

審査報告書

平成 22 年 1 月 6 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ジェムザール注射用 200mg、同 1g
- [一 般 名] ゲムシタビン塩酸塩
- [申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 8 月 29 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にゲムシタビン塩酸塩 228mg 又は 1140mg（ゲムシタビンとして 200mg 又は 1000mg）を含有する用時溶解注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 22 年 1 月 6 日

[販 売 名] ジェムザール注射用 200mg、同 1g

[一 般 名] ゲムシタビン塩酸塩

[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 8 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌
(下線部追加)

[用法・用量] 1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 手術不能又は再発乳癌の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
(下線部追加)

注) 尿路上皮癌の効能・効果及び用法・用量は、本申請後の平成 20 年 11 月 25 日付けで承認事項一部変更が承認された。

審査報告 (1)

平成 21 年 12 月 1 日

I. 申請品目

[販売名]	ジェムザール注射用 200mg、同 1g
[一般名]	ゲムシタビン塩酸塩
[申請者名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 8 月 29 日
[剤形・含量]	1 パリアル中にゲムシタビン塩酸塩 228mg 又は 1140mg (ゲムシタビンとして 200mg 又は 1000mg) を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、 <u>手術不能又は再発乳癌</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	1. <u>非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌の場合</u> 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m ² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。 2. <u>手術不能又は再発乳癌の場合</u> <u>パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1250mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。</u> (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

ゲムシタビン塩酸塩（以下、本薬）は、米国 Eli Lilly and Company により見出されたデオキシチジン誘導体の代謝拮抗剤である。本薬は、細胞内で活性型ヌクレオチドである二リン酸及び三リン酸化物に代謝され、DNA 合成を阻害して細胞傷害作用を示すと考えられている。

(2) 開発の経緯等

国内では、本薬は非小細胞肺癌（NSCLC）を効能・効果として1999年3月に承認され、2001年4月に膵癌、2006年6月に胆道癌、及び2008年11月（今回の承認申請後）に尿路上皮癌の効能・効果が、それぞれ追加承認されている。また、海外では、本薬は1995年に欧州でNSCLCを効能・効果として承認されて以降、2009年11月時点で100カ国以上で承認されている。

乳癌に対する本薬の臨床開発として、海外では、1994年6月から転移性乳癌を対象に本薬単独投与による第Ⅱ相試験（B9E-MC-JHBH試験、B9E-EP-JHDG試験）が2試験実施され、1999年8月からは局所再発又は転移性乳癌患者を対象に本薬とパクリタキセル（以下、PTX）との併用投与による第Ⅲ相試験（B9E-MC-JHQG試験、以下、JHQG試験）が実施された。米国及び欧州では、JHQG試験結果に基づき承認申請が行われ、米国では2004年5月に「Gemzar in combination with paclitaxel is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer after failure of prior anthracycline-containing adjuvant chemotherapy, unless anthracyclines were clinically contraindicated.」を効能・効果として、欧州では「Gemcitabine, in

combination with paclitaxel, is indicated for the treatment of patients with unresectable, locally recurrent or metastatic breast cancer who have relapsed following adjuvant/neoadjuvant chemotherapy. Prior chemotherapy should have included an anthracycline unless clinically contraindicated.」を効能・効果として2003年6月にフィンランドで承認されて以降フランス、英国等欧州諸国で承認されている。なお、2009年11月時点において、本薬の乳癌に関する効能・効果は海外100カ国以上で承認されている。

国内では、再発又は転移性乳癌患者を対象として、米国等承認後の2005年6月より本薬単独投与による第Ⅱ相試験（B9E-JE-MB21試験）が開始され、2006年6月より本薬とPTXの併用投与による第Ⅱ相試験（B9E-JE-MB22試験、以下MB22試験）が実施された。今般、JHQC試験及びMB22試験を主な試験成績として、手術不能又は再発乳癌の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請がなされた。

本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」のうち、新たな薬物動態試験成績は提出されていない（「2（ii）薬物動態試験成績の概要」の項参照）。

なお、非臨床及び臨床試験ではゲムシタビン塩酸塩が用いられているが、以下の記載においては特に断りのない限り投与量はゲムシタビン相当量を記載する。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の一部変更承認申請において、効力を裏付ける試験として2つの報告書が評価資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ヒト乳癌細胞株に対する増殖抑制作用（*In Vitro* Report1）

乳癌患者の癌部組織より採取した細胞（ 5×10^4 cells）を、本薬（ $4 \mu\text{g/mL}$ ）、陽性対照（ 1mmol/L バナジン酸ナトリウム）又は陰性対照（生理食塩水）を含むソフトアガー中で21～28日間培養し、形成したコロニー数を指標として本薬の細胞増殖に対する影響が検討された（下表）。申請者は、陰性対照群に対する本薬群のp値が0.05未満の場合に「増殖抑制効果あり」と定義し、6/11標本で本薬によるコロニー形成阻害が認められたと説明している。

乳癌細胞に対する本薬の増殖抑制効果

患者 No.	陰性対照群	本薬処理群		陽性対照群	
	コロニー数 (平均±標準偏差)	コロニー数 (平均±標準偏差)	陰性対照群に 対する p 値*	コロニー数 (平均±標準偏差)	陰性対照群に 対する p 値*
1	13.33±4.0	3.17±1.2	0.0004	0±0	0.0004
2	4.67±3.1	1.17±1.6	0.0698	0.67±1.0	0.0103
3	43.00±14.0	9.33±3.6	0.0019	0±0	0.0006
4	18.17±3.0	5.00±1.1	0.0003	0±0	0.0000
5	5.17±1.5	0.33±0.5	0.0003	0±0	0.0004
6	2.33±4.8	0.50±0.5	0.3632	0.17±0.4	0.3260
7	13.33±3.4	6.50±2.3	0.0147	0.50±0.8	0.0001
8	5.67±4.8	2.33±1.5	0.1583	0.33±0.5	0.0465
9	10.67±3.8	0.50±0.8	0.0014	0±0	0.0010
10	25.83±10.2	22.33±2.4	0.4883	0±0	0.0016
11	0.50±0.5	0.67±0.5	0.6109	0±0	0.0756

n=6、すべての患者の前治療歴は不明、*：Student's-t 検定

2) 異種移植ヒト乳癌モデルにおける腫瘍増殖抑制作用（*Preclinical Pharmacology Report 35*）

ヒト乳癌由来 MX-1 細胞株を皮下移植したヌードマウスに移植 3 日後から本薬 40、80mg/kg（80mg/kg はマウス投与時に死亡率が 20%未満の最大用量）又は陰性対照（生理食

塩水)を3日間隔で計5回腹腔内投与し(本薬群は各10匹、陰性対照群は20匹)、本薬の腫瘍細胞増殖抑制作用が検討された。投与開始後15日目に各群の腫瘍径を測定し、腫瘍重量及び腫瘍増殖抑制率(IR)が下式により算出された(下表)。

$$\text{腫瘍重量 (mg)} = [\text{腫瘍長径} \times (\text{腫瘍短径})^2] \times 0.5$$

$$\text{IR (\%)} = \left(1 - \frac{\text{本薬投与時の平均腫瘍重量}}{\text{溶媒投与時の平均腫瘍重量}}\right) \times 100$$

MX-1 細胞株移植マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

投与群	腫瘍重量 (mg)	腫瘍増殖抑制率 (%)
陰性対照	793.4±332	—
本薬 40mg	161.6±47.5*	80
本薬 80mg	60.2±44.3*	92

*: 陰性対照群に対して p<0.0001、Dunnnett の多重比較検定

申請者は上記の結果から、MX-1 細胞株に対しても本薬は増殖抑制作用を示すことが確認されたと説明している。

<審査の概略>

評価資料として提出された試験成績及びヒト乳癌由来 H-31 細胞株又は H-71 細胞株を移植したマウスモデルに対する本薬の腫瘍細胞増殖抑制作用を検討した文献報告(癌と化学療法 1994; 21: 517-23)から、機構は、乳癌に対する本薬の有効性は期待できるものと考えられる。

(1) 本薬の臨床使用時の有効性について

今回検討した非臨床試験によって、乳癌患者に対する臨床使用時の有効性を裏付けられると考えた理由について申請者は以下のように説明している。

マウスに本薬 30mg/kg を腹腔内投与した場合の AUC は 7.8µg·h/mL、C_{max} は 22.1µg/mL であり(「ジェムザール注初回承認申請時資料概要」参照)、日本人乳癌患者に本薬 1,250mg/m² を静脈内投与した際の AUC は 16.0µg·h/mL、C_{max} は 29.0µg/mL であった(「3(i) <提出された資料の概略> (6) 1) 本薬の PK について」の項参照)。マウスに腹腔内投与した場合に、薬物動態パラメータに用量依存性が認められるかは検討していないため不明ではあるが、マウスに本薬 40 及び 80mg/kg を腹腔内投与した際の曝露量は、日本人乳癌患者に本薬 1,250mg/m² を投与した際の曝露量と大きく乖離していないと推察されること、及び *in vivo* 検討において本薬 40 又は 80mg/kg 投与時に認められた腫瘍増殖抑制率(IR)が80%又は92%と優れていたことから、マウスを用いた *in vivo* 試験の結果は、本薬の臨床使用時の有効性を支持し得る情報であると考えられる。また、コロニー形成の阻害能を検討した *in vitro* 試験のソフトアガー中の本薬濃度 4µg/mL も、ヒトにおける C_{max} より低い値に設定されており、臨床予測の観点から適切であったと考えられる。

機構は、非臨床試験で腫瘍増殖抑制作用が認められたマウス血漿中濃度は臨床使用時の血漿中濃度と大きく乖離しないと推測されるという申請者の考察は受け入れ可能と考え、非臨床試験の結果を以て臨床使用時の有効性が裏付けられるとする申請者の説明を了承した。

(2) PTX との併用時の有効性について

本薬は、臨床使用では PTX との併用が想定されるが、非臨床試験では PTX との併用について検討されていない。

機構は、PTX と本薬を併用した際の有効性について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

本薬を PTX と併用した場合の乳癌細胞に対する有効性は、非臨床試験では検討していな

い。公表文献において、本薬と PTX を併用した際のヒト乳癌細胞株に対する腫瘍細胞増殖抑制作用の検討結果が報告されており、使用細胞株、薬剤の処理濃度や曝露時間及び添加スケジュールにより、腫瘍増殖抑制効果に多少の違いは認められるものの、*in vitro* 及び *in vivo* とともに、PTX を先行させる投与スケジュールで強い併用効果を示す傾向が認められている (Int J Oncol 2008; 32:113-20, Cancer Biol Ther 2005; 4: 866-71)。これらの併用効果の機序としては、PTX が G2/M 期、本薬が S 期の細胞の割合を増加させることで各薬剤の細胞周期への影響が相加された結果として、アポトーシスが増加する可能性が考えられている。以上の結果より、乳癌細胞に対しても本薬と PTX は優れた併用効果を有すると考える。

機構は、以下のように考える。

文献によっては PTX と本薬の併用により拮抗作用が認められている報告 (Breast Cancer Res Treat 2001; 67: 223-33) もあるが、複数の文献報告において、本薬と PTX 併用時の有効性に相加的な効果が報告されていることから (Int J Oncol 2008; 32:113-20, Cancer Biol Ther 2005; 4: 866-71)、2 剤併用時の有効性は期待できる可能性はあると考える。しかし、2 剤の作用機序の違いによる投与スケジュールの検討も含めて、申請者自身が PTX 併用時の有効性を検討する必要があると考えており、今後、非臨床試験を実施する際には臨床での使用方法も想定した上で、試験計画を立案する必要もあると考える。

(3) 薬剤耐性の乳癌細胞株に対する本薬の有効性について

今回の申請においては、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の治療歴のある患者を対象に臨床試験が実施された。

機構は、非臨床試験において抗悪性腫瘍剤に耐性となった乳癌細胞株に対する本薬の増殖抑制作用について考察するよう求め、申請者は以下のとおり回答した。

抗悪性腫瘍剤に耐性となった乳癌細胞株に対する本薬の有効性は、文献報告も含めて検討されていないため不明である。しかしながら、今般、申請資料として提出した *in vivo* 試験で用いられた MX-1 細胞株、及び本薬の腫瘍増殖抑制作用が報告されている H-71 細胞株については、以下のような報告がある。

- MX-1 細胞株を移植したヌードマウスに、ドキソルビシン、ダウノマイシン、シクロフォスファミド等 20 種類の抗悪性腫瘍剤を腹腔内投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討され、検討されたうち 7 剤でのみ感受性が示され、ドキソルビシン及びダウノマイシンでは感受性が示されなかった (Semin Oncol 1981; 8: 386-93)。
- H-71 細胞株を皮下移植したヌードマウスに対する抗悪性腫瘍剤の有効性を検討した文献では、当時臨床で使用されていた 5 剤と開発中であった 9 剤のうち 3 剤でのみ感受性が示され、ドキソルビシンには感受性が示されなかった (癌と化学療法 1985; 12: 353-61)。

MX-1 細胞株及び H-71 細胞株の薬剤感受性の低い要因が、薬剤に対する耐性によるものか否かは不明ではあるが、以上のように本薬は多くの薬剤に抵抗性を示す MX-1 細胞株及び H-71 細胞株に対しても優れた腫瘍増殖抑制作用を有することが示されている。そのため、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤への耐性を獲得した乳癌細胞株であっても本薬の有効性は期待できるのではないかと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の回答は、アントラサイクリン系を始めとする抗悪性腫瘍剤に対して感受性の低い MX-1 細胞株及び H-71 細胞株を移植したマウスにおいて、本薬投与時に腫瘍増殖抑制作用が認められたことに基づいて薬剤耐性細胞に対する効果を推察しているものであり、申請者も説明するように、抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対する本薬の有効性の有無は不明であると考え。薬剤耐性細胞に対する本薬の有効性を検討することは、本薬耐性の機序を解明することにも繋がると考えられることから、今後、文献収集も含めて薬剤耐性細胞株に対する本薬の有効性を検討することが望ましいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今般申請した本薬の1回用量(1,250mg/m²)は既承認の用量(1,000mg/m²)と比べて若干高いものの、申請用法・用量での本薬の薬物動態(PK)プロファイルは国内外の臨床試験(MB21試験、MB22試験、JHQG試験)で確認されており、また本薬とPTXの薬物動態学的相互作用も認められていないことから(「3(i)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、今回の一部変更承認申請において、新たな非臨床薬物動態試験は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬単独及びPTX併用投与時の本薬のPKが検討された。

(1) 海外第I相試験(B9E-MC-JHFV試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

再発又は治療抵抗性の卵巣癌患者39例(PK解析対象は6例)を対象に、3週間を1コースとして、本薬1,000mg/m²を1及び8日目に30分かけて、PTX 135mg/m²を8日目の本薬投与前又は投与後に3時間かけて静脈内投与し、8日目に本薬及びPTXのPKが検討された。その結果、本薬及びPTXともに、PKパラメータ(下表)に本薬とPTXの投与順序による有意な差は認められず(対応のあるt検定、p>0.05)、また血漿中濃度推移も投与順序によらず類似していたことから、本薬とPTXの投与順序は両薬剤のPKに影響を及ぼさないことが示唆された、と申請者は説明している。

投与8日目の投与順序別の本薬及びPTXのPKパラメータ

PKパラメータ	本薬		PTX	
	本薬→PTX (n=5)	PTX→本薬 (n=6)	本薬→PTX (n=5)	PTX→本薬 (n=6)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	14,900±5,520	13,800±2,730	14,000±3,560	13,000±2,260
CL (L/h/m ²)	74.7±25.9	75.5±16.8	10.2±2.97	10.7±2.11
V _{ss} (L/m ²)	17.6±8.20	19.6±6.76	41.1±13.5	40.6±8.26
t _{1/2} (h)	0.246±0.0828	0.215±0.0655	6.70±0.446	6.81±0.617

平均値±標準偏差

(2) 国内第II相試験(B9E-JE-MB21試験<2005年6月~2008年3月>)

転移・再発乳癌患者68例(PK解析対象は12例)を対象に、3週間を1コースとして、本薬1,000又は1,250mg/m²を1及び8日目に30分かけて静脈内投与し、本薬のPKが検討された。PKパラメータは「(6)申請者による考察」の項に記載した。

(3) 国内第II相試験(B9E-JE-MB22試験<2006年6月~20■■年■■月データカットオフ>)

転移・再発乳癌患者62例(PK解析対象は12例)を対象に、3週間を1コースとして、本薬1,000又は1,250mg/m²を1及び8日目に30分かけて、PTX175mg/m²を1日目の本薬投与前に3時間かけて静脈内投与し、本薬及びPTXのPKが検討された。PKパラメータは「(6)申請者による考察」の項に記載した。

(4) 海外第III相試験(B9E-MC-JHQG試験<1999年8月~20■■年■■月>)

切除不能、局所進行又は転移性乳癌患者521例を対象に、本薬及びPTXが併用投与(本薬/PTX群:262例、PK解析対象は16例)、又はPTXが単独投与(PTX群:259例、PK解析対象は13例)され、本薬及びPTXのPKが検討された。用法・用量は、3週間を1コースとして、本薬1,250mg/m²を1及び8日目に30分かけて、PTX175mg/m²を1日目の本薬投与前に3時間かけて静脈内投与することとされた。PKパラメータは「(6)申請者による考察」の項に記載した。

(5) 癌腫が本薬のPKに及ぼす影響

外国人の女性乳癌患者を対象に本薬1,075mg/m²が投与された0021試験及びJHBH試験のPKデータ（計52例）に基づき、癌腫（乳癌）が本薬のPKに及ぼす影響が検討された。当該乳癌患者52例のデータを、NSCLC等の患者を対象に本薬500～3,600mg/m²が投与された5試験（JHAA[ext]試験、JHAP試験、JHAQ試験、JHAR試験及びE018試験、計228例）の女性患者集団（計61例）におけるデータと、投与量を1,000mg/m²に基準化して比較した結果、乳癌患者における血漿中の本薬及び代謝物dFdU濃度は、他癌腫の女性患者での血漿中濃度と類似していた。

また、母集団薬物動態解析モデルに基づき、外国人の女性乳癌患者を対象に、本薬1,250mg/m²が投与されたJHQG試験（本薬単独投与時及びPTX併用投与時、解析対象症例数：14例及び16例、測定点：92及び106）、1,000mg/m²が投与されたJHFV試験（本薬→PTX投与時及びPTX→本薬投与時、解析対象症例数：各5例、測定点：28及び29）、及び800又は1,000mg/m²が投与された0025試験（解析対象症例数：31例、測定点：101）で得られた本薬のCLが、NSCLC等の乳癌以外の癌患者を対象とした5試験（JHAA[ext]試験、JHAP試験、JHAQ試験、JHAR試験及びE018試験、解析対象症例数：女性61例、測定点：583）のPKデータから算出されたCLと比較された。その結果、CLの分布に試験間で有意な差は認められなかった。

以上より、本薬のPKは乳癌患者と他の固形癌患者で同様である、と申請者は考察している。

(6) 申請者による考察

1) 本薬のPKについて

MB21試験、MB22試験及びJHQG試験において、本薬のPKが検討された。

MB22試験及びJHQG試験において、PTX併用投与時の血漿中本薬濃度は単独投与時に比べわずかに高く推移したものの、単独投与時とPTX併用投与時におけるPKパラメータは同様であった（下表）。また、国内外の試験でPKパラメータは同様の値を示した。したがって、PTXは本薬のPKに影響を及ぼさず、本薬のPKに日本人と外国人とで著しい差はない、と申請者は考察している。

単独投与時又はPTX併用投与時の本薬のPKパラメータ

PKパラメータ	MB21試験	MB22試験		JHQG試験（本薬/PTX群）		
	単独投与 （1日目） （n=12）	PTX併用投与 （1日目） （n=12）	単独投与 （8日目） （n=9）	PTX併用投与 （1日目） （n=15）	単独投与 （8日目） （n=13）	最小二乗幾何平均値の比 （PTX併用/単独） （90%信頼区間（CI））
C _{max} (ng/mL) *1	30,481±10,001	29,600±6,930	29,700±4,000	33,500±18,700	30,300±10,200	—*2
AUC _{0-∞} (ng·h/mL) *1	16,508±4,062	18,500±3,500	17,200±2,400	19,100±9,300	16,900±4,670	1.06 (0.888, 1.27)
CL (L/h/m ²)	80.9±23.7	69.6±12.7	74.0±9.62	76.4±27.3	78.7±19.9	0.942 (0.788, 1.13)
V _{ss} (L/m ²)	18.4±10.3	14.0±4.24	11.7±3.05	17.4±9.44	15.9±10.1	1.07 (0.768, 1.49)
t _{1/2} (h)	0.309±0.0792	0.317±0.221	0.306±0.252	0.276±0.0531	0.318±0.103	0.892 (0.792, 1.00)

平均値±標準偏差、*1：投与量を1,250mg/m²に基準化した値、*2：算出されず

2) PTXのPKについて

MB22試験及びJHQG試験において、PTXのPKが検討された。

JHQG試験では、本薬併用投与時と単独投与時の血漿中PTX濃度推移は類似しており、単独投与時と本薬併用投与時のPKパラメータは下表のとおりであった。また、MB22試験における本薬併用投与時の血漿中PTX濃度推移はJHQG試験のPTX単独投与時と類似していた。以上より、本薬はPTXのPKに影響を及ぼさない、と申請者は考察している。

単独投与時又は本薬併用投与時のPTXのPKパラメータ (JHQG試験)

PKパラメータ	本薬併用投与 (本薬/PTX群1日目) (n=16)	単独投与 (PTX群1日目) (n=13)	最小二乗幾何平均値の比 (本薬併用/単独) (90%CI)
C _{max} (ng/mL) *1	9,200±6,750	7,140±2,680	—*3
AUC _{0-∞} (ng·h/mL) *1	25,800±11,800	25,100±9,870*2	1.02 (0.802, 1.30)
CL (L/h/m ²)	7.71±2.46	7.89±2.77*2	0.980 (0.771, 1.25)
V _{ss} (L/m ²)	102±78.1	101±83.8*2	0.934 (0.561, 1.56)
t _{1/2} (h)	28.2±18.7	26.7±17.5*2	1.01 (0.718, 1.41)

平均値±標準偏差、*1: 投与量を175mg/m²に標準化した値、*2: n=12、*3: 算出されず

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、乳癌患者における本薬のPKは既承認癌腫であるNSCLC等の固形癌患者におけるPKと明らかに異なることはないと考え。また、本薬及びPTXは互いのPKに著しい影響を及ぼさず、本薬及びPTXのPKに日本人と外国人とで著しい差はないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、本薬とPTXの併用投与による臨床試験は国内第II相試験1試験、海外第II相試験及び第III相試験各1試験の計3試験が、本薬単独投与による臨床試験は国内第II相試験1試験が提出された。また、参考資料として、本薬とPTXの併用投与による海外第I相試験及び第II相試験各1試験の計2試験が、本薬単独投与による臨床試験は海外第II相試験2試験及び海外第III相試験1試験の計3試験提出された。

PTXとの併用投与における臨床試験一覧

資料区分	地域	試験番号	相	対象	投与例数	用法・用量*	主な評価項目
評価	国内	B9E-JE-MB22	II	再発又は転移性乳癌	62	本薬 1,000 又は 1,250mg/m ² を 1 及び 8 日目に、PTX 175mg/m ² を 1 日目に点滴静注	奏効率 安全性
		B9E-MC-S024	II	再発又は転移性乳癌	40	本薬 1,200mg/m ² を 1 及び 8 日目に、PTX 175mg/m ² を 1 日目に点滴静注	奏効率 安全性
		B9E-MC-JHQG	III	再発又は転移性乳癌	521 ①262 ②259	①本薬/PTX 群: 本薬 1,250mg/m ² を 1 及び 8 日目に、PTX 175mg/m ² を 1 日目に点滴静注 ②PTX 群: 175mg/m ² を 1 日目に点滴静注	全生存期間 安全性
参考	海外	B9E-MC-S197	II	転移性乳癌	208 ①72 ②68 ③68	①A 群: 本薬 1,250mg/m ² を 1 及び 8 日目に、1 日目に PTX 175 mg/m ² を点滴静注 ②B 群: 本薬 1,000mg/m ² 及び PTX 100mg/m ² を 1 及び 8 日目に点滴静注 ③C 群: 本薬 1,000mg/m ² 及び DTX** 40mg/m ² を 1 及び 8 日目に点滴静注	奏効率 安全性
		B9E-MC-JHFV	I	卵巣癌	39	本薬 1,000~1,250mg/m ² を 1 及び 8 日目に、PTX 135~175mg/m ² を 1 又は 8 日目に点滴静注	安全性

*: いずれも 3 週間を 1 コースとする、**DTX: ドセタキセル水和物

本薬単独投与における臨床試験一覧

資料区分	地域	試験番号	相	対象	投与例数	用法・用量*	主な評価項目
評価	国内	B9E-JE-MB21	II	再発又は転移性乳癌	68	1 及び 8 日目に 1,000 又は 1,250mg/m ² を点滴静注	奏効率 安全性
参考	海外	B9E-MC-JHBH	II	転移性乳癌	39	1、8 及び 15 日目に 1,200mg/m ² を点滴静注	奏効率 安全性
		B9E-FP-JHDG	II	転移性乳癌	47	1、8 及び 15 日目に 1,200mg/m ² を点滴静注	奏効率 安全性

資料区分	地域	試験番号	相	対象	投与例数	用法・用量*	主な評価項目
		B9E-RM-JHBZ	III	転移性乳癌	382 ①190 ②192	①本薬群：1、8及び15日目に1,200mg/m ² ②epi-ADM**群：35mg/m ² を点滴静注	無増悪期間 安全性

*：国内 B9E-JE-MB21 試験は3週間を1コースとするが、その他の試験はいずれも4週間を1コースとする

**epi-ADM：エピルビシン塩酸塩

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

(1) PTXとの併用投与における臨床試験

1) 国内第II相試験 (5.3.5.2.3 : B9E-JE-MB22試験<2006年6月~2007年12月データカットオフ>)

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む術前・術後補助化学療法後の再発若しくは転移性の乳癌患者又は切除不能の局所進行乳癌でアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を1レジメン施行された患者(目標症例数：ステップ1：12例、ステップ2：49例、計61例)を対象に、本薬とPTXの併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内24施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1コースとして、本薬1,000mg/m²(レベル1)又は1,250mg/m²(レベル2)を1及び8日目に30分かけて、PTX 175mg/m²を1日目の本薬投与前に3時間かけて点滴静注し、中止基準に該当しない限り投与を繰り返すこととされた。

本試験では、ステップ1で本薬投与量レベル1及び2の忍容性を各6例で検討して推奨用量を決定し、ステップ2で、ステップ1で決定された推奨用量での有効性及び安全性を検討することとされた。本試験に登録された62例全例(ステップ1：各レベル6例、ステップ2：50例)に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

ステップ1において、各投与量レベルに6例ずつ登録され、用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity: DLT)の発現はいずれの投与量レベルにおいても1/6例(レベル1：Grade 3のALT上昇、レベル2：Grade 3の倦怠感)に認められたことから、推奨用量は本薬1,250mg/m²/PTX175mg/m²と決定された。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率(「乳癌取扱い規約第15版 RECIST に準拠した治療効果の判定基準」に基づく腫瘍縮小効果のうちCR及びPRと判定された症例の割合)は、下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果 (RECIST 準拠)										
レベル	評価例数	腫瘍縮小効果、例数 (%)						奏効例 (%) [95%CI]		
		CR	PR	long SD	SD	PD	NE			
レベル1	6	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0) [11.8, 88.2]		
レベル2	56	0 (0)	25 (44.6)	3 (5.4)	14 (25.0)	11 (19.6)	3 (5.4)	25 (44.6) [31.3, 58.5]		

CR：完全奏効 (Complete Response)、PR：部分奏効 (Partial Response)、SD：安定 (Stable Disease)、PD：病勢進行 (Progression Disease)、NE：評価不能 (Not Evaluable)

安全性について、最終登録被検者の登録日から6カ月までの期間で、レベル1では1例、レベル2では4例が死亡したが、いずれの死因も疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

2) 海外第II相試験 (5.3.5.2.4 : B9E-MC-S024試験<1999年10月~2001年12月>)

化学療法歴のない切除不能の局所再発又は転移性の乳癌患者(目標症例数39例)を対象に、

本薬とPTXの併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外4施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1コースとして、本薬1,200mg/m²を1及び8日目に30～60分かけて、PTX175mg/m²を1日目の本薬投与前に3時間かけて点滴静注し、最長8コース（CR又はPRが得られた患者では最長10コース）まで投与を継続することが可能とされた。

本試験に登録された40例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。40例のうち、組み入れ基準不適合1例、臨床評価が実施されなかった4例の計5例を除いた35例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率（WHO基準）は40.0%（95%CI [23.8, 56.2%]）（14/35例、CR 2例及びPR 12例）であった。

安全性について、治験期間中に疾患進行により1例死亡が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.5：B9E-MC-JHQG試験＜1999年8月～2000年12月 [2000年12月15日データカットオフ]＞）

術前・術後補助化学療法として1レジメンのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後、又は臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後に再発した切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者（目標症例数526例）を対象に、本薬とPTXの併用投与（GT群）とPTX単独投与（T群）との有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外98施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1コースとして、本薬1,250mg/m²を1及び8日目に30～60分かけて、PTX175mg/m²を1日目の本薬投与前に3時間かけて点滴静注し、PDとなるまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為割付けされた529例（GT群：266例、T群：263例）が有効性の解析対象とされ、治験薬が投与された521例（GT群：262例、T群：259例）が安全性の解析対象とされた。

本試験は、当初、第1回目中間解析で安全性評価、第2回目中間解析で副次的評価項目である無増悪期間（各被験者のPDの定義は、①治験責任医師によって画像又は身体所見によりPDと判断された日、若しくは②Independent ReviewersによってPDと判断された日、のいずれか早い方とされ、投与後の画像が存在しない被験者では上記①とされた。）、最終解析で主要評価項目である全生存期間（overall survival: OS）の群間比較を実施することが計画された。第2回目中間解析は、最後の症例が組み入れられ、無増悪期間について400番目のイベントが観察された時点で実施することとされたが、無増悪期間について優越性が示された場合でも、試験を継続することとされた。最終解析は、440例の死亡が認められた時点で実施することとされた。中間解析及び最終解析の有意水準は、それぞれ2.8%及び3.0%とされた。

しかし、第2回目中間解析後、米国食品医薬品庁（FDA）からの要請により、440例の約75%が死亡した時点でOSに対する中間解析を、377例が死亡した時点でOSに対する最終解析を実施し、当該中間及び最終解析を本試験の主要解析とすることとされた。中間解析及び最終解析の有意水準は、それぞれ0.01%及び4.9983%とされた。なお、OSの第1種の過誤の計算には、第2回目中間解析における無増悪期間の解析で消費した有意水準を含めないこととされ、当初計画されていた440例が死亡した時点のOSに対する最終解析は、副次的解析とされた。

本試験の有効性に関する解析計画変更の経緯は、下表のとおりである。

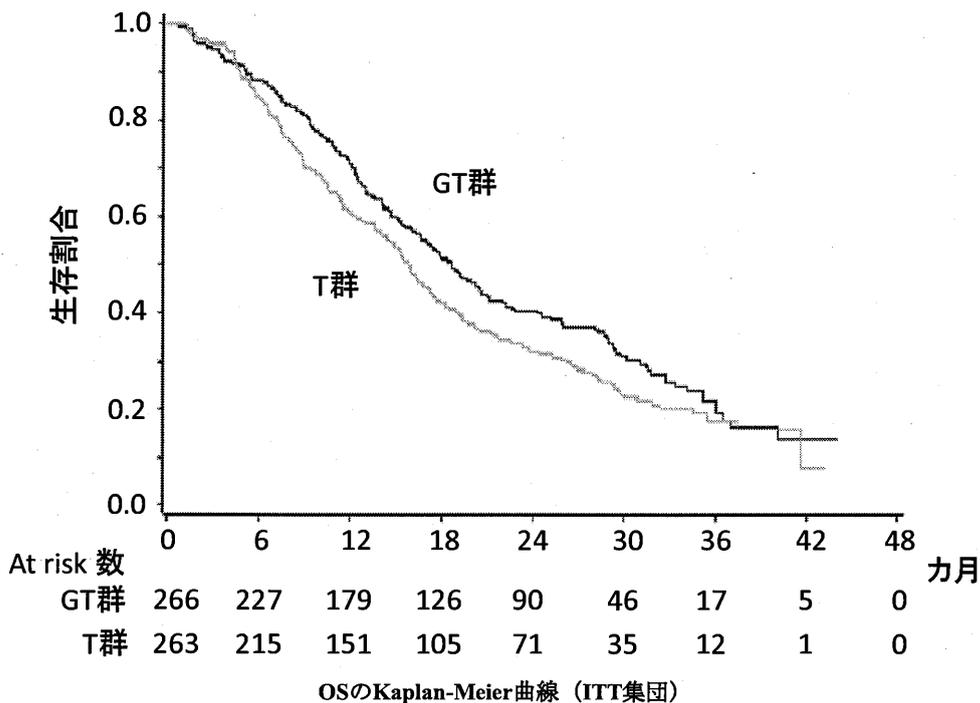
有効性に関する解析計画変更の経緯		
	治験実施計画書での規定	データカットオフ日
無増悪期間に対する第2回目中間解析	あり	2002年7月10日
OSに対する中間解析	なし	2003年8月15日

OSに対する最終解析*	なし	20■■年■■月■■日
OSに対する最終解析	あり	2005年7月30日

*: FDAの要請により実施

OSに対する最終解析(20■■年■■月■■日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、以下のとおりであり、各群のOSに有意差が認められた。

最終解析時の各群のOSの成績		
投与群	T	GT
症例数 (ITT 集団)	263	266
死亡例数	195	182
生存期間中央値 (カ月)	15.8	18.6
ハザード比 [95% CI]	0.82 [0.67, 1.00]	
有意水準	0.049983	
p 値 (Log-rank 検定)	0.0489	



安全性について、治験期間中にGT群で10例、T群で2例に死亡が認められた。死因の内訳は、疾患進行がGT群の8例及びT群の2例、交通事故、無力症/疾患進行がGT群で各1例であり、無力症 (Grade4) について治験薬との因果関係は否定されなかった。

4) 海外第II相試験 (5.3.5.2.8 : B9E-MC-S197試験<2001年7月~2003年■■月>)

本試験に登録されたドキシソルビシン塩酸塩又はepi-ADMによる前化学療法歴を有する転移性乳癌患者210例のうち、208例に本薬及びタキサン系抗悪性腫瘍剤 (PTX又はDTX) が、以下の用法・用量にて投与された。

用法・用量は、3週間を1コースとして、それぞれ以下のとおり設定された。

A群: 1及び8日目に本薬1,250mg/m²を静脈内に約30分かけて注入し、1日目にPTX175mg/m²を約3時間かけて点滴静注

B群：1及び8日目に本薬1,000mg/m²を約30分、PTX100mg/m²を約1時間かけて点滴静注
 C群：1及び8日目に本薬1,000mg/m²を約30分、DTX40mg/m²を約1時間かけて点滴静注

有効性について、主要評価項目とされた奏効率は、A群48.6% (95%CI [36.7, 60.7%]) (35/72例 (CR 3例、PR 32例))、B群52.2% (95%CI [39.7, 64.6%]) (35/67例 (CR 4例、PR 31例))、C群52.3% (95%CI [39.5, 64.9%]) (34/65例 (CR 3例、PR 31例))であった。

治験期間中にA群、B群及びC群で各8例に死亡が認められ、このうち6例 (A群：3例 (頭蓋内出血、多臓器不全/好中球数減少/血小板数減少/白血球数減少/敗血症、好中球減少性敗血症各1例)、B群：2例 (血小板数減少、心不全各1例)、C群：1例 (敗血症性ショック))の死因は治験薬との因果関係が否定できなかった。

5) 海外第I相試験 (5.3.5.2.7: B9E-MC-JHFV試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

本試験に登録された再発又は治療抵抗性の卵巣癌患者39例全例に治験薬が投与され、治験期間中に死亡は認められなかった。

本試験では、本薬とPTXの併用投与時の投与順序、投与スケジュール及び投与量を検討することが目的とされ、下表の結果から、推奨用法・用量は、3週間を1コースとして本薬1,250mg/m²を1及び8日目に、PTX175mg/m²を1日目の本薬投与前に投与することと決定された。

DLT発現状況			
本薬 (mg/m ²)	PTX (mg/m ²)	症例数	DLT(症例数)
1,000	135	6	Grade 3 ALT 上昇 (2例)
1,000	150	6	好中球数減少 (<0.5×10 ⁹ /L) (1例)
1,250	150	9	なし
1,000	175	6	好中球数減少 (<0.5×10 ⁹ /L) (1例)、Grade 3 感染症 (2例)
1,250	150	3	なし
1,250	175	9	Grade 3 無力症 (1例)

(2) 本薬単独投与における臨床試験

1) 国内第II相試験 (5.3.5.2.1、5.3.5.2.2: B9E-JE-MB21試験<2005年6月~2008年3月>)

アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有し、前化学療法が最大2レジメンまでの再発又は転移性の乳癌患者 (目標症例数: ステップ1; 12例、ステップ2; 56例、計68例) を対象に、本薬単独投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内21施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1コースとして、本薬1,000mg/m² (レベル1) 又は1,250mg/m² (レベル2) を1及び8日目に30分間かけて点滴静注し、中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。

本試験では、ステップ1で本薬投与量レベル1及び2の忍容性を各6例で検討して推奨用量を決定し、ステップ2で、ステップ1で決定された推奨用量での有効性及び安全性を検討することとされた。

本試験に登録された70例 (ステップ1: 各レベル6例、ステップ2: 58例) のうち、68例 (ステップ1: 各レベル6例、ステップ2: 56例) に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

ステップ1において、各投与量レベルに6例ずつ登録され、レベル1ではDLTは認められず、レベル2ではDLTが1/6例に認められたことから、本薬の推奨用量は本薬1,250mg/m²と決定された。

有効性について、推奨用量であるレベル2における腫瘍縮小効果 (RECIST準拠) は、評価対象例62例中CR 1例 (1.6%)、PR 4例 (6.5%)、Long SD 4例 (6.5%)、SD 16例 (25.8%)、PD 32例 (51.6%)、NE 5例 (8.1%) であり、奏効率は8.1% (95%CI [2.7, 17.8%]) (5/62例) であった。

安全性について、治験期間中の死亡はレベル2の8例（疾患進行7例及び急性呼吸不全1例）に認められ、急性呼吸不全の1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.6：B9E-MC-JHBH試験＜1994年6月～1996年12月＞）

本試験に登録された転移性乳癌患者39例全例に、本薬1,200mg/m²が4週間を1コースとして1、8及び15日目に点滴静注され、治験期間中に3例（疾患進行、心停止、心筋梗塞各1例）に死亡が認められた。心停止及び心筋梗塞は、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

3) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.5：B9E-FP-JHDG試験＜19■■年■■月～19■■年■■月＞）

本試験に登録された転移性乳癌患者47例全例に、本薬1,200mg/m²が4週間を1コースとして1、8及び15日目に点滴静注され、治験期間中に疾患進行による死亡が1例認められた。なお、本薬との因果関係は否定された。

4) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.6：B9E-RM-JHBZ試験＜1996年10月～1999年■■月＞）

本試験に登録され、無作為化された化学療法歴のない転移性乳癌患者397例（本薬群：198例、epi-ADM群：199例）のうち382例（本薬群：190例、epi-ADM群：192例）に4週間を1コースとして、1、8、15日目に本薬1,200mg/m²又はepi-ADM35mg/m²が点滴静注され、治験期間中に本薬群17例、epi-ADM群11例に死亡が認められた。本薬群の死因の内訳は、疾患進行7例、心筋梗塞、ショック各2例、蜂巣炎、脳血管発作、心停止、出血、腹膜炎、突然死各1例であり、疾患進行及び心停止各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、本薬の申請効能・効果である「手術不能又は再発乳癌」に対する有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、本薬とPTXの併用投与における海外第Ⅲ相試験（JHQG試験）であると判断し、当該試験を中心に評価することとした。また、本薬とPTXの併用投与における国内第Ⅱ相試験（MB22試験）については、安全性を中心に検討する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、術前・術後補助化学療法として1レジメンのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後、又は臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌に対して、本薬とPTXの併用レジメンの有効性は認められると判断した。

1) 対照群の設定について

JHQG試験は、術前・術後補助化学療法として1レジメンのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後、又は臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用が禁忌で他の抗悪性腫瘍剤による1レジメンの術前・術後補助化学療法後に再発した乳癌患者を対象として、PTX単独投与群（T群）と、本薬とPTXの併用投与群（GT群）の無作為比較試験として実施された。

機構は、乳癌の治療体系において、PTX175mg/m²（3週間隔投与）単独投与はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に続いて使用される標準的な治療の一つとされていることから、PTX175mg/m²（3週間隔投与）単独投与を対照群とし、PTXへの本薬の上乗せ効果を検証する計画は適切であったと判断した。

2) 解析計画の変更及び有効性評価について

機構は、手術不能又は再発乳癌に対する化学療法の目的は延命であることから、PTX への本薬の上乗せ効果の検証では、OS に基づく有効性の評価が行われるべきと判断している。

JHQG 試験では、FDA からの要請により、治験実施計画書に規定されていない OS に対する中間解析及び最終解析が実施された。FDA から当該解析の要請があった理由について、申請者は以下のように説明している。

第 2 回目中間解析では、無増悪期間の結果は得られるものの、OS の結果は得られない計画であった。FDA は、無増悪期間の結果を審査し、accelerated approval の申請をするのであれば、JHQG 試験の主要評価項目である OS の結果が、無増悪期間の結果を支持することを示す必要がある、という理由から、OS に対する中間及び最終解析の計画・実施を指示した。その際、無増悪期間は副次的評価項目であり、主要評価項目の OS の解析とは区別すべき、という観点から OS の第 1 種の過誤の計算には、第 2 回目中間解析における無増悪期間の解析で消費した有意水準を含めないこととされた。

機構は、以下のように考える。

申請者が、FDA からの要請に従い、当初治験実施計画書に規定されていない中間解析を実施したことは、開発戦略上の決定であると思われるが、以下のように、当該解析に加えて、他の探索的解析においても同様の傾向が認められたことから、本薬と PTX の併用レジメンの有効性は示されているものと判断した。

- FDA から要請された OS に対する最終解析の結果、GT 群の T 群に対する優越性が示されたこと（ハザード比：0.82、95%CI：[0.67, 1.00]、log-rank 検定：p = 0.0489）
- Cox 回帰により KPS、転移病巣数、診断からランダム化までの期間、エストロゲン受容体の状態を調整した後でも、GT 群の OS は T 群よりも長かったこと（ハザード比：0.78（95%CI：[0.64, 0.96]）、p = 0.0183）
- 計画当初の最終主要解析であったが副次的解析とされた 440 例の死亡が認められた時点でフォローアップ解析の結果は、GT 群の延命効果を支持するものであったこと（ハザード比：0.86、95%CI：[0.71, 1.04]、log-rank 検定：p = 0.1160）

3) 本薬単独投与時の有効性について

手術不能又は再発乳癌患者を対象とし、本薬単独投与と Epi-ADM 単独投与の有効性を比較検討した第Ⅲ相試験（B9E-RM-JHBZ 試験、以下、JHBZ 試験）が、参考資料として提出されている。当該試験では、主要評価項目の無増悪期間及び副次評価項目の OS とともに、本薬群と比較して Epi-ADM 群が優れており、それぞれの項目で統計学的有意差も認められていた。

機構は、提出された臨床データパッケージからは、手術不能又は再発乳癌に対する本薬単独投与の有効性を示す結果は得られていないことの情報提供は必要と判断した。

(3) 安全性について

機構は、本薬と PTX を併用投与した際の安全性について、以下の検討を行った結果、本薬と PTX 併用投与時には各薬剤による毒性が発現し、特に血液毒性による有害事象（好中球数減少、血小板数減少等）は各薬剤の単独投与時と比較してより高率に発現するため留意は必要であるものの、併用投与時に注意すべき新たな有害事象の発現は認められておらず、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師が、患者の状態を把握した上で適切な治療法を選択し、本薬と PTX との併用投与中に十分な患者観察と適切な休薬や減量を行うことにより忍容可能と判断した。

1) PTX との併用投与時の安全性について

JHQG 試験における有害事象の発現状況及び主な有害事象は下表のとおりであった。

有害事象の発現状況 (JHQG 試験)

	T 群 (259 例)		GT 群 (262 例)	
	例数	(発現率 (%))	例数	(発現率 (%))
有害事象	257	(99.2)	261	(99.6)
治験薬との因果関係が否定できないもの	255	(98.5)	256	(97.7)
重篤な有害事象	44	(17.0)	73	(27.9)
治験薬との因果関係が否定できないもの	21	(8.1)	27	(10.3)
投与中止に至った有害事象	13	(5.0)	18	(6.9)
治験薬との因果関係が否定できないもの	9	(3.5)	16	(6.1)
死亡				
治験中又は最終投与後 30 日以内	8	(3.1)	12	(4.6)
治験薬との因果関係が否定できない死亡	1	(0.4)	1	(0.4)

主な有害事象 (いずれかの群で発現率 20%以上、JHQG 試験)

有害事象名	T 群 (259 例)			GT 群 (262 例)		
	例数 (発現率 (%))			例数 (発現率 (%))		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
脱毛症	239 (92.3)	42 (16.2)	4 (1.5)	237 (90.5)	33 (12.6)	4 (1.5)
好中球数減少	80 (30.9)	10 (3.9)	9 (3.5)	182 (69.5)	62 (23.7)	22 (8.4)
ヘモグロビン減少	117 (45.2)	5 (1.9)	1 (0.4)	177 (67.6)	6 (2.3)	2 (0.8)
ニューロパチー	162 (62.5)	6 (2.3)	0 (0)	176 (67.2)	14 (5.3)	0 (0)
悪心	95 (36.7)	4 (1.5)	0 (0)	133 (50.8)	3 (1.1)	0 (0)
疲労	88 (34.0)	8 (3.1)	1 (0.4)	98 (37.4)	7 (2.7)	0 (0)
筋痛	86 (33.2)	9 (3.5)	2 (0.8)	91 (34.7)	11 (4.2)	0 (0)
関節痛	73 (28.2)	8 (3.1)	3 (1.2)	87 (33.2)	6 (2.3)	1 (0.4)
嘔吐	58 (22.4)	7 (2.7)	1 (0.4)	85 (32.4)	4 (1.5)	1 (0.4)
呼吸困難	64 (24.7)	11 (4.2)	3 (1.2)	80 (30.5)	17 (6.5)	6 (2.3)
発熱	35 (13.5)	0 (0)	1 (0.4)	73 (27.9)	2 (0.8)	0 (0)
無力症	69 (26.6)	4 (1.5)	1 (0.4)	72 (27.5)	8 (3.1)	1 (0.4)
食欲不振	56 (21.6)	2 (0.8)	0 (0)	70 (26.7)	0 (0)	0 (0)
下痢	49 (18.9)	5 (1.9)	0 (0)	67 (25.6)	10 (3.8)	0 (0)
血小板数減少	18 (6.9)	1 (0.4)	2 (0.8)	67 (25.6)	10 (3.8)	1 (0.4)
咳嗽	49 (18.9)	0 (0)	0 (0)	63 (24.0)	1 (0.4)	0 (0)
便秘	50 (19.3)	0 (0)	0 (0)	61 (23.3)	3 (1.1)	0 (0)
不眠症	55 (21.2)	0 (0)	0 (0)	61 (23.3)	2 (0.8)	0 (0)
高血圧	50 (19.3)	16 (6.2)	0 (0)	53 (20.2)	13 (5.0)	0 (0)
骨痛	52 (20.1)	7 (2.7)	0 (0)	46 (17.6)	10 (3.8)	1 (0.4)

2008 年 12 月 15 日解析実施

申請者は、本薬と PTX の併用投与時の安全性について以下のように説明している。

JHQG 試験の GT 群と T 群の有害事象の発現状況に大きな差異はなかった。本薬と PTX の併用投与では、PTX 単独投与に比べて血液毒性の発現率が高かったが、本薬の安全性プロファイルから予測されたものであり、血液毒性による投与中止は 1 例のみであることから、対処可能であると考えられた。

機構は、JHQG 試験の結果から、本薬と PTX の併用投与により発現した有害事象は各薬剤で既知の事象であり、併用投与により新たな有害事象の発現は認められていないことを確認した。しかし、血液毒性については両薬剤の併用投与により増強する可能性が示唆されているため、特に注意が必要であると考え。本薬と PTX の併用投与に際しては、各薬剤の添付文書を熟読した上で安全性に注意する必要があると考える。なお、2 剤併用投与時の間質性肺障害の発現状況等については「3) PTX との併用投与による間質性肺障害について」の項に記載する。

2) 日本人での安全性について

機構は、本薬と PTX 併用投与時の日本人乳癌患者における安全性及び本薬の減量・休薬状況について説明するよう求め、申請者は以下のとおり説明した。

JHQG 試験の GT 群で認められた発現率 10%以上の有害事象を MB22 試験における発現率と比較した結果、MB22 試験で発現率が高かった主な事象は、食欲不振、発疹及び関節痛であり、低かった主な事象はニューロパチー及び脱毛症であった。また、臨床検査値異常の発現率は、JHQG 試験に比べて MB22 試験で全般的に高かった。

GT 投与例でよくみられた*有害事象 (JHQG 試験及び MB22 試験)

有害事象名	JHQG 試験 (GT 群、262 例)			MB22 試験 (56 例)		
	例数 (発現率 (%))			例数 (発現率 (%))		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
脱毛症	237 (90.5)	33 (12.6)	4 (1.5)	34 (60.7)	0 (0)	0 (0)
ニューロパチー	176 (67.2)	14 (5.3)	0 (0)	13 (23.2)	0 (0)	0 (0)
悪心	133 (50.8)	3 (1.1)	0 (0)	29 (51.8)	0 (0)	0 (0)
疲労	98 (37.4)	7 (2.7)	0 (0)	7 (12.5)	0 (0)	0 (0)
筋痛	91 (34.7)	11 (4.2)	0 (0)	19 (33.9)	1 (1.8)	0 (0)
関節痛	87 (33.2)	6 (2.3)	1 (0.4)	23 (41.1)	1 (1.8)	0 (0)
嘔吐	85 (32.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	16 (28.6)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	80 (30.5)	17 (6.5)	6 (2.3)	3 (5.4)	0 (0)	0 (0)
発熱	73 (27.9)	2 (0.8)	0 (0)	16 (28.6)	1 (1.8)	0 (0)
無力症	72 (27.5)	8 (3.1)	1 (0.4)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
食欲不振	70 (26.7)	0 (0.0)	0 (0)	28 (50.0)	1 (1.8)	0 (0)
下痢	67 (25.6)	10 (3.8)	0 (0)	13 (23.2)	2 (3.6)	0 (0)
咳嗽	63 (24.0)	1 (0.4)	0 (0)	10 (17.9)	0 (0)	0 (0)
便秘	61 (23.3)	3 (1.1)	0 (0)	13 (23.2)	0 (0)	0 (0)
不眠症	61 (23.3)	2 (0.8)	0 (0)	13 (23.2)	0 (0)	0 (0)
高血圧	53 (20.2)	13 (5.0)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
頭痛	48 (18.3)	2 (0.8)	0 (0)	15 (26.8)	0 (0)	0 (0)
背部痛	47 (17.9)	4 (1.5)	0 (0)	6 (10.7)	0 (0)	0 (0)
骨痛	46 (17.6)	10 (3.8)	1 (0.4)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	43 (16.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	6 (10.7)	0 (0)	0 (0)
腹痛	39 (14.9)	5 (1.9)	0 (0)	3 (5.4)	0 (0)	0 (0)
うつ病	39 (14.9)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	32 (12.2)	3 (1.1)	0 (0)	12 (21.4)	1 (1.8)	0 (0)
発疹	32 (12.2)	1 (0.4)	0 (0)	16 (28.6)	0 (0)	0 (0)
口内炎	28 (10.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)
疼痛	27 (10.3)	3 (1.1)	0 (0)	5 (8.9)	0 (0)	0 (0)
不安	27 (10.3)	2 (0.8)	0 (0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0)

*JHQG 試験で発現率 10%以上

JHQG 試験及び MB22 試験の Grade の比較：臨床検査値異常

	JHQG 試験 (GT 群、262 例)			MB22 試験 (56 例)		
	例数 (発現率 (%))			例数 (発現率 (%))		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
血液						
ヘモグロビン	181 (69.1)	16 (6.1)	3 (1.1)	42 (75.0)	3 (5.4)	0 (0)
白血球	56 (21.4)	27 (10.3)	3 (1.1)	52 (92.9)	32 (57.1)	3 (5.4)
リンパ球減少	13 (5.0)	5 (1.9)	0 (0)	28 (50.0)	4 (7.1)	3 (5.4)
好中球/顆粒球	182 (69.5)	81 (30.9)	46 (17.6)	54 (96.4)	20 (35.7)	26 (46.4)
血小板	68 (26.0)	15 (5.7)	1 (0.4)	39 (69.6)	5 (8.9)	0 (0)
肝胆						
ALP	13 (5.0)	1 (0.4)	0 (0)	14 (25.0)	0 (0)	0 (0)
ビリルビン	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0)	6 (10.7)	0 (0)	0 (0)

GGT	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0)	18 (32.1)	2 (3.6)	0 (0)
AST	41 (15.6)	7 (2.7)	0 (0)	38 (67.9)	4 (7.1)	0 (0)
ALT	47 (17.9)	14 (5.3)	1 (0.4)	44 (78.6)	8 (14.3)	0 (0)
代謝						
高カルシウム血症	5 (1.9)	0 (0)	0 (0)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)
高コレステロール血症	5 (1.9)	1 (0.4)	0 (0)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)
高血糖	17 (6.5)	8 (3.1)	0 (0)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)
高カリウム血症	5 (1.9)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)
低カルシウム血症	5 (1.9)	1 (0.4)	0 (0)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)
低カリウム血症	7 (2.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	10 (17.9)	2 (3.6)	0 (0)
低ナトリウム血症	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0)	5 (8.9)	1 (1.8)	0 (0)

MB22 試験における両薬剤の減量理由として最も多かった事象は ALT 増加で 12.5% (7/56 例)、次いで AST 増加及び発熱でいずれも 3.6% (2/56 例)、また休薬理由として最も多かった事象は好中球減少症で 30.4% (17/56 例)、次いで ALT 増加で 5.4% (3/56 例)であった。一方、JHQG 試験の GT 群における本薬の減量理由として最も多かった事象は、好中球減少症で 78.9% (256 回の減量回数中 202 回)、次いでニューロパチーで 3.9% (256 回中 10 回)であり、休薬理由としても好中球減少症が最も高く 51.2% (211 回の休薬回数中 108 回)、次いで ALT 増加、疲労及び発熱性好中球減少症でいずれも 3.3% (211 回中 7 回)であった。MB22 試験及び JHQG 試験における減量・休薬を必要とした有害事象のうち、20%を上回る割合で認められた事象は両試験とも好中球減少症のみであった。以上のとおり、MB22 試験の有害事象については、JHQG 試験と比較して発現率で差異が認められたものの、Grade 3 以上や中止に至る事象であっても適切な処置により回復が認められている。また、投与コース数 (中央値) も JHQG 試験の 6.0 コースに対し MB22 試験では 7.5 コースと遜色のない結果となっている。これらのことから、本薬と PTX の併用に関しては、日本人においても減量・休薬基準を遵守して投与を実施すれば忍容可能と考える。

機構は、日本人患者では血液毒性及び肝機能障害の有害事象の発現率が外国人患者より高くなっており留意は必要と考える。MB22 試験において有害事象による中止 (7.1%、4/56 例) や減量 (23.2%、13/56 例) を必要とした症例割合は高いものではなく、また、中止や減量により回復が認められていることから、休薬・減量基準が適切に遵守されれば、本薬と PTX の併用投与における忍容性は認められるものと判断した。したがって、臨床試験で用いられた本薬と PTX の休薬・減量基準を医療現場へ適切な情報提供用資材等を用いて情報提供する必要があると考える。

3) PTX との併用投与による間質性肺障害について

機構は、本薬及び PTX とともに有害事象として間質性肺障害 (ILD) の発現が報告されているため、本薬と PTX を併用投与した際に ILD の発現リスクが高まることはないか説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

JHQG 試験で ILD (機構注：申請者の回答では ILD から肺線維症は除かれている。) が発現した症例は認められなかった。なお、投与前から軽度の肺線維症を有していた GT 群の 1 例は、7 コース投与完了まで症状の増悪はなく、肺線維症の悪化もなかった。T 群の 1 例で特発性肺線維症の発現が認められたが、本症例は投与前から中等度の特発性肺線維症を有しており、投与中の悪化はなく、追跡調査でも悪化は認められていない。

NSCLC を対象として実施された本薬単独投与における国内臨床試験では ILD は 5/204 例 (2.5%) に認められ、肺線維症は認められなかった。製造販売後調査では、ILD は 9/662 例 (1.4%) に認められ、肺線維症は認められなかった。一方、Eli Lilly and Company が実施した NSCLC を対象とした海外臨床試験 (合計 360 例) では、重篤な呼吸障害が 27/360

例 (7.5%)、重篤な肺炎が 9/360 例 (2.5%) に認められたが、ILD 及び肺線維症か否かの判定はなされておらず ILD 及び肺線維症の発現割合は不明である。

NSCLC 以外を対象とした臨床試験では、本薬単独投与での国内臨床試験 (膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、乳癌を対象に実施された 4 試験合計 157 例) において ILD 及び肺線維症ともに発現していない。ただし、膵癌における製造販売後調査では 6/676 例 (0.9%) に ILD が認められており、現在実施中の胆道癌における製造販売後調査では登録例数 285 例のうち 3 例に ILD が認められている (2008 年 11 月末現在)。海外では、膵癌、尿路上皮癌及び乳癌を対象に実施された 9 試験合計 547 例で ILD の発現は認められておらず、肺線維症は 1 例 (0.2%、膵癌) に認められている。

次に、PTX について、公表されている PTX 製剤の審査報告書 (平成 17 年 4 月 20 日及び平成 19 年 11 月 13 日付審査報告書 タキソール注射液 30mg、同 100mg) の記載内容を確認した結果、国内臨床試験において、NSCLC (毎週投与方法) で 3.3% (2/61 例)、小細胞肺癌 (毎週投与方法) で 6.7% (1/15 例)、NSCLC (3 週間隔投与方法) で 3.3% (5/152 例) に ILD の発現が認められたと記載されている。また、国内及び海外で実施された肺癌での PTX 単独投与の臨床試験に関する公表論文及び公表されている審査報告書における ILD 及び肺線維症を検索した結果、以下のような記載内容を確認した。

- ・ 国内の小細胞肺癌を対象とした第Ⅱ相試験 (21 例) の公表論文においては ILD 及び肺線維症の発現は認められなかった。
- ・ 海外臨床試験の公表論文については、NSCLC を対象とした第Ⅱ相試験において 2.9% (1/34 例) の ILD の発現が認められ、小細胞肺癌を対象とした第Ⅱ相試験 (36 例) では ILD は認められなかった。
- ・ 肺癌以外を対象とした国内臨床試験において ILD は、乳癌 (毎週投与) で 1/69 例 (1.4%)、頭頸部癌 (毎週投与) で 0/36 例、3 週間隔投与における臨床試験 (卵巣癌、乳癌、胃癌、子宮体癌) で 1/221 例 (0.5%) に認められた。また、現在実施中の臨床試験 (食道癌及び頭頸部癌、毎週投与) では 3/57 例 (5.3%) に ILD の発現が認められている (平成 19 年 11 月 13 日付審査報告書 タキソール注射液 30mg、同 100mg)。
- ・ 肺癌以外を対象とした PTX 単独投与の海外臨床試験における ILD 及び肺線維症の発現状況について、結腸直腸癌 (3 週間隔投与、12 例)、細気管支肺胞上皮癌 (3 週間隔投与、19 例)、頭頸部扁平上皮癌 (3 週間隔投与、47 例) 及び悪性黒色腫 (週 1 回 3 週投与 4 週目休薬、27 例) を対象とした臨床試験で ILD 及び肺線維症は認められなかった。

以上、本薬単独投与及び PTX 単独投与それぞれでの ILD の発現率は、海外試験より国内試験で高い可能性はあると考えるが、間質性肺炎に関しては、国内の本薬及び PTX 単独投与での発現率がそれぞれ 0.7% (臨床試験及び使用成績調査) 及び 1.3% (臨床試験) であり、本薬と PTX の併用投与における国内 MB22 試験 (56 例) では発現例が認められなかったこと、また肺線維症については、単独投与、本薬と PTX の併用投与ともに発現が殆ど認められなかったことから、日本人において本薬と PTX の併用投与時に ILD 及び肺線維症の発現率が相乗的に増加する可能性は高いものではなく、それぞれの薬剤のリスクの相加的なものに留まると考えられる。

機構は、本薬及び PTX それぞれについて海外試験より国内試験で ILD が高い発現率で認められていることから、日本人患者で本薬と PTX を併用投与する際には ILD の発現には特に注意すべきであると考ええる。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討結果を踏まえ、本薬と PTX の併用レジメンは、JHQG 試験の対象患者である術前・術後補助化学療法として 1 レジメンのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後、又は臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用が禁忌で他の 1 レジメンの化学療法剤による

術前・術後補助化学療法後に再発した患者に対する治療選択肢の一つとなると判断した。

また、機構は、海外及び国内の主要な診療ガイドライン及び主要な教科書を調査し、以下の記載を確認した。

- ・ NCCN 診療ガイドラインの最新版 (NCCN Practice Guidelines in Oncology v.1.2009 Invasive Breast Cancer) では、乳癌の metastatic disease に対する preferred regimen として、本薬単独投与及び本薬と PTX の併用投与が挙げられている。
- ・ NCI PDQ® (最終更新日 2009 年 8 月 26 日) では、Stage III B、手術不能な Stage III C、再発及び転移性乳癌患者に対する化学療法の一つとして、本薬単独投与が記載されている。
- ・ 臨床腫瘍学の主要な教科書である CANCER: Principles & Practice of Oncology (8th edition) では、Preferred Chemotherapy Agents and Combinations for Advanced Breast Cancer として、本薬単独投与及び本薬と PTX の併用投与が記載されている。
- ・ 乳癌領域の主要な教科書である Disease of the breast (4th edition) では、JHQQ 試験成績について、有害事象が増加することと生存における利益のバランスから、本薬と PTX の併用投与の有用性は不明であると記載されている。
- ・ 日本乳癌学会による診療ガイドライン (科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン ①薬物療法) では、海外臨床試験 (J Clin Oncol 1995; 13 (11): 2731-6、Breast Cancer Res Treat 2001; 66: 83-7、Oncology 2001; 60: 303-7、Breast Cancer Res Treat 2005; 90 (3): 215-21) の結果からの推測で、本薬単独投与が有用である可能性があるとして記載されている。

機構は、以上の記載を踏まえ、本薬単独投与及び PTX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、以下の検討を行った。

① 単独投与について

申請者は、本薬単独投与の有用性について、以下のように説明している。

参考資料として提出した、転移性乳癌の一次治療例を対象とした JHBZ 試験の結果、有効性を示す結果は得られなかったが (「(2) 3) 本薬単独投与時の有効性について」の項参照)、全般的に忍容性が高かった。本薬単独投与は国内外の教科書及びガイドラインにおいて有用な治療法の一つとして記載されている。また、現在、転移性乳癌に対する三次治療以降の標準治療は確立しておらず、このような患者集団では QOL の維持が重要であり単剤順次療法が好まれることが多く、二次治療以降はそれまでに用いられなかった治療法が選択されている。以上を考慮すると、本薬単独投与は、アントラサイクリン系又はタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の三次治療以降の化学療法の一つとして有用であると考える。

機構は、手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬単独投与については、今般提出された資料からは、有効性を検証した情報は得られていないことから、現時点で積極的に単独投与を推奨する情報は得られていないと判断した。

② 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、PTX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関して以下のように説明している。

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の転移性乳癌患者を対象に、一次又は二次化学療法としての本薬と DTX の併用投与 (GD 群) とカペシタビンと DTX の併用投与 (CD 群) を比較した第Ⅲ相試験が実施された (J Clin Oncol 23 (16 Suppl) : A581、J Clin Oncol 24 (18S) : A682、Program and abstracts of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 13-16, 2007; San Antonio, Texas. Abstract 1078)。主要評価項目の無増悪生存期間 (progression free survival: PFS) において検証仮説である GD 群の優越性は示され

なかったが、両群の結果は同様であった。奏効率及び OS についても両群の結果は同様であった。安全性では、GD 群において Grade 3 以上の手足症候群、下痢及び粘膜炎の発現率が CD 群と比較して低かった。以上、本薬と DTX の併用投与は CD 併用投与と同程度の有効性が得られており、安全性については患者の QOL を損なうような有害事象が少ない点で有用性が期待できると考える。また、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴のある再発及び転移性乳癌患者を対象とした、ビノレルビン酒石酸塩 (VNR) 単独投与 (V 群) と本薬/VNR 併用投与 (GV 群) を比較した第Ⅲ相試験 (Lancet Oncol 2007; 8: 219-225) では、主要評価項目の PFS について、GV 群は V 群と比較し有意な延長が認められている (GV 群 6.0 カ月、V 群 4.0 カ月、 $p=0.0028$)。これらの結果に基づいて、転移性乳癌に対して、本薬単独投与、GD 併用投与及び GV 併用投与が用いられる可能性は高いと考える。

機構は、手術不能又は再発乳癌患者に対する PTX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、PFS を指標とした検討結果が公表論文として報告されているものの、今般提出された資料において、当該併用レジメンの日本人での忍容性は確認されていないことから、現時点で日本人乳癌患者に対して PTX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用を積極的に推奨する情報は得られていないと判断した。

(5) 効能・効果について

申請効能・効果は、「手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項における検討結果を踏まえ、効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」と設定することは可能と判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 本薬の術前・術後補助化学療法による有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

(6) 用法・用量について

機構は、以下の検討を行った結果、手術不能又は再発乳癌に対する本薬の用法・用量として「通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 本薬を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

申請者は、JHQG 試験における本薬及び PTX の用法・用量の設定根拠について以下のよう

に説明している。
再発又は治療抵抗性の上皮性卵巣癌患者を対象として、本薬及び PTX 併用時の投与順序、投与スケジュール及び投与量を検討した海外第 I 相試験 (JHFV 試験) の結果、推奨用法・用量は、3 週間を 1 コースとして、本薬 $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 及び 8 日目に、PTX $175\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日目に静脈内投与することと決定された。したがって、JHQG 試験における本薬及び PTX の用法・用量は、JHFV 試験で忍容性が確認され、決定された推奨用法・用量を設定することとした。なお、再発又は転移性乳癌患者を対象とした海外第 II 相試験 (B9E-MC-S197 試験) でも、当該用法・用量での忍容性が確認されている。

また、申請者は、上記の JHQG 試験における用法・用量の設定根拠及び当該試験成績を踏まえ、申請用法・用量を「パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。

これを1コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。」と設定した。

審査過程において、申請者は、今般の一部変更承認申請後の2008年11月に「尿路上皮癌」の効能・効果が承認され、当該効能・効果に対する用法・用量の設定内容及び用法・用量に関する注意事項の記載内容との整合性を考慮して適正使用に資する目的から、①用法・用量ではPTXとの併用を明示せず、「通常、成人にはゲムシタビンとして1回1,250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と変更し、②用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本薬を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。」及び「手術不能又は再発乳癌に対する本薬を単剤で用いた場合の有用性は確立していないので、パクリタキセルとの併用で用いること。」の旨を注意喚起する内容に変更すると説明している。

機構は、本薬の用法・用量の設定について以下のように考える。

JHQG 試験成績を踏まえ、手術不能又は再発乳癌患者に対する用法・用量を当該試験に従って設定することは可能と判断した。また、当該試験で実施された本薬及びPTXの用量調節基準について、情報提供用資材を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

また、本薬単独投与及び本薬とPTX以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、現時点、積極的に推奨できる投与方法ではないと考える（「(4) 臨床的位置付けについて」の項参照）。ただし、既承認の「尿路上皮癌」に対する用法・用量の注意喚起の方策との整合性を考慮して本薬の適正使用を推進するとの申請者の説明には一定の理解ができること、乳癌治療においても本薬はがん化学療法知識・経験を有する医師が使用すべき薬剤であることを考え合わせると、用法・用量でPTXとの併用に限定する内容を設定せずとも、「尿路上皮癌」に対する用法・用量の注意喚起と同様に、添付文書、情報提供用資材等で、①本薬とPTXの併用投与の有用性を検討したJHQG試験成績、②本薬単独投与及びPTX以外の抗悪性腫瘍剤との併用では十分なエビデンスは得られていない旨を的確に情報提供することで、PTXと併用する本薬の適正使用は可能と判断した。

以上より、本薬の用法・用量を「通常、成人にはゲムシタビンとして1回1,250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することは可能であり、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、JHQG試験成績の内容を十分に理解した上で投与方法を選択する旨を注意喚起すべきと判断した。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について以下のとおり説明している。

手術不能・再発乳癌患者を対象としたMB22試験及びJHQG試験において、本薬とPTXの併用投与により認められた有害事象は、いずれも本薬又はPTX単独投与において報告されている事象であり、併用による新たな有害事象の発現は認められていない（「(3) 1) PTXとの併用投与時の安全性について」の項参照）。また、いずれの有害事象についても、減量、休薬及び投与開始日の延期を含めた適切な処置を行うことにより、臨床的に対処可能なものと考えられる（「(3) 2) 日本人での安全性について」の項参照）。以上より、乳癌患者に本薬とPTXを併用投与した際の安全性は、他癌腫における本薬の安全性プロファイル及びPTXにおける安全性プロファイルを逸脱するものではなく、新たに検討すべき重要な特定されたリスクはないと考えられる。したがって、既に行っている注意喚起に加えて、適切な情報提供用資材を用いて臨床試験における患者背景、減量・休薬基準を含めた詳細な情報提供を行うこと、及び自発報告、研究・学会報告での情報収集に努め、定期的に副作用の発現傾向を検討することで製造販売後の安全確保が可能であり、現時点で新たな製造販売

後調査等を実施する必要はないと考える。製造販売後の安全性情報の検討において何らかの問題点が把握された場合には、調査、試験等の実施を検討する予定である。

機構は、製造販売後調査の実施は不要とする申請者の説明は受け入れ可能であり、自発報告の収集、文献調査、海外情報等の通常の安全監視体制で情報収集を行い、その検討において問題点が見い出された場合は、速やかに製造販売後調査又は製造販売後臨床試験の実施を考慮することで対応可能と考える。

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) PTXとの併用投与における臨床試験

1) 国内第Ⅱ相試験 (B9E-JE-MB22 試験)

i) レベル1

レベル1では、有害事象は、治験薬が投与された6例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も6例全例に認められた。発現例数が2例以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現例数2例以上)

器官区分・事象名	例数 (%) (6例)			
	全Grade		Grade 3以上	
全有害事象	6	(100)	5	(83.3)
食欲不振	3	(50.0)	0	(0)
味覚異常	2	(33.3)	0	(0)
頭痛	2	(33.3)	0	(0)
感覚鈍麻	2	(33.3)	0	(0)
動悸	2	(33.3)	0	(0)
血管障害	2	(33.3)	0	(0)
悪心	3	(50.0)	0	(0)
脱毛症	4	(66.7)	0	(0)
紅斑	2	(33.3)	0	(0)
そう痒症	2	(33.3)	0	(0)
倦怠感	5	(83.3)	0	(0)
末梢性浮腫	2	(33.3)	0	(0)
発熱	2	(33.3)	0	(0)
白血球数減少	5	(83.3)	4	(66.7)
リンパ球数減少	4	(66.7)	4	(66.7)
好中球数減少	4	(66.7)	4	(66.7)
ALT増加	6	(100)	2	(33.3)
ヘモグロビン減少	6	(100)	2	(33.3)
赤血球数減少	3	(50.0)	1	(16.7)
γ-GTP増加	2	(33.3)	1	(16.7)
AST増加	4	(66.7)	0	(0)
血小板数減少	4	(66.7)	0	(0)
血中ALP増加	4	(66.7)	0	(0)
血小板数増加	3	(50.0)	0	(0)
尿中ブドウ糖陽性	2	(33.3)	0	(0)
ヘマトクリット減少	2	(33.3)	0	(0)
尿中血陽性	2	(33.3)	0	(0)
体重減少	2	(33.3)	0	(0)
尿中タンパク陽性	2	(33.3)	0	(0)

重篤な有害事象は1/6例(16.7%)にヘモグロビン減少が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ii) レベル2

レベル2では、有害事象は、治験薬が投与された56例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も56例全例に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現率10%以上）

器官区分・事象名	例数 (%) (56例)			
	全Grade		Grade 3以上	
全有害事象	56	(100)	51	(91.1)
鼻咽頭炎	17	(30.4)	0	(0.0)
癌疼痛	7	(12.5)	1	(1.8)
食欲不振	28	(50.0)	1	(1.8)
不眠症	13	(23.2)	0	(0.0)
感覚障害	13	(23.2)	1	(1.8)
感覚鈍麻	20	(35.7)	0	(0)
味覚異常	19	(33.9)	0	(0)
頭痛	15	(26.8)	0	(0)
末梢性ニューロパチー	13	(23.2)	0	(0)
血管障害	25	(44.6)	0	(0)
ほてり	6	(10.7)	0	(0)
咳嗽	10	(17.9)	0	(0)
咽喉頭疼痛	9	(16.1)	0	(0)
下痢	13	(23.2)	2	(3.6)
悪心	29	(51.8)	0	(0)
嘔吐	16	(28.6)	0	(0)
便秘	13	(23.2)	0	(0)
脱毛症	34	(60.7)	0	(0)
発疹	16	(28.6)	0	(0)
湿疹	12	(21.4)	0	(0)
そう痒症	10	(17.9)	0	(0)
紅斑	9	(16.1)	0	(0)
関節痛	23	(41.1)	1	(1.8)
筋痛	19	(33.9)	1	(1.8)
四肢痛	12	(21.4)	1	(1.8)
背部痛	6	(10.7)	0	(0)
倦怠感	34	(60.7)	1	(1.8)
発熱	16	(28.6)	1	(1.8)
疲労	7	(12.5)	0	(0)
末梢性浮腫	6	(10.7)	0	(0)
好中球数減少	54	(96.4)	46	(82.1)
白血球数減少	52	(92.9)	35	(62.5)
ALT増加	44	(78.6)	8	(14.3)
リンパ球数減少	28	(50.0)	7	(12.5)
血小板数減少	39	(69.6)	5	(8.9)
AST増加	38	(67.9)	4	(7.1)
ヘモグロビン減少	42	(75.0)	3	(5.4)
赤血球数減少	37	(66.1)	3	(5.4)
γ-GTP増加	18	(32.1)	2	(3.6)
血中カリウム減少	10	(17.9)	2	(3.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	7	(12.5)	1	(1.8)
ヘマトクリット減少	32	(57.1)	0	(0)
血中ALP増加	14	(25.0)	0	(0)
血中アルブミン減少	13	(23.2)	0	(0)
血小板数増加	10	(17.9)	0	(0)
総タンパク減少	9	(16.1)	0	(0)
尿中血陽性	8	(14.3)	0	(0)
尿中タンパク陽性	8	(14.3)	0	(0)

器官区分・事象名	例数 (%) (56例)	
	全Grade	Grade 3以上
好中球数増加	7 (12.5)	0 (0)
白血球数増加	7 (12.5)	0 (0)
血中ビリルビン増加	6 (10.7)	0 (0)
血中クレアチニン増加	6 (10.7)	0 (0)
血中尿素減少	6 (10.7)	0 (0)

重篤な有害事象は 3/56 例 (5.4%) に認められ、内訳はパニック障害、食欲不振及び肺炎各 1 例 (1.8%) であった。このうち食欲不振は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/56 例 (7.1%) に認められ、内訳は ALT 増加、好中球数減少、白血球数減少、感覚障害及び紅斑各 1 例 (1.8%) であった。このうち ALT 増加、好中球数減少、白血球数減少、感覚障害及び紅斑は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (B9E-MC-S024 試験)

有害事象は、治験薬が投与された 40 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 40 例全例に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官区分・事象名	例数 (%) (40例)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	40 (100)	31 (77.5)
好中球減少症	22 (55.0)	13 (32.5)
貧血	4 (10.0)	1 (2.5)
悪心	20 (50.0)	0 (0)
便秘	11 (27.5)	0 (0)
下痢	5 (12.5)	0 (0)
嘔吐	5 (12.5)	0 (0)
腹痛	4 (10.0)	0 (0)
無力症	16 (40.0)	3 (7.5)
発熱	13 (32.5)	2 (5.0)
浮腫	5 (12.5)	0 (0)
粘膜の炎症	4 (10.0)	0 (0)
末梢性浮腫	4 (10.0)	0 (0)
疼痛	4 (10.0)	0 (0)
筋肉痛	24 (60.0)	1 (2.5)
関節痛	16 (40.0)	1 (2.5)
骨痛	5 (12.5)	0 (0)
筋痙縮	4 (10.0)	0 (0)
錯感覚	26 (65.0)	4 (10.0)
異常感覚	4 (10.0)	0 (0)
頭痛	4 (10.0)	0 (0)
不安	7 (17.5)	0 (0)
咳嗽	6 (15.0)	0 (0)
呼吸困難	4 (10.0)	3 (7.5)
脱毛症	37 (92.5)	22 (55.0)
紅斑	7 (17.5)	0 (0)
そう痒症	5 (12.5)	0 (0)

2008年12月18日解析実施

重篤な有害事象は 9/40 例 (22.5%) に認められ、内訳は発熱 4 例 (10.0%)、呼吸困難 2 例 (5.0%)、肝障害、胸膜障害、傾眠、血栓症、処置合併症、心筋梗塞、心膜炎、

静脈炎、全身健康状態低下、虫垂切除、乳房痛及び敗血症各 1 例 (2.5%) であった。このうち、敗血症及び発熱各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/40 例 (12.5%) に認められ、内訳は錯感覚 2 例 (5.0%)、心筋梗塞、心膜炎及び不整脈各 1 例 (2.5%) であった。このうち、錯感覚 2 例 (5.0%) 及び不整脈 1 例 (2.5%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (B9E-MC-JHQG 試験)

有害事象は、518/521 例 (99.4%) (GT 群 261/262 例 (99.6%)、T 群 257/259 例 (99.2%)) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 511/521 例 (98.1%) (本薬+PTX 群 256/262 例 (97.7%)、PTX 群 255/259 例 (98.5%)) に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官区分・事象名	T群 (259例) 例数 (%)		GT群 (262例) 例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	257 (99.2)	119 (45.9)	261 (99.6)	178 (67.9)
白血球減少症	14 (5.4)	1 (0.4)	30 (11.5)	18 (6.9)
悪心	90 (34.7)	4 (1.5)	129 (49.2)	3 (1.1)
嘔吐	57 (22.0)	6 (2.3)	84 (32.1)	5 (1.9)
下痢	49 (18.9)	5 (1.9)	67 (25.6)	10 (3.8)
便秘	45 (17.4)	0 (0)	56 (21.4)	3 (1.1)
腹痛	28 (10.8)	4 (1.5)	36 (13.7)	5 (1.9)
口内炎	14 (5.4)	0 (0)	27 (10.3)	2 (0.8)
疲労	63 (24.3)	7 (2.7)	79 (30.2)	7 (2.7)
発熱	35 (13.5)	1 (0.4)	73 (27.9)	2 (0.8)
無力症	48 (18.5)	4 (1.5)	57 (21.8)	7 (2.7)
末梢性浮腫	17 (6.6)	0 (0)	34 (13.0)	3 (1.1)
疼痛	26 (10.0)	0 (0)	25 (9.5)	2 (0.8)
好中球数減少	80 (30.9)	17 (6.6)	182 (69.5)	74 (28.2)
ヘモグロビン減少	107 (41.3)	4 (1.5)	167 (63.7)	6 (2.3)
血小板数減少	18 (6.9)	3 (1.2)	67 (25.6)	11 (4.2)
ALT増加	18 (6.9)	0 (0)	44 (16.8)	10 (3.8)
AST増加	16 (6.2)	0 (0)	36 (13.7)	3 (1.1)
白血球数減少	21 (8.1)	4 (1.5)	27 (10.3)	10 (3.8)
食欲不振	44 (17.0)	2 (0.8)	57 (21.8)	0 (0)
筋肉痛	86 (33.2)	11 (4.2)	89 (34.0)	11 (4.2)
関節痛	70 (27.0)	9 (3.5)	78 (29.8)	7 (2.7)
骨痛	40 (15.4)	5 (1.9)	40 (15.3)	11 (4.2)
四肢痛	18 (6.9)	1 (0.4)	31 (11.8)	3 (1.1)
背部痛	27 (10.4)	3 (1.2)	28 (10.7)	4 (1.5)
末梢性ニューロパチー	159 (61.4)	1 (0.4)	170 (64.9)	10 (3.8)
頭痛	34 (13.1)	2 (0.8)	47 (17.9)	2 (0.8)
不眠症	21 (8.1)	0 (0)	33 (12.6)	1 (0.4)
呼吸困難	38 (14.7)	10 (3.9)	63 (24.0)	19 (7.3)
咳嗽	40 (15.4)	0 (0)	56 (21.4)	0 (0)
脱毛症	234 (90.3)	25 (9.7)	232 (88.5)	23 (8.8)
発疹	18 (6.9)	1 (0.4)	32 (12.2)	1 (0.4)

2008年12月15日解析実施

i) GT 群

重篤な有害事象は 70/262 例 (26.7%) に認められ、内訳は発熱 11 例 (4.2%)、発熱性好中球減少症 8 例 (3.1%)、深部静脈血栓症 6 例 (2.3%)、嘔吐、ヘモグロビン減少、呼吸困難及び好中球数減少各 5 例 (1.9%)、悪心、無力症、蜂巣炎、肺炎、カテーテル関連感染、骨痛及び末梢性浮腫各 3 例 (1.1%)、脱水、血小板数減少、便秘、筋力

低下、失神、心肺不全、丹毒、背部痛、肺塞栓症及び疼痛各 2 例 (0.8%)、筋肉痛、下痢、関節痛、胸水、高血糖、気管支炎、急性腎不全、胸痛、心嚢液貯留、尿路感染、末梢性ニューロパチー、B 型肝炎、C-反応性タンパク増加、インフルエンザ、カテーテル合併症、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、リンパ浮腫、悪性胸水、意識消失、胃腸炎、肝毒性、胸水症、血腫、血栓症、倦怠感、呼吸不全、交通事故、口内炎、高熱、挫傷、消化不良、上室性頻脈、心室性不整脈、神経痛、人工乳房使用者、人工乳房除去、髄膜炎、静脈炎、静脈血栓症、足関節部骨折、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、大腸菌性膀胱炎、胆嚢炎、直腸膿瘍、転倒・転落、糖尿病、剥脱性皮膚炎、白血球減少症、病的骨折、腹水、歩行不能及び喀血各 1 例 (0.4%) であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、発熱性好中球減少症 8 例、好中球数減少 5 例、ヘモグロビン減少及び発熱各 4 例、嘔吐 3 例、悪心、脱水、無力症及び血小板数減少各 2 例、下痢、蜂巣炎、肺炎、B 型肝炎、C-反応性タンパク増加、胃腸炎、肝毒性、倦怠感、呼吸困難、口内炎、骨痛、失神、心室性不整脈、深部静脈血栓症、背部痛、剥脱性皮膚炎、白血球減少症及び便秘各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 18/262 例 (6.9%) に認められ、内訳は末梢性ニューロパチー 11 例 (4.2%)、B 型肝炎、呼吸困難、背部痛、剥脱性皮膚炎、発熱性好中球減少症、不安及び無力症各 1 例 (0.4%) であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、末梢性ニューロパチー 11 例、B 型肝炎、剥脱性皮膚炎、発熱性好中球減少症、不安及び無力症各 1 例であった。

ii) T 群

重篤な有害事象は 43/259 例 (16.6%) に認められ、内訳は嘔吐 6 例 (2.3%)、筋肉痛 5 例 (1.9%)、ヘモグロビン減少、呼吸困難、好中球数減少、悪心及び脱水 4 例 (1.5%)、無力症 3 例 (1.2%)、発熱、発熱性好中球減少症、蜂巣炎、下痢、関節痛、胸水、高血糖、腫瘍疼痛及び腹痛 2 例 (0.8%)、深部静脈血栓症、肺炎、血小板数減少、便秘、気管支炎、急性腎不全、胸痛、心嚢液貯留、尿路感染、末梢性ニューロパチー、うっ血性心不全、AST 増加、AST 増加、運動失調、炎症、肝不全、急性膵炎、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、口腔カンジダ症、骨盤骨折、鎖骨下静脈血栓症、塞栓症、治験薬毒性、痔核、手根管症候群、小脳症候群、上気道感染、食道炎、食欲不振、腎機能障害、全眼球炎、中枢神経系転移、注射部位炎症、腸炎、低カリウム血症、低酸素症、電解質失調、粘膜の炎症、敗血症、肺臓炎、皮膚感染、頻脈、不全単麻痺、歩行障害及び漿液腫 1 例 (0.4%) であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、筋肉痛 5 例、好中球数減少、嘔吐各 4 例、ヘモグロビン減少 3 例、発熱性好中球減少症、悪心、脱水、下痢及び蜂巣炎各 2 例、発熱、無力症、肺炎、AST 増加、ALT 増加、関節痛、胸水、胸痛、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、口腔カンジダ症、高血糖、食道炎、心嚢液貯留、腎機能障害、全眼球炎、腸炎、低カリウム血症、低酸素症、粘膜の炎症、敗血症、頻脈及び腹痛各 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 13/259 例 (5.0%) に認められ、内訳は末梢性ニューロパチー 4 例 (1.5%)、薬物過敏症 2 例 (0.8%)、過敏症、肝不全、関節痛、胸痛、結核、心拡大及び全眼球炎 1 例 (0.4%) であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、末梢性ニューロパチー 4 例、薬物過敏症、過敏症、胸痛、心拡大及び全眼球炎各 1 例であった。

4) 海外第Ⅱ相試験 (B9E-MC-S197 試験)

有害事象は、治験薬が投与された 207/208 例 (99.5%) (A 群 71/72 例 (98.6%)、B 群 68/68 例 (100%)、C 群 68/68 例 (100%)) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害

事象は 204/208 例 (98.1%) (A 群 70/72 例 (97.2%)、B 群 67/68 例 (98.5%)、C 群 67/68 例 (98.5%)) に認められた。いずれかの投与群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 20%以上)

器官区分・事象名	A群 (72例) 例数 (%)		B群 (68例) 例数 (%)		C群 (68例) 例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	71 (98.6)	50 (69.4)	68 (100)	47 (69.1)	68 (100)	55 (80.9)
嘔吐	33 (45.8)	2 (2.8)	24 (35.3)	2 (2.9)	19 (27.9)	1 (1.5)
下痢	27 (37.5)	2 (2.8)	21 (30.9)	2 (2.9)	30 (44.1)	9 (13.2)
悪心	24 (33.3)	1 (1.4)	13 (19.1)	0 (0)	19 (27.9)	0 (0)
疲労	29 (40.3)	2 (2.8)	26 (38.2)	3 (4.4)	26 (38.2)	0 (0)
発熱	21 (29.2)	1 (1.4)	20 (29.4)	1 (1.5)	35 (51.5)	2 (2.9)
白血球数減少	63 (87.5)	20 (27.8)	57 (83.8)	19 (27.9)	61 (89.7)	27 (39.7)
好中球数減少	62 (86.1)	25 (34.7)	55 (80.9)	24 (35.3)	62 (91.2)	33 (48.5)
ヘモグロビン減少	59 (81.9)	1 (1.4)	49 (72.1)	6 (8.8)	53 (77.9)	9 (13.2)
ALT増加	48 (66.7)	7 (9.7)	55 (80.9)	5 (7.4)	38 (55.9)	1 (1.5)
血小板数減少	46 (63.9)	9 (12.5)	44 (64.7)	8 (11.8)	47 (69.1)	6 (8.8)
AST増加	44 (61.1)	8 (11.1)	41 (60.3)	2 (2.9)	36 (52.9)	1 (1.5)
食欲不振	22 (30.6)	1 (1.4)	22 (32.4)	0 (0)	25 (36.8)	1 (1.5)
筋肉痛	33 (45.8)	2 (2.8)	26 (38.2)	1 (1.5)	19 (27.9)	0 (0)
関節痛	18 (25.0)	1 (1.4)	10 (14.7)	1 (1.5)	3 (4.4)	0 (0)
末梢性ニューロパチー	32 (44.4)	2 (2.8)	28 (41.2)	0 (0)	12 (17.6)	0 (0)
咳嗽	16 (22.2)	0 (0)	13 (19.1)	0 (0)	21 (30.9)	0 (0)
呼吸困難	10 (13.9)	6 (8.3)	12 (17.6)	2 (2.9)	17 (25.0)	7 (10.3)
脱毛症	52 (72.2)	0 (0)	42 (61.8)	0 (0)	47 (69.1)	0 (0)
発疹	23 (31.9)	1 (1.4)	16 (23.5)	0 (0)	11 (16.2)	2 (2.9)

重篤な有害事象は A 群で 17/72 例 (23.6%)、B 群で 18/68 例 (26.5%)、C 群で 23/68 例 (33.8%) に認められた。各投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の内訳を以下に示す。A 群は発熱、下痢及び呼吸困難各 2 例 (2.8%) であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、発熱及び下痢各 2 例であった。B 群は発熱 5 例 (7.4%)、血小板数減少及び発熱性好中球減少症各 3 例 (4.4%)、肺炎、白血球数減少、急性腎不全、ヘモグロビン減少及び胃腸炎各 2 例 (2.9%) であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、発熱 4 例、血小板数減少及び発熱性好中球減少症各 3 例、白血球数減少、ヘモグロビン減少及び胃腸炎各 2 例、肺炎及び急性腎不全各 1 例であった。C 群は発熱 7 例 (10.3%)、発熱性好中球減少症 6 例 (8.8%)、ヘモグロビン減少 4 例 (5.9%)、下痢、血小板数減少、肺炎、白血球数減少及び低血圧各 3 例 (4.4%)、呼吸困難、疲労、好中球数減少、蜂巣炎及び低ナトリウム血症各 2 例 (2.9%) であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、発熱性好中球減少症 6 例、ヘモグロビン減少 4 例、発熱、下痢、血小板数減少及び白血球数減少各 3 例、好中球数減少及び低血圧 2 例、呼吸困難及び疲労各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は A 群で 6/72 例 (8.3%)、B 群で 7/68 例 (10.3%)、C 群で 12/68 例 (17.6%) に認められた。A 群の内訳は AST 増加及び末梢性ニューロパチー各 2 例 (2.8%)、ALT 増加及び過敏症各 1 例 (1.4%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。B 群の内訳は ALT 増加、過敏症、無力症、疲労、好中球数減少、関節痛及び低アルブミン血症各 1 例 (1.5%) であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、ALT 増加、過敏症、無力症、疲労、好中球数減少及び関節痛各 1 例であった。C 群の内訳は AST 増加 2 例 (2.9%)、末梢性ニューロパチー、無力症、疲労、好中球数減少、狭心症、血中ビリルビン増加、下痢、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症及び筋肉痛各 1 例 (1.5%) であり、このうち本薬と

の因果関係が否定されなかった有害事象は、AST増加2例、無力症、疲労、好中球数減少、狭心症、下痢、発熱性好中球減少症及び筋肉痛各1例であった。

5) 海外第I相試験 (B9E-MC-JHFV 試験)

有害事象は、治験薬が投与された39例全例(本薬1,000/PTX135群6例、本薬1,000/PTX150群6例、本薬1,000/PTX175群6例、本薬1,250/PTX150群12例、本薬1,250/PTX175群9例)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も39例全例に認められた。いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率10%以上)

器官区分・事象名	本薬1,000/PTX135群		本薬1,000/PTX150群		本薬1,000/PTX175群	
	例(%) (6例)		例(%) (6例)		例(%) (6例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	6(100)	5(83.3)	6(100)	3(50.0)	6(100)	4(66.7)
悪心	1(16.7)	0(0)	5(83.3)	0(0)	5(83.3)	1(16.7)
下腹部痛	1(16.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
下痢	3(50.0)	0(0)	2(33.3)	0(0)	3(50.0)	0(0)
口腔内痛	1(16.7)	0(0)	1(16.7)	0(0)	0(0)	0(0)
口内炎	1(16.7)	0(0)	2(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)
消化不良	2(33.3)	0(0)	1(16.7)	0(0)	2(33.3)	0(0)
上腹部痛	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
腹痛	2(33.3)	0(0)	1(16.7)	0(0)	3(50.0)	2(33.3)
便秘	1(16.7)	0(0)	2(33.3)	0(0)	3(50.0)	0(0)
嘔吐	2(33.3)	0(0)	4(66.7)	0(0)	4(66.7)	1(16.7)
鼻咽頭炎	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
関節腫脹	2(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)	1(16.7)	0(0)
関節痛	4(66.7)	0(0)	3(50.0)	1(16.7)	5(83.3)	0(0)
筋骨格系胸痛	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
筋骨格痛	2(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
筋肉痛	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
筋力低下	0(0)	0(0)	1(16.7)	0(0)	0(0)	0(0)
筋痙縮	1(16.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
四肢痛	2(33.3)	0(0)	2(33.3)	0(0)	1(16.7)	0(0)
好中球減少症	2(33.3)	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)	3(50.0)	2(33.3)
貧血	2(33.3)	0(0)	1(16.7)	0(0)	2(33.3)	0(0)
静脈炎	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
呼吸困難	4(66.7)	0(0)	1(16.7)	0(0)	1(16.7)	0(0)
口腔咽頭痛	2(33.3)	0(0)	1(16.7)	0(0)	0(0)	0(0)
労作性呼吸困難	2(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
アカシジア	2(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
傾眠	0(0)	0(0)	2(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)
錯感覚	4(66.7)	0(0)	3(50.0)	0(0)	4(66.7)	0(0)
頭痛	2(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
浮動性めまい	0(0)	0(0)	1(16.7)	0(0)	0(0)	0(0)
味覚異常	2(33.3)	0(0)	1(16.7)	0(0)	1(16.7)	0(0)
嗜眠	4(66.7)	1(16.7)	4(66.7)	0(0)	3(50.0)	0(0)
うつ病	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(16.7)	0(0)
不眠症	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(16.7)	0(0)
インフルエンザ様疾患	4(66.7)	0(0)	1(16.7)	0(0)	1(16.7)	0(0)
悪寒	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
注射部位疼痛	1(16.7)	0(0)	3(50.0)	0(0)	3(50.0)	0(0)
発熱	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(50.0)	2(33.3)
疲労	2(33.3)	0(0)	1(16.7)	0(0)	5(83.3)	2(33.3)
末梢性浮腫	1(16.7)	0(0)	2(33.3)	0(0)	2(33.3)	0(0)
冷感	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
疼痛	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(33.3)	0(0)
食欲減退	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
食欲不振	1(16.7)	0(0)	0(0)	0(0)	2(33.3)	0(0)

器官区分・事象名	本薬1,000/PTX135群		本薬1,000/PTX150群		本薬1,000/PTX175群	
	例(%) (6例)		例(%) (6例)		例(%) (6例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
多汗症	1(16.7)	1(16.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
脱毛症	6(100)	4(66.7)	5(83.3)	2(33.3)	6(100)	3(50.0)
発疹	2(33.3)	0(0)	2(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)
皮膚乾燥	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
皮膚疼痛	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(33.3)	0(0)

器官区分・事象名	本薬1,250/PTX150群		本薬1,250/PTX175群	
	例(%) (12例)		例(%) (9例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	12(100)	11(91.7)	9(100)	8(88.9)
悪心	9(75.0)	1(8.3)	6(66.7)	0(0)
下腹部痛	2(16.7)	0(0)	3(33.3)	1(11.1)
下痢	4(33.3)	0(0)	4(44.4)	0(0)
口腔内痛	0(0)	0(0)	4(44.4)	0(0)
口内炎	0(0)	0(0)	1(11.1)	0(0)
消化不良	6(50)	1(8.3)	2(22.2)	0(0)
上腹部痛	0(0)	0(0)	3(33.3)	0(0)
腹痛	6(50.0)	2(16.7)	3(33.3)	0(0)
便秘	3(25.0)	1(8.3)	4(44.4)	0(0)
嘔吐	8(66.7)	1(8.3)	3(33.3)	0(0)
鼻咽頭炎	3(25.0)	0(0)	1(11.1)	0(0)
関節腫脹	2(16.7)	0(0)	1(11.1)	0(0)
関節痛	5(41.7)	1(8.3)	3(33.3)	0(0)
筋骨格系胸痛	1(8.3)	0(0)	2(22.2)	0(0)
筋骨格痛	0(0)	0(0)	1(11.1)	0(0)
筋肉痛	1(8.3)	0(0)	4(44.4)	0(0)
筋力低下	1(8.3)	0(0)	2(22.2)	0(0)
筋痙縮	0(0)	0(0)	3(33.3)	0(0)
四肢痛	0(0)	0(0)	3(33.3)	1(11.1)
好中球減少症	6(50.0)	1(8.3)	4(44.4)	1(11.1)
貧血	5(41.7)	1(8.3)	2(22.2)	0(0)
静脈炎	0(0)	0(0)	4(44.4)	1(11.1)
呼吸困難	3(25.0)	1(8.3)	1(11.1)	0(0)
口腔咽頭痛	2(16.7)	0(0)	1(11.1)	0(0)
労作性呼吸困難	1(8.3)	0(0)	0(0)	0(0)
アカシジア	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
傾眠	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
錯感覚	9(75.0)	0(0)	7(77.8)	1(11.1)
頭痛	4(33.3)	0(0)	4(44.4)	0(0)
浮動性めまい	3(25.0)	0(0)	1(11.1)	0(0)
味覚異常	1(8.3)	0(0)	0(0)	0(0)
嗜眠	8(66.7)	2(16.7)	4(44.4)	1(11.1)
うつ病	3(25.0)	0(0)	1(11.1)	0(0)
不眠症	1(8.3)	0(0)	2(22.2)	0(0)
インフルエンザ様疾患	1(8.3)	0(0)	4(44.4)	0(0)
悪寒	0(0)	0(0)	3(33.3)	0(0)
注射部位疼痛	8(66.7)	0(0)	6(66.7)	0(0)
発熱	1(8.3)	0(0)	2(22.2)	0(0)
疲労	0(0)	0(0)	4(44.4)	2(22.2)
末梢性浮腫	1(8.3)	0(0)	2(22.2)	0(0)
冷感	0(0)	0(0)	2(22.2)	0(0)
疼痛	0(0)	0(0)	4(44.4)	0(0)
食欲減退	4(33.3)	0(0)	4(44.4)	0(0)
食欲不振	2(16.7)	0(0)	1(11.1)	0(0)
多汗症	3(25.0)	0(0)	0(0)	0(0)
脱毛症	12(100)	5(41.7)	9(100)	7(77.8)
発疹	4(33.3)	0(0)	2(22.2)	0(0)

器官区分・事象名	本薬1,250/PTX150群		本薬1,250/PTX175群	
	例(%) (12例)		例(%) (9例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚乾燥	0(0)	0(0)	2(22.2)	0(0)
皮膚疼痛	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

重篤な有害事象は本薬 1,000/PTX135 群で 2/6 例 (33.3%)、本薬 1,000/PTX150 群で 1/6 例 (16.7%)、本薬 1,000/PTX175 群で 3/6 例 (50.0%)、本薬 1,250/PTX150 群で 6/12 例 (50.0%)、本薬 1,250/PTX175 群で 4/9 例 (50.0%) に認められた。各投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の内訳を以下に示す。本薬 1,000/PTX175 群では、発熱及び嘔吐各 2 例 (33.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。本薬 1,250/PTX150 群では、腹水 2 例 (16.7%) であり、治験薬との因果関係は否定された。本薬 1,250/PTX175 群では、貧血 2 例 (22.2%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 1,000/PTX175 群で 2/6 例 (33.3%)、本薬 1,250/PTX175 群で 1/9 例 (11.1%) に認められた。内訳は、本薬 1,000/PTX175 群では、高窒素血症及び肝機能検査異常各 1 例 (16.7%)、本薬 1,250/PTX175 群では、末梢冷感 1 例 (11.1%) であり、肝機能検査異常及び末梢冷感の本薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 本薬単独投与における臨床試験

1) 国内第Ⅱ相試験 (B9E-JE-MB21 試験)

i) レベル 1

有害事象は、本薬が投与された 6 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も 6 例全例に認められた。発現例数が 2 例以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現例数 2 例以上)

器官区分・事象名	例数 (%) (6例)			
	全Grade		Grade 3以上	
全有害事象	6	(100)	5	(83.3)
頭痛	2	(33.3)	0	(0)
血管障害	2	(33.3)	0	(0)
咳嗽	2	(33.3)	0	(0)
咽喉頭疼痛	2	(33.3)	0	(0)
胃不快感	3	(50.0)	0	(0)
悪心	2	(33.3)	0	(0)
疲労	2	(33.3)	0	(0)
倦怠感	2	(33.3)	0	(0)
発熱	2	(33.3)	0	(0)
好中球数減少	6	(100)	4	(66.7)
白血球数減少	6	(100)	3	(50.0)
C-反応性タンパク増加	3	(50.0)	1	(16.7)
AST増加	4	(66.7)	0	(0)
ヘモグロビン減少	4	(66.7)	0	(0)
赤血球数減少	4	(66.7)	0	(0)
ALT増加	3	(50.0)	0	(0)
尿中血陽性	3	(50.0)	0	(0)
クレアチンホスホキナーゼ減少	2	(33.3)	0	(0)
ヘマトクリット減少	2	(33.3)	0	(0)
血小板数減少	2	(33.3)	0	(0)
血中ALP増加	2	(33.3)	0	(0)

重篤な有害事象は 1/6 例 (16.7%) に、呼吸困難及び蜂巣炎が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/6 例（16.7%）に、食欲不振及び呼吸困難が認められ、食欲不振は、本薬との因果関係が否定されなかった。

ii) レベル 2

有害事象は 62 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も 62 例全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現率 20%以上）

器官区分・事象名	例数 (%) (62例)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	62 (100)	48 (77.4)
鼻咽頭炎	13 (21.0)	0 (0)
癌疼痛	15 (24.2)	0 (0)
食欲不振	28 (45.2)	1 (1.6)
頭痛	21 (33.9)	0 (0)
血管障害	25 (40.3)	0 (0)
悪心	30 (48.4)	0 (0)
嘔吐	20 (32.3)	0 (0)
便秘	18 (29.0)	0 (0)
発疹	17 (27.4)	0 (0)
倦怠感	28 (45.2)	1 (1.6)
発熱	18 (29.0)	1 (1.6)
疲労	15 (24.2)	0 (0)
好中球数減少	59 (95.2)	36 (58.1)
白血球数減少	55 (88.7)	24 (38.7)
ALT増加	48 (77.4)	8 (12.9)
AST増加	40 (64.5)	3 (4.8)
リンパ球数減少	20 (32.3)	3 (4.8)
ヘモグロビン減少	44 (71.0)	1 (1.6)
血中ALP増加	16 (25.8)	1 (1.6)
血小板数減少	42 (67.7)	0 (0)
赤血球数減少	21 (33.9)	0 (0)
尿中血陽性	14 (22.6)	0 (0)

重篤な有害事象は 10/62 例（16.1%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、静脈カテーテル留置各 2 例（3.2%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/62 例（6.5%）に認められ、内訳は悪心、嘔吐、感染、急性心不全、ALT 増加、AST 増加及び血中乳酸脱水素酵素増加各 1 例（1.6%）であった。このうち、悪心、嘔吐、感染及び急性心不全各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験（B9E-MC-JHBH 試験）

有害事象は、本薬が投与された 39 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も 39 例全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現率 20%以上）

器官区分・事象名	例数 (%) (39例)	
	全Grade	Grade3以上
全有害事象	39 (100)	27 (69.2)
好中球減少症	22 (56.4)	5 (12.8)
血小板減少症	9 (23.1)	3 (7.7)
悪心	24 (61.5)	6 (15.4)
便秘	16 (41.0)	0 (0)
嘔吐	15 (38.5)	3 (7.7)
下痢	9 (23.1)	0 (0)

器官区分・事象名	例数 (%) (39例)			
	全Grade		Grade3以上	
疲労	22	(56.4)	0	(0)
末梢性浮腫	12	(30.8)	1	(2.6)
発熱	8	(20.5)	2	(5.1)
食欲不振	14	(35.9)	0	(0)
背部痛	10	(25.6)	0	(0)
頭痛	14	(35.9)	0	(0)
不眠症	8	(20.5)	0	(0)
呼吸困難	12	(30.8)	4	(10.3)
脱毛症	20	(51.3)	0	(0)
そう痒症	10	(25.6)	1	(2.6)
発疹	10	(25.6)	0	(0)

重篤な有害事象は 13/39 例 (33.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、うっ血性心不全及び呼吸困難 3 例 (7.7%)、胸水、背部痛、肺水腫及び嘔吐 2 例 (5.1%) であり、このうち、うっ血性心不全及び呼吸困難各 3 例、肺水腫及び嘔吐各 2 例、胸水及び背部痛各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/39 例 (7.7%) に認められた。内訳はインフルエンザ様疾患、好中球減少症及び発疹各 1 例 (2.6%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

3) 海外第Ⅱ相試験 (B9E-MC-JHDG 試験)

有害事象は、本薬が投与された 47 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 46/47 例 (97.9%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は下表のとおりである。

器官区分・事象名	有害事象 (発現率 20%以上) 例数 (%) (47例)			
	全Grade		Grade 3以上	
全有害事象	47	(100)	21	(44.7)
好中球減少症	22	(46.8)	4	(8.5)
血小板減少症	18	(38.3)	3	(6.4)
悪心	14	(29.8)	0	(0)
嘔吐	14	(29.8)	2	(4.3)
無力症	29	(61.7)	3	(6.4)
発熱	15	(31.9)	1	(2.1)
脱毛症	12	(25.5)	0	(0)

重篤な有害事象は 10/47 例 (21.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、外科手術、血小板減少症、無力症及び疼痛各 2 例 (4.3%) であり、このうち、血小板減少症、無力症及び疼痛各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 6/47 例 (12.8%) に認められた。内訳はアレルギー性皮膚炎、紅斑、脳血管発作、疲労、閉塞及び無力症各 1 例 (2.1%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

4) 海外第Ⅲ相試験 (B9E-MC-JHBZ 試験)

有害事象は、378/397 例 (95.2%) (本薬群 188/198 例 (94.9%)、epi-ADM 群 190/199 例 (95.5%)) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 362/397 例 (91.2%) (本薬群 176/198 例 (88.9%)、epi-ADM 群 186/199 例 (93.5%)) に認められた。いずれかの投与群で発現率が 20% 以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現率 20%以上）

器官区分・事象名	epi-ADM群（199例）		本薬群（198例）	
	例数（%）		例数（%）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	190 (95.5)	76 (38.2)	188 (94.9)	89 (44.9)
貧血	28 (14.1)	4 (2.0)	41 (20.7)	7 (3.5)
悪心	92 (46.2)	1 (0.5)	91 (46.0)	4 (2.0)
嘔吐	60 (30.2)	2 (1.0)	60 (30.3)	4 (2.0)
便秘	53 (26.6)	1 (0.5)	51 (25.8)	2 (1.0)
発熱	40 (20.1)	2 (1.0)	65 (32.8)	3 (1.5)
無力症	37 (18.6)	3 (1.5)	42 (21.2)	12 (6.1)
呼吸困難	40 (20.1)	14 (7.0)	44 (22.2)	12 (6.1)
脱毛症	177 (88.9)	26 (13.1)	57 (28.8)	1 (0.5)

i) 本薬群

重篤な有害事象は 84/198 例（42.4%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難 15 例（7.6%）、貧血 11 例（5.6%）、発熱 10 例（5.1%）、無力症 8 例（4.0%）、胸水及び肺炎各 7 例（3.5%）、脱水、下痢及び肺塞栓症各 6 例（3.0%）、悪心及び血小板減少症各 5 例（2.5%）、感染及び疲労各 4 例（2.0%）、気管支炎、好中球減少症、末梢性浮腫、腹痛、心停止、丹毒、起坐呼吸、腎不全、敗血症、嘔吐及び深部静脈血栓症各 3 例（1.5%）、発熱性好中球減少症、背部痛、白血球減少症、心不全、蜂巣炎、胸痛、労作性呼吸困難、静脈血栓症、膿瘍、関節痛、悪寒、譫妄、低血圧及び尿路感染各 2 例（1.0%）であった。このうち、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、貧血 10 例、発熱 6 例、血小板減少症及び悪心各 5 例、無力症及び脱水各 4 例、呼吸困難、感染、下痢、好中球減少症、丹毒、疲労及び嘔吐各 3 例、発熱性好中球減少症、白血球減少症、肺炎、悪寒、末梢性浮腫及び敗血症各 2 例、心不全、蜂巣炎及び胸痛各 1 例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 18/198 例（9.1%）に認められ、内訳は呼吸困難 3 例（1.5%）、肺炎及び血小板減少症各 2 例（1.0%）、肺塞栓症、貧血、心拡大、脳梗塞、浮動性めまい、丹毒、発熱性好中球減少症、全身性浮腫、浮腫、自殺企図及び突発難聴各 1 例（0.5%）であった。このうち、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、血小板減少症 2 例、呼吸困難、貧血、心拡大、浮動性めまい、丹毒、発熱性好中球減少症、全身性浮腫、浮腫、肺炎及び突発難聴各 1 例であった。

ii) epi-ADM 群

重篤な有害事象は 51/199 例（25.6%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難 13 例（6.5%）、発熱 10 例（5.0%）、感染 6 例（3.0%）、無力症 4 例（2.0%）、貧血、発熱性好中球減少症、心肺停止、粘膜の炎症及び全身健康状態低下 3 例（1.5%）、胸水、肺炎、背部痛、白血球減少症、骨痛 2 例及び糖尿病 2 例（1.0%）であった。このうち、epi-ADM との関係が否定されなかった有害事象は、発熱 7 例、呼吸困難及び感染各 4 例、貧血、無力症及び発熱性好中球減少症各 3 例、白血球減少症及び粘膜の炎症各 2 例、血小板減少症、脱水、下痢、好中球減少症、肺炎、心不全、蜂巣炎、胸痛、嗜眠、口内炎、悪液質、嚥下障害、労作性呼吸困難、顆粒球異常、帯状疱疹、高ビリルビン血症、下気道感染、浮腫、食道炎、心膜炎、胸水、肺水腫、ショック、上室性頻脈、歯膿瘍、活動状態低下、好中球減少性敗血症、肝酵素上昇及び白血球障害各 1 例であった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.2.9)に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験施設支援機関(SMO)との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約の不備、治験実施計画書からの逸脱(一部の投与コースにおける投与基準の不遵守)が認められたものの、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の「手術不能又は再発乳癌」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。新効能及び新用量医薬品である本薬は、手術不能又は再発乳癌に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、一定の臨床的意義は認められると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 1 月 5 日作成

I. 申請品目

[販売名]	ジェムザール注射用 200mg、同 1g
[一般名]	ゲムシタビン塩酸塩
[申請者名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 8 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、提出された資料において、申請効能・効果である「手術不能又は再発乳癌」に対する本薬の有効性を示す最も重要な試験は、本薬とパクリタキセル（PTX）の併用投与における海外第Ⅲ相試験（B9E-MC-JHQG 試験、以下、JHQG 試験）であると判断した。また、JHQG 試験について、FDA から要請された全生存期間に対する中間及び最終解析結果に基づいて本薬の有効性を検討した結果、本薬と PTX の併用投与における有効性は示されていると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、申請用法・用量で本薬と PTX を併用した際の安全性について検討した結果、本薬と PTX 併用投与時には各薬剤による毒性が発現し、特に骨髄抑制（好中球数減少、血小板数減少等）が各薬剤の単独投与時と比較してより高率に発現すること、また日本人患者では骨髄抑制及び肝機能障害の有害事象の発現率が外国人患者より高くなっていることに留意が必要であると判断した。しかしながら、本薬と PTX 併用投与時に注意すべき新たな有害事象の発現は認められておらず、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師が、患者の状態を把握した上で適切な治療法を選択し、本薬と PTX 併用投与中に十分な患者観察と適切な休薬や減量を行うことにより忍容可能と判断した。また、本薬及び PTX ともに有害事象として ILD の発現が報告されていること、及びそれぞれの薬剤単独投与で実施された過去の臨床試験においては海外試験より国内試験で ILD が高い発現率で認められていることから、日本人患者で本薬と PTX を併用投与する際には ILD の発現には特に注意すべきと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 申請者は本薬と PTX 併用投与による ILD 発現のリスクは相乗的に上昇する可能性は低いと説明している。しかし、本薬と PTX の併用投与による国内第Ⅱ相試験（B9E-JE-MB22 試験、以下、MB22 試験）では検討症例数が限られているため、当該試験結果のみから日本人患者で PTX 併用投与時に ILD 発現のリスクが相乗的に上昇するか否かの判断を行うことは困難であり、日本人患者での ILD 発現には十分留意するよう注意喚起が必要である。
- ・ JHQG 試験と比較すると、MB22 試験では、好中球数減少をはじめとした骨髄抑制に関

連する有害事象の発現率が高いことから、がん化学療法に精通した医師により患者の状態を考慮した減量や休薬が適切になされることが重要であるため、本薬及びPTXの休薬及び減量に関する情報が分かりやすく提供されることが必要である。

機構は、本薬とPTX併用投与時には、①各薬剤の単独投与時と比較して特に骨髄抑制や肝機能異常がより高率に発現すること、②国内試験では認められていないが、ILD等の有害事象が発現する可能性がある点に注意すること、③JHQG試験で用いられた用量調節基準について、情報提供用資材等を用いて情報提供及び注意喚起するよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、本薬とPTXの併用投与は、JHQG試験の対象患者である、①アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む1レジメンの術前・術後補助化学療法後、又は②臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用が禁忌の場合は他の抗悪性腫瘍剤による1レジメンの術前・術後補助化学療法後、のいずれかに再発した患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

一方、手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬単独投与及びPTX以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、以下の理由から、いずれも現時点で積極的に投与を推奨する情報は得られていないと判断した。

- ・ 今般提出された資料において、本薬単独投与の有効性を検証した情報は得られていないこと。
- ・ 本薬のPTX以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、海外における検討結果が公表論文として報告されているが、今般の申請でPTX以外の抗悪性腫瘍剤との併用の有効性を検証した臨床試験成績は提出されておらず、また、日本人に関する当該併用投与の情報はないため、日本人での忍容性・安全性について検討できないこと。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 海外の診療ガイドラインの内容も踏まえると、国内においても、特に三次治療以降で本薬の単独投与が行われる可能性は高いと考えられる。
- ・ 研究グループによる臨床研究等により、本薬単独投与の有効性が明確にされることが望ましい。

機構は、本薬単独投与及びPTX以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与を積極的に推奨する情報は得られていない旨を医療現場に適切に情報提供するよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。

(4) 効能・効果について

機構は、有効性及び臨床的位置付けに関する検討結果を踏まえ、効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」と設定するとともに、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 本薬の術前・術後補助化学療法による有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員より、JHQG試験では、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例に加えて、臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用が禁忌で他の抗悪

性腫瘍剤による1レジメンの術前・術後補助化学療法後に再発した患者も対象であったことから、当該試験の対象患者が分かるように適切に情報提供する必要がある、との意見が出された。

機構は、①効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」、効能・効果に関連する使用上の注意を上記のとおり設定すること、②添付文書の「臨床成績」の項にJHQG試験の対象患者の前治療に関する規定を示すとともに、情報提供用資材等を用いて、当該試験の主要な選択・除外基準を情報提供するよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。

(5) 用法・用量について

機構は、手術不能又は再発乳癌に対する本薬とPTXの併用投与の有効性は認められると判断しているが、提出された資料から本薬単独投与及び本薬とPTX以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与は積極的に推奨できる情報はないと考える。PTXと併用する本薬が適正に使用されるためには、i)平成20年11月25日に承認事項一部変更承認された「尿路上皮癌」に対する用法・用量の注意喚起との一貫性、及びii)乳癌治療においても本薬はがん化学療法の知識・経験を有する医師が使用すべき薬剤であることを添付文書の警告欄にて注意喚起し、当該医師の使用を前提とすることを踏まえ、添付文書や情報提供用資材等で、①本薬とPTXの併用投与の有用性を検討したJHQG試験成績、②本薬単独投与及びPTX以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与を推奨するエビデンスは得られていない旨を適切に情報提供することが必要と判断した。

したがって、機構は、手術不能又は再発乳癌に対する本薬の用法・用量を、JHQG試験等に基づいて、「通常、成人にはゲムシタピンとして1回1,250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択する必要がある旨の内容を注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を下記のように設定すること、及び本薬単独投与及びPTX以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与における十分なエビデンスは得られていない旨を適切に情報提供することを指示し、申請者は対応する旨を回答した。

[用法・用量]

通常、成人にはゲムシタピンとして1回1,250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本薬を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。(下線部追加)

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、申請用法・用量は既承認用法・用量に比べて1回投与量及びdose intensityが若干高くなるものの、①申請効能・効果を対象とした国内臨床試験における日本人症例は限られているが、本薬の日本人での投与経験は既承認効能・効果である非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌及び尿路上皮癌で蓄積されていること、②本薬とPTXの併用投与により新たに認められた有害事象はなく、いずれの事象も両薬剤で既知の事象であること、③今般提出され

た PTX との併用投与による MB22 試験では、既承認の用法・用量や癌腫との差異に起因すると考えられる安全性上の懸念事項は特段認められていないと考えることから、本申請内容の承認取得後には、自発報告の収集、文献調査、海外情報等の通常の安全監視体制で情報収集を行い、それらの検討において問題点が見出された場合には、速やかに製造販売後調査や製造販売後臨床試験の実施を考慮することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、承認後には自発報告の収集等を中心とした安全監視体制により情報収集を行うこと、問題点が見出された場合には速やかに調査等を実施すること、及び添付文書及び情報提供資材等を用いて適正使用に資する情報を情報提供するよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
7	3	本薬併用投与時の血漿中 PTX 濃度推移は JHQQ 試験の <u>PTX 単独投与時</u> と類似していた。	本薬併用投与時の血漿中 PTX 濃度推移は JHQQ 試験の <u>本薬併用投与時の PTX 濃度推移</u> と類似していた。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌
(下線部追加)

[用法・用量] 1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 手術不能又は再発乳癌の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1250mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
(下線部追加)