade 2 の悪心及び Grade 1 の嘔吐を発現した。有害事象発現時の併用療法は、塩酸メクリジン、ジゴキシン、硫酸キニジン、ハロペリドール、トリウムテレン・ヒドロクロロチアジド、塩酸ジルチアゼム、ロラゼパム、ワーファリン、ドキュセートナトリウム・センナ、ジフェンヒドラミン、マгалドレート、プロクロルペラジン及びオメプラゾールであった。両事象は 3 日後に消失し、治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。本有害事象により治験薬は投与中止されなかった。

症例 428210（無力症）：7■歳女性。約 1 年半前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時にインスリン非依存性糖尿病及び貧血が認められた。治験開始後 18 日目の CT スキャンにて腹部及び骨盤の全体に腹水が認められた。治験開始後 26 日目の JNS002 1 コース 26 日目（総投与量 50 mg/m²）、Grade 3 の貧血、食欲不振、腹水、無力症及び全身性浮腫、Grade 1 の

呼吸困難及び悪心のため入院した。脱力がみられ、ヘマトクリットは25%であった。（ベースラインのヘマトクリット：30.4%，基準範囲：37.0% - 48.0%）。濃厚赤血球2単位の輸血が行われた。貧血の程度は改善し、7日後に消失した（ヘマトクリット：28.1%）。フロセミド、ナフシリン、スピロノラクトン、アストフ、酢酸メゲストロール、塩酸プロメタジン、総合ビタミン剤、ビタミンC、ラニチジン、塩酸セルトラリン及びファモチジンが投与された。無力症、呼吸困難、全身性浮腫及び悪心はすべて12日以内に消失した。食欲不振及び腹水はGrade 2に改善したが、治験開始後36日目に疾患進行のため治験薬の投与が中止された時点で持続していた。1ヵ月後、卵巣癌増悪のため死亡した。有害事象発現時の併用療法は、酢酸メゲストロール、グリブリド、総合ビタミン剤及び塩酸プロメタジンであった。治験責任医師は、無力症と治験薬の因果関係あり、その他の事象はいずれも関連なしと判断した。

症例 436341（手足症候群）：6歳女性。6ヵ月前にIV期卵巣癌と診断され、治験に参加した。インスリン非依存性糖尿病の既往歴があった。治験開始後75日目のJNS002 3コース19日目（総投与量149.2 mg/m²）、Grade 2の手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群）を発現した。症状は腕及び下肢の皮膚の皺部分（特に腋窩、鼠径部、膝窩）に現れた。融合性紅斑に小水疱、落屑部、潰瘍形成部が現れ、そう痒よりもむしろ灼熱感を生じた。本事象は53日後に消失した。治験開始後150日目の5コース22日目（総投与量248.7 mg/m²）、Grade 2の手足症候群（皮膚毒性）が報告され、治験開始後167日目の6コース10日目（総投与量298.4 mg/m²）にGrade 3に悪化、被験者の活動は制限されたが、入院を要するほどではなかった。徐々に改善し、66日後に消失した。治験開始後186日目の皮膚生検で、非苔癬状局面の皮膚炎が認められた。有害事象発現時の併用療法は、グリベンクラミドであった。治験開始後215日目に手足症候群のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 445103（血小板減少症、貧血、発熱）：7歳女性。9ヵ月前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。ベースラインの臨床検査で、ヘモグロビン濃度10.1 g/dL（基準範囲：12.0 - 16.0 g/dL）、血小板数219,000/mm³（基準範囲：150,000 - 350,000/mm³）であった。治験開始後17日目のJNS002 1コース17日目（総投与量50 mg/m²）のヘモグロビン濃度と血小板数はそれぞれ8.3 g/dLと74,000/mm³であった。治験開始後19日目に入院し、濃厚赤血球2単位の輸血が行われた。入院時に脱力及び腰痛が認められた。血小板減少症は治験開始後21日目に消失した（血小板数の報告なし；治験開始後24日目の血小板数：11.5 g/dL）。貧血は被験者の治験参加期間を通して持続し、ヘモグロビン濃度は9.1 - 11.5 g/dLを推移した。治験責任医師は、貧血及び血小板減少症と治験薬の因果関係はあると判断した。治験開始後32日目の1コース32日目、Grade 2の発熱をきたして入院した。ナプロキセン及びシプロフロキサシンが投与された。血液・尿培養の結果は陰性で、胸部X線画像は正常であった。発熱は翌日消失し、退院した。治験責任医師は、発熱は治験薬との因果関係はある、また肝転移と関連していた可能性もあると判断した。有害事象発現時の併用療法は、ガストロ及びナプロキセンであった。これらの有害事象により治験薬投与は中止されなかった。

症例 447275（アレルギー反応）：4歳女性。1年前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。ペニシリンに対する薬物過敏症の既往歴があった。治験開始後1日目、JNS002 初回注入に際してGrade 2のアレルギー反応を発現した。処置治療の報告はなし。治験責任医師は、本事象は治験薬との因果関係はあると判断した。本有害事象により治験薬は投与中止されなかった。

症例 449407（好中球減少症）：6歳女性。約2年前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始後374日目のJNS002 12コース15日目（総投与量600.0 mg/m²）に救急室を受診、発熱、好中球減少症（発熱性好中球減少症〔好中球数：1,130/mm³；ベースラインの好中球数：2,000/mm³〕）、3回の下痢、インフルエンザと一致する症状が認められた。2日後、静注イミペネム投与のため入院した。事象は3日後に消失し、退院した。治験中にGrade 2 - 4の好中球減少症を繰り返し発現し、フィルグラスチムが投与された。治験責任医師は、Grade 2の好中球減少症と治験薬の因果関係はある、インフルエンザ症状は治験薬との関連なしと判断した。有害事象発現時の併用療法は、B複合体、プロクロルペラジン、ドキュセートナトリウム、ナスタチン、L-リジン、スクラルファート及びフィルグラスチムであった。本有害事象による治験薬投与は中止されなかった。

症例 467388 (肺炎) : 6歳女性。約4年前にⅢb期卵巣癌と診断され、治験に参加した。乳癌及び喫煙の既往歴があり、治験開始時に軽度貧血が認められた。治験開始後120日目のJNS002 4コース31日目(総投与量200.0 mg/m²)、5日前から持続する重度息切れ、発熱及び脱力を伴う肺臓炎で入院した。被験者は、それ以前のコースにおいても、より軽度であるが同様の症状がみられたと報告した。肺専門医による診察で、肺臓炎と診断された。治験責任医師は、肺炎(肺臓炎)はGrade 4で、治験薬との因果関係はあると判断した。セフトリアキソン、塩酸ジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンを投与した。発熱は4日後に消失した。初回の胸部X線画像で右上葉に浸潤の疑いがあったが、再施行の胸部X線画像で異常は認められなかった。血液培養結果は陰性、ただし1培養のみ酵母菌の増殖が認められたため、フルコナゾールが投与された。入院中に呼吸困難増悪を発現した。下肢のドップラー試験で深部静脈血栓症は認められなかった。換気・血流(V/Q)スキュンで肺塞栓症の可能性は低かった。胸部CTスキュンで数ヶ所に間質影の増強が認められた。進行性の低酸素症を認め、ルームエアの動脈血酸素飽和度は数日間で95%から91%に低下、その後、携帯酸素投与下で87%に低下した。間質性線維症が疑われたため、高解像度のCTスキュン及びガリウムスキュンを入院最終日に施行し、結果は正常であった。臨床状態は良好で、治験開始後127日目に退院、帰宅した。在宅酸素療法は不要であり、セフトリアキソン及びフルコナゾールを引き続き投与した。治験開始後128日目、疾患進行のため治験薬投与は中止された。

症例 476515 (手足症候群、口内炎、好中球減少症、貧血、白血球減少症) : 3歳女性。15ヵ月前にⅠb期卵巣癌と診断され、治験に登録した。関連する既往歴はなかった。ベースラインの白血球数は3,500/mm³(基準範囲4,300 - 10,800/mm³)であった。治験開始後87日目のJNS002 3コース28日目/4コース1日目(総投与量148.1 mg/m² [3コース] ; 197.5 mg/m² [4コース])にGrade 2の白血球減少症(白血球数2,800/mm³)を発現し、治験開始後155日目の4コース69日目にGrade 3(3,600/mm³ [好中球減少症に対してフィルグラスチムを投与した後の臨床検査])に進行した。報告によると、治験薬の投与中止時点で白血球減少症は持続していた。被験者はそれ以前の各コース投与後にも白血球減少症を発現しており、1コース及び2コース後にはGrade 3の白血球減少症を発現した。治験開始後104日目の4コース18日目、Grade 3の口内炎及び手足症候群を発現した。1コース12日目にはGrade 1の口内炎を発現して8日後に消失、2コース8日目にはGrade 3の口内炎及びGrade 1の手足症候群を発現して両事象とも14日後に消失していた。4コース18日目に報告されたGrade 3の手足症候群の程度は徐々に改善し、29日後に消失した。治験開始後109日目の4コース23日目、被験者はGrade 3の好中球減少症を発現して入院した。ベースラインの好中球数は1,700/mm³であり、各コース投与後に好中球減少症が認められ、このうち1コース12日目のGrade 4(好中球数240/mm³)が最も高度であったが、19日後に消失した。治験開始後109日目、好中球数は640/mm³となった。フィルグラスチムを投与し、本事象は7日後に消失した。120日目の4コース34日目、Grade 1の貧血を発現、ヘモグロビン濃度は11.4 g/dL(基準範囲12.0 - 16.0 g/dL)であった。ベースラインのヘモグロビン濃度は13.6 g/dLであった。治験開始後158日目、手足症候群、口内炎、好中球減少症、貧血及び白血球減少症のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は、これらの有害事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 477405 (便秘) : 5歳女性。6ヵ月前にⅢc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。著明な腹部膨満、腹水及び軽度貧血の既往歴があった。治験開始の約1ヵ月前に開腹を施行して以来、一貫して便秘であり、小さく乾燥した糞便、悪心、嘔吐及びびまん性の腹痛が持続していた。治験開始後57日目のJNS002 3コース1日目(総投与量149.7 mg/m²)、4日前からのGrade 2の便秘を伴うGrade 2の腹痛のため入院した。腹部X線画像に閉塞所見は認められなかった。オオバコ、水酸化マグネシウム及びモルヒネで治療した。これらの事象は回復し、翌日退院した。有害事象発現時の併用療法は、アセトアミノフェン・酒石酸水素ヒドロコドン及びドクセートナトリウムであった。治験責任医師は、便秘と治験薬の因果関係は不明、腹痛は関連ないと判断した。治験開始後69日目の3コース13日目、Grade 2の悪心及び嘔吐を発現し、翌日消失した。治験開始後74日目の3コース18日目、Grade 2の腹部腫脹、腹痛及び呼吸困難を発現し、同日消失した。また、Grade 2の嘔吐を発現し、4日後に消失した。これらの有害事象発現時の併用療法は、アセトアミノフェン・酒石酸水素ヒドロコドン、ドクセートナトリウム、オオバコ及びプロクロルペラジンであった。治験責任医師は、腹部腫脹、腹痛、呼吸困難、悪心及び嘔吐は治験薬との

因果関係はないと判断した。治験開始後 74 日目、便秘、腹痛、悪心、嘔吐、腹部腫脹及び呼吸困難のため治験薬投与は中止された。

c) 治験中止に至った有害事象（治験薬との因果関係あり，又は因果関係が不明・欠落している事象）の叙述：JNS002 群

症例 136102（手足症候群）：7■歳女性。20 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。関節痛及び下肢浮腫の既往歴があった。治験開始後 41 日目の JNS002 2 コース 13 日目（総投与量 100.0 mg/m²），Grade 3 の手足症候群と診断され，bag balm を塗布した。本事象は持続し，治験開始後 71 日目に本事象のため治験薬投与は中止された。本事象発現時の併用療法は，イブプロフェン，ナプロキセンナトリウム及びフロセミドであった。治験責任医師は，本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 148001（失調，頭痛）：「重篤な有害事象」参照

症例 211021（無力症，うつ病，食欲不振）：7■歳女性。1 年前にⅢb 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。うつ病，末梢性ニューロパシー，並びにコデイン及びプロクロルペラジンに対する薬物過敏症が治験開始時に認められた。治験開始後 1 日目の JNS002 1 コース 1 日目（総投与量 50.0 mg/m²）に Grade 1 の無力症，治験開始後 101 日目の 4 コース 3 日目（総投与量 187.2 mg/m²）に Grade 2 のうつ病，治験開始後 148 日目の 5 コース 22 日目（総投与量 224.7 mg/m²）に Grade 1 の食欲不振を発現した。塩酸セルトラリン及びロラゼパムが投与された。無力症発現時の併用療法は，オオバコ，アセトアミノフェン及び総合ビタミン剤であった。これらの併用療法に加え，うつ病及び食欲不振発現時には，ラニチジン，センナ，リジン，ロンズラム麻酔含嗽薬，ピリドキシン，アセトアミノフェン・ナプシル酸プロポキシフェン及びベンゾカイン・クロロチモールを併用していた。治験責任医師は，無力症と治験薬の因果関係はあり，うつ病及び食欲不振は不明と判断した。無力症，うつ病及び食欲不振は持続し，治験開始後 204 日目の 6 コース 50 日目（総投与量 262.2 mg/m²）にこれらの事象のため治験薬投与は中止された。

症例 211083（白血球減少症，好中球減少症）：7■歳女性。10 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。甲状腺機能低下症，腹部手術に関連した下痢，コデインに対する薬物過敏症及び軽度貧血の既往歴があった。ベースラインの白血球数は 9,500/mm³（基準範囲 4,300 - 10,800/mm³）であり，JNS002 1 コース投与後，1 コース 22 日目（総投与量 50.0 mg/m²）までに白血球数は 1,900/mm³まで減少したが，治験開始後 36 日目の 2 コース 8 日目（総投与量 100 mg/m²）までに 6,800/mm³に増加した。その後のコースでも同様のパターンが観察された。治験開始後 203 日目の 6 コース 50 日目（総投与量 300 mg/m²）の白血球数は 3,900/mm³であった。ベースラインの好中球数は 7,700/mm³であり，治験薬の 1 コース投与後，治験開始後 22 日目までに 360/mm³に減少したが，治験開始後 29 日目（2 コース投与日）までに 1,700/mm³に増加，治験開始後 36 日目までに 5,100/mm³に増加した。その後のコースでも同様のパターン—各コースの投与後 8 日目又は 15 日目に好中球数の最高値に達し，22 日目又は 28 日目/29 日目に最低値に達する—が観察された。治験開始後 203 日目の 6 コース 50 日目の好中球数は 2,400/mm³であった。各コースでは化学療法の前投薬としてデキサメタゾン及び塩酸グラニセトロンを投与した。併用療法は，塩酸ジルチアゼム，エストロゲン，レボチロキシナトリウム，酢酸メドロキシプロゲステロン，オメプラゾール，ヘパリン及び塩酸ジフェノキシラート・硫酸アトロピンであった。治験開始後 204 日目，Grade 2 の白血球減少症及び好中球減少症のため治験薬投与は中止された。JNS002 は 6 コース投与された（総投与量 300 mg/m²）。治験責任医師は，白血球減少症及び好中球減少症と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 240007（手足症候群，粘膜障害）：4■歳女性。約 3 年半前にⅢc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。腰仙部のヘルペス，線維筋痛，骨粗鬆症，並びにセフロキシムアキシチル，ペニシリン及びバンコマイシンに対する薬物アレルギーの既往歴があった。治験開始後 77 日目の JNS002 3 コース 22 日目（総投与量 148.4 mg/m²），Grade 1 の手足症候群及び Grade 2 の粘膜障害（粘膜炎）を発現した。粘膜障害は 8 日後に消失したが，治験開始後 105 日目の 4 コース 22 日目（総投与量 197.4 mg/m²）に同じ程度で再発した。有害事象発現時の併用療法は，ロラゼパム，フィオリナル・コデイン，エストラジオール経皮薬及びアレンドロン酸であった。手足症候群及び粘膜障害は持続し，治験開始後 105 日目にこれらの事象のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は，両事象は治験薬との因果関係があると判断した。

症例 277182（末梢性浮腫）：7■歳女性。15 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。治験開始時に軽度貧血が認められた。治験開始後 159 日目の JNS002 5 コース 40 日目（総投

与量 249.3 mg/m²), Grade 1 の末梢性浮腫 (右足) が報告された。治験開始後 173 日目の 6 コース 15 日目 (総投与量 299.3 mg/m²), 右足の末梢性浮腫は Grade 2 に悪化, 更に Grade 2 の左足末梢性浮腫を発現した。トリウムテレン・ヒドロクロロチアジドを投与した。両事象は治験開始後 180 日目に消失した。7 日後, Grade 2 の末梢性浮腫 (下肢) が報告された。トリウムテレン・ヒドロクロロチアジド, フロセミド及びデキサメタゾンを投与した。本事象は 64 日後に消失した。治験開始後 257 日目の 8 コース 21 日目 (総投与量 399.7 mg/m²), Grade 3 の末梢性浮腫 (下肢) 発現, メトラゾンを投与された。治験開始後 278 日目に治験薬 9 コースを開始 (総投与量 436.3 mg/m²) し, Grade 3 の末梢性浮腫は持続し, 治験開始後 306 日目に本事象のため治験薬投与は中止された。有害事象発現時の併用療法は, プロポキシフェン, ペニシリン, ドラセトロメシレート及びアモキシシリン・クラブラン酸であった。治験責任医師は, これらの事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 306279 (アレルギー反応) : 「重篤な有害事象」 参照

症例 306322 (手足症候群, 点状出血性皮疹) : 6 歳女性。22 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され, 治験に参加した。腹水, 間欠的な腹痛, 胸水, 甲状腺機能低下症, 倦怠感及びトリメトプリム・スルファメトキサゾール, トリメトプリム, ペニシリン, ニトロフラントイン及びシメチジンに対する薬物過敏症の既往歴があった。治験開始後 43 日目の JNS002 2 コース 15 日目 (総投与量 100.0 mg/m²), Grade 3 の手足症候群及び点状出血性皮疹を発現した。点状出血性皮疹をヒドロコルチゾンクリーム, ピリドキシン, 尿素・マクロゴールラウリルエーテルクリーム及びプレドニゾロンで治療した。これより前の治験開始後 12 日目の 1 コース 12 日目 (総投与量 50 mg/m²) に Grade 2 の点状出血性皮疹を発現していたが, 18 日後に無治療で消失した。有害事象発現時の併用療法は, アセトアミノフェン, エストロゲン, ラニチジン, 肝油, サイロキシン, ロルメタゼパム, クラリシチン, 塩酸デキストロプロポキシフェン・アセトアミノフェン, ドンペリドン, サルファジンマックス及びバルサムヘマウ咳嗽薬であった。手足症候群及び点状出血性皮疹は持続し, 治験開始後 93 日目にこれらの事象のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は, 手足症候群と治験薬の因果関係はある, 点状出血性皮疹と治験薬の因果関係は不明と判断した。

症例 308006 (腹痛, 脱水, 悪心, 嘔吐, 好中球減少症) : 「重篤な有害事象」 参照

症例 309017 (手足症候群) : 「重篤な有害事象」 参照

症例 309036 (貧血, 嘔吐, 悪心, 錯感覚) : 「重篤な有害事象」 参照

症例 313005 (アレルギー反応) : 「重篤な有害事象」 参照

症例 328177 (手足症候群, 小水疱水疱性皮疹, 爪の障害) : 7 歳女性。18 ヶ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され, 治験に参加した。治験開始時に腹水及び腹痛が認められた。治験開始後 154 日目の JNS002 6 コース 14 日目 (総投与量 275.0 mg/m²), Grade 1 の手足症候群が発現し, 10 日後に消失した。治験開始後 163 日目の 6 コース 23 日目, 指に Grade 2 の小水疱水疱性皮疹が発現し, 7 日後に消失した。治験開始後 78 日目の JNS002 3 コース 22 日目 (総投与量 150.0 mg/m²) には Grade 2 の爪の障害 (趾爪に真菌) が発現し, テルビナフィン及びアモロルフィンでの治療が行われた。本事象は治験開始後 169 日目の 6 コース 29 日目までに Grade 3 に悪化した。有害事象発現時の併用療法は, ケトベミドン, ketogan norum, 塩酸シクリジン, reseptfritt, フルニトラゼパム, アセトアミノフェン, andapsrin, パラフィン乳剤, emulax 及び mycontatin であった。治験開始後 169 日目に手足症候群, 小水疱水疱性皮疹及び爪の障害のため治験薬投与が中止された時点で, 爪の障害は持続していた。治験責任医師は, これらの事象は治験薬との因果関係があると判断した。

症例 329277 (手足症候群) : 6 歳女性。15 ヶ月前にⅣ期卵巣癌と診断され, 治験に参加した。治験開始時に, パクリタキセルによる指及び足の錯感覚を有していた。治験開始後 33 日目の JNS002 2 コース 3 日目 (総投与量 100.0 mg/m²), Grade 2 の手足症候群が発現したため, 3 コースの治験薬投与を延期した。本事象は 35 日後に Grade 1 に改善し, 3 コースの治験薬を投与した。治験開始後 77 日目の 3 コース 11 日目 (総投与量 150.0 mg/m²), 手足症候群は Grade 3 に悪化した。本事象は持続し, 治験開始後 94 日目に本事象のため治験薬投与は中止された。有害事象発

現時の併用療法は、総合ビタミン剤、ミネラル及び酵素サプリメントであった。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 377167（皮膚壊死）：「重篤な有害事象」参照

症例 406164（心血管障害）：7歳女性。20ヵ月前にⅣ期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に Grade 1 の貧血を認めた。心血管系疾患の既往歴はなかった。治験開始後 56 日目の JNS002 2 コース 27 日目（総投与量 100.6 mg/m²）の検査で LVEF 64%（ベースライン 74%）であった。その後の検査で LVEF は 55% - 62% で推移し、治験開始後 322 日目の 11 コース 27 日目（総投与量 456.1 mg/m²）までにベースラインより 17% 低下して 57% となった。治験開始後 324 日目、12 コースの治験薬投与を開始した（総投与量 493.8 mg/m²）。LVEF 低下は持続し、治験開始後 359 日目、Grade 2 の心血管障害のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 406258（出血）：4歳女性。18ヵ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。Grade 1 のリンパ球減少症及び膝の骨関節炎の既往歴があった。治験開始後 127 日目の JNS002 4 コース（総投与量 176.2 mg/m²）において、臍からの血性分泌物を認めた。本事象は重篤ではないと判断されたが、治験は中止された。臍の感染が疑われ、フルクロキサシリンが投与された。出血と治験薬との因果関係は不明である。

症例 412245（心血管障害）：「重篤な有害事象」参照

症例 420275（悪液質、悪心、体重減少）：7歳女性。約 7 年前にⅢb 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。直腸癌及び子宮頸部癌の既往歴があった。治験開始時に高血圧、不安、肺気腫及び左胸水が認められた。治験開始後 135 日目の JNS002 5 コース 23 日目（総投与量 250.6 mg/m²）、Grade 2 の悪液質、無力症、疼痛及び体重減少、Grade 1 の頭痛、悪心及び呼吸障害（呼吸減弱）が発現した。デキサメタゾン、塩酸プロメタジン、エポエチンアルファ及びフロセミドが投与された。有害事象発現時の併用療法は、テオフィリン、ロラゼパム、アモキシシリン三水合物、アセトアミノフェン・酒石酸水素ヒドロコドン、塩酸トラゾドン、カリウム、塩酸プロメタジン、プレドニゾン、アルプラゾラム及び酒石酸ゾルピデムであった。有害事象は持続し、治験開始後 141 日目に、悪液質、悪心及び体重減少のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は、悪液質、悪心及び体重減少と治験薬の因果関係は不明と判断した。

症例 420276（心血管障害）：7歳女性。18ヵ月前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。高血圧、静脈抜去術の既往歴があり、コデイン、サルファ剤及び塩酸プロポキシフェンに対する薬物過敏症を有していた。治験開始後 163 日目の JNS002 6 コース 9 日目（総投与量 302.4 mg/m²）、LVEF が 47% に低下した（ベースライン 72%）。有害事象発現時の併用療法は、カルシウムサプリメント、トリウムテレン・ヒドロクロロチアジド、クロトリマゾール、総合ビタミン剤、アレンドロン酸ナトリウム、マレイン酸エナラプリル、ビタミン D、ビタミン E、パモ酸ヒドロキシジン及びビタミン E クリームであった。本事象は持続し、治験開始後 168 日目に Grade 2 の心血管障害のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 433294（口内炎、手足症候群、発疹）：5歳女性。約 2 年半前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。関連する既往歴はなかった。治験開始後 42 日目の JNS002 2 コース 14 日目（総投与量 100.0 mg/m²）に Grade 2 の発疹が発現、治験開始後 47 日目に Grade 3 に悪化、発現から 28 日後に消失した。ジフェンヒドラミン、アタパルガイト、リドカイン、マイコスタチン及びジフェンヒドラミンが投与された。治験開始後 44 日目の 2 コース 16 日目に Grade 3 の口内炎が発現、5 日後に消失した。治験開始後 47 日目に Grade 3 の手足症候群発現、23 日後に消失した。有害事象発現時の併用療法は、イブプロフェン及び吉草酸ベタメタゾンであった。治験開始後 57 日目に、口内炎、手足症候群及び発疹のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は、これらの有害事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 434403（発疹、口内炎、貧血）：6歳女性。約 2 年半前にⅢc 期卵巣癌と診断され、治験に参加した。関連する既往歴はなかった。治験開始後 246 日目の JNS002 8 コース 22 日目（総投与量 320.0 mg/m²）、Grade 1 の発疹が発現、neriderm 外用剤及び乳酸・尿素クリームで治療した。

治験開始後 276 日目の 9 コース 24 日目（総投与量 354.4 mg/m²），Grade 1 の口内炎が発現した。これ以前に 1，2 及び 5 コース投与後にも Grade 2 の口内炎が発現，それぞれ 20 日後，15 日後及び 17 日後に消失した。最初の 2 回の事象は無治療で消失したが，3 回目の事象は硝酸ミコナゾール経口投与及びアムホテリシン B による治療後に消失した。治験開始後 342 日目の 10 コース 62 日目（総投与量 388.8 mg/m²），Grade 1 の貧血が発現した（ヘモグロビン濃度 11.5 g/dL）。ベースラインのヘモグロビン濃度は 10.9 g/dL（基準範囲 12.0 - 16.0 g/dL）であった。治験中に Grade 1 の貧血の発現が頻回にみられ（ヘモグロビン濃度 10.2 - 12.9 g/dL），その大半が 11.1 - 11.9 g/dL の範囲内であった。発疹，口内炎及び貧血は持続し，治験開始後 342 日目にこれらの事象のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は，これらの有害事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 434407（脱毛症，発疹）：4 歳女性。約 4 年半前に IIIc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。末梢性ニューロパシーの既往歴があった。治験開始後 171 日目の JNS002 6 コース 3 日目（総投与量 249.4 mg/m²），Grade 2 の脱毛症，Grade 3 の末梢神経炎及び発疹が発現した。脱毛症は約 2 ヶ月後に消失した。発疹はシルベロール外用剤で治療し，約 2 ヶ月後に消失した。本事象発現前に，Grade 1 及び Grade 2 の発疹が数回発現していた。有害事象発現時の併用療法は，dermocol，heriderm 及びクロトリマゾールであった。脱毛症，末梢神経炎及び発疹は持続し，治験開始後 211 日目の 6 コース 43 日目にこれらの事象のため治験薬投与は中止された。治験責任医師は，脱毛症及び発疹と治験薬の因果関係はあり，末梢神経炎は因果関係はなしと判断した。

症例 436341（手足症候群）：「重篤な有害事象」参照

症例 444404（小水疱水疱性皮疹）：6 歳女性。1 年前に IIIc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。高血圧，左室肥大，甲状腺機能低下症，貧血及び疲労の既往歴があった。治験開始後 140 日目の JNS002 5 コース 20 日目（総投与量 248.6 mg/m²），Grade 3 の小水疱水疱性皮疹（右趾の水疱）が発現，次コースの治験薬の投与量を減量し，投与が延期された。6 コース及び 7 コースの治験薬投与の 2 - 3 週間後に小水疱水疱性皮疹が重症化し，次コースの治験薬投与は延期された。治験開始後 237 日目の 8 コース 13 日目（総投与量 360.3 mg/m²），重症度は Grade 2 となった。本事象のため治験開始後 267 日目に治験薬投与は中止された。小水疱水疱性皮疹は治験薬の投与中止の約 2 ヶ月後に消失した。有害事象発現時の併用療法は，レボチロキシナトリウム，ヒドロクロロチアジド，炭酸カルシウム，ベシル酸アムロジピン，ロラゼパム及びオオバコであった。治験責任医師は，本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 476515（手足症候群，口内炎，好中球減少症，貧血，白血球減少症）：「重篤な有害事象」参照

症例 477405（便秘）：「重篤な有害事象」参照

8) 予定投与終了時における非劣性の検証 (20 年 月 日治験総括報告書)

a) 治験実施計画書 amendment#3 に記載された解析計画 (有効性評価) の概要

治験実施計画書 amendment #3 に記載された解析計画 (有効性評価) の概要を以下に示す。
(M5.3.5.1.1 919~925 頁「8.3 Efficacy Assessments」~「8.6.1 Data Analysis」, 「8.8 Additional」より)

① 主要評価項目

Time to Progression (以下, TTP) : 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。

② 副次評価項目

奏効率, 奏効までの時間, 奏効期間, Health-related Quality of Life (以下, HQL), OS, Quality-adjusted Survival Analysis (以下, Q-TWiST)。

③ 層別化

適格例をベースライン時の白金製剤感受性及び bulky disease の有無に基づいて層別化する。
なお, 大きさが 5 cm を上回る病変 (腫瘍) を bulky disease と定義する。

④ 解析対象集団

(i) ITT 集団

ITT 集団は, 「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」と定義する。

(ii) 評価可能集団

評価可能集団は, 「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」と定義する。

⑤ データ解析

年齢 (連続変数), 年齢 (65 歳未満と 65 歳以上), 人種, 一般状態 (Karnofsky performance status : 80% 未満と 80% 以上), 治療歴 (カルボプラチンとシスプラチン), 及び腹水 (あり又はなし) を対象に人口統計学的特性及び他のベースラインの疾患特性について評価し, 解析時における両治療群の比較可能性を確認する。

両治療群間の差についてのカテゴリーデータに対しては, 白金製剤感受性及び bulky disease の有無で調節した Cochran-Mantel-Haenszel (以下, CMH) 検定を行う。連続変数の場合には, 治療群, 白金製剤感受性, bulky disease の有無, 治療群を含めたすべての二要因間の交互作用を効果とした三元配置分散分析を実施する。

イベントまでの時間に関するデータについて治療群間の比較を行う場合, 主要な解析には層別化ログランク検定 (白金製剤感受性及び bulky disease の有無で層別化) を用い, 副次的な解析には比例ハザードモデルを用いる。

主要な有効性解析は, 評価可能集団における TTP の両治療法間での比較である。副次的な有効性解析の評価項目には, 奏効率, 奏効までの時間, 奏効期間, HQL, OS, Q-TWiST を含める。副次的有効性評価項目の統計解析は, ITT 集団及び評価可能集団について実施する。これらの解析において検定を行う時は, TTP を除く全評価項目について両側検定で行う。2 回の中間解析を実施することによる調整を行い, 治療群間の比較については, 全体の有意水準を 5% とし, 交互作用については 10% とした。

⑥ 中間解析を含む多重比較に対する調整

本試験では 2 回の中間解析と最終解析が計画されていた。2 回の中間解析及び最終解析では、それぞれ評価可能症例が 200 例、280 例及び 370 例登録され、それらの症例の疾患進行又は死亡が確認されたか少なくとも 6 ヶ月間の観察が行われた時に実施する計画であった。

全体として有意水準片側 5%を維持するため、O'Brien-Fleming タイプの α 消費関数を用いて中間解析を実施することによる有意水準の補正を行い、1 回目の中間解析、2 回目の中間解析及び最終解析の有意水準は、それぞれ片側 0.8%、2.2%及び 4.2%（信頼係数ではそれぞれ片側 99.2%、97.8%及び 95.8%）と計算された。

なお、本試験においては、治験実施計画書に基づき評価可能症例 207 例を対象とした 1 回目の中間解析は実施されたが、その後、最終解析のための症例集積が短期間のうちに達成されたことから 2 回目の中間解析は実施されなかった。

⑦ TTP の解析（非劣性の検証）

TTP は、「治験薬投与開始日から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」とした。各治療群の TTP の中央値を Kaplan - Meier 法を用いて推定すると共に、層別化ログランク検定により両治療群を比較した。また、ハザード比（以下、HR）及び HR の両側 90%（片側 95%）信頼区間（以下、CI）、中間解析による補正を行った結果を示すために HR の両側 91.6%（片側 95.8%）CI を算出した。HR の両側 91.6%CI の下限が 0.757 を上回った時に非劣性が検証される。

b) 評価可能集団における TTP の結果

評価可能集団における TTP を表 2.7.6.2-81. に、その Kaplan - Meier 曲線を図 2.7.6.2-18 に示す。

評価可能集団における TTP の中央値は、JNS002（以下、本剤）では 148 日、トポテカンでは 134 日であった。トポテカンに対する本剤の HR は 1.262（91.6% CI ; 1.053, 1.513, 90% CI ; 1.062, 1.500, $p=0.026$ ）であった。

表 2.7.6.2-81. TTP（評価可能集団）

群	N	観察打ち切り例数	中央値 ^a (日)	p 値 ^b	HR ^c	HR の 90% CI
JNS002	207	22	148	0.026	1.262	1.062, 1.500
トポテカン	209	12	134	-	-	-

^a Kaplan - Meier 推定値

^b 層別化ログランク検定

^c HR が 1 を超えた場合は、トポテカンに対し JNS002 の優位性を示す。中間解析による補正を行った 91.6% CI は 1.053, 1.513

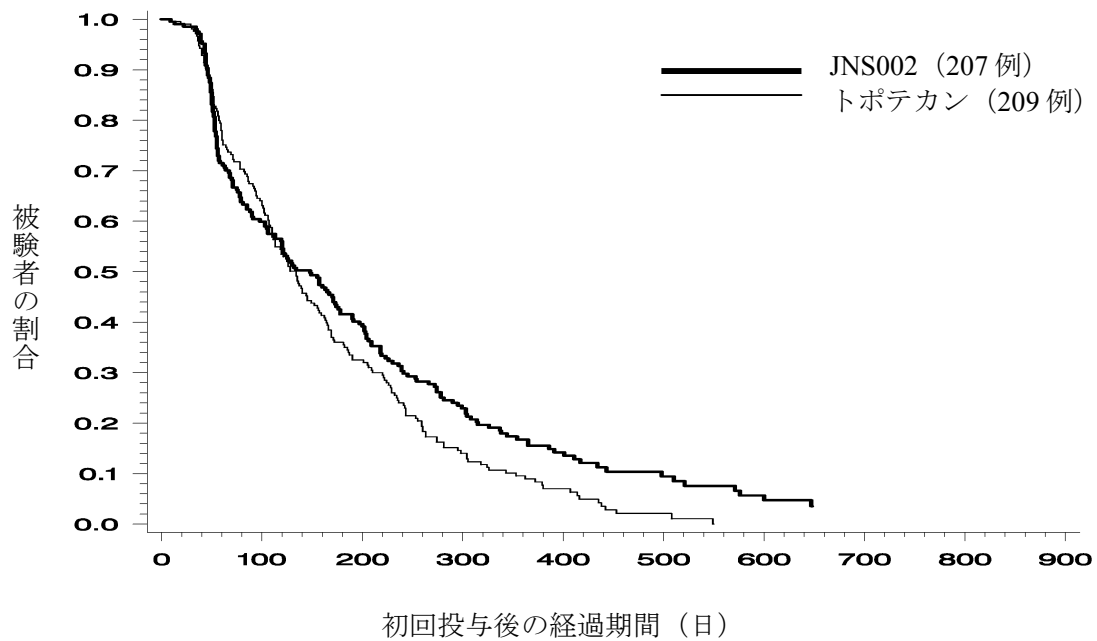


図 2.7.6.2-18. TTP : Kaplan – Meier 曲線（評価可能集団）

c) 検定の多重性の考慮を含めた当該報告書の結果についての考察

最終解析の結果，評価可能集団の TTP において，HR の 91.6% CI の下限が 0.757 を上回っている（HR ; 1.262, 91.6% CI ; 1.053, 1.513, $p=0.026$ ）ことから本剤の TTP はトポテカンに対して非劣性が検証された。また，本試験は非劣性の検証を目的としているが，HR の 91.6% CI の下限は 1.000 を上回っており，本剤の TTP はトポテカンの TTP より有意に長かった。

2.7.6.3 外国臨床第Ⅲ相試験 (30-57 参考資料 : 5.3.5.1.2)

標題：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とした、JNS002 及びパクリタキセルの臨床第Ⅲ相比較試験

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-1. 試験方法の概略

項 目	内 容
試験の目的	白金製剤を基本とした 1 次化学療法の治療歴を有する上皮性卵巣癌の患者を対象に、JNS002（塩酸ドキソルピシン リポソーム注射剤）及びパクリタキセルの有効性及び安全性を比較する。
臨床フェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	並行群間、ランダム化、多施設共同、非盲検、実薬対照、比較試験
対象疾患	上皮性卵巣癌
選択基準	- 組織学的に上皮性卵巣癌であることが確認されている（境界性ではない）患者。 - 測定可能病変を有する患者。 - 疾患の再発又は増悪が認められ、白金製剤を基本とした 1 次化学療法が無効であった患者。 - 一般状態（Karnofsky performance status: 以下、KPS）が 60%以上の患者。 - 年齢 18 歳以上の患者。 - 臓器機能が十分保たれており、以下の基準をすべて満たす患者。 - 骨髄機能：血小板数 $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上、ヘモグロビン濃度 9g/dL 以上、好中球数 $1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上 - 腎機能：血清クレアチニン 2.5mg/dL 以下（$220 \mu\text{mol/L}$ 以下） - 肝機能：血清 AST 及び ALT 値 正常値上限の 2 倍未満、アルカリフォスファターゼ 正常値上限の 2 倍未満（例外：腫瘍に起因する場合）、ビリルビン 正常値上限未満 - Multiple Gated Acquisition Scan（以下、MUGA スキャン）による左心室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction: 以下、LVEF）が 50%以上（又は評価施設における正常範囲内）の患者。 - 悪性腫瘍の既往歴からの無病期間が 5 年の患者（治療処置後の皮膚の基底細胞癌、有棘細胞癌、又は子宮頸部上皮内癌は 5 年未満でも組み入れ可）。 - 文書による同意が得られた患者。
除外基準	- 妊娠又は授乳中の患者。 - 余命 3 ヶ月以下と予測される患者。 - 治験薬投与開始前 30 日以内に、照射野が造血骨髄の 1/3 を超える放射線療法の既往を有する患者。 - 心疾患の既往を有する患者。うっ血性心不全を呈し、心疾患が New York Heart Association の分類においてクラスⅡ以上に該当する患者。 - コントロールされていない全身感染症を有する患者。 - 本治験薬の初回投与前 30 日以内に、他の治験薬を使用した患者。 - 本治験薬の初回投与前 28 日以内に、化学療法を受けた患者。ニトロソウレア又はマイトマイシンの投与を受けた場合は、本治験薬の初回投与前 42 日以内に投与を受けた患者。 - JNS002 又はパクリタキセルによる治療歴を有する患者。 - 時期を問わず、大量化学療法と骨髄又は末梢血幹細胞移植の併用療法を受けた患者。
症例数	目標症例数：334 例 登録症例数：217 例 intent-to-treat 解析対象集団（以下、ITT 集団）：216 例 本治験で使用されたタキソール®（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 次療法として欧州医薬品審査庁に承認された後、欧州で行われた本治験の患者登録の状況が不良となったことから、19 年 月 日に本治験の患者の新規登録を終了した。
治験薬及びロット番号	・JNS002 塩酸ドキソルピシン リポソーム注射剤。1 バイアル中に塩酸ドキソルピシンとして 20 mg（2.0 mg/mL）を含有。使用された JNS002 の薬剤ロット番号を以下に記す。ロット番号：6-DOX-11, 7-DOX-03, 7-DOX-07, 7-DOX-14, 7-DOX-18, 8-DOX-23, 8-DOX-16, 9-DOX-02 ・パクリタキセル

項 目	内 容
	パクリタキセルの注射剤は治験実施施設が市販品を購入した。
投与方法	・JNS002 JNS002 50 mg/m² (1 時間点滴静注) を 28 日ごとに投与した。また、毒性発現時には減量することとした。 ・パクリタキセル パクリタキセル群にランダムに割り付けられた被験者には、パクリタキセル 175 mg/m² (3 時間点滴静注) を、21 日を 1 サイクルとする投与サイクルの第 1 日に投与した。パクリタキセルは外来にて投与される場合があった。パクリタキセル群のすべての被験者には、パクリタキセル投与に先立ちコルチコステロイド、抗ヒスタミン薬及び H₂ 受容体拮抗薬の前投与を行うこととした。また、毒性発現時には減量することとした。
治療期間	疾患が増悪しない限り最長 1 年間投与を継続した。
併用禁止薬	・他の治験薬 ・他の抗腫瘍剤
併用制限薬	・1 コース目の予防的投与を目的としたサイトカインの併用は行わないこととした。しかし、2 コース目以降は次の状況下では併用可とした。 好中球減少症が長期的に持続している場合 (Grade 4 の好中球減少症が 7 日を超えて持続した場合、又は好中球数の回復が 22 日以内にみられなかった場合)、前コースで発熱性好中球減少症が発現した場合。
有効性評価	1) 主要評価項目 ・<u>無増悪期間</u> (Time to Progression: 以下, TTP) : 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 2) 副次評価項目 ・<u>奏効率</u>: 少なくとも 1 回の持続的奏効が得られた被験者の評価対象全被験者に対する割合とした。持続的奏効とは、4 週間以上の間隔を空けて実施された 2 回の測定のいずれにおいても奏効 (完全奏効; CR 又は部分奏効; PR) が確認された場合とした。 ・<u>奏効までの期間</u>: 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までの期間 (2 測定時点の最初の時点)。 ・<u>奏効期間</u>: 持続的奏効が最初に観察された時点 (2 つの測定時の最初の時点) から疾患進行 (Progressive Disease: 以下, PD) 又はあらゆる原因による死亡までの期間。 ・<u>全生存期間</u> (Overall Survival: 以下, 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。 ・<u>Health-Related Quality of Life</u> (以下, HQL) : HQL 質問票である European Organization for Research and Treatment of Cancer の Quality-of-Life Questionnaire (QLQ)-C30 (第 2.0 版) 及び 卵巣癌チェックリスト・毒性に関する質問及び主観的重要性に関する質問に対する回答を、治験薬の初回投与前、各コースの開始前及び最終投与 4 週間後に収集した。 上記 1) 及び 2) の評価が計画されたが、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 Oncology Division と話し合い、その合意に基づき全生存期間のみが評価の対象となった。

項 目	内 容
安全性評価	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。安全性の解析は ITT 集団を対象に行われ、データベース固定時（20 年 月 日）より前に収集された有害事象報告様式の記載に基づいて行われた。 1) 有害事象 安全性は主に、治験薬の初回投与から最終投与 4 週間後までに収集された有害事象の発現率及び重症度により評価した。 2) バイタルサイン、体重、ECG 及び臨床検査値、等 ・理学的検査：治験開始前の来院時、コースごと及び投与終了時の来院にて実施。 ・MUGA スキャンによる LVEF 評価 ・JNS002 群では、治療開始前の来院時（初回投与前 30 日以内）、アントラサイクリン系薬剤の累積投与量が 300 mg/m²（エピルピシンに関しては 500 mg/m²）に達した後 2 コースごと、並びに治験終了時の来院にて実施。 ・パクリタキセル群では、治験開始前の来院時（初回投与前 30 日以内）及び投与終了時の来院にて実施。 ・血液学的検査（白血球数及び白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、血小板数）：投与開始前の来院時、週 1 回及び投与終了時に実施。 ・血液生化学的検査〔血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素（LDH）、ALT、AST、総蛋白、アルブミン、ナトリウム、クロール、カリウム〕：投与開始前の来院時、コースごと及び投与終了時に実施。 ・尿検査（pH、蛋白、糖、ケトン、ビリルビン、潜血）：投与開始前の来院時及び投与終了時に実施。 ・生存期間は治験期間を通してモニターしたほか、治験薬最終投与後 3 ヶ月ごとに経過観察を行った。
統計手法	・層別化：被験者は、白金製剤感受性(Platinum sensitive又はPlatinum refractory)及びbulky diseaseの有無を考慮してランダム化された。アントラサイクリン系薬剤による治療歴の有無に関しては、レトロスペクティブに確認することとした。白金製剤を基本とした1次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ヵ月を超えた被験者をPlatinum sensitiveと定義した。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次療法によりSDがみられた被験者、あるいは治療終了後6ヵ月以内に疾患が再発した被験者を、Platinum refractoryとした。bulky diseaseとは、大きさが5 cmを超える腫瘍のある場合と定義した。 ・データ解析：2投与群間の比較可能性を確認するため、年齢（連続変数、65歳未満又は65歳以上）、人種、KPS（80未満、80以上）、治療歴（カルボプラチン又はシスプラチン）、アントラサイクリン系薬剤による治療歴の有無、腹水の有無といった人口統計学的及びベースライン特性の評価を行った。カテゴリーに関する2群間の差は、白金製剤感受性及びbulky diseaseに関して調整した条件下でCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を行い評価した。連続変数に関しては、分散分析を実施し、治療、白金製剤感受性、bulky disease及びすべての相互作用が及ぼす影響を検討した。層別化ログランク検定（白金製剤感受性及びbulky diseaseの有無を層別化因子とした）を主要解析、比例ハザードモデルを副次的解析として使用し、事象発現までの時間（time-to-event）に関する群間差を検討した。 ITT及び評価可能患者集団を対象として、主要及び副次的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。 層別化した一般化Wilcoxon検定の結果も示すものとした。比例ハザードモデルにより、2群間における事象発現までの時間の分布を推定するとともに、共変量の影響を評価した。同解析に含めた主な共変量は、白金製剤感受性、KPS、bulky disease、アントラサイクリン系薬剤による治療歴、1次療法の最終投与後の無治療期間（6ヵ月以下、6ヵ月を超え18ヵ月以下及び18ヵ月を超える）、年齢、治療歴（カルボプラチン対シスプラチン）、ベースラインの腹水の有無であった。 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解析を用いて実施するものとした。奏効率の要約には、奏効率の群間差に関する95%信頼区間（Confidence Interval: 以下、CI）（両側）も用いた。 奏効例の奏効期間曲線に関する2群間の比較には、層別化ログランク検定を用いるものとした。層別化した一般化Wilcoxon検定の結果も示すものとした。2群間のハザード比及び共変量の影響の評価には、比例ハザードモデルを用いるものとした。

項 目	内 容
薬物動態及び薬力学的作用	薬物動態及び薬力学的評価は行わなかった。
実施国及び実施施設数	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、33施設
実施期間	開始：19 年 月 日 終了：20 年 月 日

表 2.7.6.3-2. 観察・検査及び評価スケジュール

項目	投与開始前 ^a	初回投与日	週1回	コースごと	2コースごと	7-8週ごと	投与終了時 (最終投与4週間後)	最終投与後 3ヵ月ごとの経過観察
文書同意	○							
QOLに関する質問票		○ ^b		○			○	
被験者背景	○							
理学的検査	○			○			○	
放射線学的評価 ^c	○ ^d					○ ^e		
MUGAスキャン	○ ^d				○ ^f		○ ^f	
12誘導心電図	○ ^d							
血液学的検査	○		○				○	
血液生化学的検査	○			○			○	
CA-125	○			○			○	
尿検査	○						○	
妊娠検査 ^g	○							
治験薬の投与		○		○				
併用薬		○	○	○	○	○	○	
有害事象		○	○	○	○	○	○	
疾患進行と生存期間								○

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 1 より引用)

^a 他に記載がない限り、JNS002又はパクリタキセル初回投与前7日以内^b 各治験薬投与日の理学的検査及び治験薬投与の前に記入することとした。^c ベースラインの胸部X線及び適切なCTスキャン又はMRI^d 初回投与前30日以内^e ベースラインと同じ方法を用いた放射線学的奏効性評価。奏効性は、同じ放射線学的手法を用いて4週間後に確認しなければならないものとした。^f 本注記はJNS002群のみを対象。被験者に対するアントラサイクリン系薬剤の累積投与量が300 mg/m²に到達後（エピルビシンは500 mg/m²）、2サイクルごとにMUGAスキャンを撮影するものとした。JNS002単独の累積投与量が400 mg/m²を超えたか、あるいはアントラサイクリン系薬剤の累積投与量が550 mg/m²（JNS002を含む；エピルビシンに関しては900 mg/m²）を超えた被験者には、心内膜心筋生検が推奨された。^g 妊娠可能な女性を対象。

(2) 試験成績

本治験は、白金製剤を基本とした1次化学療法による奏効がみられなかった、又は治療後に再発した上皮性卵巣癌の患者を対象に行われたJNS002及びパクリタキセルの第Ⅲ相比較試験である。本治験で使用されたタキソール[®]（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次療法として欧州医薬品審査庁に承認された後、欧州で行われた本治験の患者登録の状況が不良となったことから、19 年 月 日に本治験の患者の新規登録を終了した。そしてOncology Divisionとの合意に従い、本報告書では、安全性の結果に重点をおき、また20 年 月 日までに収集されたデータを用いた全生存期間の解析結果を報告する。

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 及び図 2.7.6.3-1 に示す。

本治験には217例の患者が登録された。同意書取得後に1例で、タキサン系薬剤による治療歴が判明したため、ランダム化及び治験治療開始前に不適格と判断された。同被験者はITT集団には含まれなかった。216例の被験者は33の治験医療機関にてランダム化された。治験実施期間に

19■■年■■月■■日から20■■年■■月■■日までとした。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、用量を問わず治験薬投与を1回以上受けたため、ITT集団に含まれた。

「その他」の理由による治験中止例のほとんどは、治験責任医師の判断、被験者の選択、あるいはその両方により治験を中止した。

表 2.7.6.3-3. 被験者の内訳（ITT 集団）

被験者数	JNS002 N=108	パクリタキセル N=108
中止理由		
治験完了 ^a	26 (24.1)	53 (49.1)
疾患進行	42 (38.9)	30 (27.8)
死亡	12 (11.1)	5 (4.6)
有害事象	18 (16.7)	7 (6.5)
経過観察不能	0	1 (0.9)
その他・不明	10 (9.3)	12 (11.1)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 4 より引用)

注) () 内は%

^a治験完了は以下の2つが満たされることとされた。①目標症例数に到達すること、②すべての被験者の投与期間が6ヵ月に達するか又は中間解析結果で完了まで継続すべきでないとの結果が得られた場合

2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.3-1 に示す。

ITT 集団とは、本治験に組み入れられた被験者のうち、ランダム化され、かつ用量を問わず治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。

症例 327117 は本治験に登録された後、パクリタキセル群に割り付けられ治験薬の投与を受けた。治験責任医師は、同被験者を Platinum sensitive に層別化したが、その後、同被験者は白金製剤による治療歴がないことが判明し、本治験の選択基準の重要な逸脱であることが明らかとなった。なお、同被験者のデータは ITT の解析対象とした。

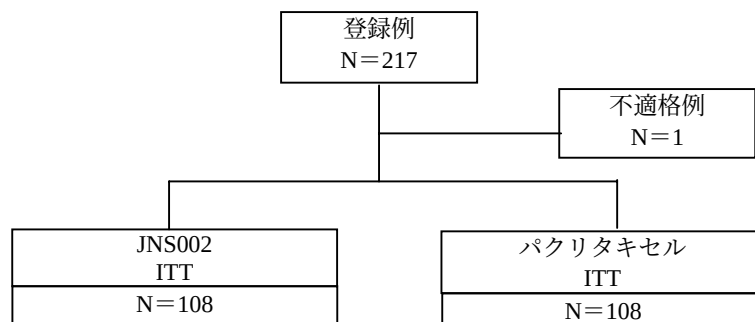


図 2.7.6.3-1. 解析対象集団の内訳

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 CSR 本文 30 頁及び Attachment 5.1 Table 12.1.1-1 より作成)

3) 人口統計学的特性及びベースラインの特性

a) 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.3-4 に示す。人口統計学的特性は 2 群間で同様であった。

表 2.7.6.3-4. 人口統計学的特性及びベースラインの特性 (ITT 集団)

特性	JNS002 N=108	パクリタキセル N=108
年齢, 歳		
平均値±標準偏差	58.4±10.36	59.9±10.79
中央値	60.5	61.0
範囲	27 - 80	20 - 78
<65	74 (68.5)	68 (63.0)
≥65	34 (31.5)	40 (37.0)
人種, 例数		
白人	105 (97.2)	105 (97.2)
黒人	0	1 (0.9)
ラテンアメリカ系	2 (1.9)	0
アジア系	1 (0.9)	2 (1.9)
ベースラインのCA-125, U/mL ^a		
N	105	102
平均値±標準偏差	1,165.69±2,117.529	1,543.77±3,111.981
中央値	470.00	338.50
範囲	7.0 – 14,513.0	2.0 – 17,374.0
腫瘍の組織型, 例数		
漿液性	29 (26.9)	24 (22.2)
粘液性	0	1 (0.9)
詳細不明の腺癌	12 (11.1)	18 (16.7)
明記されず	67 (62.0)	65 (60.2)
腫瘍の分化度, 例数		
中分化型	1 (0.9)	6 (5.6)
低分化型	12 (11.1)	13 (12.0)
不明	28 (25.9)	24 (22.2)
明記されず	67 (62.0)	65 (60.2)
ベースラインの腹水, 例数		
無	70 (64.8)	69 (63.9)
有	38 (35.2)	38 (35.2)
データなし	0	1 (0.9)
白金製剤感受性, 例数		
Sensitive	44 (40.7)	41 (38.0)
Refractory	64 (59.3)	67 (62.0)
bulky disease ^b , 例数		
有	61 (56.5)	56 (51.9)
無	47 (43.5)	52 (48.1)
白金製剤感受性/ bulky disease ^b の有無, 例数		
Refractory / bulky有	37 (34.3)	36 (33.3)
Refractory / bulky無	27 (25.0)	31 (28.7)
Sensitive / bulky有	24 (22.2)	20 (18.5)
Sensitive / bulky無	20 (18.5)	21 (19.4)
ベースラインのKPS, %		
<80	11 (10.2)	12 (11.1)
≥80	95 (88.0)	90 (83.3)
データなし	2 (1.9)	6 (5.6)

表 2.7.6.3-4. 人口統計学的特性及びベースラインの特性 (ITT 集団, 続き)

特性	JNS002 N=108	パクリタキセル N=108
初回診断時のFIGO分類, 例数		
I 期	10 (9.3)	10 (9.3)
II 期	11 (10.2)	8 (7.4)
III 期	64 (59.3)	77 (71.3)
IV 期	22 (20.4)	13 (12.0)
データなし	1 (0.9)	0
無治療期間, 月 ^c		
平均値±標準偏差	9.0±9.98	11.1±17.34
中央値	6.6	6.7
範囲	1.0 - 69.4	0.9 - 109.1
ベースラインの腫瘍総量, cm ²		
N	107	107
平均値±標準偏差	68.5±111.72	50.7±60.95
中央値	30.0	32.5
範囲	0.7 - 900.0	1.1 - 420.0

(M5.3.5.1.2/30-57試験 Table 5より引用)

注1) FIGO =国際産婦人科連合 (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique / International Federation of Gynecology and Obstetrics)

注2) () 内は%

^a 検査値のない被験者は含まれない。

^b bulky diseaseとは, 直径が5 cmを超える腫瘍と定義した。

^c 化学療法の最終施行日からJNS002又はパクリタキセルの初回投与日までの期間 (月)。

b) 前治療及び併用療法

被験者のアントラサイクリン系薬剤及び白金製剤による治療歴を表 2.7.6.3-5 に示す。2 群間の前治療歴は類似していた。

表 2.7.6.3-5. 前治療：化学療法 (ITT 集団)

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

(M5.3.5.1.2/30-57試験 Table 6より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

4) 有効性の結果

ITT 集団を対象に有効性評価項目の解析が行われた。解析には 20 年 月 日のデータ固定時のデータベースを用いた。ランダム化が行われた全 216 例は, 用量を問わず治験薬投与を 1 回以上受けたため, すべての症例 (各群 108 例) は ITT 集団に含まれた。

a) OS

JNS002 群及びパクリタキセル群の OS を表 2.7.6.3-6 に, OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-2 に, 生存率を表 2.7.6.3-7 に示す。JNS002 群とパクリタキセル群の OS は同様であり, ハザード比

(Hazard Ratio: 以下, HR) は 0.931 (95%CI ; 0.702, 1.234) であった。OS の中央値は, JNS002 群では 46.6 週, パクリタキセル群では 56.3 週であった。

表 2.7.6.3-6. OS (ITT 集団)

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

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 9 より引用)

^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。

^b 層別化ログランク検定

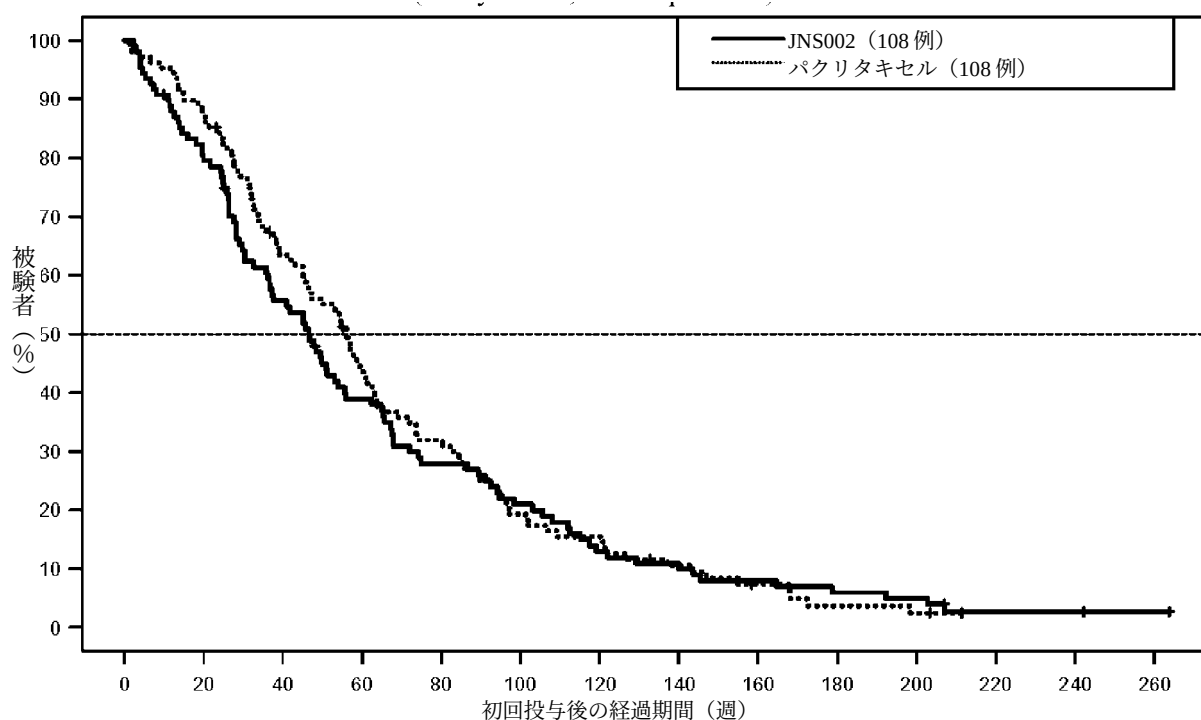
^c ハザード比 (HR) が 1 を超えた場合, パクリタキセルに対し JNS002 の優越を示す。

表 2.7.6.3-7. 生存率 (ITT 集団)

群		生存	死亡	観察打ち切り	生存率 (%)	95% CI
JNS002	開始時	108	0	0		
	1年	43	60	5	42.9	33.4, 52.4
	2年	20	83	5	20.0	12.2, 27.7
	3年	8	95	5	8.0	2.7, 13.3
パクリタキセル	開始時	108	0	0		
	1年	58	48	2	55.1	45.6, 64.5
	2年	18	87	3	17.4	10.1, 24.7
	3年	7	97	4	7.4	2.3, 12.5

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 10 より引用)

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



(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Figure 1 より引用)

注) 曲線は Kaplan-Meier 推定値を基にプロットした, $F(t) = \{\text{死亡するまでの期間} > t\}$

図 2.7.6.3-2. OS (ITT 集団)

b) Platinum sensitive 被験者の OS

JNS002 群及びパクリタキセル群における Platinum sensitive 被験者の OS を表 2.7.6.3-8 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-3 に、生存率を表 2.7.6.3-9 に示す。JNS002 群及びパクリタキセル群における Platinum sensitive 被験者の 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。

表 2.7.6.3-8. OS : Platinum sensitive 被験者 (ITT 集団)

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

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 11 より引用)

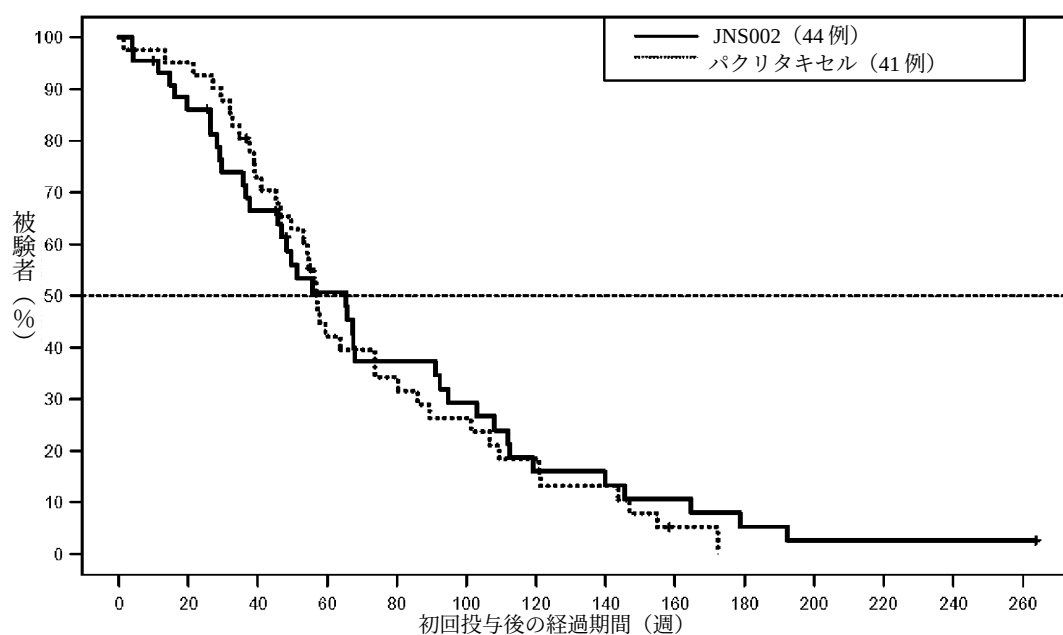
^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。^b 層別化ログランク検定^c ハザード比 (HR) が 1 を超えた場合、パクリタキセルに対し JNS002 の優越を示す。

表 2.7.6.3-9. 生存率 : Platinum sensitive 被験者 (ITT 集団)

群		生存	死亡	観察打ち切り	生存率 (%)	95% CI
JNS002	開始時	44	0	0		
	1年	20	19	5	53.3	37.9, 68.8
	2年	10	29	5	26.7	12.7, 40.7
	3年	4	35	5	10.7	0.8, 20.5
パクリタキセル	開始時	41	0	0		
	1年	25	15	1	62.9	48.0, 77.8
	2年	9	30	2	23.7	10.3, 37.2
	3年	2	37	2	5.3	0.0, 12.4

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 12 より引用)

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



(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Figure 2 より引用)

注) 曲線は Kaplan-Meier 推定値を基にプロットした, $F(t) = \{\text{死亡するまでの期間} > t\}$

図 2.7.6.3-3. OS : Platinum sensitive 被験者 (ITT 集団)

c) Platinum refractory 被験者の OS

JNS002 群及びパクリタキセル群における Platinum refractory 被験者の OS を表 2.7.6.3-10 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-4 に、生存率を表 2.7.6.3-11 に示す。Platinum refractory 被験者を対象とした 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。

表 2.7.6.3-10. OS : Platinum refractory 被験者 (ITT 集団)

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

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 13 より引用)

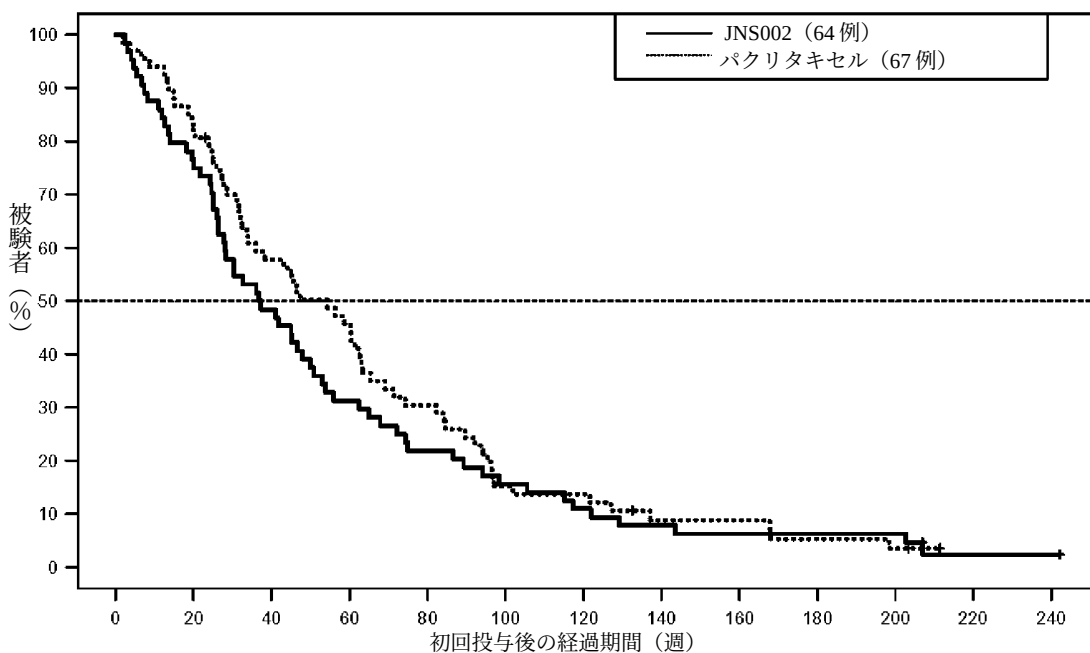
^a Kaplan-Meier 推定値。+は観察の打ち切りを示す。^b 層別化ログランク検定^c ハザード比 (HR) が 1 を超えた場合、パクリタキセルに対し JNS002 の優越を示す。

表 2.7.6.3-11. 生存率 : Platinum refractory 被験者 (ITT 集団)

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

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 14 より引用)

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



(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Figure 3 より引用)

注) 曲線は Kaplan-Meier 推定値を基にプロットした, $F(t) = \{\text{死亡するまでの期間} > t\}$

図 2.7.6.3-4. OS : Platinum refractory 被験者 (ITT 集団)

d) 予後因子が OS に及ぼす影響

予後因子と考えられる変数が OS に及ぼした影響を評価するため、Cox 回帰分析を実施した（表 2.7.6.3-12）。同モデルに含めた変数は、投与群、白金製剤感受性（Platinum sensitive 又は Platinum refractory）、bulky disease の有無、年齢、ベースラインの KPS（80 未満、80 以上）、過去の化学療法における最終投与後の無治療期間及びベースラインの腹水の有無であった。JNS002 群に対するパクリタキセル群の調整 HR（0.911）は、主要解析で得られた値（0.931、表 2.7.6.3-6）と同様であることから、予後因子と考えられる変数は、主要解析で認められた全般的な結果に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.6.3-12. OS：Cox 回帰分析（比例ハザードモデル）（ITT 集団）

変数	ハザード比 ^a	P値
投与群	0.911	0.531
白金製剤感受性	0.921	0.648
bulky disease	1.107	0.497
年齢	1.003	0.644
ベースラインのKPS	0.573	0.015
無治療期間	0.987	0.111
ベースラインの腹水	1.983	<0.001

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 15 より引用)

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

本試験で評価されたベースラインの予後変数別に OS のサブグループ解析を実施したところ（各サブグループ内での HR 及び 95%CI の群間比較）、すべてのサブグループ間で結果に一貫性が認められた（表 2.7.6.3-13）。

表 2.7.6.3-13. OS：ベースラインの疾患特性に基づくサブグループ別（ITT 集団）

変数	サブグループ	N	ハザード比 ^a	HRの95%CI
年齢	ITT	216	0.931	0.702, 1.234
	<65歳	142	0.856	0.602, 1.217
	≥65歳	74	1.018	0.614, 1.689
ベースラインのKPS	<80	23	1.241	0.377, 4.084
	≥80	185	0.847	0.623, 1.150
無治療期間	≤6ヵ月	100	1.009	0.669, 1.521
	>6ヵ月 - ≤18ヵ月	95	0.786	0.497, 1.244
	>18ヵ月	21	1.119	0.332, 3.772
bulky disease	有	117	0.936	0.638, 1.373
	無	99	0.924	0.608, 1.405
白金製剤感受性	Sensitive	85	1.051	0.663, 1.667
	Refractory	131	0.865	0.605, 1.237
ベースラインの腹水	有	75	0.834	0.508, 1.371
	無	140	0.984	0.688, 1.408

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 16 より引用)

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

e) 層別因子を考慮しない場合の OS

層別因子を考慮せずに OS のログランク検定を再度実施した結果を表 2.7.6.3-14 に示す。2 群間差の p 値は 0.620 であり、解析を層別に実施したか否かを問わず、2 群間で得られた OS の結果は同様であった。

表 2.7.6.3-14. OS：層別化なし（ITT 集団）

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	P値 ^b
JNS002	108	7.4	46.6	2.3 - 263.7+	0.620
パクリタキセル	108	6.5	56.3	1.4 - 211.4+	---

(M5.3.5.1.2/30-57試験 Table 17より引用)

^a Kaplan-Meier推定値。+は観察の打ち切りを示す。^b ログランク検定

f) 治験依頼者による白金製剤感受性の再分類を用いた場合の OS

治験責任医師の判定が治験実施計画書に規定した基準に従って実施されたことを確認するため、治験依頼者は過去の化学療法に関するデータ（薬剤、開始及び終了日、並びに最大効果）及び再発日のレビューを行った。その結果、治験責任医師が ITT 集団の 93.1%を正しく層別化していたことが示唆された。しかしながら、治験責任医師が Platinum refractory に層別化した 5 例は、Platinum sensitive に層別化されるはずの症例であった。同様に、治験責任医師が Platinum sensitive に層別化した 10 例は、Platinum refractory に層別化されるはずの症例であった。OS の分析は「PSSPON」変数を用いて再度実施し、治験依頼者による 10%未満の被験者の分類変更が結果に影響を及ぼすかどうかを確認した。治験依頼者による被験者分類（変数 PSSPON で表示）を用いた場合にも、治験責任医師による被験者分類（変数 PSRAND で表示）を用いた場合と同様の結果が得られた。ITT 集団、ITT 集団の Platinum sensitive 被験者及び ITT 集団の Platinum refractory 被験者に関する OS の結果を、それぞれ表 2.7.6.3-15、表 2.7.6.3-16 及び表 2.7.6.3-17 に示す。

表 2.7.6.3-15. OS：治験依頼者による層別化（ITT 集団）

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	P値 ^b	ハザード比 ^c	HRの95%CI
JNS002	108	7.4	46.6	2.3 - 263.7+	0.582	0.923	0.693, 1.228
パクリタキセル	108	6.5	56.3	1.4 - 211.4+	---	---	---

(M5.3.5.1.2/30-57試験 Table 18より引用)

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

表 2.7.6.3-16. OS：Platinum sensitive 被験者、治験依頼者による層別化（ITT 集団）

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	P値 ^b	ハザード比 ^c	HRの95%CI
JNS002	43	14.0	67.4	4.1 - 263.7+	0.344	1.264	0.778, 2.054
パクリタキセル	37	8.1	57.0	1.4 - 172.3	---	---	---

(M5.3.5.1.2/30-57試験 Table 19より引用)

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

表 2.7.6.3-17. OS：Platinum refractory 被験者、治験依頼者による層別化（ITT 集団）

群	N	観察打ち切り率 (%)	中央値 ^a (週)	範囲 ^a	P値 ^b	ハザード比 ^c	HRの95%CI
JNS002	65	3.1	36.7	2.3 - 242.1+	0.172	0.784	0.552, 1.112
パクリタキセル	71	5.6	54.3	1.7 - 211.4+	---	---	---

(M5.3.5.1.2/30-57試験 Table 20より引用)

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

5) 安全性の結果

安全性の評価は、用量を問わず治験薬投与を1回以上受けたすべての被験者（ITT 集団）のうち、データベース固定（2004年1月8日）までに収集された被験者の有害事象報告様式のデータを対象に実施された。ITT 集団は、被験者 216 例（JNS002 群 108 例及びパクリタキセル群 108 例）からなる。

a) 曝露の状況

治験薬の曝露の状況を表 2.7.6.3-18 に示す。規定した用量は、JNS002 50 mg/m²を28日ごとに点滴静注（1時間）、又はパクリタキセル 175 mg/m²を21日ごとに点滴静注（3時間）であった。

表 2.7.6.3-18. 曝露状況（ITT 集団, N=216）

変数	JNS002 ^a N=108	パクリタキセル ^b N=108
累積投与量, mg/m ²		
平均値±標準偏差	205.56±121.998	999.89±392.622
中央値	199.99	1,049.8
範囲	49.0 - 800.0	175.0 - 2,221.1
Dose Intensity/被験者, mg/m ² /週 ^c		
n	92	104
平均値±標準偏差	11.09±1.261	52.74±4.787
中央値	11.67	54.69
範囲	6.6 - 12.5	31.4 - 57.4
投与日数 ^d		
平均値±標準偏差	98.7±77.05	106.2±50.13
中央値	85.0	106.0
範囲	1 - 448	1 - 260

(M5.3.5.1.2/30-57試験 Table 7より引用)

^a JNS002 50 mg/m²を28日ごとに投与。

^b パクリタキセル175 mg/m²を21日ごとに投与。

^c Dose Intensity / 被験者 = 平均投与量/平均投与期間（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 投与日数 = （最終投与日 - 初回投与日）+1

b) 評価方法

治験薬の投与に伴った有害事象は、器官分類別及び Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) 基本語別に分類され、MedDRA/J Version 9.0 で和訳を行った。また、事象の重症度（Grade）は NCI-CTC に基づいて以下のとおり分類された。

- ・ 軽度（Grade 1）：被験者に徴候又は症状の自覚があるが、容易に忍容可能な場合。被験者への懸念が少なく、臨床的重要性も低い。被験者の全般的な健康又は満足な状態に何らかの影響が及ぶと予測されないもの。
- ・ 中等度（Grade 2）：日常生活に支障をきたし、あるいは変更を迫られるほどの不快感がある場合。被験者の健康又は満足な状態に対してある程度の懸念となり、医学的介入又は厳重な観察を必要とする可能性のあるもの。
- ・ 高度（Grade 3）：被験者の日常生活に多大な支障をきたす場合。被験者への明らかな懸念となる若しくは健康又は満足な状態に大きなリスクを及ぼすもの。医学的介入又は厳重な観察を要する可能性が高く、機能不全に陥る又は生命を脅かす恐れのあるもの。入院や治療を必要とする恐れのあるもの。
- ・ 生命を脅かすもの（Grade 4）：被験者が機能不全に陥る場合。被験者の健康又は満足な状態に対して直接的に大きなリスクを及ぼすもの。

- ・このほかに、死亡の原因となった有害事象については致死的と分類した。なお、「死亡」は有害事象名として報告されなかった。

治験薬との因果関係の評価には以下の基準を用いた。

- ・おそらく関連あり (Probably Related)：治験薬投与後に必然的な結果として発現した事象。すなわち、JNS002 の投与中止又は減量投与後の軽快又は消失、又は投与再開後の再発、又は治験薬又は同種の化合物の投与に伴う既知で特異的な事象が認められ、かつ他の治療や被験者の身体的状態によっては合理的に説明できないもの。
- ・可能性あり (Possibly Related)：事象の発現順序が妥当な事象で、原疾患、併発疾患、併用薬及びその他に実施された治療法を勘案してもなお合理的な薬剤原因が疑われるもの。
- ・おそらく関連なし (Probably Not Related)：上の基準に該当しない事象で、被験者の臨床状態やその他に使用された薬剤に伴う発現が知られているもの。
- ・不明 (Unknown)：評価時点で事象及び薬剤に関する情報が不足しているため、事象と薬剤投与が関連していないと決定できないもの。

報告された有害事象のうち、治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」、「可能性あり」、「不明」と判断された事象、並びに因果関係の記載がない事象を、因果関係を否定できない有害事象として集計した。

また、臨床検査値異常は以下のいずれかの条件を満たす場合に限り、有害事象として報告された。

- ・臨床検査値異常が1回以上の反復検査で確認されている。
- ・異常から疾患又は臓器毒性が示唆される。
- ・異常の程度が、用量変更、投与中止、頻回の観察、診断検査を必要とする。

c) すべての有害事象

本治験期間中に報告されたすべての有害事象の概略を表 2.7.6.3-19 に示す。また、本治験で報告されたすべての有害事象を、重症度別、器官分類別及び COSTART 基本語別に付録の表 2.7.6.3-33 (JNS002 群) 及び表 2.7.6.3-34 (パクリタキセル群) に示す。同様に因果関係を否定できない有害事象を付録の表 2.7.6.3-35 (JNS002 群) 及び表 2.7.6.3-36 (パクリタキセル群) に示す。

表 2.7.6.3-19. すべての有害事象 (ITT 集団)

	JNS002 N=108	パクリタキセル N=108
有害事象発現例数	106 (98.1)	105 (97.2)
重症度別有害事象発現被験者数		
致死的	8 (7.4)	6 (5.6)
Grade 4	13 (12.0)	11 (10.2)
Grade 3	66 (61.1)	62 (57.4)
Grade 2	90 (83.3)	94 (87.0)
Grade 1	91 (84.3)	94 (87.0)
特記なし	2 (1.9)	—

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.1 Table 12.1.5-2, Attachment 6.2 Table 12.1.5-3 より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 各レベル (器官分類及び 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。

注 3) 本表には、データ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。

d) 比較的良好にみられる有害事象

① 10%以上の被験者に認められたすべての有害事象

すべての有害事象のうち、比較的良好にみられた（いずれかの群で 10%以上の被験者に報告された）事象を重症度別に表 2.7.6.3 -20 に示す。発現頻度の最も高い有害事象は、JNS002 群では悪心（51.9%）、手足症候群（50.9%）、口内炎（48.1%）、脱毛症（43.5%）及び無力症（38.9%）であり、パクリタキセル群では、脱毛症（87.0%）、悪心（43.5%）、錯感覚（43.5%）、便秘（38.0%）及び無力症（33.3%）であった。

表 2.7.6.3 -20. 発現頻度が 10%以上の有害事象：重症度別（ITT 集団）

器官分類 有害事象 ^a	JNS002 N=108			パクリタキセル N=108		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
全身						
無力症	42 (38.9)	4 (3.7)	0	36 (33.3)	6 (5.6)	1 (0.9)
腹痛	34 (31.5)	12 (11.1)	0	35 (32.4)	7 (6.5)	0
発熱	28 (25.9)	7 (6.5)	0	8 (7.4)	3 (2.8)	0
疼痛	24 (22.2)	1 (0.9)	0	24 (22.2)	3 (2.8)	0
感染	23 (21.3)	2 (1.9)	1 (0.9)	10 (9.3)	1 (0.9)	0
頭痛	12 (11.1)	1 (0.9)	0	13 (12.0)	2 (1.9)	0
腹水	11 (10.2)	6 (5.6)	0	8 (7.4)	1 (0.9)	0
背部痛	11 (10.2)	1 (0.9)	0	14 (13.0)	1 (0.9)	0
心血管系						
血管拡張	5 (4.6)	1 (0.9)	0	13 (12.0)	1 (0.9)	0
消化器系						
悪心	56 (51.9)	6 (5.6)	1 (0.9)	47 (43.5)	2 (1.9)	0
口内炎	52 (48.1)	11 (10.2)	0	12 (11.1)	1 (0.9)	0
嘔吐	37 (34.3)	10 (9.3)	2 (1.9)	34 (31.5)	4 (3.7)	0
便秘	30 (27.8)	4 (3.7)	0	41 (38.0)	5 (4.6)	0
下痢	23 (21.3)	3 (2.8)	0	24 (22.2)	3 (2.8)	0
食欲不振	18 (16.7)	1 (0.9)	0	11 (10.2)	0	0
消化不良	14 (13.0)	1 (0.9)	0	11 (10.2)	0	0
血液およびリンパ系						
好中球減少症	18 (16.7)	6 (5.6)	1 (0.9)	23 (21.3)	10 (9.3)	3 (2.8)
貧血	17 (15.7)	3 (2.8)	0	23 (21.3)	5 (4.6)	0
白血球減少症	15 (13.9)	5 (4.6)	1 (0.9)	21 (19.4)	9 (8.3)	0
代謝・栄養障害						
末梢性浮腫	14 (13.0)	0	0	15 (13.9)	1 (0.9)	0
筋骨格系						
筋痛	4 (3.7)	1 (0.9)	0	31 (28.7)	7 (6.5)	0
関節痛	2 (1.9)	0	0	23 (21.3)	2 (1.9)	0
神経系						
錯感覚	15 (13.9)	0	0	47 (43.5)	4 (3.7)	0
傾眠	11 (10.2)	3 (2.8)	0	17 (15.7)	2 (1.9)	0
呼吸器系						
呼吸困難	18 (16.7)	6 (5.6)	1 (0.9)	15 (13.9)	1 (0.9)	0
咽頭炎	8 (7.4)	0	0	18 (16.7)	0	0
皮膚および皮膚付属器						
手足症候群	55 (50.9)	16 (14.8)	1 (0.9)	13 (12.0)	0	0
脱毛症	47 (43.5)	3 (2.8) ^b	0	94 (87.0)	20 (18.5) ^b	1 (0.9) ^b
発疹	15 (13.9)	2 (1.9)	0	19 (17.6)	1 (0.9)	0

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 21 より引用)

注) 数字は例数，（ ）内は%

^a 各レベル（器官分類及び 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 治験責任医師は Grade 3 及び 4 の脱毛症を報告したが，NCI-CTC にはこれらの Grade に関する基準は存在しない。

② 10%以上の被験者に認められた因果関係を否定できない有害事象

本治験のいずれかの群で 10%以上の被験者に報告された有害事象を因果関係別に表 2.7.6.3-21 に示す。

因果関係を否定できない脱毛症の発現率は、パクリタキセル群に比べ JNS002 群で低かった（パクリタキセル群：87.0%，JNS002 群：43.5%）。また、因果関係を否定できない錯感覚、筋痛及び関節痛においても同様の結果が得られた（パクリタキセル群：42.6%，28.7%及び 20.4%，JNS002 群：13.0%，2.8%及び 1.9%）。一方、因果関係を否定できない手足症候群及び口内炎の発現率はパクリタキセル群に比べ、JNS002 群で高かった（パクリタキセル群：12.0%及び 11.1%，JNS002 群：50.9%及び 48.1%）。また、因果関係を否定できない発熱及び感染についても同様の結果が得られた（パクリタキセル群：3.7%及び 2.8%，JNS002 群：12.0%及び 11.1%）。

表 2.7.6.3-21. 発現頻度が 10%以上の因果関係別の有害事象（ITT 集団）

器官分類 有害事象 ^a	JNS002 N=108		パクリタキセル N=108	
	すべての 有害事象	因果関係を否定 できない事象 ^b	すべての 有害事象	因果関係を否定 できない事象 ^b
全身				
無力症	42 (38.9)	35 (32.4)	36 (33.3)	33 (30.6)
腹痛	34 (31.5)	15 (13.9)	35 (32.4)	21 (19.4)
発熱	28 (25.9)	13 (12.0)	8 (7.4)	4 (3.7)
疼痛	24 (22.2)	13 (12.0)	24 (22.2)	21 (19.4)
感染	23 (21.3)	12 (11.1)	10 (9.3)	3 (2.8)
頭痛	12 (11.1)	8 (7.4)	13 (12.0)	11 (10.2)
心血管系				
血管拡張	5 (4.6)	4 (3.7)	13 (12.0)	12 (11.1)
消化器系				
悪心	56 (51.9)	53 (49.1)	47 (43.5)	47 (43.5)
口内炎	52 (48.1)	52 (48.1)	12 (11.1)	12 (11.1)
嘔吐	37 (34.3)	23 (21.3)	34 (31.5)	28 (25.9)
便秘	30 (27.8)	21 (19.4)	41 (38.0)	25 (23.1)
下痢	23 (21.3)	15 (13.9)	24 (22.2)	18 (16.7)
食欲不振	18 (16.7)	11 (10.2)	11 (10.2)	10 (9.3)
消化不良	14 (13.0)	11 (10.2)	11 (10.2)	5 (4.6)
血液およびリンパ系				
好中球減少症	18 (16.7)	17 (15.7)	23 (21.3)	23 (21.3)
白血球減少症	15 (13.9)	15 (13.9)	21 (19.4)	21 (19.4)
貧血	17 (15.7)	13 (12.0)	23 (21.3)	23 (21.3)
筋骨格系				
筋痛	4 (3.7)	3 (2.8)	31 (28.7)	31 (28.7)
関節痛	2 (1.9)	2 (1.9)	23 (21.3)	22 (20.4)
神経系				
錯感覚	15 (13.9)	14 (13.0)	47 (43.5)	46 (42.6)
傾眠	11 (10.2)	9 (8.3)	17 (15.7)	17 (15.7)
皮膚および皮膚付属器				
手足症候群	55 (50.9)	55 (50.9)	13 (12.0)	13 (12.0)
脱毛症	47 (43.5)	47 (43.5)	94 (87.0)	94 (87.0)
発疹	15 (13.9)	13 (12.0)	19 (17.6)	18 (16.7)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 22 より引用)

注) 数字は例数，（ ）内は%

^a 各レベル（器官分類及び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 治験責任医師により，治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」，「可能性あり」，「不明」と判断された事象，並びに因果関係の記載がない事象を含めた。

また、最も発現率の高かった因果関係を否定できない有害事象を Grade 別に表 2.7.6.3-22 示す。Grade 3 以上の手足症候群及び口内炎の発現率は、パクリタキセル群（それぞれ 0%及び 0.9%）と比べ JNS002 群（それぞれ 15.7%及び 10.2%）で高かった。

表 2.7.6.3-22. 最も発現率の高い因果関係を否定できない有害事象（ITT 集団）

有害事象	JNS002 N=108		パクリタキセル N=108	
	全Grade	Grade $\geq$ 3	全Grade	Grade $\geq$ 3
手足症候群	55 (50.9)	17 (15.7)	13 (12.0)	0
悪心	53 (49.1)	7 (6.5)	47 (43.5)	2 (1.9)
口内炎	52 (48.1)	11 (10.2)	12 (11.1)	1 (0.9)
脱毛症	47 (43.5)	3 (2.8) ^a	94 (87.0)	21 (19.4) ^a
無力症	35 (32.4)	4 (3.7)	33 (30.6)	5 (4.6)
錯感覚	14 (13.0)	0	46 (42.6)	4 (3.7)
筋痛	3 (2.8)	0	31 (28.7)	7 (6.5)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 23 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a 治験責任医師はGrade 3及び4の脱毛症を報告したが、NCI-CTC にはこれらのGradeに関する基準は存在しない。

③ 手足症候群

JNS002 群及びパクリタキセル群で報告されたすべての手足症候群は、治験薬との因果関係を否定できない事象であった（表 2.7.6.3-22）。また、手足症候群は JNS002 群で最も高頻度に発現した有害事象であった。JNS002 群では、108 例中 55 例（50.9%）に手足症候群が認められ、そのうち Grade 3 及び Grade 4 の事象は、55 例中 16 例及び 1 例であった。JNS002 の減量、投与延期又は中断 109 件のうち 21 件（19.3%）は、手足症候群に起因するものであった（表 2.7.6.3-31）。JNS002 群で認められた 1 例（症例 307017）は、因果関係を否定できない重篤な有害事象と報告され、当該事象により治験を中止した。パクリタキセル群では、108 例中 13 例（12.0%）に手足症候群が認められたが、Grade 3 及び Grade 4 はみられなかった。パクリタキセルの減量、投与延期又は中断の 76 件中 1 件は、手足症候群によるものであった（表 2.7.6.3-31）。

④ 口内炎

JNS002 群では、口内炎は、手足症候群及び悪心に次いで最も発現頻度の高い有害事象であった。口内炎は、JNS002 群の 52 例（48.1%）に認められ、いずれも因果関係を否定できない事象であった。このうち、Grade 3 以上の事象は 11 例（10.2%）にみられた。一方、パクリタキセル群での発現率は、JNS002 群と比べ低かった。12 例（11.1%）に口内炎がみられ、いずれも因果関係を否定できない事象であった。このうち Grade 3 以上の事象は 1 例（0.9%）のみであった。

⑤ 注入に伴う反応

減量、投与延期又は中断を要した注入に伴う反応は、JNS002 群では 10 例（9.3%）、パクリタキセル群では 3 例（2.8%）にみられた（表 2.7.6.3-31）。なお、治験実施計画書では、パクリタキセル群のすべての被験者は、パクリタキセル投与前にコルチコステロイド、抗ヒスタミン薬及び H₂ 受容体拮抗薬の前治療を受けるよう規定されていたが、JNS002 群に対する前治療の義務付けはなかった。

JNS002 群では、6 例（症例 149115, 306099, 313340, 313403, 331215 及び 331357）にアレルギー反応又はアナフィラキシー反応が認められた。いずれも因果関係を否定できない重篤な有害事象と判断され、治験を中止した。JNS002 群の他の 1 例（症例 432408）にもアレルギー反応がみられ、因果関係を否定できない重篤な有害事象として報告された。パクリタキセル群では、1 例（症例 166040）にアレルギー反応がみられ、因果関係を否定できない重篤な有害事象であった。

⑥ 心血管事象及び LVEF 評価

(i) 心血管事象

JNS002 群では、因果関係を否定できない心血管系の有害事象が 17 例（15.7%）にみられたが、死亡例はなく、当該事象のほとんどは Grade 1 - 2 であった。内訳は、Grade 3 の血管拡張（症例 314405）、Grade 3 の敗血症性ショック（症例 173053）及び Grade 4 の血栓症（症例 311371）が各 1 例（0.9%）に認められた。このうち敗血症性ショック及び血栓症は、重篤な有害事象として報告された。また、他の 1 例（症例 405278）は、心血管障害（Grade 2 の LVEF 減少）により治験を中止した。他の 2 例は、治験中止後 30 日以内に心血管系の有害事象により死亡した。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判定された。2 例のうち 1 例（症例 314068）は致死性の肺塞栓症を発現し、もう 1 例（症例 390232）は心不全により死亡した。パクリタキセル群では、因果関係を否定できない心血管系の有害事象が 14 例（13.0%）にみられた。内訳は、1 例（0.9%）に Grade 3 の血管拡張がみられ、他の心血管系事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。パクリタキセル群の 1 例（症例 385161）は、重篤な有害事象である脳血管発作により治験を中止した。治験薬との因果関係は、治験責任医師により不明と報告された。他の 1 例（症例 476422）はパクリタキセル最終投与後 30 日以内に死亡した。死亡の一因は治験薬との関連のないショックであった。

(ii) LVEF 測定値

JNS002 群の被験者における、ベースライン、最終測定時の LVEF（%）及び LVEF のベースラインから最終測定時までの変化量及び変化率に関する記述統計を表 2.7.6.3-23 に示す。両時点で LVEF が測定された 51 例の LVEF 値のベースラインから最終測定時までの変化（平均値±標準偏差）は $-2.8 \pm 6.35\%$ であった。またその変化率（平均値±標準偏差）は $-4.4 \pm 10.70\%$ であった。

表 2.7.6.3-23. MUGA スキャン又は心エコー像による JNS002 群の LVEF 測定値（ITT 集団）

	ベースライン	最終測定時点 ^a
被験者数 ^b	51	51
LVEF, %		
平均値±標準偏差	60.3±7.57	57.5±8.56
中央値	58.0	58.0
範囲	49.0 - 83.0	37.0 - 77.0
ベースラインからの変化		
平均値±標準偏差	---	-2.8±6.35
中央値	---	-2.0
範囲	---	-16.2 - 11.0
ベースラインからの百分率変化		
平均値±標準偏差	---	-4.4±10.70
中央値	---	-3.3
範囲	---	-28.8 - 19.3

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 29 より引用)

^a 最終測定とは、初回投与後に実施された最終評価のこととし、経過観察期間の測定でも可とした。

^b 本表に示した被験者は、治験治療開始前及び初回投与後の1時点以上でLVEFの測定を行った。

⑦ 血液毒性

本治験で発現した因果関係を否定できない血液毒性に関する有害事象を群別、Grade 別に表 2.7.6.3-24 に示す。

有害事象報告様式に因果関係を否定できない事象として治験責任医師により報告された血液毒性の発現率は、2 群間で同様であった。両群に認められたほぼすべての貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症は、因果関係を否定できない事象であった。JNS002 群の 1 例（症例 432420）に認められた白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症及び発熱は、因果関係を否定できない重篤な有害事象と報告された。JNS002 群の 1 例（症例 173053）に認められた好中球減少症も因果関係を否定できない重篤な有害事象と報告された。JNS002 群の 1 例（症例

476433) は、因果関係を否定できない有害事象として報告された貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症により治験を中止した。パクリタキセル群の貧血 4 例 (症例 307312, 308101, 308114, 308120) 並びに白血球減少症 (症例 307312) 及び好中球減少症 (症例 308131) の各 1 例は、因果関係を否定できない重篤な有害事象であった。また、パクリタキセル群の 1 例 (症例 314214) は、因果関係を否定できない白血球減少症及び好中球減少症により治験を中止した。他の 1 例 (症例 166050) は非重篤な Grade 4 の好中球減少性敗血症を発現した。

表 2.7.6.3-24 血液毒性：群別，因果関係別，Grade 別 (ITT 集団)

有害事象 ^a	JNS002 N=108				パクリタキセル N=108			
	全Grade	Grade 3 ^b	Grade 4 ^b	因果関係を否定 できない事象 ^c	全Grade	Grade 3 ^b	Grade 4 ^b	因果関係を否定 できない事象 ^c
貧血	17 (15.7)	3 (2.8)	0	13 (12.0)	23 (21.3)	5 (4.6)	0	23 (21.3)
白血球減少症	15 (13.9)	5 (4.6)	1 (0.9)	15 (13.9)	21 (19.4)	9 (8.3)	0	21 (19.4)
好中球減少症	18 (16.7)	6 (5.6)	1 (0.9)	17 (15.7)	23 (21.3)	10 (9.3)	3 (2.8)	23 (21.3)
血小板減少症	5 (4.6)	1 (0.9)	0	5 (4.6)	2 (1.9)	0	0	2 (1.9)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 31 より引用)

注) 数字は例数，() 内は%

^a 各レベル (器官分類及び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 NCI-CTC Grades

^c 治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」，「可能性あり」，「不明」と判断された事象，並びに因果関係の記載がない事象を含めた。

⑧ 65 歳以下及び 65 歳を超える年齢でみられた有害事象

65 歳以下及び 65 歳を超える年齢の被験者で，最も発現率の高かった有害事象を表 2.7.6.3-25 (JNS002 群) 及び表 2.7.6.3-26 (パクリタキセル群) に示す。

JNS002 群のいずれかの年齢層に最も高頻度に発現した 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。Grade 3 又は 4 の手足症候群の発現率は 65 歳以下では 11.7%，65 歳を超える年齢では 25.8%であり，Grade 3 又は 4 の口内炎の発現率は，65 歳を超える年齢では 12.9%，65 歳以下では 9.1%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 2.7.6.3-25. JNS002 群に最も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 (ITT 集団)

有害事象 ^a	65歳以下 N=77		65歳を超える N=31	
	全Grade	Grade 3又は4	全Grade	Grade 3又は4
手足症候群	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

(M5.3.5.1.2/30-57試験 Table 24 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 治験責任医師はGrade 3及び4の脱毛症を報告したが，NCI-CTC にはこれらのGradeに関する基準は存在しない。

表 2.7.6.3-26. パクリタキセル群に最も高頻度で発現した全 Grade 及び Grade 3 又は 4 の有害事象：年齢層別（ITT 集団）

有害事象 ^a	65歳以下 N=73		65歳を超える 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)

(M5.3.5.1.2/30-57試験 Table 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 治験責任医師はGrade 3及び4の脱毛症を報告したが, NCI-CTC にはこれらのGradeに関する基準は存在しない。

⑨ JNS002 累積投与量が 300 mg/m² 以上に達した被験者

JNS002 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の絶対値が 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%未満であった被験者を表 2.7.6.3-27 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 2.7.6.3-27. JNS002 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

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 30 より引用)

e) 死亡

「死亡」は有害事象名として報告されず, 死因となった有害事象名が報告された。しかし, 原因不明の「突然死」は例外とした。

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の主な死因を表 2.7.6.3-28 に示す。また, 最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の一覧を付録の表 2.7.6.3-41 に, JNS002 群における最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の叙述を付録の a) に示す。

本治験期間中または最終投与後 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。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。有害事象が死因となった死亡例は, 各群 3 例（2.8%）であった。両群 6 例のうち 5 例（JNS002 群の 3 例及びパクリタキセルの 2 例）にみられた有害事象は, 治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。5 例の内訳は, JNS002 群の症例 314068 及び症例 432194 の肺塞栓症, 症例 390232 の心血管不全, パクリタキセル群の症例 166050 の急性腸閉塞症, 症例 476422 の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であった。パクリタキセル群の死亡例 1 例（0.9%）は, 治験薬との因果関係は不明であった（症例 331102, 癌進行による腸閉塞症）。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 2.7.6.3-28. 死亡例の概要 (ITT 集団)

	JNS002 N=108	パクリタキセル 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)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 26 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

f) 重篤な有害事象

治験中に発現したすべての重篤な有害事象を付録の表 2.7.6.3-37 (JNS002 群) 及び付録の表 2.7.6.3-38 (パクリタキセル群) に示す。また、因果関係を否定できない重篤な有害事象を付録の表 2.7.6.3-39 (JNS002 群) 及び付録の表 2.7.6.3-40 (パクリタキセル群) に示す。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別添の b) に示す。また、いずれかの群で 1.0%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 2.7.6.3-29 に示す。

パクリタキセル群では、因果関係を否定できない重篤な有害事象で発現率の最も高かった事象は貧血であり、4 例 (3.7%) に認められた。同様に、JNS002 群では、発熱及び嘔吐が各 6 例 (5.6%) に、腹痛、アレルギー反応及び口内炎が各 4 例 (3.7%) に認められた。

表 2.7.6.3-29. 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 (ITT 集団)

器官分類 基本語	JNS002 N=108				パクリタキセル N=108			
	総数		因果関係あり		総数		因果関係あり	
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	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	0
心血管系								
血栓症	3	(2.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	0
深部血栓性静脈炎	2	(1.9)	0	0	2	(1.9)	0	0
心不全	2	(1.9)	0	0	0	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	0	0
便秘	3	(2.8)	0	0	0	0	0	0
悪心および嘔吐	3	(2.8)	0	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	0	4	(3.7)	4	(3.7)
代謝・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	0	0	0
胸水	3	(2.8)	1	(0.9)	0	0	0	0
尿生殖器系								
尿路感染	3	(2.8)	0	0	1	(0.9)	0	0

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 27 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

重篤な有害事象のうち、死に至った事象を表 2.7.6.3-30 に示す。被験者の一部では、死に至った事象として複数の重篤な有害事象が報告された。

表 2.7.6.3-30. 死に至った重篤な有害事象 (ITT 集団)

器官分類 基本語	JNS002 N=108		パクリタキセル N=108	
	総数	因果関係あり ^a	総数	因果関係あり ^a
全身				
疾患進行	1 (0.9)	0	0	0
心血管系				
心不全	2 (1.9)	0	0	0
低血圧	1 (0.9)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.9)	0	0	0
ショック	0	0	1 (0.9)	0
消化器系				
イレウス	1 (0.9)	0	0	0
腸管閉塞	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)
代謝・栄養障害				
悪液質	1 (0.9)	0	0	0
呼吸器系				
呼吸困難	2 (1.9)	0	0	0
呼吸障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
泌尿生殖器系				
腎不全	0	0	1 (0.9)	0

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 28 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a 治験薬との因果関係を否定できない事象, 及び因果関係が不明な事象を含める。

g) その他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

有害事象により投与中止に至った被験者は, JNS002 群 18 例 (16.7%) 及びパクリタキセル群 7 例 (6.5%) であった。治験薬との因果関係を否定できない又は因果関係が不明な有害事象により治験中止に至った被験者一覧を付録の表 2.7.6.3-42 に示す。また JNS002 群に認められた因果関係を否定できない有害事象による中止例の叙述を別添の c) に示す。

② 減量, 投与延期又は中断に至った有害事象

各群における減量, 投与延期又は中断といった用量調節を行った理由を表 2.7.6.3-31 に示す。手足症候群, 注入に伴う反応及び血液毒性による用量調節に関しては各項で述べた。用量調節を行った被験者数は, JNS002 群 (51.9%) とパクリタキセル群 (47.2%) で同様であった。用量調節を行った投与件数は, JNS002 群 (109 件) がパクリタキセル群 (76 件) と比べ多く, 用量調節のカテゴリー別件数も, JNS002 群で多かった。

JNS002 群で最も高頻度に認められた用量調節の理由は, 手足症候群 (19.4%) 及び口内炎・粘膜炎 (11.1%) によるものであった。

表 2.7.6.3-31. 減量，投与延期又は中断に至った有害事象（ITT 集団）

	JNS002 N=108	パクリタキセル N=108
減量，投与延期又は中断に至った被験者数	56 (51.9)	51 (47.2)
減量，投与延期又は中断に至った投与回数	109	76
減量，投与延期又は中断に至った理由		
手足症候群	21 (19.4)	1 (0.9)
口内炎・粘膜炎	12 (11.1)	1 (0.9)
血液毒性	6 (5.6)	7 (6.5)
他の臨床検査値異常	0	1 (0.9)
注入に伴う反応	10 (9.3)	3 (2.8)
合併症	8 (7.4)	9 (8.3)
スケジュールの問題	2 (1.9)	17 (15.7)
その他	22 (20.4)	27 (25.0)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 33 より引用)

注 1) 数字は例数，（ ）内は%

注 2) 同一被験者の各コース内の減量，投与延期又は中断に複数の理由があった場合，異なる理由は個別に集計した。同一被験者の各コース内に同一の理由が複数回発生した場合には，1 件として集計した。

h) 臨床検査値異常

毒性（Grade3 及び 4）の指標となる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 2.7.6.3-32 に示す。

Grade 3 及び 4 に分類された好中球数低値の発現率は，パクリタキセル群（33.3%及び 13.9%）と比べ，JNS002 群（4.8%及び 1.9%）で低かった。治験薬による毒性を示唆するその他の血液学的及び血液生化学的検査のうち，Grade 3 及び 4 に分類された検査値の発現率は 2 群間で同様であった。

JNS002 群における個々の臨床的に重要な異常を以下に記す。症例 158005 に認められた腎機能異常は，治験薬との因果関係が不明な重篤な有害事象として報告された（叙述は付録 b)を参照）。症例 476433 に認められた嘔吐及び脱水を伴った BUN 増加は，因果関係を否定できない重篤な有害事象として報告された（叙述は付録 b)を参照）。症例 357150 は 59 歳の女性であり，BUN 増加 261 mg/dL（治験第 29 日，1 コース目）及び 257 mg/dL（治験第 64 日，2 コース目）を発現した（正常範囲 8 - 25 mg/dL）。異常値がみられたのは BUN 値のみであり，治験 29，36 及び 64 日目における血清クレアチニン値（0.8 mg/dL）は正常範囲内（0.6 - 1.5 mg/dL）であった。病歴には腎機能異常は記録されておらず，腎関連の有害事象はみられなかった。治験責任医師が治験実施施設を退職したため，問題は解決しなかった。疾患進行により，治験 126 日目の後に治験を中止した。

表 2.7.6.3-32. Grade 3 及び 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 N=108	パクリタキセル N=108
白血球数の最低値, $10^3/\text{mm}^3$		
1 - <2 (Grade 3)	13 (12.0)	14 (13.0)
<1 (Grade 4)	2 (1.9)	2 (1.9)
データなし	4 (3.7)	1 (0.9)
好中球数の最低値, $10^3/\text{mm}^3$		
0.5 - <1 (Grade 3)	16 (4.8)	36 (33.3)
<0.5 (Grade 4)	2 (1.9)	15 (13.9)
データなし	4 (3.7)	2 (1.9)
血小板数の最低値, $10^3/\text{mm}^3$		
25 - <50 (Grade 3)	0	1 (0.9)
<25 (Grade 4)	2 (1.9)	1 (0.9)
明記されず	4 (3.7)	1 (0.9)
ヘモグロビン濃度の最低値, g/dL		
6.5 - <8 (Grade 3)	3 (2.8)	4 (3.7)
<6.5 (Grade 4)	2 (1.9)	3 (2.8)
明記されず	4 (3.7)	1 (0.9)
アルカリホスファターゼの最高値, IU/L		
600 - <2,300 (Grade 3)	3 (2.8)	3 (2.8)
$\geq 2,300$ (Grade 4)	0	0
データなし	9 (8.3)	2 (1.9)
ASTの最高値, IU/L		
200 - <800 (Grade 3)	0	0
≥ 800 (Grade 4)	0	0
データなし	11 (10.2)	6 (5.6)
総ビリルビンの最高値, mg/dL		
1.5 - <3 (Grade 3)	3 (2.8)	3 (2.8)
≥ 3 (Grade 4)	1 (0.9)	1 (0.9)
データなし	9 (8.3)	2 (1.9)
血清クレアチニンの最高値, mg/dL		
1.5 - <3 (Grade 3)	7 (6.5)	8 (7.4)
≥ 3 (Grade 4)	1 (0.9)	1 (0.9)
データなし	9 (8.3)	2 (1.9)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Table 34 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, 最も低かった値を選定した。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, 最も高かった値を選定した。

i) バイタルサイン, 身体的所見及び他の観察項目

理学的検査またはバイタルサイン測定中に記録された臨床的に重要な異常のうち, 治験責任医師により JNS002 またはパクリタキセルに起因すると判定された異常は, 因果関係を否定できない有害事象として記録された。

バイタルサイン測定値のうち, 因果関係を否定できない発熱の発現率は, パクリタキセル群 (3.7%) と比べ, JNS002 群 (12.0%) で高かった。Grade 3 の発熱の発現率は, JNS002 群では 3.7%, パクリタキセル群では 1.9% であった。因果関係を否定できない Grade 1 及び 2 の高血圧, Grade 2 の低血圧, 及び Grade 1 の頻脈は, JNS002 群の各 1 例に認められた。Grade 1 の高血圧及び Grade 1 の頻脈は, パクリタキセル群の各 1 例に認められた。

(3) 結論

1) 有効性

本治験では216例がランダム化され、各群108例に治験薬が投与された。解析はITT集団（ランダム化され、用量を問わず治験薬投与を1回以上受けた全患者と定義）を対象とした。ITT集団の年齢範囲は20 - 80歳であり、ほとんどは白人であった（97.2%）。人口統計学的特性は、進行上皮性卵巢癌の患者に典型的なものであり、2群間で同様であった。本治験は19■■年■■月に開始され、その後、タキソール®（パクリタキセル）と白金製剤を基本とする化学療法の併用が、卵巢癌の1次療法として欧州医薬品審査庁に認可された後、患者の登録状況が不良であったことから、19■■年■■月■■日に患者の新規登録を終了した。

OSに関するJNS002群のHRは、パクリタキセル群と比べ0.931（95%CI：0.702, 1.234）であり、2群間のOSに差はないと考えられた。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。Platinum sensitive 被験者におけるJNS002群のHRは1.051（95%CI：0.663, 1.667）であり、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 被験者におけるHRは0.865（95%CI：0.605, 1.237）であり、生存期間の中央値は、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) 安全性

因果関係を否定できない有害事象のうち発現率が最も高い5事象は、JNS002群では手足症候群（50.9%）、悪心（49.1%）、口内炎（48.1%）、脱毛症（43.5%）及び無力症（32.4%）であり、パクリタキセル群では、脱毛症（87.0%）、悪心（43.5%）、錯感覚（42.6%）、無力症（30.6%）及び筋痛（28.7%）であった。有害事象により治験薬投与を中止した被験者は、JNS002群では18例（16.7%）、パクリタキセル群では7例（6.5%）であった。治験薬の減量、投与延期又は中断が行われた被験者数は2群間で同様であり、JNS002群では51.9%、パクリタキセル群では47.2%であった。Grade 3 - 4の貧血、白血球減少症及び好中球減少症の発現率は、いずれもパクリタキセル群で高かった（パクリタキセル群：4.6%、8.3%、12.0%、JNS002群：2.8%、5.6%、6.5%）。同様に、因果関係を否定できない脱毛症の発現率はパクリタキセル群で高かった（パクリタキセル群87.0%、JNS002群43.5%）。一方、因果関係を否定できない手足症候群及び口内炎の発現率は、パクリタキセル群（12.0%及び11.1%）と比べ、JNS002群（50.9%及び48.1%）で高かった。JNS002との因果関係を否定できない有害事象のほとんどは、手足症候群（Grade 3が14.8%、Grade 4が0.9%）及び口内炎（Grade 3が10.2%、Grade 4は無）を除きGrade 1又は2であった。手足症候群及び口内炎は用量調節により管理され、治験中止に至ることは稀であった（手足症候群0.9%、口内炎3.7%）。減量、投与延期又は中断に至った注入に伴う反応は、JNS002群では10例（9.3%）に、パクリタキセル群では3例（2.8%）に発現した。なお、治験実施計画書では、パクリタキセル群のすべての被験者に対し、パクリタキセルの投与前にコルチコステロイド、抗ヒスタミン薬及びH₂受容体拮抗薬を投与するよう規定されていたが、JNS002群に対する前治療の義務付けはなかった。JNS002累積投与量と、LVEFのベースラインからの変化に、直接的な相関性は認められなかった。また、JNS002の累積投与に起因する心毒性の発現例（うっ血性心不全の徴候や症状）はなかった。

3) 全般的結論

本治験の対象とした白金製剤を基本とした1次化学療法が奏効しなかったか、このような治療後に再発を来した上皮性卵巢癌患者では、JNS002群とパクリタキセル群の生存期間に差は認められないものと考えられる。脱毛症及びGrade 3 - 4の血液学的有害事象の発現率はJNS002群でパクリタキセル群と比較して低かった。Grade 3 - 4の手足症候群及び口内炎の発現率は、JNS002群の方が高かった。LVEFのベースラインからの変化とJNS002累積投与量が300 mg/m²以上に達することの間に直接的な関係は認められず、JNS002の累積投与に起因する心毒性を発現した患者（うっ血性心不全の徴候又は症状）はなかった。

(4) 付録

表 2.7.6.3-33. すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：JNS002 群

表 2.7.6.3-34. すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：パクリタキセル群

表 2.7.6.3-35. 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
JNS002 群

表 2.7.6.3-36. 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
パクリタキセル群

表 2.7.6.3-37. すべての重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：JNS002 群

表 2.7.6.3-38. すべての重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
パクリタキセル群

表 2.7.6.3-39. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
JNS002 群

表 2.7.6.3-40. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
パクリタキセル群

表 2.7.6.3-41. 最終投与後 30 日以内の死亡例（群別）

表 2.7.6.3-42. 因果関係を否定できない有害事象による中止例（群別）

a) 死亡例の叙述：JNS002 群

b) 重篤な有害事象（治験薬との因果関係の可能性あり，又は因果関係が不明・欠落している
事象）の叙述：JNS002 群

c) 治験中止に至った有害事象（治験薬との因果関係の可能性あり，又は因果関係が不明・欠
落している事象）の叙述：JNS002 群

表 2.7.6.3-33. すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：JNS002 群

重症度							
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
被験者数							108
有害事象が認められた被験者数	2 (1.9%)	91 (84.3%)	90 (83.3%)	66 (61.1%)	13 (12.0%)	8 (7.4%)	106 (98.1%)
器官分類別，基本語別の被験者数							
全身	1 (0.9%)	48 (44.4%)	53 (49.1%)	31 (28.7%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	87 (80.6%)
無力症	0	23 (21.3%)	15 (13.9%)	4 (3.7%)	0	0	42 (38.9%)
腹痛	0	8 (7.4%)	14 (13.0%)	12 (11.1%)	0	0	34 (31.5%)
発熱	0	10 (9.3%)	11 (10.2%)	7 (6.5%)	0	0	28 (25.9%)
疼痛	0	14 (13.0%)	9 (8.3%)	1 (0.9%)	0	0	24 (22.2%)
感染	0	7 (6.5%)	13 (12.0%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	23 (21.3%)
頭痛	0	9 (8.3%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	12 (11.1%)
腹水	0	1 (0.9%)	4 (3.7%)	6 (5.6%)	0	0	11 (10.2%)
背部痛	0	6 (5.6%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	11 (10.2%)
胸痛	0	6 (5.6%)	3 (2.8%)	0	0	0	9 (8.3%)
腹部腫脹	0	2 (1.9%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0	8 (7.4%)
アレルギー反応	1 (0.9%)	1 (0.9%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	8 (7.4%)
粘膜障害	0	2 (1.9%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0	8 (7.4%)
悪寒	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	5 (4.6%)
骨盤痛	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	5 (4.6%)
アナフィラキシー様反応	0	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	3 (2.8%)
インフルエンザ症候群	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
事故による外傷	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	2 (1.9%)
倦怠感	0	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
膿瘍	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
癌	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
蜂巣炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
皮膚筋炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
疾患進行	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
壊疽	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
ヘルニア	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
注射部位反応	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
臨床検査異常	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
モニリア症	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
過量投与	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
敗血症	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
心血管系	0	15 (13.9%)	8 (7.4%)	4 (3.7%)	2 (1.9%)	4 (3.7%)	29 (26.9%)
血管拡張	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	5 (4.6%)
心血管障害	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
高血圧	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
頻脈	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
血栓症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	3 (2.8%)
深部血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)
心不全	0	0	0	0	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)
静脈炎	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
狭心症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
不整脈	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
徐脈	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
心電図異常	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
出血	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
低血圧	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
動悸	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
体位性低血圧	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
ショック	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)

	特記なし	重症度					致死性	計
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)			
消化器系	0	66 (61.1%)	54 (50.0%)	29 (26.9%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)		88 (81.5%)
悪心	0	30 (27.8%)	19 (17.6%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0		56 (51.9%)
口内炎	0	23 (21.3%)	18 (16.7%)	11 (10.2%)	0	0		52 (48.1%)
嘔吐	0	10 (9.3%)	15 (13.9%)	10 (9.3%)	2 (1.9%)	0		37 (34.3%)
便秘	0	15 (13.9%)	11 (10.2%)	4 (3.7%)	0	0		30 (27.8%)
下痢	0	11 (10.2%)	9 (8.3%)	3 (2.8%)	0	0		23 (21.3%)
食欲不振	0	11 (10.2%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	0		18 (16.7%)
消化不良	0	9 (8.3%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0		14 (13.0%)
口腔内潰瘍形成	0	3 (2.8%)	7 (6.5%)	0	0	0		10 (9.3%)
口腔モニリア症	0	4 (3.7%)	3 (2.8%)	0	0	0		7 (6.5%)
口内乾燥	0	4 (3.7%)	2 (1.9%)	0	0	0		6 (5.6%)
悪心および嘔吐	0	1 (0.9%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0	0		6 (5.6%)
食道炎	0	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0		3 (2.8%)
歯肉炎	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0		3 (2.8%)
腸管閉塞	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0		3 (2.8%)
嚥下障害	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0		2 (1.9%)
鼓腸	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0		2 (1.9%)
胃腸障害	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0		2 (1.9%)
直腸障害	0	0	2 (1.9%)	0	0	0		2 (1.9%)
歯の障害	0	2 (1.9%)	0	0	0	0		2 (1.9%)
胃炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
肝腫大	0	0	1 (0.9%)	0	0	0		1 (0.9%)
イレウス	0	0	0	0	0	1 (0.9%)		1 (0.9%)
黄疸	0	0	1 (0.9%)	0	0	0		1 (0.9%)
結腸狭窄	0	0	1 (0.9%)	0	0	0		1 (0.9%)
舌障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
舌浮腫	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
内分泌系	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
クッシング症候群	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
血液およびリンパ系	1 (0.9%)	15 (13.9%)	20 (18.5%)	12 (11.1%)	1 (0.9%)	0		35 (32.4%)
好中球減少症	1 (0.9%)	2 (1.9%)	8 (7.4%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0		18 (16.7%)
貧血	0	4 (3.7%)	10 (9.3%)	3 (2.8%)	0	0		17 (15.7%)
白血球減少症	0	4 (3.7%)	5 (4.6%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0		15 (13.9%)
血小板減少症	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0		5 (4.6%)
斑状出血	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0		2 (1.9%)
リンパ節症	0	2 (1.9%)	0	0	0	0		2 (1.9%)
点状出血	0	2 (1.9%)	0	0	0	0		2 (1.9%)
血小板血症	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0		2 (1.9%)
代謝・栄養障害	0	20 (18.5%)	10 (9.3%)	4 (3.7%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)		31 (28.7%)
末梢性浮腫	0	11 (10.2%)	3 (2.8%)	0	0	0		14 (13.0%)
脱水	0	0	4 (3.7%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0		9 (8.3%)
体重減少	0	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0	0	0		4 (3.7%)
浮腫	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0		3 (2.8%)
低クロール血症	0	3 (2.8%)	0	0	0	0		3 (2.8%)
低マグネシウム血症	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0		2 (1.9%)
乳酸脱水素酵素増加	0	2 (1.9%)	0	0	0	0		2 (1.9%)
血清GPT増加	0	2 (1.9%)	0	0	0	0		2 (1.9%)
悪液質	0	0	0	0	0	1 (0.9%)		1 (0.9%)
クレアチニン増加	0	0	1 (0.9%)	0	0	0		1 (0.9%)
高コレステロール血症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
高血糖	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
高カリウム血症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
高マグネシウム血症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
低蛋白血症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
NPN増加	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)
血清GOT増加	0	1 (0.9%)	0	0	0	0		1 (0.9%)

	特記なし	重症度					計
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
筋骨格系	0	6 (5.6%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	10 (9.3%)
筋痛	0	3 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	0	4 (3.7%)
関節痛	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
骨痛	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
関節障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
筋無力症	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
ミオパシー	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
神経系	0	26 (24.1%)	11 (10.2%)	5 (4.6%)	0	0	38 (35.2%)
錯感覚	0	12 (11.1%)	3 (2.8%)	0	0	0	15 (13.9%)
傾眠	0	4 (3.7%)	4 (3.7%)	3 (2.8%)	0	0	11 (10.2%)
浮動性めまい	0	6 (5.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	7 (6.5%)
うつ病	0	5 (4.6%)	0	0	0	0	5 (4.6%)
不安	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	4 (3.7%)
不眠症	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	0	4 (3.7%)
筋緊張亢進	0	3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)
振戦	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
錯乱	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
痙攣	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
神経過敏	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
思考異常	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
呼吸器系	0	16 (14.8%)	15 (13.9%)	7 (6.5%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	34 (31.5%)
呼吸困難	0	3 (2.8%)	6 (5.6%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	18 (16.7%)
咳嗽増加	0	8 (7.4%)	2 (1.9%)	0	0	0	10 (9.3%)
咽頭炎	0	5 (4.6%)	3 (2.8%)	0	0	0	8 (7.4%)
胸水	0	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	4 (3.7%)
胸膜障害	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
鼻炎	0	3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)
喘息	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
肺障害	0	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
呼吸障害	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)
しゃっくり	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
気胸	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
副鼻腔炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
皮膚および皮膚付属器	0	60 (55.6%)	33 (30.6%)	21 (19.4%)	1 (0.9%)	0	79 (73.1%)
手足症候群	0	19 (17.6%)	19 (17.6%)	16 (14.8%)	1 (0.9%)	0	55 (50.9%)
脱毛症	0	35 (32.4%)	9 (8.3%)	3 (2.8%)	0	0	47 (43.5%)
発疹	0	10 (9.3%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0	0	15 (13.9%)
皮膚乾燥	0	8 (7.4%)	2 (1.9%)	0	0	0	10 (9.3%)
そう痒症	0	5 (4.6%)	3 (2.8%)	0	0	0	8 (7.4%)
皮膚変色	0	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	7 (6.5%)
発汗	0	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0	0	0	6 (5.6%)
爪の障害	0	3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)
小水疱水疱性皮疹	0	2 (1.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	3 (2.8%)
ざ瘡	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
真菌性皮膚炎	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
皮膚障害	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
単純ヘルペス	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
特殊感覚	0	8 (7.4%)	5 (4.6%)	0	0	0	10 (9.3%)
味覚倒錯	0	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	0	5 (4.6%)
眼乾燥	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
眼痛	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
耳鳴	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
視覚異常	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
弱視	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
結膜炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
流涙障害	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)

	重症度						計
	特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
尿生殖器系	0	18 (16.7%)	11 (10.2%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	27 (25.0%)
尿路感染	0	4 (3.7%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0	10 (9.3%)
排尿困難	0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	0	4 (3.7%)
血尿	0	3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)
腔出血	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	3 (2.8%)
腎機能異常	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
白帯下	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
夜間頻尿	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
乏尿	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)
頻尿	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
腔モニリア症	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
膀胱炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
水腎症	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
腎結石	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
腎不全	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
尿失禁	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
尿閉	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
尿生殖器障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
腔炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.1 Table 12.1.5-2 より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には，データ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 2.7.6.3-34. すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：パクリタキセル群

		重症度					計
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性	
被験者数							108
有害事象が認められた被験者数		94 (87.0%)	94 (87.0%)	62 (57.4%)	11 (10.2%)	6 (5.6%)	105 (97.2%)
器官分類別，基本語別の被験者数							
全身		44 (40.7%)	42 (38.9%)	23 (21.3%)	2 (1.9%)	0	69 (63.9%)
	無力症	11 (10.2%)	18 (16.7%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	36 (33.3%)
	腹痛	13 (12.0%)	15 (13.9%)	7 (6.5%)	0	0	35 (32.4%)
	疼痛	14 (13.0%)	7 (6.5%)	3 (2.8%)	0	0	24 (22.2%)
	背部痛	7 (6.5%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	0	14 (13.0%)
	頭痛	8 (7.4%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0	0	13 (12.0%)
	感染	5 (4.6%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	10 (9.3%)
	腹水	1 (0.9%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	0	8 (7.4%)
	発熱	3 (2.8%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	0	0	8 (7.4%)
	腹部腫脹	3 (2.8%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	7 (6.5%)
	粘膜障害	4 (3.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	6 (5.6%)
	悪寒	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
	事故による外傷	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	アレルギー反応	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	顔面浮腫	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	注射部位炎症	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	注射部位反応	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	骨盤痛	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	2 (1.9%)
	評価不能の反応	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	敗血症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)
	蜂巣炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	胸痛	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	臨床検査異常	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	倦怠感	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	モニリア症	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
心血管系		15 (13.9%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0	1 (0.9%)	21 (19.4%)
	血管拡張	11 (10.2%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	13 (12.0%)
	高血圧	3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)
	深部血栓性静脈炎	0	0	2 (1.9%)	0	0	2 (1.9%)
	心血管障害	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	肺塞栓症	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	ショック	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	頻脈	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	血栓症	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	静脈瘤	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	血管炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
消化器系		66 (61.1%)	42 (38.9%)	12 (11.1%)	3 (2.8%)	4 (3.7%)	84 (77.8%)
	悪心	30 (27.8%)	15 (13.9%)	2 (1.9%)	0	0	47 (43.5%)
	便秘	25 (23.1%)	11 (10.2%)	5 (4.6%)	0	0	41 (38.0%)
	嘔吐	13 (12.0%)	17 (15.7%)	4 (3.7%)	0	0	34 (31.5%)
	下痢	16 (14.8%)	5 (4.6%)	3 (2.8%)	0	0	24 (22.2%)
	口内炎	8 (7.4%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	12 (11.1%)
	食欲不振	4 (3.7%)	7 (6.5%)	0	0	0	11 (10.2%)
	消化不良	9 (8.3%)	2 (1.9%)	0	0	0	11 (10.2%)
	腸管閉塞	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)	4 (3.7%)	10 (9.3%)
	悪心および嘔吐	2 (1.9%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0	0	8 (7.4%)
	口内乾燥	3 (2.8%)	4 (3.7%)	0	0	0	7 (6.5%)
	口腔内潰瘍形成	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	0	4 (3.7%)
	舌炎	3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)
	食道炎	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)

		重症度				致死性	計
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)		
	胃炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	胃腸障害	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	イレウス	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	2 (1.9%)
	口腔モニリア症	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	嚥下障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	食欲亢進	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	黄疸	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	メレナ	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	直腸障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	直腸出血	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	口渇	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	舌浮腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
血液およびリンパ系		22 (20.4%)	16 (14.8%)	20 (18.5%)	3 (2.8%)	0	38 (35.2%)
	貧血	11 (10.2%)	7 (6.5%)	5 (4.6%)	0	0	23 (21.3%)
	好中球減少症	5 (4.6%)	5 (4.6%)	10 (9.3%)	3 (2.8%)	0	23 (21.3%)
	白血球減少症	6 (5.6%)	6 (5.6%)	9 (8.3%)	0	0	21 (19.4%)
	チアノーゼ	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	2 (1.9%)
	低色素性貧血	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	血小板減少症	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	無顆粒球症	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	斑状出血	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	白血球増加症	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	リンパ節症	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
代謝・栄養障害		15 (13.9%)	8 (7.4%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	24 (22.2%)
	末梢性浮腫	8 (7.4%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	0	15 (13.9%)
	体重増加	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
	脱水	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)
	アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	クレアチニン増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	浮腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	高カルシウム血症	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	高カリウム血症	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	ケトシス	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	血清GOT増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	体重減少	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
筋骨格系		22 (20.4%)	21 (19.4%)	8 (7.4%)	0	0	46 (42.6%)
	筋痛	16 (14.8%)	8 (7.4%)	7 (6.5%)	0	0	31 (28.7%)
	関節痛	7 (6.5%)	14 (13.0%)	2 (1.9%)	0	0	23 (21.3%)
	筋無力症	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	0	5 (4.6%)
	骨痛	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	腱鞘炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	攣縮	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
神経系		44 (40.7%)	28 (25.9%)	6 (5.6%)	2 (1.9%)	0	65 (60.2%)
	錯感覚	28 (25.9%)	15 (13.9%)	4 (3.7%)	0	0	47 (43.5%)
	傾眠	5 (4.6%)	10 (9.3%)	2 (1.9%)	0	0	17 (15.7%)
	浮動性めまい	10 (9.3%)	0	0	0	0	10 (9.3%)
	不眠症	8 (7.4%)	0	0	0	0	8 (7.4%)
	末梢神経炎	4 (3.7%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	7 (6.5%)
	うつ病	1 (0.9%)	4 (3.7%)	0	0	0	5 (4.6%)
	ニューロパシー	1 (0.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	4 (3.7%)
	不安	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
	錯乱	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
	知覚過敏	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	筋緊張亢進	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	異常歩行	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	脳血管発作	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	情動不安定	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)

		重症度					
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性的	計
協調運動障害		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
躁的反応		0	0	0	1(0.9%)	0	1 (0.9%)
神経過敏		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
妄想反応		0	0	0	1(0.9%)	0	1 (0.9%)
呼吸器系		26 (24.1%)	11 (10.2%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	36 (33.3%)
咽頭炎		13 (12.0%)	5 (4.6%)	0	0	0	18 (16.7%)
呼吸困難		8 (7.4%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	0	15 (13.9%)
咳嗽増加		5 (4.6%)	0	0	0	0	5 (4.6%)
鼻出血		2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
気管支炎		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
呼吸障害		0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
鼻炎		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
副鼻腔炎		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
皮膚および皮膚付属器		34 (31.5%)	69 (63.9%)	21 (19.4%)	1 (0.9%)	0	96 (88.9%)
脱毛症		6 (5.6%)	67 (62.0%)	20 (18.5%)	1 (0.9%)	0	94 (87.0%)
発疹		13 (12.0%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0	19 (17.6%)
手足症候群		11 (10.2%)	2 (1.9%)	0	0	0	13 (12.0%)
皮膚乾燥		4 (3.7%)	0	0	0	0	4 (3.7%)
そう痒症		4 (3.7%)	0	0	0	0	4 (3.7%)
単純ヘルペス		1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
爪の障害		1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
皮膚障害		0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
ざ瘡		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
血管浮腫		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
湿疹		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
带状疱疹		0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
皮膚変色		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
皮膚小結節		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
特殊感覚		9 (8.3%)	4 (3.7%)	0	0	0	13 (12.0%)
視覚異常		2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
味覚倒錯		1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
結膜炎		1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
弱視		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
ろう		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
複視		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
耳の障害		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
眼の障害		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
眼痛		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
味覚消失		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
耳鳴		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
尿生殖系		16 (14.8%)	10 (9.3%)	3 (2.8%)	0	1 (0.9%)	28 (25.9%)
尿路感染		5 (4.6%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	10 (9.3%)
血尿		7 (6.5%)	0	0	0	0	7 (6.5%)
排尿困難		1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
尿失禁		3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)
膣出血		1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	3 (2.8%)
アルブミン尿		2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
腎不全		0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)
白帯下		1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
頻尿		1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
無尿		0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
糖尿		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
腎機能異常		0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.2 Table 12.1.5-3 より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には，データ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 2.7.6.3-35. 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
JNS002 群

		重症度						
		特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性	計
被験者数								108
有害事象が認められた被験者数		1 (0.9%)	89 (82.4%)	78 (72.2%)	55 (50.9%)	9 (8.3%)	0	102 (94.4%)
器官分類別，基本語別の被験者数								
全身		1 (0.9%)	38 (35.2%)	38 (35.2%)	20 (18.5%)	2 (1.9%)	0	71 (65.7%)
無力症		0	20 (18.5%)	11 (10.2%)	4 (3.7%)	0	0	35 (32.4%)
腹痛		0	3 (2.8%)	5 (4.6%)	7 (6.5%)	0	0	15 (13.9%)
発熱		0	4 (3.7%)	5 (4.6%)	4 (3.7%)	0	0	13 (12.0%)
疼痛		0	8 (7.4%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	13 (12.0%)
感染		0	2 (1.9%)	8 (7.4%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	12 (11.1%)
頭痛		0	6 (5.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	8 (7.4%)
粘膜障害		0	2 (1.9%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0	8 (7.4%)
アレルギー反応		1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	7 (6.5%)
胸痛		0	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	0	5 (4.6%)
背部痛		0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	4 (3.7%)
悪寒		0	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	0	4 (3.7%)
アナフィラキシー様反応		0	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	3 (2.8%)
倦怠感		0	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
骨盤痛		0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	2 (1.9%)
腹部腫脹		0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
腹水		0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
蜂巣炎		0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
皮膚筋炎		0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
インフルエンザ症候群		0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
臨床検査異常		0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
モニリア症		0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
心血管系		0	10 (9.3%)	6 (5.6%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	17 (15.7%)
血管拡張		0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	4 (3.7%)
心血管障害		0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
高血圧		0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
狭心症		0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
不整脈		0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
徐脈		0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
出血		0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
低血圧		0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
動悸		0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
静脈炎		0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
ショック		0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
頻脈		0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
血栓症		0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
消化器系		0	60 (55.6%)	45 (41.7%)	24 (22.2%)	3 (2.8%)	0	80 (74.1%)
悪心		0	30 (27.8%)	16 (14.8%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	53 (49.1%)
口内炎		0	23 (21.3%)	18 (16.7%)	11 (10.2%)	0	0	52 (48.1%)
嘔吐		0	6 (5.6%)	10 (9.3%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	23 (21.3%)
便秘		0	12 (11.1%)	7 (6.5%)	2 (1.9%)	0	0	21 (19.4%)
下痢		0	7 (6.5%)	6 (5.6%)	2 (1.9%)	0	0	15 (13.9%)
食欲不振		0	8 (7.4%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	11 (10.2%)
消化不良		0	7 (6.5%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	11 (10.2%)
口腔内潰瘍形成		0	3 (2.8%)	6 (5.6%)	0	0	0	9 (8.3%)
口内乾燥		0	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0	0	0	5 (4.6%)
口腔モニリア症		0	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0	0	0	5 (4.6%)
悪心および嘔吐		0	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0	0	0	4 (3.7%)
食道炎		0	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	3 (2.8%)

		重症度						
		特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死的	計
歯肉炎	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)	
嚥下障害	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	2 (1.9%)	
鼓腸	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	
腸管閉塞	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	
黄疸	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	
舌障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
舌浮腫	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
歯の障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
血液およびリンパ系	0	12 (11.1%)	16 (14.8%)	11 (10.2%)	1 (0.9%)	0	27 (25.0%)	
好中球減少症	0	2 (1.9%)	8 (7.4%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	17 (15.7%)	
白血球減少症	0	4 (3.7%)	5 (4.6%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	15 (13.9%)	
貧血	0	4 (3.7%)	7 (6.5%)	2 (1.9%)	0	0	13 (12.0%)	
血小板減少症	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	5 (4.6%)	
斑状出血	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
リンパ節症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
点状出血	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
代謝・栄養障害	0	15 (13.9%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	19 (17.6%)	
末梢性浮腫	0	7 (6.5%)	0	0	0	0	7 (6.5%)	
脱水	0	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	4 (3.7%)	
浮腫	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)	
低クロール血症	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)	
低マグネシウム血症	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)	
血清GPT増加	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)	
クレアチニン増加	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	
高コレステロール血症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
高血糖	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
高マグネシウム血症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
低ナトリウム血症	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
NPN増加	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
血清GOT増加	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
体重減少	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
筋骨格系	0	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	6 (5.6%)	
筋痛	0	3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)	
関節痛	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)	
関節障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
神経系	0	22 (20.4%)	6 (5.6%)	5 (4.6%)	0	0	31 (28.7%)	
錯感覚	0	12 (11.1%)	2 (1.9%)	0	0	0	14 (13.0%)	
傾眠	0	3 (2.8%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0	0	9 (8.3%)	
浮動性めまい	0	5 (4.6%)	0	1 (0.9%)	0	0	6 (5.6%)	
不安	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	2 (1.9%)	
筋緊張亢進	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)	
不眠症	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)	
痙攣	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	
うつ病	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
神経過敏	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
思考異常	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
振戦	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
呼吸器系	0	7 (6.5%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0	12 (11.1%)	
呼吸困難	0	2 (1.9%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	7 (6.5%)	
咽頭炎	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)	
咳嗽増加	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)	
喘息	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
しゃっくり	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
胸水	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)	
鼻炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)	
皮膚および皮膚付属器	0	59 (54.6%)	33 (30.6%)	21 (19.4%)	1 (0.9%)	0	78 (72.2%)	
手足症候群	0	19 (17.6%)	19 (17.6%)	16 (14.8%)	1 (0.9%)	0	55 (50.9%)	

		重症度						
		特記なし	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死的	計
脱毛症	0	35 (32.4%)	9 (8.3%)	3 (2.8%)	0	0	0	47 (43.5%)
発疹	0	8 (7.4%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0	0	0	13 (12.0%)
皮膚乾燥	0	7 (6.5%)	2 (1.9%)	0	0	0	0	9 (8.3%)
そう痒症	0	5 (4.6%)	3 (2.8%)	0	0	0	0	8 (7.4%)
皮膚変色	0	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0	0	0	6 (5.6%)
発汗	0	2 (1.9%)	3 (2.8%)	0	0	0	0	5 (4.6%)
ざ瘡	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
爪の障害	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.9%)
皮膚障害	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.9%)
小水疱水疱性皮疹	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
単純ヘルペス	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)
特殊感覚	0	6 (5.6%)	5 (4.6%)	0	0	0	0	8 (7.4%)
味覚倒錯	0	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	0	0	5 (4.6%)
耳鳴	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.9%)
視覚異常	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
弱視	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)
結膜炎	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
眼乾燥	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
眼痛	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)
流涙障害	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
尿生殖器系	0	6 (5.6%)	3 (2.8%)	0	1 (0.9%)	0	0	9 (8.3%)
腎機能異常	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0	2 (1.9%)
尿路感染	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
膀胱炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)
排尿困難	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)
夜間頻尿	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
乏尿	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
腔出血	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (0.9%)
腔モニリア症	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.3 Table 12.1.5-4 より引用)

注 1) 各レベル（全体、器官分類、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。

注 2) 本表には治験薬との因果関係が「関連あり」、「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

注 3) 本表には、データ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 2.7.6.3-36. 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
パクリタキセル群

		重症度					計
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性	
被験者数							108
有害事象が認められた被験者数		90 (83.3%)	90 (83.3%)	56 (51.9%)	7 (6.5%)	1 (0.9%)	102 (94.4%)
器官分類別，基本語別の被験者数							
全身		33 (30.6%)	29 (26.9%)	14 (13.0%)	2 (1.9%)	0	57 (52.8%)
	無力症	11 (10.2%)	17 (15.7%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	33 (30.6%)
	腹痛	10 (9.3%)	7 (6.5%)	4 (3.7%)	0	0	21 (19.4%)
	疼痛	13 (12.0%)	6 (5.6%)	2 (1.9%)	0	0	21 (19.4%)
	頭痛	7 (6.5%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	11 (10.2%)
	粘膜障害	4 (3.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	6 (5.6%)
	背部痛	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0	0	0	4 (3.7%)
	発熱	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	4 (3.7%)
	感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	3 (2.8%)
	アレルギー反応	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	悪寒	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	顔面浮腫	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	腹部腫脹	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	腹水	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	注射部位炎症	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	注射部位反応	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	倦怠感	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	モニリア症	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	骨盤痛	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	敗血症	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
心血管系		12 (11.1%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	14 (13.0%)
	血管拡張	10 (9.3%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	12 (11.1%)
	高血圧	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	頻脈	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	血管炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
消化器系		56 (51.9%)	33 (30.6%)	7 (6.5%)	0	1 (0.9%)	72 (66.7%)
	悪心	30 (27.8%)	15 (13.9%)	2 (1.9%)	0	0	47 (43.5%)
	嘔吐	11 (10.2%)	15 (13.9%)	2 (1.9%)	0	0	28 (25.9%)
	便秘	16 (14.8%)	7 (6.5%)	2 (1.9%)	0	0	25 (23.1%)
	下痢	13 (12.0%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0	0	18 (16.7%)
	口内炎	8 (7.4%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	12 (11.1%)
	食欲不振	5 (4.6%)	5 (4.6%)	0	0	0	10 (9.3%)
	悪心および嘔吐	2 (1.9%)	4 (3.7%)	2 (1.9%)	0	0	8 (7.4%)
	消化不良	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	0	5 (4.6%)
	口内乾燥	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	4 (3.7%)
	口腔内潰瘍形成	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	0	4 (3.7%)
	舌炎	3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)
	食道炎	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	胃腸障害	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	口腔モニリア症	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	嚥下障害	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	胃炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	食欲亢進	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	腸管閉塞	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	口渇	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	舌浮腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
血液およびリンパ系		20 (18.5%)	16 (14.8%)	20 (18.5%)	3 (2.8%)	0	37 (34.3%)
	貧血	11 (10.2%)	7 (6.5%)	5 (4.6%)	0	0	23 (21.3%)
	好中球減少症	5 (4.6%)	5 (4.6%)	10 (9.3%)	3 (2.8%)	0	23 (21.3%)

		重症度					計
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死的	
	白血球減少症	6 (5.6%)	6 (5.6%)	9 (8.3%)	0	0	21 (19.4%)
	低色素性貧血	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	血小板減少症	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	無顆粒球症	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	リンパ節症	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
代謝・栄養障害		11 (10.2%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	16 (14.8%)
	末梢性浮腫	6 (5.6%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	10 (9.3%)
	体重増加	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	クレアチニン増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	脱水	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	浮腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	血清GOT増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
筋骨格系		22 (20.4%)	19 (17.6%)	8 (7.4%)	0	0	44 (40.7%)
	筋痛	16 (14.8%)	8 (7.4%)	7 (6.5%)	0	0	31 (28.7%)
	関節痛	7 (6.5%)	13 (12.0%)	2 (1.9%)	0	0	22 (20.4%)
	筋無力症	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	0	0	5 (4.6%)
	骨痛	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	攣縮	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
		41 (38.0%)	23 (21.3%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	0	62 (57.4%)
神経系	錯感覚	28 (25.9%)	14 (13.0%)	4 (3.7%)	0	0	46 (42.6%)
	傾眠	5 (4.6%)	10 (9.3%)	2 (1.9%)	0	0	17 (15.7%)
	浮動性めまい	10 (9.3%)	0	0	0	0	10 (9.3%)
	末梢神経炎	4 (3.7%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	7 (6.5%)
	ニューロパシー	1 (0.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	4 (3.7%)
	錯乱	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
	不眠症	3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)
	うつ病	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	知覚過敏	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	筋緊張亢進	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	異常歩行	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	脳血管発作	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	情動不安定	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	協調運動障害	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	神経過敏	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
		10 (9.3%)	7 (6.5%)	0	0	0	15 (13.9%)
呼吸器系	咽頭炎	5 (4.6%)	4 (3.7%)	0	0	0	9 (8.3%)
	呼吸困難	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0	0	0	6 (5.6%)
	鼻出血	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
	鼻炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
		31 (28.7%)	68 (63.0%)	21 (19.4%)	1 (0.9%)	0	95 (88.0%)
皮膚および皮膚付属器	脱毛症	6 (5.6%)	67 (62.0%)	20 (18.5%)	1 (0.9%)	0	94 (87.0%)
	発疹	12 (11.1%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0	18 (16.7%)
	手足症候群	11 (10.2%)	2 (1.9%)	0	0	0	13 (12.0%)
	そう痒症	3 (2.8%)	0	0	0	0	3 (2.8%)
	皮膚乾燥	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	爪の障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	ざ瘡	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	湿疹	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	単純ヘルペス	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	带状疱疹	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	皮膚変色	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
		8 (7.4%)	3 (2.8%)	0	0	0	11 (10.2%)
特殊感覚	視覚異常	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
	味覚倒錯	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
	弱視	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	結膜炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	複視	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)

		重症度					
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性的	計
尿生殖器系	眼の障害	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	味覚消失	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
		5 (4.6%)	4 (3.7%)	0	0	0	9 (8.3%)
	血尿	2 (1.9%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
	白帯下	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	尿路感染	0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	排尿困難	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	頻尿	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	尿失禁	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.4 Table 12.1.5-5 より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には治験薬との因果関係が「関連あり」，「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

注 3) 本表には，データ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 2.7.6.3-37. すべての重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：JNS002 群

		重症度					計
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
被験者数							108
有害事象が認められた被験者数		7 (6.5%)	31 (28.7%)	32 (29.6%)	10 (9.3%)	7 (6.5%)	62 (57.4%)
器官分類別，基本語別の被験者数							
全身		2 (1.9%)	16 (14.8%)	20 (18.5%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	40 (37.0%)
	発熱	0	6 (5.6%)	6 (5.6%)	0	0	12 (11.1%)
	腹痛	1 (0.9%)	1 (0.9%)	6 (5.6%)	0	0	8 (7.4%)
	腹水	0	4 (3.7%)	4 (3.7%)	0	0	8 (7.4%)
	アレルギー反応	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	4 (3.7%)
	感染	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	0	4 (3.7%)
	アナフィラキシー様反応	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	3 (2.8%)
	無力症	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	悪寒	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	疾患進行	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	壊疽	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	ヘルニア	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	注射部位反応	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	過量投与	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	疼痛	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	敗血症	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
心血管系		0	3 (2.8%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	4 (3.7%)	10 (9.3%)
	血栓症	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	3 (2.8%)
	深部血栓性静脈炎	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)
	心不全	0	0	0	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)
	低血圧	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	静脈炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	ショック	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	血管拡張	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
消化器系		1 (0.9%)	7 (6.5%)	12 (11.1%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	22 (20.4%)
	嘔吐	0	2 (1.9%)	7 (6.5%)	2 (1.9%)	0	11 (10.2%)
	口内炎	0	0	4 (3.7%)	0	0	4 (3.7%)
	便秘	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	3 (2.8%)
	悪心および嘔吐	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	3 (2.8%)
	下痢	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	2 (1.9%)
	腸管閉塞	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)
	悪心	0	0	2 (1.9%)	0	0	2 (1.9%)
	イレウス	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	黄疸	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	結腸狭窄	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
血液およびリンパ系		0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	3 (2.8%)
	好中球減少症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)
	貧血	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	白血球減少症	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	血小板減少症	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
代謝・栄養障害		1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	6 (5.6%)
	脱水	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	5 (4.6%)
	悪液質	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	浮腫	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	NPN増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
筋骨格系		0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	筋無力症	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
神経系		0	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
	錯乱	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	錯感覚	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)

		重症度				
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的
呼吸器系		0	7 (6.5%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)
	呼吸困難	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	2 (1.9%)
	胸水	0	3 (2.8%)	0	0	0
	咳嗽増加	0	1 (0.9%)	0	0	0
	肺障害	0	1 (0.9%)	0	0	0
	胸膜障害	0	1 (0.9%)	0	0	0
	気胸	0	0	0	1 (0.9%)	0
	呼吸障害	0	0	0	0	1 (0.9%)
皮膚および皮膚付属器		0	0	0	1 (0.9%)	0
	手足症候群	0	0	0	1 (0.9%)	0
特殊感覚		0	1 (0.9%)	0	0	0
	視覚異常	0	1 (0.9%)	0	0	0
尿生殖器系		4 (3.7%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0
	尿路感染	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	0
	排尿困難	0	1 (0.9%)	0	0	0
	腎不全	0	0	1 (0.9%)	0	0
	腎機能異常	1 (0.9%)	0	0	0	0
	頻尿	1 (0.9%)	0	0	0	0
	尿生殖器障害	1 (0.9%)	0	0	0	0
		1 (0.9%)	0	0	0	0

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.13 Table 12.1.5-13 より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には，データ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 2.7.6.3-38. すべての重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
パクリタキセル群

		重症度					
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
被験者数							108
有害事象が認められた被験者数		3 (2.8%)	15 (13.9%)	16 (14.8%)	5 (4.6%)	5 (4.6%)	34 (31.5%)
器官分類別，基本語別の被験者数							
全身		2 (1.9%)	7 (6.5%)	5 (4.6%)	0	0	13 (12.0%)
	発熱	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0	0	5 (4.6%)
	腹痛	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	0	3 (2.8%)
	腹水	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	3 (2.8%)
	腹部腫脹	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	アレルギー反応	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	感染	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	敗血症	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
心血管系		0	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0	1 (0.9%)	5 (4.6%)
	深部血栓性静脈炎	0	0	2 (1.9%)	0	0	2 (1.9%)
	肺塞栓症	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	ショック	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	血栓症	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
消化器系		0	7 (6.5%)	5 (4.6%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	15 (13.9%)
	腸管閉塞	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)	8 (7.4%)
	嘔吐	0	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0	0	5 (4.6%)
	悪心および嘔吐	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0	3 (2.8%)
	下痢	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	胃炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	イレウス	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	黄疸	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	悪心	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
血液およびリンパ系		2 (1.9%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0	0	6 (5.6%)
	貧血	0	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0	0	4 (3.7%)
	白血球増加症	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	白血球減少症	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	好中球減少症	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
代謝・栄養障害		0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	3 (2.8%)
	脱水	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)
	高カルシウム血症	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
筋骨格系		0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	腱鞘炎	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
神経系		0	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	2 (1.9%)
	脳血管発作	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	躁の反応	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	妄想反応	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
呼吸器系		0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	呼吸障害	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
尿生殖器系		0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)
	腎不全	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
	尿路感染	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.14 Table 12.1.5-14 より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には，データ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 2.7.6.3-39. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
JNS002 群

		重症度					計
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
被験者数							108
有害事象が認められた被験者数		3 (2.8%)	11 (10.2%)	19 (17.6%)	6 (5.6%)	0	29 (26.9%)
器官分類別，基本語別の被験者数							
全身		0	7 (6.5%)	11 (10.2%)	1 (0.9%)	0	19 (17.6%)
	発熱	0	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0	0	6 (5.6%)
	腹痛	0	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0	0	4 (3.7%)
	アレルギー反応	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	4 (3.7%)
	アナフィラキシー様反応	0	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	0	3 (2.8%)
	感染	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	2 (1.9%)
	無力症	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
心血管系		0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	3 (2.8%)
	ショック	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
	血栓症	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	血管拡張	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
消化器系		1 (0.9%)	2 (1.9%)	8 (7.4%)	2 (1.9%)	0	11 (10.2%)
	嘔吐	0	1 (0.9%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	6 (5.6%)
	口内炎	0	0	4 (3.7%)	0	0	4 (3.7%)
	悪心	0	0	2 (1.9%)	0	0	2 (1.9%)
	下痢	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	腸管閉塞	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	黄疸	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
血液およびリンパ系		0	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)
	好中球減少症	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)
	白血球減少症	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	血小板減少症	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
代謝・栄養障害		1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0	4 (3.7%)
	脱水	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	3 (2.8%)
	浮腫	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	NPN増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
呼吸器系		0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	胸水	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
皮膚および皮膚付属器		0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	手足症候群	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
特殊感覚		0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
	視覚異常	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.9%)
尿生殖器系		1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
	腎機能異常	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.9%)

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.15 Table 12.1.5-15 より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には治験薬との因果関係が「関連あり」，「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

注 3) 本表には，データ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 2.7.6.3-40. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）：
パクリタキセル群

		重症度				
		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的
		計				
被験者数		108				
有害事象が認められた被験者数		1 (0.9%)	9 (8.3%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
器官分類別，基本語別の被験者数						
全身		0	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0	0
	発熱	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
	腹痛	0	1 (0.9%)	0	0	0
	アレルギー反応	0	1 (0.9%)	0	0	0
	腹水	0	1 (0.9%)	0	0	0
	感染	0	1 (0.9%)	0	0	0
消化器系		0	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
	嘔吐	0	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0	0
	悪心および嘔吐	0	2 (1.9%)	0	0	0
	腸管閉塞	0	0	0	0	1 (0.9%)
	悪心	0	1 (0.9%)	0	0	0
血液およびリンパ系		1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0	0
	貧血	0	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0	0
	白血球減少症	0	0	1 (0.9%)	0	0
	好中球減少症	1 (0.9%)	0	0	0	0
代謝・栄養障害		0	1 (0.9%)	0	0	0
	脱水	0	1 (0.9%)	0	0	0
神経系		0	0	0	1 (0.9%)	0
	脳血管発作	0	0	0	1 (0.9%)	0

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.16 Table 12.1.5-16 より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には治験薬との因果関係が「関連あり」，「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

注 3) 本表には，データ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 2.7.6.3-41. 最終投与後 30 日以内の死亡例（群別）

群	症例	重篤有害事象	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
JNS002	173053	Y	関連なし	N	死亡	呼吸困難	N	Y	N
		Y	関連なし	N	死亡	低血圧	N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	好中球減少症	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	ショック	N	N	Y
	308146	N		N	死亡		N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	発熱	N	N	Y
	308279	Y	関連なし	N	死亡	疾患進行	N	Y	N
	311039	N		N	死亡		N	Y	N
		Y	関連あり	N	NONE	悪心	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	嘔吐	N	N	Y
	314068	Y	関連なし	N	死亡	肺塞栓症	N	Y	N
	319258	N		N	死亡		N	Y	N
	385180	Y	関連なし	N	死亡	イレウス	N	Y	N
	385342	N		N	死亡		N	Y	N
	390232	Y	関連なし	N	死亡	心不全	N	Y	N
	393328	N	関連なし	N	死亡	癌	N	Y	N
	396184	Y	関連なし	N	死亡	呼吸困難	N	Y	N
	476433	N	関連あり	Y	中止	貧血	Y	N	N
		Y	関連なし	N	死亡	悪液質	N	Y	N
		Y	関連あり	N	延期及び減量	脱水	N	N	Y
		Y	関連なし	N	死亡	心不全	N	Y	N
		N	関連あり	Y	中止	白血球減少症	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	好中球減少症	Y	N	N
		Y	関連あり	N	延期及び減量	NPN 増加	N	N	Y
		Y	関連なし	N	死亡	呼吸障害	N	Y	N
		N	関連あり	Y	中止	血小板減少症	Y	N	N
		Y	関連あり	N	延期及び減量	嘔吐	N	N	Y
パクリタキセル	158274	N		N	死亡		N	Y	N
	166050	Y	関連なし	N	死亡	腸管閉塞	N	Y	N
		N	関連あり	Y	中止	敗血症	Y	N	N
	311052	N		N	死亡		N	Y	N
	314183	N	関連なし	N	死亡	腸管閉塞	N	Y	N
	318353	Y	関連なし	N	死亡	腸管閉塞	N	Y	N
	327134	N		N	死亡		N	Y	N
	331102	Y	不明	N	死亡	腸管閉塞	N	Y	Y
		Y	不明	N	NONE	嘔吐	N	N	Y
	476422	Y	関連あり	N	NONE	脱水	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	悪心および嘔吐	N	N	Y
		Y	関連なし	N	死亡	呼吸障害	N	Y	N
		Y	関連なし	N	死亡	ショック	N	Y	N

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.11 Listing 13.2.5-9 より引用)

Y：該当する

N：該当しない

NONE：記載なし

表 2.7.6.3-42. 因果関係を否定できない有害事象による中止例（群別）

群	症例	重篤有害事象	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
JNS002	148049	Y	不明	N	NONE	腹痛	N	N	Y
		Y	不明	N	NONE	下痢	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	口内炎	Y	N	Y
		Y	不明	N	NONE	嘔吐	N	N	Y
	149115	Y	関連あり	Y	中止	アナフィラキシー様反応	Y	N	Y
	158005	Y	不明	Y	中止	腸管閉塞	Y	N	Y
		Y	不明	N	NONE	腎機能異常	N	N	Y
	166260	Y	関連あり	N	NONE	感染	N	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	悪心	Y	N	Y
		Y	関連あり	Y	中止	嘔吐	Y	N	Y
	306099	Y	関連あり	Y	中止	アレルギー反応	Y	N	Y
	307017	Y	関連あり	Y	中止	手足症候群	Y	N	Y
	313340	Y	関連あり	Y	中止	アレルギー反応	Y	N	Y
		N	関連あり	Y	中止	頭痛	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	悪心	Y	N	N
	313403	Y	関連あり	Y	中止	アナフィラキシー様反応	Y	N	Y
	314168	Y	不明	Y	中止	腹痛	Y	N	Y
	330241	N	関連あり	Y	中止	無力症	Y	N	N
		Y	関連あり	Y	中止	口内炎	Y	N	Y
	331215	Y	関連あり	Y	中止	アナフィラキシー様反応	Y	N	Y
	331357	Y	関連あり	Y	中止	アレルギー反応	Y	N	Y
	401326	N	関連あり	Y	中止	口内炎	Y	N	N
		Y	関連あり	N	NONE	口内炎	N	N	Y
	405278	N	関連あり	Y	中止	心血管障害	Y	N	N
	405423	N	関連あり	Y	中止	倦怠感	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	口内炎	Y	N	N
	476433	N	関連あり	Y	中止	貧血	Y	N	N
		Y	関連なし	N	死亡	悪液質	N	Y	N
		Y	関連あり	N	延期及び減量	脱水	N	N	Y
		Y	関連なし	N	死亡	心不全	N	Y	N
		N	関連あり	Y	中止	白血球減少症	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	好中球減少症	Y	N	N
		Y	関連あり	N	延期及び減量	NPN 増加	N	N	Y
		Y	関連なし	N	死亡	呼吸障害	N	Y	N
		N	関連あり	Y	中止	血小板減少症	Y	N	N
		Y	関連あり	N	延期及び減量	嘔吐	N	N	Y
パクリタキセル	166050	Y	関連なし	N	死亡	腸管閉塞	N	Y	N
		N	関連あり	Y	中止	敗血症	Y	N	N
	307312	Y	関連あり	N	NONE	貧血	N	N	Y
		Y	関連あり	N	NONE	白血球減少症	N	N	Y
		N	関連あり	Y	中止	口腔モニリア症	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	錯感覚	Y	N	N
	314214	N	関連あり	Y	中止	白血球減少症	Y	N	N
		N	関連あり	Y	中止	好中球減少症	Y	N	N
	385161	Y	不明	Y	中止	脳血管発作	Y	N	Y

(M5.3.5.1.2/30-57 試験 Attachment 6.11 Listing 13.2.5-9 より引用)

Y：該当する

N：該当しない

NONE：記載なし

a) 死亡例の叙述：JNS002 群

症例 173053（呼吸困難，低血圧，好中球減少症，ショック）：6■歳女性。約1年前にIV期卵巣癌と診断され，治験に参加した。治験開始時に小腸閉塞による食欲不振，悪心および嘔吐，便秘，腹部膨満，浮腫及び睡眠困難が認められた。治験開始後43日目のJNS002 2コース15日目（総投与量 100 mg/m^2 ）にGrade 3の好中球減少症（好中球数：ベースライン $5,800/\text{mm}^3$ ；治験開始後40日目 $5,000/\text{mm}^3$ ；45日目 $900/\text{mm}^3$ ；基準値 $1,800 - 7,700/\text{mm}^3$ ）を発現し，セフォタキシムナトリウムによる治療が行われた。治験開始後38日目及び39日目に濃厚赤血球が1単位輸血された。腸管閉塞の治療のため発現前10週間入院し，胃瘻造設術が施行された。被験者は入院中にJNS002を2コース投与された。有害事象発現時の併用療法には，臭化イプラトロピウム，チンザパリン，オメプラゾール，酢酸オクトレオチド，スコポラミン，塩酸ジアモルヒネ，ハロペリドール，塩酸アミトリプチリン及びシクリジンが含まれた。その後数日の間に，低血圧（Grade 5*），傾眠状態，尿量減少をきたした。抗生剤及びシサプリドを投与された。ゲロフュージョンを静脈内投与したところ呼吸困難（Grade 5）をきたした。呼吸困難に対し，ネブライザー治療，臭化イプラトロピウム，アルブテロール及びアミノフィリンで治療された。水分過負荷を疑いフロセミドを投与された。治験開始後46日目に，敗血症及び敗血症性ショック（Grade 3）のため死亡した。原因は疾患進行であった。治験責任医師は，好中球減少症及びショックと治験薬の因果関係はあり，呼吸困難及び低血圧と治験薬の因果関係はなしと判断した。

症例 308146〔発熱，死亡（疾患進行）〕：7■歳女性。6ヵ月前にIIIc期卵巣癌と診断され，治験に参加した。治験開始時に食欲減退及び体重減少が認められた。治験開始後1日目のJNS002 1コース1日目（総投与量 50 mg/m^2 ）にGrade 3の発熱を発現したが，翌日回復した。また，治験開始後1日目の治験薬初回注入時に非重篤なGrade 2の注入に伴う反応を発現した。治験責任医師は，発熱と治験薬の因果関係はありと判断した。治験開始後14日目に中等度の無力症及び傾眠を発現し，死亡時まで持続した。被験者の希望により，治験開始後15日目に治験薬投与が中止された。治験開始後28日目に卵巣癌進行のため死亡した。

症例 308279（疾患進行）：6■歳女性。約2年前に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，食欲減退，体重減少，吸気量減少及び下肢脱力が認められた。治験開始後29日目のJNS002 1コース29日目（総投与量 50 mg/m^2 ）に卵巣癌進行のため死亡した。治験責任医師は，本事象と治験薬の因果関係はなしと判断した。

症例 311039〔死亡（疾患進行），悪心，嘔吐〕：6■歳女性。1年前にIIIc期卵巣癌と診断され，治験に参加した。治験開始時に，その他の問題となる既往歴や身体所見は認められなかった。治験開始後3日目のJNS002 1コース3日目（総投与量 50.28 mg/m^2 ），Grade 3の悪心及びGrade 2の嘔吐で入院した。有害事象発現時の併用療法には，クロルヘキシジン，ラクツロース，ランソプラゾール及びドンペリドンが含まれた。治験責任医師は，両事象と治験薬の因果関係はありと判断した。治験開始後57日目のJNS002 2コース29日目（総投与量 100.28 mg/m^2 ）に卵巣癌進行のため死亡した。治験責任医師が治験薬との因果関係はなしと判断したGrade 3の腹水，下痢及び嘔吐のため，死亡の2週間前に被験者は入院した。これらの有害事象は死亡時まで持続した。死亡時の併用薬には，クロルヘキシジン，ラクツロース，リン酸コデイン，水酸化アルミニウムゲル・三ケイ酸マグネシウム，ランソプラゾール及びドンペリドンが含まれた。

症例 314068（肺塞栓症）：6■歳女性。9ヵ月前にIIIb期卵巣癌と診断され，治験に参加した。腹部不快感，悪心，食欲不振，片頭痛及び神経皮膚炎の既往歴があった。治験開始時に，複数箇所異常な腸係蹄，大網の肥厚及び多量の腹水が認められた（治験開始後2日目のCTスキャンにて）。治験開始後20日目のJNS002 1コース20日目（総投与量 50 mg/m^2 ）に，前週より悪化

* Grade 5は死に至った有害事象に対して付けられた。

していた Grade 2 の呼吸困難のため入院した。入院時に腹部膨満、時折の悪心および嘔吐、食欲不振及び長期にわたる下痢が認められた。入院時の併用療法にはダントロン、水酸化アルミニウムゲル・三ケイ酸マグネシウム、リン酸コデイン、塩酸デキストロプロポキシフェン・アセトアミノフェン、塩酸メトクロプラミド及びヘパリンが含まれた。腹水穿刺（3L）を行った。胸部X線に異常陰影は認められなかった。左脚に深部静脈血栓症（Grade 3）が疑われた。ヘパリン、静脈内輸液、重炭酸カリウム、デキサメタゾン及び塩酸ラニチジンによる治療が行われた。急速に状態が悪化し、肺塞栓症を発現した翌日死亡した。治験責任医師は、肺塞栓症と治験薬の因果関係はなしと判断した。

症例 319258〔死亡（疾患進行）〕：5歳女性。約1年半前にIIIb期卵巣癌と診断され、治験に参加した。クインケ疾患の既往歴があった。治験開始時に腹水が認められた。治験開始後27日目のJNS002 1コース27日目（総投与量 50.78 mg/m²）に卵巣癌進行のため死亡した。死亡の3週間前から亜急性腸閉塞のためクロルプロマジンによる治療が行われていた。Grade 3の白血球減少症（白血球数：ベースライン 8,000/mm³；治験開始後12日目 1,000/mm³；治験開始後22日目 4,600/mm³；基準値 4,000 - 11,000/mm³）も認められたが、死亡の5日前に回復していた。併用療法は報告されていない。治験責任医師は、死亡と治験薬の因果関係はなしと判断した。

症例 385180（イレウス）：6歳女性。約6ヵ月前にIV期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に骨盤内に触知可能な腫瘍が認められ、子宮と区別がつかないものであった。治験開始後51日目のJNS002 2コース22日目（総投与量 100 mg/m²）に自宅で死亡した。死因は卵巣癌転移による急性イレウスであった。剖検は行われなかった。有害事象発現時の併用療法は報告されていない。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はなしと判断した。

症例 385342〔死亡（疾患進行）〕：4歳女性。約1年半前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。関連する既往歴は認められなかった。治験開始後82日目の理学的検査で、腹水、慢性イレウス、悪液質、膈門蓋への浸潤、軽度呼吸不全及び胸水が認められた。治験開始後102日目のJNS002 4コース19日目（総投与量 196.58 mg/m²）、卵巣癌進行による急性循環不全及び呼吸窮迫のため死亡した。併用療法は報告されていない。治験責任医師は、死亡と治験薬の因果関係はなしと判断した。

症例 390232（心不全）：6歳女性。8ヵ月前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に胆石症及び左側尿管圧迫が認められていた。治験開始後16日目のJNS002 1コース16日目（総投与量 50 mg/m²）、心不全のため死亡した。死亡の前日に、発熱、下痢及び嘔吐を発現し入院した。腹部X線上、回盲部にニボー像が認められた。また、胸部X線上に両側横隔膜上昇及び右肺底部の水平陰影が認められた。状態は悪化し、頻呼吸、頻脈、腹部膨満、腹痛、白血球減少症（白血球数：ベースライン 5,500/mm³；治験開始後16日目 3,400/mm³；基準値 4,000 - 11,000/mm³）及び心不全をきたした。ジョサマイシン、アモキシシリン・クラブラン酸カリウム、ジゴキシン及びイソプロテレノールが投与された。数回にわたり蘇生法を試みたが失敗した。剖検は行われなかった。治験責任医師は、心不全と治験薬の因果関係はなしと判断した。

症例 393328（癌）：5歳女性。14ヵ月前にIV期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に腹部不快感、腹部膨満感、悪心、嘔吐及び胸水が認められていた。治験開始後102日目のJNS002 4コース18日目（総投与量 200 mg/m²）に、Grade 3の悪心、嘔吐及び手足症候群、Grade 2の無力症、便秘、食欲不振、体重減少及び口腔モニリア症、Grade 1の不安、脱水、口内乾燥及び疼痛（頸部及び背部）を認め入院した。有害事象発現時の併用療法には、シサプリド、塩酸オンダンセトロン、ナスタチン及びデキサメタゾンが含まれた。疼痛は4日後に回復し、その他の事象は治験開始後109日目に被験者が退院・帰宅した時点でも持続していた。退院翌日、Grade 3の腹痛及び腹部腫脹のためホスピスに入院した。その後数日間にわたり腹痛及び腹部膨

満感が持続し、Grade 2の背部痛及びGrade 3の呼吸困難を発現した。入院中及びホスピスケア中に、ニトラゼパム、ナイスタチン、シサプリド、塩酸ラニチジン、ドンペリドン、オメプラゾール、塩酸オンダンセトロン、リン酸カリウム、シクリジン、デキサメタゾン、塩酸ジアモルヒネ、メトトリメプラジン、塩酸ミダゾラム、ハロペリドール及び塩酸メトクロプラミドを投与した。治験開始後112日目、癌腫症及び卵巣癌のため死亡した。剖検は行われなかった。治験責任医師は、本事象は治験薬の因果関係はなしと判断した。

症例 396184（呼吸困難）：6■歳女性。約2年半前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。動脈性高血圧及び心筋症の既往歴があった。治験開始時に肝腫大及び、触知可能な腹部腫瘤が認められていた。治験開始後97日目のJNS002 4コース13日目（総投与量200 mg/m²）にGrade 5*の呼吸困難を発現し、同日死亡した。呼吸困難/呼吸不全は肺転移に起因したものと考えられた。治験開始後51日目のCTスキャンにて肝転移及び肺転移を認めた。治験責任医師は、呼吸困難は治験薬との因果関係はなしと判断した。JNS002最終投与は治験開始後85日目であった。報告された死因は疾患進行であった。

症例 476433（NPN増加、悪液質、脱水、心不全、呼吸障害、白血球減少症、好中球減少症、貧血、血小板減少症、嘔吐）：6■歳女性。11ヵ月前にIIIb期卵巣癌と診断され、治験に参加した。高血圧及び虚血性心疾患の既往歴があった。治験開始後10日目のJNS002 1コース（総投与量50 mg/m²）において、嘔吐、脱水（いずれもGrade 4）を発現し、非蛋白窒素（NPN）が増加した（高窒素血症のGrade 1）。これらの事象は重篤であり、治験薬との因果関係ありと判断された。Grade 4の嘔吐は治験開始後2日目、Grade 4の脱水及びGrade 1の高窒素血症は治験開始後5日目（推定）に発現した。治験開始後35日目及び治験開始後63日目に多量の嘔吐及び重度の「乾燥」（脱水）のため、JNS002の投与を延期、後に減量（37.5 mg/m²）した。悪心予防のため、治験開始後1日目より塩酸オンダンセトロンを投与されていた。治験開始時の血中尿素窒素は32 mg/dL（基準値：8 - 25 mg/dL）；治験開始後35日目は16 mg/dLであった。治験開始後88日目の3コース26日目（総投与量125 mg/m²）、Grade 5の心不全及び呼吸障害（呼吸不全）を発現し死亡した。その約3週間前（推定では3コース中の66日目、総投与量125 mg/m²）より重篤な悪液質（Grade 5）が持続していた。さらに、合併症であり治験薬との因果関係を否定できない低Gradeの貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症（治験開始後70 - 76日目）も未回復であった。治験開始後27日目のヘモグロビン濃度は6 g/dL（Grade 4の貧血）であった。治験開始後27, 37, 64日目に濃厚赤血球を各3単位輸血された。治験開始後76日目のヘモグロビン濃度10.1 g/dL（基準値：12 - 16 g/dL）、白血球数4,300/mm³（基準値：4 - 11×10³/mm³）、絶対好中球数1,900/mm³（基準値：1.8 - 8.1×10³/mm³）であった。同日の血小板数79,000/mm³（基準値：150,000 - 450,000/mm³）であった。治療中止の理由は、悪液質、心不全、呼吸不全、貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症であった。悪液質、心不全及び呼吸不全により死亡した。これらの事象は治験薬との因果関係はなしと判断された。JNS002最終投与は治験開始後63日目（総投与量125 mg/m²）であった。

* Grade 5は死に至った有害事象に対して付けられた。

b) 重篤な有害事象（治験薬との因果関係の可能性あり、又は因果関係が不明・欠落している事象）の叙述：JNS002 群

症例 148049（腹痛、下痢、口内炎、嘔吐）：5■歳女性。8ヵ月前にIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。悪性黒色腫及びボーエン病の既往歴があった。治験開始時に十二指腸炎閉塞、悪心、腹痛、嘔吐及び心窩部腫脹を認めた。治験開始後39日目のJNS002 2コース12日目（総投与量100.0 mg/m²）に、Grade 3の嘔吐、Grade 2の腹痛、Grade 1の下痢及び8日間持続するGrade 3の口内炎により入院した。口内炎発現時の併用療法には、アモキシシリン・クラブラン酸カリウム、シクリジン、フルクロキサシリン、酢酸メゲストロール、塩酸ラニチジン及びセンナが含まれた。入院時の併用療法は塩酸ラニチジンのみ報告された。シクリジン、塩酸ベンジダミン、ナイスタチン、フルコナゾール、酢酸メゲストロール、塩酸ラニチジン、センナ、過酸化水素、トリウムシノロンアセトニド及び塩酸ジアモルヒネを投与した。下痢は入院の翌日に回復、嘔吐は6日以内に回復した。口内炎及び腹痛は治験薬中止の時点で未回復であった。治験開始後62日目の2コース35日目に口内炎及び口腔内潰瘍のため治験薬の投与を中止した。治験責任医師は、口内炎と治験薬との因果関係あり、腹痛、下痢及び嘔吐と治験薬との因果関係は不明と判断した。

症例 149115（アナフィラキシー様反応）：7■歳女性。11ヵ月前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。心房細動による左室不全の既往歴があった。治験開始後1日目のJNS002 初回注入時にGrade 3のアナフィラキシー様反応を発現した。注入開始10分後に意識消失、口唇部チアノーゼ、全身潮紅を認め、発作様の筋痙縮が出現した。注入中断後、意識は回復した。マレイン酸クロルフェニラミン、デキサメタゾン、塩酸グラニセトロン及びヒドロコルチゾンを静脈内投与した。JNS002投与中断前の総投与量50.0 mg/m²にて治験薬の投与を中止した。有害事象発現時の併用療法には、ジゴキシン、酢酸メドロキシprogesterone及びフロセミドが含まれた。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はありと判断した。

症例 158005（腸管閉塞、腎機能異常）：6■歳女性。15ヵ月前にIV期卵巣癌と診断され、治験に参加した。関連する既往歴はなかった。治験開始後109日目のJNS002 4コース11日目（総投与量174.64 mg/m²）に息切れ及び嘔吐で入院した。胸部X線に少量の右胸水を認めた。また、腹部X線にGrade 4の腸管閉塞（亜急性性腸管閉塞）及びGrade 1の腎機能異常（腎機能障害）を認めた。シクリジン、水酸化マグネシウム・パラフィン及び塩酸メトロニダゾールを投与した。治験開始後99日目のアルカリホスファターゼ165 IU/L（ベースライン72 IU/L；基準値30 - 100 IU/L）、アルブミン4.5 g/dL（ベースライン4.1 g/dL；基準値3.1 - 4.3 g/dL）であった。また、治験開始後99日目のクレアチニン1.6 mg/dL、BUN 24 mg/dLであった。腎機能異常は1週間後に回復したが、診断に関する情報はこれ以上得られなかった。事象発現時の併用療法には、クロルヘキシジン、ナイスタチン及び塩酸ピリドキシンが含まれた。治験開始後131日目の4コース33日目に腸管閉塞のため治験を中止された。腸管閉塞の回復はみられず、疾患進行のため治験薬最終投与の約6週間後に死亡した。治験責任医師は、腸管閉塞及び腎機能異常と治験薬の因果関係は不明と判断した。

症例 158056（脱水、嘔吐）：4■歳女性。8ヵ月前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。エラストプラス（絆創膏）に対する過敏症の既往歴があった。治験開始時に腹水及び両底部（bilateral basal effusion）の滲出液が認められた。治験開始後32日目のJNS002 2コース5日目（総投与量100.31 mg/m²）に悪心（Grade 不明）及びGrade 2の脱水で入院した。さらに、Grade 2の敗血症を発現したが、治験責任医師は治験薬との因果関係なしと判断した。治験開始後35日目にGrade 3の嘔吐が発現、3週間後に回復した。脱水及び敗血症の回復はみられず、治験開始後110日目の4コース27日目（総投与量199.98 mg/m²）に疾患進行のため治験薬投与を中止した。有害事象発現時の併用療法には、スクラルファート、塩酸デキストロプロボキシフェン・アセトアミノフェン、クロルヘキシジン、ナイスタチン、メトクロプラミド、水酸化マグネシウム・パラフィン及びトリメトプリムが含まれた。治験責任医師は、脱水及び嘔吐と治験薬の因果関係はありと判断した。

症例 166210（無力症）：5歳女性。約1年前にIIb期卵巣癌と診断され、治験に参加した。肺塞栓症の既往歴があった。治験開始時に両側くるぶし腫脹、深部静脈血栓症、持続性の悪心、息切れ及び腹部膨満を認めた。治験開始後31日目のJNS002 1コース31日目（総投与量 50.31 mg/m²）に、Grade 3の無力症のため入院した。デキサメタゾン及びモルヒネを投与された。入院の前月よりGrade 3の無力症が持続していた。また、入院時及び入院の前月中にGrade 3の腹水及び筋無力症、Grade 2の嘔吐を発現していた。有害事象発現時の併用療法には、硫酸第一鉄、フロセミド、ラクツロース、アセトアミノフェン、塩酸ラニチジン、デキサメタゾン、酒石酸ジヒドロコデイン・アセトアミノフェン、ドンペリドン、メトトリメプラジン及びワーファリンが含まれた。入院後1週間以内に卵巣癌進行のため死亡した。治験責任医師は、無力症と治験薬の因果関係は不明と判断した。

症例 166260（感染、悪心、嘔吐）：4歳女性。約2年半前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。潰瘍性大腸炎の既往歴があった。治験開始時に腹水、腹部膨満感及び便秘が認められた。治験開始後5日目のJNS002 1コース5日目（総投与量 49.46 mg/m²）に、Grade 3の悪心および嘔吐で入院した。有害事象発現時の併用療法には、デキサメタゾン、酒石酸ジヒドロコデイン及び詳細不明の便秘薬、鎮痛薬及び鎮静薬が含まれた。さらに、下痢、体温変動及び頭痛も発現した。広範な検査を行い、カンジダ感染が疑われた。治験責任医師は、Grade 3の感染はおそらく骨髄抑制に伴った全身性真菌感染による可能性が高いと判断した。詳細不明の制吐薬、制酸薬、抗生剤及び抗真菌薬で治療された。治験中止時にも悪心、嘔吐及び感染の回復はみられず、治験開始後33日目に悪心および嘔吐のため治験を中止した。治験責任医師は、感染、悪心および嘔吐と治験薬の因果関係はありと判断した。

症例 173053（呼吸困難、低血圧、好中球減少症、ショック）：「死亡」参照

症例 306099（アレルギー反応）：6歳女性。7ヵ月前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。高血圧及びペニシリンに対する薬物過敏症の既往歴があった。JNS002 初回注入時（総投与量 50.27 mg/m²）にGrade 3のアレルギー反応を発現した。注入開始5分後に、動悸を訴え、潮紅及び腎臓痛を伴った冷湿をきたし、蕁麻疹様反応を発現した。注入は中止され、再投与は行われなかった。デキサメタゾン静注、ドンペリドン及びマレイン酸クロルフェニラミンで治療された。事象発現時の併用薬にはベンドロフルアジド及びテマゼパムが含まれた。治験責任医師は、本有害事象と治験薬の因果関係はありと判定した。

症例 307017（手足症候群）：6歳女性。15ヵ月前にIV期卵巣癌と診断され、治験に参加した。ペニシリンに対する薬物過敏症の既往歴があった。治験開始後81日目のJNS002 3コース22日目（総投与量 150 mg/m²）に、Grade 4の手足症候群で入院した。入院2ヵ月前より両足の錯感覚を自覚していた。入院時に左足の水泡形成と、腋窩部及び鼠径部で広範囲に重度な疼痛性・紅斑性の斑状丘疹状皮疹が認められた。吉草酸ベタメタゾン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ピリドキシン及びパラフィンによる治療が行われた。手足症候群は治験開始後106日目に回復した。本有害事象のため治験開始後106日目に治験を中止した。有害事象発現時の併用療法には、塩酸ラニチジン、ラクツロース、ダントロン及びナイスタチンが含まれた。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はありと判断した。

症例 308135（腹痛、黄疸）：5歳女性。約1年半前にIIa期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始後154日目のJNS002 5コース7日目（総投与量 250 mg/m²）にGrade 3の腹痛のため入院した。抗痙攣薬、ロメベベレメ及びジクロフェナクで治療し、翌日、腹痛は回復した。有害事象発現時の併用療法には、マレイン酸クロルフェニラミン、クロルヘキシジン、重炭酸カリウム、硫酸モルヒネ、ラクツロース、センナ及びアセトアミノフェン・リン酸コデインが含まれた。治験開始後183日目の5コース36日目に、Grade 2の黄疸のため入院した。入院時のその他の症状は、心窩部痛及び便秘であった。黄疸は4日後に回復した。処置治療は報告されていない。上記の併用療法に加え、本有害事象発現時にはクエン酸フェンタニルも使用していた。治験開始後186日目に疾患進行のため治験を中止した。治験責任医師は、腹痛及び黄疸と治験薬の因果関係は不明と判断した。

症例 308146〔発熱、死亡（疾患進行）〕：「死亡」参照

症例 311039〔死亡（疾患進行）、悪心、嘔吐〕：「死亡」参照

症例 311371（浮腫，血栓症）：7歳女性。1年前にIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。甲状腺機能低下症の既往歴があった。治験開始後154日目のJNS002 6コース7日目（総投与量275.75 mg/m²）にGrade 4の浮腫（乳房浮腫）及び血栓症（右腋窩の血栓症）で入院した。約2週間後に再入院した。右腕の静脈造影にて右腋窩静脈閉塞を認めた。デキサメタゾン，エノキサパリン，フルクロキサシリン，ランソプラゾール，ワーファリンナトリウム及びフロセミドで治療した。浮腫及び血栓症は1回目の入院から1ヵ月後に回復した。有害事象発現時の併用療法には、レボチロキシナトリウム，カルシウム，アセトアミノフェン及び塩酸ピリドキシンが含まれた。治験責任医師は、両事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 313021（発熱）：6歳女性。15ヵ月前にIV期卵巣癌と診断され、治験に参加した。潰瘍性大腸炎の既往歴があった。治験開始時に脊椎すべり症，消化障害及び便秘を認めた。治験開始後45日目のJNS002 2コース17日目（総投与量100 mg/m²）にGrade 2の発熱のため入院した。発熱は翌日回復した。入院の翌日に尿路感染と診断された。塩酸シプロフロキサシン及びフルコナゾールで治療し、本事象は5日後に回復した。有害事象発現時の併用療法には、プロピオン酸ベクロメタゾン，水酸化マグネシウム，エストラジオール，ダントロン・ドキュセートナトリウム，水酸化アルミニウムゲル・三ケイ酸マグネシウム，ラクツロース及びアムホテリシンBが含まれた。治験責任医師は、治験薬と発熱の因果関係は不明，尿路感染との因果関係はなしと判断した。

症例 313037（腹痛，胸水）：6歳女性。約1年前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。高血圧及びエラストプラス（絆創膏）に対する過敏症の既往歴があった。治験開始時に右胸水を認めた。治験開始後34日目のJNS002 2コース5日目（総投与量100 mg/m²）に、Grade 3の腹痛及び嘔吐のため入院した。フロセミド，塩酸ペチジン及び静脈内輸液が投与された。経鼻胃管による食事後，軟食に移行した。腹痛及び嘔吐は9日後に回復した。治験開始後50日目のJNS002 2コース21日目，Grade 2の胸水で入院した。胸水の処置治療や転帰に関する詳細は報告されていない。有害事象発現時の併用療法には、プロピオン酸ベクロメタゾン，テマゼパム，マレイン酸ドンペリドン，塩酸ロペラミド，ベンシル酸アムロジピン，アテノロール，リシノプリル，塩酸メトクロプラミド，アセトアミノフェン・塩酸デキストロプロポキシフェン及びボンジェラが含まれた。治験開始後58日目に卵巣癌進行のため治験を中止した。治験責任医師は、腹痛及び胸水と治験薬の因果関係は不明と判断した。

症例 313197（発熱，感染）：5歳女性。10ヵ月前にIIIb期卵巣癌と診断され、治験に参加した。深部静脈血栓症の既往歴があった。治験開始時に両膝の浮腫，貧血，疲労及び喘息による息切れが認められた。治験開始後10日目のJNS002 1コース10日目（総投与量50 mg/m²），Grade 2の発熱及びGrade 1の尿路感染で入院した。アモキシシリン及びアモキシシリン・クラブラン酸カリウムを投与された。発熱は2週間後に回復したが，尿路感染の回復日は報告されていない。有害事象発現時の併用療法には、ダントロン・ドキュセートナトリウム，塩酸メトクロプラミド及び硫酸モルヒネが含まれた。治験責任医師は、治験薬と発熱の因果関係はあり，尿路感染との因果関係はなしと判断した。治験開始後123日目のJNS002 5コース11日目（総投与量250 mg/m²），Grade 2の発熱（39℃）及び倦怠感で入院した。臨床検査値はヘモグロビン濃度12.5 g/dL，白血球数10,400/mm³，好中球数8,800/mm³，血小板数330,000/mm³であった。アモキシシリン・クラブラン酸カリウムによる治療を行った。発熱は5日後に回復した。有害事象発現時の併用療法には、ダントロン・ドキュセートナトリウム，マレイン酸ドンペリドン及び硫酸モルヒネが含まれた。治験開始後165日目のJNS002 6コース25日目（総投与量300 mg/m²），被験者はGrade 2の胸部感染，腹水及び腹痛のため入院した。被験者は以前より胸部感染及び腹部緊張状態を有していた。胸部X線上に少量の右胸水を認めた。腹水を抜去した。クラリスロマイシンを投与した。これらの事象は6日後に回復した。有害事象発現時の併用療法にはダントロン・ドキュセートナトリウム，マレイン酸ドンペリドン，硫酸モルヒネ，塩酸メトクロプラミド，塩酸ラニチジン及びスピロラクソンが含まれた。治験責任医師は、腹水と治験薬の因果関係はなし，胸部感染との因果関係は不明と判断した。

症例 313340（アレルギー反応，頭痛，悪心）：4歳女性。15ヵ月前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。末梢性浮腫，深部静脈血栓症，腹痛，甲状腺摘除及び胸膜炎性胸痛の既往

歴があった。治験開始時に小腸閉塞、排尿困難、関節痛、季肋部圧痛及び疲労が認められた。治験開始後7日目の1コース1日目に、JNS002 初回注入開始2分後にGrade 4の注入反応が発現した。JNS002を0.5 mg 注入した時点で投与中止した。極度の潮紅・広汎性背部痛、Grade 2の悪心及びGrade 1の頭痛を発現した。眼の充血が認められた。静注デキサメタゾン、塩酸オンダンセトロン、ヒドロコルチゾン及びマレイン酸クロルフェニラミンによる治療が行われた。症状は回復した。有害事象発現時の併用療法には、硫酸モルヒネ及び塩酸デキストロプロポキシフェン・アセトアミノフェンが含まれた。被験者は治療継続を拒否し、治験開始後28日目にアレルギー反応、頭痛及び悪心のため治験を中止した。治験責任医師は、本有害事象と治験薬の因果関係はありと判断した。

症例 313403（アナフィラキシー様反応）：4■歳女性。約2年半前にIb期卵巣癌と診断され、治験に参加した。高血圧、甲状腺機能低下症、便秘及び下痢の既往歴があった。治験開始後29日目のJNS002 2コース1日目（総投与量100 mg/m²）、2回目の治験薬の注入開始後、Grade 2のアナフィラキシー様反応を発現した。舌及び口の口腔内不快感（腫脹）により、話すことができず、また眼の充血も認められた。直ちに注入は中止され、静注デキサメタゾン、塩酸オンダンセトロン、ヒドロコルチゾン及びマレイン酸クロルフェニラミンを投与した。症状は回復した。有害事象発現時の併用療法には、レボチロキシナトリウム、塩酸ラニチジンのほか、高血圧、ホルモン補充療法及び紅斑に対する詳細不明の薬剤が含まれた。治験開始後50日目に本事象のため治験を中止した。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はありと判断した。

症例 314168（腹痛）：5■歳女性。3年前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。治験開始時に腹部腫瘍、腹部膨満感、便秘、口内炎及び腹水が認められた。治験開始後128日目のJNS002 5コース14日目（総投与量250 mg/m²）に、Grade 3の腹痛及び悪心・嘔吐のため入院した。入院7日前に穿刺が施行された。腹部X線にて右側の糞便うっ滞及びGrade 2の腸管閉塞（小腸閉塞）が認められた。静脈内輸液及び腸管の減圧を目的とした経鼻胃管による治療が行われた。ガストログラフィンを投与した。腹痛及び腸管閉塞は1週間以内に回復した。悪心・嘔吐の回復はみられず、治験開始後154日目に腹痛、悪心および嘔吐のため治験を中止した。有害事象発現時の併用療法には、ジモバン、塩酸フルオキセチン、オメプラゾール、ダントロン及び重炭酸カリウムが含まれた。治験責任医師は、腸管閉塞、悪心および嘔吐は治験薬との因果関係はなし、腹痛と治験薬の因果関係は不明と判断した。

症例 330241（無力症、口内炎）：8■歳女性。約3年半前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。無症候性膀胱瘤、骨ページェット病及び背部痛の既往歴があった。治験開始後37日目のJNS002 2コース8日目（総投与量99.34 mg/m²）、Grade 2の無力症を発現した。治験責任医師は、無力症と治験薬の因果関係はありと判断した。治験開始後88日目のJNS002 3コース17日目（総投与量136.59 mg/m²）、Grade 3の口内炎で入院した。塩酸メトロニダゾール及びセフォタキシムナトリウムで治療した。口内炎は1.5週間後に回復した。1コース後にもGrade 1の口内炎を発現していたが、2週間以内に回復した。治験開始後98日目にGrade 2の口内炎を発現した。治験責任医師は、口内炎と治験薬の因果関係はありと判断した。有害事象発現時の併用療法には、骨ページェット病及び体液貯留に対する詳細不明の薬剤、水酸化アルミニウムゲル・三ケイ酸マグネシウム、塩酸ベンジダミン及び塩酸メトクロプラミドが含まれた。無力症及び口内炎は回復することなく、治験開始後100日目に無力症及び口内炎のため治験薬の投与を中止した。

症例 331215（アナフィラキシー様反応）：4■歳女性。9ヵ月前にIIa期卵巣癌と診断され、治験に参加した。関連する既往歴はなかった。治験開始後1日目のJNS002 1コース1日目（総投与量49.02 mg/m²）、治験薬の初回注入開始後5分以内にGrade 3のアナフィラキシー様反応を発現した。喘鳴、顔面潮紅、腹部仙痛及び不安をきたした。血圧は安定していた。注入は中止された。静注ヒドロコルチゾン、塩酸オンダンセトロン、デキサメタゾン及びマレイン酸クロルフェニラミンを投与し、軽快した。被験者が再投与を拒否したため、治験開始後2日目に治験薬の投与を中止した。有害事象発現時の併用療法には、塩酸フルオキセチンが含まれた。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はありと判断した。

症例 331357（アレルギー反応）：6■歳女性。約6年半前にIa期卵巣癌と診断され、治験に参加した。関連する既往歴はなかった。治験開始後1日目のJNS002 1コース1日目（総投与量50.3 mg/m²）に、治験薬の初回注入中にGrade 2のアレルギー反応が発現した。広汎性潮紅、胸

痛及び呼吸困難が認められた。注入は中止された。静注マレイン酸クロルフェニラミン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン及び塩酸メトクロプラミドで治療し、本事象は回復した。治験開始後1日目に本事象のため治験薬の投与を中止した。有害事象発現時の併用療法は報告されていない。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 386337（発熱，嘔吐）：3■歳女性。約1年半前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。関連する既往歴はなかった。治験開始後11日目のJNS002 1コース11日目（総投与量49.38 mg/m²）に3日間持続するGrade3の悪心・嘔吐（悪阻）で入院した。静注塩化ナトリウム及びドロペリドールで治療した。事象は翌日回復した。治験開始後32日目のJNS002 2コース3日目（総投与量100.99 mg/m²）に、Grade3の発熱が発現、2週間持続した。併用療法や処置治療は報告されていない。治験責任医師は、嘔吐及び発熱と治験薬の因果関係はあると判断した。

症例 401326（口内炎）：4■歳女性。約2年前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。糖尿病の既往歴があり、治験開始時に腹水を認めた。治験開始後70日目のJNS002 治療3コース14日目（総投与量150.96 mg/m²）、直近のJNS002 投与（治験開始後57日目）から約2週間後に、重篤なGrade3の口内炎を発現した。ジブトーズ局所投与（0.5 mg）に続き、経口投与1日2回（200 mg）による治療が行われ、口内炎は8日後に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係はあると判断した。その後、治験開始後78日目にGrade3の口内炎を再発した。本事象は回復することなく、治験開始後78日目に治験治療を中止し、治験中止（治験開始後102日目）に至った。JNS002 最終投与は治験開始後57日目であった。

症例 405261（発熱）：6■歳女性。約1年半前にIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。関連する既往歴はなく、治験開始時に臨床上問題となる理学的検査所見は認められなかった。治験開始後100日目のJNS002 3コース44日目（総投与量151.26 mg/m²）に、重篤なGrade3の発熱を発現した。同日、Grade1の感染も発現した。発熱に対し詳細不明の薬剤（700 mg 1日2回6日間経口投与）で治療し、治験薬の投与は延期された。発熱は4日後に回復した。治験責任医師は、発熱と治験治療の因果関係は不明であると判断した。治験は継続されたが、治験開始後142日目に卵巣癌進行のため治験を中止した。治験薬の最終投与は治験開始後114日目（総投与量188.76 mg/m²）であった。

症例 414418（脱水，口内炎）：4■歳女性。14ヵ月前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。関連する既往歴はなく、治験開始時に臨床上問題となる理学的検査所見は認められなかった。治験開始後42日目のJNS002 2コース14日目（総投与量101.12 mg/m²）に、口内炎（Grade3）を発現し、次のJNS002 投与を延期した。その後、治験開始後48日目（2コース20日目）に、脱水（Grade3）を発現した。脱水は1日後に回復、口内炎は16日後に回復した。約1ヵ月後の治験開始後73日目（3コース、総投与量151.12 mg/m²）に口内炎（Grade2）を発現し、JNS002 投与を延期した。治験開始後117日目（4コース、総投与量201.12 mg/m²）にもGrade2の口内炎を再発したため、次の投与を延期し、37.78 mg/m²に減量した（治験開始後142日目）。治験期間中の再発する口内炎のため、局所、静注及び経口抗生剤（ケトコナゾール、フルコナゾール、アモキシシリン、ナイスタチン）、ヒドロコルチゾン及びデキサメタゾンで治療した。治験責任医師は、口内炎の及び脱水は重篤であり、治験薬との因果関係はあると判断した。JNS002 最終投与は、治験開始後169日目であった（総投与量276.68 mg/m²）。治験開始後182日目に治験完了と判断された。

症例 432408（視覚異常，血管拡張，アレルギー反応）：7■歳女性。13ヵ月前にIIIc期卵巣癌と診断され、治験に参加した。ペニシリン及びストレプトマイシンに対するアレルギー、糖尿病、貧血、骨粗鬆症及び腎盂腎炎の既往歴があった。治験開始後1日目の（JNS002 1コース、（用量49.38 mg/m²）の治験薬投与中に視覚異常（Grade2、めまい）、血管拡張（Grade2、顔面の潮紅）を発現した。これらの事象はGrade2のアレルギー反応（JNS002 注入反応）として報告され、投与を一時中断した。フマル酸クレマスチンの静脈内投与で治療した。治験責任医師は、全事象が重篤であり、治験薬との因果関係はあると判断した。1ヵ月後（治験開始後29日目、2コース）、同じ反応が発現、治験治療を再度中断した。フマル酸クレマスチンで治療後、事象は同日中に回復した。治験は継続されたが、治験開始後58日目（総投与量99.38 mg/m²）に卵巣癌進行のため治験治療を中止した。

症例 432420（発熱，白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症）：6■歳女性。13.5 ヶ月前にIIIc 期卵巣癌と診断され，治験に参加した。過去に子宮摘出しており，動脈性高血圧，貧血，高血糖，コレステロール増加，トリグリセリド増加及びクレアチニン増加の既往歴があった。治験開始後 176 日目の JNS002 6 コース 12 日目（総投与量 298.82 mg/m²）に，Grade 4 の白血球減少症，好中球減少症及び Grade 3 の血小板減少症を発現した。翌日には Grade 2 の発熱を発現し，いずれも重篤で治験薬との因果関係はあると判断された。治験開始後 176 日目の白血球数は 800/mm³（基準値：4 - 11×10³/mm³），絶対好中球数は 400/mm³（基準値：1.8 - 8.1×10³/mm³），血小板数は 58,000/mm³（基準値：150,000 - 450,000/mm³）であった。発熱は発現当日に回復した。併用治療は行われていなかった。好中球減少症，白血球減少症及び血小板減少症は，3 日後に軽快した。治験開始後 178 日目に濃厚赤血球 2 単位を輸血された。治験開始後 179 日目（JNS002 総投与量は同じ），好中球減少症及び血小板減少症はなおも重篤ではあるが Grade 2 に分類され，白血球減少症は Grade 3 に分類された。治験開始後 179 日目の白血球数は 2,000/mm³，絶対好中球数は 1,200/mm³，血小板数は 109,000/mm³。治験開始後 181 日目までに，好中球減少症及び血小板減少症は回復した。治験開始後 183 日目に濃厚赤血球 1 単位を輸血した。治験開始後 184 日目に Grade 2 の白血球減少症は回復した。治験開始後 184 日目の白血球数は 6,800/mm³，絶対好中球数は 5,500/mm³，血小板数は 355,00/mm³であった。これらの事象は，JNS002 の直近（最終）投与から 11 日後の治験開始後 163 日目に発現した。以前より合併症の疑い（疾患進行の疑い，治験開始後 65 日目）のため JNS002 を減量しており，投与延期中であった。治験開始後 199 日目（総投与量 298.82 mg/m²）まで治験を継続し，同日，治験完了と判断された。

症例 476433（NPN 増加，悪液質，脱水，心不全，呼吸障害，白血球減少症，好中球減少症，貧血，血小板減少症，嘔吐）：「死亡」参照

c) 治験中止に至った有害事象（治験薬との因果関係の可能性あり，又は因果関係が不明・欠落している事象）の叙述：JNS002 群

症例 149115（アナフィラキシー様反応）：「重篤な有害事象」参照

症例 158005（腸管閉塞，腎機能異常）：「重篤な有害事象」参照

症例 166260（感染，悪心，嘔吐）：「重篤な有害事象」参照

症例 306099（アレルギー反応）：「重篤な有害事象」参照

症例 307017（手足症候群）：「重篤な有害事象」参照

症例 313340（アレルギー反応，頭痛，悪心）：「重篤な有害事象」参照

症例 313403（アナフィラキシー様反応）：「重篤な有害事象」参照

症例 314168（腹痛）：「重篤な有害事象」参照

症例 330241（無力症，口内炎）：「重篤な有害事象」参照

症例 331215（アナフィラキシー様反応）：「重篤な有害事象」参照

症例 331357（アレルギー反応）：「重篤な有害事象」参照

症例 401326（口内炎）：「重篤な有害事象」参照

症例 405278（心血管障害）：5歳女性。1年前にIIIc期卵巣癌と診断され，治験に参加した。心筋梗塞及び左膝骨関節炎の既往歴があり，労作時息切れ（呼吸困難）が認められた。治験開始後111日目のJNS002治療4コース28日目（総投与量193.92 mg/m²）に，Grade 2の心血管障害（LVEF低下）が発現した。事象は治験開始後83日目（総投与量145.44 mg/m²）に出現し（Grade 1），111日目までにGrade 2に悪化した。心血管障害に対する治療は行われなかった。治験開始後111日目のバイタルサインは，血圧 130/80 mmHg，脈拍 104 bpmであった（ベースライン値：血圧 150/90 mmHg，脈拍 72 bpm）。治験責任医師は，本事象と治験薬の因果関係はあると判断し，治験薬投与を中止した（治験開始後111日目）。JNS002最終投与は治験開始後84日目（総投与量193.92 mg/m²）であった。

症例 405423（倦怠感，口内炎）：7歳女性。9ヵ月前にIIIc期卵巣癌と診断され，治験に参加した。子宮摘出/卵管卵巣摘除，動悸の既往歴があった。治験開始後188日目のJNS002治療7コース14日目（総投与量338.24 mg/m²）にGrade 2の倦怠感，治験開始後195日目（7コース21日目）にGrade 2の口内炎が発現，両事象のため治験が中止された（治験開始後209日目）。倦怠感及び口内炎は治験期間中に頻回に発現した。Grade 2の口内炎は治験開始後13，43，77，106，127及び155日目に報告され，Grade 2の倦怠感は治験開始後64及び155日目に報告された。また，Grade 1の倦怠感が治験開始後98日目に報告された。治験開始後175日目に口内炎・粘膜炎のためJNS002の投与を延期，投与量は38.24 mg/m²に減量された。治験開始後50日目より約1ヵ月間イトラコナゾール100 mg/日の経口投与が行われた。そのほかに口内炎の治療を定期的に行った（具体的な治療内容は特定されていない）。この間，治験開始後182日目に重篤なGrade 2の発熱（Grade 1に軽快した後に治験開始後190日目に消失），治験開始後184日目にGrade 1の出血（約11日間持続，治験薬との因果関係あり）が発現した。治験責任医師は，口内炎及び倦怠感のいずれも治験薬との因果関係があると判断した。JNS002最終投与は治験開始後175日目であった。

症例 476433（NPN増加，悪液質，脱水，心不全，呼吸障害，白血球減少症，好中球減少症，貧血，血小板減少症，嘔吐）：「死亡」参照

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）

標題：JNS002 の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）患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験**(1) 試験方法**

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-1. 試験方法の概略

項 目	内 容
試験の目的	1. 白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）患者を対象に，JNS002（塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤：以下，JNS002）50 mg/m² を 4 週間隔で静脈内投与した際の有効性を最良総合効果（奏効率）を指標に評価する。 2. JNS002 50 mg/m² を 4 週間隔で静脈内投与した際の安全性（有害事象及び副作用の発現頻度，重症度，重篤度，因果関係等）を検討する。 3. 奏効例（Complete Response 又は Partial Response 例：以下，CR 又は PR 例）の奏効までの期間を検討する。 4. 奏効例（CR 又は PR 例）の奏効期間を検討する。
臨床フェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	多施設共同，非ランダム化，非盲検試験
対象疾患	前化学療法として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
選択基準	1. 組織診により Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）と確定診断された患者。 2. 白金製剤（投与経路は問わない）を含む 1 次化学療法が施行された患者。 3. 前化学療法が 1 - 2 レジメンの患者。 4. 「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：以下，RECIST ガイドライン）」日本語訳 Japan Clinical Oncology Group（以下，JCOG）版の規準を満たす，測定可能病変を有する患者。 5. Eastern Cooperative Oncology Group（以下，ECOG）Performance Status（一般状態：以下，PS）が 0 - 2 の患者。 6. 本治験薬の有効性及び安全性を評価する上で，主要臓器機能が十分保たれており，以下の(1) - (4)の基準をすべて満たす患者。 (1) 骨髄機能 - 白血球数：3.0×10³/mm³ - 12×10³/mm³ - 好中球数（全好中球数）：1.5×10³/mm³ 以上 - ヘモグロビン：9.0 g/dL 以上 - 血小板数：100×10³/mm³ 以上 (2) 肝機能 - 血清 AST，ALT 値：施設正常値上限の 2.5 倍以下 - 血清 Al-P 値：施設正常値上限の 2.5 倍以下 - 総ビリルビン値：施設正常値上限以下 (3) 腎機能 - 血清クレアチニン：施設正常値上限の 1.5 倍以下 (4) 心機能 - 左心室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction：以下，LVEF）：50%以上 - 心電図：正常又は無症状かつ治療を必要としない程度の変化である。 - 登録時の New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会：以下，NYHA）分類による心機能評価：心疾患がない，又は心疾患を有するが NYHA 分類Ⅰである。 7. 登録時の血液学的検査実施日の 2 週間以内（登録時の血液学的検査実施日の 2 週間前の同じ曜日まで）にコロニー刺激因子（Colony Stimulating Factor：以下，CSF）製剤の投与又は輸血を行っていない患者。 8. 前治療終了日から本治験への投与開始予定日までに必要な期間として，以下の(1) - (3)の基準をすべて満たす患者。 (1) 手術療法：4 週間以上

項 目	内 容										
	(2) 放射線治療：4 週間以上 (3) 化学療法，免疫療法及びホルモン療法 1) ホルモン剤，経口代謝拮抗剤，免疫療法剤：2 週間以上 2) ニトロソウレア剤，マイトマイシン C：6 週間以上 3) 上記 1)，2) 以外の化学療法：4 週間以上 9. 本治験薬の初回投与開始日から連続して 4 週間の入院が可能な患者。 10. 3 ヶ月以上の生存が期待される患者。 11. 登録時，年齢 20 歳以上，80 歳未満の患者。 12. 治験責任（分担）医師から，本治験の内容について所定の同意文書及びその他の説明文書を用いて十分に説明を受け，自由意思により本治験参加に文書で同意する患者。										
除外基準	1. 本治験の実施及び本治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある合併症（重症なもの，あるいは活動性^aかつ全身性の感染症等）を有する者。 2. 活動性の重複癌を有する者（同時性重複癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし皮膚の基底細胞癌，扁平上皮癌，並びに局所治療により治癒と判断される上皮内癌 Carcinoma in situ，もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない）。 3. 登録時に持続的な排泄を必要とする胸水，腹水を有する者。 4. 排泄を必要とする心嚢液を有する者。 5. 90 日以内（登録日の前日を 1 日とし 90 日前まで）の心筋梗塞並びに狭心症発作のある者。 6. 前治療として，アントラサイクリン系薬剤の塩酸ドキソルビン換算総投与量（下表参照）として 250 mg/m²を超える治療を受けている者。 塩酸ドキソルビン総投与量算出のためのアントラサイクリン系薬剤の 塩酸ドキソルビン換算表^b <table><tr><th>薬剤名</th><th>塩酸ドキソルビン</th><th>塩酸エビルビシン</th><th>塩酸ビラルビシン</th><th>塩酸ミトキサントロン</th></tr><tr><td>塩酸ドキソルビン換算量</td><td>塩酸ドキソルビン ×1</td><td>塩酸エビルビシン ×1/2</td><td>塩酸ビラルビシン ×2/3</td><td>塩酸ミトキサントロン ×5</td></tr></table> 7. 症状のある脳転移，あるいはステロイド剤，抗浮腫薬等の投与を必要とする脳転移を有する者。 8. 骨髄移植を受けた者，又は大量化学療法＋造血幹細胞移植の治療歴を有する者。 9. 既に本治験薬の投与を受けている者。 10. 治験開始前 30 日以内（登録日の前日を 1 日とし 30 日前まで）に，他の治験に参加し治験薬の投与を受けている者，又は他の治験に参加中である者。 11. ドキソルビン製剤，及び本治験薬の構成成分（MPEG-DSPE，水素添加大豆リン脂質，コレステロール，硫酸アンモニウム，ヒスチジン，スクロース，塩酸，水酸化ナトリウム）に対する過敏症の既往を有する者。 12. 妊婦，授乳婦，妊娠の可能性及び意思のある者。 13. その他，治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した者。	薬剤名	塩酸ドキソルビン	塩酸エビルビシン	塩酸ビラルビシン	塩酸ミトキサントロン	塩酸ドキソルビン換算量	塩酸ドキソルビン ×1	塩酸エビルビシン ×1/2	塩酸ビラルビシン ×2/3	塩酸ミトキサントロン ×5
薬剤名	塩酸ドキソルビン	塩酸エビルビシン	塩酸ビラルビシン	塩酸ミトキサントロン							
塩酸ドキソルビン換算量	塩酸ドキソルビン ×1	塩酸エビルビシン ×1/2	塩酸ビラルビシン ×2/3	塩酸ミトキサントロン ×5							
症例数	〈計画時〉 以下の 1，2 を合わせて有効性解析対象例として目標症例数を 80 例とし，以下の各群において目標症例数を収集した。 1. Platinum sensitive 群（以下，Pt-S 群）（2nd-line の Platinum sensitive 被験者）：有効性解析対象例として 20 例 2. Platinum resistant 群（以下，Pt-R 群）（2nd-line の Platinum resistant 被験者及び 3rd-line の被験者）：有効性解析対象例として 60 例 〈解析時〉 1. Pt-S 群：11 例 2. Pt-R 群：63 例 2005 年 10 月 31 日に開催された「第 6 回末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・再発の卵巣癌患者を対象とした国内第 II 相試験（JNS002-JPN-02 試験）成績を基に，早期の承認申請がなされるべきであるとの結論に至り，早期の承認申請を行うよう要望を受けた。一方症例登録状況は，20 年 月 日時点で Pt-S 群が 11 例，Pt-R 群が 63 例であり，Pt-S 群の対象患者が非常に少ないことから，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 Pt-R 群症例登録が完了した時点で，Pt-S 群の症例登録を終了した。										

^a：活動性＝治療を要する程度

^b：当該基準における「前治療」には、術前/術後化学療法も含むものとする。

項 目	内 容				
	Pt-S 群及び Pt-R 群の両群を合わせた本治験全体の症例数は、以下のとおりであった。 登録例数 74 例 適格例数 73 例 事後不適格例 1 例 有効性解析対象例数 最大の解析対象集団 (Full analysis set: 以下, FAS) 73 例 治験実施計画書に適合した対象集団 (Per protocol set: 以下, PPS) 70 例 PPS 70 例のうち症例 JNS-006 及び JNS-053 の 2 例は、JNS002 の投与量が治験実施計画書を遵守していなかったコースが認められたため、それぞれ 4 コース及び 2 コース以降の有効性データを PPS 解析から除外することとした。 安全性解析対象例数 74 例				
治験薬及びロット番号	治験薬: JNS002 (塩酸ドキシソルピシンを STEALTH® リポソームに封入した静脈内投与製剤) ロット番号: 03DE, 04EF				
投与方法	各被験者について、JNS002 の 50 mg/m ² を、輸液ポンプを用いて 1 mg/分で点滴静注した。投与終了後、投与日も含めて 28 日間 (4 週間) 休薬した。これを 1 コースとし、中止基準に該当しない限り、2 コース以上投与した。				
治療期間	同意取得後投与を開始し、4 週間を 1 コースとして、原則 2 コース以上投与を行った。また、投与終了後は最終投与日から 29 日目又は中止決定日のいずれか遅い日の -4 日 - +7 日の観察期間を設定した。				
併用禁止薬	- 他の抗悪性腫瘍剤、ホルモン療法剤、放射線療法、温熱療法、及び腫瘍に対する手術療法等その他の抗癌療法。 - 現在治験中の薬剤又は国内未承認薬剤。 - 投与時の過敏様反応等に関連する有害事象あるいは悪心・嘔吐等の消化器症状を目的とした抗アレルギー剤、ステロイド剤、及び制吐剤等の予防的投与。ただし、1 コース投与時に投与時の過敏様反応等に関連する有害事象あるいは悪心・嘔吐等の消化器症状が発現し、2 コース目以降も投与を継続する場合には、被験者への倫理的配慮及び安全性を考慮し、抗アレルギー剤、ステロイド剤、及び制吐剤等の予防的投与を各々適宜実施してもよい。 - その他、本治験薬の安全性並びに有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤及び療法。				
併用制限薬	・CSF 製剤の投与は、各 CSF 製剤における保険適応範囲内を参考に投与することとした。 推奨される CSF 製剤の保険適応範囲 (添付文書より抜粋) <table border="1"> <tr> <td>開始時期</td><td> 以下の①～③のいずれかに該当した時点で開始してもよい。 ①好中球 1.0×10³/mm³ 未満で発熱 (原則として 38 度以上) がみられた時点 ②好中球減少 500 /mm³ 未満が観察された時点 ③前コースで上記①, ②のいずれかが観察され、次コースで好中球 1.0×10³/mm³ 未満が観察された時点 </td></tr> <tr> <td>中止時期</td><td> 好中球が最低値を示す時期を経過後、5.0×10³/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。又は好中球 2.0×10³/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、CSF 製剤に対する反応性から被験者の安全性が確保できると治験責任 (分担) 医師が判断した場合には、CSF 製剤の中止を検討する。 </td></tr> </table>	開始時期	以下の①～③のいずれかに該当した時点で開始してもよい。 ①好中球 1.0×10³/mm³ 未満で発熱 (原則として 38 度以上) がみられた時点 ②好中球減少 500 /mm³ 未満が観察された時点 ③前コースで上記①, ②のいずれかが観察され、次コースで好中球 1.0×10³/mm³ 未満が観察された時点	中止時期	好中球が最低値を示す時期を経過後、5.0×10³/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。又は好中球 2.0×10³/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、CSF 製剤に対する反応性から被験者の安全性が確保できると治験責任 (分担) 医師が判断した場合には、CSF 製剤の中止を検討する。
開始時期	以下の①～③のいずれかに該当した時点で開始してもよい。 ①好中球 1.0×10³/mm³ 未満で発熱 (原則として 38 度以上) がみられた時点 ②好中球減少 500 /mm³ 未満が観察された時点 ③前コースで上記①, ②のいずれかが観察され、次コースで好中球 1.0×10³/mm³ 未満が観察された時点				
中止時期	好中球が最低値を示す時期を経過後、5.0×10³/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。又は好中球 2.0×10³/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、CSF 製剤に対する反応性から被験者の安全性が確保できると治験責任 (分担) 医師が判断した場合には、CSF 製剤の中止を検討する。				

項 目	内 容						
有効性評価	評価項目： 1. 主要評価項目 最良総合効果（奏効率） 2. 副次評価項目 (1) 有害事象、副作用の発現頻度、重症度、重篤度、因果関係等 (2) 奏効例（CR 又は PR 例）の奏効までの期間の中央値、範囲等 (3) 奏効例（CR 又は PR 例）の奏効期間の中央値、範囲等 評価方法： 1. 有効性 腫瘍縮小効果判定は、RECIST ガイドラインに準じて行った。 RECIST ガイドラインに準じた評価手順： (1) 測定可能病変、測定不能病変の定義 1) 下表のいずれかに該当する病変を測定可能病変（measurable lesion）とした。なお、本試験では超音波検査による観察は測定可能病変として取り扱わないこととした。 <table border="1"> <tr> <td>X 線写真</td><td>最大径（長径）≥ 20 mm、かつ周囲が肺野で囲まれている（縦隔や胸壁に接していない）。</td></tr> <tr> <td>CT, MRI</td><td>最大径（長径）$\geq$スライス厚$\times 2$ 倍 ただし、最大径（長径）10 mm 以上の病変を有すること。</td></tr> <tr> <td>直接計測^{注）}</td><td>最大径（長径）≥ 20 mm（皮膚転移等）</td></tr> </table> 2) 上記以外のすべての病変を測定不能病変（non-measurable lesion）とした。ただし、以下の a) - h) の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意することとした。 a) 骨病変 b) 髄膜病変 c) 腹水 d) 胸水、心膜液 e) 皮膚リンパ管症又は肺リンパ管症 f) 画像診断により確認できない腹部腫瘍 g) 嚢胞性病変（嚢胞を含む病変は嚢胞部位にかからない長径を計測できれば計測可とした） h) 超音波にて観察された病変 (2) 腫瘍縮小効果の判定 コースごとに有効性評価、安全性評価に関する調査項目及び調査時期に従い、標的病変及び非標的病変の評価をスクリーニング時と同じ検査法にて行い、標的病変の部位、検査法、検査日、長径、長径和、非標的病変の部位、検査法、検査日、消失又は増悪の有無を症例報告書に記録した。 1) 標的病変の効果判定 a) 完全奏効（CR） b) 部分奏効（PR） c) 疾患進行（Progressive Disease：以下、PD） d) 安定（Stable Disease：以下、SD） e) 評価不能（Not Evaluable：以下、NE） 2) 非標的病変の効果判定 a) 完全奏効（CR） b) 不完全奏効/安定（Incomplete Response / SD：以下、IR/SD） c) 疾患進行（PD） d) 評価不能（NE） 3) 総合効果（Overall Response） 総合効果（Overall Response）は標的病変と非標的病変の判定の組合せ、及び新病変の有無から、コースごとに判定した。	X 線写真	最大径（長径） ≥ 20 mm、かつ周囲が肺野で囲まれている（縦隔や胸壁に接していない）。	CT, MRI	最大径（長径） $\geq$ スライス厚 $\times 2$ 倍 ただし、最大径（長径）10 mm 以上の病変を有すること。	直接計測 ^{注）}	最大径（長径） ≥ 20 mm（皮膚転移等）
X 線写真	最大径（長径） ≥ 20 mm、かつ周囲が肺野で囲まれている（縦隔や胸壁に接していない）。						
CT, MRI	最大径（長径） $\geq$ スライス厚 $\times 2$ 倍 ただし、最大径（長径）10 mm 以上の病変を有すること。						
直接計測 ^{注）}	最大径（長径） ≥ 20 mm（皮膚転移等）						

項 目	内 容
安全性評価	本治験薬の安全性は、治験期間中に発現した「有害事象」で評価した。治験期間中の安全性に係わる調査結果（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	統計手法： 〈有効性〉 有効性解析対象例を対象に、効果判定委員会の有効性の最終判定結果、及び主治医判定結果に基づき、以下の集計解析を行った（有効性評価は、効果判定委員会の判定結果に基づいた FAS の集計解析結果を主な結果として採用した）。 1. 主要評価項目 最良総合効果のうち CR, PR のいずれかである被験者の割合（奏効率） 有効性解析対象例全例における奏効率の点推定値及びその両側 95%信頼区間を算出した。得られた奏効率の 95%信頼区間の下限が 5%を超え、更に Pt-S 群もしくは、Pt-R 群に分け、それぞれの群に設定した帰無仮説を有意水準 $\alpha=5\%$ で棄却できた場合に、本治験の対象群に対し抗腫瘍効果を有するものと判断することとした^{注)}。 また、Pt-S 群、Pt-R 群に分けて、奏効率の点推定値及びその両側 90%信頼区間を算出し、その下限が閾値奏効率である 5%を超えたときに帰無仮説を棄却することとした。 参考として PPS を対象とした同様の解析を行った。 注)：第 3 版治験実施計画書改訂時点において、Pt-S 群が目標症例数に満たない場合は、抗腫瘍効果に対する統計的な評価・判断は、Pt-S 群については行わないこととした。 2. 副次評価項目 有効性の副次評価項目として、以下の(1) - (6)の集計解析を行った。なお、各期間の記述統計量は、Kaplan-Meier 法に基づく中央値、最小値、最大値とする。 (1) CR 期間, PR 期間, 完全奏効期間, 全奏効期間, 奏効までの期間, 無増悪期間 (Time to Progression; 以下 TTP), 安定期間, 生存期間について Kaplan-Meier 法により生存期間解析を行い、記述統計量を算出した。 (2) CR 期間, PR 期間, 完全奏効期間, 全奏効期間, 奏効までの期間については、CA-125 response^{注)} 有りの被験者を対象に(1)と同様の解析を行った。 (3) 最良治療効果を区分別に集計する。PPS を対象に同様の集計を行った。 (4) 最良総合効果が CR, PR, SD のいずれかである被験者の割合を 95%信頼区間とともに算出した。 (5) CA-125 response^{注)} 有りの被験者の割合を 95%信頼区間とともに算出した。 (6) Pt-S 群, Pt-R 群に層別し、上記(1) - (5)と同様の集計解析を行った。 注)：投与開始前の CA-125 値が施設正常値上限の 2 倍を超える被験者については、CA-125 の低下率に基づいた以下の基準に従い、CA-125 response の効果判定を行った。 CA-125 response：投与開始後以降、28 日以上の間隔をもって少なくとも 2 回以上、投与開始前の CA-125 に比し 50%以上の CA-125 の低下が認められた被験者 〈安全性〉 安全性解析対象例を対象に、以下の集計解析を行った。 1. 各有害事象、副作用の発現症例数及び発現頻度（発現率）を、投与コース、重症度別に集計した。また、必要に応じて部分集団を設定した集計を実施することとした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）を用いる場合には器官分類（System Organ Class：以下、SOC）ごとにグループ化し、SOC order 順、基本語（Preferred Term：以下、PT）の発現頻度順に出力した。 2. 手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、口内炎、悪心、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少については、発現までの日数及び回復までの日数等について記述統計量により詳細に検討した。 3. 注入に伴う反応、心毒性について発現率の算出等詳細な検討を行った。 4. Pt-S 群, Pt-R 群に層別し、上記 1 - 3 と同様の集計解析を行った。
薬物動態及び薬力学的作用	薬物動態及び薬力学的作用の評価は行われなかった。
実施国及び実施施設数	日本 31 施設
実施期間	開始：2005 年 1 月 日 - 実施中（Data cut off date：20 年 月 日）

表 2.7.6.4-2. 観察・検査及び評価スケジュール

項目	投与開始前			1, 2 コース				3 コース以降				試験終了 (中止) 時 (最終投与 29 日目 又は 中止決定日のうち 遅い日)	追跡 調査
	スクリーニング ¹⁾	登録	投与開始前 ²⁾										
週数	-2 ～		0	1	2	3	4 かつ 次コース投与 開始前	1	2	3	4 かつ 次コース投与 開始前	-	-
日数 (許容範囲)	-14 ～		0 ⁶⁾ (-7～ 0)	1 ⁶⁾ (-1～ +3)	8 (±3)	15 (±3)	22 (±3) 29 ⁶⁾ (-4～+3 かつ 次コース投与 開始前)	1 ⁶⁾ (-1～ +3)	8 (±3)	15 (±3)	22 (±3) 29 ⁶⁾ (-4～+3 かつ 次コース 開始前)	最終投与 29 日目 又は 中止決定日のうち 遅い日の -4～+7	-
投与				↓				↓					
文書同意	●												
登録		○											
被験者背景	○												
有害事象の観察				← 適宜観察 →									
臨床症状	○		○		○	○	○			○		○	必要 に 応 じ て 実 施
一般状態 (PS)	○												
理学的検査 (身長)	○												
理学的検査 (体重)	○		○				○				○	○	
理学的検査 (血圧, 脈拍数, 体温)	○		○		○	○	○			○	○	○	
心機能検査 (心電図)	○						← ○ →				← ○ →	○	
心機能検査 (LVEF 値)	○						← 2 コースのみ実施 →				← 2 コースごと, 又は 1 コース ごとに実施。詳細は脚注 5) 参照。	○	
血液学的検査	○		○		○	○	○			○		○	
血液生化学的検査	○		○		○	○	○			○		○	
尿検査	○		○				○				▲ ⁴⁾	○	
対象病変の観察 ³⁾	○			○: コース内に 1 回実施				○: コース内に 1 回実施				▲	
CA-125	○			○: コース内に 1 回実施				○: コース内に 1 回実施				▲	

●: スクリーニング前に取得, ○: 必ず実施, ▲: 必要があれば (可能であれば) 実施

1): 被験者の同意が得られれば, 同意取得前でも以下の期間のデータを「スクリーニング」時として使用可能とする。

・身長: 同意前に観察したデータ。

・CT³⁾, MRI³⁾, 骨シンチグラム³⁾: 1 コース投与開始予定前 28 日以内の観察結果。・臨床症状, PS, 体重, 血圧, 脈拍数, 体温, LVEF 値, 心電図, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, X線写真³⁾, 超音波検査³⁾, 皮膚病変等の客観所見³⁾, CA-125: 1 コース投与開始予定前 14 日以内の観察結果

2): 「スクリーニング」時に実施した検査・観察が 1 コース投与開始予定前 7 日以内であれば, 「投与開始前」のデータとして使用可能とする。

3): 対象病変の観察方法は適切と考えられる項目を「1 コース投与開始前」に選択し, 以降は「1 コース投与開始前」と同一方法を用いて観察することとする。
「1 コース投与開始前」に比し 30%以上腫瘍縮小効果が観察された被験者に関しては, 評価を確定させるため可能な限り 28 日間隔で観察を実施する。

4): 3 コース以降は他の臨床所見 (Ser-Cr, 症状等) で被験者の安全性が確認できると考えられる場合は実施する必要はない。

5): 2 コースごと (4 コース, 6 コース……) に実施する。ただし, 次コースの投与を開始することでアントラサイクリン系薬剤の累積投与量が 300 mg/m²を超える場合, (該当した時点の投与コースも含めて) 以降の投与コースは 1 コースごとに実施する。

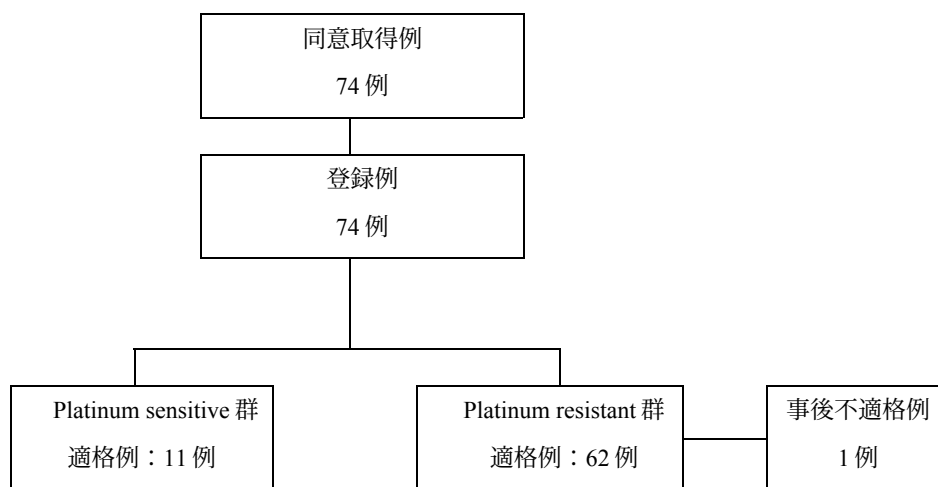
6): 「投与開始前」の「0 日目」と 1 コースの投与日である「1 日目」は同日であるが, 「0 日目」は投与開始前を意味する。また, 2 コース以降, 投与延期がない場合, 前コースの「29 日目」と次コースの投与日である「1 日目」は同日となるが, 同様に「29 日目」は次コース開始前を意味する。なお, 2 コース以降の投与延期の許容範囲は通常「-1～+3 日」とし, 年末年始, ゴールデンウィーク等の連休に該当する場合は「-1～+7 日」とする。

(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示す。2005 年 1 月 ■ 日に第 1 例目が登録され、2005 年 12 月 ■ 日までに 74 例の患者が登録された。

登録された全 74 例は同意取得済みであり、全ての被験者に治験薬が投与された。20■ 年 ■ 月 ■ 日の Data cut off 時点で治験薬投与を継続している症例は 17 例、治験中止は 57 例であった。Pt-R 群として登録された 1 例（症例 JNS-023）は、前治療として既に 3 レジメン施行されており選択基準に合致していなかった。このため 20■ 年 ■ 月 ■ 日に行われた効果判定委員会にて「不適格例」として取り扱い、有効性評価から除外することとなった。なお、安全性解析対象例には含めることとなった。また、治験依頼者が効果安全性評価委員会に対して定期的に提出した問題点等については、治験継続に問題はないと判断され、委員会の開催は行われていない。



（総括報告書 図 10.1-1.より引用）

図 2.7.6.4-1. 被験者の内訳

治験中止例の内訳を表 2.7.6.4-3 に示す。治験中止理由は、「原疾患の増悪あるいは新病変の出現」が 29 例、「その他」が 10 例、「被験者の希望」が 8 例、「再減量を要するため」が 6 例、「次コースの投与開始基準を満たさず」が 5 例、「治験薬・アントラサイクリン系薬剤の塩酸ドキソルビシン換算総投与量が 500 mg/m^2 を超える」及び「重篤（重大）な有害事象の発現」が各 2 例、「併発疾患（合併症、随伴症状等）の増悪」が 1 例であった。

治験中止理由が「その他」であった 10 例の内訳は、「腫瘍マーカー上昇のため」又は「腫瘍マーカーが下がらなくなったため」が 4 例、「病変が消失し、その後の治療も十分行われたと考え治療完了と判断した」が 1 例、「投与直後に急性輸注反応が出現したため」、「間質性肺炎の再燃のリスクを考え、治験責任医師が判断」、「これ以上の効果が期待できないと判断」、「治療継続により有害事象の増悪が予測されたため」及び「原疾患の増悪傾向による」がそれぞれ 1 例であった。

表 2.7.6.4-3. 治験中止例の内訳

項目	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	74	11	63
治験中止例数 : n	57	7	50
治験中止理由 :			
被験者の希望	8	0	8
被験者の同意撤回	0	0	0
LVEF 値の低下	0	0	0
次コースの投与開始基準を満たさず	5	1	4
3.0mg/dL 以上のビリルビン上昇	0	0	0
再減量を要するため	6	0	6
治験薬・アントラサイクリン系薬剤の総投与量 (塩酸ドキソルビン換算)が 500mg/m ² を超える	2	0	2
重篤（重大）な有害事象の発現	2	0	2
併発疾患（合併症、随伴症状等）の増悪	1	1	0
原疾患の増悪あるいは新病変の出現	29	4	25
登録後に除外すべき条件が判明	0	0	0
その他	10	2	8
死亡例数 : n	0	0	0
死亡理由 :			
腫瘍死	0	0	0
非腫瘍死	0	0	0

注）治験中止理由が複数のものも含む。

（総括報告書 表 10.1-1 より引用）

2) 解析対象集団の内訳

以下に解析対象集団について規定した。

・安全性解析対象例

未投与例を除いた登録例全例を、安全性解析対象例とした。ただし、登録後に判明した不適格例について、医学専門家、治験調整医師、及び統計解析アドバイザーの助言に基づき、解析対象とすることが妥当でないと判断される場合には、対象例からデータを除外する場合があることとした。

・有効性解析対象例

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症例を除いた集団を FAS として取り扱い、FAS の解析結果を有効性の主な結果とした。なお、適格例のうち、最良総合効果に関する評価が得られ、かつ重大な治験実施計画書違反がなかった集団を PPS として取り扱い、FAS での結果との一貫性を確認するために PPS を対象とした有効性解析も併せて行ったが、得られた解析結果は参考値として取り扱った。

治験依頼者は、事前に各解析対象例の取扱いを検討し、Data cut off後に効果判定委員会（20 年 月 日開催）にてその妥当性を確認の上決定した。各解析対象集団の例数を表 2.7.6.4-4 に示す。FAS は登録例 74 例から事後不適格例（症例 JNS-023）を除く 73 例であった。PPS は、担当医が標的病変と判断したものの、Data cut off後に開催された効果判定委員会にて標的病変なしと判断された 2 例（症例 JNS-029、JNS-073）及び投与開始から 8 週以上で、Data cut off時点までの間に効果判定されなかった 1 例（症例 JNS-071）を FAS から除き、70 例であった。

表 2.7.6.4-4. 各解析対象集団の例数

項目	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
登録例数	74	11	63
適格例数	73	11	62
安全性解析対象例数	74	11	63
有効性解析対象例数 FAS	73	11	62
有効性解析対象例数 PPS	70	10	60

適格例数は、事後不適格例を除いた例数。

（総括報告書 表 11.1-1 より引用）

3) 人口統計学的特性及びベースラインの特性

a) 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.4-5 に示した。治験実施計画書（付録 16.1.1）に規定したとおり，白金製剤を含む化学療法の治療歴のレジメン数と感受性によって事前に層別化した。年齢は 74 例中 60 例が 50 歳以上であり，全体での年齢の中央値（最小 - 最大）は 57.0 歳（32 - 76 歳）であった。登録された症例の臨床診断名の内訳は，上皮性卵巣癌 62 例，腹膜癌 12 例で，原発性卵管癌患者の登録はなかった。Pt-S 群は 11 例，Pt-R 群は 63 例であった。Pt-R 群 63 例のうち，2nd-line 治療として本剤を使用する患者で，白金製剤の最終投与日から 6 ヶ月未満に増悪した患者は 12 例（19.0%），3rd-line 治療として本剤を使用する患者は 50 例（79.4%），その他（4th-line 治療に該当）が 1 例（1.6%）であった。

表 2.7.6.4-5. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
解析対象例数(安全性解析対象集団): n	74	11	63
登録時年齢			
20 歳未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
20 歳以上 30 歳未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
30 歳以上 40 歳未満	4(5.4)	0(0.0)	4(6.3)
40 歳以上 50 歳未満	10(13.5)	3(27.3)	7(11.1)
50 歳以上 60 歳未満	25(33.8)	4(36.4)	21(33.3)
60 歳以上 70 歳未満	20(27.0)	3(27.3)	17(27.0)
70 歳以上 80 歳未満	15(20.3)	1(9.1)	14(22.2)
80 歳以上	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
平均値(標準偏差)	58.1(11.1)	54.9(10.2)	58.7(11.2)
中央値(最小-最大)	57.0(32 - 76)	55.0(40 - 72)	58.0(32 - 76)
既往歴の有無			
あり	59(79.7)	11(100.0)	48(76.2)
なし	15(20.3)	0(0.0)	15(23.8)
合併症の有無			
あり	73(98.6)	11(100.0)	62(98.4)
なし	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
ECOG PS			
0	63(85.1)	9(81.8)	54(85.7)
1	11(14.9)	2(18.2)	9(14.3)
2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
スクリーニング時白血球数(/mm ³)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	5471.2(1482.7)	5870.9(1654.6)	5400.3(1453.3)
中央値(最小-最大)	5370.0(3100 - 9650)	6100.0(3190 - 7600)	5280.0(3100 - 9650)
スクリーニング時好中球数(/mm ³)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	3535.16(1300.67)	3591.93(1339.34)	3525.09(1304.63)
中央値	3360.00	3538.00	3298.40
(最小-最大)	(1519.0 - 6706.8)	(1656.0 - 5223.3)	(1519.0 - 6706.8)
スクリーニング時ヘモグロビン(g/dL)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	11.67(1.37)	12.55(1.03)	11.51(1.37)
中央値(最小-最大)	11.80(9.0 - 14.3)	12.70(10.7 - 13.8)	11.60(9.0 - 14.3)
スクリーニング時血小板数(10 ⁴ /mm ³)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	23.02(5.87)	22.75(5.44)	23.07(5.98)
中央値(最小-最大)	23.00(13.2 - 44.8)	20.80(15.4 - 32.4)	23.40(13.2 - 44.8)
スクリーニング時血清 AST 値(IU/L)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	23.2(10.0)	22.4(8.1)	23.3(10.4)
中央値(最小-最大)	21.0(12 - 71)	20.0(13 - 42)	21.0(12 - 71)
スクリーニング時血清 ALT 値(IU/L)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	18.7(10.8)	22.0(16.5)	18.1(9.5)
中央値(最小-最大)	16.0(5 - 64)	18.0(5 - 64)	16.0(8 - 62)

() 内は「標準偏差」及び「最小 - 最大」以外はすべて%。

表 2.7.6.4-5.人口統計学的特性及びベースラインの特性（続き）

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
解析対象例数(安全性解析対象集団): n	74	11	63
スクリーニング時血清 ALP 値(IU/L)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	270.2(90.7)	280.1(77.2)	268.5(93.3)
中央値(最小-最大)	254.0(141 – 680)	282.0(159 – 423)	251.5(141 – 680)
スクリーニング時総ビリルビン値(mg/dL)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	0.59(0.23)	0.57(0.23)	0.60(0.23)
中央値(最小-最大)	0.52(0.3 – 1.3)	0.50(0.3 – 1.1)	0.60(0.3 – 1.3)
スクリーニング時血清クレアチニン(mg/dL)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	0.69(0.18)	0.67(0.16)	0.69(0.18)
中央値(最小-最大)	0.69(0.3 – 1.3)	0.63(0.5 – 1.0)	0.70(0.3 – 1.3)
スクリーニング時心機能検査[LVEF 値(%)]の記述統計量			
平均値(標準偏差)	69.71(6.28)	71.09(8.32)	69.47(5.90)
中央値(最小-最大)	69.45(57.6 – 89.0)	68.90(62.0 – 89.0)	70.00(57.6 – 83.0)
スクリーニング時心機能検査(心電図異常所見)の有無			
あり	4(5.4)	0(0.0)	4(6.3)
なし	69(93.2)	11(100.0)	58(92.1)
欠測	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
被験者の詳細な内訳			
①2 nd -line 治療として使用する患者で白金製剤の最終投与日から 6 ヶ月以上 12 ヶ月以内に増悪した患者	11(14.9)	11(100.0)	0(0.0)
②2 nd -line 治療として使用する患者で白金製剤の最終投与日から 6 ヶ月未満に増悪した患者	12(16.2)	0(0.0)	12(19.0)
③3 rd -line 治療として使用する患者	50(67.6)	0(0.0)	50(79.4)
④その他	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
臨床診断名			
上皮性卵巣癌	62(83.8)	11(100.0)	51(81.0)
腹膜癌	12(16.2)	0(0.0)	12(19.0)
原発性卵管癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
組織型			
漿液性	49(66.2)	6(54.5)	43(68.3)
粘液性	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
類内膜	8(10.8)	3(27.3)	5(7.9)
明細胞	8(10.8)	1(9.1)	7(11.1)
未分化	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
混合	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
不明	2(2.7)	1(9.1)	1(1.6)
その他	3(4.1)	0(0.0)	3(4.8)
初発時分化度			
Well	5(6.8)	2(18.2)	3(4.8)
Moderately	8(10.8)	1(9.1)	7(11.1)
Poorly	19(25.7)	3(27.3)	16(25.4)
不明	42(56.8)	5(45.5)	37(58.7)
初発時 FIGO 分類			
I	7(9.5)	1(9.1)	6(9.5)
II	1(1.4)	1(9.1)	0(0.0)
III	50(67.6)	6(54.5)	44(69.8)
IV	16(21.6)	3(27.3)	13(20.6)
不明	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
標的病変の有無			
あり	72(97.3)	10(90.9)	62(98.4)
なし	2(2.7)	1(9.1)	1(1.6)
非標的病変の有無			
あり	51(68.9)	4(36.4)	47(74.6)
なし	23(31.1)	7(63.6)	16(25.4)

() 内は「標準偏差」及び「最小 - 最大」以外はすべて%。

表 2.7.6.4-5. 人口統計学的特性及びベースラインの特性 (続き)

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
解析対象例数(安全性解析対象集団): n	74	11	63
スクリーニング時腹水の有無			
あり	9(12.2)	2(18.2)	7(11.1)
なし	65(87.8)	9(81.8)	56(88.9)
スクリーニング時標的病変の長径(mm)の記述統計量			
標的病変「あり」の例数	72	10	62
平均値(標準偏差)	77.62(55.16)	44.88(41.46)	82.90(55.53)
中央値(最小-最大)	61.52(13.5 - 238.2)	28.05(18.6 - 152.2)	74.09(13.5 - 238.2)
スクリーニング時標的病変のサイズ			
標的病変「あり」の例数	72	10	62
腫瘍径 5cm 以上	17(23.6)	1(10.0)	16(25.8)
腫瘍径 5cm 未満	55(76.4)	9(90.0)	46(74.2)
スクリーニング時 CA-125(U/mL)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	575.56(1269.48)	273.75(280.03)	628.26(1365.97)
中央値(最小-最大)	243.60(5.8 - 7809.8)	192.10(22.2 - 808.0)	261.00(5.8 - 7809.8)

() 内は「標準偏差」及び「最小 - 最大」以外はすべて%。

(総括報告書 表 11.2.1-1 より引用)

b) 前治療

前治療に関する概要を表 2.7.6.4-6 に示した。

表 2.7.6.4-6. 前治療に関する概要

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
解析対象例数(安全性解析対象集団): n	74	11	63
Müllerian carcinoma に対する既往手術療法の有無			
あり	68(91.9)	10(90.9)	58(92.1)
なし	6(8.1)	1(9.1)	5(7.9)
Müllerian carcinoma に対する既往放射線療法の有無			
あり	8(10.8)	0(0.0)	8(12.7)
なし	66(89.2)	11(100.0)	55(87.3)
Müllerian carcinoma に対する 1 レジメンの総合効果			
効果あり (CR 又は PR)	55(74.3)	11(100.0)	44(69.8)
効果なし	14(18.9)	0(0.0)	14(22.2)
効果不明	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
Müllerian carcinoma に対する 1 レジメンの内容			
カルボプラチン	67(90.5)	11(100.0)	56(88.9)
シスプラチン	16(21.6)	1(9.1)	15(23.8)
ネダプラチン	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
シクロホスファミド	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
塩酸ドキソルピシン	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
ドセタキセル水和物	17(23.0)	1(9.1)	16(25.4)
パクリタキセル	53(71.6)	11(100.0)	42(66.7)
Müllerian carcinoma に対する 2 レジメンの有無			
あり	51(68.9)	0(0.0)	51(81.0)
なし	23(31.1)	11(100.0)	12(19.0)
Müllerian carcinoma に対する 2 レジメンの総合効果			
2 レジメン「あり」の例数	51	0	51
効果あり (CR 又は PR)	30(58.8)	—	30(58.8)
効果なし	19(37.3)	—	19(37.3)
効果不明	2(3.9)	—	2(3.9)

() 内は「標準偏差」及び「最小 - 最大」以外はすべて%。

表 2.7.6.4-6. 前治療に関する概要（続き）

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
解析対象例数(安全性解析対象集団): n	74	11	63
Müllerian carcinoma に対する 2 レジメンの内容			
カルボプラチン	24(32.4)	0(0.0)	24(38.1)
シスプラチン	6(8.1)	0(0.0)	6(9.5)
ネダプラチン	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
シクロホスファミド	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
フルオロウラシル	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
マイトマイシンC	4(5.4)	0(0.0)	4(6.3)
塩酸ドキソルビシン	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
エトポシド(経口)	3(4.1)	0(0.0)	3(4.8)
エトポシド(静脈)	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
塩酸イリノテカン	15(20.3)	0(0.0)	15(23.8)
ドセタキセル水和物	7(9.5)	0(0.0)	7(11.1)
パクリタキセル	23(31.1)	0(0.0)	23(36.5)
NK211 (トポテカン)	8(10.8)	0(0.0)	8(12.7)
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	3(4.1)	0(0.0)	3(4.8)
なし	71(95.9)	11(100.0)	60(95.2)
Müllerian carcinoma に対するその他の既往療法の有無			
あり	8(10.8)	2(18.2)	6(9.5)
なし	66(89.2)	9(81.8)	57(90.5)
Drug-free interval (日) の記述統計量			
平均値(標準偏差)	269.2(460.1)	304.9(64.0)	263.0(498.3)
中央値(最小-最大)	148.0(28 - 2792)	315.0(216 - 427)	90.0(28 - 2792)
Platinum-free interval (日) の記述統計量			
平均値(標準偏差)	372.1(469.4)	310.0(65.2)	382.9(507.9)
中央値(最小-最大)	263.0(28 - 2792)	315.0(216 - 441)	235.0(28 - 2792)

() 内は「標準偏差」及び「最小 - 最大」以外はすべて%。

(総括報告書 表 11.2.1-2 より引用)

① 化学療法

選択基準で「前化学療法が 1 - 2 レジメンの患者」としており、2 レジメンの有無は「あり」が 51 例 (68.9%) , 「なし」は 23 例 (31.1%) であった。

1 レジメンに使用されていた薬剤は、カルボプラチンが 67 例 (90.5%) , パクリタキセルが 53 例 (71.6%) , シスプラチンが 16 例 (21.6%) , ドセタキセル水和物が 17 例 (23.0%) , 塩酸ドキソルビシン及びシクロホスファミドが各 2 例 (2.7%) であり、多くの被験者で白金製剤及びタキサン系薬剤が施行されていた。

2 レジメンに使用されていた薬剤は、カルボプラチンが 24 例 (32.4%) , パクリタキセルが 23 例 (31.1%) , 塩酸イリノテカンが 15 例 (20.3%) , NK211 (トポテカン) が 8 例 (10.8%) , ドセタキセル水和物が 7 例 (9.5%) , シスプラチンが 6 例 (8.1%) , マイトマイシン C が 4 例 (5.4%) , エトポシド (経口) が 3 例 (4.1%) , シクロホスファミド, フルオロウラシル, 塩酸ドキソルビシン及びエトポシド (静脈) が各 1 例 (1.4%) であった。

② 放射線療法

放射線療法実施の有無は、「あり」が 8 例 (10.8%) , 「なし」が 66 例 (89.2%) であり、Pt-S 群はすべて「なし」であった。

③ 手術療法

手術療法実施の有無は、「あり」が 68 例 (91.9%) , 「なし」が 6 例 (8.1%) であった。

④ アントラサイクリン系薬剤

アントラサイクリン系薬剤による前治療歴の有無は、「あり」が 3 例 (4.1%) , 「なし」が 71 例 (95.9%) であり、Pt-S 群はすべて「なし」であった。

4) 有効性の結果

20 年 月 日を Data cut off date とし、抗腫瘍効果判定は 20 年 月 日に行われた効果判定委員会の判定を採用して集計した。なお、主な結果として効果判定委員会の判定結果を採用しているが、主治医判定結果は本治験継続の可否判断に使用された。

a) 主要評価項目

① 抗腫瘍効果

全体及び各解析対象集団での抗腫瘍効果（最良総合効果）を表 2.7.6.4-7 に示す。

有効性解析対象例（FAS）73 例での Data cut off 時点までに RECIST ガイドラインに準じて評価した最良総合効果は、CR 2 例（2.7%）、PR 13 例（17.8%）、SD 28 例（38.4%）、PD 27 例（37.0%）及び NE 3 例（4.1%）であった。NE 3 例の内訳は、「効果判定委員会において標的病変なしと判断」が 2 例（症例 JNS-029, JNS-073）、「投与開始から 8 週以上、Data cut off 時点までの間に効果判定されなかった」が 1 例（症例 JNS-071）であった。

全体での最良総合効果の奏効率は 20.5%（15/73 例）であった。両側 95%信頼区間は 12.0 - 31.6%，両側 90%信頼区間は 13.1 - 29.9%であった。奏効率の両側 95%信頼区間の下限は 5%を超えており、全体における奏効率は、期待奏効率に対して統計的に有意な結果であった。

Pt-S 群での最良総合効果の奏効率及び両側 95%信頼区間は 27.3%（3/11 例）、6.0 - 61.0%であった。また両側 90%信頼区間は 7.9 - 56.4%であり、有効性が示唆された。

Pt-R 群での最良総合効果の奏効率は 19.4%（12/62 例）であり、期待奏効率 15%を超えた。両側 95%信頼区間は 10.4 - 31.4%であり、両側 90%信頼区間は 11.6 - 29.5%であった。奏効率の両側 90%信頼区間の下限が閾値奏効率である 5%を超え、Pt-R 群における奏効率は、期待奏効率に対して統計的に有意な結果であった。

PPS も同様の結果であったため、以降の有効性の結果については FAS について記載する。

表 2.7.6.4-7. 抗腫瘍効果（最良総合効果）（FAS）

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
最良総合効果			
CR	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
PR	13(17.8)	3(27.3)	10(16.1)
SD	28(38.4)	3(27.3)	25(40.3)
PD	27(37.0)	4(36.4)	23(37.1)
NE	3(4.1)	1(9.1)	2(3.2)
奏効例			
n	15(20.5)	3(27.3)	12(19.4)
(95%信頼区間)	(12.0 - 31.6)	(6.0 - 61.0)	(10.4 - 31.4)
(90%信頼区間)	(13.1 - 29.9)	(7.9 - 56.4)	(11.6 - 29.5)

注) () 内はすべて%。

(総括報告書 表 11.4.1.1-1 より引用)

最良総合効果が CR, PR, SD のいずれかである被験者の割合と 95%信頼区間を表 2.7.6.4-8 に示す。有効性解析対象全体、Pt-S 群及び Pt-R 群のいずれにおいても、最良総合効果が CR, PR, SD のいずれかであった被験者の割合は 50%以上であった。

表 2.7.6.4-8. 最良総合効果が CR, PR, SD のいずれかである被験者の割合

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
CR, PR, SD のいずれかである被験者			
n(%)	43(58.9)	6(54.5)	37(59.7)
(95%信頼区間)	(46.8 - 70.3)	(23.4 - 83.3)	(46.4 - 71.9)

(総括報告書 表 11.4.1.1-3 より引用)

b) 副次評価項目

① 奏効までの期間

最良総合効果が CR, PR のいずれかであった被験者の奏効までの期間の記述統計量を表 2.7.6.4-9 に、全体及び被験者群ごとの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-2 – 図 2.7.6.4-4 に示す。

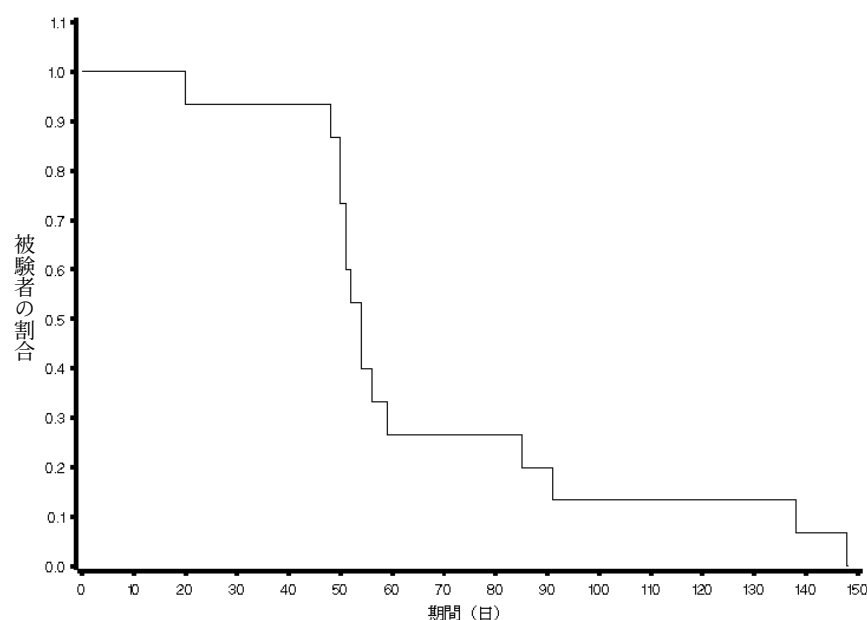
最良総合効果が CR 又は PR の被験者の奏効までの期間の中央値（最小 - 最大）は、全体で 54.0 日（20 - 148 日）であり、Pt-S 群及び Pt-R 群で大きな差はなかった。

表 2.7.6.4-9. 最良総合効果 CR 又は PR 被験者の奏効までの期間

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
奏効までの期間 (日)			
対象例数(%)	15(20.5)	3(27.3)	12(19.4)
中央値(最小-最大)	54.0(20 - 148)	56.0(54 - 59)	51.5(20 - 148)

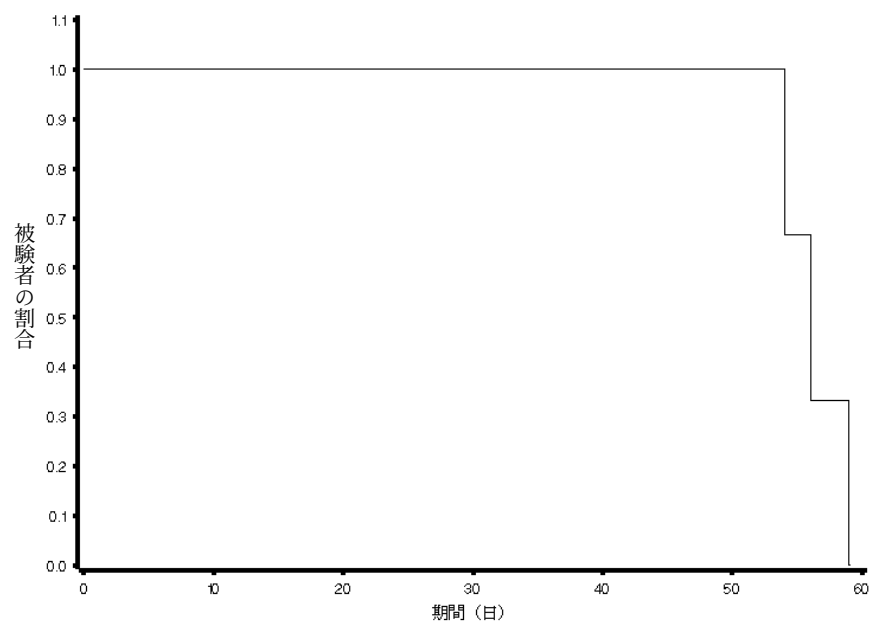
中央値は、Kaplan-Meier 法による推定値。

(総括報告書 表 11.4.1.4-1 より引用)



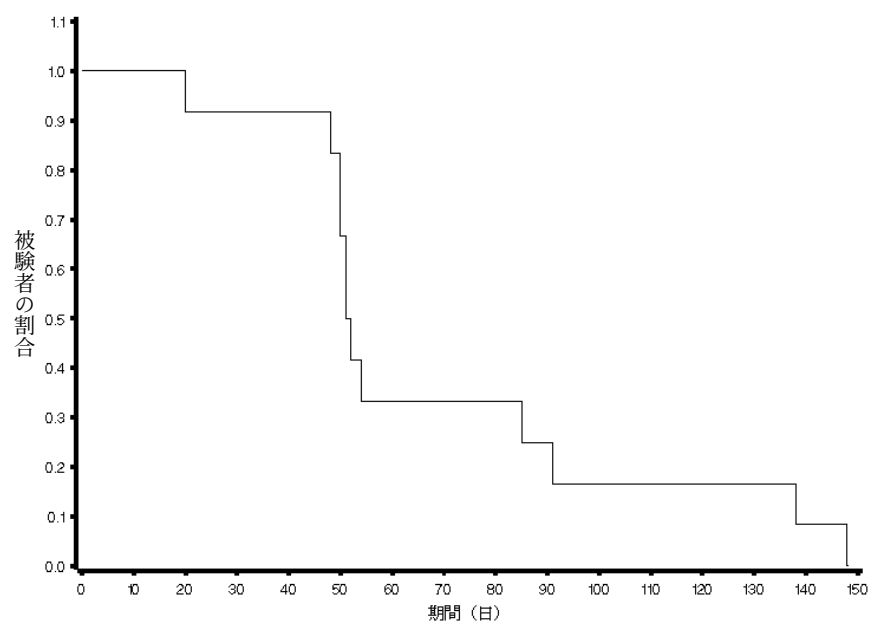
(総括報告書 図 11.4.1.4-1 より引用)

図 2.7.6.4-2. 奏効までの期間（全体）：Kaplan-Meier 曲線



(総括報告書 図 11.4.1.4-2.より引用)

図 2.7.6.4-3. 奏効までの期間 (Pt-S 群) : Kaplan-Meier 曲線



(総括報告書 図 11.4.1.4-3.より引用)

図 2.7.6.4-4. 奏効までの期間 (Pt-R 群) : Kaplan-Meire 曲線

② 持続期間

最良総合効果ごとの持続期間等について表 2.7.6.4-10 に示す。

最良総合効果が CR であった被験者 2 例はいずれも Pt-R 群であった。いずれの期間の中央値も Kaplan-Meier 法により推定できなかった。

表 2.7.6.4-10. 最良総合効果ごとの持続期間の記述統計量

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
CR 期間 (日)			
対象例数(%)	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
中央値(最小-最大)	—(37 - 281)	—(—)	—(37 - 281)
観察打ち切り例数(%)	2(100.0)	0(—)	2(100.0)
PR 期間 (日)			
対象例数(%)	15(20.5)	3(27.3)	12(19.4)
中央値(最小-最大)	—(56 - 309)	—(57 - 159)	—(56 - 309)
観察打ち切り例数(%)	12(80.0)	3(100.0)	9(75.0)
完全奏効期間 (日)			
対象例数(%)	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
中央値(最小-最大)	—(37 - 281)	—(—)	—(37 - 281)
観察打ち切り例数(%)	2(100.0)	0(—)	2(100.0)
全奏効期間 (日)			
対象例数(%)	15(20.5)	3(27.3)	12(19.4)
中央値(最小-最大)	—(56 - 309)	—(57 - 159)	—(56 - 309)
観察打ち切り例数(%)	12(80.0)	3(100.0)	9(75.0)

中央値は、Kaplan-Meier 法による推定値、「—」は推定できず。

(総括報告書 表 11.4.1.5-1 より引用)

③ 安定期間

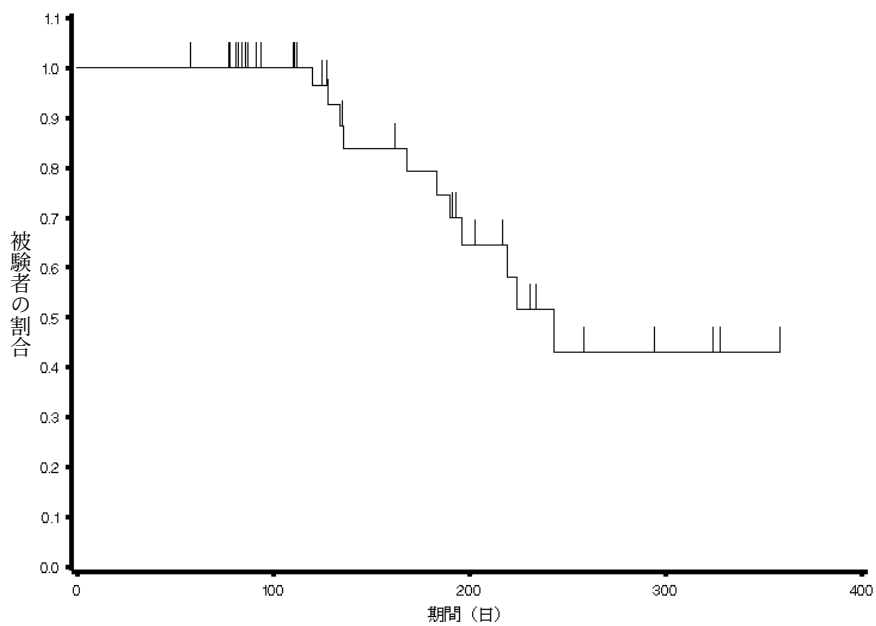
最良総合効果が CR, PR, SD のいずれかであった被験者の安定期間の記述統計量を、表 2.7.6.4-11 に、全体及び被験者群ごとの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-5 – 図 2.7.6.4-7 に示す。全体で安定期間の中央値（最小 - 最大）は 243.0 日（58 - 358 日）であり、Pt-S 群では Kaplan-Meier 法により推定できなかった。全体での観察打ち切り例数は 43 例中 32 例（74.4%）であった。

表 2.7.6.4-11. 安定期間の記述統計量

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
安定期間 (日)			
対象例数(%)	43(58.9)	6(54.5)	37(59.7)
中央値(最小-最大)	243.0(58 - 358)	—(84 - 217)	243.0(58 - 358)
観察打ち切り例数(%)	32(74.4)	6(100.0)	26(70.3)

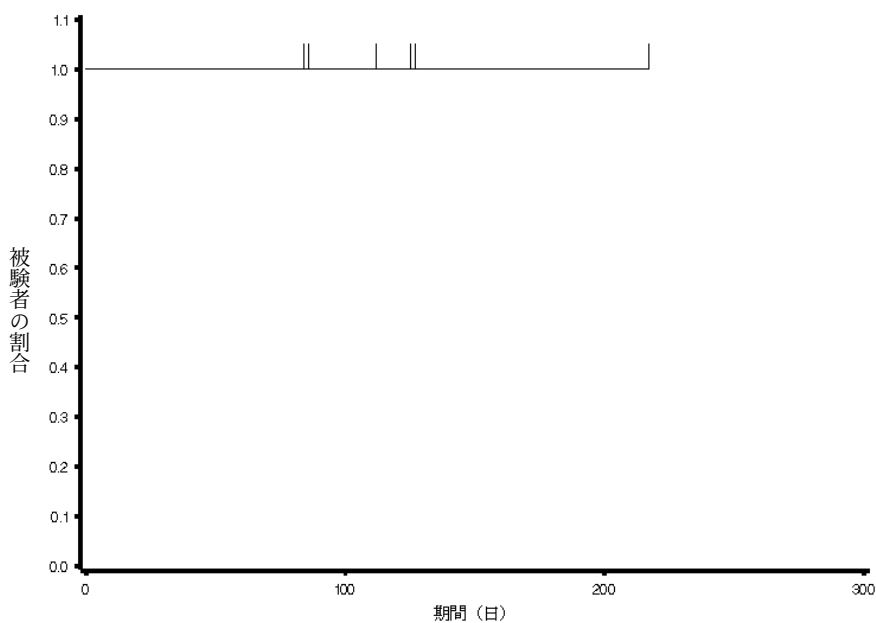
中央値は、Kaplan-Meier 法による推定値、「—」は推定できず。

(総括報告書 表 11.4.1.6-1 より引用)



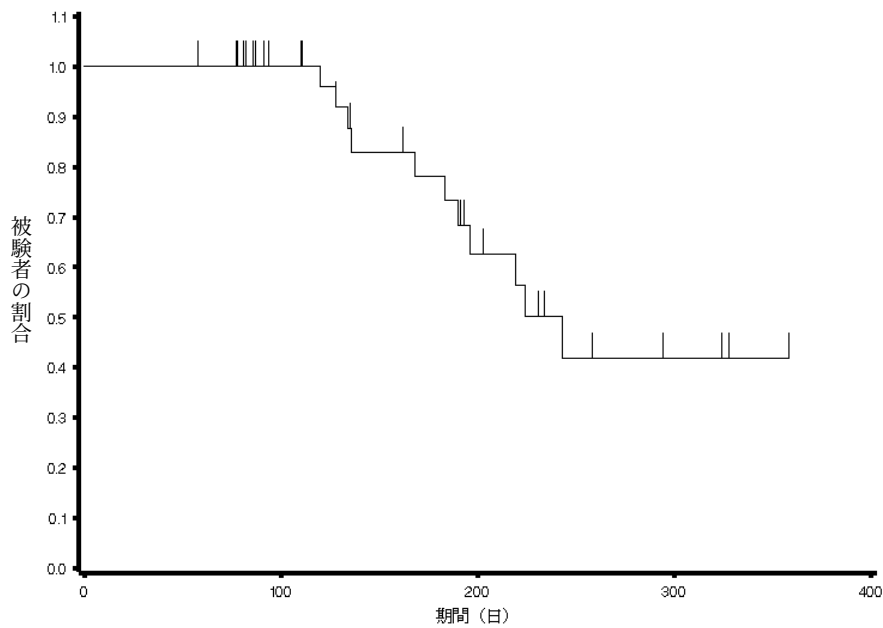
(総括報告書 図 11.4.1.6-1より引用)

図 2.7.6.4-5. 安定期間（全体）：Kaplan-Meier 曲線



(総括報告書 図 11.4.1.6-2より引用)

図 2.7.6.4-6. 安定期間（Pt-S 群）：Kaplan-Meier 曲線



(総括報告書 図 11.4.1.6-3.より引用)

図 2.7.6.4-7. 安定期間 (Pt-R 群) : Kaplan-Meier 曲線

④ TTP

TTP の記述統計量を表 2.7.6.4-12 に、全体及び被験者群ごとの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-8 – 図 2.7.6.4-10 に示す。全体での TTP の中央値 (最小 - 最大) は 183.0 日 (14 - 358 日) であり、Pt-S 群では Kaplan-Meier 法により推定できなかった。全体での観察打ち切り例数は対象例数 71 例中 37 例 (52.1%) であった。

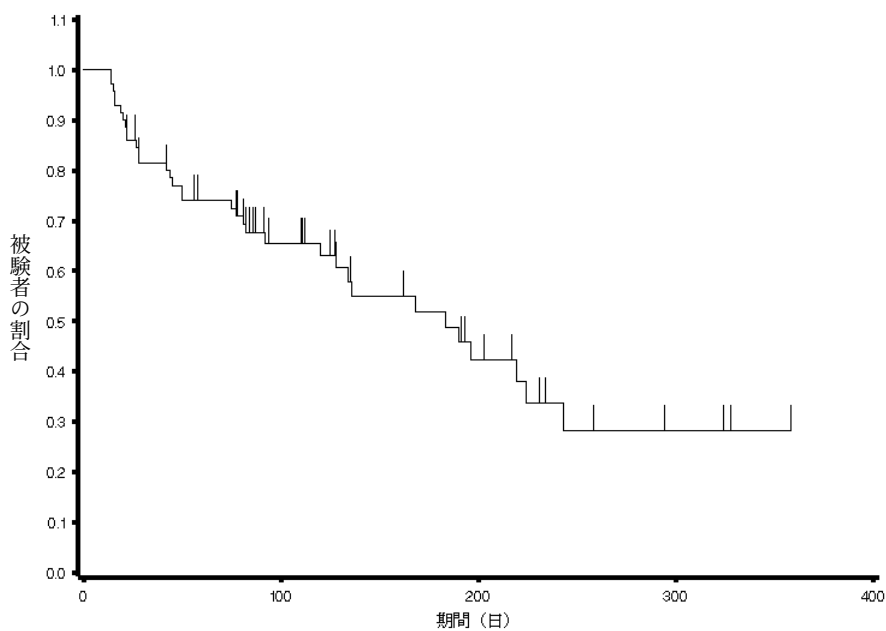
表 2.7.6.4-12.TTP の記述統計量

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
TTP (日)			
対象例数 ^a (%)	71(97.3)	10(90.9)	61(98.4)
中央値(最小-最大)	183.0(14 - 358)	—(16 - 217)	183.0(14 - 358)
観察打ち切り例数(%)	37(52.1)	7(70.0)	30(49.2)

a : TTP を算出できない 2 例を除いた。

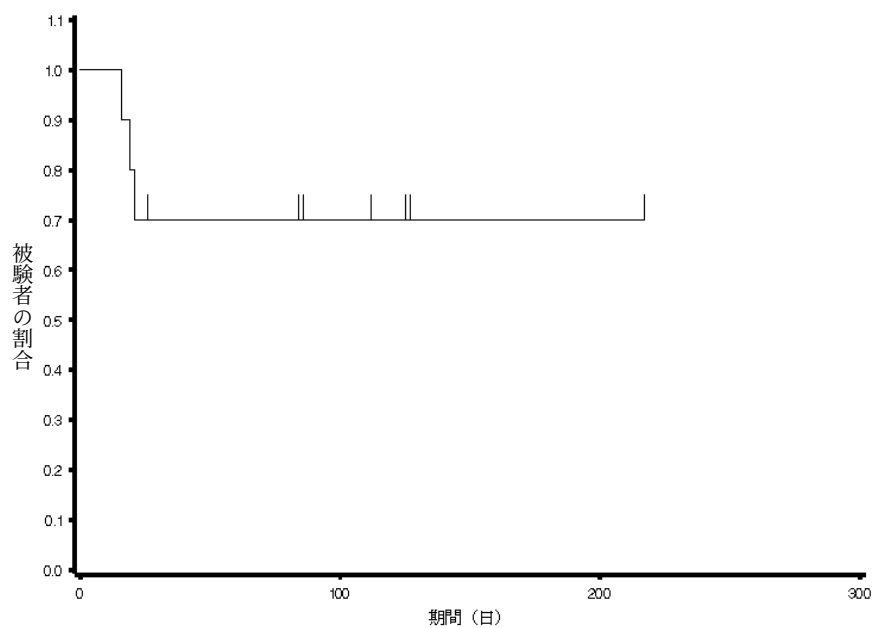
中央値は、Kaplan -Meier 法による推定値、「—」は推定できず。

(総括報告書 表 11.4.1.7-1 より引用)



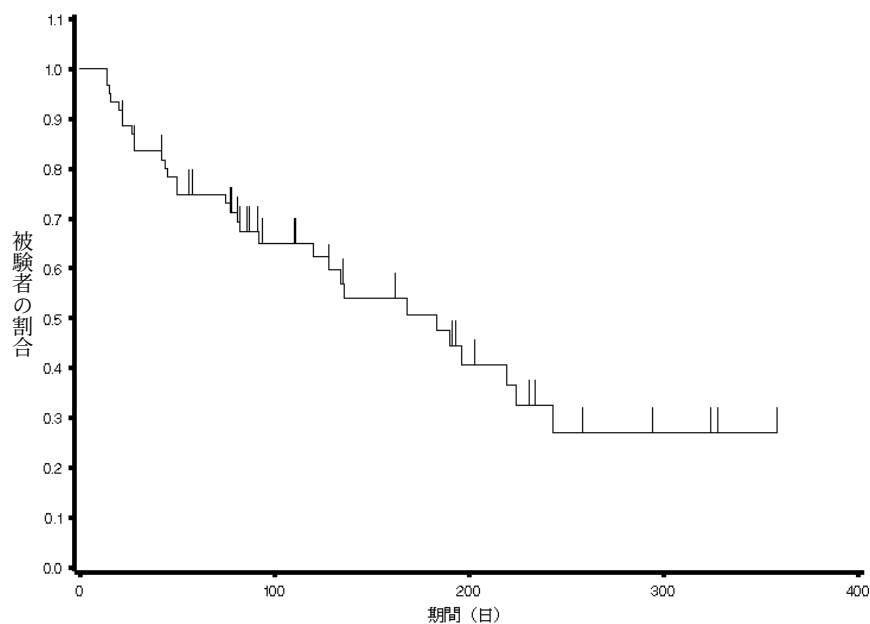
(総括報告書 図 11.4.1.7-1より引用)

図 2.7.6.4-8.TTP (全体) : Kaplan-Meier 曲線



(総括報告書 図 11.4.1.7-2より引用)

図 2.7.6.4-9. TTP (Pt-S 群) : Kaplan-Meier 曲線



(総括報告書 図 11.4.1.7-3より引用)

図 2.7.6.4-10. TTP (Pt-R 群) : Kaplan-Meier 曲線

⑤ 生存期間

生存期間の記述統計量を，表 2.7.6.4-13 に示す。生存期間の中央値は Kaplan-Meier 法により推定できなかった。全体での最小 - 最大の生存期間は 8 日 - 358 日であり，73 例全例が観察打ち切りであった。

表 2.7.6.4-13. 生存期間の記述統計量

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
生存期間 (日)			
中央値(最小-最大)	—(8 - 358)	—(8 - 241)	—(27 - 358)
観察打ち切り例数(%)	73(100.0)	11(100.0)	62(100.0)

中央値は，Kaplan-Meier 法による推定値，「—」は推定できず。

(総括報告書 表 11.4.1.8-1 より引用)

⑥ CA-125 Response 有りの被験者

CA-125 Response 有りの被験者の持続期間等について，表 2.7.6.4-14 に示す。各期間の中央値は Kaplan-Meier 法により推定できなかった。

表 2.7.6.4-14. CA-125 Response 有りの被験者の持続期間の記述統計量

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	16	3	13
CR 期間 (日)			
対象例数(%)	2(12.5)	0(0.0)	2(15.4)
中央値(最小-最大)	-(37 - 281)	-(-)	-(37 - 281)
観察打ち切り例数(%)	2(100.0)	0(-)	2(100.0)
PR 期間 (日)			
対象例数(%)	11(68.8)	2(66.7)	9(69.2)
中央値(最小-最大)	-(56 - 309)	-(57 - 72)	-(56 - 309)
観察打ち切り例数(%)	10(90.9)	2(100.0)	8(88.9)
完全奏効期間 (日)			
対象例数(%)	2(12.5)	0(0.0)	2(15.4)
中央値(最小-最大)	-(37 - 281)	-(-)	-(37 - 281)
観察打ち切り例数(%)	2(100.0)	0(-)	2(100.0)
全奏効期間 (日)			
対象例数(%)	11(68.8)	2(66.7)	9(69.2)
中央値(最小-最大)	-(56 - 309)	-(57 - 72)	-(56 - 309)
観察打ち切り例数(%)	10(90.9)	2(100.0)	8(88.9)

中央値は、Kaplan-Meier 法による推定値、「-」は推定できず。

(総括報告書 表 11.4.1.9-1 より引用)

5) 安全性の結果

a) 曝露の状況

曝露の状況を表 2.7.6.4-15 に示す。

本治験に登録された 74 例全例に、1 回以上本剤が投与された。総投与コース数の中央値（最小値 - 最大値）は全体で 3.0 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 3.0 コースであった。累積投与量の中央値（最小値 - 最大値）は全体で 150.66 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（最小値 - 最大値）は 66.0 日（1 - 330 日）であった。Dose Intensity (/4weeks) の中央値（最小値 - 最大値）は投与期間を用いた場合、全体で 43.26 mg/m²（31.5 - 50.2 mg/m²）であった。Pt-S 群では 44.30 mg/m²（42.0 - 49.1 mg/m²），Pt-R 群では 43.12 mg/m²（31.5 - 50.2 mg/m²）と各被験者群は同等であった。予定投与量に対する比率の中央値（最小値 - 最大値）は投与期間を用いた場合、全体で 0.87（0.6 - 1.0）であった。Pt-S 群では 0.89（0.8 - 1.0），Pt-R 群では 0.86（0.6 - 1.0）であった。

表 2.7.6.4-15. 曝露の状況

項目	全体 (n=74)	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
総投与コース数	296 コース	34 コース	262 コース
平均値 (標準偏差)	4.0(2.6)	3.1(2.1)	4.2(2.6)
中央値 (最小-最大)	3.0(1 - 10)	3.0(1 - 7)	3.0(1 - 10)
累積投与量 (mg/m ²)			
平均値 (標準偏差)	189.90(122.77)	142.95(101.91)	198.10(124.95)
中央値 (最小-最大)	150.66(0.3 - 509.2)	150.00(0.3 - 325.1)	150.66(50.0 - 509.2)
治験期間 (日)			
平均値 (標準偏差)	129.8(88.3)	94.8(72.5)	135.9(89.9)
中央値 (最小-最大)	106.0(8 - 358)	84.0(8 - 241)	109.0(27 - 358)
投与期間 (日)			
平均値 (標準偏差)	97.9(87.4)	64.8(65.4)	103.7(89.8)
中央値 (最小-最大)	66.0(1 - 330)	57.0(1 - 192)	66.0(1 - 330)
Dose Intensity (/4weeks) (治験期間を用いた場合) (mg/m ²)			
平均値 (標準偏差)	42.14(7.70)	41.56(15.22)	42.24(5.69)
中央値 (最小-最大)	42.07(1.2 - 63.6)	42.99(1.2 - 63.6)	42.06(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)	10.53(1.92)	10.39(3.81)	10.56(1.42)
中央値 (最小-最大)	10.52(0.3 - 15.9)	10.75(0.3 - 15.9)	10.52(7.0 - 14.0)
予定投与量に対する比率 (治験期間を用いた場合)			
平均値 (標準偏差)	0.84(0.15)	0.83(0.30)	0.84(0.11)
中央値 (最小-最大)	0.84(0.0 - 1.3)	0.86(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)	43.12(4.56)	44.83(2.58)	42.90(4.73)
中央値 (最小-最大)	43.26(31.5 - 50.2+)	44.30(42.0 - 49.1+)	43.12(31.5 - 50.2+)
Dose Intensity (/1week) (投与期間を用いた場合) (mg/m ²)			
平均値 (標準偏差)	10.78(1.14)	11.21(0.64)	10.72(1.18)
中央値 (最小-最大)	10.81(7.9 - 12.5+)	11.07(10.5 - 12.3+)	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)	0.86(0.09)	0.90(0.05)	0.86(0.09)
中央値 (最小-最大)	0.87(0.6 - 1.0+)	0.89(0.8 - 1.0+)	0.86(0.6 - 1.0+)

治験期間 (日) = 初回投与日 - 治験完了 (中止) 日 (治験完了 (中止) 日は、生存期間の定義に準じて特定した。)

投与期間 (日) = 初回投与日 - 最終投与日 (投与継続例においては、Data cut off までの最終投与コースの投与終了日。)

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

治験継続例における最小値、最大値には「+」を付した。

(総括報告書 表 12.1.2-1 より引用)

b) 評価方法

有害事象とは、本治験薬投与後に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないと定義した。有害事象の調査期間は、JNS002 の初回投与開始から、被験者の死亡、転院等により調査不能となった場合を除き、当該事象が消失又は投与前の状態に回復するまで、原則として引き続き調査を実施した。なお、下記に該当する場合には、当該調査を打ち切ることができるとした。

- ・有害事象における本治験薬以外の明らかな原因が判明しており、治験責任（分担）医師がその後の追跡調査を不要と判断した場合。
- ・原疾患に対する他の治療法へ変更した場合。

また、有害事象と治験薬との因果関係は表 2.7.6.4-16 に示した 5 段階で評価し、そのうち「関連性なし (None)」を除いたものを、治験薬と因果関係が否定できない有害事象 (副作用) とした。なお、重症度は「CTCAE Ver.3.0」にて評価した。

表 2.7.6.4-16. 因果関係の評価及び副作用の定義

因果関係の評価	治験薬との関連性
関連性なし (None)	治験薬以外の要因 (例: 併用薬, 合併症) を特定できる, 又は時間的な関係から関連性がないと判断できる場合。
多分なし (Doubtful)	治験薬以外の要因 (例: 併用薬, 合併症) の可能性が高い, 又は時間的な関係から関連性がありそうもない場合。
可能性小 (Possible)	治験薬以外の要因 (例: 併用薬, 合併症) が確実ではないが, 時間的な関係から関連性が妥当であるなど, 治験薬との関連性も否定し得ない場合。
可能性大 (Probable)	治験薬の使用による可能性がある, すなわち治験薬以外の要因 (例: 併用薬, 合併症) による可能性が低く, 時間的な関係から関連性が示唆される場合。
ほぼ確実 (Very Likely)	治験薬以外の要因 (例: 併用薬, 合併症) では合理的な説明が成り立たず, 時間的な関係から関連性が強く示唆される場合。

c) すべての有害事象

治験期間中、Data cut off 時点までに発現した有害事象の概要を表 2.7.6.4-17 に、重症度別有害事象発現状況を表 2.7.6.4-18 に、重篤度別有害事象発現状況を表 2.7.6.4-19 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 件以上の有害事象が治験薬との因果関係を否定できないと判断された。Grade 3 以上の有害事象は 74 例中 65 例 (87.8%) に認められた。重篤な有害事象は、74 例中 18 例 (24.3%) に認められた。

なお、Pt-S 群および Pt-R 群における部分解析については、Pt-S 群の症例数が少ないことから、両群の比較検討は行わないこととした。

表 2.7.6.4-17. 有害事象の概要

項目	対象例数	発現例数	発現件数
有害事象	74	74(100.0)	3379
本剤との因果関係を否定できない有害事象	74	74(100.0)	3211

注) () 内はすべて%。

(総括報告書 表 12.2.2.1-1 より引用)

表 2.7.6.4-18. 重症度別有害事象発現状況

		合計		Grade3 以上		Grade3 未満	
	対象例数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
全体	74	74(100.0)	3379	65(87.8)	317	9(12.2)	3062

注) () 内はすべて%。

(総括報告書 表 12.2.2.1-2 より引用)

表 2.7.6.4-19. 重篤度別有害事象発現状況

		合計		重篤		非重篤	
	対象例数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
全体	74	74(100.0)	3379	18(24.3)	24	56(75.7)	3355

注) () 内はすべて%。

(総括報告書 表 12.2.2.1-3 より引用)

d) 比較的良好にみられる有害事象

① 10%以上の被験者に認められた有害事象

全体の10%以上に発現した有害事象（SOC, PT）の発現状況を表2.7.6.4-20に示す。

安全性解析対象74例で高頻度に認められた有害事象のうち、発現率が50%を超えていた事象は、好中球数減少及び白血球数減少が各70例（94.6%）、リンパ球数減少が66例（89.2%）、ヘモグロビン減少が61例（82.4%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び赤血球数減少が各57例（77.0%）、口内炎が56例（75.7%）、単球百分率増加が54例（73.0%）、悪心が46例（62.2%）、血小板数減少が45例（60.8%）、単球百分率減少が42例（56.8%）、好中球百分率増加が41例（55.4%）、食欲不振が39例（52.7%）、血中アルブミン減少が38例（51.4%）、血中乳酸脱水素酵素増加が37例（50.0%）であった。

表 2.7.6.4-20. 全体の10%以上に発現した有害事象（SOC, PT）

(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	
	1 - 4		1 - 4	
	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				
鼻咽頭炎	11(14.9)	16	9(12.2)	14
代謝および栄養障害				
食欲不振	39(52.7)	80	37(50.0)	78
神経系障害				
頭痛	15(20.3)	21	14(18.9)	20
味覚異常	9(12.2)	11	9(12.2)	11
胃腸障害				
口内炎	56(75.7)	135	56(75.7)	135
悪心	46(62.2)	104	44(59.5)	102
便秘	24(32.4)	41	22(29.7)	38
嘔吐	18(24.3)	29	16(21.6)	26
下痢	17(23.0)	25	16(21.6)	24
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	57(77.0)	76	57(77.0)	76
発疹	36(48.6)	58	34(45.9)	56
脱毛症	17(23.0)	22	17(23.0)	22
色素沈着障害	9(12.2)	9	9(12.2)	9
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	11(14.9)	13	6(8.1)	6
腎および尿路障害				
蛋白尿	10(13.5)	15	9(12.2)	13
全身障害および投与局所様態				
疲労	32(43.2)	55	30(40.5)	53
注入に伴う反応	14(18.9)	14	14(18.9)	14
倦怠感	13(17.6)	22	12(16.2)	21
発熱	12(16.2)	14	9(12.2)	10

注) () 内はすべて%。

表 2.7.6.4-20. 全体の 10%以上に発現した有害事象 (SOC, PT) (続き)

		全体(n=74)			
		有害事象		因果関係を 否定できない有害事象	
(MedDRA/J Ver. 9.0)		Grade		Grade	
器官分類別 (SOC)		1 - 4		1 - 4	
基本語 (PT)		発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
臨床検査					
好中球数減少		70(94.6)	243	70(94.6)	241
白血球数減少		70(94.6)	244	70(94.6)	243
リンパ球数減少		66(89.2)	182	66(89.2)	182
ヘモグロビン減少		61(82.4)	134	60(81.1)	132
赤血球数減少		57(77.0)	108	56(75.7)	105
単球百分率増加		54(73.0)	204	54(73.0)	204
血小板数減少		45(60.8)	108	45(60.8)	108
単球百分率減少		42(56.8)	89	42(56.8)	89
好中球百分率増加		41(55.4)	109	38(51.4)	102
血中アルブミン減少		38(51.4)	71	36(48.6)	69
血中乳酸脱水素酵素増加		37(50.0)	76	35(47.3)	74
体重減少		29(39.2)	34	23(31.1)	28
好酸球百分率減少		29(39.2)	96	29(39.2)	96
リンパ球百分率増加		25(33.8)	54	24(32.4)	53
総蛋白減少		23(31.1)	44	20(27.0)	41
好塩基球百分率増加		23(31.1)	57	22(29.7)	53
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		22(29.7)	32	21(28.4)	30
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		20(27.0)	33	20(27.0)	33
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		19(25.7)	28	19(25.7)	28
血中アルカリホスファターゼ増加		19(25.7)	30	19(25.7)	30
血中ナトリウム減少		18(24.3)	26	16(21.6)	24
クレアチンホスホキナーゼ減少		18(24.3)	36	18(24.3)	36
血中尿素増加		17(23.0)	31	14(18.9)	23
単球数減少		15(20.3)	37	15(20.3)	37
血中クロール減少		14(18.9)	16	11(14.9)	13
好中球数増加		14(18.9)	38	14(18.9)	38
白血球数増加		14(18.9)	16	8(10.8)	10
血小板数増加		14(18.9)	25	14(18.9)	25
血中尿素減少		13(17.6)	25	13(17.6)	25
血中カリウム減少		12(16.2)	17	11(14.9)	16
好酸球百分率増加		12(16.2)	24	11(14.9)	22
血中カリウム増加		11(14.9)	20	10(13.5)	15
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		8(10.8)	13	8(10.8)	13
血中クレアチニン増加		8(10.8)	16	6(8.1)	13
尿中蛋白陽性		8(10.8)	13	7(9.5)	10

注) () 内はすべて%。

(総括報告書 表 12.2.2.2-1 より引用)

② 皮膚毒性

本治験で認められた皮膚毒性のうち、多くみられた事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 57 例（77.0%）及び発疹 36 例（48.6%）であった。

(i) 手掌・足底発赤知覚不全症候群

手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況を表 2.7.6.4-21 に示す。

手掌・足底発赤知覚不全症候群は 74 例中 57 例（77.0%）に認められ、すべて本剤との因果関係を否定できない事象であった。全体での初回発現までの期間の中央値（コース）は 34.0 日（2.0 コース）であった。Grade 3 以上の事象は 74 例中 11 例（14.9%）に認められた。Grade 3 以上の最高 Grade 発現までの期間の中央値（コース）は、85.0 日（3.0 コース）であり、最高 Grade の持続期間は 12.0 日であった。2 例に重篤な事象が発現した。ほとんどの事象が Grade 1 又は Grade 2 の事象で、併用薬や本剤の減量、投与延期等の処置により次コース継続が可能であった。また最高 Grade 発現後は、比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられた。

表 2.7.6.4-21. 手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況

項目	
被験者数：n	74
発現例数：n	57 (77.0%)
初回発現コース	2.0
初回発現までの期間：日	34.0
発現例数 (Grade3 以上)：n	11 (14.9%)
最高 Grade 発現コース (Grade3 以上)	3.0
最高 Grade 発現までの期間 (Grade3 以上)：日	85.0
最高 Grade の持続期間 (Grade3 以上)：日	12.0

例数以外の値は、全て中央値。

(総括報告書 表 12.2.3.1-1 より引用)

(ii) 発疹

発疹の発現状況を表 2.7.6.4-22 に示す。

発疹は 74 例中 36 例（48.6%）に認められ、このうち、34 例（45.9%）は本剤との因果関係を否定できない事象であった。全体での初回発現までの期間の中央値（コース）は 28.5 日（1.5 コース）であった。Grade 3 以上の事象は 1 例（1.4%）のみに認められた。Grade 3 以上の最高 Grade 発現までの期間の中央値（コース）は、84.0 日（3.0 コース）であり、最高 Grade の持続期間は 8.0 日であった。重篤な事象の発現はなかった。1 例に Grade 3 以上の事象が発現したが、その他はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった。発疹による治験中止が 1 例、投与延期が 2 例に認められたが、他はすべて併用薬の使用又は処置なしで次コース継続が可能であった。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 2.7.6.4-22. 発疹の発現状況

項目	
被験者数：n	74
発現例数：n	36 (48.6%)
初回発現コース	1.5
初回発現までの期間：日	28.5
発現例数 (Grade3 以上)：n	1 (1.4%)
最高 Grade 発現コース (Grade3 以上)	3.0
最高 Grade 発現までの期間 (Grade3 以上)：日	84.0
最高 Grade の持続期間 (Grade3 以上)：日	8.0

例数以外の値は、すべて中央値。

(総括報告書 表 12.2.3.1-2 より引用)

③ 胃腸障害

本治験で認められた胃腸障害のうち、多くみられた事象は、口内炎 56 例（75.7%）及び悪心 46 例（62.2%）であった。

(i) 口内炎

口内炎の発現状況を表 2.7.6.4-23 に示す。

口内炎は 74 例中 56 例（75.7%）に認められ、いずれも本剤との因果関係を否定できない事象であった。全体での初回発現までの期間の中央値（コース）は 16.0 日（1.0 コース）であった。Grade 3 以上の事象は 6 例（8.1%）に認められた。Grade 3 以上の最高 Grade 発現までの期間の中央値（コース）は、47.5 日（2.0 コース）であり、最高 Grade の持続期間は 9.0 日であった。2 例に重篤な事象が発現したが、その他のほとんどは併用薬により次コース継続が可能であった。また最高 Grade 発現後は、比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられた。

表 2.7.6.4-23. 口内炎の発現状況

項目	
被験者数：n	74
発現例数：n	56 (75.7%)
初回発現コース	1.0
初回発現までの期間：日	16.0
発現例数（Grade3 以上）：n	6 (8.1%)
最高 Grade 発現コース（Grade3 以上）	2.0
最高 Grade 発現までの期間（Grade3 以上）：日	47.5
最高 Grade の持続期間（Grade3 以上）：日	9.0

例数以外の値は、すべて中央値。

（総括報告書 表 12.2.3.2-1 より引用）

(ii) 悪心

悪心は 74 例中 46 例（62.2%）に認められ、本剤との因果関係を否定できない事象は 44 例（59.5%）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 46 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、併用薬のみ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。

④ 血液毒性

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、その概要を重症度別、因果関係別に表 2.7.6.4-24 に示す。また Pt-S 群及び Pt-R 群の骨髄機能に関してベースライン時に違いを認めたため、両群の解析結果も併せて示す。

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 61 例（82.4%）、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 26 例（35.1%）、白血球数減少が 5 例（6.8%）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。ヘモグロビン減少の 1 例を除き、いずれの事象も因果関係を否定できない事象であった。

表 2.7.6.4-24. 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)	70(94.6)	10(90.9)	3(27.3)	0(0.0)	10(90.9)	60(95.2)	37(58.7)	5(7.9)	60(95.2)
好中球数 減少	70(94.6)	23(31.1)	26(35.1)	70(94.6)	10(90.9)	3(27.3)	3(27.3)	10(90.9)	60(95.2)	20(31.7)	23(36.5)	60(95.2)
ヘモグロ ビン減少	61(82.4)	10(13.5)	2(2.7)	60(81.1)	7(63.6)	0(0.0)	0(0.0)	7(63.6)	54(85.7)	10(15.9)	2(3.2)	53(84.1)
血小板数 減少	45(60.8)	3(4.1)	1(1.4)	45(60.8)	6(54.5)	0(0.0)	0(0.0)	6(54.5)	39(61.9)	3(4.8)	1(1.6)	39(61.9)

注) 数値は例数, () 内はすべて%。

(総括報告書 表 12.2.3.3-1 より引用)

白血球数, 好中球数, 血小板数及びヘモグロビンについて, 解析対象集団全例が投与された 1 コースでの最低値到達までの日数及び最低値を表 2.7.6.4-25 及び表 2.7.6.4-27 に示す。また全コースでの同内容を表 2.7.6.4-26 及び表 2.7.6.4-28 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ほぼ同様であり, 各被験者群においても同様であった。被験者全体での血小板数では 1 コースで 15.0 日, 全コースでは 17.5 日であり, ヘモグロビンでは 1 コースで 22.0 日, 全コースで 48.5 日であった。各被験者群では, 血小板数及びヘモグロビンのいずれも Pt-R 群で最低値到達までの日数の延長が認められた。

表 2.7.6.4-25. 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 (n=74)				好中球数 (n=74)			
	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
全体	21.0	8 - 31	1965.0	730 - 7900	21.0	8 - 31	809.5	24 - 5720
Platinum sensitive 群	22.0	8 - 28	2310.0	1700 - 6960	22.0	8 - 28	975.0	423 - 4907
Platinum resistant 群	21.0	14 - 31	1900.0	730 - 7900	21.0	15 - 31	782.2	24 - 5720

(総括報告書 表 12.2.3.3-2 より引用)

表 2.7.6.4-26. 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 (n=74)				好中球数 (n=74)			
	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
全体	22.0	8 - 310	1810.0	730 - 7900	22.0	8 - 301	733.8	24 - 5720
Platinum sensitive 群	22.0	8 - 136	2310.0	1700 - 6960	22.0	8 - 143	975.0	374 - 4907
Platinum resistant 群	22.0	14 - 310	1600.0	730 - 7900	22.0	15 - 301	696.0	24 - 5720

(総括報告書 表 12.2.3.3-3 より引用)

表 2.7.6.4-27. 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 (n=74)				ヘモグロビン (n=74)			
	最低値到達までの日数		最低値 (10 ⁴ /mm ³)		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	15.0	8 - 36	13.65	1.4 - 34.2	22.0	7 - 39	10.30	5.8 - 13.1
Platinum sensitive 群	15.0	8 - 27	14.90	7.2 - 33.1	21.0	7 - 31	11.40	8.3 - 13.1
Platinum resistant 群	15.0	8 - 36	13.40	1.4 - 34.2	22.0	8 - 39	10.10	5.8 - 13.0

(総括報告書 表 12.2.3.3-4 より引用)

表 2.7.6.4-28. 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 (n=74)				ヘモグロビン (n=74)			
	最低値到達までの日数		最低値 ($10^4/\text{mm}^3$)		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	17.5	8 - 266	12.80	1.4 - 34.2	48.5	8 - 335	9.75	5.7 - 12.7
Platinum sensitive 群	15.0	8 - 105	14.90	7.2 - 33.1	28.0	8 - 157	11.30	8.3 - 12.7
Platinum resistant 群	19.0	8 - 266	12.70	1.4 - 34.2	49.0	13 - 335	9.60	5.7 - 12.3

(総括報告書 表 12.2.3.3-5 より引用)

解析対象集団全例の 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 2.7.6.4-29 に示す。

白血球数の中央値は本剤投与開始前が $5370.0/\text{mm}^3$ ，投与 3 週後が $2470.0/\text{mm}^3$ ，投与 4 週後が $3900.0/\text{mm}^3$ であった。好中球数の中央値は本剤投与開始前が $3360.00/\text{mm}^3$ ，投与 3 週後が $1223.25/\text{mm}^3$ ，投与 4 週後が $2217.60/\text{mm}^3$ であった。血小板数の中央値は投与開始前が $23.00 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，1 コース内で最低値であった投与 2 週後が $13.80 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，投与 4 週後が $24.90 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。ヘモグロビンの中央値は投与開始前が 11.80 g/dL，投与 3 週後が 10.70 g/dL，投与 4 週後が 10.90 g/dL であった。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，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 2.7.6.4-29. 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 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)					
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)

(総括報告書 表 12.2.3.3-6 より引用)

処置を要した血液毒性に関して，血液関連製剤の使用状況を表 2.7.6.4-30 に示す。74 例中 7 例 (9.5%) が輸血され，32 例 (43.2%) が G-CSF 製剤の投与を受けた。輸血を受けた 7 例のうち 5 例が有害事象に対する処置であった。

表 2.7.6.4-30. 血液関連製剤の使用状況

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

(総括報告書 表 12.2.3.3-7 より引用)

転帰回復を認めた白血球数減少、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 2.7.6.4-31 - 表 2.7.6.4-42 に示す。事象の Grade にかかわらず、ここでは担当医の判断により事象の回復が確認され、症例報告書に記載されたもののみを集計対象とした。

転帰回復を認めた白血球数減少の発現例数（件数）及び回復に要した期間の中央値は、64 例（216 件）、15.0 日であった。このうち、白血球数減少に対する処置あり（併用薬、併用療法）で回復を認めたものは 26 例（60 件）であり、回復に要した期間の中央値は 17.0 日であった。処置なしで回復を認めたものは 59 例（156 件）であり、回復に要した期間の中央値は 15.0 日であった。

表 2.7.6.4-31. 白血球数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			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	64	216	15.0	2 - 106	41	8.0	2 - 41	100	15.0	2 - 106	72	18.0	4 - 92	3	19.0	18 - 38
Platinum sensitive 群	10	21	14.0	3 - 58	5	8.0	3 - 15	11	21.0	3 - 58	5	14.0	4 - 25	0	0.0	0 - 0
Platinum resistant 群	54	195	15.0	2 - 106	36	9.0	2 - 41	89	15.0	2 - 106	67	18.0	4 - 92	3	19.0	18 - 38

（総括報告書 表 12.2.3.3-8 より引用）

表 2.7.6.4-32. 白血球数減少の回復に要した期間（処置あり）

被験者群	白血球数減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4		
	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	26	60	17.0	3 - 69	0	0.0	0 - 0	18	15.5	3 - 69	39	17.0	4 - 52	3	19.0	18 - 38
Platinum sensitive 群	2	7	20.0	4 - 58	0	0.0	0 - 0	3	20.0	6 - 58	4	16.0	4 - 25	0	0.0	0 - 0
Platinum resistant 群	24	53	17.0	3 - 69	0	0.0	0 - 0	15	15.0	3 - 69	35	17.0	4 - 52	3	19.0	18 - 38

（総括報告書 表 12.2.3.3-9 より引用）

表 2.7.6.4-33. 白血球数減少の回復に要した期間（処置なし）

被験者群	白血球数減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4		
	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	59	156	15.0	2 - 106	41	8.0	2 - 41	82	15.0	2 - 106	33	19.0	6 - 92	0	0.0	0 - 0
Platinum sensitive 群	9	14	12.0	3 - 42	5	8.0	3 - 15	8	21.0	3 - 42	1	14.0	14 - 14	0	0.0	0 - 0
Platinum resistant 群	50	142	15.0	2 - 106	36	9.0	2 - 41	74	15.0	2 - 106	32	19.0	6 - 92	0	0.0	0 - 0

（総括報告書 表 12.2.3.3-10 より引用）

転帰回復を認めた好中球数減少の発現例数（件数）及び回復に要した期間の中央値は、64 例（204 件）、14.0 日であった。このうち、好中球数減少に対する処置あり（併用薬、併用療法）で回復を認めたものは 28 例（56 件）であり、回復に要した期間の中央値は 15.0 日であった。処置なしで回復を認めたものは 55 例（148 件）であり、回復に要した期間の中央値は 14.0 日であった。

表 2.7.6.4-34. 好中球数減少の回復に要した期間

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	64	204	14.0	3 - 131	63	9.0	3 - 72	68	14.0	3 - 126	47	18.0	3 - 64	26	21.0	5 - 131
Platinum sensitive 群	10	21	10.0	4 - 117	7	8.0	4 - 29	5	14.0	7 - 22	5	7.0	4 - 37	4	22.0	7 - 117
Platinum resistant 群	54	183	15.0	3 - 131	56	9.5	3 - 72	63	14.0	3 - 126	42	18.0	3 - 64	22	21.0	5 - 131

(総括報告書 表 12.2.3.3-11 より引用)

表 2.7.6.4-35. 好中球数減少の回復に要した期間（処置あり）

被験者群	好中球数減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4		
	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	28	56	15.0	3 - 117	2	16.0	11 - 21	17	14.0	3 - 39	15	8.0	3 - 36	22	20.0	5 - 117
Platinum sensitive 群	2	5	7.0	4 - 117	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	2	5.0	4 - 6	3	28.0	7 - 117
Platinum resistant 群	26	51	15.0	3 - 82	2	16.0	11 - 21	17	14.0	3 - 39	13	15.0	3 - 36	19	19.0	5 - 82

(総括報告書 表 12.2.3.3-12 より引用)

表 2.7.6.4-36. 好中球数減少の回復に要した期間（処置なし）

被験者群	好中球数減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4		
	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	55	148	14.0	3 - 131	61	9.0	3 - 72	51	14.0	3 - 126	32	21.5	7 - 64	4	39.5	16 - 131
Platinum sensitive 群	9	16	12.0	4 - 37	7	8.0	4 - 29	5	14.0	7 - 22	3	21.0	7 - 37	1	16.0	16 - 16
Platinum resistant 群	46	132	14.0	3 - 131	54	9.0	3 - 72	46	14.0	3 - 126	29	22.0	10 - 64	3	57.0	22 - 131

(総括報告書 表 12.2.3.3-13 より引用)

転帰回復を認めた血小板数減少の発現例数（件数）及び回復に要した期間の中央値は、44 例（100 件），10.0 日であった。このうち、血小板数減少に対する処置あり（併用薬，併用療法）で回復を認めたものは 1 例（1 件）であり，回復に要した期間の中央値は 43.0 日であった。処置なしで回復を認めたものは 43 例（99 件）であり，回復に要した期間の中央値は 10.0 日であった。

表 2.7.6.4-37. 血小板数減少の回復に要した期間

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	44	100	10.0	3 - 58	80	9.0	3 - 49	17	13.0	7 - 58	2	12.0	12 - 12	1	43.0	43 - 43
Platinum sensitive 群	6	15	12.0	7 - 19	13	12.0	7 - 19	2	16.5	14 - 19	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0
Platinum resistant 群	38	85	9.0	3 - 58	67	8.0	3 - 49	15	11.0	7 - 58	2	12.0	12 - 12	1	43.0	43 - 43

(総括報告書 表 12.2.3.3-14 より引用)

表 2.7.6.4-38. 血小板数減少の回復に要した期間（処置あり）

被験者群	血小板数減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4		
	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	1	1	43.0	43 - 43	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	1	43.0	43 - 43
Platinum sensitive 群	0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0
Platinum resistant 群	1	1	43.0	43 - 43	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	1	43.0	43 - 43

（総括報告書 表 12.2.3.3-15 より引用）

表 2.7.6.4-39. 血小板数減少の回復に要した期間（処置なし）

被験者群	血小板数減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4		
	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	43	99	10.0	3 - 58	80	9.0	3 - 49	17	13.0	7 - 58	2	12.0	12 - 12	0	0.0	0 - 0
Platinum sensitive 群	6	15	12.0	7 - 19	13	12.0	7 - 19	2	16.5	14 - 19	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0
Platinum resistant 群	37	84	9.0	3 - 58	67	8.0	3 - 49	15	11.0	7 - 58	2	12.0	12 - 12	0	0.0	0 - 0

（総括報告書 表 12.2.3.3-16 より引用）

転帰回復を認めたヘモグロビン減少の発現例数（件数）及び回復に要した期間の中央値は、39 例（98 件）、15.0 日であった。このうち、血小板数減少に対する処置あり（併用薬、併用療法）で回復を認めたものは 7 例（8 件）であり、回復に要した期間の中央値は 16.0 日であった。処置なしで回復を認めたものは 34 例（90 件）であり、回復に要した期間の中央値は 15.0 日であった。

表 2.7.6.4-40. ヘモグロビン減少の回復に要した期間

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	39	98	15.0	2 - 106	66	13.5	2 - 67	26	15.5	3 - 106	5	43.0	15 - 68	1	10.0	10 - 10
Platinum sensitive 群	6	9	15.0	2 - 47	9	15.0	2 - 47	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0
Platinum resistant 群	33	89	15.0	2 - 106	57	13.0	2 - 67	26	15.5	3 - 106	5	43.0	15 - 68	1	10.0	10 - 10

（総括報告書 表 12.2.3.3-17 より引用）

表 2.7.6.4-41. ヘモグロビン減少の回復に要した期間（処置あり）

被験者群	ヘモグロビン減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4		
	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	7	8	16.0	7 - 106	0	0.0	0 - 0	3	8.0	7 - 106	4	30.0	15 - 59	1	10.0	10 - 10
Platinum sensitive 群	0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0
Platinum resistant 群	7	8	16.0	7 - 106	0	0.0	0 - 0	3	8.0	7 - 106	4	30.0	15 - 59	1	10.0	10 - 10

（総括報告書 表 12.2.3.3-18 より引用）

表 2.7.6.4-42. ヘモグロビン減少の回復に要した期間（処置なし）

被験者群	ヘモグロビン減少の回復に要した期間（日）															
	全体				Grade 1			Grade 2			Grade 3			Grade 4		
	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	34	90	15.0	2 - 105	66	13.5	2 - 67	23	16.0	3 - 105	1	68.0	68 - 68	0	0.0	0 - 0
Platinum sensitive 群	6	9	15.0	2 - 47	9	15.0	2 - 47	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0	0	0.0	0 - 0
Platinum resistant 群	28	81	15.0	2 - 105	57	13.0	2 - 67	23	16.0	3 - 105	1	68.0	68 - 68	0	0.0	0 - 0

（総括報告書 表 12.2.3.3-19 より引用）

いずれの事象においても、処置なしで回復した例数及び件数が多かった。好中球数減少のうち、Grade 3 及び Grade 4 の事象については処置ありの方が回復に要した期間が短かった。その他の各事象の回復に要した期間は、処置の有無による大きな差は認められず、転帰回復を認めた事象全体の回復に要した期間の中央値はいずれの事象においても 15 日以内（1 コース以内）であった。

⑤ 注入に伴う反応

注入に伴う反応を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.4-43 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 例に発現した事象はすべて 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、すべて本剤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あった。治験薬投与を中断し、生理食塩水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が、他の 11 例は 2 コース以降本剤の投与を継続しても注入に伴う反応の再発は認められなかった。

表 2.7.6.4-43. 注入に伴う反応

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） 臍周囲腹部痛
JNS-060	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	減速 （本コース）	なし	回復	顔面のほてり
JNS-066	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	処置なし	なし	回復	頻脈
JNS-071	1	1	1	1	1	非重篤	多分なし	処置なし	なし	回復	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

*初回治験薬投与日を Day1 とした時の日数。

（総括報告書 表 12.2.3.4-1 より引用）

⑥ 心毒性

本治験で認められた心臓障害（SOC）及び臨床検査（心電図及び LVEF 値）異常の有害事象を表 2.7.6.4-44 に示す。

心臓障害（SOC）の有害事象は 74 例中 9 例（12.2%）に認められ、すべて本剤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、洞性頻脈が 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、本剤の減量、投与延期等の処置や併用薬剤等の処置を要した事象は認められなかった。

臨床検査（心電図及び LVEF 値）異常に関して、心電図上何らかの異常所見が認められたのは 74 例中 4 例（5.4%）であり、いずれも有害事象であった。LVEF 値の低下（駆出率減少）は 6 例に認められたがこのうち、3 例（4.1%）が有害事象であった。認められた異常所見はすべて Grade 1 であった。3 例に認められた LVEF 値の低下（駆出率減少）の有害事象は、治験薬投与前の LVEF 値との差が最高 13%の低下が認められたが、中止基準となる 20%以上低下した被験者は認められなかった。また治験薬の累積投与量の増加に伴う悪化傾向も認められなかった。

表 2.7.6.4-44. 心臓障害（SOC）及び臨床検査（心電図及び LVEF 値）異常の有害事象

(MedDRA/J Ver. 9.0) SOC PT	全体(n=74)		因果関係を否定できない事象	
	発現例数	発現件数	発現例数	発現件数
心臓障害	9(12.2)	11	9(12.2)	11
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	1(1.4)	1	1(1.4)	1
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 ST 部分下降	1(1.4)	1	1(1.4)	1
心電図 ST-T 部分下降	1(1.4)	4	1(1.4)	4
心電図 PQ 間隔延長	1(1.4)	1	1(1.4)	1
心電図 ST-T 変化	1(1.4)	1	1(1.4)	1
駆出率減少	3 (4.1)	3	3 (4.1)	3

注) () 内はすべて%。

(総括報告書 表 12.2.3.5-1 より引用)

⑦ 年齢別にみた発現率 30%以上の有害事象

65 歳超の高齢者群（n=23）において、全体の約 10%にあたる 7 例以上の発現が認められた事象を集計できるため、本項では発現率 30%以上の有害事象について記載する。

65 歳以下、65 歳超の年齢別にみた発現率 30%以上の有害事象の一覧を表 2.7.6.4-45 に示す。

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別においても血液毒性、皮膚毒性、口内炎の発現率が高く、高頻度に認められた有害事象の発現傾向に差は認められなかった。ほとんどの有害事象が本剤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による有害事象の重症化は認められなかった。

表 2.7.6.4-45. 年齢別にみた発現率 30%以上の有害事象

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	
P T	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
代謝および栄養障害								
食欲不振	26(51.0)	52	0(0.0)	0	13(56.5)	28	0(0.0)	0
胃腸障害								
口内炎	36(70.6)	82	3(5.9)	3	20(87.0)	53	3(13.0)	3
悪心	34(66.7)	76	2(3.9)	2	12(52.2)	28	0(0.0)	0
便秘	16(31.4)	25	1(2.0)	1	8(34.8)	16	0(0.0)	0
下痢	9(17.6)	10	0(0.0)	0	8(34.8)	15	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)	49	7(13.7)	7	17(73.9)	27	4(17.4)	4
発疹	26(51.0)	41	1(2.0)	1	10(43.5)	17	0(0.0)	0
脱毛症	10(19.6)	15	0(0.0)	0	7(30.4)	7	0(0.0)	0
全身障害および投与局所様態								
疲労	27(52.9)	44	1(2.0)	2	5(21.7)	11	0(0.0)	0
臨床検査								
好中球数減少	47(92.2)	157	32(62.7)	60	23(100.0)	86	17(73.9)	27
白血球数減少	48(94.1)	167	30(58.8)	63	22(95.7)	77	15(65.2)	24
リンパ球数減少	49(96.1)	138	25(49.0)	42	17(73.9)	44	10(43.5)	21
ヘモグロビン減少	43(84.3)	89	8(15.7)	9	18(78.3)	45	4(17.4)	5
赤血球数減少	38(74.5)	68	1(2.0)	1	19(82.6)	40	2(8.7)	3
単球百分率増加	36(70.6)	125	0(0.0)	0	18(78.3)	79	0(0.0)	0
血小板数減少	28(54.9)	65	2(3.9)	2	17(73.9)	43	2(8.7)	2
血中アルブミン減少	23(45.1)	43	0(0.0)	0	15(65.2)	28	0(0.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	29(56.9)	56	0(0.0)	0	8(34.8)	20	0(0.0)	0
好中球百分率増加	28(54.9)	68	0(0.0)	0	13(56.5)	41	0(0.0)	0
単球百分率減少	28(54.9)	53	0(0.0)	0	14(60.9)	36	0(0.0)	0
体重減少	17(33.3)	20	0(0.0)	0	12(52.2)	14	0(0.0)	0
好酸球百分率減少	17(33.3)	49	0(0.0)	0	12(52.2)	47	0(0.0)	0
リンパ球百分率増加	16(31.4)	36	0(0.0)	0	9(39.1)	18	0(0.0)	0
総蛋白減少	16(31.4)	30	0(0.0)	0	7(30.4)	14	0(0.0)	0
好塩基球百分率増加	19(37.3)	48	0(0.0)	0	4(17.4)	9	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)	19	1(2.0)	1	7(30.4)	13	0(0.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12(23.5)	18	1(2.0)	1	7(30.4)	10	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
クレアチンホスホキナーゼ減少	11(21.6)	17	0(0.0)	0	7(30.4)	19	0(0.0)	0
血中カリウム減少	5(9.8)	9	1(2.0)	1	7(30.4)	8	1(4.3)	1
好酸球百分率増加	5(9.8)	16	0(0.0)	0	7(30.4)	8	0(0.0)	0

注) () 内はすべて%。

(総括報告書 表 12.3.3.10-1 より引用)

e) 死亡

Data cut-off までに発現した有害事象による死亡は認められなかった。

f) その他の重篤な有害事象

Data cut offまでに認められた重篤な有害事象は18例であった。その他の重篤な有害事象の一覧を表2.7.6.4-46に示し、詳細の叙述を表2.7.6.4-61に示す。

74例中18例に24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本剤との因果関係を否定できなかったものは12件であった。

表 2.7.6.4-46. その他の重篤な有害事象

症例	事象名 (MedDRA/J Ver. 9.0) PT	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1コース	8	ほぼ確実		—
JNS-001	白血球数減少	Grade 3	投与1コース	15	ほぼ確実		—
JNS-014	手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 3	投与1コース	8	ほぼ確実		回復
JNS-033	手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 3	投与3コース	65	ほぼ確実		—
JNS-038	口内炎	Grade 3	投与4コース	103	ほぼ確実		—
JNS-053	口内炎	Grade 2	投与1コース	15	ほぼ確実		軽快
JNS-032	悪心	Grade 3	投与1コース	2	可能性大		回復
JNS-032	嘔吐	Grade 3	投与1コース	2	可能性大		回復
JNS-009	悪心	Grade 3	投与3コース	85	可能性小		—
JNS-071	食欲不振	Grade 2	投与1コース	6	可能性小		回復
JNS-022	小腸閉塞	Grade 3	投与2コース	30	多分なし		回復
JNS-022	小腸閉塞	Grade 3	投与3コース	87	多分なし		—
JNS-003	急性腎不全	Grade 3	投与1コース	4	関連性なし	原疾患	軽快
JNS-003	腸管狭窄	Grade 3	投与1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1コース	12	関連性なし	合併症：結腸狭窄 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-022	中心静脈カテーテル感染	Grade 3	投与2コース	50	関連性なし	原疾患	回復
JNS-031	腸管狭窄	Grade 3	投与4コース	120	関連性なし	原疾患	未回復
JNS-031	カテーテル留置部位疼痛	Grade 1	投与4コース	128	関連性なし	その他：IVH挿入の為	回復
JNS-037	深部静脈血栓症	Grade 3	投与1コース	14	関連性なし	原疾患	回復
JNS-049	直腸出血	Grade 3	投与6コース	172	関連性なし	原疾患	回復
JNS-050	悪心	Grade 2	投与1コース	28	関連性なし	原疾患	回復
JNS-057	イレウス	Grade 2	投与1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3コース	67	関連性なし	原疾患	回復
JNS-069	腸管狭窄	Grade 3	投与1コース	11	関連性なし	原疾患	軽快

*：初回発現日-初回投与開始日+1

—：Data cut off時点で未確認

(総括報告書 表12.3.3.2-1より引用)

g) その他の重要な有害事象

① 試験中止を要した有害事象

Data cut-offまでに有害事象により試験中止を要した有害事象の内訳を表2.7.6.4-47に示す。試験中止を要した有害事象は74例中16例に26件発現し、このうち、3例3件においては本剤との因果関係が否定された。

表 2.7.6.4-47. 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	296
中止例数	57
(%):被験者数に対する中止例数の割合	(77.0)
有害事象による中止例数	16 (28.1)
中止理由	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (3.5)
発疹	1 (1.8)
白血球数減少	3 (5.3)
好中球数減少	3 (5.3)
血小板数減少	1 (1.8)
ヘモグロビン減少	6 (10.5)
その他の有害事象	8 (14.0)

注) 中止理由は例数, () 内はすべて%。

(総括報告書 表 12.3.3.3-1 より引用)

治験を中止した症例は 74 例中 57 例 (77.0%) であり, このうち, 有害事象による中止は 16 例 (28.1%) であった。有害事象による主な中止理由は血液毒性 (白血球数減少, 好中球数減少, 血小板数減少, ヘモグロビン減少) 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 (10.5%), 白血球数減少及び好中球数減少がそれぞれ 3 例 (5.3%), 手掌・足底発赤知覚不全症候群が 2 例 (3.5%), 発疹及び血小板数減少がそれぞれ 1 例 (1.8%) 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, 腸管狭窄及び赤血球減少が各 2 例, 注入に伴う反応, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加, 直腸出血, ウィルス性肝炎, 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が各 1 例であった。なお, ウィルス性肝炎, 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 例及び直腸出血の 1 例は重篤な有害事象であったが, 本剤との因果関係はないと判断された。

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 2.7.6.4-48 及び表 2.7.6.4-49 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 2 例にあり, いずれも 3 コース目で中止した。

表 2.7.6.4-48. 血液毒性による治験中止の詳細

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	2(2.7)	2(3.3)	1(2.0)	2(5.9)	1(1.3)	8(2.7)
	[74]	[60]	[51]	[34]	[77]	[296]

[]: 投与例数 (「5≤」については, 累積例数)

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

(総括報告書 表 12.3.3.3-2 より引用)

表 2.7.6.4-49. 皮膚毒性による治験中止の詳細

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)
	[74]	[60]	[51]	[34]	[77]	[296]

[]: 投与例数 (「5≤」については, 累積例数)

皮膚毒性: 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 発疹

(総括報告書 表 12.3.3.3-3 より引用)

② 減量

減量を実施する理由の内訳を表 2.7.6.4-50 に示す。

減量を要した症例は 74 例中 23 例（31.1%）であり、このうち有害事象による減量は 21 例（91.3%），有害事象以外による理由が 2 例（8.7%）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 8 例（34.8%），ヘモグロビン減少が 5 例（21.7%），口内炎が 4 例（17.4%），好中球数減少が 3 例（13.0%），白血球数減少が 1 例（4.3%）であった。その他の有害事象については、小腸閉塞，発熱性好中球減少症，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，下痢，上気道感染，赤血球数減少が各 1 例であった。投与減量に至った有害事象は、すべて本剤との因果関係を否定できない事象であった。

表 2.7.6.4-50. 減量を実施する理由の内訳

	全体	因果関係を 否定できない
被験者数	74	
コース数	296	
減量例数	23	
(%)：被験者数に対する減量例数の割合	(31.1)	
減量理由		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8(34.8)	8(34.8)
白血球数減少	1(4.3)	1(4.3)
好中球数減少	3(13.0)	3(13.0)
ヘモグロビン減少	5(21.7)	5(21.7)
口内炎	4(17.4)	4(17.4)
その他の有害事象	6(26.1)	6(26.1)
有害事象以外	2(8.7)	—

「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。

(総括報告書 表 12.3.3.4-1 より引用)

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 2.7.6.4-51，表 2.7.6.4-52 及び表 2.7.6.4-53 に示す。血液毒性及び口内炎で 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 2.7.6.4-51. 血液毒性による減量の詳細

	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0) [74]	4(6.7) [60]	2(3.9) [51]	2(5.9) [34]	0(0.0) [77]	8(2.7) [296]

[]：投与例数（「5≤」については，累積例数）

血液毒性：白血球数減少，好中球数減少，ヘモグロビン減少

(総括報告書 表 12.3.3.4-2 より引用)

表 2.7.6.4-52. 皮膚毒性による減量の詳細

	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0) [74]	0(0.0) [60]	1(2.0) [51]	4(11.8) [34]	3(3.9) [77]	8(2.7) [296]

[]：投与例数（「5≤」については，累積例数）

皮膚毒性：手掌・足底発赤知覚不全症候群

(総括報告書 表 12.3.3.4-3 より引用)

表 2.7.6.4-53. 口内炎による減量の詳細

	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0) [74]	1(1.7) [60]	1(2.0) [51]	1(2.9) [34]	1(1.3) [77]	4(1.4) [296]

[]：投与例数（「5≤」については，累積例数）

(総括報告書 表 12.3.3.4-4 より引用)

③ 投与延期

投与延期を実施する理由の内訳を表 2.7.6.4-54 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 296 コース中 133 コース (44.9%) であり、そのうち、有害事象による投与延期のコース数は 95 コース (71.4%)、有害事象以外による投与延期が 38 コース (28.6%) であった。有害事象による投与延期理由の内訳は 133 コース中、白血球数減少が 56 コース (42.1%)、好中球数減少が 45 コース (33.8%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 33 コース (24.8%)、口内炎が 7 コース (5.3%)、発疹が 2 コース (1.5%)、ヘモグロビン減少が 1 コース (0.8%) 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、角膜炎、小腸閉塞、中心静脈カテーテル感染、咽喉頭疼痛、口唇炎及び尿路感染が各 1 コースで認められた。なお、咽喉頭感染と口唇炎、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、本剤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 2.7.6.4-54. 投与延期を実施する理由の内訳

	全体	因果関係を 否定できない
被験者数	74	
コース数	296	
延期コース数	133	
(%)：コース数に対する延期コース数の割合	(44.9)	
延期理由		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	33(24.8)	33(24.8)
発疹	2(1.5)	2(1.5)
白血球数減少	56(42.1)	56(42.1)
好中球数減少	45(33.8)	45(33.8)
ヘモグロビン減少	1(0.8)	1(0.8)
口内炎	7(5.3)	7(5.3)
その他の有害事象	5(3.8)	2(1.5)
有害事象以外	38(28.6)	—

「被験者数」以外の項目における値は、コース数。延期理由における(%)は、延期コース数に対する割合。
(総括報告書 表 12.3.3.5-1 より引用)

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 2.7.6.4-55、表 2.7.6.4-56 及び表 2.7.6.4-57 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 2.7.6.4-55. 血液毒性による投与延期の詳細

	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0) [74]	14(23.3) [60]	12(23.5) [51]	12(35.3) [34]	26(33.8) [77]	64(21.6) [296]

[]：投与例数（「5≤」については、累積例数）

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

(総括報告書 表 12.3.3.5-2 より引用)

表 2.7.6.4-56. 皮膚毒性による投与延期の詳細

	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0) [74]	1(1.7) [60]	7(13.7) [51]	11(32.4) [34]	15(19.5) [77]	34(11.5) [296]

[]：投与例数（「5≤」については、累積例数）

皮膚毒性：手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹

(総括報告書 表 12.3.3.5-3 より引用)

表 2.7.6.4-57. 口内炎による投与延期の詳細

	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0) [74]	2(3.3) [60]	1(2.0) [51]	1(2.9) [34]	3(3.9) [77]	7(2.4) [296]

[]: 投与例数 (「5≤」については、累積例数)

(総括報告書 表 12.3.3.5-4 より引用)

④ 中断

中断を実施した理由の内訳を表 2.7.6.4-58 に示す。

中断を実施したコースは、74 例の累積投与コース 296 コース中 3 コース (1.0%) であり、そのうち、有害事象による中断コース数は 1 コース (33.3%)、有害事象以外による中断が 2 コース (66.7%) であった。有害事象による中断理由は注入に伴う反応であった。詳細は p.188 「注入に伴う反応」を参照。

表 2.7.6.4-58. 中断を実施した理由の内訳

	全体
被験者数	74
コース数	296
中断コース数	3
(%) : コース数に対する中断コース数の割合	(1.0)
中断理由	
注入に伴う反応	1(33.3)
有害事象以外	2(66.7)

「被験者数」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。

(総括報告書 表 12.3.3.6-1 より引用)

⑤ 減速

減速を実施した理由の内訳を表 2.7.6.4-59 に示す。

減速を実施したコースは、74 例の累積投与コース 296 コース中 17 コース (5.7%) 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。詳細は p.188 「注入に伴う反応」を参照。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 2.7.6.4-59. 減速を実施した理由の内訳

	全体
被験者数	74
コース数	296
減速コース数	17
(%) : コース数に対する減速コース数の割合	(5.7)
減速理由	
注入に伴う反応	2(11.8)
有害事象以外	15(88.2)

「被験者数」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。

(総括報告書 表 12.3.3.7-1 より引用)

h) Grade3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は 74 例中 65 例 (87.8%) に発現した。Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.4-60 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は血液毒性が最も多く、好中球数減少が 49 例 (66.2%) で 87 件、白血球数減少が 45 例 (60.8%) で 87 件、リンパ球数減少が 35 例 (47.3%) で 63 件、であった。Grade 3 以上の有害事象のうち、非血液毒性で複数例にみられたものは、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 11 例 (14.9%)、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、悪心、ALT の増加、血中カリウム減少及び γ -GTP 増加が各 2 例 (2.7%) であった。Grade 4 の有害事象は血液毒性のみが認められ、好中球数減少が 74 例中 26 例 (35.1%) で 29 件、白血球数減少が 5 例 (6.8%) で 5 件、リンパ球数減少が 5 例 (6.8%) で 9 件、ヘモグロビン減少が 2 例 (2.7%) で 2 件、血小板数減少が 1 例 (1.4%) で 1 件であった。

表 2.7.6.4-60. 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	
	3	4	3	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
感染症および寄生虫症								
カテーテル関連感染	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
带状疱疹	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
感染	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	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
尿路感染	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	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	0(0.0)	0	2(2.7)	2	0(0.0)	0
血管障害								
高血圧	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
深部静脈血栓症	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
四肢静脈血栓症	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	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
胃腸障害								
腹部膨満	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
便秘	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
下痢	1(1.4)	1	0(0.0)	0	1(1.4)	1	0(0.0)	0
腸管狭窄	3(4.1)	3	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
悪心	2(2.7)	2	0(0.0)	0	2(2.7)	2	0(0.0)	0
直腸出血	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
小腸閉塞	1(1.4)	2	0(0.0)	0	1(1.4)	2	0(0.0)	0
口内炎	6(8.1)	6	0(0.0)	0	6(8.1)	6	0(0.0)	0
嘔吐	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	11(14.9)	11	0(0.0)	0	11(14.9)	11	0(0.0)	0
発疹	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	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	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
全身障害および投与局所様態								
疲労	1(1.4)	2	0(0.0)	0	1(1.4)	2	0(0.0)	0

注) () 内はすべて%。

表 2.7.6.4-60. 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	
	3	4	3	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
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	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	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	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中カリウム減少	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	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	0(0.0)	0	2(2.7)	3	0(0.0)	0
ヘモグロビン減少	10(13.5)	12	2(2.7)	2	10(13.5)	12	2(2.7)	2
リンパ球数減少	30(40.5)	54	5(6.8)	9	30(40.5)	54	5(6.8)	9
好中球数減少	23(31.1)	58	26(35.1)	29	23(31.1)	58	26(35.1)	29
血小板数減少	3(4.1)	3	1(1.4)	1	3(4.1)	3	1(1.4)	1
赤血球数減少	3(4.1)	4	0(0.0)	0	3(4.1)	4	0(0.0)	0
白血球数減少	40(54.1)	82	5(6.8)	5	40(54.1)	82	5(6.8)	5

注) () 内はすべて%。

(総括報告書 表 12.2.2.3-1 より引用)

i) 臨床検査値異常

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アルブミン減少が 51.4% (38/74 例) と最も高頻度に発現した。次いで血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加の発現率が 50.0% (37/74 例) と高かった。Grade 3 以上の臨床検査値異常は、AST 及び ALT の増加、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-GTP 増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数減少があった。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頻度を表 2.7.6.4-60 に示した。Grade 4 の臨床検査値異常は、白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少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。

白血球数減少は各コースにおいて本剤投与後、2 週後から 4 週後に高頻度に低値を示す傾向があった。その他は、臨床的に重要な異常は認められなかった。

j) バイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目

解析対象集団全体において体重、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 6 例、体重増加が 1 例、体重減少が 8 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。

6) 結論

前化学療法として白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）患者を対象に，JNS002 50 mg/m²を4週間隔で静脈内投与した際の有効性及び安全性を評価し，加えて奏効例の奏効までの期間，奏効期間を検討した。

本治験全体の登録例数は74例（Pt-S群11例，Pt-R群63例）であり，全例に1回以上の本剤が投与された。Pt-R群として登録された1例（症例JNS-023）は，20■■年■■月■■日に原疾患の増悪により治験を中止しているが，前治療として既に3レジメン施行されており選択基準に合致していなかった。このため20■■年■■月■■日に行われた効果判定委員会にて，「不適格例」として取り扱い有効性評価から除外することとなった。なお，安全性解析対象例には含めることとなった。有効性解析対象は73例（Pt-S群11例，Pt-R群62例）であった。また安全性解析対象は74例であった。登録された74例の臨床診断名は，上皮性卵巣癌が62例，腹膜癌が12例で，原発性卵管癌患者は登録されなかった。Pt-R群63例中51例（81.0%）は原疾患に対して2レジメンの化学療法の前治療歴があり，その他は1レジメンの化学療法の前治療歴があった。手術療法は74例中68例（91.9%）で，放射線療法は74例中8例（10.8%）で施行されていた。アントラサイクリン系薬剤による前治療歴を有していたのは全体で3例（4.1%）であった。総投与コース数の中央値（最小値 - 最大値）は，3.0コース（1 - 10コース）であり，累積投与量の中央値（最小値 - 最大値）は150.66 mg/m²（0.3 - 509.2 mg/m²）であった。また予定投与量に対する比率の中央値（最小値 - 最大値）は，0.87（0.6 - 1.0）であった。

a) 有効性

有効性解析対象例（FAS）73例でのData cut off時点までにRECISTガイドラインに準じて評価した最良総合効果は，CR 2例（2.7%），PR 13例（17.8%），SD 28例（38.4%），PD 27例（37.0%）及びNE 3例（4.1%）であった。

全体での最良総合効果の奏効率は20.5%（15/73例）であった。両側95%信頼区間は12.0 - 31.6%，両側90%信頼区間は13.1 - 29.9%であった。奏効率の両側95%信頼区間の下限は5%を超えており，全体における奏効率は，統計的に有意な結果であった。

Pt-S群での最良総合効果の奏効率及び両側95%信頼区間は27.3%（3/11例），6.0 - 61.0%であった。また両側90%信頼区間は7.9 - 56.4%であり，有効性が認められた。

Pt-R群での最良総合効果の奏効率は19.4%（12/62例）であり，期待奏効率15%を超えた。両側95%信頼区間は10.4 - 31.4%であり，両側90%信頼区間は11.6 - 29.5%であった。奏効率の両側90%信頼区間の下限が閾値奏効率である5%を超え，Pt-R群における奏効率は，統計的に有意な結果であった。

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 - 148日）であった。最良総合効果がCR，PR，SDのいずれかであった被験者全体の安定期間の中央値（最小 - 最大）は243.0日（58 - 358日）であった。全体の無増悪期間の中央値（最小 - 最大）は183.0日（14 - 358日）であった。なお，奏効期間及び生存期間の中央値は推定できなかった。

以上のことから，本剤はこれらの被験者に対し抗腫瘍効果を有することが示唆された。

b) 安全性

安全性解析対象74例全例に有害事象が認められ，3,379件の報告があった。このうち，治験薬との因果関係を否定できない有害事象は3,211件報告があり，全例で少なくとも1件以上認められた。

本治験で発現頻度50%を超えて高頻度に認められた有害事象は，血液毒性，皮膚毒性及び口内炎であった。好中球数減少及び白血球数減少が各70例（94.6%），リンパ球数減少が66例（89.2%），ヘモグロビン減少が61例（82.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群及び赤血球数減少が57例（77.0%），口内炎が56例（75.7%），単球百分率増加が54例（73.0%），悪心が

46 例（62.2%）、血小板数減少が 45 例（60.8%）、単球百分率減少が 42 例（56.8%）、好中球百分率増加が 41 例（55.4%）、食欲不振が 39 例（52.7%）、血中アルブミン減少が 38 例（51.4%）、血中乳酸脱水素酵素増加が 37 例（50.0%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は血液毒性が最も多く、好中球数減少が 49 例（66.2%）、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 12 例（16.2%）、血小板数減少が 4 例（5.4%）、赤血球数減少が 3 例（4.1%）であった。非血液毒性の Grade 3 以上の有害事象で複数例にみられたものは、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 11 例（14.9%）、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、悪心、ALT の増加、血中カリウム減少及び γ -GTP 増加が各 2 例（2.7%）であった。Grade 4 の有害事象は血液毒性のみが認められ、好中球数減少が 74 例中 26 例（35.1%）で 29 件、白血球数減少が 5 例（6.8%）で 5 件、リンパ球数減少が 5 例（6.8%）で 9 件、ヘモグロビン減少が 2 例（2.7%）で 2 件、血小板数減少が 1 例（1.4%）で 1 件であった。

血液毒性は、本治験における全体、重症度別、臨床検査値のいずれにおいても最も高頻度に認められた。白血球数及び好中球数の最低値到達までに日数は 1 コースと全コースでほぼ同等であった。血小板数とヘモグロビンの最低値到達までの日数は、1 コースより全コースで長かったが、累積投与量の増加に伴う日数の長期化は認められなかった。転帰回復を認めた白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少のうち、いずれの事象においても、事象に対する処置なし（併用薬及び併用療法なし）で回復した例数及び件数が多かった。好中球数減少では Grade 3 以上の事象に対し、処置ありの方が回復に要した期間が短かった。転帰回復を認めた各事象全体における回復に要した期間は、事象に対する処置の有無による大きな差は認められなかった。いずれの事象においても事象全体での回復に要した期間は 15 日以内（1 コース以内）であり、また主な血液毒性の事象の多くは処置不要で回復することが示唆された。74 例中 7 例（9.5%）が輸血され、32 例（43.2%）が G-CSF 製剤の投与を受けたが、輸血を受けた 7 例のうち 5 例が有害事象に対する処置であった。Grade 4 以上の血液毒性を認めた有害事象の 7 割以上が併用薬又は治験薬投与の減量、投与延期等の処置により治験中に回復又は軽快したこと、重篤であった事象が 1 例のみであったことから、発現頻度は高く十分な観察が必要ではあるが、対処可能な毒性であると考えられた。なお、ベースライン時で比較的、骨髓機能が良好であった Pt-S 群では、Pt-R 群に比べ血液毒性が軽度な傾向であった。

皮膚毒性について、手掌・足底発赤知覚不全症候群は 74 例中 57 例（77.0%）に認められ、すべて本剤との因果関係を否定できない事象であった。2 例に重篤な事象が発現したが、その他のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 の事象で、併用薬や治験薬の減量、投与延期等の処置により次コース継続が可能であった。また最高 Grade 発現後は、比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられたことから、十分対処可能な毒性であると考えられた。

口内炎は 74 例中 56 例（75.7%）に認められ、いずれも本剤との因果関係を否定できない事象であった。2 例に重篤な事象が発現したが、その他のほとんどは併用薬により次コース継続が可能であった。また最高 Grade 発現後は、比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられたことから、比較的発現率の高いものの、対処可能な毒性と考えられた。

注入に伴う反応については、74 例中 14 例（18.9%）に発現し、すべて 1 コースで認められた。発現した注入に伴う反応は、すべて本剤との因果関係を否定できない事象であった。また、発現した事象はすべて発現から 1 - 2 日と早期に回復し治験は継続され、2 コース以降の再発は認められなかったことから、十分対処可能な毒性であると考えられた。

心臓障害（SOC）の有害事象は 74 例中 9 例（12.2%）に認められ、すべて本剤との因果関係を否定できない事象であった。発現した事象の重症度はすべて Grade 1 であり、本剤の減量、投与延期、中断及び減速や、併用薬剤等の処置を要した事象は認められなかった。臨床検査（心電図及び LVEF 値）異常に関して、心電図上何らかの異常所見が認められたのは 74 例中 4 例

（5.4%）であり、いずれも有害事象であった。LVEF 値の低下（駆出率減少）は 6 例に認められたがこのうち、3 例（4.1%）が有害事象であった。認められた異常所見はすべて Grade 1 であった。また治験薬の累積投与量の増加に伴う悪化傾向も認められなかった。

年齢別において、高頻度に認められた有害事象の発現傾向に差は認められなかった。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。

c) 全般的結論

以上のことから本剤 JNS002 は、前化学療法として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）患者の治療に対し、 50 mg/m^2 を 4 週間隔で静脈内投与した際、抗腫瘍効果を有することが示唆された。また、毒性については、その発現状況に応じて併用薬の使用や本剤の減量、投与延期、中断、減速等の処置により、管理可能であることが示された。

表 2.7.6.4-61. 重篤な有害事象の叙述

JNS-014

登録番号	JNS-014	登録日	2005 年 5 月 2 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 4 月 5 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 5 月 2 日
生年月日（発現時年齢）	19■■年■■月■■日（3■■歳）	中止日	2005 年 8 月 27 日
有害事象（医師記載名）	手足の皮フ反応	有害事象（PT）	手掌・足底発赤知覚不全症候群
重篤度 : 重篤 程 度 : Grade 3 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診）、組織型（漿液性）、初発時分化度（Poorly）、初発時 FIGO 分類（III c） 初発時期（2001 年 2 月）、登録時原発巣（なし）、転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療）、手術歴（有り）、放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：結核、骨盤骨折、食物アレルギー 合併症：尿管狭窄、術後卵巣機能不全 薬剤アレルギー：有り 〔前治療〕 レノグラスチム（遺伝子組替え）製剤 2005/4/14 - 2005/4/14 〔治験薬投与状況〕 2005 年 5 月 2 日 79.0 mg/body 2005 年 5 月 30 日 79.0 mg/body 2005 年 6 月 27 日 79.0 mg/body 〔経緯〕 2005 年 5 月 2 日 初回 JNS002（50mg/m ² ）を投与。 2005 年 5 月 9 日 手足の皮膚反応（G1）発現。 2005 年 5 月 30 日 2 コース目 JNS002（50mg/m ² ）を投与。 2005 年 6 月 27 日 3 コース目 JNS002（50mg/m ² ）を投与。 2005 年 7 月 11 日 外来にて診断し、手足の皮膚反応（G2）。 2005 年 7 月 12 日 独歩にて来院。両足の疼痛が強く、経過観察および治療のため入院。手足の皮膚反応（G3）。 2005 年 7 月 14 日 両足の疼痛は軽快。 2005 年 7 月 15 日 外来でコントロール可能と判断され、退院。手足の皮膚反応（G2）。 2005 年 7 月 19 日 手足の皮膚反応再増悪（G3）。ただし、外来でコントロール可。 2005 年 8 月 5 日 痛み無く、足の症状良くなった、手足の皮膚反応（G2）。 2005 年 8 月 23 日 足の調子よい、手足の皮膚反応（G1）。 2005 年 8 月 27 日 手足の皮膚反応回復（G0）。 被験者の希望により治験を中止。			

登録番号	JNS-014	登録日	2005 年 5 月 2 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 4 月 5 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 5 月 2 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（3 歳）	中止日	2005 年 8 月 27 日
有害事象（医師記載名）	手足の皮フ反応	有害事象（PT）	手掌・足底発赤知覚不全症候群
重篤度：重篤 発現日：2005 年 5 月 9 日 程 度：Grade 3 転帰：回復 因果関係：ほぼ確実 重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕 ＜医師の判断＞ 本治験薬の海外臨床試験成績から、手足皮膚反応は平均 50%の発現頻度であり、2 - 3 コース目に重症化しやすいことが知られている。当該被験者においても、3 コース目に重症化しており、治験薬との因果関係は否定できないと考える。生命を脅かす程度の事象ではないが、入院を必要としたことから重篤と判断した。 ＜企業の判断＞ 「手掌・足底発赤知覚不全症候群」の発現については、本剤投与後の事象発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			
治療薬			
薬剤名	1 日用量	使用期間	
ザーネ軟膏	頓用	投与開始前－継続	
リン酸ピリドキサル	30mg	投与開始前－2005/7/24	
メキタジン錠	6mg	投与開始前－2005/7/24	
ベタメタゾン・d-マレイン酸 クロルフェニラミン配合剤	1 錠	2005/7/11－2005/7/24	
吉草酸ベタメタゾン・ゲンタ マイシン	頓用	2005/7/11－2005/7/24	

JNS-050

登録番号	JNS-050	登録日	2005 年 9 月 16 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 9 月 12 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 9 月 16 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2005 年 11 月 28 日
有害事象（医師記載名）	悪心	有害事象（PT）	悪心
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 10 月 13 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（Adenocarcinofibroma），初発時分化度（不明）， 初発時 FIGO 分類（IV）， 初発時期（2002 年 3 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：なし 合併症：脱毛症，上腹部痛，嘔吐，貧血，発熱，悪心，疲労，食欲不振 〔前治療〕 クエン酸第一鉄ナトリウム 2005/9/14 - 2005/9/14 ファモチジン 2005/9/14 - 2005/9/17 アセトアミノフェン 2005/9/14 - 2005/9/15 ギベクロン 2005/9/14 - 2005/9/16 プロクロルペラジン 2005/9/14 - 2005/9/14 酸化マグネシウム 2005/9/15 - 継続 〔治験薬投与状況〕 2005 年 9 月 16 日 67.0 mg/body 2005 年 10 月 13 日 67.0 mg/body 〔経緯〕 2002 年 3 月 卵巣癌と診断され，トセキセル+カルボプラチン 4 コース→手術（内性器全摘・大網切除・横行結腸切除・端々吻合術）→トセキセル+カルボプラチン 4 コース施行。その後外来で follow していた。 2004 年 10 月 7 日 CT にて腹膜再発と診断。 2005 年 1 月 19 日 NK211（塩酸ノゲリチン）投与開始。途中腫瘍縮小効果をみられるが，8 コース投与後に CT 画像にて病勢の進行と判断された。 2005 年 9 月 13 日 治験薬 JNS002 の同意取得。 2005 年 9 月 16 日 投与開始時，画像上原疾患の進行および右胸水の軽度貯留があり，原疾患のため投与前より悪心・腹痛・微熱が認められていた。 その後 1 週間に 1 回程度の嘔吐，下痢等の有害事象が認められたが，スクラルファート液内服で様子をみていた。 （スクラルファート液 10mL 3 回/day 2005/9/30 - 2005/10/12） 2005 年 10 月 13 日 JNS002 の 2 コース投与のため入院。悪心がひどく，輸液管理が必要と判断され，入院期間の延長が必要となった。（リン酸デキサメタゾンナトリウム）入院後絶食・輸液等の治療を行い，10/16 には全粥食開始。 2005 年 10 月 17 日 悪心も徐々に軽快し，本日退院となる。			

登録番号	JNS-050	登録日	2005 年 9 月 16 日		
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 9 月 12 日		
性別	女性	投与開始日	2005 年 9 月 16 日		
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2005 年 11 月 28 日		
有害事象（医師記載名）	悪心	有害事象（PT）	悪心		
重篤度：重篤発現日：2005 年 10 月 13 日					
程 度：Grade 2転帰：回復					
因果関係：関連性なし					
重篤とした理由：入院又は入院期間の延長					
臨床検査値					
	2005/9/22	2005/9/29	2005/10/6	2005/10/13	2005/10/17
WBC ×1000/μl	4.1	3.4	1.9	4.1	3.1
RBC ×10000/μl	294	297	326	299	293
TP g/dL	6.6	6.9	6.9	6.8	5.7
Alb g/dL	3.6	3.6	3.7	3.6	2.9
BUN mg/dL	18	21	24	24	16
ALT IU/L	10	9	11	11	8
AST IU/L	18	17	19	23	15
Crea mg/dL	0.6	0.6	0.7	0.5	0.6
Na mEq/L	138	138	138	138	135
K mEq/L	4.3	4.3	4.7	4.0	4.1
Cl mEq/L	101	100	101	98	99
〔治験薬との関連性〕					
＜医師の判断＞					
原疾患による悪心のための入院延長であり、治験薬との因果関係はないと判断する。					
＜企業の判断＞					
担当医師の評価を受け入れ、因果関係は否定できる。					

JNS-057

登録番号	JNS-057	登録日	2005 年 11 月 10 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 10 月 26 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 11 月 10 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2005 年 12 月 1 日
有害事象（医師記載名）	消化管イレウス	有害事象（PT）	イレウス
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 11 月 27 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（不明），初発時分化度（不明）， 初発時 FIGO 分類（III c）， 初発時期（2003 年 11 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（1 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：椎間板突出 合併症：便秘，腹痛，腹部膨満 〔前治療〕 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2005/11/27 センナ・センナ実 治験薬投与前 - 2005/11/27 センノシド 2005/11/1 - 2005/11/27 下剤，浣腸剤 治験薬投与前 - 2005/10/30 〔治験薬投与状況〕 2005 年 11 月 10 日 77.5 mg/body 〔経緯〕 2003 年 11 月 卵巣癌と診断され，パクリタセル+カルボプラチン 6 コース→手術（内性器全摘・大網切除・虫垂切除）→パクリタセル+カルボプラチン 3 コース施行。その後外来で follow していた。 2005 年 10 月 14 日 CT にて骨盤内再発と診断された。 2005 年 10 月 26 日 治験薬 JNS002 の同意取得，組織診断のため骨盤内腫瘍生検。 2005 年 11 月 10 日 投与開始。開始時，原疾患の腹痛，腹部膨満が認められていた。 2005 年 11 月 27 日 11/25 夜から腹痛あり，徐々に増強し，11/27 に緊急入院となった。入院後レントゲン上で小腸のガスを認め，絶食，補液を開始。 2005 年 11 月 28 日 腹部 CT にて骨盤内腫瘍の増大および少量腹水貯留のため，消化管イレウスによる腹痛と判断した。 2005 年 11 月 30 日 11/28 夜から 38 度以上の発熱があるが感染所見なく腫瘍熱と考えられ，ナプロキセン製剤内服開始。 2005 年 12 月 1 日 化学療法（weekly TJ）開始。その後，流動食 - 五分粥へと徐々に食事も摂取できるようになった。 2005 年 12 月 16 日 12/15 3 回目の weekly TJ 施行。五分粥を 80%程度摂取できるようになり，本日退院の運びとなった。 2005 年 12 月 22 日 イレウスの継続を確認。			

登録番号	JNS-057	登録日	2005 年 11 月 10 日															
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 10 月 26 日															
性別	女性	投与開始日	2005 年 11 月 10 日															
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2005 年 12 月 1 日															
有害事象（医師記載名）	消化管イレウス	有害事象（PT）	イレウス															
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 11 月 27 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長																		
治療薬 <table border="1"> <tr> <th>薬剤名</th><th>1 日用量</th><th>使用期間</th></tr> <tr> <td>ソルデム</td><td>1000 mL</td><td>2005/11/27－2005/11/27</td></tr> <tr> <td>ソインパル</td><td>2000 mL</td><td>2005/11/28－2005/11/30</td></tr> <tr> <td>5%ブドウ糖</td><td>500 mL</td><td>2005/11/29－2005/11/30</td></tr> <tr> <td>生理食塩水</td><td>2000 mL</td><td>2005/11/28－2005/11/30</td></tr> </table>				薬剤名	1 日用量	使用期間	ソルデム	1000 mL	2005/11/27－2005/11/27	ソインパル	2000 mL	2005/11/28－2005/11/30	5%ブドウ糖	500 mL	2005/11/29－2005/11/30	生理食塩水	2000 mL	2005/11/28－2005/11/30
薬剤名	1 日用量	使用期間																
ソルデム	1000 mL	2005/11/27－2005/11/27																
ソインパル	2000 mL	2005/11/28－2005/11/30																
5%ブドウ糖	500 mL	2005/11/29－2005/11/30																
生理食塩水	2000 mL	2005/11/28－2005/11/30																
臨床検査値																		
	2005/11/29	2005/11/30	2005/12/5	2005/12/7	2005/12/14	2005/12/22	2006/1/5											
WBC × 10 ³ /μl	2.9	4.5	3.4	4.5	3.9	5.8	4.4											
RBC × 10 ⁴ /μl	292	282	315	319	299	272	283											
TP g/dL	5.8	5.4	6.1	6.5	5.9	6.3	6.4											
Alb g/dL	3.0	2.6	3.1	3.2	3.0	3.2	3.4											
BUN mg/dL	13	11	15	20	10	10	14											
ALT IU/L	11	10	21	48	23	21	15											
AST IU/L	12	11	24	41	23	20	16											
Crea mg/dL	0.6	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7											
Na mEq/L	136	138	134	139	137	138	139											
K mEq/L	4.0	3.8	4.8	5.3	4.4	4.5	4.6											
Cl mEq/L	99	103	96	99	99	100	102											

登録番号	JNS-057	登録日	2005 年 11 月 10 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 10 月 26 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 11 月 10 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2005 年 12 月 1 日
有害事象（医師記載名）	消化管イレウス	有害事象（PT）	イレウス
重篤度	重篤	発現日	2005 年 11 月 27 日
程 度	Grade 2	転帰	未回復
因果関係	関連性なし		
重篤とした理由：入院または入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕			
＜医師の判断＞			
原疾患による消化管イレウスのための入院であり、治験薬との因果関係はないと判断する。			
＜企業の判断＞			
担当医師の評価を受け入れ、本剤との因果関係は否定できると判断する。			

JNS-003

登録番号	JNS-003	登録日	2005 年 2 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 2 月 7 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 2 月 9 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（4 歳）	中止日	2005 年 3 月 9 日
有害事象（医師記載名）	腎 - その他 急性腎不全	有害事象（PT）	急性腎不全
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 12 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 軽快 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 16 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
〔診断〕 腹膜癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（Moderately），初発時 FIGO 分類（IV）， 初発時期（2004 年 5 月），登録時原発巣（有り），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（1 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：なし 合併症：便秘，腹痛，腹部膨満，食欲不振，悪心，嘔吐，胃不快感 〔前治療〕 効ガアスターゼ・生薬配合剤 治験薬投与前 - 2005/2/16 大建中湯 治験薬投与前 - 2005/2/28 ビサコジル 治験薬投与前 - 2005/2/25 酸化マグネシウム 2005/2/7 - 2005/2/7 吡ソ [®] ロフェナトリウム 2005/2/7 - 2005/2/18 ベンタゾシン 2005/2/7 - 2005/2/7 塩酸ヒドロキシジン 2005/2/7 - 2005/2/7 ドンペリドン 2005/2/8 - 2005/3/5 塩酸ブプレノルフィン 2005/2/8 - 2005/2/8 〔治験薬投与状況〕 2005 年 2 月 9 日 77.0 mg/body 〔経緯〕 2005 年 2 月 9 日 JNS002（50mg/m ² ）初回投与。投与前の全身状態（PS）は 1。 2005 年 2 月 10 日 尿量減少，腹水増加傾向。腹部膨満感あり，それに伴う腹部痛も増加し， 吡ソ [®] ロフェナトリウム製剤服用。 2005 年 2 月 11 日 乏尿（200mL/day）となったが，水腎症でないことを確認。 2005 年 2 月 12 日 吐気，嘔吐のため食事の量が減少。利尿剤（フロセミド製剤）の内服を行 ったが乏尿の状態は改善せず。 2005 年 2 月 13 日 BUN, Cr の上昇傾向を認め，TP, Alb の低下がないことを確認し，腹水の 貯留に伴う循環血漿量の減少を原因とする急性腎不全と診断し，塩酸ドパ ミンの持続投与と輸液療法 1000mL/day を開始。PS が 3 へ悪化。 同日夕方，腹部膨満感の増強，嘔吐が改善せず，また，尿量の増加もみら れなかったため腹水穿刺および腹水を 2000mL 除去。その後，尿量は増加 （700mL/day）し，自覚症状の一時的改善を認める。嘔吐にドンペリドン			

登録番号	JNS-003	登録日	2005 年 2 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 2 月 7 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 2 月 9 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（4 歳）	中止日	2005 年 3 月 9 日
有害事象（医師記載名）	腎 - その他 急性腎不全	有害事象（PT）	急性腎不全
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 12 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 軽快 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 16 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
を投与。 2005 年 2 月 14 日 血液・尿検査の実施と腎内へコンサルトした結果、「腎前性腎不全」と診断された。輸液療法（500mL/日）のみ継続し、フロセミド製剤、塩酸ドパミン投与中止。心機能の評価を行ったが明らかな異常や心嚢液の貯留はみられなかった。尿量 500mL。 2005 年 2 月 15 日 嘔気、嘔吐、心窩部痛が増し、塩酸メトクロプラミド、塩酸プロメタジン注投与。夜に 38.3℃の発熱があった。輸液 1500mL/day。尿量 480mL。 2005 年 2 月 16 日 心窩部痛は消失した。また、輸液療法に伴うとも考えられる腹水増加のため、腹水を 2700mL 除去。食事量が戻らないため IVH を挿入。38.3℃の発熱、WBC：8500、CRP：9 より感染性を疑い抗生剤セファゾリンナトリウム水和物 1g×2 を投与。輸液 2500mL/day。尿量 800mL。 2005 年 2 月 17 日 現在症状が落ち着き、PS が 1 へ改善している。 2005 年 2 月 21 日 排便が無くなり、腹痛、嘔吐が継続していた。 2005 年 2 月 26 日 上記の症状が、腹水貯留によるものであると考えられ、腹水穿刺を施行し、腹水を 1700mL 抜いた。しかし、症状は改善せず、悪化傾向であった。 2005 年 2 月 27 日 腹部単純撮影を行ったが、明らかなイレウスの所見はなかった。しかし、胃管カテーテル挿入にて、1290mL の排液を認め、イレウスと診断。 2005 年 2 月 28 日 外科にてデニスチューブの挿入を試みるが、小腸まで挿入できず。腹膜癌が更に進行したと判断し、治験を中止した。 2005 年 3 月 3 日 デニスチューブ先端の調整を行い、再挿入を試みたところ、小腸まで入り、排液の流出がみられるようになった。 2005 年 3 月 10 日 現在もデニスチューブによる排液施行中。 2005 年 3 月 22 日 40℃の高熱が発生。ピペラシリンナトリウム投与開始。 2005 年 3 月 23 日 血液培養陽性となり、敗血症と診断。 2005 年 3 月 27 日 抗生剤をピペラシリンナトリウムからイミペネムへ変更。高熱と共に意識レベルの低下。 2005 年 3 月 28 日 昏睡状態となり、血圧低下。循環不全となり、特に呼吸不全が悪化し、死亡。			

登録番号	JNS-003	登録日	2005 年 2 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 2 月 7 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 2 月 9 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（4 歳）	中止日	2005 年 3 月 9 日
有害事象（医師記載名）	腎 - その他 急性腎不全	有害事象（PT）	急性腎不全
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 12 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 軽快 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由：その他の医学的に重要な状態			
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 16 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由：その他の医学的に重要な状態			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 急性腎不全 循環血漿量を増加させれば利尿の回復もみられるが、腹水の増加を招き、他の症状を引き起こしている。原疾患の進行に伴うものであり、治験薬との因果関係は関係ないと考えられる。 腸管狭窄 原疾患の進行に伴うものであり、治験薬との因果関係は関係ないと考えられる。 <企業の判断> 治験責任医師は、「急性腎不全・腸管狭窄」の発現は原疾患の進行に伴うものであり、本剤との因果関係を否定しているため、担当医師の評価を受け入れ、本剤との因果関係は否定できると判断する。			

JNS-005

登録番号	JNS-005	登録日	2005年2月15日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005年2月10日
性別	女性	投与開始日	2005年2月16日
生年月日（発現時年齢）	19■■年■■月■■日（3■■歳）	中止日	2005年3月15日
有害事象（医師記載名）	イレウス	有害事象（PT）	イレウス
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005年2月27日 程度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（不明），初発時 FIGO 分類（Ⅲc）， 初発時期（2002年12月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：伝染性単核球症 合併症：結腸狭窄，腹部膨満，便秘，閉経期症状，貧血，血便排泄 薬剤アレルギー：有り 〔前治療〕 結合型エストロゲン 治験薬投与前 - 2005/1/31 ピコスルファートナトリウム 治験薬投与前 - 継続 炭酸水素ナトリウム・無水リッ酸二水素ナトリウム 治験薬投与前 - 不明 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2005/3/6 クエン酸第一鉄ナトリウム 治験薬投与前 - 継続 〔治験薬投与状況〕 2005年2月16日 84.0 mg/body 〔経緯〕 2005年2月16日 JNS002（50mg/m ² ）初回投与。 2005年2月17日 食欲低下，排便（+）。 2005年2月18日 食欲低下，胃痛，倦怠感あり，テプレノン製剤を内服するも症状改善せず。 2005年2月19日 食欲低下，嘔気（+）。 2005年2月20日 食欲低下，胃痛，嘔気あり，塩酸グラニセトロンを投与するも症状改善せず。 2005年2月21日 摂取不良のため，輸液（電解質液）投与開始。 2005年2月27日 左下腹部痛，発熱，顔面蒼白，末梢冷感，嘔吐あり。 X-線腹部単純撮影では，明らかなイレウスの所見はないが，嘔吐，腹痛の臨床症状より，イレウスと判断。一硫酸カナマイシン 40 mL/day 投与。 2005年2月28日 消化器科受診，担当医は早急に人工肛門造設し，十分な摂食で体力増進を図るべきと診断。一硫酸カナマイシン 40 mL/day 投与。 2005年3月1日 腹部痛軽減するも，頭痛症状あり。 2005年3月3日 発熱上昇，腹腔内腹水認めないが，自覚症状の改善および，十分な摂食を図る目的から，人工肛門造設術施行となった。 2005年3月4日 排ガスあり，腹部痛は軽減している。 2005年3月5日 人工肛門部位からの排便（+），食事（全粥から米飯まで）摂取可能まで摂食改善。			

登録番号	JNS-005	登録日	2005 年 2 月 15 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 2 月 10 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 2 月 16 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（3 歳）	中止日	2005 年 3 月 15 日
有害事象（医師記載名）	イレウス	有害事象（PT）	イレウス
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 27 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由：入院または入院期間の延長			
2005 年 3 月 7 日 食事摂取，痛み軽減し，痛み改善傾向を示す。 2005 年 3 月 9 日 食事（常食）摂取，担当医は，事象の回復を認めた。 2005 年 3 月 12 日 坐薬にて痛み管理。発熱傾向あり。 2005 年 3 月 14 日 CT 撮影実施。 2005 年 3 月 15 日 CT 撮影の結果データより，原疾患の悪化が確認され，治験中止となった。 担当医師の判断により，被験者は次治療に移行となった。 2005 年 3 月 19 日 下腹部痛消失。 2005 年 3 月 22 日 被験者は退院となる。 [治験薬との関連性] <医師の判断> 腸管の狭窄は治験薬投与以前より発現しており，担当医は，腸管狭窄に伴うイレウスは合併症の悪化による随伴症状であり，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断している。 <企業の判断> 本剤投与後に症状が強くなっているため，本剤との因果関係は完全には否定できない。			

JNS-001

登録番号	JNS-001	登録日	2005 年 1 月 25 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 1 月 18 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 1 月 26 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（6 歳）	中止日	2005 年 3 月 16 日
有害事象（医師記載名）	白血球減少	有害事象（PT）	白血球数減少
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 9 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 継続 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	好中球減少	有害事象（PT）	好中球数減少
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 2 日 程 度 : Grade 4 転帰 : 継続 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
〔診断〕 腹膜癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（Poorly），初発時 FIGO 分類（IV）， 初発時期（2003 年 10 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（1 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：虫垂炎 合併症：背部痛，腹痛，便秘，喘息，貧血，尿中血陽性 〔前治療〕 ロキソプロフェンナトリウム 治験薬投与前 - 継続 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 継続 テプレノン 治験薬投与前 - 継続 カルボシステイン 治験薬投与前 - 2005/1/27 テオフィリン 治験薬投与前 - 2005/1/26 〔治験薬投与状況〕 2005 年 1 月 26 日 74.0 mg/body 2005 年 2 月 23 日 74.0 mg/body 〔経緯〕 2005 年 1 月 26 日 JNS002（50 mg/m ² ）初回投与。 2005 年 2 月 2 日 好中球数（分葉核球）減少傾向あり（WBC：3800 μl Neut：2147.0 μl） 2005 年 2 月 9 日 白血球減少傾向を呈す（WBC：2600 μl Neut：1151.8 μl）。 2005 年 2 月 14 日 白血球減少傾向改善せず（WBC：1700 μl Neut：221 μl），レノグラスチム（遺伝子組換え）製剤投与開始。 2005 年 2 月 16 日 レノグラスチム（遺伝子組換え）製剤投与終了（WBC：2500 μl Neut：575 μl）。 2005 年 2 月 23 日 臨床検査にて白血球減少は回復傾向を示し（WBC：3400 μl Neut：1557.2 μl），JNS002（50 mg/m ² ）2 コース目継続投与。 2005 年 3 月 14 日 2 コース目（DAY20）臨床検査にて，再度白血球減少を呈し（WBC：1800 μl Neut：234 μl），外来にてレノグラスチム（遺伝子組換え）製剤投与後加療のため入院となった。 2005 年 3 月 15 日 レノグラスチム（遺伝子組換え）製剤投与するも白血球減少傾向改善せず（WBC：1700 μl Neut：221 μl）。 2005 年 3 月 16 日 2 コース目（DAY29）CT にて，治験薬との関連のない原疾患の明らかな増			

登録番号	JNS-001	登録日	2005 年 1 月 25 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 1 月 18 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 1 月 26 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（6 歳）	中止日	2005 年 3 月 16 日
有害事象（医師記載名）	白血球減少	有害事象（PT）	白血球数減少
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 9 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 継続 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	好中球減少	有害事象（PT）	好中球数減少
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 2 日 程 度 : Grade 4 転帰 : 継続 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
悪が認められたため、JNS002 の投与は中止となった。 レノグラスチム（遺伝子組換え）製剤投与終了（WBC：2500 μl Neut：575 μl） 2005 年 3 月 18 日 臨床検査にて白血球減少は回復傾向を示した（WBC：6000 μl Neut：1530 μl）。 2005 年 3 月 22 日 白血球減少の回復を認め（WBC：4500 μl Neut：2025 μl），退院となった。 〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 本事象は、JNS002 投与後に発現した白血球減少症、好中球減少症であり、本治験薬との因果関係の可能性は高いと考えられる。 <企業の判断> 「白血球減少症、好中球減少症」の発現については、本剤投与後の発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-009

登録番号	JNS-009	登録日	2005年3月24日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005年3月16日
性別	女性	投与開始日	2005年3月25日
生年月日（発現時年齢）	19■■年■■月■■日（5■■歳）	中止日	2005年7月11日
有害事象（医師記載名）	悪心	有害事象（PT）	悪心
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005年6月17日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 可能性小 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（明細胞），初発時分化度（不明）， 初発時 FIGO 分類（III c）， 初発時期（2004年8月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（1次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：虫垂炎，子宮内膜症 合併症：脱毛症，胃炎，疲労，外陰部炎，不眠症 〔前治療〕 十全大補湯 治験薬投与前 - 2005/3/23 塩酸ラニチジン 治験薬投与前 - 2005/3/23 フルニトラゼパム 治験薬投与前 - 2005/4/28 ギピクロン 治験薬投与前 - 2005/4/28 ジアスターゼ・生薬配合剤(7) 治験薬投与前 - 2005/4/1 ロフラゼパ酸エチル 治験薬投与前 - 継続 吉草酸ベタメタゾン・ゲンタマイシン 2005/3/9 - 2005/3/16 〔治験薬投与状況〕 2005年3月25日 76.5 mg/body 2005年4月22日 76.5 mg/body 2005年5月20日 76.5 mg/body 2005年6月17日 76.5 mg/body 〔経緯〕 2005年6月24日 腹痛持続あり，硫酸モルヒネ徐放錠 20mg/日 内服開始。 2005年6月30日 吐き気，食欲不振のため外来受診。 経口摂取不良のため入院。輸液開始。 2005年7月8日 CTでPD確認。全身状態悪化あり。患者さん、ご家族と後治療検討していたところ。 2005年7月11日 原疾患の悪化により，治験は中止。			

登録番号	JNS-009	登録日	2005 年 3 月 24 日																				
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 3 月 16 日																				
性別	女性	投与開始日	2005 年 3 月 25 日																				
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2005 年 7 月 11 日																				
有害事象（医師記載名）	悪心	有害事象（PT）	悪心																				
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 6 月 17 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 可能性小 重篤とした理由：入院または入院期間の延長																							
治療薬及び併用薬 <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th><th>一日用量</th><th>使用期間</th><th>使用理由</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>硫酸モルヒネ徐放錠</td><td>20 mg</td><td>2005/6/24 — 2005/6/30</td><td>腹痛</td></tr> <tr> <td>マレイン酸プロクロルヘラジン</td><td>10 mg</td><td>2005/6/24 — 継続</td><td>悪心</td></tr> <tr> <td>塩酸オキソトニン徐放錠</td><td>20 mg</td><td>2005/6/30 — 継続</td><td>腹痛</td></tr> <tr> <td>メトクロプラミド</td><td>10 mg</td><td>2005/6/30 — 2005/7/6</td><td>悪心</td></tr> </tbody> </table>				薬剤名	一日用量	使用期間	使用理由	硫酸モルヒネ徐放錠	20 mg	2005/6/24 — 2005/6/30	腹痛	マレイン酸プロクロルヘラジン	10 mg	2005/6/24 — 継続	悪心	塩酸オキソトニン徐放錠	20 mg	2005/6/30 — 継続	腹痛	メトクロプラミド	10 mg	2005/6/30 — 2005/7/6	悪心
薬剤名	一日用量	使用期間	使用理由																				
硫酸モルヒネ徐放錠	20 mg	2005/6/24 — 2005/6/30	腹痛																				
マレイン酸プロクロルヘラジン	10 mg	2005/6/24 — 継続	悪心																				
塩酸オキソトニン徐放錠	20 mg	2005/6/30 — 継続	腹痛																				
メトクロプラミド	10 mg	2005/6/30 — 2005/7/6	悪心																				
[治験薬との関連性] <医師の判断> 本事象は硫酸モルヒネ徐放錠による吐き気が主たる要因と考えられるが、治験薬投与 2 週目でもあり、治験薬との因果関係は否定できず、関係あるかもしれないとした。 <企業の判断> 「悪心」の発現については、併用被疑薬による可能性も考えられるが、本剤投与後の発現のため、本剤との因果関係は完全には否定できない。																							

JNS-032

登録番号	JNS-032	登録日	2005 年 6 月 29 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 17 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 7 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（4 歳）	中止日	2005 年 8 月 2 日
有害事象（医師記載名）	悪心	有害事象（PT）	悪心
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性大 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	嘔吐	有害事象（PT）	嘔吐
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性大 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（Well），初発時 FIGO 分類（IV）， 初発時期（2003 年 5 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（有り） 〔背景〕 既往歴：腸管閉塞，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査陽性 合併症：食欲不振，癌疼痛（鎖骨下疼痛），癌疼痛（腰痛），便秘 〔前治療〕 塩酸オキシコドン 治験薬投与前 - 2005/7/10 ピコスルファートナトリウム 治験薬投与前 - 継続 〔治験薬投与状況〕 2005 年 7 月 7 日 66.0 mg/body 〔経緯〕 2005 年 7 月 7 日 JNS002（50mg/m ² ）初回投与。 2005 年 7 月 8 日 嘔気，嘔吐出現。嘔気，嘔吐のため，塩酸オキシコドン徐放錠服用困難のため，疼痛コントロール不良となる。 2005 年 7 月 9 日 悪心・嘔吐・疼痛増悪のため入院。塩酸モルヒネ筋注，補液療法開始，症状軽快し退院。 2005 年 7 月 10 日 夕方くらいから再び悪心出現し入院。制吐剤投与，補液療法開始となる。嘔吐のため塩酸オキシコドン徐放錠内服困難にてフェンタニル貼付剤による疼痛コントロール開始。夜間，疼痛緩和されず，塩酸モルヒネ坐薬 10mg 投与。 2005 年 7 月 11 日 補液療法にて経過観察。19：00 以降，体温 38.4℃に上昇。抗生剤塩酸セフォチアム 1g 投与。 2005 年 7 月 12 日 塩酸セフォチアム 1g を朝晩 2 回施行。体温は 37℃台となった。 2005 年 7 月 13 日 胸部 X-P にて肺炎の所見なく，また，感染所見ないため，熱発の原因は腫瘍熱と考えられ，本治験薬との因果関係は否定的である。嘔気は改善傾向がみられるが，補液は継続。 2005 年 7 月 14 日 体温 38℃超え，ジクロフェナクナトリウム坐剤使用。 2005 年 7 月 15 日 熱発に対しナプロキセン製剤開始。 2005 年 7 月 16 日 体温 36℃台に回復。 2005 年 7 月 18 日 補液中止となる。			

登録番号	JNS-032	登録日	2005 年 6 月 29 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 17 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 7 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（4 歳）	中止日	2005 年 8 月 2 日
有害事象（医師記載名）	悪心	有害事象（PT）	悪心
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性大 重篤とした理由：入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	嘔吐	有害事象（PT）	嘔吐
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性大 重篤とした理由：入院または入院期間の延長			
2005 年 7 月 21 日 WBC 920/μl, 好中球 609/μl, PLT 89,000/μl, リンパ球 240/μl と低下。 フィルグラスチム（遺伝子組換え）150 μg 投与開始。 2005 年 7 月 22 日 WBC 1,400/μl まで回復。フィルグラスチム（遺伝子組換え）75 μg 投与開始。 2005 年 7 月 27 日 悪心嘔吐は軽快する。 2005 年 8 月 1 日 WBC 2,140/μl, 好中球 1,489/μl, PLT 153,000/μl, リンパ球 300/μl まで回復。 2005 年 8 月 2 日 転院。 [治験薬との関連性] <医師の判断> 治験薬投与後翌日に起こり、他の要因も否定的なため、悪心・嘔吐の出現は、治験薬との因果関係を否定できない。 <企業の判断> 「悪心、嘔吐」の発現については、本剤投与後の発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-022

登録番号	JNS-022	登録日	2005 年 6 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 3 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 9 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2005 年 9 月 15 日
有害事象（医師記載名）	消化管閉塞（小腸）	有害事象（PT）	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	Grade0-2 の Neu↓を伴う感染 全身カテーテル感染	有害事象（PT）	中心静脈カテーテル感染
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 28 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	消化管閉塞－小腸	有害事象（PT）	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 3 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 継続 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
〔診断〕 腹膜癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（Poorly），初発時 FIGO 分類（III c）， 初発時期（2004 年 7 月），登録時原発巣（有り），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：肺炎，多発ニューロパシー，虫垂炎，基底細胞癌 合併症：心房中隔欠損症，便秘，不眠症，脱毛症，疲労，腹部膨満 〔前治療〕 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2005/7/9 プロチゾラム 治験薬投与前 - 2005/9/2 〔治験薬投与状況〕 2005 年 6 月 9 日 76.0 mg/body 2005 年 7 月 7 日 76.0 mg/body 2005 年 8 月 11 日 57.0 mg/body 〔経緯〕 2005 年 7 月 8 日 夕方頃より，右腹部痛が出現。腹部エコー，腹部 X-P で腸管拡張は明らかでない。ランソプラゾール，臭化ブチルスコポラミン製剤投与にて症状軽減す。 2005 年 7 月 9 日 未明より腹痛あり。腹部 X-P で小腸ニボー像を認める。昨日からの症状は，腸閉塞によるものと診断した。NPO とし，点滴投与を行った。 2005 年 7 月 10 日 腸蠕動は微弱から亢進気味に変化あり，腹痛や吐き気は落ち着いているが，排ガス，排便を認めず，また，微熱出現し，37.5℃まで上昇するが自然下降。 2005 年 7 月 11 日 AX-P 実施結果，所見変化なし。 2005 年 7 月 12 日 イレウス状態は改善せず。中心静脈栄養を開始した。			

登録番号	JNS-022	登録日	2005 年 6 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 3 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 9 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2005 年 9 月 15 日
有害事象（医師記載名）	消化管閉塞（小腸）	有害事象（PT）	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	Grade0-2 の Neu↓を伴う感染 全身カテーテル感染	有害事象（PT）	中心静脈カテーテル感染
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 28 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	消化管閉塞 - 小腸	有害事象（PT）	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 3 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 継続 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
2005 年 7 月 15 日	イレウス状態は改善していないが、自覚症状（腹痛など）は軽減している。NPO にて、中心静脈栄養管理を続けている。		
2005 年 7 月 28 日	夕方 17 時ごろの悪寒を伴う発熱を認める。血液培養を提出後、解熱剤を使用。抗生物質（フロモキシセフナトリウム、イミペネム）投与とする。		
2005 年 7 月 29 日	敗血症を疑い、IVH カテーテルを朝に抜去す。最高発熱は 38.6℃、白血球 1500 と下降しており、GCSF 投与。血圧 80/42 と低めであり、循環器内科医にて心エコーは異常なし。18 時に血液培養陽性（グラム陽性球菌）の報告あり。ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 5g 投与し、29 日 - 3 日間、点滴にて volume 負荷した。		
2005 年 7 月 30 日	未明に 38.5℃の発熱のみ。血培はブドウ球菌。注射用イミペネムは感受性あり。ふらつき感はあるが、体は楽になる。		
2005 年 8 月 1 日	発熱なく調子はよい。		
2005 年 8 月 2 日	CRP 陰性化し、抗生物質投与を終了。腹部レントゲン結果より、悪化所見みられず、夕食より重湯食開始。		
2005 年 8 月 4 日	8/2 に提出した血液培養は陰性。回復と判断した。3 分粥食。		
2005 年 8 月 5 日	5 分粥食へアップするが消化器症状落ち着いている。		
2005 年 8 月 15 日	7 分粥食		
2005 年 8 月 16 日	全粥食へアップ。		
2005 年 8 月 23 日	腹部症状安定し、次コース投与までの期間、自宅退院する。		
2005 年 9 月 3 日	自宅療養中、37.9℃の熱と腹痛で動けなくなり近医へ緊急搬送され、腹部 X-P、CT よりイレウス疑いのため、即日入院。絶食の上、輸液療法開始するが、翌日 4 日嘔吐 2 回あり、排便、排ガスもない状況であった。		
2005 年 9 月 6 日	前々日以来嘔吐はないが、腹部膨満は著明で腹部単純 X 線像でニボーを認める。絶飲食とし、中心静脈栄養を開始。抗生物質投与をはじめた。		
2005 年 9 月 7 日	症状は同様。朝に CT を施行す。標的病変は変化ないが、腹水が明らかに増加しており、増悪と評価した。		

登録番号	JNS-022	登録日	2005 年 6 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 3 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 9 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2005 年 9 月 15 日
有害事象（医師記載名）	消化管閉塞（小腸）	有害事象（PT）	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	Grade0-2 の Neu↓を伴う感染 全身カテーテル感染	有害事象（PT）	中心静脈カテーテル感染
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 28 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	消化管閉塞－小腸	有害事象（PT）	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 3 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 継続 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
2005 年 9 月 8 日 腹部はやや軟となるが、腸閉塞状態は変わらず。 2005 年 9 月 10 日 発熱時に腹痛を認めている。抗生物質を変更する。 2005 年 9 月 13 日 腹部所見は不変。IVH リザーバーを留置した。 2005 年 9 月 15 日 満腹感強く、尿量減少のため、フロセミド製剤投与。反応あり。発熱に対し、フルルビプロフェン アキセチル注射液の定期投与を開始する。腹痛に対してペンタゾシン筋注も開始。胃痛に対して、ファモチジン注射液点滴開始。 2005 年 9 月 20 日 尿道カテーテル留置し、患者のトイレ歩行による疲労の軽減をはかる。 2005 年 9 月 21 日 次治療として、塩酸ゲムシタビン、カルボプラチン注射液を投与し、追跡不可能となる。			

登録番号	JNS-022	登録日	2005 年 6 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 3 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 9 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2005 年 9 月 15 日
有害事象（医師記載名）	消化管閉塞（小腸）	有害事象（PT）	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	Grade0-2 の Neu↓を伴う感染 全身カテーテル感染	有害事象（PT）	中心静脈カテーテル感染
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 28 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	消化管閉塞－小腸	有害事象（PT）	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 3 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 継続 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 小腸閉塞（2005 年 7 月 8 日発現） 治療前の時点で癌性腹膜炎、腹水の貯留があり、原疾患の増悪が起これば、腸閉塞の状態となることは、十分に予測される。ただし、2 コース目投与後 2 日程度で症状発現しており、治験薬との因果関係は否定できないと考えられる。 中心静脈カテーテル感染（2005 年 7 月 28 日発現） 発熱が発症した時点で好中球減少はなく、CV カテーテルの感染と考えるため、治験薬との因果関係はないものと考えられる。 小腸閉塞（2005 年 9 月 3 日発現） 治験薬との因果関係については、完全に否定はできないが、時間的な関係からも多分ないと考ええる。むしろ原疾患の増悪によるものの可能性が高い。 <企業の判断> 「小腸閉塞」（2005 年 7 月 8 日及び 2005 年 9 月 3 日発現） 「小腸閉塞」の発現については、事象発現までの経過等の詳細情報が不足しているため、本剤との因果関係を評価することは困難である。しかしながら、本剤投与後の発現のため、本剤との因果関係は否定できない。 「中心静脈カテーテル感染」 易感染等の患者要因の可能性も考えられる。しかしながら、本剤投与後の発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-031

登録番号	JNS-031	登録日	2005 年 6 月 29 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 22 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 29 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（7 歳）	中止日	2005 年 11 月 9 日
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 10 月 26 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	疼痛 - 右肩	有害事象（PT）	カテーテル留置部位疼痛
重篤度 : 重篤* 発現日 : 2005 年 11 月 3 日 程 度 : Grade 1 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由:			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（不明）， 初発時 FIGO 分類（III c）， 初発時期（2004 年 9 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：高血圧，高コレステロール血症 合併症：便秘，感覚鈍麻，脱毛症，筋骨格痛 〔前治療〕 センノシド 治験薬投与前 - 2005/10/22 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2005/8/23 ケトプロフェン 2005/6/27 - 2005/6/29 〔治験薬投与状況〕 2005 年 6 月 29 日 73.5 mg/body 2005 年 7 月 27 日 73.5 mg/body 2005 年 8 月 24 日 73.5 mg/body 2005 年 10 月 12 日 73.5 mg/body 〔経緯〕 2005 年 10 月 26 日 26 日 4 コース Day15 にて外来受診。前回治療（2005.10.12）以降，腹痛による経口摂取不良の状態が続いていたが，受診時に悪心，嘔吐，腹部膨満，便秘，経口摂取困難，疲労などの訴えあり。腹部 X-P を施行し，イレウスと診断され，治療目的にて入院管理となった。 同日，S チューブ挿入，輸液，尿留置にて管理する。 2005 年 10 月 31 日 腹部症状が改善しないため，消化器病センターにてイレウスチューブ挿入する。腹部症状は改善したが，絶飲食状態は継続しているので，IVH 挿入し，中心静脈栄養とする。 2005 年 11 月 2 日 全身状態より治験中止と判断する。			

登録番号	JNS-031	登録日	2005 年 6 月 29 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 22 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 29 日
生年月日（発現時年齢）	19■■年■■月■■日（7■■歳）	中止日	2005 年 11 月 9 日
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 10 月 26 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由：入院または入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	疼痛－右肩	有害事象（PT）	カテーテル留置部位疼痛
重篤度 : 重篤* 発現日 : 2005 年 11 月 3 日 程 度 : Grade 1 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由：			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 癌性腰膜炎の症状の増悪によるイレウスと考えられ、治験薬との因果関係はないと考えられる。 <企業の判断> 「イレウス」については、本剤投与後の発現であり、また担当医師は本剤との因果関係を「多分なし」と評価しているため、本剤との因果関係は完全には否定できない。			
*：Data cut-off 後に「非重篤」であったことを確認した。			

JNS-033

登録番号	JNS-033	登録日	2005 年 7 月 1 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 29 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 6 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（7 歳）	中止日	該当せず
有害事象（医師記載名）	手足の皮フ反応	有害事象（PT）	手掌・足底発赤知覚不全症候群
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 継続 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院または入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（Poorly）， 初発時 FIGO 分類（III c）， 初発時期（2002 年 3 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：ネフローゼ症候群，子宮平滑筋腫，胆石症 合併症：便秘，不眠症 〔前治療〕 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 継続 酒石酸ゾルピデム 2005/6/29 - 継続 〔治験薬投与状況〕 2005 年 7 月 6 日 73.0 mg/body 2005 年 8 月 3 日 73.0 mg/body 2005 年 9 月 7 日 73.0 mg/body 2005 年 10 月 12 日 51.4 mg/body 2005 年 11 月 16 日 51.4 mg/body 2005 年 12 月 16 日 51.4 mg/body 2006 年 1 月 13 日 51.4 mg/body 2006 年 2 月 10 日 51.4 mg/body 2006 年 3 月 22 日 51.4 mg/body 〔経緯〕 2005 年 7 月 6 日 初回 JNS002（50mg/m ² ）を投与。 2005 年 8 月 3 日 2 コース目 JNS002（50mg/m ² ）を投与。 2005 年 8 月 18 日 手足の皮膚反応 G1 が発現。 2005 年 9 月 7 日 3 コース目 JNS002（50mg/m ² ）を投与。投与前，手足の皮膚反応 G0 に回復していることを確認。 2005 年 9 月 8 日 手足の皮膚反応 G1 が再発。 2005 年 9 月 21 日 手足に疼痛があり，手足の皮膚反応 G2 と判断した。 2005 年 9 月 28 日 手足の皮膚反応悪化。家事などの日常作業が困難なため，G3 と判断した。 2005 年 9 月 30 日 手足の皮膚反応を慎重に観察，治療のため入院となった。9/28 に比し，改善は認められるものの，程度は Grade3 と判断した。 2005 年 10 月 3 日 手足の皮膚反応は，疼痛はあるものの機能障害はなく，Grade2 軽快と判断した。 2005 年 10 月 7 日 手足の皮膚反応は，疼痛がなくなり，Grade1 軽快となった。 2005 年 10 月 12 日 4 コース目 JNS002 を 37.5 mg/m ² に減量し，投与。			

登録番号	JNS-033	登録日	2005 年 7 月 1 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 29 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 6 日
生年月日（発現時年齢）	19■■年■■月■■日（7■■歳）	中止日	該当せず
有害事象（医師記載名）	手足の皮フ反応	有害事象（PT）	手掌・足底発赤知覚不全症候群
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 継続 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由：入院または入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 本治験薬の海外臨床試験成績から、手足皮膚反応は約 50%の発現頻度であり、2 - 3 コース目に重症化しやすいことが知られている。当該被験者においても、3 コース目に重症化しており、治験薬との因果関係は否定できないと考える。生命の脅かす程度の事象ではないが、入院を必要としたことから重篤と判断した。入院後、治験継続可能な状態まで改善したため、減量して治療継続とした。 <企業の判断> 「手掌・足底発赤知覚不全症候群」の発現については、本剤投与後の事象発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-037

登録番号	JNS-037	登録日	2005 年 7 月 14 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 7 月 8 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 20 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（4 歳）	中止日	2005 年 9 月 9 日
有害事象（医師記載名）	血管 血栓症 深部静脈血栓症	有害事象（PT）	深部静脈血栓症
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 8 月 2 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（明細胞），初発時分化度（不明），初発時 FIGO 分類（III c），初発時期（2004 年 9 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（1 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：急性気管支炎，水腎症，肋骨骨折 合併症：深部静脈血栓症，鉄欠乏性貧血，疲労，食欲不振，便秘，腹部膨満，咳嗽，嘔吐 〔前治療〕 ワルファリンカリウム 治験薬投与前 - 2005/8/2 ブコローム 治験薬投与前 - 2005/8/2 クエン酸第一鉄ナトリウム 治験薬投与前 - 継続 ピコスルファートナトリウム 2005/7/14 - 継続 コンドロイチン硫酸・鉄コロイド 2005/7/15 - 2005/8/17 その他の栄養強壮薬 治験薬投与前 - 継続 〔治験薬投与状況〕 2005 年 7 月 20 日 73.5 mg/body 2005 年 8 月 17 日 55.1 mg/body 〔経緯〕 2005 年 7 月 20 日 初回 JNS002（50mg/m²）を投与。 2005 年 7 月 29 日 下肢のむくみを認めた。 2005 年 8 月 1 日 下肢のむくみ消失。 2005 年 8 月 2 日 内科受診の結果，「深部静脈血栓症」と診断。血栓溶解剤（ウロキナーゼ・PTCR 用注射剤，ヘパリンナトリウム）の静注開始。 2005 年 8 月 9 日 血管エコーで再疎通を認め，軽快と判断。（CRF より回復） 〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 腹腔内腫瘍による血管の圧排が生じ，血栓形成が起こったと考えた。よって治験薬との因果関係はないと考えられる。 <企業の判断> 担当医師の評価を受け入れ，因果関係なしと考える。			

JNS-038

登録番号	JNS-038	登録日	2005 年 7 月 14 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 7 月 7 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 15 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（6 歳）	中止日	2006 年 1 月 18 日
有害事象（医師記載名）	口内炎	有害事象（PT）	口内炎
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 10 月 25 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 継続 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（不明）， 初発時 FIGO 分類（III c）， 初発時期（2003 年 7 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（有り） 〔背景〕 既往歴：なし 合併症：熱傷，本態性高血圧症 〔前治療〕 なし 〔治験薬投与状況〕 2005 年 7 月 15 日 74.0 mg/body 2005 年 8 月 12 日 74.0 mg/body 2005 年 9 月 12 日 74.0 mg/body 2005 年 10 月 19 日 74.0 mg/body 2005 年 11 月 21 日 52.9 mg/body 2005 年 12 月 19 日 52.9 mg/body 〔経緯〕 2005 年 10 月 19 日 JNS002（4 コース目）を 50mg/m ² 投与。 2005 年 10 月 25 日 口内炎発症（Grade 1） 2005 年 10 月 27 日 口内炎（Grade 2） 2005 年 11 月 3 日 夕方，口内炎の悪化（Grade 3） 2005 年 11 月 4 日 口腔外科の外来受診し，含漱液，デキサルチン軟膏を処方され，一旦帰宅。疼痛軽減せず，37.7℃の発熱を認めたため再受診し，口腔内潰瘍の治療目的にて入院。入院後絶食とし，末梢持続点滴（電解質液），アフターシール S 貼付，含漱液を施行。 2005 年 11 月 7 日 好中球減少のため，レノグラスチム（遺伝子組換え）製剤 100 μg/日開始。 2005 年 11 月 9 日 会話等に支障をきたさなくなり軽快傾向へ。 2005 年 11 月 10 日 プリンや 3 分粥などの経口摂取開始。自覚症状はほぼ消失（Grade 2）。 2005 年 11 月 11 日 末梢点滴中止。 2005 年 11 月 13 日 レノグラスチム（遺伝子組換え）製剤投与中止。 2005 年 11 月 15 日 全粥食摂取しているが症状再燃なし。Grade 2 ではあるが経過良好にて退院となる。			

登録番号	JNS-038	登録日	2005 年 7 月 14 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 7 月 7 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 15 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（6 歳）	中止日	2006 年 1 月 18 日
有害事象（医師記載名）	口内炎	有害事象（PT）	口内炎
重篤度	重篤	発現日	2005 年 10 月 25 日
程 度	Grade 3	転帰	継続
因果関係	ほぼ確実		
重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 「口内炎」が毎コースごとに同時期に発現していたことにより、治験薬との因果関係はあると考える。ただし、前コース中には Grade 2 の口内炎を発症したが、今回はデキサメタゾンの併用が、口腔内の易感染状態を引き起こしたことも否定できない。 <企業の判断> 本症例の事象発現については、本剤投与後の事象発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-053

登録番号	JNS-053	登録日	2005 年 10 月 20 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 10 月 19 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 10 月 24 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（7 歳）	中止日	2006 年 3 月 2 日
有害事象（医師記載名）	口内炎	有害事象（PT）	口内炎
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 11 月 7 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 軽快 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 腹膜癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（不明），初発時 FIGO 分類（III c），初発時期（2004 年 8 月），登録時原発巣（有り），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（1 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：なし 合併症：胃炎，中枢神経系に起因する回転性めまい，閉塞隅角緑内障，背部痛，肩部痛，肝機能異常，末梢性感覚ニューロパシー 薬剤アレルギー：有り 〔前治療〕 ポラプレジンク 治験薬投与前 - 2006/1/17 酒石酸イフェンプロジル 治験薬投与前 - 不明 チオプロニン 治験薬投与前 - 2005/12/2 フルルビプロフェン 2005/10/20 - 不明 ケトプロフェン湿布 2005/10/21 - 不明 ケトプロフェンテープ 2005/10/24 - 不明 〔治験薬投与状況〕 2005 年 10 月 24 日 66.0 mg/body 2005 年 12 月 1 日 66.0 mg/body 2006 年 1 月 5 日 66.0 mg/body 2006 年 2 月 2 日 48.0 mg/body 〔経緯〕 2005 年 10 月 24 日 1 コース投与開始。 2005 年 11 月 7 日 口内炎が出現し，ハチアズレ含漱液，トリアムシノロンアセトニド軟膏，塩酸リドカインビスカス，アルロイド G，アズレンスルホン酸ナトリウム製剤，塩化デカリニウムトローチ等を使用。 2005 年 12 月 1 日 口内炎軽快。 2005 年 12 月 6 日 退院し外来フォローとなった。 2005 年 12 月 19 日 外来受診の際，本人より「口内炎が痛くて，食事ができない。入院したい。」との希望が聞かれ，同日入院の運びとなった。（入院時，口内炎は G2）入院後，食事摂取不良とのことで，電解質液 500ml に，ビタメジン，トラネキサム酸注 10%を混注した点滴を 1 日 3 本投与し，口内炎に関しては，1 コース出現時同様の投薬を行った。 2006 年 1 月 5 日 3 コース投与できるまでに軽快した。			

登録番号	JNS-053	登録日	2005 年 10 月 20 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 10 月 19 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 10 月 24 日
生年月日（発現時年齢）	19■■年■■月■■日（7■■歳）	中止日	2006 年 3 月 2 日
有害事象（医師記載名）	口内炎	有害事象（PT）	口内炎
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 11 月 7 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 軽快 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕 ＜医師の判断＞ 治験薬の投与後に発現した事象であり、併用薬との関連はないと思われる。初回投与後、口内炎が発現し軽快。2 コース投与を実施したが、再度発現したことをも考慮すると、治験薬との関連は確実であると判断した。 ＜企業の判断＞ 本症例の事象発現については、本剤の投与情報、事象発現に至った経過等の詳細が不明であるが、本剤投与後に発現しているため本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-067

登録番号	JNS-067	登録日	2005 年 12 月 13 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 9 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 12 月 14 日
生年月日（発現時年齢）	19■■年■■月■■日（5■■歳）	中止日	2006 年 3 月 16 日
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度	重篤	発現日	2006 年 2 月 18 日
程 度	Grade 2	転帰	回復
因果関係	関連性なし		
重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（不明），初発時 FIGO 分類（III c），初発時期（2001 年 6 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：腸管閉塞 合併症：背部痛，不眠症，便秘 薬剤アレルギー：有り 〔前治療〕 プロチゾラム 治験薬投与前 - 継続 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2006/12/19 フェルビナク 2005/12/9 - 2005/12/9 〔治験薬投与状況〕 2005 年 12 月 14 日 77.0 mg/body 2006 年 1 月 12 日 77.0 mg/body 2006 年 2 月 16 日 77.0 mg/body 〔経緯〕 2001 年 7 月 3 日 卵巣癌（IIIc 期）の診断にて，単純子宮全摘術，両側付属器摘出術，大網・虫垂切除術，骨盤内リンパ節郭清術，傍大動脈リンパ節郭清術施行。追加化療（CBDCA+PTX）6 コース実施。 2004 年 6 月 18 日 右鼠径リンパ節に再発を認め，化療（CBDCA-DOC）7 コース実施。腫瘍マーカーは正常化，CT でも縮小。 2005 年 11 月 24 日 外来フォロー中に腫瘍マーカーが再上昇，腫瘍も徐々に増大してきたため再々発と判断。 2005 年 12 月 14 日 JNS002（50 mg/m²）1 コース目施行。全身倦怠感（G1），嘔気（G1），便秘（G1），好中球減少（G4）がみられたが消失。 2006 年 1 月 12 日 JNS002（50 mg/m²）2 コース目施行。皮疹（G1），手足皮膚反応（G1）が発現したが軽度であり 1/16 退院。 2006 年 2 月 16 日 外来にて，JNS002（50 mg/m²）3 コース目施行。 2006 年 2 月 18 日 夕方より腹痛が出現。（左腰 - 左下腹部） 2006 年 2 月 19 日 断続的に症状があるため外来受診。イレウス疑いにて緊急入院となる。断食とし，輸液療法開始。（臭化ブチルスコポリミン製剤，電解質液） 2006 年 2 月 20 日 朝から排便もあり，全身状態も改善する。（臭化ブチルスコポリミン製剤，電解質液） 2006 年 2 月 21 日 流動食開始となる。（電解質液） 2006 年 2 月 24 日 腹部症状の回復を確認。			

登録番号	JNS-067	登録日	2005 年 12 月 13 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 9 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 12 月 14 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（5 歳）	中止日	2006 年 3 月 16 日
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度	重篤	発現日	2006 年 2 月 18 日
程 度	Grade 2	転帰	回復
因果関係	関連性なし		
重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕			
＜医師の判断＞			
今回の事象は、原疾患に対する手術の既往及び排泄障害の増悪によるものと判断する。よって治験薬 JNS002 との因果関係は、「関連なし」とした。			
＜企業の判断＞			
担当医師の意見を受け入れ因果関係は否定できると考える。			

JNS-049

登録番号	JNS-049	登録日	2005 年 9 月 12 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 9 月 2 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 9 月 12 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（4 歳）	中止日	2006 年 3 月 8 日
有害事象（医師記載名）	消化管出血 - 直腸	有害事象（PT）	直腸出血
重篤度：重篤 発現日：2006 年 3 月 2 日			
程 度：Grade 3 転帰：回復			
因果関係：関連性なし			
重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔診断〕			
上皮性卵巣癌（組織診），組織型（類内膜），初発時分化度（Poorly），FIGO 分類（III c）			
初発時期（2003 年 12 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り）			
前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし）			
〔背景〕			
既往歴：なし			
合併症：適応障害，不眠症			
〔前治療〕			
ゾピクロン		治験薬投与前 - 2006/1/30	
エチゾラム		治験薬投与前 - 2005/11/14	
塩酸パロキセチン水和物		治験薬投与前 - 2005/11/14	
〔治験薬投与状況〕			
2005 年 9 月 12 日	74.5 mg/body		
2005 年 10 月 12 日	55.9 mg/body		
2005 年 11 月 9 日	55.9 mg/body		
2005 年 12 月 7 日	55.9 mg/body		
2006 年 1 月 6 日	55.9 mg/body		
2006 年 2 月 1 日	55.9 mg/body		
〔経緯〕			
2006 年 3 月 2 日	排便時に 2 回下血ありと電話連絡あり。		
2006 年 3 月 3 日	入院後，大腸ファイバー実施。肛門輪より 10cm に潰瘍ありクリップで止血した。前回の低位前方切除術から 2 年経過し，吻合部に潰瘍発生は考えにくく，確定診断のため 3 月 6 日 CT 画像診断予定。		
	下肢の疼痛が認められる。		
2006 年 3 月 4 日	下血なし。		
2006 年 3 月 6 日	CT 画像上低位前方切除術後の直腸部に止血クリップが認められ，その左外側に原疾患が存在し，原疾患の進行に伴う直腸浸潤による症状が強く疑われる。増悪傾向にあるため JNS002（治験）を中止する。止血クリップ後下血なし。		
2006 年 3 月 7 日	下血なし。退院する。		

登録番号	JNS-049	登録日	2005 年 9 月 12 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 9 月 2 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 9 月 12 日
生年月日（発現時年齢）	19■■年■■月■■日（4■■歳）	中止日	2006 年 3 月 8 日
有害事象（医師記載名）	消化管出血 - 直腸	有害事象（PT）	直腸出血
重篤度 : 重篤 程 度 : Grade 3 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由：入院又は入院期間の延長 発現日 : 2006 年 3 月 2 日 転帰 : 回復			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 腸管出血（直腸） 直腸潰瘍による下血は原疾患の進行に伴なう直腸浸潤による症状が強く疑われ、治験薬との因果関係なしと考える。 <企業の判断> 本症例については、本剤投与情報，“関連する治療歴及び随伴状態”，併用薬，事象発現に至った経過，担当医師による因果関係等，詳細情報が不足しているため，本剤との因果関係を評価することは困難である。しかしながら，本剤投与後の事象発現のため，本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-069

登録番号	JNS-069	登録日	2005 年 12 月 27 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 12 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 12 月 28 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（6 歳）	中止日	2006 年 1 月 25 日
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 1 月 7 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 軽快 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（未分化），初発時分化度（不明），FIGO 分類（III c） 初発時期（2004 年 11 月），登録時原発巣（有り），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（なし），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：腸管閉塞，狭心症 合併症：貧血，腹痛，感覚鈍麻，脱毛症，悪心，食欲不振，疲労 〔前治療〕 塩酸オキシコドン 治験薬投与前 - 2006/1/9 塩酸モルヒネ 治験薬投与前 - 継続中 ケン酸第一鉄ナトリウム 治験薬投与前 - 2006/1/5 人赤血球濃厚液 2005/12/12 - 2005/12/12 芍薬甘草湯 治験薬投与前 - 2006/1/12 テプレノン 治験薬投与前 - 2006/1/5 エトドラク 治験薬投与前 - 2006/1/5 メトクロプラミド 治験薬投与前 - 2006/1/5 ヒ°コスルファートナトリウム 治験薬投与前 - 2006/1/7 エポ°エチソアルファ（遺伝子組換え） 2005/12/8 - 2005/12/8 〔治験薬投与状況〕 2005 年 12 月 28 日 71.0 mg/body 〔経緯〕 2006 年 1 月 6 日 腹満強く腹鳴微弱となり，イレウスを疑い臭化ブチルスコボラミンを IV。 2006 年 1 月 7 日 腹部 X-P にて「消化管狭窄」を確認し，同日より絶食（飲水可）となり，ソルデム 3A を 1 本から 4 本へ追加した。絶食による栄養補給のため，ビタメジン，アルブミンを開始。また，腸浮腫改善のため，リンデロン IV を開始した。 2006 年 1 月 17 日 腹部 X-P の結果，改善していないことを確認。 2006 年 1 月 18 日 胃管挿入。腹水増加がみられ，腹水穿刺実施。 2006 年 1 月 23 日 腹部 X-P にて改善傾向となり，同日，夕食が開始となった。 2006 年 1 月 25 日 治験中止。有害事象は軽快と判断。			

登録番号	JNS-069	登録日	2005 年 12 月 27 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 12 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 12 月 28 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（6 歳）	中止日	2006 年 1 月 25 日
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度：重篤 程 度：Grade 3 因果関係：関連性なし 重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕 ＜医師の判断＞ 本治験前の 2005 年 2 月にも「腸閉塞」を発症している。腹部の状態（腹水を含め）として、消化管狭窄を発症する可能性のある状態であった。治験薬投与後に発症はしたが、原疾患悪化に伴う事象であり関連はないと思われる。 ＜企業の判断＞ 本症例の事象発現については、事象発現に至った経過、治験薬の投与情報、既往症、合併症等の詳細情報が不足しているが、担当医により因果関係は否定されている。治験の対象者にはよくみられる原疾患に関連した事象であると判断し、因果関係は否定できると考える。			
治療薬			
薬剤名	1 日用量	使用期間	
ソルデム 3A	500ml	2006/1/3－2006/1/9	
ソルデム 1	500ml	2006/1/10－2006/1/24	
ソルデム 3AG	1000ml	2006/1/10－2006/1/24	
ビタメジン	1V	2006/1/8－2006/1/24	
アルブミン 5 %	12.5g	2006/1/9－2006/1/26	

JNS-071

登録番号	JNS-071	登録日	2005 年 12 月 28 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 15 日
性別	女性	投与開始日	2006 年 1 月 11 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（7 歳）	中止日	2006 年 3 月 10 日
有害事象（医師記載名）	食欲不振	有害事象（PT）	食欲不振
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 1 月 16 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性小 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（不明），FIGO 分類（I 不明） 初発時期（2005 年 7 月），登録時原発巣（有り），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（1 次治療），手術歴（なし），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：なし 合併症：腹痛，自律神経失調 〔前治療〕 インフルエンザ HA ワクチン 2005/12/15 - 2005/12/15 ジクロフェナクナトリウム 治験薬投与前 - 継続 アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン 治験薬投与前 - 継続 〔治験薬投与前状況〕 2006 年 1 月 11 日 70.0 mg/body 2006 年 2 月 8 日 70.0 mg/body 〔経緯〕 2006 年 1 月 11 日 JNS002（50mg/m ² ）初回投与。 2006 年 1 月 16 日 食欲不振症状発現，輸液（ソリタ T3）投与。 2006 年 1 月 18 日 軽度の悪心症状あり。 2006 年 2 月 15 日 外来時（午前）軽度の食欲不振，悪心症状あるものの，摂食に問題はなし。 15 時頃自宅にて食欲不振，悪心症状が軽減しないため，本人より診療科に連絡の後，来院，外来診療時間外であったため，救急を受診。受診時，食欲不振，悪心，頭重感を訴えていた。経過観察のため，入院となる。輸液（ソリタ T3）治療実施。20:30 頃，食欲不振，悪心，頭重感の軽減を認めた。 2006 年 2 月 19 日 頭重感は改善を認めた。 2006 年 2 月 20 日 食欲不振，悪心は改善傾向を示し，輸液治療より内服薬治療に変更となった。 2006 年 2 月 21 日 食欲不振，悪心症状の改善を認め，被験者は退院となった。 2006 年 3 月 10 日 被験者の希望により治験は中止となった。			

登録番号	JNS-071	登録日	2005 年 12 月 28 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 15 日
性別	女性	投与開始日	2006 年 1 月 11 日
生年月日（発現時年齢）	19 年 月 日（7 歳）	中止日	2006 年 3 月 10 日
有害事象（医師記載名）	食欲不振	有害事象（PT）	食欲不振
重篤度：重篤 発現日：2006 年 1 月 16 日			
程 度：Grade 2 転帰：回復			
因果関係：可能性小			
重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕			
＜医師の判断＞			
治験参加同意後の被験者の経過を再考し、自律神経失調症を既往歴から合併症に変更する。また、当該事象の重症度は軽度と判断していたが、入院中の症状等を再考し、重症度は中程度に変更する。			
＜企業の判断＞			
本症例の事象発現については、本剤投与後に発現しているため、本剤との因果関係は否定できない。			
治療薬			
薬剤名	1 日用量	使用期間	
アズレンスルホン酸ナトリウム、L-グルタミン	0.5g	投与開始前－継続	
ピーマーゲン散	1.5g	投与開始前－継続	
ソリタ T3	500ml	2006/2/15－2006/2/20	
ポタコール R	500ml	2006/2/16－2006/2/16	

2.7.6.5 外国臨床第Ⅱ相試験 (30-47 参考資料：5.3.5.2.2)

標題：進行上皮性卵巣癌患者の治療における JNS002 の多施設共同、非対照試験

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示す。

表 2.7.6.5-1. 試験方法の概略

項 目	内 容
試験の目的	白金製剤及びタキサン系製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（Refractory）の、局所進行又は転移性上皮性卵巣癌患者における JNS002（塩酸ドキシロピシン リポソーム注射剤）の奏効率、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を評価すること。 また、卵巣癌患者に対する健康関連 QOL（HQL）質問票の使用に関するパイロットデータと情報を収集し、ベースラインと比較した治療期間中の被験者の変化を観察して、本試験における DOXIL の HQL への影響を測定すること（HQL に関するデータは本報告書では報告されていない）。
臨床フェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	非盲検、非対照試験、多施設共同
対象疾患	上皮性卵巣癌
選択基準	- 組織学的に進行上皮性卵巣癌であることが確認された患者。 - 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。 2 又は 3 レジメンの細胞毒性を有する化学療法の前治療歴があり、白金製剤及びタキサン系製剤に難治性（Refractory）であること。試験実施計画書第 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患者の条件に加えた。したがって、白金製剤及びタキサン系製剤を基本とする化学療法、並びにトポテカンの前治療歴があることが適格性の条件となった。 Refractory とは、（1）白金製剤、タキサン系製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、タキサン系製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（主剤単独又は他剤と併用で）中の疾患進行。 疾患進行とは、（1）既存病変の明らかな悪化、（2）新たな部位又は新病変の出現、又は（3）消失病変の再発。 - 一般状態（Karnofsky Performance Status：以下、KPS）60%以上の患者。 - 年齢 18 歳以上の患者。 - 骨髄機能：血小板数 $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上、ヘモグロビン濃度 9 g/dL 以上、好中球数 $1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上の患者。 - 腎機能：クレアチニン 2.5 mg/dL 以下の患者。 - 肝機能：AST 及び ALT 正常値上限の 2 倍以下、アルカリホスファターゼ正常値上限の 2 倍以下（腫瘍によるものを除く）、ビリルビン正常値上限以下の患者。 - JNS002 初回投与前 30 日以内の Multiple Gated Acquisition Scan（以下、MUGA スキャン）による左心室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction：以下、LVEF）が 50%以上の患者。 - 文書による同意が得られた患者。 - 悪性腫瘍の既往症からの無病期間が 5 年以上経っている患者（治療処置後の皮膚の基底細胞癌又は子宮頸部上皮内癌は 5 年未満でも組み入れ可）。

項 目	内 容
除外基準	1. 妊婦又は授乳婦。 2. 余命 3 ヶ月以下の患者。 3. 造血部位の 1/3 を超える部位への放射線療法施行歴を有する患者。治験薬投与前に造血器毒性から回復していなければならない。 4. New York Heart Association クラス II 以上のうっ血性心不全の既往歴を有する患者。 5. コントロールされていない全身感染症を有する患者。 6. 治験薬の初回投与前 30 日以内に何らかの治験薬を使用した患者。 7. JNS002 の投与歴がある患者。 8. 治験薬の初回投与前 28 日以内（ニトロソウレア又はマイトマイシンの場合は 42 日以内）の化学療法施行歴がある患者。
症例数	目標症例数：66 例 登録症例数：123 例 intent-to-treat 解析対象集団（以下、ITT 集団）：122 例
治験薬及びロット番号	JNS002：塩酸ドキソルピシン リポソーム注射剤。1 バイアル中に塩酸ドキソルピシンとして 20 mg (2.0 mg/mL) を含有。 ロット番号：5DOX2, 5DOX4, 5DOX5, 6DOX3, 6DOX5, 6DOX12, 6DOX16, 7DOX7, 8DOX20A。
投与方法	JNS002 50 mg/m ² 4 週ごと静注を 1 コースとし、投与は各コースの 1 日目に行った。血液毒性及び非血液毒性の対処として投与延期及び減量が行われたが、ビリルビン上昇には減量のみが行われた。中等度又は高度の手足症候群に対しては投与間隔を 5 週ごと又は 6 週ごとに延長した。
治療期間	6 コース又は疾患の進行もしくは用量規制毒性（dose-limiting toxicity）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。
併用禁止薬	・他の治験薬 ・他の抗腫瘍剤
併用制限薬	・予防的投与を目的としたサイトカインの併用は行わないこととした。ただし以下の条件下では投与可とした。 (1) Grade 4 の好中球減少症（好中球数 500 /mm³ 未満）が長期に及び、規定の用量で治験薬の治療を継続するために、サイトカインの併用が明らかに必要な場合（好中球減少症が長期に及ぶとは、Grade 4 の好中球減少症が 7 日を超えて持続する場合、又は 22 日以内に好中球数が回復しない場合を指す）。 (2) 前回のコースで発熱性好中球減少症が発現した場合。
有効性評価	1) 主要評価項目 ・ 理学的検査及び放射線検査による客観的奏効率：完全奏効（以下、CR）又は部分奏効（以下、PR）が 4 週間以上持続（以下、持続的奏効）した被験者の全評価対象被験者に対する割合。 2) 副次評価項目 ・ <u>奏効までの期間</u>：治験薬投与開始時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。 ・ <u>奏効期間</u>：持続的効果が最初に観察された時点から増悪が最初に観察されるまで、又はあらゆる要因による死亡まで、又は増悪による治療の早期中止までの期間。 ・ <u>無増悪期間（Time to progression：以下、TTP）</u>：治験薬投与開始から増悪が最初に確認されるまで、又はあらゆる原因による死亡までの期間。 ・ <u>生存期間</u>：治験薬投与開始からあらゆる原因による死亡までの期間。 3) 疾患の評価及び分類の定義 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。病変の測定は、直交する 2 方向の直径を測定し記録した。すべての測定可能病変の直交する 2 つの直径の積の和を、腫瘍総量とした。腫瘍総量を基に奏効の判定が行われた。3 種類の腫瘍病変の定義を以下に示す。

項 目	内 容
	・ <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 ①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）。 ②CT, 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。 ③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。 腫瘍縮小効果の判定は、病変の特徴をベースラインと同一の方法で評価し、ベースラインの腫瘍評価と比較して行った。 4) 奏効の判定 奏効の判定基準は以下を用いた。 ・ <u>完全奏効 (CR)</u>：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。 ・ <u>部分奏効 (PR)</u>：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。 ・ <u>安定 (SD)</u>：CR, PR, PDのいずれにも該当しない場合。 ・ <u>疾患進行 (PD)</u>：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、又は10 cm²増大*（いずれか小さい方）した場合。又は一度消失した病変の再発、評価可能病変の明らかな悪化、又は死亡又は状態悪化（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・新たな部位の出現。骨病変スキャンにおける取り込み増加は明らかな悪化とみなされなかった。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。
安全性評価	投与量にかかわらず JNS002 を1回以上投与された全患者 (ITT 集団) を対象として、安全性解析を実施した。JNS002 の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。また、コロニー刺激因子 (Colony stimulating factor, 以下 CSF) 製剤投与と LVEF のデータを集計した。 <検査項目> 理学的検査：体重、体温、脈拍数、呼吸数、KPS 血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数 血液生化学的検査：BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、LDH、ALT、AST、総蛋白、アルブミン、電解質 尿検査：pH、尿蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血 MUGA スキャン及び有害事象の観察
統計手法	ITT集団及び評価可能集団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)。 ITT 集団について安全性データを要約した。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要約した。
薬物動態及び薬力学的作用	薬物動態及び薬力学的作用の評価は行われなかった。
実施国及び実施施設数	米国 24 施設

* 「10 cm²増大のルール」は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。

項 目	内 容
実施期間	開始：19■■年■■月。19■■年■■月■■日時点で ALZA Corporation が保有する全情報を本報告書に記載した。

表 2.7.6.5-2. 観察・検査及び評価スケジュール

手順/イベント	治験登録前 (治験登録 前7日以内)	初回投 与日	毎週	コースごと	8週ごと	治療終了時 (最終投与 の4週後)	最終投与後12 ヵ月間、3ヵ月 ごとの追跡調 査時
文書同意	○						
被験者背景	○						
理学的検査	○			○		○	
QOL質問票	○ ^a			○		○	
放射線検査 ^{b, c}	○				○		
MUGAスキャン ^d	○					○ ^d	
12誘導心電図 ^b	○						
血液学的検査	○		○ ^e	○ ^f		○	
血液生化学的検査	○			○		○	
CA-125	○			○		○	
血清妊娠検査 ^g	○						
尿検査	○					○	
JNS002投与		○		○			
併用薬		○	○	○	○	○	
有害事象		○	○	○	○	○	
生存期間							○

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table B より引用)

a 来院日の治験薬投与前に理学的検査と併せて QOL 質問票に記入。

b 治験登録前 30 日以内。

c ベースラインで胸部 X 線検査及び適切と考えられる CT スキャン又は MRI を施行。8 週ごとに CT スキャン又は MRI で病変を観察。4 週後に同一方法で効果を確定する。

d 治験登録前 30 日以内、アントラサイクリン系薬剤の総投与量が 300 mg/m² に達した時点、その後は 100 mg/m² 増加ごとに実施。JNS002 を 2 回以上投与した後で治験を中止した被験者については、更に最終投与後 8 週以内に LVEF を評価した。

e 最初の 2 コースのみ。

f 最初の 2 コースの後。

g 妊娠可能な女性を対象。

(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示す。本治験には 123 例が組み入れられ、122 例が JNS002 の投与を受けた。このうち 38 例は 6 コース以上投与し、84 例は 6 コース未満で投与を打ち切った。なお、治験実施計画書では JNS002 を 6 コース投与した場合を治験完了と定義した。6 コース以上完了した 38 例のうち、治験責任医師が症例報告書の中止理由に「治験実施計画書完了」と記載した症例は 14 例であった。

治験中止の内訳は、52例（42.6%）が疾患進行による中止、22例（18.0%）が「その他」の理由による中止、19例（15.6%）が有害事象・毒性による中止、11例（9.0%）が治験期間中に死亡、1例（0.8%）が追跡不能であった。本報告書の作成時点では、3例（2.5%）が治験継続中であった。

有害事象のため治験を中止した19例のうち、13例が治験薬との因果関係ありと判断された事象による中止であった。13例の内訳は、Grade 3の手足症候群が5例、Grade 3の無力症が2例、Grade 3の心毒性が1例、Grade 4の好中球減少症が1例、Grade 4の口内炎が1例、Grade 3の手足浮腫が1例、Grade 1のLVEF低下が1例、Grade 3の脱水症、Grade 2の水腎症、Grade 2の腎機能異常及びGrade 1の膣出血を併発した症例が1例であった。

表 2.7.6.5-3. 被験者の内訳（ITT 集団）

項目	JNS002 N=122
治験継続中の被験者数	3
6コース以上完了した被験者	38 (31.1)
内訳：	
有害事象・毒性	3 (7.9)
疾患進行	12 (31.6)
追跡不能	1 (2.6)
死亡	1 (2.6)
その他	5 (13.2)
治験完了	14 (36.8)
治験継続中	2 (5.3)
6コース未満の被験者	84 (68.9)
内訳：	
有害事象・毒性	16 (19.0)
疾患進行	40 (47.6)
死亡	10 (11.9)
その他	17 (20.2)
治験継続中	1 (1.2)
中止又は完了の理由	
有害事象・毒性	19 (15.6)
疾患進行	52 (42.6)
追跡不能	1 (0.8)
死亡	11 (9.0)
その他	22 (18.0)
治験完了	14 (11.5)
治験継続中	3 (2.5)

注) 数字は例数，（ ）内は%

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.2-4a より引用)

2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5-4 に示す。本治験に組み入れられた 123 例のうち、122 例が JNS002 の投与を受け、ITT 集団とした。組み入れ被験者数 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。

表 2.7.6.5-4. 解析対象集団の内訳

	組み入れ被験者数	ITT 集団	評価可能集団
全体	123	122 ^a	90
Combined refractory 集団	118	117	89
Double refractory の被験者	51	50	34
Triple refractory の被験者	67	67	55

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table C より引用)

^a 症例 177063 は試験に登録されたが投与開始前に中止した。この被験者は Double refractory に分類されていた。

3) 人口統計学的特性及びベースラインの特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.5-5 に示す。被験者の年齢の中央値は 61.0 歳（範囲 34 - 85 歳）であり、大多数の 110 例（90.2%）が白人で、10 例（8.2%）が黒人、2 例（1.6%）がラテンアメリカ系であった。ベースラインの KPS の中央値は 90.0 であった。

JNS002 を投与された 122 例のすべての被験者は、白金製剤及びパクリタキセルを基本とする前化学療法を受けていた。前化学療法の最終投与から JNS002 の初回投与までの期間の中央値は 1.5 ヶ月であった。また、白金製剤の最終投与からの期間の中央値は 7.6 ヶ月（範囲 0.6 - 63.1 ヶ月）であった。63 例（51.6%）が 2 レジメン、46 例（37.7%）が 3 レジメン、13 例（10.7%）が 1 レジメンの前化学療法を受けていた。

被験者は多種類の化学療法を受けており、最も頻繁に使われた化学療法剤はカルボプラチン、トポテカン、シスプラチン、シクロホスファミドであった。

被験者には多くの併用薬が使用された。大多数の被験者が治験期間中に制吐薬を使用した。7 例は治験期間中に高度貧血のためエポエチン α を使用した。7 例は高度（Grade 3 又は 4）好中球減少症のため G-CSF を使用した。

表 2.7.6.5-5. 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 N=122
性別, 例数	
女性	122 (100)
年齢, 歳	
n	122
平均値±標準偏差	60.7±11.59
中央値	61.0
範囲	34 - 85
人種, 例数	
白人	110 (90.2)
黒人	10 (8.2)
ラテンアメリカ系	2 (1.6)
FIGO 分類, 例数	
I 期	7 (5.7)
II 期	8 (6.6)
III 期	82 (67.2)
IV 期	25 (20.5)
レジメン数, 例数	
1	13 (10.7)
2	63 (51.6)
3	46 (37.7)
無治療期間, 月	
n	122
平均値±標準偏差	2.37±2.208
中央値	1.50
範囲	0.60 - 18.9
ベースラインの腫瘍総量, cm ²	
n	118
平均値±標準偏差	43.79±54.582
中央値	24.40
範囲	0.0 - 285.0
ベースラインの KPS, %	
n	122
平均値±標準偏差	87.0±10.77
中央値	90.0
範囲	60 - 100
ベースラインの CA-125, U/mL	
n	118
平均値±標準偏差	1569.35±5485.968
中央値	290.25
範囲	7.0 - 46594.0
腫瘍の転移部, 例数	
腹水	38 (31.1)
乳房	2 (1.6)
肝臓	53 (43.4)

表 2.7.6.5-5. 人口統計学的特性及びベースラインの特性 (ITT 集団) 続き

項目	JNS002 N=122
腫瘍の転移部, 例数	
肺	22 (18.0)
リンパ節	43 (35.2)
その他	79 (64.8)
腹膜	38 (31.1)
胸水	35 (28.7)
上記以外	2 (1.6)
腫瘍の組織型, 例数	
漿液性	78 (63.9)
粘液性	5 (4.1)
類内膜	11 (9.0)
漿液性・類内膜混合	3 (2.5)
明細胞	3 (2.5)
移行上皮性	1 (0.8)
詳細不明の腺癌	20 (16.4)
不明	1 (0.8)
腫瘍の分化度, 例数	
高分化型	2 (1.6)
中分化型	7 (5.7)
低分化型	30 (24.6)
分化型不明	82 (67.2)
不明	1 (0.8)

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.2-1a, 11.1.2-2a より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 無治療期間は前化学療法 of 最終日から JNS002 初回投与日までの間の月数とした。

注 3) 平均値, 標準偏差, 中央値及び範囲を算出するにあたり, 各被験者のすべてのベースラインにおける評価は, 治験薬の初回投与開始日に一番近い時点で評価された値を用いた。

4) 有効性の結果

解析対象集団を表 2.7.6.5-6 に示す。

表 2.7.6.5-6. 有効性の解析対象集団

項目	JNS002
組入れ被験者数	123
ITT 集団	122 (99.2)
Combined refractory 集団	117 (95.1)
評価可能集団	90 (73.2)
除外理由 ^a	
投与回数が 2 回未満	20 (16.3)
選択・除外基準違反	12 (9.8)
有効性評価未実施	22 (17.9)

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table C 及び Table 11.1.1-1a より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a 複数の理由が報告されている場合がある。

a) 主要評価項目

① 奏効率

(i) ITT 集団

ITT 集団における奏効率を表 2.7.6.5-7 に示す。122 例中 16 例 (13.1%) に奏効が認められ、95%信頼区間 (Confidence interval: 以下, 95%CI) は 7.1 - 19.1%であった。1 例 (0.8%) は CR, 15 例 (12.3%) は PR が認められた。

非奏効例 106 例のうち, 50 例 (41.0%) で SD, 33 例 (27.0%) で PD が治験中止又は完了時に認められた。22 例 (18.0%) では効果のデータが得られず, 1 例 (0.8%) は未確定の PR であった。

表 2.7.6.5-7. 奏効率 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=122
奏効例:	16 (13.1)
CR	1 (0.8)
PR	15 (12.3)
奏効率の 95%CI	7.1% - 19.1%
非奏効例:	106 (86.9)
未確定 PR	1 (0.8)
SD	50 (41.0)
PD	33 (27.0)
データ無し	22 (18.0)

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.4-1a より引用)

注) 奏効率の 95%CI 以外の数字は例数, () 内は%

(ii) Combined refractory 集団

Combined refractory 集団における奏効率を表 2.7.6.5-8 に示す。Combined refractory 集団の奏効率は ITT 集団と同程度であり, Combined refractory 集団 117 例中 16 例 (13.7%) に奏効が認められた。このうち 1 例 (0.9%) で CR, 15 例 (12.8%) で PR が得られた。奏効率の 95% CI は 7.4 - 19.9%であった。

表 2.7.6.5-8. 奏効率 (Combined refractory 集団)

項目	JNS002 N=117
奏効例:	16 (13.7)
CR	1 (0.9)
PR	15 (12.8)
奏効率の 95%CI	7.4% - 19.9%
非奏効例:	101 (86.3)
未確定 PR	1 (0.9)
SD	48 (41.0)
PD	32 (27.4)
データ無し	20 (17.1)

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.4-1b より引用)

注) 奏効率の 95%CI 以外の数字は例数, () 内は%

(iii) 評価可能集団

ITT 集団の評価可能被験者における奏効率を表 2.7.6.5-9 に示す。評価可能被験者 90 例のうち、16 例（17.8%）に奏効が認められ、95%CI は 9.9 - 25.7%であった。1 例（1.1%）で CR、15 例（16.7%）で PR が得られた。

非奏効例 74 例のうち、45 例（50.0%）に SD、28 例（31.1%）に PD が治験中止又は完了時に認められ、1 例（1.1%）が未確定の PR であった。

表 2.7.6.5-9. 奏効率（評価可能集団）

項目	JNS002 N=90
奏効例：	16 (17.8)
CR	1 (1.1)
PR	15 (16.7)
奏効率の 95%CI	9.9% - 25.7%
非奏効例：	74 (82.2)
未確定 PR	1 (1.1)
SD	45 (50.0)
PD	28 (31.1)

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.4-2a より引用)

注) 奏効率の 95%CI 以外の数字は例数，() 内は%

b) 副次評価項目

① 奏効までの期間

(i) ITT 集団

奏効が認められた 16 例における奏効までの期間の解析結果を表 2.7.6.5-10 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-1 に示す。奏効が認められた被験者における奏効までの期間の中央値は 106 日（15.1 週），範囲は 23 - 230 日（3.3 - 32.9 週）であった。

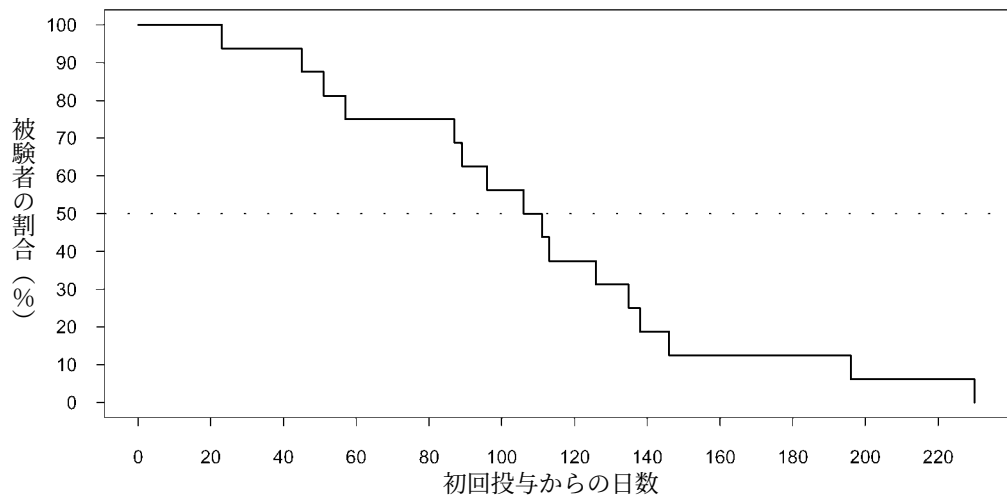
表 2.7.6.5-10. 奏効までの期間（ITT 集団，奏効例）

項目	JNS002 N=16
中央値	106 日
範囲	23 - 230 日

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.4-1a より引用)

注 1) 奏効とは持続効果（少なくとも 4 週間持続する PR 又は CR）がみられた場合と定義した。

注 2) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。



(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Figure 11.2.1-1a より引用)

図 2.7.6.5-1. 奏効までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

(ii) Combined refractory 集団

Combined refractory 集団において奏効が認められた 16 例における奏効までの期間の解析結果はすべて ITT 集団と同じであるため、データは省略する。

(iii) 評価可能集団

評価可能集団において奏効が認められた 16 例における奏効までの期間の解析結果は、すべて ITT 集団と同じであるため、データは省略する。

② 奏効期間

(i) ITT 集団

奏効が認められた 16 例の奏効期間を表 2.7.6.5-11 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-2 に示す。奏効期間の中央値は 285 日 (40.7 週)、範囲は 45+ - 338 日 (6.4+ - 48.3 週) であった。

表 2.7.6.5-11. 奏効期間 (ITT 集団, 奏効例)

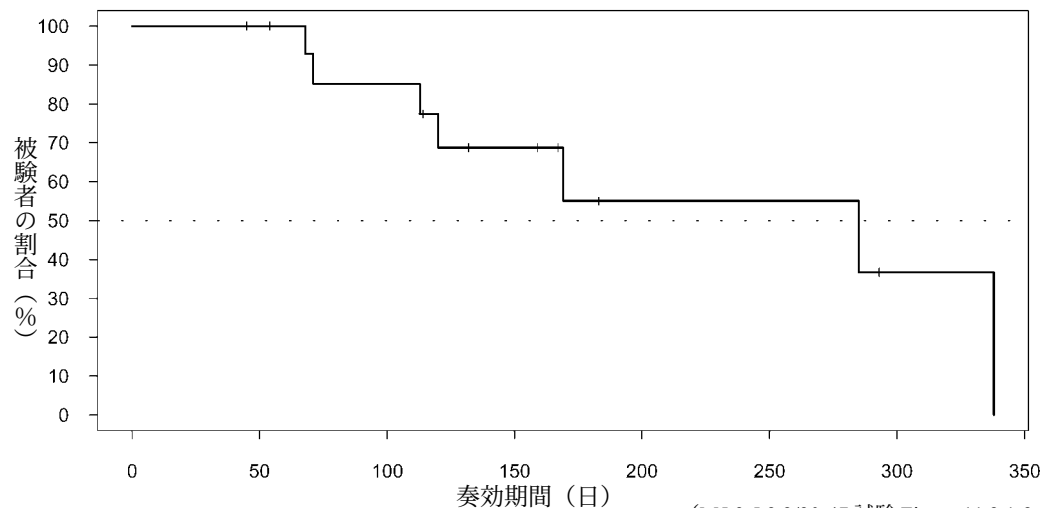
項目	JNS002
	N=16
観察打ち切り率	56.3%
中央値	285 日
範囲	45+ - 338 日

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.4-1a より引用)

注 1) 奏効とは持続効果 (少なくとも 4 週間持続する PR 又は CR) がみられた場合と定義した。

注 2) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。

+ : 観察の打ち切りを示す。



(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Figure 11.2.1-2a より引用)

図 2.7.6.5-2. 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

(ii) Combined refractory 集団

Combined refractory 集団における奏効期間の解析結果は、すべて ITT 集団と同じであるため、データの表示は省略する。

(iii) 評価可能集団

評価可能集団における奏効期間の解析結果は、すべて ITT 集団と同じであるため、データの表示は省略する。

③ TTP

(i) ITT 集団

ITT 集団における TTP を表 2.7.6.5-12 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-3 に示す。TTP の中央値は 142 日 (20.3 週)、範囲は 5 日 - 528+ 日 (0.7 - 75.4+ 週) であった。

表 2.7.6.5-12. TTP (ITT 集団)

項目	JNS002
	N=122
観察打ち切り率	41.8%
中央値	142 日
範囲	5 - 528+ 日

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.4-1a より引用)

注 1) 奏効とは持続効果 (少なくとも 4 週間持続する PR 又は CR) がみられた場合と定義した。

注 2) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。

+ : 観察の打ち切りを示す。

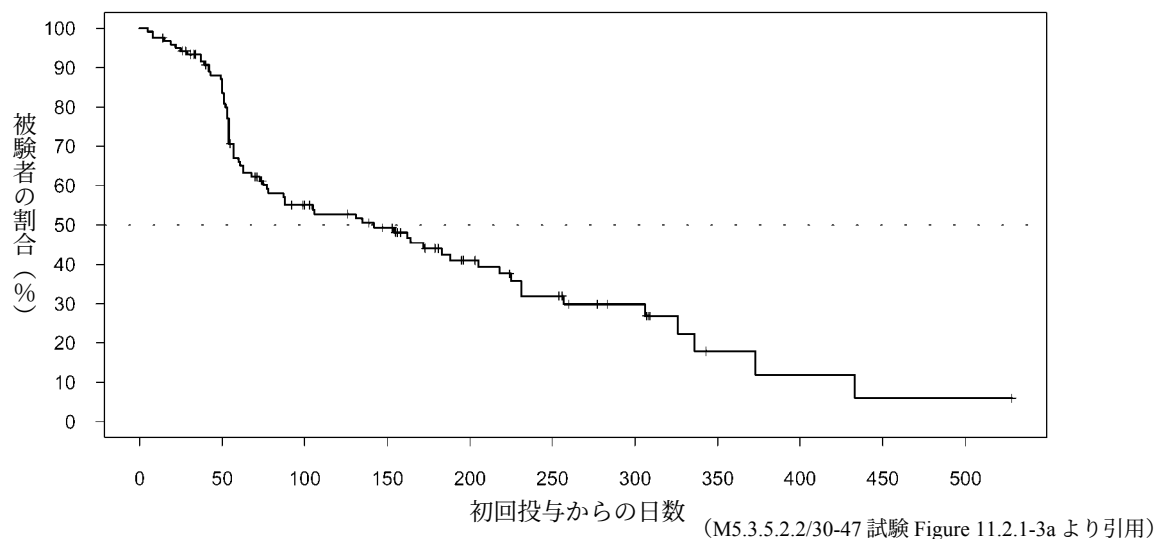


図 2.7.6.5-3. TTP の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

(ii) Combined refractory 集団

Combined refractory 集団における TTP を表 2.7.6.5-13, Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-4 に示す。TTP の中央値は 135 日 (19.3 週), 範囲は 5 日 - 528+ 日 (0.7 - 75.4+ 週) であった。

表 2.7.6.5-13. TTP (Combined refractory 集団)

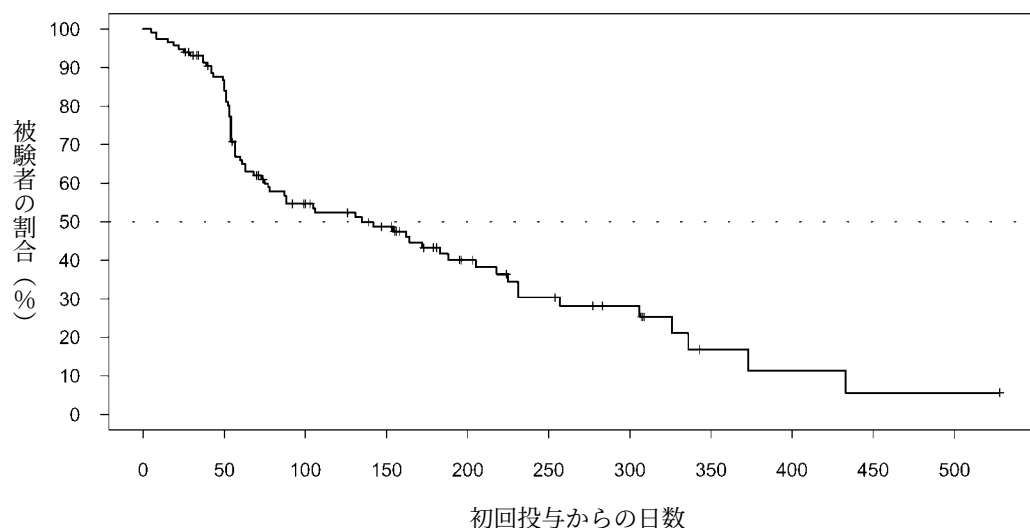
項目	JNS002 N=117
観察打ち切り率 (%)	40.2%
中央値	135 日
範囲	5 - 528+ 日

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.4-1b より引用)

注 1) 奏効とは持続効果 (少なくとも 4 週間持続する PR 又は CR) がみられた場合と定義した。

注 2) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。

+ : 観察の打ち切りを示す。



(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Figure 11.2.1-3b より引用)

図 2.7.6.5-4. TTP の Kaplan-Meier 曲線 (Combined refractory 集団)

(iii) 評価可能集団

評価可能集団における TTP を表 2.7.6.5-14 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-5 に示す。TTP の中央値は 183 日 (26.1 週)、範囲は 29 日 - 528+日 (4.1 - 75.4 週) であった。

表 2.7.6.5-14. TTP (評価可能集団)

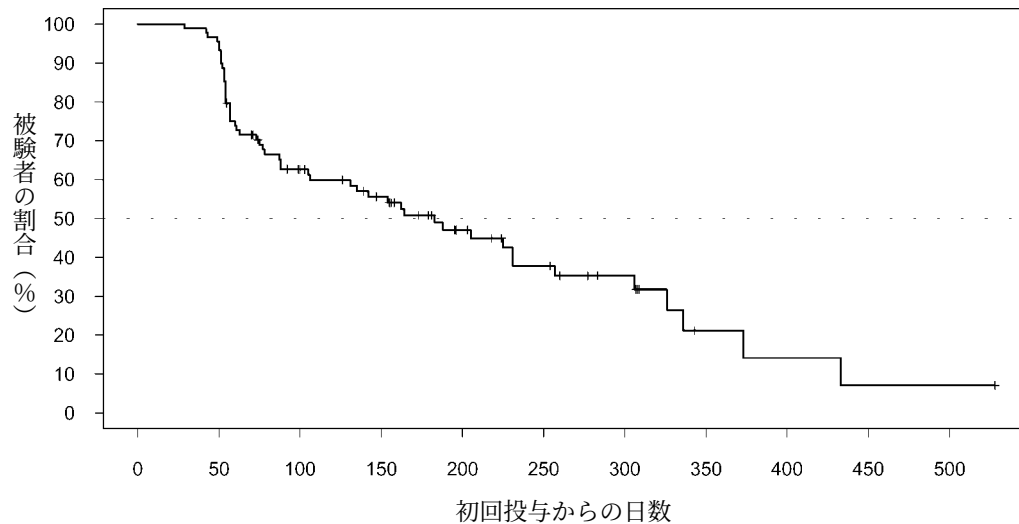
項目	JNS002
	N=90
観察打ち切り率	42.2%
中央値	183 日
範囲	29 - 528+ 日

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.4-2a より引用)

注 1) 奏効とは持続効果 (少なくとも 4 週間持続する PR 又は CR) がみられた場合と定義した。

注 2) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。

+ : 観察の打ち切りを示す。



(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Figure 11.2.1-6a より引用)

図 2.7.6.5-5. TTP の Kaplan-Meier 曲線 (評価可能集団)

④ 生存期間

被験者の生存期間を表 2.7.6.5-15 に示し、図 2.7.6.5-6 に Kaplan-Meier 曲線を示す。JNS002 の初回投与から起算した被験者生存期間の中央値は 314 日（44.9 週），範囲は 8 - 824+ 日であった。

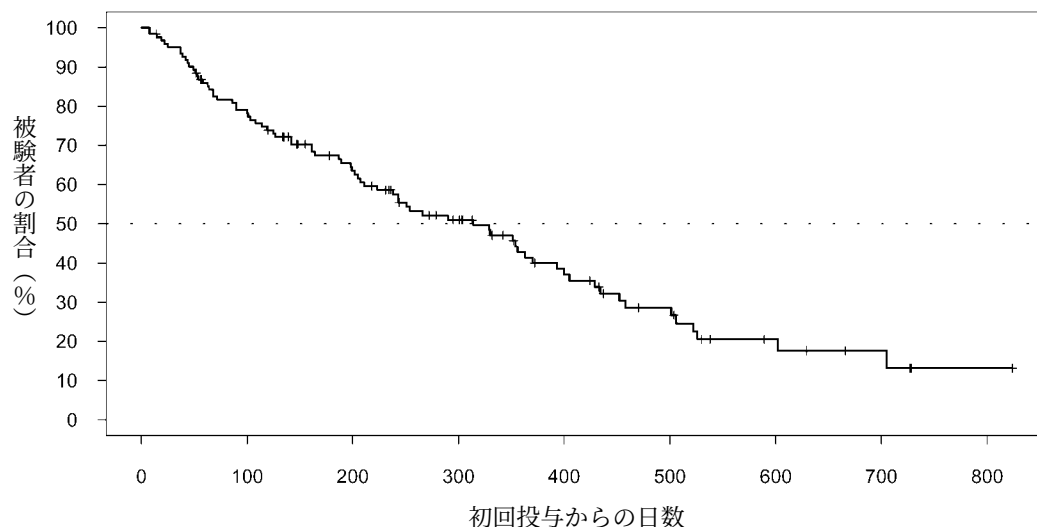
表 2.7.6.5-15. 生存期間 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=122
死亡例数	75 (61.5%)
死亡までの期間 (日)	
観察打ち切り率	38.5%
中央値	314 日
範囲	8 - 824+ 日

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.5-25a より引用)

注) 中央値は、JNS002 投与開始から死亡までの中央値の Kaplan-Meier 推定値。

+：観察の打ち切りを示す。



(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Figure 11.2.2-1a より引用)

図 2.7.6.5-6. 生存期間：Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

5) 安全性の結果

a) 曝露の状況

曝露の状況を表 2.7.6.5-16 に示す。JNS002 の総曝露量を治療日数と累積投与量で示した。治療期間の範囲は 1 - 470 日（中央値 57 日），被験者あたりの平均曝露回数は 4.2 コース（122 例あたり 513 回）であった。20 例（16.4%）では JNS002 の投与回数が 2 回未満であった。累積投与量の平均値は 202.85 mg/m²（中央値 150 mg/m²），範囲は 50.0 - 859.6 mg/m²であった。32 例

（26.2%）に 300 mg/m² 以上の投与が行われた。このうち 9 例は 450 mg/m² - 550 mg/m² の範囲で投与が行われ、3 例では 550 mg/m² 以上であった。1 コースあたりの平均投与量は治験実施計画書の規定用量である 50 mg/m² よりもやや低かった（48.95 mg/m²）。

表 2.7.6.5-16. 曝露の状況 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=122
総コース数	513
減量, 延期, 中断したコース数	158 (30.8%)
累積投与量, mg/m ²	
n	122
平均値±標準偏差	202.85±155.543
中央値	150.00
範囲	50.0 - 859.6
1 コースあたりの投与量, mg/m ²	
n	122
平均値±標準偏差	48.95±2.645
中央値	50.00
範囲	39.7 - 53.5
投与日数 ^a	
n	122
平均値±標準偏差	99.2±101.34
中央値	57.0
範囲	1 - 470
1 コースあたりの期間, 日数	
n	102
平均値±標準偏差	31.08±3.041
中央値	29.85
範囲	27.0 - 43.0
Dose Intensity/被験者 ^b , mg/m ² /週	
n	102
平均値±標準偏差	11.09±1.351
中央値	11.67
範囲	7.1 - 13.2

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.3-1a より引用)

^a 投与日数 = (最終投与日 - 初回投与日) + 1^b Dose Intensity/被験者 = 平均投与量/投与期間 (週)

注) 1 コースあたりの期間及び Dose Intensity を算出するには, 被験者は最低 2 回の投与が必要。20 例で投与回数が 2 回未満であった。

b) 評価方法

安全性の評価は, 用量を問わず JNS002 の投与を 1 回以上受けた被験者を対象として実施された。治験薬の安全性及び忍容性は, 主として有害事象及び臨床検査値の結果から評価された。更に CSF 製剤投与と LVEF のデータを解析した。

有害事象は Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART 用語集) を用いて要約した。この用語集では, 報告された個々の有害事象がそれぞれ 1 つの COSTART 基本語及び器官分類に読み替えられた。1 例の被験者に複数回報告され, かつ同一の COSTART 基本語に読み替えられた有害事象は 1 件の事象として提示され, 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が割り当てられた。COSTART 基本語に読み替えられた有害事象名は, 本 CTD の作成にあたり MedDRA/J Version 9.0 で和訳を行った。

毒性の段階評価は、NCI-CTC に従った。有害事象の重症度は以下の基準を用いて評価された。

- ・ 軽度 (Grade 1) : 被験者に徴候又は症状の自覚があるが、容易に忍容可能な場合。被験者への懸念が少なく、臨床的重要性も低い。被験者の全般的健康又は満足な状態に何らかの影響が及ぶと予測されないもの。
- ・ 中等度 (Grade 2) : 日常生活に支障をきたす、あるいは日常生活の変化を迫られるほどの不快感がある場合。被験者の健康又は満足な状態へのある程度の懸念となり、医学的介入又は嚴重な観察を必要とする可能性のあるもの。
- ・ 高度 (Grade 3) : 被験者の日常生活に多大な支障をきたす場合。被験者への明らかな懸念となる若しくは健康又は満足な状態に大きなリスクを及ぼすもの。医学的介入又は嚴重な観察を要する可能性が高く、機能不全に陥る又は生命を脅かすおそれのあるもの。入院や治療を必要とするおそれのあるもの。
- ・ 生命を脅かすもの (Grade 4) : 被験者が機能不全に陥る場合。被験者の健康又は満足な状態に対して直接的に大きなリスクを及ぼすもの。
- ・ このほかに、死亡の原因となった有害事象については致死的と分類した。なお、「死亡」は有害事象名として報告されなかった。

治験薬との因果関係の評価には以下の基準を用いた。

- ・ おそらく関連あり (Probably Related) : 治験薬投与後に必然的な結果として発現した事象。すなわち、JNS002 の投与中止又は減量投与後 (dechallenge) の軽快又は消失、又は投与再開後 (rechallenge) の再発、又は治験薬又は同種の化合物の投与に伴う既知で特異的な事象が認められ、かつ他の治療や被験者の身体的状態によっては合理的に説明できないもの。
- ・ 可能性あり (Possibly Related) : 事象の発現順序が妥当な事象で、原疾患、併発疾患、併用薬及びその他に実施された治療法を勘案してもなお合理的な薬剤原因が疑われるもの。
- ・ おそらく関連なし (Probably Not Related) : 上の基準に該当しない事象で、被験者の臨床状態やその他に使用された薬剤に伴う発現が知られているもの。
- ・ 不明 (Unknown) : 評価時点で事象及び薬剤に関する情報が不足しているため、事象と薬剤投与が関連していないと決定できないもの。

また、臨床検査値異常は以下のいずれかの条件を満たす場合に限り、有害事象として報告した。

- ・ 臨床検査値異常が1回以上の反復検査で確認されている場合。
- ・ 臨床検査値異常から疾病又は臓器毒性が示唆される場合。
- ・ 臨床検査値異常の程度が、用量変更、投与中止、頻回の観察、診断のための検査等の積極的な処置を必要とする場合。

c) すべての有害事象

本治験期間中に報告された有害事象の概略を表 2.7.6.5-17 に示し、すべての有害事象一覧を、重症度別、器官分類別及び COSTART 基本語別に付録の表 1 に示す。また、報告された有害事象のうち、治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」、「可能性あり」、「不明」と判断された事象、並びに因果関係の記載がない事象を、因果関係を否定できない有害事象として集計し、重症度別、器官分類別及び COSTART 基本語別に付録の表 2 に示す。

122 例すべての被験者に計 1298 件の有害事象が報告された。12 例（9.8%）が致死的事象を発生し、1 例は因果関係を否定できないと判断された。24 例（19.7%）が Grade 4 の、89 例（73.0%）が Grade 3 の、104 例（85.2%）が Grade 2 の、109 例（89.3%）が Grade 1 の有害事象を発生した。

治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された事象が 104 例（85.2%）、「可能性あり」が 86 例（70.5%）、「おそらく関連なし」が 113 例（92.6%）、因果関係「不明」が 2 例（1.6%）であった。

表 2.7.6.5-17. すべての有害事象の概略（ITT 集団）

項目	JNS002 N=122
有害事象発現被験者数	122 (100.0)
有害事象報告件数	1298
重症度別有害事象発現被験者数	
致命的	12 (9.8)
Grade 4	24 (19.7)
Grade 3	89 (73.0)
Grade 2	104 (85.2)
Grade 1	109 (89.3)
因果関係別有害事象発現被験者数	
おそらく関連あり	104 (85.2)
可能性あり	86 (70.5)
おそらく関連なし	113 (92.6)
不明	2 (1.6)

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.5-1a より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 被験者 1 例に複数回報告され、かつ同一の COSTART 基本語に読み替えられた有害事象は 1 件の事象として提示された。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が割り当てられた。

注 3) 本表には有害事象報告様式に記載された被験者の情報のみを含む。

なお、有害事象の解析時に、有害事象報告様式以外の書式にも医療事象が記録されていることが判明した。このような事象は治験責任医師が有害事象ではないと判断したものと思われるが、完全性を期してデータの集計は行った。本項での考察は有害事象報告様式に記載された有害事象のみを対象に行った。また報告された医療事象は、本治験でみられた有害事象の全体的な発現傾向に対して何ら影響のないものであった。

d) 比較的良好にみられる有害事象

被験者の 10%以上と特に報告頻度の高く、治験薬との因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.5-18 に示す。発現頻度が最も高く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 2.7.6.5-18. 被験者の 10%以上に認められた
因果関係を否定できない有害事象 (ITT 集団)**

有害事象	JNS002 N=122
貧血	53 (43.4)
白血球減少症	52 (42.6)
手足症候群	48 (39.3)
好中球減少症	48 (39.3)
悪心	47 (38.5)
無力症	47 (38.5)
口内炎	40 (32.8)
発疹	37 (30.3)
粘膜障害	26 (21.3)
嘔吐	24 (19.7)
食欲不振	19 (15.6)
下痢	15 (12.3)
血小板減少症	15 (12.3)
脱毛症	14 (11.5)

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table D, 11.1.5.-3a より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

JNS002 投与に伴う個別の有害事象について以下に記述する。

① 皮膚毒性

(i) 手足症候群

48 例 (39.3%) が手足症候群を発現し、いずれも JNS002 投与と「おそらく関連あり」又は「可能性あり」と判断された。5 例が Grade 3 の手足症候群のため治験を中止した。

重症度の内訳は、50 mg/m² の 4 週ごと投与により Grade 3 が 25 例 (20.5%)、Grade 2 が 14 例 (11.5%)、Grade 1 が 9 例 (7.4%) 発現した。手足症候群による投与延期は 31 回 (27.7%)、減量は 17 回 (23.9%) であった。コース別の手足症候群による投与延期及び減量の回数を表 2.7.6.5-19 に示す。

表 2.7.6.5-19. コース別の手足症候群による用量変更

	コース								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
被験者数:									
ITT全体	122	102	65	51	45	38	26	19	17
用量変更あり	6	19	24	19	19	19	16	9	13
投与回数:									
総投与回数	122	102	65	51	45	38	26	19	17
手足症候群による投与延期	0	3	6	8	4	5	2	2	1
手足症候群による減量	0	2	2	5	2	1	3	2	0

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table E より引用)

(ii) 発疹

発疹が手掌・足底部から、脛部（日焼けによる損傷部）や間擦部にまで広がる場合もあった。40 例（32.8%）が発疹を発現し、うち 37 例（30.3%）が治験薬との因果関係を否定できない事象であり、4 例（3.3%）が Grade 3 又は 4 の事象であった。

(iii) その他の皮膚毒性

26 例（21.3%）が粘膜障害を発現した。粘膜障害の事象はいずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断され、6 例（4.9%）では Grade 3 であった。

小水疱水疱性皮疹が 9 例（7.4%）に発現した。このうち 8 例（6.6%）は治験薬との因果関係を否定できない事象であり、2 例（1.6%）は Grade 3 の事象であった。

斑状丘疹状皮疹は 4 例（3.3%）に発現し、このうち 3 例（2.5%）で治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

剥脱性皮膚炎は 1 例（0.8%）に発現した。本事象は治験薬との因果関係を否定できないと判断され、重症度は Grade 4 であった。

② 口内炎

口内炎は 40 例（32.8%）にみられた。口内炎の事象はいずれも治験薬との因果関係が否定できないと考えられ、10 例（8.2%）で Grade 3 又は 4 に分類された。6 例（5.4%）が口内炎のため投与を延期した。3 コース目では 2 例（1.6%）が投与延期し、2, 4, 6 及び 7 コース目で 1 例ずつ口内炎のため投与延期した。2 例（1.6%）が口内炎のため減量した（1 例は 6 コース目、1 例は 3 コース目）。

③ 注入に伴う反応

7 例（5.7%）が急性輸注反応のため JNS002 の注入を中断した。症例 109056, 136112, 155012, 156102, 177059 及び 305104 では JNS002 の初回注入時に注入に伴う反応が発現した。いずれの被験者も治験を継続し、JNS002 の再投与に伴う症状の再発は認められなかった。症例 136090 は JNS002 の 2 回目の投与で注入に伴う反応を発現した。このため JNS002 の投与を中断し、その後は投与を再開することなく疾患進行のため治験を打ち切った。

④ 心血管事象及び LVEF 評価

7 例（5.7%）で LVEF を指標とする心機能低下を伴う有害事象、又は心不全の症状が発現した。7 例中 5 例で、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。7 例の事象を以下に記述する。

・症例 109056：8 歳の卵巣癌患者。心疾患の既往歴はなく、JNS002 投与開始前のベースラインの LVEF は 53%。2 コース目の 15 日後の観察時における 2D 心エコー像による LVEF は 45%台で、軽度から中等度の左心室機能不全を示した。JNS002 の 2 コース目の約 3 週後、労作性呼吸困難及び起坐呼吸が発現し、治験を打ち切った。治験責任医師は本有害事象について、JNS002

投与に関連した心毒性と報告した。本発作はうっ血性心不全と思われたが、重大な後遺症は認められなかった。被験者は18日後に疾患進行のため死亡した。

・症例 110003：転移性肝病変及びリンパ節病変を有する5■歳の卵巢癌患者。被験者はJNS002を3回投与後にGrade 3の手足症候群のため治験を中止し、その後の定期的MUGAスキャンでLVEFの20%低下(45%)が認められた。事象は重篤で、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断された。心症状は認められず、約4ヵ月後の観察時の測定でLVEFは55%まで回復していた。

・症例 136020：5■歳の卵巢癌患者。JNS002投与開始前のベースラインのMUGAスキャンによるLVEFは72%であった。6コース後(総投与量293.2 mg/m²)にLVEFが59%まで低下したが、うっ血性心不全の随伴徴候及び症状は認められなかった。LVEF低下と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と治験責任医師は判断した。被験者は6コースの投与を受け、治験実施計画書に規定された治療を完了したため、治験を中止した。被験者はJNS002の6回目(最終)投与の124日後に疾患進行で死亡した。

・症例 136051：一過性脳虚血発作の既往歴があり、頸動脈内膜切除術後の7■歳の卵巢癌患者が、JNS002の初回投与の9日後に小腸閉塞の疑いで入院した。点滴及びドロペリドールによる治療が行われた。腹水が発現し、穿刺が行われた。肺水腫、狭心症、低カリウム血症及びうっ血性心不全が発現したが、治験薬との因果関係はないと考えられた。治験登録前のベースラインLVEFは80%であり、その後LVEF測定は行われなかった。喀痰はKlebsiella陽性、グアヤック法による便潜血検査は陽性であった。抗生剤、心臓治療薬、輸血及び電解質による治療が行われた。被験者は状態が悪化し、JNS002の1コース目の43日後に疾患進行のため死亡したが、治験薬との因果関係はないと判断された。

・症例 136085：虚血性心疾患、不整脈及び心室性期外収縮の既往歴がある6■歳の卵巢癌患者。JNS002の投与開始前のMUGAスキャンによるベースラインLVEFは74%であった。LVEFは7コース後(総投与量300.7 mg/m²)に53%に低下した。LVEF低下は治験薬と「おそらく関連あり」と治験責任医師は判断した。被験者は本事象のため治験を中止し、約4ヵ月後に疾患進行のため死亡したが、治験薬との因果関係はないと判断された。

・症例 154091：卵巢癌及び多発性の転移部位を有する7■歳の被験者。JNS002投与開始前のMUGAスキャンによるベースラインLVEFは60%であった。治験薬を3コース投与(総投与量150 mg/m²)後にGrade 1の手足症候群のため治験を中止した。治験中止日のMUGAスキャンによるLVEFは47%に低下していた。治験責任医師は、LVEF低下は中等度であり、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断した。事象に対する処置は講じられなかった。本解析時点で被験者は生存している。

・症例 156066：4■歳の女性被験者がJNS002の2コース目投与中(総投与量100.6 mg/m²)に心肺不全を発現した。本事象のため被験者は死亡した。心肺不全は被験者の卵巢癌に関連したものであり、治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した。

1例ではLVEF低下が認められたが、治験責任医師が有害事象ではないと判断した。この71歳の被験者(136079)は高血圧及び労作性呼吸困難の既往歴を有し、ベースラインのLVEFは66%(MUGAスキャン)であった。JNS002を9コース投与後(総投与量：450 mg/m²)の269日目にLVEFが50%に低下した。効果判定はPRで、心疾患の症状や徴候の記録はなかった。

⑤ 血液毒性

本試験の対象集団全体において血液毒性は高頻度にみられた。投与延期 112 回のうち 33 回 (29.5%) が血液毒性によるものであった。

好中球減少症は 52 例 (42.6%) の報告があり、このうち 48 例 (39.3%) で試験薬との因果関係を否定できないと判断された。事象の重症度は Grade 4 が 6 例 (4.9%)、Grade 3 が 13 例 (10.7%)、Grade 2 が 15 例 (12.3%)、Grade 1 が 18 例 (14.8%) であった。7 例が試験期間中に G-CSF を投与された。これら 7 例のうち 1 例は、試験薬との因果関係「可能性あり」の好中球減少症のため試験を中止し、他の 1 例は、試験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と判断された好中球減少性敗血症のため死亡した。

白血球減少症の有害事象は 55 例 (45.1%) の報告があり、このうち 52 例 (42.6%) は、試験薬との因果関係を否定できない事象であった。白血球減少症の重症度は Grade 4 が 5 例 (4.1%)、Grade 3 が 5 例 (4.1%)、Grade 2 が 24 例 (19.7%)、Grade 1 が 21 例 (17.2%) であった。

貧血は 57 例 (46.7%) の報告があり、Grade 4 が 1 例 (0.8%)、Grade 3 が 15 例 (12.3%)、Grade 2 が 27 例 (22.1%)、Grade 1 が 14 例 (11.5%) であった。53 例 (43.4%) は、試験薬との因果関係を否定できないと試験責任医師は判断した。試験期間中に 7 例がエポエチン α の投与を受けた。13 例に赤血球濃厚液の輸血が行われ、このうち 8 例に単回輸血が、5 例に 2 - 4 回の輸血が行われた。

血小板減少症は 17 例 (13.9%) の報告があり、このうち Grade 4 が 2 例 (1.6%)、Grade 3 が 2 例 (1.6%)、Grade 1 が 13 例 (10.7%) であった。17 例中 15 例で、血小板減少症の発現は試験薬と因果関係ありと試験責任医師は判断した。血小板減少症に対する血小板輸血は行われなかった。

⑥ その他の比較的良好にみられる有害事象

本試験で発現頻度の最も高い有害事象は悪心であり、70 例 (57.4%) に発現したが、このうち試験薬との因果関係を否定できない事象は 47 例 (38.5%) であった。発現した事象の重症度は、15 例 (12.3%) が Grade 3 又は Grade 4 であった。

嘔吐は 47 例 (38.5%) に認められ、このうち試験薬との因果関係を否定できない事象は 24 例 (19.7%) であった。Grade 3 の嘔吐が 14 例 (11.5%) で報告され、制吐薬が頻繁に使用された。

下痢は 31 例 (25.4%) に認められ、このうち試験薬との因果関係を否定できない事象は 15 例 (12.3%) であった。5 例 (4.1%) は Grade 3 の事象であった。

無力症は 54 例 (44.3%) に認められ、このうち試験薬との因果関係を否定できない事象は 47 例 (38.5%) であった。11 例 (9.0%) は Grade 3 の事象であった。

e) 死亡

死亡例の内訳を表 2.7.6.5-20 に示す。本試験で試験薬を投与された 122 例のうち、75 例 (61.5%) が本報告書の作成時点で死亡した。75 例のうち 11 例 (9.0%) は死亡のため試験中止となった。これら死亡により中止となった症例の概要を表 2.7.6.5-21 に示す。試験完了後又は、別の理由で試験を中止した後に死亡した症例が 64 例あった。

全体で、71 例 (58.2%) が疾患進行のため死亡した。1 例 (0.8%) の死亡は腸管閉塞の治療のための手術の合併症によるもので、有害事象ではないと判断された。3 例 (2.5%) は有害事象に

よる死亡で、このうち2例では事象と治験薬との因果関係はないと判断された（症例 098109 は心停止による死亡，症例 428117 は心筋梗塞による死亡）。1例（症例 156088）では，治験薬との因果関係の否定できない死亡と判断された。

表 2.7.6.5-20. 死亡例の内訳（ITT 集団）

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

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.5-25a より引用)

注) 数字は例数，（ ）内は%

表 2.7.6.5-21. 死亡により中止となった症例の概要

症例	年齢	死亡日	治験薬 投与開始日	治験薬 投与終了日	検死解剖 実施の有無	主な死因	治験薬との因果関係
098109	6	1998/ 9/21	1998/7/31	1998/8/27	無	有害事象 (心停止)	おそらく関連なし
136043	8	1997/ 3/25	1997/ 3/11	1997/ 3/11	無	疾患進行	おそらく関連なし
136052	4	1997/ 5/16	1997/ 4/25	1997/ 4/25	無	疾患進行	おそらく関連なし
143027	3	1997/ 2/20	1997/ 1/15	1997/ 2/13	無	疾患進行	記載なし
143069	5	1997/ 8/24	1997/ 6/23	1997/ 7/21	無	疾患進行	おそらく関連なし
143078	6	1997/ 9/10	1997/ 9/ 3	1997/ 9/ 3	無	疾患進行	おそらく関連なし
156066	4	1997/ 8/ 3	1997/ 6/16	1997/ 7/14	無	疾患進行	おそらく関連なし
156088	7	1998/ 7/ 3	1997/12/11	1998/ 6/15	無	有害事象 (好中球減少 性敗血症)	おそらく関連あり
156116	8	1998/9/7	1998/8/31	1998/8/31	無	疾患進行	おそらく関連なし
181054	5	1997/5/16	1997/4/28	1997/4/28	無	疾患進行	おそらく関連なし
428117	7	1999/1/19	1998/8/31	1999/1/11	無	有害事象 (心筋梗塞)	おそらく関連なし

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Listing 12.2.2-8, 12.2.5-2, 12.2.5-4 より引用)

治験薬との因果関係が否定できない死亡を以下に記述する：

・症例 156088：7歳[■]の女性被験者が、治験薬とおそらく因果関係が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。

f) 重篤な有害事象

計46例（37.7%）が治験期間中に重篤な有害事象を1回以上発現した。このうち治験薬との因果関係を否定できない事象は13例であった。すべての重篤な有害事象の一覧を付録の表3に示し、因果関係を否定できない13例について以下に記述する。

・症例 110003：5歳[■]の女性被験者がJNS002を3回投与後に、Grade 3の手足症候群発現のため入院した。治験責任医師はこの事象が治験薬によるものと判断した。被験者は本事象のため治験を中止した。中止時のMUGAスキャンで、LVEFの20%低下（45%）が認められたが、4ヵ月後の観察時に実施されたMUGAスキャンでは、LVEFは55%まで上昇していた。この間一度も心疾患症状は認められなかった。

・症例 136023：7歳[■]の女性被験者がGrade 4の好中球減少症及び発熱 102 °F（約 38.9°C）から尿路感染をきたし入院した。JNS002 初回投与の12日後であった。入院前に発熱、脱力、背部痛及び貧血の症状もみられた。Grade 4の口内炎も発現し、治験薬と関連ありと判断された。被験者は口内炎のため治験を中止した。好中球減少症、発熱及び尿路感染は、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断された。

・症例 136086：7歳[■]の女性被験者がJNS002 2回目投与の約2週間後に、Grade 2の粘膜障害及び脱水のため入院した。粘膜障害はその10日前に発現しており、Triple Mix（マールックス、リドカイン、ベナドリル及びナイスタチンをそれぞれ等量）が投与された。5日後に被験者は摂食不能となり、救急室を受診した。入院して補液を行い、2日以内に事象は消失した。治験責任医師は、本事象と治験薬の因果関係が「おそらく関連あり」と判断した。本解析時点で8コースまで投与され、現在も投与を継続している。

・症例 141036：5歳[■]の女性被験者が、JNS002 3コース目の16日後に足、手及び手掌の高度紅斑及び水疱形成の評価のため入院した。全血球数値はGrade 4の好中球減少症を示した。入院の数日前に、手、足及び右大腿側面に増強する紅斑、温感及び疼痛を発現した。紅斑は左腋窩にも認められた。入院の前日に手及び手掌の水疱形成及び落屑が認められた。悪寒及び100.4 °F（約 38.0°C）の発熱を発現した。血液培養を待つ一方で、抗生剤が投与された。発疹及び口腔疼痛管理のため局所療法が行われた。被験者の状態に変化はみられず、治験責任医師はこれらの事象と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断した。

・症例 141073：5歳[■]のIIIa期卵巣癌患者がJNS002 初回投与の翌日にGrade 3の悪心及び嘔吐を発現した。約1週間後、疾患進行が認められたため治験を中止した。治験中止時点で悪心及び嘔吐は持続していた。両事象とも治験責任医師は治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断した。

・症例 141089：多発性転移を有する7歳[■]の女性被験者が55日目（2コース目）にGrade 3の悪心を発現した。Grade 3の無力症も認められた。悪心は10日以内に消失した。本事象と治験薬

の因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。効果判定では2コース目にSDが認められたが、疾患進行のため治験を中止した。

・症例 143068：6歳 IIIc 期卵巣癌患者。5コース目施行中に、治験薬とおそらく因果関係があると考えられる Grade 2 の手足症候群を発現した。減量及び投与延期を行い、次のコースまでに事象は回復した。以後は減量（37.5 mg/m²）して投与された。計8コースの治験薬が投与された（総投与量 399.9 mg/m²）。308日目に疾患進行のため治験を中止した。

・症例 143077：転移性肝病変を有する5歳児の卵巣癌患者。9コース目施行中に、Grade 2 の貧血を発現し、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断された。本事象に対する処置はとられなかった。被験者は Grade 2 の手足症候群のため、約1ヵ月後に治験を中止した。

・症例 154041：転移性肝病変を有する3歳児の卵巣癌患者が、悪心、嘔吐、咳嗽と、敗血症及び脱水の評価のため、JNS002 初回投与後14日目に入院した。点滴及び制吐薬による治療が行われ、血液培養は陰性であった。腹水1900 ccを穿刺排液した。被験者は抗生剤を投与され、6日後に退院した。17日目に高ビリルビン血症が認められた。治験開始前の総ビリルビンは0.7 mg/dL、14日目の総ビリルビンは1.2 mg/dL、17日目の総ビリルビンは3.6 mg/dLに上昇した。その他の肝酵素値の上昇も報告された。被験者の状態に変化はみられなかった。SAE報告書には治験責任医師は、本事象が治験薬よりむしろ肝疾患と関連している可能性が高いと記載した。

・症例 156025：5歳の女性被験者が、JNS002 2回目投与時の薬剤漏出に伴う紅斑及び腫脹の治療のため入院した。当初は注入部位に圧痛や紅斑を伴わない腫脹が認められた。氷を当て、静注ベナドリル及びデカドロンが投与された。翌日、左腕腋窩に2×3インチ大の皮膚発赤が認められた。12日後、注入部位に紅斑が現れ写真上にフィブリンシースが認められた。2週後、注入部位の水疱及び表層の落屑が認められた。Silvadene 軟膏を塗布した。2週後にポートを除去し、紅斑は縮小した。本事象のため3回目の投与が延期されたが、JNS002の投与は継続され、10コース施行後に疾患進行のため治療を打ち切った。本事象は治験責任医師によりJNS002投与とおそらく関連していると判断された。

・症例 156066：4歳の女性被験者が、JNS002 2回目投与の14日後に脱水、Grade 4 の口内炎、外陰部発疹及び口腔カンジダ症のため入院した。仙骨部褥瘡も認められた。口腔衛生処置と共に、電解質、鎮痛剤の静脈内投与、ナイスタチンの経口投与で治療された。当初は改善が認められ、少量のペディアライト（電解質維持液）を経口摂取したが、腹水持続のため経口摂取には限界があった。被験者は輸血を拒否し、「蘇生処置不要」の意思表示がなされた。被験者はホスピスケアに移行する前に心肺不全のため死亡し、これについて治験責任医師は疾患進行によるものと判断した。治験責任医師は、脱水の治験薬との因果関係は可能性あり、外陰部発疹、口内炎及び口腔カンジダ症の治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断した。

・症例 156088：治験薬とおそらく因果関係があると考えられる好中球減少性敗血症のため、被験者が死亡した。この被験者に関する叙述は、死亡例の項に記載した。

・症例 352075：5歳の女性が、JNS002 4回目の投与の1日後に Grade 3 の心窩部痛の評価のため入院した。腹部X線所見は正常範囲内であり、点滴が行われた。被験者は軽度の便秘と考えられた。治験責任医師は、本事象が治験薬と因果関係がないとSAE報告書に記載した。

g) その他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

19 例（15.6%）が有害事象のため治験を中止した。表 2.7.6.5-22 に、この 19 例の中止の原因となった有害事象を示す。

表 2.7.6.5-22. 有害事象による中止例

症例	年齢	初回 投与日	最終 投与日	総投与量 (mg/m ²)	有害事象	因果関係	Grade
治験薬との因果関係なし (N = 6)							
109032	6	1997/ 2/10	1997/ 2/10	52.3	腸管閉塞	おそらく関連なし	3
140108	7	1998/ 7/31	1998/ 7/31	50.0	腸管閉塞	おそらく関連なし	4
143021	7	1997/ 1/ 7	1997/ 9/16	500.0	腹痛	おそらく関連なし	2
143031	5	1997/ 1/30	1997/ 1/30	50.0	腹部腫脹	おそらく関連なし	3
					脱水	おそらく関連なし	3
					下痢	おそらく関連なし	3
					悪心	おそらく関連なし	3
					嘔吐	おそらく関連なし	3
154041	3	1997/ 3/ 6	1997/ 3/ 6	50.0	ビリルビン血症	おそらく関連なし	4
					黄疸	おそらく関連なし	2
155037	5	1997/ 2/22	1997/ 2/22	50.0	敗血症	おそらく関連なし	3
					肺炎	おそらく関連なし	3
治験薬との因果関係が否定できない (N = 13)							
177059	4	1997/ 5/27	1997/10/ 1	250.0	末梢性浮腫	可能性あり	3
					無力症	おそらく関連なし	3
156053	5	1997/ 4/25	1997/11/ 7	300.7	好中球減少症	可能性あり	4
154042	7	1997/ 3/ 7	1997/ 4/10	100.0	無力症	可能性あり	3
136009	7	1996/ 9/20	1996/10/21	100.0	無力症	可能性あり	3
110003	5	1996/ 8/ 1	1996/ 9/27	150.0	手足症候群	おそらく関連あり	3
136058	7	1997/ 5/15	1997/ 7/10	150.0	手足症候群	おそらく関連あり	3
140044	7	1997/ 3/11	1997/ 4/ 8	100.0	手足症候群	おそらく関連あり	3
154091	7	1998/ 2/19	1998/ 4/16	150.0	手足症候群	おそらく関連あり	3
381101	6	1998/ 6/10	1998/ 8/ 5	150.0	手足症候群	おそらく関連あり	3
136020	5	1996/12/23	1997/ 3/13	293.2	心血管障害	おそらく関連あり	1
136023	7	1997/ 1/ 9	1997/ 1/ 9	50.0	口内炎	おそらく関連あり	4
109056	8	1997/ 5/ 5	1997/ 6/ 2	100.0	心血管障害	おそらく関連あり	3
280095	4	1998/ 3/27	1998/ 7/ 8	200.0	脱水	可能性あり	3
					水腎症	可能性あり	2
					腎機能異常	可能性あり	2
					腔出血	可能性あり	1

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table F, 12.2.5-4, 12.2.5-6 及び 12.2.2-8 より引用)

注) 上の表に含まれていない 1 例（症例 136085）で JNS002 7 コース目施行後に LVEF 低下（53%）が認められ、投与を中止した。

② 減量、投与延期又は中断に至った有害事象

減量、投与延期又は中断に至った有害事象を表 2.7.6.5-23 に示す。

本治験では 122 例に計 513 コースの JNS002 が投与された。このうち 158 コース (30.8%) で減量、投与延期又は中断のいずれかが行われた (表 2.7.6.5-16)。減量、投与延期又は中断に至った理由で最も多かったのは「その他」で、158 コースのうち 65 コース (41.1%) を占めた。次いで理由として多かったのは、血液毒性及び手足症候群で、いずれも 158 コース中 33 コース (20.9%) を占めた。

表 2.7.6.5-23. 減量、投与延期又は中断に至った有害事象 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=122
減量、投与延期又は中断に至った被験者数	57 (46.7)
減量、投与延期又は中断に至ったコース数	158
減量、投与延期又は中断の理由 ^a	
手足症候群	33 (20.9)
口内炎	6 (3.8)
血液毒性	33 (20.9)
他の臨床検査値異常	1 (0.6)
注入に伴う反応	7 (4.4)
合併症	8 (5.1)
スケジュールの問題	19 (12.0)
その他	65 (41.1)

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.3-2a より引用)

注) () 内は%

^a 同一被験者の各コース内の減量、投与延期、又は中断に複数の理由があった場合、異なる理由は個別に集計した。同一被験者の各コース内に同一の理由が複数回発生した場合には、1 件として集計した。

初回用量は 120 例で約 50 mg/m²、2 例で約 55 mg/m²であった。減量投与を要する被験者の大半では、約 40 mg/m²の用量で投与された。同様に大半の被験者で治験期間を通じて 4 週ごとの投与計画が維持され、5 週ごとに投与間隔を延長したコースは少なく、6 週ごとは更に少なかった。コースの長さは中央値 29.85 日であった。

h) 臨床検査値異常

① 血液学的検査

白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン濃度の最低値を表 2.7.6.5-24 に示す。白血球数の平均最低値は $3.67 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (範囲 0.4 - 18.3)、好中球数の平均最低値は $2.07 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (範囲 0.0 - 15.6) であった。血小板数の平均最低値は $203.1 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (範囲 23 - 598)；ヘモグロビン濃度の平均最低値は 9.55 g/dL (範囲 0.9 - 13.5) であった。

ベースラインと比較した変化 (百分率) から、特に好中球で顕著な骨髄抑制が認められた。ベースラインと比較した治療終了時の減少率 (中央値) は白血球数で 42.0%、好中球数で 47.6% であった。これらの変化率は、JNS002 の最終投与後 (追跡期間の前) の最低値から算出した。血小板減少症はこれほど顕著ではなく、ベースラインから治療終了時までの減少率の中央値は 21.2% で、1 - 6 コースの各コース終了時減少率の中央値を上回った。ヘモグロビン濃度は治験期間を通じて変動し、治療終了時の減少率 (中央値) は 8.9% であった。ヘモグロビン濃度の変化率 (中央値) には、輸血やエポエチン α 投与が影響している。

表 2.7.6.5-24. 白血球数, 好中球数, 血小板数, ヘモグロビン濃度の最低値 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=122
白血球数最低値, $10^3/\text{mm}^3$	
≥ 4.0	38 (31.1)
$3.0 - < 4.0$	40 (32.8)
$2.0 - < 3.0$	31 (25.4)
$1.0 - < 2.0$	10 (8.2)
< 1.0	1 (0.8)
不明	2 (1.6)
平均値±標準偏差	3.67 ± 1.966
中央値	3.4
範囲	0.4 - 18.3
好中球数最低値, $10^3/\text{mm}^3$	
≥ 2.0	50 (41.0)
$1.5 - < 2.0$	30 (24.6)
$1.0 - < 1.5$	17 (13.9)
$0.5 - < 1.0$	12 (9.8)
< 0.5	11 (9.0)
不明	2 (1.6)
平均値±標準偏差	2.07 ± 1.779
中央値	1.75
範囲	0.0 - 15.6
血小板数最低値, $10^3/\text{mm}^3$	
≥ 150	84 (68.9)
$75 - < 150$	29 (23.8)
$50 - < 75$	2 (1.6)
$25 - < 50$	4 (3.3)
< 25	1 (0.8)
不明	2 (1.6)
平均値±標準偏差	203.1 ± 102.34
中央値	187.5
範囲	23 - 598
ヘモグロビン濃度最低値, g/dL	
≥ 13.5	1 (0.8)
$10.0 - < 13.5$	55 (45.1)
$8.0 - < 10.0$	45 (36.9)
$6.5 - < 8.0$	14 (11.5)
< 6.5	5 (4.1)
不明	2 (1.6)
平均値±標準偏差	9.55 ± 2.207
中央値	9.75
範囲	0.9 - 13.5

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.5-8a より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 各被験者のベースライン後の臨床検査値で, 白血球数, 好中球数, 血小板数, ヘモグロビン濃度の最低値を特定した。それらの最低値を用いて, 平均値, 標準偏差, 中央値, 及び範囲を算出した。

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を表 2.7.6.5-25 に要約した。アルカリホスファターゼ及び AST の最高値の多くは正常付近にとどまり、平均最高値はそれぞれ 154.4 IU/L（範囲 43 - 1976）及び 33.1 IU/L（範囲 2 - 446）であった。アルカリホスファターゼ及び AST 値に臨床上問題となる変化は認められなかった。アルカリホスファターゼについては、ベースラインと比較した各コース終了時及び治療終了時の変化の中央値は、2 コース目終了時の 0.9%上昇から 6 コース目終了時の 7.8%上昇にわたり、治療終了時には中央値 9.0%の上昇が認められた。AST については、ベースラインと比較した各コース終了時及び治療終了時の変化の中央値は 1 コース目終了時の 0%から治療終了時の 10.2%上昇までの範囲にわたった。

総ビリルビン及び血清クレアチニンの最高値の多くは正常付近にとどまった。総ビリルビン及び血清クレアチニンの平均最高値はそれぞれ 0.66 mg/dL（範囲 0.2 - 8.1）及び 1.21 mg/dL（範囲 0.3 - 14.0）であった。肝機能又は腎機能検査項目への JNS002 投与の影響を示唆する傾向は認められなかった。総ビリルビン、血清クレアチニンについて、ベースラインと比較した各コース（1 - 6）終了時及び治療終了時の変化（中央値）は認められなかった。

**表 2.7.6.5-25. 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（ITT 集団）**

項目	JNS002 N=122
アルカリホスファターゼ最高値，IU/L	
≤ 115	70 (57.4)
$> 115 - < 300$	37 (30.3)
$300 - < 600$	6 (4.9)
$600 - < 2300$	2 (1.6)
≥ 2300	0
不明	7 (5.7)
平均値±標準偏差	154.4±206.51
中央値	105.0
範囲	43 - 1976
AST 最高値，IU/L	
≤ 40	101 (82.8)
$> 40 - < 100$	10 (8.2)
$100 - < 200$	2 (1.6)
$200 - < 800$	1 (0.8)
≥ 800	0
不明	8 (6.6)
平均値±標準偏差	33.1±43.04
中央値	26.0
範囲	2 - 446
総ビリルビン最高値，mg/dL	
≤ 1.0	107 (87.7)
$> 1.0 - < 1.5$	5 (4.1)
$1.5 - < 3.0$	2 (1.6)
≥ 3.0	1 (0.8)
不明	7 (5.7)
平均値±標準偏差	0.66±0.773
中央値	0.50
範囲	0.2 - 8.1
血清クレアチニン最高値，mg/dL	
< 1.5	106 (86.9)
$1.5 - < 3.0$	9 (7.4)
≥ 3.0	2 (1.6)
不明	5 (4.1)
平均値±標準偏差	1.21±1.600
中央値	0.90
範囲	0.3 - 14.0

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.5-9a より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 各被験者のベースライン後の臨床検査値で，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を特定した。それらの最高値を用いて，平均値，標準偏差，中央値，及び範囲を算出した。

6) 結論

a) 有効性の結論

有効性に関する成績から、白金製剤及びパクリタキセルを基本とする、両方の前治療歴を有する局所進行又は転移性の上皮性卵巢癌患者集団における JNS002 の効果が明らかにされた。ITT 集団における奏効率は 13.1% (122 例中 16 例) であり、Combined refractory 集団 (白金製剤/パクリタキセル難治性+白金製剤/パクリタキセル/トポテカン難治性) における奏効率も同程度の 13.7% (117 例中 16 例) であった。評価可能集団における奏効率は 17.8% (90 例中 16 例) であった。JNS002 の治療効果は持続的であり、ITT 集団、Combined refractory 集団及び評価可能集団における奏効期間の中央値は 285 日 (40.7 週)、範囲は 45+ - 338 日 (6.4+ - 48.3 週) であった。疾患進行までの時間の中央値は 142 日 (20.3 週)、範囲は 5 日 - 528+日 (0.7 - 75.4+週) であった。

b) 安全性の結論

JNS002 投与に伴い最も多く報告された有害事象、すなわち骨髄抑制、手足症候群、悪心、無力症、口内炎及び発疹は予測できるものであり、用量調節又は投与延期により対処された。予測できない毒性の発現は認められなかった。一般に、用量規制毒性、手足症候群及び血液毒性は投与の延期及び減量により対処された。

122 例中 19 例 (15.6%) が有害事象のため治験を中止した。このうち 13 例 (10.7%) が治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象による中止であった。また、治験薬と因果関係の否定できない死亡 (好中球減少性敗血症) が 1 例 (症例 156088) 認められた。

7 例 (5.7%) に LVEF 値を指標とした心機能低下を伴う有害事象や心不全が発現した。肝障害や腎障害には、治験薬との因果関係があるという根拠は認められなかった。

c) 考察と全般的結論

本治験で得られた結果から、JNS002 は、白金製剤及びパクリタキセルの両方に難治性の被験者、またトポテカンにも難治性の上皮性卵巢癌患者において活性を有することが明らかにされた。他剤が奏効する見込みの薄い被験者集団において JNS002 により得られた効果は持続的で、毒性も対処可能であった。奏効期間は比較的長く、中央値は 285 日 (範囲 45+ - 338 日) であった。

JNS002 投与による毒性はいずれも進行癌患者集団において予測できるもので、発現した有害事象は、これまでの JNS002 投与で報告されていた。本治験で JNS002 を投与された 122 例のうち 11 例 (9.0%) が死亡のため治験を中止した。11 例中 8 例は疾患進行による死亡、3 例は有害事象による死亡であり、このうち 1 例は治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された (症例 156088)。

概して、手足症候群及び血液毒性、用量規制毒性は、投与間隔 (4 週間) の延長及び用量 (50 mg/m²) 減量により十分に対処可能であった。手足の皮膚の腫脹、疼痛、紅斑及び落屑を特徴とする手足症候群は、これまでの治験でも JNS002 の治療下で発現が認められており、5-FU や従来型ドキソルビシン等による、細胞毒性を有する化学療法を持続注入で施行した被験者においても、

同様の事象が観察された（DelaFlor-Weiss¹, 1993；Samuels², 1987）。その他，通常2週以降にみられる皮膚毒性（口内炎及び発疹）の発現も認められた。

全被験者が有害事象を発現したが，発現した事象は，これまでのJNS002の臨床試験での結果と一致していた。予測できない毒性の発現は認められなかった。白血球減少症の発現による治療忍容性への影響は低いと思われ，わずかに1例（症例156053）でGrade4の好中球減少症のため治験を中止した。有害事象のため治験を中止した19例（15.6%）のうち，13例が治験薬との因果関係ありと判断された事象を発現した：Grade3の手足症候群（5例），Grade3の無力症（2例），Grade3の心毒性（1例），Grade4の好中球減少症（1例），Grade4の口内炎（1例），Grade3の足及び手の浮腫（1例），Grade1のLVEF低下（1例），Grade3の脱水・Grade2の水腎症・Grade2の腎機能異常及びGrade1の腔出血（1例）。7例（5.7%）で，LVEFを指標とする心機能低下やうっ血性心不全の症状を伴う有害事象が発現した。

結論として，本治験の成績より，JNS002は白金製剤及びパクリタキセルに難治性の卵巣癌患者のサルベージ療法での使用に有効と考えられる。治験薬に伴う有害事象は予測できるものであり，用量調節や投与延期により対処可能であった。

7) 付録

- ・ 表1 すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）
- ・ 表2 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）
- ・ 表3 すべての重篤な有害事象の一覧

¹ DelaFlor-Weiss E, Uziely B, Muggia FM. Protracted drug infusions in cancer treatment: an appraisal of 5-fluorouracil, doxorubicin, and platinum. *Ann Oncol.* 1993;4:723-33.

² Samuels BL, Vogelzang NJ, Ruanc M, Simon MA. Continuous venous infusion of doxorubicin in advanced sarcomas. *Cancer Treat Rep.* 1987;71:971-2.

表 1.すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）

	重症度					計
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
被験者数						122
有害事象が認められた被験者数	109 (89.3%)	104 (85.2%)	89 (73.0%)	24 (19.7%)	12 (9.8%)	122 (100.0%)
器官分類別，基本語別の被験者数						
全身	69 (56.6%)	66 (54.1%)	46 (37.7%)	1 (0.8%)	4 (3.3%)	104 (85.2%)
無力症	28 (23.0%)	15 (12.3%)	11 (9.0%)	0	0	54 (44.3%)
腹痛	12 (9.8%)	21 (17.2%)	12 (9.8%)	0	0	45 (36.9%)
疼痛	14 (11.5%)	6 (4.9%)	7 (5.7%)	0	0	27 (22.1%)
粘膜障害	12 (9.8%)	8 (6.6%)	6 (4.9%)	0	0	26 (21.3%)
発熱	13 (10.7%)	12 (9.8%)	0	0	0	25 (20.5%)
頭痛	12 (9.8%)	4 (3.3%)	0	0	0	16 (13.1%)
背部痛	2 (1.6%)	4 (3.3%)	8 (6.6%)	0	0	14 (11.5%)
胸痛	10 (8.2%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0	0	14 (11.5%)
腹水	1 (0.8%)	3 (2.5%)	7 (5.7%)	0	0	11 (9.0%)
腹部腫脹	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0	0	6 (4.9%)
注射部位反応	3 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	6 (4.9%)
アレルギー反応	3 (2.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	5 (4.1%)
悪寒	3 (2.5%)	2 (1.6%)	0	0	0	5 (4.1%)
感染	3 (2.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	5 (4.1%)
癌	0	0	1 (0.8%)	0	3 (2.5%)	4 (3.3%)
注射部位疼痛	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	4 (3.3%)
骨盤痛	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	4 (3.3%)
インフルエンザ症候群	0	3 (2.5%)	0	0	0	3 (2.5%)
倦怠感	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	3 (2.5%)
敗血症	0	0	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	3 (2.5%)
事故による外傷	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
蜂巣炎	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)
悪寒および発熱	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
顔面浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	2 (1.6%)
ヘルニア	0	2 (1.6%)	0	0	0	2 (1.6%)
注射部位浮腫	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
注射部位炎症	0	2 (1.6%)	0	0	0	2 (1.6%)
臨床検査異常	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	2 (1.6%)
頸部痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
膿瘍	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
口臭	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
故意の損傷	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
モニリア症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
心血管系	12 (9.8%)	8 (6.6%)	5 (4.1%)	3 (2.5%)	4 (3.3%)	28 (23.0%)
心血管障害	1 (0.8%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	0	0	6 (4.9%)
深部血栓性静脈炎	0	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	3 (2.5%)
失神	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	3 (2.5%)
頻脈	0	3 (2.5%)	0	0	0	3 (2.5%)
血管拡張	3 (2.5%)	0	0	0	0	3 (2.5%)

	重症度					計
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
心停止	0	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)
高血圧	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
血栓症	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
不整脈	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
脚ブロック	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
心拡大	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
心不全	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
出血	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
動悸	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
心嚢液貯留	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
末梢血管障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
体位性低血圧	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
肺塞栓症	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
消化器系	78 (63.9%)	54 (44.3%)	37 (30.3%)	10 (8.2%)	2 (1.6%)	106 (86.9%)
悪心	40 (32.8%)	15 (12.3%)	14 (11.5%)	1 (0.8%)	0	70 (57.4%)
嘔吐	22 (18.0%)	11 (9.0%)	14 (11.5%)	0	0	47 (38.5%)
口内炎	14 (11.5%)	16 (13.1%)	8 (6.6%)	2 (1.6%)	0	40 (32.8%)
下痢	22 (18.0%)	4 (3.3%)	5 (4.1%)	0	0	31 (25.4%)
食欲不振	12 (9.8%)	13 (10.7%)	4 (3.3%)	0	0	29 (23.8%)
便秘	15 (12.3%)	11 (9.0%)	2 (1.6%)	0	0	28 (23.0%)
腸管閉塞	0	0	7 (5.7%)	7 (5.7%)	2 (1.6%)	16 (13.1%)
口腔モニリア症	7 (5.7%)	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	10 (8.2%)
消化不良	7 (5.7%)	2 (1.6%)	0	0	0	9 (7.4%)
食道炎	3 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	6 (4.9%)
嚥下障害	3 (2.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	5 (4.1%)
悪心および嘔吐	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	3 (2.5%)
直腸出血	3 (2.5%)	0	0	0	0	3 (2.5%)
おくび	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
鼓腸	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
黄疸	0	2 (1.6%)	0	0	0	2 (1.6%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
直腸障害	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
舌障害	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
アフタ性口内炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
胃腸出血	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
歯肉炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
舌炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
唾液分泌亢進	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
肝圧痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
しぶり	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
潰瘍性大腸炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
血液およびリンパ系	49 (40.2%)	47 (38.5%)	30 (24.6%)	11 (9.0%)	0	84 (68.9%)
貧血	14 (11.5%)	27 (22.1%)	15 (12.3%)	1 (0.8%)	0	57 (46.7%)
白血球減少症	21 (17.2%)	24 (19.7%)	5 (4.1%)	5 (4.1%)	0	55 (45.1%)
好中球減少症	18 (14.8%)	15 (12.3%)	13 (10.7%)	6 (4.9%)	0	52 (42.6%)
血小板減少症	13 (10.7%)	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0	17 (13.9%)
斑状出血	4 (3.3%)	1 (0.8%)	0	0	0	5 (4.1%)

	重症度					計
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
低色素性貧血	0	2 (1.6%)	0	0	0	2 (1.6%)
リンパ浮腫	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
点状出血	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
プロトロンビン減少	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
代謝・栄養障害	21 (17.2%)	18 (14.8%)	17 (13.9%)	3 (2.5%)	0	47 (38.5%)
末梢性浮腫	7 (5.7%)	9 (7.4%)	6 (4.9%)	0	0	22 (18.0%)
脱水	0	2 (1.6%)	9 (7.4%)	2 (1.6%)	0	13 (10.7%)
体重減少	4 (3.3%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	7 (5.7%)
高血糖	3 (2.5%)	2 (1.6%)	0	0	0	5 (4.1%)
低カリウム血症	3 (2.5%)	2 (1.6%)	0	0	0	5 (4.1%)
悪液質	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	3 (2.5%)
浮腫	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	3 (2.5%)
ビリルビン血症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)
血液量増加症	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
低マグネシウム血症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
全身性浮腫	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
低カルシウム血症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
低ナトリウム血症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
低リン酸血症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
筋骨格系	3 (2.5%)	3 (2.5%)	2 (1.6%)	0	0	8 (6.6%)
筋痛	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	4 (3.3%)
関節痛	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	3 (2.5%)
骨痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
筋無力症	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
神経系	30 (24.6%)	13 (10.7%)	4 (3.3%)	0	0	38 (31.1%)
不安	7 (5.7%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	0	0	12 (9.8%)
不眠症	7 (5.7%)	4 (3.3%)	0	0	0	11 (9.0%)
錯感覚	9 (7.4%)	0	0	0	0	9 (7.4%)
うつ病	4 (3.3%)	3 (2.5%)	0	0	0	7 (5.7%)
錯乱	3 (2.5%)	2 (1.6%)	0	0	0	5 (4.1%)
浮動性めまい	5 (4.1%)	0	0	0	0	5 (4.1%)
神経過敏	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
神経痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	2 (1.6%)
傾眠	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	2 (1.6%)
振戦	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
構語障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
情動不安定	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
知覚過敏	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
運動過多	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
筋緊張亢進	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
感覚鈍麻	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
協調運動障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
ニューロパシー	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
末梢神経炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
会話障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
思考異常	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
回転性めまい	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)

	重症度					計
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
呼吸器系	24 (19.7%)	15 (12.3%)	12 (9.8%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	44 (36.1%)
呼吸困難	8 (6.6%)	6 (4.9%)	5 (4.1%)	0	0	19 (15.6%)
咽頭炎	8 (6.6%)	5 (4.1%)	2 (1.6%)	0	0	15 (12.3%)
咳嗽増加	7 (5.7%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	13 (10.7%)
胸水	1 (0.8%)	3 (2.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	7 (5.7%)
鼻炎	4 (3.3%)	2 (1.6%)	0	0	0	6 (4.9%)
肺炎	0	1 (0.8%)	3 (2.5%)	0	0	4 (3.3%)
無呼吸	0	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)
呼吸障害	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
副鼻腔炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
喘息	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
鼻出血	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
しゃっくり	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
過換気	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
間質性肺炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
喉頭炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
肺障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
皮膚および皮膚付属器	53 (43.4%)	34 (27.9%)	31 (25.4%)	2 (1.6%)	0	81 (66.4%)
手足症候群	9 (7.4%)	14 (11.5%)	25 (20.5%)	0	0	48 (39.3%)
発疹	20 (16.4%)	16 (13.1%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0	40 (32.8%)
脱毛症	14 (11.5%)	2 (1.6%)	0	0	0	16 (13.1%)
そう痒症	8 (6.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	9 (7.4%)
皮膚変色	7 (5.7%)	2 (1.6%)	0	0	0	9 (7.4%)
小水疱水疱性皮疹	2 (1.6%)	5 (4.1%)	2 (1.6%)	0	0	9 (7.4%)
皮膚障害	4 (3.3%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	7 (5.7%)
皮膚乾燥	6 (4.9%)	0	0	0	0	6 (4.9%)
带状疱疹	1 (0.8%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0	0	5 (4.1%)
斑状丘疹状皮疹	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	4 (3.3%)
皮膚潰瘍	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	3 (2.5%)
ざ瘡	0	2 (1.6%)	0	0	0	2 (1.6%)
真菌性皮膚炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
せつ腫症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
爪の障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
皮膚小結節	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
発汗	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
特殊感覚	6 (4.9%)	2 (1.6%)	0	0	0	7 (5.7%)
弱視	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
結膜炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
眼瞼炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
複視	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
眼乾燥	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
耳痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
味覚倒錯	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
尿生殖器系	20 (16.4%)	23 (18.9%)	1 (0.8%)	0	0	38 (31.1%)
尿路感染	3 (2.5%)	13 (10.7%)	1 (0.8%)	0	0	17 (13.9%)
排尿困難	5 (4.1%)	1 (0.8%)	0	0	0	6 (4.9%)
白帯下	4 (3.3%)	2 (1.6%)	0	0	0	6 (4.9%)
膣炎	3 (2.5%)	3 (2.5%)	0	0	0	6 (4.9%)

	重症度					計
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
腔モニリア症	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	3 (2.5%)
性器浮腫	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
血尿	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
水腎症	0	2 (1.6%)	0	0	0	2 (1.6%)
乏尿	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
腔出血	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
無尿	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
乳房痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
腎機能異常	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
乳腺炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
不正子宮出血	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
排尿障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
外陰腔障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.5-2a より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には，データ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. 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）

	重症度					計
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
被験者数						122
有害事象が認められた被験者数	99 (81.1%)	87 (71.3%)	69 (56.6%)	12 (9.8%)	1 (0.8%)	116 (95.1%)
器官分類別，基本語別の被験者数						
全身	48 (39.3%)	33 (27.0%)	20 (16.4%)	0	1 (0.8%)	73 (59.8%)
無力症	25 (20.5%)	14 (11.5%)	8 (6.6%)	0	0	47 (38.5%)
粘膜障害	12 (9.8%)	8 (6.6%)	6 (4.9%)	0	0	26 (21.3%)
疼痛	5 (4.1%)	4 (3.3%)	3 (2.5%)	0	0	12 (9.8%)
腹痛	4 (3.3%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0	0	8 (6.6%)
頭痛	6 (4.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	7 (5.7%)
発熱	2 (1.6%)	4 (3.3%)	0	0	0	6 (4.9%)
アレルギー反応	3 (2.5%)	0	1 (0.8%)	0	0	4 (3.3%)
胸痛	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	4 (3.3%)
悪寒	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0	0	0	4 (3.3%)
背部痛	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	2 (1.6%)
悪寒および発熱	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
顔面浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	2 (1.6%)
倦怠感	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
蜂巣炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
感染	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
注射部位疼痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
モニリア症	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
敗血症	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
心血管系	8 (6.6%)	5 (4.1%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	14 (11.5%)
心血管障害	1 (0.8%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	0	0	6 (4.9%)
血管拡張	3 (2.5%)	0	0	0	0	3 (2.5%)
心拡大	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
出血	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
高血圧	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
動悸	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
心嚢液貯留	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
体位性低血圧	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
失神	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
消化器系	62 (50.8%)	35 (28.7%)	20 (16.4%)	2 (1.6%)	0	86 (70.5%)
悪心	32 (26.2%)	8 (6.6%)	7 (5.7%)	0	0	47 (38.5%)
口内炎	14 (11.5%)	16 (13.1%)	8 (6.6%)	2 (1.6%)	0	40 (32.8%)
嘔吐	16 (13.1%)	4 (3.3%)	4 (3.3%)	0	0	24 (19.7%)
食欲不振	9 (7.4%)	8 (6.6%)	2 (1.6%)	0	0	19 (15.6%)
下痢	11 (9.0%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	0	0	15 (12.3%)
便秘	6 (4.9%)	5 (4.1%)	0	0	0	11 (9.0%)
口腔モニリア症	6 (4.9%)	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	9 (7.4%)
消化不良	4 (3.3%)	2 (1.6%)	0	0	0	6 (4.9%)
嚥下障害	3 (2.5%)	0	1 (0.8%)	0	0	4 (3.3%)
食道炎	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0	0	4 (3.3%)
悪心および嘔吐	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	2 (1.6%)

重症度						
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
舌障害	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
アフタ性口内炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
おくび	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
歯肉炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
唾液分泌亢進	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
黄疸	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
血液およびリンパ系	45 (36.9%)	44 (36.1%)	27 (22.1%)	9 (7.4%)	0	77 (63.1%)
貧血	14 (11.5%)	26 (21.3%)	12 (9.8%)	1 (0.8%)	0	53 (43.4%)
白血球減少症	21 (17.2%)	22 (18.0%)	5 (4.1%)	4 (3.3%)	0	52 (42.6%)
好中球減少症	16 (13.1%)	14 (11.5%)	13 (10.7%)	5 (4.1%)	0	48 (39.3%)
血小板減少症	12 (9.8%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	15 (12.3%)
斑状出血	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
低色素性貧血	0	2 (1.6%)	0	0	0	2 (1.6%)
点状出血	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
代謝・栄養障害	6 (4.9%)	7 (5.7%)	9 (7.4%)	1 (0.8%)	0	21 (17.2%)
末梢性浮腫	1 (0.8%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	0	0	7 (5.7%)
脱水	0	1 (0.8%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	0	6 (4.9%)
体重減少	4 (3.3%)	0	2 (1.6%)	0	0	6 (4.9%)
悪液質	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	2 (1.6%)
高血糖	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
ビリルビン血症	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
筋骨格系	3 (2.5%)	2 (1.6%)	0	0	0	5 (4.1%)
筋痛	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	3 (2.5%)
関節痛	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
骨痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
神経系	12 (9.8%)	3 (2.5%)	0	0	0	14 (11.5%)
錯感覚	7 (5.7%)	0	0	0	0	7 (5.7%)
浮動性めまい	4 (3.3%)	0	0	0	0	4 (3.3%)
不安	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	3 (2.5%)
錯乱	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
知覚過敏	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
運動過多	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
感覚鈍麻	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
協調運動障害	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
不眠症	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
神経過敏	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
会話障害	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
呼吸器系	8 (6.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0	0	12 (9.8%)
咽頭炎	5 (4.1%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	8 (6.6%)
呼吸困難	2 (1.6%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
鼻炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
しゃっくり	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
皮膚および皮膚付属器	46 (37.7%)	30 (24.6%)	29 (23.8%)	2 (1.6%)	0	73 (59.8%)
手足症候群	9 (7.4%)	14 (11.5%)	25 (20.5%)	0	0	48 (39.3%)
発疹	18 (14.8%)	15 (12.3%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0	37 (30.3%)
脱毛症	13 (10.7%)	1 (0.8%)	0	0	0	14 (11.5%)
皮膚変色	7 (5.7%)	2 (1.6%)	0	0	0	9 (7.4%)

重症度						
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
小水疱水疱性皮疹	1 (0.8%)	5 (4.1%)	2 (1.6%)	0	0	8 (6.6%)
そう痒症	6 (4.9%)	1 (0.8%)	0	0	0	7 (5.7%)
皮膚乾燥	5 (4.1%)	0	0	0	0	5 (4.1%)
带状疱疹	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0	0	3 (2.5%)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	3 (2.5%)
皮膚障害	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	3 (2.5%)
ざ瘡	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
真菌性皮膚炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
皮膚小結節	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
特殊感覚	3 (2.5%)	2 (1.6%)	0	0	0	5 (4.1%)
弱視	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
眼瞼炎	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
結膜炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
味覚倒錯	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
尿生殖器系	5 (4.1%)	5 (4.1%)	0	0	0	9 (7.4%)
白帯下	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
尿路感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
膣炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.6%)
乳房痛	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
水腎症	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
腎機能異常	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
乳腺炎	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)
乏尿	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
膣出血	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
膣モニリア症	0	1 (0.8%)	0	0	0	1 (0.8%)

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Table 11.1.5-3a より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には治験薬との因果関係が「関連あり」，「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

表 3. すべての重篤な有害事象の一覧

症例	発現日	治験日数	投与 コース	累積投与量 (mg/m ²)	転帰判定日	基本語	重症度	治験薬との 因果関係	治験薬の 処置
098028	10MAR98	419	13	569.4	12MAR98	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	24MAR98	433	13	569.4	02APR98	腸管閉塞	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
109032	15FEB97	6	1	52.3	継続	腹痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	15FEB97	6	1	52.3	継続	脱水	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	15FEB97	6	1	52.3	19FEB97	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連 なし	中止
110003	31OCT96	92	3	150.0	継続	心血管障害	Grade 2	可能性あり	なし
110071	08AUG97	31	2	99.4	14AUG97	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
110111	18SEP98	39	2	105.9	22SEP98	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
134002	19SEP96	53	2	100.0	24SEP96	背部痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	19SEP96	53	2	100.0	24SEP96	咳嗽増加	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
	19SEP96	53	2	100.0	24SEP96	間質性肺炎	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
	19SEP96	53	2	100.0	24SEP96	胸水	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
	24SEP96	58	2	100.0	24SEP96	無呼吸	死亡	おそらく関連 なし	なし
134011	13NOV96	45	2	100.0	継続	癌	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
136014	17MAR97	127	4	176.0	17MAR97	失神	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
136015	17NOV96	5	1	50.0	18NOV96	腹痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	17NOV96	5	1	50.0	継続	尿路感染	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	17NOV96	5	1	50.0	18NOV96	嘔吐	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	19NOV96	7	1	50.0	21NOV96	腹痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	23NOV96	11	1	50.0	26NOV96	腹痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	23NOV96	11	1	50.0	26NOV96	悪心	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	23NOV96	11	1	50.0	26NOV96	嘔吐	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	30NOV96	18	1	50.0	継続	腹痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	30NOV96	18	1	50.0	10DEC96	悪心	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	30NOV96	18	1	50.0	10DEC96	嘔吐	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
136023	21JAN97	13	1	50.0	26JAN97	貧血	Grade 2	おそらく関連 あり	なし
	21JAN97	13	1	50.0	29JAN97	尿路感染	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	26JAN97	18	1	50.0	継続	口内炎	Grade 4	おそらく関連 あり	中止
136024	17JAN97	2	1	50.0	31JAN97	腹痛	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	19JAN97	4	1	50.0	04FEB97	胸痛	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	19JAN97	4	1	50.0	04FEB97	胸痛	Grade 2	おそらく関連 なし	なし

症例	発現日	治験日数	投与 コース	累積投与量 (mg/m ²)	転帰判定日	基本語	重症度	治験薬との 因果関係	治験薬の 処置
	19JAN97	4	1	50.0	04FEB97	悪寒	Grade 1	おそらく関連 なし	なし
	19JAN97	4	1	50.0	04FEB97	発熱	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	22JAN97	7	1	50.0	22JAN97	腹水	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	22JAN97	7	1	50.0	13FEB97	腹水	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	13FEB97	29	1	50.0	継続	腹水	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	13FEB97	29	1	50.0	13FEB97	腹水	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	13FEB97	29	1	50.0	継続	深部血栓性 静脈炎	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
	19FEB97	35	1	50.0	継続	プロトロン ビン減少	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
136029	09FEB97	18	1	50.0	11FEB97	低カリウム 血症	Grade 1	おそらく関連 なし	なし
	09FEB97	18	1	50.0	継続	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	14FEB97	23	1	50.0	14FEB97	腹水	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
136039	14MAR97	11	1	50.0	18MAR97	咳嗽増加	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	14MAR97	11	1	50.0	18MAR97	呼吸困難	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	15MAR97	12	1	50.0	18MAR97	胸水	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
136043	12MAR97	2	1	50.0	継続	呼吸困難	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	14MAR97	4	1	50.0	継続	末梢性浮腫	Grade 1	おそらく関連 なし	なし
	14MAR97	4	1	50.0	継続	肺塞栓症	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	20MAR97	10	1	50.0	継続	発熱	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	25MAR97	15	1	50.0	25MAR97	無呼吸	死亡	おそらく関連 なし	中止
136051	02MAY97	9	1	50.0	継続	腸管閉塞	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
136052	29APR97	5	1	50.0	30APR97	悪心	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
	29APR97	5	1	50.0	30APR97	嘔吐	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	07MAY97	13	1	50.0	16MAY97	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	07MAY97	13	1	50.0	継続	悪心	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	07MAY97	13	1	50.0	継続	嘔吐	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	16MAY97	22	1	50.0	16MAY97	腸管閉塞	死亡	おそらく関連 なし	中止
136079	06DEC97	90	4	198.0	15DEC97	肺炎	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
136086	26DEC97	46	2	100.6	28DEC97	脱水	Grade 3	可能性あり	なし
	26DEC97	46	2	100.6	28DEC97	粘膜障害	Grade 3	おそらく関連 あり	なし
140108	08AUG98	9	1	50.0	継続	腸管閉塞	Grade 4	おそらく関連 なし	中止
141036	26APR97	75	3	150.0	06MAY97	悪寒および 発熱	Grade 2	おそらく関連 あり	なし

症例	発現日	治験日数	投与 コース	累積投与量 (mg/m ²)	転帰判定日	基本語	重症度	治験薬との 因果関係	治験薬の 処置
	26APR97	75	3	150.0	06MAY97	手足症候群	Grade 3	おそらく関連あり	投与減量および延期
141073	05AUG97	2	1	51.2	継続	悪心	Grade 3	おそらく関連あり	なし
	05AUG97	2	1	51.2	継続	嘔吐	Grade 3	おそらく関連あり	なし
141089	09FEB98	55	2	87.5	19FEB98	悪心	Grade 3	おそらく関連あり	なし
143008	23OCT96	44	2	99.7	30OCT96	脱水	Grade 3	おそらく関連なし	投与延期
	23OCT96	44	2	99.7	30OCT96	下痢	Grade 3	おそらく関連なし	投与延期
	23OCT96	44	2	99.7	30OCT96	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連なし	投与延期
143027	16FEB97	33	2	100.0	継続	腹痛	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	16FEB97	33	2	100.0	継続	背部痛	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	16FEB97	33	2	100.0	継続	脱水	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	16FEB97	33	2	100.0	継続	傾眠	Grade 3	おそらく関連なし	なし
143031	12FEB97	14	1	50.0	継続	腹部腫脹	Grade 3	おそらく関連なし	中止
	12FEB97	14	1	50.0	継続	脱水	Grade 3	おそらく関連なし	中止
	12FEB97	14	1	50.0	継続	下痢	Grade 3	おそらく関連なし	中止
	12FEB97	14	1	50.0	継続	悪心	Grade 3	おそらく関連なし	中止
	12FEB97	14	1	50.0	継続	嘔吐	Grade 3	おそらく関連なし	中止
143068	17JUN97	1	1	50.0	09JUL97	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	19JUL97	33	2	100.0	29JUL97	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	30SEP97	106	4	200.0	02OCT97	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	06OCT97	112	4	200.0	07OCT97	嘔吐	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	11NOV97	148	5	250.0	12NOV97	手足症候群	Grade 2	おそらく関連あり	投与減量および延期
	27FEB98	256	8	362.4	04MAR98	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連なし	投与延期
143069	11AUG97	50	2	100.3	13AUG97	呼吸困難	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	14AUG97	53	2	100.3	21AUG97	悪心	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	14AUG97	53	2	100.3	21AUG97	嘔吐	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	24AUG97	63	2	100.3	24AUG97	腸管閉塞	死亡	おそらく関連なし	中止
143077	10SEP97	8	1	50.0	17SEP97	腹痛	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	08OCT97	36	2	100.0	21OCT97	悪心	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	08OCT97	36	2	100.0	21OCT97	嘔吐	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	14FEB98	165	5	225.0	17FEB98	腹痛	Grade 3	おそらく関連なし	なし
	15MAR98	194	6	262.4	19MAR98	腹痛	Grade 3	おそらく関連なし	なし

症例	発現日	治験日数	投与 コース	累積投与量 (mg/m ²)	転帰判定日	基本語	重症度	治験薬との 因果関係	治験薬の 処置
	04MAY98	244	8	337.4	06MAY98	腹痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	31MAY98	271	9	374.9	02JUN98	腹痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	01JUN98	272	9	374.9	02JUN98	貧血	Grade 2	可能性あり	なし
143078	10SEP97	8	1	50.0	10SEP97	癌	死亡	おそらく関連 なし	中止
154041	20MAR97	15	1	50.0	26MAR97	脱水	Grade 2	可能性あり	なし
	20MAR97	15	1	50.0	24MAR97	発熱	Grade 2	可能性あり	なし
	20MAR97	15	1	50.0	26MAR97	黄疸	Grade 1	おそらく関連 なし	なし
	20MAR97	15	1	50.0	25MAR97	嘔吐	Grade 3	可能性あり	なし
	03APR97	29	1	50.0	継続	黄疸	Grade 2	おそらく関連 なし	中止
154050	19MAY97	32	2	88.1	継続	腸管閉塞	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
	10JUN97	54	2	88.1	10JUN97	癌	死亡	おそらく関連 なし	なし
154070	17NOV97	138	4	200.0	20NOV97	深部血栓性 静脈炎	Grade 3	おそらく関連 なし	投与延期
156025	12FEB97	27	2	100.0	12FEB97	出血	Grade 4	おそらく関連 あり	なし
156066	26JUN97	11	1	50.3	02JUL97	腹水	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	21JUL97	36	2	100.6	継続	口腔モニリ ア症	Grade 4	おそらく関連 あり	なし
	28JUL97	43	2	100.6	継続	脱水	Grade 4	可能性あり	なし
	28JUL97	43	2	100.6	継続	発疹	Grade 4	おそらく関連 あり	なし
	28JUL97	43	2	100.6	継続	口内炎	Grade 4	おそらく関連 あり	なし
	03AUG97	49	2	100.6	03AUG97	心不全	死亡	おそらく関連 なし	中止
156088	03JUL98	205	7	341.7	03JUL98	敗血症	死亡	おそらく関連 あり	中止
156116	01SEP98	2	1	50.3	07SEP98	腸管閉塞	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
	07SEP98	8	1	50.3	07SEP98	心停止	死亡	おそらく関連 なし	中止
181054	05MAY97	8	1	50.0	16MAY97	脱水	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
	05MAY97	8	1	50.0	16MAY97	腸管閉塞	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
	16MAY97	19	1	50.0	16MAY97	癌	死亡	おそらく関連 なし	中止
243105	04AUG98	12	1	47.6	12AUG98	胸水	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
	17AUG98	25	1	47.6	18AUG98	胸水	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	25SEP98	64	3	143.3	23OCT98	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関連 なし	なし

症例	発現日	治験日数	投与 コース	累積投与量 (mg/m ²)	転帰判定日	基本語	重症度	治験薬との 因果関係	治験薬の 処置
305104	06OCT98	78	3	150.0	17OCT98	注射部位反 応	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
305113	06OCT98	43	2	100.0	17OCT98	注射部位反 応	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
352075	07OCT97	47	2	100.0	08OCT97	腹痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
	18NOV97	89	4	200.0	21NOV97	腹痛	Grade 3	可能性あり	なし
	18NOV97	89	4	200.0	21NOV97	便秘	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
374096	11MAY98	11	1	50.0	19MAY98	発熱	Grade 2	おそらく関連 なし	なし
381101	02AUG98	54	2	100.0	04AUG98	疼痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし
381107	04SEP98	33	2	100.0	10SEP98	腸管閉塞	Grade 4	おそらく関連 なし	なし
420123	06OCT98	1	1	57.1	15OCT98	腹痛	Grade 3	おそらく関連 なし	なし

(M5.3.5.2.2/30-47 試験 Listing 12.2.5-6 より引用)

2.7.6.6 外国臨床第Ⅱ相試験 (30-47E 参考資料: 5.3.5.2.3)

標題：進行上皮性卵巣癌患者の治療における JNS002 の多施設共同、非比較試験

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示す。

表 2.7.6.6-1. 試験方法の概略

項 目	内 容
試験の目的	白金製剤及びタキサン系製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 JNS002 (塩酸ドキソルビン リポソーム注射剤: 以下, JNS002) の奏効率, 奏効までの期間, 奏効期間, 無増悪期間 (time to progression: 以下, TTP), 生存期間及び安全性を評価する。
臨床フェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	非盲検, 非対照試験, 多施設共同
対象疾患	卵巣癌
選択基準	- 組織学的に確認された進行上皮性卵巣癌を有する患者。 - 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。 2 又は 3 レジメンの細胞毒性を有する化学療法の前治療歴があり, 白金製剤及びタキサン系製剤に難治性 (Refractory) であること。 Refractory とは, (1) 白金製剤及びタキサン系製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製剤を基本とする治療を併用又は逐次投与 (主剤単独又は他剤と併用で) 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。 - 一般状態 (Karnofsky Performance Status: 以下, KPS) 60%以上の患者。 - 年齢 18 歳以上の患者。 - 骨髄機能: 血小板数 $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上, ヘモグロビン濃度 9 g/dL 以上, 好中球数 $1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上の患者。 - 腎機能: クレアチニン 2.5 mg/dL 以下の患者。 - 肝機能: AST 及び ALT 正常値上限の 2 倍以下, アルカリホスファターゼ正常値上限の 2 倍以下 (腫瘍によるものを除く), ビリルビン正常値上限以下の患者。 - Multiple Gated Acquisition Scan (以下, MUGA スキャン) による左心室駆出率 (Left Ventricular Ejection Fraction: 以下, LVEF) が, 測定施設の正常範囲内 (心エコーを用いる場合は施設の正常値内) の患者。 - 文書による同意が得られた患者。 - 悪性腫瘍の既往症からの無病期間が 5 年以上経っている患者 (治療処置後の皮膚の基底細胞癌, 有棘細胞癌又は子宮頸部上皮内癌は 5 年未満でも組み入れ可)。
除外基準	- 妊婦又は授乳婦。 - 余命 3 ヶ月以下の患者。 - 造血部位の 1/3 を超える部位への放射線療法施行歴を有する患者。治験薬投与前に造血器毒性から回復していなければならない。 - New York Heart Association クラス II 以上のうっ血性心不全の既往歴を有する患者。 - コントロールされていない全身感染症を有する患者。 - 治験薬の初回投与前 30 日以内に何らかの治験薬を使用した患者。 - JNS002 の投与歴がある患者。 - 初回投与前 30 日以内 (ニトロソウレア又はマイトマイシンの場合は 42 日以内) の化学療法施行歴がある患者。
症例数	目標症例数: 66 例 登録症例数: 62 例 intent-to-treat 解析対象集団 (以下, ITT 集団): 62 例
治験薬及びロット番号	JNS002: 塩酸ドキソルビン リポソーム注射剤。1 バイアル中に塩酸ドキソルビンとして 20 mg (2.0 mg/mL) を含有。 ロット番号: 4DOX1, 6DOX1, 6DOX9, 6DOX13, 7DOX1, 7DOX7, 9DOX1
投与方法	JNS002 50 mg/m ² 4 週ごと静注を 1 コースとし, 投与は各コースの 1 日目に行った。血液毒性及び非血液毒性の対処として投与延期及び減量が行われたが, ビリルビン上昇には減量のみが行われた。中等度又は高度の手足症候群に対しては投与間隔を 5 週ごと又は 6 週ごとに延長した。

項 目	内 容
治療期間	6 コース又は疾患進行もしくは用量規制毒性（dose-limiting toxicity）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。
併用禁止薬	・他の治験薬 ・他の抗腫瘍剤
併用制限薬	・予防的投与を目的としたサイトカインの併用は行わないこととした。ただし以下の条件下では投与可とした。 （1）Grade 4 の好中球減少症（好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満）が長期に及び、規定の用量で治験薬の治療を継続するために、サイトカインの併用が明らかに必要な場合（好中球減少症が長期に及ぶとは、Grade 4 の好中球減少症が 7 日を超えて持続する場合、又は 22 日以内に好中球数が回復しない場合を指す）。 （2）前回のコースで発熱性好中球減少症が発現した場合。
有効性評価	1) 主要評価項目 ・ 理学的検査及び放射線検査による客観的奏効率。完全奏効（以下、CR）又は部分奏効（以下、PR）が 4 週間以上持続（以下、持続的奏効）した被験者の全評価対象被験者に対する割合。 2) 副次評価項目 ・ 奏効までの期間：治験薬投与開始時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：持続的効果が最初に観察された時点から増悪が最初に観察されるまで、又はあらゆる要因による死亡まで、又は増悪による治療の早期中止までの期間。 ・ 無増悪期間（TTP）：治験薬投与開始から増悪が最初に確認されるまで、又はあらゆる原因による死亡までの期間。 ・ 生存期間：治験薬投与開始からあらゆる原因による死亡までの期間。 3) 疾患の評価及び分類の定義 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。病変の測定は、直交する 2 方向の直径を測定し記録した。すべての測定可能病変の直交する 2 つの直径の積の和を、腫瘍総量とした。腫瘍総量を基に奏効の判定が行われた。3 種類の腫瘍病変の定義を以下に示す。 ・ 測定可能病変：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 ①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）。 ②CT, 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。 ③触診で両方の直径が 2 cm 以上の病変。 ・ 評価可能病変：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。 ・ 評価不能病変：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。 腫瘍縮小効果の判定は、病変の特徴をベースラインと同一の方法で評価し、ベースラインの腫瘍評価と比較して行った。 4) 奏効の判定 奏効の判定基準は以下を用いた。 ・ 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、又は 10 cm^2 増大*（いずれか小さい方）した場合。又は一度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・新たな部位の出現。骨病変スキャンにおける取り込み増加は明らかな悪化とみなされなかった。既存の評価不能病変の悪化は進行とみなされなかった。

* 「 10 cm^2 増大のルール」は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。

項 目	内 容
安全性評価	投与量にかかわらず JNS002 を 1 回以上投与された全患者（ITT 集団）を対象として、安全性解析を実施した。JNS002 の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。また、コロニー刺激因子（Colony stimulating factor：以下、CSF）製剤投与と LVEF のデータを集計した。 <検査項目> 理学的検査：体重、体温、脈拍数、呼吸数、KPS 血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数 血液生化学的検査：BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、LDH、ALT、AST、総蛋白、アルブミン、電解質 尿検査：pH、尿蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血 MUGA スキャン及び有害事象の観察
統計手法	ITT 集団及び評価可能集団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）。 ITT 集団について安全性データを要約した。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要約した。
薬物動態及び薬力学的作用	薬物動態及び薬力学的作用の評価は行われなかった。
実施国及び実施施設数	ドイツ、オランダ、ベルギー、イギリス、14 施設
実施期間	開始：19 年 月 終了：19 年 月

表 2.7.6.6-2. 観察・検査及び評価スケジュール

項目	治験登録前 (治験登録前 7日以内)	初回投 与日	毎週	コースごと	8週ごと	治療終了時 (最終投与 の4週後)	最終投与後 12ヵ月間, 3ヵ月ごと の追跡調査 時
文書同意	○						
被験者背景	○						
理学的検査	○			○		○	
放射線検査 ^{a, b}	○				○		
MUGA スキャン又は エコー ^c	○				○ ^c		
12誘導心電図 ^a	○						
血液学的検査	○		○ ^d	○ ^e		○	
血液生化学的検査	○			○		○	
CA-125	○			○		○	
血清妊娠検査 ^f	○						
尿検査	○					○	
JNS002 投与		○		○			
併用薬		○	○	○	○	○	
有害事象		○	○	○	○	○	
生存期間							○

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table B より引用)

^a 治験登録前 30 日以内。^b ベースラインで胸部 X 線検査及び適切と考えられる CT スキャン又は MRI を施行(治験登録前 30 日以内)。12 週ごとに CT スキャン又は MRI で病変を観察。同一方法で 4 週後に効果の確認を行う。^c 治験登録前 30 日以内、アントラサイクリン系薬剤の総投与量が 300 mg/m² に達した時点、その後は 100 mg/m² 増加すること。^d 第 1 - 第 2 コースのみ。^e 第 2 コース以降の全コース。^f 妊娠可能な女性を対象。

(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-3 に示す。本治験には 62 例の女性患者が組み入れられ、すべての被験者が JNS002 の投与を受けた。このうち 11 例 (17.7%) は 6 コース以上投与し、51 例 (82.3%) は 6 コース未満で投与を打ち切った。なお、治験実施計画書では JNS002 を 6 コース投与した場合を治験完了と定義した。6 コース以上完了した 11 例のうち、治験責任医師が症例報告書の中止理由に「治験実施計画書完了」と記載した症例は 8 例であった。

治験中止の内訳は、39 例 (62.9%) が疾患進行による中止、8 例 (12.9%) が有害事象・毒性による中止、3 例 (4.8%) が治験期間中に死亡、2 例 (3.2%) が「その他」の理由による中止、1 例 (1.6%) が追跡不能及び 1 例 (1.6%) が投与あるいは治験実施計画書のスケジュールの不遵守によるものであった。

有害事象のため治験を中止した 8 例のうち、4 例が治験薬との因果関係ありと判断された事象による中止であった。4 例の内訳は、Grade 3 の手足症候群が 2 例、Grade 3 の剥脱性皮膚炎、及び Grade 3 の注入に伴う反応（浮動性めまい、消化不良、呼吸困難、発疹）が各 1 例であった。

表 2.7.6.6-3. 被験者の内訳

項目	JNS002 N=62
治験継続中の被験者数	0
6コース以上完了した被験者	11 (17.7)
内訳:	
有害事象・毒性	1 (9.1)
疾患進行	2 (18.2)
治験完了	8 (72.7)
6コース未満の被験者	51 (82.3)
内訳:	
有害事象・毒性	7 (13.7)
疾患進行	37 (72.5)
不遵守 ^a	1 (2.0)
追跡不能	1 (2.0)
死亡	3 (5.9)
その他	2 (3.9)
中止又は完了の理由	
有害事象・毒性	8 (12.9)
疾患進行	39 (62.9)
不遵守 ^a	1 (1.6)
追跡不能	1 (1.6)
死亡	3 (4.8)
その他	2 (3.2)
治験完了	8 (12.9)

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.2-4a より引用)

a: 投与あるいは治験実施計画書のスケジュールの不遵守。

注) 数字は例数, () 内は%

2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.6-4 に示す。本治験に組み入れられた 62 例のすべての被験者が JNS002 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、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 41 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 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。

表 2.7.6.6-4. 解析対象集団の内訳

	組み入れ被験者数	ITT集団	評価可能集団
全体	62	62	41
Combined refractory 集団	43	43	26
Double refractory の被験者	32	32	19
Triple refractory の被験者	11	11	7

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table C より引用)

3) 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.6-5 に示す。被験者の年齢の中央値は 53.0 歳 (範囲 22 - 80 歳) で、多数の 59 例 (95.2%) が白人であった。1 例 (1.6%) がアジア系、2 例 (3.2%) がその他の人種であった。ベースラインの KPS の中央値は 90.0 であった。

JNS002 を投与された 62 例のすべての被験者は、白金製剤及びパクリタキセルを基本とする前化学療法を受けていた。前化学療法の最終投与から JNS002 の初回投与までの期間の中央値は 2.6 ヶ月であった（範囲 0.7 - 15.2 ヶ月）。また、白金製剤の最終投与からの期間の中央値は 7.6 ヶ月（範囲 0.7 - 31.2 ヶ月）であった。62 例のうち 41 例（66.1%）が 2 レジメン、11 例（17.7%）が 3 レジメン、10 例（16.1%）が 1 レジメンの前化学療法を受けていた。

被験者は多種類の化学療法を受けており、最も頻繁に使われた化学療法剤はカルボプラチン、トポテカン、シスプラチン、シクロホスファミドであった。

被験者集団では多くの併用薬が使用された。治験期間中にエポエチン α や G-CSF を使用した被験者はみられなかった。5-HT₃ 拮抗薬やステロイドを含む制吐薬は日常的に投与された。

表 2.7.6.6-5. 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 N=62
性別, 例数	
女性	62 (100)
年齢, 歳	
n	62
平均値±標準偏差	54.7±12.06
中央値	53.0
範囲	22 - 80
人種, 例数	
白人	59 (95.2)
アジア人	1 (1.6)
その他	2 (3.2)
FIGO 分類, 例数	
I 期	6 (9.7)
II 期	2 (3.2)
III 期	44 (71.0)
IV 期	9 (14.5)
分類無し	1 (1.6)
前化学療法レジメン数, 例数	
1	10 (16.1)
2	41 (66.1)
3	11 (17.7)
無治療期間, 月	
n	62
平均値±標準偏差	3.58±3.038
中央値	2.60
範囲	0.7 - 15.2
ベースラインの腫瘍総量, cm ²	
n	60
平均値±標準偏差	32.32±31.710
中央値	21.75
範囲	0.3 - 144.0
ベースラインの KPS, %	
n	60
平均値±標準偏差	85.4±13.32
中央値	90.0
範囲	60 - 100
ベースラインの CA-125, U/mL	
n	59
平均値±標準偏差	2224.80±4678.979
中央値	680.00
範囲	7.0 - 31990.0

表 2.7.6.6-5. 人口統計学的特性及びベースラインの特性 (ITT 集団) 続き

項目	JNS002 N=62
腫瘍の転移部, 例数	
腹水	23 (37.1)
子宮頸部	2 (3.2)
胸壁	1 (1.6)
肝臓	14 (22.6)
肺	6 (9.7)
リンパ節	20 (32.3)
腹膜	22 (35.5)
胸水	19 (30.6)
NA, ND	3 (4.8)
その他	34 (54.8)
情報なし	1 (1.6)
上記以外	2 (3.2)
腫瘍の組織型, 例数	
漿液性	35 (56.5)
粘液性	1 (1.6)
類内膜	2 (3.2)
明細胞	2 (3.2)
詳細不明の腺癌	22 (35.5)
腫瘍の分化度, 例数	
高分化型	2 (3.2)
中分化型	11 (17.7)
低分化型	21 (33.9)
不明	28 (45.2)

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.2-1a, 11.1.2-2a より引用)

NA: データ入手不能 ND: 実施せず

注 1) () 内は%

注 2) 無治療期間は前化学療法の最終日から JNS002 初回投与日までの間の月数とした。

注 3) 平均値, 標準偏差, 中央値及び範囲を算出するにあたり, 各被験者のすべてのベースラインにおける評価は, 治験薬の初回投与開始日に一番近い時点で評価された値を用いた。

4) 有効性の結果

ITT 集団及び評価可能集団を対象に有効性評価項目の解析が行われた (表 2.7.6.6-6)。本治験に組み入れられた 62 例のすべての被験者が ITT 集団とされ, 41 例が評価可能集団とされた。また, 本治験は ITT 集団及び評価可能集団を対象に有効性の評価を行い, 副次的に Combined refractory 集団での解析を行った。Combined refractory 集団の結果は, 提示を省略した。

表 2.7.6.6-6. 有効性の解析対象集団

項目	JNS002
組入れ被験者数	62
ITT 集団	62 (100.0)
Combined refractory 集団	43 (69.4)
評価可能集団	41 (66.1)
除外理由 ^a	
投与回数が 2 回未満	15 (24.2)
選択・除外基準違反	4 (6.5)
有効性評価未実施	15 (24.2)

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table C 及び Table 11.1.1-1a より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

^a 複数の理由が報告されている場合がある。

a) 主要評価項目

① 奏効率

(i) ITT 集団

すべての被験者の奏効率を表 2.7.6.6-7 に示す。62 例中 4 例（6.5%）に奏効が認められ、95% 信頼区間（Confidence interval：以下、95%CI）は 0.3 - 12.6%であった。4 例はいずれも PR であった。

非奏効例 58 例のうち、22 例（35.5%）に PD、16 例（25.8%）に SD が治験中止又は完了時に認められた。5 例（8.1%）は未確定 PR であった。

表 2.7.6.6-7. 奏効率（ITT 集団）

項目	JNS002 N=62
奏効例：	4 (6.5)
PR	4 (6.5)
奏効率の 95%CI	0.3% - 12.6%
非奏効例：	58 (93.5)
未確定 PR	5 (8.1)
SD	16 (25.8)
PD	22 (35.5)
データ無し	15 (24.2)

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.4-1a より引用)

注) 奏効率の 95%CI 以外の数字は例数, () 内は%

(ii) 評価可能集団

評価可能集団の奏効率を表 2.7.6.6-8 に示す。評価可能集団 41 例のうち 4 例に奏効が認められ、奏効率は 9.8%、95%CI は 0.7 - 18.8%であった。非奏効例 37 例のうち 17 例（41.5%）が PD、15 例（36.6%）が SD、5 例（12.2%）が未確定 PR であった。

表 2.7.6.6-8. 奏効率（評価可能集団）

項目	JNS002 N=41
奏効例：	4 (9.8)
PR	4 (9.8)
奏効率の 95%CI	0.7% - 18.8%
非奏効例：	37 (90.2)
未確定 PR	5 (12.2)
SD	15 (36.6)
PD	17 (41.5)

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.4-2a より引用)

注) 奏効率の 95%CI 以外の数字は例数, () 内は%

b) 副次評価項目

① 奏効までの期間

(i) ITT 集団

奏効が認められた 4 例における奏効までの期間の解析結果を表 2.7.6.6-9 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-1 に示す。初回投与から奏効までの期間の中央値は 57 日（8.1 週）、範囲は 53 - 120 日（7.6 - 17.1 週）であった。

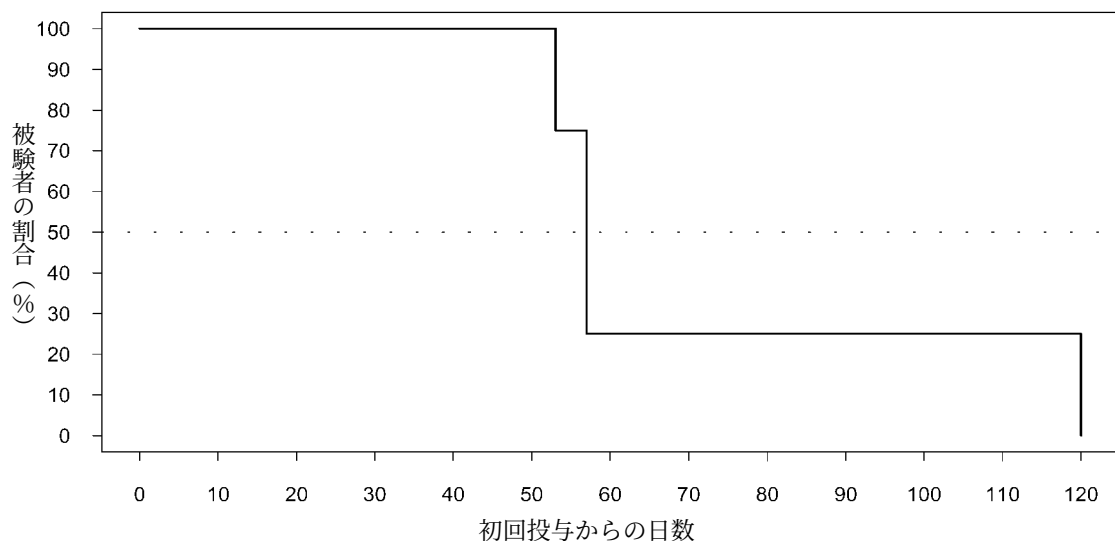
表 2.7.6.6-9.奏効までの期間 (ITT 集団, 奏効例)

項目	JNS002 N=4
中央値	57 日
範囲	53 - 120 日

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.4-1a より引用)

注 1) 奏効とは持続的奏効 (4 週間以上持続する PR 又は CR) がみられた場合と定義した。

注 2) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。



(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Figure 11.2.1-1a より引用)

図 2.7.6.6-1.奏効までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

(ii) 評価可能集団

評価可能集団において奏効が認められた 4 例における奏効までの期間の解析結果は、すべて ITT 集団と同じであるため、データは省略する。

② 奏効期間

(i) ITT 集団

奏効が認められた 4 例の奏効期間を表 2.7.6.6-10 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-2 に示す。奏効期間の中央値は 124 日 (17.7 週)、範囲は 114+ - 280 日 (16.3+ - 40.0 週) であった。

表 2.7.6.6-10.奏効期間 (ITT 集団, 奏効例)

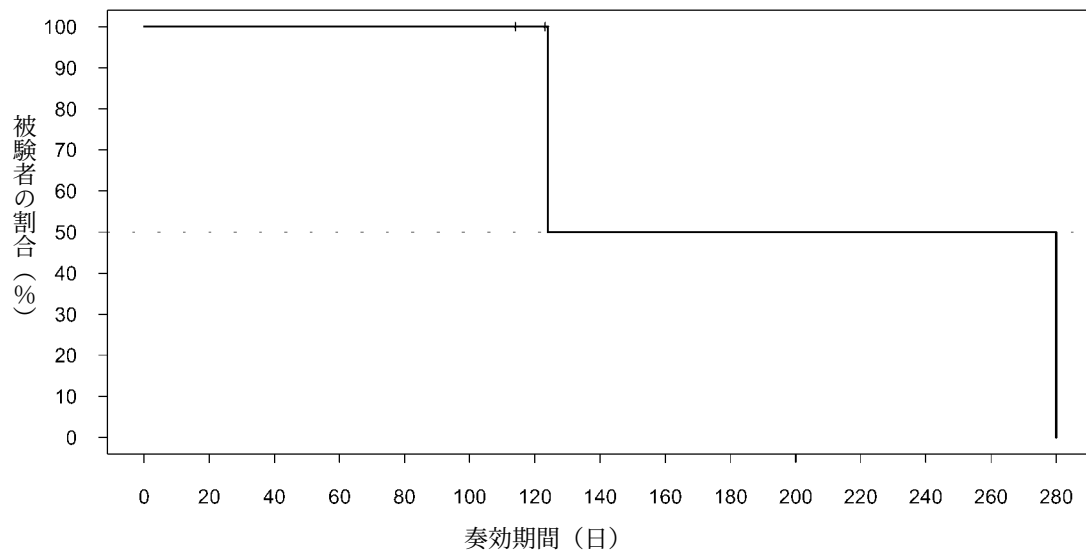
項目	JNS002 N=4
観察打ち切り率	50.0%
中央値	124 日
範囲	114+ - 280 日

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.4-1a より引用)

注 1) 奏効とは持続的奏効 (4 週間以上持続する PR 又は CR) がみられた場合と定義した。

注 2) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。

+ : 観察の打ち切りを示す。



(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Figure 11.2.1-2a より引用)

図 2.7.6.6-2.奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

(ii) 評価可能集団

評価可能集団における奏効期間の解析結果は、すべて ITT 集団と同じであるため、データは省略する。

③ TTP

(i) ITT 集団

ITT 集団における TTP を表 2.7.6.6-11 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-3 に示す。TTP の中央値は 81 日 (11.6 週)、範囲は 1+ - 399 日 (0.1 - 57.0+週) であった。

表 2.7.6.6-11. TTP (ITT 集団)

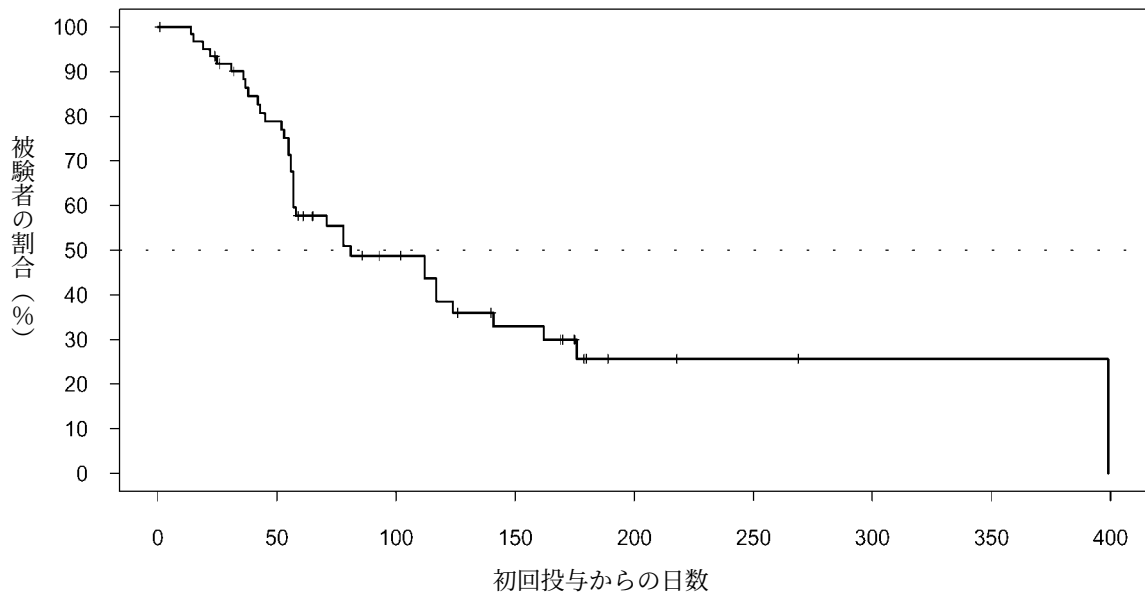
項目	JNS002 N=62
観察打ち切り率	41.9%
中央値	81 日
範囲	1+ - 399 日

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.4-1a より引用)

注 1) 奏効とは持続的奏効 (4 週間以上持続する PR 又は CR) がみられた場合と定義した。

注 2) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。

+ : 観察の打ち切りを示す。



(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Figure 11.2.1-3a より引用)

図 2.7.6.6-3. TTP の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

(ii) 評価可能集団

評価可能集団における TTP を表 2.7.6.6-12 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-4 に示す。評価可能集団 41 例の TTP の中央値は 117 日（16.7 週），範囲は 36 - 399 日（5.1 - 57 週）であった。

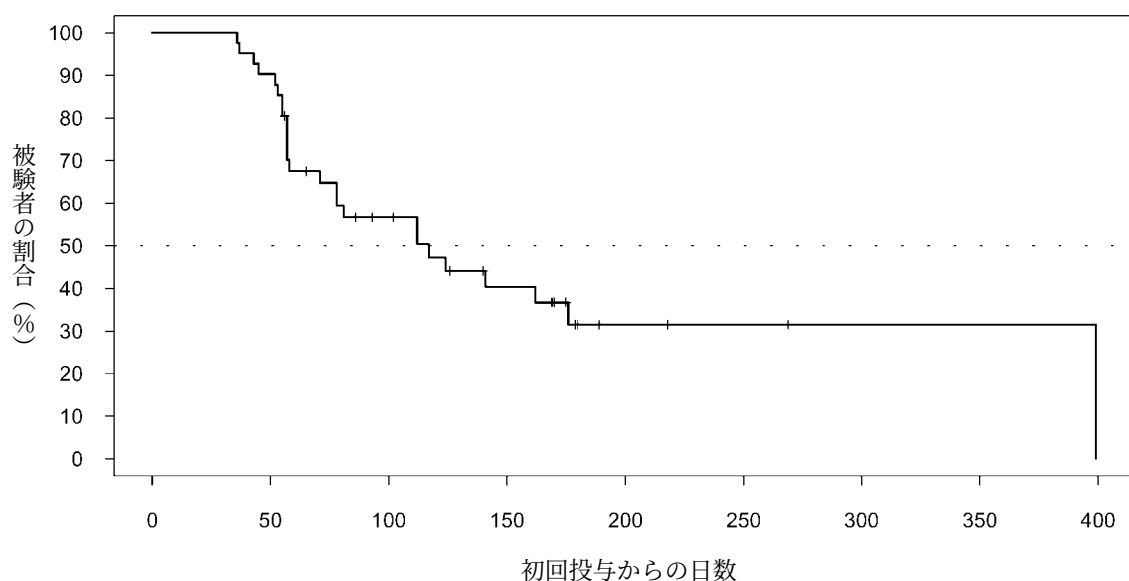
表 2.7.6.6-12. TTP (評価可能集団)

項目	JNS002
	N=41
観察打ち切り率	39.0%
中央値	117 日
範囲	36 - 399 日

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.4-2a より引用)

注 1) 奏効とは持続的奏効（4 週間以上持続する PR 又は CR）がみられた場合と定義した。

注 2) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。



(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Figure 11.2.1-6a より引用)

図 2.7.6.6-4. TTP の Kaplan-Meier 曲線 (評価可能集団)

④ 生存期間

被験者の生存期間を表 2.7.6.6-13 に示し、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-5 に示す。

JNS002 の初回投与から起算した被験者の生存期間中央値は 176 日（25.1 週），範囲は 1+ - 531 日（0.1 - 75.9 週）であった。

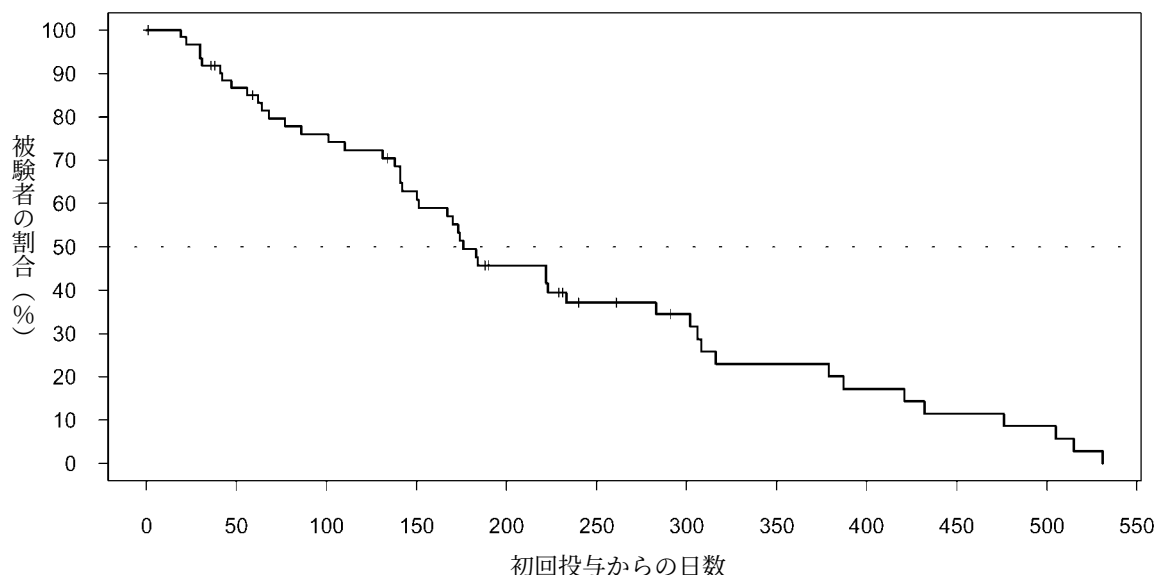
表 2.7.6.6-13. 生存期間（ITT 集団）

項目	JNS002 N=62
死亡例数	47（75.8%）
死亡までの期間	
観察打ち切り率	24.2%
中央値	176 日
範囲	1+ - 531 日

（M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.5-25a より引用）

注）中央値は，JNS002 投与開始から死亡までの Kaplan-Meier 推定値。

+：観察の打ち切りを示す。



（M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Figure11.2.2-1a より引用）

図 2.7.6.6-5. 生存期間：Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

5) 安全性の結果

a) 曝露の状況

曝露の状況を表 2.7.6.6-14 に示す。JNS002 の総曝露量を治療日数と累積投与量で示した。治療期間の範囲は 1 - 353 日（中央値 29.5 日），被験者あたりの平均曝露回数は 3.1 コース（62 例あたり 191 回）であった。15 例（24.2%）では JNS002 の投与回数が 2 回未満であった。19 例

（30.6%）では投与回数が 4 回又はそれ以上であった。累積投与量の平均値は 149.48 mg/m²（中央値 100.36 mg/m²），範囲は 48.8 - 516.5 mg/m²であった。9 例（14.5%）に 300 mg/m²以上の投与が行われ，このうち 1 例は 500 mg/m²以上であった。1 コースあたりの平均投与量は治験実施計画書の規定用量である 50 mg/m²よりもやや低かった（49.31 mg/m²）。

表 2.7.6.6-14. 曝露の状況 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=62
総コース数	191
減量, 投与延期, 中断したコース数	40 (20.9%)
累積投与量, mg/m ²	
n	62
平均値±標準偏差	149.48±104.991
中央値	100.36
範囲	48.8 - 516.5
1 コースあたりの投与量, mg/m ²	
n	62
平均値±標準偏差	49.31±2.213
中央値	50.00
範囲	39.7 - 51.4
治療日数 ^a	
n	62
平均値±標準偏差	62.3±67.78
中央値	29.5
範囲	1 - 353
1 コースあたりの期間, 日	
n	47
平均値±標準偏差	30.63±3.811
中央値	29.00
範囲	28.0 - 49.0
Dose Intensity/被験者 ^b , mg/m ² /週	
n	47
平均値±標準偏差	11.37±1.277
中央値	11.93
範囲	7.2 - 12.8

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.3-1a より引用)

^a 治療日数 = (最終投与日 - 初回投与日) + 1^b Dose Intensity/被験者 = 平均投与量/平均投与間隔 (週)

注) 1 コースあたりの期間及び Dose Intensity を算出するには, 被験者は最低 2 回の投与が必要。15 例で投与回数が 2 回未満であった。

b) 評価方法

安全性の評価は, 用量を問わず JNS002 の投与を 1 回以上受けた被験者を対象として実施された。治験薬の安全性及び忍容性は, 主として有害事象及び臨床検査値の結果から評価された。更に CSF 製剤投与と LVEF のデータを解析した。

有害事象は Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART 用語集) を用いて要約した。この用語集では, 報告された個々の有害事象がそれぞれ 1 つの COSTART 基本語及び器官分類に読み替えられた。1 例の被験者に複数回報告され, かつ同一の COSTART 基本語に読み替えられた有害事象は 1 件の事象として提示され, 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が割り当てられた。COSTART 基本語に読み替えられた有害事象名は, 本 CTD の作成にあたり MedDRA/J Version 9.0 で和訳を行った。

毒性の段階評価は, NCI-CTC に従った。有害事象の重症度は以下の基準を用いて評価された。

- ・ **軽度 (Grade 1)** : 被験者に徴候又は症状の自覚があるが, 容易に忍容可能な場合。被験者への懸念が少なく, 臨床的重要性も低い。被験者の全般的な健康又は満足な状態に何らかの影響が及ぶと予測されないもの。
- ・ **中等度 (Grade 2)** : 日常生活に支障をきたす, あるいは日常生活の変化を迫られるほどの不快感がある場合。被験者の健康又は満足な状態へのある程度の懸念となり, 医学的介入又は厳重な観察を必要とする可能性のあるもの。

- ・ 高度 (Grade 3) : 被験者の日常生活に多大な支障をきたす場合。被験者への明らかな懸念となる若しくは健康又は満足な状態に大きなリスクを及ぼすもの。医学的介入又は嚴重な観察を要する可能性が高く、機能不全に陥る又は生命を脅かすおそれのあるもの。入院や治療を必要とするおそれのあるもの。
- ・ 生命を脅かすもの (Grade 4) : 被験者が機能不全に陥る場合。被験者の健康又は満足な状態に対して直接的に大きなリスクを及ぼすもの。
- ・ このほかに、死亡の原因となった有害事象については致死的と分類した。なお、「死亡」は有害事象名として報告されなかった。

治験薬との因果関係の評価には以下の基準を用いた。

- ・ おそらく関連あり (Probably Related) : 治験薬投与後に必然的な結果として発現した事象。すなわち、JNS002の投与中止又は減量投与後 (dechallenge) の軽快又は消失、又は投与再開後 (rechallenge) の再発、又は治験薬又は同種の化合物の投与に伴う既知で特異的な事象が認められ、かつ他の治療や被験者の身体的状態によっては合理的に説明できないもの。
- ・ 可能性あり (Possibly Related) : 事象の発現順序が妥当な事象で、原疾患、合併症、併用薬及びその他に実施された治療法を勘案してもなお合理的な薬剤原因が疑われるもの。
- ・ おそらく関連なし (Probably Not Related) : 上の基準に該当しない事象で、被験者の臨床状態やその他に使用された薬剤に伴う発現が知られているもの。
- ・ 不明 (Unknown) : 評価時点で事象及び薬剤に関する情報が不足しているため、事象と薬剤投与が関連していないと決定できないもの。

また、臨床検査値異常は以下のいずれかの条件を満たす場合に限り、有害事象として報告した。

- ・ 臨床検査値異常が1回以上の反復検査で確認されている場合。
- ・ 臨床検査値異常から疾病又は臓器毒性が示唆される場合。
- ・ 臨床検査値異常の程度が、用量変更、投与中止、頻回の観察、診断のための検査等の積極的な処置を必要とする場合

c) すべての有害事象

本治験期間中に報告された有害事象の概略を表 2.7.6.6-15 に示し、すべての有害事象一覧を、重症度別、器官分類別及び COSTART 基本語別に付録の表 1 に示す。

62 例すべての被験者に計 484 件の有害事象が報告された。4 例 (6.5%) が致死的事象を発現し、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。9 例 (14.5%) が Grade 4 の、29 例 (46.8%) が Grade 3 の、53 例 (85.5%) が Grade 2 の、54 例 (87.1%) が Grade 1 の有害事象を発現した。治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された事象が 46 例 (74.2%) , 「可能性あり」が 50 例 (80.6%) , 「おそらく関連なし」が 49 例 (79.0%) であった。

表 2.7.6.6-15. すべての有害事象の概略 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=62
有害事象発現被験者数	62 (100.0)
有害事象報告件数	484
重症度別有害事象発現被験者数	
致命的	4 (6.5)
Grade 4	9 (14.5)
Grade 3	29 (46.8)
Grade 2	53 (85.5)
Grade 1	54 (87.1)
因果関係別有害事象発現被験者数	
おそらく関連あり	46 (74.2)
可能性あり	50 (80.6)
おそらく関連なし	49 (79.0)

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.5-1a より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 被験者 1 例に複数回報告され、かつ同一の COSTART 基本語に読み替えられた有害事象は 1 件の事象として提示された。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が割り当てられた。

注 3) 本表には有害事象報告様式に記載された被験者の情報のみを含む。

治験薬との因果関係に係わらず、最も発現頻度の高かった有害事象は嘔吐で、29 例 (46.8%) であった。このうち治験薬との因果関係を否定できないものは 21 例 (33.9%) であった。

なお、有害事象の解析時に、有害事象報告様式以外の書式にも医療事象が記録されていることが判明した。このような事象は治験責任医師が有害事象ではないと判断したものと思われるが、完全性を期してデータの集計は行った。本項での考察は有害事象報告様式に記載された事象のみを対象に行った。また報告された医療事象は、本治験でみられた有害事象の全体的な発現傾向に対して何ら影響のないものであった。

報告された有害事象のうち、治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」、「可能性あり」、「不明」と判断された事象、並びに因果関係の記載がない事象を、因果関係を否定できない有害事象として集計し、重症度別、器官分類別及び COSTART 基本語別に付録の表 2 に示す。

d) 比較的良好にみられる有害事象

報告頻度が高く因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.6-16 に示す。発現頻度が最も高く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%) 及び口内炎 (29.0%) であった。

表 2.7.6.6-16. 被験者の 10%以上に認められた因果関係を否定できない有害事象 (ITT 集団)

有害事象	JNS002 N=62
悪心	25 (40.3)
嘔吐	21 (33.9)
手足症候群	19 (30.6)
口内炎	18 (29.0)
無力症	13 (21.0)
貧血	12 (19.4)
発疹	12 (19.4)
白血球減少症	11 (17.7)
便秘	9 (14.5)
食欲不振	7 (11.3)

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table D, 11.1.5-.2a, 11.1.5-.3a より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

JNS002 投与に伴う個別の有害事象について以下に記述する。

① 皮膚毒性

(i) 手足症候群

19 例（30.6%）に手足症候群が発現し、いずれも「おそらく関連あり」又は「可能性あり」と判断された。2 例が Grade 3 の手足症候群のため治験を中止し、1 例がその他の皮膚毒性のため治験を中止した。

重症度の内訳は、Grade 3 が 5 例（8.1%）、Grade 2 が 10 例（16.1%）、Grade 1 が 4 例（6.5%）であった。Grade 4 の手足症候群を発現した被験者はいなかった。手足症候群による投与延期は 9 回、減量は 6 回、中断は 1 回であった。コース別の手足症候群による投与延期、減量、又は中断の回数を表 2.7.6.6-17 に示す。

表 2.7.6.6-17. コース別の手足症候群による用量変更

	コース								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
被験者数：									
ITT 集団	62	47	26	19	15	11	3	2	2
用量変更あり	5	6	9	11	6	2	0	0	0
投与回数：									
手足症候群による投与延期	0	0	2	3	3	1	0	0	0
手足症候群による減量	0	0	3	3	0	0	0	0	0
手足症候群による投与中断	0	0	0	1	0	0	0	0	0

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table E より引用)

(ii) 発疹

13 例（21.0%）が発疹を発現し、このうち 12 例（19.4%）が治験薬との因果関係を否定できない事象であり、1 例（1.6%）が Grade 3 の事象であった。

(iii) その他の皮膚毒性

7 例（11.3%）が粘膜障害を発現し、このうち 6 例（9.7%）が治験薬との因果関係を否定できないと判断された。重症度の内訳は、Grade 3 が 1 例（1.6%）、Grade 2 が 4 例（6.5%）、Grade 1 が 2 例（3.2%）であった。

剥脱性皮膚炎が 1 例（1.6%）に発現した。治験薬との因果関係を否定できない事象であり、Grade 3 と判断された。その他治験薬との因果関係を否定できない事象で皮膚潰瘍（Grade 3）及び皮膚変色（Grade 1）がそれぞれ 1 例（1.6%）発現した。

② 口内炎及び口腔内潰瘍形成

口内炎は 62 例中 18 例（29.0%）にみられ、いずれも治験薬との因果関係を否定できない事象であった。また、18 例中 4 例（6.5%）は Grade 3 又は 4 に分類された。1 例（1.6%）は 3 コース目で口内炎・粘膜障害のため治験薬の減量を行った。

口腔内潰瘍形成が 4 例（6.5%）に発現した。4 例全例が治験薬との因果関係を否定できないと判断されたが、Grade 3 の事象は認められなかった。

③ 注入に伴う反応

注入に伴う反応は 4 例（6.5%）に認められた。4 例の事象を以下に記述する。

- ・ 症例 158015：5■歳の女性。浮動性めまい、消化不良、呼吸困難及び発疹の症状を伴う Grade 3 のアレルギー反応のため、治験薬の初回投与を中断した。重篤な有害事象と判断され、本事象のため被験者は治験を中止した。
- ・ 症例 173001：6■歳の女性。治験薬の初回投与中に Grade 2 のアレルギー反応を発現したため投与を中断した。治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された。治験薬の投与を3回継続したが、症状の再発は認められなかった。
- ・ 症例 200008：5■歳の女性。1コース目に軽度の注入に伴う反応（Grade 1 の疼痛）を発現したため、投与を中断した。計9コースまで治験を継続したが、症状の再発は認められなかった。
- ・ 症例 254001：5■歳の女性。1コースの投与中に Grade 2 の血管拡張（注入中の潮紅）を発現したため、投与を中断した。治験薬との因果関係は、「おそらく関連あり」と判断された。計4コースまで治験を継続したが、症状の再発は認められなかった。

本治験において注入に伴う反応の予防のための前投薬を受けた被験者はいなかった。

④ 心血管事象及び LVEF 評価

LVEF を指標とする心機能低下を伴う治験薬と因果関係の否定できない有害事象、又は心不全の症状が1例（1.6%）に発現した。また、重篤な心嚢液貯留が1例（1.6%）に認められたが、治験薬との因果関係はなかった。2例の叙述を以下に示す。

- ・ 症例 158009：軽度の高血圧症を既往歴に有する 7■歳の女性。2コース中（総投与量 100 mg/m²）に Grade 1 の心不全が発現した。治験責任医師は治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と判断した。本事象に対する処置は行われず、2コース終了後に疾患進行のため治験を中止した。
- ・ 症例 237002：心疾患の既往歴がない 4■歳の女性。JNS002 を5コース（総投与量 225.3 mg/m²）投与された。最終投与の7週間後に心嚢液貯留及び胸水を発現した。当該事象は致命的で、治験薬との因果関係は否定された。

⑤ 血液毒性

本治験対象集団では血液毒性が多く認められたが、血液毒性による用量変更は行われなかった。

貧血は16例（25.8%）の報告があり、重症度の内訳は、Grade 3 が1例（1.6%）、Grade 2 が8例（12.9%）、Grade 1 が7例（11.3%）であった。また、16例のうち因果関係を否定できない事象は12例（19.4%）であった。本治験期間中にエポエチン α を投与された被験者はいなかった。17例に赤血球濃厚液の輸血が行われ、このうち10例に単回輸血が、7例に2-4回の輸血が行われた。

白血球減少症の有害事象は11例（17.7%）の報告があり、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。重症度の内訳は、Grade 4 が1例（1.6%）、Grade 3 が3例（4.8%）、Grade 2 が3例（4.8%）、Grade 1 が4例（6.5%）であった。

好中球減少症は6例（9.7%）の報告があり、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。重症度の内訳は、Grade 3 が2例（3.2%）、Grade 2 が3例（4.8%）、Grade 1 が1例（1.6%）であった。本治験期間中に G-CSF 製剤の投与を必要とした被験者はいなかった。

血小板減少症は4例（6.5%）の報告があり、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された事象であった。重症度の内訳は、Grade 2 が1例（1.6%）、Grade 1 が3例（4.8%）であった。血小板減少症に対する血小板輸血は行われなかった。

⑥ その他の比較的良好とみられる有害事象

本試験で発現頻度の最も高い有害事象は嘔吐であり、29例（46.8%）に発現したが、このうち試験薬との因果関係を否定できない事象は21例（33.9%）であった。発現した事象の重症度は、2例（3.2%）がGrade 3、1例（1.6%）がGrade 4であった。5-HT₃拮抗薬などの制吐薬が頻繁に使用された。

悪心は26例（41.9%）に認められ、このうち試験薬との因果関係を否定できない事象は25例（40.3%）であった。2例（3.2%）はGrade 3の事象であった。

便秘は24例（38.7%）に認められ、このうち試験薬との因果関係を否定できない事象は9例（14.5%）であった。重症度の内訳はGrade 4が1例（1.6%）、Grade 3が4例（6.5%）、Grade 2が4例（6.5%）、Grade 1が15例（24.2%）であった。

無力症は19例（30.6%）に認められ、このうち試験薬との因果関係を否定できない事象は13例（21.0%）であった。4例（6.5%）はGrade 3の事象であった。

食欲不振は11例（17.7%）に認められ、このうち試験薬との因果関係を否定できない事象は7例（11.3%）であった。2例（3.2%）はGrade 3の事象であった。

下痢は9例（14.5%）に認められ、このうち試験薬との因果関係を否定できない事象は4例（6.5%）であった。Grade 3の事象はなかった。

e) 死亡

本試験の死亡例の内訳を表 2.7.6.6-18 に示す。本試験で JNS002 を投与された 62 例のうち、47 例（75.8%）が本報告書の作成時点で死亡しており、3 例（4.8%）は死亡のため試験中止となった。この 3 例について概要を表 2.7.6.6-19 に示す。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、試験薬との因果関係はないと判断された。他の 44 例は試験完了後、又は他の理由による試験中止後に死亡した。JNS002 の初回投与からの生存期間の中央値は 176 日（25.1 週）、範囲は 1+ - 531 日（0.1 - 75.9 週）であった。

表 2.7.6.6-18. 死亡例の内訳（ITT 集団）

項目	JNS002 N=62
死亡例数	47 (75.8)
主な死因, 例	
疾患進行	46 (74.2)
有害事象・新たな合併症・毒性	1 (1.6)
有害事象による死亡例：試験薬との因果関係	
おそらく関連あり・可能性あり	0
おそらく関連なし	1 (1.6)
死亡までの期間, 日	
n	62
観察打ち切り率, %	24.2
中央値	176
範囲	1+ - 531

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.5-25a より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 中央値は、JNS002 投与開始から死亡までの中央値の Kaplan-Meier 推定値

+：観察の打ち切りを示す。

表 2.7.6.6-19. 死亡により中止となった症例の概要

症例	年齢	死亡日	治験薬 投与開始日	治験薬 投与中止日	検死解剖 実施の有無	主な死因	治験薬との因果関係
149002	7	1996/11/26	1996/11/08	1996/11/08	無	疾患進行	記載なし
149003	6	1996/12/24	1996/12/03	1996/12/03	無	疾患進行	記載なし
173002	5	1998/ 1/ 7	1997/11/13	1997/12/11	無	癌	おそらく関連なし

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Listing 12.2.5-2, 12.2.5-4 より引用)

f) 重篤な有害事象

31 例（50.0%）の被験者が治験期間中に重篤な有害事象を 1 回以上発現した。このうち治験薬との因果関係を否定できない事象は 8 例であった。すべての重篤な有害事象の一覧を付録の表 3 に示し、因果関係を否定できない 8 例の事象を以下に記述する。

症例 148001：6 歳の女性被験者。JNS002 4 回目の投与から 12 日後、食後に鋭い胸骨後方の疼痛及び上腹部痛が発現し入院した。フルコナゾールの投与が行われ、被験者は回復した。5 回目の投与後に同じ症状が再発し、フルコナゾールの再投与が行われ、いずれの事象も回復した。治験責任医師は治験薬との因果関係について、事象の時間的な観点から、「おそらく関連あり」と判断した。

症例 149002：7 歳の IV 期卵巣癌の女性被験者。JNS002 初回投与からほぼ 2 週間後に嗜眠増悪、腹水、嘔吐、呼吸困難、腹痛増悪が発現した。すべての事象が持続したまま被験者は 6 日後に死亡した。死因は疾患進行とされたが、治験責任医師は嗜眠悪化と治験薬の因果関係について、「可能性あり」と判断した。その他の事象はいずれも末期疾患による発現の可能性が高いとした。

症例 158015：5 歳の女性被験者。浮動性めまい、消化不良、呼吸困難及び発疹の症状を伴う Grade 3 のアレルギー反応のため、JNS002 の初回投与は中断された。当該事象は重篤と判断され、治験を中止した。

症例 158016：3 歳の女性被験者。2 コース目において Grade 2 の腹痛が発現した。治験責任医師は腹痛と治験薬の因果関係について、「おそらく関連あり」と判断した。事象に対する処置はとられず、4 コースまで治験を継続したが、疾患進行のため治験を中止した。

症例 173001：6 歳の女性被験者。JNS002 2 回目投与から 8 日後に発熱（38℃）及び膣出血のため入院した。治験開始時のヘモグロビン濃度低値に対して血液 2 単位が投与され、ヘモグロビン濃度は 7.4 g/dL であった。血液 3 単位と抗生剤の点滴が行われた後、経口抗生剤を処方され退院した。治験責任医師は、発熱の因果関係について「可能性あり」、膣出血については原疾患に起因する可能性が高いと判断した。

症例 176002：6 歳の女性被験者。JNS002 2 回目の投与後に、嚥下障害及び口内炎（Grade 4）の治療のため入院した。これ以前に JNS002 投与により Grade 3 の粘膜障害を発現していた。飲食不能の状態が 2 日間持続したため、JNS002 2 回目投与の約 2 週間後に入院した。静脈内輸液及びジフルカン投与が行われ、1 ヶ月以内に事象は消失した。治験責任医師は、当該事象と治験薬の因果関係について、「おそらく関連あり」と判断した。

症例 200006：3 歳の女性被験者。JNS002 初回投与の 3 日後に Grade 4 の嘔吐と Grade 3 の悪心を発現した。事象は 3 - 4 日で消失し、治験責任医師は、当該事象と治験薬の因果関係について、「可能性あり」と判断した。

症例 237001：3 歳の女性被験者。発熱及び悪寒のため入院後、抗生剤の点滴が行われた。JNS002 の初回投与 10 日後に事象が発現した。入院時の体温は 40.2℃。セフトラジジムによる治療が開始され 1 日後に Augmentin に切り換えられた。抗生剤の 6 日間の継続投与後に完全に解熱し、退院した。治験責任医師は当該事象と治験薬の因果関係について、「可能性あり」と判断した。

g) その他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

有害事象のため治験を中止した症例は 8 例（12.9%）であった。有害事象による中止例の内訳を表 2.7.6.6-20 に示す。

表 2.7.6.6-20. 有害事象による中止例

症例	年齢	初回 投与日	最終 投与日	総投与量 (mg/m ²)	有害事象 (COSTART 基本語)	因果関係	Grade
治験薬との因果関係なし (n = 4)							
149004	6	1997/ 9/18	1997/ 9/18	49.7	血管障害（下大静脈閉塞）	おそらく関連なし	致命的
159001	5	1996/11/26	1997/ 1/24	150.0	腸管閉塞	おそらく関連なし	4
200007	5	1998/ 2/ 3	1998/ 7/28	352.3	膿瘍	おそらく関連なし	3
237002	4	1998/ 4/20	1998/ 9/ 3	225.3	心嚢液貯留 胸水	おそらく関連なし おそらく関連なし	致命的 致命的
治験薬との因果関係あり (n = 4)							
158015	5	1998/ 2/27	1998/ 2/27	50.0	注入に伴う反応 浮動性めまい 消化不良 呼吸困難 発疹	おそらく関連あり おそらく関連あり おそらく関連あり おそらく関連あり	3 3 3 3
176008	4	1997/8/12	1997/ 9/ 9	97.6	手足症候群	おそらく関連あり	3
158007	2	1997/ 2/11	1997/ 4/10	138.0	手足症候群	おそらく関連あり	3
236001	6	1998/ 1/21	1998/ 2/18	100.0	剥脱性皮膚炎	おそらく関連あり	3

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table F, 12.2.5-4, 12.2.2-8 より引用)

② 減量、投与延期又は中断に至った有害事象

減量、投与延期又は中断に至った有害事象を表 2.7.6.6-21 に示す。

本治験では 62 例に計 191 コースの JNS002 が投与された。このうち 40 コース（20.9%）で減量、投与延期又は中断のいずれかが行われた（表 2.7.6.6-14）。減量、投与延期又は中断に至った理由で最も多かったのは「その他」で、40 コースのうち 14 コース（35.0%）を占めた。次いで理由として多かったのは、手足症候群で、40 コース中 12 コース（30.0%）を占めた。

表 2.7.6.6-21. 減量、投与延期又は中断に至った有害事象（ITT 集団）

項目	JNS002 N=62
減量、投与延期又は中断に至った被験者数	25 (40.3)
減量、投与延期又は中断に至ったコース数	40
減量、投与延期又は中断の理由 ^a	
手足症候群	12 (30.0)
口内炎	1 (2.5)
注入に伴う反応	4 (10.0)
合併症	1 (2.5)
スケジュールの問題	9 (22.5)
その他	14 (35.0)

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.3-2a より引用)

注) () 内は%

^a 同一被験者の各コース内の減量、投与延期又は中断に複数の理由があった場合、異なる理由は個別に集計した。同一被験者の各コース内に同一の理由が複数回発生した場合には、1 件として集計した。

初回用量は 61 例では約 50 mg/m²、1 例では約 45 mg/m²であった。減量投与を要した被験者のほとんどは、約 40 mg/m²が投与された。

h) 臨床検査値異常

① 血液学的検査

白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン濃度の最低値を表 2.7.6.6-22 に示す。白血球数の平均最低値は $3.60 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (範囲 0.4 - 11.6) , 好中球数の平均最低値は $6.54 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (範囲 0.0 - 65.4) , 血小板数の平均最低値は $244.8 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (範囲 65 - 615) , 及びヘモグロビン濃度の平均最低値は 6.55 g/dL (範囲 0.5 - 13.4) であった。

特に好中球にみられたベースラインからの変化率 (%) から、顕著な骨髄抑制が示唆された。ベースラインと比較した治療終了時の減少率 (中央値) は白血球数で 39.0% , 好中球数で 36.7% であった。これらの変化率は、JNS002 の最終投与後 (追跡期間の前) の最低値から算出した。

血小板減少症は顕著ではなく、ベースラインから治療終了時までの減少率 (中央値) は 19.1% であり、ベースラインからの減少率 (中央値) が最も大きかったのは 6 コース (29.9%) であった。ヘモグロビン濃度のベースラインから各コース終了時までの変化 (中央値) には幅がみられた。幅の範囲は、1 コース終了時の 9.1% の減少から 6 コース終了時の 2.0% の増加までであった。治療終了時の減少率 (中央値) は 11.4% であった。ヘモグロビン濃度の変化率 (中央値) には、輸血による影響がみられた。

表 2.7.6.6-22. 白血球数, 好中球数, 血小板, ヘモグロビン濃度の最低値 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=62
白血球数最低値, $10^3/\text{mm}^3$	
≥ 4.0	22 (35.5)
$3.0 < 4.0$	14 (22.6)
$2.0 < 3.0$	18 (29.0)
$1.0 < 2.0$	5 (8.1)
< 1.0	1 (1.6)
不明	2 (3.2)
平均値±標準偏差	3.60 ± 1.750
中央値	3.30
範囲	0.4 - 11.6
好中球数最低値, $10^3/\text{mm}^3$	
≥ 2.0	31 (50.0)
$1.5 < 2.0$	14 (22.6)
$1.0 < 1.5$	6 (9.7)
$0.5 < 1.0$	4 (6.5)
< 0.5	4 (6.5)
不明	3 (4.8)
平均値±標準偏差	6.54 ± 14.373
中央値	2.00
範囲	0.0 - 65.4
血小板数最低値, $10^3/\text{mm}^3$	
≥ 150	52 (83.9)
$75 < 150$	6 (9.7)
$50 < 75$	2 (3.2)
$25 < 50$	0
< 25	0
不明	2 (3.2)
平均値±標準偏差	244.8 ± 101.54
中央値	236.5
範囲	65 - 615
ヘモグロビン濃度最低値, g/dL	
≥ 13.5	0
$10.0 < 13.5$	20 (32.3)
$8.0 < 10.0$	10 (16.1)
$6.5 < 8.0$	2 (3.2)
< 6.5	28 (45.2)
不明	2 (3.2)
平均値±標準偏差	6.55 ± 4.454
中央値	7.70
範囲	0.5 - 13.4

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.5-8a より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 各被験者のベースライン後の臨床検査値で, 白血球数, 好中球数, 血小板数, ヘモグロビン濃度の最低値を特定した。それらの最低値を用いて, 平均値, 標準偏差, 中央値及び範囲を算出した。

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を表 2.7.6.6-23 に要約した。アルカリホスファターゼ及び AST の最高値の多くは正常値付近にとどまり, 平均最高値はそれぞれ 124.6 IU/L (範囲 39 - 484) 及び 23.3 IU/L (範囲 2 - 52) であった。アルカリホスファターゼ及び AST 値に臨床的に重要な変化は認められなかった。アルカリホスファターゼのベースラインから各コース終了時及び治療終了時までの変化の中央値は, 3 コース終了時の 3.7%増加から 6 コース終了時の 34.4%増加にわたり, 治療終了時には中央値 14.2%の増加が認められた。

ASTのベースラインから各コース終了時及び治療終了時までの変化（中央値）は、1コース終了時の0%から4コース終了時の21.1%増加までの幅がみられ、治療終了時の増加率（中央値）は0%であった。

総ビリルビン及び血清クレアチニンの最高値の多くは正常値付近にとどまった。総ビリルビン及び血清クレアチニンの平均最高値はそれぞれ0.61 mg/dL（範囲0.2 - 4.8）及び0.99 mg/dL（範囲0.5 - 2.3）であった。JNS002による肝機能又は腎機能への影響を示唆する傾向は認められなかった。総ビリルビン及び血清クレアチニンのベースラインから各コース終了時及び治療終了時までの変化（中央値）はわずかであり、両検査値の治療終了時の増加率（中央値）は0%であった。

表 2.7.6.6-23. 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（ITT 集団）

項目	JNS002 N=62
アルカリホスファターゼ最高値, IU / L	
≤115	38 (61.3)
>115 - <300	14 (22.6)
300 - <600	2 (3.2)
600 - <2300	0
≥2300	0
不明	8 (12.9)
平均値±標準偏差	124.6±86.68
中央値	93.0
範囲	39 - 484
AST 最高値, IU / L	
≤40	46 (74.2)
>40 - <100	4 (6.5)
100 - <200	0
200 - <800	0
≥800	0
不明	12 (19.4)
平均値±標準偏差	23.3±10.97
中央値	22.0
範囲	2 - 52
総ビリルビン最高値, mg / dL	
≤1.0	50 (80.6)
>1.0 - <1.5	3 (4.8)
1.5 - <3.0	0
≥3.0	1 (1.6)
不明	8 (12.9)
平均値±標準偏差	0.61±0.628
中央値	0.50
範囲	0.2 - 4.8
血清クレアチニン最高値, mg / dL	
<1.5	51 (82.3)
1.5 - <3.0	5 (8.1)
≥3.0	0
不明	6 (9.7)
平均値±標準偏差	0.99±0.369
中央値	0.90
範囲	0.5 - 2.3

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.5-9a より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 各被験者のベースライン後の臨床検査値で、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を特定した。これらの最高値を用いて、平均値、標準偏差、中央値及び範囲を算出した。

6) 考察と全般的結論

本治験は進行した上皮性卵巣癌患者 62 例を対象に行われ、4 例に奏効が認められ、奏効率は 6.5%であった。被験者の多く（58%）が 3 コース開始前に疾患進行のために治験を中止した。

本治験の有害事象に未知の毒性は認められなかった。皮膚毒性による中止例は 3 例であった。2 例は Grade 3 の手足症候群による中止、1 例は治験薬との因果関係を否定できない Grade 3 の剥脱性皮膚炎による中止であり、用量制限が必要と考えられた。しかし手足症候群は投与間隔の延長及び減量で十分に対処できる可能性があると考えた。手足の皮膚の腫脹、疼痛、紅斑及び落屑を特徴とする手足症候群は、これまでの治験においても JNS002 の治療下で発現が認められており、5-FU や従来型ドキソルビン等による、細胞毒性を有する化学療法剤を持続注入した被験者においても、同様の事象が観察された（DelaFlor-Weiss et al, 1993¹; Samuels et al, 1987²）。その他、通常 2 週以降にみられる皮膚毒性（口内炎及び発疹）の発現も認められた。

手足症候群以外に悪心、嘔吐、下痢等の有害事象がすべての被験者にみられたが、本治験で発現した有害事象はこれまでの JNS002 の臨床試験で得られている結果と一致していた。また JNS002 との因果関係を否定できない有害事象による死亡例、及び JNS002 の反復投与に伴う心毒性は認められなかった。白血球減少症の発現率はドキソルビン投与下の骨髄抑制（Gill et al, 1991³; Fischl et al, 1993⁴）よりも低かった。白血球減少症の発現による忍容性への影響はないと思われ、骨髄抑制による治験の中止は認められなかった。

7) 付録

- ・ 表 1 すべての有害事象（重症度別、器官分類別、基本語別）
- ・ 表 2 因果関係を否定できない有害事象（重症度別、器官分類別、基本語別）
- ・ 表 3 すべての重篤な有害事象の一覧

¹ DelaFlor-Weiss E, Uziely B, Muggia FM. Protracted drug infusions in cancer treatment: an appraisal of 5-fluorouracil, doxorubicin, and platinum. *Ann Oncol.* 1993;4:723-33.

² Samuels BL, Vogelzang NJ, Ruane M, Simon MA. Continuous venous infusion of doxorubicin in advanced sarcomas. *Cancer Treat Rep.* 1987;71:971-2.

³ Gill PS, Rarick M, McCutchen JA, Slater L, Parker B, Muchmore E, et al. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized trial. *Am J Med.* 1991;90:427-33.

⁴ Fischl MA, Krown SE, O'Boyle KP, Mitsuyasu R, Miles S, Wernz JC, et al. Weekly doxorubicin in the treatment of patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6:259-64.

表 1. すべての有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）

	重症度					計
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
被験者数						62
有害事象が認められた被験者数	54 (87.1%)	53 (85.5%)	29 (46.8%)	9 (14.5%)	4 (6.5%)	62 (100.0%)
器官分類別，基本語別の被験者数						
全身	31 (50.0%)	33 (53.2%)	8 (12.9%)	0	1 (1.6%)	46 (74.2%)
無力症	9 (14.5%)	6 (9.7%)	4 (6.5%)	0	0	19 (30.6%)
腹痛	6 (9.7%)	10 (16.1%)	1 (1.6%)	0	0	17 (27.4%)
発熱	6 (9.7%)	10 (16.1%)	1 (1.6%)	0	0	17 (27.4%)
感染	8 (12.9%)	7 (11.3%)	0	0	0	15 (24.2%)
背部痛	6 (9.7%)	4 (6.5%)	1 (1.6%)	0	0	11 (17.7%)
腹水	3 (4.8%)	6 (9.7%)	1 (1.6%)	0	0	10 (16.1%)
粘膜障害	2 (3.2%)	4 (6.5%)	1 (1.6%)	0	0	7 (11.3%)
疼痛	2 (3.2%)	4 (6.5%)	1 (1.6%)	0	0	7 (11.3%)
腹部腫脹	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	3 (4.8%)
胸痛	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	0	0	3 (4.8%)
頭痛	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	0	0	3 (4.8%)
倦怠感	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	0	3 (4.8%)
悪寒	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
インフルエンザ症候群	2 (3.2%)	0	0	0	0	2 (3.2%)
骨盤痛	2 (3.2%)	0	0	0	0	2 (3.2%)
膿瘍	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
アレルギー反応	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
癌	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
胸骨下痛	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
注射部位炎症	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
頸部強剛	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
評価不能の反応	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
心血管系	4 (6.5%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)	9 (14.5%)
動悸	2 (3.2%)	0	0	0	0	2 (3.2%)
血管拡張	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
深部血栓性静脈炎	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
心不全	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
片頭痛	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
肺塞栓症	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
頻脈	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
血栓症	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
血管障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
消化器系	39 (62.9%)	30 (48.4%)	14 (22.6%)	6 (9.7%)	1 (1.6%)	56 (90.3%)
嘔吐	12 (19.4%)	14 (22.6%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	29 (46.8%)
悪心	17 (27.4%)	7 (11.3%)	2 (3.2%)	0	0	26 (41.9%)
便秘	15 (24.2%)	4 (6.5%)	4 (6.5%)	1 (1.6%)	0	24 (38.7%)
口内炎	9 (14.5%)	5 (8.1%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	18 (29.0%)
食欲不振	5 (8.1%)	4 (6.5%)	2 (3.2%)	0	0	11 (17.7%)
下痢	6 (9.7%)	3 (4.8%)	0	0	0	9 (14.5%)
腸管閉塞	0	4 (6.5%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	8 (12.9%)
消化不良	3 (4.8%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	7 (11.3%)
イレウス	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	4 (6.5%)
口腔内潰瘍形成	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	0	4 (6.5%)
おくび	3 (4.8%)	0	0	0	0	3 (4.8%)
鼓腸	3 (4.8%)	0	0	0	0	3 (4.8%)
口内乾燥	0	2 (3.2%)	0	0	0	2 (3.2%)
悪心および嘔吐	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)

	重症度					計
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致死性	
アフタ性口内炎	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
嚥下障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
食道炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
胃炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
胃腸障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
歯周膿瘍	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
直腸障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
直腸出血	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
歯の障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
血液およびリンパ系	13 (21.0%)	12 (19.4%)	5 (8.1%)	1 (1.6%)	0	23 (37.1%)
貧血	7 (11.3%)	8 (12.9%)	1 (1.6%)	0	0	16 (25.8%)
白血球減少症	4 (6.5%)	3 (4.8%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	11 (17.7%)
好中球減少症	1 (1.6%)	3 (4.8%)	2 (3.2%)	0	0	6 (9.7%)
血小板減少症	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	0	4 (6.5%)
斑状出血	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
白血球増加症	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
リンパ浮腫	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
代謝・栄養障害	10 (16.1%)	5 (8.1%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	16 (25.8%)
体重減少	4 (6.5%)	2 (3.2%)	0	0	0	6 (9.7%)
脱水	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	4 (6.5%)
末梢性浮腫	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	3 (4.8%)
クレアチニン増加	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
浮腫	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
高カルシウム血症	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
高カリウム血症	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
血清GOT増加	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
筋骨格系	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	0	3 (4.8%)
筋無力症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
筋痛	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
神経系	11 (17.7%)	5 (8.1%)	2 (3.2%)	0	0	17 (27.4%)
錯感覚	5 (8.1%)	1 (1.6%)	0	0	0	6 (9.7%)
浮動性めまい	3 (4.8%)	0	1 (1.6%)	0	0	4 (6.5%)
傾眠	1 (1.6%)	3 (4.8%)	0	0	0	4 (6.5%)
ニューロパシー	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	2 (3.2%)
情動不安定	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
末梢神経炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
呼吸器系	15 (24.2%)	11 (17.7%)	3 (4.8%)	0	1 (1.6%)	23 (37.1%)
呼吸困難	3 (4.8%)	4 (6.5%)	2 (3.2%)	0	0	9 (14.5%)
咳嗽増加	5 (8.1%)	2 (3.2%)	0	0	0	7 (11.3%)
咽頭炎	5 (8.1%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	7 (11.3%)
胸水	0	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	5 (8.1%)
音声変調	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
鼻出血	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
喉頭炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
胸膜障害	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
肺炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
皮膚および皮膚付属器	19 (30.6%)	19 (30.6%)	8 (12.9%)	0	0	34 (54.8%)
手足症候群	4 (6.5%)	10 (16.1%)	5 (8.1%)	0	0	19 (30.6%)
発疹	6 (9.7%)	6 (9.7%)	1 (1.6%)	0	0	13 (21.0%)
脱毛症	3 (4.8%)	2 (3.2%)	0	0	0	5 (8.1%)
皮膚乾燥	2 (3.2%)	3 (4.8%)	0	0	0	5 (8.1%)
皮膚障害	1 (1.6%)	3 (4.8%)	0	0	0	4 (6.5%)
そう痒症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
真菌性皮膚炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
単純ヘルペス	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
带状疱疹	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)

重症度						
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	計
皮膚変色	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
発汗	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
特殊感覚	5 (8.1%)	2 (3.2%)	0	0	0	6 (9.7%)
結膜炎	2 (3.2%)	0	0	0	0	2 (3.2%)
味覚倒錯	2 (3.2%)	0	0	0	0	2 (3.2%)
耳鳴	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
弱視	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
流涙障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
尿生殖器系	4 (6.5%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	0	7 (11.3%)
排尿困難	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	0	3 (4.8%)
腔出血	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	2 (3.2%)
膀胱炎	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
腎不全	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
夜間頻尿	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
腔炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.5-2a より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には，データ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. 因果関係を否定できない有害事象（重症度別，器官分類別，基本語別）

	重症度					計
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
被験者数						62
有害事象が認められた被験者数	50 (80.6%)	40 (64.5%)	24 (38.7%)	3 (4.8%)	0	59 (95.2%)
器官分類別，基本語別の被験者数						
全身	18 (29.0%)	13 (21.0%)	6 (9.7%)	0	0	28 (45.2%)
無力症	7 (11.3%)	3 (4.8%)	3 (4.8%)	0	0	13 (21.0%)
粘膜障害	1 (1.6%)	4 (6.5%)	1 (1.6%)	0	0	6 (9.7%)
感染	4 (6.5%)	1 (1.6%)	0	0	0	5 (8.1%)
腹痛	2 (3.2%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	4 (6.5%)
発熱	1 (1.6%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	4 (6.5%)
胸痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
頭痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
倦怠感	2 (3.2%)	0	0	0	0	2 (3.2%)
腹部腫脹	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
アレルギー反応	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
胸骨下痛	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
悪寒	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
インフルエンザ症候群	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
注射部位炎症	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
疼痛	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
心血管系	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	0	3 (4.8%)
血管拡張	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
心不全	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
消化器系	33 (53.2%)	20 (32.3%)	8 (12.9%)	2 (3.2%)	0	48 (77.4%)
悪心	16 (25.8%)	7 (11.3%)	2 (3.2%)	0	0	25 (40.3%)
嘔吐	10 (16.1%)	9 (14.5%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	21 (33.9%)
口内炎	9 (14.5%)	5 (8.1%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	18 (29.0%)
便秘	6 (9.7%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0	9 (14.5%)
食欲不振	4 (6.5%)	3 (4.8%)	0	0	0	7 (11.3%)
下痢	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	0	4 (6.5%)
口腔内潰瘍形成	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	0	4 (6.5%)
消化不良	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	2 (3.2%)
アフタ性口内炎	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
嚥下障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
食道炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
鼓腸	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
胃炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
歯周膿瘍	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
血液およびリンパ系	11 (17.7%)	8 (12.9%)	5 (8.1%)	1 (1.6%)	0	17 (27.4%)
貧血	5 (8.1%)	6 (9.7%)	1 (1.6%)	0	0	12 (19.4%)
白血球減少症	4 (6.5%)	3 (4.8%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	11 (17.7%)
好中球減少症	1 (1.6%)	3 (4.8%)	2 (3.2%)	0	0	6 (9.7%)
血小板減少症	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	0	4 (6.5%)
代謝・栄養障害	5 (8.1%)	3 (4.8%)	0	0	0	8 (12.9%)
脱水	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
体重減少	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
クレアチニン増加	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
浮腫	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
末梢性浮腫	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
血清GOT増加	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
筋骨格系	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
筋痛	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
神経系	8 (12.9%)	3 (4.8%)	2 (3.2%)	0	0	13 (21.0%)
錯感覚	4 (6.5%)	0	0	0	0	4 (6.5%)

	重症度					計
	Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)	致命的	
浮動性めまい	2 (3.2%)	0	1 (1.6%)	0	0	3 (4.8%)
傾眠	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	0	0	3 (4.8%)
ニューロパシー	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	2 (3.2%)
末梢神経炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
呼吸器系	6 (9.7%)	2 (3.2%)	3 (4.8%)	0	0	10 (16.1%)
咽頭炎	3 (4.8%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	5 (8.1%)
咳嗽増加	2 (3.2%)	0	0	0	0	2 (3.2%)
呼吸困難	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
鼻出血	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
喉頭炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
肺炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
音声変調	0	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)
皮膚および皮膚付属器	18 (29.0%)	17 (27.4%)	8 (12.9%)	0	0	32 (51.6%)
手足症候群	4 (6.5%)	10 (16.1%)	5 (8.1%)	0	0	19 (30.6%)
発疹	5 (8.1%)	6 (9.7%)	1 (1.6%)	0	0	12 (19.4%)
皮膚乾燥	2 (3.2%)	3 (4.8%)	0	0	0	5 (8.1%)
脱毛症	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	0	0	4 (6.5%)
皮膚障害	1 (1.6%)	3 (4.8%)	0	0	0	4 (6.5%)
そう痒症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	2 (3.2%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
真菌性皮膚炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
単純ヘルペス	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
皮膚変色	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
特殊感覚	4 (6.5%)	0	0	0	0	4 (6.5%)
結膜炎	2 (3.2%)	0	0	0	0	2 (3.2%)
味覚倒錯	2 (3.2%)	0	0	0	0	2 (3.2%)
流涙障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Table 11.1.5-3a より引用)

注 1) 各レベル（全体，器官分類，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。

注 2) 本表には治験薬との因果関係が「関連あり」，「不明」又は因果関係の判定が報告されなかったすべての有害事象が含まれる。

表 3. すべての重篤な有害事象の一覧

症例	発現日	治験日数	投与 コース	累積投与 量 (mg/m ²)	転帰判定日	基本語	重症度	治験薬との 因果関係	治験薬の 処置
148001	08JAN97	98	4	200.3		腹痛	Grade 3	おそらく関 連あり	なし
	08JAN97	98	4	200.3	29JAN97	胸骨下痛	Grade 3	おそらく関 連あり	投与延期
148002	02APR97	15	1	50.0	03APR97	胸水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	11APR97	24	1	50.0	16APR97	感染	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	16APR97	29	2	100.0	18APR97	腹水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	16APR97	29	2	100.0	16APR97	胸水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	29APR97	42	2	100.0	30APR97	胸水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	13MAY97	56	2	100.0	19MAY97	胸水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	28MAY97	71	3	150.0	07JUN97	胸水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	09JUN97	83	3	150.0	11JUN97	胸痛	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
149001	22JAN97	76	3	150.0	31JAN97	感染	Grade 2	おそらく関 連なし	投与延期
149002	NOV96	1*	1	50.0	継続	腹痛	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	NOV96	1*	1	50.0	継続	無力症	Grade 3	可能性あり	なし
	NOV96	1*	1	50.0	継続	便秘	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
	20NOV96	13	1	50.0	継続	腹水	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
	20NOV96	13	1	50.0	継続	嘔吐	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	21NOV96	14	1	50.0	継続	呼吸困難	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
149003	09DEC96	7	1	50.0	継続	腸管閉塞	Grade 4	おそらく関 連なし	なし
149004	17OCT97	30	1	49.7	18OCT97	血管障害	致命的	おそらく関 連なし	中止
158003	MAY97	169*	6	301.7	継続	腹水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	MAY97	169*	6	301.7	MAY97	胸水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
158008	23FEB97	11	1	50.0	03MAR97	腸管閉塞	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	23FEB97	11	1	50.0		胸水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
158009	20MAR97	22	1	50.0	22MAR97	腹水	Grade 1	おそらく関 連なし	なし
	10APR97	43	2	100.0	13APR97	腹水	Grade 1	おそらく関 連なし	なし
	11APR97	44	2	100.0	継続	腸管閉塞	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
158010	26JUL97	2	1	50.0	08SEP97	便秘	Grade 1	おそらく関 連なし	なし
	26JUL97	2	1	50.0	11AUG97	腸管閉塞	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	26JUL97	2	1	50.0	01AUG97	嘔吐	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	27AUG97	34	2	99.7	08SEP97	腸管閉塞	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	30AUG97	37	2	99.7	02SEP97	嘔吐	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
158012	06NOV97	22	1	50.3	継続	腹水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし

症例	発現日	治験日数	投与 コース	累積投与 量 (mg/m ²)	転帰判定日	基本語	重症度	治験薬との 因果関係	治験薬の 処置
	06NOV97	22	1	50.3	継続	背部痛	Grade 1	おそらく関 連なし	なし
158015	27FEB98	1	1	50.0	27FEB98	浮動性めまい	Grade 3	おそらく関 連あり	中止
	27FEB98	1	1	50.0	27FEB98	消化不良	Grade 3	おそらく関 連あり	中止
	27FEB98	1	1	50.0	27FEB98	呼吸困難	Grade 3	おそらく関 連あり	中止
	27FEB98	1	1	50.0	27FEB98	発疹	Grade 3	おそらく関 連あり	中止
158016	19APR98	32	2	99.7	21APR98	腹痛	Grade 2	可能性あり	なし
158017	09APR98	18	1	50.0	13APR98	腹痛	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	09APR98	18	1	50.0	15APR98	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
159001	26DEC96	31	2	100.0	継続	腸管閉塞	Grade 4	おそらく関 連なし	なし
	10FEB97	77	3	150.0	継続	背部痛	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	10FEB97	77	3	150.0	13FEB97	発熱	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	10MAR97	105	F	150.0	10MAR97	腸管閉塞	Grade 4	おそらく関 連なし	中止
159002	10NOV97	8	1	50.0	13NOV97	腹水	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	24NOV97	22	1	50.0	28NOV97	腸管閉塞	Grade 2	おそらく関 連なし	中止
159003	05MAR98	49	2	99.7	06MAR98	腹水	Grade 1	おそらく関 連なし	なし
168001	30MAR97	14	1	50.0	継続	イレウス	致命的	おそらく関 連なし	なし
173001	11JUL97	37	2	100.0	19JUL97	発熱	Grade 3	可能性あり	なし
	11JUL97	37	2	100.0	19JUL97	腔出血	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
	02AUG97	59	3	150.0		腔炎	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
173002	31DEC97	49	2	102.3	07JAN98	癌	致命的	おそらく関 連なし	中止
	31DEC97	49	2	102.3	継続	深部血栓性 静脈炎	Grade 4	おそらく関 連なし	なし
176001	03JUN97	21	1	50.0	06JUN97	腸管閉塞	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
176002	06JUL97	40	2	100.3	31JUL97	口内炎	Grade 4	おそらく関 連あり	なし
176003	26JUN97	7	1	50.0	02JUL97	発熱	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
	26JUN97	7	1	50.0	04JUL97	白血球増加 症	Grade 1	おそらく関 連なし	なし
176009	29AUG97	4	1	50.0	02SEP97	イレウス	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
200004	12SEP97	15	1	51.6	25SEP97	イレウス	Grade 4	おそらく関 連なし	投与延期
200006	15DEC97	7	1	50.0	19DEC97	嘔吐	Grade 4	おそらく関 連あり	なし
	16DEC97	8	1	50.0	19DEC97	悪心	Grade 3	おそらく関 連あり	なし
200007	07SEP98	217	7	352.3	15SEP98	発熱	Grade 2	おそらく関 連なし	なし
203002	11NOV97	33	2	99.5	08JAN98	血栓症	Grade 4	おそらく関 連なし	なし

症例	発現日	治験日数	投与 コース	累積投与 量 (mg/m ²)	転帰判定日	基本語	重症度	治験薬との 因果関係	治験薬の 処置
237001	20SEP97	9	1	50.0	継続	発熱	Grade 2	可能性あり	なし
	22SEP97	11	1	50.0	24SEP97	悪寒	Grade 2	可能性あり	なし
237002	08OCT98	172	5	225.3	継続	胸水	致死的	おそらく関 連なし	中止
	23OCT98	187	F	225.3	継続	心嚢液貯留	致死的	おそらく関 連なし	中止
252001	26AUG97	23	1	49.7	継続	腹部腫脹	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
	26AUG97	23	1	49.7	継続	便秘	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
	26AUG97	23	1	49.7	継続	呼吸困難	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
	26AUG97	23	1	49.7	08SEP97	末梢性浮腫	Grade 3	おそらく関 連なし	なし
	26AUG97	23	1	49.7	継続	胸水	Grade 3	おそらく関 連なし	なし

(M5.3.5.2.3/30-47E 試験 Listing 12.2.5-6 より引用)

2.7.6.7 外国臨床第Ⅱ相試験 (30-22 参考資料 : 5.3.5.2.4)

標題：白金製剤及びパクリタキセルを基本とした化学療法後の再発又は難治性の上皮性卵巣癌患者を対象とした JNS002 の薬物動態及び奏効率の検討

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示す。

表 2.7.6.7-1. 試験方法の概略

項 目	内 容
試験の目的	上皮性卵巣癌患者における JNS002（塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤）の薬物動態を検討すること。白金製剤及びパクリタキセルを基本とした化学療法のいずれにも無効の上皮性卵巣癌患者に対する JNS002 の奏効率を明らかにすること。また、JNS002 の安全性及び忍容性も報告する。
臨床フェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	非盲検、非対照試験、多施設共同
対象疾患	上皮性卵巣癌
選択基準	1. 上皮性卵巣癌であることが組織学的検査又は細胞診により確認されている患者 2. 1 次療法後の再発又は難治性卵巣癌患者、すなわちシスプラチン（又はカルボプラチン）+パクリタキセル併用療法、又は白金製剤及びパクリタキセルを基本とした各 1 種類の化学療法（寛解導入療法及び地固め療法、すなわち腹腔内投与法を含む）が無効であった患者 3. 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 4. 年齢が 18 歳以上の患者 5. 好中球数 $\geq 1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$、血小板数 $> 100 \times 10^3/\text{mm}^3$、ヘモグロビン濃度 $\geq 8 \text{ g/dL}$、血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$、ビリルビン $< 1.5 \text{ mg/dL}$ の患者 6. 一般状態（Karnofsky Performance Status：以下、KPS）が 50%以上の患者 7. 患者本人、親族又はその他の法定代理人により文書同意が得られた患者
除外基準	1. アントラサイクリン系薬剤の前治療歴がある患者 2. 妊娠又は授乳中の患者 3. 余命が 3 ヶ月未満と予測される患者 4. 縦隔又は全骨盤照射を受けたことがある患者 5. 左心室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction：以下、LVEF）が 50%未満であることが、心エコー又は Multiple Gated Acquisition（以下、MUGA スキャン）により確認された患者 6. NYHA（New York Heart Association）クラスⅡ以上に該当する心疾患の既往があり、うっ血性心不全を呈する患者 7. コントロール不良の細菌、ウイルス又は真菌感染症がある患者 8. 錯乱又は失見当識を来している患者 9. 治験を遵守できない患者 10. 治験登録前 30 日以内に別の治験薬を投与された患者
症例数	計画時： 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。 解析例数： 全登録例数（Intent-to-treat）：35 評価可能例数：29
治験薬及びロット番号	JNS002：塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤。1 バイアル中に塩酸ドキソルビシンとして 20 mg（2.0 mg/mL）を含有。 ロット番号：4DOX1, 4DOX2, 4DOX3, 4DOX4, 4DOX5, 4DOXL, 5DOX2, 5DOX4, 5DOX5, 6DOX5, 6DOX16

項 目	内 容
投与方法	投与量が 90 mg 未満の場合、米国薬局方 5%ブドウ糖注射液 250 mL で希釈し、投与量が 90 mg 以上の場合、500 mL で希釈した。60 分かけて点滴静注することとした。治験責任医師は初回投与ではプロトコルの指示からの変更を行い初期注入速度は 1 mg/min とし、投与開始 30 分後までに問題が発生しなかった場合、注入速度を上げ、点滴静注を 60 分で完了するものとした。 初回コースの投与量は 50 mg/m² とし、3 週ごとに投与した。手足症候群及びビリルビン増加を除く Grade 3 又は 4 の血液毒性及び非血液毒性が発現した場合には、用量をそれぞれ 25% 及び 50% 減量した。手足症候群が投与後 3 - 5 週までに回復せず（Grade 1 又は 2 であっても）持続した場合は、投与間隔を 4 週ごと（5 週又は 6 週ごと）に延長する事により管理可能とした。手足症候群が投与後 6 週間持続する場合には、用量減量又は治験を中止することとした。これらの事象に対する具体的な用量減量を以下に示す。 <u>口内炎</u> Grade 3 の口内炎が発現した場合、25% 減量する。Grade 4 の口内炎が発現した場合、50% 減量する。 <u>血液毒性</u> Grade 3 の好中球減少症又は血小板減少症が発現した場合、25% 減量する。Grade 4 の好中球減少症又は血小板減少症が発現した場合、50% 減量する。 <u>代謝障害</u> 総ビリルビン値が 1.2 - 3.0 mg/dL に上昇した場合、50% 減量する。総ビリルビン値が 3.0 mg/dL を超えて上昇した場合、JNS002 と因果関係がない場合は 75% 減量し、JNS002 と因果関係がある場合は治験を中止する。 JNS002 は疾患が進行しない限り、3 週ごとに 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。
治療期間	疾患進行、用量規制毒性が発現するか、又は JNS002 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、治験を継続するものとした。累積投与量が 550 mg/m ² に達した場合でも、治験依頼者及び治験責任医師の判断で治験を継続することが出来るとした。
併用禁止薬	JNS002 以外の卵巣癌に対する細胞毒性化学療法剤の局所又は全身投与。他の治験薬。
併用制限薬	コロニー刺激因子（G-CSF 製剤等）は、JNS002 の初回投与前又は 2 回目の投与が終了するまでは使用しないものとした。その後は、コロニー刺激因子又はエリスロポエチンは使用してもよいものとした。

項 目	内 容
有効性評価	(1) 主要評価項目 ・ <u>奏効率</u> 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。ベースラインに特定した個々の病変を追跡した。各病変の直角に交わる2方向の直径を測定し、報告するものとした。すべての測定可能病変の直交する2つの直径の積の和を、腫瘍総量とした。奏効性はこのような腫瘍総量に基づき算出した。 評価対象とした2種類の腫瘍病変を以下に示す。 ・ <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。 腫瘍の奏効性評価は、評価時の腫瘍評価をベースラインと比較することにより実施した。奏効性の評価には以下の定義を用いた。 ・ <u>完全奏効 (CR)</u>：測定可能病変及び評価可能病変がすべて完全に消失し、なおかつ、胸水及び腹水が消失した場合。CA-125が高値であったか、疾患の存在を間接的に裏付ける証拠（検査異常など）が認められた被験者では、異常値が正常化しなければならないものとした。新病変が認められてはならないものとした。持続的奏効とは、3週間以上の間隔で実施された2回以上の測定で奏効が引き続き認められなければならないものとした。 ・ <u>部分奏効 (PR)</u>：腫瘍総量がベースライン評価時より50%以上減少し、なおかつ評価可能病変の進行及び新病変を認めない場合。持続的奏効とは、3週間以上の間隔で実施された2回の測定で奏効が引き続き認められなければならないものとした。 評価可能病変のみを有する被験者では、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なければならないものとした。持続的奏効は、次の2条件を満たさなければならないものとした。 1) CA-125値の低下が、3週間以上の間隔で実施された2回の測定で引き続き認められる場合 2) 1個以上の評価可能病変の完全消失が、3週間以上の間隔で実施された2回の測定で引き続き認められる場合 ・ <u>安定 (SD)</u>：測定可能病変の変化が小さいため、PR又はPDの要件を満たさず、なおかつ新病変が認められない場合。測定可能病変及び評価可能病変をすべて評価しなければならないものとした。 ・ <u>疾患進行 (PD) 又は再発 (Relapse)</u>：CR又はPRが得られた後に次のいずれかの基準に該当した場合、PD又はRelapseとみなすものとした。 ① 腫瘍総量がそれまでに認められた最低値より25%又は10 cm²増大（いずれか小さい方）した場合 ② 過去に消失した病変が再発した場合 ③ 評価可能病変が明らかに悪化した場合 ④ 新たな領域に測定可能又は触知可能な悪性疾患が出現した場合 ⑤ CA-125値上昇のみに基づき進行を来したと判断される場合（CA-125値のみに基づき治験を中止しないものとしたが、臨床的又は放射線学的に進行が示された領域の体系的な探索を開始する） ⑥ 進行の生理学的証拠が認められる場合（悪性疾患との関連が合理的に推定される黄疸、腹水、胸水、神経学的所見など） (2) 副次評価項目 ・ <u>奏効までの期間</u>：治験薬投与開始時から持続的奏効が最初に観察された時点（2回行われる確認測定の1回目）までの期間。持続的奏効は、CR又はPRの3週間以上の持続と定義した。 ・ <u>奏効期間</u>：持続的奏効であると確定される奏効（CR又はPR）が最初に観察された時点から、最良効果との比較で再発が最初に観察された時点までの期間。 ・ <u>無増悪期間 (Time to Progression：以下、TTP)</u>：治験薬の投与開始日から、疾患進行又は死亡のいずれか早い方が最初に記録されるまでの期間。 ・ <u>生存期間</u>：治験薬投与開始からあらゆる原因による死亡までの期間。

項 目	内 容
安全性評価	JNS002 の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。また、G-CSF 製剤の使用状況及び LVEF データに関する表を作成した。 毒性の段階評価には、NCI-CTC を用いた。有害事象の重症度は、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）又は高度（Grade 3 又は 4）の 3 段階で評価した。 有害事象は COSTART 用語集を用いて要約した。各有害事象報告は、同用語集を用いて COSTART 基本語に割り当てた後、器官分類に割り当てた。各被験者に共通の COSTART 基本語に割り当てられる有害事象が複数件発現した場合、重症度が最も高く、治験薬との因果関係が最も高かった事象 1 件を割り当てた。
統計手法	人口統計学的及びベースライン特性、KPS、被験者の治験終了及び治験薬投与に関する情報は、ITT 集団で要約した。有効性の要約及び解析はすべて、ITT 集団、有効性評価可能集団の両方に関して実施した。また、白金製剤及びパクリタキセルの両方に対する難治性サブグループのレトロスペクティブ解析も実施した。安全性解析はすべて、ITT 集団で要約した。
薬物動態及び薬力学的作用	血液検体は EDTA 添加試験管に採取後、直ちに血漿を遠心分離した。血漿検体は凍結保存した後、HPLC 分析し、総 doxorubicin 濃度及びその主要代謝物である doxorubicinol 濃度を測定した。これらの結果は、他の JNS002 に関する治験で得られた結果と併合し、薬物動態解析モデルを用いて解析し、別の報告書としてまとめた（参考資料 5.3.3.5.1 及び 5.3.3.5.2）。
実施国及び実施施設数	米国，2 施設
実施期間	開始：1994 年 9 月 日 終了：19 年 月 日

表 2.7.6.7-2. 観察・検査及び評価スケジュール

	投与開始前	投与期間中			投与後	経過観察
	投与開始前 の 14 日以内	投与後 週 1 回	2 コース以 降の各コー ス開始の 48 時間前	3 コース終 了時及びそ の後 3 コー スごと(投与 14 - 21 日後)	投与終了又 は中止後 (最終投与 3 - 4 週後)	経過観察評 価(奏効例の 最終コース 終了後 2 ヶ 月ごと)
文書同意	○					
被験者背景	○					
妊娠検査	○					
理学的検査, 身長, 体重, バイタルサイ ン, KPS	○		○		○	
12 誘導心電図	○				○	
LVEF ^{a, d}	○				○	
胸部 X 線検査	○			○	○	○
CT 又は MRI 検査 ^a	○			○	○	○
病巣測定	○			○	○	○
血液生化学的検査, 電解質 ^b	○		○ ^g		○	
全血算(白血球分画を 含む), 血小板数	○	○	○		○	
CA-125	○		○		○	○
血漿中薬物動態	○ ^e					
腹水又は胸水採取	○ ^f					
尿検査	○				○	
有害事象		○	○		○ ^c	○ ^c
有効性評価			○	○	○	○
併用薬	○		○		○	

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Schedule of Procedures より引用)

^a 治験期間を通して同じ手法を用いるものとした。^b Na⁺, K⁺, Cl⁻, CO₂, BUN, クレアチニン, 血糖値, カルシウム, リン, 尿酸, アルカリホスファターゼ, AST, 総ビリルビン, 総蛋白及びアルブミン^c 治験治療終了時に回復していなかったすべての有害事象は経過観察するものとした。^d LVEF は, 累積投与量が 550 mg/m² に達した時点と, その後, 累積投与量が 180 mg/m² 増加するごとに評価するものとした。^e 検体は, 点滴静注の開始直前, 終了時, 点滴静注終了 30 分後, 3 時間後, 5 時間後, 28 時間後, 96 時間後 (4 日後), 16 日後及び 21 日後 (次回点滴静注前) に採取するものとした。注: 全時点とも, 点滴静注開始を起点とする。これらの検体は, 1 コース及び 2 コース中に, 治験薬の投与部位とは別の静脈部位から採取するものとした。^f 検体は, 医学的に禁忌でない限り, 点滴静注 1 時間後に採取するものとした。^g 10 コース並びにそれ以降のコースで測定した血液生化学的検査項目は, クレアチニン, BUN, AST, ALT, 総ビリルビン及びアルカリホスファターゼであった。

(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-3 に示す。

女性患者 35 例が本治験に登録された。治験責任医師により治験が完了したと報告された被験者は 1 例 (2.9%, 1/35 例) であり, 34 例は治験中止例であった。これら中止例のうち 27 例 (77.1%, 27/35 例) は疾患進行による中止例であり, 7 例 (20.0%, 7/35 例) は有害事象による中止例であった。有害事象により中止した 7 例のうち 2 例は, 治験薬との因果関係を否定できない有害事象による中止例であった。

表 2.7.6.7-3. 被験者の内訳 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=35
完了例	1 (2.9)
投与継続例	0
中止例	34 (97.1)
中止理由	
有害事象	7 (20.0)
疾患進行	27 (77.1)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 6 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

2) 解析対象集団の内訳

有効性解析は、Intent-to-treat (以下、ITT) 集団及び有効性評価可能集団を解析対象とした。ITT 集団は、本試験の登録例全例とした。有効性評価可能集団は、全登録例のうち治療薬が3コース以上投与された被験者とした。

また、白金製剤又はタキサン系薬剤に難治性とは、白金製剤又はタキサン系薬剤を基本とする治療期間中又は治療終了後6ヵ月以内に進行した場合と定義した。すなわち以下の場合 Double refractory とした。

- ・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ヵ月以内に進行した場合
- ・白金製剤を基本とした併用療法又は単独療法が6ヵ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ヵ月以内に無効となった場合
- ・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ヵ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ヵ月以内に無効となった場合

安全性解析では、JNS002 を1回以上投与された全被験者を安全性解析対象集団とした。JNS002 の安全性及び忍容性は、主として有害事象及び臨床検査値により評価した。

毒性評価はNCI-CTCを用いた。有害事象の重症度は、軽度 (Grade 1)、中等度 (Grade 2) 及び高度 (Grade 3 又は 4) の3段階で評価した。

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.7-4 に示す。

登録した全例で JNS002 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。白金製剤又はパクリタキセルを基本とする前治療を受け、そのいずれにも投与中に進行が認められた、又はそれら療法の投与終了後 6 ヶ月以内に進行が認められた被験者を Double refractory と定義し、これに該当する被験者は 28 例であった。これらのうち有効性評価可能集団は 25 例であった。

表 2.7.6.7-4. 解析対象集団の内訳

	組み入れ被験者数	ITT 集団	有効性評価可能集団
全体	35	35	29
Double refractory	28	28	25

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 5.1 Disposition of Patients より引用)

3) 人口統計学的特性及びベースラインの特性

ITT 集団及び Double refractory の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.6.7-5 及び表 2.7.6.7-6 に示す。

ITT 集団の年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：46 - 78 歳）であった。人種は、白人が多く（88.6%, 31/35 例），黒人は 1 例（2.9%, 1/35 例），アジア系は 3 例（8.6%, 3/35 例）であった。ベースラインの KPS の中央値は 80.0%であった。

Double refractory の年齢の中央値は 63.5 歳（範囲：46 - 75 歳）であり，人種及び KPS の分布は ITT 集団と類似していた。

表 2.7.6.7-5. 人口統計学的特性（ITT 集団）

項目	JNS002 N=35
性別, 例数	
女性	35 (100.0)
年齢, 歳	
平均値±標準偏差	62.5±8.95
中央値	65.0
範囲	46 - 78
人種, 例数	
白人	31 (88.6)
黒人	1 (2.9)
ラテンアメリカ系	0
アジア系	3 (8.6)
ベースラインの KPS, %	
平均値±標準偏差	81.7±10.14
中央値	80.0
範囲	60 - 100

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 1, 2 より引用)

注) () 内は%

表 2.7.6.7-6. 人口統計学的特性（Double refractory）

項目	JNS002 N=28
性別, 例数	
女性	28 (100.0)
年齢, 歳	
平均値±標準偏差	61.2±8.74
中央値	63.5
範囲	46 - 75
人種, 例数	
白人	25 (89.3)
黒人	1 (3.6)
ラテンアメリカ系	0
アジア系	2 (7.1)
ベースラインの KPS, %	
平均値±標準偏差	82.1±10.67
中央値	80.0
範囲	60 - 100

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 3, 4 より引用)

注) () 内は%

ITT 集団及び Double refractory の前治療の特性をそれぞれ表 2.7.6.7-7 及び表 2.7.6.7-8 に示す。

ITT 集団の無治療期間の中央値は 2.10 ヶ月であった。前治療レジメン数は、2 レジメンが 14 例（40.0%，14/35 例），1 レジメン及び 3 レジメンがそれぞれ 8 例（22.9%，8/35 例），4 レジメンが 4 例（11.4%，4/35 例），5 レジメンが 1 例（2.9%，1/35 例）であった。

Double refractory の無治療期間の中央値は 1.85 ヶ月であった。前治療回数は、2 回が 11 例（39.3%，11/28 例），1 回が 7 例（25.0%，7/28 例），3 回が 6 例（21.4%，6/28 例），4 回が 3 例（10.7%，3/35 例），5 回が 1 例（3.6%，1/28 例）であった。

表 2.7.6.7-7. 前治療の特性（ITT 集団）

項目	JNS002 N=35
前治療レジメン数	
1	8 (22.9)
2	14 (40.0)
3	8 (22.9)
4	4 (11.4)
5	1 (2.9)
無治療期間，月	
平均値±標準偏差	3.67±3.717
中央値	2.10
範囲	0.5 - 15.6

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 1 より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 無治療期間は前化学療法の最終日から JNS002 初回投与日までの間の月数とした。

表 2.7.6.7-8. 前治療の特性（Double refractory）

項目	JNS002 N=28
前治療レジメン数	
1	7 (25.0)
2	11 (39.3)
3	6 (21.4)
4	3 (10.7)
5	1 (3.6)
無治療期間，月	
平均値±標準偏差	3.47±3.819
中央値	1.85
範囲	0.5 - 15.6

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 3 より引用)

注 1) () 内は%

注 2) 無治療期間は前化学療法の最終日から JNS002 初回投与日までの間の月数とした。

ITT 集団の疾患の程度及び特性を表 2.7.6.7-9 に示す。

ITT 集団の診断時の FIGO 分類に基づく病期は大多数の被験者が後期であり，I 期が 2.9%（1/35 例），II 期が 8.6%（3/35 例），III 期が 60.0%（21/35 例），IV 期が 28.6%（10/35 例）であった。ITT 集団の 35 例中 28 例（80.0%）は測定可能病変又は測定可能かつ評価可能病変を有していた。腫瘍の組織型は，漿液性が 23 例（65.7%，23/35 例），粘液性が 1 例（2.9%，1/35 例），類内膜及び漿液性・類内膜混合がそれぞれ 2 例（5.7%，2/35 例），詳細不明の腺癌が 7 例（20%，7/35 例）であった。腫瘍の分化度では，低分化型が 15 例（42.9%，15/35 例）が，中分化型が 3 例（8.6%，3/35 例），高分化型が 1 例（2.9%，1/35 例），不明が 16 例（45.7%，16/35 例）であった。ベースラインの CA-125 の中央値は 164.5 U/mL（範囲：20.0 - 14012.0 U/mL），平均値は 1356.1 U/mL であった。

表 2.7.6.7-9. 疾患の程度及び特性 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=35
FIGO 分類, 例数	
I	1 (2.9)
II	3 (8.6)
III	21 (60.0)
IV	10 (28.6)
ベースラインの腫瘍総量, cm ²	
n	28
平均値±標準偏差	44.2±52.96
中央値	22.5
範囲	1.2 - 230.0
ベースラインの CA-125, U/mL	
n	34
平均値±標準偏差	1356.10±3207.316
中央値	164.50
範囲	20.0 - 14012.0
腫瘍の組織型, 例数	
漿液性	23 (65.7)
粘液性	1 (2.9)
類内膜	2 (5.7)
漿液性・類内膜混合	2 (5.7)
詳細不明の腺癌	7 (20.0)
腫瘍の分化度, 例数	
高分化型	1 (2.9)
中分化型	3 (8.6)
低分化型	15 (42.9)
不明	16 (45.7)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 1, 2 より引用)

注) () 内は%

Double refractory の疾患の程度及び特性を表 2.7.6.7-10 に示す。

Double refractory の診断時の病期分類は、ITT 集団と類似しており、I 期が 1 例 (3.6%, 1/28 例)、II 期が 3 例 (10.7%, 3/28 例)、III 期が 15 例 (53.6%, 15/28 例)、IV 期が 9 例 (32.1%, 9/28 例) であった。Double refractory の 28 例中 24 例 (85.7%) は測定可能病変又は測定可能かつ評価可能病変を有していた。

Double refractory には、前治療の治療期間中にもかかわらず腫瘍が急激に進行した被験者、前治療終了後 6 ヶ月近く経過したのち進行した被験者 (治療感受性の腫瘍を有する被験者群により近い) のいずれも含まれる。すなわち、28 例のうち病勢の進行が認められたのが前治療の治療期間中であった被験者は 9 例、前治療の終了後 3 ヶ月以内であった被験者は 14 例、前治療の終了後 3 ヶ月を超えて 6 ヶ月以内であった被験者は 5 例であった。

腫瘍の組織型は、漿液性が 16 例 (57.1%, 16/28 例)、粘液性が 1 例 (3.6%, 1/28 例)、類内膜及び漿液性・類内膜混合がそれぞれ 2 例 (7.1%, 2/28 例)、詳細不明の腺癌が 7 例 (25%, 7/28 例) であった。腫瘍の分化度では、低分化型が 13 例 (46.4%, 13/28 例)、中分化型が 3 例 (10.7%, 3/28 例)、高分化型が 1 例 (3.6%, 1/28 例)、不明が 11 例 (39.3%, 11/28 例) であった。ベースラインの CA-125 の中央値は 131.00 U/mL (範囲: 20.0 - 14012.0. U/mL)、平均値は 1467.42 U/mL であった。

表 2.7.6.7-10. 疾患の程度及び特性 (Double refractory)

項目	JNS002 N=28
FIGO 分類, 例数	
I	1 (3.6)
II	3 (10.7)
III	15 (53.6)
IV	9 (32.1)
ベースラインの腫瘍総量, cm ²	
n	24
平均値±標準偏差	48.3±55.99
中央値	30.5
範囲	1.2 - 230.0
ベースラインの CA-125, U/mL	
n	27
平均値±標準偏差	1467.42±3537.244
中央値	131.00
範囲	20.0 - 14012.0
腫瘍の組織型, 例数	
漿液性	16 (57.1)
粘液性	1 (3.6)
類内膜	2 (7.1)
漿液性・類内膜混合	2 (7.1)
詳細不明の腺癌	7 (25.0)
腫瘍の分化度, 例数	
高分化型	1 (3.6)
中分化型	3 (10.7)
低分化型	13 (46.4)
不明	11 (39.3)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 3, 4 より引用)

注) () 内は%

4) 有効性の結果

本治験の有効性の結果は、本治験に登録した ITT 集団 35 例及び JNS002 の 3 コース以上の投与を受け、更に腫瘍に対し有効性評価が行われた有効性評価可能集団 29 例について示す。また、Double refractory の有効性評価可能集団 25 例での有効性の結果も示す。

a) 主要評価項目

有効性評価可能集団及び ITT 集団の奏効率をそれぞれ表 2.7.6.7-11 及び表 2.7.6.7-12 に示す。

奏効とは持続的奏効（少なくとも 3 週間持続する PR 又は CR）がみられた場合と定義した。有効性評価可能集団 29 例のうち、JNS002 投与が奏効した被験者は 7 例（24.1%, 7/29 例）であり、CR 及び PR が得られた被験者は、それぞれ 1 例（3.4%, 1/29 例）及び 6 例（20.7%, 6/29 例）であった。これらの被験者以外で、来院時に 1 度 PR が確認された被験者が 2 例あったが、その後の確定評価が実施されなかったため、非奏効例に分類した。有効性評価可能集団での奏効率の 95%信頼区間（Confidence interval：以下 95%CI）は 9 - 40%であった。

ITT 集団の奏効率は 20%（7/35 例）であり、95%CI は 7 - 33%であった。

表 2.7.6.7-11. 奏効率（有効性評価可能集団）

項目	JNS002 N=29
奏効例	7 (24.1)
CR	1 (3.4)
PR	6 (20.7)
奏効率の 95%CI	9% - 40%
非奏効例	22 (75.9)
PR 未確認例	2 (6.9)
SD	11 (37.9)
PD	9 (31.0)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 10 より引用)

注) 奏効率の 95%CI 以外の数字は例数, () 内は%

表 2.7.6.7-12. 奏効率（ITT 集団）

項目	JNS002 N=35
奏効例	7 (20.0)
CR	1 (2.9)
PR	6 (17.1)
奏効率の 95%CI	7% - 33%
非奏効例	28 (80.0)
PR 未確認例	2 (5.7)
SD	11 (31.4)
PD	14 (40.0)
評価不能	1 (2.9)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 11 より引用)

注) 奏効率の 95%CI 以外の数字は例数, () 内は%

Double refractory の奏効率を表 2.7.6.7-13 及び表 2.7.6.7-14 に示す。

Double refractory（有効性評価可能集団）の奏効率は 24.0%（6/25 例）であり，CR 及び PR が得られた被験者は，それぞれ 1 例（4.0%，1/25 例）及び 5 例（20.0%，5/25 例）であった。奏効率の 95%CI は 7 - 41%であった。

Double refractory（ITT 集団）の奏効率は 21.4%（6/28 例）であり，95%CI は 6 - 37%であった。

Double refractory（有効性評価可能集団）で前治療の治療中に進行が認められた 9 例のうち JNS002 投与で奏効が得られた被験者は 1 例（11.1%，1/9 例）であった。同様に，前治療の終了後 3 ヶ月以内に進行が認められた 14 例では 2 例（14.3%，2/14 例），前治療の終了後 3 ヶ月を超えて 6 ヶ月以内であった 5 例では 3 例（60.0%，3/5 例）で JNS002 投与により奏効が認められた。

表 2.7.6.7-13. Double refractory の奏効率（有効性評価可能集団）

項目	JNS002 N=25
奏効例	6 (24.0)
CR	1 (4.0)
PR	5 (20.0)
奏効率の 95%CI	7% - 41%
非奏効例	19 (76.0)
PR 未確認例	2 (8.0)
SD	8 (32.0)
PD	9 (36.0)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 12 より引用)

注) 奏効率の 95%CI 以外の数字は例数, () 内は%

表 2.7.6.7-14. Double refractory の奏効率（ITT 集団）

項目	JNS002 N=28
奏効例	6 (21.4)
CR	1 (3.6)
PR	5 (17.9)
奏効率の 95%CI	6% - 37%
非奏効例	22 (78.6)
PR 未確認例	2 (7.1)
SD	8 (28.6)
PD	12 (42.9)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 13 より引用)

注) 奏効率の 95%CI 以外の数字は例数, () 内は%

b) 副次評価項目

① 奏効までの期間、奏効期間及び TTP

有効性評価可能集団及び ITT 集団の奏効までの期間、奏効期間及び TTP をそれぞれ表 2.7.6.7-15 及び表 2.7.6.7-16 に示す。また、奏効例の奏効までの期間及び奏効期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.7-1 及び図 2.7.6.7-2 に、ITT 集団の TTP の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-3 に示す。

有効性評価可能集団の奏効例での奏効までの期間の中央値は 167.0 日、範囲は 88 - 203 日であり、奏効期間の中央値は 427.0 日、範囲は 133 - 469 日であった。有効性評価可能集団全例の TTP の中央値は 194.0 日、範囲は 54 - 789+日であった。

表 2.7.6.7-15. 奏効までの期間，奏効期間及び TTP（有効性評価可能集団）

項目	JNS002 N=29
奏効例：奏効までの期間（日）	
n	7
中央値	167.0
範囲	88 - 203
奏効期間（日）	
n	7
観察打ち切り率（%）	14.3
中央値	427.0
範囲	133 - 469
全例：TTP（日）	
n	29
観察打ち切り率（%）	6.9
中央値	194.0
範囲	54 - 789+

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 10 より引用)

注) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。

+：観察の打ち切りを示す。

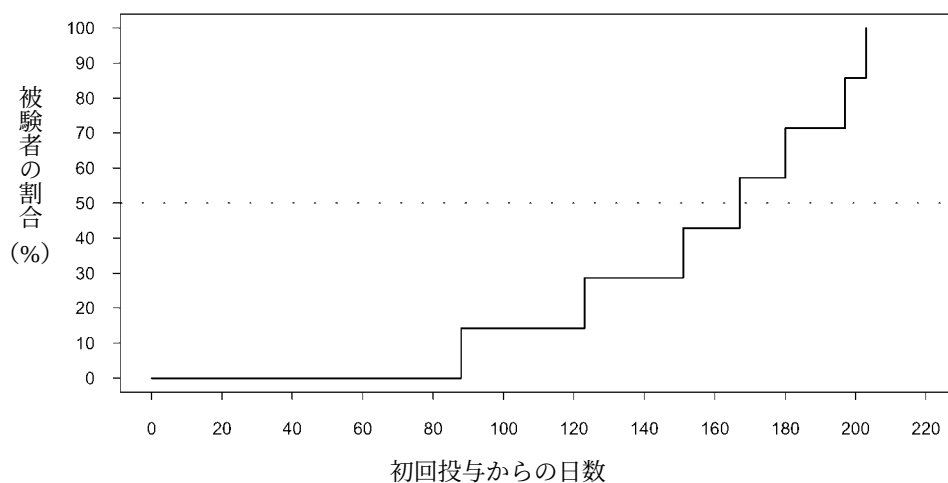
表 2.7.6.7-16. 奏効までの期間，奏効期間及び TTP（ITT 集団）

項目	JNS002 N=35
奏効例：奏効までの期間（日）	
n	7
中央値	167.0
範囲	88 - 203
奏効期間（日）	
n	7
観察打ち切り率（%）	14.3
中央値	427.0
範囲	133 - 469
全例：TTP（日）	
n	35
観察打ち切り率（%）	5.7
中央値	172.0
範囲	15 - 789+

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 11 より引用)

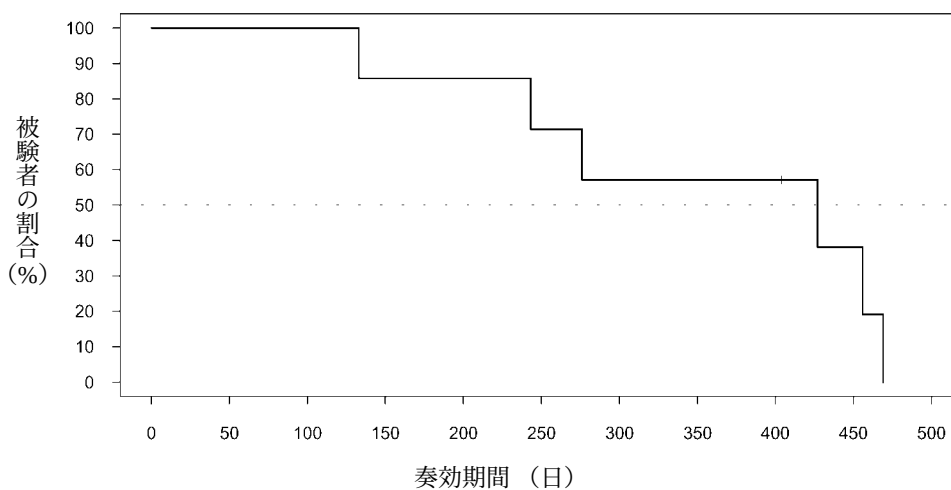
注) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。

+：観察の打ち切りを示す。



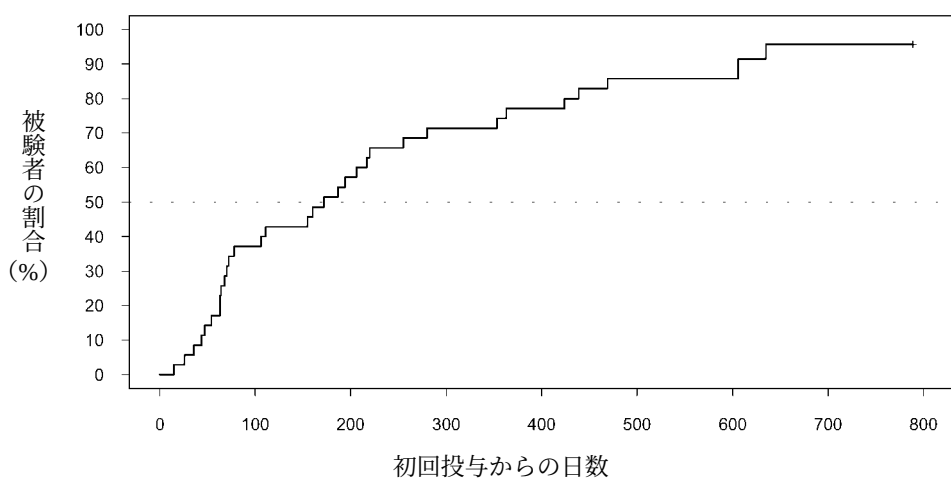
(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Figure 1 より引用)

図 2.7.6.7-1. 奏効までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (奏効例, N=7)



(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Figure 2 より引用)

図 2.7.6.7-2. 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (奏効例, N=7)



(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Figure 3 より引用)

図 2.7.6.7-3. TTP の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団, N=35)

Double refractory（有効性評価可能集団）及び Double refractory（ITT 集団）の奏効までの期間、奏効期間及び TTP をそれぞれ表 2.7.6.7-17 及び表 2.7.6.7-18 に示す。

Double refractory（有効性評価可能集団）の奏効例での奏効までの期間の中央値は 151.0 日、範囲は 88 - 203 日であり、奏効期間の中央値は 427.0 日、範囲は 133 - 469 日であった。Double refractory（有効性評価可能集団）の全被験者での TTP の中央値は 172.0 日、範囲は 54 - 789+日であった。

表 2.7.6.7-17. Double refractory（有効性評価可能集団）の奏効までの期間、奏効期間及び TTP

項目	JNS002 N=25
奏効例：奏効までの期間（日）	
n	6
中央値	151.0
範囲	88 - 203
奏効期間（日）	
n	6
観察打ち切り率（%）	16.7
中央値	427.0
範囲	133 - 469
全例：TTP（日）	
n	25
観察打ち切り率（%）	8.0
中央値	172.0
範囲	54 - 789+

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 12 より引用)

注) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。

+：観察の打ち切りを示す。

表 2.7.6.7-18. Double refractory（ITT 集団）の奏効までの期間、奏効期間及び TTP

項目	JNS002 N=28
奏効例：奏効までの期間（日）	
n	6
中央値	151.0
範囲	88 - 203
奏効期間（日）	
n	6
観察打ち切り率（%）	16.7
中央値	427.0
範囲	133 - 469
全例：TTP（日）	
n	28
観察打ち切り率（%）	7.1
中央値	160.0
範囲	15 - 789+

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 13 より引用)

注) 中央値は Kaplan-Meier 推定値。

+：観察の打ち切りを示す。

最良総合効果が SD であった被験者（PR 未確認例の 2 例を含む）では、PD が確認されるまでの期間が長かった。PD を最初に認めるまでの期間の中央値は 206 日であり、範囲は 106 - 789+日であった（表 2.7.6.7-19）。

表 2.7.6.7-19. 最良総合効果がSDであった被験者の初回投与からPDまでの日数

症例	初回投与から PDまでの日数（日）	Double refractory
67001	424	あり
67002	206	あり
67003	106	あり
67005	789+	あり
67008	353	なし
67009	469	なし
67022	280	あり
67024	220	あり
67025	160	あり
67028	194	あり
67033	172	あり
67034	187	なし
98020	155	あり

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Patients with Stable Disease より引用)

+：観察の打ち切りを示す。

② 生存期間

被験者の生存期間を表 2.7.6.7-20 に示し、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-4 に示す。

生存期間については、本報告書作成後に長期フォローアップの追加報告（データカットオフは19年 月 日）が行われた。データカットオフ時点で本試験に登録された35例中33例（94.3%）が死亡していた。観察打ち切り率は5.7%，生存期間中央値は376日（範囲44 - 1583+日）であった。死亡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（6）安全性の結果，e）死亡参照）。

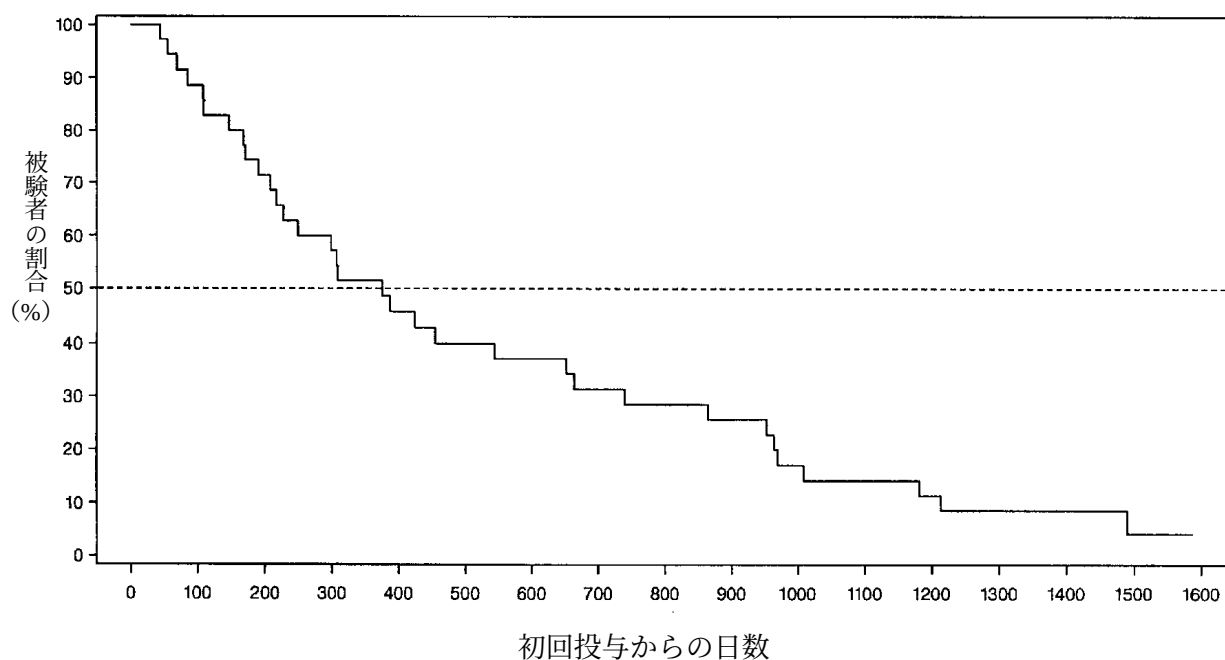
表 2.7.6.7-20. 生存期間（ITT 集団）

項目	JNS002 N=35
死亡例数	33 (94.3%)
死亡までの期間（日）	
n	35
観察打ち切り率（%）	5.7
中央値	376
範囲	44 -1583+

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Appendix 11.13 より引用)

注) 中央値は，JNS002 投与開始から死亡までの Kaplan-Meier 推定値

+：観察の打ち切りを示す。



(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Appendix 11.13 より引用)

注) 曲線は Kaplan-Meier 推定値を基にプロットした

図 2.7.6.7-4. OS (ITT 集団)

③ CA-125 値

治験期間を通して CA-125 値を測定した。ベースライン、治験中止又は終了時、経過観察での CA-125 値を表 2.7.6.7-21 に、全例及び奏効例でのコースごとの CA-125 平均値の推移を図 2.7.6.7-5 及び図 2.7.6.7-6 に示す。

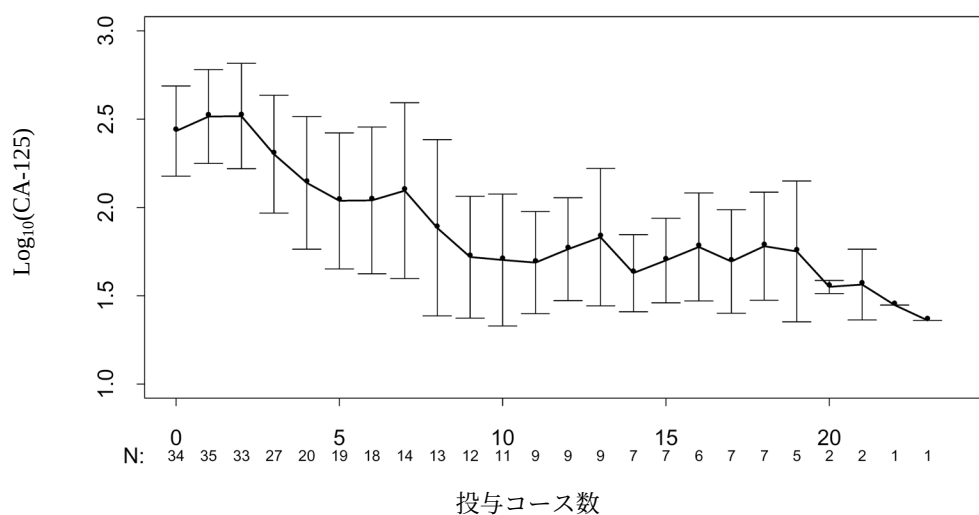
CA-125 値にコース数の増加に伴う何らかの傾向は認められなかった。このデータには、疾患が進行した被験者が治験を中止し再投与されなかった事実が交絡する。

表 2.7.6.7-21. CA-125 値 (ITT 集団, N=35)

	ベースライン	治験中止又は 終了時	経過観察
被験者数	35	23	6
CA-125, U/mL			
≤35	4 (11.4)	2 (8.7)	1 (16.7)
>35 - ≤100	7 (20.0)	2 (8.7)	2 (33.3)
>100	23 (65.7)	19 (82.6)	3 (50.0)
特定されず	1 (2.9)	0	0

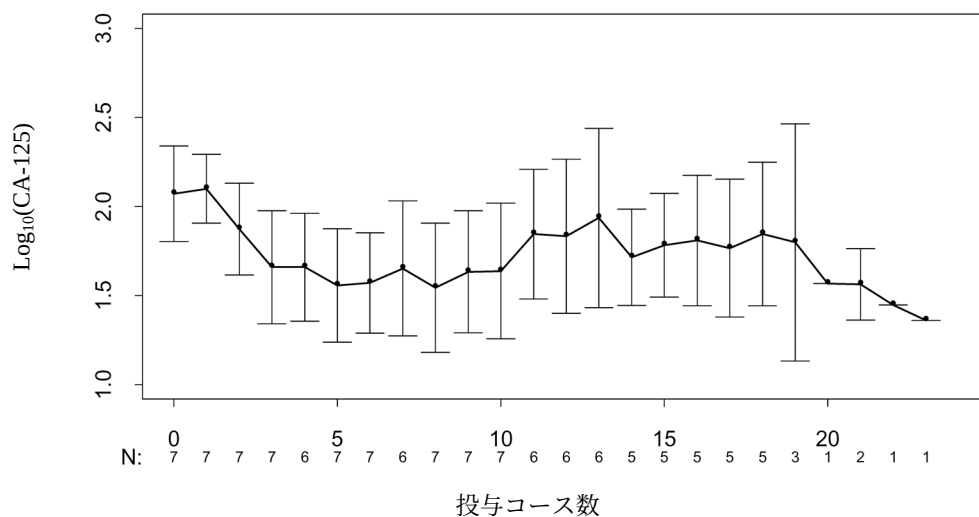
(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 14 より引用)

注) () 内は%



(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Figure 4 より引用)

図 2.7.6.7-5. ITT 集団 (N=35) でのコースごとの CA-125 平均値の推移 (平均値±2SE)



(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Figure 5 より引用)

図 2.7.6.7-6. 奏効例 (N=7) でのコースごとの CA-125 平均値の推移 (平均値±2SE)

5) 薬物動態学的解析

薬物濃度測定用の血液検査は、被験者 11 例の 1 - 2 コース中又はその後のコース中に採取した。これらの結果は、他の JNS002 に関する治験で得られた結果と併合し、薬物動態解析モデルを用いて解析し、別の報告書としてまとめた（参考資料 5.3.3.5.1 及び 5.3.3.5.2）。

6) 安全性の結果

a) 曝露の状況

曝露の状況を表 2.7.6.7-22 に示す。

JNS002 の投与期間は 1 - 897 日（中央値 151.0 日）であり、被験者あたりの平均投与コース数は 8.3（292 回/35 例）であった。1 コースあたりの投与量の平均値は 46.3 mg/m²であり、治験実施計画書に規定した投与量（50 mg/m²）よりわずかに低かった。累積投与量の平均値は 366.0 mg/m²（中央値 250.0 mg/m²）であり、範囲は 50.0 - 1049.8 mg/m²であった。累積投与量が 300 mg/m²を超えた被験者は 15 例（42.9%，15/35 例），450 mg/m²を超えた被験者は 11 例（31.4%，11/35 例）であった。

表 2.7.6.7-22. 曝露の状況（ITT 集団）

項目	JNS002 N=35
総投与回数	292
累積投与量, mg/m ²	
n	35
平均値±標準偏差	366.0±289.36
中央値	250.0
範囲	50.0 - 1049.8
1 コースあたりの投与量, mg/m ²	
n	35
平均値±標準偏差	46.3±4.09
中央値	47.5
範囲	35.5 - 50.3
投与期間 ^a , 日	
n	35
平均値±標準偏差	236.6±249.85
中央値	151.0
範囲	1.0 - 897.0

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 7 より引用)

^a 投与期間 = (最終投与日 - 初回投与日) + 1

b) 評価方法

安全性の評価は、JNS002 投与を受けた全被験者（ITT 集団）を対象として実施した。

臨床的及び臨床検査値上に発現した有害事象を記録し、COSTART（Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms）基本語を用いてコード化した。治験期間中に発現した有害事象は、種類、器官分類、重症度及び治験薬との因果関係に基づき分類した。ある基本語に分類される有害事象を複数件発現した患者は 1 例と数えるものとし、最も重症度が高く、かつ治験薬との因果関係が高かった事象として取り扱った。COSTART 基本語に読み替えられた有害事象名は、本 CTD の作成にあたり MedDRA/J Version 9.0 で和訳を行った。

有害事象の重症度は次の NCI-CTC 基準を用いて評価され、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、高度（Grade 3 又は 4）に分類集計した。

- ・ 軽度 (Grade 1) : 被験者に徴候又は症状の自覚があるが、容易に忍容可能な場合。被験者への懸念が少なく、臨床的重要性も低い。被験者の全般的な健康又は満足な状態に何らかの影響が及ぶと予測されないもの。
- ・ 中等度 (Grade 2) : 日常生活に支障をきたし、あるいは変更を迫られるほどの不快感がある場合。被験者の健康又は満足な状態へのある程度の懸念となり、医学的介入又は厳重な観察を必要とする可能性のあるもの。
- ・ 高度 (Grade 3) : 被験者の日常生活に多大な支障をきたす場合。被験者への明らかな懸念となる若しくは健康又は満足な状態に大きなリスクを及ぼすもの。医学的介入又は厳重な観察を要する可能性が高く、機能不全に陥る又は生命を脅かすおそれのあるもの。入院や治療を必要とするおそれのあるもの。
- ・ 生命を脅かすもの (Grade 4) : 被験者が機能不全に陥る場合。被験者の健康又は満足な状態に対して直接的に大きなリスクを及ぼすもの。

治験薬との因果関係は次の基準を用い評価した。

- ・ おそらく関連あり (Probably Related) :
- ・ 可能性あり (Possibly Related) :
- ・ おそらく関連なし (Probably Not Related) :

c) すべての有害事象

本治験期間中に報告された有害事象の概要を表 2.7.6.7-23 に示す。

本治験期間中、全被験者 35 例で計 433 件の有害事象が認められた。32 例 (91.4%) は Grade 3 又は 4 (高度)、29 例 (82.9%) は Grade 2 (中等度)、31 例 (88.6%) は Grade 1 (軽度) の有害事象を発現した。治験薬との因果関係別では、32 例 (91.4%) が「おそらく関連あり」、20 例 (57.1%) が「可能性あり」、33 例 (94.3%) が「おそらく関連なし」であった。

すべての有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (「おそらく関連あり」又は「可能性あり」) を重症度、器官分類及び COSTART 基本語別に付録に示す (表 2.7.6.7-29 及び表 2.7.6.7-30)。

表 2.7.6.7-23. 有害事象の概要 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=35
有害事象発現例数	35 (100.0)
有害事象発現件数	433
程度別有害事象発現例数	
Grade 3 又は 4 (高度)	32 (91.4)
Grade 2 (中等度)	29 (82.9)
Grade 1 (軽度)	31 (88.6)
因果関係別有害事象発現例数	
おそらく関連あり	32 (91.4)
可能性あり	20 (57.1)
おそらく関連なし	33 (94.3)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 16 より引用)

注) () 内は%

d) 比較的良好にみられる有害事象

比較的良好にみられる有害事象として、被験者の 10%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.7-24 に示す。

最も発現率が高かった有害事象は、35 例中 30 例（85.7%）で発現した手足症候群であり、すべて治験薬と因果関係を否定できないものと報告された。本治験で発現率が高かったその他の有害事象の多くは、化学療法により一般的に発現する有害事象（白血球減少症、好中球減少症、悪心、嘔吐、下痢及び脱毛症など）であった。

表 2.7.6.7-24. 被験者の 10%以上に認められた有害事象（ITT 集団, N=35）

有害事象名	有害事象発現例	因果関係を否定できない有害事象発現例
手足症候群	30 (85.7)	30 (85.7)
無力症	24 (68.6)	21 (60.0)
口内炎	20 (57.1)	20 (57.1)
悪心	19 (54.3)	13 (37.1)
白血球減少症	18 (51.4)	18 (51.4)
好中球減少症	18 (51.4)	18 (51.4)
嘔吐	17 (48.6)	9 (25.7)
発疹	16 (45.7)	15 (42.9)
貧血	13 (37.1)	12 (34.3)
下痢	12 (34.3)	6 (17.1)
腹痛	11 (31.4)	2 (5.7)
皮膚変色	11 (31.4)	11 (31.4)
食欲不振	11 (31.4)	4 (11.4)
胃炎	8 (22.9)	8 (22.9)
発熱	7 (20.0)	4 (11.4)
便秘	7 (20.0)	3 (8.6)
脱毛症	7 (20.0)	7 (20.0)
剥脱性皮膚炎	7 (20.0)	6 (17.1)
末梢性浮腫	7 (20.0)	2 (5.7)
咳嗽増加	7 (20.0)	1 (2.9)
腸管閉塞	5 (14.3)	0
脱水	5 (14.3)	3 (8.6)
咽頭炎	5 (14.3)	0
呼吸困難	5 (14.3)	2 (5.7)
食道炎	5 (14.3)	3 (8.6)
粘膜障害	4 (11.4)	4 (11.4)
血小板減少症	4 (11.4)	4 (11.4)
小水疱水疱性皮疹	4 (11.4)	3 (8.6)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 17 及び 18 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

① 皮膚毒性

(i) 手足症候群

治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「可能性あり」の手足症候群は 30 例（85.7%）で発現し、手足症候群は治験薬と因果関係を否定できない有害事象のうちで最も高い発現率であった。

3 週間ごとの投与により患者 10 例に高度の手足症候群が発現した。最も発現率が高かった投与コースは 3 コース後であった。50 mg/m²で投与を継続した被験者はすべて、投与回数が中央値で 3 回（範囲 1 - 9 回）に達した後、皮膚毒性のため最終的に減量及び 1 週間以上の投与延期が必要であった。2 例は口内炎又は皮膚毒性のため、用量を 40 mg/m²から 32 mg/m²まで更に減量する必要があった。

(ii) その他の皮膚毒性及び口内炎

その他の皮膚毒性及び口内炎も高頻度に認められた。口内炎は 20 例（57.1%）に認められた。口内炎はすべて治験薬との因果関係を否定できないと判断され、6 例（17.1%）での重症度は高

度であった。皮膚発疹は、時に手掌及び足底領域を超え、下腿全体（日焼けにより損傷した領域）、間擦部などに拡大した。発疹は16例（45.7%）に認められ、そのうち2例（5.7%）の重症度は高度であった。小水疱水疱性皮疹は4例（11.4%）で認められた。皮膚変色は11例

（31.4%）で報告された。そのうち色素沈着の増加（爪変色など）は4例で認められた。剥脱性皮膚炎は7例（20.0%）で認められ、そのうち2例（5.7%）に発現した事象は高度であった。4例（11.4%）は粘膜障害を発現した。すべての有害事象は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。3例は外陰部に著明な炎症を発現し、うち2例では、直径1 cm未満の潰瘍性病変を伴った。この潰瘍性病変は徐々に回復した。

皮膚毒性に対するいくつかの予防的治療（口内炎予防のための口内洗浄、投与開始後1週間のきつい靴の着用及び運動の禁止）が規定されたが、これらの予防効果は不確かであった。しかし、皮膚及び口腔合併症はすべて、投与開始5週間後までに消失した。1例は治験治療の開始前後に骨痛に対する放射線療法を併用し、別の1例は治験治療開始前に大動脈周囲リンパ節に対する放射線療法を施行されたが、局所反応（放射線リコール反応）は発現しなかった。

② 注入に伴う反応

全被験者35例中1例（2.9%）に軽度の急性輸注反応が発現した。本被験者（症例67001）はJNS002の初回投与中、軽度の呼吸困難及び顔面潮紅を発現し、治験薬と「おそらく関連あり」と判断された。これらの有害事象のため投与が延期された。同被験者の治験は継続され、有害事象発現後も13コースが更に施行された。

③ 心血管事象及びLVEF評価

LVEF測定値により定義される心機能低下を含む有害事象又はうっ血性心不全の症状のいずれか、あるいはその両方を発現した被験者は3例であった。しかし、3例とも他の要因（心疾患のリスク因子、心疾患の既往）を有しており、これらの要因のみによってこれらの有害事象が発現したのではないとしても、少なくとも一因であったものと考えられる。3例中2例に発現した有害事象は治験薬と因果関係を否定できないと判断された。以下にこれら3例について記述する。

症例 67029：

被験者（61歳、白人女性）は、19回目のJNS002投与15日後に肺水腫及びうっ血性心不全を発現した（重篤な有害事象のため、詳細はf）重篤な有害事象を参照）。

症例 98015：

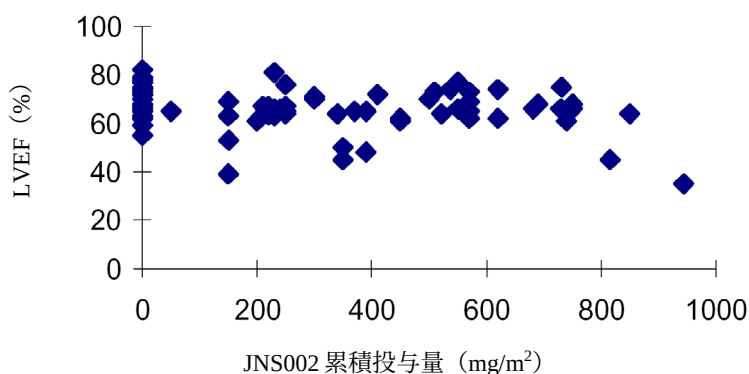
被験者（61歳、白人女性）は、全身性高血圧及び非定型性胸痛の既往のある卵巣癌患者であり、22回目のJNS002投与12日後に呼吸器症状悪化の治療のため入院した（重篤な有害事象のため、詳細はf）重篤な有害事象を参照）。

症例 98030：

被験者（61歳、白人女性）は、10年間の喫煙歴及びインスリン依存性糖尿病（2型）がある卵巣癌患者で、ベースライン（1995年6月26日）のLVEF（2次元心エコー像により測定）は77.9%であった。JNS002を3コース投与した後、1995年8月21日に疾患進行により治験を中止した。JNS002累積投与量は240 mgであった。1995年8月23日のLVEF（MUGAスキャンにより測定）は39%であった。心機能不全に関連する症状又は徴候に変化は認められなかった。治験責任医師は、このLVEF低下と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。本被験者は1996年5月1日、疾患進行により死亡した。

JNS002累積投与量に対するLVEF（MUGAスキャン）を図2.7.6.7-7に示す。

JNS002累積投与量が800 mg/m²を超えても、駆出率の有意な低下は認められなかった。



(M5.3.5.2.4/30-22試験 7.3.3 Cardiovascular Events, intext figureより引用)

図 2.7.6.7-7. JNS002 累積投与量に対する LVEF (ITT 集団)

④ 血液毒性

好中球減少症は 35 例中 18 例 (51.4%) で報告され、すべて治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「可能性あり」と判断された。重症度が、軽度、中等度及び高度であった被験者は、それぞれ 5 例 (14.3%, 5/35 例)、4 例 (11.4%, 4/35 例) 及び 9 例 (25.7%, 9/35 例) であった。治験期間中に G-CSF 製剤が投与された被験者は 2 例 (症例 67034, 98031) であった。両被験者とも、1 コース目に治験薬との因果関係を否定できない高度の好中球減少症を発現した。

白血球減少症は 18 例 (51.4%, 18/35 例) で報告され、すべて治験薬と「おそらく関連あり」又は「可能性あり」と判断された。重症度が軽度、中等度及び高度であった被験者は、それぞれ 5 例 (14.3%, 5/35 例)、7 例 (20.0%, 7/35 例) 及び 6 例 (17.1%, 6/35 例) であった。

好中球減少症を伴う発熱を発現したのは 2 例であった。いずれの有害事象も治験責任医師により重篤な有害事象と判断された。1 例 (症例 98031) は、JNS002 初回投与 16 日後、好中球減少症及び発熱のため入院した。血液培養は酵母菌陽性であった。感染源はカテーテルである可能性が最も高いと考えられた。G-CSF 製剤及び抗生物質を投与された後、PD のため 2 日後に治験を中止した。治験責任医師は、有害事象が治験薬と因果関係がないと判断した。1 例 (症例 67034) は、1 コース目の投与後、好中球減少症及び発熱のため入院した。治験責任医師は本有害事象が治験薬に関連するものではなく、治験登録前に受けた FUDR の腹腔内投与に関連するものと考えた。

貧血は 13 例 (37.1%, 13/35 例) に報告され、重症度は軽度が 3 例 (8.6%, 3/35 例)、中等度が 7 例 (20.0%, 7/35 例)、高度が 3 例 (8.6%, 3/35 例) であった。JNS002 と「おそらく関連あり」又は「可能性あり」の貧血は、12 例 (34.3%, 12/35 例) で報告された。5 例 (症例 67003, 67025, 67029, 67035, 98015) は、治験期間中にエリスロポエチン製剤が投与された。この 5 例のうち 4 例 (症例 67003, 67029, 67035, 98015) は、中等度の貧血を発現した (それぞれ 1, 17, 18, 21 コース中)。症例 67025 は、治験責任医師の判断により 1 コース目にエリスロポエチン製剤が投与された。

血小板減少症は 4 例 (11.4%, 4/35 例) で報告され、重症度は軽度が 2 例 (5.7%, 2/35 例)、中等度及び高度が各 1 例 (2.9%, 1/35 例) であった。治験責任医師は、4 例すべての血小板減少症を治験薬と因果関係を否定できないと判断した。

e) 死亡

死亡例の概要を表 2.7.6.7-25 に示す。

19■■年■■月■■日のデータベース固定時点で、本治験に登録された 35 例中 33 例 (94.3%) が死亡していた。死亡 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 098015）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 098015 の叙述を以下に示す。

表 2.7.6.7-25. 死亡例の概要（ITT 集団）

項目	JNS002 N=35
死亡例数	33 (94.3)
死亡理由	
疾患進行	32 (91.4)
治験薬との因果関係	
おそらく関連あり	1 (2.9)
おそらく関連なし	32 (91.4)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Appendix 11.13 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

症例 98015：

被験者（61歳、女性）は、うっ血性心不全で死亡。被験者は高血圧の既往があり、本治験の登録 14 ヶ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、JNS002 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 週間ごとから 4 週間ごとに変更された。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 ヶ月後、再発が認められ、JNS002 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瘢痕化が認められ、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 ヶ月後に、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。

f) 重篤な有害事象

入院を要するような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。そのうち 12 例に認められた重篤な有害事象は治験薬と因果関係なしと判断された。3 例に発現した重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「可能性あり」と判定された。治験薬との因果関係を否定できない 3 例のうち 2 例は、これらの事象により治験中止に至った。重篤な有害事象発現例の要約を以下に示す。

症例 67029：

被験者（61歳、白人女性）は、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン及び FUDR の前治療歴がある卵巣癌患者であった。19 回目の JNS002 投与の 15 日後に肺水腫及びうっ血性心不全のため入院した。JNS002 の累積投与量は 780 mg/m²であった。ベースラインの LVEF（MUGA スキャンにより測定）は 65%であった。その後の MUGA スキャンによる測定では、5、15 及び 18 コース終了後の LVEF はそれぞれ 67%、62%及び 61%であった。被験者は、脱力、息切れ及び咳嗽を発現した。被験者の血圧は 197/104 mmHg で、診察により広範性の肺ラ音及び両下肢浮腫が認められた。診断検査から、肺水腫、うっ血性心不全、腎機能不全の悪化が示唆された。被験者は酸素吸入が行われ、フロセミド、プラゾシン、Nitropaste、イソソルビド及びケイキサレートが投与された。被験者の症状は改善し、入院 4 日後に退院した。治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「可能性あり」と判定したが、治験記録は、同事象は腎機能不全の悪化及び全身性高血圧に起因する可能性の方が高いことを示していた。被験者は重篤な有害事象のため治験を中止した。

症例 98012：

被験者（61歳，白人女性）は，JNS002 の初回投与の約 2 週間後，水分補給及び血液製剤投与のために入院した。被験者は脱力，貧血，悪心及び嘔吐，下痢及び血小板減少症を発現した。被験者は血小板濃厚液 6 単位及び赤血球 1 単位が投与された。重篤な有害事象と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。被験者は治験を継続し，疾患進行により治験を中止するまで，更に JNS002 が 2 コース投与された。

症例 98015：

被験者（61歳，白人女性）は，JNS002 の 6 コース投与後，敗血症のために入院した。咳嗽の悪化，発熱，悪寒及び頭部うっ血（Head congestion）が 4 日間続いた後，敗血症の評価のため入院した。被験者は発熱（38.9℃）し，白血球数 $12.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ ，ヘモグロビン濃度 8.3 g/dL であった。被験者は Zosyn が静脈内投与されたほか咽頭痛に対し鎮痛薬が投与され，3 日後に退院した。敗血症と治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。退院 6 日後，不明熱及び咳嗽のため再入院した。治験責任医師は，本有害事象を高度及び治験薬との因果関係を「可能性あり」と判定した。被験者は治験を継続し，計 22 コースの JNS002 が投与された。被験者は，22 回目の JNS002 投与の 12 日後，呼吸器症状の悪化のため再入院した。全身性高血圧及び非定型性胸痛の病歴があり，ベースラインの LVEF（MUGA スキャンにより測定）は 55% であった。その後の MUGA スキャンによる測定では，5，8 及び 17 コース終了後に測定された LVEF は，それぞれ 67%，65% 及び 75% であった。19 コース終了後の LVEF（心エコーにより測定）は 45% であり，血圧上昇及び三尖弁逆流の徴候が認められた。咳嗽，呼吸困難及び息切れが 6 日間持続した。被験者は Albuterol 吸入薬を用いて，自宅にて自己治療を試みたが，症状は消失しなかった。胸部 X 線の結果，両肺底部に間質液増加及び浸潤像を認めたほか，両側性に胸水を認めた。被験者は Zosyn 及び Proventil 吸入薬により治療された。被験者は Floxin，Proventil，フロセミド及びカリウム投与 2 日後，症状の改善がみられ退院した。本有害事象と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。被験者は，うっ血性心不全及び肺水腫のため，本治験を中止した。22 回目の JNS002 投与の 51 日後，息切れのために入院し，酸素吸入，Lanoxin，Vasotec 及び利尿薬を投与された。この息切れも治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

g) その他の重要な有害事象**① 投与中止に至った有害事象**

有害事象のために治験を中止した被験者は 7 例（20.0%）であった（表 2.7.6.7-3）。これら 7 例のうち 5 例は，治験薬と因果関係がないと判定された有害事象により治験を中止した。これらの有害事象の内訳は，無力症及び末梢性浮腫（症例 67003），腸管痙攣及び深部血栓性静脈炎（症例 67026），肺水腫（症例 67029），気管支炎又は肺炎の可能性（症例 98017），腹水（症例 67002）であった。

7 例のうち 2 例は治験薬と因果関係を否定できない有害事象による中止例であった。1 例は高度の口内炎（症例 67005），1 例はヘルニア修復術後の創離開（症例 98018）を発現した。

別の 1 例（症例 98015）も治験薬と因果関係を否定できない有害事象による治験中止例として報告された（f）重篤な有害事象の項参照）。本被験者は 13 コース中に CR が得られ，治験を完了したと報告されたが，治験実施計画書に違反して，その後計 22 コースまで治験を継続した。すなわち，治験中止の原因となった有害事象は，治験完了後に発現したものである。このため，中止例の内訳（表 2.7.6.7-3）に矛盾が生じた。有害事象の要約には，本被験者（症例 98015）に発現した全事象を含めた。

② 減量、投与延期又は中断に至った有害事象

減量、投与延期又は中断に至った有害事象を表 2.7.6.7-26 に示す。

本治験では 35 例に計 292 回の JNS002 が投与された。このうち 179 回 (61.3%) で減量、投与延期又は中断のいずれかが行われた。減量、投与延期又は中断に至った理由で最も多かったのは、「その他」で 179 回のうち 102 回 (57.0%) を占め、この大部分は以前の有害事象による減量又は投与延期の継続によるものであった。減量、投与延期又は中断に至った理由として、有害事象/毒性が上げられたのは 179 回のうち 75 回 (41.9%)、有害事象/毒性の 73 回及び好中球減少症の 2 回) であった。有害事象/毒性で最も高頻度であったのは、手足症候群であった (37 回)。本有害事象は減量又は投与間隔の延長により管理された (d) ①皮膚毒性の項参照)。その次に高頻度であったのは、口内炎 (24 回) 及び発疹 (7 回) であった。

表 2.7.6.7-26. 減量、投与延期又は中断に至った有害事象 (ITT 集団)

項目	JNS002, N=35
減量、投与延期又は中断に至った被験者数	27 (77.1)
減量、投与延期又は中断に至った投与回数	179
減量、投与延期又は中断の理由 ^a	
好中球減少症	2 (1.1)
有害事象/毒性	73 (40.8)
その他	102 (57.0)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 8 より引用)

注) () 内は%

^a 同一被験者の各コース内の減量、投与延期又は中断に複数の理由があった場合、異なる理由は個別に集計した。同一被験者の各コース内に同一の理由が複数回発生した場合には、1 件として集計した。

h) 臨床検査値異常

① 血液学的検査

血液学的検査 (白血球数, 好中球数, 血小板数及びヘモグロビン濃度) の最低値を表 2.7.6.7-27 に示す。

白血球数の最低値の平均は $2.93 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (範囲 $0.7 - 6.3 \times 10^3$) であり, 好中球数の最低値の平均は $1.55 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (範囲 $0.2 - 4.4 \times 10^3$) であった。各コースでの最低値は, 多くの被験者が比較的正常な値 (Grade 0 - 1) であった。

血小板数の最低値の平均は $183.9 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (範囲 $7 - 513 \times 10^3$) , ヘモグロビン濃度の最低値の平均は 9.47 g/dL (範囲 7.2 - 12.8) であった。血小板数及びヘモグロビン濃度は, 本治験期間を通して比較的一定に維持された。

表 2.7.6.7-27. 血液学的検査の最低値 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=35
白血球数最低値, $\times 10^3/\text{mm}^3$	
≥ 4.0	6 (17.1)
3.0 - <4.0	9 (25.7)
2.0 - <3.0	11 (31.4)
1.0 - <2.0	8 (22.9)
<1.0	1 (2.9)
不明	0
平均値 $\pm$ 標準偏差	2.93 $\pm$ 1.353
中央値	2.60
範囲	0.7 - 6.3
好中球数最低値, $\times 10^3/\text{mm}^3$	
≥ 2.0	10 (28.6)
1.5 - <2.0	6 (17.1)
1.0 - <1.5	10 (28.6)
0.5 - <1.0	5 (14.3)
<0.5	4 (11.4)
不明	0
平均値 $\pm$ 標準偏差	1.55 $\pm$ 0.998
中央値	1.40
範囲	0.2 - 4.4
血小板数最低値, $\times 10^3/\text{mm}^3$	
≥ 150	23 (65.7)
75 - <150	7 (20.0)
50 - <75	1 (2.9)
25 - <50	3 (8.6)
<25	1 (2.9)
不明	0
平均値 $\pm$ 標準偏差	183.9 $\pm$ 107.19
中央値	192.0
範囲	7 - 513
ヘモグロビン濃度最低値, g/dL	
≥ 13.5	0
10.0 - <13.5	10 (28.6)
8.0 - <10.0	22 (62.9)
6.5 - <8.0	3 (8.6)
<6.5	0
不明	0
平均値 $\pm$ 標準偏差	9.47 $\pm$ 1.412
中央値	9.50
範囲	7.2 - 12.8

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 19 より引用)

注) () 内は%

② 肝・腎機能検査

ALP, AST, 総ビリルビン及び血清クレアチニンの最高値を表 2.7.6.7-28 に示す。

ALP 及び AST の最高値は正常値に近い値を維持した。ALP 及び AST の最高値の平均は、それぞれ 177.6 IU/L (範囲 20 - 691) 及び 37.0 IU/L (範囲 13 - 85) であった。ALP, AST とも、治験期間を通しての変動はわずかであった。

総ビリルビン及び血清クレアチニンの最高値の平均は、それぞれ 0.69 mg/dL (範囲 0.3-1.3) 及び 1.26 mg/dL (範囲 0.6 - 3.7) であった。総ビリルビン、血清クレアチニンとも、治験期間を通しての変動はわずかであった。JNS002 投与による腎及び肝機能検査に対する影響を示唆するような傾向はなかった。

表 2.7.6.7-28. 肝・腎機能検査の最高値 (ITT 集団)

項目	JNS002 N=35
ALP 最高値, IU/L	
≤115	19 (54.3)
>115 - <300	11 (31.4)
300 - <600	4 (11.4)
600 - <2300	1 (2.9)
≥2300	0
不明	0
平均値±標準偏差	177.6±160.85
中央値	107.0
範囲	20 - 691
AST 最高値, IU/L	
≤40	27 (77.1)
>40 - <100	8 (22.9)
100 - <200	0
200 - <800	0
≥800	0
不明	0
平均値±標準偏差	37.0±17.91
中央値	32.0
範囲	13 - 85
総ビリルビン最高値, mg/dL	
≤1.0	34 (97.1)
>1.0 - <1.5	1 (2.9)
1.5 - <3.0	0
≥3.0	0
不明	0
平均値±標準偏差	0.69±0.219
中央値	0.70
範囲	0.3 - 1.3
血清クレアチニン最高値, mg/dL	
<1.5	27 (77.1)
1.5 - <3.0	7 (20.0)
≥3.0	1 (2.9)
不明	0
平均値±標準偏差	1.26±0.614
中央値	1.10
範囲	0.6 - 3.7

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 22 より引用)

注) () 内は%

7) 結論

- ・本試験対象とした難治患者群，すなわち白金製剤及びパクリタキセルを基本とした化学療法による初期治療後に上皮性卵巣癌が再発又は持続した患者群での JNS002 の奏効率は 24.1% (評価可能集団：7/29 例) であった。
- ・サルベージ治療の効果が認められる可能性が最も低いと予想された部分集団 (Double refractory)，すなわち白金製剤及びパクリタキセルの両方に難治性を示した被験者でも，奏効率は 24% (評価可能集団：6/25 例) と同等であった。
- ・JNS002 投与により得られた奏効は持続性であり，評価可能患者集団及び Double refractory の奏効期間の中央値は，いずれも 427 日 (範囲；133 - 469 日) であった。
- ・最良総合効果が SD であった被験者は，PD が記録されるまでの治験治療期間が長かった。PD を最初に認めるまでの治験期間の中央値は 206 日 (29.4 週) であり，範囲は 106 - 789+ 日 (15.1 - 112.7+週) であった。

- ・ JNS002 投与により高頻度に発現した有害事象（すなわち、手足症候群、口内炎、血液毒性に代表される骨髄抑制及び発疹）は予測可能で、用量調節又は投与延期により管理可能であった。予測できない毒性は発現しなかった。
- ・ 用量規制毒性である手足症候群は、投与間隔を3週から4週に延長し、用量を50 mg/m²から40 mg/m²に下げることにより管理可能であった。
- ・ 有害事象により治験を中止したのは7例であった。7例のうち2例は治験薬と因果関係が否定されない有害事象により治験を中止した。治験薬との因果関係を否定できない死亡例はなかった。
- ・ JNS002 と因果関係の否定できない心血管事象を発現したうちの1例は、治験中止に至った。本被験者は19回目のJNS002投与後、うっ血性心不全及び肺水腫を発現した。アントラサイクリン系薬剤の累積投与量は780 mg/m²に達していた。LVEFに対するJNS002反復投与の影響に明らかな傾向は認められなかった。
- ・ 臨床検査の結果は、JNS002投与に伴う骨髄抑制の発現パターンが予測可能であるとの先行治験の結果を裏付けるものであり、同等用量のドキソルビシン投与を受けた被験者に発現した骨髄抑制より大幅に軽度であった。
- ・ JNS002 との因果関係を否定できない肝又は腎機能不全は認められなかった。
- ・ 長期の全生存率が追加報告されたが、既に得られている結論に変更を要するものではなかった。

8) 付録

表 2.7.6.7-29. すべての有害事象一覧（重症度別、器官分類別、基本語別）

表 2.7.6.7-30. 因果関係を否定できない有害事象一覧（重症度別、器官分類別、基本語別）

表 2.7.6.7-29. すべての有害事象一覧（重症度別，器官分類別，基本語別）

		Grade 1	Grade 2	Grade 3/4	計
有害事象が認められた被験者数		31 (88.6%)	29 (82.9%)	32 (91.4%)	35 (100.0%)
器官分類別	COSTART 基本語				
全身	全身	13 (37.1%)	17 (48.6%)	16 (45.7%)	29 (82.9%)
	無力症	6 (17.1%)	10 (28.6%)	8 (22.9%)	24 (68.6%)
	腹痛	2 (5.7%)	5 (14.3%)	4 (11.4%)	11 (31.4%)
	発熱	1 (2.9%)	5 (14.3%)	1 (2.9%)	7 (20.0%)
	粘膜障害	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0	4 (11.4%)
	腹水	0	1 (2.9%)	2 (5.7%)	3 (8.6%)
	頭痛	1 (2.9%)	2 (5.7%)	0	3 (8.6%)
	疼痛	0	2 (5.7%)	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	背部痛	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	2 (5.7%)
	敗血症	0	0	2 (5.7%)	2 (5.7%)
	膿瘍	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	事故による外傷	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	胸痛	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	悪寒	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	インフルエンザ症候群	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	感染	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
心血管系	心血管系	5 (14.3%)	2 (5.7%)	4 (11.4%)	9 (25.7%)
	高血圧	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	2 (5.7%)
	不整脈	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	心房細動	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	心血管障害	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	うっ血性心不全	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	深部血栓性静脈炎	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	動悸	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	体位性低血圧	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	頻脈	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	血管拡張	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
消化器系	消化器系	25 (71.4%)	23 (65.7%)	16 (45.7%)	34 (97.1%)
	口内炎	7 (20.0%)	7 (20.0%)	6 (17.1%)	20 (57.1%)
	悪心	9 (25.7%)	5 (14.3%)	5 (14.3%)	19 (54.3%)
	嘔吐	6 (17.1%)	7 (20.0%)	4 (11.4%)	17 (48.6%)
	下痢	5 (14.3%)	5 (14.3%)	2 (5.7%)	12 (34.3%)
	食欲不振	6 (17.1%)	4 (11.4%)	1 (2.9%)	11 (31.4%)
	胃炎	3 (8.6%)	5 (14.3%)	0	8 (22.9%)
	便秘	3 (8.6%)	2 (5.7%)	2 (5.7%)	7 (20.0%)
	食道炎	4 (11.4%)	0	1 (2.9%)	5 (14.3%)
	腸管閉塞	1 (2.9%)	0	4 (11.4%)	5 (14.3%)
	消化不良	1 (2.9%)	2 (5.7%)	0	3 (8.6%)
	直腸出血	3 (8.6%)	0	0	3 (8.6%)
	おくび	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	2 (5.7%)
	鼓腸	2 (5.7%)	0	0	2 (5.7%)
	口腔モニリア症	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	2 (5.7%)
	胃腸炎	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	歯肉炎	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	腸管穿孔	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	口腔内潰瘍形成	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	悪心および嘔吐	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	幽門狭窄	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血液およびリンパ系	血液およびリンパ系	12 (34.3%)	14 (40.0%)	11 (31.4%)	24 (68.6%)
	白血球減少症	5 (14.3%)	7 (20.0%)	6 (17.1%)	18 (51.4%)
	好中球減少症	5 (14.3%)	4 (11.4%)	9 (25.7%)	18 (51.4%)
	貧血	3 (8.6%)	7 (20.0%)	3 (8.6%)	13 (37.1%)
	血小板減少症	2 (5.7%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	4 (11.4%)
	低色素性貧血	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
代謝・栄養障害	代謝・栄養障害	7 (20.0%)	7 (20.0%)	7 (20.0%)	15 (42.9%)
	末梢性浮腫	1 (2.9%)	4 (11.4%)	2 (5.7%)	7 (20.0%)
	脱水	1 (2.9%)	2 (5.7%)	2 (5.7%)	5 (14.3%)
	体重減少	2 (5.7%)	0	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	クレアチニン増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	2 (5.7%)
	アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	浮腫	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	治癒異常	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)

		Grade 1	Grade 2	Grade 3/4	計
有害事象が認められた被験者数		31 (88.6%)	29 (82.9%)	32 (91.4%)	35 (100.0%)
器官分類別	COSTART 基本語				
	高血糖	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	高カリウム血症	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	低カリウム血症	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	低ナトリウム血症	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	血清GOT増加	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	血清GPT増加	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
筋骨格系		2 (5.7%)	0	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	関節痛	2 (5.7%)	0	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	筋痛	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
神経系		6 (17.1%)	3 (8.6%)	2 (5.7%)	10 (28.6%)
	錯感覚	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	浮動性めまい	2 (5.7%)	0	0	2 (5.7%)
	不眠症	2 (5.7%)	0	0	2 (5.7%)
	急性脳症候群	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	健忘	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	ミオクロームス	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	末梢神経炎	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	回転性めまい	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
呼吸器系		13 (37.1%)	6 (17.1%)	6 (17.1%)	18 (51.4%)
	咳嗽増加	6 (17.1%)	0	1 (2.9%)	7 (20.0%)
	呼吸困難	1 (2.9%)	2 (5.7%)	2 (5.7%)	5 (14.3%)
	咽頭炎	5 (14.3%)	0	0	5 (14.3%)
	気管支炎	1 (2.9%)	0	2 (5.7%)	3 (8.6%)
	胸水	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0	3 (8.6%)
	肺炎	0	2 (5.7%)	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	肺水腫	0	0	2 (5.7%)	2 (5.7%)
	しゃっくり	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	喉頭炎	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	肺障害	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	副鼻腔炎	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
皮膚および皮膚付属器		26 (74.3%)	15 (42.9%)	14 (40.0%)	33 (94.3%)
	手足症候群	6 (17.1%)	13 (37.1%)	11 (31.4%)	30 (85.7%)
	発疹	9 (25.7%)	5 (14.3%)	2 (5.7%)	16 (45.7%)
	皮膚変色	11 (31.4%)	0	0	11 (31.4%)
	脱毛症	7 (20.0%)	0	0	7 (20.0%)
	剥脱性皮膚炎	4 (11.4%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)	7 (20.0%)
	小水疱水疱性皮疹	3 (8.6%)	1 (2.9%)	0	4 (11.4%)
	皮膚乾燥	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0	3 (8.6%)
	皮膚障害	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	せつ腫症	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)
	斑状丘疹状皮疹	2 (5.7%)	0	0	2 (5.7%)
	ざ瘡	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	爪の障害	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	皮膚潰瘍	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	発汗	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
特殊感覚		2 (5.7%)	1 (2.9%)	0	3 (8.6%)
	結膜炎	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	眼痛	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	味覚倒錯	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
尿生殖器系		8 (22.9%)	3 (8.6%)	1 (2.9%)	11 (31.4%)
	尿路感染	1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	腔炎	3 (8.6%)	0	0	3 (8.6%)
	白帯下	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)
	不正子宮出血	2 (5.7%)	0	0	2 (5.7%)
	性器浮腫	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	尿失禁	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	尿閉	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	尿意切迫	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	腔モニリア症	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 17 より引用)

注) 各レベル（器官分類及び 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。

表 2.7.6.7-30. 因果関係を否定できない有害事象一覧（重症度別，器官分類別，基本語別）

		Grade 1	Grade 2	Grade 3/4	計
有害事象が認められた被験者数		29 (82.9%)	28 (80.0%)	26 (74.3%)	35 (100.0%)
器官分類別	COSTART 基本語				
全身		9 (25.7%)	10 (28.6%)	8 (22.9%)	22 (62.9%)
	無力症	6 (17.1%)	8 (22.9%)	7 (20.0%)	21 (60.0%)
	発熱	1 (2.9%)	3 (8.6%)	0	4 (11.4%)
	粘膜障害	2 (5.7%)	2 (5.7%)	0	4 (11.4%)
	腹痛	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)
	頭痛	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	疼痛	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
心血管系		2 (5.7%)	1 (2.9%)	0	3 (8.6%)
	うっ血性心不全	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	動悸	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	血管拡張	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
消化器系		20 (57.1%)	20 (57.1%)	9 (25.7%)	31 (88.6%)
	口内炎	7 (20.0%)	7 (20.0%)	6 (17.1%)	20 (57.1%)
	悪心	6 (17.1%)	4 (11.4%)	3 (8.6%)	13 (37.1%)
	嘔吐	4 (11.4%)	3 (8.6%)	2 (5.7%)	9 (25.7%)
	胃炎	3 (8.6%)	5 (14.3%)	0	8 (22.9%)
	下痢	4 (11.4%)	2 (5.7%)	0	6 (17.1%)
	食欲不振	3 (8.6%)	1 (2.9%)	0	4 (11.4%)
	便秘	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0	3 (8.6%)
	消化不良	1 (2.9%)	2 (5.7%)	0	3 (8.6%)
	食道炎	2 (5.7%)	0	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	おくび	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	鼓腸	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	歯肉炎	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	口腔内潰瘍形成	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	悪心および嘔吐	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	口腔モニリア症	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
血液およびリンパ系		12 (34.3%)	13 (37.1%)	11 (31.4%)	24 (68.6%)
	白血球減少症	5 (14.3%)	7 (20.0%)	6 (17.1%)	18 (51.4%)
	好中球減少症	5 (14.3%)	4 (11.4%)	9 (25.7%)	18 (51.4%)
	貧血	3 (8.6%)	6 (17.1%)	3 (8.6%)	12 (34.3%)
	血小板減少症	2 (5.7%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	4 (11.4%)
	低色素性貧血	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
代謝・栄養障害		4 (11.4%)	5 (14.3%)	2 (5.7%)	11 (31.4%)
	脱水	1 (2.9%)	2 (5.7%)	0	3 (8.6%)
	体重減少	2 (5.7%)	0	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	クレアチニン増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	2 (5.7%)
	末梢性浮腫	0	2 (5.7%)	0	2 (5.7%)
	治癒異常	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	高カリウム血症	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
筋骨格系		1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	2 (5.7%)
	関節痛	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	2 (5.7%)
	筋痛	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
神経系		1 (2.9%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	浮動性めまい	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	錯感覚	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	末梢神経炎	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
呼吸器系		2 (5.7%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	3 (8.6%)
	呼吸困難	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	2 (5.7%)
	咳嗽増加	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	肺水腫	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	胸水	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
皮膚および皮膚付属器		24 (68.6%)	14 (40.0%)	13 (37.1%)	32 (91.4%)
	手足症候群	6 (17.1%)	13 (37.1%)	11 (31.4%)	30 (85.7%)
	発疹	8 (22.9%)	5 (14.3%)	2 (5.7%)	15 (42.9%)
	皮膚変色	11 (31.4%)	0	0	11 (31.4%)
	脱毛症	7 (20.0%)	0	0	7 (20.0%)
	剥脱性皮膚炎	4 (11.4%)	0	2 (5.7%)	6 (17.1%)
	皮膚乾燥	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0	3 (8.6%)
	小水疱水疱性皮疹	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0	3 (8.6%)
	せつ腫症	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)	2 (5.7%)
	斑状丘疹状皮疹	2 (5.7%)	0	0	2 (5.7%)
	ざ瘡	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)

		Grade 1	Grade 2	Grade 3/4	計
有害事象が認められた被験者数		29 (82.9%)	28 (80.0%)	26 (74.3%)	35 (100.0%)
器官分類別	COSTART 基本語				
	爪の障害	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	皮膚潰瘍	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	発汗	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
特殊感覚		1 (2.9%)	1 (2.9%)	0	2 (5.7%)
	眼痛	0	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)
	味覚倒錯	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
尿生殖器系		4 (11.4%)	0	1 (2.9%)	5 (14.3%)
	膣炎	2 (5.7%)	0	0	2 (5.7%)
	性器浮腫	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	白帯下	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)
	不正子宮出血	1 (2.9%)	0	0	1 (2.9%)
	尿路感染	0	0	1 (2.9%)	1 (2.9%)

(M5.3.5.2.4/30-22 試験 Table 18 より引用)

注 1) 各レベル（器官分類及び 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。

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）

標題：JNS002 の各種固形癌患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.8-2 に示す。

表 2.7.6.8-1. 試験方法の概略

項 目	内 容
試験の目的	主要目的： 各種固形癌患者における JNS002（塩酸ドキソルピシン リポソーム注射剤：以下、JNS002）の安全性を評価し、本治験薬を規定の投与方法に従い 4 週間隔で点滴静注した場合の日本人における最大耐量（Maximum Tolerated Dose：以下、MTD）を、別途定める用量規制毒性（Dose Limiting Toxicity：以下、DLT）の発現状況から推定する。また、臨床第Ⅱ相試験における推奨用量（Recommended Dose：以下、RD）の決定も併せて行う。 副次目的： 1) 血漿中薬物濃度を測定し、薬物動態学的検討を行う。 2) 抗腫瘍効果（最良総合効果）の検討を行う。
臨床フェーズ	第Ⅰ相
試験デザイン	非盲検、単一施設、非ランダム化試験
対象疾患	各種固形癌患者
選択基準	- 組織学的あるいは細胞学的に、悪性腫瘍であることが確認されている固形癌患者。 - 同意説明を行う時点で、通常の治療法では効果が認められないか、あるいは一般に認められた標準的治療法がない悪性腫瘍を有する患者。 - 本治験薬の初回投与開始日から少なくとも 1 コース終了時（投与後 4 週間の観察期間含む）までの期間、入院が可能な患者。 - 一般状態（ECOG P.S.）が 0 - 2 の患者。 - 主要臓器機能が十分保たれており、以下の基準をすべて満たす患者。 ①骨髄機能： 白血球数 $4 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上、$12 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以下 好中球数 $2 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上 ヘモグロビン濃度 9.0 g/dL 以上 血小板数 $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上 （但し、本治験への登録前 2 週間以内に Colony Stimulating Factor（以下、CSF）製剤の投与又は輸血が行われた患者を除く） ②肝機能： 血清 AST 及び ALT 値：施設正常値上限の 2.5 倍以下 総ビリルビン値：施設正常値上限の 1.5 倍以下 ③腎機能： 血清クレアチニン：施設正常値上限の 1.5 倍以下 ④心機能： LVEF* 値：55% 以上 *：左心室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction：以下、LVEF） - 本治験薬の投与開始日から 3 ヶ月以上の生存が可能であると判断される患者。 - 前治療の影響がないと認められ、本治験への登録日までに以下の基準を満たす患者。 ①放射線治療：先行治療後 4 週間以上の無治療期間（最終治療日から登録日まで）を有すること。 ②化学療法及びホルモン療法：先行治療後 4 週間以上の無治療期間を有すること。 ただし、ニトロソウレア剤及びマイトマイシン C は 6 週間以上の休薬期間とする。また、アントラサイクリン系薬剤治療歴のある被験者に関しては、別途定める「除外基準」を参照のこと。 - 登録時、年齢 20 歳以上 75 歳未満の患者。 - 告知を受けている患者で、治験責任医師又は治験分担医師（及び治験協力者）から、本治験の内容について所定の同意文書及びその他の説明文書を用いて十分に説明を受け、自由意思により本治験参加に文書で同意する者。
除外基準	- 本治験の実施、及び本治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある合併症（重度なもの、あるいはコントロール不能な感染症等）を有するもの。 3 ヶ月以内の心筋梗塞並びに狭心症発作のある者。また、治療を要する不整脈所見のある者。 - 臨床上問題となる心電図異常のある者。

項 目	内 容												
	4. B 型・C 型肝炎患者、AIDS 患者、並びにキャリアー（HBsAg, HCVAb, 抗 HIVAb が陽性である者）。なお、これらの確認については、入院時に実施されていれば可とする。 5. 前治療として、アントラサイクリン系薬剤の Doxorubicin 換算総投与量*300 mg/m²を超える治療を受けている者。 6. 症状のある脳転移、あるいはステロイド剤等の投与を必要とする脳転移を有する者。 7. 広範な（照射野が造血骨髄の 30%を超える）放射線療法の治療歴を有する者。なお、各照射部位の造血骨髄に占める割合（%）に関しては、「成人における造血能を有する骨髄の分布」（治験実施計画書 参考資料 2）に従う。 8. 骨髄移植を受けた者、又は大量化学療法＋造血幹細胞移植の治療歴を有する者。 9. 本治験に参加し、既に本治験薬の投与を受けている者。 10. 治験開始前（登録日を起点とする）30 日以内に、他の臨床試験に参加し治験薬の投与を受けている者、又は他の治験に参加中である者。 11. Doxorubicin 製剤、及び本治験薬の構成成分に対する過敏症の既往を有する者。 12. 妊婦、授乳婦、妊娠の可能性（意思）のある者、及び避妊の意思のない者。なお、閉経前の女性患者の場合、スクリーニング時の妊娠検査により、妊娠していないことを確認済みであること。 13. その他、治験責任医師（又は治験分担医師）が本治験の対象として不適格であると判断した者。 *：Doxorubicin×1, Epirubicin×1/2, THP-Doxorubicin×2/3, Mitoxantrone×5 で換算する。 なお、当該基準における「前治療」には、術前/術後化学療法も含むものとする。												
症例数	目標症例数：最大 24 例（用量レベル 1, 2, 3, 4：3-6 例） 登録例数：15 例（用量レベル 1：6 例、用量レベル 2：3 例、用量レベル 3：6 例） 有効性解析対象例：15 例 安全性解析対象例：15 例 MTD 解析対象例：15 例												
治験薬及びロット番号	<table><tr><th>剤型</th><th>含量</th><th>ロット番号</th><th>使用期限</th></tr><tr><td>注射剤</td><td>1 バイアル中、塩酸ドキソルビン 50mg を濃度 2mg/mL で含有</td><td>01BJ</td><td>2004 年 6 月</td></tr><tr><td>注射剤</td><td>1 バイアル中、塩酸ドキソルビン 50mg を濃度 2mg/mL で含有</td><td>02CF</td><td>2005 年 2 月</td></tr></table>	剤型	含量	ロット番号	使用期限	注射剤	1 バイアル中、塩酸ドキソルビン 50mg を濃度 2mg/mL で含有	01BJ	2004 年 6 月	注射剤	1 バイアル中、塩酸ドキソルビン 50mg を濃度 2mg/mL で含有	02CF	2005 年 2 月
剤型	含量	ロット番号	使用期限										
注射剤	1 バイアル中、塩酸ドキソルビン 50mg を濃度 2mg/mL で含有	01BJ	2004 年 6 月										
注射剤	1 バイアル中、塩酸ドキソルビン 50mg を濃度 2mg/mL で含有	02CF	2005 年 2 月										
投与方法	各被験者について、JNS002 の各用量レベルで規定された投与量（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、用量レベル 4：60 mg/m²）を、コース 1 日目に点滴静注する。投与時の過敏反応発現のリスクを考慮し、JNS002 は初速 1 mg/分で投与する。被験者の状態の観察を慎重に行い、関連する有害事象が認められない場合には、1 時間で所定の用量の投与が終了するよう注入速度を速める。これを 1 コースとし、4 週間隔で原則として 2 コース以上投与する。 なお、治験開始時に治験責任医師と投与方法を協議した結果、以下の理由により投与速度は投与終了まで 1 mg/分で行うこととし、投与例全例に同様の方法で投与した。 ・被験者の安全確保の観点から、投与時の過敏反応発現のリスクを軽減するため ・投与方法を簡便化するため ・薬物動態解析への影響を考慮 [増量計画] 用量レベル 1 から試験を開始する。各用量レベルに少なくとも 3 例の被験者を登録し、本治験薬の安全性を検討する。MTD は、原則として 1 コース終了（投与日から数えて原則として 4 週間後）までに出現する有害事象で判定を行う。 1) DLT 発現症例が 0/3 の場合、次の用量レベルへ移行する。 2) DLT 発現症例が 1/3 の場合、同一用量レベルに更に 3 例追加する。 ① 症例追加後、DLT 発現症例が 1/6 の場合、次の用量レベルへ移行する。 ② 症例追加後、DLT 発現症例が 2/6 以上の場合、その用量レベルを MTD とする。 3) DLT 発現症例が 2/3 以上の場合、その用量レベルを MTD とする。												
治療期間	同意取得後、投与を開始し、4 週間を 1 コースとして、原則として 2 コース以上投与を行った。また、投与終了後は最終投与日から 31 日目±3 日（あるいは本治験薬投与後の他の抗癌治療移行まで）の観察期間を設定した。												
併用禁止薬・療法	以下に示す薬剤の投与及び治療法の実施は、本治験期間中（本治験薬の最終投与日から 4 週間後まで）は行わないものとした。 1) 他の抗悪性腫瘍剤、ホルモン療法剤、放射線療法、温熱療法、及び腫瘍に対する手術療												

項 目	内 容
併用禁止薬・療法	法等その他の抗癌療法。ただし、骨転移巣に対する疼痛緩和を目的とした放射線照射は実施可能とした。 2) 現在治験中の薬剤又は国内未承認薬剤。 3) 1 コース目における CSF 製剤の投与は原則として行わないこととした。ただし、被験者への倫理的配慮及び安全性を考慮し、投与が妥当と判断される場合にはこの限りではない。また 2 コース目以降に関しては、予防的投与を除き適宜投与可とした。なお、投与に際しては、各 CSF 製剤における保険適応範囲内での投与を目安とした。 4) 抗アレルギー剤、ステロイド剤、及び制吐剤等の予防的投与。ただし、1 コース投与時にアレルギー関連症状あるいは悪心・嘔吐等の消化器症状が発現し、2 コース目以降も投与を継続する場合には、被験者への倫理的配慮及び安全性を考慮し、抗アレルギー剤、ステロイド剤、及び制吐剤等の予防的投与を各々適宜実施してもよいこととした。 5) その他、本治験薬の安全性並びに有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤及び療法。
有効性評価	適格例のうち、本治験薬の投与前後に少なくとも各々1 つずつの有効性に関する測定値が得られた被験者を有効性解析対象例とし、「固形がん治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン)」日本語訳 Japan Clinical Oncology Group (以下 JCOG と略) 版及び各癌種の取り扱い規約あるいは効果判定基準に従って評価した。 - 各コースの投与前に評価対象病変の観察を、X 線写真や CT, MRI 等適切な方法で行った。効果が認められる場合には、その奏効期間及び確定期間が確認できる間隔で、随時観察を行った。 - 測定が可能又は必要と判断される場合、各被験者の罹患する癌種に特有又は適していると考えられる血清腫瘍マーカーを、各コースの投与前及び必要時に随時検査した。
安全性評価	治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性解析対象例とし、治験期間中に発現した有害事象を、投与コース、重症度、並びに因果関係別に集計した。有害事象の重症度は、NCI-CTC (第 2 版) に従って評価した。 自覚症状、他覚所見、理学的検査、臨床検査、心機能検査等の調査結果に基づき、有害事象の評価を行った。 なお、病勢の進行、血清腫瘍マーカーの増悪及び投与前から認められる原疾患に伴う症状については、有害事象として扱わないこととした。
統計手法	[有効性] 有効性解析対象例：適格例のうち、本治験薬の投与前・後に少なくともそれぞれ1 つずつの有効性に関する測定値が得られた症例とした。 有効性解析対象例を対象に、最良総合効果について用量レベル別に集計した。また、病巣所見、血清腫瘍マーカーの一覧表を作成した。 [安全性] 安全性解析対象例：未投与例を除いた登録例全例とした。ただし、登録後に判明した不適格例について、医学専門家及び統計アドバイザーの助言に基づき、解析対象とすることが妥当でないと判断された場合には、対象例からデータを除外した。 MTD 解析対象例：適格例のうち、1 コース投与を完了 (投与後観察期間も含む) した症例、又は 1 コース目において DLT が発現した症例とした。 安全性解析対象例を対象に、用量レベル別に以下の統計解析を行った。 - 各有害事象の発現症例数及び発現頻度を、投与コース、重症度、並びに本治験薬との因果関係別に集計した。 - 各有害事象 (心機能検査、臨床検査値の異常変動も含む) の症状、用量レベル、投与コース、重症度、重篤度、発現日、転帰、因果関係等を記載した一覧表を作成した。 - MTD 解析対象例を対象とし、用量レベル別に、DLT について有害事象と同様の解析を行った。
薬物動態及び薬力学的作用	- 薬物動態解析対象例を対象に、1 コース目における個別の血漿中未変化体 (以下、Doxorubicin) 及び主活性代謝物 Doxorubicinol 濃度測定値に基づき、薬物動態パラメータの算出を行い、海外で得られた薬物動態パラメータと比較した。 2 コース目における投与前及び投与終了時の個別の血漿中 Doxorubicin 及び Doxorubicinol 濃度測定値を 1 コース目の同測定値と比較することにより、蓄積性の有無を確認した。
実施国及び実施施設数	日本 単一施設
実施期間	開始：2003 年 4 月 日 終了：20 年 月 日

表 2.7.6.8-2. 観察・検査及び評価スケジュール

項目	スクリーニング	登録	1 コース				2 コース				3 コース ^d				試験終了 (中止)時 ^e	追跡 調査
週数	-2 -		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	5	-
日数 (許容範囲)	-14 -		1 (-4 - 0)	8 (±3)	15 (±3)	22 (±3)	1 (-4 - 0)	8 (±3)	15 (±3)	22 (±3)	1 (-4 - 0)	8 (±3)	15 (±3)	22 (±3)	31 (±3)	-
投与			↓				↓				↓					
文書同意	●															
登録		○														
被験者背景	○															
臨床症状	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	必要 に 応 じ て 実 施
一般状態 (P.S.)	○		○													
理学的検査 (血圧, 脈拍数, 体温)	○		□	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
理学的検査 ^a (体重)	○		□				○				○				○	
心機能検査 (LVEF, 12 誘導心電図)	○		◇				○ ^c				○ ^c				○	
血液学的検査	○		□	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	必要 に 応 じ て 実 施
プロトロンビン時間	○		◇												○	
血液生化学的検査	○		□	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿検査	○		□	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
妊娠検査 (閉経前の女性のみ)	○															
有害事象			← ○ →													
薬物動態学的検討			← f →				← g →									
病巣の観察	○		◇ ^b	▲	▲	▲	○ ^c	▲	▲	▲	○ ^c	▲	▲	▲	▲	
血清腫瘍マーカー	△		◇	▲	▲	▲	△	▲	▲	▲	△	▲	▲	▲	▲	

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 9.5.1.1-1 より引用)

○：必須項目

●：スクリーニング前に取得すること。

△：可能な被験者において実施する。

▲：必要時、随時実施。

□：スクリーニング時のデータが初回投与開始予定前 4 日以内の場合、スクリーニング時のデータを使用可能とする。

◇：スクリーニング時の結果を使用可能とする。

^a 身長測定はスクリーニング時のみ。^b 以下の条件を満たす場合、スクリーニング時のデータを使用可能とする。

① X線写真, 超音波検査, 皮膚病変等の客観所見: 初回投与開始予定前 14 日以内の観察結果

② CT, MRI, 骨シンチグラム: 初回投与開始予定前 28 日以内の観察結果

^c 各コース投与開始前 7 日以内に実施する (心電図に関しては 4 日以内)。^d 4 コース以上継続する場合は、同様のスケジュールで実施する。^e 最終投与日から 31 日目に実施する。許容範囲: ±3 日 (病巣の観察・血清腫瘍マーカーを除く)。^f 投与前, 投与終了時, 投与終了 1, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 240 時間後^g 投与前, 投与終了時

(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-3 に示す。各用量レベルの登録例数は、用量レベル 1（以下、30 mg/m² 投与群）6 例、用量レベル 2（以下、40 mg/m² 投与群）3 例、用量レベル 3（以下、50 mg/m² 投与群）6 例であり、未投与例はなかった。なお、同意取得は 16 例であったが、1 例がスクリーニング検査で除外基準に該当する心電図異常出現のため、登録に至らなかった。

30 mg/m² 投与群に 3 例を登録し JNS002 を投与したところ、1 例（症例 D0103）に DLT が発現した。この結果、増量計画に従い、30 mg/m² 投与群に更に 3 例を追加登録した。追加登録した 3 例の 1 コース終了時点で DLT は認められず、40 mg/m² 投与群に 3 例を登録し JNS002 を投与した。40 mg/m² 投与群 3 例の 1 コース終了時点で DLT は認められず、50 mg/m² 投与群に 3 例を登録し JNS002 を投与した。50 mg/m² 投与群 3 例の 1 コース終了時点で DLT は認めなかった。しかし、50 mg/m² 投与群では 30 mg/m² 投与群及び 40 mg/m² 投与群と比較し、骨髄抑制（好中球数減少）が増強傾向であること、30 mg/m² 投与群では 2 コース以上の繰り返し投与により皮膚毒性が発現し、本事象による投与延期が認められること、40 mg/m² 投与群では全例に 1 コースで皮膚毒性が認められていることから、効果安全性評価委員の提言に従い、用量レベル 4（60 mg/m²）への増量を行わず、50 mg/m² 投与群へ更に 3 例を追加登録し、JNS002 の安全性プロファイルを検討することとした。50 mg/m² 投与群へ追加登録した 3 例の 1 コース終了時点で DLT は認めなかったが、最初に登録した 3 例では皮膚毒性による投与延期が認められ、繰り返し投与により皮膚毒性の発現及び増強が認められた。この結果、50 mg/m² 投与群の反復投与での忍容性を観察後に国内推奨用量を検討すべきとの効果安全性評価委員の提言に従い、増量並びに新規症例の登録を見合わせた。

治験中止理由で主なものは、「原疾患の増悪あるいは新病変の出現」及び「その他」が各 4 例、「被験者の希望、同意撤回」及び「重篤（重大）な有害事象の発現」が各 3 例であった。

治験中止理由が「その他」であった 4 例の内訳は、「原疾患の増悪傾向により医師の判断にて中止」が 2 例（症例 D0105, D0201）、「脳転移に対する放射線治療開始のため」が 1 例（症例 D0202）、「発疹、手足皮膚反応が投与継続により重症化する可能性が高いため」が 1 例（症例 D0203）であった。

治験中止以降に 3 例（症例 D0106, D0301, D0305）で死亡が報告された。いずれの症例も死亡理由は腫瘍死であり、治験中止から 1 ヶ月以上が経過していた。

表 2.7.6.8-3. 被験者の内訳

項目	投与群			全体
	30 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	
同意取得例				16
スクリーニング時不適格例（心電図異常）				1
被験者数（登録例数）	6	3	6	15
中止例数	6	3	6	15
中止理由 ^a				
被験者の希望，同意撤回	2	0	1	3
DLT の発現	1	0	0	1
LVEF 値の低下	0	0	0	0
次コースの投与開始基準を満たさず	0	0	1	1
治験薬・アントラサイクリン系薬剤の総投与量(Doxorubicin 換算)が 500 mg/m ² を超える	0	0	1	1
重篤（重大）な有害事象の発現	2	0	1	3
併発疾患の増悪	0	0	0	0
原疾患の増悪あるいは新病変の出現	2	0	2	4
登録後に除外すべき条件が判明	0	0	0	0
その他	1	3	0	4
死亡例数 ^b	1	0	2	3
死亡理由				
腫瘍死	1	0	2	3
非腫瘍死	0	0	0	0

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 10.1-1 より引用)

注) 数字は例数。

^a 1 例に対して複数の中止理由報告があったものも含む^b 治験中止後の死亡例

2) 解析対象集団の内訳

登録例 15 例すべてが，安全性，MTD，薬物動態，有効性の解析対象例となった。

3) 人口統計学的特性及びベースラインの特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.8-4 に示す。全体（15 例）での性別の内訳は，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（49.0-69.0）であった。

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 投与群に登録した 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 投与群の 2 例及び 50 mg/m² 投与群の 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，30mg/m² 投与群の 4 例及び 50 mg/m² 投与群の 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，30mg/m² 投与群の 1 例及び 50 mg/m² 投与群の 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，Doxorubicin 換算総投与量は，それぞれ 273 mg/m² 及び 100 mg/m² であった。

表 2.7.6.8-4. 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 P.S				
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)

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.2-1 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

4) 有効性の結果

解析対象集団を表 2.7.6.8-5 に示した。

表 2.7.6.8-5. 有効性の解析対象集団

項目	例数
登録例	15
適格例	15
有効性解析対象例	15

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.1-1 より引用)

a) 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果判定は施設判定を使用した。各投与群及び全体での抗腫瘍効果（最良総合効果）を表 2.7.6.8-6 に、被験者ごとの抗腫瘍効果（最良総合効果）を表 2.7.6.8-7 に示す。

有効性解析対象例 15 例での抗腫瘍効果（最良総合効果）は、完全奏効（Complete Response：以下，CR）が 0 例，部分奏効（Partial Response：以下，PR）が 1 例（6.7%），安定（Stable Disease：以下，SD）が 7 例（46.7%），疾患進行（Progressive Disease：以下，PD）が 2 例（13.3%）及び評価不能（Not Evaluable：以下，NE）が 5 例（33.3%）であった。

PR の 1 例は卵巣癌患者（症例 D0104）であり，奏効期間は 441 日（治験中止時に PR を持続）であった。

その他に NE と判定された標的病変のない卵巣癌の 1 例（症例 D0303）では，腫瘍マーカー（CA125）の正常値化が認められた。

表 2.7.6.8-6. 各投与群及び全体での抗腫瘍効果（最良総合効果）

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
最良総合効果				
CR：完全奏効	0	0	0	0
PR：部分奏効	1 (16.7)	0	0	1 (6.7)
SD：安定	2 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	7 (46.7)
PD：疾患進行	2 (33.3)	0	0	2 (13.3)
NE：評価不能	1 (16.7)	2 (66.7)	2 (33.3)	5 (33.3)

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.4.1.1-1 より引用)

注) 数字は例数，（ ）内は%

表 2.7.6.8-7. 被験者ごとの抗腫瘍効果（最良総合効果）

投与群	症例	抗腫瘍効果（最良総合効果）	奏効期間（日）
30 mg/m ²	D0101	SD：安定	441 ^a
	D0102	PD：疾患進行	
	D0103	NE：評価不能	
	D0104	PR：部分奏効	
	D0105	SD：安定	
	D0106	PD：疾患進行	
40 mg/m ²	D0201	NE：評価不能	
	D0202	NE：評価不能	
	D0203	SD：安定	
50 mg/m ²	D0301	SD：安定	
	D0302	SD：安定	
	D0303	NE：評価不能	
	D0304	SD：安定	
	D0305	SD：安定	
	D0306	NE：評価不能	

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.4.1.1-2 より引用)

^a 治験中止時に PR を持続

b) 奏効例の詳細

症例 D0104（57歳女性、卵巣癌）：

治験開始約4年半前に原発巣の卵巣を切除後、補助化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル）を6コース、その後化学療法2レジメン（シスプラチン＋塩酸イリノテカン、カルボプラチン）が施行され、更にリンパ球自己免疫療法が施行された後、本治験へ登録された。標的病変は腹膜の3病巣及び骨盤内リンパ節の1病巣であり、非標的病変はなかった。治験登録時の標的病変の長径和は216.8 mmであった（腹膜：62.0 mm，95.8 mm，25.9 mm，骨盤内リンパ節：33.1 mm）。

JNS002投与後、標的病変の長径和は3コース目で146.4 mm（縮小率：32.5%）、4コース目で113.3 mm（縮小率：47.7%）となり、30%以上の減少が4週以上持続したことが確認され、PRが確定した。本症例は15コース終了後に被験者の希望により治験を中止したが、15コース目の観察時まで腫瘍の縮小は持続し、腹膜の1病巣を除き3病巣は消失していた（15コース目の縮小率：78.6%）。奏効期間は441日（治験中止時にPRを持続）であった。なお、中止時点でのJNS002総投与量は450 mg/m²であり、16コース目の投与は可能であったが、17コース目の投与は中止基準「Doxorubicin 換算総投与量>500 mg/m²」に該当するため不可能であった。

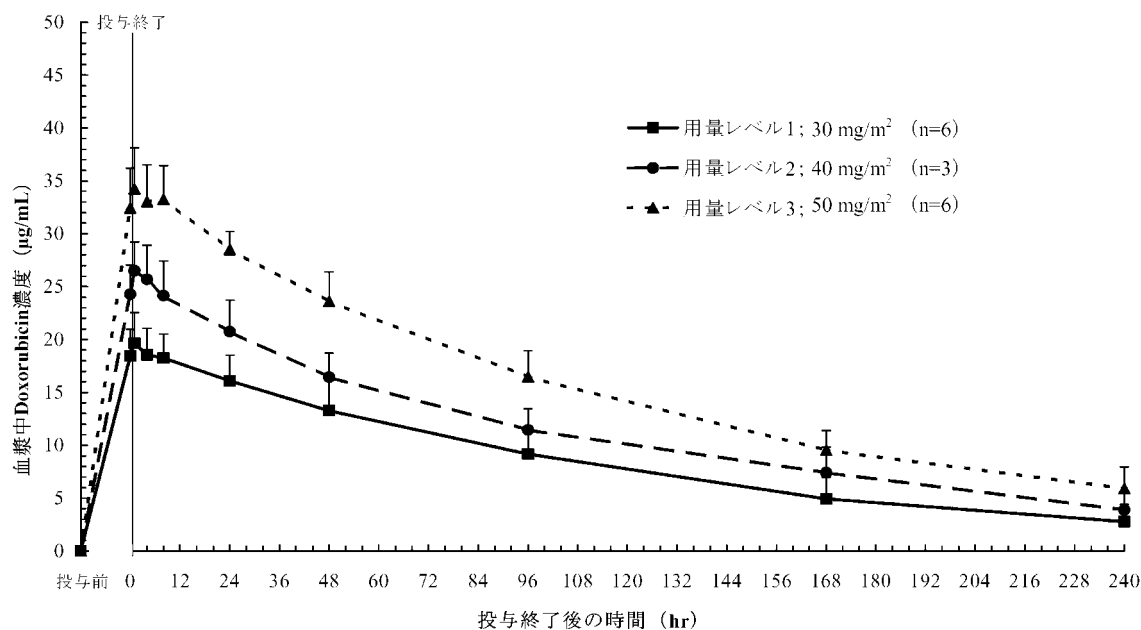
5) 薬物動態の結果

a) 本治験における Doxorubicin の血漿中動態

① ノンコンパートメントモデル

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 2.7.6.8-1 に示す。また、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 2.7.6.8-8 - 表 2.7.6.8-10 にそれぞれ示す。



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.1-1 より引用)

図 2.7.6.8-1. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m²) における
血漿中 Doxorubicin 濃度推移 (平均値+標準偏差)

用量レベル 1：各被験者 6 例に平均 46.5 分間（範囲；41 - 52 分間）かけて JNS002 30 mg/m² を点滴静注したときの血漿中 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。

表 2.7.6.8-8. 用量レベル 1 (JNS002 30 mg/m²) の 1 コース目における血漿中 Doxorubicin の
薬物動態パラメータ (ノンコンパートメントモデルによる算出, n=6)

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
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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.4.4.1-1 より引用)

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 JNS002 40 mg/m² を点滴静注したときの血漿中 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。

表 2.7.6.8-9. 用量レベル 2 (JNS002 40 mg/m²) の 1 コース目における血漿中の Doxorubicin の薬物動態パラメータ (ノンコンパートメントモデルによる算出, n=3)

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
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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 11.4.4.1-2 より引用)

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 JNS002 50mg/m²を点滴静注したときの血漿中 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。

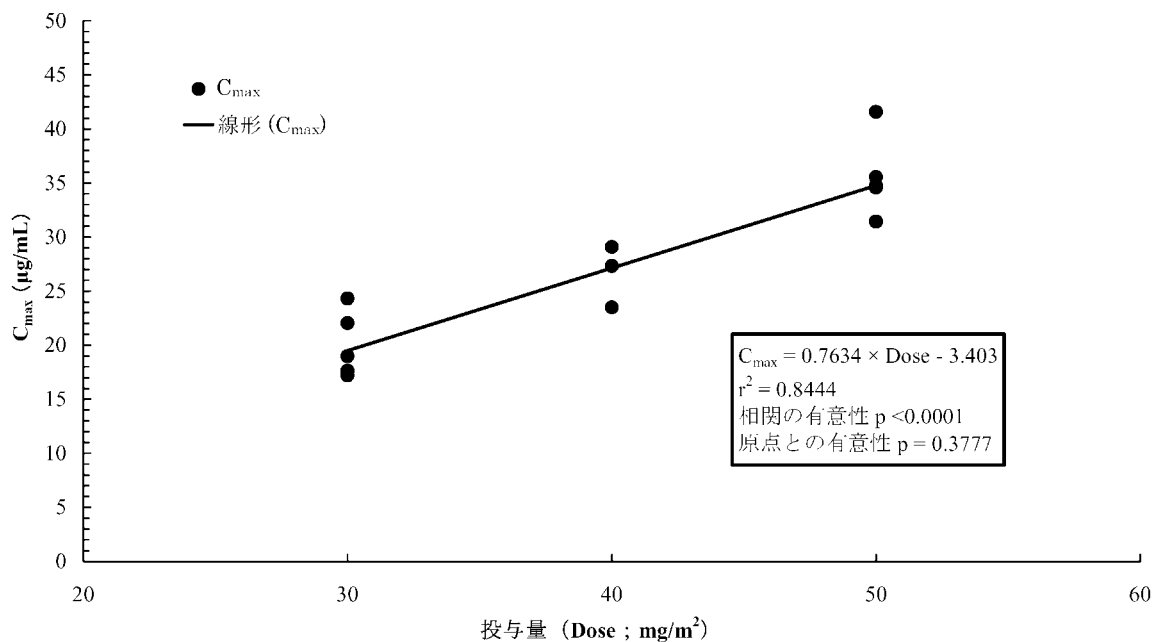
表 2.7.6.8-10. 用量レベル 3 (JNS002 50 mg/m²) の 1 コース目における血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ (ノンコンパートメントモデルによる算出, n=6)

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
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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 11.4.4.1-3 より引用)

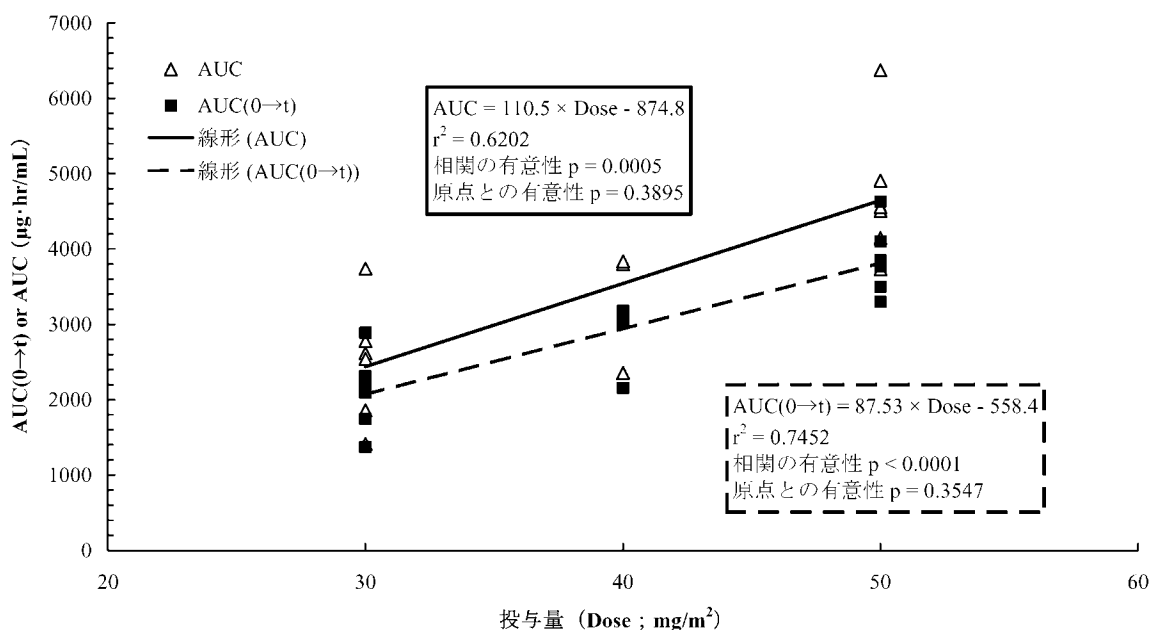
用量相関性の検討として、横軸に投与量を縦軸に C_{max}、AUC(0→t)及び AUC をプロットし、回帰分析を行った結果を図 2.7.6.8-2 及び図 2.7.6.8-3 に示す。なお、各統計学的検討においては、有意水準は両側 5%とした。

C_{max} において、回帰式：C_{max} = 0.7634×Dose - 3.403, r² (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→t)において、回帰式：AUC(0→t) = 87.53×Dose - 558.4, r²：0.7452 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×Dose - 874.8, r²：0.6202 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)。



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.1-2 より引用)

図 2.7.6.8-2. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m^2) における血漿中 Doxorubicin の C_{max} の用量相関性 (ノンコンパートメントモデルによる算出, $n=15$)



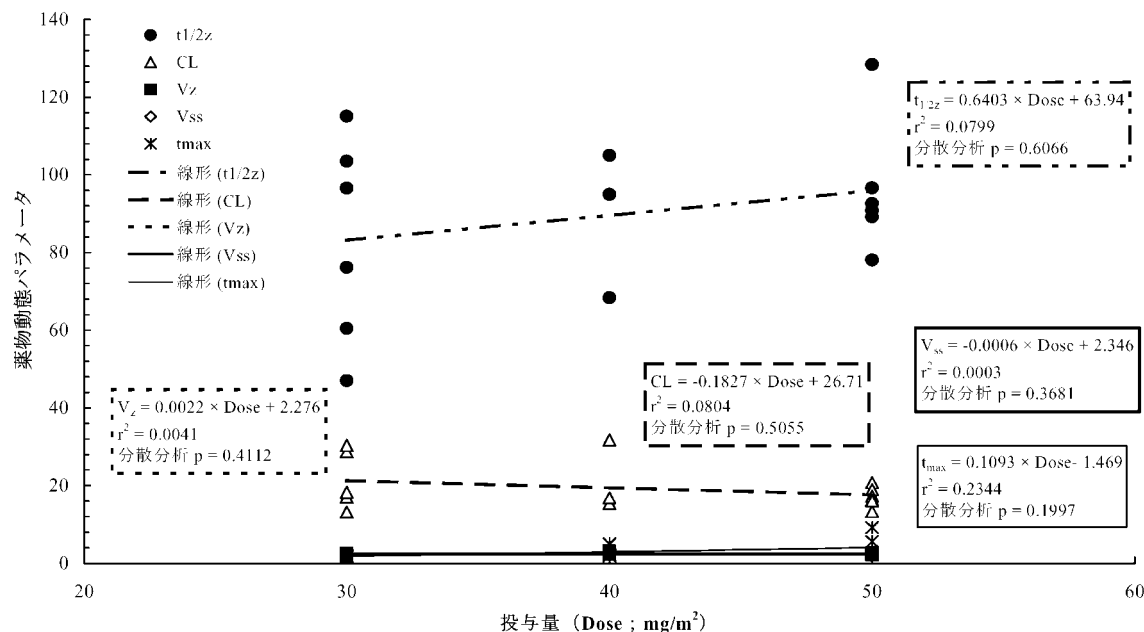
(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.1-3 より引用)

図 2.7.6.8-3. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m^2) における血漿中 Doxorubicin の AUC (0→t) 及び AUC の用量相関性 (ノンコンパートメントモデルによる算出, $n=15$)

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 2.7.6.8-4 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, JNS002 を約 1 mg/分の投与速度で点滴静注したときの 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。



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.1-4 より引用)

図 2.7.6.8-4. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m²) における血漿中 Doxorubicin の $t_{\max}$, CL, V_z , V_{ss} 及び $t_{1/2z}$ と投与量の関係 (ノンコンパートメントモデルによる算出, $n=15$)

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 $\pm$ 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 $\pm$ 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, JNS002 30 - 50 mg/m² を 4 週間隔で点滴静注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

1-コンパートメントモデルによる薬物動態解析より算出した各用量レベルにおける血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-11 - 表 2.7.6.8-13 に示す。

用量レベル 1: 各被験者 ($n=6$) に JNS002 30 mg/m² を点滴静注したときの血漿中 Doxorubicin 濃度は投与終了時に $C_{\max}$; 19.312 ± 2.502 µg/mL (平均値 $\pm$ 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。

表 2.7.6.8-11. 用量レベル 1 (JNS002 30 mg/m²) の 1 コース目における血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ (1-コンパートメントモデルによる算出, n=6)

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
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
k ₁₀ (/hr)	0.008330	0.002671	0.007296	0.00600	0.01293
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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 11.4.4.1-4 より引用)

用量レベル 2：各被験者 (n=3) に JNS002 40 mg/m² を点滴静注したときの血漿中 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。

表 2.7.6.8-12. 用量レベル 2 (JNS002 40 mg/m²) の 1 コース目における血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ (1-コンパートメントモデルによる算出, n=3)

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
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
k ₁₀ (/hr)	0.008202	0.001500	0.007710	0.00701	0.00989
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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 11.4.4.1-5 より引用)

用量レベル 3：各被験者 (n=6) に JNS002 50 mg/m² を点滴静注したときの血漿中 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 2.7.6.8-13. 用量レベル 3 (JNS002 50 mg/m²) の 1 コース目における血漿中 Doxorubicin の薬物動態パラメータ (1-コンパートメントモデルによる算出, n=6)

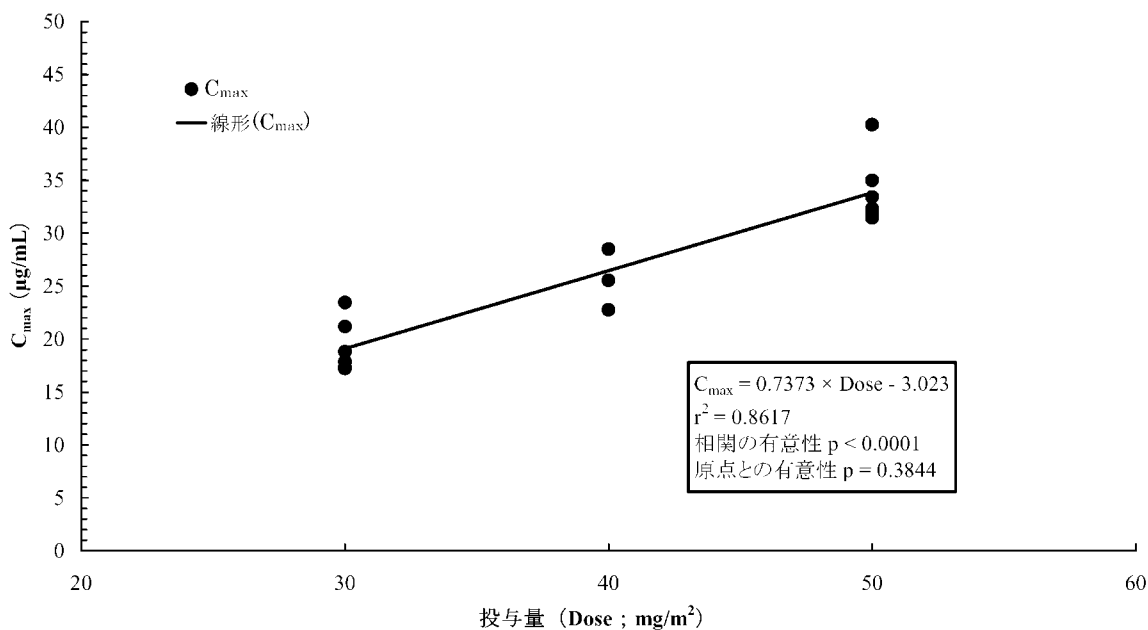
薬物動態パラメータ	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
C _{max} (µg/mL)	34.057	3.293	32.866	31.45	40.26
AUC (µg·hr/mL)	4663.3	1061.8	4475.1	3665	6721
t _{1/2} (hr)	95.33	25.32	89.44	77.7	145.5
k ₁₀ (/hr)	0.007602	0.001512	0.007750	0.00476	0.00892
CL (mL/hr)	17.36	2.86	17.52	12.6	21.1
CL (mL/hr/m ²)	11.10	2.05	11.17	7.4	13.6
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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 11.4.4.1-6 より引用)

用量相関性の検討として、横軸に投与量を縦軸に C_{max} 及び AUC をプロットし、回帰分析を行った結果を図 2.7.6.8-5 及び図 2.7.6.8-6 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。

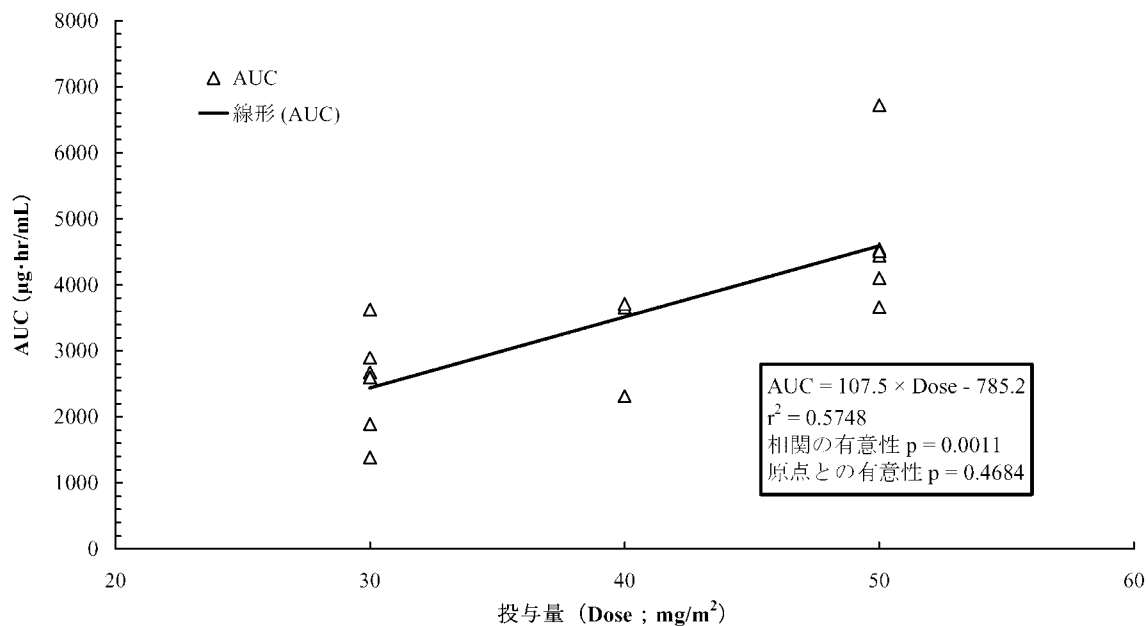
C_{max} において、回帰式：C_{max} = 0.7373×Dose - 3.023, r² : 0.8617 で、相関の有意性は p < 0.0001 と統計学的に有意であり、回帰式の y 切片は原点 0 と有意に異ならなかった (p =

0.3844)。また、AUC においても回帰式： $AUC = 107.5 \times \text{Dose} - 785.2$ ， $r^2 : 0.5748$ 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 ($p = 0.4684$)。



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.1-5 より引用)

図 2.7.6.8-5. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m^2) における血漿中 Doxorubicin の $C_{\max}$ の用量相関性 (1-コンパートメントモデルによる算出, $n=15$)



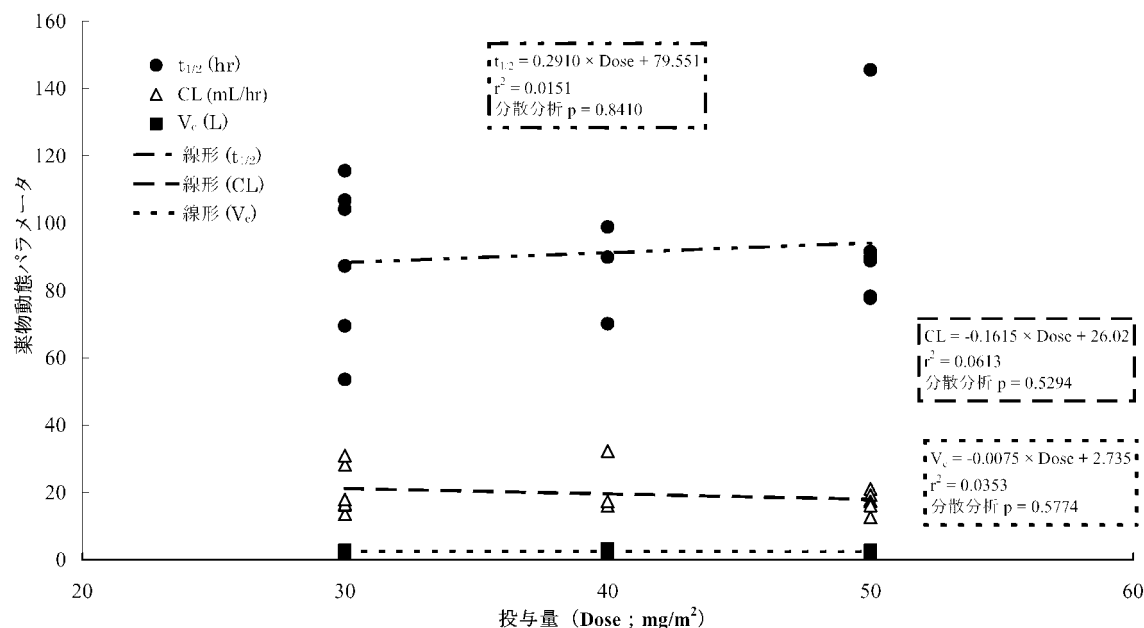
(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.1-6 より引用)

図 2.7.6.8-6. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m^2) における血漿中 Doxorubicin の AUC の用量相関性 (1-コンパートメントモデルによる算出, $n=15$)

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 2.7.6.8-7 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、JNS002 を約 1 mg/分の投与速度で点滴静注したときの 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。



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.1-7 より引用)

図 2.7.6.8-7. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m²) における血漿中 Doxorubicin の CL、 V_c 及び $t_{1/2}$ と投与量の関係 (1-コンパートメントモデルによる算出, n=15)

b) 本試験における 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 (規定採血時間に基づく) を図 2.7.6.8-8 に示す。また、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により求めた薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-14 - 表 2.7.6.8-16 にそれぞれ示す。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 NQ (<6.000 ng/mL) となった時点で NQ 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。

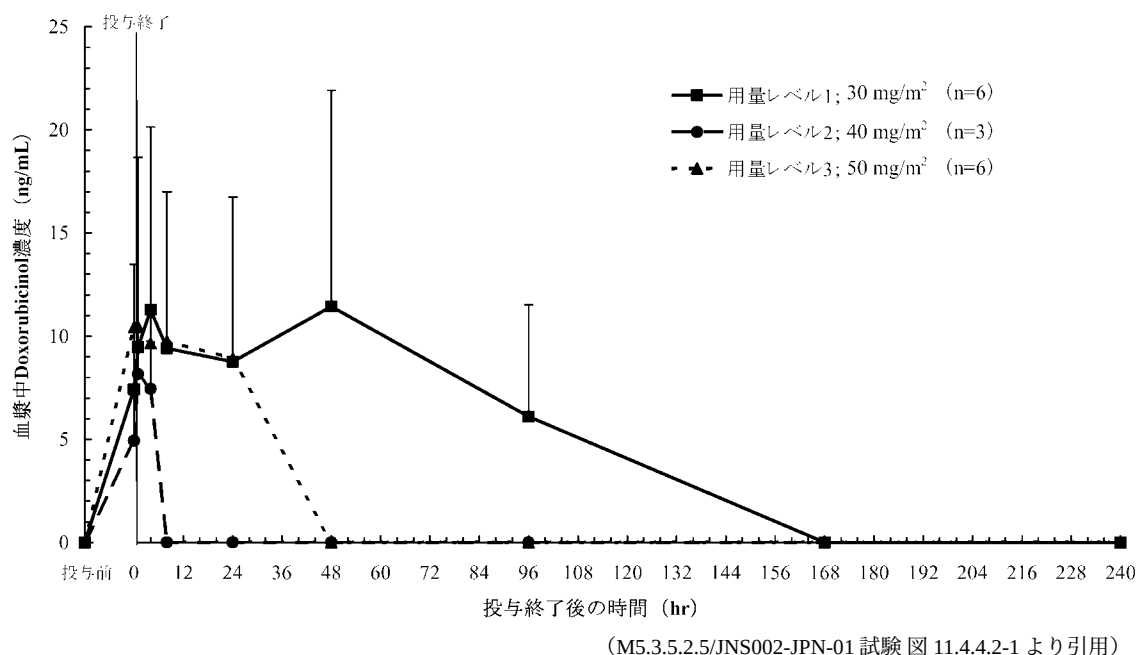


図 2.7.6.8-8. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m²) における
血漿中 Doxorubicinol 濃度推移 (平均値+標準偏差)

用量レベル 1：各被験者 (n=6) に平均 46.5 分間 (範囲；41 - 52 分間) かけて JNS002 30mg/m² を点滴静注したときの血漿中 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。

表 2.7.6.8-14. 用量レベル 1 (JNS002 30 mg/m²) の 1 コース目における血漿中 Doxorubicinol の
薬物動態パラメータ (ノンコンパートメントモデルによる算出, n=6)

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
C _{end inf} (ng/mL)	7.4300	6.0515	9.2050	NQ	13.73
C _{max} (ng/mL)	13.090	10.553	16.545	NQ	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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.4.4.2-1 より引用)

NC；算出不可

NQ；定量下限未満 (<6.000 ng/mL)

用量レベル 2：各被験者 (n=3) に平均 62.0 分間 (範囲；55 - 71 分間) かけて JNS002 40mg/m² を点滴静注したときの血漿中 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。

表 2.7.6.8-15. 用量レベル 2 (JNS002 40 mg/m²) の 1 コース目における血漿中 Doxorubicinol の薬物動態パラメータ (ノンコンパートメントモデルによる算出, n=3)

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
C _{end inf} (ng/mL)	4.9303	4.3843	6.4000	NQ	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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.4.4.2-2 より引用)

NQ; 定量下限未満 (<6.000 ng/mL)

用量レベル 3: 各被験者 (n=6) に平均 77.4 分間 (範囲; 69 - 93 分間) かけて JNS002 50mg/m² を点滴静注したときの血漿中 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。

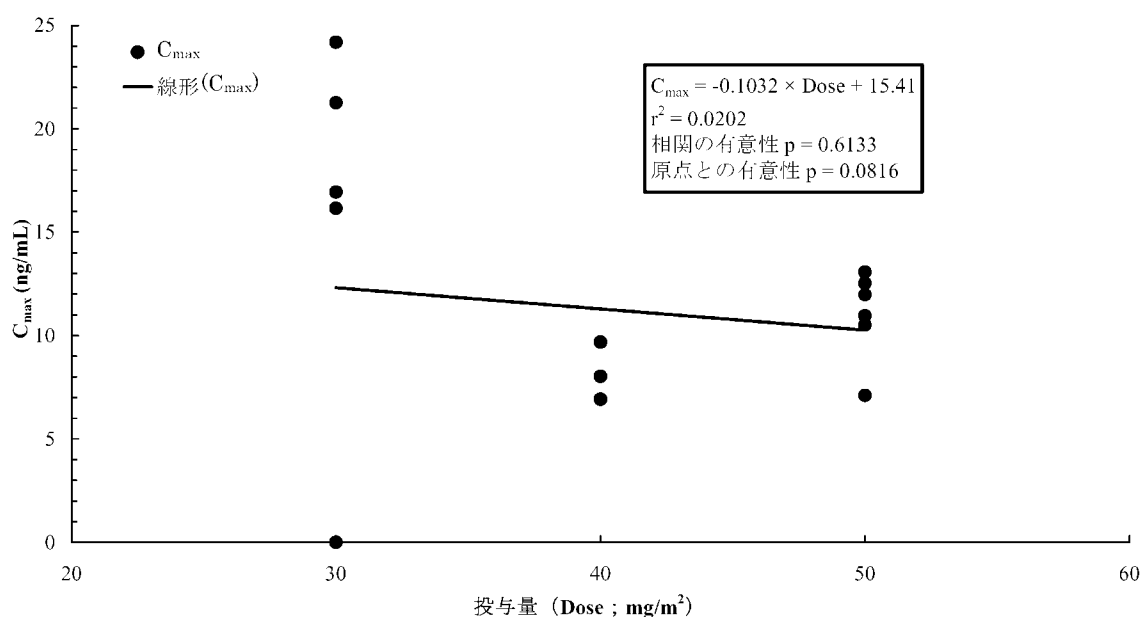
表 2.7.6.8-16. 用量レベル 3 (JNS002 50 mg/m²) の 1 コース目における血漿中 Doxorubicinol の薬物動態パラメータ (ノンコンパートメントモデルによる算出, n=6)

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
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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.4.4.2-3 より引用)

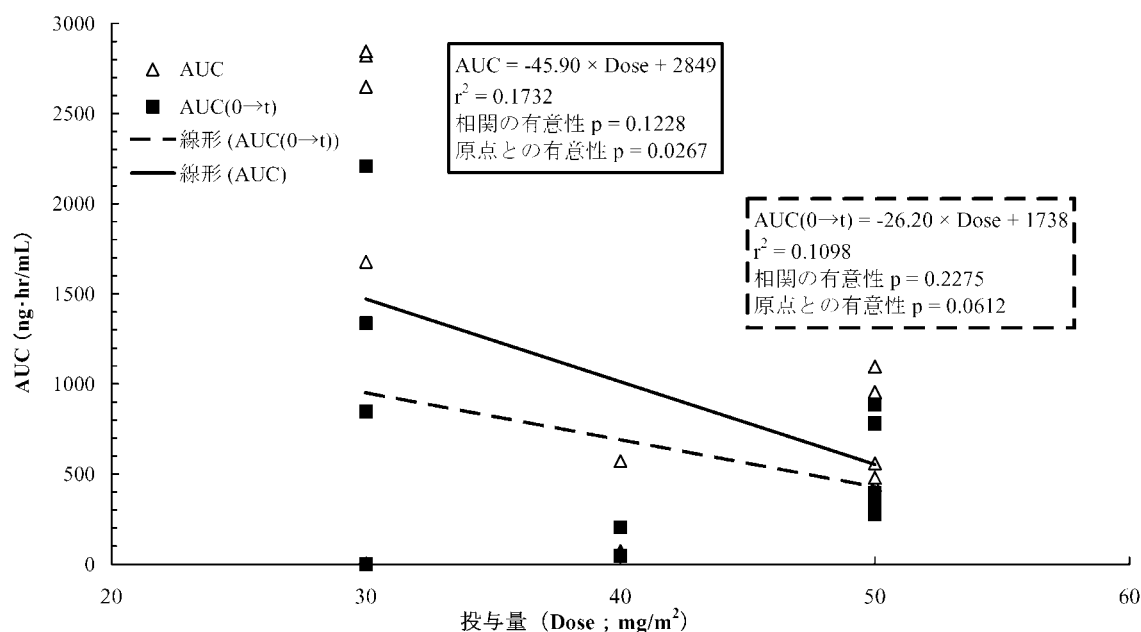
用量相関性の検討として, 横軸に投与量を縦軸に C_{max}, AUC(0→t)及び AUC をプロットし, 回帰分析を行った結果を図 2.7.6.8-9 及び図 2.7.6.8-10 に示す。なお, 各統計学的検討においては, 有意水準は両側 5%とした。

C_{max}, AUC(0→t)及び AUC の r² 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)。



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.2-2 より引用)

図 2.7.6.8-9. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m^2) における血漿中 Doxorubicinol の $C_{\max}$ の用量相関性 (ノンコンパートメントモデルによる算出, $n=15$)



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.2-3 より引用)

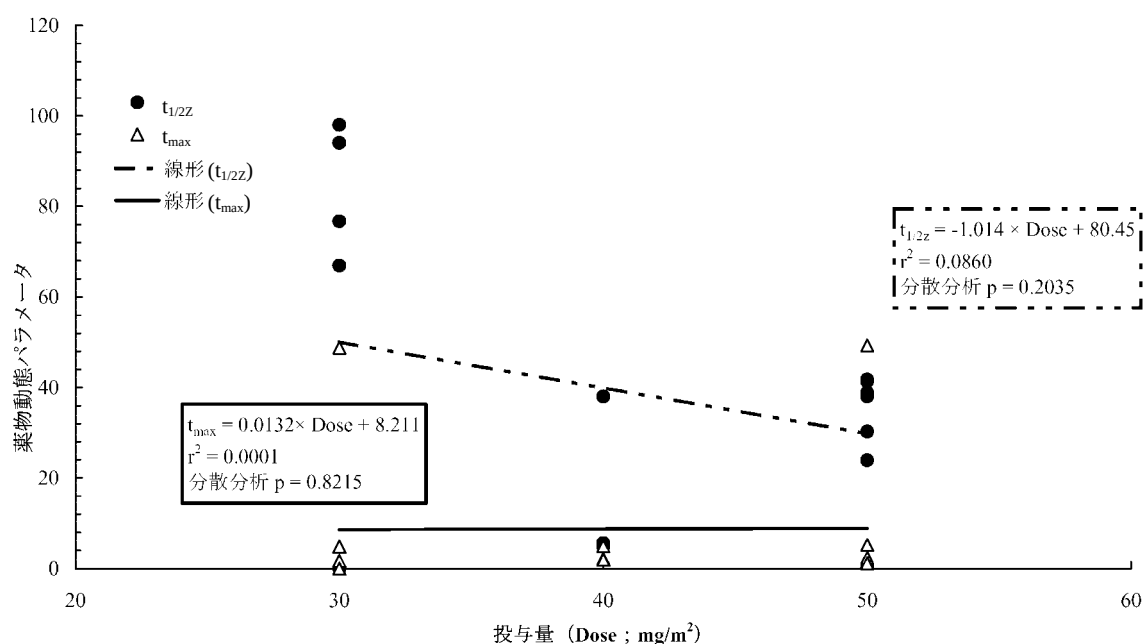
図 2.7.6.8-10. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m^2) における血漿中 Doxorubicinol の AUC(0→t)及び AUC の用量相関性 (ノンコンパートメントモデルによる算出, $n=15$)

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 2.7.6.8-11 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みられなかった。

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みられなかった。

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 NQ であったため、血漿中 Doxorubicinol の蓄積率の算出はできなかった。



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.2-4 より引用)

図 2.7.6.8-11. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m^2) における血漿中 Doxorubicinol の $t_{\max}$ 及び $t_{1/2z}$ と投与量の関係 (ノンコンパートメントモデルによる算出, $n=15$)

c) Doxorubicin 及び Doxorubicinol の血漿中動態に関する考察

ノンコンパートメントモデルによる解析の結果、JNS002 30, 40 及び 50 mg/m^2 を約 1 $\text{mg}/\text{分}$ の投与速度で点滴静注したときの 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 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、JNS002 の製剤学的特徴によるものと考えられる。すなわち、JNS002 は塩酸 Doxorubicin をメトキシポリエチレングリコール (MPEG) でコーティングした STEALTH® リポソームに封入した DDS (Drug Delivery System) 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、全身血中循環時間が延長し、本治験においても血漿中 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、JNS002 30 - 50 mg/m^2 を 4

週間隔で点滴静注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により算出された血漿中 Doxorubicin の $C_{\max}$ 及び AUC は 30 - 50 mg/m^2 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投与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/m^2 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みられなかった。この原因として、先に示したように、JNS002 の製剤学的特徴が考えられる。すなわち、製剤学的特徴により、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 濃度は最高でも 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 NQ (<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 NQ 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。

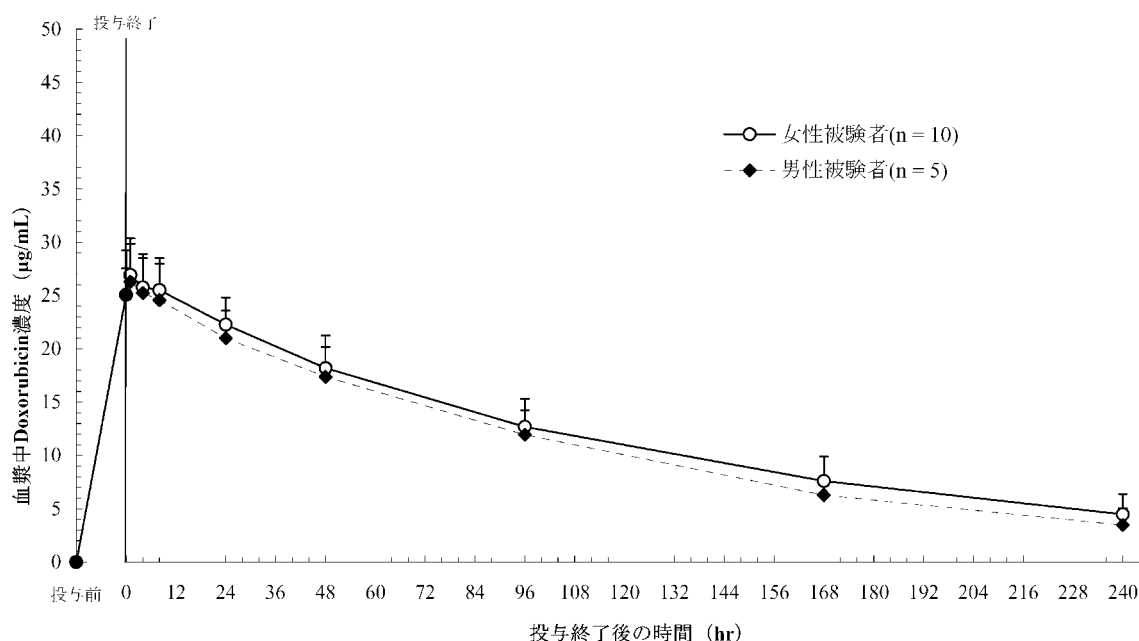
d) 本治験における男性被験者と女性被験者の薬物動態の比較

JNS002 30, 40 及び 50 mg/m^2 を点滴静注したときの男性被験者 5 例及び女性被験者 10 例の 1 コース目の Doxorubicin の血漿中濃度（JNS002 の投与量を 40 mg/m^2 として正規化）及び薬物動態パラメータ（1-コンパートメントモデルによる算出）について性差の検討を行った結果を図 2.7.6.8-12 及び表 2.7.6.8-17 に示す。

血漿中 Doxorubicin 濃度は男性被験者に比べ、女性被験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、 $t_{1/2}$ 、及び CL (mL/hr) において男女被験者間で有意な差は認められず ($p = 0.4524$ 及び 0.1098)、また JNS002 の投与量を 40 mg/m^2 として正規化した $C_{\max}$ 及び AUC においても、男女被験者間で有意な差はなかった ($p = 0.7586$ 及び 0.3733) が、 V_c (L) に関しては男性被験者において有意に高値を示した ($p = 0.0315$)。しかし、男女被験者間で体表面積 [男性被験者： $1.74 \pm 0.14 \text{ m}^2$ (平均値 $\pm$ 標準偏差, $n=5$)、女性被験者： $1.52 \pm 0.10 \text{ m}^2$ (平均値 $\pm$ 標準偏差, $n=10$)] に有意な差が認められたため ($p = 0.0037$)、各体表面積で補正した CL ($\text{mL}/\text{hr}/\text{m}^2$) 及び V_c (L/m^2) について比較を行った結果、男女被験者間には有意な差は認められず ($p = 0.5369$ 及び 0.6578)、上記 V_c (L) の違いは体表面積の違いによるものと考えられた。なお、JNS002 が体表面積に基づいて投与されることを考慮すると、その影響は小さいと考えられた。

以上のことを総合的に判断して、JNS002 30 - 50 mg/m^2 を点滴静注したときの Doxorubicin の血漿中動態に性差はないものと考えられた。



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.4-1 より引用)

図 2.7.6.8-12. 男性被験者及び女性被験者に JNS002（投与量 40 mg/m²として正規化）を点滴静注したときの血漿中 Doxorubicin 濃度推移（平均値+標準偏差）

表 2.7.6.8-17. 各用量レベル（JNS002 30, 40 及び 50 mg/m²）の男性被験者及び女性被験者における血漿中 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	男性被験者 (n=5)	女性被験者 (n=10)	t 検定 (p 値)
C _{max} (μg/mL) ^a	25.979 ± 3.829	26.489 ± 2.491	0.7586
AUC (μg·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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.4.4.4-1 より引用)

^a 投与量 40 mg/m²として正規化

e) 本試験における卵巣癌患者とその他の癌患者の薬物動態の比較

JNS002 30, 40 及び 50 mg/m²を点滴静注したときの 1 コース目における Doxorubicin の血漿中濃度（JNS002 の投与量を 40 mg/m²として正規化）及び薬物動態パラメータ（1-コンパートメントモデルによる算出）について、卵巣癌患者 6 例（女性 6 例）とその他の癌患者 9 例（男性 5 例、女性 4 例）との比較を行った結果を図 2.7.6.8-13 及び表 2.7.6.8-18 に示す。

血漿中 Doxorubicin 濃度は卵巣癌患者と、その他の癌患者で類似していた。

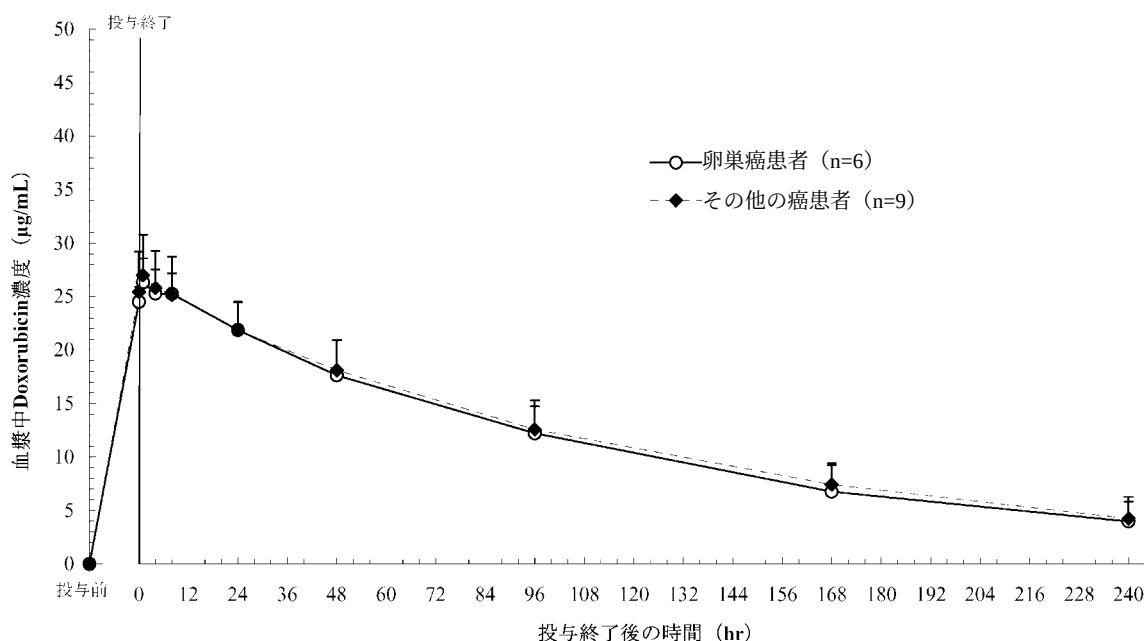
また、薬物動態パラメータについて t 検定（有意水準：両側 5%）を実施したところ、t_{1/2}, CL (mL/hr) 及び V_c (L) において卵巣癌患者とその他の癌患者間で有意な差は認められず (p = 0.9339, 0.7212 及び 0.1739), また JNS002 の投与量を 40 mg/m²として正規化した C_{max} 及び AUC についても両被験者間で有意差は認められなかった (p = 0.8198 及び 0.8869)。

同様に、体表面積 [卵巣癌患者: 1.49 ± 0.11 m² (平均値 ± 標準偏差, n=6), その他の癌患者: 1.66 ± 0.14 m² (平均値 ± 標準偏差, n=9)] で補正した CL (mL/hr/m²) 及び V_c (L/m²) の各薬物動態パラメータに関しても t 検定（有意水準：両側 5%）を実施したところ、卵巣癌患者とその他の癌患者の間に有意な差は認められず (p = 0.6342 及び 0.9702), 卵巣癌患者とその他の

癌患者におけるこれらの薬物動態パラメータは体表面積の影響を受けないことが示された。なお、体表面積において、卵巣癌患者とその他の癌患者間で統計学的に有意な差が認められているが

($p = 0.0242$)、表 2.7.6.8-17 に示すように、男性被験者と女性被験者の体表面積において有意な差がみられていることから、その他の癌患者 9 例中男性被験者 5 例の体表面積が原因となってその他の癌患者と卵巣癌患者間で有意な差を示したのであり、癌種による本質的な違いではないと考えられた。

以上の結果より、JNS002 30 - 50 mg/m^2 を点滴静注したときの 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。



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.5-1 より引用)

図 2.7.6.8-13. 卵巣癌患者及びその他の癌患者に JNS002 (投与量 40 mg/m^2 として正規化) を点滴静注したときの血漿中 Doxorubicin 濃度推移 (平均値±標準偏差)

表 2.7.6.8-18. 各用量レベル (JNS002 30, 40 及び 50 mg/m^2) 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)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^a	26.100 ± 1.717	26.465 ± 3.538	0.8198
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) ^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 ($\text{mL}/\text{hr}/\text{m}^2$)	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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.4.4.5-1 より引用)

^a 投与量 40 mg/m^2 として正規化

f) 本治験と海外試験成績との比較

本治験 (以下、国内試験) において得られた薬物動態成績を、海外試験 (30-22 試験) 成績と比較検討した。なお、国内第Ⅱ相 (JNS002-JPN-02) 試験は海外承認取得適応症の一つである卵巣癌を対象に実施予定であるため、本比較検討は、上記各臨床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。各臨床試験における卵巢癌患者の被験者背景を表 2.7.6.8-19 に、また各臨床試験における卵巢癌患者の薬物動態学的検討内容を表 2.7.6.8-20 に示す。

表 2.7.6.8-19. 各臨床試験における卵巢癌患者の被験者背景一覧

試験 (試験番号)	症例	投与量(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)	D0104	30	43	5	156.6	50.3	1.48
	D0106	30	41	5	152.5	48.4	1.43
	D0303	50	69	5	143.7	52.2	1.41
	D0304	50	83	5	159.8	67.5	1.70
	D0305	50	69	6	153.1	47.7	1.43
	D0306	50	73	5	156.2	48.6	1.46
	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
海外試験 (30-22)	22003	50	60	7	—	51.0	1.46
	22004	50	70	7	—	43.0	1.35
	22005	40	70	6	—	52.6	1.47
	22006	50	75	6	—	65.2	1.68
	22007	50	70	7	—	58.0	1.66
	22008	50	70	6	—	65.0	1.70
	22013	50	60	7	—	65.6	1.71
	22016	50	60	5	—	88.0	2.00
	22022	50	60	5	—	72.5	1.80
	22023	50	60	7	—	56.5	1.62
	22024	50	60	4	—	106.8	2.15
	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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 11.4.4.6-1 より引用)

—：未報告

表 2.7.6.8-20. 各臨床試験における薬物動態学的検討内容

薬物動態学的検討内容	国内試験 (JNS002-JPN-01)	海外試験 (30-22)
投与方法及び 投与スケジュール	4 週間 (28 日間) を 1 コースとし、各コースの 1 日目に点滴静注した。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。	3 週間 (21 日間) を 1 コースとし、各コースの 1 日目に点滴静注した。投与速度は初速を 1 mg/分とし、投与開始 30 分後までに有害事象等がみられない場合は、1 時間で投与が完了するように、投与速度を上げた。
血漿試料の採取	各被験者から以下に示す採血時期に、両臨床試験ともに、静脈血を採取 (EDTA 添加) した。遠心分離により得た血漿は薬物濃度測定まで凍結保存した。	
採血時期	1 コース目 投与前、投与終了時、投与終了 1, 4, 8, 24, 48, 96, 168 及び 240 時間後 2 コース目 投与前、投与終了時	1 コース目 投与前、投与終了時、投与終了 0.5, 3, 5, 28 及び 96 時間後、 試験 16 及び 21 日目 2 コース目 1 コース目と同じ
血漿中 Doxorubicin 濃 度の測定法	バリデートした蛍光検出器 (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ィー (HPLC) を用い、定量下限は両臨床試験ともに、0.01 µg/mL であった。	
薬物動態解析	各臨床試験の 1 コース目 (国内試験: 投与終了 240 時間後まで、海外試験: 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り実施した。	

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 11.4.4.6-2 より引用)

各臨床試験において、JNS002 30, 40 及び 50 mg/m² を点滴静注したときの卵巢癌患者 (国内試験: 6 例, 海外試験: 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（投与量 50 mg/m^2 として正規化）を図 2.7.6.8-14 に、また JNS002 50 mg/m^2 を点滴静注したときの卵巣癌患者（国内試験：4 例，海外試験：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 濃度を図 2.7.6.8-15 に示す。また、各臨床試験における薬物動態パラメータの比較を図 2.7.6.8-16，図 2.7.6.8-17 並びに表 2.7.6.8-21 に示す。なお、海外試験において、卵巣癌患者 11 例で採血が行われているが、2 例（症例 22016 及び 22024）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、採血回数が不足していたため薬物動態解析ができなかった 1 例（症例 22004）を除き、8 例にて行った。

国内試験における血漿中 Doxorubicin 濃度は海外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それぞれ海外試験における同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な有意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，国内と海外の卵巣癌患者における JNS002 点滴静注時の 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。

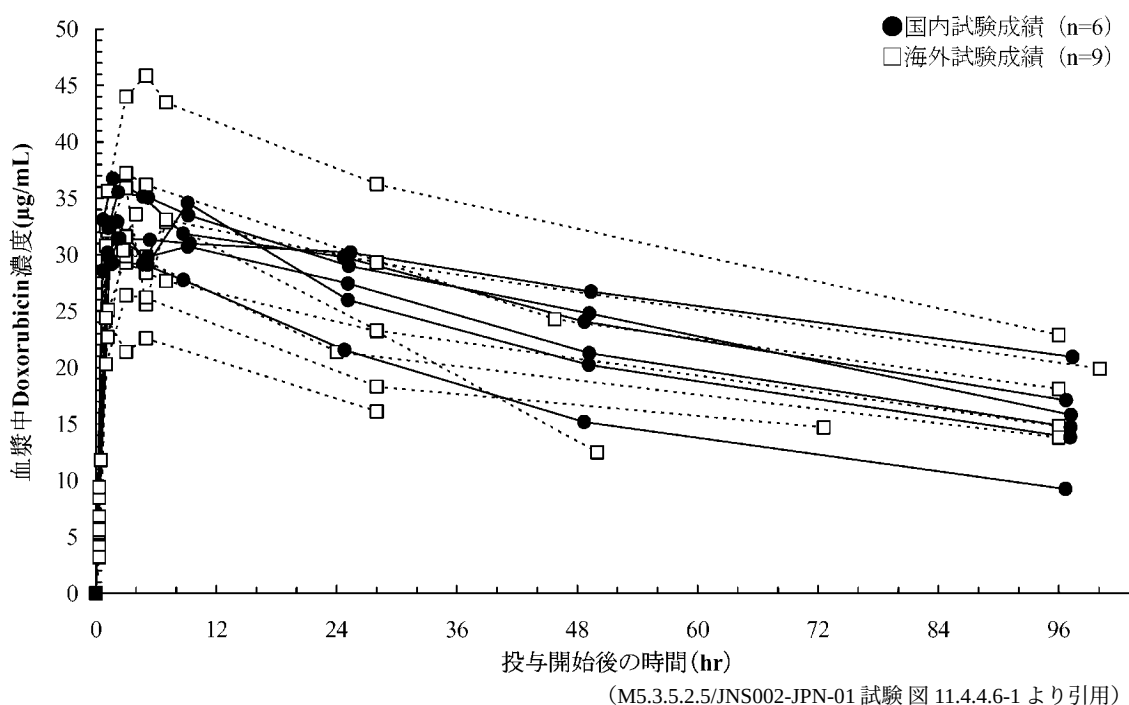
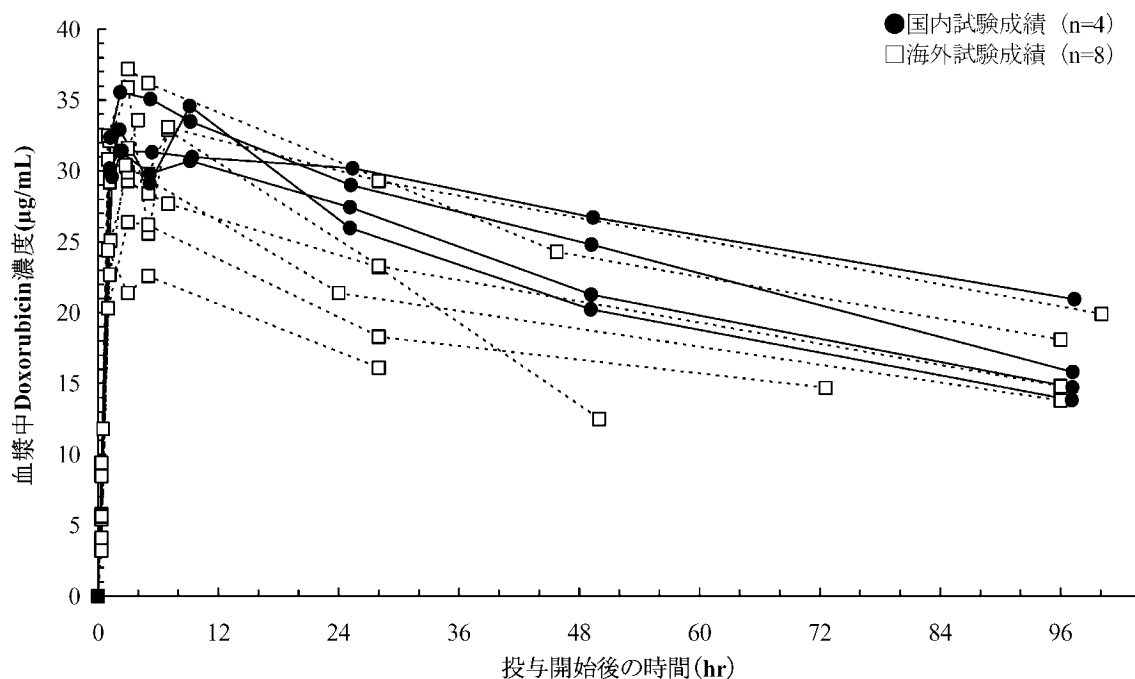
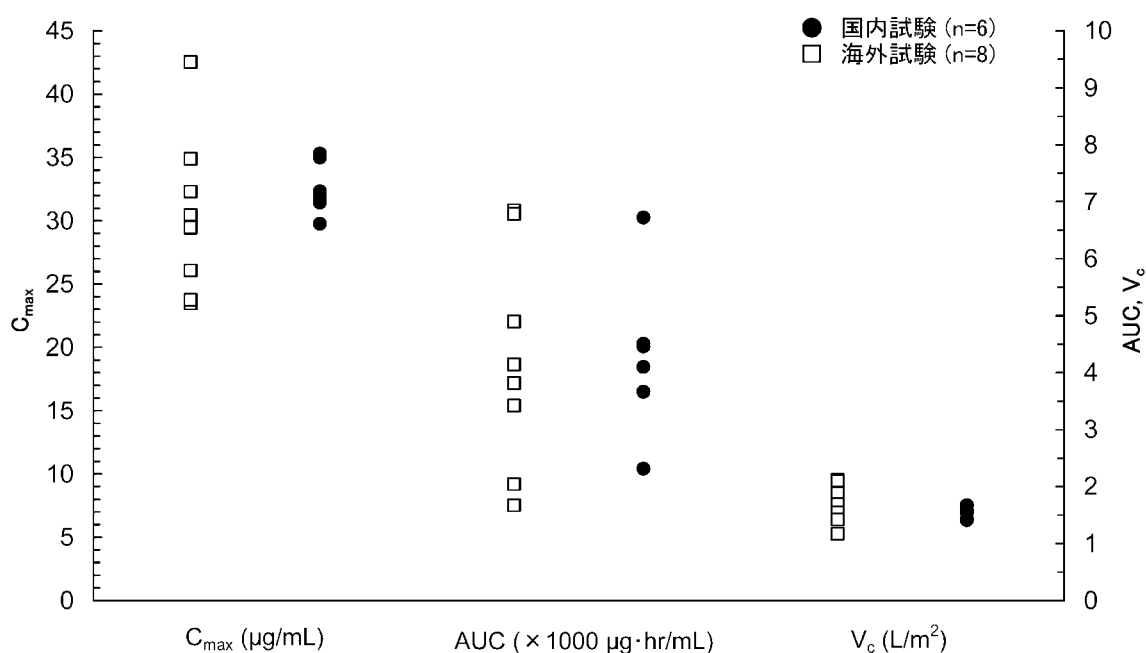


図 2.7.6.8-14. . 国内試験（JNS002-JPN-01）と海外試験（30-22）において，卵巣癌患者に JNS002 30，40 又は 50 mg/m^2 を点滴静注したときの血漿中 Doxorubicin 濃度推移（投与量 50 mg/m^2 として正規化）



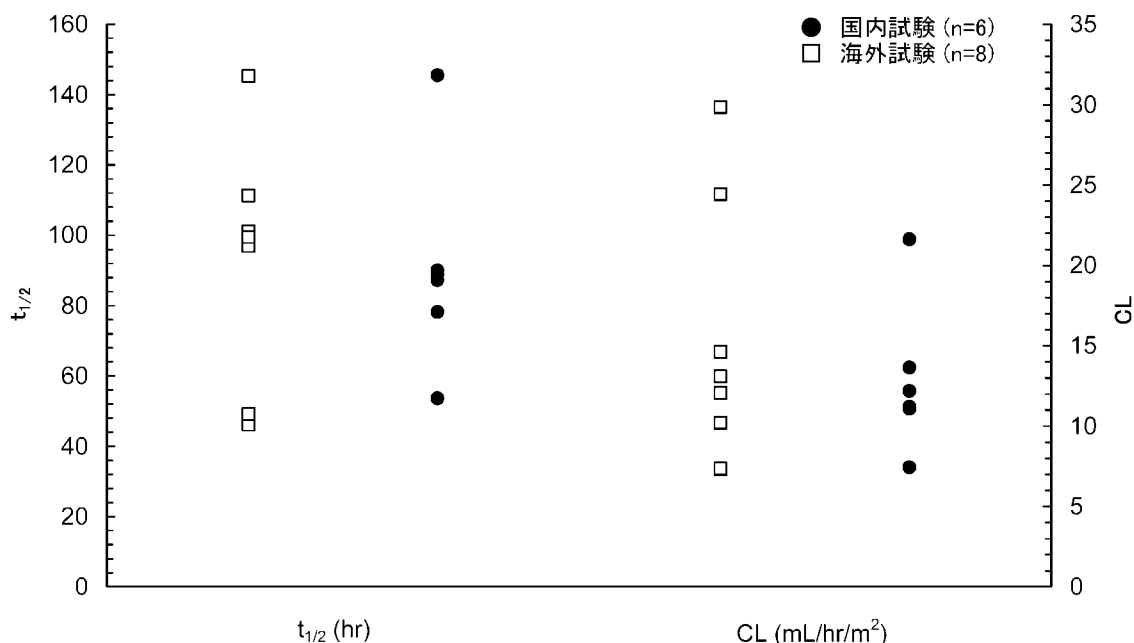
(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.6-2 より引用)

図 2.7.6.8-15. 国内試験 (JNS002-JPN-01) と海外試験 (30-22) において、卵巣癌患者に JNS002 50 mg/m² を点滴静注したときの血漿中 Doxorubicin 濃度推移



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.6-3 より引用)

図 2.7.6.8-16. 国内試験 (JNS002-JPN-01) と海外試験 (30-22) において、卵巣癌患者に JNS002 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 (C_{max} , AUC 及び V_c) の比較
※ C_{max} 及び AUC は投与量 50 mg/m² として正規化したもの



(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 図 11.4.4.6-4 より引用)

図 2.7.6.8-17. 国内試験（JNS002-JPN-01）と海外試験（30-22）において、卵巣癌患者に JNS002 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（t_{1/2} 及び CL）の比較

表 2.7.6.8-21. 国内試験（JNS002-JPN-01）と海外試験（30-22）において、卵巣癌患者に JNS002 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 (n=6)	30-22 (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
Vc (L/m ²)	1.532 ± 0.100	1.698 ± 0.329	0.2114

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 11.4.4.6-3 より引用)

^a 投与量 50 mg/m² として正規化

g) 薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用

全体の症例数が少ないこともあり、薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用に関する解析は行っていない。

6) 安全性の結果

a) 曝露の状況

曝露の状況を表 2.7.6.8-22 に示す。

総投与コース数の中央値（最小値-最大値）は全体で 3.0（1-15）であった。各投与群では、30 mg/m² 投与群で 3.5（1-15）、40 mg/m² 投与群で 1.0（1-4）、50 mg/m² 投与群で 5.0（2-9）であり、40 mg/m² 投与群で少なかった。同様に累積投与量及び治療期間も 30 mg/m² 投与群及び 50 mg/m² 投与群と比較し、40 mg/m² 投与群で低かった。

Dose Intensity (mg/m²/4weeks) の中央値 (最小値-最大値) は全体で 36.3 (20.9-48.3) であった。各投与群では、30 mg/m² 投与群で 27.1 (20.9-29.2), 40 mg/m² 投与群で 37.3 (34.5-39.9), 50 mg/m² 投与群で 38.1 (36.3-48.3) であった。また、予定投与量に対する比率の中央値 (最小値-最大値) は 30 mg/m² 投与群, 40 mg/m² 投与群及び 50 mg/m² 投与群でそれぞれ, 0.90 (0.70-0.97), 0.93 (0.86-1.00) 及び 0.76 (0.73-0.97) であり, 有害事象による投与延期がより高頻度に認められた 50 mg/m² 投与群で低かった。

表 2.7.6.8-22. 曝露の状況

項目	30 mg/m ²	投与群 40 mg/m ²	50 mg/m ²	全体
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 (最小値 - 最大値)	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 (最小値 - 最大値)	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 (最小値 - 最大値)	102.0 (32 - 519)	30.0 (28 - 130)	189.5 (74 - 341)	109.0 (28 - 519)
Dose Intensity (mg/m ² /4 weeks)				
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 (最小値 - 最大値)	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 /1 week)				
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 (最小値 - 最大値)	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 (最小値 - 最大値)	0.90 (0.70 - 0.97)	0.93 (0.86 - 1.00)	0.76 (0.73 - 0.97)	0.86 (0.70 - 1.00)

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.1.2-1 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

b) 評価方法

有害事象は、JNS002 投与後に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常変動を含む)、症状又は病気のことであり、治療薬との因果関係の有無は問わないと定義した。有害事象名は MedDRA/J Version 8.0 を用いてコーディングした。有害事象の調査期間は、JNS002 の初回投与開始から、被験者の死亡等により現実的に調査が不能になった場合を除き、当該事象が消失又は投与前の状態に回復するまで、原則として引き続き調査を実施した。ただし、試験終了 (中止) 時検査 (最終投与日から 31 日目) 以降、下記に該当する場合には、当該調査を打ち切ることができることとした。

- ・ 本治療薬以外の明らかな原因が判明し、治療責任 (分担) 医師がその後の追跡調査を不要と判断した場合。
- ・ 原疾患に対する他の治療法へ変更した場合。

また、有害事象と治療薬との因果関係は表 2.7.6.8-23 に示した 5 段階で評価し、そのうち「なし (None)」を除いたものを、治療薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) とした。なお、重症度は NCI-CTC (ver.2) にて評価した。

表 2.7.6.8-23. 因果関係の評価及び副作用の定義

因果関係の評価	治験薬との関連性
なし (None)	明確な何らかの他の要因があり、本治験薬との関連性が否定できる場合。
多分なし (Doubtful)	他の要因による可能性が大きいと考えられる場合、又は時間的相関から本治験薬との関連性がほとんど否定できる場合。
可能性あり (Possible)	他の要因の可能性も除外できないが、少なくとも合理的な可能性がある場合。
多分あり (Probable)	他の要因がほぼ除外でき、合理的な可能性がある場合。
ほぼ確実 (Very Likely)	過去に同様の報告がある有害事象で、他のすべての要因が除外でき、かつ合理的な可能性がある場合。

c) すべての有害事象

本治験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.8-24、重症度別有害事象発現状況を表 2.7.6.8-25、重篤度別有害事象発現状況を表 2.7.6.8-26 に示す。また、すべての有害事象発現例数及び件数を付録の表 2.7.6.8-45 に、有害事象（10%以上）発現例数及び件数を付録の表 2.7.6.8-46 に示す。

JNS002 を投与した 15 例全例に有害事象が認められ、全例で少なくとも 1 件の治験薬 との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現件数は、有害事象として 744 件が報告され、うち Grade 3 以上は 20 件、重篤な有害事象は 5 件であった。

表 2.7.6.8-24. 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
関連性「なし」以外の有害事象発現例数	6 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	15 (100.0)
関連性「なし」以外の有害事象発現件数	250	75	327	652

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.2.2-1 より引用)

注) () 内は%

表 2.7.6.8-25. 重症度別有害事象発現状況

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
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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.2.2-2 より引用)

注) () 内は%

表 2.7.6.8-26. 重篤度別有害事象発現状況

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
「重篤でない」有害事象発現例数	4 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)	12 (80.0)
「重篤でない」有害事象発現件数	286	82	371	739
「重篤である」有害事象発現例数	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (20.0)
「重篤である」有害事象発現件数	3	0	2	5

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.2.2-3 より引用)

注) () 内は%

全 15 例で高頻度に認められた有害事象（発現頻度>50%）は、単球百分率増加が 15 例（100.0%）、リンパ球数減少、赤血球数減少が各 14 例（93.3%）、好中球百分率増加が 13 例（86.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、白血球数減少が各 12 例（80.0%）、発疹（Rash）、ヘモグロビン減少、好中球数減少が各 10 例（66.7%）、白血球数増加が 9 例（60.0%）、食欲不振、悪心、口内炎、血中乳酸脱水素酵素増加が各 8 例（53.3%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 15 例中 8 例（53.3%）に発現し、リンパ球数減少、好中球数減少が各 4 例（26.7%）、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%）に認められた。Grade 4 の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

重篤な有害事象は 15 例中 3 例（20.0%）で報告され、30 mg/m² 投与群の 2 例（症例 D0103：感染及び低酸素症、症例 D0106：脳梗塞）、50 mg/m² 投与群の 1 例（症例 D0305：イレウス及び血中アミラーゼ増加）であった。

治験中止後に 3 例で死亡が報告された。いずれの症例も治験中止から 1 ヶ月以上が経過しており、死亡理由はすべて「腫瘍死」であった。

d) 比較的良好にみられる有害事象

① 皮膚毒性

(i) 手掌・足底発赤知覚不全症候群

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 2.7.6.8-27 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、JNS002 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、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 2.7.6.8-27. 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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.2.3.1-1 より引用)

注) 被験者数及び例数以外の値は、すべて中央値

(ii) 発疹 (Rash)

本治験における発現状況を表 2.7.6.8-28 に示す。発疹 (Rash) 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、JNS002 の繰り返し投与により悪化するが、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 2.7.6.8-28. 皮膚毒性（発疹（Rash））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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.2.3.1-2 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 JNS002 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。

② 注入に伴う反応

JNS002 投与中に発現した有害事象を注入に伴う反応として集計し、表 2.7.6.8-29 に示す。

注入に伴う反応は 30 mg/m² 投与群で認められず、40 mg/m² 投与群及び 50 mg/m² 投与群の各 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、JNS002 の投与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 投与群の 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、JNS002 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（2004 年 8 月 23 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 2.7.6.8-29. 注入に伴う反応

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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.2.3.4-1 より引用)

③ 心血管事象及び LVEF 評価

本治験で認められた心臓障害 (SOC) の有害事象を表 2.7.6.8-30 に示す。心臓障害 (SOC) 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、JNS002 の処置 (減量、投与延期又は中断) 及び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 2.7.6.8-30. 心臓障害 (SOC) の有害事象

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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)

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.2.3.5-1 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

LVEF 値の変動 (投与前値及び投与後最低値) を表 2.7.6.8-31 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 値低下) は、症例 D0201 (LVEF 値: 78.0→66.0)、症例 D0301 (LVEF 値: 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%, <20%の低下) であった。なお、中止基準に抵触する LVEF 値の低下 (LVEF 値が 45%を下回る、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 2.7.6.8-31. LVEF 値の変動（投与前値及び投与後最低値）

投与群	症例	LVEF 値		
		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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 12.2.3.5-2 より引用)

④ 血液毒性

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%）と高頻度に認められた。これらのうち Grade 3 の有害事象は、リンパ球数減少及び好中球数減少が各 4 例（26.7%）、白血球数減少が 1 例（6.7%）に認められた。また、JNS002 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 2.7.6.8-32、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 2.7.6.8-33 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 投与群及び 40 mg/m² 投与群では 1 コースと全コースでほぼ同様であった。一方、50 mg/m² 投与群では 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、各投与群とも 1 コースと全コースでほぼ同様の結果であった。好中球数では、最低値到達までの日数の中央値及び最低値の中央値のいずれも各投与群でほぼ同様の結果であった。

表 2.7.6.8-32. 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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 12.2.3.3-1 より引用)

表 2.7.6.8-33. 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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 12.2.3.3-2 より引用)

⑤ 胃腸障害 (SOC)

(i) 胃腸障害

本試験で認められた胃腸障害 (SOC) の有害事象を表 2.7.6.8-34 に示す。胃腸障害 (SOC) 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 2.7.6.8-34. 胃腸障害 (SOC) の有害事象

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	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)

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 12.2.3.2-1 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

(ii) 口内炎

口内炎の発現状況を表 2.7.6.8-35 に示す。口内炎は 15 例中 8 例 (53.3%) に発現した。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 発現までの期間及びコースの中央値は、それぞれ 17.0 日及び 1.0 コースであり、初回発現時に最高 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、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 2.7.6.8-35. 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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.2.3.2-2 より引用)

注) 被験者数及び例数以外の値は, すべて中央値。

e) 死亡

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) で死亡が報告された。死亡例の概要を表 2.7.6.8-36 に示す。いずれの症例も治験中止から 1 ヶ月以上が経過しており, 死亡理由はすべて「腫瘍死」であった。なお, 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「関連性なし」であった。

表 2.7.6.8-36. 死亡例の概要

投与群	症例	総投与コース数	治験中止日 (最終投与日)	追跡不能日	追跡不能理由	死亡日	死亡理由
30 mg/m ²	D0106	1	2003/8/1 (2003/6/23)	2003/8/1	転院による	2003/9/27	腫瘍死
50 mg/m ²	D0301	2	2003/12/4 (2003/10/20)	2003/12/9	他の治療法へ の変更による	2004/4/5	腫瘍死
	D0305	3	2004/4/1 (2004/2/10)	2004/8/20	腫瘍死による	2004/8/20	腫瘍死

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.3.3.1-1 より引用)

f) その他の重篤な有害事象

本治験で認められたその他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.8-37 に示す。30 mg/m² 投与群の 2 例 (症例 D0103, D0106), 50 mg/m² 投与群の 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が否定されなかったのは, 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「関連性なし」であった。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「関連性なし」であった。

表 2.7.6.8-37. その他の重篤な有害事象の一覧

投与群	症例	有害事象名 基本語 (PT)	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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.3.3.2-1 より引用)

^a 初回投与日から発現日までの日数

g) その他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

有害事象による治験中止例は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るため、「f」その他の重篤な有害事象」に記述した。なお、症例D0103では、Grade 3の下痢（治験薬との因果関係：多分あり）も治験中止を要した有害事象として報告された。

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。

② 減量、投与延期又は中断に至った有害事象

本治験では減量又は投与中断に至った有害事象は認められなかった。

投与延期に至った症例についてその概要を表2.7.6.8-38及び表2.7.6.8-39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投与群の6例中2例（33.3%）、40 mg/m²投与群の3例中1例（33.3%）、50 mg/m²投与群の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（Rash）、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。

表 2.7.6.8-38. 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	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (20.0)
発疹（Rash）	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)

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 12.3.3.4-1 より引用)

注) 数字は例数, () 内は%

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投与群で34.5%（10/29コース）、40 mg/m²投与群で16.7%（1/6コース）、50 mg/m²投与群で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投与群及び40 mg/m²投与群と比較し、50 mg/m²投与群で皮膚毒性（手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹（Rash））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 2.7.6.8-39. 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：コース数				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (20.7)	0	10 (31.3)	16 (23.9)
発疹（Rash）	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)

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 12.3.3.4-2 より引用)

注) () 内は%

皮膚毒性（手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹（Rash））による投与延期は，30 mg/m²投与群で 20.7%（6/29 コース），50 mg/m²投与群で 31.3%（10/32 コース）であり，40 mg/m²投与群では認められなかった。50 mg/m²投与群では 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投与群で 6.9%（2/29 コース），50 mg/m²投与群で 3.1%（1/32 コース）であり，40 mg/m²投与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投与群で 16.7%（1/6 コース），50 mg/m²投与群で 28.1%（9/32 コース）であり，30 mg/m²投与群では認められなかった。なお，50 mg/m²投与群では 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投与群及び 40 mg/m²投与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。

主な有害事象である皮膚毒性，口内炎及び血液毒性による投与延期のコースごとの集計結果をそれぞれ表 2.7.6.8-40，表 2.7.6.8-41 及び表 2.7.6.8-42 に示す。

表 2.7.6.8-40. 皮膚毒性で投与を延期したコースの割合

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

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 12.3.3.4-3 より引用)

注 1) 皮膚毒性：手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹（Rash）を集計。

注 2) 数字は例数，() 内は%

表 2.7.6.8-41. 口内炎で投与を延期したコースの割合

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]

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 12.3.3.4-4 より引用)

注 1) 数字は例数, () 内は%

表 2.7.6.8-42. 血液毒性で投与を延期したコースの割合

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]

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 12.3.3.4-5 より引用)

注 1) 血液毒性：白血球数減少，好中球数減少を集計。

注 2) 数字は例数, () 内は%

h) DLT

本治験で認められた DLT の概要を表 2.7.6.8-43 に、その詳細を表 2.7.6.8-44 に示す。

治験実施計画書の規定に基づく DLT は 30 mg/m² 投与群の 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 投与群及び 50 mg/m² 投与群では 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 2.7.6.8-43. DLT 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
DLT 発現例数	1	0	0	1
下痢	D0103	-	-	-
感染	D0103	-	-	-
低酸素症	D0103	-	-	-

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 12.3.3.5.1-1 より引用)

表 2.7.6.8-44. DLT の詳細 (症例 D0103)

DLT 基本語 (PT)	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+

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 12.3.3.5.1-2 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)

i) MTD 及び RD

40 mg/m² 投与群及び 50 mg/m² 投与群で DLT は認めなかったものの、50 mg/m² 投与群では 2 - 3 コース以降の反復投与により発現又は増悪する有害事象に起因する投与延期が高頻度に認められた。このため、医学専門家及び効果安全性評価委員会の提言に従い、海外推奨用量を超える用量レベル 4 (60 mg/m²) へ増量しないこととした。したがって、本治験では MTD には到達しなかった。

RD の決定は、治験実施計画書の規定に基づき、1 コースでの DLT の発現状況、2 コース以降における毒性の発現並びに回復状況の他、投与延期/中止の頻度及びその内容、薬物動態、また、用量レベル 1 (30 mg/m²) の卵巢癌患者で抗腫瘍効果が確認されている点も含め総合的に判断し、効果安全性評価委員会並びに医学専門家の提言に基づいて用量レベル 3 (50 mg/m²) と判断した。

j) 臨床検査値異常

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 (AST 増加, ALT 増加) も比較的高頻度に認められ、1 例では ALT 増加により治験を中止した。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、ALT 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数減少、白血球数減少及び ALT 増加では、JNS002 の投与延期を要した。

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、JNS002 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。

k) バイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目

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 JNS002 の処置 (減量、投与延期又は中断) 及び併用薬剤等の処置を要するものではなく、JNS002 の投与継続に影響はなかった。

7) 結論

以下に本治験結果を要約する。

- ・ 各種固形癌患者 15 例（卵巣癌 6 例，非小細胞肺癌 6 例，乳癌，食道癌及び胸腺癌各 1 例）が本治験に登録され，15 例全例が適格例，安全性解析対象例，及び MTD 解析対象例及び有効性解析対象例と判断された。
- ・ JNS002 の投与コース数は，全例で計 67 コースであった。
- ・ 各用量レベル（30，40 又は 50 mg/m²）での Dose Intensity（mg/m² / 4weeks）の中央値は，それぞれ 27.1，37.3 及び 38.1 であった。また，予定投与量に対する比率の中央値はそれぞれ 0.90，0.93，0.76 であり，投与延期がより高頻度に認められた 50 mg/m² 投与群で低かった。
- ・ 高頻度に認められた有害事象（発現頻度＞50%）は，単球百分率増加が 15 例（100.0%），リンパ球数減少，赤血球数減少が各 14 例（93.3%），好中球百分率増加が 13 例（86.7%），手掌・足底発赤知覚不全症候群，白血球数減少が各 12 例（80.0%），発疹（Rash），ヘモグロビン減少，好中球数減少が各 10 例（66.7%），白血球数増加が 9 例（60.0%），食欲不振，悪心，口内炎，血中乳酸脱水素酵素増加が各 8 例（53.3%）であった。血液毒性が主であり，非血液毒性は皮膚毒性（手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹（Rash））及び消化器症状の発現頻度が高かった。
- ・ 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%），感染，脳梗塞，低酸素症，下痢，イレウス，血中アミラーゼ増加及び白血球数減少が各 1 例（6.7%）に認められた。Grade 4 の有害事象は認められなかった。
- ・ 1 コースで発現した有害事象について，15 例全例に有害事象が認められ，全例に少なくとも 1 件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。これら 1 コースで発現した有害事象のうち Grade 3 以上の有害事象は 15 例中 6 例（40.0%），重篤な有害事象は 15 例中 2 例（13.3%）に認められた。有害事象発現例数並びに件数では投与群間に差は認められなかったが，Grade 3 以上の有害事象は 50 mg/m² 投与群で発現率が高かった。
- ・ 全体での総投与コース数 67 に対して 36 コース（53.7%）で投与延期が行われ，有害事象によるものは 28 コース（41.8%）であった。各投与群での有害事象による投与延期は，30 mg/m² 投与群で 34.5%（10/29 コース），40 mg/m² 投与群で 16.7%（1/6 コース），50 mg/m² 投与群で 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 投与群及び 40 mg/m² 投与群と比較し，50 mg/m² 投与群で皮膚毒性（手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹（Rash））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。
- ・ 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，治験中止後に 3 例で死亡が報告された。いずれの症例も治験中止から 1 ヶ月以上が経過しており，死亡理由はすべて「腫瘍死」であった。
- ・ その他の重篤な有害事象は，30 mg/m² 投与群の 2 例及び 50 mg/m² 投与群の 1 例，計 3 例で 5 件が報告された。報告された事象は，感染，低酸素症，脳梗塞，イレウス及び血中アミラーゼ増加（いずれも Grade 3）であった。
- ・ DLT は 30 mg/m² 投与群の 1 例に認められた。その内容は，下痢，感染及び低酸素症（いずれも Grade 3）であった。
- ・ 抗腫瘍効果は，15 例中，PR 1 例，SD 7 例と良好な結果が得られた。PR の 1 例は卵巣癌患者（症例 D0104）であり，奏効期間は 441 日（治験中止時に PR を持続）であった。また，NE と判定された標的病変のない卵巣癌の 1 例（症例 D0303）に腫瘍マーカー（CA125）の正常値化が認められた。

- ・ 各種固形癌患者に各用量レベル（30, 40 又は 50 mg/m²）を約 1 mg/分の投与速度で点滴静注したときの Doxorubicin の血漿中動態は、同用量範囲で線形であると考えられた。また、各コース間における血漿中 Doxorubicin の蓄積も認められなかった。
- ・ 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、また用量間で一定の傾向はみられなかった。しかし、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 NQ であったことより、Doxorubicin 同様、各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。
- ・ 本治験において、Doxorubicin の血漿中動態に性差は認められず、癌種による違いも認められなかった。更に、本治験成績を海外試験（試験番号：30-22）成績と比較検討した結果、国内と海外の卵巢癌患者における JNS002 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。

推奨用量は以下に基づき、用量レベル 3（50 mg/m²）が適切と判断した。

1. 安全性

- ・ DLT は用量レベル 1（30 mg/m²）の 1 例に Grade 3 の下痢、感染及び低酸素症が認められた。用量レベル 2（40 mg/m²）及び用量レベル 3（50 mg/m²）では認められなかった。
- ・ 2 コース以降で DLT の発現はなく、用量レベル 3（50 mg/m²）で 2 - 3 コース以降の反復投与により発現又は増悪する有害事象（特に皮膚毒性）に起因する投与遅延が高頻度に認められたものの、対症療法でほとんどが軽快又は回復した。

2. 薬物動態

- ・ Doxorubicin の血漿中動態は用量レベル 1（30 mg/m²） - 用量レベル 3（50 mg/m²）の用量範囲で線形であると考えられた。

3. 有効性

- ・ 用量レベル 1（30 mg/m²）の卵巢癌患者で抗腫瘍効果が確認された。
- ・ 用量レベル 3（50 mg/m²）の標的病変のない卵巢癌の 1 例で腫瘍マーカー（CA125）の正常値化が認められた。

8) 付録

- ・ 表 2.7.6.8-45 「有害事象発現例数及び件数」
- ・ 表 2.7.6.8-46 「被験者の 10%以上に認められた有害事象の発現例数及び件数」

表 2.7.6.8-45. 有害事象発現例数及び件数

SOC PT	30 mg/m ²				40 mg/m ²				50 mg/m ²				全体			
	有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外	
	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	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	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
感染症および寄生虫症	4(66.7%)	6	4(66.7%)	6	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	3(50.0%)	7	3(50.0%)	7	7(46.7%)	13	7(46.7%)	13
体部白癬	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
毛包炎	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
带状疱疹	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
感染	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
インフルエンザ	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
鼻咽頭炎	2(33.3%)	3	2(33.3%)	3	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	4	2(33.3%)	4	4(26.7%)	7	4(26.7%)	7
足部白癬	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	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）	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
新生物腫脹	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
血液およびリンパ系障害	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	1(6.7%)	2	1(6.7%)	2
リンパ節炎	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	1(6.7%)	2	1(6.7%)	2
代謝および栄養障害	5(83.3%)	10	5(83.3%)	10	1(33.3%)	2	1(33.3%)	2	2(33.3%)	7	2(33.3%)	7	8(53.3%)	19	8(53.3%)	19
食欲不振	5(83.3%)	10	5(83.3%)	10	1(33.3%)	2	1(33.3%)	2	2(33.3%)	7	2(33.3%)	7	8(53.3%)	19	8(53.3%)	19
神経系障害	4(66.7%)	16	3(50.0%)	14	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	4(66.7%)	6	4(66.7%)	6	9(60.0%)	23	7(46.7%)	20
脳梗塞	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	0(0.0%)	0
浮動性めまい	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	2	1(6.7%)	1
味覚異常	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	1(6.7%)	2	1(6.7%)	2
頭痛	3(50.0%)	14	3(50.0%)	14	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	3(50.0%)	3	3(50.0%)	3	6(40.0%)	17	6(40.0%)	17
傾眠	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	0(0.0%)	0
眼障害	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	4	2(33.3%)	4	4(26.7%)	6	4(26.7%)	6
結膜炎	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	3(20.0%)	3	3(20.0%)	3
眼乾燥	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
角膜炎	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
光視症	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
心臓障害	2(33.3%)	4	2(33.3%)	4	2(66.7%)	4	2(66.7%)	4	3(50.0%)	9	3(50.0%)	9	7(46.7%)	17	7(46.7%)	17
上室性不整脈	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	3(50.0%)	5	3(50.0%)	5	3(20.0%)	5	3(20.0%)	5
房室ブロック	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
心筋虚血	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
動悸	1(16.7%)	3	1(16.7%)	3	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(13.3%)	4	2(13.3%)	4
心嚢液貯留	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
洞性不整脈	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
心室性不整脈	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	2(13.3%)	3	2(13.3%)	3
血管障害	2(33.3%)	7	2(33.3%)	7	2(66.7%)	3	2(66.7%)	2	3(50.0%)	3	3(50.0%)	3	7(46.7%)	13	7(46.7%)	12

(次頁に続く)

SOC PT	30 mg/m ²				40 mg/m ²				50 mg/m ²				全体			
	有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外	
	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	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	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
潮紅	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(66.7%)	2	2(66.7%)	2	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	4(26.7%)	4	4(26.7%)	4
高血圧	1(16.7%)	6	1(16.7%)	6	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	7	2(13.3%)	7
低血圧	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	0(0.0%)	0
静脈炎	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(33.3%)	2	1(16.7%)	1	3(100.0%)	3	2(66.7%)	2	3(50.0%)	5	3(50.0%)	5	8(53.3%)	10	6(40.0%)	8
咳嗽	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
呼吸困難	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(66.7%)	2	1(33.3%)	1	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	3(20.0%)	3	2(13.3%)	2
鼻出血	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
咯血	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
低酸素症	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
咽喉頭疼痛	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
湿性咳嗽	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	0(0.0%)	0
胃腸障害	5(83.3%)	38	4(66.7%)	37	2(66.7%)	9	2(66.7%)	9	6(100.0%)	57	6(100.0%)	53	13(86.7%)	104	12(80.0%)	99
腹痛	2(33.3%)	2	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	3(20.0%)	3	2(13.3%)	2
便秘	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	2	1(33.3%)	2	2(33.3%)	3	2(33.3%)	3	3(20.0%)	5	3(20.0%)	5
下痢	2(33.3%)	4	2(33.3%)	4	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	5(83.3%)	16	4(66.7%)	15	7(46.7%)	20	6(40.0%)	19
嚥下障害	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
歯肉炎	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
イレウス	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	0(0.0%)	0
悪心	4(66.7%)	17	4(66.7%)	17	2(66.7%)	4	2(66.7%)	4	2(33.3%)	13	2(33.3%)	12	8(53.3%)	34	8(53.3%)	33
口内炎	3(50.0%)	14	3(50.0%)	14	1(33.3%)	3	1(33.3%)	3	4(66.7%)	14	4(66.7%)	14	8(53.3%)	31	8(53.3%)	31
嘔吐	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	6	2(33.3%)	5	3(20.0%)	7	3(20.0%)	6
直腸分泌物	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
皮膚および皮下組織障害	4(66.7%)	14	4(66.7%)	14	3(100.0%)	7	3(100.0%)	7	6(100.0%)	19	6(100.0%)	17	13(86.7%)	40	13(86.7%)	38
脱毛症	1(16.7%)	6	1(16.7%)	6	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	3	2(33.3%)	3	3(20.0%)	9	3(20.0%)	9
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3(50.0%)	3	3(50.0%)	3	3(100.0%)	3	3(100.0%)	3	6(100.0%)	6	6(100.0%)	6	12(80.0%)	12	12(80.0%)	12
そう痒症	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	2	0(0.0%)	0	1(6.7%)	2	0(0.0%)	0
発疹(Rash)	3(50.0%)	4	3(50.0%)	4	2(66.7%)	4	2(66.7%)	4	5(83.3%)	8	5(83.3%)	8	10(66.7%)	16	10(66.7%)	16
色素沈着障害	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(66.7%)	2	2(66.7%)	2	2(33.3%)	2	1(16.7%)	1	4(26.7%)	4	3(20.0%)	3
関節痛	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
背部痛	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
頸部痛	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	0(0.0%)	0
四肢痛	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
腎および尿路障害	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	3	1(16.7%)	3	1(6.7%)	3	1(6.7%)	3
尿閉	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	3	1(16.7%)	3	1(6.7%)	3	1(6.7%)	3

(次頁に続く)

SOC PT	30 mg/m ²				40 mg/m ²				50 mg/m ²				全体			
	有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外	
	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	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	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
全身障害および投与局所状態	5(83.3%)	18	5(83.3%)	18	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	10	3(50.0%)	9	9(60.0%)	29	9(60.0%)	28
胸部不快感	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	2	1(16.7%)	1	2(13.3%)	3	2(13.3%)	2
胸痛	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
悪寒	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
疲労	4(66.7%)	15	4(66.7%)	15	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	6	2(33.3%)	6	6(40.0%)	21	6(40.0%)	21
注射部位反応	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
浮腫	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
発熱	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
臨床検査	6(100.0%)	171	6(100.0%)	136	3(100.0%)	50	3(100.0%)	46	6(100.0%)	237	6(100.0%)	200	15(100.0%)	458	15(100.0%)	382
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3(50.0%)	4	3(50.0%)	4	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	8	3(50.0%)	8	7(46.7%)	13	7(46.7%)	13
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	12	3(50.0%)	12	6(40.0%)	15	6(40.0%)	15
血中アルブミン減少	4(66.7%)	4	3(50.0%)	3	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	6(40.0%)	7	5(33.3%)	6
血中アミラーゼ増加	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	0(0.0%)	0
血中カルシウム減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
血中カルシウム増加	1(16.7%)	2	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	3(20.0%)	4	2(13.3%)	2
血中クロール減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	3(20.0%)	3	3(20.0%)	3
血中クロール増加	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(13.3%)	2	1(6.7%)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(16.7%)	2	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	4(66.7%)	4	4(66.7%)	4	5(33.3%)	6	5(33.3%)	5
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	2(33.3%)	6	2(33.3%)	6	4(26.7%)	8	4(26.7%)	8
血中クレアチニン増加	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	1(6.7%)	2	1(6.7%)	2
血中乳酸脱水素酵素増加	4(66.7%)	5	1(16.7%)	2	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	4(66.7%)	11	3(50.0%)	10	8(53.3%)	16	4(26.7%)	12
血中カリウム減少	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
血中カリウム増加	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	2(13.3%)	2	1(6.7%)	1
血中ナトリウム減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
血中ナトリウム増加	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	1(6.7%)	2	1(6.7%)	2
血中尿素減少	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
血中尿素増加	1(16.7%)	2	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	3	2(13.3%)	2
クレアチンホスホキナーゼ減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	2(33.3%)	2	1(16.7%)	1	4(26.7%)	4	3(20.0%)	3
心電図T波振幅減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	4	3(50.0%)	4	5(33.3%)	6	5(33.3%)	6

(次頁に続く)

SOC PT	30 mg/m ²				40 mg/m ²				50 mg/m ²				全体			
	有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外	
	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	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	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
ヘモグロビン減少	5(83.3%)	8	5(83.3%)	8	1(33.3%)	2	1(33.3%)	2	4(66.7%)	11	4(66.7%)	11	10(66.7%)	21	10(66.7%)	21
リンパ球数減少	6(100.0%)	18	6(100.0%)	18	3(100.0%)	4	3(100.0%)	4	5(83.3%)	10	5(83.3%)	10	14(93.3%)	32	14(93.3%)	32
好中球数減少	3(50.0%)	17	3(50.0%)	17	2(66.7%)	4	2(66.7%)	4	5(83.3%)	23	5(83.3%)	23	10(66.7%)	44	10(66.7%)	44
総蛋白減少	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	3(20.0%)	3	3(20.0%)	3
プロトロンビン時間延長	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
赤血球数減少	6(100.0%)	15	6(100.0%)	15	2(66.7%)	3	2(66.7%)	3	6(100.0%)	8	6(100.0%)	8	14(93.3%)	26	14(93.3%)	26
体重減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	3(50.0%)	3	2(33.3%)	2	4(26.7%)	4	3(20.0%)	3
白血球数減少	5(83.3%)	25	5(83.3%)	25	2(66.7%)	5	2(66.7%)	5	5(83.3%)	25	5(83.3%)	25	12(80.0%)	55	12(80.0%)	55
白血球数増加	3(50.0%)	3	1(16.7%)	1	2(66.7%)	2	2(66.7%)	2	4(66.7%)	14	4(66.7%)	14	9(60.0%)	19	7(46.7%)	17
尿沈渣陽性	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
駆出率減少	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
血小板数増加	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	2(66.7%)	2	2(66.7%)	2	1(16.7%)	3	1(16.7%)	3	4(26.7%)	6	3(20.0%)	5
好塩基球百分率増加	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	7	3(50.0%)	7	5(33.3%)	9	5(33.3%)	9
好酸球百分率増加	3(50.0%)	5	2(33.3%)	4	2(66.7%)	3	2(66.7%)	3	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	6(40.0%)	9	5(33.3%)	8
好中球百分率増加	5(83.3%)	11	4(66.7%)	10	3(100.0%)	4	3(100.0%)	4	5(83.3%)	21	5(83.3%)	19	13(86.7%)	36	12(80.0%)	33
単球百分率減少	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
単球百分率増加	6(100.0%)	29	4(66.7%)	9	3(100.0%)	7	2(66.7%)	4	6(100.0%)	33	2(33.3%)	3	15(100.0%)	69	8(53.3%)	16
リンパ球百分率増加	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	5	3(50.0%)	5	5(33.3%)	8	5(33.3%)	8
尿中蛋白陽性	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2(33.3%)	3	1(16.7%)	2	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	4(26.7%)	6	2(13.3%)	4
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	2	1(16.7%)	1	2(13.3%)	2	1(6.7%)	1
造影剤反応	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	1(6.7%)	1	0(0.0%)	0
瘢痕ヘルニア	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(6.7%)	1	1(6.7%)	1

注) 30 mg/m²群 n=6, 40 mg/m²群 n=3, 50 mg/m²群 n=6

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験表 14.3.1-12 より引用)

表 2.7.6.8-46. 被験者の 10%以上に認められた有害事象の発現例数及び件数

SOC PT	30 mg/m ²				40 mg/m ²				50 mg/m ²				全体			
	有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外	
	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	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	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
感染症および寄生虫症	4(66.7%)	6	4(66.7%)	6	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	3(50.0%)	7	3(50.0%)	7	7(46.7%)	13	7(46.7%)	13
鼻咽頭炎	2(33.3%)	3	2(33.3%)	3	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	4	2(33.3%)	4	4(26.7%)	7	4(26.7%)	7
代謝および栄養障害	5(83.3%)	10	5(83.3%)	10	1(33.3%)	2	1(33.3%)	2	2(33.3%)	7	2(33.3%)	7	8(53.3%)	19	8(53.3%)	19
食欲不振	5(83.3%)	10	5(83.3%)	10	1(33.3%)	2	1(33.3%)	2	2(33.3%)	7	2(33.3%)	7	8(53.3%)	19	8(53.3%)	19
神経系障害	4(66.7%)	16	3(50.0%)	14	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	4(66.7%)	6	4(66.7%)	6	9(60.0%)	23	7(46.7%)	20
浮動性めまい	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	2(13.3%)	2	0(0.0%)	0
頭痛	3(50.0%)	14	3(50.0%)	14	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	3(50.0%)	3	3(50.0%)	3	6(40.0%)	17	6(40.0%)	17
眼障害	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	4	2(33.3%)	4	4(26.7%)	6	4(26.7%)	6
結膜炎	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	3(20.0%)	3	3(20.0%)	3
心臓障害	2(33.3%)	4	2(33.3%)	4	2(66.7%)	4	2(66.7%)	4	3(50.0%)	9	3(50.0%)	9	7(46.7%)	17	7(46.7%)	17
上室性不整脈	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	3(50.0%)	5	3(50.0%)	5	3(20.0%)	5	3(20.0%)	5
動悸	1(16.7%)	3	1(16.7%)	3	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(13.3%)	4	2(13.3%)	4
心嚢液貯留	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
心室性不整脈	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	2(13.3%)	3	2(13.3%)	3
血管障害	2(33.3%)	7	2(33.3%)	7	2(66.7%)	3	2(66.7%)	2	3(50.0%)	3	3(50.0%)	3	7(46.7%)	13	7(46.7%)	12
潮紅	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(66.7%)	2	2(66.7%)	2	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	4(26.7%)	4	4(26.7%)	4
高血圧	1(16.7%)	6	1(16.7%)	6	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	7	2(13.3%)	7
呼吸器、胸部および縦隔障害	2(33.3%)	2	1(16.7%)	1	3(100.0%)	3	2(66.7%)	2	3(50.0%)	5	3(50.0%)	5	8(53.3%)	10	6(40.0%)	8
咳嗽	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
呼吸困難	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(66.7%)	2	1(33.3%)	1	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	3(20.0%)	3	2(13.3%)	2
胃腸障害	5(83.3%)	38	4(66.7%)	37	2(66.7%)	9	2(66.7%)	9	6(100.0%)	57	6(100.0%)	53	13(86.7%)	104	12(80.0%)	99
腹痛	2(33.3%)	2	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	3(20.0%)	3	2(13.3%)	2
便秘	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	2	1(33.3%)	2	2(33.3%)	3	2(33.3%)	3	3(20.0%)	5	3(20.0%)	5
下痢	2(33.3%)	4	2(33.3%)	4	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	5(83.3%)	16	4(66.7%)	15	7(46.7%)	20	6(40.0%)	19
悪心	4(66.7%)	17	4(66.7%)	17	2(66.7%)	4	2(66.7%)	4	2(33.3%)	13	2(33.3%)	12	8(53.3%)	34	8(53.3%)	33
口内炎	3(50.0%)	14	3(50.0%)	14	1(33.3%)	3	1(33.3%)	3	4(66.7%)	14	4(66.7%)	14	8(53.3%)	31	8(53.3%)	31
嘔吐	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	6	2(33.3%)	5	3(20.0%)	7	3(20.0%)	6
皮膚および皮下組織障害	4(66.7%)	14	4(66.7%)	14	3(100.0%)	7	3(100.0%)	7	6(100.0%)	19	6(100.0%)	17	13(86.7%)	40	13(86.7%)	38
脱毛症	1(16.7%)	6	1(16.7%)	6	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	3	2(33.3%)	3	3(20.0%)	9	3(20.0%)	9
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3(50.0%)	3	3(50.0%)	3	3(100.0%)	3	3(100.0%)	3	6(100.0%)	6	6(100.0%)	6	12(80.0%)	12	12(80.0%)	12
発疹(Rash)	3(50.0%)	4	3(50.0%)	4	2(66.7%)	4	2(66.7%)	4	5(83.3%)	8	5(83.3%)	8	10(66.7%)	16	10(66.7%)	16
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(66.7%)	2	2(66.7%)	2	2(33.3%)	2	1(16.7%)	1	4(26.7%)	4	3(20.0%)	3
全身障害および投与局所様態	5(83.3%)	18	5(83.3%)	18	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	10	3(50.0%)	9	9(60.0%)	29	9(60.0%)	28
胸部不快感	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	2	1(16.7%)	1	2(13.3%)	3	2(13.3%)	2

(次頁に続く)

SOC PT	30 mg/m ²				40 mg/m ²				50 mg/m ²				全体			
	有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外	
	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	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	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
疲労	4(66.7%)	15	4(66.7%)	15	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	6	2(33.3%)	6	6(40.0%)	21	6(40.0%)	21
臨床検査	6(100.0%)	171	6(100.0%)	136	3(100.0%)	50	3(100.0%)	46	6(100.0%)	237	6(100.0%)	200	15(100.0%)	458	15(100.0%)	382
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3(50.0%)	4	3(50.0%)	4	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	8	3(50.0%)	8	7(46.7%)	13	7(46.7%)	13
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	12	3(50.0%)	12	6(40.0%)	15	6(40.0%)	15
血中アルブミン減少	4(66.7%)	4	3(50.0%)	3	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	6(40.0%)	7	5(33.3%)	6
血中カルシウム減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
血中カルシウム増加	1(16.7%)	2	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	3(20.0%)	4	2(13.3%)	2
血中クロール減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	3(20.0%)	3	3(20.0%)	3
血中クロール増加	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(13.3%)	2	0(0.0%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(16.7%)	2	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	4(66.7%)	4	4(66.7%)	4	5(33.3%)	6	5(33.3%)	5
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	2(33.3%)	6	2(33.3%)	6	4(26.7%)	8	4(26.7%)	8
血中乳酸脱水素酵素増加	4(66.7%)	5	1(16.7%)	2	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	4(66.7%)	11	3(50.0%)	10	8(53.3%)	16	4(26.7%)	12
血中カリウム減少	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
血中カリウム増加	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	2(13.3%)	2	0(0.0%)	0
血中ナトリウム減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
血中尿素増加	1(16.7%)	2	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	3	2(13.3%)	2
クレアチンホスホキナーゼ減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	2(33.3%)	2	1(16.7%)	1	4(26.7%)	4	3(20.0%)	3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	4	3(50.0%)	4	5(33.3%)	6	5(33.3%)	6
ヘモグロビン減少	5(83.3%)	8	5(83.3%)	8	1(33.3%)	2	1(33.3%)	2	4(66.7%)	11	4(66.7%)	11	10(66.7%)	21	10(66.7%)	21
リンパ球数減少	6(100.0%)	18	6(100.0%)	18	3(100.0%)	4	3(100.0%)	4	5(83.3%)	10	5(83.3%)	10	14(93.3%)	32	14(93.3%)	32
好中球数減少	3(50.0%)	17	3(50.0%)	17	2(66.7%)	4	2(66.7%)	4	5(83.3%)	23	5(83.3%)	23	10(66.7%)	44	10(66.7%)	44
総蛋白減少	2(33.3%)	2	2(33.3%)	2	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	3(20.0%)	3	3(20.0%)	3
赤血球数減少	6(100.0%)	15	6(100.0%)	15	2(66.7%)	3	2(66.7%)	3	6(100.0%)	8	6(100.0%)	8	14(93.3%)	26	14(93.3%)	26
体重減少	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	3(50.0%)	3	2(33.3%)	2	4(26.7%)	4	3(20.0%)	3
白血球数減少	5(83.3%)	25	5(83.3%)	25	2(66.7%)	5	2(66.7%)	5	5(83.3%)	25	5(83.3%)	25	12(80.0%)	55	12(80.0%)	55
白血球数増加	3(50.0%)	3	1(16.7%)	1	2(66.7%)	2	2(66.7%)	2	4(66.7%)	14	4(66.7%)	14	9(60.0%)	19	7(46.7%)	17
駆出率減少	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2
血小板数増加	1(16.7%)	1	0(0.0%)	0	2(66.7%)	2	2(66.7%)	2	1(16.7%)	3	1(16.7%)	3	4(26.7%)	6	3(20.0%)	5
好塩基球百分率増加	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	7	3(50.0%)	7	5(33.3%)	9	5(33.3%)	9
好酸球百分率増加	3(50.0%)	5	2(33.3%)	4	2(66.7%)	3	2(66.7%)	3	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	6(40.0%)	9	5(33.3%)	8
好中球百分率増加	5(83.3%)	11	4(66.7%)	10	3(100.0%)	4	3(100.0%)	4	5(83.3%)	21	5(83.3%)	19	13(86.7%)	36	12(80.0%)	33
単球百分率減少	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	1(16.7%)	1	1(16.7%)	1	2(13.3%)	2	2(13.3%)	2

(次頁に続く)

SOC PT	30 mg/m ²				40 mg/m ²				50 mg/m ²				全体			
	有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外		有害事象		「関連性なし」以外	
	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	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	発現例数 (発現率)	発現件数	発現例数 (発現率)	発現件数
単球百分率増加	6(100.0%)	29	4(66.7%)	9	3(100.0%)	7	2(66.7%)	4	6(100.0%)	33	2(33.3%)	3	15(100.0%)	69	8(53.3%)	16
リンパ球百分率増加	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	1(33.3%)	1	1(33.3%)	1	3(50.0%)	5	3(50.0%)	5	5(33.3%)	8	5(33.3%)	8
血中アルカリホスファターゼ増加	2(33.3%)	3	1(16.7%)	2	1(33.3%)	1	0(0.0%)	0	1(16.7%)	2	1(16.7%)	2	4(26.7%)	6	2(13.3%)	4
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	2(33.3%)	2	0(0.0%)	0	2(13.3%)	2	0(0.0%)	0

注) 30 mg/m²群 n=6, 40 mg/m²群 n=3, 50 mg/m²群 n=6

(M5.3.5.2.5/JNS002-JPN-01 試験 表 14.3.1-13 より引用)

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)

標題：癌患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（MTD 及び血漿中薬物動態）：安全性報告書

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示す。

表 2.7.6.9-1. 試験方法の概略

項 目	内 容
試験の目的	他の化学療法に抵抗性の、進行した悪性腫瘍患者での JNS002（塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤）の急性及び亜急性毒性の発現率を検討し、これらの患者での JNS002 の最大耐量（Maximal Tolerated Dose：以下、MTD）及び血漿中薬物動態を検討することである。また、予備的な有効性データの評価も行うとした。
臨床フェーズ	第Ⅰ相
試験デザイン	多施設共同非盲検、非対照試験
対象疾患	各種癌患者
選択基準	- 組織学的検査で固形癌又はリンパ腫と診断され、測定可能又は評価可能病変を有し、難治性又は他に有効な療法の無い患者 - 少なくとも 8 週間の生存が可能と判断される患者 - 一般状態（Karnofsky Performance Status：以下、KPS）が 50%を超える患者 - Multiple Gated Acquisition scan（以下、MUGA スキャン）により左心室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction：以下、LVEF）が 50%以上であることが確認された患者 - ヘルシンキ宣言に従い、患者又はその他の法定後見人よりインフォームドコンセントが得られた患者
除外基準	- 妊娠、授乳中又は妊娠可能であるが信頼できる避妊方法を用いない女性患者 18 歳未満又は 75 歳を超える患者 - 好中球数が $1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以下の患者 - 血小板数が $90 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満の患者 - 輸血後のヘモグロビン濃度が 10 g/dL 未満の患者 - プロトロンビン時間が異常な患者 - 血清ビリルビンが 2.0 mg/dL 以上の患者 - 血清トランスアミナーゼが正常範囲上限の 3 倍を超える患者 - 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超える患者 - 臨床的意義のある電解質異常がある患者 - 非代償性肺疾患、腎疾患、肝疾患、心疾患又は不安定型糖尿病を有する患者 - 錯乱、失見当識、重大な精神病又は悪性腫瘍による中枢神経系症状を有する患者 - 急性感染の兆候又は症状を有する患者 - アントラサイクリン系薬剤のアレルギー歴のある患者 - アントラサイクリン系薬剤の累積投与量が 450 mg/m^2 を超える患者 - 登録前 3 週間以内に放射線療法又は化学療法（全身又は局所）を受けた患者 - 登録前 6 週間以内（30-06 試験）又は 8 週間以内（30-13 試験）にマイトマイシン C、ニトロソウレア系薬剤、メルファランを投与された患者並びに登録前 4 週間以内（30-06 試験）又は 8 週間以内（30-13 試験）にカルボプラチン製剤を投与された患者 - 過去の放射線療法により骨髄破壊が引き起こされており、治験完了を十分妨げうと治験責任医師が判断した患者 - 本治験実施計画の期間中、追加の抗癌療法が必要になると治験責任医師が判断した患者 - 登録前 30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者
症例数	各用量レベルに少なくとも 3 例を登録することとした。計 54 例が 2 施設で 6 つの用量レベルに登録された。 各用量レベルの登録例数：20 mg/m^2 （5 例）、40 mg/m^2 （7 例）、50 mg/m^2 （9 例）、60 mg/m^2 （24 例）、70 mg/m^2 （6 例）、80 mg/m^2 （3 例）
治験薬及びロット番号	JNS002：塩酸ドキソルビシン リポソーム注射剤。1 バイアル中に塩酸ドキソルビシンとして 20 mg（2.0 mg/mL）を含有。なお、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された。

項 目	内 容
	ロット番号：161, 163, 167, 175, 177, 183, 190, 192, 193, 196, 197, 201, 4DOX-1, 4DOX-2, 4DOX-3, 4DOX-4 及び 4DOX-5 であった。
投与方法	JNS002 の希釈及び点滴静注手順は、治験の過程で変更されたほか、治験実施施設間でも異なっていた。 〔Dr. ■■■■■ の施設〕当初、5%ブドウ糖液を持続点滴静注する静注ラインのサイドポートに、未希釈の JNS002 を 30 分かけて注入した。この投与方法は、60 mg/m²群に登録された患者に使用された。その後、JNS002 は米国薬局方 5%ブドウ糖注射液（以下、D5W）で希釈された。投与量が 11.9 mg 未満の場合には JNS002 は D5W 100 mL で希釈され、12 mg を超える場合には D5W 250 mL で希釈された。希釈された JNS002 溶液は 60 分かけて点滴静注した。 〔Dr. ■■■■■ の施設〕当初、JNS002 を D5W 250 mL に希釈し、30 分かけて点滴静注した。1992 年 9 月以降、希釈に関する指示が変更され、D5W 又は 0.9%塩化ナトリウム溶液 150 - 250 mL で希釈できるようになった。希釈に関する指示は 1993 年 5 月、投与量に応じて JNS002 をブドウ糖液で希釈するよう再度変更された（投与量が 11.9 mg 未満の場合には JNS002 を D5W 100 mL に希釈し、12 mg を超える場合には D5W 250 mL に希釈）。点滴静注時間が 60 分に延長された。 Dr. ■■■■■ の施設及び Dr. ■■■■■ の施設で最初に登録された各 3 例は、それぞれ JNS002 60 mg/m² 及び 20 mg/m² が投与された。その後、各施設で登録された各 3 例は、MTD に達するまで用量を 20 mg/m² ずつ漸増された。毒性による投与延期がない限り、JNS002 はすべて 3 週間ごとに投与した。Dr. ■■■■■ の施設で 60 及び 80 mg/m² が投与された後、治験実施計画書 30-13 を改訂し、投与間隔を 4 週間に変更した。 各用量群の投与は、先行投与群の最終例が JNS002 を初回投与された 3 週間後に直ちに開始した。 Grade 3 以上の毒性（種類を問わず）が発現した場合、毒性が Grade 1 又は 0 に回復するか、毒性の測定値が治験開始前の値に戻るまで、治験治療を中断した。その後、残りの治験期間は 75%の用量で投与を再開した。4 週間を超えて経過しても毒性が Grade 1 又は 0 に回復していなかった場合には、当該被験者の治験を中止した。
治療期間	治療効果が得られる可能性がある限り、投与継続可能とした。
併用禁止薬	JNS002 以外の化学療法薬
併用制限薬	なし
有効性評価	有効性評価は被験者の症例報告書に収集したが、本安全性報告書に要約しなかった。
安全性評価	JNS002 の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。 臨床検査値： 血液学的検査項目（好中球数、血小板数及びヘモグロビン濃度）に関しては、各被験者でベースライン後に測定された検査値のうち最低値を解析に用いた。同様に、血液生化学的検査項目（ALP, AST, 総ビリルビン及び血清クレアチニン）に関しては、最高値を解析に用いた。また、心機能は LVEF の測定値により評価した。 有害事象： COSTART 用語集を用いて要約した。各有害事象報告は、同用語集を用いて COSTART 基本語に割り当てた後、器官分類に割り当てた。各患者に共通の COSTART 基本語に割り当てられる有害事象が複数件発現した場合、重症度が最も高く、治験薬との因果関係が最も高かった事象 1 件を割り当てた。
薬物動態及び薬力学的作用	薬物濃度を測定するため、被験者 2 例から採血を行った。これらのデータは、母集団薬物動態学的解析のため、他の複数の治験データと併合し別に報告した。
実施国及び実施施設数	イスラエル、アメリカ 2 施設
実施期間	開始：1992 年 5 月 終了：19■■年■■月

表 2.7.6.9-2. 観察・検査及び評価スケジュール

	投与開始 前	投与 2 回目まで		投与 3 回目以降		投与後
	投与開始 前 7 日以内	初回投与時	2, 3 週目	各投与後 48 時間 以内	各投与後 1, 2 週目	投与後 7 日以内 ^b
文書同意	○					
被験者背景	○					
理学的検査	○			○		○
併用薬	○			○		○
12 誘導心電図 ^a	○					
LVEF ^{a,e}	○					
X 線 ^e	○			○ ^f		○
妊娠検査	○					
臨床検査 ^d	○		○	○		○
全血算					○	
血漿中薬物動態		○ ^c				
疾患活動性の評価	○			○		○
一般状態の評価	○			○		○
有害事象、毒性			○	○	○	○
有効性評価						○

(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Appendix 9.1 より引用)

^a アントラサイクリンの治療を以前受けた、又は JNS002 60 mg/m² 以上を受ける場合。もしくは 2 回以上の投与を受けている被験者では、累積用量最大 480 mg/m² までは 240 mg/m² ごとに検査し、その後は 120 mg/m² 検査する。

^b すべての被験者は 7 週目に実施する。最終投与後 7 日以内に実施する。

^c 60 mg/m²、100 mg/m² 等の投与群すべての被験者及び MTD 確認のため登録した被験者の薬物濃度測定用の血漿採取は初回投与後（1 週目）に実施する。

^d 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査

^e 初回治験薬投与前 3 週間以内に得られる心駆出率及び X 線検査又は腫瘍のタイプ及び位置を示す何らかの画像データ

^f 3 回目投与→前 48 時間のみ（7 週）

(2) 試験成績

治験実施計画書 30-06 及び 30-13 は、基本的に同一の治験実施計画書であり、癌患者を対象に JNS002 の MTD を決定することを目的とした。両計画書の主な相違点は、JNS002 の開始用量であった。治験実施計画書 30-06 は当初、Hadassah Hospital, Jerusalem, Israel の治験責任医師 Dr. [] による、MTD 及び薬物動態の検討を目的に作成された。Dr. [] は、過去に 30-02 試験（癌患者を対象に、JNS002 25 及び 50 mg/m² を用いた薬物動態試験）を実施していた。この 30-02 試験の結果を踏まえ、MTD を決定するための開始用量として 60 mg/m² の 3 週間隔の投与を用いた。

米国内の University of Southern California（治験責任医師：Dr. []）では、癌患者での JNS002 の MTD を Dr. [] の施設とは別個に求めるため、2 番めの治験施設として選定された。米国内で過去に JNS002 が使用されたのは、エイズ関連カポジ肉腫を対象とする試験のみであり、これらの試験では比較的低用量の JNS002 が投与された。このため Dr. [] は、MTD を決定するための開始用量として 20 mg/m² の 3 週間隔の投与を用いた。治験実施計画書 30-06 に米国の施設が追加された後、新たな治験実施計画書 30-13 が作成され、Dr. [] が更に高用量の JNS002 を用いて MTD の検討を継続できるようにした。これら 2 つの計画書（30-06 及び 30-13）に規定された目的及び方法は同一であるため、ひとつの試験として結果を提示・解析するとともに、2 施設で得られた結果の違いも提示・比較する。

1) 被験者の内訳

治験実施施設別及び用量レベルごとの登録被験者を表 2.7.6.9-3 に示す。

治験責任医師 2 名は、30-06 試験及び 30-13 試験に 54 例を登録した。

表 2.7.6.9-3. 治験実施施設別及び用量レベルごとの登録被験者

用量レベル	施設 1 (30-06 試験及び 30-13 試験)	施設 2 (30-06 試験)	合計
20 mg/m ²	-	5	5
40 mg/m ²	-	7	7
50 mg/m ²	-	9	9
60 mg/m ²	14	10	24
70 mg/m ²	6	-	6
80 mg/m ²	3	-	3
合計	23	31	54

(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13試験 5.1 Patient Disposition, Demographics and Baseline Characteristics, intext table より引用)

施設 1：Hadassah Hospital, Jerusalem, Israel (Dr. [REDACTED])

施設 2：University of Southern California, Los Angeles, CA (Dr. [REDACTED])

中止例の内訳を表 2.7.6.9-4 に示す。

完了は 54 例中 5 例 (9.3%)，中止は 54 例中 49 例 (90.7%) であった。

中止理由で最も多かったのは疾患進行であり 54 例中 31 例 (57.4%) であった。そのうち 20 例は用量レベルは 50 又は 60 mg/m² であった。中止理由が死亡，有害事象又は合併症であったのは、それぞれ 2 例、6 例及び 1 例であった。

表 2.7.6.9-4. 中止例の内訳

項目	用量レベル						全体
	20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数	5	7	9	24	6	3	54
完了例	0	1 (14.3)	0	3 (12.5)	1 (16.7)	0	5 (9.3)
中止例	5 (100.0)	6 (85.7)	9 (100.0)	21 (87.5)	5 (83.3)	3 (100.0)	49 (90.7)
中止理由							
有害事象	0	2 (28.6)	1 (11.1)	3 (12.5)	0	0	6 (11.1)
死亡	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)	0	0	2 (3.7)
疾患進行	2 (40.0)	4 (57.1)	6 (66.7)	14 (58.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	31 (57.4)
合併症	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
被験者拒否	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)	2 (33.3)	0	4 (7.4)
被験者希望	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	0	1 (33.3)	3 (5.6)
その他	0	0	0	2 (8.3)	0	0	2 (3.7)

(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Table 5 より引用)

注)()内は%

2) 解析対象集団の内訳

登録例全例 (54 例) を安全性解析対象集団とした。

3) 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.9-5 に示す。

54 例中 19 例 (35.2%) は男性であり、年齢の中央値は 58.0 歳 (範囲: 32 - 72 歳)、体重の中央値は 66.0 kg (範囲: 35.0 - 123.0 kg) であった。被験者の多くは白人であり (75.9%, 41/54 例)、ラテンアメリカ系が 6 例、アジア系が 4 例、黒人が 1 例、その他が 2 例であった。

表 2.7.6.9-5. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

項目	用量レベル						全体
	20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数	5	7	9	24	6	3	54
性別, 例数							
男性	1 (20.0)	3 (42.9)	2 (22.2)	10 (41.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	19 (35.2)
女性	4 (80.0)	4 (57.1)	7 (77.8)	14 (58.3)	4 (66.7)	2 (66.7)	35 (64.8)
年齢, 歳							
平均値	48.8	53.0	59.9	57.3	50.5	54.7	55.5
±標準偏差	±11.34	±9.04	±9.37	±11.94	±10.17	±2.08	±10.80
中央値	49.0	58.0	61.0	61.0	50.0	54.0	58.0
範囲	32 - 64	39 - 63	45 - 72	32 - 72	36 - 67	53 - 57	32 - 72
体重, kg							
平均値	61.40	63.01	72.63	66.75	64.87	67.83	66.60
±標準偏差	±8.598	±14.696	±24.194	±13.889	±22.541	±13.512	±16.364
中央値	60.00	56.80	66.00	66.50	59.60	68.50	66.00
範囲	52.5 - 71.5	48.6 - 82.2	46.1 - 123.0	35.0 - 100.0	46.0 - 103.0	54.0 - 81.0	35.0 - 123.0
人種, 例数							
白人	2 (40.0)	2 (28.6)	8 (88.9)	20 (83.3)	6 (100.0)	3 (100.0)	41 (75.9)
黒人	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
ラテンアメリカ系	2 (40.0)	2 (28.6)	0	2 (8.3)	0	0	6 (11.1)
アジア系	0	2 (28.6)	0	2 (8.3)	0	0	4 (7.4)
その他	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	0	0	2 (3.7)

(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Table 2 より引用)

注 1) ()内は%

注 2) 症例 06-7008 及び 06-7009 は 40 mg/m²群に割り付けられたが投与量の一部しか投与されなかった。両症例は割り付けられた用量群で集計されている。

登録被験者の悪性腫瘍の種類を表 2.7.6.9-6 に示す。

卵巣癌患者が最も多く 8 例 (14.8%, 8/54 例) であり、JNS002 の用量レベルは 40 mg/m² が 1 例、50 mg/m² が 5 例、60 mg/m² が 2 例であった。

表 2.7.6.9-6. 悪性腫瘍の種類

項目	用量レベル						全体
	20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数	5	7	9	24	6	3	54
悪性腫瘍の種類							
AUO ^a	0	2 (28.6)	0	4 (16.7)	0	0	6 (11.1)
胆管癌	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (1.9)
乳癌	0	0	1 (11.1)	2 (8.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	6 (11.1)
大腸癌	0	1 (14.3)	0	3 (12.5)	1 (16.7)	1 (33.3)	6 (11.1)
泌尿生殖器癌	2 (40.0)	0	1 (11.1)	0	1 (16.7)	0	4 (7.4)
頭頸部癌	0	1 (14.3)	2 (22.2)	4 (16.7)	0	0	7 (13.0)
肝癌	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (1.9)
肺癌	0	0	0	2 (8.3)	0	0	2 (3.7)
黒色腫	0	2 (28.6)	0	0	1 (16.7)	0	3 (5.6)
その他	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (3.7)
卵巣癌	0	1 (14.3)	5 (55.6)	2 (8.3)	0	0	8 (14.8)
膵臓癌	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (3.7)
前立腺癌	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (1.9)
腎癌	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (1.9)
肉腫	2 (40.0)	0	0	2 (8.3)	0	0	4 (7.4)

(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Table 3 より引用)

注) ()内は%

^a Adenocarcinoma of unknown origin, 原発巣不明の腺癌

4) 有効性の結果

有効性評価は被験者の症例報告書に記載され収集したが、本安全性報告書には報告しなかった。

5) 安全性の結果

a) 曝露の状況

曝露の状況を表 2.7.6.9-7 に示す。

累積投与量及び投与日数の平均値並びに中央値は、50 mg/m²がその他の用量群と比較し大幅に多かった。しかし、多くの被験者で用量が減量されたため、50 mg/m²の1コースあたりの用量の中央値は43.2 mg/m²であった。

治験全体では投与301回中56回(18.6%)で投与が延期された。投与延期率に用量依存性は認められなかった。

表 2.7.6.9-7. 曝露の状況

項目	用量レベル						全体
	20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
投与例数	5	7	9	24	6	3	54
投与回数	8	38	106	115	28	6	301
投与延期回数	1 (12.5)	12 (31.6)	19 (17.9)	22 (19.1)	1 (3.6)	1 (16.7)	56 (18.6)
延期理由							
有害事象/毒性	1 (12.5)	12 (31.6)	12 (11.3)	17 (14.8)	1 (3.6)	1 (16.7)	44 (14.6)
その他	0	0	7 (6.6)	5 (4.3)	0	0	12 (4.0)
1 コースあたりの 投与量, mg/m ² ^a							
平均値	20.0	30.1	43.8	57.3	61.5	69.8	49.2
±標準偏差	±0.22	±16.91	±5.74	±4.87	±5.75	±1.77	±15.98
中央値	20.0	39.7	43.2	59.3	59.0	70.0	56.8
範囲	19.6 - 20.2	4.0 - 40.5	34.1 - 50.0	41.9 - 61.0	56.8 - 69.4	67.9 - 71.4	4.0 - 71.4
累積投与量, mg/m ²							
平均値	31.9	205.7	478.2	262.9	275.0	139.6	264.5
±標準偏差	±10.88	±306.92	±416.72	±219.65	±207.69	±3.54	±275.87
中央値	39.3	80.0	340.5	134.6	155.1	140.0	137.4
範囲	20.0 - 40.5	4.0 - 869.8	50.0 - 1094.0	57.8 - 669.7	121.7 - 571.4	135.8 - 142.9	4.0 - 1094.0
投与日数, 日 ^b							
平均値	13.0	107.7	318.2	104.7	116.5	33.0	129.5
±標準偏差	±11.05	±190.48	±333.95	±120.00	±123.37	±3.61	±191.97
中央値	19.0	26.0	247.0	41.0	46.5	32.0	33.5
範囲	1.0 - 23.0	1.0 - 527.0	1.0 - 807.0	1.0 - 379.0	27.0 - 283.0	30.0 - 37.0	1.0 - 807.0

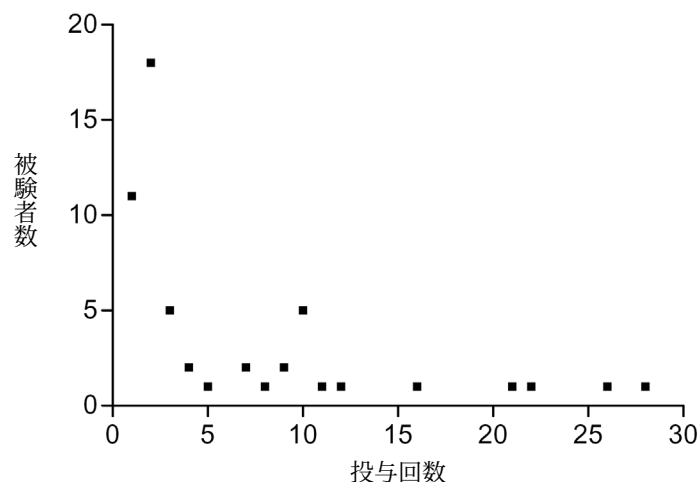
(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Table 4 より引用)

注) ()内は%

^a 1 コースあたりの投与量＝総投与量／総コース数^b 投与日数＝（最終投与日－初回投与日）+1

各被験者の投与回数の分布を図 2.7.6.9-1 に示す。

多くの被験者（54 例中 37 例）は JNS002 の 1 - 5 回の投与を受け、残る 17 例は 7 - 28 回の投与を受けた。

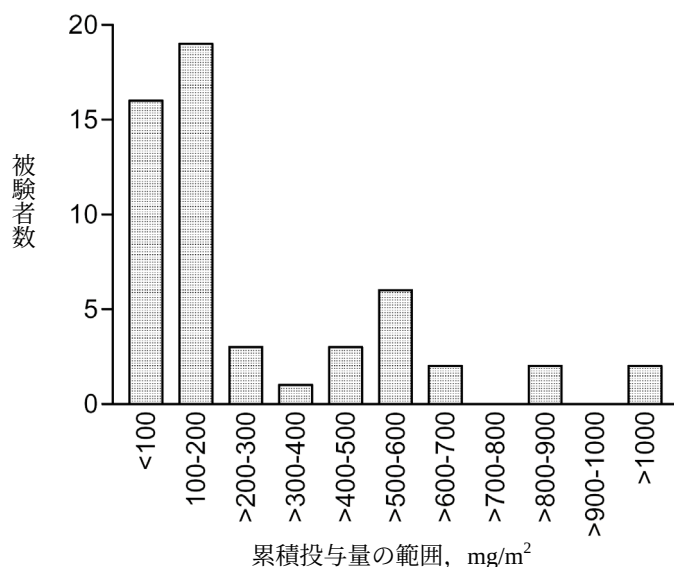


(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 5.1.2 Dosing, intext figure より引用)

図 2.7.6.9-1. 投与回数の分布

同様に累積投与量の範囲別の被験者分布を図 2.7.6.9-2 に示す。

多くの被験者（54 例中 38 例）は、累積投与量が 300 mg/m² 以下であった。残る被験者のうち、11 例は累積投与量が 400 mg/m² を超えて 700 mg/m² 以下であり、4 例は累積投与量が 800 mg/m² を超えていた。



(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 5.1.2 Dosing, intext figure より引用)

図 2.7.6.9-2. 累積投与量の分布

b) 評価方法

安全性の評価は、JNS002 投与を受けた全被験者（ITT 集団）を対象として実施した。

発現した有害事象及び臨床検査値異常を有害事象として記録し、COSTART（Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms）基本語を用いてコード化した。更に本 CTD では MedDRA/J Version 9.0 で和訳を行った。治験期間中に発現した有害事象は、種類、器官分類、重症度及び治験薬との因果関係に基づき分類した。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、最も重症度が高く、かつ治験薬との因果関係が高かった事象として取り扱った。

有害事象の重症度は次の基準を用い評価した。

- ・ 軽度 ：一過性及び容易に忍容可能。特に処置を要さない。
- ・ 中等度：苦痛を引き起こし、被験者の日常活動を妨げる。対症療法が可能。
- ・ 高度 ：被験者の日常活動が大幅に妨げられ、活動不能又は生命を脅かす可能性がある。

治験薬との因果関係は次の基準を用い評価した。

- ・ おそらく関連あり（Probably）：治験薬投与と時間的相関があり、他の要因がない。
- ・ 可能性あり（Possibly）：治験薬投与と時間的相関があるが、他の要因の可能性もある。
- ・ おそらく関連なし（Probably Not Related）：治験薬以外に下記 1 - 4 のような明らかな要因がある。

1. 治験開始前から存在する
2. 原疾患の症状である
3. 併用薬剤によるもの
4. 合併症によるもの

c) すべての有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.9-8 に示す。本治験期間中、全被験者 54 例で計 448 件の有害事象が認められた。認められた有害事象のうち、74 件の重症度は高度であった。認められた有害事象の多く（70.8%, 317/448 件）は、治験薬との因果関係が否定できない「おそらく関連あり」又は「可能性あり」の事象であった。

すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を器官分類及び COSTART 基本語別に付録に示す（表 2.7.6.9-15.及び表 2.7.6.9-16.）。

表 2.7.6.9-8. 有害事象の概要

項目	用量レベル						全体
	20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数	5	7	9	24	6	3	54
有害事象発現例数	5 (100.0)	7 (100.0)	9 (100.0)	24 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	54 (100.0)
有害事象件数	24	54	102	190	59	19	448
程度別有害事象発現件数							
高度	2 (8.3)	7 (13.0)	23 (22.5)	30 (15.8)	6 (10.2)	6 (31.6)	74 (16.5)
中等度	5 (20.8)	23 (42.6)	32 (31.4)	52 (27.4)	10 (16.9)	5 (26.3)	127 (28.3)
軽度	17 (70.8)	24 (44.4)	47 (46.1)	108 (56.8)	43 (72.9)	8 (42.1)	247 (55.1)
因果関係別有害事象発現件数							
おそらく関連あり	11 (45.8)	20 (37.0)	66 (64.7)	85 (44.7)	22 (37.3)	12 (63.2)	216 (48.2)
可能性あり	9 (37.5)	18 (33.3)	7 (6.9)	44 (23.2)	18 (30.5)	5 (26.3)	101 (22.5)
おそらく関連なし	4 (16.7)	16 (29.6)	29 (28.4)	61 (32.1)	19 (32.2)	2 (10.5)	131 (29.2)

(M5.3.5.2.6/30-06/30-13 試験 Table 7 より引用)

注 1) ()内は%

注 2) 1 人の被験者に COSTART の 1 つの基本語にまとめられる複数の事象が発生した場合、重症度が高く、治験薬との因果関係の高い事象にまとめられた。

d) 比較的良好にみられる有害事象

比較的良好にみられる有害事象として、被験者の 10%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.9-9 に示す。

最も発現率が高かった有害事象は、口内炎及び白血球減少症であり、それぞれ 54 例中 31 例 (57.4%) で発現した。その他に発現率が 30%以上であった有害事象は、貧血、手足症候群、発熱、悪心及び脱毛症であった。

表 2.7.6.9-9. 被験者の 10%以上に認められた有害事象 (N=54)

有害事象	有害事象発現例 (%)	「おそらく関連あり」又は「可能性あり」の有害事象発現例 (%)
口内炎	31 (57.4)	31 (57.4)
白血球減少症	31 (57.4)	31 (57.4)
貧血	25 (46.3)	20 (37.0)
手足症候群	19 (35.2)	19 (35.2)
発熱	18 (33.3)	10 (18.5)
悪心	17 (31.5)	16 (29.6)
脱毛症	17 (31.5)	17 (31.5)
発疹	13 (24.1)	12 (22.2)
無力症	10 (18.5)	8 (14.8)
好中球減少症	10 (18.5)	10 (18.5)
嘔吐	10 (18.5)	9 (16.7)
血小板減少症	9 (16.7)	9 (16.7)
呼吸困難	9 (16.7)	3 (5.6)
末梢性浮腫	9 (16.7)	2 (3.7)
背部痛	7 (13.0)	3 (5.6)
感染	7 (13.0)	3 (5.6)
食欲不振	7 (13.0)	5 (9.3)
皮膚変色	7 (13.0)	7 (13.0)
アレルギー反応	6 (11.1)	6 (11.1)
粘膜障害	6 (11.1)	6 (11.1)
疼痛	6 (11.1)	2 (3.7)
嚥下障害	6 (11.1)	4 (7.4)
AST 増加	6 (11.1)	3 (5.6)

(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 5.3.4 Adverse event, intext table より引用)

① 注入に伴う反応

注入に伴う反応と考えられる有害事象は 11 例に発現した。うち 10 例は 30-06 試験の被験者 (症例 06-42008, 06-67004, 06-67008, 06-67009, 06-67012, 06-67014, 06-67015, 06-67018, 06-67019 及び 06-67020) であり、1 例は 30-13 試験の被験者 (症例 13-42009) であった。これら 11 例のうち 2 例 (症例 06-67008 及び 06-67009) は、JNS002 初回投与の点滴静注中にアレルギー反応を発現した。いずれの被験者も、点滴静注開始後 5 分以内の投与量が 7 mg/m^2 に満たない時点で治験を中止した。これらの反応は、症例報告書では重篤な有害事象とされなかったが、FDA に安全性緊急報告として提出した。他の 2 例 (症例 06-67004 及び 06-67015) でも、第 1 日に JNS002 投与が中止された。症例 06-67014 は、JNS002 投与中に明らかな注入に伴う反応 (すなわち、背部痛、鼻部及び咽喉絞扼感、潮紅及び発汗) が認められたため投与が中止された。残る 6 例は注入に伴う反応と考えられる有害事象を発現したが、そのことが理由で治験中止には至らなかった。

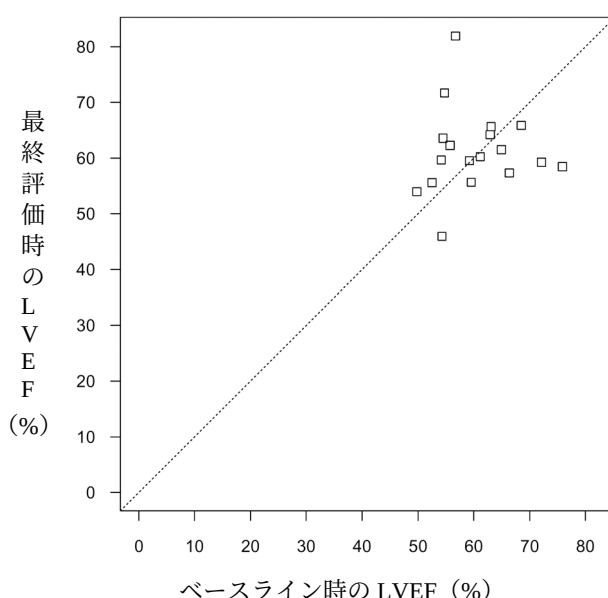
本治験期間中、治験薬の投与法にいくつかの変更点があり、注入に伴う反応の発現率及び重症度に影響を与えた可能性があった。しかし、観察された注入に伴う反応からは、製剤の貯蔵状態 (凍結又は冷蔵)、点滴静注液中の治験薬濃度 (5%ブドウ糖又は 0.9%塩化ナトリウム溶液によ

る各種程度の希釈)，点滴静注時間（30 分又は 60 分）又は Benadryl 及びシメチジン前投薬に関する変更が影響を及ぼしたか否かは不明であった。

② 心血管系有害事象及び LVEF 評価

心血管系有害事象は 8 例に発現した。そのうち 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（すなわち、血管拡張及び低血圧）又は治験薬との因果関係のないその他の急性反応（すなわち、出血、血栓症及び上室性頻脈）であった。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。ベースラインの測定値を横軸に、最終評価時の測定値を縦軸にプロットし図 2.7.6.9-3 に示す。この図に示されたように、LVEF がベースライン時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。



(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Figure 7 より引用)

図 2.7.6.9-3. ベースライン時と最終評価時の 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前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。

e) 死亡

54 例中 14 例（25.9%）が死亡した（表 2.7.6.9-10）。死因は疾患進行（20.4%, 11/54 例），腫瘍関連の合併症（3.7%, 2/54 例），治験薬との因果関係を否定できない合併症（1.9%, 1/54 例）であった。治験薬との因果関係を否定できない合併症により死亡した 1 例（症例 06-67031）は、成人呼吸窮迫症候群（以下、ARDS）を発現した症例であった。本被験者（7■歳、女性）は、JNS002 を 3 回投与された後、48 日目に死亡した（累積投与量：150 mg/m²）。ARDS は、治験薬との因果関係が「可能性あり」と判断された重篤な有害事象として報告された。その他の症例で治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象による死亡例はなかった。

表 2.7.6.9-10. 死亡例の概要

被験者数	54
死亡例数	14 (25.9)
死亡の主な原因	
疾患進行	11 (20.4)
腫瘍関連の合併症	2 (3.7)
治験薬との因果関係を否定できない合併症	1 (1.9)
治験薬との関連性	
おそらく関連なし	13 (24.1)
原疾患によるもの	12 (22.2)
併用薬によるもの	0
合併症によるもの	1 (1.9)
可能性あり	1 (1.9)
おそらく関連性あり	0
死亡までの期間	
n	54
打ち切り	40 (74.1)
中央値	NA
範囲, 日	1+ - 909+

(M5.3.5.2.6/30-06/30-13 試験 Table 6 より引用)

注) ()内は%

NA: Not available, Kaplan-Meier 法で推定できず。

+: 観察の打ち切りを示す。

f) 重篤及び臨床的に重篤な有害事象

本治験で報告された重篤な有害事象, 及び重篤には分類されないが臨床的に重篤と判断された有害事象を合わせて表 2.7.6.9-11 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない死亡例の 1 例 (症例 06-67031) は, 安全性緊急報告を行った。また, 治験薬の初回点滴静注中にアレルギー反応を発現した 2 例 (症例 06-67008 及び 06-67009) は, 臨床的に重篤な有害事象とされた。

重篤及び臨床的に重篤な有害事象を発現した被験者合わせて 20 例のうち 4 例は, JNS002 初回投与 (57.8 - 61 mg/m²) 後, 治験を中止した。

被験者 6 例 (敗血症: 1 例, 手足症候群: 2 例, 好中球減少症: 1 例, 汎血球減少を伴う発熱: 1 例, 口内炎: 1 例) は, 重篤な有害事象により JNS002 の投与中断又は用量の減量が行われた。

表 2.7.6.9-11. 重篤及び臨床的に重篤な有害事象の要約

症例	有害事象名 (CRF 記載事象名)	発現日 Day	消失日 Day	累積投与量 ^a (mg/m ²)	重症度	JNS002 と の関連性 ^b	JNS002 の処置
30-06 試験							
06-42005	低蛋白血症	1	持続	61	高度	なし	なし
	口内炎	10	7	61	高度	あり	中止
	ビリルビン血症	11	持続	61	高度	なし	中止
06-67005	悪心	29	35	39	高度	あり	なし
06-67008 ^c	背部痛	1	1	6.7	高度	あり	中止
	呼吸困難	1	1	6.7	中等度	あり	中止
	血管拡張	1	1	6.7	中等度	あり	中止
06-67009 ^c	アレルギー反応	1	1	4	高度	あり	中止
	呼吸困難	1	1	4	中等度	あり	中止
	顔面浮腫	1	1	4	中等度	あり	中止
06-67011	敗血症	99	109	197	高度	なし	中断
	敗血症	517	527	830	高度	なし	なし
06-67012	アレルギー反応	43	43	122	中等度	あり	なし
	悪心	43	持続	122	中等度	あり	なし
	呼吸困難	46	持続	122	高度	なし	なし
06-67014	嚥下障害	0	0	0	中等度	あり	中断
	無力症	9	14	60	軽度	あり	なし
	腹痛	14	持続	60	高度	あり	なし
	吐血	14	持続	60	中等度	あり	なし
	黄疸	14	持続	60	軽度	あり	なし
	深部血栓性静脈炎	19	持続	60	高度	なし	なし
06-67015	貧血	13	35	60	中等度	あり	中止
	嚥下障害	13	22	60	高度	あり	中止
	好中球減少症	13	35	60	高度	あり	中止
	血小板減少症	13	35	60	高度	あり	中止
06-67016	手足症候群	63	70	179	高度	あり	中断
	手足症候群	70	77	179	中等度	あり	減量/中断
	手足症候群	77	105	224	軽度	あり	なし
06-67017	白血球減少症	78	85	196	高度	あり	なし
	白血球減少症	100	114	241	中等度	あり	なし
	白血球減少症	162	191	376	軽度	あり	なし
	白血球減少症	191	197	467	中等度	あり	なし
	白血球減少症	197	211	467	軽度	あり	なし
	白血球減少症	211	218	467	中等度	あり	なし
06-67019	好中球減少症	15	28	60	高度	あり	中断
	血小板減少症	15	18	60	中等度	あり	なし
	胸痛	33	34	120	中等度	なし	なし
06-67024	病的骨折	273	持続	475	高度	なし	なし
	出血	279	279	475	高度	なし	なし
06-67027	手足症候群	72	79	150	中等度	あり	中断
06-67030	白血球減少症	22	49	50	中等度	あり	なし
06-67031	呼吸障害 (ARDS)	48	不明	150	高度	あり	なし
30-13 試験							
13-42002	肝腎症候群	7	持続	58	高度	なし	中止
13-42005	呼吸困難	37	不明	60	高度	なし	なし
13-42008	発熱 (白血球減少症/汎血球 減少症を伴う発熱)	17	23	81	高度	あり	減量
13-42013	口内炎	15	29	68	高度	あり	減量
13-42015	低ナトリウム血症	11	16	69	高度	あり	なし

(M5.3.5.2.6/30-06/30-13 試験 5.3.3 Listing 5, 6 より引用)

^a 有害事象発現時の JNS002 累積投与量。^b あり = 「おそらく関連あり」又は「可能性あり」、なし = 「おそらく関連なし」。^c 臨床的に重篤な有害事象。

g) その他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

死亡（2例）及び死亡以外の有害事象（6例）により治験中止に至った被験者は合わせて8例であった。また、1例（症例 06-67001）は初回投与（20 mg/m²）20日後、治験薬と因果関係のない合併症（左足関節の熱傷による疼痛）により治験を中止した。死亡による治験中止例の2例を以下に示す。

症例 06-67031（30-06 試験）：

7歳女性であり、ARDSにより死亡した。

症例 13-42001（30-13 試験）：

6歳男性であり、JNS002を2回投与後、40日目に疾患進行により死亡した（累積投与量：121 mg/m²）。

死亡以外の有害事象による治験中止例の6例を以下に示す。

症例 06-67008 及び 06-67009（30-06 試験）：

注入に伴う反応を発現したため、JNS002の初回投与（40 mg/m²）が完了しなかった。

症例 06-67014（30-06 試験）：

治験薬投与中と考えられる時期に高度の背部痛、中等度の咽喉絞扼感及び発汗を発現した。

症例 06-67015（30-06 試験）：

治験薬の初回投与（60 mg/m²）13日後、高度の血液毒性を発現した。

症例 06-67029（30-06 試験）：

JNS002の11回の投与（40 mg/m²）を受けた後、高度の手足症候群を発現した。本被験者は症例報告書に11コース投与後に治験を中止したと記載されているが、実際にはJNS002投与が継続され、計26コースが投与された。したがって、本有害事象による治験中止は、症例報告書に誤って報告されたものである。

症例 13-42002（30-13 試験）：

JNS002の初回投与（57.8 mg/m²）1週間後、治験薬との因果関係が「おそらく関連ない」重篤な肝腎不全を発現した。

② 減量、投与延期又は中断に至った有害事象

全54例のうち、減量、投与延期又は中断に至った有害事象を用量群別に表2.7.6.9-12に示す。

投与延期又は中断に至った有害事象で最も高頻度であったのは骨髄抑制であったが、骨髄抑制（用量規制毒性、Dose-limiting toxicities：以下、DLT）により投与中断に至ったのは2例（症例 06-42005 及び 06-67015）であった。いずれの被験者も60 mg/m²群であった。40 mg/m²群の2例（症例 06-67006 及び 06-67011）は骨髄抑制（DLT）を発現したが、このうち1例（症例 06-67011）は、JNS002を11コース投与された後の発現であった。本被験者は治験を継続し、計21コースの投与を受けた。60 mg/m²群で骨髄抑制（DLT）が発現したのは1又は2コース中であった。

次いで高頻度に減量、投与延期又は中断に至った有害事象は、手足症候群及びその他の皮膚毒性であった。1例（症例 06-67029）が治験303日に手足症候群により投与を中断した。手足症候群及びその他の皮膚毒性の発現時期は、40 mg/m²群が168日、50 mg/m²群が63日、60 mg/m²群が82日であった。

急性輸注反応とみられる有害事象に用量依存性は認められず、実際、20 mg/m²群での発現率が最も高かった。その理由はおそらく、20 mg/m²群は投与を開始した用量群であり、治験責任医師は点滴静注速度を落とすことにより急性輸注反応とみられる有害事象を予防することを、この用量群で学んだことにあるものと考えられる。

表 2.7.6.9-12. 減量、投与延期又は中断に至った有害事象 (N=54)

有害事象の種類	用量レベル ^a						全体
	20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
骨髄抑制 ^b	0	2	2	9	2	1	16
手足症候群及び皮膚毒性	0	0	5	6	2	0	13
注入に伴う反応	1	3	0	5 ^c	0	0	9
口内炎	0	1	1	1	1	3	7
その他	2	1	1	6	0	1	11
有害事象発現例 ^d	3	5	6	17	4	3	38
投与群の被験者数	5	7	9	24	6	3	54

(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 5.1.2 Dosing, intext table より引用)

^a 被験者が最初に割付けられた用量。用量が減量された場合も同用量にて集計した。

^b 白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症及び貧血が含まれる。

^c 1例（症例：06-67014）は減量、投与延期又は中断に至った有害事象を発現した症例として集計していないが、治験薬投与中に明らかな注入に伴う反応により治験を中止したため、本表には含めた。

^d 減量、投与延期又は中断に至った有害事象を発現した被験者のみ集計。

h) MTD 及び DLT の決定

MTD 及び DLT は治験実施施設それぞれ別々に決定された。

① Hadassah Hospital (治験責任医師：Dr. [REDACTED])

開始用量 60 mg/m²群に 14 例を登録した（8 例は 30-06 試験、6 例は 30-13 試験）。これら 14 例のうち 7 例は、用量減量又は投与中止することなく、JNS002 を複数回投与された。残る 7 例のうち有害事象により用量を減量したのは 4 例、有害事象により投与を中止したのは 3 例であった。有害事象により用量を減量した 4 例のうち 2 例（症例 06-42002 及び 06-42008）は、初回投与後に高度の白血球減少症を発現したためであった。その他の 2 例（症例 06-42003 及び 06-42006）は、それぞれ 4 及び 9 コース終了後に手足症候群を発現したためであった。有害事象により投与を中止した 3 例（症例 06-42005、13-42002 及び 13-42005）は、すべて初回投与後に中止した。症例 06-42005 は、高度の低蛋白血症、口内炎、ビリルビン血症及び白血球減少症を発現した。症例 13-42002 は、高度の貧血、肝腎不全及び末梢性浮腫を発現した。症例 13-42005 は、高度の呼吸困難を発現した。

60 mg/m²群 14 例中 5 例は、1 コースで治験薬との因果関係を否定できない Grade 3 以上の毒性を発現した。2 例（症例 13-42007 及び 13-42008）は、治験実施計画書に規定された用量漸増の基準に違反し、80 mg/m²で投与を開始した。いずれの被験者も、初回投与後に高度の有害事象を発現したため、用量を 60 mg/m²に減量した。60 mg/m²投与後、いずれの被験者も高度の有害事象（13-42007 は悪心及び嘔吐、13-42008 は手足症候群）を発現した。

次の 3 例での初回用量は 70 mg/m²であった。うち 2 例（症例 13-42009 及び 13-42011）は、それぞれ 2 及び 3 コース終了後に高度又は中等度（Grade 3）の手足症候群を発現したため、最終的な用法及び用量は 52.5 mg/m²の 4 週間隔投与であった。残る 1 例（症例 13-42010）は、JNS002 70 mg/m²を 2 回投与されたが、被験者が治験継続を拒否したため、治験を中止した。2 例で治験薬との因果関係を否定できない Grade 3 の有害事象を発現したことから、70 mg/m²は毒性用量と定義すべきであった。

70 mg/m²が 3 例に投与が行われた後、1 例（症例 13-42012）は初回用量 80 mg/m²が投与された。本被験者は初回投与後、高度の口内炎を発現した。次回投与時用量は 60 mg/m²に減量された。同患者は疾患進行のため治験を中止した。

70 mg/m²に更に3例を追加登録したところ、全3例ともDLTを発現した。うち1例（症例13-42014）は、1コースでGrade 3の白血球減少症を発現したが、用量が減量されることなくJNS002 70 mg/m²を計2回投与された。その他2例で1コースのJNS002投与後、重篤を含む有害事象が発現した。すなわち、症例13-42013は、白血球減少症とともに口内炎（重篤）が、症例13-42015は低ナトリウム血症（重篤）発現の後、好中球減少症を発現したため、用法及び用量が52.5 mg/m²の4週間隔投与となった。

JNS002 70 mg/m²を投与された6例のうち、DLTを発現しなかった被験者は1例のみであった。また、本施設で検討された全用量とも毒性用量であるものと考えられた。したがって、治験実施計画書に規定したMTDを求めることはできなかった。

② University of Southern California（治験責任医師：Dr. ■■■■■）

開始用量 20 mg/m²群に5例が登録された。このうち2例（症例06-67002及び06-67003）は、重篤又は高度の有害事象を発現することなく、JNS002を2回投与された。その他の2例（症例06-67001及び06-67004）は、軽度又は中等度の有害事象により1回投与後に投与中止となった。症例06-67001は、治験薬と因果関係のない疼痛を発現した。症例06-67004は、治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」のアレルギー反応（中等度）及びその他の有害事象（軽度）を発現した。残る1例（症例06-67005）には、高度の悪心及び嘔吐が発現し、JNS002の2回投与後14日間持続した。本被験者は有害事象発現日と同日に疾患進行により投与を中止した。

40 mg/m²群には7例が登録された。このうち2例（症例06-67007及び06-67010）は、重篤又は高度の有害事象を発現することなく、JNS002を2回以上投与された。2例（症例06-67008及び06-67009）は、JNS002初回投与後に高度の注入に伴う反応（背部痛及びアレルギー反応）を発現し、治験を中止した。別の1例（症例06-67006）も、JNS002の2回目投与後に高度の背部痛を発現したが、治験薬と因果関係はなく、2回目の投与との時間的な関連は認められなかった。1例（症例06-67011）はJNS002投与を計22コース受け、12コース以降に高度の好中球減少症が繰り返して発現したが、用量は減量されなかった。残る1例（症例06-67012）は、初回投与後に高度の呼吸困難、2回目投与翌日に高度の嘔吐が発現し15日間持続したほか、3回目投与後に重篤なアレルギー反応を発現した。7例中3例が治験実施計画書に規定したDLTを発現したが、有害事象には投与中断により管理できると考えられる注入に伴う反応が含まれたため、治験責任医師は用量漸増を継続しても安全と考えた。

治験責任医師は、続いて用量を60 mg/m²まで増量し10例を登録した。これら10例中2例（症例06-67021及び06-67022）は、治験薬との因果関係を否定できない重篤又は高度の有害事象を発現することなく、JNS002を2回投与されたが、うち1例（症例06-67021）は、治験薬と「おそらく関連なし」と判断された中等度の嚥下障害により治験投与を中止した。4例では治験薬との因果関係を否定できない手足症候群（症例06-67016；3コース、06-67018；5コース、06-67020；4コース）、及び高度の骨髄抑制（症例06-67017；1コース）を発現したため、用量を40 - 50 mg/m²に減量された。1例（症例06-67013）はJNS002単回投与後、疾患進行により投与を中止した。残る3例は、有害事象（症例06-67014：背部痛、症例06-67015：嚥下障害）又は高度の有害事象（症例06-67019：骨髄抑制）発現後の疾患進行により、JNS002を1又は2回投与された後、投与を中止した。

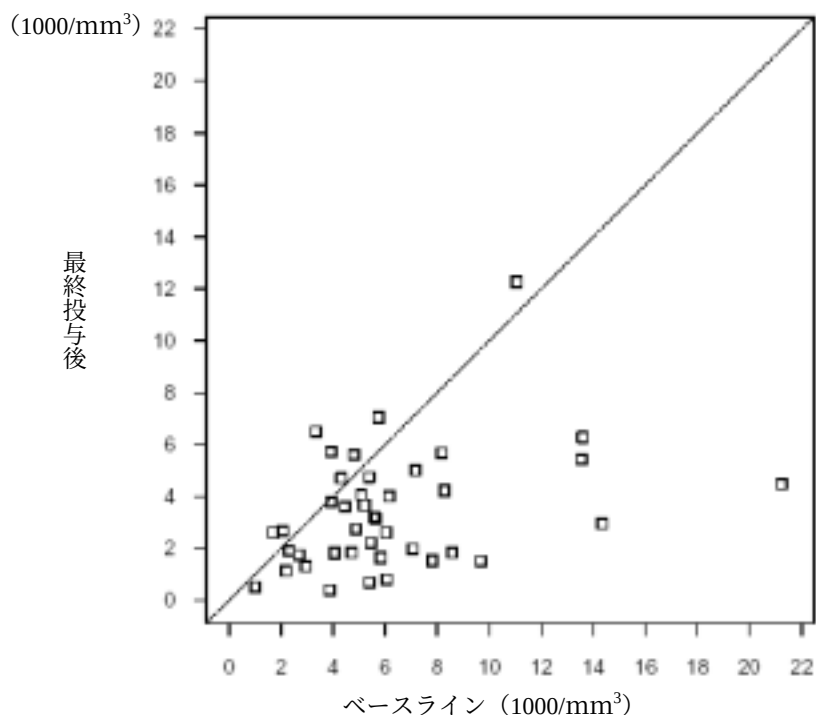
60 mg/m²群の10例中5例（症例06-67014：疼痛、無力症、症例06-67015：嚥下障害、好中球減少症、血小板減少症、症例06-67017：好中球減少症、白血球減少症、症例06-67019：好中球減少症、症例06-67020：アレルギー反応）が、1コースで治験実施計画書に規定したDLTを発現したため、治験責任医師はJNS002 60 mg/m²の3週間隔投与がMTDを超える用量であると判断し、用量を10 mg/m²減量し、開始用量を50 mg/m²とした。この用量がMTDであることを裏付けるため、同用量群に9例を登録した。これらの被験者は、すべて最終的に高度の有害事象を発現した。また9例中3例では1コース中に治験薬との因果関係を否定できない高度の有害事象を発現した。その内訳は、白血球減少症が3例（症例06-67025、06-67026及び06-67030）、血小板減少症が1例（症例06-67030）、嘔吐が1例（症例06-67026）であった。残る6例のうち4例（症例06-67024、06-67027、06-67028及び06-67092）は手足症候群を発現したため、JNS002を2 - 5コ

ース投与後、用量が減量された。別の1例（症例 06-67031）は治験薬と因果関係のない高度の浮動性めまいを発現し、1例（症例 06-67023）は治験薬と因果関係のない高度の末梢性浮腫を2コース投与後に発現した。50 mg/m²群全体では、9例中6例がJNS002用量を30 - 40 mg/m²に減量し、平均で14コースを超える治験薬投与を継続した。50 mg/m²は治験実施計画書に規定したMTDではないが、本治験の結果は、治験薬との因果関係を否定できない有害事象を用量調節により管理すれば、50 mg/m²の反復投与に忍容性があることを示すものである。

i) 臨床検査値異常

① 血液学的検査

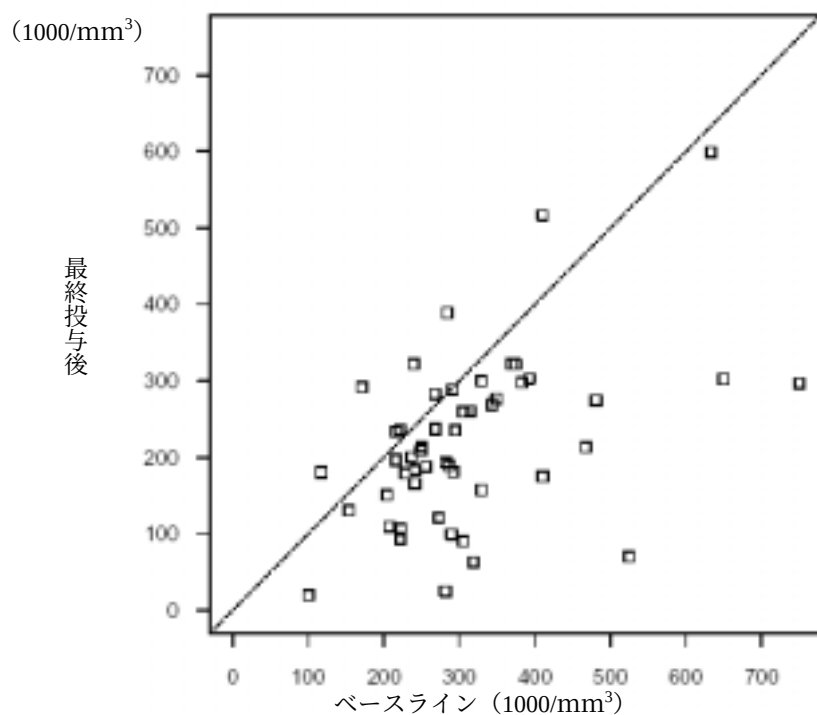
好中球数、血小板数及びヘモグロビン濃度のベースライン測定値及び最終投与後の測定値が得られた被験者について、ベースライン測定値を横軸に、最終投与後の測定値を縦軸にプロットし、それぞれ図 2.7.6.9-4、図 2.7.6.9-5 及び図 2.7.6.9-6 に示す。これらのパラメータはいずれも、ほとんどの被験者でベースラインに比べて投与後は、値の低下がみられた。



(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Figure 1 より引用)

図 2.7.6.9-4. 好中球数：ベースライン 対 最終投与後

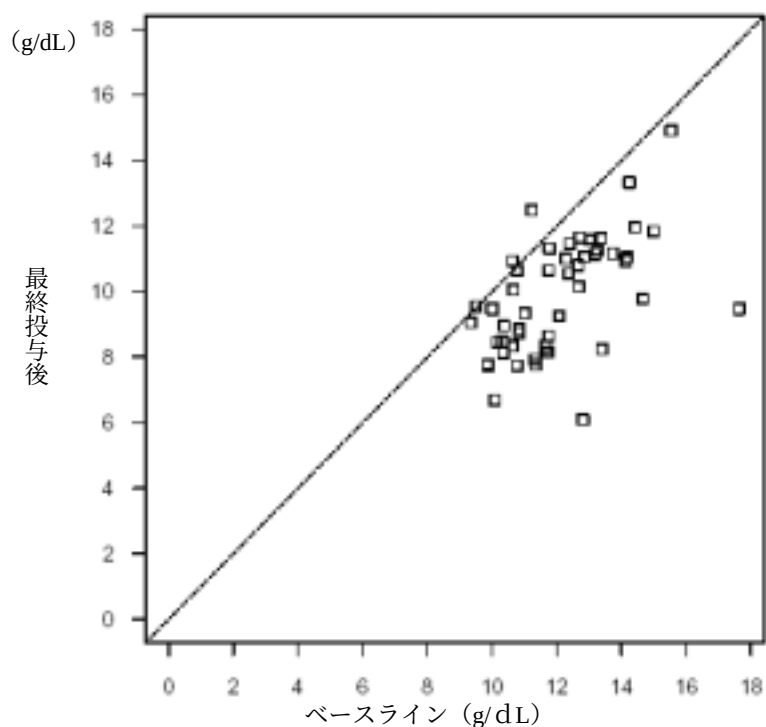
注) シンボルは重ならないように2%以内で値をずらして表示。ベースラインは投与開始の直前に記録された測定値。最終投与後は最終投与から4週間後までの間で記録された最も悪い測定値。



(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Figure 2 より引用)

図 2.7.6.9-5. 血小板数：ベースライン 対 最終投与後

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前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。



(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Figure 3 より引用)

図 2.7.6.9-6. ヘモグロビン濃度：ベースライン 対 最終投与後

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前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。

血液学的検査（白血球数，好中球数，血小板数及びヘモグロビン濃度）のベースライン後での最低値別の被験者分布を表 2.7.6.9-13 に示す。血液学的検査データが得られたのは 53 例であった。

白血球数の最低値が $1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 未満， $1.0 - 2.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 未満， $2.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 以上であった被験者は，それぞれ 2 例（3.8%），13 例（24.5%）及び 38 例（71.7%）であった。

好中球数の最低値が $1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 未満であった被験者は 13 例（24.5%）であり，うち 4 例は $500 / \text{mm}^3$ 未満であった。また， $1.0 - 2.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 未満， $2.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 以上であった被験者は，それぞれ 15 例（28.3%）及び 25 例（47.2%）であった。用量と好中球減少症の間に明らかな関係は認められないが，その原因は症例数が比較的少なかったことにあるものと考えられる。

血小板数の最低値が $75 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 未満であった被験者は 5 例（9.4%）であり，うち 1 例は $25 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 未満であった。また， $75 - 150 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 未満， $150 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 以上であった被験者は，それぞれ 14 例（26.4%）及び 34 例（64.2%）であった。

ヘモグロビン濃度の最低値が 6.5 g/dL 未満，6.5 - 10.0 g/dL 未満，10.0 g/dL 以上であった被験者は，それぞれ 1 例（1.9%），31 例（58.5%）及び 20 例（37.7%）であり，1 例は不明であった。

表 2.7.6.9-13. ベースライン後の血液学的検査の最低値

項目	n (%)
被験者数	53
白血球数の最低値， $\times 10^3 / \text{mm}^3$	
≥ 4.0	17 (32.1)
$3.0 - < 4.0$	7 (13.2)
$2.0 - < 3.0$	14 (26.4)
$1.0 - < 2.0$	13 (24.5)
< 1.0	2 (3.8)
不明	0
平均値±標準偏差	3.44 ± 1.986
中央値	2.80
範囲	0.6 - 8.1
好中球数の最低値， $\times 10^3 / \text{mm}^3$	
≥ 2.0	25 (47.2)
$1.5 - < 2.0$	8 (15.1)
$1.0 - < 1.5$	7 (13.2)
$0.5 - < 1.0$	9 (17.0)
< 0.5	4 (7.5)
不明	0
平均値±標準偏差	2.47 ± 1.961
中央値	1.90
範囲	0.2 - 10.0
血小板数の最低値， $\times 10^3 / \text{mm}^3$	
≥ 150	34 (64.2)
$75 - < 150$	14 (26.4)
$50 - < 75$	1 (1.9)
$25 - < 50$	3 (5.7)
< 25	1 (1.9)
不明	0
平均値±標準偏差	192.9 ± 111.96
中央値	175.0
範囲	13 - 588

表 2.7.6.9-13. ベースライン後の血液学的検査の最低値 (続き)

項目	n (%)
ヘモグロビン濃度最低値, g/dL	
≥ 13.5	2 (3.8)
10.0 - <13.5	18 (34.0)
8.0 - <10.0	22 (41.5)
6.5 - <8.0	9 (17.0)
<6.5	1 (1.9)
不明	1 (1.9)
平均値 $\pm$ 標準偏差	9.47 $\pm$ 1.696
中央値	9.55
範囲	6.1 - 14.9

(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Table 12 より引用)

注) 各被験者のベースライン後の臨床検査において、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の最低値を特定した。それらの最低値を用いて、平均値、標準偏差、中央値、及び範囲を算出した。

② 腎及び肝機能検査

ALP, AST, 総ビリルビン及び血清クレアチニンのベースライン後での最高値別の被験者分布を表 2.7.6.9-14 に示す。これらパラメータのデータが得られたのは 53 例であった。

ALP (IU/L) の最高値が、600 - 2,300 IU/L 未満, 115 - 600 IU/L 未満, 115 IU/L 未満であった被験者は、それぞれ 4 例 (7.5%) , 30 例 (56.6%) , 18 例 (34.0%) であり、1 例では不明であった。

AST (IU/L) の最高値が、200 - 800 IU/L 未満, 100 - 200 IU/L 未満, 40 - 100 IU/L 未満, 40 IU/L 未満であった被験者は、それぞれ 4 例 (7.5%) , 8 例 (15.1%) , 27 例 (50.9%) , 13 例 (24.5%) であり、1 例では不明であった。

総ビリルビン (mg/dL) の最高値が、3 mg/dL 以上, 1.5 - 3.0 mg/dL 未満, 1.0 - 1.5 mg/dL 未満, 1.0 mg/dL 未満であった被験者は、それぞれ 3 例 (5.7%) , 3 例 (5.7%) , 12 例 (22.6%) , 34 例 (64.2%) であり、1 例では不明であった。

血清クレアチニン (mg/dL) の最高値が、3 mg/dL 以上, 1.5 - 3.0 mg/dL 未満, 1.5 mg/dL 未満であった被験者は、それぞれ 1 例 (1.9%) , 8 例 (15.1%) , 44 例 (83.0%) であった。

表 2.7.6.9-14. 腎及び肝機能検査の最高値

項目	n (%)
被験者数	53
ALP の最高値, IU/L	
<115	18 (34.0)
115 - <600	30 (56.6)
600 - <2,300	4 (7.5)
$\geq 2,300$	0
不明	1 (1.9)
平均値 $\pm$ 標準偏差	227.54 $\pm$ 233.43
中央値	145.00
範囲	43.0 - 1148.0
AST の最高値, IU/L	
<40	13 (24.5)
40 - <100	27 (50.9)
100 - <200	8 (15.1)
200 - <800	4 (7.5)
≥ 800	0
不明	1 (1.9)
平均値 $\pm$ 標準偏差	76.33 $\pm$ 71.783
中央値	53.00
範囲	14.0 - 435.0

表 2.7.6.9-14. 腎及び肝機能検査の最高値 (続き)

項目	n (%)
総ビリルビンの最高値, mg/dL	
<1.0	34 (64.2)
1.0 - <1.5	12 (22.6)
1.5 - <3.0	3 (5.7)
≥3.0	3 (5.7)
不明	1 (1.9)
平均値±標準偏差	1.5±3.27
中央値	0.8
範囲	0 - 23
血清クレアチニンの最高値, mg/dL	
<1.5	44 (83.0)
1.5 - <3.0	8 (15.1)
≥3.0	1 (1.9)
不明	0
平均値±標準偏差	1.13±0.500
中央値	1.00
範囲	0.6 - 3.0

(M5.3.5.2.6/ 30-06/30-13 試験 Table 14 より引用)

注) 各被験者のベースライン後の臨床検査において、ALP、AST、総ビリルビン及び血清クレアチニンの最高値を特定した。それらの最高値を用いて、平均値、標準偏差、中央値、及び範囲を算出した。

6) 結論

- 70 mg/m²投与群 6 例のうち、3 回を超えて JNS002 を投与された被験者はなかった。これらのうち 4 例の用量はその後、52.5 mg/m² の 4 週間隔投与に減量された。60 mg/m²投与群 14 例のうち、4 コース以上の投与を受けた後に投与が中止されたか、減量後の用量を 1 又は 2 コース投与された被験者は 6 例であった。同様に、50 mg/m²投与群 9 例のうち 6 例も、用量減量に至った。これら 6 例はすべて、用法・用量が 31 - 40 mg/m² の 3 週間隔投与まで減量されたが、そのうちの 1 例のみが疾患進行により治験中止に至った。残る 5 例は JNS002 を更に 6 コース以上投与され、そのうちの 3 例は 31 - 40 mg/m² を 20 コース以上投与された。
- 被験者 54 例中 11 例 (20%) は、血管拡張、呼吸困難及び背部痛を特徴とする急性輸注反応とみられる有害事象を発現した。これらは自然に回復し可逆的なものであったが、4 例は本有害事象により治験を中止した。本治験期間中、本有害事象の発現率を低下させる目的で、Benadryl 及びシメチジンの前投薬並びに治験薬の希釈法及び点滴静注速度の変更を試みたが、その有用性は不明であった。
- すべての被験者で 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち発現率が高かったのは、口内炎 (57.4%)、白血球減少症 (57.4%)、貧血 (37.0%)、手足症候群 (35.2%)、悪心 (29.6%)、脱毛症 (31.5%) 及び発疹 (22.2%) であった。
- 被験者の安全を保証するため、治験実施計画書の作成者は慎重を期し、あらゆる Grade 3 の毒性を用量規制毒性と規定した。しかし、治験薬との因果関係を否定できない可逆的な毒性、具体的には、手足症候群、口内炎及び骨髄抑制は忍容され、予測可能であるとともに用量調節により管理可能であった。JNS002 開始用量が 50 mg/m² の 3 週間間隔投与であった被験者群で得られた結果は、個々の被験者の忍容性に応じた用量調節により、長期間の癌治療を問題なく施行できることを示唆するものであった。
- 結果として、本治験の主要目的である治験対象集団での JNS002 の MTD を求めることはできなかった。しかし、本治験の結果を考慮すると、用量調節により毒性を慎重に管理すれば、JNS002 50 mg/m² の 3 週間間隔の投与は忍容性があるものと考えられた。

7) 付録

表 2.7.6.9-15. すべての有害事象一覧（器官分類別，基本語別）

表 2.7.6.9-16. 因果関係を否定できない有害事象一覧（器官分類別，基本語別）

表 2.7.6.9-15. すべての有害事象一覧（器官分類別，基本語別）

		用量群						全体
		20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数		5	7	9	24	6	3	54
有害事象が認められた被験者		5 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	24 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	54 (100.0%)
器官分類別	COSTART 基本語							
全身	全身	4 (80.0%)	7 (100.0%)	7 (77.8%)	16 (66.7%)	4 (66.7%)	2 (66.7%)	40 (74.1%)
	発熱	2 (40.0%)	2 (28.6%)	2 (22.2%)	9 (37.5%)	1 (16.7%)	2 (66.7%)	18 (33.3%)
	無力症	2 (40.0%)	2 (28.6%)	1 (11.1%)	4 (16.7%)	1 (16.7%)	0	10 (18.5%)
	背部痛	0	2 (28.6%)	1 (11.1%)	4 (16.7%)	0	0	7 (13.0%)
	感染	0	1 (14.3%)	2 (22.2%)	4 (16.7%)	0	0	7 (13.0%)
	アレルギー反応	1 (20.0%)	2 (28.6%)	0	2 (8.3%)	1 (16.7%)	0	6 (11.1%)
	粘膜障害	0	1 (14.3%)	2 (22.2%)	3 (12.5%)	0	0	6 (11.1%)
	疼痛	1 (20.0%)	2 (28.6%)	2 (22.2%)	1 (4.2%)	0	0	6 (11.1%)
	腹痛	1 (20.0%)	0	2 (22.2%)	1 (4.2%)	0	0	4 (7.4%)
	胸痛	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	1 (33.3%)	3 (5.6%)
	顔面浮腫	0	2 (28.6%)	0	0	0	0	2 (3.7%)
	頭痛	0	1 (14.3%)	1 (11.1%)	0	0	0	2 (3.7%)
	臨床検査異常	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (3.7%)
	腹部腫脹	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	倦怠感	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	光線過敏症反応	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	敗血症	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
心血管系		0	2 (28.6%)	2 (22.2%)	4 (16.7%)	0	0	8 (14.8%)
	血管拡張	0	1 (14.3%)	0	3 (12.5%)	0	0	4 (7.4%)
	低血圧	0	1 (14.3%)	0	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	深部血栓性静脈炎	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	出血	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	静脈炎	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	上室性頻脈	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	血栓症	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
消化器系		3 (60.0%)	3 (42.9%)	8 (88.9%)	24 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	47 (87.0%)
	口内炎	0	1 (14.3%)	6 (66.7%)	15 (62.5%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	31 (57.4%)
	悪心	3 (60.0%)	2 (28.6%)	5 (55.6%)	6 (25.0%)	1 (16.7%)	0	17 (31.5%)
	嘔吐	2 (40.0%)	3 (42.9%)	2 (22.2%)	2 (8.3%)	1 (16.7%)	0	10 (18.5%)
	食欲不振	2 (40.0%)	0	1 (11.1%)	2 (8.3%)	2 (33.3%)	0	7 (13.0%)
	嚥下障害	0	1 (14.3%)	1 (11.1%)	4 (16.7%)	0	0	6 (11.1%)
	肝機能検査値異常	0	0	0	5 (20.8%)	0	0	5 (9.3%)

		用量群						全体
		20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数		5	7	9	24	6	3	54
	便秘	1 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	0	4 (7.4%)
	悪心および嘔吐	0	1 (14.3%)	0	2 (8.3%)	0	1 (33.3%)	4 (7.4%)
	食道炎	0	0	1 (11.1%)	2 (8.3%)	0	0	3 (5.6%)
	下痢	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	γ グルタミルトランスペプチ	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (33.3%)	2 (3.7%)
	ダーゼ増加	0	0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (3.7%)
	胃炎	0	0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (3.7%)
	舌炎	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	メレナ	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	口腔モニリア症	0	1 (14.3%)	1 (11.1%)	0	0	0	2 (3.7%)
	直腸障害	0	0	2 (22.2%)	0	0	0	2 (3.7%)
	鼓腸	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
	吐血	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	肝腎症候群	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	黄疸	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	悪心、嘔吐及び下痢	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	歯の変色	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
血液およびリンパ系		0	4 (57.1%)	7 (77.8%)	21 (87.5%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	39 (72.2%)
	白血球減少症	0	3 (42.9%)	6 (66.7%)	15 (62.5%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	31 (57.4%)
	貧血	0	1 (14.3%)	3 (33.3%)	14 (58.3%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	25 (46.3%)
	好中球減少症	0	2 (28.6%)	2 (22.2%)	3 (12.5%)	3 (50.0%)	0	10 (18.5%)
	血小板減少症	0	0	1 (11.1%)	7 (29.2%)	0	1 (33.3%)	9 (16.7%)
	白血球増加症	0	0	0	3 (12.5%)	0	0	3 (5.6%)
	好酸球増加症	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	低色素性貧血	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	汎血球減少症	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	プロトロンビン減少	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	血小板血症	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	トロンボプラスチン減少	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
代謝・栄養障害		1 (20.0%)	0	4 (44.4%)	11 (45.8%)	5 (83.3%)	0	21 (38.9%)
	末梢性浮腫	1 (20.0%)	0	2 (22.2%)	6 (25.0%)	0	0	9 (16.7%)
	血清GOT増加	0	0	0	1 (4.2%)	5 (83.3%)	0	6 (11.1%)
	アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	3 (12.5%)	2 (33.3%)	0	5 (9.3%)
	ビリルビン血症	0	0	0	2 (8.3%)	1 (16.7%)	0	3 (5.6%)
	低蛋白血症	0	0	0	3 (12.5%)	0	0	3 (5.6%)

		用量群						全体
		20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数		5	7	9	24	6	3	54
筋骨格系	浮腫	0	0	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	0	2 (3.7%)
	高カルシウム血症	0	0	0	1 (4.2%)	1 (16.7%)	0	2 (3.7%)
	高血糖	0	0	0	1 (4.2%)	1 (16.7%)	0	2 (3.7%)
	クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	高カリウム血症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	高リン酸塩血症	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	低血糖症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	低カリウム血症	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	血清GPT増加	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	体重減少	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
		0	0	4 (44.4%)	2 (8.3%)	2 (33.3%)	0	8 (14.8%)
神経系	病的骨折	0	0	3 (33.3%)	1 (4.2%)	0	0	4 (7.4%)
	関節痛	0	0	0	1 (4.2%)	1 (16.7%)	0	2 (3.7%)
	筋痛	0	0	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	0	2 (3.7%)
		1 (20.0%)	3 (42.9%)	4 (44.4%)	1 (4.2%)	1 (16.7%)	0	10 (18.5%)
	浮動性めまい	1 (20.0%)	2 (28.6%)	2 (22.2%)	0	0	0	5 (9.3%)
	錯感覚	0	0	2 (22.2%)	0	0	0	2 (3.7%)
	健忘	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	口周囲異常感覚	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	錯乱	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	麻痺	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	思考異常	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	振戦	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
		1 (20.0%)	3 (42.9%)	2 (22.2%)	8 (33.3%)	0	1 (33.3%)	15 (27.8%)
呼吸器系	呼吸困難	0	3 (42.9%)	1 (11.1%)	5 (20.8%)	0	0	9 (16.7%)
	咳嗽増加	0	0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (3.7%)
	しゃっくり	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.9%)
	咽頭炎	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
	気胸	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	呼吸障害	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
		3 (60.0%)	3 (42.9%)	7 (77.8%)	12 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (66.7%)	29 (53.7%)
	手足症候群	0	0	6 (66.7%)	9 (37.5%)	2 (33.3%)	2 (66.7%)	19 (35.2%)
	脱毛症	0	2 (28.6%)	2 (22.2%)	9 (37.5%)	2 (33.3%)	2 (66.7%)	17 (31.5%)

		用量群						全体
		20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数		5	7	9	24	6	3	54
特殊感覚	発疹	2 (40.0%)	1 (14.3%)	6 (66.7%)	4 (16.7%)	0	0	13 (24.1%)
	皮膚変色	1 (20.0%)	0	2 (22.2%)	2 (8.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	7 (13.0%)
	小水疱水疱性皮疹	0	0	4 (44.4%)	1 (4.2%)	0	0	5 (9.3%)
	皮膚乾燥	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	剥脱性皮膚炎	0	0	2 (22.2%)	0	0	0	2 (3.7%)
	皮膚潰瘍	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	せつ腫症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	帯状疱疹	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	爪の障害	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	そう痒症	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	皮膚障害	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	蕁麻疹	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
		0	1 (14.3%)	2 (22.2%)	4 (16.7%)	0	0	7 (13.0%)
	結膜炎	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	耳痛	0	1 (14.3%)	1 (11.1%)	0	0	0	2 (3.7%)
	視覚異常	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	複視	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	耳の障害	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	眼球突出症	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	流涙障害	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
尿生殖器系	斜視	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	味覚倒錯	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
		2 (40.0%)	1 (14.3%)	4 (44.4%)	0	0	0	7 (13.0%)
	尿路感染	1 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	0	0	0	3 (5.6%)
	膀胱炎	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	頻尿	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
	膣出血	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	膣炎	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	外陰部膣炎	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)

注) 各レベル（全体、器官分類、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。

表 2.7.6.9-16. 因果関係を否定できない有害事象一覧（器官分類別，基本語別）

		用量群						全体
		20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数		5	7	9	24	6	3	54
有害事象が認められた被験者		3 (60.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	24 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	52 (96.3%)
器官分類別	COSTART 基本語							
全身		3 (60.0%)	6 (85.7%)	5 (55.6%)	10 (41.7%)	4 (66.7%)	2 (66.7%)	30 (55.6%)
	発熱	2 (40.0%)	2 (28.6%)	0	3 (12.5%)	1 (16.7%)	2 (66.7%)	10 (18.5%)
	無力症	2 (40.0%)	2 (28.6%)	1 (11.1%)	2 (8.3%)	1 (16.7%)	0	8 (14.8%)
	アレルギー反応	1 (20.0%)	2 (28.6%)	0	2 (8.3%)	1 (16.7%)	0	6 (11.1%)
	粘膜障害	0	1 (14.3%)	2 (22.2%)	3 (12.5%)	0	0	6 (11.1%)
	背部痛	0	1 (14.3%)	0	2 (8.3%)	0	0	3 (5.6%)
	感染	0	0	1 (11.1%)	2 (8.3%)	0	0	3 (5.6%)
	腹痛	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	顔面浮腫	0	2 (28.6%)	0	0	0	0	2 (3.7%)
	疼痛	0	2 (28.6%)	0	0	0	0	2 (3.7%)
	腹部腫脹	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	頭痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	倦怠感	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
心血管系		0	1 (14.3%)	0	3 (12.5%)	0	0	4 (7.4%)
	血管拡張	0	1 (14.3%)	0	3 (12.5%)	0	0	4 (7.4%)
	低血圧	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
消化器系		3 (60.0%)	3 (42.9%)	8 (88.9%)	22 (91.7%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	45 (83.3%)
	口内炎	0	1 (14.3%)	6 (66.7%)	15 (62.5%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	31 (57.4%)
	悪心	3 (60.0%)	2 (28.6%)	4 (44.4%)	6 (25.0%)	1 (16.7%)	0	16 (29.6%)
	嘔吐	2 (40.0%)	3 (42.9%)	2 (22.2%)	1 (4.2%)	1 (16.7%)	0	9 (16.7%)
	食欲不振	2 (40.0%)	0	0	2 (8.3%)	1 (16.7%)	0	5 (9.3%)
	嚥下障害	0	1 (14.3%)	0	3 (12.5%)	0	0	4 (7.4%)
	悪心および嘔吐	0	1 (14.3%)	0	2 (8.3%)	0	1 (33.3%)	4 (7.4%)
	便秘	1 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	0	0	0	3 (5.6%)
	食道炎	0	0	1 (11.1%)	2 (8.3%)	0	0	3 (5.6%)
	下痢	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	γ グルタミルトランスペプチダーゼ増加	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (33.3%)	2 (3.7%)
	胃炎	0	0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (3.7%)
	舌炎	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	メレナ	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	直腸障害	0	0	2 (22.2%)	0	0	0	2 (3.7%)

		用量群						全体
		20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数		5	7	9	24	6	3	54
血液およびリンパ系	鼓腸	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
	吐血	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	黄疸	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	悪心、嘔吐及び下痢	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	口腔モニリア症	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	歯の変色	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
		0	4 (57.1%)	7 (77.8%)	18 (75.0%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	36 (66.7%)
	白血球減少症	0	3 (42.9%)	6 (66.7%)	15 (62.5%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	31 (57.4%)
	貧血	0	1 (14.3%)	2 (22.2%)	10 (41.7%)	5 (83.3%)	2 (66.7%)	20 (37.0%)
	好中球減少症	0	2 (28.6%)	2 (22.2%)	3 (12.5%)	3 (50.0%)	0	10 (18.5%)
代謝・栄養障害	血小板減少症	0	0	1 (11.1%)	7 (29.2%)	0	1 (33.3%)	9 (16.7%)
	汎血球減少症	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
		0	0	2 (22.2%)	3 (12.5%)	3 (50.0%)	0	8 (14.8%)
	血清G O T増加	0	0	0	1 (4.2%)	2 (33.3%)	0	3 (5.6%)
	末梢性浮腫	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	高カリウム血症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	低カリウム血症	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	血清G P T増加	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
筋骨格系	体重減少	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
		0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	1 (16.7%)	0	3 (5.6%)
	筋痛	0	0	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	0	2 (3.7%)
	関節痛	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
神経系		1 (20.0%)	2 (28.6%)	2 (22.2%)	0	1 (16.7%)	0	6 (11.1%)
	浮動性めまい	1 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	0	0	0	3 (5.6%)
	口周囲異常感覚	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
	錯乱	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	錯感覚	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	思考異常	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
		1 (20.0%)	3 (42.9%)	1 (11.1%)	0	0	0	5 (9.3%)
	呼吸困難	0	3 (42.9%)	0	0	0	0	3 (5.6%)
呼吸器系	咽頭炎	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
	呼吸障害	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
		3 (60.0%)	3 (42.9%)	7 (77.8%)	12 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (66.7%)	29 (53.7%)
皮膚及び皮膚付属器								

		用量群						全体
		20 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	70 mg/m ²	80 mg/m ²	
被験者数		5	7	9	24	6	3	54
特殊感覚	手足症候群	0	0	6 (66.7%)	9 (37.5%)	2 (33.3%)	2 (66.7%)	19 (35.2%)
	脱毛症	0	2 (28.6%)	2 (22.2%)	9 (37.5%)	2 (33.3%)	2 (66.7%)	17 (31.5%)
	発疹	2 (40.0%)	1 (14.3%)	5 (55.6%)	4 (16.7%)	0	0	12 (22.2%)
	皮膚変色	1 (20.0%)	0	2 (22.2%)	2 (8.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	7 (13.0%)
	小水疱水疱性皮疹	0	0	4 (44.4%)	1 (4.2%)	0	0	5 (9.3%)
	皮膚乾燥	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	剥脱性皮膚炎	0	0	2 (22.2%)	0	0	0	2 (3.7%)
	せつ腫症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (1.9%)
	帯状疱疹	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	皮膚潰瘍	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	蕁麻疹	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
		0	0	1 (11.1%)	3 (12.5%)	0	0	4 (7.4%)
	結膜炎	0	0	1 (11.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (3.7%)
	流涙障害	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
	味覚倒錯	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.9%)
尿生殖器系		1 (20.0%)	0	3 (33.3%)	0	0	0	4 (7.4%)
	膀胱炎	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	頻尿	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
	尿路感染	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	膣炎	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)
	外陰部膣炎	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (1.9%)

注) 各レベル（全体，器官分類，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。

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

標題：JNS002 の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）患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験

（1）試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示した。

表 2.7.6.10-1. 試験方法の概略

項 目	内 容
試験の目的	1. 白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）患者を対象に，JNS002（塩酸ドキソルビン リポソーム注射剤：以下，JNS002）50 mg/m² を 4 週間隔で静脈内投与した際の有効性を最良総合効果（奏効率）を指標に評価する。 2. JNS002 50 mg/m² を 4 週間隔で静脈内投与した際の安全性（有害事象及び副作用の発現頻度，重症度，重篤度，因果関係等）を検討する。 3. 奏効例（Complete Response 又は Partial Response 例：以下，CR 又は PR 例）の奏効までの期間を検討する。 4. 奏効例（CR 又は PR 例）の奏効期間を検討する。
臨床フェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	多施設共同，非ランダム化，非盲検試験
対象疾患	前化学療法として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
選択基準	1. 組織診により Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）と確定診断された患者。 2. 白金製剤（投与経路は問わない）を含む 1 次化学療法が施行された患者。 3. 前化学療法が 1 - 2 レジメンの患者。 4. 「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：以下，RECIST ガイドライン）」日本語訳 Japan Clinical Oncology Group（以下，JCOG）版の規準を満たす，測定可能病変を有する患者。 5. Eastern Cooperative Oncology Group（以下，ECOG）Performance Status（一般状態：以下，PS）が 0 - 2 の患者。 6. 本治療薬の有効性及び安全性を評価する上で，主要臓器機能が十分保たれており，以下の (1) - (4) の基準をすべて満たす患者。 (1) 骨髄機能 白血球数：3.0×10³/mm³ - 12×10³/mm³ 好中球数（全好中球数）：1.5×10³/mm³ 以上 ヘモグロビン：9.0 g/dL 以上 血小板数：100×10³/mm³ 以上 (2) 肝機能 血清 AST，ALT 値：施設正常値上限の 2.5 倍以下 血清 ALP 値：施設正常値上限の 2.5 倍以下 総ビリルビン値：施設正常値上限以下 (3) 腎機能 血清クレアチニン：施設正常値上限の 1.5 倍以下 (4) 心機能 左心室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction：以下，LVEF）：50%以上 心電図：正常又は無症状かつ治療を必要としない程度の変化である。 登録時の New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会：以下，NYHA）分類による心機能評価：心疾患がない，又は心疾患を有するが NYHA 分類Ⅰである。 7. 登録時の血液学的検査実施日の 2 週間以内（登録時の血液学的検査実施日の 2 週間前の同じ曜日まで）にコロニー刺激因子（Colony Stimulating Factor：以下，CSF）製剤の投与又は輸血を行っていない患者。 8. 前治療終了日から本試験への投与開始予定日までに必要な期間として，以下の (1) - (3) の基準をすべて満たす患者。

項 目	内 容										
	(1) 手術療法：4週間以上 (2) 放射線治療：4週間以上 (3) 化学療法，免疫療法及びホルモン療法 1) ホルモン剤，経口代謝拮抗剤，免疫療法剤：2週間以上 2) ニトロソウレア剤，マイトマイシンC：6週間以上 3) 上記 1)， 2) 以外の化学療法：4週間以上 9. 本治験薬の初回投与開始日から連続して4週間の入院が可能な患者。 10. 3ヵ月以上の生存が期待される患者。 11. 登録時，年齢20歳以上，80歳未満の患者。 12. 治験責任（分担）医師から，本治験の内容について所定の同意文書及びその他の説明文書を用いて十分に説明を受け，自由意思により本治験参加に文書で同意する患者。										
除外基準	1. 本治験の実施及び本治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある合併症（重症なもの，あるいは活動性^aかつ全身性の感染症等）を有する者。 2. 活動性の重複癌を有する者（同時性重複癌及び無病期間が5年以内の異時性重複癌。ただし皮膚の基底細胞癌，扁平上皮癌，並びに局所治療により治癒と判断される上皮内癌 Carcinoma in situ，もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない）。 3. 登録時に持続的な排泄を必要とする胸水，腹水を有する者。 4. 排泄を必要とする心嚢液を有する者。 5. 90日以内（登録日の前日を1日とし90日前まで）の心筋梗塞並びに狭心症発作のある者。 6. 前治療として，アントラサイクリン系薬剤の塩酸ドキソルビン換算総投与量（下表参照）として250 mg/m²を超える治療を受けている者。 塩酸ドキソルビン総投与量算出のためのアントラサイクリン系薬剤の 塩酸ドキソルビン換算表^b <table><tr><th>薬剤名</th><th>塩酸ドキソルビン</th><th>塩酸エビルビン</th><th>塩酸ビラルビン</th><th>塩酸ミトキサントロン</th></tr><tr><td>塩酸ドキソルビン換算量</td><td>塩酸ドキソルビン×1</td><td>塩酸エビルビン×1/2</td><td>塩酸ビラルビン×2/3</td><td>塩酸ミトキサントロン×5</td></tr></table> 7. 症状のある脳転移，あるいはステロイド剤，抗浮腫薬等の投与を必要とする脳転移を有する者。 8. 骨髄移植を受けた者，又は大量化学療法＋造血幹細胞移植の治療歴を有する者。 9. 既に本治験薬の投与を受けている者。 10. 治験開始前30日以内（登録日の前日を1日とし30日前まで）に，他の治験に参加し治験薬の投与を受けている者，又は他の治験に参加中である者。 11. ドキソルビン製剤，及び本治験薬の構成成分（MPEG-DSPE，水素添加大豆リン脂質，コレステロール，硫酸アンモニウム，ヒスチジン，スクロース，塩酸，水酸化ナトリウム）に対する過敏症の既往を有する者。 12. 妊婦，授乳婦，妊娠の可能性及び意思のある者。 13. その他，治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した者。	薬剤名	塩酸ドキソルビン	塩酸エビルビン	塩酸ビラルビン	塩酸ミトキサントロン	塩酸ドキソルビン換算量	塩酸ドキソルビン×1	塩酸エビルビン×1/2	塩酸ビラルビン×2/3	塩酸ミトキサントロン×5
薬剤名	塩酸ドキソルビン	塩酸エビルビン	塩酸ビラルビン	塩酸ミトキサントロン							
塩酸ドキソルビン換算量	塩酸ドキソルビン×1	塩酸エビルビン×1/2	塩酸ビラルビン×2/3	塩酸ミトキサントロン×5							
症例数	〈計画時〉 以下の 1， 2 を合わせて有効性解析対象例として目標症例数を 80 例とし，以下の各群において目標症例数を収集した。 1. Platinum sensitive 群（以下，Pt-S 群）（2nd-line の Platinum sensitive 被験者）：有効性解析対象例として 20 例 2. Platinum resistant 群（以下，Pt-R 群）（2nd-line の Platinum resistant 被験者及び 3rd-line の被験者）：有効性解析対象例として 60 例 〈解析時〉 1. Pt-S 群：11 例 2. Pt-R 群：63 例 2005 年 10 月 31 日に開催された「第 6 回末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・再発の卵巣癌患者を対象とした国内第 II 相試験（JNS002-JPN-02 試験）成績を基に，早期の承認申請がなされるべきであるとの結論に至り，早期の承認申請を行うよう要望を受けた。一方症例登録状況は，20██ 年 █ 月 █ 日時点で Pt-S 群が 11 例，Pt-R 群が 63 例であり，Pt-S 群の対象患者が非常に少ないことから，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 Pt-R 群症例登録が完了した時点で，Pt-S 群の症例登録を終了した。										

^a：活動性＝治療を要する程度^b：当該基準における「前治療」には，術前/術後化学療法も含むものとする。

項 目	内 容				
	Pt-S 群及び Pt-R 群の両群を合わせた本試験全体の症例数は、以下のとおりであった。 登録例数 74 例 適格例数 73 例 事後不適格例 1 例 有効性解析対象例数 最大の解析対象集団 (Full analysis set : 以下, FAS) 73 例 試験実施計画書に適合した対象集団 (Per protocol set : 以下, PPS) 71 例 PPS 71 例のうち症例 JNS-006 及び JNS-053 の 2 例は、JNS002 の投与量が試験実施計画書を遵守していなかったコースが認められたため、それぞれ 4 コース及び 2 コース以降の有効性データを PPS 解析から除外することとした。 安全性解析対象例数 74 例				
試験薬及びロット番号	試験薬 : JNS002 (塩酸ドキシソルピシンを STEALTH[®]リポソームに封入した静脈内投与製剤) ロット番号 : 03DE, 04EF				
投与方法	各被験者について、JNS002 の 50 mg/m²を、輸液ポンプを用いて 1 mg/分で点滴静注した。投与終了後、投与日も含めて 28 日間 (4 週間) 休薬した。これを 1 コースとし、中止基準に該当しない限り、2 コース以上投与した。				
治療期間	同意取得後投与を開始し、4 週間を 1 コースとして、原則 2 コース以上投与を行った。また、投与終了後は最終投与日から 29 日目又は中止決定日のいずれか遅い日 -4 日 - +7 日の観察期間を設定した。				
併用禁止薬	- 他の抗悪性腫瘍剤、ホルモン療法剤、放射線療法、温熱療法、及び腫瘍に対する手術療法等その他の抗癌療法。 - 現在試験中の薬剤又は国内未承認薬剤。 - 投与時の過敏様反応等に関連する有害事象あるいは悪心・嘔吐等の消化器症状を目的とした抗アレルギー剤、ステロイド剤、及び制吐剤等の予防的投与。ただし、1 コース投与時に投与時の過敏様反応等に関連する有害事象あるいは悪心・嘔吐等の消化器症状が発現し、2 コース目以降も投与を継続する場合には、被験者への倫理的配慮及び安全性を考慮し、抗アレルギー剤、ステロイド剤、及び制吐剤等の予防的投与を各々適宜実施してもよい。 - その他、本試験薬の安全性並びに有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤及び療法。				
併用制限薬	・ CSF 製剤の投与は、各 CSF 製剤における保険適応範囲内を参考に投与することとした。 推奨される CSF 製剤の保険適応範囲 (添付文書より抜粋) <table border="1"> <tr> <td>開始時期</td><td> 以下の①～③のいずれかに該当した時点で開始してもよい。 ①好中球 1.0×10³/mm³未満で発熱 (原則として 38 度以上) がみられた時点 ②好中球減少 500 /mm³未満が観察された時点 ③前コースで上記①, ②のいずれかが観察され、次コースで好中球 1.0×10³/mm³未満が観察された時点 </td></tr> <tr> <td>中止時期</td><td> 好中球が最低値を示す時期を経過後、5.0×10³/mm³以上に達した場合は投与を中止する。又は好中球 2.0×10³/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、CSF 製剤に対する反応性から被験者の安全性が確保できると試験責任 (分担) 医師が判断した場合には、CSF 製剤の中止を検討する。 </td></tr> </table>	開始時期	以下の①～③のいずれかに該当した時点で開始してもよい。 ①好中球 1.0×10³/mm³未満で発熱 (原則として 38 度以上) がみられた時点 ②好中球減少 500 /mm³未満が観察された時点 ③前コースで上記①, ②のいずれかが観察され、次コースで好中球 1.0×10³/mm³未満が観察された時点	中止時期	好中球が最低値を示す時期を経過後、5.0×10³/mm³以上に達した場合は投与を中止する。又は好中球 2.0×10³/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、CSF 製剤に対する反応性から被験者の安全性が確保できると試験責任 (分担) 医師が判断した場合には、CSF 製剤の中止を検討する。
開始時期	以下の①～③のいずれかに該当した時点で開始してもよい。 ①好中球 1.0×10³/mm³未満で発熱 (原則として 38 度以上) がみられた時点 ②好中球減少 500 /mm³未満が観察された時点 ③前コースで上記①, ②のいずれかが観察され、次コースで好中球 1.0×10³/mm³未満が観察された時点				
中止時期	好中球が最低値を示す時期を経過後、5.0×10³/mm³以上に達した場合は投与を中止する。又は好中球 2.0×10³/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、CSF 製剤に対する反応性から被験者の安全性が確保できると試験責任 (分担) 医師が判断した場合には、CSF 製剤の中止を検討する。				

項 目	内 容						
有効性評価	評価項目： 1. 主要評価項目 最良総合効果（奏効率） 2. 副次評価項目 (1) 有害事象、副作用の発現頻度、重症度、重篤度、因果関係等 (2) 奏効例（CR 又は PR 例）の奏効までの期間の中央値、範囲等 (3) 奏効例（CR 又は PR 例）の奏効期間の中央値、範囲等 評価方法： 1. 有効性 腫瘍縮小効果判定は、RECIST ガイドラインに準じて行った。 RECIST ガイドラインに準じた評価手順： (1) 測定可能病変、測定不能病変の定義 1) 下表のいずれかに該当する病変を測定可能病変（measurable lesion）とした。なお、本治療では超音波検査による観察は測定可能病変として取り扱わないこととした。 <table border="1"> <tr> <td>X 線写真</td><td>最大径（長径）≥ 20 mm、かつ周囲が肺野で囲まれている（縦隔や胸壁に接していない）。</td></tr> <tr> <td>CT, MRI</td><td>最大径（長径）$\geq$スライス厚$\times 2$ 倍 ただし、最大径（長径）10 mm 以上の病変を有すること。</td></tr> <tr> <td>直接計測^{注)}</td><td>最大径（長径）≥ 20 mm（皮膚転移等）</td></tr> </table> 注)：深在性病変は、CT, MRI, X 線を用いて測定可能病変か判断した。表在性の病変で CT, MRI, X 線にて計測困難な場合は、直接計測による計測を可とし、直接計測の場合、スケールを含むカラー写真があれば、客観的資料と判断し、測定可能病変として扱うこととした。 2) 上記以外のすべての病変を測定不能病変（non-measurable lesion）とした。ただし、以下の a) - h) の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意することとした。 a) 骨病変 b) 髄膜病変 c) 腹水 d) 胸水、心膜液 e) 皮膚リンパ管症又は肺リンパ管症 f) 画像診断により確認できない腹部腫瘍 g) 嚢胞性病変（嚢胞を含む病変は嚢胞部位にかからない長径を計測できれば計測可とした） h) 超音波にて観察された病変 (2) 腫瘍縮小効果の判定 コースごとに有効性評価、安全性評価に関する調査項目及び調査時期に従い、標的病変及び非標的病変の評価をスクリーニング時と同じ検査法にて行い、標的病変の部位、検査法、検査日、長径、長径和、非標的病変の部位、検査法、検査日、消失又は増悪の有無を症例報告書に記録した。 1) 標的病変の効果判定 a) 完全奏効（CR） b) 部分奏効（PR） c) 疾患進行（Progressive Disease：以下、PD） d) 安定（Stable Disease：以下、SD） e) 評価不能（Not Evaluable：以下、NE） 2) 非標的病変の効果判定 a) 完全奏効（CR） b) 不完全奏効/安定（Incomplete Response / SD：以下、IR/SD） c) 疾患進行（PD） d) 評価不能（NE） 3) 総合効果（Overall Response） 総合効果（Overall Response）は標的病変と非標的病変の判定の組合せ、及び新病変の有無から、コースごとに判定した。	X 線写真	最大径（長径） ≥ 20 mm、かつ周囲が肺野で囲まれている（縦隔や胸壁に接していない）。	CT, MRI	最大径（長径） $\geq$ スライス厚 $\times 2$ 倍 ただし、最大径（長径）10 mm 以上の病変を有すること。	直接計測 ^{注)}	最大径（長径） ≥ 20 mm（皮膚転移等）
X 線写真	最大径（長径） ≥ 20 mm、かつ周囲が肺野で囲まれている（縦隔や胸壁に接していない）。						
CT, MRI	最大径（長径） $\geq$ スライス厚 $\times 2$ 倍 ただし、最大径（長径）10 mm 以上の病変を有すること。						
直接計測 ^{注)}	最大径（長径） ≥ 20 mm（皮膚転移等）						

項 目	内 容
安全性評価	本治験薬の安全性は、治験期間中に発現した「有害事象」で評価した。治験期間中の安全性に係わる調査結果（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	統計手法： 〈有効性〉 有効性解析対象例を対象に、効果判定委員会の有効性の最終判定結果、及び主治医判定結果に基づき、以下の集計解析を行った（有効性評価は、効果判定委員会の判定結果に基づいた FAS の集計解析結果を主な結果として採用した）。 1. 主要評価項目 最良総合効果のうち CR, PR のいずれかである被験者の割合（奏効率） 有効性解析対象例全例における奏効率の点推定値及びその両側 95%信頼区間を算出した。得られた奏効率の 95%信頼区間の下限が 5%を超え、更に Pt-S 群もしくは、Pt-R 群に分け、それぞれの群に設定した帰無仮説を有意水準 $\alpha=5\%$ で棄却できた場合に、本治験の対象群に対し抗腫瘍効果を有するものと判断することとした^{注)}。 また、Pt-S 群、Pt-R 群に分けて、奏効率の点推定値及びその両側 90%信頼区間を算出し、その下限が閾値奏効率である 5%を超えたときに帰無仮説を棄却することとした。 参考として PPS を対象とした同様の解析を行った。 注)：第 3 版治験実施計画書改訂時点において、Pt-S 群が目標症例数に満たない場合は、抗腫瘍効果に対する統計的な評価・判断は、Pt-S 群については行わないこととした。 2. 副次評価項目 有効性の副次評価項目として、以下の(1) - (6)の集計解析を行った。なお、各期間の記述統計量は、Kaplan-Meier 法に基づく中央値、最小値、最大値とする。 (1) CR 期間, PR 期間, 完全奏効期間, 全奏効期間, 奏効までの期間, 無増悪期間 (Time to Progression ; 以下 TTP) , 安定期間, 生存期間について Kaplan-Meier 法により生存期間解析を行い、記述統計量を算出した。 (2) CR 期間, PR 期間, 完全奏効期間, 全奏効期間, 奏効までの期間については、CA-125 response^{注)} 有りの被験者を対象に(1)と同様の解析を行った。 (3) 最良治療効果を区分別に集計する。PPS を対象に同様の集計を行った。 (4) 最良総合効果が CR, PR, SD のいずれかである被験者の割合を 95%信頼区間とともに算出した。 (5) CA-125 response^{注)} 有りの被験者の割合を 95%信頼区間とともに算出した。 (6) Pt-S 群, Pt-R 群に層別し、上記(1) - (5)と同様の集計解析を行った。 注)：投与開始前の CA-125 値が施設正常値上限の 2 倍を超える被験者については、CA-125 の低下率に基づいた以下の基準に従い、CA-125 response の効果判定を行った。 CA-125 response：投与開始後以降、28 日以上の間隔をもって少なくとも 2 回以上、投与開始前の CA-125 に比し 50%以上の CA-125 の低下が認められた被験者 〈安全性〉 安全性解析対象例を対象に、以下の集計解析を行った。 1. 各有害事象、副作用の発現症例数及び発現頻度（発現率）を、投与コース、重症度別に集計した。また、必要に応じて部分集団を設定した集計を実施することとした。有害事象名は ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）を用いる場合には器官分類（System Organ Class：以下、SOC）ごとにグループ化し、SOC order 順、基本語（Preferred Term：以下、PT）の発現頻度順に出力した。 2. 手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、口内炎、悪心、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少については、発現までの日数及び回復までの日数等について記述統計量により詳細に検討した。 3. 注入に伴う反応、心毒性について発現率の算出等詳細な検討を行った。 4. Pt-S 群, Pt-R 群に層別し、上記 1 - 3 と同様の集計解析を行った。
薬物動態及び薬力学的作用	薬物動態及び薬力学的作用の評価は行われなかった。
実施国及び実施施設数	日本 31 施設
実施期間	開始：2005 年 1 月 日 - 終了：20 年 月 日

表 2.7.6.10-2. 観察・検査及び評価スケジュール

項目	投与開始前			1, 2 コース				3 コース以降				試験終了(中止)時 (最終投与 29 日目 又は 中止決定日のうち 遅い日)	追跡 調査
	スクリーニング 1)	登録	投与開始前 2)										
週数	-2 ~		0	1	2	3	4 かつ 次コース投与 開始前	1	2	3	4 かつ 次コース投与 開始前	-	-
日数 (許容範囲)	-14 ~		0 ⁶⁾ (-7~ 0)	1 ⁶⁾ (-1~ +3)	8 (±3)	15 (±3)	22 (±3) 29 ⁶⁾ (-4~+3 かつ 次コース投与 開始前)	1 ⁶⁾ (-1~ +3)	8 (±3)	15 (±3)	22 (±3) 29 ⁶⁾ (-4~+3 かつ 次コース 開始前)	最終投与 29 日目 又は 中止決定日のうち 遅い日の-4~+7	-
投与				↓				↓					
文書同意	●												
登録		○											
被験者背景	○												
有害事象の観察				← 適宜観察 →									
臨床症状	○		○		○	○	○			○		○	必要 に 応 じ て 実 施
一般状態 (PS)	○												
理学的検査(身長)	○												
理学的検査(体重)	○		○				○				○	○	
理学的検査 (血圧, 脈拍数, 体温)	○		○		○	○	○			○		○	
心機能検査(心電図)	○						← ○ →				← ○ →	○	
心機能検査 (LVEF 値)	○						← 2 コースのみ実施 →				← 2 コースごと, 又は 1 コース ごとに実施。詳細は脚注 5) 参照。	○	
血液学的検査	○		○		○	○	○			○		○	
血液生化学的検査	○		○		○	○	○			○		○	
尿検査	○		○				○				▲ ⁴⁾	○	
対象病変の観察 ³⁾	○			○: コース内に 1 回実施				○: コース内に 1 回実施				▲	
CA-125	○			○: コース内に 1 回実施				○: コース内に 1 回実施				▲	

●: スクリーニング前に取得, ○: 必ず実施, ▲: 必要があれば(可能であれば)実施

1): 被験者の同意が得られれば, 同意取得前でも以下の期間のデータを「スクリーニング」時として使用可能とする。

・身長: 同意前に観察したデータ。

・CT³⁾, MRI³⁾, 骨シンチグラム³⁾: 1 コース投与開始予定前 28 日以内の観察結果。・臨床症状, PS, 体重, 血圧, 脈拍数, 体温, LVEF 値, 心電図, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, X 線写真³⁾, 超音波検査³⁾, 皮膚病変等の客観所見³⁾, CA-125: 1 コース投与開始予定前 14 日以内の観察結果

2): 「スクリーニング」時に実施した検査・観察が 1 コース投与開始予定前 7 日以内であれば, 「投与開始前」のデータとして使用可能とする。

3): 対象病変の観察方法は適切と考えられる項目を「1 コース投与開始前」に選択し, 以降は「1 コース投与開始前」と同一方法を用いて観察することとする。「1 コース投与開始前」に比し 30% 以上腫瘍縮小効果が観察された被験者に関しては, 評価を確定させるため可能な限り 28 日間隔で観察を実施する。

4): 3 コース以降は他の臨床所見 (Ser-Cr, 症状等) で被験者の安全性が確認できると考えられる場合は実施する必要はない。

5): 2 コースごと (4 コース, 6 コース……) に実施する。ただし, 次コースの投与を開始することでアントラサイクリン系薬剤の累積投与量が 300 mg/m² を超える場合, (該当した時点の投与コースも含めて) 以降の投与コースは 1 コースごとに実施する。

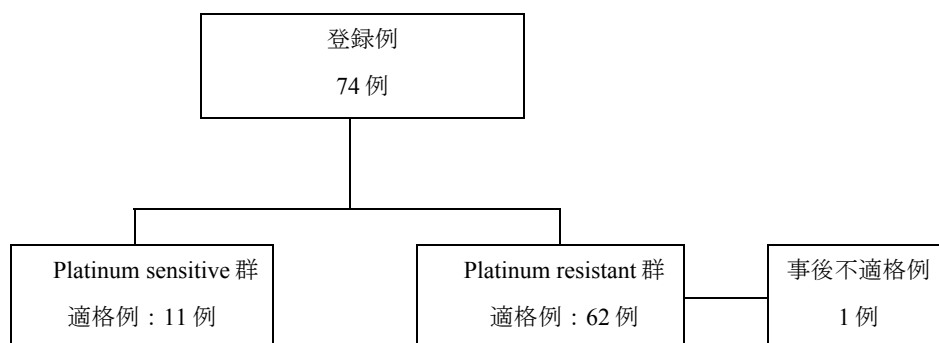
6): 「投与開始前」の「0 日目」と 1 コースの投与日である「1 日目」は同日であるが, 「0 日目」は投与開始前を意味する。また, 2 コース以降, 投与延期がない場合, 前コースの「29 日目」と次コースの投与日である「1 日目」は同日となるが, 同様に「29 日目」は次コース開始前を意味する。なお, 2 コース以降の投与延期の許容範囲は通常「-1~+3 日」とし, 年末年始, ゴールデンウィーク等の連休に該当する場合は「-1~+7 日」とする。

(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示す。2005 年 1 月 ■ 日に第 1 例目が登録され、2005 年 12 月 ■ 日までに 74 例の患者が登録された。

登録された全 74 例は同意取得済みであり、全ての被験者に治験薬が投与された。治験中止は 74 例全例であった。Pt-R 群として登録された 1 例（症例 JNS-023）は、前治療として既に 3 レジメン施行されており選択基準に合致していなかった。このため 20■ 年 ■ 月 ■ 日に行われた効果判定委員会にて「不適格例」として取り扱い、有効性評価から除外することとなった。なお、安全性解析対象例には含めることとなった。また、治験依頼者が効果安全性評価委員会に対して定期的に提出した問題点等については、治験継続に問題はないと判断され、委員会の開催は行われていない。



(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 10.1-1.より引用)

図 2.7.6.10-1. 被験者の内訳

治験中止例の内訳を表 2.7.6.10-3 に示す。治験中止理由は、「原疾患の増悪あるいは新病変の出現」が 35 例、「その他」が 10 例、「被験者の希望」、「再減量を要するため」及び「治験薬・アントラサイクリン系薬剤の塩酸ドキソルビシン換算総投与量が 500 mg/m²を超える」が各 8 例、「次コースの投与開始基準を満たさず」が 7 例、「重篤（重大）な有害事象の発現」が 2 例、「併発疾患（合併症、随伴症状等）の増悪」及び「LVEF 値の低下」が各 1 例であった。

治験中止理由が「その他」であった 10 例の内訳は、「腫瘍マーカー上昇のため」又は「腫瘍マーカーが下がらなくなったため」が 4 例、「病変が消失し、その後の治療も十分行われたと考え治療完了と判断した」が 1 例、「投与直後に急性輸注反応が出現したため」、「間質性肺炎の再燃のリスクを考え、治験責任医師が判断」、「これ以上の効果が期待できないと判断」、「治療継続により有害事象の増悪が予測されたため」及び「原疾患の増悪傾向による」がそれぞれ 1 例であった。

表 2.7.6.10-3. 治験中止例の内訳

項目	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	74	11	63
中止例数 : n	74	11	63
治験中止理由 :			
被験者の希望	8	0	8
被験者の同意撤回	0	0	0
LVEF 値の低下	1	0	1
次コースの投与開始基準を満たさず	7	1	6
3.0 mg/dL 以上のビリルビン上昇	0	0	0
再減量を要するため	8	1	7
治験薬・アントラサイクリン系薬剤の総投与量 (塩酸ドキシソルピシン換算)が 500mg/m ² を超える	8	1	7
重篤（重大）な有害事象の発現	2	0	2
併発疾患（合併症、随伴症状など）の増悪	1	1	0
原疾患の増悪あるいは新病変の出現	35	6	29
登録後に除外すべき条件が判明	0	0	0
その他	10	2	8
死亡例数 ^a : n	12	2	10
死亡理由 :			
腫瘍死	12	2	10
非腫瘍死	0	0	0

a : 治験中止後の死亡例。

注) 治験中止理由が複数のもを含む。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験表 10.1-1 より引用)

2) 解析対象集団の内訳

以下に解析対象集団について規定した。

・安全性解析対象例

未投与例を除いた登録例全例を、安全性解析対象例とした。ただし、登録後に判明した不適格例について、医学専門家、治験調整医師、及び統計解析アドバイザーの助言に基づき、解析対象とすることが妥当でないと判断される場合には、対象例からデータを除外する場合があることとした。

・有効性解析対象例

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症例を除いた集団を FAS として取り扱い、FAS の解析結果を有効性の主な結果とした。なお、適格例のうち、最良総合効果に関する評価が得られ、かつ重大な治験実施計画書違反がなかった集団を PPS として取り扱い、FAS での結果との一貫性を確認するために PPS を対象とした有効性解析も併せて行ったが、得られた解析結果は参考値として取り扱った。

治験依頼者は、事前に各解析対象例の取扱いを検討し、効果判定委員会にてその妥当性を確認の上決定した。各解析対象集団の例数を表 2.7.6.10-4 に示す。FAS は登録例 74 例から事後不適格例（症例 JNS-023）を除く 73 例であった。PPS は、担当医が標的病変と判断したものの、効果判定委員会にて標的病変なしと判断された 2 例（症例 JNS-029, JNS-073）を FAS から除き、71 例であった。

表 2.7.6.10-4. 各解析対象集団の例数

項目	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
登録例数	74	11	63
適格例数	73	11	62
安全性解析対象例数	74	11	63
最大解析対象例数	73	11	62
治験実施計画書適合例数	71	10	61

適格例数は、事後不適格例を除いた例数。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験表 11.1-1 より引用)

3) 人口統計学的特性及びベースラインの特性

a) 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.10-5 に示した。治験実施計画書（付録 16.1.1）に規定したとおり，白金製剤を含む化学療法の治療歴のレジメン数と感受性によって事前に層別化した。年齢は 74 例中 60 例が 50 歳以上であり，全体での年齢の中央値（範囲）は 57.0 歳（32 - 76 歳）であった。登録された症例の臨床診断名の内訳は，上皮性卵巣癌 62 例，腹膜癌 12 例で，原発性卵管癌患者の登録はなかった。Pt-S 群は 11 例，Pt-R 群は 63 例であった。Pt-R 群 63 例のうち，2nd-line 治療として本剤を使用する患者で，白金製剤の最終投与日から 6 ヶ月未満に増悪した患者は 12 例（19.0%），3rd-line 治療として本剤を使用する患者は 50 例（79.4%），その他（4th-line 治療に該当）が 1 例（1.6%）であった。

表 2.7.6.10-5. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
解析対象例数(安全性解析対象集団) : n	74	11	63
登録時年齢			
20 歳未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
20 歳以上 30 歳未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
30 歳以上 40 歳未満	4(5.4)	0(0.0)	4(6.3)
40 歳以上 50 歳未満	10(13.5)	3(27.3)	7(11.1)
50 歳以上 60 歳未満	25(33.8)	4(36.4)	21(33.3)
60 歳以上 70 歳未満	20(27.0)	3(27.3)	17(27.0)
70 歳以上 80 歳未満	15(20.3)	1(9.1)	14(22.2)
80 歳以上	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
平均値(標準偏差)	58.1(11.1)	54.9(10.2)	58.7(11.2)
中央値(範囲)	57.0(32 - 76)	55.0(40 - 72)	58.0(32 - 76)
既往歴の有無			
あり	59(79.7)	11(100.0)	48(76.2)
なし	15(20.3)	0(0.0)	15(23.8)
合併症の有無			
あり	73(98.6)	11(100.0)	62(98.4)
なし	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
ECOG PS			
0	63(85.1)	9(81.8)	54(85.7)
1	11(14.9)	2(18.2)	9(14.3)
2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
スクリーニング時白血球数(mm^3)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	5471.2(1482.7)	5870.9(1654.6)	5400.3(1453.3)
中央値(範囲)	5370.0(3100 - 9650)	6100.0(3190 - 7600)	5280.0(3100 - 9650)
スクリーニング時好中球数(mm^3)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	3535.16(1300.67)	3591.93(1339.34)	3525.09(1304.63)
中央値	3360.00	3538.00	3298.40
(範囲)	(1519.0 - 6706.8)	(1656.0 - 5223.3)	(1519.0 - 6706.8)
スクリーニング時ヘモグロビン(g/dL)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	11.67(1.37)	12.55(1.03)	11.51(1.37)
中央値(範囲)	11.80(9.0 - 14.3)	12.70(10.7 - 13.8)	11.60(9.0 - 14.3)
スクリーニング時血小板数($10^4/\text{mm}^3$)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	23.02(5.87)	22.75(5.44)	23.07(5.98)
中央値(範囲)	23.00(13.2 - 44.8)	20.80(15.4 - 32.4)	23.40(13.2 - 44.8)
スクリーニング時血清 AST 値(IU/L)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	23.2(10.0)	22.4(8.1)	23.3(10.4)
中央値(範囲)	21.0(12 - 71)	20.0(13 - 42)	21.0(12 - 71)
スクリーニング時血清 ALT 値(IU/L)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	18.7(10.8)	22.0(16.5)	18.1(9.5)
中央値(範囲)	16.0(5 - 64)	18.0(5 - 64)	16.0(8 - 62)

() 内は「標準偏差」及び「範囲」以外はすべて%。

表 2.7.6.10-5.人口統計学的特性及びベースラインの特性（続き）

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
解析対象例数(安全性解析対象集団) : n	74	11	63
スクリーニング時血清 ALP 値(IU/L)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	270.2(90.7)	280.1(77.2)	268.5(93.3)
中央値(範囲)	254.0(141 - 680)	282.0(159 - 423)	251.5(141 - 680)
スクリーニング時総ビリルビン値(mg/dL)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	0.59(0.23)	0.57(0.23)	0.60(0.23)
中央値(範囲)	0.52(0.3 - 1.3)	0.50(0.3 - 1.1)	0.60(0.3 - 1.3)
スクリーニング時血清クレアチニン(mg/dL)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	0.69(0.18)	0.67(0.16)	0.69(0.18)
中央値(範囲)	0.69(0.3 - 1.3)	0.63(0.5 - 1.0)	0.70(0.3 - 1.3)
スクリーニング時心機能検査[LVEF 値(%)]の記述統計量			
平均値(標準偏差)	69.71(6.28)	71.09(8.32)	69.47(5.90)
中央値(範囲)	69.45(57.6 - 89.0)	68.90(62.0 - 89.0)	70.00(57.6 - 83.0)
スクリーニング時心機能検査(心電図異常所見)の有無			
あり	4(5.4)	0(0.0)	4(6.3)
なし	69(93.2)	11(100.0)	58(92.1)
欠測	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
被験者の詳細な内訳			
①2nd-line 治療として使用する患者で白金製剤の最終投与日から 6 カ月以上 12 カ月以内に増悪した患者	11(14.9)	11(100.0)	0(0.0)
②2nd-line 治療として使用する患者で白金製剤の最終投与日から 6 カ月未満に増悪した患者	12(16.2)	0(0.0)	12(19.0)
③3rd-line 治療として使用する患者	50(67.6)	0(0.0)	50(79.4)
④その他	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
臨床診断名			
上皮性卵巣癌	62(83.8)	11(100.0)	51(81.0)
腹膜癌	12(16.2)	0(0.0)	12(19.0)
原発性卵管癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
組織型			
漿液性	49(66.2)	6(54.5)	43(68.3)
粘液性	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
類内膜	8(10.8)	3(27.3)	5(7.9)
明細胞	8(10.8)	1(9.1)	7(11.1)
未分化	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
混合	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
不明	2(2.7)	1(9.1)	1(1.6)
その他	3(4.1)	0(0.0)	3(4.8)
初発時分化度			
Well	5(6.8)	2(18.2)	3(4.8)
Moderately	8(10.8)	1(9.1)	7(11.1)
Poorly	19(25.7)	3(27.3)	16(25.4)
不明	42(56.8)	5(45.5)	37(58.7)
初発時 FIGO 分類			
I	7(9.5)	1(9.1)	6(9.5)
II	1(1.4)	1(9.1)	0(0.0)
III	50(67.6)	6(54.5)	44(69.8)
IV	16(21.6)	3(27.3)	13(20.6)
不明	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
標的病変の有無			
あり	72(97.3)	10(90.9)	62(98.4)
なし	2(2.7)	1(9.1)	1(1.6)
非標的病変の有無			
あり	51(68.9)	4(36.4)	47(74.6)
なし	23(31.1)	7(63.6)	16(25.4)

() 内は「標準偏差」及び「範囲」以外はすべて%。

表 2.7.6.10-5. 人口統計学的特性及びベースラインの特性（続き）

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
解析対象例数(安全性解析対象集団) : n	74	11	63
スクリーニング時腹水の有無			
あり	9(12.2)	2(18.2)	7(11.1)
なし	65(87.8)	9(81.8)	56(88.9)
スクリーニング時標的病変の長径(mm)の記述統計量			
標的病変「あり」の例数	72	10	62
平均値(標準偏差)	77.62(55.16)	44.88(41.46)	82.90(55.53)
中央値(範囲)	61.52(13.5 - 238.2)	28.05(18.6 - 152.2)	74.09(13.5 - 238.2)
スクリーニング時標的病変のサイズ			
標的病変「あり」の例数	72	10	62
腫瘍径 5cm 以上	17(23.6)	1(10.0)	16(25.8)
腫瘍径 5cm 未満	55(76.4)	9(90.0)	46(74.2)
スクリーニング時 CA-125(U/mL)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	575.56(1269.48)	273.75(280.03)	628.26(1365.97)
中央値(範囲)	243.60(5.8 - 7809.8)	192.10(22.2 - 808.0)	261.00(5.8 - 7809.8)

() 内は「標準偏差」及び「範囲」以外はすべて%。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験表 11.2.1-1 より引用)

b) 前治療

前治療に関する概要を表 2.7.6.10-6 に示した。

表 2.7.6.10-6. 前治療に関する概要

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
解析対象例数(安全性解析対象集団) : n	74	11	63
Müllerian carcinoma に対する既往手術療法の有無			
あり	68(91.9)	10(90.9)	58(92.1)
なし	6(8.1)	1(9.1)	5(7.9)
Müllerian carcinoma に対する既往放射線療法の有無			
あり	8(10.8)	0(0.0)	8(12.7)
なし	66(89.2)	11(100.0)	55(87.3)
Müllerian carcinoma に対する 1 レジメンの総合効果			
あり (CR 又は PR)	55(74.3)	11(100.0)	44(69.8)
なし	14(18.9)	0(0.0)	14(22.2)
不明	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
Müllerian carcinoma に対する 1 レジメンの内容			
カルボプラチン	67(90.5)	11(100.0)	56(88.9)
シスプラチン	16(21.6)	1(9.1)	15(23.8)
ネダプラチン	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
シクロホスファミド	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
塩酸ドキソルビシン	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
ドセタキセル水和物	17(23.0)	1(9.1)	16(25.4)
パクリタキセル	53(71.6)	11(100.0)	42(66.7)
Müllerian carcinoma に対する 2 レジメンの有無			
あり	51(68.9)	0(0.0)	51(81.0)
なし	23(31.1)	11(100.0)	12(19.0)
Müllerian carcinoma に対する 2 レジメンの総合効果			
「あり」の例数	51	0	51
あり (CR 又は PR)	30(58.8)	—	30(58.8)
なし	19(37.3)	—	19(37.3)
不明	2(3.9)	—	2(3.9)

() 内は「標準偏差」及び「範囲」以外はすべて%。

表 2.7.6.10-6. 前治療に関する概要（続き）

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
解析対象例数(安全性解析対象集団) : n	74	11	63
Müllerian carcinoma に対する 2 レジメンの内容			
カルボプラチン	24(32.4)	0(0.0)	24(38.1)
シスプラチン	6(8.1)	0(0.0)	6(9.5)
ネダプラチン	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
シクロホスファミド	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
フルオロウラシル	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
マイトマイシン C	4(5.4)	0(0.0)	4(6.3)
塩酸ドキソルビシン	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
エトポシド(経口)	3(4.1)	0(0.0)	3(4.8)
エトポシド(静脈)	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
塩酸イリノテカン	15(20.3)	0(0.0)	15(23.8)
ドセタキセル水和物	7(9.5)	0(0.0)	7(11.1)
パクリタキセル	23(31.1)	0(0.0)	23(36.5)
NK211 (トポテカン)	8(10.8)	0(0.0)	8(12.7)
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	3(4.1)	0(0.0)	3(4.8)
なし	71(95.9)	11(100.0)	60(95.2)
Müllerian carcinoma に対するその他の既往療法の有無			
あり	8(10.8)	2(18.2)	6(9.5)
なし	66(89.2)	9(81.8)	57(90.5)
Drug-free interval(日)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	269.2(460.1)	304.9(64.0)	263.0(498.3)
中央値(範囲)	148.0(28 - 2792)	315.0(216 - 427)	90.0(28 - 2792)
Platinum-free interval(日)の記述統計量			
平均値(標準偏差)	372.1(469.4)	310.0(65.2)	382.9(507.9)
中央値(範囲)	263.0(28 - 2792)	315.0(216 - 441)	235.0(28 - 2792)

() 内は「標準偏差」及び「範囲」以外はすべて%。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 11.2.1-2 より引用)

① 化学療法

選択基準で「前化学療法が 1 - 2 レジメンの患者」としており、2 レジメンの有無は「あり」が 51 例 (68.9%) , 「なし」は 23 例 (31.1%) であった。

1 レジメンに使用されていた薬剤は、カルボプラチンが 67 例 (90.5%) , パクリタキセルが 53 例 (71.6%) , シスプラチンが 16 例 (21.6%) , ドセタキセル水和物が 17 例 (23.0%) , 塩酸ドキソルビシン及びシクロホスファミドが各 2 例 (2.7%) であり、多くの被験者で白金製剤及びタキサン系薬剤が施行されていた。

2 レジメンに使用されていた薬剤は、カルボプラチンが 24 例 (32.4%) , パクリタキセルが 23 例 (31.1%) , 塩酸イリノテカンが 15 例 (20.3%) , NK211 (トポテカン) が 8 例 (10.8%) , ドセタキセル水和物が 7 例 (9.5%) , シスプラチンが 6 例 (8.1%) , マイトマイシン C が 4 例 (5.4%) , エトポシド (経口) が 3 例 (4.1%) , シクロホスファミド, フルオロウラシル, 塩酸ドキソルビシン及びエトポシド (静脈) が各 1 例 (1.4%) であった。

② 放射線療法

放射線療法実施の有無は、「あり」が 8 例 (10.8%) , 「なし」が 66 例 (89.2%) であり、Pt-S 群はすべて「なし」であった。

③ 手術療法

手術療法実施の有無は、「あり」が 68 例 (91.9%) , 「なし」が 6 例 (8.1%) であった。

④ アントラサイクリン系薬剤

アントラサイクリン系薬剤による前治療歴の有無は、「あり」が 3 例 (4.1%) , 「なし」が 71 例 (95.9%) であり、Pt-S 群はすべて「なし」であった。

4) 有効性の結果

全被験者における観察完了日 20■■年■■月■■日までのデータについて、20■■年■■月■■日に行われた効果判定委員会の判定を採用して集計した。

a) 主要評価項目

① 抗腫瘍効果

全体及び各解析対象集団での抗腫瘍効果（最良総合効果）を表 2.7.6.10-7 に示す。

FAS 73 例で RECIST ガイドラインに準じて評価した最良総合効果は、CR 2 例（2.7%）、PR 14 例（19.2%）、SD 28 例（38.4%）、PD 27 例（37.0%）及び NE 2 例（2.7%）であった。NE 2 例の内訳は、「効果判定委員会において標的病変なしと判断」が 2 例（症例 JNS-029, JNS-073）であった。なお、Data cut off 時点での中間報告書（2007 年 1 月 22 日作成）に記載した「投与開始から 8 週以上、Data cut off 時点までの間に効果判定されなかった」ため NE と判断された 1 例（症例 JNS-071）は、最終観察までのデータにより最良総合効果が SD と判断された。

FAS における全体での最良総合効果の奏効率は 21.9%（16/73 例）であった。両側 95%信頼区間は 13.1 - 33.1%，両側 90%信頼区間は 14.3 - 31.4%であった。奏効率の両側 95%信頼区間の下限は閾値奏効率である 5%を超えた。

Pt-S 群での最良総合効果の奏効率及び両側 95%信頼区間は 27.3%（3/11 例）、6.0 - 61.0%であった。また両側 90%信頼区間は 7.9 - 56.4%であった。

Pt-R 群での最良総合効果の奏効率は 21.0%（13/62 例）であり、期待奏効率 15%を超えた。両側 95%信頼区間は 11.7 - 33.2%であり、両側 90%信頼区間は 12.9 - 31.3%であった。奏効率の両側 90%信頼区間の下限が閾値奏効率である 5%を超えた。

表 2.7.6.10-7. 抗腫瘍効果（最良総合効果）（FAS）

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
最良総合効果 : n(%)			
CR	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
PR	14(19.2)	3(27.3)	11(17.7)
SD	28(38.4)	3(27.3)	25(40.3)
PD	27(37.0)	4(36.4)	23(37.1)
NE	2(2.7)	1(9.1)	1(1.6)
奏効例			
n(%)	16(21.9)	3(27.3)	13(21.0)
(95%信頼区間)	(13.1 - 33.1)	(6.0 - 61.0)	(11.7 - 33.2)
(90%信頼区間)	(14.3 - 31.4)	(7.9 - 56.4)	(12.9 - 31.3)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 11.4.1.1-3 より引用)

以上より、全データを含めた抗腫瘍効果（最良総合効果）は Data cut off 時点で統計的推測を行った本試験の結果と同様であることを確認した。

PPS での抗腫瘍効果（最良総合効果）も同様の結果であった。以下の有効性の統計解析結果は FAS についてのみ記載する。

FASにおける最良総合効果がCR, PR, SDのいずれかである被験者の割合と95%信頼区間を表2.7.6.10-8に示す。

FASにおける全体, Pt-S群及びPt-R群のいずれにおいても, 最良総合効果がCR, PR, SDのいずれかであった被験者の割合は50%以上であった。

表 2.7.6.10-8. 最良総合効果がCR, PR, SDのいずれかである被験者の割合

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
CR, PR, SD のいずれかである被験者 n(%)	44(60.3)	6(54.5)	38(61.3)
(95%信頼区間)	(48.1 - 71.5)	(23.4 - 83.3)	(48.1 - 73.4)

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 11.4.1.1-5 より引用)

b) 副次評価項目

① 奏効までの期間

最良総合効果がCR, PRのいずれかであった被験者の奏効までの期間の記述統計量を表2.7.6.10-9に, 全体及び被験者群ごとのKaplan-Meier曲線を図2.7.6.10-2 – 図2.7.6.10-4に示す。

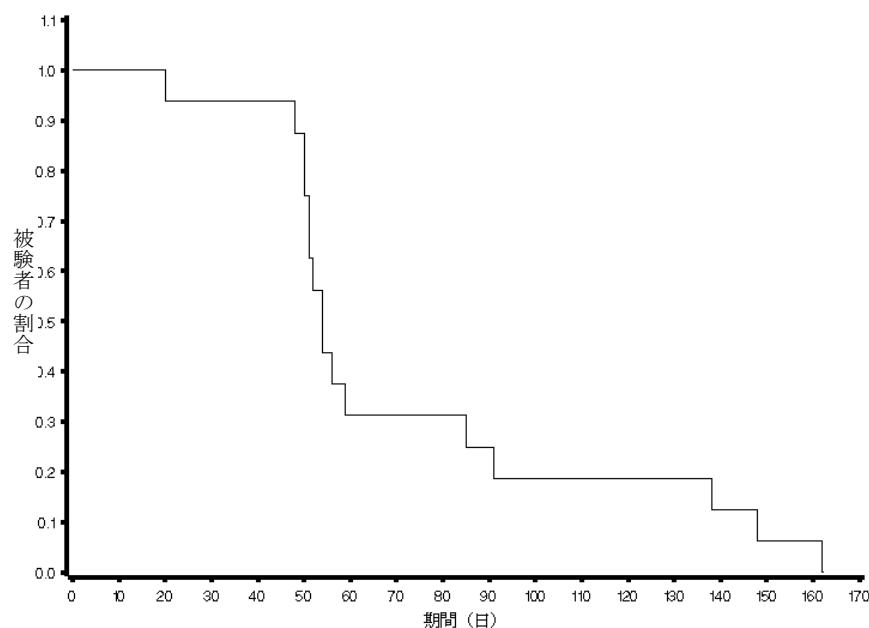
最良総合効果がCR又はPRの被験者の奏効までの期間の中央値(範囲)は, 全体で54.0日(20 - 162日)であった。Pt-S群及びPt-R群も同様の結果であった。

表 2.7.6.10-9. 最良総合効果 CR 又は PR 被験者の奏効までの期間

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
奏効までの期間[日]			
対象例数(%)	16(21.9)	3(27.3)	13(21.0)
中央値(範囲)	54.0(20 - 162)	56.0(54 - 59)	52.0(20 - 162)

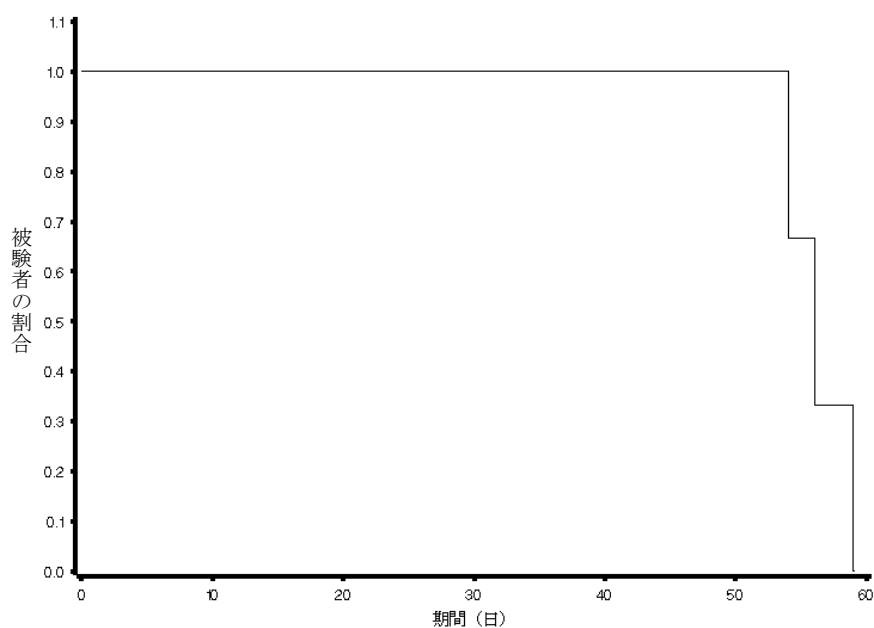
中央値は, Kaplan -Meier 法による推定値。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 11.4.1.4-1 より引用)



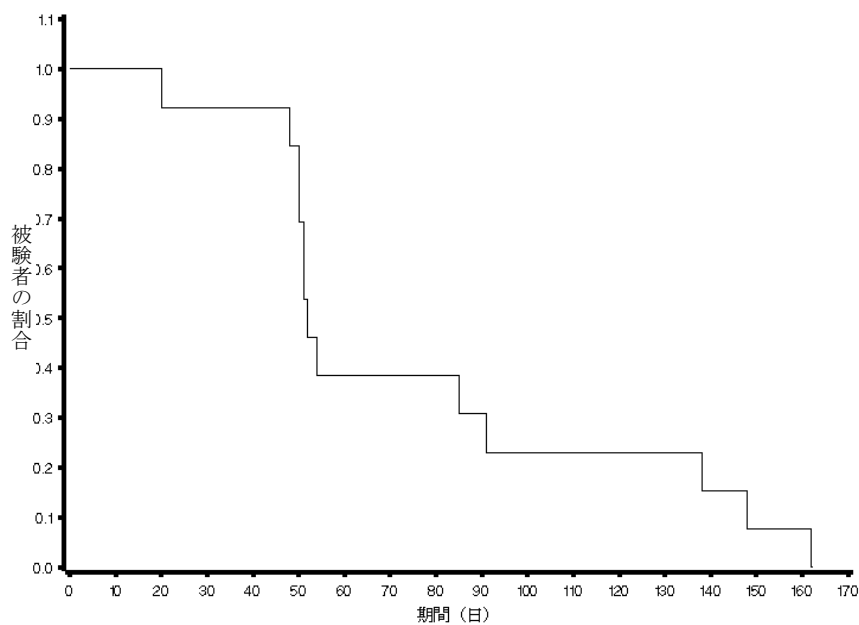
(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.4-1より引用)

図 2.7.6.10-2. 奏効までの期間 (全体) : Kaplan-Meier 曲線



(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.4-2.より引用)

図 2.7.6.10-3. 奏効までの期間 (Pt-S 群) : Kaplan-Meier 曲線



(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.4-3.より引用)

図 2.7.6.10-4. 奏効までの期間 (Pt-R 群) : Kaplan-Meire 曲線

② 持続期間

最良総合効果ごとの持続期間等について表 2.7.6.10-10 に示す。

最良総合効果が CR であった被験者 2 例はいずれも Pt-R 群であった。

表 2.7.6.10-10. 最良総合効果ごとの持続期間の記述統計量

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
CR 期間[日]			
対象例数(%)	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
中央値(範囲)	—(37 - 281)	—(—)	—(37 - 281)
打ち切り例数(%)	2(100.0)	0(—)	2(100.0)
PR 期間[日]			
対象例数(%)	16(21.9)	3(27.3)	13(21.0)
中央値(範囲)	—(56 - 309)	—(72 - 159)	—(56 - 309)
打ち切り例数(%)	11(68.8)	2(66.7)	9(69.2)
完全奏効期間[日]			
対象例数(%)	2(2.7)	0(0.0)	2(3.2)
中央値(範囲)	—(37 - 281)	—(—)	—(37 - 281)
打ち切り例数(%)	2(100.0)	0(—)	2(100.0)
全奏効期間[日]			
対象例数(%)	16(21.9)	3(27.3)	13(21.0)
中央値(範囲)	149.0(56 - 309)	—(92 - 159)	149.0(56 - 309)
打ち切り例数(%)	11(68.8)	2(66.7)	9(69.2)

中央値は、Kaplan-Meier 法による推定値、「—」は推定できず。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 11.4.1.5-1 より引用)

③ 安定期間

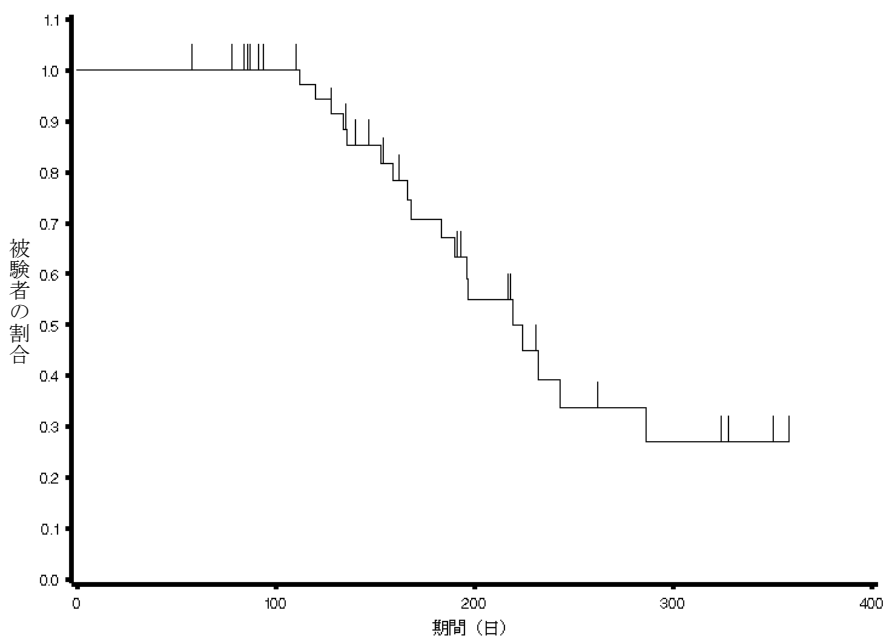
最良総合効果が CR, PR, SD のいずれかであった被験者の安定期間の記述統計量を、表 2.7.6.10-11 に、全体及び被験者群ごとの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-5 – 図 2.7.6.10-7 に示す。安定期間の中央値（範囲）は、全体で 219.0 日（58 - 358 日）であった。全体での打ち切り例数は対象例数 44 例中 26 例（59.1%）であった。

表 2.7.6.10-11. 安定期間の記述統計量

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
安定期間[日]			
対象例数(%)	44(60.3)	6(54.5)	38(61.3)
中央値(範囲)	219.0(58 - 358)	178.0(86 - 217)	224.0(58 - 358)
打ち切り例数(%)	26(59.1)	3(50.0)	23(60.5)

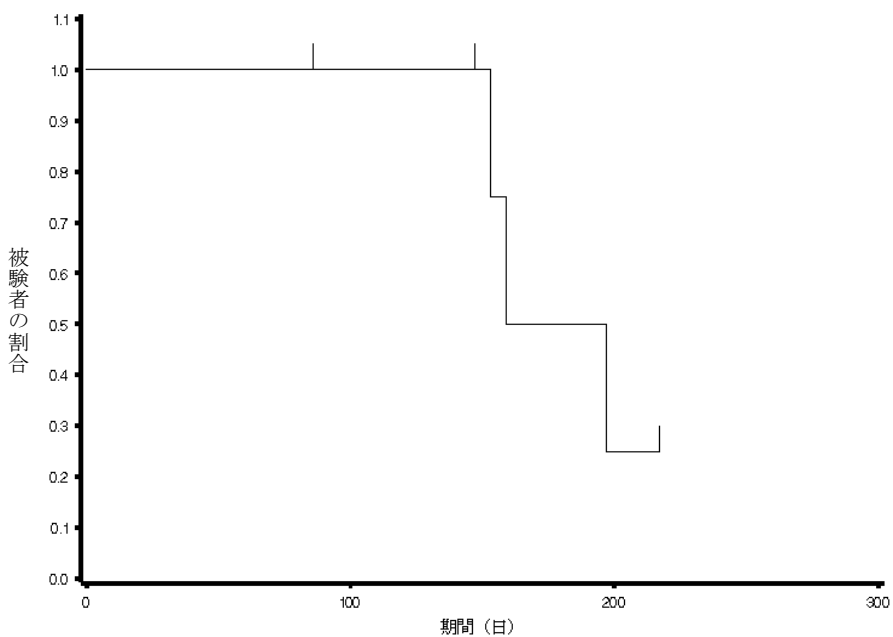
中央値は、Kaplan-Meier 法による推定値。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 11.4.1.6-1 より引用)



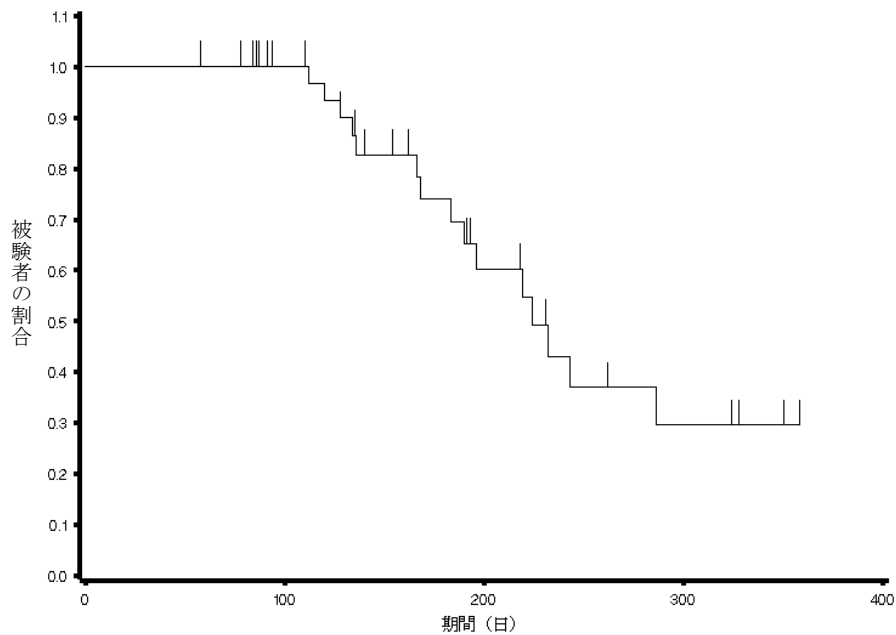
(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.6-1より引用)

図 2.7.6.10-5. 安定期間（全体）：Kaplan-Meier 曲線



(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.6-2より引用)

図 2.7.6.10-6. 安定期間（Pt-S 群）：Kaplan-Meier 曲線



(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.6-3.より引用)

図 2.7.6.10-7. 安定期間 (Pt-R 群) : Kaplan-Meier 曲線

④ TTP

TTP の記述統計量を表 2.7.6.10-12 に、全体及び被験者群ごとの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-8 – 図 2.7.6.10-10 に示す。全体での TTP の中央値 (範囲) は 166.0 日 (14 - 358 日) であり、Pt-S 群では 159.0 日 (16 - 217 日)、Pt-R 群では 168.0 日 (14 - 358 日) であった。全体での打ち切り例数は対象例数 71 例中 30 例 (42.3%) であった。

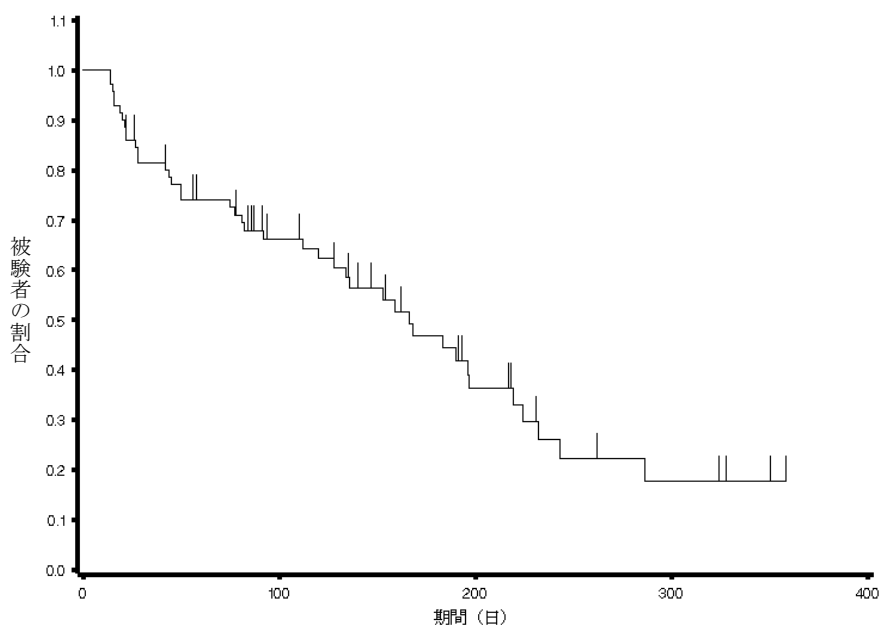
表 2.7.6.10-12.TTP の記述統計量

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
TTP[日]			
対象例数(%) ^a	71(97.3)	10(90.9)	61(98.4)
中央値(範囲)	166.0(14 - 358)	159.0(16 - 217)	168.0(14 - 358)
打ち切り例数(%)	30(42.3)	4(40.0)	26(42.6)

a : TTP を算出できない 2 例を除いた。

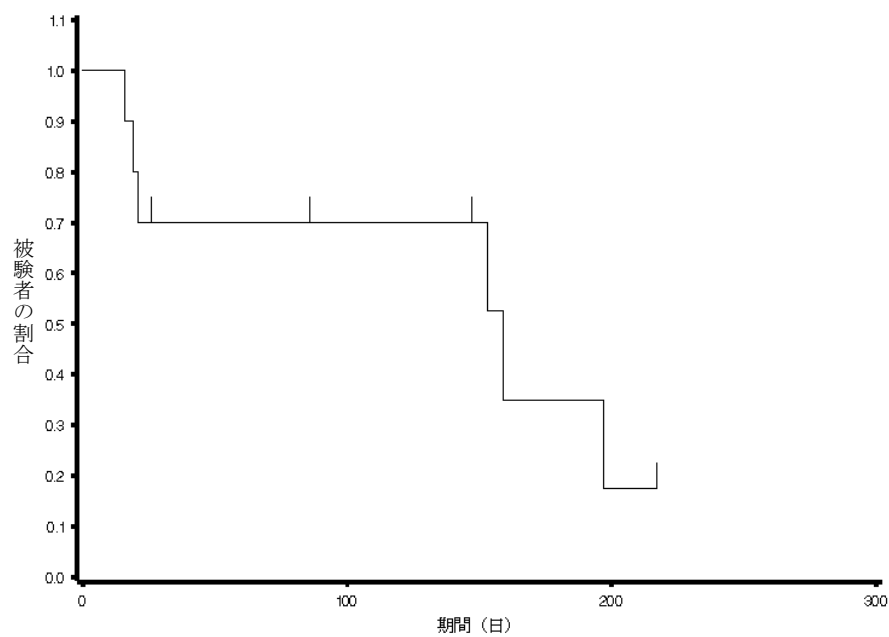
中央値は、Kaplan-Meier 法による推定値。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 11.4.1.7-1 より引用)



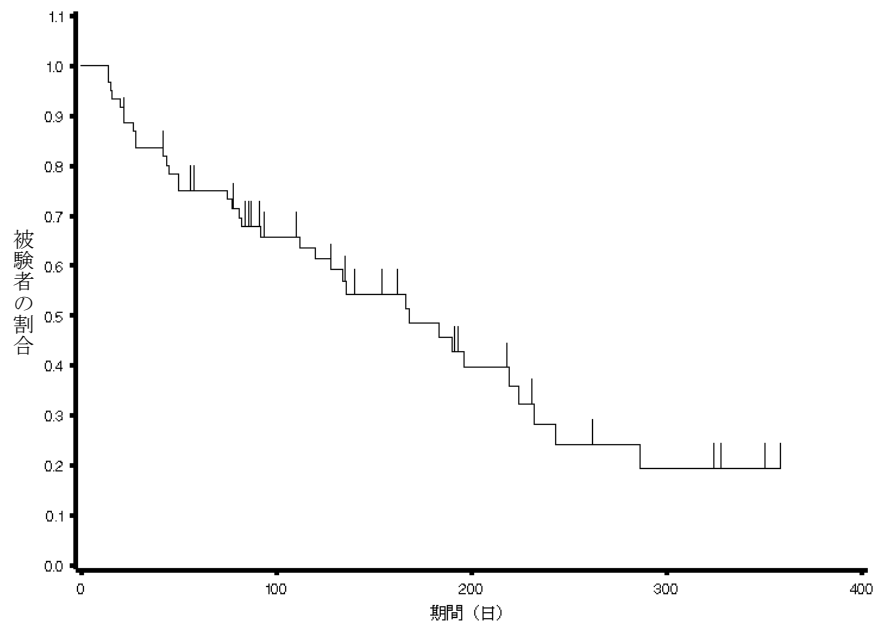
(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.7-1より引用)

図 2.7.6.10-8.TTP（全体）：Kaplan-Meier 曲線



(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.7-2より引用)

図 2.7.6.10-9. TTP（Pt-S 群）：Kaplan-Meier 曲線



(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.7-3.より引用)

図 2.7.6.10-10. TTP (Pt-R 群) : Kaplan-Meier 曲線

⑤ 生存期間

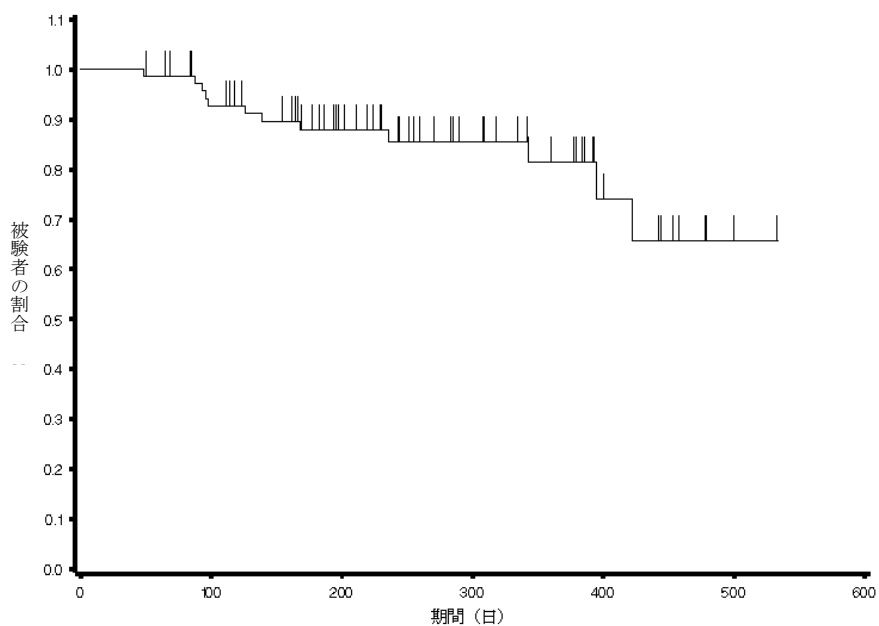
生存期間の記述統計量を、表 2.7.6.10-13 に、全体及び被験者群ごとの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-11 - 図 2.7.6.10-13 に示す。生存期間の中央値は Kaplan-Meier 法により推定できなかった。全体での生存期間の範囲は 48 日 - 533 日であった。打ち切り例数は 73 例中 61 例 (83.6%) であった。

表 2.7.6.10-13. 生存期間の記述統計量

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
生存期間[日]			
中央値(範囲)	—(48 - 533)	—(84 - 393)	—(48 - 533)
打ち切り例数(%)	61(83.6)	9(81.8)	52(83.9)

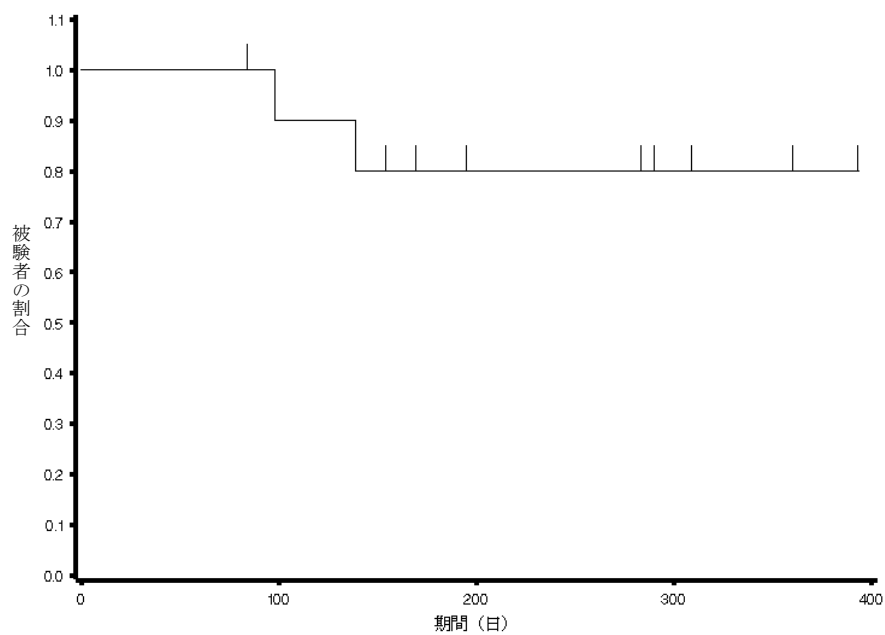
中央値は、Kaplan-Meier 法による推定値、「—」は推定できず。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 11.4.1.8-1 より引用)



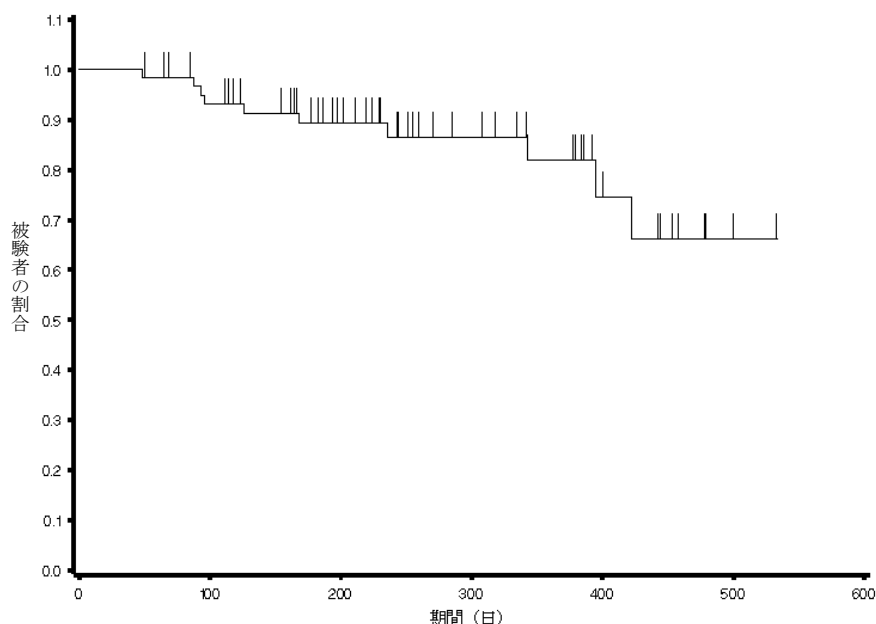
(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.8-1 より引用)

図 2.7.6.10-11. 生存期間（全体）：Kaplan-Meier 曲線



(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.8-2 より引用)

図 2.7.6.10-12. 生存期間（Pt-S 群）：Kaplan-Meier 曲線



(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 図 11.4.1.8-3 より引用)

図 2.7.6.10-13. 生存期間 (Pt-R 群) : Kaplan-Meier 曲線

⑥ CA-125 Response 有りの被験者

CA-125 Response 有りの被験者の持続期間等について、表 2.7.6.10-14 に示す。CA-125 Response 有りの被験者は、全体で 73 例中 18 例 (24.7%)，Pt-S 群で 11 例中 3 例 (27.3%)，Pt-R 群で 62 例中 15 例 (24.2%) であった。CA-125 Response 有りの被験者のうち、CA-125 奏効までの期間の中央値 (範囲) は、全体で 55.0 日 (21 - 167 日) であり、CA-125 全奏効期間の中央値 (範囲) は、全体で 113.0 日 (37 - 309 日) であった。被験者全体では CA-125 奏効までの期間の中央値は、RECIST ガイドラインに準じて評価した CR 又は PR の奏効までの期間の中央値と大きな差はなかった。

表 2.7.6.10-14. CA-125 Response 有りの被験者の持続期間等の記述統計量

	全体	Platinum sensitive 群	Platinum resistant 群
被験者数 : n	73	11	62
CA-125 Response 有り			
例数(%)	18(24.7)	3(27.3)	15(24.2)
(95%信頼区間)	(15.3 - 36.1)	(6.0 - 61.0)	(14.2 - 36.7)
CA-125 奏効までの期間 (日)			
対象例数(%)	18(24.7)	3(27.3)	15(24.2)
中央値(範囲)	55.0(21 - 167)	28.0(27 - 44)	64.0(21 - 167)
CA-125 全奏効期間 (日)			
対象例数(%)	18(24.7)	3(27.3)	15(24.2)
中央値(範囲)	113.0(37 - 309)	63.0(48 - 85)	113.0(37 - 309)
打ち切り例数(%)	9(50.0)	1(33.3)	8(53.3)

中央値は、Kaplan-Meier 法による推定値。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 11.4.1.9-1 より引用)

5) 安全性の結果

a) 曝露の状況

曝露の状況を表 2.7.6.10-15 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中央値は 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（/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）であり、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 2.7.6.10-15. 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
累積投与量 (mg/m ²)			
治験期間 (日)			
投与期間 (日)			
Dose Intensity (/4weeks) (治験期間を用いた場合) (mg/m ²)			
Dose Intensity (/1week) (治験期間を用いた場合) (mg/m ²)			
予定投与量に対する比率 (治験期間を用いた場合)			
Dose Intensity (/4weeks) (投与期間を用いた場合) (mg/m ²)			
Dose Intensity (/1week) (投与期間を用いた場合) (mg/m ²)			
予定投与量に対する比率 (投与期間を用いた場合)			

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

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.1.2-1 より引用)

b) 評価方法

有害事象とは、本治験薬投与後に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないと定義した。有害事象の調査期間は、JNS002の初回投与開始から、被験者の死亡、転院等により調査不能となった場合を除き、当該事象が消失又は投与前の状態に回復するまで、原則として引き続き調査を実施した。なお、下記に該当する場合には、当該調査を打ち切ることができるとした。

- ・有害事象における本治験薬以外の明らかな原因が判明しており、治験責任（分担）医師がその後の追跡調査を不要と判断した場合。
- ・原疾患に対する他の治療法へ変更した場合。

また、有害事象と治験薬との因果関係は表 2.7.6.10-16 に示した 5 段階で評価し、そのうち「関連性なし (None)」を除いたものを、治験薬と因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。なお、重症度は「CTCAE Ver.3.0」にて評価した。

表 2.7.6.10-16. 因果関係の評価及び副作用の定義

因果関係の評価	治験薬との関連性
関連性なし (None)	治験薬以外の要因（例：併用薬、合併症）を特定できる、又は時間的な関係から関連性がないと判断できる場合。
多分なし (Doubtful)	治験薬以外の要因（例：併用薬、合併症）の可能性が高い、又は時間的な関係から関連性がありそうもない場合。
可能性小 (Possible)	治験薬以外の要因（例：併用薬、合併症）が確実ではないが、時間的な関係から関連性が妥当であるなど、治験薬との関連性も否定し得ない場合。
可能性大 (Probable)	治験薬の使用による可能性がある、すなわち治験薬以外の要因（例：併用薬、合併症）による可能性が低く、時間的な関係から関連性が示唆される場合。
ほぼ確実 (Very Likely)	治験薬以外の要因（例：併用薬、合併症）では合理的な説明が成り立たず、時間的な関係から関連性が強く示唆される場合。

c) すべての有害事象

治験期間中に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.10-17 に、重症度別有害事象の概要を表 2.7.6.10-18 に、重篤度別有害事象の概要を表 2.7.6.10-19 に示す。

安全性解析対象 74 例全例に有害事象が認められ、また全例で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。全体での Grade 3 以上の有害事象は 74 例中 66 例（89.2%）に認められた。また全体での重篤な有害事象は、74 例中 20 例（27.0%）に認められた。

Pt-S 群及び Pt-R 群ごとの解析結果については、Pt-S 群の症例数が少ないことから、結果の提示に留め、両群の比較検討には言及しないこととした。

表 2.7.6.10-17. 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

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、%。

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

表 2.7.6.10-18. 重症度別有害事象の概要

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

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、%。

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

表 2.7.6.10-19. 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

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、%。

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

d) 比較的良好にみられる有害事象

① 10%以上の被験者に認められた有害事象

全体の10%以上に発現した有害事象（SOC, PT）の発現状況を表 2.7.6.10-20 に示す。

安全性解析対象 74 例で高頻度に認められた有害事象のうち、発現率が 50%以上であった事象は、好中球数減少及び白血球数減少が各 70 例（94.6%）、リンパ球数減少が 67 例（90.5%）、ヘモグロビン減少が 64 例（86.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 58 例（78.4%）、口内炎及び赤血球数減少が各 57 例（77.0%）、単球百分率増加が 54 例（73.0%）、悪心が 47 例（63.5%）、血小板数減少が 45 例（60.8%）、好中球百分率増加及び単球百分率減少が各 42 例（56.8%）、血中乳酸脱水素酵素増加が 40 例（54.1%）、食欲不振及び発疹が各 39 例（52.7%）、血中アルブミン減少が 38 例（51.4%）であった。

表 2.7.6.10-20. 全体の 10%以上に発現した有害事象（SOC, PT）

(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	
	1 - 4		1 - 4	
	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				
鼻咽頭炎	11(14.9)	18	9(12.2)	16
代謝および栄養障害				
食欲不振	39(52.7)	83	37(50.0)	81
神経系障害				
頭痛	15(20.3)	21	14(18.9)	20
味覚異常	9(12.2)	11	9(12.2)	11
胃腸障害				
口内炎	57(77.0)	155	57(77.0)	155
悪心	47(63.5)	109	45(60.8)	106
便秘	24(32.4)	42	22(29.7)	39
嘔吐	19(25.7)	30	17(23.0)	27
下痢	18(24.3)	26	17(23.0)	25

注) () 内はすべて%。

表 2.7.6.10-20. 全体の 10%以上に発現した有害事象 (SOC, PT) (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	
	1 - 4		1 - 4	
	発現例数	発現件数	発現例数	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	58(78.4)	79	58(78.4)	79
発疹	39(52.7)	67	37(50.0)	65
脱毛症	18(24.3)	23	18(24.3)	23
色素沈着障害	10(13.5)	10	10(13.5)	10
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	12(16.2)	14	7(9.5)	7
腎および尿路障害				
蛋白尿	11(14.9)	18	10(13.5)	16
全身障害および投与局所様態				
疲労	36(48.6)	63	34(45.9)	61
注入に伴う反応	14(18.9)	14	14(18.9)	14
倦怠感	13(17.6)	22	12(16.2)	20
発熱	12(16.2)	14	9(12.2)	10
臨床検査				
好中球数減少	70(94.6)	265	69(93.2)	262
白血球数減少	70(94.6)	260	69(93.2)	258
リンパ球数減少	67(90.5)	196	66(89.2)	195
ヘモグロビン減少	64(86.5)	145	63(85.1)	142
赤血球数減少	57(77.0)	113	56(75.7)	109
単球百分率増加	54(73.0)	221	54(73.0)	220
血小板数減少	45(60.8)	125	45(60.8)	124
好中球百分率増加	42(56.8)	122	38(51.4)	114
単球百分率減少	42(56.8)	96	42(56.8)	96
血中乳酸脱水素酵素増加	40(54.1)	85	38(51.4)	82
血中アルブミン減少	38(51.4)	74	36(48.6)	70
体重減少	31(41.9)	39	24(32.4)	31
好酸球百分率減少	29(39.2)	101	28(37.8)	100
リンパ球百分率増加	25(33.8)	59	24(32.4)	58
総蛋白減少	24(32.4)	46	20(27.0)	41
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23(31.1)	37	21(28.4)	34
好塩基球百分率増加	23(31.1)	64	22(29.7)	60
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20(27.0)	33	19(25.7)	32
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20(27.0)	30	18(24.3)	28
血中アルカリホスファターゼ増加	20(27.0)	33	18(24.3)	31
血中ナトリウム減少	18(24.3)	26	16(21.6)	24
血中尿素増加	18(24.3)	34	15(20.3)	26
クレアチンホスホキナーゼ減少	18(24.3)	38	18(24.3)	38
白血球数増加	15(20.3)	17	9(12.2)	11
血中クロール減少	14(18.9)	16	11(14.9)	13
血小板数増加	14(18.9)	29	13(17.6)	28
好酸球百分率増加	14(18.9)	28	13(17.6)	26
血中カリウム減少	13(17.6)	20	12(16.2)	19
血中尿素減少	13(17.6)	27	12(16.2)	26
血中カリウム増加	12(16.2)	21	11(14.9)	16
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8(10.8)	13	8(10.8)	13
血中クレアチニン増加	8(10.8)	16	6(8.1)	13
尿中蛋白陽性	8(10.8)	13	7(9.5)	10

注) () 内はすべて%。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.2.2-1 より引用)

② 皮膚毒性

本治験で認められた皮膚毒性のうち、多くみられた事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 58 例（78.4%）及び発疹 39 例（52.7%）であった。

(i) 手掌・足底発赤知覚不全症候群

手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況を表 2.7.6.10-21 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 2.7.6.10-21. 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)

例数及び件数以外の値は、中央値（範囲）。

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

(ii) 発疹

発疹の発現状況を表 2.7.6.10-22 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 2.7.6.10-22. 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)

例数及び件数以外の値は、中央値（範囲）。

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

③ 胃腸障害

本治験で認められた胃腸障害のうち、多くみられた事象は、口内炎 57 例（77.0%）及び悪心 47 例（63.5%）であった。

(i) 口内炎

口内炎の発現状況を表 2.7.6.10-23 に示す。

口内炎は 74 例中 57 例（77.0%）に認められ、いずれも本剤との因果関係を否定できない事象であった。全体での初回発現までの期間の中央値（コース）は 16.0 日（1.0 コース）であった。Grade 3 以上の事象は 6 例（8.1%）に認められた。Grade 3 以上の最高 Grade 発現までの期間の中央値（コース）は、47.5 日（2.0 コース）であり、最高 Grade の持続期間は 9.0 日であった。2 例に重篤な事象が発現したが、その他のほとんどは併用薬により次コース継続が可能であった。また最高 Grade 発現後は、比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられた。

表 2.7.6.10-23. 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)

例数及び件数以外の値は、中央値（範囲）。

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

(ii) 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（2.7%）に発現し、重篤な事象であった。重篤であった 1 例を含む 5 例は最終観察日に未回復であったが、その他はすべて併用薬の使用又は経過観察のみで軽快又は回復した。また多くの症例が事象発現コース内で回復する傾向がみられた。

④ 血液毒性

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、その概要を重症度別、因果関係別に表 2.7.6.10-24 に示す。また本項では Pt-S 群及び Pt-R 群の結果も併せて示す。

本治験で認められた血液毒性のうち、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認め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 2.7.6.10-24. 血液毒性の概要

	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	
有害事象												
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(0.0)	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(0.0)	0(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(0.0)	0(0.0)	6(54.5)	39(61.9)	4(6.3)	1(1.6)	39(61.9)

数値は例数、（ ）内は%。

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

白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビンについて、解析対象集団全例が投与された1コースでの最低値到達までの日数及び最低値を表 2.7.6.10-25 及び表 2.7.6.10-27 に示す。また全コースでの同内容を表 2.7.6.10-26 及び表 2.7.6.10-28 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。被験者全体での血小板数では1コースで15.0日、全コースでは18.5日であり、ヘモグロビンでは1コースで22.0日、全コースで52.5日であった。各被験者群では、血小板数及びヘモグロビンのいずれも Pt-R 群で最低値到達までの日数の延長が認められた。

表 2.7.6.10-25. 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

好中球数：桿状核球数＋分葉核球数による算出結果を含む。

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

表 2.7.6.10-26. 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

好中球数：桿状核球数＋分葉核球数による算出結果を含む。

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

表 2.7.6.10-27. 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 2.7.6.10-28. 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)

解析対象集団全例の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 2.7.6.10-29 に示す。

白血球数の中央値は本剤投与開始前が $5370.0/\text{mm}^3$ ，投与3週後が $2470.0/\text{mm}^3$ ，投与4週後が $3900.0/\text{mm}^3$ であった。好中球数の中央値は本剤投与開始前が $3360.00/\text{mm}^3$ ，投与3週後が $1223.25/\text{mm}^3$ ，投与4週後が $2217.60/\text{mm}^3$ であった。血小板数の中央値は投与開始前が $23.00 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，1コース内で最低値であった投与2週後が $13.80 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，投与4週後が $24.90 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。ヘモグロビンの中央値は投与開始前が 11.80 g/dL ，投与3週後が 10.70 g/dL ，投与4週後が 10.90 g/dL であった。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，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 2.7.6.10-29. 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
	(範囲)	(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
	(範囲)	(1519.0 - 6706.8)	(1016.4 - 8208.0)	(212.9 - 7048.8)	(72.0 - 15159.0)	(756.0 - 12750.0)
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	症例数	73	74	73	72	71
	中央値	23.00	21.15	13.80	20.20	24.90
	(範囲)	(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
	(範囲)	(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)

転帰回復及び次コース投与開始基準値までの回復を認めた，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各事象について，回復に要した期間及び次コース投与開始基準の Grade まで回復に要した期間を表 2.7.6.10-30 に示す。なお，事象が発現した全例において，治験終了までに事象の転帰回復が認められなかった，又は次コース投与開始基準までの回復が認められなかった被験者について，最終観察日を打ち切りとして取り扱った場合の全体の集計結果は，回復を認めたもののみを集計対象とした全体の結果と同様であった。

転帰回復を認めた白血球数減少の発現例数（件数）及び回復に要した期間の全体での中央値は，67例（248件），16.0日であった。このうち，白血球数減少に対する処置あり（併用薬，併用療法）で回復を認めたものは28例（67件）であり，回復に要した期間の中央値は18.0日であった。処置なしで回復を認めたものは60例（181件）であり，回復に要した期間の中央値は15.0日であった。

Grade 2以上の白血球数減少の発現例数，及び最低値から次コース投与開始基準である $3,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまでの期間の全体での中央値は，1コースで59例，7.0日であり，全コースで64例，7.5日であった。このうち，白血球数減少に対する処置あり（併用薬，併用療法）で $3,000/\text{mm}^3$ 以上に回復を認めたものは1コースで25例，全コースで27例であり，回復に要した期間の中央値はいずれも6.0日であった。処置なしで $3,000/\text{mm}^3$ 以上に回復を認めたものは1コースで34例，全コースで37例であり，回復に要した期間の中央値はそれぞれ7.5日及び8.0日であった。

全体での Grade 2以上の白血球数減少が最低値から $3,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまでの期間の中央値は，1コースと全コースでほぼ同様であった。

表 2.7.6.10-30. 白血球数減少の回復に要した期間（回復した事象のみ）

被験者群	白血球数減少の回復に要した期間（日）処置あり及びなし															
	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	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
被験者群	白血球数減少の回復に要した期間（日）処置あり															
	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	28	67	18.0	3 - 94	0	—	—	20	18.0	3 - 94	42	17.5	4 - 52	5	38.0	18 - 47
Platinum sensitive 群	2	8	22.5	4 - 94	0	—	—	4	39.0	6 - 94	4	16.0	4 - 25	0	—	—
Platinum resistant 群	26	59	18.0	3 - 69	0	—	—	16	15.5	3 - 69	38	17.5	4 - 52	5	38.0	18 - 47
被験者群	白血球数減少の回復に要した期間（日）処置なし															
	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	60	181	15.0	2 - 185	46	9.5	2 - 59	91	15.0	2 - 185	44	22.0	6 - 154	0	—	—
Platinum sensitive 群	9	19	15.0	3 - 80	8	9.0	3 - 29	10	21.0	3 - 80	1	14.0	14 - 14	0	—	—
Platinum resistant 群	51	162	15.0	2 - 185	38	10.0	2 - 59	81	15.0	2 - 185	43	22.0	6 - 154	0	—	—

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

表 2.7.6.10-31. Grade2 以上の白血球数減少が最低値から 3,000 /mm³以上に回復するまでの期間（回復した事象のみ）

被験者群	Grade2 以上の白血球数減少が最低値から 3,000/mm ³ 以上に回復するまでの期間（日） 処置あり及びなし					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	59	7.0	2 - 36	64	7.5	2 - 36
Platinum sensitive 群	7	4.0	2 - 14	7	4.0	3 - 14
Platinum resistant 群	52	7.0	3 - 36	57	8.0	2 - 36
被験者群	Grade2 以上の白血球数減少が最低値から 3,000/mm ³ 以上に回復するまでの期間（日） 処置あり					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	25	6.0	2 - 36	27	6.0	2 - 36
Platinum sensitive 群	2	3.0	2 - 4	2	8.0	4 - 12
Platinum resistant 群	23	7.0	3 - 36	25	6.0	2 - 36
被験者群	Grade2 以上の白血球数減少が最低値から 3,000/mm ³ 以上に回復するまでの期間（日） 処置なし					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	34	7.5	3 - 15	37	8.0	3 - 29
Platinum sensitive 群	5	4.0	3 - 14	5	4.0	3 - 14
Platinum resistant 群	29	8.0	3 - 15	32	8.0	3 - 29

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-8 より引用)

転帰回復を認めた好中球数減少の発現例数（件数）及び回復に要した期間の全体での中央値は、67 例（247 件）、15.0 日であった。このうち、好中球数減少に対する処置あり（併用薬、併用療法）で回復を認めたものは 30 例（61 件）であり、回復に要した期間の中央値は 16.0 日であった。処置なしで回復を認めたものは 57 例（186 件）であり、回復に要した期間の中央値は 15.0 日であった。

Grade 2 以上の好中球数減少の発現例数、及び最低値から次コース投与開始基準である $1,500/\text{mm}^3$ 以上に回復するまでの期間の全体での中央値は、1 コースで 60 例、7.0 日であり、全コースで 61 例、7.0 日であった。このうち、好中球数減少に対する処置あり（併用薬、併用療法）で $1,500/\text{mm}^3$ 以上に回復を認めたものは 1 コースで 28 例、全コースで 30 例であり、回復に要した期間の中央値はいずれも 5.5 日であった。処置なしで $1,500/\text{mm}^3$ 以上に回復を認めたものは 1 コースで 32 例、全コースで 31 例であり、回復に要した期間の中央値はそれぞれ 7.5 日及び 8.0 日であった。

全体での Grade 2 以上の好中球数減少が最低値から $1,500/\text{mm}^3$ 以上に回復するまでの期間の中央値は、1 コースと全コースでほぼ同様であった。

表 2.7.6.10-32. 好中球数減少の回復に要した期間（回復した事象のみ）

被験者群	好中球数減少の回復に要した期間（日）処置あり及びなし															
	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	好中球数減少の回復に要した期間（日）処置あり															
	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	30	61	16.0	3 - 117	3	21.0	11 - 33	17	14.0	3 - 39	17	15.0	3 - 36	24	21.0	5 - 117
Platinum sensitive 群	2	5	7.0	4 - 117	0	—	—	0	—	—	2	5.0	4 - 6	3	28.0	7 - 117
Platinum resistant 群	28	56	16.5	3 - 82	3	21.0	11 - 33	17	14.0	3 - 39	15	16.0	3 - 36	21	21.0	5 - 82
被験者群	好中球数減少の回復に要した期間（日）処置なし															
	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	57	186	15.0	3 - 177	77	11.0	3 - 143	63	15.0	3 - 177	42	22.0	7 - 80	4	39.5	16 - 131
Platinum sensitive 群	9	22	12.5	3 - 106	11	9.0	4 - 106	7	14.0	3 - 56	3	21.0	7 - 37	1	16.0	16 - 16
Platinum resistant 群	48	164	15.0	3 - 177	66	11.5	3 - 143	56	15.0	3 - 177	39	22.0	9 - 80	3	57.0	22 - 131

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

表 2.7.6.10-33. Grade2 以上の好中球数減少が最低値から 1,500 /mm³ 以上に回復するまでの期間（回復した事象のみ）

被験者群	Grade2 以上の好中球数減少が最低値から 1,500/mm ³ 以上に回復するまでの期間（日） 処置あり及びなし					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	60	7.0	2 - 39	61	7.0	2 - 39
Platinum sensitive 群	8	5.5	2 - 14	8	6.0	4 - 10
Platinum resistant 群	52	7.0	2 - 39	53	7.0	2 - 39

被験者群	Grade2 以上の好中球数減少が最低値から 1,500/mm ³ 以上に回復するまでの期間（日） 処置あり					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	28	5.5	2 - 39	30	5.5	2 - 39
Platinum sensitive 群	2	3.0	2 - 4	2	4.5	4 - 5
Platinum resistant 群	26	6.0	2 - 39	28	6.0	2 - 39

被験者群	Grade2 以上の好中球数減少が最低値から 1,500/mm ³ 以上に回復するまでの期間（日） 処置なし					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	32	7.5	2 - 15	31	8.0	2 - 16
Platinum sensitive 群	6	7.5	4 - 14	6	7.5	4 - 10
Platinum resistant 群	26	7.5	2 - 15	25	8.0	2 - 16

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-10 より引用)

転帰回復を認めた血小板数減少の発現例数（件数）及び回復に要した期間の全体での中央値は、45 例（122 件）、10.5 日であった。このうち、血小板数減少に対する処置あり（併用薬、併用療法）で回復を認めたものは 1 例（1 件）であり、回復に要した期間は 43.0 日であった。処置なしで回復を認めたものは 44 例（121 件）であり、回復に要した期間の中央値は 10.0 日であった。

Grade 2 以上の血小板数減少の発現例数、及び最低値から次コース投与開始基準である 75,000 /mm³ 以上に回復するまでの期間の全体での中央値は、1 コースで 14 例、7.0 日であり、全コースで 18 例、7.0 日であった。このうち、血小板数減少に対する処置あり（併用薬、併用療法）で 75,000 /mm³ 以上に回復を認めたものは 1 コースで 1 例、全コースで 1 例であり、回復に要した期間はいずれも 28.0 日であった。処置なしで 75,000 /mm³ 以上に回復を認めたものは 1 コースで 13 例、全コースで 17 例であり、回復に要した期間の中央値はいずれも 7.0 日であった。

全体での Grade 2 以上の血小板数減少が最低値から 75,000 /mm³ 以上に回復するまでの期間の中央値は、1 コースと全コースで同様であった。

表 2.7.6.10-34. 血小板数減少の回復に要した期間（回復した事象のみ）

被験者群	血小板数減少の回復に要した期間（日）処置あり及びなし															
	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	血小板数減少の回復に要した期間（日）処置あり															
	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	1	1	43.0	43 - 43	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	43.0	43 - 43
Platinum sensitive 群	0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
Platinum resistant 群	1	1	43.0	43 - 43	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	43.0	43 - 43

被験者群	血小板数減少の回復に要した期間（日）処置なし															
	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	121	10.0	3 - 131	99	10.0	3 - 102	18	13.5	7 - 58	4	14.5	12 - 131	0	—	—
Platinum sensitive 群	6	18	12.0	7 - 99	16	12.0	7 - 99	2	16.5	14 - 19	0	—	—	0	—	—
Platinum resistant 群	38	103	10.0	3 - 131	83	9.0	3 - 102	16	12.0	7 - 58	4	14.5	12 - 131	0	—	—

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

表 2.7.6.10-35. Grade 2 以上の血小板数減少が最低値から 75,000 /mm³ 以上に回復するまでの期間（回復した事象のみ）

被験者群	Grade2 以上の血小板数減少が最低値から 75,000/mm ³ 以上に回復するまでの期間（日） 処置あり及びなし					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	14	7.0	3 - 28	18	7.0	3 - 28
Platinum sensitive 群	2	7.5	7 - 8	2	7.5	7 - 8
Platinum resistant 群	12	6.5	3 - 28	16	7.0	3 - 28

被験者群	Grade2 以上の血小板数減少が最低値から 75,000/mm ³ 以上に回復するまでの期間（日） 処置あり					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	1	28.0	28 - 28	1	28.0	28 - 28
Platinum sensitive 群	0	—	—	0	—	—
Platinum resistant 群	1	28.0	28 - 28	1	28.0	28 - 28

被験者群	Grade2 以上の血小板数減少が最低値から 75,000/mm ³ 以上に回復するまでの期間（日） 処置なし					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	13	7.0	3 - 15	17	7.0	3 - 15
Platinum sensitive 群	2	7.5	7 - 8	2	7.5	7 - 8
Platinum resistant 群	11	6.0	3 - 15	15	7.0	3 - 15

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-12 より引用)

転帰回復を認めたヘモグロビン減少の発現例数（件数）及び回復に要した期間の全体での中央値は、44 例（114 件）、15.0 日であった。このうち、ヘモグロビン減少に対する処置あり（併用薬、併用療法）で回復を認めたものは 9 例（10 件）であり、回復に要した期間の中央値は 30.0 日であった。処置なしで回復を認めたものは 38 例（104 件）であり、回復に要した期間の中央値は 15.0 日であった。

Grade 3 以上のヘモグロビン減少の発現例数、及び最低値から次コース投与開始基準である 8.0 g/dL 以上に回復するまでの期間の全体での中央値は、1 コースで 5 例、8.0 日であり、全コースで

9 例, 8.0 日であった。このうち, ヘモグロビン減少に対する処置あり (併用薬, 併用療法) で 8.0 g/dL 以上に回復を認めたものは 1 コースで 3 例, 全コースで 6 例であり, 回復に要した期間の中央値はそれぞれ 8.0 日及び 11.5 日であった。処置なしで 8.0 g/dL 以上に回復を認めたものは 1 コースで 2 例, 全コースで 3 例であり, 回復に要した期間の中央値はそれぞれ 7.5 日及び 8.0 日であった。

全体での Grade 3 以上のヘモグロビン減少が最低値から 8.0 g/dL 以上に回復するまでの期間の中央値は, 1 コースと全コースで同様であった。

表 2.7.6.10-36. ヘモグロビン減少の回復に要した期間 (回復した事象のみ)

被験者群	ヘモグロビン減少の回復に要した期間 (日) 処置あり及びなし															
	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
被験者群	ヘモグロビン減少の回復に要した期間 (日) 処置あり															
	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	9	10	30.0	7 - 196	0	—	—	4	57.0	7 - 196	5	43.0	15 - 106	1	10.0	10 - 10
Platinum sensitive 群	1	1	196.0	196 - 196	0	—	—	1	196.0	196 - 196	0	—	—	0	—	—
Platinum resistant 群	8	9	17.0	7 - 106	0	—	—	3	8.0	7 - 106	5	43.0	15 - 106	1	10.0	10 - 10
被験者群	ヘモグロビン減少の回復に要した期間 (日) 処置なし															
	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	38	104	15.0	2 - 177	77	15.0	2 - 128	26	19.0	3 - 177	1	68.0	68 - 68	0	—	—
Platinum sensitive 群	6	12	15.0	2 - 120	12	15.0	2 - 120	0	—	—	0	—	—	0	—	—
Platinum resistant 群	32	92	15.0	2 - 177	65	15.0	2 - 128	26	19.0	3 - 177	1	68.0	68 - 68	0	—	—

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

表 2.7.6.10-37. Grade 3 以上のヘモグロビン減少が最低値から 8.0 g/dL 以上に回復するまでの期間 (回復した事象のみ)

被験者群	Grade3 以上のヘモグロビン減少が最低値から 8.0g/dL 以上に回復するまでの期間 (日) 処置あり及びなし					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	5	8.0	3 - 15	9	8.0	3 - 64
Platinum sensitive 群	0	—	—	0	—	—
Platinum resistant 群	5	8.0	3 - 15	9	8.0	3 - 64
被験者群	Grade3 以上のヘモグロビン減少が最低値から 8.0g/dL 以上に回復するまでの期間 (日) 処置あり					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	3	8.0	3 - 15	6	11.5	3 - 64
Platinum sensitive 群	0	—	—	0	—	—
Platinum resistant 群	3	8.0	3 - 15	6	11.5	3 - 64
被験者群	Grade3 以上のヘモグロビン減少が最低値から 8.0g/dL 以上に回復するまでの期間 (日) 処置なし					
	1 コース			全コース		
	例数	中央値	範囲	例数	中央値	範囲
全体	2	7.5	3 - 12	3	8.0	3 - 12
Platinum sensitive 群	0	—	—	0	—	—
Platinum resistant 群	2	7.5	3 - 12	3	8.0	3 - 12

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.3-14 より引用)

以上より、主な血液毒性（白血球数減少，好中球数減少，血小板数減少，ヘモグロビン減少）で転帰回復を認めた事象に関して、回復に要した期間の中央値はいずれの事象においても被験者全体で1コースにあたる期間内（10.5 - 16.0 日）であった。また、各事象の次コース投与開始基準の Grade まで回復に要する期間の中央値は、いずれの事象においても被験者全体で 7.0 - 8.0 日であったことから、比較的早期に次コース投与開始基準を満たし、1コースにあたる期間内に転帰回復することが示唆された。

血液関連製剤の使用状況について表 2.7.6.10-38 に示す。74 例中 7 例（9.5%）が輸血され、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 2.7.6.10-38. 血液関連製剤の使用状況

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

注) () 内はすべて%。(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験表 12.2.3.3-15 より引用)

⑤ 注入に伴う反応

注入に伴う反応を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.10-39 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 例に発現した事象はすべて Grade 1 で軽度であった。治験を中止した1例（症例 JNS-029）を除き、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あった。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 2.7.6.10-39. 注入に伴う反応

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

*初回治験薬投与日を Day1 とした時の日数。

表 2.7.6.10-39. 注入に伴う反応（続き）

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-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) 臍周囲腹部痛
JNS-060	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	減速 (本コース)	なし	回復	顔面のほてり
JNS-066	1	1	1	1	1	非重篤	可能性大	処置なし	なし	回復	頻脈
JNS-071	1	1	1	1	1	非重篤	多分なし	処置なし	なし	回復	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

*初回治験薬投与日を Day1 とした時の日数。

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

⑥ 心毒性

本治験で認められた心臓障害（SOC）及び臨床検査（心電図及び LVEF 値）異常の有害事象を、JNS002 の累積投与量別に表 2.7.6.10-40 に示す。なお、事象は発現から回復までを一事象とし、集計は一事象の発現時における累積投与量で集計した。

心臓障害（SOC）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（SOC）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。

臨床検査（心電図及び LVEF 値）異常に関して、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。

累積投与量 150 mg/m²以上の被験者 44 例のうち、6 例（13.6%）に心臓障害（SOC）が認められた。内訳は、第一度房室ブロック、左脚ブロック、動悸及び洞性頻脈が各 1 例（2.3%）、上室性期外収縮が 2 例（4.5%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定できない事象であった。

臨床検査異常は 2 例（4.5%）に認められ、心電図 ST-T 部分下降及び LVEF 値の低下（駆出率減少）が各 1 例（2.3%）であった。心電図 ST-T 部分下降を認めた 1 例（症例 JNS-016）は、1 コース（累積投与量 49.7 mg/m²）で事象の発現がみられ、以後、3 コース（累積投与量 150.0 mg/m²）及び 6 コース（累積投与量 298.5 mg/m²）でも同事象の発現がみられた。いずれも Grade 1 であった。

累積投与量 300 mg/m²以上の被験者 18 例のうち、1 例（5.6%）に心臓障害（SOC）が認められた。事象は上室性期外収縮であり、治験薬との因果関係は否定できない事象であった。

臨床検査異常は2例（11.1%）に認められ、心電図 ST-T 部分下降及び LVEF 値の低下（駆出率減少）が各1例（5.6%）であった。心電図 ST-T 部分下降を認めた1例は、累積投与量 150.0 mg/m²以上の項で既述した被験者と同一であり（症例 JNS-016）、8コース（累積投与量 397.3 mg/m²）で事象が発現し、10コースまで事象は継続したが、重症度は Grade 1 のままであった。LVEF 値の低下（駆出率減少）を認めた1例（症例 JNS-002）は、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 450 mg/m²以上の被験者7例のうち、心臓障害（SOC）及び臨床検査（心電図及び LVEF 値）異常が新たに発現した被験者はいなかった。

以上より、累積投与量の増加に伴う心毒性発現率の増加傾向は認められなかった。

表 2.7.6.10-40. 心臓障害（SOC）及び臨床検査（心電図及び LVEF 値）異常の有害事象（累積投与量別）

		全体 (n=74)				累積投与量 150mg/m ² 以上 (n=44)				累積投与量 300mg/m ² 以上 (n=18)				累積投与量 450mg/m ² 以上 (n=7)			
(MedDRA/J Ver. 9.0)		有害事象		因果関係を 否定できない		有害事象		因果関係を 否定できない		有害事象		因果関係を 否定できない		有害事象		因果関係を 否定できない	
SOC	PT	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	発現 例数	発現 件数	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	6(13.6)	7	6(13.6)	7	1(5.6)	1	1(5.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
大動脈弁閉鎖不全症		1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
第一度房室ブロック		1(1.4)	2	1(1.4)	2	1(2.3)	1	1(2.3)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
左脚ブロック		1(1.4)	1	1(1.4)	1	1(2.3)	1	1(2.3)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
動悸		1(1.4)	2	1(1.4)	2	1(2.3)	2	1(2.3)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
洞性不整脈		1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
洞性頻脈		2(2.7)	2	2(2.7)	2	1(2.3)	1	1(2.3)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
上室性期外収縮		2(2.7)	2	2(2.7)	2	2(4.5)	2	2(4.5)	2	1(5.6)	1	1(5.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
心室肥大		1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
臨床検査		7(9.5)	10	7(9.5)	10	2(4.5)	4	2(4.5)	4	2(11.1)	2	2(11.1)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0
心電図 S T 部分下降		1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
心電図 S T－T 部分 下降		1(1.4)	4	1(1.4)	4	1(2.3)	3	1(2.3)	3	1(5.6)	1	1(5.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
心電図 P Q 間隔延長		1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
心電図 S T－T 変化		1(1.4)	1	1(1.4)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0
駆出率減少		3(4.1)	3	3(4.1)	3	1(2.3)	1	1(2.3)	1	1(5.6)	1	1(5.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0

() 内は、%。

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.2.3.5-2 より引用)

⑦ 年齢別にみた発現率 30%以上の有害事象

65歳超の高齢者群（n=23）において、全体の約10%にあたる7例以上に発現が認められた事象を集計できるため、本項では発現率30%以上の有害事象について記載する。

65歳以下、65歳超の年齢別にみた発現率30%以上の有害事象の一覧を表2.7.6.10-41に示す。

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別においても血液毒性、皮膚毒性、口内炎の発現率が高く、高頻度に認められた有害事象の発現傾向に差は認められなかった。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 2.7.6.10-41. 年齢別にみた発現率 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

() 内は, %。

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

e) 死亡

治験期間中に発現した有害事象による死亡は認められなかった。

f) その他の重篤な有害事象

治験期間中に認められたその他の重篤な有害事象の概要を表 2.7.6.10-42 に示し、詳細な叙述を表 2.7.6.10.57 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 2.7.6.10-42. その他の重篤な有害事象

症例 PT	事象名 (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	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	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：C V 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
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

*：初回発現日-初回投与開始日+1

(M5.3.5.2.7/JNS002-JPN-02 試験 表 12.3.3.2-1 より引用)

g) その他の重要な有害事象

① 治験中止を要した有害事象

治験中止を要した理由の内訳を表 2.7.6.10-43 に示す。治験中止を要した有害事象は 74 例中 20 例に 30 件発現し、このうち、重篤な有害事象であった 4 例 4 件においては治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.6.10-43. 治験中止を要した理由の内訳

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	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)	—

「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。

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

治験を中止した症例は 74 例全例 (100.0%) であり、このうち、有害事象による中止は 20 例 (27.0%) であった。有害事象による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。

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 2.7.6.10-44 及び表 2.7.6.10-45 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 2.7.6.10-44. 血液毒性による治験中止の詳細

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

出力内容：中止例数 (%)。

[]：投与例数 (「5≤」については、累積例数)。

血液毒性：白血球数減少, 好中球数減少, 血小板数減少, ヘモグロビン減少。

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

表 2.7.6.10-45. 皮膚毒性による治験中止の詳細

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0)	0(0.0)	2(3.8)	0(0.0)	1(0.9)	3(0.9)
	[74]	[60]	[52]	[41]	[107]	[334]

出力内容：中止例数（%）。

[]：投与例数（「5≤」については、累積例数）。

皮膚毒性：手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹。

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

② 減量

減量を実施する理由の内訳を表 2.7.6.10-46 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 2.7.6.10-46. 減量を実施する理由の内訳

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)	—	

「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。

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

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 2.7.6.10-47，表 2.7.6.10-48 及び表 2.7.6.10-49 に示す。血液毒性及び口内炎で 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 2.7.6.10-47. 血液毒性による減量の詳細

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0)	4(6.7)	2(3.8)	2(4.9)	0(0.0)	8(2.4)
	[74]	[60]	[52]	[41]	[107]	[334]

出力内容：減量例数（%）。

[]：投与例数（「5≤」については，累積例数）。

血液毒性：白血球数減少，好中球数減少，ヘモグロビン減少。

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

表 2.7.6.10-48. 皮膚毒性による減量の詳細

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0) [74]	0(0.0) [60]	1(1.9) [52]	4(9.8) [41]	5(4.7) [107]	10(3.0) [334]

出力内容：減量例数（％）。

[]：投与例数（「5≤」については、累積例数）。

皮膚毒性：手掌・足底発赤知覚不全症候群。

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

表 2.7.6.10-49. 口内炎による減量の詳細

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0) [74]	1(1.7) [60]	1(1.9) [52]	1(2.4) [41]	2(1.9) [107]	5(1.5) [334]

出力内容：減量例数（％）。

[]：投与例数（「5≤」については、累積例数）。

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

③ 投与延期

投与延期を実施する理由の内訳を表 2.7.6.10-50 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 2.7.6.10-50. 投与延期を実施する理由の内訳

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	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)	—

「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。

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

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それぞれ表 2.7.6.10-51、表 2.7.6.10-52 及び表 2.7.6.10-53 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 2.7.6.10-51. 血液毒性による投与延期の詳細

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0)	14(23.3)	12(23.1)	13(31.7)	40(37.4)	79(23.7)
	[74]	[60]	[52]	[41]	[107]	[334]

出力内容：投与延期例数 (%)。

[]：投与例数（「5≤」については、累積例数）。

血液毒性：白血球数減少，好中球数減少，ヘモグロビン減少。

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

表 2.7.6.10-52. 皮膚毒性による投与延期の詳細

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0)	1(1.7)	7(13.5)	11(26.8)	22(20.6)	41(12.3)
	[74]	[60]	[52]	[41]	[107]	[334]

出力内容：投与延期例数 (%)。

[]：投与例数（「5≤」については、累積例数）。

皮膚毒性：手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹。

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

表 2.7.6.10-53. 口内炎による投与延期の詳細

被験者群	コース					計
	1	2	3	4	5≤	
全体	0(0.0)	2(3.3)	1(1.9)	1(2.4)	4(3.7)	8(2.4)
	[74]	[60]	[52]	[41]	[107]	[334]

出力内容：投与延期例数 (%)。

[]：投与例数（「5≤」については、累積例数）。

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

④ 中断

中断を実施した理由の内訳を表 2.7.6.10-54 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%)，有害事象以外による中断が 2 コース (66.7%) であった。有害事象による中断理由は注入に伴う反応であった。詳細は「(2).5).d).⑤ 注入に伴う反応」を参照。

表 2.7.6.10-54. 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	1 (33.3)	1 (33.3)
有害事象以外	2 (66.7)	—

「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。

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

⑤ 減速

減速を実施した理由の内訳を表 2.7.6.10-55 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。詳細は「(2.5).d).⑤ 注入に伴う反応」を参照。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 2.7.6.10-55. 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)	—

「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。

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

h) Grade3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は 74 例中 66 例 (89.2%) に発現した。Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.10-56 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は血液毒性が最も多く、好中球数減少が 50 例 (67.6%) で 96 件、白血球数減少が 45 例 (60.8%) で 95 件、リンパ球数減少が 35 例 (47.3%) で 68 件、ヘモグロビン減少が 13 例 (17.6%) で 15 件、血小板数減少が 5 例 (6.8%) で 5 件、赤血球数減少が 3 例 (4.1%) で 4 件であった。Grade 3 以上の有害事象のうち、非血液毒性で複数例に認められたものは、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%) 1 件以外は血液毒性のみが認められ、好中球数減少が 74 例中 27 例 (36.5%) で 31 件、白血球数減少が 5 例 (6.8%) で 6 件、リンパ球数減少が 6 例 (8.1%) で 10 件、ヘモグロビン減少が 2 例 (2.7%) で 2 件、血小板数減少が 1 例 (1.4%) で 1 件であった。

表 2.7.6.10-56. 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様態										
疲労	1(1.4)	2	1(1.4)	2	0(0.0)	0	1(1.4)	2	0(0.0)	0

() 内は, %。

表 2.7.6.10-56. Grade 3 以上の有害事象（続き）

(MedDRA/J Ver. 9.0) 器官分類 (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

() 内は、%。

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

i) 臨床検査値異常

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頻度を表 2.7.6.10-56 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。

白血球数は各コースにおいて治験薬投与後、2 週後から 3 週後に高頻度に低値を示す傾向があった。その他は、臨床的に重要な異常は認められなかった。

j) バイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目

解析対象集団全体において体重、血圧、脈拍数及び体温のいずれの項目においても、治験薬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。

6) 結論

前化学療法として白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma（上皮性卵巣癌，原発性卵管癌，腹膜癌）患者を対象に，JNS002 50 mg/m²を4週間隔で静脈内投与した際の有効性（最良総合効果及び奏効率）及び安全性を評価し，加えて奏効例の奏効までの期間，奏効期間を検討した。

本治験全体の登録例数は74例（Pt-S群11例，Pt-R群63例）であり，全例に本剤が1回以上投与された。Pt-R群として登録された1例（症例 JNS-023）は，20■■年■■月■■日に原疾患の増悪により治験を中止しているが，前治療として既に3レジメン施行されおり選択基準に合致していなかった。このため20■■年■■月■■日に行われた効果判定委員会にて，「不適格例」として取り扱い，有効性評価から除外することとなった。なお，安全性解析対象例には含めることとなった。有効性解析対象（FAS）は73例（Pt-S群11例，Pt-R群62例）であった。また安全性解析対象は74例であった。登録された74例の臨床診断名は，上皮性卵巣癌が62例，腹膜癌が12例で，原発性卵管癌の登録はなかった。Pt-R群63例中51例（81.0%）は原疾患に対して2レジメン以上の化学療法の前治療歴があり，その他は1レジメンの化学療法の前治療歴があった。手術療法は74例中68例（91.9%）で，放射線療法は74例中8例（10.8%）で施行されていた。アントラサイクリン系薬剤による前治療歴を有していたのは全体で3例（4.1%）であった。総投与コース数の中央値（範囲）は，4.0コース（1 - 10コース）であり，累積投与量の中央値（範囲）は194.48 mg/m²（0.3 - 509.2 mg/m²）であった。また予定投与量に対する比率の中央値（範囲）は，0.86（0.6 - 1.0）であった。

a) 有効性

有効性解析対象例（FAS）73例でのRECISTガイドラインに準じて評価した最良総合効果は，CR 2例（2.7%），PR 14例（19.2%），SD 28例（38.4%），PD 27例（37.0%）及びNE 2例（2.7%）であった。NE 2例の内訳は，「効果判定委員会において標的病変なしと判断」が2例（症例 JNS-029，JNS-073）であった。

FASにおける全体での最良総合効果の奏効率は21.9%（16/73例）であった。両側95%信頼区間は13.1 - 33.1%，両側90%信頼区間は14.3 - 31.4%であった。奏効率の両側95%信頼区間の下限は閾値奏効率である5%を超えた。

Pt-S群での最良総合効果の奏効率及び両側95%信頼区間は27.3%（3/11例），6.0 - 61.0%であった。また両側90%信頼区間は7.9 - 56.4%であった。

Pt-R群での最良総合効果の奏効率は21.0%（13/62例）であり，期待奏効率15%を超えた。両側95%信頼区間は11.7 - 33.2%であり，両側90%信頼区間は12.9 - 31.3%であった。奏効率の両側90%信頼区間の下限が閾値奏効率である5%を超えた。

最良総合効果がCR又はPRの全体での奏効までの期間の中央値（範囲）は，54.0日（20 - 162日）であった。全体の安定期間の中央値（範囲）は219.0日（58 - 358日）であった。また，全体のTTPの中央値（範囲）は166.0日（14 - 358日）であった。なお，生存期間は打ち切り例が多くKaplan-Meier法による中央値の推定はできなかったが，打ち切り例を含む生存期間の範囲は48 - 533日であった。

b) 安全性

安全性解析対象74例全例に有害事象が認められ，3,650件の報告があった。このうち，治験薬との因果関係を否定できない有害事象は3,449件であった。

本治験で発現頻度50%を超えて認められた主な有害事象は，血液毒性，皮膚毒性及び胃腸障害であった。白血球数減少及び好中球数減少が各70例（94.6%），リンパ球数減少が67例（90.5%），ヘモグロビン減少が64例（86.5%），手掌・足底発赤知覚不全症候群が58例（78.4%），口内炎及び赤血球数減少が各57例（77.0%），単球百分率増加が54例（73.0%），

悪心が 47 例（63.5%）、血小板数減少が 45 例（60.8%）、好中球百分率増加及び単球百分率減少が各 42 例（56.8%）、血中乳酸脱水素酵素増加が 40 例（54.1%）、食欲不振及び発疹が各 39 例（52.7%）、血中アルブミン減少が 38 例（51.4%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は血液毒性が最も多く、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 以上の有害事象で複数例に認められたものは、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、血液毒性では好中球数減少が 74 例中 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。非血液毒性では深部静脈血栓症が 1 例（1.4%）に認められた。

血液毒性は、本試験における全体、重症度別、臨床検査値のいずれにおいても最も高頻度に認められた。白血球数及び好中球数の最低値及び最低値到達までの日数の中央値は 1 コースと全コースでほぼ同様であった。血小板数とヘモグロビンの最低値到達までの日数の中央値は、1 コースより全コースで大きかったが、最低値は 1 コースと全コースでほぼ同様であった。主な血液毒性である白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少で、転帰回復を認めた各事象の全体における回復に要した期間の中央値は、いずれの事象においても対象被験者全体で 1 コースにあたる期間内（10.5 - 16.0 日）であった。また、各事象の次コース投与開始基準の Grade まで回復に要する期間の中央値は、いずれの事象においても対象被験者全体で 7.0 - 8.0 日であったことから、主な血液毒性は事象発現から比較的早期に次コース投与開始基準を満たし、1 コースにあたる期間内に転帰回復することが示唆された。74 例中 7 例（9.5%）が輸血され、32 例（43.2%）が G-CSF 製剤の投与を受けたが、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。Grade 4 以上の血液毒性を認めた有害事象の 7 割以上が併用薬の使用又は試験薬の減量、投与延期等の処置により試験中に軽快又は回復したこと、重篤であった事象が 1 例のみであったことから、血液毒性は発現頻度が高く十分な観察が必要であるが、対処可能な毒性であると考えられた。

皮膚毒性のうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群は 74 例中 58 例（78.4%）に認められ、すべて試験薬との因果関係を否定できない事象であった。2 例に重篤な事象が発現したが、46 例は Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。重症度が低いほど発現までの期間が短く、事象の持続期間が長い傾向にあったが、併用薬の使用や試験薬の減量、投与延期等の処置により次コース継続が可能であった。また最高 Grade 発現後は、比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられたことから、十分対処可能な毒性であると考えられた。

口内炎は 74 例中 57 例（77.0%）に認められ、すべて試験薬との因果関係を否定できない事象であった。2 例に重篤な事象が発現したが、51 例は Grade 1 又は Grade 2 の事象で軽度であり、多くは併用薬の使用により次コース継続が可能であった。事象の持続期間は Grade 1 だけ長い傾向にあったが、最高 Grade 発現後は比較的早期に軽快又は回復する傾向がみられたことから、発現率は高いものの、対処可能な毒性と考えられた。

注入に伴う反応について 74 例中 14 例（18.9%）に発現し、すべて 1 コースで認められた。発現した注入に伴う反応は、すべて試験薬との因果関係を否定できない事象であった。また、発現した事象は、試験を中止した 1 例を除き、発現から 1 - 2 日と早期に回復し試験は継続された。2 コース以降の再発は認められなかったことから、十分対処可能な毒性であると考えられた。

心臓障害（SOC）の有害事象は 74 例中 10 例（13.5%）に認められ、すべて試験薬との因果関係を否定できない事象であった。発現した事象の重症度はすべて Grade 1 であり、試験薬の減量、投与延期、中断及び減速や、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。臨床検査（心電図及び LVEF 値）異常に関して、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。試験薬投与後の低 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。その他、中止基準となる LVEF 値の治験薬投与前の測定値との差が 20%以上低下した被験者は 1 例であった。当該被験者は、治験薬投与前の LVEF 値が 80%を超えており、また、中止基準に抵触した中止時の LVEF 値は 62.7%であり、治験薬投与前より 20%以上の低下を認めたが 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。治験薬の累積投与量の増加に伴う、心毒性発現率の増加傾向は認められなかった。

年齢別において、高頻度に認められた有害事象の発現傾向に差は認められなかった。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。

c) 全般的結論

以上のことから本剤 JNS002 は、前化学療法として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）患者の治療に対し、50 mg/m²を 4 週間隔で静脈内投与した際、抗腫瘍効果を有することが示唆された。また、毒性については、その発現状況に応じて併用薬の使用や本剤の減量、投与延期、中断、減速等の処置により、管理可能であることが示された。

表 2.7.6.10-57. その他の重篤な有害事象の叙述

JNS-014

登録番号	JNS-014	登録日	2005 年 5 月 2 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 4 月 5 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 5 月 2 日
生年月日（登録時年齢）	19 年 月 日（3 歳）	中止日	2005 年 8 月 27 日
有害事象（医師記載名）	手足の皮フ反応	有害事象（PT）	手掌・足底発赤知覚不全症候群
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 5 月 9 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（Poorly），初発時 FIGO 分類（Ⅲ c） 初発時期（2001 年 2 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：結核，骨盤骨折，薬物過敏症，食物アレルギー 合併症：尿管狭窄，術後卵巣機能不全 〔前治療薬〕 レノグラスチム（遺伝子組替え） 2005/4/14 - 2005/4/14 〔治験薬投与状況〕 2005 年 5 月 2 日 79.0 mg/body 2005 年 5 月 30 日 79.0 mg/body 2005 年 6 月 27 日 79.0 mg/body 〔経緯〕 2005 年 5 月 2 日 初回 JNS002（50 mg/m ² ）を投与。 2005 年 5 月 9 日 手足の皮膚反応（G1）発現。 2005 年 5 月 30 日 2 コース目 JNS002（50 mg/m ² ）を投与。 2005 年 6 月 27 日 3 コース目 JNS002（50 mg/m ² ）を投与。 2005 年 7 月 11 日 外来にて診断し，手足の皮膚反応（G2）。 2005 年 7 月 12 日 独歩にて来院。両足の疼痛が強く，経過観察および治療のため入院。手足の皮膚反応（G3）。 2005 年 7 月 14 日 両足の疼痛は軽快。 2005 年 7 月 15 日 外来でコントロール可能と判断され，退院。手足の皮膚反応（G2）。 2005 年 7 月 19 日 手足の皮膚反応再増悪（G3）。ただし，外来でコントロール可。 2005 年 8 月 5 日 痛み無く，足の症状良くなった，手足の皮膚反応（G2）。 2005 年 8 月 23 日 足の調子よい，手足の皮膚反応（G1）。 2005 年 8 月 27 日 手足の皮膚反応回復（G0）。 被験者の希望により治験を中止。			

登録番号	JNS-014	登録日	2005 年 5 月 2 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 4 月 5 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 5 月 2 日
生年月日（登録時年齢）	19 年 月 日（3 歳）	中止日	2005 年 8 月 27 日
有害事象（医師記載名）	手足の皮フ反応	有害事象（PT）	手掌・足底発赤知覚不全症候群
重篤度：重篤 発現日：2005 年 5 月 9 日 程 度：Grade 3 転帰：回復 因果関係：ほぼ確実 重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕 ＜医師の判断＞ 本治験薬の海外臨床試験成績から、手足皮膚反応は平均 50%の発現頻度であり、2-3 コース目に重症化しやすいことが知られている。当該被験者においても、3 コース目に重症化しており、治験薬との因果関係は否定できないと考える。生命を脅かす程度の事象ではないが、入院を必要としたことから重篤と判断した。 ＜企業の判断＞ 「手掌・足底発赤知覚不全症候群」の発現については、本剤投与後の事象発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			
治療薬			
薬剤名	1 日用量	使用期間	
ビタミン A 油	頓用	2005/6/20 - 継続	
リン酸ピリドキサル	30 mg	2005/6/20 - 2005/7/24	
吉草酸ベタメタゾン	頓用	2005/6/23 - 2005/6/27	
メキタジン	6 mg	2005/6/23 - 2005/7/24	
ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン配合剤	1 錠	2005/7/11 - 2005/7/24	
吉草酸ベタメタゾン・ゲンタマイシン	頓用	2005/7/11 - 2005/7/24	

JNS-043

登録番号	JNS-043	登録日	2005 年 8 月 5 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 7 月 28 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 8 月 10 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (6 歳)	中止日	2005 年 11 月 9 日
有害事象(医師記載名)	肺臓炎	有害事象 (PT)	肺臓炎
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 11 月 21 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性大 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
[診断] 上皮性卵巣癌(組織診), 組織型(漿液性), 初発時分化度(Well), 初発時 FIGO 分類(IV), 初発時期(2004 年 12 月), 登録時原発巣(なし), 転移巣(有り) 前治療歴: 化学療法(1 次治療), 手術歴(有り), 放射線療法(なし)			
[背景] 既往歴: 複雑骨折 合併症: 耐糖能障害, 便秘, 低血圧, 感覚鈍麻			
[前治療] 大建中湯 治験薬投与前 - 2005/9/19 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 継続中 ナテグリニド 治験薬投与前 - 継続中			
[治験薬投与状況] 2005 年 8 月 10 日 62.5 mg/body 2005 年 9 月 7 日 62.5 mg/body 2005 年 10 月 12 日 62.5 mg/body			
[経緯] 2004 年 12 月 腹部の膨隆に気付き, 多量の腹水から腺癌細胞が採取された。画像にて骨盤内に腫瘍が確認されたことから婦人科癌が疑われ当院紹介となる。 2005 年 1 月 25 日 糖尿病も併発し, 全身状態も悪いことから化療(CBDCA+PTX) 3 コース実施。 2005 年 4 月 12 日 単純子宮全摘術, 両側付属器摘出術, 大網・虫垂切除術, 低位前方切除術, 骨盤・左鎖骨上リンパ節生検実施。術後化療(CBDCA+PTX) 3 コース実施。 2005 年 6 月 21 日 胸部 CT にて右肺下葉に複数の結節が指摘され卵巣癌再発と診断。 2005 年 7 月 28 日 JNS002 の治験に同意され, 8 月 10 日 1 コース目投与。WBC 減少(G3), NEUT 減少(G4) がみられたが, G-CSF の投与で改善。コース内の CT 評価は SD。 2005 年 9 月 7 日 JNS002 2 コース目投与。前コースと同様の有害事象が発現したものの, 重篤化することなく経過。コース内の CT 評価は SD。 2005 年 10 月 5 日 37℃台前半の微熱, CRP : 1.08 2005 年 10 月 11 日 37.7℃ 2005 年 10 月 12 日 JNS002 3 コース目投与。コース途中から食後血糖が上昇し, 糖尿病薬を増量。また, 感冒様症状(微熱) に対しては漢方薬と解熱剤で対応した。36.8℃, CRP : 0.57			

登録番号	JNS-043	登録日	2005 年 8 月 5 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 7 月 28 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 8 月 10 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (6 歳)	中止日	2005 年 11 月 9 日
有害事象(医師記載名)	肺臓炎	有害事象 (PT)	肺臓炎
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 11 月 21 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性大 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
2005 年 10 月 20 日 10 月 20 日 - 10 月 25 日は時々 37.1 - 37.2℃ 2005 年 10 月 26 日 36.9℃ 2005 年 10 月 30 日 38℃ 2005 年 11 月 1 日 39℃ 2005 年 11 月 9 日 3 コース内の CT にて、新病変の発現が確認されたため、JNS002 は中止とした。36.7℃, CRP : 8.79 2005 年 11 月 16 日 先日の CT で間質性肺炎の疑いがあったため、胸 X-P を実施。間質影の増強もなく、息苦しさ (－), 発熱 (－) のため経過観察とした。 2005 年 11 月 21 日 レジメン変更 (DTX+CBDCA) の予定で再入院。当日の胸 X-P で間質影が増強しており間質性肺炎と診断。当日よりステロイドパルス療法開始。 SPO ₂ : 97%, 心電図正常 2005 年 11 月 26 日 ソルメドロール 1000 mg/day div 3 日間→プレドニン 40 mg/day po (11/30 までの予定) にて間質性肺炎は軽快した。 2005 年 12 月 5 日 胸部 X-P に回復を確認し、同日他治療 (DTX+CBDCA) 開始。			
[画像所見] 2005 年 11 月 21 日 胸部 X-P 両肺にスリガラス影認める。間質性肺炎の可能性あり。 2005 年 11 月 24 日 胸部 X-P 両肺野のスリガラス影は改善している。新たな病変の出現なし。胸水 (－)。 2005 年 11 月 25 日 胸部 CT 両肺のびまん性の肺野濃度は前回より改善しているがまだ残存。一部肺野は spare されている。胸水 (－)。 2005 年 11 月 28 日 胸部 X-P 両肺野のスリガラス影に著変なし。新たな病変の出現なし。胸水 (－)。 2005 年 12 月 2 日 胸部 X-P 両肺野のスリガラス影は改善しており増悪を認めません。新たな病変の出現なし。胸水 (－)。 2005 年 12 月 5 日 胸部 X-P 異常なし。新たな病変の出現なし。			
[治験薬との関連性] <医師の判断> 他に疑う併用薬剤がないため、可能性大と判断した。 <企業の判断> 本剤投与後に発現しているため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-050

登録番号	JNS-050	登録日	2005 年 9 月 16 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 9 月 12 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 9 月 16 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	2005 年 11 月 28 日
有害事象(医師記載名)	悪心	有害事象 (PT)	悪心
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 10 月 13 日			
程 度 : Grade 2 転帰 : 回復			
因果関係 : 関連性なし			
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕			
上皮性卵巣癌（組織診），組織型（Adenocarcinofibroma），初発時分化度（不明），初発時 FIGO 分類（IV），初発時期（2002 年 3 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り）			
前治療歴: 化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし）			
〔背景〕			
既往歴: なし			
合併症: 脱毛症，上腹部痛，嘔吐，貧血，発熱，悪心，疲労，食欲不振			
〔前治療薬〕			
クエン酸第一鉄ナトリウム 2005/9/14 - 2005/9/14			
ファモチジン 2005/9/14 - 2005/9/17			
アセトアミノフェン 2005/9/14 - 2005/9/15			
ゾピクロン 2005/9/14 - 2005/9/16			
プロクロルペラジン 2005/9/14 - 2005/9/14			
酸化マグネシウム 2005/9/15 - 継続			
〔治験薬投与状況〕			
2005 年 9 月 16 日 67.0 mg/body			
2005 年 10 月 13 日 67.0 mg/body			
〔経緯〕			
2002 年 3 月 卵巣癌と診断され，ドセタキセル+カルボプラチン 4 コース→手術（内性器全摘・大網切除・横行結腸切除・端々吻合術）→ドセタキセル+カルボプラチン 4 コース施行。その後外来で follow していた。			
2004 年 10 月 7 日 CT にて腹膜再発と診断。			
2005 年 1 月 19 日 NK211（塩酸ノギテカン）投与開始。途中腫瘍縮小効果をみられるが，8 コース投与後に CT 画像にて病勢の進行と判断された。			
2005 年 9 月 13 日 治験薬 JNS002 の同意取得。			
2005 年 9 月 16 日 投与開始時，画像上原疾患の進行および右胸水の軽度貯留があり，原疾患のため投与前より悪心・腹痛・微熱が認められていた。その後 1 週間に 1 回程度の嘔吐，下痢等の有害事象が認められたが，スクラルファート液内服で様子をみていた。 (スクラルファート液 10 mL 3 回/day 2005/9/30 - 2005/10/12)			
2005 年 10 月 13 日 JNS002 の 2 コース投与のため入院。悪心がひどく，輸液管理が必要と判断され，入院期間の延長が必要となった。入院後絶食・輸液等の治療を行い，10/16 には全粥食開始。 (プロクロルペラジン 5mg 1 回/day 2005/10/13)			

登録番号	JNS-050	登録日	2005 年 9 月 16 日		
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 9 月 12 日		
性別	女性	投与開始日	2005 年 9 月 16 日		
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	2005 年 11 月 28 日		
有害事象(医師記載名)	悪心	有害事象 (PT)	悪心		
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 10 月 13 日					
程 度 : Grade 2 転帰 : 回復					
因果関係 : 関連性なし					
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長					
2005 年 10 月 17 日 悪心も徐々に軽快し, 本日退院となる。					
臨床検査値					
	2005/9/22	2005/9/29	2005/10/06	2005/10/13	2005/10/17
WBC ×1000/ μ l	4.1	3.4	1.9	4.1	3.1
RBC ×10000/ μ l	294	297	326	299	293
TP g/dL	6.6	6.9	6.9	6.8	5.7
Alb g/dL	3.6	3.6	3.7	3.6	2.9
BUN mg/dL	18	21	24	24	16
GPT IU/L	10	9	11	11	8
GOT IU/L	18	17	19	23	15
Crea mg/dL	0.6	0.6	0.7	0.5	0.6
Na mEq/L	138	138	138	138	135
K mEq/L	4.3	4.3	4.7	4.0	4.1
Cl mEq/L	101	100	101	98	99
〔治験薬との関連性〕					
＜医師の判断＞					
原疾患による悪心のための入院延長であり, 治験薬との因果関係はないと判断する。					
＜企業の判断＞					
担当医師の評価を受け入れ, 因果関係は否定できる。					

JNS-057

登録番号	JNS-057	登録日	2005 年 11 月 10 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 10 月 26 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 11 月 10 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	2005 年 12 月 1 日
有害事象(医師記載名)	消化管イレウス	有害事象 (PT)	イレウス
重篤度 : 重篤 程 度 : Grade 2 因果関係 : 関連性なし 発現日 : 2005 年 11 月 27 日 転帰* : 未回復 最終観察日* : 2005 年 12 月 1 日 (他の治療へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
[診断] 上皮性卵巣癌 (組織診), 組織型 (不明), 初発時分化度 (不明), 初発時 FIGO 分類 (III c), 初発時期 (2003 年 11 月), 登録時原発巣 (なし), 転移巣 (有り) 前治療歴: 化学療法 (1 次治療), 手術歴 (有り), 放射線療法 (なし) [背景] 既往歴: 椎間板突出 合併症: 便秘, 腹痛, 腹部膨満 [前治療薬] 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2005/11/27 センナ・センナ実 治験薬投与前 - 2005/11/27 センノシド 2005/11/1 - 2005/11/27 下剤, 浣腸剤 治験薬投与前 - 2005/10/30 [治験薬投与状況] 2005 年 11 月 10 日 77.5 mg/body [経緯] 2003 年 11 月 卵巣癌と診断され, パクリタキセル+カルボプラチン 6 コース→手術 (内性器全摘・大網切除・虫垂切除) →パクリタキセル+カルボプラチン 3 コース施行。その後外来で follow していた。 2005 年 10 月 14 日 CT にて骨盤内再発と診断された。 2005 年 10 月 26 日 治験薬 JNS002 の同意取得, 組織診断のため骨盤内腫瘍生検。 2005 年 11 月 10 日 投与開始。開始時, 原疾患の腹痛, 腹部膨満が認められていた。 2005 年 11 月 27 日 11/25 夜から腹痛あり, 徐々に増強し, 11/27 に緊急入院となった。入院後レントゲン上で小腸のガス貯留を認め, 絶食, 補液を開始。 2005 年 11 月 28 日 腹部 CT にて骨盤内腫瘍の増大および少量腹水貯留のため, 消化管イレウスによる腹痛と判断した。 2005 年 11 月 30 日 11/28 夜から 38 度以上の発熱があるが感染所見なく腫瘍熱と考えられ, ナプロキセン内服開始。 2005 年 12 月 1 日 化学療法 (weekly TJ) 開始。その後, 流動食 - 五分粥へと徐々に食事も摂取できるようになった。 *治験の安全性データの収集は, 最終観察日 2005 年 12 月 1 日で終了した。なお, 後日治験責任医師より追加報告書を入手したため, 以下に追加情報を記載する。			

登録番号	JNS-057	登録日	2005 年 11 月 10 日															
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 10 月 26 日															
性別	女性	投与開始日	2005 年 11 月 10 日															
生年月日(登録時年齢)	19■■年■■月■■日(5■■歳)	中止日	2005 年 12 月 1 日															
有害事象(医師記載名)	消化管イレウス	有害事象 (PT)	イレウス															
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 11 月 27 日 程 度 : Grade 2 転帰* : 未回復 因果関係 : 関連性なし 最終観察日* : 2005 年 12 月 1 日 (他の治療へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長																		
2005 年 12 月 16 日 12/15 3 回目の weekly TJ 施行。五分粥を 80%程度摂取できるようになり、本日退院の運びとなった。 2005 年 12 月 22 日 イレウスの継続を確認。転帰は軽快。																		
治療薬 <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th><th>1 日用量</th><th>使用期間</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>維持液 (17)</td><td>1000 mL</td><td>2005/11/27 - 2005/11/27</td></tr> <tr> <td>アミノ酸・糖・電解質 (2-3)</td><td>2000 mL</td><td>2005/11/28 - 2005/11/30</td></tr> <tr> <td>ブドウ糖</td><td>500 mL</td><td>2005/11/29 - 2005/11/30</td></tr> <tr> <td>生理食塩液</td><td>2000 mL</td><td>2005/11/28 - 2005/11/30</td></tr> </tbody> </table>				薬剤名	1 日用量	使用期間	維持液 (17)	1000 mL	2005/11/27 - 2005/11/27	アミノ酸・糖・電解質 (2-3)	2000 mL	2005/11/28 - 2005/11/30	ブドウ糖	500 mL	2005/11/29 - 2005/11/30	生理食塩液	2000 mL	2005/11/28 - 2005/11/30
薬剤名	1 日用量	使用期間																
維持液 (17)	1000 mL	2005/11/27 - 2005/11/27																
アミノ酸・糖・電解質 (2-3)	2000 mL	2005/11/28 - 2005/11/30																
ブドウ糖	500 mL	2005/11/29 - 2005/11/30																
生理食塩液	2000 mL	2005/11/28 - 2005/11/30																

登録番号	JNS-057	登録日	2005 年 11 月 10 日				
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 10 月 26 日				
性別	女性	投与開始日	2005 年 11 月 10 日				
生年月日(登録時年齢)	19■■ 年 ■ 月 ■ 日 (5■ 歳)	中止日	2005 年 12 月 1 日				
有害事象(医師記載名)	消化管イレウス	有害事象 (PT)	イレウス				
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 11 月 27 日							
程 度 : Grade 2 転帰* : 未回復							
因果関係 : 関連性なし 最終観察日* : 2005 年 12 月 1 日 (他の治療へ変更のため追跡調査不要と医師が判断)							
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長							
臨床検査値							
	2005/11/29	2005/11/30	2005/12/05	2005/12/07	2005/12/14	2005/12/22	2006/1/5
WBC × 10 ³ /μ l	2.9	4.5	3.4	4.5	3.9	5.8	4.4
RBC × 10 ⁴ /μ l	292	282	315	319	299	272	283
TP g/dL	5.8	5.4	6.1	6.5	5.9	6.3	6.4
Alb g/dL	3.0	2.6	3.1	3.2	3.0	3.2	3.4
BUN mg/dL	13	11	15	20	10	10	14
GPT IU/L	11	10	21	48	23	21	15
GOT IU/L	12	11	24	41	23	20	16
Crea mg/dL	0.6	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7
Na mEq/L	136	138	134	139	137	138	139
K mEq/L	4.0	3.8	4.8	5.3	4.4	4.5	4.6
Cl mEq/L	99	103	96	99	99	100	102

〔治験薬との関連性〕

<医師の判断>

原疾患による消化管イレウスのための入院であり、治験薬との因果関係はないと判断する。

<企業の判断>

担当医師の評価を受け入れ、本剤との因果関係は否定できると判断する。

JNS-003

登録番号	JNS-003	登録日	2005 年 2 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 2 月 7 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 2 月 9 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (4 歳)	中止日	2005 年 3 月 9 日
有害事象(医師記載名)	腎 - その他 急性腎不全	有害事象 (PT)	急性腎不全
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 12 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 軽快 因果関係 : 関連性なし 最終観察日 : 2005 年 3 月 9 日 (本治験薬以外の 明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
有害事象(医師記載名)	消化管狭窄	有害事象 (PT)	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 16 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 最終観察日 : 2005 年 3 月 9 日 (本治験薬以外の 明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
[診断] 腹膜癌 (組織診), 組織型 (漿液性), 初発時分化度 (Moderately), 初発時 FIGO 分類 (IV), 初発時期 (2004 年 5 月), 登録時原発巣 (有り), 転移巣 (有り) 前治療歴: 化学療法 (1 次治療), 手術歴 (有り), 放射線療法 (なし) [背景] 既往歴: なし 合併症: 便秘, 腹痛, 腹部膨満, 食欲不振, 悪心, 嘔吐, 胃不快感 [前治療薬] タカジアスターゼ・生薬配合剤 治験薬投与前 - 2005/2/16 大建中湯 治験薬投与前 - 2005/2/28 ビサコジル 治験薬投与前 - 2005/2/25 酸化マグネシウム 2005/2/7 - 2005/2/7 ロキソプロフェンナトリウム 2005/2/7 - 2005/2/10 ベンタゾシン 2005/2/7 - 2005/2/7 塩酸ヒドロキシジン 2005/2/7 - 2005/2/7 ドンペリドン 2005/2/8 - 2005/3/5 塩酸ブプレノルフィン 2005/2/8 - 2005/2/8 [治験薬投与状況] 2005 年 2 月 9 日 77.0 mg/body [経緯] 2005 年 2 月 9 日 JNS002 (50 mg/m ²) 初回投与。投与前の全身状態 (PS) は 1。 2005 年 2 月 10 日 尿量減少, 腹水増加傾向。腹部膨満感あり, それに伴う腹部痛も増加し, ロキソプロフェンナトリウム服用。 2005 年 2 月 11 日 乏尿 (200 mL/day) となったが, 水腎症でないことを確認。 2005 年 2 月 12 日 吐気, 嘔吐のため食事の量が減少。利尿剤 (フロセミド) の内服を行った が乏尿の状態は改善せず。			

登録番号	JNS-003	登録日	2005 年 2 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 2 月 7 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 2 月 9 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (4 歳)	中止日	2005 年 3 月 9 日
有害事象(医師記載名)	腎 - その他 急性腎不全	有害事象 (PT)	急性腎不全
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 12 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 軽快 因果関係 : 関連性なし 最終観察日 : 2005 年 3 月 9 日 (本治験薬以外の 明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由:その他の医学的に重要な状態			
有害事象(医師記載名)	消化管狭窄	有害事象 (PT)	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 16 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 最終観察日 : 2005 年 3 月 9 日 (本治験薬以外の 明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由:その他の医学的に重要な状態			
2005 年 2 月 13 日	BUN, Cr の上昇傾向を認め, TP, Alb の低下がないことを確認し, 腹水の貯留に伴う循環血漿量の減少を原因とする急性腎不全と診断し, 塩酸ドパミンの持続投与と輸液療法 1000 mL/day を開始。PS が 3 へ悪化。同日夕方, 腹部膨満感の増強, 嘔吐が改善せず, また, 尿量の増加も見られなかったため腹水穿刺および腹水を 2000 mL 除去。その後, 尿量は増加 (700 mL/day) し, 自覚症状の一時的改善を認める。嘔吐にドンペリドンを投与。		
2005 年 2 月 14 日	血液・尿検査の実施と腎内へコンサルトした結果, 「腎前性腎不全」と診断された。輸液療法 (500 mL/日) のみ継続し, フロセミド, 塩酸ドパミン投与中止。心機能の評価を行ったが明らかな異常や心嚢液の貯留はみられなかった。尿量 500 mL。		
2005 年 2 月 15 日	嘔気, 嘔吐, 心窩部痛が増し, メトクロプラミド, 塩酸プロメタジン注投与。夜に 38.3℃の発熱があった。輸液 1500 mL/day。尿量 480 mL。		
2005 年 2 月 16 日	心窩部痛は消失した。また, 輸液療法に伴うとも考えられる腹水増加のため, 腹水を 2700 mL 除去。食事量が戻らないため IVH を挿入。38.3℃の発熱, WBC : 8500, CRP : 9 より感染性を疑い抗生剤セファゾリンナトリウム 1 g×2 を投与。輸液 2500 mL/day。尿量 800 mL。		
2005 年 2 月 17 日	現在症状が落ち着き, PS が 1 へ改善している。		
2005 年 2 月 21 日	排便が無くなり, 腹痛, 嘔吐が継続していた。		
2005 年 2 月 26 日	上記の症状が, 腹水貯留によるものであると考えられ, 腹水穿刺を施行し, 腹水を 1700 mL 抜いた。しかし, 症状は改善せず, 悪化傾向であった。		
2005 年 2 月 27 日	腹部単純撮影を行ったが, 明らかなイレウスの所見はなかった。しかし, 胃管カテーテル挿入にて, 1290 mL の排液を認め, イレウスと診断。		
2005 年 2 月 28 日	外科にてデニスチューブの挿入を試みるが, 小腸まで挿入できず。腹膜癌がさらに進行したと判断し, 治験を中止した。		
2005 年 3 月 3 日	デニスチューブ先端の調整を行い, 再挿入を試みたところ, 小腸まで入り, 排液の流出がみられるようになった。		
2005 年 3 月 10 日	現在もデニスチューブによる排液施行中。		
2005 年 3 月 22 日	40℃の高熱が発生。ピペラシリンナトリウム投与開始。		

登録番号	JNS-003	登録日	2005 年 2 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 2 月 7 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 2 月 9 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (4 歳)	中止日	2005 年 3 月 9 日
有害事象(医師記載名)	腎 - その他 急性腎不全	有害事象 (PT)	急性腎不全
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 12 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 軽快 因果関係 : 関連性なし 最終観察日 : 2005 年 3 月 9 日 (本治験薬以外の 明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
有害事象(医師記載名)	消化管狭窄	有害事象 (PT)	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 16 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 最終観察日 : 2005 年 3 月 9 日 (本治験薬以外の 明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
2005 年 3 月 23 日 血液培養陽性となり、敗血症と診断。 2005 年 3 月 27 日 抗生剤をピペラシリンナトリウムからイミペネム・シラスタチンへ変更。 高熱と共に意識レベルの低下。 2005 年 3 月 28 日 昏睡状態となり、血圧低下。循環不全となり、特に呼吸不全が悪化し、死亡。			
[治験薬との関連性] <医師の判断> 「急性腎不全」 循環血漿量を増加させれば利尿の回復もみられるが、腹水の増加を招き、他の症状を引き起こしている。原疾患の進行に伴うものであり、治験薬との因果関係は関係ないと考えられる。 「腸管狭窄」 原疾患の進行に伴うものであり、治験薬との因果関係は関係ないと考えられる。 <企業の判断> 治験責任医師は、「急性腎不全・腸管狭窄」の発現は原疾患の進行に伴うものであり、本剤との因果関係を否定しているため、担当医師の評価を受け入れ、本剤との因果関係は否定できると判断する。			

JNS-005

登録番号	JNS-005	登録日	2005 年 2 月 15 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 2 月 10 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 2 月 16 日
生年月日 (登録時年齢)	19 年 月 日 (3 歳)	中止日	2005 年 3 月 15 日
有害事象 (医師記載名)	イレウス	有害事象 (PT)	イレウス
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 27 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由 : 入院又は入院期間の延長			
[診断] 上皮性卵巣癌 (組織診), 組織型 (漿液性), 初発時分化度 (不明), 初発時 FIGO 分類 (III c), 初発時期 (2002 年 12 月), 登録時原発巣 (なし), 転移巣 (有り) 前治療歴 : 化学療法 (2 次治療), 手術歴 (有り), 放射線療法 (なし) [背景] 既往歴 : 薬物過敏症, 造影剤反応, 伝染性単核症 合併症 : 結腸狭窄, 腹部膨満, 便秘, 閉経期症状, 貧血, 血便排泄 [前治療薬] 結合型エストロゲン 治験薬投与前 - 2005/1/31 ピコスルファートナトリウム 治験薬投与前 - 継続 炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム 治験薬投与前 - 不明 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2005/3/6 クエン酸第一鉄ナトリウム 治験薬投与前 - 継続 [治験薬投与状況] 2005 年 2 月 16 日 84.0 mg/body [経緯] 2005 年 2 月 16 日 JNS002 (50 mg/m ²) 初回投与。 2005 年 2 月 17 日 食欲低下, 排便 (+)。 2005 年 2 月 18 日 食欲低下, 胃痛, 倦怠感あり, テブレノンの内服するも症状改善せず。 2005 年 2 月 19 日 食欲低下, 嘔気 (+)。 2005 年 2 月 20 日 食欲低下, 胃痛, 嘔気あり, 塩酸グラニセトロンを投与するも症状改善せず。 2005 年 2 月 21 日 摂取不良のため, 輸液 (電解質液) 投与開始。 2005 年 2 月 27 日 左下腹部痛, 発熱, 顔面蒼白, 末梢冷感, 嘔吐あり。 X-線腹部単純撮影では, 明らかなイレウスの所見はないが, 嘔吐, 腹痛の臨床症状より, イレウスと判断。一硫酸カナマイシン 40 mL/day 投与。 2005 年 2 月 28 日 消化器科受診, 担当医は早急に人工肛門造設し, 十分な摂食で体力増進を図るべきと診断。一硫酸カナマイシン 40 mL/day 投与。 2005 年 3 月 1 日 腹部痛軽減するも, 咽頭痛あり。 2005 年 3 月 3 日 発熱上昇, 腹腔内腹水認めないが, 自覚症状の改善および, 十分な摂食を図る目的から, 人工肛門造設術施行となった。 2005 年 3 月 4 日 排ガスあり, 腹部痛も軽減し, 担当医は事象の回復を認めた。 2005 年 3 月 5 日 人工肛門部位からの排便 (+), 食事 (全粥から米飯まで) 摂取可能まで摂食改善。			

登録番号	JNS-005	登録日	2005 年 2 月 15 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 2 月 10 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 2 月 16 日
生年月日 (登録時年齢)	19■■年■■月■■日 (3■■歳)	中止日	2005 年 3 月 15 日
有害事象 (医師記載名)	イレウス	有害事象 (PT)	イレウス
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 27 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
2005 年 3 月 7 日 食事摂取, 痛み軽減傾向を示す。 2005 年 3 月 9 日 食事 (常食) 摂取を開始した。 2005 年 3 月 12 日 坐薬にて痛み管理。発熱傾向あり。 2005 年 3 月 14 日 CT 撮影実施。 2005 年 3 月 15 日 CT 撮影の結果データより, 原疾患の悪化が確認され, 治験中止となった。 担当医師の判断により, 被験者は次治療に移行となった。 2005 年 3 月 19 日 下腹部痛消失。 2005 年 3 月 22 日 被験者は退院となる。			
[治験薬との関連性] <医師の判断> 腸管の狭窄は治験薬投与以前より発現しており, 本事象と治験薬の因果関係は「関連なし」と考えられる。 <企業の判断> 本剤投与後に症状が強くなっているため, 本剤との因果関係は完全には否定できない。			

JNS-001

登録番号	JNS-001	登録日	2005 年 1 月 25 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 1 月 18 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 1 月 26 日
生年月日（登録時年齢）	19 年 月 日（6 歳）	中止日	2005 年 3 月 16 日
有害事象（医師記載名）	白血球減少	有害事象（PT）	白血球数減少
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 9 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由 : 入院又は入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	好中球減少	有害事象（PT）	好中球数減少
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 2 日 程 度 : Grade 4 転帰 : 回復 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由 : 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 腹膜癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（Poorly），初発時 FIGO 分類（IV）， 初発時期（2003 年 10 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（1 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：虫垂炎 合併症：背部痛，腹痛，便秘，喘息，貧血，尿中血陽性 〔前治療薬〕 ロキソプロフェンナトリウム 治験薬投与前 - 継続 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 継続 テプレノン 治験薬投与前 - 継続 カルボシステイン 治験薬投与前 - 2005/1/27 テオフィリン 治験薬投与前 - 2005/1/26 〔治験薬投与状況〕 2005 年 1 月 26 日 74.0 mg/body 2005 年 2 月 23 日 74.0 mg/body 〔経緯〕 2005 年 1 月 26 日 JNS002（50 mg/m ² ）初回投与。 2005 年 2 月 2 日 好中球数（分葉核球）減少傾向あり（WBC：3800 μ l Neut：2147.0 μ l） 2005 年 2 月 9 日 白血球減少傾向を呈す（WBC：2600 μ l Neut：1151.8 μ l）。 2005 年 2 月 14 日 白血球減少傾向改善せず（WBC：1700 μ l Neut：221 μ l），レノグラスチム（遺伝子組換え）投与開始。 2005 年 2 月 16 日 レノグラスチム（遺伝子組換え）投与終了（WBC：2500 μ l Neut：575 μ l）。 2005 年 2 月 23 日 臨床検査にて白血球減少は回復傾向を示し（WBC：3400 μ l Neut：1557.2 μ l），JNS002（50 mg/m ² ）2 コース目継続投与。			

登録番号	JNS-001	登録日	2005 年 1 月 25 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 1 月 18 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 1 月 26 日
生年月日（登録時年齢）	19 年 月 日（6 歳）	中止日	2005 年 3 月 16 日
有害事象（医師記載名）	白血球減少	有害事象（PT）	白血球数減少
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 9 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象（医師記載名）	好中球減少	有害事象（PT）	好中球数減少
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 2 月 2 日 程 度 : Grade 4 転帰 : 回復 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
2005 年 3 月 14 日 2 コース目（DAY20）臨床検査にて、再度白血球減少を呈し（WBC : 1800 μ l Neut : 234 μ l）、外来にてレノグラスチム（遺伝子組換え）投与後加療のため入院となった。 2005 年 3 月 15 日 レノグラスチム（遺伝子組換え）投与するも白血球減少傾向改善せず（WBC : 1700 μ l Neut : 221 μ l）。 2005 年 3 月 16 日 2 コース目（DAY29）CT にて、治験薬との関連のない原疾患の明らかな増悪が認められたため、JNS002 の投与は中止となった。 レノグラスチム（遺伝子組換え）投与終了（WBC : 2500 μ l Neut : 575 μ l） 2005 年 3 月 18 日 臨床検査にて白血球減少は回復傾向を示した（WBC : 6000 μ l Neut : 1530 μ l）。 2005 年 3 月 22 日 白血球減少の回復を認め（WBC : 4500 μ l Neut : 2025 μ l）、退院となった。			
[治験薬との関連性] <医師の判断> 本事象は、JNS002 投与後に発現した白血球減少症、好中球減少症であり、本治験薬との因果関係の可能性は高いと考えられる。 <企業の判断> 「白血球減少症、好中球減少症」の発現については、本剤投与後の発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-009

登録番号	JNS-009	登録日	2005 年 3 月 24 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 3 月 16 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 3 月 25 日
生年月日(登録時年齢)	19■■年■■月■■日(5■歳)	中止日	2005 年 7 月 11 日
有害事象(医師記載名)	悪心	有害事象 (PT)	悪心
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 6 月 17 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 可能性小 最終観察日 : 2005 年 7 月 19 日 (脳梗塞による意識障害のため追跡不可) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
[診断] 上皮性卵巣癌 (組織診), 組織型 (明細胞), 初発時分化度 (不明), 初発時 FIGO 分類 (III c), 初発時期 (2004 年 8 月), 登録時原発巣 (なし), 転移巣 (有り) 前治療歴: 化学療法 (1 次治療), 手術歴 (有り), 放射線療法 (なし) [背景] 既往歴: 虫垂炎, 子宮内膜症 合併症: 脱毛症, 胃炎, 疲労, 外陰部炎, 不眠症 [前治療薬] 十全大補湯 治験薬投与前 - 2005/3/23 塩酸ラニチジン 治験薬投与前 - 2005/3/23 フルニトラゼパム 治験薬投与前 - 2005/4/28 ゾピクロン 治験薬投与前 - 2005/4/28 ジアスターゼ・生薬配合剤(7) 治験薬投与前 - 2005/4/1 ロフラゼプ酸エチル 治験薬投与前 - 継続 吉草酸ベタメタゾン・ゲンタマイシン 2005/3/9 - 2005/3/16 [治験薬投与状況] 2005 年 3 月 25 日 76.5 mg/body 2005 年 4 月 22 日 76.5 mg/body 2005 年 5 月 20 日 76.5 mg/body 2005 年 6 月 17 日 76.5 mg/body [経緯] 2005 年 6 月 24 日 腹痛持続あり, 硫酸モルヒネ 20 mg/日 内服開始。 2005 年 6 月 30 日 吐き気, 食欲不振のため外来受診。 経口摂取不良のため入院。輸液開始。 2005 年 7 月 8 日 CT で PD 確認。全身状態悪化あり。患者さん,ご家族と後治療検討していたところ。 2005 年 7 月 11 日 原疾患の悪化により, 治験は中止。 2005 年 7 月 19 日 突然意識障害, 左片麻痺, MRI で脳梗塞の診断。			

登録番号	JNS-009	登録日	2005 年 3 月 24 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 3 月 16 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 3 月 25 日
生年月日 (登録時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	2005 年 7 月 11 日
有害事象 (医師記載名)	悪心	有害事象 (PT)	悪心
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 6 月 17 日			
程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復			
因果関係 : 可能性小 最終観察日 : 2005 年 7 月 19 日 (脳梗塞による意識障害のため追跡不可)			
重篤とした理由 : 入院又は入院期間の延長			
治療薬			
薬剤名		一日用量	使用期間
マレイン酸プロクロルペラジン		10 mg	2005/6/24 - 継続
メトクロプラミド (経口)		10 mg	2005/6/30 - 2005/7/6
メトクロプラミド (静脈内投与)		10 mg	2005/7/1 - 2005/7/2 2005/7/9 - 2005/7/11
プロクロルペラジン		5 mg	2005/7/1 - 2005/7/3 2005/7/9 - 2005/7/9
〔治験薬との関連性〕			
＜医師の判断＞			
本事象は硫酸モルヒネによる吐き気が主たる要因と考えられるが、治験薬投与 2 週目でもあり、治験薬との因果関係は否定できず、関係あるかもしれないとした。			
＜企業の判断＞			
「悪心」の発現については、併用被疑薬による可能性も考えられるが、本剤投与後の発現のため、本剤との因果関係は完全には否定できない。			

JNS-032

登録番号	JNS-032	登録日	2005 年 6 月 29 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 17 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 7 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (4 歳)	中止日	2005 年 8 月 2 日
有害事象(医師記載名)	悪心	有害事象 (PT)	悪心
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性大 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	嘔吐	有害事象 (PT)	嘔吐
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性大 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
[診断] 上皮性卵巣癌 (組織診), 組織型 (漿液性), 初発時分化度 (Well), 初発時 FIGO 分類 (IV), 初発時期 (2003 年 5 月), 登録時原発巣 (なし), 転移巣 (有り) 前治療歴: 化学療法 (2 次治療), 手術歴 (有り), 放射線療法 (有り) [背景] 既往歴: 腸管閉塞, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査陽性 合併症: 食欲不振, 癌疼痛 (鎖骨下疼痛), 癌疼痛 (腰痛), 便秘 [前治療薬] 塩酸オキシコドン 治験薬投与前 - 2005/7/10 ピコスルファートナトリウム 治験薬投与前 - 継続 [治験薬投与状況] 2005 年 7 月 7 日 66.0 mg/body [経緯] 2005 年 7 月 7 日 JNS002 (50 mg/m ²) 初回投与。 2005 年 7 月 8 日 嘔気, 嘔吐出現。嘔気, 嘔吐のため, 塩酸オキシコドン服用困難のため, 疼痛コントロール不良となる。 2005 年 7 月 9 日 悪心・嘔吐・疼痛増悪のため入院。塩酸モルヒネ筋注, 補液療法開始, 症 状軽快し退院。 2005 年 7 月 10 日 夕方くらいから再び悪心出現し入院。制吐剤投与, 補液療法開始となる。 嘔吐のため塩酸オキシコドン内服困難にてフェンタニル貼付剤による疼 痛コントロール開始。夜間, 疼痛緩和されず, 塩酸モルヒネ坐薬 10mg 投 与。 2005 年 7 月 11 日 補液療法にて経過観察。19:00 以降, 体温 38.4℃に上昇。抗生剤塩酸セ フォチアム 1g 投与。 2005 年 7 月 12 日 塩酸セフォチアム 1g を朝晩 2 回施行。体温は 37℃台となった。 2005 年 7 月 13 日 胸部 X-P にて肺炎の所見なく, また, 感染所見ないため, 熱発の原因は 腫瘍熱と考えられ, 本治験薬との因果関係は否定的である。嘔気は改善傾 向が見られるが, 補液は継続。 2005 年 7 月 14 日 体温 38℃超え, ジクロフェナクナトリウム坐剤使用。 2005 年 7 月 15 日 熱発に対しナプロキセン開始。			

登録番号	JNS-032	登録日	2005 年 6 月 29 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 17 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 7 日
生年月日(登録時年齢)	19■■年■■月■■日(4■歳)	中止日	2005 年 8 月 2 日
有害事象(医師記載名)	悪心	有害事象 (PT)	悪心
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性大 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	嘔吐	有害事象 (PT)	嘔吐
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性大 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
2005 年 7 月 16 日 体温 36℃台に回復。 2005 年 7 月 18 日 補液中止となる。 2005 年 7 月 21 日 WBC 920 / μ l, 好中球 609 / μ l, PLT 89,000 / μ l, リンパ球 240 / μ l と低下。 フィルグラスチム (遺伝子組換え) 150 μ g 投与開始。 2005 年 7 月 22 日 WBC 1400 / μ l まで回復。フィルグラスチム (遺伝子組換え) 75 μ g 投与開始。 2005 年 7 月 27 日 悪心嘔吐は軽快する。 2005 年 8 月 1 日 WBC 2140 / μ l, 好中球 1489 / μ l, PLT 153,000 / μ l, リンパ球 300 / μ l まで回復。 2005 年 8 月 2 日 転院。			
[治験薬との関連性] <医師の判断> 治験薬投与後翌日に起こり、他の要因も否定的なため、悪心・嘔吐の出現は、治験薬との因果関係を否定できない。 <企業の判断> 「悪心、嘔吐」の発現については、本剤投与後の発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-022

登録番号	JNS-022	登録日	2005 年 6 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 3 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 9 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	2005 年 9 月 15 日
有害事象(医師記載名)	消化管閉塞 - 小腸	有害事象 (PT)	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	Grade0-2 の Neu↓を伴う感染 全身カテーテル感染	有害事象 (PT)	中心静脈カテーテル感染 *「重篤な有害事象に関する報告書」での事象名は「敗血症」
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 28 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	消化管閉塞 (小腸)	有害事象 (PT)	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 3 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 多分なし 最終観察日 : 2005 年 9 月 20 日 (他の治療法へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 腹膜癌 (組織診), 組織型 (漿液性), 初発時分化度 (Poorly), 初発時 FIGO 分類 (Ⅲ c), 初発時期 (2004 年 7 月), 登録時原発巣 (有り), 転移巣 (有り) 前治療歴: 化学療法 (2 次治療), 手術歴 (有り), 放射線療法 (なし) 〔背景〕 既往歴: 肺炎, 多発ニューロパシー, 虫垂炎, 基底細胞癌 合併症: 心房中隔欠損症, 便秘, 不眠症, 脱毛症, 疲労, 腹部膨満 〔前治療薬〕 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2005/7/9 プロチゾラム 治験薬投与前 - 2005/9/2 〔治験薬投与状況〕 2005 年 6 月 9 日 76.0 mg/body 2005 年 7 月 7 日 76.0 mg/body 2005 年 8 月 11 日 57.0 mg/body 〔経緯〕 2005 年 7 月 8 日 夕方頃より, 右腹部痛が出現。腹部エコー, 腹部 X-P で腸管拡張は明らかでない。ランソプラゾール, 臭化ブチルスコポラミン投与にて症状軽減す。 2005 年 7 月 9 日 未明より腹痛あり。腹部 X-P で小腸ニボー像を認める。昨日からの症状は, 腸閉塞によるものと診断した。NPO とし, 点滴投与を行った。			

登録番号	JNS-022	登録日	2005 年 6 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 3 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 9 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	2005 年 9 月 15 日
有害事象(医師記載名)	消化管閉塞 - 小腸	有害事象 (PT)	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	Grade0-2 の Neu↓を伴う感染 全身カテーテル感染	有害事象 (PT)	中心静脈カテーテル感染 *「重篤な有害事象に関する報告書」での事象名は「敗血症」
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 28 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	消化管閉塞 (小腸)	有害事象 (PT)	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 3 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 多分なし 最終観察日 : 2005 年 9 月 20 日 (他の治療法へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
2005 年 7 月 10 日 腸蠕動は微弱から亢進気味に変化あり、腹痛や吐き気は落ち着いているが、排ガス、排便を認めず、また、微熱出現し、37.5 度まで上昇するが自然下降。 2005 年 7 月 11 日 AX-P 実施結果、所見変化なし。 2005 年 7 月 12 日 イレウス状態は改善せず。中心静脈栄養を開始した。 2005 年 7 月 15 日 イレウス状態は改善していないが、自覚症状 (腹痛など) は軽減している。NPO にて、中心静脈栄養管理を続けている。 2005 年 7 月 28 日 夕方 17 時ごろの悪寒を伴う発熱を認める。血液培養を提出後、解熱剤を使用。抗生物質 (フロモキシセフナトリウム、イミペネム・シラスタチン) 投与とする。 2005 年 7 月 29 日 敗血症を疑い、IVH カテーテルを朝に抜去す。最高発熱は 38.6℃、白血球 1500 と下降しており、GCSF 投与。血圧 80/42 と低めであり、循環器内科医にて心エコーは異常なし。18 時に血液培養陽性 (グラム陽性球菌) の報告あり。ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 5g 投与し、29 日から 3 日間、点滴にて volume 負荷した。 2005 年 7 月 30 日 未明に 38.5℃の発熱のみ。血培はブドウ球菌。イミペネム・シラスタチンは感受性あり。ふらつき感はあるが、体は楽になる。 2005 年 7 月 31 日 発熱なく調子はよい。 2005 年 8 月 1 日 発熱なく調子はよい。 2005 年 8 月 2 日 CRP 陰性化し、抗生物質投与を終了。腹部レントゲン結果より、悪化所見見られず、夕食より重湯食開始。			

登録番号	JNS-022	登録日	2005 年 6 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 3 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 9 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	2005 年 9 月 15 日
有害事象(医師記載名)	消化管閉塞 - 小腸	有害事象 (PT)	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	Grade0-2 の Neu↓を伴う感染 全身カテーテル感染	有害事象 (PT)	中心静脈カテーテル感染 *「重篤な有害事象に関する報告書」での事象名は「敗血症」
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 28 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	消化管閉塞 (小腸)	有害事象 (PT)	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 3 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 多分なし 最終観察日 : 2005 年 9 月 20 日 (他の治療法へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
2005 年 8 月 4 日 8/2 に提出した血液培養は陰性。回復と判断した。3 分粥食。 2005 年 8 月 5 日 5 分粥食へアップするが消化器症状落ち着いている。 2005 年 8 月 15 日 7 分粥食 2005 年 8 月 16 日 全粥食へアップ。 2005 年 8 月 23 日 腹部症状安定し、次コース投与までの期間、自宅退院する。 2005 年 9 月 3 日 自宅療養中、37.9℃の熱と腹痛で動けなくなり近医へ緊急搬送され、腹部 X-P, CT よりイレウス疑いのため、即日入院。絶食の上、輸液療法開始するが、翌日 4 日嘔吐 2 回あり、排便、排ガスもない状況であった。 2005 年 9 月 6 日 前々日以来嘔吐はないが、腹部膨満は著明で腹部単純 X 線像でニボーを認める。絶飲食とし、中心静脈栄養を開始。抗生物質投与をはじめた。 2005 年 9 月 7 日 症状は同様。朝に CT を施行す。標的病変は変化ないが、腹水が明らかに増加しており、増悪と評価した。 2005 年 9 月 8 日 腹部はやや軟となるが、腸閉塞状態は変わらず。 2005 年 9 月 10 日 発熱時に腹痛を認めている。抗生物質を変更する。 2005 年 9 月 13 日 腹部所見は不変。IVH リザーバーを留置した。 2005 年 9 月 15 日 腹満感強く、尿量減少のため、フロセミド投与。反応あり。発熱に対し、フルルビプロフェンアキセチル注射液の定期投与を開始する。腹痛に対してペンタゾシン筋注も開始。胃痛に対して、ファモチジン注射液点滴開始。 2005 年 9 月 20 日 尿道カテーテル留置し、患者のトイレ歩行による疲労の軽減をはかる。 2005 年 9 月 21 日 次治療として、塩酸ゲムシタビン、カルボプラチン注射液を投与し、追跡不可能となる。			

登録番号	JNS-022	登録日	2005 年 6 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 3 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 9 日
生年月日(登録時年齢)	19■■年■■月■■日(5■歳)	中止日	2005 年 9 月 15 日
有害事象(医師記載名)	消化管閉塞 - 小腸	有害事象 (PT)	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	Grade0-2 の Neu↓を伴う感染 全身カテーテル感染	有害事象 (PT)	中心静脈カテーテル感染 *「重篤な有害事象に関する報告書」での事象名は「敗血症」
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 28 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	消化管閉塞 (小腸)	有害事象 (PT)	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 3 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 多分なし 最終観察日 : 2005 年 9 月 20 日 (他の治療法へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
[治験薬との関連性] <医師の判断> 「小腸閉塞」(2005 年 7 月 8 日発現) 治療前の時点で癌性腹膜炎、腹水の貯留があり、原疾患の増悪が起これば、腸閉塞の状態となることは、十分に予測される。ただし、2 コース目投与後 2 日程度で症状発現しており、治験薬との因果関係は否定できないと考えられる。 「中心静脈カテーテル感染」(2005 年 7 月 28 日発現) 発熱が発症した時点で好中球減少はなく、CV カテーテルの感染と考えるため、治験薬との因果関係はないものと考えられる。 「小腸閉塞」(2005 年 9 月 3 日発現) 治験薬との因果関係については、完全に否定はできないが、時間的な関係からも多分ないと思う。むしろ原疾患の増悪によるものの可能性が高い。			

登録番号	JNS-022	登録日	2005 年 6 月 7 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 3 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 9 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	2005 年 9 月 15 日
有害事象(医師記載名)	消化管閉塞 - 小腸	有害事象 (PT)	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 多分なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	Grade0-2 の Neu↓を伴う感染 全身カテーテル感染	有害事象 (PT)	中心静脈カテーテル感染 *「重篤な有害事象に関する報告書」での事象名は「敗血症」
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 7 月 28 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	消化管閉塞 (小腸)	有害事象 (PT)	小腸閉塞
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 3 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 多分なし 最終観察日 : 2005 年 9 月 20 日 (他の治療法へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
<企業の判断> 「小腸閉塞」(2005 年 7 月 8 日及び 2005 年 9 月 3 日発現) 「小腸閉塞」の発現については、事象発現までの経過等の詳細情報が不足しているため、本剤との因果関係を評価することは困難である。しかしながら、本剤投与後の発現のため、本剤との因果関係は否定できない。 「中心静脈カテーテル感染」 易感染等の患者要因の可能性も考えられる。しかしながら、本剤投与後の発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-031

登録番号	JNS-031	登録日	2005 年 6 月 29 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 22 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 29 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (7 歳)	中止日	2005 年 11 月 9 日
有害事象(医師記載名)	消化管狭窄	有害事象 (PT)	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 10 月 26 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 未回復 因果関係 : 関連性なし 最終観察日 : 2005 年 11 月 9 日 (本治験薬以外の 明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
[診断] 上皮性卵巣癌 (組織診), 組織型 (漿液性), 初発時分化度 (不明), 初発時 FIGO 分類 (III c), 初発時期 (2004 年 9 月), 登録時原発巣 (なし), 転移巣 (有り) 前治療歴: 化学療法 (2 次治療), 手術歴 (有り), 放射線療法 (なし) [背景] 既往歴: 高血圧, 高コレステロール血症 合併症: 便秘, 感覚鈍麻, 脱毛症, 筋骨格痛 [前治療薬] センノシド 治験薬投与前 - 2005/10/22 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2005/8/23 ケトプロフェン 2005/6/27 - 2005/6/29 [治験薬投与状況] 2005 年 6 月 29 日 73.5 mg/body 2005 年 7 月 27 日 73.5 mg/body 2005 年 8 月 24 日 73.5 mg/body 2005 年 10 月 12 日 73.5 mg/body [経緯] 2005 年 10 月 26 日 4 コース Day15 にて外来受診。前回治療 (2005.10.12) 以降, 腹満による 経口摂取不良の状態が続いていたが, 受診時に悪心, 嘔吐, 腹部膨満, 便秘, 経口摂取困難, 疲労などの訴えあり。腹部 X-P を施行し, イレウ スと診断され, 治療目的にて入院管理となった。 同日, S チューブ挿入, 輸液, 尿留置にて管理する。 2005 年 10 月 31 日 腹部症状が改善しないため, 消化器病センターにてイレウスチューブ挿入 する。腹部症状は改善したが, 絶飲食状態は継続している。 2005 年 11 月 2 日 IVH 挿入し, 中心静脈栄養とする。全身状態より治験中止と判断する。			

登録番号	JNS-031	登録日	2005 年 6 月 29 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 22 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 6 月 29 日
生年月日(登録時年齢)	19■■年■■月■■日(7■歳)	中止日	2005 年 11 月 9 日
有害事象(医師記載名)	消化管狭窄	有害事象 (PT)	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 程 度 : Grade 3 因果関係 : 関連性なし 発現日 : 2005 年 10 月 26 日 転帰 : 未回復 最終観察日 : 2005 年 11 月 9 日 (本治験薬以外の 明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
[治験薬との関連性] <医師の判断> 癌性腹膜炎の症状の増悪によるイレウスと考えられ、治験薬との因果関係はないと考えられる。 <企業の判断> 「イレウス」については、本剤投与後の発現であり、また担当医師は本剤との因果関係を「多 分なし」と評価しているため、本剤との因果関係は完全には否定できない。			

JNS-033

登録番号	JNS-033	登録日	2005 年 7 月 1 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 29 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 6 日
生年月日 (登録時年齢)	19 年 月 日 (7 歳)	中止日	2006 年 4 月 19 日
有害事象 (医師記載名)	手足の皮膚反応	有害事象 (PT)	手掌・足底発赤知覚不全症候群
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
[診断] 上皮性卵巣癌 (組織診), 組織型 (漿液性), 初発時分化度 (Poorly), 初発時 FIGO 分類 (III c), 初発時期 (2002 年 3 月), 登録時原発巣 (なし), 転移巣 (有り) 前治療歴: 化学療法 (2 次治療), 手術歴 (有り), 放射線療法 (なし) [背景] 既往歴: ネフローゼ症候群, 子宮平滑筋腫, 胆石症 合併症: 便秘, 不眠症 [前治療薬] 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 継続 酒石酸ゾルピデム 2005/6/29 - 継続 [治験薬投与状況] 2005 年 7 月 6 日 73.0 mg/body 2005 年 8 月 3 日 73.0 mg/body 2005 年 9 月 7 日 73.0 mg/body 2005 年 10 月 12 日 51.4 mg/body 2005 年 11 月 16 日 51.4 mg/body 2005 年 12 月 16 日 51.4 mg/body 2006 年 1 月 13 日 51.4 mg/body 2006 年 2 月 10 日 51.4 mg/body 2006 年 3 月 22 日 51.4 mg/body [経緯] 2005 年 7 月 6 日 初回 JNS002 (50 mg/m ²) を投与。 2005 年 8 月 3 日 2 コース目 JNS002 (50 mg/m ²) を投与。 2005 年 8 月 18 日 手足の皮膚反応 G1 が発現。 2005 年 9 月 7 日 3 コース目 JNS002 (50 mg/m ²) を投与。投与前, 手足の皮膚反応 G0 に回復していることを確認。 2005 年 9 月 8 日 手足の皮膚反応 G1 が再発。 2005 年 9 月 21 日 手足に疼痛があり, 手足の皮膚反応 G2 と判断した。 2005 年 9 月 28 日 手足の皮膚反応悪化。家事などの日常作業が困難なため, G3 と判断した。 2005 年 9 月 30 日 手足の皮膚反応を慎重に観察, 治療のため入院となった。9/28 に比し, 改善は認められるものの, 程度は Grade 3 と判断した。 2005 年 10 月 3 日 手足の皮膚反応は, 疼痛はあるものの機能障害はなく, Grade 2 軽快と判断した。			

登録番号	JNS-033	登録日	2005 年 7 月 1 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 6 月 29 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 6 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (7 歳)	中止日	2006 年 4 月 19 日
有害事象(医師記載名)	手足の皮フ反応	有害事象 (PT)	手掌・足底発赤知覚不全症候群
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 9 月 8 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
2005 年 10 月 7 日 手足の皮膚反応は、疼痛がなくなり、Grade 1 軽快となった。 2005 年 10 月 12 日 4 コース目 JNS002 を 37.5 mg/m ² に減量し、投与。			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 本治験薬の海外臨床試験成績から、手足皮膚反応は約 50%の発現頻度であり、2 - 3 コース目に重症化しやすいことが知られている。当該被験者においても、3 コース目に重症化しており、治験薬との因果関係は否定できないと考える。生命を脅かす程度の事象ではないが、入院を必要としたことから重篤と判断した。入院後、治験継続可能な状態まで改善したため、減量して治療継続とした。 <企業の判断> 「手掌・足底発赤知覚不全症候群」の発現については、本剤投与後の事象発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-037

登録番号	JNS-037	登録日	2005 年 7 月 14 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 7 月 8 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 20 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (4 歳)	中止日	2005 年 9 月 9 日
有害事象(医師記載名)	血管 血栓症 深部静脈 血栓症	有害事象 (PT)	深部静脈血栓症
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 8 月 2 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
[診断] 上皮性卵巣癌(組織診), 組織型(明細胞), 初発時分化度(不明), 初発時 FIGO 分類(III c), 初発時期(2004 年 9 月), 登録時原発巣(なし), 転移巣(有り) 前治療歴: 化学療法(1 次治療), 手術歴(有り), 放射線療法(なし) [背景] 既往歴: 急性気管支炎, 水腎症, 肋骨骨折 合併症: 深部静脈血栓症, 鉄欠乏性貧血, 疲労, 食欲不振, 便秘, 腹部膨満, 咳嗽, 嘔吐 [前治療薬] ワルファリンカリウム 治験薬投与前 - 2005/8/2 ブコローム 治験薬投与前 - 2005/8/2 クエン酸第一鉄ナトリウム 治験薬投与前 - 継続 ピコスルファートナトリウム 2005/7/14 - 継続 コンドロイチン硫酸・鉄コロイド 2005/7/15 - 2005/8/17 その他の滋養強壮薬 治験薬投与前 - 継続 [治験薬投与状況] 2005 年 7 月 20 日 73.5 mg/body 2005 年 8 月 17 日 55.1 mg/body [経緯] 2005 年 7 月 20 日 初回 JNS002 (50 mg/m ²) を投与。 2005 年 7 月 29 日 下肢のむくみを認めた。 2005 年 8 月 1 日 下肢のむくみ消失。 2005 年 8 月 2 日 内科受診の結果, 「深部静脈血栓症」と診断。血栓溶解剤(ウロキナーゼ注射剤, ヘパリンナトリウム)の静注開始。 2005 年 8 月 9 日 血管エコーで再疎通を認め, 軽快と判断。(CRF より回復)			
[治験薬との関連性] <医師の判断> 腹腔内腫瘍による血管の圧排が生じ, 血栓形成が起こったと考えた。よって治験薬との因果関係はないと考えられる。 <企業の判断> 担当医師の評価を受け入れ, 因果関係なしと考える。			

JNS-038

登録番号	JNS-038	登録日	2005 年 7 月 14 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 7 月 7 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 15 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (6 歳)	中止日	2006 年 1 月 18 日
有害事象(医師記載名)	口内炎	有害事象 (PT)	口内炎
重篤度 : 重篤 程 度 : Grade 3 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
[診断] 上皮性卵巣癌(組織診), 組織型(漿液性), 初発時分化度(不明), 初発時 FIGO 分類(III c), 初発時期(2003 年 7 月), 登録時原発巣(なし), 転移巣(有り) 前治療歴: 化学療法(2 次治療), 手術歴(有り), 放射線療法(有り) [背景] 既往歴: なし 合併症: 熱傷, 本態性高血圧症 [前治療薬] なし [治験薬投与状況] 2005 年 7 月 15 日 74.0 mg/body 2005 年 8 月 12 日 74.0 mg/body 2005 年 9 月 12 日 74.0 mg/body 2005 年 10 月 19 日 74.0 mg/body 2005 年 11 月 21 日 52.9 mg/body 2005 年 12 月 19 日 52.9 mg/body [経緯] 2005 年 10 月 19 日 JNS002(4 コース目)を 50 mg/m ² 投与。 2005 年 10 月 29 日 口内炎発症(Grade 2) 2005 年 11 月 3 日 夕方, 口内炎の悪化(Grade 3) 2005 年 11 月 4 日 口腔外科の外来受診し, 含漱液, デキサルチン軟膏を処方され, 一旦帰宅。 疼痛軽減せず, 37.7℃の発熱を認めたため再受診し, 口腔内潰瘍の治療目的にて入院。入院後絶食とし, 末梢持続点滴(電解質液), トリアムシノロンアセトニド貼付剤, 含漱液を施行。 2005 年 11 月 7 日 好中球減少のため, レノグラスチム(遺伝子組換え)100 μg/日開始。 2005 年 11 月 9 日 会話等に支障をきたさなくなり軽快傾向へ。 2005 年 11 月 10 日 プリンや 3 分粥などの経口摂取開始。自覚症状はほぼ消失(Grade 2)。 2005 年 11 月 11 日 末梢点滴中止。 2005 年 11 月 13 日 レノグラスチム(遺伝子組換え)投与中止。 2005 年 11 月 15 日 全粥食摂取しているが症状再燃なし。Grade 2 ではあるが経過良好にて退院となる。			

登録番号	JNS-038	登録日	2005 年 7 月 14 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 7 月 7 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 7 月 15 日
生年月日 (登録時年齢)	19■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 (6■ 歳)	中止日	2006 年 1 月 18 日
有害事象 (医師記載名)	口内炎	有害事象 (PT)	口内炎
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 10 月 25 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : ほぼ確実 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 「口内炎」が毎コースごとに同時期に発現していたことにより、治験薬との因果関係はあると考える。ただし、前コース中には Grade 2 の口内炎を発症したが、今回はデキサメタゾンの併用が、口腔内の易感染状態を引き起こしたことも否定できない。 <企業の判断> 本症例の事象発現については、本剤投与後の事象発現のため、本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-053

登録番号	JNS-053	登録日	2005 年 10 月 20 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 10 月 19 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 10 月 24 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (7 歳)	中止日	2006 年 3 月 2 日
有害事象(医師記載名)	口内炎	有害事象 (PT)	口内炎
重篤度 : 重篤 程 度 : Grade 2 因果関係 : ほぼ確実 発現日 : 2005 年 11 月 7 日 転帰 : 軽快 最終観察日 : 2006 年 3 月 2 日 (他の治療法へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 腹膜癌 (組織診), 組織型 (漿液性), 初発時分化度 (不明), 初発時 FIGO 分類 (III c), 初発時期 (2004 年 8 月), 登録時原発巣 (なし), 転移巣 (有り) 前治療歴: 化学療法 (1 次治療), 手術歴 (有り), 放射線療法 (なし) 〔背景〕 既往歴: 過敏症 合併症: 胃炎, 中枢神経系に起因する回転性めまい, 閉塞隅角緑内障, 背部痛, 肩部痛, 肝機能異常, 末梢性感覚ニューロパシー 〔前治療薬〕 ポラプレジンク 治験薬投与前 - 2006/1/17 酒石酸イフェンプロジル 治験薬投与前 - 不明 チオプロニン 治験薬投与前 - 2005/12/2 フルルビプロフェン湿布 2005/10/20 - 不明 ケトプロフェン湿布 2005/10/21 - 不明 ケトプロフェンテープ 2005/10/24 - 不明 〔治験薬投与状況〕 2005 年 10 月 24 日 66.0 mg/body 2005 年 12 月 1 日 66.0 mg/body 2006 年 1 月 5 日 66.0 mg/body 2006 年 2 月 2 日 48.0 mg/body 〔経緯〕 2005 年 10 月 24 日 1 コース投与開始。 2005 年 11 月 7 日 口内炎が出現し, アズレンスルホン酸ナトリウム・炭酸水素ナトリウム (含漱液), トリアムシノロンアセトニド軟膏, 塩酸リドカインビスカス, アルギン酸ナトリウム, アズレンスルホン酸ナトリウム, 塩化デカリニウムトローチ等を使用。 2005 年 12 月 1 日 口内炎軽快。 2005 年 12 月 6 日 退院し外来フォローとなった。 2005 年 12 月 19 日 外来受診の際, 本人より「口内炎が痛くて, 食事ができない。入院したい。」との希望が聞かれ, 同日入院の運びとなった。(入院時, 口内炎は G2) 入院後, 食事摂取不良とのことで, 維持液 (4) 500 ml に, チアミンモノホスフェイトジスルフィド・B6・B12 配合剤, トラネキサム酸注 10% を混注した点滴を 1 日 3 本投与し, 口内炎に関しては, 1 コース出現時同様の投薬を行った。			

登録番号	JNS-053	登録日	2005 年 10 月 20 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 10 月 19 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 10 月 24 日
生年月日(登録時年齢)	19■■年■■月■■日(7■歳)	中止日	2006 年 3 月 2 日
有害事象(医師記載名)	口内炎	有害事象 (PT)	口内炎
重篤度 : 重篤 発現日 : 2005 年 11 月 7 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 軽快 因果関係 : ほぼ確実 最終観察日 : 2006 年 3 月 2 日 (他の治療法へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
3 コース投与できるまでに軽快した。 2006 年 1 月 5 日			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 治験薬の投与後に発現した事象であり、併用薬との関連はないと思われる。初回投与後、口内炎が発現し軽快。2 コース投与を実施したが、再度発現したことをも考慮すると、治験薬との関連は確実であると判断した。 <企業の判断> 本症例の事象発現については、本剤の投与情報、事象発現に至った経過等の詳細が不明であるが、本剤投与後に発現しているため本剤との因果関係は否定できない。			

JNS-067

登録番号	JNS-067	登録日	2005 年 12 月 13 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 9 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 12 月 14 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	2006 年 3 月 16 日
有害事象(医師記載名)	消化管狭窄	有害事象 (PT)	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 2 月 18 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（不明）， 初発時 FIGO 分類（III c）， 初発時期（2001 年 6 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし）			
〔背景〕 既往歴：薬物過敏症，腸管閉塞 合併症：背部痛，不眠症，便秘			
〔前治療薬〕 プロチゾラム 治験薬投与前 - 継続 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2006/2/19 フェルビナク 2005/12/9 - 2005/12/9			
〔治験薬投与状況〕 2005 年 12 月 14 日 77.0 mg/body 2006 年 1 月 12 日 77.0 mg/body 2006 年 2 月 16 日 77.0 mg/body			
〔経緯〕 2001 年 7 月 3 日 卵巣癌（IIIc 期）の診断にて，単純子宮全摘術，両側付属器摘出術，大網・虫垂切除術，骨盤内リンパ節郭清術，傍大動脈リンパ節郭清術施行。追加化療（CBDCA+PTX）6 コース実施。 2004 年 6 月 18 日 右鼠径リンパ節に再発を認め，化療（CBDCA-DOC）7 コース実施。腫瘍マーカーは正常化，CT でも縮小。 2005 年 11 月 24 日 外来フォロー中に腫瘍マーカーが再上昇，腫瘍も徐々に増大してきたため再々発と判断。 2005 年 12 月 14 日 JNS002（50 mg/m ² ）1 コース目施行。全身倦怠感（G1），嘔気（G1），便秘（G1），好中球減少（G4）がみられたが消失。 2006 年 1 月 12 日 JNS002（50 mg/m ² ）2 コース目施行。皮疹（G1），手足皮膚反応（G1）が発現したが軽度であり 1/16 退院。 2006 年 2 月 16 日 外来にて，JNS002（50 mg/m ² ）3 コース目施行。 2006 年 2 月 18 日 夕方より腹痛が出現。（左腰 - 左下腹部） 2006 年 2 月 19 日 断続的に症状があるため外来受診。イレウス疑いにて緊急入院となる。絶食とし，輸液療法開始。〔臭化ブチルスコポラミン，維持液（3）〕			

登録番号	JNS-067	登録日	2005 年 12 月 13 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 9 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 12 月 14 日
生年月日 (登録時年齢)	19■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 (5■ 歳)	中止日	2006 年 3 月 16 日
有害事象 (医師記載名)	消化管狭窄	有害事象 (PT)	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 2 月 18 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
2006 年 2 月 20 日 朝から排便もあり, 全身状態も改善する。[臭化ブチルスコポラミン, 維持液 (3)] 2006 年 2 月 21 日 流動食開始となる。[維持液 (3)] 2006 年 2 月 24 日 腹部症状の回復を確認。			
[治験薬との関連性] <医師の判断> 今回の事象は, 原疾患に対する手術の既往及び排泄障害の増悪によるものと判断する。よって治験薬 JNS002 との因果関係は, 「関連なし」とした。 <企業の判断> 担当医師の意見を受け入れ因果関係は否定できると考える。			

JNS-049

登録番号	JNS-049	登録日	2005 年 9 月 12 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 9 月 2 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 9 月 12 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (4 歳)	中止日	2006 年 3 月 8 日
有害事象(医師記載名)	消化管出血 - 直腸	有害事象 (PT)	直腸出血
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 3 月 2 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	深部静脈血栓症	有害事象 (PT)	深部静脈血栓症
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 3 月 17 日 程 度 : Grade 4 転帰 : 未回復 因果関係 : 可能性小 最終観察日 : 2006 年 4 月 7 日 (他の治療法へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
[診断] 上皮性卵巣癌 (組織診), 組織型 (類内膜), 初発時分化度 (Poorly), 初発時 FIGO 分類 (III c) 初発時期 (2003 年 12 月), 登録時原発巣 (なし), 転移巣 (有り) 前治療歴: 化学療法 (2 次治療), 手術歴 (有り), 放射線療法 (なし) [背景] 既往歴: なし 合併症: 適応障害, 不眠症 [前治療薬] ゼピクロン 治験薬投与前 - 2006/1/30 エチゾラム 治験薬投与前 - 2005/11/14 塩酸パロキセチン水和物 治験薬投与前 - 2005/11/14 [治験薬投与状況] 2005 年 9 月 12 日 74.5 mg/body 2005 年 10 月 12 日 55.9 mg/body 2005 年 11 月 9 日 55.9 mg/body 2005 年 12 月 7 日 55.9 mg/body 2006 年 1 月 6 日 55.9 mg/body 2006 年 2 月 1 日 55.9 mg/body [経緯] 2006 年 3 月 2 日 排便時に 2 回下血ありと電話連絡あり。 2006 年 3 月 3 日 入院後, 大腸ファイバー実施。肛門輪より 10 cm に潰瘍ありクリップで止血した。前回の低位前方切除術から 2 年経過し, 吻合部に潰瘍発生は考えにくく, 確定診断のため 3 月 6 日 CT 画像診断予定。 下肢の疼痛が認められる。 2006 年 3 月 4 日 下血なし。			

登録番号	JNS-049	登録日	2005 年 9 月 12 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 9 月 2 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 9 月 12 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (4 歳)	中止日	2006 年 3 月 8 日
有害事象(医師記載名)	消化管出血 - 直腸	有害事象 (PT)	直腸出血
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 3 月 2 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	深部静脈血栓症	有害事象 (PT)	深部静脈血栓症
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 3 月 17 日 程 度 : Grade 4 転帰 : 未回復 因果関係 : 可能性小 最終観察日 : 2006 年 4 月 7 日 (他の治療法へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
2006 年 3 月 6 日	CT 画像上低位前方切除術後の直腸部に止血クリップが認められ、その左外側に原疾患が存在し、原疾患の進行に伴う直腸浸潤による症状が強く疑われる。増悪傾向にあるため JNS002 (治験) を中止する。止血クリップ後下血なし。		
2006 年 3 月 7 日	下血なし。退院する。		
2006 年 3 月 8 日	直腸浸潤、マーカーの上昇と増悪傾向にあるため治験中止。		
2006 年 3 月 9 日	下肢の浮腫による疼痛増強する。下肢浮腫あり、発赤、熱感なし、リンパ浮腫の疑いもありセラペプターゼ錠処方する。		
2006 年 3 月 17 日	下肢浮腫増強したため、D ダイマー55 µg/mg。超音波で深部静脈血栓症の疑いあり、循環器外科受診し深部静脈血栓症の診断あり、ワルファリンカリウム治療のため入院となる。		
2006 年 3 月 23 日	肺血流シンチで左右の多発肺塞栓認める。		
2006 年 3 月 25 日	多発性肺塞栓を伴う深部静脈血栓症と診断。		
2006 年 3 月 29 日	深部静脈血栓症の治療としてワルファリンカリウムを継続。		
2006 年 4 月 7 日	卵巣癌 (原疾患) の治療のためエトポシド内服 (50 mg/body) を開始。		

登録番号	JNS-049	登録日	2005 年 9 月 12 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 9 月 2 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 9 月 12 日
生年月日(登録時年齢)	19■■年■■月■■日(4■■歳)	中止日	2006 年 3 月 8 日
有害事象(医師記載名)	消化管出血 - 直腸	有害事象 (PT)	直腸出血
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 3 月 2 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 回復 因果関係 : 関連性なし 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	深部静脈血栓症	有害事象 (PT)	深部静脈血栓症
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 3 月 17 日 程 度 : Grade 4 転帰 : 未回復 因果関係 : 可能性小 最終観察日 : 2006 年 4 月 7 日 (他の治療法へ変更のため追跡調査不要と医師が判断) 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> 「腸管出血（直腸）」 直腸潰瘍による下血は原疾患の進行に伴う直腸浸潤による症状が強く疑われ、治験薬との因果関係なしと考える。 「深部静脈血栓症」 当該患者において原疾患（卵巣癌）以外に血液異常を引き起こす既往疾患はなく、長期臥床等の危険因子もない。治験薬投与は 2 月 1 日に終了しており、化学療法終了後にも血栓症状は進行が認められることから、原疾患（卵巣癌）の悪化に起因するものと推測される。しかしながら、深部静脈血栓症（多発性肺塞栓を伴う）と治験薬との因果関係を完全に否定することはできない。 <企業の判断> 「直腸出血」 担当医師の評価を受け入れ本剤との因果関係は否定できる。 「深部静脈血栓症」 本症例の事象発現については、本剤投与後の発現であるため、因果関係は否定できない。			

JNS-068

登録番号	JNS-068	登録日	2005 年 12 月 16 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 14 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 12 月 19 日
生年月日（登録時年齢）	19 年 月 日（7 歳）	中止日	2006 年 8 月 3 日
有害事象（医師記載名）	虚血性大腸炎	有害事象（PT）	虚血性大腸炎
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 7 月 29 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 軽快 因果関係 : 関連性なし 最終観察日 : 2006 年 8 月 25 日（本治験薬以外の明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断） 重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（漿液性），初発時分化度（Poorly），初発時 FIGO 分類（Ⅲ b） 初発時期（2002 年 3 月），登録時原発巣（なし），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（有り），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：虫垂炎，脊椎圧迫骨折 合併症：便秘，不眠症，高血圧，浮動性めまい，高脂血症，中耳癒着症，骨粗鬆症，頭痛，老視，ろう 〔前治療薬〕 リセドロン酸ナトリウム水和物 治験薬投与前 - 2006/3/20 アルファカルシドール 治験薬投与前 - 2006/3/20 アトルバスタチンカルシウム 治験薬投与前 - 2006/7/30 塩酸マニジピン 治験薬投与前 - 2006/7/30 ニセルゴリン 治験薬投与前 - 2006/7/30 酸化マグネシウム 治験薬投与前 - 2006/7/30 ニトラゼパム 治験薬投与前 - 継続中 アスピリン・ダイアルミネート 治験薬投与前 - 2006/7/30 〔治験薬投与状況〕 2005 年 12 月 19 日 70.5 mg/body 2006 年 1 月 16 日 51.8 mg/body 2006 年 2 月 13 日 51.8 mg/body 2006 年 3 月 13 日 51.8 mg/body 2006 年 4 月 10 日 51.8 mg/body 2006 年 5 月 8 日 51.8 mg/body 2006 年 6 月 5 日 51.8 mg/body 2006 年 7 月 3 日 51.8 mg/body 〔経緯〕 2006 年 7 月 3 日 JNS002 8 コース目（37.5 mg/m ² ）投与。 2006 年 7 月 29 日 腹痛を訴え近医受診したが，急性胃腸炎のためそのまま入院となった。 2006 年 7 月 31 日 9 コース目投与予定であったが，上記のとおり入院中のため，投与は延期。 同日，当院へ転院し，輸液による治療を開始し，その後の精査により事象は虚血性大腸炎と診断された。 2006 年 8 月 1 日 事象に付随していた下腹部痛は軽減し，症状の軽快を認めた。 2006 年 8 月 7 日 輸液による治療を終了した。			

登録番号	JNS-068	登録日	2005 年 12 月 16 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 14 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 12 月 19 日
生年月日（登録時年齢）	19 年 2 月 日（7 歳）	中止日	2006 年 8 月 3 日
有害事象（医師記載名）	虚血性大腸炎	有害事象（PT）	虚血性大腸炎
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 7 月 29 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 軽快 因果関係 : 関連性なし 最終観察日 : 2006 年 8 月 25 日（本治験薬以外の 明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断） 重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
2006 年 8 月 8 日 状態は安定しており、経口による摂食を再開した。 2006 年 8 月 18 日 常食を開始した。 2006 年 8 月 25 日 症状の軽快を認め、被験者は退院となった。			
〔治験薬との関連性〕 <医師の判断> ・ <u>第一報（2006/7/31）「急性胃腸炎」</u>：本事象の発現は、被験者の要因によると考えられるが、治験薬 JNS002 投与後に発現した事象であり、治験薬との因果関係は否定できない。よって急性胃腸炎と治験薬との因果関係の可能性は、「多分なし」と考える。 ・ <u>続報（2006/8/4）「感染性大腸炎」</u>：本院で実施した精査により事象名を「感染性大腸炎」に変更するが、本事象と治験薬との因果関係の可能性は、「多分なし」と考える。 ・ <u>続報（2006/8/11）「虚血性大腸炎」</u>：当該被験者の重篤な有害事象について、前回報告時「感染性大腸炎」としていたが、当院で行った精査により、「虚血性大腸炎」に事象名を変更する。本事象は突発性の事象であり、また、治験薬 JNS002 の最終投与から 27 日経過していたことから、治験薬による影響はないと考える。よって、虚血性大腸炎と治験薬との因果関係の可能性は「なし」と考える。 <企業の判断> ・ 「急性胃腸炎」から「感染性大腸炎」への事象名変更、転帰「軽快」、因果関係「多分なし」について、2006/8/9 の安全性検討会にて審議され了承。 ・ 「感染性大腸炎」から「虚血性大腸炎」への事象名変更、因果関係「多分なし」から「なし」への変更について、2006/8/16 の安全性検討会にて審議され了承。 よって、「虚血性大腸炎」は因果関係なしと判断。			

JNS-069

登録番号	JNS-069	登録日	2005 年 12 月 27 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 12 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 12 月 28 日
生年月日（登録時年齢）	19■■年■■月■■日（6■■歳）	中止日	2006 年 1 月 25 日
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 1 月 7 日 程 度 : Grade 3 転帰 : 軽快 因果関係 : 関連性なし 最終観察日 : 2006 年 1 月 25 日（本治験薬以外の明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断） 重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 上皮性卵巣癌（組織診），組織型（未分化），初発時分化度（不明），初発時 FIGO 分類（Ⅲ c） 初発時期（2004 年 11 月），登録時原発巣（有り），転移巣（有り） 前治療歴：化学療法（2 次治療），手術歴（なし），放射線療法（なし） 〔背景〕 既往歴：腸管閉塞，狭心症 合併症：貧血，腹痛，感覚鈍麻，脱毛症，悪心，食欲不振，疲労 〔前治療薬〕 塩酸オキシコドン 治験薬投与前 - 2006/1/9 塩酸モルヒネ 治験薬投与前 - 継続中 クエン酸第一鉄ナトリウム 治験薬投与前 - 2006/1/5 人赤血球濃厚液 2005/12/12 - 2005/12/12 芍薬甘草湯 治験薬投与前 - 2006/1/12 テプレノン 治験薬投与前 - 2006/1/5 エトドラク 治験薬投与前 - 2006/1/5 メトクロプラミド 治験薬投与前 - 2006/1/5 ピコスルファートナトリウム 治験薬投与前 - 2006/1/7 エポエチンアルファ（遺伝子組換え） 2005/12/8 - 2005/12/8 〔治験薬投与状況〕 2005 年 12 月 28 日 71.0 mg/body 〔経緯〕 2006 年 1 月 6 日 腹満強く腹鳴微弱となり，イレウスを疑い臭化ブチルスコポラミンをⅣ。 2006 年 1 月 7 日 腹部 X-P にて「消化管狭窄」を確認し，同日より絶食（飲水可）となり，維持液（3）を 1 本から 4 本へ追加した。絶食による栄養補給のため，チアミンモノホスフェイトジスルフィド・B6・B12 配合剤，人血清アルブミンを開始。また，腸浮腫改善のため，リン酸ベタメタゾンナトリウムⅣを開始した。 2006 年 1 月 17 日 腹部 X-P の結果，改善していないことを確認。 2006 年 1 月 18 日 胃管挿入。腹水増加が見られ，腹水穿刺実施。 2006 年 1 月 23 日 腹部 X-P にて改善傾向となり，同日，夕食が開始となった。 2006 年 1 月 25 日 治験中止。有害事象は軽快と判断。			

登録番号	JNS-069	登録日	2005 年 12 月 27 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 12 日
性別	女性	投与開始日	2005 年 12 月 28 日
生年月日（登録時年齢）	19■■年■■月■■日（6■歳）	中止日	2006 年 1 月 25 日
有害事象（医師記載名）	消化管狭窄	有害事象（PT）	腸管狭窄
重篤度：重篤発現日：2006 年 1 月 7 日			
程 度：Grade 3転帰：軽快			
因果関係：関連性なし最終観察日：2006 年 1 月 25 日（本治験薬以外の明らかな原因が判明し追跡調査不要と医師が判断）			
重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
治療薬			
薬剤名	1 日用量	使用期間	
維持液（3）	500 ml	2006/1/3 - 2006/1/9	
開始液（1）	500 ml	2006/1/10 - 2006/1/24	
維持液（4）	1000 ml	2006/1/10 - 2006/1/24	
チアミンモノホスフェイトジスルフィド・B6・B12 配合剤	1V	2006/1/8 - 2006/1/24	
人血清アルブミン	12.5 g	2006/1/9 - 継続	
リン酸・ベタメタゾンナトリウム	4 mg	2006/1/11 - 2006/1/17	
アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（1-1）	903 ml	2006/1/25 - 2006/1/25	
アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（1-2）	1003 ml	2006/1/25 - 2006/1/25	
〔治験薬との関連性〕			
＜医師の判断＞			
本治験開始前の 2005 年 2 月にも「腸閉塞」を発症している。腹部の状態（腹水を含め）として、消化管狭窄を発症する可能性のある状態であった。治験薬投与後に発症はしたが、原疾患悪化に伴う事象であり関連はないと思われる。			
＜企業の判断＞			
本症例の事象発現については、事象発現に至った経過、治験薬の投与情報、既往症、合併症等の詳細情報が不足しているが、担当医により因果関係は否定されている。治験の対象者にはよく見られる原疾患に関連した事象であると判断し、因果関係は否定できると考える。			

JNS-071

登録番号	JNS-071	登録日	2005 年 12 月 28 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 15 日
性別	女性	投与開始日	2006 年 1 月 11 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (7 歳)	中止日	2006 年 3 月 10 日
有害事象(医師記載名)	食欲不振	有害事象 (PT)	食欲不振
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 1 月 16 日 程 度 : Grade 2 転帰 : 回復 因果関係 : 可能性小 重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
[診断] 上皮性卵巣癌(組織診), 組織型(漿液性), 初発時分化度(不明), 初発時 FIGO 分類 (I 不明) 初発時期(2005 年 7 月), 登録時原発巣(有り), 転移巣(有り) 前治療歴: 化学療法(1 次治療), 手術歴(なし), 放射線療法(なし) [背景] 既往歴: なし 合併症: 腹痛, 自律神経失調症 [前治療薬] インフルエンザ HA ワクチン 2005/12/15 - 2005/12/15 ジクロフェナクナトリウム 治験薬投与前 - 継続 アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン 治験薬投与前 - 継続 [治験薬投与状況] 2006 年 1 月 11 日 70.0 mg/body 2006 年 2 月 8 日 70.0 mg/body [経緯] 2006 年 1 月 11 日 JNS002 (50 mg/m ²) 初回投与。 2006 年 1 月 16 日 食欲不振症状発現, 輸液[維持液(3)]投与。 2006 年 1 月 18 日 軽度の悪心症状あり。 2006 年 2 月 15 日 外来時(午前)軽度の食欲不振, 悪心症状あるものの, 摂食に問題はなし。 15 時頃自宅にて食欲不振, 悪心症状が軽減しないため, 本人より診療科に 連絡の後, 来院, 外来診療時間外であったため, 救急を受診。受診時, 食 欲不振, 悪心, 頭重感を訴えていた。経過観察のため, 入院となる。輸液 [維持液(3)]治療実施。20:30 頃, 食欲不振, 悪心, 頭重感の軽減を認 めた。 2006 年 2 月 19 日 頭重感は改善を認めた。 2006 年 2 月 20 日 食欲不振, 悪心は改善傾向を示し, 輸液治療より内服薬治療に変更となっ た。 2006 年 2 月 21 日 食欲不振, 悪心症状の改善を認め, 被験者は退院となった。 2006 年 3 月 10 日 被験者の希望により治験は中止となった。			

登録番号	JNS-071	登録日	2005 年 12 月 28 日
用量レベル	50 mg/m ²	同意日	2005 年 12 月 15 日
性別	女性	投与開始日	2006 年 1 月 11 日
生年月日(登録時年齢)	19 年 月 日 (7 歳)	中止日	2006 年 3 月 10 日
有害事象(医師記載名)	食欲不振	有害事象 (PT)	食欲不振
重篤度 : 重篤 発現日 : 2006 年 1 月 16 日			
程 度 : Grade 2 転帰 : 回復			
因果関係 : 可能性小			
重篤とした理由 : 入院又は入院期間の延長			
治療薬			
薬剤名	1 日用量	使用期間	
アズレンスルホン酸ナトリウム、L-グルタミン	0.5 g	投与開始前 - 継続	
ジアスターゼ・生薬配合剤 (10)	1.5 g	2006/1/17 - 継続	
維持液 (3)	500 ml	2006/1/16 - 2006/1/17 2006/2/15 - 2006/2/16 2006/2/18 - 2006/2/20	
乳酸リンゲル液 (マルトース加)	500 ml	2006/2/16 - 2006/2/16	
〔治験薬との関連性〕			
＜医師の判断＞			
治験参加同意後の被験者の経過を再考し、自律神経失調症を既往歴から合併症に変更する。また、当該事象の重症度は軽度と判断していたが、入院中の症状等を再考し、重症度は中程度に変更する。			
＜企業の判断＞			
本症例の事象発現については、本剤投与後に発現しているため、本剤との因果関係は否定できない。			