

を対象とした2つの第Ⅱ相臨床試験（C031\* 及び C027\* ）は同一の用法・用量で実施され、奏効率は、退形成性星細胞腫 35%、膠芽腫 8%（C031\* ）並びに 5.4%（C027\* ）、6カ月のPFS率及びPFS期間中央値は、退形成性星細胞腫でそれぞれ46%及び5.4カ月、膠芽腫でそれぞれ19%及び2.1カ月（C031\* ）並びに21%及び2.99カ月（C027\* ）であった。このように、初回再発の退形成性星細胞腫及び初回再発の膠芽腫に対して、同一の用法・用量で本薬の有効性が認められ、膠芽腫よりも退形成性星細胞腫において良好であった。以上より、初発の退形成性星細胞腫治療における本薬の国内での位置付けについては、他の化学療法剤と同様に手術不能患者又は手術後の治療法として、放射線療法との併用療法及びその後の単独治療法として使用されると考える。なお、初発の退形成性星細胞腫に対する本薬と放射線療法の併用に関するデータは、文献的調査の結果においても存在せず、入手可能な海外の市販後使用実態に関するデータも存在しない。

また、申請者は次のような解析結果を提示した。

C028\* 試験において、放射線単独療法群では285例中「不適格」11例、「中央での病理学的評価ないまたは診断不能」46例の計57例が「不適格+評価不明」の患者集団に該当し、本薬と放射線療法の併用群では288例中「不適格」13例、「中央での病理学的評価ないまたは診断不能」53例の計66例が該当する。「不適格+評価不明」の患者集団は、（割合は不明であるが）膠芽腫を含んだ複数の脳腫瘍患者の混合集団であると考えられ、適格患者集団及びITT患者集団よりは非膠芽腫患者の割合が高いと推測される。中央での病理学的評価の適格患者集団（膠芽腫集団）及び「不適格+評価不明」の患者集団における結果は以下のとおりである。

放射線単独療法群の全生存期間中央値は、適格患者集団で12.19カ月、「不適格+評価不明」の患者集団で12.09カ月で、両集団ともITT患者集団（12.09カ月）とほぼ同等であった。放射線療法と本薬の併用療法を実施した群の全生存期間中央値は適格患者集団で14.39カ月、「不適格+評価不明」の患者集団で18.87カ月であり、併用療法群では「不適格+評価不明」の患者集団がITT患者集団に対して4.28カ月長かった。

この結果から、放射線療法と本薬の併用療法と放射線単独療法を比較した場合、中央での病理学的評価の適格患者集団と「不適格+評価不明」の患者集団のいずれにおいても、ITT集団と同様の結果と考えられた。サブグループ解析の結果、膠芽腫の含まれる割合の高低にかかわらず本薬の全生存期間に差が認められないことから判断して、初発の退形成性星細胞腫を本薬の適応に含めることは妥当であると考えた。

機構は、申請者の回答のうち、C030\* 、C031\* 及び C027\* 試験の奏効率やPFS率を比較して、「同一の用法・用量で本薬の有効性が認められ、膠芽腫よりも退形成性星細胞腫で良好であった。」ことを、初発の退形成性星細胞腫に対する本薬の有効性を示唆する根拠とすることは受け入れられないと考えている。また、これまでに実施された臨床試験によって、現在の放射線療法と化学療法の併用において両疾患の生存期間中央値は退形成性星細胞腫で3年、膠芽腫で1年と報告されており（N Engl J Med 344: 114-123,2001）、退形成性星細胞腫と膠芽腫の予後には明らかな差異があると考えられる。したがって、海外第Ⅲ相試験（C028\* 試験）の結果が、退形成性星細胞腫においても再現されるかは不明であると判断せざるを得ない。また、申請者の行ったサブグループ解析結果については、「不適格+評価不明」の患者集団は、各

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

施設における病理診断が膠芽腫とされた患者集団であり、中央での病理学的判定において不適切あるいは評価不能とされたことに基づき、退形成性星細胞腫を代替する患者集団として扱うことは不適切であると機構は考える。

しかし、手術及び放射線療法後の補助化学療法によるメタアナリシスの結果、化学療法のレジメンに関わらず膠芽腫と退形成性星細胞腫における生存期間は同様であること (Lancet 359: 1011-1018, 2002)、あるいは退形成性星細胞腫において、より生存期間の延長が認められた (Cancer 71: 2585-2597, 1993) と報告されていることから、海外第Ⅲ相試験 (C028\* 試験) の結果と同様に、初発の退形成性星細胞腫を対象とした場合でも本薬の併用による生存期間の延長が認められる可能性があると考ええる。また、①退形成性星細胞腫と膠芽腫が、悪性星細胞腫、悪性神経膠腫、あるいは high-grade glioma としてしばしば一括して教科書、論文等に記載されていること (Lancet 361: 323-331, 2002、Cancer, Principles and Practice in Oncology (Lippincott Williams & Wilkins, 2005))、②退形成性星細胞腫と膠芽腫とで同一の治療法が取られていること (N Engl J Med 344: 114-123, 2001)、から、退形成性星細胞腫と膠芽腫が臨床的には一纏めにして取り扱われていることについては申請者の説明を了承できると考える。

以上より、機構は、退形成性星細胞腫と膠芽腫の治療にあたり、この両者を厳密に区別することによる利点が臨床的に存在しないのであれば、退形成性星細胞腫又は膠芽腫に対して承認されている抗悪性腫瘍薬の数は国内外を問わず少なく、また現況において臨床的に満足できる成績ではないということも考慮すると、効能・効果において初発の退形成性星細胞腫を含めることが妥当であると判断した。

しかし、悪性神経膠腫のうち、退形成性星細胞腫と膠芽腫を合わせると 90%以上を占めることを考えると、初発の「悪性神経膠腫」の中で、本薬の放射線療法との併用並びに放射線療法施行後の単独療法の有効性が検証されているのは膠芽腫のみである旨を情報提供する必要があると考える。

安全性については、C028\* 試験の安全性データより、大きな懸念はないものと機構は考える。しかし、初発の退形成性星細胞腫の場合、初発の膠芽腫と比べると相対的に長期間生存し、本薬が長期に投与される可能性があることから、二次性悪性腫瘍等の有害事象の発現に関しては、今後十分な情報収集が必要であると考ええる。

## ②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、大脳膠腫症及び退形成性神経節膠腫に対する本薬の使用について

本薬の有効性が検証されたと言える対象は、初発の膠芽腫に対する放射線療法と本薬の併用療法のみであるが、再発の膠芽腫に関しても有効性は強く示唆されていると判断できる。臨床試験に登録され、腫瘍縮小効果が認められた疾患としては、再発の退形成性星細胞腫、退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫も有効性が認められた被験者がいるというデータは存在するが、この他に悪性神経膠腫として臨床上取り扱われているものとしては、退形成性上衣腫、退形成性神経節膠腫、大脳膠腫症が挙げられ、これらに対する有効性を示す臨床データは提出されていない。

しかし、悪性神経膠腫に分類される原発性脳腫瘍の病理組織学的分類のうち、発生数が少ないものも含めて、一つ一つに関して臨床試験を実施し有効性及び安全性をすることは、当該疾患の発生数と病理組織学的分類毎の発生割合を考慮すると極めて困難であると考えられる。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、化学療法への感受性を含め、悪性神経膠腫に分類される病理組織型の中には予後に若干の違いは認められるものの、①臨床現場では手術と放射線療法に化学療法を加える形で予後の改善に対する試みが繰り返されていること、②原発性脳腫瘍に対して有効性が示されている薬剤が少なく、その効果は臨床的に満足できるものではないこと、③臨床試験においても病理組織検査の中央診断により組織型の変更がなされている場合が少なからず認められ、病理組織分類の厳密な診断が難しい場合もあり得ると考えることを考慮すると、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、大脳膠腫症及び退形成性神経節膠腫についても効能・効果の範囲に含めることが妥当であると考えた。但し、悪性神経膠腫に対する診断・治療は、当該領域に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施されることは重要であり、適正な使用が行われるのであれば、効能・効果を「悪性神経膠腫」と設定することは可能であると考えられる。

以上から、効能・効果の設定については、申請された「悪性神経膠腫」とすることが妥当であると判断する。但し、機構は、本薬がより適切に使用されることを促すため、本薬の有効性が示されている病理組織型についての注意喚起を添付文書上の「効能及び効果に関連する使用上の注意」に記載する等の適正使用のための十分な注意喚起を行う必要があると考える。(4.3 (5) 3) 効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意の記載についての項参照)。

上記機構の判断並びに関連する注意喚起の方策については、専門協議で議論したいと考えている。

## 2) 「初回再発」症例に限定する必要性について

再発症例について提出された臨床試験では、いずれも「初回再発」の症例であった。機構は、用法・用量の記載として「再発の悪性神経膠腫」ではなく、「初回再発の悪性神経膠腫」とする必要性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

再発例に対する治療は、初発例の治療以上に困難であり標準療法は確立されていない。一方、稀な例であるが、特に退形成性星細胞腫においては初発時の治療及び初回再発時の治療で奏効し再々発する場合も想定できる。4つの臨床試験（C029\*、C030\*、C031\*、C027\*）はいずれも初回再発の悪性神経膠腫患者を対象としており、初回再発以外の再発患者の臨床データは存在しない。しかしC030\*の患者のうち初発時にPCZとニトロソウレア系薬剤との併用療法を施行したにもかかわらず増悪した難治性の退形成性星細胞腫患者54例のサブグループにおいても、本薬の奏効率は22%、CR率は9%であった。再発を繰り返す毎により難治性となり化学療法剤の奏効率は低くなると考えられているが、初発時の治療及び初回再発時の治療で本薬を使用していない場合には、再々発時の治療として本薬を投与する可能性は否定できない。また初回再発以外の再発患者に対しても腫瘍に対して効果が期待できる薬剤が過去に使用されていない場合に、その薬剤を投与することは腫瘍専門家の共通の認識である。以上より、過去の治療で本薬を使用していない場合は再々発時の治療として本薬の効果が期待できる可能性があることから、申請時の用法・用量の記載は「再発の悪性神経膠腫」とした。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

機構は米国の添付文書が 2005 年 3 月に改訂された時に、適応から「at first relapse」の記載が削除された理由として特段何らかのデータが提出されたわけではないことを確認のうえ、上記申請者の回答を了承した。

### 3) 効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意の記載について

以上 1) 及び 2) の議論より、機構は、効能・効果を「悪性神経膠腫」とし、効能・効果に関連する使用上の注意として、①悪性神経膠腫は、グレードⅢ、Ⅳの神経膠腫をさしていること、②本薬の放射線療法との併用並びに放射線療法施行後の単独療法の有効性は膠芽腫のみで検証されていること、③本薬の有効性・安全性が臨床試験で示されたのは、初発の膠芽腫、再発の膠芽腫、再発の退形成性星細胞腫であり、それ以外の病理組織分類については本薬の有効性・安全性は不明であること、を注意喚起する必要があると考える。

また、20■■年■■月■■日に、申請者より「大脳膠腫症、並びに退形成性神経節腫については、臨床試験での検討が行われておらず、本薬の使用を推奨する教科書・診療ガイドライン等がないことから、現時点でこれらを申請効能・効果に含めることは適切ではないと判断した。」として、申請効能・効果を「悪性神経膠腫」から「下記の悪性神経膠腫 退形成性星細胞腫、膠芽腫、退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、退形成性上衣腫」に変更するとの説明があった。

機構は、退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、退形成性上衣腫についても本薬についての臨床試験成績が提出されていないため、各癌腫それぞれについてのエビデンスが十分にあるような誤解を生じると考え、申請者の変更案は受け入れられないと考えている。

上記の注意喚起の内容等については専門協議で議論したい。

## (6) 用法・用量について

### 1) 再発例に対する用法・用量の設定根拠について

欧州において、再発例に対する本薬の用法・用量が、化学療法治療歴がある場合とない場合で異なる設定となっている。この経緯と理由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。

米国並びに欧州における本薬単独投与時の用法・用量は、いずれも 2 つの第 I 相試験 (19■■年■■月～19■■年■■月に英国において実施された C017\*、19■■年■■月～19■■年■■月に米国において実施された C024\*) に基づいて設定されている。進行癌患者 15 例 (化学療法歴：あり 6 例、なし 9 例) を対象として実施された第 I 相試験 (C017\*) において、本薬の用法・用量は 1 日 1 回 100、150、200、又は 250mg/m<sup>2</sup> を 5 日間連日経口投与後 23 日間休薬することとされ、maximum tolerated dose (MTD) は、Dose Limiting Toxicity (DLT) が 6 例中 2 例以上に発現した投与量レベルの一段階下のレベルの用量で、DLT 発現が 6 例中 1 例以下であることが確認されることと設定された。この結果、250mg/m<sup>2</sup> 群 3 例中 2 例に DLT (Grade 4 の血小板数減少) が発現し、200mg/m<sup>2</sup> 群の DLT 発現が 6 例中 0 例であったため、MTD は 200mg/m<sup>2</sup> と決定され、第 II 相試験の推奨用量と考えられた。同じ用法・用量及び MTD の設定により実施された前治療歴を有する進行癌患者を対象とした第 I 相試験 (C024\*) は、前治療の内容及び程度 (前治療における骨髄への放射線照射の範囲、前治療の化学療法のレジメ

\*新薬承認情報提供時に置き換え

ン数と投与された薬剤の種類)により、対象患者を Good risk treatment 群 13 例と Poor risk treatment 群 11 例の 2 群に層別化して実施されたが、いずれの群においても 200mg/m<sup>2</sup> 群において DLT (Grade 4 の血小板数減少及び好中球数減少) が 2 例発現し、MTD は 150mg/m<sup>2</sup> と決定されたことから、本薬の用量は、化学療法治療歴を有する患者に対しては 150mg/m<sup>2</sup> より開始し、Grade 3 以上の骨髄抑制が発現しなかった場合、次コースで 200mg/m<sup>2</sup> へ増量すべきであると結論された。以上の 2 つの試験の結果に基づいて、欧州においては、化学療法治療歴がない場合の初回用量は 200mg/m<sup>2</sup>、化学療法治療歴を有する場合の初回用量は 150 mg/m<sup>2</sup> と設定された。これに対して米国においては、再発例に対して承認された適応が「ニトロソウレアとプロカルバジンを含む化学療法剤を施行したにも関わらず進行し、再発した退形成性星細胞腫」とされたため、本薬の再発例に対する初回投与量は 150mg/m<sup>2</sup> のみと設定された。

さらに機構は、国内での再発例に対する初回用量を、化学療法治療歴の有無に関わらず同一の 150mg/m<sup>2</sup> と設定した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

欧州において再発の膠芽腫に関して審査された 1998 年当時においては、初発の膠芽腫に対して外科的治療と術後放射線療法は標準的治療とされていたものの、術後補助化学療法の意義に関しては明らかにされていなかったことから、化学療法未治療例の再発の膠芽腫患者が存在していた背景がある。国内においては Takakura らの報告 (J Neurosurg 64: 53-57, 1986) 以来、悪性神経膠腫の治療において放射線療法に ACNU を併用することが標準治療となり、安全性上の観点より化学療法を実施されなかった患者、化学療法を拒否した症例等を除くと、殆どの患者が初回治療において化学療法が施行されているものと考えられる。このような背景のもとに、国内第 I 相試験 ( C016\* ) 及び国内第 II 相試験 ( C029\* ) は、化学療法治療歴を有する患者を対象として、本薬の初回投与量は 150mg/m<sup>2</sup> と設定された。国内では、200mg/m<sup>2</sup> を初回投与量とした薬物動態、有効性及び安全性は検討されていないこと、及び化学療法未治療例に対して初回投与量を 150mg/m<sup>2</sup> としても、忍容性が良好であれば 2 コース目に 200mg/m<sup>2</sup> へ増量可能であることから、国内での初回用量を、化学療法治療歴の有無に関わらず 150mg/m<sup>2</sup> と設定した。

機構は、現在の国内における標準的治療方法に従えば、再発例の殆どが化学療法の治療歴を有し、初発時に化学療法が実施されなかった患者が再発時に本薬の対象となる可能性は殆どないものと考えられることから、国内において初回用量を、化学療法治療歴の有無に関わらず 150mg/m<sup>2</sup> と設定することについては概ね了承する。但し、機構は、C030\* 試験において、化学療法歴を有する場合に骨髄抑制の有害事象の発現率が高くなる傾向は認められず(4.3(3) 1) 国内外の安全性の相違についての項参照)、海外の第 I 相臨床試験 ( C024\* ) とは異なる結果となっており、化学療法歴を有する場合に初回投与量を減量する必要性については不明であるとする。

## 2) 初発例に対する用法・用量の設定根拠について

機構は、米国並びに欧州における初発の膠芽腫に対する本薬の用法・用量の設定経緯、特に

\*新薬承認情報提供時に置き換え

放射線併用時の用法として再発患者に対する 5 日間投与のスケジュールと異なる投与スケジュールを設定した経緯、理由につい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。

初発例に対する放射線療法併用時における本薬の用法として、連日投与が選択された理由は、非臨床試験において X 線照射と本薬を併用することにより、ヒト脳腫瘍由来細胞の放射線感受性増強効果が認められたことによる（参考資料、Int J Radiation Oncol Biol Phys 47: 779-784, 2000）。一方、再発例に対する本薬単独投与の用法として、5 日間投与 23 日間休薬の投与スケジュールが決定された根拠は、非臨床試験における投与スケジュールの検討（Cancer Res 47: 5846-5852, 1987）において、マウスリンパ腫由来 TLX5 細胞皮下移植マウスにおける抗腫瘍効果を指標に、本薬の投与方法として、5 日間連日投与、3 日おきに 3 回投与、及び単回投与が比較され、5 日間連日投与が有効性においてより優れていることが示唆されたことに基づいている。

放射線療法との併用時の本薬の用法・用量は、以下の根拠により設定された。

本薬の連日反復投与について検討した第 I 相試験（Cancer Res 58: 4363-4367, 1998）において、本薬 50 mg/m<sup>2</sup>、75 mg/m<sup>2</sup>、100 mg/m<sup>2</sup> の 6 週間連日投与により検討され、100 mg/m<sup>2</sup> において 4 例中 1 例に Grade 4 の血液毒性（白血球数減少、血小板数減少）が認められたため、85mg/m<sup>2</sup> に減量されたが、7 例中 1 例に Grade 4 の血液毒性が認められた。放射線療法との併用投与を考慮した結果、さらに 75 mg/m<sup>2</sup> の 7 週間連日投与が 10 例において検討され、Grade 2 を超える血液毒性が認められなかったため、75mg/m<sup>2</sup> の 7 週間連続投与が推奨投与量とされた。この結果に基づき、初発の膠芽腫患者を対象とした放射線療法との併用療法及びその後の維持治療の有効性及び安全性を検討した第 II 相探索的試験（J Clin Oncol 20: 1375-1382, 2002）において、本薬の用法・用量は、放射線療法（1 回 2Gy、週 5 回照射、計 6 週間 60Gy）との併用療法期においては 1 日 75mg/m<sup>2</sup> の連日反復投与 6 週間、その後の本薬単独投与期においては 1 日 200mg/m<sup>2</sup> の 5 日間投与後 23 日間休薬を 1 コースとして、計 6 コース行うこととされ、第 II 相試験の対象とされた 64 例における MST が 16 カ月、1 年生存率 58%、2 年生存率 31%であった。以上の結果に基づいて、初発の膠芽腫を対象とした海外第 III 相試験（C028\* 試験）が実施され、本薬の用法・用量は、放射線療法との併用療法期においては、第 II 相探索的試験と同じ 1 日 75mg/m<sup>2</sup> の連日反復投与 6 週間と設定された。

単独療法期における用法・用量は、前治療歴を有する進行癌患者を対象とした第 I 相試験（C024\*）の結果、化学療法治療歴を有する患者における推奨用量が初回用量は 150mg/m<sup>2</sup> と設定されたことより、初回投与量を 1 日 150mg/m<sup>2</sup> の 5 日間投与後 23 日間休薬を 1 コースとすることと設定された。

さらに機構は、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は、国内外共に臨床データが存在しないのに関わらず、用法・用量が設定できるとした理由について説明するよう求めた。

申請者は、海外の初回再発の退形成性星細胞腫を対象とした第 II 相臨床試験（C030\*）、並びに初回再発の膠芽腫を対象とした 2 つの第 II 相臨床試験（C031\* 及び C027\*）は同一の用法・用量で実施され、有効性は膠芽腫よりも退形成性星細胞腫で良好であったことより、初発の退形成性星細胞腫に対しても初発の膠芽腫と同じ用法・用量で、本薬が有効であると考

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

える旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

海外における放射線療法との併用時の用法・用量の設定については、1日75mg/m<sup>2</sup>の連日反復投与法は1日200mg/m<sup>2</sup>の5日間投与後23日間休薬の投与法に比し、4週間で2.1倍のdose intensityとなること、並びに非臨床試験においてX線照射と本薬を併用することにより放射線感受性増強効果が認められ、放射線療法との併用時においては連日投与でより有効性が高いことが推測されることから、概ね妥当であると考え。また、併用以降の単独療法の用法・用量の設定は、再発例に対する用法・用量とほぼ同一の設定であり妥当なものと考え。

機構は、国内において放射線療法との併用並びに以降の単独療法について、検討されていないため、用法・用量の検討としては不十分であると考えている。しかし①本薬単独投与については、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\*）において、欧米と同じ用法・用量を用いて一定の有効性及び安全性が示唆された結果が国内で得られたと考えられること、②放射線療法併用時については、脳への局所的放射線療法が本薬の薬物動態へ影響する懸念は殆どないものと考えられること、の2点から、国内の初発膠芽腫の用法・用量として、C028\*試験で用いられた海外での本薬の用法・用量と同一にすることは了承できると考える。しかし、初発の退形成性星細胞腫に対する放射線療法との併用時の用法・用量についての申請者の説明については、あくまで推論であり、初発の退形成性星細胞腫に対して初発の膠芽腫と同じ用法・用量で本薬を用いた場合に、放射線療法単独と比べて生存期間の延長が得られるかは現時点で明確になっていないと考えている。

なお、現在国内において、

第Ⅱ相臨床試験が実施されている（C036\*試験）。20年月中には、約名の放射線との併用療法期間のMRI結果及び安全性のデータを集計することが可能と申請者は説明している。本試験結果については、結果が得られ次第可及的速やかに医療現場に対して情報提供する必要があると考える。

### 3) 食事の影響について

本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響に関する海外第Ⅰ相試験（C017\*）の検討結果、並びに提出された臨床試験で用いられた用法が空腹時に投与することと規定されていた。米国の添付文書においては、投与時期を空腹時又は食後に統一することが推奨され、欧州の添付文書においては空腹時に投与することと記載されている。

機構は、本薬の国内での用法・用量を「食前又は空腹時投与」等に規定していない理由について、本薬の薬効発現に関わる薬物動態パラメータを踏まえた上で、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の薬効発現に関わる薬物動態パラメータについて、非臨床試験の結果からはAUCあるいはC<sub>max</sub>のいずれも重要なパラメータであることが示唆されている。臨床試験において本薬の薬効発現に重要な薬物動態パラメータが、AUCあるいはC<sub>max</sub>のいずれであるかについて明確に結論付けられるデータは存在しないが、本薬の腫瘍細胞に対する細胞毒性のサロゲートマーカーとして、薬効と同じメカニズムに由来する副作用である骨髄抑制を指標として検討した。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

用法・用量の異なる4つの海外第I相試験において、好中球数減少及び血小板数減少をDLTとして決定されたMTDにおける本薬の $C_{max}$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 及びAUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) は、C017\*試験(1日1回5日間投与)では、各々13.9及び166(1回投与のAUCを5倍した値)、C037\*試験(1日1回5日間投与)では、各々7.75及び113(1回投与のAUCを5倍した値)、C018\*試験(単回投与)では、各々40.8及び138、C038\*試験(1日2回5日間投与)では、各々4.65及び147(1回投与のAUCを10倍した値)であり、MTDにおけるAUCは各試験においてほぼ近似した値であったが、 $C_{max}$ は最大で約9倍の違いが認められたことから、本薬の骨髄抑制の発現、すなわち細胞毒性効果発現には、 $C_{max}$ よりAUCが関連することが推測された。

本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響について、海外第I相試験(C017\*)において検討されている。進行癌患者12例を対象に、本薬 $200\text{mg}/\text{m}^2$ を $2\times 2$ クロスオーバー法(休薬期間1日)により、食後(高脂肪食摂取後)又は空腹時に単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度の $t_{max}$ は、食後投与では2.25時間、空腹時投与では1.07時間で有意差が認められた( $p=0.01$ 、分散分析)。また、対数変換した $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ について、空腹時投与を分母として算出した平均値の比の点推定値は、 $C_{max}$  67.3% (90%信頼区間:[58%, 79%])、 $AUC_{0-t}$  90.9% (90%信頼区間:[85%, 97%])であり、いずれも食後投与と空腹時投与の間に統計学的有意差( $C_{max}$ :  $p=0.001$ 、 $AUC_{0-t}$ :  $p=0.029$ 、分散分析)が認められた。すなわち、本薬を食後投与した場合、空腹時投与と比較して、吸収速度は遅延( $t_{max}$ は約1時間遅延し、 $C_{max}$ は約 $2/3$ に低下)したが、バイオアベイラビリティ(AUC)の低下は9%程度と少ないことが確認された。この食後投与における $t_{max}$ の遅延と $C_{max}$ の低下の原因は、主に食事による胃内容排泄速度の遅延に起因するものと推測された。

以上より、本薬の薬効発現に関連する薬物動態パラメータとしてAUCがより重要であると考えられたこと、並びに食後投与時のAUC低下は約9%であり、薬物動態に及ぼす食事の影響は少ないと考えたことから、申請時においては、この食後投与時の全身曝露(AUC)の低下は臨床的に意味のある変化ではないと考えられる旨を説明したが、非臨床試験データにおいて本薬の薬効発現に $C_{max}$ が関連する可能性も否定できないと考えられることより、本薬に服薬に際して確実に有効な曝露を得るためには、空腹時投与がより効率的な投与方法であると考ええる。

また、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験における服薬時の制吐剤の使用及び嘔吐の発現状況について検討したところ、「制吐剤の予防投与を可能」とした試験における悪心並びに嘔吐の発現率は、退形成性星細胞腫対象の海外第II相試験(C030\*)において、悪心53%(84/158例)、嘔吐42%(66/158例)、膠芽腫対象の海外第II相試験(C031\*及びC027\*)において、悪心33%(44/127例)(C031\*)、47%(52/110例)(C027\*)、嘔吐33%(43/127例)(C031\*)、38%(41/110例)(C027\*)、「制吐剤の予防投与を推奨する」とした膠芽腫対象の海外第III相試験(C028\*)において、悪心36%(105/266例)、嘔吐20%(57/266例)、「制吐剤の予防投与を必須」とした退形成性星細胞腫対象の国内第II相試験において、悪心25%(8/32例)、嘔吐13%(4/32例)であり、悪心・嘔吐発現率が、「制吐剤の予防投与を可能」、「制吐剤の予防投与を推奨する」、「制吐剤の予防投与を必須」の順に低下する傾向が認められ、本薬投与前に制吐剤を予防投与することが有用であることが示唆された。また、本薬の第I相試験及び第II相試験で集積された血漿中未変化体濃度データに基づいた母集団薬物動

\*新薬承認情報提供時に置き換え



態試験の一環として、本薬と2種類の制吐剤(塩酸オンダンセトロン及びプロクロルペラジン)の薬物相互作用が検討されたが、いずれの薬剤も本薬のクリアランスに影響を与えないことが確認された。

以上より、本薬の服薬時に推奨される食事条件及び制吐剤使用に関する条件として、①確実に有効な薬物曝露量を得るため、また、嘔吐による服薬コンプライアンスへの影響を避けるため、空腹時投与が望ましい、②本薬投与により、副作用として悪心・嘔吐が頻繁に認められるので、制吐剤の投与などの予防措置を講じることが望ましい、と結論した。したがって、「本薬は空腹時に投与すること」、「悪心・嘔吐が頻繁に認められるので、あらかじめ制吐剤を投与するなどの予防措置を講じることが望ましい」、と用法・用量に関連する使用上の注意に記載することとした。

機構は、記載内容を確認し、申請者の回答を了承した。

#### 4) 投与期間の記載について

米国の添付文書においては、初発例に対しては、「放射線併用後の維持療法は6コース」、再発例に対しては、「臨床試験では最長2年間治療したが、至適治療期間は不明である」と投与期間についての内容が記載されているのに対して、国内添付文書案においては、投与期間の規定は設けられておらず、腫瘍が進行するまで医師の判断で投与の継続が可能となっている。機構は、投与期間を制限するものではないが、本薬による二次性悪性腫瘍については懸念を有しているため、国内臨床試験の症例においては最長16コースまで投与経験があることを情報提供する必要があると考える。

#### (7) 小児への適応について

海外では、欧州において3歳以上の小児に対して、悪性神経膠腫の再発又は進行がみられた患者に対して、成人と同じ用法・用量が設定されている。機構は、海外における小児に対する本薬の使用実態等について説明した上で、本薬の小児への適応について申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臨床試験における有効性について、C021\* 延長試験(19■■年■■月~20■■年■■月、英国及びフランスで実施)において、対象63例中34例の再発性悪性星細胞腫患者(年齢中央値13歳、範囲4~17歳)が含まれ、PFS 2.9カ月、MST 4.8カ月、中央評価により組織学的に適格とみなされた26例における画像診断による奏効率は12%(3/26例)、並びにC039\* 試験(19■■年■■月~20■■年■■月、米国で実施された医師主導試験)において、再発性神経膠腫及び星細胞腫患者(平均年齢10.8歳、範囲1~23歳)に対して5%(5/122例)の奏効率が報告されている。安全性について、C021\* 延長試験で認められた有害事象は既知のものであり、発現頻度の高かったGrade 3以上の有害事象は、頭痛、血小板数減少、好中球数減少、嘔吐、嚥下障害、ニューロパシーであった。本薬投与後30日以内の死亡例15例中14例は原疾患あるいは合併症による死亡であり、1例は死因が報告されなかった。C039\* 試験において発現頻度の高かったGrade 3以上の有害事象は、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、中枢神経系障害であった。以上より、本薬は小児脳腫瘍に有効性が期待され、安全性についても成人と同様であると考えられる。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え