

なお、本試験においては本試験のフォローアップ期間に RT 群で 57.1% (161 例/282 例)、RT+本薬群で 22.4% (62 例/277 例) が救療療法として本薬による治療を受けている。機構は、本薬による後治療が多く実施されているにもかかわらず、本試験で PFS 及び OS の延長が得られていることを考慮すると、初発腫瘍の治療において本薬を用いる場合には、本薬は放射線療法との併用と、(再発・再燃後ではなく) その後の維持化学療法として用いられると考えられる。しかし、機構は、試験デザイン上の問題から、本試験の結果は、本薬と放射線療法の併用療法及び本薬単独による維持療法のどちらが予後の改善に寄与しているのか、両方が同程度に寄与しているのかは不明であり、今後検討がなされていくべきであると考えている。また、機構は、本試験により本薬の有効性が示されていると判断するものの、他の抗悪性腫瘍薬との位置付けは明確となっておらず、他の抗悪性腫瘍薬と放射線療法の併用療法あるいは維持化学療法に対する位置付けは今後検討されるべき課題であると考えている。

海外第Ⅱ相試験 (C030* 試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (C029* 試験) における有効性の評価について

海外第Ⅱ相試験 (C030* 試験) は、初回再発の退形成性星細胞腫を対象として、本薬の有効性及び安全性を検証するために実施された。本試験では主要評価項目として設定された PFS について、6 カ月時点の PFS 率 (割合) は 46% (95%信頼区間: [38, 54%])、PFS の中央値 5.4 カ月という結果であった (ITT 集団における解析)。副次評価項目として設定された OS については、6 カ月時点の生存率 (割合) は 75% (95%信頼区間: [68%, 82%])、12 カ月時点の生存率 (割合) 56.1% (同: [48%, 64%])、OS の中央値は 13.6%であった。

また、国内第Ⅱ相試験 (C029* 試験) は、初回再発の退形成性星細胞腫を対象として、本薬の有効性及び安全性を検証するために実施された。本試験において有効性に関する主要評価項目として設定された総合的腫瘍縮小効果について、効果安全性評価委員会判定による奏効率 (著効+有効) は、31% (10 例/32 例、95%信頼区間: [16.1%, 50.0%]) という結果であった (FAS 集団における解析)。有効性の評価に関する副次評価項目として設定された 6 カ月時点での PFS 率 (割合) は 40.6% (95%信頼区間: [23.6%, 57.6%])、PFS の中央値は 4.1 カ月であった。

機構は、「有効性に関する評価項目の妥当性について」の項に記載したように、外部対照である過去の報告との試験成績の比較には限界があるため、本試験における PFS 及び OS の評価は困難と考える。また、申請者は、申請資料中に本試験で得られた成績は、過去の報告と比較して優れていると記載しているが、機構は、海外試験の結果と比較した結果の類似性を検討することについても、症例数が少なく、判定基準の差異も存在することから適切ではないと考える。しかし、機構は、本試験では腫瘍縮小効果について海外試験、国内試験共に中央診断が行われ、海外第Ⅱ相試験においては CR 8% (13 例/162 例)、PR 27% (44 例/162 例) が認められており、国内第Ⅱ相試験においては、総合的腫瘍縮小効果の他、2 方向測定法及び RECIST による画像診断のみで腫瘍縮小効果を判定することも実施されているが、2 方向測定法による評価では奏効率 (CR+PR) 34% (95%信頼区間: [18.6%, 53.2%])、RECIST による評価では奏効率 (CR+PR) 38% (同: [21.1%, 56.3%]) という結果であり、腫瘍縮小効果は認められていると判断する。機構は、本薬の腫瘍縮小効果が、延命あるいは症状の緩和に対する有効性に繋がるかどうかについては明確になっておらず、本薬の臨床的有用性は不明であり、他の

*新薬承認情報提供時に置き換え

抗悪性腫瘍薬との位置付けも不明であると考えられるものの、少なくとも初回再発の退形成性星細胞腫に対して、腫瘍を縮小させる効果はあり、当該疾患に対して一定の有効性は示唆されると判断する。

海外第Ⅱ相試験（C031* 試験）における有効性の評価

本試験は、初回再発の膠芽腫を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討するために実施された臨床第Ⅱ相試験である。本試験では、主要評価項目として設定された PFS について、6 カ月時点の PFS 率（割合）は 19%（95%信頼区間：[12%, 26%]）、PFS の中央値 2.1 カ月という結果であった（ITT 集団における解析）。副次評価項目として設定された OS については、中央値 5.4 カ月、6 カ月時点での死亡率（割合）は 54%（95%信頼区間：[46%, 62%]）であった。また、中央診断による腫瘍縮小効果については、奏効率（CR+PR）8%（11 例/138 例）であった。

機構は、「有効性に関する評価項目の妥当性について」の項に記載したように、本試験においても過去の報告との試験成績の比較には限界があるため、本試験における PFS 及び OS の評価を過去の報告と比べて評価することは困難と考える。なお、本試験は欧州で実施され、もう一つの海外で実施された初回再発の膠芽腫を対象として実施されたランダム化比較第Ⅱ相試験（C027* 試験）は米国で実施されているが、開始時期はほぼ同時期となっている。機構は、本試験で得られた 6 カ月時点の PFS 及び OS の中央値は C027* 試験と比べると数値として若干低い値を示しているものの、C027* 試験の結果で示唆されている有効性を否定する結果ではないと判断した。申請者は本試験計画時に設定された有効性について 6 カ月時点の PFS の 95%信頼区間の下限が無効域上限である 10%を超えたことを以て、有効性が示されているとしているが、機構は、本試験の結果は有効性が示唆されるという程度に留まると判断する。

<本薬の有効性に関する評価のまとめ>

機構は、前項の「各試験における有効性の評価について」において検討した内容を踏まえ、本薬の有効性については、以下のように判断する。

本薬単独による初回再発の膠芽腫を対象とした海外ランダム化比較第Ⅱ相試験（C027* 試験）結果から、初回再発の膠芽腫患者において本薬単独による化学療法では対照群と比較して PFS の延長が認められ、膠芽腫に対する有効性が示唆されていることから、膠芽腫に対する本薬の有効性はあるものと判断する。また、C027* 試験は本薬の有効性を検証する試験デザインではなく、最も信頼できる有効性の評価項目である全生存期間の延長が検証されていないことについては、今後の検証すべき課題の一つであると判断する。

本薬と放射線療法の併用療法については、海外ランダム化比較第Ⅲ相試験（C028* 試験）において、本薬と放射線療法の併用後の本薬単独投与群が放射線療法単独群と比較して生存期間の延長が示されており、本薬の有効性は示されていると判断する。

しかしながら、今般の申請は、国内のデータは不足しており、特に本薬と放射線療法の併用療法が検討されない状態で承認申請されたことについて、海外データのみによる有効性及び安全性の判断を行うことはやむを得ないが、評価には限界があると考えており、機構は、日本人における本薬と放射線療法の併用療法について、製造販売後調査において、日本人における

* 新薬承認情報提供時に置き換え

有効性及び安全性を検討する必要があると考える(4.3(8)製造販売後調査についての項参照)。

また、機構は、提出された比較臨床試験の対象は膠芽腫が主であり、臨床において悪性神経膠腫として分類されている膠芽腫以外の疾患に対する本薬の適応の妥当性について検討を要すると考える。当該事項については、「効能・効果の設定について」において後述する。

(3) 安全性について

機構は、今般提出された資料において、日本人での安全性の検討は不十分であり、特に、放射線療法と本薬の併用並びに放射線療法後の本薬の単独投与を行う場合については、現在日本での検討結果は得られておらず、承認後に本薬が臨床現場で使用される状況下での安全性の情報収集が不十分であると考えている。したがって、機構は、製造販売後の全例調査による安全性の情報収集を前提として、国内試験と海外試験のデータについて評価を行い、臨床現場で注意喚起を要する点や製造販売後調査等において重点的に検討すべき課題を明確にすることを中心に検討を行った。

1) 国内外の安全性の相違について

機構は、国内外の臨床試験における安全性について比較検討を行った。

初回再発の退形成性星細胞腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ C029* ）並びに海外第Ⅱ相試験（ C030* ）、初回再発の膠芽腫を対象とした 2 つの海外第Ⅱ相試験（ C031* 、 C027* ）における有害事象発現率を比較した結果を以下の表に示す。

国内外第Ⅱ相試験における有害事象発現率の比較

有害事象名	国内	C031*	C027*	C030*
症例数	32	132	110	158
全有害事象発現率	97%	96%	98%	97%
臨床検査		(注1)	From Grade0-2 to 3,4 (注2)	
リンパ球数減少	50%	—	**44%	**55%
好中球数減少	47%	*5%	**11%	**14%
白血球数減少	38%	*8%	**10%	**11%
血小板数減少	28%	*11%	**15%	**19%
GPT 増加	25%	—	**1%	**0%
GOT 増加	16%	—	**1%	**0%
Hb 減少	16%	*5% (貧血)	**2%	**4%
BS 増加	13%	—	**6%	**4%
胃腸障害				
便秘	50%	14%	19%	33%
悪心	25%	33%	39%	53%
上腹部痛	13%	3% (腹痛)	3% (腹痛)	9% (腹痛)
嘔吐	13%	33%	30%	42%
下痢	13%	7%	5%	16%
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	34%	2% (上気道感染)	5% (咽頭炎)	8% (上気道感染)
神経系障害				
頭痛	19%	33%	39%	41%
痙攣	19%	26%	11%	23%
全身障害及び投与局所様態				
倦怠感	16%	5%	—	—

*新薬承認情報提供時に置き換え

疲労	13%	21%	26%	34%
代謝及び栄養障害				
食欲不振	28%	11%	10%	9%

注1：*臨床検査値異常により入院した場合、輸血した場合、又は試験を中止した場合を有害事象と定義

注2：**From Grade 0-2 to 3,4 は、ベースライン値 (Grade 0-2) から治療中に Grade 3 又は 4 に変化した症例の比率を集計した結果を示す。提出された資料の概略の項では、臨床検査値異常により入院した場合、輸血した場合、又は試験を中止した場合を有害事象と定義していたため、この表とは発現率が異なる。

国内臨床試験において、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少の発現率が高くなった原因について、申請者より、対象疾患が同一である初回再発の退形成性星細胞腫を対象とした国内第Ⅱ相試験 (C029*) と海外第Ⅱ相試験 (C030*) について、下表に示すように同じ評価方法 (第1コース前は CTC Grade 0~2 で、治療中に Grade 3 又は 4 へ変化した被験者の割合) で比較した結果では、国内臨床試験における発現率が高くなる傾向は認められなかったこと、さらに海外臨床試験におけるリンパ球数減少を、海外臨床試験において用いられた NCI-CTC ver.1.0 ではなく、国内臨床試験で用いた NCI-CTC ver.2.0 を用いて再評価した結果、海外臨床試験における発現頻度は 23% となり、国内外における差が認められなくなったと考える旨が説明された。また、消化器症状発現率に国内外で差が認められ、国内臨床試験において悪心、嘔吐が少なかった理由として、制吐剤の予防投与に関する規定が国内外の臨床試験において異なっていたためであると考察されている (4.3 (6) 3) 食事の影響についての項参照)。さらに、海外臨床試験における化学療法歴の有無別に考察した結果、骨髄抑制の発現率に大きな差は認められなかったと説明されている。

第1コース前は CTC Grade 0~2 で、治療中に Grade 3 又は 4 へ変化した被験者の割合

有害事象	国内	海外	化学療法歴有り	化学療法歴なし
好中球数減少	6% (2/32 例)	14%(20/142 例)	9% (8/88 例)	22% (12/54 例)
血小板数減少	9% (3/32 例)	19%(29/156 例)	16% (15/94 例)	23% (14/62 例)
リンパ球数減少	26% (8/31 例)	55%(83/152 例)	45% (42/93 例)	69% (41/59 例)
白血球数減少	3% (1/32 例)	11%(18/158 例)	8% (8/95 例)	16% (10/63 例)
ヘモグロビン減少	0% (0/32 例)	4%(7/158 例)	2% (2/95 例)	8% (5/63 例)

機構は、国内外における有害事象の集計方法及び評価基準が異なっていたため、有害事象の発現頻度を直接比較して検討することは困難と考えるものの、①同じ基準で評価された血液学的検査の有害事象の比較において、大きな国内外の差が認められなかったこと、並びに②消化器症状の有害事象の発現率の差については、臨床試験における制吐剤の予防投与に関する規定が、国内試験では必須とされ、国内外に差異があることから、その一部は説明可能であり、重篤な有害事象のプロファイル並びに発現頻度については、国内と海外とで概ね差異はないものと推測した。また、悪性神経膠腫の各病理組織分類別の安全性データは得られていないものの、成人に悪性神経膠腫が発症する患者背景や、治療体系は、病理組織分類によらず類似していると考えられることから、退形成性星細胞腫及び膠芽腫に関する安全性データを、今般申請の悪性神経膠腫に対する本薬の安全性データとして評価することは可能であると判断した。

なお、上記表に示した化学療法歴の有無による安全性の比較については、少数例の検討では

*新薬承認情報提供時に置き換え

あるが、化学療法の治療歴がある患者において、治療歴のない患者よりも骨髄抑制が軽い可能性がある結果となっている。機構は、化学療法の治療歴がある患者には初回投与量が減量されているためである可能性があると考えており、本薬の初回投与量の妥当性については、引き続き「(4) 用法・用量について」の項において、検討する。

2) 本薬の単独投与時と放射線療法併用時における安全性の相違について

本薬と放射線療法を同時併用した臨床試験は、新規の膠芽腫を対象とした海外第Ⅲ相比較試験（C028*）のみである。本薬単独療法期と放射線併用療法期における有害事象発現頻度の比較（10%以上の発現頻度の有害事象）を以下の表に示す（Grade 3以上の有害事象の発現頻度の比較については、＜提出された資料の概略＞ 表 11 参照）。

海外第Ⅲ相比較試験の本薬単独療法期と放射線併用療法期における有害事象発現頻度

有害事象	併用療法期 288 例	単独療法期 224 例	有害事象	併用療法期 288 例	単独療法期 224 例
脱毛症	199 (69%)	124 (55%)	食欲不振	56 (19%)	61 (27%)
疲労	156 (54%)	137 (61%)	頭痛	56 (19%)	51 (23%)
悪心	105 (36%)	110 (49%)	発疹	56 (19%)	29 (13%)
嘔吐	57 (20%)	66 (29%)	便秘	53 (18%)	49 (22%)

機構は、有害事象の種類については類似しており、併用療法期において発現頻度の高かった脱毛症は放射線療法によるものと考えている。Grade 3以上の有害事象の種類及び発現頻度に大きな差は認められなかったことより、機構は本薬と放射線療法の併用により新たな有害事象が発現すること、並びに本薬による有害事象の発現率が高くなる傾向は認められないと判断した。

以上より機構は、国内外の臨床試験において認められた本薬の有害事象の特徴として、臨床検査値異常（リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、GOT 増加、GPT 増加）、胃腸障害（便秘、悪心、嘔吐、下痢等）が比較的高頻度に認められるものの、Grade 3以上の有害事象については、リンパ球数減少を除いて発現頻度は比較的低く、定期的な血液検査の実施下で使用されるのであれば、安全性の観点から本薬を悪性神経膠腫の治療薬として本邦で使用することは許容できると判断した。しかしながら、本薬投与中（特に放射線療法との併用期間）にニューモシスチス肺炎の発現が認められていること、並びに毒性試験より二次性悪性腫瘍が懸念されることから、これらの安全性についての判断は次項で述べる。

3) ニューモシスチス肺炎について

米国添付文書において放射線療法との併用時にニューモシスチス肺炎に対する予防療法を行うことが推奨されている。機構は、抗悪性腫瘍薬による化学療法においてニューモシスチス肺炎に対する予防が必要な疾患・化学療法レジメンは、血液悪性腫瘍における化学療法を除くと少ないことから、国内における注意喚起をより強く行う必要性、並びに具体的な予防方法についての情報提供を行う必要性について、申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、以下のように述べた。

現在の添付文書（案）におけるニューモシスチス肺炎の予防について、重要な基本的注意、

* 新薬承認情報提供時に置き換え

重大な副作用の項において米国添付文書と同様に強く注意喚起を行っていると考える。

機構は、添付文書における注意喚起の内容については了承するものの、放射線療法との併用期間において、ニューモシスチス肺炎の予防措置が必要という特別な注意が必要な薬剤であること、治療を行う医師が脳神経外科医にほぼ限定されると想定されることより、ニューモシスチス肺炎の早期診断方法、治療方法、並びに予防措置について具体的に記載された「使用上の注意の解説書」等を作成し、医療現場への情報提供を図りつつ、注意深く製造販売後調査において国内での発生状況を調査する必要があると考える。

4) 本薬による二次性悪性腫瘍について

機構は、毒性試験において本薬投与後に腫瘍の発生が比較的早期に認められていることから、本薬による腫瘍発現機序の考察、並びに現在までに本薬の使用経験から得られたデータを調査し、本薬投与後に悪性腫瘍を発症した症例について整理した上で、本薬による二次性悪性腫瘍のリスクについて考察するように求めた(3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料、<機構における審査の概略>の項参照)。

申請者は以下のように回答した。

①臨床試験データにおける二次性悪性腫瘍についての申請者の考察

海外における悪性神経膠腫を対象とした4つの臨床試験(C027*、C031*、C030*、C028*)の対象患者数は計684例であり、635例(93%)が1コース以上、416例(61%)が3コース以上の投与を完了し、経過観察期間は、254例については6カ月以上の経過観察を行い、28例については12カ月以上の経過観察を行った。このうち、二次性悪性腫瘍の発現例は1例で、初回再発の退形成性星細胞腫患者の治療における本薬の第II相試験(C030*)に登録され、PCZ、CCNU、ビンクリスチン、及び放射線療法の前治療歴を有し、第11コース投与前の本薬投与開始9.5カ月後において、悪性黒色腫の発現が確認された。担当医師は、本薬との因果関係について「おそらく関連なし」と判定している。

さらに、初発の退形成性星細胞腫患者を対象とした放射線療法と本薬の併用療法を検討中のRTOG9813試験における予備的データについても検討を行い、本薬の投与を完了している57例について、54例(95%)が1コース以上、40例(70%)が3コース以上の投与を完了し、経過観察期間中央値9カ月以上の時点であるが、二次性悪性腫瘍は認められていない。

②市販後データにおける二次性悪性腫瘍についての申請者の考察

2005年7月現在、医薬品安全性情報データベースに集積されている二次性悪性腫瘍の可能性のある49例の報告より、良性腫瘍5例、本薬投与前より存在した癌の進行又は転移2例、本薬初回投与後1カ月以内に診断された悪性腫瘍7例を除いた35例に関する報告を二次性悪性腫瘍の疑いありとし、さらに新規診断例を対象とした試験に登録された症例、及び本薬の適応とされた疾患の診断日が本薬初回投与日の1カ月以内である症例を「過去に化学療法の治療歴なし、放射線療法歴なし」として分類した。過去に発癌性のある治療歴を有する「過去に化学療法及び放射線療法歴あり」6例(急性骨髄性白血病(AML)2例、骨髄異型性症候群(MDS)2例、黒色腫1例、基底細胞癌1例)、「過去に化学療法の治療歴なし、放射線療法歴あり」5例(MDS1例、AML1例、前立腺癌1例、基底細胞癌1例、口唇の扁平上皮癌1例)、又は「治療歴不明」13例(MDS2例、白血病1例、真性多血症1例、非ホジキンリンパ腫1例、

*新薬承認情報提供時に置き換え

白血病疑い 1 例、肺癌 1 例、咽頭腫瘍 1 例、黒色腫 1 例、4 重複癌 1 例) に関しては、二次性悪性腫瘍に対する本薬の影響を検討することが困難であるため、「過去に化学療法の治療歴なし、放射線療法歴なし」の症例 11 例を対象に、本薬投与後の二次性悪性腫瘍発現時期並びに本薬との因果関係について検討を行った。

・二次性血液悪性腫瘍の疑い例 (5 例)

MDS の 1 例は、本薬の投与開始 4 カ月後に診断された。アルキル化剤によって誘発される血液悪性腫瘍に特徴的な細胞遺伝学的変化等を有しない、細胞遺伝学的には正常な MDS であったことから、本薬により誘発された可能性は低いと考えられた。2 例目の MDS は、本薬と放射線療法を併用された症例で、本薬投与開始後 5.5 カ月に診断された。細胞遺伝学的検討は実施されていない。AML の 1 例は、topotecan を併用投与され、本薬投与開始 7 カ月後に診断された。細胞遺伝学的検討は実施されていない。非ホジキンリンパ腫の 2 例は、本薬投与開始後 17 カ月、30 カ月に診断された。

・二次性固形腫瘍の疑い例 (6 例)

結腸癌の 1 例は、Stage 1A の黒色腫術後の患者で 5 年後肺転移と診断され、本薬の黒色腫を対象とした第Ⅲ相試験に登録された。しかし、本薬投与開始 1 カ月後に結腸癌と診断され、さらに肺転移についても原発巣が結腸癌と診断されたため、担当医師により本薬と結腸癌との因果関係は否定された。2 例目の結腸癌患者は、本薬投与開始後 4 カ月で直腸出血、さらにその 5 カ月後粘膜筋板まで浸潤する S 状結腸癌と診断された。本薬投与開始時期と発症時期及び診断時の癌の深達度から判断し、担当医師により本薬との因果関係は否定された。中皮腫の 1 例は、アスベスト暴露歴を有し、本薬投与開始後 2 カ月に診断され、報告者により本薬との因果関係は否定された。膀胱癌の 1 例は、本薬投与開始後 5 カ月に診断された。本薬投与開始 6 年前に胎児性精巣癌の既往歴を有していることより、過去の化学療法歴を有していた可能性があり、膀胱癌診断後も本薬の投与は継続された。基底細胞癌の 1 例は、本薬と放射線療法を併用された症例で、本薬投与開始後 5 カ月に診断された。担当医師により本薬との因果関係は否定され、基底細胞癌の診断後も本薬の投与は継続された。カポシ肉腫の 1 例は、本薬と放射線療法を併用された症例で、本薬投与開始後 5 カ月に診断された。本薬との因果関係は否定できない好中球数減少とリンパ球数減少を合併し、カポシ肉腫発症時、リステリア脳膿瘍及びニューモシスチス肺炎を併発していた。

アルキル化剤投与後の二次性悪性腫瘍発現時期について、MDS 及び AML は投与開始後から増加し始め、約 5 年でピークとなり (Blood 100: 1989-1996, 2002, J Natl Cancer Inst 87: 732-741, 1995)、非ホジキンリンパ腫は投与開始後 1 年間に集中し (Haematologica 82: 57-63, 1997)、固形腫瘍は全体として、投与後 1 年間に僅かに多く、その後は少なくとも 20 年間は徐々に増大するとされている。「過去に化学療法の治療歴なし、放射線療法歴なし」の二次性血液悪性腫瘍の疑いがある 5 例のうち 3 例 (MDS 2 例、AML 1 例) の発現時期は、アルキル化剤関連の二次性血液悪性腫瘍の典型的発現時期よりも早期であったが、いずれも本薬との因果関係は不明確であった。二次性固形腫瘍の疑いがある 6 例の発現時期は、アルキル化剤関連の二次性固形腫瘍の典型的発現時期よりも早期であったが、6 例中 3 例は担当医師により因果関係が否定され、1 例は報告者により因果関係は否定され、残りの 2 例共に本薬との因果関係は不明確であった。以上より、本薬投与後の二次性悪性腫瘍のリスクは非常に低いと考えられ、

悪性神経膠腫が致命的疾患であることを考慮すれば、本薬投与によるベネフィットはリスクを上回るものであると考えます。

機構は、臨床試験データにおいては、投与対象の合計 741 例中 1 例に黒色腫が発現したのみであり、半数以上の観察期間が 6 カ月未満であるため、本薬投与開始後早期の二次性悪性腫瘍のリスクに関して評価するうえでは限られた情報であると考えます。また、海外の市販後データにおける二次性悪性腫瘍においては、本薬との因果関係が強く疑われる症例は認められなかったものの、少なくとも二次性血液悪性腫瘍の疑い 5 例については、因果関係を否定することは出来ないと考えます。現状においては、対象疾患の悪性神経膠腫の予後（生存期間中央値（Median Survival Time: MST）は退形成性星細胞腫 3 年、膠芽腫 1 年（N Engl J Med 344: 114-123, 2001））を考慮すると、本薬の二次性悪性腫瘍のリスクはベネフィットを上回るものでないと考えます。しかし、毒性試験結果より、本薬の臨床投与量に近い投与量で、ヒトと同様の投与スケジュールにおいて、13 週間という早い時期で腫瘍の発生が認められており、本薬の発がん性が強い可能性は否定できないことから、製造販売後に特別調査として、本邦における本薬による二次性悪性腫瘍のリスクに関して、十分な検討が必要であると考えます（4.3（8）製造販売後調査についての項参照）。また、承認申請時の添付文書案では、その他の注意の項において、「本薬を含む併用治療で、非常にまれではあるが骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。」と記載されているが、米国の添付文書においては、警告において、「非常に稀な例として、骨髄異形成症候群及び骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍もみられた」と記載されている。機構は、国内添付文書を含めた製造販売後の二次性悪性腫瘍についての注意喚起の方策等に関して、専門協議において議論したいと考えます。

（5）効能・効果について

1) 膠芽腫、退形成性星細胞腫以外の悪性神経膠腫における本薬の使用について

申請者は、効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定しているが、機構は、提出された臨床試験では初発の膠芽腫、再発の退形成性星細胞腫、再発の膠芽腫のみが対象となっていることから、臨床試験で検討されていない病理組織分類が効能・効果に含まれる妥当性を評価するため、以下のような検討を行った。

①初発の退形成性星細胞腫に対する本薬の使用について

米国並びに欧州において、本薬の効能・効果に初発の退形成性星細胞腫は含まれていない。申請者は、米国で再発の退形成性星細胞腫についての承認を取得した時点で、米国における accelerated approval の要件を満たすための承認後の臨床試験として、初発の退形成性星細胞腫を対象とし、BCNU を対照薬とした第 I/III 相ランダム化試験（RTOG98-13）の実施を提示している。機構は、（RTOG98-13）の現時点での進捗状況と当該試験で得られている情報について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

RTOG98-13 試験は、RTOG（The Radiation Therapy Oncology Group）、SWOG（The Southwest Oncology Group）、NCCTG（The North Central Cancer Treatment Group）、ECOG（The Eastern Cooperative Oncology Group）による試験で、第 III 相部分はランダム化

比較試験であり、投与群は放射線療法（RT）と本薬の併用群及び RT と BCNU の併用群の 2 群である。試験開始時には RT と本薬と BCNU の併用群も計画されていたが、この群は第 I 相部分で忍容性が低いと結論されたため、実施されなかった。主要評価項目は全生存期間と設定されている。現在、有効性に関する中間解析は行われていない。症例登録が進まず、少なくとも 2012 年までに完了する見込みはない。2005 年末の安全性情報によると、RT と本薬の併用群 72 例の有害事象プロファイルは、C028* 試験における RT と本薬の併用群の有害事象プロファイルと比較して大きな相違は認められない。また、本薬と RT 併用治療群 72 例と、対照群 72 例の有害事象を比較すると RT と BCNU の併用療法群で、血液・骨髄系の毒性の程度が比較的高い傾向が認められた。RT と本薬の併用群における有害事象による死亡例として、好中球数減少に伴う感染症 1 例、心虚血・心筋梗塞 1 例が認められた。

機構は、申請者の提示した安全性情報を確認のうえ、申請者の回答を了承した。

機構は、初発の退形成性星細胞腫を対象とした臨床試験結果は、国内外ともに得られていないにもかかわらず、初発の退形成性星細胞腫に対する本薬と放射線療法との併用について、効能・効果を設定できるとした理由について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

初発の退形成性星細胞腫及び膠芽腫に対する治療は、米国の医療現場においては生存に関するベネフィットを示すランダム化比較試験の結果に基づくものではなく、小規模な比較試験の結果等に基づいて、BCNU と局所照射 60Gy を用いた放射線化学療法が一般的に行われてきた。国内では BCNU と化学構造が類似している ACNU が用いられ、標準的治療とするには十分なエビデンスがあるとは言えないものの、局所放射線照射 60Gy と ACNU の同時併用療法に、ACNU による維持化学療法を行うことが標準治療になっている（神経膠腫の標準的治療の確立に関する研究 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集 平成 14 年: 650-653, 2002）。一方、本薬については、初発の膠芽腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（C028*）において、本薬と放射線療法の併用及びその後の本薬単独療法により、放射線療法単独に比し有意に生存期間を延長することが示されている。退形成性星細胞腫と膠芽腫は、予後に差があるものの、その差は腫瘍の悪性度及び進行度の違いによるものである。すなわち、癌細胞の増殖能力及び浸潤能力に差異はあるが、退形成性星細胞腫と膠芽腫は星細胞由来の腫瘍であり、同じ分類の疾患とみなすことができる。膠芽腫は原発性膠芽腫と続発性膠芽腫に分けられるが、続発性膠芽腫では、グレードⅡの星細胞腫から退形成性星細胞腫を経て膠芽腫へと連続的にグレードの進展がみられる。同一の被験者においても、腫瘍細胞を採取した部位により組織分類が異なることがある。また、国内の退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相試験（C029*）において、医療機関で退形成性星細胞腫と診断された 32 例中 2 例が中央病理判定で膠芽腫（1 例は膠芽腫疑い）と診断され、海外の退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相試験（C030*）において、医療機関で退形成性星細胞腫と診断された 162 例中 19 例が中央病理判定で膠芽腫（1 例は膠芽腫疑い）と診断された。退形成性星細胞腫と膠芽腫が同じ分類の連続した疾患であるために、病理医によって判定が異なった可能性があり、現在までに海外で実施された他剤の臨床試験においても、12 試験中 11 試験で退形成性星細胞腫と膠芽腫を対象として包括し、同一の用法・用量で実施されている（Lancet 359: 1011-1018, 2002）。海外の初回再発の退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相試験（C030*）、並びに初回再発の膠芽腫

*新薬承認情報提供時に置き換え