

審査報告書

令和元年8月7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] アブラキサシ点滴静注用 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 30 年 11 月 30 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、乳癌に対するアテゾリズマブ（遺伝子組換え）と本品目との併用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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膵癌

(変更なし)

[用法及び用量]

乳癌には A 法又は E 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 mg/m²（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 mg/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。

返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

C 法：ゲムシタピ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 mg/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、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 mg/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、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。

E 法：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）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 100 mg/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、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）

審査報告(1)

令和元年7月3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30年11月30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
	(変更なし)
[申請時の用法・用量]	乳癌には A 法又は E 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 mg/m² (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 mg/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。

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 mg/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、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 mg/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、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。

E 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100 mg/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、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	15
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

nab-PTX 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、nab-PTX 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「治癒切除不能な膵癌」を効能・効果として承認されている。また、2017 年 8 月に胃癌に対する QW 投与の用法・用量が承認されている。

1.2 開発の経緯等

本邦において、nab-PTX は、乳癌に対して、260 mg/m² Q3W 投与の用法・用量にて承認されている。

今般、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する ATZ/nab-PTX 投与の臨床開発として、スイス Roche 社及び米国 Genentech 社により当該患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (IMpassion130 試験) が 2015 年 6 月から実施され、当該試験成績に基づき、乳癌に対して ATZ との併用で 100 mg/m² QW 投与する nab-PTX の用法・用量を追加する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り、「非臨床薬理試験に関する資料」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 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、国内第Ⅰ相試験 1 試験及び国内第Ⅱ相試験 1 試験の計 2 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	国際共同	IMpassion130試験	III	化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者	902 ①451 ②451	28 日間を 1 サイクルとして、nab-PTX 100 mg/m ² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与との併用で、①ATZ 840 mg 又は②プラセボを第 1 及び 15 日目に静脈内投与	有効性 安全性
参考	国内	J-0102 試験	I	化学療法歴のない HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者	6	28 日間を 1 サイクルとして、nab-PTX 150 mg/m ² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与	安全性 PK
	国内	J-0201 試験	II	化学療法歴のない HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者	200 ①100 ②100	① 28 日間を 1 サイクルとして、nab-PTX 150 mg/m ² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与 ② DTX 75 mg/m ² を 3 週間間隔で静脈内投与	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、「7.3 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 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : IMpassion130 試験<2015年6月～実施中 [データカットオフ日 : 2018年4月17日] >)

化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 900 例¹⁾) を対象に、ATZ/nab-PTX 投与とプラセボ/nab-PTX 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 41 の国又は地域、246 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、nab-PTX 100 mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与するとともに、ATZ 840 mg 又はプラセボを第 1 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、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。

本試験に登録され、無作為化された 902 例 (ATZ/nab-PTX 群 451 例、プラセボ/nab-PTX 群 451 例) (うち、日本人患者は ATZ/nab-PTX 群 34 例、プラセボ/nab-PTX 群 31 例) の全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、12 例 (ATZ/nab-PTX 群 6 例、プラセボ/nab-PTX 群 6 例) には治験薬が投与されず、プラセボ/nab-PTX 群のうち、ATZ/nab-PTX 投与を受けた 7 例が ATZ/nab-PTX 群として取り扱われたため、890 例 (ATZ/nab-PTX 群 452 例、プラセボ/nab-PTX 群 438 例) (うち、日本人患者は ATZ/nab-PTX 群 34 例、プラセボ/nab-PTX 群 30 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、試験開始時点では RECIST ver1.1 に基づく治験責任医師判定による ITT 集団及び PD-L1 陽性²⁾ の患者集団における PFS が設定され、副次評価項目として ITT 集団における OS 及び奏効率が設定された。

1) 試験開始時には 350 例と設定されていたものの、主要評価項目に OS が追加され、統計解析計画が変更されたことから、900 例に変更された (治験実施計画書第 4 版 (20 年 月 日付け))。

2) PD-L1 陽性集団の解析に関しては、ロシュ・ダイアグノスティクス社の「ベンタナ OptiView PD-L1 (SP142)」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況 (IC) について情報収集され、IC 1/2/3 の場合に PD-L1 陽性とされた。

PFS の主要解析は、ITT 集団において PFS に関する 228 件のイベントが観察された時点で実施することとされた。しかしながら、POPLAR 試験³⁾の結果等から、ATZ の有効性の評価項目として OS がより適切である可能性が示唆されたことから、主要評価項目に ITT 集団及び PD-L1 陽性集団における OS が追加されるとともに、主要評価項目に対する検定手順及び有意水準の割当てについて、試験全体の第一種の過誤確率を両側 0.05 に制御するために図 1 のとおりとされた。また、OS について、有効性評価を目的とした 2 回の中間解析が計画され、PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析は ITT 集団において PFS に関する 600 件のイベントが観察された時点、OS の 2 回目の中間解析及び最終解析は PFS の主要解析及び奏効率の結果に基づき規定されたイベント数が観察された時点で実施することとされた（治験実施計画書第 4 版（20 年 月 日付け））。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

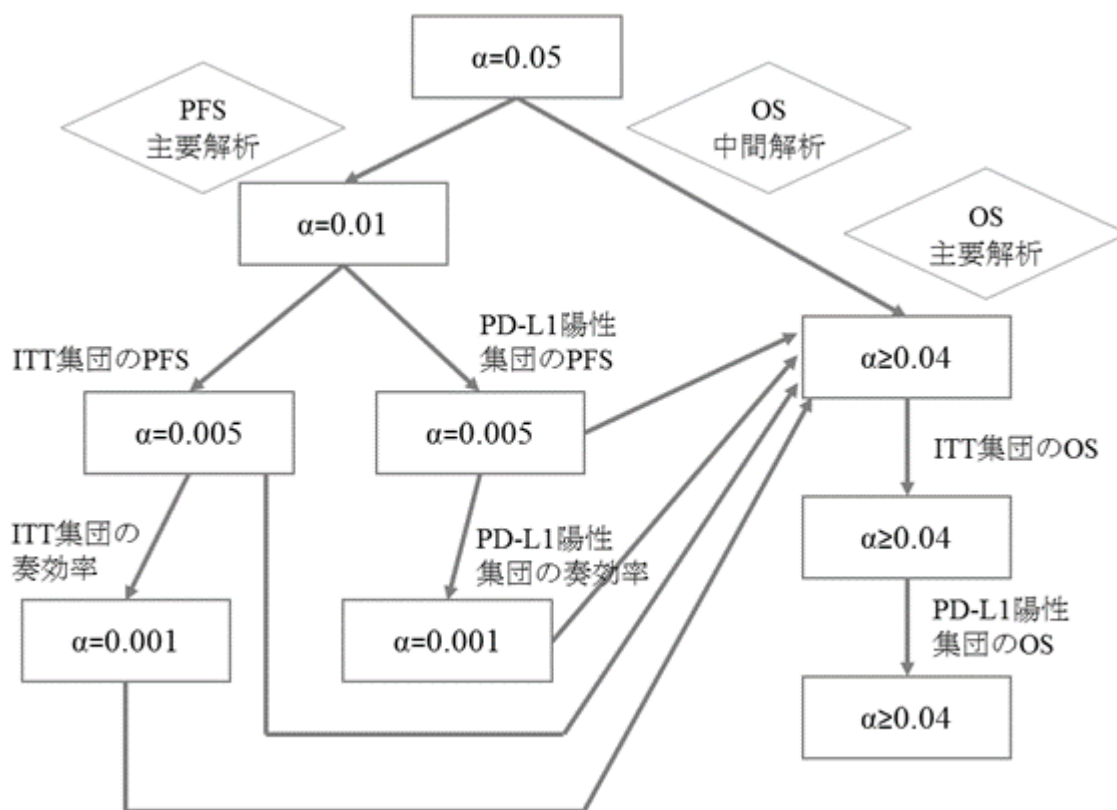


図 1 PFS、奏効率及び OS の検定手順及び有意水準（両側）の割当て

有効性について、本試験の主要評価項目の一つとされた ITT 集団及び PD-L1 陽性集団における PFS（2018 年 4 月 17 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 2 並びに図 2 及び 3 のとおりであり、プラセボ/nab-PTX 群に対する ATZ/nab-PTX 群の優越性が示された。

³⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者を対象に、ATZ と DTX の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第 II 相試験。

表2 PFSの主要解析結果（治験責任医師判定、2018年4月17日データカットオフ）

	ITT 集団		PD-L1 陽性集団	
	ATZ/nab-PTX 群	プラセボ/nab-PTX 群	ATZ/nab-PTX 群	プラセボ/nab-PTX 群
例数	451	451	185	184
イベント数 (%)	358 (79.4)	378 (83.8)	138 (74.6)	157 (85.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.16 [5.59, 7.46]	5.49 [5.32, 5.59]	7.46 [6.70, 9.23]	4.96 [3.81, 5.55]
ハザード比 [95%CI]	0.80 [0.69, 0.92] *1		0.62 [0.49, 0.78] *2	
p 値 (両側)	0.0025*3		<0.0001*4	

*1：肝転移（あり、なし）、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）及びPD-L1発現（IC 0、IC 1/2/3）を層別因子とした層別Cox回帰、*2：肝転移（あり、なし）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別Cox回帰、*3：肝転移（あり、なし）、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）及びPD-L1発現（IC 0、IC 1/2/3）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（両側）0.005、*4：肝転移（あり、なし）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（両側）0.005

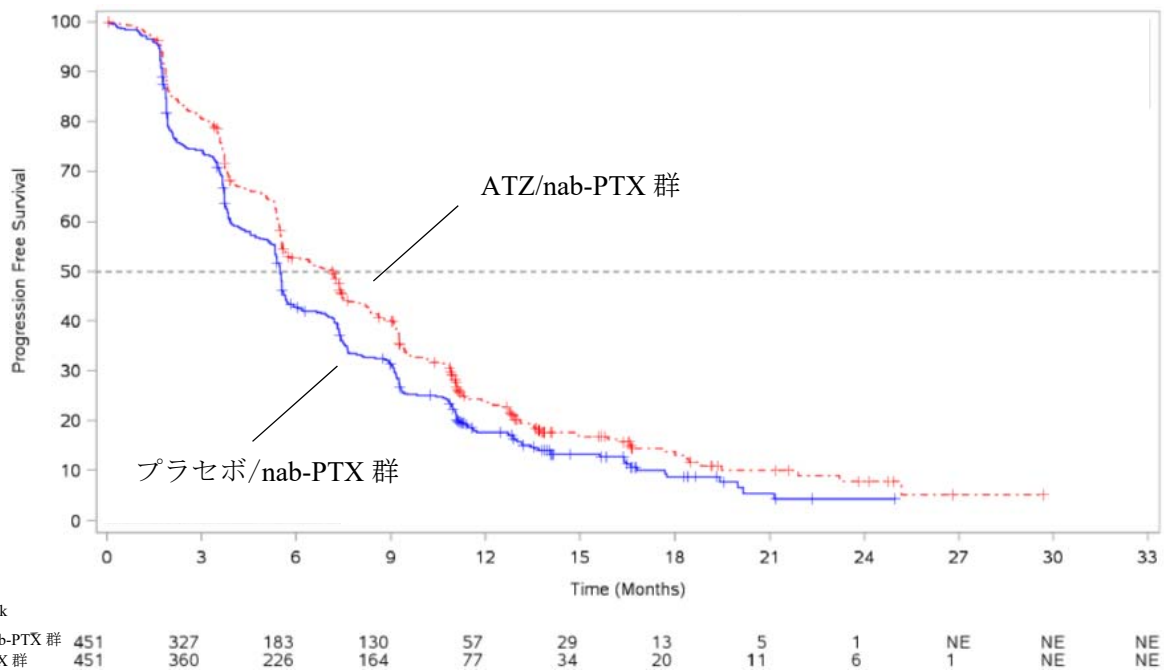
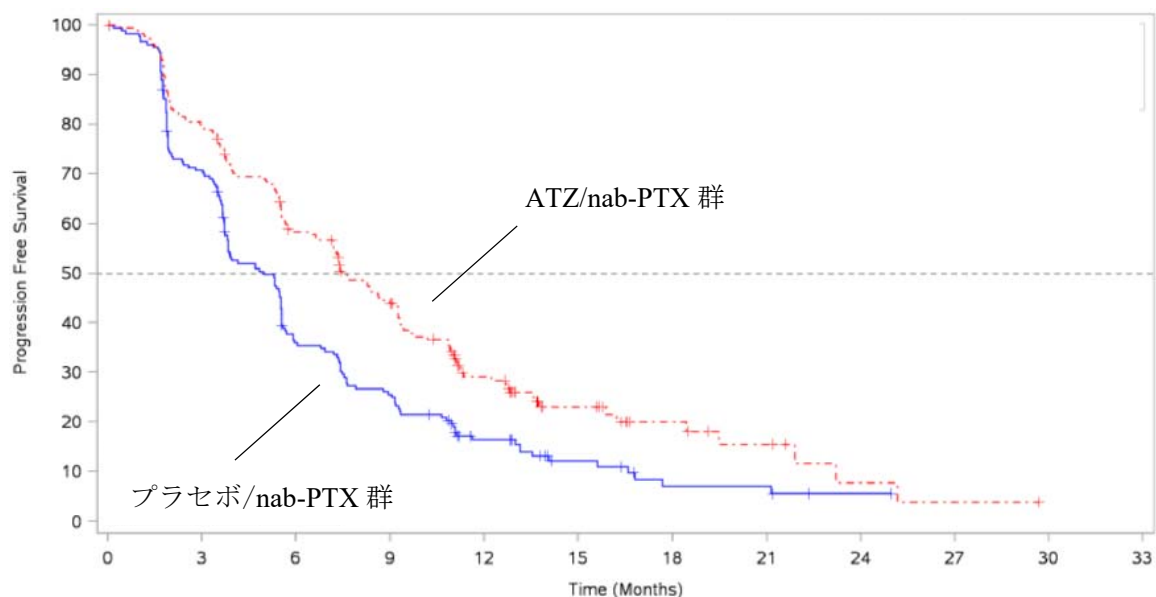


図2 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
（治験責任医師判定、ITT 集団、2018年4月17日データカットオフ）



Patients at risk												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
プラセボ/nab-PTX 群	184	127	62	44	22	11	5	5	1	NE	NE	NE
ATZ/nab-PTX 群	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	NE	NE

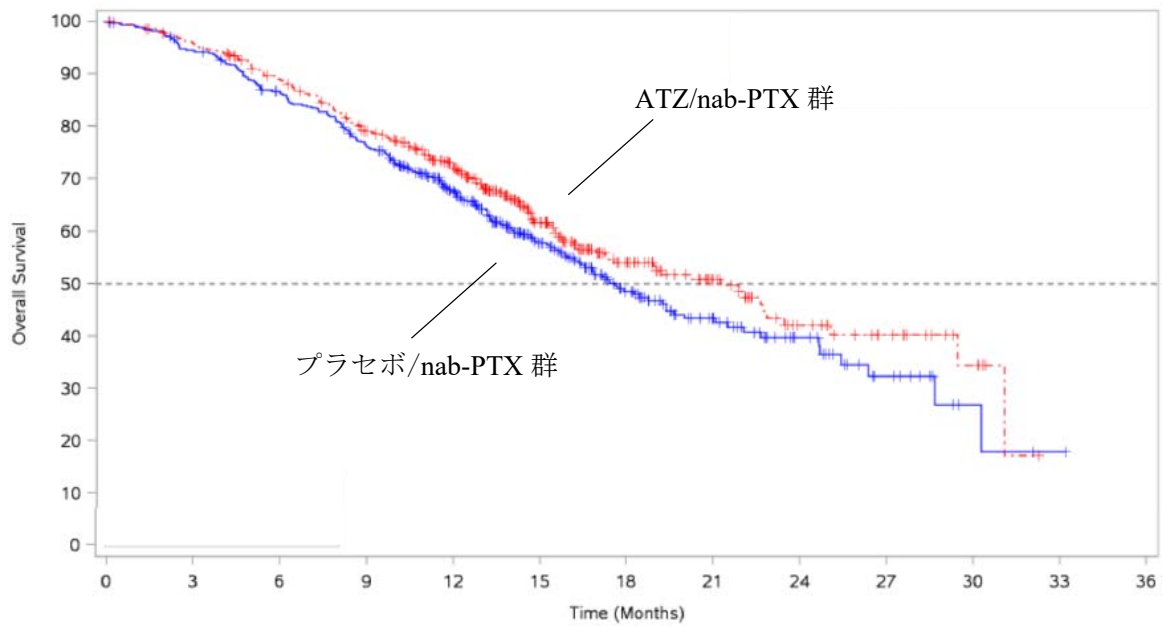
図3 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、PD-L1陽性集団、2018年4月17日データカットオフ)

もう一つの主要評価項目とされたITT集団及びPD-L1陽性集団のOSの1回目の中間解析(2018年4月17日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、表3並びに図4及び5のとおりであり、ITT集団及びPD-L1陽性集団におけるプラセボ/nab-PTX群に対するATZ/nab-PTX群のOSの優越性は検証されなかった。

表3 OSの1回目の中間解析結果(2018年4月17日データカットオフ)

	ITT 集団		PD-L1 陽性集団	
	ATZ/nab-PTX 群	プラセボ/nab-PTX 群	ATZ/nab-PTX 群	プラセボ/nab-PTX 群
例数	451	451	185	184
イベント数 (%)	181 (40.1)	208 (46.1)	64 (34.6)	88 (47.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.26 [17.25, 23.43]	17.58 [15.93, 20.01]	25.03 [22.60, NE]	15.47 [13.14, 19.35]
ハザード比 [95%CI]	0.84 [0.69, 1.02] *1		0.62 [0.45, 0.86] *2	
p 値 (両側)	0.0840*3		0.0035*4	

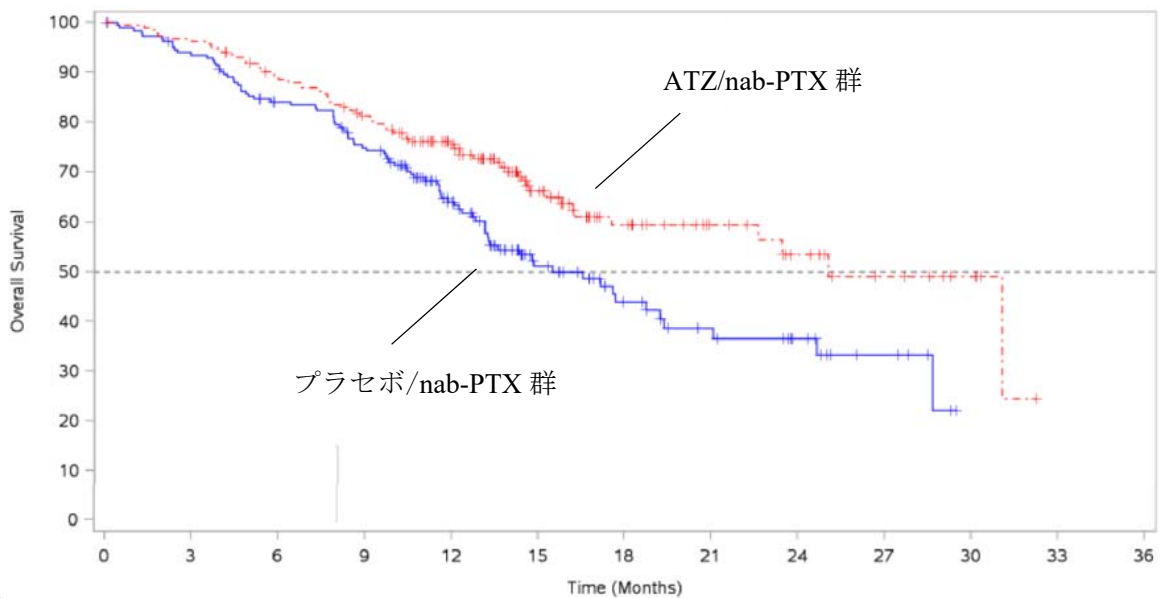
*1: 肝転移(あり、なし)、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴(あり、なし)及びPD-L1発現(IC 0、IC 1/2/3)を層別因子とした層別Cox回帰、*2: 肝転移(あり、なし)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴(あり、なし)を層別因子とした層別Cox回帰、*3: 肝転移(あり、なし)、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴(あり、なし)及びPD-L1発現(IC 0、IC 1/2/3)を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準(両側)0.0065、*4: 肝転移(あり、なし)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴(あり、なし)を層別因子とした層別log-rank検定



Patients at risk

プラセボ/nab-PTX 群	451	419	375	328	246	145	89	52	27	12	3	1	NE
ATZ/nab-PTX 群	451	426	389	337	271	146	82	48	26	15	6	NE	NE

図4 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT 集団、2018年4月17日データカットオフ)



Patients at risk

プラセボ/nab-PTX 群	184	170	147	129	89	44	27	19	13	6	NE	NE	NE
ATZ/nab-PTX 群	185	177	160	142	113	61	36	22	15	9	5	NE	NE

図5 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(PD-L1 陽性集団、2018年4月17日データカットオフ)

安全性について、治験投与期間中又は終了後30日以内の死亡は、ATZ/nab-PTX 群 181/452 例(40.0%)、プラセボ/nab-PTX 群 203/438 例(46.3%)に認められた。疾患進行による死亡(ATZ/nab-PTX 群 157 例、プラセボ/nab-PTX 群 186 例)を除く患者の死因は、ATZ/nab-PTX 群で死因不明 12 例、肺炎及び肺塞栓症各 2 例、誤嚥、自己免疫性肝炎、死亡、敗血症性ショック、黄色ブドウ球菌の菌血症/急性腎障害、急性腎不全、肺の敗血症及び症候性の悪化各 1 例、プラセボ/nab-PTX 群で死因不明 11 例、肝不全、急性心筋梗塞、死亡、落下/くも膜下出血、脳内出血、出血性ショック脳症各 1 例であり、うち、ATZ/nab-PTX

群の自己免疫性肝炎及び敗血症性ショック各1例、プラセボ/nab-PTX 群の肝不全1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡（ATZ/nab-PTX 群6例、プラセボ/nab-PTX 群10例）の死因は、いずれも疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された）。

7.2 参考資料

7.2.1 国内臨床試験

7.2.1.1 国内第I相試験（CTD 5.3.5.2-1：J-0102 試験＜2008年2月～2010年3月＞）

化学療法歴のないHER2陰性の手術不能又は再発の乳癌患者（目標症例数：6例）を対象に、nab-PTXの安全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1施設で実施された。

本試験に登録された6例全例にnab-PTXが投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、nab-PTX投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.2 国内第II相試験（CTD 5.3.5.1-3：J-0201 試験＜2009年11月～2014年6月＞）

化学療法歴のないHER2陰性の手術不能又は再発の乳癌患者（目標症例数：192例）を対象に、nab-PTXとDTX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21施設で実施された

本試験に登録され無作為化された200例（nab-PTX群100例、DTX群100例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

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DTX群1/100例（1.0%）に認められ、死因は疾患進行であり、治験薬との因果関係が否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、化学療法歴のないHR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対するATZとnab-PTXとの併用投与の有効性について、以下のように説明している。

IMpassion130試験において、主要評価項目の一つとされたPFSについて、ITT集団及びPD-L1陽性集団において、プラセボ/nab-PTX群に対するATZ/nab-PTX群の優越性が検証された（7.1.1.1参照）。

また、国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、化学療法歴のないHR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌に対するATZ/nab-PTX投与に関する記載内容は下記のとおりであった。

- NCCNガイドライン（v.1.2019）：
化学療法歴のないPD-L1陽性のHR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢の一つとして、ATZ/nab-PTX投与が推奨される。
- 米国NCI-PDQ（2019年3月15日版）：
化学療法歴のないHR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象としたIMpassion130試験の結果、PD-L1陽性集団において、プラセボ/nab-PTX群と比較してATZ/nab-PTX群でPFSの有意な延長が認められた。また、当該集団において、プラセボ/nab-PTX群と比較してATZ/nab-PTX群でOSの延長が認められた。

上記の試験成績等を踏まえると、化学療法歴のないPD-L1陽性のHR陰性かつHER2陰性の手術不能

又は再発乳癌患者に対して、ATZ と nab-PTX との併用投与の有効性は示されたと判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 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、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して ATZ/nab-PTX 投与する際に注意を要する有害事象は認められるものの、nab-PTX の使用にあたって、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、ATZ 及び nab-PTX 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、当該患者に対する ATZ/nab-PTX 投与は忍容可能であると判断した。

また、機構は、乳癌患者に対して nab-PTX を投与時に特に注意を要する有害事象は、①ATZ 及び②nab-PTX の既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象であり、ATZ/nab-PTX 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に引き続き注意が必要であると判断した。

- ① 消化管障害、皮膚障害、肝機能障害、神経障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、糖尿病（特に 1 型糖尿病）、ILD、IRR、脳炎・髄膜炎、膵炎、腎機能障害、筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症及び発熱性好中球減少症（「平成 29 年 10 月 23 日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200 mg」等参照）。
- ② 骨髄抑制、感染症、神経関連有害事象、心血管関連有害事象、ILD、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」等参照）。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、IMpassion130 試験において認められた安全性情報を基に、ATZ/nab-PTX 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。

IMpassion130 試験における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

	例数（%）	
	ATZ/nab-PTX 群 452 例	プラセボ/nab-PTX 群 438 例
全有害事象	449 (99.3)	429 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	223 (49.3)	186 (42.5)
死亡に至った有害事象	6 (1.3)	3 (0.7)
重篤な有害事象	103 (22.8)	80 (18.3)
投与中止に至った有害事象		
ATZ 又はプラセボ	29 (6.4)	6 (1.4)
nab-PTX	72 (15.9)	36 (8.2)
休薬に至った有害事象		
ATZ 又はプラセボ	139 (30.8)	103 (23.5)
nab-PTX	170 (37.6)	151 (34.5)
減量に至った有害事象		
nab-PTX	48 (10.6)	39 (8.9)

プラセボ/nab-PTX 群と比較して ATZ/nab-PTX 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（ATZ/nab-PTX 群：208 例（46.0%）、プラセボ/nab-PTX 群：167 例（38.1%）、以下、同順）、咳

嗽（112例（24.8%）、83例（18.9%））、好中球減少症（94例（20.8%）、67例（15.3%））、発熱（85例（18.8%）、47例（10.7%））及び甲状腺機能低下症（62例（13.7%）、15例（3.4%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった Grade3 以上の有害事象は、末梢性ニューロパチー（25例（5.5%）、12例（2.7%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー（20例（4.4%）、6例（1.4%））であった。プラセボ/nab-PTX 群と比較して ATZ/nab-PTX 群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpassion130 試験において、プラセボ/nab-PTX 群と比較して ATZ/nab-PTX 群で発現率が高かった有害事象の発現には注意が必要である。しかしながら、いずれの事象も nab-PTX 又は ATZ 投与時の既知の有害事象であることから、現時点では、ATZ/nab-PTX 投与時に新たに注意喚起を要する有害事象は認められていないと判断した。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、ATZ 及び nab-PTX の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する ATZ/nab-PTX 投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.2 安全性の国内外差について

申請者は、ATZ/nab-PTX 投与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。

IMpassion130 試験における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表5のとおりであった。

表5 国内外の安全性の概要（IMpassion130試験）

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	ATZ/nab-PTX 群 34例	プラセボ/nab-PTX 群 30例	ATZ/nab-PTX 群 418例	プラセボ/nab-PTX 群 408例
全有害事象	34 (100)	30 (100)	415 (99.3)	399 (97.8)
Grade 3 以上の有害事象	13 (38.2)	12 (40.0)	210 (50.2)	174 (42.6)
死亡に至った有害事象	0	0	6 (1.4)	3 (0.7)
重篤な有害事象	4 (11.8)	3 (10.0)	99 (23.7)	77 (18.9)
投与中止に至った有害事象				
ATZ	0	0	29 (6.9)	6 (1.5)
nab-PTX	2 (5.9)	0	70 (16.7)	36 (8.8)
休薬に至った有害事象				
ATZ	17 (50.0)	10 (33.3)	122 (29.2)	93 (22.8)
nab-PTX	18 (52.9)	12 (40.0)	152 (36.4)	139 (34.1)
減量に至った有害事象				
nab-PTX	8 (23.5)	9 (30.0)	40 (9.6)	30 (7.4)

ATZ/nab-PTX 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症（日本人患者：29例（85.3%）、外国人患者：226例（54.1%）、以下、同順）、末梢性感覚ニューロパチー（20例（58.8%）、52例（12.4%））、好中球数減少（15例（44.1%）、42例（10.0%））、上咽頭炎（11例（32.4%）、38例（9.1%））、発疹（10例（29.4%）、68例（16.3%））、白血球数減少（10例（29.4%）、27例（6.5%））、口内炎（9例（26.5%）、35例（8.4%））、味覚異常（8例（23.5%）、54例（12.9%））、爪変色（7例（20.6%）、27例（6.5%））、爪囲炎（7例（20.6%）、2例（0.5%））及び倦怠感（5例（14.7%）、13例（3.1%））であった。同様に、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（6 例（17.6%）、15 例（3.6%））及び白血球数減少（4 例（11.8%）、4 例（1.0%））であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpassion130 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、下記の点を踏まえると、ATZ 及び nab-PTX の休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、ATZ/nab-PTX 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

7.R.3 用法・用量について

本一変申請に係る nab-PTX の申請用法・用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100 mg/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、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の項では、以下の旨が設定されていた（下線部が本一変申請において追加）。

- nab-PTX と ATZ 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。また、実施にあたっては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、nab-PTX 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。
- nab-PTX 投与時における休薬・減量の目安について。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、nab-PTX の用法・用量に関連する使用上の注意の項は現時点での添付文書から変更せず（上記の下線部を追加しない）、nab-PTX の用法・用量を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）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 100 mg/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、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。

7.R.3.1 nab-PTX の用法・用量について

申請者は、乳癌における ATZ との併用投与時の nab-PTX の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌を対象とした IMpassion130 試験において、当該患者のうち、PD-L1 陽性の患者に対する ATZ/nab-PTX 投与の臨床的有用性が示されたことから、IMpassion130 試験での設定に基づき、nab-PTX の申請用法・用量（100 mg/m² QW 投与）を設定し

た。

なお、IMpassion130 試験における有害事象発現時の nab-PTX の用量調節基準については、既承認と同様の内容が設定され、IMpassion130 試験の対象患者のうち、PD-L1 陽性の患者に対する ATZ/nab-PTX 投与の臨床的有用性が示されたことから、本申請において用法・用量に関連する使用上の注意の項の nab-PTX 投与時における休薬・減量の目安については変更しない予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本一変申請における nab-PTX の用法・用量は、IMpassion130 試験の対象患者に対して ATZ との併用投与のみで臨床的有用性が示されており、ATZ 以外の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床的有用性は不明であることから、nab-PTX と併用する抗悪性腫瘍剤については用法・用量において明確にする必要があると判断した。

以上より、nab-PTX の用法・用量に関連する使用上の注意の項は現時点での添付文書から変更せず、nab-PTX の用法・用量を下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）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 100 mg/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、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。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした新たな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。

- IMpassion130 試験において、プラセボ/nab-PTX 群と比較して ATZ/nab-PTX 群で発現率の高かった有害事象が認められたものの、いずれの事象も nab-PTX 又は ATZ 投与時の既知の有害事象であり、ATZ/nab-PTX 投与について新たに特定された安全性の検討事項はないこと（7.R.2.1 参照）。
- 既承認の効能・効果である乳癌患者を対象とした使用成績調査等が実施されており、日本人患者における nab-PTX の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 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」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（IMpassion130 試験）

有害事象は ATZ/nab-PTX 群で 449/452 例（99.3%）、プラセボ/nab-PTX 群で 429/438 例（97.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は ATZ/nab-PTX 群で 436/452 例（96.5%）、プラセボ/nab-PTX 群で 410/438 例（93.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は

表6のとおりであった。

表6 いずれかの群で発現率が15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	ATZ/nab-PTX 群 452 例		プラセボ/nab-PTX 群 438 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	449 (99.3)	223 (49.3)	429 (97.9)	186 (42.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	211 (46.7)	18 (4.0)	196 (44.7)	15 (3.4)
発熱	85 (18.8)	3 (0.7)	47 (10.7)	0
末梢性浮腫	66 (14.6)	1 (0.2)	68 (15.5)	6 (1.4)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	255 (56.4)	3 (0.7)	252 (57.5)	1 (0.2)
発疹	78 (17.3)	2 (0.4)	72 (16.4)	2 (0.5)
胃腸障害				
悪心	208 (46.0)	5 (1.1)	167 (38.1)	8 (1.8)
下痢	147 (32.5)	6 (1.3)	150 (34.2)	9 (2.1)
便秘	113 (25.0)	3 (0.7)	108 (24.7)	1 (0.2)
嘔吐	88 (19.5)	4 (0.9)	74 (16.9)	5 (1.1)
神経系障害				
頭痛	105 (23.2)	2 (0.4)	96 (21.9)	4 (0.9)
末梢性ニューロパチー	98 (21.7)	25 (5.5)	97 (22.1)	12 (2.7)
末梢性感覚ニューロパチー	72 (15.9)	9 (2.0)	52 (11.9)	8 (1.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	81 (17.9)	1 (0.2)	70 (16.0)	1 (0.2)
背部痛	69 (15.3)	6 (1.3)	58 (13.2)	2 (0.5)
筋肉痛	64 (14.2)	2 (0.4)	67 (15.3)	3 (0.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	112 (24.8)	0	83 (18.9)	0
呼吸困難	72 (15.9)	4 (0.9)	64 (14.6)	3 (0.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	125 (27.7)	13 (2.9)	115 (26.3)	13 (3.0)
好中球減少症	94 (20.8)	37 (8.2)	67 (15.3)	36 (8.2)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	91 (20.1)	3 (0.7)	79 (18.0)	3 (0.7)

重篤な有害事象は ATZ/nab-PTX 群で103/452例 (22.8%)、プラセボ/nab-PTX 群で80/438例 (18.3%) に認められた。各群で5例以上に認められた重篤な有害事象は、ATZ/nab-PTX 群で肺炎10例 (2.2%)、発熱、呼吸困難及び尿路感染各5例 (1.1%)、プラセボ/nab-PTX 群で肺炎5例 (1.1%) であった。このうち、ATZ/nab-PTX 群の肺炎5例、呼吸困難4例、発熱1例、プラセボ/nab-PTX 群の肺炎2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 ATZ/nab-PTX 群で72/452例 (15.9%)、プラセボ/nab-PTX 群で36/438例 (8.2%) に認められた。各群で5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、ATZ/nab-PTX 群で末梢性ニューロパチー20例 (4.4%)、末梢性感覚ニューロパチー9例 (2.0%)、疲労6例 (1.3%)、多発ニューロパチー5例 (1.1%)、プラセボ/nab-PTX 群で末梢性感覚ニューロパチー8例 (1.8%)、末梢性ニューロパチー及び疲労各6例 (1.4%) であった。このうち、ATZ/nab-PTX 群の末梢性ニューロパチー20例、末梢性感覚ニューロパチー9例、疲労6例、多発ニューロパチー5例、プラセボ/nab-PTX 群の末梢性感覚ニューロパチー8例、末梢性ニューロパチー及び疲労各6例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第 I 相試験 (J-0102 試験)

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、nab-PTX 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。3 例以上に認められた有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、下痢、食欲減退、末梢性感覚ニューロパチー、脱毛症、爪の障害及び発疹各 6 例 (100%)、関節痛、筋肉痛、味覚異常及び色素沈着障害各 5 例 (83.3%)、単球数減少、C-反応性タンパク増加、悪心、無力症及び末梢性運動ニューロパチー各 4 例 (66.7%)、リンパ球数減少、ALT 増加、口内炎、浮腫、末梢性浮腫、体重減少及び鼻漏各 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は 2/6 例 (33.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

nab-PTX の投与中止に至った有害事象は 2/6 例 (33.3%) に認められた。2 例以上に認められた nab-PTX の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.3 国内第 II 相試験 (J-0201 試験)

有害事象は nab-PTX 群で 100/100 例 (100%)、DTX 群で 100/100 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 nab-PTX 群及び DTX 群の全例に認められた。各群で発現率が 50% 以上の有害事象は、nab-PTX 群で好中球数減少 97 例 (97.0%)、白血球数減少 96 例 (96.0%)、脱毛症 95 例 (95.0%)、末梢性感覚ニューロパチー 88 例 (88.0%)、発疹 61 例 (61.0%)、爪の障害 57 例 (57.0%)、貧血 51 例 (51.0%)、DTX 群で好中球数減少及び白血球数減少各 99 例 (99.0%)、脱毛症 91 例 (91.0%)、末梢性感覚ニューロパチー 69 例 (69.0%)、味覚異常 67 例 (67.0%)、爪の障害 57 例 (57.0%)、浮腫 51 例 (51.0%)、発疹 50 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は nab-PTX 群で 17/100 例 (17.0%)、DTX 群で 14/100 例 (14.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、nab-PTX 群で嘔吐、食欲減退及び脱水各 2 例 (2.0%)、DTX 群で ILD 3 例 (3.0%) であった。このうち、nab-PTX 群の食欲減退及び脱水各 2 例、嘔吐 1 例、DTX 群の ILD 3 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、nab-PTX 群で 34/100 例 (34.0%)、DTX 群で 37/100 例 (37.0%) に認められた。各群で 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、nab-PTX 群で末梢性感覚ニューロパチー 8 例 (8.0%)、浮腫 4 例 (4.0%)、黄斑浮腫及び第 7 脳神経麻痺各 3 例 (3.0%)、嘔吐、末梢性浮腫及び食欲減退各 2 例 (2.0%)、DTX 群で浮腫 10 例 (10.0%)、末梢性感覚ニューロパチー 7 例 (7.0%)、末梢性浮腫 6 例 (6.0%)、ILD 4 例 (4.0%)、過敏症 3 例 (3.0%) であった。このうち、nab-PTX 群の末梢性感覚ニューロパチー 8 例、浮腫 4 例、黄斑浮腫及び第 7 脳神経麻痺各 3 例、末梢性浮腫及び食欲減退各 2 例、嘔吐 1 例、DTX 群の浮腫 10 例、末梢性感覚ニューロパチー 7 例、末梢性浮腫 6 例、ILD 4 例、過敏症 3 例は、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

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。

8.2 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。

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、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する ATZ と nab-PTX との併用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。当該併用投与は、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳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。また、機構は、有効性、用法・用量等については、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、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対して ATZ と併用投与する際の nab-PTX の用法・用量を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

令和元年 8 月 7 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 30 年 11 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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

機構は、審査報告 (1) 「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、ATZ/nab-PTX 投与の有効性及び安全性を検討した IMpassion130 試験の成績等を考慮すると、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する、ATZ と nab-PTX との併用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、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する ATZ/nab-PTX 投与時には、①ATZ 及び②nab-PTX の既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象の発現に注意する必要があると判断した。

- ① 消化管障害、皮膚障害、肝機能障害、神経障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、糖尿病（特に 1 型糖尿病）、ILD、IRR、脳炎・髄膜炎、膵炎、腎機能障害、筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症及び発熱性好中球減少症。
- ② 骨髄抑制、感染症、神経関連有害事象、心血管関連有害事象、ILD、皮膚関連有害事象等。

また、機構は、ATZ/nab-PTX 投与にあたって、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、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、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、ATZ 及び nab-PTX の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、ATZ/nab-

PTX 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 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 用法・用量について」の項における検討の結果、nab-PTXの用法・用量に関連する使用上の注意の項は現時点での添付文書から変更せず、用法・用量を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）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100 mg/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、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。

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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 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、PD-L1陽性のHR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳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行う必要性は低く、通常的安全性監視活動により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. 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

2.1 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。

2.2 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。

3. 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、nab-PTX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、治癒切除不能な膵癌

[用法・用量] (下線部追加)

乳癌には A 法又は E 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 mg/m² (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 mg/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。

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 mg/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、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 mg/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、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。

E 法：アテゾリズマブ (遺伝子組換え) 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 100 mg/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、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女性

[効能・効果に関連する使用上の注意] (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. 治癒切除不能な膵癌においては、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、取消線部削除)

- ~~1. 乳癌においては、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。~~
12. 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 法又はE 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投与を延期すること。また、B 法又はE 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 $50,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合、更に B 法又はE 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 (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 (/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 日目投与量に増量可
	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/mm³ 未満となった場合、血小板数が 50,000/mm³ 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 1 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。

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/mm³ 未満又は血小板数が 75,000/mm³ 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。本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は、第 1 日目の投与前の臨床検査で好中球数が 1,500/mm³ 未満又は血小板数が 100,000/mm³ 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/mm³ 未満となった場合、血小板数が 25,000/mm³ 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。

4) 減量の目安

減量段階	A 法	B 法又は E 法	C 法	D 法
通常投与量	260 mg/m ²	100 mg/m ²	125 mg/m ²	100 mg/m ²
1 段階減量	220 mg/m ²	75 mg/m ²	100 mg/m ²	80 mg/m ²
2 段階減量	180 mg/m ²	50 mg/m ²	75 mg/m ²	60 mg/m ²

23. 胃癌及び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。

34. 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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATZ	atezolizumab (genetical recombination)	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
ATZ/nab-PTX		ATZ と nab-PTX との併用
CI	confidence interval	信頼区間
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮細胞増殖因子受容体
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
IC		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の割合
IC 0		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の割合が 1%未満
IC 1/2/3		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 1%以上
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
nab-PTX		パクリタキセル (アルブミン懸濁型)
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NE	not estimable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QW 投与		28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に投与
Q3W 投与	quaque 3 weeks	3 週間間隔投与
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SOC	system organ class	器官別大分類
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
IMpassion130 試験		WO29522 試験
プラセボ/nab-PTX		プラセボと nab-PTX との併用