

## 審査報告書

平成 26 年 11 月 13 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 26 年 4 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にパクリタキセルを 100mg 含有する用時溶解注射剤
[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]	優先審査（平成 26 年 5 月 8 日付薬食審査発 0508 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 26 年 11 月 13 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 26 年 4 月 22 日

### [審査結果]

提出された資料から、本薬の治癒切除不能な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、治癒切除不能な肺癌

(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、治癒切除不能な肺癌には C 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。

C 法：ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回  $125\text{mg}/\text{m}^2$  (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、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。  
なお、患者の状態により適宜減量する。

(取消線部削除、下線部追加)

## 審査報告（1）

平成 26 年 10 月 3 日

### I. 申請品目

[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 26 年 4 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にパクリタキセル 100mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、 <u>脾癌</u>
	(下線部追加)
[申請時用法・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、 <u>脾癌に</u> <u>は C 法</u> 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。

C 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回  $125\text{mg}/\text{m}^2$  (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、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。  
なお、患者の状態により適宜減量する。

(取消線部削除、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。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」、及び「非臨床に関する資料」のうち毒性試験成績は提出されていない。

#### 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) 申請品目の概要

アブラキサン点滴静注用 100mg（以下、「本剤」）は、米国 Abraxis BioScience 社により創製された、人血清アルブミン懸濁型のパクリタキセル製剤であり、2010 年 7 月に「乳癌」、2013 年 2 月に「非小細胞肺癌」及び「胃癌」を効能・効果として承認されている。

##### (2) 開発の経緯等

本剤の脾癌領域での臨床開発は、海外において、米国 Abraxis BioScience 社（現 Celgene 社）により、脾癌患者を対象として、20■ 年 ■ 月から第 I / II 相試験（CA040 試験）、2009 年 5 月から第 III 相試験（CA046 試験）が実施された。米国及び EU では、Celgene 社により、

CA046 試験を主要な試験成績として、米国では 2013 年 3 月に、EU では 2013 年 4 月に本剤の製造販売承認申請が行われ、米国では 2013 年 9 月に「ABRAXANE is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas, in combination with gemcitabine.」を効能・効果として、EU では 2013 年 12 月に「Abraxane in combination with gemcitabine is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas.」を効能・効果としてそれぞれ承認された。

なお、2014 年 8 月時点において、本剤は胰癌に関する効能・効果にて 39 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、胰癌患者を対象として、20■ 年 ■ 月から第 I / II 相試験 (J-0107 試験) が実施された。

今般、CA046 試験を主要な試験成績として、「胰癌」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

### ( i ) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験

胰癌に対する作用 (報告書 ■■)

#### *in vitro*

ヒト胰癌由来 AsPC-1、BxPC-3、MIAPaCa-2 及び Panc-1 細胞株に対する人血清アルブミン懸濁型パクリタキセル（以下、「本剤」）、ゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）単独、及びそれらの併用（以下、「本剤/GEM」）の増殖抑制作用が酸化還元色素を用いて検討され、IC<sub>50</sub> 値は下表のとおりであった。

本剤単独及び本剤/GEM のヒト胰癌由来細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)		
	本剤	GEM	本剤/GEM*
AsPC-1	4,900	23,900	1,600
BxPC-3	243	830	189
MIAPaCa-2	683	494	123
Panc-1	1,900	9,500	913

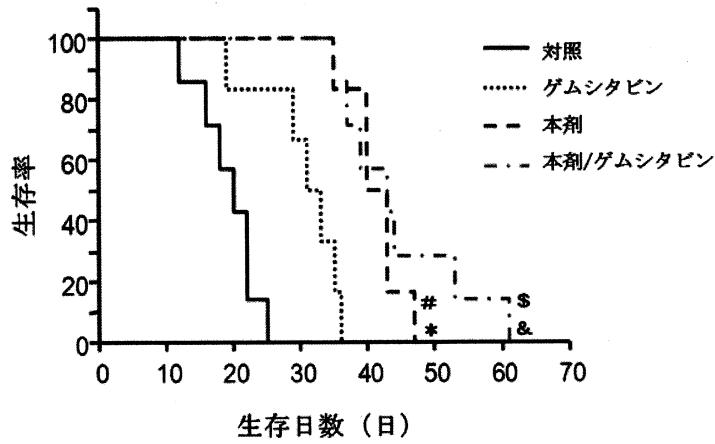
1 回の試験結果、\*：本剤一定濃度存在下における GEM の IC<sub>50</sub> 値

#### *in vivo*

- AsPC-1 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス（ヌードマウス）を用いて、本剤の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植 2 週間後（腫瘍体積 70～272mm<sup>3</sup>）から本剤単独（1 回 10mg/kg）及び GEM 単独（1 回 100mg/kg）で週 2 回 2 週間、腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。なお、対照としてリン酸緩衝生理食塩水が使用された。その結果、本剤及び GEM の腫瘍増殖抑制率\*はそれぞれ 72 及び 67% であった。

\* : [(対照群の腫瘍体積增加量平均値 - 各投与群の腫瘍体積增加量平均値) / 対照群の腫瘍体積増加量平均値] × 100

- AsPC-1 細胞株を腹腔内移植した非肥満型糖尿病/重症複合免疫不全 (NOD/SCID) マウスを用いて、生存期間に対する本剤の影響が検討された。移植 2 週間後から本剤単独（1 回 10mg/kg）、GEM 単独（1 回 100mg/kg）それぞれ週 2 回 3 週間及び本剤/GEM（1 回それぞれ 10 及び 100mg/kg、週 2 回）逐次投与で 3 週間、腹腔内投与され、生存率が算出された。なお、対照としてリン酸緩衝生理食塩水が使用された。その結果、本剤単独群及び本剤/GEM 群において、対照群及び GEM 単独群と比較して、生存期間がそれぞれ有意に延長した（下図）。



n=6~8、#：対照群に対して p=0.0004、\*：GEM 群に対して p=0.002、\$：対照群に対して p=0.0002、&：GEM 群に対して p=0.0009（すべて log-rank 検定）

#### <審査の概略>

機構は、本剤の既承認の効能・効果に対する承認審査時において、腫瘍に対する本剤の増殖抑制作用等が確認されていること（「平成 21 年 11 月 11 日付け審査報告書 アブラキサン点滴静注用 100mg」参照）及び提出された資料から、膵癌に対する本剤の有効性は期待できることと判断した。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

ラットに本剤単独（1回 21mg/kg）、GEM 単独（1回 167mg/kg）及び本剤/GEM（1回それぞれ 21 及び 167mg/kg）を静脈内投与し、パクリタキセル（以下、「PTX」）、GEM 及び GEM の不活性代謝物である 2'-deoxy-2',2'-difluorouridine（以下、「dFdU」）の血中濃度が検討された（下表）。なお、本試験における本剤及び GEM の用量は、本剤及び GEM 投与時の PTX 及び GEM の C<sub>max</sub> が、ヒトに本剤及び GEM を臨床用量で単独投与した際の C<sub>max</sub>（それぞれ 5,397±1,008 及び 21,865±4,165ng/mL）と比較して高濃度となるように設定した、と申請者は説明している。

本剤単独群及び GEM 単独群と本剤/GEM 群との間で、PTX 及び GEM の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> に統計学的に有意な差は認められなかった。一方、GEM 単独群と比較して本剤/GEM 群で dFdU の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> に統計学的に有意な增加が認められた（p<0.05、t 検定）（「3. (ii) <審査の概略> 薬物動態学的相互作用について」の項参照）。

PTX、GEM 及び dFdU の薬物動態パラメータ

	PTX		GEM		dFdU	
	本剤単独群	本剤/GEM 群	GEM 単独群	本剤/GEM 群	GEM 単独群	本剤/GEM 群
C <sub>max</sub> (ng/mL)	13,129 ±1,067	12,410 ±1,565	186,319 ±19,152	190,238 ±21,804	1,134 ±260	2,336 ±755
AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	15,782 ±1,900	17,390 ±2,596	181,821 ±28,203	206,929 ±20,245	26,922 ±7,706	56,915 ±17,106

算術平均値±標準偏差、n=8

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

##### <提出された資料の概略>

ヒト血漿中のパクリタキセル（以下、「PTX」）及びゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）

の定量は、LC/MS/MS 法により行われた（定量下限はそれぞれ 1 及び 20ng/mL）。

## （ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

### （1）国内第 I / II 相試験（5.3.3.2.1、5.3.5.2.2：J-0107 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ：20■年■月■日]>）

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者 34 例を対象に、アブラキサン点滴静注用 100mg（以下、「本剤」）と GEM との併用（以下、「本剤/GEM」）投与時における PTX 及び GEM の薬物動態（以下、「PK」）等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。第 I 相部分に組み入れられた 6 例を対象に、28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に本剤 125mg/m<sup>2</sup> 及び GEM 1,000mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて静脈内投与し、初回併用投与時における PTX 及び GEM の血漿中濃度が検討された。

①本試験で得られた本剤/GEM 投与による PTX 及び GEM の PK パラメータ、②固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験（J-0101 試験）で得られた本剤 125mg/m<sup>2</sup> 単独投与時における PTX の PK パラメータ、並びに③膵癌患者を対象とした国内第 I 相試験（P11D 試験）で得られた GEM 1,000mg/m<sup>2</sup> 単独投与時における GEM の PK パラメータ（「ジェムザール注射用 200mg、同注射用 1g 添付文書」及び「平成 13 年 2 月 23 日付け審査報告書 ジェムザール注」参照）を比較した結果、本剤単独投与及び GEM 単独投与と本剤/GEM 投与との間で PTX 及び GEM の PK パラメータに明確な差異は認められなかった（下表）。

本剤単独投与、GEM 単独投与及び本剤/GEM 投与による PK パラメータ

	PTX		GEM	
	本剤単独 (J-0101 試験)	本剤/GEM (J-0107 試験)	GEM 単独* (P11D 試験)	本剤/GEM (J-0107 試験)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5,397±1,008	4,217±1,512	21,865±4,165	20,490±2,830
t <sub>1/2</sub> (min)	—	—	18.9±4.0	17.9±4.1
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	5,483±1,722	4,997±1,465	12,100±2,227	11,973±1,652
CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	24.8±8.10	26.8±7.5	85.6±17.8	84.9±11.6
V <sub>dss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	280±91.5	362±186	—	—
V <sub>z</sub> (L/m <sup>2</sup> )	893±382	997±436	—	—

算術平均値±標準偏差、n=6、\* : n=11、— : 該当せず

## （2）母集団薬物動態（PPK）解析

固形癌患者（DM97-123 試験、CA005 試験、CA008 試験、CA019 試験及び CA037 試験）、遠隔転移を有する乳癌患者（CA012 試験及び CA201 試験）及び遠隔転移を有する悪性黒色腫患者（CA033 試験）を対象に、本剤を単独投与した海外臨床試験で得られた PTX の PK データ（150 例、1,418 測定時点）を基に、非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（NONMEM ver.7.2）。なお、本剤投与時における PTX の PK は、3-コンパートメントモデルにより記述された。

PTX の最大消失速度（以下、「VM<sub>EL</sub>」）に対する共変量として、性別、人種、癌腫、年齢、体重、体表面積、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ及びクレアチニンクリアランスが検討された。その結果、PTX の VM<sub>EL</sub> に対する有意な共変量としてアルブミンが選択されたが、当該モデルを用いて推定した PTX の AUC に及ぼすアルブミンの影響の程度は、AUC の個体間変動の範囲内であったことから、アルブミンが PTX の PK に及ぼす影響は大きくないと考えられる、と申請者は説明している。

## <審査の概略>

### 薬物動態学的相互作用について

申請者は、ラットを用いた薬物動態学的相互作用試験の結果（2.（ii）<提出された資料の概略>）及び以下の点を踏まえると、本剤と GEM との薬物動態学的相互作用が臨床上問

題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- PTX と GEM との間で体内からの消失過程が異なること（「平成 21 年 11 月 11 日付け審査報告書 アブラキサン点滴静注用 100mg」及び「ジェムザール注射用 200mg、同注射用 1g 添付文書」参照）。
- J-0107 試験、J-0101 試験及び P11D 試験で得られた PTX 及び GEM の PK データを比較した結果、本剤単独投与及び GEM 単独投与と本剤/GEM 投与との間で、PTX 及び GEM の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（「<提出された資料の概略> (1) 国内第 I / II 相試験」の項参照）。
- 局所再発又は遠隔転移を有する乳癌患者を対象に PTX と GEM を併用（以下、「PTX/GEM」）投与した海外第 III 相試験（B9E-MC-JHQG 試験）において、PTX 単独投与及び GEM 単独投与と PTX/GEM 投与との間で、PTX 及び GEM の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（「平成 22 年 1 月 6 日付け審査報告書 ジェムザール注射用 200mg、同注射用 1g」参照）。

機構は、以下のように考える。

J-0107 試験については、本剤又は GEM 単独投与時における PTX 及び GEM の PK が検討されておらず、本剤と GEM との薬物動態学的相互作用に関する厳密な評価には限界があると考えるもの、申請者の上記の説明を了承した。

#### （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 / II 相試験 1 試験、海外で実施された第 I / II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 1 試験の計 3 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-0107	I / II	化学療法未治療の遠隔転移を有する脾癌患者	34	28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に本剤 125mg/m <sup>2</sup> 及び GEM 1,000mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与	有効性 安全性 PK
		CA040	I / II	化学療法未治療の遠隔転移を有する脾癌患者	67	28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に本剤 100、125 又は 150mg/m <sup>2</sup> 及び GEM 1,000mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与	有効性 安全性
	海外	CA046	III	化学療法未治療の遠隔転移を有する脾癌患者	861 ①431 ②430	①28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に本剤 125mg/m <sup>2</sup> 及び GEM 1,000mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与 ②28 日間を 1 サイクルとして、1、8 及び 15 日目に GEM 1,000mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与（第 1 サイクルのみ 22 日目にも投与）	有効性 安全性

GEM : ゲムシタビン塩酸塩、PK : 薬物動態

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、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 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

国内第 I / II 相試験（5.3.5.2.2 : J-0107 試験 <20■ 年 ■ 月～実施中 [データカットオフ :

20■年■月■日] >)

化学療法未治療の遠隔転移を有する脾癌患者<sup>\*1</sup>（目標症例数：第I相部分6例、第II相部分32例<sup>\*2</sup>）を対象に、本剤/GEM投与の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内8施設で実施された。

\*1：腺癌であることが病理学的に確認された、ECOG Performance status（以下、「PS」）0又は1の患者。

\*2：第I相部分に組み入れられた患者を含む。

用法・用量は、28日間を1サイクルとして、第1、8及び15日目に本剤125mg/m<sup>2</sup>及びGEM1,000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて静脈内投与し、投与中止基準に合致するまで投与することとした。

本試験に登録された34例（第I相部分に組み入れられた患者7例を含む）全例に治験薬が投与され、Full analysis set（以下、「FAS」）として、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

第I相部分において、6/6<sup>\*3</sup>例（100%）で忍容性が確認され、上記の用法・用量は忍容可能と判断された。

\*3：投与法不遵守のために本剤の全量が投与されなかつた1例を除く。

有効性について、第II相部分の主要評価項目とされた画像評価委員会判定によるRECIST v.1.1に基づく奏効率は下表のとおりであり、90%信頼区間（以下、「CI」）の下限値は事前に設定した閾値奏効率10%<sup>\*4</sup>を上回った。

\*4：根治切除不能な脾癌患者におけるGEM単独投与の臨床試験成績（J Clin Oncol 2011; 29 suppl (abstract 4007) 及び N Engl J Med 2011; 364: 1817-25）を基に設定された。

#### 奏効率（画像評価委員会判定、FAS、20■年■月■日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	15 (44.1)
安定 (SD)	17 (50.0)
病勢進行 (PD)	1 (2.9)
評価不能 (NE)	1 (2.9)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI] (%))	15 (44.1 [29.5, 59.5])

CI：信頼区間

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後28日までの死亡は認められなかつた。

#### （2）海外臨床試験

##### 1) 海外第I / II相試験 (5.3.5.2.1 : CA040試験<20■年■月～20■年■月>)

化学療法未治療<sup>\*1</sup>の遠隔転移を有する脾癌患者<sup>\*2</sup>（目標症例数：第I相部分最大18例、第II相部分最大42例<sup>\*3</sup>）を対象に、本剤/GEM投与の最大耐量（以下、「MTD」）、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、米国4施設で実施された。

\*1：放射線療法の実施中及び治療終了後4週間に以内に、放射線療法の効果を増幅させる目的でフルオロウラシル又はGEMが投与された場合、及び術後補助化学療法を目的としたGEMの最終投与から6カ月以降に脾癌が再発した場合を含む。

\*2：腺癌であることが病理学的又は細胞学的に確認された、Karnofsky PS（以下、「KPS」）70以上かつECOG PS 0又は1の患者。

\*3：第I相部分に組み入れられた患者を含む。

用法・用量は、28日間を1サイクルとして、第1、8及び15日目に、第I相部分では、

本剤 100、125 又は 150mg/m<sup>2</sup> 及び GEM 1,000mg/m<sup>2</sup> を、第Ⅱ相部分では、第Ⅰ相部分で決定した本剤の推奨用量及び GEM 1,000mg/m<sup>2</sup> をそれぞれ 30 分かけて静脈内投与することとされ、病勢進行（以下、「PD」）又は許容できない有害事象が認められるまで投与することとされた。

本試験に登録された 67 例全例（本剤 100mg/m<sup>2</sup> コホート：20 例、125mg/m<sup>2</sup> コホート：44 例、150mg/m<sup>2</sup> コホート：3 例）に治験薬が投与され、有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本剤 150mg/m<sup>2</sup> コホートの 1 例（Grade 4 の白血球減少症、血小板減少症及び大葉性肺炎並びに Grade 5 の敗血症）に用量制限毒性（以下、「DLT」）が認められたことから、本剤の MTD は 125mg/m<sup>2</sup> と決定された。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日までの死亡は、125mg/m<sup>2</sup> コホートで 1 例（呼吸不全）及び 150mg/m<sup>2</sup> コホートで 1 例（敗血症）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 2) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1 : CA046 試験<2009 年 5 月～20■ 年 ■ 月 [データカットオフ : 20■ 年 ■ 月 ■ 日] >）

化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌患者\*（目標症例数：842 例）を対象に、本剤/GEM 群と GEM 群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 151 施設で実施された。

\* : 腺癌であることが病理学的又は細胞学的に確認された、KPS 70 以上の患者。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本剤/GEM 群では、第 1、8 及び 15 日目に本剤 125mg/m<sup>2</sup> 及び GEM 1,000mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて静脈内投与し、GEM 群では、第 1、8 及び 15 日目に GEM 1,000mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて静脈内投与（第 1 サイクルのみ 22 日目にも GEM 1,000mg/m<sup>2</sup> を投与）し、PD、許容できない有害事象の発現、緩和的放射線療法の実施、患者による同意撤回又は治験担当医師による投与中止のいずれかまで投与することとされた。

本試験に登録された 861 例（本剤/GEM 群 431 例、GEM 群 430 例）全例が intent-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が 1 回以上投与された 823 例（本剤/GEM 群 421 例、GEM 群 402 例）が安全性の解析対象とされた。

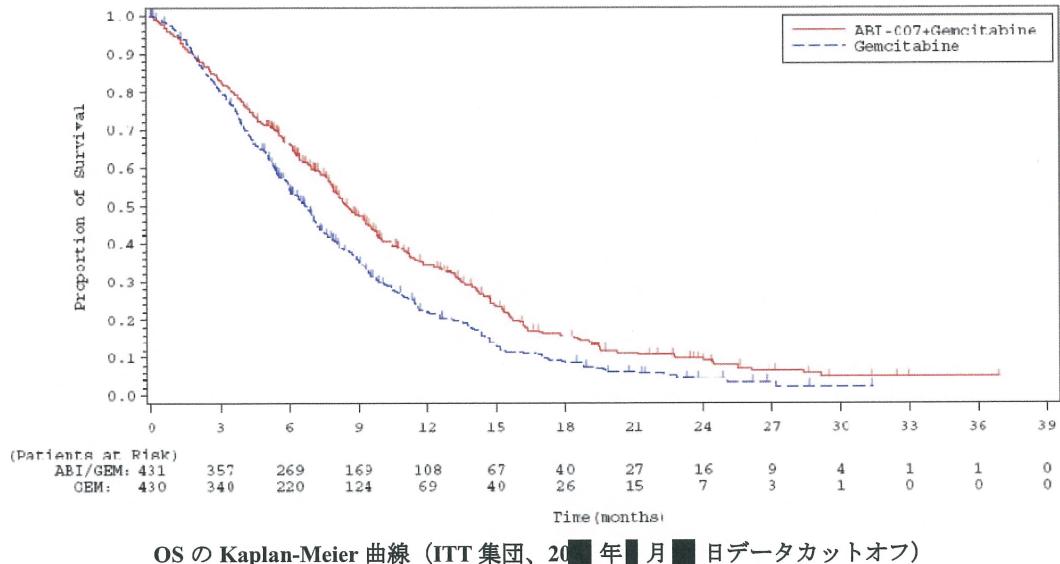
本試験の主要評価項目は、全生存期間（以下、「OS」）と設定された。また、無作為化された最初の 200 例を 6 カ月以上フォローアップした時点で、無益性評価を目的とした中間解析が計画された。なお、早期有効中止を目的とした中間解析は計画されなかったものの、HayBittle-Peto の方法に従って、最終解析時点における有意水準は両側 4.9% と設定された。

有効性について、OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OS の解析結果（ITT 集団、20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ）

本剤 (ABI-007) /GEM 群	GEM 群
例数	431
死亡数 (%)	333 (77.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.5 [7.89, 9.53]
ハザード比 [95%CI] * <sup>1</sup>	0.72 [0.617, 0.835]
p 値 (両側) * <sup>2</sup>	<0.0001

\*1 : 地域（北米又はその他）、KPS（70～80 又は 90～100）及び肝転移の有無を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 層別 log-rank 検定（地域（北米又はその他）、KPS（70～80 又は 90～100）及び肝転移の有無により層別）、有意水準（両側）0.049、CI : 信頼区間



安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 30 日後までの死亡は、本剤/GEM 群及び GEM 群の各 18 例に認められた。死因は、本剤/GEM 群では、肺炎及び敗血症各 2 例、細菌性敗血症、好中球減少性敗血症、敗血症性ショック、急性冠動脈症候群、うつ血性心不全、腸管穿孔、上部消化管出血、全身健康状態低下、多臓器不全、急性呼吸窮迫症候群、びまん性肺胞障害、肝機能異常、転倒、虚血性脳梗塞及び腎不全各 1 例（重複あり）、GEM 群では、敗血症性ショック、心停止、突然死及び肺塞栓症各 2 例、肺炎、心肺不全、腹痛、胃腸出血、大腸穿孔、多臓器不全、急性呼吸不全、肝不全、脳血管発作、低血糖昏睡、急性腎不全、癌性リンパ管症、転移性脾癌及び血液量減少性ショック各 1 例（重複あり）であった。このうち、本剤/GEM 群の肺炎、細菌性敗血症、好中球減少性敗血症、敗血症性ショック、全身健康状態低下、急性呼吸窮迫症候群、びまん性肺胞障害及び肝機能異常各 1 例（重複あり）、並びに GEM 群の大腸穿孔、急性呼吸不全、肝不全、急性腎不全及び血液量減少性ショック各 1 例（重複あり）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### <審査の概略>

##### (1) 審査方針について

機構は、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臨床試験は、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CA046 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、日本人における本剤の有効性及び安全性については、国内第Ⅰ / Ⅱ 相試験 (J-0107 試験) をを中心に評価する方針とした。

##### (2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者に対して、本剤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、CA046 試験の開始時点 (2009 年 5 月) における、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する標準的な治療は GEM とされていたこと (米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.1.2009) 、及び Pancreatic cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (以下、「ESMO ガイドライン」) (Ann Oncol 2008; 19 Supple 2: ii25-6) ) か

ら、当該試験における対照群として GEM 群を設定したことは適切であった旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2) 有効性の評価項目及び評価結果について

CA046 試験の主要評価項目として OS が設定され、GEM 群と比較して本剤/GEM 群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) 2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、CA046 試験の主要評価項目を OS と設定したことは適切であったと考える。

また、CA046 試験の結果から、化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

## 3) 日本人患者における有効性について

J-0107 試験における奏効率 (RECIST v.1.1) の 90%CI の下限値は、事前に設定した閾値 (10%) を上回った（「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国内臨床試験」の項参照）。なお、CA046 試験の副次評価項目とされた独立評価委員判定による奏効率 (RECIST v.1.0) [95%CI] は、本剤/GEM 群で 23.0% [19.1%, 27.2%]、GEM 群で 7.2% [5.0%, 10.1%] であった。

機構は、以下のように考える。

日本人患者の成績は J-0107 試験の少数例に限られており、評価には限界があるものの、上記の結果から、日本人の化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

## (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、以下に示す検討を行った結果、肺癌患者に対する本剤投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果の患者に本剤を単独投与した際に認められる事象であり、肺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、既承認の効能・効果の患者と同様に、本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、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、本剤は肺癌患者において忍容可能であると判断した。

## 1) 本剤の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、CA046 試験において認められた安全性に係る情報に基づき、肺癌患者における本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CA046 試験における本剤/GEM 群及び GEM 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

### 安全性の概要 (CA046 試験)

	例数 (%)	
	本剤/GEM 群 421 例	GEM 群 402 例
全有害事象	417 (99.0)	395 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	374 (88.8)	303 (75.4)
死亡に至った有害事象	18 (4.3)	18 (4.5)
重篤な有害事象	212 (50.4)	172 (42.8)
投与中止に至った有害事象	149 (35.4)	95 (23.6)
減量に至った有害事象	209 (49.6)	125 (31.1)
休薬に至った有害事象	276 (65.6)	192 (47.8)

GEM 群と比較して本剤/GEM 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、疲労（本剤/GEM 群 : 58.9%、GEM 群 : 45.5%、以下同順）、脱毛症（50.4%、5.2%）、末梢性浮腫（46.1%、30.6%）、下痢（43.7%、23.6%）、好中球減少症（41.6%、30.3%）、発熱（40.6%、28.6%）、食欲減退（36.1%、25.9%）、発疹（27.8%、9.7%）、末梢性ニューロパチー（27.6%、2.7%）、末梢性感覚ニューロパチー（25.4%、4.2%）、鼻出血（15.2%、3.5%）であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（32.8%、21.1%）、疲労（18.3%、9.2%）、白血球減少症（9.3%、3.7%）、末梢性感覚ニューロパチー（8.1%、0.2%）、末梢性ニューロパチー（7.6%、0%）であった。また、GEM 群と比較して本剤/GEM 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（6.4%、2.2%）、発熱性好中球減少症（2.6%、0.5%）、2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー（5.2%、0%）、疲労（3.8%、0.5%）、末梢性感覚ニューロパチー（2.9%、0%）、5%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症（19.7%、13.4%）、末梢性ニューロパチー（6.2%、0%）、5%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球減少症（17.8%、10.7%）、末梢性ニューロパチー（7.6%、0%）、末梢性感覚ニューロパチー（6.9%、0.2%）であった。

以上より、GEM 群と比較して本剤/GEM 群で発現率が高い有害事象が認められるものの、当該事象は既承認癌腫の患者を対象とした臨床試験でも認められた本剤に特徴的な有害事象であった。

本剤/GEM 群で発現した有害事象のうち、発現率が 30%以上の有害事象は、疲労 248 例（58.9%）、恶心 228 例（54.2%）、脱毛症 212 例（50.4%）、末梢性浮腫 194 例（46.1%）、下痢 184 例（43.7%）、貧血 176 例（41.8%）、好中球減少症 175 例（41.6%）、発熱 171 例（40.6%）、食欲減退 152 例（36.1%）、嘔吐 151 例（35.9%）、血小板減少症 128 例（30.4%）であり、発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 138 例（32.8%）、疲労 77 例（18.3%）、血小板減少症 53 例（12.6%）、貧血 49 例（11.6%）であった。また、発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、発熱 27 例（6.4%）、脱水 20 例（4.8%）、嘔吐 18 例（4.3%）、肺炎 17 例（4.0%）、肺塞栓症 13 例（3.1%）、腹痛、恶心及び発熱性好中球減少症各 11 例（2.6%）、胆管炎 10 例（2.4%）、下痢、貧血及び深部静脈血栓症各 9 例（2.1%）、発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー 22 例（5.2%）、疲労 16 例（3.8%）、末梢性感覚ニューロパチー 12 例（2.9%）、血小板減少症 10 例（2.4%）、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、好中球減少症 83 例（19.7%）、血小板減少症 37 例（8.8%）、末梢性ニューロパチー 26 例（6.2%）、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 75 例（17.8%）、血小板減少症 57 例（13.5%）、疲労 36 例（8.6%）、末梢性ニューロパチー 32 例（7.6%）、末梢性感覚ニューロパチー 29 例（6.9%）であった。

また、申請者は、本剤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。

J-0107 試験における日本人患者の安全性と CA046 試験における外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであった。

国内外の安全性の概要 (J-0107 試験及び CA046 試験)

	例数 (%)	
	J-0107 試験 本剤/GEM 群	C046 試験 本剤/GEM 群
	34 例	421 例
全有害事象	34 (100)	417 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	30 (88.2)	374 (88.8)
死亡に至った有害事象	0	18 (4.3)
重篤な有害事象	10 (29.4)	212 (50.4)
投与中止に至った有害事象	2 (5.9)	149 (35.4)
減量に至った有害事象	20 (58.8)	209 (49.6)
休薬に至った有害事象	27 (79.4)	276 (65.6)

J-0107 試験において、CA046 試験の本剤/GEM 群と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象 (J-0107 試験、CA046 試験、以下同順) は、血小板数減少 (88.2%、30.4%)、脱毛症 (88.2%、50.4%)、好中球数減少 (85.3%、41.6%)、白血球数減少 (82.4%、14.0%)、末梢性感覚ニューロパチー (73.5%、25.4%)、食欲減退 (58.8%、36.1%)、ヘモグロビン減少 (44.1%、9.7%)、発疹 (44.1%、27.8%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (38.2%、10.9%)、倦怠感 (38.2%、1.2%)、アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (29.4%、9.0%)、リンパ球数減少 (26.5%、1.4%)、口内炎 (23.5%、7.4%)、C-反応性タンパク増加 (17.6%、0%)、咽頭炎 (14.7%、0.7%)、血中アルブミン減少 (11.8%、0.7%) であった。また、J-0107 試験において、CA046 試験の本剤/GEM 群と比較して発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (67.6%、32.8%)、白血球数減少 (52.9%、9.3%)、リンパ球数減少 (14.7%、0.5%) であった。

一方、CA046 試験の本剤/GEM 群において、J-0107 試験と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象は、疲労 (29.4%、58.9%)、悪心 (44.1%、54.2%)、末梢性浮腫 (20.6%、46.1%)、発熱 (29.4%、40.6%)、嘔吐 (14.7%、35.9%)、腹痛 (2.9%、23.3%)、脱水 (0%、20.7%)、無力症 (0%、18.8%)、咳嗽 (2.9%、17.1%)、呼吸困難 (2.9%、17.1%)、鼻出血 (0%、15.2%) 低カリウム血症 (0%、12.4%)、うつ病 (0%、12.1%)、悪寒 (0%、11.6%)、四肢痛 (0%、11.4%)、上腹部痛 (0%、10.2%) であった。また、CA046 試験の本剤/GEM 群において、J-0107 試験と比較して発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、疲労 (0%、18.3%)、血小板減少 (5.9%、12.6%)、末梢性ニューロパチー (0%、7.6%)、脱水 (0%、7.4%)、無力症 (0%、6.9%)、腹痛 (0%、6.4%)、嘔吐 (0%、5.9%) であった。

以上より、本剤/GEM 投与の安全性について、日本人と外国人との間で発現率に差がある有害事象が認められるものの、当該事象は既承認癌腫の患者を対象とした臨床試験でも認められた本剤に特徴的な有害事象であった。

機構は、以下のように考える。

CA046 試験において GEM 群と比較して本剤/GEM 群で発現率が高かった有害事象については注意が必要と考えるもの、当該事象は、本剤単独投与時における既知の有害事象であり、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、本剤の安全性プロファイルについて十分理解した上で、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、膀胱癌患者に対する本剤/GEM 投与は忍容可能と考える。ただし、CA046 試験において、GEM 群と比較して本剤/GEM 群で発現率が高かった有害事象については、当該事象の発現状況を適切に注意喚起する必要があると考える。

また、日本人患者に対して GEM との併用で本剤が投与された患者数は限られており、日本人患者での本剤/GEM 投与の安全性について検討を行うことには限界があることから、外国人と比較して日本人で発現率が高かった事象の発現状況については、添付文書等で適

切に情報提供する必要があると考える。

以下の項では、CA040 試験及び CA046 試験において、本剤との因果関係が否定されない死亡に至った有害事象（「<提出された資料の概略><評価資料>（2）海外臨床試験」の項参照）として認められた感染症及び間質性肺疾患（以下、「ILD」）に着目して、各事象の検討を行った。

## 2) 感染症

申請者は、本剤投与による感染症について、以下の①及び②のように説明している。

### ①発現状況について

J-0107 試験、CA040 試験及び CA046 試験における感染症関連事象（MedDRA 器官別大分類で「感染症及び寄生虫症」に該当する事象）及び敗血症関連事象\*（MedDRA 基本語「敗血症」、「好中球減少性敗血症及び敗血症性ショック」及び特定細菌による菌血症に関連する基本語に該当する事象）の発現状況は下表のとおりであった。

\* : 腹部敗血症、炭疽性敗血症、細菌性敗血症、胆道性敗血症、ブルセラ性敗血症、バークホルデリア・セバシア菌群性敗血症、カンピロバクター性敗血症、カンジダ性敗血症、シトロバクター性敗血症、クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症、コリネバクテリウム性敗血症、医療機器関連敗血症、エンテロバクター性敗血症、腸球菌性敗血症、大腸菌性敗血症、B 群レンサ球菌性新生児敗血症、ヘモフィルス性敗血症、ヘリコバクター性敗血症、ヘルペス性敗血症、クレブシエラ性敗血症、リステリア性敗血症、髄膜炎菌性敗血症、小球菌性敗血症、好中球減少性敗血症、ノカルジア性敗血症、骨盤内敗血症、敗血症性ペスト、肺炎球菌性敗血症、処置後敗血症、産褥敗血症、シュードアレシェリア性敗血症、シュードモナス性敗血症、偽性敗血症、肺敗血症、サルモネラ性敗血症、敗血症、新生児敗血症、パスツレラ菌性敗血症、敗血症症候群、セラチア性敗血症、ブドウ球菌性敗血症、ステノトロフォモナス性敗血症、レンサ球菌性敗血症、臍帶敗血症、尿路性敗血症、ウイルス性敗血症、膿創、アシネトバクター性敗血症、菌血症、バクテロイデス性菌血症、クロストリジウム性菌血症、クロノバクター性菌血症、エンテロバクター性菌血症、腸球菌性菌血症、大腸菌性菌血症、ヘモフィルス性菌血症、クレブシエラ性菌血症、髄膜炎菌性菌血症、肺炎球菌性菌血症、シュードモナス性菌血症、サルモネラ性菌血症、セラチア性菌血症、ブドウ球菌性菌血症、レンサ球菌性菌血症、エルシニア性菌血症、クリプトコッカス性真菌血症、真菌血症、サイトメガロウイルス血症、エプスタイン・バーウイルス血症、ウイルス血症、ブレーンの羊水感染症候群、細菌性毒血症、バクテリアルトランスロケーション、敗血症性脳梗塞、エンドトキシン血症、エンドトキシンショック、真菌性敗血症、敗血症性塞栓、敗血症性脳症、敗血症性壞死、敗血症性静脈炎、敗血疹、敗血症性ショック、化膿性血栓静脈炎。

感染症の発現状況（J-0107 試験、CA040 試験及び CA046 試験）

	例数 (%)			
	J-0107 試験		CA046 試験	
	本剤/GEM 群	125mg/m <sup>2</sup> コホート	本剤/GEM 群	GEM 群
	34 例	44 例	421 例	402 例
全 Grade	9 (26.5)	28 (63.6)	205 (48.7)	129 (32.1)
Grade 3 以上の有害事象	1 (2.9)	9 (20.5)	68 (16.2)	37 (9.2)
死亡に至った有害事象	0	0	7 (1.7)	3 (0.7)
重篤な有害事象	2 (5.9)	9 (20.5)	66 (15.7)	35 (8.7)
投与中止に至った有害事象	0	1 (2.3)	15 (3.6)	11 (2.7)
減量に至った有害事象	0	0	10 (2.4)	2 (0.5)
休薬に至った有害事象	4 (11.8)	9 (20.5)	60 (14.3)	30 (7.5)

敗血症の発現状況（J-0107 試験、CA040 試験及び CA046 試験）

	例数 (%)			
	J-0107 試験		CA040 試験	
	本剤/GEM 群 34 例	125mg/m <sup>2</sup> コホート 44 例	本剤/GEM 群 421 例	GEM 群 402 例
全 Grade	0	3 (6.8)	22 (5.2)	10 (2.5)
Grade 3 以上の有害事象	0	3 (6.8)	19 (4.5)	10 (2.5)
死亡に至った有害事象	0	0	5 (1.2)	2 (0.5)
重篤な有害事象	0	3 (6.8)	20 (4.8)	9 (2.2)
投与中止に至った有害事象	0	1 (2.3)	6 (1.4)	3 (0.7)
減量に至った有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	1 (2.3)	7 (1.7)	4 (1.0)

CA040 試験及び CA046 試験において、本剤/GEM 投与後に、感染症又は敗血症関連事象により死亡に至った患者が認められており、詳細は下表のとおりであった。

感染症又は敗血症による死亡例（CA040 試験及び CA046 試験）

試験名	本剤 投与量	年齢性別	胆管ス テント	基本語 (MedDRA/J ver.12.1 及び ver.15.0) 及び 果関係	治験薬 との因 果関係	発現時 白血球数 (10 <sup>9</sup> /L)	発現時 好中球数 (10 <sup>9</sup> /L)	最終 投与日* (日)	発現日* (日)	死亡日* (日)	
CA040	150mg/m <sup>2</sup>	72	男	有	敗血症	有	0.7	0.3	8	10	14
CA046	125mg/m <sup>2</sup>	50	男	無	敗血症	無	12.6	8.2	43	61	68
CA046	125mg/m <sup>2</sup>	47	女	無	急性呼吸急迫症候群 肺炎	有	1.8	1.4	78	90	95
CA046	125mg/m <sup>2</sup>	73	女	無	敗血症性ショック	有	3.6	1.7	8	11	14
CA046	125mg/m <sup>2</sup>	53	男	無	敗血症	無	7.7	6.9	1	11	33
CA046	125mg/m <sup>2</sup>	81	女	無	好中球減少性敗血症	有	2.1	1.2	120	123	126
CA046	125mg/m <sup>2</sup>	86	男	無	細菌性敗血症	有	0.6	0.1	16	22	25
CA046	125mg/m <sup>2</sup>	54	女	無	肺炎	無	18.4	17.3	99	113	120

\* : 本剤及び GEM 併用投与開始日を 1 日目とする。

②感染症の発現時期及び骨髄抑制との関連について

感染症及び敗血症関連事象の発現時期について、J-0107 試験、CA040 試験 125mg/m<sup>2</sup> コホート及び CA046 試験の本剤/GEM 群において、初回投与日から感染症及び敗血症関連事象の発現までの期間の中央値 [最小値、最大値] (日) は、それぞれ 39 [1, 351] 及び 61 [11, 221] であった。また、感染症及び敗血症関連事象の発現時において、i) Grade 3 以上の白血球減少が認められた患者は、それぞれ 11/242 例 (4.5%) 及び 10/25 例 (40.0%)、ii) Grade 3 以上の好中球減少が認められた患者は、それぞれ 9/242 例 (3.7%) 及び 10/25 例 (40.0%) であった。

以上より、感染症の発現時期に一定の傾向は認められなかったこと、及び感染症は骨髄抑制の有無に係らず発現したことを踏まえると、現時点では感染症及び敗血症の発現を予測できる因子について明確に結論付けることは困難であった。しかしながら、現行の添付文書において、下記の旨を注意喚起していることを踏まえると、現時点において追加の注意喚起は不要と考える。

- 骨髄抑制の持続により、感染症の併発が報告されていること。
- 頻回に血液検査を行い、感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合には休薬・減量・投与中止等の適切な対応を行うこと。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、敗血症を含めた感染症の発現には注意が必要であり、引き続き、当該事象の発現状況を添付文書等で適切に情報提供するとともに、本剤の投与中は患者の

状態を十分に観察し、当該事象の発現時には適切に対応する必要がある旨を医療現場に対して適切に注意喚起する必要があると考える。

- CA046 試験において GEM 群と比較して本剤/GEM 群で発現率が高かったこと。
- 本剤/GEM 投与により胆道感染等の感染症から敗血症を発現し、死亡に至った患者が認められたこと。
- 既承認癌腫の患者を対象とした臨床試験でも感染症の発現が認められていること。

### 3) ILD

申請者は、本剤投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD (MedDRA 標準検索式で「間質性肺疾患」に該当する事象) は、CA046 試験の本剤/GEM 群及び CA040 試験において、それぞれ 17 及び 2 例認められた。また、CA046 試験において、ILD により死亡に至った患者の詳細は下表のとおりであった。

ILD による死亡例 (CA046 試験)

本剤 投与量	年齢性別	KPS 及び ver.15.0)	基本語	治験薬	最終 との因 果関係	発現日* (日)	死亡日* (日)
			(MedDRA/J ver.12.1 及び ver.15.0)	の因 果関係			
125mg/m <sup>2</sup>	61 男	90	びまん性肺胞障害	有	99	111	123
125mg/m <sup>2</sup>	47 女	90	急性呼吸窮迫症候群	有	78	90	95

\* : 本剤及び GEM 併用投与開始日を 1 日目とする。

また、ILD のリスク因子に関する解析を行った結果、ILD の発現予測因子は特定されなかった。

以上より、ILD について、引き続き当該事象の発現状況及び発現予測因子に関する情報を収集し、新たな知見が得られた際には、医療現場に対して適切に情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤投与による ILD について、当該事象は既承認癌腫の患者に対する本剤投与時において認められた特徴的な有害事象であり、現時点において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もの、引き続き注意が必要であり、当該事象の発現状況を添付文書等で適切に情報提供するとともに、本剤の投与中は患者の状態を十分に観察し、当該事象の発現時には適切に対応する必要がある旨を医療現場に対して適切に注意喚起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

本剤の申請効能・効果は「脾癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、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旨が設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに本項における以下の検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように設定した上で、本剤の効能・効果を「治癒切除不能な脾癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本剤の術後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。
- 患者の病期、全身状態等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 1) 本剤の臨床的位置付け及び投与対象について

機構は、国内外の主要な診療ガイドラインにおける、遠隔転移を有する脾癌に関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。また、国際的な臨床腫瘍学の代表的な教科書において、遠隔転移を有する脾癌に関する本剤の記載は認められなかった。

#### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2014) :  
本剤/GEM 投与は、全身状態が良好な局所進行肺癌患者及び遠隔転移を有する肺癌患者に対して推奨される。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) :  
本剤/GEM 投与は、局所進行肺癌及び遠隔転移を有する肺癌患者に対する治療選択肢の一つである。
- 「科学的根拠に基づく肺癌診療ガイドライン 2013 年版 日本肺臓学会肺癌診療ガイドライン改訂委員会編」（金原出版株式会社、2013 年）：  
遠隔転移を有する肺癌患者に対して、本剤/GEM 群は GEM 群と比較して OS を有意に延長させた。

また、申請者は、本剤/GEM 投与の有効性及び安全性が検証された CA046 試験の対象とされなかつた切除可能な肺癌患者及び局所進行肺癌患者に対する本剤/GEM 投与について、以下のように説明している。

切除可能な肺癌患者に対しては、国内外の診療ガイドラインにおいて外科的切除が推奨されており、また、当該患者を対象に本剤/GEM 投与の有効性及び安全性を検証した試験成績は得られていないことから、本剤/GEM 投与は推奨されないと考える。

一方、局所進行肺癌患者に対しては、当該患者を対象に本剤/GEM 投与の有効性及び安全性を検証した試験成績は得られていないものの、本剤/GEM 投与又は本剤とカルボプラチニとの併用投与により 16/23 例 (69%) で奏効が得られ、認められた安全性プロファイルは CA046 試験で得られた安全性プロファイルと同様であった旨が報告されていること (J Clin Oncol 2012; 30 suppl (abstract e14644)) を考慮すると、本剤/GEM 投与は推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討の結果、本剤/GEM 投与は、CA046 試験及び J-0107 試験の対象とされた「遠隔転移を有する肺癌患者」に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、局所進行肺癌患者については、上記の申請者の説明に加えて下記の点を考慮すると、本剤の投与は許容可能であり、効能・効果から局所進行肺癌患者を除外する必要性は低いと考える。一方、切除可能な肺癌患者に対しては、上記の申請者の説明のとおり、本剤の投与は推奨されないと考える。

- 局所進行肺癌患者に対する治療体系は、遠隔転移を有する肺癌患者と大きく異なること（国内外診療ガイドライン等）。
- 局所進行肺癌患者に対する治療選択肢は限られており、予後が極めて不良であること。

以上より、本剤の投与対象については効能・効果においてより明確にする必要があると考え、本剤の効能・効果を「治癒切除不能な肺癌」と設定することが適切であると判断した。ただし、①現時点において、局所進行肺癌に対する本剤/GEM 投与時の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないこと、及び②CA046 試験及び J-0107 試験の対象はそれぞれ KPS 70 以上の患者及び PS 0 又は 1 の患者であったことを踏まえると、添付文書の臨床成績の項において、CA046 試験に組み入れられた患者の病期、全身状態等を情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 患者の病期、全身状態等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

## 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、当該内容について添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### (5) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は「通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回125mg/m<sup>2</sup>（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、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意では、以下の内容が設定されていた。

- 休薬・減量基準の目安。
- 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。

機構は、本項における以下の検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項については、下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回125mg/m<sup>2</sup>（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、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ減量、休薬を実施すること。
  - <第1日目（各コース開始時）>  
好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。

#### ➤ <第8及び15日目>

第8日目		
投与前血液検査値 (/mm <sup>3</sup> )		対応
①	好中球数 1,000 超 かつ 血小板数 75,000 以上	投与量変更なし
②	好中球数 500 以上 1,000 以下 又は 血小板数 50,000 以上 75,000 未満	1段階減量
③	好中球数 500 未満 又は 血小板数 50,000 未満	休薬

#### 第15日目

投与前血液検査値 (/mm <sup>3</sup> )	第8日目での血液検査の結果	対応
好中球数 1,000 超 かつ	①の場合	投与量変更なし
	②の場合	第1日目投与量に增量可

血小板数 75,000 以上	③の場合	1段階減量
好中球数 500 以上 1,000 以下 又は 血小板数 50,000 以上 75,000 未満	①の場合	投与量変更なし
	②の場合	第 8 日目投与量に同じ
	③の場合	1段階減量
好中球数 500 未満 又は 血小板数 50,000 未満	①～③の場合	休薬

- 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、次回以降の投与量を減量すること。
- 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	C 法
通常投与量	$125\text{mg}/\text{m}^2$
1段階減量	$100\text{mg}/\text{m}^2$
2段階減量	$75\text{mg}/\text{m}^2$

#### 1) 本剤の用法・用量及び用量調節について

申請者は、膵癌患者に対する本剤の用法・用量及び用量調節について、以下のように説明している。

CA040 試験における DLT 発現状況から、GEM  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  併用投与時の本剤の MTD は  $125\text{mg}/\text{m}^2$  と決定された（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 海外第 I / II 相試験」の項参照）。当該用法・用量により CA046 試験が実施され、遠隔転移を有する膵癌患者に対する本剤の有効性及び安全性が示された。また、CA046 試験と同様の用法・用量で実施された J-0107 試験において、当該用法・用量は日本人膵癌患者に対して忍容可能であった。以上より、膵癌に対する本剤の用法・用量については、CA046 試験及び J-0107 試験で設定された用法・用量に基づき設定した。

膵癌患者に対する本剤の用量調節について、CA046 試験及び J-0107 試験では、本剤の減量・休薬基準が設定され、当該基準に従うことにより本剤/GEM 投与に対する忍容性が示されたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、CA046 試験及び J-0107 試験における減量・休薬基準を設定した。また、コース開始基準及び同一コース内の投与基準として、骨髄機能が軽快又は回復したことを示す具体的な基準を新たに設定した。なお、CA046 試験及び J-0107 試験では、既承認癌腫において設定された下記の減量基準は設定されていなかったものの、既承認癌腫に対して当該基準が設定されていたことを踏まえ、膵癌においても既承認癌腫と同様に当該基準を設定した。

- 好中球数が本剤の投与後 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、又は発熱性好中球減少症が発現した場合、次コースの投与量を減量する旨の基準

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を了承した。なお、申請時点において用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた、骨髄機能が回復したことを示す具体的な基準については、休薬基準と同じ内容であることから、敢えて特記する必要性は低いと考え、既承認効能・効果と同様に設定不要であると判断した。

## 2) 本剤単独投与、及び GEM 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本剤の単独投与、及び GEM 以外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。

現時点において、膵癌患者に対する本剤の単独投与、及び GEM 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性を検証した試験成績は得られておらず、本剤の単独投与、及び GEM 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、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、選択する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

現時点において、本剤単独投与、及び本剤と GEM 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与時の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量において、本剤は GEM との併用により投与する必要がある旨を明確に注意喚起することが適切であると判断した。なお、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤について、用法・用量により注意喚起することから、申請時点において用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた上記の内容については、設定不要と判断した。

### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討を踏まえ、本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、根治切除不能な膵癌患者を対象とした製造販売後調査を直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- CA046 試験で認められた有害事象について、GEM 投与と比較して本剤/GEM 投与により発現率が高い事象が認められたものの、当該事象は、本剤又は GEM のいずれかの投与で認められる既知の事象であったこと（「(3) 1) 本剤の安全性プロファイル及び国内外差について」の項参照）。
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い事象が認められたものの、当該事象は、本剤又は GEM のいずれかの投与で認められる既知の事象であったこと（「(3) 1) 本剤の安全性プロファイル及び国内外差について」の項参照）。
- 下記の点を踏まえると、本剤の安全性情報は一定程度蓄積されていると考えること。
  - 既承認効能・効果である乳癌患者における本剤が投与された全例を対象とした使用成績調査結果から、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ったこと。
  - 既承認効能・効果の製造販売後において、問題となる安全性上の懸念は認められていないこと。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、製造販売後直ちに治癒切除不能な膵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することで差し支えないと判断した。

#### (iv) 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「(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 / II 相試験 (J-0107 試験)

有害事象は、第 I 相部分で 7/7 例 (100%)、第 II 相部分で 34/34 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全例に認められた。第 II 相部分で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

**第Ⅱ相部分で発現率が10%以上の有害事象**

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.16.0)	例数(%)			
	第Ⅰ相部分 7例		第Ⅱ相部分 34例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	7 (100)	7 (100)	34 (100)	30 (88.2)
血液およびリンパ系障害				
貧血	0	0	6 (17.6)	2 (5.9)
胃腸障害				
便秘	3 (42.9)	0	13 (38.2)	0
下痢	5 (71.4)	2 (28.6)	15 (44.1)	2 (5.9)
悪心	3 (42.9)	0	15 (44.1)	1 (2.9)
口内炎	3 (42.9)	0	8 (23.5)	1 (2.9)
嘔吐	1 (14.3)	0	5 (14.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	1 (14.3)	0	10 (29.4)	0
倦怠感	2 (28.6)	0	13 (38.2)	0
末梢性浮腫	2 (28.6)	0	7 (20.6)	0
発熱	4 (57.1)	0	10 (29.4)	0
感染症および寄生虫症				
咽頭炎	0	0	5 (14.7)	0
臨床検査				
ALT増加	3 (42.9)	0	13 (38.2)	1 (2.9)
AST増加	2 (28.6)	0	10 (29.4)	0
血中アルブミン減少	0	0	4 (11.8)	0
C-反応性タンパク增加	2 (28.6)	0	6 (17.6)	0
ヘモグロビン減少	4 (57.1)	2 (28.6)	15 (44.1)	3 (8.8)
リンパ球数減少	0	0	9 (26.5)	5 (14.7)
好中球数減少	5 (71.4)	4 (57.1)	29 (85.3)	23 (67.6)
血小板数減少	6 (85.7)	0	30 (88.2)	2 (5.9)
体重減少	1 (14.3)	0	7 (20.6)	1 (2.9)
白血球数減少	6 (85.7)	3 (42.9)	28 (82.4)	18 (52.9)
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	2 (28.6)	0	5 (14.7)	0
食欲減退	3 (42.9)	0	20 (58.8)	2 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	1 (14.3)	0	4 (11.8)	0
神経系障害				
味覚異常	2 (28.6)	0	8 (23.5)	0
頭痛	2 (28.6)	0	5 (14.7)	0
末梢性感覺ニューロパシー	4 (57.1)	1 (14.3)	25 (73.5)	2 (5.9)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	6 (85.7)	0	30 (88.2)	0
発疹	5 (71.4)	1 (14.3)	15 (44.1)	2 (5.9)

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

第Ⅱ相部分で重篤な有害事象は、10/34例(29.4%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、食欲減退2例(5.9%)、胆管狭窄、塞栓症、脳梗塞、胆管炎、歯周炎、急性膵炎、

肺炎、倦怠感、胆管閉塞及びクロストリジウム性大腸炎各 1 例 (2.9%) であった。このうち、食欲減退、脳梗塞、急性肺炎、倦怠感及びクロストリジウム性大腸炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。第 I 相部分で重篤な有害事象は認められなかった。

第 II 相部分で治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/34 例 (5.9%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、脳梗塞及び食欲減退各 1 例 (2.9%) であった。このうち、脳梗塞 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。第 I 相部分で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## (2) 海外第 II 相試験 (CA040 試験)

有害事象は、100mg/m<sup>2</sup> コホートで 20/20 例 (100%)、125mg/m<sup>2</sup> コホートで 44/44 例 (100%)、150mg/m<sup>2</sup> コホートで 3/3 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 100mg/m<sup>2</sup> コホートで 18/20 例 (90.0%)、125mg/m<sup>2</sup> コホートで 42/44 例 (95.5%)、150mg/m<sup>2</sup> コホートで 3/3 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 35% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 35% 以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRAv.12.1)	例数 (%)					
	100mg/m <sup>2</sup> コホート 20 例		125mg/m <sup>2</sup> コホート 44 例		150 mg/m <sup>2</sup> コホート 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (100)	15 (75.0)	44 (100)	42 (95.5)	3 (100)	3 (100)
全身障害及び投与局所様態						
疲労	15 (75.0)	2 (10.0)	39 (88.6)	14 (31.8)	3 (100)	1 (33.3)
末梢性浮腫	7 (35.0)	1 (5.0)	27 (61.4)	3 (6.8)	1 (33.3)	0
発熱	9 (45.0)	0	23 (52.3)	2 (4.5)	1 (33.3)	0
胃腸障害						
恶心	9 (45.0)	0	29 (65.9)	1 (2.3)	2 (66.7)	0
下痢	8 (40.0)	3 (15.0)	24 (54.5)	2 (4.5)	2 (66.7)	0
便秘	6 (30.0)	0	21 (47.7)	0	0	0
嘔吐	5 (25.0)	0	20 (45.5)	3 (6.8)	2 (66.7)	0
腹痛	7 (35.0)	1 (5.0)	17 (38.6)	6 (13.6)	2 (66.7)	0
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	15 (75.0)	0	35 (79.5)	0	1 (33.3)	0
発疹	7 (35.0)	0	22 (50.0)	1 (2.3)	2 (66.7)	0
神経系障害						
末梢性ニューロパシー	5 (25.0)	0	29 (65.9)	8 (18.2)	2 (66.7)	0
味覚異常	3 (15.0)	0	16 (36.4)	0	2 (66.7)	0
浮動性めまい	8 (40.0)	2 (10.0)	13 (29.5)	0	2 (66.7)	0
頭痛	7 (35.0)	0	9 (20.5)	1 (2.3)	1 (33.3)	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	12 (60.0)	1 (5.0)	31 (70.5)	8 (18.2)	2 (66.7)	0
血小板減少症	5 (25.0)	4 (20.0)	27 (61.4)	12 (27.3)	2 (66.7)	1 (33.3)
好中球減少症	10 (50.0)	7 (35.0)	26 (59.1)	26 (59.1)	2 (66.7)	2 (66.7)
白血球減少症	4 (20.0)	3 (15.0)	18 (40.9)	12 (27.3)	2 (66.7)	2 (66.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	7 (35.0)	1 (5.0)	12 (27.3)	3 (6.8)	1 (33.3)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	9 (45.0)	1 (5.0)	22 (50.0)	3 (6.8)	2 (66.7)	0
脱水	8 (40.0)	3 (15.0)	15 (34.1)	3 (6.8)	2 (66.7)	0
精神障害						
不眠症	7 (35.0)	0	13 (29.5)	0	0	0

重篤な有害事象は、100mg/m<sup>2</sup> コホートで 10/20 例 (50.0%)、125mg/m<sup>2</sup> コホートで 24/44

例（54.5%）、 $150\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで 1/3 例（33.3%）に認められた。各コホートで認められた重篤な有害事象は、 $100\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで脱水及び疼痛各 2 例（10.0%）、肺炎、水腎症、尿管閉塞、尿路感染、鎮静、意識消失、下痢、好中球減少性敗血症、医療機器合併症、十二指腸閉塞、発熱、恶心、筋力低下及び発熱性好中球減少症各 1 例（5.0%）、 $125\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで脱水及び発熱各 3 例（6.8%）、肺炎、菌血症、胃腸出血、腸閉塞、小腸閉塞及び汎血球減少症各 2 例（4.5%）、腹水、発熱性好中球減少症、心房細動、呼吸不全、好中球性敗血症、股関節部骨折、前兆を伴う片頭痛、痙攣、呼吸困難、心内膜炎、胆管閉塞、麻痺性イレウス、腹壁膿瘍、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、腸管皮膚瘻、イレウス、閉塞性ヘルニア、胃閉塞、失神、胆管炎、蜂巣炎、貧血、意識消失、感染、精神状態変化、脳血管発作、好中球減少症、血小板減少症、下痢及び上室性頻脈各 1 例（2.3%）、 $150\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで敗血症 1 例（33.3%）であった。このうち、 $100\text{mg}/\text{m}^2$  コホートの下痢、好中球減少性敗血症、発熱、筋力低下及び発熱性好中球減少症各 1 例、 $125\text{mg}/\text{m}^2$  コホートの汎血球減少症及び発熱各 2 例、脱水、肺炎、菌血症、胃腸出血、発熱性好中球減少症、呼吸不全、麻痺性イレウス、腸管皮膚瘻、失神、蜂巣炎、貧血、意識消失、好中球減少症、血小板減少症及び下痢各 1 例、 $150\text{mg}/\text{m}^2$  コホートの敗血症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、 $100\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで 3/20 例（15.0%）、 $125\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで 12/44 例（27.3%）、 $150\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで 2/3 例（66.7%）に認められた。各コホートで認められた本剤及び GEM の投与中止に至った有害事象は、 $100\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで末梢性ニューロパチー、腹痛及び筋力低下各 1 例（5.0%）、 $125\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで末梢性ニューロパチー 4 例（9.1%）、疲労及び血小板減少症各 3 例（6.8%）、脳血管発作、痙攣、胸痛、倦怠感、末梢性浮腫、貧血、好中球減少症、小腸閉塞、好中球減少性敗血症、糸球体濾過率減少、血尿及び呼吸不全各 1 例（2.3%）、 $150\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで末梢性ニューロパチー及び敗血症各 1 例（33.3%）であり、GEM の投与中止に至った有害事象は、 $125\text{mg}/\text{m}^2$  コホートで心臓瘤 1 例（2.3%）であった。このうち、 $100\text{mg}/\text{m}^2$  コホートの末梢性ニューロパチー及び筋力低下各 1 例、 $125\text{mg}/\text{m}^2$  コホートの末梢性ニューロパチー 4 例、疲労及び血小板減少症各 3 例、倦怠感、末梢性浮腫、貧血、好中球減少症、糸球体濾過率減少、血尿及び呼吸不全各 1 例、 $150\text{mg}/\text{m}^2$  コホートの末梢性ニューロパチー及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### （3）海外第Ⅲ相試験（CA046 試験）

有害事象は、本剤/GEM 群で 417/421 例（99.0%）、GEM 群で 395/402 例（98.3%）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、本剤/GEM 群で 403/421 例（95.7%）、GEM 群で 371/402 例（92.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)			
	本剤/GEM 群 421 例		GEM 群 402 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	417 (99.0)	374 (88.8)	395 (98.3)	303 (75.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	248 (58.9)	77 (18.3)	183 (45.5)	37 (9.2)
末梢性浮腫	194 (46.1)	13 (3.1)	123 (30.6)	12 (3.0)
発熱	171 (40.6)	12 (2.9)	115 (28.6)	4 (1.0)
無力症	79 (18.8)	29 (6.9)	54 (13.4)	17 (4.2)
悪寒	49 (11.6)	0	35 (8.7)	0
胃腸障害				
恶心	228 (54.2)	27 (6.4)	192 (47.8)	14 (3.5)
下痢	184 (43.7)	26 (6.2)	95 (23.6)	6 (1.5)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)				
	本剤/GEM 群		GEM 群		
	421 例	全 Grade	Grade 3 以上	402 例	全 Grade
嘔吐	151 (35.9)	25 (5.9)	113 (28.1)	15 (3.7)	
便秘	126 (29.9)	12 (2.9)	111 (27.6)	7 (1.7)	
腹痛	98 (23.3)	27 (6.4)	91 (22.6)	32 (8.0)	
上腹部痛	43 (10.2)	10 (2.4)	28 (7.0)	3 (0.7)	
皮膚及び皮下組織障害					
脱毛症	212 (50.4)	6 (1.4)	21 (5.2)	0	
発疹	117 (27.8)	7 (1.7)	39 (9.7)	2 (0.5)	
血液及びリンパ系障害					
貧血	176 (41.8)	49 (11.6)	133 (33.1)	32 (8.0)	
好中球減少症	175 (41.6)	138 (32.8)	122 (30.3)	85 (21.1)	
血小板減少症	128 (30.4)	53 (12.6)	117 (29.1)	33 (8.2)	
白血球減少症	59 (14.0)	39 (9.3)	39 (9.7)	15 (3.7)	
神経系障害					
末梢性ニューロパシー	116 (27.6)	32 (7.6)	11 (2.7)	0	
末梢性感覺ニューロパシー	107 (25.4)	34 (8.1)	17 (4.2)	1 (0.2)	
味覚異常	68 (16.2)	0	33 (8.2)	0	
頭痛	60 (14.3)	1 (0.2)	38 (9.5)	1 (0.2)	
浮動性めまい	48 (11.4)	3 (0.7)	34 (8.5)	0	
代謝及び栄養障害					
食欲減退	152 (36.1)	23 (5.5)	104 (25.9)	8 (2.0)	
脱水	87 (20.7)	31 (7.4)	45 (11.2)	10 (2.5)	
低カリウム血症	52 (12.4)	18 (4.3)	28 (7.0)	6 (1.5)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
咳嗽	72 (17.1)	0	30 (7.5)	0	
呼吸困難	72 (17.1)	12 (2.9)	62 (15.4)	11 (2.7)	
鼻出血	64 (15.2)	1 (0.2)	14 (3.5)	1 (0.2)	
臨床検査					
体重減少	57 (13.5)	1 (0.2)	48 (11.9)	2 (0.5)	
ALT 増加	46 (10.9)	13 (3.1)	36 (9.0)	15 (3.7)	
筋骨格系及び結合組織障害					
四肢痛	48 (11.4)	3 (0.7)	24 (6.0)	3 (0.7)	
関節痛	47 (11.2)	3 (0.7)	13 (3.2)	1 (0.2)	
筋肉痛	44 (10.5)	4 (1.0)	15 (3.7)	0	
精神障害					
不眠症	64 (15.2)	0	46 (11.4)	3 (0.7)	
うつ病	51 (12.1)	1 (0.2)	24 (6.0)	0	
不安	35 (8.3)	1 (0.2)	45 (11.2)	7 (1.7)	

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本剤/GEM 群で 212/421 例 (50.4%)、GEM 群で 172/402 例 (42.8%) 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/GEM 群で 発熱 27 例 (6.4%)、脱水 20 例 (4.8%)、嘔吐 18 例 (4.3%)、肺炎 17 例 (4.0%)、肺塞栓症 13 例 (3.1%)、腹痛、悪心及び発熱性好中球減少症各 11 例 (2.6%)、胆管症 10 例 (2.4%)、下痢、貧血及び深部静脈血栓症各 9 例 (2.1%)、蜂巣炎 8 例 (1.9%)、胸水 7 例 (1.7%)、尿路感染及び末梢性浮腫各 6 例 (1.4%)、便秘、敗血症、呼吸困難及び食欲減退各 5 例 (1.2%)、腹水、腸閉塞、小腸閉塞、敗血症性ショック、間質性肺疾患、肺臓炎、好中球減少症、胆管閉塞、黄疸及び胆汁うつ帶性黄疸各 4 例 (1.0%)、GEM 群で 肺塞栓症 20 例 (5.0%)、嘔吐、脱水及び深部静脈血栓症各 12 例 (3.0%)、肺炎 11 例 (2.7%)、腹痛 10 例 (2.5%)、発熱 9 例 (2.2%)、悪心 8 例 (2.0%)、便秘及び胃腸出血各 6 例 (1.5%)、腹水、蜂巣炎、敗血症、敗血症性ショック、無力症、胸水、胆管炎及び脳血管発作各 5 例 (1.2%)、急性腎不全 4 例 (1.0%) であ

った。このうち、本剤/GEM 群の発熱 15 例、嘔吐及び脱水各 13 例、発熱性好中球減少症 11 例、下痢及び肺炎各 9 例、恶心 8 例、貧血 6 例、好中球減少症 4 例、末梢性浮腫、食欲減退、間質性肺疾患及び肺臓炎各 3 例、敗血症、敗血性ショック、胸水、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 2 例、腹水、小腸閉塞、蜂巣炎、尿路感染及び呼吸困難各 1 例、GEM 群の嘔吐 8 例、脱水 7 例、発熱 6 例、恶心 5 例、肺炎及び無力症各 3 例、蜂巣炎、肺塞栓症、深部静脈血栓症、胆管炎及び急性腎不全各 2 例、腹痛、便秘、胃腸出血、敗血症及び急性呼吸不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤/GEM 群で 148/421 例（35.2%）、GEM 群で 95/402 例（23.6%）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/GEM 群で末梢性ニューロパチー 22 例（5.2%）、疲労 16 例（3.8%）、末梢性感覚ニューロパチー 12 例（2.9%）、血小板減少症 10 例（2.4%）、無力症及び肺炎各 6 例（1.4%）、恶心 5 例（1.2%）、末梢性浮腫、肺塞栓症、食欲減退及び発疹各 4 例（1.0%）、GEM 群で血小板減少症 10 例（2.5%）、肺塞栓症、恶心及び嘔吐各 8 例（2.0%）、末梢性浮腫 6 例（1.5%）、貧血及び深部静脈血栓症各 4 例（1.0%）であった。このうち、本剤/GEM 群の末梢性ニューロパチー 22 例、疲労 15 例、末梢性感覚ニューロパチー 12 例、血小板減少症 10 例、末梢性浮腫、肺炎、恶心及び発疹各 4 例、無力症及び食欲減退各 2 例、GEM 群の血小板減少症 10 例、末梢性浮腫 5 例、貧血、恶心及び嘔吐各 4 例、肺塞栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### IV. 総合評価

提出された資料から、治癒切除不能な膵癌に対する本剤の有効性は示され、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、治癒切除不能な膵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、本剤の効能・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 26 年 11 月 12 日

### I. 申請品目

[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 26 年 4 月 22 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 日付け 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、審査報告（1）の「II. 3. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、化学療法未治療の遠隔転移を有する脾癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、「CA046 試験」）の結果、対照群として設定されたゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）単独投与群と比較して、アブラキサン点滴静注用 100mg（以下、「本剤」）と GEM との併用（以下、「本剤/GEM」）投与群で、主要評価項目とされた全生存期間の延長が検証されたこと等から、当該患者に対して本剤の有効性は示されたと判断した。

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、審査報告（1）の「II. 3. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、CA040 試験及び CA046 試験において死亡に至った有害事象のうち、本剤との因果関係が否定されなかった感染症及び間質性肺疾患の発現については添付文書で注意喚起する必要があると考えるものの、本剤/GEM 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する本剤単独投与時に注意が必要と判断された事象であり、本剤の使用にあたっては、既承認の効能・効果の患者と同様に、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、休業・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は脾癌患者において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。

#### （3）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「II. 3. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、①本剤は CA046 試験の対象とされた「遠隔転移を有する脾癌患者」に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、当該内容を効能・効果においてより明確にする必要があると考え、本剤の効能・効果を「治癒切除不能な脾癌」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、既承認効能・効果で既に注意喚起されている下記①に加えて、局所進行脾癌患者を対象とした臨床試験成績は得られていないこと等から、添付文書の臨床成績の項において、CA046 試験の対象とされた患者の病期、全身状態等について記載した上で、下記②の旨を注意喚起する必要があると判断した。

<効能・効果に関する使用上の注意>

- ① 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。
- ② 治癒切除不能な腫瘍においては、患者の病期、全身状態等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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。

以上より、機構は、上記の旨を効能・効果及び効能・効果に関する使用上の注意の項において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。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 3. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関する使用上の注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

乳癌、胃癌にはA法を、非小細胞肺癌にはB法を、治癒切除不能な腫瘍にはC法を使用する。

- C法：ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回  $125\text{mg}/\text{m}^2$  (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、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関する使用上の注意>

- 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ減量・休薬を実施すること。

<第1日目（各コース開始時）>

2) C法

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が  $1,500/\text{mm}^3$  未満又は血小板数が  $100,000/\text{mm}^3$  未満であれば、骨髄機能が回復するまでには投与を延期すること。

<第8及び15日目>

第8日目		
投与前血液検査値 ( $/\text{mm}^3$ )		対応
①	好中球数 1,000 超 かつ 血小板数 75,000 以上	投与量変更なし
②	好中球数 500 以上 1,000 以下 又は 血小板数 50,000 以上 75,000 未満	1段階減量
③	好中球数 500 未満 又は 血小板数 50,000 未満	休薬

第15日目

投与前血液検査値 ( $/\text{mm}^3$ )	第8日目での血液検査の結果	対応
好中球数 1,000 超 かつ 血小板数 75,000 以上	①の場合	投与量変更なし
	②の場合	第1日目投与量に增量可
	③の場合	1段階減量

好中球数 500 以上 1,000 以下 又は 血小板数 50,000 以上 75,000 未満	①の場合	投与量変更なし
	②の場合	第 8 日目投与量に同じ
	③の場合	1 段階減量
好中球数 500 未満 又は 血小板数 50,000 未満	①～③の場合	休薬

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、次回以降の投与量を減量すること。

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、次回以降の投与量を減量して投与すること。

➤ 減量の目安

減量段階	C 法
通常投与量	$125\text{mg}/\text{m}^2$
1 段階減量	$100\text{mg}/\text{m}^2$
2 段階減量	$75\text{mg}/\text{m}^2$

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、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項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。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、以下の理由等から、今般の承認申請において新たに特定された安全性等の検討課題はないと考え、現時点では新たな製造販売後調査を実施する必要はない旨を説明している。

- CA046 試験で認められた有害事象について、GEM 投与と比較して本剤/GEM 投与により発現率が高い事象が認められたものの、当該事象は、本剤又は GEM のいずれかの投与で認められる既知の事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い事象が認められたものの、当該事象は、本剤又は GEM のいずれかの投与で認められる既知の事象であったこと。
- 下記の点を踏まえると、本剤の安全性情報は一定程度蓄積されていると考えること。
  - 既承認効能・効果である乳癌患者における本剤が投与された全例を対象とした使用成績調査結果から、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ったこと。
  - 既承認効能・効果の製造販売後において、問題となる安全性上の懸念は認められていないこと。

機構は、審査報告（1）の「II. 3. (iii) <審査の概略> (6) 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、現時点では新たな製造販売後調査を実施する必要はない旨の申請者の説明を了承し、通常の安全性監視活動により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。

### 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（5.3.5.2.2）に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（試験治療を行う前の尿検査の未実施）

## 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。

[効能・効果] (下線部追加)

乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な肺癌

[用法・用量] (取消線部削除、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、治癒切除不能な肺癌には C 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。

C 法：ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回  $125\text{mg}/\text{m}^2$  (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、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

[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。

- 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。
- 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)

- 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。〕
- 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。〕
- 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
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- 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
- 治癒切除不能な肺癌においては、患者の病期、全身状態等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- 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。
- 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。  
1) A法又はB法

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、次コース投与前の臨床検査で好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。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、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、好中球数が7日間以上にわたって $500/\text{mm}^3$ 未満となった場合、血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満になった場合、発熱性好中球減少症が発現した場合、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。

2) C法

<第1日目（各コース開始時）>

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。

<第8及び15日目>

第8日目		
投与前血液検査値 ( $/\text{mm}^3$ )		対応
①	好中球数 1,000 超 かつ 血小板数 75,000 以上	投与量変更なし

<u>②</u>	好中球数 500 以上 1,000 以下 又は <u>血小板数 50,000 以上 75,000 未満</u>	<u>1段階減量</u>
<u>③</u>	好中球数 500 未満 又は <u>血小板数 50,000 未満</u>	<u>休薬</u>

第 15 日目		
投与前血液検査値 (mm <sup>3</sup> )	第 8 日目での血液検査の結果	対応
好中球数 1,000 超 <small>かつ</small> <u>血小板数 75,000 以上</u>	<u>①の場合</u>	<u>投与量変更なし</u>
	<u>②の場合</u>	<u>第 1 日目投与量に增量可</u>
	<u>③の場合</u>	<u>1段階減量</u>
<u>好中球数 500 以上 1,000 以下</u> <small>又は</small> <u>血小板数 50,000 以上 75,000 未満</u>	<u>①の場合</u>	<u>投与量変更なし</u>
	<u>②の場合</u>	<u>第 8 日目投与量に同じ</u>
	<u>③の場合</u>	<u>1段階減量</u>
<u>好中球数 500 未満</u> <small>又は</small> <u>血小板数 50,000 未満</u>	<u>①～③の場合</u>	<u>休薬</u>

投与後、好中球数が7日間以上にわたって 500/mm<sup>3</sup>未満となった場合、血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup>未満になった場合、発熱性好中球減少症が発現した場合、次回以降の投与量を減量すること。

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、次回以降の投与量を減量して投与すること。

### 3) 減量の目安

減量段階	A 法	B 法	C 法
通常投与量	260mg/m <sup>2</sup>	100mg/m <sup>2</sup>	<u>125mg/m<sup>2</sup></u>
1 段階減量	220mg/m <sup>2</sup>	75mg/m <sup>2</sup>	<u>100mg/m<sup>2</sup></u>
2 段階減量	180mg/m <sup>2</sup>	50mg/m <sup>2</sup>	<u>75mg/m<sup>2</sup></u>

3. 非小細胞肺癌において、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。