

腫瘍縮小効果は、海外第Ⅲ相試験である JMCH 試験で用いられた modified SWOG 判定基準を参考とした基準（「4.2 臨床的有効性及び安全性に関する資料 3）海外第Ⅲ相試験」の項参照）に従い判定され、2006 年 9 月 9 日時点において、ステップ 1 の投与量レベル 1 では CR 0 例、PR、SD 及び PD 各 2 例、NE 1 例、投与量レベル 1 では CR 0 例、PR 6 例、SD、PD 及び NE 各 0 例、ステップ 2（投与量レベル 1）では CR 0 例、PR 5 例、SD 3 例、PD 3 例及び NE 0 例であり、ステップ 1 及びステップ 2 での奏効割合（奏効率）は各々 61.5%（8/13 例）及び 41.7%（5/12 例）であった。なお、抗腫瘍効果の判定結果は観察期間を通じて最も良好な総合効果を以て最良総合効果で行っており、PR 判定は 4 週間 PR 持続が必要とされた（20 年 月 日開催第 3 回施設外判定委員会にて定義され、2006 年 9 月 9 日時点の抗腫瘍効果判定結果においては、PR 未確定例も PR 例として含まれている。）。

申請者より提出された 2006 年 9 月 9 日時点の ME01 試験の情報は以下のとおりである。

投与量 (mg/m ²) 本薬/CDDP	症例数					奏効率 (%)
	CR	PR	SD	PD	NE	
500/75	0	7	5	6	1	36.8
(組織型の内訳) 上皮型	0	6	2	2	0	60.0
肉腫型	0	0	1	3	1	0.0
二相型	0	1	2	1	0	25.0
500/60	0	6	0	0	0	100
(組織型の内訳) 上皮型	0	6	0	0	0	0.0

3) 海外第Ⅲ相試験（JMCH 試験、J Clin Oncol 21: 2636-2644, 2003、実施期間：1999 年 4 月～2002 年 2 月）

化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象に CDDP 単剤投与と本薬と CDDP の併用療法との生存期間を比較検討することを主目的としたランダム化単盲検並行群間比較試験が海外 20 カ国で実施された。

本薬/CDDP 群の用法・用量は、本薬 500mg/m²を 10 分間点滴静脈内投与し、本薬投与 30 分後から CDDP 75mg/m²を 2 時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 群の用法・用量は、生理食塩液を 10 分間点滴静脈内投与し、本薬投与 30 分後から CDDP 75mg/m²を 2 時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。治験薬投与の前日、当日及び翌日に、主に発疹予防を目的としてデキサメタゾン 4mg（又は等価量のコルチコステロイド剤）を 1 日 2 回服薬することとされた。なお、1999 年 12 月以降、本試験に参加するすべての患者に対して、副作用軽減を目的として葉酸及びビタミン B₁₂ が併用投与された。葉酸の用法・用量は、治験薬の初回投与の 1～3 週間前から投与中止 1～3 週間後まで葉酸 350～1000μg を 1 日 1 回連日経口投与するとされ、ビタミン B₁₂ の用法・用量は治験薬の初回投与の 1～3 週間前から投与中止まで約 9 週毎に 1000μg を筋肉内投与すると設定

された。症例割付は、最小化法にて実施され、割付因子として、PS、病変の測定適合性、組織亜型、ベースラインの白血球数、疼痛の程度、鎮痛剤の使用程度、呼吸困難の程度、ベースラインのホモシステイン値、性別、国、及び実施医療機関が設定された。また、事前に計画された中間解析が実施され、治験継続が決定された。

本試験では登録された 456 例のうち 8 例（被験者からの申し出（4 例）、選択基準の不適合（2 例）、高血圧コントロールの不良（1 例）及び中皮腫による死亡（1 例））を除く 448 例（本薬/CDDP 群：226 例、CDDP 群：222 例）に治験薬が投与された。

治験薬が投与された 448 例（randomized and treated population：RT 集団）のうち、葉酸及びビタミン B₁₂ を治験薬投与開始時から併用した被験者（fully supplemented：FS 集団）は本薬/CDDP 群 168 例、CDDP 群 163 例、それ以外の被験者（葉酸及びビタミン B₁₂ を途中から併用開始した被験者（partially supplemented：PS 集団）と葉酸及びビタミン B₁₂ を治験期間中併用しなかった被験者（never supplemented：NS 集団））は本薬/CDDP 群 58 例、CDDP 群 59 例であった。

有効性について、RT 集団において、主要評価項目である全生存期間の中央値（MST）は本薬/CDDP 群 12.1 カ月、CDDP 群 9.3 カ月であり、本薬/CDDP 群は対照群に比して有意に延長した [ハザード比（HR）0.77（95%信頼区間：[0.61, 0.96]）、p=0.020; Log-rank 検定、中間解析を考慮した調整後の有意水準（両側）は 0.0476]。また、全生存期間についての FS 集団及び PS+NS 集団でのサブグループ解析では、CDDP 群に対する本薬/CDDP 群の HR は各々 0.75（95%信頼区間：[0.57, 1.00]、p=0.051、Log-rank 検定）及び 0.76（95%信頼区間：[0.54, 1.17]、p=0.253、Log-rank 検定）であり、有意差は認められなかったが、RT 集団と同様の傾向を示した。また、登録時から PD までの期間（time to progressive disease：TTPD）の中央値は、本薬/CDDP 群 5.7 カ月、CDDP 群 3.9 カ月であった（HR 0.68（95%信頼区間：[0.59, 0.87]）、p=0.001、Log-rank 検定）。

副次評価項目の一つである症状緩和効果（Clinical Benefit：CB）は、PS（Karnofsky score）、鎮痛剤の使用量、疼痛（被験者報告）及び呼吸困難の 4 つの観点から、FDA 方式、Lilly 方式、hybrid 方式の 3 方法にて実施されたが、いずれも統計学的有意差を示さなかった（Fisher's exact test）。

症状緩和効果

	RT 集団			FS 集団			PS+NS 集団		
	本薬/CDDP 群 N=184	CDDP 群 N=184	P 値	本薬/CDDP 群 N=135	CDDP 群 N=137	P 値	本薬/CDDP 群 N=49	CDDP 群 N=47	P 値
FDA 方式	44(23.9%)	31(16.8%)	0.12	36(26.7%)	28(20.4%)	0.254	8(16.3%)	3(6.4%)	0.2
Lilly 方式	50(27.2%)	43(23.4%)	0.472	42(31.1%)	36(26.3%)	0.422	8(16.3%)	7(14.9%)	1
hybrid 方式	39(21.2%)	25(13.6%)	0.073	31(23.0%)	23(16.8%)	0.226	8(16.3%)	2(4.3%)	0.092

安全性について、治験中に発現又は増悪した有害事象（TEAEs; Treatment-emergent adverse events）は、本薬/CDDP 群の 98.7%（223/226 例）、CDDP 群の 98.2%（218/222 例）に認めた。治験薬投与開始後から投与終了 30 日後までの治療期間中の死亡率は、本薬/CDDP 群 6.2%（14/226 例）及び CDDP 群 3.6%（8/222 例）であり、このうち治験担当医師に治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡例は、本薬/CDDP 群に 1 例（症例番号 ^{1*}、発熱性好中球減少症）認められ、当該症例は葉酸及びビタミン B₁₂を併用していなかった。また、治験担当医師は治験薬との因果関係を否定した死亡例のうち、申請者が因果関係が否定できないと判断した死亡例 2 例はともに葉酸及びビタミン B₁₂を併用していなかった。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。

4) 海外第Ⅱ相試験（JMDR 試験、European Journal of Cancer annual meeting program; 2001 Oct 21-25; Lisbon, Portugal; Pergamon. pS20, Abstract 66、実施期間：1999 年 9 月～2001 年 7 月）

化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫患者 64 例を対象に本薬の奏効率の検討を主目的とした二段階法を用いた非対照試験が海外 4 カ国で実施された。

本薬の用法・用法は、1 日 1 回 500mg/m²を 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。また、本薬投与の前日、当日及び翌日に、発疹予防を目的としてデキサメタゾン 4 mg（又は等価量のコルチコステロイド剤）を 1 日 2 回服用することとされた。なお、1999 年 12 月 10 日以降に本試験に参加したすべての患者に、葉酸及びビタミン B₁₂の併用投与が実施された。

本試験では登録されたすべての患者に本薬が投与され、独立評価委員会による評価は CT 画像が不完全等の理由で除外された 8 例を除く 56 例で行われ、奏効率は 17.9%（95%信頼区間[8.9%, 30.4%]）（PR 10 例/56）であった。このうち葉酸及びビタミン B₁₂の併用が行われた患者とそれ以外の患者における奏効率は各々 17.1%（95%信頼区間：[7.2%, 32.1%]、7/41 例）及び 20.0%（95%信頼区間：[4.3%, 48.1%]、3/15 例）であった。64 例の MST は 10.7 カ月（95%信頼区間：[7.7 カ月, 14.5 カ月]）であった。

治験期間中に 2 例が死亡した。症例番号 ^{1*}（葉酸及びビタミン B₁₂の併用あり）、症例番号 ^{2*}（葉酸及びビタミン B₁₂の併用なし）はともに原疾患の悪化によりサイクル 1 で死亡した。また、投与終了 30 日以内に 2 例（症例番号 ^{3*}及び ^{4*}）がともに原疾患の悪化により死亡した。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。

5) 海外第Ⅰ相試験（JMAW 試験、Proc Am Soc Clin Oncol 21: 3. Abst. 2114 他、実施期間：19 年 月～20 年 月）

腎機能障害を有する患者を含む進行癌患者 106 例を対象に本薬の安全性と MTD を検討す

る目的の二段階法を用いた非盲検試験が海外で実施された。

本薬の用法・用法は、1日1回500又は600mg/m²（GFR 60mL/分以上）、400又は500mg/m²（GFR 40～59mL/分以上）、150mg/m²（GFR 20mL/分未満）を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。また、GFR 60mL/分以上の症例においては、本薬の薬物動態に及ぼすイブプロフェン400mgとアスピリン325mgの相互作用についても検討された。なお、1999年12月10日以降に本治験に登録したすべての患者には葉酸とビタミンB₁₂を併用するよう治験担当医師に文書で通知された。

本試験において1サイクルで8例にDLTが認められ、その内訳は好中球減少症、血小板減少症、神経性便秘、運動神経障害（脱力）、疲労、口内炎であった。本用法において、本薬単剤投与時の安全な1回投与量はGFR 60mL/分以上及び40～59 mL/分の患者では各々600及び500 mg/m²とされた。

本治験中に4例が死亡した（うち2例は1999年12月10日以前に本治験に登録された葉酸及びビタミンB₁₂併用なしの患者）。本薬150mg/m²が投与されたGFR 19mL/分の重度腎機能障害1例（症例番号^{1*}）は、1サイクルに治験薬による重度の毒性（運動神経障害（Grade 3）、腎不全、好中球減少症、血小板減少症及び口内炎（いずれもGrade 4））を発現して死亡し、GFR 30mL/分未満の症例登録は中止された。本症例の死亡と本薬との因果関係を否定できないと判断された。心筋虚血により死亡した1例（症例番号^{2*}）は治験薬との因果関係はないと判断された。1999年12月10日以後に本治験に登録され、葉酸及びビタミンB₁₂の併用を受けた患者2例（症例番号^{3*}及び^{4*}）の死亡は、いずれも原疾患の悪化によるものであった。

6) 参考資料として提出された臨床試験

以下に、参考資料として提出された本薬の臨床試験において認められた死亡例を示す。

(1) 海外第I相試験（試験番号 H3E-BP-0001）

死亡は本薬投与例38例中に4例報告された。死因の内訳は、原疾患の悪化による腫瘍死が2例及び治験薬との因果関係が否定できないと判断された副作用死が2例であった（直腸出血、敗血症 各1例）。

(2) 海外第I相試験（試験番号 H3E-MC-JMAA, Cancer Chemother Pharmacol 44: 372-380, 1999）

死亡は本薬投与例37例中に3例報告された。死因の内訳は、敗血症・呼吸不全、無呼吸各1例と治験薬と因果関係が否定できないと判断された副作用死が1例であった（好中球数減少症・腎機能不全）。

*：新薬情報提供時に置き換えた。

(3) 海外第Ⅰ相試験（試験番号 H3E-MC-JMAB）

死亡は本薬投与例25例中に3例報告された。死因の内訳は、原疾患の悪化による腫瘍死1例及び心停止2例であり、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

(4) 海外第Ⅰ相 CDDP 併用試験（試験番号 H3E-MC-JMAP）

死亡は治験薬投与例51例中に7例報告された。死因の内訳は、原疾患の悪化4例、感染1例、治験薬との因果関係を否定できないと判断された副作用死1例（好中球減少、心房細動、敗血症、出血、貧血、頻呼吸）及び不明が1例であった。

(5) 海外第Ⅰ相薬酸併用試験（試験番号 H3E-MC-JMAS、Am Soc of Clin Oncol 22: 133, Abstract 532 他）

死亡は本薬投与例105例中に2例報告された。死亡した2例はいずれも総合ビタミン剤を併用し、死因の内訳は原疾患の悪化、冠動脈疾患 各1例であり、本薬との因果関係はないと判断された。

(6) 海外第Ⅰ相カルボプラチン併用投与試験（試験番号 H3E-MC-JMAU、Proc Am Soc Clin Oncol 19, Abstract A1936 他）

死亡は本薬投与例27例中に1例報告された。死因は、肺塞栓症であり、治験医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

(7) 海外第Ⅱ相単剤投与試験（試験番号 H3E-MC-JMAN、J Clin Oncol 17: 1194-1199, 1999 他）

本薬投与例33例中に死亡は報告されなかった。

(8) 海外第Ⅱ相 CDDP 併用投与試験（試験番号 H3E-MC-JMAY、Ann Oncol 11: 435-440, 2000）

死亡は治験薬投与例36例中に1例報告された。死因は、脳出血であり治験薬との因果関係はないと判断された。

(9) 海外第Ⅱ相 CDDP 併用投与試験（試験番号 H3E-MC-JMBZ、Cancer 92: 595-600, 2001）

死亡は治験薬投与例31例中に1例報告された。死因は、心筋梗塞であり治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

(10) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 H3E-MC-JMEI、J Clin Oncol 22: 1589-1597, 2004）

死亡は治験薬投与例571例中に18例報告されており、治験薬との因果関係が否定できない

と判断された死亡は、本薬群で3例（死因は、心肺停止 1例、肝不全 1例、肺炎・敗血症 1例）、ドセタキセル水和物群で5例認められた。

(11) 海外第Ⅱ相単剤投与試験（試験番号 H3E-MC-JMAO、Ann Oncol 10: 1175-1179, 1999）

死亡は治験薬投与例 32 例中に 1 例報告された。死因は、発熱性好中球減少症であり治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

<機構における審査の概要>

機構は、以下に示す検討の結果、悪性胸膜中皮腫に対する本薬と CDDP の併用療法は一定の有効性が示されたと判断した。

1) 本薬の審査方針について

機構は、申請時に提出された国内臨床試験成績については、日本人悪性胸膜中皮腫患者における本薬と CDDP の併用時の安全性及び有効性について十分な検討が行われたとは言い難いと判断している。しかしながら、治癒切除不能の悪性胸膜中皮腫は極めて予後不良の疾患であり、本疾患に対する標準的な治療法といえる有効な治療法は存在せず、かつ悪性胸膜中皮腫の罹患者数は今後増大し、今後 40 年間における当該疾患による国内での死亡例数は 103,000 人と見積もられ (N Engl J Med 353: 1591-1603, 2005)、有効性の期待できる薬剤が望まれている (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition, McGraw-Hill)。以上の現状に鑑み、本薬の悪性胸膜中皮腫に対する有効性については、既に海外において実施された第Ⅲ相試験である JMCH 試験の結果を評価することとし、本薬と CDDP の併用での検討を少数例で行った国内臨床試験 (ME01 試験) の結果については、個別の症例の情報を詳細に確認して評価を行うこととした。

2) 今回提出された評価資料について

評価資料とされた JMCH 試験に関し、治験実施計画書が7度にわたって改訂されており、主な変更点を以下の表に示す。

治験実施計画書の改訂履歴（総括報告書からの抜粋、機構改変）

Clinical Document	Date of Approval	Primary Reason(s) for Amendment
Original protocol	19■■年■■月■■日	NA
Amendment (A)	19■■年■■月■■日	- Study design became single-blind and survival became the primary endpoint - A planned interim analysis was added - Pain intensity, analgesic consumption, and dyspnea were added to the randomization factors to help balance the treatment arms for the CB response analysis
Amendment (B)	19■■年■■月■■日	Inclusion criterion for albumin laboratory level changed from 3.0 to 2.5 g/dL and changes to algorithm for CB* response

Amendment (C)	19■■年■■月■■日	Addition of folic acid and vitamin B ₁₂ supplementation
Amendment (E)	20■■年■■月■■日	Increased sample size for the FS subpopulation
Amendment (F)	20■■年■■月■■日	Changed the primary objective of the interim analysis from a CB comparison to a survival comparison
Amendment (G)	20■■年■■月■■日	LY231514 (本薬の治験成分記号) lyophilized formulation

CB : Clinical Benefit

機構は、検証試験として計画された臨床試験であるにも関わらず、治験実施計画書の改訂回数、改訂内容（試験デザインの変更・主要評価項目の変更＜Amendment (A)＞、割付因子の追加＜Amendment (A)＞等）から、試験開始前の治験実施計画書の検討が不十分であったが、試験開始当時、①悪性胸膜中皮腫患者を対象とした臨床試験成績の報告数が少なく、事前に検討する情報が乏しかったこと、②悪性胸膜中皮腫患者数はその絶対数が少なく、試験を中止し、新たな治験実施計画書を作成することは困難であったこと、③有効な治療薬がなく、本薬に対する期待が大きかったこと、等の状況下であったと推察され、改訂回数が多かったことは好ましいとは考えられないが、やむを得なかったとの一定の理解は可能と考える。しかし、今後、実施される検証試験においては、十分に検討された治験実施計画書を作成し、適切に実施・管理を行うべきと考える。

3) 主要な臨床試験における有効性の評価について

(1) 海外第Ⅲ相試験（JMCH 試験）について

①比較対照の妥当性について

機構は、悪性胸膜中皮腫に対する抗悪性腫瘍剤としては、実地医療の場では葉酸代謝拮抗剤、アントラサイクリン系薬剤、白金系薬剤等が用いられてきたが、いずれの薬剤による奏効率も 15～20%程度と低く、有効な標準的治療法はないと理解している（Semin Oncol 29: 62-69, 2002、N Engl J Med 353: 1591-1603, 2005）。また、アントラサイクリン系薬剤と CDDP の併用等、抗悪性腫瘍剤の併用により奏効率が向上するとの報告は認められるものの（J Clin Oncol 17: 25-30, 1999）、JMCH 試験の開始時点において、これらの抗悪性腫瘍剤の併用を推奨する根拠となり得る臨床試験成績はなかったものとする。以上より、機構は、JMCH 試験において、当時の実地医療の場で使用されてきた CDDP の単剤群を比較対照群に設定したことに関し、特に問題はないと判断した。

②有効性の評価項目の妥当性について

JMCH試験の有効性の主要評価項目はCDDP群と本薬/CDDP併用群の全生存期間とされ、副次評価項目として奏効期間、無増悪期間、治療成功期間、奏効率、症状緩和効果の割合、肺癌症状尺度（Lung Cancer Symptom Scale、以下LCSS）の患者スコア及び観察者スコア、呼吸機能検査、肺密度、相対毒性、葉酸及びビタミンB₁₂併用による本薬の毒性への影響についての評価、薬物動態、本患者集団におけるビタミン代謝物の状態に関する情報の各項目についての比較が設定された。

機構は、JMCH 試験における主要評価項目には全生存期間が設定されており、有効性の評価項目として妥当なものと判断する。

③有効性の評価方法の妥当性について

機構は、悪性胸膜中皮腫の臨床症状として、疼痛や呼吸困難（息切れ）が認められる（Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition, McGraw-Hill）ことから、このような自覚症状の緩和が得られるか否かは、本薬の有効性の評価においては、臨床的に重要であると考え、以下の検討を行った。

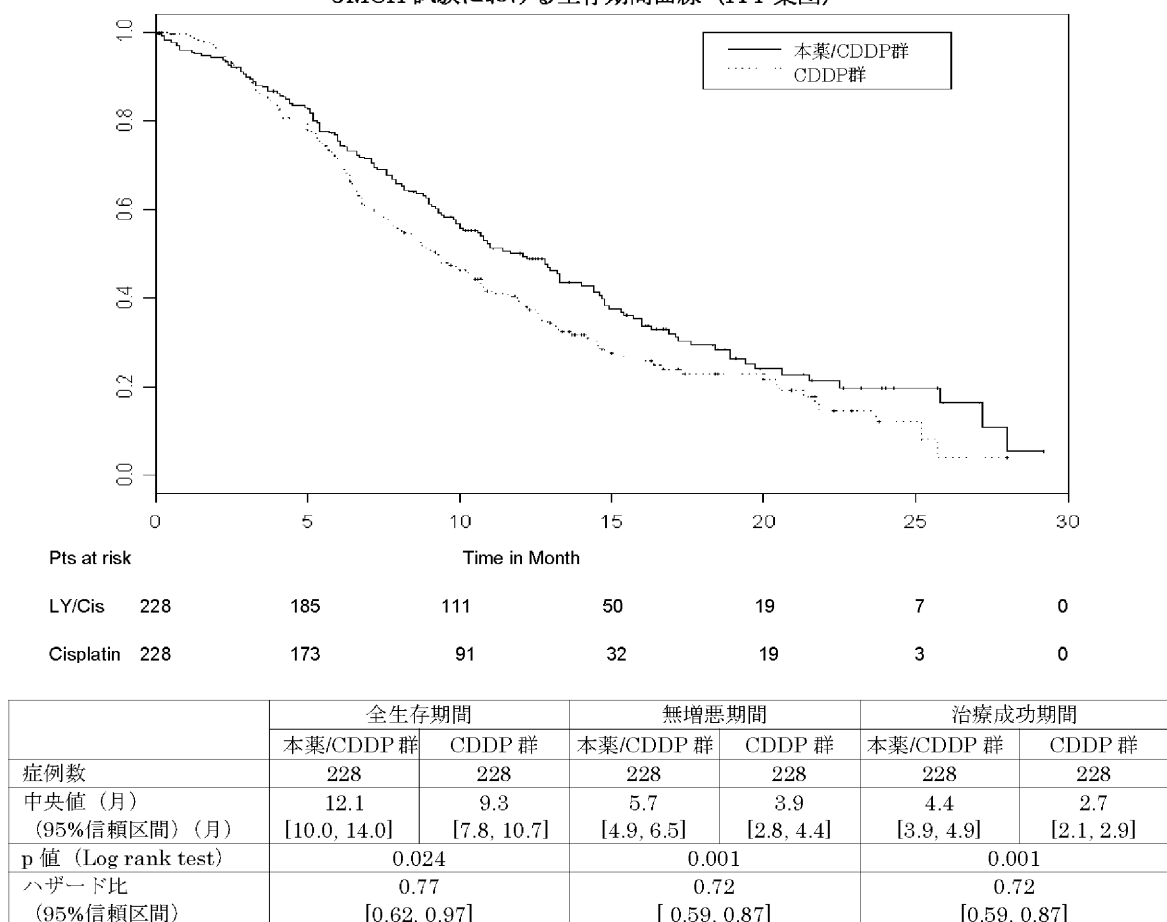
JMCH 試験においては副次評価項目として、症状緩和効果、LCSS 被験者スコア及び観察者スコア、呼吸機能検査等についての検討がなされている。当該試験は、米国食品医薬局（FDA）との End of Phase II meeting において、二重盲検デザインにて実施することが推奨されていたが、溶剤の色から二重盲検化は不可能として、被験者のみを盲検化した単盲検デザインにて実施された。ただし、症状緩和効果に用いる Karnofsky Performance Scale（KPS）の評価、及び LCSS 観察者スコアの評価は盲検下で実施されたことから、機構は、本試験結果における QOL 評価へのバイアスの影響は比較的小さいものとは考えるものの、頑健性を持つ評価ではないと考える。しかしながら、機構は、探索的に考察することは可能と判断した。

④有効性の評価結果について

生存期間の比較結果について

申請者は、JMCH 試験において、本薬/CDDP 併用群及び CDDP 群の MST は各々 12.1 カ月及び 9.3 カ月であり、本薬/CDDP 併用群は有意な全生存期間の延長を示した（ $p=0.020$ 、Log-rank 検定、HR=0.77、RT 集団）としている。機構は、試験計画時の主要な解析対象集団は ITT 集団と設定されていたことから、RT 集団ではなく、ITT 集団における有効性の検討を指示し、申請者は下記の図表を提出した。

JMCH 試験における生存期間曲線 (ITT 集団)



機構は、JMCH 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線について、生存割合は約 3 カ月時点までは CDDP 群が本薬/CDDP 群を上回り、その後本薬/CDDP 群が CDDP 群を上回る曲線となったことの理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

生存期間が 3 カ月以下の患者（本薬/CDDP 群 25 例、CDDP 群 27 例）の背景因子（葉酸及びビタミン B₁₂ 併用の有無、KPS、臨床病期、組織亜型、治療開始時の白血球数）及び死因について検討した結果、本薬/CDDP 群と CDDP 群の背景因子に大きな差異はない。本薬/CDDP 群 25 例の内訳は疾患による死亡 19 例、有害事象 2 例、副作用 1 例、死亡確認前の観察打ち切り 3 例であり、CDDP 群 27 例の内訳は疾患による死亡 19 例、有害事象 4 例、死亡確認前の観察打ち切り 4 例であった。治験薬投与開始後 2～3 カ月の Kaplan-Meier 曲線が本薬/CDDP 群で下回っていることについては、各群の疾患による死亡例のうち 1 カ月以内に死亡した症例が本薬/CDDP 群では 6/19 例であったのに対して、CDDP 群では 0/19 例であったことが、要因の一つである。

機構は、JMCH 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線について、生存割合は約 3 カ月時点までは CDDP 群が本薬/CDDP 群を上回り、その後本薬/CDDP 群が CDDP 群を上回る

曲線となった理由が、本薬/CDDP の安全性の問題によるものではないことは確認したが、投与開始 1 カ月以内の「疾患による死亡」の症例割合に群間で違いが認められていることから、悪性胸膜中皮腫診断日からランダム化されるまでの日数による影響についても考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

生存期間が 3 カ月以下の患者（本薬/CDDP 群 25 例、CDDP 群 27 例）におけるランダム化されるまでの平均日数±標準偏差は本薬/CDDP 群 117.5±118.19 日、CDDP 群 88.8±99.69 日、ランダム化されるまでの中央値は本薬/CDDP 群 63.0 日（範囲 15～427 日）、CDDP 群 52.0 日（範囲 14～370 日）と、いずれも大きく異なっていない。

機構は、Kaplan-Meier 曲線が、約 3 カ月目までにおいて、本薬/CDDP 群の生存割合が CDDP 群を下回っている理由は現時点において明らかではないものの、上記のとおり安全性上の問題が原因となって生じた事象ではないと考えられることから、試験成績の結果・解釈に影響を及ぼす事象ではないと機構は考えた。また、悪性胸膜中皮腫患者の生存期間については中央値 7 カ月（Chest 113: 723-731, 1998）、診断から死亡までの中央値が 12 カ月（Textbook of Lung Cancer. London: Martin Dunitz 272-293, 2000）と報告されている。一方、JMCH 試験における本薬/CDDP 群の MST は 12.1 カ月であり、外部対照に比して著しい生存期間延長は認められていないものの、ランダム化比較試験の RT 集団において CDDP 群に対して本薬/CDDP 群の全生存期間の延長が認められ、また、ITT 集団での解析結果においても同様の解析結果が得られていることから、機構は、CDDP 単剤投与に対する本薬/CDDP 併用療法の生存に対する有効性は確認できたものと判断した。

有効性に関する副次評価項目の比較結果について

悪性胸膜中皮腫の臨床症状として、疼痛や息切れが認められる（Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition, McGraw-Hill）。海外第Ⅲ相試験（JMCH 試験）において、CDDP 単剤投与と比較して本薬と CDDP の併用投与により有意な生存期間の延長が認められたものの、本疾患の予後が不良であることを考慮すると、本薬の治療により疼痛や呼吸困難の緩和がもたらされるか否かについても、本疾患における薬剤の有効性の評価においては、重要な位置を占めるものと機構は考え、JMCH 試験で検討された副次評価項目のうち LCSS 及び呼吸機能検査について、以下のような検討を行った。

・LCSS スコアの評価結果について

申請者は、疼痛、呼吸困難、食欲不振、疲労、咳嗽、咯血、symptom distress、活動性レベル、QOL 全般、LCSS スコア合計の 10 項目からなる LCSS スコアについて以下のように説明している。

JMCH 試験における LCSS スコアの変化（ベースラインの平均値→第 6 サイクルの平均