

審査報告 (2)

平成 18 年 11 月 20 日

I. 申請品目

- ① [販 売 名] アリムタ注射用 500mg
[一 般 名] ペメトレキセドナトリウム水和物
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 26 日
- ② [販 売 名] ランダ注¹⁾、プリプラチン注²⁾、プラトシン注³⁾、同 25³⁾、同 50³⁾、シスプラチン注「マルコ」⁴⁾、シスプラメルク注射液 0.05%⁵⁾、シスプラチン注 10mg「日医工」⁶⁾、同 25mg「日医工」⁶⁾、同 50mg「日医工」⁶⁾
[一 般 名] シスプラチン
[申 請 者] 日本化薬株式会社¹⁾、 Bristol 製薬有限公司²⁾、ファイザー株式会社³⁾、マルコ製薬株式会社⁴⁾、メルク・ホエイ株式会社（現 メルク製薬株式会社）⁵⁾、日医工株式会社⁶⁾
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 28 日^{1)～6)}

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

1) 有効性について

機構は、悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドナトリウム水和物（以下、本薬）の有効性を評価する上で最も重要な試験は海外第Ⅲ相試験（H3E-MC-JMCH 試験、以下 JMCH 試験）であり、当該試験において、シスプラチン（CDDP）群に比して本薬/CDDP 群の全生存期間の延長が示されたことから、本薬の有効性は示されていると判断した。

一方、悪性胸膜中皮腫を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（H3E-JE-ME01 試験、以下 ME01 試験）では、海外の臨床推奨用量（本薬 500mg/m²、CDDP 75mg/m²）が投与された 19 例中 7 例（腫瘍の縮小）で奏効が認められた。機構は、国内 ME01 試験に組み入れられた症例の CT 画像を確認した結果、明らかな腫瘍縮小が認められる症例が存在したことから、国内においても当該疾患に対する本薬/CDDP 併用療法の有効性が期待されるものと判断した。なお、機構は、悪性胸膜中皮腫患者での抗悪性腫瘍剤による腫瘍縮小効果判定基準については、現在、コンセンサスが得られているものは存在していないと考えており、また、当

該疾患領域においては奏効が全生存期間の延長をもたらす確実な指標としてまだ確立していないと考える。

専門協議では、海外 JMCH 試験で見られた全生存期間に関するエビデンスが最も重要であり、また、国内の悪性胸膜中皮腫患者での検討例数は少ないものの腫瘍縮小が認められたことは臨床的に重要な情報であるとされ、機構の判断は支持された。

次に、機構は、悪性胸膜中皮腫の臨床症状や予後が悪いことを考慮すると、疼痛や呼吸困難の緩和等は臨床的に重要であることから、海外 JMCH 試験で検討された副次評価項目のうち肺癌症状尺度（Lung Cancer Symptom Scale、以下 LCSS）及び呼吸機能検査について検討を行った。

申請者は、①LCSS については疼痛、呼吸困難、疲労及び活動性レベルのスコアにおいて有意な改善が認められ、第6サイクルではLCSSの総スコアで群間差が認められること、②呼吸機能に関しては海外 JMCH 試験では、本薬/CDDP 群では CDDP 群よりも改善を示したこと、③国内 ME01 試験では、本薬/CDDP 投与の継続によりベースラインからの増悪は認められず、呼吸機能は維持されていたことから、LCSS 及び呼吸機能検査について本薬の有効性が示されていると考察している。

しかし、機構は、上記の申請者の考察では、サイクル数が増すごとに、PD による脱落例や死亡による評価不能例が増加していることが評価に考慮されず、各サイクルにおける平均値による比較検討が行われており、当該評価方法では不適切であると考えた。このことから、機構は、試験途中で脱落した症例も含めて、ベースラインからの変化量に関する解析結果を確認する必要があると考え、LCSS スコア（各項目別スコア、LCSS スコア合計）及び呼吸機能検査値（FVC、SVC、FEV_{1.0}）の評価（測定値及びベースラインからの変化量）について、LOCF（last-observation-carried-forward）解析を実施するよう申請者に指示した。

申請者は、審査報告（1）作成後に以下のように回答した。

共変量（ベースラインのスコア）を除いたモデル解析の結果、疼痛スコアに関してはベースラインからの変化量において有意差が認められたものの、他の項目及び総スコアにおいては有意差が認められなかった。

LCSS スコアの変化量（疼痛及び呼吸困難の要約、LOCF 解析）

	治療群	評価 症例数	ベースラインスコア		最終時点スコア		変化量		
			最小 2 乗 平均値	標準誤差	最小 2 乗 平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	p 値
疼痛	本薬/CDDP	211	27.55	1.83	27.26	1.84	-0.28	1.94	0.028
	CDDP	218	25.48	1.63	30.66	1.76	5.18	1.53	
呼吸困難	本薬/CDDP	212	31.21	1.7	33.58	1.76	2.37	1.8	0.084
	CDDP	218	32.14	1.77	38.68	1.92	6.55	1.58	

また、呼吸機能に関しては、本薬/CDDP 群では FVC、SVC とともにベースラインより改

善傾向が、CDDP 群では悪化傾向が認められ、2 群間の比較では本薬/CDDP 群で有意な差が認められた。

呼吸機能検査の変化量 (LOCF 解析)

	治療群	評価 症例数	ベースライン		最終時点		変化量		
			最小 2 乗 平均値	標準誤差	最小 2 乗 平均値	標準誤差	平均値	標準誤差	p 値
予測 FVC%	本薬/CDDP	171	61.58	1.59	65.34	1.62	3.76	1.06	0.001
	CDDP	167	62.22	1.35	60.76	1.47	-1.46	1.04	
予測 SVC%	本薬/CDDP	148	63.95	1.97	66.97	1.72	3.01	1.18	0.004
	CDDP	152	62.69	1.44	61.49	1.44	-1.2	0.84	

機構は、以上の結果から、疼痛、呼吸困難といった自覚症状や呼吸機能が、本薬/CDDP 群が CDDP 群と比較して数値上は少なくとも悪化することはないという情報が得られたと考える。しかしながら、当該事象に関し、本薬/CDDP 群で CDDP 群と比較して有意差は認められているものの、本薬/CDDP 群での呼吸機能検査のベースラインからの平均変化量は、予測 FVC%において+3.76%（上記表参照）に留まっており、また、FVC の実測値での変化量についても同様に解析するよう申請者に指示した結果、本薬/CDDP 群での呼吸機能検査のベースラインからの平均変化量は、+0.09L であった。これらの差は臨床的に意義があるとは考えにくいと、機構は、本薬/CDDP による治療により、疼痛緩和や呼吸困難の改善は認められないと判断した。

上記の機構の検討・判断について、専門委員からは、疼痛、呼吸困難、呼吸機能の数値の変化量に有意差が認められたとしても、その差について臨床的意義はほとんどないとの意見が示され、機構の判断は支持された。

また、国内 ME01 試験での呼吸機能検査に関する申請者の考察については、当該試験での検討症例数が少ないこと、また、FVC が悪化している症例も多く、申請者の主張を受け入れることは困難と機構は判断し、当該判断は専門委員より支持された。機構は、呼吸機能に関する本薬/CDDP の有効性を国内 ME01 試験の結果から評価することは困難と考える。

2) 安全性について

(1) 間質性肺疾患 (ILD) 様事象について

国内では、20 年 月 日時点までに本薬を使用した 282 例中 8 例 (2.84%) に本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD 様事象が発現している (重篤な ILD 様事象発現例はすべて非小細胞肺癌患者)。また、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内 ME01 試験 (25 例) では、2 例に肺障害が認められた。(症例番号 7* では、本薬/CDDP 投与前から存在した「肺炎」が治験中に悪化し、死亡に至ったが、肺炎の悪化には本薬の関連性がありと判断された。また症例番号 1* では、担当医師により「薬剤性肺臓炎」と診断され、治験が中止されたものの効果安全性評価委員会では感染性または誤嚥性の可能性が疑われるとされた。)

*：新薬情報提供時に置き換えた。

一方、海外では、臨床試験における検討症例に限定した場合でも ILD 様事象の発現頻度は 0.2% (25/12,259 例) であり、海外での製造販売後からの情報から 0.1%以下 (推定で約 8 万例に使用し、14 例に発現。) と推定されている。

以上のことから、機構は、国内において海外よりも本薬/CDDP 投与により ILD 様事象が高い割合で発現する可能性があると考え、製造販売後においては、国内 ME01 試験の改訂後の治験実施計画書の内容に準じて (ILD 様事象発現例の経験から治験実施計画書が改訂された。改訂内容は審査報告 (1) p81 参照。)、本薬/CDDP 投与前に肺の画像所見及び経皮的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の判断を慎重に行うべき旨を添付文書等で注意喚起する必要があると判断した。また、機構は、この注意喚起については製造販売後に得られた情報を考察し、適切かつ合理的な内容へ記載内容の見直しを行うことも必要であると判断した。

専門協議では、現時点で日本人における ILD 様事象の発現割合がどの程度であるかを判断することは困難であり、海外での発現割合よりも高い可能性があるとの判断は妥当との意見が示され、機構の判断は支持された。

(2) 入院加療の必要性について

現在得られているデータから明確となっている安全性上の主な問題点として、上記の ILD 様事象の他に、骨髄抑制、消化管障害及び発疹の重篤な副作用がある。機構は、これらについては、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師による慎重な観察と適切な支持療法 (予防投与を含む) 及び対症療法の実施によって対応は可能と判断した。

しかし、国内における本薬/CDDP 併用療法の検討症例数は少数であり、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篤な有害事象の発現の可能性について、機構は、慎重な対応が必要であると判断し、本薬/CDDP 併用療法による治療開始初期は入院加療を行い、慎重な観察及び副作用に対する迅速な対応等十分慎重な安全対策を講ずるべきと考えた。

専門協議において、上記の副作用以外に安全性上注目すべき副作用は現時点で明らかではないとの機構の判断は専門委員より支持された。

入院加療の必要性については、専門委員より、①初回治療は入院加療という判断も、承認時点においては妥当であるが、製造販売後の適切な時期に当該記載の必要性を見直すべきであるとの意見、②臨床試験での検討症例数が少ない状況では、製造販売後に得られる個々の患者で経験された副作用等の収集及び当該情報のホームページ上での掲載を行い、関係者間の共有化を行うことを申請者は予定しており (審査報告 (2) 「6」製造販売後調査について) の項参照)、承認後の初期での入院加療は、迅速かつ詳細な情報の入手手段として意義はあるとの意見、③がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師が使用するのであれば、必ずしも入院を必須とすることはなく、医療実態を踏まえた柔軟な対応も可能とすることを考える必要もあるとの意見が出された。

機構は、入院加療の必要性についての議論から、本薬/CDDP 併用療法の日本人での使用経験が極めて限られているため入院加療は必要と考えるものの、本薬の危険性について患者や患者家族等に十分に説明を行い、また、がん化学療法の専門医師による慎重な観察及び迅速な副作用対応等十分な安全対策が可能な管理下（入院又は入院環境に準じた管理下）であれば本薬の使用は許容されるものと判断した。当該内容については、重要な基本的注意の項に、「本剤とシスプラチンとの併用療法の国内使用経験は限られていることから、本剤とシスプラチンの併用療法を行う際には、入院又は入院環境に準じた管理下で実施すること。」と追記するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

3) 効能・効果及び本薬/CDDP の臨床的位置付けについて

機構は、本薬と CDDP の効能・効果は「悪性胸膜中皮腫」と設定することが妥当であると判断した。また、機構は、本薬/CDDP 併用療法の使用が推奨される対象患者（臨床的位置付け）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患者であると判断した。

これらの機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、本薬の対象患者を明確にするため、申請者に対して、「術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない」旨の記載に加えて、「がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない」旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起するよう指示し、申請者はこれを了承した。

4) 用法・用量について

機構は、海外 JMCH 試験では申請用法・用量（本薬 500mg/m² 及び CDDP 75mg/m²）が用いられ、本薬/CDDP 併用療法の有効性が示されていることから、国内における用法・用量の設定は、申請時に設定された用法・用量（本薬 500mg/m² 及び CDDP 75mg/m²）が妥当と考える。しかしながら、国内 ME01 試験で投与完遂期間が海外試験に比べて短い（投与サイクル期間の中央値：海外 JMCH 試験 6 サイクル、国内 ME01 試験 3 サイクル）との結果が得られていることから、本薬 500mg/m² 及び CDDP 75mg/m² を用いた場合、日本人では減量、休薬、中止に至る症例の割合が外国人より高くなる可能性があるとして機構は考える。機構は、本薬/CDDP 併用療法の日本人での情報は限られており、日本人と外国人との間で本薬の投与完遂期間に差異が生ずる理由は現時点で不明であるが、本薬及び CDDP の用法・用量については、i) 現時点で得られている情報及び製造販売後に収集される情報が医薬関係者等に提供され、適切な認識がなされ、かつ ii) 緊急時に対応可能な医療施設にて、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安全管理が実施されるのであれば、当該用法・用量の設定は可能と判断した。また、医薬関係者等に提供する情報としては、①国内治験例で経験している本薬の減量、次サイクル投与開始延期等の投与状況、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/CDDP の用法・用量と安全性の情報が必要であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

また、機構は、腎機能低下や PS 不良等で CDDP の投与が不適切な悪性胸膜中皮腫患者での本薬の使用について、本薬単剤での投与では有効性は確認されていないことから、CDDP が投与できない当該患者に対して、安易に本薬の単剤使用がなされないよう注意喚起が必要であると判断し、この判断は専門委員より支持された。

機構は、本薬の添付文書において「本薬単剤投与での有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

さらに、専門委員より、腎機能低下等で CDDP を投与できない場合、本薬とカルボプラチン (CBDCA) が併用される可能性があることが審査報告 (1) p95 に記載されているが、安全性に関する情報が得られているのであれば審査報告書に記載すべきであるとの意見が出された。

機構は、CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関する有効性及び安全性は確立していないため、本薬と CBDCA の併用は推奨できないと判断しており、本薬の用法・用量においては CDDP と併用で用いることを明確に記載しているが、専門委員の意見を踏まえ、全身化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象に、本薬と CBDCA との併用時の最大耐用量の決定を目的とした海外第 I 相試験 (H3E-MC-JMAU 試験 (以下、JMAU 試験)) の安全性に関する成績の詳細を以下に記載する。また、機構は、申請者に対し、①当該情報を求められた場合には、情報開示をすること、及び②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があれば、安全性及び用法・用量についての情報を収集し、特に安全性については適切な内容を医療現場に情報提供することについて要請を行った。

JMAU 試験において認められた有害事象及び副作用

・発現率 25%以上の有害事象及び副作用

	計 (27 例)	
	有害事象	副作用
無力症	23 (85.2)	21 (77.8)
悪心	23 (85.2)	21 (77.8)
嘔吐	19 (70.4)	17 (63.0)
貧血	17 (63.0)	16 (59.3)
口内炎	16 (59.3)	16 (59.3)
便秘	14 (51.9)	2 (7.4)
眼の障害	14 (51.9)	11 (40.7)
下痢	13 (48.1)	4 (14.8)
咽頭炎	10 (37.0)	8 (29.6)
血小板減少症	10 (37.0)	9 (33.3)
白血球減少症	9 (33.3)	9 (33.3)
発疹	9 (33.3)	7 (25.9)
脱毛症	8 (29.6)	8 (29.6)

感染	8 (29.6)	3 (11.1)
鼻炎	8 (29.6)	0 (0.0)
咳嗽増加	7 (25.9)	2 (7.4)
鼻出血	7 (25.9)	6 (22.2)

発現例数 (%)

・ Grade3 以上の有害事象（発現率 10%以上のもの）

	計 (27 例)	
	Grade3	Grade4
好中球	7 (25.9)	12 (44.4)
ヘモグロビン	10 (37.0)	0 (0.0)
白血球	9 (33.3)	4 (14.8)
血小板	8 (29.6)	6 (22.2)
悪心	5 (18.5)	0 (0.0)
口内炎	3 (11.1)	0 (0.0)

発現例数 (%)

・ 投与中止に至った有害事象

投与量レベル 3a（本薬 500mg/m²、CBDCA AUC 6）において、2/5 例に DLT（4 日間を超える Grade 4 の好中球減少症）が認められた。さらに、投与量レベル 3（本薬 500mg/m²、CBDCA AUC 5）の被験者数を 3 例から 9 例に拡大して検討したところ、追加した 6 例中 1 例に DLT（4 日間を超える Grade 4 の好中球減少症）が認められた。本治験においては、7/27 例（白血球減少症 2 例、発熱、舌炎、腎機能異常、血小板減少症、血小板減少性紫斑病、各 1 例）が有害事象により投与中止に至った。

5) 投与対象とする腎機能障害の程度について

本薬の投与対象となる患者の腎機能障害の程度については、本薬投与のリスク/ベネフィットを十分考慮した上であれば、クレアチニークリアランスが 45～60mL/分の患者においても、本薬を投与することは可能であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、本薬の投与対象患者の腎機能障害の程度については、腎機能障害患者における更なる安全性情報が得られた時点で、製造販売後に再度評価すべきであるとの機構の判断についても専門委員より支持された。

また、専門委員から、①母集団薬物動態解析（XXXXXXXXXX POPK 試験）の結果から、本薬のクリアランスが腎機能の指標であるクレアチニークリアランス（CGCL）に従って低下すること（ $CL = 43 + 47.2 \cdot CGCL/92.6$ ）、並びに本薬に対する全身の曝露量を支配する最も重要な因子が腎機能であることが考察可能であり、国内外のデータを統合して評価した統合解析においても、CGCL の低下に伴って本薬の全身クリアランスが低下することが明確に示されているとの意見、②本薬は、曝露量に応じてリスクが増大すると考えられるため、患者の投与時の腎機能に応じたきめ細かい投与量の調節も考慮する必要があるとの意見、③CGCL の値を明示することに関しては、日本人における予測値（Cockcroft-Gault の計算

式等)についてはコンセンサスが得られていない点や測定法による値のずれがある点に注意すべきであるとの意見が出された。

機構は、以上の意見を踏まえ、製造販売後調査においては、CGCL 値の実測値を調査項目とし、投与対象とする患者の腎機能障害の程度と投与量の調整について更なる検討をするよう申請者に指示を行い、申請者はこれを了承した。

また、腎排泄に関する薬物動態学的相互作用について議論を行った。

本薬と構造の類似するメトトレキサートでは、プロベネシドや β -ラクタム系抗生物質等でトランスポーターを介した相互作用が示唆されており、本薬との併用時の影響が臨床的に問題となるか否かを、予め *in vitro* 試験により評価すべきであるとの意見が出された。

これを踏まえ、機構は、申請者が実施した非臨床試験の結果、並びに公表論文において、プロベネシドや β -ラクタム系抗生物質等の薬物と本薬との相互作用について、現在までに得られている情報を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プロベネシドや β -ラクタム系抗生物質等の薬物と本薬との相互作用に関する非臨床試験は実施しておらず、公表論文についても該当するものはなかったと回答した。

機構は、本薬は類薬であるメトトレキサートと構造上類似していることから、メトトレキサートの添付文書において相互作用が注意喚起されている薬剤で、悪性胸膜中皮腫患者に使用される可能性のある薬剤については、類薬に関する情報として本薬の添付文書の相互作用の項に記載する必要があると考え、申請者に当該内容について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

メトトレキサートの添付文書の相互作用の項に記載のある各併用注意薬剤について、本薬の添付文書への追記の必要性を、悪性胸膜中皮腫の治療にて本薬と併用される可能性及び相互作用が起きた際の重篤性にに基づき検討した結果、「腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤」の項に「ペニシリン等」を追記することが適当であると判断した。なお、その他の薬剤については、追記の必要性は低いものと判断した。

機構は、上記回答を了承した。

6) 製造販売後調査について

(1) 特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験について

申請者は、製造販売後に実施予定の全例調査の計画について以下のように述べている。製造販売後には中央登録方式の全例調査を実施し、発現率が1%の副作用を少なくとも1例検出する確率を95%以上とすることを根拠に、1年間で300例の症例を収集する計画を提示した。なお、日本人でより多く発現する可能性が否定できないILD様事象の検討については、現在得られている国内でのILD様事象の発現率が2.84% (8/282例)であるため、300例を目標症例数とする調査を実施することで検討可能である。また、300例の調査票を集積した時点(申請者は、製造販売後1年を想定)で解析を行い、その結果、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（審査報告（1）参照）。

機構は、当該計画は妥当なものと判断し、当該全例調査の計画については専門委員より支持された。

また、専門委員より、①医療現場の負担も考慮して調査項目（CRF）を工夫する必要がある、②全例調査に関する申請者のホームページでの情報提供においては、症例の登録状況及び重篤な副作用情報のみでなく、調査票回収状況を並行して提示する必要がある、③製造販売後の情報の収集及び提供においては、開発部門と製造販売後安全対策部門とで十分に協議して、必要な情報の公開が遅滞なく行われる必要があるとの助言がなされた。

機構は上記内容について申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

また、専門委員から、動物実験において本薬の毒性や代謝等に性差が認められている点に着目し、製造販売後の調査の中で集積された症例の男女比が著しく異なる場合（罹患率が女性が低いことが知られている）、症例集積を継続し、男女間での有効性及び安全性の評価を行う必要があるとの意見が出された。

機構は、本薬の有効性及び安全性に関する性差の検討として、以下の議論を行った。

本薬の有効性に関する性差については、審査報告（1）作成後に、海外 JMCH 試験における全生存期間の性差について検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下の表より、全生存期間において性差が認められることは否定できないものの、他の複数の要因が交絡して導出された可能性も考えられるため、今回の試験結果からこの原因を推定し、一定の結論を導き出すことは困難であると考えたと説明した。

男女別の全生存期間の要約（JMCH 試験）

		本薬/CDDP 群			CDDP 群			ハザード比 (95%信頼区間)
		N	中央値 (月) (95%信頼区間)	% 打ち切り例	N	中央値 (月) (95%信頼区間)	% 打ち切り例	
性別	男性	184	11 [9.4, 13.3]	32.6	181	9.4 [7.9, 10.8]	28.2	0.85 [0.66, 1.08]
	女性	42	15.7 [10.6, 25.8]	50	41	7.5 [5.8, 11.9]	29.3	0.48 [0.27, 0.85]

本薬の安全性に関する性差については、海外 JMCH 試験の安全性解析対象集団 448 例で、治療群と性別の交互作用を検討した結果が申請者より提出されている。治療群と性別の交互作用効果を検討した結果、治療群と性別の交互作用効果が有意水準 0.1 以下であったのは皮疹 ($p=0.025$)、白血球数減少 ($p=0.058$) であった。なお、皮疹の発現頻度は、男性：本薬/CDDP 群 28.3% (52/184 例)、CDDP 群 7.7% (14/181 例)、女性：本薬/CDDP 群 14.3% (6/42 例)、CDDP 群 14.6% (6/41 例)、白血球数減少の発現頻度は、男性：本薬/CDDP 群 59.2% (109/184 例)、CDDP 群 17.7% (32/181 例)、女性：本薬/CDDP 群 47.6% (20/42 例)、CDDP 群 26.8% (11/41 例) であった。

機構は、JMCH 試験に組み入れられた女性患者数が男性患者数と比べて明らかに少ないため、確定的な判断はできないものの、以上の解析結果から、性別により本薬の有効性及び安全性に差異があることが示唆され则认为。

したがって、機構は、製造販売後においては特に安全性についての性差の有無の評価を行うこと、並びに全例調査 300 例の調査票の集積時点（申請者は製造販売後 1 年を想定）で解析を行い、評価可能な女性患者数が確保できなかった場合には、調査の継続や、調査方法の変更等の対応をとることを申請者に指示し、申請者は了承した。

以上の議論から、機構は、製造販売後の調査の中で以下のような情報の収集・評価は少なくとも必要と最終的に結論した。

- ・ 個々の患者で経験された副作用等の安全性情報（ILD 様事象等）
- ・ 本薬/CDDP 投与前の肺の画像所見及び経皮的動脈血酸素飽和度の確認状況と、ILD 様事象の発現との関係
- ・ 本薬及び併用する CDDP の用法・用量に関する情報（投与サイクル数や、減量・休薬・中止の情報を含む）
- ・ 性別と安全性情報との関係
- ・ 投与患者の CGCL 値と安全性情報との関係、及び CGCL 値と投与量調整についての情報
- ・ CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬が併用された場合には、併用薬の用法・用量と安全性情報

(2) 製造販売後の安全対策（流通管理）について

製造販売後の安全対策（流通管理）に関して、申請者は、安全確保のため全例調査期間が終了するまでは、厳格な施設選定及び処方医師の条件を設定し、当該条件を満たす施設からの発注に対してのみ、本薬を納入する予定としていると説明している。なお、条件として、以下の三条件を設定している。

- ① 申請者が設置する第三者の医師からなる検討委員会で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、その旨を証明書に署名したことが確認されていること

専門協議において、製造販売後の一定期間は厳格に本薬の使用施設を限定することについては、専門委員より支持された。また、専門委員より、製造販売後の流通管理方法の決定に際して、悪性胸膜中皮腫患者が多い地域、及び悪性胸膜中皮腫の診療が多く行われている医療機関に関する情報に留意して、施設選定基準等に関し、より具体的に申請者と議論を進めるべきであるとの助言を受けた。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後の医療機関選定について、具体的に説

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。

検討委員会は、がん化学療法又は中皮腫の治療に精通した 3 名の専門家（医師）をアドバイザーとし、実際に責任を持って検討を行う 5 名のメンバー（日本イーライリリー株式会社社員）で構成されている。施設選定基準は①がん化学療法に精通した医師が治療に従事していること、②がん化学療法に精通した薬剤師及び看護師が勤務していること、③がん化学療法に関連した緊急事態に対応可能であること、④本薬の市販後全例調査に協力できること、の 4 項目をすべて満たすこととした。以上 4 項目に合致する施設の調査、及び過去一年間の患者数、調査時点での患者数等を調査する目的で申請者がアンケートを実施した結果、候補施設 423 施設中回答を得た 409 施設のうち、施設選定基準を満たす施設は 329 施設であった。これらの施設は各都道府県に少なくとも 1 施設は存在し、患者の治療へのアクセスに不都合はないと考える。また、過去 1 年間の悪性胸膜中皮腫患者数は 1157 名、調査時点において治療を受けていた患者数は 616 名、調査時点において治療を実施していた施設は 204 施設であった。なお、厚生労働省の人口動態統計における死亡者数（2004 年において 833 名：胸膜中皮腫及び部位不明の中皮腫による死亡者の合計）を考慮すると、本アンケート実施施設においてほぼすべての患者が網羅できていると考える。

機構は、上記回答を了承した。

Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された申請内容について以上のような検討を行った結果、添付文書の警告、効能・効果に関連する使用上の注意及び用法・用量に関連する使用上の注意において、安全性の観点から、下記のごとく注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬/CDDP併用療法の実施にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用され、本薬とCDDP製剤の適正使用が遵守されるのであれば、本薬に下記の承認条件を付した上で、本薬及びCDDP製剤について、以下の効能・効果、用法・用量のもと承認して差し支えないと判断した。本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を6年とすることが適当であり、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。また、CDDP製剤は新効能医薬品であるが、製剤としては国内でも既に多くの使用実績があり、安全性に関する情報が多く蓄積されていること、申請用量は既承認用量の範囲内であり新たな薬理効果を期待したものではないこと、及び本薬/CDDP併用療法の使用について全例調査が実施される予定であり、当該調査の中でCDDP製剤に関する安全性情報の収集が担保されることから、再審査期間を設定する必要はないと判断した。

① [販 売 名]

アリムタ注射用 500mg

[効能・効果]

悪性胸膜中皮腫

[用法・用量]

シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1 日 1 回 500mg/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 コースとし、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。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。

[指示事項]

全例調査においては、以下の点に留意して調査計画を作成すること。なお、調査より得られた評価内容は公表すること。

- ①安全性に関する調査事項において、間質性肺疾患の発現頻度について重点的に調査を行うこと。
- ②本薬及び併用する CDDP の用法・用量に関する情報（投与サイクル数や、減量・休薬・中止の情報を含む）を収集すること。
- ③CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬が併用された場合には併用薬の用法・用量に関する情報を収集すること。
- ④性別と安全性情報との関係について検討を行うこと。
- ⑤投与患者の腎機能と安全性情報との関係について検討を行うこと。

[警 告]

1. 本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。