

(Neurologia medicochirurgica Suppl 43, 2003)における初発の退形成性星細胞腫の5年生存率23.6%を対照の治療成績とし、有意水準5%、検出力90%、ハザード比1.3(本薬群より対照群のハザードが30%高い)、脱落率5%を考慮して、生存率を検出するために必要な症例数をFreedman及びShoenfeldの式からそれぞれ447例及び442例と推定したこととされた。また、調査期間は8年間とされ、その設定根拠は、同国内疫学調査より初発の退形成性星細胞腫の年間発生数が800例であり、化学療法の対象となる患者が65%、このうち本薬の治療対象が50%、本調査に登録される症例を60%と推定した場合に初発の退形成性星細胞腫症例は年間150例と見込まれ、450例の登録のために登録期間3年間、全症例の5年経過時点の生存を確認するためとされていた。

機構は、専門協議の結果を踏まえ、二次性悪性腫瘍のリスクについて適切な情報収集を行うために、製造販売後調査及び新たに提出された初発の退形成性星細胞腫を対象とした特定使用成績調査について、調査計画を再度検討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。

全例調査においては、海外第Ⅱ相臨床試験で認められたGrade 3以上の骨髄抑制で最も低い発現頻度は3%(血小板数減少:Grade 3)であったことから、1%の発現率の副作用の検出が適当であり、本薬単剤・放射線照射併用それぞれで1%の頻度で検出するためには各々300例以上必要である。製造販売後では様々な背景の患者に使用され、併用薬剤等も多岐にわたる可能性があるため、脱落例を25%考慮すると、本薬単剤・放射線照射併用それぞれ400例、合計800例を登録目標症例数とする。

初発の退形成性星細胞腫を対象とした特定使用成績調査(機構注:上述の初発の退形成性星細胞腫を対象とした調査のことである。)と全例調査を一つの調査とすることとし、目標症例数は1050例以上(本薬単独療法300例以上、放射線併用療法300例以上、初発の退形成性星細胞腫450例以上)とする。このうち全例登録目標例数は調査開始から800例までとし、登録期間は製造販売後1年間とするが、例数が満たない場合は登録期間を延期し、初発の退形成性星細胞腫については合計450例まで登録を行うこととする。

調査期間は、全登録症例及び初発の退形成性星細胞腫の登録症例の最終転帰確認までとし、二次性悪性腫瘍発現の有無、種類、発生時期及び生存期間を追跡する全例生存期間調査とする。登録された全例について毎年、二次性悪性腫瘍と生存確認を最終転帰まで追跡するため、正確な調査結果が得られるまでには10年以上の観察期間が必要となることが予想されるが、中間報告として安全性定期報告に合わせて、その時点で回収、固定できた症例を対象に集計解析し、結果を報告していく。

また、本調査における二次性悪性腫瘍発現の検討にあたっては、既存の文献、NIH SEER databaseから推定した発現率と定期的に比較し、本薬の二次性悪性腫瘍のリスクを分析する。また、米国Schering-Plough社が有する本薬の安全性データベースによる二次性悪性腫瘍に関する情報についても定期的に検討し、調査結果の発現率が推定値(現時点において、申請者は海外市販後データから推定した本薬の二次性悪性腫瘍の発現率は最大で10,000例あたり1.18と推定している。)より高い場合は速やかに当局へ報告し、医療機関への情報伝達、添付文書の改定などの安全対策を講じる。

機構は、製造販売後調査の例数設定に関する説明が不十分と考えるものの、製造販売後調査が二次性悪性腫瘍発現の有無等に関する調査を含め、生存期間の調査とされたこと、並びに推定される悪性神経膠腫の発生例数（「脳神経腫瘍取り扱い規約 第2版 金原出版」において、原発性脳腫瘍の罹患数の推計は人口10万人に対し8～10人であり、このうち神経膠腫が28.3%で、神経膠腫のうち退形成性星細胞腫が17.6%、及び膠芽腫が31.9%と記載されていることから、平成12年国勢調査の国内人口126,925,843人に基づいて罹患数を計算した場合には、退形成性星細胞腫506～632例、膠芽腫916～1146例である）を考慮すると、製造販売後調査の最低目標症例数1050例は概ね妥当な症例数であると判断し、提示された製造販売後調査（案）が確実に実施されることを前提として、申請者の回答を了承した。

さらに専門委員より、初発の悪性神経膠腫に対する本薬と放射線照射の併用療法について、本薬と放射線療法の併用あるいは本薬単独による維持療法のどちらが予後に寄与しているか不明であることから、臨床現場で用いられる際、本薬と放射線照射の併用療法後に維持化学療法が実施されない症例に関する情報を収集し解析することが、ランダム化比較試験の実施が困難な当該疾患領域で、臨床試験成績からは不明とされた点を補足するためのアプローチの1つと考えられる旨の意見が示された。

機構は、製造販売後において、本薬と放射線照射の併用療法が実施された患者のうち、その後の本薬単独療法が施行されない患者が占める割合の予想状況について申請者に説明を求めた。また、機構は、放射線照射との併用後に行われる本薬単独療法の有効性に関する製造販売後調査について、申請者に検討することを求めた。

これに対して申請者は以下のように回答した。

国内における悪性神経膠腫の初発時の標準的治療は、放射線療法と化学療法の併用療法及びその後の化学療法による治療である。したがって本薬を投与する場合においても、殆どの患者では、放射線療法との併用のみで治療を終了することはないと考える。ただし、放射線療法との併用期間中に疾患増悪が認められた場合や、本薬の投与中止を要する有害事象が認められた場合等では、放射線療法との併用後に本薬の単独での投与を行わないことが予想される。

C028* 試験では、放射線療法と本薬の併用群288例のうち、本薬単独での投与を受けなかったのは64例（22%）であり、本薬単独の投与を受けた被験者は224例（78%）であった（本薬単独の投与を受けなかった理由の内訳は、疾患増悪が39例、試験中止が15例、死亡が7例、治療なしが3例で、試験中止15例の中止理由の内訳は、血液毒性3例、非血液毒性2例、治療拒否5例、その他5例であった）。

以上から製造販売後に国内で放射線と本薬の併用を受ける患者のうち、併用療法後に本薬の単独での投与が施行されない患者は20%程度と考えられる。放射線療法との併用後に本薬単独投与が施行されない患者には、疾患増悪、副作用等の様々な理由により投与中止した症例が含まれているため、放射線療法との併用後に本薬単独投与を施行した患者とは背景が異なり、両者を比較する場合には留意すべき事項がある。しかしながら、製造販売後の調査（全例調査）では本薬投与開始後24週目までの経過を調査票〔I〕、その後の48週目までの経過を調査票〔II〕、最終転帰を調査票〔III〕で追跡調査するため、放射線との併用後に本薬の単独投与が実施されなかった場合の成績も収集されることから、放射線療法との併用後の本薬単独投与群と非投与群の生存期間を比較する等、収集したデータを可能な限り解析・分析を行い、放射線療

*新薬承認情報提供時に置き換え

法との併用後に施行される本薬単独投与の有効性の評価を試みる予定である。

機構は、回答を了承した。

7. 本薬の処方と交付の方法について

機構は、申請者の提示する方法は妥当であると考え、複雑な処方・交付方法であることから（審査報告（1）p11～12）、本薬の交付方法について専門協議で議論を行った。

本薬の含量規格は、100mg カプセルの場合、テモゾロミド \blacksquare ～ \blacksquare %を含むとなっており、規格値の上限と下限の間に \blacksquare mg の差がある条件において、5mg カプセルを用いて用量を調節することの妥当性には疑問があるとの意見、医療の安全性管理の観点からは、同一成分について何種類もの規格があることは、様々な医療過誤につながり易いとの意見が示された。

機構は、同一成分について規格が多くあることは医療過誤の観点からは望ましくないと考えるものの、用量を厳密に調節するためにやむを得ず3規格が必要なのであれば、例えば10mg、20mg、100mg の製剤を供給する等、より臨床現場において必要とされる規格の検討を前向きに行うことを、申請者に指示した。

これに対して申請者は、以下のように回答した。

国内臨床試験（C016* 及び C029* ）においては、被験者の体表面積より算出された計算値に基づいて、本薬5mg、20mg 及び100mg の3規格のカプセルで投与可能な投与量に調節した。国内臨床試験の対象患者（体表面積1.17～1.93m²）に対して、本薬の全ての用量（75mg/m²、100mg/m²、150mg/m²、200mg/m²）について、体表面積より算出された計算値と3規格の投与量を比較した場合、計算値と投与量の差は最大2.5mgであった。これに対して、本薬20mg 及び100mg の2規格のカプセルで投与量を調節した場合を想定すると、計算値と投与量の差は最大10mgであった。さらに、「5mg、20mg 及び100mg カプセルを使用した時の実投与量と計算値との差」と「20mg 及び100mg カプセルを使用した時の実投与量と計算値との差」の差は最大10mg（計算値に対する比率11.1%）であり、計算値に対する比率は体表面積あたりの投与量が少ないほど大きかったが、殆どの場合「5mg、20mg 及び100mg カプセルを使用した時の実投与量と計算値との差」と「20mg 及び100mg カプセルを使用した時の実投与量と計算値との差」の差は、計算値に対する比率で0～5%であったことから、臨床現場では20mg 及び100mg の2規格のカプセルで用量調節が可能と考えられるため、5mgについては申請を取り下げることとする。

機構は、5mg カプセルを製造販売しないことにより、用量調節用として5mg カプセルを使用した臨床試験成績と差異が生じ得る可能性はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬単独での投与時における本薬の投与量は、発現した有害事象の重症度に基づいた用量調整基準に従い50mg/m²を増減する。これは単独で投与する場合の初回投与量150mg/m²に対する比率として33.3%に相当する。「20mg 及び100mg カプセルを使用した時の実投与量と計算値との差」は、最大でも75mg/m²投与時の-11.1～+10.2%であることから、5mg カプセルを投与量調節に用いない場合においても、臨床試験で示された有効性及び安全性と差異は生じないと考える。

機構は、本薬の有効性及び安全性に影響する投与量の差の比率を33.3%以上とすることが妥当であるかは不明であると考え、本薬20mg と100mg の2規格で投与量を調節した場合

*新薬承認情報提供時に置き換え

にも計算値と実投与量の差は最大でも 10mg (体表面積 1.2m² の患者に 75mg/m² を投与した場合) であり、これは臨床試験において規定した用量調整量の 50mg/m² に比べると小さいことから、5mg カプセルの承認申請を取り下げるとする申請者の回答を了承した。機構は、製造販売後の医療現場の状況を考慮して新たな含量として 10mg の製剤化について検討する必要があると考える。

また、機構は、溶出試験により 20mg 及び 100mg カプセル間の溶出挙動は同等であると申請者は判断しているものの、製剤間の生物学的同等性試験は未実施であることから、臨床試験で規定されたように最も少ない投与カプセル個数を選択する必要があるため (審査報告 (1) p28 参照)、体表面積と投与カプセル数についての換算表等を作成し、医療現場に情報提供するように申請者に求め、申請者はこれを了承した。

8. その他

① 警告欄の記載について

本薬の使用については、国内での本薬の情報が少なく、毒性が高いことから、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施されるべきであるとの機構の判断は、専門委員に支持された。機構は申請者に対して、本薬の警告欄に、以下の旨記載し、注意喚起をするように指示し、申請者はこれを了承した。

1. 本剤による治療は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

② 分布容積 Vd に及ぼす影響因子について

専門委員より、機構の「母集団薬物動態解析に基づいて分布容積に及ぼす影響因子を説明すること」との照会に対する申請者の回答について、CL、Ke 及び Ka からなる薬物動態モデルを用いた PPK 解析の結果に基づいた説明がなされているため、CL、Vd 及び Ka からなる薬物動態モデルで解析を行い、種々の変動因子の寄与の有無について評価すべきであるとの意見が示された。

機構は、専門委員の指摘は適切であると判断し、申請者に対して Vd を含んだ薬物動態モデルでの PPK 解析結果から、Vd に及ぼす影響因子を再度説明するように求めた。

申請者は、本薬の薬物動態に及ぼす影響因子を検討した PPK 試験は、海外において 1993～1995 年に計画された計 11 試験から得られたデータを集積して検討された。しかしながら、これらの解析においては、Vd に関するデータの算出は実行されていなかった。11 試験から得られた総計 445 例、2864 ポイントの血漿中薬物濃度測定値をデータベースとして、NONMEM を用いた PPK 解析を実行し、見かけの分布容積 (Vd/F) の個別別データを算出した。本薬の Vd に及ぼす影響因子について、個別別 Vd/F と体表面積、体重、身長、性、クレアチニンクリ

アランス及び年齢との関係について検討した結果、Vd/F は体表面積、体重及び身長と相関し、クレアチニンクリアランス（推定値）及び年齢との相関は認められなかった。また、女性において男性よりも小さい値を示した。体表面積で補正した Vd/F は、体表面積、体重、身長及び性による影響が殆ど相殺され、本薬の臨床使用における用量を体表面積あたりで設定することの妥当性が支持されると考えられた。

機構は、Vd と CL に及ぼす影響因子が同様であるとする申請者の説明を裏付ける PPK 解析結果が示されたと判断し、回答を了承した。

③ 胃内 pH と本薬の吸収について

専門委員より、ラニチジン併用による本薬の薬物動態への影響の検討及び pH6.8 試験液（37℃）における溶出試験が行われているが、本薬は塩基性下において不安定であり、これらの検討結果のみでは、胃酸欠乏患者や、胃酸欠乏患者が多い高齢者等、胃内 pH が極端に上昇した患者における本薬の BA の低下や分解産物による消化管系の副作用の発現について予測することは不可能であると考えられる旨の見解が示された。

機構は、専門委員の指摘は適切であると判断し、本薬とプロトンポンプ阻害剤（PPI）を併用した情報を提示するとともに、PPI について薬物動態学的薬物相互作用を検討する必要はないか、申請者に説明を求めた。また、より高い pH における溶出試験の検討結果があれば、それについても提示することを求めた。

これに対して申請者は、以下のように回答した。

本薬は pH 7 を超えると急激に分解が促進され、塩基性が強くなるに伴い不安定となることが確認されていたため、溶出試験として pH6.8 より高い条件の試験は実施していない。また、本薬と PPI との薬物動態学的相互作用試験は実施していないが、臨床薬物動態試験（試験番号 C017*）において認められた PPI 併用症例 3 例では、PPI 非併用症例と比較して有害事象及び副作用として胃腸障害の特異な発現や増強は認められず、また薬物動態が検討された 1 例の AUC_{0-t} に低下は認められなかった。なお、ラニチジン併用試験（試験番号 C023*）において、本薬の薬物動態プロフィールに及ぼすラニチジンの影響は認められず、最高 pH が一時的に 7 以上となった被験者においても AUC の低下は認められなかった。

PPI を投与した場合の胃内 pH は平均又は中央値で 1.2~6.6 の範囲で推移するとの報告があり（Aliment Pharmacol Ther 10: 897-904, 1996、Anesth Analg 80: 975-979, 1995、Dig Dis Sci 50: 1202-1206, 2005、Clin Pharmacol Ther 79: 144-152, 2006）、H₂ 受容体拮抗薬併用時と同様に、PPI 併用時においても本薬の分解の促進や BA の低下は殆どないものと推定され、PPI について新たな薬物動態学的相互作用試験の実施については、新規かつ重要な情報が得られる可能性は少ないと考えられる。

高齢者では加齢に伴う胃酸分泌能低下により胃内 pH が上昇することが知られているが（Geriatric Psychiatry 20: 205-218, 1997）、本薬の薬物動態に及ぼす年齢の影響は母集団薬物動態解析（報告書 C025*）において検討しており、年齢（19~78 歳）は本薬の全身クリアランスに影響を与えないことが確認されている。

機構は、現時点までに得られているデータからは、PPI 投与中の高齢患者等、胃内 pH が極端に上昇した患者における本薬の薬物動態の予測は不可能なため、製造販売後調査において、PPI 又は H₂ 受容体拮抗薬を併用している高齢患者における安全性及び有効性について情報収

*新薬承認情報提供時に置き換え

集するとともに、新たな情報が得られた場合には、速やかに情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。なお、本申請は新有効成分含有医薬品であり、本薬投与後の二次性悪性腫瘍の発現率に関する追跡調査が必要であることから、再審査期間を10年とすることが適当であり、原体及び製剤は毒薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・効果]

悪性神経膠腫

[用法・用量]

1. 初発の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75 mg/m²（体表面積）を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。
その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150 mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200 mg/m²に増量することができる。
2. 再発の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして1回150 mg/m²（体表面積）を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200 mg/m²に増量することができる。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

- (1) 本剤による治療は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

- (3) 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 一般的注意

- (1) 本剤は空腹時に投与することが望ましい（「薬物動態1. 血中濃度（3）食事の影響」の項参照）。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

2. 初発の場合

放射線照射との併用時

- (1) 本剤の投与開始に当たっては次の条件を全て満たすこと。
- 1) 好中球数が 1,500 /mm³ 以上
 - 2) 血小板数が 100,000 /mm³ 以上
- (2) 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

項目	継続基準	休薬基準	中止基準
好中球数	1,500/mm ³ 以上	500/mm ³ 以上、 1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満
血小板数	100,000/mm ³ 以上	10,000/mm ³ 以上、 100,000/mm ³ 未満	10,000/mm ³ 未満
非血液学的な副作用 ^{注2)} (NCI-CTC Grade)	Grade 0 又は 1	中等度の副作用 (Grade 2)	重度又は生命を脅かす 副作用 (Grade 3 又は 4)

^{注2)} 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

- (3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(2) の継続基準の条件を満たしたときに限り、42 日間連日経口投与を最長 49 日まで延長することができる。

放射線照射後の単剤投与時

- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件を全て満たすこと。
- 1) 好中球数が 1,500 /mm³ 以上
 - 2) 血小板数が 100,000 /mm³ 以上
- (2) 第 1 クールの期間中、以下の条件を満たした場合に限り、第 2 クールで投与量を 200 mg/m²/日に増量すること。なお、第 2 クール開始時に増量ができなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。
- 1) 好中球数の最低値が 1,500 /mm³ 以上
 - 2) 血小板数の最低値が 100,000 /mm³ 以上
 - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度が Grade 2（中等度）以下
- (3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、本剤投与後に好中球数及び血小板数が最低値に達するのは投与後 22 日以降と比較的遅いことが

知られている。また、各クール開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上になるまで投与を開始しないこと。

- (4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて以下の場合には本剤を $50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量とすること。
 - 1) 好中球数の最低値が $1,000/\text{mm}^3$ 未満
 - 2) 血小板数の最低値が $50,000/\text{mm}^3$ 未満
 - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除き Grade 3 の非血液学的毒性が出現した場合
- (5) 次の場合は本剤の投与を中止すること
 - 1) 脱毛、悪心、嘔吐を除き Grade 4 の非血液学的毒性が出現した場合
 - 2) $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 未満に減量が必要となった場合
 - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除き減量後に直前のクールと同じ非血液学的な Grade 3 の非血液学的毒性が再度出現した場合

3. 再発の場合

- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件を全て満たすこと。
 - 1) 好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - 2) 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
- (2) 第1クール以後、以下の条件を満たした場合に限り、次クールの投与量を $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に増量することができる。
 - 1) 好中球数の最低値が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - 2) 血小板数の最低値が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
- (3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、本剤投与後に好中球数及び血小板数が最低値に達するのは投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クール開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上になるまで投与を開始しないこと。
- (4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて以下の場合には本剤を $50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量とすること。
 - 1) 好中球数の最低値が $1,000/\text{mm}^3$ 未満
 - 2) 血小板数の最低値が $50,000/\text{mm}^3$ 未満
 - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除き Grade 3 の非血液学的毒性が出現した場合
- (5) $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。

[重要な基本的注意]

- (1) 本剤の投与にあたっては、骨髓機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。

- (3) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (4) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復（Grade 1 以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること（【臨床成績】3. 放射線との併用療法での成績（海外臨床試験）の項参照）。
- (5) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと（【臨床成績】1. 単独投与での成績（国内臨床試験）及び3. 放射線との併用療法での成績（海外臨床試験）の項参照）。
- (6) 本剤による治療後に、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報告されている。

IV. 審査報告（1）の追記

嘔吐が発現した場合の対応について

本薬投与後早期に嘔吐した場合の再投与の可否と注意喚起の方策に関する回答が審査報告（1）作成以降に提出された。

申請者は、以下のように回答した。

海外 4 試験（ C027* 、 C030* 、 C031* 、 C028* ）及び国内 2 試験（ C016* 、 C029* ）では、本薬投与後に嘔吐が発現した場合に、同日に再投与しないことを規定しており、投与後に嘔吐が発現した被験者に本薬を再投与した評価対象となるデータはない。嘔吐により本薬がすべて排出されるとは限らないことから、嘔吐が起きた場合には同日中に再投与せず、次の投与スケジュールまで待つことが推奨される。インタビューフォームあるいは患者向けに服薬の手引き書を作成し、適正使用の一助とすることを計画しているが、その中で上記に示した内容の注意喚起を行なうこととする。

機構は、回答を了承した。

安全性薬理試験における胃内容物排出能低下及び水・電解質代謝異常の発現機序について

安全性薬理試験において認められた胃内容物排出能低下と水・電解質異常の発現機序に関する申請者の考察、並びに非臨床試験で認められたこれらの事象についての臨床使用における注意喚起の必要性に対する申請者の見解が審査報告（1）作成以降に提出された。

申請者は以下のように回答した。

ラット毒性試験では本薬投与で尿量は約 2 倍に増加し、尿中電解質濃度は 1/2 に低下したが、血清中電解質濃度に変化は認められなかったことから、尿中電解質濃度の低下は尿量増加によって生じた変化で、本薬が消化管からの電解質の吸収あるいは腎での尿中排泄に影響した結果ではないと考える。摂水量は測定していないが、尿量の増加は高用量（400mg/m² 以上）で認められた変化であるため、諸臓器の毒性に関連した二次的な影響及び摂水量増加の可能性が考えられる。安全性薬理試験において認められた胃内容物排出能低下の機序については、申請時以降に公表された論文を検索したが新たな知見は報告されていない。本薬の CIOMS による重篤有害事象報告（19■■年■■月■■日～2005 年 7 月 31 日）では、電解質異常として、低ナトリ

* 新薬承認情報提供時に置き換え

ウム血症 24 件、低カリウム血症 22 件、高カリウム血症 8 件、電解質失調 6 件、高ナトリウム血症 2 件、低クロール血症 1 件、多尿 3 件が報告されている。本薬が投与された患者の推計値は 2004 年 6 月 30 日までで 147,788 例であることを考えると、電解質異常又は多尿の発現頻度は極めて低く、ラットで認められた水・電解質異常について現時点では添付文書等で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、回答を了承した。

有害事象及び副作用の発現率とその程度に及ぼす母集団薬物動態解析で認められたクリアランスの性差の影響について

母集団薬物動態解析において、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、毒性プロファイルの性差とその程度に差異について、審査報告 (1) 作成以降に回答が提出された。

申請者は、以下のように回答した。

有害事象及び副作用を男女間で比較したところ、国内試験及び海外試験ともに、女性において血液学的毒性の発現率が高い傾向が認められたが、この原因を体重補正後の全身クリアランスの僅かな差(男性 5.58L/h/m²、女性 5.30L/h/m²)により説明することは妥当でないと考える。女性において認められた血液学的毒性の発現頻度の増加は、本薬のようなアルキル化剤では忍容可能な範囲であり、用法・用量に関連する使用上の注意の項で減量等、個々の患者での用量調整を推奨するよう記載している。

機構は、米国添付文書には女性における副作用発現率が男性より高いことが記載されており、本薬の薬物動態の性差と副作用発現率の性差については、インタビューフォーム等で適切に情報提供するとともに、製造販売後の調査においても男女間の副作用発現率の違い等について情報を収集していくよう指示を行い、申請者はこれを了解した。

腫瘍縮小効果の判定手順について

機構は、悪性神経膠腫においては、判定者間の判定の可変性が報告されており、国内外の各試験における中央判定の実施方法について、審査報告 (1) 作成時に不明であった点について申請者に照会を行っており、その回答が提出された。

申請者は以下のように回答した。

国内 2 試験では、3 名からなる効果安全性評価委員会が MRI 検査による腫瘍縮小効果及び総合的腫瘍縮小効果を判定し、有効性を評価した。腫瘍縮小効果の判定では、委員 3 名が各時点の 2 方向の腫瘍径が最大であるスライスを協議して選択した後、委員のうち 1 名が腫瘍径を測定した。したがって、国内 2 試験の有効性は、3 名の委員が独立して評価したものではない。

海外 3 試験では、2 名からなる中央評価委員会が MRI 検査による腫瘍縮小効果を判定し、有効性を評価した。腫瘍縮小効果の判定では委員 2 名それぞれが、各時点の 2 方向の腫瘍径が最大であるスライスを選択し、腫瘍径を測定し、測定結果のうち最大のものを選択して記録した。したがって、海外 3 試験では、各判定者の独立性の担保のために、2 名の委員が独立してスライスを選択することとした。

中央評価者による有効性の評価方法は国内と海外で僅かに異なるものの、効果安全性評価委員会及び中央評価委員会による評価は、担当医師による評価とは独立したものである。

機構は、当該疾患の有効性の判定においては、他の悪性腫瘍と同様に担当医師による評価と独立したものであることが重要であるとともに、審査報告(1)に記載したように、悪性神経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)、その点に配慮された海外 3 試験の中央判定と比較して、国内 2 試験の中央判定の信頼性は相対的に低いと考えられる。

機構は、海外試験の中央判定の方法が最善であるかは明確ではないものの、国内試験においても、少なくとも海外試験同様に判定者間の判定の可変性に配慮し、判定者の独立性を保つ方法で中央判定を実施すべきであったと考える。機構は、国内 2 試験における中央判定の結果の信頼性について、効果安全性評価委員会における中央判定に用いられた各被験者の MRI フィルムを確認し、腫瘍縮小効果の判定には問題はないと判断した。

V. 審査報告(1)の改訂

	改訂前	改訂後
p7,7行目、p8,6行目	淡黄色	淡黄褐色
p7	工程 2: [] 及び工程 1 にて製した混合粉末を混合し、篩過する。さらに、[] を添加混合し、最終混合粉末とする。	工程 2: (5mg カプセル) [] 及び工程 1 にて製した混合粉末を混合し、篩過する。さらに、篩過した [] を添加混合し、最終混合粉末とする。 (20 及び 100mg カプセル) 工程 1 にて製した混合粉末に、篩過した [] を添加混合し、最終混合粉末とする。
p8,表 保存期間	長期保存試験 3、6、9、12、18、24 カ月 加速試験 1~24 カ月	長期保存試験 3、6、9、12、18、24、36 カ月 加速試験 1、3、6 カ月
p14,下 12 行目	CEM-S 細胞においては	CEM-R 細胞においては
p20,4 行目	下回っていることから	上回っていることから
p21,表 イヌ ¹⁴ C 標識体静脈内及び経口投与試験	経口 AUC _{0-t} 88.5	経口 AUC _{0-t} 38.5
p22 表	AUC _{0-∞}	AUC _{0-t}
p23,下 13 行目	AUC _{0-t} 比	AUC _{0-∞} 比
p23,下 3 行目	0.933	0.993
p24,4 行目	26.7%	24.4%
p25,下 7 行目	1.35	1.57
p34,11 行目	3 日目あるいは 4 日目	4 日目
p34,下 10 行目	1.85 時間	1.87 時間
p37,10~12 行目	L/h/m ²	L/h
p37,表	日本人 C _{max} 7.87±2.79	日本人 C _{max} 7.87±2.97
p44,13 行目	減量を行わないことが可能とされた。)	減量を行わないことが可能とされた。また、好中球数及び血小板数の用量調整基準がグレード 1、かつその他の有害事象の用量調整基準が Grade 0、1 又は 2 の場合、1 回 50 mg/m ² 増量あるいは増量を行わないことが可能とされた。)
p44,下 12 行目	全例が手術、放射線療法、	全例が放射線療法、
p49,15 行目	1168 コース中 42 コース (4%)	1010 コース中 42 コース (4.2%)

p49,表 7	—	発現例数 2 例（発現率 1%）の Grade 3 以上の有害事象に「失語症」を追記
p50,下 5 行目	6 カ月死亡率は 54% (95%信頼区間:[46%, 62%])	6 カ月死亡率は 54% (95%信頼区間:[46%, 62%]) (6 カ月全生存率は 46% (95%信頼区間:[37%, 54%])
p51,表 8	—	発現例数 1 例（発現率 1%）の Grade3 以上の有害事象に「頭蓋内出血」を追記
p52,下 12 行目	完全に回復するまで	CTC Grade 1 以下に回復するまで
p53, 6 行目	RT 群 89.9%	RT 群 89.8%
p54,表 11	—	RT 併用療法期にのみ認められた有害事象に「意識障害」を追記
p54,下 3 行目	13 例が疾患進行	11 例が疾患進行
p68,表	全有害事象発現率 国内 97%	全有害事象発現率 国内 100%
p71,18 行目	254 例	245 例
p72,1 行目	黒色腫 1 例、4 重複癌 1 例)	黒色腫 2 例、4 重複癌 1 例、肝癌 1 例、転移性黒色腫 1 例)
p74,下 5 行目	膠芽腫 (1 例は膠芽腫疑い)	膠芽腫
p82,下 6 行目	悪心 36% (105/266 例)、嘔吐 20% (57/266 例)	悪心 36% (105/288 例)、嘔吐 20% (57/288 例)
p83,18 行目	16 コース	24 コース

なお、本改訂後も、審査報告 (1) に記載した機構の判断について変更はない。