

公表論文において、本薬の小児悪性神経膠腫を対象とした試験が3報(Cancer J 11: 133-139, 2005、J Clin Oncol 20: 4684-4691, 2002、Br J Cancer 91: 425-429, 2004)報告されている。いずれの報告においても、本薬の忍容性は良好であるが、その奏効率は低いとされている。このうち、再発した悪性神経膠腫又は標準的な放射線療法後に進行したびまん性内因性脳幹神経膠腫の患者を対象とした試験(J Clin Oncol 20: 4684-4691, 2002)において、本薬による毒性のため、脳幹神経膠腫の2例(肺炎に関連した敗血症1例、汎血球減少症に関連した敗血症1例)が死亡したと報告されている。

本邦における小児の悪性神経膠腫に対する治療は、成人同様、外科手術を原則とし、放射線療法及び化学療法を併用する(脳高次機能保全をはかった小児悪性脳腫瘍治療法の確立 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集平成15年: 264-268, 2003)。また、3歳未満の小児における悪性神経膠腫の場合、脳の発育への影響を避けるため放射線療法の開始を遅らせる(Brain Nursing 13: 674-680, 1997)。化学療法の標準薬はACNUであり(癌と化学療法 26: 1076-1082, 1999)、特に退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫に対しては、PAV療法が用いられる(日本臨床 63(Supple9): 478-482, 2005)。本邦における悪性神経膠腫の各病理組織分類で小児の占める割合は、退形成性星細胞腫 2474例中9.3%、膠芽腫 4677例中3.1%、退形成性乏突起膠腫 92例中3.3%、退形成性上衣腫 133例中54.1%、退形成性神経節膠腫 35例中25.7%と報告されており(Report of Brain Tumor Registry of Japan(1969-1996), 11th Edition. Neurol Med Chir (Suppl)43)、成人と発生率は異なるものの、治療は同様であり、現在成人同様に十分な治療効果は得られていない。

本薬は悪性神経膠腫に対して効果が認められており、国内において小児を対象とした臨床試験は実施していないが、小児に対しても本薬が投与されることが予想されるため、市販後調査の中で小児における安全性及び有効性のデータを集積する予定である。

機構は、放射線療法が、晩発性の知能障害や内分泌障害を起こす懸念を有することより、悪性神経膠腫に対する化学療法の臨床的位置付けはあるものと理解している。しかし、国内で小児に対する使用経験がないこと、欧州においても小児の初発の悪性神経膠腫に対する用法・用量は設定されていないこと、海外臨床試験あるいは公表論文においても、小児の悪性神経膠腫に対する本薬の有効性が示されたとは現時点では判断できないこと、小児に対して成人と同様の200mg/m²を投与した場合、小児におけるAUCは成人の約1.4倍に増大することが示されており、小児の適切な用法・用量が不明であることから、現状では、用法・用量には「通常、成人には」と記載し、慎重投与の項に小児患者への投与について注意喚起することが必要であると考え。機構は、申請時の用法・用量、並びに慎重投与の項に当該内容の記載が行われていることを確認し、また、製造販売後の調査で小児への使用についてのデータ集積を行うという申請者の回答を了承した。

(8) 製造販売後調査について

機構は、申請者に対して、製造販売後調査基本計画について計画骨子、並びに重点調査が必要と考える項目を、その根拠とともに提示するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

調査方法について、登録方法は中央登録方式全例調査とする。目標症例数は、海外第Ⅱ相臨床試験で認められたGrade 3又は4の骨髄抑制(血小板減少・好中球減少)で最も低い発現頻

度が3%であったことより、これを1%の頻度で検出するためには、本薬単独投与、及び放射線併用療法の各々300例以上必要であり、脱落例を見込み各々400例、合計800例と設定した。観察期間は、本薬投与開始から2年間とし、以降は自発報告で生存及び二次性悪性腫瘍をフォローアップ調査することとした。設定根拠は、本薬の海外単独投与例400例のうち12コース(1年)を超える期間投与した52例中、12コース以降に有害事象による中止例は3例のみであったことから、一般的には長期投与に相当する12コースまでの安全性情報を収集することで、市販後の安全性プロファイルは把握できるものとする。そのため、本薬の投与開始から24週目に調査票〔I〕を、48週目に調査票〔II〕を観察期間終了後速やかに回収し、中間集計を行うこととした。さらに、二次性悪性腫瘍について、本薬投与開始48週以降に引き続き継続観察中の症例では、生存確認及び二次性悪性腫瘍の有無について調査票〔III〕にて96週時点で調査を行う。97週以降も観察可能な場合は、医療機関に引き続きフォローアップと自発報告での情報提供を要請し、二次性悪性腫瘍の情報を収集する。調査期間は、観察期間が2年間であり、製造販売後1年間で登録を終了した場合、最終症例の調査票〔III〕回収まで3年間を要すると判断し、調査期間を3年とした。重点調査項目として、①骨髄抑制、②日和見感染症(ニューモシスチス肺炎等)、③再生不良性貧血、④肝機能障害、⑤二次性悪性腫瘍と設定した。骨髄抑制は、海外の第I相試験(C018*、C017*、C024*)において、血小板減少及び好中球減少がDLTであったこと、日和見感染症は、海外第III相試験(C028*)において2例、国内第II相試験(C029*)において1例のニューモシスチス肺炎が報告されたこと、再生不良性貧血は、汎血球減少症の最も重篤な状態として、非常にまれであるが報告されておりCCDSに記載がなされていること、肝機能障害は国内臨床試験において、GOT並びにGPT上昇が報告されたこと、二次性悪性腫瘍は、本薬がアルキル化剤であり、毒性試験の結果から二次性悪性腫瘍を誘発する潜在的リスクを有すると考えたことより設定した。なお、有効性データについても本使用成績調査にて収集予定であり、有効性評価の項目については医学専門家等との協議に基づいて決定する予定である。

機構は、国内治験データが第I相試験の再発の神経膠腫6例及び第II相試験の初回再発の退形成性星細胞腫32例のみであることから、中央登録方式の全例調査を実施することは必須であるとする。目標症例数及び観察期間の設定に関しては、安全性上最も懸念される二次性悪性腫瘍の検討を中心とする調査として設定すべきであり、長期生存例においては腫瘍の進行までの間、比較的長期にわたって本薬が使用される可能性があることを考慮すると、調査期間は生存期間を考慮して設定する必要があるとする。したがって、再発例においては、2年の調査期間でも二次性悪性腫瘍の検討は可能であると考えられるが、例えば初発の退形成性星細胞腫のMSTは3年、退形成性乏突起膠腫のMSTは5.3年と報告されており(J Neurosurg 71: 487-493, 1989)、機構は、より長期のフォローアップを行い二次性悪性腫瘍について情報収集する必要があるとする。

以上より、二次性悪性腫瘍の情報収集に必要な目標症例数の設定、並びに観察期間の設定を行う必要があるとする。具体的な目標症例数、並びに観察期間の設定に関しては、専門協議において議論したいとする。さらに、国内外の臨床試験において対象疾患とされていない、あるいは当該疾患の症例が含まれていない、退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、退形成性上衣腫、大脳膠腫症、退形成性神経節膠腫に対する本薬の有効性及び安全性に関する情報についても、重点的に製造販売後調査において収集する必要性についても専門協議におい

*新薬承認情報提供時に置き換え

て議論したいと考える。

(9) 誤処方防止策について

申請者が現在計画している誤投与防止策については（2. 品質に関する資料（5）製剤の保存条件についての項、4. 臨床試験の試験成績に関する資料 4.1. 生物学的同等性に関する資料の項参照）、概ね妥当であると考え、ものの、「3 製剤の組合せにより投与個数の最も少ない個数」で患者の1日投与量を処方する必要性や、添付文書「用法・用量に関する使用上の注意」の項における本薬の用量変更基準に関する記載内容について、より理解しやすい医師向けの説明資料等で情報提供することが必要であると考え、申請者に指示を行った。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査が実施され、提出された承認審査資料に基づき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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 調査が実施され、治験の管理に関する事項に係る問題点が散見されたが、GCP 評価の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき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。

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討の結果から、本承認申請については、以下の点を中心に、専門協議で議論し、それを踏まえ承認の可否を含めて最終的に判断したいと考える。

- ・本薬の審査方針について
- ・本薬の有効性の評価について
- ・本薬の安全性の評価について
- ・効能・効果を「悪性神経膠腫」とすることについて
- ・製造販売後調査での検討事項について
- ・薬剤交付の方法について

審査報告 (2)

平成 18 年 4 月 6 日作成

I. 品目の概要

- [販 売 名] テモダールカプセル 5mg、同 20mg、同 100mg
[一 般 名] テモゾロミド
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 8 月 26 日

II. 審査の内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1. 本薬の審査の方針について

機構は、海外臨床試験成績と国内臨床試験成績の類似性については、十分な検討ができるデータはなく、特に本薬と放射線療法との併用療法についての国内データがないことから、本薬の審査については以下のような方針で審査を行った。

- ①有効性については、当該疾患の治療体系及び予後には国内外で大きな差異はなく、同様と考えられると判断し、日本人においても海外臨床試験と同様の成績は得られるものとして提出された資料を検討、評価する。
- ②安全性については、海外臨床試験成績と国内臨床試験成績を併せて評価し、国内データが不足している部分については、日本人で本薬使用時のリスクが高くなる可能性が否定できないことから、臨床使用にあたって注意喚起を要する点や製造販売後調査等において重点的に検討すべき課題を明確にすることを中心に検討を行う。

上記の機構の審査方針の妥当性については、専門委員より支持された。

2. 本薬の有効性の評価について

機構は、今般の承認申請において提出された評価資料のうち、有効性の評価を主要評価項目としている試験結果に関する機構の判断について、専門委員へ意見を求めた。

①海外 C028* 試験（放射線療法単独と放射線療法＋本薬の比較）について

機構は、初発の膠芽腫を対象とした本試験において、本薬と放射線療法との併用及びその後の本薬単独投与からなる本薬使用群は、放射線療法単独群と比較して生存期間の延長が示されており、初発の膠芽腫における本薬の有効性は示されていると判断した。

上記機構の判断については、専門委員より支持された。

②海外 C027* 試験（塩酸プロカルバジンと本薬の比較）について

機構は、本試験は、臨床試験デザインの点から、再発の膠芽腫に対する本薬の有効性が検証されたとは言えないものの、本薬群において無増悪生存期間 (Progression Free Survival; PFS) 及び生存期間が延長する可能性を示唆する結果となっており、再発の膠芽腫に対して、塩酸プ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ロカルバジン（PCZ）に対して優れている可能性がある」と判断した。

専門委員より、本試験の試験デザインについて、対照群とした PCZ 単独投与が悪性神経膠腫の化学療法における標準的な治療法とは見なせないこと、及び本試験は対照群を設定しているものの、群間比較に対して十分な検出力を担保したのではなく、事前に定められた解析も群間比較でない（6 カ月 PFS 割合の 95%信頼区間下限が 10%を超えることの確認である）ことから、再発の膠芽腫に対する本薬の有効性が本試験のみから検証されたと判断することは困難であるとの意見が述べられた。しかしながら、PCZ は、当該試験の実施時においては唯一本薬の対照となり得る経口化学療法剤であったと考えられること、本試験の結果において、本薬群は PCZ 群に比し 6 カ月 PFS 割合で有意な向上が認められたこと、さらに他の臨床試験の評価を含めた上であれば、本薬の再発の膠芽腫に対する有効性を推測することは可能であるとの見解が示され、再発の膠芽腫に対して、本薬は PCZ に対して優れている可能性があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

③国内 C029* 試験、海外 C030* 試験及び海外 C031* 試験について

機構は、非対照試験であるこれらの第Ⅱ相試験においては、PFS の数値を評価することには重点を置かず、画像診断による MRI での腫瘍縮小効果の結果に注目した。本薬の腫瘍縮小効果については、延命あるいは症状の緩和に対する有効性との関係や、他の抗悪性腫瘍薬との位置付けは明確ではないものの、機構は、本薬は再発の退形成性星細胞腫及び膠芽腫に対して腫瘍を縮小させる効果は認められ、一定の有効性が示唆されていると判断した。

上記機構の判断については、専門委員より支持された。

④PFS を有効性の評価項目とすることについて

機構は PFS を有効性の評価項目とすることについて、対照を設定した比較試験（C027* 試験）と非盲検非対照試験（C029* 試験、C030* 試験、C031* 試験）とでは意義が異なり、非盲検非対照試験により得られた PFS をヒストリカルコントロールと比較して有効性を評価した内容については、参考に留めることが妥当であると判断した。

専門協議において、①PFS を第Ⅱ相試験における有効性の評価項目とすること自体は問題ないと考えられるものの、PFS は画像検査のスケジュール、イベントの定義、イベント数及び打ち切り数に大きく影響を受けること、②ヒストリカルコントロールとの比較を行う際に生じる試験間での患者背景や支持療法の差異等の一般の問題点が存在することより、機構の判断は妥当であるとする意見が示された。一方、悪性神経膠腫は、予後が極めて不良であり、明らかな有効性が示された化学療法が存在しない状況において、前向きな比較試験を実施することは困難であることから、現状では悪性神経膠腫の治療の有効性については、ヒストリカルコントロールを用いて評価せざるを得ないと考えられること、並びに欧米の主要学術雑誌においても悪性神経膠腫に関しては、ヒストリカルコントロールと比較した治療成績の評価が受け入れられている（Lancet Oncol 6: 953-960, 2005）との意見も示された。

機構は、一般的に、疾患の自然史が十分予測可能であり、客観的なエンドポイントが設定され、類似した背景因子を有する対照患者群との比較において、明白な治療効果の差が認められた場合には、ヒストリカルコントロールとの比較考察により妥当性のある結論が得られる場合もあると考える。しかし、今回の申請者の比較考察については、疾患の自然史については予測

*新薬承認情報提供時に置き換え

可能と考えるものの、エンドポイントの客観性、患者背景の類似性、明白な治療効果の差があることについては満たされず、妥当性のある結論を得るには不十分であると考え。

さらに専門委員より、米国食品医薬品局（FDA）が、難治性退形成性星細胞腫（グレードⅢ悪性神経膠腫）に対して1999年8月に accelerated approval として承認した根拠となったデータは、申請者が説明しているような「一部のサブグループにおける代替評価項目の PFS」（審査報告書（1）p4）ではなく、あくまでも unmet medical need が認められる集団（ニトロソウレア及び PCZ を含むレジメンに耐性であった難治性の退形成性星細胞腫患者）における奏効率に基づいているとの指摘がなされた。

機構は、上記専門委員の指摘について確認した結果、FDA が代替評価項目としたのは C030* 試験の一部のサブグループ（ニトロソウレアと PCZ を含む化学療法を施行したにもかかわらず進行し再発した退形成性星細胞腫）の腫瘍縮小効果であることを確認し、申請者に回答の記載整備を行うよう指示し、適切に改訂されたことを機構は確認した。

3. 本薬の安全性の評価について

機構は、現在得られているデータから明確となっている本薬の安全性上の問題点として、①骨髄抑制、特にこれに伴いニューモシスチス肺炎の予防措置が必要という特別な注意が必要となっていること、②制吐剤の予防的使用が行われない試験においては悪心・嘔吐の発現率が高く、制吐剤の予防的使用が望ましいと考えられること、③非臨床安全性試験において本薬の発がん性が強い可能性は否定できないことから、二次性悪性腫瘍の発生の懸念があること、④放射線療法との併用については国内での安全性に関するデータが存在しないこと、があると判断し、国内の臨床現場において本薬を使用する場合に必要な注意喚起や情報提供の方策、並びに製造販売後調査において重点的に調査すべき安全性についての事項について、専門委員に意見を求めた。

上記の機構の判断については専門委員より支持された。専門協議で、①については、ニューモシスチス肺炎の発生頻度が低いことや、放射線療法の照射部位が頭部であるため放射線療法によって本薬の骨髄抑制が増強され、ニューモシスチス肺炎のリスクが高くなることは懸念されないと意見があった。しかし、機構は、放射線療法との併用を検討した第Ⅱ相試験（J Clin Oncol 20: 1375-1382, 2002）において最初の15例中2例にニューモシスチス肺炎が出現したため、以降の臨床試験ではニューモシスチス肺炎の予防措置の実施が規定されたことや、本薬単独投与が行われた C029* 試験において1例、C028* 試験の本薬単独投与時に1例のニューモシスチス肺炎が発生していることから、本薬投与時にニューモシスチス肺炎の発生を念頭においた上で治療を行うべきであると判断し、添付文書上で十分な注意喚起を行うことが必要と判断した。

また、専門委員より、放射線照射との併用にて、本薬と carmustine（国内未承認）を併用した場合には毒性が強く発現したため、以降の臨床試験において検討は行われていない、との指摘がなされた。

機構は、専門協議の議論を踏まえ申請者に対して、以下の内容を指示した。

- ① 本薬の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮することの旨を警告の項に記載すること。重大な副作用の項には、ニューモシスチス肺炎についての注意喚起を記載すること。臨床成績の項には、放射線との併用療法時

*新薬承認情報提供時に置き換え

には、ニューモシスチス肺炎に対する予防措置を実施することが規定された試験であったことを記載すること。

- ② 重要な基本的注意の項に、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が殆ど全例に起こるため、患者の状態を十分に観察し、適切な措置を行うよう記載すること。
- ③ 重要な基本的注意の項に、本薬の投与後に、骨髄異形成症候群や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が発生したとの報告があることを記載すること。
- ④ 用法・用量に関連する使用上の注意の項に、本薬を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していないことを記載すること。

なお、放射線療法との併用に関する国内でのデータがないことについては、臨床成績の項において、放射線療法との併用が行われた試験が海外試験のみであることが明らかとなるよう記載することで十分な注意喚起が可能であると機構は判断した。

製造販売後調査における調査事項について、専門委員より、便秘、呼吸器症状、アレルギー症状、倦怠感、てんかん発作（の誘発）、痙攣についても、注意が必要であるとの指摘がなされた。機構は申請者に対して、提出された臨床試験並びに海外における市販後の使用において、便秘、呼吸器症状、アレルギー症状、倦怠感、てんかん発作（の誘発）、痙攣の発現頻度を検討した上で、これらについて、全例調査において重点調査項目に入れるべきであるか否かを検討するように求めた。

これに対して申請者は、以下のように回答した。

国内及び海外いずれの臨床試験においても、便秘、呼吸器症状、アレルギー症状、倦怠感、てんかん発作及び痙攣の重症度は、殆どが軽度又は中等度であった。またこれらの事象は、本薬固有の有害事象ではなく、アルキル化剤投与時において一般的に認められる、あるいは悪性神経腫瘍患者に認められる事象であると考え。さらに、海外におけるこれらの有害事象に関する市販後の自発報告からも、新たな安全性に関する問題は認められなかったことから、これらの有害事象を本薬の全例調査において重点調査項目と設定する必要はないと考える。

機構は、回答を了承した。

専門委員より、安全性に関する評価「本薬の単独投与時と放射線療法併用時における安全性の相違について」（審査報告書（1）p70）に関して、本薬と放射線療法の併用による有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった旨の記載がなされているが、観察期間の長さの相違が考慮されていないため、単位期間あたりの有害事象の発現率で比較して結論すべきであるとの指摘がなされた。

機構は、専門委員の指摘を踏まえ、申請者に対して、海外第Ⅲ相試験（C028*）において、観察期間の長さの違いが存在する併用療法期と単独療法期の各々の有害事象発現率の比較可能性について、申請者の見解を説明するよう指示した。

これに対して申請者は、以下のように回答した。

両観察期間においては期間が異なることに加えて、本薬の用法・用量、及び放射線照射との併用の有無の相違があるため、有害事象の発現頻度を単純に比較することには無理があるが、発現した有害事象の内容については類似していると考えられた。

機構は、有害事象の発現率の差については不明と考えるが、放射線療法併用による新たな有

*新薬承認情報提供時に置き換え

害事象の発現、並びに有害事象の重症化は認められなかった点については了承できるものと判断した。

4. 効能・効果について

機構は、申請者が本薬の効能・効果を「悪性神経膠腫」とし、「悪性神経膠腫」に含まれる病理組織分類として、「退形成性星細胞腫、膠芽腫、退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、退形成性上衣腫、大脳膠腫症、退形成性神経節膠腫」がコンセンサスとして受け入れられつつあると説明していることについて、申請者の説明が適切であるかについて、専門委員の意見を求めた。

この点について専門委員より、国内の臨床現場における認識として申請者の説明は妥当なものであるとの見解が示された。

さらに審査報告(1) p73~78に記載した理由で、効能・効果を、「悪性神経膠腫」とすることが妥当であるとした機構の判断、及び効能・効果に関連する使用上の注意として、①悪性神経膠腫は、WHO 分類におけるグレードⅢ、Ⅳの神経膠腫を指していること、②本薬の放射線療法との併用並びに放射線療法施行後の単独療法の有効性は膠芽腫のみで検証されていること、③本薬の有効性及び安全性が臨床試験で示されたのは、初発の膠芽腫、再発の膠芽腫、再発の退形成性星細胞腫であり、それ以外の病理組織分類については本薬の有効性及び安全性は不明である旨を注意喚起する必要があるとした機構の判断について専門協議で議論を行った。

専門委員より、前述の「2. 本薬の有効性に関する評価について」の検討を踏まえると、機構の判断は支持できるとされた。しかしながら、上記①の記載内容については、医療現場においては、病理組織学的にグレードⅡと判定された症例であっても、悪性神経膠腫では、同一の腫瘍内において様々な組織型の部位が混在している背景を踏まえ、画像診断等に基づき臨床的にグレードⅢと判断し、治療方針を決定することは稀ではないとの意見が示された。また、上記③の記載については、再発の乏突起膠腫及び乏突起星細胞腫に対する本薬の第Ⅱ相試験結果が既に報告されていること(J Clin Oncol 21: 2525-2528, 2003, Ann Oncol 14: 599-602, 2003)、並びに大脳膠腫症に対する本薬による治療効果についての報告(Neurology 63: 354-356, 2004, Neurology 63: 270-275, 2004)があり、承認申請資料として提出された臨床試験において検討されていない病理組織分類の腫瘍についても、本薬の有効性及び安全性が示唆されているとの意見が示された。

機構は、治療方針の判断の現状、本薬の使用が当該領域の専門的知識を十分持つ医師が用いる前提であること、並びに原発性脳腫瘍のWHO 分類が将来的に改定される可能性のあることも踏まえ、①に関する記載は不要と判断した。また、②、③に関する記載は、添付文書の臨床成績の項に各臨床試験で検討された疾患(病理組織分類名)を記載することで注意喚起が可能と判断した。

申請者は、これを了承した。

5. 用法・用量について

専門委員より、初発の悪性神経膠腫の用法・用量の項における「局所放射線照射(60Gyを30回に分割し照射)との併用において」の記載に関して、①悪性神経膠腫に対する放射線療法は上記の方法が最も多く用いられているが医療現場において必ずしも上記の方法で行われてい

るわけではないこと、②今後より治療効果の高い放射線照射方法が医療現場において開発される可能性があること、③現在の初発悪性神経膠腫の術後治療の主体は放射線治療であり、本薬は放射線治療に対する上乗せ効果を期待して使用される治療の位置付けであって本薬の承認内容において放射線療法の方法を規定するべきではないこと、が指摘された。

機構は専門協議の議論を踏まえ、添付文書の臨床成績の項に、臨床試験で実施された放射線療法の具体的な方法を示すことで情報提供を行うことが適切と判断した。また、用法・用量から当該部分の記載を削除し、用法・用量は下記のように設定するよう申請者に指示した。

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

また、機構は用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載されている投与開始基準、増量基準、減量基準、中止基準等について、その内容を明確に、かつ平易に理解できるよう、記載整備を行うよう申請者に指示し、適正に記載整備が行われたことを確認した。

6. 製造販売後の調査について

機構は、製造販売後に全例調査において、本薬の有効性及び安全性について情報収集を行う必要があると考え、全例調査の実施にあたり留意すべき事項について専門委員の意見を求めた。

専門委員より、製造販売後全例調査において組織診断、悪性度、併用療法（放射線治療の有無）、他の併用薬剤、治療効果、有害事象が必要な調査事項であると考えられること、並びに使用する全例を登録することで、標準的な治療を実施できない施設における本薬の安易な処方の抑止も期待できる旨の意見が示された。また、二次性悪性腫瘍に関する調査については、①4～10年の調査期間は必要であるとの意見、②実際に検出されたイベントをどのようなデータと比較するのか具体的に規定しておくことが重要であるとの意見、③二次性悪性腫瘍の発現率については、既存の文献との比較に加えて National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database 登録患者の情報を利用して調査終了時点の発現率を推定し、調査の適切な時期毎に得られる結果と比較することについても検討すべきであるとの意見、が示された。一方、全例調査は実施可能性も考慮することも必要であるとの意見も示された。機構は専門協議の議論を踏まえ、全例調査の計画についてさらに検討した。

審査報告(1)作成以降に申請者は、初発の退形成性星細胞腫（局所放射線照射との併用及びその後の単独療法）450例を対象とした特定使用成績調査の基本計画骨子（案）を新たに提示した。この計画骨子（案）における目標症例数の設定根拠は1991～1996年の国内疫学調査