

## 審査報告書

平成 29 年 7 月 10 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名] アブラキサン点滴静注用 100 mg  
[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 28 年 10 月 27 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にパクリタキセル 100 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（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]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の胃癌に対する 1 週間間隔投与の有効性は示され、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、治癒切除不能な腫瘍

### [用法・用量]

乳癌には A 法、胃癌には A 法又は D 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。

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回  $260 \text{ mg/m}^2$ （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  $100 \text{ mg/m}^2$ （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  $125 \text{ mg/m}^2$  (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。

D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回  $100 \text{ mg/m}^2$  (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。

(下線部追加)

別 紙

審査報告 (1)

平成 29 年 5 月 26 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	ア布拉キサン点滴静注用 100 mg
[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 28 年 10 月 27 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にパクリタキセル 100 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膵癌
[申請時の用法・用量]	乳癌には <u>A 法を</u> 、胃癌には <u>A 法又は D 法を</u> 、非小細胞肺癌には B 法を、治癒切除不能な膵癌には 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  $260 \text{ mg/m}^2$  (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  $100 \text{ mg/m}^2$  (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  $125 \text{ mg/m}^2$  (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。

D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回  $100 \text{ mg/m}^2$  (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。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
8. 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 .....	12
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	12

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BSC	best supportive care	
CI	confidence interval	信頼区間
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PTX		人血清アルブミンを含まないパクリタキセル製剤
QW 投与		28日間を1サイクルとして、第1、8及び15日に投与
Q3W 投与		3週間間隔投与
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		人血清アルブミンを含むパクリタキセル製剤
ラムシルマブ		ラムシルマブ（遺伝子組換え）

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

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る。

本邦において、本剤は、2010 年 7 月に「乳癌」、2013 年 2 月に「非小細胞肺癌」及び「胃癌」、2014 年 12 月に「治癒切除不能な膀胱癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

本剤の胃癌に対する QW 投与の臨床開発として、本邦において、申請者により、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした第Ⅲ相試験 (J-0301 試験) が、20■ 年■ 月から実施された。

なお、海外において、2017 年 4 月時点で胃癌に係る効能・効果で本剤が承認されている国又は地域はない。

今般、J-0301 試験を主要な試験成績として、胃癌に対する QW 投与の用法・用量を追加する本剤の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表1 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-0301	III	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	741 ①246 ②247 ③248	①28日間を1サイクルとして、第1、8及び15日に本剤100 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与 ②3週間間隔で本剤260 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与 ③28日間を1サイクルとして、第1、8及び15日にPTX 80 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第III相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : J-0301 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日] >)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者(目標症例数：730例)を対象に、①本剤QW投与、②本剤Q3W投与及び③PTX QW投与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、国内74施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下の①～③のとおりとし、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- ① 28日間を1サイクルとして、第1、8及び15日に本剤100 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。
- ② 3週間間隔で本剤260 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。
- ③ 28日間を1サイクルとして、第1、8及び15日にPTX 80 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。

本試験に登録され、無作為化された741例(本剤QW群246例、本剤Q3W群247例及びPTX QW群248例)のうち、治験薬が投与されなかった13例及び治験薬投与後に除外基準に抵触していたと判断された2例を除いた726例(本剤QW群240例、本剤Q3W群243例及びPTX QW群243例)がFASとされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与された728例(本剤QW群241例、本剤Q3W群244例及びPTX QW群243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OSと設定された。本試験では、多重性の調整としてHolmの方法が用いられ、PTX QW群に対する本剤QW群及び本剤Q3W群のうち、p値(片側)の小さい2群間におけるハザード比の97.5%CIの上限値が非劣性マージン1.25<sup>1)</sup>を下回った場合に、当該2群間の非劣性が検証されることとされた。また、上記の非劣性が検証された場合には、(i)非劣性が検証された2群間の優越性及び(ii)他方の2群間の非劣性が検討されることとされた<sup>2)</sup>。上記(ii)では、ハザード比の95%CIの上限値が非劣性マージン1.25<sup>1)</sup>を下回った場合に、当該2群間の非劣性が検証されることとされた。加えて、上記(ii)の非劣性が検証された場合には、当該2群間の優越性も検討されることとされた。

<sup>1)</sup> フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした臨床試験の結果、BSCのOSの中央値は2.4～3.8カ月(J Clin Oncol 2012; 30: 1513-18等)、PTX QWのOSの中央値は5～9.5カ月(J Clin Oncol 2013; 31: 4438-44等)と報告されていたことから、J-0301試験の対象集団において、BSCのOSの中央値3カ月と、PTX QW群のOSの中央値9カ月との差の30%を下回らないように設定された。

<sup>2)</sup> 上記(i)と(ii)との間で多重性の調整は行われなかった。

有効性について、主要評価項目とされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、PTX QW 群に対する本剤 QW 群の非劣性は検証された。一方で、PTX QW 群に対する本剤 QW 群の優越性及び PTX QW 群に対する本剤 Q3W 群の非劣性は示されなかった。

表 2 OS の結果 (FAS、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤 QW 群	本剤 Q3W 群	PTX QW 群
例数	240	243	243
死亡数 (%)	175 (72.9)	185 (76.1)	180 (74.1)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	11.1 [9.9, 13.0]	10.3 [8.7, 11.4]	10.9 [9.4, 11.8]
ハザード比*1	0.97 [0.76, 1.23] *2	1.06 [0.87, 1.31] *3	
p 値 (片側) *1, 4	0.0085	0.062	

\*1 : 治療群、前治療として DOC の投与 (あり、なし) 、腹膜播種 (あり、なし) 及び ECOG PS (0, 1, 2) を共変量とした Cox 回帰、\*2 : 97.5%CI、\*3 : 95%CI、\*4 : Holm の方法による多重性の調整、有意水準 (片側) 0.025

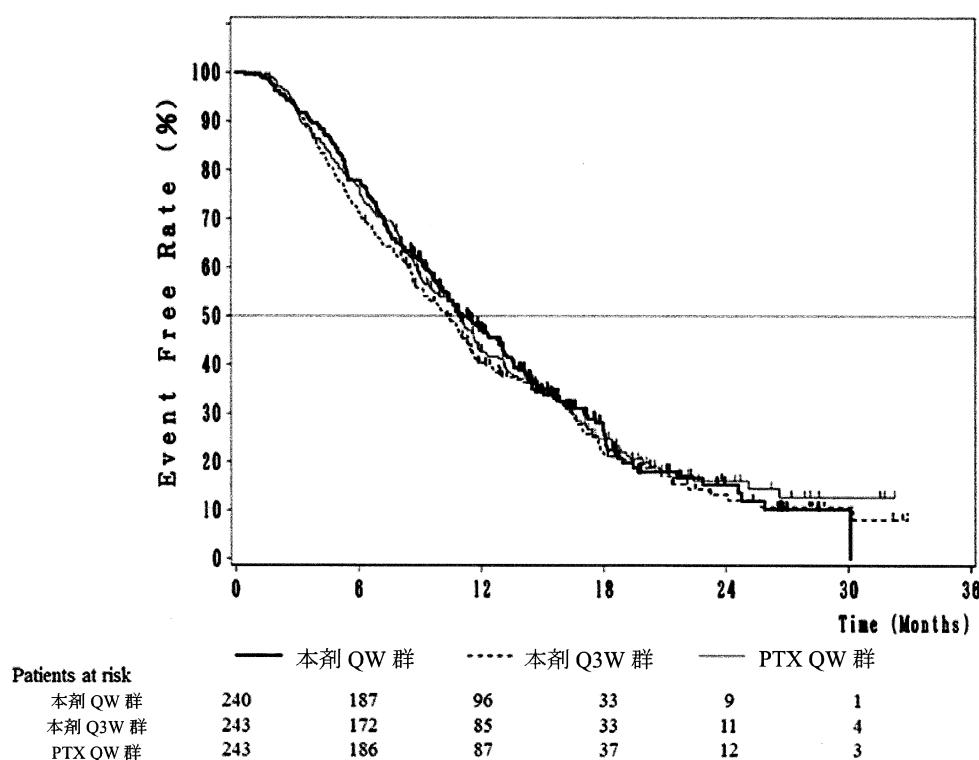


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、20 年 月 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本剤 QW 群 9/241 例 (3.7%)、本剤 Q3W 群 5/244 例 (2.0%) 及び PTX QW 群 9/243 例 (3.7%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本剤 QW 群 6 例、本剤 Q3W 群 2 例及び PTX QW 群 7 例) を除く患者の死因は、本剤 QW 群で発熱性好中球減少症/肺炎、敗血症性ショック及び自殺既遂各 1 例、本剤 Q3W 群で肝膿瘍、インフルエンザ性肺炎及び肺炎各 1 例、PTX QW 群で間質性肺疾患/呼吸不全/胸水及び食道静脈瘤出血各 1 例であった。このうち、本剤 QW 群の発熱性好中球減少症、肺炎及び敗血症性ショック各 1 例、本剤 Q3W 群の肺炎 1 例、PTX QW 群の間質性肺疾患及び呼吸不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本剤 QW 投与の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.1.1 対照群について

申請者は、J-0301 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

J-0301 試験の開始時点 (20■年■月) における国内診療ガイドライン（胃癌治療ガイドライン 2010 年 10 月改訂 第 3 版 日本胃癌学会編）では、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、一次治療で未使用の CPT-11 又はタキサン系抗悪性腫瘍剤の投与が推奨されていた。また、当該患者を対象に、PTX QW 投与及び CPT-11 投与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国内第Ⅲ相試験（WJOG4007 試験）の結果が報告され、両群の OS に有意な差は認められなかった（J Clin Oncol 2013; 31: 4438-44）。

上記の状況において、本剤と PTX の有効成分は同一であり、PTX QW 投与に対する非劣性が検証されることで、本剤 QW 投与は、PTX QW 投与と同様に胃癌の治療選択肢の一つに位置付けられると考えたこと（7.R.3 参照）から、J-0301 試験の対照群として PTX QW 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

J-0301 試験の主要評価項目として OS が設定され、PTX QW 群に対する本剤 QW 群の非劣性が検証された（7.1.1.1 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃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、J-0301 試験の主要評価項目として OS を設定したことは適切である。

また、J-0301 試験の結果から、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本剤 QW 投与の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 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、以下に示す検討の結果、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本剤 QW 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果及び用法・用量の審査時等に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、感染症、神経関連有害事象、心血管関連有害事象、間質性肺疾患、皮膚関連有害事象等）（「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 100 mg」、「平成 25 年 1 月 15 日付け審査報告書 アブラキサン点滴静注用 100 mg」及び「平成 26 年 11 月 13 日付け審査報告書 アブラキサン点滴静注用 100 mg」参照）であり、本剤 QW 投与にあたってはこれらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

また、機構は、本剤 QW 投与にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬・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 QW 投与は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.2.1 本剤 QW 投与の安全性プロファイルについて

申請者は、J-0301 試験において認められた本剤 QW 投与の安全性情報を基に、本剤 QW 投与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。

J-0301 試験における安全性の概要は、表 3 のとおりであった。

表 3 安全性の概要 (J-0301 試験)

	本剤 QW 群 241 例	本剤 Q3W 群 244 例	PTX QW 群 243 例
全有害事象	240 (99.6)	244 (100)	243 (100)
Grade 3 以上の有害事象	161 (66.8)	208 (85.2)	145 (59.7)
死亡に至った有害事象	5 (2.1)	3 (1.2)	2 (0.8)
重篤な有害事象	61 (25.3)	71 (29.1)	57 (23.5)
投与中止に至った有害事象	25 (10.4)	51 (20.9)	20 (8.2)
投与延期 <sup>*1</sup> 又は休薬 <sup>*2</sup> に至った有害事象	165 (68.5)	78 (32.0)	124 (51.0)
減量に至った有害事象	88 (36.5)	150 (61.5)	51 (21.0)

\*1：各サイクルの第 1 日目の投与を延期した場合。\*2：各サイクルの第 8 及び 15 日目の投与を行わなかった場合。

J-0301 試験において、本剤 Q3W 群又は PTX QW 群と比較して本剤 QW 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（本剤 QW 群：71 例（29.5%）、本剤 Q3W 群：45 例（18.4%）、PTX QW 群：41 例（16.9%））及び好中球数減少（本剤 QW 群：158 例（65.6%）、本剤 Q3W 群：199 例（81.6%）、PTX QW 群：121 例（49.8%））であった。また、本剤 Q3W 群又は PTX QW 群と比較して本剤 QW 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（本剤 QW 群：99 例（41.1%）、本剤 Q3W 群：158 例（64.8%）、PTX QW 群：71 例（29.2%））及び白血球数減少（本剤 QW 群：53 例（22.0%）、本剤 Q3W 群：77 例（31.6%）、PTX QW 群：38 例（15.6%））であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象については、本剤 Q3W 群又は PTX QW 群と比較して本剤 QW 群で発現率が 5%以上高かった事象は認められなかった。

機構が考査した内容は、以下のとおりである。

J-0301 試験において、本剤 Q3W 群又は PTX QW 群と比較して本剤 QW 群で発現率が高かった有害事象に関しては注意が必要であり、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があるものの、当該事象は本剤の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、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。したがって、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬・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 QW 投与は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3 臨床的位置付けについて

NCCN ガイドライン (v.3.2016) 、米国 NCI-PDQ (2016 年 3 月 15 日版) 及び国内診療ガイドライン（胃癌治療ガイドライン 2014 年 5 月改訂 第 4 版 日本胃癌学会編） 、並びに国内外における臨床腫瘍学の代表的な教科書において、胃癌に対する本剤 QW 投与に関する記載はなかった。

申請者は、胃癌における本剤 QW 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした J-0301 試験において、本剤 QW 投与により PTX QW 投与と同様の臨床的有用性が認められたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、本剤 QW 投与は、胃癌の治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、本剤 QW 投与と PTX QW 投与との使い分けについては、下記の点、患者の状態等を考慮して選択されるものと考える。

- 本剤 QW 投与では、PTX に溶媒として含まれ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。
- PTX QW 投与と比較して本剤 QW 投与で投与時間が短いこと（本剤 QW は 30 分、PTX QW は 60 分かけて静脈内投与）。
- 本剤 QW 投与については、アルコール過敏症患者に対する投与制限が不要であること。

また、J-0301 試験において、PTX QW 群に対する、既承認の用法・用量で投与される本剤 Q3W 群の非劣性は示されなかったものの、PTX QW 群と比較して本剤 Q3W 群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかつたこと（7.1.1.1 参照）等を考慮すると、本剤 Q3W 投与は、今後も胃癌に対する治療選択肢の一つとして臨床的に意義があると考える。なお、本剤 QW 投与と本剤 Q3W 投与との使い分けについては、来院及び投与回数の違いに伴う利便性等を考慮して選択されるものと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4 用法・用量について

本剤 QW 投与に関する申請用法・用量は、「通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回  $100 \text{ mg/m}^2$ （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。」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において、胃癌に対して設定されている、他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を削除した上で、新たに以下の注意喚起が設定されていた。

- 本剤 QW 投与時における休薬・減量の目安。
- 胃癌においては、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、投与方法を選択すること。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本剤 QW 投与の用法・用量を申請どおり設定することは可能であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。
  - 好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が  $1,000 / \text{mm}^3$  未満又は血小板数が  $75,000 / \text{mm}^3$  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。投与後、好中球数が  $500 / \text{mm}^3$  未満となった場合、血小板数が  $25,000 / \text{mm}^3$  未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、次回の投与量を減量すること。また、高度（Grade 3）

な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復（Grade 2 以下）するまで投与を延期し、次回の投与量を減量すること。

➤ 減量の目安

減量段階	本剤の用量
通常投与量	100 mg/m <sup>2</sup>
1段階減量	80 mg/m <sup>2</sup>
2段階減量	60 mg/m <sup>2</sup>

- 胃癌に関する本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、選択すること。

#### 7.R.4.1 本剤 QW 投与の用法・用量について

申請者は、本剤 QW 投与の用法・用量について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験（J-0101 試験）の結果から、本剤 QW 投与における本剤の推奨用量は 1 回 100 mg/m<sup>2</sup> と設定された（「アブラキサン点滴静注用 100 mg 初回承認申請資料」参照）。当該試験成績等を基に設定した用法・用量を用いて J-0301 試験が実施され、本剤 QW 投与の臨床的有用性が認められたことから、J-0301 試験における設定に基づき、本剤 QW 投与の用法・用量を設定した。なお、本剤 Q3W 投与については PTX QW 投与に対して非劣性は示されなかつたこと等（7.R.3 参照）から、J-0301 試験成績を十分に理解した上で、胃癌に対する本剤の用法・用量を選択する必要があると考え、用法・用量に関する使用上の注意の項において、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、投与方法を選択する必要がある旨を注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.2 本剤 QW 投与の用量調節について

申請者は、本剤 QW 投与における用量調節について、以下のように説明している。

J-0301 試験の本剤 QW 群における本剤の休薬・減量に関する規定を基に、本剤 QW 投与における副作用発現時の本剤の用量調節に係る規定を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した。

ただし、J-0301 試験では肝機能検査値に係る投与延期基準が設定されたものの、当該基準が適用され、休薬又は投与延期が行われた患者は本剤 QW 群、本剤 Q3W 群及び PTX QW 群でそれぞれ 12 例、4 例及び 6 例で限られること等から、当該基準については添付文書において注意喚起する必要性は低いと考え、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定しなかつた。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

胃癌患者を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないものの、下記の理由等から、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与については許容可能と考える。なお、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、本剤とラムシルマブ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国内第 II 相試験が実施中である。

- ・ 国内診療ガイドラインの速報版において、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした二重盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験（RAINBOW 試験）の試験成績に基づき、胃癌に対する二次治療として、PTX とラムシルマブとの併用投与が強く推奨されていること（胃癌治療ガイドライン 第4版 ラムシルマブに関する速報版（2015年10月） 日本胃癌学会編）。
- ・ 本剤と PTX の有効成分は同一であること。
- ・ 胃癌における本剤 QW 投与と PTX QW 投与の臨床的位置付けは同様と考えること（7.R.3 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

胃癌患者を対象に、本剤 QW 投与と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、現時点において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性は不明であると考える。したがって、本剤 QW 投与においても本剤 Q3W と同様に、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、有効性及び安全性は確立していない旨を引き続き注意喚起することが適切であると判断した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、J-0301 試験の結果、本剤 QW 群と本剤 Q3W 群との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.2.1 参照）等から、本一変申請において、新たに特定された安全性等の検討課題はなく、本剤 QW 投与が行われた胃癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、下記の点を考慮すると、本剤 QW 投与が行われた胃癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性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。

- ・ 既承認の効能・効果である乳癌患者を対象とした製造販売後調査が実施され、日本人患者に対する本剤の安全性情報は一定程度収集されていること。
- ・ 既承認の効能・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。

### 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.2.1 国内第Ⅲ相試験（J-0301 試験）

有害事象は、本剤 QW 群 240/241 例 (99.6%)、本剤 Q3W 群 244/244 例 (100%) 及び PTX QW 群 243/243 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、本剤 QW 群 238/241 例 (99.8%)、本剤 Q3W 群 243/244 例 (99.6%) 及び PTX QW 群 243/243 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 4 のとおりであった。

表4 いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 18.1)	例数 (%)					
	本剤 QW 群 241 例		本剤 Q3W 群 244 例		PTX QW 群 243 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	240 (99.6)	161 (66.8)	244 (100)	208 (85.2)	243 (100)	145 (59.7)
血液及びリンパ系障害						
貧血	71 (29.5)	26 (10.8)	45 (18.4)	22 (9.0)	41 (16.9)	18 (7.4)
胃腸障害						
便秘	39 (16.2)	1 (0.4)	50 (20.5)	1 (0.4)	41 (16.9)	3 (1.2)
下痢	55 (22.8)	2 (0.8)	49 (20.1)	2 (0.8)	46 (18.9)	7 (2.9)
恶心	53 (22.0)	4 (1.7)	55 (22.5)	5 (2.0)	50 (20.6)	3 (1.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	51 (21.2)	6 (2.5)	59 (24.2)	11 (4.5)	52 (21.4)	7 (2.9)
倦怠感	70 (29.0)	2 (0.8)	74 (30.3)	1 (0.4)	62 (25.5)	1 (0.4)
臨床検査						
好中球数減少	158 (65.6)	99 (41.1)	199 (81.6)	158 (64.8)	121 (49.8)	71 (29.2)
白血球数減少	137 (56.8)	53 (22.0)	156 (63.9)	77 (31.6)	114 (46.9)	38 (15.6)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	89 (36.9)	29 (12.0)	114 (46.7)	31 (12.7)	83 (34.2)	27 (11.1)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	32 (13.3)	0	96 (39.3)	5 (2.0)	30 (12.3)	0
筋肉痛	43 (17.8)	0	87 (35.7)	9 (3.7)	34 (14.0)	0
神経系障害						
末梢性感覺ニューロパチー	159 (66.0)	6 (2.5)	209 (85.7)	49 (20.1)	156 (64.2)	6 (2.5)
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	199 (82.6)	0	197 (80.7)	0	191 (78.6)	0

重篤な有害事象は、本剤 QW 群 61/241 例 (25.3%)、本剤 Q3W 群 71/244 例 (29.1%) 及び PTX QW 群 57/243 例 (23.5%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤 QW 群で食欲減退 13 例 (5.4%)、発熱性好中球減少症及び誤嚥性肺炎各 6 例 (2.5%)、腸閉塞 5 例 (2.1%)、肺炎 4 例 (1.7%)、イレウス及び胆汁うつ滞性黄疸各 3 例 (1.2%)、本剤 Q3W 群で発熱性好中球減少症 21 例 (8.6%)、食欲減退 11 例 (4.5%)、好中球数減少 10 例 (4.1%)、イレウス 5 例 (2.0%)、発熱及び肺炎各 4 例 (1.6%)、疲労及び癌疼痛各 3 例 (1.2%)、PTX QW 群で食欲減退 13 例 (5.3%)、肺炎 5 例 (2.1%)、イレウス、腸閉塞及び誤嚥性肺炎各 3 例 (1.2%) であった。このうち、本剤 QW 群の食欲減退及び発熱性好中球減少症各 6 例 (2.5%)、肺炎 4 例 (1.7%)、本剤 Q3W 群の発熱性好中球減少症 21 例 (8.6%)、好中球数減少 10 例 (4.1%)、食欲減退 7 例 (2.9%)、肺炎 4 例 (1.6%)、疲労 2 例 (0.8%)、発熱 1 例 (0.4%)、PTX QW 群の食欲減退及び肺炎各 5 例 (2.1%) 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 QW 群 25/241 例 (10.4%)、本剤 Q3W 群 51/244 例 (20.9%) 及び PTX QW 群 20/243 例 (8.2%) に認められた。各群で 3 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、本剤 QW 群で末梢性感覺ニューロパチー 6 例 (2.5%)、倦怠感及び間質性肺疾患各 3 例 (1.2%)、本剤 Q3W 群で末梢性感覺ニューロパチー 21 例 (8.6%)、疲労 7 例 (2.9%)、食欲減退 5 例 (2.0%)、好中球数減少及び倦怠感各 4 例 (1.6%)、発熱性好中球減少症及び末梢性運動ニューロパチー各 3 例 (1.2%)、PTX QW 群でアナフィラキシー反応及び末梢性感覺ニューロパチー各 3 例 (1.2%) であった。このうち、本剤 QW 群の末梢性感覺ニューロパチー 6 例 (2.5%)、間質性肺疾患 3 例 (1.2%)、倦怠感 2 例 (0.8%)、本剤 Q3W 群の末梢性感覺ニューロパチー 21 例 (8.6%)、食欲減退 5 例 (2.0%)、疲労及び好中球数減少各 4 例 (1.6%)、倦怠感、発熱性好中球減少症及び末梢性運動ニューロパチー各

3例（1.2%）、PTX QW群のアナフィラキシー反応及び末梢性感覺ニューロパチー各3例（1.2%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）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。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の胃癌に対する QW 投与の有効性は示され、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 QW 投与は、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、本剤 QW 投与の臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告（2）

平成 29 年 7 月 10 日

### 申請品目

[販売名] アブラキサン点滴静注用 100 mg  
[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 28 年 10 月 27 日

### 1. 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。

#### 1.1 有効性について

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、以下の①～③の投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国内第Ⅲ相試験（J-0301 試験）が実施された。

- ① 28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に人血清アルブミンを含むパクリタキセル製剤（以下、「本剤」） $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  を静脈内投与（以下、「本剤 QW 投与」）。
- ② 3 週間間隔で本剤  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$  を静脈内投与（以下、「本剤 Q3W 投与」）。
- ③ 28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に人血清アルブミンを含まないパクリタキセル製剤（以下、「PTX」） $80 \text{ mg}/\text{m}^2$  を静脈内投与（以下、「PTX QW 投与」）。

機構は、審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、J-0301 試験の主要評価項目とされた全生存期間（以下、「OS」）について、PTX QW 群に対する本剤 QW 群の非劣性が検証されたことから、当該試験の対象患者に対する本剤 QW 投与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。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」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化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本剤 QW 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果及び用法・用量の審査時等に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、感染症、神経関連有害事象、心血管関連有害事象、間質性肺疾患、皮膚関連有害事象等）であると判断した。

また、機構は、本剤 QW 投与にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬・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 QW

投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤 QW 投与は J-0301 試験の対象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、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下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>

通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回  $100 \text{ mg/m}^2$ （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・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤 QW 投与時における休薬・減量の目安。
- 胃癌に関する本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、選択すること。

また、機構は、J-0301 試験において、PTX QW 投与に対する、既承認の用法・用量である本剤 Q3W 投与の非劣性は示されなかったものの、PTX QW 投与と比較して本剤 Q3W 投与で OS が明確に短縮する傾向は認められなかったこと等を考慮すると、本剤 Q3W 投与は、今後も胃癌に対する治療選択肢の一つとして臨床的に意義があると判断した。

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

- PTX QW 投与に対する本剤 Q3W 投与の非劣性が示されなかったこと、及び本剤 QW 投与と比較して本剤 Q3W 投与で Grade 3 以上の有害事象等の発現率が高いことから、本剤 Q3W 投与の臨床的意義は本剤 QW 投与より低く、胃癌患者に対する本剤 Q3W 投与の実施については慎重に検討される必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議における議論を踏まえ、本剤 Q3W 投与の実施については、既承認の用法・用量であるものの慎重に検討される必要があることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において当該内容を設定し、注意喚起する必要があると判断した。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### <用法・用量>

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 $100\text{ mg/m}^2$ （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>

- 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 QW 投与時における休薬・減量の目安。
- 胃癌においては、本剤の用法・用量は「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に理解した上で、選択すること。特に、本剤 Q3W 投与の実施にあたっては、本剤 QW 投与の実施についても検討すること。

#### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、J-0301 試験の結果、本剤 QW 群と本剤 Q3W 群との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと等から、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く、本剤 QW 投与が行われた胃癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 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 QW 投与が行われた胃癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性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。

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. 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、承認申請された効能・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] (変更なし)

乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な肺癌

#### [用法・用量] (下線部追加)

乳癌には A 法を、胃癌には A 法又は D 法を、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 $260\text{ mg/m}^2$ （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  $100 \text{ mg/m}^2$ （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  $125 \text{ mg/m}^2$ （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。

**D 法**：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回  $100 \text{ mg/m}^2$ （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。
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・効果に関する使用上の注意] (変更なし)

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。

#### [用法・用量に関する使用上の注意] (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。

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  $50,000 / \text{mm}^3$  未満にとった場合、又は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 ( $/ \text{mm}^3$ )		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 ( $/ \text{mm}^3$ )	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  $50,000 / \text{mm}^3$  未満にとった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、次回以降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、次回以降の投与量を減量して投与すること。

3) D 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  $1,000 / \text{mm}^3$  未満又は

血小板数が 75,000 /mm<sup>3</sup> 未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。投与後、好中球数が 500 /mm<sup>3</sup> 未満となった場合、血小板数が 25,000 /mm<sup>3</sup> 未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、次回の投与量を減量すること。

また、高度（Grade 3）な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復（Grade 2 以下）するまで投与を延期し、次回の投与量を減量すること。

34) 減量の目安

減量段階	A 法	B 法	C 法	D 法
通常投与量	260 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	125 mg/m <sup>2</sup>	<u>100 mg/m<sup>2</sup></u>
1 段階減量	220 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	<u>80 mg/m<sup>2</sup></u>
2 段階減量	180 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	<u>60 mg/m<sup>2</sup></u>

3. 非小細胞肺癌においては、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に理解した上で、選択すること。
4. 胃癌においては、本剤の用法・用量は「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に理解した上で、選択すること。特に、A 法の実施にあたっては、D 法の実施についても検討すること。

以上