

審査報告 (1)

平成 21 年 3 月 13 日

I. 品目の概要

- 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 20 年 2 月 7 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にペメトレキセドナトリウム水和物 699mg (ペメトレキセドとして 500mg) を含有する注射剤
[申請時の効能・効果] (下線部追加)
悪性胸膜中皮腫、非小細胞肺癌
[申請時の用法・用量] (下線部追加)
1. 悪性胸膜中皮腫
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。
2. 非小細胞肺癌
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。
[特 記 事 項] なし
- ② [販 売 名] アリムタ注射用 100mg
[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 20 年 6 月 30 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にペメトレキセドナトリウム水和物 151.7mg (ペメトレキセドとして 108.5mg) を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]
悪性胸膜中皮腫、非小細胞肺癌
[申請時の用法・用量]
1. 悪性胸膜中皮腫
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。
2. 非小細胞肺癌
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。
[特 記 事 項] 本品は品目①の申請中に容れ目違いの品目として申請されたものである。

Ⅱ. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）からの照会に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ペメトレキセドナトリウム水和物（以下、「本薬」）は、Eli Lilly and Company で開発された葉酸代謝拮抗剤であり、本邦ではアリムタ注射用 500mg（以下、「500mg 製剤」）が 2007 年 1 月に「悪性胸膜中皮腫」を効能・効果として、シスプラチン（以下、「CDDP」）との併用の用法・用量で承認されている。

海外における本薬の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）に対する臨床開発については、1999 年 1 月から NSCLC 患者を対象とした第Ⅱ相試験が 10 試験（単独投与又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与、第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分を含む）実施されている。その後、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした本薬/CDDP 併用投与による海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（H3E-MC-JMCH 試験、以下、「JMCH 試験」）が実施中であった 2001 年 3 月から、化学療法歴を有する NSCLC 患者を対象として、ドセタキセル水和物（以下、「DTX」）対照の本薬単独投与による第Ⅲ相ランダム化比較試験（H3E-MC-JMEI 試験、以下、「JMEI 試験」）が開始され、また悪性胸膜中皮腫を効能・効果として米国で承認後の 2004 年 7 月から、化学療法歴のない NSCLC 患者を対象として、ゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）/CDDP 併用投与対照の本薬/CDDP 併用投与による第Ⅲ相ランダム化比較試験（H3E-MC-JMDB 試験、以下、「JMDB 試験」）が開始されている。JMEI 試験成績を主要試験として、2004 年 8 月に米国では、化学療法歴を有する NSCLC 患者に対する二次治療として本薬単独投与が承認され、2009 年 2 月時点で、同内容で、EU（中央審査方式、2004 年 9 月承認）、オーストラリア、カナダ等 94 の国又は地域にて承認されている。また、JMDB 試験成績を主要試験として、米国及び EU では各々 2008 年 9 月及び同年 4 月に化学療法歴のない NSCLC 患者に対する一次治療として本薬/CDDP 併用投与が承認されている。

米国及び EU で NSCLC に対する本薬単独投与の承認がなされた後の 2004 年 10 月より国内で、化学療法歴を有する NSCLC 患者を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験（H3E-JE-NS01 試験、以下、「NS01 試験」）が行われた。NS01 試験及び JMEI 試験を主要試験として、2007 年 3 月 23 日に「非小細胞肺癌」を申請効能・効果とする承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）がなされた。しかしながら、JMDB 試験成績が承認申請中に報告されたものの、2008 年 2 月 7 日に申請資料の不備等を理由として当該申請の取下げ願が提出され、同日に JMDB 試験成績を含めて再度一部変更承認申請がなされた。

また、既承認の 500mg 製剤の容れ目違いの品目としてアリムタ注射用 100mg（以下、「100mg 製剤」）の承認申請が 2008 年 6 月 30 日になされた。

以下の記載においては、特に断りのない限り、本薬の投与量はペメトレキセドとしての投与量を示す。

2. 品質に関する資料

100mg 製剤について、原薬及び製剤の品質に関する資料が提出された。既承認の 500mg 製剤については、今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

以下に、100mg 製剤について、提出された資料の概略及び機構における審査の概略を示す。

<提出された資料の概略>

1) 原薬

100mg 製剤に含まれるペメトレキセドナトリウム水和物は、既承認の 500mg 製剤で使用されている原薬と同一のものであり、500mg 製剤の原薬と同様の管理がなされている。

2) 製剤

(1) 製剤及び処方

100mg 製剤は、1 バイアル中にペメトレキセドナトリウム水和物として 151.7mg（ペメトレキセドとして 108.5mg）を含有する白色～淡黄白色の凍結乾燥製剤である。使用に際しては、100mg 製剤 1 バイアル中に日局生理食塩液 4.2mL を注入し、十分に溶解した後、必要量を日局生理食塩液に混和して 100mL として点滴静注すると設定されている。なお、バイアル及びシリンジへの残存量を考慮し、表示量を確保するために 8.5%過量仕込みがなされている。製剤の処方は以下のとおりである。

配合目的	規格	成分名	配合量 (mg/バイアル)
有効成分	別紙規格	ペメトレキセドナトリウム水和物	151.7
賦形剤	日局	D-マンニトール	106.4
pH 調節剤	日局	塩酸	適量
pH 調節剤	日局	水酸化ナトリウム	適量

(2) 製造及び管理

100mg 製剤の製造工程は、充填量以外は 500mg 製剤と同一である。製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、pH、純度試験（溶状、類縁物質）、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験法）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌性、定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

(3) 容器及び施栓系、安定性

100mg 製剤の一次包装は、500mg 製剤と同一であり、ホウケイ酸ガラス製バイアル、プロモブチルゴム製ゴム栓及びポリプロピレン製フリップキャップ付アルミニウムシールである。

100mg 製剤の安定性試験は、実生産スケールで製造された 3 ロット（苛酷試験のみ 1 ロット）を用いて実施された。安定性試験における保存方法、保存期間を以下に示す。

試験	保存条件				保存期間
	温度	湿度	光	保存形態	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ガラスバイアル	0, 6, 12, 18 カ月
加速試験	40℃	75%RH	暗所	ガラスバイアル	0, 6 カ月
苛酷試験	なりゆき 室温	—	キセノン ランプ	ガラスバイアル	0 ^{*1} , 万 lx・hr, 万 lx・hr (万 W・hr/m ²)
調製溶液安定性試験 (調製溶液：生理食塩液 (4.2mL))	5℃ ^{*2}	—	暗所	ガラスバイアル	調製時、48 時間
	25℃ ^{*3}	—	暗所		
	30℃ ^{*2}	—	暗所		

*1：通常の室温保存品を試験し、試験開始時の結果とした。

*2：加速試験 6 カ月保存品を用いて実施。

*3：長期保存試験 12 カ月保存品を用いて実施。

長期保存試験は、18 カ月までの試験成績が提出され、いずれの試験項目においても 18 カ月間、変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験（光）では、いずれの試験項目においても 6 カ月間、変化は認められなかった。

以上の結果、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）を踏まえ、500mg 製剤の有効期間が 24 カ月であることから、100mg 製剤は、500mg 製剤と同様、室温で保存するとき有効期間は 24 カ月と設定された。

なお、長期保存試験は 24 カ月まで継続される予定である。

添付文書案の適用上の注意には欧米の添付文書を参考に「溶解後は室温（15～30℃）又は冷蔵にて保存し、24 時間以内に使用すること」と記載されているが、長期保存試験及び加速試験に供した 100mg 製剤を生理食塩液（4.2mL）で調製した溶液の安定性試験では、いずれの試験溶液も 48 時間まで安定であることが確認されている。

<機構における審査の概要>

機構は、以下の検討を行った結果、提出された資料より 100mg 製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

1) 製剤及び処方について

機構は、100mg 製剤と 500mg 製剤の過量仕込みが各々 8.5% 及び 2% と設定されていることから、過量仕込みを行う理由、及び製剤間で過量仕込み率が異なる理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

各製剤の過量仕込み量は、溶解後のペメトレキセド濃度が 25mg/mL になることを保証し、表示量が採取できるようにするため、変位容量（機構注：溶解液量と調製後の溶解量との差）及びシリンジへの残液量で補正された過量を設定した。また、100mg 及び 500mg 製剤は、それぞれ異なるサイズのバイアルに充填されているため、それぞれの過量仕込み量及び調製に用する生理食塩液の量の比が両剤間で異なる。

機構は、調製法として記載されている方法、すなわちペメトレキセドとして 510mg を含む 500mg 製剤を 20.0mL で、また 108.5mg を含む 100mg 製剤を 4.2mL で溶解した場合の各製剤中のペメトレキセド濃度について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

100mg 製剤を 4.2mL の生理食塩液で溶解することで溶液量は [] mL になり、25mg/mL の溶液が調製できることを確認している。また、バイアル及びシリンジへの残液量を差し引いても、バイアルから 100mg のペメトレキセドを採取可能であることを確認している。500mg 製剤の過量仕込み率を 2% に設定している理由については、現在調査中である。

機構は、500mg 製剤の過量仕込み率を 2% に設定している理由については、確認が取れ次第、回答するよう申請者に指示した。

2) 規格及び試験方法について

機構は、既承認の 500mg 製剤では規格及び試験方法に水分測定が設定されているのに対して、100mg 製剤ではこれが設定されていない理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 100mg 製剤及び 500mg 製剤の長期安定性試験において、[]

[]、② []
[]、③ []

[] ことから、規格及び試験方法として水分測定を設定していない。ただし、欧米では出荷規格として水分測定が設定されていることから、国内出荷品に対しても同様に、出荷時の水分が「[]% 以下」であることを確認している。なお、この出荷規格は、[]

[] に基づき設定した。

機構は、本薬が [] 日間の苛酷試験 [] において、[] していることから、水分に対して本薬が安定であるとは断定できないものの、長期保存試験において有効期間内で水分の増加が認められていないことを踏まえ、出荷規格として水分が []% 以下であることが確認されていれば品質への影響は少ないと判

断し、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床試験に関する資料

今回の一部変更承認申請において、薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は提出されていない。

<提出された資料の概略>

今回の一部変更承認申請において、薬理試験に関する資料のうち効力を裏付ける試験として1報の試験報告書が評価資料として提出された。

1) 効力を裏付ける試験 (Report CGG 88)

in vitro :

各種ヒト非小細胞肺癌株に対する細胞増殖抑制作用

ヒト由来非小細胞肺癌細胞株(細気管支肺胞上皮癌、腺癌、扁平上皮癌及び大細胞肺癌、計18種類)に対して、本薬の細胞増殖抑制作用が検討された。各細胞株を本薬(2.5×10^{-10} ~ 1.57×10^{-6} mol/L) 存在下で5~7日間培養し、MTT法により本薬非存在下の細胞増殖を100%としてIC₅₀が算出された(下表)。

各種ヒト非小細胞肺癌株に対する本薬の細胞増殖抑制作用

組織型	細胞株	本薬の IC ₅₀ (μmol/L)	95%信頼区間
細気管支肺胞上皮癌	H322C	0.253	0.114~0.393
	H358	0.037	0.023~0.052
腺癌	A549	0.075	0.048~0.102
	H1435	1.051	na ^{a)} ~2.978
	H446	0.050	0.041~0.059
	H2122	0.009	0.008~0.011
	Calu-3	2.117	na~4.584
	Calu-6	0.765	0.401~1.129
	H3225	4.330	na~36.26
大細胞肺癌	H460	0.035	0.028~0.041
	H661	1.498	na~183.6
	H1334	0.106	0.061~0.152
扁平上皮癌	H1264	0.124	0.042~0.206
	H1703	0.128	0.091~0.165
	H290	1.872	na~11.64
	H157	0.275	0.168~0.382
	H520	1.851	na~5.897
	H226	0.028	0.015~0.041

a) not applicable

また、今回の承認申請資料には含まれていないが、悪性胸膜中皮腫を効能・効果とした初回承認申請時に非小細胞肺癌細胞株を使用した以下の *in vitro* 試験成績が参考資料として提出されている。

Br J Cancer 2000; 82: 924-930、Clin Cancer Res 2001; 7: 2114-2123、Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1381-1388 等

in vivo :

(1) ヒト非小細胞肺癌移植マウスにおける腫瘍増殖抑制作用

ヒト由来非小細胞肺癌細胞株（H2122）移植ヌードマウスで、本薬の腫瘍増殖抑制効果が検討された。マウス皮下に H2122 を移植し、移植 7 日後から、溶媒（生理食塩水：対照群）又は本薬（100、200 及び 300mg/kg）を 10 日間連日腹腔内投与した（各群 10 匹）。移植日から 45 日目まで腫瘍体積（ $\text{mm}^3 = 3.14 \times [\text{短軸直径}]^2 \times [\text{長軸直径}] \div 6$ ）を測定し、腫瘍体積が 2000mm^3 に達するまでの期間等が検討された。なお、観察期間中に平均腫瘍体積が 4000mm^3 に達した個体、腫瘍が潰瘍化した個体、及び瀕死状態となった個体は安楽死させた。

対照群に比して、いずれの用量の本薬群でも腫瘍増殖遅延効果が認められた（下表）。対照群で移植後 19 及び 35 日目に各 1 匹、200mg/kg 投与群に移植後 35 日目に 1 匹の死亡がそれぞれ認められたが、いずれも死亡時の腫瘍体積は 4000mm^3 以下であり、偶発的な事象であると申請者は説明している。

ヒト非小細胞肺癌移植マウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制効果

	腫瘍体積が 2000mm^3 に至った日数 (平均値±標準誤差)	増殖遅延日数 (平均値±標準誤差)	p 値 ^{a)}
溶媒群 ^{b)}	23.5±1.0	0±1.4	-
本薬 100mg/kg	33.9±1.2	10.4±1.5	<0.0001
本薬 200mg/kg	42.1±1.6	18.6±1.9	<0.0001
本薬 300mg/kg	36.1±0.9	12.6±1.4	<0.0001

a) 溶媒群を対照とした t 検定、b) 移植 39 日目に平均腫瘍体積が 4000mm^3 を超えたため、全動物を安楽死させた。

また、今回の承認申請資料には含まれていないが、悪性胸膜中皮腫を効能・効果とした初回承認申請時に以下の非小細胞肺癌細胞株を用いた *in vivo* 試験成績が評価資料として提出されている。

マウスで継代したヒト由来非小細胞肺癌細胞株（LX-1）より作成した腫瘍片を移植したヌードマウスに、移植 7 日後から本薬 100 及び 300mg/kg を 10 日間連続腹腔内投与した。最終投与 5 日後に腫瘍重量を測定し、対照群（滅菌水投与）と比較して腫瘍増殖抑制率が算出された。その結果、本薬 100mg/kg 群及び 300mg/kg 群はそれぞれ、62% 及び 75% の抑制率であり、本薬の投与量に依存した腫瘍増殖抑制効果が認められた。

（2）ヒト非小細胞肺癌移植ラットにおける本薬の延命作用

ヒト由来非小細胞肺癌細胞株（H2122）を左肺に移植したヌードラットで、本薬の生存期間に及ぼす影響が検討された。移植 7 日後から本薬（50 及び 100mg/kg：各群 7 匹）又は生理食塩水（溶媒対照群：12 匹）が 21 日間連日腹腔内投与された。Kaplan-Meier 法による 50% 生存期間の中央値 [95% 信頼区間（以下、「CI」）] は、本薬 50mg/kg 群で 47 日 [18, 75 日以上] であり、溶媒対照群の 17 日 [16, 26 日] と比較して統計的に有意な差が認められた（Wilcoxon 検定による p 値=0.031）。本薬 100mg/kg 群の生存期間中央値は 21 日 [18, 71 日] であり、溶媒対照群に対して統計的有意差は示されなかったが、生存期間の延長傾向が認められた。

＜機構における審査の概要＞

機構は、悪性胸膜中皮腫を効能・効果とした初回承認申請時に提出された資料及び今回提出された資料から、非小細胞肺癌に対する本薬の有効性は期待できるものと考ええる。ただし、臨床試験で認められた組織型別による本薬の効果の大きさの差異については、非臨床及び臨床から原因・機序を検討していく必要があると考える。また、本薬に対する耐性発現機序に関しても詳細は不明であり、引き続き情報収集していく必要があると考える。

1) 本薬の用量反応について

in vivo での検討結果について、ヒト非小細胞肺癌移植マウスで本薬 200mg/kg 群と 300mg/kg 群間で用量相関性が認められなかった理由について、申請者は以下の旨を説明している。

当該試験で投与量に依存した腫瘍増殖抑制が認められなかった理由は不明であるが、以下のように推測される。

第一に、本薬 200mg/kg を投与した時に、細胞内本薬濃度が標的酵素を阻害するのに十分な濃度に達していたため、薬効が飽和していたことが考えられる。マウスに 200mg/kg を腹腔内投与した場合の C_{max} は 416 μ mol/L であり、本薬及びポリグルタミン酸塩が各標的酵素活性を 50%阻害するのに必要な濃度 (K_i 値; 10 μ mol/L 未満) よりも 40 倍以上高い濃度であった。ヒト白血病細胞での検討ではあるが、放射性同位体で標識した本薬 180nmol/L を当該細胞に曝露した時に、24 時間後の細胞内本薬濃度を測定すると 40 μ mol/L に達すると推定されており、マウスに 200mg/kg を投与した際にも標的酵素を阻害するのに十分な本薬が細胞内に存在したと考えられる。

第二に、げっ歯類では血漿中の葉酸及びチミジン濃度が高いため、本薬によって阻害されるヌクレオチド合成でサルベージ経路が働き、本薬の抗腫瘍活性が減弱することが考えられた。しかし、プリンヌクレオチドの生合成では、細胞の増殖や ATP の産生が深く関与した複雑な調節が機能していることから、サルベージ経路の関与については不明である。

機構は、マウス及びラットでの検討共に用量反応性が認められておらず、関連する検討が少ないことから申請者の回答は推定にとどまるものとする。しかし、サルベージ経路の関与については、本薬耐性化の機序として示されていることもあり、重要な知見になり得る可能性はあるため、関連する更なる検討を実施していくことが望ましいと考える。

2) 耐性化について

今回の承認申請資料には含まれていないが、初回承認申請時に腫瘍細胞の本薬に対する耐性化機序（チミジル酸合成酵素の発現量亢進、薬剤の細胞内蓄積低下）に関する公表論文（Semin Oncol 1999; 26(Suppl 6): 68-73）が提出されている。

機構は、本薬に対する耐性発現機序について、最新の知見及び他の葉酸代謝拮抗剤との差異について説明を求め、申請者は以下の内容を回答した。

本薬に対する耐性機序としては、①細胞膜輸送の変化、②薬剤の細胞内滞留性の変化、③標的酵素の変化、④その他に分類されているが（Cancer Metastasis Rev 2007; 26:153-181、Oncogene 2003; 22: 7431-7457）、初回承認以降に新たな耐性発現機序に関する知見は得られていない。また、腫瘍細胞での本薬と他の葉酸代謝拮抗剤（メトトレキサート）の耐性化機序を社内報告書（初回申請時に提出）及び公表文献から比較すると、本薬では薬剤の細胞内蓄積の減少及びチミジル酸合成酵素の発現量の増加が多く報告されているのに対して、薬剤の細胞内取り込みの低下及びジヒドロ葉酸レダクターゼの発現量増加により耐性化が認められた細胞が少なかった。

機構は、本薬に対する耐性化発現に関しては、臨床上も重要な情報であるとする。初回申請時点で検討中であった本薬のトランスポーター等の検討段階の内容を含め今回の申請時まで進展がないことから、申請者の責務として自らも検討を実施していく等、今後も情報蓄積を行う必要があると考える。

3) 組織型による有効性の差異について

海外第Ⅲ相試験（JMDB 試験）では、非小細胞肺癌の組織型別（腺癌、大細胞癌、扁平上皮癌、その他）の有効性を部分集団解析した結果、本薬/CDDP 群と GEM/CDDP 群の全生存期間（以下、「OS」）のハザード比は組織型で異なり、扁平上皮癌の部分集団では

本薬/CDDP 群の OS は GEM/CDDP 群を下回っていた。*in vitro* における本薬の細胞レベルでの IC₅₀ の検討からは、検討した細胞株中では扁平上皮癌細胞株と他組織型では著しい違いは認められていない。

申請者は、非小細胞肺癌の組織型別で臨床試験の結果に差異が認められる理由について以下のように説明している。

化学療法による治療歴のない進行非小細胞肺癌患者の摘出標本を用いた研究結果から、チミジル酸合成酵素の発現レベルは、腺癌に比して扁平上皮癌で高いことが報告されている (Cancer 2006; 107: 1589-1596)。チミジル酸合成酵素は本薬の標的酵素の 1 つであり、非臨床試験で本薬に耐性化となった大腸癌細胞では当該酵素の発現レベルが上昇していることが報告されているため (Biochem Pharmacol 2003; 66: 431-438)、扁平上皮癌ではチミジル酸合成酵素の発現レベルが高いことが理由の一つであると考ええる。

機構は、組織型による有効性の差異の詳細は、臨床的検討からは推定の域にとどまるものであり、非臨床の観点からはほとんど検討されていないと考えるが、本薬の耐性化機序、感受性の強さ、予後因子等の解明へ結びつく極めて重要な課題と考える。申請者自らが当該差異の詳細を検討していくことが望ましいと考える。

4. 臨床試験に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.2 臨床薬理に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 1 試験、及び海外第Ⅲ相試験 2 試験の計 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として、国内試験 2 試験及び海外試験 19 試験の成績が提出された。

臨床試験一覧：評価資料

地域	試験名	相	対象	用法・用量	投与例数	主な評価項目
国内	H3E-JE-NS01	Ⅱ	化学療法による治療歴 (1 又は 2 レジメン) を有する進行又は転移性 NSCLC	21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に本薬 500mg/m ² 又は 1000mg/m ² を静脈内投与	500mg/m ² 群 : 114 1000mg/m ² 群 : 112	有効性 (奏効率)、安全性
海外	H3E-MC-JMEI	Ⅲ	化学療法の治療歴 (1 レジメンのみ) を有する進行又は転移性 NSCLC	21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に本薬 500mg/m ² (本薬群) 又は DTX 75mg/m ² (DTX 群) を静脈内投与	本薬群 : 265 DTX 群 : 276	有効性 (OS)、安全性
	H3E-MC-JMDB		化学療法による治療歴のない進行又は転移性 NSCLC	本薬/CDDP 群 : 21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に本薬 500mg/m ² 及び CDDP 75 mg/m ² を静脈内投与 GEM/CDDP 群 : 21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目及び第 8 日目に GEM 1250mg/m ² 、第 1 日目に CDDP 75mg/m ² を静脈内投与	本薬/CDDP 群 : 839 GEM/CDDP 群 : 830	有効性 (OS)、安全性、バイオマーカー研究

臨床試験一覧：参考資料

地域	試験名	相	対象	用法・用量	投与例数
国内 単独 投与 試験	H3E-JE-1001	I	固形癌	21日を1サイクルとし、第1日目に本薬 300～1750mg/m ² を静脈内投与 [†]	31
海外 単独 投与 試験	H3E-MC-JMAS	I	固形癌	本薬 600～1400 mg/m ²	105
	H3E-MC-JMBR	II	前化学療法が無効の NSCLC	本薬 500mg/m ² （葉酸、Vit B ₁₂ 併用なし）	81
	H3E-EW-JMEM	II	未治療かつ高齢者（70歳以上）又は白金製剤ベースの化学療法が適応とならない NSCLC	A 群：21日を1サイクルとして第1日目に本薬 500mg/m ² を静脈内投与 B 群：21日を1サイクルとして、第1サイクル及び第2サイクルの第1日目に本薬 500mg/m ² を静脈内投与、第3サイクル及び第4サイクルの第1日目及び第8日目に GEM 1200mg/m ² を静脈内投与	A 群：44 B 群：43
	H3E-MC-JMAL	II	未治療 NSCLC	本薬 600mg/m ² （葉酸、Vit B ₁₂ 併用なし）	59
	H3E-MC-JMAN	II	未治療 NSCLC	本薬 500 又は 600mg/m ² （葉酸、Vit B ₁₂ 併用なし）	33 [¶]
	H3E-SB-S041	II	膵癌	本薬開始用量 500 mg/m ² 1 サイクルおきに 100 mg/m ² ずつ、 最高用量 900 mg/m ² まで増量可能	52
	H3E-MC-JMGE	II	乳癌	本薬 600 又は 900mg/m ²	600mg/m ² 群：47 900mg/m ² 群：45
	H3E-MC-JMEW	III	悪性胸膜中皮腫	BSC 群：BSC 本薬群：本薬 500mg/m ²	BSC 群：120 本薬群：121
	H3E-MC-JMBT	* II III （安全性統合解析）	乳癌	本薬 500mg/m ²	79
	H3E-MC-JMDM		乳癌	本薬 500mg/m ²	80
	H3E-MC-JMDR		悪性胸膜中皮腫	本薬 500mg/m ²	64
	H3E-MC-JMDS		乳癌	本薬 500mg/m ²	61
	H3E-MC-JMEI		化学療法の治療歴（1レジメンのみ）を有する進行又は転移性 NSCLC	本薬 500mg/m ² 又は DTX75mg/m ²	本薬群：265 DTX 群：276
	H3E-EW-JMEM		未治療かつ高齢者（70歳以上）又は白金製剤ベースの化学療法が適応とならない NSCLC	A 群：21日を1サイクルとして第1日目に本薬 500mg/m ² を静脈内投与 B 群：21日を1サイクルとして、第1サイクル及び第2サイクルの第1日目に本薬 500mg/m ² を静脈内投与、第3サイクル及び第4サイクルの第1日目及び第8日目に GEM 1200mg/m ² を静脈内投与	A 群：44 B 群：43
	H3E-MC-JMEU		尿路移行上皮癌	本薬 500mg/m ²	47
国内 併用 投与 試験	H3E-JE-ME01	I /II	悪性胸膜中皮腫	21日を1サイクルとし、第1日目に本薬 500～1000mg/m ² 及び CDDP 60 又は 75mg/m ² を静脈内投与 [‡]	25
海外 併用 投与 試験	H3E-MC-JMAY	II	未治療 NSCLC	本薬 500mg/m ² +CDDP 75mg/m ² （葉酸、Vit B ₁₂ 併用なし）	36
	H3E-MC-JMBZ	II	未治療 NSCLC	本薬 500mg/m ² +CDDP 75mg/m ² （葉酸、Vit B ₁₂ 併用なし）	31
	H3E-MC-JMEK	II	放射線療法以外の化学療法の治療歴のない NSCLC	A 群：本薬 500mg/m ² +CBDCA AUC6 B 群：本薬 500mg/m ² +L-OHP 120 mg/m ²	A 群：39 B 群：41
	H3E-MC-JMAT 第II相部分	I /II	未治療 NSCLC	本薬 500mg/m ² +VNR 30mg/m ²	37
	H3E-MC-JMCD	II	未治療 NSCLC	本薬 500mg/m ² +GEM 1250mg/m ²	60
	H3E-US-JMFX	II	未治療 NSCLC	本薬 500mg/m ² +GEM 1250mg/m ²	53

NSCLC：非小細胞肺癌、DTX：ドセタキセル水和物、OS：全生存期間、CDDP：シスプラチン、GEM：ゲムシタビン塩

酸塩、Vit B₁₂：ビタミン B₁₂、BSC：best supportive care、CBDCA：カルボプラチン、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、L-OHP：オキサリプラチン、VNR：ビノレルビン酒石酸塩

*：葉酸及びビタミン B₁₂ を併用下で本薬 500mg/m² を静注した際の安全性に関して全体的な傾向を把握するため、本薬 500 mg/m² を用いた単独投与試験のうち、葉酸及びビタミン B₁₂ を併用投与された第Ⅲ相試験（JMEI 試験）及び海外第Ⅱ相試験（JMBT 試験、JMDM 試験、JMDR 試験、JMDS 試験、JMEM 試験及び JMEU 試験）を選択し、安全性統合解析が行われた。なお、当該統合解析には、葉酸又はビタミン B₁₂ を併用投与された被験者のみが含まれた。

†：本薬 1200mg/m² で 6 例中 2 例に用量制限毒性が認められたため、当該用量レベルを最大耐用量と決定し、試験を終了した。

‡：本薬 500mg/m² 及び CDDP 75mg/m² の用量レベルで 6 例中 2 例に用量制限毒性が認められたため、当該用量レベルを臨床推奨用量と判断し、それ以上の増量は行わなかった。

¶：初回投与量 600mg/m² で 9 例投与後、有害事象のため初回投与量 500mg/m² へプロトコール改訂を行った。

各試験の概要は下記のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 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。

<評価資料>

1) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 H3E-JE-NS01、公表文献：Clin Cancer Res 2008;14(13):4206-4212、実施期間：2004 年 10 月～2006 年 10 月）ただし、取下げ願提出後の再申請時には、最終登録被験者の第 1 サイクル開始登録日から 5 カ月後時点をデータカットオフ日（20 年 月 日）とした成績が提出され、最終成績が承認申請中（20 年 月 日）に補遺として追加で提出された。データカットオフ日の 2006 年 10 月 21 日時点では、7 例が本薬の投与を継続中と報告された。>）

化学療法の治療歴（1 又は 2 レジメン。ただし、術前又は術後の経口フッ化ピリミジン系薬剤のみによる補助化学療法はレジメン数に含めない。）を有する進行又は転移性（臨床病期Ⅲ期又はⅣ期）の NSCLC 患者（目標症例数：各群 120 例、計 240 例）を対象に、本薬 500mg/m² 群及び 1000mg/m² 群の奏効率が 5%を超えることを確認することを主目的としたランダム化非盲検試験が、国内 28 施設で実施された。

用法・用量は、21 日を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1 日目に本薬 500mg/m² 又は 1000mg/m² を 10 分間かけて静脈内投与し、中止基準に該当するまで投与を繰り返すこととされた。

なお、第 1 サイクルの本薬の投与予定日の 7 日以上前から 1 日 1 回、葉酸 500μg を含有する総合ビタミン剤 1g を連日経口投与することとされた。また、ビタミン B₁₂ 製剤は、第 1 サイクルの本薬の投与予定日の 7 日以上前に、1000μg を筋肉内投与し、その後、最初にビタミン B₁₂ 製剤を投与した日から約 9 週ごとに 1 回 1000μg を筋肉内投与することとされた。いずれも、本薬の投与中止後は、本薬の最終投与日から 22 日目まで、可能な限り投与を継続することとされた。

本試験には 244 例が登録され、うち 226 例（500mg/m² 群 114 例、1000mg/m² 群 112 例）がランダム化された。重大な GCP 不遵守（機構注：原資料である診療録を治験期間中に紛失）を認めた 1 例を除いた 225 例（500mg/m² 群 114 例、1000mg/m² 群 111 例）が安全性解析対象集団とされた。また、本薬投与後に選択基準又は除外基準に違反して登録されていたことが判明した 9 例を除いた 216 例（500mg/m² 群 108 例、1000mg/m² 群 108 例）が full analysis set (FAS) とされ、有効性解析対象集団とされた。

腫瘍縮小効果及び総合効果判定は、RECIST guideline（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）（J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-216）に準じて実施された。

有効性について、主要評価項目である施設外判定委員会による奏効率（最良総合効果で CR 又は PR が確認された症例数の割合）[90%CI] は、500mg/m² 群で 18.5%（20/108 例）[12.6, 25.8%]、1000mg/m² 群で 14.8%（16/108 例）[9.5, 21.6%] であり、各群の 90%CI の下限は閾値奏効率と設定された 5%を上回った。

最良総合効果と奏効率（FAS、施設外判定委員会）

投与群	症例数	最良総合効果（例数、%）					奏効率 [90%CI]
		CR	PR	SD	PD	NE	
500mg/m ² 群	108	0 (0%)	20 (18.5%)	40 (37.0%)	48 (44.4%)	0 (0%)	18.5% [12.6, 25.8%]
1000mg/m ² 群	108	0 (0%)	16 (14.8%)	34 (31.5%)	58 (53.7%)	0 (0%)	14.8% [9.5, 21.6%]

なお、生存期間中央値（以下、「MST」）、OS 及び無増悪生存期間（以下、「PFS」）の結果は下表のとおりであった。

各群の OS 及び PFS（FAS）

	本薬 500mg/m ² 群	本薬 1000mg/m ² 群
症例数	108	108
MST（カ月）	16	12.6
OS ハザード比 [95%CI]	1.30 [0.91, 1.85]	
PFS 中央値（カ月）	3	2.5
PFS ハザード比 [95%CI]	1.05 [0.80, 1.39]	

安全性について、観察期間中（同意取得日から最終コースの本薬投与後 29 日以内）の死亡は 2 例（いずれも 500mg/m²群）報告された。内訳は、間質性肺疾患（以下、「ILD」）及び腫瘍死が各 1 例であり、前者は本薬との因果関係が否定できないと判断された。死亡以外の重篤な TEAE（Treatment emergent adverse events）の発現は、500mg/m²群の 18/114 例（15.8%）、1000mg/m²群の 20/111 例（18.0%）に認められた。

観察期間終了後の死亡は、500mg/m²群で 60/114 例（52.6%）、1000mg/m²群で 69/111 例（62.2%）報告された。このうち、500mg/m²群の 3 例（間質性肺炎 2 例、肺炎 1 例）、1000mg/m²群の 2 例（咯血による窒息/出血性ショック、間質性肺炎各 1 例）を除いてすべて腫瘍死と報告された。なお、間質性肺炎が死因とされた 3 症例のうち、500mg/m²群の死亡例は、ゲフィチニブによる間質性肺炎、後治療（GEM+ビノレルビン酒石酸塩（以下、「VNR」））による間質性肺炎、1000mg/m²投与群の死亡例は、ピシバニール注射用®による間質性肺炎と各々判断されており、いずれも本薬との因果関係は否定されている。

なお、本試験では、重篤な肺障害（肺炎、間質性肺炎）の症例報告をもとに、20 年 月 日に効果安全性評価委員会が開催され、症例検討・評価に基づき、肺障害に対する注意喚起のため、被験者選択基準、除外基準及び検査項目が変更され、20 年 月 日付けで治験実施計画書が改訂された。

2) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 H3E-MC-JMEI、公表文献: J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597、実施期間: 2001 年 3 月～2003 年 1 月）

化学療法の治療歴（1 レジメン以上。術前又は術後補助化学療法はレジメン数に含む。）を有する進行又は転移性（臨床病期Ⅲ期又はⅣ期）の NSCLC 患者（目標症例数：各群 260 例、計 520 例）を対象に、OS について本薬群と DTX 群との非劣性を検証することを目的とした非盲検ランダム化比較試験が、海外 135 施設で実施された。

用法・用量は、21 日を 1 サイクルとして、本薬群は、第 1 日目に本薬 500mg/m²を 10 分間かけて静脈内投与することとされ、DTX 群は第 1 日目に DTX 75mg/m²を 1 時間かけて静脈内投与することとされた。本薬群に対しては、葉酸（350～1000μg）及びビタミン B₁₂（1000μg）を投与するほか、本薬群及び DTX 群ともにデキサメタゾンの予防的投与（本薬群 4mgBID、DTX 群 8mgBID）が行われた。なお、原疾患の悪化、容認し難い毒性の発現、治験責任医師による投与中止の決定、又は被験者からの中止要請がない場合は、投与を継続できることとされた。

本試験における非劣性限界値は、DTX 群と本薬群との MST の差が DTX の MST の 10% 未満であることを示す基準としてハザード比= 1.11 と設定された。また、米国 Eli Lilly and Company は、20 年 月 日付の米国食品医薬局（以下、「FDA」）からの非劣性限界値

に関する指摘を踏まえて、DTX の best supportive care（以下、「BSC」）に対する延命効果の少なくとも 50%を本薬が保持していることを評価する方法である Percent retention 法 (Stat Med 2003; 22:239-264) をデータベース固定 1 週間前の 20 年 月 日に解析計画書に追加した。本試験では、Percent retention 法を用いて、本薬が DTX の BSC に対する効果の少なくとも 50%を保持しているか否かを評価することとされた。

本試験には 698 例が登録され、うち 571 例（本薬群 283 例、DTX 群 288 例）がランダム化され、intent-to-treat (ITT) 集団とされた。

有効性について、主要評価項目である OS、副次的評価項目である PFS 及び奏効率の結果は、下表及び下図（OS の Kaplan-Meier 曲線）のとおりであった。本薬群の DTX 群に対する OS のハザード比の 95%CI の上限は非劣性限界値を上回っており、本薬の DTX に対する非劣性は検証されなかった。

なお、Percent retention 法を適用した結果、本薬が有する DTX の BSC に対する効果の保持割合 [95%CI] は 102% [52, 157%] であった。

各群の OS、PFS 及び奏効率 (ITT 集団)

	本薬群	DTX 群
症例数	283	288
MST (カ月)	8.3	7.9
OS ハザード比 [95%CI]	0.99 [0.82, 1.20]	
PFS 中央値 (カ月)	2.9	2.9
PFS ハザード比 [95%CI]	0.97 [0.82, 1.16]	
奏効率	8.5%	8.3%

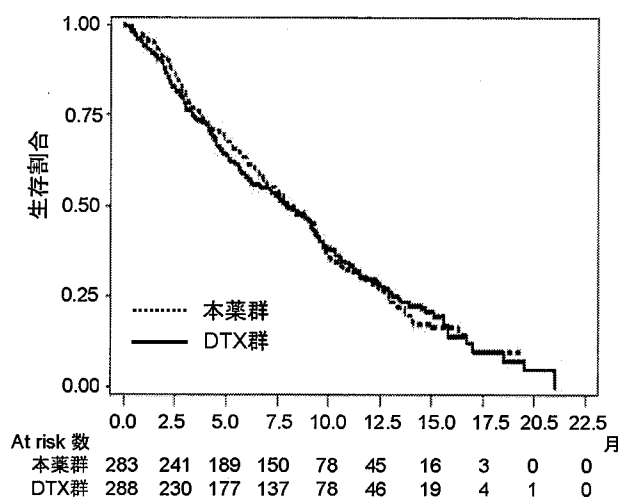


図 1 : OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

本試験では、ランダム化された 571 例（本薬群 283 例、DTX 群 288 例）のうち、治験薬が投与された 541 例（本薬群 265 例、DTX 群 276 例）が、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、割付後、治験薬投与前に本薬群で 5 例、DTX 群で 2 例に死亡が認められた。治験期間中（第 1 サイクルの治験薬投与開始日から最終サイクルの投与終了日まで）に本薬群で 18 例、DTX 群で 32 例に死亡が認められた。このうち、本薬群 2 例（心停止、肝不全）と DTX 群 5 例（肺塞栓症、肺病変（確定診断に至らず）、肺炎、敗血症、敗血症性ショック）については、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、治験薬最終投与 30 日後までの死亡は本薬群 13 例、DTX 群 8 例に認められた。このうち、本薬群の 1 例（肺炎/敗血症）は、本薬との因果関係は否定できないと申請者から報告された。

3) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 H3E-MC-JMDB、公表文献: J Clin Oncol 2008; 26: 3543-3551、実施期間: 2004 年 6 月～2007 年 1 月）

化学療法の治療歴のない進行又は転移性（臨床病期ⅢB 期又はⅣ期）の NSCLC 患者（目標症例数: 各群 850 例、計 1700 例）を対象に、OS について本薬と CDDP の併用投与（本薬/CDDP）群と GEM と CDDP の併用投与（GEM/CDDP）群との非劣性を検証することを目的とした非盲検ランダム化比較試験が、海外 177 施設で実施された。

用法・用量は、本薬/CDDP 群は、21 日を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 500mg/m² を 10 分間かけて静脈内投与し、本薬投与の約 30 分後に CDDP 75mg/m² を静脈内投与することとされた。また、GEM/CDDP 群は、21 日を 1 サイクルとして、第 1 日目及び第 8 日目に GEM 1250mg/m² を 30～60 分間かけて静脈内投与し、第 1 日目の GEM 投与の約 30 分後に CDDP 75mg/m² を静脈内投与することとされた。両群ともに葉酸（350～1000μg）及びビタミン B₁₂（1000μg）に加えてデキサメタゾン（4mgBID 又は同等量）も併用投与することとされた。なお、投与期間は両群ともに 6 サイクルまで投与可能とされた。

本試験では、2 回の無益性評価を目的とした中間解析が実施された。また、本試験における非劣性限界値は、GEM/CDDP 群のハザードが本薬/CDDP 群のハザードと比べて 15%小さいことを示す基準としてハザード比=1.17647 と設定された。本試験には、1833 例が登録され、うち 1725 例（本薬/CDDP 群 862 例、GEM/CDDP 群 863 例）がランダム化され、ITT 集団とされた。

有効性について、主要評価項目である OS、副次的評価項目である PFS 及び奏効率の結果は、下表及び下図（OS の Kaplan-Meier 曲線）のとおりであった。本薬/CDDP 群の GEM/CDDP 群に対する OS のハザード比の 95%CI の上限は非劣性限界値を下回っており、本薬/CDDP の GEM/CDDP に対する非劣性が検証された。

各群の OS、PFS 及び奏効率（ITT 集団）		
	本薬/CDDP 群	GEM/CDDP 群
症例数	862	863
MST（カ月）	10.3	10.3
OS ハザード比 [95%CI]	0.94 [0.84, 1.05]	
PFS 中央値（カ月）	4.8	5.1
PFS ハザード比 [95%CI]	1.04 [(0.94, 1.15)]	
奏効率	27.0%	24.7%

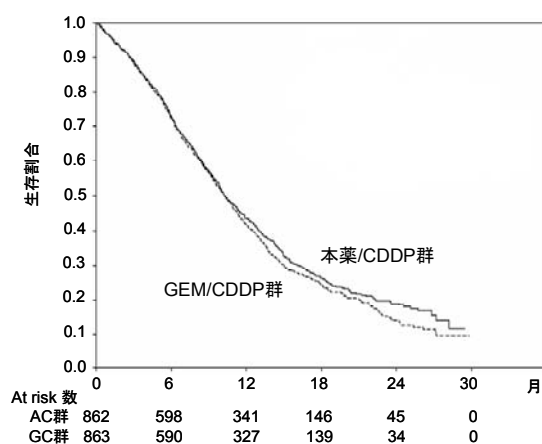


図 2 : OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

安全性について、治験薬が投与された 1669 例（本薬/CDDP 群 839 例、GEM/CDDP 群 830

例)が安全性解析対象集団とされた。治験期間中(第1サイクルの治験薬投与開始日から最終サイクルの投与終了日まで)に本薬/CDDP群で63例、GEM/CDDP群で53例に死亡が認められ、うち、本薬/CDDP群9例(呼吸困難、多臓器不全、敗血症性ショック/肺炎/好中球減少症/血小板数減少、敗血症性ショック、敗血症、汎血球減少症、急性腎不全、腎不全、死因不明)及びGEM/CDDP群6例(敗血症性ショック、敗血症/心肺停止/不整脈、心筋梗塞/胃腸出血、心筋梗塞、脳出血、胃腸炎/新生物進行)の死因が治験薬との因果関係が否定されなかった。また、これらの死亡症例に加えて、治験担当医師判断では因果関係なしとされた5例について、治験薬との因果関係を判断するために十分な情報がないとして本薬/CDDP群1例(心停止)及びGEM/CDDP群4例(死因不明2例、呼吸不全及び肺塞栓症各1例)の死因が治験薬との因果関係は否定できない、と申請者判断で追加報告された。また、治験薬最終投与30日以内には、27例(本薬/CDDP群13例、GEM/CDDP群14例)の死亡が報告されたが、いずれの死因も治験薬との因果関係は否定された。

なお、本試験中の2004年7月～2007年1月に、9カ国20施設において、本薬/CDDP又はGEM/CDDP併用投与後の複数のバイオマーカー(チミジル酸合成酵素(thymidylate synthase: TS)、ホリルポリグルタミン酸合成酵素(folylpoly- γ -glutamate synthetase: FPGS)、 γ -グルタミルヒドロラーゼ(γ -glutamyl hydrolase: GGH)、リボヌクレオチド還元酵素M1(ribonucleotide reductase M1: RRM1)、デオキシシチジンキナーゼ(deoxycytidine kinase: dCK)、核酸トランスポーターhENT1(human equilibrative nucleoside transporter: hENT1)、多剤耐性関連蛋白質5(multidrug resistance protein 5: MRP5)、除去修復交差相補群1(excision repair cross-complementing 1: ERCC1)、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR))の発現量と有効性及び安全性との関係を明らかにする目的のバイオマーカー研究試験(companion biomarker research study)が実施された。

本試験では232例(本薬/CDDP群113例、GEM/CDDP群119例)から標本が収集され、216例で1つ以上のバイオマーカー分析が実施されたが、mRNA及び蛋白質のデータの双方が得られた被験者(1つ以上のバイオマーカーの結果が得られた被験者)は、34例(本薬/CDDP群13例、GEM/CDDP群21例)であったため、いずれのバイオマーカーにおいても、治療による転帰への影響の差異を明確に予測できなかったと報告された。

<参考資料>

以下に、参考資料として提出された本薬の臨床試験において認められた死亡例を示す。

1) 国内第I相試験(H3E-JE-1001試験、公表文献: Br J Cancer 2006; 95: 677-682、実施期間: 2001年10月～2004年9月)

本薬投与例31例において、投与期間中及び本薬最終投与日から31日目までの観察期間中に死亡は認められなかった。

2) 海外第I相薬酸併用試験(試験番号H3E-MC-JMAS、公表文献: Clin Cancer Res 2007; 13:2675-2683、実施期間: 1996年10月～2004年10月)

本薬投与例105例において、治験期間中に死亡が2例認められ、いずれも総合ビタミン剤を併用し、死因の内訳は原疾患の悪化、冠動脈疾患が各1例であり、本薬との因果関係はないと判断された。

3) 海外第II相試験(試験番号H3E-MC-JMBR、公表文献: Ann Oncol 2003;14:455-460、実施期間: 1997年11月～1999年5月)

本薬投与例81例において、治験期間中に15例の死亡が認められ、うち5例の死因(肺炎3例、汎血球減少症、白血球減少症各1例)が本薬との因果関係が否定できないとされた。

4) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 H3E-EW-JMEM、公表文献：J Thorac Oncol 2007;2:221-229、実施期間: 2003 年 7 月～2005 年 3 月）

本薬投与例 87 例（本薬単独投与：A 群 44 例、本薬及び GEM 交替投与：B 群 43 例）において、死亡は治験期間中に A 群で 7 例（疾患進行 4 例、亜イレウス、胃腸穿孔、心停止各 1 例）、B 群で 5 例（疾患進行 4 例、心不全 1 例）に認められた。また、本薬最終投与日から 30 日目までの観察期間中に A 群で 5 例（疾患進行 3 例、心停止、呼吸不全、心筋梗塞各 1 例）、B 群で 3 例（疾患進行 3 例）が死亡した。いずれの死因も治験薬との因果関係はないと判断された。

5) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 H3E-MC-JMAL、公表文献：Ann Oncol 2002; 13: 737-741、実施期間: 1996 年 4 月～1998 年 7 月）

本薬投与例 59 例において、治験中又は本薬最終投与後 30 日以内の死亡は 2 例であった。このうち 1 例は本薬投与前に死亡し、もう 1 例は本薬を 12 サイクル投与した後に肺炎の合併症で死亡した。

6) 海外第Ⅱ相単剤投与試験（試験番号 H3E-MC-JMAN、公表文献：J Clin Oncol 1999;17: 1194-1199、実施期間: 1995 年 9 月～1997 年 2 月）

本薬投与例 33 例において、治験期間中に死亡は報告されなかった。

7) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 H3E-SB-S041、公表文献：Ann Oncol 2007;18:745-751、実施期間: 2003 年 10 月～2005 年 4 月）

本薬投与例 52 例において、治験期間中に死亡は認められず、本薬最終投与日から 30 日以内に疾患進行による 2 例の死亡が認められた。

8) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 H3E-MC-JMGE、公表文献: Clin Cancer Res 2007;13:3652-3659、実施期間: 2003 年 6 月～2005 年 6 月）

本薬投与例 92 例において、治験期間中に 1 例（心不全、900mg/m² 群）、本薬最終投与日から 30 日以内に 3 例（いずれも疾患進行、600mg/m² 群 1 例及び 900mg/m² 群 2 例）の死亡が認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

9) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 H3E-MC-JMEW、公表論文: J Clin Oncol 2008;26:1698-1704、実施期間: 2001 年 10 月～2005 年 11 月）

本薬投与例 121 例において、治験期間中に 12 例の死亡が認められ、死因は疾患進行が 11 例、呼吸不全 1 例であった。治験薬最終投与日から 30 日以内に 4 例が死亡し、死因は疾患進行 3 例、突然死 1 例であった。BSC 群では、治験期間中に 15 例の死亡が認められ、死因は疾患進行が 14 例、自殺 1 例であった。治験薬最終投与日から 30 日以内の死亡は報告されなかった。

10) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 H3E-MC-JMBT、公表文献: Clin Breast Cancer 2006;7:380-385、実施期間: 1998 年 9 月～2002 年 6 月）

本薬投与例 79 例において、治験期間中に 2 例の死亡が認められた。死亡した 2 例のいずれも総合ビタミン剤を併用し、死因は疾患進行であり、本薬との因果関係はないと判断された。

11) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 H3E-MC-JMDM、公表文献：Clin Breast Cancer 2005;6:143-149、実施期間: 1999 年 3 月～2002 年 4 月）

本薬投与例 80 例において、死亡は治験期間中 5 例（ビタミン非補給例 1 例及びビタミン補給例 4 例）、本薬最終投与日から 30 日以内に 8 例（ビタミン非補給例 4 例、ビタミン補給例 4 例）に報告された。全例が原疾患の悪化によるものとされ、本薬との因果関係はな

いと判断された。

12) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMDR、公表文献: J Clin Oncol 2003;21:1556-1561、実施期間: 1999 年 9 月～2001 年 7 月)

本薬投与例 64 例において、治験期間中に 2 例が死亡し、いずれも原疾患の悪化により死亡した。また、本薬投与終了後 30 日以内に 2 例がともに原疾患の悪化により死亡した。

13) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMDS、公表文献: Clin Cancer Res 2006;12:832-838、実施期間: 2001 年 1 月～2002 年 1 月)

本薬投与例 61 例において、治験期間中に死亡は報告されなかった。

14) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMEU、公表論文: J Clin Oncol 2006;24:3451-3457、実施期間: 2001 年 10 月～2004 年 7 月)

本薬投与例 47 例において、死亡は治験期間中に 1 例 (疾患進行)、本薬投与終了 30 日以内に 3 例 (いずれも疾患進行) 報告された。いずれの症例も、本薬との因果関係はないと判断された。

15) 国内第Ⅰ/Ⅱ相 CDDP 併用投与試験 (試験番号 H3E-JE-ME01、公表文献: Jpn J Clin Oncol 2008; 38(5):339-346、実施期間: 2005 年■月～継続中<データカットオフ日: 2006 年■月■日>)

本薬投与例 25 例において、死亡は、観察期間内 (同意取得日から治験薬最終投与日より 29 日以内) に 3 例報告された。うち 1 例は、肺炎の悪化及び播種性血管内凝固症候群に続発する呼吸不全 (低酸素症) により死亡し、当該事象は本薬との因果関係は否定できないと判断された。また、他の 2 例はいずれも死因は疾患進行で、本薬との因果関係は否定された。また、観察期間終了後に 2 例の死亡が報告されたが、いずれも腫瘍死と判断された。

16) 海外第Ⅱ相 CDDP 併用投与試験 (試験番号 H3E-MC-JMAY、公表文献: Ann Oncol 2000; 11: 435-440、実施期間: 1997 年 11 月～1998 年 7 月)

本薬投与例 36 例において、死亡は治験期間中に 1 例報告された。死因は、脳出血であり治験薬との因果関係はないと判断された。

17) 海外第Ⅱ相 CDDP 併用投与試験 (試験番号 H3E-MC-JMBZ、公表文献: Cancer 2001;92: 595-600、実施期間: 1998 年 4 月～1999 年 6 月)

本薬投与例 31 例中において、死亡は治験期間中に 1 例報告された。死因は心筋梗塞であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

18) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 H3E-MC-JMEK、公表文献: Clin Cancer Res 2005;11:690-696、実施期間: 2001 年 7 月～2002 年 9 月)

本薬投与例 80 例 (カルボプラチン (以下、「CBDCA」) 併用投与: A 群 39 例、オキサリプラチン (以下、「L-OHP」) 併用投与: B 群 41 例) において、死亡は治験期間中に A 群に 4 例 (疾患進行 2 例、心筋梗塞、敗血症 NOS 各 1 例)、B 群に 3 例 (疾患進行、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症各 1 例) 報告された。このうち、発熱性好中球減少症のみ治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬最終投与終了 30 日以内に 1 例が疾患進行により死亡した。

19) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験第Ⅱ相部分 (試験番号 H3E-MC-JMAT、公表文献: Lung Cancer 2005;49:401-412、実施期間: 2001 年 5 月～2002 年 7 月)

本薬投与例 37 例において、死亡は登録後、治験薬投与前に 1 例 (疾患進行) 報告された。また、治験期間中に 2 例 (発熱性好中球減少症、敗血症各 1 例) 報告され、発熱性好中球

減少症は治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬投与後 30 日以内には 4 例の死亡が報告された。うち 3 例は原疾患の悪化、1 件は嚥下性肺炎によるものとされ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

20) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 H3E-MC-JMCD、公表文献：Clin Cancer Res 2004;10:5439-5446、実施期間: 1999 年 8 月～2002 年 1 月）

本薬投与例 60 例において、死亡は治験期間中に 1 例報告された。死因は、肺塞栓症とされたが、治験薬の因果関係はないと判断された。治験薬投与後 30 日以内には死亡は報告されなかった。

21) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 H3E-US-JMFX、公表文献：Lung Cancer 2006;53:77-83、実施期間: 2003 年 2 月～2004 年 6 月）

本薬投与例 53 例において、死亡は治験期間中に 7 例報告された。死因は、疾患進行 3 例、疾患進行/肺炎/呼吸不全、低酸素症、敗血症、慢性閉塞性肺疾患各 1 例であり、治験薬の因果関係はないと判断された。治験薬投与後 30 日以内には死亡は報告されなかった。

<機構における審査の概略>

1) 審査方針について

今回の承認申請では、評価資料として、化学療法の治療歴のない切除不能な進行又は転移性 NSCLC を対象とした海外第Ⅲ相試験（JMDB 試験）、化学療法の治療歴を有する進行又は転移性 NSCLC を対象とした海外第Ⅲ相試験（JMEI 試験）及び国内第Ⅱ相試験（NS01 試験）が提出された。

機構は、本薬の有効性を評価する上で最も重要な試験は、一次治療については本薬/CDDP 群と標準治療の一つとされている GEM/CDDP 群とを比較検討した JMDB 試験、及び二次治療については本薬群と標準治療の一つとされている DTX 群とを比較検討した JMEI 試験であると判断した。日本人における本薬単独投与が検討された NS01 試験については、安全性を中心に評価した。

2) 有効性について

機構は、提出された臨床試験の結果について以下の検討を行った結果、切除不能な進行又は転移性の NSCLC に対し、一次治療においては、GEM/CDDP 併用投与に対する本薬/CDDP 併用投与の非劣性は検証され、本薬/CDDP 併用投与の有効性は認められると判断した。また、二次治療においては、本薬単独投与の DTX に対する非劣性は検証されていないと判断した。

なお、NSCLC のうち扁平上皮癌の集団においては、本薬/CDDP 併用投与の OS は GEM/CDDP 併用投与の OS よりも短いことを示唆する成績が示されていること等から、扁平上皮癌に対しては他の治療法を選択することが望ましいと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 一次治療について

機構は、一次治療における本薬の有効性に関し、化学療法の治療歴のない切除不能な進行又は転移性（臨床病期ⅢB 期又はⅣ期）NSCLC を対象とした JMDB 試験について以下の検討を行った。

①非劣性検証について

JMDB 試験において対照とされた GEM/CDDP 併用投与は、国際的なガイドラインである NCCN Practice guidelines in Oncology (v.2.2009、accessed 2009/02、at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf) や国際的な教科書 (CANCER: Principle and Practice of

Oncology (8th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008)) 等において、再発又は転移性 NSCLC の一次治療の一つとして記載されており、対照群として適切であったと考える。

主要評価項目である OS について、本薬/CDDP 群の GEM/CDDP 群に対する非劣性が検証された。したがって、機構は、当該患者層における本薬/CDDP 併用投与の有効性は現時点の標準治療の一つである GEM/CDDP 併用投与に劣らないものと判断した。

②組織型別の有効性について

事前に計画されていた JMDB 試験の組織型別の有効性の結果は、下表及び下図（OS の Kaplan-Meier 曲線）のとおりである。組織型によって本薬/CDDP 群と GEM/CDDP 群の OS の差が異なる傾向が示唆され、特に、扁平上皮癌の集団においては、本薬/CDDP 群の OS が GEM/CDDP 群よりも下回る傾向が認められた。また、OS 及び PFS における治療と組織型の交互作用を評価した結果、両評価項目ともに交互作用が示された（OS: $p = 0.006$ 、PFS: $p = 0.003$ ）。

組織型別の OS、PFS 及び奏効率 (JMDB 試験、ITT 集団)				
	腺癌		大細胞癌	
	本薬/CDDP 群	GEM/CDDP 群	本薬/CDDP 群	GEM/CDDP 群
症例数	436	411	76	77
MST (カ月)	12.6	10.9	10.4	6.7
ハザード比[95% CI]	0.84 [0.71, 0.98]		0.68 [0.48, 0.97]	
調整ハザード比*[95% CI]	0.84 [0.71, 0.99]		0.67 [0.48, 0.96]	
PFS 中央値 (カ月)	5.5	5.0	4.5	4.2
ハザード比[95% CI]	0.90 [0.78, 1.04]		0.94 [0.68, 1.29]	
調整ハザード比* [95% CI]	0.90 [0.78, 1.03]		0.89 [0.65, 1.24]	
奏効率 (%)	31.9	24.5	31.3	30.9
	扁平上皮癌		その他の組織型	
	本薬/CDDP 群	GEM/CDDP 群	本薬/CDDP 群	GEM/CDDP 群
症例数	244	229	106	146
MST (カ月)	9.4	10.8	8.6	9.2
ハザード比[95% CI]	1.22 [0.99, 1.50]		1.12 [0.84, 1.49]	
調整ハザード比*[95% CI]	1.23 [1.00, 1.51]		1.08 [0.81, 1.45]	
PFS 中央値 (カ月)	4.4	5.5	4.5	5.6
ハザード比[95% CI]	1.34 [1.10, 1.61]		1.26 [0.97, 1.64]	
調整ハザード比* [95% CI]	1.36 [1.12, 1.65]		1.28 [0.99, 1.67]	
奏効率 (%)	26.9	36.7	33.0	24.2

*: 調整 HR の推定に用いた共変量: 性、病期、ECOG PS、病理学的診断法 (組織学的診断/細胞学的診断)