

再審査報告書

平成 30 年 10 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アブラキサン点滴静注用 100mg
有 効 成 分 名	パクリタキセル
申 請 者 名	大鵬薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 乳癌 ② 胃癌、非小細胞肺癌 ③ 治癒切除不能な膵癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>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、治癒切除不能な膵癌にはC法を使用する。</p> <p>A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回260mg/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。</p> <p>B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>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125mg/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。</p> <p>D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、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。</p>
承 認 年 月 日	① 平成 22 年 7 月 23 日（乳癌） ② 平成 25 年 2 月 21 日（胃癌、非小細胞肺癌） ③ 平成 26 年 12 月 18 日（治癒切除不能な膵癌） ④ 平成 29 年 8 月 25 日（胃癌適応に D 法の追加）
再 審 査 期 間	① 4 年 ② ①の残余期間（平成 25 年 2 月 21 日～平成 26 年 7 月 22 日）
承 認 条 件	なし
備 考	・上記①の乳癌の承認時に付与された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、承認取得者から当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、機構における評価の結果、当該承認条件を満たすものと判断された（平成 25 年 2 月 8 日付け事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アブラキサン点滴静注用 100mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

乳癌に対して、表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。胃癌及び非小細胞肺癌については、製造販売後調査は実施していない。

表 1 使用成績調査の概要

アブラキサン点滴静注用 100mg 使用成績調査	
目的	本剤の日常診療下における使用実態の把握や本剤を有効かつ安全に使用するための情報の収集を行う。 ① 本剤使用実態下での副作用の発現状況の把握（主に骨髄抑制、末梢性感覚神経障害、脳神経障害、間質性肺疾患） ② 安全性（主に骨髄抑制、末梢性感覚神経障害、脳神経障害、間質性肺疾患）に影響を与えると考えられる要因検出
調査方法	中央登録方式
重点調査項目	① 骨髄抑制発現状況（有無、時期、程度、転帰、対処法、再開の有無等） ② 末梢性感覚神経障害発現状況（有無、時期、程度、転帰、対処法等） ③ 脳神経障害発現状況（有無、時期、程度、転帰、対処法等） ④ 間質性肺疾患発現状況（有無、時期、程度、転帰、対処法等）
対象患者	本剤を投与する全症例
実施期間	平成 22 年 9 月～平成 23 年 8 月
目標症例数	300 例
観察期間	6 コース
実施施設数	813 施設 ^{※1}
収集症例数	943 例
安全性解析対象症例数	934 例
有効性解析対象症例数	643 例 ^{※2}
備考	※1：契約施設数。また、同一施設であっても診療科が異なるために個々の科で個別に契約した場合、当該施設は 2 施設として集計した。 ※2：安全性解析対象から術前又は術後補助療法として使用された 113 例及び有効性判定なし 178 例を除外した。

表 2 特定使用成績調査の概要

アブラキサン点滴静注用 100mg 長期使用に関する調査	
目的	本剤の長期使用での安全性及び有効性に関する情報を収集し、本剤を有効かつ安全に使用するための情報の検出又は確認を行う。
調査方法	「アブラキサン点滴静注用 100mg 使用成績調査」を実施した医療機関のうち、使用成績調査票において本剤の使用が 7 コース以上の投与継続有りとされた症例
重点調査項目	末梢性感覚神経障害発現状況（有無、時期、程度、転帰、対処法等）
対象患者	「アブラキサン点滴静注用 100mg 使用成績調査」に登録された乳癌症例について、本剤の使用が 7 コース以上投与された症例を対象とする。
実施期間	平成 23 年 1 月～平成 24 年 2 月 （平成 23 年 1 月（7 コース開始）～使用成績調査への登録終了後 1 年後）
目標症例数	特に設定しない。（予測症例数：60 例）
観察期間	7 コース以降、最大投与開始 1 年後まで
実施施設数	174 施設
収集症例数	175 例
安全性解析対象症例数	934 例 ^{※1}
有効性解析対象症例数	657 例 ^{※2}
備考	※1：使用成績調査からの継続症例を対象としているため、使用成績調査と同一の安全性解析対象となる。なお、7 コース以降継続症例としての安全性解析対象症例数は 175 例であ

	る。 ※2 使用成績調査の有効性解析対象に特定使用成績調査で新たに有効性判定された 14 例を加えた。
--	--

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

使用成績調査における 1～6 コースの副作用の主な発現状況¹⁾及び重点調査項目の発現状況は、表 3 のとおりであった。副作用発現割合は全体で 92.8% (867/934 例) であり、承認時 (固形癌患者対象国内第 I 相試験、J-0100 試験) の副作用発現割合 100% (12/12 例) と比較して高くなる傾向はなく、認められた副作用の種類も同様であった。

また、CTCAE²⁾ Grade3 以上の副作用発現割合は、全体では 56.0% (523/934 例) であり、2%以上みられた主な副作用は、好中球数減少 40.8% (381 例)、白血球数減少 31.3% (292 例)、感覚鈍麻 5.9% (55 例)、ヘモグロビン減少 5.4% (50 例)、末梢性感覚ニューロパチー 4.6% (43 例)、筋肉痛 3.6% (34 例)、関節痛 2.0% (19 例) であった。

表 3 使用成績調査における副作用発現状況

項目	1～6 コース	
	小計	重篤
調査症例数	934	
副作用発現症例数	867	156
副作用発現件数	3,365	360
副作用発現症例割合 (%)	92.8	16.7
副作用名	発現症例数 (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	17 (1.8)	7 (0.7)
肺炎	2 (0.2)	1 (0.1)
敗血症	3 (0.3)	3 (0.3)
敗血症性ショック	1 (0.1)	1 (0.1)
創傷感染	1 (0.1)	1 (0.1)
軟部組織感染	1 (0.1)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	16 (1.7)	15 (1.6)
発熱性好中球減少症	14 (1.5)	13 (1.4)
播種性血管内凝固	2 (0.2)	2 (0.2)
代謝および栄養障害	47 (5.0)	8 (0.9)
脱水	1 (0.1)	1 (0.1)
低血糖症	1 (0.1)	1 (0.1)
代謝性アシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)
食欲減退	45 (4.8)	5 (0.5)
精神障害	3 (0.3)	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)	1 (0.1)
神経系障害	600 (64.2)	37 (4.0)
肝性昏睡	1 (0.1)	1 (0.1)

- 1) 重点調査項目の事象、あるいは 1 コース/1～6 コースで重篤な副作用が発現した事象と器官別大分類を表示した。
- 2) Common Terminology Criteria for Adverse Events Ver.4.0, JCOG、有害事象共通用語規準

項目	1～6 コース	
	小計	重篤
感覚鈍麻 ^{※2}	364 (39.0)	19 (2.0)
神経痛 ^{※2}	6 (0.6)	—
錯感覚 ^{※2}	1 (0.1)	—
対麻痺	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢性運動ニューロパチー ^{※2}	2 (0.2)	1 (0.1)
末梢性感覚ニューロパチー ^{※2}	223 (23.9)	16 (1.7)
坐骨神経痛 ^{※2}	2 (0.2)	—
感覚障害 ^{※2}	1 (0.1)	—
声帯麻痺 ^{※3}	1 (0.1)	1 (0.1)
三叉神経障害 ^{※3}	1 (0.1)	—
眼障害	8 (0.9)	1 (0.1)
眼乾燥	1 (0.1)	1 (0.1)
霧視	2 (0.2)	1 (0.1)
心臓傷害	6 (0.6)	2 (0.2)
うっ血性心不全	2 (0.2)	2 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (1.5)	5 (0.5)
間質性肺疾患 ^{※4}	5 (0.5)	4 (0.4)
胸水	2 (0.2)	1 (0.1)
胃腸障害	120 (12.8)	10 (1.1)
下痢	27 (2.9)	1 (0.1)
腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)
メレナ	1 (0.1)	1 (0.1)
悪心	43 (4.6)	1 (0.1)
膵炎	1 (0.1)	1 (0.1)
口内炎	26 (2.8)	4 (0.4)
上部消化管出血	1 (0.1)	1 (0.1)
嘔吐	21 (2.2)	1 (0.1)
排便障害	1 (0.1)	1 (0.1)
口の感覚鈍麻 ^{※2}	3 (0.3)	—
肝胆道系障害	36 (3.9)	4 (0.4)
肝機能異常	33 (3.5)	4 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	168 (18.0)	4 (0.4)
脱毛症	76 (8.1)	2 (0.2)
湿疹	9 (1.0)	1 (0.1)
そう痒症	17 (1.8)	1 (0.1)
剥脱性発疹	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	224 (24.0)	13 (1.4)
関節痛	119 (12.7)	4 (0.4)
筋肉痛	139 (14.9)	9 (1.0)
四肢不快感 ^{※2}	1 (0.1)	1 (0.1)
腎および尿路障害	8 (0.9)	4 (0.4)
尿閉	1 (0.1)	1 (0.1)
腎機能障害	3 (0.3)	3 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	129 (13.8)	8 (0.9)
死亡	1 (0.1)	1 (0.1)
歩行障害	3 (0.3)	1 (0.1)
全身性浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
倦怠感	75 (8.0)	3 (0.3)
発熱	28 (3.0)	2 (0.2)
臨床検査	684 (73.2)	107 (11.5)
白血球数減少 ^{※1}	605 (64.8)	93 (10.0)
好中球数減少 ^{※1}	522 (55.9)	80 (8.6)
ヘモグロビン減少 ^{※1}	289 (30.9)	17 (1.8)
血小板数減少 ^{※1}	122 (13.1)	9 (1.0)
ALT ³⁾ 増加	60 (6.4)	4 (0.4)
AST ⁴⁾ 増加	54 (5.8)	4 (0.4)
血中アルブミン減少	9 (1.0)	2 (0.2)
血中ビリルビン増加	14 (1.5)	4 (0.4)
血中クレアチニン増加	10 (1.1)	4 (0.4)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	1 (0.1)
血中カリウム増加	1 (0.1)	1 (0.1)

3) アラニンアミノトランスフェラーゼ

4) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

項目	1～6 コース	
	小計	重篤
血圧低下	1 (0.1)	1 (0.1)
血中尿素増加	10 (1.1)	4 (0.4)
C-反応性蛋白増加	30 (3.2)	7 (0.7)
GGT ⁹⁾ 増加	44 (4.7)	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	20 (2.1)	1 (0.1)
尿量減少	1 (0.1)	1 (0.1)

※1：重点調査項目のうち、骨髄抑制に関する事象

MedDRA/J Ver.17.0

※2：重点調査項目のうち、末梢性感覚神経障害に関する事象

※3：重点調査項目のうち、脳神経障害に関する事象

※4：重点調査項目のうち、間質性肺疾患に関する事象

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目である骨髄抑制及び末梢性感覚神経障害の発現状況について検討した結果を表 4 及び表 5 に示す。白血球数減少及び血小板数減少は、海外第Ⅲ相試験（CA012-0 試験）及び国内第Ⅰ相試験（J-0100 試験）では認められなかった Grade 4 の副作用が本調査でみられた。好中球数減少及びヘモグロビン減少は、海外第Ⅲ相試験よりもそれぞれ Grade 4、Grade 3 副作用発現割合が高かった（CA012-0 試験；好中球数減少 Grade 4：1 コース 0%、1～6 コース 8.8%、ヘモグロビン減少 Grade 3：1 コース 0.4%、1～6 コース 0.9%）。当該差異の要因として、臨床試験では適格基準が設定されていた一方で、本調査では適正使用基準を満たしていない症例も登録されていたことが考えられ、適正使用基準が重要であること及び特に Grade 3 以上の骨髄抑制発現には注意が必要であると考えた。

末梢性感覚神経障害として、感覚鈍麻（368 例）、末梢性感覚ニューロパチー（221 例）、神経痛（6 例）、口の感覚鈍麻（3 例）、坐骨神経痛（2 例）、四肢不快感（1 例）、錯感覚（1 例）、感覚障害（1 例）（重複あり）が認められた。全 Grade 又は Grade 2 以上の末梢性感覚神経障害の発現に寄与する因子をロジスティック回帰モデルによる安全性要因分析した結果、投与量依存性があり、また、末梢性感覚神経障害の合併又は既往ありの患者では Grade 2 以上の末梢性神経障害が発現しやすいことが示唆された。したがって、当該既往歴を有する患者においては十分に注意が必要と考えられた。

脳神経障害として声帯麻痺（転帰：軽快）及び三叉神経障害（転帰：未回復）が各 1 例に認められた（表 3）。声帯麻痺の症例は、患者の感冒様症状による上気道感染の影響も考えられた。三叉神経障害の症例は、本剤の影響は否定できないが、三叉神経障害の原因は不明とされている。

間質性肺疾患は 5 例に認められた（表 3）。このうち死亡した 1 例は情報不足のため本剤との関連性を評価することは困難であった。他の 4 例は本剤との因果関係が否定されなかったが、うち 1 例では本剤投与前に投与されたゲムシタビンの影響も考えられた。4 例ともステロイド剤の投与等によりいずれも軽快又は回復した。

なお、これらの結果を踏まえ、骨髄抑制及び末梢性感覚神経障害の発現状況については、十分な注意喚起が必要であることから、医療機関に情報提供を行った。

5) γ -グルタミルトランスフェラーゼ

表4 骨髄抑制のGrade別発現状況

副作用名	コース	副作用発現割合 (%)	Grade				
			1	2	3	4	不明
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
白血球数減少	1コース	57.2	71 (7.6)	218 (23.3)	202 (21.6)	43 (4.6)	—
	1～6コース	64.8	81 (8.7)	232 (24.8)	239 (25.6)	53 (5.7)	—
好中球数減少	1コース	49.0	26 (2.8)	112 (12.0)	193 (20.7)	126 (13.5)	1 (0.1)
	1～6コース	55.9	23 (2.5)	117 (12.5)	215 (23.0)	166 (17.8)	1 (0.1)
血小板数減少	1コース	9.0	59 (6.3)	15 (1.6)	5 (0.5)	5 (0.5)	—
	1～6コース	13.1	86 (9.2)	20 (2.1)	7 (0.7)	7 (0.7)	2 (0.2)
ヘモグロビン減少	1コース	21.5	91 (9.7)	81 (8.7)	26 (2.8)	3 (0.3)	—
	1～6コース	30.9	126 (13.5)	113 (12.1)	42 (4.5)	8 (0.9)	—

表5 末梢性感覚神経障害発現状況

項目	例数 (発現割合%)	
重篤性	重篤	36 (6.1)
	非重篤	559 (93.9)
Grade	1	198 (33.3)
	2	296 (49.7)
	3	101 (17.0)
初回発現コース	1	386 (64.9)
	2	143 (24.0)
	3	39 (6.6)
	4	15 (2.5)
	5	6 (1.0)
	6	6 (1.0)

4.2 特定使用成績調査

4.2.1 副作用発現状況

特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況⁶⁾は、表6のとおりであった。7コース目以降で3件以上の初回発現例が認められた主な副作用は、ヘモグロビン減少(11件)、感覚鈍麻(10件)、倦怠感(4件)、紅斑浮腫(3件)、末梢性浮腫(3件)であった。また、使用成績調査では認められず、7コース目以降において初回発現した副作用は、蜂巣炎、骨髄異形成症候群、錯覚、黄斑浮腫、耳鳴、口唇炎、爪甲離床症、爪線状隆起、冷汗の9事象であり、7コース目以降に副作用の最悪Gradeが上昇した副作用として、感覚鈍麻、末梢性感覚ニューロパチー等が認められた。そのため7コース以降でも十分な注意が必要であると考え、これらの結果を医療機関に情報提供した。

表6 特定使用成績調査における副作用発現状況

項目	1～6コース		7コース目以降	
	小計	重篤	小計	重篤
調査症例数	175		175	
副作用発現症例数	164		141	
副作用発現件数	670		371	
副作用発現症例割合 (%)	93.7		80.6	
副作用名	発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	2 (1.1)	—	3 (1.7)	1 (0.6)
帯状疱疹	1 (0.6)	—	1 (0.6)	1 (0.6)

6) 4件以上発現した事象、あるいは重篤な事象が発現したものを表示した。

項目	1～6 コース		7 コース目以降	
	小計	重篤	小計	重篤
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) 骨髄異形成症候群	— —	— —	1 (0.6) 1 (0.6)	1 (0.6) 1 (0.6)
血液およびリンパ系障害 発熱性好中球減少症	1 (0.6) 1 (0.6)	1 (0.6) 1 (0.6)	1 (0.6) 1 (0.6)	1 (0.6) 1 (0.6)
代謝および栄養障害 食欲減退	9 (5.1) 9 (5.1)	— —	3 (1.7) 3 (1.7)	— —
神経系障害 感覚鈍麻※1 末梢性感覚ニューロパチー※1	121 (69.1) 78 (44.6) 41 (23.4)	3 (1.7) 2 (1.1) 1 (0.6)	97 (55.4) 64 (36.6) 33 (18.9)	3 (1.7) 3 (1.7) —
眼障害 黄斑浮腫	3 (1.7) —	— —	5 (2.9) 3 (1.7)	1 (0.6) 1 (0.6)
胃腸障害 便秘 下痢 悪心	20 (11.4) 4 (2.3) 6 (3.4) 8 (4.6)	1 (0.6) — — 1 (0.6)	7 (4.0) 1 (0.6) 1 (0.6) 2 (1.1)	— — — —
肝胆道系障害 肝機能異常	4 (2.3) 4 (2.3)	— —	2 (1.1) 2 (1.1)	— —
皮膚および皮下組織障害 脱毛症 湿疹 爪甲離床症 そう痒症 発疹	41 (23.4) 16 (9.1) 4 (2.3) — 6 (3.4) 11 (6.3)	2 (1.1) 1 (0.6) 1 (0.6) — — —	22 (12.6) 13 (7.4) — 2 (1.1) 3 (1.7) 3 (1.7)	1 (0.6) 1 (0.6) — 1 (0.6) — —
筋骨格系および結合組織障害 関節痛 筋肉痛 四肢痛	50 (28.6) 28 (16.0) 30 (17.1) 5 (2.9)	2 (1.1) 1 (0.6) 1 (0.6) —	22 (12.6) 13 (7.4) 10 (5.7) 4 (2.3)	— — — —
一般・全身障害および投与部位の状態 疲労 倦怠感 末梢性浮腫 発熱	22 (12.6) 3 (1.7) 12 (6.9) 1 (0.6) 6 (3.4)	— — — — —	17 (9.7) 2 (1.1) 8 (4.6) 4 (2.3) —	2 (1.1) 1 (0.6) 1 (0.6) — —
臨床検査 白血球数減少 好中球数減少 ヘモグロビン減少 血小板数減少 ALT ⁷⁾ 増加 AST ⁸⁾ 増加 血中ビリルビン増加 C-反応性蛋白増加 GGT ⁹⁾ 増加 血中アルカリホスファターゼ増加	133 (76.0) 122 (69.7) 114 (65.1) 55 (31.4) 18 (10.3) 13 (7.4) 7 (4.0) 1 (0.6) 4 (2.3) 10 (5.7) 6 (3.4)	20 (11.4) 18 (10.3) 19 (10.9) 1 (0.6) — 1 (0.6) 1 (0.6) 1 (0.6) — — 1 (0.6)	85 (48.6) 56 (32.0) 45 (25.7) 40 (22.9) 6 (3.4) 6 (3.4) 4 (2.3) — 1 (0.6) 5 (2.9) 2 (1.1)	4 (2.3) 2 (1.1) 4 (2.3) — — — — — — — —

※1：末梢性感覚神経障害（重点調査項目）

MedDRA/J Ver.17.0

4.2.2 重点調査項目

重点調査項目である、末梢性感覚神経障害発現（使用成績調査と特定使用成績調査の合算）は605例で認められ、その発現状況を表7に示す。なお、末梢性感覚神経障害として、感覚鈍麻（384例）、末梢性感覚ニューロパチー（214例）、神経痛（6例）、口の感覚鈍麻（3例）、坐骨神経痛（2例）、錯感覚（1例）、感覚障害（1例）、四肢不快感（1例）の発現が認められた（重複あり）。末梢性感覚神経障害の重篤例計38例の内訳は、感覚鈍麻の21例、末梢性感覚ニューロパチーの16例、四肢不快感の1例であった。また、7コース目以降に末梢性感覚神経障害を初回発現した症例

- 7) アラニンアミノトランスフェラーゼ
8) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
9) γ-グルタミルトランスフェラーゼ

は 10 例（Grade 3 が 4 例、Grade 2 が 3 例、Grade 1 が 3 例）認められ、全て感覚鈍麻であった。

表 7 末梢性感覚神経障害発現状況

項目		例数（構成割合%）
重篤性	重篤	38（6.3）
	非重篤	567（93.7）
Grade	1	186（30.7）
	2	306（50.6）
	3	113（18.7）
初回発現コース	1	386（63.8）
	2	143（23.6）
	3	39（6.4）
	4	15（2.5）
	5	6（1.0）
	6	6（1.0）
	7	6（1.0）
	8	1（0.2）
	10	2（0.3）
12	1（0.2）	

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、296 例 571 件であった（外国症例を除く）。感染症報告はなかった。

未知・重篤な副作用は 46 例 74 件、既知・重篤な副作用は 267 例 497 件、未知・非重篤の副作用は 18 例 19 件であった。「使用上の注意」に記載はあるが、致命的な転帰をたどる旨の記載がないことから、「使用上の注意」から予測できないとした副作用（以下、「死亡未知」）は、25 例 45 件であった。これらの死亡例は、骨髄抑制に起因する感染症（敗血症等）が多く、次に間質性肺炎等による死亡例であった。骨髄抑制の発現や、骨髄抑制の持続により発熱性好中球減少症等の感染症の併発については、「使用上の注意」に記載し注意喚起している。間質性肺炎については、「使用上の注意」に記載し、既に注意喚起していることから、現時点では特に措置を講じる必要はないと考える。今後も注目事象として情報収集に努めることとする。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない（死亡未知含む）副作用は 64 例 93 件であり、主な副作用¹⁰⁾ は表 8 のとおりであった。死亡未知以外の事象については、いずれも報告件数が少なく、本剤投与との因果関係は明確でないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今度も同様の情報収集に努めることとした。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	64	93	46	74	18	19
感染症および寄生虫症	16	17	12	13	4	4
肺炎	5	5	5	5	0	0
敗血症	3	3	3	3	0	0
敗血症性ショック	2	2	2	2	0	0
血液およびリンパ系障害	11	11	11	11	0	0

10) 重篤な副作用が 2 件以上発現した事象と器官別大分類を表示した。

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
発熱性好中球減少症	5	5	5	5	0	0
骨髄機能不全	2	2	2	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	12	12	12	0	0
喀血	3	3	3	3	0	0
間質性肺疾患	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	4	4	0	0
死亡	3	3	3	3	0	0
臨床検査	10	14	9	13	1	1
好中球数減少	5	5	5	5	0	0
血小板数減少	2	2	2	2	0	0
白血球数減少	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J Ver.17.0

また、再審査期間終了時から平成 30 年 7 月までに機構に報告した副作用は、690 例 1,018 件（未知・重篤 137 例 161 件、既知・重篤 588 例 857 件）あった。5 件以上報告した未知・重篤の事象は、間質性肺疾患 37 件、肺臓炎 6 件及び腫瘍出血 5 件であったが、間質性肺疾患と肺臓炎は転帰が死亡であったため未知とした。腫瘍出血はいずれも原疾患（膵癌）の影響が考えられ、本剤との関連は明確ではなかった。15 件以上報告した既知・重篤の事象は、間質性肺疾患 201 件、発熱性好中球減少症 113 件、好中球数減少 38 件、敗血症 33 件、肺炎 29 件、播種性血管内凝固 26 件、血小板数減少 19 件、肺臓炎 17 件、下痢及び白血球数減少各 15 件であった。いずれの事象も「使用上の注意」に記載し、注意喚起していることから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の特別な措置を講ずる必要はないと判断した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性評価は、主治医評価に基づく腫瘍縮小効果（CR、PR、SD、PD¹¹⁾）の調査期間中の最良効果とされた。

5.1 使用成績調査

本調査の有効性評価結果は表 9 に示す。

承認時の海外第Ⅲ相試験（CA012-0 試験）においては、治験責任医師評価に基づく標的病変奏効率（標的病変のみにおける RECIST に基づく腫瘍縮小効果のうち CR 及び PR と判定された症例の割合）は 31.4%（72/229 例）であった。海外第Ⅲ相試験では 6 コースまでに CR 又は PR と確定した症例を奏効例としているので、海外第Ⅲ相試験と本調査の結果を直接比較することはできないが、海外第Ⅲ相試験における奏効率と本調査 RECIST¹²⁾ 判定がなされた症例の奏効率 31.0%（129/416 例）に大きな違いはないことから、製造販売後における有効性に問題はないと考える。

11) CR: Complete Response、PR: Partial Response、SD: Stable Disease、PD: Progressive Disease

12) Response Evaluation Criteria in Solid Tumor、固形癌における効果判定規準

表 9 腫瘍縮小効果判定

判定方法	計	腫瘍縮小効果判定 (1~6 コースまでの最良効果)					奏効率 (%)
		CR	PR	SD	PD	判定不能	
	例数	例数 (%)					
RECIST	416	15 (3.6)	114 (27.4)	168 (40.4)	111 (26.7)	8 (1.9)	31.0
RECIST 以外	227	4 (1.8)	51 (22.5)	86 (37.9)	73 (32.2)	13 (5.7)	24.2
合計	643	19 (3.0)	165 (25.7)	254 (39.5)	184 (28.6)	21 (3.3)	28.6

$$\text{奏効率 (\%)} = (\text{CR}+\text{PR}) / (\text{CR}+\text{PR}+\text{SD}+\text{PD}+\text{判定不能}) \times 100$$

5.2 特定使用成績調査

本調査の有効性評価結果は表 10 に示す。1~6 コースまでの奏効率 (使用成績調査) と比較して、長期使用において大きな違いは認められなかった。

表 10 腫瘍縮小効果判定

判定方法	計	腫瘍縮小効果判定 (1 コース~投与開始 1 年後までの最良効果)					奏効率 (%)
		CR	PR	SD	PD	判定不能	
	例数	例数 (%)					
RECIST	431	18 (4.2)	123 (28.5)	170 (39.4)	112 (26.0)	8 (1.9)	32.7
RECIST 以外	226	5 (2.2)	53 (23.5)	84 (37.2)	74 (32.7)	10 (4.4)	25.7
合計	657	23 (3.5)	176 (26.8)	254 (38.7)	186 (28.3)	18 (2.7)	30.3

$$\text{奏効率 (\%)} = (\text{CR}+\text{PR}) / (\text{CR}+\text{PR}+\text{SD}+\text{PD}+\text{判定不能}) \times 100$$

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。再審査期間中において、表 11 に示す外国の措置報告 7 件及び研究報告が 1 件あった。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>① 間質性肺炎の発現率の増加に関連した措置報告 (1 件) 間質性肺炎の発現率がゲムシタビン単剤投与群と比較し、本剤とゲムシタビン投与群で高い結果となり、プロトコル等の改訂、Letter 配信、米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) への報告等が行われた (平成 23 年 10 月)。</p> <p>② 過敏症に関連した措置報告 (2 件) カナダ Health Canada との協議の結果、添付文書の WARNINGS AND PRECAUTIONS の項に Hypersensitivity Reactions の死亡例が報告された旨が追記された (平成 23 年 10 月)。等</p> <p>③ 外国における回収の情報 (2 件) 本剤の製造工場において、本剤の無菌充填ラインにおける培地充填試験の 7 日目に 3 バイアルに陽性が認められたため、オーストラリアで回収が開始された。(この工場では日本 (大鵬/配布用) の本剤は製造していない) (平成 25 年 8 月)。等</p> <p>④ 品質に関連した措置報告 (2 件) 再調製した本剤を点滴静注バッグ注入後、目視確認においてタンパク性の線維状浮遊物が認められたとの報告 (6 件) を受け、Celgene 社は FDA に報告した。ま</p>
------	---

	た、EU加盟国において医療提供者に対し DEAR HEALTHCARE PROFESSIONAL LETTER (DHPC Letter) が発出された (平成 26 年 6 月)。等
研究報告	「転移性乳癌患者を対象とした本剤 (150mg/m ²) 毎週投与方法とドセタキセル (75mg/m ²) 3 週ごと投与方法との比較第Ⅱ相試験 (各群 100 例登録)」において、本剤群に「黄斑浮腫」が 6 例集積された。他の国内治験からは「黄斑浮腫」は報告されておらず、本試験での発現状況 6% (6 例/100 例) は発生傾向の変化に該当する可能性があると考えられた (平成 24 年 8 月)。
備考	

また、再審査期間終了時から平成 30 年 8 月までに外国の措置報告 3 件及び研究報告 2 件があった。外国の措置報告は、EU における添付文書改訂、企業中核データシート改訂及びドイツ規制当局による医薬品安全性に関する報告であり、研究報告は、パクリタキセルとクロピドグレルの相互作用に関する研究報告及びタキサン系治療と末梢神経障害に関する研究報告であった。

情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はなく、新たに措置を講ずる情報もないことから、現時点で更なる安全確保措置の必要はないと考える。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上