

注意喚起を行っていく必要があると考える。

国内試験でのILD様事象について

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第I/II相試験（ME01試験）においても、2例（症例番号^{7*}及び^{1*}）で肺障害の発現が認められている。症例番号^{7*}は、day 14に「肺炎の悪化、DICに続発する呼吸不全（低酸素症）」により死亡した。本症例は剖検の結果、肺の病理組織所見として器質化肺炎であったが、効果安全性評価委員会における検討の結果、本薬投与前にCTにて肺野の異常陰影が認められており、本薬投与前から存在した肺炎が悪化した可能性があるかと判断された。この症例での検討事項を踏まえてME01試験の治験実施計画書が20¹¹年¹¹月¹¹日に改訂され、除外基準として①登録申請前7日以内に実施した胸部単純X線にて、間質性肺臓炎（間質性肺炎）に起因した広範なびまん性の陰影が認められる患者、選択基準として②第1サイクル開始基準：胸部単純X線：間質性肺臓炎（間質性肺炎）に起因した広範なびまん性の陰影が認められないこと、③動脈血酸素飽和度（SpO₂）：92%以上でかつ症例登録申請時に比べ臨床的に明らかな呼吸状態の悪化が認められないこと、が追加されている。

また、症例番号^{1*}においては、day 24に担当医が「薬剤性肺臓炎」と診断し、本薬及びCDDPのいずれとも因果関係ありと判断して両薬剤の投与を中止し、「薬剤性肺臓炎」はday 42に回復したと報告されたが、効果安全性評価委員会における検討の結果、感染性又は誤嚥性の肺炎であると評価された。

機構は、上記2例については、効果安全性評価委員会での検討の結果、いずれも本薬によるILD様事象とは判定されていないものの、症例番号^{7*}の経験を踏まえて追加された選択・除外基準の内容については、製造販売後の患者選択においても考慮される必要があると判断している。したがって、本薬/CDDP投与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い、本薬の使用が適切であるかについて、慎重に検討する必要があると考える。

以上の患者選択については、専門協議で議論を行いたい。

なお、国内臨床試験で報告された重篤なILD様事象の一覧は、「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）発疹について

国内第I相試験（1001試験）では、発疹に対するデキサメタゾンの予防投与は実施されおらず、1001試験での発疹の発現率は90.3%であった。一方、デキサメタゾンの予防投与を実施した国内第I/II相試験（ME01試験）での発疹の発現率は33.3%（皮膚障害全体では42.9%）であった。ただし、ME01試験では、治験実施計画書において発疹が発現した症例に限り、次サイクルの本薬/CDDP投与からはJMCH試験と同じ用法・用量（1回4mg、1日2回、本薬/CDDP投与前日から最低3日間投与）でデキサメタゾンを投与するこ

*：新薬情報提供時に置き換えた。

と規定されており、その結果、25 例全例でデキサメタゾンが投与された。

機構は、皮疹に対する予防投与が、19 年より海外臨床試験において規定され、海外添付文書（米国及び EU）においても記載されているにもかかわらず、国内の添付文書（案）においては副腎皮質ステロイドの使用を考慮する旨の記載のみとした理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

国内 1001 試験及び国内 ME01 試験においては、1001 試験で本薬 1200mg/m²を投与された 1 例を除き、他の症例で認められた発疹はすべて Grade 2 以下であり、本薬単剤の推奨用量においては重度の発疹は認められていない。添付文書において本薬/CDDP 投与時の副腎皮質ホルモン剤の投与を必須とした場合、悪心・嘔吐に対してデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤投与が考慮された際に、副腎皮質ホルモン剤の一律な用法・用量の規定が臨床現場に適さないこと、日常診療における副腎皮質ホルモン剤の使用法の範囲を考慮すべきと考えたことから、添付文書の重要な基本的注意の項で注意を喚起するとともに、臨床成績の項において海外及び国内の臨床試験における事実を明確に記載することで妥当であると考えた。

機構は、国内試験での発疹発症例の多くが Grade 2 以下であったことについては、デキサメタゾン投与等の適切な処置を行うことにより、重症化しなかった可能性もあること、また発疹と悪心・嘔吐を予防する目的でデキサメタゾン 8mg（分 2）投与されているにもかかわらず、悪心・嘔吐が生じた際にはデキサメタゾンの増量以外に 5-HT₃ 拮抗剤等の他の薬剤による対処が可能であることから、申請者の回答は一部妥当ではないと考える。しかしながら、主に発疹予防を目的として副腎皮質ホルモン剤の用法・用量を一律に規定することは臨床現場に適さないとする申請者の主張については妥当と考え、回答を了承した。

(5) 横紋筋融解症について

機構は、公表論文において、本薬による横紋筋融解症の症例報告がなされていることを確認した（Lancet Oncol 7: 353, 2006）。機構は、現在までの国内外における本薬による横紋筋融解症の有害事象の報告例について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

20 年 月 日現在、本薬投与後に横紋筋融解症を発症したと報告されている症例は、海外における 2 例のみであった。うち 1 例は Lancet Oncol 7: 353, 2006 に報告された症例である。他の 1 例は、フランスにおける自発報告例の 5 歳男性で、塩酸ゲムシタビンと CDDP の併用の治療歴を有する悪性中皮腫患者に対して day 1 に本薬 500mg/m²の投与を、day 4、5 に塩酸ゲムシタビン 240mg の投与がなされた。本症例は day 6 に急性腎不全、day 7 に横紋筋融解（CPK：1359U/L（施設正常範囲：25～195U/L））を発現した。横紋筋融解は day 25 に回復した。

機構は、現時点において横紋筋融解症の発現は、まれなものと理解したが、製造販売後においては、慎重に情報収集する必要があると考える。

(6) 入院加療の必要性について

機構は、これまでに述べてきたように、国内臨床試験における評価症例数は極めて少数であり、本薬/CDDP 併用投与時の日本人における安全性に関して十分な評価を行うことは難しい状況と考える。日本人に特異的な有害事象の発現や、海外と比較して高頻度又は重症度の高い有害事象の発現について現時点では否定する根拠に乏しいことから、安全性の懸念があり、治療開始初期（少なくとも第1サイクル期間中）は入院加療を行い、慎重な観察及び迅速な副作用対応をするべきと考える。以上の入院加療の必要性については、専門協議での議論を以て最終的に判断したいと考える。

5) アジア地域における安全性情報について

機構は、本薬が承認されているアジア地域における臨床試験成績及び製造販売後使用経験に関する情報からアジア人で特徴的な副作用等の安全性プロファイルについて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の内容を回答した。

比較的多数のアジア人患者が参加した臨床試験として①H3E-MC-JMEI 試験（全身化学療法歴を有する非小細胞肺癌患者を対象とした本薬とドセタキセル水和物との第Ⅲ相比較試験）に参加したアジア人の安全性情報、②韓国人患者を対象とした H3E^{KL*} JMF^K 試験（進行胃癌に対する本薬/CDDP 併用療法の第Ⅱ相試験）の安全性情報、及び製造販売後として③20 年 月 日までのアジア地域（韓国、中国及び台湾）で本薬が投与された患者（推定 2,000 名）における安全性情報を用いて検討した。その結果、アジア地域で多く報告されていたのは、骨髄抑制に関する毒性（白血球数減少、貧血等）及び消化器系の毒性（悪心、嘔吐等）であった。

機構は、提出された回答におけるアジア人での安全性プロファイルに関しては、アジア地域以外で実施された臨床試験成績と大きな相違はないものと判断した。

6) 過量投与について

申請者は、本薬の投与時には、血中ホモシステイン値の抑制による副作用の予防・軽減を目的として、葉酸及びビタミン B₁₂ の併用を必須としており、また、本薬の過量投与時には骨髄抑制、感染、発熱を伴う感染、下痢及び粘膜炎等の発現が予想されるため、必要に応じてホリナートカルシウム等の支持療法が必要であるとしている。また、米国添付文書においては、臨床試験では過量投与時にはホリナートカルシウムによる支持療法が規定されていたことが記載されている。

機構は、本薬の過量投与が行われ、ホリナートカルシウムが投与された症例の詳細について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。

過量投与の定義を、本薬の最大投与量である 500 mg/m² を 10% 以上超える用量での投与

*：新薬情報提供時に訂正した。

と規定した場合、海外 JMDR 試験（本薬単剤投与）、海外 JMCH 試験（本薬/CDDP 併用投与）、国内 1001 試験（本薬単剤投与）、国内 ME01 試験（本薬/CDDP 併用投与）の臨床試験において過量投与された症例は認められなかった。その他の臨床試験及び製造販売後の報告においては、現在までに 7 例の過量投与症例が報告され、このうち、過量投与に伴い重篤な有害事象を発現した症例は 5 例であり、このうち 1 例において Grade 3 の血小板数減少への支持療法としてホリナートカルシウムが投与された。

また、機構は、本薬の過量投与に対する支持療法以外の目的で、ホリナートカルシウムが投与された症例の有無について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

海外 JMDR 試験では 2 例及び JMCH 試験では 7 例にホリナートカルシウムが使用された。このうち、副作用発現後に使用された症例は 4 例（口内炎 2 例、発熱性好中球減少及び下痢 1 例）、及び副作用の予防として使用された症例は 5 例である。

機構は、本薬の過量投与時又は本薬による副作用の予防や治療として、ホリナートカルシウムが投与された症例については、検討された症例数が少ないこと、また、ホリナートカルシウムが本薬の薬理作用に対して与える影響を検討した臨床試験が実施されていないことから、現時点において、ホリナートカルシウムを使用した場合の本薬の有効性及び安全性への影響については不明確であると考ええる。

一方、葉酸代謝拮抗薬であるメトトレキサートでは、ホリナートカルシウムの使用により正常細胞が選択的に救援されることが報告されていることから（Cancer Res 28: 564-570, 1968、J Clin Oncol 5: 2017-2031, 1987）、本薬投与時にホリナートカルシウム（又はレボホリナートカルシウム）を投与することにより、本薬の有効性を損なわずに副作用を軽減できるか否かについて、公表論文等を含め、製造販売後に情報を収集する必要があると考える。

7) 臨床的位置付けについて

機構は、悪性胸膜中皮腫の治療体系について文献等を基に検討した。

- Cancer Principles and Practice of Oncology, 7th ed. (De Vita et al. Lippincott W&W) では、悪性胸膜中皮腫に対する単剤での化学療法として、アントラサイクリン系薬剤、白金製剤、代謝拮抗剤（Clin Lung Cancer 5: 98, 2003）が挙げられている。
- アントラサイクリン系薬剤は奏効率 0～15%、生存中央値 4.4～9.5 カ月、白金製剤（CDDP、カルボプラチン）は奏効率 7～16%、生存中央値 5～8 カ月、代謝拮抗剤は奏効率 0～37%（メトトレキサート 37%、塩酸ゲムシタビン 31%）と記載されており、標準的といえる抗悪性腫瘍剤はないとされている（J Clin Oncol 14: 1007, 1996）。

- アントラサイクリン系薬剤をベースとした併用化学療法での奏効率は11～32%、生存期間中央値は5.5～13.8カ月、白金製剤をベースとした併用療法での奏効率は6～48%、生存期間中央値は5.8～16.0カ月（Clin Lung Cancer 5: 98, 2003）、3剤併用療法（マイトマイシン C/硫酸ビンブラスチン/CDDP：MVP療法）で、疼痛及び呼吸困難の改善を40～50%にもたらしたという報告（Ann Oncol 9: 269, 1998）がある。
- 近年では MVP 療法と同程度の臨床的利益が酒石酸ビノレルビン単剤投与で報告されており（J Clin Oncol 18: 3912-3917, 2000）、現在英国 MRC（Medical Research Council）では、840 例の悪性胸膜中皮腫を対象とし、active symptom control を評価項目とした酒石酸ビノレルビンと MVP 療法の比較試験が施行されている（Semin Oncol 29: 97, 2002）。
- CDDP/塩酸ゲムシタビンにて、47.6%の症例（10/21 例）に PR、奏効持続期間中央値 25 週間、PFS 25 週間、全生存期間 41 週間を認めたと報告されている（J Clin Oncol 17: 25-30, 1999）。
- 豪州からは、CDDP/塩酸ゲムシタビンにて PR 33%、PFS 6.4 カ月、治療開始後生存中央値は 11.2 カ月との成績が報告されている（Br J Cancer 87: 491-496, 2002）。
- 塩酸ゲムシタビンとカルボプラチンの併用では PR 26%、奏効持続期間中央値 55 週、症状緩和効果（呼吸困難改善 46%、疼痛改善 26%）があると報告されている（Cancer 97: 2791, 2003）。
- メトトレキサートは 37%に腫瘍縮小効果、治療開始後生存中央値は 11 カ月と報告されている（Br J Cancer 65: 956, 1992）。

機構は、上記文献等を基に、本薬の臨床的位置付けについて以下のように考える。

悪性胸膜中皮腫は、発症原因としてアスベストの曝露が関与する（Semin Oncol 29: 2, 2002）とされており、治療の現状としては、標準的な治療が確立されているものではなく、救済療法としていくつかの抗悪性腫瘍剤が実地医療で研究的に用いられている、極めて予後不良の疾患である。その中で、化学療法の治療歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象にした海外第Ⅲ相試験（JMCH 試験）において、本薬/CDDP 併用群の MST（12.1 カ月）が CDDP 群（9.3 カ月）に比べ、有意な延長を示していることから（ $p=0.020$ ；Log rank 検定, HR 0.77）、本薬/CDDP 併用療法は、化学療法の治療歴のない悪性胸膜中皮腫に対する第一選択レジメンとして位置付けられると考える。

8) 効能・効果について

本薬の米国における効能・効果は「CDDP との併用で、切除不能又は根治目的の手術の適応とならない悪性胸膜中皮腫」、欧州における効能・効果は「CDDP との併用で、化学療法歴のない切除不能の悪性胸膜中皮腫」とされている。

今般の申請効能・効果は「悪性胸膜中皮腫」であり、機構は、国内での本薬の適用対象

に、化学療法の既治療例を含めるのか説明を求めた。

申請者は、以下の内容を回答した。

今回の申請において評価資料として提出した悪性胸膜中皮腫を対象とした臨床試験は、すべて全身化学療法歴のない患者を対象としているため、現時点で全身化学療法歴を有する悪性胸膜中皮腫患者を対象とした比較試験で本薬/CDDP の有用性を検証した試験はない。ただし、欧米での承認申請にあたり、2001年10月より承認取得時点（2004年2月）までの期間、全身化学療法歴の有無を問わず、悪性中皮腫を対象に、Expanded access program^{US}として H3E^{US}-JMFE 試験（以下、JMFE 試験）が実施された。本薬単剤投与又は本薬と CDDP との併用療法を行う非盲検試験であるが、その部分集団である全身化学療法歴を有する悪性胸膜中皮腫における試験成績が 2005 年 5 月開催の米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology; ASCO）にて発表された（Proceedings of the 41th American society of clinical oncology 2005: 7173, [abstract]）。米国で本試験に組み入れられた悪性中皮腫患者 1056 例のうち 187 例が全身化学療法歴を有する悪性胸膜中皮腫患者で、そのうち本薬/CDDP 併用療法が施行された症例は 96 例、本薬を単剤投与された症例は 91 例であった（下表参照）。

有効性に関する成績の概略（ASCO abstract より。機構一部改変）

	本薬群	本薬/CDDP 群
症例数	91	96
有効性評価例数	73	80
CR	0	2
PR	4	24
SD	30	29
PD	39	25
奏効率（ORR）, (95%信頼区間)	5.5% [1.5%, 13.4%]	32.5% [22.4%, 43.9%]
病勢コントロール率（SD 以上の割合）（%）	46.60%	68.80%
生存中央値（カ月）(95%信頼区間)	4.1 [3.2, -]	7.6 [6.5, 11.0]

また、全身化学療法歴が 1 レジメンのみの悪性胸膜中皮腫患者を対象として、本薬単剤投与（本薬と対症療法との併用）と対症療法の比較検討を目的とした国際共同非盲検ランダム化臨床試験（H3E-MC-JMEW 試験（以下、JMEW 試験）、2001 年 10 月～2005 年 11 月）が実施された。主要評価項目である生存期間については、本薬群において対症療法群に比較して有意差は認められなかったが（本薬群 8.38 カ月 vs. 対症療法群 9.72 カ月、 $p=0.7434$; Log-rank 検定）、抗腫瘍効果（無増悪生存期間（ $p=0.0148$ ）、無増悪期間（ $p=0.0002$ ）、治療成功期間（ $p<0.001$ ）、いずれも Log-rank 検定）については、本薬群において対症療法群に比較して、統計学的に有意に優れた結果が示されていた。

以上の結果から、本薬単剤投与あるいは本薬/CDDP 併用療法は、予後が悪いと考えられる全身化学療法歴を有する悪性胸膜中皮腫患者に対しても有効な治療法となり得る可能性が示唆されているが、申請者としては全身化学療法歴を有する患者に対しての使用は推奨

しない。

機構は、JMFE 試験は Expanded access program であり、通常の臨床試験とは有害事象の集積方法が異なること及び詳細な安全性の情報収集・評価がなされていないこと等から、当該試験成績から有用性の有無の判断をすることは現時点では適切でないとする。また、JMFE 試験及び JMEW 試験ともに、総括報告書が作成中であり、化学療法既治療例に対する本薬の使用に関しては、有効性及び安全性ともに十分な検討はなされていないとする。したがって、機構は、本薬の使用が推奨される適用対象は「根治目的の手術の適応とならない初回化学療法例の悪性胸膜中皮腫」であると考え、効能・効果を「悪性胸膜中皮腫」とするが、本薬単剤及び CDDP との併用での既治療例に対しての安全性及び有効性は明確になっていないことを添付文書等で注意喚起することが妥当と判断した。

この判断については、専門協議で議論により最終的に判断を行いたいとする。

9) 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、「CDDP 75 mg/m²（体表面積）との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1 日 1 回 500 mg/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 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。」と設定し、また、「本薬の投与時には、副作用を軽減するため、葉酸及びビタミン B₁₂ を併用投与すること。」を用法・用量に関連する使用上の注意及び警告等に記載することとして設定することが可能であるとする。また、CDDP については、「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 75 mg/m²（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 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状により適宜減量する。」と設定することが可能とする。

(1) 国内での用法・用量について

国内 ME01 試験では、用法・用量として投与量レベル 1（本薬 500 mg/m² 及び CDDP 75 mg/m²）並びに投与量レベル 1（本薬 500 mg/m² 及び CDDP 60 mg/m²）が検討されており、国内推奨用量の決定の経緯に関して、申請者は以下のように説明している。

国内 ME01 試験では、投与量レベル 1 の 1 例で本薬投与前に認められていた肺炎の悪化及び DIC に続発する呼吸不全（低酸素症）により投与開始 14 日目に死亡した。効果安全性評価委員会による検討の結果、本症例は適格性に問題があるため、本症例は臨床推奨用量の検討対象としては不適であるとの見解が示され、登録症例を 1 例追加した。

投与量レベル 1 では、本症例を除く治験薬投与例 6 例のうち、DLT 基準に該当する有害事象が 2 例（薬剤性肺臓炎 1 例、好中球数減少による次サイクルの投与延期例 1 例）に認められ、効果安全性評価委員会にて DLT（2 例）はいずれも対処可能な毒性であるが、死

亡例が 1 例（臨床推奨用量検討対象症例としては不適とされた症例）認められたこと、及び DLT 発現例以外の被験者で第 2 サイクル以降の投与延期が 2 例に認められたという結果から、投与量レベル 1 に移行し、投与量レベル 1 と投与量レベル 1 の結果とを併せて比較検討した上で総合的な判断を行い、臨床推奨用量を決定するのが妥当との提言を受けた。

投与量レベル 1 の結果では、DLT 基準に該当する副作用は認められなかったが、本用量は効果発現に十分な用量でない可能性が危惧され、また投与量レベル 1 で発現した DLT（2 例）については臨床上いずれも対処可能なものと考え、効果安全性評価委員会からは投与量レベル 1（本薬 500 mg/m²、CDDP 75 mg/m²）をステップ 2 の臨床推奨用量と考えることが適当と判断するとの提言がなされたため、臨床推奨用量を投与量レベル 1 と決定した。

機構は、国内 ME01 試験において、①ステップ 1 の投与量レベル 1 では、本薬の計画された平均投与量（166.7mg/m²/週）に比し、実際の平均投与量（145.8mg/m²/週）が投与量レベル 1（158.7mg/m²/週）よりも大きく下回っていること、②投与量レベル 1 の投与サイクル数中央値（3.0 サイクル）が、投与量レベル 1（5.0 サイクル）を下回っていること、③国内における投与量レベル 1 の投与サイクル数中央値は、海外第Ⅲ相試験における本薬/CDDP 併用群（投与量レベル 1）での投与サイクル数中央値（6.0 サイクル）に比して下回っていることから、国内推奨用量が海外における臨床推奨用量と同量では、少なくとも安全性に懸念があるものと考え、申請者に見解を求めた。

国内 ME01 試験における治験薬曝露状況

		ステップ 1	
		レベル 1	レベル 1
		7 例	6 例
平均身長（±標準偏差）		160.3±6.35	163.8±7.99
平均体重（±標準偏差）		55.7±5.51	62.8±8.51
延べサイクル数		24	28
平均投与サイクル数（±標準偏差）		3.0±2.2	5.0±1.2
平均実投与量（±標準偏差）（mg/body）	本薬	739±56.4	832±65.8
	CDDP	110±9.7	100±7.9
実際の平均投与量（±標準偏差）（mg/m ² /週）	本薬	144.7±23.13	160.8±11.78
	CDDP	21.5±3.40	19.3±1.42

申請者は、以下のように回答した。

20 年 月 日時点におけるステップ 1 における本薬の平均投与量は、投与量レベル 1 で 145.1mg/m²/週、投与量レベル 1 で 146.7mg/m²/週であり、用量間の差異は認められていない。一方、投与サイクル数の中央値に関してはレベル 1 でサイクル数が長い傾向が認められた（レベル 1 で 3.0 サイクル、レベル 1 で 8.0 サイクル）。

ステップ 1 の投与量レベル 1 と同一用量が設定されたステップ 2 における本薬の平均投与量は 143.4 mg/m²/週であり、ステップ 1 と大きな差異はないものの、投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクルであった。ステップ 1 とステップ 2 での投与サイクル数の差異は、

肉腫型及び二相型の組織亜型の症例が、投与量レベル 1 のステップ 1 では 5/7 例 (71.4%) であるのに対し、ステップ 2 では 4/12 例 (33.3%) で、ステップ 1 の投与量レベル 1 とステップ 2 では予後に影響する組織亜型に不均衡が生じたことがその一因と考える。また、レベル 1 の症例においては、肉腫型/二相型が全く含まれていないことが CDDP の用量間でのサイクル数の差異の一因であると考ええる。

上皮型のみの部分集団で集計・分析を実施した結果、投与量レベル 1 では平均値、中央値のいずれも投与量レベル 1 と比較して長い結果が得られたものの、投与開始前の PS 等の他の背景因子の偏り等も推察されること、また、国内 ME01 試験の検討症例数が少ないことから、評価は困難である。ME01 試験の投与量レベル 1 での試験成績は良好であるが、検討症例数が 6 例と少なく、また、比較的予後が良好といわれている患者背景を有する症例が投与量レベル 1 に偏った結果、良好な成績が得られた可能性が否めないこと、また、海外においても本薬と併用する CDDP の投与量を 60mg/m² として検討した成績がないため、ME01 試験の成績を以て、投与量レベル 1 を臨床推奨用量に設定することは困難であり、国内臨床推奨用量としては投与量レベル 1 (本薬 500 mg/m²、CDDP 75 mg/m²) が妥当であると考ええる。

投与サイクル数 (上皮型/ME01 試験) (20■■年■■月■■日時点) (申請者作成)

	ステップ 1		ステップ 2	レベル 1 の合計
本薬/CDDP (mg/m ²)	500/75	500/60	500/75	500/75
N	2	6	8	10
平均値	4	7.3	5.4	5.1
標準偏差	4.2	3.3	1.7	2.1
最小値	1	3	3	1
中央値	4	8	5.5	5.5
最大値	7	11	8	8

予後因子 (組織亜型及び臨床病期) 毎の投与サイクル数 (JMCH 試験) (申請者作成)

		本薬/CDDP 群(N=226)			CDDP 群 (N=222)		
		N	中央値	範囲	N	中央値	範囲
組織亜型	上皮型	154	6	1.0 – 12.0	152	4	1.0 – 9.0
	二相型	37	5	1.0 – 8.0	36	2.5	1.0 – 8.0
	肉腫型	18	5	1.0 – 11.0	25	2	1.0 – 6.0
	その他	17	4	1.0 – 9.0	9	6	2.0 – 8.0
病期 *	I & II	51	6	1.0 – 12.0	47	5	1.0 – 6.0
	III & IV	174	5	1.0 – 12.0	173	4	1.0 – 9.0

*: Stage が不明の 3 例を除く (本薬/CDDP 群: 1 例、CDDP 群: 2 例)

機構は、海外 JMCH 試験においても、本薬/CDDP 群及び CDDP 群ともに二相型・肉腫型は上皮型と比較して投与サイクル数が短い結果となっていることを確認し、申請者の説明は、一部妥当とは考える。しかし、ME01 試験の上皮型に限定した投与サイクル数の解析からは、平均値、中央値はレベル 1 に比べ、ともにレベル 1の方がサイクル数が多いこ

とが認められる。このことは、本薬/CDDP 群でレベル 1 に比べレベル 1 の方が日本人での忍容性が優れている、あるいは、患者の病勢コントロールが可能であり、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を示唆しているとも考えられる。しかしながら、胸膜悪性中皮腫の治療において、投与サイクル数と有効性の関係は現時点において明らかではなく、サイクル数のみでの検討は困難と考えた。

次に、機構は、国内で有害事象により投与量レベル 1 の投与が持続できない症例（有害事象により減量、中止、投与延期）が、海外よりも多く発現した可能性について検討する必要があると考え、国内外の試験における有害事象による減量、中止、投与延期症例を比較した。

海外 JMCH 試験の本薬/CDDP 群において減量を実施された症例は、両剤の減量 27/226 例 (2.5%)、本薬のみ減量 8/226 例 (1.0%)、CDDP のみ減量 1/226 例 (0.1%) であった。FS 群のみに限定した場合、両剤の減量 16/168 例 (9.5%)、本薬のみ減量 6/168 例 (3.6%)、CDDP のみ減量 1/168 例 (0.6%) であった。また、JMCH 試験の本薬/CDDP 群の FS 集団において、有害事象による投与中止例は 17/168 例中 (10.1%) であった。また、投与延期は 308 サイクル (28.9%) に認められたが、このうち有害事象以外の理由による延期が 172 サイクル (55.8%) を占めた。

投与延期サイクル数及びその理由（いずれかの群で 5%以上の事象）

	JMCH 試験・本薬/CDDP 併用群			ME01 試験 (20 年 月 日現在)			
				ステップ 1		ステップ 2	ステップ 1 レベル 1 + ス テップ 2
	合計	FS	PS+NS	レベル 1	レベル 1		
総サイクル数	1066	825	241	44	25	52	77
総投与延期サイクル数	308 (28.9)	231 (28.0)	77 (32.0)	18 (40.9)	11 (44.0)	30 (57.7)	41 (53.2)
投与延期理由の総数	308 (100.0)	231 (100.0)	77 (100.0)	20 (100.0)	12 (100.0)	30 (100.0)	42 (100.0)
有害事象以外	172 (55.8)	134 (58.0)	38 (49.4)	5 (25.0)	2 (16.7)	7 (23.3)	9 (21.4)
好中球数減少	68 (22.1)	50 (21.6)	18 (23.4)	10 (50.0)	8 (66.7)	22 (73.3)	30 (71.4)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (10.0)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	2 (10.0)	0	0	0
腎クレアチニンクリアランス減少	20 (6.5)	13 (5.6)	7 (9.1)	1 (5.0)	1 (8.3)	0	1 (2.4)

*貧血は、JMCH 試験では貧血 (anemia) とヘモグロビン減少 (hemoglobin decreased) の合計、ME01 試験ではヘモグロビン減少の値