

## 審議結果報告書

平成 23 年 2 月 1 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ハラヴェン静注1mg  
[一 般 名] エリブリンメシル酸塩  
[申 請 者] エーザイ株式会社  
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 30 日

### [審 議 結 果]

平成 23 年 1 月 20 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、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬に該当するとされた。

## 審査報告書

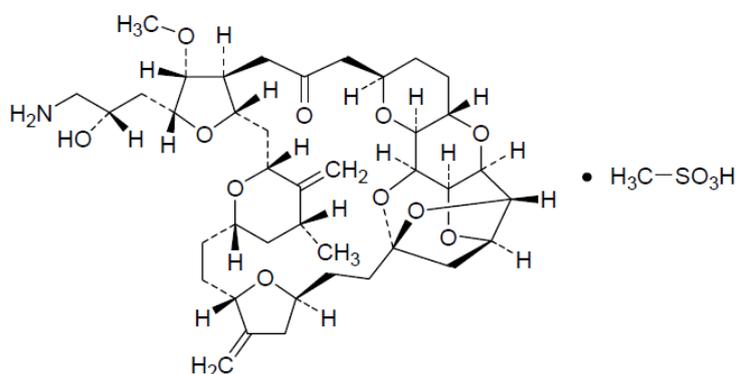
平成 23 年 1 月 12 日

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] ハラヴェン静注 1mg  
[一 般 名] エリブリンメシル酸塩  
[申 請 者 名] エーザイ株式会社  
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 30 日  
[剤形・含量] 1 パリアル中にエリブリンメシル酸塩 1.0mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>11</sub>・CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：826.00

化学名：(2*R*,3*R*,3*aS*,7*R*,8*aS*,9*S*,10*aR*,11*S*,12*R*,13*aR*,13*bS*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29*aS*)-2-[(2*S*)-3-Amino-2-hydroxypropyl]-3-methoxy-26-methyl-20,27-dimethylidenehexacosahydro-11,15:18,21:24,28-triepoxy-7,9-ethano-12,15-methano-9*H*,15*H*-furo[3,2-*i*]furo[2,3':5,6]pyrano[4,3-*b*][1,4]dioxacyclopentacosin-5(4*H*)-one monomethanesulfonate

[特 記 事 項] 優先審査 (平成22年5月18日 薬食審査発0518第13号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

## 審査結果

平成23年1月12日

[販 売 名]           ハラヴェン静注 1mg  
[一 般 名]           エリブリンメシル酸塩  
[申 請 者 名]        エーザイ株式会社  
[申請年月日]        平成 22 年 3 月 30 日

### [審査結果]

提出された資料から、本剤の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、骨髄抑制、重篤な感染症、末梢神経障害、肝機能障害及び間質性肺疾患等の安全性については、製造販売後調査において更なる検討が必要と考える。

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]   手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]   通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回 1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 審査報告 (1)

平成 22 年 11 月 17 日

### I. 申請品目

[販売名]	ハラヴェン静注 1mg
[一般名]	エリブリンメシル酸塩
[申請者名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 3 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にエリブリンメシル酸塩 1.0mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	手術不能又は再発乳癌
[申請時用法・用量]	通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1 日 1 回 1.4mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 2~5 分間かけて、週 1 回、静脈内投与する。これを 2 週連続で行い、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 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

エリブリンメシル酸塩（以下、「本薬」）は、神奈川県三浦半島の油壺で採取された海綿動物のクロイソカイメン (*Halichondria okadai* Kadota) から、1985年に平田、上村らにより単離、構造決定されたハリコンドリンB（以下、「HalB」）の活性構造部分を全合成したHalB誘導体である。本薬は、チューブリンの重合を阻害して微小管の伸長を抑制することで紡錘体の機能を障害し、その結果、細胞周期を第2間期/分裂期（以下、「G2/M期」）に停止させ、アポトーシスを誘導することで腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

##### (2) 開発の経緯等

海外において、米国National Cancer Institute (NCI) により、2002年8月から固形癌患者を対象とした第I相試験（以下、「NCI-5730試験」）が開始された。また、米国Eisai Medical Research社（現Eisai社）により、2003年8月から第I相試験（E7389-A001-101試験及びE7389-A001-102試験、以下、「101試験」及び「102試験」）が実施された。乳癌領域では、2004年11月から、進行又は再発乳癌患者を対象とした2つの第II相試験（E7389-A001-201試験及びE7389-G000-211試験、以下、「201試験」及び「211試験」）が実施された。当該試験成績を踏まえ、2006年9月から進行又は再発乳癌患者を対象とした2つの第III相試験（E7389-G000-■■■■試験及びE7389-G000-305試験、以下、「■■■■試験」及び「305試験」）が実施された。

本邦では、海外第II相試験実施中の2006年5月から、固形癌患者を対象とした第I相試験（E7389-J081-105試験、以下、「105試験」）が実施された。その後、2008年1月から進行又は再発乳癌患者を対象とした第II相試験（E7389-J081-221試験、以下、「221試験」）が実施された。

今般、305試験を主要な臨床試験成績として、本邦、米国及び欧州において同時期に本薬の承認申請がなされ、2010年10月時点で、本薬が承認されているは国又は地域はない。なお、■■■■試験については、現在、実施中であり（20■■■■年■■■■月に登録が完了。20■■■■年■■■■月に第2回中間解析、20■■■■年に最終解析が実施され、20■■■■年■■■■月に最終試験成績が得られる予定。）、本承認申請では試験成績は提出されていない。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 特性

###### ① 一般特性

原薬の一般特性として性状、溶解性、分配係数、酸解離定数 (pKa)、旋光度、融点、吸湿性、水溶液での安定性及び結晶性の評価が検討されている。

本薬は、白色の粉末で、水、エタノール (99.5) に溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、*n*-ヘプタンにはほとんど溶けない。また、各種pH緩衝液での溶解性はpH3~7で溶けやすく、pH9でやや溶けやすく、pH11で溶けにくい。分配係数は2.25 (1-オクタノール/緩衝液、イオン強度0.3)、pKaは9.55、旋光度 $-179^\circ$ 、融点は約160°C (分解) である。吸湿性を有し、酸及び熱により分解される。本薬の0.5mg/mL調製液 (緩衝液、5%エタノール、イオン強度0.3、pH3) を $^\circ\text{C}$ で $\square$ 週間保存した後の残存率は $\square\%$ であった。また、本薬は非晶質である。

###### ② 構造決定

本薬の化学構造は、イオンクロマトグラフィー、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR)、質量スペクトル (MS)、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ )、単結晶X線回折及び円偏光二色性スペクトルにより支持されている。

## 2) 製造方法

### ① 製造工程

本薬は、**出発物質1\***<sup>\*1</sup>、及び**出発物質2\***<sup>\*2</sup>を出発物質として、以下の $\square$ 工程により、エーザイ株式会社 鹿島事業所にて合成される。

- \*1:  $\square$   
 $\square$   
 $\square$
- \*2:  $\square$   
 $\square$   
 $\square$   
 $\square$   
 $\square$

Step  $\square$ :  $\square$ の合成工程  
**出発物質1\***の $\square$ 溶液に $\square$ を加え、反応させた後、アセトン及びメタノールを加えて反応を停止する。有機層を分離・洗浄・濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\square$ を得る。

Step  $\square$ :  $\square$ の合成工程  
**出発物質2\***のテトラヒドロフラン (THF) 溶液に $\square$ を加え、更に $\square$ の*n*-ヘプタン溶液を加え、反応させる。塩化アンモニウム溶液を加えて反応を停止させた後、有機層を分離・洗浄・濃縮し、*n*-ヘプタンに溶解する。*n*-ヘプタン層をアセトニトリル (ACN) で洗浄し、 $\square$ を得る。

Step  $\square$ :  $\square$ の合成工程  
 $\square$ のジクロロメタン (DCM) 溶液に、 $\square$ 試薬を加え反応させる。炭酸水素ナトリウム溶液及び亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応を停止させ、有機層を分離・濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\square$ を得る。

Step  $\square$ :  $\square$ の合成工程  
 $\square$ のTHF溶液に、 $\square$ のTHF/メタノール溶液を加え反応させる。炭酸カリウム/酒石酸カリウムナトリウム混液を加えて反応を停止させ、有機層を分離・洗浄・濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\square$ を得る。

- Step 1 : [redacted] の合成工程  
 [redacted] のACN溶液に [redacted] を懸濁し [redacted] を加える。この溶液に [redacted] 及び [redacted] のACN/THF溶液を順次加え、反応させる。反応混合物に*n*-ヘプタンを加える過する。*n*-ヘプタン及びACNで洗浄後、ろ液を分離し、ACN層を*n*-ヘプタンで抽出する。混合した*n*-ヘプタン層をACNで洗浄後濃縮し [redacted] [redacted] に関する [redacted] の混合物)を得る。
- Step 2 : [redacted] の合成工程  
 [redacted] のDCM溶液に [redacted] 試薬を加え反応させる。炭酸水素ナトリウム溶液及び亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応を停止させ、有機層を分離・濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 [redacted] を得る。
- Step 3 : [redacted] の合成工程  
 [redacted] のTHF溶液に、 [redacted] のTHF溶液に [redacted] を溶かした液を加え反応させる。トルエン及び水を加えて反応を停止後、有機層を分離・濃縮し、 [redacted] ( [redacted] を [redacted] とした [redacted] の混合物)を得る。
- Step 4 : [redacted] の合成工程  
 [redacted] のDCM溶液に、 [redacted] を加え反応させる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 [redacted] を得る。更にACN/水混液から結晶化により精製する。
- Step 5 : [redacted] の合成工程  
 [redacted] のDCM溶液に [redacted]、 [redacted] 及び [redacted] を加え反応させる。水を加えて反応を停止した後、この液に2-プロパノール及び [redacted] を加え反応させる。濃縮後、炭酸水素ナトリウム/炭酸ナトリウム混液でpHを調整後、有機層を分離・濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。濃縮後、炭酸水素ナトリウム/炭酸ナトリウム混液でpHを調整した後、有機層を分離・濃縮し、 [redacted] を得る。
- Step 6 : エリブリンメシル酸塩の合成工程  
 [redacted] のACN溶液に、 [redacted] 水の混液を加える。この溶液を濃縮し、残留物をDCM/*n*-ペンタン混液に溶かす。この溶液を*n*-ペンタンに滴下し、生じる沈殿をろ取・減圧乾燥し、エリブリンメシル酸塩を得る。得られたエリブリンメシル酸塩はポリテトラフルオロエチレン製容器に入れ、同素材の蓋をした後、アルミニウムラミネート袋に入れ、ヒートシールする。更に、ラベルを貼付する。

## ②重要工程及び重要中間体の管理

重要工程として、Step 1、Step 2、Step 3、Step 4、Step 5、Step 6及びStep 7の工程が設定されている。また、重要パラメータとして、すべての工程の反応・反応停止・濃縮時の温度条件、カラム精製の溶媒組成及び液量、並びにStep 6の工程の [redacted] が設定されている。

重要中間体として、[redacted]つの重要工程のうち、原薬を得る最終工程 (Step 7)を除く [redacted]つの工程における各中間体である [redacted] (Step 1)、 [redacted] (Step 2)、 [redacted] (Step 3)、 [redacted] (Step 4)、 [redacted] (Step 5)及び [redacted] (Step 6)が設定され、液体クロマトグラフィーによる確認試験 ([redacted]のみ<sup>1</sup>H-NMR)及び純度試験を行い、管理基準に適合したものを次工程に用いるよう管理されている。また、 [redacted] (Step 1)及び [redacted] (Step 2)については残留溶媒が管理されている。

### ③出発物質の管理

エリブリンメシル酸塩の骨格を形成する炭素のうち、■～■は出発物質1\*に、■～■は出発物質2\*にそれぞれ由来する。

出発物質1\*は、市販されている■を原料として合成され、■溶液として用いられる。出発物質1\*の管理項目として、性状、確認試験（IR、液体クロマトグラフィー）、水分、類縁物質、定量（含量）が設定されている。出発物質2\*は、市販されている■及び■から、単一の立体異性体として合成される。出発物質2\*の管理項目として、性状、確認試験（IR、順相液体クロマトグラフィー）、■つの液体クロマトグラフィーによる類縁物質（■又は■を用いる■種類の■、■種類の■）、定量（順相液体クロマトグラフィー）、水分及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）が設定されている。

### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量（エリブリンメシル酸塩、メタンスルホン酸）、性状（外観）、確認試験（IR）、旋光度、純度試験（残留金属（誘導結合プラズマ発光分光分析法）、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、水分及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

### 4) 原薬の安定性

本薬の安定性試験成績は、エーザイ株式会社/■（米国■）で製造された基準3ロット、及びエーザイ株式会社で製造されたコミットメント3ロットによる成績が提出された。実施された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試験条件

ロット情報	試験	保存条件			保存期間
		温度	湿度	包装形態	
基準ロット	長期保存試験	-65℃	—	ポリテトラフルオロエチレン製瓶	24 カ月
		-20℃	—		24 カ月
		5℃	—		12 カ月
	短期保存試験	25℃	60%RH	1 カ月	
	苛酷試験（温度）	60℃	—	ガラス瓶	1 カ月
コミットメントロット	苛酷試験（湿度）	30℃	75%RH	遮光ガラス瓶	1 カ月
		苛酷試験（光）	—	—	ペトリ皿（石英製板で蓋）
	長期保存試験	-65℃	—	ポリテトラフルオロエチレン製瓶	24 カ月（2 ロット）、18 カ月（3 ロット）
		-20℃	—		24 カ月（2 ロット）、18 カ月（3 ロット）
		5℃	—		12 カ月（1 ロット）、1 カ月（2 ロット）

基準ロットによる長期保存試験（-65℃、-20℃、5℃）の結果、-65℃及び-20℃では品質への影響は認められなかった。一方、5℃の条件下では類縁物質の増加（総類縁物質として最大■%まで増加）、含量（エリブリンメシル酸塩）の低下（最大■%まで低下）が認められた。

コミットメントロットによる長期保存試験（-65℃、-20℃、5℃）の結果、いずれの条件においても品質への影響は認められなかった。

基準ロットによる短期保存試験（25℃）の結果、類縁物質の増加（総類縁物質として最大■%まで増加）、含量（エリブリンメシル酸塩）の低下（最大■%まで低下）が認められた。

コミットメントロットによる苛酷試験（温度）の結果、類縁物質の増加（総類縁物質として■%まで増加）、含量（エリブリンメシル酸塩）の低下（■%まで低下）が認められた。

コミットメントロットによる苛酷試験（湿度）の結果、品質への影響は認められなかった。

コミットメントロットによる苛酷試験（光）の結果、類縁物質の増加（総類縁物質として■%まで増加）、含量（エリブリンメシル酸塩）の低下（■%まで低下）が認められた。

以上の結果から、本薬をポリテトラフルオロエチレン製瓶に入れて-65℃で保存するとき、リテスト期間は■カ月と設定された。なお、申請者は、基準ロットの長期保存試験は■年まで、コミットメントロットの長期保存試験は■年まで継続する予定としている。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方

ハラヴェン静注1mg（以下、「本剤」）は、1バイアルあたり有効成分として本薬1.0mgを含む水性の注射剤である。本剤は希釈せずに投与、又は生理食塩液で希釈した後に投与することが可能である。本剤の処方は以下のとおりである。

ハラヴェン静注 1mg の処方

成分	配合目的	1 バイアル中の量
エリブリンメシル酸塩	有効成分	1.0mg
無水エタノール	溶剤	0.10mL
塩酸	pH 調節剤	適量
水酸化ナトリウム	pH 調節剤	適量
注射用水	溶剤	適量
合計		2.0mL

### 2) 製剤開発

#### ①製造工程について

本薬は、■分解傾向を示すこと及び■分解が認められることから、本剤の安定性に影響する主要なパラメータは■及び■と考え、製剤開発が進められた。その結果、本剤の安定性が確保できる■は■～■とされ、また■による分解を防ぐため、ろ過滅菌法が採用されている。

#### ②希釈液との適合性

5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液との適合性について、本薬の希釈濃度■～■mg/mLの範囲で検討した結果、生理食塩液の適合性には問題が認められなかったが、5%ブドウ糖注射液では反応生成物（化学構造は未同定）が認められた。

#### ③使用時の容器/用具との適合性

本剤を希釈しなかった場合のポリプロピレン製注射筒との適合性に問題は認められなかった。

本剤を生理食塩液で希釈してポリプロピレン製注射筒に充填した結果、■mg/mLに希釈した場合は冷蔵（2～8℃）保存で約■%、室温（20～25℃）保存で約■%の■が認められた。■mg/mLに希釈した場合は室温保存、冷蔵保存ともに■は認められなかった。類縁物質については、冷蔵保存では増加しなかったが、室温保存で最大■%の総類縁物質量の増加が認められた。

本剤を生理食塩液に希釈して、ポリプロピレン/ポリエチレン製点滴用バッグ又は [REDACTED] 点滴用バッグ（接続部分の材質：ポリ塩化ビニル）に充填した結果、 [REDACTED] mg/mLに希釈してポリプロピレン/ポリエチレン製点滴用バッグに保存した場合は最大約 [REDACTED] % [REDACTED] 点滴用バッグに保存した場合は最大約 [REDACTED] %の [REDACTED] が認められた。 [REDACTED] mg/mLに希釈した場合はいずれの点滴用バッグにおいても [REDACTED] は認められなかった。総類縁物質量については、室温保存において最大 [REDACTED] %の増加が認められた。

以上の結果を踏まえ、本剤は5%ブドウ糖注射液で希釈しないこと、また調製後は速やかに使用することを添付文書において注意喚起する予定とされている。

### 3) 製造方法

本剤は、以下の12工程により製造される。第 [REDACTED] 工程から第 [REDACTED] 工程までは [REDACTED] で実施され、第 [REDACTED] 工程から第 [REDACTED] 工程は [REDACTED] にて実施される。また、第 [REDACTED] 工程から第 [REDACTED] 工程までが重要工程として位置付けられている。

#### 第1工程：原薬投入・溶解工程

無水エタノールを溶解タンクに投入後、エリブリンメシル酸塩を加え、攪拌して溶解する。薬液調製タンクに注射用水を投入した後、エリブリンメシル酸塩を溶解したエタノール溶液を薬液調製タンクに移し、更に注射用水を全質量の [REDACTED] %となるまで加え、攪拌する。

#### 第2工程：pH調整・定容工程

第1工程で調製した薬液のpHを [REDACTED] ～ [REDACTED] に調整後、注射用水を加え攪拌する。

#### 第3工程：無菌ろ過工程

第2工程で製造した薬液を、 [REDACTED] 製メンブランフィルター（孔径 [REDACTED] μm）を用いてろ過する。その後、2本連結した [REDACTED] 製メンブランフィルター（孔径 [REDACTED] μm）を用いて無菌ろ過する。

#### 第4工程：無菌充填・打栓工程

[REDACTED] mL [REDACTED] ガラス製バイアルに、第3工程で無菌ろ過した薬液を無菌充てんする。その後、 [REDACTED] ゴム栓でバイアルを打栓する。

#### 第5工程：巻き締め工程

[REDACTED] フリップオフキャップを用いて巻き締めをした後、バイアル側面を洗浄する。

#### 第6工程：目視検査工程

第5工程で製造したバイアルを目視選別し、不良バイアルを除去する。

#### 第7工程：包装・表示工程

バルク包装を行う。

#### 第8工程：試験工程

試験を実施する。

#### 第9工程：目視検査工程

バイアルを目視選別し、不良バイアルを除去する。

#### 第10工程：包装・表示工程

二次包装を行う。

#### 第11工程：保管工程

保管を行う。

#### 第12工程：試験工程

出荷試験を行う。

#### 4) 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）、確認試験（薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー）、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

#### 5) 製剤の安定性

本剤の安定性試験成績は、エーザイ株式会社/ [ ]（米国 [ ]）で製造された原薬を用いた製剤である基準3ロット、ERI（現Eisai Inc.）/ [ ] [ ]で製造された原薬を用いた製剤である補足の安定性試験用サンプル、及び実生産サイトであるエーザイ株式会社で製造された原薬を用いた製剤である追加安定性試験用サンプルによる成績が提出された。

実施された安定性試験における試験条件は以下のとおりである。なお、申請者は、本剤の長期保存試験について、48カ月まで継続する予定としている。

安定性試験における試験条件

ロット情報	試験	保存条件			保存期間
		温度	湿度	その他	
	長期保存試験	25°C	60%RH		36 カ月
	中間的試験	30°C	65%RH	暗所、正立及び倒立	12 カ月
	加速試験	40°C	75%RH		6 カ月
基準ロット	苛酷試験（光）	—	—	ID65 ランプ照射、 正立及び倒立&横倒し	250W/m <sup>2</sup> （照度約5.5万lx、 近紫外放射エネルギー 約22.5W/m <sup>2</sup> ）で24時間 -25°C～-10°Cに2日間保 存した後、40°C/75%RHに2 日間保存するサイクルを3 回繰り返す
	熱サイクル試験	—	—	正立及び倒立	
追加安定性試験 [ ]（製造スケジュール [ ]L）	長期保存試験	25°C	60%RH		24 カ月
	中間的試験	30°C	65%RH	暗所、正立及び倒立	12 カ月
	加速試験	40°C	75%RH		6 カ月
追加安定性試験 [ ]（製造スケジュール [ ]L）	長期保存試験	25°C	60%RH		18 カ月
	中間的試験	30°C	65%RH	暗所、正立及び倒立	12 カ月
	加速試験	40°C	75%RH		6 カ月
追加安定性試験 [ ]（製造スケジュール [ ]L）	長期保存試験	25°C	60%RH		1 カ月
	中間的試験	30°C	65%RH	暗所、正立及び倒立	1 カ月
	加速試験	40°C	75%RH		1 カ月
補足の安定性試験	長期保存試験	25°C	60%RH		48 カ月
	加速試験	40°C	75%RH	暗所、倒立	6 カ月

#### ①基準ロット

長期保存試験及び中間的試験の結果、pHの上昇（試験開始時に比べ約 [ ] 上昇）、類縁物質総量の増加（試験開始時に比べ最大約 [ ] %増加）、含量の低下（試験開始時に比べ最大約 [ ] %減少）が認められたものの、保存期間中は品質上問題となる変化は認められなかった。なお、正立状態と倒立状態との差はほとんど認められなかった。

加速試験の結果、pHの上昇（試験開始時に比べ約 [ ] 上昇）、類縁物質総量の増加（試験開始時に比べ最大約 [ ] %増加）、含量の低下（試験開始時に比べ最大約 [ ] %減少）が認められたものの、保存期間中は品質上問題となる変化は認められなかった。なお、正立状態と倒立状態との差はほとんど認められなかった。

苛酷試験（光）の結果、光による分解は認められなかった。

熱サイクル試験の結果、pHの上昇（試験開始時に比べ約 [ ] 上昇）、類縁物質総量の増加（試

試験開始時に比べ約■%増加)、含量の低下(試験開始時に比べ約■%減少)が認められたものの、保存期間中は品質上問題となる変化は認められなかった。なお、正立状態と倒立状態との差はほとんど認められなかった。

#### ②追加安定性試験1

長期保存試験、中間的試験及び加速試験の結果、pHの上昇(試験開始時に比べ約■上昇)、類縁物質総量の増加(試験開始時に比べ、各々最大約■%、■%、■%増加)、含量の低下(試験開始時に比べ、各々最大約■%、■%、■%減少)が認められたものの、保存期間中は品質上問題となる変化は認められなかった。なお、正立状態と倒立状態との差はほとんど認められなかった。

#### ③追加安定性試験2

長期保存試験、中間的試験及び加速試験の結果、pHの上昇(試験開始時に比べ、各々約■、■、■上昇)、類縁物質総量の増加(試験開始時に比べ、各々最大約■%、■%、■%増加)、含量の低下(試験開始時に比べ、各々最大約■%、■%、■%減少)が認められたものの、保存期間中は品質上問題となる変化は認められなかった。なお、正立状態と倒立状態との差はほとんど認められなかった。

#### ④追加安定性試験3

長期保存試験、中間的試験及び加速試験の結果、pHの上昇(試験開始時に比べ、約■上昇)、類縁物質総量の増加(試験開始時に比べ、各々最大約■%、■%、■%増加)、含量の低下(試験開始時に比べ最大■%減少)が認められたものの、保存期間中は品質上問題となる変化は認められなかった。なお、正立状態と倒立状態との差はほとんど認められなかった。

#### ⑤補足の安定性試験

長期保存試験の結果、pHの上昇(試験開始時に比べ、約■上昇)含量の低下(試験開始時に比べ最大■%減少)が認められたものの、保存期間中は品質上問題となる変化は認められなかった。

加速試験の結果、pHの上昇(試験開始時に比べ、約■上昇)、類縁物質総量の増加(試験開始時に比べ、最大■%増加)、含量の低下(試験開始時に比べ最大■%減少)が認められたものの、保存期間中は品質上問題となる変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤を室温保存した場合、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日付、医薬審発第0603004号)に基づき、有効期間は48カ月と設定された。

### (3) 標準物質

#### 1) 精製法

エリブリンメシル酸塩を約■℃、■±■%RHに放置して、■を除去した後、■のため減圧下、約■℃で乾燥する。

#### 2) 規格及び試験方法

エリブリンメシル酸塩標準品の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(IR、核磁気共鳴スペクトル(<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR)、MS)、旋光度、純度試験(類縁物質、残留溶媒、強熱残分)、水分、定量法(メタンスルホン酸(液体クロマトグラフィー))及び純度(エリブリンメシル酸塩)が設定されている。

#### <審査の概略>

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

## 出発物質について

機構は、市販原料から原薬を合成する過程の中間体のうち、**出発物質1\***及び**出発物質2\***を出発物質と定義することが原薬の品質を担保する上で最も適切であると判断した理由・経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

「原薬GMPのガイドライン」（平成13年11月2日付、医薬発第1200号）及び「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（平成17年2月10日付、薬食審査発第0210001号）を踏まえ、以下のように考える。

①原薬は、19個の不斉炭素を含む大環状化合物であり、この基本骨格は、**■**個の不斉炭素を有する**出発物質1\***と**■**個の不斉炭素を有する**出発物質2\***の結合により形成される。また、各々の出発物質に関しては、単結晶X線構造解析、NMR、MS等により、立体配置を含めた構造が明らかとなっている。

②原薬は、出発物質から**■**工程で合成される。その工程内で、**■**回の抽出、**■**回のカラム精製、**■**回の結晶化及び**■**回の沈殿化の工程により不純物管理が行われている。その結果、各々の出発物質の不純物に由来する不純物が原薬中に認められていないことから、**出発物質1\***及び**出発物質2\***を出発物質と設定することで原薬の品質を確保できると考える。

### ③**出発物質1\***に関して

- ・ **出発物質2\***と結合する**■**は、**■**基を有し、**■**に対して**■**に**■**である。一方、**■**の合成材料である**出発物質1\***は、**■**溶液中で長期保存が可能である。
- ・ **出発物質1\***の品質は、性状、確認試験（IR、高速液体クロマトグラフィー（HPLC））、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、水分及び含量の規格項目・管理基準が設定され、各試験により適切な品質管理が実施されている。
- ・ **出発物質1\***中に混入が予想される**■**種類の類縁物質は、**出発物質1\***の類縁物質（液体クロマトグラフィー）試験でそれぞれ分離・検出できるため、規格により管理が可能である。
- ・ **出発物質1\***中の類縁物質は、すべて**■**%以下になるように規格で管理されており、原薬中にこの出発物質由来の不純物は認められていない。
- ・ **出発物質1\***の次工程への残留に関しても、Step **■**で**■**%以下に管理しているため、原薬の品質に影響を及ぼすことはないと考ええる。

### ④**出発物質2\***に関して

- ・ **出発物質2\***は、**■**として単離、精製され、化学的に安定である。また、**■**による類縁物質量の**■**が可能である。
- ・ **出発物質2\***の品質は、性状、確認試験（IR、HPLC）、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、水分、残留溶媒及び含量の規格項目・管理基準が設定され、各試験により適切な品質管理が実施されている。
- ・ **出発物質2\***中に混入が予想される**■**種類の類縁物質は、類縁物質（液体クロマトグラフィー）試験で検出可能であり、規格による管理が可能である。
- ・ **出発物質2\***中の類縁物質の中で、**■**種の類縁物質とその他の類縁物質は、**■**%以下で管理されていることから、原薬の品質への影響はないと考える。
- ・ **出発物質2\***中の類縁物質の中で、**■**%を超える規格値で管理している**■**種の類縁物質は、GMP工程でその誘導体として中間体規格で**■**%以下の管理を行っているため、原薬の品質への影響はない。
- ・ **出発物質2\***の次工程への残留に関しても、Step **■**で、その誘導体（**■**）と

して■%以下で管理しているため、この出発物質が原薬の品質に影響を及ぼすことはない。

以上の理由・経緯から、市販原料から原薬を合成する過程の中間体のうち、**出発物質1\***及び**出発物質2\***を出発物質と定義することが、原薬の品質を担保する上で最も適切であると判断した。

機構は、申請者の回答を了承した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 腫瘍増殖抑制作用

*in vitro*:

##### ①ヒト乳癌由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用 (CAIVT0101試験)

ヒト乳癌由来MDA-MB-435細胞株に対する本薬 (0.03~1,000nmol/L) と陽性対照 (パクリタキセル (以下、「PTX」) 及びビンブラスチン硫酸塩 (以下、「VLB」)) の細胞増殖抑制作用が比較検討された。本薬、PTX及びVLBのIC<sub>50</sub>値は、それぞれ0.51、4.94及び0.71nmol/Lであった。MDA-MB-435細胞株に対して本薬は濃度依存的な増殖抑制作用を示したこと、及び本薬と各陽性対照薬のIC<sub>50</sub>値に大きな差異は認められなかったことから、本薬は乳癌細胞に対して、陽性対照と同程度の増殖抑制作用を有することが示された、と申請者は説明している。

##### ②本薬及びドセタキセル併用時の細胞増殖抑制作用 (SA030105試験)

ヒト乳癌由来MDA-MB-231細胞株、MDA-MB-435細胞株、MDA-MB-468細胞株及びHCC1806細胞株に対する、本薬とドセタキセル水和物 (以下、「DTX」) の単独及び併用時の細胞増殖抑制作用が検討された (下表)。各細胞株に対する本薬及びDTX単独のIC<sub>50</sub>値の範囲は、それぞれ0.2~1nmol/L及び0.4~2.5nmol/Lであった。また、本薬とDTXの併用効果は、併用指数\* (Combination Index、以下、「CI」) の算出結果 (ED<sub>50</sub>におけるCI値及び平均CI値) を基に、MDA-MB-468細胞株に対しては相加作用又は弱い拮抗作用を示したが、検討した他の細胞株に対しては相加作用を示した、と申請者は説明している。

\*: 薬物相互作用 (相加作用、相乗作用又は拮抗作用) を定量的に判定するために考案されている方法 (Manual and Software 1987; Biosoft, Cambridge, In: Synergism and Antagonism in Chemotherapy 1991; Academic Press, San Diego)。

本薬とDTXの併用時の細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)

細胞株	IC <sub>50</sub> (nmol/L)		併用効果	
	本薬	DTX	ED <sub>50</sub> における CI	平均 CI
MDA-MB-231	1	2.5	相加作用	相加作用
MDA-MB-435	0.2	0.6	相加作用	相加作用
MDA-MB-468	0.3	2	相加作用	弱い拮抗作用
HCC1806	0.3	0.4	相加作用	相加作用

なお、今般の承認申請では、*in vitro*試験において大腸癌、前立腺癌等由来のヒト癌細胞株 (本薬単独13種、カルボプラチンとの併用4種) に対する本薬の細胞増殖抑制作用が検討されているが、申請適応とは異なる癌腫の検討のため、当該試験成績の記載は省略する。

*in vivo*:

##### ①ヒト乳癌由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (ERI-14試験)

MDA-MB-435細胞株を皮下移植した雌性ヌードマウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制作

用が検討された。移植後、既定の腫瘍重量に達した日（Day 14）から、本薬の総投与量が4.5又は9mg/kgになるように、以下の用法・用量で1日1回、静脈内投与し、Day 56における腫瘍重量及びDay 157における完全退縮かつ生存していた動物の割合が算出された（各群10匹）。

#### <用法・用量>

- i) 本薬1回0.9又は1.8mg/kgを5日間連日反復投与（以下、「Q1D×5」）
- ii) 本薬1回0.5又は1mg/kgを2日間間隔で週3回ずつ3週間反復投与（以下、「Q2D×3」）
- iii) 本薬1回1.5又は3mg/kgを4日間間隔で3回反復投与（以下、「Q4D×3」）
- iv) 本薬1回1.5又は3mg/kgを7日間間隔で3回反復投与（以下、「Q7D×3」）

総投与量4.5mg/kgのQ1D×5、及び総投与量9mg/kgのすべての用法・用量については、腫瘍重量の減少は認められたものの、Day 122までの死亡率が70～100%であったことから、毒性発現のために評価不能であったとされている。一方、総投与量4.5mg/kgのQ2D×3、Q4D×3及びQ7D×3については、ヌードマウスの最大体重減少率の平均値がそれぞれ0、14及び9%であり、忍容性が認められた、と申請者は説明している。

総投与量4.5mg/kgのQ2D×3、Q4D×3、Q7D×3について、Day 56における溶媒対照群の腫瘍重量±標準誤差は2,696±445mgであったのに対し、Q2D×3群及びQ4D×3群では0mg（生存したすべてのマウスで腫瘍が確認不能）、Q7D×3群では12±12mgであった。また、Day 157において、対照群、Q2D×3群、Q4D×3群及びQ7D×3群における完全退縮かつ生存していた動物の割合は、それぞれ0、80、70及び70%であり、本薬の有効性が示された、と申請者は説明している。

以上の結果から、最も効果的な本薬の投与スケジュールは明確にはならなかったが、本薬の適度な間歇静脈内投与により、良好な忍容性及び乳癌細胞の増殖抑制がともに得られることが示された、と申請者は説明している。

#### ②他の抗悪性腫瘍剤併用時の腫瘍増殖抑制作用（ERI-118試験、ERI-119試験、ERI-30試験）

他の抗悪性腫瘍剤併用時における本薬の腫瘍増殖抑制作用について、以下の検討がなされた。なお、今般の申請においては、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は想定されていないため、記載を簡略する。

- ・ ヒト乳癌由来MX-1細胞株から作成した腫瘍組織片を皮下移植した雌性ヌードマウスにおいて、本薬とカペシタビン併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、既定の腫瘍重量に達した日から、本薬（0.2、0.4、0.8及び1.6mg/kgをQ4D×4で静脈内）又はカペシタビン（220、330、500及び750mg/kgをQ1D×14で経口）が投与され、腫瘍重量が16倍になるまでに要する期間が比較された（各群10匹）。本薬0.2、0.4、0.8及び1.6mg/kg単独投与により、溶媒対照と比較し、それぞれ2.5日、22.5日、59.6日超及び59.6日超の腫瘍増殖遅延が認められたことから、本薬0.4mg/kg以上の投与により有意な腫瘍増殖抑制作用が示された、と申請者は説明している。また、本薬0.2mg/kg又は0.4mg/kgとカペシタビン330又は500mg/kgとの併用投与により、本薬又はカペシタビン単独投与と比較し、腫瘍増殖遅延が認められたことから、本薬とカペシタビンとの併用投与は腫瘍増殖抑制作用を増強することが示された、と申請者は説明している。また、ヒト乳癌由来UISO-BCA-1細胞株についても同様の検討がなされ、本薬とカペシタビンとの併用投与による腫瘍増殖抑制作用の増強が示された、と申請者は説明している。
- ・ MDA-MB-435細胞株から作成した腫瘍組織片を皮下移植した雌性ヌードマウスにおいて、本薬とドキシソルピシン塩酸塩（以下、「DXR」）併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、既定の腫瘍重量に達した日から、本薬（0.12、0.18、0.27及び0.4mg/kg）又はDXR（3.59、5.36及び8mg/kg）がQ4D×3で静脈内投与され、腫瘍重量が4倍になる

までに要する期間が比較された（各群10匹）。本薬0.12、0.18、0.27又は0.4mg/kg単独投与により、溶媒対照と比較し、それぞれ14.5、28.9、56.8及び46.2日の腫瘍増殖遅延が認められた。しかしながら、本薬とDXRとの併用投与により、本薬単独投与と比較し、有意な腫瘍増殖遅延は認められなかったことから、本薬とDXRとの併用投与による腫瘍増殖抑制作用の増強は認められなかった、と申請者は説明している。

## 2) 作用機序

### ①本薬の細胞周期に対する作用（CAIVT0100試験）

本薬の細胞周期に及ぼす影響は、ヒトリンパ腫患者由来U937細胞株を用いて、フローサイトメトリー法により検討された。本薬100nmol/L処理により、G2/M期細胞の割合の増加、及びDNA量の減少した細胞（低二倍体細胞）の割合の増加が認められた。

本薬は、チューブリン作用型の抗がん剤の特徴であるG2/M期停止作用を有し、アポトーシスを誘導することが示唆される、と申請者は説明している。

### ②本薬のチューブリン重合に対する作用（CAIVT0103試験）

ウシ脳から精製したチューブリン（以下、「精製チューブリン」）を用いて、*in vitro*における本薬のチューブリン重合阻害特性が検討された。本薬及び陽性対照のVLBともに、チューブリン重合を濃度依存的に抑制した。本薬及びVLBのチューブリン重合最大速度に対するIC<sub>50</sub>値は、それぞれ15.3μmol/L及び3.08μmol/L、また、チューブリン重合量に対するIC<sub>50</sub>値は、それぞれ39.2μmol/L及び4.76μmol/Lであった。

本薬のチューブリン重合阻害作用はVLBよりも弱いことが示唆される、と申請者は説明している。

## 3) 薬剤耐性細胞株に対する本薬の有効性（CAIVT0102試験、CAIVT0105試験、CAIVT0106試験）

薬剤耐性腫瘍細胞株に対する本薬の増殖抑制作用について、以下の検討が実施された。

- βチューブリン変異を有するPTX耐性ヒト卵巣癌由来1A9PTX10細胞株及び1A9PTX22細胞株、並びにその親株であるA2780/1A9細胞株に対する、本薬、PTX又はVLBの細胞増殖抑制作用が検討された。PTX耐性細胞株及び親株のIC<sub>50</sub>値から、耐性比（PTX耐性細胞株におけるIC<sub>50</sub>値/親株におけるIC<sub>50</sub>値）が算出された。1A9PTX10細胞株における本薬、PTX及びVLBの耐性比は、それぞれ1.33、15.3及び1.25であった。また、1A9PTX22細胞株における本薬、PTX及びVLBの耐性比は、それぞれ1.31、18.9及び1.27であった。
- P-糖タンパク（以下、「P-gp」）を過剰発現している多剤耐性ヒト子宮肉腫由来MES-SA/Dx5-Rx1細胞株、及びその親株であるMES-SA細胞株に対する、本薬、PTX、VLB又はメトトレキサート（以下、「MTX」）の細胞増殖抑制作用が検討された。MES-SA/Dx5-Rx1細胞株における本薬、PTX、VLB及びMTXの耐性比は、それぞれ2,670、425、180及び1であった。また、P-gp阻害剤であるベラパミルを同時処理した場合の本薬、PTX、VLB及びMTXの耐性比は、それぞれ42.7、5.2、3.3及び0.9であった。

以上より、本薬の細胞増殖抑制作用は、P-gpを発現する細胞に対して減弱する可能性が考えられるものの、VLBと同様、βチューブリンに変異を有するタキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対しては減弱しないことが示唆された、と申請者は説明している。

## (2) 安全性薬理試験

### 1) 心血管系に及ぼす影響（■H03-001試験、■P03-002試験、■T03-001試験）

ヒトether-a-go-go関連遺伝子（以下、「hERG」）導入ヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、カリウムイオン電流（I<sub>Kr</sub>）に及ぼす本薬30μmol/Lの影響がパッチクランプ法により検討された。本薬及び溶媒対照（0.1%エタノール溶液）のhERG末尾電流の平均抑制率は、

それぞれ23.2%及び16.4%であり、有意差は認められなかった。

イヌ摘出プルキンエ線維を用いて、心筋活動電位に対する本薬1、10又は30 $\mu$ mol/Lの影響が検討された。いずれの濃度においても活動電位のパラメータに対する本薬の影響は認められなかった。

イヌ（雌雄各3匹）に、本薬0.01又は0.04mg/kgが60分間かけて単回静脈内持続投与され、心拍数、血圧及び心電図に対する本薬の影響が検討された。本薬0.01mg/kg投与群では心拍数、血圧及び心電図に影響は認められなかった。本薬0.04mg/kg投与群では、一過性の血圧低下及び心拍数の減少、並びにRR間隔の延長が認められた。特に雄性動物では、溶媒対照と比較して、本薬投与60分後において、血圧が18%低下し、また、本薬投与30分後及び60分後において、RR間隔が14%及び45%延長した。

一過性の血圧及び心拍数低下、並びにRR間隔の延長について、①平均値では軽度な変化が見られたものの、各個体の経時的推移では正常範囲内の変動であること、②イヌ6カ月反復静脈内投与毒性試験において、本薬0.0045、0.015及び0.045mg/kgの7日間間隔、3回投与では、心拍数及び心電図パラメータに影響は認められなかったこと（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）から、臨床使用における本薬の心血管系に及ぼす影響はほとんどないと考えられる、と申請者は説明している。

## 2) 中枢神経系に及ぼす影響 (I03-003試験)

雄性ラット（各群6匹）に、本薬0.1及び0.25mg/kgが単回静脈内投与され、一般状態及び行動への影響がIrwin法を用いて検討され、本薬投与による所見は認められなかった。

## 3) 呼吸器系に及ぼす影響 (R03-003試験)

雄性ラット（各群6匹）に本薬0.1及び0.25mg/kgが単回静脈内投与され、全身プレチスモグラフ法により呼吸数及び1回換気量が測定され、本薬投与による影響は認められなかった。

## 4) 末梢神経系に及ぼす影響 (PPC20-01試験)

本薬投与による末梢神経障害について、雌性マウス（各群10匹）に対して、本薬0.44、0.88、1.31又は1.75（MTD相当量）mg/kg又はPTX 7.5、15、22.5又は30（MTD相当量）mg/kgを週3回、2週間反復静脈内投与し、最終投与24時間後に尾神経と趾神経の神経伝達速度及び振幅が測定された。また、各群の一部の個体より、坐骨神経と脊髄後根神経節（以下、「DRG」）を採取し、組織学的に検討された。

尾神経と趾神経への神経刺激（0.02～0.05msec、3～6回）後、神経伝達速度及び振幅を測定した結果から、本薬群では、溶媒対照群と比較して、いずれの用量においても尾神経及び趾神経の神経伝達速度及び振幅に有意差は認められなかった。PTX群では、①尾神経において、用量依存的に神経伝達速度及び振幅の減少が認められ、溶媒対照群と比較して、30mg/kg投与群で有意な神経伝達速度の減少（18%）、22.5及び30mg/kgで有意な振幅減少（63.5及び48.8%）、並びに②趾神経において、溶媒対照群と比較して、神経伝達速度の減少傾向（有意差なし）、22.5又は30mg/kgで有意な振幅減少（62.8及び35.2%）が認められた。また、組織学的所見として、0.88mg/kg以上の本薬群では、DRGにおける神経細胞の空胞化、及び坐骨神経における軸索変性等の変化が認められたが、PTX群と比較して軽度であった。

以上の結果から、同様のMTD比の投与量での比較においては、PTXと比較して、本薬の末梢神経に対する影響は小さいと考えられた、と申請者は説明している。

## <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、乳癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

## (1) 本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、提出された資料及び以下の公表論文を基に、本薬はチューブリン重合阻害を介して微小管の伸長を抑制することで正常な紡錘体形成を障害し、その結果、細胞周期をG2/M期で停止し、アポトーシスによる細胞死を誘導する、と説明している。

- ・ ビオチン標識した本薬の誘導体が精製チューブリンに直接結合することがアフィニティクロマトグラフィーにより示されていること (Cancer Res 2001; 61: 1013-21)。
- ・ 精製チューブリンを用いた生化学的試験において、本薬が、チューブリンの重合を阻害することが示されていること (「<提出された資料の概略> (1) 2) ②本薬のチューブリン重合に対する作用」の項、及びCancer Res 2001; 61: 1013-21)。
- ・ 精製チューブリンを用いた生化学的試験及びヒト乳癌由来MCF-7細胞株を用いた*in vitro*試験から、本薬は、微小管のプラス端の伸長のみを抑制し、微小管のプラス端の短縮並びに微小管のマイナス端の伸長及び短縮に影響しないことが示されていること (Mol Cancer Ther 2005; 4: 1086-95、Biochemistry 2010; 49: 1331-7)。
- ・ MCF-7細胞株及びヒト前立腺癌由来DU145細胞株を用いた*in vitro*試験において、本薬処理により、正常な紡錘体構造の崩壊と細胞分裂中期での停止を示唆する染色体像が観察されていること (Mol Cancer Ther 2005; 4: 1086-95、Cancer Res 2001; 61: 1013-21)。
- ・ U937細胞株及びヒト前立腺癌由来LNCaP細胞株を用いた*in vitro*試験において、本薬処理により、G2/M期細胞の割合及び低二倍体細胞の割合が増加することが示されていること (「<提出された資料の概略> (1) 2) ①本薬の細胞周期に対する作用」の項、及びCancer Res 2004; 64: 5760-6)。
- ・ ①U937細胞株及びLNCaP細胞株を用いた*in vitro*試験において、Bcl-2のリン酸化の亢進、並びにcaspase-3及びcaspase-9の活性化等が認められること、②U937細胞株を用いたフローサイトメトリー法において、アポトーシスで生じるacridine orange/ethidium bromide染色の色調シフト及びannexin V染色が認められることから、本薬処理により、時間依存的にアポトーシスが誘導されることが示されていること (Cancer 2004; 64: 5760-6)。

また、申請者は、本薬の作用機序の特徴について、以下の公表論文を基に、PTX、VLB及びエポチロンB等のチューブリンを標的とした既存化合物とは異なり、本薬は微小管のプラス端の伸長のみを阻害すると説明している。

- ・ 精製チューブリンを用いた生化学的試験から、VLBは、微小管のマイナス端の伸長及び短縮に影響しないものの、微小管のプラス端の伸長及び短縮を抑制すること (J Biol Chem 1996; 271: 29807-12)。
- ・ MCF-7細胞株を用いた*in vitro*試験から、PTX及びエポチロンBは、微小管の伸長及び短縮を抑制することが示されていること (Cancer Res 2003; 63: 6026-31)。

機構は、本薬の作用機序について、申請者の考察は受け入れ可能と考える。ただし、以下に示す理由から、本薬による腫瘍増殖抑制の作用機序について薬理学的新規性は示されていないと考える。

- ・ 本薬は、他のチューブリン標的薬とは異なり、微小管のプラス端の伸長を優位に抑制するという分子レベルでの特徴は認められるものの、当該特徴の臨床的な意義は検討中であり、現時点では不明であること。
- ・ 本薬は、他のチューブリン標的薬とチューブリン重合の阻害様式は異なるものの、他のチューブリン標的薬と同様、微小管の伸長抑制、正常な紡錘体形成障害、G2/M期停止、アポトーシス誘導の経路により腫瘍増殖抑制作用を発現すると考えられること。

## (2) 本薬の有効性について

機構は、今般の承認申請における本薬の投与対象が、本薬と同様にチューブリンを標的

とするタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法施行後に増悪又は再発した乳癌患者であることから、タキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現時点までに得られている知見から、タキサン系抗悪性腫瘍剤に対する耐性の獲得機序については、i) 薬物排出ポンプであるP-gpの過剰発現、ii)  $\beta$ チューブリンアイソタイプ<sub>1</sub>の過剰発現、及びiii)  $\beta$ チューブリンアイソタイプ<sub>2</sub>の変異が考えられる。

i) について、P-gpの過剰発現は、本薬に対する獲得耐性に関わることが示唆されていること（「(3) 本薬に対する耐性獲得機序について」の項参照）から、P-gpを過剰発現する細胞は、タキサン系抗悪性腫瘍剤のみならず、本薬に対しても耐性を示すと考えられる。ただし、現時点において、臨床における抗悪性腫瘍剤に対する耐性獲得に、P-gpの過剰発現が果たす役割については結論が得られていないと考える。

ii) 及びiii) について、チューブリンに対する本薬の作用部位（結合部位）は、現時点において明確になっていないものの、以下の検討及び公表論文から、ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤と同様に、 $\beta$ チューブリンに結合するタキサン系抗悪性腫瘍剤とは異なると考えられる。したがって、本薬の細胞増殖抑制作用は、 $\beta$ チューブリンアイソタイプ<sub>2</sub>の変異又は量的変化の影響を受けないと考えられる。

- 本薬のチューブリンに対する作用部位は、VLBの作用部位（ビンカドメイン）又はその近傍領域と推測されていること（*Biochemistry* 2010; 49: 1331-7、*Mol Pharmacol* 2006; 70: 1866-75）
- $\beta$ チューブリンに変異を有するタキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対して、本薬の細胞増殖抑制作用は低下しなかったこと（「<提出された資料の概略> (1) 3) 薬剤耐性細胞株に対する本薬の有効性」の項参照）。
- $\beta$ IIIチューブリンのmRNA量の増加により、タキサン系抗悪性腫瘍剤では細胞増殖抑制作用が減弱したが、本薬では増強することが示唆されていること（*Nat Rev Cancer* 2010; 10: 194-204、*Lung Cancer* 2010; 67: 136-43、*Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60: 27-34、*Bull Cancer* 2005; 92: E25-E30）。

以上より、タキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対する本薬の細胞増殖抑制作用は、当該耐性獲得機序がP-gpの過剰発現に起因する場合には減弱するものの、 $\beta$ チューブリンの変異又は $\beta$ IIIチューブリンの量的変化に起因する場合には減弱しないことから、タキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、タキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対する本薬の有効性について、以下のよう  
に考える。

本薬が、 $\beta$ チューブリンの変異又は $\beta$ IIIチューブリンの量的変化に起因するタキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対して有効性を示す機序について、申請者による検討がなされていること及び当該検討結果が公表論文により裏付けられていることから、申請者の考察は受け入れ可能と考える。しかしながら、以下に示す理由から、タキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対して本薬が増殖抑制作用を示す機序については、分子的機序を含め、不明な点が残されていることから、今後も申請者が積極的に検討し、新たな情報を蓄積していくことが望ましいと考える。

- タキサン系抗悪性腫瘍剤に対する獲得耐性の発現に、P-gp過剰発現が関与するか否かが不明であること。
- タキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞がP-gpを過剰発現する場合には、当該耐性細胞は、タキサン系抗悪性腫瘍剤のみならず、本薬に対しても耐性を示すと考えられること（「(3) 本薬に対する耐性獲得機序について」の項参照）。

### (3) 本薬に対する耐性獲得機序について

機構は、本薬に対する耐性獲得機序については、患者選択に有益な情報となる可能性があることから、当該機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬に対する耐性獲得機序として、①本薬の代謝的不活性化、②薬物排出ポンプ（P-gp等）による、細胞内からの本薬の排出亢進、③チューブリン又は微小管の変化が考えられる。当該機序のうち、以下に示す理由から、本薬に対する耐性獲得機序には、P-gp過剰発現が関与していると考ええる。

- ・ 本薬は、ヒト、ラット及びイヌにおいてほとんどが未変化体で排出されること、及び非臨床試験において本薬の代謝酵素の誘導は生じていないことから、本薬は代謝を受け難く、代謝的不活性化による耐性獲得の可能性は低いと考えられること（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照）。
- ・ *in vitro*試験において、P-gpを過剰発現している多剤耐性MES-SA/Dx5-Rx1細胞株では、本薬の細胞増殖抑制作用が減弱したこと（「<提出された資料の概略> (1) 3) 薬剤耐性細胞株に対する本薬の有効性」の項参照）。
- ・  $\beta$ チューブリンの変化（変異及び量的変化）が認められるタキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対して、本薬の細胞増殖抑制作用は低下しなかったこと（「<提出された資料の概略> (1) 3) 薬剤耐性細胞株に対する本薬の有効性」の項参照）。

公表論文等から、本薬の耐性獲得機序に関する新たな知見及び情報が得られた場合には、追加試験の実施を検討している。

機構は、申請者の回答を了承した。

### (4) 末梢神経障害について

申請者は、本薬による末梢神経障害について、以下のように説明している。

チューブリンを標的とした薬剤のうち、本薬は作用機序的に特異な薬剤であり、特徴的な微小管ダイナミクス阻害作用を有することから、他のチューブリン標的薬とは異なる効果を示す可能性が考えられる。

微小管（チューブリン）は、細胞分裂のみならず、末梢神経細胞における物質輸送にも重要な役割を担っている。臨床使用時において、チューブリン標的薬により惹起される末梢神経障害が、用量制限毒性の一つとなることが知られている。PTXと比較して、本薬の末梢神経障害作用は軽度であったこと（「<提出された資料の概略> (2) 4) 末梢神経系に及ぼす影響」の項参照）から、当該差異については、本薬の特異な微小管ダイナミクス阻害作用（微小管の伸長のみを抑制する作用）に起因していることも考えられる。したがって、当該仮説を検討することを目的とした非臨床試験を実施中である。

機構は、本薬による末梢神経障害について、以下のように考える。

本薬による末梢神経障害作用が、PTXと比較して軽度であるとする申請者の主張については、マウスにおけるMTD量を用いて電気生理学的及び組織学的検討がすでに行われているものの、申請者は、当該仮説を実証するための非臨床試験を実施中であり、当該仮説の真偽は、公表論文等による知見も踏まえ、今後、明らかになるものと考ええる。したがって、本薬による末梢神経障害については、現時点までに得られている知見を基に、適切な情報提供を行う必要があると考える。

また、申請者が今後、臨床使用時の本薬投与による末梢神経障害が、PTXと比較して軽度であると主張するのであれば、行動薬理学試験等も実施し、マウスにおけるMTD量での検討結果が、本薬の臨床使用時の曝露量における末梢神経障害を適切に反映していることを示す知見を蓄積していく必要があると考える。

## (5) 安全性薬理試験について

機構は、本薬の臨床使用時の安全性に関して、提出された安全性薬理試験結果から評価可能と判断した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

*in vitro*試験における本薬の最大濃度は、臨床用量投与時のヒト $C_{max}$ の42.2倍での検討であった。また、*in vivo*試験における本薬の最高用量は、反復投与毒性試験成績に基づき、MTDを超える又は明らかな毒性が発現する用量で検討された。

中枢神経系及び呼吸器系に対する影響を検討したラットでの薬物動態パラメータは、国内105試験結果と比較して、 $C_{max}$ で1.5倍、 $AUC_{0-inf}$ で0.2倍の曝露量であり、臨床用量の $C_{max}$ を上回る用量で安全性薬理試験が実施された。

心血管系に対する影響を検討したイヌでの薬物動態パラメータは、国内105試験結果に比して、 $AUC_{0-inf}$ で0.2倍の曝露量であり、安全性薬理試験においては、臨床用量以下での検討しか行われていない。しかしながら、本薬の臨床使用時における心血管系の安全性については、臨床試験において心血管系の影響をモニターしながら実施されたことから、評価されていると考える。

機構は、本薬の安全性薬理試験について、以下のように考える。

本薬の心血管系に対する潜在的リスクについては、*in vivo*試験の検討は臨床使用時の曝露量より低い範囲に留まることから、実施された安全性薬理試験結果から臨床使用時の安全性を考察するには限界があると考え。本薬投与によるQT/QTc間隔延長リスクについては、*in vitro*試験では影響は認められていないものの、海外110試験においてQT/QTc間隔延長が認められていること（「4. (ii) <提出された資料の概略> (7) 海外第 I 相試験 (E7389-E044-110 試験)」の項参照）から、本臨床試験成績については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することが望ましいと考える（「4. (ii) <審査の概略> (5) QT/QTc間隔に対する本薬投与の影響」の項参照）。

### (ii) 薬物動態試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (PK) プロファイルは、マウス、ラット及びイヌにおいて、また、本薬の薬物代謝酵素に及ぼす影響は、ヒトの生体試料を用いてそれぞれ検討された。

### (1) 吸収

#### 1) 単回投与

雄性BALB-cマウスに本薬0.5又は2mg/kgを静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。血漿中本薬濃度は投与後1時間までに急速に低下し、その後は緩やかに低下した。

雄性BALB-cマウスに本薬を単回静脈内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	$AUC_{0-last}$ (ng·h/mL)	$MRT_{inf}$ (h)	CL (L/h/kg)	$V_{ss}$ (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
0.5	223	3.05	2.14	6.44	3.55
2	707	4.38	2.79	12.2	6.88

平均値、3例/測定時点

本薬のPKにおけるP-gpの関与を検討するため、野生型又はP-gp欠損CF-1マウスに本薬2mg/kgを静脈内投与又は5.5 mg/kgを経口投与した際の血漿中濃度が検討された（下表）。

静脈内投与では、野生型マウスと比較し、P-gp欠損マウスにおいて $t_{1/2}$ の延長及びCLの低下が認められた。当該理由として、本薬は胆汁中排泄されることが示唆されており（「<提出された資料の概略> (4) 2) 胆汁中排泄」の項参照）、胆汁中排泄に関与すると考えられるP-gpの欠損により、胆汁中排泄が低下したことが考えられる、と申請者は説明している。

経口投与では、野生型マウスと比較し、P-gp欠損マウスにおいて $t_{1/2}$ 及び $t_{max}$ の延長、並びに $AUC_{0-t}$ 及び $C_{max}$ の上昇が認められ、バイオアベイラビリティ (BA) は、野生型マウスの

6.9%に対してP-gp欠損マウスでは52.6%と高値であった。以上より、P-gpは本薬の消化管吸収に関与することが示唆された、と申請者は説明している。

**野生型及びP-gp欠損CF-1マウスに本薬を単回静脈内投与又は単回経口投与したときのPKパラメータ**

投与経路	遺伝型	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)
静脈内	野生型	NA	NA	1,048	1.6	4.5	5.9
	P-gp欠損	NA	NA	1,722	0.9	8.8	10.2
経口	野生型	1.0	53.2	195	NA	NA	1.9
	P-gp欠損	4.0	264	2,401	NA	NA	11.7

平均値、3例/測定時点、NA：該当なし

ヒト悪性黒色腫由来LOX細胞株皮下移植雌性ヌードマウスに本薬1又は2mg/kgを静脈内投与した際の血漿中本薬濃度が検討された（下表）。血漿中本薬濃度は、他のマウスを用いた試験と同様に、本薬投与後1時間までは急速に、その後は緩やかに低下した。

**LOX細胞株皮下移植雌性ヌードマウスに本薬を単回静脈内投与したときのPKパラメータ**

投与量 (mg/kg)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	MRT <sub>inf</sub> (h)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)
1	365	3.3	2.42	8.03	3.7
2	797	3.1	2.22	6.79	5.1

平均値、3例/測定時点

雄性Fischer-344ラットに本薬1.5mg/kgを静脈内投与又は2.5mg/kgを経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（下表）。静脈内投与後の血漿中本薬濃度は三相性で消失した。一方、経口投与した際の血漿中本薬濃度は、投与後0.25時間時点で定量限界（5.5ng/mL）をやや上回る程度でありPKパラメータは算出されていないが、本薬の血漿中濃度推移から、絶対的BAは極めて低値と考えられた。本薬2.5mg/kgの経口投与前に、P-gp阻害剤であるシクロスポリンを前投与した場合には、本薬の血漿中濃度はシクロスポリン非投与群に比して高値を示し、絶対的BAは18.1%であった。また、シクロスポリン前投与により本薬のBAが高値を示したことから、小腸上皮細胞に発現しているP-gpがシクロスポリンにより阻害され、本薬の消化管吸収過程における排出が抑制された、と申請者は説明している。

**雄性Fischer-344ラットに本薬を単回静脈内又は経口投与したときのPKパラメータ**

投与経路	投与量 (mg/kg)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)	BA (%)
静脈内*1	1.5	NA	4,779	826	1.82	18.6	0.03	0.36	11.4	NA
経口*2、*3	2.5	2.0	58.7	335	NA	NA	NA	NA	9.8	18.1

平均値、\*1：6例/測定時点、\*2：3例/測定時点、\*3：シクロスポリン前投与、NA：該当なし

雄性Sprague-Dawley (SD) 系ラットに本薬0.5又は1mg/kgを静脈内投与し血漿中本薬濃度が検討された（下表）。AUCは投与量の増加に伴い上昇する傾向が認められた、と申請者は説明している。

**雄性SDラットに本薬を単回静脈内投与したときのPKパラメータ**

投与量 (mg/kg)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)
0.5	260±69.6	2.04±0.65	36.3±21.0	NA	NA	15.9±7.1
1.0	628±83.9	1.61±0.20	44.1±10.7	NA	NA	27.9±4.1

平均値±標準偏差、n=3、NA：該当なし

また、雄性SD系ラットに本薬を3又は10mg/kgを経口投与した際の吸収は速やかであったが、1mg/kg静脈内投与に対する絶対的BAは各々0.4又は2.4%と低値であった。

雄性SDラットに本薬を単回静脈内又は経口投与したときのPKパラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)	BA (%)
静脈内	1	NA	NA	633±12.9	1.39±0.03	38.6±3.9	NA	NA	26.7±2.0	NA
経口	3	2.0	1.34±0.33	13.2±5.1	NA	NA	NA	NA	7.9±3.5	0.4
	10	2.0	26.0±18.25	171±88.8	NA	NA	NA	NA	21.5±5.4	2.4

平均値±標準偏差、n=4、NA：該当なし

雄性SD系ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬の酢酸塩1mg/kgを静脈内投与し、血液、血漿及び血球中放射能濃度が検討された。血漿中放射能濃度は、本薬投与後1時間まで急速に低下し、その後緩やかな低下を示し、投与後72時間において血液、血漿及び血球中放射能濃度はそれぞれ0.002µg eq/mL、定量限界未満及び0.001µg eq/mLに低下した。

雄性ビーグルイヌ（6～8カ月齢：体重8kg）に本薬0.08mg/kgを静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表、DSD20-42試験）。血漿中本薬濃度は経時的に低下し、最終相のt<sub>1/2</sub>は21.9時間と緩やかな消失であった。

雄性ビーグルイヌに本薬を単回静脈内投与したときのPKパラメータ（DSD20-42試験）

月齢	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	MRT <sub>inf</sub> (h)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
6～8 カ月	21.9±9.5	64.5±20.1	82.2±27.4	21.5±11.9	1.06±0.36	20.4±5.5

平均値±標準偏差、n=4

申請者は、DSD20-42試験における本薬PKパラメータのうち、投与量及び投与方法に依存しないPKパラメータ（CL：1.06L/h/kg）について、反復投与毒性試験として実施された雄性ビーグルイヌ（7～14カ月齢：体重9.6～10kg）に本薬0.075mg/kgを1時間かけて持続静脈内投与した場合（以下、「20B試験」）のPKパラメータと比較し、差異が認められると判断した。したがって、当該パラメータの差異は、試験間で異なっていた月齢及び体重に起因するものか否かを確認するために、20B試験で用いられたイヌと同程度の体重の10～12カ月齢のイヌを用いて、本薬0.08mg/kgの静脈内投与時での血漿中本薬濃度が追加で検討された（下表）。血漿中本薬濃度は経時的に低下し、最終相のt<sub>1/2</sub>は28.2時間であり、6～8カ月齢のt<sub>1/2</sub>と同様の消失傾向であった。したがって、DSD20-42試験において、6～8カ月齢と10～12カ月齢を比較して差異は認められなかったことから、本薬のPKは月齢及び体重の影響を受けない、と申請者は説明している（機構注：6～8カ月齢と比較して10～12カ月齢でt<sub>1/2</sub>の延長、AUC<sub>0-inf</sub>の上昇、並びにCL及びV<sub>ss</sub>の低下が認められていると考えるが、当該機序は不明であると考え。）。

雄性ビーグルイヌに本薬を単回静脈内投与したときのPKパラメータ（DSD20-42試験）

月齢	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	MRT <sub>inf</sub> (h)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
10～12 カ月	28.2±4.8	94.7±15.7	118±17.2	28.0±7.0	0.688±0.096	18.8±2.2

平均値±標準偏差、n=4

また、DSD20-42試験及び20B試験におけるCLの平均値は、それぞれ1.06L/h/kg（n=4）及び0.03L/h/kg（n=2）であり、20B試験で低値であった原因は、①20B試験で算出されたAUC<sub>0-inf</sub>の最終測定点から無限大までの外挿部分の寄与が大きいこと、②血漿中本薬濃度自体が20B試験において高値であったこと（機構注：申請者は血漿中本薬濃度が高値であった原因は不明であると説明している。）が考えられる。よって、20B試験ではAUC<sub>0-inf</sub>が高く見積もられた結果、CLが低値となった、と申請者は推察している。

## 2) 反復投与

LOX細胞株皮下移植雌性ヌードマウスに本薬0.5又は1mg/kgを隔日に3回反復静脈内投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（下表）。最終投与後（5日目）の本薬のPKパラメータは単回投与時（「<提出された資料の概略>（1）1）単回投与」の項参照）と同程度であることから、蓄積性は認められなかった、と申請者は考察している。

LOX細胞株皮下移植雌性ヌードマウスに本薬を反復静脈内投与したときのPKパラメータ（5日目）

投与量 (mg/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	MRT <sub>0-inf</sub> (h)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
0.5	2.2	161.8	2.8	2.73	7.57
1	2.4	308.6	2.6	2.86	7.41

平均値、3例/測定時点

雌雄Fischer-344ラットに本薬0.13又は0.2mg/kgを1回1時間かけて4日間隔で3回反復持続静脈内投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（下表）。しかしながら、雄性ラットへの本薬0.2 mg/kg投与後に4/9例に死亡が認められたため、雌性ラットの本薬0.2mg/kg投与は投与時の負荷がかかると考えられる1時間持続静脈内投与ではなく、1分でのボラス静脈内投与に投与方法に変更された。雄性ラットでは、初回投与後（1日目）と最終投与後（9日目）のPKパラメータは同様であり、反復投与による血漿中濃度推移への影響は認められなかった、と申請者は説明している。一方、雌性ラットでは、反復投与により、AUC<sub>0-inf</sub>に増加が認められた。当該要因としては、雄性ラットに比して雌性ラットでは全身状態の悪化、体重減少又は死亡した個体が多く認められたためと考えられ、PKの本質的な性差に起因した差異ではないと考えられる、と申請者は説明している。

雌雄Fischer-344ラットに本薬を反復持続静脈内投与又は静脈内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日	t <sub>1/2</sub> (h)		AUC <sub>0-inf</sub> (ng·min/mL)		CL (L/h/kg)		V <sub>ss</sub> (L/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.13	1日目	4.33	9.00	5,108	5,414	1.60	1.45	6.279	11.164
	9日目	5.07	17.23	5,429	9,261	1.51	0.864	6.311	16.670
0.2	1日目	NA	8.13	NA	6,554	NA	1.82	NA	16.966
	9日目	4.35	7.25	5,235	8,912	2.33	1.34	6.000	11.488

平均値、3例/測定時点、NA：該当なし

雌雄ビーグルイヌに本薬0.004、0.03又は0.04mg/kgを1回1時間かけて4日間隔で3回反復持続静脈内投与し、本薬の血漿中濃度が検討されたが（下表）、本薬0.004mg/kg投与群では、血漿中濃度が低くPKパラメータを算出できなかった。0.03及び0.04mg/kgを投与した際には、反復投与による蓄積性は認められなかった。本薬0.03mg/kg投与群のt<sub>1/2</sub>が投与9日目に比べて投与1日目で高値を示した点について、投与1日目のAUC<sub>0-inf</sub>は9日目に比べ高値であったが、AUC<sub>0-24h</sub>は投与1日目及び9日目でそれぞれ48.0ng·h/mL及び53.4ng·h/mLと同程度であったことから、投与後24時間から無限大までの外挿分の寄与による誤差が原因である、と申請者は説明している。

雌雄ビーグルイヌに本薬を反復静脈内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
0.03	1日目	44.98	182	0.214	9.350
	9日目	15.57	100	0.379	4.709
0.04	1日目	19.50	115	0.394	6.642
	9日目	11.07	103	0.395	4.243

4例（雌雄各2例）の平均値

## (2) 分布

### 1) 組織分布

野生型及びP-gp欠損雄性CF-1マウスに本薬を2mg/mgを単回静脈内投与又は5.5mg/mgを単

回経口投与し、本薬の脳内移行性が検討された（下表）。P-gp欠損マウスでは、野生型に比べ脳内濃度の $t_{max}$ が遅延し、 $C_{max}$ は野生型よりも高値を示した。また、静脈内投与において、brain penetration index（BPI）は、P-gp欠損マウスで高値であったことから、本薬の脳内移行性にはP-gpが関与していることが示唆された、と申請者は説明している。

野生型及びP-gp欠損雄CF-1マウスに単回静脈内投与又は経口投与したときのPKパラメータ

投与経路 (投与量)	遺伝型	血漿中濃度の $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	脳内濃度の $AUC_{0-t}$ (ng·h/g)	脳内濃度の $t_{max}$ (h)	脳内濃度の $C_{max}$ (ng/g)	BPI
静脈内 (2mg/kg)	野生型	1,048	112	0.08	45	0.1
	P-gp 欠損	1,722	5,863	24	352	3.4
経口 (5.5mg/kg)	野生型	195	NA	6	5	NA
	P-gp 欠損	2,401	5,125	36	244	2.1

3例/測定時点、NA：該当なし、BPI (brain penetration index) =  $AUC_{0-t}(\text{brain})/AUC_{0-t}(\text{plasma})$

雌性LOX皮下移植ヌードマウスに本薬1又は2mg/kgを単回静脈内投与し、本薬の脳内移行性が検討された結果、CF-1マウスでの検討結果と同様にBPIは低値であった（下表）。なお、0.5又は1mg/kgを隔日に3回反復静脈内投与したときでは、投与開始から5日目のほとんどの測定点で脳内濃度が定量限界（4ng/g）未満であり、BPIを算出できなかった。また、1mg/kg単回投与に比べ、1mg/kg反復投与では腫瘍組織中濃度が高値を示した。

雌性LOX細胞株皮下移植ヌードマウスに単回又は反復静脈内投与したときのPKパラメータ

	投与量 (mg/kg)	血漿中濃度の $AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	脳内濃度の $AUC_{0-inf}$ (ng·h/g)	腫瘍組織中濃度 の $AUC_{0-inf}$ (ng·h/g)	BPI	TPI
単回投与	1	365	47.8	6,294	0.131	17.2
	2	797	362	18,565	0.454	23.3
反復投与 (5日目)	0.5	162	NC	5,501	NC	34.0
	1	309	NC	8,821	NC	28.6

3例/測定時点、NC：算出せず、BPI (brain penetration index) =  $AUC_{0-inf}(\text{brain})/AUC_{0-inf}(\text{plasma})$ 、

TPI (tumor penetration index) =  $AUC_{0-inf}(\text{tumor})/AUC_{0-inf}(\text{plasma})$

雄性SD系ラット（アルビノ）及びLong-Evansラット（有色）に $^{14}C$ 標識した本薬の酢酸塩0.75mg/kgを静脈内投与し、放射能の組織分布が定量的全身オートラジオグラフィにより検討された。アルビノラットでは、リンパ節、精巣、精嚢及び食道を除く組織中放射能濃度は投与後30分までに最高値を示し、肺（12.2 $\mu$ g eq/g）、膀胱（7.64 $\mu$ g eq/g）、腎皮質（6.44 $\mu$ g eq/g）、腎髄質（5.41 $\mu$ g eq/g）、肝臓（4.04 $\mu$ g eq/g）、脾臓（2.93 $\mu$ g eq/g）、甲状腺（2.54 $\mu$ g eq/g）、胃（2.37 $\mu$ g eq/g）、唾液腺（2.29 $\mu$ g eq/g）では他の組織（定量限界値（0.012 $\mu$ g eq/g）未満～1.84 $\mu$ g eq/g）に比べ高値であった。リンパ節の放射能濃度は投与後0.5～6時間で最高値を示し、その後は他の組織と同様に経時的に低下した。投与後7日目までに測定したほとんどの組織における放射能濃度は定量限界値付近まで低下した。大脳、小脳、髄質及び脊髄内における放射能濃度は、投与後5分でも0.028 $\mu$ g eq/g以下であり、同時点の血液－脳関門外に位置する下垂体での放射能濃度（1.225 $\mu$ g eq/g）に比して低値であった。本試験における中枢神経系への放射能の分布結果及び、P-gp欠損CF-1マウスを用いた脳内移行性の検討結果から、脳毛細血管内皮細胞に取り込まれた本薬は、P-gpにより血液中へ排出されていることが示唆された、と申請者は説明している。また、有色ラットにおける組織中放射能濃度はアルビノラットとほぼ同様であり、放射能がメラニン色素含有組織と選択的に結合する現象は認められなかった。

## 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿における本薬（100、500及び1,000ng/mL）の血漿タンパク結合率が平衡透析法にて検討された。マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける血漿

タンパク結合は、それぞれ28.5～35.9%、23.0～34.1%、15.4～26.4%及び48.9～65.1%であり、種差が認められた。しかしながら、いずれの動物種においても本薬と血漿タンパクとの強い結合は認められなかった、と申請者は説明している。

雄性ラット及び雌雄イヌに<sup>14</sup>C標識した本薬1.0及び0.08mg/kgをそれぞれ静脈内投与し、本薬の血漿中及び血液中濃度が検討された。ラットでは、本薬投与後5分～24時間の血液/血漿放射能濃度比は0.63～1.56であった。イヌでは、本薬投与後5～25分の血液/血漿放射能濃度比は雄及び雌でそれぞれ0.94～1.18及び1.04～1.25であり、血球移行が示唆された、と申請者は説明している。

### 3) 胎盤通過性及び胎児移行性

胎盤通過性及び胎児移行性を検討した試験は実施されていないが、ラットにおける胚・胎児発生毒性試験において、早期吸収胚の増加と体重の低値、全胚吸収や無顎症等の催奇形性が認められたことから(「(iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験(胚・胎児発生毒性試験)」の項参照)、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行すると考えられるため、添付文書において妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

### (3) 代謝

#### 1) *in vitro*

ヒト肝ミクロソームに本薬(1又は5 $\mu$ mol/L)を添加し、NADPH存在下、37°Cで30分間インキュベートした。その結果、本薬の12～15%が代謝を受けて消失したが、S9画分及びサイトゾルでは、消失は認められなかった。

ヒト組換えCYP3A4を発現させたミクロソームに本薬(1又は5 $\mu$ mol/L)を添加したところ、本薬の20～39%が代謝を受け、当該代謝はCYP3A4の特異的阻害剤である6',7-dihydroxybergamottin、ケトコナゾール及びテルフェナジンにより、それぞれ85～100%、35～63%及び24～54%阻害が認められた。また、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝活性とテストステロンの各ドナーの6 $\beta$ -水酸化活性の相関係数は本薬濃度1及び5 $\mu$ mol/Lでそれぞれ0.814及び0.663であり、有意な相関が認められたことから、本薬の代謝は主にCYP3A4による、と申請者は考察している。

一方、CYP2C9、2C18、2D6、3A5、19及びUGT2B7をそれぞれ発現させたミクロソームに本薬(1又は5 $\mu$ mol/L)を添加した場合には、それぞれのミクロソームにおいて本薬の代謝は最大でも7.1、8.8、9.8、11、12及び9.4%であった。

#### 2) *in vivo*

雄性ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬の酢酸塩0.5、1又は1.5mg/kgを静脈内投与し、血漿中、尿中、胆汁中及び糞中代謝物が検討された。その結果、血漿中、尿中、胆汁中及び糞中には主に未変化体が検出され、総放射能に占める未変化体の割合は、それぞれ83.5～91.2%(投与後0.08～24時間)、95.3%(投与後10日まで)、86.3%(投与後48時間まで)及び75.1%(投与後10日まで)であった。また、未変化体に比べて少量であるが、酸化代謝物3種、グルコース抱合体1種、構造未知の代謝物1種及び原薬製造工程中に認められる不純物1種が検出された。いずれの試料においても、本薬の代謝物の割合は低く、本薬は代謝を受けにくい、と申請者は考察している。

雌雄イヌに<sup>14</sup>C標識した本薬の酢酸塩0.08mg/kgを静脈内投与し、血漿中、尿中及び糞中代謝物が検討された。血漿、尿及び糞のいずれの試料中でも、総放射能中に検出されたものは主に未変化体であり(それぞれ100%、87.6～89.6%及び93.0～94.0%)、代謝物は、血漿中には1種の酸化代謝物、尿中には1種の構造未知の代謝物が認められ、原薬製造工程中に認められる不純物1種が尿中及び糞中に認められた。

#### (4) 排泄

##### 1) 尿中及び糞中排泄

雄性ラットに本薬1.5mg/kgを静脈内投与したところ、投与後24時間までの本薬(未変化体)の尿中排泄率は10.3~10.7%であった。

雄性ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬の酢酸塩0.5mg/kgを静脈内投与し、尿中及び糞中排泄が検討された。本薬0.5mg/kg投与後240時間までの尿中及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ投与量の15.6%及び64.9%であった。

雌雄イヌに<sup>14</sup>C標識した本薬の酢酸塩0.08mg/kgを静脈内投与したところ、投与後360時間までの尿中放射能排泄率は、雄及び雌でそれぞれ8.0%及び10.6%であり、糞中放射能排泄率はそれぞれ84.4%及び86.9%であった。

以上のことから、本薬は主に未変化体として糞中へ排泄され、一部尿中排泄することが示された、と申請者は説明している。

##### 2) 胆汁中排泄

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬の酢酸塩1.5mg/kgを静脈内投与し、放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄率が検討された。投与後72時間までの放射能排泄率はそれぞれ36.0%、21.1%及び2.1%であった。なお、糞中に排泄された放射能は、消化管における分泌あるいは尿の混入によるもの、と申請者は説明している。

##### 3) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄を検討した試験は実施されていないが、受動拡散によって乳汁移行すると仮定した場合の本薬の乳汁中/血漿中濃度比が回帰式 (Br J Clin Pharmacol 1992; 33: 501-5) を用いた解析により予測された。その結果、乳汁中/血漿中濃度比は約1.3~1.7と推定されたことから、本薬は乳汁中へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。したがって、添付文書において、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させる旨を注意喚起する予定である。

#### (5) 薬物動態学的相互作用

##### 1) 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームに各CYP450分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4) の基質存在下で本薬 (0.05~5 $\mu$ mol/L) を添加後、37 $^{\circ}$ Cで15~60分間インキュベートし、本薬のCYP450分子種に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬はCYP3A4 (*R*-ワルファリンの10-水酸化活性) を濃度依存的に阻害したが、他のCYP分子種に対する本薬の統計学的に有意な阻害は認められなかった。

また、ヒト肝ミクロソーム又はヒト型組換えCYP3A4を発現させたミクロソームを用い、本薬 (1又は5 $\mu$ mol/L) のCYP3A4阻害活性作用が検討された。その結果、本薬はCYP3A4に特異的な*R*-ワルファリン10-水酸化、テストステロン6 $\beta$ -水酸化及びニフェジピン脱水素反応のいずれに対しても阻害活性を示した。また、ヒト型組換えCYP3A4を発現させたミクロソームに本薬 (0~40 $\mu$ mol/L) と、*R*-ワルファリン (0.4、1及び4mmol/L)、テストステロン (25、50及び100 $\mu$ mol/L) 又はニフェジピン (10、40及び100 $\mu$ mol/L) を添加後、37 $^{\circ}$ Cで8~60分間インキュベートし、CYP3A4に対する阻害様式が検討された。本薬のCYP3A4に対するK<sub>i</sub>値は3~17 $\mu$ mol/Lであり、またDixon及び非線形回帰解析より、その阻害形式は可逆的、かつ競合的であった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬と併用される可能性のある薬剤 (ミダゾラム、カルバマゼピン、ジアゼパム、テルフェナジン、タモキシフェン及びPTX) の代謝に対する本薬の影響が検討された。本薬は1~10 $\mu$ mol/Lの濃度範囲において、濃度依存的にミダゾラム、カルバマ

ゼピン、ジアゼパム、テルフェナジン、タモキシフェン及びPTXの代謝を阻害したものの、阻害率は最大28.2%であり、陽性対照であるケトコナゾール（49.9%以上）よりも弱いものであった、と申請者は説明している。

以上のことから、本薬のCYP3A4に対するKi値はヒト型組換えCYP3A4では3~17 $\mu\text{mol/L}$ であり、臨床用量での血漿中濃度（国内第I相試験（105試験）より、タンパク結合率を50%とした時の非結合型のC<sub>max</sub>は0.36 $\mu\text{mol/L}$ ）では、本薬がCYP3A4の基質となる他の薬剤の代謝を阻害する可能性は低い、と申請者は説明している（「4. (ii) <提出された資料の概略> (6) 海外第I相試験（E7389-E044-109試験）」の項参照）。

## 2) 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬（0.05、0.25、1及び5 $\mu\text{mol/L}$ ）若しくは陽性対照（2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin（0.02及び0.4 $\mu\text{mol/L}$ ）又はリファンピシン（10及び50 $\mu\text{mol/L}$ ）で3日間処置し、CYP1A及び3Aの誘導作用が検討された。その結果、本薬は検討した濃度範囲において、CYP1A（*R*-ワルファリン6-水酸化活性）及びCYP3A（テストステロン6 $\beta$ -水酸化活性）のいずれに対しても影響は認められなかった。また、同様の方法を用いて、本薬（1、5及び10 $\mu\text{mol/L}$ ）、陽性対照としてリファンピシン（10~100 $\mu\text{mol/L}$ ）又はフェノバルビタール（50~5,000 $\mu\text{mol/L}$ ）処理後の2C9及び2C19の誘導作用についても検討されたが、トルブタミド4-メチル水酸化活性（CYP2C9）及び*S*-メフェニトイン4'-水酸化活性（CYP2C19）のいずれも本薬による影響は認められなかった。なお、これらCYP分子種のタンパク発現量には変化が認められなかった、と申請者は説明している。

以上のことから、本薬がこれらのCYP分子種を誘導し、薬物間相互作用を引き起こす可能性は低い、と申請者は考察している。

## 3) トランスポーター

Caco-2細胞単層膜を用いて、本薬（0、0.1、1、5又は10 $\mu\text{mol/L}$ ）のP-gpを介した輸送活性に及ぼす影響が検討された。本薬はP-gp基質であるジゴキシンの輸送を濃度依存的に阻害したものの、そのIC<sub>50</sub>値は10 $\mu\text{mol/L}$ 以上と推定され、P-gpを介した輸送に対する阻害活性は弱い、と申請者は考察している。なお、臨床用量を投与した場合の遊離型の血漿中本薬濃度は約0.36 $\mu\text{mol/L}$ であり、推定されたIC<sub>50</sub>値より顕著に低値であることから、臨床使用では本薬のP-gp基質への影響はないと推測される。

また、海外109試験においてP-gpの阻害作用を有するケトコナゾールとの併用時にも本薬のPKには明らかな影響が認められなかった。したがって、本薬のP-gpを介した薬物動態学的相互作用に関する情報提供及び注意喚起は必要ない、と申請者は説明している。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床における本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受け入れられるものと判断した。

#### (1) ラットにおける本薬PKの性差について

機構は、ラット反復投与試験において、V<sub>ss</sub>及びt<sub>1/2</sub>に性差が認められた（「<提出された資料の概略> (1) 2) 反復投与」の項参照）理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本試験において、2-コンパートメントモデルを用いてPKパラメータを算出したところ、CL及びC<sub>max</sub>から予測される中心コンパートメントの分布容積に性差はないと考えられた。一方、本薬0.13mg/kgの投与終了後1~8時間の $\beta$ 相では、t<sub>1/2 $\beta$</sub> は雌で長かったことから（雌：9.0時間、雄：4.3時間）、雌の末梢コンパートメントの分布容積が高値となり、雄に比べて雌のV<sub>ss</sub>が高値を示したと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

## (2) トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬とP-gp以外のトランスポーターとの薬物相互作用の可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は末端にアミノ基を有する塩基性化合物であるが、分子量が730と比較的大きいため、Organic anion transporter (以下、「OAT」)、Organic anion transporting polypeptide (以下、「OATP」) 又はMultidrug resistance associated protein 2 (以下、「MRP2」) の基質となる可能性は低い。また、本薬の日本人癌患者における腎クリアランスは220.5～454.4mL/hであり、血漿中非結合型分率(範囲:0.349～0.511)とヒトの糸球体濾過速度(7,500mL/h)の積(2,618～3,833mL/h)と比しても低いことから、尿細管分泌に関与するOrganic cation transporter (以下、「OCT」) の基質となる可能性も低いと考える。また、Breast Cancer Resistance Protein (以下、「BCRP」) に対する阻害能を評価する回帰式(J Pharmacol Exp Ther 2006: 317; 1114-24)を用いて、本薬のBCRPに対する阻害活性を検討したところ、本薬がBCRPを阻害する可能性は低いと判断した。

以上のことから、本薬がOAT、OATP、MRP2及びOCTの基質となる可能性及びBCRPを阻害する可能性は低く、トランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低い。

機構は、本薬のP-gp以外のトランスポーターの基質性並びに誘導及び阻害活性に関しては検討がなされていないため、P-gp以外のトランスポーターとの薬物相互作用については明確な情報は得られていないと考える。また、本薬は胆汁中排泄が認められていることから、肝実質細胞の胆管側膜に発現しているBCRP及びMRP2の基質となる薬物との相互作用について、今後も継続的に情報収集し、適切に情報提供すべきであると考えます。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されなかったが、反復投与毒性試験の予備試験として実施されたラット及びイヌを用いた短期間の投与量設定試験結果から本薬の急性毒性が検討された。

ラットにおける4日間間隔3回反復静脈内投与による投与量設定試験では、0、0.1、0.25、0.5、0.75、1、1.5又は2mg/kg (それぞれ0、0.6、1.5、3、4.5、6、9又は12mg/m<sup>2</sup>に相当) が雌雄のFischer-344ラットに投与され、0.5mg/kg以上の投与群では、状態悪化のため2回目以降は投与されなかった。0.5mg/kg投与群では、体重減少、血球系パラメータの低値、栄養状態の悪化や肝機能の悪化を示唆するパラメータ変動が観察されたが、死亡動物は認められなかった。0.75mg/kg以上の投与群では、円背位、嗜眠、歩行異常等の症状や体重減少が認められ、投与4～8日にほとんどの動物で切迫屠殺が行われた。これらの結果より、ラット単回静脈内投与では最大耐量は0.5mg/kg、致死量は0.75mg/kg以上と推定された。

イヌにおける4日間間隔3回反復静脈内投与による投与量設定試験では、0、0.03又は0.075mg/kg (それぞれ0、0.6又は1.5mg/m<sup>2</sup>に相当) が雌雄のビーグルイヌに投与された。0.03及び0.075mg/kg投与群ともに、1回目の投与後に投与量に依存した骨髄抑制を示唆するパラメータの変化が認められ、0.075mg/kgでは2回目の投与後に状態が悪化したために切迫屠殺が行われた。以上の結果から、イヌ単回静脈内投与では0.075mg/kgは致死量に近いものと推定された。

##### (2) 反復投与毒性試験

ラットにおける4日間間隔3回反復静脈内投与毒性試験 (最終投与後26日間の休薬期間あり) では、雌雄のFischer-344ラットに0、0.013、0.13又は0.2mg/kg (それぞれ0、0.08、0.8又は1.2mg/m<sup>2</sup>に相当) が投与された。本薬投与に起因した死亡動物は認められなかった。

0.13mg/kg以上の投与群で体重増加の抑制又は体重減少が認められ、骨髄抑制を示唆する血液パラメータの変動やASTの高値も認められた。組織所見では胸腺の萎縮、骨髄の細胞数減少、及び精巣の精上皮細胞の変性が認められ、0.2mg/kg投与群では骨格筋の変性も認められた。これらの変化については精巣の変化を除き、回復性のものと判断された。なお、0.013mg/kg投与群では本薬の毒性を示唆する所見は認められず、無毒性量は0.013mg/kgと判断された。

ラットにおける7日間間隔3回反復静脈内投与毒性試験（最終投与後14日間の休薬期間あり）では、雌雄のFischer-344ラットに0、0.1、0.2又は0.25mg/kg（それぞれ0、0.6、1.2又は1.5mg/m<sup>2</sup>に相当）が投与された。投与15日におけるAUC<sub>0-24</sub>は下表のとおりであり、投与1日に比して投与15日の曝露量が低値を示す傾向が認められた。

ラットの静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの成績

投与量		0.10mg/kg	0.20mg/kg	0.25mg/kg
雄	AUC <sub>0-24</sub> , Day 1 (ng·h/mL) *	49.2±7.3	97.0±9.1	143.2±23.0
	AUC <sub>0-24</sub> , Day 15 (ng·h/mL)	35.1±9.9	59.3±14.2	77.4±4.3
雌	AUC <sub>0-24</sub> , Day 1 (ng·h/mL)	37.7±6.0	82.2±9.5	100.3±8.3
	AUC <sub>0-24</sub> , Day 15 (ng·h/mL)	16.5±1.8	49.9±1.5	61.4±5.4

\*：平均±標準偏差 (n=4)

本試験では0.2mg/kg投与群の雄2例、0.25mg/kg群の雄1例の状態が悪化したため、切迫屠殺が行われた。すべての本薬投与群で骨髄抑制を示唆する血液パラメータの変動が認められ、組織所見では骨髄の細胞数減少及び胸腺の萎縮が認められた。0.2mg/kg以上の投与群では体重増加の抑制又は体重減少に加え、AST及びコレステロールの高値、無機リンの低値等が認められ、組織所見では精巣の精上皮細胞の減少、精巣上体の精子数減少・無精子、及び座骨神経の変性等が認められた。これらの所見のうち、精巣及び座骨神経の変化は14日の休薬で回復が認められなかったが、他の所見は回復性が確認されている。以上の結果から、本試験の最大耐量は0.1mg/kgと判断された。

ラットにおける7日間間隔3回反復静脈内投与毒性試験（不純物の多いバッチを使用）では、雌雄のFischer-344ラットに0、0.1又は0.2mg/kg（それぞれ0、0.6又は1.2mg/m<sup>2</sup>に相当）が投与された。本試験では死亡動物は認められず、観察された所見は不純物の少ないロットを用いたラットの7日間間隔3回反復静脈内投与毒性試験と類似したものであった。

ラットにおける6カ月間反復静脈内投与毒性試験では、雌雄のFischer-344ラットに0、0.015、0.05又は0.15mg/kg（それぞれ0、0.09、0.3又は0.9mg/m<sup>2</sup>に相当）を7日ごとに3回投与し、その後14日間休薬することを1サイクル（計28日）とし、これを6サイクル繰り返した。投与141日におけるAUC<sub>0-t</sub>は下表のとおりであり、投与1日に比して投与141日の曝露量が高値を示す傾向が認められた。

ラットの6カ月間反復静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの成績\*1

投与量		0.015mg/kg	0.05mg/kg	0.15mg/kg
雄	AUC <sub>0-t</sub> , Day 1 (ng·h/mL)	NC	5.2 - 8.2	42.6 - 64.0
	AUC <sub>0-t</sub> , Day 141 (ng·h/mL)	4.4 - 6.2	16.9 - 19.2	69.1 - 85.5
雌	AUC <sub>0-t</sub> , Day 1 (ng·h/mL)	NC	12.3 - 18.0	35.4 - 60.7
	AUC <sub>0-t</sub> , Day 141 (ng·h/mL)	4.7*2	18.6 - 27.7	60.4 - 89.3*3

\*1：成績を範囲で示した、\*2：n=1、\*3：n=3、NC：AUCを算出するに足る十分なデータが得られなかった。

本薬投与に関連すると考えられる死亡動物は認められていない。0.05mg/kg以上の投与群では赤血球の減少、網状赤血球の増加、精巣重量の低値、並びに肝臓及び脾臓重量の高値が認められ、組織所見では骨髄細胞数の減少及び脾臓の髄外造血が認められた。0.15mg/kg

投与群では、体重増加の抑制（雄のみ）、並びにAST、ALT及びコレステロールの高値が認められ、組織所見では精巣の精上皮細胞の減少及び精巣上体の精子数減少・無精子が認められた。なお、0.015mg/kg投与群では本薬の毒性を示唆する所見は認められず、無毒性量は0.015mg/kgと判断された。

イヌにおける4日間間隔3回反復静脈内投与毒性試験（最終投与後26日間の休薬期間あり）では、雌雄のビーグルイヌに0、0.004、0.03又は0.04mg/kg（それぞれ0、0.08、0.6又は0.8mg/m<sup>2</sup>に相当）が投与された。投与9日におけるAUC<sub>0-inf</sub>は雌雄ともに0.004mg/kg投与群では定量限界未満であったが、0.03又は0.04mg/kg投与群の雄では177.0又は102.7～115.6ng・h/mL、雌では61.1～62.8又は85.4～106.6ng・h/mLであり、反復投与による蓄積の傾向は見られなかった。本薬投与に起因した死亡動物は認められていない。0.03mg/kg以上の投与群で白血球の減少が認められ、組織所見では脾臓やリンパ節のリンパ組織の萎縮性変化が認められている。0.04mg/kg投与群では網状赤血球の減少が認められた。これらの変化はいずれも回復性のものであることが示唆された。なお、0.004mg/kg投与群では本薬の毒性を示唆する所見は認められず、無毒性量は0.004mg/kgと判断された。

イヌにおける7日間間隔3回反復静脈内投与毒性試験（最終投与後14日間の休薬期間あり）では、雌雄のビーグルイヌに0、0.02、0.04又は0.05mg/kg（それぞれ0、0.4、0.8又は1mg/m<sup>2</sup>に相当）が投与された。投与15日におけるAUC<sub>0-24</sub>は雄の各投与群で8.9、23.0又は28.0ng・h/mL、雌の各投与群で5.5、14.5又は26.6ng・h/mLであり、反復投与による蓄積の傾向は見られなかった。なお、本試験では投与溶液の調製の際に用いたフィルターとプラスチックバイアルへの吸着により、実際の投与量は試験計画書で設定された投与量より約30%低かったとされている。本薬投与に起因した死亡動物は認められていない。0.02mg/kg以上の投与群では脾臓重量の高値が認められ、組織所見では脾臓の髄外造血が認められた。0.04mg/kg以上の投与群では白血球の減少が認められた。これらの変化はいずれも回復性の変化と考えられ、本試験の最大耐量は0.05mg/kgを超えるものと判断された。

イヌにおける6カ月間反復静脈内投与毒性試験では、雌雄のビーグルイヌに0、0.0045、0.015又は0.045mg/kg（それぞれ0、0.09、0.3又は0.9mg/m<sup>2</sup>に相当）を7日間間隔で3回投与し、その後14日間休薬することを1サイクル（計28日）とし、これを6サイクル繰り返した。投与141日におけるAUC<sub>0-t</sub>は下表のとおりであり、投与1日に比して投与141日の曝露量が高値を示す傾向が認められた。

イヌの6カ月静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの成績\*

投与量		0.0045mg/kg	0.015mg/kg	0.045mg/kg
雄	AUC <sub>0-t</sub> Day 1 (ng・h/mL)	0.8 - 1.2	5.0 - 6.8	19.7 - 25.0
	AUC <sub>0-t</sub> Day 141 (ng・h/mL)	1.5 - 9.0	6.3 - 13.1	27.4 - 30.7
雌	AUC <sub>0-t</sub> Day 1 (ng・h/mL)	1.2 - 2.3	3.9 - 6.1	17.1 - 29.1
	AUC <sub>0-t</sub> Day 141 (ng・h/mL)	1.7 - 2.4	4.5 - 10.4	16.3 - 24.1

\*：成績を範囲で示した

本薬投与に起因した死亡動物は認められていない。0.0045mg/kg投与群では本薬投与に関連する変化は認められず、0.015mg/kg投与群では雄で網状赤血球の減少が見られたのみであった。0.045mg/kg投与群では白血球の減少、ヘモグロビン及び網状赤血球の減少、及び精巣重量の低値等が認められ、組織所見では骨髓細胞の増加（代償性の変化）、リンパ系組織の萎縮性所見、精巣の精上皮細胞の減少及び精巣上体の精子数減少・無精子が認められた。以上の結果から本試験における無毒性量は0.015mg/kgと判断された。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験及びラッ

ト小核試験が実施された。細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性結果が得られたものの、マウスリンフォーマTK試験では突然変異系及び染色体異常誘発系ともに弱いながらも陽性結果が得られ、小核試験でも陽性結果が得られた。なお、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマTK試験については、不純物含量の高いロットを使用した試験も実施され、不純物含量の低いロットを使用した試験成績と類似した結果が得られた。

#### (4) がん原性試験

がん原性試験については、本薬が進行がん患者に適用される医薬品であることから、実施されていない。

#### (5) 生殖発生毒性試験（胚・胎児発生毒性試験）

妊娠SD系ラットに0、0.01、0.03、0.1又は0.15mg/kg（それぞれ0、0.06、0.18、0.6又は0.9mg/m<sup>2</sup>に相当）の静脈内投与が実施された。投与は妊娠8、10及び12日の計3回行われた。0.03mg/kg以下の投与群では母動物、胎児ともに本薬の影響は認められなかった。0.1mg/kg以上の投与群では母動物において体重増加の抑制が認められ、胎児では早期吸収胚の増加や胎児体重の低値が認められた。0.15mg/kg群では母動物において投与日の翌日に体重減少が認められたほか、早期分娩も認められた。胎児では3例の母体で全胚吸収が認められたことに加えて、無顎症等の催奇形性を示唆する所見も認められた。以上の結果から、母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも0.03mg/kgと判断された。

#### (6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、ラット及びイヌの反復投与毒性試験の投与部位における所見から、本薬には特段の局所刺激性はないものと判断された。

#### (7) その他の毒性試験

##### 1) 骨髄毒性試験

骨髄毒性についてマウス、イヌ及びヒトの骨髄細胞を用い、*in vitro*でCFU-GMへの影響が検討された。コロニー形成阻止濃度のIC<sub>90</sub>値は各動物種間で同程度であることが示された。また、CFC-GEMMへの影響が検討された結果、コロニー形成阻止濃度のIC<sub>50</sub>値はヒトとイヌで同程度であったが、マウスではヒトの約1/10と感受性が低いことが示された。CFC-GEMMへの影響を類薬のPTX及びVLBと比較した結果、本薬は類薬と同様、濃度依存的な活性を示し、コロニー形成を阻害するものと考えられた。

##### 2) 不純物の毒性

原体及び製剤の不純物として安全性確認が必要とされる閾値以上に含有されるものは██████、██████、██████、██████及び██████である。これらの安全性については、提出された反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の成績に加え、*in silico*における安全性評価が行われ、本薬の臨床使用において規格値の上限まで投与された場合にも、安全性上の問題点が生じる可能性は極めて低いものと判断された。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬には臨床用量での安全域は存在しないと判断したが、対象疾患の重篤性を考慮すると、その使用は許容されると考える。

本薬の毒性は、骨髄、リンパ系組織、精巣等の細胞増殖活性の高い組織に認められた。また、本薬では、チューブリン重合阻害作用を有する他剤に、多く認められる毒性所見として、末梢神経毒性も認められた。さらに、肝毒性及び催奇形性を有する可能性も示唆されており、臨床適用にあたっては十分な注意が必要と考える。

### (1) 精巣毒性について

機構は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において精巣毒性が認められていることから、生殖可能な年齢の男性患者に対して本薬を投与する際の注意喚起を添付文書に記載する必要性について検討を求め、申請者は、当該内容を添付文書に記載し、注意喚起を行う旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

### (2) 避妊について

本薬は、催奇形性を有することから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与が禁忌とされている。

機構は、本薬の作用機序を考慮すると、初期胚発生に対しても影響を与える可能性が否定できないと考えることから、本薬の投与患者に対して投与中及び投与後の適切な期間の避妊の必要性について検討を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与中に加え、投与終了後2カ月間を目安として、妊娠を避ける必要がある旨をインタビューフォーム等の情報提供用資材に記載し、注意喚起を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

ヒト血漿中、尿中、糞中及び全血中の本薬濃度は、LC/MS/MS法により測定された。

### (ii) 臨床薬理試験の概要

#### <提出された資料の概略>

癌患者を対象として、本薬の単独投与時及びCYP3A4阻害剤併用投与時のPKが検討された。

### (1) 国内第I相試験 (E7389-J081-105試験<2006年5月~2008年1月>)

進行性固形癌患者15例を対象に、本薬0.7、1.0、1.4又は2.0mg/m<sup>2</sup>を第1日及び第8日目に2~10分かけて静脈内投与し、本薬の血漿中濃度が検討された(下表)。いずれの投与量においても、第1日目及び第8日目ともに、血漿中本薬濃度は静脈内投与終了後168時間まで三相性に消失した。

本薬静脈内投与後のPKパラメータ

	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	MRT (h)
第1日目	0.7	3	289±43.0	268±101	299±125	36.4±11.2	2.31±0.88	73.7±28.3	32.6±9.1
	1.0	3	381±52.9	319±44.7	380±65.2	42.9±10.9	2.37±0.39	94.4±8.8	40.8±10.4
	1.4	6	519±107	646±106	673±114	39.4±8.3	1.89±0.33	76.3±19.2	40.7±10.1
	2.0	3	718±104	1,206±182	1,370±282	59.9±13.4	1.32±0.25	86.7±21.8	67.5±22.5
第8日目	0.7	3	313±77.1	302±96.6	336±96.2	37.8±11.3	1.97±0.67	67.7±25.7	34.4±8.3
	1.0	3	453±92.2	366±79.3	418±73.5	36.7±4.3	2.17±0.42	75.9±10.9	35.4±4.7
	1.4	5*	544±52.5	648±131	699±129	38.6±5.2	1.82±0.34	67.8±12.4	37.4±4.8
	2.0	0*	—	—	—	—	—	—	—

平均値±標準偏差、\*:1.4mg/m<sup>2</sup>群の1例及び2.0mg/m<sup>2</sup>群の全例は、第8日目に投与基準を満たしておらず、第8日目は投与されなかった。

申請者は、本試験成績について、以下のように考察している。

第1日目及び第8日目における本薬のPKパラメータは類似していることから、蓄積性は無い。また、本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>の個体間変動は大きいものの、C<sub>max</sub>に関しては、視覚的に

は概ね投与量に応じた増加が認められたが、 $AUC_{0-t}$ に関しては、1.4及び2.0mg/m<sup>2</sup>投与群において用量比を上回る増加が認められた。さらに、パワーモデル ( $Y=\alpha X^\beta$ , X: 投与量, Y:  $C_{max}$ 又は $AUC_{0-t}$ ) を用いた解析では、 $C_{max}$ に関しては、 $\beta$ の点推定値 [95%信頼区間 (以下、「95%CI」)] が0.868 [0.610, 1.125] であり、95%CIが大きいと線形性を推定できなかった。一方、 $AUC_{0-t}$ に関しては、 $\beta$ の点推定値が1.527 [1.162, 1.891] であり、 $\beta$ の95%CIが1を超えていることから、線形性は認められなかった。しかしながら、線形性解析に用いた各用量群の症例数は3~6例と限られていることから、本1試験のみで本薬のPKの線形性について結論付けることは困難と考える。

第1日目投与後72時間までの本薬の累積尿中排泄率及び腎クリアランスは、それぞれ5.01~12.88%及び0.133~0.273L/h/m<sup>2</sup>であった。本薬0.7、1.0、1.4及び2.0mg/m<sup>2</sup>投与後における全身クリアランス (1.32~2.37L/h/m<sup>2</sup>) に対する腎クリアランスの割合は、5.89、9.31、14.5及び20.1%であり、投与量の増加に伴い上昇する傾向が認められたが、その割合は最大20.1%に留まることから、本薬の消失における腎排泄の寄与は大きくないことが示唆された。

また、第1日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ と、血液学的検査値 (白血球数、好中球数、リンパ球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び血小板数) との関係が検討された結果、白血球数及び好中球数の減少率は $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ と相関し ( $R^2>0.5$ )、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の増加に伴い白血球数及び好中球数の減少率は大きくなる可能性が示唆された。

## (2) 海外第I相試験 (E7389-A001-101試験<2003年9月~2005年3月>)

進行性固形癌患者32例を対象に、本薬0.25、0.5、0.7、1.0又は1.4mg/m<sup>2</sup>を第1日目、第8日目及び第15日目に1時間かけて静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。いずれの投与量においても、第1日目及び第15日目ともに、血漿中本薬濃度は二相性に消失した。また、第1日目と第15日目投与における本薬のPKパラメータは類似していた。

本薬静脈内投与後のPKパラメータ

	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	n	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	$V_{ss}$ (L/m <sup>2</sup> )
第1日目	0.25	2	44	173	32.1	1.93	50.3
	0.5	7* <sup>1</sup>	79±32	338±240	38.0±5.3	1.90±1.14	62.3±36.8
	0.7	4	117±42	512±297	35.8±6.4	1.51±0.74	43.7±15.3
	1.0	9	144±43	653±372	40.5±15.0	1.92±1.34	64.8±30.5
	1.4	9	233±96	856±377	37.2±9.3	1.73±0.78	59.1±26.0
第15日目	0.25	2	106	228	27.6	1.70	41.0
	0.5	6* <sup>2</sup>	80±47	642±835	41.0±14.4	1.98±1.52	67.0±55.6
	0.7	3* <sup>3</sup>	112±40	526±489	27.4±4.7	1.89±1.15	44.3±24.4
	1.0	5* <sup>4</sup>	127* <sup>3</sup> ±28	412±173	32.7±13.1	2.50±1.1	65.0±20.8
	1.4	4* <sup>2</sup>	247±101	913±694	35.6±18.5	1.88±0.98	47.3±8.0

平均値±標準偏差、\*1: 1例が凍結血漿検体の溶解により薬物濃度測定ができなかった。\*2: 0.5mg/m<sup>2</sup>群の2例及び1.4mg/m<sup>2</sup>群の5例は、第15日目に投与基準を満たしておらず、第15日目は投与されなかった。\*3: 1例は採血が実施されなかった。\*4: 3例は第5日目に次回の投与基準を満たしておらず、第15日目は投与されなかった。また採血が投与後1.5時間までしか実施されなかった。\*5: n=6

第1日目の投与後72時間までの本薬の尿中累積排泄率及び腎クリアランスは、4.3~7.9%及び0.059~0.157L/h/m<sup>2</sup>であった。

また、本試験においてDLTに規定された好中球減少症の発現と本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ との関連性を検討するため、好中球数を連続変数として薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析が行われた。PK/PDモデルとして、 $C_{max}$ については $E_{max}$ モデル (Hill係数を1としたシグモイド $E_{max}$ モデルに適合したことから、 $E_{max}$ モデルを最終モデルとした。)、 $AUC_{0-\infty}$ についてはシグモイド $E_{max}$ モデルが用いられた。当該解析において、好中球数の50%の減少に相当する曝露量は、 $C_{max}$ では187ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ では824ng·h/mLであった。

### (3) 海外第 I 相試験 (E7389-A001-102試験<2003年8月~2005年4月>)

進行性固形癌患者21例を対象に、本薬0.25、0.5、1.0、2.0、2.8又は4.0mg/m<sup>2</sup>を第1日目に1時間かけて静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された(下表)。本薬の血漿中濃度は、海外101試験と同様の消失挙動を示した。また、各投与群の症例数は少ないため結論を導くことは困難であるものの、本薬0.25~4.0mg/m<sup>2</sup>(フリー体として0.221~3.536mg/m<sup>2</sup>)の用量範囲において、本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、投与量の増加に伴い概ね線形的に増加している、と申請者は説明している。

本薬静脈内投与後の PK パラメータ (第1サイクル第1日目)

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )
0.25	1	44	138	35.2	1.60	53.3
0.5	4	63±18	210±55	34.4±6.9	2.22±0.58	67.6±25.0
1.0	3	127±39	486±330	45.9±22.0	2.42±1.38	86.7±11.3
2.0	7	369±37	1,842±847	48.8±22.0	1.16±0.55	47.8±10.0
2.8	3	340±133	1,412±621	42.3±6.8	2.12±1.25	87.4±48.9
4.0	3	528±180	2,334±910	66.0±21.8	1.70±0.75	114.2±16.0

平均値±標準偏差

投与後72時間までの本薬の平均尿中排泄率及び腎クリアランスは5.9~12.3%及び0.093~0.327L/h/m<sup>2</sup>であった。

また、本薬の曝露量(C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>)と好中球減少症の発現との関連性を検討するため、PK/PD解析が行われた。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>に対する好中球数との関係を解析したところ、いずれのPKパラメータについてもシグモイドE<sub>max</sub>モデルにより検討され、好中球数の50%の減少に相当する曝露量は、C<sub>max</sub>では117ng/mL、AUC<sub>0-∞</sub>では396ng·h/mLであった。

### (4) 海外第 I 相試験 (E7389-E044-103試験<2009年3月~2009年6月>)

進行性固形癌患者6例を対象に、第1日目に<sup>14</sup>C標識した本薬2mgを、第8日目に非標識体の本薬1.4mg/m<sup>2</sup>をそれぞれ2~5分かけて単回静脈内投与し、本薬のマスバランスが検討された。下表のとおり、血漿中放射能及び本薬の濃度推移は同様であったことから、血漿では主に未変化体として存在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、血漿中及び血液中の本薬及び放射能濃度の測定結果より、本薬及び放射能の血液中/血漿中濃度比の範囲は0.33~1.29及び0.46~1.1であったことから、本薬由来の放射能は主に血漿中に分布することが示唆された。

投与後168時間までの放射能の糞中及び尿中排泄率の平均値はそれぞれ77.6%及び8.9%であり、このうち未変化体の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ61.3%及び8.1%であったことから、排泄された放射能の大部分は未変化体であった。したがって、本薬の主な消失経路は未変化体としての糞中排泄である、と申請者は説明している。

<sup>14</sup>C 標識した本薬静脈内投与後の PK パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng eq/mL 又は ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng eq·h/mL 又は ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng eq·h/mL 又は ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	CL <sub>R</sub> (L/h/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )
放射能	449±137	568±392	753±403*	42.3±17.2*	—	—	—
本薬	444±144	627±386	681±425	45.6±8.7	1.82±0.60	0.14±0.04	68.6±14.3

平均値±標準偏差、n=6、\* : n=5

### (5) 海外第 I 相試験 (E7389-E044-108試験<2008年2月~2009年3月>)

肝機能障害を有する固形癌患者17例を対象に、本薬を第1日目及び第8日目に2~5分かけて静脈内投与し、肝機能障害が本薬のPKに及ぼす影響が検討された。被験者は、正常肝機能患者、軽度(Child-Pugh A)又は中等度(Child-Pugh B)肝機能障害患者の3群に分けられ、それぞれ本薬1.4mg/m<sup>2</sup>、1.1mg/m<sup>2</sup>又は0.7mg/m<sup>2</sup>が投与された。本薬のCLは、正常肝機能患者(2.33L/h/m<sup>2</sup>)に比べ、軽度及び中等度肝機能障害患者(0.96~1.55L/h/m<sup>2</sup>)で低下し、ま

た $t_{1/2}$ は、正常肝機能患者（36.1h）に比べ、軽度及び中等度肝機能障害患者（41.1～65.4h）において延長した。また、正常肝機能患者に対する軽度及び中等度肝機能障害患者における本薬の $C_{max}$ （投与量で補正）の幾何平均値の比と90%CIは、それぞれ114.7%[82.7%, 159.2%]及び148.1%[101.3%, 216.6%]であった。一方、正常肝機能患者に対する軽度及び中等度肝機能障害患者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ （投与量で補正）の幾何平均値の比と90%CIは、それぞれ174.8%[115.5%, 264.5%]及び278.6%[172.3%, 450.6%]であった。以上のことから、肝機能障害患者では、本薬の曝露量が上昇することが示唆された。

#### (6) 海外第 I 相試験 (E7389-E044-109試験<2009年2月～2009年7月>)

進行性固形癌患者12例を対象に、本薬 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ （単独投与）及び $0.7\text{mg}/\text{m}^2$ （CYP3A4阻害剤ケトコナゾール併用）を単回静脈内投与するクロスオーバー試験において、本薬のPKに及ぼすケトコナゾールの影響が検討された（下表）。投与量で補正した本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、本薬単独投与時とケトコナゾール併用時で同程度であったことから（下表）、本薬とCYP3A4阻害剤との併用について特に注意喚起する必要はない、と申請者は説明している。

本薬静脈内投与後の PK パラメータ

	本薬投与量 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )	n*1	$C_{max}$ ( $\text{ng}/\text{mL}$ )	補正 $C_{max}$ ( $\text{ng}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	補正 $AUC_{0-\infty}$ ( $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	CL ( $\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$ )	V <sub>ss</sub> ( $\text{L}/\text{m}^2$ )
本薬 単独投与	1.4	10	207±73.9	86.4±33.3	971±372*2	406±159*2	45.6±13.6*2	1.55±0.87*2	77.0±29.7*2
ケトコナゾール 併用投与	0.7	10	106±33.7	89.2±31.9	482±242*3	410±205*3	40.5±7.69*3	1.67±1.05*3	70.2±34.7*3

平均値±標準偏差、\*1：有害事象による本薬投与の中止1例と投与方法逸脱のため中止1例は解析対象から除かれた、\*2：n=9、\*3：n=7、補正 $C_{max}$ 及び補正 $AUC_{0-\infty}$ ：本薬1mg投与時に補正したパラメータ

#### (7) 海外第 I 相試験 (E7389-E044-110試験<2009年2月～2009年7月>)

進行性固形癌患者26例を対象に、本薬 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与し、本薬の心電図に及ぼす影響が検討された。本薬投与1日目において、QTcF平均値のベースラインからの最大変化量は2msec（95%CI（上限値）：6.7msec）であり、1日目はベースラインと差がないことが示された。一方、本薬投与8日目においては、QTcF平均値のベースラインからの最大変化量が11msec（同：19.5msec）であり、1日目に比しQTcFの延長が認められた。申請者は、本薬のQTcF間隔に及ぼす影響について以下のように考察している。

各個体で心拍数を補正したQTcNiのベースラインからの変化量についても、QTcFと同様の傾向であったことから、本試験で認められたQTcF延長は心拍数の過補正によるものではないことが示唆された。しかし、線形混合効果モデルを用いた解析の結果、血漿中本薬濃度とQTcF値変化量に明確な相関が認められなかったことから、本薬投与後のQTcF延長には電解質異常、他の有害事象又は併用薬等が影響している可能性も考えられる。また、層別解析の結果、本薬投与第8日目におけるQTcF変化量の範囲は、女性で9～18msec、男性で-2～7msecであり、男性に比し女性でQTcFの延長傾向が認められたが、解析症例数が男女各13例と限られているため、性差について結論付けることは困難である。

#### (8) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

国内第 I 相試験1試験（105試験）及び海外第 I 相及び第 II 相試験計7試験（101試験、102試験、103試験、108試験、109試験、110試験及び211試験）における血漿中本薬濃度（269例から得られた2,729測定点）を基に、非線形混合効果モデル（以下、「NONMEM」）を用いてPPK解析が実施された。血漿中本薬濃度は3-コンパートメントモデルにより表現された。CLに及ぼす共変量（体重、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、CYP3A4阻害剤及び誘導剤併用の有無、人種、年齢、性別及びクレアチニンクリアランス（以下、「Ccr」））が検討された。その結果、体重 $40.9\text{kg}$ から $146\text{kg}$ への増加又はアルブミン濃度 $1.50\text{g}/\text{dL}$ から $4.50\text{g}/\text{dL}$ への増加に伴い、CLはそれぞれ $1.66\text{L}/\text{h}$ から $4.38\text{L}/\text{h}$

又は0.91L/hから2.0L/hへ上昇すると算出された。一方、総ビリルビンが0.1g/dLから5g/dL又はALPが27IU/Lから1,265IU/Lへの上昇するに伴い、CLはそれぞれ4.56L/hから2.06L/h又は2.99L/hから1.73L/hへ減少する傾向が認められた。また、体重が中央コンパートメントの分布容積の共変量となり、体重が40kgから110kgに増加するに伴い、273Lから752Lへ上昇する傾向が認められた。なお、年齢、性別、人種、CYP3A4阻害剤及び誘導剤の有無、並びにCcrについては、本薬のPKへの影響は認められなかった、と申請者は説明している。

## (9) PPK/PD解析

### 1) 本薬のPKと有害事象との関係

海外211試験における血漿中本薬濃度（209例から得られた774測定点）を基に、本薬の投与量、 $C_{max}$ 及びAUCと各投与サイクルで最もGradeが高い有害事象であったGrade 3の疲労、末梢神経障害及びGrade 4の好中球数減少症の発現率との関連性について探索的な検討がなされた。

疲労の発現率と曝露量には関連性は認められなかった。

末梢神経障害の発現率は、曝露量の増加に伴いわずかに上昇する傾向が認められた。さらに当該有害事象の発現率、AUC及び投与サイクル数についてプロットしたところ、サイクル数の増加に伴い末梢神経障害の発現率が最大約10%に上昇した。ロジスティック回帰分析により、AUCが $500\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ の症例の場合には、サイクル数が2から10へ増加するとGrade 3の末梢神経障害の発現率が0.44%から0.63%に上昇すると推定された。また、AUCが $2,500\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ の症例の場合には、サイクル数が2から10へ増加するとGrade 3の末梢神経障害の発現率が0.63%から1.34%に上昇すると推定された。しかしながら、海外211試験において、臨床用量である $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時のAUCは $709\sim 851\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ であり、当該AUCの範囲での予測されるGrade 3の末梢神経障害の発現率は1%程度と高くはないことから、サイクル数の増加に伴う末梢神経障害の発現率の上昇は臨床的には重要でない、と申請者は説明している（機構注：海外211試験での末梢神経障害の発現率は、サイクル4、5、8及び10において、それぞれ4.1、3.4、6.4及び3.6%であった）。

Grade 4の好中球減少症の発現率は、AUCの上昇に伴い、最大約30%まで増加する傾向が見られた。さらに、好中球減少症のGrade、AUC、及び肝機能検査値（ALT、AST及び総ビリルビン）をプロットしたところ、肝機能検査値が高値になるに従いGrade 4の好中球減少症の発現率が高い傾向が認められたことから、ロジスティック回帰分析により、Grade 4の好中球減少症の発現率、AUC及び機能検査値との三者の関連性が検討された。その結果、ASTが40IU/Lの症例の場合には、AUCが $500\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ から $2,500\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ へ増加するとGrade 4の好中球減少症の発現率が4から13%に上昇すると推定された。また、ASTが100IU/Lの症例の場合には、AUCが $500\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ から $2,500\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ へ増加するとGrade 4の好中球減少症の発現率が7%から25%に上昇すると推定された。よって、肝機能の低下が認められる患者においては、正常肝機能患者に比べ、Grade 4の好中球減少症の発現率が高くなることが予測される。

### 2) 肝機能障害患者におけるPK及び好中球減少症の発現率

肝機能障害を有する固形癌患者を対象とした海外108試験の被験者背景情報を用いて、「(9) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項で検出された共変量を考慮した最終モデルにより、本薬 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ を正常肝機能患者に、本薬0.7又は $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ を中等度肝機能障害患者に投与した際の血漿中本薬濃度推移のシミュレーションが行われた。その結果、中等度肝機能障害患者へ本薬 $0.7\text{mg}/\text{m}^2$ を投与した際のAUCは、正常肝機能患者へ本薬 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ を投与した際のAUCと同程度であった（中等度肝機能障害患者及び正常肝機能患者ではそれぞれ $1,141\text{ng}\cdot\text{h/L}$ 及び $1,053\text{ng}\cdot\text{h/L}$ ）。また、中等度肝機能障害患者ではASTが正常肝機能患者より高いため、中等度肝機能患者に本薬 $0.7\text{mg}/\text{m}^2$ を投与した際のGrade 4の好中球減少症の発現率は、正常肝機能患者を上回ることが示唆された。

### 3) 本薬のPKと有効性との関係

海外211試験における血漿中本薬濃度（209例から得られた774測定点）から算出されたAUC、及び当該試験における有効性（指標：奏効率、無増悪生存期間及び全生存期間）の試験成績を用いて、AUCの四分位（範囲：499.2未満、499.2～712.4、712.4～980.05、980.05超）における有効性の結果が図示され、AUCと有効性との関連性について探索的な検討が行われた。本薬のAUCと奏効率、無増悪生存期間（以下、「PFS」）及び全生存期間（以下、「OS」）との関連性は認められなかった。

#### (10) 日本人と外国人におけるPKに関する考察

国内105試験、海外101試験、海外102試験及び海外103試験における本薬のPKパラメータのうち、投与方法（投与量、投与時間、投与スケジュール）に依存しないパラメータであるCL、 $t_{1/2}$ 、 $V_{ss}$ 及び尿中排泄率について、各パラメータの範囲（平均値）を日本人と外国人で比較したところ、日本人及び外国人のCLはそれぞれ1.32～2.37L/h/m<sup>2</sup>（平均値）及び1.16～2.42L/h/m<sup>2</sup>（平均値）、 $t_{1/2}$ は36.4～59.9時間（平均値）及び32.1～66.0時間（平均値）、 $V_{ss}$ は73.7～94.4L/m<sup>2</sup>（平均値）及び43.7～114.2L/m<sup>2</sup>（平均値）、尿中排泄率は5.01～12.88%（平均値）及び4.29～12.31%（平均値）であったことから、本薬のPKに日本人と外国人との間で民族差はない、と申請者は考察している。

#### <審査の概略>

##### (1) 本薬の線形性について

申請者は、国内第I相試験（105試験）試験成績のみでは症例数が限られており、線形性について結論づけることは困難である、と説明している（「<提出された資料の概略>（1）国内第I相試験（E7389-J081-105試験）」の項参照）。

機構は、海外臨床試験成績も含めて本薬の線形性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外で実施された101試験、102試験及び国内105試験で得られたCL、 $t_{1/2}$ 及び $V_{ss}$ の投与量に対する分布を確認したところ、検討された0.25～4mg/m<sup>2</sup>の投与量範囲では、いずれのPKパラメータも個体間変動が大きいものの、投与量に関わらずほぼ一定の値であったことから、本薬は概ね線形性を示すと考える。

機構は、国内105試験において、1.4及び2.0mg/m<sup>2</sup>投与群では用量比を上回るAUC<sub>0-t</sub>の上昇が認められた理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬1.4及び2.0mg/m<sup>2</sup>投与群において認められた用量比を上回るAUC<sub>0-t</sub>の上昇は、他の投与群に比べてCLが低かったことが要因であると考えられる。PPK解析の結果から、本薬のCLは総ビリルビン及びALPの増加により低下することが示唆されている。本薬1.4及び2.0mg/m<sup>2</sup>投与群の2群の総ビリルビン及びALPの範囲はそれぞれ0.6～0.8mg/dL及び390～409IU/Lと他の投与群（それぞれ0.4～0.5mg/dL及び233～325IU/L）に比べ高値であり、当該検査値の変動範囲では、PPK解析からCLが約15～40%低下すると推定され、本試験で認められたCLの低下の程度と概ね一致していた。したがって、CLの低下によりAUCが用量比を超えて上昇したと推察される。なお、PPK解析では体重も共変量としているが、1.4及び2.0mg/m<sup>2</sup>投与群の患者の体重は他の投与群患者に比べCLの低下を説明できるほど小さくないことから、体重の影響は少ないものと考えられる。

また、CLの変動に関与する因子として、固有クリアランスの検討結果は以下のとおりである。

体重70kgの患者では、体表面積が1.85m<sup>2</sup>、肝血流速度が1,150mL/min（単位換算すると37.3L/h/m<sup>2</sup>）と報告されており（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）、検討された投与量範囲における本薬のCL/肝血流速度比の範囲は0.035～0.064であることから、本薬のPKは固有クリアランス律速であると考えられた。固有クリアランスの変動要因として薬物代謝酵素及びトランスポーターの発現量や活性が考えられ、本薬はP-gpの基質になること及び主に糞中排泄

されることから、本薬の消失にはP-gpを介した胆汁中排泄の寄与が大きいと推察される。したがって、肝機能障害時にはP-gpの発現量や活性の低下により固有クリアランスが低下し、CLが変動したと推察される。

以上のことから、本薬1.4及び2.0mg/m<sup>2</sup>投与群において認められた用量比を上回るAUC<sub>0-t</sub>の上昇は、肝機能が低下したことによりP-gpの発現量若しくは活性が変動し、その結果生じる本薬の胆汁中排泄の低下に因るものと考えられた。

機構は、以下のように考える。

PPK解析結果から、本薬1.4及び2.0mg/m<sup>2</sup>投与群に組み入れられた患者では肝機能が他の投与群より低いことによりCLが低下した可能性はあると考えるものの、肝機能の変化とP-gpの発現量及び活性との関係は不明であり、1.4及び2.0mg/m<sup>2</sup>投与群でのCL低下の原因とする根拠は乏しいと考える。加えて、当該CL低下の詳細な機序が説明できておらず、国内105試験と同様に海外102試験においても2.0mg/m<sup>2</sup>投与群ではCLの低下傾向が認められることから、1.4mg/m<sup>2</sup>以上の投与量については、本薬のPKは非線形性を示す可能性は否定できないと考える。

## (2) 日本人と外国人におけるPKについて

申請者は、国内外の臨床試験の結果から、日本人と外国人間では本薬のPKに民族差はないと考察している（「<提出された資料の概略> (10) 日本人と外国人におけるPKに関する考察」の項参照）。

機構は、提出された試験成績においては、日本人症例数は限られていること、また、本薬の個体間変動は大きいことから、本薬にPKに関する民族差について詳細は検討には限界があると考えられるものの、提出された試験成績からは日本人と外国人との間で本薬のPKに明らかに異なる傾向は示されていないものとする。

## (3) 静脈内投与の投与時間について

本申請における静脈内投与の投与時間は、国内221試験及び検証的試験として実施された海外第Ⅲ相試験（305試験）において規定された内容を根拠として「2～5分」と設定されている。しかしながら、本薬の開発初期に実施された臨床試験では、「1時間」（海外101試験及び海外102試験）、「1～2分」（海外NCI-5730試験）又は「2～10分」（国内105試験）と、各試験で投与時間の設定が異なっている。

機構は、本申請における静脈内投与の投与時間を2～5分と設定することが適切と考えた理由、及び国内221試験、海外305試験等における投与時間を2～5分と設定された理由を臨床薬理学的な観点から説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本申請における投与時間は、以下に示す経緯・理由で設定された。

海外101試験（3週投与1週休薬）及び海外102試験（1週投与2週休薬）では同一の投与時間（1時間）であったが、各試験でのMTD（1.0mg/m<sup>2</sup>及び2.0mg/m<sup>2</sup>）における用量強度（1サイクルあたりの総投与量/週）は、それぞれ0.75mg/m<sup>2</sup>/週及び0.67 mg/m<sup>2</sup>/週であり、101試験の投与方法の方が高かった。また、101試験と同一の投与スケジュールで、静脈内投与時間が異なるNCI-5730試験を比較したところ、投与時間が1時間の101試験より、1～2分の投与時間であるNCI-5730試験でのMTD（1.4mg/m<sup>2</sup>）における用量強度が1.05mg/m<sup>2</sup>/週と、高値であった。101試験及びNCI-5730試験成績から、投与時間は短時間の方が1サイクルあたりの用量強度が高値であると判断された。そのため、以降に海外で実施された201試験、211試験及び305試験では、臨床上の利便性を考慮した上で、「2～5分」という短時間での投与時間を設定した。なお、国内105試験では、投与時間について安全性を考慮し「2～10分」と規定したが、当該試験での本薬投与はすべて5～6分であったことから、その後に実施された国内221試験では、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験と同一の「2～5分」と設定した。

機構は、本申請における静脈内投与の投与時間については、用量強度と利便性に基づき設定されたものと理解した。しかしながら、海外101試験とNCI-5730試験での用量強度の比較では、投与スケジュールは同一であるが、MTD自体が試験間で異なっており、当該比較から短時間の方が、用量強度が高いとの判断は、できない可能性があると考え。なお、有効性及び安全性を考慮した用法の設定については、「(iii) <審査の概略> (5) 1) 本薬の用法・用量について」の項に記載する。

#### (4) 肝機能障害患者への投与について

肝機能障害を有する固形癌患者を対象とした海外108試験より、肝機能低下に伴いAUCの上昇及び $t_{1/2}$ の延長が認められており、また、海外211試験より本薬のAUCの上昇に伴いGrade 4の好中球減少症の発現率が上昇することが示唆されている。

機構は、日常診療において肝機能障害患者への本薬投与も想定されることから、当該患者への投与における注意喚起及び用量調節の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内及び海外臨床試験から除外された、総ビリルビンが施設基準値の上限を上回る場合、又はAST若しくはALTが施設基準値上限の2.5倍を上回る場合のいずれかに該当する肝機能障害患者においては、Grade 4の好中球減少症の発現率の増加が懸念される。海外108試験において、肝機能障害患者では、AUCの上昇及び $t_{1/2}$ の延長等のPKパラメータの著しい変動が認められていることから、当該肝障害患者への本薬投与における注意喚起及び用量調節を考慮し、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、「Chid-Pugh分類に該当する肝障害のある患者では、減量を考慮すること」の旨を記載し、注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

①海外108試験の結果により、肝機能障害患者においてAUCの上昇が認められていること、②PPK/PD解析結果により、AUCの増加に伴いGrade 4の好中球減少症の発現率の上昇が示唆されていることから、肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、用量調節を行う必要があると判断し、申請者の回答を了承した。

ただし、当該患者への減量による用量調節時の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、用量調節を具体的に規定する根拠は乏しいものと考え。したがって、当該患者へ本薬を投与する際には、海外108試験成績を参考に、必要に応じて減量を考慮し、当該患者への投与中は慎重かつ頻回に観察を行う必要があると考える。また、肝機能障害患者を対象とした海外108試験成績については、添付文書等により、医療現場へ適切に情報提供すべきであると考え。

#### (5) QT/QTc間隔に対する本薬投与の影響

申請者は、海外110試験において、本薬投与8日目に一部の症例でQTcFの延長が認められたことに関して、本薬投与が一因である可能性は否定できないものの、全症例では血漿中本薬濃度とQTcF値変化量には明確な相関が認められなかったことから、電解質異常、他の有害事象及び併用薬が影響している可能性も考えられると考察している（「<提出された資料の概略> (7) 海外第 I 相試験 (E7389-E044-110試験)」の項参照）。

機構は、QTcF延長と本薬以外の要因（電解質異常、他の有害事象及び併用薬）との間に関連性が認められたか否かについて、海外110試験成績を基に説明するよう求めたところ、申請者は、明確な関連性はなかった旨を説明した。

機構は、海外110試験からは、本薬の血漿中濃度とQTcF延長との関連性は認められていないこと、及び非臨床安全薬理試験においてQT/QTc間隔に対する本薬投与の影響は認められていないこと（「3. (i) <提出された資料の概略> (2) 安全性薬理試験」の項参照）から、

注意喚起は不要と考える。しかし、海外110試験においてQTcFの延長が認められた原因が明らかでないことから、本試験成績については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することが望ましいと考える（「3. (i) <審査の概略> (5) 安全性薬理試験について」の項参照）。

#### (6) 臨床薬理に関する実施中の試験

申請者は、腎機能障害を有する癌患者を対象に実施中の海外臨床試験（                    試験）について、以下のように説明している。

腎機能正常患者（Cr : >60mL/min）、中等度（Cr : 40~59mL/min）及び高度（Cr : 20~40mL/min）腎機能障害患者（目標症例数：計77例）を対象に、本薬0.7、1.1又は1.4mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与し、PK、安全性及び有効性が検討されている。ただし、本試験は          主導であるため、最終報告書完成予定時期は明らかでない。

なお、          試験の他に、CYP3A4誘導剤（リファンピシン）又は抗悪性腫瘍剤（          （以下、「                    」））、          、          、          、          又は          ）との薬物相互作用試験が海外で実施中である。

機構は、          試験において、腎機能低下による本薬のPKパラメータに影響が認められた場合には、当該内容に関し注意喚起の必要性を検討すべきと考える。また、実施中の薬物相互作用試験を含め、          試験の結果については、速やかにかつ適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

#### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第I相及び第II相試験各1試験、並びに海外で実施された第I相試験6試験、第II相試験2試験及び第III相試験1試験の計11試験が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験3試験が提出された。

臨床試験等の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	本薬の用法・用量の概略	主な評価項目	
評価	国内	E7389-J081-105	I	進行性固形癌患者	15	3週間を1サイクルとして、0.7、1.0、1.4、2.0mg/m <sup>2</sup> を第1日目及び第8日目に2～10分かけて静脈内投与	安全性 PK	
		E7389-J081-221	II	アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者	84	3週間を1サイクルとして、1.4 mg/m <sup>2</sup> を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与	奏効率 安全性	
	海外	I	E7389-A001-101		進行性固形癌患者	33	4週間を1サイクルとして、0.25、0.5、0.7、1.0、1.4 mg/m <sup>2</sup> を第1日目、第8日目及び第15日目に1時間かけて静脈内投与	安全性 PK
			E7389-A001-102		進行性固形癌患者	21	3週間を1サイクルとして、0.25、0.5、1.0、2.0、2.8、4.0mg/m <sup>2</sup> を第1日目に1時間かけて静脈内投与	安全性 PK
			E7389-E044-103		進行性固形癌患者	6	3週間を1サイクルとして、1.4 mg/m <sup>2</sup> * <sup>1</sup> を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与	安全性 PK
		E7389-E044-108		固形癌（正常肝機能、又は軽度若しくは中等度肝機能障害）患者	17	3週間を1サイクルとして、以下の投与量を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与（正常：1.4mg/m <sup>2</sup> 、軽度肝機能障害* <sup>2</sup> ：1.1mg/m <sup>2</sup> 、中等度肝機能障害* <sup>2</sup> ：0.7mg/m <sup>2</sup> ）	安全性 PK	
		E7389-E044-109		進行性固形癌患者	12	3週間を1サイクルとして、1.4 mg/m <sup>2</sup> を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与（ケトコナゾール併用投与時は0.7mg/m <sup>2</sup> ）	安全性 PK	
		E7389-E044-110		進行性固形癌患者	26	3週間を1サイクルとして、1.4 mg/m <sup>2</sup> を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与	安全性* <sup>3</sup> PK	
		E7389-A001-201	II		アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者	104	3週間を1サイクルとして第1日目及び第8日目に、又は4週間を1サイクルとして第1日目、第8日目及び第15日目に、1.4 mg/m <sup>2</sup> を5分かけて静脈内投与	奏効率 安全性
		E7389-G000-211			アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤、並びにカペシタピンを含む2～5レジメンの化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者	299	3週間を1サイクルとして、1.4 mg/m <sup>2</sup> を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与	奏効率 安全性 PK
		E7389-G000-305		III		アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む2～5レジメンの化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者	762	3週間を1サイクルとして、1.4 mg/m <sup>2</sup> を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与
	参考	海外	NCI-5730	I	進行性固形癌患者	40	4週間を1サイクルとして第1日目、第8日目及び第15日目に、0.125、0.25、0.5、0.7、1.0、1.4、2.0mg/m <sup>2</sup> を1～2分かけて静脈内投与	安全性 PK
			E7389-A001-202	II		白金製剤を含む併用化学療法施行中又は施行後に進行した非小細胞肺癌患者	106	3週間を1サイクルとして第1日目及び第8日目に、又は4週間を1サイクルとして第1日目、第8日目及び第15日目に、1.4 mg/m <sup>2</sup> を2～5分かけて静脈内投与
E7389-G000-204					ホルモン治療抵抗性の進行又は再発前立腺癌患者	108	3週間を1サイクルとして、1.4mg/m <sup>2</sup> を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与	有効性 安全性

OS：全生存期間、PK：薬物動態、\*1：第1サイクルの第1日目は、<sup>14</sup>C-エリブリン酢酸塩2mg（約80～90μCi）を投与、\*2：肝機能障害患者については、安全性基準を満たせば投与量を1.4mg/m<sup>2</sup>まで増量可能、\*3：心電図

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 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「(ii) 臨床薬理試験成績の概略」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験（5.3.3.2.3：E7389-J081-105試験<2006年5月～2008年1月>）

進行性固形癌患者（目標症例数：各群3～6例、計約24例）を対象に、本薬の最大耐量\*（以下、「MTD」）、推奨用量、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照

試験が、国内1施設で実施された。

\*：原則として、第1サイクルにおいてDLTが3例中2例以上、又は5～6例中3例以上発現した最低投与量と定義された。ただし、6例中2例にDLTが発現した場合は、効果安全性評価委員会の提言により以降の増量を中止とした最低投与量をMTDとすることとされた。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本薬（0.7、1.0、1.4又は2.0mg/m<sup>2</sup>）を第1日目及び第8日目に2～10分かけて静脈内投与することとされた。また、治験中止基準に該当しない限り、投与は継続可能とされた。

本試験に登録された15例（0.7mg/m<sup>2</sup>群3例、1.0mg/m<sup>2</sup>群3例、1.4mg/m<sup>2</sup>群6例及び2.0mg/m<sup>2</sup>群3例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

主要評価項目であるDLTについて、第1サイクルにおいて、1.4mg/m<sup>2</sup>群の2/6例（発熱性好中球減少症/好中球数減少、好中球数減少各1例）及び2.0mg/m<sup>2</sup>群の3/3例（発熱性好中球減少症/好中球数減少1例、好中球数減少2例）に発現したため、MTDは2.0mg/m<sup>2</sup>、国内第Ⅱ相試験の推奨用量は1.4mg/m<sup>2</sup>と決定された。

安全性について、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は認められなかった。

## 2) 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.3：E7389-J081-221試験＜2008年1月～2009年9月＞）

アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者（目標症例数：78～82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非対照試験が、国内22施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本薬1.4mg/m<sup>2</sup>を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与することとされた。投与期間は、原則として2サイクル以上とされ、治験中止基準に該当しない限り、投与は継続可能とされた。

本試験に登録された84例のうち、本薬が投与されなかった3例を除いた81例が安全性の解析対象とされた。このうち、選択基準を満していない（本治験直前の術後補助化学療法から1年以上経過後に再発）ことが判明し、第1サイクルの第1日目の本薬投与後に治験が中止された1例を除いた80例がFull analysis set（以下、「FAS集団」）とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である第三者判定に基づく腫瘍縮小効果（最良総合効果、RECIST基準）及び奏効割合（最良総合効果がCR又はPRであった被験者の割合）の評価結果は、下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果及び奏効割合（最良総合効果、第三者判定）		
判定基準（RECIST基準）	例数	(%) (80例)
CR	0	
PR	17	(21.3)
SD	30	(37.5)
PD	32	(40.0)
評価不能	1	(1.3)
奏効例（奏効割合）	17	(21.3)
[95%信頼区間]		[12.9, 31.8]

安全性について、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は1例に認められた。死因は、病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

## (2) 海外臨床試験

### 1) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.1：E7389-A001-101試験＜2003年9月～2005年3月＞）

進行性固形癌患者（目標症例数：約55例）を対象に、本薬のMTDを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外2施設で実施された。

用法・用量は、4週間を1サイクルとして、本薬（0.25～8.0mg/m<sup>2</sup>の間に11の投与量レベルが設定された）を第1日目、第8日目及び第15日目に1時間かけて静脈内投与することとされ

た。また、治験中止基準に該当しない限り、投与は継続可能とされた。当初計画されていた3週間を1サイクルとする投与は実施されなかった。

本薬の投与量について、本試験の初期においては2レベルずつ投与量を上げ、Grade 3以上のDLT又は2例に中等度以上の毒性が発現した後は、1レベルずつ投与量を上げていくこととされた。本試験では0.25、0.5、0.7、1.0及び1.4mg/m<sup>2</sup>の投与量が検討された。

本試験に登録された33例のうち、病態が急速に悪化し、本薬の投与開始前に治験が中止された1例を除いた32例（0.25mg/m<sup>2</sup>群2例、0.5mg/m<sup>2</sup>群8例、0.7mg/m<sup>2</sup>群4例、1.0mg/m<sup>2</sup>群9例及び1.4mg/m<sup>2</sup>群9例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

主要評価項目であるMTDについて、第1サイクルにおいてDLTが、0.5mg/m<sup>2</sup>群の1/8例（疲労）、1.0mg/m<sup>2</sup>群の1/9例（疲労/食欲減退）及び1.4mg/m<sup>2</sup>群の5/9例（有害事象の内訳は、好中球減少症4例、好中球減少症/疲労1例）に発現したため、4週間を1サイクルとして、本薬を第1日目、第8日目及び第15日目に1時間かけて静脈内投与したときのMTDは1.0mg/m<sup>2</sup>と決定された。

安全性について、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は3例に認められた。死因は、敗血症（1.0mg/m<sup>2</sup>群）、病勢進行（結腸・直腸癌）（1.0mg/m<sup>2</sup>群）、肺癌に伴う低酸素症（1.4mg/m<sup>2</sup>群）各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

#### 2) 海外第 I 相試験（5.3.3.2.2 : E7389-A001-102試験<2003年8月～2005年4月>）

進行性固形癌患者（目標症例数：約35例）を対象に、本薬のMTDを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外2施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本薬（0.25～8.0mg/m<sup>2</sup>の間に11の投与量レベルが設定された）を第1日目に1時間かけて静脈内投与することとされた。また、治験中止基準に該当しない限り、投与は継続可能とされた。

本薬の投与量については、101試験と同様に実施され、0.25、0.5、1.0、2.0、2.8及び4.0mg/m<sup>2</sup>の投与量が検討された。

本試験に登録された21例（0.25mg/m<sup>2</sup>群1例、0.5mg/m<sup>2</sup>群4例、1.0mg/m<sup>2</sup>群3例、2.0mg/m<sup>2</sup>群7例、2.8mg/m<sup>2</sup>群3例及び4.0 mg/m<sup>2</sup>群3例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

主要評価項目であるMTDについて、第1サイクルにおいてDLTが、2.0mg/m<sup>2</sup>群の2/7例（発熱性好中球減少症、好中球減少症各1例）、2.8mg/m<sup>2</sup>群の2/3例（発熱性好中球減少症2例）及び4.0mg/m<sup>2</sup>群の3/3例（発熱性好中球減少症3例）に発現したため、3週間を1サイクルとして、本薬を第1日目に投与したときのMTDは2.0mg/m<sup>2</sup>と決定された。

安全性について、投与期間中の死亡は1例（2.0mg/m<sup>2</sup>群）に認められた。死因は脳転移であり、本薬との因果関係は否定された。

#### 3) 海外第 I 相試験（5.3.3.2.4 : E7389-E044-103試験<2009年3月～2009年6月>）

進行性固形癌患者（目標症例数：最大10例）を対象に、<sup>14</sup>C標識した本薬（以下、「<sup>14</sup>C標識体」）を2～5分かけて単回投与したときの未変化体の排泄経路及び*in vivo*における代謝経路、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1施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、第1サイクルの第1日目に<sup>14</sup>C標識体2mg、第8日目に非標識の本薬1.4mg/m<sup>2</sup>を2～5分かけて、その後は、本薬1.4mg/m<sup>2</sup>を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与する継続投与期に移行することとされた。

本試験に登録された6例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本試験の主要評価期間（第1サイクル）中の死亡は認められなかった。

#### 4) 海外第 I 相試験（5.3.3.3.1 : E7389-E044-108試験<2008年2月～2009年3月>）

正常肝機能、軽度肝機能障害（Child-Pugh A）又は中等度肝機能障害（Child-Pugh B）を有する進行性固形癌患者（目標症例数：評価可能症例として18例）を対象に、本薬を単回

投与したときの血漿中PKパラメータに及ぼす肝機能障害の影響、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2施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本薬を第1日目及び第8日目に本薬を2～5分かけて静脈内投与することとされた。第1サイクルについては、正常肝機能患者に対して1.4mg/m<sup>2</sup>、軽度肝機能障害患者に対して1.1mg/m<sup>2</sup>、中等度肝機能障害患者に対して0.7mg/m<sup>2</sup>を、第2サイクル以降は、正常肝機能患者に対しては同一用量、軽度及び中等度肝機能障害患者に対しては、安全性基準を満たす場合には1.4mg/m<sup>2</sup>まで増量可能とされた。

本試験に登録された17例（正常肝機能患者6例、軽度肝機能障害患者7例、及び中等度肝機能障害患者4例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本試験の主要評価期間（第1サイクル）中の死亡は認められなかった。

#### 5) 海外第 I 相試験（5.3.3.4.1：E7389-E044-109試験＜2009年2月～2009年7月＞）

進行性固形癌患者（目標症例数：12例）を対象に、CYP3A4阻害剤であるケトコナゾールの反復経口投与の併用が、本薬の血漿中PK及び安全性に及ぼす影響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。

用法・用量は、第1サイクル（4週間）のみケトコナゾール1回200mg、1日2回を第15、16日目又は第1、2日目に併用投与し、本薬は単独投与時1.4mg/m<sup>2</sup>、ケトコナゾール併用投与時0.7mg/m<sup>2</sup>を2～5分かけて静脈内投与することとされた。また、第2サイクル以降は、3週間を1サイクルとして、本薬1.4mg/m<sup>2</sup>を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与することとされた。

本試験に登録された12例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本試験の主要評価期間（第1サイクル）中の死亡は認められなかった。

#### 6) 海外第 I 相試験（5.3.4.2.1：E7389-E044-110試験＜2009年2月～2009年7月＞）

進行性固形癌患者（目標症例数：評価可能症例として22例）を対象に、本薬投与が心電図、特にQT/QTc間隔及び安全性に与える影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外5施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本薬1.4mg/m<sup>2</sup>を第1日目及び第8日目に2～5分かけて静脈内投与することとされた。

本試験に登録された進行性固形癌患者31例のうち、本薬が投与されなかった5例を除いた26例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本試験の主要評価期間（第1サイクル）中の死亡は認められなかった。

#### 7) 海外第 II 相試験（5.3.5.2.1：E7389-A001-201試験＜2004年11月～2006年11月＞）

アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者（目標症例数：約86例）を対象に、本薬を単独投与した際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23施設で実施された。

用法・用量は、当初、4週間を1サイクルとして、本薬1.4mg/m<sup>2</sup>を第1日目、第8日目及び第15日目に5分間かけて静脈内投与することとして開始された。しかしながら、第1サイクル及び第2サイクルで本薬の投与が延期、減量又は休薬された症例が、それぞれ41/70例（58.6%）及び32/57例（56.1%）で認められたため、治験実施計画書が改訂され、3週間を1サイクルとして、本薬1.4 mg/m<sup>2</sup>を第1日目及び第8日目に5分間かけて静脈内投与する用法・用量に変更された。また、治験中止基準に該当しない限り、投与は継続可能とされた。

本試験に登録された104例（4週間サイクル投与群：71例、3週間サイクル投与群：33例）のうち、本薬が投与されなかった1例を除いた103例（4週間サイクル投与群：70例、3週間サイクル投与群：33例）がintent-to-treat（以下、「ITT」）及び安全性解析対象集団とされた。また、ITT及び安全性解析対象集団のうち、87例\*（4週間サイクル投与群：59例、3週間サイクル投与群：28例）が治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下、「PPP」）と

され、有効性解析対象集団とされた。

\*：登録時にRECISTにおける測定評価病変を有し、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴があり、かつ先行する化学療法剤の最終投与後6カ月以内に進行が確認された患者。

有効性について、主要評価項目である第三者判定に基づく奏効割合は下表のとおりであった。

判定基準 (RECIST 基準)	4 週間サイクル投与群 例数 (%) (59 例)	3 週間サイクル投与群 例数 (%) (28 例)	合計 例数 (%) (87 例)
CR	0	0	0
PR	6 (10.2)	4 (14.3)	10 (11.5)
SD	21 (35.6)	16 (57.1)	37 (42.5)
PD	29 (49.2)	7 (25.0)	36 (41.1)
不明/欠損	3 (5.1)	1 (3.6)	4 (4.6)
奏効例 (奏効割合)	6 (10.2)	4 (14.3)	10 (11.5)
[95%信頼区間]	[3.8, 20.8]	[4.0, 32.7]	[5.7, 20.1]

安全性について、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は、4週間サイクル投与群5例、3週間サイクル投与群2例、計7例に認められた。死因は、4週間サイクル投与群の感染/病勢進行の1例を除き、全例が病勢進行とされ、本薬との因果関係は否定された。4週間サイクル投与群の感染/病勢進行は、本薬との因果関係は否定されなかった。

#### 8) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.2 : E7389-G000-211試験<2005年10月~2007年9月>)

アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤、並びにカペシタビンを含む2~5レジメンの化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者 (目標症例数：最大300例) を対象に、本薬を投与したとき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80施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本薬1.4mg/m<sup>2</sup>を第1日目及び第8日目に2~5分間かけて静脈内投与することとされた。また、治験中止基準に該当しない限り、投与は継続可能とされた。

本試験に登録された299例のうち、治験実施施設における診療記録の紛失によりデータベースに登録できなかった1例、及び本薬が投与されなかった7例を除いた291例がITT及び安全性解析対象集団とされた。また、ITT及び安全性解析対象集団のうち、本薬が投与されたものの、登録後に選択基準を満たしていないことが判明した22例を除く269例が適格患者解析対象集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である第三者判定に基づく奏効割合は下表のとおりであった。

判定基準 (RECIST 基準)	例数 (%) (269 例)
CR	0
PR	25 (9.3)
SD	125 (46.5)
PD	116 (43.1)
評価不能	3 (1.1)
奏効例 (奏効割合)	25 (9.3)
[95%信頼区間]	[6.1, 13.4]

安全性について、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は、12例に認められた。死因は、病勢進行 (転移性乳癌含む) 8例、呼吸不全、脳卒中、癌腫症、不明 (予期しない死

亡)各1例であり、死因が不明(予期しない死亡)の1例については、本薬との因果関係は否定されなかった。

### 9) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : E7389-G000-305試験<2006年11月~2009年5月>)

アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む2~5レジメンの化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者(目標症例数:本薬群667例、主治医選択治療(以下、「TPC」)群333例、計最大1,000例)を対象に、本薬とTPCとの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外135施設で実施された。

本薬群の用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本薬1.4mg/m<sup>2</sup>を第1日目及び第8日目に2~5分間かけて静脈内投与することとされた。TPC群については、癌に対する治療を目的として各国(地域)で承認されている単剤化学療法、ホルモン療法、生物学的療法、又は標準療法に準拠して行われる姑息的治療若しくは放射線療法の中から、患者登録時に主治医が患者ごとに選択した治療を行うこととされた。また、治験中止基準に該当しない限り、治験薬の投与及びTPC施行は継続可能とされた。

本試験では、目標死亡数の50%(206件)が観察された時点で有効性又は無益性評価を目的としたOSに対する中間解析が実施された。有効性評価について、中間及び最終解析時の有意水準は、Lan-Demetsの方法に基づきO'Brien-Fleming型のアルファ消費関数を用いて、それぞれ0.003及び0.049とされた。無益性評価について、ハザード比の95%信頼区間の下限が0.85を上回った場合に無効中止することとされた。

本試験に登録された762例(本薬群508例、TPC群254例)全例がITT集団とされた。また、ITT集団のうち、本薬投与又はTPCを1回以上受けた750例(本薬群503例、TPC群247例)が安全性の解析対象集団とされた。

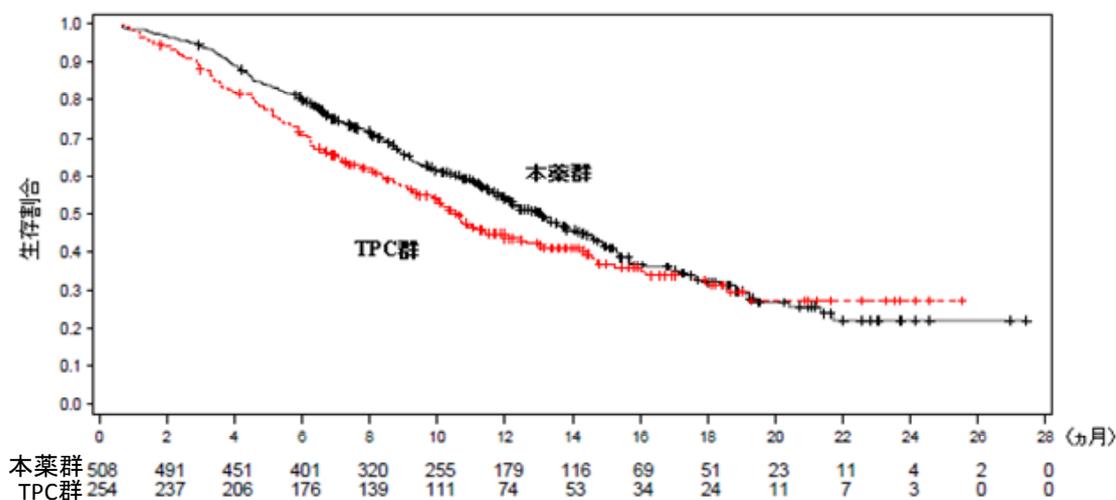
本試験の主要評価項目はOSとされ、本薬群のTPC群に対する優越性が検証された。各群のOSの最終解析結果は下表のとおりである。

OSの最終評価結果 (ITT集団、2009年5月12日データカットオフ)

	本薬群	TPC群
ITT解析対象例数	508	254
死亡例数 (%)	274 (53.9)	148 (58.3)
OS中央値(日) [95%信頼区間]	399.0 [360.0, 434.0]	324.0 [282.0, 380.0]
ハザード比*1 [95%信頼区間]	0.809 [0.660, 0.991]	
p値*2	0.041	

\*1: 層別Cox比例ハザードモデル (HER2/neu、カペシタビン前治療歴及び地域により層別)、

\*2: 層別log-rank検定 (HER2/neu、カペシタビン前治療歴及び地域により層別)



OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2009年5月12日データカットオフ)

安全性について、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は、本薬群20例及びTPC群19例に認められた。本薬群の死因は、疾患進行11例、呼吸困難2例、敗血症性ショックによる低血圧及び発熱性好中球減少症、糖尿病性ケトアシドーシス、肺感染、肺血栓塞栓症、疾患進行による呼吸不全、気管支肺炎、腫瘍感染による敗血症各1例であり、疾患進行\*、呼吸困難、発熱性好中球減少症、肺感染、気管支肺炎の各1例、計5例については、本薬との因果関係は否定されなかった。TPC群の死因は、疾患進行13例、肺塞栓（症）2例、侵襲性アスペルギルス症、肺炎、呼吸不全、臨床的増悪による無力症各1例であり、疾患進行\*、侵襲性アスペルギルス症各1例、計2例については、TPCとの因果関係は否定されなかった。

\*：担当医師によって「疾患進行」による死亡と判断された被験者のうち、各群1例については、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（本薬群：「呼吸困難」、TPC群：「発熱性好中球減少症」）の発現が認められたことから、申請者は、当該被験者についても本薬と死因との因果関係は否定できないと判断した。

#### <参考資料>

##### 1) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.7：NCI-5730試験<2002年8月～2005年12月>）

本試験に登録された進行性固形癌患者40例（0.125mg/m<sup>2</sup>群1例、0.25mg/m<sup>2</sup>群1例、0.5mg/m<sup>2</sup>群7例、0.7mg/m<sup>2</sup>群4例、1.0mg/m<sup>2</sup>群3例、1.4mg/m<sup>2</sup>群19例及び2.0mg/m<sup>2</sup>群5例）全例に本薬が投与され、本薬と因果関係がある有害事象による死亡症例は報告されていない。

##### 2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4.1：E7389-A001-202試験<2004年12月～2006年4月>）

本試験に登録された白金製剤を含む併用化学療法施行中又は施行後に進行した非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者106例中103例に本薬が投与（4週間サイクル投与：77例、3週間サイクル投与：26例）され、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は14例に認められた。死因は、病勢進行（NSCLC、NSCLCの進行、肺癌及び転移性肺癌を含む）10例、呼吸不全（呼吸不全及び肺癌を含む）3例、喀血1例であり、本薬との因果関係は否定された。

##### 3) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4.2：E7389-G000-204試験<2006年2月～2009年5月>）

本試験に登録されたホルモン治療抵抗性の進行又は再発前立腺癌患者108例全例に本薬が投与され、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は2例に認められた。死因は、病勢進行、高血圧/腸管閉塞/徐脈/心停止各1例であり、本薬との因果関係は否定された。

#### <審査の概略>

##### (1) 本薬の審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む2～5レジメンの化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（305試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、国内第Ⅰ相試験（105試験）及び国内第Ⅱ相試験（221試験）を中心に評価する方針とした。

##### (2) 有効性について

機構は、海外305試験について、以下の検討を行った結果、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む2～5レジメンの化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

##### 1) 対照群の設定について

申請者は、海外305試験における対照としてTPC群を設定した理由について、以下のよう

に説明している。  
アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する進行又は再発乳癌に対する三次治療以降の治療法は、標準治療は確立しておらず、日常診療では前治療で投

与された化学療法及び当該化学療法に対する奏効の有無、忍容性、患者の希望、医療機関における薬剤の使用可能性、並びに患者のQOLを考慮して選択されており、Best supportive care（以下、「BSC」）を含むTPCを対照群に設定した。

また、進行又は再発乳癌に対する使用可能な薬剤の選択肢が急速に変化していること、及び海外305試験は少なくとも18カ月以上の登録期間を要することを踏まえ、海外305試験計画時に使用可能な薬剤のみを対照に限定することは試験の実施可能性の観点から適切ではなく、進行又は再発乳癌に対して現在、三次治療以降で行われているTPCを対照群として設定することが、本薬の有効性を評価する上で妥当であると考えられる。

機構は、TPCには種々な治療法が含まれるため、海外305試験の結果解釈には注意が必要と考えるものの、使用されたTPCの個々の内容（治療）には特段の問題はなく、当該試験の対照として適切と考えられた。したがって、海外305試験を評価することは可能と判断した。

## 2) 有効性の評価結果について

海外305試験において、2009年5月12日データカットオフの結果から、本薬群のTPC群に対するOSの優越性が検証された（「<提出された資料の概略> (2) 9) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。また、2010年3月3日までのフォローアップ解析の結果は、下表のとおりであり、本薬群のTPC群に対するOSの延長が認められた。

	本薬群	TPC群
ITT解析対象例数	508	254
死亡例数 (%)	386 (76.0)	203 (79.9)
OS中央値 (日) [95%信頼区間]	403 [367, 438]	321 [281, 365]
ハザード比* <sup>1</sup> [95%信頼区間]	0.805 [0.667, 0.958]	
p値* <sup>2</sup>	0.014	

\*1：層別Cox比例ハザードモデル（HER2/neu、カペシタビン前治療歴及び地域により層別）、

\*2：層別log-rank検定（HER2/neu、カペシタビン前治療歴及び地域により層別）

機構は、以上の結果から、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性が示されたと判断した。

また、機構は、OSの部分集団解析により、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に、本試験のTPC群で使用された薬剤群と本薬群とを比較して、本薬の有効性に治療間で顕著な偏りは認められないことを確認した（下表）。

主治医選択治療	死亡例数/症例数*	ハザード比 [95%信頼区間]
	TPC群	
カペシタビン	24/45	0.716 [0.441, 1.163]
ビノレルビン酒石酸塩	40/65	0.620 [0.440, 0.874]
ゲムシタビン塩酸塩	30/46	0.705 [0.474, 1.048]
タキサン系	19/41	1.311 [0.815, 2.110]
アントラサイクリン系	14/24	1.030 [0.596, 1.781]
その他	16/25	0.659 [0.390, 1.114]
ホルモン療法	5/8	1.083 [0.412, 2.848]

\*：本薬群の死亡症例数/症例数は274/508例

一方、副次評価項目に設定されたPFSについては、主治医判定では本薬群のTPC群に対する有意な延長を認めたものの（PFS中央値：本薬群110日、TPC群66日；ハザード比 [95%信頼区間]：0.757 [0.638, 0.900]、p=0.002）、第三者判定では延長傾向は見られたが、有意差は認められなかった（PFS中央値：本薬群113日、TPC群68日；ハザード比 [95%信頼区間]：0.865 [0.714, 1.048]、p=0.137）。

機構は、海外305試験において、TPC群と比較して本薬群で有意なOSの延長が示されたものの、第三者判定のPFSの有意な延長は示されなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本試験は、OSが主要評価項目であることから、画像による評価可能な標的病変を有しない被験者も当該臨床試験に参加可能であった（本薬群 40/508 例（7.9%）、TPC 群 40/254 例（15.7%））。当該症例については、主治医判定では、画像による病勢進行のみではなく、臨床症状や検査所見によっても病勢進行と判定されることがある。この場合、その後の撮像が行われないこと及び新たな治療が開始されることがあることから、第三者判定では、評価可能な最後の画像又は新たな治療が開始される直前の撮影日を以て、打ち切り日と扱われるため、バイアスを生じる可能性が考えられる。

実際に、本試験でのITT集団を対象としたPFSの打ち切り例数は、主治医判定（本薬群 79/508 例（15.6%）、TPC 群 48/254 例（18.9%））と比較して第三者判定（本薬群 151/508 例（29.7%）、TPC 群 90/254 例（35.4%））で多いことから、当該差異が、第三者判定のPFSで有意な延長が認められなかった原因と考える。

機構は、TPC群と比較して、本薬群で有意なOSの延長が示されたものの、PFS（第三者判定）の有意な延長は示されなかった理由について、申請者の回答を了承した。

### 3) 日本人患者における有効性について

機構は、国内第II相試験（221試験）において、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する進行又は再発乳癌患者に対して、海外305試験と同一の用法・用量での本薬の投与により一定の奏効が認められていることから、海外305試験の結果を踏まえ、日本人患者においても本薬の有効性は期待されると考える。

#### (3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、末梢神経障害、感染症、肝機能障害及び間質性肺疾患であると判断した。本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、国内で得られた安全性情報は限られていること、及び国内外の比較から、Grade 3以上の有害事象の発現率は日本人で高い可能性が示唆されていることから、製造販売後も継続的に情報収集・提供を行う必要があると考える。

#### 1) 本薬の安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

国内 221 試験又は海外臨床試験 3 試験（201 試験、211 試験及び 305 試験における本薬群の統合解析）において、発現率 10%以上で認められた有害事象は下表のとおりであった。

国内 221 試験及び海外臨床試験<sup>\*1</sup>における発現率 10%以上の有害事象（例数、%）

器官別大分類 基本語	国内 221 試験（81 例）		海外臨床試験（827 例）	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
有害事象発現例数及び発現率	81 (100)	78 (96.3)	820 (99.2)	563 (68.1)
血液及びリンパ系障害	81 (100)	77 (95.1)	534 (64.6)	438 (53.0)
貧血	6 (7.4)	0	187 (22.6)	17 (2.1)
発熱性好中球減少症	11 (13.6)	11 (13.6)	39 (4.7)	38 (4.6)
白血球減少症	80 (98.8)	60 (74.1)	186 (22.5)	116 (14.0)
リンパ球減少症	44 (54.3)	10 (12.3)	19 (2.3)	7 (0.8)
好中球減少症	80 (98.8)	77 (95.1)	457 (55.3)	404 (48.9)

器官別大分類 基本語	国内 221 試験 (81 例)		海外臨床試験 (827 例)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
胃腸障害	64 (79.0)	5 (6.2)	564 (68.2)	56 (6.8)
便秘	13 (16.0)	0	229 (27.7)	8 (1.0)
下痢	15 (18.5)	0	165 (20.0)	6 (0.7)
悪心	36 (44.4)	1 (1.2)	329 (39.8)	16 (1.9)
口内炎	32 (39.5)	2 (2.5)	75 (9.1)	6 (0.7)
嘔吐	16 (19.8)	1 (1.2)	170 (20.6)	11 (1.3)
全身障害及び投与局所様態	67 (82.7)	5 (6.2)	621 (75.1)	118 (14.3)
無力症	4 (4.9)	0	247 (29.9)	54 (6.5)
疲労	37 (45.7)	1 (1.2)	273 (33.0)	32 (3.9)
倦怠感	11 (13.6)	2 (2.5)	4 (0.5)	0
粘膜の炎症	0	0	87 (10.5)	13 (1.6)
末梢性浮腫	5 (6.2)	0	90 (10.9)	4 (0.5)
疼痛	9 (11.1)	2 (2.5)	61 (7.4)	12 (1.5)
発熱	25 (30.9)	0	198 (23.9)	5 (0.6)
感染症及び寄生虫症	31 (38.3)	2 (2.5)	353 (42.7)	48 (5.8)
鼻咽頭炎	21 (25.9)	0	36 (4.4)	0
尿路感染	0	0	89 (10.8)	5 (0.6)
臨床検査	65 (80.2)	17 (21.0)	241 (29.1)	44 (5.3)
ALT 増加	27 (33.3)	3 (3.7)	36 (4.4)	11 (1.3)
AST 増加	30 (37.0)	6 (7.4)	33 (4.0)	10 (1.2)
血中アルブミン減少	10 (12.3)	1 (1.2)	1 (0.1)	0
血中 CPK 増加	23 (28.4)	1 (1.2)	0	0
血中ブドウ糖増加	12 (14.8)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	16 (19.8)	1 (1.2)	11 (1.3)	2 (0.2)
C-反応性蛋白増加	14 (17.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
γ-GTP 増加	22 (27.2)	10 (12.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
ヘモグロビン減少	28 (34.6)	5 (6.2)	6 (0.7)	1 (0.1)
体重減少	9 (11.1)	0	137 (16.6)	4 (0.5)
血中 ALP 増加	17 (21.0)	3 (3.7)	15 (1.8)	3 (0.4)
代謝及び栄養障害	47 (58.0)	6 (7.4)	319 (38.6)	56 (6.8)
食欲減退	38 (46.9)	1 (1.2)	206 (24.9)	6 (0.7)
筋骨格系及び結合組織障害	32 (39.5)	0	464 (56.1)	63 (7.6)
関節痛	14 (17.3)	0	123 (14.9)	8 (1.0)
背部痛	5 (6.2)	0	126 (15.2)	15 (1.8)
骨痛	0	0	88 (10.6)	15 (1.8)
筋肉痛	8 (9.9)	0	98 (11.9)	3 (0.4)
四肢痛	3 (3.7)	0	97 (11.7)	9 (1.1)
神経系障害	50 (61.7)	4 (4.9)	503 (60.8)	93 (11.2)
浮動性めまい	9 (11.1)	0	73 (8.8)	3 (0.4)
味覚異常	27 (33.3)	—*2	82 (9.9)	—*2
頭痛	13 (16.0)	0	169 (20.4)	6 (0.7)
末梢性ニューロパチー	2 (2.5)	0	113 (13.7)	25 (3.0)
錯感覚	1 (1.2)	0	90 (10.9)	13 (1.6)
末梢性感覚ニューロパチー	19 (23.5)	3 (3.7)	94 (11.4)	14 (1.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	26 (32.1)	3 (3.7)	344 (41.6)	49 (5.9)
咳嗽	13 (16.0)	1 (1.2)	136 (16.4)	4 (0.5)
呼吸困難	4 (4.9)	1 (1.2)	144 (17.4)	34 (4.1)
皮膚及び皮下組織障害	54 (66.7)	1 (1.2)	483 (58.4)	5 (0.6)
脱毛症	47 (58.0)	—*2	417 (50.4)	—*2
発疹	11 (13.6)	0	49 (5.9)	1 (0.1)

\*1：海外 201 試験、海外 211 試験及び海外 305 試験における本薬群の統合解析、\*2：CTCAE v3.0 において Grade 3 以上は定義されていないため、発現例数及び発現率を示していない。

白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び臨床検査の異常（主に、ALT増加、ヘモグロビン減少、AST増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ALP増加）については、日本人において発現率が高かった。また、これらの有害事象のうちGrade 3以上の事象についても、日本人において発現率が高かった。ただし、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び臨床検査値の異常に関しては、日本人と外国人を比較して認められた発現率の差異については、検査値に基づく有害事象の判定方法及び測定項目の違いに起因するものであると考える。

機構は、国内 221 試験及び海外臨床試験（201 試験、211 試験及び 305 試験における本薬群の統合解析）において発現した有害事象を比較し、血液及びリンパ系障害、並びに臨床検査値異常以外で、国内 221 試験において発現率が高かった有害事象に関して、当該国内外差が認められた理由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 221 試験において発現率が 10%以上高かった有害事象は、口内炎、食欲減退、味覚異常、鼻咽頭炎、疲労、倦怠感、末梢性感覚ニューロパチーであった。

口内炎、食欲減退及び味覚異常の発現率の差異については、主に Grade 1 の発現率の差異が寄与していると考えられること（下表）を踏まえ、当該差異が認められた理由としては、海外と比較して、国内の医師の方が重症度の低い有害事象を注意深く収集したことが考えられる。しかしながら、現時点において、当該理由を正確に説明することはできないことから、資材等を用いて、本薬を使用する医師等に対して、海外と比較して、国内において口内炎、食欲減退及び味覚異常の発現率が高いことを注意喚起する予定である。

国内 221 試験及び海外臨床試験<sup>\*1</sup>における口内炎、食欲減退及び味覚異常の発現率（例数、%）

器官別大分類 基本語	国内 221 試験（81 例）				海外臨床試験（827 例）			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
口内炎	26 (32.1)	4 (4.9)	2 (2.5)	0	45 (5.4)	24 (2.9)	6 (0.7)	0
食欲減退	30 (37.0)	7 (8.6)	1 (1.2)	0	130 (15.7)	70 (8.5)	6 (0.7)	0
味覚異常	22 (27.2)	5 (6.2)	— <sup>*2</sup>	— <sup>*2</sup>	67 (8.1)	15 (1.8)	— <sup>*2</sup>	— <sup>*2</sup>

\*1：海外 201 試験、海外 211 試験及び海外 305 試験における本薬群の統合解析、\*2：CTCAE v3.0 において Grade 3 以上は定義されていないため、発現例数及び発現率を示していない。

鼻咽頭炎の発現率の差異については、理由は明確でない。ただし、認められたほとんどの有害事象は本薬との因果関係が否定されていること、及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかったことから、臨床的に意味のある差異はないと考える。

疲労及び倦怠感の発現率の差異については、無力症、疲労及び倦怠感の発現の合計は、国内 221 試験で 52/81 例（64.2%）、海外臨床試験で 495/827 例（59.9%）であり、発現率に差異は認められないことから、報告された事象名の違いに基づくものであると考える。

末梢性感覚ニューロパチーの発現率の差異については、当該事象を含むすべての末梢神経障害に関連する有害事象の発現は、国内 221 試験で 22/81 例（27.2%）、海外臨床試験で 289/827 例（34.9%）であり、発現率に差異は認められないことから、報告された事象名の違いに基づくものであると考える。

機構は、本薬の安全性の民族差について、以下のように考える。

本薬投与時の安全性について検討された日本人症例数は外国人より少なく、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、臨床検査の異常（ALT増加、ヘモグロビン減少等）、口内炎、食欲減退及び味覚異常の発現率に関して、国内外で差異が認められたことについては、資材等を用いて、申請者が適切に情報提供する必要があると考える。

## 2) 骨髄抑制について

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

国内221試験における骨髄抑制の発現は、白血球減少80/81例 (98.8%)、好中球減少80/81例 (98.8%)、リンパ球減少44/81例 (54.3%)、貧血34/81例 (42.0%)、血小板減少9/81例 (11.1%) で認められた。このうち、Grade 3/4の事象の発現は、白血球減少60/81例 (74.1%)、好中球減少77/81例 (95.1%)、リンパ球減少10/81例 (12.3%)、貧血5/81例 (6.2%) で認められ、血小板減少は認められなかった。

海外臨床試験3試験 (201試験、211試験及び305試験における本薬群の統合解析) における骨髄抑制の発現は、白血球減少192/827例 (23.2%)、好中球減少481/827例 (58.2%)、リンパ球減少19/827例 (2.3%)、貧血191/827例 (23.1%)、血小板減少27/827例 (3.3%) で認められた。このうち、Grade 3/4の事象の発現は、白血球減少119/827例 (14.4%)、好中球減少424/827例 (51.3%)、リンパ球減少7/827例 (0.8%)、貧血18/827例 (2.2%)、血小板減少9/827例 (1.1%) で認められた。

国内においては、骨髄抑制に関する有害事象が高頻度に発現したことから、製造販売後は頻回に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、感染症の発現には注意する必要があると考える。また、異常が認められた場合には、投与延期 (各サイクル第1日目の投与開始基準を満たさない場合)、減量又は休薬 (各サイクル第8日目の投与開始基準を満たさない場合) 等の適切な対応を行い、必要に応じて、G-CSF製剤や抗菌剤の適切な使用に関して考慮する必要があると考える。

機構は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように考える。

がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした適切な対応がなされるのであれば、忍容可能と考えるものの、本薬投与により骨髄抑制が高頻度に発現していることから、本薬の投与中は、定期的に血液検査を実施する等、十分な注意が必要であると考え。また、投与中に骨髄抑制が認められた場合の対応については、本薬の休薬・減量・中止の目安等を含めて適切に情報提供する必要があると考える。

## 3) 末梢神経障害について

申請者は、本薬投与による末梢神経障害について、以下のように説明している。

タキサン系抗悪性腫瘍剤等の微小管に作用する薬剤は、末梢神経障害の発現が投与の中止に至る有害事象としての一つとして注意喚起されている。本薬についても、微小管に作用することから、末梢神経障害の発現が懸念される。

国内221試験における末梢神経障害の発現は、22/81例 (27.2%) に認められた。このうち、Grade 3/4の事象の発現は、3/81例 (3.7%) に認められた。

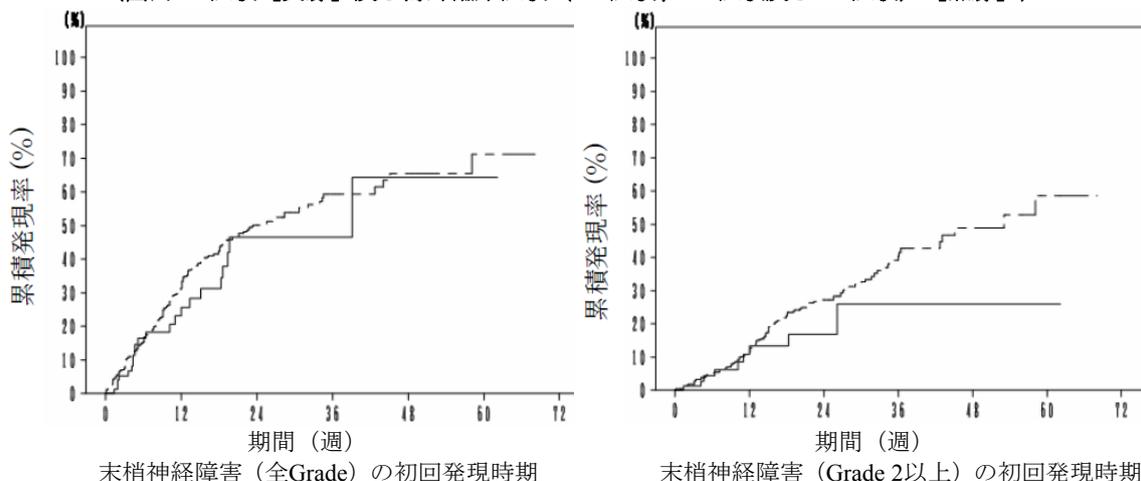
海外臨床試験3試験 (201試験、211試験及び305試験における本薬群の統合解析) における末梢神経障害の発現は、289/827例 (34.9%) に認められた。このうち、Grade 3/4の事象の発現は、63/827例 (7.6%) に認められた。

海外臨床試験においては、Grade 3/4の発現率が比較的高く、重篤な副作用も認められていることから、本薬投与時には注意すべき有害事象であると考え。

機構は、本薬の長期投与でGradeの高い末梢神経障害の発現率が高くなる可能性 (蓄積毒性の有無)、及び前治療で末梢神経障害の既往のある患者に対する本薬投与の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外で実施された臨床試験の結果から、本薬の投与期間が長くなることに伴い、末梢神経障害の累積発現率は増加するものの、一定の投与期間後から新たに末梢神経障害の発現率が高くなる傾向、及び、よりGradeの高い末梢神経障害の発現率が高くなる傾向は認められなかった (下図)。以上より、本薬投与による末梢神経障害の蓄積毒性はないと考える。

末梢試験障害の初回発現時期のKaplan-Meier曲線  
(国内221試験 [実線] 及び海外臨床試験 (201試験、211試験及び305試験) [点線])



同様に国内外で実施された臨床試験の結果から、本薬投与前の末梢神経障害の合併の有無で、本薬投与後の末梢神経障害の発現時期が早い傾向、末梢神経障害を発現し易い傾向、及びより高いGradeの末梢神経障害を発現し易い傾向は示唆されなかった（下表）。以上より、前治療で末梢神経障害が認められた患者に対しても、症状の観察を十分に行い、しびれ等の症状が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うことで、本薬の投与は可能と考える。

国内221試験における末梢神経障害の投与前Grade別の末梢神経障害発現率（例数、%）

末梢神経障害の 投与前 Grade	例数	末梢神経障害、Grade 別				
		全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	49	16 (32.7)	12 (24.5)	3 (6.1)	1 (2.0)	0
Grade 1	32	6 (18.8)	1 (3.1)	3 (9.4)	2 (6.3)	0
Grade 2 以上	0	0	0	0	0	0

投与前に末梢神経障害を有していた被験者では、投与後に新たに発現又は悪化した場合に有害事象として収集された。

海外211試験及び海外305試験における末梢神経障害の投与前Grade別の末梢神経障害発現率（例数、%）

末梢神経障害の 投与前 Grade	例数	末梢神経障害、Grade 別				
		全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	625	212 (33.9)	111 (17.8)	55 (8.8)	44 (7.0)	2 (0.3)
Grade 1	142	55 (38.7)	14 (9.9)	27 (19.0)	14 (9.9)	0
Grade 2 以上*	27	9 (33.3)	4 (14.8)	2 (7.4)	3 (11.1)	0

投与前に末梢神経障害を有していた被験者では、投与後に新たに発現又は悪化した場合に有害事象として収集された。\*：Grade 3 以上は除外基準に設定されていた。

機構は、本薬投与による末梢神経障害について、以下のように考える。

国内外の臨床試験において、重篤な末梢神経障害を発現し、本薬の投与中止後、回復までに最大479日を要した症例や未回復の症例も認められていることから、資材等を用いて、末梢神経障害の発現及び転帰について、適切に注意喚起する必要があると考える。

本薬投与による末梢神経障害の蓄積毒性、及び前治療によるGrade 2以下の末梢神経障害を合併する患者に対する本薬投与の特段の安全性上の懸念は、現時点では認められていないと考えるが、個々の患者のリスクとベネフィットのバランスを勘案して、適宜、減量や休薬等を行い、本薬の投与を慎重に行う必要があると考える。また、本薬の製造販売後において、新たな知見が得られた際には、迅速に情報提供がなされる必要があると考える。

#### 4) 感染症

申請者は、本薬投与による感染症（器官別大分類「感染症及び寄生虫症」の事象）について、以下のように説明している。

国内221試験における感染症の発現は、31/81例（38.3%）に認められた。このうち、Grade 3の感染症は2/81（2.5%）例に認められた。

海外臨床試験3試験（201試験、211試験及び305試験における本薬群の統合解析）における感染症の発現は、353/827例（42.7%）に認められた。このうち、Grade 3以上の感染症が48/827例（5.8%）に認められた。また、死亡に至った感染症として気管支肺炎、敗血症及び肺感染症が各1例（0.1%）に認められ、気管支肺炎及び肺感染症については本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬投与による骨髄抑制に伴う感染症として、尿路感染症、敗血症及び肺炎等、生命を脅かす可能性のある事象が認められるていることから、抗菌剤の適切な使用、次回投与時における回復の確認、及び減量等、適切な対応を行う必要があると考える。

機構は、本薬投与による感染症について、以下のように考える。

本薬投与により白血球、好中球及びリンパ球数の減少が認められていることから、本薬投与中の好中球減少時やリンパ球減少時に易感染状態となる可能性があり、本薬投与時においては、定期的に血液検査等を実施し、感染症及び寄生虫症、発熱性好中球減少の発現に注意する必要があると考える。

#### 5) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害（肝機能異常、肝炎、急性肝炎、肝毒性、肝障害、肝機能検査異常、肝細胞融解性肝炎及びトランスアミナーゼ上昇）について、以下のように説明している。

国内221試験における肝機能障害の発現は、7/81例（8.6%）に認められた。Grade 3以上の肝機能障害の発現は認められなかった。

海外臨床試験3試験（201試験、211試験及び305試験における本薬群の統合解析）における肝機能障害の発現は、16/827例（1.9%）に認められた。このうち、Grade 3の肝機能障害は、8/827例（1.0%）に認められた。さらに、重篤な有害事象として肝細胞融解性肝炎（機構注：cytolytic hepatitis）1/827例（0.1%）、投与中止に至った肝機能検査値異常1/827例（0.1%）が認められた。

国内外の臨床試験において、発現率は低いものの、肝機能に関する顕著な臨床検査値異常は認められている。また、20██年██月██日の時点で、本申請の臨床データパッケージには含まれていない海外臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った肝不全、中毒性肝炎が各1例、1件報告されている。

以上より、肝機能障害は国内外の臨床試験において発現しており、海外臨床試験では、本薬との因果関係が否定できない死亡例も報告されていることから、注意する必要があると考える。

機構は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように考える。

国内及び海外臨床試験において、本薬投与による肝機能障害が発現し、海外臨床試験では重篤な症例も報告されていることについては、添付文書等により適切に注意喚起する必要があると考える。

#### 6) 間質性肺疾患

申請者は、本薬投与による間質性肺疾患の発現について、以下のように説明している。

国内221試験において、第4サイクル第38日目に、Grade 4の間質性肺疾患1例が認められた。当該症例については、治験責任医師により、癌転移、感染が否定的であること、ステロイドパルス療法に対する反応性が認められたこと、及び画像所見等から、間質性肺炎と診断

された。なお、当該症例については、ステロイドパルス療法により、間質性肺炎の若干の改善が認められたが、回復が確認されないまま肝転移巣の急激な増大によって死亡した。

また、海外211試験において、第4サイクル第3日目にGrade 2の間質性肺疾患（医師記載名：肺障害）1例が認められた。当該症例については、複数の抗生剤を使用して肺障害は消失した。なお、当該有害事象と本薬との因果関係は否定されなかった。

以上より、発現率は低いものの、国内外の臨床試験において、本薬投与により間質性肺炎が発現していることから、胸部X線検査等により、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、本薬の投与を中止する等、適切な対応を行う必要があると考える。

機構は、本薬投与による間質性肺疾患について、以下のように考える。

現時点において、本薬を投与された患者は限られており、本薬投与による間質性肺疾患の発現率については明らかではないが、国内臨床試験において、本薬投与により間質性肺疾患が発現し、回復せずに死亡に至った症例が認められていることについては、添付文書等により、適切に注意喚起する必要があると考える。

また、製造販売後においても間質性肺疾患に関する安全性情報を引き続き収集し、更なる注意喚起及び対策が必要な場合は、迅速かつ適切に対応する必要があると考える。

#### (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「手術不能又は再発乳癌」とされ、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- ・ 本薬の術前・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。
- ・ 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、進行又は再発乳癌における本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

進行又は再発乳癌の一次治療においては、アントラサイクリン系又はタキサン系抗悪性腫瘍剤、二次治療においては、一次治療で使用可能な薬剤のうち、前治療で選択されなかった薬剤が用いられており、いずれも標準療法と位置付けられている。一方、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後に行なわれる三次治療においては、国内ではカペシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、ビノレルビン酒石酸塩等が用いられているが、いずれの薬剤についても、エビデンスが十分ではなく、標準療法として位置付けられるまでには至っていない。

海外305試験等の結果、三次治療以降において本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本薬は、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴のある進行又は再発乳癌に対する治療薬の第一選択肢となり得ると考える。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む2～5レジメンの化学療法歴を有する進行又は再発乳癌に対して、①本薬の臨床的有用性が示されたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項の参照）、及び②三次治療における標準療法として位置付けられる薬剤がないことから、本薬は、当該患者に対する第一選択薬として位置付けられる可能性はあると考える。なお、現在、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する進行又は再発乳癌を対象に、本薬と[ ]との有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相比較試験（E7389-G000-[ ]試験）が実施中であることから、当該患者における本薬の臨床的位置付け及び他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについては、今後、更に明確になるものと考えられる。

機構は、以上の検討の結果、本薬は手術不能又は再発乳癌に対して使用される治療薬の一つになるものであり、本薬の効能・効果を申請どおり「手術不能又は再発乳癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 本薬の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

なお、他の悪性腫瘍剤との併用投与についての注意喚起は、用法・用量に関連する使用上の注意へ記載することが適切と判断した（「(5) 4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について」の項参照）。

### (5) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する進行又は再発乳癌に対する本薬の用法・用量として、「通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1回 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を2～5分間かけて、1週間間隔で2週間連続静脈内投与し、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」旨を設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を記載し、情報提供することが適切であると判断した。

- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない旨。
- ・ 投与延期、減量、休薬、中止の目安について。
- ・ 肝機能障害を有する患者に対する注意喚起について。

### 1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外で実施された3つの第I相試験（NCI-5730試験、101試験及び102試験）において本薬の用法・用量が検討され、推奨用量（ $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ ）における用量強度が最も高く（それぞれ、 $1.05\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ 、 $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ 及び $0.67\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ ）、忍容性が確認されたNCI-5730試験の用法・用量である「4週間を1サイクルとし、第1日目、第8日目及び第15日目に本薬 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与」が、海外第II相試験（201試験）以降の推奨用法・用量と決定された。しかしながら、海外201試験において、好中球減少症のために、多くの被験者が第1又は第2サイクル中に投与を延期、減量又は休薬されたこと（第1サイクル：41/70例（58.6%）及び第2サイクル：32/57例（56.1%））から、「3週間を1サイクルとし、第1日目及び第8日目に本薬 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与」に変更された。変更後の用法・用量における安全性プロファイルは許容されるものであったことから、当該用法・用量がその後の海外試験において設定された。海外第II相試験（211試験）及び海外第III相試験（305試験）において、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する進行又は再発乳癌に対して、3週間を1サイクルとした用法・用量の有効性及び安全性が示された。また、3週間を1サイクルとした用法・用量の忍容性が国内第I相試験（105試験）において確認され、国内第II相試験（221試験）では一定の奏効が認められた。

以上を踏まえ、本邦における本薬の用法・用量を設定した。

機構は、本薬の用法・用量の設定根拠についての申請者の説明を概ね了承するが、「2～5分間」の投与時間の記載については、設定根拠が不明確であることから、承認事項での記載内容を検討すべきであると判断した（「(ii) <審査の概略> (3) 静脈内投与の投与時間について」の項参照）。

## 2) 本薬の減量・休薬・中止基準について

申請者は、本薬の減量・休薬・中止基準について、以下のように説明している。

海外305試験と国内221試験との間で、減量・休薬・中止基準の一部に、下表に示すような差異が認められるものの、大きな差異ではないと考える。また、本承認申請は、国内221試験において確認された本薬の有効性及び安全性の基づき、海外臨床試験成績を利用した申請であることから、添付文書に記載する減量規定は、国内221試験の設定を用いることが適切であると考えている。

海外305試験と国内221試験における本薬の減量基準の差異

海外305試験	国内221試験
前サイクル投与量→減量後の投与量	前サイクル投与量→減量後の投与量
1.4 mg/m <sup>2</sup> →1.1 mg/m <sup>2</sup> 1.1 mg/m <sup>2</sup> →0.7 mg/m <sup>2</sup> 0.7 mg/m <sup>2</sup> →投与中止を考慮	1.4 mg/m <sup>2</sup> →1.2 mg/m <sup>2</sup> 1.2 mg/m <sup>2</sup> →1.0 mg/m <sup>2</sup> 1.0 mg/m <sup>2</sup> →0.7 mg/m <sup>2</sup> 0.7 mg/m <sup>2</sup> →投与中止を考慮

機構は、国内221試験では海外305試験と異なる本薬の減量規定を設定した経緯・理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外305試験においては、開始用量を1.4 mg/m<sup>2</sup>と設定し、開始用量の80%及び50%への減量として、それぞれ1.1mg/m<sup>2</sup>及び0.7mg/m<sup>2</sup>を設定した。

一方、国内221試験においては、日本人被験者の安全性に配慮し、日本人固形癌患者における本薬の忍容性を確認した国内105試験を参考に、開始用量を1.4mg/m<sup>2</sup>とし、忍容性が確認された2用量（0.7mg/m<sup>2</sup>又は1.0mg/m<sup>2</sup>）に減量する規定を設定することが適切であると考えたが、1.0mg/m<sup>2</sup>への減量は海外第Ⅲ相試験における減量基準（1.1mg/m<sup>2</sup>）よりも減量率が大きく、本薬の有効性が低下することが懸念された。したがって、国内221試験では、1.4mg/m<sup>2</sup>と1.0mg/m<sup>2</sup>の中間用量である1.2mg/m<sup>2</sup>を設定し、より小さい減量幅（1.4mg/m<sup>2</sup>→1.2mg/m<sup>2</sup>→1.0mg/m<sup>2</sup>→0.7mg/m<sup>2</sup>）で調節することが適切であると判断した。

機構は、本薬の減量・休薬・中止基準について、以下のように考える。

国内221試験で減量された患者数は限られていること（27/84例、32.1%）、並びに本薬の有効性及び安全性が検証された試験は海外305試験であることを踏まえると、海外305試験と比較して、国内221試験の用量調節の設定がより適切であると判断する根拠は乏しいと考える。したがって、本薬の減量・休薬・中止の目安として、国内221試験で設定された基準のみではなく、海外305試験で設定された基準についても、添付文書及び資材を用いて情報提供することが適切であると判断した。

## 3) 肝機能障害患者への投与について（「(ii) <審査の概略> (4) 肝機能障害患者への投与について」の項参照）

機構は、「(ii) <審査の概略> (4) 肝機能障害患者への投与について」の項を踏まえ、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、他の合併症を有する場合又は全身状態の悪化を認める場合もあることから、極めて慎重に患者選択を行う必要があると考える。

また、以下の内容については、資材等を用いて適切に情報提供し、注意喚起する必要があると考える。

- 本薬の有効性及び安全性が検討された国内外の臨床試験（国内221試験、海外201試験、海外211試験及び海外305試験）において、本薬の投与対象とされた肝機能状態は、総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍まで、並びにAST及びALTが施設基準値上限の2.5倍まで（肝転移を有する場合は5.0倍まで）であったこと。また、総ビリルビンが施設基準値上限から1.5倍まで、又はAST若しくはALTが施設基準値上限の2.5倍から5.0倍まで

の患者において、Grade 4の好中球減少症の発現率が高くなる可能性があること。

- ・ 本薬の薬物動態は、患者の肝機能による影響を受けるため、肝機能障害患者に対する本薬の投与により、Grade 4の好中球減少症の発現率が高くなる可能性があること。

#### 4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、今般提出された臨床試験においては、HER2の発現状況に関わらず、本薬は単独投与されていたことを踏まえ、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する、HER2陽性の進行又は再発乳癌患者に対して、本薬と[ ]、又は本薬と[ ]との併用投与が行われる可能性は高いと考える。

しかしながら、当該患者に対する本薬と[ ]又は[ ]との併用投与については、想定される薬物動態学的相互作用に懸念はないものの、臨床試験成績は得られておらず、併用投与時における各薬剤の至適用法・用量は不明であることから、現時点においては、本薬単独投与が最も推奨される投与方法であると考えます。

なお、本薬と[ ]との併用投与の有用性を検討する臨床試験については、2010年10月現在、計画中である。

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように考える。

[ ]及び[ ]を含む、他の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与については、有効性及び安全性の情報が得られていないことから、現時点では、推奨できないと考える。したがって、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、添付文書の用法・用量に関する使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

手術不能又は再発乳癌患者に対する製造販売後の本薬の使用実態下において、①未知の副作用、②副作用の発現状況、③有効性及び安全性等に影響を与える要因の把握を目的として、本薬を使用した全症例を対象とする全例調査方式での製造販売後調査の実施を計画している。

重点調査項目は、国内221試験において骨髄抑制が高頻度に発現していることから、骨髄抑制（好中球減少症及び白血球減少症等）及び重篤な感染症を設定する予定である。

目標症例数は、重点調査項目のうち発現率の低い重篤な感染症に注目し、海外臨床試験で敗血症が0.6%、肺炎が0.5%で発現していたことから、0.5%の副作用を90%の確率で1例以上検出可能な症例数である460例を超える症例数として500例と設定した。なお、調査予定施設数及び登録期間は、[ ]使用量の上位[ ]%の施設に該当する約500施設（乳線内科、乳腺外科、腫瘍内科等）で6カ月間を見込んでいます。

観察期間は、国内221試験において、投与サイクル数の中央値は5サイクル（曝露期間の中央値：104.5日）であったこと、及び本薬が1年間（約17.5サイクル）以上継続投与された症例は1/81例（1.2%）であったことを踏まえ、ほぼすべての症例の曝露期間を観察可能な期間として、1年間と設定した。

最終解析は、本薬を投与された500例について、1年間の観察期間終了までの情報にて実施するが（調査開始から2年6カ月後の見込み）、本薬の重要な安全性プロファイルを、販売開始後可能な限り早期に把握し、医療現場へ情報提供することを目的として、調査開始から1年後及び2年後に中間解析の実施を予定している。調査開始1年後では、本薬の投与期間が最長で5サイクルの100例、調査開始2年後では、本薬の投与期間が最長で5サイクルの500例の情報について解析する予定である。

機構は、提出された製造販売後調査計画について、以下のように考える。

本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、末梢神経障害、感染症、肝機能障害及び間質性肺疾患であり、チューブリンを標的とした他の薬剤と比較して、新たに注意を要する有害事象は認められないと考える。しかしながら、本承認申請において提出された資料では、本薬の日本人患者における安全性情報は限られており（国内105試験：15例、国内221試験：81例、計96例）、十分な情報が得られているとは言えないことから、製造販売後調査を実施し、安全性情報を収集する必要があると考える。

重点調査項目については、申請者の挙げた感染症及び骨髄抑制を設定することは適切であると考え。また、末梢神経障害、肝機能障害及び間質性肺疾患についても、確実に情報収集が可能となるように調査計画を検討する必要があると考える。

予定症例数及び観察期間については、申請者の設定は了承可能と考える。

調査方法については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

#### (iv) 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「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### (1) 国内第 I 相試験 (E7389-J081-105試験)

有害事象は本薬が投与された15例中15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15例（100%）に認められた。投与群別では、有害事象は0.7mg/m<sup>2</sup>群で3例中3例（100%）、1.0mg/m<sup>2</sup>群で3例中3例（100%）、1.4mg/m<sup>2</sup>群で6例中6例（100%）、2.0mg/m<sup>2</sup>群で3例中3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も同様であった。全投与群合計で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

投与群合計で発現率が20%以上の有害事象（例数、%）

器官別大分類 基本語	0.7mg/m <sup>2</sup> 群 (N=3)		1.0mg/m <sup>2</sup> 群 (N=3)		1.4mg/m <sup>2</sup> 群 (N=6)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	6 (100)	6 (100)
血液及びリンパ系障害						
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	3 (50)	3 (50)
胃腸障害						
便秘	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
悪心	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	3 (50)	0
口内炎	0	0	0	0	0	0
嘔吐	3 (100)	0	0	0	1 (16.7)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	3 (100)	0	1 (33.3)	0	3 (50)	1 (16.7)
浮腫	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
発熱	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
臨床検査						
ALT増加	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
AST増加	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	3 (50)	0
血中CPK増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
血中ブドウ糖増加	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	6 (100)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	2 (66.7)	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	3 (100)	0	0	0	5 (83.3)	0
γ-GTP増加	2 (66.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0

器官別大分類 基本語	0.7mg/m <sup>2</sup> 群 (N=3)		1.0mg/m <sup>2</sup> 群 (N=3)		1.4mg/m <sup>2</sup> 群 (N=6)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
ヘモグロビン減少	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0
リンパ球数減少	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	0	5 (83.3)	2 (33.3)
好中球数減少	0	0	3 (100)	1 (33.3)	6 (100)	6 (100)
血小板数減少	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
赤血球数減少	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	5 (83.3)	0
白血球数減少	1 (33.3)	0	3 (100)	1 (33.3)	6 (100)	6 (100)
尿中蛋白陽性	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
血中ALP増加	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3 (50)	0
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	0	—	2 (66.7)	—	5 (83.3)	—
発疹	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0

投与群合計で発現率が20%以上の有害事象（例数、%）（続き）

器官別大分類 基本語	2.0mg/m <sup>2</sup> 群 (N=3)		全投与群合計 (N=15)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	3 (100)	3 (100)	15 (100)	13 (86.7)
血液及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	5 (33.3)	5 (33.3)
胃腸障害				
便秘	1 (33.3)	0	5 (33.3)	0
悪心	2 (66.7)	0	9 (60)	0
口内炎	3 (100)	0	3 (20)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	5 (33.3)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	2 (66.7)	1 (33.3)	9 (60)	2 (13.3)
浮腫	1 (33.3)	0	3 (20)	0
発熱	1 (33.3)	0	5 (33.3)	0
臨床検査				
ATL増加	1 (33.3)	0	6 (40)	0
AST増加	2 (66.7)	0	9 (60)	0
血中アルブミン減少	2 (66.7)	0	5 (33.3)	0
血中CPK増加	2 (66.7)	0	4 (26.7)	0
血中ブドウ糖増加	3 (100)	0	12 (80)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (100)	0	3 (20)	0
血中ナトリウム減少	1 (33.3)	0	3 (20)	0
C-反応性蛋白増加	2 (66.7)	0	10 (66.7)	0
γ-GTP増加	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (33.3)	1 (6.7)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	3 (20)	0
ヘモグロビン減少	3 (100)	0	9 (60)	1 (6.7)
リンパ球数減少	3 (100)	0	13 (86.7)	3 (20)
好中球数減少	3 (100)	3 (100)	12 (80)	10 (66.7)
血小板数減少	3 (100)	0	5 (33.3)	0
赤血球数減少	2 (66.7)	0	9 (60)	1 (6.7)
白血球数減少	3 (100)	3 (100)	13 (86.7)	10 (66.7)
尿中蛋白陽性	1 (33.3)	0	4 (26.7)	0

器官別大分類 基本語	2.0mg/m <sup>2</sup> 群 (N=3)		全投与群合計 (N=15)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
血中ALP増加	1 (33.3)	0	3 (20)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	3 (100)	1 (33.3)	9 (60)	1 (6.7)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	2 (66.7)	0	4 (26.7)	1 (6.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	1 (33.3)	0	3 (20)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	1 (33.3)	—	8 (53.3)	—
発疹	1 (33.3)	0	4 (26.7)	0

重篤な有害事象は5例 (33.3%) に認められ、投与群別では0.7mg/m<sup>2</sup>群1例 (33.3%、嘔吐)、1.0mg/m<sup>2</sup>群1例 (33.3%、骨髄異形成症候群)、1.4mg/m<sup>2</sup>群で2例 (33.3%、1例に発熱性好中球減少症、別の1例に悪心及び腹痛)、2.0mg/m<sup>2</sup>群で1例 (33.3%、発熱性好中球減少症) であった。このうち、発熱性好中球減少症2例及び骨髄異形成症候群1例は本薬との因果関係が否定されなかった。なお、最終観察時までに発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症2例のみであり、他の3例では最終観察終了後に重篤な有害事象が認められた。

本薬の投与中止に至った有害事象は2例 (13.3%) に認められ、1.0mg/m<sup>2</sup>群1例 (33.3%、血小板数減少) 及び2.0mg/m<sup>2</sup>群1例 (33.3%、血小板数減少) であった。これらの有害事象は、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 国内第Ⅱ相試験 (E7389-J081-221試験)

有害事象は本薬が投与された81例中81例 (100%) に認められ、治験薬発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。治験薬との因果関係が否定できない有害事象も同様に81例 (100%) に認められた。

発現率10%以上の有害事象 (例数、%)

器官別大分類 基本語	(N=81)	
	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	81 (100)	78 (96.3)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	11 (13.6)	11 (13.6)
白血球減少症	80 (98.8)	60 (74.1)
リンパ球減少症	44 (54.3)	10 (12.3)
好中球減少症	80 (98.8)	77 (95.1)
胃腸障害		
便秘	13 (16)	0
下痢	15 (18.5)	0
悪心	36 (44.4)	1 (1.2)
口内炎	32 (39.5)	2 (2.5)
嘔吐	16 (19.8)	1 (1.2)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	37 (45.7)	1 (1.2)
倦怠感	11 (13.6)	2 (2.5)
疼痛	9 (11.1)	2 (2.5)
発熱	25 (30.9)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	21 (25.9)	0
臨床検査		
ALT増加	27 (33.3)	3 (3.7)

器官別大分類 基本語	(N=81)	
	全Grade	Grade 3/4
AST増加	30 (37)	6 (7.4)
血中アルブミン減少	10 (12.3)	1 (1.2)
血中CPK増加	23 (28.4)	1 (1.2)
血中ブドウ糖増加	12 (14.8)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	16 (19.8)	1 (1.2)
C-反応性蛋白増加	14 (17.3)	0
γ-GTP増加	22 (27.2)	10 (12.3)
ヘモグロビン減少	28 (34.6)	5 (6.2)
体重減少	9 (11.1)	0
血中ALP増加	17 (21)	3 (3.7)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	38 (46.9)	1 (1.2)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	14 (17.3)	0
神経系障害		
浮動性めまい	9 (11.1)	0
味覚異常	27 (33.3)	0
頭痛	13 (16)	0
末梢性感覚ニューロパチー	19 (23.5)	3 (3.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	13 (16)	1 (1.2)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	47 (58)	—
発疹	11 (13.6)	0

重篤な有害事象は13例（16.0%）に認められ、因果関係の否定できない重篤な有害事象は8例（9.9%）に認められた。重篤な有害事象の内訳は、口内炎、感染、食欲減退各2例（2.5%）、好中球減少症、腹水、出血性胃炎、悪心、倦怠感、浮腫、疼痛、発熱、上肢骨折、脱水、高カルシウム血症、癌疼痛、呼吸困難、間質性肺疾患、出血各1例（1.2%）であり、このうち、口内炎、感染、食欲減退各2例（2.5%）、好中球減少症、出血性胃炎、悪心、浮腫、発熱、間質性肺疾患各1例（1.2%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は6例（7.4%）に認められ、因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は5例（6.2%）に認められた。投与中止に至った有害事象の内訳は、好中球減少症、口内炎、疲労、ALT増加、食欲減退、癌疼痛、味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、間質性肺疾患各1例（1.2%）であり、このうち好中球減少症、口内炎、疲労、ALT増加、食欲減退、味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、間質性肺疾患各1例（1.2%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### (3) 海外第 I 相試験 (E7389-A001-101 試験)

有害事象は本薬が投与された32例中32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28例（87.5%）に認められた。投与群別では、有害事象は0.25mg/m<sup>2</sup>群で2例中2例（100%）、0.5mg/m<sup>2</sup>群で8例中8例（100%）、0.7mg/m<sup>2</sup>群で4例中4例（100%）、1.0mg/m<sup>2</sup>群で9例中9例（100%）、1.4mg/m<sup>2</sup>群で9例中9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0.25mg/m<sup>2</sup>群で2例中2例（100%）、0.5mg/m<sup>2</sup>群で8例中6例（75.0%）、0.7mg/m<sup>2</sup>群で4例中4例（100%）、1.0mg/m<sup>2</sup>群で9例中7例（77.8%）、1.4mg/m<sup>2</sup>群で9例中9例（100%）に認められた。全投与群合計で発現率20%以上の有害事象は下表のとおりである。

投与群合計で発現率20%以上の有害事象（例数、%）

器官別大分類 基本語	0.25mg/m <sup>2</sup> 群 (N=2)		0.5mg/m <sup>2</sup> 群 (N=8)		0.7mg/m <sup>2</sup> 群 (N=4)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	2 (100)	0	8 (100)	3 (37.5)	4 (100)	3 (75)
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
胃腸障害						
便秘	0	0	2 (25)	0	0	0
下痢	1 (50)	0	0	0	0	0
悪心	1 (50)	0	2 (25)	0	2 (50)	0
嘔吐	2 (100)	0	0	0	1 (25)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	0	0	4 (50)	1 (12.5)	3 (75)	2 (50)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	0	0	1 (12.5)	0	2 (50)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	1 (50)	0	2 (25)	0	2 (50)	0

投与群合計で発現率20%以上の有害事象（例数、%）（続き）

器官別大分類 基本語	1.0mg/m <sup>2</sup> 群 (N=9)		1.4mg/m <sup>2</sup> 群 (N=9)		全投与群合計 (N=32)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	9 (100)	7 (77.8)	9 (100)	6 (66.7)	32 (100)	19 (59.4)
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	2 (22.2)	0	6 (66.7)	6 (66.7)	9 (28.1)	7 (21.9)
胃腸障害						
便秘	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	0	8 (25)	1 (3.1)
下痢	4 (44.4)	0	5 (55.6)	0	10 (31.3)	0
悪心	4 (44.4)	0	5 (55.6)	0	14 (43.8)	0
嘔吐	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)	0	8 (25)	1 (3.1)
全身障害及び投与局所様態						
疲労	6 (66.7)	1 (11.1)	6 (66.7)	1 (11.1)	19 (59.4)	5 (15.6)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	5 (55.6)	1 (11.1)	7 (77.8)	0	15 (46.9)	1 (3.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	2 (22.2)	0	1 (11.1)	0	8 (25)	0

重篤な有害事象は12例（37.5%）に認められ、投与群別では0.25mg/m<sup>2</sup>群0例、0.5mg/m<sup>2</sup>群2例（25.0%）、0.7mg/m<sup>2</sup>群2例（50.0%）、1.0mg/m<sup>2</sup>群4例（44.4%）、1.4mg/m<sup>2</sup>群4例（44.4%）であった。0.5mg/m<sup>2</sup>群では、クレブシエラ性菌血症、肺塞栓症、腎不全、疼痛、腹水が各1例（12.5%）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。0.7mg/m<sup>2</sup>群では、胸痛、疲労、不全対麻痺、脊髄圧迫が各1例（25.0%）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。1.0mg/m<sup>2</sup>群では、腹水が2例（22.2%）に、低酸素症、脳損傷、多臓器不全、敗血症、胸水、嘔吐、悪心が各1例（11.1%）に認められ、このうち低酸素症、脳損傷、嘔吐各1例（11.1%）については本薬との因果関係が否定されなかった。1.4mg/m<sup>2</sup>群では、低酸素症、発熱性好中球減少症、貧血、カテーテル関連感染、胸痛、呼吸困難及び小腸閉塞が各1例（11.1%）に認められ、このうち発熱性好中球減少症、貧血、カテーテル関連感染各1例（11.1%）については本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は3例（9.4%）に認められ、0.7mg/m<sup>2</sup>群1例（25.0%、胸痛）、1.0mg/m<sup>2</sup>群1例（11.1%、敗血症）及び1.4mg/m<sup>2</sup>群1例（11.1%、低酸素症）であった。これらの有害事象は、いずれも本薬との因果関係が否定された。

#### (4) 海外第 I 相試験 (E7389-A001-102試験)

有害事象は本薬が投与された21例中20例 (95.2%) 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18例 (85.7%) に認められた。投与群別では、有害事象は0.25mg/m<sup>2</sup>群で1例中1例 (100%)、0.5mg/m<sup>2</sup>群で4例中4例 (100%)、1.0mg/m<sup>2</sup>群で3例中2例 (66.7%)、2.0mg/m<sup>2</sup>群で7例中7例 (100%)、2.8mg/m<sup>2</sup>群で3例中3例 (100%)、4.0mg/m<sup>2</sup>群で3例中3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0.25mg/m<sup>2</sup>群で1例中0例、0.5mg/m<sup>2</sup>群で4例中4例 (100%)、1.0mg/m<sup>2</sup>群で3例中2例 (66.7%)、2.0mg/m<sup>2</sup>群で7例中6例 (85.7%)、2.8mg/m<sup>2</sup>群で3例中3例 (100%)、4.0mg/m<sup>2</sup>群で3例中3例 (100%) に認められた。全投与群合計で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

投与群合計で発現率20%以上の有害事象 (例数、%)

器官別大分類 基本語	0.25mg/m <sup>2</sup> 群 (N=1)		0.5mg/m <sup>2</sup> 群 (N=4)		1.0mg/m <sup>2</sup> 群 (N=3)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	1 (100)	0	4 (100)	2 (50)	2 (66.7)	2 (66.7)
血液及びリンパ系障害						
貧血	0	0	1 (25)	0	1 (33.3)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
胃腸障害						
便秘	0	0	2 (50)	1 (25)	0	0
悪心	0	0	2 (50)	0	1 (33.3)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	0	0	2 (50)	0	2 (66.7)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	0	0	2 (50)	0	1 (33.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	0	—	0	—	0	—

発現率10%以上の有害事象 (例数、%)

器官別大分類 基本語	2.0mg/m <sup>2</sup> 群 (N=7)		2.8mg/m <sup>2</sup> 群 (N=3)		4.0mg/m <sup>2</sup> 群 (N=3)		全投与群合計 (N=21)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	7 (100)	6 (85.7)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	20 (95.2)	16 (76.2)
血液及びリンパ系障害								
貧血	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	6 (28.6)	0
発熱性好中球減少症	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100)	3 (100)	6 (28.6)	6 (28.6)
好中球減少症	5 (71.4)	4 (57.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (38.1)	7 (33.3)
胃腸障害								
便秘	2 (28.6)	0	0	0	2 (66.7)	0	6 (28.6)	1 (4.8)
悪心	0	0	0	0	2 (66.7)	0	5 (23.8)	0
全身障害及び投与局所様態								
疲労	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	11 (52.4)	1 (4.8)
代謝及び栄養障害								
食欲減退	3 (42.9)	0	1 (33.3)	0	0	0	7 (33.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害								
背部痛	3 (42.9)	0	0	0	0	0	5 (23.8)	1 (4.8)
皮膚及び皮下組織障害								
脱毛症	3 (42.9)	—	1 (33.3)	—	3 (100)	—	7 (33.3)	—

重篤な有害事象は10例 (47.6%) に認められ、投与群別では0.25mg/m<sup>2</sup>群0例、0.5mg/m<sup>2</sup>群1例 (25.0%)、1.0mg/m<sup>2</sup>群で1例 (33.3%)、2.0mg/m<sup>2</sup>群で3例 (42.9%)、2.8mg/m<sup>2</sup>群2例 (66.7%)、

4.0mg/m<sup>2</sup>群で3例（100%）であった。0.5mg/m<sup>2</sup>群では、イレウスが1例（25.0%）に認められ、本薬との因果関係は否定された。1.0mg/m<sup>2</sup>群では、下痢、低ナトリウム血症、心筋梗塞が各1例（33.3%）に認められ、このうち低ナトリウム血症については本薬との因果関係が否定されなかった。2.0mg/m<sup>2</sup>群では、発熱性好中球減少症、発熱、感染、中枢神経系転移、胸水、頭痛、疲労、肺炎が各1例（14.3%）に認められ、このうち発熱性好中球減少症、発熱、感染は本薬との因果関係が否定されなかった。2.8mg/m<sup>2</sup>群では、発熱性好中球減少症2例（66.7%）、蜂巣炎、菌血症各1例（33.3%）が認められ、このうち発熱性好中球減少症2例は本薬との因果関係が否定されなかった。4.0mg/m<sup>2</sup>群では、発熱性好中球減少症3例（100%）、嚥下障害、中枢神経系転移各1例（33.3%）が認められ、このうち発熱性好中球減少症3例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は3例（14.3%）に認められ、2.0mg/m<sup>2</sup>群1例（14.3%、肺炎）、2.8mg/m<sup>2</sup>群1例（33.3%、菌血症）及び4.0mg/m<sup>2</sup>群1例（33.3%、中枢神経系転移）であった。これらの有害事象は、いずれも本薬との因果関係が否定された。

#### (5) 海外第 I 相試験 (E7389-E044-103試験)

有害事象は本薬が投与された6例中4例（66.7%）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4例（66.7%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率20%以上の有害事象（例数、%）

器官別大分類 基本語	(N=6)	
	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	4 (66.7)	1 (16.7)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	4 (66.7)	0
神経系障害		
頭痛	2 (33.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	2 (33.3)	1 (16.7)

重篤な有害事象は認められず、本薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった。

#### (6) 海外第 I 相試験 (E7389-E044-108試験)

有害事象は本薬が投与された17例中17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13例（76.5%）に認められた。投与群別では、有害事象は正常肝機能患者群で6例中6例（100%）、軽度肝機能障害患者群で7例中7例（100%）、中等度肝機能障害患者群で4例中4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正常肝機能患者群で6例中4例（66.7%）、軽度肝機能障害患者群で7例中6例（85.7%）、中等度肝機能障害患者群で4例中3例（75.0%）に認められた。全投与群合計で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

投与群合計で発現率20%以上の有害事象（例数、%）

器官別大分類 基本語	正常肝機能患者群 (N=6)		軽度肝機能障害患者群 (N=7)		中等度肝機能障害患者群 (N=4)		全投与群合計 (N=17)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	6 (100)	0	7 (100)	2 (28.6)	4 (100)	2 (50)	17 (100)	4 (23.5)
胃腸障害								
便秘	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0	4 (23.5)	0
下痢	1 (16.7)	0	2 (28.6)	0	1 (25)	0	4 (23.5)	0
悪心	3 (50)	0	4 (57.1)	0	1 (25)	1 (25)	8 (47.1)	1 (5.9)
嘔吐	0	0	3 (42.9)	0	2 (50)	1 (25)	5 (29.4)	1 (5.9)
全身障害及び投与局所様態								

器官別大分類 基本語	正常肝機能患者群 (N=6)		軽度肝機能障害患者群 (N=7)		中等度肝機能障害患者群 (N=4)		全投与群合計 (N=17)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
疲労	1 (16.7)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	1 (25)	0	5 (29.4)	1 (5.9)
皮膚及び皮下組織障害								
脱毛症	2 (33.3)	—	3 (42.9)	—	2 (50)	—	7 (41.2)	—

重篤な有害事象は2例（11.8%）に認められ、投与群別では正常肝機能患者群0例、軽度肝機能障害患者群1例（14.3%）、中等度肝機能障害患者群1例（25.0%）であった。軽度肝機能障害患者群の1例に発現したのは肋骨骨折及び胸水、中等度肝機能障害患者群の1例に発現したのは十二指腸閉塞であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### (7) 海外第 I 相試験 (E7389-E044-109試験)

有害事象は本薬が投与された12例中12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も同様に12例（100%）に認められた。投与期別では、有害事象は単独投与期で12例中12例（100%）、併用投与期で10例中7例（70.0%）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単独投与期で12例中10例（83.3%）、併用投与期で10例中6例（60.0%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率20%以上の有害事象（例数、%）

器官別大分類 基本語	単独投与期 (N=12)		併用投与期 (N=10)		主要評価期全体 (N=12)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	12 (100)	6 (50)	7 (70)	1 (10)	12 (100)	6 (50)
胃腸障害						
悪心	4 (33.3)	0	3 (30)	0	6 (50)	0
嘔吐	3 (25)	1 (8.3)	1 (10)	0	4 (33.3)	1 (8.3)
腹痛	2 (16.7)	0	1 (10)	0	3 (25)	0
便秘	2 (16.7)	0	2 (20)	0	3 (25)	0
口内炎	3 (25)	0	0	0	3 (25)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (30)	1 (10)	6 (50)	2 (16.7)
末梢性浮腫	2 (16.7)	0	1 (10)	0	3 (25)	0
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	3 (25)	—	0	—	3 (25)	—
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	4 (33.3)	4 (33.3)	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)

重篤な有害事象は2例（16.7%）に認められ、投与期別では単独投与期1例（8.3%）、併用投与期1例（10.0%）であった。単独投与期で1例に発現したのはイレウス、併用投与期で1例に発現したのは貧血であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は1例（8.3%）に認められ、投与期別では単独投与期1例（8.3%）、併用投与期0例（0%）であった。単独投与期で1例に発現したのはALT増加及びAST増加であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

#### (8) 海外第 I 相試験 (E7389-E044-110試験)

有害事象は本薬が投与された26例中26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26例中24例（92.3%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率20%以上の有害事象（例数、%）

器官別大分類 基本語	(N=26)	
	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	26 (100)	20 (76.9)
血液及びリンパ系障害		
貧血	8 (30.8)	2 (7.7)
白血球減少症	8 (30.8)	5 (19.2)
好中球減少症	13 (50)	11 (42.3)
胃腸障害		
便秘	9 (34.6)	0
悪心	8 (30.8)	1 (3.8)
嘔吐	9 (34.6)	2 (7.7)
全身障害及び投与局所様態		
無力症	11 (42.3)	2 (7.7)
発熱	7 (26.9)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	6 (23.1)	1 (3.8)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	6 (23.1)	—

重篤な有害事象は7例（26.9%）に認められ、内訳は、尿閉、骨痛、頭痛、嘔吐、亜イレウス、菌血症、貧血、無力症、食欲減退、腎不全、発熱及び肝炎各1例（3.8%）であり、このうち貧血、無力症、食欲減退、腎不全、発熱及び肝炎は、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1例（3.8%）に認められ、内訳は腎不全であった。当該事象の本薬との因果関係は否定されなかった。

#### (9) 海外第Ⅱ相試験（E7389-A001-201試験）

有害事象は本薬が投与された103例中102例（99.0%）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97例（94.2%）に認められた。投与スケジュール別では、有害事象は、週1回3週間投与後1週間休薬の4週間サイクルで70例中69例（98.6%）、週1回、2週間投与後1週間休薬3週間サイクルで33例中33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4週間サイクルで70例中68例（97.1%）、3週間サイクルで33例中29例（87.9%）に認められた。投与サイクル合計で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

投与サイクル合計で発現率10%以上の有害事象（例数、%）

器官別大分類 基本語	4週間サイクル (N=70)		3週間サイクル (N=33)		投与サイクル合計 (N=103)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	69 (98.6)	55 (78.6)	33 (100)	22 (66.7)	102 (99)	77 (74.8)
血液及びリンパ系障害						
貧血	34 (48.6)	1 (1.4)	7 (21.2)	1 (3)	41 (39.8)	2 (1.9)
白血球減少症	22 (31.4)	14 (20)	6 (18.2)	5 (15.2)	28 (27.2)	19 (18.4)
好中球減少症	54 (77.1)	46 (65.7)	24 (72.7)	20 (60.6)	78 (75.7)	66 (64.1)
胃腸障害						
腹痛	9 (12.9)	1 (1.4)	5 (15.2)	3 (9.1)	14 (13.6)	4 (3.9)
便秘	25 (35.7)	0	10 (30.3)	0	35 (34)	0
下痢	11 (15.7)	1 (1.4)	8 (24.2)	2 (6.1)	19 (18.4)	3 (2.9)
消化不良	8 (11.4)	0	4 (12.1)	0	12 (11.7)	0
悪心	32 (45.7)	1 (1.4)	14 (42.4)	2 (6.1)	46 (44.7)	3 (2.9)
口内炎	11 (15.7)	3 (4.3)	6 (18.2)	0	17 (16.5)	3 (2.9)

器官別大分類 基本語	4週間サイクル (N=70)		3週間サイクル (N=33)		投与サイクル合計 (N=103)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
嘔吐	13 (18.6)	0	8 (24.2)	0	21 (20.4)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	41 (58.6)	2 (2.9)	19 (57.6)	2 (6.1)	60 (58.3)	4 (3.9)
末梢性浮腫	17 (24.3)	2 (2.9)	5 (15.2)	0	22 (21.4)	2 (1.9)
疼痛	8 (11.4)	1 (1.4)	3 (9.1)	2 (6.1)	11 (10.7)	3 (2.9)
発熱	23 (32.9)	2 (2.9)	8 (24.2)	1 (3)	31 (30.1)	3 (2.9)
感染症及び寄生虫症						
尿路感染	9 (12.9)	0	5 (15.2)	0	14 (13.6)	0
臨床検査						
体重減少	10 (14.3)	1 (1.4)	1 (3)	0	11 (10.7)	1 (1)
代謝及び栄養障害						
脱水	11 (15.7)	5 (7.1)	3 (9.1)	1 (3)	14 (13.6)	6 (5.8)
低カリウム血症	12 (17.1)	1 (1.4)	7 (21.2)	2 (6.1)	19 (18.4)	3 (2.9)
食欲減退	22 (31.4)	0	9 (27.3)	1 (3)	31 (30.1)	1 (1)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	10 (14.3)	1 (1.4)	3 (9.1)	0	13 (12.6)	1 (1)
背部痛	7 (10)	0	5 (15.2)	1 (3)	12 (11.7)	1 (1)
骨痛	10 (14.3)	0	3 (9.1)	0	13 (12.6)	0
神経系障害						
浮動性めまい	10 (14.3)	0	7 (21.2)	0	17 (16.5)	0
頭痛	12 (17.1)	1 (1.4)	11 (33.3)	1 (3)	23 (22.3)	2 (1.9)
末梢性ニューロパチー	17 (24.3)	2 (2.9)	9 (27.3)	0	26 (25.2)	2 (1.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	16 (22.9)	1 (1.4)	7 (21.2)	1 (3)	23 (22.3)	2 (1.9)
呼吸困難	15 (21.4)	6 (8.6)	8 (24.2)	3 (9.1)	23 (22.3)	9 (8.7)
口腔咽頭痛	6 (8.6)	0	6 (18.2)	0	12 (11.7)	0
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	31 (44.3)	—	14 (42.4)	—	45 (43.7)	—

重篤な有害事象は33例（32.0%）に認められ、投与スケジュール別では4週間サイクル23例（32.9%）、3週間サイクル10例（30.3%）であった。また、因果関係の否定できない重篤な有害事象は13例（12.6%）に認められ、投与スケジュール別では4週間サイクル10例（14.3%）、3週間サイクル3例（9.1%）であった。4週間サイクル投与で発現率が高かった（2例以上）重篤な有害事象の内訳は、脱水5例（7.1%）、発熱3例（4.3%）、発熱性好中球減少症、悪性新生物進行、運動失調、呼吸困難各2例（2.9%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、脱水各2例（2.9%）、好中球減少症、血小板減少症、内耳障害、粘膜の炎症、発熱、気管支炎、蜂巣炎、好中球減少性敗血症、四肢痛、運動失調各1例（1.4%）であった。3週間サイクル投与で認められた重篤な有害事象の内訳は、疼痛、発熱各2例（6.1%）、発熱性好中球減少症、腹痛、食道潰瘍出血、無力症、肝不全、ウイルス性胃腸炎、足関節部骨折、脱水、食欲減退、悪性新生物進行、多発ニューロパチー、振戦、女性生殖器瘻、呼吸困難、胸水各1例（3.0%）であり、このうち発熱性好中球減少症、発熱、多発ニューロパチー各1例（3.0%）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13例（12.6%）に認められ、投与スケジュール別では4週間サイクル11例（15.7%）、3週間サイクル2例（6.1%）であった。また、本薬との因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は6例（5.8%）に認められ、投与スケジュール別では4週間サイクル5例（7.1%）、3週間サイクル1例（3.0%）であった。4週間サイクル投与で認められた投与中止に至った有害事象の内訳は、好中球減少症、内耳障害、下痢、疲

労、疾患進行、菌血症、リステリア菌性髄膜炎、細菌性関節炎、運動失調、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、呼吸不全、顔面腫脹各1例（1.4%）であり、このうち好中球減少症、内耳障害、下痢、疲労、運動失調、末梢性感覚ニューロパチーは、本薬との因果関係が否定されなかった。3週間サイクル投与で認められた投与中止に至った有害事象の内訳は、疼痛及び多発ニューロパチー各1例（3.0%）であり、このうち多発ニューロパチーは、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (10) 海外第Ⅱ相試験（E7389-G000-211試験）

有害事象は本薬が投与された291例中290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287例（98.6%）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（例数、%）

器官別大分類 基本語	(N=291)	
	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	290 (99.7)	214 (73.5)
血液及びリンパ系障害		
貧血	86 (29.6)	6 (2.1)
白血球減少症	64 (22)	41 (14.1)
好中球減少症	174 (59.8)	157 (54)
眼障害		
流涙増加	31 (10.7)	0
胃腸障害		
腹痛	38 (13.1)	6 (2.1)
便秘	95 (32.6)	4 (1.4)
下痢	65 (22.3)	4 (1.4)
悪心	141 (48.5)	8 (2.7)
口内炎	31 (10.7)	3 (1)
嘔吐	71 (24.4)	6 (2.1)
全身障害及び投与局所様態		
無力症	111 (38.1)	21 (7.2)
疲労	108 (37.1)	12 (4.1)
粘膜の炎症	44 (15.1)	7 (2.4)
末梢性浮腫	38 (13.1)	2 (0.7)
疼痛	32 (11)	8 (2.7)
発熱	85 (29.2)	3 (1)
感染症及び寄生虫症		
尿路感染	35 (12)	1 (0.3)
臨床検査		
体重減少	29 (10)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	84 (28.9)	2 (0.7)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	50 (17.2)	5 (1.7)
背部痛	46 (15.8)	10 (3.4)
骨痛	29 (10)	6 (2.1)
筋骨格痛	33 (11.3)	1 (0.3)
筋肉痛	42 (14.4)	2 (0.7)
四肢痛	38 (13.1)	4 (1.4)
神経系障害		
味覚異常	40 (13.7)	0
頭痛	61 (21)	3 (1)
末梢性ニューロパチー	45 (15.5)	9 (3.1)

器官別大分類 基本語	(N=291)	
	全Grade	Grade 3/4
錯感覚	32 (11)	4 (1.4)
末梢性感覚ニューロパチー	30 (10.3)	4 (1.4)
精神障害		
不眠症	33 (11.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	57 (19.6)	3 (1)
呼吸困難	57 (19.6)	13 (4.5)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	179 (61.5)	—

重篤な有害事象は88例 (30.2%) に認められ、因果関係の否定できない重篤な有害事象は39例 (13.4%) に認められた。発現率が高かった (1.0%以上) 重篤な有害事象の内訳は、発熱性好中球減少症11例 (3.8%)、発熱9例 (3.1%)、呼吸困難8例 (2.7%)、好中球減少症、胸水各7例 (2.4%)、嘔吐、疼痛、背部痛各4例 (1.4%)、貧血、腹痛、中枢神経系転移各3例 (1.0%) であり、発現率が高かった (1.0%以上) 因果関係の否定できない重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症11例 (3.8%)、好中球減少症、発熱各7例 (2.4%)、貧血、嘔吐各3例 (1.0%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は38例 (13.1%) に認められ、因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は20例 (6.9%) に認められた。発現率が高かった (0.5%以上) 投与中止に至った有害事象の内訳は、末梢性ニューロパチー7例 (2.4%)、筋力低下、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー各2例 (0.7%) であり、発現率が高かった (0.5%以上) 因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー7例 (2.4%)、筋力低下、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー各2例 (0.7%) であった。

#### (11) 海外第Ⅲ相試験 (E7389-G000-305試験)

本薬群では、有害事象は503例中497例 (98.8%) 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474例 (94.2%) に認められた。TPC群では、有害事象は247例中230例 (93.1%) 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192例 (77.7%) 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 (例数、%)

器官別大分類 基本語	本薬群 (N=503)		TPC群 (N=247)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	497 (98.8)	327 (65)	230 (93.1)	116 (47)
血液及びリンパ系障害				
貧血	94 (18.7)	10 (2)	56 (22.7)	9 (3.6)
白血球減少症	116 (23.1)	70 (13.9)	28 (11.3)	14 (5.7)
好中球減少症	259 (51.5)	227 (45.1)	73 (29.6)	52 (21.1)
胃腸障害				
便秘	124 (24.7)	4 (0.8)	51 (20.6)	2 (0.8)
下痢	92 (18.3)	0	45 (18.2)	0
悪心	174 (34.6)	6 (1.2)	70 (28.3)	7 (2.8)
嘔吐	91 (18.1)	5 (1)	44 (17.8)	3 (1.2)
全身障害及び投与局所様態				
無力症	133 (26.4)	32 (6.4)	58 (23.5)	13 (5.3)
疲労	146 (29)	18 (3.6)	47 (19)	15 (6.1)
発熱	105 (20.9)	1 (0.2)	31 (12.6)	1 (0.4)
臨床検査				
体重減少	107 (21.3)	4 (0.8)	33 (13.4)	0

器官別大分類 基本語	本薬群 (N=503)		TPC群 (N=247)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
代謝及び栄養障害				
食欲減退	113 (22.5)	3 (0.6)	36 (14.6)	4 (1.6)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	70 (13.9)	3 (0.6)	13 (5.3)	2 (0.8)
背部痛	75 (14.9)	4 (0.8)	19 (7.7)	4 (1.6)
骨痛	56 (11.1)	9 (1.8)	23 (9.3)	5 (2)
筋肉痛	53 (10.5)	1 (0.2)	16 (6.5)	1 (0.4)
四肢痛	59 (11.7)	5 (1)	24 (9.7)	3 (1.2)
神経系障害				
頭痛	97 (19.3)	2 (0.4)	29 (11.7)	1 (0.4)
末梢性ニューロパチー	59 (11.7)	16 (3.2)	15 (6.1)	2 (0.8)
錯感覚	56 (11.1)	9 (1.8)	16 (6.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	63 (12.5)	10 (2)	10 (4)	2 (0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	72 (14.3)	0	21 (8.5)	0
呼吸困難	79 (15.7)	18 (3.6)	31 (12.6)	8 (3.2)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	224 (44.5)	—	24 (9.7)	—
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (1.4)	2 (0.4)	34 (13.8)	9 (3.6)

本薬群では、重篤な有害事象は126例（25.0%）に認められ、因果関係の否定できない重篤な有害事象は59例（11.7%）に認められた。発現率が高かった（1.0%以上）重篤な有害事象の内訳は、発熱性好中球減少症20例（4.0%）、好中球減少症9例（1.8%）、悪心、発熱、高カルシウム血症、呼吸困難、肺塞栓症各7例（1.4%）、胸水6例（1.2%）、嘔吐、全身健康状態低下5例（1.0%）であり、発現率が高かった（1.0%以上）因果関係の否定できない重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症20例（4.0%）、好中球減少症9例（1.8%）、及び発熱5例（1.0%）であった。

TPC群では、重篤な有害事象は64例（25.9%）に認められ、因果関係の否定できない重篤な有害事象は17例（6.9%）に認められた。発現率が高かった（1.0%以上）重篤な有害事象は、呼吸困難9例（3.6%）、無力症5例（2.0%）、下痢、胸水各4例（1.6%）、発熱性好中球減少症、腹痛、疼痛、活動状態低下、背部痛、悪性新生物進行及び肺塞栓症各3例（1.2%）であり、発現率が高かった（1.0%以上）因果関係の否定できない重篤な有害事象は、無力症4例（1.6%）及び下痢3例（1.2%）であった。

本薬群では、本薬の投与中止に至った有害事象は67例（13.3%）に認められ、因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は45例（8.9%）に認められた。発現率が高かった（1.0%以上）投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー11例（2.2%）、末梢性ニューロパチー8例（1.6%）、末梢性運動ニューロパチー6例（1.2%）、疲労5例（1.0%）であり、発現率が高かった（1.0%以上）因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー11例（2.2%）、末梢性ニューロパチー7例（1.4%）、末梢性運動ニューロパチー6例（1.2%）であった。

TPC群では、本薬の投与中止に至った有害事象は38例（15.4%）に認められ、因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は17例（6.9%）に認められた。発現率が高かった（1.0%以上）投与中止に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群4例（1.6%）、腹水、無力症及び呼吸困難各3例（1.2%）であり、発現率が高かった（1.0%以上）因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群4例（1.6%）であった。

## (12) 海外第Ⅰ相試験 (NCI-5730試験)

Grade 3/4の副作用のうち、好中球/顆粒球の減少が第1サイクルで14例、第2サイクル以降で25例と高い頻度で発現した。第1サイクル又は第2サイクル以降で2例以上に認められた副作用は下表のとおりである。

第1サイクル又は第2サイクル以降で2例以上に認められたGrade 3/4の副作用 (例数)

器官分類 事象名	(N=40)	
	第1サイクル	第2サイクル以降
血液系		
総白血球数	7	5
好中球/顆粒球	14	25
発熱性好中球減少症	2	0
代謝		
高血糖症	1	2

DLTは0.125mg/m<sup>2</sup>群で1例中0例、0.25mg/m<sup>2</sup>群で1例中0例、0.5mg/m<sup>2</sup>群で7例中1例、0.7mg/m<sup>2</sup>群で4例中0例、1.0mg/m<sup>2</sup>群で3例中0例、1.4mg/m<sup>2</sup>群で19例中1例、2.0mg/m<sup>2</sup>群で5例中2例に認められ、内訳は、発熱性好中球減少症3例及びアルカリホスファターゼ増加1例であった。このほか、重篤な非血液毒性として、高血糖症、低リン酸血症及び疲労が認められた。

## (13) 海外第Ⅱ相試験 (E7389-A001-202試験)

有害事象は本薬が投与された103例中103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95例 (92.2%) に認められた。投与スケジュール別では、有害事象は、週1回3週間投与後1週間休薬の4週間サイクルで77例中77例 (100%)、週1回2週間投与後1週間休薬の3週間サイクルで26例中26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4週間サイクルで77例中70例 (90.9%)、3週間サイクルで26例中25例 (96.2%) に認められた。投与サイクルの合計で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

投与サイクルの合計で発現率10%以上の有害事象 (例数、%)

器官別大分類 基本語	4週間サイクル (N=77)		3週間サイクル (N=26)		投与サイクル合計 (N=103)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	77 (100)	54 (70.1)	26 (100)	19 (73.1)	103 (100)	73 (70.9)
血液及びリンパ系障害						
貧血	27 (35.1)	2 (2.6)	10 (38.5)	2 (7.7)	37 (35.9)	4 (3.9)
好中球減少症	45 (58.4)	38 (49.4)	14 (53.8)	13 (50)	59 (57.3)	51 (49.5)
胃腸障害						
便秘	31 (40.3)	2 (2.6)	15 (57.7)	0	46 (44.7)	2 (1.9)
下痢	19 (24.7)	3 (3.9)	9 (34.6)	0	28 (27.2)	3 (2.9)
悪心	38 (49.4)	2 (2.6)	13 (50)	0	51 (49.5)	2 (1.9)
口内炎	13 (16.9)	1 (1.3)	1 (3.8)	0	14 (13.6)	1 (1)
嘔吐	24 (31.2)	2 (2.6)	6 (23.1)	1 (3.8)	30 (29.1)	3 (2.9)
全身障害及び投与局所様態						
無力症	12 (15.6)	4 (5.2)	3 (11.5)	0	15 (14.6)	4 (3.9)
胸痛	7 (9.1)	3 (3.9)	4 (15.4)	1 (3.8)	11 (10.7)	4 (3.9)
疲労	51 (66.2)	15 (19.5)	15 (57.7)	4 (15.4)	66 (64.1)	19 (18.4)
粘膜の炎症	11 (14.3)	0	2 (7.7)	0	13 (12.6)	0
末梢性浮腫	16 (20.8)	0	7 (26.9)	0	23 (22.3)	0
発熱	24 (31.2)	2 (2.6)	6 (23.1)	0	30 (29.1)	2 (1.9)
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	10 (13)	0	5 (19.2)	0	15 (14.6)	0
尿路感染	13 (16.9)	0	3 (11.5)	0	16 (15.5)	0

器官別大分類 基本語	4週間サイクル (N=77)		3週間サイクル (N=26)		投与サイクル合計 (N=103)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
臨床検査						
体重減少	12 (15.6)	3 (3.9)	2 (7.7)	0	14 (13.6)	3 (2.9)
呼吸音異常	10 (13)	0	2 (7.7)	0	12 (11.7)	0
代謝及び栄養障害						
脱水	10 (13)	5 (6.5)	2 (7.7)	0	12 (11.7)	5 (4.9)
食欲減退	32 (41.6)	1 (1.3)	13 (50)	0	45 (43.7)	1 (1)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	18 (23.4)	3 (3.9)	1 (3.8)	0	19 (18.4)	3 (2.9)
背部痛	10 (13)	2 (2.6)	5 (19.2)	1 (3.8)	15 (14.6)	3 (2.9)
骨痛	10 (13)	6 (7.8)	4 (15.4)	0	14 (13.6)	6 (5.8)
神経系障害						
浮動性めまい	12 (15.6)	0	7 (26.9)	0	19 (18.4)	0
末梢性ニューロパチー	21 (27.3)	2 (2.6)	6 (23.1)	0	27 (26.2)	2 (1.9)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (9.1)	1 (1.3)	4 (15.4)	0	11 (10.7)	1 (1)
精神障害						
不安	15 (19.5)	3 (3.9)	5 (19.2)	0	20 (19.4)	3 (2.9)
うつ病	18 (23.4)	0	3 (11.5)	0	21 (20.4)	0
不眠症	16 (20.8)	0	4 (15.4)	0	20 (19.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	28 (36.4)	2 (2.6)	6 (23.1)	0	34 (33)	2 (1.9)
呼吸困難	35 (45.5)	14 (18.2)	13 (50)	5 (19.2)	48 (46.6)	19 (18.4)
喘鳴	10 (13)	0	3 (11.5)	0	13 (12.6)	0
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	34 (44.2)	—	4 (15.4)	—	38 (36.9)	—
発疹	10 (13)	1 (1.3)	2 (7.7)	0	12 (11.7)	1 (1)

重篤な有害事象は44例（42.7%）に認められ、投与スケジュール別では4週間サイクル33例（42.9%）、3週間サイクル11例（42.3%）であった。また、因果関係の否定できない重篤な有害事象は12例（11.7%）に認められ、投与スケジュール別では4週間サイクル10例（13.0%）、3週間サイクル2例（7.7%）であった。4週間サイクル投与で発現率が高かった（2例以上）重篤な有害事象の内訳は、悪性新生物進行5例（6.5%）、発熱、肺炎、肺の悪性新生物、呼吸困難、肺塞栓症各3例（3.9%）、発熱性好中球減少症、下痢、脱水、中枢神経系転移、低酸素症、呼吸不全各2例（2.6%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症2例（2.6%）、好中球減少症、汎血球減少症、胃炎、口内炎、発熱、敗血症、好中球減少性敗血症、末梢性ニューロパチー、呼吸困難、肺塞栓症各1例（1.3%）であった。3週間サイクル投与で認められた重篤な有害事象の内訳は、深部静脈血栓症3例（11.5%）、呼吸困難、呼吸不全各2例（7.7%）、発熱性好中球減少症、好中球減少症、心タンポナーデ、嘔吐、疼痛、蜂巣炎、肺炎、吸気時収縮期血圧低下、運動失調、低酸素症、胸水、肺塞栓症、低血圧各1例（3.8%）であり、このうち、発熱性好中球減少症、好中球減少症、肺炎各1例（3.8%）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15例（14.6%）に認められ、投与スケジュール別では4週間サイクル13例（16.9%）、3週間サイクル2例（7.7%）であった。また、本薬との因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は6例（5.8%）に認められ、投与スケジュール別では4週間サイクル5例（6.5%）、3週間サイクル1例（3.8%）であった。4週間サイクル投与で認められた投与中止に至った有害事象の内訳は、疲労、末梢性ニューロパチー各2例（2.6%）、腹痛、無力症、肺炎、好中球減少性敗血症、肺虚脱、脱水、骨痛、悪性新生物進行、肺の悪性新生物、中枢神経系転移、脳出血、喀血、呼吸不全各1例（1.3%）であり、こ

のうち、疲労、末梢性ニューロパチー各2例（2.6%）、好中球減少性敗血症1例（1.3%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。3週間サイクル投与で認められた投与中止に至った有害事象の内訳は、血小板減少症、低酸素症、呼吸不全各1例（3.8%）であり、このうち血小板減少症は、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### (14) 海外第Ⅱ相試験（E7389-G000-204試験）

有害事象は本薬が投与された108例中107例（99.1%）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96例（88.9%）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（例数、%）

器官別大分類 基本語	(N=108)	
	全Grade	Grade 3/4
全有害事象	107 (99.1)	59 (54.6)
血液及びリンパ系障害		
貧血	33 (30.6)	4 (3.7)
白血球減少症	28 (25.9)	12 (11.1)
好中球減少症	44 (40.7)	32 (29.6)
胃腸障害		
便秘	24 (22.2)	0
下痢	26 (24.1)	2 (1.9)
悪心	25 (23.1)	0
全身障害及び投与局所様態		
無力症	28 (25.9)	5 (4.6)
疲労	47 (43.5)	8 (7.4)
末梢性浮腫	19 (17.6)	2 (1.9)
発熱	16 (14.8)	4 (3.7)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	27 (25)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	11 (10.2)	0
筋力低下	14 (13)	1 (0.9)
神経系障害		
末梢性ニューロパチー	21 (19.4)	3 (2.8)
錯感覚	12 (11.1)	3 (2.8)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	20 (18.5)	—

重篤な有害事象は34例（31.5%）に認められ、因果関係の否定できない重篤な有害事象は14例（13.0%）に認められた。発現率が高かった（2例以上）重篤な有害事象の内訳は、肺炎、腎不全各4例（3.7%）、発熱性好中球減少症、発熱、尿路性敗血症、脱水、脊髄圧迫、肺塞栓症各3例（2.8%）、貧血、好中球減少症、下痢、メレナ、尿路感染、悪性新生物進行、深部静脈血栓症各2例（1.9%）であり、発現率が高かった（2例以上）因果関係の否定できない重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症3例（2.8%）、好中球減少症、下痢、発熱、尿路感染、肺塞栓症、深部静脈血栓症各2例（1.9%）であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は27例（25.0%）に認められ、因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は18例（16.7%）に認められた。発現率が高かった（2例以上）投与中止に至った有害事象の内訳は、末梢性ニューロパチー6例（5.6%）、錯感覚5例（4.6%）、脊髄圧迫3例（2.8%）、無力症、疲労各2例（1.9%）であり、発現率が高かった（2例以上）因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー6例（5.6%）、錯感覚5例（4.6%）、疲労2例（1.9%）であった。

### 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ったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、チューブリン重合阻害作用を有する新有効成分含有医薬品であり、手術不能又は再発乳癌における新たな治療の選択肢として、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

## 審査報告 (2)

平成 23 年 1 月 11 日

### I. 申請品目

[販売名]	ハラヴェン静注 1mg
[一般名]	エリブリンメシル酸塩
[申請者名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 3 月 30 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 有効性について

機構は、提出された海外第Ⅲ相試験（E7389-G000-305試験、以下、「305試験」）の結果を踏まえ、主要評価項目に設定された全生存期間（以下、「OS」）について、本薬群の主治医選択治療（以下、「TPC」）群に対するOSの優越性が検証されたことから、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む2～5レジメンの化学療法歴を有する進行又は再発乳癌患者に対して、本薬の有効性は認められると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、末梢神経障害、感染症、肝機能障害及び間質性肺疾患であると判断した。本薬の使用においては、当該有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした適切な対応が行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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

- ・ 現在実施中の海外臨床試験（E7389-G000-          試験、以下、「          試験」）において、本薬との因果関係が否定できない肝不全又は中毒性肝炎により、死亡に至った患者が報告されている（審査報告(1)「Ⅱ.4. (iii) <審査の概略> (3) 5) 肝機能障害」の項参照）。当該患者については、具体的な臨床経過を確認し、情報提供する必要があると考える。
- ・ タキサン系抗悪性腫瘍剤等での前治療により末梢神経障害が発現した患者において、本薬投与中に当該事象が再発又は増悪することによって、本薬の用量強度（総投与量/曝露期間）が低下した結果、末梢神経障害以外の安全性についての評価が過小的に影響を受けていないかを確認する必要があると考える。
- ・ Kaplan-Meier曲線（審査報告(1)「Ⅱ.4. (iii) <審査の概略> (3) 3) 末梢神経障害について」の項参照）で示された結果からは、検討症例数が限られているものの、本薬の投与期間が長期化するのに伴って、末梢神経障害の累積発現率が高くなる可能性、及び、より高いGradeの末梢神経障害の発現率が高くなる可能性が懸念される。また、本薬投与前に末梢神経障害を有する患者では、本薬投与後に発現する末梢神経障害がより重症化する可能性も懸念されることから、当該内容については、資材等を用いて、

適切に情報提供する必要があると考える。

- ・ 現時点において、論文等で公表されている本薬の安全性情報は限られることから、申請者は、医療現場に適宜、最新の情報を提供する必要があると考える。

機構は、海外■試験において、本薬との因果関係が否定できない肝不全又は中毒性肝炎により死亡に至った患者の臨床経過について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

肝不全により死亡に至った患者（46歳女性：肺転移、肝転移を伴う転移性乳癌）については、本薬1コース目投与時に血清トランスアミナーゼの上昇（AST：69、ALT：105、いずれも単位不明）及びGrade 2の血清クレアチニンの上昇が認められ、37日目に死亡した。剖検は実施されておらず、原疾患の進行により死亡に至った可能性はあるものの、本薬と肝不全及び腎不全との因果関係は否定されなかった。

中毒性肝炎により死亡に至った患者（52歳女性：肺転移を伴う転移性乳癌）については、本薬1コースの1日目の投与後に疲労、脱力、悪心及び嘔吐が発現し、9日目にGrade 2の高ビリルビン血症及びGrade 4の好中球減少が認められ、中毒性肝炎と診断された。その後、14日目に死亡した。剖検は実施されておらず、本薬と中毒性肝炎との因果関係は否定されなかった。

機構は、上記死亡例について、肝不全又は中毒性肝炎が直接的な死因であるか否かについては明らかではないものの、本薬との因果関係は否定できないことから、資材等により情報提供し、注意喚起する必要があると考える。

次に、機構は、他の抗悪性腫瘍剤による前治療による末梢神経障害の発現の有無別での、本薬の用量強度と安全性との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅱ相試験（E7389-J081-221試験、以下、「221試験」）及び海外臨床試験3試験（海外E7389-A001-201試験、海外E7389-G000-211試験及び海外305試験における本薬群の統合解析）における、本薬投与前の末梢神経障害のGrade別に本薬の用量強度を比較した結果、差異は認められなかった（下表）。

本薬投与前の末梢神経障害の Grade 別の用量強度\*1

本薬投与前の末梢神経障害のGrade	国内221試験（81例）		海外臨床試験（827例）	
	例数	用量強度 中央値（最小値, 最大値）	例数	用量強度 中央値（最小値, 最大値）
全Grade	81	0.760 (0.34, 0.96)	826*2	0.860 (0.24, 1.01)
Grade 0	49	0.730 (0.34, 0.96)	624	0.860 (0.24, 0.98)
Grade 1	32	0.785 (0.43, 0.95)	142	0.860 (0.34, 1.01)
Grade 2 以上	0	—	27	0.850 (0.41, 0.96)

—：算出せず、\*1：用量強度 = 総投与量（mg/m<sup>2</sup>）/曝露期間（週）、\*2：投与前の末梢神経障害のGradeが不明な症例を含む。

また、同様に、本薬投与前の末梢神経障害のGrade別に本薬の安全性（特に関心のあるGrade 4の好中球減少、末梢神経障害、無力症及び疲労、並びに関節痛及び筋肉痛）を比較した結果、末梢神経障害を含め（審査報告（1）「Ⅲ.3. (iii) <審査の概略>（3）3）末梢神経障害について」の項参照）、差異は認められなかった。

以上より、本薬投与前に末梢神経障害が認められた患者において、本薬の用量強度及び安全性が明らかな影響を受ける可能性はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。ただし、本薬の投与期間が長くなる場合には、末梢神経障害の累積発現率は一定の割合で高くなり、より高いGradeの末梢神経障害の発現率が高くなる可能性があることに関する情報提供、及び本薬投与前に末梢神経障害を有する患者では、本薬投与後に発現する末梢神経障害がより重症化する可能性については、製造販

売後調査において、更なる情報を収集し、新たな知見が得られた場合の適切な情報提供、を行う必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、末梢神経障害を含め、本薬投与時の安全性情報については、添付文書又は資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供及び注意喚起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) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む2～5レジメンの化学療法歴を有する進行又は再発乳癌に対して、本薬の臨床的有用性が示されたこと、及び三次治療における標準療法として位置付けられる薬剤がないことから、本薬は、当該患者に対する第一選択薬として位置付けられる可能性はあるものと判断した。

また、機構は、本薬の効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、注意喚起することが適切と判断した。

- ・ 本薬の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

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

- ・ アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後に病勢進行した患者が本薬の治療対象であることを、申請者は関連学会等との連携も図り、医療現場に正確に周知していく必要があると考える。
- ・ 標準治療は、複数の検証的試験成績や製造販売後に得られる様々な情報によって確立されてくるものであり、海外305試験の結果のみから、アントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する乳癌に対する第一選択薬として、本薬を位置付けることは困難と考える。
- ・ ████████ との比較試験として実施中の海外██████試験は、本薬の臨床的位置付けがより明確になる重要な臨床試験であることから、申請者は、当該試験成績が得られ次第、速やかに医療現場に情報提供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、本薬の有効性及び安全性が示された臨床試験の投与対象について、医療現場に正確に周知されるように情報提供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。また、将来的に本薬がアントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後に病勢進行した患者に対する第一選択薬に位置付けられていく可能性はあるものの、現時点までに得られているエビデンスからは、当該患者に対する第一選択薬として位置付けられるまでには至っていないことから、海外██████試験成績が得られ次第、ウェブサイト等を用いて迅速に公表するとともに、医療現場に情報提供するように申請者に指示した。申請者は、これに従う旨を回答した。

以上から、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を設定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。

<効能・効果>

手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 本薬の術前・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。
- ・ 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪

性腫瘍剤を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

#### (4) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量として、「通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1回1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2～5分間かけて、1週間間隔で2週間連続静脈内投与し、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」旨を設定し、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、①他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない旨、②投与延期、減量・休薬・中止の目安について、及び③肝機能障害を有する患者に対する注意喚起について記載し、情報提供することが適切であると判断した。

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

- ・ 本薬の投与時間は臨床薬理学的観点からの設定根拠は不明と考えるが、その設定の経緯については一部理解可能であり、本薬の投与時間として、海外305試験等で検討された「2～5分間」を用法・用量として設定することは可能と考える。
- ・ 肝機能障害患者に対する本薬の用量については具体的な投与量を添付文書等により提供することは有用であると考え、海外E7389-E044-108試験の結果に基づいて、肝機能障害患者に対する用量を具体的に設定することは困難であると考え。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を設定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。

#### <用法・用量>

通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、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。
- ・ 本薬の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、減量又は休薬すること。

#### <各サイクル1週目>

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 好中球数：1,000/mm<sup>3</sup>以上</li> <li>・ 血小板数：75,000/mm<sup>3</sup>以上</li> <li>・ 非血液毒性：Grade 2<sup>注1)</sup> 以下</li> </ul>
減量基準	前サイクルにおいて以下の副作用等が発現した場合、減量した上で投与する <sup>注2)</sup> 。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 7日間を超えて継続する好中球数減少（500/mm<sup>3</sup>未満）</li> <li>・ 発熱又は感染を伴う好中球数減少（1,000/mm<sup>3</sup>未満）</li> <li>・ 血小板数減少（25,000/mm<sup>3</sup>未満）</li> <li>・ 輸血を要する血小板数減少（50,000/mm<sup>3</sup>未満）</li> <li>・ Grade 3<sup>注1)</sup> 以上の非血液毒性</li> <li>・ 副作用等により、2週目に休薬した場合</li> </ul>

<各サイクル2週目>

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000/mm <sup>3</sup> 以上 ・血小板数：75,000/mm <sup>3</sup> 以上 ・非血液毒性：Grade 2 <sup>(注1)</sup> 以下
投与再開基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たした場合、減量して投与する <sup>(注2)</sup> 。
休薬基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たさない場合は、休薬する。

注1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0に基づく

注2) 減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量前の投与量→減量後の投与量
1.4mg/m <sup>2</sup> →1.1mg/m <sup>2</sup>
1.1mg/m <sup>2</sup> →0.7mg/m <sup>2</sup>
0.7mg/m <sup>2</sup> →投与中止を考慮

- ・ 肝機能障害を有する患者に投与する場合は、減量を考慮すること。
- ・ 本薬投与時、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、本薬が使用された全症例を対象に、目標症例数 500 例、観察期間 1 年間とした特定使用成績調査（全例調査）を計画している。重点調査項目は、骨髄抑制が高頻度に発現していることから、感染症及び骨髄抑制と設定することが予定されている（審査報告(1)「II.4.(iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、提出された製造販売後の調査計画案について検討した結果、以下のように判断した。

- ・ 本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、末梢神経障害、感染症、肝機能障害及び間質性肺疾患であり、チューブリンを標的とした他の薬剤と比較して、新たに注意を要する有害事象は認められないことから、迅速に情報収集を行うことが可能であれば、全例調査方式で調査を実施する必要性は低いと考える。しかしながら、本承認申請において提出された資料では、本薬の日本人患者における安全性情報は限られており（国内E7389-J081-105試験：15例、国内221試験：81例、計96例）、十分な情報が得られているとは言えないことから、製造販売後調査を速やかに実施して安全性情報を収集し、医療現場に提供する必要がある。
- ・ 重点調査項目については、申請者の挙げた感染症及び骨髄抑制に加えて、末梢神経障害、肝機能障害及び間質性肺疾患を設定し、確実にこれらの情報収集が可能となるように調査計画を検討する必要がある。
- ・ 予定症例数及び観察期間については、申請者の設定は了承可能である。

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

- ・ 本薬投与時に注意を要する有害事象として、間質性肺疾患が挙げられることから、製造販売後調査において、放射線治療の施行状況（前治療歴、併用）に関する情報も収集することが望ましい。
- ・ 実施予定の製造販売後調査については、以下の点を考慮して計画を再考する必要があると考える。

- ① 製造販売後調査から得られる副作用等の情報については、中間解析を実施する等、早期に収集・解析を行い、当該調査計画の変更の要否を検討するとともに、得ら

れた結果については、速やかに医療現場に情報提供すること。

- ② 本薬の使用実態を可能な限り偏りなく把握できるような情報収集の方策を講じること。

専門協議での議論を踏まえ、機構は、製造販売後の調査計画について、以下の点を再考するよう申請者に指示した。

- ・ 放射線療法施行例（前治療歴、併用）における本薬の安全性情報（特に、間質性肺疾患、放射性肺臓炎及び放射線照射リコール反応）について、情報収集・検討が可能となる調査計画とすること。
- ・ 本薬の投与状況（減量・休薬・中止の頻度とその期間）と、既往又は新規の肝機能障害及び骨髄抑制の併発の有無との関係について、情報収集・検討が可能となる調査計画とすること。

申請者は、上記の機構の指示に従う旨を回答し、加えて以下のように説明した。

- ・ 使用実態下における本薬の安全性プロファイルを、可能な限り早期に把握し医療現場へ情報提供するため、製造販売開始後6カ月間隔で計3回の中間解析を実施する予定である。
- ・ 調査対象症例の選択に偏りを生じないよう情報収集するため、本薬の納入施設（約550施設予定）のうち、調査に参加する施設（約250施設予定）においては、登録期間中に本薬を使用した全症例を調査対象とする予定である。

機構は、申請者の回答を了承し、上記調査に関しては承認時点の指示事項とした。

## (6) その他

### 1) 本薬の作用機序について

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出された。

提出された資料からは、タキサン系抗悪性腫瘍剤耐性細胞に対して本薬が有効性を示す機序については、現時点では不明瞭と考える。当該機序については、非臨床の観点からも、検討を継続する必要があると考える。

機構は、当該機序について、不明な点が残されていると考えること（審査報告(1)「Ⅱ.3.(i) <審査の概略> (2) 本薬の有効性について」の項参照）から、今後も申請者自らが非臨床試験を積極的に実施し、新たな情報が得られた場合には、適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

### 2) 本薬の薬物動態について

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出された。

国内105試験において、肝機能障害時に本薬のCLが低値を示した要因として、本薬の胆汁中排泄に関与すると考えられるP-糖タンパク（以下、「P-gp」）の活性・発現量が肝機能障害に伴って低下した結果、固有クリアランスが低下したことが申請者の説明として挙げられている（審査報告(1)「Ⅱ.4(ii) <審査の概略> (1) 本薬の線形性」の項参照）。しかしながら、海外E7389-E044-109試験（以下、「109試験」）では、P-gp阻害剤であるケトコナゾールによる本薬のPKへの明らかな影響は認められておらず（審査報告(1)「Ⅱ.4(ii) <提出された資料の概略> (6) E7389-E044-109試験」の項参照）、P-gpを介した消失がCLの主要な変動要因であるか否かは明らかではないと考える。

機構は、海外109試験成績も踏まえ、本薬のCLの主要な変動要因について、再度考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外109試験において、本薬のPKに対するケトコナゾール併用の影響が認められなかった

ことについては、ケトコナゾールのP-gpに対する阻害定数が大きいこと、又は肝臓内のケトコナゾール濃度がP-gp阻害作用を示す濃度に達していなかったことに起因した結果であり、本薬のPKへのP-gpの関与を否定するものではないと考える。また、P-gp欠損CF-1マウスを用いた検討結果から、本薬がP-gp基質であることが示され、加えて、マスバランス試験（海外E7389-E044-103試験）成績から、本薬は主に未変化体で糞中排泄されることを踏まえると、本薬の消失にはP-gpを介した胆汁中排泄の寄与が大きいと推察することは可能と考える。ただし、本薬のCLに対するP-gpの寄与の程度を裏付ける試験成績は得られていないことから、今後、P-gp以外のトランスポーターの寄与等も含めて、更なる検討を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

海外109試験におけるケトコナゾールの肝臓内濃度は不明であり、申請者の説明内容は推察に留まるものとする。また、現時点では、本薬のCLに対するP-gpの寄与及び胆汁中排泄の機序の詳細が明確になっていないことから、P-gpを介した消失がCLの主な変動要因と結論付けることはできないと考える。今後、本薬のPKにおけるP-gp及びP-gp以外のトランスポーターの寄与等について更に検討し、新たな検討結果が得られた場合には、当該内容について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 3) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per protocol population、以下、「PPP」）について

海外305試験に対するGCP実地調査において、治験実施計画書の規定と異なり2症例がPPPから除外されていたことが判明したことを契機に、申請者が海外305試験の症例取扱いについて再調査を実施した結果、計7症例にPPPの採否の誤りが認められた旨が、申請者より報告された。

申請者は、海外305試験の主要評価項目はITT（intent-to-treat）集団のOSであること、及び副次評価項目であるPPPの解析結果に対して、当該7症例の採否はほとんど影響を与えなかったことから、有効性評価の評価に影響はない旨を説明している。

機構は、修正されたPPPの解析結果を確認し、申請者の説明を了承した。

## III. 審査報告（1）の追記

### （1）原薬の長期保存試験の追加提出について（II.2.<提出された資料の概略>（1）4）原薬の安定性）

継続中であった原薬基準ロットの長期保存試験（-65℃、-20℃）の結果（36カ月まで3ロット分）、及びコミットメントロットの長期保存試験（-65℃、-20℃）の結果（24カ月まで3ロット分、36カ月まで2ロット分）が追加提出され、いずれの条件においても品質への影響は認められなかった。

### （2）製剤の製造過程におけるpH管理値の変更について（II.2.<提出された資料の概略>（2）3）製造方法）

本剤の米国審査過程において、第■工程における薬液のpH管理の下限値を、実測値を踏まえ■から■に変更したことから、本邦の申請においてもpH管理の下限値を■に変更したいとの申出が申請者よりなされた。機構は、品質管理上問題ない変更と判断し、当該変更を了承した。

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

#### 1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審

査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.3、5.3.5.1.1、5.3.5.2.3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験責任医師による治験関連の重要な業務を分担することの手続きがなされていない医師が業務を行っていた事例、原資料（心電図チャートの一部）が保存されていない事例、治験実施計画書からの逸脱（バイタルサイン、尿検査、ECOG PS、心電図の一部の未実施）、改訂された説明文書による継続にかかる同意の未取得の事例が認められた。治験依頼者においては、上記の治験業務の分担に関する事項に対し、適切なモニタリングが実施されたとは言いがたい状況であり、また治験総括報告書に関し、治験実施計画書に基づき適切に取り扱われていない症例（有効性解析PPP）が認められたが、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## IV. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	改訂前	改訂後
13	27	作成	作製
13	40	作成	作製

## V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 手術不能又は再発乳癌

[用法・用量] 通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[警告]

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分な対応が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、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
2. 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項を参照し、適応患者の選択を慎重に行うこと。  
なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

[禁忌]

1. 高度な骨髄抑制のある患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 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。
2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、減量又は休薬すること。

<各サイクル1週目>

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000/mm <sup>3</sup> 以上 ・血小板数：75,000/mm <sup>3</sup> 以上 ・非血液毒性：Grade 2 <sup>注1)</sup> 以下
減量基準	前サイクルにおいて以下の副作用等が発現した場合、減量した上で投与する <sup>注2)</sup> 。 ・7日間を超えて継続する好中球数減少（500/mm <sup>3</sup> 未満） ・発熱又は感染を伴う好中球数減少（1,000/mm <sup>3</sup> 未満） ・血小板数減少（25,000/mm <sup>3</sup> 未満） ・輸血を要する血小板数減少（50,000/mm <sup>3</sup> 未満） ・Grade 3 <sup>注1)</sup> 以上の非血液毒性 ・副作用等により、2週目に休薬した場合

<各サイクル2週目>

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000/mm <sup>3</sup> 以上 ・血小板数：75,000/mm <sup>3</sup> 以上 ・非血液毒性：Grade 2 <sup>注1)</sup> 以下
投与再開基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たした場合、減量して投与する <sup>注2)</sup> 。
休薬基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たさない場合は、休薬する。

注1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0に基づく

注2) 減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量前の投与量→減量後の投与量
1.4mg/m <sup>2</sup> →1.1mg/m <sup>2</sup>
1.1mg/m <sup>2</sup> →0.7mg/m <sup>2</sup>
0.7mg/m <sup>2</sup> →投与中止を考慮

3. 肝機能障害を有する患者に投与する場合は、減量を考慮すること。
4. 本剤投与時、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。