

## 審査報告書

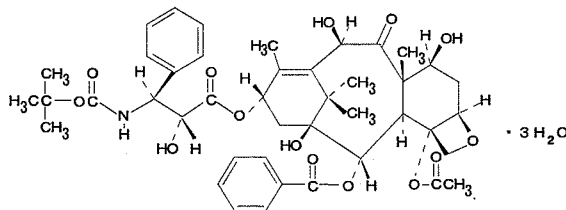
平成 22 年 9 月 28 日

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] タキソテール点滴静注用 20mg、同 80mg
- [一 般 名] ドセタキセル水和物
- [申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 1 月 28 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中にドセタキセル水和物 21.34mg 又は 85.35mg (ドセタキセルとして 20mg 又は 80mg) を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [化学構造]



分子式:  $C_{43}H_{53}NO_{14} \cdot 3H_2O$

分子量: 861.93

化学名: (-)-(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,7*S*,8*S*,10*R*,13*S*)-4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7,10-trihydroxy-9-oxotax-11-ene-13-yl(2*R*,3*S*)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate trihydrate

- [特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請

- [審査担当部] 新薬審査第五部

## 審査結果

平成 22 年 9 月 28 日

[販 売 名] タキソテール点滴静注用 20mg、同 80mg

[一 般 名] ドセタキセル水和物

[申 請 者 名] サノフィ・アベンティス株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 1 月 28 日

### [審 査 結 果]

提出された資料（公表文献等）から、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌に対する本薬 1 回  $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間間隔投与時の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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

### [効能・効果]

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌

### [用法・用量]

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌

通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして  $60\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は  $75\text{mg}/\text{m}^2$  とする。

卵巣癌

通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして  $70\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は  $75\text{mg}/\text{m}^2$  とする。

食道癌、子宮体癌

通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして  $70\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

前立腺癌

通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして  $75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

（下線部追加・変更）

## 審査報告 (1)

平成 22 年 8 月 20 日

### I. 申請品目

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名]    | タキソテール点滴静注用 20mg、同 80mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| [一 般 名]    | ドセタキセル水和物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| [申 請 者 名]  | サノフィ・アベンティス株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| [申請年月日]    | 平成 22 年 1 月 28 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| [剤形・含量]    | 1 バイアル中にドセタキセル水和物 21.34mg 又は 85.35mg (ドセタキセルとして 20mg 又は 80mg) を含有する注射剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [申請時効能・効果] | 乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| [申請時用法・用量] | 乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌<br>通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして $60\text{mg/m}^2$ (体表面積) を 1 時間以上かけて 3~4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は $75\text{mg/m}^2$ とする。<br>卵巣癌、食道癌、子宮体癌<br>通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして $70\text{mg/m}^2$ (体表面積) を 1 時間以上かけて 3~4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は $75\text{mg/m}^2$ とする。<br>前立腺癌<br>通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして $75\text{mg/m}^2$ (体表面積) を 1 時間以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。<br>(下線部追加・変更) |

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### (1) 本薬の概要

ドセタキセル水和物（以下、本薬）は、Rhône-Poulenc 社（現 sanofi aventis 社）とフランス国立科学研究所（Centre National de la Recherche Scientifique）との共同研究により見出された、ヨーロッパイチイ（*Taxus baccata*）の針葉抽出物等に含まれる 10-デアセチルバッカチンⅢから半合成されたタキサン系抗悪性腫瘍剤である。

本薬はチューブリンの重合を促進し、重合した微小管の安定化により紡錘体の形成や機能に影響を及ぼす。加えて、微小管を過剰形成させ、微小管の脱重合を抑制することで細胞分裂を M 期において停止させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

##### (2) 開発の経緯等

国内では、本薬は「乳癌、非小細胞肺癌」を効能・効果として 1996 年 10 月に承認され、「胃癌、頭頸部癌、卵巣癌」（2000 年 4 月）、「食道癌」（2004 年 1 月）、「子宮体癌」（2005 年 8 月）、「前立腺癌」（2008 年 8 月）の効能・効果が、それぞれ追加承認されている。また、海外では、1994 年 11 月にメキシコにおいて承認されて以降、現在までに米国、カナダ、EU 等の 100 カ国以上で承認されている。

国内では、前立腺癌に対して本薬1回75mg/m<sup>2</sup>、3週間間隔投与の用法・用量が承認されており、今回、申請者は、前立腺癌以外の既承認癌腫に対する用量について、最新の診療ガイドライン、教科書、公表論文等の内容、及び申請者が行った国内医療現場での使用実態調査結果を検討した結果、前立腺癌以外の既承認癌腫でも本薬1回75mg/m<sup>2</sup>、3週間間隔投与の用法・用量は、副作用の管理が可能で、かつ有効性が期待できると判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付 研第4号・医薬審第104号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく承認事項一部変更承認申請がなされた。

本申請は、前立腺癌以外の既承認癌腫に対する最高用量を70mg/m<sup>2</sup>から75mg/m<sup>2</sup>に変更する、新用量に係るものであり、新たな薬理試験成績及び薬物動態試験成績は提出されず、「臨床に関する資料」の有効性及び安全性試験成績のみが提出された。

なお、臨床試験では「ドセタキセル水和物」が用いられているが、以下の記載においては特に断りのない限り、投与量はドセタキセル相当量を記載する。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請においては、評価資料の提出はなく、参考資料として、申請者が行った教科書等（2010年4月1日時点での最新情報）を用いたエビデンス調査結果、及び本薬1回75mg/m<sup>2</sup>、3週間間隔投与の用法・用量で検討された海外臨床試験成績等が提出された。

### (1) 教科書等を用いたエビデンス調査

#### 1) 教科書及び診療ガイドライン

##### <乳癌>

| 資料名                                                                                 | 推奨用量                    |                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | 単独投与                    | 併用投与（併用薬剤）                                                                              |
| 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版（日本臨床腫瘍学会編、2009年）                                         | 100mg/m <sup>2</sup>    | 75mg/m <sup>2</sup> （CPM、ADM+CPM、CBDCA+HER）、100mg/m <sup>2</sup> （HER）                  |
| 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン1 薬物療法 2007年版（日本乳癌学会、2007年）                                     | 60～100mg/m <sup>2</sup> | 75mg/m <sup>2</sup> （ADM+CPM）                                                           |
| NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Ver.2. 2010（NCCN、2010年） | 60～100mg/m <sup>2</sup> | 75mg/m <sup>2</sup> （CPM、ADM、Capecitabine、ADM+CPM、CBDCA+HER）、100mg/m <sup>2</sup> （HER） |

CPM：シクロホスファミド、ADM：ドキソルビシン、CBDCA：カルボプラチン、HER：トラスツズマブ（遺伝子組換え）

上記以外に、以下の成書に、文献報告として記載されている（括弧内は記載されている用量）。

- ・ 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編（南江堂、2009年）（以下、新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版）（単独投与：60～100mg/m<sup>2</sup>）
- ・ Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2008（以下、Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition）（単独投与：100mg/m<sup>2</sup>、併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ National Cancer InstituteのPhysician Data Query<sup>®</sup>（以下、NCI PDQ）Breast Cancer Treatment Health Professional version, Last Modified: 03/05/2010（単独投与：100mg/m<sup>2</sup>、併用投与：60mg/m<sup>2</sup>、75mg/m<sup>2</sup>）

# <非小細胞肺癌>

| 資料名                                                                                              | 推奨用量                       |                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                  | 単独投与                       | 併用投与（併用薬剤）                                                  |
| 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版（日本臨床腫瘍学会、2009年）                                                       | 60、75、100mg/m <sup>2</sup> | —                                                           |
| EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2005年版（日本肺癌学会、2005年）                                                         | 60mg/m <sup>2</sup>        | —                                                           |
| Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition                                            | —                          | 75mg/m <sup>2</sup> （CDDP、CBDCA）、60mg/m <sup>2</sup> （CDDP） |
| NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Ver.2. 2010（NCCN、2010年） | 75mg/m <sup>2</sup>        | 75mg/m <sup>2</sup> （CDDP、CBDCA）                            |

CDDP：シスプラチン、CBDCA：カルボプラチン

上記以外に、以下の成書に、文献報告として記載されている（括弧内は記載されている用量）。

- ・ 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版（単独投与：75～100mg/m<sup>2</sup>、併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2005年版 日本肺癌学会編（金原出版、2005年）（併用投与：60、75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition（単独投与：75、100mg/m<sup>2</sup>）
- ・ NCI PDQ Non-Small Cell Lung Cancer Treatment Health Professional Version, Last Modified: 03/10/2010（単独投与：60、66、75mg/m<sup>2</sup>、併用投与：60、75mg/m<sup>2</sup>）

# <胃癌>

| 資料名                                                   | 推奨用量                 |            |
|-------------------------------------------------------|----------------------|------------|
|                                                       | 単独投与                 | 併用投与（併用薬剤） |
| Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition | 100mg/m <sup>2</sup> | —          |

上記以外に、以下の成書に、文献報告として記載されている（括弧内は記載されている用量）。

- ・ 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版（併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ 胃癌治療ガイドライン 医師用2004年版 日本胃癌学会編（金原出版、2004年）（併用投与：75、85mg/m<sup>2</sup>）
- ・ Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition（併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ National Comprehensive Cancer Network（以下、NCCN） Clinical Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer Ver.2. 2010（単独投与：60、100mg/m<sup>2</sup>、併用投与：50、75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ NCI PDQ Gastric Cancer Treatment Health Professional Version, Last Modified: 07/02/2009（併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）

# <頭頸部癌>

| 資料名                                                   | 推奨用量                    |            |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|------------|
|                                                       | 単独投与                    | 併用投与（併用薬剤） |
| Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition | 60～100mg/m <sup>2</sup> | —          |

上記以外に、以下の成書に、文献報告として記載されている（括弧内は記載されている用量）。

- ・ 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版（併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition（併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers Ver.1. 2010（併用投

与：65、75mg/m<sup>2</sup>)

#### < 卵巣癌 >

| 資料名                                                                                                                                          | 推奨用量                |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                              | 単独投与                | 併用投与（併用薬剤）                     |
| 卵巣がん 治療ガイドライン 2007 年版<br>（日本婦人科腫瘍学会、2007 年）                                                                                                  | 70mg/m <sup>2</sup> | 60～70mg/m <sup>2</sup> （CBDCA） |
| Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition                                                                                        | 75mg/m <sup>2</sup> | 75mg/m <sup>2</sup> （CBDCA）    |
| NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology<br>Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and<br>Primary Peritoneal Cancer Ver.2. 2010 | —                   | 60～75mg/m <sup>2</sup> （CBDCA） |

CBDCA：カルボプラチン

上記以外に、以下の成書に、文献報告として記載されている（括弧内は記載されている用量）。

- ・ 卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版 日本婦人科腫瘍学会編（金原出版、2007 年）（併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Ver.2. 2010（併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ NCI PDQ Ovarian Epithelial Cancer Treatment Health Professional Version, Last Modified: 04/16/2009（併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）

#### < 食道癌 >

| 資料名                                                   | 推奨用量                    |                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | 単独投与                    | 併用投与（併用薬剤）                                                                                              |
| 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために<br>改訂第2版（日本臨床腫瘍学会、2009 年）        | 70mg/m <sup>2</sup>     | —                                                                                                       |
| 食道がん診断・治療ガイドライン 2007 年 4 月版<br>（化学療法・日本食道学会、2007 年）   | 70mg/m <sup>2</sup>     | —                                                                                                       |
| Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition | 75、100mg/m <sup>2</sup> | 25～35mg/m <sup>2</sup> （CPT-11）、<br>50～60mg/m <sup>2</sup> （CPT-11）、<br>75mg/m <sup>2</sup> （CDDP+5-FU） |

CPT-11：イリノテカン、CDDP：シスプラチン、5-FU：フルオロウラシル

上記以外に、以下の成書に、文献報告として記載されている（括弧内は記載されている用量）。

- ・ 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版（併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）
- ・ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Esophageal Cancer Ver.1. 2010（単独投与：70mg/m<sup>2</sup>、併用投与：75mg/m<sup>2</sup>）

#### < 子宮体癌 >

| 資料名                                        | 推奨用量                |                                                            |
|--------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------|
|                                            | 単独投与                | 併用投与（併用薬剤）                                                 |
| 子宮体癌治療ガイドライン 2009 年版<br>（日本婦人科腫瘍学会、2009 年） | 70mg/m <sup>2</sup> | 60mg/m <sup>2</sup> （CBDCA）、<br>70mg/m <sup>2</sup> （CDDP） |

CDDP：シスプラチン、CBDCA：カルボプラチン

上記以外に、教科書及びガイドラインでの記載はない。

申請者は、本薬75mg/m<sup>2</sup>投与の各癌腫における国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載について、以下のように要約している。

乳癌については、国内及び海外ともに75mg/m<sup>2</sup>が積極的に推奨されている。

非小細胞肺癌については、海外では豊富なエビデンスがあり、75mg/m<sup>2</sup>が推奨されている。一方、国内では一部のガイドラインで75mg/m<sup>2</sup>が推奨されているが、75mg/m<sup>2</sup>投与にはやや慎重な傾向がある。

胃癌及び頭頸部癌については、海外では、一部のガイドラインでは単独投与で100mg/m<sup>2</sup>まで推奨されているが、他の抗悪性腫瘍剤との併用では75mg/m<sup>2</sup>が一般的である。国内では両癌腫ともに海外試験成績の記載はあるものの、胃癌では75mg/m<sup>2</sup>を用いた海外の併用レジメンを適用することには慎重である。

卵巣癌は、海外で実施された無作為化比較試験の結果を基として、75mg/m<sup>2</sup>とCBDCAの併用が海外では多く推奨されており、国内でも75mg/m<sup>2</sup>が推奨されている。

食道癌は、海外では頭頸部癌や胃癌での試験結果や食道癌を対象とした第Ⅱ相試験結果から75mg/m<sup>2</sup>が推奨されている。国内では教科書で海外の頭頸部癌及び胃癌を対象とした75mg/m<sup>2</sup>の試験成績を紹介する記載はあるが、主として国内承認用法・用量の通常用量である70mg/m<sup>2</sup>が推奨されている。

子宮体癌は、海外ガイドラインでの記載はなく、国内では本邦で実施された第Ⅱ相試験の結果を紹介しており、75mg/m<sup>2</sup>以上の用量について記載はない。

## 2) 公表論文

申請者は、国内外の学術雑誌に1985年から2009年までに学術雑誌に掲載された公表論文より申請者が抽出した内容について、調査を行っている。

なお、申請者は、文献の選択方法について以下のように説明している。

### <英語文献>

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌及び頭頸部癌については、海外で本薬75mg/m<sup>2</sup>の3週間間隔投与の承認申請に用いられた主要試験の論文を選択した。卵巣癌及び食道癌については、海外の教科書又はガイドラインで引用されている文献又は抄録のうち、3週間間隔投与で本薬75mg/m<sup>2</sup>を用いているものを選択した。子宮体癌については、MEDLINEにおいて、用語を「(docetaxel, Taxotere)、endometrial」、対象期間を1985年から2009年として検索し、本薬75mg/m<sup>2</sup>が投与された第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験を調査した。また、7癌腫(乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌)のアジア人(日本人を含む)を対象とした臨床試験については、MEDLINEにおいて、用語を「(docetaxel, Taxotere)、(breast, non small cell lung cancer, gastric, head and neck, ovarian, esophageal, endometrial)、(Asia, Japan, Korea, Singapore, Taiwan, China)」と、対象期間を1985年から2009年として検索し、3週間間隔投与で本薬75mg/m<sup>2</sup>が投与された第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験を調査した。

### <邦文文献>

医学中央雑誌刊行会が運営する「医中誌Web」を利用して、表題又は要約中にTaxotere、docetaxelのいずれかの単語があり、全文中に「75mg」の記載がある日本語文献を検索し、その中から7癌腫(乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌)において、3週間間隔投与で本薬75mg/m<sup>2</sup>が投与された報告を選択した。対象期間は1983年から2009年とした。

上記に従って抽出された国内外の文献のうち、国際的に信頼されている学術雑誌に掲載された科学的根拠となりうる論文及びその要約を、癌腫毎に以下に示す。なお、子宮体癌については、3週間間隔で本薬75mg/m<sup>2</sup>を投与した公表論文はなかった。

<乳癌>

|    | 文献                                       | 本薬の用法・用量                            |
|----|------------------------------------------|-------------------------------------|
| 国内 | Breast Cancer Res Treat 2008; 110: 531-9 | 75mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与        |
|    | Eur J Cancer Res 2008; 6:121             |                                     |
| 海外 | J Clin Oncol 2006; 24: 4963-70           | 60、75、100mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与 |
|    | N Engl J Med 2005; 352: 2302-13          |                                     |
|    | J Clin Oncol 2003; 21: 968-75            | 75mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与        |
|    | J Clin Oncol 2002; 20: 2812-23           |                                     |

国内の公表論文では、早期乳癌患者を対象に、術前補助化学療法として、FEC投与（5-FU、エピルビン塩酸塩（EPI）及びCPMの併用投与）後に本薬75mg/m<sup>2</sup>が投与され、主要評価項目の奏効率は74%であった（Breast Cancer Res Treat 2008; 110: 531-9）。また、同様の患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>投与の後に、FEC投与がなされ、主要評価項目の奏効率は79%であった（Eur J Cancer Res 2008; 6: 121）。

海外の公表論文では、進行乳癌患者を対象に、本薬60mg/m<sup>2</sup>、75mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>が比較され、主要評価項目の奏効率について、本薬の投与量増加と奏効率（それぞれ19.9%、22.3%、29.8%）の間に有意な相関が示された（J Clin Oncol 2006; 24: 4963-70）。また、手術可能なリンパ節転移陽性の乳癌患者を対象に、術後補助化学療法としてTAC投与（本薬75mg/m<sup>2</sup>、ADM及びCPMの併用投与）とFAC投与（5-FU、ADM及びCPMの併用投与）が比較され、主要評価項目の無病生存期間（Disease free survival: DFS）において、TAC投与のFAC投与に対する優越性が検証された（N Engl J Med 2005; 352: 2302-13）。進行乳癌患者を対象に、AT投与（本薬75mg/m<sup>2</sup>及びADMの併用投与）とAC投与（ADM及びCPMの併用投与）が比較され、主要評価項目の無増悪期間（Time to progression: TTP）において、AT投与のAC投与に対する優越性が検証された（J Clin Oncol 2003; 21: 968-75）。進行乳癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びカペシタビンの併用投与と本薬100mg/m<sup>2</sup>の単独投与が比較され、主要評価項目のTTPにおいて、併用投与群の単独投与群に対する優越性が検証された（J Clin Oncol 2002; 20: 2812-23）。

<非小細胞肺癌>

|    | 文献                                | 本薬の用法・用量                         |
|----|-----------------------------------|----------------------------------|
| 海外 | J Clin Oncol 2000; 18: 2095-103   | 75、100mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与 |
|    | J Clin Oncol 2000; 18: 2354-62    |                                  |
|    | J Clin Oncol 2003; 21: 3016-24    |                                  |
|    | Jpn J Clin Oncol 2000; 30: 429-34 | 75mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与     |
|    | Ann Oncol 2003; 14: 449-54        |                                  |

海外の公表論文では、白金製剤を含む化学療法の治療歴がある非小細胞肺癌患者を対象に、本薬単独投与（75mg/m<sup>2</sup>又は100mg/m<sup>2</sup>）と最良支持療法（Best supportive care: BSC）が比較された。主要評価項目の全生存期間（Overall survival: OS）において、本薬群のBSC群に対する優越性が検証された（J Clin Oncol 2000; 18: 2095-103）。また、白金製剤を含む化学療法後に再発した非小細胞肺癌患者を対象に、本薬群（75mg/m<sup>2</sup>群又は100mg/m<sup>2</sup>群）とV/I群（ビノレルビン酒石酸塩（VNR）又はイホスファミド）が比較され、主要評価項目のOSにおいて、本薬群のV/I群に対する優越性は検証されなかった（J Clin Oncol 2000; 18: 2354-62）。進行非小細胞肺癌を対象に、一次化学療法としてDC群（本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCDDPの併用投与）、DCb群（本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCBDCAの併用投与）とVC群（VNR及びCDDPの併用投与）が比較され、主要評価項目のOSにおいて、DC群又はDCb群のVC群に対する優越性は検証されなかった（J Clin Oncol 2003; 21: 3016-24）。また、進行非小細胞肺癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>が単独投与され、主要評価項目の奏効率は29.8%であった（Jpn J Clin Oncol 2000; 30: 429-34）。進行非小細胞肺癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCBDCAが併用投与され、主要評価項目の奏効率は39.4%であった（Ann Oncol 2003; 14: 449-54）。

<胃癌>

|    | 文献                                | 本薬の用法・用量                     |
|----|-----------------------------------|------------------------------|
| 海外 | J Clin Oncol 2006; 24: 4991-7     | 75mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与 |
|    | Jpn J Clin Oncol 2002; 32: 248-54 |                              |
|    | Jpn J Clin Oncol 2005; 35: 727-32 |                              |

海外の公表論文では、進行胃癌及び食道胃接合部腺癌を対象に、DCF群（本薬75mg/m<sup>2</sup>、CDDP及び5-FUの併用投与）とCF群（CDDP及び5-FUの併用投与）が比較され、主要評価項目のTTPにおいて、DCF群のCF群に対する優越性が検証された（J Clin Oncol 2006; 24: 4991-7）。また、進行又は再発胃癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>が単独投与され、主要評価項目の奏効率は15.9%であった（Jpn J Clin Oncol 2002; 32: 248-54）。5-FUと白金製剤併用の治療歴のある進行又は再発胃癌患者を対象に、DP投与（本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCDDPの併用投与）がなされ、主要評価項目の奏効率は32.4%であった（Jpn J Clin Oncol 2005; 35: 727-32）。

<頭頸部癌>

|    | 文献                               | 本薬の用法・用量                     |
|----|----------------------------------|------------------------------|
| 海外 | N Engl J Med 2007; 357: 1695-704 | 75mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与 |
|    | N Engl J Med 2007; 357: 1705-15  |                              |

海外の公表論文では、局所進行又は切除不能な頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、導入化学療法としてのTPF群（本薬75mg/m<sup>2</sup>、CDDP及び5-FUの併用投与）とPF群（CDDP及び5-FUの併用投与）を比較し、主要評価項目の無増悪生存期間（Progression free survival: PFS）において、TPF群のPF群に対する優越性が検証された（N Engl J Med 2007; 357: 1695-704）。また、遠隔転移のないStageIII又はIVの頭頸部癌を対象に、TPF投与（本薬75mg/m<sup>2</sup>、CDDP及び5-FUの併用投与）を併用した放射線化学療法群（TPF群）とPF投与（CDDP及び5-FUの併用投与）を併用した放射線化学療法群（PF群）を比較し、主要評価項目のOSにおいて、TPF群のPF群に対する優越性が検証された（N Engl J Med 2007; 357: 1705-15）。

<卵巣癌>

|    | 文献                                             | 本薬の用法・用量                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 海外 | J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1682-91           | 75mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与                                                                                |
|    | Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 287-91          |                                                                                                             |
|    | Cancer Chemotherapy Pharmacol 2004; 53: 489-95 |                                                                                                             |
|    | Gynecologic Oncology 2007; 104: 612-6          |                                                                                                             |
|    | Gynecologic Oncology 2003; 91: 573-6           | 75、85mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与<br>60、75、85mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与<br>60、75、90mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与 |
|    | J Clin Oncol 1999; 17: 2069-80                 |                                                                                                             |
|    | Br J Cancer 2001; 84: 170-8                    |                                                                                                             |
|    | Gynecologic Oncology 2004; 92: 949-56          |                                                                                                             |

海外の公表論文では、Stage I cからIVの卵巣癌に対する一次化学療法としてDC群（本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCBDCAの併用投与）とPC群（パクリタキセル（PTX）及びCBDCAの併用投与）が比較され、主要評価項目のPFSにおいて、DC群のPC群に対する優越性は検証されなかった（J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1682-91）。また、進行卵巣癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCBDCAが併用投与され、主要評価項目の奏効率は89.2%であった（Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 287-91）。進行卵巣癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCDDPが併用投与され、主要評価項目の奏効率は58.6%であった（Cancer Chemother Pharmacol 2004; 53: 489-95）。プラチナ感受性のある再発卵巣癌、腹膜癌及びファローピウス管癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCBDCAが併用投与され、主要評価項目の奏効率は72.0%であった（Gynecol Oncol 2007; 104: 612-6）。プラチナ製剤耐性及びPTX耐性の卵巣癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>が単独投与され、主要評価項目のCA-125の低下かつ症状改善は10.0%であった（Gynecol Oncol 2003;

91: 573-6)。Stage I cからIVの卵巣癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCDDP (コホート1)、本薬85mg/m<sup>2</sup>及びCDDP (コホート2) がそれぞれ併用投与され、主要評価項目とされた治療からの離脱を必要とする重度の体液貯留の発現は認められなかった (J Clin Oncol 1999; 17: 2069-80)。Stage I cからIVの卵巣癌患者を対象に、本薬60mg/m<sup>2</sup>及びCBDCA AUC5 (コホート1)、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCBDCA AUC5 (コホート2)、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCBDCA AUC6 (コホート3)、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCBDCA AUC7 (コホート4)、本薬85mg/m<sup>2</sup>及びCBDCA AUC6 (コホート5) がそれぞれ併用投与され、最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) はコホート4及び5の投与量レベルであった (Br J Cancer 2001; 84: 170-8)。卵巣癌及び他の婦人科癌患者を対象に、本薬60、75又は90mg/m<sup>2</sup>及びCBDCA AUC5が併用投与され、MTDは本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCBDCA AUC5の投与量レベルであった (Gynecol Oncol 2004; 92: 949-56)。

#### <食道癌>

|    | 文献                              | 本薬の用法・用量                     |
|----|---------------------------------|------------------------------|
| 海外 | Br J Cancer 2005; 92 :2129-33   | 75mg/m <sup>2</sup> 、3週間間隔投与 |
|    | Invest New Drugs 2002; 20: 95-9 |                              |
|    | Onkologie 2005; 28: 647-50      |                              |

海外の公表論文では、転移性食道癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>とカペシタビンが併用投与され、主要評価項目の奏効率は46%であった (Br J Cancer 2005; 92 :2129-33)。また、手術又は放射線療法で治癒不能の食道腺癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>が単独投与され、主要評価項目の奏効率は、化学療法未治療例で18%、既治療例で0%であった (Invest New Drugs 2002; 20: 95-9)。転移性食道癌及び食道胃接合部癌患者を対象に、本薬75mg/m<sup>2</sup>とCDDPが併用投与され、奏効率は31.3%であった (Onkologie 2005; 28: 647-50)。

#### (2) 臨床試験成績

Rhône-Poulenc社 (現 sanofi aventis社) が治験依頼者となって実施した無作為化比較試験のうち、本薬75mg/m<sup>2</sup>投与がなされ、かつ論文として公表されていない試験として5試験 (乳癌4試験、頭頸部癌1試験) の成績が提出された。

#### <乳癌>

##### ①海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4 : RP56976V-321 試験<19■■年■■月～20■■年■■月>)

4個以上の腋窩リンパ節陽性を有する乳癌患者 (目標症例数476例、各群238例) を対象に、本薬を含む併用化学療法の術後補助化学療法として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無作為化比較試験が、海外37施設で実施された。

用法・用量は、TAC群では、本薬75mg/m<sup>2</sup>、ADM 50mg/m<sup>2</sup>及びCPM 500mg/m<sup>2</sup>を第1日目に投与し、3週間間隔で6サイクル投与することとされ、また、TAC+高用量化学療法 (High dose chemotherapy: HDCT) 群では、TAC投与を3週間間隔で4サイクル投与後、ミトキサントロン塩酸塩 (MIT) 累積固定用量16mg/m<sup>2</sup>、CPM 1.5mg/m<sup>2</sup>、VNR 8mg/m<sup>2</sup> (ボラス投与) 及びVNR 19.25mg/m<sup>2</sup> (20.5時間持続投与) を4日間投与し、2日間休薬後に自己末梢血幹細胞を再注入することとされた。

本試験は、術後乳癌におけるMITの長期安全性に関する懸念から、137例が登録された時点で早期中止された。

安全性について、治験薬投与終了後30日以内の死亡は、TAC群では認められず、TAC+HDCT群では2例 (3.6%) に認められた。死因は2例とも敗血症であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

##### ②海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5 : TAX.ES1.301 試験<19■■年■■月～20■■年■■月>)

腋窩リンパ節陰性の高リスクの乳癌患者 (目標症例数1060例、各群530例) を対象に、本薬を含む併用化学療法の術後補助化学療法として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無作為化比較試験が、海外58施設で実施された。

用法・用量は、RP56976V-321試験と同一のTAC投与、又は5-FU 500mg/m<sup>2</sup>、ADM 50mg/m<sup>2</sup>及びCPM 500mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔で投与（FAC投与）することとされた。

2000年7月21日に治験実施計画書の改訂が行われ、TAC群の全例に好中球減少の一次予防としてのG-CSF投与が規定された。これに伴い、予め計画されていなかった安全性中間解析が実施された。

本試験の安全性中間解析には448例（治験実施計画書の改訂前220例、改訂後228例）が登録され、全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与中止後30日以内の死亡例は認められなかった。

### ③海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6：RP56976V-307 試験＜19■■年■■月～20■■年■■月＞）

化学療法治療歴のない転移性乳癌患者（目標症例数472例）を対象に、本薬を含む併用化学療法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無作為化比較試験が、海外81施設で実施された。

用法・用量は、TAX.ES1.301試験と同一のTAC投与又はFAC投与とされた。

本試験には484例が登録され、475例が安全性解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与中止後30日以内の死亡は、TAC群12/238例（5.0%）、FAC群7/237例（3.0%）に認められた。原疾患による死亡例（TAC群6例、FAC群3例）を除く症例の死因は、TAC群では、敗血症4例、不整脈、突然死各1例、FAC群では、敗血症3例、肺塞栓による心不全1例であった。TAC群の敗血症4例、原疾患による死亡、不整脈、突然死各1例、FAC群の敗血症3例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### ④海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-8：BCIRG006/TAXGMA302 試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

HER2陽性で、腋窩リンパ節転移陽性及び腋窩リンパ節陰性の高リスクの乳癌患者（目標症例数3150例）を対象に、本薬を含む併用化学療法の術後補助化学療法として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無作為化比較試験が、海外433施設で実施された。

用法・用量は、AC-T群では、ADM 60mg/m<sup>2</sup>及びCPM 600mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔で4サイクル投与（AC投与）後、本薬100mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔で4サイクル投与することとされた。また、AC-TH群では、AC投与後、本薬100mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔で4サイクル投与するとともに、トラスツズマブ（遺伝子組換え）（HER）（初回用量4mg/kg、その後化学療法期間中は2mg/kgを週1回、追跡調査期間中は6mg/kgを3週間間隔）を1年間投与することとされた。TCH群では、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCBDCA AUC6を3週間間隔で6サイクル投与し、HERを1年間投与することとされた。

本試験には3222例が登録され、3174例が安全性解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与中止後30日以内の死亡は、AC-T群1例、AC-TH群で1例、TCH群3例に認められた。死因は、AC-T群で、敗血症1例、AC-TH群で、死因不明1例、TCH群で、敗血症2例、硬膜下血腫1例であった。AC-T群の敗血症1例、TCH群の敗血症2例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

### <頭頸部癌>

### 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-16：XRP6976G-322 試験＜19■■年■■月～20■■年■■月＞）

再発性又は転移性扁平上皮癌の頭頸部癌患者（目標症例数568例、各群284例）を対象に、本薬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無作為化比較試験が、海外18施設で実施された。

用法・用量は、TP群では、本薬75mg/m<sup>2</sup>及びCDDP 75mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔で投与することとされ、またPF群では、CDDP 100mg/m<sup>2</sup>を第1日目に、5-FU 1,000mg/m<sup>2</sup>を第1～5日目に3週間間隔で投与することとされた。

本試験には568例が登録され、全例が解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与30日後までの死亡は、TP群では32/282例（11.3%）に認められ、死因は病勢進行10例、治療関連の毒性5例（感染2例、感染/腎機能異常/呼吸障害、肺水腫及び状態悪化各1例）、その他17例（致命的出血及び不明各2例、無呼吸、感染による呼吸障害、急性腸血行不全、肺胞性低換気、肺炎、腫瘍壊死の疑い、術後低酸素性脳損傷、病勢の進行/呼吸困難、低カリウムによる不整脈、ショック、皮質性の傾眠、心虚血以外の動脈虚血及び突然死各1例）であり、このうち治療の毒性とされた5例のうち状態悪化1例を除く4例と、その他に分類された2例（無呼吸、肺炎）、病勢の進行1例（クレアチニン）の合計7例については本薬との因果関係が否定されなかった。

PF群では死亡が47/277例（17.0%）に認められ、死因は病勢進行19例、治療関連の毒性14例（感染5例、口内炎、皮質性の傾眠/息切れ、悪液質、心機能障害、突然死、クレアチニン、嘔吐、無呼吸及び心筋虚血各1例）、その他14例（感染、肺塞栓、心虚血以外の動脈虚血及び肺炎各2例、感染/低酸素症、突然死、下痢及び嘔吐による循環不全、心筋虚血、肺動脈血栓塞栓症並びに出血各1例）であり、このうち治療の毒性とされた14例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### <審査の概略>

以下の記載においては、特に断りのない限り、本薬の投与間隔は3週間間隔とする。

#### (1) 申請用法・用量の公知性について

機構は、以下の検討を行った結果、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌に対する本薬1回75mg/m<sup>2</sup>、3週間間隔投与は、医学薬学上公知であると判断した。

一方、食道癌及び子宮体癌に対する本薬1回75mg/m<sup>2</sup>、3週間間隔投与は、現時点では医学薬学上公知には至らないと判断した。

#### 1) 乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌について

機構は、乳癌及び非小細胞肺癌に対する本薬75mg/m<sup>2</sup>投与について、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載状況\*を確認した結果、治療選択肢の一つとして位置付けられていると考える。また、公表論文及び申請者の有する臨床試験成績についても、これを支持する内容であることを確認した。

\*: 申請者は、2010年4月1日時点の教科書及び診療ガイドラインについて提出しているが、機構は、乳癌に関しては、2010年6月発行の科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン 1 薬物療法 2010年版（日本乳癌学会、2010年）の記載も確認した。

胃癌及び頭頸部癌に対する本薬75mg/m<sup>2</sup>投与については、国内の臨床腫瘍医が臨床腫瘍学の教科書の一つとして利用している Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Edition に記載されており、これ以外の国内外の教科書及び診療ガイドラインで引用される文献においても本薬の用量として75mg/m<sup>2</sup>が用いられていることを確認した。また、公表論文及び申請者の有する臨床試験成績についても、これを支持する内容であることを確認した。

卵巣癌に対する本薬75mg/m<sup>2</sup>投与については、国内の診療ガイドラインである「卵巣がん治療ガイドライン2007年度版」において、初回治療では、本薬はCBDCAとの併用投与の他、末梢神経障害がQOLに大きな影響を与えると判断される患者に対しては、標準的治療であるCBDCAとPTXの併用投与に代わって選択されうると記載されている。また、再発時の治療では、本薬の単独投与が選択肢の一つとされている。

機構は、当該ガイドラインの記載に際して引用されている文献（J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1682、J Clin Oncol 2000; 18: 2733）において、本薬75mg/m<sup>2</sup>投与が用いられていることを確認した。また、Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Editionでは、同様に治療選択肢の一つとして記載されており、国内の臨床腫瘍医が日常診療の参考の一つとして利用している国際的な診療ガイドラインであるNCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Ovarian

Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Ver.2. 2010においても、本薬75mg/m<sup>2</sup>投与が記載されていることを確認した。更に、公表論文についても、これらを支持する記載であることを確認した。

以上より、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌に対する本薬1回75mg/m<sup>2</sup>、3週間間隔投与は国内外で治療選択肢の一つとして位置付けられていると考えられ、医学薬学上公知であると判断した。

## 2) 食道癌について

機構は、食道癌に対する本薬75mg/m<sup>2</sup>投与について、以下の記載を確認した。

国内の教科書及び診療ガイドラインにおいては、本薬75mg/m<sup>2</sup>の記載はなく、本薬70mg/m<sup>2</sup>単独投与の国内第Ⅱ相試験成績 (Ann Oncol 2004; 15: 955-9) が示されているのみである。また、海外研究報告では、本薬の記載はあるものの、具体的な用量は記載されていない。

Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th Editionでは、第Ⅱ相試験成績として、本薬75mg/m<sup>2</sup>の単独投与の奏効率は18%であったこと (Invest New Drugs 2002; 20: 95)、及び本薬75mg/m<sup>2</sup>とカペシタビンとの併用投与の奏効率は46%であったこと (Br J Cancer 2005; 92:2129) が記載されている。また、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Esophageal Ver.1. 2010では、食道胃接合部癌及び胃癌を対象として、CDDP、5-FU及び本薬75mg/m<sup>2</sup>の併用投与の有用性を検証した試験成績 (J Clin Oncol 2006; 24: 4991) を引用して、局所進行又は転移性の食道癌の標準的治療レジメンの一つとして記載されている。

機構は、以下のように考える。

海外の教科書、診療ガイドライン及び公表文献において、CDDP、5-FU及び本薬75mg/m<sup>2</sup>の併用投与の検証的試験の結果が示されているが、当該試験の対象は食道胃接合部癌及び胃癌患者であり、食道癌の治療成績が十分に示されているものではないと考える。また、食道癌患者を対象とした臨床試験では、奏効率を主要評価項目とした試験結果が報告されているものの、当該患者対象の検証的試験成績に基づいて本薬75mg/m<sup>2</sup>投与を治療選択肢の一つとして記載されているものは認められなかった。更に、国内の教科書、診療ガイドライン及び公表文献における本薬75mg/m<sup>2</sup>投与の記載はなかった。以上より、食道癌に対する本薬1回75mg/m<sup>2</sup>、3週間間隔投与については、現時点では医学薬学上公知に至らないと判断した。

## 3) 子宮体癌について

機構は、子宮体癌に対する本薬75mg/m<sup>2</sup>投与について、国内及び海外の教科書、診療ガイドライン並びに公表文献において、記載はないことを確認した。また、申請資料では、放射線療法既治療の子宮体癌に対して本薬75mg/m<sup>2</sup>投与がなされた第Ⅱ相試験結果が、第27回欧州臨床腫瘍学会学術総会での発表抄録として提出されているものの、奏効率を主要評価項目とした試験成績の報告であり、探索的な検討結果であると考ええる。以上より、子宮体癌に対する本薬1回75mg/m<sup>2</sup>、3週間間隔投与については、現時点では医学薬学上公知に至らないと判断した。

## (2) 安全性について

機構は、提出された参考資料及び公表論文を基に、本薬の安全性について下記の検討を行った結果、日本人患者における本薬1回75mg/m<sup>2</sup>、3週間間隔投与の安全性プロファイルは、新たな用法・用量が申請された既承認癌腫(乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌)に対する現在の最高用量である1回70mg/m<sup>2</sup>投与の安全性プロファイルと大きな差異はないと判断した。

### 1) 日本人患者における 75mg/m<sup>2</sup> 投与時の安全性について

申請者は、本薬の製造販売後の使用成績調査の結果から、日本人患者における75mg/m<sup>2</sup> 投与時の安全性について以下のように説明している。

本薬75mg/m<sup>2</sup>以上の投与時に副作用が発現したのは61/65例 (93.8%) であった。このうち重篤な副作用 (使用成績調査では、「Japan Clinical Oncology Groupの副作用判定基準」でGrade 3以上の事象及び担当医師又は企業が「重篤」と判断した事象すべてを「重篤な副作用」と定義した) が発現したのは52/65例 (80.0%) であった。75mg/m<sup>2</sup>未満の用量と比べて75mg/m<sup>2</sup>以上の用量で10%以上発現率が高かった副作用 (医薬品副作用用語集 1996 厚生省薬務局安全課監修 (医薬情報研究所、1996年) に基づく用語) は、60mg/m<sup>2</sup>との比較では、しびれ (感) (60mg/m<sup>2</sup>: 5.4% (89/1643例)、75mg/m<sup>2</sup>以上: 16.9% (11/65例)、以下同順)、血小板減少 (症) (20.5% (336/1643例)、36.9% (24/65例))、全身倦怠 (感) (55.9% (918/1643例)、67.7% (44/65例)) であり、70mg/m<sup>2</sup>との比較では、食欲不振 (70mg/m<sup>2</sup>: 64.7% (77/119例)、75mg/m<sup>2</sup>以上: 76.9% (50/65例)、以下同順) 及び全身倦怠 (感) (55.5% (66/119例)、67.7% (44/65例)) であった。

ヘモグロビン減少は60mg/m<sup>2</sup>で51.6% (848/1643例)、70mg/m<sup>2</sup>で60.5% (72/119例)、75mg/m<sup>2</sup>以上で53.8% (35/65例)、好中球減少はそれぞれ83.4% (1371/1643例)、89.9% (107/119例)、81.5% (53/65例)、白血球減少 (症) はそれぞれ88.6% (1455/1643例)、93.3% (111/119例)、87.7% (57/65例)、血小板減少 (症) はそれぞれ20.5% (336/1643例)、36.1% (43/119例)、36.9% (24/65例) であった。これらの骨髄抑制は60mg/m<sup>2</sup>に比べて70mg/m<sup>2</sup>で発現率が高かったが、70mg/m<sup>2</sup>と75mg/m<sup>2</sup>以上では大きな差はなかった。なお、重篤な副作用については、60mg/m<sup>2</sup>と75mg/m<sup>2</sup>以上との比較及び70mg/m<sup>2</sup>と75mg/m<sup>2</sup>以上との比較において、75mg/m<sup>2</sup>以上で10%以上発現率が高かった事象は認められなかった。また、感染 (感染、肺炎及び敗血症) の発現率には、本薬の投与量に依存して上昇する傾向は認められなかった。

機構は、日本人患者における75mg/m<sup>2</sup>投与時の安全性について、以下のように考える。

進行乳癌患者を対象に、海外で実施された本薬単独投与の投与量 (60、75及び100mg/m<sup>2</sup>) と有効性及び安全性との関連が検討された非盲検無作為化比較試験において、本薬の用量増加によって、血液毒性及び非血液毒性の発現率は高くなると報告されているが (J Clin Oncol 2006; 24: 4963-70)、製造販売後の使用成績調査の結果、75mg/m<sup>2</sup>と乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌及び子宮体癌に対する既承認の最高用量である70mg/m<sup>2</sup>とでは副作用のプロファイルに大きな差異はないと考える。ただし、癌腫間での有害事象の発現率の差異について、前立腺癌患者では、他の癌腫の患者よりも感染事象や間質性肺疾患の発現割合が高い可能性がある (「平成20年7月23日付審査報告書 タキソテール注」参照) ことを踏まえ、患者背景、併用薬、原疾患の特徴等を考慮し、慎重な患者選択及び有害事象に応じた減量・休薬等を行う必要があると考える。

なお、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本薬の投与が適切と判断される症例についてのみ実施することが既に警告欄に明記されており、新たな注意喚起は必要ないと判断した。

### (3) 用法・用量について

機構は、「(1) 申請用法・用量の公知性について」の項における検討結果に加え、以下の検討を行った結果、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌の用法・用量は以下のように設定し、食道癌及び子宮体癌については既承認の用法・用量を変更しないことが適切と判断した。

- ・ 乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌 (下線部変更又は追加)

通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1

回最高用量は  $75\text{mg}/\text{m}^2$  とする。

・ 卵巣癌

通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして  $70\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は  $75\text{mg}/\text{m}^2$  とする。

1) 乳癌、非小細胞肺癌、胃癌及び頭頸部癌について

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌及び頭頸部癌に対する申請用法・用量は、通常用量が  $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、適宜増量する場合の最高用量が  $75\text{mg}/\text{m}^2$  と設定されている。

① 本薬  $75\text{mg}/\text{m}^2$  を超える用量について

乳癌については、米国及び欧州では最高用量として  $100\text{mg}/\text{m}^2$  が承認されており、胃癌及び頭頸部癌については、一部の教科書等では最高用量が  $100\text{mg}/\text{m}^2$  と記載されている。申請者は、今般の申請において、本薬の最高用量を  $75\text{mg}/\text{m}^2$  と設定することの適切性について、以下のように説明している。

乳癌については、検証的試験の成績に基づき、米国及び欧州では単独投与又はHERとの併用投与時の本薬用量として  $100\text{mg}/\text{m}^2$  が承認されており、国内の教科書及び診療ガイドラインにおいても最高用量として  $100\text{mg}/\text{m}^2$  が推奨されている。また、術後補助化学療法として、一部の国内医療機関において  $100\text{mg}/\text{m}^2$  の使用実態がある。しかし、日本人における  $100\text{mg}/\text{m}^2$  投与時のエビデンスは限られており（術前補助化学療法での50例での第Ⅱ相試験（乳癌の臨床 2008; 23: 111-7）及び少数例での使用経験の報告のみ）、現時点では  $100\text{mg}/\text{m}^2$  を日本人における最高用量と設定するには薬物動態（PK）を含めて情報が不十分であると考え。また、胃癌及び頭頸部癌については、申請者が行った国内の使用実態調査において  $75\text{mg}/\text{m}^2$  を超える用量は投与されていない等の理由から、 $100\text{mg}/\text{m}^2$  を日本人における最高用量と設定するには情報が不十分と考える。したがって、現時点では、上記の各癌腫に対する本薬の最高用量は  $75\text{mg}/\text{m}^2$  と設定することが適切であると考え。

機構は、本薬  $75\text{mg}/\text{m}^2$  を超える用量について、以下のように考える。

胃癌及び頭頸部癌に対する本薬  $100\text{mg}/\text{m}^2$  投与については、科学的根拠、使用実績ともに不十分である。乳癌に対する本薬  $100\text{mg}/\text{m}^2$  投与については、国内の教科書及び診療ガイドラインにおける記載はあるが、申請者が初回承認申請時に提出した国内第Ⅰ相試験では、日本人患者における本薬3~4週間間隔投与のPK、忍容性及び安全性は  $90\text{mg}/\text{m}^2$  までの検討に留まり、申請者は  $70\sim 90\text{mg}/\text{m}^2$  までが臨床的に耐え得る用量と判断している（「初回承認時申請資料概要ト-1」参照）。したがって、乳癌、胃癌及び頭頸部癌患者に対して本薬  $100\text{mg}/\text{m}^2$  を推奨用量として設定するには、少なくとも日本人患者でのPK、忍容性及び安全性について評価可能な臨床試験成績、エビデンス等が更に蓄積又は収集される必要があり、申請者の主張は受入れ可能であると判断した。

② 通常用量及び最高用量の設定について

機構は、申請用法・用量（通常用量を  $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、最高用量を  $75\text{mg}/\text{m}^2$  とした設定）の適切性について、本薬を使用する具体的な医療現場の状況を踏まえて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

乳癌については、転移性乳癌患者に対する二次化学療法として本薬60、75及び  $100\text{mg}/\text{m}^2$  の用量を比較した試験において、主要評価項目の奏効率及び有害事象の発現率は用量に依存して高くなることが示され、いずれの用量も適用可能であるが、患者背景及び治療の目標により選択することが提案されている（J Clin Oncol 2006; 24: 4963-70）。したがって、本薬  $75\text{mg}/\text{m}^2$  は、年齢及び各臓器機能を勘案して、一次又は二次化学療法に単独投与として用いられると考える。

非小細胞肺癌については、進行非小細胞肺癌患者に対する二次化学療法として75mg/m<sup>2</sup>の用量の有用性が無作為化比較試験において報告されている（J Clin Oncol 2000; 18: 2095-103、J Clin Oncol 2000; 18: 2354-62）が、対象となる二次化学療法の患者は一次化学療法例に比べて全身状態が悪化している場合が多いことから、国内の診療ガイドラインでも75mg/m<sup>2</sup>の使用には慎重な記載となっている。ただし、用量増加に伴う効果増強は抗悪性腫瘍剤による治療において一般に期待されることから、年齢及び各臓器機能を勘案して、75mg/m<sup>2</sup>の用量が用いられると考える。

胃癌については、5-FU、CDDP及び本薬75mg/m<sup>2</sup>の併用投与の有用性が報告されている（J Clin Oncol 2006; 24: 1695-704）が、国内の教科書及び診療ガイドラインでは75mg/m<sup>2</sup>の使用には慎重な記載となっている。このことから、年齢及び各臓器機能を勘案して、75mg/m<sup>2</sup>の用量が一次化学療法として併用投与において用いられることが想定され、また、二次化学療法においても、現在は本薬60mg/m<sup>2</sup>の単独投与が選択肢となっているが、今後は、本薬単独投与の用量として75mg/m<sup>2</sup>が選択されることもあると考える。

転移を認めない頭頸部癌に対する導入化学療法として、本薬75mg/m<sup>2</sup>の用量は、5-FU、CDDPとの併用投与の有用性が報告されている（N Engl J Med 2007; 357: 1695-704、N Engl J Med 2007; 357: 1705-15）。このことから、国内においても本薬75mg/m<sup>2</sup>を用いた併用投与が想定される。また、進行又は再発の頭頸部癌の二次化学療法として、現在は本薬60mg/m<sup>2</sup>の単独投与が選択肢となっているが、今後、年齢及び各臓器機能を勘案して、75mg/m<sup>2</sup>の用量が用いられると考える。

機構は、国内外の診療ガイドライン、教科書等の記載、国内での使用実績を鑑みて、本薬の通常用量の変更の必要性も含め、以下のように考える。

乳癌について、国内外の診療ガイドライン等における本薬の用量は、転移性乳癌に対する60mg/m<sup>2</sup>の用量を含めた範囲で記載されており、60mg/m<sup>2</sup>と75mg/m<sup>2</sup>はいずれも本薬の用量の選択肢の一つとして位置付けられると考える。

非小細胞肺癌について、単独投与として海外で実施された無作為化比較試験において検証された用量は75mg/m<sup>2</sup>であるものの、国内の診療ガイドラインの記載においては60mg/m<sup>2</sup>で実施された国内第Ⅱ相試験の結果を引用して、60mg/m<sup>2</sup>が本薬の用量の選択肢の一つとして位置付けられており、医療現場における使用実績も認められている。したがって、60mg/m<sup>2</sup>と75mg/m<sup>2</sup>はいずれも非小細胞肺癌に対する本薬の用量の選択肢の一つとして位置付けられると考える。

胃癌及び頭頸部癌について、検証された試験成績は、5-FU、CDDP及び本薬75mg/m<sup>2</sup>の併用投与による海外で実施された無作為化比較試験成績であり、国内外の診療ガイドライン、教科書等の記載においても当該試験成績が引用されている。一方で、国内における医療現場では、申請者及び外部調査会社が実施した国内使用実態調査において、胃癌及び頭頸部癌に対して60mg/m<sup>2</sup>が頻用されている。したがって、胃癌及び頭頸部癌に対する本薬の用量は、前治療の有無、併用する抗悪性腫瘍剤の有無、患者背景等の状況により慎重に判断されるべきであり、60mg/m<sup>2</sup>と75mg/m<sup>2</sup>はいずれも選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、上記のいずれの癌腫においても、OS等を指標に60mg/m<sup>2</sup>に対する75mg/m<sup>2</sup>の優越性が検証された試験成績は得られていないことを確認した。

以上より、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌及び頭頸部癌に対しては、既承認用法・用量における通常用量（60mg/m<sup>2</sup>）は変更せず、患者の状態により適宜増量する場合の開始用量の上限として75mg/m<sup>2</sup>を設定することが適切と判断した。

## 2) 卵巣癌について

卵巣癌に対する申請用法・用量は、通常用量が70mg/m<sup>2</sup>、適宜増量する場合の最高用量が75mg/m<sup>2</sup>とする旨が設定されている。

① 本薬 75mg/m<sup>2</sup>を超える用量について

卵巣癌に対して、カナダ、オーストラリア及びメキシコでは本薬は75～100mg/m<sup>2</sup>で、ブラジル及び南アフリカでは100mg/m<sup>2</sup>で承認されているが、今般の申請において、本薬の最高用量を75mg/m<sup>2</sup>と設定することの適切性について、申請者は以下のように説明している。

国内の使用実態調査において、卵巣癌に対して75mg/m<sup>2</sup>を超える用量は投与されていない等の理由から、100mg/m<sup>2</sup>を日本人における最高用量と設定するには情報が不十分と考える。したがって、現時点では、卵巣癌に対する本薬の最高用量は、75mg/m<sup>2</sup>と設定することが適切であると考ええる。

機構は、卵巣癌に対する本薬75mg/m<sup>2</sup>を超える用量については、科学的根拠、使用実績ともに不十分であることに加え、前記のとおり（「1）①本薬75mg/m<sup>2</sup>を超える用量について」の項参照）、これまでの日本人患者での本薬のPK、忍容性及び安全性の検討状況を踏まえると、卵巣癌患者に対しても、本薬100mg/m<sup>2</sup>を推奨用量として設定するには、少なくとも日本人患者でのPK、忍容性及び安全性について評価可能な臨床試験成績、エビデンス等が更に蓄積又は収集される必要があり、申請者の主張は受入れ可能であると判断した。

② 通常用量及び最高用量の設定について

機構は、申請用法・用量（通常用量を70mg/m<sup>2</sup>、最高用量を75mg/m<sup>2</sup>とした設定）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。

卵巣癌については、本薬75mg/m<sup>2</sup>とCBDCAとの併用試験が報告されており（J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1682-91）、選択肢の一つとされている。国内においては既承認用法・用量である70mg/m<sup>2</sup>が頻用されており、年齢及び各臓器機能を勘案して75mg/m<sup>2</sup>が選択されることが想定される。なお、75mg/m<sup>2</sup>と70mg/m<sup>2</sup>の使い分けについては、これまでの使用経験や公表データを参考として、診療科又は医師毎にどちらか一方を基本的な用量として選択する場合が多くなると考えられる。

機構は、以下のように考える。

国内の卵巣癌の診療ガイドラインでは、引用文献において本薬75mg/m<sup>2</sup>投与が記載されているものの、卵巣癌に対する承認申請時に提出された国内第Ⅱ相試験は、標準的治療法によって効果が得られなかった症例又は再発症例を対象として、70mg/m<sup>2</sup>単独投与の腫瘍縮小効果が示されており（「（1）1）乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌について」の項参照）、70mg/m<sup>2</sup>は本薬の用量の選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、卵巣癌患者において、OS等を指標に70mg/m<sup>2</sup>に対する75mg/m<sup>2</sup>の優越性が検証された試験成績は得られていないことを確認した。

以上より、既承認用法・用量における通常用量（70mg/m<sup>2</sup>）は変更せず、患者の状態により適宜増量する場合の開始用量の上限として75mg/m<sup>2</sup>を設定することが適切と判断した。

3) 食道癌及び子宮体癌について

機構は、食道癌及び子宮体癌に対する用法・用量について、以下のように考える。

本薬75mg/m<sup>2</sup>と食道癌及び子宮体癌に対する既承認の最高用量である70mg/m<sup>2</sup>とでは、副作用のプロファイルに大きな差異はないことから（「（2）安全性について」の項参照）、食道癌及び子宮体癌患者においても本薬75mg/m<sup>2</sup>は忍容可能と考えられる。しかしながら、当該腫瘍に対する本薬1回75mg/m<sup>2</sup>、3週間間隔投与の有効性については、医学薬学上公知には至っていないと考える（「（1）2）食道癌について」及び「（1）3）子宮体癌について」の項参照）。

したがって、食道癌及び子宮体癌に対する用法・用量は、現時点では既承認の設定内容を変更しないことが適切と判断した。

#### (4) 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後の検討事項について、以下のように考える。

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌に対する本薬の投与経験は蓄積されており、当該癌腫に対する既承認用法・用量の最高用量である70mg/m<sup>2</sup>との比較において、75mg/m<sup>2</sup>投与時に新たに懸念される有害事象プロファイルは認められないことから（「(2) 安全性について」の項参照）、現時点では、製造販売後の調査及び製造販売後臨床試験を直ちに行う必要性は低いと考える。したがって、今般の承認取得後には、自発報告の収集、文献調査等の通常の安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見い出された場合には、速やかに製造販売後の調査又は臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

#### (5) その他

申請者は、75mg/m<sup>2</sup>を超える用量について、いずれの癌腫においても国内臨床開発の必要性は低く、現時点では国内での開発計画はない、と説明している。

機構は、「(3) 用法・用量について」の項で検討したように、国内外の診療ガイドライン等において100mg/m<sup>2</sup>投与が記載されている癌腫もあることから、今後、100mg/m<sup>2</sup>投与の国内臨床開発の必要性を速やかに精査し、その必要性がある場合には遅滞なく着手されることが望ましいと考える。

#### (ii) 臨床試験において認められた有害事象等

本薬75mg/m<sup>2</sup>投与がされ、かつ論文として公表されていない無作為化比較試験成績のうち、死亡については「(i) <提出された資料の概略> (2) 臨床試験成績」の項に記載した。死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった（以下に示す表中の副作用用語は特に指定がない限りNCI用語を示す）。

#### (1) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4：RP56976V-321試験<19年 月～20年 月>）

有害事象は、TAC群では80例全例に認められ、全例に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。TAC+HDCT群では有害事象は56例全例に認められ、全例に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率10%以上の有害事象（例、%）

| 器官区分<br>事象名 | TAC 群 (N=80) |           | TAC+HDCT 群 (N=56) |           |
|-------------|--------------|-----------|-------------------|-----------|
|             | 全 Grade      | Grade3 以上 | 全 Grade           | Grade3 以上 |
| 全有害事象       | 80 (100)     | 37 (46.3) | 56 (100)          | 51 (91.1) |
| 心臓障害        |              |           |                   |           |
| 心機能         | 9 (11.3)     | 0         | 9 (16.1)          | 0         |
| 不整脈         | 3 (3.8)      | 0         | 10 (17.9)         | 0         |
| 眼障害         |              |           |                   |           |
| 流涙傷害*       | 8 (10.0)     | 0         | 3 (5.4)           | 0         |
| 結膜炎*        | 5 (6.3)      | 0         | 6 (10.7)          | 0         |
| 胃腸障害        |              |           |                   |           |
| 悪心          | 68 (85.0)    | 8 (10.0)  | 51 (91.1)         | 4 (7.1)   |
| 口内炎         | 59 (73.8)    | 4 (5.0)   | 54 (96.4)         | 35 (62.5) |
| 嘔吐          | 45 (56.3)    | 3 (3.8)   | 46 (82.1)         | 4 (7.1)   |
| 便秘*         | 39 (48.8)    | 0         | 37 (66.1)         | 2 (3.6)   |
| 下痢          | 35 (43.8)    | 6 (7.5)   | 42 (75.0)         | 2 (3.6)   |
| 消化不良*       | 19 (23.8)    | 0         | 23 (41.1)         | 1 (1.8)   |
| 腹痛*         | 16 (20.0)    | 3 (3.8)   | 21 (37.5)         | 2 (3.6)   |
| 味覚倒錯*       | 15 (18.8)    | 0         | 15 (26.8)         | 0         |
| 直腸障害*       | 5 (6.3)      | 0         | 6 (10.7)          | 1 (1.8)   |

| 器官区分<br>事象名  | TAC 群 (N=80) |           | TAC+HDCT 群 (N=56) |           |
|--------------|--------------|-----------|-------------------|-----------|
|              | 全 Grade      | Grade3 以上 | 全 Grade           | Grade3 以上 |
| 嚥下障害*        | 4 (5.0)      | 0         | 8 (14.3)          | 1 (1.8)   |
| 全身障害及び投与局所様態 |              |           |                   |           |
| 無力症*         | 71 (88.8)    | 10 (12.5) | 51 (91.1)         | 19 (33.9) |
| 疼痛*          | 41 (51.3)    | 0         | 40 (71.4)         | 5 (8.9)   |
| 感染を伴わない発熱    | 39 (48.8)    | 0         | 47 (83.9)         | 0         |
| 局所毒性         | 8 (10.0)     | 0         | 6 (10.7)          | 0         |
| 悪寒*          | 6 (7.5)      | 0         | 8 (14.3)          | 0         |
| 胸痛*          | 3 (3.8)      | 0         | 6 (10.7)          | 0         |
| 顔面浮腫*        | 2 (2.5)      | 0         | 8 (14.3)          | 1 (1.8)   |
| 投与部位炎症*      | 0            | 0         | 7 (12.5)          | 0         |
| 免疫系障害        |              |           |                   |           |
| アレルギー        | 14 (17.5)    | 3 (3.8)   | 17 (30.4)         | 3 (5.4)   |
| 感染症及び寄生虫症    |              |           |                   |           |
| 感染           | 28 (35.0)    | 0         | 31 (55.4)         | 10 (17.9) |
| 咽頭炎*         | 13 (16.3)    | 0         | 5 (8.9)           | 0         |
| 鼻炎*          | 8 (10.0)     | 0         | 11 (19.6)         | 0         |
| インフルエンザ症候群*  | 8 (10.0)     | 0         | 2 (3.6)           | 0         |
| 代謝及び栄養障害     |              |           |                   |           |
| 末梢性浮腫*       | 21 (26.3)    | 1 (1.3)   | 25 (44.6)         | 1 (1.8)   |
| 食欲不振*        | 13 (16.3)    | 2 (2.5)   | 28 (50.0)         | 4 (7.1)   |
| 体重増加又は減少     | 9 (11.3)     | 0         | 15 (26.8)         | 0         |
| 筋骨格系及び結合組織障害 |              |           |                   |           |
| 筋肉痛*         | 19 (23.8)    | 1 (1.3)   | 18 (32.1)         | 1 (1.8)   |
| 関節痛*         | 14 (17.5)    | 0         | 7 (12.5)          | 0         |
| 骨痛*          | 6 (7.5)      | 0         | 6 (10.7)          | 0         |
| 神経系障害        |              |           |                   |           |
| 頭痛*          | 21 (26.3)    | 1 (1.3)   | 20 (35.7)         | 2 (3.6)   |
| 不眠*          | 19 (23.8)    | 0         | 15 (26.8)         | 0         |
| 神経障害-感覚性     | 17 (21.3)    | 1 (1.3)   | 32 (57.1)         | 0         |
| 神経障害-頭痛      | 9 (11.3)     | 0         | 4 (7.1)           | 0         |
| めまい*         | 7 (8.8)      | 0         | 8 (14.3)          | 0         |
| 精神障害         |              |           |                   |           |
| 神経障害-気分      | 19 (23.8)    | 2 (2.5)   | 21 (37.5)         | 0         |
| 不安*          | 3 (3.8)      | 0         | 6 (10.7)          | 0         |
| 生殖系及び乳房障害    |              |           |                   |           |
| 無月経*         | 32 (40.0)    | 0         | 19 (33.9)         | 0         |
| 月経傷害*        | 24 (30.0)    | 0         | 11 (21.4)         | 0         |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 |              |           |                   |           |
| 肺            | 8 (10.0)     | 0         | 8 (14.3)          | 0         |
| 咳の増加*        | 7 (8.8)      | 0         | 16 (28.6)         | 0         |
| 呼吸困難*        | 6 (7.5)      | 0         | 6 (10.7)          | 0         |
| 皮膚及び皮下組織障害   |              |           |                   |           |
| 脱毛           | 76 (95.0)    | 0         | 56 (100)          | 0         |
| 皮膚           | 30 (37.5)    | 1 (1.3)   | 26 (46.4)         | 0         |
| 爪の障害*        | 11 (13.8)    | 0         | 8 (14.3)          | 0         |
| 血管障害         |              |           |                   |           |
| 血管拡張*        | 29 (36.3)    | 3 (3.8)   | 20 (35.7)         | 0         |
| その他          |              |           |                   |           |
| 出血           | 3 (3.8)      | 0         | 8 (14.3)          | 1 (1.8)   |

\* : COSTART用語

重篤な有害事象はTAC単独では34/80例（42.5%）に47件認められ、内訳は発熱性好中球減少29例（36.3%）、感染3例（3.8%）、感染を伴わない発熱、下痢、悪心及び嘔吐が各2例（2.5%）、食欲不振、脱水、食道炎、粘膜障害、口内炎、アレルギー及び予防的抜歯が各1例（1.3%）であった。このうち感染1件と予防的抜歯1件を除く45件は、本薬との因果関係が否定されなかった。TAC+HDCT群では重篤な有害事象は23/56例（41.1%）に32件認められ、内訳は発熱性好中球減少15例（26.8%）、感染7例（12.5%）、下痢、感染を伴わない発熱、不整脈、クレアチニン増加、深部血栓性静脈炎、出血、間質性肺炎、神経障害-皮質性、肺及び副鼻腔炎が各1例（1.8%）であった。このうちクレアチニン増加1件、深部血栓性静脈炎1件、及び出血1件を除く29件は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はTAC群では4/80例（5.0%）に認められ、内訳はアレルギー、発熱性好中球減少、発熱性好中球減少/嘔吐、及び神経障害-気分が各1例（1.3%）であった。これらの4例はいずれも、本薬との因果関係が否定されなかった。TAC+HDCT群で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## (2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5 : TAX.ES1.301試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

有害事象は、TAC群では224例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は222/224例（99.1%）に認められた。FAC群では有害事象は224例全例に認められ、全例に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率10%以上の有害事象（例、%）

| 器官区分<br>事象名  | TAC 群 (N=224) |           | FAC 群 (N=224) |           |
|--------------|---------------|-----------|---------------|-----------|
|              | 全 Grade       | Grade3 以上 | 全 Grade       | Grade3 以上 |
| 全有害事象        | 224 (100)     | 78 (34.8) | 224 (100)     | 60 (26.8) |
| 胃腸障害         |               |           |               |           |
| 悪心           | 172 (76.8)    | 11 (4.9)  | 179 (79.9)    | 10 (4.5)  |
| 口内炎          | 141 (62.9)    | 10 (4.5)  | 126 (56.3)    | 6 (2.7)   |
| 嘔吐           | 116 (51.8)    | 8 (3.6)   | 142 (63.4)    | 17 (7.6)  |
| 便秘           | 68 (30.4)     | 1 (0.4)   | 73 (32.6)     | 2 (0.9)   |
| 下痢           | 64 (28.6)     | 8 (3.6)   | 29 (12.9)     | 2 (0.9)   |
| 味覚異常*        | 42 (18.8)     | 2 (0.9)   | 34 (15.2)     | 0         |
| 上腹部痛*        | 42 (18.8)     | 1 (0.4)   | 37 (16.5)     | 0         |
| 消化不良*        | 27 (12.1)     | 2 (0.9)   | 22 (9.8)      | 1 (0.4)   |
| 全身障害及び投与局所様態 |               |           |               |           |
| 無力症*         | 171 (76.3)    | 27 (12.1) | 138 (61.6)    | 2 (0.9)   |
| 感染を伴わない発熱    | 83 (37.1)     | 0         | 25 (11.2)     | 0         |
| 疼痛 NOS*      | 56 (25.0)     | 3 (1.3)   | 46 (20.5)     | 0         |
| 感染症及び寄生虫症    |               |           |               |           |
| 感染           | 102 (45.5)    | 5 (2.2)   | 106 (47.3)    | 6 (2.7)   |
| 代謝及び栄養障害     |               |           |               |           |
| 末梢性浮腫*       | 50 (22.3)     | 0         | 12 (5.4)      | 0         |
| 食欲不振*        | 46 (20.5)     | 2 (0.9)   | 38 (17.0)     | 1 (0.4)   |
| 筋骨格系及び結合組織障害 |               |           |               |           |
| 筋肉痛*         | 52 (23.2)     | 3 (1.3)   | 8 (3.6)       | 0         |
| 関節痛*         | 45 (20.1)     | 0         | 15 (6.7)      | 0         |
| 神経系障害        |               |           |               |           |
| 神経障害-感覚性     | 34 (15.2)     | 0         | 25 (11.2)     | 1 (0.4)   |
| 頭痛           | 26 (11.6)     | 0         | 32 (14.3)     | 1 (0.4)   |
| 生殖系及び乳房障害    |               |           |               |           |
| 無月経 NOS*     | 58 (38.9)     | 0         | 38 (24.2)     | 0         |
| 不規則月経*       | 41 (27.5)     | 0         | 40 (25.5)     | 0         |
| 皮膚及び皮下組織障害   |               |           |               |           |

| 器官区分<br>事象名 | TAC 群 (N=224) |           | FAC 群 (N=224) |           |
|-------------|---------------|-----------|---------------|-----------|
|             | 全 Grade       | Grade3 以上 | 全 Grade       | Grade3 以上 |
| 脱毛          | 219 (97.8)    | 14 (6.3)  | 220 (98.2)    | 24 (10.7) |
| 爪の障害 NOS*   | 49 (21.9)     | 1 (0.4)   | 38 (17.0)     | 0         |
| 皮膚          | 42 (18.8)     | 1 (0.4)   | 28 (12.5)     | 0         |
| 血管障害        |               |           |               |           |
| ほてり NOS*    | 32 (14.3)     | 0         | 30 (13.4)     | 1 (0.4)   |

\* : MedDRA 用語

重篤な有害事象はTAC群で67/224例 (29.9%) に76件が認められ、内訳は発熱性好中球減少47例 (21.0%)、感染16例 (7.1%)、下痢5例 (2.2%)、嘔吐及び悪心が各3例 (1.3%)、心機能及び肝機能障害が各1例 (0.4%) であった。67例の重篤な有害事象発現例のうち、50例は本薬との因果関係が否定されなかった。FAC群では重篤な有害事象は8/224例 (3.6%) に8件認められ、内訳は発熱性好中球減少及び感染が各3例 (1.3%)、下痢及び心房細動が各1例 (0.4%) であった。8例の重篤な有害事象発現例のうち、5例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はTAC群で11/224例 (4.9%) に21件認められ、内訳は発熱性好中球減少3例 (1.3%)、感染、下痢及び無力症が各2例 (0.9%)、骨痛、嘔吐、血栓症、末梢浮腫、肺、上腹部痛、アレルギー、局所反応、皮膚、食欲不振、悪心及び顆粒球が各1例 (0.4%) であり、全ての有害事象において、本薬との因果関係が否定されなかった。FAC群では治験薬の投与中止に至った有害事象は2/224例 (0.9%) に5件認められ、内訳は失読、失語症、脳出血、脳血管発作及びアレルギーが各1例 (0.4%) であり、全ての有害事象において、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### (3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6 : RP56976V-307試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

有害事象は、TAC群では238例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は237/238例 (99.6%) に認められた。FAC群では236/237例 (99.6%) 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234/237例 (98.7%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率10%以上の有害事象 (例、%)

| 器官区分<br>事象名  | TAC 群 (N=238) |            | FAC 群 (N=237) |            |
|--------------|---------------|------------|---------------|------------|
|              | 全 Grade       | Grade3 以上  | 全 Grade       | Grade3 以上  |
| 全有害事象        | 238 (100)     | 145 (60.9) | 236 (99.6)    | 126 (53.4) |
| 心臓障害         |               |            |               |            |
| 心機能          | 34 (14.3)     | 10 (4.2)   | 33 (13.9)     | 9 (3.8)    |
| 不整脈          | 31 (13.0)     | 5 (2.1)    | 19 (8.0)      | 2 (0.8)    |
| 胃腸障害         |               |            |               |            |
| 悪心           | 188 (79.0)    | 20 (8.4)   | 197 (83.1)    | 21 (8.9)   |
| 口内炎          | 157 (66.0)    | 19 (8.0)   | 124 (52.3)    | 6 (2.5)    |
| 嘔吐           | 128 (53.8)    | 19 (8.0)   | 141 (59.5)    | 15 (6.3)   |
| 下痢           | 110 (46.2)    | 18 (7.6)   | 80 (33.8)     | 2 (0.8)    |
| 便秘           | 85 (35.7)     | 2 (0.8)    | 79 (33.3)     | 2 (0.8)    |
| 味覚倒錯*        | 44 (18.5)     | 1 (0.4)    | 32 (13.5)     | 0          |
| 消化不良*        | 34 (14.3)     | 2 (0.8)    | 29 (12.2)     | 1 (0.4)    |
| 全身障害及び投与局所様態 |               |            |               |            |
| 無力症*         | 188 (79.0)    | 40 (16.8)  | 164 (69.2)    | 16 (6.8)   |
| 疼痛*          | 185 (77.7)    | 27 (11.3)  | 174 (73.4)    | 20 (8.4)   |
| 感染を伴わない発熱    | 134 (56.3)    | 11 (4.6)   | 33 (13.9)     | 0          |
| 感染症及び寄生虫症    |               |            |               |            |
| 感染           | 114 (47.9)    | 21 (8.8)   | 91 (38.4)     | 11 (4.6)   |
| 鼻炎*          | 28 (11.8)     | 0          | 23 (9.7)      | 0          |

| 器官区分<br>事象名  | TAC 群 (N=238) |           | FAC 群 (N=237) |           |
|--------------|---------------|-----------|---------------|-----------|
|              | 全 Grade       | Grade3 以上 | 全 Grade       | Grade3 以上 |
| 代謝及び栄養障害     |               |           |               |           |
| 末梢性浮腫*       | 96 (40.3)     | 1 (0.4)   | 37 (15.6)     | 2 (0.8)   |
| 食欲不振*        | 74 (31.1)     | 9 (3.8)   | 65 (27.4)     | 2 (0.8)   |
| 体重増加又は減少     | 70 (29.4)     | 0         | 45 (19.0)     | 0         |
| 筋骨格系及び結合組織障害 |               |           |               |           |
| 関節痛*         | 42 (17.6)     | 3 (1.3)   | 14 (5.9)      | 0         |
| 神経系障害        |               |           |               |           |
| 神経障害-感覚性     | 92 (38.7)     | 0         | 36 (15.2)     | 0         |
| 頭痛*          | 50 (21.0)     | 1 (0.4)   | 43 (18.1)     | 1 (0.4)   |
| 不眠症*         | 40 (16.8)     | 2 (0.8)   | 26 (11.0)     | 0         |
| 精神障害         |               |           |               |           |
| 人格障害*        | 61 (25.6)     | 5 (2.1)   | 42 (17.7)     | 2 (0.8)   |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 |               |           |               |           |
| 肺            | 95 (39.9)     | 23 (9.7)  | 79 (33.3)     | 15 (6.3)  |
| 咳嗽の増加*       | 72 (30.3)     | 1 (0.4)   | 55 (23.2)     | 0         |
| 皮膚及び皮下組織障害   |               |           |               |           |
| 脱毛           | 227 (95.4)    | 0         | 225 (94.9)    | 0         |
| 皮膚           | 80 (33.6)     | 4 (1.7)   | 36 (15.2)     | 0         |
| 爪の障害*        | 37 (15.5)     | 1 (0.4)   | 20 (8.4)      | 0         |
| 血管障害         |               |           |               |           |
| 血管拡張*        | 44 (18.5)     | 0         | 36 (15.2)     | 1 (0.4)   |

\* : COSTART 用語

重篤な有害事象はTAC群で132/238例 (55.5%) に認められ、主なものは発熱性好中球減少71例 (29.8%)、感染38例 (16.0%)、白血球減少22例 (9.2%)、感染を伴わない発熱19例 (8.0%)、下痢及び嘔吐が各11例 (4.6%)、悪心、疼痛及び肺が各8例 (3.4%)、無力症7例 (2.9%)、心機能及び発熱が各6例 (2.5%)、脱水5例 (2.1%)、不整脈4例 (1.7%)、血栓症3例 (1.3%) であった。132例の重篤な有害事象発現例のうち、115例は本薬との因果関係が否定されなかった。FAC群では重篤な有害事象は59/237例 (24.9%) に認められ、主なものは感染12例 (5.1%)、発熱性好中球減少11例 (4.6%)、肺10例 (4.2%)、心機能8例 (3.4%)、嘔吐、悪心及び疼痛が各5例 (2.1%)、感染を伴わない発熱及び深部血栓性静脈炎が各4例 (1.7%)、脱水及び事故による外傷が各3例 (1.3%) であった。59例の重篤な有害事象発現例のうち、30例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はTAC群で40/242例 (16.5%) に認められ、主なものは心機能12例、無力症7例、不整脈及び下痢が各4例、発熱性好中球減少、嘔吐及び神経障害-運動性が各3例であり、尿路感染1件と外陰膣炎1件以外は本薬との因果関係が否定されなかった。FAC群では治験薬の投与中止に至った有害事象は20/242例 (8.3%) に認められ、主なものは心機能7例、白血球減少4例であり、肺1例、神経障害-気分1例、事故による外傷1例、及び白血球減少1例以外は本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-8 : BCIRG006/TAXGMA302試験<2011年11月~2012年11月>)

有害事象は、AC-T群では1049/1050例 (99.9%) 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1049/1050例 (99.9%) に認められた。AC-TH群では有害事象が1068例全例に認められ、全例に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。TCH群では有害事象が1053/1056例 (99.7%) 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1053/1056例 (99.7%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率10%以上の有害事象（例、%）

| 器官区分<br>事象名  | AC-T 群 (N=1050) |            | AC-TH 群 (N=1068) |            | TCH 群 (N=1056) |            |
|--------------|-----------------|------------|------------------|------------|----------------|------------|
|              | 全 Grade         | Grade3 以上  | 全 Grade          | Grade3 以上  | 全 Grade        | Grade3 以上  |
| 全有害事象（非心臓系）  | 1049 (99.9)     | 704 (67.0) | 1068 (100)       | 709 (66.4) | 1053 (99.7)    | 670 (63.4) |
| 血液及びリンパ系障害   |                 |            |                  |            |                |            |
| 発熱性好中球減少     | 96 (9.1)        | 96 (9.1)   | 119 (11.1)       | 118 (11.0) | 104 (9.8)      | 104 (9.8)  |
| 眼障害          |                 |            |                  |            |                |            |
| 流涙           | 215 (20.5)      | 0          | 255 (23.9)       | 3 (0.3)    | 124 (11.7)     | 0          |
| 結膜炎          | 95 (9.0)        | 5 (0.5)    | 112 (10.5)       | 1 (0.1)    | 43 (4.1)       | 0          |
| 胃腸障害         |                 |            |                  |            |                |            |
| 悪心           | 920 (87.6)      | 63 (6.0)   | 938 (87.8)       | 61 (5.7)   | 864 (81.8)     | 51 (4.8)   |
| 口内炎/咽頭炎      | 686 (65.3)      | 38 (3.6)   | 709 (66.4)       | 33 (3.1)   | 562 (53.2)     | 15 (1.4)   |
| 嘔吐           | 582 (55.4)      | 64 (6.1)   | 612 (57.3)       | 73 (6.8)   | 436 (41.3)     | 36 (3.4)   |
| 下痢           | 453 (43.1)      | 32 (3.0)   | 546 (51.1)       | 61 (6.2)   | 663 (62.8)     | 58 (5.5)   |
| 便秘           | 400 (38.1)      | 8 (0.8)    | 392 (36.7)       | 15 (1.4)   | 354 (33.5)     | 6 (0.6)    |
| 味覚障害         | 305 (29.0)      | 0          | 300 (28.1)       | 0          | 320 (30.3)     | 0          |
| 消化不良/胸やけ     | 202 (19.2)      | 5 (0.5)    | 259 (24.3)       | 3 (0.3)    | 254 (24.1)     | 5 (0.5)    |
| 腹痛又は差し込み     | 181 (17.2)      | 7 (0.7)    | 214 (20.0)       | 9 (0.8)    | 238 (22.5)     | 8 (0.8)    |
| 全身障害及び投与局所様態 |                 |            |                  |            |                |            |
| 疲労           | 873 (83.1)      | 73 (7.0)   | 902 (84.5)       | 78 (7.3)   | 885 (83.8)     | 76 (7.2)   |
| 疼痛*          | 236 (22.5)      | 6 (0.6)    | 261 (24.4)       | 8 (0.7)    | 212 (20.1)     | 3 (0.3)    |
| 発熱（好中球減少なし）  | 143 (13.6)      | 3 (0.3)    | 166 (15.5)       | 5 (0.5)    | 109 (10.3)     | 4 (0.4)    |
| 背部痛*         | 84 (8.0)        | 3 (0.3)    | 136 (12.7)       | 12 (1.1)   | 101 (9.6)      | 5 (0.5)    |
| 免疫系障害        |                 |            |                  |            |                |            |
| アレルギー反応/過敏症  | 98 (9.3)        | 12 (1.1)   | 133 (12.5)       | 19 (1.8)   | 156 (14.8)     | 27 (2.6)   |
| アレルギー性鼻炎     | 86 (8.2)        | 0          | 137 (12.8)       | 0          | 100 (9.5)      | 0          |
| 感染症及び寄生虫症    |                 |            |                  |            |                |            |
| 好中球減少を伴わない感染 | 236 (22.5)      | 32 (3.0)   | 312 (29.2)       | 47 (4.4)   | 243 (23.0)     | 31 (2.9)   |
| 好中球不明の感染     | 121 (11.5)      | 120 (11.4) | 118 (11.0)       | 118 (11.0) | 87 (8.2)       | 87 (8.2)   |
| 鼻炎*          | 114 (10.9)      | 2 (0.2)    | 140 (13.1)       | 1 (0.1)    | 108 (10.2)     | 0          |
| 代謝及び栄養障害     |                 |            |                  |            |                |            |
| 体液貯留         | 533 (50.8)      | 14 (1.3)   | 558 (52.2)       | 16 (1.5)   | 539 (51.0)     | 15 (1.4)   |
| 食欲不振         | 223 (21.2)      | 6 (0.6)    | 224 (21.0)       | 5 (0.5)    | 238 (22.5)     | 6 (0.6)    |
| 体重増加         | 209 (19.9)      | 9 (0.9)    | 251 (23.5)       | 6 (0.6)    | 253 (24.0)     | 9 (0.9)    |
| 筋骨格系及び結合組織障害 |                 |            |                  |            |                |            |
| 筋肉痛          | 558 (53.1)      | 55 (5.2)   | 596 (55.8)       | 56 (5.2)   | 410 (38.8)     | 19 (1.9)   |
| 関節痛          | 440 (41.9)      | 34 (3.2)   | 496 (46.4)       | 35 (3.3)   | 320 (30.3)     | 15 (1.4)   |
| 骨痛           | 193 (18.4)      | 18 (1.7)   | 223 (20.9)       | 9 (0.8)    | 141 (13.4)     | 3 (0.3)    |
| 神経系障害        |                 |            |                  |            |                |            |
| 神経障害-感覚性     | 525 (50.0)      | 26 (2.5)   | 544 (50.9)       | 24 (2.2)   | 389 (36.8)     | 8 (0.8)    |
| 頭痛           | 312 (29.7)      | 11 (1.0)   | 322 (30.1)       | 16 (1.5)   | 307 (29.1)     | 7 (0.7)    |
| 不眠症          | 246 (23.4)      | 2 (0.2)    | 284 (26.6)       | 4 (0.4)    | 265 (25.1)     | 3 (0.3)    |
| めまい          | 112 (10.7)      | 6 (0.6)    | 147 (13.8)       | 7 (0.7)    | 129 (12.2)     | 4 (0.4)    |
| 精神障害         |                 |            |                  |            |                |            |
| 気分変動－不安、興奮   | 144 (13.7)      | 8 (0.8)    | 141 (13.2)       | 5 (0.5)    | 124 (11.7)     | 4 (0.4)    |
| 気分変動－鬱       | 114 (10.9)      | 4 (0.4)    | 138 (12.9)       | 13 (1.2)   | 128 (12.1)     | 6 (0.6)    |
| 生殖系及び乳房障害    |                 |            |                  |            |                |            |
| 月経不順         | 393 (37.4)      | 286 (27.2) | 362 (33.9)       | 258 (24.2) | 401 (38.0)     | 282 (26.7) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 |                 |            |                  |            |                |            |
| 呼吸困難         | 232 (22.1)      | 12 (1.1)   | 265 (24.8)       | 29 (2.7)   | 227 (21.5)     | 23 (2.2)   |
| 咳            | 189 (18.0)      | 3 (0.3)    | 205 (19.2)       | 3 (0.3)    | 142 (13.4)     | 0          |
| 鼻出血          | 64 (6.1)        | 0          | 139 (13.0)       | 0          | 170 (16.1)     | 0          |

| 器官区分<br>事象名 | AC-T 群 (N=1050) |           | AC-TH 群 (N=1068) |           | TCH 群 (N=1056) |           |
|-------------|-----------------|-----------|------------------|-----------|----------------|-----------|
|             | 全 Grade         | Grade3 以上 | 全 Grade          | Grade3 以上 | 全 Grade        | Grade3 以上 |
| 皮膚及び皮下組織障害  |                 |           |                  |           |                |           |
| 脱毛          | 1035 (98.6)     | 0         | 1053 (98.6)      | 0         | 1018 (96.4)    | 0         |
| 爪の変化        | 517 (49.2)      | 0         | 468 (43.8)       | 0         | 303 (28.7)     | 0         |
| 発疹/落屑       | 299 (28.5)      | 18 (1.7)  | 364 (34.1)       | 14 (1.3)  | 345 (32.7)     | 9 (0.9)   |
| 放射線皮膚炎      | 187 (17.8)      | 4 (0.4)   | 191 (17.9)       | 9 (0.8)   | 242 (22.9)     | 8 (0.8)   |
| 血管障害        |                 |           |                  |           |                |           |
| ほてり         | 364 (34.7)      | 0         | 386 (36.1)       | 0         | 358 (33.9)     | 0         |
| 高血圧         | 172 (16.4)      | 9 (0.9)   | 205 (19.2)       | 21 (2.0)  | 212 (20.1)     | 32 (3.0)  |

\* : COSTART 用語

重篤な有害事象はAC-T群で216/1050例 (20.6%) に認められ、主なものは発熱性好中球減少72例 (6.9%)、Grade3/4の好中球減少を伴う感染47例 (4.5%)、好中球減少を伴わない感染20例 (1.9%)、好中球/顆粒球16例 (1.5%)、嘔吐13例 (1.2%) であった。なお、治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象の集計はされていない。AC-TH群での重篤な有害事象は283/1068例 (26.5%) に認められ、主なものは発熱性好中球減少90例 (8.4%)、Grade3/4の好中球減少を伴う感染51例 (4.8%)、好中球減少を伴わない感染24例 (2.2%)、左室機能23例 (2.2%)、好中球/顆粒球21例 (2.0%)、発熱19例 (1.8%)、嘔吐17例 (1.6%)、下痢13例 (1.2%)、血栓/塞栓症11例 (1.0%) であった。TCH群での重篤な有害事象は253/1056例 (24.0%) に認められ、主なものは発熱性好中球減少79例 (7.5%)、Grade3/4の好中球減少を伴う感染47例 (4.5%)、好中球減少を伴わない感染19例 (1.8%)、嘔吐17例 (1.6%)、下痢15例 (1.4%)、好中球/顆粒球及び血栓/塞栓症が各14例 (1.3%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象の全体の症例数は集計されていなかった。主なものはAC-T群では神経障害-感覚性9例 (0.9%)、疲労7例 (0.7%)、手足皮膚反応6例 (0.6%)、アレルギー反応/過敏症、Grade3/4の好中球減少を伴う感染及び発疹/落屑が各5例 (0.5%)、筋肉痛及び好中球/顆粒球が各4例 (0.4%)、左室機能及び洞性頻脈、上室性不整脈及び血栓/塞栓症が各1例 (0.1%) であった。なお、治療との因果関係についての集計はされていなかった。AC-TH群では本薬の投与中止に至った主な有害事象は神経障害-感覚性12例 (1.1%)、疲労及び発疹/落屑が各3例 (0.3%)、左室機能及び筋肉痛が各2例 (0.2%)、手足皮膚反応、アレルギー反応/過敏症及び好中球/顆粒球が各1例 (0.1%) であった。TCH群では本薬の投与中止に至った主な有害事象は神経障害-感覚性、Grade3/4の好中球減少を伴う感染及びアレルギー反応/過敏症が各3例 (0.3%)、好中球/顆粒球、発疹/落屑及び上室性不整脈が各2例 (0.2%)、疲労、筋肉痛、心臓-虚血/梗塞、左室機能、伝導異常/房室ブロック及び血栓/塞栓症が各1例 (0.1%) であった。

#### (5) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-16 : XRP6976G-322試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

有害事象は、TP群では274/282例 (97.2%) 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258/282例 (91.5%) に認められた。PF群では有害事象は269/277例 (97.1%) 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254/277例 (91.7%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率10%以上の有害事象 (例、%)

| 器官区分<br>事象名 | TP 群 (N=282) |            | PF 群 (N=277) |            |
|-------------|--------------|------------|--------------|------------|
|             | 全 Grade      | Grade3 以上  | 全 Grade      | Grade3 以上  |
| 全有害事象       | 274 (97.2)   | 171 (60.6) | 269 (97.1)   | 192 (69.3) |
| 耳及び迷路障害     |              |            |              |            |
| 聴覚変化        | 10 (3.5)     | 0          | 32 (11.6)    | 6 (2.2)    |
| 胃腸障害        |              |            |              |            |
| 悪心          | 153 (54.3)   | 24 (8.5)   | 175 (63.2)   | 32 (11.6)  |
| 嘔吐          | 98 (34.8)    | 20 (7.1)   | 132 (47.7)   | 20 (7.2)   |

| 器官区分<br>事象名                  | TP 群 (N=282) |           | PF 群 (N=277) |           |
|------------------------------|--------------|-----------|--------------|-----------|
|                              | 全 Grade      | Grade3 以上 | 全 Grade      | Grade3 以上 |
| 口内炎                          | 94 (33.3)    | 16 (5.7)  | 144 (52.0)   | 59 (21.3) |
| 下痢                           | 83 (29.4)    | 12 (4.3)  | 78 (28.2)    | 11 (4.0)  |
| 便秘                           | 50 (17.7)    | 3 (1.1)   | 67 (24.2)    | 10 (3.6)  |
| 嚥下困難、食道炎、嚥下痛                 | 39 (13.8)    | 12 (4.3)  | 36 (13.0)    | 17 (6.1)  |
| 胸やけ                          | 29 (10.3)    | 1 (0.4)   | 21 (7.6)     | 0         |
| 消化器痛/差し込み                    | 23 (8.2)     | 4 (1.4)   | 28 (10.1)    | 5 (1.8)   |
| 全身障害及び投与局所様態                 |              |           |              |           |
| 感染を伴わない発熱                    | 69 (24.5)    | 2 (0.7)   | 72 (26.0)    | 6 (2.2)   |
| 感染症及び寄生虫症                    |              |           |              |           |
| 感染                           | 70 (24.8)    | 45 (16.0) | 51 (18.4)    | 73 (26.4) |
| 代謝及び栄養障害                     |              |           |              |           |
| 食欲不振                         | 63 (22.3)    | 19 (6.7)  | 63 (22.7)    | 20 (7.2)  |
| 体重減少                         | 62 (22.0)    | 1 (0.4)   | 105 (37.9)   | 10 (3.6)  |
| 浮腫                           | 51 (18.1)    | 5 (1.8)   | 35 (12.6)    | 3 (1.1)   |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む） |              |           |              |           |
| 癌疼痛                          | 70 (24.8)    | 45 (16.0) | 73 (26.4)    | 51 (18.4) |
| 神経系障害                        |              |           |              |           |
| 神経障害-感覚性                     | 63 (22.3)    | 7 (2.5)   | 37 (13.4)    | 2 (0.7)   |
| めまい                          | 30 (10.6)    | 5 (1.8)   | 30 (10.8)    | 7 (2.5)   |
| 頭痛                           | 29 (10.3)    | 2 (0.7)   | 25 (9.0)     | 1 (0.4)   |
| 精神障害                         |              |           |              |           |
| 嗜眠                           | 170 (60.3)   | 27 (9.6)  | 149 (53.8)   | 37 (13.4) |
| 気分                           | 21 (7.4)     | 4 (1.4)   | 32 (11.6)    | 2 (0.7)   |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                 |              |           |              |           |
| 咳                            | 31 (11.0)    | 1 (0.4)   | 31 (11.2)    | 0         |
| 皮膚及び皮下組織障害                   |              |           |              |           |
| 脱毛                           | 171 (60.6)   | 15 (5.3)  | 84 (30.3)    | 1 (0.4)   |

重篤な有害事象はTP群で118/282例（41.8%）に認められ、主なものは感染42例（14.9%）、感染を伴わない発熱15例（5.3%）、下痢12例（4.3%）、嘔吐11例（3.9%）、息切れ10例（3.5%）、食道炎/嚥下障害/嚥下痛、嗜眠及び出血が各9例（3.2%）であった。118例の重篤な有害事象のうち61例は、本薬との因果関係が否定されなかった。PF群での重篤な有害事象は156/277例（56.3%）に認められ、主なものは感染43例（15.5%）、口内炎26例（9.2%）、感染を伴わない発熱19例（6.9%）、嗜眠18例（6.5%）、嘔吐15例（5.4%）、ヘモグロビン14例（5.1%）、顆粒球13例（4.3%）、低カリウム血症12例（4.3%）、白血球数11例（4.0%）、下痢及び食道炎/嚥下障害/嚥下痛が各10例（3.6%）、悪心9例（3.2%）であった。156例の重篤な有害事象のうち109例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はTP群で29/286例（10.1%）に認められ、主なものは感染11例（3.8%）、神経症状5例（1.7%）、感冒様症状4例（1.4%）、血液/骨髄、消化器症状及び呼吸器症状が各3例（1.0%）であった。29例中14例では、本薬との因果関係が否定されなかった。PF群では治験薬の投与中止に至った有害事象が61/282例（21.6%）に認められ、主なものは消化器症状が19例（6.7%）、血液/骨髄11例（3.9%）、感染及び感冒様症状が各9例（3.2%）、心血管系症状及び神経症状が各8例（2.8%）、泌尿生殖器症状7例（2.5%）、呼吸器症状4例（1.4%）であった。29例中14例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

#### IV. 総合評価

提出された資料（公表文献等）から、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌に対する本薬 1 回  $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間間隔投与時の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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

## 審査報告 (2)

平成 22 年 9 月 27 日

### I. 申請品目

|           |                         |
|-----------|-------------------------|
| 〔販 売 名〕   | タキソテール点滴静注用 20mg、同 80mg |
| 〔一 般 名〕   | ドセタキセル水和物               |
| 〔申 請 者 名〕 | サノフィ・アベンティス株式会社         |
| 〔申請年月日〕   | 平成 22 年 1 月 28 日        |

### II. 審査内容

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

#### (1) 申請用法・用量の公知性について

機構は、国内外の教科書及び診療ガイドライン等の成書における記載内容を確認した結果、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌に対する本薬 1 回  $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間間隔投与の用法・用量は、国内外で標準的治療又は治療選択肢の一つとして、それぞれ位置付けられていると考えられ、医学薬学上公知であると判断した。

一方、食道癌及び子宮体癌に対する本薬 1 回  $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間間隔投与の用法・用量は、提出された資料を踏まえ（「審査報告 (1) 2. (i) <審査の概略> (1) 申請用法・用量の公知性について」の項参照）、現時点では医学薬学上公知に至らないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、提出された参考資料（製造販売後の使用成績調査結果等）及び公表論文を基に、本薬の安全性について検討した結果、今般申請された本薬 1 回  $75\text{mg}/\text{m}^2$  の用量と、新たな用法・用量が申請された癌腫（乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌及び子宮体癌）に対する既承認の最高用量である 1 回  $70\text{mg}/\text{m}^2$  の用量とでは、安全性プロファイルに大きな差異はなく、本薬 1 回  $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週間間隔投与の用法・用量は安全性上、管理可能と判断した。

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、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 高齢又は全身状態不良の患者においては、本薬  $60\text{mg}/\text{m}^2$  でも副作用の重篤度に個体差が大きいことが報告されており（J Clin Oncol 2006; 24: 3657-63）、当該患者に対する  $75\text{mg}/\text{m}^2$  投与時にはより注意深い観察や管理が必要である。また、当該患者を対象とした国内臨床研究（PK/PD の検討を含む）の実施は、企業主導、医師主導を問わず望まれる。

機構は、本薬の添付文書では、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本薬の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与を行う旨が既に警告されており、また高齢者への投与に対しては、副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意する旨の注意喚起もなされていることから、今回の用法・用量の変更では、直ちに新たな注意喚起は必要ないと判断した。また、高齢又は全身状態不良の患者等の特殊な患者集団での知見について、通常的安全監視体制において継続して情報収集するよう申請者に指示し、申

請者はこれに従う旨を回答した。

### (3) 用法・用量について

機構は、提出された各種成書、医療現場での使用実態調査の結果等を基に検討した結果、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌に対する本薬の用法・用量は以下のように設定し、食道癌及び子宮体癌については、既承認の用法・用量を変更しないことが適切と判断した。

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌（下線部変更）

通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして  $60\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は  $75\text{mg}/\text{m}^2$  とする。

卵巣癌（下線部変更又は追加）

通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして  $70\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は  $75\text{mg}/\text{m}^2$  とする。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から概ね支持されたが、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 乳癌について、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ は国内外のエビデンス及び医療現場での使用経験から標準的用量の一つと考えられる。したがって、通常用量の表記は「 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 又は $75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）」又は「 $60\sim 75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）」のような記載がより望ましいと考える。
- ・ いずれの癌腫についても、通常用量を敢えて変更すべき科学的根拠は乏しく、また今後の臨床試験成績によって  $75\text{mg}/\text{m}^2$  が標準的用量となった場合であっても、機構が提示した用法・用量の表記であれば、医療現場で混乱が生じることはないとする。
- ・ 用法・用量を癌腫毎の厳密な公知性の判断に基づいて設定するという観点では、機構の判断は妥当と考える。ただし、癌腫によって本薬の投与スケジュールが異なるわけではなく、異なる用量設定とする臨床的意義はあまりないこと、及び癌腫によって有効性に多少の違いはあっても安全性に違いはないと考えられることから、すべての癌腫において最高用量を  $75\text{mg}/\text{m}^2$  に設定することも可能と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

乳癌については、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ と  $75\text{mg}/\text{m}^2$ はいずれも本薬の開始用量の選択肢の一つとして位置付けられ、患者の状態により  $75\text{mg}/\text{m}^2$ を開始用量として選択することは適切と判断している。しかし、機構の提示した表記により医療現場で混乱が生じることはない旨の意見も示されていること、及び本薬が、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用されることを踏まえると、乳癌について、敢えて他の癌腫（非小細胞肺癌、胃癌及び頭頸部癌）と異なる表記とする必要性は低いと判断した。

また、食道癌及び子宮体癌については、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ の使用に安全性上の問題はないと考えているものの、有効性の観点からは、本申請が医学薬学上公知であることに基づいて承認申請された経緯を踏まえ、「審査報告(1) 2. (i) <審査の概略> (3) 用法・用量について」で述べたように、既承認の用法・用量を変更しないことが適切と判断した。

以上より機構は、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌及び卵巣癌に対する本薬の用法・用量を上記のように変更するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の項における「 $70\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）の用量では、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時に比べ骨髄抑制が強くあらわれるので注意すること。」の注意喚起の内容は、今回の承認事項一部変更に伴い「本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制が

より強くあらわれるおそれがあるので注意すること。」に変更する旨を回答し、機構はこれを了承した。

#### (4) 1回 100mg/m<sup>2</sup>の用量の国内臨床開発について

申請者は、1回 75mg/m<sup>2</sup>を超える用量の国内臨床開発について、以下のように説明している。

2009年6月から8月にかけて厚生労働省が実施した「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集」の中で、日本臨床腫瘍学会から提出された要望は、乳癌及び頭頸部癌に対する1回 75mg/m<sup>2</sup>の用量であったことから、現時点ではいずれの癌腫においても、1回 75mg/m<sup>2</sup>を超える用量の国内臨床開発の必要性は低いと考えており、国内での開発計画はない。

一方、機構は、「審査報告 (1) 2. (i) <審査の概略> (3) 用法・用量について」の項で検討したように、国内外の診療ガイドライン等において1回 100mg/m<sup>2</sup>の用量が記載されている癌腫もあることから、今後、1回 100mg/m<sup>2</sup>の用量の国内臨床開発の必要性を速やかに精査し、その必要性がある場合には遅滞なく着手されることが適切であると判断した。

専門協議において、1回 100mg/m<sup>2</sup>の用量の国内臨床開発について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 乳癌については、海外では1回 100mg/m<sup>2</sup>の用量のエビデンスが認められていることを踏まえると、国内臨床開発は必要であり、速やかに着手することが適切である。

機構は、乳癌に対する100mg/m<sup>2</sup>投与の国内臨床開発の必要性を速やかに再度精査し、その必要性がある場合には遅滞なく着手するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

日本人における100mg/m<sup>2</sup>投与時のPKデータはこれまで十分に検討されておらず、臨床的な使用経験も限定されている。100mg/m<sup>2</sup>を投与することで、60～75mg/m<sup>2</sup>を投与する場合に比べて毒性も増強されることから、日本人乳癌患者への100mg/m<sup>2</sup>の使用に関しては、リスク・ベネフィットの観点から、今後さらに調査・検討が必要であると考えます。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、国内臨床開発の必要性は高いと考えており、申請者に対して早急な調査の実施を再度指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### Ⅲ. 総合評価

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

[効能・効果] 乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌

[用法・用量] 乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌

通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m<sup>2</sup>とする。

卵巣癌

通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により

適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m<sup>2</sup>とする。

食道癌、子宮体癌

通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

前立腺癌

通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。  
（下線部追加・変更）

〔警告〕（変更なし）

本剤の用量規制因子（Dose Limiting Factor, DLF）は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制（主に好中球減少）、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

- （1）重篤な骨髄抑制のある患者
- （2）感染症を合併している患者
- （3）発熱を有し感染症の疑われる患者

治療の開始に先立ち、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。

本剤の使用にあたっては添付文書を熟読のこと。

〔効能又は効果に関連する使用上の注意〕（変更なし）

- （1）子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立されていない。
- （2）前立腺癌では本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。

〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕（下線部変更）

- （1）本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm<sup>3</sup>未満であれば、投与を延期すること。
- （2）本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。
- （3）本剤の投与時には、通常、添付溶解液全量に溶解して10mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに250又は500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和し、1時間以上かけて点滴静注すること。