

血圧低下	1 (3%)	0 (0%)	幻覚	1 (3%)	0 (0%)
便秘	1 (3%)	1 (3%)	心嚢液貯留	1 (3%)	1 (3%)
末梢性浮腫	1 (3%)	1 (3%)	急性腎不全	1 (3%)	1 (3%)
歩行障害	1 (3%)	0 (0%)	播種性血管内凝固	1 (3%)	1 (3%)
水頭症	1 (3%)	1 (3%)			

表4のうちGrade 4の有害事象は、血糖低下、血中カリウム低下、脳室内出血、敗血症、呼吸不全、急性腎不全、汎血球減少症が、いずれも1例(3%)に認められ、このうち副作用と判定されたものは、脳室内出血、敗血症、呼吸不全、急性腎不全、汎血球減少症であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が6例13件認められ、内訳は蜂巣炎1例(被験者番号 bjbjb*)、帯状疱疹・敗血症・播種性血管内凝固・汎血球減少症・呼吸不全・急性腎不全1例(被験者番号 bjejd*)、脳室内出血1例(被験者番号 bjhja*)、ニューモシスチス肺炎・血圧低下・意識レベル低下1例(被験者番号 bjfjc*)、神経学的症状1例(被験者番号 baajc*)、痙攣1例(被験者番号 bacjb*)であり、このうち3例7件(敗血症・播種性血管内凝固・汎血球減少症・呼吸不全・急性腎不全、脳室内出血、ニューモシスチス肺炎)について、本薬との因果関係は否定できないとされた。

(3) 初回再発の膠芽腫を対象としたプロカルバジン対照第II相試験(添付資料5.3.5.1.2.1、試験番号 C027*、公表論文: Br J Cancer 83(5): 588-593, 2000)

初回再発の膠芽腫患者(化学療法の治療歴を有する場合は少なくともニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬が含まれている患者)を対象に、本薬と塩酸プロカルバジン(PCZ)の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、19■■年■■月~19■■年■■月に米国及び英国の計21施設において実施されたランダム化非盲検比較臨床試験である。

本薬群の用量は、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、開始用量は、化学療法歴のない症例は200mg/m²/日、化学療法歴のある症例は150mg/m²/日とし、第2コース以降は表5の用量調整基準に従い100mg/m²/日~200mg/m²/日を投与することとされた。PCZ群の用量は、PCZを28日間連続で1日1回経口投与後28日間休薬を行う56日間を1コースとし、開始用量は、化学療法歴のない症例は150mg/m²/日、化学療法歴のある症例は125mg/m²/日とし、第2コース以降は用量調整基準(表5参照)に従い投与することとされた(但し、最高用量は開始用量の110%)。投与期間はいずれの投与群も最長24カ月間とされた。また、次コース開始時には好中球数は1500/mm³以上、血小板数10.0×10⁴/mm³以上、その他の有害事象についてはCTC Grade 2以下であることを確認することとされた。併用薬について、神経学的な安定に必要な最低限のステロイドは併用可能、制吐剤の予防投与は医師の判断により可能とされた。

有効性の評価において、主要評価項目は6カ月PFS率とされ、Kaplan-Meier法に基づいて解析され、副次評価項目として、本薬投与開始後6カ月における全生存率、MRIによる腫瘍縮小効果等が評価された。安全性の評価は、NCI-CTC ver.1.0に準じて評価された。

表5 用量調整基準

グレード	好中球数の最低値	血小板数の最低値	他の有害事象	PCZの用量	本薬の用量
0	≥2,000/mm ³	≥12.5×10 ⁴ /mm ³	—	10%増量	50mg/m ² /日増量
1	≥1,500・<2,000	≥7.5・<12.5	—	10%増量	50mg/m ² /日増量

*新薬承認情報提供時に置き換え

2	≥1,000・<1,500	≥5.0・<7.5	—	用量の変更なし	用量の変更なし
3	≥500・<1,000	≥2.5・<5.0	CTC Grade3 ^{a,b}	25%減量 ^a	50mg/m ² /日減量 ^b
4	<500/mm ³	<2.5×10 ⁴ /mm ³	CTC Grade4 ^{a,b}	25%減量 ^a	50mg/m ² /日減量 ^b

^a他の有害事象が CTC Grade3 以上の場合 50%減量、但し担当医師の判断により 25%減量、又は用量変更不要

^b他の有害事象が CTC Grade3 以上の場合 100mg/m²/日を減量、但し担当医師の判断により 50mg/m²/日を減量、又は用量変更不要

本試験には 225 例（本薬群 112 例、PCZ 群 113 例）が登録され、全例が有効性評価の対象とされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 220 例（本薬群 110 例、PCZ 群 110 例）が安全性評価の対象とされた。

患者背景は、年齢中央値：本薬群 52 歳、PCZ 群 51 歳、性別：本薬群 男性 77 例、女性 35 例、PCZ 群 男性 72 例、女性 41 例、KPS：本薬群（70～80）77 例、（90～100）35 例、PCZ 群（70～80）72 例、（90～100）40 例、（記録なし）1 例、全例が放射線療法治療歴を有し、初回診断時手術施行歴あり：本薬群 86.6%（97/112 例）、PCZ 群 91.2%（103/113 例）、化学療法歴あり：本薬群 65.2%（73/112 例）、PCZ 群 68.1%（77/113 例）であった。The Three-tiered system of Burger and Nelson の分類基準(Surgical pathology of the nervous system and its coverings. 3rd edition. Churchill Livingstone Inc, 1991) による中央病理判定の結果、組織学的に適格（膠芽腫又は膠肉腫）であった症例は 210 例（本薬群 102 例、PCZ 群 108 例）であった。

本薬群 110 例の投与状況について、疾患増悪以外の理由により投与を中止したのは 15 例で、内訳は患者が継続を希望せず 5 例、患者が来院せず 4 例、有害事象 3 例（肺炎 1 例、便秘・悪心・嘔吐・腹痛・発疹 1 例、血小板数減少 1 例）、死亡 3 例であった。投与開始延期は 374 コース中 149 コース（39.8%）で行なわれ、投与開始延期理由は 89 コース（59.7%）がスケジュールの都合、41 コース（27.5%）が血液毒性による延期であった。

PCZ 群 110 例の投与状況は、疾患増悪以外の理由により投与を中止した 27 例の中止理由は、有害事象 11 例、死亡 6 例、被験者が継続を希望せず 5 例、投与不遵守等 3 例、被験者が来院せず 2 例であった。投与開始延期は 57 コース中 42 コース（73.7%）で行なわれ、投与開始延期理由は 17 コース（40.5%）が血液毒性による延期、12 コース（28.6%）がスケジュールの都合による延期であった。

有効性評価において、主要評価項目である 6 カ月 PFS 率(割合)について、本薬群 21% (95%信頼区間：[13%, 29%])、PCZ 群 9% (同：[4%, 15%]) であった (p=0.016； χ^2 検定、6 カ月時点でのハザード比は 1.52)。また、PFS の中央値は、本薬群 2.99 カ月、PCZ 群 1.97 カ月 (p=0.0065；log-rank 検定) であり、本薬に対する PCZ 群のハザード比は 1.47 (95%信頼区間：[1.11, 1.95]) であった。また、副次評価項目の一つとして設定された生存期間の中央値は本薬群 7.34 カ月、PCZ 群 5.82 カ月 (p=0.337；log-rank 検定) であり、本薬群に対する PCZ 群のハザード比は 1.15 (95%信頼区間：[0.87, 1.52])、6 カ月時点の生存率 (割合) は、本薬群 60% (95%信頼区間：[51%, 70%])、PCZ 群 48% (同：[39%, 57%]) であった (p=0.067； χ^2 検定、6 カ月時点の本薬群に対する PCZ 群のハザード比は 1.46)。腫瘍縮小効果 (Gd-MRI 画像による腫瘍縮小効果) の CR と PR 症例の割合は、本薬群 5.4% (PR 6 例)、PCZ 群 5.3% (PR 6 例) であった。

安全性について、有害事象の発現率は、本薬群 98% (108/110 例)、PCZ 群 92% (101/110 例) であった。本薬群及び PCZ 群において認められた有害事象のうち、本薬群において発現した Grade 3 以上の全有害事象を表 6 に示す。

表 6 本薬群 110 例における Grade 3 以上の有害事象 (発現例数 (率))

有害事象	例数 (率)	有害事象	例数 (率)	有害事象	例数 (率)
頭痛	11 (10%)	好中球数減少	4 (4%)	失神	2 (2%)
血小板数減少	8 (7%)	疲労	3 (3%)	副腎皮質機能亢進症	2 (2%)
傾眠	5 (5%)	深部静脈血栓症	3 (3%)	錯乱	2 (2%)
歩行異常	5 (5%)	痙攣	3 (3%)	尿失禁	2 (2%)
悪心	4 (4%)	健忘	3 (3%)	失語症	2 (2%)
嘔吐	4 (4%)	不全失語症	3 (3%)	肺炎	2 (2%)
失調	4 (4%)	肺塞栓症	2 (2%)		
不全片麻痺	4 (4%)	嚥下障害	2 (2%)		
発現例数 1 例 (発現率 1%) の Grade 3 以上の有害事象					
会話障害、昏睡、意識低下、痴呆、便失禁、運動低下、憩室炎、便秘、水分過負荷、高血糖、筋痛、ミオパシー、疼痛、発熱、無力症、紫斑、点状出血、末梢性浮腫、無感情、貧血、敗血症、呼吸障害、排尿異常、尿閉、白血球数減少					

表 6 のうち Grade 4 の有害事象は、血小板数減少 5 例 (5%)、好中球数減少 3 例 (3%)、発熱、昏睡、嘔吐、敗血症、呼吸障害、肺塞栓症、深部静脈血栓症、白血球数減少が各々 1 例 (1%) に認められた。

治験薬最終投与 30 日以内の死亡は 14 例 (本薬群 5 例、PCZ 群 9 例) 認められ、死因は疾患増悪又は疾患に関連した合併症 11 例 (本薬群 4 例、PCZ 群 7 例)、原因不明 1 例 (本薬群)、有害事象 2 例 (PCZ 群) であった。

(4) 初回再発の退形成性星細胞腫を対象とした海外第 II 相試験 (添付資料 5.3.5.2.2、試験番号 C030*、公表論文: J Clin Oncol 17: 2762-2771, 1999)

初回再発の退形成性星細胞腫患者 (化学療法の治療歴を有する場合は少なくともニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬が含まれている患者) 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、19■■年■■月～19■■年■■月に米国を含む 14 カ国計 32 施設において実施された非盲検臨床試験である。

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、開始用量は、化学療法歴のない症例は 200mg/m²/日、化学療法歴のある症例は 150mg/m²/日とし、第 2 コース以降は用量調整基準 (表 5 参照) に従い 100mg/m²/日～200mg/m²/日を投与することとされ、最長 2 年投与可能とされた。また、次コース開始時には好中球数は 1,500/mm³ 以上、血小板数 10.0×10⁴/mm³ 以上、その他の有害事象については CTC Grade 2 以下であることを確認することとされた。併用薬について、神経学的な安定性に必要最低限のステロイドは併用可能、制吐剤の予防投与は担当医師の判断により可能とされた。

有効性の評価において、主要評価項目は 6 カ月 PFS 率とされ、Kaplan-Meier 法に基づいて解析され、副次評価項目として、本薬投与開始後 6 カ月における全生存率、MRI による腫瘍縮小効果等が評価された。安全性の評価は、NCI-CTC ver.1.0 に準じて評価された。

本試験には 162 例が登録され、全例が有効性評価の対象とされ、本薬の投与が行われなか

*新薬承認情報提供時に置き換え

った4例を除いた158例が安全性評価の対象とされた。

患者背景は、年齢中央値は42歳(19~76歳)、KPSは50~100%(中央値80%)、全例が放射線療法治療歴を有し、初回診断時手術施行歴を有する症例は67.9%(110/162例)、化学療法歴を有する症例は59.9%(97/162例)であった。The Three-tiered system of Burger and Nelson の分類基準による中央病理判定の結果、組織学的に適格である退形成性星細胞腫又は退形成性乏突起星細胞腫は111例であった。

本薬の投与状況について、疾患増悪以外の理由により投与を中止した27例の中止理由は、患者が継続を希望せず9例、有害事象9例(てんかん・脳浮腫1例、血小板数減少1例、血小板数減少・疲労・肺塞栓症1例、好中球数減少・血小板数減少1例、無力症・知覚鈍麻・モニリア症1例、疲労1例、貧血・白血球数減少・血小板数減少・好中球数減少1例、帯状疱疹・帯状疱疹による神経痛1例、白血球数減少・発熱・血小板数減少・出血1例)、死亡6例、投与不遵守等2例、被験者が来院せず1例であった。次コース開始時期の延期は1010コース中404コース(40.0%)で行なわれ、次コース開始時期の延期理由は159コース(39.4%)がスケジュールの都合による延期、115コース(28.5%)が血液毒性によるものであった。投与量の減量は、1168コース中42コース(4%)で行なわれた。

有効性について、主要評価項目である6カ月PFS率は46%(95%信頼区間:[38%, 54%])、PFS期間中央値は5.4カ月であった。副次評価項目である6カ月全生存率は75%(95%信頼区間:[68%, 82%])、全生存期間中央値は13.6カ月であった。腫瘍縮小効果(Gd-MRI画像による腫瘍縮小効果)のCRとPR症例の割合は35%で(CR13例、PR44例)、化学療法歴別では、化学療法歴なしで43%(28/65例)、化学療法歴ありで30%(29/97例)であった。

安全性について、有害事象の発現率は97%(153/158例)であった。発現したGrade3以上の全有害事象を表7に示す。

表7 C030* 試験(158例)におけるGrade3以上の有害事象(発現例数(率))

有害事象	例数(率)	有害事象	例数(率)	有害事象	例数(率)
悪心	16(10%)	健忘	6(4%)	脱水	3(2%)
嘔吐	10(6%)	傾眠	5(3%)	肺塞栓症	3(2%)
血小板数減少	10(6%)	疼痛	4(3%)	白血球数減少	3(2%)
頭痛	10(6%)	不全麻痺	4(3%)	好中球数減少	3(2%)
不全片麻痺	10(6%)	背部痛	4(3%)	発熱	3(2%)
無力症	9(6%)	頭外内圧亢進	4(3%)	尿失禁	3(2%)
痙攣	8(5%)	下痢	3(2%)	失調	3(2%)
疲労	7(4%)	会話障害	3(2%)		
発現例数2例(発現率1%)のGrade3以上の有害事象 深部静脈血栓症、協調運動異常、脳浮腫、腹痛、掻痒症、胃腸炎、高血糖、骨折、無感情、肺炎					
発現例数1例(発現率1%)のGrade3以上の有害事象 潮紅、低血圧、胸痛、状態悪化、末梢性浮腫、小脳症候群、意識低下、便失禁、歩行異常、片麻痺、意識消失、神経痛、鈍麻、一過性脳虚血発作、回転性眩暈、浮動性めまい、錯感覚、不全失語症、食欲不振、嚥下障害、胃炎、腸管鈍麻、粘膜炎、便秘、口渇、ミオパシー、不安、行動障害、情動不安定、精神病、思考異常、貧血、帯状疱疹、モニリア症、喘息、膀胱痙攣、血尿、多尿、出血、血栓性静脈炎、盲、視神経乳頭浮腫、視覚異常					

表7のうちGrade4の有害事象は、血小板数減少7例(4%)、白血球数減少2例(1%)、無力症、疲労、意識低下、痙攣、不全片麻痺、会話障害、一過性脳虚血発作、高血糖、貧血、出血、深部静脈血栓症が各々1例(1%)に認められた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

本薬最終投与 30 日以内の死亡は 9 例認められ、死因は、疾患増悪又は疾患に関連した合併症 8 例、有害事象 1 例（脳虚血）であり、有害事象と本薬との因果関係は否定できないとされた。

(5) 初回再発の膠芽腫を対象とした海外第Ⅱ相試験（添付資料 5.3.5.2.3、試験番号 C031*、公表論文：Ann Oncol 12: 259-266, 2001）

初回再発の膠芽腫患者（化学療法の治療歴がある場合は少なくともニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬が含まれている患者）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（目標症例数 100 例）、1995 年 3 月～1996 年 10 月までの間に第Ⅱ相臨床試験が英国を含む 15 カ国 26 施設において実施された。

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、開始用量は、化学療法歴のない症例は 200mg/m²/日、化学療法歴のある症例は 150mg/m²/日とし、第 2 コース以降は、用量調整基準（表 5）に従い 100mg/m²/日～200mg/m²/日を投与することとされ、投与期間は最長で 1 年間とされた。また、次コース開始時には好中球数は 1,500/mm³ 以上、血小板数 10.0×10⁴/mm³ 以上、その他の有害事象については CTC Grade 2 以下である、または治療開始前のレベルに回復していることを確認することとされた。併用薬について、神経学的な安定に必要な最低限のステロイドは併用可能、制吐剤の予防投与は担当医師の判断により可能とされた。

有効性の評価において、主要評価項目は 6 カ月 PFS 率とされ、Kaplan-Meier 法に基づいて解析され、副次評価項目として、本薬投与開始後 6 カ月における死亡率、MRI による腫瘍縮小効果等が評価された。安全性の評価は、NCI-CTC ver.1.0 に準じて評価された。

本試験には 138 例が登録され、全例が有効性評価の対象とされ、本薬の投与が行われなかった 6 例を除いた 132 例が安全性評価の対象とされた。

患者背景は、年齢中央値は 54 歳（24～77 歳）、KPS は 70～100（中央値 80）、全例が放射線療法治療歴を有し、初回診断時手術施行歴を有する症例は 89.1%（123/138 例）、化学療法歴を有する症例は 29.0%（40/138 例）であった。The Three-tiered system of Burger and Nelson の分類基準に従い中央病理判定の結果、組織学的に適格である膠芽腫又は膠肉腫は 128 例であった。

本薬の投与状況は、疾患増悪以外の理由により投与を中止した 26 例の中止理由は、死亡 12 例、患者が継続を希望せず 6 例、被験者が来院せず 5 例、有害事象 3 例（発疹・蕁麻疹 1 例、血小板減少症 1 例、汎血球減少症・点状出血 1 例）であった。投与開始延期は 406 コース中 168 コース（41%）で行なわれ、63 コースが血液毒性によるものであった。

有効性について、主要評価項目である 6 カ月 PFS 率は、Kaplan-Meier 法に基づいて解析され、19%（95%信頼区間：[12%, 26%]）、PFS 期間中央値は 2.1 カ月であった。副次評価項目である 6 カ月死亡率は 54%（95%信頼区間：[46%, 62%]）、全生存期間中央値は 5.4 カ月であった。腫瘍縮小効果（Gd-MRI 画像による腫瘍縮小効果）は、138 例中 CR 2 例、PR 9 例で、CR と PR 症例の割合は 8%（11/138 例）であった。

安全性について、有害事象の発現率は 96%（127/132 例）、副作用の発現率は 72%（95/132 例）であった。発現した Grade 3 以上の全有害事象を表 8 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 8 C031* 試験 (132 例) における Grade 3 以上の有害事象 (発現例数 (率))

有害事象	例数 (率)	有害事象	例数 (率)	有害事象	例数 (率)
不全片麻痺	15 (11%)	不全麻痺	5 (4%)	肺炎	2 (2%)
血小板数減少	13 (10%)	尿失禁	5 (4%)	脳浮腫	2 (2%)
錯乱	9 (7%)	悪心	5 (4%)	運動低下	2 (2%)
無力症	9 (7%)	傾眠	5 (4%)	肺塞栓症	2 (2%)
疲労	9 (7%)	深部静脈血栓症	4 (3%)	出血	2 (2%)
白血球数減少	9 (7%)	疼痛	4 (3%)	失神	2 (2%)
健忘	7 (5%)	失語症	3 (2%)	集中障害	2 (2%)
頭痛	7 (5%)	失調	3 (2%)	半盲	2 (2%)
嘔吐	7 (5%)	頭蓋内圧亢進	3 (2%)	会話障害	2 (2%)
好中球数減少	6 (5%)	便秘	3 (2%)	局所性痙攣	2 (2%)
痙攣	5 (4%)	貧血	3 (2%)	協調運動異常	2 (2%)
不全失語症	5 (4%)	敗血症	3 (2%)	背部痛	2 (2%)
歩行異常	5 (4%)	肺感染	2 (2%)	発熱	2 (2%)

発現例数 1 例 (発現率 1%) の Grade 3 以上の有害事象
 浮腫、下肢浮腫、倦怠感、意識レベル低下、浮動性めまい、副腎皮質機能亢進症、腹痛、食欲不振、血腫、感情鈍麻、行動異常、うつ病、不眠症、思考異常、呼吸困難、無呼吸、紫斑、血栓症、視神経乳頭浮腫、視覚異常、網膜障害、動脈瘤、脳萎縮、脳神経障害、片麻痺、意識障害、昏迷、昏睡、易刺激性、神経過敏、精神病、自殺念慮、口腔内出血、体重減少、直腸機能障害、骨粗鬆症、汎血球減少症、膿瘍、血尿

表 8 うち Grade 4 の有害事象は、血小板数減少 7 例 (5%)、深部静脈血栓症 4 例 (3%)、好中球数減少 4 例 (3%)、白血球数減少 3 例 (2%)、無力症 3 例 (2%)、肺塞栓症 2 例 (2%)、歩行異常 2 例 (2%)、疲労、動脈瘤、失神、大脳萎縮、昏睡、不全片麻痺、会話障害、健忘、傾眠、自殺念慮、貧血、汎血球減少症、肺炎、肺感染、頭蓋内出血、出血が各々 1 例 (1%) に認められた。

本薬最終投与 30 日以内の死亡は 17 例認められ、死因は、疾患増悪又は疾患に関連した合併症 13 例、有害事象 4 例 (腫瘍内出血・脳浮腫 1 例、肺炎 1 例、肺炎・深部静脈血栓症・発熱 1 例、腹部大動脈瘤破裂 1 例) であった。このうち、腫瘍内出血・脳浮腫により死亡した 1 例のみ、本薬との因果関係が否定できないとされた (機構注: 但し、肺炎による死亡例は、本薬との関連なしと判定されたものの、肺炎発症の 1 週間前に白血球数減少 (Grade 4) 及び血小板数減少 (Grade 4) が認められていた)。

(6) 新規の膠芽腫を対象とした海外第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1.2.2、試験番号 C028*、公表論文: N Engl J Med 352: 987-996, 2005)

新規に診断された膠芽腫患者を対象に、本薬と放射線療法の同時併用療法とその後の本薬による単独療法について、放射線単独療法を対照に、生存期間について比較検討することを主目的として、2000年8月～2004年4月に、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)、National Cancer Institute of Canada (NCIC)、Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)、及び Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) によりインターグループ試験として実施されたランダム化非盲検群間比較試験である。

治療群として、放射線単独療法 (RT) 群、及び放射線療法と本薬との併用療法期とその後の本薬単独投与期からなる併用療法 (RT+本薬) 群が設定された。RT 群では、局所照射で総照射線量 60Gy (1日 2Gy、週 5 回を 6 週間) とされた。

RT+本薬群では、併用療法期には RT 群と同一の放射線療法に本薬を 75mg/m²/日、1日 1

*新薬承認情報提供時に置き換え

回空腹時、6週間連日経口投与として併用するとされ、表9の投与延期又は中止基準に従い毎週判断された。4週間休薬後、本薬単独療法期として、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コースの投与量は150mg/m²/日とされた。第2コースの投与量は、第1コースで認められた非血液毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐は除く）がCTC Grade 2以下、血小板数が10.0×10⁴/mm³以上及び好中球数が1,500×10⁴/mm³以上の場合200mg/m²/日へ増量することとされ、第2コースで増量しない場合は以降のコースは増量しないとされた。減量・中止については、表10の本薬単独療法期の減量又は中止基準に従い、投与回数は第6コースまでとされた。また、次コースの開始は、好中球数は1,500/mm³以上、血小板数10.0×10⁴/mm³以上、並びに非血液毒性（脱毛症、悪心及び嘔吐は除く）についてはCTC Grade 1以下に回復するまで、延期することとされた。

表9 併用療法期における本薬の投与延期又は中止基準

	投与延期	投与中止
好中球数 (/mm ³)	500～1,500 未満	<500
血小板数 (/mm ³)	1.0×10 ⁴ ～10.0×10 ⁴ 未満	<1.0×10 ⁴
非血液毒性 (CTC)	Grade 2 (脱毛、悪心、嘔吐を除く)	Grade 3/4 (脱毛、悪心、嘔吐を除く)

表10 本薬単独療法期の減量又は中止基準

	減量 (50mg/m ² /日)	投与中止
好中球数 (/mm ³)	1,000 未満	100mg/m ² /日未満に減量が必要な場合
血小板数 (/mm ³)	5.0×10 ⁴ 未満	
非血液毒性 (CTC)	Grade 3 (脱毛、悪心、嘔吐を除く)	Grade 4、同上、又は同じ Grade 3 の有害事象再発

併用薬について、ステロイドは担当医の判断で投与すること、制吐剤の予防投与を行なうこと、また、放射線療法との併用療法を検討した第II相探索的試験(J Clin Oncol 20: 1375-1382, 2002)において15例中2例がニューモシスチス肺炎を発症したため、本試験では併用療法期はニューモシスチス肺炎の予防療法として、ペンタミジン吸入4週間に1回300mg、又はトリメトプリム-スルファメトキサゾール1錠(トリメトプリム160mg、スルファメトキサゾール800mgを含有)3回/週を行なうこと、さらにリンパ球数減少が認められた場合、完全に回復するまで予防療法を継続することとされた。

有効性評価において、主要評価項目は全生存期間とされ、Kaplan-Meier法に基づいて解析され、副次評価項目としてPFS期間等が評価された。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573例が登録され、全例が有効性評価及び安全性評価の対象とされたが、RT群に割り付けられた1例が、RT+本薬群の治療を受けたため、有効性評価においてはRT群、安全性評価においてはRT+本薬群として解析され、有効性評価対象は、RT群286例、RT+本薬群287例、安全性評価対象はRT群285例、RT+本薬群288例とされた。なお、すべての治療を受けなかった症例がRT群7例(被験者の拒否5例、疾患進行1例、肺塞栓症合併1例)、RT+本薬群3例(被験者の拒否2例、誤診1例)存在した。

患者背景は、年齢中央値：RT群56歳(23～70歳)、RT+本薬群55歳(18～70歳)、性

別：RT群 男性 175 例、女性 109 例、RT+本薬群 男性 185 例、女性 103 例、PS：RT群 0：112 例、1：139 例、2：34 例、RT+本薬群 0：116 例、1：136 例、2：36 例、であった。2000 年 WHO 分類の基準に従い中央病理判定された結果、組織学的に適格である膠芽腫は 450 例（RT群 228 例、RT+本薬群 222 例）であった。

放射線療法の実施状況は、目標線量（60Gy）の 90%～110%の照射を受けた症例の割合は、RT群 89.9%（256/285 例）、RT+本薬群 94.1%（271/288 例）であった。RT群における有害事象による中止は 1 例で、血液毒性及び重篤な嚥下性肺炎による中止であった。

RT+本薬群における本薬の投与状況は、併用療法期において目標用量（75mg/m²/日 42 日間に対する%）の 90%超の用量が投与された症例は 82.3%（237/288 例）、90%以下の投与量の症例は 15.6%（45/288 例、このうち 25 例が投与中止）、本薬未投与の症例は 2.1%（6/288 例）であった。

RT+本薬群のうち治療を受けなかった 3 例、併用期間における疾患進行 39 例、死亡 7 例、有害事象のため中止 5 例（血液毒性 3 例、非血液毒性 2 例）、治療拒否 5 例、その他の理由による中止 5 例の計 64 例を除いた 224 例が、本薬単独療法期に組み入れられた。本薬の減量は全コース中 5.9%（57/961 コース）、このうち有害事象による減量は全コース中 4.0%（38/961 コース）、本薬の投与延期は全コース中 19.8%（190/961 コース）、このうち有害事象による投与延期は 9.9%（95/961 コース）に行なわれた。

RT+本薬群 288 例のうち、本薬単独療法 6 コースまで完了した症例は 105 例、試験期間における中止例は 183 例であり、中止理由は、疾患増悪 128 例、有害事象 29 例（血液毒性 15 例、非血液毒性 11 例、その他の有害事象 3 例）、患者が治療拒否 16 例、その他 10 例であった。なお、本薬単独療法終了までに 14 例（RT群 3 例、RT+本薬群 11 例）が死亡したため、その後のフォローアップ期間には、RT群 282 例、RT+本薬群 277 例が進み、フォローアップ期間において、RT群 161 例、RT+本薬群 62 例が救済治療として本薬の投与を受けた。

有効性評価において、ITT 解析の対象となった RT群 286 例、RT+本薬群 287 例について、主要評価項目の OS の中央値（推定値）は RT群 12.09 カ月、RT+本薬群 14.59 カ月であり、RT+本薬群に有意な生存期間の延長が認められた（ $p < 0.0001$ ；log-rank 検定）。また、全生存期間のハザード比は 1.59（95%信頼区間：[1.33, 1.91]）であった。また、副次評価項目として設定された PFS 期間の中央値（推定値）は、RT群 4.98 カ月、RT+本薬群 6.90 カ月（ $p < 0.0001$ 、log-rank 検定）であり、RT+本薬群に対する RT群のハザード比は 1.85（95%信頼区間：[1.55, 2.20]）であった。PFS 期間についても、全生存期間と同様、RT+本薬群が統計学的に有意に優れるという結果であった。また、その他の有効性に関する評価項目について、全て RT+本薬群が優れるという結果であった。

安全性については、6 週間の放射線療法期における有害事象の発現率は RT+本薬群 92%（266/288 例）、RT群 91%（258/285 例）、Grade 3 以上の有害事象（Grade 5：死亡に至るを含む）の発現率は、RT+本薬群 28%（80/288 例）、RT群 26%（74/285 例）、であった。本薬単独療法期間（RT+本薬群 224 例）における有害事象の発現率は、92%（206/224 例）、Grade 3 以上の有害事象の発現率は 37%（82/224 例）であった。

発現頻度が 10%以上であった有害事象は、RT群及び RT+本薬群の順に、脱毛症 63%及び 69%、疲労 49%及び 54%、悪心 16%及び 36%、嘔吐 6%及び 20%、頭痛 17%及び 19%、発疹 15%及び 19%、食欲不振 9%及び 19%、便秘 6%及び 18%であった。RT+本薬群に認

められた Grade 3 以上の全有害事象を表 11 に示す。

表 11 RT+本薬群に認められた Grade 3 以上の有害事象

有害事象	RT 併用療法期	単独療法期	有害事象	RT 併用療法期	単独療法期
疲労	19 (7%)	20 (9%)	錯乱	4 (1%)	4 (2%)
痙攣	10 (3%)	7 (3%)	好中球数減少	2 (1%)	5 (2%)
血小板数減少	8 (3%)	8 (4%)	深部静脈血栓症	3 (1%)	4 (2%)
GPT 増加	6 (2%)	2 (1%)	感染	3 (1%)	7 (3%)
頭痛	5 (2%)	9 (4%)	不全片麻痺	3 (1%)	4 (2%)
脱力	5 (2%)	4 (2%)	嘔吐	1 (<1%)	4 (2%)
意識低下	5 (2%)	1 (<1%)	不全失語症	1 (<1%)	4 (2%)
呼吸困難	5 (2%)	1 (<1%)			

RT 併用療法期及び単独療法期のいずれにおいても発現率 1%以下であった Grade 3 以上の有害事象

[併用療法期及び単独療法期ともに認められた有害事象]
 ほてり、食欲不振、発熱、状態悪化、下肢浮腫、活動状態低下、ニューロパシー、会話障害、失調、記憶障害、振戦、発熱性好中球減少、白血球数減少、リンパ球数減少、悪心、腹痛、嚥下障害、肺炎、肝酵素増加、高血糖、低 K 血症、背部痛、筋脱力、出血、幻覚、尿失禁、咳嗽、発疹、顔面浮腫

[RT 併用療法期にのみ認められた有害事象]
 新生物、浮動性めまい、高血圧、失語症、歩行障害、脳出血、てんかん重積状態、平衡障害、脳虚血、脳浮腫悪化、水痘症、意識消失、末梢性ニューロパシー、声帯麻痺、聴覚障害、霧視、勃起不全、クッシング様、便秘、食道炎、肺炎、直腸痛、創傷感染、単純ヘルペス、肺感染、尿路感染、薬物毒性、 γ -GTP 増加、肝細胞障害、低 Na 血症、口渇、関節痛、筋骨格系胸痛、ミオパシー、筋炎、骨粗鬆症、行動障害、インポテンズ、排尿頻回、胸膜痛、嚥下性肺炎、皮膚剥脱、味覚消失

[単独療法期にのみ認められた有害事象]
 眼痛、転倒、神経疾患、傾眠、片麻痺、知覚過敏、感覚鈍麻、錯感覚、感覚障害、血管迷走性発作、貧血、ろう、耳痛、無月経、口内炎、下痢、便失禁、帯状疱疹、乳様突起炎、ニューモシスチス肺炎、体重減少、筋萎縮、激越、うつ病、自殺企図、肺臓炎、呼吸器障害、呼吸不全、皮膚乾燥、乾癬、肺塞栓症

表 11 のうち Grade 4 の有害事象は、血小板数減少 [RT 併用療法期 4 例 (1%)、単独療法期 2 例 (1%)]、疲労 [RT 併用療法期 2 例 (1%)、単独療法期 3 例 (1%)]、発熱性好中球数減少 [RT 併用療法期 2 例 (1%)、単独療法期 1 例 (1%未満)]、錯乱 [RT 併用療法期 1 例 (1%未満)、単独療法期 1 例 (1%未満)]、痙攣 [RT 併用療法期 1 例 (1%未満)、単独療法期 1 例 (1%未満)]、不全片麻痺 [RT 併用療法期 1 例 (1%未満)、単独療法期 1 例 (1%未満)]、RT 併用療法期においてのみ、脳出血、ニューロパシー、GPT 増加、高血糖、出血を各々 2 例 (1%)、新生物、食欲不振、浮動性めまい、下肢浮腫、頭痛、高血圧、脳虚血、リンパ球数減少、クッシング様、便秘、肺炎、 γ -GTP 増加、低カリウム血症、顔面浮腫を各々 1 例 (1%未満)、単独療法期においてのみ、貧血、白血球数減少、肺塞栓症を各々 2 例 (<1%)、脱力、失調、会話障害、好中球数減少、乳様突起炎、ニューモシスチス肺炎、自殺企図、肺臓炎、呼吸器障害、呼吸不全を各々 1 例 (1%未満) に認められた。RT 併用療法期及び本薬単独療法期を通して、RT+本薬群 288 例における Grade 3 以上 (Grade 5 : 死亡に至るを含む) の副作用は、血小板数減少 6 例 (2%)、疲労 3 例 (1%)、発熱、貧血、ニューモシスチス肺炎、高血糖を各々 2 例 (1%)、意識低下、痙攣、白血球数減少、リンパ球数減少、下痢、食道炎、嘔吐、帯状疱疹、肺感染、術後創部感染、肺臓炎、嚥下性肺炎を各々 1 例 (1%未満) に認められた。

最終投与又は最終 RT 施行後 30 日以内の死亡は 32 例認められ、13 例は RT 群、19 例は RT+本薬群であった。RT+本薬群の死因は、13 例が疾患進行、6 例が有害事象 (呼吸器感染症・疾患進行 1 例、肺炎又は肺塞栓症による呼吸不全 1 例、嚥下性肺炎・血小板減少症 1 例、肺炎・昏睡 1 例、神経膠腫 1 例、脳出血・肺炎 1 例) で、このうち呼吸器感染症、呼吸不全、

嚥下性肺炎・血小板減少、肺炎・昏睡、神経膠腫、肺炎について、本薬との因果関係が否定できないとされた。

<機構における審査の概略>

機構は主として以下の検討を行った。

(1) 「悪性神経膠腫」の定義並びに現在の治療方法について

1) 「悪性神経膠腫」の定義について

機構は、今般の申請における効能・効果として設定されている「悪性神経膠腫」の定義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。

神経膠腫とは神経膠細胞（グリア細胞）由来の腫瘍の総称である。一方、臨床現場では、神経上皮由来腫瘍を広義の神経膠腫として扱う場合があり（脳腫瘍取り扱い規約、脳腫瘍全国統計委員会／日本病理学会編 金原出版 2002）、神経上皮由来腫瘍として、原発性神経系腫瘍のWHO 分類（Pathology & genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization International Histological classification of tumours. Lyon, France: JARC Press, 2000）において、星細胞腫群、乏突起膠腫群、混合腫瘍群、上衣腫群、脈絡叢腫瘍群、由来不明のグリア系腫瘍群、神経細胞系及び混合神経細胞腫瘍・膠細胞腫瘍群が含まれ、さらに、腫瘍の悪性度に応じてWHO グレードⅠ～Ⅳに分類される。現在臨床上汎用され、コンセンサスとして受け入れられつつある「悪性神経膠腫」には、神経上皮由来腫瘍のグレードⅢ及びⅣの腫瘍、すなわち、星細胞腫群の退形成性星細胞腫及び膠芽腫、乏突起膠腫群の退形成性乏突起膠腫、混合腫瘍群の退形成性乏突起星細胞腫、上衣腫群の退形成性上衣腫、由来不明のグリア系腫瘍群の大脳膠腫症、神経細胞系及び混合神経細胞腫瘍・膠細胞腫瘍群の退形成性神経節膠腫が含まれる。なお、原発性神経系腫瘍のWHO 分類並びに脳腫瘍取り扱い規約においても、悪性神経膠腫の定義についての明確な記載はない。

悪性神経膠腫における各々の病理組織分類の占める割合を、Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996) 11th Edition (Neurologia Medical-Chirurgia, 43 Supplement, 2003)に発生頻度の記載があるものについて提示すると、膠芽腫 63.1%、退形成星細胞腫 33.4%、退形成上衣腫 1.8%、退形成性乏突起膠腫 1.2%、退形成性神経節膠腫 0.5%であった（退形成性乏突起星細胞腫、並びに大脳膠腫症に関しては記載なし）。

星細胞由来腫瘍である星細胞腫（グレードⅡ）、退形成性星細胞腫（グレードⅢ）及び膠芽腫（グレードⅣ）の違いは、分化度とされているが、脳腫瘍病理学の発展の過程において別個の名称が与えられた経緯があるため、各々の腫瘍の境界が必ずしも明瞭でなく、その診断が病理医の主観に左右され易く、臨床試験への組入れ時の各施設の病理診断と中央病理診断にしばしば相違を生じていた。同様に乏突起星細胞腫（乏突起膠腫と星細胞腫が混在した腫瘍）に関しても、乏突起膠腫成分の診断基準が必ずしも明確でないため、しばしば星細胞腫として扱われていた。

加えて、機構は、「悪性神経膠腫」に髄芽腫を含めるのかを申請者に尋ねた結果、申請者は髄芽腫は膠芽腫に比類する高悪性度であるという理由で国内の臨床医が臨床上の便宜的分類として悪性神経膠腫に含めていた経緯があるが、髄芽腫については神経膠細胞由来ではないので