

図3：組織型別のOSのKaplan-Meier曲線（JMDB試験、ITT集団）

機構は、本薬の有効性について、病理組織型別で効果の大きさに差異が認められる原因について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

化学療法の治療歴のない進行NSCLC患者の摘出標本を用いた研究結果から、チミジル酸合成酵素の発現レベルは、腺癌に比して扁平上皮癌で高いことが報告されている（Cancer 2006; 107: 1589-1596）。本薬はヌクレオチドの生合成において重要な役割を担う葉酸依存性の酵素の一つであるチミジル酸合成酵素を阻害するが、非臨床試験ではチミジル酸合成酵素発現レベルの上昇と本薬の感受性低下とが相関することが報告されている（Biochem Pharmacol. 2003; 66: 431-438）。以上から、チミジル酸合成酵素高発現の扁平上皮癌で本薬の効果が減弱するとの仮説を探索的に検討する目的で、JMEI試験の組織型別部分集団解析を事後に行い、JMDB試験においては、組織型と生存期間についての解析をデータロック前に予め計画した。

機構は以下のように考える。

申請者の説明や公表文献（J Clin Oncol 2008; 26(21): 3543-3551、Cancer 2006; 107: 1589-1596）で報告されているように、扁平上皮癌でチミジル酸合成酵素の発現が高いことが本薬の扁平上皮癌での効果の大きさが減弱する原因の一つである可能性はあるが、現時点では明確な結論が得られていないため、チミジル酸合成酵素発現量と本薬の有効性との関係については引き続き情報収集する必要があると考える。ただし、JMDB試験で事前に計画されていた組織型別解析の結果、組織型によって各群のOSの差が異なる傾向があり、扁平上皮癌の集団においては本薬/CDDP群のOSがGEM/CDDP群を下回ったこと、また二次治療例を対象に本薬とDTXを比較したJMEI試験及び二次治療例又は二次治療抵抗例を対象とした国内試験（NS01試験）の組織型別のレトロスペクティブ解析でも同じ傾向が認め

られた（「(2) 二次治療について」及び「(3) 二次治療抵抗例について」の項参照）ことから、機構は、一次治療の対象では本薬/CDDP 併用投与以外の標準的な治療法も存在することを考慮すると、扁平上皮癌に対しては本薬を含まない他の治療法を選択することが望ましいと考える。

(2) 二次治療について

機構は、二次治療における本薬の有効性に関し、術前・術後補助化学療法を含む少なくとも一つの化学療法レジメンによる治療歴のある局所進行又は転移性（臨床病期Ⅲ期又はⅣ期）NSCLC 患者を対象とした JMEI 試験について、以下の検討を行った。

①対照薬 DTX について

JMEI 試験では、対照薬は DTX と設定されていたが、国際的なガイドラインである NCCN Practice guidelines in Oncology (v.2.2009、accessed 2009/02、at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf) や臨床腫瘍学の国際的な教科書（CANCER: Principle and Practice of Oncology (8th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008)）において、DTX は NSCLC に対する二次治療薬の一つとして記載されていることから、当該設定は適切であったと考える。また、DTX の用量についても、公表論文（J Clin Oncol 2000; 18: 2354-2362 等）を踏まえて、75mg/m² と設定したことは適切であったと考える。

②非劣性検証について

JMEI 試験における本薬群の DTX 群に対する OS のハザード比[95%CI]は 0.99[0.82, 1.20] であり、95%CI の上限値が非劣性限界値 1.11 を上回ったことから、本薬単独投与の DTX に対する非劣性は検証されなかった。一方、申請者は、Percent retention 法を適用した結果、本薬が有する DTX の BSC に対する効果の保持割合 [95%CI] は 102% [52, 157%] であり、信頼区間の下限が 50% を超えていたことから、本薬単独投与の DTX に対する非劣性が示されたと説明している。

機構は、データベースの固定直前に Percent retention 法による解析が計画された経緯について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

米国 Eli Lilly and Company は、JMEI 試験の非劣性限界値を Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) の助言に基づきハザード比として 1.11 と設定した。しかし、20 年 月 日に、FDA から非劣性限界値は対照薬が有する効果の少なくとも 50% を保持する観点から設定するべきであるとの指摘を受けた。しかしながら、非劣性限界値を変更することなく、20 年 月 日に最初の症例がランダム化された。20 年 月 日開催の FDA と米国研究製薬工業協会（PhRMA）の会合において FDA より Percent retention の考え方が紹介され、2003 年 1 月に Percent retention に関する論文が掲載された（Stat Med 2003; 22:239-264）。米国 Eli Lilly and Company は当該経緯を踏まえ、Percent retention 法を用いた解析を実施すること決定したが、その時点で最終症例の登録は終了しており、データベースの固定間近であったことから、治験実施計画書の改訂は行わず、20 年 月 日に解析計画書に Percent retention 法を用いた解析を実施することを記載し、20 年 月 日にデータベースを固定した。

機構は、以下のように考える。

米国 Eli Lilly and Company が、FDA の指摘を受けてから 2 年以上経過した時点で、その指摘に対応している理由は不明であるが、Percent retention 法による解析計画が治験実施計画書には記載されず、データ固定直前に解析計画書のみに記載されていることを踏まえ、当該方法は探索的解析の一つであると判断した。したがって、Percent retention 法によって本薬単独投与の DTX に対する非劣性が検証されたとする申請者の主張は了承できないと考え

る。

③本薬群と DTX 群の OS の差について

機構は、非劣性が検証されなかった原因を検討するために、主として以下の検討を行った。

(a) 割付因子に設定された背景因子の分布

割付因子に設定された各背景因子の分布は、下表のとおりである。群間で分布が異なる因子は、設定された割付因子では認められなかった。

割付因子に設定された背景因子の分布 (JMEI 試験、ITT 集団)

	例数 (%)		例数 (%)	
	本薬群	DTX 群	本薬群	DTX 群
ECOG PS				
全体	264 (49.1)	274 (50.9)		
0	52 (19.7)	48 (17.5)		
1	182 (68.9)	192 (70.1)		
2	30 (11.4)	34 (12.4)		
組織型				
全体	283 (49.6)	288 (50.4)		
腺癌	154 (54.4)	142 (49.3)		
細気管支肺胞上皮癌	4 (1.4)	1 (0.3)		
扁平上皮癌	78 (27.6)	93 (32.3)		
その他	47 (16.6)	52 (18.1)		
ホモシステイン				
全体	283 (49.7)	286 (50.3)		
< 12 umol/L	202 (71.4)	197 (68.9)		
≥ 12 umol/L	81 (28.6)	89 (31.1)		
病期				
全体	283 (49.6)	288 (50.4)		
IIIA	14 (4.9)	13 (4.5)		
IIIB	57 (20.1)	60 (20.8)		
IV	212 (74.9)	215 (74.7)		
前化学療法レジメン数				
全体	283 (49.6)	288 (50.4)		
1	270 (95.4)	268 (93.1)		
2	13 (4.6)	20 (6.9)		
白金含有レジメンの前化学療法歴				
全体	283 (49.6)	288 (50.4)		
無	21 (7.4)	29 (10.1)		
有	262 (92.6)	259 (89.9)		
タキサンを含む前化学療法歴				
全体	283 (49.6)	288 (50.4)		
無	210 (74.2)	208 (72.2)		
有	73 (25.8)	80 (27.8)		
化学療法に対する最良効果				
全体	283 (49.6)	288 (50.4)		
CR	12 (4.2)	4 (1.4)		
PR	89 (31.4)	101 (35.1)		
SD	106 (37.5)	93 (32.3)		
PD	67 (23.7)	73 (25.3)		
Unkown or Not Done	4 (1.4)	11 (3.8)		
NE	5 (1.8)	6 (2.1)		
最終化学療法からの時間				
全体	278 (49.4)	285 (50.6)		
3 カ月未満	140 (50.4)	137 (48.1)		
3 カ月以上	138 (49.6)	148 (51.9)		

(b) 予後因子の調整下での各群の OS の差

Cox 回帰分析を用いて、予後因子の調整下での本薬の DTX に対するハザード比が推定された。共変量として ECOG PS、病期、白金含有レジメンの前化学療法歴、タキサンによる前化学療法歴、前化学療法レジメン数、前化学療法に対する最良効果、最終化学療法からの期間が選択された。ステップワイズ法に基づいて変数選択が行われた結果、ECOG PS、病期、最終化学療法からの期間が選択された。これらの共変量で調整したときの本薬の DTX に対するハザード比は下表のとおりである。未調整ハザード比 [95%CI] が 0.99 [0.82, 1.20] であるのに対して、調整ハザード比 [95%CI] は 0.93 [0.76, 1.13] となり、ハザード比が大きく異なることはなかった。

治療群と各共変量のハザード比 (JMEI 試験、ITT 集団)

変数	ハザード比	95%CI
治療群 (DTX に対する本薬)	0.93	[0.76, 1.13]
ECOG PS (2 に対する 0/1)	0.25	[0.19, 0.34]
最終化学療法からの期間 (3 カ月未満に対する 3 カ月以上)	0.74	[0.60, 0.90]
病期 (IV に対する III)	0.77	[0.60, 0.97]

(c) 部分集団ごとの各群の OS の差

ステップワイズ法により選択された ECOG PS、病期及び最終化学療法からの期間別の本薬の DTX に対するハザード比及び治療群との交互作用の検定結果は下表のとおりである。いずれかの部分集団で本薬群の OS が DTX 群に比べて大きく下回る傾向は認められなかった。

部分集団ごとのハザード比 (JMEI 試験)

	本薬群の MST (カ月)	DTX 群の MST (カ月)	HR	治療群との交互作用
ECOG PS				
0 又は 1	9.4	9.1	1.00	0.167
2	3.6	2.2	0.75	
病期				
III	9.3	10.3	1.01	0.947
IV	7.9	7.2	0.99	
最終化学療法からの期間				
3 カ月未満	7.0	6.2	1.06	0.470
3 カ月以上	9.3	9.2	0.92	

(d) 組織型別での各群の OS の差

JMEI 試験における事後の組織型別の有効性の結果は、下表及び下図 (OS の Kaplan-Meier 曲線) のとおりである。組織型によって本薬群と DTX 群の差が異なる傾向が示唆され、特に、扁平上皮癌の集団においては、本薬群の OS が DTX 群よりも下回る傾向が認められた。また、OS 及び PFS における治療と組織型の交互作用を評価した結果、OS についての交互作用が示された (OS: $p = 0.002$ 、PFS: $p = 0.057$)。

組織型別の OS、PFS 及び奏効率 (JMEI 試験、ITT 集団)

	腺癌		大細胞癌		扁平上皮癌		その他の組織型	
	本薬群	DTX 群						
症例数	158	143	18	29	78	94	29	22
MST (カ月)	9.0	9.2	12.8	4.5	6.2	7.4	9.4	7.9
HR [95% CI]	1.09 [0.83, 1.44]		0.38 [0.18, 0.78]		1.31 [0.93, 1.86]		0.62 [0.32, 1.23]	
調整 HR [95% CI]	0.92 [0.69, 1.22]		0.27 [0.11, 0.63]		1.56 [1.08, 2.26]		0.57 [0.27, 1.20]	
PFS 中央値 (カ月)	3.5	3.5	2.9	1.3	2.3	2.7	1.8	2.4
HR [95% CI]	0.93 [0.73, 1.18]		0.53 [0.28, 1.00]		1.28 [0.93, 1.75]		1.13 [0.62, 2.06]	
調整 HR [95% CI]	0.83 [0.65, 1.06]		0.43 [0.20, 0.94]		1.40 [1.01, 1.96]		0.94 [0.49, 1.80]	
奏効率	12.8	9.9	12.5	3.7	2.8	8.1	3.7	10.0

*: 調整 HR の推定に用いた共変量: 性、病期、ECOG PS、前化学療法からの期間

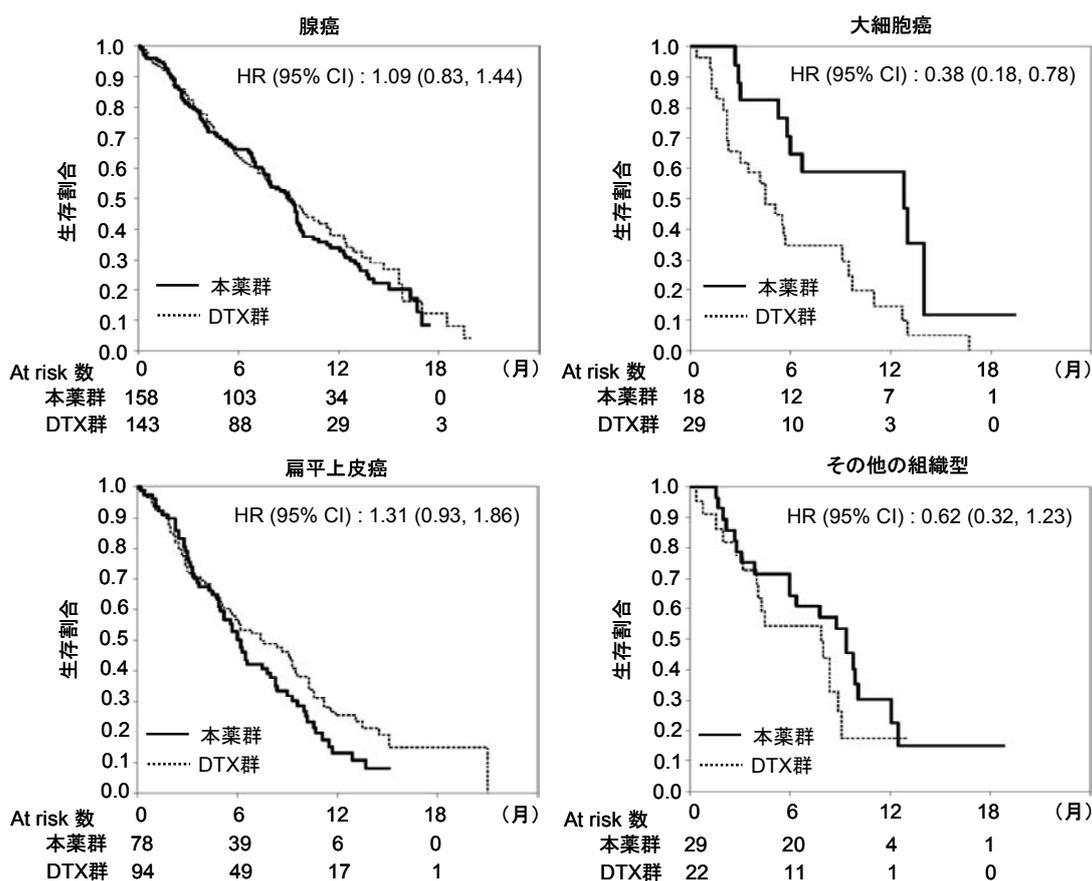


図 4 : 組織型別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (JMEI 試験、ITT 集団)

(e) 後治療別での各群の OS の差

本薬群の 32.1% (85/265 例) の症例に対して後治療として DTX が用いられていた。後治療としての化学療法の種類別 MST は下表のとおりである。いずれの集団においても、本薬群の MST が DTX を大きく下回ることにはなかった。また、本薬群で後治療として DTX が投与された集団の MST と DTX を投与されなかった集団の MST が大きく異なることはなかった。

化学療法 (後治療) の種類別における MST (JMEI 試験、RT*集団)

化学療法の種類	本薬 (N=265)	DTX (N=276)
化学療法なし	6.2 カ月	5.0 カ月
化学療法あり		
DTX 有	9.6 カ月	10.1 カ月
DTX 無	10.6 カ月	11.2 カ月

*: Randomized and treated

機構は、以上の検討を踏まえた上で、二次治療における本薬単独投与の有効性について、以下のように考える。

JMEI 試験では、本薬単独投与の DTX に対する非劣性は検証されていないと判断した。非劣性が検証されなかった原因を検討するために、各群の予後因子の分布の差異、予後因子調整下での各群の OS の差、部分集団ごとの各群の OS の差等を評価した。その結果、予後因子の分布に不均衡は認められず、予後因子の調整の有無で本薬群の DTX 群に対するハザード比が大きく異なることもなかった。

しかしながら、部分集団別に各群の OS の差を評価した結果、扁平上皮癌の集団において本薬群の OS が DTX 群よりも下回る傾向が認められた。ITT 集団のうち約 30%の症例が扁平上皮癌であったことを考慮すると、この傾向が、非劣性が検証されなかった原因の一つである可能性があると考えた。扁平上皮癌以外の集団においては、本薬群の OS が DTX 群の OS を大きく下回ることはないと考えられるものの、いずれも探索的な解析結果であるため、JMEI 試験成績から、本薬単独投与は DTX に対して非劣性であると判断出来ることはできないと考える。

(3) 二次治療抵抗例について

国内第Ⅱ相試験（NS01 試験）は、術前・術後補助化学療法は含まない 1 又は 2 レジメンの化学療法による治療歴を有する進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として実施されており、前化学療法治療歴のレジメン数別の OS の結果は、下表のとおりである。

前化学療法治療歴のレジメン数別 OS（NS01 試験、FAS）

	前化学療法治療歴 1 レジメン		前化学療法治療歴 2 レジメン	
	500mg/m ² 群	1000mg/m ² 群	500mg/m ² 群	1000mg/m ² 群
症例数	43	53	65	55
MST [95%CI]	9.4 [7.5, -]	10.2 (7.7, 19.0]	18.9 (14.3, -]	13.6 (10.8, 16.0]
HR (1 レジメン/2 レジメン) [95% CI]			1.37 [0.96, 1.94]	
調整 HR* (1 レジメン/2 レジメン) [95% CI]			1.30 [0.91, 1.86]	

*: 調整 HR の推定に用いた共変量：用量、組織型

機構は、二次治療抵抗例に対する本薬単独投与は、症例数が少ない探索的な検討結果にとどまり、当該患者層に対して本薬を積極的に使用する根拠は得られていないと判断した。なお、当該試験における扁平上皮癌及び扁平上皮癌以外の集団における OS の結果は、下表のとおりである。機構は、JMDB 試験及び JMEI 試験での検討と同様に、NS01 試験においても、扁平上皮癌の集団では他の組織型に比較して本薬による OS が下回る傾向にあることを確認した（下表）。

扁平上皮癌集団と非扁平上皮癌集団における OS（NS01 試験、FAS）

	扁平上皮癌		扁平上皮癌以外	
	500mg/m ² 群	1000mg/m ² 群	500mg/m ² 群	1000mg/m ² 群
症例数	23	25	85	83
MST (カ月)	7.9	8.6	— [§]	13.5
ハザード比（扁平上皮癌/扁平 上皮癌以外） [95% CI]			2.11 [1.44, 3.10]	
調整ハザード比*（扁平上皮癌/ 扁平上皮癌以外） [95% CI]			2.05 [1.40, 3.02]	

*: 調整 HR の推定に用いた共変量：用量、前化学療法治療歴レジメン数

§: 到達せず

3) 安全性について

機構は、今回提出された臨床試験成績及び悪性胸膜中皮腫の製造販売後調査で得られた日本人での安全性情報を中心に検討を行い、本薬に特徴的な有害事象には、骨髄抑制、消化管障害、ILD、発疹、横紋筋融解症があり、NSCLC に対する本薬の使用にあたってはこれらに十分注意する必要があると判断した。したがって、製造販売後には当該事象を重点

調査項目として情報収集を行う必要があると考える（「7）製造販売後の検討事項について」の項参照）。特に、発現率に人種間差の存在が示唆され、日本人で発現率が高い可能性があるILDについては極めて慎重に観察を行い、ILD発現時には遅滞なく適切な対処が行われるよう注意喚起を行う必要があると判断した。また、日本人NSCLC患者における本薬/CDDP併用投与に関する治療成績は提出されていないことから、製造販売後には本薬/CDDP併用投与の実施例に関しては、ILDを含めた副作用の発現状況、減量・投与延期の状況及び実施サイクル数も含めて情報収集する必要があると考える（「7）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

(1) ILD様事象について

申請者は、ILD様事象の発現状況について、以下のように説明した。2006年3月31日時点における本薬の国内外の臨床試験及び製造販売後の使用経験では、本薬投与例は、それぞれ12,541例及び約80,000例（2006年3月31日時点での本薬の使用量216kgから換算した推定患者数）であった。うち48例（自発報告14例及び臨床試験からの報告34例）の重篤なILD様事象が報告された。国内では9例のILD様事象が認められ、全てNS01試験からの報告であった。海外では39例のILD様事象が報告され、内訳は自発報告14例、臨床試験25例であった。本薬との因果関係が否定できないと判断された重篤なILD様事象は33/48例で、内訳は国内8例、海外25例（自発報告13例、臨床試験12例（H3E-MC-JMEU試験の1例含む））であった。

NS01試験において、安全性解析対象症例225例中9例〔500mg/m²群の6/114例（5.3%）、1000mg/m²群の3/111例（2.7%）〕で治験期間中にILDが発現し、すべて重篤なTEAEとされ、このうち1例はILDによる死亡と報告された。9例中8例（3.6%）は本薬との因果関係が否定できないと判断された。また、下表のように呼吸器、胸郭および縦隔障害の重篤なTEAEの発現が報告された。

呼吸器、胸郭および縦隔障害の重篤なTEAE（NS01試験）

器官別大分類/基本語	500mg/m ² 群 (N=114)	1000mg/m ² 群 (N=111)
重篤なTEAEを発現した症例	19 (16.7%)	20 (18.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (7.9%)	5 (4.5%)
ILD	6 (5.3%)	3 (2.7%)
無呼吸	1 (0.9%)	0 (0%)
労作性呼吸困難	1 (0.9%)	0 (0%)
喀血	1 (0.9%)	0 (0%)
咳嗽	0 (0%)	1 (0.9%)
呼吸困難	0 (0%)	1 (0.9%)

ILDによる死亡例は74歳男性の扁平上皮癌患者で、本薬投与前より低酸素血症及び呼吸困難が認められ酸素吸入が行われていた。本薬投与開始第3日目に胸部レントゲン単純写真にて左肺に線状浸潤影、低酸素血症の悪化が認められ、第6日目より低酸素血症の急激な増悪、左肺の浸潤影等からILDが疑われ、ステロイドパルス等が施行されたが改善せず、同日治験中止が決定された。第10日目に病状改善認められず、死亡が確認された。担当医は治験薬による急性肺障害（薬剤性肺臓炎）も否定できない旨の判断を行っており、剖検の結果でもそれに矛盾しない旨の病理所見が提出された。

死亡例以外の重篤なILDを発現した8/225例の概要は下表のとおりであった。

NS01 試験にて報告された死亡例以外の重篤なILD発現症例一覧

番号	投与群 (mg/m ²)	性別	年齢	組織型	因果関係	程度 (最悪重症度)	発現時投与量 (mg/m ²)	本薬の処置	転帰	投与から発現までの期間	発現から転帰までの期間	ステロイド投与
1	500	男	63	大細胞癌	あり	Grade 3	500	—*	回復 (消失)	88 日間	19 日間	あり
2	500	男	73	扁平上皮癌	あり	Grade 3	500	治験中止	回復 (消失)	26 日間	84 日間	あり
3	500	男	67	腺癌	なし	Grade 3	500	治験中止	死亡	13 日間	21 日間	なし
4	500	女	72	扁平上皮癌	あり	Grade 2	500	治験中止	軽快	43 日間	28 日間	あり
5	500	男	61	腺癌	あり	Grade 2	500	治験中止	回復 (消失)	42 日間	22 日間	あり
6	1000	男	73	扁平上皮癌	あり	Grade 3	1000	治験中止	未回復 (不変)	71 日間	41 日間	あり
7	1000	男	72	腺癌	あり	Grade 3	1000	治験中止	回復 (消失)	40 日間	61 日間	あり
8	1000	男	64	扁平上皮癌	あり	Grade 3	1000	治験中止	軽快	67 日間	96 日間	あり

*：当該事象は治験終了後に発症した。

また、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (H3E-JE-ME01 試験、以下、「ME01 試験」) においては、2 例で肺障害の発現が認められたが、いずれも効果安全性評価委員会での検討の結果、本薬によるILD様事象とは判定されなかった (「平成 18 年 11 月 20 日 審査報告書アリムタ注射用 500mg」、http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070104/53047100_21900AMX00002_A101_3.pdf 参照)。

機構は、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした製造販売後全例調査にて調査中の日本人における本薬投与によるILDの発現状況に関する最新情報を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

製造販売後全例調査において、2008 年 5 月 31 日までの投与開始症例として、951 例の症例が登録された。これらの登録症例のうち、2009 年 2 月 16 日現在までに本薬との因果関係を否定できないILDとして、重篤 13 例、非重篤 1 例の計 14 例が報告されている。また、製造販売後全例調査の中間解析の結果 (2008 年 8 月 3 日データカットオフ、第 4 回安全性定期報告 (PSR) 解析対象症例として 437 例) では、ILDの発現頻度は、1.4% (6/437 例) であった。

悪性胸膜中皮種における製造販売後全例調査にて報告されたILD症例一覧
(2009 年 2 月 16 日データカットオフ時点)

番号	性別	年齢	因果関係 (報告医)	程度	投与量 (発現時)	本薬の処置	転帰	投与から発現までの期間	画像パターン分類	ILD advisory board における評価結果	ステロイド投与
1	男	65	あり	重篤	735mg/body	中止	軽快	投与 16 日目 (1 サイクル目 day16)	AIP like pattern*	間質性肺炎 本薬との因果関係はあり	あり
2	男	78	あり	重篤	500mg/m ²	中止	回復	投与 32 日目 (1 サイクル目 day32)	NSIP like pattern†	間質性肺炎 本薬との因果関係はあり	あり

3	男	59	あり	非重篤	880mg/body	中止	未回復	投与 65 日目 (3 サイクル目 day16)	記載なし	本薬との因果関係は判定不能	なし
4	男	61	あり	重篤	740mg/body	中止	死亡	投与 147 日目 (5 サイクル目 day42)	AIP like pattern	間質性肺炎 本薬との因果関係はあり	あり
5	男	63	あり	重篤	500mg/m ²	中止	死亡	投与 140 日目 (5 サイクル目 day35)	AIP like pattern	間質性肺炎 本薬との因果関係はあり	あり
6	男	67	不明	重篤	760mg/body	中止	未回復	投与 106 日目 (4 サイクル目 day13)	AIP like pattern	間質性肺炎 本薬との因果関係はあり	あり
7	男	80	不明	重篤	840mg/body	投与終了後発現	未回復	投与 142 日目 (5 サイクル目 day43)	AIP like pattern	間質性肺炎 本薬との因果関係はあり	あり
8	男	75	あり	重篤	525mg/body	中止	未回復	投与 10 日目 (1 サイクル目 day10)	記載なし	細菌性肺炎、 肺出血、浮腫 性変化などの 肺胞性陰影が 疑われる 本薬との因果 関係はなし	あり
9	男	70	あり	重篤	500mg/m ²	中止	軽快	投与 8 日目 (1 サイクル目 day8)	AIP like pattern	間質性肺炎 本薬との因果 関係は否定で きない	あり
10	男	77	あり	重篤	847mg/body	中止	死亡	投与 16 日目 (1 サイクル目 day16)	AIP like pattern	間質性肺炎 本薬との因果 関係はあり	あり
11	男	65	あり	重篤	600mg/body	中止	死亡	投与 3 日目 (1 サイクル目 day3)	AEP like pattern [‡] or AIP like pattern	間質性肺炎 アリムタとの 因果関係あり	あり
12	女	66	あり	重篤	500mg/m ²	中止	軽快	投与 11 日目 (1 サイクル目 day11)	—	間質性肺炎 は否定的	あり
13	男	57	不明	重篤	500mg/m ²	中止	未回復	投与 49 日目 (2 サイクル目 day28)	未検討	未検討	あり
14	男	73	不明	重篤	500mg/m ²	中止	軽快	投与 70 日目 (2 サイクル目 day48)	未検討	未検討	あり

*：急性間質性肺炎類似パターン（AIP like pattern：Acute Interstitial Pneumonia like pattern）

†：非特異性間質性肺炎パターン（NSIP like pattern：Nonspecific Interstitial Pneumonia like pattern）

‡：好酸球性肺炎類似パターン（AEP like pattern：Acute eosinophilic pneumonia like pattern）

機構は、ILD 発現に関する国内外差について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

米国 Eli Lilly and Company 又は申請者が実施した臨床試験において 1983 年 1 月 1 日から 2007 年 7 月 31 日までに報告された重篤な副作用のうち、ILD は国内で 8/274 例（2.92%）、海外で 5/15,085 例（0.03%）に発現し、さらに、国内で認められた重篤な ILD 8 例はすべて NSCLC を対象とした NS01 試験で認められた。

国内外の臨床試験において、NSCLC 患者（4,146 例）又は悪性胸膜中皮腫患者（7,035 例）

に発現した重篤な副作用のうち、いずれか一方の発現率が 0.5%以上であった事象を検討した結果、NSCLC と悪性胸膜中皮腫で 2%以上の発生頻度の差が認められた事象は、好中球減少症（NSCLC：4.05%（168/4,146 例）、悪性胸膜中皮腫 1.36%（96/7,035 例））及び好中球数減少（NSCLC：3.09%（128/4,146 例）、悪性胸膜中皮腫：0.06%（4/7,035 例））であったが、いずれも約 3%とわずかな差であり、頻度・事象ともに疾患による明確な差異は認められなかった。

機構は、以上の国内臨床試験（NS01 試験及び ME01 試験）、海外臨床試験、及び国内外の製造販売後安全性情報の結果を踏まえ、ILD の発現については、外国人に比べて日本人で発現のリスクが高いことが示唆されていると考える。したがって、本薬使用時においては、開始前に肺の画像所見及び動脈血酸素飽和度の確認を行う等、患者選択を適切に行い、ILD に対する対策を念頭においた上で治療を開始し、治療開始後も適切な観察が行われるよう注意喚起する必要があると考える。

これに対して、申請者は以下のように説明している。
本薬の ILD に対する注意喚起として、現在の使用上の注意では「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、及び「重大な副作用」の項に記載を行っており、ウェブサイト上（<https://www.alimta.jp>）及び医薬情報提供担当者を通じて適時情報提供を行うことで注意喚起の強化に努めているため、現時点において緊急に対策を講ずる必要はないと判断しているが、今後も積極的な安全監視活動を継続して行い、必要に応じて安全確保措置を検討する。

機構は、これを了承した。

(2) 組織型別の安全性について

機構は、JMDB 試験、JMEI 試験及び NS01 試験における組織型別の安全性について説明を求めたところ、申請者は下表を提示し、一定の傾向はなく、特定の組織型だけに懸念される安全性上の問題点は認められなかった、と説明し、機構は了承した。

組織型別安全性の概要（JMDB 試験）

	本薬/CDDP 群			
	扁平上皮癌	腺癌	大細胞癌	その他の組織型
症例数	235	425	76	103
有害事象	228 (97.0%)	414 (97.4%)	75 (98.7%)	95 (92.2%)
死亡（治験期間及び最終投与から 30 日以内）	6 (2.6%)	5 (1.2%)	0 (0%)	2 (1.9%)
重篤な有害事象	94 (40.0%)	137 (32.2%)	25 (32.9%)	38 (36.9%)
本薬の投与中止に至った有害事象	18 (7.7%)	32 (7.5%)	7 (9.2%)	8 (7.8%)

	GEM/CDDP 群			
	扁平上皮癌	腺癌	大細胞癌	その他の組織型
症例数	221	396	75	138
有害事象	216 (97.7%)	384 (97.0%)	74 (98.7%)	133 (96.4%)
死亡（治験期間及び最終投与から 30 日以内）	4 (1.8%)	7 (1.8%)	0 (0%)	3 (2.2%)
重篤な有害事象	86 (38.9%)	151 (38.1%)	31 (41.3%)	47 (34.1%)
本薬の投与中止に至った有害事象	23 (10.4%)	27 (6.8%)	4 (5.3%)	15 (10.9%)

組織型別安全性の概要（JMEI 試験）

	本薬群			
	扁平上皮癌	腺癌	大細胞癌	その他の組織型
症例数	73	149	15	28
有害事象	72 (98.6%)	144 (96.6%)	15 (100%)	28 (100%)
死亡（治験期間及び最終投与から 30 日以内）	8 (11.0%)	9 (6.0%)	1 (6.7%)	0 (0%)
重篤な有害事象	27 (37.0%)	56 (37.6%)	7 (46.7%)	9 (32.1%)
本薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.4%)	15 (10.1%)	0 (0%)	2 (7.1%)

	DTX 群			
	扁平上皮癌	腺癌	大細胞癌	その他の組織型
症例数	86	142	28	20
有害事象	86 (100%)	138 (97.2%)	28 (100%)	20 (100%)
死亡（治験期間及び最終投与から 30 日以内）	9 (10.5%)	15 (10.6%)	4 (14.3%)	4 (20.0%)
重篤な有害事象	43 (50.0%)	61 (43.0%)	7 (25.0%)	9 (45.0%)
本薬の投与中止に至った有害事象	10 (11.6%)	12 (8.5%)	1 (3.6%)	2 (50.0%)

組織型別安全性の概要（NS01 試験）

	本薬 500mg/m ² 群			
	扁平上皮癌	腺癌	大細胞癌	その他の組織型
症例数	25	80	5	4
有害事象	25 (100%)	80 (100%)	5 (100%)	4 (100%)
死亡（治験期間及び最終投与から 30 日以内）	2 (8.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
重篤な有害事象	6 (24.0%)	11 (13.8%)	1 (20.0%)	0 (0%)
本薬の投与中止に至った有害事象	5 (20.0%)	12 (15.0%)	0 (0%)	0 (0%)

(3) 安全性の人種間差について

JMEI 試験における安全性の人種間差について、申請者は以下のように回答した。

Randomized and treated (RT) 集団 540 例のうち東・東南アジア人 92 例 (17.0%) (本薬群 44 例、DTX 群 48 例) をアジア人として取り扱い解析した結果、本薬の安全性に関してアジア人と非アジア人に明らかな差は認められなかった。また、アジア人について本薬群と DTX 群を比較した結果は、試験全体で得られている結果と同様であった (下表)。

東及び東南アジア人患者と他地域の患者の主な安全性の要約（JMEI 試験、RT 集団）

	アジア人		非アジア人	
	本薬群 (N=44)	DTX 群 (N=48)	本薬群 (N=220)	DTX 群 (N=228)
有害事象	43 (97.7%)	47 (97.9%)	215 (97.7%)	225 (98.7%)
重篤な有害事象	19 (43.2%)	23 (47.9%)	80 (36.4%)	97 (42.5%)
死亡	0 (0%)	5 (10.4%)	18 (8.2%)	27 (11.8%)
重篤な有害事象による中止	0 (0%)	2 (4.2%)	13 (5.9%)	12 (5.3%)
非重篤な有害事象による中止	1 (2.3%)	5 (10.4%)	4 (1.8%)	6 (2.6%)

また、米国 Eli Lilly and Company 又は申請者が実施した臨床試験において 1983 年 1 月 1 日から 2007 年 7 月 31 日までに報告された重篤な副作用を示す (下表)。国内試験の被験者数は 274 例、対象疾患は NSCLC 及び悪性胸膜中皮腫であった。海外試験の被験者数は 15,085 例、対象疾患は NSCLC、悪性胸膜中皮腫、胆道癌、膀胱癌、卵巣癌等 20 種以上の癌腫が含まれていた。本薬の単独投与又は併用投与により発現した重篤な副作用を MedDRA

version 10.0 により集計した。

海外試験に比して国内試験で高い発現率で認められた重篤な副作用は、血液毒性はヘモグロビン減少（2例、0.73%）、非血液毒性は食欲不振（3例、1.09%）、肺炎（5例、1.82%）、ILD（8例、2.92%、機構注：NS01試験で因果関係なしと判定された1例を除く）、発疹（2例、0.73%）及び浮動性めまい（2例、0.73%）であった。ILDはすべてNS01試験で認められた重篤な副作用であり、8例中1例が死亡、1例が未回復、他の6例は軽快又は回復した。

重篤な副作用（国内外臨床試験の比較、発現率0.5%以上）

重篤な副作用（PT [†] ）		国内（N=274）		海外（N=15,085）	
		発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率*（%）
血液毒性					
Anaemia	貧血	0	0%	451	2.99%
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2	0.73%	51	0.34%
Thrombocytopenia	血小板減少症	1	0.36%	288	1.91%
Leukopenia	白血球減少症	0	0%	188	1.25%
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0%	120	0.80%
Neutropenia	好中球減少症	0	0%	493	3.27%
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0%	236	1.56%
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0%	327	2.17%
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0%	106	0.70%
非血液毒性					
Anorexia	食欲不振	3	1.09%	79	0.52%
Dehydration	脱水	0	0%	270	1.79%
Diarrhoea	下痢	2	0.73%	239	1.58%
Nausea	悪心	1	0.36%	400	2.65%
Vomiting	嘔吐	2	0.73%	414	2.74%
Asthenia	無力症	0	0%	124	0.82%
Fatigue	疲労	0	0%	126	0.84%
Pyrexia	発熱	5	1.82%	367	2.43%
Pneumonia	肺炎	5	1.82%	112	0.74%
Dyspnoea	呼吸困難	0	0%	93	0.62%
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	8	2.92%	5	0.03%
Rash	発疹	2	0.73%	65	0.43%
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	2	0.73%	0	0%
Dizziness	浮動性めまい	2	0.73%	27	0.18%

*：海外試験には投与例数が不明な試験が含まれるため推定発現率

†：MedDRA version 10.0 基本語（Preferred term）

機構は、国内外で発現率に差の認められる可能性がある有害事象が複数あり、その中でも特にILDについては、前項でも議論したように、日本人での発現頻度が高い懸念があり、注意を要する事象と考える。

次に、機構は本薬の忍容性について検討を行った。

本薬単独投与の場合、NS01試験では、投与サイクル数中央値は3サイクル（範囲：1～24サイクル）で34/114（29.8%）が6サイクル以上の投与を完了した。計画された平均投与量に対する実際に投与された週あたりの平均投与量（dose intensity）の割合は、500mg/m²群114例で89.6%であった。一方、JMEI試験における投与サイクル数は、本薬群では投与サイクル数中央値は4サイクル（範囲：1～20サイクル）で、本薬群の90/283例（34.0%）が6サイクル以上の投与を完了した。また、relative dose intensityは、本薬群では96.6%とされ、本薬単独投与では、忍容性に大きな国内外差はないものと考えられた。

本薬単独投与時の投与状況の要約

		JMEI 試験本薬群 (N=265)	NS01 試験 500mg/m ² 群 (N=114)
投与サイクル中央値 (範囲)		4.0 (1.0-20.0)	3.0 (1-24)
サイクル別完了症例数	Cycle1	265 (100%)	114 (100%)
	Cycle2	239 (90.2%)	92 (80.7%)
	Cycle3	153 (57.7%)	70 (61.4%)
	Cycle4	136 (51.3%)	53 (46.5%)
	Cycle5	100 (37.7%)	44 (38.6%)
	Cycle6	90 (34.0%)	34 (29.8%)
	Cycle7	50 (18.9%)	28 (24.6%)
	Cycle8	38 (14.3%)	21 (18.4%)
	Cycle9	20 (7.5%)	16 (14.0%)
	Cycle10	15 (5.7%)	13 (11.4%)
	Cycle11 以上	14 (5.3%)	12 (10.5%)
計画された平均投与量 (mg/m ² /週)		166.7	166.7
実際の平均投与量 (mg/m ² /週)		161.0	149.4
計画された平均投与量に対する実際に投与された平均投与量の割合 (%)		96.6%	89.6%

一方、本薬/CDDP 併用投与に関し、JMDB 試験での投与サイクル数中央値は、本薬/CDDP 群の本薬及びCDDP は共に 5 サイクル(範囲:1~7 サイクル)で、本薬の 380/839 例(45.3%)、CDDP の 378/839 例 (45.1%) の被験者が 6 サイクルの投与を完了した。また、relative dose intensity は、本薬/CDDP 群の本薬で 94.8%、CDDP で 95.0%であった。

日本人での忍容性については、対象疾患が異なるものの、悪性胸膜中皮腫を対象とした ME01 試験では、投与サイクル数中央値は、本薬及び CDDP 共に 4 サイクル (範囲:1~8 サイクル) で、本薬の 6/19 例 (31.6%)、CDDP の 6/19 例 (31.6%) の被験者が 6 サイクルの投与を完了した。また、relative dose intensity は、本薬で 86.4%、CDDP で 86.0%であった。

本薬/CDDP 併用投与時の投与状況の要約

		JMDB 試験 本薬/CDDP 群 (N=839)		ME01 試験 レベル 1 (本薬 500mg/m ² +CDDP75mg/m ²) (N=19) <データカットオフ日: 2006 年 7 月 6 日>		JMCH 試験 本薬/CDDP 群 (N=184)	
		本薬	CDDP	本薬	CDDP	本薬	CDDP
投与サイクル中央値 (範囲)		5.0 (1.0-7.0)	5.0 (1.0-7.0)	4.0 (1.0-8.0)	4.0 (1.0-8.0)	6.0 (1.0-12.0)	6.0 (1.0-12.0)
サイクル別完了症例数	Cycle1	839 (100%)	839 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	226 (100%)	226 (100%)
	Cycle2	754 (89.9%)	754 (89.9%)	16 (84.2%)	16 (84.2%)	208 (92.0%)	208 (92.0%)
	Cycle3	632 (75.3%)	632 (75.3%)	13 (68.4%)	13 (68.4%)	173 (76.5%)	173 (76.5%)
	Cycle4	590 (70.3%)	590 (70.3%)	11 (57.9%)	11 (57.9%)	161 (71.2%)	160 (70.8%)
	Cycle5	441 (52.6%)	441 (52.6%)	8 (42.1%)	8 (42.1%)	137 (60.6%)	136 (60.2%)
	Cycle6	380 (45.3%)	378 (45.1%)	6 (31.6%)	6 (31.6%)	120 (53.1%)	119 (52.7%)
	Cycle7	1 (0.0%)	1 (0.0%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	15 (6.6%)	14 (6.2%)
	Cycle8	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	12 (5.3%)	11 (4.9%)
	Cycle9	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (2.2%)	4 (1.8%)
	Cycle10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1.8%)	3 (1.3%)
	Cycle11	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)
	Cycle12	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)
計画された平均投与量 (mg/m ² /週)		166.7	25	166.7	25	166.7	25
実際の平均投与量 (mg/m ² /週)		158.1	23.8	144.0	21.5	153.4	23.2
計画された平均投与量に対する実際に投与された平均投与量の割合 (%)		94.8	95.2	86.4	86.0	92.0	92.8

以上から、本薬/CDDP 併用投与について、悪性胸膜中皮腫患者での国内第 I / II 相試験

(ME01 試験)において減量がなされた症例の割合が NSCLC 及び悪性胸膜中皮腫患者での海外第Ⅲ相試験 (JMDB 試験及び JMCH 試験 (「平成 18 年 11 月 20 日 審査報告書アリムタ注射用 500mg」、http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070104/53047100_21900AMX00002_A101_3.pdf 参照)より高く、投与延期についても国内試験で高率である傾向が認められた。また、ME01 試験の第Ⅰ相部分では、レベル 1 (本薬 500mg/m² 及び CDDP 75mg/m²) に比べてレベル 1 (本薬 500mg/m² 及び CDDP 60mg/m²) の方が、日本人での忍容性が優れていること、少なくとも PD による投与中止までのサイクル数は長いことが示唆されていたこと (「平成 18 年 11 月 20 日 審査報告書アリムタ注射用 500mg」、http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070104/53047100_21900AMX00002_A101_3.pdf 参照)、日本人 NSCLC での本薬/CDDP 併用投与の成績は得られていないこと、ILD が日本人に多く発現する懸念があることから、製造販売後調査においては、NSCLC 患者での本薬/CDDP 併用投与症例について、ILD を含めた副作用の発現状況、減量・投与延期の状況及び実施サイクル数も含めて情報収集が必要と考える。

(4) 悪性胸膜中皮腫に対する本薬の製造販売後の安全性情報について

化学療法の治療歴のない進行又は転移性 NSCLC の日本人患者に対する本薬/CDDP 療法の治療成績は申請資料として提出されていないものの、悪性胸膜中皮腫に対する製造販売後全例調査において 2008 年 2 月 20 日時点で 757 例の使用例が確認されており、2008 年 2 月 20 日時点の副作用の報告数は、重篤が 140 例 390 件、非重篤が 329 例 1,416 件と報告されている。

申請者は、製造販売後安全性情報について、以下のように説明している。

2008 年 2 月 3 日時点での製造販売後調査において 10%以上認められた副作用のうち、JMCH 試験に比して高い発現率で認められた事象は、悪心 (106/308 例、34.4%) 及びリンパ球数減少 (39/308 例、12.7%) であった。JMCH 試験で報告された嘔気 (186/226 例、82.3%) は MedDRA ver 10.1 では悪心として集計されるため、嘔気と悪心を総計して比べると、製造販売後調査の悪心の発現率は JMCH 試験より低い。また、リンパ球数減少は製造販売後調査での発現率の方が高いものの、逆に白血球数減少の製造販売後調査での発現率は低いことから、血液毒性に関連する臨床検査値異常の発現傾向に影響を与えるものではないと考える。

製造販売後調査 (2008 年 2 月 3 日時点) で報告された主な副作用と海外臨床試験の比較 (製造販売後調査発現率 10.0%以上)

重篤な副作用 (PT*)	製造販売後調査 (N=308)		重篤な副作用 (PT†)	JMCH 試験 (N=226)	
	発現例数	発現率 (%)		発現例数	発現率 (%)
血液およびリンパ系障害					
貧血	71	23.1%	貧血 NOS	45	19.9%
代謝および栄養障害					
食欲不振	34	11.0%	食欲不振	46	20.4%
胃腸障害					
便秘	31	10.1%	便秘	27	11.9%
悪心	106	34.4%	悪心	1	0.4%
			嘔気	186	82.3%
嘔吐	48	15.6%	嘔吐 NOS	137	60.6%
臨床検査					
リンパ球数減少	39	12.7%	リンパ球数減少	1	0.4%
好中球数減少	79	25.6%	好中球数減少	137	60.6%
血小板数減少	44	14.3%	血小板数減少	61	27.0%
白血球数減少	92	29.9%	白血球数減少	127	56.2%

* : MedDRA version 10.1 基本語 (Preferred term)

† : MedDRA version 4.0 基本語 (Preferred term)

以上を踏まえ、申請者は、外国人患者に比較し日本人患者で高率となる有害事象は ILD

であり、特に、日本人 NSCLC 患者に本薬を使用する際には当該事象に留意すべきと考える。

機構は、日本人における安全性情報は、現時点においても限定的であるため、骨髄抑制及びILDを含めて、製造販売後も引き続き情報収集が必要と判断した（「7）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

4) 臨床的位置付けについて

(1) 一次治療について

機構は、本薬/CDDP 併用投与について、国際的なガイドラインである NCCN Practice guidelines in Oncology (v.2.2009, accessed 2009/02, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf) では、再発又は転移性の NSCLC に対する一次治療として推奨されていることを確認した。

機構は、JMDB 試験の結果も踏まえると、本薬/CDDP 併用投与については、再発又は転移性の NSCLC に対する一次治療の一つとして位置付けられるものと判断した。

(2) 二次治療について

機構は、NCCN Practice guidelines in Oncology (v.2.2009) では、進行 NSCLC における二次治療の一つとして、本薬単独投与が記載されていること、臨床腫瘍学の教科書である CANCER: Principles and Practice of Oncology (8th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008) において、本薬は、NSCLC の二次治療の標準薬と位置付けられている DTX と同様の有効性を示し、骨髄抑制の発現が少ないとの記載があること、また、米国 NCI PDQ[®] (accessed 2009/02, at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/HealthProfessional/page13>) においても、本薬と DTX は、奏効率、PFS 及び OS が同様であり、白金含有レジメンの治療歴のある NSCLC の二次治療における選択肢の一つとして記載されていることを確認した。

機構は、以下のように考える。

JMEI 試験の結果から、二次治療における本薬単独投与の DTX に対する非劣性は検証されていないと判断しているが、①一次治療における JMDB 試験の結果から GEM/CDDP 併用投与に対する本薬/CDDP 併用投与の非劣性が検証されていること（「1）有効性について（1）一次治療について」の項参照）、②現状では NSCLC の二次治療の選択肢が限定的であること、③海外の診療ガイドラインや成書においては本薬が二次治療における選択肢の一つとして位置付けられていることを踏まえ、専門協議で議論を行った上で、二次治療における本薬の臨床的位置付けについて最終的に判断したい。

5) 効能・効果について

機構は、本薬は「非小細胞肺癌」を効能・効果として承認申請されているが、上記検討を踏まえ、本薬の有効性は、一次治療においては切除不能な進行性の NSCLC 患者において CDDP と併用した場合に認められると判断し、効能又は効果を「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌」と設定し、効能又は効果に関連する使用上の注意において、以下の検討項目について必要な注意喚起を行うことが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論を行った上で、最終的に判断したい。

(1) 扁平上皮癌について

機構は、「2）有効性について」の項で検討したとおり、NSCLC のうち扁平上皮癌に対しては、他の治療法を選択することが望ましいと考える

ただし、扁平上皮癌も含めた JMDB 試験によって本薬/CDDP 療法群が GEM/CDDP 療法群に対する非劣性が検証されていることを踏まえると、効能・効果から扁平上皮癌を敢えて除外する必要はなく、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師による適切

な患者選択が行われる限りにおいては、効能又は効果としては、「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌」とし、効能又は効果に関連する使用上の注意において、「扁平上皮癌等の組織型を有する患者については、【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、適応患者の選択を行うこと」の旨を記載すること及び臨床成績の項に組織型別の OS の成績を記載して情報提供を行うことが適切と判断した。

(2) 術後補助化学療法について

今回の申請資料には、本薬の NSCLC に対する術後補助化学療法に対する臨床試験成績は含まれていない。したがって、効能又は効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の悪性胸膜中皮腫と同様、「術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない」旨を記載することが必要と判断した。

なお、本邦における本薬の術後補助化学療法としての開発計画については、申請者は現時点において予定はないと説明している。

(3) 二次治療及び二次治療抵抗例における本薬単独投与について

今般の申請資料では、二次治療における本薬単独投与の DTX に対する非劣性は検証されておらず、二次治療抵抗例においても本薬単独投与を積極的に使用する根拠は示されていないと判断した。二次治療以降における本薬単独投与の是非、及び必要とされる注意喚起については、専門協議で議論を行った上で、最終的に判断したい。

6) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量は、「通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。また、悪性胸膜中皮腫と同様、NSCLC に対する本薬の使用においても「本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B₁₂ を投与すること。（1）葉酸：本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回 0.5mg を連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。（2）ビタミン B₁₂：本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミン B₁₂ として1回 1mg を筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する。」ことを用法及び用量に関連する使用上の注意の項及び警告等に、また、「CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関する安全性及び有効性は確立していない。」旨を用法及び用量に関連する使用上の注意の項に記載することが適切であると考えた。

(1) 本薬の用量について

機構は、ILD を含む国内外の安全性の差異を踏まえ、日本人 NSCLC 患者での本薬/CDDP 併用投与時の有効性及び安全性の情報が得られていない状況で承認申請が可能と判断した理由について説明を求めた。

申請者は、本薬/CDDP 併用投与に関する悪性胸膜中皮腫の国内の使用実績及び安全性データに加え、国内外の臨床試験の結果と民族的要因の影響に関する検討を踏まえ、本薬/CDDP 併用投与は日本人 NSCLC 患者に対する治療の一つとして期待できると考え、今回の承認申請を行うことは可能と判断した、と回答した。また、製造販売後全例調査の中間解析の結果（2008年8月3日データカットオフ、第4回安全性定期報告（PSR）解析対象症例として437例）では、257/437例（58.8%）において、初回投与量として本薬 500mg/m² 及び CDDP 75mg/m² が用いられている（投与サイクル中央値：本薬及び CDDP 共に3サイクル（範囲：1～9サイクル）、第3サイクル投与完了例数：本薬で170/257例（66.1%）、CDDP で165/257例（64.2%））ことを説明している。

機構は、国内において、本薬 500mg/m²及び CDDP 75mg/m²の投与量はがん化学療法に十分な経験と知識を持つ医師であれば、適切な用量調節を行うことによって、EBM の手法による肺癌診療ガイドライン（2005 年版 日本肺癌学会編）で推奨されている初回化学療法の投与サイクル（3～6 サイクル）は完遂が概ね可能と考えられ（「3）安全性について（3）安全性の人種間差について」の項参照）、現時点で得られている情報からも、外国人と同程度の有効性は日本人 NSCLC 患者で期待できるものと判断した。したがって、日本人患者でも当該用量で治療を開始することは可能と考え、CDDP 併用投与の用法・用量を 3 週間隔投与で本薬 500mg/m²及び CDDP 75mg/m²に設定することが適切であると判断した。

(2) 本薬の用量調節（減量・開始・中止基準）について

JMDB 試験と現行の添付文書との減量・開始・中止基準の差異は下表のとおりである。

減量基準対照表（JMDB 試験及び現行添付文書）

		JMDB 試験	現行添付文書
血液毒性	好中球数減少	Grade 4 (500/mm ³ 未満) の減少、38.5℃以上の発熱を伴う Grade 3 (1000/mm ³ 未満) の減少	Grade 4 (500/mm ³ 未満) の減少
	血小板数減少	50,000/mm ³ 未満の血小板数減少、血小板数減少に伴う出血のため血小板輸血を実施した場合	50,000/mm ³ 以下の血小板数減少
非血液毒性	神経毒性	Grade 2 (Grade 3 以上は中止)	Grade 2 (Grade 3 以上は中止)
	粘膜炎	Grade 3 以上	Grade 3 以上
	下痢	入院を要する	Grade 3 以上または入院を要する
	他の非血液毒性	Grade 3 以上 (Grade 3 以上のトランスアミナーゼ上昇を除く)、医師判断により減量要否を決定	Grade 3 以上 (Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇を除く)

開始基準対照表（JMDB 試験及び現行添付文書）

		JMDB 試験	現行添付文書
血液毒性	好中球数	1,500/mm ³ 以上	規定なし
	血小板数	100,000/mm ³ 以上	規定なし
非血液毒性	粘膜炎	規定なし	患者に Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本薬の投与を控えること
	下痢	Grade 2 以下	
	トランスアミナーゼ	規定なし	
	総ビリルビン	規定なし	
	クレアチニンクリアランス	45mL/min 以上	
	他の非血液毒性	Grade 2 以下	
服用状況	葉酸服用状況	第 1 サイクルの治験薬投与日の 7 日前から治験薬投与前日までの 7 日間において、1 日 1 回 5 日以上服用されていること	規定なし
		次サイクルの治験薬投与日の 21 日前から治験薬投与前日までの 21 日間において、1 日 1 回 14 日以上服用されていること	規定なし

中止基準対照表（JMDB 試験及び現行添付文書）

		JMDB 試験	現行添付文書
血液毒性	好中球数減少	2 度の減量後に、Grade 3 以上の好中球数減少を発現	規定なし（ただし、減量規準：2 度の減量後に Grade 3 以上の血液毒性あるいは非血液毒性を認めた場合（Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇を除く）に該当する）

	血小板数減少	2度の減量後に、Grade 3以上の血小板数減少を発現	規定なし（ただし、減量規準：2度の減量後に Grade 3以上の血液毒性あるいは非血液毒性を認めた場合（Grade 3のトランスアミナーゼ上昇を除く）に該当する）
非血液毒性	神経毒性	Grade 3以上	Grade 3以上
	粘膜炎	2度の減量後に、Grade 3以上の粘膜炎を発現	規定なし（ただし、減量規準：2度の減量後に Grade 3以上の血液毒性あるいは非血液毒性を認めた場合（Grade 3のトランスアミナーゼ上昇を除く）に該当する）
その他	投与延期	治験薬投与日から 42 日経過しても次サイクルの投与が実施できない	規定なし
	減量基準	2度の減量後に副作用により再度減量が必要になる	2度の減量後に Grade 3以上の血液毒性あるいは非血液毒性を認めた場合（Grade 3のトランスアミナーゼ上昇を除く）

申請者は、上記の差異を踏まえ、現行添付文書と同様の基準を用いた JMCH 試験と JMDB 試験の基準では、後者で血液毒性の発現頻度が低かったこと等を理由に、JMDB 試験に準じた減量基準の改訂を検討中である旨を説明した。

機構は、①臨床試験で用いられた減量及び休薬基準の情報、②製造販売後に得られる本薬の用法・用量と安全性の情報について、申請者が適切に情報提供し、これに基づいて緊急時に対応可能な医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択が行われ、医師、看護師等による重篤な有害事象の徴候に対する厳重な注意と十分な管理・対応がとられることによって、適切に減量・休薬が行われるよう安全管理がなされる必要があると考える。

(3) 併用薬について

一次治療において本薬/CDDP 群の GEM/CDDP 群に対する非劣性が検証されており、CDDP との併用において本薬の有効性が認められている。CDDP 以外の併用薬の一つとして、CBDCA との併用投与については、抗悪性腫瘍剤による治療歴がない局所進行又は転移性（臨床病期ⅢB 期又はⅣ期）NSCLC 患者を対象に、本薬 500mg/m² と CBDCA AUC 6 との併用投与（A 群）及び本薬 500mg/m² と L-OHP 120mg/m² との併用投与（B 群）の抗腫瘍効果の検討を目的とした国際共同非盲検ランダム化第Ⅱ相試験（H3E-MC-JMEK 試験、以下、「JMEK 試験」）が実施されている。

本薬/CBDCA 併用投与の有効性について、主要評価項目の奏効率（CR+PR の全症例における割合、最良効果）[95%CI] は、31.6% [17.5, 48.7%]（12/38 例）であった。副次評価項目である PFS 及び OS の中央値（Kaplan-Meier 法、OS は中間データに基づく）[95%CI] は、それぞれ 4.5 カ月 [4.2, 7.1 カ月]（21.1%打切り）、9.9 カ月 [7.8, 14.2 カ月]（50.0%打切り）であった。

本薬/CBDCA 併用投与の安全性について、安全性評価対象 39 例全例に 1 件以上の有害事象が発現し、重篤な有害事象は 11/39 例（28.2%）に発現した。内訳は、血液及びリンパ系障害 2 例 3 件（発熱性好中球減少、大球性貧血 NOS、汎血球減少各 1 件）、心臓障害 1 例 1 件（心筋梗塞）、胃腸障害 1 例 1 件（気腹）、全身障害及び投与局所様態 2 例 4 件（無力症、胸痛、疲労、発熱各 1 件）、感染症及び寄生虫症 7 例 7 件（下気道感染 NOS 4 件、汗腺膿瘍、肺炎 NOS、敗血症 NOS 各 1 件）、代謝及び栄養障害 2 例 2 件（高カルシウム血症、高血糖 NOS 各 1 件）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 3 例 4 件（呼吸困難 NOS、喀血各 2 件）であった。治験期間中の死亡は 4 例認められ、死因の内訳は原疾患の悪化 2 例、有害事象 2 例（心筋梗塞、敗血症各 1 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、悪性胸膜中皮腫患者を対象に、本薬と CBDCA との併用時の最大耐用量の決定を目的とした海外第Ⅰ相試験（H3E-MC-JMAU 試験）については初回承認時の審査報告書（「平

成 18 年 11 月 20 日 審査報告書アリムタ注射用 500mg」、http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070104/53047100_21900AMX00002_A101_3.pdf 参照)に記載している。

機構は、本薬/CBDCA 併用投与については、JMDB 試験での本薬/CDDP 群及び GEM/CDDP 群の OS の結果 (中央値 10.3 カ月) と大きな違いは認められないものの、JMEK 試験の結果は中間データに基づいたものであること、また本薬/CDDP 併用投与等との比較試験は実施されておらず、本薬/CDDP 併用投与と本薬/CBDCA 併用投与の優劣は明確ではないことから、現時点では本薬と CBDCA との併用に関しては推奨できないと考える。ただし、腎機能障害患者に対しては、国内の臨床現場では CDDP の代替として CBDCA が使用されることもあり得ると予想されるため、製造販売後には CBDCA を含む CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤が併用された症例での安全性及び用法・用量について情報があれば収集し、特に安全性については適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。したがって、2009 年 2 月 12 日時点で実施中の化学療法による治療歴のない進行 NSCLC を対象とした本薬/CBDCA 併用投与の安全性及び忍容性を確認する目的の国内非盲検非対照第 I 相試験 (H3E-JE-S117 試験、以下、「S117 試験」) (「7) 製造販売後の検討事項について」の項参照) については、結果が得られ次第、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。また、医療現場における本薬/CBDCA 併用投与の臨床開発に関する要望や海外の成績を調査し、今後の臨床開発の必要性について検討していく必要があると考える。

CBDCA 以外の他の抗悪性腫瘍剤と本薬の併用に関しては、JMEK 試験に加え、VNR との併用試験 (H3E-MC-JMAT 試験)、及び GEM との併用試験 (H3E-MC-JMCD 試験及び H3E-US-JMFX 試験) が実施されているものの、上記の S117 試験を含め、いずれも本薬/CDDP 併用投与等、標準治療との比較試験は実施されておらず、生存期間等の time-to-event を検証する試験デザインとはなっていないため、現時点では推奨できるものではないと考える。

以上の検討を踏まえ、現時点では本薬/CDDP 併用投与以外は推奨できないものの、他の併用療法が開発中であること、腎機能障害患者に対して CDDP の代替として CBDCA が使用されることもあり得ると予想されることから、用法・用量の項には CDDP を記載せず、用法・用量に関連する使用上の注意において「CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関する安全性及び有効性は確立していない。」旨を適切に注意喚起する必要があると機構は考える。

7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後に情報収集すべき事項について、以下のように説明している。

安全性についての検討事項として、ILD、骨髄抑制、下痢 (Grade 3 以上)、粘膜炎 (Grade 3 以上) 及び治療関連死、重要な不足情報として、非ステロイド性抗炎症剤との併用、腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤との併用、腎障害患者への使用、多量の胸水、腹水のある患者への使用、肝障害患者への使用、高齢者への使用及び日本人 NSCLC 初回治療例に対する本薬の安全性情報が挙げられる。以上を踏まえ、日本人 NSCLC 患者における本薬の製造販売後の使用実態並びに安全性プロファイル (発現頻度及び発現傾向) の把握を目的に、300 例の製造販売後調査を、6 カ月の観察期間で実施する (機構注: 20 年 月 日時点で、調査概要を見直し、承認申請当初よりも多くの症例数を集積する調査計画を検討している、との説明が申請者よりなされている。)

また、申請者は、製造販売後臨床試験について、以下のように説明した。

NSCLC 患者における初回治療は白金製剤を含む併用化学療法が標準治療であり、日本においては白金製剤として簡便性の高い CBDCA が製造販売後に併用されることが多いと考えられる。本薬と CDDP の日本人における併用投与のデータは、悪性胸膜中皮腫において現在収集されているものの、本薬と CBDCA との併用投与の日本人データはない。そこで、

化学療法による治療歴のない進行 NSCLC 患者における本薬/CBDCA 併用投与を検討する国内第 I 相試験 (S117 試験) を実施しており、20■年 ■月 ■日に全 20 症例の登録を終了し、20■年 ■月 ■日時点で継続中である。

なお、進行性 NSCLC 患者のうち、白金製剤併用による標準治療施行後の患者を対象とし、維持療法として本薬/BSC 群と BSC 群を比較するランダム化第 III 相試験 (H3E-MC-JMEN 試験) が実施中であり、総括報告書が 20■年第 ■■半期に完成予定とされている。機構は、当該試験結果については、結果が得られ次第、適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、本薬の日本人 NSCLC 患者における安全性情報は、現時点においても限定的であり、また、当該患者に対する本薬/CDDP 併用投与での経験例がないことから、専門の施設での連続登録方式等による一定例数の使用成績調査を実施し、副作用発現状況等を確認する必要があると考える。特徴的な有害事象として、骨髄抑制、消化管障害、ILD、発疹及び横紋筋融解症があることから、当該事象は重点調査項目に設定することが適切であると考えた。また、CDDP の腎毒性を念頭におくと、CBDCA と本薬の併用についての情報収集は重要と考えるため、現在実施中の S117 試験は終了次第、適切かつ迅速に医療現場に当該試験の安全性情報を提供するとともに、当該試験成績も含めた製造販売後の一定期間後に得られた情報の分析を行い、国内医療現場における本薬/CBDCA 併用投与の臨床開発に関する要望や海外の成績を調査の上、日本人 NSCLC に対する本薬/CBDCA 併用投与での OS 等の time-to event に関する情報を収集する等、本薬/CBDCA 併用投与の臨床開発の必要性について検討する必要があると考える。

製造販売後における調査及び試験における検討事項については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

4.4 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「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項に記載したが、評価資料及び参考資料として提出された臨床試験 (悪性胸膜中皮腫を効能・効果とした初回承認申請時に提出された H3E-JE-1001 試験、H3E-MC-JMAS 試験、H3E-MC-JMAN 試験、H3E-MC-JMDR 試験 H3E-MC-JMAY 試験、H3E-MC-JMBZ 試験は除く。) における死亡以外の主な有害事象は以下の通りであった。

1) 国内第 II 相試験 (試験番号 H3E-JE-NS01)

本薬 500mg/m² 投与群の安全性解析対象集団 114 例中 114 例 (100%)、1000mg/m² 投与群の安全性解析対象集団 111 例中 111 例 (100%) に有害事象が認められた。このうち、発現率が 10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

有害事象名	本薬 500mg/m ² 群 例数, (%) (N=114)			本薬 1000mg/m ² 群 例数, (%) (N=111)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発疹	79 (69.3)	3 (2.6)	0 (0)	89 (80.2)	5 (4.5)	0 (0)
そう痒症	14 (12.3)	0 (0)	0 (0)	13 (11.7)	0 (0)	0 (0)
悪心	64 (56.1)	2 (1.8)	0 (0)	65 (58.6)	4 (3.6)	0 (0)
嘔吐	34 (29.8)	1 (0.9)	0 (0)	37 (33.3)	3 (2.7)	0 (0)
便秘	28 (24.6)	1 (0.9)	0 (0)	21 (18.9)	4 (3.6)	0 (0)
下痢	17 (14.9)	1 (0.9)	0 (0)	16 (14.4)	2 (1.8)	0 (0)
口内炎	9 (7.9)	0 (0)	0 (0)	13 (11.7)	0 (0)	0 (0)
食欲不振	56 (49.1)	5 (4.4)	0 (0)	78 (70.3)	17 (15.3)	0 (0)
倦怠感	46 (40.4)	0 (0)	1 (0.9)	50 (45.0)	4 (3.6)	0 (0)
発熱	35 (30.7)	0 (0)	0 (0)	51 (45.9)	2 (1.8)	0 (0)
疲労	18 (15.8)	1 (0.9)	0 (0)	18 (16.2)	2 (1.8)	0 (0)
熱感	9 (7.9)	0 (0)	0 (0)	12 (10.8)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	28 (24.6)	2 (1.8)	0 (0)	16 (14.4)	0 (0)	0 (0)

呼吸困難	12 (10.5)	4 (3.5)	1 (0.9)	14 (12.6)	5 (4.5)	1 (0.9)
癌疼痛	21 (18.4)	3 (2.6)	0 (0)	16 (14.4)	6 (5.4)	0 (0)
頭痛	17 (14.9)	1 (0.9)	0 (0)	18 (16.2)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	14 (12.3)	0 (0)	0 (0)	14 (12.6)	0 (0)	0 (0)
不眠症	12 (10.5)	0 (0)	0 (0)	12 (10.8)	0 (0)	0 (0)

副作用は 500mg/m² 投与群で 114/114 例 (100%)、1000mg/m² 投与群で 111/111 例 (100%) に認められ、いずれかの群で発現率が全 Grade で 10%以上又は Grade 3/4 で 5%以上であった事象は下表のとおりであった。

副作用 (発現率全 Grade で 10%以上又は Grade 3/4 で 5%以上)

副作用名	本薬 500mg/m ² 群 例数, (%) (N=114)			本薬 1000mg/m ² 群 例数, (%) (N=111)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発疹	77 (67.5)	3 (2.6)	0 (0)	89 (80.2)	5 (4.5)	0 (0)
そう痒症	14 (12.3)	0 (0)	0 (0)	12 (10.8)	0 (0)	0 (0)
悪心	59 (51.8)	0 (0)	0 (0)	63 (56.8)	3 (2.7)	0 (0)
嘔吐	29 (25.4)	0 (0)	0 (0)	33 (29.7)	2 (1.8)	0 (0)
下痢	13 (11.4)	1 (0.9)	0 (0)	9 (8.1)	2 (1.8)	0 (0)
便秘	13 (11.4)	1 (0.9)	0 (0)	12 (10.8)	0 (0)	0 (0)
口内炎	8 (7.0)	0 (0)	0 (0)	13 (11.7)	0 (0)	0 (0)
食欲不振	55 (48.2)	3 (2.6)	0 (0)	73 (65.8)	12 (10.8)	0 (0)
倦怠感	43 (37.7)	0 (0)	0 (0)	46 (41.4)	3 (2.7)	0 (0)
発熱	29 (25.4)	0 (0)	0 (0)	44 (39.6)	2 (1.8)	0 (0)
疲労	14 (12.3)	0 (0)	0 (0)	16 (14.4)	1 (0.9)	0 (0)
熱感	9 (7.9)	0 (0)	0 (0)	12 (10.8)	0 (0)	0 (0)
頭痛	13 (11.4)	0 (0)	0 (0)	13 (11.7)	0 (0)	0 (0)

重篤な有害事象は 500mg/m² 投与群で 18/114 例 (15.8%)、1000mg/m² 投与群で 21/111 例 (18.9%) に認められ、このうち、500mg/m² 投与群で 10 例 (8.8%)、1000mg/m² 投与群で 17 例 (15.3%) において本薬との因果関係が否定されなかった。内訳は下表の通りであった。

重篤な有害事象及び副作用

事象名	本薬 500mg/m ² 群 例数, (%) (N=114)		本薬 1000mg/m ² 群 例数, (%) (N=111)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
間質性肺疾患	5 (4.4)	4 (3.5)	3 (2.7)	3 (2.7)
癌疼痛	2 (1.8)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
肺炎	1 (0.9)	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.8)
発熱	0 (0)	0 (0)	5 (4.5)	4 (3.6)
ヘモグロビン減少	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.8)
食欲不振	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.8)
発疹	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.8)

本薬の投与中止に至った有害事象は 500mg/m² 投与群で 17/114 例 (14.9%)、1000mg/m² 投与群で 28/111 例 (25.2%) に認められ、このうち、500mg/m² 投与群で 16 例 (14.0%)、1000mg/m² 投与群で 26 例 (23.4%) において本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象及び副作用のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は下表の通りであった。

本薬の投与中止に至った有害事象及び副作用（2例以上）

事象名	本薬 500mg/m ² 群 例数, (%) (N=114)		本薬 1000mg/m ² 群 例数, (%) (N=111)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
ALT 増加	4 (3.5)	4 (3.5)	3 (2.7)	3 (2.7)
AST 増加	2 (1.8)	2 (1.8)	4 (3.6)	4 (3.6)
好中球数減少	2 (1.8)	2 (1.8)	6 (5.4)	6 (5.4)
間質性肺疾患	4 (3.5)	3 (2.6)	3 (2.7)	3 (2.7)
発熱	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.8)
浮動性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)
悪心	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.8)
食欲不振	0 (0)	0 (0)	3 (2.7)	2 (1.8)
発疹	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	2 (1.8)

臨床検査値異常変動のうち、Grade 3/4 の事象は 500mg/m² 投与群で 60/114 例 (52.6%)、1000mg/m² 投与群で 59 /111 例 (53.2%) に認められ、内訳は下表のとおりであった。

臨床検査値異常変動（Grade 3/4）

有害事象名	本薬 500mg/m ² 群 例数, (%) (N=114)			本薬 1000mg/m ² 群 例数, (%) (N=111)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
ALT 増加	114	9 (7.9)	0 (0)	111	5 (4.5)	0 (0)
AST 増加	114	20 (17.5)	0 (0)	111	8 (7.2)	1 (0.9)
白血球数減少	114	17 (14.9)	0 (0)	111	24 (21.6)	0 (0)
好中球数減少	114	20 (17.5)	4 (3.5)	111	22 (19.8)	5 (4.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	114	0 (0)	0 (0)	111	1 (0.9)	0 (0)
ヘモグロビン減少	114	9 (7.9)	1 (0.9)	111	10 (9.0)	1 (0.9)
リンパ球数減少	114	13 (11.4)	3 (2.6)	111	22 (19.8)	2 (1.8)
血小板数減少	114	0 (0)	0 (0)	111	1 (0.9)	0 (0)
赤血球数減少	114	2 (1.8)	0 (0)	111	2 (1.8)	1 (0.9)
血中 ALP 増加	114	1 (0.9)	0 (0)	111	1 (0.9)	0 (0)
C-反応性蛋白増加	114	1 (0.9)	0 (0)	111	2 (1.8)	0 (0)
白血球数増加	114	1 (0.9)	0 (0)	111	1 (0.9)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	114	7 (6.1)	0 (0)	111	2 (1.8)	0 (0)
好中球数増加	114	1 (0.9)	0 (0)	111	1 (0.9)	0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	114	0 (0)	0 (0)	111	1 (0.9)	0 (0)
γ-GTP 増加	114	2 (1.8)	0 (0)	111	2 (1.8)	0 (0)
血中ナトリウム減少	114	3 (2.6)	0 (0)	111	2 (1.8)	0 (0)
血中カリウム減少	114	1 (0.9)	0 (0)	111	1 (0.9)	0 (0)
酸素飽和度低下	114	1 (0.9)	0 (0)	111	0 (0)	0 (0)
血中カルシウム増加	114	1 (0.9)	0 (0)	111	0 (0)	1 (0.9)

2) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 H3E-MC-JMEI）

本薬群の安全性解析対象集団 265 例中 259 例 (97.7%)、DTX 群の安全性解析対象集団 276 例中 272 例 (98.6%) に有害事象が認められた。このうち、発現率が 10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

有害事象名	本薬群 例数, (%) (N=265)			DTX 群 例数, (%) (N=276)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
疲労	246 (92.8)	43 (16.2)	10 (3.8)	229 (83.0)	51 (18.5)	5 (1.8)
呼吸困難	199 (75.1)	49 (18.5)	14 (5.3)	212 (76.8)	54 (19.6)	28 (10.1)
咳	195 (73.6)	21 (7.9)	1 (0.4)	210 (76.1)	10 (3.6)	0 (0)
食欲不振	175 (66.0)	12 (4.5)	3 (1.1)	167 (60.5)	23 (8.3)	1 (0.4)
脱毛	35 (13.2)	1 (0.4)	0 (0)	120 (43.5)	5 (1.8)	3 (1.1)
悪心	106 (40.0)	10 (3.8)	0 (0)	73 (26.4)	7 (2.5)	0 (0)

胸痛	103 (38.9)	18 (6.8)	2 (0.8)	96 (34.8)	21 (7.6)	1 (0.4)
肺 - その他	91 (34.3)	15 (5.7)	5 (1.9)	103 (37.3)	17 (6.2)	10 (3.6)
下痢 - 人工肛門のない患者	63 (23.8)	3 (1.1)	0 (0)	97 (35.1)	11 (4.0)	0 (0)
便秘	86 (32.5)	2 (0.8)	0 (0)	64 (23.2)	5 (1.8)	0 (0)
神経障害-知覚性	78 (29.4)	4 (1.5)	0 (0)	89 (32.2)	4 (1.4)	0 (0)
高血圧	82 (30.9)	27 (10.2)	0 (0)	71 (25.7)	29 (10.5)	0 (0)
発熱	77 (29.1)	2 (0.8)	1 (0.4)	56 (20.3)	1 (0.4)	0 (0)
不眠症	75 (28.3)	1 (0.4)	0 (0)	68 (24.6)	3 (1.1)	0 (0)
嘔吐	69 (26.0)	5 (1.9)	0 (0)	55 (19.9)	5 (1.8)	0 (0)
浮腫	54 (20.4)	3 (1.1)	0 (0)	70 (25.4)	2 (0.7)	0 (0)
好中球減少を伴わない感染	66 (24.9)	16 (6.0)	1 (0.4)	49 (17.8)	10 (3.6)	3 (1.1)
口内炎/咽頭炎	56 (21.1)	3 (1.1)	0 (0)	68 (24.6)	3 (1.1)	0 (0)
喀血	57 (21.5)	2 (0.8)	2 (0.8)	46 (16.7)	1 (0.4)	2 (0.7)
筋痛	37 (14.0)	4 (1.5)	0 (0)	58 (21.0)	9 (3.3)	0 (0)
その他 - 疼痛	51 (19.2)	8 (3.0)	0 (0)	58 (21.0)	9 (3.3)	1 (0.4)
骨痛	50 (18.9)	12 (4.5)	2 (0.8)	56 (20.3)	17 (6.2)	1 (0.4)
発疹/落屑	47 (17.7)	0 (0)	0 (0)	25 (9.1)	0 (0)	0 (0)
その他 - 内分泌	38 (14.3)	4 (1.5)	0 (0)	31 (11.2)	2 (0.7)	1 (0.4)
頭痛	35 (13.2)	3 (1.1)	0 (0)	39 (14.1)	4 (1.4)	0 (0)
関節痛	22 (8.3)	2 (0.8)	0 (0)	38 (13.8)	8 (2.9)	0 (0)
発熱性好中球減少	5 (1.9)	3 (1.1)	2 (0.8)	38 (13.8)	28 (10.1)	7 (2.5)
爪の変化	4 (1.5)	0 (0)	0 (0)	38 (13.8)	0 (0)	0 (0)
その他 - 心血管系	24 (9.1)	1 (0.4)	5 (1.9)	37 (13.4)	7 (2.5)	5 (1.8)
その他 - 消化器	35 (13.2)	2 (0.8)	0 (0)	35 (12.7)	5 (1.8)	0 (0)
腹痛又は差し込み	29 (10.9)	7 (2.6)	3 (1.1)	35 (12.7)	6 (2.2)	1 (0.4)
その他 - 皮膚	33 (12.5)	4 (1.5)	0 (0)	29 (10.5)	4 (1.4)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	32 (12.1)	0 (0)	0 (0)	19 (6.9)	1 (0.4)	0 (0)
めまい/ふらつき	32 (12.1)	3 (1.1)	0 (0)	20 (7.2)	1 (0.4)	0 (0)
腎/泌尿生殖器 - その他	32 (12.1)	5 (1.9)	1 (0.4)	19 (6.9)	1 (0.4)	0 (0)
腫瘍痛	32 (12.1)	7 (2.6)	0 (0)	30 (10.9)	8 (2.9)	0 (0)
気分変動 - 不安、興奮	31 (11.7)	5 (1.9)	1 (0.4)	30 (10.9)	0 (0)	0 (0)
気分変動 - 鬱	31 (11.7)	0 (0)	1 (0.4)	29 (10.5)	5 (1.8)	0 (0)
体重減少	29 (10.9)	1 (0.4)	0 (0)	31 (11.2)	4 (1.4)	0 (0)
消化不良/胸やけ	27 (10.2)	0 (0)	0 (0)	30 (10.9)	0 (0)	0 (0)
発汗	28 (10.6)	1 (0.4)	0 (0)	17 (6.2)	2 (0.7)	0 (0)

副作用は本薬群で 207/265 例 (78.1%)、DTX 群で 237/276 例 (85.9%) に認められ、いずれかの群で発現率が全 Grade で 10%以上又は Grade 3/4 で 5%以上であった事象は下表のとおりであった。

副作用 (発現率全 Grade で 10%以上又は Grade 3/4 で 5%以上)

副作用名	本薬群 例数, (%) (N=265)			DTX 群 例数, (%) (N=276)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
疲労	90 (34.0)	14 (5.3)	0 (0)	99 (35.9)	14 (5.1)	1 (0.4)
発疹/落屑	37 (14.0)	0 (0)	0 (0)	17 (6.2)	0 (0)	0 (0)
脱毛	17 (6.4)	1 (0.4)	0 (0)	104 (37.7)	4 (1.4)	2 (0.7)
食欲不振	58 (21.9)	4 (1.5)	1 (0.4)	66 (23.9)	6 (2.2)	1 (0.4)
下痢 - 人工肛門のない患者	34 (12.8)	1 (0.4)	0 (0)	67 (24.3)	7 (2.5)	0 (0)
爪の変化	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	35 (12.7)	0 (0)	0 (0)
悪心	82 (30.9)	7 (2.6)	0 (0)	46 (16.7)	5 (1.8)	0 (0)
神経障害-知覚性	13 (4.9)	0 (0)	0 (0)	44 (15.9)	3 (1.1)	0 (0)
筋痛	11 (4.2)	1 (0.4)	0 (0)	36 (13.0)	4 (1.4)	0 (0)
口内炎/咽頭炎	39 (14.7)	3 (1.1)	0 (0)	48 (17.4)	3 (1.1)	0 (0)
嘔吐	43 (16.2)	4 (1.5)	0 (0)	33 (12.0)	3 (1.1)	0 (0)

重篤な有害事象は本薬群で 99/265 例 (37.4%)、DTX 群で 120/276 例 (43.5%) に、重篤な副作用は本薬群で 27 例 (10.2%)、DTX 群で 66 例 (23.9%) に認められた。内訳は下表の通りであった。

重篤な有害事象及び副作用

事象名	本薬群 例数, (%) (N=265)		DTX 群 例数, (%) (N=276)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
呼吸困難 NOS	13 (4.9)	0 (0)	25 (9.1)	2 (0.7)
発熱性好中球減少症	4 (1.5)	4 (1.5)	31 (11.2)	31 (11.2)
肺炎 NOS	18 (6.8)	2 (0.8)	14 (5.1)	4 (1.4)
発熱	12 (4.5)	3 (1.1)	10 (3.6)	8 (2.9)
好中球減少症	0 (0)	0 (0)	17 (6.2)	17 (6.2)
貧血 NOS	10 (3.8)	7 (2.6)	7 (2.5)	7 (2.5)
無力症	4 (1.5)	2 (0.8)	8 (2.9)	4 (1.4)
脱水	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (1.8)	1 (0.4)
胸水	1 (0.4)	0 (0)	6 (2.2)	0 (0)
呼吸不全	2 (0.8)	0 (0)	5 (1.8)	1 (0.4)
疲労	5 (1.9)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)
下痢 NOS	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.8)	4 (1.4)
胸痛	3 (1.1)	0 (0)	3 (1.1)	0 (0)
心不全 NOS	4 (1.5)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)
全身健康状態低下	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	0 (0)
尿路感染 NOS	5 (1.9)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)
腹痛 NOS	6 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	1 (0.4)	0 (0)	4 (1.4)	2 (0.7)
錯乱状態	3 (1.1)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)
食欲不振	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
敗血症 NOS	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	3 (1.1)
肺塞栓症	2 (0.8)	0 (0)	3 (1.1)	0 (0)
喀血	3 (1.1)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)
白血球減少症 NOS	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
嘔吐 NOS	1 (0.4)	0 (0)	3 (1.1)	1 (0.4)
心筋梗塞	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血圧 NOS	0 (0)	0 (0)	3 (1.1)	1 (0.4)

投与中止に至った有害事象は本薬群で 18/265 例 (6.8%)、DTX 群で 25/276 例 (9.1%) に、投与中止に至った副作用は本薬群で 7 例 (2.6%)、DTX 群で 18 例 (6.5%) に認められた。本薬あるいは DTX の投与中止に至った有害事象及び副作用のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は下表の通りであった。

本薬の投与中止に至った有害事象及び副作用 (2 例以上)

事象名	本薬群 例数, (%) (N=265)		DTX 群 例数, (%) (N=276)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
疲労	2 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱性好中球減少症	0 (0)	0 (0)	3 (1.1)	3 (1.1)
発熱	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.7)
クレアチニンクリアランス減少	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0)	0 (0)
疲労	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)

臨床検査値異常変動のうち、Grade 3/4 の事象は本薬群で 59/265 例 (22.3%)、DTX 群で 141/276 例 (51.1%) に認められ、内訳は下表のとおりであった。

臨床検査値異常変動 (Grade 3/4)

有害事象名	本薬群 例数, (%) (N=265)			DTX 群 例数, (%) (N=276)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
好中球数/顆粒球数減少	265	9 (3.4)	5 (1.9)	276	23 (8.3)	88 (31.9)
白血球数減少	265	10 (3.8)	1 (0.4)	276	47 (17.0)	29 (10.5)
ヘモグロビン減少	265	16 (6.0)	5 (1.9)	276	18 (6.5)	1 (0.4)
血清 ALT 増加	265	5 (1.9)	2 (0.8)	276	2 (0.7)	0 (0)
リンパ球数減少	265	3 (1.1)	0 (0)	276	9 (3.3)	1 (0.4)
血小板数減少	265	5 (1.9)	0 (0)	276	3 (1.1)	0 (0)
血清 AST 増加	265	1 (0.4)	2 (0.8)	276	1 (0.4)	0 (0)
高コレステロール血症	265	0 (0)	0 (0)	276	2 (0.7)	0 (0)
ALP 増加	265	2 (0.8)	0 (0)	276	0 (0)	0 (0)
高血糖	265	3 (1.1)	2 (0.8)	276	4 (1.4)	3 (1.1)
低カリウム血症	265	4 (1.5)	1 (0.4)	276	1 (0.4)	0 (0)
低ナトリウム血症	265	3 (1.1)	0 (0)	276	4 (1.4)	1 (0.4)
ビリルビン増加	265	3 (1.1)	0 (0)	276	0 (0)	0 (0)
低カルシウム血症	265	1 (0.4)	1 (0.4)	276	0 (0)	0 (0)
高カルシウム血症	265	1 (0.4)	1 (0.4)	276	1 (0.4)	1 (0.4)
高カリウム血症	265	3 (1.1)	0 (0)	276	0 (0)	0 (0)
低アルブミン血症	265	0 (0)	0 (0)	276	1 (0.4)	0 (0)
リパーゼ増加	265	0 (0)	1 (0.4)	276	0 (0)	0 (0)
部分トロンボプラスチン時間延長	265	0 (0)	0 (0)	276	1 (0.4)	0 (0)
γ-GTP 増加	265	0 (0)	1 (0.4)	276	1 (0.4)	0 (0)
アミラーゼ増加	265	1 (0.4)	0 (0)	276	0 (0)	0 (0)
高ナトリウム血症	265	0 (0)	0 (0)	276	0 (0)	1 (0.4)
プロトロンビン時間延長	265	1 (0.4)	0 (0)	276	1 (0.4)	0 (0)
低リン酸血症	265	0 (0)	0 (0)	276	1 (0.4)	0 (0)

3) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMDB)

本薬/CDDP 群の安全性解析対象集団 839 例中 812 例 (96.8%)、GEM/CDDP 群の安全性解析対象集団 830 例中 807 例 (97.2%) に有害事象が認められた。このうち、発現率が 10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

有害事象名	本薬/CDDP 群 例数, (%) (N=839)			GEM/CDDP 群 例数, (%) (N=830)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
腹痛又は差し込み	87 (10.4)	13 (1.5)	1 (0.1)	86 (10.4)	13 (1.6)	0 (0)
脱毛	104 (12.4)	0 (0)	0 (0)	184 (22.2)	4 (0.5)	0 (0)
食欲不振	332 (39.6)	26 (3.1)	6 (0.7)	301 (36.3)	9 (1.1)	1 (0.1)
骨痛	128 (15.3)	24 (2.9)	4 (0.5)	126 (15.2)	18 (2.2)	5 (0.6)
胸痛	251 (29.9)	25 (3.0)	2 (0.2)	245 (29.5)	29 (3.5)	3 (0.4)
便秘	324 (38.6)	13 (1.5)	3 (0.4)	299 (36.0)	7 (0.8)	2 (0.2)
咳	456 (54.4)	10 (1.2)	0 (0)	454 (54.7)	13 (1.6)	0 (0)
下痢-人工肛門のない患者	146 (17.4)	18 (2.1)	0 (0)	161 (19.4)	18 (2.2)	2 (0.2)
めまい/ふらつき	81 (9.7)	4 (0.5)	0 (0)	86 (10.4)	5 (0.6)	0 (0)
消化不良/胸やけ	110 (13.1)	2 (0.2)	0 (0)	99 (11.9)	1 (0.1)	0 (0)
呼吸困難	400 (47.7)	62 (7.4)	31 (3.7)	383 (46.1)	68 (8.2)	19 (2.3)
浮腫	110 (13.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	132 (15.9)	1 (0.1)	0 (0)
疲労	496 (59.1)	65 (7.7)	14 (1.7)	529 (63.7)	61 (7.3)	4 (0.5)
発熱	106 (12.6)	2 (0.2)	0 (0)	135 (16.3)	4 (0.5)	0 (0)
頭痛	119 (14.2)	8 (1.0)	1 (0.1)	104 (12.5)	4 (0.5)	0 (0)
喀血	88 (10.5)	3 (0.4)	5 (0.6)	104 (12.5)	6 (0.7)	3 (0.4)
高血圧	237 (28.2)	78 (9.3)	1 (0.1)	252 (30.4)	73 (8.8)	1 (0.1)

好中球減少を伴わない感染	125 (14.9)	23 (2.7)	2 (0.2)	144 (17.3)	24 (2.9)	2 (0.2)
不眠症	142 (16.9)	3 (0.4)	0 (0)	162 (19.5)	3 (0.4)	0 (0)
筋痛	85 (10.1)	4 (0.5)	1 (0.1)	92 (11.1)	8 (1.0)	0 (0)
悪心	500 (59.6)	64 (7.6)	3 (0.4)	473 (57.0)	32 (3.9)	1 (0.1)
神経毒性-知覚性	97 (11.6)	3 (0.4)	0 (0)	125 (15.1)	6 (0.7)	0 (0)
その他-内分泌	73 (8.7)	7 (0.8)	1 (0.1)	87 (10.5)	6 (0.7)	0 (0)
その他-疼痛	166 (19.8)	17 (2.0)	2 (0.2)	160 (19.3)	16 (1.9)	2 (0.2)
肺-その他	198 (23.6)	11 (1.3)	13 (1.5)	206 (24.8)	14 (1.7)	12 (1.4)
発疹/落屑	82 (9.8)	1 (0.1)	0 (0)	98 (11.8)	4 (0.5)	0 (0)
口内炎/咽頭炎	125 (14.9)	6 (0.7)	1 (0.1)	116 (14.0)	1 (0.1)	0 (0)
声の変化/喘鳴/喉頭	71 (8.5)	5 (0.6)	0 (0)	87 (10.5)	1 (0.1)	0 (0)
嘔吐	355 (42.3)	49 (5.8)	4 (0.5)	322 (38.8)	50 (6.0)	5 (0.6)
体重減少	150 (17.9)	8 (1.0)	0 (0)	128 (15.4)	4 (0.5)	0 (0)

副作用は本薬/CDDP 群で 751/839 例 (89.5%)、GEM/CDDP 群で 755/830 例 (91.0%) に認められ、いずれかの群で発現率が全 Grade で 10%以上又は Grade 3/4 で 5%以上であった事象は下表のとおりであった。

副作用 (発現率全 Grade で 10%以上又は Grade 3/4 で 5%以上)

副作用名	本薬/CDDP 群 例数, (%) (N=839)			GEM/CDDP 群 例数, (%) (N=830)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
脱毛	100 (11.9)	0 (0)	0 (0)	178 (21.4)	4 (0.5)	0 (0)
食欲不振	223 (26.6)	15 (1.8)	5 (0.6)	201 (24.2)	6 (0.7)	0 (0)
便秘	176 (21.0)	6 (0.7)	1 (0.1)	162 (19.5)	3 (0.4)	0 (0)
下痢-人工肛門のない患者	104 (12.4)	11 (1.3)	0 (0)	106 (12.8)	12 (1.4)	1 (0.1)
疲労	358 (42.7)	48 (5.7)	8 (1.0)	373 (44.9)	39 (4.7)	2 (0.2)
悪心	471 (56.1)	59 (7.0)	1 (0.1)	443 (53.4)	31 (3.7)	1 (0.1)
神経毒性-知覚性	71 (8.5)	0 (0)	0 (0)	103 (12.4)	5 (0.6)	0 (0)
口内炎/咽頭炎	113 (13.5)	6 (0.7)	1 (0.1)	103 (12.4)	1 (0.1)	0 (0)
嘔吐	333 (39.7)	47 (5.6)	4 (0.5)	295 (35.5)	47 (5.7)	4 (0.5)

重篤な有害事象は本薬/CDDP 群で 294/839 例 (35.0%)、GEM/CDDP 群で 315/830 例 (38.0%) に、重篤な副作用は本薬/CDDP 群で 139/839 例 (16.6%)、GEM/CDDP 群で 136/830 例 (16.4%) に認められた。内訳は下表の通りであった。

重篤な有害事象及び副作用

事象名	本薬/CDDP 群 例数, (%) (N=839)		GEM/CDDP 群 例数, (%) (N=830)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
呼吸困難	42 (5.0)	3 (0.4)	32 (3.9)	3 (0.4)
嘔吐	37 (4.4)	34 (4.1)	28 (3.4)	23 (2.8)
悪心	37 (4.4)	30 (3.6)	21 (2.5)	19 (2.3)
貧血	30 (3.6)	22 (2.6)	33 (4.0)	28 (3.4)
肺炎	26 (3.1)	3 (0.4)	20 (2.4)	4 (0.5)
脱水	18 (2.1)	13 (1.5)	8 (1.0)	6 (0.7)
食欲不振	17 (2.0)	11 (1.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
血小板減少症	16 (1.9)	16 (1.9)	28 (3.4)	28 (3.4)
好中球減少症	16 (1.9)	16 (1.9)	9 (1.1)	8 (1.0)
肺塞栓症	14 (1.7)	1 (0.1)	19 (2.3)	1 (0.1)
疲労	13 (1.5)	5 (0.6)	8 (1.0)	6 (0.7)
下痢	13 (1.5)	10 (1.2)	5 (0.6)	4 (0.5)
無力症	12 (1.4)	8 (1.0)	10 (1.2)	5 (0.6)

喀血	11 (1.3)	0 (0)	7 (0.8)	1 (0.1)
発熱性好中球減少症	10 (1.2)	9 (1.1)	27 (3.3)	25 (3.0)
白血球減少症	10 (1.2)	10 (1.2)	9 (1.1)	9 (1.1)
錯乱状態	9 (1.1)	0 (0)	7 (0.8)	1 (0.1)
胸水	7 (0.8)	0 (0)	10 (1.2)	0 (0)
心筋梗塞	7 (0.8)	0 (0)	10 (1.2)	3 (0.4)
深部静脈血栓症	4 (0.5)	1 (0.1)	9 (1.1)	0 (0)
脳血管発作	2 (0.2)	0 (0)	14 (1.7)	2 (0.2)
発熱	2 (0.2)	1 (0.1)	24 (2.9)	10 (1.2)

投与中止に至った有害事象は本薬/CDDP 群で 95/839 例(11.3%)、GEM/CDDP 群で 115/830 例 (13.9%) に、投与中止に至った副作用は本薬/CDDP 群で 72 例 (8.6%)、GEM/CDDP 群で 83 例 (10.0%) に認められた。本薬/CDDP あるいは GEM/CDDP の投与中止に至った有害事象及び副作用のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は下表の通りであった。

本薬の投与中止に至った有害事象及び副作用 (2 例以上)

事象名	本薬/CDDP 群 例数, (%) (N=839)		GEM/CDDP 群 例数, (%) (N=830)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
貧血	2 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.8)	7 (0.8)
無力症	4 (0.5)	2 (0.2)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチニン増加	18 (2.1)	17 (2.0)	4 (0.5)	3 (0.4)
心不全	0 (0)	0 (0)	2 (0.2)	0 (0)
脳虚血	1 (0.1)	0 (0)	2 (0.2)	0 (0)
脳血管発作	1 (0.1)	0 (0)	7 (0.8)	1 (0.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	13 (1.5)	11 (1.3)	11 (1.3)	10 (1.2)
難聴	0 (0)	0 (0)	5 (0.6)	4 (0.5)
呼吸困難	2 (0.2)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)
疲労	7 (0.8)	6 (0.7)	8 (1.0)	6 (0.7)
発熱性好中球減少症	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
大腿骨骨折	1 (0.1)	0 (0)	2 (0.2)	0 (0)
聴力低下	0 (0)	0 (0)	4 (0.5)	4 (0.5)
心筋梗塞	1 (0.1)	0 (0)	3 (0.4)	1 (0.1)
悪心	9 (1.1)	9 (1.1)	7 (0.8)	7 (0.8)
中毒性ネフロパシー	0 (0)	0 (0)	2 (0.2)	2 (0.2)
好中球減少症	0 (0)	0 (0)	6 (0.7)	6 (0.7)
発疹	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
腎不全	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.5)	4 (0.5)
血小板減少症	1 (0.1)	0 (0)	5 (0.6)	5 (0.6)
耳鳴	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
嘔吐	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.5)	4 (0.5)

臨床検査値異常変動のうち、Grade 3/4 の事象は本薬/CDDP 群で 190/839 例 (22.6%)、GEM/CDDP 群で 331/830 例 (39.9%) に認められ、内訳は下表のとおりであった。

臨床検査値異常変動 (Grade 3/4)

有害事象名	本薬/CDDP 群 例数, (%) (N=839)			GEM/CDDP 群 例数, (%) (N=830)		
	例数	Grade 3	Grade 4	例数	Grade 3	Grade 4
ALP 増加	839	4 (0.5)	0 (0)	830	1 (0.1)	0 (0)
アミラーゼ増加	839	0 (0)	0 (0)	830	1 (0.1)	0 (0)
ビリルビン増加	839	2 (0.2)	0 (0)	830	1 (0.1)	1 (0.1)

γ-GTP 増加	839	1 (0.1)	0 (0)	830	0 (0)	0 (0)
心筋トロポニン T 増加	839	0 (0)	0 (0)	830	1 (0.1)	0 (0)
クレアチニン増加	839	7 (0.8)	0 (0)	830	5 (0.6)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	839	53 (6.3)	8 (1.0)	830	85 (10.2)	11 (1.3)
高カルシウム血症	839	1 (0.1)	1 (0.1)	830	1 (0.1)	1 (0.1)
高コレステロール血症	839	1 (0.1)	0 (0)	830	1 (0.1)	0 (0)
高血糖	839	11 (1.3)	1 (0.1)	830	6 (0.7)	8 (1.0)
高カリウム血症	839	3 (0.4)	0 (0)	830	5 (0.6)	0 (0)
低アルブミン血症	839	0 (0)	0 (0)	830	1 (0.1)	0 (0)
低カルシウム血症	839	2 (0.2)	0 (0)	830	1 (0.1)	0 (0)
低血糖	839	0 (0)	1 (0.1)	830	0 (0)	1 (0.1)
低マグネシウム血症	839	2 (0.2)	0 (0)	830	3 (0.4)	0 (0)
低カリウム血症	839	11 (1.3)	1 (0.1)	830	11 (1.3)	0 (0)
低ナトリウム血症	839	8 (1.0)	2 (0.2)	830	11 (1.3)	3 (0.4)
白血球数減少	839	32 (3.8)	8 (1.0)	830	56 (6.7)	10 (1.2)
リンパ球数減少	839	1 (0.1)	0 (0)	830	1 (0.1)	0 (0)
好中球数/顆粒球数減少	839	90 (10.7)	38 (4.5)	830	145 (17.5)	83 (10.0)
血小板数減少	839	28 (3.3)	7 (0.8)	830	94 (11.3)	17 (2.0)
プロトロンビン時間延長	839	1 (0.1)	0 (0)	830	2 (0.2)	0 (0)
血清 AST 増加	839	2 (0.2)	1 (0.1)	830	4 (0.5)	0 (0)
血清 ALT 増加	839	5 (0.6)	1 (0.1)	830	3 (0.4)	0 (0)

4) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMBR)

安全性解析対象集団 81 例において、有害事象は 80 例 (98.8%) に認められ、発現率 20% 以上の有害事象は無力症 49 例 (60.5%)、悪心 43 例 (53.1%)、発熱 31 例 (38.3%)、嘔吐 30 例 (37.0%)、呼吸困難 28 例 (34.6%)、発疹 28 例 (34.6%)、食欲不振 26 例 (32.1%)、咳嗽増加 23 例 (28.4%)、貧血 18 例 (22.2%)、疼痛 18 例 (22.2%)、胸痛 18 例 (22.2%) であった。

重篤な有害事象は 36/81 例 (44.4%) に認められ、主な事象は発熱 9 例 (11.1%)、貧血 8 例 (9.9%)、無力症、白血球減少症が各 6 例 (7.4%)、呼吸困難、悪心、嘔吐が各 5 例 (6.2%)、腹痛、肺炎が各 4 例 (4.9%)、心血管障害、呼吸障害が各 3 例 (3.7%) であった。重篤な副作用は 23/81 例 (28.4%) に認められ、主な事象は発熱 8 例 (9.9%)、貧血、白血球減少症が各 6 例 (7.4%)、無力症、悪心、肺炎、嘔吐が各 4 例 (4.9%)、胸痛、下痢、敗血症、血小板減少症が各 2 例 (2.5%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/81 例 (3.7%) に認められ、このうち、2 例 (2.5%)、無力症、肺炎が各 1 例) で本薬との因果関係が否定されなかった。

5) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-EW-JMEM)

本薬単独投与群及び本薬/GEM 交替投与群の安全性解析対象集団において、有害事象はそれぞれ 44 例中 40 例 (90.9%) 及び 43 例中 36 例 (83.7%) に認められた。本薬単独投与群の発現率 20%以上の有害事象は貧血 12 例(27.3%)、悪心 12 例(27.3%)、嘔吐 10 例(22.7%) 及び疲労 9 例(20.5%) であった。本薬/GEM 交替投与群の発現率 20%以上の有害事象は貧血 17 例(39.5%)、悪心 13 例(30.2%)、白血球減少症 10 例(23.3%) 及び発熱 9 例(20.9%) であった。

重篤な有害事象は本薬単独投与群 23/44 例 (52.3%)、本薬/GEM 交替投与群 19/43 例 (44.2%) に認められた。2%以上に認められた事象は、本薬単独投与群では、貧血、下痢、肺炎、発熱性好中球減少症が各 2 例 (4.5%)、食欲不振、食欲減退、胃腸出血、白血球減少症、末梢性浮腫、口内炎、血小板減少症、悪心が各 1 例 (2.3%)、本薬/GEM 交替投与群では貧血 3 例 (7.0%)、下痢、白血球減少症、発熱が各 2 例 (4.7%)、及び発熱性好中球減少症、悪

心、腹痛、メレナが各 1 例 (2.3%) であった。重篤な副作用は、本薬単独投与群では 9/44 例 (20.5%) に、本薬/GEM 交替投与群では 7/43 例 (16.3%) に認められ、2%以上に認められた事象は本薬単独投与群では、貧血、下痢、肺炎が各 2 例 (4.5%)、及び食欲不振、食欲減退、発熱性好中球減少症、胃腸出血、白血球減少症、末梢浮腫、口内炎、血小板減少症が各 1 例 (2.3%)、本薬/GEM 交替投与群では、貧血 3 例 (7.0%)、白血球減少症が各 2 例 (4.7%)、及び下痢、発熱性好中球減少症、腹痛、メレナ、悪心、発熱が各 1 例 (2.3%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は本薬単独投与群 10/44 例 (22.7%)、本薬/GEM 交替投与群 3/43 例 (7.0%) に認められ、このうち、本薬単独投与群 4 例 (9.0%、肺炎、斑状丘疹上皮疹、発疹、好中球減少症が各 1 例)、本薬/GEM 交替投与群 2 例 (4.7%、腹痛、アレルギー性皮膚炎が各 1 例) で本薬との因果関係が否定されなかった。

6) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMAL)

安全性解析対象集団 59 例において、有害事象は 59 例 (100%) に認められ、主な有害事象は悪心 45 例 (76.3%)、発疹 41 例 (69.5%)、嘔吐 28 例 (47.5%)、疼痛、食欲不振が各 25 例 (42.4%)、下痢 22 例 (37.3%)、発熱 21 例 (35.6%)、口内炎 20 例 (33.9%)、及び無力症、便秘、咳嗽増加が各 19 例 (32.2%) であった。

重篤な有害事象は 30/59 例 (50.8%) に認められ、主な事象は発熱 10 例 (16.9%)、白血球減少症 7 例 (11.9%)、悪心、嘔吐が各 6 例 (10.2%)、貧血、発疹が各 5 例 (8.5%)、呼吸困難 4 例 (6.8%)、及び胸痛、悪寒、下痢、粘膜障害、疼痛、肺炎が各 3 例 (5.1%) であった。重篤な副作用は 22/59 例 (37.3%) に認められ、主な事象は発熱 8 例 (13.6%)、白血球減少症 7 例 (11.9%)、悪心 6 例 (10.2%)、貧血、発疹、嘔吐が各 5 例 (8.5%)、下痢、粘膜障害、肺炎が各 3 例 (5.1%)、及び蜂巣炎、胸痛、鼻出血、汎血球減少症、血小板減少症が各 2 例 (3.4%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 9/59 例 (15.3%) に認められ、このうち、7 例 (11.9%、下痢、剥脱性皮膚炎、発熱、イレウス、疼痛、肺塞栓症、発疹が各 1 例) で本薬との因果関係が否定されなかった。

7) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-SB-S041)

安全性解析対象集団 52 例において、有害事象は 49 例 (94.2%) に認められ、発現率 20% 以上の有害事象は悪心 18 例 (34.6%)、貧血 17 例 (32.7%)、白血球減少症 17 例 (32.7%)、腹痛 17 例 (32.7%)、下痢 15 例 (28.8%)、嘔吐 14 例 (26.9%)、疲労 13 例 (25.0%)、発熱 13 例 (25.0%)、血小板減少症 12 例 (23.1%) 及び好中球減少症 11 例 (21.2%) であった。

重篤な有害事象は 25/52 例 (48.1%) に認められ、2%以上に認められた事象は発熱 4 例 (7.7%)、貧血、腹痛、下痢が各 3 例 (5.8%)、及び好中球減少症、血小板減少症、悪心、口内炎、嘔吐、疲労、全身健康状態低下が各 2 例 (3.8%) であった。重篤な副作用は 10/52 例 (19.2%) に認められ、2%以上に認められた事象は下痢 3 例 (5.8%) 及び好中球減少症 2 例 (3.8%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/52 例 (5.8%) に認められ、このうち、2 例 (3.8%、血小板減少症、薬物過敏症が各 1 例) で本薬との因果関係が否定されなかった。

8) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMGE)

本薬 600mg/m² 群及び 900mg/m² 群の安全性解析対象集団において、有害事象はそれぞれ 47 例中 44 例 (93.6%) 及び 45 例中 44 例 (97.8%) に認められた。600mg/m² 群の発現率 20% 以上の有害事象は悪心 23 例 (48.9%)、疲労 16 例 (34.0%)、無力症 12 例 (25.5%) 及び発熱 10 例 (21.3%) であった。900mg/m² 群の発現率 20% 以上の有害事象は悪心 19 例 (42.2%)、食欲不振 14 例 (31.1%)、無力症 13 例 (28.9%)、好中球減少症 12 例 (26.7%)、疲労、

嘔吐、AST 増加、貧血が各 11 例 (24.4%) 及び ALT 増加 10 例 (22.2%) であった。

重篤な有害事象は 600mg/m² 群では 7/47 例 (14.9%)、900mg/m² 群では 10/45 例 (22.2%) に認められ、2%以上に認められた事象は、600mg/m² 群では、嘔吐、胸水、血小板減少症、貧血、腹水、血中クレアチニン増加、低カルシウム血症、低カリウム血症、頸静脈血栓症、悪心、神経痛、好中球減少症、肺炎、気道感染、鎖骨下静脈血栓症、亜イレウスが各 1 例 (2.1%)、900mg/m² 群では、嘔吐、カテーテル関連感染、発熱が各 2 例 (4.4%)、及び胸水、血小板減少症、心不全、蜂巣炎、化膿性胆管炎、錯乱状態、後天性涙腺炎、脱水、下痢、 γ -GTP 増加、活動状態低下、そう痒性皮疹、腎不全、口内炎、血栓症、尿路感染各 1 例 (2.2%) であった。重篤な副作用は、600mg/m² 群では 1/47 例 (2.1%) に、900mg/m² 群では 5/45 例 (11.1%) に認められ、2%以上に認められた事象は、600mg/m² 群では、血中クレアチニン増加 1 例 (2.1%)、900mg/m² 群では、嘔吐、発熱、血小板減少症、蜂巣炎、後天性涙腺炎、脱水、下痢、そう痒性皮疹、腎不全、口内炎が各 1 例 (2.2%) であった。

600mg/m² 群及び 900mg/m² 群において、本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

9) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMEW)

安全性解析対象集団 121 例において、有害事象は 117 例 (96.7%) に認められ、発現率 20% 以上の有害事象は疲労 60 例 (49.6%)、悪心 41 例 (33.9%)、食欲不振 41 例 (33.9%)、呼吸困難 34 例 (28.1%)、貧血 25 例 (20.7%) 及び便秘 25 例 (20.7%) であった。

重篤な有害事象は 36/121 例 (29.8%) に認められ、2%以上に認められた事象は、胸痛、呼吸困難が各 5 例 (4.1%)、貧血、発熱性好中球減少症が各 4 例 (3.3%)、及び白血球減少症、全身健康状態低下が各 3 例 (2.5%) であった。重篤な副作用は 11/121 例 (9.1%) に認められ、2%以上に認められた事象は発熱性好中球減少症 4 例 (3.3%) 及び貧血 3 例 (2.5%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/121 例 (2.5%) に認められ、このうち、2 例 (1.7%、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少が各 1 例) で本薬との因果関係が否定されなかった。

10) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMBT)

安全性解析対象集団 79 例において、有害事象は 76 例 (96.2%) に認められ、発現率 20% 以上の有害事象は悪心 32 例 (40.5%)、発熱 26 例 (32.9%)、疲労 25 例 (31.6%)、嘔吐 21 例 (26.6%)、無力症 19 例 (24.1%) 及び下痢 19 例 (24.1%) であった。

重篤な有害事象は 21/79 例 (26.6%) に認められ、2%以上に認められた事象は発熱 5 例 (6.3%)、胸水 4 例 (5.1%)、血小板減少症 3 例 (3.8%)、好中球減少症、呼吸困難、全身状態悪化、肺炎、蜂巣炎が各 2 例 (2.5%) であった。重篤な副作用は 7/79 例 (8.9%) に認められ、2%以上に認められた事象は血小板減少症 3 例 (3.8%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/79 例 (3.8%) に認められたが、いずれも本薬との因果関係が否定された。

11) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMDM)

安全性解析対象集団 80 例において、有害事象は 78 例 (97.5%) に認められ、主な有害事象は悪心 44 例 (55.0%)、疲労 43 例 (53.8%)、白血球数減少 33 例 (41.3%)、ALT 増加 32 例 (40.0%)、AST 増加 31 例 (38.8%)、好中球減少症 28 例 (35.0%)、嘔吐 22 例 (27.5%)、下痢 19 例 (23.8%)、食欲不振 18 例 (22.5%) 及び便秘 17 例 (21.3%) であった。

重篤な有害事象は 20/80 例 (25.0%) に認められ、2%以上に認められた事象は呼吸困難 4 例 (5.0%)、悪心、嘔吐、発熱、脱水が各 3 例 (3.8%)、及び肺炎、ALP 増加、胸水が各 2 例 (2.5%) であった。重篤な副作用は 3/80 例 (3.8%) に認められ、2%以上に認められた事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は3/80例(3.8%)に認められ、このうち、2例(2.5%、いずれもクレアチニン・クリアランス減少)で本薬との因果関係が否定されなかった。

12) 海外第Ⅱ相試験(試験番号 H3E-MC-JMDS)

安全性解析対象集団61例において、有害事象は57例(93.4%)に認められ、発現率20%以上の有害事象は悪心34例(55.7%)、ALT増加23例(37.7%)、嘔吐23例(37.7%)、下痢17例(27.9%)及びAST増加16例(26.2%)であった。

重篤な有害事象は4/61例(6.6%)に認められ、2%以上に認められた事象は下痢、悪心、嘔吐が各2例(3.3%)であった。重篤な副作用は2/61例(3.3%)に認められ、2%以上に認められた事象は下痢、悪心、嘔吐が各2例(3.3%)であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は2/61例(3.3%)に認められ、このうち、1例(1.6%、低蛋白血症)で本薬との因果関係が否定されなかった。

13) 海外第Ⅱ相試験(試験番号 H3E-MC-JMEU)

安全性解析対象集団47例において、有害事象は45例(95.7%)に認められ、最も発現率が高い有害事象は疲労29例(61.7%)であった。

重篤な有害事象は15/47例(31.9%)、重篤な副作用は7/47例(14.9%)に認められた。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

14) 海外第Ⅱ相試験(試験番号 H3E-MC-JMEK)

本薬/CBDCA 併用投与群及び本薬/L-OHP 併用投与群の安全性解析対象集団において、有害事象がそれぞれ39例中39例(100%)及び41例中41例(100%)に認められた。本薬/CBDCA 併用投与群の主な有害事象は、悪心26例(66.7%)、疲労24例(61.5%)、嘔吐18例(46.2%)、食欲不振、便秘が各15例(38.5%)、貧血12例(30.8%)、呼吸困難、血小板数減少、下痢が各10例(25.6%)、及び好中球数減少、発疹が各9例(23.1%)であった。本薬/L-OHP 併用投与群の主な有害事象は、悪心24例(58.5%)、疲労23例(56.1%)、錯感覚19例(46.3%)、嘔吐17例(41.5%)、末梢性ニューロパチー14例(34.1%)、胸痛13例(31.7%)、呼吸困難、下痢が各11例(26.8%)、及び食欲不振、便秘が各10例(24.4%)であった。

重篤な有害事象は本薬/CBDCA 併用投与群で11/39例(28.2%)、本薬/L-OHP 併用投与群で12/41例(29.3%)に認められた。2%以上に認められた事象は、本薬/CBDCA 併用投与群では、下気道感染 NOS 4例(10.3%)、呼吸困難 NOS、喀血が各2例(5.1%)、及び発熱性好中球減少症、大球性貧血 NOS、汎血球減少症、心筋梗塞、気腹、無力症、胸痛、疲労、発熱、汗腺膿瘍、肺炎 NOS、敗血症 NOS、高カルシウム血症、高血糖 NOS が各1例(2.6%)であった。本薬/L-OHP 併用投与群では、嘔吐 NOS、疲労、全身健康状態低下、下気道感染 NOS、呼吸困難 NOS が各2例(4.9%)、及び発熱性好中球減少症、右脚ブロック、上室性不整脈 NOS、便秘、下痢 NOS、悪心、胸痛、注射部位血管外漏出、薬物過敏症、大腸菌感染 NOS、肺炎 NOS、敗血症 NOS、敗血症性ショック、血中ブドウ糖増加、筋痛、平衡障害 NOS、異常感覚、呼吸不全が各1例(2.4%)であった。重篤な副作用は本薬/CBDCA 併用投与群で5/39例(12.8%)、本薬/L-OHP 併用投与群で7/41例(17.1%)に認められた。2%以上に認められた事象は、本薬/CBDCA 併用投与群では、下気道感染 NOS 2例(5.1%)、及び発熱性好中球減少症、大球性貧血 NOS、汎血球減少症、無力症、疲労、肺炎 NOS が各1例(2.6%)、本薬/L-OHP 併用投与群では嘔吐 NOS 2例(4.9%)、及び発熱性好中球減少症、下痢 NOS、悪心、注射部位血管外漏出、薬物過敏症、筋痛、平衡障害 NOS、異常感覚が各1例(2.4%)であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は本薬/CBDCA 併用投与群で3/39例(7.7%)、本薬/L-OHP 併用投与群で3/41例(7.3%)に認められ、このうち、本薬/CBDCA 併用投与群の1例(2.6%、粘膜の炎症1例)及び本薬/L-OHP 併用投与群の3例(7.3%、薬物過敏症、疲労、嘔吐が各1例)で本薬との因果関係が否定されなかった。

15) 海外第 I / II 相試験第 II 相部分 (試験番号 H3E-MC-JMAT)

安全性解析対象集団 37 例において、有害事象は 37 例 (100%) に認められ、主な有害事象は白血球数減少、疲労が各 29 例 (78.4%)、好中球数減少 27 例 (73.0%)、悪心、ALT 増加が各 24 例 (64.9%)、AST 増加 22 例 (59.5%)、便秘 21 例 (56.8%)、口内炎 15 例 (40.5%)、及び呼吸困難、貧血、発疹が各 13 例 (35.1%) であった。

重篤な有害事象は 25/37 例 (67.6%) に認められ、主な事象は、下気道感染、好中球数減少が各 4 例 (10.8%)、貧血、疲労、発熱性好中球減少症、肺炎が各 3 例 (8.1%)、及び背部痛、錯乱状態、低血圧、敗血症が各 2 例 (5.4%) であった。重篤な副作用は 14/37 例 (37.8%) に認められ、2%以上に認められた事象は好中球数減少 4 例 (10.8%)、疲労、発熱性好中球減少症が各 3 例 (8.1%)、下気道感染 NOS 2 例 (5.4%)、及び貧血 NOS、AST 増加、血中 ALP NOS 増加、気管支炎 NOS、錯乱状態、脱水、 γ -GTP 増加、肝不全、低血圧 NOS、血小板数減少、発熱、ブドウ球菌性敗血症、口内炎、白血球数減少が各 1 例 (2.7%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/37 例 (13.5%) に認められ、このうち、2 例 (5.4%、疲労、口内炎が各 1 例) で本薬との因果関係が否定されなかった。

16) 海外第 II 相試験 (試験番号 H3E-MC-JMCD)

安全性解析対象集団 60 例において、有害事象は 60 例 (100%) に認められ、発現率 20% 以上の有害事象は疲労 48 例 (80.0%)、白血球数減少 47 例 (78.3%)、好中球数減少 43 例 (71.7%)、ALT 増加 40 例 (66.7%)、AST 増加 38 例 (63.3%)、血小板数減少 31 例 (51.7%)、発疹、悪心が各 29 例 (48.3%)、及び発熱 25 例 (41.7%) であった。

重篤な有害事象は 28/60 例 (46.7%) に認められ、2%以上に認められた事象は発熱 6 例 (10.0%)、呼吸困難 5 例 (8.3%)、蜂巣炎 4 例 (6.7%)、肺臓炎、深部静脈血栓症が各 3 例 (5.0%)、及び ALT 増加、貧血、AST 増加、血中ビリルビン増加、胸痛、下痢、疲労、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症、血小板数減少、肺塞栓症が各 2 例 (3.3%) であった。重篤な副作用は 16/60 例 (26.7%) に認められ、2%以上に認められた事象は、発熱 5 例 (8.3%)、肺臓炎 3 例 (5.0%)、及び ALT 増加、貧血、AST 増加、下痢、疲労、発熱性好中球減少症、血小板数減少が各 2 例 (3.3%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 60 例中 14 例 (23.3%) に認められ、このうち、10 例 (16.7%、疲労 3 例、及び血中ビリルビン増加、感染、血小板数減少、肺臓炎、そう痒症、発疹、急性腎不全が各 1 例) で本薬との因果関係が否定されなかった。

17) 海外第 II 相試験 (試験番号 H3E-US-JMFX)

安全性解析対象集団 53 例において、有害事象が 53 例 (100%) に認められ、主な有害事象は悪心 31 例 (58.5%)、好中球減少症、疲労が各 29 例 (54.7%)、発熱、貧血が各 25 例 (47.2%)、嘔吐 21 例 (39.6%)、発疹 20 例 (37.7%)、呼吸困難 19 例 (35.8%)、及び咳嗽、不眠症が各 15 例 (28.3%) であった。

重篤な有害事象は 30/53 例 (56.6%) に認められ、2%以上に認められた事象は肺炎 10 例 (18.9%)、発熱 7 例 (13.2%)、呼吸困難 6 例 (11.3%)、発熱性好中球減少症 4 例 (7.5%)、悪性新生物進行、胸水、心筋梗塞、貧血が各 3 例 (5.7%)、及びうつ血性心不全、気管支炎、胸痛、呼吸窮迫、心房細動、無力症が各 2 例 (3.8%) であった。重篤な副作用は 11/53 例 (20.8%) に認められ、2%以上に認められた事象は発熱性好中球減少症 4 例 (7.5%)、及び発熱、貧血が各 3 例 (5.7%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 8/53 例 (15.1%) に認められ、このうち 5 例 (9.4%、アレルギー性皮膚炎、活動状態低下、狭心症、血小板減少症、発熱性好中球減少症が各 1 例) で本薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された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判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（コース開始基準の不遵守、検査の未実施）が認められた。治験依頼者において上記の逸脱に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い状況であったが大きな問題は認められなかったことから、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。

Ⅳ. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 本薬の有効性について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 本薬の臨床的位置付け
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について