

投与量 mg/m ²	N	前治療	Day	t _{max} h	C _{max} μg/mL	t _{1/2 λ z} h	AUC ₀₋₂₄ μg·h/mL
100	3	Good Risk Treatment ^a	1	1.17	4.22	1.70	13.2
			5	1.17	5.38	1.91	16.7
	3	Poor Risk Treatment ^b	1	0.83	6.62	1.54	15.5
			5	0.83	7.47	1.67	17.2
150	6	Good Risk Treatment	1	0.81	8.78	1.74	22.1
			5	0.47	11.4	1.68	23.6
	6	Poor Risk Treatment	1	0.89	6.72	1.89	23.1
			5	0.81	8.53	1.78	24.7
200	4	Good Risk Treatment	1	0.88	9.42	1.91	28.7
			5	0.58	15.0	1.75	34.3
	2	Poor Risk Treatment	1	0.92	13.2	1.70	31.8
			5	0.42	17.8	1.64	35.9

a: 放射線療法において骨髄への照射が15%未満で、以下のいずれかに該当する。①カルボプラチン、ニトロソウレア又はマイトマイシンC (MMC) による化学療法を受けた場合は、レジメンが1種類。②化学療法剤としてカルボプラチン、ニトロソウレア又はMMCを含まない場合は、レジメンが2種類以下。③化学療法未治療。

b: ①放射線療法において骨髄への照射が15%以上。②カルボプラチン、ニトロソウレア又はMMCによる化学療法を受けた場合は、レジメンが2種類以上。③カルボプラチン、ニトロソウレア又はMMC以外の標準的化学療法を受けた場合は、レジメンが3種類以上。

(12) 母集団薬物動態解析 (参考資料、報告書 C025*)

1993～1994年に計画された海外8試験 (各種進行性癌患者を対象とした第I相試験 (試験番号 C017*、C017*、C018*、C024*)、退形成性星細胞腫又は神経膠腫患者を対象とした第II相試験 (試験番号 C031*、C030*、C030*、C032*)) から得られた359例2314ポイントの血漿中未変化体濃度データを用いて、NONMEM (Nonlinear Mixed Effect Model) によるモデル式の構築とパラメータの推定を行い、本薬の全身クリアランスに及ぼす影響因子を検討した。

本薬の全身クリアランスは体のサイズに関連する因子 (身長、体重、体表面積及び性別) によって影響され、特に体表面積について最も大きな影響が認められることから、母集団薬物動態解析では体表面積を因子としてモデル式に加えて検討した。年齢、肝機能 (総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、ALP、GOT及びGPT) 及び腎機能 (クレアチニンクリアランス) による、全身クリアランスの一定の変動傾向は認められなかった。また、非喫煙者と喫煙者の全身クリアランスはそれぞれ5.45及び5.58L/h/m²で、喫煙の影響はないと判断されている (Wilcoxon rank-sum test p=0.090)。男性と女性では、全身クリアランスはそれぞれ5.58及び5.30L/h/m²で差は有意であったものの (Wilcoxon rank-sum test p<0.001)、その差は5.3%であり臨床的に意味のある差ではないと判断されている。本薬と併用されることが予想される薬剤 (デキサメタゾン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、バルプロ酸、H₂-受容体拮抗薬、オンダンセトロン及びプロクロルペラジン) の全身クリアランス (体表面積補正後) に及ぼす影響について検討した結果、バルプロ酸との併用により全身クリアランスの低下が認められたが (Wilcoxon rank-sum test p=0.019)、その差は約4.7%であり、臨床的に意味のある差ではないと判断された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

(13) 母集団薬物動態解析 (参考資料、報告書 C026*)

1993～1995年に計画された海外11試験 (各種進行性癌患者を対象とした第I相試験 (試験番号 C017*、C017*、C018*、C024*)、退形成性星細胞腫又は神経膠腫患者を対象とした第II相試験 (試験番号 C031*、C030*、C030*、C032*)、悪性黒色腫患者を対象とした第II相試験 (試験番号 C033*、C019*、C034*)) から得られた445例2864ポイントの血漿中未変化体濃度データを用いて、NONMEMによるモデル式の構築とパラメータの推定を行い、本薬の全身クリアランスに及ぼす影響因子を検討した。

上記(12)母集団薬物動態 (PPK) 解析と同様に検討を行った結果、本薬の全身クリアランスは年齢、肝機能及び腎機能による一定の変動傾向は認められなかったが、性については、第I相試験の男性と女性ではそれぞれ13.9及び10.1L/h/m²、退形成性星細胞腫又は神経膠腫を対象とした第II相試験の男性と女性ではそれぞれ11.2及び8.8L/h/m²、悪性黒色腫を対象とした第II相試験の男性と女性ではそれぞれ12.9及び9.4L/h/m²であり、本解析から本薬のクリアランスは性による影響を受けることが示唆された (母集団平均体表面積：男性2.0m²、女性1.7m²)。

日本人と外国人の薬物動態に関する申請者の考察

(14) 日本人と外国人の薬物動態に関する申請者の考察

日本人と外国人の薬物動態の比較は、投与量及び投与条件の観点から、C017* 試験、C024* 試験、C023* 試験及びC019* 試験で得られたPKデータを外国人データとして選択し、検討された。なお、国内外の臨床試験における生体試料中薬物濃度の測定法の違いを考慮し、国内データについては、海外試験と同様に未変化体0.1µg/mL及びMTIC 0.01µg/mLをそれぞれ定量下限未満として扱い、PKパラメータを算出した。

血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与量 mg/m ²	投与日	民族	試験	N	t _{max} h	C _{max} µg/mL	t _{1/2 λ z} h	AUC _{0-t} µg·h/mL	CL/F mL/min/kg	Vd/F L/kg
150	Day 1	日本人	C016*	6	1.42 ±0.736	7.87 ±2.79	1.95 ±0.236	25.5 ±3.64	2.58 ±0.457	0.438 ±0.114
		外国人	C017* C024*	15	0.866 ±0.505	7.37 ±2.80	1.80 ±0.120	20.8 ±4.24	3.27 ±0.884	0.510 ±0.150
	Day 5	日本人	C016*	6	0.958 ±0.510	8.38 ±3.00	1.99 ±0.118	24.9 ±2.07	2.56 ±0.360	0.440 ±0.068
		外国人	C017* C024* C023*	27	1.24 ±1.33	8.71 ±3.12	1.77 ^a ±0.255	22.6 ±4.49	2.98 ^a ±0.627	0.456 ^a ±0.104
200	Day 1	日本人	C016*	3	0.583 ±0.144	15.3 ±0.819	2.03 ±0.0788	35.1 ±2.13	2.37 ±0.129	0.415 ±0.0277
		外国人	C017* C017* (food) C024*	24	0.991 ±0.526	10.9 ±4.31	1.82 ±0.142	30.4 ±4.41	2.85 ±0.438	0.448 ±0.0617
	Day 5	日本人	C016*	3	0.917 ±0.520	14.0 ±4.22	2.02 ±0.100	36.0 ±1.51	2.27 ±0.197	0.395 ±0.0211
		外国人	C017* C024* C019*	29	0.988 ±0.613	12.5 ±4.05	1.76 ±0.156	34.0 ±4.16	2.47 ±0.368	0.374 ±0.0466

C023* は投与2日目 (A群) と投与5日目 (B群) (いずれもラニチジン非投与時)、C017* (food) は投与1

*新薬承認情報提供時に置き換え

日目と投与2日目（いずれも空腹時）、C019* は投与4日目

a: N=26

血漿中MTICの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量 mg/m ²	投与日	民族	試験	N	t _{max} h	C _{max} μg/mL	t _{1/2 λ z} h	AUC _{0-t} μg·h/mL	CL/F	Vd/F
150	Day 1	日本人	C016*	6	1.42 ±0.736	0.145 ±0.0546	2.09 ±0.378	0.410 ±0.0550	—	—
	Day 5	日本人	C016*	6	1.08 ±0.465	0.154 ±0.0435	1.85 ±0.212	0.420 ±0.0592	—	—
	Day 2, 5	外国人	C023*	12	1.88 ±1.82	0.211 ±0.101	1.87 ^a ±0.688	0.530 ±0.124	—	—
200	Day 1	日本人	C016*	3	0.750 ±0.250	0.272 ±0.0421	1.93 ±0.119	0.594 ±0.0445	—	—
	Day 5	日本人	C016*	3	0.917 ±0.520	0.284 ±0.0928	1.87 ±0.0484	0.636 ±0.0476	—	—
	Day4	外国人	C019*	17	1.05 ±0.583	0.311 ±0.176	1.76 ^b ±0.383	0.817 ±0.367	—	—

C023* は投与2日目（A群）と投与5日目（B群）（いずれもラニチジン非投与時）、C019* は投与4日目

a: N=8、b: N=15

日本人と外国人で得られた血漿中未変化体及びMTICの各PKパラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、t_{1/2 λ z}、CL/F及びVd/F）をそれぞれ分布図にプロットし、視察的に比較した。その結果、150及び200mg/m²のいずれの投与量においても、日本人データは、外国人データの範囲内にあり、本薬を同一の用法・用量で投与した場合、投与後のPKプロファイルに日本人と外国人で類似性があることが確認されたと申請者は考察している。

<機構における審査の概略>

(1) 日本人と外国人の薬物動態について

申請者は、非臨床試験成績や外国人で得られている本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する情報、並びに体表面積あたりの用量設定方法に加え、比較検討した外国人の薬物濃度推移及びPKパラメータの範囲から個々の日本人の値が逸脱していないことを根拠として、日本人と外国人の薬物動態の類似性が示されていると考察している。

機構は、日本人と外国人の薬物動態の比較において、国内第I相試験（試験番号 C016*）は成人再発神経腫瘍患者を対象としているが、海外の C043*、C024*、C023* 及び C019* 試験には化学療法歴のない患者も含まれていたことから、本薬の薬物動態に及ぼす化学療法歴の有無の影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外第I相試験（試験番号 C017*、C035*、C023*、C019*）において、本薬 150mg/m²投与群では化学療法歴なし4例、あり23例、200mg/m²投与群では化学療法歴なし21例、あり20例であった。海外第I相試験の化学療法未治療例と既治療例について、平均血漿中未変化体濃度推移、C_{max}、AUC_{0-t}及びt_{1/2 λ z}の分布比較を行った。血漿中未変化体濃度は、海外第I相試験の化学療法未治療例及び海外第I相試験の化学療法既治療例で近似した推移を示し、またC_{max}、AUC_{0-t}及びt_{1/2 λ z}は、いずれもほぼ同様の範囲に分布しており、群間に特徴的な

*新薬承認情報提供時に置き換え

相異は認められなかった。以上より、本薬投与による薬物の曝露の程度や体内からの消失に関して、化学療法歴の有無による明らかな違いはないことが示唆された。

機構は、化学療法治療歴の有無による本薬の PK プロファイルの明らかな影響が認められていないとする申請者の回答を了承し、日本人と外国人における本薬の薬物動態に関する申請者の考察、並びに各試験間における癌腫と化学療法歴の差異以外の要因について比較検討した。

機構は、日本人における本薬の薬物動態の検討は 6 又は 3 例に限られているにもかかわらず、個々の日本人の値（150mg/m² 6 例、200mg/m² 3 例（150mg/m² 6 例のうち 200mg/m² に増量可能であった症例））が外国人 15～29 例の PK パラメータの範囲を逸脱していないことを日本人と外国人における薬物動態の類似性の根拠の 1 つとすることは適切ではないと考える。さらに、①海外 C017* 及び C024* 試験は、国内 C016* 試験のように 5mg カプセルが使用されていないため、これらの海外試験では、各患者の体表面積から算出した投与量と実際の投与量との乖離が国内試験より大きい可能性があること、②薬物濃度測定 of 採血ポイントが国内外で異なることによる PK パラメータへの影響の程度が考慮されていないこと、③本薬投与 1 日目の制吐剤の使用規定が試験間で異なっているもの、空腹時投与では本薬の薬物動態に嘔吐の影響は少ないと申請者は考察しているが、食後投与では嘔吐により AUC が低下する症例が認められていることから、空腹時投与の場合でも嘔吐の有無が薬物動態に影響している可能性は否定できず、本薬投与後の嘔吐の影響が薬物動態の比較において十分考慮されていないことから、申請者による日本人と外国人における薬物動態の比較検討は不十分であると機構は考える。また、機構は、日本人における薬物動態の検討は 2 用量のみのため、日本人における体内動態の線形性については、海外データ（1 回 100、150、200、250、500、750 及び 1000mg/m²）に比して情報が不足していると考え。以上より、機構は、日本人と外国人の薬物動態の類似性を評価するための情報は現時点で不十分であることから、本薬の日本人と外国人の薬物動態の類似性を厳密に評価することは困難であると判断した。

(2) 食事の影響について

申請者は、海外 C017* 試験では、本薬の薬物動態に食事が影響することが示されており、申請者は食後投与における t_{max} の遅延と C_{max} の低下は、主に食事による胃内容排出速度の遅延に起因すると推察している。

機構は、本薬の臨床試験における用法は、海外 C017* 試験での薬物動態に及ぼす食事の影響に関する検討を除き空腹時投与と設定されていることから、食後投与における t_{max} の遅延、C_{max} の低下（空腹時投与の 67.3%）及び AUC の低下（空腹時投与の 90.9%）に伴う有効性及び安全性への影響の程度は不明であると考え。さらに、本薬投与による副作用として嘔吐が認められており、本薬の用法に関しては、薬物動態に及ぼす食事の影響に加えて副作用の発現を考慮して設定する必要があると考える（4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料の項参照）。

(3) 薬物動態に影響を及ぼす要因（食事を除く）について

機構は、本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子について説明を求めた。

申請者は、本薬の薬物動態に影響を及ぼす主要な因子として、①副作用の嘔吐によって薬物の吐き戻しが起こる可能性、②胃内 pH が極端に高い状態（中性附近）で投与した場合に胃内分解が起こる可能性、③本薬の分布容積を支配する体水分量に影響する因子、すなわち、体の

* 新薬承認情報提供時に置き換え

サイズに関連する因子（身長、体重、体表面積等）があると回答した。

機構は、参考資料として提出された海外 C017* 試験において、150mg/m² 群の CL/F 及び Vd/F が高値を示した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

CL/F は AUC に依存し、Vd/F は AUC と $t_{1/2\lambda z}$ に依存したパラメータであることから、海外 C017* 試験の 150mg/m² 群 3 例の AUC 及び $t_{1/2\lambda z}$ を検討した。その結果、被験者 No.005 の AUC は、150mg/m² を投与した他の薬物動態試験データよりも明らかに低く、当該症例では薬物の消化管からの吸収過程において全身循環血中への移行が十分ではなかったと考えられた。被験者 No.005 は投与 1 日目に投与後約 2 時間に嘔吐が認められているが、制吐剤投与により嘔吐が発現しなかった投与 5 日目においても、被験者 No.005 の AUC は投与 1 日目と同様に他の症例より低かったことから、被験者 No.005 は無胃酸の患者であった可能性も考えられるが、この点について詳細な情報はない。なお、被験者 No.005 の患者背景として他の症例と比較して特に異なる点はなく、安全性に関しても他の症例と特別に異なる所見は認められなかった。

機構は、外国人において本薬の薬物動態に及ぼすラニチジン併用時の影響が検討され、胃内 pH が 1~2 程度上昇した状態でも薬物動態に影響がないことが確認されているものの、本薬は酸性溶液中では比較的安定である一方、pH6.8 溶液では安定性に懸念が認められており（4.1 生物学的同等性に関する資料の項参照）、胃内 pH が極端に高い状態で投与した場合には胃内で MTIC を経て活性代謝物の CH₃N₂⁺ が産生される可能性が考えられる。したがって、胃酸欠乏患者や胃酸欠乏が多くみられる高齢患者への投与にあたっては、消化管系の副作用の発現についても注意する必要があると考える。また、本薬の投与にあたっては、患者の症状により制吐剤の使用を考慮する旨が添付文書において注意喚起されているが、制吐剤を使用しても嘔吐が発現する可能性があることから、本薬投与直後に嘔吐が発現した場合に再投与を行うか否かについて、患者を含めて情報提供していく必要があると機構は考え、適切な対応を行うように申請者に患者用資材等について照会中である。

次に、機構は海外 C017* 試験において、200mg/m² 群の一部の症例で C_{max} が高値を示した理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

海外 C017* 試験の 200mg/m² 群 6 例のうち、C_{max} が高値を示した症例は、投与 1 日目では被験者 No.014、投与 5 日目では被験者 No.008 であった。被験者 No.014 の投与 1 日目及び被験者 No.008 の投与 5 日目の t_{max} は、それぞれ 0.33 及び 0.5 時間と比較的早い時間に認められ、血漿中濃度推移からもこれらの被験者における吸収が他の症例と比較して明らかに速いことが確認されている。循環血中薬物のクリアランス及び薬物の循環血中に入る量を一定として、循環血中に入る速度定数を変化させたときの血中濃度推移をシミュレーションすると、循環血中に入る薬物の速度（吸収速度）によって血中濃度は影響を受け、吸収速度が速くなるに伴って t_{max} が速くなり、C_{max} が高値を示すことが示唆されている（医薬品のバイオアベイラビリティと生物学的同等性 p1-2, 1994, 薬業時報社）。また、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討結果から、本薬の吸収速度には胃内容排出速度が関係していること、主要な吸収部位は胃ではなくて小腸であることが示唆されている。したがって、これらの被験者の薬剤投与後の胃内容排出（胃の蠕動運動による幽門部から小腸への排出）が当該投与日において何らかの因子により促進され、本薬の吸収部位と推定される小腸への送達が他の被験者よりも速やかであった可

*新薬承認情報提供時に置き換え

能性が考えられる。なお、被験者 No.008 及び No.014 の患者背景について他の症例と比較して特に異なる点はなかった。

機構は、本症例における投与初期の安全性に特に大きな問題は認められていないものの、申請者の回答は憶測の域であり、一部の症例において C_{max} が高値となる理由については、今後も文献調査等を含めた更なる検討が必要と考える。

機構は、PPK 解析に基づいて、 V_d における影響因子について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の経口投与時における薬物動態は一次吸収過程のある1-コンパートメントモデルで表現可能であり、 $V_d/F = (CL/F) / \text{消失速度定数}K$ 、また $t_{1/2} = 0.693 / K$ の関係がある。本薬の経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは約100%であること、また本薬の消失は主として非酵素的な分解反応に依存しているため、肝薬物代謝酵素により代謝される薬物に比べて生体内からの消失について個体間変動が少ないと考えられることから、 K はほぼ一定であり、本薬の V_d は CL と相関することが示唆される。また、第 I 相試験（試験番号 C017*、C017*、C018*、C024*）で得られた全62例の V_d/F と CL/F の間には良好な相関関係 ($R^2=0.8661$) が認められた。以上のことから、 V_d における影響因子は CL における影響因子と同様であると考えられる。

機構は、本薬の CL あるいは V_d に年齢が影響していないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

一般に、筋肉や臓器実質は加齢に伴い脂肪に変性され、70歳老人では体重に占める脂肪割合は20歳青年者と比較して平均35%増加し、また、高齢者の体重に占める水分割合は若年者と比較して10~15%減少することが報告されている（月刊薬事 42: 795-801, 2000）。本薬の CL 及び V_d に対する影響因子としては、体のサイズに関連する因子である身長、体重及び体表面積が挙げられており、これは生体における総水分量又は総体液量が関係している。本薬の PPK 解析においては、明瞭な変化ではないものの、 CL は年齢の増加とともに緩やかに低下する傾向が認められおり、総水分量又は総体液量が減少する高齢者においては、本薬の V_d が減少するため、これに伴い CL も低下するものと考えられる。しかしながら、本薬の投与量は体表面積あたりで設定され、加齢とともに体表面積が緩やかに低下する傾向（加齢に伴う総水分量又は総体液量の減少を反映すると考えられる）が認められることから、体表面積で補正した CL と年齢の関係を検討した結果、 CL は年齢に依らずほぼ一定の値を示した（機構注：年齢範囲：19~78歳）。したがって、高齢者において全身曝露量（AUC）の増大を引き起こす可能性は少ないものと考えられた。

機構は、回答を了承した。なお、PPK 解析において、本薬の全身クリアランスに性差が存在している可能性が示唆されていることから、男女間で毒性の種類とその程度に差異はないか申請者に照会中である。

(4) 小児における薬物動態について

小児を対象とした海外 C021* 試験において、小児患者（4歳、7歳、12歳：1例ずつ、6歳：2例）での $200\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時の AUC_{0-t} は成人における $200\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時より約40%高値となっている。この理由について、小児においては、単位体水分量あたりの投与量が成人より相対的に高くなるためであると申請者は説明しているが、単位水分量と体表面積との関係に及

*新薬承認情報提供時に置き換え

ばす年齢の影響について具体的なデータは申請者から提示されておらず、かつ成人と小児の曝露量の差異に関与している要因を特定できるデータも得られていないことから、申請者の考察は憶測の域であり、成人に比較して小児において曝露量が高くなる理由については不明であると機構は考える。小児患者に対する臨床推奨用量は現時点では明確ではなく、小児患者の曝露量が成人より高値となることを医療現場に情報提供するとともに、本薬の小児を対象とした更なる検討を速やかに開始し、小児に対する有効性及び安全性について情報提供していく必要があると機構は考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の申請にあたり、評価資料として、国内臨床試験 2 試験及び海外臨床試験 4 試験が提出された。

(1) 国内第 I 相試験 (添付資料 5.3.3.2.2、試験番号 C016*、公表論文：なし)

放射線療法及び化学療法の治療歴を有する再発の神経膠腫患者を対象に、本薬の薬物動態を検討することを主目的とし、安全性及び総合的腫瘍縮小効果の検討を副次目的として、20■年■月～20■年■月に国内 2 施設において実施された非盲検非対照臨床試験である (当該試験の薬物動態に関する成績は 4.2 臨床薬物動態に関する資料の項参照)。

用法・用量は、本薬を 5 日間連続で 1 日 1 回空腹時に経口投与後 23 日間休薬を行う 28 日間を 1 コースとし、第 1 コースでは本薬 150mg/m²/日、第 2 コース以降は、直前コースで認められた有害事象のグレードに基づいて決定される用量調整基準に従い 100mg/m²/日、150mg/m²/日又は 200mg/m²/日を投与することとされた。第 1 コース及び第 2 コースにおいて薬物動態の評価が行なわれ (薬物動態試験相)、初回投与から最長 2 年間継続投与可能とされた (継続投与試験相)。併用薬は、脳圧コントロール等目的としたステロイドの併用又は増量は可能とされ、薬物動態試験相においては、投与 1 日目と投与 5 日目の本薬投与前に、制吐薬として塩酸オンダンセトロン[®]の予防投与が必須とされた。用量調整基準は、各コースにおける好中球数の最低値及び血小板数の最低値に基づいて決定されたグレード (表 1 参照)、及びその他の本薬との因果関係が否定できない有害事象 (悪心、嘔吐、脱毛を除く) を NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) ver.2.0 に基づいて評価した Grade に従い決定することとされた (表 2 参照)。

表 1 好中球数及び血小板数のグレード

グレード	好中球数の最低値 (/mm ³)	血小板数の最低値 (/mm ³)
1	>1,500	>100,000
2	1,000～1,500	50,000～100,000
3	<1,000	<50,000

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2 好中球数、血小板数、及び有害事象に基づく用量調整基準

		好中球数及び血小板数（表 1 参照）		
		グレード 1	グレード 2	グレード 3
その他の有害事象	Grade 0、1	1日 50mg/m ² 増量	用量の変更なし	1日 50mg/m ² 減量
	Grade 2	用量の変更なし	用量の変更なし	1日 50mg/m ² 減量
	Grade 3、4	1日 50mg/m ² 減量	1日 50mg/m ² 減量	1日 50mg/m ² 減量

次コース開始の延期基準は、①各コースの投与 22、25、27～29 日目の好中球数又は血小板数の最低値が、好中球数 1,500/mm³、血小板数 100,000/mm³を下回る場合は、基準値以上に回復するまで、②各コースにおいて発現した本薬との因果関係が否定できない有害事象（悪心、嘔吐、脱毛を除く）の NCI-CTC Grade が 2～4 の場合は、Grade 1 以下に回復するまで、③各コースの投与 22、25、27～29 日目の本薬との因果関係が否定できない好中球数又は血小板数以外の臨床検査値の NCI-CTC Grade が 2～4 の場合は、Grade 1 以下あるいは本薬投与開始前値に回復するまで、と設定された。

有効性評価において、MRI 画像による腫瘍縮小効果、ステロイド使用状況及び神経学的改善度を勘案して総合的に判定する総合的腫瘍縮小効果が用いられた。安全性評価は、NCI-CTC ver.2.0 に準じて評価された。

本試験には 6 例が登録され、全例が第 1 コースにおける本薬 150mg/m²/日投与時の薬物動態評価の対象とされ、3 例が第 2 コースにおける本薬 200mg/m²/日投与時の薬物動態評価の対象とされ、全例が有効性及び安全性評価の対象とされた。

患者背景は、年齢中央値 39.5 歳（29～62 歳）、Karnofsky Performance status scale (KPS) は 50～90（中央値 75）であった。2000 年 WHO 分類の基準（Lyon International Agency for Research on Cancer, 2000）による中央病理判定の結果、膠芽腫 3 例、退形成性星細胞腫 1 例、退形成性乏突起神経膠腫 1 例、退形成性神経膠腫 1 例であった。

本薬の投与状況は、1 コース投与 2 例、3 コース投与 1 例、6 コース投与 1 例、7 コース投与 1 例、10 コース投与 1 例であった。投与中止理由は、疾患増悪 4 例、死亡 1 例（機構注：疾患増悪による切迫脳ヘルニア）、疾患増悪及び有害事象発現 1 例（意識レベルの低下）であり、本薬との因果関係は否定された。次コース投与開始延期は、好中球数減少（NCI-CTC Grade 2）及び GPT 増加（NCI-CTC Grade 3）により 1 例で行なわれた。本薬投与量の増減について、増量 1 回（150→200mg/m²/日）2 例、増減なし（150mg/m²/日）2 例、増量 1 回減量 1 回（150→200→150mg/m²/日）1 例、増量 1 回減量 2 回（150→200→150→100mg/m²/日）1 例であった。

有効性について、総合的腫瘍縮小効果において、奏効率（CR+PR の割合）は 0%であった。

安全性について、被験者 6 例全例に有害事象、及び副作用が発現した。発現した Grade 3 以上の有害事象は、GPT 増加 2 例、意識レベル低下 2 例、嚥下障害 1 例、リンパ球数減少 1 例、痙攣 1 例、構音障害 1 例、片麻痺 1 例で、このうち副作用とされた有害事象は、GPT 増加 2 例、痙攣 1 例であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった。死亡に至った有害事象として、脳損傷（切迫脳ヘルニア）1 例（被験者番号 ajbjc*）、意識レベル低下 1 例（被験者番号 ajbje*）を認めたが、本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象として、痙攣 1 例（被

*新薬承認情報提供時に置き換え

験者番号 ajaja*) を認め、副作用と判定された。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (添付資料 5.3.5.2.1、試験番号 C029*、公表論文：なし)

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象に、本薬単独療法の有効性及び安全性を検討することを目的として、20■年■月から国内 17 施設において実施された非盲検臨床試験である。本試験は、治療試験相 (Step I) を 6 コース実施した後 (20■年■月終了)、継続投与試験相 (Step II) を初回投与時から最長 3 年投与可能とされ、承認申請時 (2005 年 8 月) 継続中である。

用法・用量は、本薬を 5 日間連続で 1 日 1 回空腹時に経口投与後 23 日間休薬を行う 28 日間を 1 コースとし、第 1 コースでは本薬 150mg/m²/日、第 2 コース以降は、C016* 試験と同じ用量調整基準 (表 2 参照) に従い 100mg/m²/日、150mg/m²/日、又は 200mg/m²/日を投与することとされた (但し、本試験においては、好中球数及び血小板数の用量調整基準がグレード 1 又は 2、かつその他の有害事象の用量調整基準が Grade 3 又は 4 の場合、医師の判断により、減量を行なわないことが可能とされた。)。次コース開始の延期基準は、①各コースの好中球数又は血小板数の最低値が、好中球数 1,500/mm³、血小板数 100,000/mm³を下回る場合、これら基準値以上に回復するまで、②各コースにおいて NCI-CTC Grade 2 の血液学的検査以外の本薬との因果関係が否定できない有害事象 (悪心、嘔吐、脱毛を除く) が発現した場合、投与前の状態 (投与前値) に回復するまで、③各コースにおいて NCI-CTC Grade 3~4 の血液学的検査以外の本薬との因果関係が否定できない有害事象 (悪心、嘔吐、脱毛を除く) が発現した場合、NCI-CTC Grade 2 以下に回復するまで、と設定された。併用薬について、脳圧コントロール等目的としたステロイドの併用又は増量は可能とされ、本薬投与前の予防的な制吐剤投与は必須とされた (制吐剤の種類は問わない)。

有効性の評価において、主要評価項目は総合的腫瘍縮小効果とされ、国内第Ⅰ相試験に準じた判定基準に従い判定された。副次評価項目として、Step I における本薬投与開始後 6 カ月無増悪生存 (Progression Free Survival: PFS) 率、及び本薬投与開始後 6 カ月における全生存率 (Kaplan-Meier 法)、MRI による腫瘍縮小効果、神経症状改善効果等が評価された。安全性の評価は、NCI-CTC ver.2.0 に準じて評価された。

本試験には 32 例が登録され、全例が有効性及び安全性評価の対象とされた。

患者背景は、年齢中央値 52.5 歳 (31~71 歳)、KPS は 70~100 (中央値 90) で、全例が手術、放射線療法、及びニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬による化学療法歴を有していた。腫瘍の組織標本は 2000 年 WHO 分類の基準による中央病理判定の結果、退形成性星細胞腫 22 例、退形成性乏突起星細胞腫 6 例、膠芽腫 1 例、膠芽腫疑い 1 例、乏突起星細胞腫 1 例、ロゼッタ状グリア神経細胞性腫瘍 1 例であった。

本薬の投与状況は、治療試験相 (Step I) の 6 コースを完了した症例が 23 例 (72%) で、このうち 18 例が継続投与試験相 (Step II) の 7 コース目の投与を開始し、5 例は疾患増悪のため 6 コースで投与終了となった。治療試験相 (Step I) での投与中止 9 例の投与中止理由は、疾患増悪 6 例、有害事象発現 2 例、患者の都合 (転院・転居) 1 例であり、有害事象による中止は、脳室内出血 1 例、敗血症 1 例で、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。次コース投与開始延期は 19 例で行なわれ、延期理由はリンパ球数減少 15 件、白血球数減少 12 件、血小板数減少 10 件、好中球数減少 9 件、患者の都合 4 件、有害事象 4 件 (蜂巣炎、

* 新薬承認情報提供時に置き換え

ニューモシスチス肺炎、霧視、脳室内出血)、スケジュールの不一致 2 件、ヘモグロビン減少 2 件、アルブミン減少 1 件、 γ -GTP 増加 1 件であった。治療試験相 (Step I) における本薬投与量の増減について、増量 1 回 (150→200mg/m²/日) 25 例、増減なし (150mg/m²/日) 6 例、増量 1 回減量 1 回 (150→200→150mg/m²/日) 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である総合的腫瘍縮小効果の Step I 終了時点における判定は、32 例中 CR 1 例、PR 9 例で、奏効率は 31% (95%信頼区間 : [16.1%, 50.0%]) であった。中央病理診断で退形成性星細胞腫と判定された症例の効果判定は、22 例中 PR 6 例で奏効率は 27% (95%信頼区間 : [10.7%, 50.2%]) であった。その他の病理組織別の奏効率は、退形成性乏突起星細胞腫では 6 例中 2 例が PR、膠芽腫では 1 例中 1 例が PR、膠芽腫疑いでは 1 例中 1 例が CR であった。副次評価項目について、全例 (32 例) の 6 カ月 PFS 率は 40.6% (95%信頼区間 : [23.6%, 57.6%])、PFS 期間中央値は 4.1 カ月であった。中央病理診断で退形成性星細胞腫と判定された 22 例の 6 カ月 PFS 率は 31.8% (95%信頼区間 : [12.4%, 51.3%])、PFS 期間中央値は 3.9 カ月であった。また、全例 (32 例) の 6 カ月全生存率は 96.9% (95%信頼区間 : [90.8%, 100%])、中央病理診断で退形成性星細胞腫と判定された 22 例の 6 カ月全生存率は 95.5% (95%信頼区間 : [86.8%, 100%]) であった。

安全性については、被験者 32 例全例に有害事象が発現し、副作用は 31 例 (97%) に発現した。Step I において 10%以上に発現した有害事象及び Grade 3 以上の全有害事象を表 3 及び表 4 に示す。

表 3 国内第Ⅱ相試験 (32 例) における 10%以上に発現した有害事象 (発現例数 (率))

有害事象名	有害事象	副作用	有害事象名	有害事象	副作用
臨床検査	28(88%)	28(88%)	(胃腸障害つづき)		
リンパ球数減少	16(50%)	15(47%)	下痢	4(13%)	2(6%)
好中球数減少	15(47%)	15(47%)	嘔吐	4(13%)	4(13%)
白血球数減少	12(38%)	12(38%)	感染症及び寄生虫症	18(56%)	6(19%)
血小板数減少	9(28%)	9(28%)	鼻咽頭炎	11(34%)	2(6%)
GPT 増加	8(25%)	6(19%)	神経系障害	15(47%)	7(22%)
GOT 増加	5(16%)	3(9%)	痙攣	6(19%)	2(6%)
ヘモグロビン減少	5(16%)	5(16%)	頭痛	6(19%)	4(13%)
血糖増加	4(13%)	1(3%)	全身障害及び投与局所様態	13(41%)	10(31%)
胃腸障害	27(84%)	22(69%)	倦怠感	5(16%)	5(16%)
便秘	16(50%)	13(41%)	疲労	4(13%)	3(9%)
悪心	8(25%)	8(25%)	代謝及び栄養障害	9(28%)	6(19%)
上腹部痛	4(13%)	2(6%)	食欲不振	9(28%)	6(19%)

表 4 国内第Ⅱ相試験 (32 例) における Grade 3 以上の有害事象 (発現例数 (率))

有害事象名	有害事象	副作用	有害事象名	有害事象	副作用
リンパ球数減少	8 (25%)	7 (22%)	脳室内出血	1 (3%)	1 (3%)
血小板数減少	2 (6%)	2 (6%)	神経学的症状	1 (3%)	0 (0%)
意識レベルの低下	2 (6%)	1 (3%)	汎血球減少症	1 (3%)	1 (3%)
好中球数減少	1 (3%)	1 (3%)	ニューモシスチス肺炎	1 (3%)	1 (3%)
GPT 増加	1 (3%)	0 (0%)	敗血症	1 (3%)	1 (3%)
GOT 増加	1 (3%)	0 (0%)	带状疱疹	1 (3%)	0 (0%)
血糖増加	1 (3%)	0 (0%)	蜂巣炎	1 (3%)	0 (0%)
血糖低下	1 (3%)	0 (0%)	胸水	1 (3%)	1 (3%)
血中カリウム低下	1 (3%)	0 (0%)	呼吸不全	1 (3%)	1 (3%)