

- A 法：シスプラチンとして $15\sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
- B 法：シスプラチンとして $50\sim 70\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
- C 法：シスプラチンとして $25\sim 35\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
- D 法：シスプラチンとして $10\sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
- E 法：シスプラチンとして $70\sim 90\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
- F 法：シスプラチンとして $20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
- G 法：シスプラチンとして $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

悪性骨腫瘍の場合

塩酸ドキソルビシンとの併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。本剤単剤では、G 法を選択する。なお、投与量は症状により適宜減量する。

子宮体癌の場合

塩酸ドキソルビシンとの併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして $50\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状により適宜減量する。

再発・難治性悪性リンパ腫の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1 日量 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日間持続静注し、少なくとも 20 日間休薬し、これを 1 クールとして投与を繰り返す。または 1 日量 $25\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 4 日間連

続持続静注し、少なくとも 17 日間休薬し、これを 1 クールとして投与を繰り返す。
なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして $60\sim 100\text{mg/m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして 20mg/m^2 （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

悪性胸膜中皮腫の場合

ペメトレキセドとの併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして 75mg/m^2 （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状により適宜減量する。

3. 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

成人の場合

- 1) 本剤投与前、1,000～2,000mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。
- 2) 本剤投与時、投与量に応じて 500～1,000mL の生理食塩液又はブドウ糖・食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- 3) 本剤投与終了後、1,000～2,000mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。
- 4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

小児の場合

- 1) 本剤投与前、 $300\sim 900\text{mL/m}^2$ （体表面積）の適当な輸液を 2 時間以上かけて投与する。
- 2) 本剤投与時、投与量に応じて $300\sim 900\text{mL/m}^2$ （体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖・食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

- 3) 本剤投与終了後、600mL/m² (体表面積) 以上の適当な輸液を 3 時間以上かけて投与する。
- 4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

◇M-VAC 療法

1. メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及び塩酸ドキソルビシンとの併用において、通常、シスプラチンとして成人 1 回 70mg/m² (体表面積) を静注する。標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m² を 1 日目に投与した後に、2 日目に硫酸ビンブラスチン 3mg/m²、塩酸ドキソルビシン 30mg (力価) /m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静注する。15 日目及び 22 日目にメトトレキサート 30mg/m² 及び硫酸ビンブラスチン 3mg/m² を静注する。これを 1 コースとし、4 週毎に繰り返す。
2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の「用法・用量」の 3. に準じた処置を行うこと。

[特記事項] 優先審査 (平成 18 年 7 月 14 日薬食審査発第 0714011 号)
迅速処理 (平成 18 年 6 月 29 日薬食審査発第 0629003 号)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 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

ペメトレキセドナトリウム水和物 (以下、本薬) は、Eli Lilly and Company で開発された抗悪性腫瘍剤であり、メトトレキサートと同様、葉酸代謝拮抗剤に分類される。本薬は、チミジル酸シンターゼ、ジヒドロ葉酸レダクターゼ等の複数の葉酸代謝酵素を阻害することにより細胞増殖を抑制し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。

海外では、1999 年より本薬の第 I 相試験が開始され、1999 年からは悪性胸膜中皮腫患者を対象としたシスプラチン (CDDP) との併用に関する第 III 相試験が実施された。当該第 III 相試験の開始当初、本薬/CDDP 併用群において因果関係が否定できない死亡が 3/36 例に認められたことから、1999 年 12 月時点より本薬の投与前及び投与中は、本薬の毒性軽減のために葉酸及びビタミン B₁₂ の併用投与が実施された。当該第 III 相試験の結果、CDDP 単独に対して本薬と CDDP との併用により生存期間の有意な延長が認められ、当該第 III 相試験成績等を基に、米国では 2004 年 2 月に悪性胸膜中皮腫を適応として本薬は CDDP との

併用の用法にて承認された。また、2006年6月時点において、本薬はCDDPとの併用で悪性胸膜中皮腫を適応としてEU（中央審査方式、2004年9月承認）、オーストラリア、カナダ等の海外72カ国で承認されている。

日本イーライリリー株式会社は、上記海外第Ⅲ相試験の開始2年後の2001年より本薬の国内第Ⅰ相試験を実施し、EU（中央審査方式）で承認されてから半年後の2005年から悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始した。今般、海外の臨床試験成績と当該国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の中間集計結果等を基に、本薬の開発者である日本イーライリリー株式会社より本薬は新有効成分含有医薬品として、並びにCDDP製剤の承認取得者である日本化薬株式会社、ブリストル製薬有限会社、ファイザー株式会社、マルコ製薬株式会社、メルク・ホエイ株式会社（現メルク製薬株式会社）及び日医工株式会社よりCDDP製剤は新効能医薬品として、悪性胸膜中皮腫の適応について各々申請された。

なお、本薬は2005年1月24日に発足した厚生労働省「未承認薬使用問題検討会議」において、「早急に検討しなければならない抗がん剤」として報告され（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/s0124-9.html>）、現在は安全性確認試験が実施中である。また、日本臨床腫瘍学会からは、本薬の早期承認についての要望書が2006年7月2日付けで厚生労働大臣宛に提出されている。

以下の記載においては、特に断りのない限り、本薬の投与量はペメトレキシドとしての投与量を示す。

2. 品質に関する資料

本薬については、原薬及び製剤の品質に関する資料が提出された。なお、CDDP製剤については品質に関する資料は提出されていない。

<提出された資料の概略>

1) 原薬

(1) 製造方法

原薬であるペメトレキシドナトリウム水和物（以下、本薬）は、
工程により製造される。製造場所は、
第工程から第工程
第工程から第工程）である。なお、重要中間体は、
とされ、第工程から第工程までが、重要工程とされた。

製造工程の開発の経緯

臨床開発の過程で、数種の合成経路が検討されている。工程の変更は、主として

第 工程から第 工程 に対して行われ、 工程 第 工程から第 工程 についても軽微な変更が行われたものの、 に得ている。

(2) 特性

一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性、吸湿性、融点及び熱分解、pH、解離定数（pKa）、及び結晶多形について検討されている。

本薬は、白色の粉末又は塊であり、水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

本薬には、 が存在する。

本薬は恒常的に 水和物として製造できることが確認されている。

構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、ラマンスペクトル、核磁気共鳴スペクトル（ ^1H NMR、 ^{13}C NMR）、質量スペクトル、及びX線結晶構造解析により支持されている。

本薬は、 から合成し、 に不斉炭素を有する。この不斉炭素は、 X線結晶構造解析により確認している。なお、本薬には光学異性体の が存在し から生成される。

(3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験 ^1H NMR 法、 pH、純度試験（溶状、重金属、類縁物質、 ）、水分、定量法（含量 ）が設定されている。

(4) 原薬の安定性、容器及び施栓系

安定性

本薬の安定性は、実生産により製造された 4 ロットを用いて評価された。安定性試験における保存方法、保存期間を以下に示す。

を設定している。製剤の処方は以下のとおりである。

配合目的	規格	成分名	配合量 (mg/バイアル)
有効成分	別紙規格	ペメトレキセドナトリウム水和物	699
賦形剤	日局	D-マンニトール	500
pH調節剤	日局		適量
pH調節剤	日局		適量

(2) 製剤開発

臨床試験用として、凍結乾燥製剤と溶液製剤の製剤処方が開発された。

臨床開発の初期には凍結乾燥製剤が用いられた。その後、

溶液製剤の開発が試みられた。溶液処方製剤としては、

した。この溶液製剤は、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした海外臨床試験

より使用が開始された。

しかし、

であることが判明した。その後、

は凍結乾燥製剤に変更された。なお、国内臨床試験では凍結乾燥製剤のみが使用された。

凍結乾燥製剤の溶解液と溶液製剤は、

これらの製剤の生体内利用率及び生物学的同等性は同等であると考えられている。本申請では、500mg 凍結乾燥製剤が市販用製剤として選定されている。

(3) 製造方法

製剤は、以下の工程により製造される。第工程 第工程

第工程

いる。

第工程 する。

第工程 する。

第工程 する。

第工程 を行う。

第工程 する。

第工程 する。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、pH、純度試験（溶状、類縁物質）、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験法）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（含量）が設定されている。

安定性

申請時に提出された製剤の安定性試験については、実生産スケールで製造された 3 ロットを用いて実施されており、申請時には 〇〇月までの試験成績が提出された。なお、長期保存試験は 〇〇月まで継続する予定である。安定性試験における保存方法、保存期間を以下に示す。

試験		温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	ガラスバイアル	1ヵ月
加速試験		40℃	75%RH	暗所	ガラスバイアル	1ヵ月
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	ガラスバイアル	1ヵ月
	湿度	30℃	70%RH	暗所	ガラスバイアル	1ヵ月
	光	なりゆき温度	—	キセノンランプ	ガラスバイアル	1x・hr (W・h/m ²)
再調製後の安定性試験						

加速試験では、いずれの試験項目においても1カ月間、変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）では、試験期間 1 力月において、個々の最大の類縁物質が試験開始時の 10% から 20% に増加し、類縁物質の合計量が試験開始時の 10% から 20% に増加した。

苛酷試験（光）では、類縁物質の合計量が試験開始時の 100% から 105% に増加した。

再調製溶液の安定性試験では、いずれの試験溶液も 時間安定であり、再調製後 24 時間、再調製溶液が安定であることを確認している。

以上の結果から、製剤は、室温で保存するとき有効期間は■年と設定された。なお、長期保存試験は、■カ月まで継続することとされている。

製剤の一次包装は、

包装される。

機構は、以下の検討を行った結果、提出された資料より本薬の品質は適切に管理されているものと判断した。

1) 原薬の製造方法

機構は、

について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

現在の実生産用の合成経路では、以下に示すように、■つの工程（第■工程及び第■工程）を経て原薬の■を行っている。

ペメトレキセド■を省略し、■

ことを検討した。

上記の検討の結果、■原薬の品質に問題がないことを確認したが、当時は■実施しなかった。その後、■現時点では、■同等な品質を有する原薬が得られるものと考えている。

機構は、■原薬の品質に問題がないことを申請者は確認しているものの、その後、■について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第■及び第■工程の■すべての規格に適合した原薬が得られた。

類縁物質の合計量の平均が■

その後、最終の■工程

工程■合成工程全体■

合成工程改良後、現行の■

得られた原薬の品質は、■

すべての規格に適合することが確認された。

品質に問題のない原薬が得られることが判明したことから、
品質に影響のないことを確認した後、品質に影響を及ぼす変更については一部変更承認申請が必要であるが、
に関する変更は、品質への影響がないことが
による対応で問題ないとする。については、実生産において
機構は、上記回答を了承し、
設定することでも
原薬の品質は適切に管理可能と判断した。

2) 原薬の管理

機構は、原薬の純度試験のうち「」については、規格値が安全性の確認が必要な閾値である％を超えると設定されていることから、％を超えるの安全性をどのように評価しているのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

を％含有する原薬（ロットNK）を用いて、週1回6週間反復投与毒性試験をマウスにて実施した。その結果、本薬をmg/m²/週まで腹腔内投与しても、投与を制限する必要があると考えられる生命に関わるような重篤な影響は認められなかった。これをヒトでの臨床推奨用量 500mg/m²において 含量を％とした場合と比較すると、約 倍量 の をマウスに投与していることになる。よって、ヒトでの臨床推奨用量 500mg/m²において、 は％まで安全性に問題がないと考えられる。

機構は、本薬の適応疾患が重篤であり、また臨床上の必要性が求められていることを踏まえ、上記の申請者の回答を了承した。しかしながら、非臨床において不純物の安全性の評価を十分行わずに臨床開発を進める姿勢は問題であり、臨床上の安全性の評価については現時点未知な部分もあることを十分認識するとともに、今後も規格値の評価を検討する必要があると機構は考える。

3) 標準品・標準物質の管理

機構は、標準物質として一次標準物質及び常用標準物質が設定されており、通常の品質試験には常用標準物質を使用することとされているが、一次標準物質（含量規定％以上）に比べて純度が低い常用標準物質（含量規定％～％）を用いても原薬及び製剤の品質試験を適切に行うことができると判断した根拠・理由について、現在、申請者に説明を求めている。