

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

テモダール®点滴静注用 100mg

TEMODAL® Infusion 100mg

注射用テモゾロミド

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	テモダール®点滴静注用 100mg：1バイアル中テモゾロミド 104.5mg 含有 （日本薬局方「注射用水」41mL で溶解した溶液 40mL に含まれる量として 100mg）
一般名	和名：テモゾロミド（JAN） 洋名：Temozolomide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2010年1月20日 薬価基準収載年月日：2010年4月16日 発売年月日：2010年5月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msconnect.jp/

本IFは2021年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改定があった場合に、改定の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改定を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとす。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ず限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。（2013 年 4 月改定）

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	13

VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 血中濃度の推移・測定法	26
2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 吸収	31
4. 分布	31
5. 代謝	32
6. 排泄	33
7. トランスポーターに関する情報	34
8. 透析等による除去率	34
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
1. 警告内容とその理由	35
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	35
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	36
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	36
5. 慎重投与内容とその理由	36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	37
7. 相互作用	38
8. 副作用	38
9. 高齢者への投与	47
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	47
11. 小児等への投与	47
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
13. 過量投与	48
14. 適用上の注意	48
15. その他の注意	48
16. その他	49
IX. 非臨床試験に関する項目	51
1. 薬理試験	51
2. 毒性試験	54
X. 管理的事項に関する項目	57
1. 規制区分	57
2. 有効期間又は使用期限	57
3. 貯法・保存条件	57
4. 薬剤取扱い上の注意点	57
5. 承認条件等	57
6. 包装	57

7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	58
9. 国際誕生年月日	58
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	58
11. 薬価基準収載年月日	58
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	58
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
14. 再審査期間	58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
16. 各種コード	58
17. 保険給付上の注意	58
X I. 文 献	59
1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	59
X II. 参考資料	60
1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	60
X III. 備 考	63
その他の関連資料	63

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テモゾロミドは、シェリング・プラウ社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N. J., U. S. A. (MSD)) により開発されたイミダゾテトラジン誘導体であり、アルキル化剤に分類される新規の抗悪性腫瘍剤である。テモゾロミドは生理的 pH で 5- [(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide (MTIC) に加水分解される。この MTIC が分解される過程において生成されるメチルジアズニウムイオンが、DNA のグアニン内 6 位の酸素原子をメチル化することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。

テモゾロミドは、当初、カプセル剤（商品名：テモダール®カプセル）として開発された。テモダール®カプセルは、欧州において 1999 年 1 月に世界で初めて再発又は進行した膠芽腫 (glioblastoma multiforme : GBM) に対して承認された。本邦においても、2002 年 11 月から再発悪性神経膠腫患者を対象とした第 I 相試験、2003 年 9 月からは初回再発退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma : AA) 患者を対象とした第 II 相オープン試験が実施され、優先審査により 2006 年 7 月に悪性神経膠腫の適応で承認された。2009 年 8 月現在、世界 90 ヶ国以上で承認されている。

テモゾロミド注射剤（商品名：テモダール®点滴静注用）は、頭蓋内圧上昇に伴う悪心・嘔吐によりテモゾロミドのカプセル剤が飲み込めない患者、脳幹への腫瘍の浸潤又は脳幹部分の外科的処置による損傷によりカプセル剤の嚥下が困難な状態にある患者など、悪性神経膠腫の限られた患者に対する治療の選択肢として静脈内投与が有益であると考え、開発した製剤である。海外において、テモゾロミドの注射剤（90 分間静脈内投与）とカプセル剤（経口投与）の生物学的同等性試験を実施した。その結果、テモゾロミドとその主要代謝物である MTIC の AUC 及び C_{max} を指標とした両製剤（投与経路）の生物学的同等性が検証されたことから、欧米では 2009 年 2 月にカプセル剤と同じ適応（欧州：再発又は進行した GBM、AA に対する単独療法及び初発 GBM に対する放射線併用療法、米国：再発又は進行した AA に対する単独療法及び初発 GBM に対する放射線併用療法）で承認された。2009 年 8 月現在、33 ヶ国で承認されている。

本邦でも海外で行われた生物学的同等性試験の結果を基に、2010 年 1 月にカプセル剤と同じ悪性神経膠腫の適応で承認された。

再発又は難治性のユーイング肉腫については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で本剤とイリノテカンの併用投与の有用性が医学薬学上、公知と判断され、公知申請を行い 2019 年 2 月に承認を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

①テモダール®点滴静注用は、カプセル剤の嚥下が困難な症例に対してもテモゾロミドによる治療を可能とした製剤である。

②海外において、テモダール®点滴静注用（90 分間静脈内投与）とテモダール®カプセル（経口投与）の生物学的同等性が検証された。

(26 頁)

③テモゾロミドは肝臓での代謝を必要とせず、加水分解によって 5- [(1*Z*)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl] -1*H*-imidazole-4-carboxamide (MTIC) に変換する。MTIC は速やかにメチルジアゾニウムイオンと副産物である 5-Amino-1*H*-imidazole-4-carboxamide (AIC) に分解され、このメチルジアゾニウムイオンがアルキル化剤として作用して腫瘍細胞の増殖を抑制するとされている。(19, 30-33 頁)

④退形成性星細胞腫患者を対象とした国内臨床試験の奏効率（著効+有効）は 34% (9%+25%) であった。初発の膠芽腫患者を対象とした海外臨床試験においてテモダール®カプセルと放射線の併用療法は放射線単独に比べ全生存期間の有意な改善が示された。テモダール®点滴静注用はテモダール®カプセルと生物学的に同等であることから、参考としてテモダール®カプセルの有効性を示した。(13-15 頁)

⑤重大な副作用として骨髄機能抑制、ニューモシスチス肺炎、感染症、間質性肺炎、脳出血、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) が報告されている。(39-40 頁) テモダール®点滴静注用はテモダール®カプセルと生物学的に同等であることから、参考としてテモダール®カプセルの安全性 (副作用発現頻度) を示した。(38-50 頁)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：テモダール®点滴静注用100mg

(2) 洋名：TEMODAL® Infusion 100mg

(3) 名称の由来：特になし

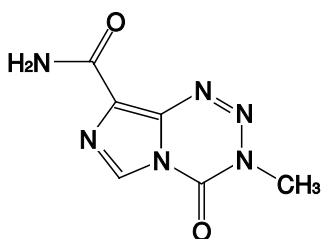
2. 一般名

(1) 和名（命名法）：テモゾロミド（JAN）

(2) 洋名（命名法）：Temozolomide（JAN）
temozolomide（INN）

(3) ステム：不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆H₆N₆O₂

分子量：194.15

5. 化学名（命名法）

3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo [5,1-*d*] [1,2,3,5] tetrazine-8-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：TMZ-I

治験成分番号：該当しない

7. CAS登録番号

85622-93-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微紅色又は淡黄褐色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解性

表Ⅲ-1 テモゾロミドの各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶媒	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性
ジメチルスルホキシド	32.7	やや溶けにくい
ポリエチレングリコール 400	4.4	溶けにくい
メタノール	4.4	溶けにくい
アセトニトリル	3.4	溶けにくい
水	3.1	溶けにくい
ポリソルベート 80	2.1	溶けにくい
アセトン	2.0	溶けにくい
ジクロロメタン	1.2	溶けにくい
エタノール (95)	0.6	極めて溶けにくい
酢酸エチル	0.4	極めて溶けにくい
トルエン	0.02	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

表Ⅲ-2 テモゾロミドの水溶液に対する溶解性 (20℃)

水溶液	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性
0.01mol/L 塩酸試液	3.2	溶けにくい
pH 2.1 緩衝液*	3.3	溶けにくい
pH 3.9 緩衝液*	3.0	溶けにくい
pH 5.6 緩衝液*	3.1	溶けにくい

※0.1mol/L クエン酸溶液及び0.2mol/L リン酸水素二ナトリウム溶液により pH を調整

(3) 吸湿性

テモゾロミドは 98%RH で 5 日間保存するとき、その質量変化は 0.1%未満であり、吸湿性を認めなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約 206℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

テモゾロミドは、pH1～pH13 の間で水素イオンの解離に寄与する官能基を持たず、この pH の範囲で解離定数を持たない。

(6) 分配係数

分配係数 (1-オクタノール/水系)	: 20.8~22.4
0.1mol/L リン酸塩緩衝液 (pH7.0)	: 22.0
0.1mol/L 塩酸試液	: 20.8
水	: 22.4

(7) その他の主な示性値

テモゾロミドは不斉中心を持たないため、旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

テモゾロミドを二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、ポリエチレン袋の間に乾燥剤（シリカゲル）を入れ、金属缶に入れて、4℃で60ヵ月又は25℃/60%RHで24ヵ月保存したとき、安定であった。

表Ⅲ-3 テモゾロミドの安定性

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、含量等

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	4℃	-	-	二重のLDPE袋*1 /金属缶	60ヵ月	60ヵ月間変化なし
加速試験	25℃	60%RH	-	二重のLDPE袋*1 /金属缶	36ヵ月	24ヵ月間変化なし
苛酷試験	温度	50℃	-	二重のLDPE袋*1 /金属缶	1ヵ月	淡灰黄色又は淡灰色に変化。他の項目に変化なし
	湿度	40℃	75%RH	二重のLDPE袋*1 /金属缶	6ヵ月	3ヵ月で淡黄褐色又は淡灰黄色に変化。他の項目に変化なし 6ヵ月で淡黄褐色から褐色に変化。 含量低下、水分及び類縁物質増加 (1ロット)
	光	-	-	白色蛍光ランプ 近紫外蛍光ランプ 透明の石英バイアル+ 石英キャップ	120万 lx・hr 215W・h/m ²	変化なし

*1 低密度ポリエチレン（LDPE）の袋間にシリカゲル乾燥剤入り

苛酷試験（40℃、75%RH、6ヵ月）で増加が認められた主な類縁物質はAIC及びAHXであった。AIC、AHXについては「IV. 製剤に関する項目 12. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照。

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）、液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

規格：

販売名		テモダール®点滴静注用 100mg	
剤形		凍結乾燥注射剤	
有効成分	テモゾロミド	1 バイアル中の含有量	104.5mg
		日本薬局方「注射用水」41mL で溶解した溶液 40mL に含まれる量	100mg

性状：本剤は白色～微紅色の粉末である。

注射用水で溶解したときの溶状は澄明である。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：3.0～4.5

浸透圧比：約 0.9（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

バイアル内はほぼ窒素で置換されている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

テモダール®点滴静注用 100mg：1 バイアル中にテモゾロミド 104.5mg を含有する。

（日本薬局方「注射用水」41mL で溶解した溶液 40mL に含まれる量として 100mg）

本剤は上記成分を含む凍結乾燥品であり、日本薬局方「注射用水」41mL で溶解したときのテモゾロミド濃度は 2.5mg/mL である。

(2) 添加物

表IV-1 添加物一覧表

添加物（1 バイアル中の含有量）	D-マンニトール	627mg
	L-トレオニン	167mg
	ポリソルベート 80	125mg
	その他	クエン酸ナトリウム水和物、塩酸を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

(注射液の調製法及び投与方法)

本剤1バイアルに注射用水41mLを加え、穏やかに円を描くように回して溶解する(テモゾロミド2.5mg/mL)。その際、振り混ぜないこと。体表面積より計算した必要量を無菌的に輸液バッグに移し、90分間かけて点滴静注する。

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 14. 適用上の注意」を参照。

調製時

- (1) 本剤を調製する際、手袋を使用すること。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合、直ちに水及び石鹼で十分に洗うこと。
- (2) 本剤は室温 (約 25℃) で注射用水にて用時溶解し、必要に応じて生理食塩液にて希釈して用いることができる。調製後は14時間以内に投与を終了すること。また、残液は使用しないこと。
- (3) 溶解後、溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ-2 製剤の安定性

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	湿度			
5℃ (長期保存)		ゴム栓及びシールで施栓したガラスバイアル	53 ヶ月	53 ヶ月で変化を認めなかった
25℃	60% RH		36 ヶ月	外観の色のわずかな変化 (白色→微紅色)、再調製液の色相の変化、及び不純物のわずかな増加を認めた
30℃	65% RH		36 ヶ月	外観の色のわずかな変化 (白色→微紅色)、再調製液の色相の変化、及び不純物のわずかな増加を認めた
40℃	75% RH		6 ヶ月	外観の色のわずかな変化 (白色→微紅色)、再調製液の色相の変化、及び不純物のわずかな増加を認めた
ICH 光安定性 (白色及び近紫外蛍光ランプ)			1.2×10 ⁶ lx・hr 200W・h/m ²	変化を認めなかった

6. 溶解後の安定性

表IV-3 点滴バッグ（注射用水）との適合性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
点滴バッグとの適合性試験	室温、 室内散光下	PVC 製点滴バッグ (DEHP 含有及び非含有)	24 時間	14 時間まで安定であった（24 時間で不純物の増加を認めた）
		非 PVC 製点滴バッグ (DEHP 非含有)		
点滴セットに装着した点滴バッグとの適合性試験	室温、 室内散光下	点滴セット（DEHP 非含有） ＋ PVC 製点滴バッグ (DEHP 含有及び非含有)	14 時間	14 時間まで安定であった
		点滴セット（DEHP 含有） ＋ 非 PVC 製点滴バッグ (DEHP 非含有)		

PVC：ポリ塩化ビニル、DEHP：ジエチルヘキシルフタレート

表IV-4 点滴バッグ（生理食塩液）との適合性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
点滴バッグとの適合性試験	室温、 室内散光下	PVC 製点滴バッグ*1 (DEHP 含有)	14 時間	14 時間まで安定であった
		非 PVC 製点滴バッグ*2 (DEHP 非含有)		

PVC：ポリ塩化ビニル、DEHP：ジエチルヘキシルフタレート

*1：41mL の注射用水で溶解後、生理食塩液で 0.1、2.0mg/mL の濃度に調製

*2：41mL の注射用水で溶解後、生理食塩液で 0.2、1.6mg/mL の濃度に調製

表IV-5 点滴バッグ（5%ブドウ糖注射液）との適合性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
点滴バッグとの適合性試験	室温、 室内散光下	PVC 製点滴バッグ*1 (DEHP 含有)	14 時間	混合時から不純物量が規格から外れ、その後も、増加が認められた
		非 PVC 製点滴バッグ*2 (DEHP 非含有)		

PVC：ポリ塩化ビニル、DEHP：ジエチルヘキシルフタレート

*1：41mL の注射用水で溶解後、5%ブドウ糖注射液で 0.1、2.0mg/mL の濃度に調製

*2：41mL の注射用水で溶解後、5%ブドウ糖注射液で 0.2、1.6mg/mL の濃度に調製

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

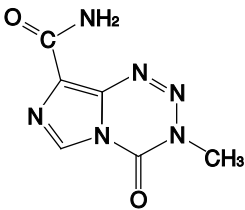
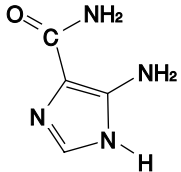
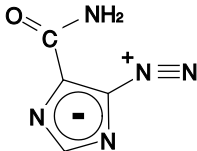
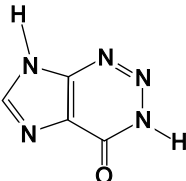
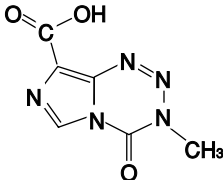
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

表IV-6 テモゾロミドの分解生成物等一覧表

略号	化学名 (一般名)	由来	構造
Temozolomide	3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide r-INN : temozolomide JAN : テモゾロミド	原薬	
AIC	5-Amino-1H-imidazole-4-carboxamide	出発物質 分解生成物	
Diazo-AIC	5-Diazo-1H-imidazole-4-carboxamide	合成中間体 分解生成物	
AHX	2-Azahypoxantine	副生成物 分解生成物	
TZA	3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxylic acid (Temozolomide acid)	分解生成物	

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

悪性神経膠腫

再発又は難治性のユーイング肉腫

2. 用法及び用量

下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：

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 $75\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $150\text{mg}/\text{m}^2$ （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、次クールでは 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

2. 再発の悪性神経膠腫の場合：

通常、成人ではテモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：

イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 初発の悪性神経膠腫の場合

放射線照射との併用時

（開始基準）

(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。

- 1) 好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
- 2) 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上

（継続基準）

(2) 少なくとも週 1 回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

（休薬基準）

の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

（中止基準）

と。

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

注 1) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

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

放射線照射後の単剤投与時

- (開始基準) (1)本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
1)好中球数が1,500/mm³以上
2)血小板数が100,000/mm³以上

- (増量基準) (2)第1クールの間中、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クールで投与量を200mg/m²/日に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。

- 1)好中球数の最低値が1,500/mm³以上
2)血小板数の最低値が100,000/mm³以上
3)脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度がGrade2(中等度)以下

- (次クール開始基準) (3)各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。

- (減量基準) (4)各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m²減量とすること。

- 1)好中球数の最低値が1,000/mm³未満
2)血小板数の最低値が50,000/mm³未満
3)脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade3の非血液学的な副作用が出現した場合

- (中止基準) (5)次の場合は本剤の投与を中止すること。
1)脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade4の非血液学的な副作用が出現した場合
2)100mg/m²/日未満に減量が必要となった場合
3)脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じGrade3の非血液学的な副作用が再度出現した場合

2. 再発の悪性神経膠腫の場合

- (開始基準) (1)本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。

- 1)好中球数が1,500/mm³以上
2)血小板数が100,000/mm³以上

- (増量基準) (2)第1クール以後、次の条件をすべて満たした場合に限り、次クールの投与量を200mg/m²/日に増量することができる。

- 1)好中球数の最低値が1,500/mm³以上
2)血小板数の最低値が100,000/mm³以上

- (次クール開始基準) (3)各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。

(減量基準)

(4)各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を 50mg/m² 減量とすること。

1)好中球数の最低値が 1,000/mm³未満

2)血小板数の最低値が 50,000/mm³未満

3)脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 3 の非血液学的な副作用が出現した場合

(中止基準)

(5)100mg/m²/日未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。

<注射液の調製法及び投与法>

本剤 1 バイアルに注射用水 41mL を加え、穏やかに円を描くように回して溶解する (テモゾロミド 2.5mg/mL)。その際、振り混ぜないこと。体表面積より計算した必要量を無菌的に輸液バッグに移し、90 分間かけて点滴静注する (「適用上の注意」の項参照)。

<解説>

本剤は 90 分間かけて点滴静注したときカプセル剤と生物学的に同等であることから、本剤からテモゾロミドの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合、カプセル剤に切り替えることが可能である。

また、カプセル剤からテモゾロミドの投与を開始した患者についても同様に、本剤に切り替えることが可能である (VII. 薬物動態に関する項目参照)。

しかしながら、本剤とカプセル剤との臨床薬物動態試験 (バイオアベイラビリティ比較試験 (予備試験)、生物学的同等性試験 (本試験)) は Performance Status (PS) が 2 以下の比較的状态が良好な患者群で実施されており、状態が悪い PS が 3、4 などの患者に本剤を投与する場合は十分な注意が必要である。

なお、カプセル剤の治療後に原疾患が進行し、カプセル剤が嚥下できない程度まで状態が悪化した患者に対し、カプセル剤から本剤に切り替える際は、治療効果と安全性を考慮し、本剤を漫然と使用しないよう注意が必要である。

個々の注意についてはカプセル剤と同様である。

1：初発の悪性神経膠腫におけるテモダール®と放射線照射との併用療法については、海外臨床試験で用いられた用法・用量を基に設定した。

2：再発の悪性神経膠腫における国内及び海外臨床試験で用いられた用法・用量を基に設定した。

3：本剤において、カプセル剤との生物学的同等性を確保するために調製法及び投与時間は重要な情報であり、また、用時溶解して用いる注射剤であることから使用者に正確な使用方法を伝達するために設定した。なお、本剤は、本剤 1 バイアルに注射用水 41mL を加えることにより、調製液の容積が 41.8mL、テモゾロミドの濃度が 2.5mg/mL となるよう設定されている。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1 臨床データパッケージ概要（悪性神経膠腫）

試験区分	対 象	有効性	安全性	薬物動態	概 要
第 I 相	外国人原発性中枢神経系悪性腫瘍（原発性中枢神経系リンパ腫を除く）患者	-	○	◎	注射剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティの比較（パイロット試験）
第 I 相	外国人原発性中枢神経系悪性腫瘍（原発性中枢神経系リンパ腫を除く）患者	-	○	◎	注射剤とカプセル剤の生物学的同等性（BE 試験）

再発又は難治性のユーイング肉腫は、公知申請による承認であるため該当しない。

(2) 臨床効果

1) 単独経口投与での成績（国内臨床試験）¹⁾

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、カプセル剤単剤投与によるオープン試験を実施した。すべての患者は前治療に化学療法を受けていた。用いた用法・用量は 28 日を 1 クールとし、初回投与量としてカプセル剤 1 回 150mg/m² を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、23 日間休薬とした。第 2 クール以降は用量調整基準に従い、カプセル剤 1 回 150 又は 200mg/m² を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、6 クール施行後に有効性を評価した。なお、治験薬投与前の予防的な制吐剤の使用は必須としたが、制吐剤の種類は限定しなかった。ただし、制吐目的のステロイド使用は不可とした。その結果、退形成性星細胞腫患者を対象とした海外臨床試験成績のうち、化学療法既治療群と比較した場合、国内臨床試験の奏効率（著効+有効）は 34%（9%+25%）であり、海外試験成績の 30%（6%+24%）とほぼ同等であった。

「3. 臨床成績 (2) 臨床効果 2) 単独経口投与での成績（海外臨床試験）」の項参照

1) 西川 亮 ほか：癌と化学療法 2006, 33, 1279

2) 単独経口投与での成績（海外臨床試験）²⁾

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、カプセル剤単剤投与によるオープン試験を実施した。用いた用法・用量は 28 日を 1 クールとし、初回投与量として、化学療法既治療群ではカプセル剤 1 回 150mg/m² を、化学療法未治療群では 1 回 200mg/m² を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、23 日間休薬とした。第 2 クール以降は用量調整基準に従い、カプセル剤 1 回 100、150 又は 200mg/m² を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、6 クール施行後に有効性を評価した。投与は最長 2 年間にわたって実施された。その結果、奏効率（著効+有効）は、化学療法既治療群では 30%（6%+24%）、化学療法未治療群で 43%（11%+32%）であった。

2) Yung WK, et al. : J Clin Oncol 1999, 17, 2762

表 V-2 単独経口投与時の臨床成績

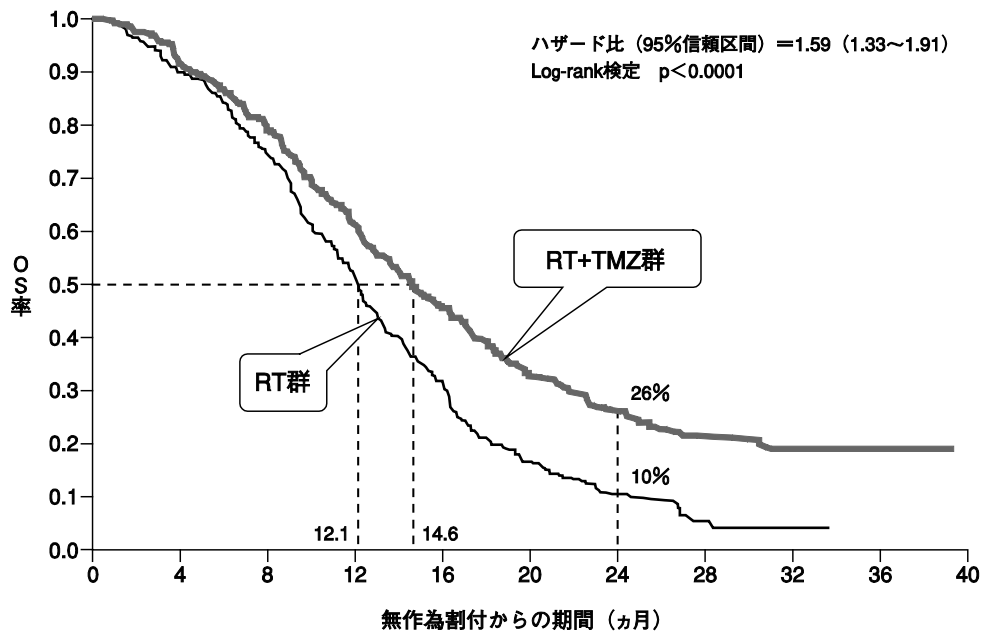
臨床試験	患者	n	奏効率 (著効+有効) 95%信頼区間	無増悪生存 (PFS)	
				中央値 (月)	6 ヶ月生存率 95%信頼区間
国内第Ⅱ相 臨床試験	全登録患者 (FAS)	32	34% 18.6%~53.2%	4.1	40.6% 23.6%~57.6%
	退形成性 星細胞腫患者	22	27% 10.7%~50.2%	3.9	31.8% 12.4%~51.3%
海外第Ⅱ相 臨床試験	全登録患者 (ITT)	162	35% 28%~43%	5.4	46% 38%~54%
	化学療法 既治療群	97	30% 21%~40%	4.8	44% 34%~54%
	化学療法 未治療群	65	43% 31%~56%	6.2	50% 38%~63%
	退形成性 星細胞腫患者	111	35% 26%~45%	5.5	48% 39%~58%
	化学療法 既治療群	69	26% 16%~38%	4.8	45% 33%~57%
	化学療法 未治療群	42	50% 34%~66%	6.3	54% 39%~69%

3) 放射線とカプセル剤との併用療法での成績 (海外臨床試験)³⁾

初発の膠芽腫と診断された患者 573 名を対象に、放射線単独療法を対照群 (n=286、RT 群) とし、カプセル剤と局所放射線併用療法 (n=287、RT+TMZ 群) による初発時の膠芽腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施した。局所放射線療法は 1 日 1 回 2Gy 週 5 日間の 6 週間照射とした。放射線照射時はカプセル剤 1 日 1 回 75mg/m² を 6 週間連日経口投与し (最長 49 日)、放射線療法終了後 4 週間の休薬期間を設けた。その後、第 1 クールではカプセル剤 1 回 150mg/m²、第 2 クール以降は、100、150 又は 200mg/m²/日を 1 日 1 回 5 日間経口投与後、23 日間休薬の計 28 日を 1 クールとし、6 クール施行した。局所放射線療法との併用期間中はニューモシスチス肺炎に対する予防処置 (ペンタミジンの吸入又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤の投与) を全例で実施し、リンパ球減少が認められた患者には、これが回復する (CTC Grade 1 以下) まで予防処置を継続することとした。なお、局所放射線との併用前には、5-HT₃ 受容体拮抗薬又はメトクロプラミドによる制吐予防療法が推奨された。また、カプセル剤単独の投与中にも 5-HT₃ 受容体拮抗薬による制吐予防療法が必要とされた。

その結果、カプセル剤との併用群は放射線単独群に比べ、全生存期間 (Overall Survival : OS) を有意に延長させた。中央値はカプセル剤との併用群で 14.6 ヶ月、放射線単独群で 12.1 ヶ月であった (p < 0.0001)。ハザード比は、放射線単独群に対して 1.59 (95%信頼区間=1.33~1.91) であり、2 年生存率はカプセル剤との併用群で 26%、放射線単独群で 10%であった。また、無増悪生存 (PFS) 期間の中央値はカプセル剤との併用群で 6.9 ヶ月、放射線単独群で 5.0 ヶ月であった (p < 0.0001)。

3) Stupp R, et al. : N Engl J Med 2005, 352, 987



図V-1 OSの生存曲線 (海外第Ⅲ相比較試験、カプセル剤)

(3) 臨床薬理試験

<単回経口投与試験 (海外臨床試験)>

進行性癌患者 11 名を対象に、カプセル剤 500、750、1,000mg/m²を各群 3 名に単回経口投与し、用量規定毒性 (dose limiting toxicity : DLT)、最大耐容量 (maximum tolerated dose : MTD) について検討した。カプセル剤単回経口投与における MTD は 750mg/m²、DLT は 1,000mg/m² 投与時の骨髄機能抑制であった。発現頻度の高かった非血液学的副作用は嘔気・嘔吐などであったが、制吐剤の投与などによりコントロール可能であった⁴⁾。

4) Rudek MA, et al. : Pharmacotherapy 2004, 24, 16

<反復経口投与試験 (海外臨床試験)>

①1 日 1 回連日 5 日間投与での検討

進行性癌患者 30 名を対象に、カプセル剤 100、150、200、250mg/m²を各群 3 名とし、うち 2 名に DLT が認められるまで 1 日 1 回 5 日間連日経口投与し、DLT、MTD について検討した。その結果、カプセル剤の MTD は 200mg/m² であり、DLT は 250mg/m² 投与時の骨髄機能抑制であった。発現頻度の高かった非血液学的副作用は嘔気・嘔吐などであったが、制吐剤の投与などによりコントロール可能であった⁵⁾。

また、骨髄機能抑制に関連する前治療歴 (化学療法及び放射線療法) のある進行性癌患者 24 名を対象とした試験では、MTD は 150mg/m² であり、DLT は 200mg/m² 投与時の骨髄機能抑制であった。前治療の内容・程度にかかわらず、MTD は 150mg/m² であった⁶⁾。

5) Brada M, et al. : Br J Cancer 1999, 81, 1022

6) Hammond LA, et al. : J Clin Oncol 1999, 17, 2604

②連日経口投与での検討

進行性癌患者 24 名を対象に、カプセル剤を 6 ないし 7 週間連日経口投与し、DLT、MTD について検討した。DLT である骨髄機能抑制は 100mg/m² 及び 85mg/m² で認められた。75mg/m² の連日反復経口投与では、Grade 2 以上の骨髄機能抑制は認められなかった⁷⁾。

7) Brock CS, et al. : Cancer Res 1998, 58, 4363

(注) カプセル剤の用法・用量は以下のとおりである。

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：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 75mg/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. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 150mg/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。
3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100mg/m² を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 探索的試験

<単独経口投与>

「3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項を参照

<放射線との併用療法 (海外臨床試験) >

初発の膠芽腫患者 64 名を対象とし、カプセル剤と放射線との併用療法及びそれに続く維持 (単独) 療法の安全性及び有効性を検討した。放射線療法 60Gy + カプセル剤 75mg/m² の 6 週間連日経口投与、その後カプセル剤単独にて、200mg/m² を 28 日間の治療クールあたり 5 日間経口投与したところ、本投与スケジュールの安全性と有効性が確認された⁸⁾。

8) Stupp R, et al. : J Clin Oncol 2002, 20, 1375

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験 (海外臨床試験)⁹⁾

<初回再発の膠芽腫患者を対象としたプロカルバジンとの無作為化比較試験>

膠芽腫の初回再発が組織学的に確認された患者 225 名を対象に、テモゾロミドカプセル剤又はプロカルバジンを投与した際の有効性及び安全性を評価する目的で無作為割付オープン試験を 1995 年 1 月から 1998 年 4 月まで実施した。テモゾロミド投与群は 200mg/m²/日 (化学療法歴のない場合)、150mg/m²/日 (化学療法歴のある場合) を開始用量とし、1 日 1 回 5 日間経口投与し、23 日間休薬の計 28 日間で 1 クールとした。第 2 クール以降は用量調整基準を用い投与量を 1 回 100、150、又は 200mg/m² とし、投与期間は 24 クール (24 ヶ月) とした。一方、プロカルバジン投与群は 150mg/m²/日 (化学療法歴のない場合)、125mg/m²/日 (化学療法歴のある場合) を開始用量とし、1 日 1 回連続 28 日間経口投与し、

28 日間休薬する計 56 日間を 1 クールとした。第 2 クール以降は用量調整基準を用い投与量を増減した。上記の用法・用量における本剤及びプロカルバジンの有効性及び安全性について検討した。その結果、ITT 集団における 6 ヶ月の PFS 率はテモゾロミド群で 21% (95%信頼区間：13%~29%) であり、プロカルバジン群の 9% (95%信頼区間：4%~15%) に比してテモゾロミド群で有意に高かった (p=0.016)。PFS 期間中央値はテモゾロミド群で 2.99 ヶ月、プロカルバジン群で 1.97 ヶ月であり、テモゾロミド群における PFS 期間はプロカルバジン群よりも有意に長かった (p=0.0065)。6 ヶ月の OS 率で見るとテモゾロミド群で 60%、プロカルバジン群で 48%であった (p=0.067)。また、安全性の面ではテモゾロミド群ではプロカルバジン群に比して最高用量で投与できたものが多く、減量又は投与中止した被験者は少なかった。悪心・嘔吐を含む多くの有害事象は軽度又は中等度であり、有害事象による中止被験者は少なかった。また、骨髄抑制によるテモゾロミドの減量は必要であったが、14 日以内に回復し蓄積性がないと判断された。テモゾロミドは再発の膠芽腫患者の治療に有益であると考えられた。

9) Yung WK, et al. : Br J Cancer 2000, 83, 588

本剤と放射線との併用療法と放射線単独療法を比較した海外第Ⅲ相臨床試験については、「3. 臨床成績 (2)臨床効果」の項を参照。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

<特定使用成績調査 1>

使用実態下におけるテモダール®カプセル及び点滴静注用の安全性及び有効性の検討を目的として悪性神経膠腫症例を対象に全例調査を実施した。

安全性解析対象症例 1,564 例中、副作用発現率は 74.1% (1,159/1,564 例) であった。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) であった。本調査では、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が重点調査項目とされた。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 9 例 9 件、二次性悪性腫瘍 14 例 14 件、肝機能障害 353 例 470 件、骨髄抑制 859 例 1724 件、カプセル剤から点滴静注への切り替え症例 7 例において、注射部位の局所反応は 1 例 2 件に認められた。再生不良性貧血例は認められなかった。有効性解析対象症例 1,405 例中、初発症例及び再発症例の 5 年生存率は、それぞれ 30.6% 及び 20.9%、退形成性星細胞腫 (AA) (466 例) は 39.1% であった。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。

<特定使用成績調査 2>

使用実態下におけるテモダール®点滴静注用の安全性の検討を目的として悪性神経膠腫症例を対象に全例調査を実施した。

安全性解析対象症例 416 例中、副作用発現率は、57.0% (237/416 例) であった。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) であった。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、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

<参考：製造販売後臨床試験>

新規に診断された膠芽腫患者 30 例を対象に、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及び有効性の評価を目的に「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た。

安全性評価対象 83.3% (25/30 例) で副作用が認められた。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) であった。重篤な副作用は、4 例 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) に認められ、死亡例は 1 例 (肺塞栓症) であった。全患者 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患者 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 (著効+有効) は 31.6% (6/19 例) であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき、上記特定使用成績調査を実施した。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ダカルバジン

2. 薬理作用

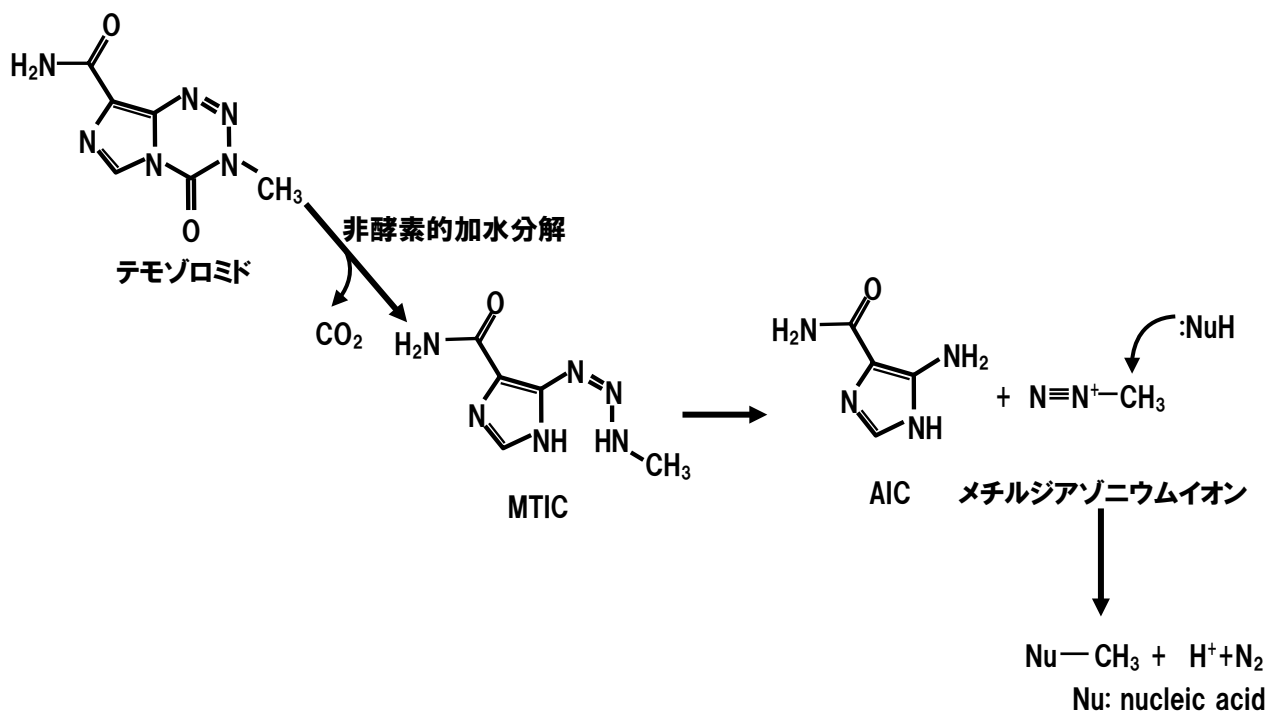
(1) 作用部位・作用機序^{10, 11)}

テモゾロミドは4位のカルボニル基の炭素原子が陽電荷を帯びた求電子性原子であることから、血漿又は間質液中など生理的条件下で塩基と反応し容易に加水分解される。この加水分解によってテトラジン環が開裂し、続いて起こる脱炭酸によりメチルトリアゼン誘導体である5-[(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide (MTIC) に変換する。MTICは活性本体(メチルジアゾニウムイオン)の生成中間体であり速やかにメチルジアゾニウムイオンと副産物である5-Amino-1H-imidazole-4-carboxamide (AIC) に分解される。このメチルジアゾニウムイオンがアルキル化剤として作用し、腫瘍細胞の増殖を抑制するとされている。

また、テモゾロミドは未変化体として血液-脳関門を通過することが確認されている。したがって、テモゾロミドの効果には、未変化体として標的(腫瘍)部位に移行した後に生成されるMTICと循環血流を介して標的部位に移行するMTICの両方が関与すると考えられ、当該部位でMTICが分解されて活性代謝物であるメチルジアゾニウムイオンとなり、抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

10) *In vitro*におけるヒト腫瘍由来細胞株の増殖に対する作用(社内資料)

11) D'Atri S, et al. : *Mol Pharmacol* 1998, 54, 334



図VI-1 テモゾロミドのMTIC、メチルジアゾニウムイオンへの変換反応

(2) 薬効を裏付ける試験成績

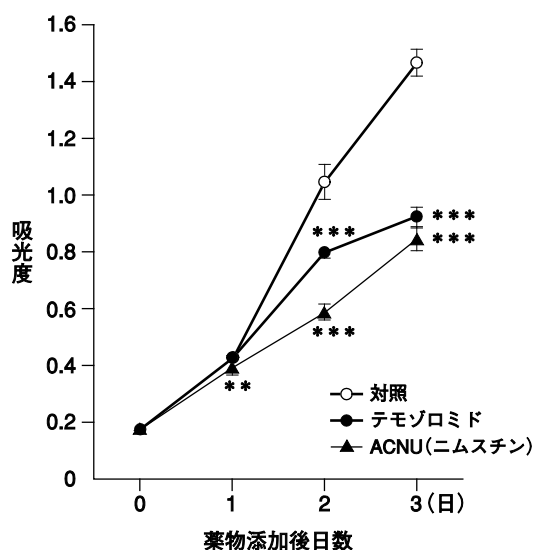
抗腫瘍作用 (*in vitro*)

<細胞増殖抑制作用>

テモゾロミドはヒト膠芽腫由来 U87MG 細胞に対して、添加 2 日後より細胞増殖抑制作用を示し、その IC₅₀ 値は 6.5 μg/mL であった¹²⁾。また、テモゾロミドはヒト脳腫瘍由来細胞を含む各種腫瘍細胞に対しても細胞増殖抑制作用を示し、その IC₅₀ 値は 1.9~202 μg/mL であった。さらに、テモゾロミド及びカルムスチン (BCNU) に対する腫瘍細胞の感受性は、DNA 修復酵素の一つであり、テモゾロミドに対する耐性発現に関与する O⁶-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ (MGMT) 活性と逆相関傾向を示した¹³⁾。

12) *In vitro* 細胞増殖抑制作用/*in vivo* 抗腫瘍作用 (社内資料)

13) Wedge SR, et al. : Br J Cancer 1996, 73, 482



各点は5wellの平均値±S.D.を示す。

, *:それぞれp<0.01及びp<0.001で対照群に比して有意差あり (Dunnett検定)。

図VI-2 ヒト膠芽腫由来 U87MG 細胞に対するテモゾロミド及び ACNU (ニムスチン) の細胞増殖抑制作用の時間依存性

表VI-1 各種ヒト腫瘍細胞に対するテモゾロミドの細胞増殖抑制作用及び腫瘍細胞の MGMT 活性

細胞	由来	IC ₅₀ 値 μM [μg/mL]	MGMT 活性 (fmol/mg protein)
GM892A	リンパ芽球腫	10±7 [1.9]	10±5
K562	骨髄性白血病	15±5 [2.9]	87±40
A549	肺癌	299±30 [58]	391±60
JAR	絨毛癌	293±30 [57]	504±70
Raji	バーキットリンパ腫	206±20 [40]	634±80

各値は平均値±S. E. を示す。

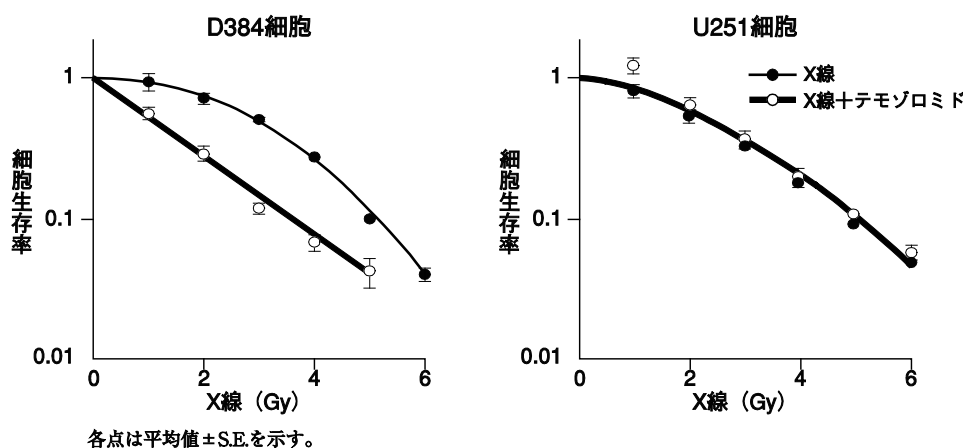
表VI-2 各種ヒト腫瘍細胞に対するテモゾロミド及びBCNUの細胞増殖抑制作用及び腫瘍細胞のMGMT活性

細胞	由来	IC ₅₀ 値 μM [μg/mL]		MGMT 活性 (fmol/mg protein)
		テモゾロミド	BCNU	
U87MG	膠芽腫	24±5.5 [4.7]	64±6.8 [14]	2.5±0.49
U373MG	星細胞腫	46±5.8 [8.9]	25.5±3.1 [5.5]	5.6±0.25
StML-11a	黒色腫	386±9 [75]	109±5.8 [23]	113±28
LS174T	結腸癌	899±39 [175]	112±12 [24]	197±15
HT29	結腸癌	1,039±28 [202]	172±10 [37]	498±38
Mawi	結腸癌	987±30 [192]	230±13 [49]	535±28
MCF-7	乳癌	915±73 [178]	287±39 [61]	721±47

各値は IC₅₀ 値 (3 実験) 又は MGMT 活性 (5 実験) の平均値±S.E. を示す。

放射線の細胞増殖抑制作用に及ぼすテモゾロミドの影響を *in vitro* にて検討した結果、テモゾロミドはヒト脳腫瘍由来細胞の放射線感受性を相加的¹³⁾ 又はそれ以上に増強することが示された¹⁴⁾。

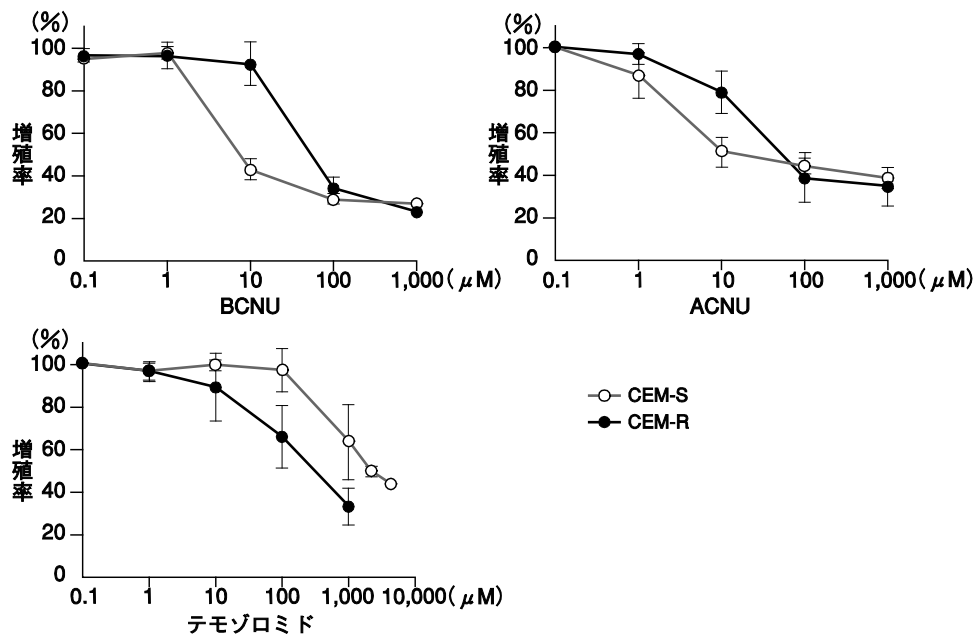
14) van Rijn J, et al. : Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, 47, 779



図VI-3 ヒト星細胞腫由来 D384 細胞及び膠芽腫由来 U251 細胞におけるテモゾロミドの放射線感受性に及ぼす影響

注) テモゾロミド・放射線併用群では、テモゾロミド単独群における細胞生存率を用いて補正しているため、テモゾロミド・放射線併用時の細胞生存率が放射線単独群と一致する場合、作用は相加的であることを示す。

ニトロソウレア系抗腫瘍薬耐性腫瘍細胞に対してテモゾロミドが細胞増殖抑制作用を示すか否かを *in vitro* で検討した。その結果、ヒト白血病由来 CCRF-CEM 細胞 (CEM-S 細胞) より樹立された BCNU 耐性細胞 (CEM-R 細胞) は、ニムスチン塩酸塩 (ACNU) に対しても耐性を示したが、テモゾロミドに対しては逆に親株 (CEM-S 細胞) と比べて高い感受性を示した。



各点は、BCNUでは1~3実験、ACNUでは2~7実験、テモゾロミドでは1~9実験の平均値±S.D.を示す。

図VI-4 ヒト白血病由来 CEM-S 細胞（親株）及び BCNU 耐性 CEM-R 細胞に対するテモゾロミド、ACNU 及び BCNU の細胞増殖抑制作用

抗腫瘍作用 (*in vivo*)

<ヒト脳腫瘍由来細胞異種移植モデルでの検討 ①頭蓋内移植モデル>

テモゾロミドはヒト膠芽腫由来 U87MG 細胞を頭蓋内移植したヌードマウスにおいて、14.7mg/m²/日を 1 日 1 回、5 日間反復経口又は腹腔内投与することにより、生存日数を延長させ、その延長率は同用量のダカルバジン (DTIC) よりも高かった¹²⁾。

12) *In vitro* 細胞増殖抑制作用/*in vivo* 抗腫瘍作用 (社内資料)

表VI-3 ヒト膠芽腫由来 U87MG 細胞頭蓋内移植ヌードマウスにおけるテモゾロミド及び DTIC の抗腫瘍作用 (生存日数)

薬物 (投与経路)	投与量 ^a (mg/kg/日)	総投与量 ^a (mg/kg)	生存日数			生存例 (70 日目)
			中央値	範囲	延長率 ^b (%)	
対照	-	-	19.0	16-23	-	0/10
テモゾロミド (経口)	5 [14.7]	25 [73.5]	40.5	34->70	213	2/10
テモゾロミド (腹腔内)	5 [14.7]	25 [73.5]	42.5	37-68	224	0/10
DTIC (経口)	5 [14.7]	25 [73.5]	28.5	21-43	150	0/10
DTIC (腹腔内)	5 [14.7]	25 [73.5]	25.0	15-31	132	0/10

a: [] 内に、移植後 1 日目における全動物の平均体重 (18.6g) に基づいた投与量を mg/m²/日又は mg/m² に換算して示した。

b: 生存日数 (中央値) を基に次式によりその延長率を計算した。

$$\text{延長率 (\%)} = (\text{薬物投与群} / \text{対照群}) \times 100$$

各種ヒト脳腫瘍由来細胞をヌードマウスの頭蓋内に移植して、テモゾロミドを反復腹腔内投与し、移植日から死亡するまでの生存日数を測定した。なおテモゾロミドの投与開始日は、溶媒投与マウスにおける腫瘍細胞移植後の生存日数（中央値）の半分に設定した。その結果、テモゾロミドは411mg/m²/日の5日間反復腹腔内投与により、いずれの腫瘍細胞移植マウスにおいても生存日数を延長させることが示された。

表VI-4 各種ヒト脳腫瘍由来細胞頭蓋内移植ヌードマウスにおけるテモゾロミドの抗腫瘍作用

薬物 (投与経路) 投与量	細胞	由来	投与開始日 (移植後)	生存日数 (中央値)		生存日数の 延長率 ^a (%)
				対照	テモゾロミド	
テモゾロミド (腹腔内) 411mg/m ² /日、 5日間	D-54 MG	成人退形成性 星細胞腫	5	13.5	187**	1,285
	D-456 MG	小児膠芽腫	18	35	133.5**	281
	D612 EP	上衣腫	36	81	136**	68

a: 生存日数 (中央値) を基に次式によりその延長率を計算した (n=8~10)。

$$\text{延長率 (\%)} = [(\text{薬物投与群} - \text{対照群}) / \text{対照群}] \times 100$$

** : p<0.01 で対照群に比して有意差あり (Wilcoxon 順位和検定)。

<ヒト脳腫瘍由来細胞異種移植モデルでの検討 ②皮下移植モデル>

各種ヒト脳腫瘍由来細胞をヌードマウスの皮下に移植し、テモゾロミド411mg/m²/日の5日間反復腹腔内投与、又は1,025及び1,200mg/m²/日の単回腹腔内投与を行ったところ、いずれの腫瘍細胞移植マウスにおいても腫瘍の増殖抑制がみられた。また、テモゾロミドの抗腫瘍作用と各腫瘍細胞のMGMT活性には逆相関傾向が認められた。BCNU及びプロカルバジンもこれら腫瘍細胞移植マウスにおいて、抗腫瘍作用を示した。

表VI-5 各種ヒト脳腫瘍由来細胞皮下移植ヌードマウスにおけるテモゾロミドの抗腫瘍作用
並びに腫瘍細胞のMGMT活性

細胞 (由来)	MGMT活性 ^a (fmol/mg protein)	実験	投与量 (腹腔内)	総投与量 (mg/m ²)	薬物による 延長日数 ^b	腫瘍増殖抑制が みられた例数 ^c
D-341 Med (髄芽腫)	94.0±30.3	1	411mg/m ² /日、 5日間	2,055	3.5**	2/9
		2			0.83	0/10
		3	1,200mg/m ² /日、 単回	1,200	10.9**	1/8
		4	1,025mg/m ² /日、 単回	1,025	8.6**	5/9**
D528 EP (上衣腫)	36.1±13.0	1	411mg/m ² /日、 5日間	2,055	68.3**	8/8 (2) **
		2			>90**	9/9 (7) **
D612 EP (上衣腫)	37.9±15.0	1	411mg/m ² /日、 5日間	2,055	72.8**	8/8**
		2			86.1**	10/10**
D-456 MG (小児膠芽腫)	17.7±3.6	1	411mg/m ² /日、 5日間	2,055	>120**	7/7 (7) **
		2			>120**	8/8 (8) **

D-212 MG (小児膠芽腫)	18.0±7.8	1	411mg/m ² /日、 5日間	2,055	56.2**	9/9**
		2			47.4**	10/10**
D-54 MG (成人退形成性星 細胞腫)	ND	1	411mg/m ² /日、 5日間	2,055	40.8**	10/10 (1) **
D-245 MG (成人膠芽腫)	ND	1	411mg/m ² /日、 5日間	2,055	108.3**	8/8 (1) **
		2			111.9**	9/9**

a : MGMT 活性の値は、平均値±S. D. を示す。

b : 薬物投与群及び対照群の腫瘍体積が薬物投与開始時の5倍となるまでに要した日数(中央値)の差。

c : 腫瘍体積の測定で2回以上続けて減少した例数。括弧内の数字は腫瘍が消失した例数を示す。

ND : 検出限界以下 (<5 fmol/mg protein)。

** : p<0.01 で対照群に比して有意差あり (n=7~10 ; 薬物による延長日数では Wilcoxon の順位和検定、腫瘍増殖抑制がみられた例数では Fisher の正確検定)。

表VI-6 各種ヒト脳腫瘍由来細胞皮下移植ヌードマウスにおけるテモゾロミド、BCNU 及びプロカルバジンの抗腫瘍作用

細胞	由来	テモゾロミド (腹腔内) 411mg/m ² /日、5日間		BCNU (腹腔内) 100mg/m ² 、単回		プロカルバジン (腹腔内) 700mg/m ² /日、5日間	
		薬物による 延長日数 ^a	腫瘍増殖抑制が みられた例数 ^b	薬物による 延長日数 ^a	腫瘍増殖抑制が みられた例数 ^b	薬物による 延長日数 ^a	腫瘍増殖抑制が みられた例数 ^b
D-212 MG	小児膠芽腫	56**	9/9**	4.1	0/10	7.5**	2/10
D-456 MG	小児膠芽腫	116.4**	8/8 (8) **	6.1**	1/10	47.2**	10/10 (2) **
D612 EP	上衣腫	86**	10/10**	18.3**	9/10**	48.9**	10/10**
D528 EP	上衣腫	68.3**	8/8 (2) **	10.9**	1/10**	23.2**	9/9**

a : 薬物投与群及び対照群の腫瘍体積が薬物投与開始時の5倍となるまでに要した日数(中央値)の差。

b : 腫瘍体積の測定で2回以上続けて減少した例数。括弧内の数字は腫瘍が消失した例数を示す。

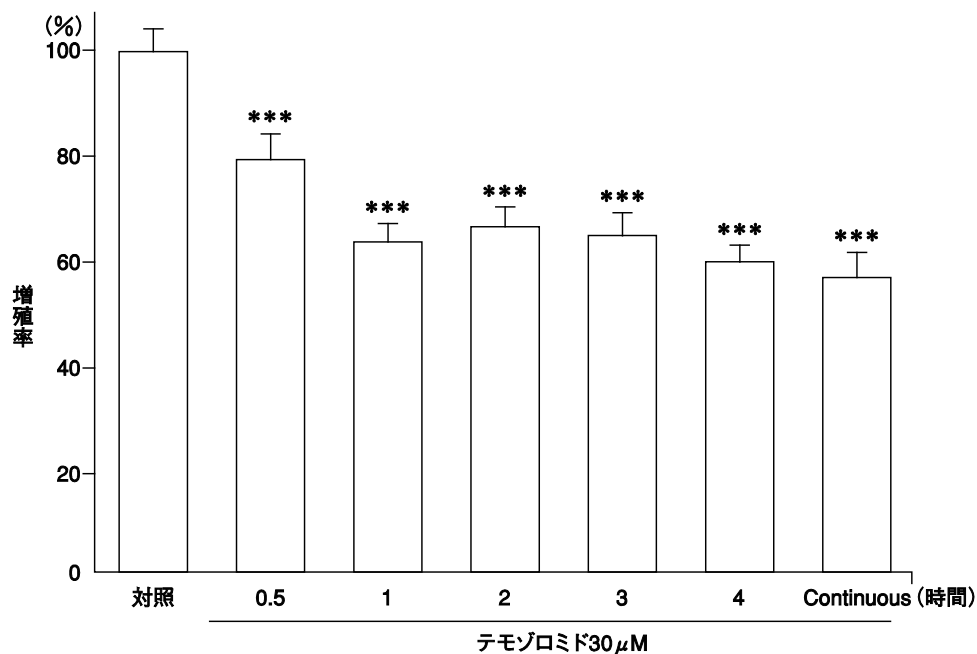
** : p<0.01 で対照群に比して有意差あり (n=8~10 ; 薬物による延長日数では Wilcoxon の順位和検定、腫瘍増殖抑制がみられた例数では Fisher の正確検定)。

(3) 作用発現時間・持続時間

<作用発現時間>

テモゾロミドの *in vitro* における半減期が約 50 分であることから、テモゾロミドの処理時間の違いによる細胞増殖抑制作用への影響を U87MG 細胞を用いて検討した。その結果、テモゾロミドの細胞増殖抑制作用は、処理時間が 1 時間以上でプラトーとなった¹²⁾。

12) *In vitro* 細胞増殖抑制作用/*in vivo* 抗腫瘍作用 (社内資料)



各値は5wellの平均値±S.D.を示す。

***: p<0.001で対照群に比して有意差あり (Dunnett検定)。

図VI-5 テモゾロミドの細胞増殖抑制作用における処理時間の影響

<作用持続時間>

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

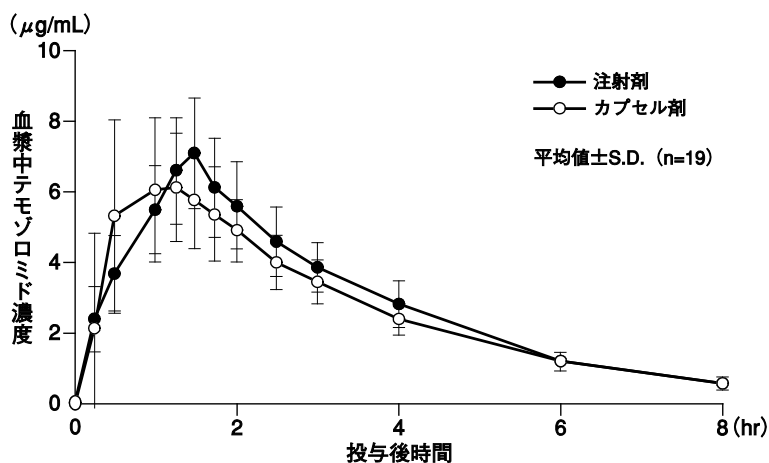
理論上、点滴終了時（90 分間）に最高血漿中濃度を示す。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

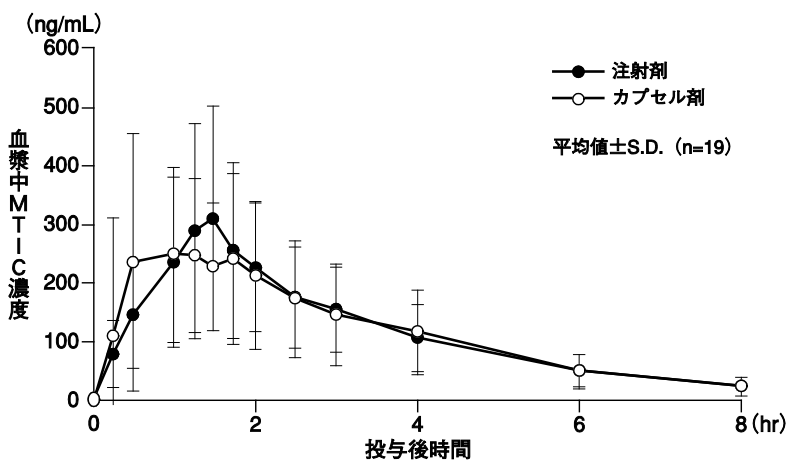
<注射剤とカプセル剤の生物学的同等性¹⁵⁾>

中枢神経系悪性腫瘍患者（19 名、外国人）にテモゾロミド注射剤及びカプセル剤 150mg/m²をそれぞれクロスオーバー法により静脈内投与（90 分間持続注入）及び経口投与（空腹時）したとき、血漿中未変化体及び活性代謝物 MTIC（5- [(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl] -1H-imidazole-4-carboxamide）濃度推移及び薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。「注射剤の 90 分間静脈内持続注入」は「カプセル剤の経口投与」と生物学的に同等であることが確認された。

15) Diez BD, et al. : Cancer Chemother Pharmacol 2010, 65, 727



図VII-1 テモゾロミドの血漿中濃度推移



図VII-2 MTICの血漿中濃度推移

表VII-1 中枢神経系悪性腫瘍患者におけるテモゾロミド及びMTICの薬物動態パラメータ

テモゾロミド

製剤 (投与経路)	t_{max} (hr)	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (μ g \cdot hr/mL)
注射剤 (静脈内)	1.50 (0.92-2.00)	7.44 (21)	1.81 (12)	23.4 (18)
カプセル剤 (経口)	1.00 (0.25-2.00)	7.68 (19)	1.91 (13)	22.0 (14)
点推定値 (%) ^a [90%信頼区間]	-	97 [91-102]	-	106 [103-109]

MTIC

製剤 (投与経路)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng \cdot hr/mL)
注射剤 (静脈内)	1.50 (1.25-1.75)	320 (61)	1.80 (16)	941 (53)
カプセル剤 (経口)	1.00 (0.25-2.00)	333 (62)	1.77 (11)	944 (60)
点推定値 (%) ^a [90%信頼区間]	-	98 [91-105]	-	103 [98-108]

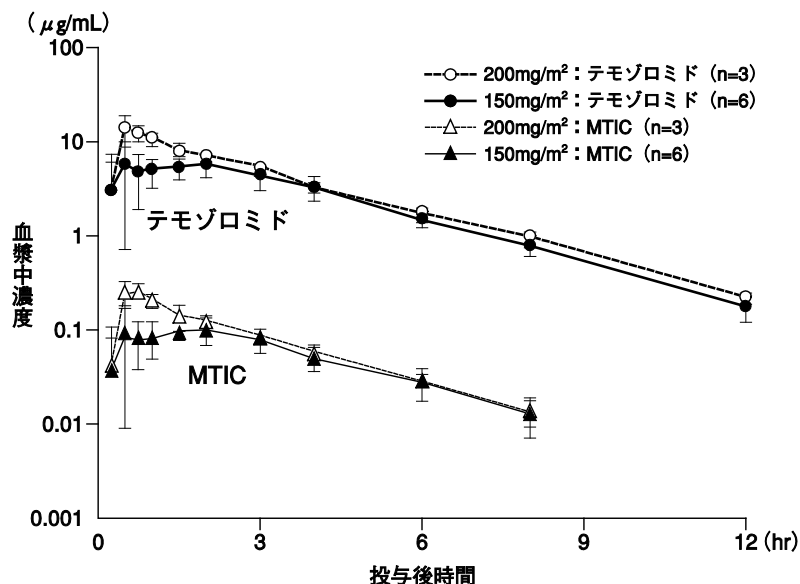
平均値 (%CV、n=19) [但し t_{max} は中央値 (範囲)]

a : 注射剤 (静脈内投与) /カプセル剤 (経口投与)

<カプセル剤の単回及び反復経口投与>

悪性神経膠腫の再発患者 (6名) にカプセル剤の 150 又は 200mg/m² を空腹時に 1日1回5日間反復経口投与したときの投与1日目の血漿中未変化体及び代謝物 MTIC (5- [(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl] -1H -imidazole-4-carboxamide) 濃度推移、並びに1日目及び5日目の薬物動態パラメータを図VII-3及び表VII-2に示した。血漿中未変化体濃度は投与後約1時間に t_{max} を示した後、一相性に減衰し、 $t_{1/2}$ は約2時間であった。血漿中 MTIC 濃度は未変化体濃度と平行して推移し、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は未変化体とほぼ同じであり、AUCは未変化体の約2%であった。また、未変化体及びMTICともに反復投与による蓄積性は認められなかった¹⁶⁾。

16) Aoki T, et al. : Int J Clin Oncol 2007, 12, 341



図VII-3 悪性神経膠腫の再発患者における単回投与時（第1日目）の血漿中濃度推移

表VII-2 悪性神経膠腫の再発患者におけるカプセル剤の薬物動態パラメータ

分析対象	投与量 (mg/m ²)	投与 (日)	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2 λ z} (hr)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	R*
テモゾロミド	150 (6名)	1	1.42 (52)	7.87 (38)	2.14 (25)	25.7 (15)	-
		5	0.96 (53)	8.38 (36)	2.29 (35)	25.2 (10)	0.986 (8)
	200 (3名)	1	0.58 (25)	15.3 (5)	2.03 (4)	35.1 (6)	-
		5	0.92 (57)	14.0 (30)	2.02 (5)	36.0 (4)	1.03 (3)
MTIC	150 (6名)	1	1.42 (52)	0.145 (38)	1.98 (24)	0.426 (15)	-
		5	1.08 (43)	0.154 (28)	1.83 (12)	0.425 (12)	1.00 (16)
	200 (3名)	1	0.75 (33)	0.272 (15)	1.93 (6)	0.594 (7)	-
		5	0.92 (57)	0.284 (33)	1.87 (3)	0.636 (7)	1.07 (1)

* : AUC_{0-24hr}に基づく累積係数

平均値 (%CV)

また、進行性癌患者（26名、外国人）に100、150、200、250、500、750又は1,000mg/m²を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のC_{max}及びAUCは用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた^{4,5)}。

4) Rudek MA, et al. : Pharmacotherapy 2004, 24, 16

5) Brada M, et al. : Br J Cancer 1999, 81, 1022

<肝機能障害患者における薬物動態（カプセル剤）>

軽度及び中等度（Child-Pugh分類A及びB）の肝機能障害患者（肝細胞癌患者13名、外国人）にカプセル剤の150mg/m²を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びMTIC濃度は肝機能正常患者と差を認めなかった¹⁷⁾。なお、重度の肝機能障害患者での薬物動態については十分な検討が実施されていない。

17) 肝細胞癌患者における血中動態（海外試験）（社内資料）

<腎機能障害患者における薬物動態（カプセル剤）>

各種進行性癌患者（外国人）を対象としたカプセル剤の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた総計 445 名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスとクレアチニンクリアランスの間には関連性が認められなかった。なお、重度の腎機能障害患者並びに血液透析が必要な患者における薬物動態の検討は実施されていない¹⁸⁾。

18) Jen JF, et al. : Pharm Res 2000, 17, 1284

<小児における薬物動態（カプセル剤）>

小児の進行性癌患者（年齢：3～17 歳、19 名、外国人）にカプセル剤の 100、120、160、200 又は 240mg/m² を空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、投与 5 日目の血漿中未変化体濃度の t_{max} は 1.3～1.9 時間、t_{1/2λz} は 1.4～1.8 時間であり、C_{max} 及び AUC はいずれも投与量に比例して上昇した。200mg/m² 投与群の AUC について同用量投与時の成人と比較すると、小児で成人の約 1.4 倍高値を示した¹⁹⁾。

19) Estlin EJ, et al. : Br J Cancer 1998, 78, 652

表Ⅶ-3 小児進行性癌患者における反復経口投与時の薬物動態パラメータ（投与 5 日目）

投与量 (mg/m ² /day)	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2λz} (hr)	AUC (μg・hr/mL)		CL/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
				0-t	0-∞		
100 (n=5)	1.27 (75)	9.48 (42)	1.71 (11)	23.1 (11)	24.0 (11)	2.79 (18)	0.410 (22)
120 (n=3)	1.43 (36)	9.35 (24)	1.67 (9)	27.4 (19)	28.2 (17)	2.47 (20)	0.353 (13)
160 (n=3)	1.87 (53)	11.1 (32)	1.75 (8)	36.9 (2)	37.4 (2)	2.66 (3)	0.403 (12)
200 (n=5)	1.85 (40)	14.6 (24)	1.69 (4)	48.1 (17)	48.7 (17)	2.42 (21)	0.354 (23)
240 (n=3)	1.67 (46)	17.0 (22)	1.36 (22)	44.9 (16)	45.2 (16)	3.03 (28)	0.347 (24)

平均値 (%CV)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

<経口投与（カプセル剤）>

各種進行性癌患者（外国人）を対象としたカプセル剤の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた総計 359 名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、バルプロ酸との併用ではクリアランスが約 4.7%低下したが、デキサメタゾン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、H₂受容体拮抗薬、オンダンセトロン又はプロクロルペラジンとの併用により影響を受けなかった²⁰⁾。

20) 母集団薬物動態試験（海外試験）（社内資料）

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

<経口投与（カプセル剤）>

各種進行性癌患者（外国人）を対象としたカプセル剤の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた総計 359 名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、テモゾロミドのクリアランスは、体のサイズ（体表面積、体重）及び性別（女性は男性より 5%程度クリアランスが低下した）による影響を受けるが、年齢（19～78 歳）、喫煙、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、A1-P、AST（GOT）、ALT（GPT）及びクレアチニンクリアランスによる影響を受けなかった²⁰⁾。

20) 母集団薬物動態試験（海外試験）（社内資料）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

1-コンパートメントモデルが適応可能

(2)吸収速度定数

静注製剤につき該当せず

(3)バイオアベイラビリティ

静注製剤につき該当せず

(4)消失速度定数

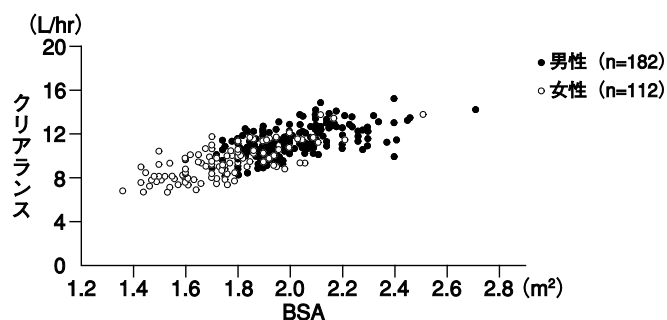
テモゾロミド：0.388hr⁻¹、MTIC：0.395hr⁻¹

(5)クリアランス

6.18mL/hr/m²（体表面積で補正した値）

<男女別の体表面積で補正した全身クリアランス値について（カプセル剤）>

脳腫瘍患者（外国人）を対象とした第Ⅱ相臨床試験データ（294 例）の解析から得られた個別別クリアランス（Clearance：単位 L/hr）と体表面積（BSA：body surface area）の間には正の相関があり、その分布図において、女性の体表面積は男性よりも明らかに小さい領域に分布していた（図VII-4）。そこで、本薬の用量を体表面積あたりで調整（mg/m²）することにより、このクリアランスにおける性差の影響を補正したところ、表VII-4のように、依然としてわずかな性差が残り、統計学的にも有意差が認められた。しかしながら、体表面積で補正したクリアランスの母集団平均は、女性で 5.30L/hr/m²、男性で 5.58L/hr/m²と、その差は 0.28L/hr/m²と小さく、臨床的に意味のある差ではないものと判断された。



図VII-4 テモゾロミドのクリアランス（L/hr）と体表面積の関係（男女別）

表Ⅶ-4 テモゾロミドの体表面積で補正したクリアランスについての男性と女性の比較

	要約統計量	男性	女性	p 値 ^a
体表面積で補正した クリアランス (L/hr/m ²)	母集団平均 (Mean)	5.58	5.30	<0.001
	標準偏差 (S. D.)	0.549	0.599	
	変動係数 (CV%)	10	11	
	最大値 (Max)	6.95	6.88	
	最小値 (Min)	4.10	4.13	
	例数 (n)	182	112	
体表面積 (m ²)	母集団平均 (Mean)	2.0	1.7	

a: Wilcoxon rank-sum test

(6) 分布容積

16.02L/m²

(7) 血漿蛋白結合率

進行性癌患者 (6名、外国人) に ¹⁴C-テモゾロミド 200mg を空腹時に単回投与したとき、放射能の血漿蛋白結合率 (*in vivo*) は 12~16%であった²¹⁾。

21) Baker SD, et al. : Clin Cancer Res 1999, 5, 309

3. 吸収

静注製剤につき、100%体循環へ移行する。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

ラットに ¹⁴C-テモゾロミドを単回経口投与した組織内分布試験において、脳内への未変化体移行率 (脳/血漿の AUC 比) は 35~39%の値を示し、本薬は未変化体として血液-脳関門を通過することが確認された²²⁾。

22) Reyderman L, et al. : Xenobiotica 2004, 34, 487

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

神経腫患者（外国人）にカプセル剤 75mg/m²を放射線治療との併用により 1日1回 42～49日間反復経口投与したとき（23名）及び 200mg/m²を 1日1回 5日間反復経口投与したとき（32名）、脳脊髄液中への未変化体の移行が認められ、脳脊髄液/血漿の AUC 比は約 20%であった²³⁾。また脳転移を有する悪性黒色腫患者（1名、外国人）にカプセル剤 150mg/m²を空腹時に 1日1回 5日間反復経口投与したとき、脳脊髄液中未変化体濃度は血漿中濃度とほぼ平行して推移し、脳脊髄液/血漿の AUC 比は約 30%であった。

さらに、未変化体濃度の各薬物動態パラメータは、血漿及び脳脊髄液のいずれについても投与 1日目と 5日目ではほぼ同様の値であり、蓄積性は認められなかった²⁴⁾。

23) Ostermann S, et al. : Clin Cancer Res 2004, 10, 3728

24) 脳脊髄液中への移行（海外試験）（社内資料）

表 VII-5 脳転移を有する悪性黒色腫患者（1名、外国人）における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与日	試料	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	AUC 比 脳脊髄液/血漿
Day1	血漿	1	5.20	15.7	30%
	脳脊髄液	2	1.06	4.68	
Day5	血漿	2	4.49	15.0	28%
	脳脊髄液	2	0.95	4.25	

n=1 のデータ

(5) その他の組織への移行性

<参考>

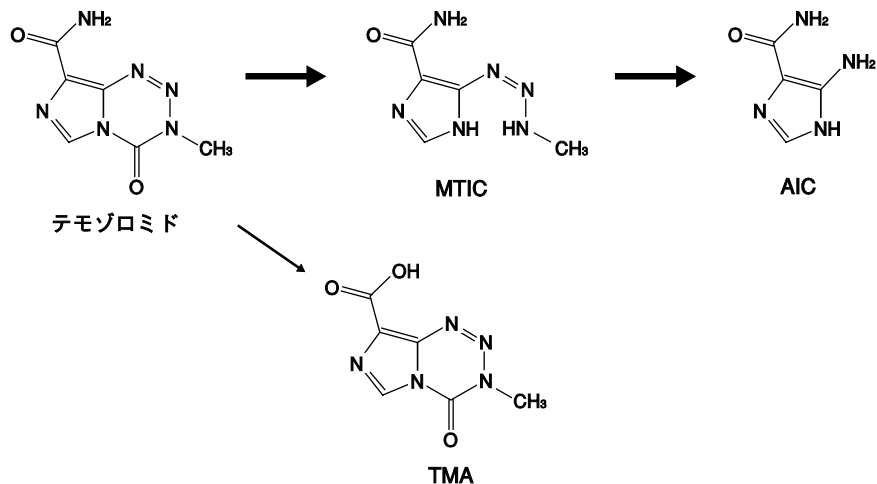
ラットに ¹⁴C-テモゾロミドの 200mg/m²を単回経口投与したとき、全身組織への広範な放射能分布が認められた。放射能濃度は、腎臓及び肝臓で最も高い値を示し、次いで、脾臓、肺、副腎、腸間膜リンパ節、顎下腺、骨髄、胸腺、甲状腺等で比較的高く、脳内濃度は血漿中濃度の 1/5～1/4 であった²²⁾。

22) Reyderman L, et al. : Xenobiotica 2004, 34, 487

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

テモゾロミドの生体内における代謝及び分解経路は、主として MTIC への非酵素的な加水分解と続いて起こる AIC への変換である。その他には、テモゾロミドの副次的な代謝物として 8 位カルボン酸代謝物である TMA (3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo [5,1-d] [1,2,3,5] tetrazine-8-carboxylic acid) の生成が認められているが、TMA は血漿中には検出されず、尿中にわずかに排泄される程度であった。



図Ⅶ-5 テモゾロミドの生体内における代謝及び分解経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当しない

(テモゾロミドは、生体内で非酵素的に加水分解されて、MTICに変換され、肝臓での代謝酵素による生体内変換をほとんど受けないため。)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

静注製剤につき、100%体循環へ移行する。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

テモゾロミドは生理的条件下で塩基と反応し、容易に加水分解されて MTIC に変換される。MTIC は速やかに AIC とメチルジアゾニウムイオンに分解され、このメチルジアゾニウムイオンが DNA のアルキル化分子 (活性分子) として作用する²⁵⁾。

25) Denny BJ, et al. : Biochemistry 1994, 33, 9045

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

DNA アルキル化分子の生成中間体である MTIC の薬物動態パラメータについては、「1. 血中濃度の推移・測定法」の項を参照。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

テモゾロミド及びその代謝物又は分解物のヒトにおける主排泄経路は腎を介しての尿中排泄である²¹⁾。

21) Baker SD, et al. : Clin Cancer Res 1999, 5, 309

(2) 排泄率

進行性癌患者 (6名、外国人) に ¹⁴C-テモゾロミドの 200mg を単回経口投与したとき、投与後 7 日間で尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の約 37% 及び約 0.8% が回収された。この試験における総放射能回収率は 40% に満たない値であったが、この現象は本薬の分解過程の最終生成物である ¹⁴C-AIC が生体成分としてプリン生合成系で再利用されたことに由来すると考えられた²⁶⁾。

26) 排泄 排泄率 (海外試験) (社内資料)

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

- (1) 本剤による治療は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
- (3) 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）。

〈解説〉

- (1) : 本剤による治療では、重篤な副作用が発現することもあるなど、安全性に留意する必要があるため、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者に対してのみ投与を行うこと。
- (2) : カプセル剤と放射線照射との併用を行った海外臨床試験において、有害事象の発現頻度は放射線照射単独群（以下、放射線単独群）では 90.5%、カプセル剤と放射線照射との併用群（以下、併用群）では 92.4%とほぼ同じであり、重度又は生命を脅かす有害事象の発現頻度においても放射線単独群で 26.0%、併用群で 27.7%であった。
しかし、一般的にがん化学療法と放射線療法との併用においては、がん化学療法、放射線療法それぞれの単独療法と比べて種類が多く、重症度がより重度の副作用又は放射線合併症が発現することがあり、患者の安全確保の観点から、本剤と放射線照射の併用は、がん化学療法及び放射線療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
- (3) : 海外で実施された初発膠芽腫に対するカプセル剤と放射線照射との併用パイロット試験⁸⁾において 15 名中 2 名にニューモシスチス肺炎が発症したことから、その後実施されたカプセル剤と局所放射線照射との大規模併用試験³⁾では、リンパ球数に関係なく放射線との併用療法を受けた症例全てにおいて、ニューモシスチス肺炎に対する予防措置が実施されている。また、国内でもカプセル剤の単剤投与の臨床試験において、ニューモシスチス肺炎が 1 例報告されている。以上より、本剤投与にあたっては、ニューモシスチス肺炎に対する適切な措置の実施を考慮すること。

8) Stupp R, et al. : J Clin Oncol 2002, 20, 1375

3) Stupp R, et al. : N Engl J Med 2005, 352, 987

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

〈解説〉

- (1) : 過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。なお本剤の有効成分であるテモゾロミドとダカルバジンは中間代謝物が共通している。
- (2) : 動物実験において、テモゾロミドには胎児致死作用及び催奇形性作用が認められているため、設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄機能抑制のある患者 [骨髄機能抑制が増強するおそれがある。]
- (2) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]（【薬物動態】「血中濃度」肝機能障害患者、腎機能障害患者の項参照）
- (3) 感染症を合併している患者 [骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
- (4) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者 [再活性化するおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）
- (5) 小児（「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照）
- (6) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

〈解説〉

- (1)：本剤の投与にあたり最も注意を要し、かつ高い頻度で認められる副作用は骨髄機能抑制であるため設定した。
- (2)：カプセル剤投与時に肝機能障害又は腎機能障害の副作用が報告されているため設定した。
- (3)：骨髄機能抑制により白血球が減少した結果、感染症が悪化する可能性があるため設定した。
- (4)：肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者では、本剤投与により肝炎ウイルスの再活性化が起こる可能性があるため設定した。
- (5)：国内における小児での使用経験がないため設定した。「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (4)」も参照すること。また、小児における薬物動態については、「VII. 薬物動態に関する項目」を参照。
- (6)：他の抗悪性腫瘍剤において、水痘患者で致命的な全身障害があらわれたとの報告があるため設定した。
- (7)：各種進行性癌患者（外国人）を対象としたカプセル剤の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験での集積データを用いた母集団薬物動態解析において、高齢者（70歳超）では、好中球減少及び血小板減少の発現が増大すると報告されているため設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与にあたっては、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。
- (3) カプセル剤による治療後に、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。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (5) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復（Grade 1 以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること（【臨床成績】「放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。
- (6) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること。
- (7) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと（【臨床成績】「単独経口投与での成績（国内臨床試験）」、「放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。
- (8) 再発又は難治性のユーイング肉腫に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」²⁷⁾等）を熟読すること。

〈解説〉

- (1) (2) : カプセル剤の国内臨床試験、海外臨床報告に基づき設定した。
- (3) : 化学療法歴又は放射線療法歴を有する患者において、カプセル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。また、再発退形成性星細胞腫患者に対し、カプセル剤投与開始後 8.4 ヶ月で急性骨髄性白血病を来し、死亡した症例の報告もある²⁸⁾。しかしながら、二次性悪性腫瘍を発現した例数が少なく、他の抗悪性腫瘍剤や放射線照射の影響も考えられるため、テモゾロミドとの因果関係は明らかではない。
- (4) : テモゾロミドは動物実験において、精巣の多核細胞（ラット、イヌ）、精巣重量減少（ラット）が報告されており、また、精巣への影響については回復性が確認されていないため設定した。
- (5) : カプセル剤と放射線照射との併用試験（海外臨床試験）では、リンパ球数に関係なく放射線との併用療法を受けた症例全てにおいて、ニューモシスチス肺炎に対する予防措置が実施されている。また、リンパ球減少が認められた症例では、リンパ球数が CTC Grade ≤ 1 に回復するまで、すなわち、リンパ球数が 800/mm³ 以上になるまで予防措置が継続された。

テモゾロミド投与後に発症するニューモシスチス肺炎の危険因子は、ステロイドの投与、本剤の長期連続投与（放射線との併用時）、全身状態の悪化とされている。カプセル剤の国内における市販後では、2009年7月現在、14件のニューモシスチス肺炎が報告されているが、そのほとんどはニューモシスチス肺炎に対する予防措置がなされていない症例であった。

放射線照射との併用期間中はニューモシスチス肺炎等の感染症に対し、あらかじめ適切な措置を講ずること。

- (6) : カプセル剤の国内市販後において、本剤投与後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。HBs 抗原陰性であっても B 型肝炎の既往歴のある患者では、肝炎ウイルスが再活性化する可能性があり、注意が必要である。本剤投与に先立ち、肝炎ウイルス感染の有無を確認し、必要に応じて B 型肝炎ウイルスの再活性化の予防を講ずること、また投与中の B 型肝炎ウイルスの再活性化に十分注意することが重要であることから記載した。
- (7) : 悪心・嘔吐は、カプセル剤投与中に頻繁にみられる副作用であり、国内臨床試験では、それぞれ 32% (12/38)、13% (5/38) の頻度で認められた。本剤の臨床薬物動態試験 (バイオアベイラビリティ比較試験及び生物学的同等性試験) においても悪心・嘔吐が認められていることから、適切な処置を行うこと。なお、カプセル剤投与 1 時間後には C_{max} に到達して速やかに吸収されるため、カプセル剤投与後に嘔吐が発現した場合には、同日中に本剤の投与は行わないこと。
- (8) : 再発又は難治性のユーイング肉腫に本剤を使用する際には、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：テモゾロミド (再発・難治性ユーイング肉腫)」²⁷⁾ 等の関連文献を熟読する必要がある。

27) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書
(テモゾロミド：再発・難治性ユーイング肉腫)

28) Su YW, et al. : J Neurooncol 2005, 71, 315

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

臨床試験

本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

カプセル剤での副作用発現頻度は以下のとおりである。

国内の承認時までの臨床試験 38 例 (単剤投与) において、副作用は 37 例 (97%) に認められた。主な副作用は、リンパ球減少 16 例 (42%)、好中球減少 16 例 (42%)、便秘 16 例 (42%)、白血球減少 13 例 (34%)、悪心 12 例 (32%)、血小板減少 10 例 (26%)、ALT (GPT) 上昇 10 例 (26%) であった。

海外の臨床試験 400 例 (単剤投与) において認められた主な副作用は、悪心 158 例 (40%)、嘔吐 136 例 (34%)、疲労 89 例 (22%) であった。

海外の臨床試験で放射線照射との併用時 288 例において認められた主な有害事象^{注 2)} (カプセル剤との因果関係に関わりなく発現した事象) は、脱毛 199 例 (69%)、疲労 156 例 (54%)、悪心 105 例 (36%)、嘔吐 57 例 (20%) であった。また、併用後の単剤投与時 224 例において認められた有害事象は、疲労 137 例 (61%)、脱毛 124 例 (55%)、悪心 110 例 (49%)、嘔吐 66 例 (29%)、食欲不振 61 例 (27%)、頭痛 51 例 (23%)、便秘 49 例 (22%) であった。(カプセル剤の承認時)

注 2) 本試験で副作用は集計されていない。

製造販売後調査

本剤及びカプセル剤における特定使用成績調査において、副作用が報告されたのは安全性評価対象症例 1,980 例中 1,396 例（71%）であり、主な副作用はリンパ球数減少 544 例（27%）、白血球数減少 417 例（21%）、血小板数減少 349 例（18%）、肝機能異常 206 例（10%）、好中球数減少 205 例（10%）であった。（再審査終了時）

〈解説〉

本剤は副作用の発現頻度が明確となる試験を実施していないが、本剤はカプセル剤と生物学的に同等であると考えられることから、参考としてカプセル剤の副作用発現頻度を示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) 骨髄機能抑制（頻度不明^{注3)}）：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) ニューモシスチス肺炎、感染症（10%未満^{注4)}）：ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性腎障害、呼吸不全等が報告されている。
- 3) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（ β -D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。
- 4) 脳出血（10%未満^{注4)}）：カプセル剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) アナフィラキシー（頻度不明^{注5)}）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3) 海外の臨床試験（カプセル剤）では、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常として好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、白血球減少が 10%以上認められている。

注4) 国内臨床試験（カプセル剤）での頻度

注5) 海外での頻度（カプセル剤）：0.01%未満

〈解説〉

- (1) : カプセル剤の国内外の臨床試験において、骨髄機能抑制に伴う Grade 3~4 の臨床検査値異常は高い頻度で報告されている。本剤でも高頻度で発現する可能性があることから、骨髄機能抑制の早期発見のため、頻回に血液検査を行うこと。血液検査で異常が認められた場合には〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の記載を参考にして、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (2) : カプセル剤において国内外でニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与により骨髄機能抑制が引き起こされることがあり、日和見感染などの感染症の発現及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性の患者で、肝炎ウイルスマーカーや肝機能検査値に異常が認められた場合には、肝臓専門医に相談すること。特に、本剤の長期間の使用は免疫抑制作用のあるステロイド剤との併用の有無にかかわらず、感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。
- (3) : カプセル剤の国内外の市販後において、関連性を否定できない間質性肺炎が報告されている。本剤投与中は発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止するとともに、胸部 X 線、CT 検査等を実施し、 β -D グルカンの測定等、ニューモシスチス肺炎との鑑別診断を考慮に入れ、適切な処置を行うこと。
- (4) : カプセル剤の国内外の臨床試験において、脳出血が報告されている。このため、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) : 海外の市販後（カプセル剤）において、まれにアナフィラキシーを含むアレルギー反応が報告されている。このため、観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便意、発汗、血圧降下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (6) : カプセル剤の国内市販後において、関連性を否定できない重篤な肝機能障害関連の副作用が報告されている。このため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) : カプセル剤の国内市販後において、関連性を否定できない中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）の副作用が報告されている。このため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

[国内で認められた副作用] 注6)

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注7)}
全身症状	倦怠感		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	めまい、意識障害、感情不安定、 焦燥、傾眠	
血液	貧血（ヘモグロビン減少、ヘマト クリット減少、赤血球減少）、白 血球減少、リンパ球減少、好中球 減少、血小板減少	単球減少、白血球増多、好中球増 多、好酸球増多、好塩基球増多、 単球増多	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 A1-P 上昇	γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビ ン上昇	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿 潜血、蛋白尿、尿検査異常	
循環器		胸部不快感、動悸、心嚢液貯留	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下 痢	腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、 胃腸炎、歯肉炎	消化不良
皮膚		点状出血、帯状疱疹、白癬、そう 痒、蜂巣炎、発疹	脱毛、多形紅斑
神経・筋		しびれ、痙攣、振戦、片麻痺	無力症
呼吸器		上気道炎、胸水、しゃっくり	
眼		霧視、眼瞼炎	
投与部位			注射部反応（疼痛、刺 激感、紅斑、腫脹、熱 感、そう痒感）
その他	疲労	浮腫、熱感、CRP 上昇、血糖値上 昇、ヘモグロビン A _{1c} 上昇、血清 総蛋白減少、アルブミン減少、血 中ナトリウム減少、水頭症	味覚異常、体重減少、 疼痛、血腫、尿崩症

注6) 副作用発現頻度はカプセル剤の臨床試験成績に基づく

注7) 海外のみで認められている副作用（注射剤における臨床薬物動態試験結果を含む）で企業中核データシートに記載のあるものについては頻度不明とした。

[海外臨床試験（カプセル剤投与時）で認められた副作用（単剤投与）（400例）]

	10%以上	10%未満 ^{注8)}
全身症状		発熱、倦怠感
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病
血液		血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血
腎臓		頻尿
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛
皮膚		脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血、紫斑、帯状疱疹
神経・筋		痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症
呼吸器		呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血
その他	疲労	浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、カンジダ症

注8) 4例（1%）以上の発現が認められた副作用

[放射線照射併用時の海外臨床試験（初発膠芽腫、カプセル剤投与時）で認められた有害事象^{注9)}（288例）]

	10%以上	10%未満 ^{注10)}
全身症状		発熱、悪感
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、失語症、意識障害、情緒不安定、傾眠、激越、錯乱、不安、無感情、行動障害、うつ病、幻覚、認知障害、会話障害、集中力障害、錐体外路障害、記憶障害
血液		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、出血
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇
腎臓		尿失禁、頻尿
循環器		高血圧、動悸、潮紅
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲不振	腹痛、下痢、消化不良、嚥下障害、口内炎、舌変色、口渇
皮膚	脱毛、発疹	皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、光線過敏症、色素沈着、そう痒、皮膚障害
神経・筋		無力症、協調運動失調、痙攣、てんかん、歩行異常、片麻痺、感覚異常、神経疾患、ニューロパシー、振戦、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋骨格痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、ミオパシー
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、鼻閉、肺炎、上気道感染
眼		眼痛、視覚異常、霧視、視力低下、視野欠損
その他	疲労	状態悪化、疼痛、浮腫、血糖値上昇、低カリウム血症、体重減少、体重増加、カンジダ症、単純疱疹、感染症、中耳炎、アレルギー反応、クッシング様症状、耳痛、聴覚障害、耳鳴、放射線損傷、嗅覚異常、味覚異常、静脈血栓症

注9) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

注10) 2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

【併用後の単剤投与時（カプセル剤投与時）のみに認められ、他の単剤投与では認められなかった有害事象】^{注11)}

発熱性好中球減少症、不安、情緒不安定、失語症、集中力障害、記憶障害、幻覚、神経疾患、ニューロパシー、知覚過敏、歩行異常、会話障害、クッシング様症状、体重増加、複視、視野欠損、眼痛、眼球乾燥、視力低下、難聴、耳痛、副鼻腔炎、聴覚障害、耳鳴、静脈血栓症、肺塞栓症、出血傾向、咳嗽、上気道感染、単純疱疹、インフルエンザ様症状、嚥下障害、口渇、腹部膨満、便失禁、胃腸障害、痔核、皮膚乾燥、色素沈着、多汗、背部痛、ミオパシー、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋脱力、尿失禁、排尿異常、月経異常、月経過多、乳房痛、膣出血、膣炎、アレルギー反応、放射線損傷、状態悪化、歯の障害

注11) 2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

〈解説〉

本剤は副作用の発現頻度が明確となる試験を実施していないが、カプセル剤との生物学的同等性を考慮すると、カプセル剤と同等の副作用が発現すると考えられるため、カプセル剤の「その他の副作用」と同じ記載とした。

なお、投与部位については、臨床薬物動態試験において認められた注射部反応を記載している。

35例中13例に副作用として注射部位反応が認められ、その内訳は疼痛5件、刺激感4件、熱感2件、紅斑、腫脹、そう痒症各1件であった。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

カプセル剤承認時までに実施されたカプセル剤の国内臨床試験（単剤投与）の副作用別発現頻度を以下に記載した。

表Ⅷ-1 項目別副作用発現頻度（国内臨床試験、カプセル剤）

症例数	38例
副作用発現頻度	97.4% (37/38)
副作用発現件数	224件

副作用	軽度	中等度	重度	生命*	死亡	合計
被験者数及び発現率	3 (8)	20 (53)	12 (32)	2 (5)	0 (0)	37 (97)
血液及びリンパ系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
播種性血管内凝固	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
汎血球減少症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
心臓障害	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
動悸	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
心嚢液貯留	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
眼障害	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
眼瞼炎	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
霧視	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

*生命を脅かす又は活動不能に至る。

()内の数値は発現頻度 (%)

副作用	軽度	中等度	重度	生命*	死亡	合計
胃腸障害	12 (32)	14 (37)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	27 (71)
便秘	4 (11)	11 (29)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	16 (42)
悪心	10 (26)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (32)
嘔吐	3 (8)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (13)
下痢	4 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11)
上腹部痛	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
胃不快感	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
腹痛	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
口唇炎	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
胃炎	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
歯肉炎	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
口内炎	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
口の感覚鈍麻	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
全身障害及び投与局所様態	10 (26)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	11 (29)
倦怠感	5 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (13)
疲労	4 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11)
熱感	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
胸部不快感	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
感染症及び寄生虫症	4 (11)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	7 (18)
鼻咽頭炎	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
蜂巣炎	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
帯状疱疹	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
ニューモシスチス肺炎	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
敗血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
足部白癬	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
臨床検査	7 (18)	14 (37)	12 (32)	0 (0)	0 (0)	33 (87)
リンパ球数減少	0 (0)	9 (24)	7 (18)	0 (0)	0 (0)	16 (42)
好中球数減少	5 (13)	10 (26)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	16 (42)
白血球数減少	2 (5)	11 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (34)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (16)	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	10 (26)
血小板数減少	6 (16)	2 (5)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	10 (26)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (13)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (16)
ヘモグロビン減少	2 (5)	3 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (13)

* 生命を脅かす又は活動不能に至る。

() 内の数値は発現頻度 (%)

副作用	軽度	中等度	重度	生命*	死亡	合計
臨床検査	7 (18)	14 (37)	12 (32)	0 (0)	0 (0)	33 (87)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (5)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
血中尿素増加	3 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
ヘマトクリット減少	2 (5)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
血中アルブミン減少	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
血中クレアチニン増加	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
C-反応性蛋白増加	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
好中球数増加	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
総蛋白減少	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
白血球数増加	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
好酸球百分率増加	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
単球百分率増加	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
抱合ビリルビン増加	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
血中ビリルビン増加	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
血中ブドウ糖増加	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
血中ナトリウム減少	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
好酸球数増加	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
グリコヘモグロビン増加	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
赤血球数減少	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
尿比重減少	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
好塩基球百分率増加	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
単球百分率減少	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
尿潜血陽性	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
尿中蛋白陽性	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
代謝及び栄養障害	6 (16)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (18)
食欲不振	6 (16)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (18)

*生命を脅かす又は活動不能に至る。

()内の数値は発現頻度(%)

副作用	軽度	中等度	重度	生命*	死亡	合計
神経系障害	5 (13)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	8 (21)
頭痛	4 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11)
痙攣	0 (0)	2 (5)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
感覚減退	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
意識レベルの低下	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
浮動性めまい	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
片麻痺	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
水頭症	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
脳室内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
傾眠	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
振戦	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
精神障害	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
気分変動	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
落ち着きのなさ	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
腎及び尿路障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
急性腎不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	2 (5)
しゃっくり	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
胸水	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
呼吸不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
皮膚及び皮下組織障害	1 (3)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)
発疹	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
そう痒症	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
血管障害	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
点状出血	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

* 生命を脅かす又は活動不能に至る。

() 内の数値は発現頻度 (%)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者

副作用(1) 重大な副作用

5) アナフィラキシー（頻度不明^{注5)}）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注5) 海外での頻度（カプセル剤）：0.01%未満

9. 高齢者への投与²⁹⁾

高齢者への投与

海外の臨床試験（カプセル剤投与時）において、高齢者（70歳超）では、70歳以下の患者と比較すると、好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められているので慎重に投与すること。

29) 好中球減少・血小板減少の年齢別頻度（海外試験）（社内資料）

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠を避けるよう指導すること。[ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形(50mg/m²/日)が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[安全性は確立していない。]

〈解説〉

- (1) : テモゾロミドの生殖発生毒性試験において、ラット胚・胎児発生に関する試験では、50mg/m²以上で胎児の体重減少、着床後死亡率の増加、奇形（横隔膜ヘルニア、脳の異常、肩甲骨及び四肢の多様な骨格異常等）が認められている。また、ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、50mg/m²以上で胎児の奇形（小眼球、脳の異常、頭部・中軸骨格・尾及び四肢の多様な骨格異常等）、125mg/m²で体重減少、着床後死亡率の増加が認められているため、設定した。
- (2) : テモゾロミドはラット組織分布試験において全身組織への広範な移行性が認められている²²⁾。乳汁への移行は確認されていないが、その可能性は否定できないものと考えられるため、設定した。

22) Reyderman L, et al. : Xenobiotica 2004, 34, 487

11. 小児等への投与

小児等への投与

(1) 悪性神経膠腫について、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。[国内における使用経験が少ない。]（【薬物動態】「血中濃度」小児における薬物動態の項参照）

(2) 再発又は難治性のユーイング肉腫について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児における安全性は確立していない。[使用経験がない。]

〈解説〉

- (1) : 悪性神経膠腫について、国内では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験を実施しておらず、有効性、安全性が確立していないため設定した。
- (2) : 再発又は難治性のユーイング肉腫について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する使用経験がなく、安全性が確立していないため設定した。
- 「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(4)」も参照すること。また、小児における薬物動態については、「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与

徴候、症状：海外において、カプセル剤の過量投与（10,000mg、5日間の同一クールでの総投与量）により汎血球減少、発熱、多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また、カプセル剤の長期投与（連続5日間以上、最長で連続64日間）により骨髄機能抑制、感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。

処置：過量投与が起こった場合は、血液検査を行うとともに、必要に応じて対症療法を行うこと。

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤を調製する際、手袋を使用すること。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合、直ちに水及び石鹼で十分に洗うこと。
- 2) 本剤は室温（約25℃）で注射用水にて用時溶解し、必要に応じて生理食塩液にて希釈して用いることができる。調製後は14時間以内に投与を終了すること。また、残液は使用しないこと。
- 3) 溶解後、溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

(2) 投与时

- 1) 本剤は必ず静脈内投与とし、急速静注は行わないこと。また、皮下、筋肉内には投与しないこと（【用法・用量】の項参照）。
- 2) 本剤は輸液ポンプを用い、90分間かけて点滴静注すること。投与に際し、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。
- 3) 本剤と他の注射剤の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと（他の注射剤との適合性試験は実施していない）。なお、本剤と生理食塩液は同じ点滴ラインで投与できるが、ブドウ糖注射液とは投与しないこと。
- 4) 末梢静脈から投与する際に、局所の組織障害を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) カプセル剤の投与後に、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³⁰⁾。
- (2) 動物実験（ラット、経口投与）で、乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある³¹⁾。
- (3) 動物実験（ラット及びイヌ、経口投与）で、精巣毒性を認めたとの報告がある^{31)、32)}。

30) Doyle TJ, et al. : J Clin Oncol 2005, 23, 125s

31) ラット反復投与毒性試験（社内資料）

32) イヌ反復投与毒性試験（社内資料）

16. その他

＜臨床試験における副作用の発現頻度とその重篤性に関する性差について＞

カプセル剤の国内第Ⅱ相臨床試験でテモゾロミドの投与を受けた 32 名の被験者のうち、男性は 18 名、女性は 14 名であった。このうち副作用が発現した被験者数は、男性が 17/18 (94%)、女性が 14/14 (100%) であり、ほぼ同じであった。発現頻度が 20%以上の副作用を男女別で集計した場合、男性及び女性で発現した副作用の種類に特に違いは認められなかった。一方、副作用の程度別にみると軽度又は中等度の副作用発現率は男性で 13/18 (72%)、女性で 7/14 (50%) であり、重度 (Grade 3) の副作用発現率は男性で 3/18 (17%)、女性で 6/14 (43%) と重度の高い副作用の発現率において、男性に比べて女性の方が高い傾向にあったが、例数も少なく明確なことは不明であった (表Ⅷ-2)。そこで、例数が多い海外における臨床試験で検討した結果、特に血液学的毒性において、男性に比して女性で Grade 3 又は 4 に減少した被験者の割合が高く、男性に比して女性で血液学的毒性が発現しやすい傾向が認められた。表Ⅷ-3 は投与前に Grade 0~2 であり、テモゾロミド投与後に Grade 3 又は 4 に変化した被験者について男女別に集計したものである。

表Ⅷ-2 副作用の男女の重症度別集計* (国内臨床試験、カプセル剤)

副作用	男性					女性				
	軽度	中等度	重度	生命†	合計 n=18	軽度	中等度	重度	生命†	合計 n=14
被験者数及び 発現頻度	0	13(72)	3(17)	1(6)	17(94)	2(14)	5(36)	6(43)	1(7)	14(100)
臨床検査	3(17)	7(39)	4(22)	0	14(78)	3(21)	5(36)	6(43)	0	14(100)
リンパ球減少	0	7(39)	2(11)	0	9(50)	0	1(7)	5(36)	0	6(43)
好中球数減少	1(6)	4(22)	1(6)	0	6(33)	4(29)	5(36)	0	0	9(64)
白血球数減少	0	3(17)	0	0	3(17)	2(14)	7(50)	0	0	9(64)
血小板数減少	2(11)	0	1(6)	0	3(17)	3(21)	2(14)	1(7)	0	6(43)
胃腸障害	3(17)	10(56)	0	0	13(72)	6(43)	2(14)	1(7)	0	9(64)
便秘	1(6)	9(50)	0	0	10(56)	1(7)	1(7)	1(7)	0	3(21)
悪心	4(22)	1(6)	0	0	5(28)	2(14)	1(7)	0	0	3(21)
全身障害及び 投与局所様態	4(22)	0	0	0	4(22)	5(36)	0	1(7)	0	6(43)
神経系障害	4(22)	0	0	1(6)	5(28)	1(7)	1(7)	0	0	2(14)
感染症及び 寄生虫症	2(11)	0	0	0	2(11)	1(7)	1(7)	1(7)	1(7)	4(29)
代謝及び 栄養障害	4(22)	1(6)	0	0	5(28)	1(7)	0	0	0	1(7)
眼障害	1(6)	0	0	0	1(6)	0	1(7)	0	0	1(7)

* : 発現頻度が 20%以上の副作用

† : 生命を脅かす又は活動不能に至る。

() 内の数値は発現頻度 (%) を示した。

被験者数及び発現頻度欄、各器官別大分類欄の被験者数及び発現頻度は、発現したすべての副作用に基づき示しているため、表中に示された副作用の合計とは一致しない。

副作用	男性					女性				
	軽度	中等度	重度	生命†	合計 n=18	軽度	中等度	重度	生命†	合計 n=14
呼吸器, 胸郭及び 縦隔障害	0	1(6)	0	0	1(6)	0	0	0	1(7)	1(7)
精神障害	1(6)	1(6)	0	0	2(11)	0	0	0	0	0
心臓障害	1(6)	0	0	0	1(6)	0	0	1(7)	0	1(7)
腎及び尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(7)	1(7)
血液及びリンパ 系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1(7)	1(7)
血管障害	0	0	0	0	0	1(7)	0	0	0	1(7)

* : 発現頻度が 20%以上の副作用

† : 生命を脅かす又は活動不能に至る。

() 内の数値は発現頻度 (%) を示した。

被験者数及び発現頻度欄、各器官別大分類欄の被験者数及び発現頻度は、発現したすべての副作用に基づき示しているため、表中に示された副作用の合計とは一致しない。

表Ⅷ-3 Grade 3 又は 4 の血液学的毒性がみられた被験者数

項目	初回再発の悪性神経腫を対象とした 海外 3 試験 (カプセル剤) n=400		初発の膠芽腫を対象とした海外第Ⅲ相比 較試験* (カプセル剤) n=288	
	女性 (n=152)	男性 (n=248)	女性 (n=103)	男性 (n=185)
ヘモグロビン	12/150 (8%)	8/240 (3%)	0/103 (0%)	0/179 (0%)
リンパ球	78/143 (55%)	104/230 (45%)	-	-
好中球	31/135 (23%)	21/224 (9%)	10/98 (10%)	2/170 (1%)
血小板数	43/147 (29%)	35/240 (15%)	6/103 (6%)	3/179 (2%)

* : 放射線単独療法期及び放射線+テモゾロミド併用療法期

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし (該当する試験を実施しなかった)

(3) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 安全性薬理試験成績

試験項目	動物種/ 系統、細胞	投与 方法	投与量 (mg/m ² 、μg/mL)	性別 (n/群)	特記すべき所見
中枢神経系 一般症状	ラット/SD	経口	25、50、100、 150、200 1クール ^a	F/M (60) ^c	50mg/m ² 以上で体重増加抑制。 200mg/m ² で摂餌量減少。200mg/m ² で休薬期間中に1例死亡。25及び200mg/m ² で休薬期間中の採血時に各1例死亡
	ラット/SD	経口	200、400、 600/800 ^b 1クール ^a	F/M (60) ^c	休薬期間中に200mg/m ² 以上で粗毛、体重増加抑制、400mg/m ² 以上で全身蒼白化、自発運動低下、るい瘦、糞便量減少、円背位、摂餌量減少。休薬期間中に200及び400mg/m ² でそれぞれ1及び18例、600及び800mg/m ² で各15例全例が死亡又は全身状態悪化のため切迫屠殺
	イヌ	経口	25、50、125 1クール ^a	F/M (14) ^c	50mg/m ² で投与開始3及び5日目に、125mg/m ² で1～3日目に嘔吐。休薬期間中に50mg/m ² 以上で歯肉蒼白化、125mg/m ² で体温上昇。125mg/m ² の1例で1日目に嘔吐、休薬期間中に体温上昇、流涎、自発運動低下がみられ、全身状態悪化のため切迫屠殺
	イヌ	経口	200、500、 1,000 1クール ^a	F/M (14) ^c	200mg/m ² 以上で投与開始1日目より嘔吐。200mg/m ² 以上で休薬期間中に自発運動低下、下痢、拒食、体重減少、摂餌量減少、体温上昇、脱水、糞便量減少/無便、便変色。休薬期間中に200mg/m ² 以上で各8例全例が死亡又は全身状態悪化のため切迫屠殺

a: 5日間投与、23日間休薬(1クール)し、投与期間終了翌日(6日目)に雌雄各15例(ラット)又は各3例(イヌ)を剖検のため屠殺した。

b: 雌には200、400、600mg/m²、雄には200、400、800mg/m²を投与した。

c: 雌雄各30例(ラット)又は各7例(イヌ)

試験項目	動物種/ 系統、細胞	投与 方法	投与量 (mg/m ² 、μg/mL)	性別 (n/群)	特記すべき所見
心血管系 血圧、 心電図	無麻酔イヌ	経口	25、50、125 1クール ^a	F/M (14) ^c	作用なし
	無麻酔イヌ	経口	200、500、1,000 1クール ^a	F/M (14) ^c	作用なし
呼吸系	無麻酔イヌ	経口	25、50、125 1クール ^a	F/M (14) ^c	作用なし
	無麻酔イヌ	経口	200、500、1,000 1クール ^a	F/M (14) ^c	作用なし
腎/泌尿器系	ラット/SD	経口	25、50、100、 150、200 1クール ^a	F/M (60) ^c	作用なし
	ラット/SD	経口	200、400、 600/800 ^b 1クール ^a	F/M (60) ^c	400mg/m ² 以上で投与開始 4~5 日目に尿量増加、浸透圧及び電解質減少
	イヌ	経口	25、50、125 1クール ^a	F/M (14) ^c	作用なし
	イヌ	経口	200、500、1,000 1クール ^a	F/M (14) ^c	作用なし
胃腸管系 胃潰瘍 形成	ラット/SD	経口	200	M (6)	作用なし
			インドメタシン 10mg/kg	M (6)	全例に胃潰瘍形成
胃内容物 排出能	ラット/SD	胃内	200	M (6)	47%抑制
			アトロピン 10mg/kg	M (6)	83%抑制
小腸炭末 輸送能	ラット/SD	経口	200	M (6)	作用なし
			アトロピン 10mg/kg	M (6)	50%抑制

a : 5日間投与、23日間休薬（1クール）し、投与期間終了翌日（6日目）に雌雄各15例（ラット）又は各3例（イヌ）を剖検のため屠殺した。

b : 雌には200、400、600mg/m²、雄には200、400、800mg/m²を投与した。

c : 雌雄各30例（ラット）又は各7例（イヌ）

試験項目	動物種/ 系統、細胞	投与 方法	投与量 (mg/m ² 、 μ g/mL)	性別 (n/群)	特記すべき所見
造血器系 及び免疫系 血液学的 検査及び 骨髄検査	ラット/SD	経口	25、50、100、 150、200 1クール ^a	F/M (60) ^c	投与開始5又は15日目に25mg/m ² 以上で好中球減少、50mg/m ² 以上で網赤血球、白血球、リンパ球及び血小板減少、100mg/m ² 以上で赤血球減少。6日目に100mg/m ² 以上で顆粒球/赤芽球比増加
	ラット/SD	経口	200、400、 600/800 ^b 1クール ^a	F/M (60) ^c	200mg/m ² 以上で赤血球、Hb、Ht、白血球、リンパ球、好中球、好酸球及び血小板減少、400mg/m ² 以上で単球減少
	イヌ	経口	25、50、125 1クール ^a	F/M (14) ^c	50mg/m ² 以上で投与開始4日目にリンパ球減少、125mg/m ² で概ね4~12日目に白血球及び好中球減少、16及び18日目に白血球及び好中球増加、8~18日目に血小板減少
	イヌ	経口	200、500、1,000 1クール ^a	F/M (14) ^c	200mg/m ² 以上で投与開始2日目に白血球、リンパ球及び好中球減少、13日目に200mg/m ² で血小板、赤血球、Hb及びHt減少
骨髄細胞の コロニー形 成	ヒト骨髄 単核細胞	<i>in vitro</i>	0.97~11	(8)	顆粒球・マクロファージコロニーの形成を37%抑制する濃度は8例中6例では3.5~8.9 μ g/mL、残り2例では11 μ g/mL以上
免疫細胞の 機能	ヒト末梢血 単核細胞	<i>in vitro</i>	12~97	(3)	各機能に対するIC ₅₀ 値 IL-2に対する増殖応答；約33~約78 μ g/mL NK活性；約78 μ g/mL LAK活性；約14~約78 μ g/mL 付着細胞のCD1b発現；作用なし

a : 5日間投与、23日間休薬（1クール）し、投与期間終了翌日（6日目）に雌雄各15例（ラット）又は各3例（イヌ）を剖検のため屠殺した。

b : 雌には200、400、600mg/m²、雄には200、400、800mg/m²を投与した。

c : 雌雄各30例（ラット）又は各7例（イヌ）

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

静脈内及び経口投与時の毒性については以下の情報が得られている。

- 1) マウスを用いた単回静脈内投与試験：515mg/m²において急性毒性所見は認められなかった。
- 2) イヌを用いた薬物動態試験：¹⁴C-テモゾロミドの 200mg/m²又はテモゾロミドの 40mg/m²を単回静脈内投与したとき、投与動物は忍容性を示し、死亡例は認められなかった。
- 3) マウス、ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性

経口投与時の概略の致死量は、マウスで 1,000mg/m²、ラットで 1,500～2,500mg/m²、イヌで 600mg/m²であり、経口投与時の毒性症状及び死亡は概して遅延性を示し、明らかな雌雄差はなかった。死因は明らかではないが、リンパ系器官、胃腸管、又は雄生殖器等の細胞分裂の比較的速い組織・器官に出血又はうっ血を示唆する変化がみられ、これらの組織・器官の機能低下により全身状態が悪化したことによるものと推察された。単回投与でみられた所見は、他のアルキル化剤でも報告されているものであった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用い、1クール（5日間連続投与後、23日間休薬）、3クール及び6クールの各経口投与試験並びにラット1クール静脈内投与毒性試験を実施した。

血漿中テモゾロミド濃度は投与量の増加に応じた上昇を示し、雌雄差はなく、6クールまで反復投与しても蓄積性はなかった。

<ラット及びイヌを用いた経口投与毒性試験>

ラット及びイヌに共通した本薬の主要な標的器官は、骨髄・リンパ系器官（末梢血白血球及び血小板の減少、骨髄細胞減少、胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ球減少）、胃腸管（嘔吐 [イヌのみ]、便の異常、小腸及び大腸の陰窩壊死）、及び精巣（多核細胞）であり、他のアルキル化剤と同様に細胞分裂が比較的速い組織・器官に強い毒性が認められた。低用量からみられた所見は、嘔吐、末梢血白血球減少又は血小板減少で、反復投与試験の無毒性量はラットで 25mg/m²未満、イヌで 25mg/m²（嘔吐を除く）であった。毒性は概して遅延性であった。1クール投与試験で休薬期間中に全例が死亡した 600～1,000mg/m²（最小致死量の 3～8倍）では、網膜の変性及び壊死もみられた。

1クール投与試験の死亡は、ラットの 200mg/m²以上、イヌの 125mg/m²以上でみられ、本薬による骨髄機能抑制や胃腸管への影響が全身状態の悪化や死亡に関連していると考えられた。また、細菌感染を示す所見（敗血症）もみられ、二次的な影響も考えられた。

標的器官でみられた毒性所見のほとんどは回復性を示したが、精巣についての回復性はみられなかった。精巣への影響は他のアルキル化剤でも報告されている。

<ラット1クール静脈内投与毒性試験>

ラット1クール静脈内投与毒性試験では、25、100又は200mg/m²の用量を5日間静脈内急速投与し、その後23日間の休薬期間を設けた。本試験で認められた毒性所見はいずれも、同じ用量及びスケジュールでテモゾロミド原薬をラットに経口投与した1クール投与毒性試験の成績と同様であった。また、これらの毒性所見は他のアルキル化剤でも認められているものであった。本試験では、脱毛、白血球及び赤血球パラメータの減少、並びに骨髄、胃腸管、胸腺、脾臓、その他のリンパ組織、皮膚及び生殖器における病理組織学的変化がみられ、また、胸腺、脾臓、前立腺及び精巣では重量の減少も認められた。白血球、赤血球、雄性生殖器、皮膚及び脾臓の変化は、休薬期間終了時に低用量群で回復又は回復傾向を示した。

ラット1クール静脈内投与毒性試験におけるテモゾロミドの全身曝露は用量依存的であり、性差はなかつ

た。ラットに 200mg/m² の用量で静脈内急速投与したときの AUC_{0-∞} は、ヒト（外国人）に 200mg/m² の用量を 90 分間持続投与したときの AUC_{0-∞} 推定値より約 2.3 倍高かった。このことから、臨床推奨用法・用量における全身曝露よりも高い状況下において、経口投与の場合と同様の毒性を示すことが確認された。経口投与による 1 クール投与試験と同様、静脈内投与試験においても 25mg/m² の用量から胸腺、脾臓、精巣及び精巣上体に病理組織学的変化が認められたため、無毒性量は得られなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を経口投与で実施した。ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、50mg/m² から親動物の摂餌量減少を伴う体重の増加抑制又は減少がみられ、着床後の胚死亡が観察された。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、ラット母動物で 25mg/m² から体重増加抑制及び摂餌量減少、ラット及びウサギとも胎児では 50mg/m² から体重増加抑制あるいは胚・胎児死亡及び奇形（横隔膜ヘルニア、小眼球、脳の異常、頭部、中軸骨格、尾及び四肢の多様な骨格異常等）がみられた。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物で 25mg/m² から体重増加抑制及び摂餌量減少、出生児では 75mg/m² から生存率低下、体重の減少又は増加抑制、発育遅延及び奇形がみられた。

(4) その他の特殊毒性

< 遺伝毒性 >

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験でいずれも陽性を示し、他のアルキル化剤と同様に遺伝毒性が認められた。

< がん原性 >

ラット 3 及び 6 クール投与試験では腫瘍がみられた。最も高頻度にみられたのは乳癌であった。乳癌は、3 クール投与試験の 200mg/m²、6 クール投与試験の 25mg/m² 以上で、特に雌で多く認められた。その他、6 クール投与試験の 125mg/m² では皮膚の角化棘細胞腫及び基底細胞腺腫、少数例で間葉系腫瘍の線維肉腫、悪性シュワン細胞腫、子宮内膜間質肉腫、肉腫、血管肉腫及び線維腫がみられた。

これらの腫瘍の多くについては自然発生することや他のアルキル化剤を含む抗腫瘍剤で報告されている。テモゾロミドやダカルバジン (DTIC) は、MTIC (5- [(1*Z*)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl] -1*H*-imidazole-4-carboxamide) を経て活性代謝物のメチルジアゾニウムイオンへ生体内変換された後に、DNA をメチル化（アルキル化）する。このうち、グアニンの 0⁶ 位のメチル化は、テモゾロミドの抗腫瘍作用に関連するとともに、遺伝毒性及び発がん性に関係すると考えられている。しかしながら、0⁶-メチルグアニンは 0⁶-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ (MGMT) によって修復されるため、この MGMT 修復酵素の活性の違いが感受性の違いに影響すると考えられている。ラットは MGMT 活性が相対的に低いことに加えて、特にテモゾロミドの反復投与試験の投与開始時期に相当する 50 日齢付近の雌の乳腺では、MGMT 活性が低く影響を受け易い時期であったため、腫瘍が高頻度に誘発されたと考えられた。

イヌの反復投与試験では、腫瘍及び前がん病変を示す所見はみられなかった。

< 皮膚感作性 >

モルモットを用いて閉鎖貼付法により検討したが、感作性は認められなかった。

<局所刺激性>

注射剤の局所刺激性を評価するため、ラットにおける注射部位疼痛試験及び皮下投与刺激性試験、ウサギにおける筋肉内投与及び静脈内投与刺激性試験を実施した。ラット注射部位疼痛試験では、テモゾロミド注射剤の投与後に一過性のごく軽度の疼痛反応が認められたが、その程度は比較対照として用いたセフォキシチン注射剤よりも弱かった。また、ラットにおける皮下投与刺激性試験では、本剤による刺激性がみられたが、その所見の程度もセフォキシチン注射剤に比べて弱かった。

ウサギにおける一連の局所刺激性試験では、プラセボ及びテモゾロミド注射剤による刺激性がみられた。即ち、両投与群で静脈内投与時にライジング反応あるいは異常発声が認められ、また、筋肉内投与により、投与後に刺激性変化がみられた。これらの刺激性は比較対照として用いたセフォキシチンと同程度であった。

また、ウサギを用いた追加試験として、プラセボ注射剤とダカルバジン注射剤とを比較する静脈内投与試験を実施した。プラセボ注射剤とダカルバジン注射剤の両投与群では、投与時のライジング反応及び異常発声の発生頻度は同様であったが、注射部位に肉眼的所見は認められなかった。病理組織学的検査では、全ての所見のごく軽度であり、肉眼的所見が認められなかったことから、刺激は一過性であり、持続しないものと考えられた。

<溶血性>

テモゾロミド注射剤の投与時に溶血の危険性がないことを確認するため、ラット及びヒトの血液を用いた *in vitro* 溶血性試験を実施した。その結果、ごく軽度の溶血が認められたが、その程度から臨床上意義がある変化とは考えられなかった。また、ラット 1 クール静脈内投与毒性試験の血液学的検査及び尿検査においても、溶血を示唆する変化はなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：テモダール®点滴静注用 100mg 毒薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：テモゾロミド 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：4年（安定性試験結果に基づく）

使用期限：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

- ・本剤を調製する際、手袋を使用すること。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合、直ちに水及び石鹼で洗うこと。また本剤はクローズドシステムにおいて調製されることが望まれるが、このような設備を有さない施設では、手袋の使用に加え、ディスポーザブルのガウン、マスク、キャップ、ゴーグルを着用し調製すること。
- ・本剤は室温（約 25℃）で注射用水にて用時溶解し、必要に応じて生理食塩液にて希釈して用いることができる。調製後は 14 時間以内に投与を終了すること。また、残液は使用しないこと。
- ・溶解後、溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

再審査の結果、承認条件を満たした。

6. 包装

テモダール®点滴静注用 100mg：1 バイアル

7. 容器の材質

表 X-1 容器の種類と材質

容器の種類	容器の材質
バイアル	ガラス瓶
ゴム栓	ブROMOPチルゴム
シール	アルミニウム
箱	紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分：テモダール®カプセル 20mg、100mg

同効薬：ダカルバジン、プロカルバジン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、インターフェロン ベータ、ラニムスチン、ニムスチン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、カルムスチン

9. 国際誕生年月日

1999年1月26日（欧州）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2010年1月20日

承認番号：22200AMX00235000

11. 薬価基準収載年月日

2010年4月16日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2019年2月21日

再発又は難治性のユーイング肉腫の効能・効果及び用法・用量の追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：平成30年3月29日

再審査結果：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。（「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし）

14. 再審査期間

残余期間 2016年7月25日満了

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

表 X-2 コード一覧

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
テモダール®点滴静注用 100mg	119821802	4219404 D 1027	621982101

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 西川 亮 ほか：癌と化学療法 2006, 33, 1279 《93761》
- 2) Yung WK, et al. : J Clin Oncol 1999, 17, 2762 《93792》
- 3) Stupp R, et al. : N Engl J Med 2005, 352, 987 《93771》
- 4) Rudek MA, et al. : Pharmacotherapy 2004, 24, 16 《93768》
- 5) Brada M, et al. : Br J Cancer 1999, 81, 1022 《93790》
- 6) Hammond LA, et al. : J Clin Oncol 1999, 17, 2604 《93793》
- 7) Brock CS, et al. : Cancer Res 1998, 58, 4363 《93784》
- 8) Stupp R, et al. : J Clin Oncol 2002, 20, 1375 《93775》
- 9) Yung WK, et al. : Br J Cancer 2000, 83, 588 《93786》
- 10) *In vitro*におけるヒト腫瘍由来細胞株の増殖に対する作用 (社内資料) 《93779》
- 11) D' Atri S, et al. : Mol Pharmacol 1998, 54, 334 《93763》
- 12) *In vitro*細胞増殖抑制作用/*in vivo*抗腫瘍作用 (社内資料) 《93783》
- 13) Wedge SR, et al. : Br J Cancer 1996, 73, 482 《93769》
- 14) van Rijn J, et al. : Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, 47, 779 《93785》
- 15) Diez BD, et al. : Cancer Chemother Pharmacol 2010, 65, 727 《117567》
- 16) Aoki T, et al. : Int J Clin Oncol 2007, 12, 341 《95868》
- 17) 肝細胞癌患者における血中動態 (海外試験) (社内資料) 《93787》
- 18) Jen JF, et al. : Pharm Res 2000, 17, 1284 《93767》
- 19) Estlin EJ, et al. : Br J Cancer 1998, 78, 652 《93765》
- 20) 母集団薬物動態試験 (海外試験) (社内資料) 《93781》
- 21) Baker SD, et al. : Clin Cancer Res 1999, 5, 309 《93766》
- 22) Reyderman L, et al. : Xenobiotica 2004, 34, 487 《93774》
- 23) Ostermann S, et al. : Clin Cancer Res 2004, 10, 3728 《93791》
- 24) 脳脊髄液中への移行 (海外試験) (社内資料) 《93782》
- 25) Denny BJ, et al. : Biochemistry 1994, 33, 9045 《93789》
- 26) 排泄 排泄率 (海外試験) (社内資料) 《130053》
- 27) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書
(テモゾロミド：再発・難治性ユーイング肉腫)
- 28) Su YW, et al. : J Neurooncol 2005, 71, 315 《93772》
- 29) 好中球減少・血小板減少の年齢別頻度 (海外試験) (社内資料) 《93777》
- 30) Doyle TJ, et al. : J Clin Oncol 2005, 23, 125s 《93773》
- 31) ラット反復投与毒性試験 (社内資料) 《93778》
- 32) イヌ反復投与毒性試験 (社内資料) 《93776》

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

テモダール®点滴静注用 100mg は、アメリカ、カナダ、ドイツで発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類ではカテゴリーDに分類される。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠を避けるよう指導すること。[ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形 (50mg/m²/日) が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[安全性は確立していない。]

表 XII-1 海外における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する記載

	記載内容
米国の添付文書 (2019年11月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on its mechanism of action [<i>see Clinical Pharmacology (12.1)</i>] and findings from animal studies, TEMODAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Available postmarketing reports describe cases of spontaneous abortions and congenital malformations, including polymalformations with central nervous system, facial, cardiac, skeletal, and genitourinary system anomalies with exposure to TEMODAR during pregnancy. These cases report similar adverse developmental outcomes to those observed in animal studies. Administration of TEMODAR to rats and rabbits during the period of organogenesis caused numerous external, internal, and skeletal malformations at doses less than the maximum human dose based on body surface area (<i>see Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Five consecutive days of oral administration of temozolomide at doses of 75 and 150 mg/m² (0.38 and 0.75 times the human dose of 200 mg/m²) in rats and rabbits, respectively, during the period of organogenesis (Gestation Days 8-12) caused numerous malformations of the external and internal organs and</p>

skeleton in both species. In rabbits, temozolomide at the 150 mg/m² dose (0.75 times the human dose of 200 mg/m²) caused embryoletality as indicated by increased resorptions.

8.2 Lactation

There are no data on the presence of TEMODAR or its metabolites in human milk, the effects on a breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions, including myelosuppression from temozolomide in the breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with TEMODAR and for at least 1 week after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating TEMODAR [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

Females

TEMODAR can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TEMODAR and for at least 6 months after the last dose.

Males

Because of the potential for embryofetal toxicity and genotoxic effects on sperm cells, advise male patients with pregnant partners or female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with TEMODAR and for at least 3 months after the final dose [*see Use in Specific Populations (8.1), Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Advise male patients not to donate semen during treatment with TEMODAR and for at least 3 months after the final dose.

Infertility

TEMODAR may impair male fertility [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*]. Limited data from male patients show changes in sperm parameters during treatment with TEMODAR; however, no information is available on the duration or reversibility of these changes.

表 XII-2 海外における妊婦への投与（オーストラリア分類）

	分類
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2021年4月)	D

<参考：分類の概要>

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

- (1) 悪性神経膠腫について、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。[国内における使用経験が少ない。]
- (2) 再発又は難治性のユーイング肉腫について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児における安全性は確立していない。[使用経験がない。]

表 XII-3 海外における小児等への投与に関する記載

	記載内容
米国の添付文書 (2019年11月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of TEMODAR have not been established in pediatric patients. Safety and effectiveness of TEMODAR capsules were assessed, but not established, in 2 open-label studies in pediatric patients aged 3 to 18 years. In one study, 29 patients with recurrent brain stem glioma and 34 patients with recurrent high-grade astrocytoma were enrolled. In a second study conducted by the Children's Oncology Group (COG), 122 patients were enrolled, including patients with medulloblastoma/PNET (29), high grade astrocytoma (23), low grade astrocytoma (22), brain stem glioma (16), ependymoma (14), other CNS tumors (9), and non-CNS tumors (9). The adverse reaction profile in pediatric patients was similar to adults.
欧州 SPC (2021年7月)	<i>Paediatric population</i> In patients 3 years of age or older, TMZ is only to be used in recurrent or progressive malignant glioma. Experience in these children is very limited (see sections 4.4 and 5.1). The safety and efficacy of TMZ in children under the age of 3 years have not been established. No data are available.

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

