

中 10 例に奏効が認められている。また、臨床現場においては患者の全身状態、腎機能障害、末梢神経障害等の理由により CDDP の投与が不可能な症例について本薬の単剤使用が選択される可能性がある。しかし、海外においても悪性胸膜中皮腫に対する本薬の単剤での使用は確立しておらず、また悪性胸膜中皮腫を適応とする海外の承認内容として本薬単剤の用法・用量が設定されている国・地域はないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、「本剤単剤投与での有効性及び安全性は確立していない」と記載することとした。

機構は、腎機能低下患者や PS 不良患者等の、CDDP の投与が適切ではない症例に対して本薬を単剤で投与した臨床試験成績はないため、CDDP の投与が適切ではない症例に対して安易に本薬が単剤で使用されることのないよう、製造販売後においては注意が必要と考える。したがって、本薬の用法・用量を CDDP との併用（CDDP 製剤の用法・用量は本薬との併用）に限定することに加えて、上記使用上の注意を記載することは適切であると判断した。

以上の本薬の単剤投与の適否については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

(3) CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について

また、CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用療法に関しては、全身化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象として、本薬とカルボプラチン（CBDCA）との併用における MTD の決定を目的とした海外第 I 相試験（H3E-MC-JMAU 試験）の成績が参考資料として提出されている。当該試験において、治験責任医師による腫瘍の最良効果の評価では、8/25 例において PR が認められ、奏効率は 32.0%（95%信頼区間：[15.0%, 53.5%]）であった。Kaplan-Meier 法により推定した治療成功期間（TTTF）の中央値は 4.7 カ月（95%信頼区間：[4.5, 7.2]）であった。JMCH 試験での本薬/CDDP 群の奏効率 43.7%（95%信頼区間：[36.6%, 50.9%]）、TTTF 中央値 4.5 カ月（95%信頼区間：[3.9, 4.9]）とは、大きな差はないものの、比較試験は実施されておらず、本薬/CDDP 併用療法と本薬/CBDCA 併用療法の優劣は明確ではないこと、また、本薬/CBDCA については国内での使用経験もないことから、CBDCA との併用に関しては、推奨できないと考える。ただし、腎機能障害患者に対しては、臨床現場では CDDP の代替として CBDCA が使用されることもあり得ると予想されるため、製造販売後には CBDCA を含む CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤が併用された症例での安全性及び用法・用量について情報があれば収集し、特に安全性については適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。また、医療現場における本薬/CBDCA 併用療法の臨床開発に関する要望や海外の成績を調査し、本薬/CBDCA 併用療法の臨床開発の必要性について検討していく必要があると考える。

なお、CBDCA 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬の併用に関しては、非小細胞性肺癌を対象としたドセタキセル水和物との併用試験（H3E-MC-JMEI 試験）が実施されているものの、悪性胸膜中皮腫において使用成績は得られておらず、適正用量や安全性に関する情報はなく、臨床試験以外での悪性胸膜中皮腫患者でのドセタキセル水和物との併用は回避するべきで

あり、添付文書等において CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関する安全性及び有効性は確立していない（本薬）、本薬以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関する安全性及び有効性は確立していない（CDDP 製剤）旨を注意喚起する必要があると機構は考える。

（4）葉酸及びビタミン B₁₂ の併用について

本薬の使用においては、副作用軽減の目的で葉酸及びビタミン B₁₂ の併用が必須となっている。

海外 JMCH 試験での死亡例は、RT 集団 22 例（本薬/CDDP 群 14/226 例、CDDP 群 8/222 例）で、本薬との因果関係が否定できないと判断された 3 例（死亡原因は、発熱性好中球減少症 1 例、発熱性好中球減少症・下痢・汎血球減少症 1 例、発熱を伴う好中球減少症・嘔吐 1 例）はいずれも葉酸及びビタミン B₁₂ の併用が実施されていない症例（NS 集団）であり、葉酸及びビタミン B₁₂ を治験薬投与開始時から併用していた症例（FS 集団）では、両治療群ともに副作用死は認められなかった。

JMCH 試験の本薬/CDDP 群において、2%の発現頻度を超える重篤な副作用について、葉酸及びビタミン B₁₂ の使用状況別（FS 集団、NS 集団、PS 集団（葉酸及びビタミン B₁₂ の併用を試験途中から実施した症例））での全発現率を比較すると、FS 集団では 20.8%、PS+NS 集団では 27.6%と有意差は認められなかったが（ $p=0.362$ 、Fisher's exact test）、嘔吐（FS 集団 4.8%、PS+NS 集団 19.0%）、嘔気（FS 集団 4.8%、PS+NS 集団 19.0%）及び疲労（FS 集団 1.2%、PS+NS 集団 8.6%）の発現率は、FS 集団が PS+NS 集団より低い結果となっている。

Grade 3 以上の有害事象について比較を行うと、葉酸及びビタミン B₁₂ の併用により、好中球数減少の発現率にのみ有意な低下が認められている（ $p=0.011$ 、Fisher's exact test）。また、申請者が実施した臨床試験における葉酸及びビタミン B₁₂ 併用状況別集団の統合解析による結果は以下のとおりである。

死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止の要約
（葉酸及びビタミン B₁₂ 併用状況別集団の統合解析）（機構一部改変）

	葉酸及びビタミン B ₁₂ 併用	葉酸及びビタミン B ₁₂ 非併用	
	本薬 500mg/m ² N=207	本薬 500mg/m ² N=286	本薬 600mg/m ² N=322
治験薬との関連が否定されない死亡	0	12 (4.2%)	10 (3.1%)
少なくとも 1 件以上の治験薬との関連が否定されない重篤な有害事象	16 (7.7%)	67 (23.4%)	127 (39.4%)
有害事象による中止	8 (3.9%)	24 (8.4%)	43 (13.4%)
少なくとも 1 件以上の治験薬との関連が否定されない TEAE*	178 (86.0%)	265 (92.7%)	315 (97.8%)

葉酸及びビタミン B₁₂ 併用集団：JMBT、JMDM、JMDR 及び JMDS 試験、葉酸及びビタミン B₁₂ 非併用・本薬 500mg/m² 投与集団：JMAJ、JMAK、JMBB、JMBM、JMBR、JMBT、JMBQ、JMDM 及び JMDR 試験、葉酸及びビタミン B₁₂ 非併用・本薬 600mg/m² 投与集団：JMAC、JMAJ、JMAI、JMAJ、JMAK、JMAL 及び JMBP 試験 *：TEAE; treatment-emergent adverse event

機構は、以上の検討から、本薬投与用前に葉酸及びビタミン B₁₂ を投与することによって、全般に副作用の軽減が期待され、安全性の観点から当該薬剤の併用が必須であるものと考ええる。

また、葉酸及びビタミン B₁₂ の併用投与時の本薬の有効性への影響について、以下の検討を行った。

JMCH 試験において、FS 集団が PS+NS 集団と比較して全生存期間及び TTPD が長い傾向にあるが、これは本薬/CDDP 群のみならず CDDP 群においても認められている。この傾向について、有効性に影響する可能性がある PS 等の患者背景や投与サイクル数の比較を行ったものの、理由は明確ではなかった。

葉酸及びビタミン B₁₂ の併用が本剤/CDDP 群への有効性を少なくとも低下させる傾向はないことから、機構は葉酸及びビタミン B₁₂ の併用投与は本薬/CDDP 併用の有効性の観点からは問題ないと判断した。

10) 製造販売後の調査、及び安全対策の計画について

(1) 製造販売後の特定使用成績調査について

申請者は、製造販売後に中央登録方式を用いた全例登録により、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした本薬投与による重篤な副作用の発現状況を確認する目的の全例調査を実施するとしている。また、重篤な副作用（特に ILD 様事象）に関わる情報収集を重点的に行うとし、300 例集計した時点（1 年間を想定）で解析を行い、解析の結果、更なる情報の蓄積が必要であると申請者が判断した場合には全例登録を継続するとしている。

機構は、全例調査の目標症例数設定根拠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 JMCH 試験において、本薬/CDDP 群では、Grade 3 以上の感染を伴う好中球減少の発現率 1.3%（3/226 例）が、これまでの国内外での使用経験から得られている安全性に関わるリスクのうち、最も発現頻度が低いリスクであることから、発現率が 1.0%の重篤な副作用が確実に検出可能となる症例数を確保する必要があると考えた。発現率が 1.0%の副作用を少なくとも 1 例検出する確率を 95%以上とするために必要な例数は 299 例となることから、目標症例数を 300 例と設定した。

機構は、他の癌腫を含めた本薬の国内臨床試験において問題となった ILD 様事象の発現率の観点から、全例調査の目標症例数について再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験での ILD 様事象の発現頻度は、非小細胞肺癌を対象とした試験で 3.5%（8/226 例）、悪性胸膜中皮腫を含む非小細胞肺癌以外のがん患者を対象とした試験を含めると国内臨床試験における ILD 様事象の発現率は 2.8%（8/282 例）であるため、重篤な ILD 様事象の発現率が 3%であった場合、300 例の調査を実施すれば、ILD 様事象発現が 4～15 例となる確率は約 96%であり、妥当であると説明した。

機構は、「4.2 臨床的有効性及び安全性に関する資料 9) 用法・用量について」の項に記

載したとおり、本薬/CDDP の設定用量においては慎重な使用が必要と考えており、特に本薬/CDDP の用法・用量については製造販売後の使用実態を把握し、安全性について考察する必要があると考える。具体的には、本薬及び併用する CDDP の使用された用法・用量の把握、並びに本薬及び CDDP の用量調節（減量・休薬・中止）が行われた症例の把握とその理由についての情報を製造販売後に収集し、安全性との関係について考察を行い、用法・用量の設定の変更の必要性について検討することが必要と考える。

また、海外よりも多く発現する可能性が否定できない ILD 様事象の発生及びその転帰については詳細な情報を得て、副作用発現の予測因子について考察する必要があると考える。全例調査において収集する必要がある事項、留意すべき事項及び情報提供が必要と考えられる項目については、専門協議で議論を行いたい。なお、全例調査の目標症例数の妥当性については、専門協議で議論を行った後に判断したい。

(2) 製造販売後の安全対策について

機構は、製造販売後の安全性確保及び適正使用の推進のための計画について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

全例調査に関わる情報提供は、通常的安全性定期報告書以外に、インターネットを媒体とした情報公開を月 1 回予定している。また、安全性の確保のため、全例調査期間が終了するまでは、本薬の納入について、①第三者で構成される検討委員会において、本薬の使用を希望する医師の専門性、医療関係者や施設の十分性等の観点から選定された施設であること、②事前説明会が実施された施設であること、③処方医師が説明会を受講し証明書に署名したことが確認されていること、の条件を満たす施設からの発注に対してのみ行う計画である。

申請者の製造販売後の計画の基本的な考えは、製造販売後の初期の一定時期は極めて慎重な販売管理を行い、本薬の危険性についての理解及び経験が十分得られた後に、本薬の使用可能な施設及び医師を拡大していくものであり、機構は、本薬の製造販売後の安全性確保及び適正使用の推進のための計画の基本について了承したが、具体的な製造販売後の流通管理方法、実施可能性、問題となる点について、専門協議で議論を行いたいと考える。

また、本薬の国内臨床試験での使用経験は極めて限られ、安全性に関する情報が少ない状況であるが、本薬の安全性を早期に十分把握するためにも、治療開始初期は入院加療等に準じた状況での十分な管理を行い、安全性についての情報を把握する必要があると機構は考える。

申請者の上記の基本的考えに則しても必要な対応と考えるが、この点については専門協議で議論して、判断したい。

Ⅲ. 臨床試験において認められた有害事象等

1) 国内 1001 試験

・発現率 25%以上の有害事象又は副作用

	計 (31 例)	
	有害事象	副作用
有害事象を発現した症例	31 (100)	31 (100)
胃腸障害		
レッチング	25 (80.6)	25 (80.6)
嘔吐	15 (48.4)	15 (48.4)
下痢	11 (35.5)	9 (29.0)
便秘	9 (29.0)	7 (22.6)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	21 (67.7)	18 (58.1)
発熱	17 (54.8)	11 (35.5)
臨床検査		
血中乳酸脱水素酵素増加	25 (80.6)	22 (71.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (74.2)	23 (74.2)
白血球数減少	23 (74.2)	23 (74.2)
好中球数減少	22 (71.0)	22 (71.0)
ヘマトクリット減少	21 (67.7)	21 (67.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20 (64.5)	20 (64.5)
Hb 減少	20 (64.5)	20 (64.5)
リンパ球数減少	20 (64.5)	20 (64.5)
赤血球数減少	20 (64.5)	20 (64.5)
C-反応性蛋白増加	16 (51.6)	14 (45.2)
血小板数減少	14 (45.2)	14 (45.2)
血小板数増加	11 (35.5)	9 (29.0)
体重減少	10 (32.3)	7 (22.6)
白血球数増加	9 (29.0)	5 (16.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (29.0)	8 (25.8)
単球数減少	8 (25.8)	8 (25.8)
尿沈渣異常	8 (25.8)	6 (19.4)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	21 (67.7)	20 (64.5)
神経系障害		
頭痛	9 (29.0)	6 (19.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	9 (29.0)	3 (9.7)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹 (Exanthem)	28 (90.3)	28 (90.3)
そう痒症	8 (25.8)	8 (25.8)
外科及び内科処置		
脱毛術	9 (29.0)	9 (29.0)
血管障害		

ほてり	8 (25.8)	8 (25.8)
-----	----------	----------

発現例数 (%)

・ Grade3 以上の有害事象（発現率 10%以上のもの）

	計 (31 例)
	有害事象
白血球数減少	5 (16.1)
好中球数減少	10 (32.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (12.9)
リンパ球数減少	4 (12.9)

発現例数 (%)

2) ME01 試験

・ 発現率 25%以上の有害事象（いずれかのステップにおいて）

	ステップ 1		ステップ 2	レベル 1 合計 (15 例)	全例 (21 例)
	レベル 1 (7 例)	レベル 1 (6 例)	レベル 1 (8 例)		
悪心	6 (85.7)	6 (100)	8 (100)	14 (93.3)	20 (95.2)
嘔吐	5 (71.4)	3 (50.0)	5 (62.5)	10 (66.7)	13 (61.9)
便秘	2 (28.6)	3 (50.0)	4 (50.0)	6 (40.0)	9 (42.9)
下痢	1 (14.3)	1 (16.7)	3 (37.5)	4 (26.7)	5 (23.8)
消化不良	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
倦怠感	2 (28.6)	4 (66.7)	4 (50.0)	6 (40.0)	10 (47.6)
発熱	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (26.7)	4 (19.0)
浮腫	1 (14.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (14.3)
疲労	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (9.5)
Hb 減少	6 (85.7)	6 (100)	3 (37.5)	9 (60.0)	15 (71.4)
好中球数減少	5 (71.4)	5 (83.3)	3 (37.5)	8 (53.3)	13 (61.9)
白血球数減少	5 (71.4)	5 (83.3)	3 (37.5)	8 (53.3)	13 (61.9)
リンパ球数減少	3 (42.9)	5 (83.3)	4 (50.0)	7 (46.7)	12 (57.1)
赤血球数減少	3 (42.9)	5 (83.3)	4 (50.0)	7 (46.7)	12 (57.1)
体重減少	4 (57.1)	3 (50.0)	2 (25.0)	6 (40.0)	9 (42.9)
好中球数増加	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (50.0)	6 (40.0)	8 (38.1)
血中ナトリウム減少	1 (14.3)	2 (33.3)	4 (50.0)	5 (33.3)	7 (33.3)
血中尿素増加	1 (14.3)	3 (50.0)	3 (37.5)	4 (26.7)	7 (33.3)
総蛋白減少	2 (28.6)	3 (50.0)	2 (25.0)	4 (26.7)	7 (33.3)
白血球数増加	2 (28.6)	2 (33.3)	3 (37.5)	5 (33.3)	7 (33.3)
血小板数減少	4 (57.1)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (26.7)	6 (28.6)
血中アルブミン減少	2 (28.6)	2 (33.3)	1 (12.5)	3 (20.0)	5 (23.8)
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	5 (23.8)
尿中蛋白陽性	1 (14.3)	1 (16.7)	3 (37.5)	4 (26.7)	5 (23.8)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (26.7)	4 (19.0)
血中クロール減少	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (37.5)	3 (20.0)	4 (19.0)
血中マグネシウム減少	2 (28.6)	1 (16.7)	1 (12.5)	3 (20.0)	4 (19.0)
ヘマトクリット減少	2 (28.6)	1 (16.7)	1 (12.5)	3 (20.0)	4 (19.0)
血小板数増加	1 (14.3)	2 (33.3)	1 (12.5)	2 (13.3)	4 (19.0)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (20.0)	3 (14.3)
血中カリウム減少	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (20.0)	3 (14.3)

C-反応性蛋白増加	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (14.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (9.5)
食欲不振	6 (85.7)	5 (83.3)	6 (75.0)	12 (80.0)	17 (81.0)
癌疼痛	3 (42.9)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (20.0)	4 (19.0)
頭痛	3 (42.9)	1 (16.7)	2 (25.0)	5 (33.3)	6 (28.6)
味覚異常	1 (14.3)	2 (33.3)	1 (12.5)	2 (13.3)	4 (19.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (25.0)	2 (13.3)	3 (14.3)
しゃっくり	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (37.5)	3 (20.0)	6 (28.6)
発疹	3 (42.9)	2 (33.3)	2 (25.0)	5 (33.3)	7 (33.3)
そう痒症	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (12.5)	1 (6.7)	4 (19.0)

発現例数 (%)

・発現率 25%以上の副作用（いずれかのステップにおいて）

	ステップ1		ステップ2	レベル1 合計 (15 例)	全例 (21 例)
	レベル1 (7 例)	レベル1 (6 例)	レベル1 (8 例)		
悪心	6 (85.7)	6 (100)	8 (100)	14 (93.3)	20 (95.2)
嘔吐	5 (71.4)	3 (50.0)	5 (62.5)	10 (66.7)	13 (61.9)
便秘	2 (28.6)	2 (33.3)	2 (25.0)	4 (26.7)	6 (28.6)
倦怠感	2 (28.6)	4 (66.7)	4 (50.0)	6 (40.0)	10 (47.6)
発熱	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (9.5)
Hb 減少	6 (85.7)	6 (100)	3 (37.5)	9 (60.0)	15 (71.4)
好中球数減少	5 (71.4)	5 (83.3)	3 (37.5)	8 (53.3)	13 (61.9)
白血球数減少	5 (71.4)	5 (83.3)	3 (37.5)	8 (53.3)	13 (61.9)
リンパ球数減少	3 (42.9)	5 (83.3)	3 (37.5)	6 (40.0)	11 (52.4)
赤血球数減少	3 (42.9)	5 (83.3)	3 (37.5)	6 (40.0)	11 (52.4)
体重減少	1 (14.3)	3 (50.0)	1 (12.5)	2 (33.3)	5 (23.8)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (25.0)	2 (13.3)	3 (14.3)
血中尿素増加	1 (14.3)	3 (50.0)	3 (37.5)	4 (26.7)	7 (33.3)
総蛋白減少	1 (14.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (14.3)
血小板数減少	4 (57.1)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (26.7)	6 (28.6)
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	5 (23.8)
尿中蛋白陽性	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (25.0)	3 (20.0)	4 (19.0)
アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (26.7)	4 (19.0)
血中マグネシウム減少	2 (28.6)	1 (16.7)	1 (12.5)	3 (20.0)	4 (19.0)
ヘマトクリット減少	2 (28.6)	1 (16.7)	1 (12.5)	3 (20.0)	4 (19.0)
血小板数増加	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (6.7)	3 (14.3)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (20.0)	3 (14.3)
C-反応性蛋白増加	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (14.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (9.5)
食欲不振	6 (85.7)	5 (83.3)	6 (75.0)	12 (80.0)	17 (81.0)
頭痛	3 (42.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (26.7)	4 (19.0)
味覚異常	1 (14.3)	2 (33.3)	1 (12.5)	2 (13.3)	4 (19.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (25.0)	2 (13.3)	3 (14.3)
しゃっくり	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (37.5)	3 (20.0)	6 (28.6)
発疹	3 (42.9)	2 (33.3)	2 (25.0)	5 (33.3)	7 (33.3)
そう痒症	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (12.5)	1 (6.7)	4 (19.0)

発現例数 (%)

・ Grade3 以上の有害事象（いずれかのステップにおいて発現率 10%以上のもの）

	ステップ 1		レベル 1 合計 (15 例)	全例 (21 例)
	レベル 1 (7 例)	レベル 1 (6 例)		
嘔吐	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.8)
Hb 減少	3 (42.9)	1 (16.7)	3 (20.0)	4 (19.0)
好中球数減少	3 (42.9)	2 (33.3)	3 (20.0)	5 (23.8)
白血球数減少	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (9.5)
リンパ球数減少	1 (14.3)	1 (16.7)	3 (20.0)	4 (19.0)
血中ナトリウム減少	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (26.7)	5 (23.8)
血小板数減少	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (4.8)
血中カリウム減少	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (4.8)
癌疼痛	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (4.8)

発現例数 (%)

3) JMCH 試験

・ 発現率 25%以上の有害事象

	RT 集団		p 値 (Fisher 法)
	併用群	CDDP 群	
	(226 例)	(222 例)	
有害事象を発現した症例	223 (98.7)	218 (98.2)	0.722
血液及びリンパ系障害			
好中球減少	139 (61.5)	33 (14.9)	<0.001
白血球減少	129 (57.1)	43 (19.4)	<0.001
貧血(ヘモグロビン減少含む)	70 (31.0)	30 (13.5)	<0.001
血小板減少	66 (29.2)	16 (7.2)	<0.001
胃腸障害			
悪心	190 (84.1)	171 (77.0)	0.073
嘔吐 NOS	142 (62.8)	117 (52.7)	0.035
胃炎	77 (34.1)	19 (8.6)	<0.001
便秘	74 (32.7)	61 (27.5)	0.257
下痢 NOS	60 (26.5)	33 (14.9)	0.002
全身障害及び投与局所様態			
倦怠感	140 (61.9)	120 (54.1)	0.104
代謝及び栄養障害			
食欲不振	61 (27.0)	42 (18.9)	0.044
皮膚及び皮下組織障害			
発疹 NOS	58 (25.7)	20 (9.0)	<0.001

発現例数 (%)

・発現率 25%以上の副作用

	RT 集団		p 値 (Fisher 法)
	併用群	CDDP 群	
	(226 例)	(222 例)	
悪心	186 (82.3)	169 (76.1)	0.13
嘔吐 NOS	137 (60.6)	113 (50.9)	0.046
好中球減少	137 (60.6)	33 (14.9)	<0.001
白血球減少	127 (56.2)	39 (17.6)	<0.001
倦怠感	102 (45.1)	85 (38.3)	0.0151
貧血(Hb 減少含む)	60 (26.5)	24 (10.8)	<0.001

発現例数 (%)

・Grade3 以上の有害事象 (いずれかの投与群で発現率 10%以上のもの)

	RT 集団		p 値 (Fisher 法)
	併用群	CDDP 群	
	(226 例)	(222 例)	
悪心	33 (14.6)	14 (6.3)	0.005
嘔吐	30 (13.3)	8 (3.6)	<0.001
疲労	23 (10.2)	19 (8.6)	0.628
好中球減少	63 (27.9)	5 (2.3)	<0.001
白血球減少	40 (17.7)	2 (0.9)	<0.001

発現例数 (%)

CDDP 群と比較して、併用群に有意に多く認められた事象は、「悪心」、「嘔吐」、「下痢」、「脱水」、「口内炎」であった。

4) JMDR 試験

・発現率 25%以上の有害事象及び副作用

	計 (64 例)	
	有害事象	副作用
無力症	46 (71.9)	33 (51.6)
悪心	41 (64.1)	36 (56.3)
発疹	33 (51.6)	30 (46.9)
白血球数減少症	29 (45.3)	29 (45.3)
疼痛	24 (37.5)	4 (6.3)
食欲不振	23 (35.9)	16 (25.0)
便秘	23 (35.9)	5 (7.8)
発熱	19 (29.7)	9 (14.1)
口内炎	19 (29.7)	19 (29.7)
下痢	18 (28.1)	8 (12.5)
嘔吐	17 (26.6)	11 (17.2)
血清 GPT 増加	16 (25.0)	14 (21.9)

発現例数 (%)

・ Grade3 以上の有害事象（発現率 10%以上のもの）

	計（64 例）	
	Grade3	Grade4
白血球	10（15.6）	2（3.1）
好中球／顆粒球	5（7.8）	10（15.6）

発現例数（％）

重篤な有害事象は 23 例に認められ、「発熱」[9 例（14.1%）] が最も多く認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、「発熱」9 例（14.1%）、「無力症」及び「呼吸困難」4 例（6.3%）、「白血球減少」及び「疼痛」3 例（4.7%）、「感染」、「悪心」、「胸水」、「肺炎」、「発疹」、「口内炎」及び「頻脈」2 例（3.1%）であった。

5) 国内臨床試験（NS01 試験）で報告された重篤な ILD 様事象の一覧*（申請者作成）

症例番号	性別	年齢	投与量 mg/m ²	喫煙 歴	前治療	既往歴**	診断名 (Med DRA PT)	CT 所見	病理所見	本剤 投与	ステロ イド 投与	因果 関係	結果
1*	女性	7	500	あり	CBDCA +GEM	糖尿病 高血圧	肺臓炎	間質性肺炎であることを確認。	なし	中止	有	有	軽快
2*	男性	7	500	あり	CBDCA +TXL, TXT	なし	肺臓炎	画像上からは、左肺の間質性肺炎は DAD ではなく、スリガラス状の陰影を呈しており、ステロイドに反応性が高いものであると考えられる。	左肺：上下葉ともびまん性肺胞障害に肺動脈性肺炎がオーバーラップした状態。原因不明の急性間質性肺炎に死亡直前に気管支肺炎が併発したと解釈するのがもっとも自然と考えられる。	中止	有	有	死亡
3*	男性	7	1000	なし	CBDCA +TXL	肺気腫	肺臓炎	ステロイドへの反応性が高く、予後が良好な均等にスリガラス状になっている faint ground glass opacity に分類される薬剤性の間質性肺炎が認められる。	なし	中止	有	有	回復
4*	男性	6	500	あり	CDDP +VNR 放射線治療	放射線肺 臓炎、高血 圧、狭心症 アルコール 性肝疾患	肺臓炎	ground glass opacity が paticy 状に広がっているものであり、ステロイドの反応性は高いと考えられる。	なし	中止	有	有	回復
5*	男性	6	1000	あり	CDDP+VDS 放射線治療	なし	肺臓炎	ground glass opacity が比較的広汎に広がっている。	TBLB：がん細胞なし	中止	有	有	軽快
6*	男性	7	500	あり	CDDP+TXT TS-1	肺気腫	肺臓炎	両肺野にスリガラス状の陰影が認められる。	なし	中止	有	有	回復
7*	男性	7	1000	あり	CBDCA +TXL	COPD、不 整脈、知覚 神経障害	肺臓炎	右中葉及び左舌区にスリガラス状の陰影を認める。	なし	中止	有	有	軽快
8*	男性	6	500	あり	CDDP+MM C+VDS 放射線治療	なし	肺臓炎	両側肺野に極めて軽度なスリガラス状の陰影が認められる。	なし	中止	有	有	回復
9*	男性	6	500	あり	GEM +CDDP	脂肪肝、肺 気腫	肺臓炎	治験薬投与開始以前より肺野に広汎な浸潤陰	TBLB：右肺は癌性リンパ管症、左肺は間質性肺	中止	有	無	未回復(改

*：新薬情報提供時に置き換えた。

								影を認めた。これは癌性リンパ管症が主体と考えるが、間質性肺炎（肺線維症）の可能性もある。				善傾向)
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------

*国内臨床試験 NS01 試験は現在継続中であり、本表は祖集計したデータに基づく記載。 **全身性疾患のみ記載

IV. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査が実施され、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP調査が実施され、GCP 評価の結果「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

V. 総合評価

機構は、以上のような検討結果から、国内における本薬の承認の可否について以下のよう判断した。

悪性胸膜中皮腫の発症原因として石綿が関与するとされており（Semin Oncol 2002; 29: 2）、国内外で石綿による健康被害の拡大が社会問題化している状況である。また、当該疾患に対する標準的な治療法はなく、極めて予後不良の疾患である。

機構は、当該品目の審査では、有効性評価に関しては海外第Ⅲ相試験（JMCH 試験）をピボタル試験と位置付け、また、安全性評価に関してはこの試験に加えて国内試験によって行った。国内における本薬の臨床試験成績は極めて限られた症例によるものであるものの、本薬/CDDP 併用時の安全性に関する国内外での臨床成績、並びに発現した有害事象の種類及び程度について検討した結果、本適応疾患の重篤性を考慮すると、日本人における安全性については、忍容可能なものと判断した。

また、社会事情や個人輸入による本薬の使用等を勘案すると、保健衛生上の見地からは現時点での極めて限られた情報では本薬を承認できないと判断するリスクは本薬を承認できると判断するリスクを上回ると考えた。

以上を総合的に検討した結果、現時点において本薬を承認することは妥当であると考えた。

機構は、以上のように判断しているが、本承認申請については、以下の点を中心に、専門協議で議論した上で、承認の可否を最終的に判断したい。

- ・ 本薬の有効性について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

- 用法・用量について
- 投与対象とする腎機能障害の程度について
- 製造販売後の調査、安全対策について