

2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミン B₁₂ の投与のもとに本剤を投与すること。[【用法・用量に関連する使用上の注意】の項参照]
3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[「慎重投与」の項参照]
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、適宜、体腔液を排出すること。[他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。]
5. 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 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。
2. 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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B₁₂ を投与すること。
 - (1) 葉酸：本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
 - (2) ビタミン B₁₂：本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミン B₁₂ として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する。
2. 本剤は、シスプラチンとの併用で使用する。本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。また、シスプラチンの添付文書に従い、腎毒性軽減のための処置等を行うこと。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に投与すること。
3. 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。

減量に関する推奨事項一次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表 1、2、3 のガイドラインに従い再投与を行うこと。

表 1. 本剤及びシスプラチンの用量調節－血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m ²)
最低好中球数<500/mm ³ 及び最低血小板数≥50,000/mm ³	前回の用量の 75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の 50%

患者にグレード 3 以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表 2 のガイドラインに従うこと。

表 2. 本剤及びシスプラチンの用量調節－非血液毒性 注 1)、注 2)

	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
粘膜炎を除くグレード 3 注 3) 又は 4 の毒性	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
入院を要する下痢 (グレードは問わない) 又はグレード 3 もしくは 4 の下痢	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
グレード 3 又は 4 の粘膜炎	前回の用量の 50%	前回の用量の 100%

注 1) 米国国立癌研究所共通毒性規準 (CTC)

注 2) 神経毒性を除く

注 3) グレード 3 のトランスアミナーゼ上昇以外

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表 3 に示す。グレード 3 又は 4 の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表 3. 本剤及びシスプラチンの用量調節－神経毒性

CTC グレード	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
0～1	前回の用量の 100%	前回の用量の 100%
2	前回の用量の 100%	前回の用量の 50%

2 回の減量後にグレード 3 若しくは 4 の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合 (グレード 3 のトランスアミナーゼ上昇を除く) 又はグレード 3 若しくは 4 の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

(注射液の調製法)

本剤 1 バイアルに日局生理食塩液 20mL を注入して十分に溶解する。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して 100mL として用いる。

[重要な基本的注意]

- (1) 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。
- (2) 発疹が高頻度に起こるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。 [【臨床成績】の項参照]
- (3) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査 (血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- (4) 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状 (呼吸状態、咳及び発熱等の有無) を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検

査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DLco) などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

- (5) 胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので、多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。
- (6) 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。
- (7) 動物実験で催奇形性（マウス）及び雄性生殖器に対する影響（マウス：精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ：精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

② [販 売 名]

ランダ注、ブリプラチン注、プラトシン注 10、同 25、同 50、シスプラチン注「マルコ」、シスプラメルク注射液 0.05%、シスプラチン注 10mg「日医工」、同 25mg「日医工」、同 50mg「日医工」

[効能・効果]（下線部今回追加）

◇シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等）

◇M-VAC 療法

尿路上皮癌

[用法・用量]（下線部今回追加）

◇シスプラチン通常療法

1. 睪丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により C 法を選択する。
- 卵巣癌には、B 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により A 法、C 法を選択する。
- 頭頸部癌には、D 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により B 法を選択する。
- 非小細胞肺癌には、E 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により F 法を選択する。
- 食道癌には、B 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により A 法を選択する。
- 子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法を選択する。
- 神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E 法を選択する。
- 骨肉腫には、G 法を選択する。
- 胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、F 法を選択する。
- 悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、H 法を選択する。

A 法：シスプラチンとして $15\sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

B 法：シスプラチンとして $50\sim 70\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

C 法：シスプラチンとして $25\sim 35\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

D 法：シスプラチンとして $10\sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

E 法：シスプラチンとして $70\sim 90\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

F 法：シスプラチンとして $20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

G 法：シスプラチンとして $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、A～G 法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。

H 法：シスプラチンとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ （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 クールとし、投与を繰り返す。

なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。

2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

悪性骨腫瘍の場合

塩酸ドキソルビシンとの併用において、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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。本剤単剤では、G 法を選択する。なお、投与量は症状により適宜減量する。

子宮体癌の場合

塩酸ドキソルビシンとの併用において、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 $50\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状により適宜減量する。

再発・難治性悪性リンパ腫の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1 日量 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日間持続静注し、少なくとも 20 日間休薬し、これを 1 クールとして投与を繰り返す。または 1 日量 $25\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 4 日間連続持続静注し、少なくとも 17 日間休薬し、これを 1 クールとして投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 $60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

3. 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

成人の場合

- 1) 本剤投与前、1,000～2,000mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。

- 2) 本剤投与時、投与量に応じて 500～1,000mL の生理食塩液又はブドウ糖・食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- 3) 本剤投与終了後、1,000～2,000mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。
- 4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

小児の場合

- 1) 本剤投与前、300～900mL/m²（体表面積）の適当な輸液を 2 時間以上かけて投与する。
- 2) 本剤投与時、投与量に応じて 300～900mL/m²（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖・食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- 3) 本剤投与終了後、600mL/m²（体表面積）以上の適当な輸液を 3 時間以上かけて投与する。
- 4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

◇M-VAC 療法

1. メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン及び塩酸ドキソルビシンとの併用において、通常、シスプラチンとして成人 1 回 70mg/m²（体表面積）を静注する。標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m²を 1 日目に投与した後に、2 日目に硫酸ビンブラスチン 3mg/m²、塩酸ドキソルビシン 30mg（力価）/m²及びシスプラチン 70mg/m²を静注する。15 日目及び 22 日目にメトトレキサート 30mg/m²及び硫酸ビンブラスチン 3mg/m²を静注する。これを 1 コースとし、4 週毎に繰り返す。
2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の「用法・用量」の 3.に準じた処置を行うこと。

[警 告]

1. 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。

2. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部今回追加）

1. 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（BEP療法（塩酸ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（VeIP療法（硫酸ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
4. 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
5. 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。

[重要な基本的注意]

- (1) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (2) 急性腎不全等の腎障害、骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（腎機能検査、血液検査、肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合は腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行うこと。
- (3) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。[「7. 小児等への投与」の項参照]
- (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (6) 本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

IV. 審査報告 (1) の追記

審査報告 (1) の作成時点で照会中であった内容について、申請者より以下の回答が示されている。

1) 標準品・標準物質の管理について (審査報告 (1) p20 参照)

一次標準物質 (含量規定 ■■■% 以上) に比べて純度が低い常用標準物質 (含量規定 ■■■% ~ ■■■%) を用いても原薬及び製剤の品質試験を適切に行うことができると判断した根拠・理由について、申請者は以下のように回答した。

原薬及び製剤の品質試験のうち、確認試験及び定量法においては、常用標準物質を使用して評価を行っている。確認試験においては、常用標準物質の純度が試験結果に影響を及ぼすことはないが、定量法においては、常用標準物質と比較して定量値を算出することから、常用標準物質の純度が試験結果に影響を及ぼす。そのため、常用標準物質の含量により補正を行い、定量値を算出している。適切な純度を有している常用標準物質の含量は、一次標準物質を基準に算出していることから、常用標準物質を用いて実施した定量法の試験結果は、一次標準物質を用いて実施した結果と同等であると考えられる。以上のことから、常用標準物質を用いても原薬及び製剤の品質試験を適切に行うことができると考える。

機構は、上記回答を了承した。

2) CYP2C9 の阻害作用について (審査報告 (1) p38 参照)

申請者は、CYP2C9 の阻害作用の検討において、本薬 600、800 及び 1000 µmol/L での阻害作用がそれぞれ 26%、21% 及び 7% と低下した理由の詳細は不明であるが、本薬濃度の上昇に伴う阻害作用が認められていないため、実験のばらつきによるものと考えたと回答した。

機構は、濃度の上昇に伴い阻害率が低下した原因は不明であることを理解したが、本試験において duplicate で測定された各実測値等は提示されておらず、実験のばらつきによると申請者が考えた根拠は明確ではないと考える

3) 投与後 24 時間の本薬の血漿中濃度が高値を示した症例における安全性について (審査報告 (1) p54 参照)

申請者は、国内 1001 試験において、投与後 24 時間の血漿中濃度が、第 1 サイクル (0.799 µg/mL) に比べて第 2 サイクルで約 2 倍高値 (1.85 µg/mL) を示した症例の安全性について、当該症例の各投与サイクルの有害事象及び CrCL 値を確認した結果、第 2 サイクルにおいて有害事象の増加やその重症度の上昇と CrCL 値の低下との関係は見い出せなかった旨を回答した。

機構は、当該症例についての患者背景等に特徴的な情報は認められなかったと理解し、これを了承した。

4) H3E-MC-JMAW試験において、本薬のCLと腎機能の相関関係が認められなかった理由について（審査報告（1）p55参照）

申請者は、H3E-MC-JMAA試験（クレアチニン：1.5mg/dL又はCrCL：60mL/分以上）ではCL_pとCrCLには正の相関が認められた一方で、H3E-MC-JMAW試験のGFRが80mL/分以上の患者では、CL_p及びCL_rと、GFR測定値、CrCL_{CG,std}及びCrCL_{CG,LBM}との間に明らかな関係は認められなかった理由について、以下のように回答した。

上記の理由については不明であるが、H3E-MC-JMAA試験及びH3E-MC-JMAW試験のCL_pとCrCL_{CG,LBM}との関係について、同一のCrCL_{CG,LBM}値（80mL/分）を境に層別した結果、両試験ともCrCL_{CG,LBM}が80mL/分未満の被験者では正の相関が認められたものの、CrCL_{CG,LBM}が80mL/分以上の被験者では明らかな関係は認められず、いずれの試験においても同様の傾向が確認された。

機構は、腎機能の低下に伴い、CL_rに対する糸球体ろ過による排泄の割合が高くなることから（審査報告（1）p48）、主に腎排泄される本薬のCL_pとCrCLとの関係は腎機能が低いほど相関すると考えられ、両試験において解析されたCrCL値の違い（60又は80mL/分）は、本薬のCLとCrCLの関係に違いが見られた一因となる可能性はあると思われる。しかし、申請者の回答は断片的な解析内容であり、得られた検討結果から更なる本薬の動態学的な解析を進めるべきと考える。

5) 国内ME01試験の最終成績について

申請時には、データカットオフ日（ステップ1：2005年■月■日、ステップ2：■月■日）までの中間集計データが提出されていたが、2006年10月31日に治験総括報告書（データカットオフ日：2006年7月6日）が提出された。以下に、当該総括報告書を確認し、審査報告（1）以降に新たに追加された情報を記載する。

・安全性について

治験期間中の死亡例はデータカットオフ日（ステップ1：2005年■月■日、ステップ2：■月■日）以降、2例追加された。当該2例は、いずれも腫瘍死とされ、死亡と本薬の因果関係は否定された（症例番号^{15*}（肉腫型）及び^{24*}（二相型））。当該情報が追加されたことによる機構の判断への変更はない。発現率25%以上の有害事象及びGrade 3以上の有害事象を確認した結果、当該情報が追加されたことによる機構の判断への変更はない。なお、Grade 3以上の有害事象（発現率10%以上のもの）を最新のデータに基づき以下に記載する。

	ステップ 1		レベル 1 合計 (19 例)	全例 (25 例)
	レベル 1 (7 例)	レベル-1 (6 例)		
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (8.0)
嘔吐	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (15.8)	3 (12.0)
Hb 減少	3 (42.9)	2 (33.3)	6 (31.6)	8 (32.0)
好中球数減少	3 (42.9)	3 (50.0)	7 (36.8)	10 (40.0)
白血球数減少	2 (28.6)	0 (0.0)	5 (26.3)	5 (20.0)
リンパ球数減少	1 (14.3)	2 (33.3)	5 (26.3)	7 (28.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.3)	2 (8.0)
血中ナトリウム減少	1 (14.3)	1 (16.7)	5 (26.3)	6 (24.0)
血中ナトリウム増加	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (4.0)
血小板数減少	2 (28.6)	0 (0.0)	3 (15.8)	3 (12.0)
血中カリウム減少	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (21.1)	4 (16.0)
血中クロール増加	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (4.0)
γ-GTP 増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.0)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (8.0)
食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	3 (12.0)
癌疼痛	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (4.0)
播種性血管内凝固	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (4.0)
肺炎	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (4.0)
嚥下性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (4.0)
胆石症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.0)
胆石摘出	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.0)
十二指腸手術	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.0)
喘息	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (4.0)
努力呼吸量減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.0)
肺活量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (8.0)
低酸素症	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (8.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (8.0)

・有効性について

総括報告書を確認した結果、主要評価項目である奏効率に変更はなかった。副次評価項目と設定された評価項目の結果は以下のとおりであった。なお、当該情報が追加されたことによる機構の判断に変更はない。

- ① 奏効期間：施設外判定委員会による最良総合効果の判定結果に基づく奏効例を有効性解析対象集団7例を対象に調査した結果、奏効期間中央値は5.2カ月であった（95%信頼区間：[4.3, 7.3]）
- ② PFS：施設外判定委員会による判定結果に基づくPFS中央値は有効性解析対象集団19例において、4.7カ月（95%信頼区間：[1.3, 6.5]）であった。
- ③ 生存期間：有効性解析対象集団19例において、生存期間中央値は7.3カ月（95%信頼区間：[4.6, 8.3]）であった。ただし、死亡まで確認されず観察打ち切りとなった症例の割合は、50%以上である。
- ④ QOL評価及び呼吸機能検査評価については、審査報告（2）p.2～3で記載した機構の判断に変更はなく、本審査報告書には特に追記しない。

V. 審査報告 (1) の改訂・追加

該当箇所	改訂前	改訂後
p13、下6行目	当該第Ⅲ相試験の開始当初、本薬/CDDP 併用群において因果関係が否定できない死亡が3/36例に認められたことから、1999年12月時点より本薬の投与前及び投与中は、本薬の毒性軽減のために葉酸及びビタミン B ₁₂ の併用投与が実施された。	当該第Ⅲ相試験では、本薬の副作用軽減のために1999年12月時点より本薬の投与前及び投与中は、葉酸及びビタミン B ₁₂ の併用投与が実施された。なお、当該第Ⅲ相試験において、葉酸及びビタミン B ₁₂ が併用投与されていない本薬/CDDP 併用群において因果関係が否定できない死亡が3/36例に認められている。
p14、下6行目	第 Ⅱ 工程	第 Ⅱ 工程
p18、表中	lx・hr (W・h/m ²)	lx・hr、 lx・hr (W・h/m ²)
p22、表中	35800	3580
p22、細胞増殖抑制の特徴の項、表中	本薬 チミジン CCRF-CEM 137	本薬 チミジン CCRF-CEM 138
p22、細胞増殖抑制の特徴の項、表中	本薬 ヒポキサンチン CCRF-CEM 137	本薬 ヒポキサンチン CCRF-CEM 32
p22、細胞増殖抑制の特徴の項、表中	本薬 ヒポキサンチン GC3/C1 637	本薬 ヒポキサンチン GC3/C1 34
p23、5行目	2200000nmol/L	200000nmol/L
p23、グルタミン酸化、細胞内取り込みの項、表中	11960.6	1190.6
p24、1行目	209 及び 180nmol/L	180 及び 209nmol/L
p24、8行目	25、50、100 及び 300mg/kg	10～300mg/kg
p24、体重変化量の表中	本薬 100mg/kg 6.0±2.5	本薬 100mg/kg 6.9±3.9
p24、体重変化量の表中	本薬 150mg/kg 3.6±1.6	本薬 150mg/kg 8.8±3.5
p28、16行目	本薬とバクリタキセル又はドセタキセル水和物との併用についても	本薬とバクリタキセル、NCI-H460を用いて本薬とドセタキセル水和物との併用についても
p34、下2行目	1100µg/mL では 58.5%まで	1100µg/mL では 58.4%まで
p56、17行目	AUC _{0-∞} は 22%上昇し	AUC _{0-∞} は 20%上昇し
p57、表中、2)H3E-MC-ME01試験の項	500～100mg/m ²	500～1000mg/m ²
p58、表中、H3E-MC-JMAS試験の項	600mg/m ² 、有	600～1400mg/m ² 、有 (葉酸のみ)

p61、6行目	PD 3 例	PD 4 例
p61、9行目	(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。)	(20 年 月 日開催第 3 回施設外判定委員会にて定義された。)
p65、下 1 行目	治験薬投与例 571 例中に 18 例報告されており、	治験薬投与例 571 例中に治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日以内に 71 例報告されており、
p81、9 行目	この症例での検討事項を踏まえて	一方、国内で実施中であった NSCLC を対象とした本薬の第 II 相試験 (NS01 試験) において、ILD 様事象による死亡例が報告されたことから、NS01 試験の治験薬実施計画書と合わせ、
p81、21 行目	症例番号 7* の経験を	ILD 様事象発現例の経験を
p81、下 6 行目	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ておらず、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 4 mg、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とと規定されており、その結果、25 例全例でデキサメタゾンが投与された。	国内臨床試験では、発疹に対するデキサメタゾンの予防投与は実施されておらず、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 投与からはデキサメタゾンの予防投与が可とされた (海外 JMCH 試験では 1 回 4 mg、1 日 2 回、本薬/CDDP 投与前日から最低 3 日間投与している。)。その結果、国内 1001 試験での発疹の発現率は 90.3% であり、一方、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、悪心・嘔吐予防のために 5-HT ₃ 拮抗剤又は副腎皮質ホルモン剤 (デキサメタゾン等) の予防投与が可とされており、その結果、25 例全例でデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモンが投与された。
p82、17 行目	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	また発疹と悪心・嘔吐を予防する目的で副腎皮質ホルモン剤が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副腎皮質ホルモン剤の増量以外に
p87、5 行目	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	また、JMEW 試験においては、主要評価項目である生存期間で有意差が認められておらず、当該試験のみでは、化学療法既治療例に対

*：新薬情報提供時に置き換えた。

	び安全性ともに十分な検討はなされていないと考える。	する本薬の使用に関しては、有効性は示されていないと考える。
p90、11 行目	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%)	両剤の減量 27/226 例 (11.9%)、本薬のみ減量 8/226 例 (3.5%)、CDDP のみ減量 1/226 例 (0.4%)
p95、下 4 行目	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、	なお、CBDCA 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬の併用に関して、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、
p101、発現率 25% 以上の副作用、表中	レベル 1 合計 体重減少 2 (33.3)	レベル 1 合計 体重減少 2 (13.3)
p102、Grade3 以上の有害事象、表中	レベル 1 合計 嘔吐 1 (4.8)	レベル 1 合計 嘔吐 1 (6.7)
p102、Grade3 以上の有害事象、表中	ステップ 1 レベル-1 血中ナトリウム減少 0 (0)	ステップ 1 レベル-1 血中ナトリウム減少 1 (16.7)
p103、JMCH 試験 発現率 25% 以上の副作用	p 値 倦怠感 0.0151	p 値 倦怠感 0.151