

再審査報告書

令和5年8月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジェブタナ点滴静注 60 mg
有 効 成 分 名	カバジタキセル アセトン付加物
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	前立腺癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	プレドニゾロンとの併用において、通常、成人に1日1回、カバジタキセルとして25 mg/m ² （体表面積）を1時間かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
承 認 年 月 日	平成26年7月4日
再 審 査 期 間	8年
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。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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）。

また、本品目の承認条件については、製造販売後に全例調査が適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジェブタナ点滴静注 60mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクから Radiation Recall 現象が削除された。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ● 骨髄抑制 ● 感染症 ● 消化管出血、消化管穿孔、イレウス、重篤な腸炎 ● 重篤な下痢 ● 不整脈 ● 腎不全 ● 末梢性ニューロパチー ● 肝障害 ● 間質性肺疾患 ● 心不全 ● 心筋梗塞、静脈血栓塞栓症 ● 過敏症 ● 播種性血管内凝固症候群 ● 心タンポナーデ、浮腫、体液貯留 	<ul style="list-style-type: none"> ● 急性膵炎 ● 皮膚粘膜眼症候群 ● 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎 ● 中枢神経系障害 ● CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 ● 肝障害患者への使用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下での前立腺癌に対する有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ● 使用成績調査 ● ホルモン不応性前立腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 ● ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）併用時における製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> ● 使用成績調査 ● ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）併用時における製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 ● 「適正使用情報-骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について-」の作成、配布 ● 「適正使用に関するお知らせ」の作成、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 及び表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の安全性および有効性に関する情報を収集し、①未知の副作用、②使用実態下における副作用の発生状況、③安全性に影響を与えられと考えられる要因、④有効性に影響を与えられと考えられる要因を把握する。
安全性検討事項	骨髄抑制、感染症、消化管出血/消化管穿孔/イレウス/重篤な腸炎、重篤な下痢、不整脈、腎不全、末梢性ニューロパチー、肝障害、間質性肺疾患、心不全、心筋梗塞/静脈血栓塞栓症、過敏症、播種性血管内凝固症候群、心タンポナーデ/浮腫/体液貯留の発現状況 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 肝障害患者への使用
有効性に関する検討事項	使用実態下での前立腺癌に対する有効性

調査方法	全例調査
対象患者	本剤を投与した全症例
実施期間	平成 26 年 10 月から平成 28 年 6 月
目標症例数	500 例
観察期間	1) 本剤投与開始時から 1 年以内に投与中止・終了した症例：本剤最終投与後 30 日までを観察期間とする。なお、追加で本剤投与開始 1 年後の生存・死亡を調査する（死亡により投与中止した症例は除く）。 2) 本剤投与開始時から 1 年を超えて投与を継続した症例：本剤投与開始時から 1 年超の直近の投与前日までを観察期間とする。
実施施設数	317 施設
収集症例数	661 例
安全性解析対象症例数	660 例
有効性解析対象症例数	660 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験 I の概要

製造販売後臨床試験 I（転移性去勢抵抗性前立腺癌（以下、「mCRPC」）患者を対象とした、本剤・プレドニゾン併用療法におけるペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）（以下、「ペグフィルグラスチム」）による一次予防試験（CABAZL07239））	
目的	<p>主要目的：発熱性好中球減少症（以下、「FN」）〔絶対好中球数$<1000/\text{mm}^3$で、38.0°C以上の体温が 1 時間以上持続、あるいは任意の 1 時点体温が 38.3°C以上と定義〕の発現に対する一次予防薬としてのペグフィルグラスチム皮下注 3.6 mg を本剤 $25\text{ mg}/\text{m}^2$（1 回/3 週間）と併用投与した時のサイクル 1 における忍容性を、FN の発現頻度を指標として評価する。</p> <p>副次目的：FN（グレードを問わない）ならびにグレード 3 以上の好中球減少症及び下痢の全投与期間を通しての発現率、全投与期間を通しての忍容性（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（以下、「NCICTCAE」）v4.0）、有害事象に起因する投与開始の延期や投与量の減量の頻度、抗がん剤の relative dose intensity (RDI)、全投与期間を通しての FN に関連した入院や静注抗菌剤使用の頻度、前立腺特異抗原（以下、「PSA」）の反応（50%の減少）を評価する。また、Response Evaluation Criteria in Solid Tumor（以下、「RECIST」）v1.1 に基づく腫瘍縮小効果を評価する。</p>
安全性検討事項	骨髄抑制
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	<p>非対照、単群、オープンラベル試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤 $25\text{ mg}/\text{m}^2$ を 3 週間隔投与及びプレドニゾン 1 日 10 mg 連続投与 初回及びその後のサイクルでの一次予防として本剤注入終了後 24 時間以上経過した後、即ち、Day 2 にペグフィルグラスチムを 1 回投与 最長投与期間は 10 サイクルまでとする。10 サイクルまでに、病態の増悪、許容できない毒性の発現もしくは患者の同意撤回が認められた場合、試験薬の投与を中止する。
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> ドセタキセルを含む化学療法を受けたことのある mCRPC 患者 男性 測定可能病変あるいは測定不能病変があるか、もしくは PSA 値の上昇が認められる患者 同意文書に署名した患者
実施期間	平成 27 年 4 月から平成 28 年 11 月
用法・用量	<p>プレドニゾンとの併用において、通常、成人に 1 日 1 回、カバジタキセルとして $25\text{ mg}/\text{m}^2$（体表面積）を 1 時間かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。本剤投与時にあらわれることがある過敏反応を軽減させるために、本剤投与の 30 分前までに、抗ヒスタミン剤（クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、ジフェンヒドラミン 25 mg、同等の抗ヒスタミン剤）、副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン 8 mg 又は同等の副腎皮質ホルモン剤）、H_2 受容体拮抗剤（ラニチジン 50 mg 又は同等の H_2 受容体拮抗剤）等の前投与を行うこと。重度の毒性が発現した場合は、減量、投与開始の延期、もしくは投与中止を行う。</p>

観察期間	投与期（1 サイクルあたり 21 日間、最長 10 サイクル）及びフォローアップ期（最長 30 日間）。
予定症例数	約 25 例
評価項目	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ サイクル 1 での FN（グレードを問わない）の発現率 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FN（グレードを問わない）の投与期間を通しての総発現率 ・ グレード 3 以上の好中球減少症の投与期間を通しての総発現率 ・ グレード 3 以上の下痢の投与期間を通しての総発現率 ・ 有害事象に起因する投与開始の遅延の頻度、有害事象に起因する減量の頻度、抗がん剤の RDI ・ FN に起因する全投与期間を通しての入院及び静注抗菌剤の使用の頻度 ・ PSA の反応（3 週間以上の間隔をあけて 2 回測定した PSA 値が共にベースライン値よりも 50% 以上低下と定義） ・ 全奏効率（評価可能病変をもつ患者において）：RECIST（v1.1）に基づいて試験責任医師／分担医師が評価した評価可能病変に関する腫瘍縮小効果 ・ NCI CTCAEv4.0 に基づき、MedDRA で分類した有害事象の種類及び重症度
投与症例数	21 例
安全性解析対象症例数	21 例
有効性解析対象症例数	21 例
備考	

表 5 製造販売後臨床試験 II の概要

製造販売後臨床試験 II（ホルモン不応性前立腺癌患者を対象とした本剤の 3 週間間隔 1 時間静脈内点滴投与におけるプレドニゾン併用時の安全性及び薬物動態を検討する非盲検、用量漸増、国内第 I 相臨床試験（TED11576 試験）からの移行試験）									
目的	日本人において、本剤の忍容性を評価し、本剤の安全性プロファイルを検討する。								
試験デザイン	多施設、非盲検、用量漸増、非ランダム化試験 本剤の製造販売承認日以降、国内第 I 相臨床試験（TED11576 試験）を製造販売後臨床試験に移行して継続する。								
対象患者	既に国内第 I 相試験に参加しており、国内第 I 相試験から本試験へ移行する際に、国内第 I 相試験で次サイクルの投与基準*を満たしている被験者。								
実施期間	平成 26 年 7 月 4 日（本剤の製造販売承認日）から平成 26 年 11 月								
用法・用量	<p>被験者はプレドニゾン連日 10mg 経口投与と共に該当するレベルの本剤を 3 週間間隔で 1 時間静脈内点滴投与を受ける。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>用量レベル</th> <th>本剤の用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レベル-1</td> <td>15 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>レベル-2</td> <td>20 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>レベル-3</td> <td>25 mg/m²</td> </tr> </tbody> </table> <p>前投与として以下を本剤投与 30 分前までに静脈内投与で実施する：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗ヒスタミン剤（クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg、ジフェンヒドラミン 25 mg 又は他の抗ヒスタミン剤） ・ デキサメタゾン 8 mg 又は同等の副腎皮質ホルモン剤 ・ H₂ 受容体拮抗剤（シメチジンを除く、ラニチジン塩酸塩や他の H₂ 受容体拮抗剤） 	用量レベル	本剤の用量	レベル-1	15 mg/m ²	レベル-2	20 mg/m ²	レベル-3	25 mg/m ²
用量レベル	本剤の用量								
レベル-1	15 mg/m ²								
レベル-2	20 mg/m ²								
レベル-3	25 mg/m ²								
観察期間	投与継続中の被験者は、疾患進行、忍容性に問題のある毒性の発現、同意の撤回まで治験薬を投与することができる。また、最終投与終了後 30 日まで追跡調査が行われる。								
予定症例数	最大 46 例								
評価項目	身体所見、臨床検査、有害事象								
投与症例数	4 例								
安全性解析対象症例数	4 例								
有効性解析対象症例数	該当なし								
備考	* 次サイクルの投与基準：次サイクルの投与前に血液学的毒性が、好中球数 \geq 1,500/ μ L 及び血小板数 \geq 75,000/ μ L に回復並びに非血液学的毒性（脱毛を除く）が Grade 1 以下に回復								

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 6～表 8 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 6 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、骨髄抑制、感染症、消化管出血/消化管穿孔/イレウス/重篤な腸炎、重篤な下痢、不整脈、心不全、心筋梗塞/静脈血栓塞栓症、過敏症、播種性血管内凝固症候群、心タンポナーデ/浮腫/体液貯留、腎不全、末梢性ニューロパチー、肝障害、間質性肺疾患、急性膵炎、皮膚粘膜眼症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、中枢神経系障害、CY3A 阻害剤との薬物相互作用、肝障害患者への使用の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	骨髄抑制、感染症、消化管出血/消化管穿孔/イレウス/重篤な腸炎、重篤な下痢、不整脈、心不全、心筋梗塞/静脈血栓塞栓症、過敏症、播種性血管内凝固症候群、心タンポナーデ/浮腫/体液貯留、腎不全、末梢性ニューロパチー、肝障害、間質性肺疾患、急性膵炎、皮膚粘膜眼症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、中枢神経系障害、CY3A 阻害剤との薬物相互作用、肝障害患者への使用
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者（MR）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・平成 26 年 12 月に作成した「適正使用情報-骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について-」の情報を追加した適正使用ガイドを納入施設に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	本剤販売開始日（平成 26 年 9 月 4 日）より継続中
備考	

表 7 適正使用情報-骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について-の概要

適正使用情報-骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について-の作成、配布	
目的	本剤の使用患者に対し、骨髄抑制、感染症に関する注意事項を情報提供し、注意喚起することで、これらの副作用の重篤化を防ぐ。
安全性検討事項	骨髄抑制、感染症
具体的な方法	MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 26 年 12 月より継続中
備考	

表 8 適正使用に関するお知らせの概要

適正使用に関するお知らせの作成、配布	
目的	本剤の使用患者に対し、骨髄抑制、感染症に関する注意事項を情報提供し、注意喚起することで、これらの副作用の重篤化を防ぐ。
安全性検討事項	骨髄抑制、感染症
具体的な方法	MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 26 年 12 月に実施済み
備考	

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. 安全性検討事項

4.1.1. 使用成績調査

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査における副作用発現状況は、表 9 のとおりであった。安全性検討事項の発現割合が 5%以上で国内第 I 相試験より発現割合が高かった副作用は、重篤な骨髄抑制のみで

あり、その発現割合は、本調査で 43.3% (286/660 例)、国内第 I 相試験では 29.2% (14/48 例) であった。国内第 I 相試験では 75 歳以上は除外されており、本調査では 75 歳以上が 180 例 (全体の 27.3%) 登録されている等、患者背景が異なること、また、添付文書にて高齢者 (65 歳以上) では重篤な骨髄抑制が高頻度にあられるおそれがあると注意喚起していることから、現時点では特段の対応は不要と判断した。

表 9 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	660 例			
	重篤		非重篤	
安全性検討事項	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
重要な特定されたリスク	—		—	
骨髄抑制※1	286	(43.3)	175	(26.5)
感染症※2	30	(4.5)	5	(0.8)
消化管出血/消化管穿孔/イレウス/重篤な腸炎※3	35	(5.3)	62	(9.4)
重篤な下痢※4	19	(2.9)	—	—
不整脈※5	2	(0.3)	1	(0.2)
腎不全※6	2	(0.3)	1	(0.2)
末梢性ニューロパチー※7	1	(0.2)	14	(2.1)
肝障害※8	5	(0.8)	12	(1.8)
間質性肺疾患※9	11	(1.7)	0	(0)
心不全※10	2	(0.3)	4	(0.6)
心筋梗塞/静脈血栓塞栓症※11	2	(0.3)	0	(0)
過敏症※12	0	(0)	0	(0)
播種性血管内凝固症候群※13	1	(0.2)	0	(0)
心タンポナーデ/浮腫/体液貯留※14	3	(0.5)	4	(0.6)
重要な潜在的リスク	—		—	
CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 (対象: 5 例)	3	(60.0) ※15	2	(40.0) ※15
肝障害患者への使用 (対象: 17 例)	8	(47.1) ※16	7	(41.2) ※16

MedDRA/J version 20.0

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※1: SMQ 「造血障害による血球減少症 (広域)」に該当する事象

※2: SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する事象

※3: SMQ 「消化管の非特異的炎症および機能障害 (広域)」、SMQ 「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞 (広域)」、SMQ 「虚血性大腸炎 (広域)」、SMQ 「偽膜性大腸炎 (広域)」のいずれかに該当する事象

※4: PT 下痢に該当する事象のうち、重篤な事象

※5: SMQ 「不整脈 (広域)」に該当する事象

※6: SMQ 「急性腎不全 (広域)」に該当する事象

※7: SMQ 「末梢性ニューロパチー (広域)」に該当する事象

※8: SMQ 「肝障害 (広域)」に該当する事象

※9: SMQ 「間質性肺疾患 (広域)」に該当する事象

※10: SMQ 「心不全 (広域)」に該当する事象

※11: SMQ 「心筋梗塞 (広域)」、SMQ 「血栓性静脈炎 (広域)」、SMQ 「塞栓および血栓 (広域)」のいずれかに該当する事象

※12: PT 過敏症に該当する事象

※13: PT 播種性血管内凝固に該当する事象

※14: SMQ 「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷 (広域)」に該当する事象

※15: CYP3A 阻害剤併用「有」の患者 (5 例) を母数として副作用発現割合を集計した。

※16: 肝機能障害を合併する患者 (17 例) を母数として副作用発現割合を集計した。

4.1.2. 製造販売後臨床試験 I

本試験において安全性検討事項とした骨髄抑制の発現状況は表 10 のとおりであった。国内第 I 相試験における骨髄抑制の発現割合は重篤 29.2% (14/48 例)、非重篤 68.8% (33/48 例) であり、これと比較し、本製造販売後臨床試験における非重篤の発現割合は高いものの、特に懸念される

結果ではなかったことから、本剤の安全性に特段の問題はないと判断した。

表 10 製造販売後臨床試験 I における骨髄抑制の発現状況

安全性解析対象症例数	21 例			
	重篤		非重篤	
	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
重要な特定されたリスク	—		—	
骨髄抑制*	2	(9.5)	18	(85.7)

MedDRA/J version 19.0

* : SMQ 「造血障害による血球減少症」に該当する事象

4.2. 製造販売後臨床試験 II

製造販売後臨床試験 II における副作用発現割合は 50.0% (2/4 例)、発現件数は 5 件 (医療機器関連感染、好中球減少症、潮紅、下痢、歯痛 各 1 件) であった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1,259 例 1,952 件、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 152 例 201 件、未知の非重篤な副作用は 126 例 161 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表 11 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる、あるいは情報不足により評価が困難等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 11 「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	266	362	152	201	126	161
感染症および寄生虫症	12	13	12	13	0	0
誤嚥性肺炎	5	5	5	5	0	0
血液およびリンパ系障害	8	9	7	8	1	1
播種性血管内凝固	7	7	7	7	0	0
代謝および栄養障害	24	25	13	13	12	12
低カリウム血症	5	5	3	3	2	2
神経系障害	23	25	17	19	6	6
意識消失	5	5	5	5	0	0
心臓障害	12	14	8	9	4	5
心停止	5	5	5	5	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	42	29	33	7	9
間質性肺疾患	9	9	9	9	0	0
筋骨格系および結合組織障害	14	14	8	8	6	6
顎骨壊死	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	50	54	23	23	27	31
体調不良	5	5	0	0	5	5
疾患進行	9	9	6	6	3	3
注入部位血管外漏出	7	7	0	0	7	7
多臓器機能不全症候群	7	7	7	7	0	0

臨床検査	53	56	7	8	46	48
C-反応性蛋白増加	5	5	0	0	5	5
好中球数増加	6	6	0	0	6	6
前立腺特異性抗原増加	15	15	0	0	15	15
白血球数増加	7	7	1	1	6	6
傷害、中毒および処置合併症	12	12	7	7	5	5
転倒	5	5	2	2	3	3

MedDRA/J version 25.0

*同一症例において MedDRA 基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

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。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例において、開始時の PSA 値が 20 ng/mL 以上であり、投与後のいずれかの時点で PSA 値が半分以下に減少した症例の割合 (PSA 有効割合) は 17.1% (91/531 例¹⁾) であった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なもの、承認時までの国内第 I 相試験における PSA 有効割合は 29.3% (12/41 例) であり、本調査結果における PSA 有効割合は低かったが、本調査での本剤投与開始前の PSA 値 (中央値 164.9 ng/mL) は国内第 I 相試験の本剤投与開始前の PSA 値 (中央値 149.7 ng/mL) よりも高く、本調査において状態が悪い患者が多かったためと考えられ、有効性に関する特段の問題はないと判断した。なお、本剤の投与サイクル数による PSA 値及び PSA 有効症例数の推移は表 12 のとおりであった。

表 12 使用成績調査における PSA 値と PSA 有効症例数の推移

	症例数 ^{※1}	PSA 値 ^{※2}	PSA 有効判定対象症例数 ^{※3}	PSA 有効症例数 (%)
投与開始前	654	501±1,200	531	
サイクル 1	461	616±1,712	386	24 (6.2)
サイクル 3	395	488±783	327	34 (10.4)
サイクル 5	258	493±956	207	35 (16.9)
サイクル 10	111	502±963	87	17 (19.5)
最終サイクル	636	829±1,829	531	46 (8.7)

^{※1} PSA 検査値のある症例

^{※2} 平均値±標準偏差

^{※3} 開始時の PSA 値が 20 ng/mL 以上であり、本剤開始後に PSA 値の 50%以上の減少が確認された症例を PSA 有効症例、それ以外は PSA 無効症例とした (PSA 測定を規定している臨床試験と異なるため、PSA 有効例以外はすべて PSA 無効としている。)

5.2. 製造販売後臨床試験 I

本試験の有効性解析対象症例において、投与後のいずれかの時点で PSA が開始時の半分以下 (少なくとも 3 週間以上の間隔を空けて 2 回測定した PSA 値が共にベースライン値よりも 50%以上低下) に減少した症例の割合は 28.6% (6/21 例) であった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なもの、承認時までの国内第 I 相試験における PSA 有効割合は 29.3% (12/41 例) であり、本調査結果と大きな差はないことから、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。なお、本剤の投与サイクル数による PSA 値及び PSA 有効症例数の推移は表 13 のとおりであった。

¹⁾ 投与開始前の PSA 値が 20ng/mL 未満の 99 例、投与前の PSA 値のみが確認でき、投与後の値が確認できなかった 24 例、投与後の PSA 値のみが確認できた 2 例及び PSA 値が未測定の 4 例を除いた症例数を分母とした。

表 13 製造販売後臨床試験 I における PSA 値と PSA 有効症例数の推移

	症例数※ ¹	PSA 値※ ²	PSA 有効※ ³ 症例数 (%)	PSA 無効※ ⁴ 症例数 (%)	PSA 増悪※ ⁵ 症例数 (%)
投与開始前	21	133±241	—	—	—
サイクル 1	21	136±242	0 (0)	21 (100)	0 (0)
サイクル 3	21	124±193	1 (4.8)	15 (71.4)	5 (23.8)
サイクル 5	15	104±162	4 (26.7)	11 (73.3)	0 (0)
サイクル 10	9	35±26	2 (22.2)	7 (77.8)	0 (0)
最終サイクル	21	125±176	4 (19.0)	14 (66.7)	3 (14.3)

※¹ 評価可能な PSA 検査値のある症例

※² 平均値±標準偏差

※³ PSA 有効：開始時の PSA が 20 ng/mL 以上であり、本剤開始後に PSA の 50%以上の減少（少なくとも 3 週間以上の間隔を空けて 2 回測定した PSA 値が共にベースライン値よりも 50%以上低下）に減少が確認された症例

※⁴ PSA 無効：PSA 有効及び PSA 増悪に該当しない症例

※⁵ PSA 増悪：投与開始から 12 週以内に PSA が悪化しているがその後は減少している症例を除き、PSA の最低値から 25%以上の増加と最低 2 ng/mL 以上の増加が 3 週間以上後に再度確認された症例とした。なお、PSA 有効及び PSA 増悪の両方の基準に該当する症例は PSA 増悪で集計した。

6. 措置報告及び研究報告

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 2 件であり、研究報告はなかった。その概要は表 12 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 12 措置報告の概要

措置報告	<p>① 「肝障害の程度が異なる進行性固形癌患者を対象とする本剤の第 I 相試験（POP6792）」の結果に基づき、米国添付文書（USPI）の禁忌の項が改訂された（平成 27 年 7 月）。</p> <p>② USPI の用法・用量の項に、PROSELICA 試験※の結果に伴う用量等が追記された（平成 29 年 10 月）。</p>
備考	※ドセタキセル治療歴のある mCRPC 患者を対象とし、本剤の投与量として 25 mg/m ² 又は 20 mg/m ² を 3 週間間隔で点滴静注し、プレドニゾン（又はプレドニゾロン）10 mg を連日経口投与にて併用した海外第 III 相試験（EFC11785）

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。

また、機構は、本剤の承認条件については、製造販売後に全例調査が適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上