

## 審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ザノサー点滴静注用1g  
[一 般 名] ストレプトゾシン  
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 1 月 31 日

### [審 議 結 果]

平成 26 年 9 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正後	訂正前
25	14	4.3	4.3 <u>5</u>

(下線部削除)

## 審査報告書

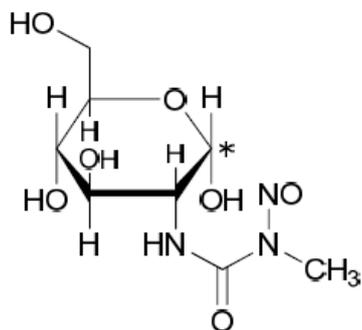
平成 26 年 8 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ザノサー点滴静注用 1g
- [一 般 名] ストレプトゾシン
- [申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 26 年 1 月 31 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にストレプトゾシン 1.0g を含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



及びC\* 位エピマー

分子式 : C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

分子量 : 265.21

化学名 :

(日本名) 2-デオキシ-2-(3-メチル-3-ニトロソウレイド)-D-グルコピラノース

(英 名) 2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (23 薬) 第 256 号、平成 23 年 11 月 16 日付け薬食審査発 1116 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- [審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

## 審査結果

平成 26 年 8 月 26 日

[販 売 名] ザノサー点滴静注用 1g  
[一 般 名] ストレプトゾシン  
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 1 月 31 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、腎障害、肝障害、骨髄抑制、悪心・嘔吐及び耐糖能異常については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 膵・消化管神経内分泌腫瘍

[用法・用量] 下記用法・用量のいずれかを選択する。

#### 1. 5 日間連日投与方法：

通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 回 500mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回 5 日間連日点滴静脈内投与し、37 日間休薬する。  
これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

#### 2. 1 週間間隔投与方法：

通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 週間ごとに 1 日 1 回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回の投与量は 1,500mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を超えないこと。

[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。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 7 月 18 日

### I. 申請品目

[販売名]	ザノサー点滴静注用 1g
[一般名]	ストレプトゾシン
[申請者名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 1 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にストレプトゾシン 1.0g を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	膵・消化管神経内分泌腫瘍
[申請時用法・用量]	患者の状態に合わせて、下記用法・用量のいずれかを選択する。 (1) 通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 日 500mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回 30 分～2 時間かけて 5 日間連日点滴静脈内投与し、37 日間休薬する。この 6 週間を 1 コースとして繰り返す。 (2) 通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 日 1,000mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 1 週間ごとに 1 日 1 回 30 分～2 時間かけて点滴静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減し、1 回の投与量は 1,500mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を超えないこととする。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原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

##### (1) 申請品目の概要

ストレプトゾシン（以下、「本薬」）は、米国 Upjohn Research Laboratories 社により、*Streptomyces achromogenes* から分離されたニトロソウレア系抗悪性腫瘍剤である。本薬は、グルコーストランスポーター-2 を介して細胞に取り込まれた後、DNA をアルキル化し、DNA の合成を阻害することにより、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

##### (2) 開発の経緯等

海外において、米国 Upjohn Research Laboratories 社により、進行固形癌患者を対象に、1968 年 9 月から本薬の第 I 相試験 (Sadoff 1970 試験) が実施された。その後、遠隔転移を有する膵島細胞癌患者を対象とした医師主導試験 (Broder 1973 試験) 等が実施され、当該試験等の公表論文を基に、米国では Upjohn Research Laboratories 社により本薬の承認申請が行われ、1982 年 5 月に「ZANOSAR is indicated in the treatment of metastatic islet cell carcinoma of the pancreas. Responses have been obtained with both functional and nonfunctional carcinomas. Because of its inherent renal toxicity, therapy with this drug should be limited to patients with symptomatic or progressive metastatic disease.」を効能・効果として承認された。また、上記の試験の公表論文に加えて、遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者を対象とした医師主導試験 (Moertel 1979 試験及び Bukowski 1987 試験) の公表論文等を基に、フランスでは Upjohn Research Laboratories 社により本薬の承認申請が行われ、1985 年 2 月に遠隔転移を有する膵島細胞癌及びカルチノイド腫瘍に関する効能・効果で承認された。

なお、2014 年 6 月時点において、本薬は膵・消化管神経内分泌腫瘍に関する効能・効果にて 5 カ国で承認されている。

本邦では、2005 年 7 月に開催された第 5 回未承認薬使用問題検討会議において、「国内で

膵島細胞癌を対象とした本剤の治験が早急に行われるよう検討すべき」と結論付けられ (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/dl/s0722-6c5.pdf>)、また、2010年4月に開催された第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年5月に厚生労働省から申請者に対して本薬の膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する開発が要請された ([http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html))。以上を踏まえ、申請者により、膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に、2011年8月から第I/II相試験 (NPC-10-1 試験) が実施された。今般、当該試験及び海外臨床試験を主な根拠資料として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は「膵・消化管神経内分泌腫瘍」を予定される効能・効果として、2011年11月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(23 薬) 第 256 号)。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 特性

原薬は、微黄白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、pH、融点、旋光度、分配係数、吸湿性及び熱分析について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、質量スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -及び  $^{13}\text{C}$ -NMR) により確認されている。また、原薬は  $\alpha$ -及び  $\beta$ -アノマーの混合物である。

##### 2) 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXXを出発物質として合成される。なお、出発物質について、承認申請時にはXXXXXXXXXXと設定されていたが、承認申請後に、よりXXXXXXXXXX化合物であるXXXXXXXXXXに変更された。

重要工程として、XXXXXXXXXXの合成工程及びストレプトゾシンの合成工程が設定されている。また、重要中間体としてXXXXXXXXXXが管理されている。

##### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験 (高速液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」))、純度試験 (重金属、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー))、強熱残分、水分及び定量法 (HPLC) が設定されている。

##### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりであり、長期保存試験及び加速試験の結果、原薬は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3ロット	5±3℃	—	ポリエチレン袋 (二重)	24 カ月
加速試験	実生産スケール： 3ロット	25±2℃	60±5%RH	+ <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ボトル (密栓)	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをXXXXXXXXXXボトルで遮光して冷蔵保存するとき、XXXXカ月と設定された。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中にストレプトゾシン 1.0g を含有し、生理食塩液にて用時溶解して使用する点滴静注用注射剤である。製剤には、無水クエン酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。容器及び施栓系として無色ガラス製バイアル及びブチルゴム製ゴム栓が用いられ、二次包装は紙箱である。

### 2) 製造方法

製剤は、溶解、全量調整、清澄ろ過、ろ過滅菌、充填、半打栓、仕込み、凍結、一次乾燥、二次乾燥、全打栓、取出し、巻き締め及び包装からなる工程により製造される。重要工程として、XXXXXXXXXX工程が設定されている。

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー、紫外可視吸光度測定法）、pH、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法が設定されている。

### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりであり、長期保存試験及び加速試験の結果、製剤は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	5±3℃	—	ガラス製バイアル	24 カ月
加速試験	実生産スケール： 3 ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラス製バイアル及び紙箱で包装し遮光して冷蔵保存するとき XXXX カ月と設定された。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

### 残留溶媒について

機構は、「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」（平成 10 年 3 月 30 日付け医薬審第 307 号、以下、「ICH Q3C ガイドライン」）における医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒（クラス 1）である **残留溶媒A\*** について、原薬の残留溶媒の申請規格値が XXXX ppm 以下と設定され、当該ガイドラインで規定されている医薬品中の濃度限界値である 5ppm を超えていたことから、原薬又は製剤において、当該ガイドラインで規定された医薬品中の濃度限界値（5ppm）を担保可能な規格の設定を求め、申請者は以下のように回答した。

製剤の製造方法において、中間製品（XXXXXXXXXX）の管理項目として **残留溶媒A\*** の残留溶媒を「5ppm 以下」と設定し、医薬品中の当該溶媒の濃度を管理する。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、**残留溶媒A\*** は、ICH Q3C ガイドラインにおける使用を避けるべき溶媒であることから、引き続き当該溶媒を使用しない製造方法の開発について検討することが望ましいと考える。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) DNA合成に対する作用 (報告書 *Cancer Res* 1981; 41: 2786-90、*Cancer Res* 1970; 30: 2017-23 [すべて参考資料])

<sup>14</sup>C 標識したストレプトゾシン (以下、「本薬」) がラットに単回静脈内投与され、肝臓、腎臓、小腸、脳及び膵臓における本薬による DNA のアルキル化 (メチル化) が液体シンチレーションカウンターにより検討された。その結果、肝臓、腎臓、小腸及び膵臓において、本薬による DNA のアルキル化が認められた。

また、マウスリンパ性白血病由来 L1210 細胞株を用いて、DNA、RNA 及びタンパクの合成に対する本薬の阻害作用が、<sup>3</sup>H 標識したチミジン、アデノシン及びウリジン並びに <sup>14</sup>C 標識したリシンを用いてそれぞれ検討された (下表)。

DNA、RNA 及びタンパク合成に対する本薬の阻害作用 (対照 (生理食塩水) に対する本薬の阻害率 (%))

本薬 (mg/mL)	阻害率 (%)				
	DNA		RNA		タンパク
	<sup>3</sup> H-チミジン	<sup>3</sup> H-アデノシン	<sup>3</sup> H-ウリジン	<sup>3</sup> H-アデノシン	<sup>14</sup> C-リシン
2.5	98	73	51	62	56
5	99	93	84	85	89

#### 2) 細胞周期に対する作用 (報告書 *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C1033-40 [参考資料])

マウス骨格筋芽細胞由来 C2C12 細胞株を用いて、本薬の細胞周期に対する作用がフローサイトメトリーにより検討された。その結果、本薬により G2/M 期で細胞周期の停止が認められた。

#### 3) DNA 修復酵素に対する作用 (報告書 *Cancer Res* 1988; 48: 1521-7 [参考資料])

ヒト前骨髄性白血病由来 HL-60 細胞株を用いて、DNA 修復酵素である O<sup>6</sup>-アルキルグアニン-DNA アルキルトランスフェラーゼに対する本薬の活性阻害作用が、<sup>3</sup>H 標識されたメチル化 DNA から除去された <sup>3</sup>H-メチル基の量を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 86µmol/L であった。

#### 4) 腫瘍細胞に対する作用 (報告書 *Gen Pharmacol* 1987; 18: 293-7、*Cancer Res* 1970; 30: 2017-23、*Cancer Res* 1988; 48: 1521-7、*Cancer Chemother Rep* 1972; 56: 709-20 [すべて参考資料])

##### 膵神経内分泌腫瘍由来:

放射線照射により生じたラットインスリノーマ細胞及びラットインスリノーマ由来 RINm5F 細胞株に対する本薬 8mmol/L の殺細胞作用が、トリパンブルー染色により検討された。その結果、各細胞約 200 個あたりの本薬処理による死細胞数の割合 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 53.3±6.7 及び 45.8±4.9% (いずれも n=5) であった。

##### 膵神経内分泌腫瘍以外の腫瘍由来:

##### i) *in vitro*

HL-60 細胞株に対する本薬の細胞増殖抑制作用がコロニー形成を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 300µmol/L であった。

##### ii) *in vivo*

L1210 細胞株が腹腔内移植されたマウスに、移植した翌日から本薬 (50~300mg/kg) が 1 日 1 回連日腹腔内、皮下及び経口投与され、生存期間に及ぼす本薬の影響が検討された (下表)。本薬 50 及び 100mg/kg 腹腔内及び皮下投与で生存期間の延長が認められた、と申請者

は説明している。

**L1210 細胞株移植マウスにおける本薬の延命効果**

本薬の投与量 (mg/kg)	生存期間の延長割合 (%) *1		
	腹腔内投与	皮下投与	経口投与
50	153	127	—*3
100	173	133	113
150	—*2	—*2	—*3
200	—*3	—*3	113
300	—*3	—*3	120

n=8、\*1：対照（無処理）群の生存期間中央値を100%とした際の本薬群の生存期間中央値の割合、\*2：毒性により評価不能、\*3：実施なし

## (2) 安全性薬理試験

### 1) 中枢神経系に及ぼす影響（報告書 Brain Res 1990; 532: 95-100 [参考資料]、B110554）

ラット（雄 3～6 例/群）に本薬 15、30 及び 60mg/kg が単回静脈内投与され、一般症状及び行動に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、60mg/kg 群で尿量の増加が認められた。

ラット（雄 5～6 例/群）に本薬 55mg/kg が単回腹腔内投与され、自発運動量に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により自発運動量の低下が認められた。

### 2) 心血管系に及ぼす影響（報告書 Diabetes 1985; 34: 876-83、J Cardiovasc Pharmacol 1983; 5: 260-5 [すべて参考資料]、B110553）

カニクイザル（雄 3 例/群）に本薬 5 及び 15mg/kg が 3 サイクル静脈内投与（1 サイクル：5 日間連日投与後 37 日間休薬）され、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）、心拍数及び心電図に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

ラット（雄 18～20 例/群）に本薬 55mg/kg が単回腹腔内投与され、大動脈の強度等に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により大動脈の構成成分（コラーゲン及びエラスチン）量の減少等が認められたものの、大動脈の強度に及ぼす影響は認められなかった。

なお、本薬 65mg/kg を単回静脈内投与して糖尿病を発症したラットにおいて、以下の影響が認められた。

- 心室機能（左心室圧、左心室内圧立ち上がり速度及び左心室内圧下降速度）に及ぼす本薬の影響が検討された結果、いずれも減少した（雄 5～10 例/群）。
- 血圧及び心拍数に及ぼす本薬の影響が検討された結果、いずれも低下した（雄 6 例/群）。

### 3) 呼吸器に及ぼす影響（報告書 B110553）

カニクイザル（雄 3 例/群）に本薬 5 及び 15mg/kg が 3 サイクル静脈内投与（1 サイクル：5 日間連日投与後 37 日間休薬）され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

### 4) 膵臓機能等に及ぼす影響（報告書 J Clin Invest 1969; 48: 2129-39、Am J Transplantation 2003; 3: 267-72、Nature 1981; 294: 284-6 [すべて参考資料]）

マウス、ラット及びヒト由来膵島細胞を用いて、グルコース 1.7 及び 16.7mmol/L 添加時のインスリン量に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、マウス、ラット及びヒトではそれぞれ本薬 1、1 及び 12mmol/L 投与群において、グルコース 16.7mmol/L により誘発されたインスリン分泌の抑制作用が認められた。

ラット（雄 5～17 例/群）に本薬 25、35、45、55、65 及び 100mg/kg が単回静脈内投与され、糖尿病発症に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、45mg/kg 以上の群で糖尿病の発症が認められた。

カニクイザル（雄 4 又は 20 例/群）に本薬 55 及び 100mg/kg が単回静脈内投与され、クレアチニン、C-ペプチド及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）量、並びに糖尿病発症に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、55 及び 100mg/kg 群で C-ペプチド値の減少、クレアチニン及び AST 値の上昇、並びに糖尿病の発症が認められた。

なお、上記の動物以外の検討として、マウス及びハムスターにおいても本薬投与により糖尿病の発症が認められた。

#### 5) 消化管機能に及ぼす影響（報告書 Gut 1990; 31: 660-2、Physiol 1989; 39: 559-70 [すべて参考資料]）

ラット（雄 10～12 例/群）に本薬 45mg/kg が単回静脈内投与され、胃腸管輸送能に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、対照（溶媒：クエン酸添加生理食塩水）群と比較して本薬投与により胃から盲腸までの輸送時間の延長が認められた。

ラット（雄 5 例/群）に本薬 60mg/kg が単回静脈内投与され、消化管の形態に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により小腸の延長、十二指腸の単位長さあたりの湿重量の増加、及びすべての腸管（小腸、大腸、十二指腸、空腸、回腸及び近位結腸）の最大体積の増加が認められた。

#### 6) その他の機能に及ぼす影響（報告書 Gen Pharmacol 1991; 22: 305-11、Horm Metab Res 2004; 36: 142-7 [すべて参考資料]）

ラット（雄 10 例/群）に本薬 60mg/kg が単回腹腔内投与され、一般状態、排尿回数、平均尿排泄量等に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により体重減少、血清グルコース値の上昇、膀胱条片重量の増加、並びに摂水量、尿排泄量及び排尿回数の増加が認められた。

ラット（雄 35 例/群）に本薬 50mg/kg が単回静脈内投与され、赤血球変形能に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により赤血球変形能が低下した。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、消化管神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性の根拠は脆弱であるものの、膵神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

##### (1) 本薬の作用機序及び膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性について

本薬の申請効能・効果は、「膵・消化管神経内分泌腫瘍」と設定されており（「4. (iii) <審査の概略> (3) 効能・効果について」の項参照）、申請者は、本薬の作用機序及び膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、ニトロソウレア系のアルキル化剤であり、DNAをアルキル化することで、DNA合成、DNAの正常な二本鎖構造の形成等を阻害し、細胞周期をG2/M期に停止させること等により細胞死をもたらし、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

また、本薬の特性として、化学構造としてメチルニトロソウレアにグルコース残基が付加しているため、膵島のβ細胞に発現しているグルコーストランスポーター（以下、「GLUT」）2を介して膵島細胞内への取込みが促進され（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 4) トランスポーター」の項参照）、骨髄等に対する毒性を減弱する。一方、当該グルコース残基は本薬のアルキル化作用も減弱すると考えられており、本薬のアルキル化作用は他のニトロソウレア系のアルキル化剤のアルキル化作用と比較して弱い（Cancer Res 1977; 37: 3321-8）。

以上の本薬の作用機序及び特性、並びにインスリノーマ細胞に対して本薬の殺細胞作用が認められたこと（「<提出された資料の概略> (1) 4) 腫瘍細胞に対する作用」の項参照）を踏まえると、膵神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性は期待できると考える。また、消

消化管神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性についても、消化管神経内分泌腫瘍における GLUT2 の発現状況は不明であるものの、本薬がニトロソウレア系のアルキル化剤であることを踏まえると期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序及び膵神経内分泌腫瘍に対する有効性に関する申請者の説明は受け入れ可能と考える。

一方、消化管神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性については、下記の点を踏まえると、非臨床の観点からは根拠が脆弱であると考ええる。

- 本薬のアルキル化作用は他のニトロソウレア系のアルキル化剤のアルキル化作用と比較して弱く、かつ GLUT2 を介して膵島細胞内への取込みが促進される特性を有しているものの、消化管神経内分泌腫瘍における GLUT2 の発現状況が不明であること。
- 消化管神経内分泌腫瘍由来の細胞等に対して、本薬の殺細胞作用等を示した試験成績は得られていないこと。

## (2) 安全性薬理試験で認められた所見について

機構は、安全性薬理試験で認められた所見（「<提出された資料の概略> (2) 安全性薬理試験」の項参照）を踏まえ、本薬の臨床使用時における注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

マウス、ラット、ハムスター及びサルにおいて認められた耐糖能異常について、臨床使用時の情報（「4. (iii) <審査の概略> (2) 6 耐糖能異常」の項参照）から、糖尿病発症のリスクは低いと考えるものの、本薬が膵島のβ細胞を破壊し、インスリン分泌を抑制することにより糖尿病を発症させる可能性は否定できないことから、定期的に血糖値の検査を行い、耐糖能異常が認められた場合には適切な処置を行う旨を添付文書で注意喚起する。

ラットで認められた消化器系に対する影響（胃腸管輸送能の低下及び腸管体積の増加）について、臨床使用時の情報（「4. (iii) <審査の概略> (2) 1 本薬の安全性プロファイルについて」の項参照）から、便秘及び下痢が本薬に関連している可能性があることから、便秘及び下痢について発現の可能性を添付文書に記載し、注意喚起する。

その他の所見については、①糖尿病を発症させる投与量を用いた検討において認められており、糖尿病による二次的な作用と考えること、及び②臨床試験において当該所見は認められていないことから、本薬の臨床使用における問題はなく、注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

糖尿病、便秘及び下痢に関する申請者の説明を了承した。また、その他の所見に関しては、すべてが糖尿病による二次的な作用によるものか否かについて結論付けることは困難であるものの、臨床試験において当該所見は認められていないことを考慮すると、申請者の説明は受け入れ可能と考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

非臨床の薬物動態（以下、「PK」）に関する評価資料として、サルを用いた反復静脈内投与試験の成績が提出された。また、参考資料として、本薬を静脈内及び腹腔内投与した際の PK、本薬のトランスポーター等に関する公表論文が提出された。

## (1) 吸収

### 1) 単回投与

雄性マウスに本薬 200mg/kg が単回静脈内投与され、血清中本薬濃度が検討された。本薬

は速やかに消失 ( $t_{1/2}$ : 約 5 分) し、投与 2 時間後における血清中本薬濃度は検出下限 ( $1\mu\text{g/mL}$ ) 未満であった (Cancer Res 1968; 28: 1501-6)。

雌性マウスに本薬又は  $^3\text{H}$  で標識した本薬 (以下、「 $^3\text{H}$  標識本薬」) 100、300 及び  $1,000\text{mg/kg}$  が単回腹腔内投与され、血漿中の本薬及び放射能濃度が検討された。血漿中本薬濃度は、血漿中放射能濃度と比較して低値を示した (Cancer Chemother Rep 1974; 58: 157-65)。以上より、本薬は投与後速やかに代謝されると考える、と申請者は説明している。

イヌ (性別不明) に本薬  $20\text{mg/kg}$  が単回静脈内投与され、血漿中本薬濃度が検討された。本薬の  $t_{1/2}$  は 4~5 分であった (Cancer Chemother Rep 1974; 58: 157-65)。

## 2) 反復投与

雌雄サルに本薬 15、30 及び  $60\text{mg/kg}$  が 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与され、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。本薬の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-24}$  に明確な性差は認められなかった。また、検討された用量範囲において、投与 1 日目の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-24}$ 、並びに投与 5 日目の  $C_{\text{max}}$  は概ね用量比例性を示したが、投与 5 日目の  $\text{AUC}_{0-24}$  は  $30\text{mg/kg}$  群と  $60\text{mg/kg}$  群との間で用量比を上回って上昇した。さらに、15 及び  $30\text{mg/kg}$  群では  $\text{AUC}_{0-24}$  に対する反復投与の影響は認められなかったが、 $60\text{mg/kg}$  群における  $\text{AUC}_{0-24}$  は投与 1 日目と比較して投与 5 日目で高値を示した。

①投与 5 日目の  $\text{AUC}_{0-24}$  が  $30\text{mg/kg}$  群と  $60\text{mg/kg}$  群との間で用量比を上回って上昇したこと、及び② $60\text{mg/kg}$  群においてのみ反復投与による  $\text{AUC}_{0-24}$  の上昇が認められたことについて、 $60\text{mg/kg}$  群では本薬の投与により肝障害及び腎障害が認められていたこと (「(iii) <提出された資料の概略> (2) 2) カニクイザル 1 サイクル投与毒性試験」の項参照) を踏まえると、本薬の高用量投与による全身状態の悪化又は肝障害及び腎障害に伴う本薬の消失速度の低下に起因する可能性がある、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄サル、反復静脈内投与)

投与量 (mg/kg)		15		30		60	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	投与 1 日目	77.4	91.7	188	163	349	453
	投与 5 日目	82.9	96.9	168	91.9	287	233
$\text{AUC}_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	投与 1 日目	136	135	373	263	595	649
	投与 5 日目	136	136	325	326	1,000	895

個別値

## (2) 分布

### 1) 組織分布

マウス (性別不明) に 3'位のメチル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (以下、「 $3'\text{-Me-}^{14}\text{C}$  標識本薬」)  $8.5\text{mg/kg}$  が単回静脈内投与され、オートラジオグラフィにより、放射能の組織分布が定性的に検討された。投与後、膵臓で放射能が認められ、膵臓中の放射能のほとんどは膵島に分布した。また、投与 4 及び 24 時間後における放射能濃度は膵島で最も高く、肝臓、腎臓、唾液腺、ハーダ氏腺、骨髄、消化管粘膜、脾、腸内容物及び膀胱でも放射能が認められた (J Endocrinol 1976; 69: 455-6)。

雄性ラットに 1 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (以下、「 $1\text{-}^{14}\text{C}$  標識本薬」)、2'位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (以下、「 $2'\text{-}^{14}\text{C}$  標識本薬」) 及び  $3'\text{-Me-}^{14}\text{C}$  標識本薬  $70\text{mg/kg}$  がそれぞれ単回静脈内投与され、放射能の組織分布が検討された。投与後、腎臓及び肝臓で放射能濃度が高値を示し、当該組織における放射能濃度は経時的に低下したが、投与 24 時間後においても放射能が認められた。また、小腸粘膜でも投与 24 時間後において放射能が認められた。さらに、膵臓では、 $2'\text{-}^{14}\text{C}$  標識本薬群及び  $3'\text{-Me-}^{14}\text{C}$  標識本薬群において放射能が認

められた一方で、 $1\text{-}^{14}\text{C}$  標識本薬群においては放射能がほとんど認められなかった。腎臓、肝臓、小腸粘膜及び膵臓における放射能濃度は特に  $3\text{'-Me-}^{14}\text{C}$  標識本薬群で高値を示したことを踏まえると、腎臓、肝臓、小腸粘膜及び膵臓に残留した放射能は、主に本薬の  $3\text{'}$ 位のメチル基由来の炭素が保持された代謝物に由来すると考えられることから、本薬の分子開裂により生成した  $^{14}\text{C}$  を含むジアゾニウムイオンが DNA 又はタンパクをアルキル化したため、組織内に放射能が残留した可能性がある、と申請者は説明している。一方、いずれの放射標識体を用いた場合にも、脳内への放射能の分布は認められず、本薬又は代謝物の血液・脳関門の透過性は低いことが示唆された (Biochem J 1974; 142: 673-83)。

雌性マウスに  $^3\text{H}$  標識本薬 300mg/kg が単回腹腔内投与され、放射能の組織分布が検討された。いずれの測定時点 (投与 0.5~24 時間後) においても、血漿中と比較して肝臓、腎臓及び腸で放射能濃度が高値を示し、特に腎臓では投与 1 時間後まで顕著に高い放射能濃度が認められた (300mg eq/g 以上)。また、膵臓及び肺では投与 1~12 時間後において、血漿中と比較してわずかに高い放射能濃度が認められた (Cancer Chemother Rep 1974; 58: 157-65)。腎臓において投与 1 時間後まで高い放射能濃度が認められたことから、本薬又は代謝物は、投与後速やかに腎排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

雌雄イヌに  $3\text{'-Me-}^{14}\text{C}$  標識本薬 2mg が単回静脈内投与され、放射能の組織分布が検討された結果、いずれの測定時点 (投与 1~24 時間後) においても、放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓で高値を示した (J Nucl Med 1974; 15: 572-6)。

マウス、ラット、ネコ、サル及びイヌにそれぞれ本薬 100、100、30、100 及び 20mg/kg が単回静脈内投与され、投与 30 分後における組織中本薬濃度が検討された。いずれの動物種においても、組織中本薬濃度は肝臓及び腎臓で高値を示した (Cancer Chemother Rep 1974; 58: 157-65)。

## 2) 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていないものの、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において催奇形性が認められていること (「(iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照) から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行すると考えられる、と申請者は説明している。

## 3) 組織中核酸及びタンパクとの結合

雄性ラットに  $2\text{'-}^{14}\text{C}$  標識本薬及び  $3\text{'-Me-}^{14}\text{C}$  標識本薬 50mg/kg がそれぞれ単回静脈内投与され、肝臓、腎臓及び膵臓の核酸及びタンパク画分中の放射能濃度が検討された。 $3\text{'-Me-}^{14}\text{C}$  標識本薬群では、肝臓、腎臓及び膵臓の核酸及びタンパク画分のいずれにおいても放射能濃度は高値を示したが、その中でも膵臓のタンパク画分中放射能濃度が最も高値であった。一方、 $2\text{'-}^{14}\text{C}$  標識本薬群では、 $3\text{'-Me-}^{14}\text{C}$  標識本薬群と比較して、肝臓、腎臓及び膵臓の核酸及びタンパク画分中の放射能濃度はいずれも低値を示した (Biochem Pharmacol 1981; 30: 1907-13)。

以上より、核酸及びタンパクには、主に本薬の  $3\text{'}$ 位のメチル基由来の炭素が保持された代謝物が結合すると考えられる、と申請者は説明している。

## 4) トランスポーター

GLUT1 又は 2 を強制発現させたラット脳下垂体前葉由来 AtT20ins 細胞株、及び GLUT2 を強制発現させたラットインスリンノーマ由来 RIN1046-38 細胞株を用いて、本薬の細胞内への取込みが検討された。その結果、GLUT2 を強制発現させていない AtT20ins 細胞株及び RIN1046-38 細胞株と比較して、GLUT2 を強制発現させた AtT20ins 細胞株及び RIN1046-38

細胞株で、本薬の取込みはそれぞれ増加した。一方、GLUT1 を強制発現させていない AtT20ins 細胞株と比較して、GLUT1 を強制発現させた AtT20ins 細胞株で、本薬の取込みに明確な差異は認められなかった (Diabetes 1994; 43: 1326-36)。

以上より、本薬の細胞内への取込みには GLUT2 が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

### (3) 代謝

ラット肝ホモジネートと 1-<sup>14</sup>C 標識本薬又は 2'-<sup>14</sup>C 標識本薬をインキュベートした結果、いずれにおいても代謝物として M1 及び M2 が検出された (Diabetologia 1976; 12: 483-8)。

雄性ラットに 1-<sup>14</sup>C 標識本薬、2'-<sup>14</sup>C 標識本薬及び 3'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬 70mg/kg がそれぞれ単回静脈内投与され、ラジオ薄層クロマトグラフィー法により、本薬の尿中代謝物が検討された。1-<sup>14</sup>C 標識本薬及び 2'-<sup>14</sup>C 標識本薬の投与 6 時間後までの尿中において、主に未変化体が検出され、M1 及び M2 も検出された。また、3'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬の投与 6 時間後までの尿中において、未変化体のみが検出された。

本薬の代謝について、1-<sup>14</sup>C 標識本薬群と比較して 2'-<sup>14</sup>C 標識本薬群で、尿中から検出された代謝物と肝ホモジネートとのインキュベートにより検出された代謝物が同じであったこと、並びに 3'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬群では尿中に未変化体のみが検出されたことを踏まえると、ラットにおける本薬の主な代謝経路は、2'位の炭素と 3'-メチル基との間での分子開裂であると考えられる。また、雌性マウスに 3'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬を単回静脈内投与した際、放射能が呼気中に排泄されたこと (「(4) 排泄」の項参照) を踏まえると、本薬の 3'位のメチル基の離脱が本薬の代謝経路の一つと考えられる、と申請者は説明している。

雌性マウスに <sup>3</sup>H 標識本薬 300mg/kg が単回腹腔内投与され、投与 30 分後における血漿及び肝臓、並びに投与 4 時間後までの尿を用いて、ラジオ薄層クロマトグラフィー法により、本薬の代謝物を検討した結果、血漿及び尿中いずれにおいても 5 種類の化合物 (化合物 I ~ V) が検出された。なお、化合物 I、II 及び III の構造は同定されていないが、化合物 IV 及び V については、R<sub>f</sub> 値の結果を基に、それぞれ本薬の α-及び β-アノマーであることが推定された。化合物 I、II、III 及び IV/V の各試料中における存在割合 (各試料中放射能に対する割合、以下同様) は、血漿中ではそれぞれ 24.0、2.0、24.3 及び 49.8%、尿中ではそれぞれ 23.7、7.4、18.2 及び 50.6%であった。一方、肝ホモジネート上清中では、化合物 I 及び IV/V の当該試料中における存在割合は、それぞれ 90%超及び 10%未満であった (Cancer Chemother Rep 1974; 58: 157-65)。

### (4) 排泄

#### 1) 尿、糞及び呼気中排泄

雌雄ラットに 1-<sup>14</sup>C 標識本薬、2'-<sup>14</sup>C 標識本薬及び 3'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬 70mg/kg がそれぞれ単回静脈内投与され、投与 48 時間後の放射能の尿及び糞中排泄率、並びに屍体中残存率 (いずれも投与放射能に対する割合) が検討された (下表)。いずれの放射標識体を投与した場合においても、放射能は主に尿中に排泄されたが、1-<sup>14</sup>C 標識本薬群及び 2'-<sup>14</sup>C 標識本薬群と比較して 3'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬群で、放射能の尿中排泄率は低値を示し、屍体中残存率は高値を示した (Biochem J 1974; 142: 673-83)。なお、放射能の排泄に明確な性差は認められなかった。

1-<sup>14</sup>C 標識本薬群及び 2'-<sup>14</sup>C 標識本薬群と比較して 3'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬群で、放射能の尿中排泄率に差異が認められたことについては、本薬の 3'位のメチル基由来の炭素を保持した代謝物が組織に残留する傾向が認められたこと (「(2) 1) 組織分布」の項参照) を踏まえると、当該代謝物が組織中に残留し、他の群と比較して、屍体中に放射能がより多く残存したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

放射能の尿及び糞中排泄率並びに屍体中残存率（投与放射能に対する割合（％））

測定試料	1- <sup>14</sup> C 標識本薬 (n=6)	2'- <sup>14</sup> C 標識本薬 (n=8)	3'-Me- <sup>14</sup> C 標識本薬 (n=6)
尿	70.5±1.2	80.7±2.0	41.8±2.7
糞	9.8±1.9	7.9±0.9	4.0±1.5
屍体	18.0±0.8	10.2±1.4	53.8±3.5

平均値±標準偏差

雌性マウスに <sup>3</sup>H 標識本薬 300mg/kg が単回腹腔内投与された結果、投与 24 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ約 83%及び 3%以下であった（Cancer Chemother Rep 1974; 58: 157-65）。

雌性マウスに 3'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬 200mg/kg が単回静脈内投与され、放射能の尿、糞及び呼気中排泄率が検討された。投与 6 時間後までの放射能の尿及び呼気中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）はそれぞれ約 37.2 及び 17%であり、また、投与 24 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ約 44 及び 1%であった（Diabëtogia 1976; 12: 483-8）。

## 2) 胆汁中排泄

尿管及び胆管カニューレを施した雄性ラットに 1-<sup>14</sup>C 標識本薬、2'-<sup>14</sup>C 標識本薬及び 3'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬 70mg/kg がそれぞれ単回静脈内投与され、放射能の尿及び胆汁中排泄率が検討された。1-<sup>14</sup>C 標識本薬、2'-<sup>14</sup>C 標識本薬及び 3'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬の投与 6 時間後までの放射能の尿中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）はそれぞれ約 68、74 及び 53%、胆汁中排泄率はそれぞれ約 2.4、2.7 及び 0.75%であり、放射能は胆汁中にほとんど排泄されなかった（Diabëtogia 1976; 12: 483-8）。

以上の 1) 及び 2) の検討結果より、本薬及び代謝物は主に尿中に排泄され、一部は二酸化炭素として呼気中にも排泄されることが示された、と申請者は説明している。

## 3) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていないものの、本薬は親水性（log P 値：-2.704）かつ弱酸性（pH 4.0（本薬の水溶液））の化合物であることから、本薬は乳汁中にほとんど移行しないと考える、と申請者は説明している。

## (5) 薬物動態学的相互作用

本薬投与により糖尿病を発症した雄性ラットにおいて、種々のシトクロム P450（以下、「CYP」）分子種（1A2、1B1、2A1、2B1、2C6、2C7、2C11、2E1、3A2、4A2 及び 4A3）及び UDP-グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）分子種（1A3、1A9 及び 2B7）の発現量及び酵素活性が変動することが報告されている（Biochem Pharmacol 1993; 46: 621-7、Free Radical Reseach 2006; 40: 921-8、Gen Pharmacol 1993; 24: 489-95）。

本薬投与により糖尿病を発症した雄性ラットにおいて代謝酵素の発現量の変動が認められたことについて、一般に糖尿病患者では CYP 及び UGT 分子種の発現量が変動すること（Pharmacotherapy 2000; 20: 182-90、Drug Metab Dispos 2011; 39: 448-55）を踏まえると、本薬による直接的な作用ではなく、本薬投与により発症した糖尿病に起因する可能性が考えられる、と申請者は説明している。

## <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、下記に示す本薬の薬物動態学的相互作用を除いて、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明は、受け入れ可能と判断した。

## (1) 組織分布について

機構は、本薬又は代謝物が肝臓及び腎臓に高濃度に分布すること（「<提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照）から、本薬又は代謝物の肝臓及び腎臓への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験のいずれにおいても、本薬の反復投与により、肝臓及び腎臓に毒性所見が認められた（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。また、臨床試験においても、肝障害及び腎障害の発現が認められた（「4. (iii) <審査の概略> (2) 2) 腎障害及び3) 肝障害」の項参照）。

以上より、本薬の臨床使用時に、本薬又は代謝物の肝臓及び腎臓への分布が肝臓及び腎臓における毒性発現に関与し、安全性上問題となる可能性は否定できないことから、本薬の臨床使用時には当該組織への影響について注意する必要があると考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

なお、臨床試験における肝障害及び腎障害の発現状況を踏まえた本薬投与による肝障害及び腎障害に関する機構の判断については、「4. (iii) <審査の概略> (2) 2) 腎障害及び3) 肝障害」の項に記載する。

## (2) 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬は CYP 又は UGT 分子種に対して直接的な影響を及ぼさないと考える旨を説明している（「<提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的相互作用」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

代謝酵素（CYP 又は UGT 分子種）に対する本薬の直接的な阻害又は誘導作用を検討した試験成績は提出されていないことから、現時点において、当該代謝酵素に対して本薬が影響を及ぼさないと結論付けることは困難であると考え。したがって、当該代謝酵素に対する本薬の影響については、引き続き情報収集するとともに、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 単回投与毒性試験

###### 1) マウス単回投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

マウス（系統及び性別不明、10例/群）に本薬79.2、125.6、200、315.5、500及び792mg/kgが単回腹腔内投与された。200mg/kg群1/10例、315.5mg/kg群9/10例、500mg/kg群8/10例及び792mg/kg群10/10例で死亡動物が認められた。また、125.6mg/kg以上の群で多飲及び多尿、200mg/kg以上の群で食欲不振による体重減少、315.5mg/kg以上の群で振戦及び痙攣が認められた。

以上より、本薬の50%致死量（以下、「LD<sub>50</sub>値」）は275mg/kgと算出された。

###### 2) ラット単回投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

ラット（系統及び性別不明、10例/群）に本薬31.5、50、79.2、125.6、200及び315.5mg/kgが単回静脈内投与された。79.2mg/kg群2/10例、125.6mg/kg群4/10例、200mg/kg群8/10例及び315.5mg/kg群9/10例で死亡動物が認められた。また、50mg/kg以上の群で多飲、多尿及び腹部膨満、125.6mg/kg以上の群で食欲不振による体重の減少、立毛及び下痢、200mg/kg以上の群で振戦及び睪島の変性が認められた。

以上より、本薬のLD<sub>50</sub>値は138mg/kgと算出された。

### 3) イヌ単回投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

イヌ (ビーグル、雌雄計1~2例/群) に本薬12.5、25、50及び100mg/kgが単回静脈内投与された。50mg/kg群1/2例及び100mg/kg群1/1例で死亡動物が認められた。死亡動物において、脾臓、腎臓及び腸管における充血及び出血、脾臓及び腺房細胞の変性を伴う脾臓の萎縮が認められた。また、12.5mg/kg以上の群で嘔吐、25mg/kg以上の群で体温上昇及び頻脈、50mg/kg以上の群で呼吸緩徐、体温下降、血糖及び尿素窒素の増加、血液濃縮等が認められた。

以上より、本薬の概略の致死量は50mg/kgと判断された。

イヌ (ビーグル、雌雄計1~2例/群) に本薬35及び80mg/kgが1又は6時間かけて単回点滴静脈内投与された。35mg/kgの1時間投与群で、嘔吐、高血糖、AST及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の増加、糖尿並びにケトン尿が認められ、投与8日後に一般状態の悪化のため、1/1例が切迫屠殺された。35mg/kgの6時間投与群で、嘔吐及び高血糖が認められたが、投与25日後には回復が認められた。80mg/kgの1時間投与群で、投与4時間後までに嘔吐及び高血糖、投与20時間後までに低血糖及び体温低下が認められ、投与5日後までに一般状態の悪化のため、2/2例が死亡又は切迫屠殺された。病理組織学的所見として、急性間質性肺炎、脾臓β細胞顆粒の欠失、肝細胞の空胞化等が認められた。

以上より、本薬の概略の致死量は35mg/kgと判断された。

## (2) 反復投与毒性試験

### 1) ラット 2 週間反復投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

ラット (SD、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照: クエン酸添加生理食塩水)、1、3、10 及び 30mg/kg/日 が 2 週間静脈内投与された。試験期間中に死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。また、10mg/kg/日以上 の群で摂水量の増加、平均赤血球血色素濃度の増加、平均赤血球容積の減少、AST 及びグルコースの増加、クロール及びリン脂質の減少、尿量及び尿中グルコースの増加、尿 pH の低下、肝臓重量の増加、腺胃粘膜の黒色斑及びびらん、脾臓の脾臓細胞の変性及び萎縮、肝細胞のび慢性肥大、尿細管上皮の肥大、近位尿細管上皮のカリオメガリー並びに好塩基性尿細管が認められた。30mg/kg/日群で消瘦、自発運動の減少、体温低下、体重の減少、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び好中球数の増加、ヘマトクリット値、血小板数、網赤血球比、白血球数及びリンパ球数の減少、アルカリホスファターゼ、ALT、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、総ビリルビン、尿素窒素及び無機リンの増加、総コレステロール、トリグリセリド、総タンパク、アルブミン、α1・βグロブリン、カルシウム及びナトリウムの減少、アルブミン/グロブリン比の低下、尿中ナトリウム、カリウム及びクロールの増加、胸腺及び脾臓重量の減少、胸腺及び脾臓の小型化、肝臓の暗褐色化、腎臓の褪色化、空回腸の異常内容物、雄性生殖器 (精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺) の小型化、脾臓腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少及び核の腫大、尿細管の拡張、肝細胞のカリオメガリー及び単細胞壊死、胸腺、脾臓、精嚢、精巣上体及び前立腺の萎縮、腺胃のうっ血及び表層上皮の再生、精巣の精細管上皮の変性及び間質の出血並びに精巣上体の管内細胞層が認められた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は 3mg/kg/日 と判断された。

本薬の臨床使用経験より、本薬の毒性プロファイルは明らかにされていると判断されたことから、長期投与毒性試験として、げっ歯類を用いた試験は実施されず、非げっ歯類 (サル) を用いた試験のみが実施された。

### 2) カニクイザル 1 サイクル投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

カニクイザル (雌雄各 1 例/群) に本薬 15、30 及び 60mg/kg/日 が 1 サイクル静脈内投与 (1 サイクル: 5 日間連日投与後 37 日間休薬) された。最終投与 2~4 日後において、30mg/kg/日群 1/2 例及び 60mg/kg/日群 2/2 例で死亡又は切迫屠殺動物が認められた。また、15mg/kg/

日以上の群で嘔吐、体重減少、グルコース及びトリグリセリドの上昇、ナトリウム及びクロールの低下、尿糖陽性及び尿量の増加、膵島インスリン陽性細胞の減少、膵島細胞の萎縮、尿細管上皮細胞の肥大並びに近位尿細管上皮細胞のカリオメガリーが認められた。30mg/kg/日以上の群で側臥位、運動量の低下、尿素窒素、クレアチニン、AST、ALT、乳酸脱水素酵素及び総ビリルビンの上昇、尿中ケトン体の増加、肝臓の退色、腎臓の退色及び腫大、膵島細胞及び尿細管上皮細胞の空胞化、肝細胞の空胞化及び単細胞壊死並びに衰弱に起因する変化として膵臓腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少及び空胞化が認められた。60mg/kg/日群でうずくまり、黄疸、無便、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、好中球及び白血球数の増加、総タンパク及びカルシウムの低下、無機リンの上昇、膵臓の小型化、膵臓腺房細胞の空胞化並びに膵島細胞及び尿細管上皮細胞の単細胞壊死が認められた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は15mg/kg/日未満と判断された。

### 3) カニクイザル3サイクル投与毒性試験

カニクイザル（雄6例及び雌5例/群）に本薬0（溶媒対照：クエン酸添加生理食塩水）、5及び15mg/kg/日が3サイクル静脈内投与（1サイクル：5日間連日投与後37日間休薬）された。第3サイクルの投与終了後に雌雄各3例/群が剖検され、第3サイクルの休薬期間終了後に雄3例及び雌2例/群が剖検された。試験期間中に死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。また、第3サイクルの投与終了時点において、5mg/kg/日以上で嘔吐、膵島インスリン陽性細胞の減少及び尿細管上皮細胞の肥大が認められた。15mg/kg/日群で体重及び摂餌量の減少、グルコース、トリグリセリド及びクレアチニンの上昇、無機リンの低下、尿糖陽性、尿量の増加、拡張期、収縮期及び平均血圧の低下、腎臓重量の増加、腎臓の腫大、膵島細胞の萎縮、膵島グルカゴン陽性細胞の増加、近位尿細管上皮のカリオメガリー及び尿細管の拡張並びに副腎球状帯の肥厚が認められた。第3サイクルの休薬期間終了後に、尿検査所見、血液生化学的検査所見、腎臓重量の増加、腎臓の腫大並びに腎臓及び膵臓の病理組織学的所見に回復性は認められなかった。その他の所見に回復性が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は5mg/kg/日未満であると判断された。

臨床投与量における曝露量に対する無毒性量における曝露量の比は1.03（Daily投与<sup>\*1</sup>との比較）又は0.38（Weekly投与<sup>\*2</sup>との比較）であった。

\*1：国内第I/II相試験（NPC-10-1試験）において、膵・消化管神経内分泌腫瘍患者に本薬500mg/m<sup>2</sup>（14mg/kg）1日1回5日間連日点滴静注した際（Daily投与）の第5日のAUC<sub>0-3h</sub>は21.5µg・h/mLであった。

\*2：国内第I/II相試験（NPC-10-1試験）において、膵・消化管神経内分泌腫瘍患者に本薬1,000～1,500mg/m<sup>2</sup>（28～43mg/kg）を、6週間を1コースとして1週間間隔で点滴静注した際（Weekly投与）の第4コースの推定AUC<sub>0-24h</sub>は64.8µg・h/mLであった。

### (3) 遺伝毒性試験

本薬は、アルキル化剤として知られており、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスターCHO-9及びV79細胞）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた骨髄の小核試験等において、遺伝毒性を示すことが報告されている（Mutat Res 2002; 512: 121-34）。

### (4) がん原性試験

本薬は、進行性癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。なお、マウス及びラットにおいて、本薬投与により腎臓腺癌の発現が報告されている（Toxicol Pathol 1993; 21: 402-8等）ものの、海外における約30年間の臨床での投与経験（本薬の投与例：約800例/年）において、本薬投与による二次発がんは問題となっていない、と申請者は説明している。

## (5) 生殖発生毒性試験

本薬は、進行性癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は実施されていない。

### 1) ラット胚・胎児発生に関する試験（参考資料、非 GLP 試験）

妊娠ラット（SD）に本薬0（溶媒対照：生理食塩水）及び22mg/kg/日が妊娠6～15日（30例/群）に、本薬10、20及び30mg/kg/日が妊娠6～9日、9～12日又は12～15日（各投与期間15例/群）に腹腔内投与された。妊娠20日に帝王切開され、胎児の外形検査、骨格検査及び内臓検査が実施された。

母動物への影響として、体重増加量の低値（22mg/kg/日群、妊娠9～12日及び12～15日投与の20mg/kg/日群、各投与期間の30mg/kg/日群）及び摂餌量の減少（22mg/kg/日群）が認められた。着床数及び黄体数に異常は認められなかった。

胚・胎児発生への影響として、胎児体重の低値（22mg/kg/日群、各投与期間の20mg/kg/日以上群）、胎児の脊椎（22mg/kg/日群、妊娠6～9日及び9～12日の30mg/kg/日群）及び中手骨（22mg/kg/日群、妊娠12～15日の20mg/kg/日群、各投与期間の30mg/kg/日群）の骨化遅延、胸骨分節の欠損（22mg/kg/日群、妊娠6～9日の20mg/kg/日以上群、妊娠9～12日及び12～15日の30mg/kg/日群）、肋骨の欠損（22mg/kg/日群）、水腎症（22mg/kg/日群、妊娠6～9日及び9～12日の30mg/kg/日群）並びに水尿管（22mg/kg/日群、妊娠9～12日の10mg/kg/日以上群、妊娠6～9日の20mg/kg/日以上群）が認められた。吸収胚数、同腹児数、性比等に異常は認められなかった。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して10mg/kg/日及び胚・胎児発生に対して10mg/kg/日未満とそれぞれ判断された。

### 2) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（参考資料、非 GLP 試験）

妊娠ウサギ（Dutch-Belted、15例/群）に本薬0（溶媒対照：生理食塩水）、5、10及び20mg/kg/日が妊娠6～18日に静脈内投与された。妊娠29日に帝王切開され、孵卵器中で24時間の生存率を観察した後、胎児の外形検査、骨格検査及び内臓検査が実施された。

母動物への影響として、5mg/kg/日群1例、10及び20mg/kg/日群各2例の死亡又は切迫屠殺動物、体重増加量及び摂餌量の減少（本薬投与群）が認められた。着床数及び黄体数に異常は認められなかった。

胚・胎児発生への影響として、流産（本薬投与群）、早産、吸収胚数の増加及び同腹児数の減少（20mg/kg/日群）が認められた。胎児体重、性比、胎児の内臓、骨格検査等に異常は認められなかった。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して5mg/kg/日未満及び胚・胎児発生に対して10mg/kg/日とそれぞれ判断された。

## (6) 局所刺激性試験

本薬のラット 2 週間反復投与並びにサル 1 及び 3 サイクル投与試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）の結果、投与部位である尾静脈（ラット）、伏在静脈（サル）及びその周囲組織に刺激性は認められなかったことから、局所刺激性試験は実施されなかった。

## (7) その他の毒性試験

### 1) 不純物の毒性評価

安全性確認の閾値を超えて原薬又は製剤に含まれる不純物が 7 種類（不純物 I、II/III、IV、V/VI、VII/VIII、A 及び B）認められたことから、不純物■、■/■、■、■/■及び■を規格値上限以上、不純物■/■を■%（規格値：■%）、不純物■を■%（規格値：■%）及び本薬を■%含有する劣化品（以下、「劣化本薬」）、並びに本薬を■%含有する非劣

化品（以下、「非劣化本薬」）を用いたラット 2 週間反復投与毒性試験及び細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

#### ①不純物Ⅰ、Ⅱ/Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ/Ⅵ、Ⅶ/Ⅷ、A及びBの一般毒性について

ラット（SD、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照：クエン酸添加生理食塩水）、非劣化本薬 10mg/kg/日及び劣化本薬 10mg/kg/日が 2 週間静脈内投与された。

非劣化本薬群では、ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験（「(2) 1) ラット 2 週間反復投与毒性試験」の項参照）の 10mg/kg/日群で認められた所見と同様の所見が認められた一方で、劣化本薬群では、特記すべき所見は認められなかった。

不純物■/■及び■に関して規格値上限以上含有したロットを用いた毒性評価は実施されていないものの、本薬の臨床使用における投与スケジュール等を踏まえると、安全性確認の閾値を超えて原薬又は製剤に含まれる不純物について、安全性上の懸念は小さいと判断された。

#### ②不純物Ⅰ、Ⅱ/Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ/Ⅵ、Ⅶ/Ⅷ、A及びBの遺伝毒性について

劣化本薬及び非劣化本薬について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、劣化本薬及び非劣化本薬のいずれにおいても、S9mix の存在の有無に係わらず、検討されたすべての試験菌株（5 種）において、復帰変異コロニー数が溶媒対照値の 2 倍以上に増加し、劣化本薬では、非劣化本薬の約 1/4 の濃度で復帰変異コロニー数の増加が認められた。劣化本薬及び非劣化本薬における本薬及び不純物の含有量を考慮すると、不純物の突然変異誘発能による安全性上の懸念は小さいと判断された。なお、現在、不純物■、■/■、■、■/■及び■を規格値上限以上、不純物■/■を■%（規格値：■%）、不純物■を■%（規格値：■%）及び本薬を■%含有する劣化品並びに本薬を■%含有する非劣化品を用いて染色体異常試験を実施中である、と申請者は説明している。

## 2) 光毒性の評価

本薬は、紫外可視光領域（290～700nm）において光を吸収しないことから、光毒性試験は実施されなかった。また、本薬の臨床使用において、これまでに光毒性に関連する有害事象は報告されていない。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められていないと判断した。なお、現在実施中の不純物に関する染色体異常試験の結果については、審査報告（2）に記載する。

### ヒトの男性生殖器に及ぼす影響について

ラット 2 週間反復投与毒性試験において、雄性生殖器（精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺）に毒性所見が認められた（「<提出された資料の概略>（2）1) ラット 2 週間反復投与毒性試験」の項参照）。機構は、臨床使用時に本薬が男性生殖器に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

精巣の精細管変性は、種々の薬物による各構成細胞に対する直接的な毒性作用、ホルモンバランスの乱れ、ストレス、加齢等によって生じる（Histopathology of Preclinical Toxicity Studies; Fourth Edition (Elsevier 2012)）。また、高血糖が精子及び精細胞に影響を及ぼすことが報告されている（Theriogeology 2006; 66: 2056-67、J Vet Med Sci 2007; 69: 967-71）。

一方で、中等度の血糖値の上昇が認められたラット 10mg/kg/日群（本薬投与後の血糖値平均：218mg/dL）（「<提出された資料の概略>（2）1) ラット 2 週間反復投与毒性試験」の項参照）及びサル 15mg/kg/日群（本薬投与後の血糖値平均：148mg/dL）では精巣の毒性所見が認められなかったこと（「<提出された資料の概略>（2）3) カニクイザル 3 サイク

ル投与毒性試験」の項参照)を考慮すると、ラット 30mg/kg/日群で認められた精巣の毒性所見は、顕著な高血糖状態(本薬投与後の血糖値平均:413mg/dL)又は一般状態の悪化によるストレスにより生じた可能性が高いと考える。また、精巣上体、前立腺及び精囊の萎縮は、精巣の変化(変性による精子形成及びテストステロン産生の低下等)に伴う変化であると考えられる。

以上より、ラットの雄性生殖器で認められた所見は軽微であり回復性のある変化と考えられること等から、本薬がヒトの男性生殖器に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

定期的な血糖値のモニタリング、適切な糖尿病のコントロール等が実施されること(「4.(iii) <審査の概略> (2) 6) 耐糖能異常」の項参照)を踏まえ、申請者の説明を了承した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

###### <提出された資料の概略>

ヒト血漿中のストレプトゾシン(以下、「本薬」)の定量は、LC-MS/MS法により行われ、定量下限値は20ng/mLであった。

##### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

###### <提出された資料の概略>

臨床薬理試験成績に関する評価資料として、膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に本薬の薬物動態(以下、「PK」)を検討した国内第I/II相試験の成績が提出された。

##### (1) 国内第I/II相試験(5.3.5.2-1: NPC-10-1試験<2011年8月~2012年5月>)

膵・消化管神経内分泌腫瘍患者23例(PK解析対象は22例)を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、42日間を1サイクルとして、①本薬500mg/m<sup>2</sup>を30分~2時間かけて5日間連日点滴静注し、37日間休薬する(以下、「Daily投与」)、又は②本薬1,000mg/m<sup>2</sup>を30分~2時間かけて1週間間隔で点滴静注し、3サイクル目に1,250mg/m<sup>2</sup>\*1、4サイクル目に1,500mg/m<sup>2</sup>\*2に増量する(以下、「Weekly投与」)こととされた。

\*1: 1及び2サイクル目における1,000mg/m<sup>2</sup>での投与完遂率が75%以上であり、継続投与基準を満たした場合に増量が可能とされた。

\*2: 3サイクル目における1,250mg/m<sup>2</sup>での投与完遂率が66%以上であり、継続投与基準を満たした場合に増量が可能とされた。

Daily投与群及びWeekly投与群における本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。初回投与後、血漿中本薬濃度は投与終了1.5時間後まで速やかに消失し、投与終了3時間後以降は概ね検出下限未満で推移した。Daily投与群において、投与1日目と投与5日目との間で本薬のPKパラメータは同程度であった。また、Weekly投与群のうち、本薬の用量が1,500mg/m<sup>2</sup>まで増量された3例より得られた本薬のPKデータの個別値を基に、本薬のPKの線形性について検討を行った結果、1,000~1,500mg/m<sup>2</sup>の用量範囲において、本薬のC<sub>max</sub>及びAUCは概ね用量比例性を示した。

### 本薬の PK パラメータ

投与方法	測定日	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
Daily 投与	投与 1 日目	500	15	36.6±6.8	30.6±4.9	31.2±5.0	0.615±0.056
	投与 5 日目	500	15	39.4±8.2	32.5±6.7	33.3±6.9	0.665±0.086
Weekly 投与	投与 1 日目	1,000	7	68.4±9.5	62.1±9.9	63.4±10.2	0.637±0.046
	投与 13 週目	1,250	3	102.3±20.0	80.2±11.8	81.5±11.8	0.604±0.033
	投与 19 週目	1,500	3	119.0±4.1	95.9±4.9	97.3±5.4	0.546±0.055

平均値±標準偏差

### (2) 放射標識体を用いた本薬の PK に関する検討

放射標識体を用いた本薬の PK に関する試験成績として、以下の公表論文 (Cancer Chemother Rep 1975; 59: 547-56) が提出された。

固形癌患者 15 例を対象に、①本薬 (6 例)、②3'位のメチル基の炭素を <sup>14</sup>C で標識した本薬 (以下、「<sup>3</sup>'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬」) (1 例)、③ヒドロキシル基の水素を <sup>3</sup>H で標識した本薬 (以下、「<sup>3</sup>H 標識本薬」) (3 例)、並びに④<sup>3</sup>'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬及び <sup>3</sup>H 標識本薬 (5 例) を単回静脈内投与し、本薬、<sup>14</sup>C 及び <sup>3</sup>H の試料中濃度が検討された。投与後、本薬は血漿中から速やかに消失し、投与終了 3 時間後には検出下限未満となった一方、<sup>14</sup>C 及び <sup>3</sup>H は投与終了 24 時間後においても血漿中に検出されたことから、本薬と比較して代謝物の消失は緩やかであることが示唆された。また、<sup>3</sup>'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬及び <sup>3</sup>H 標識本薬が投与された患者 3 例において、投与終了 2 時間後での <sup>14</sup>C の脳脊髄液中濃度は血漿中濃度と同程度であり、<sup>3</sup>H については投与終了 2 時間後の脳脊髄液中には検出されなかったが、投与終了 24 時間後での <sup>3</sup>H の脳脊髄液中濃度は血漿中濃度の約 50%に相当した。さらに、投与終了 24 時間後までの本薬、<sup>14</sup>C 及び <sup>3</sup>H の尿中排泄率 (投与量に対する割合、以下同様) はそれぞれ 11、27 及び 57%であった。投与終了 24 時間後までの <sup>14</sup>C 及び <sup>3</sup>H の糞中排泄率はいずれも 1%未満であり、<sup>14</sup>C の呼気中排泄率は 5%であった。

以上の公表論文を踏まえ、申請者は以下のように説明している。

- <sup>3</sup>'-Me-<sup>14</sup>C 標識本薬及び <sup>3</sup>H 標識本薬投与時において、脳脊髄液中に放射能が検出されたものの、①<sup>14</sup>C と <sup>3</sup>H との間で脳脊髄液中濃度の時間推移に差異が認められたこと、並びに②非臨床試験において本薬の未変化体は脳脊髄液中に移行しないことが報告されていること (Proc Soc Exp Biol Med 1969; 131: 517-20、Cancer Chemother Rep 1974; 58: 157-65) を踏まえると、本薬は代謝物として脳脊髄液中に移行すると考えられる。現時点において、脳脊髄液中への代謝物の移行に起因する安全性上の懸念は明確ではないものの、代謝物が脳脊髄液に移行することについては、資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。なお、<sup>14</sup>C と <sup>3</sup>H との間で脳脊髄液中濃度の時間推移に差異が認められた理由は明確ではないが、放射能として検出される代謝物 (<sup>14</sup>C 又は <sup>3</sup>H を含む代謝物) の分子量や脂溶性等の差異を反映している可能性があると考えられる。
- 本薬は主に代謝物として尿中に排泄されると考えられる。なお、<sup>14</sup>C と <sup>3</sup>H との間で尿中排泄率に差異が認められたことについては、①ラットを用いた組織分布試験の結果 (「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照) を踏まえると、本薬の 3'位のメチル基由来の炭素を保持した代謝物が組織に残留したこと、及び②<sup>14</sup>C の一部が呼気中に排泄されたことに起因すると考える。

### <審査の概略>

#### (1) 薬物動態学的相互作用について

機構は、国内第 I / II 相試験 (NPC-10-1 試験) において、本薬とソマトスタチン誘導体であるオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤 (以下、「オクトレオチド」) との併用投与が許容されていたことから、本薬とオクトレオチドを併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NPC-10-1 試験で得られた PK データを基に、本薬の PK に及ぼすオクトレオチドの影響を検討した結果、Daily 投与及び Weekly 投与ともに、本薬単独投与時とオクトレオチド併用投与時との間で本薬の PK に明確な差異は認められなかった（下表）。また、NPC-10-1 試験において、オクトレオチドの PK は検討されていないものの、オクトレオチドは主に未変化体として胆汁中に排泄されること（「サンドスタチン LAR 筋注用 10mg、同筋注用 20mg、同筋注用 30mg 添付文書」参照）、及び本薬の主な代謝経路は非酵素的な分子開裂であり（「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照）、本薬は主に代謝物として尿中に排泄されること（「<提出された資料の概略> (2) 放射標識体を用いた本薬の PK に関する検討」の項参照）を踏まえ、本薬とオクトレオチドの消失経路は異なると考えられることから、オクトレオチドの PK に本薬が影響を及ぼす可能性は低いと考える。以上より、本薬とオクトレオチドを併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。

本薬単独及びオクトレオチド併用投与時の本薬の PK パラメータ

投与方法	測定日	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )		n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
Daily 投与	投与 1 日目	500	本薬単独	11	37.9±7.50	32.0±5.49	0.616±0.052
			オクトレオチド併用	4	33.0±2.65	29.1±2.46	0.613±0.074
	投与 5 日目	500	本薬単独	11	39.2±9.60	33.1±7.51	0.668±0.072
			オクトレオチド併用	4	39.8±2.81	33.8±5.58	0.655±0.132
Weekly 投与	投与 1 日目	1,000	本薬単独	4	70.3±11.2	69.6±8.76	0.617±0.030
			オクトレオチド併用	3	65.9±8.03	55.0±3.55	0.664±0.055
	投与 13 週目	1,250	本薬単独	2	82.7, 123	75.8, 95.1	0.641, 0.581
			オクトレオチド併用	1	101	73.7	0.590
	投与 19 週目	1,500	本薬単独	2	123, 115	102, 98.0	0.543, 0.603
			オクトレオチド併用	1	120	91.6	0.492

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)

また、機構は、①膣・消化管神経内分泌腫瘍患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が行われる可能性、及び②当該薬剤と本薬を併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

膣・消化管神経内分泌腫瘍患者に対して、本薬と併用投与される可能性のある薬剤として、ドキシソルビシン塩酸塩（以下、「ドキシソルビシン」）又はフルオロウラシル（以下、「5-FU」）が考えられる（「(iii) <審査の概略> (1) 臨床的位置付け及び有効性について」の項参照）。本薬とドキシソルビシンとの薬物動態学的相互作用については、本薬とドキシソルビシンを併用投与した際、本薬の PK にドキシソルビシンは明確な影響を及ぼさない一方、本薬との併用によりドキシソルビシンの消失半減期が延長することが報告されていること（Clin Pharmacol Thera 1976; 20: 611-6）から、本薬とドキシソルビシンとの併用投与については、添付文書において注意喚起を行う予定である。なお、本薬の投与に起因する肝障害によりドキシソルビシンの胆汁中排泄の低下が、本薬との併用投与によりドキシソルビシンの消失半減期が延長したことの原因と考えられる。また、本薬と 5-FU との薬物動態学的相互作用を検討した試験成績は得られていないものの、5-FU はデヒドロピリミジン脱水素酵素により代謝されること（「5-FU 錠 50 協和、同錠 100 協和 添付文書」参照）、及び本薬の主な代謝経路は非酵素的な分子開裂であること（「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照）を踏まえ、本薬と 5-FU の消失経路は異なると考えられることから、本薬と 5-FU を併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬とドキシソルビシンとの併用投与について注意喚起を行う旨の申請者の説明は了承可能と考える。ただし、オクトレオチドの PK に及ぼす本薬の影響、及び本薬と 5-FU との薬

物動態学的相互作用を検討した試験成績は得られていないことから、現時点において、当該薬剤と本薬との薬物動態学的相互作用は明確ではないと考える。膵・消化管神経内分泌腫瘍患者に対して、本薬とオクトレオチド又は5-FUとの併用投与が行われる可能性があることを踏まえると、本薬の適正使用のためには、当該薬物動態学的相互作用に関する知見は重要であると考えことから、当該知見については、引き続き情報収集するとともに、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## (2) 腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する投与について

申請者は、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する投与について、以下のように説明している。

NPC-10-1試験では、腎機能障害患者及び肝機能障害患者は組み入れられておらず、当該患者に対する本薬の投与経験に関する報告もないことから、腎障害及び肝障害が本薬のPKに及ぼす影響については明確ではない。ただし、①本薬及び代謝物は主に尿中に排泄されること（「<提出された資料の概略> (2) 放射標識体を用いた本薬のPKに関する検討」の項参照）を踏まえると、腎障害は本薬のPKに影響を及ぼす可能性があると考え、並びに②本薬の投与により腎障害の発現が認められていること（「(iii) <審査の概略> (2) 2 腎障害」の項参照）から、添付文書等を用いて、腎機能障害患者に対して本薬を投与する場合には注意が必要である旨を注意喚起する予定である。一方、本薬の消失経路を踏まえると、肝障害が本薬のPKに及ぼす影響は少ないと考えるものの、肝機能障害患者に対する本薬の投与経験は限られることから、添付文書等を用いて、肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合には注意が必要である旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、腎障害及び肝障害が本薬のPKに及ぼす影響は明確ではないと考えることから、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する本薬の投与について注意喚起を行う必要がある旨の申請者の説明は了承可能と考える。なお、当該患者に対する本薬の投与に関する知見については、引き続き情報収集するとともに、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <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、国内で実施された第I/II相試験1試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	NPC-10-1試験	I/II	膵・消化管神経内分泌腫瘍	23* ①15 ②7	①Daily投与：42日間を1サイクルとして、本薬500mg/m <sup>2</sup> を30分～2時間かけて5日間連日点滴静注し、37日間休薬する。 ②Weekly投与：42日間を1サイクルとして、本薬1,000mg/m <sup>2</sup> を30分～2時間かけて1週間間隔で点滴静注し、3サイクル目に1,250mg/m <sup>2</sup> に、4サイクル目に1,500mg/m <sup>2</sup> に増量する。	有効性 安全性 PK

\*：登録された23例のうち1例は本薬が投与されなかった。

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、PKに関する試験成績は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

## <評価資料>

### 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 : NPC-10-1 試験<2011 年 8 月~2012 年 5 月>)

切除不能又は遠隔転移を有する Neuroendocrine Tumor Grade 1 (以下、「NET G1」) 又は Grade 2 (以下、「NET G2」) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2010、以下、「WHO 2010 年分類」) に該当する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者 (目標症例数: 16 例 (Daily 投与群\*1 10 例、Weekly 投与群\*2 6 例)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 5 施設で実施された。

\*1: 本薬の治療歴を有しない患者のみが組み入れられた。

\*2: 本薬の治療歴の有無に係わらず組み入れられた。

用法・用量は、原疾患の増悪又は許容できない毒性が認められない限り、最大 4 サイクルまで Daily 投与又は Weekly 投与することとされた。

本試験に登録された 23 例のうち、本薬が投与された 22 例 (Daily 投与及び Weekly 投与の原発部位の内訳は、それぞれ膵 9 例及び 6 例、消化管 4 例及び 0 例、膵/消化管\*3 2 例及び 0 例、不明\*4 0 例及び 1 例) が、Full analysis set (以下、「FAS」) とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

\*3: 膵及び消化管のいずれにも腫瘍が存在する多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) の患者。

\*4: 病理組織学的に膵・消化管神経内分泌腫瘍であることが確認されている患者のみが組み入れられる規定であったが、肝転移のみを有し膵・消化管神経内分泌腫瘍であることが確認されなかった原発巣が不明な NET G2 の 1 例が組み入れられた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた Daily 投与群における治験責任医師判定による奏効率\*5の結果は、下表のとおりであった。

\*5: 膵神経内分泌腫瘍患者を対象に実施されたエベロリムス及びスニチニブリンゴ酸塩 (以下、「スニチニブ」) の海外第 II 相試験の閾値奏効率が 5%であったことから、本試験における閾値奏効率は 5%と設定された。

#### 最良総合判定及び奏効率 (RECIST Ver.1.1、治験責任医師判定、Daily 投与群、FAS、15 例)

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	1 (6.7)
安定 (SD)	13 (86.7)
増悪 (PD)	0
Non-CR/Non-PD	1 (6.7)
奏効 (CR+PR)	1
(奏効率 [95%CI] %)	(6.7 [0.2, 31.9] )

CI: 信頼区間

安全性について、試験期間中の死亡は認められなかった。なお、試験終了後 48 日目に病勢進行による死亡が 1 例に認められ、本薬との因果関係は否定された。

## <審査の概略>

### (1) 臨床的位置付け及び有効性について

WHO 2010 年分類において、膵・消化管神経内分泌腫瘍の全体を Neuroendocrine neoplasms と総称することとされた。Neuroendocrine neoplasms は、核分裂像数及び Ki67 指数により、神経内分泌腫瘍と神経内分泌癌に大別され、神経内分泌腫瘍はさらに NET G1 と NET G2 に分類される。また、本邦の「膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン 第 1 版 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン作成委員会 (2013 年)」 (以下、「国内ガイドライン」) においても、WHO 2010 年分類が採用されている。

機構は、国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における手術や局所治療の適応とならない（以下、「切除不能」）膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する本薬の記載内容については、以下の旨であることを確認した。

#### <診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine Tumors（以下、「NCCN ガイドライン」）（v.2.2014）：  
①切除不能で症状を有する、②著明な腫瘍量を有する、又は③臨床的に疾患進行が速い膵神経内分泌腫瘍に対して、エベロリムス、スニチニブ又は本薬を含む化学療法が推奨される。また、本薬とドキソルビシンとの併用（以下、「本薬/ドキソルビシン」）投与は、本薬と 5-FU との併用（以下、「本薬/5-FU」）投与と比較して、奏効率が高く、また、全生存期間（以下、「OS」）が延長した（N Engl J Med 1992; 326: 519-23）。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query（NCI-PDQ）：  
切除不能な膵神経内分泌腫瘍に対して、細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤（本薬、ドキソルビシン、5-FU、ダカルバジン等）は治療選択肢であるが、OS への寄与に関するエビデンスは乏しい。
- European Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines（以下、「ENETS ガイドライン」）（2012）：  
切除不能な肝転移を有する非機能性の膵神経内分泌腫瘍に対して、本薬/5-FU 投与並びに本薬、5-FU 及びドキソルビシンの併用（以下、「本薬/5-FU/ドキソルビシン」）投与の奏効率は 35～40%であり、1980 年代から当該併用投与がなされている。また、エベロリムス及びスニチニブは、本薬を含む化学療法後に増悪した患者に対する治療選択肢である。切除不能な肝転移を有する機能性膵神経内分泌腫瘍に対して、本薬/5-FU 投与及び本薬/5-FU/ドキソルビシン投与の奏効率は約 35～40%程度である。  
また、進行及び多発性の遠隔転移を有する、又は症状を有する消化管神経内分泌腫瘍に対して、本薬/5-FU/ドキソルビシン投与が推奨されている。
- 国内ガイドライン：  
臨床的に腫瘍量が多いと判断される切除不能な膵神経内分泌腫瘍に対して、化学療法が適応となり、本薬/ドキソルビシン投与は他の治療法と比較して有意な OS の延長を示したが、1990 年代初頭の研究であり、臨床試験の質に懸念がある。他の治療選択肢がない消化管神経内分泌腫瘍に対しては、本薬を含む化学療法によって腫瘍縮小が得られる症例があるが、奏効率が低く、有意な無増悪生存期間及び OS に対する効果を示した試験はない。

#### <教科書>

- De Vita, Hellman, and Rosenverg's Cancer : Principles & Practices of Oncology 9<sup>th</sup> edition（Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA）：  
切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する膵神経内分泌腫瘍に対する治療選択肢として、本薬の単独投与及び本薬/5-FU/ドキソルビシン投与が挙げられる。また、消化管神経内分泌腫瘍に対する治療選択肢として、本薬の単独投与、本薬/5-FU 投与等があるが、いずれも奏効率は低い。
- 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第 3 版（日本臨床腫瘍学会編、2012 年）：  
膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して、本薬は欧米で使用経験があり、膵原発神経内分泌腫瘍に対して、本薬/ドキソルビシン投与は良好な成績を示した。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

切除可能な神経内分泌腫瘍に対しては外科的切除が標準的な治療であるが、切除不能例

に対して、海外では、本薬を含む化学療法を中心とした治療が行われている（NCCN ガイドライン（v.1.2013）、ENETS ガイドライン（2009 及び 2012）等）。なお、本薬は、米国では 1982 年に膵島細胞癌\*1、フランスでは 1985 年に遠隔転移を有する膵島細胞癌及びカルチノイド腫瘍\*2 に関する効能・効果で承認され、30 年以上の使用経験が蓄積されており、有効性及び安全性が確立された標準的な治療薬であると考ええる。

\*1：膵神経内分泌腫瘍は、米国承認時、膵島細胞癌又は膵内分泌腫瘍と呼称されていた。

\*2：消化管神経内分泌腫瘍は、フランス承認時、カルチノイド腫瘍と呼称されていた。

機構は、NPC-10-1 試験の主要評価項目とされた Daily 投与群における治験責任医師判定による奏効率の 95%信頼区間（以下、「CI」）の下限値が、閾値奏効率を下回っていたことから、本薬の有効性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

NPC-10-1 試験の効果判定期間は、本薬の投与期間である 4 サイクル終了又は試験中止までであった。しかし、4 サイクル終了時の効果判定で 2 例が未確定ながら部分奏効（以下、「PR」）となり、その後いずれの患者も PR が確定された。当該患者を加えると奏効率は 20.0% [4.35%, 48.1%]（3/15 例）となり、本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬と既存治療（エベロリムス、スニチニブ等）との臨床的位置付けは明確ではないものの、上記の国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書の記載、並びに以下の項における検討結果を踏まえ、本薬は膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

NPC-10-1 試験は、非盲検非対照試験として実施され、かつ設定された主要評価項目は判定者によって影響を受ける可能性があることから、当該試験成績を基に有効性の評価を行うには限界があると考えられるものの、本薬は、切除不能な膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する標準的な治療の一つとして確立していること、及び NPC-10-1 試験において奏効例が認められたことを考慮すると、日本人膵・消化管神経内分泌腫瘍に対しても本薬の有効性は期待できると判断した。

## (2) 安全性について

NPC-10-1 試験において本薬の有効性が確認され、本薬の継続投与を希望する患者を対象に、本薬の継続投与における安全性等を検討することを目的とした NPC-10-2 試験が実施中であり、本項では、現時点で得られている当該試験等の情報も含めて評価する方針とした。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、腎障害、肝障害、骨髄抑制、悪心・嘔吐及び耐糖能異常であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきであると考ええる。

また、機構は、上記の点を踏まえ、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

### 1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

NPC-10-1 試験において、安全性の概要及び発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。重篤な有害事象は、十二指腸潰瘍及び急性胆管炎各 1 例（4.5%）であり、このうち、十二指腸潰瘍は、本薬との因果関係が否定されなかった。なお、本事象は投与 184 日目に発現し、入院加療及び輸血が行われ、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、糖尿病及び好中球数減少各 1 例（4.5%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

安全性の概要 (NPC-10-1 試験)

	例数 (%)		
	全体 22 例	Daily 投与 15 例	Weekly 投与 7 例
全有害事象	22 (100)	15 (100)	7 (100)
Grade 3 の有害事象	11 (50.0)	7 (46.7)	4 (57.1)
Grade 4 又は 5 の有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	2 (9.1)	1 (6.7)	1 (14.3)
投与中止に至った有害事象	2 (9.1)	1 (6.7)	1 (14.3)
減量に至った有害事象	2 (9.1)	0	2 (28.3)
休薬に至った有害事象	8 (36.4)	2 (13.3)	6 (85.7)

発現率が 10%以上の有害事象 (NPC-10-1 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)	
	22 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	22 (100)	11 (50.0)
臨床検査		
ALT 増加	4 (18.2)	1 (4.5)
AST 増加	5 (22.7)	1 (4.5)
血中クレアチニン増加	3 (13.6)	0
γ-GTP 増加	8 (36.4)	4 (18.2)
尿中ブドウ糖陽性	7 (31.8)	0
リンパ球数減少	3 (13.6)	2 (9.1)
好中球数減少	4 (18.2)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	8 (36.4)	0
代謝及び栄養障害		
高血糖	4 (18.2)	1 (4.5)
食欲減退	4 (18.2)	0
精神障害		
不眠症	3 (13.6)	0
血管障害		
血管痛	13 (59.1)	0
胃腸障害		
便秘	12 (54.5)	0
下痢	4 (18.2)	0
悪心	12 (54.5)	1 (4.5)
口内炎	4 (18.2)	0
嘔吐	5 (22.7)	0
神経障害		
味覚異常	5 (22.7)	0
頭痛	3 (13.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	6 (27.3)	0

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、γ-GTP : γ-グルタミルトランスフェラーゼ

いずれかの投与法で発現率が10%以上の有害事象 (NPC-10-1 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	Daily 投与 15 例		Weekly 投与 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (100)	7 (46.7)	7 (100)	4 (57.1)
臨床検査				
ALT 増加	1 (6.7)	0	3 (42.9)	1 (14.3)
AST 増加	0	0	5 (71.4)	1 (14.3)
血中アルブミン減少	1 (6.7)	0	1 (14.3)	0
血中コレステロール増加	1 (6.7)	0	1 (14.3)	0
血中 CPK 増加	0	0	1 (14.3)	0
血中クレアチニン増加	2 (13.3)	0	1 (14.3)	0
血中インスリン増加	0	0	1 (14.3)	0
血圧上昇	0	0	1 (14.3)	0
γ-GTP 増加	5 (33.0)	2 (13.3)	3 (42.9)	2 (28.6)
尿中ブドウ糖陽性	4 (26.7)	0	3 (42.9)	0
インスリン C ペプチド増加	0	0	1 (14.3)	0
リンパ球数減少	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (14.3)	0
好中球数減少	2 (13.3)	0	2 (28.6)	0
尿タンパク	1 (6.7)	0	1 (14.3)	0
白血球数減少	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)
白血球数増加	2 (13.3)	0	0	0
血中 ALP 増加	0	0	1 (14.3)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	6 (40.0)	0	2 (28.6)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)				
癌疼痛	0	0	1 (14.3)	0
代謝及び栄養障害				
糖尿病	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0
高血糖	3 (20.0)	1 (6.7)	1 (14.3)	0
食欲減退	2 (13.3)	0	2 (28.6)	0
精神障害				
不眠症	2 (13.3)	0	1 (14.3)	0
神経系障害				
味覚異常	2 (13.3)	0	3 (42.9)	0
頭痛	2 (13.3)	0	1 (14.3)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (14.3)	0
眼障害				
眼瞼炎	0	0	1 (14.3)	0
心臓障害				
動悸	0	0	1 (14.3)	0
血管障害				
潮紅	0	0	1 (14.3)	0
高血圧	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (14.3)	0
末梢血管障害	0	0	1 (14.3)	0
血管痛	10 (66.7)	0	3 (42.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	0	0	1 (14.3)	0
上気道の炎症	0	0	1 (14.3)	0
胃腸障害				
下腹部痛	0	0	1 (14.3)	0
上腹部痛	1 (6.7)	0	1 (14.3)	0
口唇炎	1 (6.7)	0	1 (14.3)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	Daily 投与 15 例		Weekly 投与 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	10 (66.7)	0	2 (28.6)	0
下痢	3 (20.0)	0	1 (14.3)	0
十二指腸潰瘍	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
悪心	7 (46.7)	1 (6.7)	5 (71.4)	0
口内炎	1 (6.7)	0	3 (42.9)	0
嘔吐	5 (33.3)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (14.3)	0
皮膚及び皮下組織障害				
皮膚炎	0	0	1 (14.3)	0
爪の障害	0	0	1 (14.3)	0
掻痒症	2 (13.3)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	1 (6.7)	0	1 (14.3)	0
腎及び尿路障害				
血尿	0	0	1 (14.3)	0
頻尿	0	0	1 (14.3)	0
タンパク尿	0	0	2 (28.6)	0
尿路痛	0	0	1 (14.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	0	0	1 (14.3)	0
異常感	0	0	1 (14.3)	0
倦怠感	3 (20.0)	0	3 (42.9)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (14.3)	0
注射部位血管外漏出	0	0	1 (14.3)	0

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、CPK：クレアチンホスホキナーゼ、 $\gamma$ -GTP： $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

機構は、以下のように考える。

Daily 投与群及び Weekly 投与群において、投与方法により Grade 3 以上の有害事象の発現率に明らかな差異がないと考えられることから、休薬等の適切な対応がなされるのであれば、いずれの投与方法ともに忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていること、また、悪心、嘔吐等の Daily 投与群と Weekly 投与群との間で発現率に差異が認められた有害事象があることから、NPC-10-1 試験において発現した有害事象に加えて、海外臨床試験及び海外での製造販売後に得られた安全性情報についても医療現場に適切に提供するとともに、本邦での製造販売後には更なる安全性情報の収集が必要であると考ええる。

以下の項では、本薬の海外添付文書及び企業中核データシート（以下、「CCDS」）において注意喚起されている事象を考慮した上で、NPC-10-1 試験及び NPC-10-2 試験で発現した主な事象の検討を行った。

## 2) 腎障害

申請者は、本薬投与による腎障害について、以下のように説明している。

腎障害を示す有害事象として、MedDRA 基本語で、腎尿細管性アシドーシス、ファンコニー症候群、高窒素血症、低リン酸血症、低カリウム血症、ケトン尿、低尿酸血症、タンパク尿、無尿、アミノ酸尿、血中クレアチニン増加、血中クレアチニン減少、アミラーゼクレアチニクリアランス比異常、尿タンパク及び血中尿素増加に該当する事象を集計した。

NPC-10-1 試験において、腎障害は、6/22 例 (27.3% : 血中クレアチニン増加 3 例、タンパク尿及び尿タンパク各 2 例、重複例あり) に認められ、Grade 3 以上の事象は認められなかった。腎障害の発現時期 (範囲) の中央値は 77.5 日 (6~161 日) であり、発現時期には一定の傾向は認められなかった。重篤な有害事象、減量、休薬又は投与中止に至った患者は認められなかった。また、NPC-10-2 試験において、腎障害は認められなかった。

なお、海外臨床試験では腎障害による死亡 (Ann Intern Med 1973; 79: 108-18、Cancer Clin Trials 1979; 2: 327-34) が報告されている。

機構は、以下のように考える。

NPC-10-1 試験において認められた腎障害はいずれも Grade 2 以下の事象であったものの、海外臨床試験では死亡例が認められていることから注意すべきと考える。したがって、添付文書等を用いて、これまでに得られている本薬投与による腎障害の発現状況及び NPC-10-1 試験において規定されていた補液の方法、休薬基準等について、注意喚起する必要があると考える。

### 3) 肝障害

申請者は、本薬投与による肝障害について、以下のように説明している。

肝障害を示す有害事象として、MedDRA 基本語で、肝障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、血中アルブミン減少、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 $\gamma$ -GTP」) 増加、ビリルビン上昇及び血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加に該当する事象を集計した。

NPC-10-1 試験における肝障害に関する有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver.15.0)	例数 (%) 22 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12 (54.5)	5 (22.7)
$\gamma$ -GTP 増加	8 (36.4)	4 (18.2)
ALT 増加	4 (18.2)	1 (4.5)
AST 増加	5 (22.7)	1 (4.5)
血中 ALP 増加	1 (4.5)	0
アルブミン減少	2 (9.1)	0
肝障害	1 (4.5)	0

$\gamma$ -GTP :  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、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、ALP : アルカリホスファターゼ

NPC-10-1 試験において、重篤な肝障害、投与中止に至った肝障害及び Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) に該当する肝障害は認められなかった。本薬の休薬及び減量に至った肝障害は、AST 増加 1 例のみであり、本薬との因果関係は否定されなかった。肝障害の発現時期の中央値 (範囲) は 20.5 日 (4~99 日) であり、発現時期には一定の傾向は認められなかった。また、NPC-10-2 試験において、Grade 3 の  $\gamma$ -GTP 増加が 1 例に認められた。なお、公表論文 (Cancer Treat Rep 1982; 66: 427-38) においては、本薬による肝障害の発現は一過性で、その発現率は 25%程度であると報告されている。

機構は、以下のように考える。

NPC-10-1 試験における Grade 3 以上の肝障害の発現率が高いこと等を踏まえると、本薬の投与期間中は定期的に肝機能検査を実施し、肝障害の発現に注意する必要があると考え

る。したがって、添付文書等を用いて、これまでに得られている肝障害の発現状況及び NPC-10-1 試験における用量調節の目安等について、注意喚起する必要があると考える。

#### 4) 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制を示す有害事象として、MedDRA 基本語で、白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、赤血球数減少及び血小板数減少に該当する事象を集計した。

NPC-10-1 試験において、骨髄抑制は 7/22 例 (31.8% : 白血球数減少 2 例、好中球数減少 4 例、リンパ球数減少 3 例、重複例あり) に認められ、Grade 3 以上の事象は、白血球数減少 1 例及びリンパ球数減少 2 例であった。重篤な骨髄抑制は認められなかった。本薬の減量に至った白血球数減少及び好中球数減少が各 1 例に、本薬の休薬に至った白血球数減少及び好中球数減少が各 1 例に認められた。また、投与中止に至った好中球数減少が 1 例に認められたが、本薬との因果関係は否定された。骨髄抑制の発現時期の中央値 (範囲) は 60.0 日 (28~185 日) であり、発現時期には一定の傾向は認められなかった。また、NPC-10-2 試験において、Grade 3 のリンパ球数減少が 1 例に認められた。

また、海外臨床試験において、本薬/5-FU 投与により、白血球数減少を発現し、死亡に至った患者が複数報告されている (Ann Intern Med 1973; 79: 108-18 等)。

さらに、NPC-10-1 試験において、赤血球数減少及び血小板数減少は認められなかったが、CCDS においては、軽度から中等度の白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症及び貧血が本薬の投与を受けた患者の 10~20%で認められること、並びに他の抗悪性腫瘍剤又は放射線療法の治療歴を有する患者に本薬を投与すると重症化することがあり注意が必要である旨が記載されている。NPC-10-1 試験において骨髄抑制が認められた 7 例のうち、他の抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者は 5 例であり、他の抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者群で骨髄抑制の発現率が高かったものの、骨髄抑制の重症度には明らかな差異はないと考える。なお、NPC-10-1 試験において放射線治療歴を有する患者は組み入れられなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による骨髄抑制について、NPC-10-1 試験において Grade 3 の好中球数減少等が認められていること、海外臨床試験において他の抗悪性腫瘍剤との併用投与により白血球数減少を発現し、死亡に至った症例が報告されていること等を踏まえると、本薬の投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があると考える。したがって、添付文書等を用いて、これまでに得られている骨髄抑制の発現状況等を情報提供するとともに、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起する必要があると考える。

#### 5) 悪心・嘔吐

申請者は、本薬投与による悪心・嘔吐について、以下のように説明している。

NPC-10-1 試験において、悪心及び嘔吐は、それぞれ 12/22 例 (54.5%) 及び 5/22 例 (22.7%) に認められ、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 1/22 例 (4.5%) 及び 0 例であった。悪心・嘔吐により投与中止に至った患者は認められなかった。本薬の休薬に至った悪心が 2 例認められた。本薬の減量に至った悪心・嘔吐は、悪心の 1 例であった。

悪心は Daily 投与群 (7/15 例 (46.7%)) と比較して、Weekly 投与群 (5/7 例 (71.4%)) で発現率が高く、一方、嘔吐は Daily 投与群で 5/15 例 (33.3%) に認められ、Weekly 投与群では認められなかった。また、NPC-10-2 試験において、悪心が認められたものの、Grade 3 以上の事象は認められなかった。

本薬の海外での開発初期の試験では、制吐剤としてフェノチアジン系薬剤の併用下で、悪心・嘔吐の発現率は 80~90%程度と報告されており (Cancer 1972; 30: 61-7)、近年の公表論文 (Endocr Relat Cancer 2009; 16: 1351-61) においては、5HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤及びデキサメ

タゾンの予防的投与により、本薬と 5-FU との併用投与による悪心が 50.0%、嘔吐が 28.1% に軽減できたことが報告されている。

また、NPC-10-1 試験においては、全例で制吐剤の予防的投与が行われた。制吐剤として 5HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤及びデキサメタゾンの併用投与が 20 例で行われ、さらに Weekly 投与群の 2 例のみに選択的ニューロキニン 1 型（以下、「NK1」）受容体拮抗剤が投与された。選択的 NK1 受容体拮抗剤を投与された患者では悪心が 1/2 例（50.0%）で認められ、嘔吐は認められなかった。一方、選択的 NK1 受容体拮抗剤が投与されなかった患者では、悪心及び嘔吐の発現率は、それぞれ 11/20 例（55.0%）及び 5/20 例（25.0%）であった。選択的 NK1 受容体拮抗剤が投与された患者は極めて限られていることから、選択的 NK1 受容体拮抗剤が悪心・嘔吐の発現率を抑制するかは不明であるものの、NPC-10-1 試験においては悪心・嘔吐の発現頻度及び重症度が海外報告と比較して低かったと考えられることから、制吐剤ガイドラインに準じ、本薬の前投薬として選択的 NK1 受容体拮抗剤と 5HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤及びデキサメタゾンの併用投与が推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の前投薬として選択的 NK1 受容体拮抗剤の使用が推奨されるか否かについて現時点では結論付けられないと考えるが、NPC-10-1 試験で予防的に使用された制吐剤に関する情報については、資料等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、最新の国内外の診療ガイドラインを参考にして、使用する制吐剤が選択されることが適切であると考ええる。

## 6) 耐糖能異常

申請者は、本薬投与による耐糖能異常について、以下のように説明している。

耐糖能異常を示す有害事象として、MedDRA 基本語で、尿中ブドウ糖陽性、高血糖、糖尿病、血中インスリン減少及びインスリン C ペプチド減少に該当する事象を集計した。

NPC-10-1 試験において、耐糖能異常に関連する有害事象は、8/22 例（36.4%）に認められ、Grade 3 以上の事象は高血糖及び糖尿病各 1/22 例（4.5%）であった。耐糖能異常により投与中止に至った患者は、1/22 例（4.5%）に認められ（糖尿病（Grade 2））、本薬との因果関係は否定された。また、本薬の減量又は休薬に至ったのは、糖尿病の 1 例のみであり、本薬との因果関係は否定された。重篤な耐糖能異常は認められなかった。

耐糖能異常が認められた患者のうち 5/8 例（62.5%）は、糖尿病の既往歴を有していた。さらに、耐糖能異常の発現時期の中央値（範囲）は 12.5 日（1～132 日）であった。また、NPC-10-2 試験において、尿中ブドウ糖陽性が 4 例で認められた。Grade 3 以上の耐糖能異常は認められなかった。

また、遠隔転移を有する膵島細胞癌に対する本薬の安全性等を調査した公表論文（Broder 1973 試験）において、11/52 例（22%）で低血糖症状が投与後 24 時間以内に発現し、急激なインスリン値の上昇が認められた。このうち、低血糖発作に伴う不整脈が 2 例に認められ、うち 1 例は死亡したと報告されている（Ann Intern Med 1973; 79: 108-18）。

機構は、以下のように考える。

耐糖能異常については、①糖尿病の既往歴を有する患者での発現率が高いこと、②投与開始から短期間で発現すること、及び③海外臨床試験において、低血糖発作に伴う不整脈を発現し、死亡に至った患者も報告されていることを踏まえると、本薬による治療中は定期的な血糖値のモニタリング、適切な糖尿病のコントロール等を行い、患者の状態を十分に観察する必要があると考える。したがって、添付文書等を用いて、耐糖能異常の発現状況に関して情報提供するとともに、定期的に検査を行う等、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起する必要があると考える。

## (3) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「膵・消化管神経内分泌腫瘍」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「(1) 臨床的位置付け及び有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに本項における以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、申請どおり「膵・消化管神経内分泌腫瘍」と設定することは可能と判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

### 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

下記の理由から、切除不能な膵・消化管神経内分泌腫瘍患者に対する治療選択肢の一つとして本薬の臨床的有用性は期待できると考える。したがって、膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療においては、外科的切除の適否及び分化度に基づいて治療方法を選択するという治療方針が確立していることに加えて、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることも考慮し、本薬の効能・効果を「膵・消化管神経内分泌腫瘍」と設定した。

- 国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書において、本薬は膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する標準的な治療の一つとして位置付けられていること（「(1) 臨床的位置付け及び有効性について」の項参照）。
- 海外において、本薬は膵・消化管神経内分泌腫瘍に関連する効能・効果で承認されており、本薬の有効性及び安全性は確立されていること（「(1) 臨床的位置付け及び有効性について」の項参照）。
- NPC-10-1 試験において、本薬により奏効例が認められたこと（「<提出された資料の概略><評価資料>国内第 I / II 相試験」の項参照）。
- 日本人膵・消化管神経内分泌腫瘍患者において、本薬は忍容可能であったこと（「(2) 安全性について」の項参照）

ただし、本薬の投与対象の選択にあたっては、病理組織型等に留意する必要があると考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において当該内容を設定する予定である。

なお、本邦において、膵神経内分泌腫瘍に対する薬剤としてエベロリムス及びスニチニブが、消化管神経内分泌腫瘍に対する薬剤としてオクトレオチドが承認され、臨床使用されているが、これらの薬剤と本薬の有効性及び安全性を比較する臨床試験は実施されておらず、本薬と既存治療との臨床的位置付けについては不明である。

次に、機構は、NPC-10-1 試験において、本薬が投与されたすべての膵神経内分泌腫瘍の治療責任医師判定による奏効率 [95%CI] は 13.3% [1.7%, 40.5%] (2/15 例) であったが、消化管神経内分泌腫瘍患者では奏効例が認められなかったことから、消化管神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性について再度説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NPC-10-1 試験における消化管神経内分泌腫瘍患者は 4 例のみであり、組み入れられた患者数が少ないことが消化管神経内分泌腫瘍患者で奏効例が認められなかった原因の一つであると考えられる。しかしながら、本薬は海外のガイドライン及び教科書において消化管神経内分泌腫瘍患者に対する治療選択肢の一つとして記載されており、さらに本薬の単独投与にて奏効が認められた複数の海外報告がある (Acta Oncol 1987; 26: 429-32 等) ことから、本

薬は消化管神経内分泌腫瘍にも有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

膵・消化管神経内分泌腫瘍患者のうち、切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者のみが NPC-10-1 試験の対象とされた。しかし、膵・消化管神経内分泌腫瘍に対しては、症候の有無や腫瘍の存在部位、患者の全身状態を踏まえて手術及び化学療法の適応が総合的に判断される状況であること、及び本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を有する医師により使用される薬剤であることを考慮すると、切除不能の旨を敢えて効能・効果の表記として記載する意義は必ずしも高くないと考える。

また、NPC-10-1 試験において、消化管神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の奏効例は認められなかったものの、①海外では消化管神経内分泌腫瘍に対しても本薬の臨床的有用性が認められていること、②日本人消化管神経内分泌腫瘍患者において本薬は忍容可能であったこと（「(2) 安全性について」の項参照）、③消化管神経内分泌腫瘍に対する治療選択肢が極めて限られていること等を考慮すると、日本人消化管神経内分泌腫瘍患者に対しても治療選択肢の一つとして本薬は有用であると総合的に判断した。

以上より、本薬の効能・効果を申請どおり「膵・消化管神経内分泌腫瘍」と設定することは可能であると判断した。ただし、NPC-10-1 試験において、主要評価項目である治験責任医師判定による奏効率の 95%CI の下限値は閾値奏効率を下回ったこと、及び消化管神経内分泌腫瘍患者では奏効例が認められなかったことから、当該内容については添付文書の臨床成績の項で情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

#### (4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のように Daily 投与方法（下記①）及び Weekly 投与方法（下記②）が設定されていた。

- 患者の状態に合わせて、下記用法・用量のいずれかを選択する。
  - ① 通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 日 500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 1 回 30 分～2 時間かけて 5 日間連日点滴静脈内投与し、37 日間休薬する。この 6 週間を 1 コースとして繰り返す。
  - ② 通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 日 1,000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 週間ごとに 1 日 1 回 30 分～2 時間かけて点滴静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減し、1 回の投与量は 1,500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を超えないこととする。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、下記のように設定することが適切であると判断した。

- 下記用法・用量のいずれかを選択する。
  - ① 5 日間連日投与方法：通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 回 500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 1 回 30 分以上かけて 5 日間連日点滴静脈内投与し、37 日間休薬する。この 6 週間を 1 コースとして繰り返す。
  - ② 1 週間間隔投与方法：通常、成人にはストレプトゾシンとして 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 週間ごとに 1 日 1 回 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減し、1 回の投与量は 1,500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を超えないこと。

また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、「(2) 2) 腎障害」の項での検討も踏まえ、下記の内容を設定することが適切であると判断した。

- 副作用発現時における本薬の用量調節等の目安。

- 本薬投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液による補液を行い、尿量確保に注意し、必要に応じて利尿剤を投与すること。

### 1) 本薬の用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠及びDaily投与法とWeekly投与法の使い分けについて、以下のように説明している。

Daily投与法及びWeekly投与法のいずれも米国及びフランスにおいて承認され、かつ海外の各種診療ガイドラインにおいてもいずれかの投与法に限定される旨の記載はない。NPC-10-1試験では、Daily投与法とWeekly投与法の2通りの用法・用量を設定し、その結果、投与法別の治験責任医師判定による奏効率[95%CI]は、Daily投与法では6.7% [0.2%, 31.9%] (1/15例)、Weekly投与法では16.7% [0.4%, 64.1%] (1/6\*例)であり、いずれの投与法においても奏効例が認められ、また、両投与法とも忍容可能であった（「(1) 臨床的位置付け及び有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照）。以上より、申請用法・用量として両投与法を設定した。

両投与法の使い分けについては、公表論文では両投与法において悪心及び嘔吐の発現時期が異なる旨が記載されている（J Med Sci 1983; 39: 159-77、Cancer Treat Rep 1982; 66: 427-38）が、明確な使い分けの基準はなく、いずれかの投与法を個々の患者ごとに選択することが適切であると考ええる。

\*: FASは7例であったが、腫瘍縮小効果を評価できない1例が含まれたため、解析計画書の規定どおり当該患者を奏効率の解析から除外した。

また、機構は、下記の①及び②も踏まえ、本薬の投与方法として、5-FU又はドキソルビシンとの併用投与に限らず、単独投与も可能な設定とすることの適切性について再度説明を求めた。

- ① NPC-10-1試験では本薬を単独投与した場合の有効性及び安全性が検討されたものの、国内外の代表的な診療ガイドライン、教科書等では本薬と5-FU又はドキソルビシンとの併用投与が推奨されていること（「(1) 臨床的位置付け及び有効性について」の項参照）。
- ② NPC-10-1試験において、消化管神経内分泌腫瘍患者では奏効例が認められなかったこと（「(1) 臨床的位置付け及び有効性について」の項参照）。

申請者は以下のように回答した。

NPC-10-1試験においては、本薬の単独投与の経験しかないものの、海外において本薬と5-FU又はドキソルビシンとの併用投与の有効性及び安全性は確立していると考えること（「(1) 臨床的位置付け及び有効性について」の項参照）から、本邦においても腓・消化管神経内分泌腫瘍患者に対して当該併用投与は許容されると考える。

また、NPC-10-1試験において、本薬の単独投与により、腓神経内分泌腫瘍患者で奏効例が認められていること、並びに消化管神経内分泌腫瘍患者では海外の教科書において本薬の単独投与が記載されていること、及び本薬の単独投与にて奏効が認められた複数の海外報告があること（Acta Oncol 1987; 26: 429-32等）から、腓・消化管神経内分泌腫瘍患者に対して本薬の単独投与の臨床的有用性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

Daily投与法とWeekly投与法の有効性及び安全性を比較した臨床試験は実施されておらず、両投与法の使い分けは不明であるものの、海外のガイドラインにおいては、いずれかの投与法に限定する旨の記載がないこと、及びNPC-10-1試験においていずれの投与法においても臨床的有用性が認められていること（「(1) 臨床的位置付け及び有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照）から、本薬の用法・用量として両投与法を設定することは可能であると考ええる。

また、国内外の代表的な診療ガイドライン、教科書等の記載も考慮すると、本邦においても本薬の単独投与、及び本薬と 5-FU 又はドキシソルビシンとの併用投与は許容される旨の申請者の説明は受け入れ可能と考える。ただし、日本人患者における当該併用投与の安全性に関する情報は得られていないことから、製造販売後に情報収集する必要があると考える（「(5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

## 2) 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時における本薬の用量調節の目安について、以下のように説明している。

NPC-10-1 試験では、休薬・減量及び増量・投与中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性が確認されたことから、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、NPC-10-1 試験における休薬・減量及び増量・投与中止基準を参考にした下記の目安を設定した。

### 休薬及び中止基準

副作用	Grade*	減量基準
好中球数減少	2 又は 3	同一の投与量を継続
	4	副作用が Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は減量及び増量基準に従い投与する。
発熱性好中球減少症	2	同一の投与量を継続
	3	副作用が Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は減量及び増量基準に従い投与する。
	4	投与を中止する。
非血液毒性（ $\gamma$ -GTP を除く）	2	同一の投与量を継続
	3	副作用が Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は減量及び増量基準に従い投与する。
	4	投与を中止する。
血小板数減少	2	同一の投与量を継続
	3 又は 4	副作用が Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は減量及び増量基準に従い投与する。
血中クレアチニン上昇	2、3 又は 4	副作用が Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は減量及び増量基準に従い投与する。

\* : GradeはCTCAE version.4.0に準じる。

なお、以下の場合は投与を中止する。

- Grade 4 の好中球数減少発現後に Grade 1 以下に回復し、減量投与にも係わらず Grade 3 又は 4 となった。
- Grade 3 の発熱性好中球減少症発現後に回復し、減量投与にも係わらず Grade 3 又は 4 となった。
- Grade 3 又は 4 の血小板数減少発現後に Grade 1 以下に回復し、減量投与にも係わらず Grade 3 又は 4 となった。
- 連続で4週間以上の投与中断を要する血液又は非血液毒性が発現した。

### 減量及び増量基準

	Daily 投与法	Weekly 投与法
減量基準	減量は行わない	休薬後の次回投与開始時に、投与量を 1 段階（1,500mg/m <sup>2</sup> → 1,250mg/m <sup>2</sup> → 1,000mg/m <sup>2</sup> → 750mg/m <sup>2</sup> ）減量して投与する。減量後の増量は行わない。
増量基準	増量は行わない	1 回 1,000mg/m <sup>2</sup> 投与で開始し、忍容性が良好でかつ効果が不十分な症例に対しては、6 週ごとに断続的に 250mg/m <sup>2</sup> ずつ漸増し、1,500mg/m <sup>2</sup> まで増量可能とする。

また、申請者は、Daily投与方法では増量基準を設定せず、Weekly投与方法において本薬の増量基準を設定した理由について、以下のように説明している。

海外の添付文書において、Daily投与方法では増量基準が設定されていない一方、Weekly投与方法では本薬を1,000mg/m<sup>2</sup>で開始し、忍容性に問題がなく、効果が認められなかった場合に1,500mg/m<sup>2</sup>までの増量を認めている。NPC-10-1試験において、Weekly投与方法では、1回1,000mg/m<sup>2</sup>から開始するが、2サイクル目までにおける1,000mg/m<sup>2</sup>の投与完遂率が75%以上であり、継続投与基準を満たした場合には、3サイクル目に1,250mg/m<sup>2</sup>に増量が可能とされた。さらに、3サイクル目における1,250mg/m<sup>2</sup>での投与完遂率が66%以上であった場合には、4サイクル目に1,500mg/m<sup>2</sup>に増量可能とした。

当該試験において、Weekly投与方法では7例中3例が増量されており、全例で1,500mg/m<sup>2</sup>まで増量された。1例において、1,000mg/m<sup>2</sup>の投与時には奏効は認められていなかったが、本薬を1,250mg/m<sup>2</sup>に増量時に奏効が認められた。以上より、Weekly投与方法での増量例が少ないものの、増量により有効性が高まる可能性はあると考える。また、1,500mg/m<sup>2</sup>に増量した1例で本薬との因果関係が否定できないGrade 3の十二指腸潰瘍が発現したが、当該症例では1,250mg/m<sup>2</sup>で投与を再開し、試験終了までの投与が可能であった。その他、増量により特記すべき新たな有害事象の発現及び重症化は認められておらず、上記の増量基準に従うことにより本薬の増量時の忍容性は確認されたと考えている。

機構は、以下のように考える。

承認申請時の増量の目安は、NPC-10-1試験におけるWeekly投与方法における増量の目安とは異なっており、当該目安の有効性及び安全性は不明であることから、NPC-10-1試験における本薬の増量基準を添付文書で情報提供することが適切であると考ええる。

また、NPC-10-1試験において、Daily投与方法とWeekly投与方法では本薬の用量調節基準に差異があることから、当該差異がより明確になるように記載整備した上で、下記を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

- 次の休薬基準、減量基準、減量時の投与量、中止基準及び増量基準を参考にすること。  
<休薬基準>

5日間連日投与方法において、以下に示した事象が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm <sup>3</sup> 以下の場合、1,500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3* 以上の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	50,000/mm <sup>3</sup> 以下の場合、100,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く）	Grade 3* 以上の場合、Grade 2* 以下に回復するまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍以上の場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。

\*：GradeはCTCAE version.4.0に準じる。

1週間間隔投与方法において、以下に示した事象が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	1,500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。
血小板数減少	100,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。
総ビリルビン上昇	施設基準値の1.5倍以下に回復するまで休薬する。
AST及びALT上昇	施設基準値の2.5倍以下（肝転移を有する患者では5倍以下）に回復するまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍以下に回復するまで休薬する。
尿素窒素上昇	30mg/dL以下に回復するまで休薬する。
非血液毒性	Grade 2*以下かつ毒性が許容可能となるまで休薬する。 （肝転移を有する患者では、 $\gamma$ -GTPを除く）
悪心・嘔吐	Grade 2*以下に回復するまで休薬する。

\*：GradeはCTCAE version.4.0に準じる。

#### <減量基準>

1週間間隔投与方法において、以下に示した事象が認められた場合は、減量時の投与量を参考に減量すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm <sup>3</sup> 以下
発熱性好中球減少症	Grade 3*以上
血小板数減少	50,000/mm <sup>3</sup> 以下
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 $\gamma$ -GTPを除く）	Grade 4*
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍以上

\*：GradeはCTCAE version.4.0に準じる。

#### <減量時の投与量>

1週間間隔投与方法において、休薬の次回投与開始時に、投与量を1段階（250mg/m<sup>2</sup>）ずつ減量すること。ただし、750mg/m<sup>2</sup>未満での投与、及び減量後の再増量は行わないこと。

#### <中止基準>

5日間連日投与方法において、以下に示した事象が認められた場合、又は連続で4週間以上の投与中断を要する血液又は非血液毒性が発現した場合は、本薬の投与を中止すること。

副作用	程度
発熱性好中球減少症	Grade 3以上の発現後に回復し、投与再開後、再度Grade 3以上が発現した場合。
血小板数減少	50,000/mm <sup>3</sup> 以下となった後に75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復し、投与再開後、再度50,000/mm <sup>3</sup> 以下になった場合。
非血液毒性	Grade 4*
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合。
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合。

\*：GradeはCTCAE version.4.0に準じる。

1週間間隔投与方法において、以下に示した事象が認められた場合、又は連続で4週間以上の投与中断を要する血液又は非血液毒性が発現した場合は、本薬の投与を中止すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm <sup>3</sup> 以下となった後に1,500/mm <sup>3</sup> 以上に回復し、減量投与にも係わらず、再度500/mm <sup>3</sup> 以下になった場合。
発熱性好中球減少症	Grade 3以上の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度Grade 3以上が発現した場合。
血小板数減少	50,000/mm <sup>3</sup> 以下となった後に75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復し、減量投与にも係わらず、再度50,000/mm <sup>3</sup> 以下になった場合。
非血液毒性	Grade 4*
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合。
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合。

\*：GradeはCTCAE version.4.0に準じる。

#### <増量基準>

1週間間隔投与方法において、1回1,000mg/m<sup>2</sup>投与で開始し、2サイクル目までの忍容性が良好な場合には、1回1,250mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。さらに3サイクル目の忍容性が認められる場合には、最大1回1,500mg/m<sup>2</sup>まで増量することができる。

### 3) 本薬の投与時間について

申請者は、本薬の投与時間を30分～2時間と設定した理由について、以下のように説明している。

NPC-10-1試験における本薬の投与時間の設定から30分～2時間とした。ただし、NPC-10-1試験では、腎障害の発現リスクを考慮した上で本薬の補液への混和方法について適宜変更することが可能と設定されており、本薬の投与時間の中央値〔最小値、最大値〕は33.0分〔24.0分、135.0分〕であった。なお、海外の添付文書及びCCDSにおいては、急速静注、又は短時間若しくは長時間静脈注射することと規定されているものの、具体的な投与時間は設定されていない。

機構は、以下のように考える。

NPC-10-1試験において実際に行われた本薬の投与時間に関する情報を踏まえ、用法・用量において30分以上と設定することが適切であると判断した。また、本薬投与時の補液の設定については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における安全性と有効性の把握を目的として、脾・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に、全例調査方式の使用成績調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、本薬の重要な特定されたリスクであると考えられる腎障害、悪心・嘔吐、骨髄抑制及び耐糖能異常のうち、NPC-10-1試験において、①腎障害は十分な量の補液を行うことで予防が可能であること、及び②悪心・嘔吐は、発現率が高いものの、重篤な事象は認められなかったことから、これらを除外し、骨髄抑制及び耐糖能異常を設定した。

調査予定症例数については、NPC-10-1試験における有害事象の発現率を考慮し、100例と設定した。

本調査の観察期間は、海外のPSUR（2001年6月～2012年5月）における本薬の平均投与期

間は24週間であること、及びNPC-10-1試験における重点調査項目の発現時期を考慮し、24週間と設定した。

機構は、以下のように考える。

日本人膵・消化管神経内分泌腫瘍患者において、本薬の安全性及び有効性に関する情報は極めて限られていること、並びに本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の安全性に関する情報が得られていないことから、全例調査によって安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。重点調査項目については、申請者の設定した骨髄抑制、耐糖能異常に加えて、有害事象の発現頻度が高く、休薬・減量等の本薬投与時に注意及び処置を要する有害事象である肝障害、腎障害及び悪心・嘔吐を設定する必要があると考える。

また、「(1) 臨床的位置付け及び有効性について」の項での検討を踏まえ、消化管神経内分泌腫瘍患者における本薬の有効性に関する情報に関しては、製造販売後においても引き続き収集する必要があると考えることから、目標症例数及び観察期間については、安全性・有効性の評価が可能となるよう設定する必要があると考える。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ニトロソウレア系抗悪性腫瘍剤である本薬は、グルコーストランスポーター2を介して細胞に取り込まれた後、DNAをアルキル化し、DNA合成を阻害することにより腫瘍増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 8 月 20 日

### I. 申請品目

[販売名]	ザノサー点滴静注用 1g
[一般名]	ストレプトゾシン
[申請者名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 1 月 31 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 臨床的位置付け及び有効性について

切除不能又は遠隔転移を有する Neuroendocrine Tumor Grade 1（以下、「NET G1」）又は Grade 2（以下、「NET G2」）（WHO Classification of Tumours of the Digestive System, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2010、以下、「WHO 2010 年分類」）に該当する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象としたストレプトゾシン（以下、「本薬」）の国内第 I / II 相試験（以下、「NPC-10-1 試験」）において、5 日間連日投与\*における治験責任医師判定による RECIST v.1.1 基準に基づく奏効率 [95%信頼区間（以下、「CI」）] が主要評価項目とされた。その結果は 6.7% [0.2%, 31.9%] であり、95%CI の下限値は閾値奏効率を下回る結果であったものの、機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (1) 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書の記載を踏まえると、本薬は当該患者に対する標準的な治療の一つとして確立していること等から、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると判断した。

\*: 42 日間を 1 サイクルとして、本薬 500mg/m<sup>2</sup> を 30 分～2 時間かけて 5 日間連日点滴静注し、37 日間休薬することとされた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、膵・消化管神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の使用に際して注意を要する有害事象は、腎障害、肝障害、骨髄抑制、悪心・嘔吐及び耐糖能異常であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (3) 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、膵・消化管神経内分泌腫瘍患者において使用される薬剤として位置付けられることから、本薬の効能・効果を申請どおり「膵・消化管神経内分泌腫

瘍」と設定することは可能であると判断した。ただし、NPC-10-1 試験において、主要評価項目である5日間連日投与における奏効率の95%CIの下限値は閾値奏効率を下回ったこと、及び消化管神経内分泌腫瘍患者では奏効が認められなかったことから、当該内容を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

下記用法・用量のいずれかを選択する。

- ① 5日間連日投与法：通常、成人にはストレプトゾシンとして1回500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回30分以上かけて5日間連日点滴静脈内投与し、37日間休薬する。この6週を1サイクルとして繰り返す。
- ② 1週間間隔投与法：通常、成人にはストレプトゾシンとして1回1,000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1週間ごとに1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減し、1回の投与量は1,500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意の項>

- 副作用発現時における本薬の用量調節等の目安。
- 本薬投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液による補液を行い、尿量確保に注意し、必要に応じて利尿剤を投与すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- NPC-10-1 試験では、本薬の投与時間は30分～2時間と設定されており、本薬を2時間以上かけて投与した際の安全性は不明であることから、本薬の投与時間の上限の目安が2時間であることについて、医療現場に適切に注意喚起する必要がある。
- 尿量の確保を目的とした安易な利尿剤の投与により腎障害が発現することのないよう、本薬の投与に際しては、腎障害の発現予防を目的とした輸液による尿量の確保が重要であることを明確に注意喚起する必要がある。さらに、NPC-10-1 試験で規定された輸液及び利尿剤の投与方法は、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

機構は、以下のように考える。

専門協議での議論を踏まえ、投与時間については、「30分以上」かけて投与する旨も含め、用法・用量に関連する使用上の注意の項で下記のように注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬は、いずれの投与量においても1回量を30分～2時間かけて点滴静脈内投与すること。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### <用法・用量>

下記用法・用量のいずれかを選択する。

##### 1. 5日間連日投与方法：

通常、成人にはストレプトゾシンとして1回 500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回5日間連日点滴静脈内投与し、37日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

##### 2. 1週間間隔投与方法：

通常、成人にはストレプトゾシンとして1回 1,000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1週間ごとに1日1回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回の投与量は1,500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を超えないこと。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 副作用発現時における本薬の用量調節等の目安。
- 本薬投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液を行い、尿量確保に注意すること。
- 本薬は、いずれの投与量においても1回量を30分～2時間かけて点滴静脈内投与すること。

#### (5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性と有効性の把握を目的として、本薬が投与された膵・消化管神経内分泌腫瘍患者全症例を対象とし、調査予定症例数100例、観察期間を24週間とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、骨髄抑制及び耐糖能異常を設定する予定である。

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、以下のように判断した。

- 重点調査項目について、骨髄抑制及び耐糖能異常に加えて、有害事象の発現頻度が高く、休薬・減量等の本薬投与時に注意及び処置を要する有害事象である腎障害、肝障害及び悪心・嘔吐を設定する必要がある。
- 現時点で得られている日本人患者における本薬の安全性及び有効性に関する情報は極めて限られていること、並びに本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の安全性に関する情報が得られていないことから、全例調査によって安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。
- 審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (1) 臨床的位置付け及び有効性について」の項での検討を踏まえ、消化管神経内分泌腫瘍患者における本薬の有効性に関する情報について、製造販売後においても引き続き収集する必要がある。
- 上記を踏まえ、本調査の目標症例数及び観察期間については、再検討する必要がある。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 消化管神経内分泌腫瘍患者における本薬の有効性に関する情報収集の方策について、本薬単独投与の適応となる患者数は極めて限られており、当該患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施することは極めて困難であることを考慮すると、製造販売後調査により当該情報を収集することは妥当であるが、有効性の評価に関しては、客観的に評価可能な指標を用いることが望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後調査の計画を再検討するよう求め、申

請者は以下のように回答した。

- 本調査の重点調査項目について、肝障害、腎障害及び悪心・嘔吐を追加する。
- 本調査の目標症例数は、調査開始から 4.5 年間に本薬が投与されると想定される 180 例と設定する。
- 本調査に加えて、本調査の対象のうち、本薬単独投与を行う消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に、重点調査項目を有効性（RECIST v.1.1 基準に基づく奏効率）とし、観察期間を 48 週間とした特定使用成績調査（以下、「消化管神経内分泌腫瘍対象調査」）を行う。
- 消化管神経内分泌腫瘍対象調査の目標症例数は、本薬単独投与時の期待奏効率を 15%、閾値奏効率を 2.5%、検出力を 80%と設定し、36 例とする。なお、当該調査の終了時には、当該調査の結果を踏まえて、更なる調査の必要性について検討する。

機構は、申請者の説明を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項**

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腎障害</li> <li>• 肝障害</li> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• 悪心・嘔吐</li> <li>• 耐糖能異常</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 錯乱、嗜眠及びうつ病</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下における有効性</li> </ul>		

**医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 製造販売後臨床試験（NPC-10-2 試験*の切替え試験）</li> <li>• 製造販売後調査（計画の骨子は下表参照）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> <li>• 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布</li> </ul>

\*：NPC-10-1 試験に組み入れられた患者を対象に、本薬の継続投与の安全等を検討することを目的として実施中の試験。

**製造販売後調査計画の骨子（案）**

目的	使用実態下での膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する本薬の安全性と有効性の把握
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	膵・消化管神経内分泌腫瘍患者
観察期間	投与開始後 24 週間
予定症例数	180 例
主な調査項目	重点調査項目：腎障害、肝障害、骨髄抑制、悪心・嘔吐及び耐糖能異常 上記以外の主な調査項目：患者背景（原疾患に関する治療歴、病期、原発巣（部位））、膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する併用薬、投与に伴う処置（輸液量、制吐剤等）、有害事象、臨床検査値等

### 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下での消化管神経内分泌腫瘍に対する本薬単独投与による有効性の把握
調査方法	中央登録方式による調査
対象患者	本薬単独投与を行う消化管神経内分泌腫瘍患者
観察期間	投与開始後 48 週間
予定症例数	36 例
主な調査項目	有効性（RECIST 基準による奏効率）

### Ⅲ. 審査報告（1）の追記

審査報告（1）の作成時点で申請者に確認中であった事項について、以下に記載する。

#### 毒性に関する資料

##### < 審査の概略 >

#### 不純物Ⅰ、Ⅱ/Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ/Ⅵ、Ⅶ/Ⅷ、A 及び B の染色体異常誘発能について

原薬又は製剤に安全性確認の閾値を超えて含まれる不純物 7 種類（不純物Ⅰ、Ⅱ/Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ/Ⅵ、Ⅶ/Ⅷ、A 及び B）の染色体異常試験が、チャイニーズハムスターの肺由来細胞を用いて実施され、申請者は当該試験成績を基に、以下のように説明している。

上記試験では、①不純物■、■/■、■、■/■、■を規格値以上、不純物■/■を■%（規格値：■%）、不純物■を■%（規格値：■%）及び本薬（ストプレトゾシン）を■%含有する劣化品、並びに②本薬を■%含有する非劣化品が用いられた。

その結果、劣化品及び非劣化品のいずれにおいても、S9 mix の存在の有無に係わらず、染色体異常細胞が認められたものの、非劣化品では劣化品の約 1/3 の濃度で染色体異常細胞の出現率の増加が認められた。

以上より、不純物よりも本薬が染色体異常誘発能により大きく影響すると考えられ、また、劣化品及び非劣化品における本薬及び不純物の含有量の差異も考慮すると、不純物の染色体異常誘発能による安全性上の懸念は小さいと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### Ⅳ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
18	16	劣化本薬では	非劣化本薬では
	17	非劣化本薬の	劣化本薬の

### Ⅴ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

### <改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（投与基準の不遵守）

## VI. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による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、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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。

### [効能・効果]

膝・消化管神経内分泌腫瘍

### [用法・用量]

下記用法・用量のいずれかを選択する。

#### 1. 5日間連日投与方法：

通常、成人にはストレプトゾシンとして1回500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回5日間連日点滴静脈内投与し、37日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

#### 2. 1週間間隔投与方法：

通常、成人にはストレプトゾシンとして1回1,000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1週間ごとに1日1回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回の投与量は1,500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を超えないこと。

### [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。

### [警告]

本剤の投与は、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。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。

### [禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

### [効能・効果に関連する使用上の注意]

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

### [用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液を行い、尿量確保に注意する

こと。

2. 本剤は、いずれの投与量においても1回量を30分～2時間かけて点滴静脈内投与すること。
3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬、減量、中止又は増量すること。

＜休薬基準＞

5日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm <sup>3</sup> 未満の場合、1,500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 <sup>注</sup> の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	5万/mm <sup>3</sup> 未満の場合、10万/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 $\gamma$ -GTPを除く）	Grade 3 <sup>注</sup> の場合、Grade 2 <sup>注</sup> 以下に回復するまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。

1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	1,500/mm <sup>3</sup> 未満の場合、1,500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 <sup>注</sup> の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	10万/mm <sup>3</sup> 未満の場合、10万/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 $\gamma$ -GTPを除く）	Grade 3 <sup>注</sup> の場合、Grade 2 <sup>注</sup> 以下かつ毒性が許容可能となるまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。
総ビリルビン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。
AST及びALT上昇	施設基準値の2.5倍を超える場合、2.5倍以下に回復するまで休薬する。肝転移を有する患者では施設基準値の5倍を超える場合、5倍以下に回復するまで休薬する。
血清尿素窒素上昇	30mg/dLを超える場合、30mg/dL以下に回復するまで休薬する。
悪心・嘔吐	Grade 3 <sup>注</sup> の場合、Grade 2 <sup>注</sup> 以下に回復するまで休薬する。

＜減量基準＞

1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬後の投与再開時に、投与量を1段階（250mg/m<sup>2</sup>）ずつ減量すること。ただし、750mg/m<sup>2</sup>未満での投与及び減量後の増量は行わないこと。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm <sup>3</sup> 未満
発熱性好中球減少症	Grade 3 <sup>注</sup>
血小板数減少	5万/mm <sup>3</sup> 未満
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 $\gamma$ -GTPを除く）	Grade 3 <sup>注</sup>
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合

＜中止基準＞

5日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用	程度
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 <sup>注</sup> が発現した場合 2) Grade 3 <sup>注</sup> の発現後に回復し、投与再開後、再度 Grade 3 <sup>注</sup> 以上が発現した場合
血小板数減少	5 万/mm <sup>3</sup> 未満となった後に回復し、投与再開後、再度 5 万/mm <sup>3</sup> 未満になった場合
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 $\gamma$ -GTP を除く）	Grade 4 <sup>注</sup>
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

1 週間間隔投与方法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で 4 週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm <sup>3</sup> 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 500/mm <sup>3</sup> 未満になった場合
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 <sup>注</sup> が発現した場合 2) Grade 3 <sup>注</sup> の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 Grade 3 <sup>注</sup> 以上が発現した場合
血小板数減少	5 万/mm <sup>3</sup> 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度 5 万/mm <sup>3</sup> 未満になった場合
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 $\gamma$ -GTP を除く）	Grade 4 <sup>注</sup>
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

#### <増量基準>

1 週間間隔投与方法において、1 回 1,000mg/m<sup>2</sup> で投与を開始し、12 週目までの忍容性が良好な場合には、1 回 1,250mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。さらに 18 週目までの忍容性が認められる場合には、最大 1 回 1,500mg/m<sup>2</sup> まで増量することができる。

注：Grade は CTCAE ver. 4.0 に準じる。