

審査報告書

平成 25 年 1 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ア布拉キサン点滴静注用 100mg
[一 般 名]	パクリタキセル
[申 請 者 名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 2 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にパクリタキセルを 100mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 1 月 15 日

[販 売 名] アブラキサン点滴静注用 100mg

[一 般 名] パクリタキセル

[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 2 月 29 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の胃癌及び非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能・効果] 乳癌、胃癌、非小細胞肺癌

(下線部追加)

[用法・用量] 乳癌、胃癌には A 法を使用し、非小細胞肺癌には B 法を使用する。

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

審査報告（1）

平成 24 年 11 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アブラキサン点滴静注用 100mg
[一 般 名]	パクリタキセル
[申 請 者]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 2 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にパクリタキセルを 100mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<u>乳癌、胃癌、非小細胞肺癌</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>乳癌、胃癌には A 法を使用し、非小細胞肺癌には B 法を使用する。</u>

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

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) 本剤の概要

アブラキサン点滴静注用 100mg（以下、「本剤」）は、米国 Abraxis BioScience 社により創薬された、人血清アルブミン懸濁型のパクリタキセル（以下、「PTX」）製剤であり、「乳癌」を効能・効果として、2010 年 7 月 23 日に承認されている。また、2012 年 10 月時点で本剤は 42 の国・地域で製造販売されている。

なお、PTX を有効成分とする人血清アルブミンを含まない既承認製剤（以下、「既承認製剤」）は、本邦において、「卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌」を効能・効果として承認されている。

(2) 開発の経緯等

本剤の非小細胞肺癌領域での臨床開発は、海外において、2004 年 1 月から開始され、2007 年 12 月から本剤とカルボプラチナ（以下、「CBDCA」）との併用投与と既承認製剤と CBDCA との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅲ相試験が実施された。また、20■年■月から開始された国内での本剤と CBDCA との併用投与に関する第Ⅰ相試験終了後、20■年■月からは本邦も CA031 試験に参加した。当該試験成績に基づき、本剤は、米国では 2012 年 10 月に「ABRAXANE is indicated for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer, in combination with carboplatin, in patients who are not

candidates for curative surgery or radiation therapy.」を効能・効果として承認されている。なお、■においても、今後、本剤の■に関する効能追加について承認申請を行う予定である。

また、本剤の胃癌領域での臨床開発は、海外では着手されていないものの、2008年4月から国内第II相試験が実施された。

今般、国内外で実施された上記の試験成績を基に、新たに「非小細胞肺癌」及び「胃癌」に関する効能・効果及び用法・用量を追加する本剤の承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

機構は、アブラキサン点滴静注用 100mg（以下、「本剤」）の有効成分であるパクリタキセルの非小細胞肺癌及び胃癌に対する薬効は非臨床試験において既に示され、承認されていること（「平成11年2月9日付審査報告書 タキソール注」及び「平成13年4月27日付審査報告書 タキソール注」参照）から、本剤についても非小細胞肺癌及び胃癌に対する有効性は期待できるものと考える。

なお、本剤の初回承認申請時（2008年2月26日付）には、本剤が、胸腺欠損マウスの皮下に異所移植されたヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H522 細胞株の増殖を対照（無処置）群と比較して統計学的に有意に抑制した試験（A069.3 試験）成績が提出されている。

3. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者におけるアブラキサン点滴静注用 100mg（以下、「本剤」）投与時のパクリタキセル（以下、「PTX」）の薬物動態（以下、「PK」）は、カルボプラチナ（以下、「CBDCA」）との併用投与で検討された。なお、①検討された各癌腫間で本剤投与後の PTX の PK に明確な差異は認められておらず（「<審査の概略> (1) 各癌腫の患者間における本剤の PK の差異について」の項参照）、胃癌患者においても本剤の PK が大きく異なる可能性は低いと推察されること、及び②胃癌に対する申請用法・用量（260mg/m² の 3 週間間隔投与）における本剤投与後の PTX の PK については、初回申請時に乳癌患者等を対象として既に評価されていること（「平成21年11月11日付審査報告書 アブラキサン点滴静注用 100mg」参照）から、本承認申請において、胃癌患者における本剤の PK は検討しなかった、と申請者は説明している。

（1）国際共同第III相試験（5.3.5.1.1 : CA031 試験<2007年12月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >）

NSCLC 患者（日本人 12 例、外国人 15 例）を対象に、本剤 100mg/m² を 30 分かけて 1 週間間隔で静脈内投与及び CBDCA AUC 6mg·min/mL 相当量を 60 分かけて 3 週間間隔で本剤投与日に静脈内投与した際の、血漿中 PTX 並びに血漿中及び限外ろ過血漿中白金の PK を検討することを目的とした臨床試験（国内 J-0103 試験及び海外 BIO-VT-5 試験）が、国際共同第III相試験（CA031 試験）に付随して実施された。

1) 国内臨床薬理試験（5.3.3.2.1 : J-0103 試験（08DA33 試験）<20■年■月～20■年■月>）

Day 1（CBDCA 併用投与時）及び Day 15（本剤単独投与時）における PTX の PK パラメータは下表のとおりであった。Day 1 及び Day 15 における PTX の PK パラメータが比較可能な 9 例における、C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比（Day 1/Day 15、以下、同様）[90%信頼

区間（以下、「CI」）はそれぞれ 0.84 [0.64, 1.10] 及び 0.88 [0.79, 0.98] であり、CBDCA と併用投与した Day 1 での曝露量は本剤を単独投与した Day 15 と比較して低値を示す傾向が認められた。また、 AUC_{inf} の幾何平均比 [90%CI] は 0.85 [0.76, 0.95] であり、Day 15 と比較して Day 1 では統計学的に有意に低かった（対応のある t 検定、 $p=0.0310$ ）。Day 1 と Day 15 の PTX の曝露量に差異が認められた理由は明確ではないが、反復投与による本剤の蓄積が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

PTX の PK パラメータ

測定日	n	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m ²)	Vd_{ss} (L/m ²)
Day 1 (CBDCA 併用)	12	3,893±897	4,073±929	3,460±905	24.2±3.02	25.9±6.61	324±108
Day 15 (本剤単独)	10	4,565±1,346	5,060±1,325*	4,443±1,827	29.5±3.18*	21.0±5.51*	330±173*

算術平均値±標準偏差、* : n=9

また、Day 1 における CBDCA 投与後の白金の PK パラメータは下表のとおりであった。

白金の PK パラメータ

	n	AUC_{0-t} (mg•min/mL)	AUC_{inf} (mg•min/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)
血漿中	12	4.70±0.50	5.61±0.65*	21,707±3,030	12.0±1.42*	62.7±9.77*
限外ろ過血漿中	12	3.86±0.35	3.89±0.36	23,903±3,901	3.97±0.21	93.4±16.2

算術平均値±標準偏差、* : n=11

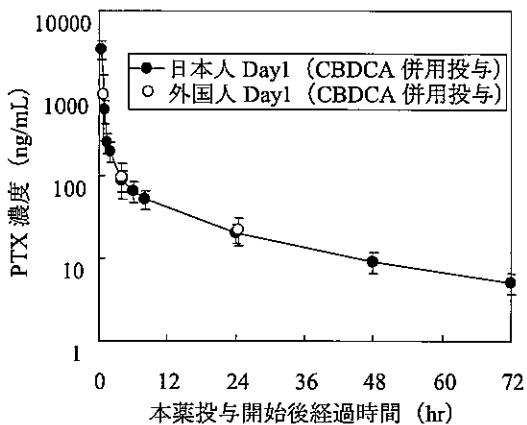
2) 海外臨床薬理試験（5.3.3.2.2 : BIO-VT-5 試験<2009年6月～2011年5月>）

Day 1 における本剤投与開始 0.75、4 及び 24.5 時間後の PTX 濃度の算術平均値±標準偏差は、それぞれ 966±699、96.3±44.5 及び 22.6±8.5ng/mL であった。なお、本試験で PK データが集積された被験者数は目標数（100 例）よりも少数であったため、当初計画していた母集団薬物動態解析は実施困難であり、また、採血時点が少数であったことから、ノンコンパートメントモデルから算出した PK パラメータを用いた考察は困難であった、と申請者は説明している。

（2）申請者による考察

日本人 NSCLC 患者と外国人 NSCLC 患者における PTX の PK

BIO-VT-5 試験の外国人 NSCLC 患者における本剤投与後の PTX の PK データは限られているものの、BIO-VT-5 試験で得られた本剤投与開始 0.75、4 及び 24.5 時間後の PTX 濃度と J-0103 試験で得られた PTX 濃度推移との比較を行ったところ、NSCLC 患者では、外国人（BIO-VT-5 試験）と日本人（J-0103 試験）における PTX 濃度の時間推移と概ね一致した（下図）。したがって、NSCLC 患者における本剤投与後の PTX の PK について、日本人と外国人との間で顕著な差異はないと考える。



NSCLC 患者における本剤と CBDCA との併用投与後の平均血漿中 PTX 濃度
算術平均値±標準偏差、日本人 n=12、外国人 n=15

<審査の概略>

(1) 各癌腫の患者間における本剤の PK の差異について

機構は、各癌腫の患者間における本剤の PK の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

固形癌患者 (J-0100 試験、J-0101 試験、DM97-123 試験、CA005-0 試験及び CA008 試験) 及び乳癌患者 (J-0102 試験、CA012-0 試験及び CA201 試験) を対象に、本剤単独投与時の PK を検討した臨床試験の結果を基に、癌腫 (乳癌、NSCLC 及び 固形癌 (乳癌及び NSCLC を除く)) の差異が本剤の PK に及ぼす影響を検討した (下表)。その結果、本剤単独投与時における PTX の CL 及び Vz について、乳癌、NSCLC 及び 固形癌 (乳癌及び NSCLC を除く) との間で明確な差異は認められなかったことから、NSCLC、胃癌及び既承認効能の乳癌における癌腫の差異が本剤の PK に顕著な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

なお、CBDCA を併用投与した NSCLC 患者を対象とした J-0103 試験においても、CL 及び Vz の算術平均値はそれぞれ $25.9 \pm 6.61 \text{ L/h/m}^2$ 及び $913 \pm 292 \text{ L/m}^2$ であり、下表と大きく異なる。

癌腫ごとの PTX の PK パラメータの比較

試験名	用量 (mg/m ²)	乳癌			NSCLC			固形癌 (乳癌及び NSCLC を除く)		
		n	CL (L/h/m ²)	Vz (L/m ²)	n	CL (L/h/m ²)	Vz (L/m ²)	n	CL (L/h/m ²)	Vz (L/m ²)
J-0100 ^{*1}	200～300	—	—	—	6	20.2 ± 4.9	732 ± 240	6	20.9 ± 4.2	619 ± 223
J-0101 ^{*2}	80～125	3	24.0 ± 1.1	$1,048 \pm 286$	—	—	—	12	24.0 ± 6.6	837 ± 291
DM97-123 ^{*3}	135～300	6	18.7 ± 6.0	385 ± 88	—	—	—	6	25.7 ± 6.5	520 ± 212
CA005-0 ^{*2*4}	80～200	3	18.2 ± 4.5	389 ± 175	2	29.7	648	17	26.0 ± 2	686 ± 261
CA008 ^{*1}	260	8	20.4 ± 6.4	648 ± 259	4	19.4 ± 8.5	610 ± 296	2	27.4	835
J-0102 ^{*2}	150	6	24.6 ± 4.8	893 ± 271	—	—	—	—	—	—
CA012-0 ^{*1}	260	12	15.2 ± 3.7	632 ± 398	—	—	—	—	—	—
CA201 ^{*1}	260	12	21.7 ± 4.3	530 ± 188	—	—	—	—	—	—

算術平均値±標準偏差、*1 : 3 週間間隔投与、*2 : 1 週間間隔投与、*3 : 375 mg/m^2 は非線形となるため除外、*4 : 重度の肝疾患が認められた患者を除外

*4 : 重度の肝疾患が認められた患者を除外

機構は、申請者の説明について、概ね了承可能と考えるもの、胃癌患者における本剤の PK に関する情報は得られていないことから、今後実施予定の胃癌患者を対象とした臨床試験（「(ii) <審査の概略> (8) 胃癌に対する臨床的位置付けについて」の項参照）や論文報告等から、胃癌患者における本剤の PK について情報収集を行うことが望ましいと考え

る。

(2) 薬物動態学的相互作用について

J-0103 試験において、Day 15 における本剤単独投与時の PTX の PK パラメータは、反復投与による本剤の蓄積が影響した可能性は否定できないものの、CBDCA と併用した Day 1 と比較して、 C_{\max} 及び AUC は高値を示す傾向が認められている（「<提出された資料の概略> (1) 1) 国内臨床薬理試験」の項参照）。

しかしながら、申請者は、下記の検討を基に、本剤と CBDCA との薬物動態学的相互作用が存在する場合であっても、臨床使用において問題となる可能性は低い、と説明している。

- NSCLC 患者を対象に本剤と CBDCA を併用投与した J-0103 試験、及び固形癌患者を対象に本剤を単独投与した J-0101 試験（「アブラキサン点滴静注用 100mg 初回承認申請資料概要」参照）では、本剤 100mg/m² 投与時の PTX の PK パラメータは CBDCA の併用の有無にかかわらず試験間で明確な差異は認められなかったこと（下表）。

PTX の PK パラメータ

	n	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/m ²)	Vd _{ss} (L/m ²)
本剤単独（J-0101 試験）	6	4,141±538	4,253±518	26.1±7.33	24.5±3.15	311±58.3
CBDCA 併用（J-0103 試験）	12	4,073±929	3,460±905	24.2±3.02	25.9±6.61	324±108

算術平均値±標準偏差

- J-0103 試験から得られた本剤と CBDCA の併用投与時における白金の PK パラメータは、これまでに報告されている CBDCA 単独投与時の結果（Clin Cancer Res 1996; 2: 549-52、Clin Pharmacokinet 1991; 21: 242-61）と類似していたこと（下表）。また、人血清アルブミンを含まない PTX 製剤（175mg/m²）との併用投与により、CBDCA の PK は影響を受けないことが報告されていること（Clin Cancer Res 1996; 2: 549-52）。

白金の PK パラメータ

n	限外ろ過血漿中	血漿中					
		t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	Vd _{ss} (L)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	Vd _{ss} (L)
本剤併用（J-0103 試験）	12	3.97±0.21	93.4±16.2	15.4±1.95	12.0±1.42	62.7±9.77	42.0±6.55
CBDCA 単独 ^{*1}	11	3.50±0.44	107.5±34.5	22.0±5.9	9.5±7.3	67.2±28.8	66.1±45.5
CBDCA 単独 ^{*2}	7	2.93±0.68	78±21	19±4	—	—	—

算術平均値±標準偏差、*1 : Clin Cancer Res 1996; 2: 549-52、*2 : Clin Pharmacokinet 1991; 21: 242-61

- 本剤の有効成分である PTX は、CYP2C8 及び 3A4 によって代謝され、主に糞中排泄される（「アブラキサン点滴静注用 100mg 初回承認申請資料概要」参照）のに対して、CBDCA は主に尿中排泄され（「パラプラチニン注射液添付文書」参照）、かつ CBDCA が CYP 酵素を誘導又は阻害することはこれまでに報告されていないこと。

機構は、J-0103 試験の結果に関しては、本剤の反復投与による PTX の PK への影響が否定できることから、本剤と CBDCA との薬物動態学的相互作用について評価することには限界があると考えるもの、本剤と CBDCA との薬物動態学的相互作用が臨床使用において問題となる可能性は低い、との申請者の考察は受け入れ可能と考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*	主な評価項目
評価	国内	J-0104	I	化学療法未治療の NSCLC	6	CBDCA (AUC 6mg·min/mL相当量、3週間間隔投与)との併用で、本剤 (100mg/m ²) を1週間間隔投与	忍容性 安全性
		J-0200	II	化学療法既治療の胃癌	56	本剤 (260mg/m ²) を3週間間隔投与	有効性 安全性
	国際共同	CA031	III	化学療法未治療の NSCLC	1,052 ①521 ②531	①CBDCA (AUC 6mg·min/mL相当量、3週間間隔投与)との併用で、本剤 (100mg/m ²) を1週間間隔投与 ②CBDCA (AUC 6mg·min/mL相当量、3週間間隔投与)との併用で、PTXを有効成分とする人血清アルブミンを含まない既承認製剤 (200mg/m ²) を3週間間隔投与	有効性 安全性
						③CBDCA (AUC 6mg·min/mL相当量、3週間間隔投与)との併用で、本剤 (100mg/m ²) を1週間間隔投与	有効性 安全性
		CA015	I / II	化学療法未治療の NSCLC	77	4週間を1サイクルとして、本剤 (100, 125, 150又は175mg/m ²) をDay 1, 8及び15に投与	忍容性 有効性 安全性
	海外	CA018	II	化学療法未治療の NSCLC	43	本剤 (260mg/m ²) を3週間間隔投与	有効性 安全性
		CA028	II	化学療法未治療の NSCLC	254 ①177 ②25 ③52	CBDCA (AUC 6mg·min/mL相当量、3週間間隔投与)との併用で、 ①本剤 (225, 260, 300又は340mg/m ²) を3週間間隔投与 ②3週間を1サイクルとして、本剤 (140mg/m ²) をDay 1及び8に投与 ③本剤 (100又は125mg/m ²) を1週間間隔投与	有効性 安全性
参考	海外	CA034	I	化学療法未治療の卵巣癌	6	CBDCA (AUC 6mg·min/mL相当量、3週間間隔投与)との併用で、3週間を1サイクルとして、本剤 (80又は100mg/m ²) をDay 1及び8に投与	安全性
		CA016	II	化学療法未治療の HER2 陽性乳癌	32	CBDCA (AUC 6mg·min/mL相当量、4週間間隔投与)及びハーセプチニン (初回 4mg/kg 以降 2mg/kg、1週間間隔投与)との併用で、4週間を1サイクルとして、本剤 (75又は100mg/m ²) をDay 1, 8及び15に投与	安全性

* : 静脈内投与

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、「(並) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第I相試験 (5.3.5.2.4 : J-0104試験<2008年4月～2009年5月>)

化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者（目標症例数：6例）を対象に、CBDCA併用時における本剤の忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内3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、CBDCA AUC 6mg·min/mL相当量をDay 1に静脈内投与、本剤1回100mg/m²を30分かけてDay 1, 8及び15に静脈内投与し、各治験薬（本剤及びCBDCA）は、各々の中止基準に該当するまで継続投与可能とされた。

本試験に登録された6例全例に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。忍容性の評価期間とされた第1サイクルでは、全例で用量制限毒性（以下、「DLT」）は認められなかつた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中の死亡は認められなかつた。

2) 国内第II相試験 (5.3.5.2.7 : J-0200試験<2008年4月～2011年5月>)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となつた進行・再発胃癌患

者（目標症例数：53例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内10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、本剤1回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ を30分かけてDay 1に静脈内投与し、中止基準に該当するまで継続投与可能とされた。

本試験に登録された56例中55例に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち選択基準を満たしていなかった1例を除いた54例が最大の解析対象集団（以下、「FAS」）として、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた独立判定委員会判定による奏効率（最良総合効果が完全奏効（以下、「CR」）又は部分奏効（以下、「PR」）の患者の占める割合）は下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率（独立判定委員会判定、RECIST、FAS集団、54例）

最良総合効果	
完全奏効 (CR)	1例 (1.9%)
部分奏効 (PR)	14例 (25.9%)
安定 (SD)	17例 (31.5%)
疾患進行 (PD)	21例 (38.9%)
評価不能	1例 (1.9%)
奏効率 [95%CI] (%)	27.8 [16.5, 41.6]

安全性について、投与期間中又は追跡期間中の死亡は2例に認められた。当該症例の死因は、いずれも疾患進行であり、本剤との因果関係は否定された。

(2) 國際共同試験

國際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：CA031試験<2007年12月～実施中【データカットオフ：20■■年■月■日】>）

化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者（目標症例数：1,050例（各群525例））を対象に、本剤とCBDCAとの併用投与群（以下、「本剤/CBDCA群」）とPTXを有効成分とする人血清アルブミンを含まない既承認製剤（以下、「既承認製剤」）とCBDCAとの併用投与群（以下、「既承認製剤/CBDCA群」）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、日本を含む6カ国102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、CBDCA AUC $6\text{mg}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 相当量をDay 1に静脈内投与し、本剤/CBDCA群では、本剤1回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ を30分かけてDay 1、8及び15に静脈内投与、また、既承認製剤/CBDCA群では、既承認製剤1回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ を180分かけてDay 1に静脈内投与することとされた。各治験薬（本剤、既承認製剤及びCBDCA）は、疾患進行又は不忍容の毒性が発現せず、医師により治療継続が望ましくないと判断されるまで継続投与可能とされた。

本試験に登録された1,052例（本剤/CBDCA群521例、既承認製剤/CBDCA群531例）全例がIntent-to-treat集団（以下、「ITT集団」）として、有効性解析対象集団とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与された1,038例（本剤/CBDCA群514例、既承認製剤/CBDCA群524例）が安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、独立した放射線科医による盲検下での画像評価に基づく奏効率とされた。本試験では、各群200例の2回目の効果判定が終了した時点で、治験開始時に設定された目標症例数を再設定*することを目的とした中間解析が計画されていた。

*：本剤/CBDCA群及び既承認製剤/CBDCA群の奏効率について、試験開始時の推定値はそれぞれ24及び17%、1群あたりの目標症例数525例とされ、臨床的に意義のある最小の差と考えられる見積もりではそれぞれ22及び17%、1群あたりの目標症例数990例とされた。中間解析における各群の奏効率に基づいて算出した1群あたりの目標症例数により、①525例未満：症例数再設計を実施しない、②525例以上990例未満：目標症例数を中間解析時点で算出された症例数に変更する、③990例以上：目標症例数を990例に変更することとされた。

中間解析の結果、独立データモニタリング委員会により「症例数再設定の必要はない」と判断されたことから、開始当初の計画に従って試験は継続された。なお、中間解析の実施を考慮し、最終解析時における有意水準はHaybittle-Petoの方法に基づき設定された。

有効性について、最終解析時では、既承認製剤/CBDCA群に対する本剤/CBDCA群の奏効率の比の95.1%CIの下限は1.0を超える、既承認製剤/CBDCA群に対する本剤/CBDCA群の優越性が示された。各群の奏効率の最終解析結果は下表のとおりであった。

奏効率の最終解析結果（独立した放射線科医による盲検下での画像評価判定、RECIST、ITT集団、1,052例）

	本剤/CBDCA 群	既承認製剤/CBDCA 群
例数	521	531
完全奏効 (CR)	0	1例 (0.2%)
部分奏効 (PR)	170例 (32.6%)	131例 (24.7%)
安定 (SD) *1	179例 (34.4%)	202例 (38.0%)
疾患進行 (PD)	86例 (16.5%)	85例 (16.0%)
評価不能	86例 (16.5%)	112例 (21.1%)
奏効率 [95%CI] (%)	32.6 [28.6, 36.7]	24.9 [21.2, 28.5]
奏効率の比*2 [95.1%CI]	1.313 [1.082, 1.593]	
p 値（両側）*3	0.005	

*1：1回目（初回投与日から42日以降）及び2回目（1回目から42日以降）の画像評価により病状の安定が確認された症例と定義、*2：既承認製剤/CBDCA群に対する本剤/CBDCA群の奏効率の比、*3： χ^2 検定（有意水準両側0.049）

安全性について、投与期間中又は追跡期間中の死亡は、本剤/CBDCA群18/514例（3.5%）、既承認製剤/CBDCA群19/524例（3.6%）に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患による死亡例（本剤/CBDCA群1例）を除く症例の死因は、本剤/CBDCA群では、肺塞栓症4例、肺出血及び心停止各2例、不整脈、急性心不全、心肺不全、心筋梗塞、多臓器不全、肺炎、アルコール中毒、脳血管発作及び高血圧各1例、既承認製剤/CBDCA群では、肺塞栓症4例、肺出血3例、心停止、心肺不全、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、心肺停止、呼吸困難、肺水腫、呼吸不全、突然死、肺炎、播種性血管内凝固及び胃腸出血各1例であった。このうち、本剤/CBDCA群の多臓器不全1例及び既承認製剤/CBDCA群の胃腸出血1例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第I / II相試験（5.3.5.2.3 : CA015試験<2004年1月～2007年9月>）

化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者（目標症例数：第I相部分15～24例、第II相部分40例）を対象に、本剤の最大耐用量（以下、「MTD」）等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I相部分においては、4週間を1サイクルとして、本剤1回100、125、150又は175mg/m²を30分かけてDay 1、8及び15に静脈内投与することとされ、第II相部分においては、第I相部分で決定されたMTDと同一の用法・用量を投与することとされた。本剤は、疾患進行又は不忍容の毒性が発現するまで継続投与可能とされた。なお、MTDと判断された用量（125mg/m²）では、血中最高PTX濃度と末梢性ニューロパチー発現との関連を検討するため、一部の症例で本剤の投与時間は120分間とされた。

本試験に登録された77例中75例（100mg/m²（投与時間30分）コホート：3例、125mg/m²（30分）コホート：40例、150mg/m²（30分）コホート：7例、125mg/m²（120分）コホート：25例）に本剤が投与され、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

第I相部分において、150mg/m²の投与でDLTが2/7例（Grade 3の発熱性好中球減少症、並びにGrade 3の末梢性感覺ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチー各1例）に発現したことから、MTDは125mg/m²と判断された。

有効性について、主要評価項目とされた治験責任医師評価に基づく奏効率は下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率（治験責任医師判定、RECIST、75例）				
最良総合効果	100mg/m ² (30分) 3例	125mg/m ² (30分) 40例	150mg/m ² (30分) 7例	125mg/m ² (120分) 25例
完全奏効 (CR)	0	1例 (2.5%)	0	0
部分奏効 (PR)	1例 (33.3%)	11例 (27.5%)	1例 (14.3%)	4例 (16.0%)
安定 (SD) *	2例 (66.7%)	16例 (40.0%)	3例 (42.9%)	13例 (52.0%)
疾患進行 (PD)	0	9例 (22.5%)	0	7例 (28.0%)
評価不能	0	3例 (7.5%)	3例 (42.9%)	1例 (4.0%)
奏効率 [95%CI] (%)	33.3 [0.8, 90.6]	30.0 [15.8, 44.2]	14.3 [0.4, 57.9]	16.0 [4.5, 36.1]

* : 病状安定が42日以上継続した症例と定義

安全性について、投与期間中又は追跡期間中の死亡は、3例 (125mg/m² (30分) コホート2例及び125mg/m² (120分) コホート1例) に認められた。当該症例の死因は、いずれも疾患進行であり、本剤との因果関係は否定された。

2) 海外第II相試験 (5.3.5.2.2 : CA018試験<2004年3月～2005年6月>)

化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者（目標症例数：40例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外7施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本剤1回260mg/m²を30分かけてDay 1に静脈内投与することとされた。本剤は、疾患進行又は不忍容の毒性が発現するまで継続投与可能とされた。

本試験に登録された43例全例に本剤が投与され、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験責任医師評価に基づく奏効率は下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率（治験責任医師判定、RECIST、43例）	
最良総合効果	
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	7例 (16.3%)
安定 (SD) *	22例 (51.2%)
疾患進行 (PD)	11例 (25.6%)
評価不能	3例 (7.0%)
奏効率 [95%CI] (%)	16.3 [5.2, 27.3]

* : 病状安定が42日以上継続した症例と定義

安全性について、投与期間中又は追跡期間中の死亡は、1例に認められた。当該症例の死因は急性心不全であり、本剤との因果関係は否定された。

3) 海外第II相試験 (5.3.5.2.1 : CA028試験<2005年3月～2007年6月>)

化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者（目標症例数：コホート1～7各25例、コホート8～13各25例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外13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、CBDCA AUC 6mg·min/mL相当量をDay 1に静脈内投与し、本剤1回225、260、300若しくは340mg/m²をDay 1に静脈内投与、本剤1回140mg/m²をDay 1及び8に静脈内投与、又は本剤1回100若しくは125mg/m²をDay 1、8及び15に静脈内投与することとされた。本剤は、疾患進行又は不忍容の毒性が発現するまで継続投与可能とされた。

本試験に登録された254例中251例に治験薬（本剤及びCBDCA）が投与され、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験責任医師評価に基づく奏効率は下表のとおりであった。

最良総合効果	最良総合効果及び奏効率（治験責任医師判定、RECIST、251例）						
	225mg/m ² q3w 25例	260mg/m ² q3w 25例	300mg/m ² q3w 25例	140mg/m ² q2/3w 25例	100mg/m ² weekly 25例	125mg/m ² weekly 25例	340mg/m ² q3w 101例
	完全奏効(CR)	1例 (4.0%)	0	0	1例 (4.0%)	1例 (4.0%)	1例 (1.0%)
部分奏効(PR)	10例 (40.0%)	5例 (20.0%)	6例 (24.0%)	14例 (56.0%)	11例 (44.0%)	8例 (32.0%)	32例 (31.7%)
安定(SD) *	9例 (36.0%)	13例 (52.0%)	12例 (48.0%)	6例 (24.0%)	8例 (32.0%)	10例 (40.0%)	43例 (42.6%)
疾患進行(PD)	2例 (8.0%)	4例 (16.0%)	5例 (20.0%)	3例 (12.0%)	4例 (16.0%)	5例 (20.0%)	12例 (11.9%)
評価不能	4例 (16.0%)	2例 (8.0%)	2例 (8.0%)	2例 (8.0%)	1例 (4.0%)	1例 (4.0%)	13例 (12.9%)
奏効率	40.0	24.0	24.0	56.0	48.0	36.0	32.7
[95%CI] (%)	[20.8, 59.2]	[7.3, 40.7]	[7.3, 40.7]	[36.5, 75.5]	[28.4, 67.6]	[17.2, 54.8]	[23.5, 41.8]

q3w : 3週間間隔投与、 q2/3w : 3週間を1サイクルとしてDay 1及び8に投与、 weekly : 1週間間隔投与、

* : 病状安定が42日以上継続した症例と定義

安全性について、投与期間中又は追跡期間中の死亡は、3週間間隔投与で17例、1週間間隔投与（3週間を1サイクルとして本剤をDay 1及び8に投与した群を含む）で5例に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患による死亡例（3週間間隔投与4例、1週間間隔投与1例）を除く症例の死因は、3週間間隔投与では、肺出血4例、脳血管発作2例、死亡、肺炎、対麻痺、心肺不全、急性心不全、エンドトキシンショック及び肺水腫各1例、1週間間隔投与では、肺炎2例、心膜炎及びうつ血性心不全各1例であった。このうち、3週間間隔投与の肺出血、脳血管発作、肺炎、心肺不全及びエンドトキシンショック各1例、並びに1週間間隔投与の肺炎1例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

＜参考資料＞

海外臨床試験

1) 海外第I相試験（5.3.5.2.6 : CA034試験<2004年6月～2005年1月>）

卵巣癌患者（目標症例数：最大58例）を対象に、本剤のMTD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、海外1施設で実施された。

安全性について、本試験に登録された6例全例に本剤が投与され、投与期間中又は追跡期間中の死亡は認められなかった。

2) 海外第II相試験（5.3.5.2.5 : CA016試験<2004年6月～2008年10月>）

HER2陽性の乳癌患者（目標症例数：50例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外8施設で実施された。

安全性について、本試験に登録された32例全例に本剤が投与され、投与期間中又は追跡期間中の死亡は認められなかった。

＜審査の概略＞

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本剤の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、NSCLC では化学療法未治療の進行・再発 NSCLC 患者を対象とした国際共同第

Ⅲ相試験（CA031 試験）、胃癌ではフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった進行・再発胃癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（J-0200 試験）と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

(2) 安全性について（有害事象については、「(iii) 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、以下に示す検討を行った結果、NSCLC 及び胃癌患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認製剤と大きな差異はなく、また、本剤を既承認効能である乳癌患者に対して投与した場合と比べて、NSCLC 及び胃癌患者で新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。したがって、既承認製剤で得られている PTX の安全性情報に加えて、本剤と既承認製剤との有害事象の発現割合の差異に関する情報提供を行い、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は NSCLC 及び胃癌患者において忍容可能と判断した。

1) NSCLC 患者における本剤の安全性について

i) 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、NSCLC 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

NSCLC 患者を対象とした CA031 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (CA031 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人患者	
	本剤/CBDCA 群 514 例	既承認製剤 /CBDCA 群 524 例	本剤/CBDCA 群 72 例	既承認製剤 /CBDCA 群 75 例
全有害事象	483 (94.0)	504 (96.2)	72 (100)	74 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	360 (70.0)	355 (67.7)	67 (93.1)	64 (85.3)
死亡に至った有害事象	18 (3.5)	19 (3.6)	1 (1.4)	2 (2.7)
重篤な有害事象	93 (18.1)	80 (15.3)	13 (18.1)	13 (17.3)
本剤又は既承認製剤の投与中止に至った有害事象	80 (15.6)	84 (16.0)	15 (20.8)	21 (28.0)
本剤又は既承認製剤の減量に至った有害事象	237 (46.1)	120 (22.9)	47 (65.3)	23 (30.7)
本剤又は既承認製剤の投与中断、投与延期又は休薬に至った有害事象	365 (71.0)	218 (41.6)	66 (91.7)	33 (44.0)

いずれかの群で発現率が 10%以上であった有害事象 (CA031 試験)

器官区分・事象名*	例数 (%)			
	本剤/CBDCA 群 514 例		既承認製剤/CBDCA 群 524 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	260 (50.6)	185 (36.0)	250 (47.7)	212 (40.5)
貧血	226 (44.0)	127 (24.7)	109 (20.8)	32 (6.1)
血小板減少症	208 (40.5)	87 (16.9)	123 (23.5)	34 (6.5)
白血球減少症	97 (18.9)	44 (8.6)	91 (17.4)	44 (8.4)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	287 (55.8)	2 (0.4)	312 (59.5)	0
神経系障害				
末梢性感覺ニューロパチー	136 (26.5)	5 (1.0)	209 (39.9)	38 (7.3)
末梢性ニューロパチー	104 (20.2)	11 (2.1)	118 (22.5)	26 (5.0)

器官区分・事象名*	例数 (%)			
	本剤/CBDCA 群 514 例		既承認製剤/CBDCA 群 524 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	126 (24.5)	18 (3.5)	120 (22.9)	20 (3.8)
無力症	84 (16.3)	16 (3.1)	76 (14.5)	23 (4.4)
末梢性浮腫	53 (10.3)	0	21 (4.0)	2 (0.4)
胃腸障害				
恶心	140 (27.2)	5 (1.0)	130 (24.8)	1 (0.2)
便秘	84 (16.3)	1 (0.2)	67 (12.8)	5 (1.0)
下痢	75 (14.6)	3 (0.6)	58 (11.1)	0
嘔吐	64 (12.5)	2 (0.4)	64 (12.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
呼吸困難	63 (12.3)	15 (2.9)	64 (12.2)	17 (3.2)
臨床検査				
白血球数減少	60 (11.7)	30 (5.8)	64 (12.2)	28 (5.3)
ヘモグロビン減少	56 (10.9)	18 (3.5)	34 (6.5)	5 (1.0)
好中球数減少	55 (10.7)	36 (7.0)	58 (11.1)	50 (9.5)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	65 (12.6)	1 (0.2)	129 (24.6)	9 (1.7)
筋肉痛	50 (9.7)	1 (0.2)	97 (18.5)	10 (1.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	89 (17.3)	10 (1.9)	96 (18.3)	3 (0.6)

* : MedDRA Ver. 12.1 で集計

本剤/CBDCA 群で既承認製剤/CBDCA 群よりも発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade、Grade 3 以上とともに貧血及び血小板減少症であった。一方、既承認製剤/CBDCA 群で本剤/CBDCA 群よりも発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では末梢性感覚ニューロパシー及び関節痛であり、Grade 3 以上での事象はなかったものの、末梢性感覚ニューロパシーのみ 5%以上高かった。

機構は、以下のように考える。

本剤/CBDCA 群に認められた主な有害事象は、既承認製剤/CBDCA 群及び本剤を既承認効能である乳癌患者に対して 3 週間間隔で投与した場合（「平成 21 年 11 月 11 日付審査報告書 アブラキサン点滴静注用 100mg」参照）における既知の事象であり、重篤度や中止割合も本剤/CBDCA 群と既承認製剤/CBDCA 群とで明らかな差異はないことから、患者の状態に応じて適切に減量・休薬等を行うことで忍容可能と考える。ただし、CA031 試験において、本剤/CBDCA 群と既承認製剤/CBDCA 群との間で発現率に差異のある事象の発現状況については、既承認製剤と本剤との投与方法の差異とともに、資材により注意喚起及び情報提供する必要があると考える。

ii) 国内外の安全性の差異について

申請者は、NSCLC 患者における国内外の安全性の差異について、以下のように説明している。

CA031 試験における日本人患者と外国人患者の有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上であった有害事象(CA031試験)

器官区分・事象名*	例数(%)							
	日本人患者				外国人患者			
	本剤/CBDCA群 72例		既承認製剤/CBDCA群 75例		本剤/CBDCA群 442例		既承認製剤/CBDCA群 449例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液及びリンパ系障害								
好中球減少症	30 (41.7)	24 (33.3)	33 (44.0)	28 (37.3)	230 (52.0)	161 (36.4)	217 (48.3)	184 (41.0)
貧血	18 (25.0)	7 (9.7)	16 (21.3)	3 (4.0)	208 (47.1)	120 (27.1)	93 (20.7)	29 (6.5)
血小板減少症	43 (59.7)	8 (11.1)	27 (36.0)	2 (2.7)	165 (37.3)	79 (17.9)	96 (21.4)	32 (7.1)
白血球減少症	27 (37.5)	14 (19.4)	22 (29.3)	10 (13.3)	70 (15.8)	30 (6.8)	69 (15.4)	34 (7.6)
リンパ球減少症	19 (26.4)	6 (8.3)	14 (18.7)	4 (5.3)	2 (0.5)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害								
脱毛症	67 (93.1)	0	62 (82.7)	0	220 (49.8)	2 (0.5)	250 (55.7)	0
発疹	28 (38.9)	0	28 (37.3)	0	22 (5.0)	0	15 (3.3)	1 (0.2)
神経系障害								
末梢性感覺ニューロパシー	45 (62.5)	2 (2.8)	62 (82.7)	11 (14.7)	91 (20.6)	3 (0.7)	147 (32.7)	27 (6.0)
末梢性ニューロパシー	1 (1.4)	0	0	0	103 (23.3)	11 (2.5)	118 (26.3)	26 (5.8)
味覚異常	20 (27.8)	0	11 (14.7)	0	16 (3.6)	0	22 (4.9)	0
頭痛	13 (18.1)	0	4 (5.3)	0	23 (5.2)	1 (0.2)	19 (4.2)	2 (0.4)
末梢性運動ニューロパシー	8 (11.1)	1 (1.4)	13 (17.3)	1 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (1.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	53 (73.6)	2 (2.8)	50 (66.7)	6 (8.0)	73 (16.5)	16 (3.6)	70 (15.6)	14 (3.1)
無力症	0	0	1 (1.3)	0	84 (19.0)	16 (3.6)	75 (16.7)	23 (5.1)
末梢性浮腫	4 (5.6)	0	0	0	49 (11.1)	0	21 (4.7)	2 (0.4)
発熱	13 (18.1)	0	12 (16.0)	0	35 (7.9)	0	29 (6.5)	0
インフルエンザ様疾患	9 (12.5)	0	3 (4.0)	0	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
胃腸障害								
恶心	50 (69.4)	1 (1.4)	39 (52.0)	0	90 (20.4)	4 (0.9)	91 (20.3)	1 (0.2)
便秘	42 (58.3)	1 (1.4)	32 (42.7)	2 (2.7)	42 (9.5)	0	35 (7.8)	3 (0.7)
下痢	29 (40.3)	0	19 (25.3)	0	46 (10.4)	3 (0.7)	39 (8.7)	0
嘔吐	22 (30.6)	0	21 (28.0)	0	42 (9.5)	2 (0.5)	43 (9.6)	1 (0.2)
口内炎	23 (31.9)	0	10 (13.3)	0	6 (1.4)	0	9 (2.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
呼吸困難	4 (5.6)	0	3 (4.0)	2 (2.7)	59 (13.3)	15 (3.4)	61 (13.6)	15 (3.3)
咳嗽	9 (12.5)	0	4 (5.3)	0	35 (7.9)	1 (0.2)	34 (7.6)	0
鼻出血	11 (15.3)	0	0	0	25 (5.7)	0	8 (1.8)	0
しゃっくり	10 (13.9)	0	12 (16.0)	0	7 (1.6)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
臨床検査								
白血球数減少	41 (56.9)	21 (29.2)	37 (49.3)	18 (24.0)	19 (4.3)	9 (2.0)	27 (6.0)	10 (2.2)
ヘモグロビン減少	45 (62.5)	16 (22.2)	30 (40.0)	4 (5.3)	11 (2.5)	2 (0.5)	4 (0.9)	1 (0.2)
好中球数減少	35 (48.6)	26 (36.1)	33 (44.0)	29 (38.7)	20 (4.5)	10 (2.3)	25 (5.6)	21 (4.7)
ALT増加	24 (33.3)	2 (2.8)	31 (41.3)	1 (1.3)	22 (5.0)	9 (2.0)	14 (3.1)	2 (0.4)
体重減少	22 (30.6)	2 (2.8)	15 (20.0)	0	21 (4.8)	4 (0.9)	18 (4.0)	2 (0.4)
AST増加	27 (37.5)	2 (2.8)	24 (32.0)	1 (1.3)	15 (3.4)	3 (0.7)	7 (1.6)	3 (0.7)
血小板数減少	18 (25.0)	2 (2.8)	17 (22.7)	0	16 (3.6)	6 (1.4)	9 (2.0)	1 (0.2)
血中ALP増加	15 (20.8)	2 (2.8)	8 (10.7)	1 (1.3)	7 (1.6)	1 (0.2)	6 (1.3)	2 (0.4)
ヘマトクリット減少	19 (26.4)	5 (6.9)	9 (12.0)	1 (1.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
赤血球数減少	18 (25.0)	5 (6.9)	12 (16.0)	1 (1.3)	2 (0.5)	0	2 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	10 (13.9)	0	11 (14.7)	0	8 (1.8)	0	5 (1.1)	1 (0.2)
血中アルブミン減少	14 (19.4)	1 (1.4)	15 (20.0)	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	10 (13.9)	0	8 (10.7)	1 (1.3)	0	0	0	0
C-反応性タンパク增加	10 (13.9)	1 (1.4)	7 (9.3)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	9 (12.5)	0	13 (17.3)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	8 (11.1)	1 (1.4)	10 (13.3)	1 (1.3)	1 (0.2)	0	0	0
血中カルシウム減少	6 (8.3)	0	8 (10.7)	0	1 (0.2)	0	0	0

器官区分・事象名*	例数 (%)							
	日本人患者				外国人患者			
	本剤/CBDCA 群 72 例		既承認製剤/CBDCA 群 75 例		本剤/CBDCA 群 442 例		既承認製剤/CBDCA 群 449 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中ナトリウム減少 筋骨格系及び結合組織障害	7 (9.7)	1 (1.4)	15 (20.0)	4 (5.3)	0	0	0	0
関節痛	30 (41.7)	0	51 (68.0)	5 (6.7)	35 (7.9)	1 (0.2)	78 (17.4)	4 (0.9)
筋肉痛	23 (31.9)	0	46 (61.3)	5 (6.7)	27 (6.1)	1 (0.2)	51 (11.4)	5 (1.1)
代謝及び栄養障害								
食欲減退	50 (69.4)	8 (11.1)	54 (72.0)	2 (2.7)	39 (8.8)	2 (0.5)	42 (9.4)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	8 (11.1)	3 (4.2)	5 (6.7)	0	6 (1.4)	2 (0.5)	7 (1.6)	4 (0.9)
低アルブミン血症	9 (12.5)	1 (1.4)	7 (9.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
精神障害								
不眠症	11 (15.3)	0	18 (24.0)	0	17 (3.8)	0	24 (5.3)	3 (0.7)

ALT : アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ、* : MedDRA Ver. 12.1 で集計

CA031 試験の本剤/CBDCA 群において、日本人患者で外国人患者より発現率が 30%以上高かった有害事象は、脱毛症（日本人患者 93%、外国人患者 50%、以下同順）、疲労（74%、17%）、悪心（69%、20%）、食欲減退（69%、9%）、末梢性感觉ニューロパチー（63%、21%）、ヘモグロビン減少（63%、2%）、便秘（58%、10%）、白血球数減少（57%、4%）、好中球数減少（49%、5%）、関節痛（42%、8%）、下痢（40%、10%）、発疹（39%、5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加（38%、3%）及び口内炎（32%、1%）であった。また、CA031 試験の本剤/CBDCA 群において、日本人患者で外国人患者より発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（日本人患者 36%、外国人患者 2%、以下同順）、白血球数減少（29%、2%）、ヘモグロビン減少（22%、1%未満）、白血球減少症（19%、7%）及び食欲減退（11%、1%未満）であった。これらの本剤/CBDCA 群において外国人患者と比べて日本人患者で発現頻度が高い事象は、既承認製剤/CBDCA 群においても日本人患者で高く発現していた。

機構は、以下のように考える。

国内外における当該事象の発現率の差異は既承認製剤/CBDCA 群においても同様の傾向が認められており、かつ本剤/CBDCA 群における有害事象の発現状況は既承認製剤/CBDCA 群における安全性プロファイルの範囲内であることから、本剤の 1 週間間隔投与法は日本人の NSCLC 患者において忍容可能と判断した。

2) 胃癌患者における本剤の安全性について

申請者は、胃癌における本剤の安全性について、以下のように説明している。

胃癌患者における本剤の用法・用量は既承認効能である乳癌患者と同一であることから、胃癌患者を対象とした J-0200 試験及び既承認効能である乳癌における臨床試験成績（CA012-0 試験）に基づき検討した。J-0200 試験及び CA012-0 試験における安全性の概要及び有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

安全性の概要 (J-0200 試験及び CA012-0 試験)

	例数 (%)	
	J-0200 試験 (胃癌)	CA012-0 試験 (乳癌)
	55 例	本剤群 229 例
全有害事象	55 (100)	227 (99.1)
Grade 3 の有害事象	29 (52.7)	141 (61.6)
Grade 4 の有害事象	15 (27.3)	46 (20.1)
死亡に至った有害事象	2 (3.6)	6 (2.6)
重篤な有害事象	8 (14.5)	63 (27.5)
投与中止に至った有害事象	7 (13.0)	23 (10.0)

J-0200 試験 (胃癌) 及び CA012-0 試験 (乳癌) の本剤群で発現した有害事象^{*1}

器官区分・事象名 ^{*2}	例数 (%)			
	J-0200 試験 (胃癌)		CA012-0 試験 (乳癌) ^{*3}	
	55 例	全 Grade	本剤群 229 例	Grade 3 以上
胃腸障害				
便秘	12 (21.8)	2 (3.6)	26 (11.4)	0
下痢	16 (29.1)	1 (1.8)	60 (26.2)	1 (<1)
悪心	26 (47.3)	1 (1.8)	69 (30.1)	8 (3.5)
口内炎	18 (32.7)	0	31 (13.5)	3 (1.3)
嘔吐	11 (20.0)	1 (1.8)	43 (18.8)	9 (3.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	18 (32.7)	0	81 (35.4)	14 (6.1)
疲労	10 (18.2)	1 (1.8)	30 (13.1)	4 (1.7)
倦怠感	11 (20.0)	0	4 (1.7)	1 (<1)
発熱	14 (25.5)	0	24 (10.5)	2 (<1)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	12 (21.8)	0	3 (1.3)	0
臨床検査				
ALT 増加	29 (52.7)	1 (1.8)	7 (3.1)	5 (2.2)
AST 増加	32 (58.2)	2 (3.6)	12 (5.2)	10 (4.4)
血中アルブミン減少	27 (49.1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血中カルシウム減少	11 (20.0)	0	0	0
血中カリウム増加	11 (20.0)	1 (1.8)	1 (<1)	1 (<1)
血中ナトリウム減少	14 (25.5)	2 (3.6)	0	0
C-反応性タンパク增加	8 (14.5)	0	0	0
γ-GTP 増加	7 (12.7)	4 (7.3)	32 (14.0)	32 (14.0)
ヘモグロビン減少 ^{*3}	26 (47.3)	10 (18.2)	105 (46.5)	3 (1.3)
リンパ球数減少 ^{*3}	24 (43.6)	9 (16.4)	103 (45.6)	10 (4.4)
好中球数減少 ^{*3}	43 (78.2)	27 (49.1)	181 (80.1)	77 (34.1)
血小板数減少 ^{*3}	11 (20.0)	0	27 (11.9)	1 (<1)
白血球数減少 ^{*3}	49 (89.1)	11 (20.0)	162 (71.7)	15 (6.6)
体重減少	12 (21.8)	1 (1.8)	13 (5.7)	0
尿中タンパク陽性	16 (29.1)	0	0	0
血中 ALP 増加	23 (41.8)	2 (3.6)	8 (3.5)	5 (2.2)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	35 (63.6)	2 (3.6)	20 (8.7)	2 (<1)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	36 (65.5)	3 (5.5)	81 (35.4)	16 (7.0)
筋肉痛	35 (63.6)	3 (5.5)	58 (25.3)	16 (7.0)
神経系障害				
末梢性運動ニューロパシー	10 (18.2)	1 (1.8)	1 (<1)	0
末梢性感覺ニューロパシー	51 (92.7)	13 (23.6)	6 (2.6)	2 (<1)

器官区分・事象名 ^{*2}	例数 (%)			
	J-0200 試験（胃癌） 55 例		CA012-0 試験（乳癌） ^{*3} 本剤群 229 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性ニューロパシーNOS	0	0	155 (67.7)	22 (9.6)
精神障害 不眠症	8 (14.5)	0	16 (7.0)	1 (<1)
皮膚及び皮下組織障害 脱毛症	52 (94.5)	0	207 (90.4)	0
そう痒症	12 (21.8)	0	13 (5.7)	0
発疹	31 (56.4)	2 (3.6)	17 (7.4)	0

ALT : アラニン・アミノトランスフェラーゼ、γ-GTP : γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ、*1: J-0200 試験で発現率が 10%以上の有害事象、*2: J-0200 試験は MedDRA/J Ver.14.0、CA012-0 試験は MedDRA Ver. 6.0 及び 6.1 で集計、*3 : CA012-0 試験は、臨床検査値に基づく評価で集計

J-0200 試験において、CA012-0 試験の本剤群での発現率より 10%以上高かった有害事象は、便秘、恶心、口内炎、倦怠感、発熱、鼻咽頭炎、食欲減退、関節痛、筋肉痛、末梢性運動ニューロパシー、末梢性感覺ニューロパシー、そう痒症、発疹、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、AST 増加、血中アルブミン減少、血中カルシウム減少、血中カリウム增加、血中ナトリウム減少、C-反応性タンパク增加、白血球数減少、体重減少、尿中タンパク陽性及び血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加であった。これらの事象のうち、J-0200 試験で減量や休薬を要した事象は、白血球数減少、体重減少、無力症、倦怠感、関節痛、筋肉痛、末梢性運動ニューロパシー、末梢性感覺ニューロパシー及び発疹であったが、投与中止に至ったのは末梢性感覺ニューロパシー3 例のみであった。

Grade 3 以上の有害事象について、J-0200 試験で、CA012-0 試験の本剤群での発現率より 10%以上高かった事象は、末梢性感覺ニューロパシー、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及びリンパ球数減少であった。これらの事象のうち、J-0200 試験で減量や休薬を要した事象は、白血球数減少、好中球数減少及び末梢性感覺ニューロパシーであったが、投与中止に至ったのは末梢性感覺ニューロパシー1 例のみであった。

以上より、J-0200 試験において、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった進行・再発胃癌患者に対する本剤の 3 週間間隔投与の安全性は、乳癌患者と大きな差異はなく、忍容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

胃癌患者において発現率が高かった有害事象は、既承認効能である乳癌患者において既知の事象であり、かつ重篤度や中止割合が乳癌患者と大きく異なること、及び胃癌患者において問題となるような新たな事象は認められていないことから、本剤の 3 週間間隔投与は胃癌患者においても忍容可能と考える。

3) 神経系障害

申請者は、本剤投与による神経系障害について以下のように説明している。

MedDRA Standardized MedDRA Query (SMQ) neuropathy に従い、神経障害に類似する事象^{*}を包括し、末梢神経障害として評価した。

NSCLC 患者 (CA031 試験) における末梢神経障害として包括した事象は、本剤/CBDCA 群 246/514 例 (48%)、既承認製剤/CBDCA 群 333/524 例 (64%) に認められ、Grade 3 以上の発現は、本剤/CBDCA 群 240/514 例 (4%)、既承認製剤/CBDCA 群 328/524 例 (12%) であった。初回発現までの期間（中央値）は、本剤/CBDCA 群及び既承認製剤/CBDCA 群でそれぞれ 48.0 及び 37.0 日、Grade 3 以上に悪化するまでの期間（中央値）は、141.0 及び

103.0 日、Grade 3 以上に悪化後 Grade 1 以下に回復するまでの期間（中央値）は 38.0 及び 104.0 日であった。既承認製剤/CBDCA 群と比べて本剤/CBDCA 群では、末梢神経障害の発現率は低く、初回発現及び Grade 3 以上までの発現時期は遅い傾向があり、また、回復までの期間も短かった。なお、本剤 260mg/m² の 3 週間間隔投与と CBDCA を併用した海外第 II 相試験(CA028 試験)における末梢性感覺ニューロパチーの発現は、全 Grade 19/25 例(76%)、Grade 3 以上 5/25 例(20%) であった。

* : MedDRA 基本語で末梢性感覺ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、錯覚、感覺鈍麻、灼熱感、腓骨神經麻痺、多発ニューロパチー、神經痛、歩行障害、筋力低下を末梢神經障害として包括した。

胃癌患者 (J-0200 試験) における末梢神經障害として包括した事象は、51/55 例 (92.7%) に認められ、Grade 3 以上の発現は、13/55 例 (23.6%) であった。初回発現までの期間（中央値）は、8.0 日、Grade 3 以上に悪化するまでの期間（中央値）は、92.0 日であった。神經系障害に関する有害事象の発現は、末梢性感覺ニューロパチー 51/55 例 (92.7%)、末梢性運動ニューロパチー 10/55 例 (18.2%) であり、Grade 3 以上では、末梢性感覺ニューロパチー 13/55 例 (23.6%)、末梢性運動ニューロパチー 1/55 例 (1.8%) であった。

また、脳神經障害は、2011 年 9 月 30 日時点での国内臨床試験 3 例、国内使用成績調査 4 例、海外臨床試験 19 例及び海外製造販売後の自発報告 13 例が報告されている（機構注：本剤の初回承認申請時に提出済みの海外臨床試験 10 例及び海外製造販売後の自発報告 13 例を含む）。初回投与開始日からの発現日数（中央値）は、海外臨床試験では 194 日、国内臨床試験及び国内使用成績調査では 45 日であった。本剤投与による脳神經障害について、本剤との関連性を含めて新たな情報は得られていない。製造販売後調査において引き続き発現状況に関する情報を収集している。

機構は、以下のように考える。

NSCLC 患者 (CA031 試験) において、PTX 製剤の投与方法の差異に起因する可能性もあるものの、本剤/CBDCA 群では既承認製剤/CBDCA 群と比べて神經系障害の発現率は低く、今般提出された資料においては、新たな注意喚起を要する事象は認められていないと考える。また、胃癌患者 (J-0200 試験) において、神經系障害の発現率は乳癌患者 (CA012-0 試験の本剤群) より高いものの、国内第 I 相試験 (J-0100 試験) での発現率（感覺障害 10/12 例 (83.3%) 及び運動障害 5/12 例 (41.7%)）及び Grade 3 以上の発現率に差異はないことを踏まえると、新たな注意喚起は必要ないと考える。しかしながら、NSCLC 及び胃癌患者において、Grade 3 以上の末梢性神經障害の発現も一定数認められており、本剤投与による神經系障害の発現には引き続き注意が必要と判断した。

4) 間質性肺疾患について

間質性肺疾患は、タキサン系抗悪性腫瘍剤の有害事象として知られており、乳癌患者を対象とした本剤の製造販売後調査においても重点調査項目に設定されていた。申請者は、本剤投与による間質性肺疾患について、製造販売後の情報を含めて以下のように説明している。

CA031 試験において、間質性肺疾患は、本剤/CBDCA 群で 2/514 例 (0.4%) に認められ、転帰は軽快 1 例、未回復 1 例であったが、いずれも外国人患者であった。J-0200 試験では、間質性肺疾患の発現はなかった。

2012 年 1 月 30 日時点における本剤の国内使用成績調査での間質性肺疾患の発現は、5/934 例 (0.5%) であった。また、2012 年 2 月 29 日までに国内製造販売後の自発報告 3 例、海外臨床試験 23 例及び海外製造販売後の自発報告 9 例を含め、計 40 例の間質性肺疾患が報告された。日本人患者 8 例の転帰は、回復・軽快 5 例、死亡 3 例であり、投与開始から発現までの日数（中央値）は 25.5 日、最終投与から発現までの日数（中央値）は 15.5 日であった。なお、死亡例 3 例は、すべて胸部放射線療法歴があったものの、少数例の結果であり、

発現の予測因子及び致死的な転帰の予測因子については特定できていない。今後も、実施予定の臨床試験及び通常の安全性監視下での発現状況及びリスク因子について、情報収集を継続する予定である。

機構は、本剤投与にあたっては、既承認製剤と同様、間質性肺疾患の発現に注意が必要であるものの、新たな注意喚起を要する情報は得られていないと考える。

(3) NSCLCに対する有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法未治療の進行・再発 NSCLC 患者に対して、本剤は既承認製剤と同程度の有効性が期待できると判断した。

1) CA031 試験の設定について

申請者は、CA031 試験の試験群と対照群及び有効性評価項目の設定について、それぞれ以下のように説明している。

①本剤/CBDCA 群と対照群の設定について

CA031 試験において、CBDCA と併用する本剤を 1 週間間隔投与と設定し、対照群では CBDCA と既承認製剤 3 週間間隔投与との併用と設定した。

NSCLC に対する本剤の臨床開発において、海外第 I / II 相試験 (CA015 試験) では 1 週間間隔投与法、海外第 II 相試験 (CA018 試験) では 3 週間間隔投与法がそれぞれ検討され、いずれの投与スケジュールでも一定の有効性及び忍容性が認められた。その後、海外第 II 相試験 (CA028 試験) において、本剤 1 週間間隔投与法及び 3 週間間隔投与法に関して複数用量で有効性及び安全性が検討された結果、CBDCA との併用時における本剤の推奨レジメンとして、本剤 100mg/m² の 1 週間間隔投与が選択された。

対照群である CBDCA と既承認製剤 3 週間間隔投与との併用は、国内外で未治療の NSCLC 患者に対する標準的な化学療法レジメンの一つである。既承認製剤の投与方法について、NSCLC 領域では 1 週間間隔投与が 3 週間間隔投与と比べて生存で大きく異なるとする報告 (J Clin Oncol 2008; 26: 468-73) があるものの、日常診療では 3 週間間隔投与が主に用いられている。以上より、CBDCA と既承認製剤 3 週間間隔投与との併用を対照群として選択した。

②有効性の評価項目について

CA031 試験において、主要評価項目として盲検下での画像評価に基づく奏効率を設定した。

NSCLC 領域において、検証的試験における主要評価項目としては全生存期間（以下、「OS」）等が挙げられるものの、下記の理由から、盲検下での画像評価に基づく奏効率を主要評価項目とした場合であっても、既承認製剤 3 週間間隔投与に対する本剤 1 週間間隔投与の優越性が検証された際には、本剤の有効性が類推できると考えた。

- 既承認製剤の 3 週間間隔投与法は、CBDCA との併用において、NSCLC 患者に対する臨床的有用性が既に示されていること。
- 本剤が使用される患者集団は、既承認製剤と同一であること。
- 肺癌の臨床症状として、咳、呼吸困難、胸痛及び全身症状（発熱、食欲不振及び体重減少）が知られており、NSCLC 患者を対象とした他の臨床試験では奏効とこれらの症状緩和との関連性が示唆されており (J Thorac Oncol 2007; 2: 1091-7, 2008; 3: 30-6, Asian Pac J Cancer Prev 2008; 9: 557-62) 、奏効には臨床的意義があると考えられること。

機構は、CA031 試験の設定について、以下のように考える。

対照群に設定された CBDCA と既承認製剤 3 週間間隔投与との併用は、対象患者に対する

標準的な化学療法レジメンの一つであり、対照群として適切と考える。試験群について、CBDCAと併用する本剤の投与方法として、探索的な臨床試験結果から1週間間隔投与を選択したことは許容可能と判断した。

また、有効性の評価項目について、本剤の有効成分及び投与経路は既承認製剤と同一であるものの、本剤の投与スケジュールは、既承認製剤においてNSCLCに対して標準的に用いられる3週間間隔投与法とは異なることから、主要評価項目として設定された奏効率の結果のみでなく、無増悪生存期間（以下、「PFS」）及びOSについても評価を行う必要があると判断した。

2) 有効性の評価結果について

CA031試験において、本剤/CBDCA群の既承認製剤/CBDCA群に対する盲検下の画像評価に基づく奏効率の優越性が検証された（「<提出された資料の概略><評価資料>（2）国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。副次評価項目であるPFS及びOSについては、主要評価項目である奏効率について優越性が示された場合に、閉検定手順に従い、PFS、OSの順に優越性を評価する計画とされていた。PFS^{*1}及びOSの結果は下表のとおりであった。

*: 増悪又は死亡に至らなかった症例、増悪前に緩和的放射線治療、手術又は次治療が開始された症例、及び増悪判定前に2回効果判定の未実施があった症例については「打ち切り」として取り扱われた。

PFSの最終解析結果（盲検下での画像評価判定、ITT集団、1,052例、20XX年XX月XX日データカットオフ）

	本剤/CBDCA群	既承認製剤/CBDCA群
例数	521	531
死亡又は増悪数 (%)	297 (57.0)	312 (58.8)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	6.3 [5.6, 7.0]	5.8 [5.6, 6.7]
ハザード比 ^{*1} [95.1%CI]	0.902 [0.767, 1.060]	
p値 (両側) ^{*2}	0.214	

*1：層別因子（地域及び組織型）により調整したCox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定（地域及び組織型により層別）（有意水準両側0.049）

OSの解析結果（ITT集団、1,052例、20XX年XX月XX日データカットオフ）

	本剤/CBDCA群	既承認製剤/CBDCA群
例数	521	531
死亡 (%)	360 (69.1)	384 (72.3)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	12.1 [10.8, 12.9]	11.2 [10.3, 12.6]
ハザード比 ^{*1} [95.1%CI]	0.922 [0.797, 1.066]	
p値 (両側) ^{*2}	0.271 ^{*3}	

*1：層別因子（地域及び組織型）により調整したCox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定（地域及び組織型により層別）（有意水準両側0.049）、*3：閉検定手順に従い当該検定結果を判断することはできない

機構は、以下のように考える。

本試験の開始時点では、非盲検下での奏効率の群間差に基づく症例数再設定が計画されており、第一種の過誤確率が増大する可能性があると考える。本試験では、中間解析の実施による第一種の過誤確率の増大について調整する方法が計画されていたものの、症例数再設定に伴う第一種の過誤確率の増大の可能性については事前に十分な検討が実施されていなかった。症例数再設定に伴う第一種の過誤確率の増大については、試験計画時に対応可能な設定にすべきであったことから、本試験において予め設定された有意水準に基づく検定結果は慎重に判断すべきと考える。

本試験の結果について、一般的に設定される有意水準に比較して得られた解析結果のp値(0.005)が十分に小さいことを踏まえると、主要評価項目である盲検下の画像評価に基づく奏効率は、本剤/CBDCA群において既承認製剤/CBDCA群に対して優越性を示唆する結果が得られていると考える。

PFS 及び OS については、優越性を示唆する結果は得られなかったものの、ハザード比等の結果より、本剤/CBDCA 群が既承認製剤/CBDCA 群と大きく異なることを確認した。

以上の結果から、本剤は既承認製剤を上回る有効性を有するとは判断できないものの、化学療法未治療の進行・再発 NSCLC 患者に対して本剤は既承認製剤と同様の有効性は期待できるものと判断した。

3) 日本人患者における有効性について

CA031 試験における日本人集団での奏効率、PFS 及び OS の結果は、下表のとおりであった。

日本人患者における奏効率、PFS 及び OS の解析結果（盲検下での画像評価判定、ITT 集団、149例）

	本剤/CBDCA 群	既承認製剤/CBDCA 群
例数	74	75
奏効率 [95%CI] (%)	35.1 [24.3, 46.0]	26.7 [16.7, 36.7]
奏効率の比 ^{*1} [95.1%CI]	1.318 [0.810, 2.143]	
p 値（両側） ^{*2}	0.263	
死亡又は増悪数 (%)	37 (50.0)	42 (56.0)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	6.9 [5.4, 8.3]	5.6 [5.4, 6.9]
ハザード比 ^{*3} [95.1%CI]	0.845 [0.539, 1.325]	
死亡 (%)	44 (59.5)	42 (56.0)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	16.7 [12.2, 22.3]	17.2 [11.2, -]
ハザード比 ^{*3} [95.1%CI]	0.950 [0.618, 1.460]	

*1：既承認製剤/CBDCA 群に対する本剤/CBDCA 群の奏効率の比、*2： χ^2 検定（有意水準両側0.049）、

*3：層別因子（組織型）により調整した Cox 比例ハザードモデル

機構は、CA031 試験の日本人集団において、本剤/CBDCA 群で一定の奏効が認められており、PFS 及び OS についても、全体集団での有効性と同様の傾向が認められたことから、日本人 NSCLC 集団においても本剤 1 週間間隔投与法の有効性が期待できると判断した。

（4）NSCLC に対する臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドライン及び教科書における、化学療法未治療の NSCLC に対する本剤の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。なお、現時点では、米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2012 年 9 月 10 日版) 及び国内の診療ガイドラインである日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2012 年版において、本剤に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer (v.3.2012)：
化学療法未治療の NSCLC に対して、本剤は PTX (既承認製剤) 又はドセタキセル水和物（以下、「ドセタキセル」）による治療により、過敏症を発現した患者における代替となり得ると記載されている。

<教科書>

- 国内外の臨床腫瘍医が参考にする臨床腫瘍学の国際的な教科書である DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA)：
CA031 試験の結果を示し、本剤/CBDCA 群は既承認製剤/CBDCA 群と比較して奏効率に関して優れていたことが記載されている。

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

NSCLC に対して、CBDCA と既承認製剤との併用は標準的な治療の一つとして位置付けられている。また、本剤は既承認製剤と異なり、①既承認製剤に溶媒として含まれているポリオキシエチレンヒマシ油に起因する過敏症予防を目的とした前投薬が不要であること、②投与時間が比較的短時間であること（既承認製剤は 180 分かけて静脈内投与）及び③アルコール過敏患者への投与制限が不要であることから、既承認製剤より利便性が向上していること、並びに CA031 試験の結果、CBDCA との併用投与において既承認製剤と CBDCA との併用投与と比較して高い奏効率が得られたことを踏まえると、本剤は既承認製剤以上の有用性があり、既承認製剤に替わる新たな治療選択肢として位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

CA031 試験において、本剤は既承認製剤と比較して高い奏効率を示したもの、PFS 及び OS については既承認製剤より優れる結果は得られていないことから、本剤が既承認製剤を上回る有効性があるとまでは言えないと考える。本剤は既承認製剤と比較して一定の利便性向上が期待されるものの、CA031 試験で得られた time-to-event の結果に加えて、下記の理由から、NSCLC において既承認製剤に優先されるものではなく、置き換え可能な治療選択肢の一つとして位置付けられ、患者の状態等を考慮して、薬剤の選択が行われるものと考える。

- ・ 本剤では添加物として人血清アルブミンが含まれることに伴う感染症伝播のリスクが完全には排除できないこと。
- ・ CA031 試験において、本剤は 1 週間間隔投与、既承認製剤は 3 週間間隔投与とされており、本剤と既承認製剤の投与スケジュールが異なること。
- ・ 本剤と既承認製剤の有害事象の発現率には一部差異が認められること。

(5) NSCLC に対する効能・効果について

本剤の NSCLC に関する申請効能・効果は「非小細胞肺癌」と設定されていた。

機構は、「(2) 安全性について」、「(3) NSCLC に対する有効性について」及び「(4) NSCLC に対する臨床的位置付けについて」の項における検討結果より、NSCLC 患者に対する CBDCA との併用において、本剤は既承認製剤と同様の有効性及び安全性を示すと考えることから、本剤の効能・効果は既承認製剤と同一の「非小細胞肺癌」と設定することが適切と判断した。ただし、NSCLC に対する術後補助化学療法に関する本剤を用いた試験成績は得られていないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認効能である乳癌と同様に注意喚起することが適切と判断した。

(6) NSCLC に対する用法・用量について

本剤の NSCLC に関する申請用法・用量は、「通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m²（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、申請時の添付文書案の用法・用量に関する使用上の注意の項では、今般の申請に際して、以下の旨の注意喚起を追記することとされていた。

- ・ NSCLC 患者に対して CBDCA を併用する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、投与すること。
- ・ 本剤の投与にあたっては、臨床試験で用いられた基準を考慮し、延期、休薬又は減量を実施すること。

機構は、以下の検討の結果、CA031 試験の設定等に基づき、本剤の用法・用量は、CBDCA と併用した場合の有効性及び安全性のみが検討されている旨の情報提供を行った上で、本

剤の投与方法を踏まえ、「通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を30分かけて週1回点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。また、NSCLCに対する用法・用量に関する使用上の注意の項における臨床試験で用いられた用量調節基準に関する注意喚起について、申請どおり設定することは可能と判断した。

本剤単独投与又はCBDCA以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、NSCLC患者に対して本剤単独投与、又はCBDCA以外の抗悪性腫瘍剤と併用投与した場合の有効性及び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。

NSCLC患者を対象とした本剤の単独投与として、海外第I/II相試験（CA015試験）が実施されている。当該試験の結果から、 100 及び $125\text{mg}/\text{m}^2$ の1週間間隔投与における有効性が期待でき、忍容可能と考えられた（「<提出された資料の概略><評価資料>（3）海外臨床試験」の項参照）。一方、本剤の1週間間隔投与とCBDCA以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関する臨床試験成績は得られていない。

臨床現場で本剤が投与される患者集団は、NSCLC患者に対して既承認製剤が投与される対象と同様と想定している。既承認製剤では、単独投与又はCBDCA以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、国内外のガイドライン等で推奨されていないことを踏まえると、本剤単独投与又はCBDCA以外の抗悪性腫瘍剤と併用投与については、積極的な使用はなされないと考える。

機構は、以下のように考える。

CA031試験結果から、NSCLC患者に対して本剤は既承認製剤と同程度の有効性及び安全性が期待できると判断されるものの、本剤の単独投与又はCBDCA以外の抗悪性腫瘍剤との併用についての有効性及び安全性に関する試験成績は十分得られていない。本剤とCBDCA以外の抗悪性腫瘍剤との併用については、本剤と既承認製剤との間で用法・用量が異なることを踏まえると、本剤との併用が検討された抗悪性腫瘍剤はCBDCAのみである旨を情報提供する必要があると判断した。一方、本剤の単独投与については、CBDCAとの併用を上回る安全性の懸念は少ないと考えること、及び既承認製剤でも単独投与は積極的に使用されていない状況を踏まえると、特段の注意喚起は必要ないと考える。

（7）胃癌に対する有効性について

申請者は、本剤の胃癌に対する有効性について、以下のように説明している。

乳癌を対象とした本剤の臨床試験により、本剤と既承認製剤とを比較した有効性及び安全性情報が既に得られていることから、本剤と既承認製剤の抗腫瘍効果が同様であることを示すことができれば、本剤の胃癌に対する有効性は期待できると考えた。既承認製剤は胃癌患者に対する二次化学療法として汎用されており、既承認製剤の臨床試験成績から、J-0200試験では閾値奏効率10%、期待奏効率25%と設定した。

J-0200試験において、主要評価項目の奏効率[95%CI]は27.8%[16.5%, 41.6%]であり（「<提出された資料の概略><評価資料>（1）2）国内第II相試験」の項参照）、閾値奏効率10%を有意に超えていた。なお、既承認製剤の臨床試験では、胃癌の二次化学療法での奏効率は16~27%（Anticancer Res 2007; 27: 2667-72、Gastric Cancer 2006; 9: 14-8、Ann Oncol 2001; 12: 1133-7、「平成13年4月27日付審査報告書 タキソール注」）と報告されている。

機構は、以下のように考える。

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった進行・再発胃癌患者に対する抗悪性腫瘍剤の有効性は、通常、OS等のtime-to-eventに関する指標に基づいて評価した上で、臨床的位置付け等を明確にする必要があると考える。しかしながら、今

回の胃癌に対する申請については、下記の状況を踏まえると、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった進行・再発胃癌患者に対して、本剤の有効性は期待できることと判断した。

- 本剤の有効成分、投与経路及び胃癌に対する投与スケジュールは、既承認製剤と同一であること。
- 本剤は、胃癌に対する申請用法・用量と同一用法・用量で乳癌において既承認製剤との有効性及び安全性が検討され、本剤 $260\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 週間間隔投与は既承認製剤 3 週間間隔投与と同様の臨床的有用性が期待できると判断されていること。
- J-0200 試験において、本剤投与により胃癌患者に対して一定の腫瘍縮小効果が認められていること。

(8) 胃癌に対する臨床的位置付けについて

機構は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった進行・再発胃癌患者に対する本剤の記載内容について、国内の診療ガイドライン（胃癌治療ガイドライン医師用 2010 年 10 月改訂 第 3 版 日本胃癌学会編（金原出版株式会社、2010 年））、米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer (v.2.2012) 、国内外の臨床腫瘍医が参考にする臨床腫瘍学の国際的な教科書である DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) 及び米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2012 年 7 月 13 日版) を確認した結果、本剤に関する記載はなかった。

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

胃癌の二次化学療法では推奨される単一レジメンは存在しないとされ（胃癌治療ガイドライン医師用 2010 年 10 月改訂 第 3 版 日本胃癌学会編（金原出版株式会社、2010 年））、国内の日常診療では既承認製剤、ドセタキセル等のタキサン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン塩酸塩等が用いられている。本剤は、J-0200 試験で既承認製剤の承認投与スケジュールと同様の 3 週間間隔投与法で既承認製剤と同程度の有効性が認められること、既承認製剤に対して利便性の向上が期待されること及び他癌腫での臨床試験結果より安全性情報が多く存在することから、既承認製剤に替わる有用な抗悪性腫瘍剤として位置付けられると考える。なお、医療現場では胃癌領域で既承認製剤 1 週間間隔投与法が汎用されている状況も踏まえ、本剤の位置付けをより明確にするために、OS を主要評価項目とした、既承認製剤 1 週間間隔投与、本剤 1 週間間隔投与及び本剤 3 週間間隔投与を比較する検証的試験の実施を予定している。

機構は、以下のように考える。

「(2) 安全性について」及び「(7) 胃癌に対する有効性について」の項における検討から、本剤は胃癌に対して既承認製剤に優先されるものではなく、置き換え可能な治療選択肢の一つとして位置付けられ、患者の状態等を考慮して、薬剤の選択が行われるものと考える。ただし、申請者が実施予定の臨床試験により、本剤の臨床的位置付けは更に明確になると考えることから、早期に申請者が実施予定の臨床試験を開始することが望ましいと考える。

(9) 胃癌に対する効能・効果について

本剤の胃癌に関する申請効能・効果は「胃癌」と設定されていた。

機構は、「(2) 安全性について」、「(7) 胃癌に対する有効性について」及び「(8) 胃癌に対する臨床的位置付けについて」の項における検討から、本剤の効能・効果を、申請どおり既承認製剤と同一の「胃癌」と設定することは可能と判断した。ただし、胃癌に

に対する術後補助化学療法に関する本剤を用いた試験成績は得られていないことから、效能・効果に関する使用上の注意の項において、既承認効能である乳癌と同様に注意喚起することが適切と判断した。

(10) 胃癌に対する用法・用量について

本剤の胃癌に関する申請用法・用量は、本剤の既承認効能である乳癌と同一の「通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。

機構は、J-0200 試験の設定に基づき、本剤の用法・用量を申請どおり設定し、用法・用量に関する使用上の注意の項において、既承認効能である乳癌と同様に他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と判断した。また、以下に示す検討の結果、休薬・減量に関する内容の注意喚起について、既承認効能である乳癌と同様に設定することが適切と判断した。

本剤の用量調節について

申請者は、本剤の用量調節について、以下のように説明している。

J-0200 試験の規定に基づいて、3段階減量である $150\text{mg}/\text{m}^2$ を既承認効能である乳癌も含めて使用可能な用量調節基準とした。乳癌において $150\text{mg}/\text{m}^2$ まで減量可とした臨床試験成績は得られていないものの、既承認製剤では $135\text{mg}/\text{m}^2$ までの減量が添付文書で規定されており、本剤 $150\text{mg}/\text{m}^2$ は既承認製剤 $135\text{mg}/\text{m}^2$ よりも有効成分として高用量であることから有効性が低下するとは考えにくいと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤と既承認製剤とを比較した乳癌患者を対象とした臨床試験において、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ までの減量規定は設定されておらず、当該用量まで減量した場合の有効性は不明であること、並びに J-0200 試験において3段階減量された症例は3例のみであり、3段階減量することの有効性及び安全性の検討は限定的であることから、胃癌も含めて、既承認効能である乳癌における現行の減量規定と同一の $180\text{mg}/\text{m}^2$ までの規定を用法・用量に関する使用上の注意の項において情報提供することが適切と判断した。

(11) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の要否について、以下のように説明している。

NSCLC に関しては、CA031 試験において、貧血及び血小板数減少の発現率が外国人と比較して日本人で高かったものの、既承認製剤を投与した対照群でも同様の傾向を示していることから、現時点において、NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要はないと考える。

また、胃癌に関しては、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった切除不能・再発胃癌患者を対象とした本剤 3週間間隔投与、本剤 1週間間隔投与及び既承認製剤 1週間間隔投与を比較する無作為化第Ⅲ相比較試験を実施する予定である。当該第Ⅲ相試験において、本剤の安全性等は検討可能であること、並びに国内第Ⅱ相試験 (J-0200 試験) 及び同一用法・用量での既承認効能である乳癌において本剤使用全例を対象に実施された使用成績調査では安全性に大きな問題点は認められていないことから、現時点において、胃癌患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

NSCLC 患者を対象とした CA031 試験において、①本剤/CBDCA 群に認められた主な有

害事象は、既承認製剤/CBDCA 群及び既承認効能である乳癌患者で既知の有害事象であり、重篤度や中止割合に明らかな差異がないこと、並びに②日本人患者で外国人患者より発現率が高かった有害事象が認められたものの、Grade 3 以上の有害事象の発現率に国内外で大きな差異はなく、また、既承認製剤/CBDCA 群においても同様の傾向が認められていたことを踏まえると、NSCLC 患者に対する本剤 1 週間間隔投与における有害事象は、既承認製剤や本剤の既承認効能での安全性プロファイルの範囲内と考える（「(2) 1) NSCLC 患者における本剤の安全性について」の項参照）。

また、胃癌患者を対象とした J-0200 試験において認められた有害事象は、同一用法・用量の既承認効能である乳癌患者で既知の有害事象であり、重篤度や中止割合等を考慮しても新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと考える（「(2) 2) 胃癌患者における本剤の安全性について」の項参照）。

さらに、既承認効能である乳癌患者において、本剤を投与された全症例を対象として実施された使用成績調査結果からは、適切な注意喚起を行うことで、日本人に対する本剤投与が管理可能であることが確認されていることも踏まえると、本剤の使用実態下における日本人での安全性情報は一定程度蓄積されていると考える。

以上を踏まえると、製造販売後直ちに NSCLC 及び胃癌患者を対象とした使用成績調査を実施する必要性は低く、通常の安全監視体制下で安全性情報を収集していくことで差し支えないと判断した。

(Ⅲ) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績のうち、死亡については「(Ⅱ) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 國際共同第Ⅲ相試験 (CA031 試験)

有害事象は、本剤/CBDCA 群 483/514 例 (94%) 及び既承認製剤/CBDCA 群 504/524 例 (96%) に認められ、このうち治験薬（本剤、既承認製剤及び CBDCA）との因果関係が否定されなかつた事象は、本剤/CBDCA 群 469/514 例 (91%) 及び既承認製剤/CBDCA 群 481/524 例 (92%) であった。本剤/CBDCA 群で発現率 10% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

CA031 試験における有害事象

器官区分・事象名*	例数 (%)			
	本剤/CBDCA 群 (514 例)		既承認製剤/CBDCA 群 (524 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	483 (94)	360 (70)	504 (96)	355 (68)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	260 (51)	185 (36)	250 (48)	212 (40)
貧血	226 (44)	127 (25)	109 (21)	32 (6)
血小板減少症	208 (40)	87 (17)	123 (23)	34 (6)
白血球減少症	97 (19)	44 (9)	91 (17)	44 (8)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	287 (56)	2 (<1)	312 (60)	0
発疹	50 (10)	0	43 (8)	1 (<1)
神経系障害				
末梢性感觉ニューロパシー	136 (26)	5 (<1)	209 (40)	38 (7)
末梢性ニューロパシー	104 (20)	11 (2)	118 (23)	26 (5)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	126 (25)	18 (4)	120 (23)	20 (4)
無力症	84 (16)	16 (3)	76 (15)	23 (4)
末梢性浮腫	53 (10)	0	21 (4)	2 (<1)
胃腸障害				

器官区分・事象名 [*]	例数 (%)			
	本剤/CBDCA 群 (514 例)		既承認製剤/CBDCA 群 (524 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	140 (27)	5 (<1)	130 (25)	1 (<1)
便秘	84 (16)	1 (<1)	67 (13)	5 (<1)
下痢	75 (15)	3 (<1)	58 (11)	0
嘔吐	64 (12)	2 (<1)	64 (12)	1 (<1)
呼吸器、胸郭及び綿隔障害				
呼吸困難	63 (12)	15 (3)	64 (12)	17 (3)
臨床検査				
白血球数減少	60 (12)	30 (6)	64 (12)	28 (5)
ヘモグロビン減少	56 (11)	18 (4)	34 (6)	5 (<1)
好中球数減少	55 (11)	36 (7)	58 (11)	50 (10)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	65 (13)	1 (<1)	129 (25)	9 (2)
筋肉痛	50 (10)	1 (<1)	97 (19)	10 (2)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	89 (17)	10 (2)	96 (18)	3 (<1)

* : MedDRA Ver. 12.1 で集計

重篤な有害事象は、本剤/CBDCA 群 93/514 例 (18%) 及び既承認製剤/CBDCA 群 80/524 例 (15%) に認められた。各群で 1% 以上に認められた重篤な有害事象は、本剤/CBDCA 群では貧血 19 例 (4%)、肺炎 14 例 (3%)、既承認製剤/CBDCA 群では肺炎 11 例 (2%)、肺塞栓症 8 例 (2%)、呼吸困難 6 例 (1%) であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかつた事象は、本剤/CBDCA 群では貧血 16 例及び肺炎 1 例、既承認製剤/CBDCA 群では肺炎 4 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤/CBDCA 群 80/514 例 (16%) 及び既承認製剤/CBDCA 群 84/524 例 (16%) に認められた。各群で 1% 以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤/CBDCA 群では好中球減少症 15 例 (3%)、血小板減少症 14 例 (3%)、末梢性感觉ニューロパチー 7 例 (1%)、既承認製剤/CBDCA 群では末梢性感觉ニューロパチー 22 例 (4%)、末梢性ニューロパチー 10 例 (2%)、好中球減少症 8 例 (2%) であった。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかつた。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA028 試験)

有害事象は、3 週間間隔投与法の 225mg/m² コホート 25/25 例 (100%)、260mg/m² コホート 25/25 例 (100%)、300mg/m² コホート 25/25 例 (100%) 及び 340mg/m² コホート 99/101 例 (98%)、1 週間間隔投与法の 140mg/m² コホート 25/25 例 (100%)、100mg/m² コホート 24/25 例 (96%) 及び 125mg/m² コホート 25/25 例 (100%) に認められ、このうち治験薬 (本剤及び CBDCA) との因果関係が否定されなかつた事象は、225mg/m² コホート 25/25 例 (100%)、260mg/m² コホート 24/25 例 (96%)、300mg/m² コホート 25/25 例 (100%)、340mg/m² コホート 98/101 例 (97%)、140mg/m² コホート 25/25 例 (100%)、100mg/m² コホート 23/25 例 (92%) 及び 125mg/m² コホート 24/25 例 (96%) であった。いずれかのコホートで発現率 10% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

CA028 試験における有害事象

器官区分・事象名 [*]	例数 (%)							
	225mg/m ² (25 例) ^{**}		260mg/m ² (25 例) ^{**}		300mg/m ² (25 例) ^{**}		340mg/m ² (101 例) ^{**}	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100)	24 (96)	25 (100)	20 (80)	25 (100)	19 (76)	99 (98)	88 (87)
末梢性感觉ニューロパチー	17 (68)	3 (12)	19 (76)	5 (20)	21 (84)	6 (24)	90 (89)	29 (29)

器官区分・事象名 ^{*1}	例数 (%)							
	225mg/m ² (25例) ^{*2}		260mg/m ² (25例) ^{*2}		300mg/m ² (25例) ^{*2}		340mg/m ² (101例) ^{*2}	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
疲労	15 (60)	6 (24)	19 (76)	4 (16)	15 (60)	4 (16)	53 (52)	17 (17)
脱毛症	15 (60)	0	18 (72)	0	18 (72)	0	58 (57)	0
好中球減少症	17 (68)	17 (68)	14 (56)	12 (48)	10 (40)	9 (36)	63 (62)	58 (57)
悪心	12 (48)	1 (4)	11 (44)	1 (4)	11 (44)	1 (4)	40 (40)	0
血小板減少症	12 (48)	10 (40)	11 (44)	6 (24)	11 (44)	7 (28)	41 (41)	25 (25)
貧血	13 (52)	6 (24)	9 (36)	7 (28)	6 (24)	4 (16)	30 (30)	19 (19)
嘔吐	5 (20)	1 (4)	7 (28)	0	8 (32)	1 (4)	29 (29)	1 (<1)
白血球減少症	4 (16)	3 (12)	8 (32)	4 (16)	6 (24)	5 (20)	26 (26)	17 (17)
筋肉痛	3 (12)	0	3 (12)	1 (4)	5 (20)	1 (4)	45 (45)	15 (15)
関節痛	4 (16)	0	4 (16)	1 (4)	4 (16)	1 (4)	45 (45)	11 (11)
食欲減退	4 (16)	0	5 (20)	0	5 (20)	1 (4)	17 (17)	1 (<1)
発熱	4 (16)	0	4 (16)	0	3 (12)	0	13 (13)	1 (<1)
呼吸困難	5 (20)	1 (4)	5 (20)	1 (4)	1 (4)	0	9 (9)	4 (4)
下痢	2 (8)	1 (4)	2 (8)	0	5 (20)	0	6 (6)	1 (<1)
肺出血	4 (16)	0	3 (12)	0	1 (4)	1 (4)	10 (10)	3 (3)
高血圧	4 (16)	1 (4)	5 (20)	0	1 (4)	0	2 (2)	1 (<1)
ALT増加	4 (16)	0	1 (4)	0	1 (4)	0	13 (13)	1 (<1)
胸痛	3 (12)	1 (4)	4 (16)	0	1 (4)	1 (4)	5 (5)	1 (<1)
頭痛	4 (16)	0	3 (12)	0	0	0	4 (4)	0
AST増加	3 (12)	0	1 (4)	0	1 (4)	0	9 (9)	1 (<1)
骨痛	1 (4)	0	2 (8)	0	3 (12)	1 (4)	8 (8)	0
不整脈	0	0	4 (16)	0	0	0	4 (4)	0
不眠症	1 (4)	0	0	0	1 (4)	0	4 (4)	0
胃腸障害	1 (4)	0	1 (4)	0	0	0	5 (5)	0
腹痛	3 (12)	0	0	0	1 (4)	0	4 (4)	0
霧視	0	0	0	0	0	0	6 (6)	1 (<1)

*1 : CTCAE Ver. 3.0 で集計、*2 : 3 週間間隔投与

CA028 試験における有害事象

器官区分・事象名 ^{*1}	例数 (%)					
	140mg/m ² (25例) ^{*2}		100mg/m ² (25例) ^{*2}		125mg/m ² (25例) ^{*2}	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100)	20 (80)	24 (96)	20 (80)	25 (100)	23 (92)
好中球減少症	18 (72)	18 (72)	15 (60)	15 (60)	14 (56)	14 (56)
疲労	16 (64)	4 (16)	12 (48)	2 (8)	13 (52)	5 (20)
末梢性感覺ニューロパシー	14 (56)	2 (8)	12 (48)	2 (8)	12 (48)	4 (16)
血小板減少症	14 (56)	8 (32)	10 (40)	6 (24)	11 (44)	9 (36)
脱毛症	15 (60)	0	5 (20)	0	12 (48)	0
悪心	11 (44)	1 (4)	12 (48)	0	4 (16)	1 (4)
貧血	6 (24)	3 (12)	8 (32)	3 (12)	12 (48)	10 (40)
白血球減少症	9 (36)	7 (28)	5 (20)	5 (20)	6 (24)	5 (20)
嘔吐	5 (20)	0	8 (32)	0	7 (28)	1 (4)
発熱	6 (24)	0	1 (4)	0	3 (12)	0
血中ビリルビン増加	3 (12)	0	4 (16)	0	3 (12)	0
食欲減退	3 (12)	0	1 (4)	1 (4)	4 (16)	0
肝胆道系疾患	2 (8)	0	2 (8)	0	3 (12)	0
呼吸困難	4 (16)	2 (8)	2 (8)	2 (8)	1 (4)	0
下痢	0	0	2 (8)	0	3 (12)	0
ALT増加	2 (8)	0	3 (12)	0	0	0
AST増加	1 (4)	0	4 (16)	0	0	0
関節痛	0	0	1 (4)	0	4 (16)	0
胸痛	0	0	3 (12)	1 (4)	2 (8)	0
肺炎	0	0	3 (12)	2 (8)	1 (4)	0
筋肉痛	1 (4)	0	0	0	3 (12)	0
咳嗽	3 (12)	0	0	0	0	0

*1 : CTCAE Ver. 3.0 で集計、*2 : 1 週間間隔投与

重篤な有害事象は、3 週間間隔投与法の $225\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 10/25 例 (40%)、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 8/25 例 (32%)、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 7/25 例 (28%) 及び $340\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 24/101 例 (24%)、1 週間間隔投与法の $140\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 5/25 例 (20%)、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 4/25 例 (16%) 及び $125\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 9/25 例 (36%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、 $225\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 3 例 (12%) 及び脳血管発作 2 例 (8%)、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは好中球減少症 2 例 (8%)、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 2 例 (8%)、 $340\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは貧血 5 例 (5%)、血小板減少症 4 例 (4%)、肺出血 3 例 (3%)、好中球減少症、疾患進行及び発熱性好中球減少症各 2 例 (2%)、 $140\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 3 例 (12%)、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは肺炎 2 例 (8%)、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 4 例 (16%)、好中球減少症及び貧血各 2 例 (8%) であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、 $225\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 3 例、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは好中球減少症 2 例、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 2 例、 $340\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは貧血 4 例、血小板減少症 3 例、好中球減少症及び発熱性好中球減少症各 2 例、肺出血 1 例、 $140\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 3 例、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは肺炎 1 例、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 4 例、好中球減少症及び貧血各 2 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 週間間隔投与法の $225\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 10/25 例 (40%)、 $260\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 5/25 例 (20%)、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 7/25 例 (28%) 及び $340\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 36/101 例 (36%)、1 週間間隔投与法の $140\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 7/25 例 (28%)、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 5/25 例 (20%) 及び $125\text{mg}/\text{m}^2$ コホート 9/25 例 (36%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、 $225\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 3 例 (12%)、貧血 2 例 (8%)、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症及び疲労各 2 例 (8%)、 $340\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは末梢性感覺ニューロパチー 12 例 (12%)、血小板減少症 8 例 (8%)、好中球減少症 5 例 (5%)、末梢性運動ニューロパチー 3 例 (3%)、疾患進行、貧血、疲労及び肺出血各 2 例 (2%)、 $140\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症及び好中球減少症各 3 例 (12%)、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは肺炎 2 例 (8%)、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 3 例 (12%) であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、 $225\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 3 例、貧血 2 例、 $300\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症及び疲労各 2 例、 $340\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは末梢性感覺ニューロパチー 12 例、血小板減少症 8 例、好中球減少症 5 例、末梢性運動ニューロパチー 3 例、貧血 2 例、疲労及び肺出血各 1 例、 $140\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症及び好中球減少症各 3 例、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは肺炎 1 例、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ コホートでは血小板減少症 3 例であった。

(3) 海外第Ⅱ相試験 (CA018 試験)

有害事象は、42/43 例 (98%) に認められ、このうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は、40/43 例 (93%) であった。発現率 10% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

CA018 試験における有害事象

器官区分・事象名*	例数 (%)	
	260mg/m ² (43 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	42 (98)	20 (47)
脱毛症	33 (77)	1 (2)
末梢性感覺ニューロパチー	28 (65)	2 (5)
疲労	20 (47)	7 (16)
関節痛	15 (35)	1 (2)
発熱	9 (21)	0
筋肉痛	8 (19)	0
肺出血	5 (12)	0

* : CTCAE Ver. 3.0 で集計

重篤な有害事象は、6/43 例 (14%) に認められ、内訳は皮下組織膿瘍、急性心筋梗塞、肺炎、非心臓性胸痛、無気肺及び急性心不全各 1 例 (2%) であった。これらの事象は、いずれも本剤との因果関係が否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、5/43 例 (12%) に認められた。本剤の投与中止に至った有害事象は、疲労 2 例 (5%)、運動失調、脳症、末梢性感覺ニューロパチー、心筋虚血及び血管障害各 1 例 (2%) であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかつた事象は、疲労及び末梢性感覺ニューロパチー各 1 例であった。

(4) 海外第 I / II 相試験 (CA015 試験)

有害事象は、100mg/m² (30 分) コホート 3/3 例 (100%)、125mg/m² (30 分) コホート 40/40 例 (100%)、150mg/m² (30 分) コホート 7/7 例 (100%)、125mg/m² (120 分) コホート 25/25 例 (100%) に認められ、いずれの例も本剤との因果関係が否定されなかつた。100mg/m² (30 分) コホートで発現が 2 例以上、又は 125mg/m² (30 分) コホート、150mg/m² (30 分) コホート若しくは 125mg/m² (120 分) コホートで発現率 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

CA015 試験における有害事象

器官区分・事象名*	例数 (%)							
	100mg/m ² (30 分) (3 例)		125mg/m ² (30 分) (40 例)		150mg/m ² (30 分) (7 例)		125mg/m ² (120 分) (25 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33)	40 (100)	33 (83)	7 (100)	7 (100)	25 (100)	17 (68)
疲労	2 (67)	0	37 (93)	10 (25)	2 (29)	0	19 (76)	8 (32)
末梢性感覺ニューロパチー	2 (67)	0	33 (83)	8 (20)	4 (57)	2 (29)	18 (72)	4 (16)
脱毛症	2 (67)	0	32 (80)	0	2 (29)	0	17 (68)	0
便秘	2 (67)	1 (33)	27 (68)	0	4 (57)	1 (14)	11 (44)	0
呼吸困難	0	0	26 (65)	4 (10)	3 (43)	1 (14)	16 (64)	3 (12)
咳嗽	1 (33)	0	25 (63)	1 (3)	2 (29)	0	12 (48)	1 (4)
下痢	1 (33)	0	21 (53)	5 (13)	4 (57)	0	13 (52)	1 (4)
貧血	3 (100)	0	20 (50)	2 (5)	2 (29)	0	13 (52)	1 (4)
発疹	2 (67)	0	18 (45)	0	5 (71)	0	10 (40)	0
恶心	1 (33)	0	21 (53)	1 (3)	1 (14)	0	15 (60)	0
末梢性浮腫	1 (33)	0	18 (45)	0	3 (43)	1 (14)	10 (40)	0
筋肉痛	0	0	15 (38)	0	3 (43)	0	9 (36)	1 (4)
食欲減退	0	0	12 (30)	0	3 (43)	0	6 (24)	0
鼻出血	2 (67)	0	13 (33)	0	0	0	8 (32)	0
疼痛	1 (33)	0	13 (33)	0	1 (14)	0	8 (32)	1 (4)

器官区分・事象名*	例数 (%)							
	100mg/m ² (30分) (3例)		125mg/m ² (30分) (40例)		150mg/m ² (30分) (7例)		125mg/m ² (120分) (25例)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
四肢痛	2 (67)	0	9 (23)	1 (3)	4 (57)	1 (14)	11 (44)	2 (8)
発熱	1 (33)	0	9 (23)	1 (3)	2 (29)	0	2 (8)	0
好中球減少症	1 (33)	0	8 (20)	3 (8)	2 (29)	1 (14)	3 (12)	2 (8)
胸痛	1 (33)	0	9 (23)	2 (5)	1 (14)	0	4 (16)	1 (4)
皮膚障害	1 (33)	0	5 (13)	0	3 (43)	1 (14)	2 (8)	0
気分動搖	1 (33)	0	8 (20)	0	0	0	7 (28)	0
関節痛	0	0	8 (20)	0	1 (14)	0	11 (44)	1 (4)
皮膚乾燥	0	0	9 (23)	0	0	0	1 (4)	0
頻尿	0	0	5 (13)	0	2 (29)	0	1 (4)	0
呼吸障害	1 (33)	0	5 (13)	1 (3)	0	0	7 (28)	0
嘔吐	1 (33)	0	5 (13)	1 (3)	0	0	11 (44)	0
白血球減少症	2 (67)	0	3 (8)	0	1 (14)	0	3 (12)	3 (12)
浮腫	0	0	4 (10)	0	2 (29)	0	4 (16)	0
尿路感染	0	0	3 (8)	1 (3)	2 (29)	1 (14)	3 (12)	0
口内炎	1 (33)	0	4 (10)	0	0	0	8 (32)	1 (4)
アレルギー性鼻炎	1 (33)	0	3 (8)	0	0	0	6 (24)	0
潮紅	1 (33)	0	1 (3)	0	2 (29)	0	2 (8)	0

* : CTCAE Ver. 3.0 で集計

重篤な有害事象は、100mg/m² (30分) コホート 1/3 例 (33%)、125mg/m² (30分) コホート 21/40 例 (53%)、150mg/m² (30分) コホート 3/7 例 (43%) 及び 125mg/m² (120分) コホート 9/25 例 (36%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、125mg/m² (30分) コホートでは血栓症 3 例 (8%)、疾患進行、下痢、胸痛及び胸水各 2 例 (5%) であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は、下痢 2 例及び胸痛 1 例であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、125mg/m² (30分) コホート 25/40 例 (63%)、150mg/m² (30分) コホート 4/7 例 (57%) 及び 125mg/m² (120分) コホート 11/25 例 (44%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、125mg/m² (30分) コホートでは末梢性感覚ニューロパチー 13 例 (33%)、疲労 7 例 (18%)、呼吸困難及び疾患進行各 2 例 (5%)、125mg/m² (120分) コホートでは末梢性感覚ニューロパチー 6 例 (24%) 及び呼吸困難 2 例 (8%) であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は、125mg/m² (30分) コホートでは末梢性感覚ニューロパチー 13 例、疲労 7 例、呼吸困難 1 例、125mg/m² (120分) コホートでは末梢性感覚ニューロパチー 6 例、呼吸困難 1 例であった。

(5) 国内第I相試験 (J-0104 試験)

有害事象は、6/6 例 (100%) に認められ、いずれの例も本剤との因果関係が否定されなかった。2 例以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

J-0104 試験における有害事象

器官区分・事象名*	例数 (%)	
	100mg/m ² (6例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	3 (50)
胃腸障害		
悪心	2 (33)	0
口内炎	3 (50)	0

器官区分・事象名*	例数 (%)	
	100mg/m ² (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全身障害及び投与局所様態		
倦怠感	2 (33)	0
臨床検査		
ALT 増加	2 (33)	0
AST 増加	2 (33)	0
血中アルブミン減少	2 (33)	0
血中ブドウ糖増加	4 (67)	1 (17)
γ-GTP 増加	2 (33)	0
ヘマトクリット減少	2 (33)	0
ヘモグロビン減少	5 (83)	1 (17)
リンパ球数減少	2 (33)	0
単球数減少	2 (33)	0
好中球数減少	5 (83)	1 (17)
血小板数減少	2 (33)	0
赤血球数減少	2 (33)	0
白血球数減少	4 (67)	1 (17)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	3 (50)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	2 (33)	0
筋肉痛	2 (33)	0
神経系障害		
末梢性感觉ニューロパシー	3 (50)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
喀血	2 (33)	0
しゃっくり	2 (33)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	6 (100)	0

γ-GTP : γ-グルタミルトランスフェラーゼ、* : MedDRA Ver. 12.1 で集計

重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 国内第Ⅱ相試験 (J-0200 試験)

有害事象は、55/55 例 (100%) に認められ、いずれの例も本剤との因果関係が否定されなかつた。発現率 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官区分・事象名*	例数 (%)	
	260mg/m ² (55 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象		
胃腸障害	55 (100)	44 (80)
便秘	12 (22)	2 (4)
下痢	16 (29)	1 (2)
恶心	26 (47)	1 (2)
口内炎	18 (33)	0
嘔吐	11 (20)	1 (2)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	18 (33)	0
疲労	10 (18)	1 (2)
倦怠感	11 (20)	0

器官区分・事象名*	例数(%)	
	260mg/m ² (55例)	
	全Grade	Grade 3以上
発熱	14 (26)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	12 (22)	0
臨床検査		
ALT 増加	29 (53)	1 (2)
AST 増加	32 (58)	2 (4)
血中アルブミン減少	27 (49)	0
血中カルシウム減少	11 (20)	0
血中カリウム増加	11 (20)	1 (2)
血中ナトリウム減少	14 (26)	2 (4)
C-反応性タンパク增加	8 (15)	0
γ-GTP 増加	7 (13)	4 (7)
ヘモグロビン減少	26 (47)	10 (18)
リンパ球数減少	24 (44)	9 (16)
好中球数減少	43 (78)	27 (49)
血小板数減少	11 (20)	0
体重減少	12 (22)	1 (2)
白血球数減少	49 (89)	11 (20)
尿中タンパク陽性	16 (29)	0
血中 ALP 増加	23 (42)	2 (4)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	35 (64)	2 (4)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	36 (66)	3 (6)
筋肉痛	35 (64)	3 (6)
神經系障害		
末梢性運動ニューロパシー	10 (18)	1 (2)
末梢性感覚ニューロパシー	51 (93)	13 (24)
精神障害		
不眠症	8 (15)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	52 (95)	0
そう痒症	12 (22)	0
発疹	31 (56)	2 (4)

: γ-グルタミルトランスフェラーゼ、: MedDRA/J Ver. 14.0 で集計

重篤な有害事象は、8/55 例 (15%) に認められ、内訳は血栓症、呼吸困難、小腸出血、疼痛、全身健康状態低下、髄膜転移、イレウス及び胆管炎各 1 例 (2%) であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかつた事象は、血栓症、呼吸困難及び疼痛各 1 例 (2%) であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、2/55 例 (4%) に認められ、内訳は血栓症及び末梢性感覚ニューロパシー各 1 例 (2%) であった。これらの事象はいずれも本剤との因果関係が否定されなかつた。

(7) 海外第II相試験 (CA016 試験)

有害事象は 32/32 例 (100%) に認められ、このうち本剤との因果関係が否定されなかつた事象は 31/32 例 (97%) であった。発現率 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

CA016 試験における有害事象

器官区分・事象名*	例数 (%)	
	75 又は 100mg/m ² (32 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	32 (100)	24 (75)
疲労	27 (84)	5 (16)
悪心	23 (72)	0
貧血	22 (69)	1 (3)
好中球減少症	21 (66)	14 (44)
末梢性感覺ニューロパシー	20 (63)	1 (3)
不眠症	17 (53)	0
嘔吐	16 (50)	2 (6)
疼痛	15 (47)	0
脱毛症	14 (44)	1 (3)
下痢	14 (44)	0
血小板減少症	13 (41)	1 (3)
口内炎	13 (41)	0
気分動搖	13 (41)	1 (3)
咳嗽	13 (41)	0
便秘	11 (34)	0
四肢痛	11 (34)	0
発疹	10 (31)	0
鼻出血	10 (31)	0
腹痛	9 (28)	0
頭痛	9 (28)	0
呼吸困難	9 (28)	1 (3)
白血球減少症	8 (25)	5 (16)
発熱	8 (25)	0
悪寒	7 (22)	0
食欲減退	7 (22)	0
アレルギー性鼻炎	6 (19)	0
ALT 増加	6 (19)	1 (3)
関節痛	6 (19)	0
骨痛	6 (19)	0
口腔内痛	6 (19)	0
免疫系障害	5 (16)	1 (3)
味覚異常	5 (16)	0
上気道及び上部消化管感染	5 (16)	0
浮腫	5 (16)	0
胸痛	5 (16)	1 (3)
過敏症	4 (13)	2 (6)
不整脈	4 (13)	0
高血圧	4 (13)	0
尿路感染	4 (13)	0
末梢性浮腫	4 (13)	0
霧視	4 (13)	0

* : CTCAE Ver. 3.0 で集計

重篤な有害事象は、5/32 例 (16%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、過敏症 2 例 (6%)、上室性頻脈、カテーテル留置部位感染、発熱性好中球減少症及び錯乱状態各 1 例 (3%) であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は、過敏症、上室性頻脈、発熱性好中球減少症及び錯乱状態各 1 例であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、2/32例（6%）に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、疲労及び第7脳神経麻痺各1例（3%）であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は疲労1例であった。

（8）海外第I相試験（CA034 試験）

有害事象は6/6例（100%）に認められ、いずれの例も治験薬（本剤及びCBDCA）との因果関係が否定されなかった。2例以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

CA034 試験における有害事象

器官区分・事象名*	例数 (%)	
	80mg/m ² (6例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	6 (100)
貧血	6 (100)	2 (33)
好中球減少症	6 (100)	6 (100)
疲労	5 (83)	3 (50)
悪心	5 (83)	0
筋肉痛	5 (83)	1 (17)
血小板減少症	4 (67)	1 (17)
脱毛症	4 (67)	0
便秘	4 (67)	0
血中マグネシウム減少	4 (67)	0
気分動搖	4 (67)	1 (17)
食欲減退	3 (50)	0
嘔吐	3 (50)	0
頭痛	3 (50)	0
難聴	2 (33)	0
白血球減少症	2 (33)	1 (17)
多汗症	2 (33)	0
下痢	2 (33)	0
口内炎	2 (33)	0
末梢性感覺ニューロパチー	2 (33)	0
呼吸困難	2 (33)	1 (17)

* : CTCAE Ver. 3.0 で集計

重篤な有害事象は、2/6例（33%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、好中球減少症、発熱性好中球減少症、血中カリウム減少及び胸水各1例（17%）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、好中球減少症、発熱性好中球減少症及び血中カリウム減少各1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、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（5.3.3.2.1、5.3.5.1.1、5.3.5.2.4、5.3.5.2.7）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の非小細胞肺癌及び胃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。本剤は、非小細胞肺癌及び胃癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、臨床的位置付け、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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 25 年 1 月 11 日

I. 申請品目

[販売名] アブラキサン点滴静注用100mg
[一般名] パクリタキセル
[申請者名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成24年2月29日

II. 審査内容

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

（1）安全性について

機構は、審査報告（1）の「（2）安全性について」の項における検討の結果、今回承認申請された非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）及び胃癌患者におけるアブラキサン点滴静注用100mg（以下、「本剤」）の安全性プロファイルは、パクリタキセル（以下、「PTX」）を有効成分とする人血清アルブミンを含まない既承認製剤（以下、「既承認製剤」）と大きな差異はなく、また、本剤を既承認効能である乳癌患者に対して投与した場合との比較においても新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

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

- 既承認製剤の 1 週間間隔投与法では間質性肺疾患の発現率が高い可能性があること（「平成 19 年 11 月 13 日付審査報告書 タキソール注射液 30mg、同 100mg」参照）、及び NSCLC に対するドセタキセル水和物の 1 週間間隔投与の国内第Ⅱ相試験では間質性肺疾患が 6/48 例（12.5%）と多く発現していること（ドセタキセル水和物製剤の添付文書参照）から、PTX を有効成分とする本剤の 1 週間間隔投与でも同様の懸念があると考える。本剤の 1 週間間隔投与の間質性肺疾患発現状況を精査し、高齢者等、間質性肺疾患のリスクが高い可能性がある患者に対する 1 週間間隔投与時の注意喚起の必要性を確認しておく必要があると考える。

機構は、本剤の 1 週間間隔投与による 3 週間間隔投与と比較した間質性肺疾患のリスク、並びに間質性肺疾患の発現予測因子及び致死的な転帰の予測因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外臨床試験における 1 週間間隔投与による間質性肺疾患の発現率は、固形癌を対象とした CA009 試験で 3.9%（1/26 例）、乳癌を対象とした CA013 試験で 1.1%（2/181 例）、NSCLC を対象とした CA015 試験で 2.7%（2/75 例）であった。3 週間間隔投与が承認されている国内の使用成績調査における間質性肺疾患の発現率は、0.5%（5/934 例）であった。

今般の承認申請時までの本剤投与による間質性肺疾患の報告は 41 例（国内 8 例、海外 33 例）であり、海外 33 例では、1 週間間隔投与 25 例、3 週間間隔投与 2 例、投与方法不明 6 例であった。また、国内 8 例では、3 週間間隔投与 7 例、1 週間間隔投与 1 例であり、発現予測因子となる可能性が考えられる患者背景としては、Performance Status 3 以上、間質性肺疾患の既往、多剤併用化学療法歴、喫煙歴、肺転移、胸部放射線療法歴が認められた。現時点では、1 週間間隔投与と 3 週間間隔投与のリスクの差異については明確ではなく、また、間質性肺疾患

の発現予測因子及び致死的な転帰の予測因子については特定できていない。

機構は、以下のように考える。

1週間間隔投与と3週間間隔投与における間質性肺疾患の発現率やリスクの差異、並びに本剤投与による間質性肺疾患の発現予測因子及び致死的な転帰の予測因子について、少數例の結果であり、結論できない旨の申請者の回答を了承した。引き続き、本剤の1週間間隔投与を含めて通常の安全監視体制下における情報収集を継続し、間質性肺疾患の発現予測因子等の新たな情報が得られた際には、適切に情報提供する必要があると考える。

(2) NSCLCに対する有効性及び臨床的位置付けについて

機構は、審査報告(1)の「(3) NSCLCに対する有効性について」及び「(4) NSCLCに対する臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者に対して本剤は既承認製剤と同様の有効性は期待できるものと判断した。

また、本剤はNSCLCに対して既承認製剤に優先されるものではなく、置き換え可能な治療選択肢の一つとして位置付けられ、患者の状態等を考慮して、薬剤の選択が行われるものと判断した。

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。

(3) NSCLCに対する効能・効果及び用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「(5) NSCLCに対する効能・効果について」の項における検討の結果、本剤の効能・効果は既承認製剤と同一の「非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。ただし、NSCLCに対する手術の補助化学療法に関する本剤を用いた試験成績は得られていないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本剤の既承認効能である乳癌と同様に注意喚起することが適切であると判断した。

また、審査報告(1)の「(6) NSCLCに対する用法・用量について」の項における検討の結果から、本剤の用法・用量は、1日1回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を30分かけて週1回点滴静注する旨を設定することが適切と判断した。

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。

以上より、機構は、添付文書において本剤はカルボプラチニン（以下、「CBDCA」）と併用した場合の有効性及び安全性のみが検討されている旨を記載するとともに、下記のように効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量を設定することが適切と判断し、申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<用法・用量>

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 胃癌に対する有効性及び臨床的位置付けについて

機構は、審査報告(1)の「(7) 胃癌に対する有効性について」、「(8) 胃癌に対する臨床

的位置付けについて」の項における検討の結果、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった進行・再発胃癌患者に対して、本剤の有効性は期待できると判断した。

また、本剤は胃癌に対して既承認製剤に優先されるものではなく、置き換え可能な治療選択肢の一つとして位置付けられ、患者の状態等を考慮して、薬剤の選択が行われるものと判断した。

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。

(5) 胃癌に対する効能・効果及び用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「(9) 胃癌に対する効能・効果について」の項における検討の結果、本剤の効能・効果は既承認製剤と同一の「胃癌」と設定することが適切であると判断した。ただし、胃癌に対する手術の補助化学療法に関する本剤を用いた試験成績は得られていないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本剤の既承認効能である乳癌と同様に注意喚起することが適切であると判断した。

また、審査報告(1)の「(10) 胃癌に対する用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量を申請どおり設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本剤の既承認効能である乳癌と同様に他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と判断した。

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、専門委員から以下の意見が出された。

- 特に胃癌の場合、肝転移を来しやすい癌腫の一つであることから、肝機能障害を有する患者における本剤の開始用量については医療現場へ情報提供すべきであると考える。

機構は、肝機能障害を有する患者に対する本剤の臨床試験成績、及び当該患者に対する注意喚起について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

J-0200 試験及びCA031 試験に組み入れられた患者の登録時における肝機能障害の程度について、米国 National Cancer Institute の基準に基づいて分類し、Grade 3 以上の有害事象の発現状況を評価した。軽度の肝機能障害を有する患者（①総ビリルビンが基準値上限を超えて、かつ基準値上限の 1.5 倍以内、又は②アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限を超える）は、J-0200 試験で 9/55 例（16.4%）、CA031 試験で 43/512 例（8.4%）であり、中等度（総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍から 3 倍）及び高度（総ビリルビンが基準値上限の 3 倍から 10 倍）の肝機能障害を有する患者はいずれの試験においても登録されなかった。Grade 3 以上の有害事象発現率は、J-0200 試験では、肝機能正常患者で 78.3%（36/46 例）、軽度の肝機能障害患者で 88.9%（8/9 例）、CA031 試験では、肝機能正常患者で 69.9%（328/469 例）、軽度の肝機能障害患者で 69.8%（30/43 例）であり、軽度の肝機能障害による安全性への大きな影響は認められなかった。

肝機能障害を有する患者への投与については、現行の添付文書と同様に慎重投与の項での注意喚起、及び資材による適正使用の目安を示した情報提供をそれぞれ継続する。

機構は、以下のように考える。

中等度及び重度の肝機能障害を有する患者における安全性情報は十分に得られていないこと等から、現時点では、肝機能障害を有する患者に対しては本剤投与の適切性を十分検討し、本剤を投与する際には、より慎重なモニタリングを行う必要があると考える。また、既に現行の添付文書等において、肝機能障害を有する患者では副作用が強く現れるおそれがあることが注意喚起され、かつ肝機能障害を有する患者における薬物動態に関して情報提供されていることから、肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与する際には、当該

記載を参照の上、個々の患者の状態を踏まえて本剤の減量を考慮することが適切であると考える。

以上より、機構は、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項、並びに用法・用量の項を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

＜効能・効果＞

胃癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜用法・用量＞

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、既承認効能である乳癌における安全性情報、本承認申請における臨床試験成績の結果等から、NSCLC 及び胃癌患者を対象とした製造販売後調査の実施は必要ないと考える旨を説明している。

機構は、審査報告(1)の「(11) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本剤の使用実態下における日本人での一定の安全性情報は蓄積されていること等から、製造販売後直ちに NSCLC 及び胃癌患者を対象とした使用成績調査を実施する必要性は低く、通常の安全監視体制下で安全性情報を収集していくことで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(7) その他

専門協議において、専門委員より、CA031 試験における末梢性感觉ニューロパチーの発現率が全 Grade 及び Grade 3 以上のいずれにおいても本剤と CBDCA との併用投与群で低かったこと、並びに既承認製剤では複数の癌腫で 1 週間間隔投与が汎用されていることを考慮すると、胃癌においても 1 週間間隔投与は検討すべきである旨の意見が出された。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、胃癌患者に対する 1 週間間隔投与の臨床開発が遅滞なく実施されるよう、計画中の臨床試験（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に不応となった切除不能・再発胃癌患者を対象とした本剤 3 週間間隔投与、本剤 1 週間間隔投与及び既承認製剤 1 週間間隔投与を比較する無作為化第Ⅲ相試験）の実施を含め、申請者に適切な対策を講じるよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

III. 審査報告(1) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
6	表中 (CA005-0 : 固形癌の CL)	26.0 ± 2	26.0 ± 9.2
18	下 3	本剤/CBDCA 群 240/514 例 (4%)、既承認製剤/CBDCA 群 328/524 例 (12%)	本剤/CBDCA 群 20/514 例 (4%)、既承認製剤/CBDCA 群 64/524 例 (12%)
19	下 5	海外臨床試験 23 例及び海外製造販売後の自発報告 9 例を含め、計 40 例	海外臨床試験 24 例及び海外製造販売後の自発報告 9 例を含め、計 41 例

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は平成 26 年 7 月 22 日（残余期間）までとすることが適切と判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加）

乳癌、胃癌、非小細胞肺癌

〔用法・用量〕（下線部追加）

乳癌、胃癌には A 法を使用し、非小細胞肺癌には B 法を使用する。

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $260\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 30 分かけて点滴静注し、少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し、これを 1 コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

〔警 告〕（変更なし）

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

〔禁 忌〕（変更なし）

1. 重篤な骨髄抑制のある患者（骨髄抑制は用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity）であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。）
2. 感染症を合併している患者（骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。）
3. 本剤又はパクリタキセル、アルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 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〕（下線部追加、取消線部削除）

本剤の術前・術後手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（下線部追加、取消線部削除）

1. 乳癌及び胃癌においては、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、次コース投与前の臨床検査で好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。また、B 法の同一コース内の投与にあたっては、投与前の臨床検査で好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、好中球数が 7 日間以上にわたって $500/\text{mm}^3$ 未満となった場合、血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満になった場合、発熱性好中球減少症が発現した場合は次回、更に B 法では次コース投与開始が 7 日間以上延期となる好中球減少が発現した場合も次コースの投与量を減量すること。

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

<減量の目安>

減量段階	A 法	B 法
通常投与量	$260\text{mg}/\text{m}^2$	$100\text{mg}/\text{m}^2$
1 段階減量	$220\text{mg}/\text{m}^2$	$75\text{mg}/\text{m}^2$
2 段階減量	$180\text{mg}/\text{m}^2$	$50\text{mg}/\text{m}^2$

3. 非小細胞肺癌患者において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、選択すること。