

「悪性神経膠腫」には含めないと回答した。

機構は、グリア細胞を起源とする原発性脳腫瘍の分類については、WHO 分類及び国内の脳腫瘍取り扱い規約における記載内容が申請者の説明通りであること、また、国内の脳腫瘍取り扱い規約においては、「悪性神経膠腫はやや漠然として用いられ、high grade glioma (グレードⅢ、Ⅳの glioma) をさしているとおおよそ考えてよい」旨が記載されていることを確認し、申請者の説明は妥当なものとして了承した。

機構は、現在使用されている原発性脳腫瘍の分類については国内外で差がないと判断しているが、2000年 WHO 分類の基準並びに脳腫瘍取り扱い規約 (第2版、2002) のいずれにおいても「悪性神経膠腫」についての明確な定義はなされていないことから、申請者が本薬による治療の対象として効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定していることについては、効能・効果の設定を行うにあたり、十分に検討する必要があると考える (4.3 (5) 効能・効果についての項参照)。また、機構は、申請者が「悪性神経膠腫として、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」として説明している病理組織分類の妥当性についても、専門協議で議論したいと考えている。

以下、本審査報告においては、便宜的に「悪性神経膠腫」を「high grade glioma (グレードⅢ、Ⅳ)」を示す用語であり、退形成性星細胞腫、膠芽腫、退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、退形成性上衣腫、大脳膠腫症、退形成性神経節膠腫を指すものとして用いることとする。

2) 悪性神経膠腫の治療における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、本薬が海外で承認され、臨床現場で使用されるようになる以前の、悪性神経膠腫に対する治療方法について、国内と海外、初発と再発を分けて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

悪性神経膠腫の各病理組織分類で治療原則は同じであり、手術、放射線療法及び化学療法が初回治療として実施されるが、各病理組織分類で放射線療法及び化学療法に対する感受性に若干の違いがあり、以下に各病理組織分類に対する国内外における現在の化学療法及びその有効性に関する報告を示す。

① 退形成性星細胞腫及び膠芽腫

(イ) 初発時

国内における初発の退形成性星細胞腫及び膠芽腫に対する治療原則は手術、放射線療法および化学療法である。Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996) 11th Edition の報告では、1981～1996年に登録された初発の退形成性星細胞腫及び膠芽腫患者 (2250名及び4540名) の62.9%及び68.8%に塩酸ニムスチン (ACNU) を含む化学療法が併用されていた。ACNUの単剤療法が50.4%及び55.7%であり、ACNU+ビンクリスチンの2剤併用が12.5%及び13.1%であった。そのほか、多剤併用療法として、PCZ+ACNU+硫酸ビンクリスチン (VCR) 併用療法 (PAV療法)、ACNU+インターフェロンβ併用療法 (IAR療法) が用いられているが、生存期間の延長を評価できる程度の大規模な臨床試験の結果を報告した文献はない。

海外においては化学療法として carmustine (BCNU) や、PCZ+lomustine (CCNU) +VCR

併用療法（PCV療法）が頻用されているが（機構注：BCNU及びCCNUは国内未承認）、初発の膠芽腫を対象とした C028* 試験成績の公表前の標準療法は以下のとおりである。

米国での初発の膠芽腫に対する標準治療は、手術とその後の放射線療法であった。1970年代に実施された複数のランダム化試験で、放射線療法のベネフィットが明確に示されている（J Neurosurg 49: 333-343, 1978、N Engl J Med 303: 1323-1329, 1980）。Medical Research Council（MRC）による大規模試験（J Clin Oncol 19: 509-518, 2001）では、674名の患者が組み入れられ放射線療法単独群あるいは放射線療法とPCV療法群に割り付けられたが、PCV療法を追加するベネフィットは示されなかった。補助化学療法を支持するデータとしては、1年生存率でわずかながら改善（6～10%）を示した多くのランダム化試験をまとめたメタアナリシスの結果がある（Cancer 71: 2585-2597, 1993、Lancet 359: 1011-1018, 2002）。

退形成性星細胞腫に対する標準治療は、試験での評価が十分になされていない。治療法は個々の患者の状態に応じて選択されている。

欧州及びカナダでは、退形成性星細胞腫及び膠芽腫に対する標準療法として、手術又は診断のための生検及びその後の限定的な局所放射線療法（最大 60Gy）が実施されていた。基本的には米国の治療法と同様であるが、歴史的に欧州では放射線療法後の補助化学療法が受け入れられていなかった。

（ロ）再発時

国内外ともに標準的治療法は確立されていない。治療法は初発時の治療原則と同様であるが再手術が可能な場合は少ない。また、放射線療法もすでに 60Gy の照射がなされている領域への再照射は高率に放射線壊死をきたす危険性があり、ごく一部の再発例に極めて狭い照射野で追加する程度である。化学療法では、初発の治療で投与された抗悪性腫瘍薬は使用されるが有効なものはなく、死亡する例がほとんどである。海外においては、本薬の承認以前では、再手術、BCNU を含むウェハース（Gliadel®）の埋め込み、様々なレジメンによる化学療法等が実施されていた。

② 退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫

国内では PAV 療法が、海外では PCV 療法が、初発時並びに再発時における標準療法とされている。

国内では有効性に関する報告はない。海外では初発あるいは再発退形成性乏突起膠腫 24 例に対して PCV 療法を 6 週毎に 6 コース投与する多施設共同第 II 相試験の結果、CR38%、PR38%、PFS 中央値 16.3 カ月以上であったとする報告や（J Clin Oncol 12: 2013-2021, 1994）、退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫 23 例に対し、手術・放射線療法後に PCV 療法を 6 コース、6 週間毎に投与する第 II 相試験を実施し、3 年生存率 78%、5 年生存率 52%であったとする報告がある（J Neuro-Oncol 43: 179-185, 1999）。

なお、主に乏突起膠細胞系腫瘍のグレード III の腫瘍を持つ患者は、主に星細胞系腫瘍を持つ患者と比較して予後が良好であること（Semin Oncol 30(6 Suppl 19): 10-14, 2003）、1p 及び 19q LOH（Loss of Heterozygosity）のある乏突起膠細胞系腫瘍を持つ患者の予後が良好であることが示されている。最近の結果では、退形成性乏突起膠腫及び混合型退形成性乏突起星細胞腫を対象に RTOG（The Radiation Therapy Oncology Group）により実施された第 III 相ランダム化試験、並びに EORTC の第 III 相ランダム化試験において、放射線療法群と、放射線療

*新薬承認情報提供時に置き換え

法と PCV 療法の併用群を比較した場合、全生存期間は両群間で差は認められなかったが無増悪生存では化学療法＋放射線療法群で有意に延長した (Proc ASCO 23: 107, 2004, Proc ASCO 23(16S): 1503, 2005)。1p、19q のそれぞれの LOH によって層別した解析において、両方の LOH を持つ患者では治療の種類にかかわらず、より良い結果が得られることが示されている。

③ 退形成性上衣腫、大脳膠腫症及び退形成性神経節膠腫

いずれも発生数が極端に少ないため、初発・再発を問わず、国内外ともに標準的化学療法は確立していない。国内では有効性に関する報告はない。海外において、退形成性上衣腫に対して退形成性星細胞腫や膠芽腫に準じた化学療法が施行されてきたが、化学療法の効果は示されていない。大脳膠腫症、退形成性神経節膠腫についての有効性に関する報告はない。

更に、機構は、国内外での、悪性神経膠腫に対する標準的な放射線療法の照射量並びに照射方法について申請者に尋ねた。

申請者は日本放射線科専門医会・医会の放射線治療計画ガイドライン並びに NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology-v.2.2005 (以下 NCCN ガイドライン) (http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls) において、腫瘍領域及び腫瘍周辺部位を含む領域に対し総照射線量 60Gy を 30 回に分割し、1 日 1 回 2Gy を照射する方法が標準療法として記載されており、国内外で差異はないと回答した。

機構は、申請者により提示された資料以外に、以下に示す資料を確認した。

国際的に評価された教科書 (Cancer, Principles and Practice in Oncology (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) において、多くの原発性脳腫瘍は手術で治癒することは困難であり、患者へのリスクを最小としながら、最大限腫瘍を切除することが目的であること、放射線療法は造影増強域、周囲の浮腫と正常組織との境界域を含める照射が行われること、悪性神経膠腫 (退形成性星細胞腫及び膠芽腫) に対する化学療法については、メタアナリシスの結果に基づき、術後放射線単独療法に比較して、放射線療法と化学療法の併用により生存期間が延長されると記載されている。また、退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫については、同様の治療原則が記載されているものの、上衣腫については放射線療法に化学療法を追加する意義は明らかでない旨が記載されている。

NCCN ガイドラインでは、原発性脳腫瘍に対する治療原則に関して同様に記載されており、さらに退形成性星細胞腫及び膠芽腫の治療方針について、実行可能な最大の腫瘍切除と術後放射線療法に加え、オプションとして本邦未承認の biodegradable polymer を用いた BCNU 局所投与、あるいは術後全身的化学療法を実施する旨が記載されていた。退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫に対しては、化学療法を治療戦略上どのように組み合わせることが最良であるかは不明であること、上衣腫に対する化学療法の意義は明確にされていないことが記載されていた。診療ガイドラインである米国立がん研究所 (National Cancer Institute) の PDQ Treatment Health Professionals においても同様の記載を確認した。また、国内の教科書である臨床腫瘍学 (第 3 版 癌と化学療法社 2003) においては、申請者の回答と同様の記載がなされていることを確認した。

以上より、機構は、悪性神経膠腫に対する国内での治療に関する報告は少ないものの、①病

理組織分類に拘わらず、基本的な治療原則は手術と放射線療法、あるいは、これらに化学療法を組み合わせる方法が用いられてきたこと、②初発・再発のいずれにおいても化学療法を併用する場合には、十分なエビデンスはないものの、ニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬が臨床現場において多く用いられてきたこと、③放射線療法の内容については国内外で大きな差異はない、と理解している。

次に、機構は海外の治療の現状については、本薬承認後にどのような変化が認められているのかについて、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

欧州及びカナダで実施された C028* 試験の結果に基づき、2005 年以降、初発の膠芽腫に対する標準治療は本薬となった。再発した膠芽腫については、現在では本薬は殆どの初発の膠芽腫患者に対する標準療法と考えられており、退形成性星細胞腫患者にも頻繁に投与されることから、本薬を用いた後の再発悪性神経膠腫に対する治療の臨床試験データは非常に少ない。再発までの期間の長さにより、本薬の再投与あるいはニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬による治療が考えられている。

一方、乏突起膠腫患者では本薬の治療歴がある患者には、PCV 療法が奏効することが示されており、また、PCV 療法歴がある患者が本薬で奏効することも示されている。膠芽腫及び退形成性星細胞腫の標準療法の変遷を以下の表に示す。

標準療法の変遷（機構注：申請者作成）

癌腫	1999 以前	1999～2004 年	2005 年以後
初発の膠芽腫	欧州：手術 ⇒RT 米国：手術 ⇒RT [手術 ⇒RT+化学療法] 注1)		欧州・米国 手術 ⇒ 本薬/RT 注2)
	国内：手術 ⇒RT+化学療法		
初発の退形成性星細胞腫	欧州：手術 ⇒RT 米国：手術 ⇒RT [手術 ⇒RT+化学療法]		欧州：手術 ⇒ RT [手術 ⇒ 本薬/RT] 米国：手術 ⇒ RT [手術 ⇒RT+化学療法] or [手術 ⇒ 本薬/RT]
	国内：手術 ⇒RT+化学療法		
再発の膠芽腫	標準療法未確立	欧州・米国：本薬注3) 又はその他の化学療法	
		国内：標準療法未確立	
再発の退形成性星細胞腫	標準療法未確立	欧州・米国：本薬注2) 又はその他の化学療法（米国での適応は「再発難治性の退形成性星細胞腫」）	
		国内：標準療法未確立	

注1) [] 内は標準療法ではないがしばしば実施される治療法

注2) 放射線療法+本薬併用療法及びその後の本薬単独療法

注3) 本薬/RT 療法が初発時の治療で失敗した場合のデータは得られていない。

機構は、以下に示す資料を確認した。

NCCN ガイドラインにおいては、biodegradable polymer を用いた BCNU 局所投与を受け

* 新薬承認情報提供時に置き換え

なかった初発膠芽腫患者の術後に、放射線療法との同時併用及びその後の維持療法として投与が推奨されていること、再発の悪性神経膠腫（退形成性星細胞腫、膠芽腫、退形成性乏突起膠腫）に対して本薬あるいはニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬を含む併用化学療法が治療の選択肢の1つとされていること、並びに初発の退形成性星細胞腫に対して術後化学療法として、本薬とニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬を直接比較したデータは存在しない旨が記載されていた。米国立がん研究所のPDQ Treatment Health Professionalsにおいては、初発膠芽腫の治療の標準的治療の1つとして本薬の術後放射線療法との同時併用及びその後の維持療法が記載されていた。以上より機構は、海外における本薬の位置付けに関する申請者の回答に関して、初発の膠芽腫については妥当なものとするもの、その他の位置付けに関しては標準療法としてではなく、実地医療で使用されている状態と判断した。

(2) 有効性について

<有効性に関する評価の審査方針について>

今般の申請資料において、有効性の評価が実施された臨床試験は国内2試験（C016* 試験、C029* 試験）、海外4試験（C027* 試験、C030* 試験、C031* 試験、C028* 試験）であるが、このうち有効性の評価を主要評価項目としている試験は国内1試験、海外4試験である。

機構は、国内臨床試験成績は、本薬の有効性を検討する資料として試験デザイン及び被験者数は十分とは言えず、また、海外試験における試験成績と国内試験における試験成績の類似性の検討に耐えうる十分なデータはないと判断している。

しかし、①退形成性星細胞腫・膠芽腫の治療体系や予後に国内外で大きな差異がないこと、②退形成性星細胞腫・膠芽腫の病態に民族差はないものと考えられること、③国内試験において臨床現場で治療の継続の可否の判断に用いられる指標と同様な腫瘍縮小効果判定が用いられ、一定の腫瘍縮小効果が認められること、から日本人においても海外試験で得られた成績と同様の成績が期待できると判断し、海外データを利用して本薬の国内での有効性について評価を行う方針とした。

この機構の審査方針については専門協議で議論を行いたい。

<有効性に関する評価項目の妥当性について>

機構は、まず、本薬の有効性の評価にあたり、各試験において設定された有効性に関する評価項目の妥当性について検討した。

今般の申請において、提出された臨床試験における有効性の評価項目は以下の通りとなっている。

表：有効性に関する評価項目

試験番号 (対象)	主要評価項目	副次評価項目	備考
C028* 海外第Ⅲ相試験 (初発膠芽腫)	OS	PFS 放射線学的進行 臨床的/神経学的評価 HQL	—
C027*	PFS	OS	MRI による評価は

*新薬承認情報提供時に置き換え

海外第Ⅱ相試験 (初回再発膠芽腫)		MRIによる腫瘍縮小効果 神経学的評価(改善度) 総合的腫瘍縮小効果 HQL	2コース毎
C029* 国内第Ⅱ相試験 (初回再発退形成性星細胞腫)	総合的腫瘍縮小効果	PFS OS MRIによる腫瘍縮小効果 神経学的評価(改善度)	MRIによる評価は 6コースまでは毎コース実施
C030* 海外第Ⅱ相試験 (初回再発退形成性星細胞腫)	PFS	OS MRIによる腫瘍縮小効果 神経学的評価(改善度) 総合的腫瘍縮小効果 HQL	MRIによる評価は 2コース毎
C031* 海外第Ⅱ相試験 (初回再発膠芽腫)	PFS	OS MRIによる腫瘍縮小効果 神経学的評価(改善度) 総合的腫瘍縮小効果 HQL	MRIによる評価は 2コース毎

OS : Overall Survival

PFS : Progression Free Survival

HQL : Health-related Quality of Life

機構は、膠芽腫を対象とした本薬と放射線療法の併用療法を検討する目的で実施された海外ランダム化比較第Ⅲ相試験 (C028* 試験) においては、主要評価項目は全生存期間 (Overall Survival ; OS) と設定されており、悪性腫瘍における臨床試験の有効性の評価項目として妥当なものとして判断する。

機構は、総合的腫瘍縮小効果については、国内第Ⅱ相試験 (C029* 試験) においては主要評価項目として、海外第Ⅱ相試験3試験 (C027* 試験、C030* 試験、C031* 試験) では副次評価項目としてそれぞれ設定されており、当該疾患に対する本薬の有効性を評価する指標として総合的腫瘍縮小効果を用いることについて検討を要すると考えた。

機構は、「総合的腫瘍縮小効果」の有効性の評価項目としての妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外の3試験 (C027* 試験、C030* 試験、C031* 試験) で用いられた総合的腫瘍縮小効果の判定基準と、公表論文において参照している Macdonald らが推奨する評価基準 (J Clin Oncol 8: 1277-1280, 1990) は、ほぼ同一の判定基準である。両者の相違点は、MRIによる腫瘍縮小効果の評価対象病変を、Macdonald らの基準は2方向測定可能病変のみとしているのに対して、海外の3試験では総合的腫瘍縮小効果において測定不能病変も対象としていること (+2「明らかな改善」～-2「明らかな悪化で評価」)、及び神経学的改善度の評価において、神経学的に悪化したものを Macdonald らの基準は「進行」と判定しているのに対して、海外の3試験は総合的腫瘍縮小効果においては「進行」と判定しないことである。脳腫瘍取り扱い規約第2版に基づく治療効果の判定方法と国内第Ⅱ相試験 (C029*) での総

*新薬承認情報提供時に置き換え

合的腫瘍縮小効果の判定基準では、総合的腫瘍縮小効果においてステロイド使用状況及び神経学的改善度を勘案している相違点はあるが、腫瘍縮小効果の判定基準はほぼ同一である（機構注：海外試験の総合的腫瘍縮小効果においては、測定不能病変も評価対象としているのに対して、国内第Ⅱ相試験では2方向測定可能病変のみを評価対象とすることに変更されている）。なお、国内第Ⅱ相試験（C029*）の奏効率を効果安全性評価委員会が判定した腫瘍縮小効果を用いて算出すると34%であり、総合的腫瘍縮小効果を用いた奏効率31%の方が低かった。

機構は、Macdonaldらの評価基準は臨床第Ⅱ相試験の有効性の評価項目として広く受け入れられていること、また、本薬の臨床試験で設定された総合的腫瘍縮小効果がMacdonaldらの評価基準とほぼ同一であることを確認した。機構は、総合的腫瘍縮小効果の判定が治験責任（分担）医師により実施されていることについては、悪性神経膠腫の効果判定におけるMacdonaldらの評価基準を用いても、判定者間の判定の可変性が報告されていることから（Neurology 60; 826-830, 2003）、その結果の解釈においては注意する必要があると考える。しかし、この点については、中央判定が実施され、それをもとに解析されており、一定の評価は可能であると機構は考える。なお、判定の手順については国内外で同一かどうか資料中には明確に記載されていないため、判定手順について申請者に照会中である。

また、神経学的検査判定基準については、5段階評価（判定不能を含めると6段階評価）となっており、客観性及び症状の変化の検出については限界があると考え。特に、国内第Ⅱ相試験では効果安全性評価委員会での中央診断と治験責任（分担）医師による判定が記載されているが、例えば退形成性星細胞腫22例の対する奏効率（CR+PR）の評価は各々27%、50%となっており、治験責任（分担）医師による評価項目については客観性の維持には限界があるものとする。

以上より、機構は、総合的腫瘍縮小効果については、有効性を評価する項目として、いくつかの問題はあるものの、中央判定が実施されており、評価可能と判断する。特に、海外第Ⅱ相比較試験（C027*試験）においては、両群が同一の基準で判定されており、総合的腫瘍縮小効果の評価自体のもつ問題点は無視できると考える。

機構は、PFSについては、悪性腫瘍における臨床試験の代替評価項目として設定される項目であるものの、対照薬を有する比較試験（C027*試験）と、非盲検非対照試験とでは、PFSによる評価の意義は異なると思う。申請者は、非盲検非対照の第Ⅱ相試験である国内第Ⅱ相試験（C029*試験）と海外第Ⅱ相試験2試験（C030*試験、C031*試験）におけるPFS及びOSの結果をヒストリカルコントロールと比較して、本薬の有効性を主張しているが、機構はこれらの結果については、参考程度の評価に留めることが妥当であると考えている。その理由は、①同一の条件で実施されていない試験においては、判定基準が異なるだけではなく、放射線療法の進歩や支持療法の違いが存在することが想定されること、②本試験においても各施設における病理組織診断が中央病理診断と異なる例が少なからず認められており、過去の報告において対象集団が同一である保証がないこと、③病理組織型により治療に対する反応性が異なり、例えば化学療法に対する感受性が比較的高い退形成性乏突起膠腫等が多く含まれれば、治療成績は真の成績より高く評価される可能性があること、④海外第Ⅱ相試験においてはMRIによる腫瘍の評価が2コース毎と規定されており、腫瘍の増悪をイベン

*新薬承認情報提供時に置き換え

トとして捉える感度は国内試験より高くないと考えられること、等である。上記機構の考えについては、専門協議で議論したいと考えている。

<各試験における有効性の評価について>

海外第Ⅱ相試験（C027* 試験）における有効性の評価について

C027* 試験は、今般の申請において提出された本薬単独による化学療法に関する唯一の比較試験であり、PCZを対照薬（reference agent）として設定した多施設共同ランダム化非盲検比較第Ⅱ相試験として実施されている。対象は、膠芽腫の初回再発例とされ、標準的な放射線療法と化学療法については1レジメン以内（単剤か併用療法か問わないこと）とされていた。本試験では有効性の評価の指標として主要評価項目は6カ月時点でのPFS率が、副次評価項目としてOS、HQLが設定され、有効性評価対象集団はITT集団とされた。なお、PFSの検討のために実施された中央診断による腫瘍縮小効果については、奏効率（CRはなし。PRのみ）は本薬群で5.4%（6例/112例）、PCZ群で5.3%（6例/113例）であった。

本試験の解釈における問題点としては、①対照薬の選択の妥当性、②本試験デザインが、本薬のPCZに対する優越性あるいは非劣性を検証する試験デザインとなっていないこと、③PFSにおいてイベントの一つとして総合的腫瘍縮小効果が設定されているが、その妥当性が明確となっていないこと、④登録された患者集団の背景因子に違いが認められること、⑤有効性に関する本薬群とPCZ群の比較結果がプロスペクティブなものではないこと、等が挙げられる。

機構は、①について、対照薬として設定されたPCZが対象疾患に対する標準治療として確立されたものではないため、本薬の評価を行う上で比較対照としての妥当性について検討を要すると考えた。提出された資料には、本試験における対照薬の選択の理由として、以下の旨の記載がある。

「high-grade gliomaの初回治療では外科的切除と放射線療法が実地医療の標準療法である。加えて、術後補助化学療法が実施される場合にはニトロソウレア系の抗悪性腫瘍薬を含む治療が実施される。しかしながら、ニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬による再発膠芽腫に対する治療については、蓄積性の骨髄毒性及び肺毒性のため、ニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬による前治療歴がない患者に限定される。また、ニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬による前治療歴がない再発膠芽腫に対するニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬の有効性は比較試験で示されていないことに加えて、本試験開始時に再発膠芽腫に対する薬剤は承認されていない状況であった。PCZは悪性中枢神経系腫瘍を含む腫瘍に効果が示されているアルキル化剤であり、再発膠芽腫に対する治療薬の一つとして選択されると考えられたため、文献的考察及び専門家との協議に基づいて、PCZを対照群の治療として設定した。（注：機構による要約）」

機構は、標準的治療が確立していない状況では、比較第Ⅲ相試験の対照としてプラセボが設定されることが望ましいと考えている。しかし、当該疾患の予後を考えるとプラセボを対照とした比較試験の実施は困難であると理解している。対照としてPCZが選択されたことについては、PCZが再発膠芽腫に対する治療として確立されたものではなく、無効同等の可能性は否定できないため、問題はあると考えるものの、機構は、本試験開始時、PCZが臨床において再発膠芽腫の治療の一つとして用いられ、少なからず腫瘍縮小効果が報告されていたことから、本薬の有効性を評価する基準として用いることは可能と考える。機構は、仮にPCZがOS

*新薬承認情報提供時に置き換え

や PFS に対して有効ではないとした場合でも、PCZ 群での有害事象による治療中止は多くないため、OS や PFS に関してはプラセボを対照とした場合と同様の評価が可能であると考え、対照薬として設定したことについては許容できると判断した。

機構は、②については、試験実施計画書にも記載されているが、膠芽腫の患者数が少ないため、臨床的に意味のある差を検出するために必要な症例数を設定した比較試験の実施は困難であるという背景があると考え。機構は、本試験は、本薬が既に膠芽腫に対する有効性が示されている薬剤である PCZ を参照として用い、腫瘍縮小効果よりも真のエンドポイントを反映している可能性が高い PFS を主要評価項目として用いることで、本薬の有効性をより正確に見積もることができる可能性を高めた臨床第Ⅱ相試験として解釈すべきと考え。

機構は、③については、前項の有効性の評価項目の妥当性についてに記載したように、総合的腫瘍縮小効果は、当該疾患において有効性の代替指標として確立されておらず、PFS でのイベントの一つと設定されていることにより、PFS そのものへの影響が無視できないと考える。しかし、機構は、この点については、総合的腫瘍縮小効果は確立されたものではないものの、少なくとも本薬の薬理作用である腫瘍細胞への影響を示す指標の一つと考えることができること、両群が同様に評価されており、本薬群が PCZ 群よりも高い値を示していることから、評価可能と判断する。

機構は、④については、初回診断から初回再発までの期間、放射線療法終了から初回再発までの期間が本薬群の方が短いという結果であったことの影響について検討を要すると考えた。この点については、進行が早い例が本薬群に多い可能性や検査及び診察を頻繁に行った例が多い可能性が考えられるものの、試験に登録された後は両群で検査及び診察間隔は同じであること、また本薬群に不利に働く可能性はあるが、本薬群の有効性が過大に評価される可能性はないと考えられることから、問題はないと判断した。

機構は、⑤については、②に関する機構の考えと合わせて、本試験の結果から判断される内容としては、初回再発の膠芽腫に対して、PCZ に対して少なくとも大きく劣っていることはなく、優れている可能性が高いことが示唆されると解釈することが妥当であると判断する。すなわち、機構は、本試験により当該疾患に対する有効性が検証されたと解釈することは困難であると考え。

機構は、上記のような検討を行い、膠芽腫の初回再発の患者に対する本薬単独による化学療法の有効性が検証されたと判断することは臨床試験デザインの点からは困難と考えるものの、生存期間についても本薬が PCZ と比較して、延長する傾向が認められたため、本薬の有効性が示唆されるものと考えて差し支えないと判断した。

機構は、上記理由により本薬の一定の有効性は示されていると判断する。上記機構の判断については、専門協議にて議論したいと考えている。

また、機構は、本薬の適応に本試験の対象となった初回再発の膠芽腫を含めることが適切かどうかについては、臨床の現場で有用な薬剤が存在しないことを考慮する必要もあると考える。

海外第Ⅲ相試験（C028* 試験）における有効性の評価について

本試験は、放射線療法に対する本薬の上乗せ効果とその後の維持療法としての本薬単独の化学療法の有効性を検証する目的で実施された多施設共同ランダム化比較第Ⅲ相試験である。対象は、膠芽腫（WHO グレードⅣ）の初発例とされ、放射線療法単独群（RT 群）と放射線療

*新薬承認情報提供時に置き換え

法と本薬との併用療法を施行後、本薬による術後補助療法を施行する群（RT+本薬群）にランダム化された。有効性の評価の指標として、主要評価項目はOSと設定され、副次評価項目として、PFS、QOLが設定された。本試験の必要症例数は、OSの中央値がRT群で12カ月、RT+本薬群で16カ月とRT+本薬群が33%の上乗せ効果が検出できるように、有意水準両側5%、検出力80%として全体で520例（各群260例）と設定され、有効性解析対象集団はITTとされた。

機構は、本試験における結果から、初発の膠芽腫に対する放射線療法への本薬の上乗せ効果は示されたと判断する。

本試験の有効性の評価において検討が必要と考えた項目は、①対照群（RT群）及び試験治療群（本薬+RT群）の設定、及び②対象となっていない病理組織型に分類される被験者の登録がなされていること、等である。

まず、機構は、①について、本試験で設定された対照群の治療は、放射線療法単独による治療が設定されているが、試験治療群と異なり、放射線療法後の維持化学療法は設定されていない点、試験治療群において本薬が放射線療法との併用療法、単剤による維持化学療法という二つの治療のアプローチを併せて設定していることについて検討を要すると考えた。機構は、対照群に維持（補助）化学療法が設定されていないことについて、本試験が開始された当時に公表されている総説では、維持（補助）化学療法の有効性について言及されているものの、手術療法あるいは放射線療法が当該疾患に対する治療の中心であり維持（補助）化学療法として確立した標準治療はなかったと考えられ、妥当な設定であったと考える。また、機構は、試験治療群が、本薬と放射線療法の併用療法とその後の維持化学療法を併せて設定したことについては、その当時公表されていた本薬と放射線療法の併用療法の成績（論文は試験開始後に公表。J Clin Oncol 20: 1375-1382, 2002）と再発膠芽腫に対する臨床第Ⅱ相試験（C027*試験）の成績から設定されたとする理由については、予後不良な膠芽腫に対して有効な治療を組み合わせることで治療成績の向上を図る試みということは理解できるものの、試験治療群の治療期間が対照群と比べて24週間も長いことはPFSの評価に対して影響を与えると考える。しかし、機構は、本試験の主要評価項目がOSに設定されていること、再発・再燃後の救援療法に関するデータも取られていることから、本試験結果については評価可能と判断した。

②について、本試験では中央病理組織診断がなされていないあるいは診断不能とされた被験者がRT群16%（46/285例）、RT+本薬群18%（53/288例）存在し、星細胞腫、乏突起神経膠腫、乏突起星細胞腫（グレードⅢ）等の病理組織型による不適格と判断された症例がRT群4%（11/285例）、RT+本薬群5%（13/288例）存在し、これらを合わせると登録患者の約20%が本試験の対象と異なる患者集団であった。機構は、不適格例は各々の群で大きな違いは認められないものの、中央病理組織診断が実施されていない被験者及び診断不能とされていた被験者の中に予後が良い患者が含まれ、RT+本薬群に偏っていた場合には、RT+本薬群が有効性について過大に評価される可能性があると考えた。しかし、機構は、本試験では予後に影響を及ぼすことが判明している因子である年齢、Performance Status、手術の内容（残存腫瘍の量）により層別化が行われ、適切にランダム化が行われており、試験結果に影響を及ぼすような偏りを生じる可能性は低いものと考えた。機構は、本試験の臨床的仮説は検証され、本薬を放射線療法に併用することによる有効性及びその後の本薬による維持療法の有効性は示されていると判断する。

*新薬承認情報提供時に置き換え