

減量例数及びその理由（いずれかの群で2例以上の事象）

減量薬	JMCH 試験・本薬/CDDP 併用群						ME01 試験			
	本薬及び CDDP		本薬のみ		CDDP のみ		ステップ 1		ステップ 2	ステップ 1レベル 1+ステップ 2
	FS	PS+NS	FS	PS+NS	FS	PS+NS	レベル -1	レベル 1		
症例数	168	58	168	58	168	58	6	7	12	19
減量例数 (%)	16 (9.5)	11 (19.0)	6 (3.6)	2 (3.4)	1 (0.6)	0	2 (33.3)	3 (42.9)	2 (16.7)	5 (26.3)
減量理由の総数	15	11	8	2	2	0	3	5	5	10
好中球数減少	4 (26.7)	5 (45.5)	0	0	0	0	0	3* (60.0)	1 (20.0)	4 (40.0)
血小板数減少	3 (20.0)	2 (18.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	3 (20.0)	1 (9.1)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	1 (9.1)	4 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0
悪心	2 (13.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (10.0)
疲労	0	0	2 (25.0)	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0

* CDDP のみが減量された 1 列（症例番号 ■）

一方、2006 年 7 月 6 日データカットオフ時点で国内 ME01 試験において減量が実施された症例は 7/25 例 (28.0%) であり (下表 1))、申請用量である投与量レベル 1 (本薬 500mg/m² 及、CDDP 75mg/m²) においては、5/19 例 (26.3%)、有害事象による投与中止例は 7/25 例 (28.0%) であり、投与量レベル 1 においては、4/19 例 (21.1%) であった。なお、ME01 試験の全症例の投与状況について、下表 2) 及び 3) に示す。

1) ME01 試験において本薬の減量が実施された症例の投与状況及び減量理由（申請者作成）

Step	LV	症例番号	組織型	病期	PS	サイクル											効果	減量理由
						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
1	1	2*	二相	IV	1	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/60						SD	WBC減少 (G4)、Neu減少 (G4)、CCr低下
		5*	二相	Ib	1	500/75	400/60										PR	Neu減少 (G1)
		6*	二相	IV	1	500/75	500/75	400/60	400/60	400/60							SD	Neu減少 (G4)
	-1	8*	上皮	IV	0	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	400/60	400/60	PR	CCr低下、BUN上昇
		10*	上皮	IV	0	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	400/60		PR	CCr低下
		20*	上皮	IV	1	500/75	500/75	400/60	400/60								PR	Neu減少 (G3)
2	1	22*	上皮	IV	1	500/75	400/60	400/60	400/60	400/60							PR	悪心、食欲不振、倦怠感、嘔吐、Neu減少 (G1)

*：新薬情報提供時に置き換えた。

2) ME01 試験ステップ1 投与状況 (2006年7月18日申請者提出資料) (2006年7月13日現在)

症例 番号	組織型	病期*	PS	サイクル											効果*	投与 状況	中止理由
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
1*	上皮	IV	1	500/75											PD	中止	薬剤性肺炎
2*	二相	IV	1	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/60						SD	中止	PD
3*	上皮	III	0	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75					PR	中止	PD
4*	肉腫	IV	1	500/75	500/75	500/75									PD	中止	PD
5*	二相	IIb	1	500/75	400/60										PR	中止	好中球数減少
6*	二相	IV	1	500/75	500/75	400/60	400/60	400/60							SD	中止	好中球数減少
7*	肉腫	IV	1	500/75											NE	中止	肺炎の悪化
8*	上皮	IV	0	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	400/60	400/60	PR	中止	肝機能低下
9*	上皮	IV	0	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60		PR	中止	PD
10*	上皮	IV	0	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	400/60			PR	中止	CCr低下
11*	上皮	III	1	500/60	500/60	500/60									PR	中止	胸水増加/腫瘍縮小効果低下
12*	上皮	IV	1	500/60	500/60	500/60	500/60								PR	中止	腫瘍熱再発/腫瘍縮小効果低下
13*	上皮	IV	0	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60	500/60					PR	中止	PD

3) ME01 試験ステップ2 投与状況 (2006年7月18日申請者提出資料) (2006年7月13日現在)

症例 番号	組織型	病期*	PS	サイクル								効果*	投与 状況	中止理由
				1	2	3	4	5	6	7	8			
14*	肉腫	IV	1	500/75	500/75							SD	中止	PD
15*	肉腫	IV	0	500/75	500/75	500/75	500/75					PD	中止	PD
16*	上皮	IV	0	500/75	500/75	500/75						PD	中止	PD
17*	上皮	IV	1	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75		PR	中止	有害事象(しびれ等)
18*	上皮	II	0	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	SD	中止	有害事象(しびれ)
19*	上皮	IV	1	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75			PR	中止	医師判断
20*	上皮	IV	1	500/75	500/75	400/60	400/60					PR	中止	PD
21*	上皮	IV	1	500/75	500/75	500/75	500/75					SD	中止	CCr低下
22*	上皮	IV	1	500/75	400/60	400/60	400/60	400/60				PR	中止	好中球数減少
23*	肉腫	IV	1	500/75								PD	中止	PD
24*	二相	IV	1	500/75	500/75							PD	中止	PSの悪化
25*	上皮	IV	1	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75	500/75		PR	継続	

以上から、機構は、少数例ではあるものの、個々の減量例数を比較した場合、日本人は外国人よりも、レベル1はもとよりレベル-1でも忍容性に劣る懸念があるものと考えた。こうした減量が、プロトコルの相違によるものか、以下に考察を行った。

海外JMCH試験と国内ME01試験において、減量基準は、血小板数減少に関わる基準が、JMCH試験では50000/mm³未満と規定されているのに対し、ME01試験では25000/mm³未満等と規定されている等いくつかの相違点がある(下表4))。また、次サイクル開始基準については、基準となる好中球数の差異(JMCH試験では好中球数1500/μL以上、ME01試験では好中球数2000/μL以上)等の差異があった(下表5))。

4) 減量基準対照表 (JMCH 試験及び ME01 試験) (申請者作成)

項目	JMCH 試験	ME01 試験
血液毒性		
好中球数減少	500/mm ³ (G4) 未満	・ 3 日以上持続する G4 の減少 (500/mm ³ 未満) ・ 38.5℃ 以上の発熱を伴う G3 以上の減少 (1000/mm ³)
白血球数減少	規定なし	3 日以上持続する G4 の減少 (1000/mm ³ 未満)
血小板数減少	50000/mm ³ 未満	・ 25000/mm ³ 未満の減少 ・ 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
非血液毒性		
末梢神経障害	G2 (G3 以上は中止)	G2 (G3 以上は中止)
難聴 (聴覚障害)	医師判断にて減量又は中止	G2 の難聴 (聴覚障害)
粘膜炎	G3 以上	G3 以上
下痢	入院を要する	G3 以上
上記以外の非血液毒性	G3 以上 (ALT/AST 上昇の場合は G4 以上) 医師判断により減量要否を決定	G3 以上 (悪心、嘔吐、食欲不振及び疲労感を除く) 医師判断により減量要否を決定
その他		
投与延期	規定なし	副作用により、次サイクルの開始が前サイクルの第 29 日目以降に延期された場合

5) 次サイクル開始基準の対照表 (JMCH 試験及び ME01 試験) (申請者作成)

項目	JMCH 試験	ME01 試験
全身状態		
KPS/PS	規定なし	PS 0-1
骨髓機能		
好中球数	1500/mm ³ 以上	2000/mm ³ 以上
血小板数	100000/mm ³ 以上	100000/mm ³ 以上
非血液毒性		
末梢神経障害	G2 以下	G1 以下
難聴 (聴覚障害)	医師判断	G2 以下
粘膜炎	規定なし	G2 以下
下痢	入院を要さない	G2 以下
上記以外の非血液毒性	G2 以下	G2 以下
肝臓機能		
AST/ALT	G3 以下の上昇	医療機関基準値上限の 2.5 倍以下 (肝臓に腫瘍が存在する場合には実施医療機関の基準値上限の 5 倍以下)
総ビリルビン	規定なし	医療機関基準値上限の 1.5 倍以下
腎機能		
クレアチニンクリアランス	45mL/min 以上	45mL/min 以上
服用状況		
葉酸服用状況	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。	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。

申請者は、ME01 試験における主要な減量理由が好中球数減少であった理由について、ME01 試験においては好中球数減少に伴う投与延期が生じた場合の減量規定を設定しているが、JMCH 試験においては類似の設定はなく、当該規定の違いが、ME01 試験において、

好中球数減少を理由とした減量が多い一つの要因である、と回答している。機構は、当該設定の差異を考慮した場合でも、JMCH 試験と比較して ME01 試験において減量がなされた症例の割合が海外試験より高く、投与延期についても国内試験で高率であることは、国内において、本薬 500mg/m² 及び CDDP 75mg/m² の投与量は日本人患者における真の推奨用量より高い可能性があると考ええる。

また、国内 ME01 試験において、組入れ患者の全例が上皮型であったステップ 1 の投与量レベル 1 では、奏効率が申請時点で 50% (3/6 例) に認められていることは、少なくとも上皮型の患者においてはレベル 1 の用量を選択することも可能と機構は考察する。しかしながら、悪性胸膜中皮腫に対する有効性の評価は、生存期間でのみ評価するという観点に立った場合、国内 ME01 試験においては、有効性については奏効率という限定された情報しか得られておらず、投与量レベル 1 の用量における有効性（全生存期間）が明確にされておらず、用量としての妥当性を判断できる状況にはない、と判断する。すなわち、レベル 1 の用量（本薬 500mg/m² 及び CDDP 60mg/m²）におけるリスク/ベネフィット比は現時点では判断できない。

以上を踏まえ、機構は、①国内治験例での本薬の投与状況についての詳細な内容、②臨床試験で用いられた減量、休薬基準の情報、③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、更に少なくとも第 1 サイクルは医師、看護師等による厳重な観察・管理が入院環境でなされ、外来治療においても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安全管理がなされるのであれば、日本人患者でも本薬 500mg/m² 及び CDDP 75mg/m² の併用によって治療を開始することを妨げる理由は存在しないと考えられ、本薬の用法・用量を本薬 500mg/m² 及び CDDP 75mg/m² に設定することが可能であると判断した。

以上の機構の判断に関しては、専門協議にて議論をしたい。

(2) 本薬単剤投与について

「4.2 臨床的有效性及び安全性に関する資料 8) 効能・効果について」の項に記載したとおり、米国及び欧州において本薬の投与は CDDP との併用に限定して承認されている。今般の申請用法・用量においても、本薬は CDDP と併用することが記載されている。しかし、国内の添付文書（案）において、「悪性胸膜中皮腫における本剤単剤での使用については、日本人での有効性は確立していない」と記載されていたことから、機構は、海外における本薬の単剤使用について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の海外第 II 相試験（JMDR 試験）においては本薬が単剤で投与され、評価対象 56 例