

再審査報告書

平成 29 年 12 月 25 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① テモダールカプセル 20 mg ② テモダールカプセル 100 mg ③ テモダール点滴静注用 100 mg
有効成分名	テモゾロミド
申請者名	MSD 株式会社*
承認の 効能・効果	悪性神経膠腫
承認の 用法・用量	① ② 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/m ² （体表面積）を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150 mg/m ² を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200 mg/m ² 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/m ² （体表面積）を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200 mg/m ² に増量することができる。 ③ 下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。 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 75 mg/m ² （体表面積）を 1 日 1 回 42 日間投与し、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 150 mg/m ² （体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日間を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200 mg/m ² 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 150 mg/m ² （体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200 mg/m ² に増量することができる。
承認年月日	① ② 平成 18 年 7 月 26 日 ③ 平成 22 年 1 月 20 日
再審査期間	① ② 10 年 ③ ①②の残余期間（平成 22 年 1 月 20 日～平成 28 年 7 月 25 日）
備 考	*：シュERING・プラウ株式会社で承認を受けたが、平成 22 年 10 月 1 日付けで萬有製薬株式会社と経営統合し、MSD 株式会社に社名変更した。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査 1（テモダールカプセル及び点滴静注用対象）として、承認時の承認条件**に基づき、テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg 及び同点滴静注用 100 mg（以下、「本剤」）が使用される初発の悪性神経膠腫（放射線照射との併用及びその後の単独投与）及び再発の悪性神経膠腫（単独投与）の症例を対象に、製造販売後一定の症例に達するまで全例登録方式にて（目標症例数は 600 例：初発症例及び再発症例各 300 例）、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するための全例調査が実施された。なお、初発の退形成性星細胞腫（以下、「初発 AA」）については、450 例まで追加登録された。これらの調査は、平成 18 年 9 月～平成 28 年 7 月まで実施され、国内 426 施設より 1,829 例の症例が収集された。

特定使用成績調査 2（テモダール点滴静注用対象）として、承認時の承認条件**に基づき、テ

モダール点滴静注用 100 mg（以下、「点滴静注用」）が使用される悪性神経膠腫の症例を、製造販売後一定の例数に達するまで全例登録方式にて、平成 22 年 5 月～平成 28 年 4 月まで実施され（目標症例数は 300 例）、国内 167 施設より 420 例の症例が収集された。

また、「新規に診断された膠芽腫患者に対する SCH52365 第 II 相臨床試験」が、テモダールカプセル（以下、「カプセル剤」）承認後、製造販売後臨床試験に切り替えて平成 19 年 10 月まで実施され、30 例が収集された。

なお、使用成績調査は実施されていない。

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

2. 特定使用成績調査 1 の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 1,829 例から、計 265 例（本剤服薬経験あり 234 例、服薬せず 10 例等）を除外した 1,564 例が解析対象とされ、初発症例が 968 例（うち「初発 AA」478 例）、再発症例が 596 例であった。なお、カプセル剤から点滴静注用への切り替え症例は 7 例であった。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 74.1%（1,159/1,564 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 97.4%（37/38 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、臨床検査 56.9%（890 例）、胃腸障害 22.0%（344 例）、血液およびリンパ系障害 13.6%（212 例）、肝胆道系障害 11.9%（186 例）で、発現した主な副作用は、リンパ球数減少（457 件）、白血球数減少（375 件）、血小板数減少（288 件）、好中球数減少（179 件）、肝機能異常（163 件）で、承認時までと同様な傾向であり、また、初発症例（「初発 AA」症例を含む。以下、同様）と再発症例で発現した副作用の種類及び各副作用発現率に大きな差はなかった。なお、安全性解析対象除外症例 265 例において 166 例 611 件の副作用が認められた（副作用発現率：62.6%）。発現した主な副作用は、リンパ球数減少（65 件）、血小板数減少（57 件）、白血球数減少（47 件）であり、安全性解析対象症例で発現した副作用と同様であった。

また、本調査の重点調査項目である、骨髄機能抑制に付随する日和見感染（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）、二次性悪性腫瘍、骨髄機能抑制、肝機能障害、再生不良性貧血及び注射部位の局所反応について申請者は以下のように説明した。

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は 9 例 9 件報告され、いずれも重篤な副作用であった。二次性悪性腫瘍に関連する報告は 14 例 14 件認められ、うち 13 件は副作用発現までに本剤以外の化学療法の使用あるいは放射線照射があり、それらも要因となる可能性が考えられた。残りの 1 件は肺の悪性新生物が認められた症例であったが、肺癌の診断及び経過について詳細な情報が得られず、本剤との因果関係を評価することが困難であった。肝機能障害関連の副作用は 353 例 470 件、また、骨髄機能抑制に関連する副作用は 859 例 1,724 件認められたが、これらの副作用につ

いては、既に使用上の注意の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項等に記載して注意喚起しており、今後もこれらの事象の報告に注視する。注射部位の局所反応について、カプセル剤から点滴静注用への切り替え症例7例で、副作用は1例2件（注射部位刺激感及び注射部位血管炎）認められたが、いずれも非重篤な副作用であった。なお、再生不良性貧血を発現した症例はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景（性別、年齢、身長、体重、組織診断名、その他の抗悪性腫瘍剤の使用歴の有無、入院・外来、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、アレルギー歴の有無、摘出術の有無、本剤投与開始時PS、再発回数（再発症例のみ）、併用薬剤／併用療法（放射線療法の有無、その他の併用療法の有無、その他の抗悪性腫瘍剤の有無、H₂ブロッカー又はPPIの有無、ニューモシスチス肺炎に対する予防／治療のために使用された薬剤の有無、その他に使用された併用薬剤の有無）及び用法・用量（投与期間、初回投与量、最大投与量、一日平均投与量）について検討された。その結果、患者背景については、性別、身長、既往歴の有無、合併症の有無及びアレルギー歴の有無における解析で、併用薬剤／併用療法については、その他の併用療法の有無、H₂ブロッカー又はPPI併用の有無、ニューモシスチス肺炎に対する予防／治療のために使用された薬剤併用の有無及びその他に使用された併用薬剤の有無で、また、用法・用量については、投与期間及び最大投与量で副作用発現率に有意差が認められた。

申請者は、これら有意差が認められた項目について検討したが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められなかったと説明した。なお、初発症例、再発症例ごとにも検討したが、全体における結果とほぼ同様であった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計159例（評価不能症例125例、適応外使用症例21例（髄芽腫7例等）等）を除いた1,405例（初発症例887例、再発症例518例）が解析対象とされた。有効性評価項目は総合的抗腫瘍効果及び生存期間とされた。総合的抗腫瘍効果は、本剤の抗腫瘍効果を調査した1,051例（初発症例533例、再発症例518例）が解析対象とされた。なお、解析に際して判定未記載例は除外されている（初発症例及び再発症例各2例）。

総合的抗腫瘍効果は、本剤投与開始から48週時点（あるいはそれ以前の死亡時点）において、担当医師により腫瘍縮小効果、神経症状の改善、無増悪生存期間、PS、QOL、ステロイド剤の使用状況等を統合し、5段階（著効、有効、不変、進行、判定不能）で評価され、「有効」以上を有効例として、その症例比率が奏効率とされた。その結果、本調査における初発症例及び再発症例の奏効率は、それぞれ34.5%（183/531例）及び23.1%（119/516例）であった。評価方法や患者背景等が異なるため、直接の比較は困難であるが、参考までに初発AA症例を対象とした国内第II相臨床試験の成績と比較したところ、当該臨床試験の奏効率は31.3%（10/32例）であり、本調査の初発AA症例における奏効率38.7%（43/111例、未記載1例を除く）との間に大きな差はなか

った。

生存期間については、初発症例及び再発症例の5年生存率は、それぞれ30.6%（95%信頼区間：26.8%～34.4%）及び20.9%（95%信頼区間：16.6%～25.4%）であった。初発症例の5年生存率について、組織診断別では、AA（466例）は39.1%（95%信頼区間：33.7%～44.5%）、膠芽腫（345例）は17.5%（95%信頼区間：12.5%～23.2%）、退形成性乏突起膠腫（39例）は34.3%（95%信頼区間：18.8%～50.3%）であった。退形成性上衣腫の症例は5例と少なく、5年生存率は0.0%であった。再発症例の5年生存率について、組織診断別では、AA（138例）は30.0%（95%信頼区間：21.3%～39.3%）、膠芽腫（251例）は11.7%（95%信頼区間：7.2%～17.4%）、退形成性乏突起膠腫（74例）は34.0%（95%信頼区間：21.0%～47.5%）、退形成性上衣腫の症例は9例と少なく、5年生存率は27.8%（95%信頼区間：4.4%～59.1%）であった。

有効性（総合的抗腫瘍効果）に影響を及ぼす背景因子として、患者背景（性別、年齢、身長、体重、組織診断名、その他の抗悪性腫瘍剤の使用歴の有無、入院・外来、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、アレルギー歴の有無、摘出術の有無、本剤投与開始時PS、再発回数（再発症例のみ）、併用薬剤／併用療法（放射線療法の有無、その他の併用療法の有無、その他の抗悪性腫瘍剤の有無、H₂ブロッカー又はPPIの有無、ニューモシスチス肺炎に対する予防／治療のために使用された薬剤の有無、その他に使用された併用薬剤の有無）及び用法・用量（投与期間、初回投与量、最大投与量、一日平均投与量）について、初発症例、再発症例ごとに検討された。その結果、患者背景について、初発症例では、年齢、合併症の有無及び本剤投与開始時PSで、再発症例では、組織診断名及び本剤投与開始時PSにおける解析で、併用薬剤／併用療法については、初発症例でH₂ブロッカー又はPPIの有無で、用法・用量については、初発症例では投与期間、再発症例では投与期間、最大投与量及び一日平均投与量で奏効率に有意差が認められた。

申請者は、これら有意差が認められた項目について検討したが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、妊産婦、H₂ブロッカー又はPPI併用）における安全性及び有効性について検討が行われた。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として54例（初発症例31例、再発症例23例）、有効性解析対象症例として33例（初発症例20例、再発症例13例）が収集された。初発症例の小児及び非小児（15歳以上）の副作用発現率は、それぞれ83.9%（26/31例）及び73.6%（690/937例）で、再発症例では、それぞれ56.5%（13/23例）及び75.0%（430/573例）であり、初発症例、再発症例ともに大きな差はなかった。小児で発現した主な副作用は、リンパ球数減少（21件）、白血球数減少（16件）、好中球数減少（14件）、血小板数減少（11件）で、非小児と比べて骨髓機能抑制に関連した副作用が多く認められた。申請者は、骨髓機能抑制については、既に「重大な

副作用」の項に記載し注意喚起していることから、新たな対応は不要と考える旨を、その他の副作用の発現頻度については、非小児と比較して大きな違いはなく、小児に特徴的な副作用の発現傾向は認められなかったと説明した。また、初発症例の小児及び非小児の奏効率は、それぞれ30.0% (6/20 例) 及び34.6% (177/511 例) で、再発症例では、それぞれ15.4% (2/13 例) 及び23.3% (117/503 例) であり、初発症例、再発症例ともに大きな差はなかった。

高齢者 (65 歳以上) :安全性解析対象症例として463 例 (初発症例 347 例、再発症例 116 例)、有効性解析対象症例として299 例 (初発症例 194 例、再発症例 105 例) が収集された。初発症例の高齢者及び非高齢者の副作用発現率は、それぞれ73.2% (254/347 例) 及び74.4% (462/621 例) で同程度であった。一方、再発症例では、それぞれ82.8% (96/116 例) 及び72.3% (347/480 例) と高齢者で高かったが、発現した副作用及び重篤な副作用の種類に大きな違いはなかった。また、初発症例の高齢者及び非高齢者の奏効率は、それぞれ30.4% (59/194 例) 及び36.8% (124/337 例)、再発症例では、それぞれ22.9% (24/105 例) 及び23.1% (95/411 例) であり、初発症例、再発症例ともに同程度であった。

肝機能障害を有する患者 :安全性解析対象症例として80 例 (初発症例 45 例、再発症例 35 例)、有効性解析対象症例として55 例 (初発症例 23 例、再発症例 32 例) が収集された。初発症例の肝機能障害有無別の副作用発現率は、それぞれ82.2% (37/45 例) 及び73.5% (670/912 例) (肝機能障害不明・未記載 11 例を除く)、再発症例では、それぞれ77.1% (27/35 例) 及び74.4% (412/554 例) (肝機能障害不明・未記載 7 例を除く) であり、初発症例、再発症例ともに同程度であった。また、初発症例の肝機能障害有無別の奏効率は、それぞれ30.4% (7/23 例) 及び34.9% (176/505 例) (肝機能障害不明 3 例を除く)、再発症例では、それぞれ21.9% (7/32 例) 及び23.0% (111/482 例) (肝機能障害不明 2 例を除く) であり、初発症例、再発症例ともに同程度であった。

腎機能障害を有する患者 :安全性解析対象症例として38 例 (初発症例 22 例、再発症例 16 例)、有効性解析対象症例として27 例 (初発症例 13 例、再発症例 14 例) が収集された。初発症例の腎機能障害有無別の副作用発現率は、それぞれ81.8% (18/22 例) 及び73.7% (689/935 例) (腎機能障害不明・未記載 11 例を除く)、再発症例では、それぞれ87.5% (14/16 例) 及び74.2% (425/573 例) (腎機能障害不明・未記載 7 例を除く) であり、初発症例、再発症例ともに同程度であった。また、初発症例の腎機能障害有無別の奏効率は、それぞれ23.1% (3/13 例) 及び35.0% (180/515 例) (腎機能障害不明 3 例を除く)、再発症例では、それぞれ28.6% (4/14 例) 及び22.8% (114/500 例) (腎機能障害不明 2 例を除く) であり、初発症例、再発症例ともに大きな差はなかった。

妊産婦 :妊婦に対する投与例が1 例収集され、本症例に3 件 (リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少各 1 件) の副作用が認められたが、転帰はいずれも回復であった。なお、本症例は妊娠中絶が施行されているが、その理由は不明であった。

H₂ ブロッカー又は PPI 併用 :テモゾロミドは塩基性下において不安定であり、胃酸欠乏患者や胃酸欠乏患者が多い高齢者などの胃内 pH が上昇した患者で、バイオアベイラビリティが低下する可能性があり、また、消化器系の副作用が発現する可能性については予測不可能であるため、本調査において H₂ ブロッカー又は PPI を併用する患者について、本剤の安全性、有効性が検討された。安全性解析対象症例として585 例 (初発症例 366 例、再発症例 219 例)、有効性解析対象症例として406 例 (初発症例 209 例、再発症例 197 例) が収集された。初発症例の H₂ ブロッカー又

はPPI併用有無別の副作用発現率は、それぞれ79.5% (291/366例) 及び70.6% (421/596例) (未記載6例を除く)、再発症例では、それぞれ80.4% (176/219例) 及び71.0% (265/373例) (未記載4例を除く) であり、初発症例及び再発症例ともにH₂ブロッカー又はPPI併用「あり」症例で高かった。また、初発症例におけるH₂ブロッカー又はPPIの併用有無別の奏効率は、それぞれ27.3% (57/209例) 及び39.1% (126/322例) (未記載2例を除く)、再発症例では、それぞれ19.8% (39/197例) 及び25.1% (80/319例) (未記載2例を除く) であり、初発症例において、H₂ブロッカー又はPPI併用「なし」症例と比較して「あり」症例で低かった。申請者は以下のように説明した。

今回、H₂ブロッカー又はPPI併用の有無別で副作用発現率に差が認められ、併用「あり」症例で高かった。非高齢者では有無別で差は認められなかったが、初発症例の高齢者で差が認められた。そこで、この層における副作用発現状況を確認したところ、器官別大分類別では呼吸器、胸郭および縦隔障害及び臨床検査の副作用発現率が高齢者で高かったが、高齢者に特有の副作用はなく、H₂ブロッカー又はPPI併用について、臨床的に重要な所見はないと考えられた。また、有効性に関して、本剤投与開始時PSの高い患者が併用「あり」症例が多かったことが奏効率に影響を及ぼした可能性が考えられた。

機構は、特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、妊産婦、H₂ブロッカー又はPPI併用）について、安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。小児に関しては、本調査で得られた小児に関する情報に基づき、「小児等への投与」の項の記載を変更する必要があると考える。申請者はこれに同意した。

3. 特定使用成績調査2の概要

3-1 安全性

安全性については、収集された420例から、4例（重複2例、投与せず2例）を除外した416例が解析対象とされ、初発症例が275例（うち「初発AA」41例）、再発症例が140例であった（初発・再発不明1例）。副作用発現率は57.0% (237/416例) であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、臨床検査39.9% (166例)、胃腸障害12.0% (50例)、一般・全身障害および投与部位の状態11.8% (49例)、肝胆道系障害11.1% (46例) で、発現した主な副作用は、リンパ球数減少 (87件)、血小板数減少 (61件)、肝機能異常 (43件)、白血球数減少 (42件)、好中球数減少 (26件)、C-反応性蛋白増加 (24件) であり、また、初発症例と再発症例で発現した副作用の種類及び各副作用発現率に大きな差はなかった。なお、安全性解析対象除外症例4例において2例2件 (疾患進行及びリンパ球数減少各1件) の副作用が認められた。

また、本調査の重点調査項目である、骨髄機能抑制に付随する日和見感染（ニューモシスチス・イロペチ肺炎）、二次性悪性腫瘍、骨髄機能抑制、肝機能障害、再生不良性貧血及び注射部位の局所反応について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景、併用薬剤/併用療法及び用法・用量について特定使用成績調査1と同様に検討された。その結果、患者背景については、身長、組織診断名、合併症の有無で、併用薬剤/併用療法については、その他の抗悪性腫瘍剤の有無、H₂ブロッカー又はPPI併用の有無、ニューモシスチス肺炎に対する予防/治療のために使用された薬剤の有無、

及びその他に使用された併用薬剤の有無で、また、用法・用量については、投与期間、初回投与量、最大投与量及び一日平均投与量で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について要因等が検討されたが、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

3-2 有効性

本調査では有効性について検討されていない。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、H₂ブロッカー又はPPI併用）における安全性について検討が行われた。なお、本調査において、妊婦及び産婦の症例は収集されなかった。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として48例（初発症例35例、再発症例12例、初発・再発不明1例）が収集された。初発症例の小児及び非小児（15歳以上）の副作用発現率は、それぞれ65.7%（23/35例）及び59.6%（143/240例）と同程度であった。一方、再発症例では、それぞれ83.3%（10/12例）及び47.7%（61/128例）と小児で高かったが、再発症例の小児で発現した主な副作用は、好中球数減少及び白血球数減少（各5件）であり、小児特有のものではなく、また、小児症例数が少なく要因の考察は困難であった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として171例（初発症例136例、再発症例35例）が収集された。初発症例の高齢者及び非高齢者の副作用発現率は、それぞれ58.8%（80/136例）及び61.9%（86/139例）、再発症例では、それぞれ48.6%（17/35例）及び51.4%（54/105例）であり、初発症例、再発症例ともに同程度であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として22例（初発症例13例、再発症例9例）が収集された。初発症例の肝機能障害有無別の副作用発現率は、それぞれ69.2%（9/13例）及び59.9%（154/257例）（肝機能障害不明・未記載5例を除く）、再発症例では、それぞれ66.7%（6/9例）及び50.4%（64/127例）（肝機能障害不明・未記載4例を除く）であり、初発症例、再発症例ともに大きな差はなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として32例（初発症例23例、再発症例9例）が収集された。初発症例の腎機能障害有無別の副作用発現率は、それぞれ69.6%（16/23例）及び59.5%（147/247例）（腎機能障害不明・未記載5例を除く）、再発症例では、それぞれ44.4%（4/9例）及び52.0%（66/127例）（腎機能障害不明・未記載4例を除く）であり、初発症例、再発症例ともに大きな差はなかった。

H₂ブロッカー又はPPI併用：安全性解析対象症例として161例（初発症例110例、再発症例51例）が収集された。初発症例のH₂ブロッカー又はPPI併用有無別の副作用発現率は、それぞれ70.9%（78/110例）及び54.0%（88/163例）（未記載2例を除く）、再発症例では、それぞれ66.7%（34/51例）及び40.9%（36/88例）（未記載1例を除く）であり、初発症例及び再発症例ともにH₂ブロッカー又はPPI併用「あり」症例で高かった。申請者は以下のように説明した。

今回、初発症例の高齢者及び再発症例の非高齢者でH₂ブロッカー又はPPI併用の有無別で副作用発現率に差が認められた。これら副作用発現率が高かった層における副作用発現状況を確認し

たところ、事象別での特定な傾向は認められず、H₂ブロッカー又はPPI併用について、臨床的に重要な所見はないと考えられた。

その他の背景因子についても検討したが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、点滴静注用の安全性について現時点で特段の問題はないと判断した。なお、機構は、小児に関しては、本調査で得られた小児に関する情報に基づき、「小児等への投与」の項の記載を変更する必要があると考える。申請者はこれに同意した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

新規に診断された膠芽腫患者を対象として、カプセル剤の放射線療法との併用療法時及びその後の単独療法時の安全性を評価すること、また、無増悪生存期間及び奏効率を算出することを目的に、「多施設、オープン、1群、観察試験」として実施された第Ⅱ相臨床試験が、カプセル剤承認後、製造販売後臨床試験に切り替えて実施され、安全性及び有効性評価対象症例として30例が収集された。

4-1 安全性

カプセル剤を投与した30例すべてに有害事象が認められ、カプセル剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は83.3%（25/30例）であった。

発現した主な有害事象は、脱毛症（25件）、リンパ球数減少（24件）、悪心及び食欲減退（各17件）、便秘（15件）、白血球数減少及び倦怠感（14件）であった。また、主な副作用は、便秘（15件）、悪心（11件）、食欲減退（9件）、倦怠感（7件）、嘔吐、好中球数減少及び体重減少（各6件）で、重篤な副作用は、4例に6件（肺炎、リンパ球数減少、好中球数減少、間質性肺炎、肺塞栓症及び呼吸不全各1件）認められ、肺塞栓症は転帰死亡であった。

4-2 有効性

全被験者30例における無増悪生存期間の中央値は6.3カ月、測定可能病変を有する被験者19例の効果安全性評価委員会判定による総合的腫瘍縮小効果は、著効（3例）、有効（3例）、不変（9例）及び進行（4例）であり、奏効率は31.6%（6/19例）であった。

製造販売後臨床試験の結果について、申請者は以下のように説明した。

新規に診断された膠芽腫患者を対象として実施された海外第Ⅲ相臨床試験では、カプセル剤と放射線の併用療法における無増悪生存期間の中央値は6.9カ月であった。本製造販売後臨床試験の結果は、海外第Ⅲ相臨床試験の結果とほぼ同様であり、日本人の新規に診断された膠芽腫患者に対しても有効であることが示唆された。また、本製造販売後臨床試験で発現した主な有害事象は、原疾患の悪化に起因する事象又は放射線療法や悪性腫瘍薬の投与で一般的に発現する事象であり、有効性の結果に鑑みれば、十分に許容できるものである。

機構は、本臨床試験成績と海外臨床試験成績とを直接比較することは困難であると考えているが、

新規に診断された日本人膠芽腫患者におけるカプセル剤の有用性を否定するような成績は得られていないことから、申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に 2,608 例 7,433 件（特定使用成績調査 1,574 例 5,674 件、自発報告 1,003 例 1,565 例、製造販売後臨床試験 30 例 193 件、他製品で実施された使用成績調査 1 例 1 件）の副作用が収集され、うち機構に報告された副作用は 877 例 1,697 件であった。特に報告数が多かった重篤な副作用は、リンパ球数減少（141 件）、血小板数減少（91 件）、白血球数減少（76 件）、骨髄機能不全（68 件）、好中球数減少（62 件）及び肝機能異常（59 件）であったが、これらの副作用については、既に使用上の注意の「重大な副作用」の項等に記載して注意喚起されている。

未知で重篤な副作用は 392 例 600 件であり、主な副作用は肺炎（42 件）、疾患進行（30 件）及びてんかん（20 件）であった。これらの未知重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

肺炎 42 件のうち 19 件が転帰死亡であった。転帰死亡以外の肺炎についても明らかに感染起因とは断定できなかったものの、全体として、原疾患の治療や疾患進行に伴う全身状態の悪化（疾患進行）により易感染状態であった可能性があり、また、ステロイド投与の影響など本剤以外の要因も考えられた。疾患進行については転帰死亡 27 件を含む 30 件が報告されたが、本剤は脳腫瘍を完治させる薬剤ではなく、疾患進行を完全に止めることができなかったと考えられる。てんかんについては、20 件の報告はあるものの、うち 14 件はてんかんを合併していること、また、てんかんは脳腫瘍の症状でもあることから、それらの影響も考えられる。以上より、現時点では、本剤の安全性に関して新たな対応が必要と考えられる問題はないと考える。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

テモゾロミド製剤は、平成 28 年 7 月時点で、米国、カナダ、欧州連合（フランス、ドイツ、イタリア等：以下、「EU」）を含む 96 カ国で承認されている。再審査期間中に、海外の措置に関する報告が 1 件報告され、概要は以下のとおりである。

ドイツ、フランス、イギリス、カナダ、アメリカ、南アフリカ及びトルコ当局が本剤による致死的な肝不全を含む肝障害に関する情報及び肝機能検査の実施時期を公表した。EU においては、本剤に関連する肝胆道系疾患に対する警告を製品情報に追記し、本剤投与中に肝機能のモニタリングを行う旨を指示した Dear Healthcare Professional Letter（以下、「DHCP」）を平成 25 年 12 月 9 日から平成 25 年 12 月 24 日に配布した。EU 以外では、カナダ、南アフリカ及びトルコにおいて、

各国規制当局の指示により DHCP を配布した。この措置報告について申請者は以下のように説明した。

国内添付文書では、平成 26 年 6 月に「重大な副作用」の「肝機能障害、黄疸」の項に、「肝不全に至った症例も報告されている」旨を追記し、注意喚起を行った。肝機能検査の実施時期については、国内での発現時期に特段の傾向は認められないことから添付文書への追記は不要としたが、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとする。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 研究報告

本剤の安全性に関する以下に示す研究報告 4 報が機構に報告された。

- 1) テモゾロミド投与に伴う中毒性表皮壊死融解症（以下、「TEN」）及び皮膚粘膜眼症候群（以下、「SJS」）発現に関する集積情報検討
- 2) 再発グリオーマに対するテモゾロミドの使用経験（総蛋白維持下のアルブミン上昇が免疫異常を示唆する）
- 3) 米国食品医薬品局に報告されたテモゾロミド投与患者における再生不良性貧血発現例 18 例についての医療関係者への情報提供
- 4) 低悪性度神経膠腫から高悪性度に転化し再発する過程に生じる遺伝子変異とその様式変化の全遺伝子解析による検討

これらの研究報告について申請者は以下のように説明した。

1) に関しては、国内においても集積情報をもとに、平成 23 年 10 月に添付文書の「重大な副作用」の項に TEN 及び SJS を追記し注意喚起していること、2) に関しては、国内においてアルブミン上昇に関する副作用報告はないこと、3) に関しては、現行の添付文書の「重大な副作用」の項に骨髄機能抑制及び「その他の注意」の項に再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある旨を記載していること、また、4) に関しては、「重要な基本的注意」の項に、本剤による治療後に、骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている旨を記載していることから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も同様の情報収集に努め、必要に応じて措置を検討する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

9. 承認条件

「1. 製造販売後調査全般について」、「2. 特定使用成績調査 1 の概要」及び「3. 特定使用成績調査 2 の概要」の項参照。

機構は、以上の特定使用成績調査に対する申請者の対応を踏まえ、承認条件（「国内での治験症

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

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上