

衛 研 発 第 288 号

平成 12 年 7 月 18 日

厚生省医薬安全局長 殿

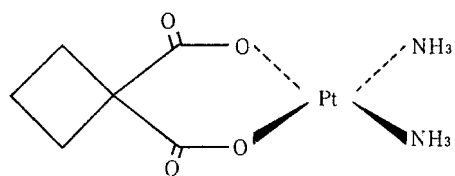
国立医薬品食品衛生研究所長

### 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

## 記

[ 販 売 名 ] 注射用パラプラチン 150mg、パラプラチン注射液  
[ 一 般 名 ] カルボプラチン  
[ 申 請 者 ] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 11 年 10 月 26 日  
[ 申請区分 ] 1-(4) 新効能医薬品  
[ 化学構造 ] 白金錯体化合物



[ 特記事項 ] 特になし  
[ 審査担当部 ] 審査第一部

## 審査結果

平成 12 年 7 月 18 日

[ 販 売 名 ] 注射用パラプラチン 150mg、パラプラチン注射液  
[ 一 般 名 ] カルボプラチン  
[ 申 請 者 ] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 11 年 10 月 26 日

### 審査結果

#### 有効性について

進行非小細胞肺癌に対して本剤を単独あるいは併用で投与した場合、その有効性は確保されている。

#### 安全性について

本剤の進行非小細胞肺癌における有害事象のプロフィールは、国内で既に承認されている卵巣癌、悪性リンパ腫等で認められた事象と同一であると考えられ、今回申請された用法・用量での本剤の安全性は確保されていると判断した。

#### 公知の取扱いについて

世界的に最も標準的な内科学の教科書である Cecil 内科学書、米国の国立がん研究所 (NCI) により作成された非小細胞肺癌に関する診療ガイドライン、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) による進行非小細胞肺癌に関する治療ガイドライン、さらにその他の国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説の記載内容等からみて、非小細胞肺癌に対して本剤の有効性並びに安全性は医学・薬学上公知であると判断できる。

以上より、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと医薬品医療機器審査センターは判断した。

効能・効果 : ( 下線部今回申請時追加 )

1. 頭頸部癌
2. 肺小細胞癌
3. 睾丸腫瘍
4. 卵巣癌
5. 子宮頸癌
6. 悪性リンパ腫

## 7. 非小細胞肺癌

用法・用量：(下線部今回申請時変更)

(注射用パラプラチン 150mg)

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
2. 本剤投与時、ブドウ糖注射液、注射用水又は生理食塩液約 15mLに溶解し、投与量に応じて 250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

(パラプラチン注射液)

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
2. 本剤投与時、投与量に応じて 250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

## 審査報告（１）

平成 12 年 6 月 13 日

### 1. 申請品目

〔販 売 名〕 注射用パラプラチン 150mg、パラプラチン注射液

〔一 般 名〕 カルボプラチン

〔申 請 者〕 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

〔申請年月日〕 平成 11 年 10 月 26 日

〔申請時の効能・効果〕 （下線部今回申請時追加）

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌

〔申請時の用法・用量〕 （下線部今回申請時変更）

（注射用パラプラチン 150mg）

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回  $300 \sim 400\text{mg/m}^2$  (体表面積) を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
2. 本剤投与時、ブドウ糖注射液、注射用水又は生理食塩液約 15mL に溶解し、投与量に応じて 250mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30 分以上かけて点滴静注する。

（パラプラチン注射液）

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回  $300 \sim 400\text{mg/m}^2$  (体表面積) を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
2. 本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30 分以上かけて点滴静注する。

### 2. 提出された資料の概略

#### イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、シスプラチン（以下「CDDP」という）の抗腫瘍活性を弱めることなく、かつ腎毒性及び嘔気・嘔吐などの副作用を軽減する目的で開発された白金錯体化合物の抗悪性腫瘍薬である。1985 年に本薬が他の化学療法に抵抗性を示す卵巣癌に有効性を示すことが報告され、1986 年 1 月にカナダにおいて卵巣癌の適応で承認されたのに続き、1986 年から 1988 年に英国、スイス、フランス、ドイツの欧州各国において、卵巣癌及び小細胞肺癌あるいは頭頸部癌、子宮頸癌の適応症が許可された。1989 年には米国において卵巣癌に対して承認され、本薬の広範な抗腫瘍効果に基づく各種適応症に対して、現在世界 85 カ国において許可されている。1995 年にはフィンランド及びオーストリアにおいて非小細胞肺癌に関する適応症の追加が認められた。我が国においては、本薬が頭頸部癌、肺小細胞癌、辜

丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌及び悪性リンパ腫に対する抗悪性腫瘍剤として 1990 年 3 月 30 日に承認されている

本申請は、日本癌治療学会から提出された「抗悪性腫瘍剤の適応外使用等に関する要望書」(平成 11 年 5 月 31 日付け)及び医療上の必要性を踏まえて、厚生省健康政策局研究開発振興課が、当該要望書に記載された品目につき、当該品目を製造・販売している製薬企業各社に対して効能若しくは効果又は用法若しくは用量(以下「効能又は効果等」という。)の追加等について検討を要請したことを踏まえてなされたものである。申請者は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号、医薬審第 104 号)によれば、今回申請された効能又は効果等については、臨床試験を新たに実施することなく、医学薬学上公知であるとして今回の申請に至ったものである。

#### ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

#### ハ．安定性に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

#### ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

#### ホ．薬理作用に関する資料

効力を裏付ける薬理資料としては、文献を引用し、本薬のヒト非小細胞肺癌に対する抗腫瘍活性について検討されている。

ヒトの非小細胞肺癌 6 株(扁平上皮癌の PC-1、PC-3、腺癌の PC-7、PC-9、PC-14 及び大細胞癌の PC-13)のコロニー形成を 50%抑制するのに必要な濃度(IC<sub>50</sub>)が検討された結果、本薬の IC<sub>50</sub> の平均値は 4.90 µg/mL であった。また、CDDP 及びネダプラチン(以下「254-S」という)の IC<sub>50</sub> の平均値は、それぞれ 1.10 µg/mL、1.13 µg/mL であった(癌と化学療法:19 456-462, 1992)。

ヌードマウスに皮下移植したヒト非小細胞肺癌 6 株(扁平上皮癌の RERF-LC-AI、Lu-61、大細胞癌の Lu-99、LC-6-JCK、Lu-65 及び腺癌の LC-11-JCK)に対する抗腫瘍効果が検討された結果、LD<sub>50</sub> 値の 1/2 量を単回静脈内投与した場合、本薬は扁平上皮癌 2 株(RERF-LC-AI、Lu-61)に対し有効性を示した(基礎と臨床:29 3213-3222, 1995)。

審査センターは、本薬の抗腫瘍活性が CDDP 及び 254-S より低いことについて、各薬剤の体内動態を考慮した考察を求めた。申請者からは、本薬、CDDP 及び 254-S の通常用量(それぞれ、300 mg/m<sup>2</sup>、100 mg/m<sup>2</sup>、80～100 mg/m<sup>2</sup>)投与時の最高血中濃度は、それぞれ約 30 µg/mL、3～5 µg/mL、6 µg/mL であることから、IC<sub>50</sub> 値の差は通常用量投与時

の最高血中濃度の差により補えるものであることが説明され、審査センターはこれを了承した。また、効力を裏付ける薬理資料として、他剤との併用に関する資料等の提出を求めたところ、以下の2資料が追加提出された。

ヒトの非小細胞肺癌3株(扁平上皮癌のEPLC-32M1、腺癌のADLC-5M2、大細胞癌のLCLC-97TM1)を各種抗悪性腫瘍剤の最高血中濃度の1/10量を添加した培養液中で処理後、薬剤不添加の培地で14日間培養した際のコロニー形成率が30%未満を感受性ありと判定する方法により、培養細胞に対する感受性が検討された。その結果、本薬は3株中2株(EPLC-32M1、ADLC-5M2)に対して感受性ありと判定された(Anticancer Res 18:3181-3186, 1998)。

皮下移植したM-109マウス肺癌に対する本薬とパクリタキセルとの併用による抗腫瘍効果が、腫瘍移植翌日から薬剤を5日間連日静脈内投与する方法により検討された。その結果、投与順序及び投与量によっては腫瘍増殖抑制効果の増強が認められないものがあったが、パクリタキセル24mgを先行投与後、本薬20mgを投与した場合には、腫瘍増殖抑制効果の増強が認められた(Jpn J Cancer Res 89: 1343-1351, 1998)。

#### へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

#### ト．臨床試験の試験成績に関する資料

全ての資料は参考資料として提出された。当該資料はフィンランド及びオーストリアにおける非小細胞肺癌の適応追加に関する申請資料の要約及び下記に示す公表学術論文である。については、海外において実施された多数の質の高い臨床試験のうち、申請者が代表的であると判断して選択したものである。

- ・ (Study No. EORTC 07861、J Clin Oncol 8:1556, 1990)

臨床病期 IIIB 及び IV 期の非小細胞肺癌(未治療例)に対して European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)は、エトポシド(VP-16; 1回投与量 100 mg/m<sup>2</sup> x 3日間)と、CDDP (1回投与量 120 mg/m<sup>2</sup> 1日間)あるいは本剤(1回投与量 325 mg/m<sup>2</sup> 1日間)の併用療法における第 III 相無作為化比較試験を行った。CDDP 併用群(100例)と本剤併用群(102例)の奏効率はそれぞれ 27%と 16%であったが、有意差は認められなかった(p=0.07)。生存期間中央値は CDDP 併用群 30 週、本剤併用群は 27 週であり、両群間で差は認められなかった。しかし、CDDP 併用群の骨髄抑制、悪心・嘔吐、聴力障害、下痢及び腎毒性の発現頻度が本剤併用群よりも有意に高かった。

- ・ (Study No. EST 1583、J Clin Oncol 7:1602, 1989)

臨床病期 IV 期又は手術後の再発例の非小細胞肺癌(未治療例)に対して米国の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)は、MVP 群(マイトマイシン C(MMC)/ ビンブラスチン(VLB) / CDDP(1回投与量 40 mg/m<sup>2</sup> 1日間) )、VP 群(VLB / CDDP(1回投与量 20

mg/m<sup>2</sup> x 3日間)、MVP と CAMP(シクロホスファミド / ドキソルビシン / メトトレキサート/ プロカルバジン)交替療法群、本剤単独投与(1 回投与量 400 mg/m<sup>2</sup> 1 日間)後に MVP に変更する群(本剤群)、イプロプラチン単独投与後に MVP に変更する群(イプロプラチン群)の第 III 相無作為化比較試験を行った。各群の奏効率は MVP 群 20%(36/176 例)、VP 群 13%(23/175 例)、交替療法群 13%(22/172 例)、本剤群 9%(8/88 例)、及びイプロプラチン群 6%(5/88 例)であり、単独療法群の奏効率は併用化学療法と比較して低かった。有害事象の頻度は単独療法より併用化学療法の方が高かった。無増悪生存期間中央値は本剤群が 29 週と他の治療群と比較して有意に優れていた(p=0.01)。また、生存期間中央値は、MVP 群 22.7 週、本剤群 31.7 週と初回に本剤単剤による治療を受けた群が他の治療群と比較して有意に優れていた(p=0.008)。

・ (Study No. CA139-271、 Eur J Cancer 35(Suppl 4):973, 1999 (Abstr #973))

臨床病期 III 及び IV 期の非小細胞肺癌(未治療例)に対して、ヨーロッパ全土で行われたパクリタキセル(1 回投与量 200 mg/m<sup>2</sup> 3 時間点滴)と CDDP(1 回投与量 80 mg/m<sup>2</sup>)の併用又は本剤(1 回投与量は area under the concentration curve (AUC)=6 mg/mL x min に設定)併用の第 III 相無作為化比較試験が行われた。評価可能症例は CDDP 併用群 284 例、及び本剤併用群 279 例で、奏効率はそれぞれ 28%及び 25%で有意差は認めなかった。無増悪生存期間中央値及び生存期間中央値はそれぞれ、CDDP 併用群 4.2 ヶ月及び 9.8 ヶ月、本剤併用群 3.0 ヶ月及び 8.5 ヶ月であった。無増悪期間中央値は両群で差がなかったが、生存期間中央値は CDDP 併用群が有意に優れていた(p<0.05)。1 年生存率は、CDDP 併用群 38%、及び本剤併用群 33%で、両群で有意差はみられなかった。CDDP 併用群と本剤併用群の有害事象は、CDDP 併用群で腎毒性(38% vs 15%)、悪心・嘔吐(70% vs 49%)及び下痢(19% vs 9%)が多く、本剤併用群で血小板減少(13% vs 27%)、及び発熱(19% vs 25%)がそれぞれ多く認められたが好中球減少は両群で差は認められなかった(73% vs 70%)。

#### 審査センターにおける審査の概略

審査センターは面接審査会において資料 の整備に係わる指摘を行い、これらの指摘に基づき資料 は適切に整備されたと審査センターは判断した。

#### [非小細胞肺癌の化学療法における白金化合物の位置づけ]

非小細胞肺癌に対する CDDP を中心とした併用化学療法の第 III 相無作為化比較試験のメタアナリシス(BMJ 311:899, 1995)によれば、局所進行例(臨床病期 IIIA 又は IIIB の一部)の 11 の比較試験の検討では、CDDP を含む化学療法と放射線照射併用は、放射線照射単独と比較して、2 年生存率を 4%向上した。また、遠隔転移例(臨床病期 IV)の 8 の比較試験の検討では、CDDP を含む化学療法は化学療法を施行せず best supportive care を行う



群と比較して、1 年生存率を 10%向上させることが示されている。このように白金化合物である CDDP は現在のところ、非小細胞肺癌の化学療法において中心的な役割を担う薬剤と考えられている。

#### [非小細胞肺癌の化学療法における CDDP と本剤の比較]

非小細胞肺癌の化学療法において白金化合物である本剤と CDDP について以下の点について比較検討した。

##### 1) 単剤での奏効率

進行非小細胞肺癌に対する CDDP 単剤(1 回投与量 80 mg/m<sup>2</sup>)による国内第 II 相試験の奏効率は未治療例で 20%(2/10)、前化学療法歴ありの症例で 13%(4/13)であった (Jpn J Cancer Res 76:420, 1985)。一方、本剤単剤(1 回投与量 400 – 450 mg/m<sup>2</sup>)による国内第 II 相臨床試験の奏効率は、未治療例に対して 3.6% (1/28)、前化学療法歴ありの症例で 6.3%(1/16)であった (Jpn J Clin Oncol 19:51, 1989)。海外における本剤単剤(1 回投与量 300 – 450 mg/m<sup>2</sup>)の 7 つの第 II 相試験による前化学療法歴ありの症例に対する奏効率は 10%(31/306)であった。単剤での奏効率が低かったため、国内での非小細胞肺癌に対する本剤の申請は断念された。

海外において未治療の臨床病期 IIIB 及び IV 期の非小細胞肺癌に対する CDDP 及び本剤のそれぞれ単独療法とその他の抗癌剤との併用療法の無作為化比較試験(CDDP; J Clin Oncol 7:1087, 1989、J Clin Oncol 11:873, 1993、SWOG 9308:J Clin Oncol 16:2459, 1998、本剤; Cancer Treat Rep 71:1049, 1987、Am J Clin Oncol 11:643, 1988、J Clin Oncol 7:1602, 1989)より、それぞれ CDDP 及び本剤単独治療群の奏効率及び生存期間が比較検討された(Clin Lung Cancer 1:34, 1999)。それによれば、CDDP(症例数 511 例、1 回投与量 100 又は 120 mg/m<sup>2</sup>、50 又は 100 mg/m<sup>2</sup> x 2 日間)と本剤(症例数 208 例、1 回投与量 400 mg/m<sup>2</sup>)の奏効率及び生存期間中央値は、それぞれ 12%及び 26 週と 12%及び 30 週であった。この検討結果より未治療の進行非小細胞肺癌に対して単剤で投与した場合、本剤の治療成績は CDDP と遜色ないことが示唆されている。また、最近報告された CDDP 単独療法と併用化学療法の第 III 相無作為化比較試験の結果では、未治療の進行非小細胞肺癌に対する CDDP 単剤の奏効率、及び生存期間中央値は、11.1%、及び 7.6 ヶ月(臨床病期 IIIA、B、IV、CDDP/Gemcitabine 併用療法との比較、CDDP 単独群(1 回投与量 100mg/m<sup>2</sup>)262 例、J Clin Oncol 18:122, 2000)と 13.7%、及び 27.7 週(臨床病期 IIIB、IV、CDDP/Tirapazamine 併用療法との比較、CDDP 単独群 (1 回投与量 75mg/m<sup>2</sup>)219 例、J Clin Oncol 18:1351, 2000)であった。なお、CDDP 群に臨床病期 期の症例が 1 例含まれていた。

進行非小細胞肺癌に対する CDDP と本剤 の単剤同志での無作為化比較試験は行われていないが、現在のところ、進行非小細胞肺癌に対する単剤での治療成績は本剤は CDDP よりも明らかに劣っているとは判断できないと審査センターは考えている。

## 2) CDDP を含む併用化学療法と本剤を含む併用化学療法の第 III 相比較試験

本剤と CDDP 単剤の投与量について、両薬剤の未治療の卵巢癌に対する治療効果の検討では、CDDP の 1 回投与量  $100 \text{ mg/m}^2$  と本剤の 1 回投与量  $400 \text{ mg/m}^2$  でほぼ同様の奏効率が認められ(J Natl Cancer Inst 82:703, 1990, J Clin Oncol 12: 2066, 1994)、本剤は CDDP の 4 倍の投与量で、両薬剤は生物学的に同等と見なされている。従って、

本試験で用いられた CDDP の投与量は  $120 \text{ mg/m}^2$ 、一方本剤は  $325 \text{ mg/m}^2$  であり、本剤の投与量に比べ CDDP の投与量が相対的に多く、本試験で認められた CDDP 併用群の毒性が本剤群に比べて高かったと評価することは困難であると審査センターは考えた。また、本剤の投与量が CDDP に換算して低用量であったことより、本剤群の奏効率が低かった可能性もあると考えている。

の試験では、CDDP の投与量は 1 回  $20 \text{ mg/m}^2 \times 3$  回、又は  $40 \text{ mg/m}^2$  であり、通常用いられる 1 回  $80 \text{ mg/m}^2$  よりも CDDP の投与量は少ないことが懸念された。また、本剤単独で治療後 CDDP を含む MVP 療法を受けていたことも本試験を解釈する上で留意する必要がある。しかし、審査センターは本試験結果より本剤単剤の奏効率は低かったにも関わらず、無増悪生存期間は優れていたことは注目に値すると判断した。

## 3) その他の進行非小細胞肺癌に対する本剤と CDDP を含む併用療法での第 III 相無作為化比較試験

Belani らは臨床病期 IIIB 及び IV 期の非小細胞肺癌(未治療例)に対して、CDDP(1 回投与量  $75 \text{ mg/m}^2$ )と VP-16 併用療法群(PE)179 例と本剤(1 回投与量は AUC=6 に設定)とパクリタキセルの併用療法群(CP)190 例の第 III 相無作為化比較試験を行った(Study No.TAX/69-94.035、Proc Am Soc Clin Oncol 17:455a, 1998 (Abstr #1751))。奏効率は PE 群 14%、CP 群 21.6%であったが、両群に有意差は認められなかった( $p=0.059$ )。grade 3 以上の好中球減少(両群の頻度は約 70%)、好中球減少を伴う発熱及び下痢の頻度は両群で有意差が認められなかったが、grade 3 以上の嘔吐の頻度は PE 群の頻度が高かった( $10.1\% \text{ vs } 3.7\%$ ,  $p=0.021$ )。一方、grade 3 以上の筋肉痛 / 全身倦怠感( $4.3\% \text{ vs } 0\%$ ,  $p=0.007$ )及び末梢神経障害( $4.3\% \text{ vs } 0.6\%$ ,  $p=0.037$ )は CP 群の頻度が有意に高かった。生存期間中央値、及び 1 年生存率は PE 群 274 日及び 33%、CP 群 233 日及び 32%で両群に有意差は認めなかった。

臨床病期 IIIB 及び IV 期の非小細胞肺癌(未治療例)に対して、米国の国立がん研究所(NCI)が研究費助成をして運営している癌臨床試験の共同研究グループのひとつである Southwest Oncology Group (SWOG)は、CDDP(1 回投与量  $100 \text{ mg/m}^2$ )とビンORELビン併用療法群(VC) 186 例と本剤(1 回投与量は AUC=6 に設定)とパクリタキセル(1 回投与量  $225 \text{ mg/m}^2$  3 時間点滴)の併用療法群(CP)190 例の第 III 相無作為化比較試験(SWOG 9509)を行った(Proc Am Soc Clin Oncol 18:461, 1999 (Abstr #1777))。奏効率及び生存期間中央値は両群共に 27%及び 8 ヶ月で差を認めなかった。

VC 群で頻度が高かった有害事象は、grade4 の好中球減少(47% vs 36%,  $p<0.05$ )と悪心(17% vs 6%,  $p<0.01$ )であり、一方 CP 群で高かった事象は、grade 3 の末梢神経障害(8% vs 3%,  $p<0.05$ )であった。また、有害事象のため治療を中止した症例の割合は VC 群で有意に高かった(30% vs 13%,  $p<0.01$ )。この比較試験の結果では、本剤を含んだ CP 療法は VC 療法と比較して治療効果はほぼ同等で、毒性の忍容性は CP 療法が良好であると判断された。

臨床病期 IIIB 及び IV 期の非小細胞肺癌(未治療例)に対して、米国の Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)は、CDDP(1 回投与量 75 mg/m<sup>2</sup>) / パクリタキセル(1 回投与量 135 mg/m<sup>2</sup> 24 時間点滴)併用(A 群)、CDDP(1 回投与量 100 mg/m<sup>2</sup>) / ゲムシタビン併用(B 群)、CDDP(1 回投与量 75 mg/m<sup>2</sup>) / ドセタキセル併用(C 群)、及び本剤(1 回投与量 AUC=6) / パクリタキセル(1 回投与量 225 mg/m<sup>2</sup> 3 時間点滴)併用(D 群)の第 III 相無作為化比較試験(E1594)を行った(Proc Am Soc Clin Oncol 19:1a, 2000 (Abstr #2))。なお、A 群がコントロール群とみなされている。各治療群の奏効率は A 群 21.3%、B 群 21.0%、C 群 17.3%、及び D 群 15.3%であった。grade 3~4 の有害事象を来した症例の割合、及び治療関連死亡例数は、それぞれ A 群; 88% 及び 4/295 例、B 群; 89% 及び 4/290 例、C 群; 83% 及び 6/295 例、D 群; 81% 及び 3/289 例であった。grade 4 の有害事象は A 群と比較して D 群が有意に低かった( $p<0.05$ )。D 群は A 群と比較して grade3 の悪心(A 群 25 例、B 群 37 例、C 群 24 例、D 群 8 例)及び grade3、4 の嘔吐(grade3/4; A 群 3 例/21 例、B 群 7 例/29 例、C 群 3 例/18 例、D 群 2 例/7 例)がいずれも有意に低かった( $p<0.05$ )。観察期間中央値が 7.7 ヶ月時点での無増悪生存期間、及び生存期間中央値は、それぞれ、A 群 3.5 ヶ月、及び 7.8 ヶ月、B 群 4.5 ヶ月、及び 8.1 ヶ月、C 群 3.6 ヶ月、及び 7.4 ヶ月、D 群 3.3 ヶ月、及び 8.2 ヶ月であった。コントロール群である A 群と比較して B 群の無増悪生存期間が有意に優れていた。また生存期間については 4 群間で有意差を認めなかった。

#### [ 国内における非小細胞肺癌に対する本剤の使用状況について ]

国内における非小細胞肺癌に対する本剤を含む化学療法の公表論文(文献データベースである Medline 及び医学中央雑誌にて 1989 年から 1999 年までに国内より公表された文献を検索)は、以下に示す通りである。審査センターは、国内において本剤は非小細胞肺癌に対して使用経験があると判断した。

##### 1) 進行例に対する単剤による第 II 相試験

Jpn J Clin Oncol 19:51, 1989、Cancer Chemother Pharmacol 26:101, 1990、肺癌 39:27, 1999、その他 3 報

##### 2) 進行例に対する他の抗癌剤との併用の第 I 又は II 相試験

肺癌 32:827, 1992、Cancer Chemother Pharmacol 33:154, 1993、肺癌 33:383, 1993、

肺癌 35:157, 1995、Jpn J Clin Oncol 26:316, 1996、Am J Clin Oncol 20:393, 1997、Cancer 82:2166, 1998、その他 5 報

#### [本剤の安全性に関する審査センターの判断]

フィンランド及びオーストリアにおける申請資料及び並びに先に示した最近の臨床試験成績から、非小細胞肺癌症例で特異的に発現する本剤由来の副作用はないと判断した。本剤は CDDP と比較して消化器及び腎毒性が軽度であるが、用量規定因子は血小板減少をはじめとする血液毒性であり(癌と化学療法 14:1292-1296, 1987)、CDDP と発現する毒性の内容が異なる薬剤である。非小細胞肺癌症例は 65 歳以上の高齢者が多いことより、本剤が臨床に導入されることにより今まで CDDP 投与の適応とならなかった高齢者や腎障害を持つ症例に対して血液毒性に十分な注意を払えば、化学療法の適応が拡大される可能性があると考えられる。また、CDDP と比較して、本剤は悪心・嘔吐をはじめとする消化器毒性は軽度であるため、薬剤投与に発現する食欲低下に対する補液等の必要性を減らすことが可能と考えられる。このため、本剤を非小細胞肺癌の治療に用いることにより、比較的若年で全身状態が良好な症例に対して外来での化学療法施行の可能性が広がることが予想される。

#### [本剤の投与量について]

本剤の AUC と発現する毒性の程度及び本剤のクリアランスと糸球体濾過率は関連するため、目標 AUC と糸球体濾過率より本剤の投与量を算出する Calvert 式(J Clin Oncol 7:1748, 1989)や Chatelut 式(J Natl Cancer Inst 87:573, 1995)が提唱され、特に前者が汎用されている。最近の海外の本剤を用いた臨床試験では、投与量は目標 AUC にて規定されている。また、フィンランドの用法・用量には本剤の投与量は Calvert の計算式を用いて設定されている。クレアチニン・クリアランスを近似した糸球体濾過率と Calvert 及び Chatelut の計算式による本剤のクリアランスと血中濃度測定より得られた実際のクリアランスを国内症例で検討した公表学術論文によれば、いずれの計算式を用いても国内症例におけるクリアランスの予測性はあまり高いものではない(J Natl Cancer Inst 89:260, 1997)と報告されており、その原因の一つとして血清クレアチニンの測定法によるバラツキが大きいことが挙げられている。国内の検討では、非小細胞肺癌に対して本剤の 1 回投与量 282 ~ 500 mg/m<sup>2</sup> で実際の AUC が 5 ~ 7 の範囲であった症例は、42 例中 28 例であった(Anticancer Res 17:4571, 1997)。この報告及び本報告書で言及した欧米における本剤を用いた臨床試験では、実測 AUC が測定されていないことを踏まえ、現時点で本剤の投与量を目標 AUC にて規定するのは早計であると審査センターは判断した。この検討結果より、最近の海外の非小細胞肺癌に対する臨床試験で用いられている本剤の投与量は現在の国内承認用量である 1 回 300 ~ 400 mg/m<sup>2</sup> に近いことが推測された。また、非小細胞肺癌は本剤に対しての 1 回投与量 400mg/m<sup>2</sup> にて奏効率及び生存期間は CDDP とほぼ

同じであることが示唆されている。(Clin Lung Cancer 1:34, 1999)。これらにより、現時点では国内で既承認の用法・用量が適切であると審査センターは判断した。

### 3．総合評価

非小細胞肺癌に対して本剤あるいは CDDP を用いた化学療法について今までに報告された試験結果を考察し、以下の理由より、非小細胞肺癌に対する本剤の有効性は認められ、申請者の「非小細胞肺癌に対するカルボプラチンの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考える」という主張は妥当であると審査センターは考え、新たな臨床試験を課することなくカルボプラチンを承認して差し支えないと判断した。

- 1) 現在までに進行非小細胞肺癌に対して、CDDP と本剤とを単剤で各々用いて治療効果を比較した無作為化比較試験は行われていない。このため、現時点では進行非小細胞肺癌に対して CDDP、本剤のいずれがより優れているかを判断することは困難である。未治療の進行非小細胞肺癌に対する 5 つの第 III 相比較試験のうち、ではパクリタキセルとの併用において本剤治療群が CDDP 治療群よりも生存期間が劣っていたと報告されているが、4 つの試験(Proc Am Soc Clin Oncol 17:455a, 1998 (Abstr #1751), Proc Am Soc Clin Oncol 18:461, 1999 (Abstr #1777), Proc Am Soc Clin Oncol 19:1a, 2000 (Abstr #2))で本剤を含む併用化学療法は CDDP を含む併用化学療法と比較して生存期間に関して有意差は認められていない。これらの試験結果より、現時点で本剤が CDDP と比較して進行非小細胞肺癌に対する有効性（生存期間の延長）に関して明らかに劣っているとは判断できない。
- 2) 本剤を含む併用化学療法は、CDDP を含む併用化学療法と比較して、好中球減少、血小板減少及び末梢神経に関する毒性の面では有害事象の出現がより多く示されているものの、腎毒性及び消化器毒性の面での有害事象の出現頻度は軽減されている。したがって、本剤を含む併用化学療法により発現する有害事象全般に対する忍容性は CDDP を含む治療と比較して不良であるという事実は示されていない。本剤は国内で既に頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、子宮頸癌、悪性リンパ腫及び卵巣癌に対して承認されており(承認日；1990 年 3 月 30 日)、今回検討した種々の臨床試験成績をみると有害事象のプロファイルは既承認癌種と同一であり、今回申請された用法・用量での本剤の安全性は確保されていると判断した。本剤は CDDP と毒性の内容が異なるため CDDP の投与が困難な高齢者、腎障害を持つ症例に対する投与やさらに全身状態が良好な症例に対する外来化学療法への応用が可能であると考えられた。

申請者の提出した資料に加えて、本剤の非小細胞肺癌に対する臨床上的有用性が確立していることを示す海外の教科書及び信頼できる学術雑誌に掲載された総説あるいは治療ガイドラインのうち代表的なものを下記に示す。

[教科書]

- 1) De Vita, et al. Cancer Principles & Practice of Oncology 5th edition, J.B. Lippincot Company, p 858, 1997  
Chapter 30 Cancer of the Lung Section 2 Non-Small Cell Lung Cancer
- 2) Abeloff M, et al. Clinical Oncology, Churchill Livingstone, p 1083, 1995  
Chapter 56 Lung
- 3) Gill D, et al. Cecil Textbook of Medicine, 21st edition, WB Saunders, p 449, 2000  
Pulmonary Neoplasms

[総説]

- 1) Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. N Engl J Med 327: 1434-1441, 1992
- 2) Bunn PA and Kelly Karen. Review: New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. Clin Cancer Res 5:1087-1100, 1998

[診療ガイドライン]

- 1) 米国がん研究所(National Cancer Institute) PDQ Treatment Health Professionals  
<http://cacernet.nci.nih.gov>  
Non-small cell lung cancer
- 2) 米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology (ASCO)) Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 15: 2996, 1997

## 審査報告（２）

平成 12 年 7 月 18 日

〔販 売 名〕 注射用パラプラチン 150mg、パラプラチン注射液  
〔一 般 名〕 カルボプラチン  
〔申 請 者〕 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社  
〔申請年月日〕 平成 11 年 10 月 26 日

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 本剤の非小細胞肺癌に対する有効性及び安全性について

現在まで、非小細胞肺癌に対する本剤と CDDP との単剤同志での無作為化比較試験は実施されていないため、どちらの薬剤が優れているかの判断は困難である。進行非小細胞肺癌に対する CDDP、及び本剤各々単剤投与での国内第Ⅱ相試験成績をみると、CDDP(1 回投与量 80 mg/m<sup>2</sup>)の奏効率(Jpn J Cancer Res 76:420, 1985)は、未治療例 20%(2/10)、前化学療法歴あり 13%(4/13)であり、本剤(1 回投与量 400～450 mg/m<sup>2</sup>)の奏効率(Jpn J Clin Oncol 19:51, 1989)は、未治療例 3.6% (1/28)、前化学療法歴あり 6.3%(1/16)であった。一方、海外での本剤単剤投与(1 回投与量 300～450 mg/m<sup>2</sup>)の第Ⅱ相試験成績をみると奏効率は前治療歴あり 10%(31/306)であった。これらの第Ⅱ相試験結果より、非小細胞肺癌に対して本剤は CDDP よりも、単剤投与によりもたらされる奏効率が低い傾向があると申請者は判断し、非小細胞肺癌に関する本剤の国内承認申請は断念された経緯がある。従って、今回改めて非小細胞肺癌に対して本剤の効能追加を承認することの妥当性、また参考資料等に抄録形式のものが多くあることの妥当性についても専門委員より審査センターの見解を求められた。これに対し、審査センターは以下のように回答した。

米国の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)による本剤単独療法と CDDP を含む併用療法の 5 治療群 699 例の無作為化比較試験(EST 1583)では、本剤群(1 回投与量 400 mg/m<sup>2</sup>)の奏効率は 9%(8/88)、無増悪生存期間中央値は 29 週であった ( J Clin Oncol 7:1602, 1989)。本剤終了後 88 例中 43 例は 2 次治療として CDDP を含む併用化学療法が実施され、一方本剤終了後 2 次治療を受けなかった患者のうち 36 例は本剤終了後 4 週間以上生存し、7 例は本剤投与終了後 4 週間以内に死亡した。本剤終了後 4 週間以上生存した症例について、2 次療法を受けた症例と受けなかった症例の生存期間を比較すると両者の生存期間中央値に有意差

は認められていない(36.4 週 vs 29.3 週 ( $p=0.48$ )). さらに様々な予後因子を調整したモデルにおいて、本剤群の奏効率は他の併用療法と比較して低かったが、無増悪生存期間は本剤群の方が有意に( $p=0.01$ )優れており、また生存期間中央値も 31.7 週と他の治療群と比べ有意に優れていた( $p=0.008$ )。従って、本剤単独投与は非小細胞肺癌において奏効率よりも有効性をより反映する指標である生存期間について CDDP を含む併用化学療法よりも優れた成績をもたらすことを本試験成績は示唆していると審査センターは判断した。

レトロスペクティブな検討であるが、海外で実施された未治療進行非小細胞肺癌患者を対象とした CDDP あるいは本剤のそれぞれ単独療法とその他の抗がん剤との併用療法との無作為化比較試験 8 試験の検討では、CDDP 単独投与時(1 回投与量 75 ~ 120 mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup> 投与群は集計からはずした)と本剤単独投与時(1 回投与量 400 mg/m<sup>2</sup>)の奏効率は、CDDP 群では、19%(14/74 例、J Clin Oncol 7:1087, 1989)、12%(13/105 例、J Clin Oncol 11:873, 1993)、12%(25/209 例、J Clin Oncol 16:2459, 1998)、11.1%(29/262 例、J Clin Oncol 18:122, 2000)、13.7%(30/219 例、J Clin Oncol 18:1351, 2000)、本剤群では、16%(11/70 例、Cancer Treat Rep 71:1049, 1987)、12%(6/50 例、Am J Clin Oncol 11:643, 1988)、9%(8/88 例、J Clin Oncol 7:1602, 1989)であった。これらの臨床試験での生存期間中央値は先に挙げた順に CDDP 群では、26 週、6.9 ヶ月、6 ヶ月、7.6 ヶ月、27.7 週、本剤群では 6.5 ヶ月、不詳、31.7 週であった。これらの試験成績より未治療の進行非小細胞肺癌に対して本剤を単独で投与した場合、その治療成績は CDDP と同程度であると審査センターは判断した。

海外で実施された未治療進行非小細胞肺癌症例を対象とした本剤を含む併用療法と CDDP を含む併用療法とを比較した 5 つの大規模無作為化比較試験((a) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)07861 : エトボシド (VP-16)/CDDP(100 例) vs VP-16/本剤(102 例)、(J Clin Oncol 8:1556, 1990)、(b)Pan European Trial(CA139-271):パクリタキセル(PTX)/CDDP(284 例) vs PTX/本剤(279 例)、(Eur J Cancer 35(Suppl 4):973, 1999 (Abstr #973))、(c) Southwest Oncology Group (SWOG)9509:ピノレルビン/CDDP(186 例) vs PTX/本剤(190 例)、Proc Am Soc Clin Oncol 18:461, 1999 (abstr#1777)、(d) 米国での Belani らによる試験(TAX/69-94.035):VP-16/CDDP(179 例) vs PTX/本剤(190 例)、Proc Am Soc Clin Oncol 17:455a, 1998(abstr #1751)、(e) ECOG1594:PTX/CDDP (295 例)と PTX/本剤(289 例)、その他 CDDP との併用化学療法 2 群、Proc Am Soc Clin Oncol 19:1a, 2000(abstr #2))のうち、は Clin Lung Cancer 1:90, 1999 に、SWOG9509 は Clin Lung Cancer 1:23, 1999 に短報形式ではあるが臨床試験成績が公表されていること、Belani らの試験(TAX/69-94.035)、及び Pan European Trial は申請者が実施した治験であり、このうち Belani らの試験については治験総括



報告書の提出を受けて、その内容等を審査センターにおいて詳しく検討し得たこと。さらに、SWOG、ECOG の試験はいずれも公的研究費に基づく臨床試験であり、ICH-GCP 対応でありモニタリング、監査等によりデータの信頼性が確保されている上に、今回、審査センターはプロトコル、モニタリングレポート等の詳細な情報を主任研究者等より直接入手し、臨床試験の内容の吟味を行い得たこと等、単なる抄録の文章のみからデータを審査したわけではないこと。

#### PTX との併用療法における本剤と CDDP の 2 つの無作為化比較試験

及び Belani らによる試験)において、本剤併用群は CDDP 併用群と比較して、骨髄抑制(白血球減少、及び血小板減少)の頻度が高いものの、悪心、嘔吐、並びに腎毒性の発現頻度が低いことが示されている。このことは CDDP の持つ毒性プロフィールと本剤のそれは異なることを示しており、65 歳以上の高齢者患者が多い非小細胞肺癌患者に対して、CDDP とは異なる副作用プロフィールを持つ本剤を選択できる機会を与えられることの臨床的意義は大きいと審査センターは考えている。さらに、国内で既に卵巣癌、悪性リンパ腫等に対して承認されており(1990 年 3 月)、その市販後の安全性情報や国内臨床試験(Jpn J Cancer Res 76:420, 1985)の結果から非小細胞肺癌患者に特異的に発現する本剤由来の副作用は認められておらず、このため、申請された用法・用量における本剤の非小細胞肺癌に対する国内の安全性は確保されていると判断した。

これらの判断に対しては、専門委員からの支持が得られた。

また、本剤単独投与時、生存期間等は、併用療法での治療成績に比べて同程度であるものの奏効率については劣っているため、用法・用量を併用療法に限定する必要はないものの単独投与時の奏効率が必ずしも優れたものではないことを情報提供する必要性があるのではないかと意見が専門委員より出された。これを受けて、審査センターは、本剤単剤の奏効率、無増悪期間、生存期間、及び本剤と他の抗がん剤との併用療法時の治療成績等を添付文書に記載する必要性について申請者に尋ねた。申請者は、添付文書、臨床成績の項にそれらの情報を記載すると回答し、審査センターはこれを了承した。

## 2) 非小細胞肺癌に対する本剤の有用性を示す教科書等の資料について

非小細胞肺癌に対して本剤の有用性が確立していると判断した根拠について専門委員より審査センターの見解を求められた。

内科学の国際的標準教科書である Cecil 内科学書の肺腫瘍の項には “ A number of drugs are frequently used: cisplatin, carboplatin, paclitaxel, mitomycin, vinca alkaloids, ifosfamide, and etoposide. Newer regimens, such as carboplatin and paclitaxel, have improved activity over the regimens with which most controlled

trials have been performed.”と記載されている(Pulmonary Neoplasms: Cecil Textbook of Medicine, 21st edition, WB Saunders, p449, 2000)。また、米国のNCIによる非小細胞肺癌の診療ガイドラインには進行例に対して類似した治療成績(生存期間)を示す併用化学療法として、CDDPを含む併用化学療法以外に本剤とPTXの併用化学療法が記述されている(Non-small cell lung cancer:PDQ Treatment Health Professionals (2000年6月版)、<http://cancernet.nci.nih.gov>)。その他、米国臨床腫瘍学会(ASCO)による進行非小細胞肺癌に対する診療ガイドラインでは“白金製剤を中心とした併用化学療法が推奨され、本剤がCDDPとほぼ同等の効果を示すことが示唆されているが、単剤による両剤の比較試験は行われておらず、また白金製剤を中心とした併用化学療法のうちどの治療が最良であるかは決まっていない。”と記載されている(J Clin Oncol 15:2996, 1997)。さらに、審査報告(1)に挙げた教科書、及び総説の記載内容並びに日本癌治療学会からの要望書の内容を総合すると、本剤はCDDPと並んで進行非小細胞肺癌に対する化学療法においてその有用性は確立し世界的に汎用されていると判断した。

本剤の国内使用成績調査(1990年3月～1994年3月)では、5786例中605例が非小細胞肺癌に対する投与例であった。また、審査報告(1)に示した様に、1989年から1999年までに国内で公表された進行非小細胞肺癌に対する本剤単剤の第II相試験6報、他の抗癌剤との併用の第I又はII相試験12報が公表されている。これらの事項より本剤は非小細胞肺癌に対して既に国内で広く用いられていると判断した。

以上より、非小細胞肺癌に対して本剤の有用性は確立していると審査センターは判断した。

## 2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容(新効能に係る医薬品)について、「申請時の用法・用量」を変更することなく、本剤を承認して差し支えないと判断した。