

PPD1試験の薬力学パラメータ

Parameter Description	Population Estimate (%SEE)*	Between-Patient Variability (%SEE)
Baseline Neutrophil Count		
TVBAS, parameter for BAS ($\times 10^9/L$)	9.29 (9.76)	33.4% (13.2)
Θ_1 , parameter for effect of ALB on BAS	-0.360 (17.2)	
Θ_2 , parameter for effect of CYS on BAS	0.117 (26.4)	
Θ_3 , parameter for effect of ETH on BAS	0.691 (10.8)	
Mean Transit Time		
TVMTT, parameter for MTT (h)	102 (3.25)	19.5% (35.7)
Θ_4 , parameter for effect of VS on MTT	0.887 (4.89)	
Dose Stimulus		
TVDS, parameter for DS	0.222 (7.16)	51.0% (19.2)
Θ_5 , parameter for effect of BSA on DS	-0.144 (28.8)	
Θ_6 , parameter for effect of ETH on DS	0.333 (29.7)	
Θ_7 , parameter for effect of VS on DS	0.534 (11.9)	
Feedback Parameter		
TVFP, parameter for FP	0.152 (7.30)	32.8% (34.4)
Θ_8 , parameter for effect of ETH on FP	0.537 (35.8)	
Residual Error (additive) ($\times 10^9/L$)	0.725 (20.7)	
Residual Error (proportional)	31.3% (14.9)	

Abbreviations: ALB = albumin; BAS = baseline absolute neutrophil count (that is, prior to pemetrexed disodium administration); BSA = body surface area; CYS = cystathionine; DS = dose stimulus parameter; ETH = indicator for Japanese); FP = feedback parameter that quantifies the strength of the feedback action from the colony stimulating factors that regulate the physiologic process; h = hour; L = liter; MTT = mean transit time; SEE = standard error of the estimate; TVBAS, TVDS, TVFP, TVMTT are the “typical values” for the each of the base parameters, respectively; VS = indicator for vitamin supplementation;

* Estimation method: first order (FO).

Parameters for covariate effects are centered on the median.

本薬投与に伴う好中球数の変動の主な予測因子は、ビタミン併用の有無、民族及び本薬の全身曝露量であった。ビタミン併用下で本薬500mg/m²を投与した平均的な日本人患者では、好中球数は本薬投与後7.5日に最低値2.66 $\times 10^9/L$ となり、投与後28.3日に本薬投与前の好中球数に回復すると予測された。平均的な外国人患者に同用量の本薬を投与したときの好中球数の最低値はビタミン非併用時で1.70 $\times 10^9/L$ (CTC Grade 1)、併用時で2.74 $\times 10^9/L$ (CTC Grade 0) と予測され、ビタミン併用により本薬の血液毒性を軽減できることが示唆された。本薬投与時の好中球数の変動から、日本人は欧米人に比べて本薬による好中球数減少の程度が小さい傾向にあった。この明確な理由は不明であるが、日本人は外国人に比べて日常生活における葉酸の摂取量が高く (The healthiest diet in the world. Penguin Putnam Inc 2001 p378-380)、葉酸の不足状態にないためと推定されている。葉酸代謝の低下並びにビタミンB₁₂及びビタミンB₆の欠乏により、ホモシステイン、メチルマロン酸、シスタチオン等のビタミン代謝物濃度の増加が起こるが (FASEB J 7: 1344-53, 1993, Blood 81: 3404-3413, 1993)、本薬の検討においてもビタミン代謝物が毒性発現の予測因子であることが明らかとなっている (Mol Cancer Ther 1: 545-552, 2002)。実際、本解析における両集団のシスタチオン値とホモシステイン値の差 (機構注: シスタチオン値及びホモシステイン値のベースラインの中央値は、各々日本人で194nmol/L及び6.3 μ mol/L、葉酸及び

ビタミンB₁₂を併用した試験の欧米人で238nmol/L及び7.7μmol/L、葉酸及びビタミンB₁₂を併用しなかった試験の欧米人では、255nmol/L及び9.2μmol/Lであった。)は上記の推定、すなわち日本人は欧米人に比べて葉酸の不足状態にないために本薬による好中球数減少の程度が小さい傾向にあるとの推定を支持するものであり、生理学的な差異が異なる可能性が考えられた。また、BASに関連する有意な共変量としてホモシステイン及びシスタチオニンが、MTTに関連する有意な共変量として血清アルブミンが、DSに関連する有意な共変量として総蛋白、体表面積及びシスタチオニンが見出された。以上の解析から、葉酸及びビタミンB₁₂の併用により、本薬投与による血液毒性を軽減できることが示されたと申請者は説明している。

5) 薬物動態学的相互作用の検討 (試験番号: H3E-MC-JMAW)

GFRが60mL/分以上の患者24例に、葉酸及びビタミンB₁₂併用下で本薬500mg/m²静脈内投与とアスピリン又はイブプロフェンとの薬物動態学的相互作用がクロスオーバー法により評価された。第1又は第2サイクルのいずれかで、本薬投与2日前から1日4回、アスピリン腸溶錠325mg又はイブプロフェン400mgを経口投与した(最終投与は本薬投与1時間前)。

本薬単剤投与時とアスピリン併用時とで本薬のPKパラメータに有意な差は認められなかったことから、低～中用量のアスピリンを服用している患者には本薬の投与量調整の必要はないとされている。一方、イブプロフェン併用により本薬のAUC_{0-∞}及びC_{max}は各々約20%及び約15%上昇し(機構注:総括報告書では各々20%及び14%上昇)、CLは17%低下したが、イブプロフェン併用時のPKパラメータの変動範囲はCrCl_{CG, std}が45mL/分の腎機能障害患者での変動範囲(AUC: 48%上昇、CL: 32%低下)を超えなかったことから、腎機能正常患者(CrCl_{CG, std} 80mL/分超)ではイブプロフェン(400mgを1日4回投与)は本薬と安全に併用投与できると考えられるが、CrCl_{CG, std}が45～79mL/分の腎機能障害患者に本薬とイブプロフェンを投与する場合には注意が必要であるとされている。

Dose (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr) ^a	V _{ss} (L/m ²)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Urinary Excretion (% dose)	CL _p (mL/min/m ²)	CL _r (mL/min/m ²)	Comments
500 (n=23)	114 (28%)	0.15 – 0.33	7.97 (20%) 14.7 ^b (24%)	170 (33%)	2.73 (32%)	NA	53.8 (29%) 99.2 ^b (33%)	NA	pemetrexed alone
500 (n=24)	111 (29%)	0.13 – 0.42	8.63 (33%) 15.9 ^b (34%)	170 (28%)	2.85 (25%)	NA	52.8 (29%) 98.1 ^b (33%)	NA	pemetrexed plus aspirin
500 (n=23)	105 (31%)	0.15 – 0.42	9.34 (25%) 17.6 ^b (28%)	166 (24%)	2.88 (19%)	NA	52.5 (24%) 97.8 ^b (24%)	NA	pemetrexed alone
500 (n=24)	121 (28%)	0.15 – 0.42	8.69 (26%) 16.4 ^b (27%)	208 (26%)	2.88 (16%)	NA	43.0 (27%) 80.4 ^b (26%)	NA	pemetrexed plus ibuprofen

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; CL_p = plasma clearance;

CLr = renal clearance; Cmax = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation = [standard deviation/mean] × 100%; NA = not applicable; Tmax = observed sampling time of Cmax; T1/2 = apparent terminal elimination half-life; Vss = distribution volume at steady state.

^a Tmax reported as range., ^b nonBSA normalized units (mL/min for CLp and L for Vss).

なお、アスピリン及びイブプロフェン以外のNSAIDsとの相互作用に関しては検討されていないが、相互作用を回避するため、t1/2の短いNSAIDs（イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン等）は本薬投与2日前から投与2日後の5日間、また、t1/2の長いNSAIDs（ナプロキセン、ピロキシカム等）は本薬投与5日前から投与2日後の8日間は本薬との併用を避ける必要があり、本薬とNSAIDsを併用する場合、毒性徴候、特に骨髄抑制と消化管毒性について注意深くモニタリングしなければならないとされている。

6) 日本人と外国人の PK に関する申請者による考察

国内外の第Ⅰ相試験のノンコンパートメント解析、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のPPK解析から、本薬の定常状態分布容積（Vss）は16.3Lと比較的小さく（POPK試験）、体表面積あたりのVssは日本人（6.52～9.29L/m²、1001試験）と外国人（8.66～9.52L/m²、JMAS試験）で類似した。また、Vss（16.3L）の約80%は中心コンパートメントの分布容積（V1）が占めた。V1は全血液と血流に富む臓器を合わせた容積に相当し、身体の大いな症例ほど血液容積と臓器サイズが大きいためV1は高値を示すと考えられ、海外第Ⅱ相試験のPPK解析（POPK試験）からV1に影響を与える共変量は体表面積（BSA）であった（V1=6.13・BSA^{1.32}）。

国内1001試験の9例（300～1200mg/m²）における本薬投与後72時間までの尿中排泄物の大部分は未変化体であり、5つの微量代謝物（代謝物338979、代謝物368962、M6、2つの未同定代謝物）も確認された。代謝物については、外国人で代謝物368962が確認されなかった点を除き、JMAW試験成績は国内1001試験成績と同様であった。尿中排泄には大きな個体間変動が認められたが、腎機能障害の重症度に伴って低下する傾向にあった。腎機能が正常な平均的な患者（CrCl_{CG, std}又は^{99m}Tc-DPTA血清クリアランス法を用いて評価したGFRが90mL/分）では、本薬の全身クリアランスは91.8mL/分、t1/2は3.5時間であった。本薬の腎排泄のうち糸球体ろ過による排泄速度（非結合型分率とGFRとの積：0.19×120mL/分=22.8mL/分）は、本薬の全身クリアランス（91.8mL/分）の約1/4であることから（機構注：申請者が平均的な患者とするGFRが90mL/分の場合、糸球体ろ過による排泄速度は0.19×90mL/分=17.1mL/分であり、全身クリアランスの約1/5となる。）、本薬の腎排泄には尿細管分泌が大きく寄与することが示されたと考察されている。

<機構における審査の概要>

1) CDDP 併用時の本薬の PK

機構は、海外第Ⅲ相試験（JMCH 試験）の PPK 解析において、CDDP 併用時の本薬の V1 は本薬単剤投与時に比べて 30%低下することが示されていることから、投与初期の安全性について CDDP 併用時と非併用時を比較して考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬単剤投与時及び CDDP 併用投与時の採血時間を確認したところ、H3E-MC-JMCH 試験では採血時間は本薬点滴終了直前（点滴終了 30 秒前）に設定されていたのに対し、本薬単剤投与の海外第Ⅱ相試験 8 試験では、2 試験（JMAJ 試験、JMAK 試験）を除き薬物動態測定サンプルを得るための採血は本薬投与後 0～2 時間の任意の時間に設定されていた。したがって、JMCH 試験において CDDP 併用により V_1 が 30% 低下すると予測された理由は、本薬単剤投与時のデータに比べて点滴終了前後の解析サンプルが多く（機構注：各試験における全 PPK 解析サンプルに占める点滴中又は点滴終了後 3 時間以内の解析サンプルの割合は、JMCH 試験で 51.4%、本薬単剤投与の海外第Ⅱ相試験 8 試験で 33.0～40.8% である。）、 V_1 の推定が良好（機構注：「推定精度が良好」を意味していると思われる。）であったためと考えられた。

また、CDDP 併用例と非併用例の本薬投与初期の安全性について、悪性胸膜中皮腫患者に本薬を単剤投与した H3E-MC-JMDR 試験（以下、JMDR 試験）と、CDDP を併用投与した JMCH 試験における有害事象のうち、投与初期に発現する可能性があり、 C_{max} と有害事象の重症度が関連し定量的評価が可能な好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少について検討した（両試験とも試験途中から葉酸及びビタミン B_{12} の併用が実施された。）。各有害事象の発現頻度は、JMCH 試験の CDDP 単独投与群では各々 14.9%、19.4%、7.2%、本薬/CDDP 群では各々 61.5%、57.1%、29.2% であり、本薬の併用により CDDP 単剤に比べて高くなることが示されたが、本薬を単剤投与した JMDR 試験では各々 35.9%、45.3%、14.1% であった。また、JMCH 試験では、重篤な有害事象により投与中止に至った症例のうち本薬/CDDP 群では 9/226 例が治験薬との因果関係を否定できないと判断され、このうち血液毒性は 1 例（白血球数減少）であったが、CDDP 群では 2/222 例と本薬/CDDP 群に比べて少なかった。本薬単剤投与が行われた JMDR 試験では、「本薬と因果関係があり」と判断された投与中止例は 5/64 例であったが、血液毒性により投与中止に至った症例はなかった。以上より、本薬と CDDP の併用投与により重篤な有害事象は増加するが、併用により本薬の C_{max} が上昇したことに基づくものなのか両剤の毒性が相加したのかは判断できなかった。

機構は、CDDP 併用時の本薬の V_1 の変動に関する申請者の考察内容は一因として考えられるものの、特に日本人患者における本薬と CDDP 併用時の安全性や PK に関する情報は現時点では極めて限られている状況を踏まえると、本薬/CDDP による治療中の一定期間は患者を適切な観察・管理体制の下におく必要があると考える。

なお、本薬を単剤投与した国内 1001 試験の第 1 及び第 2 サイクルにおける投与後 24 時間の血漿中濃度（投与量を 1250mg とした補正值）において、第 2 サイクルで最高値（1.85 μ g/mL）を示した症例は第 1 サイクル（0.799 μ g/mL）の約 2 倍高値となっていることから、当該症例における安全性及び個体内変動の理由について、背景等を含めて考察するよう照会中である。

2) 投与対象のクレアチニンクリアランス値について

本薬の臨床試験における選択基準に設けた CrCl の基準値、及び腎機能障害患者を対象とした海外 JMAW 試験において GFR 又は $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が 40mL/分 以上の患者で本薬の忍容性が認められたことを基に、本薬の投与対象の腎機能の基準は $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が 45mL/分 以上とされている。

機構は、国内第 I 相試験（1001 試験）の選択基準は $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が 60mL/分 以上と規定されていたことから、 $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が $45\sim 60\text{mL/分}$ の日本人患者における本薬の忍容性について確認する必要があると考え、腎機能に関する選択基準が $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が 45mL/分 以上と規定された、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした本薬/CDDP の国内第 I / II 相試験（ME01 試験）の症例のうち、 $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が $45\sim 60\text{mL/分}$ の症例における本薬の忍容性を考察するよう求めた。

申請者は、ME01 試験に組み入れられた $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が $45\sim 60\text{mL/分}$ の症例（10 例）の忍容性を本薬又は CDDP と因果関係の認められた Grade 3 以上の有害事象を基に考察した結果、忍容性があると判断された症例は 7 例、忍容性がないと判断された症例は 3 例であった旨を回答した。

機構は、ME01 試験では、 $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が $45\sim 60\text{mL/分}$ の腎機能が比較的低い症例において、申請用法・用量及び CDDP を 60mg/m^2 に減量した本薬/CDDP 併用投与では安全性上忍容できない症例も 3/10 例に認められていること、また、 $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が 45mL/分 の患者では $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が 90mL/分 の患者に比べて、本薬単剤投与時の AUC は 48%上昇、CL は 32%低下することが示唆されていることから（「4.1 臨床薬物動態に関する資料 5）薬物動態学的相互作用の検討」の項参照）、 $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が $45\sim 60\text{mL/分}$ の腎機能障害患者に本薬/CDDP を投与する場合には、本薬/CDDP 投与のリスク/ベネフィットを十分考慮する必要があると考える。また、現時点では、日本人腎機能障害患者での本薬/CDDP の十分な投与経験があるとは言えないことから、本薬/CDDP の適用対象とする患者の腎機能障害の程度については、製造販売後に得られる腎機能障害患者での安全性情報も含めて、再度評価すべきと考える。ただし、①特に $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ が $45\sim 60\text{mL/分}$ の患者への投与の可否、②製造販売後に腎機能障害患者での更なる安全性情報が得られた時点で、投与対象とする患者の腎機能障害の程度を再検討する必要性の二点については、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。なお、安全性に関する試験成績の詳細は「4.2 臨床的有効性及び安全性に関する資料の項」を参照。

また、JMAA 試験（クレアチニン： 1.5mg/dL 又は CrCl ： 60mL/分 以上）では CL_p と CrCl には正の相関が認められた一方で、JMAW 試験の GFR が 80mL/分 以上の患者では、 CL_p 及び CL_r と、 GFR 測定値、 $\text{CrCl}_{\text{CG,std}}$ 及び $\text{CrCl}_{\text{CG,LBM}}$ との間に明らかな関係は認められなかった理由を照会中である。

3) 本薬の PK と有効性との関係

機構は、本薬の PK パラメータと臨床効果の関係について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬は 500mg/m² の単一用量であること、投与サイクル毎の PK データは検討していないため、既存データからは適切な PK パラメータを選択できない。悪性胸膜中皮腫を対象とした JMCH 試験について本薬の AUC と生存期間及び無増悪期間との関係を探索的に検討したが、明らかな関係は認められなかった。

機構は、本申請において、本薬の推奨用量は 500mg/m² と設定されているものの、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量（25 又は 50%減量）する旨が推奨されていることから、減量が行われた症例の有効性については、臨床成績として情報収集することに留まらず、薬物動態学的観点からも裏付けていくことが望ましいと考える。

4) 薬物動態学的相互作用について

機構は、JMAW 試験においてイブプロフェンとの併用により本薬の CL が低下傾向を示した機序を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

JMAW 試験において、イブプロフェン 1.6mg/日併用により本薬の AUC_{0-∞} は 22% 上昇し、CL は 17% 低下した。イブプロフェン等の NSAIDs は有機アニオントランスポーター (OAT) の基質であるとともに、ラット OAT ファミリー (rOAT1、rOAT3) 及びヒト OAT ファミリー (hOAT1、hOAT3) の阻害剤であることが報告されている (J Pharmacol Exp Ther 309: 226-234, 2004、J Pharmacol Exp Ther 303: 534-539, 2002)。本薬と化学構造が類似するメトトレキサートは、イブプロフェンとの相互作用の機序の一つとして、イブプロフェンによるメトトレキサートの尿細管分泌の抑制が提唱されており (Ann Pharmacother 26: 234-237, 1992)、hOAT1、hOAT3、hOAT4 によるメトトレキサートの輸送をイブプロフェンが阻害することも報告されている (J Pharmacol Exp Ther 302: 666-671, 2002)。本薬では薬物トランスポーターに関する検討は実施していないが、メトトレキサートとの化学構造の類似性から本薬の尿細管分泌に OAT が関与していると考えられるため、イブプロフェンにより本薬の尿細管分泌が阻害され腎排泄が抑制された結果、本薬の CL が低下したと推定される。現在、本薬の腎排泄に有機アニオン及び有機カチオントランスポーター (OAT1、OAT3、OAT4、OATP1A2、OATP2B1、OCT1、OCT2) の関与について *in vitro* 試験系で検討中である（「3.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」の項参照）。

機構は、現在実施中の本薬の腎排泄におけるトランスポーターの関与に関する検討結果が得られ次第、結果を公表するとともに、医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。また、類似化学構造の化合物での知見も含め、今後、相互作用に関する新たな情報が得られた場合には、本薬において更なる検討の要否を判断する必要があると考える。なお、本薬の米国 FDA における審査報告書では、イブプロフェン又はアスピリンとの相互作

用が検討された JMAW 試験について、①NSAIDs をより長期間曝露したときの検討がなされていないこと、②腎機能障害患者が 2～3 例であり、本薬とイブプロフェン又はアスピリンとの相互作用に対して、腎機能障害が及ぼす影響は明確ではないこと、③検討された NSAIDs の用量は本薬の対象患者において予想される投与量よりも低いこと等の問題点が指摘されており、米国での承認申請時までには得られているデータからは本薬との相互作用の潜在的な可能性は十分には評価されていない旨が示されているが、本申請資料においても同様の状況である。また、米国の添付文書では、高用量のイブプロフェン又はアスピリンを用いた際の相互作用の可能性が不明確であると記載されていること、及び本薬と他の NSAIDs との薬物動態学的相互作用は検討されていないことから、医療現場において本薬と NSAIDs を併用する際には、薬物動態学的相互作用に関する知見が限られていることを踏まえて、慎重に投与する必要があると考える。

4.2 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

国内臨床試験成績として、1) 固形癌患者を対象とした本薬単剤投与による第 I 相試験 (1001 試験 (以下、1001 試験)) の総括報告書及び 2) 全身化学療法の治療歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象とした本薬/CDDP 併用投与の第 I / II 相試験 (H3E-JE-ME01 試験 (以下、ME01 試験)) の中間報告が提出された。また、海外臨床試験成績として、3) 化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象とした本薬/CDDP 併用投与の第 III 相試験 (H3E-MC-JMCH 試験 (以下、JMCH 試験))、4) 悪性胸膜中皮腫患者を対象とした本薬単剤投与の第 II 相試験 (H3E-MC-JMDR 試験 (以下、JMDR 試験)) 及び 5) 固形癌患者を対象とした本薬単剤投与の第 I 相試験 (H3E-MC-JMAW 試験 (以下、JMAW 試験)) の各総括報告書が提出された。上記評価資料の他、参考資料として 11 の海外臨床試験の総括報告書等が提出された。

また、シスプラチン製剤については、国内 ME01 試験及び海外 JMCH 試験の成績が評価資料として提出された。

実施地域	試験名	相	資料区分	被験者 (投与例)	用法・用量の概略	葉酸・ビタミン B ₁₂
国内	1) 1001	I	評価	固形癌 31 例	21 日を 1 サイクルとし、day 1 に本薬 300～1750mg/m ² を静脈内投与	有
	2) H3E-JE-ME01	I / II	評価	悪性胸膜中皮腫 21 例	21 日を 1 サイクルとし、day 1 に本薬 500～100mg/m ² を静脈内投与後、CDDP 60 又は 75mg/m ² を静脈内投与	有
海外	H3E-MC-JMAB	I	参考	固形癌 25 例	42 日を 1 サイクルとし、本薬 10～40mg/m ² を週 1 回 4 週間投与	無
	H3E-BP-0001	I	参考	固形癌 38 例	21 日を 1 サイクルとし、本薬 0.2～5.2 mg/m ² を 5 日連日投与	無
	H3E-MC-JMAA	I	参考	固形癌 37 例	21 日を 1 サイクルとし、day1 に本薬 50～700 mg/m ² を静脈内投与	無
	4) H3E-MC-JMDR	II	評価	悪性胸膜中皮腫 64 例	21 日を 1 サイクルとし、day 1 に本薬 500mg/m ² を静脈内投与	一部のみに有

H3E-MC -JMAU	I	参考	悪性胸膜 中皮腫 27例	本薬 400～600mg/m ² +カルボプラチン AUC 4～6	無
3)H3E-M C-JMCH	III	評価	悪性胸膜 中皮腫 448例	21日を1サイクルとし、day 1に本薬 500mg/m ² を静脈内投与後、CDDP 75mg/m ² を静脈内投与	一部の み 有
H3E-MC -JMAO	II	参考	結腸直腸癌 32例	本薬 500又は600mg/m ²	無
H3E-MC -JMAN	II	参考	NSCLC 33例	本薬 500又は600mg/m ²	無
5)H3E-M C-JMAW	I	評価	進行癌 106例	21日を1サイクルとし、day 1に本薬 150 ～600mg/m ² を静脈内投与	一部の み 有
H3E-MC -JMAS	I	参考	固形癌 105例	本薬 600mg/m ²	有
H3E-MC -JMAP	I	参考	固形癌 51例	本薬 300～600mg/m ² +CDDP 60～100 mg/m ²	無
H3E-MC -JMAY	II	参考	NSCLC 36例	本薬 500mg/m ² +CDDP 75mg/m ²	無
H3E-MC -JMBZ	II	参考	NSCLC 31例	本薬 500mg/m ² +CDDP 75mg/m ²	無
H3E-MC -JMEI	III	参考	NSCLC 541例	本薬 500mg/m ² +ドセタキセル水和物 75mg/m ²	有

1) 国内第I相試験 (1001試験、Br J Cancer 95: 677-682, 2006、実施期間：2001年10月～2004年9月)

固形癌患者（非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫等）35例を対象に葉酸及びビタミンB₁₂併用下における本薬の最大耐量（以下、MTD）の推定、薬物動態の検討等を目的とした非対照試験が実施された（薬物動態の検討結果については「4.1 臨床薬物動態に関する資料」の項参照）。

本薬の用法は、1日1回10分間点滴静脈内投与後20日間休薬する21日間を1サイクルとし、これを繰り返すとされた。葉酸の用法・用量は、本薬の初回投与日の7日以上前から葉酸500μgを含有する総合ビタミン剤1gを1日1回連日経口投与し、本薬の投与中止後は本薬の最終投与日の21日後まで、可能な限り投与を継続するとされ、またビタミンB₁₂の用法・用量は、本薬の初回投与日の7日以上前に1000μgを筋肉内投与し、その後は最初にビタミンB₁₂製剤を投与した日から9週毎に1回1000μgを投与し、本薬の投与中止後は本薬の最終投与日の21日後まで、可能な限り投与すると設定された。

本試験では登録例のうち31例に本薬（300、500、600、800及び1000mg/m²：各3例、900mg/m²：4例、700及び1200mg/m²：6例）が投与された。なお、[REDACTED]にて900mg/m²を投与したうちの1例にCTC Grade 3の空腹時高血糖が投与開始前から認められ、本薬投与後にこれが悪化したため、本薬との因果関係を適切に評価できないと判断され、本症例を除く30例が投与量制限毒性（DLT）の解析対象とされた。

有害事象はNCI-CTC Ver2.0日本語訳JCOG版に従って評価され、本薬との因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は31例全例に認められた。本試験において投与期間中及び本薬最終投与日から31日目までの観察期間中に死亡は認められなかった。なお、発

現率25%以上の副作用及びGrade 3以上の有害事象は「Ⅲ. 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

各投与レベルの第1サイクルにおいて、DLTは3例（700mg/m²：ALT増加（Grade 3）1例、1200mg/m²：発疹（Grade 3）1例、感染（Grade 3）1例）に認められた。以上より、本用法における本薬の単剤投与のMTDは1200mg/m²と決定された。

腫瘍縮小効果はRECISTに従って判定され、CR 0例、PR 5例、SD 11例、PD 4例、NE 3例、不明8例（標的病変なし）であった（治験担当医師判定）。PR以上の奏効例の投与量レベルの内訳は、500mg/m² 2例、700、800及び1200mg/m² 各1例であり、また、癌腫は非小細胞肺癌4例及び胸腺腫1例であった。

2) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ME01 試験、未公表、実施期間：2005年■月～継続中）

(1) ステップ1（データカット日：20■年■月■日）

全身化学療法の治療歴のない悪性胸膜中皮腫患者13例を対象に、葉酸及びビタミンB₁₂併用下における本薬とCDDPとの併用療法時の各薬剤の推奨用量の決定、安全性及び薬物動態の検討等を目的とした非対照試験が実施された（薬物動態の検討結果については「4.1 臨床薬物動態に関する資料」の項参照）。

本薬の用法は、1日1回10分間点滴静脈内投与後20日間休薬する21日間を1サイクルとし、これを繰り返すとされた。CDDPの用法は、各サイクルの第1日目の本薬投与30分後から2時間点滴静脈内投与し、これを繰り返すとされた。葉酸の用法・用量は、第1サイクルの本薬の投与日の7日以上前から葉酸500μgを含有する総合ビタミン剤1gを1日1回連日経口投与し、本薬の投与中止後は本薬の最終投与日から22日目まで、可能な限り投与を継続するとされ、ビタミンB₁₂の用法・用量は第1サイクルの本薬の投与日の7日以上前に1000μgを筋肉内投与し、その後は最初にビタミンB₁₂製剤を投与した日から9週毎に1回1000μgを投与し、本薬の投与中止後は本薬の最終投与日から22日目まで、可能な限り投与すると設定された。

ステップ1では、全登録例に本薬及びCDDP（投与量レベル1：本薬500mg/m²及びCDDP 75mg/m²：7例、投与量レベル－1：本薬500mg/m²及びCDDP 60mg/m²：6例）が投与された。なお、XXXXXXXXXX^{7*}にて認められた投与量レベル1で投与開始14日目に死亡した症例（症例番号 XXXXXX）は、以下の経緯により、効果安全性評価委員会の判断により臨床推奨用量検討対象からは除外されている。

＜症例番号 XXXXXX^{7*}を除外した経緯＞

DLT基準に該当する副作用を発現した症例は、症例番号 XXXXXX^{1*}、XXXXXX^{5*}、XXXXXX^{7*}であったが、この3例のうち、早期死亡例である症例番号 XXXXXX^{7*}については、治験担当医師から「本症例は治験登録時より肺炎の発症が見られており、治験薬により肺炎を悪化させた可能性は否定できないものの、肺炎の発症と治験薬の因果関係はない。」と剖検結果に関する報告がなされた。当該報告とあわせ、効果安全性評価委員が当該症例のCT画像を検討した結果、

*：新薬情報提供時に置き換えた。

本症例を臨床推奨用量の検討対象症例に含める妥当性については疑問が呈され、除外に至った。

投与量レベル1の第1サイクルにおいてDLTは臨床推奨用量の検討対象とされた6例中2例（薬剤性肺臓炎（Grade 2）1例、好中球数減少（Grade 1）による次サイクルの投与延期1例）に認められ、投与量レベル1の6例ではDLTは認められなかった。効果安全性評価委員会からは「両投与量レベルの有効性及び安全性を総合的に判断し、投与量レベル1で発現したDLT（2/6例）については臨床上いずれも対処可能なものであり、投与量レベル1に大きな安全性上の問題は指摘し得ず、投与量レベル1ではDLT基準に該当する副作用は認められなかったが、本用量では効果発現に十分な用量でない可能性が危惧される。したがって、投与量レベル1をステップ2の臨床推奨用量と考えるのが適当と判断する。」との提言がなされ、本試験のステップ2の推奨用量は本薬500mg/m²及びCDDP 75mg/m²と決定された。

(2) ステップ2（データカット日：20■■年■■月■■日）

全身化学療法の治療歴のない悪性胸膜中皮腫患者8例を対象に葉酸及びビタミンB₁₂併用下における本薬500mg/m²とCDDP 75mg/m²との併用療法時の奏効率の検討を主目的とした非対照試験が実施された（薬物動態の検討結果については「4.1 臨床薬物動態に関する資料」の項参照）。

本薬及びCDDPの用法はステップ1の用法にて、用量はステップ1により決定された用量（本薬500mg/m²及びCDDP 75mg/m²）とされ、葉酸及びビタミンB₁₂の用法・用量はステップ1と同一とされた。

ステップ1及び2ともに有害事象はCTC AE ver3.0に従って評価され、有害事象及び副作用は21例全例に認められた。発現率25%以上の副作用及びGrade 3以上の有害事象は「Ⅲ. 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。治験期間中（投与期間中から本薬/CDDP最終投与日から29日目まで）の死亡例は、ステップ1において1例（投与量レベル1、症例番号■■■■^{7*}）に認められた。本症例は肉腫型の悪性胸膜中皮腫の6■■歳男性患者で、重篤な有害事象としてday 2に39℃の発熱、day 3に低酸素症を発現し、day 6には呼吸状態が増悪し、胸部CTにて左肺全野及び右肺一部に異常陰影が確認された。ステロイドパルス療法を含めた処置が施行され、day 8に治験が中止された。day 10には播種性血管内凝固(DIC)が発現し、肺炎の悪化及びDICに続発する呼吸不全（低酸素症）によりday 14に死亡した。剖検の結果、肺の組織診断では器質化肺炎と判断された。治験担当医師は、治験薬投与と肺炎の悪化の因果関係は否定できないと判断した。本症例について、効果安全性評価委員会で検討された結果、治験薬投与前のCTの段階から左肺上葉にスリガラス様陰影の所見があり、本薬投与前に既に肺炎が存在した可能性が高いとされた。

*：新薬情報提供時に置き換えた。