

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 モデーソカプセル125mg
〔一 般 名〕 ドルダビプロン塩酸塩
〔申 請 者 名〕 大原薬品工業株式会社
〔申請年月日〕 令和 8 年 1 月 30 日

〔審 議 結 果〕

令和 8 年 8 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. びまん性正中膠腫患者を対象に実施中の国際共同第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、試験成績が得られた際には速やかに医療現場に適切に情報提供すること。

審査報告書

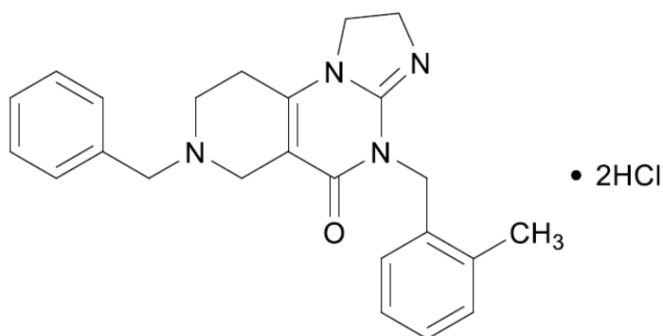
令和8年8月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] モデーソカプセル 125 mg
[一 般 名] ドルダビプロン塩酸塩
[申 請 者] 大原薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 令和8年1月30日
[剤 形・含 量] 1カプセル中にドルダビプロン塩酸塩 148.8 mg（ドルダビプロンとして 125 mg）を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{24}H_{26}N_4O \cdot 2HCl$

分子量： 459.41

化学名：

（日 本 名） 7-ベンジル-4-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-*a*]ピリ
ド[3,4-*e*]ピリミジン-5(1*H*)-オン 二塩酸塩

（英 名） 7-Benzyl-4-[(2-methylphenyl)methyl]-2,4,6,7,8,9-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyrido[3,4-*e*]
pyrimidin-5(1*H*)-one dihydrochloride

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R8 薬）第 768 号、令和8年2月16日付け医薬薬
審発 0216 第3号）

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のびまん性正中膠腫に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、本品目のびまん性正中膠腫における有効性について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

びまん性正中膠腫

[用法及び用量]

通常、成人にはドルダビプロンとして 625 mg を週 1 回空腹時に経口投与する。体重が 10 kg 以上の小児にはドルダビプロンとして体重に応じて以下の投与量を週 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の体重	投与量（週 1 回）
10 kg 以上 12.5 kg 未満	125 mg
12.5 kg 以上 27.5 kg 未満	250 mg
27.5 kg 以上 42.5 kg 未満	375 mg
42.5 kg 以上 52.5 kg 未満	500 mg
52.5 kg 以上	625 mg

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. びまん性正中膠腫患者を対象に実施中の国際共同第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、試験成績が得られた際には速やかに医療現場に適切に情報提供すること。

審査報告（1）

令和8年7月3日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] モデーソカプセル 125 mg
[一 般 名] ドルダビプロン塩酸塩
[申 請 者] 大原薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和8年1月30日
[剤形・含量] 1 カプセル中にドルダビプロン塩酸塩 148.8 mg（ドルダビプロンとして 125 mg）を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

H3 K27M 変異を有するびまん性正中膠腫

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはドルダビプロンとして週1回 625 mg を経口投与する。体重が 10 kg 以上の小児には体重区分によるドルダビプロン用量（下表）を週1回経口投与する。

小児の体重	ドルダビプロン（週1回）
10 kg 以上 12.5 kg 未満	125 mg
12.5 kg 以上 27.5 kg 未満	250 mg
27.5 kg 以上 42.5 kg 未満	375 mg
42.5 kg 以上 52.5 kg 未満	500 mg
52.5 kg 以上	625 mg

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	25
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	41
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	85
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	86

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

ClpP は、ミトコンドリアに局在するタンパク分解酵素であり、分子シャペロンである ClpX と複合体を形成し、変性・損傷したタンパク等を分解することでミトコンドリアのタンパク恒常性を維持する (Cancer Cell 2019; 35: 721-37.e9)。また、びまん性神経膠腫を含む一部の腫瘍細胞において ClpP の高発現が認められることが報告されており (Neuro Oncol 2024; 26(Supplement 2): S136-S154 等)、当該腫瘍細胞においては、ClpP がミトコンドリアの機能を維持することにより、腫瘍細胞の代謝及び生存に寄与すると考えられている (Pharmaceuticals (Basel) 2025; 18: 1443)。

本薬は、米国 Oncoceutics 社 (現: Jazz Pharmaceuticals 社) により創製された ClpP に対するアゴニスト作用を有する低分子化合物であり、ClpP に結合し、ClpP を活性化することにより、ミトコンドリアの機能障害 (膜電位の低下等) を引き起こすこと、H3 K27me3 を増加させ腫瘍の増殖に関与する遺伝子発現を調節すること等により、アポトーシスを誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、医師主導の臨床試験として、20 年 月 から進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (ONC002a 試験) が実施された。その後、米国 Chimerix 社 (現: Jazz Pharmaceuticals 社) により、20 年 月 から再発の膠芽腫、再発の H3 K27M 変異を有するびまん性神経膠腫又はびまん性正中膠腫患者を対象とした海外第 II 相試験 (ONC006 試験) が実施された。

米国では、ONC006 試験等の複数の臨床試験成績に基づき 2024 年 12 月に承認申請が行われ、2025 年 8 月に「MODEYSO is a protease activator indicated for the treatment of adult and pediatric patients 1 year of age and older with diffuse midline glioma harboring an H3 K27M mutation with progressive disease following prior therapy.」の効能・効果で迅速承認されている。なお、本薬は、2026 年 5 月時点において、びまん性正中膠腫に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、2020 年 3 月から標準的治療に不応又は標準的治療がない、再発又は増悪した神経膠腫患者及び再発又は増悪したびまん性正中膠腫患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (OP-10-001 試験) が実施された。

今般、OP-10-001 試験等の複数の臨床試験成績に基づき、びまん性正中膠腫に係る本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は、2026 年 2 月に「H3 K27M 変異を有するびまん性正中膠腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号: (R8 薬) 第 768 号) に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の固体であり、性状、溶解性、融点、吸湿性、pH、酸解離定数、分配係数、モル吸光係数及び熱分析 (示差走査熱量及び熱重量) について検討された。原薬には、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX を含む、少なくとも 6 種類の結晶形

が認められているが、実生産における製造方法では [REDACTED] のみが生成され、原薬の保管条件下（ [REDACTED] ）で安定であることが確認された。

原薬の化学構造は、元素分析、UV、IR、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認された。

2.1.2 製造方法

原薬は 化合物A*¹⁾ 及び 化合物B*²⁾ を出発物質として合成される。

重要工程として、 [REDACTED] 工程、 [REDACTED] 工程及び [REDACTED] [REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として、 [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）、 [REDACTED] （HPLC）、残留溶媒（GC））、 [REDACTED]、水分、 [REDACTED]、 [REDACTED] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット スケール： 4 ロット	[REDACTED] ± [REDACTED] °C	[REDACTED] 袋 + [REDACTED] 及び [REDACTED] からなる [REDACTED] 袋 [REDACTED] + [REDACTED] 容器	48 カ月（3 ロット） 36 カ月（1 ロット）

以上より、原薬のリテスト期間は、 [REDACTED] の [REDACTED] 袋及び [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] からなる [REDACTED] 袋に入れ、これを [REDACTED] 容器で [REDACTED] で保存するとき、 [REDACTED] カ月と設定された。なお、 [REDACTED] カ月時点までの試験成績が得られている 1 ロットの長期保存試験については、 [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 148.8 mg（ドルダビプロンとして 125 mg）を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤のカプセル内容物には、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロースが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は [REDACTED] 混合、造粒、 [REDACTED]、カプセル充てん、包装・保管及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。

1) [REDACTED]
2) [REDACTED]

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の検討及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
同一性	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法
微生物限度	製造方法

重要工程はカプセル充てん、包装・保管及び包装・表示・保管・試験工程とされ、各工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UHPLC、UV）、純度試験（類縁物質（UHPLC））、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（UHPLC）及び定量法（UHPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験^{*1, 2}

	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
10 カプセル入りボトル	長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレンボトル（乾燥剤入り）＋ポリエチレンフィルム及びアルミニウム箔からなるインダクションシールラミネート付きポリプロピレンキャップ	36 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
1 カプセル入りボトル	長期保存試験	実生産スケール： 1 ロット パイロットスケール： 2 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレンボトル＋乾燥剤付きポリプロピレンキャップ	9 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

*1：類縁物質及び定量法について、10 カプセル入りボトル製剤の長期保存試験では 9、12 又は 18 カ月時点（各 1 ロット）まで、加速試験では全期間を通じて、申請された規格及び試験方法とは異なる試験方法が用いられた。なお、長期保存試験の各ロットについては、それぞれ 12、18 又は 24 カ月時点において、当該試験方法と申請された規格及び試験方法の両方を用いて試験が実施されており、同等の結果が得られている。

*2：溶出試験について、10 カプセル入りボトル製剤の長期保存試験及び加速試験では、申請された規格及び試験方法とは異なる 2 種類の試験方法（長期保存試験の 9、12 又は 18 カ月時点（各 1 ロット）まで及び加速試験の全期間では A 法、長期保存試験の以降の測定時点では B 法）が用いられた。なお、製剤は、A 法、B 法及び申請された規格及び試験方法のいずれにおいても、速やかな溶出を示す。

以上より、10 カプセル入りボトル製剤の有効期間は、高密度ポリエチレンボトルに乾燥剤とともに充てんし、ポリエチレンフィルム及びアルミニウム箔からなるインダクションシールラミネート付きポリプロピレンキャップをして室温保存するとき、36 カ月と設定された。また、1 カプセル入りボトル製剤

の有効期間は、高密度ポリエチレンボトルに充てんし、乾燥剤付きポリプロピレンキャップをして室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、1 カプセル入りボトル製剤の長期保存試験は、36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は以下の項に示す内容を除き、適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 1 カプセル入りボトル製剤の有効期間について

申請者は、実施済みの加速試験（6 カ月）及び実施中の長期保存試験（6 カ月時点まで）において、10 カプセル入りボトル製剤と 1 カプセル入りボトル製剤との間で安定性プロファイルに明確な差異は認められなかったことを踏まえ、両者の包装形態の差異は製剤の安定性に影響を及ぼさないと考えることから、1 カプセル入りボトル製剤の有効期間についても、10 カプセル入りボトル製剤と同様に 36 カ月と設定することは可能と考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

10 カプセル入りボトル製剤と 1 カプセル入りボトル製剤では、1 ボトル当たりのカプセル数に加え、ボトルの大きさ及び形状並びにキャップの材質が異なることから、提示された安定性プロファイルの比較結果のみに基づき、当該差異が安定性に影響を及ぼさないと判断できず、10 カプセル入りボトル製剤の安定性試験成績に基づき 1 カプセル入りボトル製剤の有効期間を評価することには限界があると考ええる。したがって、1 カプセル入りボトル製剤の有効期間は、当該製剤の基準ロットの最新の長期保存試験成績を踏まえて判断することが適切であり、最終的な判断については、審査報告（2）に記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ClpP に対する結合性（CTD 4.3-15; Cancer Cell 2019; 35: 721-37.e9）

ClpP に対する本薬の結合部位が、ClpP（組換えタンパク）及び本薬の共結晶を用いた X 線結晶構造解析により検討された。その結果、本薬は、ClpP 間の相互作用部位における疎水性ポケットに結合することが確認された。

3.1.2 ClpP に対する活性化作用（CTD 4.2.1.1-8）

ClpP に対する本薬の活性化作用が、ClpP（組換えタンパク）並びに ClpP の基質である FITC-カゼイン及び AMC ペプチドを用いて、蛍光測定法により検討された。その結果、①FITC-カゼイン及び②AMC ペプチドの分解作用について、本薬の EC₅₀ 値（n=1）はそれぞれ、①1.1 及び②2.3 nmol/L であった。

3.1.3 ミトコンドリアに対する作用（CTD 4.3-27; Neuro Oncol 2022; 24: 1438-51）

H3.3 K27M 変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株（SF8628）を用いて、ミトコンドリア膜電位に対する本薬の作用が、生細胞由来のミトコンドリアへの塩基性蛍光色素の取込み量を指標として、蛍光染色法により検討された。その結果、本薬によりミトコンドリア膜電位の低下が認められた。

SF8628 細胞株を用いて、ミトコンドリア内 ROS（スーパーオキシド）の産生に対する本薬の作用が、ジヒドロエチジウムアナログの酸化を指標として、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬によるミトコンドリア内 ROS の産生促進作用が認められた。

3.1.4 ISR の活性化（CTD 4.3-27; *Neuro Oncol* 2022; 24: 1438-51）

H3.3 K27M 変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株（SF8628 及び KISPIDMG-105）を用いて、ISR の指標として小胞体ストレス応答のマーカーであるリン酸化 eIF2 α 、ATF4、DR5 及び CHOP の発現に対する本薬の活性化作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬により、SF8628 細胞株において、ATF4、DR5 及び CHOP の発現量の増加が認められ、KISPIDMG-105 細胞株において、リン酸化 eIF2 α 及び ATF4 の発現量の増加が認められた。

3.1.5 アポトーシス誘導作用（CTD 4.3-16; *Cancer Res* 2023; 83: 2421-37）

①H3.1 K27M 変異又は②H3.3 K27M 変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株（①SU-DIPG-33 及び UON-JUMP4³⁾ 並びに②HSJD-DIPG-007 及び SU-DIPG-13³⁾）を用いて、本薬のアポトーシス誘導作用がアネキシン V 及び PI の染色を指標に検討された。その結果、SU-DIPG-33 及び HSJD-DIPG-007 細胞株において、対照⁴⁾群と比較して、本薬群では統計学的に有意なアポトーシス細胞の割合の増加が認められた（n=3、いずれも p<0.01、unpaired t 検定）。一方で、UON-JUMP4 及び SU-DIPG-13 細胞株においては、対照群と比較して、本薬群では統計学的に有意なアポトーシス細胞の割合の増加が認められなかった。

申請者は、UON-JUMP4 及び SU-DIPG-13 細胞株において、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められなかった理由として、いずれの細胞株も TP53 遺伝子変異を有しており、当該遺伝子変異が耐性獲得に関与する可能性があると考える旨を説明している。

3.1.6 代謝及びヒストンのメチル化に対する作用（CTD 4.3-30; *Cancer Discov* 2023; 13: 2370-93）

H3.3 K27M 変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株（DIPG13*P、HSJD-DIPG-007 及び SF7761）を用いて、 α -KG をコハク酸に代謝する OGDH の発現量に対する本薬の作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬により、いずれの細胞株でも OGDH の発現量の減少が認められた。

HSJD-DIPG-007 細胞株を用いて、 α -KG の産生量に対する本薬の作用が、LC/MS-MS により検討された。その結果、本薬により、HSJD-DIPG-007 細胞株における α -KG の産生量の増加が認められた。

HSJD-DIPG-007、SF7761 及び DIPG13*P を用いて、 α -KG の代謝産物である L-2HG 産生に対する本薬の作用が、LC-MS 法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬 5 μ mol/L により、対照(DMSO)群と比較して統計学的に有意な L-2HG 産生の増加が認められた（n=4、いずれも p<0.001、Student t 検定）。

L-2HG はヒストン脱メチル化酵素である Jumonji C ドメインタンパクを阻害することが報告されている（*Cancer Discov* 2023; 13: 2370-93）ことから、HSJD-DIPG-007、SF7761 及び DIPG13*P 細胞株を用いて、H3 K27 me3 に対する本薬の作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬 5 又は 10 μ mol/L により、H3 K27 me3 の増加が認められた。

³⁾ TP53 遺伝子変異を有する。

⁴⁾ 処理された溶媒は不明

3.1.7 DRD2 に対する阻害作用 (CTD 4.3-11; Mol Pharmacol 2021; 100: 372-87、4.3-16; Cancer Res 2023; 83: 2421-37)

DRD2 に対する本薬の阻害作用が、放射性標識リガンド結合試験により検討された。その結果、DRD2 に対する本薬の K_i 値 (平均値 [95%CI]、 $n=3$) は 65.6 [44, 102] $\mu\text{mol/L}$ であった。

H3.3 K27M 変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株 (SU-DIPG-VI/Luc) を用いて、DRD2 の下流シグナル伝達分子である ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用がウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬により ERK のリン酸化の減少が認められた。

3.1.8 H3 K27M 変異を有する神経膠腫由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.8.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-2、4.3-27; Neuro Oncol 2022; 24: 1438-51、4.3-30; Cancer Discov 2023; 13: 2370-93)

H3.3 K27M 変異を有する神経膠腫由来細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は表 4 のとおりであった。

表 4 H3.3 K27M 変異を有する神経膠腫由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	IC_{50} 値 ($\mu\text{mol/L}$)
HSJD-DIPG0007	3.8
QCTB-R059	4.9
DIPG13*P	5.3
SF7761	5.3

$n=1$

H3.1 K27M 変異又は H3.3 K27M 変異を有する神経膠腫由来細胞株並びにいずれの遺伝子変異も有しない神経膠腫由来細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、BrdU の取込みを指標に ELISA 法により検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は表 5 のとおりであり、H3.1 K27M 変異又は H3.3 K27M 変異を有する神経膠腫由来細胞株並びにいずれの遺伝子変異も有しない神経膠腫由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が認められた。

表 5 H3.1 K27M 変異又は H3.3 K27M 変異を有する神経膠腫由来細胞株等に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	H3 における変異	IC_{50} 値* ($\mu\text{mol/L}$)
HSJD-DIPG-007	H3.3 K27M	1.02~2.33
CNHDMG-967		
CNHDMG-1034		
CNHDMG-1428		
SF8628		
SF10423		
CNHDMG-1234		
KISPDMG-105		
CNHDMG-1088	H3.1 K27M	0.75~3.31
CNHDMG-1277		
CNHDMG-1352		
7316-1763		
7316-3058		
SU-DIPG-36		
SF10693		
CNHDMG-760	野生型	1.17~1.37
7316-913		
SU-DIPG-48		

$n=1$ 、*：各細胞における本薬の IC_{50} 値は不明であり、検討された細胞株内での最小値~最大値を記載

3.1.8.2 *in vivo* (CTD 4.3-16; Cancer Res 2023; 83: 2421-37)

H3.3 K27M 変異を有する神経膠腫由来細胞株 (①SUDIPG-VI/Luc 及び②HSJD-DIPG-007) を脳幹に移植した NSG マウス⁵⁾ (①各 5 例/群及び②対照群: 8 例、本薬群: 7 例) を用いて、本薬の生存期間に対する作用が検討された。移植後①28 又は②21 日目を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 0 日目から本薬 125 mg/kg を QW で経口投与され、生存期間が測定された。その結果、本薬群及び対照 (PBS) 群の生存期間の中央値は、①SUDIPG-VI/Luc 細胞株で 56 及び 45 日、②HSJD-DIPG-007 細胞株で 50 及び 43.5 日であった。また、いずれの細胞株においても、対照群と比較して、本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた (① $p=0.0082$ 及び② $p=0.0009$ 、ログランク検定)。

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2-1)

68 種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する本薬の阻害作用が、放射性標識リガンド結合試験及び酵素活性試験により検討された。その結果、ラット L 型カルシウムチャネルのフェニルアルキルアミン結合部位及びラットナトリウムチャネル (site 2) において、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ により 50%以上の阻害作用が認められた。

申請者は、上記の結果について、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ は、臨床用量投与時の定常状態における血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.24 $\mu\text{mol/L}$)⁶⁾ の 40 倍以上であることに加え、以下の点を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬による L 型カルシウムチャネル及びナトリウムチャネルの阻害に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- L 型カルシウムチャネルに対する阻害作用に起因する可能性がある有害事象として、心不全及び不整脈 (J Clin Invest 2005; 115: 3306-17)、ナトリウムチャネルに対する阻害作用に起因する可能性がある有害事象として QRS 延長、不整脈及び痙攣 (Clin Transl Sci 2024; 17: e70098 等) が想定されるものの、臨床試験において痙攣発作のみが認められ、当該有害事象は非重篤であったこと

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4, 4.2.1.3-6)

ラット (20 又は 40 例/群) に本薬 12.5、125 又は 225 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬 225 mg/kg により、活動性低下が認められた。

申請者は、上記の所見について、ラットにおいて所見が認められなかった本薬 125 mg/kg 投与時の血漿中非結合形本薬の C_{max} (1.0 $\mu\text{mol/L}$) は、本薬の臨床推奨用量における血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.24 $\mu\text{mol/L}$)⁶⁾ を上回る値であったことから、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

イヌ (6 又は 12 例/群) に本薬 4.2、42 又は 120 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬 42 及び 120 mg/kg により、便排泄の変化、流涎及び嘔吐が認められた。

⁵⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が完全欠損したマウス

⁶⁾ OP-10-001 試験において、日本人神経膠腫患者 3 例に本薬 625 mg を投与した際の 2 時間後の C_{max} (1,864.3 ng/mL) (6.2.1.1 参照) 及びヒトにおいて検討された血漿タンパク非結合率の最大値 (5%) に基づき算出された。

申請者は、上記の所見について、イヌにおける本薬 42 mg/kg 投与時の血漿中非結合形本薬の C_{max} (雄: 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 、雌: 0.78 $\mu\text{mol/L}$) は、本薬の臨床推奨用量における血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.24 $\mu\text{mol/L}$) ⁶⁾ を上回る値であったこと並びに OP-10-001 試験において、悪心、嘔吐及び便秘が認められ、当該有害事象は非重篤であったことを考慮すると、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考えるものの、これらの事象は臨床試験でも発現が認められていることから (7.3 参照)、添付文書等において注意喚起する旨を説明している。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 1、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は 2.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.2.2 心血管系に及ぼす影響

イヌ (8 例/群) を用いた 13 週間反復投与毒性試験において、本薬 15、30、60 及び 90⁷⁾ mg/kg が QW 投与され、心電図 (PR、QRS、RR、QT 及び QTc) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった (5.2 参照)。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

ラット (6 例/群) に本薬 12.5、125 又は 225 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 225 mg/kg 投与により、呼吸数及び分時換気量の減少が認められた。

申請者は、上記の所見について、ラットにおいて上記の所見が認められなかった本薬 125 mg/kg 投与時の血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.56 $\mu\text{mol/L}$) は、本薬の臨床推奨用量における血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.24 $\mu\text{mol/L}$) ⁶⁾ を上回る値であったことから、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及びびまん性正中膠腫に対する有効性について、以下のように説明している。

びまん性正中膠腫は、神経膠腫のうち正中線近傍 (間脳、脳幹、脊髄等) に発生する浸潤性の神経膠腫であり、H3 K27M 変異が認められることが報告されている (Neuro Oncol 2018; 20: 123-31)。H3 K27M 変異は、主にヒストン H3.1 又は H3.3 に生じることが報告されており (Cells 2022; 11: 3376)、H3 K27M 変異を有するヒストンにおいては、ヒストンのタンパクのリジン残基にメチル基を付加する反応 (メチ

⁷⁾ 本薬 90 mg/kg 投与群について、本薬の 3 回目の投与は 75 mg/kg、4 回目の投与は 60 mg/kg、5 回目の投与以降は、45 mg/kg が投与された。

ル化)を触媒する PRC2 によるメチル化が抑制され、H3 K27 me3 が抑制されていることが報告されている (Neuro Oncol 2024; 26(Supplement_2): S92-S100)。

H3 K27 me3 はクロマチン構造を凝集させ、腫瘍増殖に関与する遺伝子発現を調節することが報告されている (Mol Cancer Res 2014; 12: 639-53 等)。びまん性正中膠腫においては、H3 K27 me3 が抑制されることにより、MYC、LIN28B 等のがん関連遺伝子等の発現が上昇することで、腫瘍増殖に関与すると考えられている (Neuro Oncol 2024; 26(Supplement_2): S92-S100)。

また、びまん性正中膠腫を含むびまん性神経膠腫において DRD2 遺伝子が高発現していることが報告されていること (Neuro Oncol 2024; 26(Supplement_2): S136-S154)、神経膠腫の一種である神経膠芽腫細胞においては DRD2 の下流の MAPK 経路等のシグナル伝達経路が活性化されることで、腫瘍増殖に寄与する旨が報告されていること (J Neurooncol 2019; 145: 97-105) を踏まえると、びまん性正中膠腫細胞においても DRD2 を介したシグナル伝達経路が腫瘍の増殖に寄与している可能性がある。

ClpP は、ミトコンドリアに局在するタンパク分解酵素であり、分子シャペロンである ClpX と複合体を形成し、変性・損傷したタンパク等を分解することでミトコンドリアのタンパク恒常性を維持する (Cancer Cell 2019; 35: 721-37.e9)。また、びまん性神経膠腫を含む一部の腫瘍細胞において ClpP の高発現が認められることが報告されており (Neuro Oncol 2024; 26(Supplement_2): S136-S154 等)、当該腫瘍細胞においては、ClpP がミトコンドリアの機能を維持することにより、腫瘍細胞の代謝、生存に寄与すると考えられている (Pharmaceuticals (Basel) 2025; 18: 1443)。ClpP が活性化されると、活性化した ClpP が電子伝達系に関与するタンパクを分解することでミトコンドリアの機能障害を引き起こし、ISR が活性化されると考えられている (Neuro Oncol 2022; 24: 1438-51)。また、H3 K27M を有するびまん性正中膠腫において、ClpP が活性化されると、 α -KG を代謝する OGDH の発現が低下するため、 α -KG 及びその代謝物である L-2HG の発現が上昇し、上昇した L-2HG がヒストンの脱メチル化酵素である Jumonji C ドメインタンパクを阻害することで、H3 K27 me3 が蓄積することが報告されている (Cancer Discov 2023; 13: 2370-93)。なお、ClpP の活性化により、①ミトコンドリアの機能障害が細胞質に伝わり ISR が活性化するメカニズム、及び②OGDH の発現が低下するメカニズムについては、現時点で不明である。

本薬は、ClpP に対するアゴニスト作用を有する低分子化合物であり、ClpP に結合し (3.1.1 参照)、ClpP を活性化させることにより (3.1.2 参照)、下記の作用を介して、アポトーシスを誘導すること (3.1.5 参照) で、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。なお、本薬は、DRD2 に対するアンタゴニスト作用も有しており、DRD2 を阻害することで、下流のシグナル伝達を阻害すること (3.1.7 参照) により、腫瘍増殖抑制作用を示す可能性もあると考える。

- 活性化した ClpP は、電子伝達系に関与するタンパクを分解することで、ミトコンドリアの機能障害 (膜電位の低下等) を引き起こし、ミトコンドリア内 ROS の産生を促進させること (3.1.3 参照) により、ISR を活性化すること (3.1.4 参照)
- 活性化した ClpP は、 α -KG 及び L-2HG の発現を上昇させることで、H3 K27 me3 の増加を引き起こすこと (3.1.6 参照) により、腫瘍の増殖に関与する MYC、LIN28B 遺伝子等の発現を調節 (Neuro Oncol 2024; 26(Supplement_2): S92-S100) すること

上記の作用機序に加えて、本薬は H3 K27M 変異を有するヒト神経膠腫由来細胞株を移植した NSG マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.8.2 参照) 等を考慮すると、びまん性正中膠腫に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

なお、*TP53* 遺伝子変異を有する細胞株において、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められなかったこと（3.1.5 参照）等を踏まえると、*TP53* 遺伝子の変異状況等が本薬に対する耐性獲得に関与する可能性があると考えられるものの、詳細な耐性獲得機序については不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、びまん性正中膠腫において、①本薬による ClpP の活性化により、ミトコンドリアの機能障害が細胞質に伝わり ISR が活性化するメカニズム及び H3 K27 me3 が増加するメカニズム、②本薬の ClpP の活性化作用によって影響を受ける因子、③びまん性正中膠腫における本薬の腫瘍増殖抑制作用における DRD2 阻害作用の寄与の程度、④本薬に対する耐性獲得機序の詳細等については、現時点で不明な点が残されていると考える。びまん性正中膠腫に対する本薬の有効性に影響を及ぼす因子に関する情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

動物における本薬の PK は、ラット等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

ラット血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：10 ng/mL）。ラット血漿及び組織中における放射能の定量は、それぞれ液体シンチレーションカウンター法及び定量的全身オートラジオグラフィー法により行われた（定量下限：それぞれ 0.461 及び 1.50 nmol・Eq./g）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄ラットに本薬 12.5 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 12.5、125 若しくは 225 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 6）。申請者は、125 及び 225 mg/kg 投与と比較して 12.5 mg/kg 投与の BA が低かった理由について、12.5 mg/kg 経口投与では血漿中本薬濃度が定量下限未満であった測定時点が多かったために AUC_{0-inf} が過小評価されたことに起因する可能性がある旨を説明している。また、本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-inf}) は、いずれの用量においても雄と比較して雌で高値を示し、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した（過小評価された可能性がある 12.5 mg/kg 経口投与時の AUC_{0-inf} を除く）。

表 6 本薬の PK パラメータ*1 (雌雄ラット、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL(F)*2 (L/h/kg)	V _z (F)*3 (L/kg)	BA*4 (%)
12.5 mg/kg (静脈内)	雄	1,670	0.492	1,671	8.4	7.5	90.6	—
	雌	1,870	0.492	1,953	5.3	6.4	48.8	—
12.5 mg/kg (経口)	雄	86.8	1	183	3.8	68.3	372	11
	雌	301	1	532	2.3	23.5	78.7	27
125 mg/kg (経口)	雄	1,035	1	8,809	2.4	14.2	49.0	53
	雌	1,847	1	16,413	4.9	7.6	54.3	84
225 mg/kg (経口)	雄	1,680	1	16,982	5.4	13.2	103	56
	雌	3,927	1	22,345	15.8	10.1	230	64

—：算出せず、*1：PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出された、*2：静脈内投与では CL、経口投与では CL/F、*3：静脈内投与では V_z、経口投与では V_z/F、*4：AUC_{0-inf} に基づき算出された

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬 31.25、62.5 若しくは 125 mg/kg を QW で 13 週間反復経口投与、又は本薬 62.5 mg/kg を BIW (2 日連続) で 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 7)。本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、いずれの用量においても雄と比較して雌で高値を示し、QW 投与で検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。申請者は、本薬の曝露量に性差が認められた理由について、本薬の代謝には CYP3A が関与すること (4.3.1 参照)、ラットにおいて CYP3A2 活性が雌と比較して雄で高値であること等から、ラットにおける CYP 分子種の性差が影響した可能性が考えられる旨を説明している。

表 7 本薬の PK パラメータ*1 (雌雄ラット、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	用法・用量	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC*3 (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 又は 2*2	31.25 mg/kg QW	346	1,330	0.25	0.25	835	3,440
	62.5 mg/kg QW	906	2,410	0.25	0.25	3,190	7,860
	125 mg/kg QW	2,860	5,980	0.25	0.50	11,900	13,000
	62.5 mg/kg BIW	1,320	2,770	0.25	0.25	—	—
85	31.25 mg/kg QW	692	1,430	0.25	0.25	1,070	2,820
	62.5 mg/kg QW	1,470	5,360	0.25	0.25	2,500	—
	125 mg/kg QW	3,190	5,480	0.25	0.25	10,100	20,300
	62.5 mg/kg BIW	2,120	2,660	0.25	0.25	5,540	—

—：算出せず、*1：PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出された、*2：QW 投与では第 1 日目、BIW 投与では第 2 日目に測定された、*3：第 1 又は 2 日目は AUC_{0-inf}、第 85 日目は AUC_{0-τ}

4.1.3 in vitro における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、P-gp 及び BCRP 阻害剤非存在下における本薬 7、70 及び 700 µmol/L の①P_{app A→B} 及び②P_{app B→A} は、それぞれ 23.4×10⁻⁶、27.1×10⁻⁶ 及び 30.6×10⁻⁶ cm/秒、並びに②10.8×10⁻⁶、17.5×10⁻⁶ 及び 24.1×10⁻⁶ cm/秒であった。なお、P-gp 及び BCRP 阻害剤 (GF120918 10 µmol/L) 存在下における本薬 7、70 及び 700 µmol/L の①P_{app A→B} 及び②P_{app B→A} は、それぞれ① 29.8×10⁻⁶、28.4×10⁻⁶ 及び 31.8×10⁻⁶ cm/秒、並びに②14.6×10⁻⁶、16.8×10⁻⁶ 及び 25.0×10⁻⁶ cm/秒であり、P-gp 及び BCRP 阻害剤非存在下における高膜透過性のメトプロロール (2 µmol/L) 及び低膜透過性のナドロール (2 µmol/L) の P_{app A→B} は、それぞれ 33.3×10⁻⁶ 及び 0.65×10⁻⁶ cm/秒であった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 225 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示した。血漿中放射能の $\text{AUC}_{0\sim\text{last}}$ に対する組織中放射能の $\text{AUC}_{0\sim\text{last}}$ の比が特に高値を示した組織は、ぶどう膜、眼、髄膜、胆汁（胆管内）、大腸壁、膀胱壁及び有色皮膚（それぞれ 4,385、869、261、102、85、50 及び 34）であった。また、ぶどう膜及び有色皮膚における放射能の $t_{1/2}$ （それぞれ 1,275 及び 37.3 時間）は血漿における放射能の $t_{1/2}$ （5.6 時間）より長かった。

申請者は、上記の結果から本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、臨床試験において、眼障害及び皮膚障害の発現割合は人種毎に一定の傾向は認められなかったこと⁸⁾等から、本薬の臨床使用時に、本薬又は本薬の代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬（0.5～20 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、それぞれ 86.2～89.6、79.4～83.1、88.0～89.8 及び 89.8～94.0% であった。

ヒト血清アルブミン（4%）と本薬（0.1～20 $\mu\text{mol/L}$ ）、又はヒト α -酸性糖タンパク（0.1%）と本薬（0.1～60 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト α -酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及び α -酸性糖タンパクへの本薬の結合率は、それぞれ 75.8～81.6 及び 65.8～93.8%であった。以上より、申請者は、ヒト血清中において、本薬はヒト血清アルブミン及びヒト α -酸性糖タンパクの両者に結合する旨を説明している。

4.2.3 血球移行性

ヒトの血液と本薬（0.1～20 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血液/血漿中濃度比は 0.61～0.71 であった。以上より、申請者は、ヒトにおいて、本薬は主に血漿に分布し、血球への分布は限定的である旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。申請者は、ラット又はウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児毒性が認められたこと（5.5 参照）から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

⁸⁾ 眼障害の発現割合：白人 86/317 例（27.1%）、黒人 5/33 例（15.2%）、アジア人（日本人以外）8/16 例（50.0%）、日本人 1/42 例（2.4%）、その他 6/13 例（46.2%）、皮膚障害の発現割合：白人 76/317 例（24.0%）、黒人 8/33 例（24.2%）、アジア人（日本人以外）4/16 例（25.0%）、日本人 10/42 例（23.8%）、その他 1/13 例（7.7%）

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体 ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、*N*-脱アルキル化、酸化、水素化又は脱水素化を受けた 22 種類の代謝物が同定され、ウサギ、イヌ及びヒトにおいて主に ONC207 (*N*-脱アルキル化体) が検出された。ヒトでは 13 種類の代謝物が検出され、M314/1 (ONC207 の一酸化、水素化体)、M402/4 (一酸化体) 及び M404/1 (一酸化、水素化体) はヒトにおいてのみ検出された。

ヒト肝ミクロソームと本薬 ($1\text{ }\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の CL_{int} 及び代謝物が検討された。その結果、タンパク濃度 0.5 及び 1 mg/mL における本薬の CL_{int} は、それぞれ 38.2 及び $35.1\text{ }\mu\text{L/min/mg protein}$ であり、主な代謝物として ONC207 が検出された。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。申請者は、当該検討結果に基づき、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考える旨を説明している。なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」及び「6.R.5 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) と本薬 (2 及び $20\text{ }\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、CYP2C8 存在下で 49.7 及び 79.5% 、CYP2C19 存在下で 63.4 及び 85.1% 、CYP2D6 存在下で 0.167 及び 0.199% 、CYP3A4 存在下で 0.145 及び 0.311% であり、検討された他の CYP 分子種存在下では 87.7% 以上であった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($2\text{ }\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の阻害剤⁹⁾ の存在下又は非存在下、NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートした。その結果、CYP3A、2C8 及び 2B6 阻害剤による本薬の代謝の阻害率は、それぞれ 82.7 、 47.4 及び 40.8% であり、検討された他の CYP 分子種阻害剤による本薬の代謝の阻害率は 24.0% 以下であった。
- ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) と本薬 ($1\text{ }\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C でインキュベート¹⁰⁾ し、本薬の代謝における各 CYP 分子種の寄与率が検討された。その結果、本薬の CYP を介した代謝における CYP2D6、3A4 及び 3A5 の寄与率はそれぞれ 11.0 、 86.6 及び 2.4% であり、検討された他の CYP 分子種の寄与率は算出されなかった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 225 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取された投与 48 時間後までの血漿中には、主に未変化体、M416/1 (二酸化、脱水素化体)、M414/1 (M416/1 の脱水素化体) 及び M402/2 (一酸化体) が認められた (血漿中総放射能の $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ に対する割合は、それぞれ 9.61 、 15.19 、 10.24 及び 8.99%)。

⁹⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$)、チオデパ ($30\text{ }\mu\text{mol/L}$)、ケルセチン ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$)、スルファフェナゾール ($2\text{ }\mu\text{mol/L}$)、チクロピジン ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$)、キニジン ($1\text{ }\mu\text{mol/L}$) 及びケトコナゾール ($0.2\text{ }\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹⁰⁾ ヒト肝ミクロソームを用いた検討では 30 分間、遺伝子組換えヒト CYP 分子種を用いた検討では 60 分間インキュベートした。

- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取された投与 48 時間後までの尿中には、主に共溶出した M312/1 (ONC207 の一酸化体) 及び M518/1 (ONC207 の二酸化、O-メチル化、グルクロン酸抱合体)、並びに共溶出した M402/2 及び M416/1 が認められ（投与放射能に対する割合は、それぞれ 3.99 及び 3.91）、未変化体はわずかであった（投与放射能に対する割合は 0.11%）。
- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、主に M392/1 (M312/1 の硫酸抱合体)、M416/1 及び M326/1 (ONC207 の二酸化、脱水素化体) が認められ、未変化体はわずかであった（投与放射能に対する割合は、それぞれ 6.40、5.95、5.19 及び 1.02%）。
- 胆管カニューレ挿入施術後のラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には、主に M326/1 及び M488/2 (M312/2-3 (ONC207 の一酸化体) のグルクロン酸抱合体) が認められ（投与放射能に対する割合は、それぞれ 4.14 及び 3.42%）、未変化体は認められなかった。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 225 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、胆管カニューレ未挿入のラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 24.99 及び 69.78% であった。また、胆管カニューレ挿入施術後のラットにおける投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 20.03、4.87 及び 61.18% であった。

申請者は、上記の結果から、ラットにおいて本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して排泄されると考える旨を説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。申請者は、本薬が脂溶性及び塩基性であること（logP 値：3.09、pKa 値：6.76 及び 4.99）等を踏まえると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、臨床用量投与時の本薬の $C_{\max}$ （約 $9.5 \mu\text{mol/L}^{11)}$ ）、本薬の血漿タンパク結合率（4.2.2 参照）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える旨を説明している。なお、本薬と CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.6 CYP3A 及び P-gp との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（ $1.5 \sim 500 \mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹²⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作

¹¹⁾ 海外第 I 相試験（ONC002a/ONC002b 試験）において、進行固形癌患者に本薬 625 mg を単回経口投与した際の $C_{\max}$ （6.2.2.2 参照）に基づく概算値

¹²⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びブフラロール、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

用が検討された。その結果、本薬は検討されたすべての CYP 分子種の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 428.6、51.3、34.9、103.2、85.3、82.7 及び 49.3 µmol/L¹³⁾ であった。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（1.5～500 µmol/L）を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹²⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質（テストステロン）の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 25.6 µmol/L であった¹⁴⁾。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞と本薬（2～200 µmol/L¹⁵⁾）を 3 日間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬の濃度依存的に CYP3A4 の mRNA 発現量が増加し、mRNA 発現量の増加は溶媒対照の最大 8.42 倍、陽性対照¹⁶⁾ の最大 8.7% であった。一方、検討された他の CYP 分子種の mRNA 発現量に明確な増加は認められなかった。

申請者は、上記の検討結果に加え、臨床用量投与時の本薬の C_{max}（約 9.5 µmol/L¹¹⁾）、本薬の血漿タンパク結合率（4.2.2 参照）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬は P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示唆された。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCKII 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬（1.5～20 µmol/L）の輸送が検討された。その結果、P-gp 非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は 0.8～1.4 であり、BCRP 非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は 0.7～1.1 であった。
- ヒト OAT1、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬（0.5～20 µmol/L）の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。
- ヒト OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCKII 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬（0.5～20 µmol/L）の輸送が検討された。その結果、MATE1 及び MATE2-K 非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。一方、OAT3 非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬（0.5～20 µmol/L）の取込み量の比は 1.3～2.0 であった。また、OAT3 非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬（0.5 µmol/L）の取込み量の比は、OAT3 阻害剤（プロベネシド 100 µmol/L）非存在下及び存在下でそれぞれ 1.1 及び 1.0 であった。

¹³⁾ CYP3A に対する IC₅₀ 値はテストステロンを用いた際の値。なお、ミダゾラムを用いた際の IC₅₀ 値は 73.3 µmol/L であった。

¹⁴⁾ K_i 値及び k_{inact} 値は算出されなかった。なお、ミダゾラムの代謝に対して本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

¹⁵⁾ 本薬 200 µmol/L でインキュベートした際に肝細胞の生存率が 0.0～1.4%に低下したことから、当該結果は誘導作用の検討から除外され、本薬 2 及び 20 µmol/L における誘導作用が検討された。

¹⁶⁾ CYP3A4 の陽性対照としてリファンピシン（25 µmol/L）が用いられた。

- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬（0.5～20 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。

また、申請者は、以下の検討結果に加え、臨床用量投与時の本薬の C_{max} （約 9.5 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁷⁾）、本薬の血漿タンパク結合率（4.2.2 参照）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OAT1、OAT3 及び MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用は生じる可能性はあると考える旨を説明している。なお、BCRP、OAT1、OAT3 及び MATE1 を介した薬物動態学的相互作用については、「4.R.1 BCRP、OAT1、OAT3 及び MATE1 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に、P-gp を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.6 CYP3A 及び P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCKII 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁷⁾の輸送に対する本薬（0.6～200 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 53.7 及び 207.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OAT1、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁸⁾の輸送に対する本薬（0.6～200 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1、OCT1 及び OCT2 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 2.5、22.9 及び 28.8 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCKII 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁹⁾の輸送に対する本薬（0.6～200 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 3.8、8.4 及び 75.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁰⁾の輸送に対する本薬（0.6～200 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 52.3 及び 36.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、以下の項に示す検討を除き、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 BCRP、OAT1、OAT3 及び MATE1 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、BCRP、OAT1、OAT3 及び MATE1 基質との薬物動態学的相互作用について、以下のよう

¹⁷⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれジゴキシン（1 $\mu\text{mol/L}$ ）及びプラゾシン（1 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

¹⁸⁾ ①OAT1 並びに②OCT1 及び OCT2 の基質として、それぞれ①p-アミノ馬尿酸（0.4 $\mu\text{mol/L}$ ）及び②テトラエチルアンモニウム（5 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

¹⁹⁾ OAT3、MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれエストロン-3-硫酸（1 $\mu\text{mol/L}$ ）、メトホルミン（2 $\mu\text{mol/L}$ ）及びメトホルミン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

²⁰⁾ OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として、それぞれエストラジオール-17 β -グルクロニド（1 $\mu\text{mol/L}$ ）及びコレシストキニン-8（0.11 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

in vitro 試験の結果から、臨床使用時において、本薬による BCRP、OAT1、OAT3 及び MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じることが示唆された（4.5.3 参照）。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬と BCRP、OAT1、OAT3 及び MATE1 基質との併用に関する注意喚起は不要と考える。

- 臨床用量投与時の本薬の $C_{\max}$ 付近では本薬が OAT1 及び OAT3 の基質の輸送を阻害する可能性はあるものの、本薬は QW 投与であることに加え、 $t_{1/2}$ は 10～20 時間程度（6.2.1 及び 6.2.2 参照）であり血中から速やかに消失することから、当該阻害作用は一過性であり、臨床的に意味のある阻害作用が生じる可能性は低いと考えること
- 臨床試験（国内第 I / II 相試験（OP-10-001 試験）40 例及び海外安全性解析集団²¹⁾ 376 例）において、本薬と BCRP、OAT1、OAT3 又は MATE1 基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、BCRP、OAT1、OAT3 及び MATE1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた経口投与及び静脈内投与による単回投与毒性試験が実施された（表 8）。概略の致死量は、ラットで 400 mg/kg（経口投与）、100 mg/kg（30 分間持続静脈内投与）及び 125 mg/kg（2 時間持続静脈内投与）、イヌで 150 mg/kg 超（経口投与）、44.4 mg/kg 超（30 分間持続静脈内投与）及び 16.7 mg/kg 超（2 時間持続静脈内投与）と判断された。単回投与後の主な急性症状として、ラット及びイヌで活動性低下、流涎、歩行異常、姿勢異常及び全身の筋硬直が認められ、ラットでは呼吸数増加、皮膚蒼白、イヌでは嘔吐、糞便異常等が認められた。

²¹⁾ ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験における安全性解析対象集団のうち、推奨用量が投与された集団

表 8 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	200、225、250、400 mg/kg	<u>早期安楽殺例</u> 400 (雌 1/1 例) 呼吸不整、努力呼吸、間歇的な突発性動作、筋攣縮 <u>生存例</u> ≥225：体重減少 250：活動性低下、歩行異常、姿勢異常、口腔分泌物、糞便減少、円背位、摂餌廃絶、立毛、皮温低下	400	4.2.3.1-2 (参考)
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0 ^{*1} 、12.5、125、225	225：活動性低下、歩行異常、姿勢異常、呼吸数増加	>225	4.2.3.1-5
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	30 分間持続投与：50、100 2時間持続投与：75、100、125、200	<30 分間持続投与> <u>死亡例</u> 100 (雄 1/1 例) 活動性低下、努力呼吸 <u>生存例</u> 100：活動性低下、鼻腔・口腔分泌物、歩行異常、全身筋硬直 <2 時間持続投与> <u>死亡・早期安楽殺例</u> 125 (雌雄各 1/1 例)、200 (雌雄各 1/1 例) 流涎、喘ぎ呼吸、間歇的な突発性動作 <u>生存例</u> 100：活動性低下、歩行異常、姿勢異常、元気消失、筋攣縮、皮膚蒼白	100 (30 分間持続投与)、125 (2 時間持続投与)	4.2.3.1-1 (参考)
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0 ^{*1} 、4.2、42、120	≥42：活動性低下、嘔吐、流涎、軟便・粘液便	>120	4.2.3.1-6
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	用量漸増 ^{*2} ：16.7、33.3、44.4	<30 分間持続投与> ≥16.7：流涎 ≥33.3：嘔気 ^{*3} 、嘔吐 44.4：軟便、活動性亢進、歩行異常、姿勢異常、全身筋硬直、起立不能 <2 時間持続投与> 16.7：一般状態変化なし	>44.4 (30 分間持続投与)、>16.7 (2 時間持続投与)	4.2.3.1-3 (参考)

*1：PBS、*2：16.7、33.3 及び 44.4 mg/kg を試験 1、3 及び 5 日目に用量漸増投与 (30 分間持続投与) し、試験 40 日目に 16.7 mg/kg を単回投与 (2 時間持続投与)、*3：33.3 mg/kg 群のみ

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験が実施された (表 9)。

ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、歩行異常、姿勢異常、活動性低下、攣縮等の錐体外路症状が認められた。申請者は当該所見について以下のように説明している。

動物で認められた錐体外路症状は、本薬の薬理作用である DRD2 阻害に関連する変化であると考えられ、血漿中薬物濃度のピークで認められ、血漿中薬物濃度の減少に伴い概ね投与後 24 時間以内に消失し、当該所見に関連した毒性学的意義のある臨床検査、肉眼所見及び病理組織学的変化は認められなかった。当該薬理作用に基づけば、理論的にはヒトにおいても錐体外路症候群が認められる可能性があるが、本薬の臨床試験及び製造販売後における錐体外路症候群の発現割合は低く、多くが軽度から中等度であり、臨床における新たな安全性上の懸念を示唆する所見は認められていない (7.R.3.5 参照) と考える。

また、イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、本薬 60 mg/kg 又は本薬 90/75/60/45 mg/kg を投与した雄の尾状核で、本薬投与に関連した軽微～軽度の単核細胞浸潤が認められた。申請者は、当該所見の発現機序は明確でないが、当該所見が認められた個体と錐体外路症状を発現した個体との相関性は認められず、当該所見に関連した組織及び神経細胞の異常や傷害性変化は認められないことから、当該所見の毒性学的意義は低いと考える旨を説明している。

ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験の無毒性量は、ラットで 125 mg/kg (QW) 及び 62.5 mg/kg (BIW)、イヌで 30 mg/kg (QW) であった。無毒性量投与時の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-t}) は、ラットで 5,480 ng/mL 及び 16,600 ng·h/mL (125 mg/kg (QW)) 並びに 2,660 ng/mL 及び 10,100 ng·h/mL (62.5 mg/kg (BIW))、イヌで 5,650 ng/mL 及び 8,020 ng·h/mL であり、臨床曝露量²²⁾と比較して AUC_{0-t} ではそれぞれ約 0.75 倍、約 0.46 倍、約 0.36 倍、 $C_{\max}$ ではそれぞれ約 1.9 倍、約 0.9 倍、約 2.0 倍であった。

なお、錐体外路系への影響について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断は「7.R.3.5 錐体外路症候群」の項に記載する。

²²⁾ 曝露－安全性解析対象集団 (Grade 3 以上の有害事象が発現した ONC006、ONC013 及び ONC014 試験の患者 264 例) における本薬 625 mg 経口投与時の推定曝露量 ($C_{\max}$ 2,850 ng/mL、 AUC_{0-168h} 22,000 ng·h/mL)

表9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌ラット (Sprague Dawley)	経口	4週間 (QW)	0*1、75、125、 225	≥75：立毛、血中ALT・ALP・コレステロール・トリグリセリド高値、肝重量高値、肝細胞空胞化、乳腺過形成 ≥125：鼻部汚れ*2、姿勢異常、旋回、ふらつき、筋緊張低下、挙上歩行、活動性低下、体重増加量低下、血中ナトリウム高値、甲状腺濾胞細胞肥大 225：腹部湿潤、口部の赤色汚れ、歩行異常、はいずり、全身性攣縮、四肢伸張、活動性亢進、努力呼吸、血中グルコース・塩化物高値、骨髄細胞密度低下	75*3	4.2.3.2 -2
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13週間 (QW又はBIW) +4週間 回復	QW投与： 0*1、31.25、62.5、125 BIW投与*4： 0*1、62.5	<u>QW投与</u> ≥31.25：血中コレステロール高値、肝重量高値、肝細胞空胞化、甲状腺濾胞細胞肥大、乳腺過形成*5 ≥62.5：血中グルコース・ナトリウム高値、甲状腺/副甲状腺重量高値*6、前胃膿疱・混合性細胞浸潤 125：血中塩化物・グロブリン高値、A/G比低値、ALP・ALT高値 <u>BIW投与</u> 62.5：摂餌量高値、血中グルコース・コレステロール・塩化物・ナトリウム・グロブリン・カルシウム高値、A/G比低値、AST・ALP高値、肝臓・甲状腺/副甲状腺・副腎・腎臓重量高値、前胃膿疱・混合性細胞浸潤、肝細胞空胞化、甲状腺濾胞細胞肥大、乳腺過形成*5 回復性：あり（AST高値*7を除く）	QW投与：125*3、 BIW投与：62.5*3	4.2.3.2 -4
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4週間 (QW)	0*1、15、30、60	≥15：軟便 ≥30：嘔吐、流涎、体重減少傾向	60*3	4.2.3.2 -3
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13週間 (QW) +4週間 回復	0*1、15、30、60、 90/75/60/45*8	<u>早期安楽殺例</u> 90/75/60/45（雄1/4例） 泡状嘔吐物、流涎、振戦、歩行異常、姿勢異常、側臥位、四肢硬直、パドリング、全身筋硬直・痙攣、よろめき歩行、活動性低下、はいずり、起立困難、運動失調、散瞳、脳脊髄液増加、脳軟化、側脳室拡張、髄膜単核細胞浸潤、尾状核単核細胞浸潤 <u>計画剖検例</u> ≥30：嘔吐、流涎、軟便 60：異常発声、活動性低下、歩行異常、姿勢異常、振戦、全身性攣縮、円背位、筋硬直、尾状核単核細胞浸潤*9 90/75/60/45：嘔吐、軟便、流涎、異常発声、振戦、歩行異常、姿勢異常、円背位、筋攣縮、活動性低下・亢進、尾状核単核細胞浸潤*9 回復性：あり	30*3	4.2.3.2 -5

*1：PBS、*2：125 mg/kg 群のみ、*3：当該用量以下の用量で認められた所見は、所見の程度が軽度であること又は関連するその他の所見が認められないこと若しくは試験実施施設の背景値等を踏まえ、毒性学的意義は低いと判断された、*4：週2回、連日投与された、*5：雌のみ、*6：62.5 mg/kg 群のみ、*7：回復期間終了時のみに認められたが、関連する病理組織学的所見は認められず、毒性学的意義は低いと判断された、*8：重篤な中枢神経系症状が認められたため投与15日目（3回目投与）に75 mg/kg、投与22日目（4回目投与）に60 mg/kg、投与29日目（5回目投与）に45 mg/kgに減量した、*9：雄のみ

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、ラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施され（表 10）、遺伝毒性は認められなかった。

表 10 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9－	0 ^{*1} 、33.3、100、333、1,000、 3,333、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0 ^{*1} 、33.3、100、333、1,000、 3,333、5,000 µg/plate		
	小核試験	ヒトリンパ芽球由来細胞 (TK6 細胞)	S9－ (4 時間)	0 ^{*2} 、30.3、105、145 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9＋ (4 時間)	0 ^{*2} 、30.3、60.7、89.3 µg/mL	陰性	
			S9－ (27 時間)	0 ^{*2} 、30.3、75.9、89.3 µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	雄 ラット (Sprague Dawley)、経口、末梢血		0 ^{*1} 、100、200、400 mg/kg/日 (QD 2 日間)	陰性	4.2.3.3.2-1

*1：PBS、*2：Ca²⁺及びMg²⁺非含有 PBS

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験の成績は提出されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験が実施された（表 11）。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されておらず、申請者は本薬の受胎能への影響について、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験において雌雄生殖器への影響は認められなかったものの（5.2 参照）、以下の点から男性及び女性の受胎能に悪影響を及ぼす可能性があるとして説明している。

- 本薬の薬理作用により DRD2 が阻害されると、プロラクチン分泌が増加し、高プロラクチン血症を介して視床下部－下垂体－性腺軸が抑制される結果、GnRH 分泌が低下し、男性における精子形成の低下、女性における無月経等が生じる可能性が想定される（StatPearls. Physiology, Prolactin：https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/（最終確認日：2026 年 7 月 3 日））。
- 精子の運動性、卵母細胞の成熟及び初期胚発生には TCA 回路を含むミトコンドリア代謝が重要であり（Heliyon 2024; 10: e38591、Reprod Biomed Online 2018; 36: 686-97）、本薬の薬理作用を介した影響として TCA 回路が阻害された場合、精子及び卵子の産生並びに初期胚発生へ悪影響を及ぼす可能性が想定される。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験において、両動物で母動物の死亡又は安楽殺が行われ、胚・胎児への影響として奇形及び変異が認められた。また、ラットでは後期吸収胚数の増加、胎児体重の低下が認められた。ラットで奇形が認められた用量 (125 mg/kg) 投与時の曝露量 (AUC₀₋₁) は 12,358 ng・h/mL であり、臨床曝露量²²⁾と比較して約 0.6 倍であった。

申請者は、上記を踏まえ、受胎能及び胚・胎児への影響について添付文書等を用いて医療現場に情報提供する旨を説明している。また、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験において臨床曝露量を下回ると見込まれる用量²³⁾で胚・胎児への悪影響が認められたこと、及び当該所見は投与した最低用量から認められ、男性患者の精液を介した本薬の胚・胎児への影響に対する安全域は不明と考えることから、①妊娠可能な女性には、本薬投与中及び最終投与後 1 カ月間²⁴⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨、及び②男性には、本薬投与中及び最終投与後 1 カ月間²⁴⁾はバリア法を用いて適切な避妊を行うよう指導する旨を、添付文書等を用いて注意喚起すると説明している。

表 11 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌 ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 7 日～ 17 日 (QD) 帝王切開： 妊娠 21 日	0 ^{*1} 、 25、62.5、 125	母動物： <u>死亡・早期安楽殺例</u> 125 (5/8 例) 頭位傾斜、協調運動障害、反応性亢進、低姿勢、 <u>計画剖検例</u> 125：浅呼吸、円背位、立毛、四肢開脚、 削瘦、皮温低下、眼液状分泌物、歩行異常、 活動性低下 胚・胎児： 125：後期吸収胚数高値、胎児体重低値、 無眼球 ^{*2} 、腎乳頭小型化 ^{*3}	— ^{*4}	4.2.3.5.2-1 (参考)
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～ 19 日 (QD) 帝王切開： 妊娠 29 日	0 ^{*1} 、10、 25、62.5、 100	母動物： <u>早期安楽殺例</u> 62.5 (6/6 例)、100 (6/6 例) 眼球色調異常、正向反射障害、四肢開脚、 低姿勢、痙攣、協調運動障害 <u>計画剖検例</u> 所見なし 胚・胎児 ^{*5} ： ≥10：前肢過屈曲 ^{*2} 、動脈幹遺残 ^{*2} 、心室中 隔膜性部欠損 ^{*2} 25：鼻孔癒合 ^{*2} 、鼻孔位置異常 ^{*2} 、短鼻 ^{*2} 、 高口蓋 ^{*3} 、歯欠損 ^{*2} 、脳形態異常 ^{*2} 、二葉性 胆嚢 ^{*3}	— ^{*4}	4.2.3.5.2-2 (参考)

*1：PBS、*2：奇形、*3：変異、*4：無毒性量の算出は行われていない、*5：100 mg/kg 群では当初初日に、62.5 mg/kg 群では妊娠 15 日又は 16 日目に全例で投与を中止し、同日に早期安楽殺したため評価可能な胎児は得られていない、

5.6 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され（表 12）、光毒性は認められなかった。

²³⁾ 胚・胎児への悪影響は、ラットでは臨床曝露量の約 0.6 倍の用量から認められた。ウサギでは、血漿中濃度の測定時点が少なく AUC_{0-∞} が算出できなかったものの、胚・胎児への悪影響が認められた 10 mg/kg 群の投与 19 日目における本薬平均血漿中濃度は曝露—安全性解析対象集団における本薬 625 mg 経口投与時の推定曝露量 (C_{max} 2,850 ng/mL) の約 0.3 倍であった。

²⁴⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、健康成人に対して本薬 625 mg を単回投与した際の t_{1/2} (9.93 時間) (6.2.2.1 参照) の 5 倍 (約 50 時間) より保守的な期間として設定された。

表 12 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 [*] 、46.4、68.1、100、147、215、316、464、681 µg/mL で 1 時間処理した後、疑似太陽光 (UV-A 照射量として 5 J/cm ²) を約 50 分間照射	PIF : 1.1 光毒性なし	4.2.3.7.7-1

* : ハンクス平衡塩溶液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、本薬の妊婦又は妊娠している可能性がある女性への投与について、以下のように説明している。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験において、臨床曝露量を下回ると見込まれる用量で後期吸収胚数増加、胎児体重低下、奇形等が認められており（5.5 参照）、本薬はヒトにおける胚・胎児発生リスクが懸念される。しかしながら、本薬の対象となるびまん性正中膠腫は、重篤で予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容され则认为る。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 小児への投与について

本薬の幼若動物を用いた試験は実施されていない。申請者は、以下の点を踏まえ、体重 10 kg 以上の小児に対する本薬の投与に際して、幼若動物を用いた試験の実施は不要と判断した旨を説明している。

- ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、体重 10 kg 以上の小児患者において発達中と考えられる中枢神経系及び肝臓への影響として、尾状核の血管周囲単核細胞浸潤及び肝細胞空胞化が認められたものの、いずれも休薬により回復性が認められた。また、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、体重 10 kg 以上の小児患者で発達中と考えられるその他の器官（骨格系、腎臓、肺、免疫系等）に毒性は認められなかった。
- 発達への影響評価を目的とした臨床試験は実施していないものの、臨床試験の安全性併合解析集団²⁵⁾の小児患者（2～12 歳未満：131 例、12～18 歳未満：48 例）と成人患者（18～65 歳未満：227 例、65 歳以上：16 例）における有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかった（7.R.3.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

²⁵⁾ 海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）に組み入れられた神経膠腫患者 422 例

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤及びカプセル剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 13）。なお、初期製剤と日本用臨床試験製剤との間の BE は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 67 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正）に従って実施された溶出試験により確認されている。なお、市販予定製剤と各臨床試験で使用された製剤間の BE については、「6.R.1 本薬の PK 等に及ぼす製剤の影響について」の項において議論する。

表 13 各臨床試験で使用された製剤

製剤		試験名
¹⁴ C 標識体を含有する経口液剤		海外第 I 相試験（ONC201-106 試験）
カプセル剤 (125 mg)	プロトタイプ製剤	海外第 I 相試験（ONC002a/ONC002b 試験、ONC005 試験、ONC014 試験）、海外第 II 相試験（ONC006 試験、ONC013 試験）、海外コンパッショネートユース（ONC016 試験）
	初期製剤	国内第 I / II 相試験（OP-10-001 試験）、海外第 I 相試験（ONC014 試験、ONC201-101 試験、ONC201-103 試験）、海外第 II 相試験（ONC006 試験、ONC013 試験）、海外コンパッショネートユース（ONC016 試験）、海外拡大試験（ONC018 試験）
	市販予定製剤	国内第 I 相試験（OP-10-002 試験）、海外第 I 相試験（ONC014 試験、ONC201-101 試験、ONC201-102 試験、ONC201-103 試験、ONC201-104 試験、ONC201-105 試験、ONC201-107 試験、ONC201-109 試験 ^{*2} ）、海外第 II 相試験（ONC006 試験、ONC013 試験）、海外コンパッショネートユース（ONC016 試験）、海外拡大試験（ONC018 試験）
	日本用臨床試験製剤	国内第 I 相試験（OP-10-002 試験）、国内第 I / II 相試験（OP-10-001 試験）
■■■■ 製剤 ^{*1}		海外第 I 相試験（ONC201-109 試験 ^{*2} ）

*1：原薬として■■■■を使用した製剤、*2：市販予定製剤と■■■■製剤との間の BE を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験であり、市販予定製剤と■■■■製剤の BE が示された

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：1.00 ng/mL）。

6.1.1 国内試験

6.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-3：OP-10-002 試験<20■■年■■月～■■月>）

健康成人 24 例（PK 解析対象は 24 例）を対象に、市販予定製剤と日本用臨床試験製剤との間の BE を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 125 mg を空腹時²⁶⁾に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 5 日間とされた。

その結果、市販予定製剤投与時に対する日本用臨床試験製剤投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.97 [0.86, 1.09] 及び 0.98 [0.93, 1.03] であり、いずれも BE の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

申請者は、上記の結果に基づき、市販予定製剤と日本用臨床試験製剤との間の BE が示された旨を説明している。

²⁶⁾ 10 時間の絶食後に本薬を投与し、投与後 4 時間絶食する。

6.1.2 海外試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-1: ONC201-103 試験 第 1 期及び第 2 期 <20 年 月 月>)

健康成人 36 例 (PK 解析対象は 36 例) を対象に、初期製剤と市販予定製剤との間の BE を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 125 mg を空腹時²⁶⁾ に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

その結果、初期製剤投与時に対する市販予定製剤投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.99 [0.92, 1.07] 及び 1.01 [0.96, 1.06] であり、いずれも BE の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。

申請者は、上記の結果に基づき、初期製剤と市販予定製剤との間の BE が示された旨を説明している。

6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: ONC201-101 試験 パート B2 (第 1 期及び第 2 期) <20 年 月 月~20 年 月 月>)

健康成人 30 例 (PK 解析対象は 30 例) を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 (市販予定製剤) 625 mg を空腹時²⁷⁾ 又は高脂肪食²⁸⁾ の摂取後 10 分以内に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.61 [0.55, 0.67] 及び 1.00 [0.95, 1.06] であった。また、本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与でそれぞれ 0.75 及び 2.25 時間であった。

なお、食事の影響については、「6.R.2 食事の影響について」の項に記載する。

6.1.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-1: ONC201-107 試験 <20 年 月 月~ 月 月>)

健康成人 16 例 (PK 解析対象 16 例) を対象に、ラベプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目に本薬 625 mg を空腹時²⁶⁾ に単回経口投与、第 4~9 日目にラベプラゾール 20 mg を空腹時²⁹⁾ に QD 反復経口投与、第 10 日目にラベプラゾール 20 mg 及び本薬 625 mg を空腹時³⁰⁾ に単回経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与に対するラベプラゾール併用投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.97 [0.86, 1.09] 及び 1.02 [0.95, 1.10] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇は本薬の曝露量に影響を及ぼさないと考える旨を説明している。

²⁷⁾ 10 時間の絶食後に投与する。

²⁸⁾ 総カロリー 800~1,000 kcal のうち、脂質 50%以上を含む。

²⁹⁾ 10 時間の絶食後に投与し、投与後 2 時間絶食する。

³⁰⁾ 10 時間の絶食後にラベプラゾールを投与し、ラベプラゾール投与後 2 時間絶食した後に本薬を投与し、本薬投与後 2 時間絶食する。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-6 : OP-10-001 試験<2020 年 3 月~2020 年 12 月>)

再発又は増悪した神経膠腫患者 40 例 (第 I 相パート³¹⁾ 9 例、第 II 相パート³²⁾ 31 例 (PK 解析対象はそれぞれ 9 例及び 30 例)) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、125、250、375、500 又は 625 mg を空腹時³³⁾ に QW で経口投与することとされた。なお、本薬の用量レベル (用量レベルは 7.1.2.1 項参照) は体重区分別で設定されており、本薬初回投与時の用量レベルは、第 I 相パートでは 3 例がレベル 1、6 例がレベル 2、第 II 相パートでは 30 例がレベル 2 であった。

第 I 相パートにおける本薬初回投与後の本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14 初回投与後の本薬の PK パラメータ (第 I 相パート)

用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
375	3 ^{*2}	1,719±333	1.90 (1.85, 2.08)	11,832±5,394	6.41±1.08
500	3 ^{*3}	3,356±2,357	1.92 (0.68, 1.92)	22,950±12,567	22.2±3.99
625	3	1,864±392	2.03 (1.92, 2.15)	17,787±7,608	18.3±9.95

平均値±標準偏差、*1：中央値 (最小値, 最大値)、*2：体重 30 kg 以上 45 kg 未満 1 例、体重 45 kg 以上 60 kg 未満 2 例、*3：体重 45 kg 以上 60 kg 未満 2 例、体重 60 kg 以上 1 例

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : ONC201-101 試験 パート A<2020 年 1 月~2020 年 12 月>)

健康成人 15 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期は本薬 125 mg、第 2 期は本薬 375 mg、第 3 期は 625 mg を空腹時²⁷⁾ に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

本薬の PK パラメータは表 15 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加した。

表 15 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
125	15	829 (36.6)	0.75 (0.50, 1.50)	2,909 (41.5)	10.3 (31.6)
375	15	2,501 (37.6)	0.75 (0.50, 2.50)	10,498 (33.5)	9.96 (26.2)
625	15	3,830 (29.7)	0.75 (0.50, 2.00)	17,354 (32.3)	9.93 (26.2)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*：中央値 (最小値, 最大値)

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : ONC002a/ONC002b 試験<2020 年 1 月~2020 年 12 月>)

進行固形癌患者 57 例 (PK 解析対象は 57 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 125、250、375、500 若しくは 625 mg を Q3W、又は 375 若しくは 625 mg を QW で空腹時³⁴⁾ に経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

³¹⁾ 第 I 相パートは 17 歳以上の患者が対象とされた。

³²⁾ 第 II 相パートは 17 歳未満 25 例、17 歳以上 6 例が組み入れられた。

³³⁾ 食事の前 2 時間から食後 2 時間まで本薬は投与しないこととされた。

³⁴⁾ 本薬の投与前 2 時間及び投与後 2 時間は絶食とされた。

表 16 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
125	初回投与後	1	1,160	0.47	9,047	10.7
250	初回投与後	1	411	2.00	3,061	6.34
375	初回投与後 ^{*2}	4	2,109 (109.6)	2.08 (1.92, 2.22)	18,184 (109.2)	11.6 (127.6)
	QW 4 回目投与後	3	1,688 (102.9)	1.97 (1.92, 2.00)	19,834 (100.2)	11.2 ^{*3}
500	初回投与後	1	4,570	0.48	26,927	9.74
625	初回投与後 ^{*2}	43	3,075 (107.2)	1.92 (0.37, 3.95)	29,199 (106.5)	11.3 (119.3)
	QW 4 回目投与後	16	3,045 (108.3)	1.86 (0.50, 4.00)	31,889 (107.2)	17.6 (128.8) ^{*4}

幾何平均値（幾何変動係数％）（1 例の場合は個別値）、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：Q3W 投与及び QW 投与の合算値、*3：1 例、*4：12 例

6.2.2.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：ONC005 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

進行固形癌患者及び多発性骨髄腫患者 32 例（PK 解析対象は 24 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 125、250、500 若しくは 625 mg を Q3W、又は 250、375、500 若しくは 625 mg を QW で経口投与することとされた。

本薬初回投与後の本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17 初回投与後の本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
125	6	645 (108.4)	1.99 (0.52, 2.00)	5,672 (109.1)	9.37 (132.6)
250 ^{*2}	5	2,673 (105.3)	0.50 (0.47, 2.05)	23,213 (108.0)	9.37 (136.9)
375	4	3,235 (106.0)	2.02 (0.50, 4.00)	37,274 (105.0)	11.6 (115.3)
500 ^{*2}	6	3,481 (106.6)	2.00 (0.50, 4.00)	36,288 (103.2)	13.0 (128.9)
625 ^{*2}	3	3,931 (108.0)	2.00 (0.50, 2.18)	32,033 (104.8)	12.9 (111.5)

幾何平均値（幾何変動係数％）、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：Q3W 投与及び QW 投与の合算値

6.2.2.4 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2：ONC201-106 試験＜20 年 月～ 月＞）

健康成人 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 625 mg を空腹時²⁷⁾に単回経口投与することとされた。

投与 72 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び ONC207（N-脱アルキル化体）が検出された（血漿中総放射能の AUC_{0-last}に対する割合は、それぞれ 32.8 及び 31.5%）。

投与 168 時間後まで³⁵⁾の放射能の尿中排泄率（投与放射能に対する割合、以下、同様）は 67.1%であり、主に M294/1（ONC207 の脱水素化体）及び ONC207 が検出され（11.2 及び 10.5%）、その他の代謝物はいずれも 8.38%以下であり、未変化体は M416/2（酸化及び脱水素化を受けた化合物）と共溶出した（3.76%）。投与 144 時間後まで³⁶⁾の放射能の糞中排泄率は 19.6%であり、代謝物はいずれも 4.33%以下であり、未変化体はわずかに検出された（0.07%）。以上より、申請者は、本薬は主に肝代謝により消失し、本薬の代謝物は主に尿中に排泄されると考える旨を説明している。

³⁵⁾ 放射能の尿中排泄率及び尿中代謝物の割合が評価された期間は、投与 72 時間後までが 1 例、投与 96 時間後までが 2 例、投与 120 時間後までが 2 例、投与 168 時間後までが 1 例であった。

³⁶⁾ 放射能の糞中排泄率及び糞中代謝物の割合が評価された期間は、投与 72 時間後までが 1 例、投与 96 時間後までが 2 例、投与 120 時間後までが 1 例、投与 144 時間後までが 2 例であった。

6.2.3 薬物相互作用試験（CTD 5.3.1.2-1：ONC201-103 試験<20 年 月～ 月>）

本薬と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に、健康成人を対象とした臨床試験が実施された（表 18）。

表 18 併用薬が本薬の PK に及ぼす影響（本薬の被相互作用薬としての検討）

試験名	本薬の用法・用量 (経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (経口投与)	例数 ^{*1}	幾何平均値の比 ^{*2} [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{0-inf}
ONC201-103 試験	第 2 期第 1 日目及び第 3 期第 5 日目に 125 mg を単回投与 ^{*3}	イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	第 3 期第 1～8 日目に 200 mg を QD 投与	18/18 ^{*4}	1.93 [1.76, 2.12]	4.48 [4.04, 4.97]

^{*1}: 併用時/非併用時、^{*2}: 非併用時に対する併用時の比、^{*3}: 各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた、^{*4}: AUC_{0-inf} は 15/15

本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用に関する注意喚起については、「6.R.5 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.4 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-1：ONC201-104 試験<20 年 月～20 年 月>）

重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min 未満）を有する患者 8 例（PK 解析対象は 8 例）並びに重度の腎機能障害を有する患者に年齢、BMI 及び性別を対応させた健康成人 8 例（PK 解析対象は 8 例）を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 375 mg を空腹時²⁷⁾に単回経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。なお、本薬の血漿タンパク非結合率³⁷⁾は、健康成人及び重度の腎機能障害を有する患者でそれぞれ 3.20 及び 3.24%であった。

表 19 腎機能障害の程度別の本薬の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害を有する患者/健康成人)	
				C _{max}	AUC _{0-inf}
正常	8	2,321 (24.2)	9,373 (62.6)	—	—
重度	8	2,621 (23.6)	13,733 (33.7)	1.13 [0.92, 1.39]	1.47 [0.97, 2.21]

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出なし

腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.R.3 腎機能障害を有する患者における本薬の投与について」の項に記載する。

6.2.5 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-2：ONC201-105 試験<20 年 月～ 月>）

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者 8 例（PK 解析対象は 8 例）並びに中等度の肝機能障害を有する患者に年齢、BMI 及び性別を対応させた健康成人 8 例（PK 解析対象は 8 例）を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 125 mg を空腹時²⁶⁾に単回経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。なお、本薬の血漿タンパク非結合率³⁷⁾は、健康成人及び中等度の肝機能障害を有する患者でそれぞれ 2.05 及び 2.06%であった。

³⁷⁾ 投与 0.5、1、24 時間後における本薬の血漿タンパク非結合率の平均値

表 20 肝機能障害の程度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
				C _{max}	AUC _{0-inf}
正常	8	604 (44.5)	3,924 (63.8)	—	—
中等度	8	731 (29.3)	6,085 (23.2)	1.21 [0.88, 1.67]	1.55 [1.05, 2.29]

幾何平均値 (幾何変動係数%)、—：算出なし

肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.R.4 肝機能障害を有する患者における本薬の投与について」の項に記載する。

6.2.6 QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-1 : ONC201-102 試験パート 2<20 年 月~20 年 月>)

健康成人 30 例 (PK 解析対象は 29 例) を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした無作為化二重盲検³⁸⁾ 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、モキシフロキサシン 400 mg、本薬 750 mg 又はプラセボを空腹時²⁷⁾ に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

本薬投与 0.75~8 時間後における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%CI の上限は 10 ms 超であった³⁹⁾。なお、陽性対照であるモキシフロキサシンの t_{max} (中央値 : 2.0 時間) 付近における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%CI の下限は 5 ms 超であった。また、本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
750	29	4,262 (27.7)	0.78 (0.53, 2.50)	20,112 (33.6)	20,444 (34.8)	8.10 (25.5)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、* : 中央値 (最小値, 最大値)

申請者は、上記の結果に基づき、本薬は QT 間隔延長を引き起こす可能性がある旨を説明している。なお、QT 間隔延長に関する本薬の安全性については「7.R.3.3 QT 間隔延長」の項に記載する。

6.2.7 PPK 解析

海外第 I 相試験 (ONC002a/ONC002b 試験、ONC005 試験、ONC014 試験及び ONC201-101 試験) 及び海外第 II 相試験 (ONC006 試験及び ONC013 試験) で得られた本薬の PK データ (413 例、3,566 測定時点)⁴⁰⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM ver7.5.1)。なお、本薬の PK は、ラグタイムのある 1 次吸収過程及び線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の CL/F、Q/F、Vc/F 及び Vp/F に対する共変量として体重を組み込んだ基本モデルを用いて、①CL/F、Q/F、Vc/F 及び Vp/F、②K_a、並びに③相対 BA に対する共変量として、それぞれ①疾患状態 (健康成人又は患者)、年齢、性別、人種、肝障害の有無、クレアチニンクリアランス、アル

³⁸⁾ 陽性対照であるモキシフロキサシンの投与は非盲検とされた。

³⁹⁾ 本薬投与 5 時間後に $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%CI の上限は最大値 (16.48 ms) となった。

⁴⁰⁾ 解析対象とされた被験者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。疾患状態 : 健康成人 63 例、患者 350 例、年齢 : 31.0 (3.00, 90.0) 歳、体重 : 70.3 (11.8, 158) kg、性別 : 男性 219 例、女性 194 例、人種 : 白人 307 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 37 例、アジア人 19 例、その他 6 例、不明 44 例、ALT : 22.0 (5.00, 190) U/L、AST : 22.0 (1.10, 119) U/L、アルブミン : 4.30 (2.20, 9.40) g/dL、クレアチニンクリアランス : 137 (30.4, 661) mL/min

ブミン、併用薬⁴¹⁾の有無、②疾患状態（健康成人又は患者）、年齢、性別、人種及び併用薬⁴¹⁾の有無、③併用薬⁴¹⁾の有無が検討された。

その結果、(i) CL/F、(ii) Q/F、(iii) Vc/F 及び (iv) Vp/F に対する共変量として、それぞれ (i) 体重及びアルブミン、(ii) 体重、(iii) 体重、アルブミン及び疾患状態、並びに (iv) 体重及びアルブミンが選択され⁴²⁾、本薬の相対 BA 及び K_a に対する有意な共変量は選択されなかった。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第 I 相試験（ONC014 試験）及び海外第 II 相試験（ONC006 試験及び ONC013 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。当該試験における用法・用量は、申請用法・用量と同一、又は投与頻度が低い設定であった（7.R.5.1 参照）。なお、本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-168h}）は PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された。

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

びまん性神経膠腫患者における、本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-168h}）と奏効率（2 歳超のびまん性神経膠腫患者）及び OS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効率及び OS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-168h}）と有害事象⁴³⁾との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.9 PK の国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 健康成人について、日本人健康成人（OP-10-002 試験）及び外国人健康成人（ONC201-101 試験、ONC201-103 試験及び ONC201-109 試験）において、本薬 125 mg を空腹時に単回経口投与した際の PK パラメータは表 22 のとおりであり、日本人と外国人との間で本薬の曝露量は類似していた。

表 22 本薬単回投与時における日本人と外国人との間の曝露量の比較

用量 (mg)	人種	試験名	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC* (ng・h/mL)
125	日本人	OP-10-002 試験	24	937±370	3,489±1,865
	外国人	ONC201-101 試験（パート A）	15	872±255	3,112±1,096
		ONC201-101 試験（パート B1）	18	1,015±261	3,460±1,098
		ONC201-103 試験（第 1 期及び第 2 期）	36	816±255	4,167±1,286
		ONC201-109 試験	35	852±275	4,045±1,690

平均値±標準偏差、*：OP-10-002 試験では AUC_{0-72h}、OP-10-002 試験以外では AUC_{0-last}

⁴¹⁾ CYP3A 阻害剤、制酸剤（プロトンポンプ阻害剤、H₂受容体拮抗剤）、デキサメタゾン

⁴²⁾ 体重 70.3 kg の患者に対する体重 19.8 kg 及び 112.39 kg の患者における AUC の比はそれぞれ 2.2 及び 0.74、アルブミン 4.3 g/dL の患者に対するアルブミン 3.4 及び 4.9 g/dL の患者における AUC の比はそれぞれ 1.6 及び 0.77、患者に対する健康成人における AUC の比は 1.0 と推定された。

⁴³⁾ Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の神経学的な有害事象及び Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象（非感染性脳症/せん妄、錐体外路症候群、トルサード・ド・ポワント/QT 間隔延長及び血栓塞栓症）

- 成人患者について、日本人患者（OP-10-001 試験）及び外国人患者（ONC002a 試験及び ONC002b 試験）における本薬初回投与時の PK パラメータは表 23 のとおりであった。日本人患者では外国人患者と比較して曝露量が低い傾向が認められたものの、外国人患者における曝露量の分布の範囲内であったことから、日本人患者と外国人患者との間で曝露量に明確な差異は認められなかったと考える。

表 23 本薬初回投与時における日本人患者と外国人患者との間の曝露量の比較

用量 (mg)	人種	試験名	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)
375	日本人	OP-10-001 試験	3	1,719±333	11,832±5,394
	外国人	ONC002a 試験、ONC002b 試験	4	2,548±1,881	24,188±21,748
500	日本人	OP-10-001 試験	3	3,356±2,357	22,950±12,567
	外国人	ONC002a 試験、ONC002b 試験	1	4570	26,927
625	日本人	OP-10-001 試験	3	1,864±392	17,787±7,608
	外国人	ONC002a 試験、ONC002b 試験	43	3,594±2,297	36,587±33,925

平均値±標準偏差（1 例の場合は個別値）

- 小児患者について、日本人患者（OP-10-001 試験）及び外国人患者（ONC014 試験）における本薬初回投与 2、4 及び 24 時間後の血漿中本薬濃度は表 24 のとおりであり、日本人患者と外国人患者との間で血漿中本薬濃度は類似していた。

表 24 初回投与後の血漿中本薬濃度（第Ⅱ相パート）

用量 (mg)	体重区分	人種	例数	C _{2h} (ng/mL)	C _{4h} (ng/mL)	C _{24h} (ng/mL)
250	15 kg 以上 30 kg 未満	日本人	10	1,774±774	1,390±849	55.9±37.6
		外国人	34	2,558±1,108	1,484±775	82.2±65.9*2
375	30 kg 以上 45 kg 未満	日本人	9	1,669±782	1,378±733	161±141
		外国人	16	2,243±882	1,358±624	132±122*3
	45 kg 以上 60 kg 未満	日本人*1	1	1,968	713	81.5
		外国人	2	1,030、2,940	1660*4	262*4
500	45 kg 以上 60 kg 未満	日本人	2	507、2,581	1,296、1,587	106、364
		外国人	14	2,932±1,165*5	1,683±759*6	261±178*6
625	60 kg 以上	日本人	2	2,051、2,907	1,212、2114	269、834
		外国人	10	2,427±909	1,586±388*7	250±161*7

平均値±標準偏差（1 又は 2 例の場合は個別値）、*1：4 カプセル（500 mg）のうち 1 カプセルを吐き出したため、本薬の投与量は 375 mg であった、*2：28 例、*3：14 例、*4：1 例、*5：12 例、*6：13 例、*7：9 例

- 本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加すること（6.2.2.1 参照）、本薬は主に CYP3A4 により代謝され（4.3.1 参照）当該代謝酵素は民族的要因の影響を受けにくいこと等から、本薬の PK は民族的な影響を受けにくいと考えられる。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 本薬の PK 等に及ぼす製剤の影響について

主な臨床試験で使用された製剤は表 25 のとおりであり、初期製剤と市販予定製剤、市販予定製剤と日本用臨床試験製剤、及び初期製剤と日本用臨床試験製剤について、それぞれ BE が確認されている（6.1、6.1.1.1 及び 6.1.2.1 参照）。

表 25 主な臨床試験で使用された製剤

主な臨床試験	使用された製剤（いずれも 125 mg カプセル剤）
国内第 I / II 相試験（OP-10-001 試験）	初期製剤、日本用臨床試験製剤
海外第 II 相試験（ONC006 試験）	プロトタイプ製剤、初期製剤、市販予定製剤
海外第 II 相試験（ONC013 試験）	プロトタイプ製剤、初期製剤、市販予定製剤
海外第 I 相試験（ONC014 試験）	プロトタイプ製剤、初期製剤、市販予定製剤
海外コンパッションネートコース（ONC016 試験）	プロトタイプ製剤、初期製剤、市販予定製剤
海外拡大試験（ONC018 試験）	初期製剤、市販予定製剤

機構は、本薬の臨床的有用性の評価は、本承認申請にあたり提出された複数の臨床試験成績に基づき評価されること（7.R.1 参照）に加え、各臨床試験において異なる複数の製剤が使用されていることを踏まえ、市販予定製剤と各臨床試験において使用された製剤間の BE について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

主な臨床試験で使用された製剤（プロトタイプ製剤、初期製剤、市販予定製剤及び日本用臨床試験製剤）の差異が本薬の PK に及ぼす影響について、プロトタイプ製剤とそれ以外の製剤（初期製剤、日本用臨床試験製剤及び市販予定製剤）との間の BE は検討されていないものの、下記の点等を考慮すると、プロトタイプ製剤を使用した場合とそれ以外の製剤を使用した場合との間で、本薬の PK に明確な差異が生じる可能性は低いと考える。

- プロトタイプ製剤と初期製剤の処方上の差異は、賦形剤である [] の違い⁴⁴⁾のみであり、当該差異が本薬の溶出及び吸収過程に及ぼす影響は限定的と考えること。さらに、初期製剤と市販予定製剤及び日本用臨床試験製剤はそれぞれ BE が確認されていることから、プロトタイプ製剤を投与した場合においても、初期製剤、市販予定製剤及び日本用臨床試験製剤を投与した場合と同様の PK が得られると考えること
- プロトタイプ製剤、初期製剤及び市販予定製剤を用いて同一の試験条件⁴⁵⁾ で溶出試験を実施した結果、[] 分時点における溶出率はいずれの製剤も概ね [] % であり、いずれの製剤においても本薬は []⁴⁶⁾ すると考えられ、また、本薬の t_{max} は 1~2 時間程度であり速やかに体内に吸収されること
- ONC006 試験及び ONC013 試験において、本薬を空腹時に投与したときの投与 2 時間後の血漿中本薬濃度は表 26 のとおりであり、各試験内でプロトタイプ製剤を使用した集団と初期製剤、日本用臨床試験製剤及び市販予定製剤を使用した集団との間で、血漿中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと

表 26 血漿中本薬濃度の比較

臨床試験	集団	例数	C _{2h} (ng/mL)
ONC006 試験	プロトタイプ製剤を使用した集団	43	2,458±884
	初期製剤、日本用臨床試験製剤及び市販予定製剤を使用した集団	26	2,763±1,354
ONC013 試験	プロトタイプ製剤を使用した集団	7	3,431±2,795
	初期製剤、日本用臨床試験製剤及び市販予定製剤を使用した集団	38	2,454±1,002

平均値±標準偏差

⁴⁴⁾ プロトタイプ製剤及び初期製剤でそれぞれ [] 及び [] %

⁴⁵⁾ 装置：[] 法（[] 回転）、試験液：[]、試験液量：[] mL、時間：[] 分

⁴⁶⁾ 初期製剤、日本用臨床試験製剤及び市販予定製剤を用いた溶出試験において、[] によらず [] 分時点で平均 [] % 以上の溶出が認められている（装置：[] 法（[] 回転）、試験液：[] 又は []、[] 又は [] 及び []、試験液量：[] mL）

なお、本薬のプロトタイプ製剤が使用された臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験及び ONC014 試験）における、①プロトタイプ製剤のみが投与された集団（ONC006 試験 47 例、ONC013 試験 10 例、ONC014 試験 11 例）、②プロトタイプ製剤及びそれ以外の製剤が投与された集団（ONC006 試験 6 例、ONC013 試験 8 例、ONC014 試験 14 例）、③プロトタイプ製剤以外の製剤が投与された集団（ONC006 試験 30 例、ONC013 試験 47 例、ONC014 試験 93 例）の各集団について、例数が限られており評価には限界があるものの、製剤の違いが有効性⁴⁷⁾ 及び安全性⁴⁸⁾ に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

プロトタイプ製剤を使用した場合とそれ以外の製剤との間で BE は示されていないことから評価には限界があるものの、上記の PK に関する申請者の説明は一定の理解は可能であり、PK の観点から、異なる製剤を使用した臨床試験成績に基づいて本薬の臨床的有用性を評価することに明らかな支障はないと考える。

6.R.2 食事の影響について

申請者は、食事と本薬投与のタイミングについて、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（ONC201-101 試験）において、空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で本薬の C_{max} が約 39%低下することが示された（6.1.2.2 参照）。また、食事の 2 時間前から食後 2 時間までは本薬を投与しない旨が規定された主な臨床試験（OP-10-001 試験、ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験、ONC016 試験及び ONC018 試験）において、本薬の臨床的有用性が示されたと考えること（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、用法・用量において、本薬は空腹時に投与する旨を設定した。一方で、下記の点等を考慮すると、食事と本薬投与とのタイミングを具体的に規定する必要はないと考える。

- 主な臨床試験において、1 日における本薬の投与時間は規定せずに食間に本薬を投与したことから、食事と本薬投与とのタイミングを具体的に設定せずとも問題は生じないと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

用法・用量において、本薬は空腹時に投与する旨を明記するとの申請者の説明を了承した。ただし、下記の点を考慮すると、用法・用量に関連する注意の項において、食事の 2 時間前から食後 2 時間までの間は本薬の投与を避ける旨を注意喚起する必要があると判断した（7.R.5 参照）。

- 海外第 I 相試験（ONC201-101 試験）において、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で低下したこと
- 主な臨床試験において、食事の 2 時間前から食後 2 時間までは本薬を投与しない旨が規定されており、食事の 2 時間前から食後 2 時間の間に本薬を QW 経口投与した場合の有効性への影響は不明であること

⁴⁷⁾ 奏効率：①ONC006 試験 0%、ONC013 試験 0%、ONC014 試験 0%、②ONC006 試験 16.7%、ONC013 試験 37.5%、ONC014 試験 21.4%、③ONC006 試験 10.0%、ONC013 試験 10.6%、ONC014 試験 10.8%

全生存期間（中央値）：①ONC006 試験 235 日、ONC013 試験 98 日、ONC014 試験 168 日、②ONC006 試験 1,844 日、ONC013 試験 564 日、ONC014 試験 365 日、③ONC006 試験 251 日、ONC013 試験 434 日、ONC014 試験 317 日

⁴⁸⁾ 全有害事象：①ONC006 試験 97.9%、ONC013 試験 100%、ONC014 試験 100%、②ONC006 試験 100%、ONC013 試験 100%、ONC014 試験 100%、③ONC006 試験 100%、ONC013 試験 93.6%、ONC014 試験 98.9%

重篤な有害事象：①ONC006 試験 27.7%、ONC013 試験 60.0%、ONC014 試験 36.4%、②ONC006 試験 66.7%、ONC013 試験 50.0%、ONC014 試験 50.0%、③ONC006 試験 36.7%、ONC013 試験 40.4%、ONC014 試験 50.5%

6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（ONC201-104 試験）の結果（6.2.4 参照）に加えて、下記の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節及び注意喚起は不要と考える。

- 重度の腎機能障害を有する患者に本薬 375 mg を投与したときの本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人と比較してそれぞれ 1.13 倍及び 1.47 倍であり（6.2.4 参照）、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加したこと（6.2.2.1 参照）を踏まえると、重度の腎機能障害を有する患者に本薬 625 mg を投与した場合の曝露量は、曝露量と安全性との関連（6.2.8.2 参照）において Grade 3 以上の有害事象の発現割合の増加が認められなかった曝露の範囲内であると考えられること
- 海外第 I 相試験（ONC201-106 試験）における尿中未変化体排泄率の結果（6.2.2.4 参照）から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと
- 主な臨床試験に組み入れられた腎機能障害⁴⁹⁾を有する患者における有害事象の発現状況は、以下のとおりであったこと
 - 国内第 I / II 相試験（OP-10-001 試験）では、腎機能障害を有する患者は 2 例（いずれも軽度）組み入れられ、いずれの患者においても重篤な有害事象は認められなかった。
 - 本薬の推奨用量を投与された海外安全性解析集団（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）では、腎機能障害を有する患者は 4 例（いずれも軽度）組み入れられ、いずれの患者においても重篤な有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中等度以下の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、PPK 解析においてクレアチニンクリアランス（解析対象における中央値（最小値，最大値）：137（30.4, 661）mL/min）が共変量として選択されなかったこと（6.2.7 参照）等も踏まえると、当該患者に対する本薬の用量調節及び注意喚起は不要と考える。

また、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である旨の申請者の説明を了承した。ただし、曝露量と安全性の関連（6.2.8.2 参照）は本薬を申請用法・用量と同一又は低頻度で投与したときの曝露量を用いて評価されていることから、重度の腎機能障害を有する患者に本薬を申請用法・用量で投与した場合の曝露量は当該評価の曝露範囲を超える可能性があること等を踏まえると、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する旨を注意喚起することが適切と判断した。

6.R.4 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節及び注意喚起は不要と考える。

- 中等度の肝機能障害を有する患者に本薬 125 mg を投与したときの本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人と比較してそれぞれ 1.21 倍及び 1.55 倍であり（6.2.5 参照）、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加したこと（6.2.2.1 参照）を踏まえると、中等度の肝機能障害を有する患者に本薬 625 mg

⁴⁹⁾ ベースライン時の血清クレアチニン値が基準値上限超～1.5 倍では軽度（Grade 1）、1.5 倍超～3 倍では中等度（Grade 2）、3 倍超～6 倍では重度（Grade 3）、6 倍超では重度（Grade 4）の腎機能障害と分類された。

を投与した場合の曝露量は、曝露量と安全性との関連（6.2.8.2 参照）において Grade 3 以上の有害事象の発現割合の増加が認められなかった曝露の範囲内であると考えられること

- 主な臨床試験において、肝機能障害⁵⁰⁾の程度別の有害事象の発現状況は、以下のとおりであったこと
 - 国内第 I / II 相試験（OP-10-001 試験）では、肝機能障害を有する患者は 4 例（軽度：3 例、中等度：1 例）組み入れられ、いずれの患者においても重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。
 - 本薬の推奨用量を投与された海外安全性解析集団（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）では、肝機能が正常の患者（269 例）並びに軽度、中等度又は重度（Grade 3）の肝機能障害を有する患者（それぞれ 98、8 及び 1 例）における①全有害事象、②因果関係が否定できない全有害事象、③重篤な有害事象及び④死亡に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①92.2、93.9、100 及び 100%、②50.2、50.0、62.5 及び 100%、③31.2、35.7、50.0 及び 100%、④9.3、7.1、12.5 及び 0%であり、軽度及び中等度の肝機能障害と有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

一方、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験は少なく、当該患者に対する本薬投与の安全性は明確ではないことから、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する申請者の説明を了承した。

中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、曝露量と安全性の関連（6.2.8.2 参照）は本薬を申請用法・用量と同一又は低頻度で投与したときの曝露量を用いて評価されていることから、中等度の肝機能障害を有する患者に本薬を申請用法・用量で投与した場合の曝露量は当該評価の曝露範囲を超える可能性があること等を踏まえると、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する旨を注意喚起することが適切と判断した。

6.R.5 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬は CYP3A4 の基質であること（4.3.1 参照）、及びイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）の併用投与により本薬の曝露量が増加したこと（6.2.3 参照）から、PBPK モデルを用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 21 を使用した。本薬の吸収モデルには ADAM モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルを選択した。本薬の代謝における CYP3A の寄与率は、*in vitro* 試験の結果（4.3.1 参照）及び ONC201-103 試験の結果から 80%と設定した。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値等を用いた。なお、下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切と考える。

⁵⁰⁾ ベースライン時の ALT 値又は AST 値が基準値超～3 倍では軽度（Grade 1）、3 倍超～5 倍では中等度（Grade 2）、5 倍超～20 倍では重度（Grade 3）、20 倍超では重度（Grade 4）の肝機能障害と分類された。

- 海外第 I 相試験（ONC201-101 試験及び ONC201-107 試験）等で得られた本薬の曝露量の実測値及び血漿中濃度推移と上記の PBPK モデルで得られた推定値及び血漿中濃度推移は概ね一致したこと
- 本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本薬の曝露量の比について、海外第 I 相試験（ONC201-103 試験）で得られた実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと

上記の PBPK モデルを用いて、本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤併用投与時における $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比を推定した結果は、表 27 のとおりであった。

表 27 CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響

併用薬	実測値 又は予測値	幾何平均値の比*1	
		$C_{\max}$	AUC*2
イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）	実測値*3	1.93	4.29
エリスロマイシン（中程度の CYP3A 阻害剤）	予測値	1.71	4.62
フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）		1.51	2.68
シメチジン（弱い CYP3A 阻害剤）		1.50	2.48
		1.28	1.42
リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）	予測値	0.33	0.17
エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）		0.57	0.35

*1：本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤又は誘導剤併用投与時の比、*2：イトラコナゾールでは $AUC_{0-\text{last}}$ 、イトラコナゾール以外では $AUC_{0-\infty}$ 、*3：海外第 I 相試験（ONC201-103 試験）の成績（6.2.3 参照）

以上の検討結果を踏まえ、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、下記のように考える。

- 中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用による本薬の曝露量の増加の程度を考慮すると、臨床試験における本薬曝露量を明らかに超えるため、安全性に懸念が生じる可能性があることから、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避けるべきであると考え。また、以下の点を考慮すると、成人及び 52.5 kg 以上の小児患者において、やむを得ず中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用する場合は、強い CYP3A 阻害剤との併用時は本薬を 375 mg、中程度の CYP3A 阻害剤との併用時は本薬を 500 mg に減量することが適切と考える。一方で、現時点では 52.5 kg 未満の小児患者に対する中程度以上の CYP3A 阻害剤の併用時の適切な減量用量を設定することが困難であることから、用量調節に関する情報は無い旨を注意喚起する（下表）。
 - 強い CYP3A 阻害剤との併用時に本薬を 40%減量した 375 mg、及び中程度の CYP3A 阻害剤との併用時に本薬を 20%減量した 500 mg を投与することで、本薬 625 mg を単独投与したときと比較して本薬の $C_{\max}$ がそれぞれ 1.2 及び 1.2 倍、AUC がそれぞれ 2.4 及び 2 倍になると想定されるものの、本薬の曝露量と安全性との関連（6.2.8.2 参照）を考慮すると、安全性に臨床問題となる懸念は生じないと考えること
 - 本薬は主に CYP3A により代謝を受け、小児では 1 歳以上で CYP3A4 活性は成人レベルに近づく旨が報告されていること（Clin Pharmacokinet 2014; 53: 625-36）を踏まえると、小児患者においても中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用する場合は本薬を減量することが望ましい。しかしながら、52.5 kg 未満の小児患者では、体重区分別で本薬の用量（125、250、375 又は 500 mg）が設定されており、市販予定製剤である 125 mg カプセルを用いて成人及び 52.5 kg 以上の小児患者と同様に減量することは困難である。

- 弱い CYP3A 阻害剤との併用により、本薬を単独投与したときと比較して本薬の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 1.3 及び 1.4 倍になると推定されたものの、本薬の曝露量と安全性との関連（6.2.8.2 参照）を考慮すると、安全性に臨床上問題となる懸念は生じないとする。
- 中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用により、本薬の曝露量が低下し、有効性に影響を及ぼす可能性があることから、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避けることが適切と考える。

CYP3A4 阻害剤と併用する場合の用量調節

対象患者	併用薬	用量調節
成人患者及び 体重 52.5kg 以上の小児患者	強力な CYP3A4 阻害剤	375 mg/週 1 回
体重 52.5kg 未満の小児患者	中程度の CYP3A4 阻害剤	500 mg/週 1 回
体重 52.5kg 未満の小児患者	用量調節に関する情報は無い。	

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

成人患者及び 52.5 kg 以上の小児患者において、強い CYP3A 阻害剤との併用時に本薬を 375 mg、及び中程度の CYP3A 阻害剤との併用時に本薬を 500 mg に減量することについて、本薬 625 mg 単独投与と同程度以上の曝露量が得られる用量を設定することは理解可能である。ただし、曝露量と安全性の関連（6.2.8.2 参照）は本薬を申請用法・用量と同一又は低頻度で投与したときの曝露量を用いて評価されており、本薬 625 mg 単独投与より高い曝露量が得られる場合は当該評価の曝露範囲を超える可能性があること等を踏まえると、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、本薬を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する旨を注意喚起することが適切と判断した。

また、52.5 kg 未満の小児患者に対する中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用について、本薬を減量せずに併用した際の安全性は不明であること、及び適切な減量用量を設定することは困難であることを踏まえると、併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮する必要があること、やむを得ず併用する場合には、患者の状態等に応じて本薬を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察する必要がある旨を注意喚起することが適切と判断した。なお、臨床使用時に併用される可能性のある CYP3A 阻害剤の半減期、阻害様式等の PK に関する情報等、52.5 kg 未満の小児患者においてやむを得ず中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用する場合の本薬の用量を判断するにあたり必要となる情報は、資料を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

以上を踏まえ、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準については、下記のように設定することが適切と判断した。

- 成人患者及び体重 52.5kg 以上の小児患者において、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用が避けられない場合には、下表を参照し、本薬の用量調節を行うこと。52.5kg 未満の小児患者における本薬の用量調節は確立していないため、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態等に応じて本薬を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節

強い CYP3A 阻害剤併用時	中程度の CYP3A 阻害剤併用時
375 mg	500 mg

また、弱い CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加し、曝露量と安全性の関連（6.2.8.2 参照）において評価された曝露範囲を超える可能性があること等を踏まえると、添付文書の併用注意の項

において、併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する旨を注意喚起することが適切と判断した。

さらに、弱い CYP3A 誘導剤との併用が本薬の曝露量に及ぼす影響の程度は不明であり、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性が否定できないことから、CYP3A 誘導剤との併用については、CYP3A の誘導の程度にかかわらず可能な限り避けることが適切であり、当該内容を添付文書で注意喚起することが適切と判断した。

なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

6.R.6 CYP3A 及び P-gp 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 及び P-gp 基質との併用投与について、以下のように説明している。

in vitro において、本薬は CYP3A 及び P-gp を阻害したこと（4.5.1 及び 4.5.3 参照）から、PBPK モデル⁵¹⁾ を用いて、本薬が CYP3A 及び P-gp 基質の PK に及ぼす影響を検討した。

その結果、各基質単独投与時に対する本薬併用投与時における P-gp 基質の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は表 28 の (i)、P-gp に対する本薬の $K_{i,u}$ 値を保守的に設定した感度解析の結果は表 28 の (ii) のとおりであった。なお、CYP3A 基質の PK に及ぼす影響は現在確認中である。

表 28 本薬が P-gp 基質の PK に及ぼす影響

併用薬	(i) <i>in vitro</i> 試験の結果 (4.5.3 参照) に基づく K _{i,u} 値*2 を設定した場合の幾何平均値の比 *1		(ii) K _{i,u} 値*3 を保守的に設定した場合の幾何平均値の比*1	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
	ダビガトラン (P-gp 基質)	1.16	1.13	1.61

本薬を QW で反復投与時、本薬と P-gp 基質を同時に投与した場合の結果

*1 : P-gp 基質単独投与に対する本薬併用投与時の比、*2 : 32.2 $\mu\text{mol/L}$ 、*3 : 0.322 $\mu\text{mol/L}$

以上の結果等を踏まえると、本薬との併用により P-gp 基質の曝露量に安全性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いことから、P-gp 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の PBPK モデルによる感度解析で認められた、P-gp 基質単独投与時に対する本薬併用投与時における P-gp 基質の曝露量の変化の程度（表 28 の (ii)）を考慮すると P-gp 基質との併用には注意が必要であると考えことから、当該内容を注意喚起する必要があると判断した。

本薬が CYP3A 基質の曝露量に及ぼす影響について、PBPK モデル解析の結果は現在確認中であることから、解析結果及び注意喚起の必要性に関する議論は審査報告（2）に記載する。

⁵¹⁾ CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響の検討に用いられたモデル（6.R.5 参照）と同一であり、生理学的パラメータ及び各基質に関するパラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。

6.R.7 小児患者における曝露量について

申請者は、小児患者における本薬の用法・用量の設定及び曝露量について、以下のように説明している。

成人患者を対象とした海外第 I 相試験 (ONC002a/ONC002b 試験) において、本薬 125～625 mg を Q3W 又は 375～625 mg を QW で投与した結果、本薬の忍容性は概ね良好であり、DLT は認められず、最大投与量である 625 mg QW 投与において MTD には到達しなかった。また、小児患者を対象とした海外第 I 相試験 (ONC014 試験) では、成人患者に 625 mg を投与したときに相当する曝露量が得られると考えられる用法・用量⁵²⁾ として、本薬を体重に基づく用量⁵³⁾ で QW 又は BIW で投与することとし、良好な忍容性が得られた。上記 2 試験結果を踏まえ、神経膠腫患者を対象とした海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC016 試験及び ONC018 試験) において、成人患者では 625 mg (固定用量)、小児患者では体重区分に基づく用量⁵³⁾ を QW で投与することとした。

ONC006 試験及び ONC013 試験において成人患者に本薬 625 mg を投与した際、並びに ONC014 試験において小児患者に本薬を体重区分に基づく用量⁵³⁾ で投与した際の、PPK モデル (6.2.7 参照) による曝露量の事後推定値は表 29 のとおりであった。小児患者における C_{max} 及び AUC について、例数が少ない体重 10 kg 以上 12.5 kg 未満を除くすべての小児患者の体重区分において、成人患者の 0.8 倍以上の曝露量が認められた。

表 29 本薬の曝露量の事後推定値

試験名	用量 (mg)	対象	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC* (ng·h/mL)
ONC006 試験	625	成人	74	2,875±966	20,747±7,317
ONC013 試験	625	成人	60	2,860±1,126	23,727±11,106
ONC014 試験	125	小児 (体重 10 kg 以上 12.5 kg 未満)	1	1,800	7,810
	250	小児 (体重 12.5 kg 以上 27.5 kg 未満)	37	3,260±909	19,500±8,120
	375	小児 (体重 27.5 kg 以上 42.5 kg 未満)	19	2,700±1,380	22,100±21,100
	500	小児 (体重 42.5 kg 以上 52.5 kg 未満)	18	2,840±1,250	23,600±8,350
	625	小児 (体重 52.5 kg 以上)	25	2,830±1,040	21,900±9,550

平均値±標準偏差 (1 例の場合は個別値)、*: ONC006 試験及び ONC013 試験では AUC₀₋₁、ONC014 試験では AUC_{0-168h}

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外第 I 相試験 (ONC014 試験) の小児患者における本薬の曝露量は、体重 10 kg 以上 12.5 kg 未満を除き、成人を対象とした国内外の臨床試験 (6.2.1 及び 6.2.2 参照) と概ね同程度であると考えられる。一方で、1 例のみではあるものの体重 10 kg 以上 12.5 kg 未満では曝露量が低い傾向が認められていること、日本人患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (OP-10-001 試験) において小児患者に対する用量設定の体重区分が異なっていたこと等も考慮して、申請用法・用量の適切性は、「7.R.5 用法・用量について」の項に記載する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 30 に示す試験が提出された。本項では、本薬の用法・用量は遊離塩基換算量で記載する。

⁵²⁾ 625 mg 相当量=625 mg×(当該体重/70 kg)^{0.75}を基に設定された。

⁵³⁾ 体重 10 kg 以上 12.5 kg 未満で本薬 125 mg、体重 12.5 kg 以上 27.5 kg 未満で本薬 250 mg、体重 27.5 kg 以上 42.5 kg 未満で本薬 375 mg、体重 42.5 kg 以上 52.5 kg 未満で本薬 500 mg、体重 52.5 kg 以上で本薬 625 mg

表 30 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名 (jRCT 番 号等)	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	OP-10-002 (jRCT207 1230132)	I	健康成人	24	本薬 125 mg (市販予定製剤及び日本用臨床試験製剤) を絶食下に単回経口投与	PK
		OP-10-001 (jRCT208 0225115)	I / II	第 I 相部分: 17 歳以上の標準的治療に不応又は標準的治療がない再発又は増悪した神経膠腫患者 第 II 相部分: 体重 10 kg 以上の再発又は増悪したびまん性正中膠腫患者	42 第 I 相部分: 9 第 II 相部分: 33	本薬 125、250、375、500 又は 625 mg を QW で経口投与	忍容性 安全性 有効性 PK
	海外	ONC002a/ ONC002b (NCT0225 0781、 NCT023246 21)	I	18 歳以上の進行固形癌患者	57	本薬 125、250、375、500 若しくは 625 mg を Q3W、又は本薬 375 若しくは 625 mg を QW で経口投与	忍容性 安全性
		ONC005 (NCT0260 9230)	I	18 歳以上の進行固形癌患者及び多発性骨髄腫患者	32	A 群: 本薬 125、250、500 又は 625 mg を Q3W で経口投与 B 群: 本薬 250、375、500 又は 625 mg を QW で経口投与	忍容性 安全性
		ONC014 (NCT0341 6530)	I	2 歳以上 19 歳未満の患者 ・A 群及び G 群: 放射線治療を含む 1 つ以上の前治療歴のある H3 K27M 変異を有する神経膠腫患者 ・B 群: 初発の DIPG 患者 ・C 群: 放射線治療歴のある又は初発の正中発生神経膠腫患者 ・D 群: 放射線治療を含む 1 つ以上の前治療歴のある H3 K27M 変異を有する再発神経膠腫患者 ・E 群: 放射線治療歴のある DIPG 患者及び H3 K27M 変異を有する神経膠腫患者 ・F 群: 放射線治療を含む 1 つ以上の前治療歴のある H3 K27M 変異を有する再発高悪性度神経膠腫患者 ・H 群: 放射線治療歴のある DIPG 患者及び視床神経膠腫患者	134 A 群: 22 B 群: 24 C 群: 15 D 群: 25 E 群: 25 F 群: 11 G 群: 12 H 群: 0	A～F 群: 本薬 125、250、375、500 又は 625 mg を QW で経口投与 G 群及び H 群: 本薬 125、250、375、500 又は 625 mg を週 2 回連日経口投与	忍容性 安全性
		ONC201-10 1 (－)	I	健康成人	63 パート A: 15 パート B1: 18 パート B2: 30 パート B2 第 3 期: 14	パート A: 本薬 125、375 及び 625 mg (市販予定製剤) を絶食下に単回経口投与 パート B1: 本薬 125 mg (市販予定製剤等) を絶食下に単回経口投与 パート B2: 本薬 625 mg (市販予定製剤) を絶食下及び食後に単回経口投与、並びに本薬 625 mg (初期製剤) を絶食下に単回経口投与	PK

ONC201-10 7 (一)	I	健康成人	16	本薬 625 mg を絶食下に第 1 及び 10 日目に経口投与し、ラベプラゾールを第 4～10 日目に反復経口投与	PK
ONC201-10 6 (一)	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識した本薬 625 mg を絶食下に単回経口投与	PK
ONC201-10 5 (一)	I	コホート 1：中等度の肝機能障害を有する患者 コホート 2：健康成人	16 コホート 1：8 コホート 2：8	本薬 125 mg を絶食下に単回経口投与	PK
ONC201-10 4 (一)	I	コホート 1：重度の腎機能障害を有する患者 コホート 2：健康成人	16 コホート 1：8 コホート 2：8	本薬 375 mg を絶食下に単回経口投与	PK
ONC201-10 3 (一)	I	健康成人	36 第 2 期まで：18 第 3 期まで：18	第 1 及び 2 期：本薬 125 mg（初期製剤及び市販予定製剤）を絶食下に単回経口投与 第 3 期：第 1～8 日目にイトラコナゾールを反復経口投与し、第 5 日目に本薬 125 mg（市販予定製剤）を絶食下に単回経口投与	PK
ONC201-10 2 (一)	I	健康成人	36 パート 1：6 パート 2：30	パート 1：本薬 750 mg を絶食下に単回経口投与又は本薬 625 mg を絶食下に 4 時間間隔で 2 回経口投与 パート 2：本薬 750 mg、プラセボ又はモキシフロキサシンを各期に単回経口投与	QT/QTc
ONC201-11 0 (一)	I	健康成人	10	本薬 2.6、7.7、23.3、69.4、250 又は 625 mg を含有する 30 mL 溶液を口腔に含み、その後吐き出す	官能評価
ONC201-10 9 (一)	I	健康成人	36	本薬 125 mg（市販予定製剤及び ██████████ 製剤）を絶食下に単回経口投与	PK
ONC006 (NCT02525692)	II	16 歳以上の以下の患者 ・A～C 群：再発膠芽腫患者 ・D 群：H3 K27M 変異を有する再発神経膠腫患者 ・E 群及び F 群：びまん性正中膠腫患者	84 A 群：17 B 群：19 C 群：8 D 群：30 E 群：3 F 群：7	本薬 625 mg を Q3W（A 群）又は QW（B～F 群）で経口投与	有効性 安全性
ONC013 (NCT03295396)	II	18 歳以上の H3 K27M 変異を有する以下の患者 A 群：再発高悪性度神経膠腫患者 B 群：再発高悪性度神経膠腫患者のうち、DIPG 患者、脊髄腫瘍を有する患者及び非定型組織像を有する患者以外	73 A 群：43 B 群：30	本薬 625 mg を QW で経口投与	有効性 安全性
ONC018 (NCT03134131)	拡大試験	3 歳以上の前治療歴のある H3 K27M 変異を有する又は正中発生の高悪性度神経膠腫患者	131	本薬 625 mg 又は体重区分による小児用量を QW で経口投与	—

参考	海外	ONC016 (NCT0539 2374)	コン パッ ショ ネー トユ ース	1 つ以上の前治療歴のある H3 K27M 変異を有する神 経膠腫患者	12	本薬 625 mg 又は体重区分に よる小児用量を QW で経口 投与	—
		ONC019 (—)	非介 入	コホート A : H3 K27M 変異 を有する再発びまん性正 中膠腫患者 コホート B : H3 K27M 変異 を有する又は正中発生 の神経膠腫患者	コホート A : 4 コホート B : 59	主治医により選択された治 療	有効性

— : 該当なし

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人、中等度の肝機能障害を有する患者及び重度の腎機能障害を有する患者を対象とした以下の臨床薬理試験 10 試験が提出され（6.1 及び 6.2 参照）、当該試験において治験薬投与期間中又は各治験実施計画書で規定された追跡期間⁵⁴⁾ 中の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-3 : OP-10-002 試験<20 年 月～ 月>）

7.1.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1 : ONC201-101 試験<20 年 月～20 年 月>）

7.1.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-1 : ONC201-107 試験<20 年 月～ 月>）

7.1.1.4 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2 : ONC201-106 試験<20 年 月～ 月>）

7.1.1.5 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-2 : ONC201-105 試験<20 年 月～ 月>）

7.1.1.6 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-1 : ONC201-104 試験<20 年 月～20 年 月>）

7.1.1.7 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-1 : ONC201-103 試験<20 年 月～ 月>）

7.1.1.8 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.1-1 : ONC201-102 試験<20 年 月～20 年 月>）

7.1.1.9 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.4-1 : ONC201-110 試験<20 年 月～ 月>）

7.1.1.10 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-2 : ONC201-109 試験<20 年 月～ 月>）

7.1.2 国内試験

7.1.2.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-6 : OP-10-001 試験<2020 年 3 月～20 年 月>）

再発又は増悪した神経膠腫患者を対象に、本薬の忍容性、安全性、有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

⁵⁴⁾ OP-10-002 試験では投与終了後 11±3 日間、ONC201-101 試験、ONC201-102 試験及び ONC201-109 試験では投与終了後 14±2 日間、ONC201-107 試験では投与終了後 11±2 日間、ONC201-106 試験、ONC201-105 試験及び ONC201-104 試験では投与終了後 13±2 日間、ONC201-103 試験では投与終了後 17±2 日間、ONC201-110 試験では官能試験後 7 日間と規定された。

第Ⅰ相部分では、17歳以上の標準的治療に不応又は標準的治療がない、再発又は増悪した神経膠腫患者が対象とされた（目標症例数：6～18例）。第Ⅱ相部分では、体重10kg以上の標準的治療歴がある再発又は増悪したびまん性正中膠腫⁵⁵⁾患者が対象とされた（目標症例数：31例（17歳未満：25例⁵⁶⁾、17歳以上：6例⁵⁷⁾））。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本薬を体重区分に基づき表31の用量（第Ⅰ相部分ではレベル1、第Ⅱ相部分ではRP2D）を、QWで食事の2時間前かつ2時間後に経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで最大8サイクル継続することとされた。また、倫理的配慮から72サイクルまで継続することが可能とされた。

表31 本薬の1回あたりの用量（OP-10-001試験）

体重	投与量		
	レベル2	レベル1（開始用量）	レベル-1*
10 kg 以上 15 kg 未満	125 mg	—	—
15 kg 以上 30 kg 未満	250 mg	125 mg	—
30 kg 以上 45 kg 未満	375 mg	250 mg	125 mg
45 kg 以上 60 kg 未満	500 mg	375 mg	250 mg
60 kg 以上	625 mg	500 mg	375 mg

—：該当なし、*：当該用量レベルで本薬の投与が開始された患者はいなかった。

本試験の第Ⅰ相部分に登録された9例（レベル1：3例、レベル2：6例）全例、及び第Ⅱ相部分に登録された33例（17歳未満：26例、17歳以上：7例）のうち、本薬が投与されなかった2例（17歳未満：1例、17歳以上：1例）を除く31例に本薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象⁵⁸⁾とされた。また、第Ⅰ相部分の9例全例がDLT評価対象とされた。

本試験では、本薬投与開始後21日間がDLT評価期間とされた。その結果、投与量レベル1及びレベル2においてDLTは認められず、本薬のRP2Dはレベル2の用量をQW投与と決定された。

有効性について、本試験の第Ⅱ相部分（レベル2の用量がQW投与された）の主要評価項目とされた、RANO-LGG基準に基づくBICR判定による奏効率の解析はすべての患者が36サイクル⁵⁹⁾を終了した時点で実施することとされ、当該時点で実施された8サイクル目までの最良総合効果及び奏効率の解析結果（20■年■月■日データカットオフ）は表32のとおりであった。

⁵⁵⁾ WHO分類改訂第4版（WHO2016）に基づき診断された患者が対象とされた。なお、H3 K27M変異検査の実施は任意とされた。

⁵⁶⁾ 主要評価項目とされた奏効率について、本試験の対象患者に対して有効な既存治療がないことから閾値を5%と設定し、米国で実施された神経膠腫を対象とした臨床試験（ONC006試験、ONC013試験及びONC014試験）における奏効率を参考に本薬における奏効率を20%と仮定した。有意水準（片側）0.05とした場合、70%以上の検出力を担保するために必要な症例数は23例と算出されたことから、最良総合効果がURと判定される患者が10%であると想定し、17歳未満の患者の目標症例数は25例と設定した。

⁵⁷⁾ びまん性正中膠腫の多くは小児発症であり（Principles and Practice of Pediatric Oncology seventh edition. Wolters Kluwer. 2016, Netherlands）、17歳以上の対象患者は17歳未満よりも少ないと想定されたことから、本薬における奏効率を20%と仮定した場合、少なくとも1例の奏効が観察される確率が70%以上となるように17歳以上の患者の目標症例数は6例と設定された。

⁵⁸⁾ 安全性の解析対象は、本薬が1回以上投与され、投与後に1つ以上の安全性に係る観察及び検査項目を有する患者集団とされた。有効性の解析対象は、本薬が投与された患者のうち、投与後に1つ以上の有効性評価項目のデータを有する患者集団とされた。

⁵⁹⁾ 試験開始時点では8サイクル目までの最良総合効果及び奏効率を評価することとされたが、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）において、有効性評価は36サイクル目まで行うこととされた。

表 32 8 サイクル目までの最良総合効果及び奏効率
(RANO-LGG 基準、BICR 判定、有効性の解析対象、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	17 歳未満 25 例	17 歳以上 6 例
CR	0	0
PR	0	0
MR	1 (4.0)	0
SD12	6 (24.0)	1 (16.7)
SD6	2 (8.0)	0
PD	13 (52.0)	4 (66.7)
UR	2 (8.0)	1 (16.7)
NE	1 (4.0)	0
奏効 (CR+PR)	0	0
(奏効率 [90%CI*] (%))	(0 [0, 12.7])	(0 [0, 45.1])

SD6 : SD が 6 週以上 12 週未満持続、SD12 : SD が 12 週以上持続、UR : 進行性疾患はなく、1 つ以上の病変が評価されていない、* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第 I 相部分では認められず、第 II 相部分で 1/31 例 (死亡⁶⁰⁾ 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : ONC002a/ONC002b 試験<ONC002a 試験 : 20 年 月 月~20 年 月 月、ONC002b 試験 : 20 年 月 月~20 年 月 月>)

18 歳以上の進行固形癌患者を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (目標症例数は、ONC002a 試験の用量漸増コホート : 19~54 例、ONC002a 試験の用量拡大コホート : 12~22 例、ONC002b 試験 : 最大 79 例) が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、ONC002a 試験では、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 125、250、375、500 若しくは 625 mg を Q3W で経口投与、又は本薬 375 若しくは 625 mg を QW で経口投与し、許容できない有害事象が認められるまで最大 2 サイクル継続することとされた。当該 2 サイクル投与を行い ONC002a 試験を完了した患者は、継続投与試験である ONC002b 試験に組み入れられ、ONC002a 試験と同一の用法・用量で投与が継続⁶¹⁾ された。

ONC002a 試験に登録された 57 例 (用量漸増コホート : 19 例 (Q3W 投与 : 10 例、QW 投与 : 9 例)、用量拡大コホート : 38 例 (Q3W 投与 : 19 例、QW 投与 : 19 例)) 全例に本薬が 1 回以上投与され、安全性の解析対象とされた。38 例が ONC002a 試験を完了し、うち、26 例が ONC002b 試験に登録された。

ONC002a 試験では、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められず、MTD には到達しなかった。

本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、Q3W 投与群で 3/29 例 (疾患進行 2 例、播種性血管内凝固/疾患進行 1 例)、QW 投与群で 3/28 例 (新生物、肺炎及び呼吸不全各 1 例) に認められた。死亡に至った有害事象は、いずれも本薬との因果関係は否定された。

⁶⁰⁾ 歳女児、脳幹のびまん性正中膠腫患者、最良総合効果は PD であった。試験中止が判断される前に原疾患の悪化により死亡したため、有害事象「死亡」として報告された。

⁶¹⁾ ONC002a/ONC002b 試験の対象患者に対する治療選択肢が限られていること、及び本薬の安全性プロファイルを考慮し、患者及び治験担当医師等の判断で疾患進行が認められた後も 6 カ月間まで投与を継続することが可能とされた。

7.1.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : ONC005 試験<20 年 月~20 年 月>)

18 歳以上の進行固形癌患者及び多発性骨髄腫患者を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (目標症例数は、用量漸増コホート : 16~48 例、用量拡大コホート : 17 例) が海外 1 施設で実施された。

用量漸増コホートは A 群及び B 群で構成された。用法・用量は、A 群では本薬 125、250、500 又は 625 mg を Q3W で経口投与、B 群では本薬 250、375、500 又は 625 mg を QW で経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで最長 12 カ月継続⁶²⁾ することとされた。

本試験の用量漸増コホートに登録された 32 例 (A 群 : 9 例、B 群 : 23 例) 全例に本薬が 1 回以上投与され、安全性及び DLT の解析対象とされた。なお、用量拡大コホートは実施されなかった。

本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、A 群の本薬 125 mg 投与例において DLT (食欲減退及び末梢性運動ニューロパチー) が 1 例に認められた。

本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、A 群で 2/9 例 (呼吸不全及び遠隔転移を伴う新生物各 1 例)、B 群で 5/23 例 (疾患進行、肝出血/多臓器機能不全症候群/肺出血、遠隔転移を伴う新生物、敗血症及び塞栓性脳卒中各 1 例) に認められた。死亡に至った有害事象のうち、肝出血/多臓器機能不全症候群/肺出血及び敗血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : ONC014 試験<2018 年 1 月~2023 年 5 月>)

2 歳以上 19 歳未満の下記の神経膠腫患者 (目標症例数は、A 群 : 21 例、B 群 : 24 例、C 群 : 12 例、D 群 : 24 例、E 群 : 24 例、F 群 : 12 例、G 群 : 12 例、H 群 : 27 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 8 施設で実施された。

- A 群及び G 群 : 放射線治療を含む前治療歴のある H3 K27M 変異を有する神経膠腫患者
- B 群 : 初発の DIPG 患者
- C 群 : 放射線治療歴のある又は初発の腫瘍生検が可能な正中発生⁶³⁾の神経膠腫患者
- D 群 : 脳脊髄液採取のための複数回の腰椎穿刺に同意した、放射線治療を含む前治療歴のある H3 K27M 変異を有する神経膠腫患者
- E 群 : 放射線治療を完了した⁶³⁾ DIPG 患者及び H3 K27M 変異を有する神経膠腫患者
- F 群 : 放射線治療を含む前治療歴のある⁶⁴⁾ H3 K27M 変異を有する再発高悪性度神経膠腫患者
- H 群 : 放射線治療を完了した⁶⁵⁾ DIPG 患者及び視床神経膠腫患者

A 群、C 群、D 群、E 群、G 群及び H 群では、放射線治療後に再発又は増悪が認められていない患者の組入れも可能とされた。

用法・用量は、本薬を体重区分に基づき表 33 の用量で、A~F 群では QW で経口投与、G 群及び H 群では週 2 回連日経口投与し (食事の 2 時間前かつ 2 時間後)、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。また、B 群の患者及び C 群のうち放射線治療歴のない初発の患者では放射線治療が併用された。

⁶²⁾ 12 カ月を超えて治療を継続することで利益が得られると判断された場合は、投与を継続することが可能とされた。

⁶³⁾ 放射線治療完了から 2~12 週間以内の患者が組入れ対象とされた。

⁶⁴⁾ 放射線治療の照射野外の増悪若しくは再発の場合、又は生検による増悪若しくは再発の確定診断がある場合を除いて、放射線治療完了から 90 日以上経過した患者が組入れ対象とされた。

⁶⁵⁾ 放射線治療完了から 2 週間以上経過した患者が組入れ対象とされた。

表 33 本薬の1回あたりの用量 (ONC014 試験)

体重	投与量*		
	レベル 2	レベル 1 (開始用量)	レベルー1
10 kg 以上 12.5 kg 未満	125 mg	—	—
12.5 kg 以上 27.5 kg 未満	250 mg	125 mg	—
27.5 kg 以上 42.5 kg 未満	375 mg	250 mg	125 mg
42.5 kg 以上 52.5 kg 未満	500 mg	375 mg	250 mg
52.5 kg 以上	625 mg	500 mg	375 mg

* : ONC014 試験の治験実施計画書には、体重「10 kg 超 15 kg 未満」、「15 kg 超 20 kg 未満」、「20 kg 超 25 kg 未満」、「25 kg 超 30 kg 未満」、「30 kg 超 35 kg 未満」、「35 kg 超 40 kg 未満」、「40 kg 超 45 kg 未満」、「45 kg 超 50 kg 未満」及び「50 kg 超 55 kg 以下」の本薬の用量が明確に記載されていなかったが、上記のとおり用量が設定されていた旨を申請者は説明している。

本試験に登録された 134 例 (A 群 : 22 例、B 群 : 24 例、C 群 : 15 例、D 群 : 25 例、E 群 : 25 例、F 群 : 11 例、G 群 12 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。なお、H 群には患者が登録されなかった。

本試験では、本薬投与開始後 21 日間が DLT 評価期間とされ、A 群、B 群、E 群及び G 群が対象とされた。その結果、4 つのいずれの群においても DLT は認められず、本薬の RP2D はレベル 2 の用量を QW 投与と決定された。また、F 群において RP2D であるレベル 2 の用量が投与され、有効性等が検討された (有効性解析対象集団は F 群に登録された 11 例全例) ⁶⁶⁾。

有効性について、RANO-HGG 基準に基づく測定可能病変を有する患者を対象とした F 群において、RANO-HGG 基準に基づく治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) (20 年 月 日データカットオフ⁶⁷⁾) は、9.1 [0.2, 41.3] (1/11 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、A 群で 5/22 例 (疾患進行 2 例、新生物、水頭症及び発作性交感神経機能亢進各 1 例)、B 群で 3/24 例 (疾患進行 2 例、誤嚥 1 例)、D 群で 2/25 例 (死亡⁶⁸⁾ 及び新生物各 1 例)、E 群で 3/25 例 (疾患進行 2 例、死亡⁶⁹⁾ /呼吸困難 1 例) に認められた。死亡に至った有害事象は、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.3.4 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : ONC006 試験<2016 年 1 月~2023 年 4 月>)

16 歳以上の放射線治療を含む前治療歴のある ⁶⁴⁾ 再発の膠芽腫患者 (A~C 群)、H3 K27M 変異を有する再発びまん性神経膠腫患者 (D 群) 及びびまん性正中膠腫患者 (E 及び F 群) (目標症例数は、A

⁶⁶⁾ F 群以外の群は本薬の推奨用量や PK を検討することを目的としたことから、有効性評価項目は設定されなかった。ただし、治験担当医師判定による最良総合評価は評価された。

⁶⁷⁾ ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験について、以下の理由から 2023 年 1 月 17 日付けで治験実施計画書が改訂されたことに伴い、各試験で事前に規定された解析時点に達する前に試験が中止された。そのため、ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験については、有効性併合解析のための統計解析計画書に基づき実施された解析結果が提出された。

- ・ 海外において本薬の開発を行った Chimerix 社が ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験、ONC016 試験及び ONC018 試験の有効性併合解析を完了したこと (7.R.2.2 参照)
- ・ 国際共同試験である無作為化二重盲検比較第Ⅲ相試験 (ONC201-108 試験) が開始されたこと

⁶⁸⁾ 1 歳女性、再発神経膠腫患者、本薬の最終投与は第 15 日目であった。第 21 日目に重篤な低酸素症/急性呼吸不全/心停止/ショックを発現し、第 22 日目に疾患進行、重篤な有害事象及び全身健康状態の悪化のために治験を中止し、第 28 日目に死亡した。

⁶⁹⁾ 1 歳男児、初発 DIPG 患者、本薬の最終投与は第 56 日目であった。疾患進行と判断され、第 69 日目に重篤な脳症/水頭症を発現し同日死亡した。

群：16例、B群：16～30例⁷⁰⁾、C群：6例⁷¹⁾、D群：16～30例⁷⁰⁾、E群：12例⁷²⁾、F群：16～30例⁷⁰⁾を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外5施設で実施された。

用法・用量は、A群では本薬 625 mg を Q3W で経口投与、B～F群では本薬 625 mg を QW で経口投与し（食事の2時間前かつ2時間後）、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。C群及びE群では、本薬の2回目以降の投与の翌日に、救済的外科切除術が実施された。

本試験に登録された84例（A群：17例、B群：19例、C群：8例、D群：30例、E群：3例、F群：7例）全例に本薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。また、有効性の解析は各群で実施され、D群以外に割り付けられた患者で H3 K27M 変異を有することが確認された場合には、D群の有効性解析対象に含めることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた本薬の投与開始後6カ月時点における RANO 基準⁷³⁾に基づく治験担当医師判定による無増悪生存割合⁷⁴⁾等の結果（20 年 月 日データカットオフ⁶⁷⁾）は、表34及び図1のとおりであった。また、副次評価項目の一つとされた RANO 基準に基づく治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%)（20 年 月 日データカットオフ）は、A群：7.1 [0.2, 33.9]（1/14例）、B群：0 [0, 18.5]（0/18例）、C群：0 [0, 36.9]（0/8例）、D群：10.0 [2.1, 26.5]（3/30例）、E群：0 [0, 70.8]（0/3例）、F群：0 [0, 41.0]（0/7例）であった。

表 34 6カ月時点における無増悪生存割合等の結果
(RANO 基準、治験担当医師判定、有効性の解析対象、20 年 月 日データカットオフ)

	A 群 17 例	B 群 19 例	C 群 8 例	D 群 30 例	E 群 3 例	F 群 7 例
6 カ月時点における 無増悪生存割合 [95%CI]* (%)	11.8 [2.0, 31.2]	0 [－, －]	－ [－, －]	14.5 [4.6, 29.8]	0 [－, －]	14.3 [0.7, 46.5]
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	1.6 [1.0, 2.0]	1.7 [1.3, 2.1]	－ [－, －]	1.9 [1.4, 2.7]	1.4 [－, －]	1.4 [1.2, 3.7]

－：推定不能、*：Greenwood の分散推定を用いた log-log 変換法

⁷⁰⁾ 主要評価項目とされた本薬の投与開始後6カ月時点における無増悪生存割合について、再発の膠芽腫患者を対象とした臨床試験の6カ月時点における無増悪生存割合が9～11%と報告されていること（Neuro Oncol 2007; 9: 29-38 等）を参考に閾値を10%と設定した。本薬の投与開始後6カ月時点における無増悪生存割合を30%と仮定し、有意水準（片側）0.05、症例数を30例とした場合、検出力は84%であった。

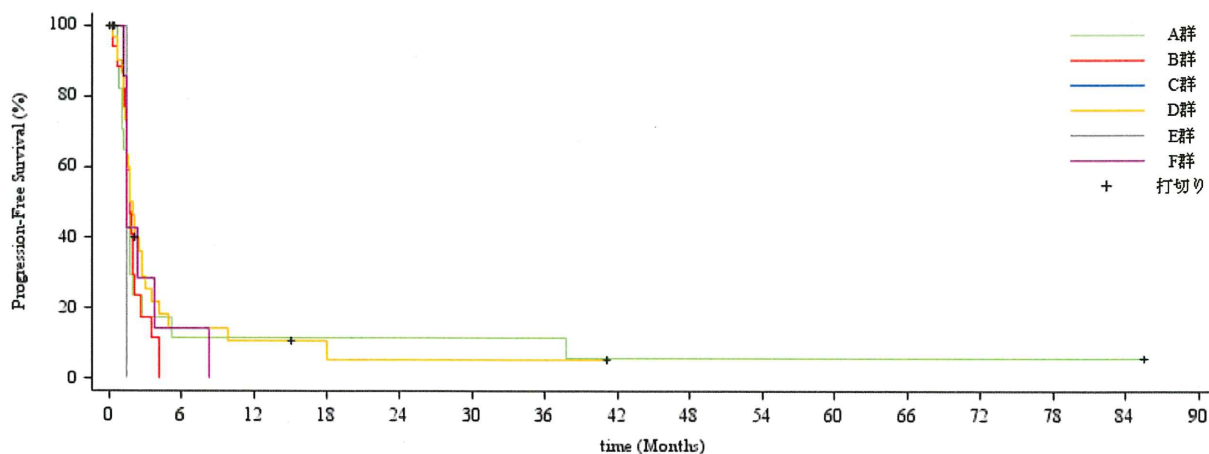
⁷¹⁾ 十分な組織検体を有する患者を6例確保するために、最大12例が登録可能とされた。

⁷²⁾ 十分な組織検体を有する患者を12例確保するために、最大18例が登録可能とされた。

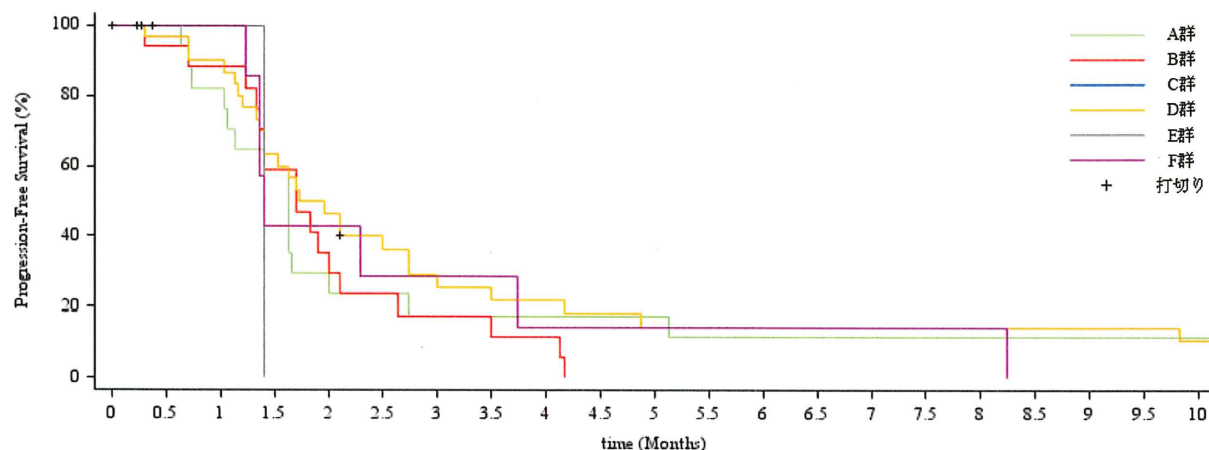
⁷³⁾ 治験依頼者が試験を中止したため、画像評価方法が変更され、計画時は modified RANO 基準に基づき治験担当医師判定を行う予定とされたが、解析時は RANO 基準に基づき治験担当医師判定が行われた。また、解析時の RANO 基準について、造影 T1 強調画像が得られた患者は RANO-HGG 基準、T2 強調/FLAIR 画像が得られた患者は RANO-LGG 基準に基づき、有効性が評価された。なお、データベース上では、各患者がいずれの基準で判定されたかが特定されなかった。

⁷⁴⁾ PFS は本薬の初回投与日から、RANO 基準に基づく治験担当医師判定による疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。MRI 又は CT による画像評価は8週間ごとに実施することとされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、該当する日のうち最も早い日で打ち切りとされた。

- ・ ベースライン時点の評価が実施されなかった患者は、本薬の初回投与日
- ・ 他の抗悪性腫瘍治療が実施された患者は、当該治療が開始される前の最終画像評価日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最終画像評価日



	No. at Risk															
A群	17	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0
B群	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C群	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D群	30	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E群	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F群	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



	No. at Risk															
A群	17	17	14	10	5	4	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2
B群	19	16	15	10	6	4	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
C群	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D群	30	29	27	19	14	11	8	7	6	5	4	4	4	4	4	3
E群	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F群	7	7	7	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0

図1 観察終了及び投与開始後10カ月までのPFSのKaplan-Meier曲線
(RANO基準、治験担当医師判定、有効性の解析対象、2017年11月15日データカットオフ)
(上図：観察終了まで、下図：投与開始後10カ月までの拡大図*)

*: 0.5カ月時点までにA、B、C、D、E及びF群で観察されたイベント数はそれぞれ0、1、0、1、0及び0件、
打ち切り数はそれぞれ0、2、8、0、2及び0件

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡はA群で2/17例（疾患進行2例）、D群で1/30例（誤嚥性肺炎1例）、E群で1/3例（悪性新生物1例）に認められた。死亡に至った有害事象は、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.3.5 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：ONC013 試験＜2017年10月～2023年7月＞）

18歳以上の放射線治療を含む前治療歴のある⁷⁵⁾ H3 K27M 変異を有する再発高悪性度神経膠腫患者（A群：びまん性神経膠腫患者、B群：びまん性神経膠腫患者のうち、DIPG患者、脊髄腫瘍を有する患者及び非定型組織像を有する患者以外）（目標症例数は、A群：39例、B群：56例）⁷⁶⁾ を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外9施設で実施された。

用法・用量は、本薬 625 mg を QW で食事 2 時間前かつ食事 2 時間後に経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 73 例（A 群：43 例、B 群：30 例）全例に本薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RANO-HGG 基準に基づく治験担当医師判定による奏効率の結果（20 年 月 日データカットオフ⁷⁷⁾）は表 35 のとおりであった。

表 35 最良総合効果及び奏効率
(RANO-HGG 基準、治験担当医師判定、有効性の解析対象、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	A 群 43 例	B 群 30 例
CR	0	0
PR	5 (11.6)	5 (16.7)
SD	14 (32.6)	10 (33.3)
PD	20 (46.5)	11 (36.7)
NA	4 (9.3)	4 (13.3)
奏効 (CR+PR)	5	5
(奏効率 [95%CI*] (%))	(11.6 [3.9, 25.1])	(16.7 [5.6, 34.7])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は A 群で 1/43 例（脳症 1 例）、B 群で 2/30 例（死亡⁷⁷⁾）及び呼吸窮迫各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.3.6 海外拡大試験（CTD 5.3.5.2-5：ONC018 試験＜2019年1月～2023年3月＞）

3 歳以上かつ体重 10 kg 以上の、放射線治療を含む前治療歴のある⁷⁸⁾ H3 K27M 変異を有する又は正中発生の悪性度神経膠腫患者（目標症例数：最大 150 例）を対象に、本薬の投与機会を提供すること等を目的とした非盲検非対照試験が海外 36 施設で実施された。

⁷⁵⁾ 放射線治療の照射野外の増悪若しくは再発の場合、又は生検、切除、核医学診断、MR スペクトロスコピー若しくは MRI 灌流画像により、増悪若しくは再発と診断される場合を除いて、放射線治療完了から 90 日以上経過した患者が組入れ対象とされた。

⁷⁶⁾ 主要評価項目とされた奏効率について、本試験の対象に対しては有効な既存治療がないことから閾値を 1% と設定し、本薬における奏効率を 10% と仮定した。A 群では、有意水準（片側）0.05、検出力を 80% とし、Simon の 2 段階デザイン（optimal 法）に基づき第 1 段階及び第 2 段階の合計の症例数は 39 例と設定された。なお、第 1 段階（17 例）において奏効が認められた患者が 0 例であった場合に試験を中止することとされ、第 2 段階（22 例）では合計 39 例のうち 2 例以上で奏効が認められた場合に帰無仮説を棄却することとされた。また、B 群では、有意水準（片側）0.025、検出力を 80% とし、Simon の 2 段階デザイン（optimal 法）に基づき第 1 段階及び第 2 段階の合計の症例数は 56 例と設定された。なお、第 1 段階（17 例）において奏効が認められた患者が 0 例であった場合に試験を中止することとされ、第 2 段階（39 例）では合計 56 例のうち 3 例以上で奏効が認められた場合に帰無仮説を棄却することとされた。

⁷⁷⁾ 4 歳男性、再発神経膠腫患者。本薬の最終投与は第 155 日目であった。第 160 日目に意識不明で発見され、蘇生が実施されたが、同日死亡した。病理解剖により、原病死と診断された。

⁷⁸⁾ 放射線治療完了から 90 日以上経過した患者が組入れ対象とされた。

用法・用量は、18歳以上の患者では本薬 625 mg を QW、18歳未満の患者では体重区分に基づき表 36 の用量で本薬を QW で経口投与し（食事の 2 時間前かつ 2 時間後）、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

表 36 本薬の 1 回あたりの用量（ONC018 試験）

体重	投与量
10 kg 以上 12.5 kg 未満	125 mg
12.5 kg 以上 27.5 kg 未満	250 mg
27.5 kg 以上 42.5 kg 未満	375 mg
42.5 kg 以上 52.5 kg 未満	500 mg
52.5 kg 以上	625 mg

本試験に登録された 131 例全例に本薬が投与された。

本試験では、有効性又は安全性に係る主要評価項目は設定されなかったが、RANO 基準に基づく治験担当医師判定による PR が 8 例、MR が 1 例に認められた（20 年 月 日データカットオフ⁷⁹⁾）。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、19/131 例（疾患進行 11 例、心停止 2 例、呼吸窮迫、呼吸不全、死亡⁷⁹⁾）、新生物進行、頭蓋内出血/疾患進行及び脳幹神経膠腫各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象は、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外コンパッションネートユース（CTD 5.3.5.2-4：ONC016 試験＜2017 年 9 月～2023 年 6 月＞）

1 つ以上の前治療歴のある H3 K27M 変異を有する神経膠腫患者を対象に、本薬の投与機会を提供することを目的とした非盲検非対照試験が海外 10 施設で実施された。

用法・用量は、成人患者では本薬 625 mg を QW、小児患者では体重区分に基づき ONC014 試験と同一の用量（7.1.3.3 参照）で本薬を QW で経口投与し（食事の 2 時間前かつ 2 時間後）、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 12 例に本薬が投与された。

本試験では、有効性又は安全性に係る主要評価項目は設定されなかったが、RANO-HGG 基準に基づく治験担当医師判定による CR が 1 例に認められた。当該患者は、RANO-HGG 基準に基づく BICR 判定においても CR が確認された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、2/12 例（疾患進行 1 例、心停止 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象は、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、びまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、海外第 II 相試験（ONC006 試験、ONC013 試験）、海外第 I 相試験（ONC014 試験）、海外拡大試験（ONC018 試験）及び国内第 I / II 試験（OP-10-001 試験）であると判断し、当該 5 試験を中心に評価する方針とした。

⁷⁹⁾ 1 歳男性、再発 DIPG 患者。本薬の最終投与は第 164 日目であった。第 169 日目に臨床的に疾患進行と判断され、治験を中止した。第 186 日目に死亡し、病理解剖が実施された。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、びまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001 試験）の第Ⅱ相部分及び海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）の主要評価項目等、並びにびまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分、ONC013 試験の主要評価項目並びに ONC006 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験の副次評価項目として奏効率を設定した（OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分では RANO-LGG 基準に基づく BICR 判定、ONC013 試験では RANO-HGG 基準に基づく治験担当医師判定、ONC014 試験、ONC018 試験及び ONC006 試験では RANO 基準に基づく治験担当医師判定）。RANO-HGG 基準（J Clin Oncol 2010; 28: 1963-72）及び RANO-LGG 基準（Lancet Oncol 2011; 12: 583-93）に基づく奏効評価は、腫瘍の縮小だけでなく、副腎皮質ステロイドの投与量や PS も含めた評価法であり、びまん性神経膠腫の治療における有効性評価に重要な指標とされている。

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分において、主要評価項目とされた RANO-LGG 基準に基づく BICR 判定による奏効は認められなかった（7.1.2.1 参照）。また、副次的に評価された RANO-LGG 基準に基づく治験担当医師判定による奏効は、17 歳未満の集団において 1/25 例に認められ、RANO-HGG 基準に基づく治験担当医師判定による奏効は認められなかった。

海外において本薬の開発を行った Chimerix 社は、米国での承認申請に向けて FDA と協議し、海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験、ONC016 試験及び ONC018 試験）の開始後に、有効性併合解析を実施することを計画した。上記の海外 5 試験では、びまん性正中膠腫以外の神経膠腫患者及び増悪又は再発が認められていない患者も対象に含まれていたこと、本薬の用法・用量及び腫瘍の評価方法の設定が統一されていなかったこと等から、当該海外 5 試験に組み入れられた患者のうち、均質な患者背景を有する増悪又は再発のびまん性正中膠腫患者を抽出することを目的とした選択・除外基準⁸⁰⁾を設定した。当該選択基準に合致した最初の 50 例を「主たる有効性併合解析集団」として定義し、当該集団における BICR 判定による奏効率を評価した結果は、表 37 のとおりであった。また、奏効持続

⁸⁰⁾ 主な選択・除外基準は以下のとおりとされた。

<選択基準>

- 2 歳以上の患者
- H3 K27M 変異を有することが確認されているびまん性神経膠腫患者
- 病変が脳の正中発生患者
- 脳の造影 MRI 画像において、RANO-HGG 基準に基づく進行性かつ測定可能な病変が認められる患者
- 放射線治療歴があり、放射線治療完了から 90 日以上が経過している患者
- ベースライン時の KPS/LPS が 60%以上の患者
- ベースライン時の MRI 検査の 3 日以上前から副腎皮質ステロイドの投与量が安定又は減量している患者

<除外基準>

- DIPG 患者
- 原発性脊髄腫瘍患者
- 非定型かつ星細胞腫以外の組織像が認められる患者

期間⁸¹⁾の中央値[95%CI](カ月)は、それぞれ11.2[3.8, 推定不能]、10.4[3.6, 12.7]及び10.4[7.4, 15.4]であった。なお、有効性併合解析の選択基準に合致したものの、最初の50例よりも後に組み入れられたため、「主たる有効性併合解析集団」から除外された患者は43例存在し、当該43例におけるRANO基準に基づく治験担当医師判定による奏効率[95%CI](%)⁸²⁾は9.3[2.6, 22.1](4/43例)であった。びまん性正中膠腫は、WHO分類改訂第4版(WHO2016)において定義された疾患概念⁸³⁾であり、外部対照との比較の参考となる情報が不足している点等から評価に限界はあるものの、「主たる有効性併合解析集団」とされた放射線治療歴のあるびまん性正中膠腫患者に対する他の治療選択肢はないことを考慮すると、海外臨床試験の有効性併合解析において得られた奏効率の結果には臨床的意義があると考え

表 37 海外臨床試験の有効性併合解析における最良総合効果及び奏効率
(BICR 判定、「主たる有効性併合解析集団」)

最良総合効果	例数 (%)		
	50 例		
	RANO-HGG 基準	RANO-LGG 基準	RANO2.0 基準
CR	1 (2.0)	0	0
PR	9 (18.0)	6 (12.0)	10 (20.0)
MR		7 (14.0)	4 (8.0)
SD	10 (20.0)	8 (16.0)	6 (12.0)
NE	8 (16.0)	11 (22.0)	11 (22.0)
PD	18 (36.0)	14 (28.0)	15 (30.0)
NA	4 (8.0)	4 (8.0)	4 (8.0)
奏効 (CR+PR+MR ^{*1})	10	13	14
(奏効率 [95%CI ^{*2}] (%))	(20.0 [10.0, 33.7])	(26.0 [14.6, 40.3])	(28.0 [16.2, 42.5])

*1 : RANO-HGG 基準では CR+PR、*2 : Clopper-Pearson 法

機構は、上記の有効性併合解析に用いられた各臨床試験成績に基づく、びまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性の結果等についても説明を求め、申請者は以下の①～④のように回答した。

① 各試験の設定、患者背景因子及び治療の実施状況の差異：

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外臨床試験(ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験)の各臨床試験における画像評価の方法(画像評価間隔、並びに画像評価の評価基準及び評価者)及び観察期間の設定は、下記のとおりであった。

- 画像評価間隔
 - OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分では、第1サイクルの第21日目(本薬の投与開始から3週間後)、第2～36サイクルの偶数サイクルの第15～21日目の間に各1回(6週間ごと)にMRI検査を実施することとされた。
 - 海外臨床試験では、いずれも本薬の投与開始から8週間ごとにMRI又はCT検査を実施することとされた。

⁸¹⁾ 奏効(RANO-HGG 基準及び RANO 基準において CR 若しくは PR、RANO-LGG 基準及び RANO2.0 基準において CR、PR 若しくは MR)が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。

⁸²⁾ 「主たる有効性併合解析対象集団」から除外された患者43例ではBICR判定は実施されていない。なお、「主たる有効性併合解析対象集団」50例における、RANO 基準に基づく治験担当医師判定による奏効率[95%CI](%)は24.0[13.1, 38.2]であった。

⁸³⁾ WHO 分類改訂第4版(WHO2016)では「びまん性正中膠腫、H3 K27M 変異」、WHO 分類第5版(WHO2021)では「びまん性正中膠腫、H3 K27M 異状」

- 画像評価の評価基準及び評価者
 - OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分では RANO-LGG 基準（BICR 判定及び治験担当医師判定）及び RANO-HGG 基準（治験担当医師判定）に基づき評価することとされた。
 - ONC006 試験、ONC014 試験の A～E 群及び G 群、並びに ONC018 試験では RANO 基準⁸⁴⁾（治験担当医師判定）、ONC013 試験及び ONC014 試験の F 群では RANO-HGG 基準（治験担当医師判定）に基づき評価することとされた。
- 観察期間
 - OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分では、治療期又は継続期の完了後又は中止後から追跡不能になるまでとされた。ただし、治療期又は継続期を中止した患者は第 1 コースの第 1 日目から 51 カ月以後に実施する最初の調査日まで、継続期を完了した患者はフォローアップ期まで追跡することとされた。
 - ONC006 試験では試験中止後 1 年間、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験では試験中止後から死亡、同意撤回又は追跡不能となるまで追跡することとされた。なお、海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）は、2023 年 1 月 17 日付けで治験実施計画書が改訂されたことに伴って試験が中止され、疾患進行及び生存に関する長期追跡調査が中止された。

各臨床試験における、「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択・除外基準⁸⁵⁾を満たすびまん性正中膠腫患者 93 例における主な患者背景因子の分布及び本薬による治療の実施状況は、それぞれ表 38 及び表 39 のとおりであった。

⁸⁴⁾ 造影 T1 強調画像が得られた患者では RANO-HGG 基準、T2 強調/FLAIR 画像が得られた患者では RANO-LGG 基準に基づき評価された。

⁸⁵⁾ OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分では、「主たる有効性併合解析集団」の基準の 1 つである「脳の造影 MRI 画像で、RANO-HGG 基準による進行性かつ測定可能病変を有する」を選択及び除外基準に規定していないため、当該基準を「ベースライン時の造影 T1 強調画像で測定可能病変を有することを中央判定委員会で確認している」と読み替え、1 例が「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たすと判断された。

表 38 各臨床試験における主な患者背景因子
 (「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たすびまん性正中膠腫患者)

	OP-10-001 試験 第Ⅱ相部分 1 例	ONC006 試験 19 例	ONC013 試験 51 例	ONC014 試験 6 例	ONC018 試験 16 例
年齢					
平均値±標準偏差 (歳)	24	34.2±12.5	36.1±12.0	13.5±3.6	39.8±15.4
性別 (例数 (%))					
男性	1 (100)	10 (52.6)	28 (54.9)	5 (83.3)	7 (43.8)
女性	0	9 (47.4)	23 (45.1)	1 (16.7)	9 (56.3)
腫瘍の部位 (例数 (%))					
視床	1 (100)	7 (36.8)	18 (35.3)	4 (66.7)	7 (43.8)
視床下部	0	0	1 (2.0)	0	0
中脳	0	0	2 (3.9)	0	1 (6.3)
橋	0	1 (5.3)	0	0	0
延髄	0	2 (10.5)	1 (2.0)	0	1 (6.3)
大脳基底核	0	0	0	0	2 (12.5)
小脳	0	0	3 (5.9)	1 (16.7)	0
前頭葉	0	1 (5.3)	0	0	0
頭頂葉	0	1 (5.3)	1 (2.0)	0	0
側頭葉	0	1 (5.3)	2 (3.9)	0	1 (6.3)
その他	0	6 (31.6)	23 (45.1)	1 (16.7)	4 (25.0)
腫瘍の個数 (例数 (%))					
1 個	1 (100)	14 (73.7)	34 (66.7)	5 (83.3)	14 (87.5)
2 個以上	0	5 (26.3)	17 (33.3)	1 (16.7)	2 (12.5)
KPS/LPS					
平均値±標準偏差 (%)	70	83.7±11.6	79.8±10.3	90.0±12.6	78.1±11.7
放射線治療歴の有無 (例数 (%))					
あり	1 (100)	19 (100)	51 (100)	6 (100)	16 (100)
なし	0	0	0	0	0

表 39 各臨床試験における治療実施状況
 (「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たすびまん性正中腺腫患者)

	OP-10-001 試験 第Ⅱ相部分 1 例	ONC006 試験 19 例	ONC013 試験 51 例	ONC014 試験 6 例	ONC018 試験 16 例
治療期間					
平均値±標準偏差 (日)	204	212.6±308.6	253.1±318.6	85.7±38.9	318.9±392.7
区分別 (例数 (%))					
168 日以内	0	14 (73.7)	30 (58.8)	6 (100)	9 (56.3)
169 日以上 365 日以内	1 (100)	1 (5.3)	9 (17.6)	0	3 (18.8)
366 日以上 730 日以内	0	3 (15.8)	7 (13.7)	0	1 (6.3)
731 日以上 1,095 日以内	0	0	3 (5.9)	0	2 (12.5)
1,096 日以上 1,460 日以内	0	1 (5.3)	1 (2.0)	0	1 (6.3)
1,461 日以上	0	0	1 (2.0)	0	0
治療の遵守状況*					
平均値±標準偏差 (%)	100	98.9±8.0	89.9±22.4	80.1±22.8	96.4±5.5
併用治療の有無 (例数 (%))					
あり	0	14 (73.7)	44 (86.3)	2 (33.3)	11 (68.8)
なし	1 (100)	5 (26.3)	7 (13.7)	4 (66.7)	5 (31.3)
併用治療の内容 (例数 (%))					
副腎皮質ステロイド	0	13 (68.4)	41 (80.4)	2 (33.3)	10 (62.5)
抗悪性腫瘍剤	0	3 (15.8)	20 (39.2)	1 (16.7)	7 (43.8)
放射線治療	0	1 (5.3)	1 (2.0)	0	0
外科療法 (腫瘍摘出)	0	0	0	0	0

*: 本薬投与の遵守割合 (%) は、OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分では実投与量/計画投与量×100、海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験) では実投与回数/計画投与回数×100 として算出された

また、OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分と海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験) の各臨床試験では異なる用法・用量が設定されていた (7.R.5.1 参照)。「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たすびまん性正中腺腫患者のうち、申請用法・用量とは異なる用法・用量によって本薬が投与された患者は OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分の 1 例 (成人患者、500 mg QW 投与) 及び ONC006 試験の A 群の 1 例 (成人患者、625 mg Q3W 投与) であった。

各臨床試験のうち、特に OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び ONC014 試験では例数が限られているため検討には限界があるものの、下記の点等を踏まえると各試験の設定、患者背景因子及び治療の実施状況の差異が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- 試験ごとに画像評価基準が異なるものの、RANO-HGG 基準と RANO-LGG 基準との間で主に異なる点は主要な評価対象画像 (造影 T1 強調画像又は T2 強調/FLAIR 画像) であり、いずれの画像評価基準においても主要な評価対象以外の画像が存在する場合はそれらも評価に加味されるため、いずれの画像評価基準を用いても同程度の治療効果を反映していると考えること
- ONC006 試験、ONC013 試験及び ONC018 試験における患者背景因子について、いずれの試験においても、年齢の平均値は 30 歳代半ばから後半、性別は男女ではほぼ均等、腫瘍の部位は視床が最も多く、腫瘍の個数は 1 個が大半、KPS/LPS は 80%以上が大半で、すべての患者が放射線治療歴を有しており、試験間に明らかな差異はなかったこと
- ONC006 試験、ONC013 試験及び ONC018 試験における治療の実施状況について、いずれも治療期間は 168 日以内が大半、本薬投与の遵守率の平均値は約 90%以上であり、試験間に明らかな差異はなかったことに加えて、最初に奏効と判定される前に抗悪性腫瘍剤が投与された患者はいなかったこと

② 奏効率及び奏効持続期間：

OP-10-001試験の第Ⅱ相部分及び海外臨床試験(ONC006試験、ONC013試験、ONC014試験及びONC018試験)の各臨床試験に組み入れられた患者のうち、「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たすびまん性正中腺腫患者 93 例における、各臨床試験で設定された評価基準(RANO-HGG 基準、RANO-LGG 基準又は RANO 基準)に基づく治験担当医師判定による奏効率⁸⁶⁾の結果は、表 40 のとおりであった。

表 40 各臨床試験における最良総合効果及び奏効率*1
(「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たすびまん性正中腺腫患者)

最良総合効果	例数 (%)				
	OP-10-001 試験 第Ⅱ相部分 1 例	ONC006 試験 19 例	ONC013 試験 51 例	ONC014 試験 6 例	ONC018 試験 16 例
	RANO-LGG 基準	RANO 基準	RANO-HGG 基準	RANO 基準	RANO 基準
CR	0	0	0	0	0
PR	0	3 (15.8)	8 (15.7)	0	4 (25.0)
MR	0	0	0	0	0
SD	1 (100)	6 (31.6)	13 (25.5)	0	6 (37.5)
PD	0	10 (52.6)	22 (43.1)	6 (100)	4 (25.0)
NA	0	0	8 (15.7)	0	2 (12.5)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*2] (%))	0 (0 [0, 97.5])	3 (15.8[3.4, 39.6])	8 (15.7[7.0, 28.6])	0 (0 [0, 45.9])	4 (25.0[7.3, 52.4])

*1：OP-10-001 試験は BICR 判定、他の臨床試験は治験担当医師判定、*2：Clopper-Pearson 法

奏効例が認められた ONC006 試験、ONC013 試験及び ONC018 試験における、RANO 基準、RANO-HGG 基準及び RANO 基準に基づく治験担当医師判定による奏効持続期間⁸⁷⁾の中央値 [95%CI] (日)は、それぞれ 671 [356, 推定不能]、309 [56, 推定不能] 及び 193 [112, 推定不能] であった。

⁸⁶⁾ RANO-HGG 基準に基づく BICR 判定による奏効率 [95%CI] は、ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験でそれぞれ 20.0 [2.5, 55.6] (2/10 例)、17.2 [5.8, 35.8] (5/29 例)、0 [0, 84.2] (0/2 例) 及び 25.0 [3.2, 65.1] (2/8 例) であった。

⁸⁷⁾ 奏効 (RANO-HGG 基準において CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。

③ PFS 及び OS :

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験) の各臨床試験における、「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たすびまん性正中膠腫患者の PFS⁸⁸⁾ 及び OS の解析結果は表 41 のとおりであった。

表 41 各臨床試験における PFS*及び OS の解析結果
(「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たすびまん性正中膠腫患者)

	例数 (%)				
	OP-10-001 試験 第Ⅱ相部分 1 例	ONC006 試験 19 例	ONC013 試験 51 例	ONC014 試験 6 例	ONC018 試験 16 例
	RANO-LGG 基準	RANO 基準	RANO-HGG 基準	RANO 基準	RANO 基準
PFS					
イベント数 (%)	1 (100)	17 (89.5)	41 (80.4)	6 (100)	10 (62.5)
中央値	4.0	2.1	1.9	1.6	5.2
[95%CI] (カ月)	[-, -]	[1.2, 4.2]	[1.9, 4.0]	[1.4, -]	[1.9, 11.1]
OS					
イベント数 (%)	1 (100)	14 (73.7)	40 (78.4)	6 (100)	14 (87.5)
中央値	28.4	13.9	11.2	7.9	11.4
[95%CI] (カ月)	[-, -]	[6.2, 18.6]	[6.9, 16.1]	[3.4, -]	[4.8, 26.1]

- : 推定不能、* : OP-10-001 試験は BICR 判定、他の臨床試験は治験担当医師判定

④ 「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たさない神経膠腫患者に対する有効性 :

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験) の各臨床試験に組み入れられた患者のうち、「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たさない患者 (DIPG 患者を除く) 22 例における、RANO-HGG 基準、RANO-LGG 基準又は RANO 基準に基づく治験担当医師判定による奏効率の結果は表 42 のとおりであり、奏効は認められなかった。

⁸⁸⁾ 本薬の初回投与日から、各評価基準に基づく治験担当医師判定による疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分において、MRI による画像評価は第 1 サイクルの第 21 日目 (本薬の投与開始から 3 週間後)、第 2~36 サイクルの偶数サイクルの第 15~21 日目の間に各 1 回 (6 週間ごと) に実施することとされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。

- ・ ベースライン時点の評価が実施されなかった患者は、本薬の初回投与日
- ・ 疾患進行又は死亡前に連続して 2 回以上の画像評価に欠測が生じた患者は、2 回以上画像評価に欠測が生じる前の最終画像評価日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最終画像評価日

また、海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験) において、MRI 又は CT による画像評価は 8 週間ごとに実施することとされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、該当する日のうち最も早い日で打ち切りとされた。

- ・ ベースライン時点の評価が実施されなかった患者は、本薬の初回投与日
- ・ 他の抗腫瘍療法が実施された患者は、他の抗腫瘍療法が開始される前の最終画像評価日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最終画像評価日

表 42 各臨床試験における最良総合効果及び奏効率*1
(「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たさない神経膠腫患者)

最良総合効果	例数 (%)				
	OP-10-001 試験	ONC006 試験	ONC013 試験	ONC014 試験	ONC018 試験
	第Ⅱ相部分				
	13 例	7 例	0 例	0 例	2 例
	RANO-LGG 基準	RANO 基準	RANO-HGG 基準	RANO 基準	RANO 基準
CR	0	0			0
PR	0	0			0
MR	0	0			0
SD	3 (23.1)	1 (14.3)			1 (50.0)
PD	8 (61.5)	6 (85.7)			1 (50.0)
NA	2 (15.4)	0			0
奏効 (CR+PR)					
(奏効率 [95%CI*2]	0	0			0
(%))	(0 [0, 24.7])	(0 [0, 41.0])			(0 [0, 84.2])

*1：OP-10-001 試験は BICR 判定、他の臨床試験は治験担当医師判定、*2：Clopper-Pearson 法

また、OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）の各臨床試験における、「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たさない神経膠腫患者の PFS 及び OS の解析結果は、表 43 のとおりであった。

表 43 各臨床試験における PFS*及び OS の解析結果
(「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択基準を満たさない神経膠腫患者)

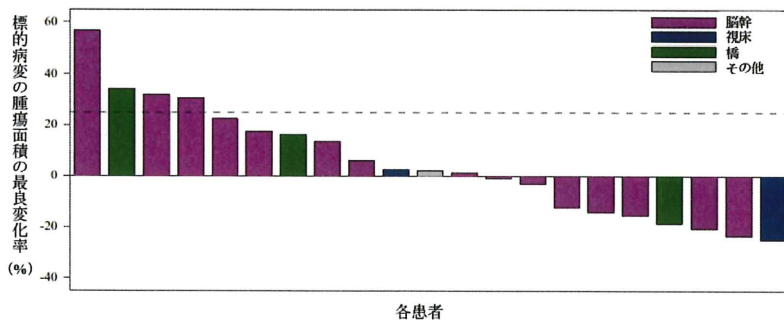
	例数 (%)				
	OP-10-001 試験 第Ⅱ相部分 13 例	ONC006 試験 7 例	ONC013 試験 0 例	ONC014 試験 0 例	ONC018 試験 2 例
	RANO-LGG 基準	RANO 基準	RANO-HGG 基準	RANO 基準	RANO 基準
PFS					
イベント数 (%)	12 (92.3)	6 (85.7)			2 (100)
中央値	0.7	0.9			2.4
[95%CI] (カ月)	[0.6, 2.6]	[0.3, −]			[0.2, −]
OS					
イベント数 (%)	13 (100)	7 (100)			2 (100)
中央値	4.5	2.9			5.2
[95%CI] (カ月)	[2.6, 10.6]	[1.1, 6.1]			[1.2, −]

－：推定不能、*：OP-10-001 試験は BICR 判定、他の臨床試験は治験担当医師判定

さらに、申請者は日本人のびまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分において、RANO-LGG 基準に基づく BICR 判定による奏効例は認められなかった（7.1.1.1 参照）。しかしながら、T2 強調/FLAIR 画像での RANO-LGG 基準に基づく BICR 判定による腫瘍面積の最良変化率は図 2、腫瘍面積の変化率の推移は図 3 のとおりであり、本薬投与後に腫瘍の増大が抑制される傾向が複数の患者で認められた。また、本薬の投与期間が 1 年以上にわたり、長期の生存が複数の患者に認められた。

17歳未満



17歳以上

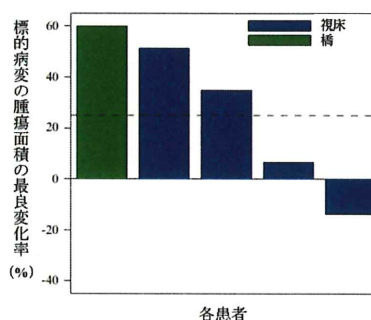
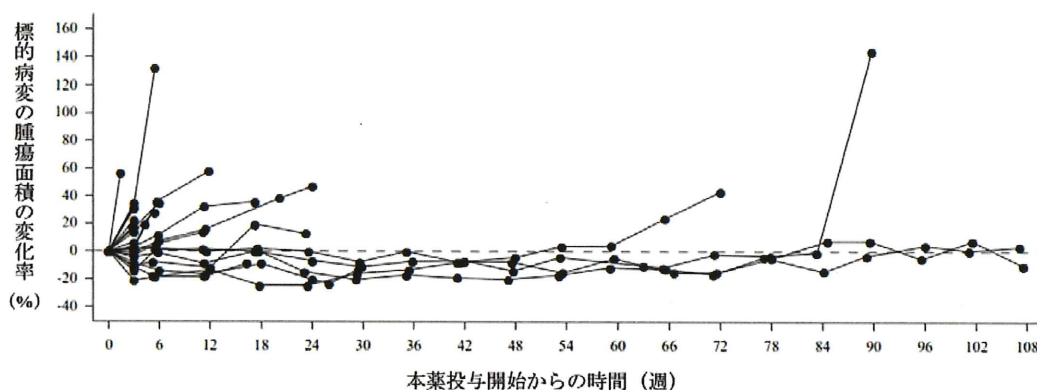


図2 T2強調/FLAIR画像での腫瘍面積のベースラインからの最良変化率
(OP-10-001試験の第II相部分、RANO-LGG基準、BICR判定、有効性の解析対象、20■年■月■日データカットオフ) (左図：17歳未満の患者集団、右図：17歳以上の患者集団)

17歳未満



17歳以上

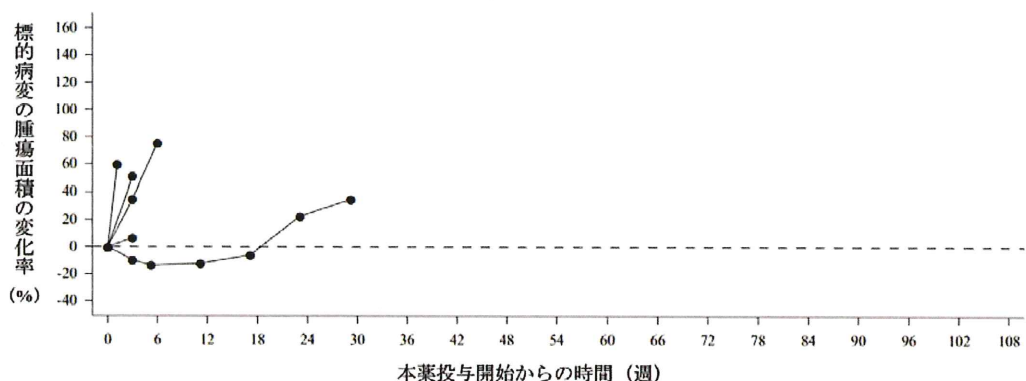


図3 T2強調/FLAIR画像での腫瘍面積のベースラインからの変化率の推移
(OP-10-001試験の第II相部分、RANO-LGG基準、BICR判定、有効性の解析対象、20■年■月■日データカットオフ) (上図：17歳未満の患者集団、下図：17歳以上の患者集団)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

びまん性正中膠腫は、WHO分類改訂第4版(WHO2016)において定義された疾患概念⁸³⁾であり、びまん性神経膠腫等を対象としたOP-10-001試験及び海外臨床試験(ONC006試験、ONC013試験、ONC014試験及びONC018試験)が実施された時期はびまん性正中膠腫の診断に係る過渡期であり、当該臨床試

験はびまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性評価のみを目的とした試験として実施されていない。当該臨床試験に基づくびまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性に係る上記の解析は探索的な位置付けであること、当該病変を有する患者集団における外部対照との比較の参考となる、転帰に影響を及ぼす患者背景因子等の情報が不足していること、同一試験に組み入れられた患者において RANO-HGG 基準に基づき判定された患者と RANO-LGG 基準に基づき判定された患者が存在すること等を踏まえると、本承認申請で提出された臨床試験成績に基づき、びまん性正中膠腫に対する本薬の有効性を適切に評価することには限界がある。

また、海外臨床試験の有効性併合解析が各試験の開始後に計画されたことは適切ではなく、当該有効性併合解析の解析対象を最初の 50 例に限定することの適切性は不明であること、組入れ時期の点から「主たる有効性併合解析集団」から除外された患者 43 例と、「主たる有効性併合解析対象集団」の 50 例との間で結果に差異が生じていたことを踏まえると、当該有効性併合解析に基づく評価にも限界があると考えられる。

しかしながら、上記のような評価上の限界はあるものの、現時点で得られている臨床試験成績より、下記の点等を考慮すると、びまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。当該有効性の評価結果を踏まえた本薬の臨床的有用性の評価については、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項で議論する。

- 海外臨床試験の有効性併合解析に用いられた各試験の設定、患者背景因子及び治療の実施状況の差異が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨の申請者の説明は理解可能であり、当該有効性併合解析において、びまん性正中膠腫と診断される比較的均質な患者において本薬投与により一定の奏効が認められたこと
- びまん性正中膠腫に対する薬物療法は確立されておらず、薬物療法により奏効が得られることは極めて稀で、再発時点からの OS は約 5 カ月と報告されている（Cancers (Basel) 2025; 17: 2107 等）。その上で、海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）の各試験に組み入れられたびまん性正中膠腫患者において、試験設定に基づく判定に加えて RANO-HGG 基準に基づく BICR 判定においても奏効が認められた患者が確認できたこと（表 40 参照）
- OP-10-001 試験において検討された日本人の患者数は限られていること、及び奏効は認められなかったことに加え、OP-10-001 試験と海外試験における組入れ基準、評価方法等が異なることから、日本人集団の結果に基づき日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等を踏まえると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること
 - びまん性正中膠腫は、上記のとおり予後不良な疾患であるにもかかわらず、OP-10-001 試験において、長期投与が可能であった患者が認められていること
 - 本薬の PK について、明確な国内外差はないと考えること（6.2.9 参照）
 - びまん性正中膠腫の診断及び治療体系について、明確な国内外差はないこと

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、びまん性正中膠腫患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、QT 間隔延長、過敏症、錐体外路症候群及び静脈血栓塞栓症であると判断した。

また、機構は、本薬の投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、OP-10-001 試験、ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

OP-10-001 試験における安全性の概要は表 44 のとおりであった。また、OP-10-001 試験において一定以上の発現が認められた有害事象は表 45 のとおりであった。なお、OP-10-001 試験の第 I 相部分及び第 II 相部分のいずれかにおいて、発現割合が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 44 安全性の概要 (OP-10-001 試験、安全性の解析対象、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	第 I 相部分 9 例	第 II 相部分 31 例
全有害事象	7 (77.8)	25 (80.6)
Grade 3 以上の有害事象	0	6 (19.4)
死亡に至った有害事象	0	1 (3.2)
重篤な有害事象	0	3 (9.7)
投与中止に至った有害事象	0	1 (3.2)
休薬に至った有害事象	0	1 (3.2)
減量に至った有害事象	0	3 (9.7)

表 45 いずれかの相で 5%以上に認められた有害事象
(OP-10-001 試験、安全性の解析対象、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	第 I 相部分 9 例	第 II 相部分 31 例
全有害事象		
悪心	2 (22.2)	5 (16.1)
嘔吐	0	5 (16.1)
頭痛	0	3 (9.7)
便秘	0	3 (9.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	3 (9.7)
接触皮膚炎	0	3 (9.7)
倦怠感	0	3 (9.7)
帯状疱疹	0	2 (6.5)
上咽頭炎	0	2 (6.5)
COVID-19	0	2 (6.5)
高血圧	0	2 (6.5)
鼻出血	0	2 (6.5)
発熱	0	2 (6.5)
ALT 増加	0	2 (6.5)
リンパ球数減少	0	2 (6.5)
体重増加	0	2 (6.5)

OP-10-001 試験の第 II 相部分における、体重区分別の安全性の概要は、17 歳未満及び 17 歳以上のそれぞれ表 46 及び表 47 のとおりであった。体重区分別の有害事象のうち、発現割合に 15%以上かつ 2 例以

上の差異が認められた、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3以上の有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 46 体重区分別の安全性の概要 (OP-10-001 試験、第Ⅱ相部分、17 歳未満、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)				
	10 kg 以上 12.5 kg 未満 0 例	15 kg 以上 27.5 kg 未満 11 例	30 kg 以上 42.5 kg 未満 8 例	45 kg 以上 52.5 kg 未満 2 例	60 kg 以上 2 例
全有害事象	0	8 (72.7)	7 (87.5)	2 (100)	2 (100)
Grade 3 以上の有害事象	0	2 (18.2)	2 (25.0)	0	1 (50.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (9.1)	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (9.1)	1 (12.5)	0	1 (50.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (50.0)
休薬に至った有害事象	0	0	0	0	1 (50.0)
減量に至った有害事象	0	0	1 (12.5)	0	1 (50.0)

表 47 体重区分別の安全性の概要 (OP-10-001 試験、第Ⅱ相部分、17 歳以上、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)				
	10 kg 以上 12.5 kg 未満 0 例	15 kg 以上 27.5 kg 未満 0 例	30 kg 以上 42.5 kg 未満 1 例	45 kg 以上 52.5 kg 未満 2 例	60 kg 以上 3 例
全有害事象	0	0	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)
Grade 3 以上の有害事象	0	0	0	1 (50.0)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0	0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	1 (50.0)	0

また、ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験に組み入れられた患者のうち、本薬の推奨用量 (625 mg 又は体重区分による小児用量) を QW 投与された海外安全性解析集団 376 例⁸⁹⁾における安全性の概要は表 48 のとおりであった。また、海外安全性解析集団において一定以上の発現が認められた有害事象は表 49 のとおりであった。海外安全性解析集団において、発現割合が 5%以上の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、減量又は休薬に至った有害事象及び投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。

表 48 安全性の概要 (海外安全性解析集団^{*1)})

	例数 (%)
	376 例
全有害事象	349 (92.8)
Grade 3 以上の有害事象	185 (49.2)
死亡に至った有害事象	33 (8.8)
重篤な有害事象	124 (33.0)
投与中止に至った有害事象 ^{*2}	1 (0.3)
休薬に至った有害事象 ^{*2}	4 (1.1)
減量又は休薬に至った有害事象 ^{*2}	5 (1.3)
投与中止又は減量に至った有害事象 ^{*2}	19 (5.1)

*1: データカットオフ日: ONC006 試験は 20 年 月 日、ONC013 試験は 20 年 月 日、ONC014 試験は 20 年 月 日、ONC018 試験は 20 年 月 日、*2: 各試験で設定された安全性情報の収集方法に基づき記載

⁸⁹⁾ ONC006 試験に組み入れられた 84 例のうち 67 例、ONC013 試験に組み入れられた 73 例全例、ONC014 試験に組み入れられた 134 例のうち 105 例、ONC018 試験に組み入れられた 131 例全例が解析対象とされた。

表 49 一定以上^{*1}の発現が認められた有害事象（海外安全性解析集団^{*2}）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)
	376 例
全有害事象	
疲労	120 (31.9)
頭痛	117 (31.1)
嘔吐	92 (24.5)
悪心	90 (23.9)
リンパ球数減少	59 (15.7)
不全片麻痺	57 (15.2)
筋力低下	50 (13.3)
構語障害	49 (13.0)
浮動性めまい	47 (12.5)
嚥下障害	47 (12.5)
高血糖	44 (11.7)
便秘	43 (11.4)
ALT 増加	43 (11.4)
運動失調	39 (10.4)
Grade 3 以上の有害事象	
水頭症	20 (5.3)
死亡に至った有害事象	
疾患進行	16 (4.3)
死亡	4 (1.1)
重篤な有害事象	
水頭症	20 (5.3)
嘔吐	16 (4.3)
疾患進行	16 (4.3)
頭痛	12 (3.2)

*1：全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、重篤な有害事象は 3%以上、*2：データカットオフ日：ONC006 試験は 20 年 月 日、ONC013 試験は 20 年 月 日、ONC014 試験は 20 年 月 日、ONC018 試験は 20 年 月 日

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OP-10-001 試験及び海外安全性解析集団（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）において認められた有害事象は本薬投与時に発現する可能性があるため、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、OP-10-001 試験及び海外安全性解析集団の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

OP-10-001 試験における日本人患者及び海外安全性解析集団における外国人患者の安全性の概要は、表 50 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった全有害事象、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 50 国内外の安全性の概要 (OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分、海外安全性解析集団^{*1})

	例数 (%)	
	OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分	海外安全性解析集団
	日本人患者 31 例	外国人患者 376 例
全有害事象	25 (80.6)	349 (92.8)
Grade 3 以上の有害事象	6 (19.4)	185 (49.2)
死亡に至った有害事象	1 (3.2)	33 (8.8)
重篤な有害事象	3 (9.7)	124 (33.0)
投与中止に至った有害事象	1 (3.2)	1 (0.3)
休薬に至った有害事象 ^{*2}	1 (3.2)	4 (1.1)
減量に至った有害事象 ^{*2}	3 (9.7)	—
減量又は休薬に至った有害事象 ^{*2}	—	5 (1.3)
投与中止又は減量に至った有害事象 ^{*2}	—	19 (5.1)

—: 該当なし、*1: データカットオフ日: OP-10-001 試験は 20 年 月 日、海外安全性解析集団のうち、ONC006 試験は 20 年 月 日、ONC013 試験は 20 年 月 日、ONC014 試験は 20 年 月 日、ONC018 試験は 20 年 月 日、*2: 海外安全性解析集団では、各試験で設定された安全性情報の収集方法に基づき記載

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OP-10-001 試験において本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象等の発現割合が高い傾向は認められなかったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

以下の項では、安全性薬理試験において hERG カリウム電流に対する本薬の阻害作用が認められたこと (3.3.2.1 参照) 及び ONC201-102 試験の結果 (6.2.6 参照) から、QT 間隔延長に着目して検討を行った。また、本薬投与後に過敏症の発現を繰り返した患者が認められたことから過敏症、及び本薬の作用機序等から推測される DRD2 阻害作用に関連する有害事象 (錐体外路症候群、静脈血栓塞栓症) 等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長⁹⁰⁾ について、以下のように説明している。

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外安全性解析集団における QT 間隔延長の発現状況は、表 51 及び表 52 のとおりであった。なお、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った QT 間隔延長及び重篤な QT 間隔延長は認められなかった。また、QT 間隔延長の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、海外安全性解析集団で 57.0 (1, 980) であった。

⁹⁰⁾ MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長 (広域)」に該当する事象を集計した。

表 51 QT 間隔延長の発現状況 (OP-10-001 試験の第 II 相部分及び海外安全性解析集団)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	OP-10-001 試験の第 II 相部分		海外安全性解析集団	
	31 例		376 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長	0	0	31 (8.2)	12 (3.2)
痙攣発作	0	0	21 (5.6)	6 (1.6)
失神	0	0	5 (1.3)	3 (0.8)
心停止	0	0	3 (0.8)	3 (0.8)
心電図 QT 延長	0	0	3 (0.8)	0

表 52 重篤な QT 間隔延長等の発現状況 (OP-10-001 試験の第 II 相部分及び海外安全性解析集団)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	OP-10-001 試験の第 II 相部分	海外安全性解析集団
	31 例	376 例
死亡に至った QT 間隔延長	0	2 (0.5)
心停止	0	2 (0.5)
重篤な QT 間隔延長	0	11 (2.9)
痙攣発作	0	8 (2.1)
心停止	0	3 (0.8)
投与中止に至った QT 間隔延長	0	0
休薬に至った QT 間隔延長	0	0
減量に至った QT 間隔延長	0	1 (0.3)
心停止	0	1 (0.3)

OP-10-001 試験の第 II 相部分及び海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験) では、QT 間隔延長に関連する事象のモニタリングの規定は設定されておらず、OP-10-001 試験の第 II 相部分及び海外安全性解析集団において、QTcF 値は算出されなかった。海外安全性解析集団のうち、心電図検査が実施された 82 例の QTc 値の変化等の発現状況は表 53 のとおりであった。

表 53 QTcF 値の変化等の発現状況 (海外安全性解析集団のうち、心電図検査が実施された患者)

	例数 (%)	
	海外安全性解析集団	
	82 例	
最大値		
>480 ms	2 (2.4)	
>500 ms	1 (1.2)	
>550 ms	0	
ベースラインからの増加 (最大値)		
>30 ms	16 (19.5)	
>60 ms	5 (6.1)	
>100 ms	1 (1.2)	
ベースラインからの増加 (最大値の平均) (ms) [90%CI]	22.8 [18.7, 26.9]	

本薬の臨床試験 (本承認申請で提出されていない本薬が単独投与の臨床試験も含む) 及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長に関連する症状 (トルサード ドポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動及び粗動、失神又はてんかん発作) の発現は 1 例 (失神) 認められた。なお、当該患者では、QTcF 値の変化等の情報は収集されていなかった。

OP-10-001 試験の第 II 相部分及び海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験) では、QT 間隔延長に関連する安全対策の規定 (モニタリング、本薬の用量調節基準等) は設定さ

また、申請者は、本薬投与による QT 間隔延長の発現機序等について、以下のように説明している。

本薬による QT 間隔延長の発現機序は現時点では明確でないものの、心臓は代謝需要が高く、正常なミトコンドリア機能に依存することから、本薬によるミトコンドリア酵素である ClpP への作用により、QT 間隔延長等の発現が想定される。QT 間隔延長に関連する事象を発現した患者数が少ないため、現時点で、本薬投与による QT 間隔延長のリスク因子は特定されていない。

QT 間隔延長に関連する安全対策の規定を特段設定せずに実施された海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）の海外安全性解析集団において、ベースラインからの QTcF 値の増加が認められたこと、ONC201-102 試験において QT/QTc 間隔延長リスクが示唆されていること等を考慮すると、本薬による QT 間隔延長の発現に注意が必要である。したがって、QT 間隔延長を引き起こす可能性のある薬剤との併用は避ける旨、心電図検査を定期的に実施する旨、並びに QT 間隔延長の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外安全性解析集団における過敏症の発現状況は表 54 及び表 55 のとおりであった。また、過敏症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分で 9.0（1、432）、海外安全性解析集団で 42.5（2、953）であった。

表 54 過敏症の発現状況 (OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外安全性解析集団)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分		海外安全性解析集団	
	31 例		376 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症*	7 (22.6)	0	58 (15.4)	5 (1.3)
ざ瘡様皮膚炎	3 (9.7)	0	12 (3.2)	0
接触皮膚炎	3 (9.7)	0	2 (0.5)	0
発疹	1 (3.2)	0	8 (2.1)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	12 (3.2)	3 (0.8)
顔面浮腫	0	0	7 (1.9)	0
膿疱性皮疹	0	0	5 (1.3)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	4 (1.1)	0
湿疹	0	0	2 (0.5)	0
丘疹性皮疹	0	0	2 (0.5)	0

*：個別事象はいずれかの集団で2例以上に発現した事象

表 55 重篤な過敏症等の発現状況 (OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外安全性解析集団)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分	海外安全性解析集団
	31 例	376 例
死亡に至った過敏症	0	0
重篤な過敏症	0	1 (0.3)
ショック	0	1 (0.3)
投与中止に至った過敏症	0	0
休薬に至った過敏症	0	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.3)
減量に至った過敏症	0	1 (0.3)
ショック	0	1 (0.3)

本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない本薬単独投与の臨床試験も含む）及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症が発現した患者の詳細は、表 56 のとおりであった。

表 56 本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*1	併用薬	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
ONC006	4	男	過敏症	なし	2	85	1	減量、休薬	回復
			過敏症	なし	2	111	1	変更なし	回復
			過敏症	なし	1	135	1	変更なし	回復
ONC018	3	女	多型紅斑	BEV*2	3	26	56	休薬	回復
ONC002	4	女	発疹	なし	2	22	9	該当なし	死亡
製造販売後	3	女	顔面腫脹	なし	3	2	不明	不明	未回復
	3	女	顔面腫脹	なし	3	2	不明	不明	未回復

*1：ONC006 試験及び ONC018 試験は MedDRA ver.24.1、その他の試験及び製造販売後は MedDRA ver.28.1、*2：放射線脳壊死若しくは偽増悪に対する治療又は副腎皮質ステロイドの減量を目的とした BEV の使用は許容された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症が認められ、うち、前投薬にもかかわらず再発が認められた患者が存在することを考慮すると、本薬の投与に際しては過敏症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における過敏症の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 錐体外路症候群

申請者は、本薬投与による錐体外路症候群⁹³⁾について、以下のように説明している。

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外安全性解析集団における錐体外路症候群の発現状況は表 57 及び表 58 のとおりであった。また、錐体外路症候群の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、海外安全性解析集団で 84.0（－3⁹⁴⁾、1,159）であった。

表 57 錐体外路症候群の発現状況（OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外安全性解析集団）

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分 31 例		海外安全性解析集団 376 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
錐体外路症候群	0	0	93 (24.7)	17 (4.5)
歩行障害	0	0	60 (16.0)	14 (3.7)
振戦	0	0	18 (4.8)	1 (0.3)
よだれ	0	0	6 (1.6)	0
筋痙直	0	0	5 (1.3)	0
筋痙縮	0	0	4 (1.1)	1 (0.3)
発声障害	0	0	4 (1.1)	0
開口障害	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)
ジスキネジア	0	0	1 (0.3)	0
筋緊張亢進	0	0	1 (0.3)	0
運動低下	0	0	1 (0.3)	0
運動障害	0	0	1 (0.3)	0
ミオクロヌス	0	0	1 (0.3)	0
筋緊張	0	0	1 (0.3)	0
筋骨格硬直	0	0	1 (0.3)	0

表 58 重篤な錐体外路症候群等の発現状況（OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外安全性解析集団）

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分 31 例	海外安全性解析集団 376 例
死亡に至った錐体外路症候群	0	0
重篤な錐体外路症候群	0	2 (0.5)
歩行障害	0	2 (0.5)
よだれ	0	1 (0.3)
振戦	0	1 (0.3)
開口障害	0	1 (0.3)
投与中止に至った錐体外路症候群	0	0
休薬に至った錐体外路症候群	0	0
減量に至った錐体外路症候群	0	0

本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない本薬単独投与の臨床試験も含む）及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な錐体外路症候群が発現した患者の詳細は、表 59 のとおりであった。

⁹³⁾ MedDRA SMQ の「錐体外路症候群（広域）」に該当する事象を集計した。

⁹⁴⁾ 事象発現日及び初回投与日について、正確な日付が収集されなかった場合に、後日近似の日付を用いてデータ補完が行われたため、初回発現時期が負の数値とされた。

表 59 本薬との因果関係が否定できない重篤な錐体外路症候群が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*	併用薬	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
ONC013	2	女	振戦	なし	3	108	5	変更なし	不明
製造販売後	1	女	歩行不能	なし	不明	不明	不明	中止	後遺症あり
	1	男	歩行障害	BEV	不明	不明	不明	変更なし	未回復

* : ONC013 試験は MedDRA ver.24.1、製造販売後は MedDRA ver.28.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な錐体外路症候群に関連する事象が複数例認められているものの、びまん性正中膠腫の原発部位を考慮すると原疾患の影響も考慮されることから、現時点において本薬投与による重度の錐体外路症候群の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。ただし、ラット及びイヌにおいて、本薬投与により錐体外路症状が認められている（5.2 参照）ことから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、臨床試験における錐体外路症候群の発現状況について添付文書等を用いて注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.6 静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症⁹⁵⁾について、以下のように説明している。

OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外安全性解析集団における静脈血栓塞栓の発現状況は表 60 及び表 61 のとおりであった。また、静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、海外安全性解析集団で 43.0（2、686）であった。

表 60 静脈血栓塞栓症の発現状況（OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外安全性解析集団）

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)			
	OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分 31 例		海外安全性解析集団 376 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	0	0	71 (18.9)	26 (6.9)
不全片麻痺	0	0	57 (15.2)	17 (4.5)
肺塞栓症	0	0	6 (1.6)	6 (1.6)
塞栓症	0	0	4 (1.1)	1 (0.3)
片麻痺	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)
脳血管発作	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肺梗塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
シャント閉塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器閉塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0
大脳静脈洞血栓症	0	0	1 (0.3)	0

⁹⁵⁾ MedDRA SMQ の「静脈の塞栓および血栓」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」に該当する事象を集計した。

表 61 重篤な静脈血栓塞栓症等の発現状況 (OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外安全性解析集団)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分	海外安全性解析集団
	31 例	376 例
死亡に至った静脈血栓塞栓症	0	0
重篤な静脈血栓塞栓症	0	15 (4.0)
肺塞栓症	0	6 (1.6)
不全片麻痺	0	4 (1.1)
塞栓症	0	3 (0.8)
脳血管発作	0	1 (0.3)
肺梗塞	0	1 (0.3)
医療機器閉塞	0	1 (0.3)
投与中止に至った静脈血栓塞栓症	0	0
休薬に至った静脈血栓塞栓症	0	0
減量に至った静脈血栓塞栓症	0	3 (0.8)
肺塞栓症	0	2 (0.5)
脳血管発作	0	1 (0.3)

本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない本薬単独投与の臨床試験も含む）及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が発現した患者の詳細は、表 62 のとおりであった。

表 62 本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*	併用薬	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
ONC018	31	女	肺塞栓症	なし	3	84	113	中止/減量	回復
	31	女	肺塞栓症	なし	3	7	9	なし	回復
ONC005	31	男	播種性血管内凝固	なし	不明	37	19	該当なし	死亡
ONC201-1 02	31	男	深部静脈血栓症	なし	不明	19	不明	該当なし	回復
	11	男	脳卒中	なし	不明	8	不明	該当なし	未回復
製造販売 後	31	女	医療機器閉塞	なし	不明	不明	不明	不明	未回復
	71	女	不全片麻痺	なし	不明	56	不明	該当なし	未回復
	51	男	肺塞栓症	BEV	不明	不明	不明	該当なし	軽快
	21	女	不全片麻痺	なし	不明	不明	不明	該当なし	未回復
	31	女	脳卒中	なし	不明	不明	不明	該当なし	軽快

* : ONC018 試験は MedDRA ver.24.1、その他の試験及び製造販売後は MedDRA ver.28.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が複数例認められているものの、原疾患の影響も考慮されることから、本薬投与による重篤な静脈血栓塞栓症の発現リスクについて現時点で明確に結論付けることは困難である。しかしながら、静脈血栓塞栓症が発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況について添付文書等を用いて注意喚起することが適切と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
びまん性正中膠腫	・ 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新の診療ガイドライン等も参考にした上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
びまん性正中膠腫	・ 放射線治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な教科書及び診療ガイドライン⁹⁶⁾における、びまん性正中膠腫に対する本薬投与に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- ・ NCCN ガイドライン（中枢神経系腫瘍）（v.2.2026）及び（小児中枢神経系腫瘍）（v.1.2026）
 - 放射線治療を含む前治療歴のある再発又は増悪した H3 K27M 変異を有するびまん性高悪性度神経膠腫の小児及び成人患者に対して本薬投与が推奨される（Category 2A⁹⁷⁾）。

申請者は、本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験、ONC016 試験及び ONC018 試験）及び OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分において、本薬の臨床的有用性が確認されたと考えることから、本薬は、びまん性正中膠腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、体重 10 kg 以上の放射線治療を完了したびまん性神経膠腫患者（DIPG 患者を除く）を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較国際共同第Ⅲ相試験（ONC201-108 試験）⁹⁸⁾ が実施中である（XXXXXXXXXX）。

海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験、ONC016 試験及び ONC018 試験）から抽出した「主たる有効性併合解析集団」（7.R.2.2 参照）は、H3 K27M 変異を有することが確認されている患者を対象とした。一方で、びまん性正中膠腫の診断においては、WHO 分類第 5 版（WHO2021）の定義に従うと、H3 K27M 異状を有する場合にびまん性正中膠腫と診断されるものである。したがって、医療現場においてびまん性正中膠腫と診断された患者が本薬の投与対象となる。

なお、びまん性正中膠腫のうち DIPG における本薬投与について、DIPG は造影増強がなく、辺縁が不明瞭であること等から RANO-HGG 基準に基づく有効性評価を行うことに限界があるとされ、「主たる有効性併合解析集団」からは除外された。OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分及び海外臨床試験（ONC006 試

⁹⁶⁾ NCI-PDQ（2025 年 3 月 28 日版）、NCCN ガイドライン（中枢神経系腫瘍）（v.2.2025）、NCCN ガイドライン（小児中枢神経系腫瘍）（v.3.2025）、脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編 2022 年編及び脳腫瘍診療ガイドライン成人脳腫瘍編 2024 年版（日本脳腫瘍学会編）

⁹⁷⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

⁹⁸⁾ 体重 10 kg 以上の放射線治療完了から 2～6 週間以内のびまん性神経膠腫患者（DIPG 患者を除く）を対象に、本薬を、成人及び小児ともに体重区分に基づく投与量（ONC018 試験と同一）で QW 投与又は週 2 回連日投与の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較国際共同第Ⅲ相試験。主要評価項目は OS と設定されている。

験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験)の各臨床試験に組み入れられた患者のうち、再発又は増悪した DIPG 患者は 71 例 (OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分 4 例、ONC006 試験 1 例、ONC013 試験 2 例、ONC014 試験 16 例、ONC018 試験 48 例)であり、うち、ONC014 試験及び ONC018 試験において、奏効がそれぞれ 1 例に認められた⁹⁹⁾。DIPG では病変部位の特性上、腫瘍生検が困難な患者も存在するため、国内外の診療ガイドラインにおいて臨床経過、臨床症状及び画像検査所見に基づき診断される旨が記載されており、奏効が認められた ONC018 試験の患者の 1 例では腫瘍生検が実施されていないこと、DIPG 患者の約 80%が H3 K27M 変異を有すると報告されていること (Nat Genet 2012; 44: 251-3)を考慮すると、臨床経過、臨床症状及び画像検査所見に基づき DIPG と診断された患者を投与対象に含めることは可能と考える。

また、びまん性正中膠腫に対する治療としては一般に放射線治療が実施される。「主たる有効性併合解析集団」では放射線治療歴があり、かつ放射線治療終了後から 90 日以上が経過している患者が対象とされたものの、ONC014 試験の B 群及び C 群において、放射線治療歴のない DIPG 患者に対して放射線治療との併用で本薬が投与され、RANO 基準に基づく治験担当医師判定による奏効が認められたこと等から、放射線治療歴のない患者に対しても本薬投与が推奨され则认为する。ただし、各臨床試験に組み入れられた患者の選択基準等は、本薬の投与対象を選択するにあたって重要な情報と考えることから、添付文書の臨床成績の項において当該内容を情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、当該内容を熟知し、適応患者の選択を行う旨を注意喚起する。

さらに、今後、びまん性正中膠腫の病理学的・分子生物学的知見が集積することにより、WHO 分類等の改訂が行われる可能性があり、最新の診療ガイドライン等を参考に、本薬の投与対象となるびまん性正中膠腫の疾患概念、疾患の定義等を理解することは重要と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、申請効能・効果を「びまん性正中膠腫」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等も参考にした上で適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について」の項に示す検討の結果、本承認申請で提出された試験成績に基づき、びまん性正中膠腫に対する本薬の有効性を適切に評価することには限界があると考えられるものの、本薬の投与対象であるびまん性正中膠腫患者の OS の中央値は約 11~16 カ月と予後不良であることが報告されていること (Acta Neuropathol Commun 2024; 12: 120、小児の脳神経 2022; 47: 279-96 等)、びまん性正中膠腫患者に対して有効とされる既存の薬物療法の治療選択肢はないことを考慮すると、提出された臨床試験成績に基づく有効性及び安全性の評価結果 (7.R.2 及び 7.R.3 参照)を踏まえ、本薬をびまん性正中膠腫 (DIPG を含む)と診断された患者に対する治療選択肢の一つとして提供する意義はありと判断した。

ただし、びまん性正中膠腫に対する標準的治療として放射線治療が推奨されており、放射線治療を上回る本薬の臨床試験成績は示されていないこと、及び「7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について」の項に示すとおり、放射線治療歴のあるびまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性が検討された

⁹⁹⁾ 当該患者における奏効期間は、それぞれ推定不能及び 63 日であった。また、PFS 及び OS (カ月)は、それぞれ 8.6 及び 13.6 並びに 5.5 及び 15.9 であった。

ことを考慮すると、本薬の投与が推奨される対象は放射線治療歴のある患者と考える。なお、申請者が説明する、放射線治療歴のない DIPG 患者に対して本薬と放射線治療との併用で奏効が認められたこと等から放射線治療歴のない患者に対しても本薬投与が推奨される旨については、本薬の放射線治療に対する上乗せ効果を検討した臨床試験成績は得られていないと考える。また、最新の診療ガイドライン等を参考に、本薬の投与対象となるびまん性正中膠腫の疾患の定義等を理解する旨については、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、本薬の添付文書における効能・効果に関連する注意として設定する必要性は乏しいと考える。

上記の検討を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「びまん性正中膠腫」と設定することが適切と判断した。

- 放射線治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない。

なお、びまん性正中膠腫患者における本薬の有効性に関する情報は極めて限定的であること等から、製造販売後に本薬が投与された患者を対象とした製造販売後調査を行い、使用実態下におけるびまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性を検討した上で、得られた情報を医療現場に適切に提供する必要があると判断した。また、実施中の ONC201-108 試験の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した（7.R.7 参照）。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量		用法・用量に関連する注意		
通常、成人にはドルダビプロンとして週 1 回 625 mg を空腹時に経口投与する。体重が 10kg 以上の小児には体重区分によるドルダビプロン用量（下表）を週 1 回空腹時に経口投与する。		- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - QT 間隔延長が認められた場合は、以下の基準を考慮し、本薬を中止、休薬又は減量すること。（7.R.5.2 参照） - 重篤な副作用が認められた場合は、以下の基準を考慮し、本薬を中止、休薬又は減量すること。（7.R.5.2 参照） - CYP3A4 阻害剤との併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、下表を参照し、本薬の用量調節を行うこと。		
		CYP3A4 阻害剤と併用する場合の用量調節		
		対象患者	併用薬	用量調節
		成人患者及び 体重 52.5kg 以上の小児患者	強力な CYP3A4 阻害剤	375 mg/週 1 回
			中程度の CYP3A4 阻害剤	500 mg/週 1 回
		体重 52.5kg 未満の小児患者	用量調節に関する情報はない。	
なお、CYP3A4 阻害剤との併用を中止した場合は、CYP3A4 阻害剤の半減期の 3～5 倍を経過してから、本薬を通常の用量に増量すること。				

機構は、「6.R.2 食事の影響について」、「6.R.5 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」、「6.R.7 小児患者における曝露量について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量		用法・用量に関連する注意	
通常、成人にはドルダピブロンとして 625 mg を週 1 回空腹時に経口投与する。体重が 10kg 以上の小児にはドルダピブロンとして体重に応じて以下の投与量を週 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 本薬は食事の影響により C_{max} が低下するため、食事の 2 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。 - 成人患者及び体重 52.5kg 以上の小児患者において、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用が避けられない場合には、下表を参照し、本薬の用量調節を行うこと。	
小児の体重	投与量（週 1 回）	CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節	
10 kg 以上 12.5 kg 未満	125 mg	強い CYP3A 阻害剤 併用時	中程度の CYP3A 阻害剤 併用時
12.5 kg 以上 27.5 kg 未満	250 mg	375 mg	500 mg
27.5 kg 以上 42.5 kg 未満	375 mg		
42.5 kg 以上 52.5 kg 未満	500 mg		
52.5 kg 以上	625 mg		
		また、52.5kg 未満の小児患者における本薬の用量調節は確立していないため、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態等に応じて本薬を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。（7.R.5.2 参照）	

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬の申請用法・用量、並びに海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）及び OP-10-001 試験における第Ⅱ相部分の成人及び小児患者に対する用法・用量は、表 63 のとおりである。

表 63 申請用法・用量及び各臨床試験における用法・用量^{*1、2}

体重区分	成人用量（mg）			小児用量（mg）		
	申請 用法・用量	ONC006 試験 ONC013 試験 ONC018 試験	OP-10-001 試験 第Ⅱ相部分*3	申請 用法・用量	ONC014 試験 ONC018 試験	OP-10-001 試験 第Ⅱ相部分*3
10 kg 以上 12.5 kg 未満	625		125	125	125	125
12.5 kg 以上 15 kg 未満				250		
15 kg 以上 27.5 kg 未満			250	250	250	
27.5 kg 以上 30 kg 未満				375		
30 kg 以上 42.5 kg 未満			375	375	375	
42.5 kg 以上 45 kg 未満				500		
45 kg 以上 52.5 kg 未満			500	500	500	
52.5 kg 以上 60 kg 未満				625		
60 kg 以上			625	625		

^{*1}：ONC014 試験の治験実施計画書には、体重「10 kg 超 15kg 未満」、「15 kg 超 20 kg 未満」、「20 kg 超 25 kg 未満」、「25 kg 超 30 kg 未満」、「30 kg 超 35 kg 未満」、「35 kg 超 40 kg 未満」、「40 kg 超 45 kg 未満」、「45 kg 超 50 kg 未満」及び「50 kg 超 55 kg 以下」の本薬の用量が明確に記載されていなかったが、上記のとおり用量が設定されていた旨を申請者は説明している、^{*2}：ONC006 試験の A 群は Q3W 投与、ONC014 試験の G～H 群は週 2 回連日投与が設定され、その他は QW 投与が設定された、^{*3}：OP-10-001 試験（第Ⅱ相部分）については成人又は小児によらず、一律に体重区分別の投与量が設定された。

成人患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（ONC002a/ONC002b 試験）において、RP2D は 625 mg QW 投与とされたこと（7.1.3.1 参照）から、海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験及び ONC018 試験）における本薬の成人患者に対する用法・用量を設定した。また、2 歳以上 19 歳未満かつ体重 10 kg 以上

の患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（ONC014 試験）において、RP2D は体重区分に基づくレベル 2 の用量（成人用量 625 mg に相当¹⁰⁰⁾）を QW 投与と決定された（7.1.3.3 参照）。

一方、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（OP-10-001 試験）では、ONC002a/ONC002b 試験で検討された患者よりも若年で低体重の患者が組み入れられることが想定されたため、安全性を考慮して保守的な用量設定を行い、体重 60 kg 以上の成人患者及び小児患者に対しては 625 mg QW 投与、体重 60 kg 未満の成人患者及び小児患者に対しては ONC014 試験の用法・用量を参考とした体重区分に基づく投与量を設定した。なお、OP-10-001 試験の計画時において、ONC014 試験は実施中であったこと等から、体重区分に基づく投与量は ONC014 試験よりもさらに保守的な用量設定とした。なお、ONC014 試験及び OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分では、本薬の最低用量が 1 カプセル 125 mgであることを考慮して、体重区分の下限は 10 kg と設定した。

成人患者に対して、体重区分に基づく投与量が設定された OP-10-001 試験では奏効が認められなかった一方、625 mg QW 投与（固定用量）が設定された海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験、ONC016 試験及び ONC018 試験）において本薬の臨床的有用性が確認されたと考えること、OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分と海外臨床試験との間で体重区分は異なるものの、本薬の PK に明確な国内外差はないと考えること等を踏まえ、本薬の申請用法・用量を、米国で承認された用法・用量と同一の成人には 625 mg、小児には体重区分に基づく投与量を QW 投与と設定した。

なお、体重 10～12.4 kg の患者は概ね 1～2 歳であり（令和 5 年乳幼児身体発育調査）、用法・用量において患者の体重の下限を 10 kg と設定することで、本薬は 1 歳以上の患者に投与されることになることと考える。ONC014 試験及び OP-10-001 試験に組み入れられた患者の年齢の最小値は、それぞれ 3 及び 4 歳であり、3 歳未満の患者に対する本薬の投与経験はないことから、添付文書の小児等への投与の項において、国内において 4 歳未満の乳幼児等に対する臨床試験成績はない旨、及び海外において 3 歳未満の乳幼児等に対する臨床試験成績はない旨を注意喚起する。また、体重 10 kg 未満の小児患者の多くは 1 歳未満であり、CYP3A 代謝酵素が未成熟であることから（6.R.5 参照）、1 歳未満の患者に対する本薬投与は推奨できないと考える。

さらに、びまん性正中膠腫患者に対して本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用について推奨できないと考える。

以上より、申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下表のように設定した。

¹⁰⁰⁾ 625 mg × (体重/70 kg)^{0.75} を基に、体重区分に基づく投与量が設定された。

用法・用量	
通常、成人にはドルダピロンとして週 1 回 625 mg を空腹時に経口投与する。体重が 10 kg 以上の小児には体重区分によるドルダピロン用量（下表）を週 1 回空腹時に経口投与する。	
小児の体重	ドルダピロン（週 1 回）
10 kg 以上 12.5 kg 未満	125 mg
12.5 kg 以上 27.5 kg 未満	250 mg
27.5 kg 以上 42.5 kg 未満	375 mg
42.5 kg 以上 52.5 kg 未満	500 mg
52.5 kg 以上	625 mg

用法・用量に関連する注意		
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - QT 間隔延長が認められた場合は、以下の基準を考慮し、本薬を中止、休薬又は減量すること。（7.R.5.2 参照） - 重篤な副作用が認められた場合は、以下の基準を考慮し、本薬を中止、休薬又は減量すること。（7.R.5.2 参照） - CYP3A4 阻害剤との併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、下表を参照し、本薬の用量調節を行うこと。		
CYP3A4 阻害剤と併用する場合の用量調節		
対象患者	併用薬	用量調節
成人患者及び 体重 52.5kg 以上 の小児患者	強力な CYP3A4 阻害剤	375 mg/週 1 回
	中程度の CYP3A4 阻害剤	500 mg/週 1 回
体重 52.5kg 未満 の小児患者	用量調節に関する情報はない。	

なお、CYP3A4 阻害剤との併用を中止した場合は、CYP3A4 阻害剤の半減期の 3～5 倍を経過してから、本薬を通常の用量に増量すること。

なお、申請者は、小児の嚥下能力の観点から、XXXXXXXXXXの検討¹⁰¹⁾を行っている旨を説明している。

機構は、OP-10-001 試験において、体重区分によっては本薬を申請用法・用量よりも低用量で投与された患者が存在すること（表 63）¹⁰²⁾、PPK 解析において体重が本薬の曝露量に影響を及ぼす結果が得られていること（6.2.7 参照）を踏まえ、成人及び小児患者における申請用法・用量の適切性について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

下記の点等から、本薬の申請用法・用量として、特に 60 kg 未満の成人患者においては OP-10-001 試験設定よりも高用量を設定することにより、本薬の曝露量及び安全性に臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えることから、成人患者における用法・用量を体重によらず 625 mg QW 投与（固定用量）、小児患者における用法・用量を ONC014 試験及び ONC018 試験の設定と同一の体重区分に基づく用量と設定することは適切と考える。

- 成人患者に対して本薬 625 mg が投与され、PK が検討された海外臨床試験（ONC006 試験及び ONC013 試験）における体重区分別の PK パラメータ（PPK モデル（6.2.7 参照）による曝露量の事後推定値）は表 64 のとおりであり、ばらつきは大きいものの各体重区分で類似していたこと。なお、当該試験において、体重 30 kg 未満の患者は組み入れられていなかった。

¹⁰¹⁾ XXXXXXXXXX

¹⁰²⁾ OP-10-001 試験の第Ⅱ相部分において、成人では、本薬が申請用法・用量よりも低用量の 500 mg で開始された患者は 2 例、375 mg で開始された患者は 1 例認められた（申請用法・用量である 625 mg で開始された患者は 3 例）。また、小児では、体重 42.5 kg 以上 45 kg 未満で本薬が 375 mg（当該体重区分に基づく申請用法・用量は 500 mg）で開始された患者は 1 例、体重 52.5 kg 以上 60 kg 未満で本薬を 500 mg（当該体重区分に基づく申請用法・用量は 625 mg）で開始することされたものの、1 カプセルを吐き出したため、実際の投与量は 375 mg であった患者が 1 例認められた。

表 64 成人患者に対して本薬 625 mg が投与され、PK が検討された
海外臨床試験における PK パラメータ (ONC006 試験及び ONC013 試験)

体重区分	試験名	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
30 kg 以上 45 kg 未満	ONC006 試験	1	2,902	12,439	6.15
45 kg 以上 60 kg 未満	ONC006 試験	10	3,498±780	22,087±5,863	8.21±1.19
	ONC013 試験	5	5,019±2,272	33,307±17,259	10.93±3.20
60 kg 以上	ONC006 試験	63	2,775±968	20,669±7,526	10.92±2.31
	ONC013 試験	54	2,643±720	22,935±10,329	12.93±5.73

平均値±標準偏差 (1 例の場合は個別値)

- 成人患者に対して本薬 625 mg が投与された海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験及び ONC018 試験) における体重区分別の安全性の概要は表 65 のとおりであり、体重区分間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められないと考えること

表 65 成人患者に対して本薬 625 mg が投与された
海外臨床試験における体重区分別の安全性の概要 (ONC006 試験、ONC013 試験及び ONC018 試験*)

	例数 (%)		
	体重 30 kg 以上 45 kg 未満 の患者	体重 45 kg 以上 60 kg 未満 の患者	体重 60 kg 以上の患者
	1 例	26 例	186 例
全有害事象	1 (100)	25 (96.2)	178 (95.7)
Grade 3 以上の有害事象	0	13 (50.0)	99 (53.2)
死亡に至った有害事象	0	1 (3.8)	12 (6.5)
重篤な有害事象	0	9 (34.6)	73 (39.2)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (0.5)

*：データカットオフ日：ONC006 試験は 20 年 月 日、ONC013 試験は 20 年 月 日、ONC018 試験は 20 年 月 日

- OP-10-001 試験に組み入れられた小児患者の 23/25 例に本薬が申請用法・用量で投与されており、当該用法・用量の安全性は確認されていると考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OP-10-001 試験において、体重区分によっては本薬を申請用法・用量よりも低用量で投与された患者 (主に成人) が存在したものの、試験計画時に本薬の代謝経路等から PK の国内外差は想定されていないことが、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考えることから、海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験) において本薬の臨床的有用性が確認された用法・用量 (成人患者に対しては 625 mg QW 投与 (固定用量)、小児患者に対しては ONC014 試験及び ONC018 試験と同一の体重区分に基づく用法・用量) を申請用法・用量と設定する旨の上記の申請者の説明は許容可能であり、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって使用されることを考慮すると、安全性は管理可能と考える。ただし、本薬を申請用法・用量よりも低用量で投与された体重区分の日本人患者に対して、本薬を申請用法・用量で投与した際の臨床的有用性は検討されていないこと等を踏まえ、製造販売後に本薬が投与された患者を対象とした製造販売後調査を行い、使用実態下におけるびまん性正中腺腫患者に対する有効性及び安全性並びに用法・用量を検討した上で、得られた情報を医療現場に適切に提供する必要があると判断した (7.R.7 参照)。また、申請用法・用量の適切性については、実施中の ONC201-108 試験の結果も踏まえ、引き続き検討する必要があると判断した。

なお、添付文書の小児等への投与の項においては、1 歳未満の患者に対する安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上より、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量		用法・用量に関連する注意	
通常、成人にはドルダピプロンとして 625 mg を週 1 回空腹時に経口投与する。体重が 10kg 以上の小児にはドルダピプロンとして体重に応じて以下の投与量を週 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 本薬は食事の影響により C_{max} が低下するため、食事の 2 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。 - 成人患者及び体重 52.5kg 以上の小児患者において、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用が避けられない場合には、下表を参照し、本薬の用量調節を行うこと。	
小児の体重	投与量（週 1 回）	CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節	
10 kg 以上 12.5 kg 未満	125 mg	強い CYP3A 阻害剤 併用時	中程度の CYP3A 阻害剤 併用時
12.5 kg 以上 27.5 kg 未満	250 mg		
27.5 kg 以上 42.5 kg 未満	375 mg	375 mg	500 mg
42.5 kg 以上 52.5 kg 未満	500 mg		
52.5 kg 以上	625 mg	また、52.5kg 未満の小児患者における本薬の用量調節は確立していないため、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態等に応じて本薬を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
		本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。（7.R.5.2 参照）	

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）及び OP-10-001 試験では、有害事象発現時の本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、各臨床試験の設定に下記の変更を加えた用量調節基準を設定した。

- 海外臨床試験及び OP-10-001 試験では、QT 間隔延長発現時の用量調節基準は設定されていなかったものの、ONC201-102 試験等の結果から QT 間隔延長のリスクを考慮して、添付文書では、QT 間隔延長発現時の休薬、減量及び中止基準を設定した。
- 海外臨床試験及び OP-10-001 試験では、Grade 3 又は 4 の有害事象発現時には本薬を休薬し、Grade 2 以下に回復した場合に本薬を減量して再開する旨、及び休薬により一定期間¹⁰³⁾を超えて本薬の投与を延期した場合には本薬を中止する旨が設定されていたものの、医療現場において患者の状態に応じた判断が可能となるように、添付文書では具体的な期間は設定せず、Grade 1 又はベースラインに回復した場合に本薬を減量して再開できると設定した。
- 海外臨床試験及び OP-10-001 試験では、Grade 4 の有害事象が再発した場合の用量調節基準は設定されていなかったものの、Grade 4 の有害事象発現後の再投与により重篤な事象の発現が懸念されることから、添付文書では本薬を中止することと設定した。
- 海外臨床試験及び OP-10-001 試験では、発熱性好中球減少症が認められた場合には本薬を中止する旨が設定されていたものの、発熱性好中球減少症は NCI-CTCAE では Grade 3 以上の事象として記

¹⁰³⁾ ONC006 試験、ONC014 試験、ONC018 試験及び OP-10-001 試験では 3 週間、ONC013 試験では 4 週間

載されていることから、添付文書では個別の用量調節基準は設定せず、その他のグレード3以上の事象に対する用量調節基準に基づき対応することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項における本薬の用量調節に関する記載内容を、下記のように整備して設定することが適切と判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
QT 間隔延長	QTc 間隔 > 500 ms 又はベースラインから > 60 ms の延長	QTc 間隔が 480 ms 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 回復後、1 段階減量して再開できる。
	トルサード ド ポアント、多形性心室性頻脈、重篤又は生命を脅かす不整脈の徴候又は症状が認められた場合	投与を中止する。
その他の副作用	グレード 3 又は 4	グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して再開できる。
	グレード 4 の再発	投与を中止する。

*：NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

減量の目安

	通常投与量	1 段階減量	2 段階減量
体重 10kg 以上 12.5kg 未満の小児	125 mg	投与中止	投与中止
体重 12.5kg 以上 27.5kg 未満の小児	250 mg	125 mg	投与中止
体重 27.5kg 以上 42.5kg 未満の小児	375 mg	250 mg	125 mg
体重 42.5kg 以上 52.5kg 未満の小児	500 mg	375 mg	250 mg
体重 52.5kg 以上の小児	625 mg	500 mg	375 mg
成人	625 mg	500 mg	375 mg

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」、「6.R.5 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.2 有効性について」の項における検討等を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 66 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 66 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- QT 間隔延長 - 過敏症 - CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	- 錐体外路症候群 - 静脈血栓塞栓症 - 胚・胎児毒性	なし
有効性に関する検討事項		
本薬のびまん性正中膠腫における有効性		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、びまん性正中膠腫患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、OP-10-001 試験及び海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）における有害事象の発現状況、心電図への影響、ONC201-102 試験成績等を踏まえ、過敏症及び QT 間隔延長を設定した。

本調査の有効性に関する検討事項については、OP-10-001 試験において奏効例が認められておらず、臨床試験において得られている本薬の有効性に関する情報が限定的であることを踏まえ、「日本人患者における本薬のびまん性正中膠腫に対する有効性」を設定した。

目標症例数については、OP-10-001 試験において認められた過敏症の発現割合及び発現時期、実施可能性を考慮し、100 例と設定した。観察期間については、海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験、ONC016 試験及び ONC018 試験）における対象疾患の予後を考慮し、本薬投与開始後 30 カ月と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、錐体外路症候群及び静脈血栓塞栓症については、本薬投与時に注意すべき事象のうち、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が報告されているものの、現時点で本薬投与との関連について明確に結論付けることは困難であった。実施中の ONC201-108 試験¹⁰⁴⁾の結果等が得られた時点で、本薬と錐体外路症候群及び静脈血栓塞栓症との関連を再度検討することとし、当該検討においてもなお結論付けられない場合は、必要に応じてデータベース調査等の実施を検討する必要があると判断した。なお、過敏症及び QT 間隔延長については、臨床試験成績等から本薬との因果関係は明確となっており、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行うことを踏まえると、製造販売後調査における安全性検討事項として積極的に情報収集する必要性は低いと判断した。

また、有効性に関する検討事項については、「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項における検討を踏まえ、申請者の説明を了承し、製造販売後調査においても引き続き情報収集することが適切と判断した。加えて、ONC201-108 試験についても「有効性に関する調査・試験」に設定し、当該試験の結果等が得られた時点で、びまん性正中膠腫患者における本薬の有効性を再度検討し、医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

本調査の目標症例数及び観察期間については、有効性に関する検討事項等を考慮して、引き続き検討する必要があると判断した。

¹⁰⁴⁾ 体重 10 kg 以上の放射線治療完了から 2～6 週間以内のびまん性神経膠腫患者（DIPG 患者を除く）を対象に、本薬を、成人及び小児ともに体重区分に基づく投与量（ONC018 試験と同一）で QW 投与又は週 2 回連日投与の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較国際共同第Ⅲ相試験。主要評価項目は OS と設定されている。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅰ相試験（OP-10-001 試験）

7.3.1.1 第Ⅰ相部分

有害事象は 7/9 例（77.8%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 3/9 例（33.3%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は悪心 2 例（22.2%）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.2 第Ⅱ相部分

有害事象は 25/31 例（80.6%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 11/31 例（35.5%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、悪心及び嘔吐各 5 例（16.1%）であった。

重篤な有害事象は 3/31 例（9.7%）に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/31 例（3.2%）に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は肺炎 1 例（3.2%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第Ⅰ相試験（ONC002a/ONC002b 試験）

有害事象は、①Q3W 群で 23/29 例（79.3%）、②QW 群で 16/28 例（57.1%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①6/29 例（20.7%）、②9/28 例（32.1%）に認められた。各群で発現割合が 10%以上の有害事象は、①悪心及び疾患進行各 3 例（10.3%）、②塞栓症及び悪心各 3 例（10.7%）であった。

重篤な有害事象は、①20/29 例（69.0%）、②9/28 例（32.1%）に認められ、5%以上に認められた重篤な有害事象は、①疾患進行 3 例（10.3%）、塞栓症、悪心、腹痛、背部痛、嘔吐及び大腸閉塞各 2 例（6.9%）、②塞栓症 3 例（10.7%）、新生物 2 例（7.1%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①2/29 例（6.9%）、②3/28 例（10.7%）に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①嚥下障害及び大腸閉塞各 1 例（3.4%）、②新生物 2 例（7.1%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.3 海外第Ⅰ相試験（ONC005 試験）

有害事象は、①A 群で 9/9 例（100%）、②B 群で 23/23 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①4/9 例（44.4%）、②17/23 例（73.9%）に認められた。各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、①疲労 6 例（66.7%）、食欲減退、悪心及び嘔吐各 5 例（55.6%）、脱水、腹痛、便秘、腹部膨満、背部痛及び体重減少各 3 例（33.3%）、②悪心 8 例（34.8%）、食欲減退、腹痛及び疲労各 7 例（30.4%）であった。

重篤な有害事象は、①4/9 例（44.4%）、②10/23 例（43.5%）に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、②5/23 例（21.7%）に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②血中 ALP 増加 2 例（8.7%）であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験（ONC006 試験）

有害事象は、①A 群で 16/17 例（94.1%）、②B 群で 17/19 例（89.5%）、③C 群で 5/8 例（62.5%）、④D 群で 29/30 例（96.7%）、⑤E 群で 2/3 例（66.7%）、⑥F 群で 7/7 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①6/17 例（35.3%）、②8/19 例（42.1%）、③2/8 例（25.0%）、④14/30 例（46.7%）、⑥7/7 例（100%）に認められた。各群で発現割合が 20%以上の有害事象は、①疲労 6 例（35.3%）、低リン血症、痙攣発作及び悪心各 5 例（29.4%）、不全片麻痺 4 例（23.5%）、②頭痛 5 例（26.3%）、高血糖、筋力低下、疲労及び転倒各 4 例（21.1%）、③頭痛 2 例（25.0%）、④頭痛 8 例（26.7%）、不全片麻痺及び悪心各 7 例（23.3%）、貧血 6 例（20.0%）、⑤低リン血症、頭痛、嚥下障害及び転倒各 1 例（33.3%）、⑥悪心 4 例（57.1%）、不全片麻痺、嘔吐及び疲労各 2 例（28.6%）であった。

重篤な有害事象は、①6/17 例（35.3%）、②1/19 例（5.3%）、③1/8 例（12.5%）、④11/30 例（36.7%）、⑤1/3 例（33.3%）、⑥1/7 例（14.3%）に認められ、認められた重篤な有害事象は、①痙攣発作 3 例（17.6%）、疾患進行 2 例（11.8%）、疲労、歩行障害及び過敏症各 1 例（5.9%）、②脳出血 1 例（5.3%）、③頭痛 1 例（12.5%）、④転倒、頭痛及び肺塞栓症各 2 例（6.7%）、⑤転倒、発育不全及び悪性新生物各 1 例（33.3%）、⑥脊椎圧迫骨折 1 例（14.3%）であり、うち、①過敏症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、⑤1/3 例（33.3%）に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、発育不全 1 例（33.3%）であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.5 海外第Ⅱ相試験（ONC013 試験）

有害事象は、①A 群で 42/43 例（97.7%）、②B 群で 27/30 例（90.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①21/43 例（48.8%）、②16/30 例（53.3%）に認められた。各群で発現割合が 20%以上の有害事象は、①疲労 14 例（32.6%）、悪心 13 例（30.2%）、頭痛及び歩行障害 10 例（23.3%）、転倒 9 例（20.9%）、②疲労 13 例（43.3%）、頭痛 7 例（23.3%）、複視、筋力低下、歩行障害及び転倒各 6 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は、①17/43 例（39.5%）、②に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①脳症及び水頭症各 4 例（9.3%）、頭痛、嘔吐、脳浮腫及び塞栓症各 2 例（4.7%）、②痙攣発作 2 例（6.7%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

7.3.6 海外第Ⅰ相試験（ONC014 試験）

有害事象は、①A 群で 22/22 例（100%）、②B 群で 24/24 例（100%）、③C 群で 13/15 例（86.7%）、④D 群で 25/25 例（100%）、⑤E 群で 25/25 例（100%）、⑥F 群で 10/11 例（90.9%）、⑦G 群で 12/12 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①12/22 例（54.5%）、②17/24 例（70.8%）、③5/15 例（33.3%）、④14/25 例（56.0%）、⑤18/25 例（72.0%）、⑥8/11 例（72.7%）、⑦8/12 例（66.7%）に認められた。各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、①頭痛及び疲労各 10 例（45.5%）、浮動性めまい及び嘔吐各 7 例（31.8%）、②頭痛、嘔吐及び悪心各 13 例（54.2%）、疲労 11 例（45.8%）、口腔カンジダ症 10 例（41.7%）、便秘及びリンパ球数減少各 9 例（37.5%）、③疲労 7 例（46.7%）、歩行障害 6 例（40.0%）、食欲減退、頭痛、顔面神経障害及び嘔吐各 5 例（33.3%）、④嘔吐 13 例（52.0%）、頭痛及び疲労各 12 例（48.0%）、悪心 9 例（36.0%）、構語障害及び背部痛各 8 例（32.0%）、⑤頭痛 10 例（40.0%）、嘔吐 9 例（36.0%）、⑥頭痛 7 例（63.6%）、疲労 6 例（54.5%）、⑦頭痛及び疲労各 7 例（58.3%）、嘔吐 5 例（41.7%）、高血糖 4 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は、①8/22 例 (36.4%)、②15/24 例 (62.5%)、③5/15 (33.3%)、④9/25 例 (36.0%)、⑤11/25 例 (44.0%)、⑥2/11 例 (18.2%)、⑦3/12 例 (25.0%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①嘔吐、水頭症及び疾患進行各 2 例 (9.1%)、②水頭症 5 例 (20.8%)、嘔吐 3 例 (12.5%)、腎結石症及び疾患進行各 2 例 (8.3%)、③筋力低下 2 例 (13.3%)、④嘔吐、頭痛、疲労、嗜眠、尿閉及び頸部痛各 2 例 (8.0%)、⑤水頭症 3 例 (12.0%)、嘔吐及び疾患進行各 2 例 (8.0%)、⑥水頭症 2 例 (18.2%)、⑦嚥下障害 2/12 例 (16.7%) であり、うち、①嘔吐 1 例、②嘔吐及び腎結石症各 1 例、④疲労 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

7.3.7 海外試験 (ONC018 試験)

有害事象は、118/131 例 (90.1%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、61/131 例 (46.6%) に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、疲労 40 例 (30.5%)、頭痛 34 例 (26.0%)、嘔吐 27 例 (20.6%) であった。

重篤な有害事象は、46/131 例 (35.1%) に認められ、認められた重篤な有害事象は、疾患進行 12 例 (9.2%)、水頭症 6 例 (4.0%)、筋力低下 5 例 (3.8%)、嘔吐 4 例 (3.1%)、肺塞栓症及び頭蓋内出血各 3 例 (2.3%) であり、うち、嘔吐及び肺塞栓症各 2 例、頭蓋内出血 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-6) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 治験依頼者は、開発業務受託機関のモニタリング担当者が把握していた MRI 検査に関する逸脱情報を、適切な時期に把握しておらず、新たな逸脱の発生を防止できなかった。

治験実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱 (不要な薬力学検査の実施、MRI 検査に係る手順の不遵守)

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のびまん性正中膠腫に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は、ClpP を活性化すること等により、びまん性正中膠腫に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、びまん性正中膠腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本薬の有効性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 10 日

申請品目

[販 売 名] モデーソカプセル 125 mg
[一 般 名] ドルダビプロン塩酸塩
[申 請 者] 大原薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 1 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、本承認申請で提出された臨床試験成績に基づき、びまん性正中膠腫に対する本薬の有効性を適切に評価することには限界があると考ええるものの、以下の点等を考慮すると、びまん性正中膠腫患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験、ONC016 試験及び ONC018 試験) において「主たる有効性併合解析集団」と定義された、均質な患者背景を有する増悪又は再発のびまん性正中膠腫患者を抽出することを目的とした選択・除外基準に合致した最初の 50 例における、RANO-HGG 基準、RANO-LGG 基準及び RANO2.0 基準に基づく BICR 判定による奏効率 [95%信頼区間] (%) は、それぞれ 20.0 [10.0, 33.7]、26.0 [14.6, 40.3] 及び 28.0 [16.2, 42.5] であったこと
- 海外臨床試験 (ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験) の各試験に組み入れられたびまん性正中膠腫患者において、試験で設定された評価基準 (RANO-HGG 基準、RANO-LGG 基準又は RANO 基準) に基づく治験担当医師判定に加えて、RANO-HGG 基準に基づく BICR 判定においても奏効が認められた患者が確認できたこと

専門協議において、以上の機構の判断を概ね支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ① 「主たる有効性併合解析集団」の 50 例と、有効性併合解析の選択基準に合致したものの、最初の 50 例よりも後に組み入れられたため、「主たる有効性併合解析集団」から除外された患者 43 例との間で、奏効率の結果に差異が生じている理由を考察する必要がある。
- ② 本薬の投与対象患者における治療の目的等を踏まえると、OS の結果も確認することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- ① 「主たる有効性併合解析集団」の 50 例と、有効性併合解析の選択基準に合致したものの組入れ時期の点で「主たる有効性併合解析集団」から除外された患者 43 例との間で、奏効率の結果に差異が生じた理由は不明であった。しかしながら、OP-10-001 試験及び上記の有効性併合解析に用いられた海外臨床試験（ONC006 試験、ONC013 試験、ONC014 試験及び ONC018 試験）の各臨床試験における、「主たる有効性併合解析集団」と同一の選択・除外基準を満たすびまん性正中膠腫患者 93 例における奏効率の結果も確認し、本薬の有効性は期待できると判断した。
- ② 本承認申請において提出された試験成績からは、本薬の OS の延長効果を適切に評価することは困難であるが、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に記載のとおり、製造販売後に、現在実施中の国際共同第Ⅲ相試験（ONC201-108 試験）において、主要評価項目である OS による本薬の有効性を確認する必要があると判断している。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、ONC201-108 試験の結果が判明した場合には、得られた結果に基づく対応の必要性を検討し、対応が必要な際に遅滞なく対応するとともに、医療現場へ適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、びまん性正中膠腫患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、QT 間隔延長、過敏症、錐体外路症候群及び静脈血栓塞栓症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ以下のように設定することが適切と判断した。

＜効能・効果＞

びまん性正中膠腫

＜効能・効果に関連する注意＞

- 放射線治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはドルダビプロンとして 625 mg を週 1 回空腹時に経口投与する。体重が 10 kg 以上の小児にはドルダビプロンとして体重に応じて以下の投与量を週 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の体重	投与量(週 1 回)
10 kg 以上 12.5 kg 未満	125 mg
12.5 kg 以上 27.5 kg 未満	250 mg
27.5 kg 以上 42.5 kg 未満	375 mg
42.5 kg 以上 52.5 kg 未満	500 mg
52.5 kg 以上	625 mg

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬は食事の影響により C_{max} が低下するため、食事の 2 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 成人患者及び体重 52.5kg 以上の小児患者において、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用が避けられない場合には、下表を参照し、本薬の用量調節を行うこと。

CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節

強い CYP3A 阻害剤 併用時	中程度の CYP3A 阻害剤 併用時
375 mg	500 mg

また、52.5kg 未満の小児患者における本薬の用量調節は確立していないため、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態等に応じて本薬を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。(7.R.5.2 参照)

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 RMP (案)について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP (案)において、表 67 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 67 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- QT 間隔延長 - 過敏症 - CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	- 錐体外路症候群 - 静脈血栓塞栓症 - 胚・胎児毒性	なし
有効性に関する検討事項		
本薬のびまん性正中膠腫における有効性		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、実施中の ONC201-108 試験¹⁰⁵⁾の結果等が得られた時点で、本薬と錐体外路症候群及び静脈血栓塞栓症との関連を改めて検討することとし、当該検討においてもなお結論付けられない場合は、必要に応じてデータベース調査等の実施を検討する必要があると判断した。加えて、本薬のびまん性正中膠腫における有効性を検討することを目的とした製造販売後調査を実施するとともに、ONC201-108 試験についても「有効性に関する調査・試験」に設定し、当該試験の結果等が得られた時点で、びまん性正中膠腫患者における本薬の有効性及び得られた結果に基づく対応の必要性を改めて検討し、対応が必要な際に遅滞なく対応するとともに、医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）において、表 68 及び表 69 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 68 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - びまん性神経膠腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONC201-108 試験）	- びまん性正中膠腫患者における有効性に関する使用成績調査 - びまん性神経膠腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONC201-108 試験）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 69 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の有効性について検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与されたびまん性正中膠腫患者
観察期間	36 カ月
予定症例数	100 例
主な調査項目	最良総合効果に基づく奏効率、OS

¹⁰⁵⁾ 体重 10 kg 以上の放射線治療完了から 2～6 週間以内のびまん性神経膠腫患者（DIPG 患者を除く）を対象に、本薬を、成人及び小児ともに体重区分に基づく投与量（ONC018 試験と同一）で QW 投与又は週 2 回連日投与の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較国際共同第Ⅲ相試験。主要評価項目は OS と設定されている。

1.6 その他

機構は、審査報告（1）の作成時点において確認中であった、1 カプセル入りボトル製剤の有効期間（2.R.1 参照）及び CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用（6.R.6 参照）について、以下の項に示す検討を行った。

1.6.1 1 カプセル入りボトル製剤の有効期間について

機構は、基準ロットの最新の長期保存試験成績を踏まえた 1 カプセル入りボトル製剤の有効期間について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

審査報告（1）の作成時点で継続中であった 1 カプセル入りボトル製剤の 12 カ月までの長期保存試験成績が得られ、結果は安定であった。以上の結果に加え、当該ロットの加速試験の結果（審査報告（1）の 2.2.4 参照）を踏まえ、1 カプセル入りボトル製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、高密度ポリエチレンボトルに充てんし、乾燥剤付きポリプロピレンキャップをして室温保存するとき、24 カ月と設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

1.6.2 CYP3A 及び BCRP 基質との薬物動態学的相互作用について

PBPK モデルを用いた本薬が CYP3A 基質の PK に及ぼす影響の検討結果が提出された。また、申請者より、PBPK モデル¹⁰⁶⁾を用いて、本薬が BCRP 基質の PK に及ぼす影響が検討され、当該結果が提出された（表 70）。

表 70 本薬が CYP3A 及び BCRP 基質の PK に及ぼす影響

併用薬	(i) <i>in vitro</i> 試験の結果（4.5.1、4.5.3 参照）に基づく $K_{i,u}$ 値*2 を設定した場合の幾何平均値の比*1		(ii) $K_{i,u}$ 値*3 を保守的に設定した場合の幾何平均値の比*1	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
ミダゾラム（CYP3A 基質）	1.20	1.20	1.59	1.65
ロスバスタチン（BCRP 基質）	1.12	1.01	1.74	1.10

本薬を QW で反復投与時、本薬と各基質を同時に投与した場合の結果

*1: 各基質単独投与に対する本薬併用投与時の比、*2: CYP3A 及び BCRP でそれぞれ 18.9 及び 103.6 $\mu\text{mol/L}$ 、*3: CYP3A 及び BCRP でそれぞれ 1.89 及び 3.453 $\mu\text{mol/L}$

申請者は、以上の結果等を踏まえると、本薬との併用により CYP3A 及び BCRP 基質の曝露量に安全性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いことから、CYP3A 及び BCRP 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BCRP 基質との併用投与に関する申請者の説明を了承した。

一方、CYP3A 基質との併用投与に関して、上記の PBPK モデルによる感度解析で認められた、CYP3A 基質単独投与時に対する本薬併用投与時における各基質の曝露量の変化の程度（表 70 の（ii））を考慮

¹⁰⁶⁾ CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響の検討に用いられたモデル（6.R.5 参照）と同一であり、生理学的パラメータ及び各基質に関するパラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。

すると CYP3A 基質との併用には注意が必要であると考えることから、当該内容を注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬が CYP3A 及び BCRP 基質の PK に及ぼす影響を定量的に検討することを目的とした臨床試験は実施されていないことに加え、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果（表 70 の（ii））等を考慮すると、臨床使用時において本薬と CYP3A 及び BCRP 基質を併用した際の、当該基質の曝露量の増加の程度は現時点で明らかではないと考える。なお、CYP3A 及び BCRP 基質と同様に、P-gp 基質（6.R.6 参照）についても、臨床使用時において本薬と併用した場合の曝露量の増加の程度は現時点で明らかではないと考える。したがって、CYP3A、BCRP 及び P-gp を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

びまん性正中膠腫

[用法・用量]

通常、成人にはドルダビプロンとして 625 mg を週 1 回空腹時に経口投与する。体重が 10 kg 以上の小児にはドルダビプロンとして体重に応じて以下の投与量を週 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の体重	投与量（週 1 回）
10 kg 以上 12.5 kg 未満	125 mg
12.5 kg 以上 27.5 kg 未満	250 mg
27.5 kg 以上 42.5 kg 未満	375 mg
42.5 kg 以上 52.5 kg 未満	500 mg
52.5 kg 以上	625 mg

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. びまん性正中膠腫患者を対象に実施中の国際共同第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、試験成績が得られた際には速やかに医療現場に適切に情報提供すること。

[警 告]

本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

放射線治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤は食事の影響により C_{max} が低下するため、食事の 2 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
3. 成人患者及び体重 52.5 kg 以上の小児患者において、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用が避けられない場合には、下表を参照し、本剤の用量調節を行うこと。

CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節

強い CYP3A 阻害剤 併用時	中程度の CYP3A 阻害剤 併用時
375 mg	500 mg

また、52.5 kg 未満の小児患者における本剤の用量調節は確立していないため、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態等に応じて本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

4. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
QT 間隔延長	QTc 間隔 > 500 ms 又はベースラインから > 60 ms の延長	QTc 間隔が 480 ms 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 回復後、1 段階減量して再開できる。
	トルサード ド ポイント、多形性心室性頻脈、重篤又は生命を脅かす不整脈の徴候又は症状が認められた場合	投与を中止する。
その他の副作用	グレード 3 又は 4	グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して再開できる。
	グレード 4 の再発	投与を中止する。

* : NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

減量の目安

	通常投与量	1 段階減量	2 段階減量
体重 10 kg 以上 12.5 kg 未満の小児	125 mg	投与中止	投与中止
体重 12.5 kg 以上 27.5 kg 未満の小児	250 mg	125 mg	投与中止
体重 27.5 kg 以上 42.5 kg 未満の小児	375 mg	250 mg	125 mg
体重 42.5 kg 以上 52.5 kg 未満の小児	500 mg	375 mg	250 mg
体重 52.5 kg 以上の小児	625 mg	500 mg	375 mg
成人	625 mg	500 mg	375 mg

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-72h}	AUC from time 0 to 72h	投与 0 時間後から 72 時間後までの AUC
AUC _{0-168h}	AUC from time 0 to 168h	投与 0 時間後から 168 時間後までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to time t	投与 0 時間後から t 時間までの AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BEV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
BICR	blinded independent central review	盲検独立中央判定委員会
BIW	twice a week	週 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BrdU	bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
ClpP	caseinolytic protease P	
ClpX	caseinolytic mitochondrial matrix peptidase chaperone subunit X	
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
C _{2h}		投与 2 時間後の濃度
C _{4h}		投与 4 時間後の濃度
C _{24h}		投与 24 時間後の濃度
DIPG	diffuse intrinsic pontine glioma	びまん性内在性橋髄腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DRD2	dopamine receptor D2	ドパミン D2 受容体
EC ₅₀	half maximal effective concentration	50%効果濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ERK	extracellular signal regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

略語	英語	日本語
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery	
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
H3 K27 me3		ヒストン H3 K27 トリメチル化
H3 K27M 変異		ヒストン H3 タンパクの 27 番目のリジンがメチオニンに置換された変異
H3.1 K27	histone H3.1 lysine 27	ヒストン H3.1 の 27 番目のリジン残基
H3.3 K27	histone H3.3 lysine 27	ヒストン H3.3 の 27 番目のリジン残基
H3.1 K27M		ヒストン H3.1 の 27 番目のリジン残基がメチオニン残基に置換
H3.3 K27M		ヒストン H3.3 の 27 番目のリジン残基がメチオニン残基に置換
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ISR	integrated stress response	統合的ストレス応答
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究等提出・公開システム
K _a	absorption rate constant	吸収速度定数
α -KG	α -ketoglutaric acid	α -ケトグルタル酸
K _i	inhibition constant	阻害定数
K _{i,u}	unbound inhibition constant	競合的非結合阻害定数
KPS	Karnofsky performance score	
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LIN28B	lin-28 homolog B	
LPS	Lansky performance score	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MR	minor response	
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MYC	MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor	
NA		該当せず
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Childhood Astrocytomas, Other Gliomas, and Glioneuronal/Neuronal	

略語	英語	日本語
	Tumors Treatment –Health Professional Version	
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OGDH	oxoglutarate dehydrogenase	オキソグルタル酸脱水素酵素
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pH	potential hydrogen	水素イオン濃度指数
PI	phosphatidylinositol	ホスファチジルイノシトール
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRC2	polycomb-repressive complex 2	ポリコム抑制複合体 2
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
Q/F	apparent inter-compartment clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta\Delta\text{QTcF}$		QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q3W	quaque 3 week	3 週間間隔
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	
RANO-HGG	RANO response criteria for high-grade glioma	
RANO-LGG	RANO response criteria for low-grade glioma	
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験以降の推奨用量
SD	stable disease	安定
SD6		6 週以上 12 週未満継続した SD
SD12		12 週以上継続した SD
SMQ	standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期

略語	英語	日本語
TCA	tricarboxylic acid	トリカルボン酸
TP53	tumor protein p53	
$t_{\max}$	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UHPLC	ultra high performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
UR	unknown response status	進行性疾患はなく、1 つ以上の病変が評価されていない
UV	ultraviolet	紫外線
V _c /F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V _p /F	apparent volume of distribution	コンパートメントの見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機構
WHO 分類	WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System	WHO 中枢神経系腫瘍分類
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編 2022 年版 日本脳腫瘍学会編
承認申請		製造販売承認申請
本薬		ドルダビプロン塩酸塩
モキシフロキサシン		モキシフロキサシン塩酸塩
ラベプラゾール		ラベプラゾールナトリウム