

## 再審査報告書

平成 30 年 2 月 15 日  
医薬品医療機器総合機構

|              |   |
|--------------|---|
| 販 売 名        | 1)アリムタ注射用 500 mg<br>2)アリムタ注射用 100 mg  |
| 有効成分名        | ペメトレキセドナトリウム水和物   |
| 申請者名         | 日本イーライリリー株式会社   |
| 承認の<br>効能・効果 | ①悪性胸膜中皮腫<br>②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌  |
| 承認の<br>用法・用量 | ①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 500 mg/m <sup>2</sup> （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、患者の状態により適宜減量する。<br>②通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m <sup>2</sup> （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、患者の状態により適宜減量する。 |
| 承認年月日        | 1)① 平成 19 年 1 月 4 日<br>1)②、2)①及び② 平成 21 年 5 月 20 日  |
| 再審査期間        | ① 8 年*、②残余期間  |
| 備 考          | *：「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。  |

### 1. 製造販売後調査全般について

アリムタ注射用 500 mg 及び同注射用 100 mg（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、特定使用成績調査 2 件が実施され、このうち、悪性胸膜中皮腫に関する特定使用成績調査は製造販売承認時の承認条件\*及び指示事項\*\*に対する対応として実施された。また、製造販売後臨床試験 2 件が実施された。

\*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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。（悪性胸膜中皮腫承認時）

\*\*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本薬及び併用するシスプラチン（以下、「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。

### 2. 特定使用成績調査

#### 2-1. 特定使用成績調査（H3E-JE-AK01 調査）

本剤を投与した全症例を対象に、本剤投与による重篤な副作用の発現状況を製造販売後早期に確認することを目的とした中央登録方式の特定使用成績調査（悪性胸膜中皮腫）（H3E-

JE-AK01 調査、以下、「AK01 調査」) が、平成 19 年 1 月から平成 21 年 6 月まで国内 395 施設で実施された。本調査の調査予定症例数は 300 例、観察期間は本剤投与開始から最大 6 カ月間 (本剤の投与を中止した場合は、最終投与の 30 日後まで) とされた。なお、AK01 調査の結果については、公表論文にて報告されている (Lung Cancer 2012; 75: 353-9)。

### 2-1-1. 安全性

登録された 953 例のうち、重複登録された 14 例を除く 939 例で調査票が収集された。調査票が収集された 939 例のうち、36 例 (本剤が投与されなかった 1 例及び悪性胸膜中皮腫以外の疾患 35 例) を除外した 903 例が安全性解析対象症例とされた。

本剤との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) の発現率は 84.2% (760/903 例) であった。このうち、発現率が 10% 以上であった副作用は、悪心 36.7% (331/903 例)、白血球数減少 34.0% (307/903 例)、好中球数減少 30.6% (276/903 例)、貧血 24.3% (219/903 例)、嘔吐 17.8% (161/903 例)、食欲不振 16.3% (147/903 例)、血小板数減少 14.0% (126/903 例)、便秘 12.1% (109/903 例)、リンパ球数減少 12.0% (108/903 例) 及び血中尿素増加 11.8% (107/903 例) であった。

重篤な副作用の発現率は 31.5% (284/903 例) であり、発現率が 5% 以上であった重篤な副作用は、好中球数減少 11.0% (99/903 例)、白血球数減少 8.4% (76/903 例)、貧血 8.1% (73/903 例) であった。

本剤との因果関係が否定できない死亡は 7 例に認められ、死因の内訳は、肺炎及び間質性肺疾患各 2 例、胃腸感染/汎血球減少症、感染/汎血球減少症及び播種性血管内凝固/消化管穿孔各 1 例であった。

なお、安全性解析対象症例から除外された 36 例のうち、本剤が投与されなかった 1 例を除く 35 例中 33 例に副作用が認められ、10 例以上に認められた副作用は、悪心 17 例、貧血及び白血球数減少各 16 例、嘔吐及び好中球数減少各 13 例、食欲不振 11 例であった。

本調査で得られた副作用発現率 (84.2%) は、悪性胸膜中皮腫に係る承認時の国内臨床試験<sup>1)</sup>における副作用発現率 (100%) と比較して低かった。また、承認時の国内臨床試験と比較して本調査で副作用発現率が 10% 以上高かった事象は、貧血 (承認時: 2.7% (1/37 例)、本調査: 24.3% (219/903 例)) であった。この発現率の差について臨床試験では貧血に関連する副作用としてヘマトクリット減少 16.2%、ヘモグロビン減少 89.2% 及び赤血球減少 86.5% が報告されており、臨床試験と製造販売後調査における報告用語の差によると考えられること、また、添付文書の重大な副作用の項において、骨髄抑制として既に注意喚起していること等から、新たな対応は不要と考える、と申請者は説明している。

また、安全性に影響を及ぼす患者背景因子について検討したが、背景因子間で明らかな差はなかったと申請者は説明している。

悪性胸膜中皮腫に係る承認時の指示事項等に基づき、以下が検討された。

①本調査の主要目的である間質性肺疾患 (以下、「ILD」) の発現状況について:

本調査の観察期間中に認められた ILD は 8 例であり、7 例が重篤例であった。報告医の判定では 8 例全例において、また、社外専門医により構成された Pemetrexed ILD Advisory Board の判定 (以下、「独立判定」) では 7 例において、本剤との因果関係は否定されなかった。また、転帰は、未回復 4 例、軽快及び死亡各 2 例であった。ILD の発現時期は、本剤の投与開始 1 コース目が 5 例、2、3 及び 4 コース目が各 1 例であった。なお、本調査の観察期間以降に認められた ILD は 6 例であり、5 例が重篤例であった。このうち、報告医の判定では 6 例全例において、独立判定では 4 例において、本剤との因果関係は否定されなかった。また、転帰は軽快及び死亡各 2 例、回復及び未回復各 1 例であった。

本剤投与前に胸部単純 X 線検査、胸部 CT 検査及び SpO<sub>2</sub> 測定がそれぞれ 856 例、823 例及び 872 例で実施され (重複あり)、うち、7 例で ILD 所見が認められた。当該 7 例のうち、3 例において本剤投与後に ILD の悪化又は発現が報告された (いずれも本調査の観察期間内に ILD が認められた患者。転帰は軽快、未回復及び死亡各 1 例)。当該結果から、本剤投与開始

<sup>1)</sup> 悪性胸膜中皮腫を対象とした本剤とシスプラチンとの併用投与の国内第 I / II 試験 (H3E-JE-ME01 試験) 25 例及び安全性情報収集を目的とした国内臨床試験 (H3E-JE-ME02 試験) 12 例の計 37 例。

前にILD所見が認められた患者については、引き続き慎重な投与並びに本剤投与中及び投与後の十分な観察が必要と考える。しかしながら、現時点で添付文書の慎重投与の項において、ILD又はその既往歴を有する患者への投与について、既に注意喚起していることから、新たな対応は不要と考える、と申請者は説明している。

②本薬及び併用するCDDPの用法・用量に関する情報について：

本剤の開始用量は475 mg/m<sup>2</sup>以上525 mg/m<sup>2</sup>未満721例(79.8%)、475 mg/m<sup>2</sup>未満176例(19.5%)及び525 mg/m<sup>2</sup>以上6例(0.7%)、CDDPの開始用量は70~80 mg/m<sup>2</sup>478例(52.9%)、60~70 mg/m<sup>2</sup>120例(13.3%)、50~60 mg/m<sup>2</sup>159例(17.6%)、及びその他146例(16.2%) (CDDP併用なし64例を含む)であった。本剤及びCDDPの投与コース数の中央値〔範囲〕は、それぞれ4〔1, 9〕及び3〔0, 9〕コースであった。また、コースごとの本剤及びCDDPの休薬<sup>2)</sup>及び減量状況(診療都合等による休薬及び減量も含む)は下表のとおりであった。

| 投与コースごとの本剤及びCDDPの休薬及び減量状況 |      |            |          |           |            |
|---------------------------|------|------------|----------|-----------|------------|
| 投与コース                     | 投与例数 | 例数 (%)     |          |           |            |
|                           |      | 本剤         |          | CDDP      |            |
|                           |      | 休薬         | 減量       | 休薬        | 減量         |
| 1                         | 903  | 0          | 0        | 64 (7.1)  | 0          |
| 2                         | 801  | 157 (19.6) | 62 (7.7) | 70 (8.7)  | 115 (14.4) |
| 3                         | 635  | 183 (28.8) | 32 (5.0) | 59 (9.3)  | 60 (9.4)   |
| 4                         | 474  | 164 (34.6) | 27 (5.7) | 48 (10.1) | 46 (9.7)   |
| 5                         | 267  | 115 (43.1) | 11 (4.1) | 33 (12.4) | 30 (11.2)  |
| 6                         | 179  | 60 (33.5)  | 7 (3.9)  | 25 (14.0) | 19 (10.6)  |
| 7                         | 61   | 14 (23.0)  | 4 (6.6)  | 16 (26.2) | 7 (11.5)   |
| 8                         | 27   | 2 (7.4)    | 1 (3.7)  | 10 (37.0) | 3 (11.1)   |
| 9                         | 12   | 1 (8.3)    | 0        | 5 (41.7)  | 1 (8.3)    |

いずれかのコースで5例以上に認められた本剤及びCDDPの併用(以下、「本剤/CDDP」)投与の休薬に至った有害事象は、2コース目では白血球数減少13例、悪心及び好中球減少各9例、嘔吐7例、食欲不振及び血小板数減少各6例及び貧血5例、3コース目では好中球数減少9例、血小板数減少及び白血球数減少各7例、貧血及び悪心各5例、4コース目では白血球数減少9例、好中球数減少8例、ヘモグロビン減少6例、貧血及び血小板数減少各5例、5コース目では白血球数減少7例及び好中球数減少6例、6コース目では白血球数減少及び好中球数減少各6例であった。

いずれかのコースで5例以上に認められた本剤の減量に至った有害事象は、2コース目では白血球数減少14例、好中球数減少13例、血小板数減少10例、悪心7例、食欲不振6例及び嘔吐5例、3コース目では、好中球数減少及び白血球数減少各10例、貧血5例、4コース目では、好中球数減少6例、悪心及び血小板数減少各5例であった。

いずれかのコースで5例以上に認められたCDDPの減量に至った有害事象は、2コース目では悪心20例、嘔吐18例、食欲不振15例、白血球数減少12例、好中球数減少11例、腎機能障害及び血小板数減少各10例、血中クレアチニン増加及び腎機能検査値異常各7例、倦怠感6例、貧血及び腎クレアチニン・クリアランス減少5例、3コース目では好中球数減少及び白血球数減少各9例、腎機能障害8例、貧血及び血中クレアチニン増加各7例、食欲不振6例、悪心及び腎機能検査値異常各5例、4コース目では悪心8例、腎機能検査値異常7例、好中球数減少6例、血小板数減少及び白血球数減少各5例、6コース目では好中球数減少6例及び白血球数減少5例であった。

3例以上に認められた本剤/CDDP投与の中止に至った有害事象は、貧血及び腎機能障害各12例、悪心及び嘔吐各11例、ILD10例、白血球数減少及び食欲不振各7例、食欲減退及び腎機能検査値異常各6例、血中クレアチニン増加5例、好中球数減少、血小板数減少、肺炎及び倦怠感各4例、発熱性好中球減少症、肝機能異常及び発疹各3例であった。

以上より、投与の中止に至った有害事象等については、いずれも既知の事象であることから、新たな安全対策は不要と考える、と申請者は説明している。

<sup>2)</sup> 前コース時の投与日を1日目として30日目以降に投与された(投与延期された)場合を休薬とした。

③CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬が併用された場合における、併用薬の用法・用量及び安全性について：

CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤が併用投与された症例は 53 例（5.9%）であった。併用薬の内訳は、カルボプラチン 50 例、ピカルタミド 2 例、ゴセリン酢酸塩、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩及びベバシズマブ（遺伝子組換え）各 1 例（重複あり）であった。それぞれの併用薬の投与量は下表のとおりであり、いずれの薬剤も本邦において悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果を有していないものの、併用時の投与量は概ね各薬剤における他の効能・効果に対する承認用量の範囲内であった、と申請者は説明している。

本剤と併用された抗悪性腫瘍剤（CDDP 以外）の投与量

|                                | 例数（重複あり） | 平均投与量* |
|--------------------------------|----------|--------|
| ゴセリン酢酸塩（mg）                    | 1**      | 10.8   |
| ゲムシタビン塩酸塩（mg/m <sup>2</sup> ）  | 1***     | 543.6  |
| ビノレルビン酒石酸塩（mg/m <sup>2</sup> ） | 1***     | 13.6   |
| ベバシズマブ（遺伝子組換え）（mg/body）        | 1        | 400.0  |
| カルボプラチン（mg/m <sup>2</sup> ）    | 50       | 259.5  |
| ピカルタミド（mg）                     | 2**      | 80.0   |

\*：投与日が特定可能な件数（ゴセリン酢酸塩 2 件、ゲムシタビン塩酸塩 2 件、ビノレルビン酒石酸塩 4 件、その他の抗悪性腫瘍剤 1 件、カルボプラチン 143 件、ピカルタミド 1 件）における平均値。

\*\*：CDDP も併用されていた症例。

\*\*\*：本剤と CDDP を 4 コース投与後、5 コース目を投与するまでの約 2.5 カ月の間に本剤とは別に投与された症例。

また、CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤併用の有無別の副作用発現率は、併用例 94.3%（50/53 例）、非併用例 83.5%（710/850 例）であった。CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤の非併用例と比較して併用例で発現率が 10%以上高かった副作用は、白血球数減少（併用例：50.9%（27/53 例）、非併用例：32.9%（280/850 例）、以下、同順）、好中球数減少（49.1%（26/53 例）、29.4%（250/850 例）、血小板数減少（39.6%（21/53 例）、12.5%（106/850 例））及びリンパ球数減少（22.6%（12/53 例）、11.4%（97/850 例））であった。CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤の非併用例と比較して併用例では、骨髄抑制に関連した副作用の発現率が高い傾向が認められたものの、当該事象は本剤又は併用された抗悪性腫瘍剤において既知の副作用であること等を考慮すると、現時点で新たな対応は不要と考える、と申請者は説明している。

④性別と安全性情報との関係について：

安全性解析対象症例 903 例において、男性は 774 例（85.7%）、女性は 129 例（14.3%）であった。本調査において、男性及び女性における副作用発現率は、それぞれ 83.3%（645/774 例）及び 89.1%（115/129 例）であり、性別による明らかな差異は認められなかった。女性と比較して男性で発現率が 10%以上高かった副作用は認められず、男性と比較して女性で発現率が 10%以上高かった副作用は、白血球数減少（男性：32.0%（248/774 例）、女性：45.7%（59/129 例））であった。発現率に 10%以上の差異が認められた事象は白血球数減少のみであったこと、及び全有害事象の発現率は概ね同様であったことから、安全性プロファイルについて、性別による明らかな差異はないと考える、と申請者は説明している。

⑤投与患者における Cockcroft and Gault 式による投与開始前の予測クレアチニン・クリアランス（以下、「CGCL」）値と安全性情報との関係について：

安全性解析対象症例 903 例において、本剤投与開始時の CGCL 値が 45 mL/min 以下、45 mL/min 超 60 mL/min 以下、60 mL/min 超 75 mL/min 以下、75 mL/min 超 90 mL/min 以下及び 90 mL/min 超の患者は、それぞれ 42、128、204、195 及び 334 例であった。本剤投与開始時の CGCL 値別の副作用発現率は、それぞれ 92.9%（39/42 例）、88.3%（113/128 例）、83.8%（171/204 例）、84.1%（164/195 例）及び 81.7%（273/334 例）であり、明らかな差異は認められなかった。なお、貧血、好中球数減少等の骨髄抑制に関連する事象及び腎機能検査値異常について、本剤投与開始時の CGCL 値が低い患者で発現率が高い傾向が認められたが、添付文書におい

て、慎重投与の項で腎障害のある患者への投与について既に注意喚起されていること、及び骨髄抑制及び腎機能障害については既知の副作用であることを考慮すると、新たな対応は不要と考える、と申請者は説明している。

また、各コース投与開始前の CGCL 値と本剤及び CDDP の投与量との関連を検討した結果、各コース投与開始前の CGCL 値と本剤及び CDDP の投与量との間に明確な関連は認められなかった。

以上の特定使用成績調査の結果を踏まえ、申請者は、現時点で新たな安全対策は不要と考える、と説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、申請者の説明を了承した。

### 2-1-2. 有効性

安全性解析対象症例と同一の 903 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性について、調査担当医師判定による modified RECIST ver.1.0 (Ann Oncol 2004; 15; 257-60) に基づく最良総合効果は、完全奏効（以下、「CR」）が 9 例、部分奏効（以下、「PR」）が 217 例であり、奏効率 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は 25.0 [22.2, 28.0] % (226/903 例) であった。また、推定 6 カ月生存率 [95%CI]（以下、「生存率」）は、75.9 [73.1,78.8] % であった。

申請者は、本調査で得られた本剤の有効性について、以下のように説明している。

承認時に提出された国内第 I /II 試験（H3E-JE-ME01 試験、以下、「ME01 試験」）における奏効率 [95%CI] は 52.0 [31.3, 72.2] % (13/25 例) であり、本調査における奏効率は低い傾向が認められたものの、ME01 試験と本調査では患者背景に差異が認められること、ME01 試験の対象症例が 25 例と限られていること等を考慮すると、使用実態下においても本剤/CDDP 投与により一定の有効性が認められたと考える。また、有効性解析対象症例 903 例を対象に、化学療法歴の有無別、65 歳以上/65 歳未満別、組織亜型別、本剤投与開始時の CGCL 別及び本剤投与開始時の肝機能障害の有無別に有効性の検討を行ったが、いずれの要因についても、本剤の有効性を否定する結果は得られていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 2-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者（65 歳以上）、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者における安全性 ( $\chi^2$  検定、有意水準 5%) 及び有効性（奏効率、生存率）を検討した。なお、小児及び妊産婦は、本調査で登録されなかった。

高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）における副作用発現率は、それぞれ 82.9% (387/467 例) 及び 85.6% (373/436 例) であり、高齢者と非高齢者との間で副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。奏効率 [95%CI] は、高齢者 25.9 [22.0,30.1] % (121/467 例)、非高齢者 24.1 [20.1,28.4] % (105/436 例) であり、生存率 [95%CI] は、高齢者 75.0 [72.9,80.9] %、非高齢者 76.9 [71.0,79.0] % であり、高齢者と非高齢者での有効性に大きな違いはないと考えられた。

肝機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例 81.8% (27/33 例)、非合併例 84.3% (733/870 例) であり、肝機能障害の有無別の副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。奏効率 [95%CI] は、合併例 18.2 [7.0,35.5] % (6/33 例)、非合併例 25.3 [22.4,28.3] % (220/870 例) であり、生存率 [95%CI] は、合併例 62.9 [46.2,79.5] %、非合併例 76.4 [73.6,79.3] % であり、合併例で低い傾向がみられたが、それぞれの 95%CI は重複しており、明らかな差は認められなかった。

腎機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例 91.7% (55/60 例)、非合併例 83.6% (705/843 例) であり、腎機能障害の有無別の副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。奏効率 [95%CI] 及び生存率 [95%CI] は、投与開始時 CGCL 値 45mL/min 以下 31.0 [17.6,

47.1] %、75.3 [62.0,88.6] %、45mL/min 超 60mL/min 以下 29.7 [21.9,38.4] %、74.3 [66.5,82.1] %、60mL/min 超 75mL/min 以下 23.5 [17.9,30.0] %、75.2 [69.1,81.2] %、75mL/min 超 90mL/min 以下 20.5 [15.1,26.9] %、78.5 [72.6,84.3] %、90mL/min 超 26.0 [21.4,31.1] %、75.6 [71.0,80.3] % であり、腎機能障害の有無別で有効性に大きな違いはなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者に対する新たな対応は不要である、と説明している。

なお、現行、添付文書の「2. 重要な基本的注意」の項における「(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、入院又は入院環境に準じた管理下で実施すること。」の記載について、申請者は、以下の理由より削除を検討している。

- ・ 今回の調査の結果、入院・外来別に副作用発現率に明らかな差は認められなかったこと(本剤初回投与時の副作用発現率：入院 84.1%、外来 88.9%)
- ・ 本剤使用患者の 2010 年 4 月～2017 年 10 月の入院・外来比率の経時的変化を示した参考データから外来での使用割合が増えていること(2017 年 10 月時点で外来の割合は約 70%)
- ・ 現行、警告欄には、「1. 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。」が記載されており、入院又は入院環境に準じた管理下での実施に関する注意喚起を行わずとも、本剤の有害事象等を十分に理解した上で、医師により入院等の対応は適切に行われると考えること

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査の成績から、特別な背景を有する患者等における本剤の安全性及び有効性について、現時点で特段の新たな対応は不要と判断した。また、申請者が検討している「2. 重要な基本的注意」の(1)項の記載削除については、シスプラチン併用療法の国内使用経験が限定されていた承認当時の状況と異なり、現在では使用実績が集積されていること、及び申請者が説明した削除理由を踏まえ、問題ないと判断した。

## 2-2. 特定使用成績調査 (H3E-JE-HS01 調査)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(以下、「NSCLC」)患者を対象に、本剤の日常診療における安全性及び有効性を確認する目的の連続登録方式の特定使用成績調査(NSCLC)

(H3E-JE-HS01 調査、以下、「HS01 調査」)が、平成 21 年 6 月から平成 24 年 5 月までに、国内 114 施設で実施された。本調査の目標登録例数は 660 例(化学療法未治療群(以下、「未治療群」)、化学療法既治療群(以下、「既治療群」)各 330 例)、観察期間は本剤投与開始から最大 12 カ月間とされた。

### 2-2-1. 安全性

本調査に登録された 699 例(未治療群：353 例、既治療群：346 例)のうち、登録担当医師の異動のため該当症例の特定が不可だった 1 例及び担当医の協力が得られなかった 2 例(いずれも既治療群)を除く 696 例で調査票が収集された。調査票が収集された 696 例(未治療群：353 例、既治療群：343 例)のうち、13 例(契約違反 3 例<sup>3)</sup>(いずれも既治療群)、NSCLC 以外の 6 例(いずれも未治療群)及び術後補助化学療法として本剤が使用された 4 例(いずれも未治療群)を除外した、683 例(未治療群：343 例、既治療群：340 例)<sup>4)</sup>が安全性解析対象症例とされた。

本調査において、副作用は 524 例(76.7%) (未治療群：281 例(81.9%)、既治療群：243 例(71.5%)、以下、同順)に認められた。全体で発現率が 10%以上であった副作用は、白血球数減少 183 例(26.8%) (91 例(26.5%)、92 例(27.1%))、好中球数減少 173 例(25.3%)

<sup>3)</sup> いずれも契約した調査期間以前に本剤投与が開始された。

<sup>4)</sup> 未治療群 343 例及び既治療群 340 例のうち、本剤単独投与がそれぞれ 48 例及び 271 例、本剤と CDDP のみの併用がそれぞれ 149 例及び 35 例、本剤とカルボプラチンのみの併用がそれぞれ 111 例及び 25 例、その他の併用投与がそれぞれ 35 例及び 9 例であった。

(82例(23.9%)、91例(26.8%))、悪心157例(23.0%)(109/例(31.8%)、48例(14.1%))、貧血131例(19.2%)(75例(21.9%)、56例(16.5%))、血小板数減少116例(17.0%)(67例(19.5%)、49例(14.4%))、食欲減退100例(14.6%)(56例(16.3%)、44例(12.9%))及び便秘85例(12.4%)(53例(15.5%)、32例(9.4%))であった。

重篤な副作用は123例(未治療群：66例、既治療群：57例)に認められ、全体で発現率が3%以上であった副作用は、好中球数減少29例(4.2%)(未治療群：16例(4.7%)、既治療群：13例(3.8%))であった。

また、本剤との因果関係が否定できない死亡は未治療群の2例(0.6%)に認められ、死因の内訳は、脳出血及び急性呼吸窮迫症候群/ILD各1例であった。既治療群では本剤との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

なお、安全性解析対象症例から除外された13例のうち、本剤の投与状況及び副作用の有無について情報が得られなかった1例(未治療群)を除く12例(未治療群9例、既治療群3例)において、副作用は8例(66.7%)(未治療群：6例、既治療群：2例)に認められた。全体で副作用発現率が20%以上であった事象は、貧血及び血小板数減少各3例(25.0%)(未治療群：2例(22.2%)、既治療群：1例(33.3%))であった。

本調査で得られた副作用発現率(未治療群：81.9%、既治療群：71.5%)は、NSCLCに係る承認までに実施された国内第Ⅱ相試験(H3E-JE-NS01試験、以下、「NS01試験」)における副作用発現率100%(225/225例)と比較して低かった。また、NS01試験と比較して本調査のいずれかの群で副作用発現率が10%以上高かった事象は、貧血(本調査の未治療群：21.9%(75/343例)、本調査の既治療群：16.5%(56/340例)、NS01試験：0.9%(2/225例))であった。本調査では承認時と比較して貧血の報告が多かったが、NS01試験では赤血球数減少(39.6%)及びヘモグロビン減少(54.7%)として報告されており、使用実態下における貧血の発現頻度上昇を示すものではないと考える。その他の事象については、NS01試験と比較して顕著に高い傾向は認められなかった。なお、貧血については、添付文書の重大な副作用の項において、骨髄抑制として既に注意喚起していること等から、新たな対応は不要と考える、と申請者は説明している。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子について検討した結果( $\chi^2$ 検定又はFisher検定)、未治療群では、合併症がない患者と比較して合併症を有する患者で副作用発現率が高く、有意差が認められた。既治療群では、アレルギー歴がない患者と比較してアレルギー歴を有する患者で副作用発現率が高く、有意差が認められた。一般的に合併症又はアレルギー歴を有する患者では副作用が発現しやすい傾向があることから、本剤特有の傾向ではないと考える、と申請者は説明している。

本調査の重点調査項目は、ILD<sup>5)</sup>、発疹<sup>6)</sup>、消化管障害<sup>7)</sup>及び骨髄抑制<sup>8)</sup>とされた。

本調査及びNS01試験における、ILD、発疹、消化管障害及び骨髄抑制の副作用発現状況は下表のとおりであった。いずれの重点調査項目においても、NS01試験と比較して副作用発現率の明らかな増加は認められなかった、と申請者は説明している。

5) 報告された副作用のうち、MedDRA基本語のILDを集計。

6) 報告された副作用のうち、MedDRA基本語の薬疹、湿疹、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹及び中毒性疹を集計。

7) 報告された副作用のうち、MedDRA基本語の腹部不快感、腹痛、上腹部痛、大腸炎、下痢、出血性腸憩室、出血性十二指腸潰瘍、消化不良、腸炎、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、胃炎、イレウス、急性膵炎、直腸潰瘍及び感染性腸炎を集計。

8) 報告された副作用のうち、MedDRA基本語の無顆粒球症、貧血、赤血球減少症、発熱性好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、骨髄機能不全、顆粒球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、赤血球数減少及び白血球数減少を集計。

いずれかの群で5例以上に認められたILD、発疹、消化管障害及び骨髄抑制の副作用発現状況

| 重点調査項目       | 例数 (%)        |          |               |          |            |         |
|--------------|---------------|----------|---------------|----------|------------|---------|
|              | 本調査           |          |               |          | NS01 試験    |         |
|              | 未治療群<br>343 例 |          | 既治療群<br>340 例 |          | 225 例      |         |
|              | 全体            | 重篤       | 全体            | 重篤       | 全体         | 重篤      |
| <b>ILD</b>   |               |          |               |          |            |         |
| 間質性肺疾患       | 9 (2.6)       | 7 (2.0)  | 9 (2.6)       | 5 (1.5)  | 8 (3.6)    | 8 (3.6) |
| <b>発疹</b>    |               |          |               |          |            |         |
| 発疹           | 36 (10.5)     | 0        | 53 (15.6)     | 2 (0.6)  | 166 (73.8) | 2 (0.9) |
| 薬疹           | 0             | 0        | 5 (1.5)       | 0        | 0          | 0       |
| <b>消化管障害</b> |               |          |               |          |            |         |
| 下痢           | 9 (2.6)       | 0        | 7 (2.1)       | 0        | 22 (9.8)   | 2 (0.9) |
| 腹部不快感        | 2 (0.6)       | 0        | 5 (1.5)       | 0        | 7 (3.1)    | 0       |
| <b>骨髄抑制</b>  |               |          |               |          |            |         |
| 白血球数減少       | 91 (26.5)     | 5 (1.5)  | 92 (27.1)     | 2 (0.6)  | 161 (71.6) | 0       |
| 好中球数減少       | 82 (23.9)     | 16 (4.7) | 91 (26.8)     | 13 (3.8) | 147 (65.3) | 0       |
| 貧血           | 75 (21.9)     | 12 (3.5) | 56 (16.5)     | 8 (2.4)  | 2 (0.9)    | 0       |
| 血小板数減少       | 67 (19.5)     | 10 (2.9) | 49 (14.4)     | 6 (1.8)  | 105 (46.7) | 0       |
| 骨髄機能不全       | 23 (6.7)      | 3 (0.9)  | 16 (4.7)      | 3 (0.9)  | 0          | 0       |
| ヘモグロビン減少     | 22 (6.4)      | 0        | 15 (4.4)      | 0        | 123 (54.7) | 2 (0.9) |
| リンパ球数減少      | 19 (5.5)      | 1 (0.3)  | 29 (8.5)      | 1 (0.3)  | 116 (51.6) | 0       |
| ヘマトクリット減少    | 14 (4.1)      | 0        | 11 (3.2)      | 0        | 2 (0.9)    | 0       |
| 赤血球数減少       | 9 (2.6)       | 0        | 9 (2.6)       | 0        | 89 (39.6)  | 0       |
| 発熱性好中球減少症    | 5 (1.5)       | 3 (0.9)  | 6 (1.8)       | 6 (1.8)  | 0          | 0       |
| 好中球減少症       | 3 (0.9)       | 0        | 5 (1.5)       | 1 (0.3)  | 0          | 0       |

以上の特定使用成績調査の結果を踏まえ、現時点で新たな安全対策は不要と考える、と申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 2-2-2. 有効性

安全性の解析対象集団と同一の 683 例（未治療群：343 例、既治療群：340 例）が有効性の解析対象とされた。

有効性について、未治療群及び既治療群における RECIST ver.1.0 に基づく最良総合効果は、CR がそれぞれ 4 及び 2 例、PR がそれぞれ 105 及び 48 例であり、奏効率 [95%CI] は、それぞれ 31.8 [26.9, 37.0] % 及び 14.7 [11.1, 18.9] % (109/343 例及び 50/340 例) であった。また、推定 12 カ月生存率及び 24 カ月生存率 [95%CI] は、未治療群で、68.7 [63.3, 73.4] % 及び 46.9 [41.2, 52.3] %、既治療群では、49.7 [44.1, 55.1] % 及び 24.4 [19.7, 29.4] % であった。NS01 試験で得られた奏効率は 18.5% [12.6, 25.8] %、1 年生存率は 59.2% であった。

未治療群では、奏効率も 1 年生存率も共に NS01 試験の結果を上回っており、既治療群ではいずれも NS01 試験の結果を下回っていたが、NS01 試験には含まれていない 75 歳以上の症例や投与開始時の CGCL 値 45mL/min 未満などの通常予後が悪い症例が含まれていること等が要因として考えられ、本剤の製造販売後での NSCLC に対する有効性の欠如を疑わせる結果は得られていないと、申請者は説明している。

また、有効性に影響があると考えられている組織分類別、投与開始前の患者状態（以下、「PS」）別及び臨床病期別の生存期間について検討を行った。その結果、組織分類別及び臨床病期の生存期間については、症例数が少なく、評価が困難であった。PS 別では未治療群、既治療群ともに状態の良い患者である PS1 以下の症例で生存期間が長かったと、申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 2-2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者（65歳以上）、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者における安全性（Fisher検定、有意水準5%）及び有効性（生存率）が検討された。なお、小児及び妊産婦は本調査で登録されなかった。

高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）における副作用発現率は、未治療群でそれぞれ82.5%（151/183例）及び81.3%（130/160例）、既治療群でそれぞれ73.3%（137/187例）及び69.3%（106/153例）であり、いずれの群においても、高齢者と非高齢者との間で副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。有効性については、未治療群及び既治療群のいずれの群も高齢者と非高齢者間で明らかな差は見られなかった。

肝機能障害の有無別の副作用発現率は、未治療群では合併例86.5%（32/37例）及び非合併例81.4%（249/306例）、既治療群では合併例82.4%（28/34例）及び非合併例70.3%（215/306例）であり、いずれの群においても、肝機能障害の有無別の副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。有効性については、未治療群及び既治療群のいずれの群も合併例と非合併例間で明らかな差は見られなかった。

腎機能障害の有無別の副作用発現率は、未治療群では合併例100%（16/16例）及び非合併例81.0%（265/327例）、既治療群では合併例93.3%（14/15例）及び非合併例70.5%（229/325例）であり、いずれの群においても、腎機能障害の有無別の副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。CGCL値別の有効性については、未治療群と既治療群のいずれの群でも明らかな差は見られなかった。

以上より、特別な背景を有する患者に対する新たな対応は不要である、と申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 3. 製造販売後臨床試験

### 3-1. 扁平上皮癌を除く進行NSCLCに対する本剤とカルボプラチンの初回化学療法＋本剤維持療法の製造販売後臨床試験（H3E-JE-JMII試験）

扁平上皮癌を除く進行NSCLC患者を対象に、本剤及びカルボプラチンの初回化学療法並びにそれに続く本剤の維持療法の有効性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同試験（H3E-JE-JMII試験、以下、「JMII試験」）が、平成21年11月から平成24年7月までに、国内24施設で実施された。本試験の目標症例数は100例と設定された。なお、本剤及びカルボプラチンの用法・用量は、いずれも承認用法・用量のとおり設定された。

#### 3-1-1. 有効性

組み入れられた111例のうち、本剤が投与されなかった2例を除く109例が有効性解析対象症例とされた。主要評価項目とされたRECIST ver.1.0に基づく試験担当医師判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）の中央値〔90%CI及び95%CI〕は、5.6〔4.4, 7.1及び4.3, 7.2〕カ月であった。

#### 3-1-2. 安全性

本剤が投与された109例が安全性解析対象症例とされた。安全性の概要は下表のとおりであった。

|              | 安全性の概要    |           |
|--------------|-----------|-----------|
|              | 例数 (%)    |           |
|              | 109例      |           |
|              | 有害事象      | 副作用       |
| 全事象          | 109 (100) | 109 (100) |
| Grade 3以上の事象 | 94 (86.2) | 88 (80.7) |
| 死亡に至った事象     | 0         | 0         |
| 重篤な事象        | 17 (15.6) | 10 (9.2)  |
| 投与中止に至った事象   | 18 (16.5) | 16 (14.7) |

発現率が 20%以上であった副作用は下表のとおりであった。

| 発現率が 20%以上であった副作用                    |           |            |
|--------------------------------------|-----------|------------|
| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA/J ver.15.0) | 例数 (%)    |            |
|                                      | 全 Grade   | Grade 3 以上 |
| 全事象                                  | 109 (100) | 80 (80.7)  |
| 臨床検査                                 |           |            |
| 血小板数減少                               | 65 (59.6) | 33 (30.3)  |
| ALT 増加                               | 56 (51.4) | 7 (6.4)    |
| AST 増加                               | 55 (50.5) | 2 (1.8)    |
| ヘモグロビン減少                             | 52 (47.7) | 18 (16.5)  |
| 白血球数減少                               | 42 (38.5) | 13 (11.9)  |
| 血中乳酸脱水素酵素増加                          | 31 (28.4) | 1 (0.9)    |
| 好中球数減少                               | 30 (27.5) | 22 (20.2)  |
| GGT 増加                               | 27 (24.8) | 3 (2.8)    |
| 胃腸障害                                 |           |            |
| 悪心                                   | 81 (74.3) | 1 (0.9)    |
| 嘔吐                                   | 42 (38.5) | 3 (2.8)    |
| 便秘                                   | 39 (35.8) | 0          |
| 血液及びリンパ系障害                           |           |            |
| 好中球減少症                               | 58 (53.2) | 42 (38.5)  |
| 貧血                                   | 47 (43.1) | 16 (14.7)  |
| 白血球減少症                               | 44 (40.4) | 12 (11.0)  |
| 血小板減少症                               | 32 (29.4) | 13 (11.9)  |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                     |           |            |
| 疲労                                   | 74 (67.9) | 2 (1.8)    |
| 発熱                                   | 22 (20.2) | 1 (0.9)    |
| 代謝及び栄養障害                             |           |            |
| 食欲減退                                 | 82 (75.2) | 6 (5.5)    |
| 皮膚及び皮下組織障害                           |           |            |
| 発疹                                   | 32 (29.4) | 1 (0.9)    |

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT:  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ

重篤な副作用は、10 例 (9.2%) に認められた。複数例で認められた重篤な副作用は血小板減少症 3 例 (2.8%) であった。

投与中止に至った副作用は、16 例 (14.7%) に認められた。複数例で認められた投与中止に至った副作用は、好中球減少症 3 例 (2.8%)、ALT 増加、腎クレアチニン・クリアランス減少及び疲労各 2 例 (1.8%) であった。

JMII 試験で得られた本剤の有効性及び安全性の結果から、本剤とカルボプラチンの導入療法とそれに続く本剤の維持療法の高い忍容性が示され、既に知られている安全性プロファイルとの差異は認められなかった、と申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 3-2. 扁平上皮癌を除く上皮成長因子受容体変異陽性のIV期 NSCLC に対する一次治療としての本剤とゲフィチニブの併用療法とゲフィチニブ単剤療法の無作為化臨床試験 (H3E-CR-JMIT 試験)

扁平上皮癌を除く上皮成長因子受容体変異陽性のIV期 NSCLC 患者を対象に、本剤とゲフィチニブの併用投与 (以下、「P/G 群」) とゲフィチニブ単剤投与 (以下、「G 群」) の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験 (H3E-CR-JMIT 試験、以下、「JMIT 試験」) が、平成 23 年 9 月から、本邦を含む 4 つの国又は地域の 35 施設で実施中である (データカットオフ日: 平成 27 年 4 月 22 日)。本試験の目標症例数は 198 例と設定された。なお、本剤及びゲフィチニブの用法・用量は、いずれも承認用法・用量のとおり

設定された。無作為化された 195 例 (P/G 群 : 129 例、G 群 : 66 例) のうち、製造販売後臨床試験薬が投与されなかった 4 例 (P/G 群 : 3 例、G 群 : 1 例) を除外した 191 例 (P/G 群 : 126 例、G 群 : 65 例) が安全性及び有効性の解析対象とされた。

### 3-2-1. 有効性

主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく試験担当医師判定による PFS の中央値 [95%CI] は、P/G 群で 15.80 [12.58,18.30] カ月、G 群で 10.94 [9.66,13.83] カ月であり、G 群に対する P/G 群の優越性が検証された (ハザード比 [95%CI] : 0.68 [0.48,0.96]、 $p=0.029$ ; Wald 検定)。なお、日本人集団 (P/G 群 : 42 例、G 群 : 15 例) における PFS の中央値 [95%CI] は、P/G 群で 17.05 [10.38,23.79] カ月、G 群で 12.75 [3.22,25.30] カ月であり、全体集団と同様の傾向の結果が得られている。

### 3-2-2. 安全性

全体集団及び日本人集団における P/G 群及び G 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要

|               | 例数 (%)         |            |             |           |               |           |             |          |
|---------------|----------------|------------|-------------|-----------|---------------|-----------|-------------|----------|
|               | 全体集団           |            |             |           | 日本人集団         |           |             |          |
|               | P/G 群<br>126 例 |            | G 群<br>65 例 |           | P/G 群<br>42 例 |           | G 群<br>15 例 |          |
|               | 有害事象           | 副作用        | 有害事象        | 副作用       | 有害事象          | 副作用       | 有害事象        | 副作用      |
| 全事象           | 123 (97.6)     | 118 (93.7) | 63 (96.9)   | 60 (92.3) | 42 (100)      | 42 (100)  | 15 (100)    | 15 (100) |
| Grade 3 以上の事象 | 76 (60.3)      | 53 (42.1)  | 22 (33.8)   | 12 (18.5) | 30 (71.4)     | 25 (59.5) | 8 (53.3)    | 3 (20.0) |
| 死亡に至った事象      | 3 (2.4)        | 2 (1.6)    | 0           | 0         | 1 (2.4)       | 1 (2.4)   | 0           | 0        |
| 重篤な事象         | 26 (20.6)      | 11 (8.7)   | 9 (13.8)    | 1 (1.5)   | 6 (14.3)      | 4 (9.5)   | 4 (26.7)    | 1 (6.7)  |
| 投与中止に至った事象    | 21 (16.7)      | 19 (15.1)  | 6 (9.2)     | 5 (7.7)   | 12 (28.6)     | 12 (28.6) | 1 (6.7)     | 1 (6.7)  |

いずれかの群で発現率が 20%以上であった副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上であった副作用

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA/J ver.18.0) | 例数 (%)         |            |             |            |               |            |             |            |
|--------------------------------------|----------------|------------|-------------|------------|---------------|------------|-------------|------------|
|                                      | 全体集団           |            |             |            | 日本人集団         |            |             |            |
|                                      | P/G 群<br>126 例 |            | G 群<br>65 例 |            | P/G 群<br>42 例 |            | G 群<br>15 例 |            |
|                                      | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade     | Grade 3 以上 | 全 Grade       | Grade 3 以上 | 全 Grade     | Grade 3 以上 |
| 全事象                                  | 118 (93.7)     | 53 (42.1)  | 60 (92.3)   | 12 (18.5)  | 42 (100)      | 25 (59.5)  | 15 (100)    | 3 (20.0)   |
| 血液及びリンパ系障害                           |                |            |             |            |               |            |             |            |
| 貧血                                   | 23 (18.3)      | 4 (3.2)    | 0           | 0          | 10 (23.8)     | 1 (2.4)    | 0           | 0          |
| 胃腸障害                                 |                |            |             |            |               |            |             |            |
| 下痢                                   | 56 (44.4)      | 1 (0.8)    | 31 (47.7)   | 1 (1.5)    | 28 (66.7)     | 0          | 11 (73.3)   | 1 (6.7)    |
| 口内炎                                  | 45 (35.7)      | 5 (4.0)    | 15 (23.1)   | 0          | 19 (45.2)     | 1 (2.4)    | 7 (46.7)    | 0          |
| 悪心                                   | 35 (27.8)      | 1 (0.8)    | 3 (4.6)     | 0          | 18 (42.9)     | 1 (2.4)    | 1 (6.7)     | 0          |
| 便秘                                   | 12 (9.5)       | 0          | 1 (1.5)     | 0          | 10 (23.8)     | 0          | 1 (6.7)     | 0          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                     |                |            |             |            |               |            |             |            |
| 疲労                                   | 35 (27.8)      | 7 (5.6)    | 6 (9.2)     | 0          | 14 (33.3)     | 3 (7.1)    | 1 (6.7)     | 0          |
| 末梢性浮腫                                | 12 (9.5)       | 1 (0.8)    | 0           | 0          | 11 (26.2)     | 1 (2.4)    | 0           | 0          |
| 倦怠感                                  | 12 (9.5)       | 0          | 4 (6.2)     | 0          | 10 (23.8)     | 0          | 4 (26.7)    | 0          |
| 顔面浮腫                                 | 13 (10.3)      | 0          | 1 (1.5)     | 0          | 9 (21.4)      | 0          | 0           | 0          |
| 感染症及び寄生虫症                            |                |            |             |            |               |            |             |            |
| 爪囲炎                                  | 40 (31.7)      | 2 (1.6)    | 14 (21.5)   | 0          | 17 (40.5)     | 1 (2.4)    | 6 (40.0)    | 0          |
| 臨床検査                                 |                |            |             |            |               |            |             |            |
| AST 増加                               | 52 (41.3)      | 7 (5.6)    | 19 (29.2)   | 2 (3.1)    | 24 (57.1)     | 3 (7.1)    | 6 (40.0)    | 1 (6.7)    |
| ALT 増加                               | 48 (38.1)      | 20 (15.9)  | 20 (30.8)   | 5 (7.7)    | 21 (50.0)     | 9 (21.4)   | 6 (40.0)    | 1 (6.7)    |
| 白血球数減少                               | 19 (15.1)      | 4 (3.2)    | 5 (7.7)     | 1 (1.5)    | 10 (23.8)     | 3 (7.1)    | 2 (13.3)    | 0          |
| 代謝及び栄養障害                             |                |            |             |            |               |            |             |            |
| 食欲減退                                 | 40 (31.7)      | 5 (4.0)    | 9 (13.8)    | 0          | 19 (45.2)     | 4 (9.5)    | 6 (40.0)    | 0          |

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA/J ver.18.0) | 例数 (%)         |            |             |            |               |            |             |            |
|--------------------------------------|----------------|------------|-------------|------------|---------------|------------|-------------|------------|
|                                      | 全体集団           |            |             |            | 日本人集団         |            |             |            |
|                                      | P/G 群<br>126 例 |            | G 群<br>65 例 |            | P/G 群<br>42 例 |            | G 群<br>15 例 |            |
|                                      | 全 Grade        | Grade 3 以上 | 全 Grade     | Grade 3 以上 | 全 Grade       | Grade 3 以上 | 全 Grade     | Grade 3 以上 |
| 神経系障害                                |                |            |             |            |               |            |             |            |
| 味覚異常                                 | 17 (13.5)      | 0          | 3 (4.6)     | 0          | 13 (31.0)     | 0          | 2 (13.3)    | 0          |
| 皮膚及び皮下組織障害                           |                |            |             |            |               |            |             |            |
| ざ瘡様皮膚炎                               | 48 (38.1)      | 2 (1.6)    | 28 (43.1)   | 1 (1.5)    | 28 (66.7)     | 0          | 11 (73.3)   | 0          |
| そう痒症                                 | 44 (34.9)      | 0          | 21 (32.3)   | 1 (1.5)    | 18 (42.9)     | 0          | 4 (26.7)    | 0          |
| 皮膚乾燥                                 | 32 (25.4)      | 1 (0.8)    | 23 (35.4)   | 0          | 23 (54.8)     | 0          | 9 (60.0)    | 0          |

日本人集団において死亡に至った副作用は、P/G 群 1 例 (2.4%)、G 群 0 例であり、その事象は肺臓炎であった。重篤な副作用は、P/G 群 4 例 (9.5%)、G 群 1 例 (6.7%) に認められ、その事象は、P/G 群の血中クレアチニン増加、脱水、肝酵素上昇、肺感染及び肺臓炎各 1 例 (2.4%)、G 群の ILD1 例 (6.7%) であった。投与中止に至った副作用は、P/G 群 12 例 (28.6%)、G 群 1 例 (6.7%) に認められ、その事象は P/G 群の ALT 増加及び肺臓炎各 3 例 (7.1%)、AST 増加 2 例 (4.8%)、血中クレアチニン増加、味覚異常、疲労及び肝酵素上昇各 1 例 (2.4%)、G 群の ILD1 例 (6.7%) であった。

申請者は、JMIT 試験で得られた安全性の結果について、以下のとおり説明している。

JMIT 試験において、G 群と比較して P/G 群で全副作用、死亡に至った副作用等の発現率が高かったものの、①NS01 試験における副作用の発現状況 (全副作用：114/114 例 (100%)、死亡に至った副作用：1/114 例 (0.9%)、重篤な副作用：10/114 例 (8.8%)、投与中止に至った副作用：14/114 例 (12.3%)) と大きく異ならないと考えること、及び②認められた事象は本剤の既知の副作用であったことを考慮すると、新たな対応は不要であると考えます。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は 1,153 例 2,014 件 [特定使用成績調査 (AK01 調査：311 例 726 件、HS01 調査：127 例 200 件)、製造販売後臨床試験 (JMII 試験：10 例 12 件、JMIT 試験：4 例 5 件)、自発報告 (文献・学会情報含む) 666 例 1,022 件、その他 (他社臨床試験等) 35 例 49 件] であり、うち、使用上の注意から予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 320 例 445 件 (特定使用成績調査 (AK01 調査：44 例 61 件、HS01 調査：23 例 30 件)、製造販売後臨床試験 (JMII 試験：3 例 4 件、JMIT 試験：1 例 1 件)、自発報告 226 例 322 件、その他 (他社臨床試験等) 23 例 27 件)、使用上の注意から予測できる (以下、「既知の」) 重篤な副作用は 943 例 1,569 件 [特定使用成績調査 (AK01 調査：297 例 665 件、HS01 調査：110 例 170 件)、製造販売後臨床試験 (JMII 試験：8 例 8 件、JMIT 試験：3 例 4 件)、自発報告 507 例 700 件、その他 (他社臨床試験等) 18 例 22 件] であった。

死亡に至った副作用は 139 例 191 件であり、うち、未知の副作用は 138 例 188 件、既知の副作用は 2 例 3 件であった。

再審査期間終了以降から平成 28 年 3 月 31 日までに機構に報告された重篤な副作用は 173 例 254 件であり、このうち、未知の副作用は 45 例 65 件、既知の副作用は 141 例 189 件であった。また、死亡に至った副作用は 16 例 26 件であり、いずれも未知の副作用であった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 28 年 3 月 31 日までに報告された未知の重篤な副作用のうち、10 件以上集積された事象は、ILD<sup>9)</sup> 72 件、播種性血管内凝固 28 件、肺塞栓症 21 件、肺炎<sup>9)</sup> 14 件、敗血症<sup>9)</sup> 11 件、急性呼吸窮迫症候群 10 件であった。また、死亡に至った未知の副作用のうち、10 件以上集積された事象は、ILD<sup>9)</sup> 71 件及び肺炎<sup>9)</sup> 14 件であった。

<sup>9)</sup> 事象としては添付文書の副作用の項等に記載されているものの、症状の程度等が記載内容と一致しないもの (死亡等) が未知の事象として集計されている。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 28 年 3 月 31 日までに感染症報告は報告されていない。

申請者は、上記の副作用報告について、以下のように説明している。

ILD 及び急性呼吸窮迫症候群については「間質性肺炎等の重篤な肺毒性」として、肺炎及び敗血症については「感染症」として、添付文書において既に注意喚起していることを踏まえ、新たな対応は不要と考える。

また、播種性血管内凝固、肺塞栓症、深部静脈血栓症、及び脳梗塞については、下記の点より、現時点では新たな対応は不要と考える。

- 当該事象が認められた患者において、血栓塞栓症等が副作用として知られている CDDP 又はカルボプラチンが併用されていること等、本剤以外の要因も考えられること。
- 進行がん患者における当該事象の発現率が 4～20%と報告されていること（医学のあゆみ 2008; 225: 39-45）を考慮すると、AK01 調査及び HS01 調査における血栓塞栓症に関する副作用発現率はそれぞれ 0.9%（8/903 例）及び 1.5%（10/683 例）であり、本剤投与により当該事象の発現リスクの増加は認められていないと考えられること。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 5. 相互作用

相互作用に関する報告として、再審査期間中に副作用報告 3 例（カルボプラチン併用時の抗利尿ホルモン不適合分泌 1 例、エダラボン併用時の血小板数減少 1 例、ベバシズマブ（遺伝子組換え）併用時の血小板数減少及び白血球数減少 1 例）を入手し、さらに再審査期間終了以降から平成 28 年 3 月 31 日までに、副作用報告 1 例（アンピシリン及びスルバクタムナトリウム併用時の好中球数減少症、血小板数減少及び貧血）を入手したが、現時点で得られている情報から相互作用を積極的に疑う根拠はなく、新たな対応は不要と考える、と申請者は説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 28 年 3 月 31 日時点において、114 の国又は地域で承認され、109 の国又は地域で販売されている。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 28 年 3 月 31 日までに、本邦において実施された重大な措置はなかった。

再審査期間中に報告された外国措置報告は 1 件である。当該報告は、製造工程上の不具合により、一部の製品ロットの無菌性に影響を及ぼす可能性があることが判明し、自主回収を開始したものである。当該ロットは日本には輸入されておらず、日本で流通している製品の品質に問題はなく、本邦での対応は不要であった。また、再審査期間終了以降から平成 28 年 3 月 31 日までに報告された外国措置報告はなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 28 年 3 月 31 日までに報告された研究報告はなかった。

## 8. 承認条件

本剤は、悪性中皮腫の承認条件として「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。」が付されていた（「平成 18 年 11 月 20 日付け審査報告書 アリムタ注射用 500 mg」参照）。申請者は、

承認条件に対する本調査を実施し、再審査申請資料として提出した旨を説明している。

機構は、提出された資料から、承認条件である製造販売後調査が適切に実施されていること、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることから、承認条件については対応されたものと判断した。

#### **総合評価**

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上