

2014 年度 薬物治療塾 D コース 後期第 4・5 回勉強会要旨

開催日時:2015 年 8 月 30 日、9 月 26 日 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:カバジタキセル(商品名:ジェブタナ点滴静注 60mg)

主な検討資料:

医薬品インタビューフォーム ジェブタナ点滴静注 60mg 2015 年 3 月改訂(第 4 版) サノフィ株式会社

審査報告書 ジェブタナ点滴静注 60mg 平成 26 年 4 月 18 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

申請資料概要 ジェブタナ点滴静注 60mg に関する資料 サノフィ株式会社

医薬品パンフレット:ジェブタナ点滴注射 60mg

論文; **Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial, Lancet 2010; 376: 1147-54**

PK シート特徴づけ

医薬品名: ジェブタナ点滴静注 60mg(カバジタキセル)

参照資料:①医薬品インタビューフォーム サノフィ株式会社 2015 年 3 月改訂(第 4 版)

②審査報告書 平成 26 年 4 月 18 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

③申請資料概要 ジェブタナ点滴静注 60mg に関する資料 サノフィ株式会社

④添付文書 2014 年 12 月改訂(第 2 版)

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	-	該当せず
Ae(%)	2.3	①p37 6.排泄 ②p36 ④p5 4排泄 ①外国人進行性固形癌患者25mg/m ² (Tin=1hr)投与後2週間までの排泄 尿中未変化体排泄率2.3%、約80%回収 同じ割合で100%回収した場合を概算しても 2.3×1/0.8≒3%程度 (腎、肝以外の排泄(呼気等)は検討していないので、最低値として考慮する) ②(海外第 I 相試験)固形癌患者 4 例を対象に、14C 標識した本薬 25mg/m ² を 1 時間かけて単回静脈内投与し、マスバランスが検討された。 投与終了 336 時間後までの尿中には、投与量の 2.3%に相当する未変化体が 認められ、(以下、省略)。 ⇒半減期 120 時間とすると出切っていない可能性はあり
CLtot(mL/min)	760	①p29 ②p34-36 以下 25mg/m ² 投与群の結果を記載 28.5(L/h/ m ²) 国内第 1 相試験(TED11576; n=12,PSL 併用) ②p34 40.6 L/h/ m ² 海外第 1 相試験(TED6188; 進行固形癌患者 n=6) ②p35 25L/h/ m ² 海外第 1 相試験(TED6190; 固形癌患者 n=5)
Vd(L)	5456	①p29 ②p36 以下 25mg/m ² 投与群の結果を記載

		3410 L/ m ² 国内第1相試験(TED11576; n=12、PSL 併用) ②p34 2570L/ m ² 海外第1相試験(TED6188; 進行固形癌患者 n=6) ②p35 1985L/ m ² 海外第1相試験(TED6190; 固形癌患者 n=5)
fuB	0.077	②p17 14C 標識本薬(0.05~50 μg/mL)をヒトの血漿とインキュベートし、平衡透析法を用いて血漿タンパクとの結合性が検討された。血漿タンパク結合率は 89.89~94.72%であった。 HSA、α1-酸性糖タンパク、HDL、LDL、VLDL とインキュベートした結果、3H 標識本薬の結合率はそれぞれ 82.0、17.8、87.9、69.8、55.8%であった。 ①p32 ex vivo ヒト血漿中の蛋白結合率の記載あり
B/P	1.0	①p34 ②p17 ②p17 3H 標識本薬(200~2500ng/mL)をヒトの血液とインキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。放射能の血液/血漿中濃度比は 0.92~1.13 であった。 3H 標識本薬(0.05~10 μg/mL)をヒト血液とインキュベートした場合においても、放射能の血液/血漿中濃度比及び血液細胞/血漿中濃度比はそれぞれ 0.81~1.03 及び 0.29~0.37 であり、本薬の濃度によらず一定であった。 放射能の血球移行性が濃度依存的に低下した理由として、血球への分布過程が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	2.3%	< 30	腎外消失型
Vd	5456/1.0=5456	> 50	細胞内分布型
EH	(760/1.0)/1600=0.475	0.3-0.7	中間型
ER	(760 × 0.023/1.0)/1200=0.015	< 0.3	Capacity-limited
fuB	0.077	< 20	Binding-sensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

【各パラメータの決定因子】

総濃度	パラメータ	決定因子	遊離形濃度	パラメータ	決定因子
	Vd	(fuB/fuT)VT		Vdf	VT/fuT
	CLtot※	CLH		CLtotf	CLHf
	AUCiv	D/CLH		AUCivf	D/CLHf
	Cpssave	(D/τ)/CLH		Cpssavef	(D/τ)/CLHf

※CLtot は中間型であるため変動は少ないと考えられるため、CLH とした

【各パラメータの変動因子による変化】

総濃度	パラメータ	変動因子の影響（変化を↓、↑、⇔で記載）			
		fuB ↑	ClintX ↓	fuB ↑ < ClintX ↓	fuB ↑ > ClintX ↓
	Vd	↑	⇔	↑	↑
	CLtoivt	⇔	⇔	⇔	⇔
	AUCiv	⇔	⇔	⇔	⇔
	Cpssave	⇔	⇔	⇔	⇔
遊離形濃度	パラメータ	変動因子の影響（変化を↓、↑、⇔で記載）			
		fuB ↑	ClintX ↓	fuB ↑ < ClintX ↓	fuB ↑ > ClintX ↓
	Vdf	⇔	⇔	⇔	⇔
	CLtotf	⇔	⇔	⇔	⇔
	AUCivf	⇔	⇔	⇔	⇔
	Cpssavef	⇔	⇔	⇔	⇔

・中間型のため、クリアランスの変動はほぼないと考えられる。

審査報告書 p41 ケトコナゾールとの併用により本薬の AUC が 25%上昇

⇒ 生物学的試験±20%は許容範囲とすることから、1.25 倍のため変動はすくないと考える

(減量基準(25 から 20mg/m²)を考えると、本薬の場合の(20%減)25%の変動は大きいと考えるという意見もあり)

・阻害の程度が大きいと消失能依存になる

文献評価シート

論文名 : Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial, Lancet 2010; 376: 1147–54

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	P1147 右行 10 に記述 ドセタキセルによる化学療法歴を有する去勢抵抗性前立腺がん患者に対してカバジタキセル/プレドニゾロンの OS の改善をミトキサントロン/プレドニゾロンと比較して検討
Introduction の限界点		
<ul style="list-style-type: none"> ・カバジタキセルの用量設定について phase2 の結果推奨された 20mg/m²、25 mg/m²のうち、25 mg/m²を選択した根拠についての情報が無い。⇒審査報告書に記載があり、至適用量強度を 25mg/m²としているため。Discussion に 20mg/m² と 25mg/m² の非劣性試験を行うことについて記載があり、有効性に差がないのであれば安全性から 20mg/m² も検討してもよかつたか。 ・対照薬をミトキサントロン+プレドニゾロンとしたことについて、先行研究のドセタキセル+プレドニゾロンの対照薬とされていたことや NCCN ガイドラインの位置づけから妥当性はありそうだが、本邦では適応外であり標準治療とは言えず、外挿にあたって注意は必要。 ・ミトキサントロンは QOL の上昇に対する効果は示されているものの、OS に寄与するかは不明であり、対照として良かったかは不明。 		

Method	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	■Y □N □NA	Patient P1148 行 1 に記述 ランダム化 オープンラベル 第Ⅲ相 他施設国際比較試験 26 カ国 146 施設
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。	■Y □N □NA	Patient P1148 行 5 に記述 組み入れ基準： ・18 歳未満 ・PS0-2 ・抗アンドロゲンの離脱は 4 週間(ビカルタミドは 6 週間) ・肝、腎、心機能の適合 ・BP 製剤、LHRH は継続 除外基準： ・登録 4 週以内のミトキサントロンによる治療、骨髄 40%以上の放射線治療、LHRH 以外の癌治療 ・grade2 以上の末梢神経障害、口内炎、ポリソルベート 80 の過敏症
3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。	■Y □N □NA	Procedures P1149 に記述 ・投与スケジュール、投与量、継続、減量基準、延長期間、支持療法の記載あり ・最大 10 サイクル ・初回は G-CSF 不可 ・制吐剤使用の有無は医師の裁量で行う
4. 事前に特定され明確に定義された主要 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか	■Y □N □NA	Procedures P1150 右側行 10 に記述 主要評価項目：OS 副次評価項目： PFS、PSA 反応率、RECIST に基づく客観的な

5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	■Y □N □NA	腫瘍の変化、疼痛、腫瘍増悪までの期間 Patients P1148 左行 12 に記述 ・ベースラインの病態評価について、PS の評価、腫瘍の定量、PSA の測定を実施している (RECIST)。 ・副作用の重症度については NCI-CTCAE(P1150 右に記述) ⇒グリソンスコアや TMN 分類も一般的だが、ドセタキセル治療後の CRPC 患者と限定しているところで、重症度は限定されてくる
6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	
7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、臨床的意味のある差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。	■Y □N □NA	Statistical analysis P1150 右に記述 ・死亡の HR25%減少率を ES、α 0.05、検出率 90%ミトキサントロン群の OS 中央値 8 か月と仮定し、各群 360 例 ⇒もともと OS に寄与がないもの(ミトキサントロン)に対し比較している。HR25%としたことについて、ドセタキセル+プレドニゾロン対ミトキサントロン+プレドニゾロンの RCT の設定と同一であり倣った可能性はあり。
8. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。	■Y □N □NA	Statistical analysis P1151 行 16 に記述 ・PFS のイベントが 225 件に達した後に実施することが計画されたが中止基準に達せず、O'Brien-Fleming 法により (significance level 0.016) イベントが 307 例時点で中間解析を行うとした(実際には 365 例の時点で行った)。 ・最終解析は死亡 511 例出た時点。
9. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	■Y □N □NA	Procedures P1149 最後に記述 研究チームは解析内容を知ることができない
10. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	■Y □N □NA	Statistical analysis P1151 行 3 に記述 Two-sided log-rank test ・ログランク検定、有意水準 0.05 の両群間比較、カプラインマイヤー法で推定。 ・HR 比は Cox 比例ハザードモデルによる。
11. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。	■Y □N □NA	Role of the funding source P1151、 Conflicts of interest P1154 に記述
Method の限界点 ・制吐剤の予防投与が医師の判断で可能としているが、それ以上の記載はなく、安全性評価に影響する可能性があるか。 ・オープンラベルである。 ・必要症例数の設定に用いた仮定の根拠について記載がない。		

Results	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	■Y □N □NA	Fig.1 Trial profile ミトキサントロン群 377 名、カバジタキセル群 378 名を ITT 解析
13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (脱落者) や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	■Y □N □NA	Fig.1 Trial profile ・脱落の要因がミトキサントロンとカバジタキセルで異なり、ミトキサントロンでは病状進行による中止が多く、カバジタキセルでは有害事象が多くみられ、結果に影響しないものの、有害事象には注意が必要と思われる。 ・患者希望による脱落がミトキサントロンで多く

		みられるのはオープンラベルのためか。(むしろオープンラベルで考えると少ない印象もあるという意見もあり。)
14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	■Y □N □NA	Result P1151 行 1 に記述 組み入れ期間： Jan 2,2007 ~Oct 23,2008
15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	■Y □N □NA	Result P1152 左行 18 に記述 Sept25,2009
16. 各群のベースラインにおける人口統計学 (demographic)の記載があるか。臨床の特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	■Y □N □NA	P1488 Table 1 ・ ECOG PS0~1 で 90%程度であり、PS2 は組み入れに入っていたものの少ない。 ・ 白人の割合が多く、アジア人は少ない。 ・ 転移が 95%程度、特に骨転移が多い。 ⇒ 体格の記載がない。体表面積あたりで投与しているためあえて言及していない可能性があるが、臨床に外挿するためには必要か。
17. 有効性・安全性の各解析における解析集団 (分母となる数) の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。	■Y □N □NA	P1148 Fig.1 Trial profile ITT 解析
18 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比 (ハザード比) が信頼区間とともに記載されているか。 平均値 (中央値) を記載する際、標準偏差 (レンジ、四分位値) も記載しているか。	■Y □N □NA	Result p1152 右側行 1 以降に記述 Fig.2 primary endpoint OS ; HR0.70(95%CI 0.59-0.83) Fig.3 Table 3 secondary ・ Fig.2 において、カバジタキセル群の早期の OS 低下がみられ、早期は注意を要する。 ・ ミトキサントロンの脱落が早期に発生しているのは患者の要望か病状の進展かは不明。脱落例が多い試験であるため、時期による脱落理由に違いがあるのかが示してあると良い。
19. 解析で得られる P 値が記載されているか。	■Y □N □NA	
20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	■Y □N □NA	P1152 Table 4 定義・確認方法、時期は Procedures p1150 右行 1,37 に記述(NCI-CTCAE の分類) ・カバジタキセル群では脱落につながる多くの有害事象が認められている。機序は不明であるが、下痢、倦怠感は半数程度認められる。 ・ P1152 Result の最終行に神経障害、下痢はサブ解析により年齢、放射線治療、地域的要因が推測されたとの記載もあり。
Result の限界点 ・ アジア人の割合が少なく、体格の違いなどの外挿ができない。 ・ ミトキサントロン群で初期の脱落が多く、その理由は不明であるが、オープンラベルによるバイアスによって脱落が起こっている可能性がある。 ・ カバジタキセル群に有害事象が多く、好中球減少、神経障害に加え、Grade は高くないものの下痢や吐き気などの消化器症状が多く、QOL に影響を与える可能性はあるか。 ・ 高齢者は少ないため、注意が必要である。		

Discussion	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的に有意差あり (なし) が、実臨床的な差としても有用 (無用) であるか	■Y □N □NA	P1152 に記述 研究時点での既存治療の限界を述べ、新しい戦略として有用としている。
22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	■Y □N □NA	P1154 行 21 に記述 ドセタキセル使用レジメンでの治療 12 週後に増悪が認められた転移性、去勢抵抗性前立腺癌に

<p>23. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>対する標準治療になるだろうと記載している。</p> <p>P1154 行 1 に記述</p> <ul style="list-style-type: none"> DTX resistance の定義が標準化されていないことについて言及。 試験精度、バイアスの可能性については言及なし
<p>24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P1154 行 14 に記述</p>
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 30 日以内の死亡は骨髄抑制以外の要因のものも含まれているが、安全性については好中球減少、過敏症反応の言及しかない。 ドセタキセル耐性の去勢抵抗性転移性前立腺がんに対する標準治療と想定していることについて、OS 延長は認められているが、安全性、QOL、費用対効果などを考慮した際の有用性については不明。 実際、現在の治療は選択肢としてカバジタキセルのみではなく、有害事象を考慮すると標準治療と言えるかは不明。 G-CSF をどの程度使用したか、詳細のデータはなく、試験では 1 クール目の使用を禁止していたが、実臨床では予防投与が必要と考えられる。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

<試験結果>

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 227	b 144	(a + b) 371
対照群	C 275	D 96	(c + d) 371
	(a + c) 502	(b + d) 240	

<結果の評価>

介入群の発生率 : $a/(a+b) = 61.2\% = EER$
対照群の発生率 : $c/(c+d) = 74.1\% = CER$
RR (相対リスク) = $EER/CER = 0.83$
RR < 1 : 介入群の方が効果大 RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)
RRR (相対リスク減少率) = $1 - RR = 0.17$
ARR (絶対リスク減少率) = $CER - EER = 0.13$
NNT (治療必要数) = $1/ARR = 8$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す)
⑨ NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)

NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる

審議結果報告書評価シート

医薬品名： ジェブタナ® 点滴静注 60mg

<承認審査の評価>

1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者(P57)

去勢術を行い進行又は再発が確認された患者を対象とする。

DTXによる化学療法歴のない前立腺がん患者に本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構(P57)

診療ガイドラインの位置づけ：

米国NCCNガイドラインでは二次療法、前立腺がん診療ガイドライン2012年版では、DTX治療後に再燃・進行した前立腺がんの治療選択肢の1つとして推奨される。

DTXによる化学療法歴を有するCRPC患者に対する治療選択肢の一つとして位置づけることは可能と判断した。

意見(審議結果報告書に引用されている試験の種類は十分か等に着目)

申請者と機構の見解に相違はなく、この時点の判断としては妥当と考える。しかし、現在はイクスタンジ、ザイティガも上市されており、審議されていた時と薬剤の選択肢が異なる。

3剤の位置づけに関して

前立腺癌NCCNガイドライン2014において、DTX治療後に再燃、進行したCRPC患者の2次治療においては、コンセンサスは得られていない。(ザイティガ、イクスタンジ、ジェブタナともにカテゴリー1の推奨)。ただしOSの延長が実証されているのはジェブタナのみ。その他2剤は症状緩和効果がみられる。

(※参考:DTX未治療例の遠隔転移陽性CRPC患者を対象とした試験において、放射線学的無増悪生存期間、化学療法開始までの期間、疼痛の発生または増悪までの期間、一般全身状態スコアの悪化までの期間を改善、および全生存期間の改善傾向も認められている[適応も承認]のため、ザイティガ[アビラテロン]+PSLはカテゴリー1の推奨。イクスタンジ[エンタルザミド]は有意なPSA低下をもたらしたが、RCTの結果がでておらず適応承認待ちのためカテゴリー2Aの推奨。)

本薬の副作用発現率を考えると他剤と同等の推奨度とはならないか。

2. 有効性

申請者(P46-48)

1) EFC6193試験の対照群及び併用薬の設定について

海外第Ⅲ相臨床試験(EFC6193試験)が実施された当初はDTXによる化学療法歴を有するCRPC患者に対してOSの延長が期待できる治療法はなく、海外ガイドラインでは疼痛コントロール等の改善も期待してMTXとPSL併用療法が推奨されていたことからMTXとPSLとの併用投与を設定したことは適切。

2) 有効性の評価項目及び有効性評価結果について

海外第Ⅲ相試験の主要評価項目としてOSが設定されていた。また、ITT集団におけるOSは、MTX群と比較して本薬は有意に延長していた。

3) 日本人患者における有効性について

国内第Ⅰ相臨床試験(TED11576試験)において有効性の評価項目として設定されたPSA奏効率及びRECIST判定に基づく奏効率は海外第Ⅲ相臨床試験の結果と類似しており、DTXによる化学療法歴を有するCRPCの日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構(P46-48)

- 1) EFC6193試験の対照群及び併用薬の設定について
 - 2) 有効性の評価項目及び有効性評価結果について
 - 3) 日本人患者における有効性について
- 1-3)について申請者の説明を了承した。

意見(機構と申請者間でのやりとりは必要十分であったか、また機構の評価は妥当であったか、検討が不足していると思われる点がないか等に着目)

申請者と機構の考えは同意見だが、以下の点の検討については不足している可能性がある。

- 1) EFC6193試験の対照群及び併用薬の設定について
MTXとPSL併用投与を比較対照とすることは当時の海外の診療ガイドラインからも妥当と考えるが、MTXは国内において前立腺がんの適応がないことに留意する必要がある。
- 2) 有効性の評価項目及び有効性評価結果について
明確な二次療法がない状況でのMTXとPSL併用投与との比較試験である事、MTXは国内において前立腺がんの適応がないことに留意する必要がある。
- 3) 日本人患者における有効性について
TED11576試験は国内第I相試験であり、安全性評価を目的とした試験であることから、海外第III相試験との有効性の比較には限界があることに留意。類似しているとの評価が正しいか疑問。
・国内第I相試験では腫瘍縮小効果奏効率、PSA奏効率などの代替マーカーで評価しており、海外第III相試験のようにOSに結びつくかは分からない。海外第III相試験では副次評価として主要縮小効果奏効率とPSA奏効率を評価しており、国内第I相試験で類似した結果が得られたのでOSに結びつくような有効性が得られたと判断している点に注意する必要がある。
・インタビューフォームの開発の経緯には、ジェブタナは厚労省より開発要請を受けているとの記載があり、審議に影響を与える可能性もあるか。

3. 安全性

申請者(P48-57)

- 1) 安全性プロファイル及び日本人における安全性について
国内第I相臨床試験における有害事象は海外臨床試験と比較して、好中球減少症、貧血、発熱性好中球減少症、食欲減退、末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常などで高い傾向にあった。Grade3以上の有害事象では好中球減少症、発熱性好中球減少症、食欲減退、悪心などであった。
- 2) 骨髄抑制
本薬とMTX群における骨髄抑制はそれぞれ130/371(35.0%)、65/371(17.5%)、Grade3以上では113/371(30.5%)、38/371(10.2%)であった。また、国内臨床試験では44/44(100%)で全例がGrade3以上であったが、その理由に前治療薬のDTXの総投与量が529.2mg/m²、826.2 mg/m²と高かったことが考えられる。
- 3) 神経系障害
海外臨床試験における本薬群とMTX群における神経障害はそれぞれ154/371(41.5%)及び84/371(22.6%)に認められ、Grade3以上の有害事象はそれぞれ18/371(4.9%)、14/371(3.8%)であった。国内臨床試験では20/44(45.5%)であり、味覚異常、末梢性感覚ニューロパチーは国内で高い傾向があった。

機構(P48-57)

- 1) 安全性プロファイル及び日本人における安全性について
好中球減少症、下痢等の本薬群で発現率の高かった事象については適切に情報提供する必要がある。また、国内外での有害事象の際については、検討された日本人患者数が限られており、その厳密な比較には限界がある。

2) 骨髄抑制

FN及び貧血を含む骨髄抑制の発現率が外国人患者と比較して日本人患者で高いことから、本薬の投与に際しては注意する必要がある。重篤な骨髄抑制が発現することについては警告で注意喚起

3) 死亡や投与中止に至った神経系障害が認められていることから末梢性ニューロパチー等について注意喚起する必要がある。

意見(機構と申請者間でのやりとりは必要十分であったか、また機構の評価は妥当であったか、検討が不足していると思われる点がないか等に着目)

申請者が副作用を発生状況のみを報告しており、副作用対策などに対する意見はなく、リスク評価が不十分である。頻度の高い患者傾向などについて企業はもっと情報を開示する必要もある。また、その点についての機構からの指摘は少ない。さらに、国内第 I 相試験と海外第 III 相試験の副作用頻度に差が見られるが、それに関する機構から指摘も少ない。

特に以下の点については、注意する必要がある。

1) 安全性プロファイル及び日本人における安全性、2) 骨髄抑制について

好中球減少症は国内で47/48(97.9%)、海外で81/371(21.8%)、Grade3以上は国内で47/48(97.9%)、海外で79/371(21.3%)であり、Grade3以上がほぼ起こっていた。また、FNは国内で27/48(56.3%)、海外で28/371(7.5%)と日本人における副作用頻度が高く、実臨床で使用するにはかなり注意を要する。

また、初回からG-CSF製剤をしようするなどの対策も必要であると思われるが、使用に関して意見提示等は見られてはいない。

国内第 I 相試験と海外第 III 相試験のG-CSFの使用頻度が異なると考えられるため、使用頻度なども審議されるべきではないか。

また、原因に血中濃度の差も影響している可能性がある。海外第 I 相試験と国内第 I 相試験のAUCを比較すると日本人の方が1.4倍程度高く、1段階減量に相当する。

3) 神経系障害

末梢神経障害は、用量依存毒性であり、前治療薬のDTXの総投与量が529.2mg/m²、826.2 mg/m²と高かったことも影響しているかもしれないが、DTX総投与量の影響について、詳細な評価をしていない。

・副作用頻度を考慮すると、泌尿器専門医が使うべき薬であることをもっと強調する必要がある。一般医がDTX不応の二次治療に安易に使える薬ではないと考える。

2. 機構が申請者の説明を不適切としている内容や今後の情報収集を必要としている点、医療現場に情報提供できるよう注意喚起している点など、企業パンフレット、添付文書等の記載内容の確認が必要な情報があれば挙げておく。

- 本薬の注意を要する有害事象として、骨髄抑制、過敏反応、神経系障害、腎不全、間質性肺疾患、胃腸障害、心臓障害、肝不全・肝機能障害、播種性血管内凝固症候群、急性膵炎、皮膚粘膜眼症候群、心タンポナーデ、浮腫、体液貯留、静脈血栓塞栓症があり、これらの有害事象の発現には注意すべき
- Grade3以上の好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現率が50%を超えており、本薬による骨髄抑制のリスク因子等は添付文書等を用いて適切に情報提供する。
- PPK解析で、体表面積が小さい患者で本薬のCLが低下することが推定されたことから、体表面積と骨髄抑制の発現状況との関連性を確認すべきだが、経験的なものであり、考察は難しい。

<評価のまとめ>

- DTX 治療後の再燃・進行した前立腺がんにおける明確な 2 次治療がない背景を考えると国内第 I 相試験の結果と海外第 III 相試験の結果を用いて、選択肢の 1 つとして審議、承認はやむを得ないとする。
- しかし、国内第 I 相試験における骨髄抑制などの副作用発現率は海外第 III 相試験と比較して明らかに高く、薬物動態的な影響、先行治療の影響に関する評価は不十分と思われる。
- 先行治療の DTX における累積投与量、患者の体表面積、年齢などが海外と異なるようであれば（海外よりも多い）、海外第 III 相試験をそのまま外挿することはできない。
- 実際の使用においては、現在はイクスタンジ、ザイティガなど他の薬剤選択肢があるため、それらを合わせて臨床的位置付けを判断する必要がある。

パンフレットの記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、プロモーションコードから検討)
<p>P2</p> <p>①ヒト前立腺癌由来…。</p> <p>②ドセタキセル抵抗性細胞…。</p> <p>③ドセタキセルによる化学療法歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験において…。</p> <p>④ドセタキセルによる化学療法歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験において…。</p> <p>⑤（副作用情報について）</p> <p>①～④の表記について</p>	<p>動物実験データを載せる意義は小さく、この記述の意図が不明。必要性も分からない。有効性は可能な限り臨床試験データを中心に記載すべき。第Ⅰ相、第Ⅲ相の記載で十分だと考える。</p> <p>国内第Ⅰ相試験の主要評価は安全性及び薬物動態であり、有効性の検討は副次的であるため、参考値であることを記載すべき。→ p7 に主な副作用の記載あり。</p> <p>第Ⅲ相臨床試験の結果であるにも関わらず、ハザード比や対照群の OS 中央値は記載されていない。比較対照群の OS 中央値を表記すべき。→ p4 には記載あり。</p> <p>国内第Ⅰ相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験の副作用について記載されているが、国内外での発現率の違いに関する注意喚起がなく、承認時に指摘されていた安全性情報に関する記載が不十分である。</p> <p>①～④の有効性は太字でアピールとなる情報のみ記載しており、⑤の安全性は副作用の羅列で非常に読みづらく、何が重要なポイントなのか分かりづらい。特に重要な副作用に絞ったり、ジェブタナの特徴となる副作用を挙げたりする方が読者にとって良いと考える。</p>
<p>P3</p> <p>ジェブタナ投与群は全生存期間を有意に改善しました。</p>	<p>本頁は臨床試験デザインについて記載されており、有効性については記載がなく、誤解を与える。</p>
<p>P3-6</p> <p>未承認薬であるミトキサントロンの説明について</p>	<p>ミトキサントロンは前立腺癌に対して国内未承認であり、結果を解釈する上で説明が必要だと考える。</p> <p>また、P1 にあるように DTX 以降の治療は未確立であるという背景も付け加えた方が理解しやすいと考える。</p>
<p>P5</p> <p>ジェブタナ投与群による OS ベネフ</p>	<p>「ベネフィットが一貫している」という表現が適切なのか疑</p>

<p>フィットはすべてのサブグループにおいて一貫していました。</p> <p>安全性の記載</p>	<p>問である。P5 ではサブグループに分けて評価しても、ハザード比はジェブタナ優位な傾向が全体として見て取れるだけであり、ベネフィットが一貫していると言い切っているのだろうか（全てのサブグループでハザード比の 95%CI が 1 を下回っているわけではない）。</p> <p>副作用の羅列であり、読みづらい。ジェブタナとミトキサントロンを対比させながら読むことが難しい。表でまとめた方がよいと考える。</p>
<p>P6</p> <p>ジェブタナ投与群の腫瘍縮小効果奏効率は…。</p>	<p>あくまで副次評価項目の結果であり、1 ページ使用して強調するような内容ではない。P 値も示しているが、有意差を論じる意義も小さい。P3 の副次評価項目はいくつか設定されており、腫瘍縮小効果奏効率と PSA 値だけ取り上げることに恣意性を感じる。一方、同じ副次評価項目である副作用を丁寧に説明しているとは言えず（P7 に DLT と MTD の記載があるに留まる）、都合の良い結果を強調している印象を受ける。</p>
<p>P7</p> <p>用量漸増コホートでは DLT は認められず、MTD は 25mg/m² でした</p>	<p>第 I 相試験の結果は事実であるが、副作用に関する注意喚起（対処法なども含めて）も記載すべき。特に海外第 III 相試験との違いを注意喚起すべき（承認時の指摘事項を実践していない）。</p> <p>他のページと比べて、P7 でのみ表として副作用をまとめている。通常、症例数が少なければ副作用報告も少なくなるため、第 I 相のみ見読性を高め、第 III 相は羅列表現にすることは適切ではないと言える。読者としては見読性の高い P7 の表を読みたくなるか。</p>
<p>P8</p>	<p>国内第 I 相試験の主要評価は安全性及び薬物動態であり、有効性（腫瘍縮小効果奏効率、PSA 奏効率）の検討は副次的で対照群も設定されていない。そのため、参考値である旨は記載すべき。</p> <p>なお、P8 の下に小さく説明が記載されており、第 III 相試験で OS と PFS の延長が確認できたので、国内第 I 相試験では安全性と薬物動態の評価を主としたとある。このように説明を加えるなら、有効性は第 III 相の結果を扱えばよく（P6 に記載あり）、国内第 I 相試験の腫瘍縮小効果奏効率、PSA 奏効率を第 III 相試験の結果とは別に記載する必要性は小さ</p>

	いと考える。
--	--------

まとめ

- 今回、明らかな PC 逸脱は認められなかった。
- 主な指摘事項は 3 つ
 - 動物実験データの引用
 - 有効性で、主要評価項目ではない腫瘍縮小効果奏効率、PSA 奏効率の強調
 - 安全性データの記述は見読性が低く、副作用の注意喚起や対処法は未記載
 - 審議の際に指摘事項であった安全性に関する注意喚起が行われていない

医薬品採用検討シート

医薬品名：ジェブタナ® 点滴静注 60mg

<有効性・安全性に関する検討>

1. ガイドライン上の位置付け(特に既存薬との違い)

- 米国 NCCN ガイドライン (V.4.2013) : CRPC 患者に対する 2 次療法として推奨
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2013 年 11 月 19 日版)
 - EFC6193 試験の結果、本薬が OS を延長させた。
- 前立腺がん診療ガイドライン 2012 年版 : DTX 治療後に再燃・進行した前立腺癌の治療選択肢の 1 つとして推奨

2. 既存薬との治療費の比較

- ジェブタナ 60mg: 593,069 円
- イクスタンジ 40mg: 3,138.80 円
 - 1 日 4 錠: 12,555.2 円、1 ヶ月: 376,656 円
- ザイティガ 250mg: 3,690.90 円
 - 1 日 4 錠: 14,763.6 円、1 ヶ月: 442,908 円
- ジェブタナの好中球減少症に対して G-CSF を使用する場合
 - フィルグラスチム 75 μ g 6,143 円/回、150 μ g 9,987 円/回
 - ジーラスタ 3.5mg: 106,660 円/回
 - その他に入院費用等も発生
- 治療費の点から検討した場合、ジェブタナが最も効果と考えられるが、その費用差の分だけ治療効果があるかは不明

3. 本薬の特定されたリスク、潜在的リスク、不足情報、添付文書の問題点について

- 特定されたリスク:
 - 骨髄抑制、感染症、消化管出血、下痢、腎不全、末梢性ニューロパチー、心不全、不整脈、肝障害、間質性肺疾患、DIC、浮腫、体液貯留、心筋梗塞、DVT、過敏症
- 潜在的リスク:
 - 急性膵炎、SJS、SIADH、粘膜障害、血管炎、中枢神経系障害、CYP3A との相互作用、肝障害患者への使用、低体重患者への投与

<実臨床・自施設における治療薬の適応>

1. 実臨床・自施設の患者に対して適応することは可能か、その際にどのようなリスク最小化計画を行うか

- 当院の CRPC 患者は高齢者が多く、適応しづらい。
- 好中球減少症が起こる可能性が高いか
 - 処方診療科は泌尿器科のみ
 - 投与可能な患者: 他の療法(ザイティガ、イクスタンジ)が無効例の CRPC 患者
 - 回避すべき患者: 低体重患者、DTX の総投与量が多い症例、PS \geq 2 の患者
 - Grade3以上の好中球減少症、FN 等の発現率が高いため、入院、個室管理下で投与
- 初回投与から G-CSF 製剤を使用
- 発熱時は CFPM、MEPM の投与を考慮する

その他の意見

- 外来化学療法を行う場合は具体的な対処方法(FN などの副作用発現時の対応)が必要であり、1 コース目は入院で FN などの評価が必要である。原則、状態が安定するまでは入院管理。
- 副作用マネージメントの点から、腫瘍専門医が自施設にいるかどうかも重要な要素となる。

2. 本薬を自施設で採用するか、その理由について

現段階ではザイティガ、イクスタンジなどの副作用リスクの低い薬剤も採用となっているため、本薬は採用しないが、これらの無効例では、体重、DTX 投与量、PS 等に問題が無ければ、患者限定での採用を検討。