

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アブラキサン点滴静注用 100mg

[一 般 名] パクリタキセル

[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 2 月 26 日

[審議結果]

平成 21 年 11 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は特定生物由来製品に該当し、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤とともに毒薬に該当するとされた。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 21 年 11 月 11 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] アブラキサン点滴静注用100mg

[一 般 名] パクリタキセル

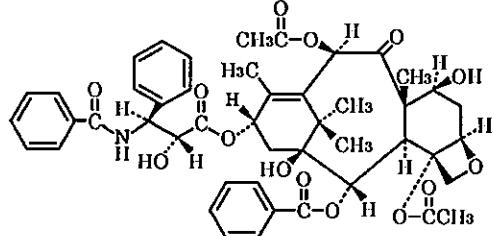
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成20年2月26日

[剤型・含量] 1バイアル中にパクリタキセルを100mg含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品
医療用医薬品 (6) 新用量医薬品

[化学構造]



分子式: C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量: 853.91

化学名: (-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成21年11月11日作成

[販売名] アブラキサン点滴静注用 100mg
[一般名] パクリタキセル
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 26 日

審査結果

提出された資料から、「乳癌」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

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

[効能・効果]

乳癌

[用法・用量]

通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日休薬する。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。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[指示事項]

乳癌の術前・術後補助化学療法に関する本剤の適切な臨床試験の実施を検討すること。

審査報告（1）

平成 21 年 10 月 9 日作成

I. 品目の概要

- [販売名] アブラキサン点滴静注用 100mg
[一般名] パクリタキセル
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 26 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にパクリタキセルを 100mg 含有する注射剤
[申請時の効能・効果]
乳癌
[申請時の用法・用量]
通常、成人には 1 日 1 回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、
20 日休業する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。
[特記事項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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

1.1 本剤の概要

パクリタキセル (PTX) は、イチイ科の植物 (*Taxaceae*) の樹脂から抽出されたタキサン系抗悪性腫瘍剤である。PTX は、微小管タンパク重合を促進し、脱重合を防ぐことにより微小管の安定化及び過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

PTX を有効成分とする既承認製剤（販売名：タキソール注射液 30mg、同 100mg、パクリタキセル注 30mg/5mL 「NK」、同 100mg/16.7mL 「NK」、パクリタキセル注射液 30mg 「サワイ」、同 100mg 「サワイ」、同 150mg 「サワイ」）には、PTX が水に極めて難溶であることから、いずれも溶解液としてポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノールが添加されている。当該添加物を含有する既承認製剤では、ポリオキシエチレンヒマシ油に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とされており、アルコールに過敏な患者は慎重投与とされている。加えて、ポリオキシエチレンヒマシ油による重篤な過敏症の発現を予防するためにステロイド剤及び抗ヒスタミン剤の前投薬が必要とされている。

本剤は、米国 Abraxis BioScience 社により創薬されたポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノールを含まない注射用 PTX 製剤であり、PTX と人血清アルブミン (HSA) を 1 : 8 の重量比率で含む平均 130nm のナノ粒子製剤である。ナノ粒子製剤の本剤は、難溶性の PTX を上記の溶解液を用いることなく生理食塩水に懸濁することが可能となり、既承認製剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノールに関連した安全性上の問題点の改善が期待される製剤である。

なお、本邦において、PTX を有効成分とする既承認製剤は、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌及び子宫体癌の効能・効果が 3 週間隔投与法にて承認されており、乳癌では 1 週間隔投与法（以下、毎週投与法）も承認されている。

1.2 開発の経緯等

海外では、1998 年 7 月より固形癌患者を対象とした本剤の第 I / II 相試験が Abraxis Bio-

Science 社により開始された。1999 年 10 月からは転移性乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験が 2 試験（用法・用量は $175\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 週間隔投与及び $300\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 週間隔投与）開始され、2001 年 11 月からは転移性乳癌患者を対象に、主要評価項目を奏効率として既承認 PTX 製剤に対する非劣性を検証することを目的とした第Ⅲ相試験（本剤の用法・用量は $260\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 週間隔投与）が開始された。

米国では、当該第Ⅲ相試験結果に基づき、2005 年 1 月に本剤の承認申請が行われ、「ABRAXANE for injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) is indicated for the treatment of breast cancer after failure of combination chemotherapy for metastatic disease or relapse within 6 months of adjuvant chemotherapy. Prior therapy should have included an anthracycline unless clinically contraindicated.」の効能・効果にて 2005 年 1 月に承認された。また、EU でも同試験結果を基に 2005 年 1 月に本剤の承認申請が行われ、「Abraxane monotherapy is indicated for the treatment of metastatic breast cancer in patients who have failed first-line treatment for metastatic disease and for whom standard, anthracycline containing therapy is not indicated.」の効能・効果にて 2008 年 1 月に承認された。なお、本剤は 2009 年 8 月時点で、転移性乳癌に関する効能・効果にて 38 カ国で承認されている。

国内では、本剤の米国承認後の 2006 年 4 月より固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験が実施され、今回、当該試験成績及び海外第Ⅲ相試験成績等を以て本剤の承認申請がなされた。

なお、乳癌患者を対象とした毎週投与法の開発状況については、「4.3 <機構における審査の概略> 8) (2) ①乳癌における毎週投与法について」の項に記載した。

以下の記載においては、特に断りのない限り、本剤の投与量及び濃度は PTX 相当量を示す。

2. 品質に関する資料

2.1 原薬

原薬である PTX は、INDENA S.p.A (イタリア) により原薬等登録番号 220MF10047 として原薬等登録原簿に登録されている。原薬の製造工程等に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

1) 一般特性

PTX は白色の粉末で、メタノール、エタノール、クロロホルム、酢酸エチル及びジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい（溶解度 0.5mg/mL 未満）。比旋光度 (20°C 、 10mg/mL メタノール溶液) は $-49.0^\circ\sim-55.0^\circ$ 、融点は約 225°C 、懸濁液 (0.1%w/v) の pH は約 6.5 である。

2) 原薬の管理

PTX の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、HPLC による保持時間）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度、定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.2 製剤

1) 製剤及び処方

製剤（以下、本剤）は、50mL ガラスバイアル中に PTX 100mg 及び HSA 800mg を含有する凍結乾燥製剤である。臨床使用時には、生理食塩液 20mL で PTX 濃度が 5mg/mL になるよう再調製した後、静脈内投与する。

2) 製剤開発

本剤は、難溶性の PTX を HSA とのナノ粒子とすることにより、生理食塩水に懸濁することが可能となった新剤型医薬品である。

既承認のPTX製剤は、PTXが難溶性のためポリオキシエチレンヒマシ油と無水エタノールの混液の非水溶媒で製剤化されているが、臨床使用ではポリオキシエチレンヒマシ油による重篤な過敏症、エタノールによる陶酔が問題となっていることから、既承認製剤の問題点を克服することを目的にポリオキシエチレンヒマシ油を含有しない本剤の製剤開発がなされた。PTXとHSAからなる安定なナノ粒子を調製するため、水相がHSA溶液、有機相がPTXの[REDACTED]溶液の[REDACTED]を調製し、[REDACTED]による[REDACTED]調製後に、ナノ粒子を安定化するために[REDACTED]から[REDACTED]を[REDACTED]する方法が選択された。なお、ナノ粒子は、非晶質のPTXの外側をHSAが包んだ構造をとっていると推定されている。

3) HSAについて

添加剤として用いられるHSAは、人血漿由来原材料に該当する。本剤に含まれているHSAは、生物学的製剤基準に適合しており、その製造に使用される血漿の採取は、すべて米国食品医薬局（以下、FDA）に認可された米国内の施設で実施され、採血する際には、問診及び生物由来原料基準に定められた項目を含む感染症関連の検査（個々の血漿サンプル：ヒトB型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原、ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）/2型（HIV-2）抗体及びヒトC型肝炎ウイルス（HCV）抗体。ミニプール血漿：HIV-1/HIV-2-RNA、HCV-RNA、ヒトB型肝炎ウイルス（HBV）-DNA、ヒトA型肝炎ウイルス（HAV）-RNA及びヒトパルボウイルスB19（Parvo B19）-DNAに対する核酸増幅検査。）が実施されている。製造工程においても、コーンの低温エタノール分画法及び液状加熱処理によるウイルスの不活化及び除去処理が行われている。以下に、各工程でのウイルスクリアランス試験結果を示す。

HSAのウイルスクリアランス指数（ \log_{10} ）

| 対象ウイルス ^{*1} | HIV-1 | HCV | WNV | HBV | HAV | Parvo B19 |
|------------------------------|-------|-------|-----------------|-------|------|-----------|
| エンベロープ | あり | あり | あり | あり | なし | なし |
| 核酸 | RNA | RNA | RNA | DNA | RNA | DNA |
| モデルウイルス ^{*1} | HIV-1 | BVDV | WNV | PRV | HAV | MMV/PPV |
| コーンの低温エタノール分画法 | >4.9 | >4.8 | >5.7 | >5.5 | >4.5 | 3.0 |
| 液状加熱処理 (60±0.5°C、10~11時間) | >7.8 | >6.5 | — ^{*2} | >7.4 | 3.2 | 1.6 |
| 総指數 | >12.7 | >11.3 | >5.7 | >12.9 | >7.7 | 4.6 |

*1 : WNV: West Nile Virus、BVDV: Bovine viral diarrhea virus、PRV: Pseudorabies virus、PPV: Porcine parvovirus、MMV: Mice minute virus

*2 : 検出限界以下

4) 製造方法

本剤は以下の5工程により製造される。秤量・薬液調製工程は[REDACTED]のA*工場及びB*工場で、無菌ろ過・充填工程及び凍結乾燥・巻き締め工程は[REDACTED]のA*工場及びB*工場で、表示・包装工程及び試験・保管工程は[REDACTED]工場で行う予定である。
また、第○工程及び第○工程が重要工程として位置付けられ、[REDACTED]及び[REDACTED]が重要中間体とされている。

第1工程：秤量・薬液調製工程

[REDACTED]及びPTXを攪拌溶解し、[REDACTED]μmの[REDACTED]製[REDACTED]で[REDACTED]する。別途、[REDACTED]%HSAと[REDACTED]を混合し、[REDACTED]μmの[REDACTED]製[REDACTED]で[REDACTED]する。各々の調製液を混合し、[REDACTED]を用いて均質化後、[REDACTED]する。[REDACTED]に[REDACTED]%HSAを加え、PTX・HSA比を[REDACTED]:[REDACTED]とした後、[REDACTED]を加え、PTX含量[REDACTED]mg/mL及びHSA含量[REDACTED]ng/mLの[REDACTED]とする。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

第2工程：無菌ろ過・充填工程

第1工程で得られた[]をろ過後、[]μmの[]製[]
[]で無菌ろ過する。クリーンルーム内で充填機を用いて規定量
を滅菌済みガラス製バイアルに充填し、滅菌済みゴム栓を半打栓する。

第3工程：凍結乾燥・巻き締め工程

第2工程で半打栓したバイアルを棚温[]℃で[]時間[]後、真空度[]Pa、
棚温[]℃で[]時間一次[]する。その後、真空度[]Pa、棚温[]℃で[]時
間二次[]後、[]を用い、大気圧まで復圧して全打栓し、キャップを巻き
締める。

第4工程：表示・包装工程

ラベルを貼付し、包装する。

第5工程：試験・保管工程

包装品を試験し、保管する。

5) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、再調製液（再調製時間、性状、pH、
浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、粒子径）、確認試験（HPLCによる保持時間）、類縁
物質[]パクリタキセル、その他、総量）、残留溶媒（[]、[]）、水
分、エンドトキシン、製剤均一性（含量均一性）、無菌、アルブミン含量（[]
）及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

6) 製剤の安定性

安定性試験における試験条件は以下のとおりである。

安定性試験における保存条件

| 試験 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 保存期間 |
|---------------------|-------------------------------------|-------|--|------------------------------------|---------|
| 長期保存試験 | 25℃ | 60%RH | 暗所 | 50mL 無色ガラスバイアル ／倒立+紙箱 | 36カ月 |
| 長期保存試験 (中間的試験) | 30℃ | 65%RH | 暗所 | 50mL 無色ガラスバイアル ／倒立+紙箱 | 12カ月 |
| 加速試験 | 40℃ | 75%RH | 暗所 | 50mL 無色ガラスバイアル ／倒立+紙箱 | 6カ月 |
| 懸濁液の 安定性試験* | 5℃ | — | 暗所 | 50mL 無色ガラスバイアル ／倒立+紙箱 | 24時間 |
| | 25℃ | 60%RH | 暗所 | 50mL 無色ガラスバイアル ／倒立+紙箱 | 24時間 |
| | 5℃ | — | 暗所 | 点滴静注バッグ (5バイアル/250mL bag) / 横置き | 24時間 |
| | 25℃ | 60%RH | 暗所 | 点滴静注バッグ (5バイアル/250mL bag) / 横置き | 24時間 |
| 光安定性試験 (凍結乾燥ケーキ) | 25℃ | 60%RH | $\geq 120 \text{万 lx} \cdot \text{h}$ $\geq 200 \text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ | 50mL 無色ガラスバイアル ／倒立 | — |
| | 25℃ | 60%RH | $\geq 120 \text{万 lx} \cdot \text{h}$ $\geq 200 \text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ | 50mL 無色ガラスバイアル ／倒立+紙箱 | — |
| 光安定性試験 (懸濁液) | 25℃ | 60%RH | 100ft candles ($\approx 1000 \text{lx}$) | 50mL 無色ガラスバイアル | 24時間 |
| | 室温 | — | 100ft candles ($\approx 1000 \text{lx}$) | 点滴静注バッグ (80mL/250mL bag) | 12時間 |
| 温度サイクル試験 | []℃で[]日/[]℃・ []%RHで[]日の繰り返し | | 暗所 | 50mL 無色ガラスバイアル | []サイクル |

| | | | | |
|--|--------------------------------|----|----------------|------|
| | 40°Cで6日 25°C・75%RHで12日の繰り返し | 暗所 | 50mL 無色ガラスバイアル | サイクル |
|--|--------------------------------|----|----------------|------|

* : 保存開始時の試料、40°C/75%RH で 6 カ月保存した試料及び 25°C/60%RH で 12 カ月保存した試料から調製した懸濁液が用いられた。

なお、各安定性試験に使用されたロットの製造場所及び製造に用いられた HSA は以下のとおりである。

安定性試験における使用ロット

| ロット番号 | 製造場所 | HSA | 試験 | | | | | |
|-------------------|----------|---------|------|-----------|----|-----|---------|-----|
| | | | 長期保存 | 長期保存(中間的) | 加速 | 懸濁液 | 光安定性 | |
| | | | | | | | 凍結乾燥ケーキ | 懸濁液 |
| 328 912 065 | A* 工場 | C* 製 | ○ | — | — | — | — | — |
| 73B 73C 73D | A* 工場 | C* 製 | ○ | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 003 006 015 | B* 工場 | C* 製 | ○ | ○ | ○ | — | — | — |
| 008 011 014 | B* 工場 | D* 製 | ○ | ○ | ○ | — | — | — |

○：実施された試験、—：未検討

長期保存試験の結果、[REDACTED] パクリタキセルの経時的な増加（試験開始時に比べ最大 [REDACTED] % 増加）が認められたものの、他の試験項目に変化は認められなかった。

長期保存試験（中間的試験）の結果、[REDACTED] パクリタキセルの経時的な増加（試験開始時に比べ最大 [REDACTED] % 増加）が認められたものの、他の試験項目には変化は認められなかった。

加速試験の結果、[REDACTED] パクリタキセルの経時的な増加（試験開始時に比べ最大 [REDACTED] % 増加）が認められたものの、他の試験項目に変化は認められなかった。

懸濁液の安定性試験の結果、懸濁液としての安定性が確認されたものの、本剤には保存剤が含まれていないことから、懸濁後は原則として速やかに使用し、速やかに使用できない場合には冷蔵保存して 8 時間以内に使用することが望ましいと考えられた。

光安定性試験（凍結乾燥ケーキ）の結果、曝光下では類縁物質総量の増加（試験開始時に比べ [REDACTED] %）、及び PTX 含量の低下（試験開始時に比べ [REDACTED] %）が認められたが、二次包装（紙箱）されたものは、いずれの試験項目も曝光の影響は認められなかった。

光安定性（懸濁液）の結果、[REDACTED] の類縁物質（相対保持時間約 [REDACTED] の生成（ガラスバイアル（曝光 24 時間）では約 [REDACTED] %、点滴静注バッグ（曝光 12 時間）では [REDACTED] ~ [REDACTED] %）が認められた。

温度サイクル試験の結果、品質への影響は認められなかった。

なお、製造場所の違い及び HSA の違いによる安定性への影響は認められなかった。

以上の結果から、紙箱に入れた無色ガラスバイアル（遮光）で室温保存した時、本剤の有効期間は 36 カ月と設定された。

2.3 標準物質

1) 精製法

必要に応じ、規格に適合した PTX を [REDACTED] に溶解し、[REDACTED] / [REDACTED] / [REDACTED] を溶離液として、[REDACTED] 及び [REDACTED] / [REDACTED] 混液 ([REDACTED] : [REDACTED]) を含むカラムを用い

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

たクロマトグラフィーにより PTX を含む画分を採取する。当該画分の溶媒除去後、残留物を [REDACTED] / [REDACTED] 混液 [REDACTED] : [REDACTED] で [REDACTED] 回再結晶し、[REDACTED] °C で [REDACTED] 乾燥する。

2) 規格及び試験方法

PTX の標準物質の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分、純度（マスバランス法）が設定されている。

<機構における審査の概略>

機構は以下の検討結果を踏まえ、提出された資料より製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

機構は、ナノ粒子からのPTX溶出率は E* より間接的に求められていることから、間接測定が可能な理由について、ナノ粒子、 E* 、PTX の溶出率の関係を踏まえた上で説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の再調製液（20mL の生理食塩液で懸濁させたもの）は、平均粒子径約 130nm のナノ粒子と外水相から構成される均一な懸濁液であり、外水相には PTX が飽和状態で溶解している。本剤に含まれるナノ粒子は粒子径 [REDACTED] nm の [REDACTED] 粒子であり、ロット間での粒度分布の差がほとんどないことがロット成績より確認されている。なお、開発段階では、 [REDACTED] と [REDACTED] の [REDACTED] 製剤を同じ製造方法で調製しても、粒度分布はほとんど同じであった。また、 [REDACTED] でナノ粒子 [REDACTED] の [REDACTED] を行った結果、ナノ粒子中の [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] はロット内及びロット間で差がなかった。このように、本剤の製造においては、特に意図的な条件調節を加えなくとも、PTX と HSA の懸濁液中での [REDACTED] によって、一定の粒度分布を有する [REDACTED] のナノ粒子が形成される。また、ナノ粒子は [REDACTED] で PTX と HSA を含有しており、本剤のナノ粒子は粒度及び [REDACTED] のいずれにおいてもほぼ均一と考えられる。したがって、本剤再調製液が希釈された場合、PTX の [REDACTED] に応じて、ナノ粒子が速やかに [REDACTED] し、PTX が [REDACTED] するが、ナノ粒子が [REDACTED] であるため、 [REDACTED] の濃度の [REDACTED] に応じ、PTX が速やかに [REDACTED] して、PTX の [REDACTED] での濃度が [REDACTED] することとなる。以上より、 [REDACTED] が [REDACTED] の場合、 E* は [REDACTED] の濃度に相関し、これは E* が [REDACTED] における PTX の濃度に [REDACTED] の [REDACTED] を示すことから、間接的に溶出率を求めることが可能となる。

機構は上記の説明を了承した。

その他、規格及び試験方法については、多くが米国薬局方や欧州薬局方に準じた設定とされていたが、機構からの指摘に基づき日本薬局方に準じた設定に改められ、機構はこれを了承した。

3. 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として 16 報の報告書及び安全性薬理試験として 3 報の報告書が評価資料として提出された。なお、本項で記載する「HSA」は、本剤に含まれる HSA ではなく、ヒト血清中に含まれるアルブミンを示す。

1) 効力を裏付ける試験

(1) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響（報告書 [REDACTED]-6, [REDACTED]-7, [REDACTED]-8）

ヒト乳癌細胞株 MX-1 の腫瘍片（30~40mg）、2 種類のヒト子宮肉腫細胞株 MES-SA 及び MES-SA/Dx5（いずれも 1×10^7 cells）をそれぞれマウスに皮下移植し、腫瘍重量がそれぞ

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

れ 570～970mg、650～968mg 及び 567～950mg に達した時点より、本剤 30mg/kg 及び 13.4mg/kg 並びに既承認製剤 13.4mg/kg が 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与され、腫瘍増殖抑制作用が比較検討された（下表）。なお、腫瘍増殖抑制率（TGI）は、下式より算出された。

$$TGI (\%) = \{1 - (投与群の最終測定日の腫瘍重量の平均値) \div (対照群の最終測定日の腫瘍重量の平均値)\} \times 100$$

| 投与群 | 腫瘍重量 (mg) 及び TGI (%) | | | | | |
|-----------------|----------------------|------------------|----------------------|------|-----------|----|
| | MX-1 (27 日目) * | MES-SA (28 日目) * | MES-SA/Dx5 (33 日目) * | 腫瘍重量 | TGI | |
| 腫瘍重量 | TGI | 腫瘍重量 | TGI | 腫瘍重量 | TGI | |
| 対照 | 3,718±673 | — | 2,954±1593 | — | 2,228±519 | — |
| 本剤 13.4mg/kg | 1,166±514 | 69 | 369±259 | 88 | 1,888±417 | 15 |
| 本剤 30mg/kg | 989±654 | 73 | 292±133 | 90 | 1,070±429 | 52 |
| 既承認製剤 13.4mg/kg | 1,369±512 | 63 | 519±215 | 82 | 1,406±266 | 37 |

各群 n=5 の平均値±標準偏差、最終測定日における腫瘍重量及び TGI、*: (腫瘍重量最終測定日)

本剤 13.4mg/kg 群は MX-1 細胞及び MES-SA 細胞に対して既承認製剤群と同程度の腫瘍増殖抑制作用を示した。MES-SA/Dx5 細胞に対しては、本剤 13.4mg/kg 群及び既承認製剤群とともに他の細胞に比して腫瘍増殖抑制作用は弱かった。申請者は、MES-SA/Dx5 細胞で PTX に対する感受性が低かった理由として、MES-SA/Dx5 細胞はドキソルビシン抵抗性細胞株であり、P-糖タンパク (P-gp) を発現していること及び PTX は P-gp の基質となること (Life Sci 2008; 83: 700-708) を説明している。

なお、今回の承認申請では、マウス白血病細胞株 L1210、ヒト前立腺癌細胞株 PC-3、ヒト肺癌細胞株 NCI-H522 及びヒト卵巣癌細胞株 SK-OV-3 に対する本剤の腫瘍増殖抑制作用の検討成績が提出されているが、申請された適応癌種とは異なる癌種での検討結果であるため、試験成績の記載は省略する。

(2) 本剤の細胞内への輸送

i) PTX の結合因子への結合について (報告書 [REDACTED]-1)

結合因子 (HSA、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) とその微小管) への PTX (20μg/mL) の結合量 (E_{m527}) が蛍光標識した PTX を用いて検討された。

HSA への PTX の結合量は本剤では既承認製剤の 2.3 倍であった ($n=8$ 、 $p<0.0001$ 、Student's-t 検定)。また、HSA への PTX 結合量は、ポリオキシエチレンヒマシ油／エタノール濃度 (0.00001%～0.01%) に依存して阻害された。

HUVEC への PTX の結合量は本剤では既承認製剤の 9.9 倍であった ($n=8$ 、 $p<0.0001$ 、ANOVA)。また、HUVEC への PTX 結合量は、ポリオキシエチレンヒマシ油／エタノール濃度 (0.00001%～0.5%) に依存して阻害された。

HUVEC の微小管への PTX の結合量は本剤では既承認製剤の 4 倍であった ($n=8$ 、 $p<0.0001$ 、ANOVA)。また、HUVEC の微小管への PTX 結合量は、ポリオキシエチレンヒマシ油／エタノール濃度 (0.00001%～0.5%) に依存して阻害された。

以上より、既承認製剤に比して本剤中の PTX は結合因子への結合能が高く、PTX の結合は既承認製剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油／エタノールによって阻害されることが確認されたと申請者は説明している。また、既承認製剤に比した本剤中の PTX の結合因子への結合能の上昇について、申請者は、PTX の細胞内への輸送や腫瘍組織への取り込みの増加につながることから、PTX の腫瘍増殖抑制作用を向上させる可能性があると説明している。

ii) ヒト血清中における PTX の HSA との結合について（報告書 [REDACTED] L-2）

蛍光標識した PTX を含む本剤及び既承認製剤（PTX の最終濃度 20 μ g/mL）をヒト血清に添加後、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により PTX と HSA との結合量が検討された。HSA への PTX の結合量 (E_{m527}) は本剤 (1.21 ± 0.019) の方が既承認製剤 (1.00 ± 0.02) より高いことが確認された ($n=36$ 、 $p<0.0001$ 、Student's-t 検定)。

申請者は、既承認製剤ではポリオキシエチレンヒマシ油が血清中で PTX を内包するミセルを形成することにより PTX と HSA の結合が阻害されたと考察している。

iii) 内皮細胞内輸送

in vitro (報告書 [REDACTED] L-3、[REDACTED] L-4、[REDACTED] F-1、[REDACTED] F-2、[REDACTED] F-3、[REDACTED] F-4) の検討において、MX-1 細胞では SPARC (Secreted protein acidic and rich in cysteine、アルブミン結合タンパクの一つ) が細胞表面及び細胞内に発現していること、及びアルブミンの局在が SPARC の発現部位と一致していることが確認された。一方、正常ヒト初代培養細胞、並びにマウス及びヒトの正常組織では SPARC は検出されなかった。当該結果より、申請者は、本剤の PTX が血中アルブミンと複合体を形成し、SPARC を介して、腫瘍細胞に取り込まれることにより、PTX が腫瘍組織に蓄積される可能性が考えられると考察している。

本剤の細胞内への輸送について、内皮細胞内輸送の役割、及び内皮細胞内輸送には小胞性（アルブミン受容体 gp-60 及びカバオラ媒介性）と非小胞性（受動拡散）輸送があることから、小胞性輸送の役割が検討された。

(i) 内皮細胞内輸送の役割（報告書 [REDACTED] Y-1）

蛍光標識した PTX を用いて本剤及び既承認製剤中の PTX の HUVEC 単層又はヒト肺微小血管内皮細胞 (HMVEC-L) 単層の通過量を 5%HSA 存在下で測定し、PTX の内皮細胞内輸送が検討された（下表）。HUVEC 単層での本剤中の PTX 通過量は既承認製剤に比して 2.0 倍多く ($p<0.0001$ 、ANOVA)、初期通過速度は既承認製剤に比して 2.7 倍速かった ($p=0.0001$ 、Student's-t 検定)。また、HMVEC-L 単層での本剤中の PTX 通過量は、既承認製剤の 3.0 倍多く、初期通過速度は 9.2 倍速かった。

さらに、HMVEC-L 単層では、HSA 非存在下での本剤中の PTX 通過量は HSA 存在下に比して 1.7 倍減少し、HSA 非存在下での本剤中の PTX 初期通過速度は既承認製剤と同程度であった。

PTX の通過量 (E_{m527}) 及び初期通過速度 (E_{m527}/hr)

| 細胞名 | 投与群 | 初期通過速度 | 通過量 |
|--------------|---------------|-----------|-----------|
| HUVEC 単層* | 本剤 | 0.54±0.04 | 94.9±20.5 |
| | 既承認製剤 | 0.20±0.02 | 46.7±17.4 |
| HMVEC-L 単層** | 本剤 | 1.74 | 72.7 |
| | 既承認製剤 | 0.19 | 23.6 |
| | 本剤 (HSA 非存在下) | 0.17 | 43.7 |

* : n=5 の平均値±標準偏差、** : n=1

以上の結果より、アルブミンが PTX の内皮細胞内輸送に必要であること、及びポリオキシエチレンヒマシ油が PTX のアルブミンを介した内皮細胞内輸送を抑制していることが示唆されたと申請者は説明している。また、申請者は、当該結果は、非臨床及び臨床試験において既承認製剤に比較して本剤中の PTX が速やかに組織内に分布することを支持していると説明している。

(ii) 小胞性輸送の役割（報告書 [REDACTED] Y-2）

蛍光標識した PTX を用いて本剤又は既承認製剤中の PTX がそれぞれの薬剤（シクロデキストリン、N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-maleimide (NEM) 及び抗 SPARC 抗体）で処理し

た HMVEC-L 単層（5%HSA 存在下）を通過する PTX 量を測定し、PTX の小胞性輸送が検討された。

小胞性輸送の阻害剤であるシクロデキストリン（細胞表面の gp-60 アルブミン受容体の除去及びカベオラの破壊）未処理の場合、本剤中の PTX 通過量は既承認製剤に比べて 4.2 倍多く（ $p<0.0001$ 、ANOVA）、初期通過速度は既承認製剤に比して 3 倍速かった。しかし、10mmol/L シクロデキストリン処理により、本剤中の PTX 通過量は既承認製剤及び対照群と同程度まで低下し、シクロデキストリンが PTX 通過量を抑制することが示された（下表）。

PTX の通過量 (Em_{527}) 及び初期通過速度 (Em_{527}/hr)

| 投与群 | 項目 | シクロデキストリン | |
|-------|--------|--------------|-----------|
| | | 未処理* | 処理 |
| 本剤 | 初期通過速度 | 1.33, 1.67 | 0.50±0.08 |
| | 通過量 | 261.4, 253.2 | 58.6±4.2 |
| 既承認製剤 | 初期通過速度 | 0.41, 0.46 | 0.98±0.06 |
| | 通過量 | 60.2, 61.3 | 110.2±6.9 |

* : n=2

カベオラ小胞融合阻害剤である NEM 処理することにより、本剤中の PTX 初期通過速度は低下した（下表）。

PTX の通過量 (Em_{527}) 及び初期通過速度 (Em_{527}/hr)

| 投与群 | 項目 | 値 |
|-------------|--------|------------|
| 対照 | 初期通過速度 | 1.50±0.47 |
| | 通過量 | 182.0±45.5 |
| 本剤+NEM 1mM | 初期通過速度 | 0.64±0.10 |
| | 通過量 | 113.2±21.7 |
| 本剤+NEM 5mM | 初期通過速度 | 0.47±0.08 |
| | 通過量 | 90.3±17.0 |
| 本剤+NEM 10mM | 初期通過速度 | 0.51±0.07 |
| | 通過量 | 83.0±12.8 |

n=5

アルブミンと gp-60 の結合の阻害剤である抗 SPARC 抗体（100 μ g/mL）を添加した反応系では、未添加の反応系での本剤中の PTX 通過量に対して 38% 阻害され（ $p<0.0001$ ）、初期通過速度は 0.75±0.16 から 0.47±0.28 に低下した。

PTX の通過量 (Em_{527}) 及び初期通過速度 (Em_{527}/hr)

| 投与群 | 項目 | 値 |
|---------------|--------|-----------|
| 対照 | 初期通過速度 | 0.75±0.16 |
| | 通過量 | 108.1±8.1 |
| 本剤+抗 SPARC 抗体 | 初期通過速度 | 0.47±0.28 |
| | 通過量 | 66.7±41.2 |

n=4

以上より、申請者は、本剤中の PTX の内皮細胞内輸送には小胞性と非小胞性の輸送系が関与している一方、小胞性輸送の阻害剤存在下において既承認製剤中の PTX の通過は抑制されなかつたことから（機構注：既承認製剤中の PTX の通過がシクロデキストリン処理により亢進された理由について、申請者は、シクロデキストリンにより既承認製剤では PTX の細胞への透過性が亢進したことが考えられる（Eur J Cancer. 1998; 34: 168-174）と説明している。なお、本剤中の PTX の輸送系には主として小胞性輸送が関与するため、シクロデキストリンの小胞性輸送の阻害作用が検出されたと説明している。）、既承認製剤の場合は小胞性輸送の寄与が低いことが示唆された、と説明している。

(3) PTX／アルブミン比が及ぼす有効性への影響（報告書 [REDACTED] 4.2）

MX-1 細胞を皮下移植したマウスに、腫瘍重量（中央値）が 100～165mg に達した時点（移植 8 日後）から、本剤に含まれる PTX／アルブミンの比が異なる 2 つの試験用製剤 VR-3

若しくは VR-4 13.4～45mg/kg、又は既承認製剤 13.4～30mg/kg、対照群としてアルブミン 600mg/kg が 1 日 1 回 5 日間投与され、腫瘍増殖抑制作用が移植後 8 日目から 103 日目までの腫瘍退縮期間（定義：（完全退縮（腫瘍重量 0mg）から再増殖を記録した最初の計測日）－（完全退縮と判定された最初の計測日）。なお、最終計測日（103 日）まで腫瘍が完全退縮している場合は、103 日から完全退縮と判定された最初の計測日を引き、不等号>を用いて表現した。）等を指標として検討された。

VR-3 群、VR-4 群及び既承認製剤群では、いずれの検討用量においても腫瘍の完全退縮期間の延長が認められた。しかし、既承認製剤群のうち 20mg/kg 群及び 30mg/kg 群にそれぞれ 1/5 例の死亡が認められた。以上より申請者は、本剤に含まれるアルブミン比の変化は有効性に影響を及ぼさないと説明している。

2) 安全性薬理試験（報告書 [REDACTED] B-1 [GLP 非適合]）

本剤の有効成分である PTX の安全性は既知であることから、本剤では標準的なコアバッテリ一試験は実施されていない。タキサン系抗悪性腫瘍剤の臨床試験における主な用量制限毒性である末梢神経障害及び骨髄抑制のうち、動物での評価が可能と思われる骨髄抑制への影響が検討された。

ラットに、本剤（10～50mg/kg）又は既承認製剤（10mg/kg）を単回静脈内投与後、12 日間までの骨髄抑制への影響が検討された。本剤投与により、白血球数、リンパ球数、好中球数及び单球数の減少が認められたが、既承認製剤との有意差は認められなかった。なお、本剤 50mg/kg 群で 3/6 例、既承認製剤群で 7/12 例に死亡が認められた。申請者は、本剤群の死因は骨髄抑制を含む状態の悪化、既承認製剤群の死因はすべて急性の転帰で早期に死亡していることから、ポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノールに起因する可能性があると考察している。

以上より、骨髄に対する毒性にポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノールの有無による影響は認められず、骨髄抑制作用について両薬剤とともに活性本体である PTX が骨髄の造血機能に影響を与えているものと考えられたと申請者は説明している。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、乳癌に対する本剤の有効性は期待できると判断した。しかしながら、本剤と既承認製剤とで PTX の腫瘍組織への取り込みの作用機序については、更なる考察が可能となるための検討を行うことが望ましいと考える。

1) 本剤と既承認製剤の有効性の比較

機構は、MX-1 細胞での *in vivo* 検討結果から、本剤と既承認製剤の腫瘍増殖抑制作用について比較・考察し、本剤が既承認製剤に比べて強い腫瘍増殖抑制作用を示すと考える場合には、その理由を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

MX-1 細胞を皮下移植したマウスに、本剤 13.4mg/kg 及び 30mg/kg 並びに既承認製剤 13.4mg/kg を投与した試験（「3.1 1」(1) 肿瘍細胞の増殖に及ぼす影響」の項参照）では、本剤群の TGI (%) の値（13.4mg/kg 及び 30mg/kg 群でそれぞれ 69% 及び 73%）は既承認製剤群の値（13.4mg/kg では 63%）より大きいことから、本剤の腫瘍増殖抑制作用は既承認製剤と同等以上であると考える。また、同じく MX-1 細胞を皮下移植したマウスに、PTX／アルブミン比の異なる 2 つの製剤（VR-3 及び VR-4）45mg/kg と既承認製剤 30mg/kg（それぞれの等毒性用量）で投与した結果（「3.1 1」(3) PTX／アルブミン比が及ぼす有効性への影響」の項参照）、腫瘍退縮期間の各群の平均値はそれぞれ 88 日以上、73 日以上及び 56 日以

上を示し、本剤は既承認製剤に比して強い腫瘍増殖抑制作用を示すと考える。

以上のように、本剤は既承認製剤よりも強い腫瘍増殖抑制作用を示すと考えており、その理由は以下のように考える。

本剤のPTXは血中で主に非結合型とアルブミン等の血漿タンパクとの複合体（結合型）として存在する。非結合型は非小胞性輸送を介し、結合型は小胞性輸送で血管内皮細胞を通過して、腫瘍組織に送達されると考える。一方、既承認製剤ではポリオキシエチレンヒマシ油が形成するミセルにPTXが捕捉されるため、相対的に非結合型及び結合型のPTX量は少なくなり、捕捉されなかったPTXは主に非小胞性輸送が関与して腫瘍組織に送達されると考える。以上より、本剤は既承認製剤に比して強い腫瘍増殖抑制作用が得られると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者は、本剤は既承認製剤よりも強い腫瘍増殖抑制作用を示すと説明しているが、本剤と既承認製剤のTGI(%)の値からは、両製剤の有効性は同程度であり、また試験間で一貫した結果は得られておらず、既承認製剤と比較して本剤では強い腫瘍増殖抑制作用を示すと結論することは適切ではないと考える。また、申請者が説明する本剤と既承認製剤中のPTXの腫瘍組織への取り込み機序の差異について、①両製剤について血中のPTX/アルブミン複合体の定量的考察、②ポリオキシエチレンヒマシ油が形成するミセルとPTX捕捉の定量的考察、③両製剤添加後のPTX/アルブミン複合体の細胞内蓄積量等、重要な検討・考察が未実施・不明であり、アルブミンとの複合体形成に基づいた本剤と既承認製剤の内皮細胞内輸送経路の差異に関する申請者の考察は推測の域に留まると考える。

2) 本剤の安全性薬理作用について

機構は、本剤について、安全性薬理コアバッテリー試験を実施する必要がないと考えた理由を、本剤の分布特性を踏まえて説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

PTXの一般薬理試験では、一般状態及び行動に及ぼす影響（使用動物：ラット、投与量：7.5、15又は30mg/kg）、中枢神経系に及ぼす影響（使用動物：ラット、投与量：30mg/kg）及び呼吸・循環器系に対する影響（使用動物：ウサギ、投与量：6、12mg/kg）が評価されており、いずれにも影響はなかった（医薬品研究 1994; 25: 955-969）。PTX 10mg/kgをラットに単回投与した時のC_{max}は雄 10,260ng/mL 及び雌 5,198ng/mL であり、5mg/kgのPTXをウサギに単回投与した時のC_{max}は15,900ng/mLである（Journal of Surgical Research 2009; 155: 142-146）。一方、本剤の臨床投与量（260mg/m²）をヒトに単回投与したときのPTXのC_{max}は平均 11,635ng/mL であり（「4.2 1」（1）国内第I相試験の項参照）、一般薬理試験における最高投与量（30又は12mg/kg）は、本剤の臨床投与時の血漿中PTXのC_{max}を上回っていると推測された。

また、ラットにほぼ同用量の³H標識したPTXを含む本剤又は既承認製剤の投与後24時間では、PTXの分布（放射濃度）は14組織中9組織において、本剤群が既承認製剤群と比較して高かった（「3.2 2」分布の項参照）。しかし、その程度は最大でも2倍を超えることはなく、特に安全性薬理コアバッテリー試験の標的器官である脳、心臓及び肺ではそれぞれ0.7、1.4、1.5倍であった。したがって、PTXの一般薬理試験の投与量を考慮すると、本剤と既承認製剤のPTXの分布特性の差異が安全性薬理試験結果に影響を及ぼすことはないと判断し、本剤の安全性薬理試験は実施しなかった。

機構は、本剤は投与後速やかに崩壊し、血中においては主にHSAと結合したPTXとして存在すると考えられ（「3.2 5」本剤（ナノ粒子）の崩壊性の検討の項参照）、また、既承認製剤とは分布特性に多少の差異は認められるものの、以上の申請者の説明を踏まえると安全性薬理試験を新たに実施する必要性は低いと考え、申請者の回答を了承した。ただし、本剤投与時には既承認製剤投与時と比較してPTXの濃度が高値を示す組織がみられており、当該組織での有害事象の発現状況については、適切に医療現場へ注意喚起し、製造販売後

には留意する必要があると考える。

3.2 薬物動態試験に関する資料

<提出された資料の概略>

動物における本剤の薬物動態（PK）プロファイルは、マウス及びラットにおいて検討され、本剤のナノ粒子の崩壊性は、ヒト及びミニブタの生体試料を用いて検討されている。

1) 吸収

(1) 単回投与

ラットに³H 標識した PTX を含む本剤 5.1mg/kg 又は既承認製剤 4.9 若しくは 10.0mg/kg を単回静脈内投与し、総放射能及び PTX の血液中濃度が検討された。総放射能及び PTX 濃度はいずれも 2 相性に低下した。放射能及び PTX の PK パラメータは下表のとおりであった。

放射能及び PTX の PK パラメータ

| | AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) [†] | Extrapolated C ₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{††} | C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{†††} | t _{max} (h) | t _{1/2β} (h) |
|---------------------|--|--|--|-------------------------|--------------------------|
| 放射能 | | | | | |
| 本剤 5.1mg/kg | 6.1 | 7.6 | 4.2 | 0.03 | 19.0 |
| 既承認製剤 4.9mg/kg | 10.2 | 19.7 | 13.5 | 0.03 | 19.7 |
| 既承認製剤* 10.0mg/kg | 35.9 | 39.4 | 32.3 | 0.03 | 14.7 |
| PTX | | | | | |
| 本剤 5.1mg/kg | 3.7 | 7.0 | 4.0 | 0.03 | 11.4 |
| 既承認製剤** 4.9mg/kg | 5.4 | 17.1 | 11.8 | 0.03 | 7.2 |

n=10、* : n=14、** : PTX 濃度は 4.9mg/kg 投与群のみ検討されている。

† : 放射能については $\mu\text{g eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、†† : 放射能については $\mu\text{g eq}/\text{mL}$ 、††† : 放射能については $\mu\text{g eq}/\text{mL}$

同用量（機構注：本剤 5.1mg/kg と既承認製剤 4.9mg/kg を指すものと思われる。）では、本剤投与後の放射能及び PTX 濃度は、いずれの時点でも既承認製剤と比べて有意に低値を示した。申請者は、本剤が既承認製剤と比べて、血液コンパートメントから組織により急速に分布することを示しており、組織における PTX の急速な取り込みが示唆される結果と一致する、と考察している。

ラットに³H 標識した PTX を含む本剤 9.1、26.4、116.7 又は 148.1mg/kg を単回静脈内投与した際の放射能の PK パラメータは下表のとおりであった。投与量に対して総放射能の AUC は直線的に上昇したが、その傾きは 1 より大きかった。

放射能の PK パラメータ

| Dose (mg/kg) | AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | Extrapolated C ₀ ($\mu\text{g eq}/\text{mL}$) | C _{max} ($\mu\text{g eq}/\text{mL}$) | t _{max} (h) | t _{1/2β} (h) |
|-----------------|--|---|--|-------------------------|--------------------------|
| 9.1 | 11.5 | 10.2 | 7.19 | 0.03 | 22.3 |
| 26.4 | 43.5 | 44.8 | 29.5 | 0.03 | 16.0 |
| 116.7 | 248.9 | 644.6 | 283.3 | 0.03 | 8.48 |
| 148.1 | 355.3 | 1,009.8 | 414.2 | 0.03 | 9.34 |

n=5

(2) PTX原薬の製造元、製造プロセス及びPTXとHSAの比がPKに及ぼす影響

製造元の異なる PTX 原薬から製造した 3 種類の本剤（試験用製剤）50mg/kg をラットに単回静脈内投与した結果、3 剤間で AUC、t_{1/2}、C_{max} 及び t_{max} に有意差は認められなかった（ANOVA、p>0.05）。

また、製造プロセス（製造規模、PTX 原薬溶液濃度、エマルジョン組成比等）、及び PTX

と HSA の比が異なる (PTX : HSA 重量比=■:■:■:■:■:■) 3 種類の本剤 (試験用製剤) 50mg/kg をラットに単回静脈内投与し、血液中 PTX 濃度が検討された。その結果、投与後 72 時間までの血液中 PTX 濃度は 3 剤間で同程度であり、製造プロセスや PTX/HSA 比が変更されてもラットにおける本剤の PK は顕著に変化しないと申請者は説明している。

なお、申請者は、ラットにおける PTX の $t_{1/2}$ は約 20 時間であり、臨床で推奨される休薬期間である 3 週間で PTX は十分消失し、蓄積の可能性は低いと考えられたことから、本剤反復投与時の PK の検討は省略可能と判断したと説明している。

2) 分布

(1) 組織分布

ヒト乳癌細胞株 MX-1 細胞を皮下移植したマウスに、 ^3H 標識した PTX を含む本剤又は既承認製剤をそれぞれ 20mg/kg 単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。正常組織では、本剤投与後の組織中放射能濃度は投与後 15 分に C_{\max} に達し、肝臓が最も高く、次いで腎臓 (肝臓中濃度の約 1/4) 、心臓、肺、脾臓及び筋肉で高かった。また、腫瘍組織では投与後 5 分以降に放射能が認められ、 C_{\max} は投与後 3 時間であった。一方、既承認製剤では、正常組織における放射能濃度の C_{\max} は投与後 1 時間に肝臓で認められ、次いで腎臓で高く、脾臓、心臓及び肺では同時点の腎臓中濃度と比較してわずかに低かった。また、腫瘍組織では放射能濃度は投与後 5 分以降経時的に上昇し、投与後 3 時間に C_{\max} (血漿中濃度の約 2.5 倍) に達した。

ラットに ^3H 標識した PTX を含む本剤 5.1mg/kg 又は既承認製剤 4.9mg/kg を単回静脈内投与した際、投与後 24 時間の組織中放射能濃度は、前立腺、肺、脾臓及び肺臓で既承認製剤に比較して本剤で特に高かった。また、本剤及び既承認製剤ともに、投与後 24 時間に検討した組織のうち脳組織中放射能濃度が最も低値を示した。

雌雄ラットに ^3H 標識した PTX を含む本剤又は既承認製剤を約 5mg/kg 単回静脈内投与し、投与後 5 日目の組織分布が検討された。本剤投与後に最も高い放射能濃度を示した組織は肝臓、肺、精巣、前立腺及び腎臓であり、雄性生殖器に比較的多くの放射能が分布したものとの、生殖器以外の組織では放射能分布に大きな性差は認められなかった。一方、既承認製剤投与後の最高放射能濃度は肺で認められ (本剤の 3.5 倍) 、次いで精巣、肝臓の順に高かった。

(2) タンパク結合、血球移行

PTX のヒト血漿タンパク結合率は高く (95%) 、その結合特性は PTX 濃度に非依存的であり、非特異的な疎水性結合であることが報告されている (Res Commun Chem Pahol Pharmacol 1993; 80: 337-344)。また、血漿中非結合型 PTX 濃度は、既承認製剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油濃度と反比例し、当該添加物を含まない本剤投与後のヒトにおける PTX のタンパク結合率は約 90% であると推定されている (Drug Metab Dispos 2000; 28: 1141-1145、Br J Cancer 1999; 81: 330-335)。

マウスに ^3H 標識した PTX を含む本剤 21.7mg/kg 又は既承認製剤 19.5mg/kg を単回静脈内投与し、血液及び血漿中放射能濃度が検討された。本剤投与後は血液と血漿中放射能濃度は同程度で推移したが、既承認製剤では、投与後 5 及び 15 分の血漿中放射能濃度は血液中放射能濃度の約 2 倍であり、その後は血漿/血液中放射能濃度比は経時に低下した。以上の結果より、赤血球への放射能の分布は、既承認製剤に比べて本剤がより高い、と申請者は考察している。

3) 代謝

(1) 推定代謝経路

本剤の有効成分であるPTXは肝臓で代謝され、主代謝物である 6α -ヒドロキシパクリタキセル、 $3'-p$ -ヒドロキシパクリタキセル及び $6\alpha, 3'-p$ -ジヒドロキシパクリタキセルが生成する(Cancer Chemother Pharmacol 1995; 36: 299-304)。

(2) 血液中代謝物

ラットに ^3H 標識したPTXを含む本剤5.1mg/kg又は既承認製剤4.9mg/kgを単回静脈内投与し、血液中代謝物が検討された結果、本剤及び既承認製剤とともに極性の高い代謝物が経時的に増加した。申請者は、代謝物プロファイルは両剤で類似していたと説明している。

(3) 尿及び糞中代謝物

雌雄ラットに ^3H 標識したPTXを含む本剤又は既承認製剤を約5mg/kg単回静脈内投与した際、尿及び糞中排泄物中の未変化体及び代謝物の割合は下表のとおりであった。ただし、本試験では、各動物の尿又は糞試料を混合して雌雄別に1回のみ測定されたものであり、その放射能濃度も検出下限付近であったことから、本試験成績から製剤間又は雌雄間の代謝物プロファイルの違いについて結論することは困難である、と申請者は考察している。

尿及び糞中排泄物中の未変化体及び代謝物の割合

| | | 尿 | | 糞 | |
|-------|---|------|-----|------|-----|
| | | 未変化体 | 代謝物 | 未変化体 | 代謝物 |
| 本剤 | 雄 | 0 | 100 | 100 | 0 |
| | 雌 | 0 | 100 | 100 | 0 |
| 既承認製剤 | 雄 | 0 | 100 | 0 | 100 |
| | 雌 | 8 | 92 | 62 | 38 |

4) 排泄

尿中及び糞中排泄

雌雄ラットに ^3H 標識したPTXを含有する本剤又は既承認製剤を約5mg/kg単回静脈内投与した際、投与120時間後までの放射能排泄率は下表のとおりであった。投与後48時間までの放射能の累積尿中排泄率は、本剤では雌雄でそれぞれ74.98%と77.52%、既承認製剤では雌雄でそれぞれ68.18%と72.01%であり、両製剤ともに投与後48時間までに投与放射能の大部分が糞中排泄された。

放射能の尿及び糞中排泄率

| | 投与量 (mg/kg) | | 尿 | | 糞 | |
|-------|-------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 本剤 | 7.69±0.13 | 7.79±0.13 | 9.51±1.82 | 14.07±1.66 | 82.09±4.42 | 78.70±5.15 |
| 既承認製剤 | 5.93±0.11 | 5.98±0.08 | 8.10±2.03 | 12.45±0.74 | 77.76±6.63 | 75.77±6.07 |

n=5、平均値±標準偏差

5) 本剤(ナノ粒子)の崩壊性の検討

本剤はPTXをHSAでナノ粒子化した製剤であるが、*in vivo*では血液中のナノ粒子中のPTXとナノ粒子崩壊後のアルブミンと結合したPTXとを区別して測定し、本剤投与後のナノ粒子の挙動を観測することは、両者の分離過程でナノ粒子の崩壊が認められることから技術的に困難である。そこで、HSA溶液中のナノ粒子(粒子径は約120~150nm)の崩壊性が*in vitro*で検討され、本剤投与後のナノ粒子の血漿中の挙動が考察された。本剤(5mg/mL)を種々のPTX濃度(5~125μg/mL)となるように、凝血漿溶液(5%HSA溶液)に希釈し、粒子径を経時的に測定した結果、凝血漿溶液中の粒子径は、50μg/mLを超えるPTX濃度では100~140nmであったが、50μg/mL未満ではHSAの大きさである10~20nmで一定した。

また、その粒子径の変化は希釈から測定までの時間（0～570秒）に依存しなかった。したがって、本剤のナノ粒子はPTX濃度が50 μ g/mL未満では、添加直後においても崩壊し、主に血中のHSAと結合した状態で存在するようになる、と申請者は推察している。

また、5%HSA溶液以外にブタ新鮮血液を用いて同様にナノ粒子の崩壊性が検討された結果、粒子径が著しく変化するPTX濃度は■■ μ g/mLと推定され、5%HSA溶液における検討結果より■濃度であった。この点について申請者は、血漿中のアルブミン近傍に存在するリポタンパク（VLDL、LDL又はHDL）のような疎水性タンパクがPTXの溶解性を促進させている可能性がある（J Pharm Sci 2001; 90: 1324-1335）と考察している。

＜機構における審査の概要＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、血漿／血液中放射能濃度比の製剤間の差異の要因は必ずしも明確ではないものの、本剤の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考査を概ね受け入れられると判断した。

1) 投与量と総放射能のAUCとの非線形性

ラットに³H標識したPTXを含む本剤を静脈内投与した際、総放射能のAUCは投与量に対して直線的に上昇したが、その傾きは1より大きかった（「3.2.1）(1) 単回投与」の項参照）。

機構は、本剤の投与量と総放射能のAUCとの関係について、直線の傾きが1より大きかった理由を考査するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ヒト擬血漿及びミニブタ新鮮血漿を用いた本剤の崩壊性の検討の結果、ナノ粒子はPTX濃度がそれぞれ50及び■ μ g/mL付近で崩壊した。したがって、高用量の本剤を投与した直後はナノ粒子が崩壊せずに血液中に存在し、PTXが組織に分布しなかつたことが、血漿中総放射能濃度が非線形に上昇し、投与量とAUCの間に用量比例性が認められなかつた一因と考える。

機構は、投与量とAUCの間に用量比例性が認められなかつた理由として、ナノ粒子の崩壊性以外の要因が関与する可能性は否定できないが、ナノ粒子の崩壊性が一因となつた旨の回答を了承した。

2) 投与初期の血液中と血漿中放射能濃度

マウスに³H標識したPTXを含む本剤又は既承認製剤を静脈内投与した際、本剤投与後は血液と血漿中放射能濃度は同程度で推移した。一方、既承認製剤では、投与初期の血漿中放射能濃度は血液中放射能濃度の約2倍高値を示した後、血漿／血液中放射能濃度比は経時的に低下している（「3.2.1）(2) タンパク結合、血球移行」の項参照）。

機構は、投与初期の血液中と血漿中放射能濃度の比に、本剤と既承認製剤で差異が認められた理由を考査するよう求め、申請者は以下のように回答した。

既承認製剤に含まれる添加物のポリオキシエチレンヒマシ油は血液中でミセルを形成し、PTXはこのミセルに捕捉されるため、血液中には血球画分、タンパク結合画分、遊離画分及びミセル画分が存在する。血漿中PTX濃度としては、血球画分を除く画分中のPTXが測定されることから、既承認製剤では、血漿中にポリオキシエチレンヒマシ油ミセルが存在する間は、血漿／血液中放射能濃度比が高値を示したと考える。一方、当該添加物が含まれない本剤投与後にはミセル画分が存在せず、相対的に遊離画分が高くなつて血球及び組織への移行が速くなると考えられることから、本剤投与後の血漿／血液中放射能濃度比は既承認製剤より低く、投与後速やかに一定値になつたと考える。

機構は、ポリオキシエチレンヒマシ油が血漿／血液中放射能濃度比の製剤間の差異の一因となつたとの申請者の推察には一定の理解はできるものの、血漿中PTX濃度は上記画分毎には検討されていないこと、及びミセル画分の存在時期は不明確であることから、ポリオキシエチレンヒマシ油ミセル中へのPTXの分布が、製剤間での投与初期における血漿／

血液中放射能濃度比の差異の主な要因であるとは結論できないと考える。申請者の推察内容を裏付ける情報を引き続き収集することが望ましいと考える。

3) 本剤と既承認製剤の組織分布

MX-1 細胞を皮下移植したマウスを用いた検討の結果、既承認製剤に比べて本剤では投与初期の腫瘍組織中の放射能濃度が高いことが示されている（「3.2.2）（1）組織分布」の項参照）。

機構は、投与初期の放射能の分布に本剤と既承認製剤で差異が認められた理由について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

PTX の血漿中非結合型濃度は既承認製剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油濃度に従って低下するため、当該添加物を含まない本剤投与後の血漿中では、ナノ粒子崩壊後の非結合型 PTX が既承認製剤投与後より高濃度と考えられ（Cancer Res 1999; 59: 1454-1457）、PTX の腫瘍組織移行量がより高かったと考えられる。また、アルブミンに結合した PTX は能動輸送を介して腫瘍組織に取り込まれる可能性が示唆されているが（「3.1.1）（2）作用機序」の項参照）、既承認製剤投与後はポリオキシエチレンヒマシ油によって PTX の分布が阻害され、上記の輸送機構による分布が低下することも、両剤の腫瘍組織分布に差異が認められた要因と考えられる。

機構は、本剤と既承認製剤の腫瘍組織中への放射能の分布の差異に、既承認製剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油以外の要因が関与している可能性は考えられるものの、両剤の組織分布の差異の一因であるとの考察を了承した。

また、機構は、既承認製剤投与時に比べて本剤投与時に放射能濃度が高値を示した組織の毒性所見を比較し、臨床使用時に想定される安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の組織中放射能濃度が既承認製剤より高値を示した臓器は、投与後 24 時間では前立腺、肺、脾臓及び脾臓であり、投与後 5 日では肝臓、腎臓、精巣、前立腺、精巣上体、骨、脾臓及び動脈血管であった。本剤と既承認製剤の単回投与毒性試験の結果、本剤 9mg/kg 投与で 1/6 例に精巣への影響が観察されたが、精巣中 PTX 濃度は 24 時間後では同程度であり、投与後 5 日では本剤で 0.221ppm、既承認製剤で 0.173ppm とわずかな違いであった。なお、精巣毒性は既承認製剤（J Toxicol Sci 1994; 19 (Suppl) 1-9, 11-34, 35-55）でも報告されている。また、他臓器の毒性に関して、単回及び反復投与毒性試験の成績から明確な相違は認められなかった。以上より、臨床使用時に予想される安全性プロファイルに、両製剤で質的な違いはないと推察された。

機構は、同一又は同程度の投与量で検討された非臨床試験においても、既承認製剤に比べて本剤投与後に放射能濃度が高値を示した組織が認められていることから、既承認製剤 ($175\text{mg}/\text{m}^2$) に比べて本剤 ($260\text{mg}/\text{m}^2$) でより高用量投与となる臨床使用時には、当該組織に対する潜在的なリスクについて情報提供した上で、慎重な観察を行う等、より一層留意する必要があると考える。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤の有効成分である PTX は毒性プロファイルが既知であることから、本剤の非臨床安全性評価に対しては、本剤の毒性評価のための限定的な検討のみが実施されている。

1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験はラット、イヌ及びブタを用いて検討された。

ラットでは、本剤 5、9、30、90 及び $120\text{mg}/\text{kg}$ 、既承認製剤 5、9 及び $30\text{mg}/\text{kg}$ が静脈内投与され、投与後 8 及び 31 日に剖検が行われた。既承認製剤の $30\text{mg}/\text{kg}$ 群では全例が投与

後 4 日までに死亡した。本剤群では 90mg/kg 群に死亡が 1 例認められたが、120mg/kg 群を含めて他に死亡が認められなかつたことから、当該死亡は本剤に起因するものではないと判断されている。また、既承認製剤ではほとんどの個体で立毛及びよろめき歩行が、本剤群では 90mg/kg 以上の投与群で立毛が散見され、投与後 8 日時点の体重の低値が認められた。病理組織学的検査では、本剤群の 9mg/kg 以上の投与群で精巣のびまん性の変性・壞死所見や精巣上体の変性所見が認められており、その病変の程度は用量依存的に増強された。既承認製剤の 9mg/kg 群では、投与後 8 日の剖検動物のみで大脳皮質の壞死が認められたが、同様の所見は投与後 31 日の剖検動物では認められず、本剤群でも認められなかつた。以上の結果より、本剤では既承認製剤に比べ、毒性の低減が示唆されており、このことは非 GLP 条件下で実施されたマウス LD₅₀ の検討結果（本剤の LD₅₀=447.4mg/kg、既承認製剤の LD₅₀=7.53mg/kg）からも支持されている。当該結果が得られた原因の一つとして、本剤には既承認製剤に含まれる添加物のポリオキシエチレンヒマシ油や無水エタノールが含有されていない点が寄与している可能性が示唆されている。

イヌでは、本剤 175mg/m² が静脈内投与された。HSA に対する免疫反応（顔面や四肢の浮腫、消化管障害等）が認められ、毒性評価は困難であったが、本剤に起因する所見として精細管の変性が認められた。

ブタでは、本剤 1、3 及び 6mg/kg が静脈内及び動脈内投与された。3mg/kg 以上の投与群で平均体重の減少が認められ、6mg/kg 群では投与後 2 日から下痢、嘔吐、抑うつや食欲不振が生じ、1/3 例が投与後 5 日に死亡した。いずれの投与群でも投与後 5 日に総白血球数の低値を示したが、投与後 14 日には回復が認められた。病理組織学的検査においては 3 及び 6mg/kg 群の各 1 例で肺炎の所見が認められた。

2) 反復投与毒性試験

本剤の反復投与毒性試験は、承認申請時には非 GLP 条件下でマウスを用いた 5 日間静脈内投与試験成績のみが提出された。しかし、①本剤では既承認製剤に比して、急性毒性が軽減されていることから、より高用量での毒性の検討が可能であること、②本剤の薬物動態特性は既承認製剤と異なることより、適切な反復投与毒性試験を実施した場合、既承認製剤では認められなかつた所見が検出される可能性があると考えること、③臨床試験で認められた安全性プロファイルについても既承認製剤とは異なる点が示されていることから、適切な投与期間での反復投与試験が必要であるとの機構の指摘に基づき、ラット 1 カ月静脈内間歇投与試験成績が承認申請後に提出された。

当該試験では、本剤の 10、20 及び 30mg/kg/日と既承認製剤の 10mg/kg/日で 5 日間隔、計 6 回の投与が行われた（4 週間の休薬期間あり）。死亡又は切迫屠殺は本剤 10mg/kg/日群で雌 1 例、20mg/kg/日群で雄 1 例、雌 3 例、30mg/kg/日群で雄 12 例、雌 11 例に認められている。一般状態の変化として、既承認製剤では投与後に一過性の腹臥や自発運動の減少等の急性毒性を示唆する所見が認められたのに対し、本剤では同様の変化は主として 30mg/kg/日群で認められており、急性毒性に関しては本剤の方が低い可能性が示唆されている。一方、本剤 10mg/kg/日群から認められている脱毛や痴皮形成等の皮膚所見、異常歩行、浮腫等の所見は、既承認製剤群では認められていない。血液学的検査、血液生化学的検査や病理組織学的検査における両製剤の毒性プロファイルは類似しており、主としてリンパ・造血系器官及び雄性生殖器の萎縮性変化や末梢神経及び眼球の角膜や水晶体上皮の変性所見であった。しかし、同用量で比較した場合には、赤血球パラメータや肝機能検査値等で、本剤群の毒性が強い傾向が示唆されている。なお、認められた所見のうち、末梢神経の変性、雄性生殖器の萎縮性変化及び水晶体上皮の変性を除き、回復傾向が認められている。以上のように本剤は、間歇反復投与を行うことによって、既承認製剤より若干毒性が強く発現する傾向が認められたが、その理由としては本剤の活性本体である PTX の組織濃度対血液濃度比が高いことが考察されている。

3) 遺伝毒性試験

PTX は遺伝毒性（染色体異常誘発性）を有することが既知のため、遺伝毒性試験は実施されていない。

4) がん原性試験

本剤の適応対象患者集団ががん患者であることを理由として、がん原性試験は実施されていない。

5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラットを用いて実施されており、胚・胎児発生試験に加え、雄動物で精巣毒性が認められていることから雄授胎能試験が実施されている。

胚・胎児発生試験では、本剤 0.5、1、2、4 及び 8mg/kg/日を妊娠 7～17 日に連日投与し、4mg/kg/日以上の投与群の母動物で死亡又は切迫屠殺が認められた (4mg/kg/日群 : 12/25 例、8mg/kg/日群 : 24/25 例)。母動物の摂餌量の減少、最終体重の低値や体重増加量の低値は 1mg/kg/日以上の投与群で認められており、2mg/kg/日以上の投与群では一般状態の悪化も認められた。胎児毒性は、1mg/kg/日以上の投与群で吸収胚数の増加が認められ、4mg/kg/日以上の投与群では生存胎児は得られなかった。また、1mg/kg/日以上の投与群では催奇形性も認められた。無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児毒性に対して 0.5mg/kg/日、母動物の生殖毒性に対して 1mg/kg/日と判断された。

雄授胎能試験では、本剤 0.5、2、7、16、及び 32mg/kg/週を週 1 回 12 週間投与した後、未処置雌と交配した。2mg/kg/週以上の投与群の雄親動物で死亡又は切迫屠殺が認められた (2mg/kg/週群 : 1/30 例、7mg/kg/週群 : 3/30 例、16mg/kg/週群 : 9/30 例、32mg/kg/週群 : 30/30 例)。7mg/kg/週以上の投与群では精子数、交尾率及び授胎能の低値が認められ、16mg/kg/週群では生存胎児が得られなかった。また、7mg/kg/週以上の投与群では雄性生殖器に対する影響として精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺の小型化が認められた。出生児についてはいずれの投与群においても体重等に対照群と差は認められず、催奇形性も示されなかった。無毒性量は雄親動物の一般毒性に対して 0.5mg/kg/週未満、雄親動物の生殖毒性に対して 2mg/kg/週、胚・胎児毒性に対して 7mg/kg/週と判断された。

6) その他の毒性試験

局所刺激性試験に関する資料として、承認申請後にウサギを用いた試験成績が提出された。当該試験では静脈内、静脈周囲、動脈内及び皮下における本剤の局所刺激性が検討されており、本剤が局所刺激性を有さないことが示された。

不純物の毒性試験として、PTX の分解物である [REDACTED] パクリタキセルの安全性を確認するためのラット単回静脈内投与毒性試験が実施されており、規格値上限までの [REDACTED] パクリタキセルが含有されていたとしても、本剤の毒性プロファイルに影響は与えないものと考察されている。

<機構における審査の概略>

機構は、毒性試験成績から、既承認製剤に添加物として含まれるポリオキシエチレンヒマシ油や無水エタノールが含まれていない本剤では、急性毒性の軽減が得られていると考える。一方、①本剤の臨床投与量は既承認製剤を上回っていること、②薬物動態試験の結果（「3.2 <機構における審査の概略> 3) 本剤と既承認製剤の組織分布」の項参照）から本剤において既承認製剤より有効成分が移行しやすい組織があると考えられること、③追加実施された反復投与毒性試験の結果から、本剤の反復投与時の毒性が既承認製剤よりも強い可能性が示唆されたことより、PTX の薬理作用に起因する毒性変化（骨髄毒性、神経毒性等）の発現割合や重篤度については、本剤が既承認製剤を上回る可能性が高いと考える。臨床試験においては、既承認製剤に比して本剤で脳神経障害や末梢性感覺神経障害、

皮膚の有害事象等が高い割合で認められており、これらの有害事象については適切に注意喚起を行う必要があると考える。

1) 非げっ歯類動物における検討について

申請者は、本剤のイヌ及びブタを用いて実施した非げっ歯類動物における毒性試験では、異種タンパクに対する免疫反応のため評価可能な試験成績が得られなかつたと説明している。

機構は、サル等の他の非げっ歯類を用いた検討を実施しなかつた理由と妥当性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

サルにおいても HSA 投与により、異種タンパクに対する反応が認められることが示唆されていたことから (Jpn Pharmacol Ther 1997; 25: 5-20、医薬品研究 1996; 27: 859-895)、サルを用いた検討は実施しなかつた。一方、2007 年に Abraxis BioScience 社で他製剤の開発のために実施された試験では、本剤がサルに投与されているが、HSA に対する免疫反応は明らかではなかつた。

機構は、申請者が異種タンパクに起因する免疫反応の発現を懸念し、サルを用いた検討を実施しなかつたことは理解できるが、その後入手された試験成績からはサルを用いた検討の実施可能性が示唆されており、今後の開発においては適切な動物種の選択に、より一層の検討を行うことを申請者に求め、申請者は対応する旨を回答した。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

<提出された資料の概略>

血液、血漿、尿及び糞中の PTX 並びに代謝物は、LC/MS/MS 法にて測定された。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 国内臨床試験

(1) 国内第 I 相試験（試験番号 J-0100、実施期間：2006年7月～実施中 [データカットオフ：2007年7月]）

固形癌患者 12 例を対象に、本剤 200、260 又は 300mg/m² を 1 回 30 分間かけて 3 週間隔で静脈内投与した際の血液及び血漿中 PTX 濃度が検討された。血液及び血漿中の PTX はともに多相性の消失を示した。血液中 PTX の PK パラメータは下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{inf} は用量の増加に伴い上昇し、CL 及び Vz から広範な組織分布が示唆された、と申請者は考察している。また、血液中及び血漿中 PTX から算出した PK パラメータに顕著な違いはなかつた、と申請者は説明している。

血液中 PTX の PK パラメータ

| | 200mg/m ² (n=3) | 260mg/m ² (n=6) | 300mg/m ² (n=3) |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| t _{max} (h) | 0.42±0.14 | 0.50±0.00 | 0.42±0.14 |
| C _{max} (ng/mL) | 9,430±2,668 | 11,635±1,516 | 13,833±2,120 |
| t _{1/2} (h) | 24.3±2.65 | 19.5±1.54 | 18.3±0.35 |
| AUC _{inf} (ng·h/mL) | 10,360±2,278 | 14,593±1,992 | 19,138±2,333 |
| CL (L/h/m ²) | 19.9±4.30 | 18.1±2.33 | 15.8±1.78 |
| Vz (L/m ²) | 689±105 | 510±96.8 | 417±40.5 |

平均値±標準偏差

(2) 国内第 I 相試験（試験番号 J-0101、実施期間：2006年4月～実施中 [データカットオフ：2007年7月]）

固形癌患者 15 例を対象に、本剤 80、100 又は 125mg/m² を 1 回 30 分間かけて週 1 回 3 週間静脈内投与した際、血液及び血漿中の PTX は多相性の消失を示し、各投与量の血液中 PTX

の PK パラメータ（下表）には J-0100 試験と同様の傾向が認められた、と申請者は考察している。

| 血液中 PTX の PK パラメータ | | | |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | 80mg/m ² (n=3) | 100mg/m ² (n=6) | 125mg/m ² (n=6) |
| t _{max} (h) | 0.50±0.00 | 0.50±0.00 | 0.50±0.00 |
| C _{max} (ng/mL) | 3,753±1,201 | 4,567±562 | 5,948±1,094 |
| t _{1/2} (h) | 22.7±2.41 | 23.4±5.85 | 23.2±3.70 |
| AUC _{inf} (ng·h/mL) | 4,703±1,717 | 4,944±898 | 6,513±1,859 |
| CL (L/h/m ²) | 18.4±5.69 | 20.8±4.08 | 20.7±6.61 |
| Vz (L/m ²) | 609±211 | 688±146 | 683±203 |
| 平均値±標準偏差 | | | |

申請者は、上記の 2 つの国内第 I 相試験の投与間隔は異なるものの、PK は初回投与時の検討結果であるため、両試験成績を併合して PTX の線形性を解析した結果、80～300mg/m² で線形性が認められた、と説明している。

2) 海外臨床試験

(1) 海外第 I / II 相試験（試験番号 DM97-123、実施期間：1998 年 7 月～2000 年 3 月）

固形癌患者 19 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、本剤（PTX : HSA 比が約 1 : 1 の製剤）135、200、300 又は 375mg/m² を 3 週間隔で静脈内投与した際の血液又は血漿中 PTX 濃度が検討された。投与時間は、135mg/m² 群の最初の 3 例のみ 3 時間とされ、他の症例はすべて 30 分間とされた。血中 PTX 濃度は、投与時間によらず二相性に消失した。血液又は血漿中 PTX の PK パラメータは下表のとおりである。なお、本試験では血液中 PTX 濃度を測定する計画であったが、人為的ミスにより最初の 5 例のみ血漿中 PTX 濃度が測定され、血液中 PTX 濃度は未測定となった。しかしながら、ヒトにおける PTX の血液／血漿濃度比はほぼ 1 であることから（Cancer Res 1999; 1: 1454-1457）、異なる試料中濃度から算出された PK パラメータを併合して評価することは可能と判断した、と申請者は説明している。

血液又は血漿中 PTX の PK パラメータ

| 用量 (mg/m ²) | 投与時間 (min) | n | 試料 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{inf} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (L/h/m ²) | Vz (L/m ²) |
|-------------------------|------------|---|--------|--------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------|
| 135 | 180 | 3 | 血漿 | 1,392 (30) | 5,427 (35) | 15.7 (27) | 27.2 (34) | 598 (33) |
| 135 | 30 | 1 | 血漿 | 6,100 | 5,844 | 14.5 | 23.2 | 485 |
| 200 | 25～30 | 3 | 血漿、血液* | 7,757 (35) | 8,998 (20) | 13.2 (64) | 22.9 (21) | 407 (58) |
| 300 | 27～30 | 5 | 血液 | 13,520 (7) | 16,736 (22) | 14.4 (15) | 18.7 (24) | 387 (26) |
| 375 | 30～45 | 4 | 血液 | 19,350 (15) | 32,525 (36) | 11.7 (30) | 12.9 (41) | 235 (64) |

平均値 (%CV) 、*：血漿中濃度 1 例、血液中濃度 2 例

CL は 200mg/m² 群と比べて 300mg/m² 群でわずかに低下し、375mg/m² 群では更に低下した。Vz は比較的大きく、広範な分布及び組織結合を示唆するものであり、また用量の増加とともに低下する傾向が認められた。用量で補正した AUC_{inf} (AUC_{inf} / dose) は 135～300mg/m² では同様であり、当該用量範囲で線形性を示すと推察されたが、375mg/m² を含む範囲では非線形性を示した、と申請者は説明している。

(2) 海外第 I 相試験（試験番号 CA005-0、実施期間：2000 年 10 月～2004 年 12 月）

固形癌患者 39 例（PK 解析対象は 23 例）を対象に、本剤 80、100、125、150、175 又は 200mg/m² (125mg/m² 以下の投与群では、PTX : HSA 比が約 1 : 8 の製剤、150mg/m² 以上の投与群では同比が 1 : 8 の製剤) を週 1 回 3 週間、30 分かけて静脈内投与した際、血液及び血漿中 PTX は多相性の消失を示した。CL 及び t_{1/2} は用量間で概ね類似し、AUC_{inf} と用量の

間に線形性が示された。また、PTX/HSA 比の差異による PK への明らかな影響は認められなかった。Vz は全身水分量より高く、PTX は広範に分布して組織又は血管外タンパクに結合することが示唆された、と申請者は考察している。

血漿中 PTX の PK パラメータ

| 用量 (mg/m ²) | n | t _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{inf} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (L/h/m ²) | Vz (L/m ²) |
|-------------------------|----|----------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------|
| 80 | 3 | 0.25 (0.025) | 3,017 (487) | 2,653 (394) | 17.63 (5.35) | 30.6 (4.8) | 772 (217) |
| 100 | 6* | 0.41 (0.132) | 4,513 (2,002) | 4,311 (1,557) | 18.24 (3.04) | 25.7 (8.3) | 667 (210) |
| 125 | 5 | 0.35 (0.132) | 7,916 (3,426) | 6,102 (1,809) | 16.77 (5.41) | 22.0 (6.3) | 549 (259) |
| 150 | 3 | 0.52 (0.091) | 8,433 (4,816) | 7,107 (4,231) | 14.83 (2.74) | 27.4 (16.9) | 617 (432) |
| 175 | 3 | 0.50 (0.000) | 9,827 (6,232) | 6,869 (2,053) | 18.47 (1.94) | 27.4 (9.9) | 750 (356) |
| 200 | 2 | 0.50 (0.000) | 13,400 (990) | 11,363 (1,867) | 18.62 (1.73) | 17.9 (2.9) | 483 (123) |

平均値(標準偏差)、*: 初回投与日にビリルビン値が高く、多くのPKパラメータが異常値を示した1例を除外。

(3) 海外第I相試験 (試験番号 CA008、実施期間: 2003年10月～実施中 [データカットオフ: 2005年8月])

固形癌患者 26 例を対象に、本剤 260mg/m² を 1 回 30 分かけて 3 週間隔で静脈内投与、又は既承認製剤 175mg/m² を 3 時間かけて静脈内投与した際、血液中 PTX の t_{1/2} は本剤投与時と既承認製剤投与時で類似した。既承認製剤に比べ本剤では、CL は約 50% 高値を示し、Vz も高値を示した。CL の差異について、申請者は、既承認製剤投与時は PTX が血漿中でポリオキシエチレンヒマシ油が形成するミセルに分配したためであると考察している。他の PK パラメータの両剤の差は、投与時間及び用量、又は製剤の違いに起因すると考えられた。

本剤又は既承認製剤投与後の血液中 PTX の PK パラメータ

| | 本剤 (n=14) | | | 既承認製剤 (n=12) | | | P 値 |
|---|-----------|-------|------------------|--------------|------|------------------|---------|
| | 平均値 | % CV | 範囲 | 平均値 | % CV | 範囲 | |
| CL (L/h/m ²) | 21.13 | 43.8 | 8.72-43.41 | 14.76 | 31.8 | 10.20-28.75 | 0.048 |
| Vdss (L/m ²) | 230.7 | 54.3 | 53.2-492.9 | 156.3 | 43.2 | 99.7-346.0 | 0.211 |
| Vz (L/m ²) | 663.8 | 48.1 | 296.3-1347.3 | 433.4 | 31.1 | 308.7-809.7 | 0.040 |
| AUC _{inf} (ng·h/mL) | 14,788.6 | 45.3 | 5,981.7-28,680.2 | 12,602.7 | 21.0 | 6,087.1-17,081.2 | 0.524 |
| AUC _{inf} / dose (ng·h/mL / (mg/m ²)) | 56.84 | 46.3 | 23.04-114.7 | 71.90 | 21.1 | 34.78-98.00 | 0.049 |
| C _{max} (ng/mL) | 22,968.6 | 112.5 | 4,060-86,700 | 3,543.3 | 57.2 | 1,540-9,380 | < 0.001 |
| C _{max} / dose (ng/mL / (mg/m ²)) | 88.69 | 114.2 | 15.64-346.8 | 20.14 | 55.8 | 8.8-52.4 | < 0.001 |
| t _{max} (h) | 0.36 | 45.2 | 0-0.5 | 2.65 | 27.6 | 1.0-3.5 | < 0.001 |
| t _{1/2} (h) | 21.6 | 17.2 | 16.5-29.6 | 20.5 | 14.6 | 17.5-26.3 | 0.479 |

(4) 海外第II相試験 (試験番号 CA201、実施期間: 2005年6月～実施中 [データカットオフ: 2006年12月])

転移性乳癌患者 210 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に本剤 260mg/m² を 1 回 30 分かけて 3 週間隔で静脈内投与、又は既承認製剤 175mg/m² を 3 時間かけて静脈内投与した際の血漿中 PTX 濃度が検討された。CL、Vz、用量補正した AUC 等について、CA008 試験と同様の傾向が認められ、中国で実施された本試験の PK の成績は欧米で実施された CA008 試験成績と類似していた、と申請者は説明している。

(5) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 CA012-0、実施期間：2001年11月～2004年11月）

転移性乳癌患者 460例（PK解析対象は12例）を対象に、本剤 260mg/m²を1回30分かけて3週間隔で静脈内投与した際の血液、尿及び糞中のPTX及び2種の代謝物（6α-ヒドロキシパクリタキセル、3'-p-ヒドロキシパクリタキセル）濃度が検討された。

血液中PTXのCLは15.2L/h/m²、t_{1/2}は27.4時間であった。Vzは632L/m²であり、広範な血管外分布が示唆された。また、血液中代謝物濃度は、PTX濃度よりかなり低い点を除き、PTXと同様の推移を示した。6α-ヒドロキシパクリタキセルのC_{max}及びAUC_{inf}は、3'-p-ヒドロキシパクリタキセルの約3倍高かった。PTXのAUC_{inf}は、6α-ヒドロキシパクリタキセル及び3'-p-ヒドロキシパクリタキセルのそれぞれ約22倍及び58倍高かった。

血液中代謝物のPKパラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC _{inf} (ng·h/mL) | AUC _{inf} 比 (PTX/代謝物) |
|-------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 6α-ヒドロキシパクリタキセル | 581 (82) | 1.11 (89) | 2,482 (145) | 22.0 (81) |
| 3'-p-ヒドロキシパクリタキセル | 224 (74) | 0.86 (47) | 1,095 (125) | 57.8 (93) |

平均値 (%CV)

尿中ではPTXが、糞中では6α-ヒドロキシパクリタキセルが主に認められた。尿及び糞中総排泄率は投与量の約24%であり、PTX及び代謝物は主に糞中排泄された。

PTX及び代謝物の尿中及び糞中排泄率

| | 投与量に対する平均値 (%) (%CV) | |
|-------------------|----------------------|--------------------|
| | 尿 | 糞* |
| PTX | 3.92 (39) | 2.77 (74) |
| 6α-ヒドロキシパクリタキセル | 0.14 (108) | 17.64 (65) |
| 3'-p-ヒドロキシパクリタキセル | 0.04 (78) | 1.09 (80) |
| 合計 (範囲) | 4.10 (1.34-5.85) | 21.49 (5.88-44.11) |

* : 5日間の試験期間中に測定可能な試料が各日採取された2例の糞中総排泄率は43～44%であった。

3) 日本人と外国人のPKに関する申請者の考察

本剤のPKは日本、欧米及び中国で実施された臨床試験で検討されており、CL及びVzは下表のとおりであった。CA012-0試験では他の試験と比較してCLが低値を示したが、地域間では概ね類似していた。また、投与量と全身曝露量の関係は国内外で類似していた。以上から、本剤のPKに日本人と欧米人及び中国人との間で顕著な民族差は認められない、と申請者は推察している。

国内外で実施された各試験におけるPTXのCL及びVz

| 地域 | 試験番号 | CL (L/h/m ²) | | Vz (L/m ²) | |
|----|----------|--------------------------|--------------|------------------------|----------------|
| | | 平均値 (%CV) | 範囲 | 平均値 (%CV) | 範囲 |
| 日本 | J-0101 | 20.3 (25.7) | 12, 32.5 | 670 (25.8) | 366, 1012 |
| | J-0100 | 18.0 (16.4) | 13.8, 24.3 | 531.7 (24.7) | 370, 810 |
| 欧米 | DM97-123 | 19.9 (36.3) | 8.4, 36.4 | 398 (47.1) | 85, 819 |
| | CA005-0* | 25.3 (34.6) | 12.9, 45.9 | 642 (40.3) | 211, 1161 |
| | CA008 | 21.13 (43.8) | 8.72, 43.4 | 663.8 (48.1) | 296.3, 1347.3 |
| | CA012-0 | 15.2 (24) | 10.9, 23.2 | 632 (63) | 348, 1831 |
| 中国 | CA201 | 21.70 (19.91) | 15.69, 30.99 | 529.54 (35.51) | 347.61, 862.49 |

* : 高ビリルビン値の1例を除く。

また、PTXはヒトにおいて、主にCYP2C8及び3A4によって、それぞれ6α-ヒドロキシパクリタキセル及び3'-p-ヒドロキシパクリタキセルに代謝されるが（J Chemother 2003; 15: 266-274）、当該CYP分子種は、欧米人と日本人のPKに関して顕著な影響を与えないないと報

告されている (Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 583-590、J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 414-423)。また、現時点で、CYP2C8、3A4 及び 3A5 並びに ABCB1 (P-gp) の遺伝子の SNPs の検討から、PTX の PK の個体間変動を説明できないとの報告 (Clin Cancer Res 2005; 11: 8097-8104) があり、当該遺伝子の多型により民族差が生じる可能性は低い、と申請者は考察している。

<機構における審査の概要>

1) 本剤と既承認製剤の PK パラメータの差異

申請者は、海外第 I 相試験 (CA008 試験) における本剤と既承認製剤の一部の PK パラメータの差異は、既承認製剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油が形成するミセルへの PTX の分配の有無により説明可能と考察している (「4.2.2 (3) 海外第 I 相試験」の項参照)。

機構は、両剤の各 PK パラメータの差異について、ポリオキシエチレンヒマシ油が形成するミセルへの PTX の分配が影響を及ぼした機序を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

両剤で差異が認められた PK パラメータのうち、PTX のポリオキシエチレンヒマシ油が形成するミセルへの分配によって説明可能なパラメータは、既承認製剤投与後と比較して、本剤で高値を示した Vz、Vdss 及び CL と、低値を示した AUC_{inf} (AUC_{inf}/dose) である。

CA008 試験では血液 (全血) 中で PTX 濃度を測定しており、ポリオキシエチレンヒマシ油が形成するミセルに分配した PTX (既承認製剤群のみ)、血漿タンパク結合型及び非結合型に含まれる総 PTX が測定されている。一方、血漿中 PTX 濃度を測定した公表論文 (Clin Cancer Res 2008; 14: 4200-4205) では、本剤 260mg/m² 又は既承認製剤 175mg/m² 投与時の総 PTX 濃度の AUC_{inf} は両剤で類似していたが、非結合型 PTX 濃度の AUC_{inf} は既承認製剤投与後の方が本剤より 1/3 程度低値 (それぞれ 1158.8ng·h/mL 又は 409.9ng·h/mL) を示した点について、ポリオキシエチレンヒマシ油が形成するミセルに PTX が分配されたことによる推察される。また、受動拡散と能動輸送を含めた PTX の組織への分布がポリオキシエチレンヒマシ油により阻害されることから、本剤投与時では PTX 本来の分布容積を示し、既承認製剤投与時の PTX の見かけの分布容積は本剤投与時よりも低下すると考える。さらに、血漿中ではポリオキシエチレンヒマシ油が形成するミセルに PTX が分配されたことにより、結果として総血漿中濃度が上昇する一方、非結合型は低下するために CL も低下し、既承認製剤では AUC_{inf} / dose は高値を示す。

以上より、ポリオキシエチレンヒマシ油の影響により CL、Vz、AUC_{inf} (AUC_{inf} / dose) 等の PK パラメータに薬剤間で差異が生じたと考えられる。

機構は、ポリオキシエチレンヒマシ油の存在が CL 等の PK パラメータの製剤間の差異の一因となった旨は推察できるものの、「3.2 <機構における審査の概要> 2) 投与初期の血液中と血漿中放射能濃度」の項に記載したとおり、その機序を直接裏付ける試験成績は得られておらず、製剤間で当該パラメータに差異が認められた機序は、現時点、明確ではないと考える。

2) 本剤と既承認製剤の投与初期の安全性の差異

本剤の申請用量は既承認製剤より高く、投与時間も短時間であることから、PTX の C_{max} は既承認製剤に比べて本剤で高値を示している (「4.2.2 (3) 海外第 I 相試験」の項参照)。

機構は、非臨床試験における両剤の組織分布特性の差異も踏まえて、既承認製剤に比べて本剤使用時に留意すべき事項について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

非臨床試験成績より、投与初期の組織中 PTX 濃度は既承認製剤より本剤で高いものの、組織分布における臓器特異性は両剤で類似しており、毒性にも質的な差異は認められなかった。また、本剤の安全性は概ね AUC_{inf} に依存すると推察しているが、AUC_{inf} は本剤

260mg/m² 投与時と既承認製剤 175mg/m² 投与時で類似しており、海外臨床試験（CA012-0 試験及び CA201 試験）において、PTX の用量制限毒性である骨髄抑制のうち、Grade 3、4 の好中球減少症の発現率は両剤で同程度であった。また、CA012-0 試験において、既承認製剤に比べて本剤で高頻度に認められた末梢性感覺ニューロパシーの発現時期は、投与開始から発現日までの日数（中央値）はそれぞれ 23.0 日と 24.0 日、直前の投与日から発現日までの日数（中央値）はそれぞれ 6.0 日と 7.0 日であり、投与直後ではなく、薬剤間で顕著な差異は認められなかった。

以上より、現時点で得られている本剤の臨床試験成績から、本剤投与初期に既承認製剤より留意すべき有害事象はないと考えている。しかし、本剤の申請用量及び C_{max} は既承認製剤に比べて高く、日本人データも少ないとことから、投与初期に発現するリスクを把握するために、製造販売後の特定使用成績調査において安全性情報を収集し、両剤の差異を更に明確する予定である。

機構は、回答内容からは、本剤投与初期に既承認製剤より留意すべき具体的な有害事象は特定されていないものの、本剤投与後の血中及び組織中本薬濃度は既承認製剤投与後に比べて高値を示す時期が存在すると考えられることから、本剤の投与にあたっては、少なくとも既承認製剤投与時と同様の観察や管理は必要と考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<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、本剤の 3 週間隔投与法（申請用法）による臨床試験は国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相及び第 I / II 相試験各 1 試験、海外第 II 相試験 3 試験並びに海外第 III 相試験 1 試験の計 7 試験が、申請投与法とは異なる毎週投与法による臨床試験は国内第 I 相試験及び海外第 I 相試験各 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、3 週間隔投与法による臨床試験は海外第 I 相及び第 II 相試験各 1 試験、毎週投与法による臨床試験は海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 2 試験が提出された。

3 週間隔投与法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 | J-0100 | I | 固形癌 | 12 | 200、260 又は 300mg/m ² を 3 週間隔投与 | 安全性 PK |
| | | CA008 | I | 固形癌 | 27 ①14 例 ②13 例 | ①本剤 : 260 mg/m ² を 3 週間隔投与 ②既承認製剤 : 175mg/m ² を 3 週間隔投与 | 安全性 PK |
| | | DM97-123 | I / II | 固形癌 | 19 | 135、200、300 又は 375mg/m ² を 3 週間隔投与 | 安全性 PK |
| | | CA002-0 | II | 転移性乳癌 | 63 | 300mg/m ² を 3 週間隔投与 | 奏効率 安全性 |
| | | CA002-0LD | II | 転移性乳癌 | 43 | 175mg/m ² を 3 週間隔投与 | 奏効率 安全性 |
| | 海外 | CA201 | II | 転移性乳癌 | 210 ①104 例 ②106 例 | ①本剤 : 260 mg/m ² を 3 週間隔投与 ②既承認製剤 : 175mg/m ² を 3 週間隔投与 | 奏効率 安全性 |
| | | CA012-0 | III | 転移性乳癌 | 454 ①229 例 ②225 例 | ①本剤 : 260 mg/m ² を 3 週間隔投与 ②既承認製剤 : 175mg/m ² を 3 週間隔投与 | 奏効率 安全性 |
| | | CA101 | I | 進行 固形癌 | 22 | 135、175、225、260、300 又は 350mg/m ² を 3 週間隔投与 | 安全性 |
| 参考 | | CA018 | II | 進行 NSCLC | 43 | 260 mg/m ² を 3 週間隔投与 | 奏効率 安全性 |

*3 週間隔投与: 1 回投与後 20 日間休薬、NSCLC: 非小細胞肺癌

毎週投与法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 | J-0101 | I | 固形癌 | 15 | 80、100、125 又は 150mg/m ² を毎週投与 | 安全性 PK |
| | | CA005-0 | I | 進行固形癌 | 39 | 80、100、125、150、175 又は 200mg/m ² を毎週投与 | 安全性 PK |
| 参考 | 海外 | CA015 | I / II | 化学療法歴のないIV期進行 NSCLC | 50 | 100、125 又は 150mg/m ² を毎週投与 | 奏効率 安全性 |
| | | CA013-0 | II | タキサン系抗悪性腫瘍剤抵抗性の転移性乳癌 | 181 | 100 又は 125mg/m ² を毎週投与 | 奏効率 安全性 |
| | | CA014 | II | 転移性黑色腫 | 74 | 100 又は 150mg/m ² を毎週投与 | 奏効率 安全性 |

*毎週投与: 1、8、15 日目投与後 7 日間休薬

各臨床試験の概略は以下のとおりであった（今回の申請用法とは異なる毎週投与法による臨床試験についての成績は簡略記載とする。）。

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、「4.4 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「4.1 生物薬剤学に関する資料」及び「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 3週間隔投与法における臨床試験

(1) 国内第 I 相試験（試験番号J-0100、公表論文なし、実施期間: 2006年7月～実施中 [データカットオフ: 2007年7月]）、評価資料)

固形癌患者（目標症例数最大24例）を対象に、本剤の3週間隔投与時の最大耐量 (Maximum Tolerated Dose: MTD) 及び推奨用量を検討することを目的とした非盲検試験が国内2施設で実施された。

用法・用量は、本剤200、260又は300mg/m²を1日1回30分間かけて点滴静注し、20日間休薬する3週間を1コースとし、中止基準に該当しない限り2コース以上の投与が可能とされた。

本試験に登録された12例全例に本剤が投与され、安全性の解析対象とされ、標的病変のない1例及び評価未確定であった1例を除いた10例が有効性の解析対象とされた。

各用量群に 3 例ずつ登録し検討を行った結果、いずれの用量群でも用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity: DLT) は認められなかった。また、本試験では、海外において MTD (300mg/m²) と判断されている用量を超える用量の検討は行われなかっため、MTD は推定されなかった。治験依頼者である申請者と治験責任医師との協議により、本剤の海外推奨用量である 260mg/m² 群に 3 例が追加されたが、追加された 3 例においても DLT は認められなかった。したがって、申請者は、医学専門家及び治験責任医師との協議並びに効果安全性評価委員会の助言を基に、国内における 3 週間隔投与法における本剤の推奨用量を海外と同様の 260mg/m² に決定した。

有効性について、完全奏効 (Complete Response: CR) 0例、部分奏効 (Partial Response: PR) 2例 (200及び260mg/m²群各1例)、安定 (Stable Disease: SD) 3例 (260mg/m²群1例、300mg/m²群2例)、病勢進行 (Progression Disease: PD) 5例 (200mg/m²群2例、260mg/m²群3例) であった。

安全性について、治験期間中に死亡は認められなかった。

(2) 海外第 I 相試験（試験番号CA008、公表論文: Clin Cancer Res 2005; 11: 4136-4143、実施期間: 2003年10月～実施中 [データカットオフ: 2005年8月]、評価資料)

固形癌患者（目標症例数24～28例）を対象に、本剤とPTXを有効成分とする既承認製剤（以

下、既承認製剤）とのPK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比較試験が海外8施設で実施された。

用法・用量は、本剤 $260\text{mg}/\text{m}^2$ を1回30分間かけて、又は既承認製剤 $175\text{mg}/\text{m}^2$ を1回3時間かけて3週間隔で点滴静注し、PD又は忍容できない毒性が発現するまで投与を継続することされた。

本試験に登録された27例（本剤群14例、既承認製剤群13例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、治験期間中に死亡は認められなかった。

(3) 海外第I / II相試験（試験番号DM97-123、Clin Cancer Res 2002; 8: 1038-1044、実施期間: 1998年7月～2000年3月、評価資料）

固形癌患者（目標症例数20例）を対象に、本剤の3週間隔投与時のMTD、PK及び有効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1施設で実施された。

本試験は、当初第I / II相試験として計画されていたが、第II相部分に4例を登録した段階で治験実施計画書が改訂され、第II相部分は別試験（CA002-0試験）として実施されることとなった。なお、第II相部分に登録された4例の試験成績は、CA002-0試験成績として報告されている。

第I相部分の用法・用量は、本剤135、200、300又は $375\text{mg}/\text{m}^2$ を3週間隔で点滴静注することとされた。最初に登録された3例では初回投与時は180分間、2回目以降は30分間の点滴静注とされ、4例目以降の患者では、初回投与時から30分間で点滴静注することとされた。

本試験に登録された19例全例（ $135\text{mg}/\text{m}^2$ 群4例、 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 群3例、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 群6例又は $375\text{mg}/\text{m}^2$ 群6例）に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。

$375\text{mg}/\text{m}^2$ 群の2/6例にDLT（Grade 3の角膜炎／口内炎／末梢性感覚神経障害1例、Grade 3の角膜炎／口内炎／末梢性感覚神経障害及びGrade 4の好中球減少症1例）が認められたため、MTDは $300\text{mg}/\text{m}^2$ と決定された。

安全性について、治験期間中に死亡は認められなかった。

(4) 海外第II相試験（試験番号CA002-0、J Clin Oncol 2005; 23: 6019-6026、実施期間: 1999年10月～2001年9月、評価資料）

再発又は転移性乳癌患者（目標症例数35例）を対象に、本剤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7施設で実施された。

用法・用量は、本剤 $300\text{mg}/\text{m}^2$ の3週間隔点滴静注を1コースとし、最大6コースまで投与を繰り返すこととされた。

本試験に登録された63例全例に本剤が投与され、Intent-to-treat (ITT) 集団とされ、有効性及び安全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、47.6%（95%CI [35.3, 60.0%]）（30/63例）であった。

安全性について、治験期間中の死亡は2例（心臓の虚血／梗塞、肺への大量吸引）認められ、心臓の虚血／梗塞については本剤との因果関係は否定されなかった。

(5) 海外第II相試験（試験番号CA002-0LD、公表論文なし、実施期間: 2000年7月～2001年9月、評価資料）

再発又は転移性乳癌患者（目標症例数70例）を対象に、本剤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、本剤 $175\text{mg}/\text{m}^2$ の3週間隔点滴静注を1コースとし、最大6コースまで投与を繰り返すこととされた。

本試験に登録された43例全例に本剤が投与され、ITT集団とされ、有効性及び安全性の解

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、39.5%（95%CI [24.9, 54.2%]）（17/43例）であった。

安全性について、治験期間中に1例が治験薬との因果関係が否定できない敗血症で死亡した。

(6) 海外第Ⅱ相試験（試験番号CA201、公表論文なし、実施期間：2005年6月～実施中〔データカットオフ：2006年12月〕、評価資料）

再発又は転移性乳癌患者（目標症例数200例以上（各群100例以上））を対象に、本剤と既承認製剤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比較試験が、海外8施設で実施された。

用法・用量は、本剤260mg/m²又は既承認製剤175mg/m²の3週間隔点滴静注を1コースとし、最大6コースまで投与を繰り返すこととされた。7コース以降もPD又は忍容できない毒性が発現するまでは治験責任医師の判断により継続投与は可能とされた。

本試験に登録された212例（本剤群105例、既承認製剤群107例）のうち、治験薬が投与されなかつた2例を除いた210例（本剤群104例、既承認製剤群106例）が、Per-Protocol Population（以下、PP集団）とされ、有効性及び安全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（RECIST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、本剤群で53.8%（95%信頼区間（CI）[44.3, 63.4%]）、既承認製剤群で29.2%（95%CI [20.6, 37.9%]）であった。

腫瘍縮小効果（PP集団、RECIST）

| | CR | PR | SD | PD | 不明 | 奏効例（%） | [95%CI] |
|------------------|---------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|--------------|
| 本剤群 (104例) | 2 (1.9) | 54 (51.9) | 38 (17.3) | 9 (8.7) | 1 (1.0) | 56 (53.8) | [44.3, 63.4] |
| 既承認製剤群 (106例) | 0 (0) | 31 (29.2) | 53 (27.4) | 19 (17.9) | 3 (2.8) | 31 (29.2) | [20.6, 37.9] |
| 例数（%） | | | | | | | |

安全性について、治験期間中に本剤群で心臓虚血／心筋梗塞による死亡が1例、既承認製剤群で上大静脈症候群による死亡が1例認められ、本剤群の1例について治験薬との因果関係は否定されなかつた。

(7) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 CA012-0、公表論文：J Clin Oncol 2005; 23: 7794-7803、実施期間：2001年11月～2004年11月、評価資料）

標準治療に基づいてPTXの投与対象となる再発又は転移性乳癌患者（目標症例数460例（各群230例））を対象に、本剤と既承認製剤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比較試験が海外70施設で実施された。なお、術後補助化学療法としてPTX又はドセタキセルを使用していた場合には、PTX又はドセタキセルによる術後補助化学療法を終了して1年以内に乳癌が再発していない症例とされた。

用法・用量は、本剤260mg/m²又は既承認製剤175mg/m²の3週間隔点滴静注を1コースとし、最大6コースまで投与を繰り返すこととされた。なお、7コース以降もPDが認められない場合、治験責任医師の判断により継続投与は可能とされた。

本試験に登録された460例全例が無作為化され（本剤群233例、既承認製剤群227例）、治験薬が投与されなかつた6例を除く454例（本剤群229例、既承認製剤群225例）がITT集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療歴（術後補助化学療法対象例又は転移例）を有する患者は本剤群176例（77%）、既承認製剤群175例（78%）であった。なお、一次治療例は、本剤群97例（42%）、既承認製剤群89例（40%）であった。

本試験の主目的は、標的病変奏効率（標的病変のみにおける RECIST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）の比を指標として、本剤群の既承認製剤群に対する非劣性を検証することとされた（非劣性マージン：0.75）。標的病変に対する奏効率は、6 コースまでに標的病変に確認された腫瘍縮小効果に基づいて算出された。

有効性について、主要評価項目である標的病変奏効率は、治験責任医師と Independent Radiologic Laboratory (IRL) の評価結果を基に協議された判定結果に基づいて算出された。標的病変奏効率は、本剤群及び既承認製剤群でそれぞれ 24.0% (95%CI [18.5, 29.6%]) 及び 11.1% (95%CI [7.0, 15.2%]) 、標的病変奏効率の比（本剤群／既承認製剤群）は 2.110 (95.305%CI [1.368, 3.254%]) であったことから、非劣性が検証された。

| 腫瘍縮小効果 (ITT 集団) | | | | | | |
|-------------------|---------|-----------|------------|-----------|------------------------|------------------------|
| | CR | PR | SD | PD | Clinical Nonresponder* | 奏効例 (%) |
| 本剤群 (229 例) | 7 (3.1) | 48 (21.0) | 98 (42.8) | 61 (26.6) | 15 (6.6) | 55 (24.0) |
| 既承認製剤群 (225 例) | 1 (0.4) | 24 (10.7) | 114 (50.7) | 76 (33.8) | 10 (4.4) | 25 (11.1) |
| 例数 (%) | | | | | | 2.110 [1.368-3.254] |

例数 (%)

* : Clinical nonresponders consist of patients taken off-study by the Investigator for a reason other than disease progression prior to Cycle 4 or patients with nonevaluable response assessments during the study.

** : O'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いて調整した信頼区間

安全性について、治験期間中の死亡は、本剤群 6 例、既承認製剤群 8 例に認められた。本剤群における死因は、病勢進行 4 例、多臓器不全及び病勢進行に伴う肝不全各 1 例、既承認製剤群における死因は、病勢進行 6 例、脳浮腫及び多臓器不全各 1 例であり、既承認製剤群の多臓器不全の 1 例について治験薬との因果関係は否定されなかった。

(8) 海外第 I 相試験（試験番号 CA101、公表論文: Chinese J Cancer 2004; 23: 1431-1436、

実施期間: 2003 年 11 月～2005 年 3 月、参考資料)

本試験に登録された進行固形癌患者 22 例全例に本剤 135、175、225、260、300 又は 350mg/m² が 3 週間隔で点滴静注され（最大 4 コース）、治験期間中の死亡は 175mg/m² 群の 1 例（Grade 4 の呼吸不全（本剤との因果関係なし））に認められた。

(9) 海外第 II 相試験（試験番号 CA018、公表論文: Ann Oncol 2006; 17: 1263-1268、実施期

間: 2004 年 3 月～2005 年 6 月、参考資料）

本試験に登録された進行NSCLC患者43例全例に本剤260mg/m²が3週間隔で点滴静注され、治験期間中の死亡は1例（急性心不全（本剤との因果関係なし））認められた。

2) 毎週投与法における臨床試験

(1) 国内第 I 相試験（試験番号 J-0101、公表論文なし、実施期間: 2006 年 4 月～実施中 [データカットオフ: 2007 年 7 月]、評価資料）

固形癌患者（目標症例数最大 30 例）を対象に、本剤 80、100、125 又は 150mg/m² を 1、8 及び 15 日目に 1 日 1 回 30 分間かけて点滴静注し、7 日間休薬する 28 日間を 1 コースとし（以下、毎週投与法）、中止基準に該当しない限り 2 コース以上繰り返すこととされた。

本試験に登録された 16 例のうち 15 例（80 mg/m² 群: 3 例、100mg/m² 群: 6 例、125mg/m² 群: 6 例）に本剤が投与されており、本剤の MTD は 125mg/m² に決定されたため、150mg/m² 群への組入れは行われなかった。

治験期間中に死亡は認められなかった。

(2) 海外第I相試験（試験番号 CA005-0、公表論文: *J Clin Oncol* 2005; 23: 7786-7793、実施期間: 2000年10月～2004年12月、評価資料）

進行固形癌患者（目標症例数35～40例）を対象に、本剤80、100、125、150、175又は200mg/m²が毎週投与法にて投与された（最大4コース）。

本試験に登録された39例全例に本剤が投与され、治験期間中の死亡が8例に認められた。死因は、100mg/m²群では肝機能不全2例、病勢進行1例、125mg/m²群では塞栓症／血栓症1例、150mg/m²群では心臓の虚血／梗塞、脳血管虚血及び病勢進行各1例、175mg/m²群では病勢進行1例であり、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

(3) 海外第I/II相試験（試験番号 CA015、公表論文: *J Clin Oncol* 2008; 26: 636-643、実施期間: 2003年12月～2006年3月、参考資料）

本試験に登録された化学療法未治療のIV期進行NSCLC患者52例のうち50例（100mg/m²群3例、125mg/m²群40例、150mg/m²群7例）に本剤100、125又は150mg/m²が毎週投与法にて投与され、治験期間中の死亡は125mg/m²群の1例（病勢進行（本剤との因果関係なし））に認められた。

(4) 海外第II相試験（試験番号 CA013-0、公表論文: *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 850-856、実施期間: 2002年5月～2005年6月、参考資料）

本試験に登録されたタキサン系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発又は転移性乳癌患者181例（100mg/m²群106例、125mg/m²群75例）全例に本剤100mg/m²又は125mg/m²が毎週投与法にて投与され、治験期間中の死亡は100mg/m²群に9例、125mg/m²群に12例認められた。死因は、100mg/m²群では病勢進行8例、肝臓（その他）1例であり、125mg/m²群では病勢進行10例、呼吸困難及び低酸素症各1例であった。100mg/m²群の病勢進行の1例のみ本剤との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第II相試験（試験番号 CA014、公表論文なし、実施期間: 2004年2月～2006年3月、参考資料）

本試験に登録された再発又は転移性黑色腫患者75例のうち74例に本剤100mg/m²（化学療法既治療例）又は150mg/m²（化学療法未治療例）が毎週投与法にて投与され、治験期間中の死亡は8例に認められた。死因は、100mg/m²群では病勢進行3例、150mg/m²群では心臓虚血／心筋梗塞2例、病勢進行及び腎／尿生殖器（その他）各1例であり、腎／尿生殖器のみ本剤との因果関係が否定されなかった。

<機構における審査の概略>

1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、申請効能・効果である「乳癌」に対する本剤の有効性を評価する上で最も重要な試験は、既承認のPTX製剤（以下、既承認製剤）を対照とした海外第III相試験（CA012-0試験）であると判断し、有効性については当該試験を中心評価することとした。また、国内第I相試験（J-0100試験及びJ-0101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、本剤は既承認製剤と同程度の有効性が期待できると判断した。

(1) 対照群の設定について

海外第III相試験（CA012-0試験）の対照群とされた既承認製剤の3週間隔投与法（PTXとして1回175mg/m²）は、既承認製剤の3週間隔投与法に関する国内承認最大用量（1回

$210\text{mg}/\text{m}^2$) とは異なるものの、試験対象とされた再発又は転移性乳癌患者の一次又は二次化学療法において国内外ともに推奨されるレジメンの一つであることから（「4) 臨床的位置付けについて」の項参照）、機構は、当該試験の対照群の設定内容は適切であると判断した。

(2) 有効性の評価項目について

CA012-0 試験では、主要評価項目として標的病変奏効率（標的病変のみにおける RECIST 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）が設定された。

機構は、主要評価項目として標的病変奏効率を設定した経緯及びその適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の有効成分は既承認製剤と同じ PTX であること、及び乳癌における既承認製剤の延命効果等に関する情報は既に蓄積されていたことから、奏効率に本剤と既承認製剤で大きな違いがなければ、生存に寄与する程度は同様と考え、主要評価項目として奏効率を設定した。なお、この考えは、副次評価項目である無増悪期間（time to progression: TTP）及び全生存期間（overall survival: OS）のデータより裏付けられている。したがって、既承認製剤と本剤の有効性を比較する主要な指標として奏効率を設定したことは妥当であると考える。

また、全奏効率（overall response rate: ORR）の評価には、（測定可能な）標的病変以外の部位も含まれており、放射線の画像が得られなかった場合や、その画質が不十分であった場合には独立効果判定委員会では判定できないことがある一方、標的病変奏効率は、精密かつ客観的に測定可能である。

以上より、本剤の有効性を客観的に既承認製剤と比較・評価するために、主要評価項目として標的病変奏効率を選択した。

機構は、当該第III相試験（CA012-0 試験）で設定された主要評価項目について以下のように考える。

通常、当該領域の抗悪性腫瘍剤の有効性評価では、治療体系等を踏まえ、無増悪生存期間（progression free survival: PFS）、OS 等の time-to-event に関連する指標に基づいて有効性を検証し、臨床的位置付け等を明確にする必要があると考える。しかしながら、①既承認製剤での検討から PTX は一定の延命効果等が期待できると認識されている点、及び本剤は既承認製剤の有効成分を修飾した製剤ではなく、また既承認製剤と投与経路が同一である点を踏まえると、奏効率について既承認製剤と同程度の結果が得られれば、既承認製剤で確認されている有効性が本剤でも推測可能と考えること、②今般の臨床開発は、既承認の PTX 製剤に含まれている添加物に起因する臨床上の問題点を改善することを目的としており、本剤の臨床的な有用性や位置付けが既承認製剤と同一の PTX 製剤であることを示す点に主眼が置かれたものと理解できることから、転移性乳癌に対する一般的な薬効評価指標の一つである奏効率の結果より、有効性について既承認製剤との一定の比較は可能と判断した。

(3) 有効性の評価結果について

機構は、本剤の有効性評価にあたっては、主要評価項目とされた 6 コースまでの標的病変奏効率に加え、固形癌の一般的な効果判定標準である RECIST に基づいた全治療コースにおける標的病変及び非標的病変を含めた判定結果である ORR、並びに TTP 及び OS についても確認する必要があると考え、以下の検討を行った。

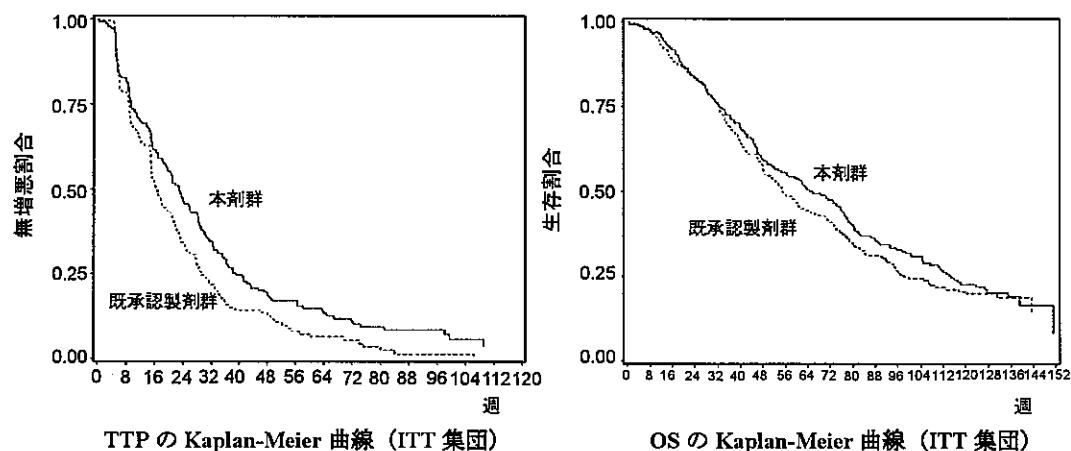
①腫瘍縮小効果について

CA012-0 試験の本剤群と既承認製剤群の標的病変奏効率（95%CI）は、それぞれ 24.0% (18.48, 29.55%) と 11.1% (7.00, 15.22%) であった。標的病変奏効率の比は、2.11 (95.305%CI

[1.368, 3.254]) であり、信頼下限が事前に設定した 0.75 を上回っていたため、本剤の既承認製剤に対する非劣性が検証された。また、本剤群と既承認製剤群の IRL 評価に基づく ORR は、それぞれ 21.4% (46/215 例) と 10.3% (22/214 例) であり、ORR の比は 2.037 (95%CI [1.276, 3.252]) であった。なお、RECIST に基づいた全治療コースにおける ORR (治験責任医師評価) (95%CI) は本剤群 33.2% (27.09, 39.29%) (76/229 例)、既承認製剤群 18.7% (13.58, 23.76%) (42/225 例) であり、標的病変奏効率で得られた結果と大きく異なる成績が得られていることを確認した。

②TTP 及び OSについて

副次評価項目である治験責任医師評価に基づく TTP の中央値は、本剤群 23.0 週、既承認製剤群 16.6 週であった ($p = 0.002$; log-rank 検定)。また、OS の中央値は、本剤群 65.0 週、既承認製剤群 55.3 週であった ($p = 0.322$; log-rank 検定)。TTP 及び OS の Kaplan-Meier 曲線は、下図のとおりである。



機構は、本剤の有効性について、①「2) の有効性の評価項目について」における検討、②CA012-0 試験の結果、主要評価項目である標的病変奏効率について、本剤の既承認製剤に対する非劣性が示されていること、③CA012-0 試験の副次評価項目である ORR、TTP 及び OS の結果も、標的病変奏効率と同様に、本剤の有効性を支持するものであったこと等、を総合的に評価した結果、本剤は、転移性乳癌に対して既承認製剤と同程度の有効性が期待できると判断した。

3) 安全性について

機構は、本剤は既承認製剤と比較して、骨髄抑制等の発現割合が低い傾向を示した一方、神経関連有害事象（脳神経障害を含む）、恶心、嘔吐、下痢等の発現割合は高い傾向を示したが、安全性プロファイルに大きな差異は認められていないことから、既承認製剤で得られている PTX の安全性情報に加えて本剤と既承認製剤の安全性の差異（発現割合の違い）を的確に情報提供及び注意喚起を行うことにより、緊急時に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師の管理下では、本剤は忍容可能であると判断した。なお、国内試験における検討症例は限られていることから、既承認製剤と比較して本剤使用により発現割合が上昇する可能性のある有害事象を中心に、今後も更なる日本人患者での情報収集が必要であり、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場への速やかな注意喚起及び情報提供が必要であると判断した。

(1) 本剤と既承認製剤の有害事象の比較について

申請者は、本剤と既承認製剤の有害事象の発現状況について、以下のとおり説明している。

| NCI-CTC | 本剤 (229 例) | 既承認製剤 (225 例) |
|------------|------------|---------------|
| 有害事象発現例 | 227 (99) | 225 (100) |
| 脱毛 | 207 (90) | 211 (94) |
| 末梢神経障害 | 163 (71) | 125 (56) |
| 疲労 | 108 (47) | 86 (38) |
| 好中球減少 | 78 (34) | 110 (49) |
| 関節痛 | 80 (35) | 75 (33) |
| 筋肉痛 | 65 (28) | 71 (32) |
| 恶心 | 69 (30) | 48 (21) |
| 好中球数が不明な感染 | 54 (24) | 44 (20) |
| 下痢 | 60 (26) | 33 (15) |
| 口内炎／咽頭炎 | 38 (17) | 31 (14) |
| 白血球減少 | 30 (13) | 38 (17) |
| 嘔吐 | 42 (18) | 22 (10) |
| 四肢の疼痛 | 34 (15) | 28 (12) |
| γ-GTP 増加 | 33 (14) | 25 (11) |
| 発熱 | 32 (14) | 24 (11) |
| その他の疼痛 | 27 (12) | 29 (13) |
| 呼吸困難 | 27 (12) | 21 (9) |
| 骨痛 | 25 (11) | 19 (8) |
| 浮腫 | 22 (10) | 18 (8) |
| 便秘 | 26 (11) | 14 (6) |
| 潮紅 | 6 (3) | 32 (14) |

CA012-0 試験において、既承認製剤群に比べて本剤群で発現割合が高かった有害事象は、末梢神経障害、疲労、恶心、下痢及び嘔吐であり、本剤群に比べて既承認製剤群で発現割合が高かった有害事象は、好中球減少症及び潮紅であった。

また、Grade 3 以上の有害事象（臨床検査値異常は除く）のうち、発現割合に 5%以上の群間差が認められた事象は、末梢神経障害（本剤群 10.5% (24/229 例)、既承認製剤群 2.2% (5/225 例)、以下同順）、疲労（8.3% (19/229 例)、3.1% (7/225 例)）及び筋肉痛（7.4% (17/229 例)、1.8% (4/225 例)）であり、いずれも本剤群で高かった。このうち末梢性感觉神経障害については、CA0120-0 試験の本剤群において、中止に至った有害事象（7/23 例）及び減量に至った有害事象（11/14 例）のうち最も多かった事象であることから、投与継続性への影響が最も大きく、また PTX の累積投与量に相関して重症化する傾向が認められたため、観察を十分に行い、個々の患者に応じて減量や休薬期間の延長等の対応を講じるよう注意喚起が必要である。

一方、Grade 3 以上の臨床検査値異常のうち、発現割合に 5%以上の群間差が認められた事象は、好中球減少症（34.2% (77/226 例)、53.2% (118/222 例)）及び白血球減少症（6.7% (15/226 例)、11.3% (25/222 例)）であり、いずれも既承認製剤群で発現割合は高かった。しかし、好中球減少症及び白血球減少症により投与中止（本剤群及び既承認製剤群各 1 例、以下同順）、投与延期（2 例及び 4 例）及び減量に至った症例数（1 例及び 2 例）、並びに好中球数の最低値からの回復日数については、本剤群と既承認製剤群で大きな違いはみられず（両群とも中央値 8.0 日）、両製剤の骨髄抑制に関連する安全性に大きな違いはないと考える。ただし、好中球減少症及び白血球減少症は PTX の使用により予期される主要な有害事象であることから、既承認製剤と同様、本剤投与時には注意が必要であると考える。

機構は、CA012-0試験において、既承認製剤群に比べてPTXの1回投与量が多い本剤群で、①神經関連有害事象（末梢性感觉神経障害・末梢性運動神経障害、脳神経障害等）の発現

割合が高い理由、及び②Grade 3以上の骨髓抑制の発現割合が低かった理由について説明を求める、申請者は以下のように回答した。

神経関連有害事象のうち、末梢性感觉神経障害を除く末梢性運動神経障害、脳神経障害等については、発現割合が低いため既承認製剤と比較評価することは困難であった。末梢性感觉神経障害の発現割合が高かった点については、当該事象は累積投与量に依存すると考えられていることから、PTX としての総投与量が多いことが主な要因と考える。一方、骨髓抑制に関しては、一般的に累積投与量ではなく投与毎の全身曝露量 (AUC) に依存すると考えられるが、Grade 3 以上の骨髓抑制の発現割合が本剤群で低かった理由について、本剤と既承認製剤の PK の差異との関連は不明である。

機構は、本剤群に認められた主な有害事象は既承認製剤で既知の事象であることから、既承認製剤で注意喚起されている各事象については、本剤使用時にも留意すべきと考えるが、患者の状態に応じて適切に減量・休薬を行うことで忍容可能と判断した。本剤と既承認製剤の有害事象の発現割合等の差異に関する情報は、本剤と既承認製剤を選択する際に有用と考えられるため、医療現場には情報提供用資材等を用いて適切に情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。特に、既承認製剤群に比べて本剤群でより発現割合の高かった神経関連有害事象（末梢性感觉神経障害・末梢性運動神経障害、脳神経障害等）は、本剤の投与継続（長期投与を含む）の可否に影響を与える主な事象であり、十分な情報提供を行うとともに、製造販売後も情報収集が必要と考える。なお、本剤と既承認製剤で発現割合が異なる主な有害事象である神経障害と Grade 3 以上の骨髓抑制について、申請者の説明から発現割合が異なる原因是現時点で明確ではないと考えており、今後、当該原因については、非臨床での検討も含めて更なる情報の収集を行う必要があると考える。

(2) 国内外の安全性比較について

機構は、本剤の3週間隔投与法における国内外の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内J-0100試験と海外CA012-0試験の本剤群において発現割合10%以上の有害事象は下表のとおりである。

CA012-0 試験及び J-0100 試験における有害事象 (10%以上) 、例数 (%)

| 事象の区分 | 有害事象名 | J-0100 (12 例) | CA012-0 (229 例) |
|--------------|-------------|---------------|-----------------|
| 胃腸障害 | 便秘 | 3 (25) | 26 (11) |
| | 下痢 | 2 (16.7) | 60 (26) |
| | 恶心 | 4 (33.3) | 69 (30) |
| | 口内炎 | 2 (16.7) | 38 (17) |
| | 嘔吐 | 3 (25) | 42 (18) |
| 全身障害及び投与局所様態 | 無力症 | 6 (50) | 108 (47) |
| | 発熱 | 2 (16.7) | 32 (14) |
| | 浮腫 | 0 | 22 (10) |
| 感染症及び寄生虫症 | 好中球減少性発熱 | 0 | 54 (24) |
| | 鼻咽頭炎 | 2 (16.7) | 3 (1) |
| 臨床検査 | ALT 増加 | 2 (16.7) | 8 (3) |
| | AST 増加 | 3 (25) | 14 (6) |
| | 血中アルブミン減少 | 4 (33.3) | 1 (<1) |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 (16.7) | 0 |
| | 血中カリウム増加 | 4 (33.3) | 1 (<1) |
| | 血中ナトリウム減少 | 6 (50) | 0 |
| | ヘマトクリット減少 | 4 (33.3) | 1 (<1) |
| | ヘモグロビン減少 | 3 (25) | 105 (46) |
| | リノバ球数減少 | 8 (66.7) | 4 (2) |
| | 単球数減少 | 6 (50) | 0 |
| | 好中球数減少 | 10 (83.3) | 181 (80) |
| | 血小板数減少 | 2 (16.7) | 27 (12) |

| | | | |
|------------|------------------|-----------|----------|
| | 赤血球数減少 | 5 (41.7) | 0 |
| | 体重増加 | 4 (33.3) | 4 (2) |
| | 白血球数減少 | 10 (83.3) | 161 (72) |
| | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (16.7) | 9 (4) |
| | γ -GTP 増加 | 0 | 33 (14) |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲不振 | 4 (33.3) | 20 (9) |
| | 関節痛 | 7 (58.3) | 80 (35) |
| | 筋肉痛 | 9 (75) | 65 (28) |
| | 四肢痛 | 0 | 34 (15) |
| | 痛みーその他 | 1 (8.3) | 27 (12) |
| | 骨痛 | 0 | 25 (11) |
| | 運動障害 | 5 (41.7) | 1 (<1) |
| 神経系障害 | 感覚障害 | 10 (83.3) | 163 (71) |
| | 傾眠 | 2 (16.7) | 3 (1) |
| | 脱毛症 | 10 (83.3) | 207 (90) |
| 皮膚及び皮下組織障害 | そう痒症 | 3 (25) | 13 (6) |
| | 発疹 | 7 (58.3) | 19 (8) |
| | 呼吸困難 | 0 | 27 (12) |
| 血管障害 | 高血圧 | 2 (16.7) | 16 (7) |

Grade 3 以上で発現割合 10%以上の有害事象は、CA012-0 試験では、好中球減少症 33.6% (77/229 例) 、 γ -GTP 増加 14% (32/229 例) 及び末梢性感覚神経障害 10.5% (24/229 例) であった。一方、J-0100 試験では、好中球減少症 66.7% (8/12 例) 、末梢性感覚神経障害 25.0% (3/12 例) 、リンパ球減少症 16.7% (2/12 例) 及び白血球減少症 16.7% (2/12 例) であった。

重篤な有害事象は、CA012-0 試験の 28% (63/229 例) に認められ、このうち発現割合 1% 以上の事象は、好中球減少症 10% (24/229 例) 、 γ -GTP 増加 4% (9/229) 、骨折 2% (5/229 例) 、感染及び発熱性好中球減少症各 2% (4/229 例) 並びに高尿酸血症 1% (3/229 例) であった。一方、J-0100 試験では好中球数減少（医師報告事象名：遷延した好中球減少）1 例のみであった。

死亡例は、J-0100 試験では認められなかった。CA012-0 試験では治験期間中に本剤群の 3% (6/229 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

以上より、外国人と比較して日本人で注意すべき事象は、骨髄抑制及び神経関連有害事象（末梢性感覚神経障害、末梢性運動神経障害等）であり、いずれの事象も観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置が必要であると考える。ただし、本剤の日本人での安全性データは限られていることから、今後、安全性データを更に集積する必要があると考える。

機構は、J-0100試験は少数例での検討であるため、有害事象の発現状況について国内外での比較には限界があるものの、国内外の臨床試験でみられた有害事象の内容に大きな違いは認められていないと判断した。しかしながら、骨髄抑制（特にGrade 3以上の好中球数減少）、神経関連有害事象及び皮膚関連有害事象の発現割合は、外国人に比べて日本人で高い可能性も否定できることから、注意が必要と考える。

なお、機構は、中国で実施された本剤の第II相試験（CA201試験）及び欧米で実施された CA012-0試験の結果から、本剤の安全性プロファイルが実施地域や人種によって明らかに異なる傾向は示唆されていないことを確認した。

(3) 神経関連有害事象について

PTX の神経関連有害事象として、末梢性感覚神経障害、末梢性運動神経障害及び脳神経障害が認められており、本剤投与例においても、顔面神経麻痺を含む重篤な脳神経障害が認められている。

機構は、本剤による脳神経障害の発現状況について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

本剤投与後の脳神経障害は、臨床試験及び米国での製造販売後自発報告より計29例認められている（2009年9月時点）。

イタリアで実施された頭頸部癌患者を対象とした動脈内投与試験（3週間隔投与法）では、Grade 3/4 の顔面神経麻痺が 6/60 例（10%）に発現しており、すべて外頸動脈内に本剤 230mg/m² が投与された症例であった。投与開始から脳神経障害発現までの期間の中央値（範囲）は 55 日（33～77 日）、最終投与から脳神経障害発現までの期間の中央値（範囲）は 14 日（12～20 日）であった。

また、Abraxis BioScience 社が実施した臨床試験（脳神経障害の発現例が認められた臨床試験）では 10/1,090 例（CA040 試験の 2009 年 7 月時点までの登録症例 69 例を含む。乳癌 6 例、悪性黒色腫 2 例、NSCLC 及び肺癌各 1 例）に脳神経障害が認められた。重症度は、Grade 4 が 1 例（知覚低下）、Grade 3 が 3 例（両側性ベル麻痺：投与前より末梢性感覺神経障害を合併、ベル麻痺、脳ニューロパシー各 1 例）、Grade 2 が 4 例（片側性顔面神経麻痺 2 例：投与前より末梢性感覺神経障害を合併、ベル麻痺 2 例）、Grade 1 が 1 例（片側性顔面神経麻痺）、Grade 不明が 1 例（片側性顔面神経麻痺 1 例、医師判定の重篤度は非重篤）であった。投与開始から脳神経障害発現日までの中央値（範囲）は 211 日（52～435 日）、本剤の最終投与から脳神経障害発現日までの中央値（範囲）は 12 日（2～29 日）であった。

米国での製造販売後自発報告（13 例）では、軽度から高度の片側又は両側性顔面神経麻痺 10 件、垂れ目、両側声帯麻痺、第 V 脳神経麻痺、口の感覺鈍麻並びに第 X 及び第 XI 脳神経麻痺が各 1 件報告された。これらは本剤投与開始後 6～15 カ月目に発現し、3 例の患者は中等度から高度の末梢性感覺神経障害を合併していた。また、本剤投与開始前より、糖尿病又は末梢性感覺神経障害を合併していた 3 例も含まれていた。

なお、外頸動脈内投与例では、本剤が局所的に高濃度となることから本剤との関連性が高いと考えられる。しかし、申請用法である静脈内投与での発現例については、本剤の関与は考えられるものの、多様な交絡因子が存在し特徴的な傾向を考察するための十分な情報が得られておらず、現時点では本剤との関連性の評価は困難である。

また、機構は、本剤の神経関連有害事象の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本剤の有効成分である PTX に関する神経関連有害事象として、末梢性感覺神経障害が知られているが、その中には、末梢性運動神経障害及び脳神経障害も含まれている（Semin Oncol 1993; 20: 1-15）。その発現機序は、PTX が神経軸索の微小管を傷害することによると推測されている（J Cell Biol 2003; 162: 1045-1055、Lancet Neurol 2007; 6: 75-86 他）。また、脳神経障害については、PTX の高用量投与及び累積投与により、遷延する片側及び両側性顔面神経麻痺（Ann Oncol 1999; 10: 1245-1247）、視神経障害（J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1099-1101）が発現するとの報告がある。末梢性感覺神経障害は PTX の投与量や投与コース数と関連性がある可能性もあり（「（8）長期投与例の安全性」の項参照、（タキソール注射液 30mg、同 100mg 添付文書）、本剤による脳神経障害の発現機序も同様であると推察した）。

また、PTX による神経関連有害事象のリスク因子として、末梢血管障害、糖尿病、アルコール中毒、シスプラチニンの併用（Ann Neurol. 1994; 35: 304-311）、単純ヘルペスや、エプスタイン・バール・ウイルスの感染、感情的又は環境的なストレス等が考えられている（Journal of Otolaryngology, Head and Neck Surgery 東京医学社 2000; 16: 310-314）。本剤投与後の神経関連有害事象の発現機序や原因について、現時点では非臨床での適した検討方法はないが、適切な検討方法に関する情報を入手した際には試験を実施し、原因を解明する。また、使用成績調査結果等の製造販売後に得られる安全性情報をもとに、日本人での発現割合や発現時期及び高リスクの患者背景因子の特定を行う予定である。

さらに、機構は、脳神経障害及び末梢性感觉神経障害の海外臨床試験での発現時期を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

| 脳神経障害及び末梢性感觉神経障害の発現時期（海外臨床試験） | | |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|
| | 脳神経障害 | 末梢性感觉神経障害 |
| 対象 | 海外臨床試験 (1,162例)* | CA012-0 試験 (229例) |
| 発現例数 | 11 | 163 |
| 初回投薬開始日からの発現日数** | | |
| 範囲 | 40-305 | 1-219 |
| 中央値 | — | 23 |
| 有害事象発現後の投薬の有無（例数） | | |
| あり | 10 | 146 |
| なし | 1 | 17 |
| 最終投与日からの発現日数（範囲、発現後の投薬なしの症例のみ） | 7 | 3-28 |

* : CA013、CA025、ABX006、CA012、CA024、CA005、CA014、CA015、CA023、CA040 試験の安全性解析対象の総計

** : 重篤例は重篤発現日で計算

初回投薬開始日からの発現日数について、脳神経障害及び末梢性感觉神経障害はそれぞれ 40~305 日、1~219 日であり、ともに投薬開始より 1 年以内に発現していた。また、末梢性感觉神経障害の多くは 6 コース ($21 \times 6 = 126$ 日と仮定) 以内に発現していた。脳神経障害及び末梢性感觉神経障害については、発現後も投与が継続される割合が高かった。

機構は、末梢性感觉神経障害及び末梢性運動神経障害の発現割合は海外試験に比べて国内試験で高い傾向がみられたこと（「(2) 国内外の安全性比較について」の項参照）、及び国内試験での検討例数は少数のため脳神経障害は認められなかつた可能性があることから、脳神経障害を含めた神経関連有害事象について十分な情報提供と注意喚起が必要であると判断した。今後、製造販売後調査等より得られた安全性情報に基づいて、神経障害（特に脳神経障害）に対する更なる注意喚起及び対策の必要性を検討し、適切な対応を行う必要があると考える。また、臨床試験における発現時期を踏まえて製造販売後調査の観察期間を設定し、製造販売後調査では神経系関連有害事象の日本人における発現割合や発現時期等の情報収集が必要と考える。

(4) 心血管関連有害事象について

既承認製剤では、刺激伝導系障害及びこれに起因する低血圧、高血圧、徐脈等の有害事象が注意喚起されている。

CA012-0 試験における心血管関連有害事象（5%以上）として、心血管系一浮腫（本剤群 10% (22/229 例)、既承認製剤群 8% (18/225 例)、以下同順)、心血管系一高血圧（7% (16 例)、4% (10 例)）、及び不整脈—その他（5% (12 例)、2% (5 例)）が認められ、心血管関連の重篤な有害事象として、心筋虚血／梗塞（1 例、1 例）、血栓症／塞栓症（0 例、2 例）、伝導異常（0 例、1 例）及び末梢動脈虚血（0 例、1 例）が認められた。また、中国で実施された第Ⅱ相試験（CA201 試験）における本剤群において、心臓虚血／心筋梗塞による死亡が 1 例認められている。

申請者は、以上の結果を踏まえ、本剤（1 回 260mg/m²、3 週間隔投与）の心血管系に対する安全性は既承認製剤（1 回 175mg/m²、3 週間隔投与）と同程度であると考えられ、新たな問題も発生していない、と説明している。

機構は、本剤が心臓の刺激伝導系に与える影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CA012-0 試験における心臓の刺激伝導系障害に関する有害事象は、本剤群で 1.3% (3/229 例)、既承認製剤群で 0.4% (1/225 例) であり、その内訳は、本剤群は房室ブロック（Grade 1）、脚ブロック（Grade 1）、左脚ブロック（Grade 1）各 1 例、既承認製剤群は房室ブロック

(Grade 2) が 1 例であった。心臓の刺激伝導系障害に関する有害事象の発現割合は両群ともに低く、群間差はないと考える。また、重篤な症例もなくリスク／ベネフィットに大きく影響するものではないと考える。なお、実施中の CA201 試験及び製造販売後において心臓の刺激伝導系障害は報告されていない。

本剤の非臨床試験（安全性薬理試験及び毒性試験）では、心臓の刺激伝導系に対する影響を評価する検査は実施していないが、2007 年に Abraxis BioScience 社で他製剤の開発のために実施された試験において本剤が投与されたサルで心電図検査が行われ、本剤 (9mg/kg、週 1 回 3 週間投与) による心臓の刺激伝導系障害を示唆する所見は認められなかった。

機構は、本剤に関する心血管関連有害事象について、臨床試験からは既承認製剤と発現割合や重症度に大きな差異は認められていないことから、既承認製剤と同様の注意喚起が必要と考える。

(5) 間質性肺疾患 (ILD) について

機構は、タキサン系抗悪性腫瘍剤の有害事象として認められる ILD の発現状況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。

2009 年 8 月時点での ILD は、海外臨床試験 6 例、製造販売後 1 例の計 7 例が報告されている。

投薬開始日から発現までの日数は 2~140 日であり、その多くは 6 コース ($21 \times 6 = 126$ 日) 以内に発現していた。ILD 発現例では、本剤の投与中止に至る割合が高かったが、ILD による投与中止例 (ILD 発現後の投薬なしの症例) はいずれも投与後 14 日以内に ILD の発現が認められていた (下表)。

| ILD 発現時期 (海外臨床試験) | |
|---------------------------------|---------------------|
| 対象 | ILD 海外臨床試験* (663 例) |
| 発現例数 | 6 |
| 初回投薬開始日からの発現日数** | |
| 範囲 | 2-140 |
| 中央値 | - |
| 有害事象発現後の投薬の有無 (例数) | |
| あり | 1 |
| なし | 5 |
| 最終投与日からの発現日数 (範囲、発現後の投薬なしの症例のみ) | 1-14 |

* : CA013、CA023、CA024、CA015 試験の安全性解析対象の総計

** : 重篤例は重篤発現日で計算

また、国内臨床試験において本剤投与後の ILD 発現例は報告されていないものの、国内ではタキサン系抗悪性腫瘍剤による ILD (事象名：間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症、好酸球性肺炎、特発性器質化肺炎、放射線肺臓炎、原因不明の器質化肺炎) が疑われる症例は、1998 年～2007 年で既承認製剤 338 件、ドセタキセル水和物で 618 件報告されている (医薬品医療機器総合機構副作用報告データベース) こと、また、ILD は薬剤疫学的研究で日本人において発現しやすいとされている (厚生労働科学研究「薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究」(主任研究者: 久保恵嗣、平成 19 年度総括・分担研究報告書)、JMAJ 2007; 50: 405-411) ことから、本剤の添付文書でも ILD の発現については注意喚起する予定である。なお、製造販売後調査において、日本人での ILD の発現割合や発現時期、及び高リスクの患者背景因子の特定を予定している。

機構は、臨床試験における本剤投与後の ILD 発現時期も考慮して製造販売後調査の観察期間を設定し、国内において製造販売後調査の安全性情報を収集し検討する必要があると考える。また、ILD に対する更なる注意喚起及び対策が必要な場合は適切に実施すべきと考える。

(6) 長期投与例における安全性

機構は、CA012-0 試験では、最大 6 コースまで投与を繰り返すこととされ、7 コース以降も PD が認められない場合、治験責任医師の判断により継続投与は可能とされたため、本剤が 7 コース以上投与された長期投与例における安全性について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

CA012-0 試験で長期（7 コース以上）投与された症例は 65 例で、7 コース以降に新たに発現した有害事象（10%以上）は疲労 12%（8 例）、神経障害一知覚性 11%（7 例）であり、7 コース以降に悪化した有害事象は神経障害一知覚性 14%（9 例）であった。末梢性感覺神経障害の発現割合は、投与量及び累積投与量に依存すると推測されるため、本剤の長期投与時に注意すべき有害事象と考える。したがって、医療現場に対しては情報提供用資材を用いて注意喚起及び情報提供を行う予定である。

機構は、本剤の投与継続可否の判断及び長期投与時の安全性には、神経関連有害事象等の本剤の総投与量や投与期間に關係する有害事象が影響する可能性もあることから、本剤の用量調節方法も含めた対処方法等について医療現場への適切な注意喚起及び情報提供が必要と考える。また、製造販売後調査において長期投与例の安全性情報についても収集すべきと考える。

4) 臨床的位置付けについて

機構は、CA012-0 試験の対象となった手術不能又は再発乳癌治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下の検討を行った。

タキサン系抗悪性腫瘍剤、及び PTX を含有する既承認製剤の手術不能又は再発乳癌治療における位置付けについて、各種成書（科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン（2007 年、金原出版株式会社）、NCCN Practice Guidelines in Oncology v.1.2009、Cancer Principle and Practice of Oncology 8th edition）に以下の内容が記載されていることを確認した。

- 手術不能又は再発乳癌における一次化学療法としては、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む治療が、二次化学療法としては、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤のうち、一次化学療法として使用されなかつた系統の薬剤による治療が推奨されている。
- 既承認製剤を単独投与する際の用法として、毎週投与法又は 3 週間隔投与法（1 回 175mg/m²）が選択できる。

以上より、手術不能又は再発乳癌の治療体系において、既承認製剤 175mg/m² の 3 週間隔投与法は一定の位置付けを有しており、CA012-0 試験により既承認製剤の当該用法・用量と同程度の有効性及び安全性が示された本剤 260mg/m² の 3 週間隔投与法の手術不能又は再発乳癌治療における位置付けは、既承認製剤の当該用法・用量の位置付けと同一と考える。

機構は、本剤と既承認製剤との使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の短所としては、①既承認製剤と比して末梢性感覺神経障害の発現割合が高くなる点、及び②既承認製剤に含まれない HSA が添加物として含まれることから感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない点が挙げられる。一方、本剤の長所としては、既承認製剤に含まれている添加物（ポリオキシエチレンヒマシ油及び無水エタノール）が含まれていないことから、既承認製剤と比べて、i) 副腎皮質ステロイド等の前投薬が不要となることによって、PTX 投与までの患者の拘束時間が短縮される点、ii) アルコール過敏症の患者への投与制限がない点、及び iii) 点滴セットの材質を考慮する必要がない点が挙げられる。また、既承認製剤は、医療現場での使用実績が豊富であり、乳癌に対する有効性及び安全性が確立しているものの、上記 i) ~ iii) の点が短所である。以上の両薬剤の特徴を踏まえると、本剤 260mg/m² の 3 週間隔投与法には利便性を含めた有用性があると

考えられ、既承認製剤 $175\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 週間隔投与法と置き換え可能な薬剤であると考える。

機構は、本剤には一定の利便性が期待されると考えるものの、PTX 製剤に関する使用薬剤の選択にあたっては、①本剤では添加物として HSA が含まれることに伴う感染症伝播のリスクが完全には排除できないこと、②本剤と既承認製剤の安全性プロファイルの差異（「3）(1) 本剤と既承認製剤の有害事象の比較について」の項参照）、③患者の状態及び治療歴等を考慮した判断がなされるものと考える。

なお、アルコール過敏症の乳癌患者では、タキサン系抗悪性腫瘍剤としてドセタキセル水和物が使用されている場合もあり、本剤は当該患者に対して新たな治療選択肢となり得ると考える。

5) 効能・効果について

機構は、「2) 有効性について」及び「3) 安全性について」の項における検討内容から、乳癌患者に対する PTX 単独での 3 週間隔投与法について、本剤 $260\text{mg}/\text{m}^2$ は既承認製剤 $175\text{mg}/\text{m}^2$ と同程度の有効性及び安全性を示すと考えることから、本剤の効能・効果は既承認製剤の承認内容と同一の「乳癌」と設定することが適切と判断した。ただし、乳癌に対する術前・術後補助化学療法における本剤を用いた検証的試験成績は得られていないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起する必要があると判断した。

なお、申請者は、本剤の術後補助化学療法における明確な有効性及び安全性の情報を得るために、本剤を含む術後補助化学療法の最適レジメンの検討を行った後、リンパ節転移性早期乳癌患者を対象に術後補助化学療法の標準レジメンを対照とした本剤の国内第Ⅲ相無作為化比較試験を実施する予定であると説明している。

機構は、予定されている本剤の術後補助化学療法での検討結果によって、本剤の当該療法における臨床的位置付け、有効性及び安全性が更に明確となり、医療現場において有用な情報となる可能性があることから、試験計画を速やかに具体化して実行すべきと考える。

6) 用法・用量について

・ 機構は、以下の検討の結果、本剤と既承認製剤とを比較した CA012-0 試験等に基づき、本剤の用法・用量は「通常、成人にはパキリタキセルとして、1 日 1 回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日休薬する。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。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、「他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起し、CA012-0 試験で用いられた休薬、減量及び中止基準を情報提供すべきと判断した。さらに、既承認製剤の 3 週間隔投与法とは投与時間及び用量が異なる旨を、医療現場に適切に情報提供及び注意喚起すべきと考える。

(1) 第Ⅲ相試験（CA012-0 試験）の用法・用量の設定根拠について

機構は、海外では本剤の 3 週間隔投与法における MTD が $300\text{mg}/\text{m}^2$ と判断されているにもかかわらず、CA012-0 試験では本剤投与量として $260\text{mg}/\text{m}^2$ が設定された経緯を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

細胞毒性作用を有する抗悪性腫瘍剤の用量は一般的に MTD を参考に設定されるが、CA012-0 試験を実施した Abraxis BioScience 社は、試験開始前の 20[●] 年 [●] 月に FDA と協議した結果、本剤の有効成分は既承認の PTX であることから、本剤の承認要件として、既承認製剤（米国承認用量である $175\text{mg}/\text{m}^2$ ）と比較して「有効性が劣らず、毒性が上回らない

こと」を検証することが FDA から提示された。これを踏まえ、Abraxis BioScience 社は、海外第 II 相試験 (CA002-OLD (本剤 175 mg/m²) 及び CA002-0 試験 (本剤 300 mg/m²)) 及び既承認製剤の外部対照データを比較した。その結果、本剤 175 及び 300mg/m² は既承認製剤の 175mg/m² より奏効率が高かった。また、PTX の AUC_{inf} が既承認製剤 (175mg/m²) と同程度であれば、本剤の安全性プロファイルも既承認製剤と同様であると推定し、当該試験における本剤の用量として、血中総 PTX の AUC_{inf} が既承認製剤 (175mg/m²) と同程度となると予想された 260mg/m² に決定した。

機構は、PTX の有効性及び安全性と関連する PK パラメータを踏まえて、本剤の投与量の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PTX の有効性及び安全性に影響する血中 PK パラメータについては多くの研究が行われ、一定以上の血漿中濃度持続時間が有効性及び安全性に関連することが報告されていることから (J Clin Oncol 1997; 15: 317-329, Clin Cancer Res 2004; 10: 2237-2244, Clin Cancer Res 1995; 1: 599-606, J Clin Oncol 1995; 13: 180-190) 、PTX 製剤の臨床効果に影響する指標としては、C_{max} よりも AUC がより適切であると考える。ただし、既承認製剤では、PTX が添加物のポリオキシエチレンヒマシ油と結合することで、組織移行すると考えられる血漿中 PTX の非結合型の割合 (非結合型分率) が低下することを考慮する必要があったが、CA012-0 試験立案時点では、本剤投与後の血中 PTX の非結合型分率に関する情報は得られていなかった。以上から、当該試験の用量は、既承認製剤と同程度の AUC (総 PTX 濃度) となる本剤の用量を設定した。

また、本剤の PK は 135~300mg/m² の範囲で線形性を示し、有効性及び安全性は海外第 II 相試験 (CA002-OLD 及び CA002-0 試験) における 175mg/m² と 300mg/m² との比較から用量依存的であることが示唆され、本剤の毒性は 300mg/m² に比べて 260mg/m² で低いと予想されていた。実際、CA012-0 試験も含めて既承認製剤 175mg/m²、本剤 260mg/m² 及び 300mg/m² について検討した結果 (下表) 、本剤 300mg/m² では 260mg/m² と比較して血液中総 PTX の AUC_{inf} 及び有効性は高く、血液中総 PTX の AUC_{inf} が同程度であった既承認製剤 175mg/m² と本剤 260mg/m² では、有効性 (標的病変奏効率) について既承認製剤に対する本剤の非劣性が検証された。この一因として、同じ血液中総 PTX 濃度であっても、非結合型 PTX 濃度は既承認製剤と比較して本剤で高いこと (Clin Cancer Res 2008; 14: 4200-4205) が挙げられる。また、安全性においては、本剤 300mg/m² では、本剤 260mg/m² と比較して末梢性感覺神経障害の発現割合は同程度であったが、好中球減少症の発現割合は高く、AUC_{inf} の増加による変化と推察される。

以上より、全身曝露量の指標である AUC_{inf} が有効性及び安全性に関係すると推察される。

臨床試験で得られた PK パラメータと有効性及び安全性評価のまとめ

| | パラメータ | 既承認製剤 175mg/m ² ^{*1} | 本剤 260mg/m ² ^{*2} | 本剤 300mg/m ² ^{*3} |
|-----|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| PK | C _{max} (ng/mL) (範囲) | 3543.3 (1540-9380) | 22968.6 (4060-86700) | 13520 (11800-14200) |
| | AUC _{inf} (ng·hr/mL) (範囲) | 12602.7 (6087.1-17081.2) | 14788.6 (5981.7-28680.2) | 16736 (11530-21749) |
| 有効性 | 奏効率 (%) | 18.7 (42/225 例) | 33.2 (76/229 例) | 47.6 (30/63 例) |
| 安全性 | 末梢性感覺神経障害 (≥Grade 3) (%) | 2 (5/225 例) | 10 (24/229 例) | 11 (7/63 例) |
| | 好中球減少症 (≥Grade 3) (%) | 53 (118/222 例) | 34 (77/226 例) | 52 (32/62 例) |

*1 : PK ; CA008 試験 (n=12)、有効性及び安全性 ; CA012-0 試験 (n=225)

*2 : PK ; CA008 試験 (n=14)、有効性及び安全性 ; CA012-0 試験 (n=229)

*3 : PK ; DM97-123 試験 (n=5)、有効性及び安全性 ; CA002-0 試験 (n=63)

機構は、以下のように考える。

製剤間のPK等の差異に関して、本剤と既承認製剤の非結合型分率に基づいて考察されているにもかかわらず、当該試験の用量を血中PTX濃度に基づいて設定する際に、両剤の非結合型分率の差異が考慮されなかつた点については、その妥当性を裏付ける合理的な説明はなされていないと考える。実際、安全性については、本剤 $175\text{mg}/\text{m}^2$ と $300\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で実施された海外第II相試験(CA002-0LD及びCA002-0試験)の結果から用量依存性が示唆され、末梢性感觉神経障害の発現割合が $300\text{mg}/\text{m}^2$ より低いと推察された $260\text{mg}/\text{m}^2$ が選択されたものの、CA012-0試験等の結果では、本剤 $260\text{mg}/\text{m}^2$ における当該事象の発現割合は既承認製剤 $175\text{mg}/\text{m}^2$ より高値を示し、本剤 $300\text{mg}/\text{m}^2$ と同程度であった。したがって、血液中総PTXのAUC_{inf}は、本剤と既承認製剤の有効性及び安全性の差異を厳密に予測し、用量を選択するための適切な指標と捉えることには限界があると考える。

しかしながら、①試験計画時点での入手し得る情報に基づいて設定されたCA012-0試験の1回用量($260\text{mg}/\text{m}^2$)は、3週間隔投与法において、既承認製剤 $175\text{mg}/\text{m}^2$ と比較し有効性は同程度であり、毒性が著しく上回るものではないと考えられること、及び②本剤は既承認製剤の臨床使用上の問題点を解決する製剤として開発されたことも勘案し、本剤の用法・用量はCA012-0試験における設定と同一とすることは可能と判断した。

なお、乳癌治療において既承認製剤は、毎週投与法としても使用されているが、本剤と既承認製剤では投与時間、用量及び組織分布等のPKが異なることから、3週間隔投与法以外の使用方法に関する本剤の検証試験成績が得られていない現時点では、本剤の使用方法としてはCA012-0試験で検討された3週間隔投与法のみが推奨されると考える。

(2) $300\text{mg}/\text{m}^2$ までの増量について

機構は、海外第I相試験(DM97-123試験)の結果、3週間隔投与法での本剤のMTDは $300\text{mg}/\text{m}^2$ であり、国内第I相試験(J-0100試験)では $300\text{mg}/\text{m}^2$ までの用量でDLTは認められておらず、MTDが求められないことを踏まえ、3週間隔投与法でのより適切な本剤の用量を検討する必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

海外第II相試験(CA002-0LD及びCA002-0試験)により、本剤の有効性及び安全性については用量依存的であることが示唆された。CA012-0試験の結果より、本剤の3週間隔投与法の推奨用量は $260\text{mg}/\text{m}^2$ であると考えるが、以下の点を踏まえると、患者の状態に応じて $300\text{mg}/\text{m}^2$ まで増量可能であると考える。

- DM97-123試験の結果、本剤のMTDは $300\text{mg}/\text{m}^2$ と推定されており、J-0100試験の結果、日本人患者においても $300\text{mg}/\text{m}^2$ までの忍容性が確認されたこと
- CA002-0試験($300\text{mg}/\text{m}^2$)及びCA012-0試験($260\text{mg}/\text{m}^2$)の結果、両試験の効果判定規準(WHOガイドライン又はRECISTガイドライン)は異なるものの、有効性(奏効率)は $260\text{mg}/\text{m}^2$ (33.2%)より $300\text{mg}/\text{m}^2$ (47.6%)で高かったこと

以上より、申請者は、本剤 $260\text{mg}/\text{m}^2$ から投与を開始し、患者の状態に応じて $300\text{mg}/\text{m}^2$ まで増量する投与方法での新たな臨床試験成績を行う必要はないと考える。なお、患者の状態に応じて $300\text{mg}/\text{m}^2$ まで増量可能な承認内容となった場合には、現在計画中の製造販売後調査において、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ へ増量した症例の安全性情報も得られると考えており、当該調査結果を基に、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ へ増量した際の安全性の評価を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

$300\text{mg}/\text{m}^2$ まで増量した設定での検証試験は実施されておらず、増量を考慮する際の判断基準が不明であることから、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することについてリスク・ベネフィットの比較考量はできない。したがって、現時点では、申請者の主張する患者の状態に応じて $300\text{mg}/\text{m}^2$ まで増量することは適切とは判断できない。また、今般の申請用量が、前述のように、既承認製剤のPK、有効性及び安全性を目安に設定されていること、より高い有効性が期待される高用量での忍容性が確認されていることを踏まえると、本剤のより適切な用

量の検討を行う余地もあることから、製造販売後に得られる情報や医療現場からの開発要望等によっては、更なる高用量での検討を行う必要があると考える。

(3) 他の抗悪性腫瘍薬剤との併用について

機構は、乳癌治療において既承認製剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用レジメンとしても使用されているが、本剤と既承認製剤では用量及び組織分布等のPKが異なり、単独での3週間隔投与法以外の使用方法に関する本剤の検証試験成績も得られていない現時点では、本剤と他の抗悪性腫瘍薬剤との併用について有効性及び安全性は確立していないと判断した。したがって、「他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない」旨を、添付文書の用法・用量に関する使用上の注意の項に設定することに加え、情報提供用資材等も用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

7) 既承認製剤との違いに関する注意喚起について

機構は、本剤と既承認製剤とでは、使用方法に様々な相違点があることから、当該相違点については添付文書や情報提供用資材等において十分な情報提供が必要と考えているが、現時点で想定される本剤使用時の懸念点について、以下の検討を行った。

機構は、既承認製剤が本剤の投与方法（用法・用量、前投薬、点滴セット等）によって誤って投与された場合の安全性について考察を求め、申請者は以下のとおり回答した。

既承認製剤では、 $175\text{mg}/\text{m}^2$ から $250\text{mg}/\text{m}^2$ への增量に伴い、明らかな毒性の増強が認められたとの報告（J Clin Oncol 2004; 22: 2061-2068）があることから、本剤の用法・用量で既承認製剤が投与された場合、高度な骨髄抑制及び末梢性感覚神経障害が発現する可能性が高く、本剤の海外第Ⅰ相試験（DM97-123 試験）で DLT とされた眼障害も発現する可能性があると考える。また、本剤投与時には副腎皮質ステロイド剤及び抗ヒスタミン剤の前投薬が必要ないことから、重篤な過敏反応が生じる恐れがあると考える。なお、本剤と既承認製剤では、①包装パッケージの色調、②調製方法、及び③調製後の薬液の量と色が異なることから、誤投与は予防可能と考えているが、誤投与の可能性を完全には否定できないため、資材等を用いて注意喚起及び情報提供を行う予定である。

機構は、本剤及び既承認製剤それぞれの投与における過誤防止のために、誤投与が生じる過程及び背景（処方箋発行システム等の現状）を十分に考慮した対策が必要と考えており、医療現場に対して、分かりやすい注意喚起と情報提供ができるような対策が必要と考える。

また、既承認製剤の有する乳癌以外の効能・効果（卵巣癌、NSCLC、胃癌及び子宫体癌）に対して、本剤が適応外使用される可能性がある。

申請者は、他癌腫での適応外使用回避の方策について、以下のように説明している。

医薬情報担当者から医療従事者に対し、現時点で本剤の有する効能・効果を確實に周知する必要があると考える。また、乳癌以外の効能・効果での使用に関する問い合わせに対しては、現時点では有効性が確認されておらず、推奨されない旨の情報提供及び注意喚起を行い、適正使用の啓発に努める。

機構は、本剤の適正使用が徹底されるよう、本剤では乳癌以外の効能・効果に対する有効性及び安全性は確立していないこと、並びに本剤と既承認製剤の効能・効果の差異について、医療現場に的確に情報提供する等の対応が必要と考える。

8) 製造販売後の検討事項について

(1) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査として、①使用成績調査、②長期使用に関する特定使用成績調査、③特定使用成績調査（1コースでの安全性の検討）を計画している。

使用成績調査では、安全性評価可能例数として、約0.5%の発現割合の副作用が99%以上の確率で少なくとも4例確認される2,000例を予定症例数と設定する。調査期間は6コース、登録期間は2年間とし、調査項目は、患者背景因子、薬剤投与状況（中止理由を含む）、併用薬剤・療法、臨床検査値、有害事象、有効性、症例転帰等とし、重点調査項目は、①脳神経障害、②末梢性感觉神経障害（末梢神経障害・麻痺）、③ILD・肺線維症とする。なお、後述する1コース目の安全性の検討を目的とした特定使用成績調査の1コース目の安全性データを公表するまでは、本剤が納入される全医療機関に対して使用成績調査の依頼を行うが、調査は実施可能施設において実施する予定である。

また、長期使用に関する特定使用成績調査として、上記の使用成績調査の症例のうち、①6コース終了時点で投薬継続中の症例、及び②術前補助化学療法での使用例で術後補助化学療法としても本剤の投与予定のある症例を対象に、長期使用時の副作用発現状況の把握、特に末梢性感觉神経障害（末梢神経障害・麻痺）の発現とPTXの累積投与量との相関を術後患者と転移性患者に層別して検討する。予定症例数は、使用成績調査の登録例の内訳（術後患者及び転移性患者各45%）、通常施行されると予想される投与コース数（術後患者及び転移性患者でそれぞれ4及び6コース）を超えるコース数が施行される割合（術後患者及び転移性患者でそれぞれ5%及び20%）を基に、3週間隔投与法以外の投与法による除外例を考慮し、200例とし、症例ごとの観察期間は投与開始1年後のコース終了時までとする。調査期間は3年間（使用成績調査登録終了から1年間）を予定している。

さらに、本剤の1回投与量及び C_{max} は既承認製剤より高いことから、1コース目の安全性情報を速やかに検討する目的の特定使用成績調査を実施する。予定症例数は、1コース目の骨髄抑制の発現割合を少なくとも40%と仮定し、安全性評価に十分と考えられる症例数として約100例とした。重点調査項目は臨床検査値（特に骨髄抑制に関連する臨床検査値：白血球数、白血球分画、血小板数、ヘモグロビン、赤血球数等）とし、調査期間は6コース、登録期間は1年間を予定している。なお、2コース以降の情報は使用成績調査の情報とともに評価することを予定している。

機構は、以下のように考える。

本剤は既承認のPTXを有効成分とする製剤ではあるものの、既承認製剤とは用法・用量が異なり、既承認製剤と比べて高い割合で発現する有害事象もみられており、更に本剤の国内投与症例は限られていることから、本剤の製造販売開始後の一定期間は本剤を使用した全症例を対象とした使用成績調査の実施も考慮すべきと考える。また、本剤投与後に認められた主な有害事象は既承認製剤と共通すること等も踏まえて、調査目的、調査規模、調査項目、調査方法等を十分検討し、（新有効成分医薬品ではなく）新たなPTX製剤である本剤の臨床使用にあたり有意義な情報が効率よく収集・評価される調査計画が策定される必要があると考える。

申請者の計画案について、長期使用に関する特定使用成績調査では、術後患者と転移性患者別に副作用発現状況を検討することが計画されているが、本剤の安全性プロファイルに両患者層での差異は示唆されないと申請者が考えていること、及び現時点では術前・術後補助化学療法での本剤の使用は確立していないことから、PTXの累積投与量と副作用発現状況との関係を投与対象毎に検討する意義は乏しいと考える。また、1コース目の安全性情報を速やかに検討することを目的として実施するとされている特定使用成績調査については、使用成績調査のうち特定の集団を対象としたものではないこと、調査期間（6コース）が調査目的と合致していないこと、及び使用成績調査結果を速やかに収集及び評価することで当該特定使用成績調査の目的は達成可能であることから、調査計画の更なる精査を以て、実施意義のある計画にすべきと考える。

加えて、製造販売後調査において投与過誤等の問題点が見出された場合は、医療現場へ

の速やかな注意喚起、調査計画の修正、製造販売後臨床試験の実施等を検討すべきと考える。なお、申請者は、今般の申請内容とは異なる使用方法での本剤の使用も考慮して調査計画を立てている点について、機構は、使用実態を想定することも重要と考えるが、推奨される対象や使用方法以外での使用が行わぬよう方策を含め、適正使用が徹底されるよう周知し注意喚起することをより重要視する必要があると考える。

(2) 乳癌の3週間隔投与法以外の臨床開発について

① 乳癌における毎週投与法について

乳癌におけるPTXの毎週投与法は、手術不能又は再発乳癌の治療における代表的な治療法として位置付けられており、単独投与 (J Clin Oncol 2001; 19: 4216-4223)、ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用 (Clin Breast Cancer 2003; 3: 421-422)、HER2陽性患者ではトラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカルボプラチントとの併用 (Oncologist 2004; 9: 518-527、J Clin Oncol 2001; 19: 2587-2595) が推奨されており、PTXの最適な用法は毎週投与法であるとの報告 (J Clin Oncol 2008; 26: 1585-1587) もある。

申請者は、乳癌における毎週投与法の臨床開発については、海外第II相試験 (CA024試験：①本剤300mg/m²の3週間隔投与法、②本剤100mg/m²の毎週投与法、③本剤150mg/m²の毎週投与法、④既承認製剤100mg/m²の3週間隔投与法の比較試験) 及び実施中の_____試験 _____試験) の結果に基づく承認申請を検討している、と説明している。

機構は、既承認製剤では乳癌に対して毎週投与法が承認され、使用されている状況を踏まえると、本剤でも毎週投与法の臨床開発を速やかに行い、臨床試験成績が得られ次第、承認申請等の適切かつ迅速な対応が必要と考える。

② 既承認製剤が有する乳癌以外の効能・効果（卵巣癌、NSCLC、胃癌及び子宫体癌）について

申請者は、国内外で_____の臨床試験が実施中であるが、_____については、現時点では_____ではなく、_____でも上記_____腫瘍の_____が_____、開発計画を検討する旨を説明している。

機構は、本剤は既承認製剤の臨床使用上の問題点を解決する代替製剤として開発された経緯を踏まえると、子宮体癌も含め、既承認製剤の有する効能・効果に対する臨床開発を積極的に行い、臨床試験成績が得られ次第、承認申請等の適切かつ迅速な対応が必要と考える。

4.4 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「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」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) 3週間隔投与法における臨床試験

(1) 国内第I相試験（試験番号 J-0100）

有害事象は、本剤が投与された12例全例 (200mg/m²群3例、260mg/m²群6例、300mg/m²群3例) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も12例全例に認められた。いずれかの用量群において、2例以上に認められた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）

| SOC・PT | 200mg/m ² 群 (3例) 例数 (%) | | 260mg/m ² 群 (6例) 例数 (%) | | 300mg/m ² 群 (3例) 例数 (%) | |
|----------|---------------------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 何らかの有害事象 | 3(100) | 1(33) | 6(100) | 6(100) | 3(100) | 3(100) |
| 胃腸障害 | | | | | | |

| | | | | | | |
|--------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| 便秘 | 0 | 0 | 2(33) | 0 | 1(33) | 0 |
| 下痢 | 2(67) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 恶心 | 2(67) | 0 | 1(17) | 0 | 1(33) | 0 |
| 口内炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(67) | 0 |
| 嘔吐 | 1(33) | 0 | 2(33) | 0 | 0 | 0 |
| 全身障害及び投与局所様態 | | | | | | |
| 無力症 | 2(67) | 0 | 2(33) | 0 | 2(67) | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | |
| ALT 増加 | 0 | 0 | 2(33) | 0 | 0 | 0 |
| AST 増加 | 0 | 0 | 3(50) | 0 | 0 | 0 |
| 血中アルブミン減少 | 1(33) | 0 | 3(50) | 0 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 2(33) | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 0 | 0 | 2(33) | 0 | 2(67) | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 3(50) | 0 | 3(100) | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 2(67) | 0 | 2(33) | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1(33) | 0 | 2(33) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 2(67) | 0 | 5(83) | 2(33) | 1(33) | 0 |
| 単球数減少 | 2(67) | 0 | 3(50) | 0 | 1(33) | 0 |
| 好中球数減少 | 2(67) | 1(33) | 5(83) | 5(83) | 3(100) | 2(67) |
| 赤血球数減少 | 3(100) | 0 | 2(33) | 0 | 0 | 0 |
| 体重増加 | 1(33) | 0 | 1(17) | 0 | 2(67) | 0 |
| 白血球数減少 | 2(67) | 0 | 5(83) | 2(33) | 3(100) | 0 |
| 血中 ALP 増加 | 0 | 0 | 2(33) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝及び栄養障害 | | | | | | |
| 食欲不振 | 3(100) | 0 | 1(17) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | | | |
| 関節痛 | 1(33) | 0 | 4(67) | 0 | 2(67) | 0 |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 6(100) | 0 | 3(100) | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 運動障害 | 0 | 0 | 3(50) | 0 | 2(67) | 0 |
| 感覺障害 | 1(33) | 0 | 6(100) | 1(17) | 3(100) | 2(67) |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | | | |
| 脱毛症 | 3(100) | 0 | 4(67) | 0 | 3(100) | 0 |
| そう痒症 | 1(33) | 0 | 2(33) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 2(67) | 0 | 4(67) | 0 | 1(33) | 0 |

重篤な有害事象は 1/12 例 (8%) (260mg/m²群 1/6 例 (17%)) に遷延した好中球減少が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 5/12 例 (42%) に認められ、内訳は 260mg/m²群で末梢性運動神経障害／末梢性感覚神経障害、好中球数減少各 1 例、300mg/m²群で末梢性感覚神経障害 2 例、末梢性感覚神経障害／末梢性運動神経障害 1 例であった。これらはすべて本剤の因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第 I 相試験 (試験番号 CA008)

有害事象は、治験薬が投与された 27 例全例 (本剤群 14 例、既承認製剤群 13 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 27 例全例に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 20%以上)

| NCI CTC Term | 本剤群* (14 例) 例数 (%) | | 既承認製剤群** (13 例) 例数 (%) | |
|--------------|-----------------------|------------|---------------------------|------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 何らかの有害事象 | 14 (100) | 6 (43) | 13 (100) | 9 (69) |
| 血液／骨髄 | | | | |
| 白血球減少 | 3 (21) | 0 | 1 (8) | 0 |
| 好中球減少 | 6 (43) | 5 (36) | 8 (62) | 8 (62) |

| | | | | |
|----------|---------|---|---------|---|
| 全身症状 | | | | |
| 疲労 | 10 (71) | 0 | 6 (46) | 0 |
| 発熱 | 3 (21) | 0 | 4 (31) | 0 |
| その他 | 3 (21) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚科／皮膚 | | | | |
| 脱毛 | 11 (79) | 0 | 10 (77) | 0 |
| 消化管系 | | | | |
| 食欲不振 | 4 (29) | 0 | 0 | 0 |
| 恶心 | 5 (36) | 0 | 3 (23) | 0 |
| 神経学 | | | | |
| 神経障害－知覚性 | 12 (86) | 0 | 8 (62) | 0 |
| 疼痛 | | | | |
| 関節痛 | 9 (64) | 0 | 6 (46) | 0 |
| 筋肉痛 | 10 (71) | 0 | 4 (31) | 0 |
| 肺 | | | | |
| 咳 | 3 (21) | 0 | 1 (8) | 0 |

* : 本剤 260mg/m²、** : 既承認製剤 175mg/m²

重篤な有害事象は本剤群で 2/14 例 (14%)、既承認製剤群で 5/13 例 (38%) に認められた。内訳は本剤群では好中球減少 2 例、既承認製剤群では好中球減少 4 例、原疾患に関連する有害事象、発熱性好中球減少、気胸各 1 例であり、本剤群の好中球減少 2 例、既承認製剤群の好中球減少及び発熱性好中球減少は、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本剤群では認められず、既承認製剤群では 1/13 例 (8%) に ALP 増加が認められ、既承認製剤との因果関係は否定されなかった。

(3) 海外第 I / II 相試験 (試験番号 DM97-123)

有害事象は、本剤が投与された 19 例全例 (135mg/m²群 4 例、200mg/m²群 3 例、300mg/m²群 6 例、375mg/m²群 6 例) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も 19 例全例に認められた。いずれかの用量群において 2 例以上に認められた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)

| NCI CTC Term | 135mg/m ² 群 (4 例) 例数 (%) | | 200mg/m ² 群 (3 例) 例数 (%) | | 300mg/m ² 群 (6 例) 例数 (%) | | 375mg/m ² 群 (6 例) 例数 (%) | |
|--------------|--|---------------|--|---------------|--|---------------|--|---------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 何らかの有害事象 | 4 (100) | 1 (25) | 3 (100) | 1 (33) | 6 (100) | 5 (83) | 6 (100) | 4 (67) |
| 聴覚器／聴力 | | | | | | | | |
| 内耳-聴力 | 1 (25) | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 0 | 0 | 0 |
| 血液／骨髄 | | | | | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 1 (17) |
| 心血管系 (一般) | | | | | | | | |
| 浮腫 | 0 | 0 | 2 (67) | 0 | 4 (67) | 1 (17) | 4 (67) | 0 |
| 全身症状 | | | | | | | | |
| 疲労 | 4 (100) | 1 (25) | 2 (67) | 0 | 6 (100) | 3 (50) | 6 (100) | 3 (50) |
| 発熱 | 2 (50) | 0 | 2 (67) | 0 | 4 (67) | 0 | 4 (67) | 0 |
| 戦慄、悪寒 | 1 (25) | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 0 | 2 (33) | 0 |
| 発汗 | 0 | 0 | 2 (67) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 1 (25) | 0 | 0 | 0 | 4 (67) | 0 | 2 (33) | 0 |
| 皮膚科／皮膚 | | | | | | | | |
| 脱毛 | 2 (50) | 0 | 2 (67) | 0 | 5 (83) | 0 | 5 (83) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (50) | 0 | 1 (17) | 0 |
| その他 | 1 (25) | 0 | 2 (67) | 0 | 5 (83) | 0 | 2 (33) | 1 (17) |
| 内分泌 | | | | | | | | |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 | 3 (50) | 0 |
| 消化管系 | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|----------------|--------|---|--------|--------|---------|--------|---------|--------|
| 食欲不振 | 1 (25) | 0 | 1 (33) | 0 | 3 (50) | 0 | 4 (67) | 0 |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 (33) | 0 | 3 (50) | 0 | 6 (100) | 3 (50) |
| 脱水 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 0 |
| 下痢 | 1 (25) | 0 | 2 (67) | 1 (33) | 3 (50) | 0 | 4 (67) | 1 (17) |
| 恶心 | 2 (50) | 0 | 1 (33) | 0 | 5 (83) | 0 | 5 (83) | 1 (17) |
| 口内炎／咽頭炎 | 1 (25) | 0 | 1 (33) | 0 | 4 (67) | 0 | 5 (83) | 2 (33) |
| 嘔吐 | 1 (25) | 0 | 1 (33) | 0 | 2 (33) | 0 | 4 (67) | 1 (17) |
| 感染／発熱性好中球減少 | | | | | | | | |
| 好中球数が不明な感染 | 3 (75) | 0 | 2 (67) | 0 | 2 (33) | 0 | 3 (50) | 1 (17) |
| 代謝／検査 | | | | | | | | |
| 低カリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 | 2 (33) | 0 |
| 筋骨格系 | | | | | | | | |
| その他 | 3 (75) | 0 | 2 (67) | 0 | 1 (17) | 0 | 0 | 0 |
| 神経学 | | | | | | | | |
| めまい／ふらつき | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 | 2 (33) | 0 |
| 不眠症 | 1 (25) | 0 | 2 (67) | 0 | 3 (50) | 0 | 1 (17) | 0 |
| 気分変動－不安、興奮 | 2 (50) | 0 | 1 (33) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気分変動－鬱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (50) | 0 | 1 (17) | 0 |
| 神経障害－知覚性 | 0 | 0 | 1 (33) | 0 | 6 (100) | 2 (33) | 5 (83) | 3 (50) |
| その他 | 0 | 0 | 1 (33) | 0 | 2 (33) | 0 | 1 (17) | 1 (17) |
| 眼球／視覚 | | | | | | | | |
| 眼の乾燥 | 1 (25) | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 | 4 (67) | 0 |
| 視覚－かすみ目 | 1 (25) | 0 | 1 (33) | 0 | 5 (83) | 1 (17) | 2 (33) | 0 |
| 疼痛 | | | | | | | | |
| 腹痛又は差し込み | 3 (75) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 |
| 関節痛 | 2 (50) | 0 | 0 | 0 | 4 (67) | 0 | 1 (17) | 0 |
| 骨痛 | 1 (25) | 0 | 1 (33) | 0 | 3 (50) | 0 | 2 (33) | 1 (17) |
| 胸痛（非心臓性、非胸膜炎性） | 2 (50) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 |
| 頭痛 | 2 (50) | 0 | 2 (67) | 0 | 4 (67) | 0 | 3 (50) | 0 |
| 筋肉痛 | 3 (75) | 0 | 2 (67) | 0 | 4 (67) | 0 | 6 (100) | 1 (17) |
| その他 | 1 (25) | 0 | 0 | 0 | 4 (67) | 0 | 4 (67) | 1 (17) |
| 肺 | | | | | | | | |
| 咳 | 1 (25) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 1 (17) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 0 | 2 (33) | 1 (17) |
| 腎／泌尿生殖器 | | | | | | | | |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 | 2 (33) | 0 |

重篤な有害事象は 6/19 例 (32%) (300mg/m²群 4/6 例 (66%)、375mg/m²群 2/6 例 (33%)) に認められ、300mg/m²群の 4 例の内訳は戦慄／悪寒、神経障害－知覚性、浮腫、血栓症／塞栓症、角膜炎、かすみ目各 1 例 (33%)、375mg/m²群の 2 例の内訳は呼吸困難、筋肉痛、めまい／ふらつき、頭痛、嘔吐、疲労、肺－その他、低酸素血症、浮腫、好中球減少、角膜炎、かすみ目、脱水、好中球数が不明な感染各 1 例であった。このうち 300mg/m²群で認められた事象及び 375 mg/m²群の呼吸困難、筋肉痛、めまい／ふらつき、頭痛、嘔吐、疲労、肺－その他、低酸素血症、浮腫、好中球減少、角膜炎、かすみ目、好中球数が不明な感染、脱水は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 2/19 例 (11%) (375mg/m²群 2/6 例 (33%)) に認められ、内訳は口内炎／咽頭炎、神経障害－知覚性、角膜炎、かすみ目各 2 例、ヘモグロビン減少、好中球減少、血小板減少、疲労、食欲不振、便秘、下痢、恶心、嘔吐、発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、気分変動－鬱、神経－その他各 1 例であった。このうちヘモグロビン減少、好中球減少、血小板減少、疲労、食欲不振、便秘、下痢、恶心、口内炎／咽頭炎、嘔吐、発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、気分変動－鬱、神経障害－知覚性、神経－その他、角膜炎、かすみ目は、本剤との因果関係が否定されなかつた。

(4) 海外第II相試験（試験番号 CA002-0）

有害事象は、本剤が投与された63例全例に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も63例全例に認められた。発現割合が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合10%以上）

| NCI CTC Term | 例数(%) (63例) | |
|--------------|-------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 何らかの有害事象 | 63 (100) | 43 (68) |
| 血液／骨髓 | | |
| ヘモグロビン減少 | 14 (22) | 3 (5) |
| 白血球減少 | 11 (17) | 2 (3) |
| 好中球減少 | 41 (65) | 29 (46) |
| 全身症状 | | |
| 疲労 | 26 (41) | 8 (13) |
| 発熱 | 10 (16) | 0 |
| 皮膚科／皮膚 | | |
| 脱毛 | 59 (94) | 2 (3) |
| 発疹／落屑 | 9 (14) | 1 (2) |
| 消化管系 | | |
| 便秘 | 10 (16) | 0 |
| 下痢 | 12 (19) | 3 (5) |
| 粘膜炎 | 6 (10) | 1 (2) |
| 恶心 | 24 (38) | 1 (2) |
| 口内炎／咽頭炎 | 13 (21) | 1 (2) |
| 嘔吐 | 14 (22) | 1 (2) |
| 感染／発熱性好中球減少 | | |
| 好中球数が不明な感染 | 19 (30) | 5 (8) |
| 神経障害－知覚性 | 43 (68) | 7 (11) |
| 眼球／視覚 | | |
| 眼の乾燥 | 8 (13) | 0 |
| 視覚－かすみ目 | 6 (10) | 0 |
| 疼痛 | | |
| 関節痛 | 8 (13) | 0 |
| 筋肉痛 | 16 (25) | 5 (8) |
| 四肢 | 13 (21) | 1 (2) |
| その他 | 12 (19) | 0 |

本剤 300mg/m²

重篤な有害事象は25/63例(40%)に認められ、内訳は好中球減少14例(22%)、神経障害－知覚性5例(8%)、発熱性好中球減少、筋肉痛各3例(5%)、血小板減少、疲労、下痢、好中球数が不明な感染各2例(3%)、白血球減少、心血管系(不整脈)－その他、心臓－虚血／梗塞、脱水、消化器－その他、嘔吐、肝臓－その他、低カルシウム血症、気分変動－鬱、四肢痛、肺－その他、気胸各1例(2%)であった。このうち白血球減少、好中球減少、血小板減少、心血管系(不整脈)－その他、心臓－虚血／梗塞、疲労、下痢、嘔吐、脱水、消化器－その他、肝臓－その他、発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、神経障害－知覚性、筋肉痛、気分変動－鬱、四肢痛、肺－その他は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は7/63例(11%)に認められ、内訳は神経障害－知覚性5例(8%)、白血球減少、好中球減少、疲労、口内炎／咽頭炎、運動失調、四肢痛、肺－その他各1例(2%)であった。このうち白血球減少、好中球減少、疲労、口内炎／咽頭炎、運動失調、神経障害－知覚性、四肢痛、肺－その他は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 CA002-0LD）

有害事象は、本剤が投与された43例全例に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も43例全例に認められた。発現割合が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 10%以上）

| NCI CTC Term | 例数 (%) (43例) | |
|----------------|--------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 |
| 何らかの有害事象 | 43 (100) | 12 (28) |
| 血液／骨髄 | | |
| ヘモグロビン減少 | 7 (16) | 2 (5) |
| 白血球減少 | 6 (14) | 3 (7) |
| 好中球減少 | 14 (33) | 5 (12) |
| 心血管系（一般） | | |
| 浮腫 | 5 (12) | 1 (2) |
| 全身症状 | | |
| 疲労 | 18 (42) | 2 (5) |
| 発熱 | 16 (37) | 0 |
| 皮膚科／皮膚 | | |
| 脱毛 | 43 (100) | 0 |
| 色素異常 | 12 (28) | 0 |
| そう痒症 | 10 (23) | 0 |
| 消化管系 | | |
| 食欲不振 | 15 (35) | 0 |
| 下痢 | 6 (14) | 1 (2) |
| 恶心 | 12 (28) | 1 (2) |
| 嘔吐 | 11 (26) | 2 (5) |
| その他 | 7 (16) | 1 (2) |
| 感染／発熱性好中球減少 | | |
| 好中球数が不明な感染 | 12 (28) | 3 (7) |
| 筋骨格系 | | |
| その他 | 5 (12) | 0 |
| 神経学 | | |
| 不眠症 | 9 (21) | 0 |
| 気分変動－多幸症 | 5 (12) | 0 |
| 神経障害－知覚性 | 11 (26) | 0 |
| 疼痛 | | |
| 胸痛（非心臓性、非胸膜炎性） | 7 (16) | 0 |
| 筋肉痛 | 14 (33) | 1 (2) |
| その他 | 15 (35) | 2 (5) |
| 四肢 | 12 (28) | 0 |
| 肺 | | |
| 咳 | 9 (21) | 0 |
| 呼吸困難 | 7 (16) | 2 (5) |
| その他 | | |
| 分類されなかった有害事象 | 5 (12) | 0 |

本剤 175mg/m²

重篤な有害事象は10/43例(23%)に認められ、内訳は好中球数が不明な感染4例(9%)、好中球減少3例(7%)、血液／骨髄－その他、血小板減少、血栓症／塞栓症、食道炎、消化器－その他、嘔吐、高カルシウム血症、分類されなかった有害事象、呼吸困難、声の変化各1例(2%)であった。このうち好中球減少、血液／骨髄－その他、血小板減少、血栓症／塞栓症、食道炎、嘔吐、消化器－その他、好中球数が不明な感染、高カルシウム血症、

呼吸困難、声の変化、分類されなかつた有害事象は、本剤との因果関係が否定されなかつた。

本剤の投与中止に至つた有害事象は認められなかつた。

(6) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 CA201）

有害事象は、本剤が投与された 104 例中 103 例 (99%)、既承認製剤が投与された 106 例中 105 例 (99%) 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それぞれ 103/104 例 (99%)、105/106 例 (99%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 10%以上）

| CTCAE Term | 本剤群* (104 例) | | 既承認製剤群** (106 例) | | 既承認製剤群** (106 例) |
|-------------|--------------|---------|------------------|----------|------------------|
| | 例数 (%) | 全 Grade | Grade 3 以上 | 例数 (%) | |
| 何らかの有害事象 | 103 (99) | 63 (61) | 63 (61) | 105 (99) | 58 (55) |
| 血液／骨髓 | | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 17 (16) | 8 (8) | 8 (8) | 16 (15) | 10 (9) |
| 白血球減少 | 67 (64) | 25 (24) | 25 (24) | 62 (58) | 24 (23) |
| 好中球減少 | 72 (69) | 43 (41) | 43 (41) | 67 (63) | 43 (41) |
| 血小板減少 | 10 (10) | 3 (3) | 3 (3) | 6 (6) | 0 |
| リンパ球減少 | 6 (6) | 3 (3) | 3 (3) | 12 (11) | 4 (4) |
| 全身症状 | | | | | |
| 疲労 | 18 (17) | 1 (<1) | 1 (<1) | 23 (22) | 2 (2) |
| 皮膚科／皮膚 | | | | | |
| 脱毛（頭皮または全身） | 79 (76) | 1 (<1) | 1 (<1) | 86 (81) | 0 |
| そう痒症／そう痒 | 22 (21) | 0 | 0 | 11 (10) | 0 |
| 皮膚／落屑 | 28 (27) | 0 | 0 | 10 (9) | 1 (<1) |
| 消化管 | | | | | |
| 食欲不振 | 20 (19) | 0 | 0 | 14 (13) | 0 |
| 下痢 | 16 (15) | 1 (<1) | 1 (<1) | 16 (15) | 0 |
| 恶心 | 24 (23) | 0 | 0 | 20 (19) | 1 (<1) |
| 嘔吐 | 15 (14) | 0 | 0 | 14 (13) | 1 (<1) |
| 神経 | | | | | |
| 神経障害：感覚性 | 79 (76) | 7 (7) | 7 (7) | 78 (74) | 6 (6) |
| 疼痛 | | | | | |
| 関節 | 23 (22) | 1 (<1) | 1 (<1) | 27 (25) | 1 (<1) |
| 筋肉 | 40 (38) | 1 (<1) | 1 (<1) | 41 (39) | 1 (<1) |
| 骨 | 6 (6) | 0 | 0 | 13 (12) | 1 (<1) |

* : 本剤 260mg/m²、** : 既承認製剤 175mg/m²

重篤な有害事象は本剤群で 9/104 例 (9%)、既承認製剤群で 11/106 例 (10%) に認められた。内訳は本剤群では好中球減少 6 例 (6%)、心臓-虚血／梗塞、発熱性好中球減少、性／生殖機能-その他各 1 例 (<1%)、既承認製剤群では好中球減少 7 例 (7%)、ヘモグロビン減少 3 例 (3%)、血管-その他 1 例 (<1%) であり、本剤群の好中球減少、発熱性好中球減少、既承認製剤群の好中球減少、ヘモグロビン減少は治験薬との因果関係が否定されなかつた。

治験薬の投与中止に至つた有害事象は本剤群で 5/104 例 (5%)、既承認製剤群で 3/106 例 (3%) に認められた。内訳は本剤群では血小板減少、心臓-虚血／梗塞、粘膜炎／口内炎、ALT 増加、AST 増加、神経障害-感覚性 1 例 (<1%)、既承認製剤群では神経障害-感覚性 2 例 (2%)、紅潮、そう痒症／そう痒、呼吸困難 1 例 (<1%) であり、本剤群の血小板減少、粘膜炎／口内炎、ALT 増加、AST 増加、神経障害-感覚性、既承認製剤群で認められた全事象について治験薬との因果関係は否定されなかつた。

(7) 海外第III相試験（試験番号 CA012-0）

有害事象は、本剤が投与された 229 例中 227 例 (99%)、既承認製剤が投与された 225 例全例 (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それぞれ 226/229 例 (99%)、224/225 例 (100%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 10%以上）

| NCI CTC Term | 本剤群* (229 例) | | 既承認製剤群** (225 例) | |
|--------------|--------------|------------|------------------|------------|
| | 例数 (%) | Grade 3 以上 | 例数 (%) | Grade 3 以上 |
| 何らかの有害事象 | 227 (99) | 148 (65) | 225 (100) | 147 (65) |
| 血液／骨髓 | | | | |
| 白血球減少 | 30 (13) | 14 (6) | 38 (17) | 20 (9) |
| 好中球減少 | 78 (34) | 70 (31) | 110 (49) | 104 (46) |
| 心血管系（一般） | | | | |
| 浮腫 | 22 (10) | 0 | 18 (8) | 2 (<1) |
| 全身症状 | | | | |
| 疲労 | 108 (47) | 19 (8) | 86 (38) | 7 (3) |
| 発熱 | 32 (14) | 3 (1) | 24 (11) | 1 (<1) |
| 皮膚科／皮膚 | | | | |
| 脱毛 | 207 (90) | 0 | 211 (94) | 0 |
| 潮紅 | 6 (3) | 0 | 32 (14) | 0 |
| 消化管系 | | | | |
| 便秘 | 26 (11) | 0 | 14 (6) | 0 |
| 下痢 | 60 (26) | 1 (<1) | 33 (15) | 3 (1) |
| 恶心 | 69 (30) | 8 (3) | 48 (21) | 1 (<1) |
| 口内炎／咽頭炎 | 38 (17) | 4 (2) | 31 (14) | 1 (<1) |
| 嘔吐 | 42 (18) | 9 (4) | 22 (10) | 3 (1) |
| 肝臓 | | | | |
| γ-GTP 増加 | 33 (14) | 32 (14) | 25 (11) | 23 (10) |
| 感染／発熱性好中球減少 | | | | |
| 好中球数が不明な感染 | 54 (24) | 11 (5) | 44 (20) | 7 (3) |
| 神経学 | | | | |
| 神経障害－知覚性 | 163 (71) | 24 (10) | 125 (56) | 5 (2) |
| 疼痛 | | | | |
| 関節痛 | 80 (35) | 15 (7) | 75 (33) | 8 (4) |
| 骨痛 | 25 (11) | 3 (1) | 19 (8) | 2 (<1) |
| 筋肉痛 | 65 (28) | 17 (7) | 71 (32) | 4 (2) |
| 四肢 | 34 (15) | 5 (2) | 28 (12) | 3 (1) |
| その他 | 27 (12) | 6 (3) | 29 (13) | 7 (3) |
| 肺 | | | | |
| 呼吸困難 | 27 (12) | 4 (2) | 21 (9) | 3 (1) |

* : 本剤 260mg/m²、** : 既承認製剤 175mg/m²

重篤な有害事象は本剤群で 63/229 例 (28%)、既承認製剤群で 78/225 例 (35%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、本剤群では好中球減少 24 例 (10%)、γ-GTP 増加 9 例 (4%)、原疾患に関連する有害事象 8 例 (3%)、骨折 5 例 (2%)、発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染各 4 例 (2%)、高尿酸血症 3 例 (1%)、発熱、口内炎／咽頭炎、嘔吐、肝機能障害／肝不全、高カルシウム血症、分類されなかった有害事象各 2 例 (<1%)、既承認製剤群では好中球減少 48 例 (21%)、原疾患に関連する有害事象 9 例 (4%)、γ-GTP 増加、好中球数が不明な感染各 6 例 (3%)、白血球減少、発熱性好中球減少、高尿酸血症各 3 例 (1%)、アレルギー反応／過敏症、ヘモグロビン減少、血栓症／塞栓症各 2 例 (<1%)

であった。このうち、本剤群の好中球減少、発熱、口内炎／咽頭炎、嘔吐、 γ -GTP 増加、発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、高カルシウム血症、既承認製剤群の好中球減少、 γ -GTP 増加、アレルギー反応／過敏症、ヘモグロビン減少、白血球減少、発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、血栓／塞栓症、原疾患に関連する有害事象は、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本剤群で 23/229 例 (10%)、既承認製剤群で 20/225 例 (9%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、本剤群では神経障害－知覚性 7 例 (3%)、原疾患に関連する有害事象 4 例 (2%)、肝臓－その他、呼吸困難各 2 例 (<1%)、既承認製剤群では原疾患に関連する有害事象 4 例 (2%)、呼吸困難 3 例 (1%)、アレルギー反応／過敏症、神経障害－知覚性、神經－その他、関節痛、疼痛－その他、四肢痛各 2 例 (<1%) であった。このうち、本剤群の肝臓－その他、神経障害－知覚性、呼吸困難、既承認製剤群のアレルギー反応／過敏症、神経障害－知覚性、原疾患に関連する有害事象、関節痛は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第 I 相試験（試験番号 CA101）

有害事象は、本剤が投与された 22 例全例 (135mg/m²群 3 例、175mg/m²群 4 例、225mg/m²群 3 例、260mg/m²群 3 例、300mg/m²群 6 例、350mg/m²群 3 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 22 例全例に認められた。いずれかの用量群において 2 例以上に認められた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）

| NCI CTC Term | 例数 (%) | | | | | | | | | | | |
|--------------|----------------------------------|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|
| | 135 mg/m ² 群 (3 例) | | 175mg/m ² 群 (4 例) | | 225mg/m ² 群 (3 例) | | 260mg/m ² 群 (3 例) | | 300mg/m ² 群 (6 例) | | 350mg/m ² 群 (3 例) | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 何らかの有害事象 | 3 (100) | 1 (33) | 4 (100) | 1 (25) | 3 (100) | 1 (33) | 3 (100) | 1 (33) | 6 (100) | 3 (50) | 3 (100) | 3 (100) |
| 血液／骨髄 | | | | | | | | | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 1 (33) | 0 | 4 (100) | 0 | 2 (67) | 0 | 2 (67) | 0 | 5 (83) | 0 | 3 (100) | 0 |
| 白血球減少 | 3 (100) | 0 | 1 (25) | 0 | 3 (100) | 1 (33) | 3 (100) | 0 | 5 (83) | 0 | 3 (100) | 1 (33) |
| リンパ球減少 | 0 | 0 | 1 (25) | 0 | 1 (33) | 0 | 1 (33) | 0 | 3 (50) | 0 | 2 (67) | 0 |
| 好中球減少 | 1 (33) | 0 | 1 (25) | 0 | 2 (67) | 1 (33) | 3 (100) | 1 (33) | 4 (67) | 3 (50) | 3 (100) | 3 (100) |
| 全身症状 | | | | | | | | | | | | |
| 疲労 | 1 (33) | 0 | 3 (75) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 0 | 2 (67) | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (67) | 0 | 2 (67) | 0 | 4 (67) | 0 | 3 (100) | 0 |
| 皮膚科／皮膚 | | | | | | | | | | | | |
| 脱毛 | 2 (67) | 0 | 1 (25) | 0 | 3 (100) | 0 | 3 (100) | 0 | 6 (100) | 0 | 2 (67) | 0 |
| 顔面の発作性潮紅 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (67) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 搔痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33) | 0 | 1 (33) | 0 | 3 (50) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹／落屑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33) | 0 | 1 (33) | 0 | 6 (100) | 0 | 1 (33) | 0 |
| 消化管系 | | | | | | | | | | | | |
| 食欲不振 | 0 | 0 | 1 (25) | 0 | 3 (100) | 0 | 3 (100) | 0 | 6 (100) | 0 | 3 (100) | 0 |
| 便秘 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33) | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 0 | 1 (33) | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 1 (25) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (50) | 0 | 1 (33) | 0 |
| 悪心 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 |

| | (33) | | (25) | | (33) | | (33) | | (50) | | (67) | |
|----------|-----------|-----------|-----------|---|------------|---|------------|-----------|------------|-----------|------------|---|
| その他 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33) | 0 | 2 (33) | 0 | 2 (67) | 0 |
| 口内炎／咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (67) | 0 | 3 (50) | 0 | 3 (100) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (33) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 0 | 1 (33) | 0 |
| 肝臓 | | | | | | | | | | | | |
| ALP 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 | 2 (67) | 0 | |
| AST 増加 | 2 (67) | 0 | 0 | 0 | 1 (33) | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 | 1 (33) | 0 |
| ALT 增加 | 1 (33) | 0 | 0 | 0 | 1 (33) | 0 | 1 (33) | 0 | 1 (17) | 0 | 3 (100) | 0 |
| 神経学 | | | | | | | | | | | | |
| 不眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33) | 0 | 2 (33) | 0 | 0 | 0 |
| 神経障害－知覚性 | 2 (67) | 0 | 3 (75) | 0 | 3 (100) | 0 | 2 (67) | 0 | 6 (100) | 0 | 3 (100) | 0 |
| 疼痛 | | | | | | | | | | | | |
| 関節痛 | 2 (67) | 1 (33) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (67) | 0 | 2 (33) | 0 | 0 | 0 |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (67) | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 2 (67) | 0 | 1 (25) | 0 | 2 (67) | 0 | 3 (100) | 0 | 2 (33) | 0 | 0 | 0 |

重篤な有害事象は 2/22 例 (9%) に認められ、内訳は 175mg/m² 群で呼吸困難 1/4 例 (25%)、350mg/m² 群で好中球減少 1/3 例 (33%) であった。350mg/m² 群の好中球減少は本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 1/22 例 (5%) (175 mg/m² 群 1/4 例 (25%)) に呼吸困難が認められ、本剤との因果関係は否定された。

(9) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 CA018）

有害事象は、本剤が投与された 43 例中 42 例 (98%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 40/43 例 (93%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 10%以上）

| CTCAE Term | 例数 (%) (43 例) | |
|------------|---------------|------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 何らかの有害事象 | 42 (98) | 20 (47) |
| 全身症状 | | |
| 疲労 | 20 (47) | 7 (16) |
| 発熱 | 9 (21) | 0 |
| 皮膚科／皮膚 | | |
| 脱毛（頭皮又は全身） | 33 (77) | 1 (2) |
| 出血 | | |
| 肺 | 5 (12) | 0 |
| 神経 | | |
| 神経障害：感覚性 | 28 (65) | 2 (5) |
| 疼痛 | | |
| 関節 | 15 (35) | 1 (2) |
| 筋肉 | 8 (19) | 0 |

本剤 260mg/m²

重篤な有害事象は 6/43 例 (14%) に認められ、内訳は心臓虚血／心筋梗塞、左室機能収縮不全、感染一肺、感染一皮膚、疼痛一胸部、無気肺各 1 例 (2%) であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は 5/43 例 (12%) に認められ、内訳は疲労 2 例 (5%)、心臓虚血／心筋梗塞、運動失調、脳症、神経障害：感覚性、血管一その他各 1 例 (2%) であり、疲労、神経障害：感覚性は本剤との因果関係が否定されなかった。

2) 毎週投与法における臨床試験

(1) 国内第 I 相試験（試験番号 J-0101）

有害事象は、本剤が投与された 15 例全例 (80mg/m²群 3 例、100mg/m²群 6 例、125mg/m²群 6 例) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も 15 例全例に認められた。いずれかの用量群において 2 例以上に認められた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）

| SOC・PT | 80mg/m ² 群 (3 例) 例数 (%) | | 100mg/m ² 群 (6 例) 例数 (%) | | 125mg/m ² 群 (6 例) 例数 (%) | |
|--------------|---------------------------------------|------------|--|------------|--|------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 何らかの有害事象 | 3(100.0) | 2(66.7) | 6(100.0) | 4(66.7) | 6(100.0) | 6(100.0) |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 便秘 | 1(33.3) | 0 | 1(16.7) | 0 | 2(33.3) | 0 |
| 下痢 | 2(66.7) | 0 | 4(66.7) | 0 | 3(50.0) | 0 |
| 悪心 | 3(100.0) | 0 | 2(33.3) | 0 | 2(33.3) | 0 |
| 口内炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(33.3) | 0 |
| 嘔吐 | 2(66.7) | 0 | 2(33.3) | 0 | 1(16.7) | 0 |
| 全身障害及び投与局所様態 | | | | | | |
| 無力症 | 2(66.7) | 0 | 3(50.0) | 0 | 3(50.0) | 0 |
| 発熱 | 1(33.3) | 0 | 0 | 0 | 3(50.0) | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | |
| ALT 増加 | 1(33.3) | 0 | 2(33.3) | 0 | 3(50.0) | 0 |
| AST 増加 | 1(33.3) | 1(33.3) | 2(33.3) | 0 | 4(66.7) | 0 |
| 血中アルブミン減少 | 1(33.3) | 0 | 2(33.3) | 0 | 4(66.7) | 0 |
| 血中カルシウム減少 | 2(66.7) | 0 | 2(33.3) | 0 | 1(16.7) | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1(33.3) | 0 | 2(33.3) | 0 | 1(16.7) | 0 |
| 血中カリウム減少 | 1(33.3) | 0 | 0 | 0 | 2(33.3) | 1(16.7) |
| 血中ナトリウム減少 | 2(66.7) | 0 | 1(16.7) | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 3(100.0) | 1(33.3) | 5(83.3) | 0 | 4(66.7) | 3(50.0) |
| リンパ球数減少 | 3(100.0) | 2(66.7) | 6(100.0) | 1(16.7) | 4(66.7) | 1(16.7) |
| 好中球数減少 | 2(66.7) | 1(33.3) | 6(100.0) | 2(33.3) | 5(83.3) | 5(83.3) |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(33.3) | 0 |
| 体重減少 | 1(33.3) | 0 | 1(16.7) | 0 | 3(50.0) | 1(16.7) |
| 白血球数減少 | 2(66.7) | 1(33.3) | 6(100.0) | 1(16.7) | 5(83.3) | 3(50.0) |
| 血中 ALP 増加 | 1(33.3) | 0 | 2(33.3) | 0 | 1(16.7) | 0 |
| 代謝及び栄養障害 | | | | | | |
| 食欲不振 | 3(100.0) | 0 | 2(33.3) | 0 | 3(50.0) | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1(16.7) | 0 | 2(33.3) | 0 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | | | |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 3(50.0) | 0 | 4(66.7) | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 感覚障害 | 1(33.3) | 0 | 3(50.0) | 0 | 5(83.3) | 0 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | | | |
| 咳嗽 | 2(66.7) | 0 | 1(16.7) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | | | |
| 脱毛症 | 2(66.7) | 0 | 6(100.0) | 0 | 5(83.3) | 0 |
| 爪の障害 | 0 | 0 | 1(16.7) | 0 | 3(50.0) | 0 |
| 発疹 | 2(66.7) | 0 | 2(33.3) | 0 | 4(66.7) | 0 |

重篤な有害事象は 4/15 例 (27%) に認められ、内訳は 80mg/m² 群でヘモグロビン減少 1 例 (33%) 、 100mg/m² 群で胸水 1 例 (17%) 、 125mg/m² 群で痙攣 1 例 (17%) 、好中球減少、白血球減少及びリンパ球数減少各 1 例 (17%) であり、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 1/15 例 (7%) (80mg/m² 群 1 例 (33%)) に嚥下障害が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

(2) 海外第 I 相試験 (試験番号 CA005-0)

有害事象は、本剤が投与された 39 例全例 (80mg/m² 群 3 例、 100mg/m² 群 12 例、 125mg/m² 群 9 例、 150mg/m² 群 7 例、 175mg/m² 群 6 例、 200mg/m² 群 2 例) に認められ、本剤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。いずれかの用量群において 3 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現例数 3 例以上)

| NCI CTC Term | 例数 (%) | | | | | | | | | | | |
|--------------|--------------------------------|------------|----------------------------------|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|
| | 80mg/m ² 群 (3 例) | | 100mg/m ² 群 (12 例) | | 125mg/m ² 群 (9 例) | | 150mg/m ² 群 (7 例) | | 175mg/m ² 群 (6 例) | | 200mg/m ² 群 (2 例) | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 何らかの有害事象 | 3 (100) | 1 (33) | 12 (100) | 10 (83) | 9 (100) | 9 (100) | 7 (100) | 6 (86) | 6 (100) | 5 (83) | 2 (100) | 2 (100) |
| アレルギー/免疫 | | | | | | | | | | | | |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (33) | 0 | 5 (42) | 0 | 1 (11) | 0 | 2 (29) | 0 | 2 (33) | 0 | 1 (50) | 0 |
| 血液/骨髄 | | | | | | | | | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 1 (33) | 1 (33) | 8 (67) | 1 (8) | 3 (33) | 0 | 2 (29) | 1 (14) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球減少 | 0 | 0 | 4 (33) | 2 (17) | 2 (22) | 2 (22) | 3 (43) | 1 (14) | 1 (17) | 1 (17) | 0 | 0 |
| 好中球減少 | 1 (33) | 0 | 7 (58) | 4 (33) | 4 (44) | 3 (33) | 4 (57) | 3 (43) | 5 (83) | 3 (50) | 2 (100) | 2 (100) |
| 心血管系 (一般) | | | | | | | | | | | | |
| 浮腫 | 1 (33) | 0 | 5 (42) | 0 | 4 (44) | 0 | 3 (43) | 0 | 6 (100) | 0 | 1 (50) | 0 |
| 全身症状 | | | | | | | | | | | | |
| 疲労 | 3 (100) | 1 (33) | 9 (75) | 2 (17) | 8 (89) | 1 (11) | 4 (57) | 2 (29) | 3 (50) | 1 (17) | 2 (100) | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 6 (50) | 0 | 3 (33) | 0 | 2 (29) | 0 | 3 (50) | 0 | 0 | 0 |
| 戦慄、悪寒 | 0 | 0 | 5 (42) | 0 | 3 (33) | 0 | 1 (14) | 0 | 1 (17) | 0 | 2 (100) | 0 |
| 皮膚科/皮膚 | | | | | | | | | | | | |
| 脱毛 | 2 (67) | 0 | 7 (58) | 0 | 8 (89) | 0 | 5 (71) | 0 | 6 (100) | 0 | 2 (100) | 0 |
| 顔面の発作性潮紅 | 0 | 0 | 1 (8) | 0 | 3 (33) | 0 | 1 (14) | 0 | 1 (17) | 0 | 1 (50) | 0 |
| そう痒症 | 1 (33) | 0 | 4 (33) | 0 | 1 (11) | 0 | 1 (14) | 1 (14) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発疹/落屑 | 0 | 0 | 4 (33) | 0 | 2 (22) | 0 | 3 (43) | 0 | 4 (67) | 0 | 1 (50) | 0 |
| 消化管系 | | | | | | | | | | | | |
| 食欲不振 | 2 (67) | 0 | 5 (42) | 0 | 4 (44) | 0 | 0 | 0 | 4 (67) | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 3 (100) | 1 (33) | 5 (42) | 1 (8) | 1 (11) | 0 | 4 (57) | 0 | 3 (50) | 0 | 1 (50) | 0 |
| 脱水 | 1 (33) | 1 (33) | 4 (33) | 1 (8) | 1 (11) | 1 (11) | 2 (29) | 2 (29) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 2 (67) | 0 | 5 (42) | 2 (17) | 8 (89) | 0 | 2 (29) | 0 | 5 (83) | 2 (33) | 2 (100) | 0 |
| 粘膜炎 | 1 (33) | 0 | 3 (25) | 0 | 1 (11) | 0 | 1 (14) | 0 | 1 (17) | 0 | 1 (50) | 0 |
| 恶心 | 3 (100) | 1 (33) | 10 (83) | 1 (8) | 7 (78) | 1 (11) | 2 (29) | 0 | 4 (67) | 0 | 1 (50) | 0 |
| 口内炎/咽頭炎 | 1 (33) | 0 | 6 (50) | 0 | 1 (11) | 0 | 0 | 0 | 4 (67) | 0 | 1 (50) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (33) | 1 (33) | 8 (67) | 1 (8) | 5 (56) | 0 | 2 (29) | 0 | 3 (50) | 1 (17) | 2 (100) | 0 |
| その他 | 1 (33) | 1 (33) | 3 (25) | 2 (17) | 1 (11) | 0 | 0 | 0 | 3 (50) | 0 | 0 | 0 |
| 出血 | | | | | | | | | | | | |
| 血尿 | 0 | 0 | 3 (25) | 0 | 1 (11) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 肝臓 | | | | | | | | | | | |
| ビリルビン増加 | 0 | 0 | 3 (25) | 2 (17) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染 | | | | | | | | | | | |
| 気管支 | 0 | 0 | 3 (25) | 0 | 2 (22) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚 | 1 (33) | 0 | 3 (25) | 0 | 2 (22) | 0 | 1 (14) | 0 | 1 (17) | 0 | 0 |
| 尿路 | 1 (33) | 0 | 4 (33) | 0 | 2 (22) | 1 (11) | 3 (43) | 0 | 1 (17) | 0 | 1 (50) |
| リンパ管系 | | | | | | | | | | | |
| リンパ管系 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (33) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝／検査 | | | | | | | | | | | |
| 低リン血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (44) | 4 (44) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経学 | | | | | | | | | | | |
| めまい／ふらつき | 2 (67) | 0 | 4 (33) | 0 | 0 | 0 | 1 (14) | 0 | 4 (67) | 0 | 1 (50) |
| 不眠症 | 0 | 0 | 4 (33) | 0 | 2 (22) | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 0 | 0 |
| 気分変動－不安、興奮 | 1 (33) | 0 | 3 (25) | 0 | 0 | 0 | 1 (14) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気分変動－鬱 | 0 | 0 | 3 (25) | 0 | 1 (11) | 0 | 2 (29) | 0 | 0 | 0 | 1 (50) |
| 神経障害－知覚性 | 1 (33) | 0 | 3 (25) | 0 | 3 (33) | 2 (22) | 2 (29) | 1 (14) | 3 (50) | 3 (50) | 1 (50) |
| その他 | 0 | 0 | 4 (33) | 0 | 2 (22) | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 | 1 (50) |
| 眼球／視覚 | | | | | | | | | | | |
| 流涙 | 0 | 0 | 3 (25) | 0 | 1 (11) | 0 | 0 | 0 | 3 (50) | 0 | 0 |
| 視覚－かすみ目 | 0 | 0 | 1 (8) | 0 | 0 | 0 | 3 (43) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | | | | | | | | | | | |
| 腹痛又は差し込み | 2 (67) | 1 (33) | 4 (33) | 0 | 2 (22) | 0 | 0 | 0 | 2 (33) | 1 (17) | 0 |
| 関節痛 | 0 | 0 | 1 (8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (50) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 1 (33) | 0 | 3 (25) | 0 | 3 (33) | 0 | 2 (29) | 1 (14) | 2 (33) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (33) | 0 | 3 (25) | 0 | 1 (11) | 0 | 1 (14) | 0 | 4 (67) | 1 (17) | 0 |
| 四肢 | 3 (100) | 0 | 6 (50) | 0 | 4 (44) | 0 | 3 (43) | 0 | 2 (33) | 1 (17) | 1 (50) |
| その他 | 3 (100) | 0 | 5 (42) | 0 | 5 (56) | 1 (11) | 2 (29) | 0 | 2 (33) | 0 | 0 |
| 肺 | | | | | | | | | | | |
| 咳 | 2 (67) | 0 | 3 (25) | 0 | 2 (22) | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 3 (100) | 0 | 6 (50) | 0 | 4 (44) | 1 (11) | 2 (29) | 1 (14) | 2 (33) | 0 | 1 (50) |
| 低酸素血症 | 1 (33) | 0 | 0 | 0 | 3 (33) | 3 (33) | 1 (14) | 1 (14) | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 3 (100) | 0 | 4 (33) | 1 (8) | 4 (44) | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 | 0 |
| その他 | | | | | | | | | | | |
| 原疾患に関連する有害事象 | 0 | 0 | 3 (25) | 3 (25) | 1 (11) | 1 (11) | 2 (29) | 2 (29) | 2 (33) | 2 (33) | 0 |
| 分類されなかった有害事象 | 0 | 0 | 3 (25) | 0 | 4 (44) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (50) | 1 (50) |

重篤な有害事象は 27/39 例 (69%) (80mg/m²群 1/3 例 (33%)、100mg/m²群 8/12 例 (67%)、125mg/m²群 7/9 例 (78%)、150mg/m²群 6/7 例 (86%)、175mg/m²群 3/6 例 (50%)、200mg/m²群では 2/2 例 (100%)) に認められ、2 例以上にみられた事象は、100mg/m²群では原疾患に関連する有害事象 3 例 (25%)、好中球減少、肝機能障害／肝不全各 2 例 (17%)、125mg/m²群では好中球減少、血栓症／塞栓症各 2 例 (22%)、150mg/m²群では好中球減少、原疾患に関連する有害事象、脱水各 2 例 (29%)、175mg/m²群では神経障害－知覚性 2 例 (33%) であった。このうち、100mg/m²群の好中球減少、肝機能障害／肝不全、125mg/m²群の好中球減少、血栓症／塞栓症、150mg/m²群の好中球減少、脱水、175mg/m²群の神経障害－知覚性は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 15/39 例 (38%) (80mg/m²群 1/3 例 (33%)、100mg/m²群 3/12 例 (25%)、125mg/m²群 5/9 例 (56%)、150mg/m²群 5/7 例 (71%)、200mg/m²群 1/2 例 (50%)) に認められ、2 例以上にみられた事象は、100mg/m²群の肝機能障害／肝不全 2 例 (17%)、150mg/m²群の原疾患に関連する有害事象 2 例 (29%) であり、100mg/m²群の肝機能障害／肝不全は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第I/II相試験（試験番号 CA015）

有害事象は、本剤が投与された50例中42例(84%)（100mg/m²群3/3例、125mg/m²群32/40例、150mg/m²群7/7例）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ3/3例(100%)、28/40例(70%)、7/7例(100%)に認められた。いずれかの用量群において3例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現例数3例以上）

| CTCAE Term | 100mg/m ² 群(3例) 例数(%) | | 125mg/m ² 群(40例) 例数(%) | | 150mg/m ² 群(7例) 例数(%) | |
|------------|-------------------------------------|-------|--------------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|
| | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | |
| | | | | | | |
| 何らかの有害事象 | 3(100) | 1(33) | 32(80) | 26(65) | 7(100) | 7(100) |
| アレルギー/免疫 | | | | | | |
| アレルギー性鼻炎 | 1(33) | 0 | 4(10) | 0 | 0 | 0 |
| 血液/骨髄 | | | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 3(100) | 0 | 12(30) | 1(3) | 1(14) | 0 |
| 白血球減少 | 2(67) | 0 | 1(3) | 0 | 1(14) | 0 |
| 好中球減少 | 1(33) | 0 | 3(8) | 2(5) | 2(29) | 1(14) |
| 全身症状 | | | | | | |
| 疲労 | 2(67) | 0 | 19(48) | 6(15) | 2(29) | 0 |
| 発熱 | 1(33) | 0 | 4(10) | 0 | 2(29) | 0 |
| 皮膚科/皮膚 | | | | | | |
| 脱毛(頭皮又は全身) | 2(67) | 0 | 18(45) | 0 | 2(29) | 0 |
| その他 | 1(33) | 0 | 2(5) | 0 | 3(43) | 1(14) |
| 皮疹/落屑 | 2(67) | 0 | 9(23) | 0 | 5(71) | 0 |
| 消化管 | | | | | | |
| 食欲不振 | 0 | 0 | 5(13) | 0 | 3(43) | 0 |
| 便秘 | 2(67) | 1(33) | 15(38) | 0 | 4(57) | 1(14) |
| 下痢 | 1(33) | 0 | 13(33) | 4(10) | 4(57) | 0 |
| 恶心 | 1(33) | 0 | 13(33) | 0 | 1(14) | 0 |
| 味覚変化(味覚障害) | 1(33) | 0 | 3(8) | 0 | 0 | 0 |
| 出血 | | | | | | |
| 鼻 | 2(67) | 0 | 4(10) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ管 | | | | | | |
| 浮腫:四肢 | 1(33) | 0 | 7(18) | 0 | 3(43) | 1(14) |
| 神経 | | | | | | |
| めまい | 1(33) | 0 | 3(8) | 0 | 0 | 0 |
| 気分変動 | 1(33) | 1(33) | 5(13) | 0 | 0 | 0 |
| 神経障害:感覺性 | 2(67) | 0 | 22(55) | 6(15) | 4(57) | 1(14) |
| 疼痛 | | | | | | |
| 胸部 | 1(33) | 0 | 6(15) | 2(5) | 1(14) | 0 |
| 筋肉 | 0 | 0 | 9(23) | 0 | 3(43) | 0 |
| 口腔 | 1(33) | 0 | 0 | 0 | 1(14) | 0 |
| その他 | 1(33) | 0 | 9(23) | 0 | 1(14) | 0 |
| 疼痛-四肢 | 2(67) | 0 | 3(8) | 0 | 4(57) | 1(14) |
| 肺/上気道 | | | | | | |
| 咳 | 1(33) | 0 | 15(38) | 0 | 2(29) | 0 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 18(45) | 2(5) | 3(43) | 1(14) |
| 腎/泌尿生殖器 | | | | | | |
| 頻尿/尿意切迫 | 0 | 0 | 3(8) | 0 | 2(29) | 0 |

重篤な有害事象は22/50例(44%)（100mg/m²群1/33例(33%)、125mg/m²群18/40例(45%)、150mg/m²群3/7例(43%)）に認められ、2例以上にみられた事象は、125mg/m²群の血栓症/血栓/塞栓症3例(8%)、好中球減少、原疾患に関連する有害事象、疲労、下痢、感染-肺、疼痛-胸郭各2例(5%)であった。このうち好中球減少、疲労、下痢、感染-肺、疼痛-胸郭は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 22/50 例 (44%) (125mg/m²群 18/40 例 (45%)、150mg/m²群 4/7 例 (57%)) に認められ、2 例以上にみられた事象は、125mg/m²群の神経障害－感覚性 9 例 (23%)、疲労 5 例 (13%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかつた。

(4) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 CA013-0）

有害事象は、本剤が投与された 181 例中 180 例 (99%) (100mg/m²群 105/106 例 (99%)、125mg/m²群 75/75 例 (100%)) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 101/106 例 (95%)、74/75 例 (99%) に認められた。いずれかの用量群において発現割合が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 20%以上）

| NCI CTC Term | 100mg/m ² 群 (106 例) | | 125mg/m ² 群 (75 例) | |
|--------------|--------------------------------|---------|-------------------------------|---------|
| | 例数 (%) | 全 Grade | 例数 (%) | 全 Grade |
| 何らかの有害事象 | 105 (99) | 81 (76) | 75 (100) | 62 (83) |
| 血液／骨髄 | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 40 (38) | 6 (6) | 40 (53) | 8 (11) |
| 白血球減少 | 31 (29) | 26 (25) | 26 (35) | 20 (27) |
| 好中球減少 | 39 (37) | 25 (24) | 36 (48) | 29 (39) |
| 心血管系（一般） | | | | |
| 浮腫 | 44 (42) | 1 (<1) | 33 (44) | 1 (1) |
| 全身症状 | | | | |
| 疲労 | 68 (64) | 15 (14) | 51 (68) | 10 (13) |
| 発熱 | 24 (23) | 1 (<1) | 19 (25) | 2 (3) |
| 皮膚科／皮膚 | | | | |
| 脱毛 | 57 (54) | 0 | 40 (53) | 0 |
| 爪の変化 | 24 (23) | 0 | 18 (24) | 2 (3) |
| 消化管系 | | | | |
| 食欲不振 | 36 (34) | 1 (<1) | 23 (31) | 2 (3) |
| 便秘 | 33 (31) | 4 (4) | 26 (35) | 1 (1) |
| 下痢 | 38 (36) | 3 (3) | 37 (49) | 5 (7) |
| 悪心 | 59 (56) | 14 (13) | 49 (65) | 5 (7) |
| その他 | 27 (25) | 2 (2) | 24 (32) | 2 (3) |
| 口内炎／咽頭炎 | 22 (21) | 0 | 24 (32) | 2 (3) |
| 嘔吐 | 40 (38) | 8 (8) | 23 (31) | 3 (4) |
| 神経学 | | | | |
| 神経障害－知覚性 | 58 (55) | 10 (9) | 60 (80) | 14 (19) |
| 疼痛 | | | | |
| 腹痛又は差し込み | 29 (27) | 4 (4) | 13 (17) | 2 (3) |
| 関節痛 | 19 (18) | 1 (<1) | 21 (28) | 0 |
| 頭痛 | 17 (16) | 1 (<1) | 19 (25) | 1 (1) |
| 筋肉痛 | 24 (23) | 0 | 15 (20) | 0 |
| その他 | 48 (45) | 16 (15) | 28 (37) | 4 (5) |
| 四肢痛 | 26 (25) | 5 (5) | 20 (27) | 3 (4) |
| 肺 | | | | |
| 咳 | 30 (28) | 1 (<1) | 16 (21) | 0 |
| 呼吸困難 | 39 (37) | 10 (9) | 17 (23) | 3 (4) |
| その他 | | | | |
| 原疾患に関連する有害事象 | 19 (18) | 16 (15) | 16 (21) | 15 (20) |

重篤な有害事象は 79/181 例 (44%) (100mg/m²群 46/106 例 (43%)、125mg/m²群 33/75 例 (44%)) に認められ、2 例以上にみられた事象は、100mg/m²群の原疾患に関連する有害事象 17 例 (16%)、好中球減少 8 例 (8%)、疼痛－その他、肺－その他各 3 例 (3%)、

ビリルビン増加、 γ -GTP 増加、発熱性好中球減少、骨折各 2 例 (2%)、125mg/m²群の原疾患に関連する有害事象 16 例 (21%)、好中球減少 4 例 (5%)、消化管系－その他、発熱性好中球減少、呼吸困難各 2 例 (3%) であった。このうち 100mg/m²群の好中球減少、原疾患に関連する有害事象、発熱性好中球減少、肺－その他、125mg/m²群の好中球減少、消化管系－その他、発熱性好中球減少は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 35/181 例 (19%) (100mg/m²群 13/106 例 (12%)、125mg/m²群では 22/75 例 (29%)) に認められ、2 例以上にみられた事象は、100mg/m²群の原疾患に関連する有害事象 7 例 (7%)、神経障害－知覚性 2 例 (2%)、125mg/m²群の原疾患に関連する有害事象 12 例 (16%)、神経障害－知覚性 5 例 (7%)、疲労 2 例 (3%) であった。このうち 100mg/m²群の原疾患に関連する有害事象、神経障害－知覚性、125mg/m²群の神経障害－知覚性、疲労は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 CA014）

有害事象は、本剤が投与された 74 例中 71 例 (96%) (100mg/m²群 35/37 例 (95%)、150mg/m²群 36/37 例 (97%)) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 34/37 例 (92%)、34/37 例 (92%) に認められた。いずれかの用量群において発現割合が 20% 以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 20% 以上）

| CTCAE Term | 100 mg/m ² 群 (37 例) | | 150 mg/m ² 群 (37 例) | |
|------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| | 全 Grade 例数 (%) | Grade 3 以上 | 全 Grade 例数 (%) | Grade 3 以上 |
| 何らかの有害事象 | 35 (95) | 23 (62) | 36 (97) | 28 (76) |
| 血液／骨髄 | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 7 (19) | 3 (8) | 12 (32) | 1 (3) |
| リンパ球減少 | 8 (22) | 7 (19) | 4 (11) | 4 (11) |
| 好中球減少 | 3 (8) | 3 (8) | 11 (30) | 9 (24) |
| 全身症状 | | | | |
| 疲労 | 22 (59) | 5 (14) | 30 (81) | 3 (8) |
| 不眠 | 6 (16) | 0 | 8 (22) | 0 |
| 悪寒戦慄 | 9 (24) | 0 | 6 (16) | 0 |
| 皮膚科／皮膚 | | | | |
| 脱毛（頭皮又は全身） | 17 (46) | 0 | 27 (73) | 0 |
| 色素脱失 | 0 | 0 | 5 (14) | 0 |
| 爪の変化 | 7 (19) | 0 | 14 (38) | 0 |
| 搔痒症／搔痒 | 9 (24) | 1 (3) | 5 (14) | 0 |
| 皮疹／落屑 | 9 (24) | 0 | 15 (41) | 2 (5) |
| 消化管 | | | | |
| 食欲不振 | 7 (19) | 1 (3) | 8 (22) | 0 |
| 便秘 | 12 (32) | 0 | 13 (35) | 0 |
| 下痢 | 10 (27) | 0 | 12 (32) | 1 (3) |
| 恶心 | 16 (43) | 1 (3) | 20 (54) | 0 |
| 味覚変化（味覚障害） | 2 (5) | 0 | 10 (27) | 0 |
| 嘔吐 | 12 (32) | 0 | 8 (22) | 0 |
| 出血 | | | | |
| 鼻 | 0 | 0 | 9 (24) | 1 (3) |
| 感染 | | | | |
| 皮膚 | 6 (16) | 1 (3) | 8 (22) | 1 (3) |
| リンパ管 | | | | |
| 浮腫：四肢 | 9 (24) | 0 | 9 (24) | 0 |
| その他 | 8 (22) | 2 (5) | 2 (5) | 1 (3) |
| 神経 | | | | |

| | | | | |
|----------|---------|--------|---------|--------|
| めまい | 1 (3) | 0 | 8 (22) | 0 |
| 気分変動 | 7 (19) | 0 | 11 (30) | 1 (3) |
| 神経障害：感覚性 | 18 (49) | 1 (3) | 28 (76) | 7 (19) |
| 疼痛 | | | | |
| 腹部 | 8 (22) | 1 (3) | 9 (24) | 1 (3) |
| 頭 | 7 (19) | 0 | 8 (22) | 0 |
| 口腔 | 5 (14) | 0 | 8 (22) | 0 |
| その他 | 15 (41) | 1 (3) | 12 (32) | 0 |
| 疼痛一四肢 | 14 (38) | 2 (5) | 14 (38) | 0 |
| 肺／上気道 | | | | |
| 咳 | 14 (38) | 0 | 6 (16) | 0 |
| 呼吸困難 | 9 (24) | 5 (14) | 8 (22) | 1 (3) |

重篤な有害事象は 28/74 例 (38%) (100mg/m² 群 13/37 例 (35%)、150mg/m² 群 15/37 例 (41%)) に認められ、2 例以上にみられた事象は、100mg/m² 群の原疾患に関連する有害事象 5 例 (14%)、感染一肺、血栓症／血栓／塞栓症各 2 例 (5%)、150mg/m² 群の原疾患に関連する有害事象 4 例 (11%)、心臓虚血／心筋梗塞、感染一肺、血栓症／血栓／塞栓症各 2 例 (5%) であった。100mg/m² 群でみられた事象はすべて本剤との因果関係が否定され、150mg/m² 群の原疾患に関連する有害事象、血栓症／血栓／塞栓症は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 24/74 例 (32%) (100mg/m² 群 8/37 例 (22%)、150mg/m² 群 16/37 例 (43%)) に認められ、100mg/m² 群のリンパ球減少、原疾患に関連する有害事象、腹部膨満／鼓腸各 2 例 (5%)、150mg/m² 群の神経障害一感覚性 5 例 (14%)、原疾患に関連する有害事象 3 例 (8%) であった。このうち 150mg/m² 群の神経障害一感覚性、原疾患に関連する有害事象は、本剤との因果関係が否定されなかった。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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つたことから、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 (5.3.5.2.7 (5.3.3.2.4)、5.3.5.2.12 (5.3.3.2.7)) に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (臨床検査の一部未実施、体重の誤記による投与量の不遵守等)、原資料と症例報告書の不整合 (臨床検査値の不整合) が認められた。また、治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書の不整合について手順書に従った適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況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。

総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しているが、上記機構の判断について専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

審査報告（2）

平成 21 年 11 月 11 日作成

I. 申請品目

[販売名] アブラキサン点滴静注用 100mg
[一般名] パクリタキセル
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 26 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号「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」4（（2）を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、転移性乳癌に対する抗悪性腫瘍剤の有効性評価では、通常、治療体系等を踏まえ、全生存期間（overall survival: OS）、無増悪生存期間（progression free survival: PFS）等の time-to-event に関する指標に基づいて有効性を検証し、臨床的位置付け等を明確にする必要があると考える。しかしながら、既承認薬と有効成分及び投与経路が同一である本剤の有効性評価に際しては、審査報告（1）「4.3 <機構における審査の概略> 2) (2) 有効性の評価項目について」の項に記載した①及び②の理由から、海外第Ⅲ相試験（CA012-0 試験）で設定された主要評価項目である奏効率の結果に基づき、既承認のパクリタキセル（PTX）製剤（以下、既承認製剤）との一定の比較は可能と判断した。

CA012-0 試験において、主要評価項目である標的病変奏効率（標的病変のみにおける RECIST 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）の比（本剤群／既承認製剤群）は 2.11 (95.305%CI [1.368, 3.254]) と信頼下限が事前に設定した 0.75 を上回っていたため、本剤の既承認製剤に対する非劣性が示されたと判断した。また、主要評価項目とされた 6 コースまでの標的病変奏効率に加え、副次評価項目である全治療コースにおける標的病変及び非標的病変を含めた判定による全奏効率（overall response rate: ORR）、無増悪期間（time to progression: TTP）及び OS についても、主要評価項目の結果と同様に、本剤の有効性は既承認製剤に劣らないことが支持されていると判断した。

以上より、本剤は転移性乳癌に対して既承認製剤と同程度の有効性が期待できると判断した。

専門協議において、以上の機関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、CA012-0 試験を基に本剤と既承認製剤との安全性を比較した結果、本剤では骨髄抑制等の発現割合が低い傾向を示した一方、神經関連有害事象、恶心、嘔吐、下痢等の発現割合は高い傾向を示したが、両製剤間で安全性プロファイルに大きな差異は認められていないと考える。したがって、既承認製剤で得られている PTX の安全性情報に加え、本剤と既承認製剤の安全性の差異（発現割合の違い）を医療現場に対して的確に情報提供及び注意喚起を行い、患者の状態に応じて適切に休薬・減量が行われることにより、本剤は忍容可能であると判断した。また、CA012-0 試験と国内第Ⅰ相試験（J-0100 試験）を比較した結果、本剤投与による骨髄抑制、神經関連有害事象及び皮膚関連有害事象の発現割合は、

外国人に比べて日本人で高い可能性もあることから、本剤の使用にあたって注意が必要と判断した。

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、専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ 本剤と既承認製剤との間で認められた、神経関連有害事象や骨髄抑制の発現割合の違いは、本剤の薬物動態特性又はPTX用量の差のいずれに起因するものか不明である。
- ・ 神経関連有害事象は、QOLに著しく影響する可能性もあるため臨床上重要な事象である。したがって、当該事象の発現割合が既承認製剤と比べて高い点については、特に留意が必要と考える。
- ・ 承認申請前に一定以上の規模の症例数での国内臨床試験を実施し、日本人患者での安全性情報を収集しておくべきであったと考える。ただし、提示された資料からは明らかな民族差は認められておらず、本剤は日本人患者でも忍容可能と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤と既承認製剤との有害事象の発現状況の異同（神経関連有害事象等の発現割合の差異）、本剤の用量調節基準等について、情報提供用資材等を用いて臨床現場に適切に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。

また、機構は、添加物としてHSAが含まれる本剤における感染症の潜在的リスク等について、以下のように考える。

本剤は長期投与（7コース以上）される可能性があることを踏まえると、本剤のHSAとしての投与量は既承認のHSA製剤を上回る可能性がある。したがって、本剤に使用されているHSAは感染症伝播防止のための安全対策は講じられているものの、既承認のHSA製剤と同様に、本剤投与による潜在的な感染症伝播のリスク等について、添付文書等で適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、上記の内容に関する対応を指示し、申請者は了承した。

3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、CA012-0試験から、乳癌患者に対するPTX単独での3週間隔投与法について、本剤 $260\text{mg}/\text{m}^2$ は既承認製剤 $175\text{mg}/\text{m}^2$ と同程度の有効性及び安全性を示すと考えられるところから、本剤の効能・効果は既承認製剤の承認内容と同一の「乳癌」と設定することが適切と判断した。ただし、乳癌に対する術前・術後補助化学療法における本剤の検証的試験成績は得られていないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項には、「本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない」旨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。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤の効能・効果を「乳癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項は「本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。」の内容を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、専門協議では、本剤の臨床的位置付け等について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 既承認製剤に対する優越性が検証されていないこと、PTX製剤の使用において臨床上最も問題となる末梢性感覚神経障害を含む神経関連有害事象の発現割合が既承認製剤より高いことから、現時点では、既承認製剤に比べて本剤を積極的に使用する根拠は乏しいと考える。

- ・ 承認後も、本剤の補助化学療法に関する臨床開発を積極的に進め、乳癌領域における本剤の臨床的位置付けを更に明らかにしていくことが重要である。
- ・ 本剤では、既承認製剤に比べて投与時間の短縮等の長所はある。

機構は、実施予定の術後補助化学療法に関する臨床試験（審査報告（1）「4.3 <機構における審査の概略> 5) 効能・効果について」の項参照）を含め、乳癌治療における本剤の臨床的位置付けを更に明確化するような臨床試験を速やかに計画及び遂行するよう指導し、申請者は前向きに検討する旨を回答した。

なお、機構は、既承認製剤の有する乳癌以外の癌腫（卵巣癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、胃癌及び子宮体癌）についても（審査報告（1）「4.3 <機構における審査の概略> 8) (2) ②既承認製剤が有する乳癌以外の効能・効果（卵巣癌、NSCLC、胃癌及び子宮体癌）について」の項参照）、臨床開発を積極的に行い、臨床試験成績が得られ次第、承認申請等の適切かつ迅速な対応を行うよう指導し、申請者は前向きに検討する旨を回答した。

4) 用法・用量について

機構は、本剤と既承認製剤とを比較した CA012-0 試験等に基づき、本剤の用法・用量を以下のように設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の内容を注意喚起及び情報提供することが適切と判断した。

[用法・用量]

通常、成人にはパキリタキセルとして、1日1回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日休薬する。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]

- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していないこと
- ・ CA012-0 試験で用いられた休薬、減量及び中止基準に関する情報

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が、「適宜減量」の設定について、専門委員から以下の意見も出された。

- ・ 国内第I相試験（J-0100 試験）では $300\text{mg}/\text{m}^2$ までの忍容性が確認されていることから、患者の状態により增量も可能な設定とすることも一案と考える。

機構は、「適宜減量」の設定について、審査報告（1）「4.3 <機構における審査の概略> 6) (2) $300\text{mg}/\text{m}^2$ までの增量について」の項に記載したように、現時点では、患者の状態により增量可能な用法・用量を設定するための試験成績は得られておらず、增量することについてリスク・ベネフィットの比較考量はできないため、「適宜減量」と設定することが適切であると判断している。

機構は、以上の専門協議での議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

[用法・用量]

通常、成人にはパキリタキセルとして、1日1回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日休薬する。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・用量に関する使用上の注意]

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。
好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、次コース投与前の臨床検査で好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、好中球数が7日間以上にわたって $500/\text{mm}^3$ 未満となった場合、血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満になった場合、発熱性好中球減少症が発現した場合は次回の投与量を減量すること。また、高度(Grade 3)な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復(Grade 1以下)するまで投与を延期し、次回の投与量を減量して投与すること。

＜減量の目安＞

| 減量段階 | 投与量 |
|-------|---------------------------|
| 通常投与量 | $260\text{mg}/\text{m}^2$ |
| 1段階減量 | $220\text{mg}/\text{m}^2$ |
| 2段階減量 | $180\text{mg}/\text{m}^2$ |

また、機構は、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ より高い開始用量に関する今後の臨床開発について、以下のようないいと論を行った。

機構は、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ より高い有効性が期待される高用量での忍容性が確認されていることに加え、今般の申請用量が、既承認製剤のPK、有効性及び安全性を目安に設定されていること（審査報告(1)「4.3 <機構における審査の概略> 6) 用法・用量について」の項参照）を踏まえると、今後本剤のより適切な用量の検討を行う余地もあることから、製造販売後に得られる情報や医療現場からの開発要望等によっては、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ より高用量の開始用量に関する臨床開発を検討する必要があると考えた。

$260\text{mg}/\text{m}^2$ より高用量での開始用量の検討を含め、他の用法・用量の臨床開発について、専門委員より以下の意見が出された。

- J-0100 試験では $300\text{mg}/\text{m}^2$ でもDLTが発現していないため、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ より高用量での開始用量の検討については開発の余地や一定の実施意義はあるものの、提示された臨床試験成績、及び臨床上問題となり得る末梢性感覺神経障害が用量依存的であることを踏まえ、本剤は $260\text{mg}/\text{m}^2$ での使用が一般に受け入れられると考える。また、現時点では、本剤 $260\text{mg}/\text{m}^2$ の国内臨床試験成績が限定的であることから、先ずは $260\text{mg}/\text{m}^2$ での日本人患者での安全性及び有効性の情報収集がより重要であると考える。
- CA012-0 試験において、3週間隔投与法での有効性が既承認製剤と同程度であることが示されていること、既承認製剤は乳癌領域では毎週投与法が標準的な投与法と認識されていること、乳癌以外の領域では既承認製剤は単剤よりも併用投与が中心であり、通常、併用療法では単剤よりも低用量で投与されること等から、本剤単独投与について $260\text{mg}/\text{m}^2$ よりも高用量での検討は不要であり、むしろ毎週投与法の臨床開発が重要と考える。
- 既承認製剤を対照に、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ より高用量の本剤の優越性を検討する試験であれば、実施意義が高いと考える。
- 毎週投与法の臨床開発及び承認申請が速やかに実施されることを申請者に期待する。

機構は、今後、本剤の他の用法・用量について、検討する意義や検討内容を吟味し、臨床開発や承認申請等の対応を検討するよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。

5) 製造販売後の検討事項等について

申請者は、製造販売後調査として、以下の内容を計画している（審査報告（1）「4.3 <機構における審査の概略> 8）（1）製造販売後調査について」の項参照）。

- i) 使用成績調査（目標症例数 2,000 例、登録期間 2 年間、調査期間 6 コース）
- ii) 長期使用に関する特定使用成績調査（目標症例数 200 例、調査期間 3 年間（使用成績調査登録終了から 1 年間））
- iii) 1 コース目の安全性情報を速やかに検討する目的の特定使用成績調査（目標症例数 100 例、登録期間 1 年間、調査期間 6 コース）

機構は、本剤は既承認の PTX を有効成分とする製剤ではあるものの、既承認製剤とは用法・用量が異なり、既承認製剤と比べて高い割合で発現する傾向を示す有害事象もみられており、更に本剤の国内投与症例は第 I 相試験の 12 例と限られていることから、本剤の安全性情報を迅速に収集することを目的として、本剤の製造販売開始後の一定期間は本剤を使用した全症例を対象とした製造販売後調査を実施すべきと考えた。ただし、本剤投与後に認められた主な有害事象は既承認製剤と共通すること、本剤は新有効成分医薬品ではなく新たな PTX 製剤であること等も踏まえて、効率的な調査が行われるように調査目的、調査規模、調査項目、調査方法等を十分検討する必要があると判断した。

加えて、審査報告（1）「4.3 <機構における審査の概略> 8）（1）製造販売後調査について」の項に記載した理由から、申請者の計画案のうち、①長期使用に関する特定使用成績調査については、PTX の累積投与量と副作用発現状況との関係を投与対象毎に検討する意義は乏しく、調査内容の更なる検討が必要と考え、また、②1 コース目の安全性情報を速やかに検討する目的の特定使用成績調査については、調査計画の更なる精査を以て、実施意義のある計画にすべきと判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された。

- 本剤と既承認製剤では添加物（人血清アルブミン（HSA）等）や前投薬の要否が異なるため、既承認製剤に比べて infusion reaction の発現割合が高くなる可能性がある。したがって、製造販売後調査では、infusion reaction を調査する意義はあると考える。また、既承認製剤又はドセタキセル水和物（DTX）製剤投与後にアナフィラキシー等の infusion reaction を発現した患者に対して、各製剤の添加物に由来するアレルギーと判断して、前投薬を実施した上で本剤が投与される可能性もあるが、そのような使用に関する安全性は検討されていないことを注意喚起するとともに、既承認製剤又は DTX 製剤投与後に本剤を投与した際のアレルギーの発現状況を情報収集する必要もあると考える。
- 国内での安全性情報が限られていることから、製造販売開始後の一定期間は本剤の使用全例を対象とした使用成績調査の実施は必要と考える。しかし、同一有効成分の既承認製剤の使用実績もあることを踏まえると、申請者の提示するような大規模な調査は不要であり、PTX 製剤で特に臨床上問題となる末梢神経障害及び骨髄抑制について、既承認製剤と同程度の管理で対応可能であるかを判断できる程度の規模の調査が望ましい。
- 本剤の安全性プロファイルが既承認製剤と大きく異なることは示唆されておらず、一部の有害事象の発現割合が異なったとしても、医療現場における本剤使用時のリスク・ベネフィットの判断には影響ないと考えられる。また、既承認製剤に比べて発現割合が高い傾向が認められた神經関連事象は他覚的な（客観的な）評価が難しいことから、製造販売後調査で得られる情報の活用可能性は低いと考える。
- 長期使用に関する調査は、既承認製剤より発現割合が高い有害事象も認められていること、有害事象（特に神經関連有害事象）の転帰の情報も得られる可能性があることから、必要かつ有用な調査内容と考える。

- 申請者から提示されている1コース目の安全性情報を速やかに検討する目的の調査は、製造販売後の安全性情報を速やかに提供する目的や目標症例数は妥当であると考えるが、調査目的を踏まえ、1年間とされている登録期間の短縮について検討する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえて、以下のように考える。

本剤の国内投与症例は限られており、本剤の製造販売後一定期間は本剤の使用全例を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。また、日本人患者での安全性情報、特にPTX 製剤で特徴的と考えられる末梢性感覺神経障害及び骨髄抑制について、海外試験成績との比較可能性を考慮し、かつ既承認製剤と同様の方法で管理・対応可能であるか否かを判断できる症例数での検討を行い、情報の速やかな収集・解析を行い、調査結果を迅速に医療現場に提供するよう努めるべきと考える。加えて、安全性情報を速やかに検討する目的として申請者が計画している1コース目までの安全性情報の収集・解析のみならず、投与開始後一定期間又は一定症例数の症例集積があった時点で解析を実施することも、その後の適正使用の方策や調査の実施方法等について検討するために重要と考える。なお、予定する使用成績調査の情報収集方法等を工夫することで安全性情報の迅速な提供は可能であることから、申請者が計画している「i) 6コース目までの使用成績調査」とは別に、「iii) 1コース目までの安全性情報を速やかに検討する目的の特定使用成績調査」を実施する必要はないと考えており、「ii) 長期使用に関する特定使用成績調査」については、申請者は術後患者と転移性患者に層別した投与対象毎の検討を行うと説明しているが、投与対象毎の検討は不要と考える。

機構は、以上の内容を踏まえ、製造販売後調査計画を再考するよう求め、申請者は以下のように回答した。

製造販売後調査として、「i) 本剤の使用全例を対象とした使用成績調査（6コース目まで）」、「ii) i) の使用成績調査に登録された症例のうち、7コース以上の投与症例を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査」を実施する。

使用成績調査は、日本人患者での安全性情報、特に末梢性感覺神経障害及び骨髄抑制について外国人患者との比較が可能となるような計画とする。予定症例数は、海外第Ⅲ相試験(CA-012 試験)の本剤群の症例数、CA-012 試験における末梢性感覺神経障害及び骨髄抑制の発現率、臨床試験に比べて製造販売後調査では検査頻度の差異等により有害事象の検出力が低い可能性があること等を考慮し、300例とする。調査期間は6コース、登録期間は3カ月とし、調査項目は、患者背景因子(前治療におけるアレルギー症状の発現状況を含む)、薬剤投与状況(中止理由を含む)、併用薬剤・療法、臨床検査値、有害事象、有効性、症例転帰等とし、重点調査項目は、①骨髄抑制、②末梢性感覺神経障害、③脳神経障害、④間質性肺疾患ILDとする。中間解析は1カ月ごとに行い、当該調査結果については、申請者のホームページ等を定期的に更新し、情報を提供する。加えて、毎月集計された調査結果を基に、調査計画(更なる症例登録の要否等)や適正使用基準の改訂の必要性を検討する。

また、長期使用に関する特定使用成績調査として、上記の使用成績調査の症例のうち、6コース終了時点で投与継続中の症例を対象に、長期使用時の副作用発現状況の把握を目的とした調査を行う。各症例の調査期間は投与開始1年後のコース終了時までとする。

機構は、更なる症例登録の要否については、今回提示された6コース目までの使用成績調査の結果に基づいて判断すべきと考える。その他の計画については、回答を概ね了承するものの、製造販売後の本剤の使用状況については予め十分に想定することが困難な点もあることから、調査の進捗状況及び定期的な解析結果を踏まえて調査方法は適宜見直し、迅速な情報の収集及び公表が可能となるような対策を考慮する必要があると考える。

また、機構は製造販売後調査より得られた安全性情報、特に死亡や重篤な有害事象に関

する情報の提供及び伝達が滞ることのないような社内体制の構築が必要と考え、情報提供の迅速な提供が可能となるような社内体制の構築を指示し、申請者は対応する旨を回答した。

さらに、機構は、既承認製剤又はDTX製剤投与後のアレルギー症状発現例に対して本剤が使用される可能性があるが、当該症例における本剤の安全性は検討されていない旨を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。

6) その他

(1) 医療過誤に対する注意喚起について

申請者は、本剤と既承認製剤との取違え、投与方法の差異等に起因する医療過誤に対する注意喚起や対策について、以下のように説明している。

本剤と既承認製剤の用法・用量、調製方法、前投薬、点滴セット等の差異について、情報提供用資材を用いて情報提供及び注意喚起する。また、医薬情報担当者から医療従事者に対し、現時点で本剤の有する効能・効果を確実に周知し、現時点では乳癌以外の効能・効果での使用は推奨されない旨の情報提供及び注意喚起を行い、適正使用の啓発に努める。

既承認製剤との取違えに関する注意喚起について、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 医療現場において本剤の処方の際（電子カルテを含む）に既承認製剤との取違えや投与量の間違いが発生しないように、申請者は十分な安全対策、注意喚起を実施すべきである。
- ・ 既承認製剤と本剤の投与方法の相違（前投薬、インラインフィルター、点滴ルート等）等で医療現場において混乱を来すことがないように、申請者は医師、薬剤師等の医療従事者に対して十分な注意喚起と情報提供を実施すべきである。

機構は、本剤と既承認製剤との取違えや、投与時間及び投与量の間違い等の医療過誤の発生を防止するための安全対策を十分に検討し、実施することを指示した。

申請者は、これに従う旨を回答し、既承認製剤との取違え等を防止する方策として、本剤処方時に既承認製剤とは異なる旨が判るように、販売名での処方を医療従事者に依頼するなどの対応を行う予定であると説明した。

(2) アルブミンを介した本剤の腫瘍組織への取込み機序について

アルブミンを介した本剤の腫瘍組織への取込み機序について、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 本剤中のPTXがPTX／アルブミン複合体を形成し、小胞体輸送を介して腫瘍細胞内へ取り込まれる機序については、当該機序へのアルブミンの影響が検討されていないため、仮説に留まると考える（審査報告（1）「3.1 <機構における審査の概略> 1) 本剤と既承認製剤の有効性の比較」の項参照）。本剤中のPTXの腫瘍細胞内への取込み機序の特殊性を説明する上で、アルブミンの作用を中心に更なる検討が必要である。

機構は、申請者が主張する本剤の腫瘍組織への取込み機序について根拠となる検討（血中及び細胞内のPTX／アルブミン複合体の定量的考察等）や情報収集を行うよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

(3) 肝機能障害患者での用量調節について

審査報告（1）作成後に、本剤の肝機能障害患者（AST値及びビリルビン値が施設基準値上限を超える患者）でのPK等を検討した海外第I相試験（CA037試験）成績が追加提出された。

当該試験では、肝機能障害を有する固形癌患者30例（PK解析対象は15例）を対象に、AST

値及びビリルビン値に基づく肝機能障害の程度に応じた用量にて本剤が投与され、血漿中PTX濃度が検討された。その結果、血漿中PTXのPKパラメータは下表のとおりであった。

血漿中PTXのPKパラメータ*

| AST値 | ビリルビン値 | 用量 (mg/m ²) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{inf} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (L/h/m ²) | Vz (L/m ²) |
|-----------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| ULN超、 10×ULN 未満 | ULN超、 1.25×ULN以下 | 260 | 4518 (1052) | 11983 (4335) | 18.5 (4.9) | 23.8 (7.5) | 669 (335) |
| | 1.25×ULN超、 2.0×ULN以下 | 200 | 7765 (960) | 8660 (2891) | 20.9 (3.0) | 24.9 (7.0) | 726 (123) |
| | 2.0×ULN超、 5.0×ULN以下 | 130 | 5304 (3085) | 7146 (1326) | 17.6 (4.4) | 18.7 (3.1) | 472 (132) |

平均値（標準偏差）、n=5 (200mg/m²はn=4)、ULN：施設基準値上限

*：血漿中本薬濃度が各時点の中央値の5倍以上高値又は1/5未満低値を示した試料を外れ値とした。

機構は、肝機能障害患者における本剤の用量調節方法に関する見解を求め、申請者は以下のように回答した。

CA037試験において、ビリルビン値が2.0×施設基準値上限(ULN)超、5.0×ULN以下の群でCLに若干の低下傾向が認められたが、各用量群のAUC_{inf}は他の試験成績と類似していたことから、ビリルビン値に基づく用量調節は不要であると考える。しかしながら、投与初日のビリルビン値とCLには負の関係($r^2=0.645$)が認められたことから、肝障害患者には慎重に投与すべきと考える。

機構は、本剤のCLにAST値及びビリルビン値に基づく肝機能障害の程度による影響は認められていないものの、ビリルビン値が高値を示す症例では本剤のCLは低値を示したことから、ビリルビン値が高値を示す肝機能障害患者における用量は、CA037試験におけるビリルビン値と本剤のCLの関係等を参考に、患者の状態も考慮して選択すること、及び投与後の慎重な観察が行われることが適切であると考える。また、CA037試験の詳細については、情報提供用資材等を用いて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) 申請資料の不備等について

今般の承認申請における申請者の対応状況は、以下のとおりであった。

- ① 承認申請直後に試験報告書に誤記等の不備があることが報告された。
- ② 上記①以降も、膨大な数の申請資料の記載内容の不備等が新たに報告された。
- ③ 機構からの照会に対して回答内容の改訂が繰り返し行われ、申請者の主張内容の変更が幾度となく繰り返された。
- ④ 導入元である米国Abraxis BioScience社との連携体制不足による資料不備や資料提出遅延等が認められた。

これらの申請資料の膨大な変更、回答内容及び申請者の主張内容の度重なる変更等については、本剤の承認申請資料及び回答の作成過程において申請者自身による十分な議論・検討が行われず、また申請資料や回答の品質管理・品質保証が徹底されずに提出されたと考えざるを得ない状況と考える。今般の審査においては、申請資料や回答の改訂が繰り返し行われ、これらの変更に伴う確認等に多大な時間及び労力を費やし、効率的な審査の実施が困難な状況であったと考える。今後、申請者は、申請品目について承認申請前に十分な議論・検討を行った上で承認申請するとともに、申請資料にかかる品質管理・品質保証及び資料内容を厳密に把握することの重要性を十分認識し、適切な社内体制整備を速やかに実現するべきと考える。

III. 総合評価

本剤は、PTXを有効成分とする既承認製剤（販売名：タキソール注射液 30mg、同 100mg、

パクリタキセル注 30mg/5mL 「NK」、同 100mg/16.7mL 「NK」、パクリタキセル注射液 30mg 「サワイ」、同 100mg 「サワイ」、同 150mg 「サワイ」）に含まれる添加物による安全性上の問題点を解決することを目的に、異なる添加物（HSA）を用いて製剤化された注射用 PTX 製剤であり、本剤の作用機序に新規性はないと考える。

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤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対して十分な知識・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、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は新用量及び新剤型医薬品であることから、再審査期間を 4 年とすることが適当であり、原体及び製剤は毒薬に該当すると判断する。また、本剤は長期投与される可能性があることを踏まえると、本剤の HSA としての投与量は既存の HSA 製剤を上回る場合があることから、特定生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]

乳癌

[用法・用量]

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日休薬する。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。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[指示事項]

乳癌の術前・術後補助化学療法に関する本剤の適切な臨床試験の実施を検討すること。

[警告]

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 骨髄抑制（主に好中球減少）等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
3. 本剤使用にあたっては、添付文書を熟読し、本剤の投与方法、適応症、薬物動態等が他のパクリタキセル製剤と異なることを理解して投与すること。

[効能・効果に関する使用上の注意]

本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関する使用上の注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。
好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、次コース投与前の臨床検査で好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投

与を延期すること。投与後、好中球数が7日間以上にわたって $500/\text{mm}^3$ 未満となった場合、血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満になった場合、発熱性好中球減少症が発現した場合は次回の投与量を減量すること。

また、高度（Grade 3）な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復するまで（Grade 1以下）投与を延期し、次回の投与量を減量して投与すること。

＜減量の目安＞

| 減量段階 | 投与量 |
|-------|---------------------------|
| 通常投与量 | $260\text{mg}/\text{m}^2$ |
| 1段階減量 | $220\text{mg}/\text{m}^2$ |
| 2段階減量 | $180\text{mg}/\text{m}^2$ |