

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方 注射用テモゾロミド

テモダール® 点滴静注用 100mg
TEMODAL® Infusion 100mg

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 100 mg：1バイアル中日本薬局方 テモゾロミド 104.5 mg 含有（日本薬局方「注射用水」41 mLで溶解した溶液 40 mLに含まれる量として 100 mg）
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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2010年5月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社 販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7702 医療関係者向けホームページ https://www.ohara-ch.co.jp

本IFは2024年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	14
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	21
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	21
1. 販売名	3	2. 薬理作用	21
2. 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	29
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移	29
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ	32
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 吸収	33
III. 有効成分に関する項目	4	5. 分布	33
1. 物理化学的性質.....	4	6. 代謝.....	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. 排泄	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	8. トランスポーターに関する情報.....	36
IV. 製剤に関する項目	6	9. 透析等による除去率	36
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者	36
2. 製剤の組成.....	6	11. その他	37
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	38
4. 力価.....	6	1. 警告内容とその理由	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 禁忌内容とその理由	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	38
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	39
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	5. 重要な基本的注意とその理由.....	39
9. 溶出性.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	40
10. 容器・包装.....	9	7. 相互作用	42
11. 別途提供される資材類.....	9	8. 副作用	42
12. その他.....	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
		10. 過量投与	49

11. 適用上の注意.....	49	XI. 文 献.....	58
12. その他の注意.....	50	1. 引用文献.....	58
IX. 非臨床試験に関する項目.....	51	2. その他の参考文献.....	59
1. 薬理試験.....	51	XII. 参考資料.....	60
2. 毒性試験.....	53	1. 主な外国での発売状況.....	60
X. 管理的事項に関する項目.....	56	2. 海外における臨床支援情報.....	61
1. 規制区分.....	56	XIII. 備 考.....	64
2. 有効期間.....	56	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	64
3. 包装状態での貯法.....	56	2. その他の関連資料.....	64
4. 取扱い上の注意.....	56		
5. 患者向け資材.....	56		
6. 同一成分・同効薬.....	56		
7. 国際誕生年月日.....	56		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	56		
9. 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.....	56		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	57		
11. 再審査期間.....	57		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	57		
13. 各種コード.....	57		
14. 保険給付上の注意.....	57		

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 カ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 カ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。なお、2018 年 3 月に「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」との再審査結果が公示された。

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。

* AA : anaplastic astrocytoma

GBM : glioblastoma multiforme

2. 製品の治療学的特性

- 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。(29-30 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- [(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl] - 1H -imidazole-4-carboxamide (MTIC) に変換する。MTIC は速やかにメチルジアズニウムイオンと

I. 概要に関する項目

副産物である 5-Amino-1*H*-imidazole-4-carboxamide (AIC) に分解され、このメチルジアジ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。(21、35 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。(15-19 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。(42-43 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。(45-48 頁)

3. 製品の製剤学的特性

テモゾロミドは加水分解を受け易いことから、注射用水にて用時溶解する凍結乾燥製剤として開発された。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	作成していない
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	作成していない
最適使用推進ガイドライン	作成していない
保険適用上の留意事項通知	作成していない

2018 年 9 月に再発又は難治性のユーイング肉腫の適応拡大について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2019 年 2 月に承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2010 年 1 月、「悪性神経膠腫」での製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査(全例調査)及び製造販売後臨床試験の実施により 2279 症例のデータを集積したことから、2018 年 3 月承認条件が解除となった(「V. 5. (6)2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照)。

「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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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 100 mg

(2) 洋名

TEMODAL® Infusion 100 mg

(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）

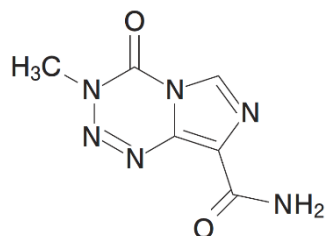
Temozolomide（JAN）

temozolomide（INN）

(3) ステム（stem）

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）又は本質

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

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結晶性の粉末又は粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解性

テモゾロミドの各種溶媒に対する溶解性 (20°C)

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

テモゾロミドの水溶液に対する溶解性 (20°C)

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
pH2.1 緩衝液*	3.3	溶けにくい
pH3.9 緩衝液*	3.0	溶けにくい
pH5.6 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

180°C (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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(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°Cで60ヵ月又は25°C/60%RHで24ヵ月保存したとき、安定であった。

テモゾロミドの安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	4°C	—	—	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°C	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°C	—	—	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°C	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	—	—	白色蛍光灯ランプ 近紫外蛍光灯ランプ	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
測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、含量等

苛酷試験（40°C、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. 5. 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、定量法

確認試験法

日局「テモゾロミド」による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

日局「テモゾロミド」による。

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

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

本剤は白色～微紅色又は淡黄褐色の粉末で、用時溶解して用いる注射剤である。注射用水 41 mL で溶解したときの溶状、pH 及び浸透圧比は以下のとおりである。

販売名	テモダール®点滴静注用 100 mg
溶状	澄明
pH	3.0～4.5
浸透圧比	約 0.9 (生理食塩液に対する比)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 3.0～4.5

浸透圧比 : 約 0.9 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

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）の含量及び添加剤

販売名	テモダール®点滴静注用 100 mg	
有効成分	日本薬局方 テモゾロミド	
1 バイアル中の分量 ^{注)}	104.5 mg	
添加剤 (1 バイアル中の 分量)	D-マンニトール	627 mg
	L-トレオニン	167 mg
	ポリソルベート 80	125 mg
	その他	クエン酸ナトリウム水和物、塩酸を含有する。

注) 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」41 mL で溶解した溶液 40 mL に含まれる量はテモゾロミドとして 100 mg (テモゾロミド濃度は 2.5 mg/mL) である。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

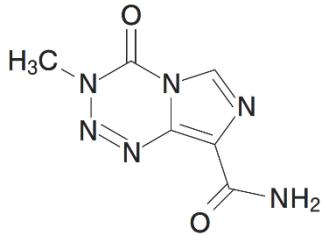
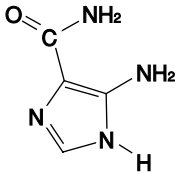
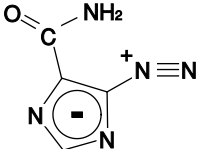
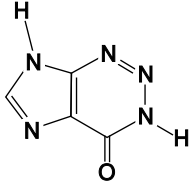
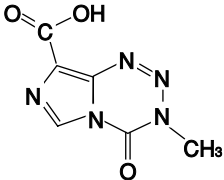
4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

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	

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

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°C (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°C	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°C	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°C	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 200 W・h/m ²	変化を認めなかった

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 注射液の調製法及び投与方法

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 溶解後の安定性

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

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

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

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

IV. 製剤に関する項目

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

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

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

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル： ガラス瓶

ゴム栓： プロモブチルゴム

シール： アルミニウム

箱： 紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

- 悪性神経腫
- 再発又は難治性のユーイング肉腫

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈効能共通〉

下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。

〈悪性神経腫〉

初発の悪性神経腫の場合：

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 mg/m²（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/m²（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 mg/m²に増量することができる。

再発の悪性神経腫の場合：

通常、成人ではテモゾロミドとして150 mg/m²（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/m²に増量することができる。

〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉

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 mg/m²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。

（解説）

薬剤投与時の注意

- ・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。
- ・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。
- ・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。

（「VIII. 11. 適用上の注意」14.2の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 注射剤の用法及び用量の設定経緯

テモゾロミド製剤については、カプセル剤が承認されている。注射剤の申請に際して、成人（外国人）の原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした「注射剤（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」（P02467 試験）を実施した。その結果、注射剤の 90 分間静脈内投与とカプセル剤の経口投与の生物学的同等性が確認され、両製剤は治療学的に同等であると判断された。

以上により、本剤（テモゾロミド注射剤）の用法及び用量については静脈内投与時間を 90 分間とし、カプセル剤と同様に上記の通り設定した。

（「VII. 1. (2)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（P02467 試験）>」の項参照）

2) カプセル剤承認時の用法及び用量の設定経緯

○悪性神経膠腫

<放射線照射との併用における用法及び用量の設定根拠>

放射線照射との併用における本剤の用法及び用量（1 回 75 mg/m²を 1 日 1 回連日 42 日間）及び放射線照射量は、EORTC（European Organization for Research and Treatment of Cancer）が実施した第 III 相比較試験（本剤＋放射線照射と放射線照射単独との比較試験：P00458 試験）に基づいている。

このうち、放射線照射時に併用する用量である 75 mg/m²/日の根拠は、Brock らが実施した第 I 相試験によった²⁾。この試験では、24 例の難治性がん患者（うち 17 例は神経膠腫）を対象とし、本剤を 1 日 1 回、6～7 週間反復経口投与した際の最大許容量（MTD）を検討した。その結果、高度の骨髄抑制（CTD Grade4）が 100 mg/m²/日で発症し、85 mg/m²/日でも認められたため（MTD）、さらに減量が必要であったが、75 mg/m²/日投与により 7 週間の連日投与が可能となった。この試験で局所放射線照射の併用時における推奨投与量は 75 mg/m²/日、最長投与期間は 7 週間とされた。この用法及び用量は、膠芽腫に対する初発時の治療において放射線療法と併用できるものである。

また、Stupp ら³⁾は第 II 相臨床試験を実施し、放射線照射時に最高 42 日間本剤を併用し、その後本剤単独投与を行う用法及び用量が安全であることを確認した。

第 III 相臨床試験（P00458 試験）においても、本剤と局所放射線療法との併用の場合には、放射線療法 60Gy＋本剤 75 mg/m²/日の 42 日間連日経口投与、その後本剤 100、150 又は 200 mg/m²/日を 28 日間の治療クールあたり 5 日間経口投与し、6 クール実施（RT 施行 4 週間後に開始）、と設定されたので、本申請においてもこれに準じて併用投与の後に 4 週間の休薬期間を置いて単剤投与を実施することとした。

<単剤投与における用法及び用量の設定根拠>

単剤投与の用法及び用量では、28 日を 1 クールとして、150 mg/m²/日を開始用量とし、1 日 1 回連日 5 日間経口投与後に 23 日間休薬するとしている。また、第 2 クール以降の用量は、血液検査での毒性により増量又は減量するとしている。ただし、局所放射線照射との併用後の単剤投与の場合、150 から 200 mg/m²への増量が可能であるのは第 2 クール開始時のみである。

この用法及び用量の設定根拠として用いたのは、主として国内で実施した初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象とした第 II 相臨床試験（JPC-02-351-21 試験）である。

本試験で用いた用量は、被験者の臨床的利益及び安全性の確保の観点から設定した。開始用量とした 150 mg/m²/日は、化学療法既治療患者において腫瘍縮小効果を有することが確認されている。また、第 2 クール以降の投与量は、前クールでの好中球数及び血小板数の最低値に基づき 100、150、

V. 治療に関する項目

200 mg/m²/日のいずれかで調整するものとした。この場合、用量調整基準は既に本剤が承認されている米国の添付文書に準じて設定している。

(用量調整設定基準については「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

○再発又は難治性のユーイング肉腫

本剤/イリノテカン投与は審査時、欧米6ヵ国において承認されていないものの、海外のガイドライン等で再発又は難治性のユーイング肉腫に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。本邦では「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて医学薬学上公知と判断された。用法及び用量については、下記の点を踏まえて、本剤及びイリノテカンの国内電子添文で注意喚起されている事項について引き続き注意喚起が行われ、がん化学療法の治療に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の再発又は難治性のユーイング肉腫患者に対して、イリノテカンとの併用において本剤 100 mg/m²/日を連日 5 日間投与 (1 サイクル 21 日以上) する用法及び用量が忍容可能とされた。

- ・海外臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本剤及びイリノテカンの国内電子添文で既に注意喚起されている事象であること。
- ・本邦で既に承認されている用法及び用量と比較して、イリノテカンとの併用において本剤 100 mg/m²を連日 5 日間投与 (1 サイクル 21 日以上) する用法及び用量では一部の Grade 3 以上の有害事象の発現率が上昇する傾向が認められるものの、いずれも本剤及びイリノテカンの国内電子添文で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、イリノテカンの投与量を調節することにより対応可能と考えられること。
- ・日本人患者に対する本剤/イリノテカン投与についての臨床使用実態調査の結果、新たな安全性上の懸念は示されていないこと。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈悪性神経膠腫〉

7.1 初発の悪性神経膠腫の場合

7.1.1 放射線照射との併用時

(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。

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

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

項目	継続基準	休薬基準	中止基準
好中球数	1,500/mm ³ 以上	500/mm ³ 以上、 1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満
血小板数	100,000/mm ³ 以上	10,000/mm ³ 以上、 100,000/mm ³ 未満	10,000/mm ³ 未満
非血液学的な副作用 ^{注)} (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) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

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

V. 治療に関する項目

7.1.2 放射線照射後の単剤投与時

- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
- ・好中球数が 1,500/mm³ 以上
 - ・血小板数が 100,000/mm³ 以上
- (2) 第1クールの期間中、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 200 mg/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。
- ・好中球数の最低値が 1,500/mm³ 以上
 - ・血小板数の最低値が 100,000/mm³ 以上
 - ・脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度が Grade 2（中等度）以下
- (3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、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。
- (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 50 mg/m² 減量とすること。
- ・好中球数の最低値が 1,000/mm³ 未満
 - ・血小板数の最低値が 50,000/mm³ 未満
 - ・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
- (5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。
- ・脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 4 の非血液学的な副作用が出現した場合
 - ・100 mg/m²/日未満に減量が必要となった場合
 - ・脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じ Grade 3 の非血液学的な副作用が再度出現した場合

7.2 再発の悪性神経膠腫の場合

- 7.2.1 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。
- ・好中球数が 1,500/mm³ 以上
 - ・血小板数が 100,000/mm³ 以上
- 7.2.2 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 200 mg/m²/日に増量することができる。
- ・好中球数の最低値が 1,500/mm³ 以上
 - ・血小板数の最低値が 100,000/mm³ 以上
- 7.2.3 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。
- 7.2.4 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 50 mg/m² 減量とすること。
- ・好中球数の最低値が 1,000/mm³ 未満
 - ・血小板数の最低値が 50,000/mm³ 未満
 - ・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
- 7.2.5 100 mg/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。

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

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」の項参照）。

V. 治療に関する項目

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。

7.1 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及び用量を基に設定した。

7.2 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及び用量を基に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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 (P02466 試験)	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 (P02467 試験)	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 例を対象に、カプセル剤 500、750、1,000 mg/m²を各群 3 例に単回経口投与し、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 750 mg/m²、DLT は 1,000 mg/m²投与時の骨髓機能抑制であった。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⁾。

<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 例を対象に、カプセル剤 100、150、200、250 mg/m²を各群 3 例とし、うち 2 例に 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 200 mg/m²であり、DLT は 250 mg/m²投与時の骨髓機能抑制であった。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、骨髓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 例を対象とした試験では、MTD は 150 mg/m²であり、DLT は 200 mg/m²投与時の骨髓機能抑制であった。前治療の内容・程度にかかわらず、MTD は 150 mg/m²であった⁶⁾。

V. 治療に関する項目

②連日経口投与での検討

進行性癌患者 24 例を対象に、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 100 mg/m² 及び 85 mg/m² で認められた。75 mg/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²⁾。

注) カプセル剤の用法及び用量は以下のとおりである。

〈悪性神経膠腫〉

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 75 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150 mg/m² を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200 mg/m² に増量することができる。

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 150 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200 mg/m² に増量することができる。

〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉

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 mg/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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈単剤試験〉

①単独経口投与での成績 (国内第 II 相臨床試験)⁷⁾

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 (JPC-02-351-21 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。用いた用法及び用量は 28 日を 1 クールとし、初回投与量としてカプセル剤 1 回 150 mg/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 200 mg/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。主要評価項目を 6 クール施行した際の総合的腫瘍縮小効果、副次評価項目を腫瘍縮小効果等として検討した。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、国内臨床試験の総合的腫瘍縮小効果は 31% であった。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。

「V. 5. (4) 1) ②単独経口投与での成績 (海外第 II 相臨床試験)」の項参照

V. 治療に関する項目

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ヵ月生存率 95%信頼区間
国内第Ⅱ相 臨床試験 (JPC-02-351- 21 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%

安全性解析対象例 32 例中副作用は 31 例 (97%) に副作用が認められた。主な副作用は、リンパ球減少 15 例 (47%)、好中球減少 15 例 (47%)、便秘 13 例 (41%)、血小板数減少 9 例 (28%)、悪心 8 例 (25%) であった (カプセル剤承認時)。

②単独経口投与での成績 (海外第Ⅱ相臨床試験)⁸⁾

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 (C/I94-123 試験) を実施した。用いた用法及び用量は 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 150 mg/m²を、化学療法未治療群では 1 回 200 mg/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 200 mg/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。主要評価項目を 6 ヶ月の無増悪生存、安全性、副次評価項目を全生存期間等として検討した。投与は最長 2 年間にわたって実施された。その結果、PFS は 5.4 ヶ月であった。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。

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ヵ月生存率 95%信頼区間
海外第Ⅱ相 臨床試験 (C/I94-123 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%

安全性解析対象例 158 例中 153 例 (97%) に有害事象^{注)}が認められた。主な有害事象^{注)}は、悪心 84 例 (53%)、嘔吐 66 例 (42%)、頭痛 65 例 (41%)、疲労 54 例 (34%)、便秘 52 例 (33%)、痙攣 36 例 (23%) であった (カプセル剤承認時)。

注) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

V. 治療に関する項目

③放射線との併用療法（海外臨床試験）

初発の膠芽腫患者 64 例を対象とし、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。主要評価項目を安全性、副次評価項目を全生存期間として検討した。放射線療法 60Gy+カプセル剤 75 mg/m²の 6 週間連日経口投与、その後カプセル剤単独にて、200 mg/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³⁾。

<比較試験>

④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（海外第Ⅱ相臨床試験）⁹⁾

膠芽腫の初回再発が組織学的に確認された患者 225 例を対象に、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 200 mg/m²/日（化学療法歴のない場合）、150 mg/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 1 回 100、150、又は 200 mg/m²とし、投与期間は 24クール（24ヵ月）とした。一方、プロカルバジン投与群は 150 mg/m²/日（化学療法歴のない場合）、125 mg/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。主要評価項目を 6ヵ月の無増悪生存（Progression-Free Survival : PFS）率及び安全性、副次評価項目を全生存期間（Overall Survival : OS）等上記の用法及び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ヵ月の 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 ヵ月、プロカルバジン群で 1.97 ヵ月であり、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ヵ月の 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。

⑤放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外第Ⅲ相臨床試験）^{10), 11)}

初発の膠芽腫と診断された患者 573 例を対象に、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（P00458 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 75 mg/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 150 mg/m²、第 2クール以降は、100、150 又は 200 mg/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。主要評価項目を全生存期間（Overall Survival : OS）、副次評価項目を無増悪生存（Progression-Free Survival : PFS）期間等として、本剤と局所放射線併用療法の有効性及び安全性について検討した。

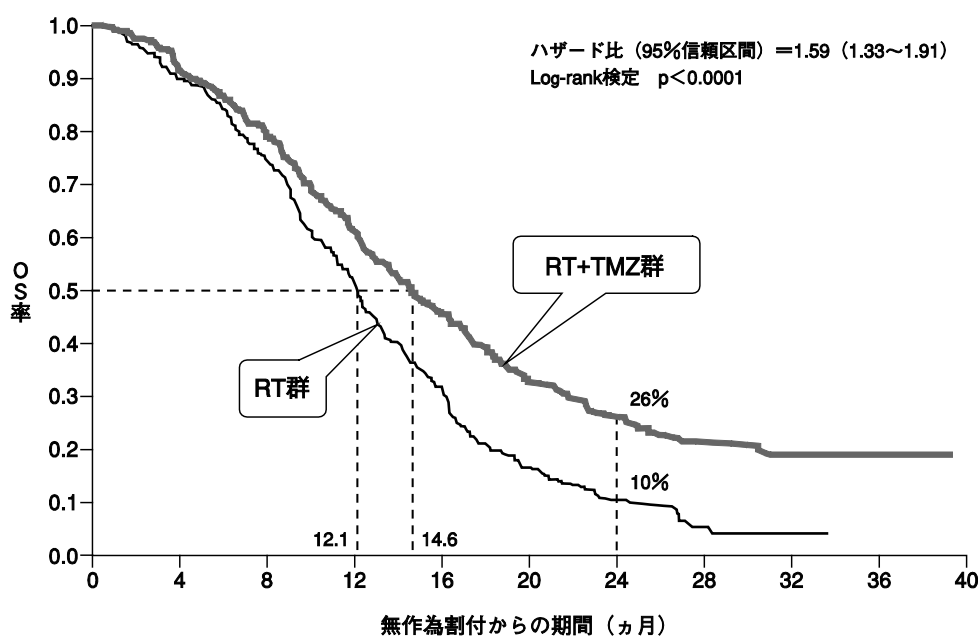
局所放射線療法との併用期間中はニューモシスチス肺炎に対する予防処置（ペントミジンの吸入又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤の投与）を全例で実施し、リンパ球減少が認められた患者には、これが回復する（CTC Grade 1 以下）まで予防処置を継続することとした。なお、

V. 治療に関する項目

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、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ヵ月、放射線単独群で12.1ヵ月であった ($p < 0.0001$)。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、PFS期間の中央値はカプセル剤との併用群で6.9ヵ月、放射線単独群で5.0ヵ月であった ($p < 0.0001$)。

安全性解析対象例288例中266例(92%)に有害事象^{注2)}が認められた。主な有害事象は、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(カプセル剤承認時)。



海外第Ⅲ相臨床試験で認められた有害事象^{注1)} (288例)

	10%以上	10%未満 ^{注2)}
全身症状		発熱、悪寒
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上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、Al-P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

V. 治療に関する項目

	10%以上	10%未満 ^{注2)}
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、剥脱性皮膚炎
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、口腔カンジダ症、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、深部静脈血栓症

放射線照射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1)}、^{注2)}

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、深部静脈血栓症、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1) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

注2) 2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<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

V. 治療に関する項目

滴静注用への切り替え症例 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調査・試験の概要

「悪性神経膠腫」での承認条件に基づき、上記特定使用成績調査を実施した。

(7) その他

該当資料なし

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

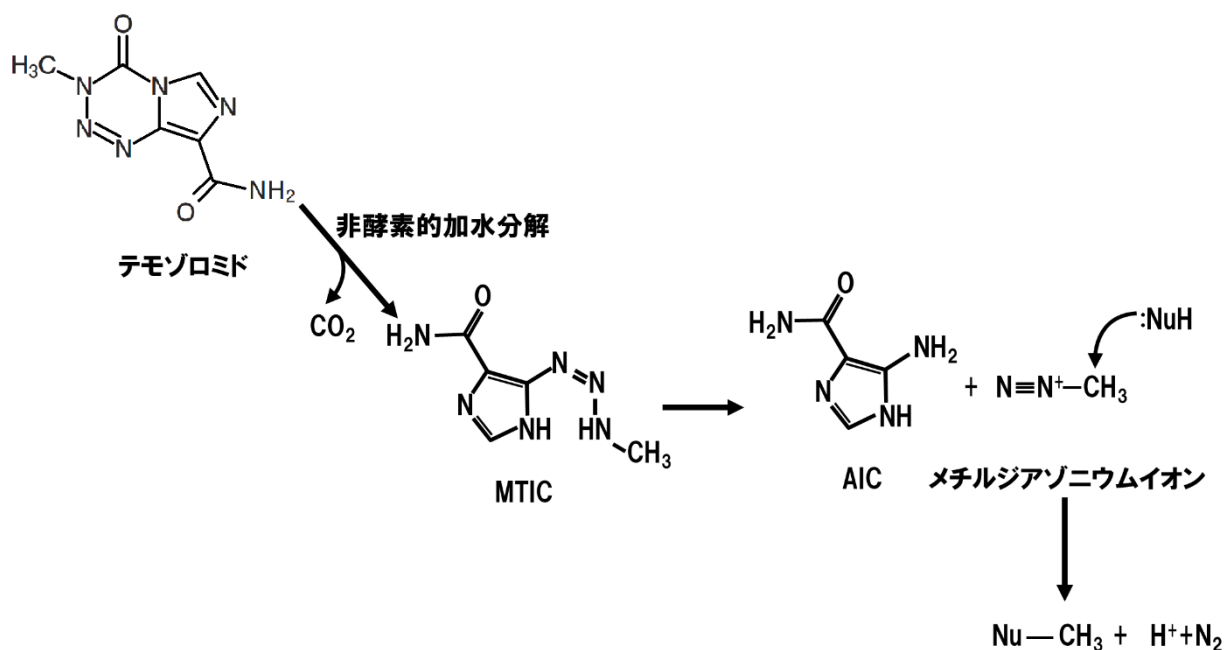
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

テモゾロミドは一価アルキル化薬であり、生理的 pH 条件下で非酵素的に MTIC に分解され、メチルジアゾニウムイオンとなる。メチルジアゾニウムイオンは DNA のグアニンの 6 位の酸素原子をメチル化することにより DNA 損傷を引き起こし、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導することにより細胞増殖抑制作用を示す (*in vitro*)^{12),13)}。

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^{14),15)}。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。



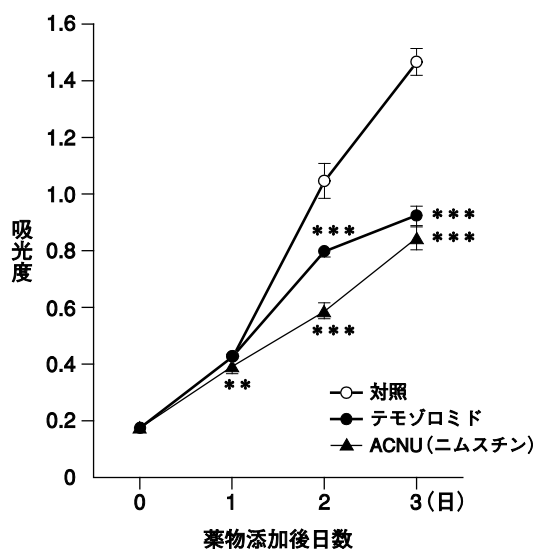
テモゾロミドの MTIC、メチルジアゾニウムイオンへの変換反応

(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¹⁶⁾。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^{16),17)}。



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)。

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

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。

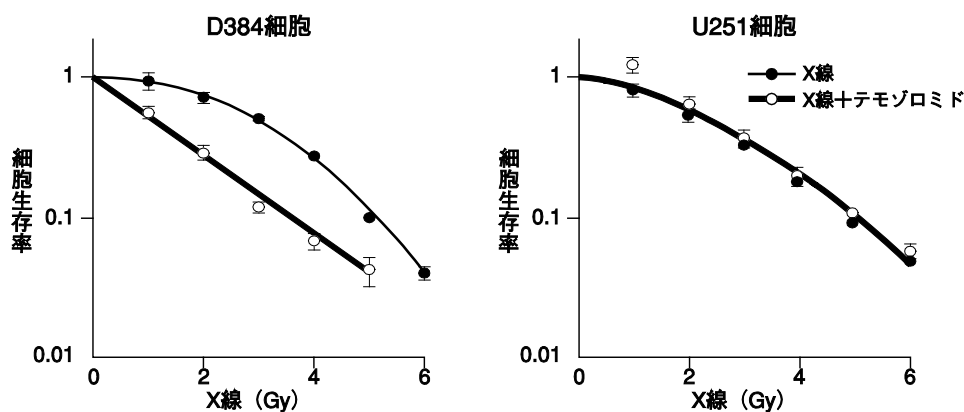
VI. 薬効薬理に関する項目

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^{注)} 又はそれ以上に増強することが示された¹⁸⁾。



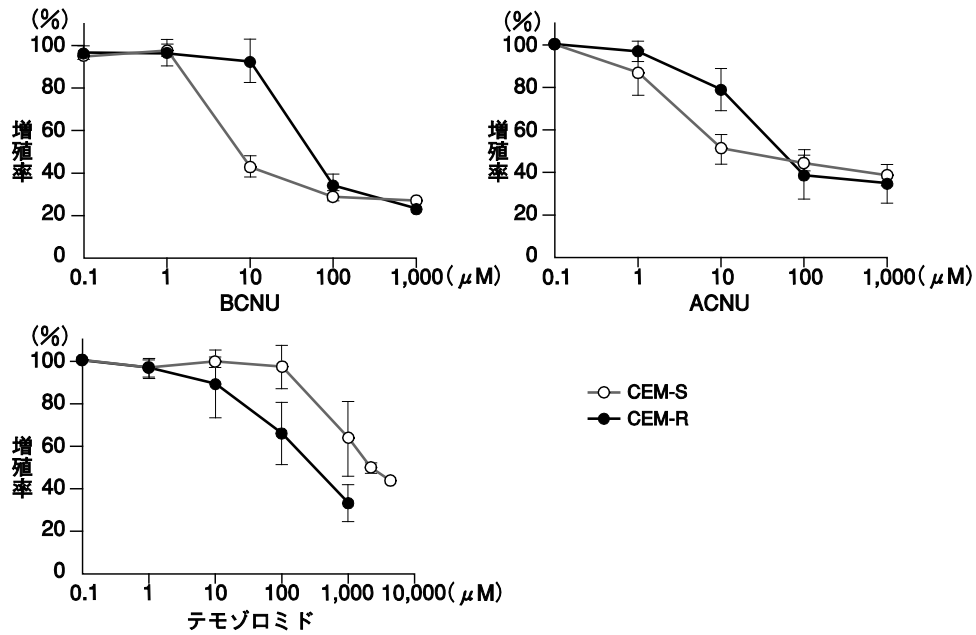
各点は平均値±S.E.を示す。

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ので、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。

VI. 薬効薬理に関する項目



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 \pm S.D.を示す。
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>

a) U87MG 細胞

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、14.7 mg/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¹⁹⁾。

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。

延長率 (%) = (薬物投与群/対照群) \times 100

VI. 薬効薬理に関する項目

b) D-54 MG、D-456 MG 及び D612 EP 細胞

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 411 mg/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¹⁹⁾。

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) 411 mg/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)。

c) SF-295 細胞及び又は U251 細胞

ヒト膠芽腫由来 SF-295 細胞 (1×10⁵細胞) 又は U251 細胞 (1×10⁶細胞) をヌードマウスの頭蓋内に移植して、移植翌日よりテモゾロミド (経口) 又はカルムスチン (BCNU) (静脈内) を単回又は 3 回に分割して 4 日毎に投与し、死亡の有無及び移植日から死亡するまでの生存日数を測定した。その結果、テモゾロミド 270 又は 400 mg/kg (約 810 又は約 1210 mg/m²) 投与群で、いずれの腫瘍細胞移植マウスにおいても生存日数の延長及び生存例の増加がみられた。テモゾロミド 600 mg/kg (約 1810 mg/m²) ではいずれの投与スケジュールでも薬物による死亡例が認められた。投与経路が異なるが、BCNU ではテモゾロミドより低用量で抗腫瘍作用がみられた。テモゾロミド及び BCNU の抗腫瘍作用に投与スケジュールによる明らかな違いは認められなかった²⁰⁾。

ヒト膠芽腫由来 SF-295 細胞又は U251 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 BCNU の抗腫瘍作用

細胞	薬物 (投与経路)	投与日 (移植後)	投与量 ^a (mg/kg/日)	総投与量 ^a (mg/kg)	生存日数の 延長率 ^b (%)	生存例 (90 日目)
SF-295 ^c	テモゾロミド (経口)	1 日目	270 [810]	270 [810]	68	2/9
			400 [1210]	400 [1210]	127	3/10
			600 [1810]	600 [1810]	-36	3/10
		1, 5, 9 日目	90 [270]	270 [810]	61	1/9
			133 [400]	399 [1200]	93	2/10
			200 [600]	600 [1810]	127	4/10
	BCNU (静脈内)	1 日目	18 [50]	18 [50]	64	4/10
			27 [80]	27 [80]	232	8/10
			40 [120]	40 [120]	168	9/10
		1, 5, 9 日目	12 [40]	36 [110]	91	4/10
			18 [50]	54 [160]	175	8/10
			27 [80]	81 [240]	159	6/8

VI. 薬効薬理に関する項目

細胞	薬物 (投与経路)	投与日 (移植後)	投与量 ^a (mg/kg/日)	総投与量 ^a (mg/kg)	生存日数の 延長率 ^b (%)	生存例 (90日目)
U251 ^d	テモゾロミド (経口)	1日目	270 [810]	270 [810]	359	4/9
			400 [1210]	400 [1210]	324	5/9
			600 [1810]	600 [1810]	-6	7/9
		1, 5, 9 日目	90 [270]	270 [810]	279	6/10
			133 [400]	399 [1200]	268	3/9
			200 [600]	600 [1810]	338	7/9
	BCNU (静脈内)	1日目	18 [50]	18 [50]	150	2/10
			27 [80]	27 [80]	241	1/8
			40 [120]	40 [120]	182	3/10
		1, 5, 9 日目	12 [40]	36 [110]	182	1/10
18 [50]			54 [160]	324	5/10	
27 [80]			81 [240]	100	8/10	

a: [] 内に、マウスの体重を 20g とした時の投与量を 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 (90 日目での生存例は除く)。

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

c: 対照群における生存日数の中央値は 22 日、90 日目での生存例は 20 例中 0 例。

d: 対照群における生存日数の中央値は 17 日、90 日目での生存例は 19 例中 2 例。

<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 411 mg/m²/日の 5 日間反復腹腔内投与、又は 1,025 及び 1,200 mg/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¹⁹⁾。

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	411 mg/m ² /日、 5 日間	2,055	3.5**	2/9
		2			0.83	0/10
		3	1,200 mg/m ² /日、 単回	1,200	10.9**	1/8
		4	1,025 mg/m ² /日、 単回	1,025	8.6**	5/9**
D528 EP (上衣腫)	36.1±13.0	1	411 mg/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	411 mg/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	411 mg/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	411 mg/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	411 mg/m ² /日、 5 日間	2,055	40.8**	10/10(1)**

VI. 薬効薬理に関する項目

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-245 MG (成人膠芽腫)	ND	1	411 mg/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)。

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) 411 mg/m ² /日、5日間		BCNU (腹腔内) 100 mg/m ² 、単回		プロカルバジン (腹腔内) 700 mg/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。

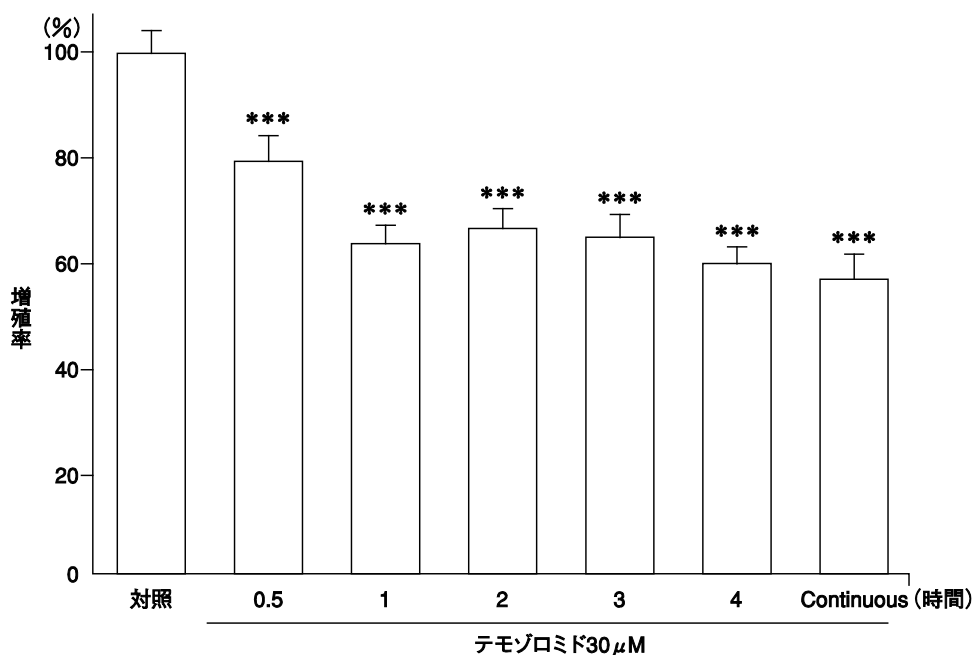
b : 腫瘍体積の測定で2回以上続けて減少した例数。括弧内の数字は腫瘍が消失した例数を示す。

** : 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²⁾。



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 (Dunnnett検定)。

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

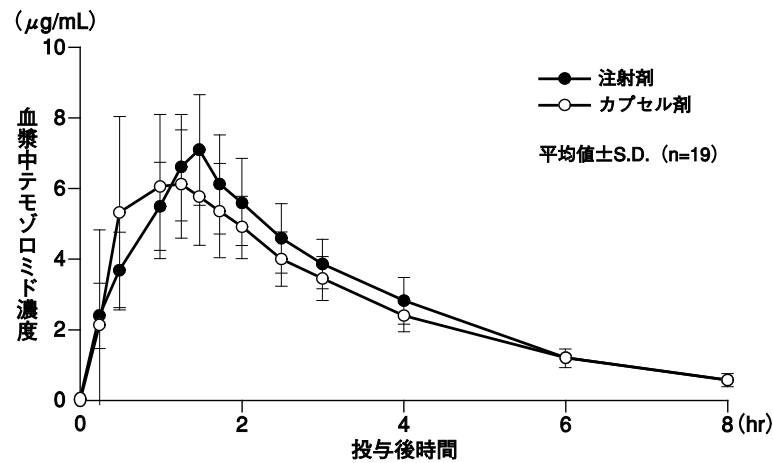
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

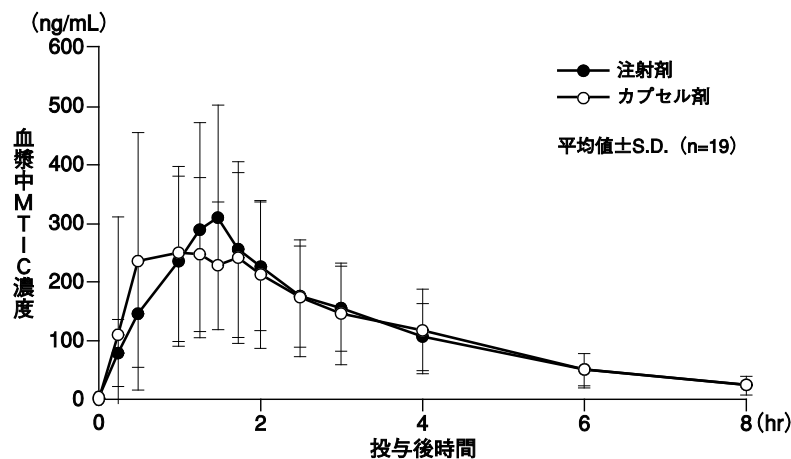
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

<注射剤とカプセル剤の生物学的同等性 (P02467 試験) ¹⁾>

中枢神経系悪性腫瘍患者 (19 例、外国人) にテモゾロミド注射剤及びカプセル剤 150 mg/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。



テモゾロミドの血漿中濃度推移



MTIC の血漿中濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

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} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (µg · 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 · 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]

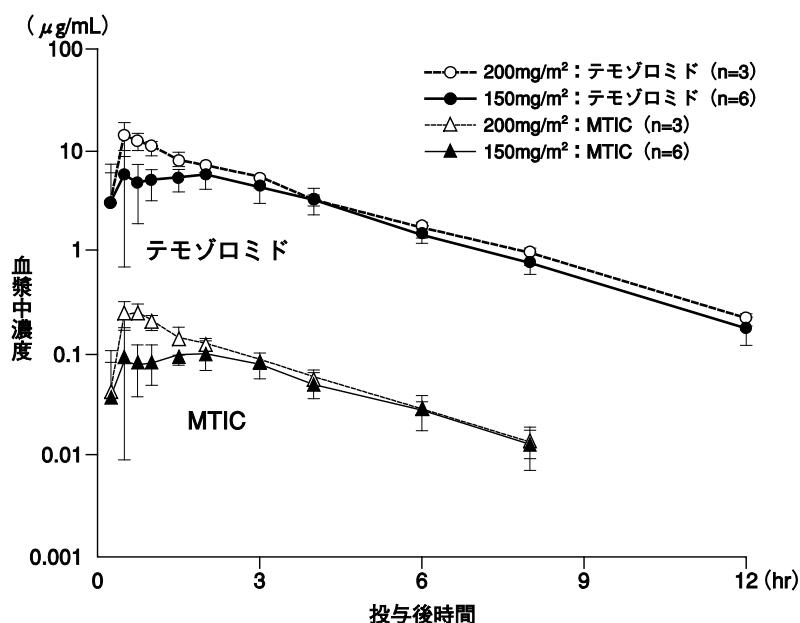
平均値 (%CV、n=19) [ただし t_{max} は中央値 (範囲)]

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 例) にカプセル剤 150 又は 200 mg/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以下の図表に示した。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_{1/2λz} 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_{1/2λz} 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²²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目



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

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 _{1/2λz} (hr)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	R*
テモゾロミド	150 (6例)	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例)	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例)	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例)	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例、外国人）に100、150、200、250、500、750又は1,000 mg/m²注)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)}。

注) 初発及び再発の悪性神経膠腫における成人の承認最大用量（一回量）は200 mg/m²（静脈内投与）、再発又は難治性のユーイング肉腫における承認最大用量（一回量）は100 mg/m²（静脈内投与）である。用法及び用量は「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

＜経口投与（カプセル剤）：クリアランスに及ぼす併用薬の影響＞

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 例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²³⁾。

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

該当しない

(3) 消失速度定数

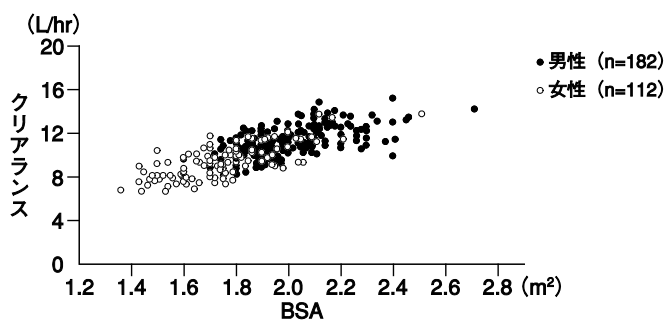
テモゾロミド：0.388 hr⁻¹、MTIC：0.395 hr⁻¹

(4) クリアランス

6.18 mL/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（下図）。そこで、本剤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、以下の表のように、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 5.30 L/hr/m²、男性で 5.58 L/hr/m²と、その差は 0.28 L/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。



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）

VII. 薬物動態に関する項目

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

(5) 分布容積

16.02L/m²

(6) その他

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、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度<カプセル剤の単回及び反復経口投与>」の項を参照。

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

<経口投与 (カプセル剤) >

一次吸収過程及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

<経口投与 (カプセル剤) >

クリアランスに及ぼす生体側の影響因子

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 例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、Al-P、AST、ALT 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²³⁾。

4. 吸収

静注製剤につき、100%体循環へ移行する。

5. 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、本剤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²⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

<経口投与（カプセル剤）>

神経膠腫患者（外国人）にカプセル剤 75 mg/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例）及び 200 mg/m²を 1日1回 5日間反復経口投与したとき（32例）、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 比はそれぞれ 20.6%及び 20.3%であった¹⁴⁾。また脳転移を有する悪性黒色腫患者（1例、外国人）にカプセル剤 150 mg/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¹⁵⁾。

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¹⁵⁾。

脳転移を有する悪性黒色腫患者（1例、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 200 mg/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²⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

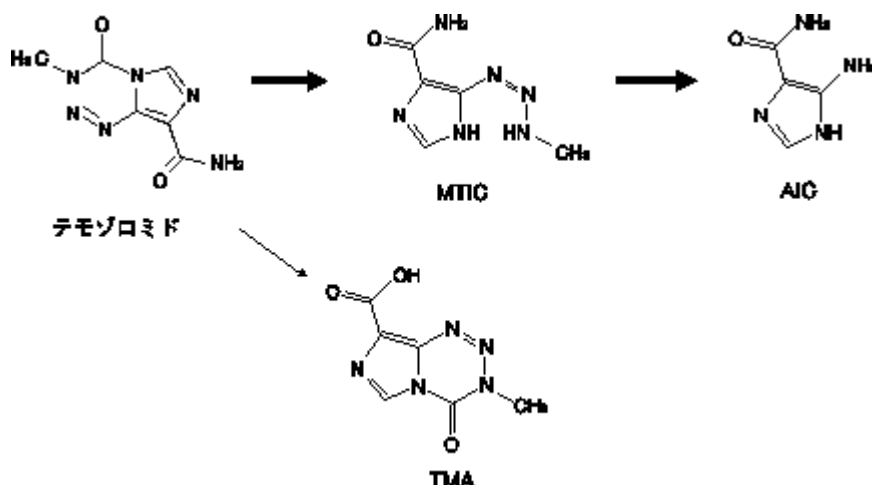
<経口投与（カプセル剤）>

進行性癌患者（6例、外国人）に ¹⁴C-テモゾロミド 200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、放射能の血漿蛋白結合率（*in vivo*）は 12～16%であった²⁵⁾。

6. 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。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

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²⁶⁾。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。

7. 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²⁵⁾。

(2) 排泄率

該当資料なし

<経口投与（カプセル剤）>

進行性癌患者（6例、外国人）に¹⁴C-テモゾロミド 200 mg 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、この現象は本剤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^{25),27)}。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

(1) 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 例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²⁸⁾。

(2) 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 例、外国人）にカプセル剤 150 mg/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²⁹⁾。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。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 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例、外国人）にカプセル剤100、120、160、200又は240 mg/m²注)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。200 mg/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^{5),30)}。

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)

注) 初発及び再発の悪性神経膠腫における成人の承認最大用量（一回量）は200 mg/m²（静脈内投与）、再発又は難治性のユーイング肉腫における承認最大用量（一回量）は100 mg/m²（静脈内投与）である。「VIII. 6. (7) 小児等」の項参照。

11. その他

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

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。
- 1.3 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。 [8.4、11.1.2、17.1.3 参照]

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

- 1.1 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。
- 1.2 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。
- 1.3 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³⁾において 15 例中 2 例にニューモシスチス肺炎が発症したことから、その後に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¹⁰⁾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。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

- 2.1 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。
- 2.2 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注意とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[11.1.1、11.1.6 参照]
- 8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。
- 8.3 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。
- 8.4 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。[1.3、11.1.2、17.1.3 参照]
- 8.5 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。[9.1.3、11.1.2 参照]
- 8.6 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。[17.1.1、17.1.3 参照]
- 8.7 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」³¹⁾等）を熟読すること。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 8.1、8.2 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。
- 8.3 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³²⁾。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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。
- 8.6 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る。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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

- 8.7 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）」³¹⁾等の関連文献を熟読する必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。 [11.1.1 参照]

9.1.2 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。 [11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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。 [8.5、11.1.2 参照]

9.1.4 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。 [16.6.1 参照]

(解説)

カプセル剤投与時に腎機能障害の副作用が報告されているため設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝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。 [16.6.2 参照]

(解説)

カプセル剤投与時に肝機能障害の副作用が報告されているため設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5、15.2.3 参照]
- 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。 [15.2.3 参照]
- 9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.4.1、9.4.2 令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」に基づき、妊娠する可能性のある女性の具体的な避妊期間及び男性の具体的な避妊期間と避妊方法について記載した。」（XII. 2. (1) 妊婦への投与に関する情報」の項参照）

9.4.3 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、イス）、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) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形（50 mg/m²/日）が報告されている。 [2.2、9.4.1 参照]

（解説）

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、50 mg/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、50 mg/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）、125 mg/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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

（解説）

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²⁴⁾。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈悪性神経膠腫〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 [16.6.3 参照]

〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.7.1 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.7.2 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。

「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」9.4.2の項も参照すること。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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

（解説）

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと^{注1)}。

注1) 「重大な副作用」の発現頻度は、カプセル剤の国内臨床試験、海外臨床試験（初回再発退形成性星細胞腫及び初回再発膠芽腫）をもとに国内、海外の順に記載した。当該試験において各事象が発現していない場合は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制（頻度不明、頻度不明）

汎血球減少（2.6%、0.5%）、好中球減少（42.1%、3.5%）、血小板減少（26.3%、8.8%）、貧血（13.2%、2.5%）、リンパ球減少（42.1%、頻度不明）、白血球減少（34.2%、3.8%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 ニューモシスチス肺炎（2.6%、頻度不明）、感染症（頻度不明、頻度不明）

ニューモシスチス肺炎（2.6%、頻度不明）、サイトメガロウイルス感染症（頻度不明、頻度不明）等の日和見感染や敗血症（2.6%、0.5%）等、重篤な感染症があらわれることがある。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。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。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。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。[8.4、8.5、9.1.2、9.1.3、17.1.3 参照]

11.1.3 間質性肺炎（頻度不明、頻度不明）

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

11.1.4 脳出血（2.6%、0.3%）

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。

11.1.5 アナフィラキシー（頻度不明、頻度不明^{注2)}）

11.1.6 肝機能障害（頻度不明、頻度不明）、黄疸（頻度不明、頻度不明）

AST、ALT、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。[8.1参照]

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明、頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明、頻度不明）

注2) 海外の臨床試験及び市販後に基づく頻度（カプセル剤承認時）：0.01%未満

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 11.1.1 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臨床検査値異常が報告されている。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「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参考にして、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。
- 11.1.2 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。
- 11.1.3 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。
- 11.1.4 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。
- 11.1.5 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。
- 11.1.6 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。
- 11.1.7 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

11.2.1 国内で認められた副作用^{注3)}

	10%以上	10%未満	頻度不明
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 上昇、ALT 上昇、Al-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		上気道感染、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 A1c 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3) 副作用発現頻度はカプセル剤の臨床試験成績に基づく

11.2.2 海外で認められた副作用

	10%以上	10%未満 ^{注4)}
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、口腔カンジダ症

注4) カプセル剤の海外臨床試験（初回再発退形成性星細胞腫及び初回再発膠芽腫）で4例（1%）以上の発現が認められた副作用（単剤投与）

（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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

◆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した。

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)
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)

* 生命を脅かす又は活動不能に至る。

() 内の数値は発現頻度 (%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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)
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)
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)
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)

* 生命を脅かす又は活動不能に至る。

() 内の数値は発現頻度 (%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	軽度	中等度	重度	生命*	死亡	合計
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 (%)

◆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 例の被験者のうち、男性は 18 例、女性は 14 例であった。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 (下表)。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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)
リンパ球数減少	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)
呼吸器、胸部及び 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。

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。下表は投与前に 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。

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瘍を対象とした 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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

海外において、カプセル剤の過量投与（10,000 mg、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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は室温（約25℃）で、本剤1バイアルに注射用水41 mL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2.5 mg/mL）。その際、振り混ぜないこと。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。

14.1.3 溶解後、溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

14.1.4 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。

14.1.5 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すこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、他のアルキル化剤類薬の電子添文及び海外の添付文書に基づき設定した。

14.1.2 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41 mLを加えることにより、調製液の容積が41.8 mL、テモゾロミドの濃度が2.5 mg/mLとなるよう設定されている。

14.1.3 注射剤に関する一般的な注意として設定した。

14.1.4 適合性試験結果に基づき設定した。

14.2.1 本剤の静脈内への投与時間はカプセル剤との生物学的同等性を確保する上で重要な情報であることから設定した。また、本剤と他の医薬品との適合性試験は実施していないため設定した。

14.2.2 本剤と他の医薬品との適合性試験は実施していないため設定した。

14.2.3 静脈投与により、漏出による局所組織障害を起こす恐れがあることから、注意喚起のために記載した（ヒトにおける連続した静脈投与のデータはない）。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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³³⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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³⁴⁾。

15.2.2 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^{34),35)}。

15.2.3 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、並びにマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性を認めたとの報告がある³⁶⁾。 [9.4.1、9.4.2 参照]

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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	50 mg/m ² 以上で体重増加抑制。 200 mg/m ² で摂餌量減少。200 mg/m ² で休薬期間中に1例死亡。25及び200 mg/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200 mg/m ² 以上で粗毛、体重増加抑制、400 mg/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400 mg/m ² でそれぞれ1及び18例、600及び800 mg/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	50 mg/m ² で投与開始3及び5日目に、125 mg/m ² で1～3日目に嘔吐。休薬期間中に50 mg/m ² 以上で歯肉蒼白化、125 mg/m ² で体温上昇。125 mg/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	200 mg/m ² 以上で投与開始1日目より嘔吐。200 mg/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200 mg/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
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

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、600 mg/m²、雄には200、400、800 mg/m²を投与した。

c: 雌雄各30例（ラット）又は各7例（イヌ）

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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
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	400 mg/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 胃内容物排出能 小腸炭末輸送能	ラット/SD	経口	200	M (6)	作用なし
			インドメタシン 10 mg/kg	M (6)	全例に胃潰瘍形成
	ラット/SD	胃内	200	M (6)	47%抑制
			アトロピン 10 mg/kg	M (6)	83%抑制
	ラット/SD	経口	200	M (6)	作用なし
			アトロピン 10 mg/kg	M (6)	50%抑制
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25 mg/m ² 以上で好中球減少、50 mg/m ² 以上で網赤血球、白血球、リンパ球及び血小板減少、100 mg/m ² 以上で赤血球減少。6日目に100 mg/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	200 mg/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、400 mg/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	50 mg/m ² 以上で投与開始4日目にリンパ球減少、125 mg/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	200 mg/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200 mg/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 免疫細胞の 機能	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 μg/mL、残り2例では11 μg/mL以上
	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 μg/mL NK活性；約78 μg/mL LAK活性；約14～約78 μg/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、600 mg/m²、雄には200、400、800 mg/m²を投与した。

c：雌雄各30例（ラット）又は各7例（イヌ）

(3) 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：515 mg/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 200 mg/m²又はテモゾロミドの 40 mg/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 1,000 mg/m²、ラットで 1,500～2,500 mg/m²、イヌで 600 mg/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>^{34), 35)}

ラット及びイヌに共通した本剤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 25 mg/m²未満、イヌで 25 mg/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 600～1,000 mg/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 200 mg/m²以上、イヌの 125 mg/m²以上でみられ、本剤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200 mg/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。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

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、性差はなかった。ラットに 200 mg/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 200 mg/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、臨床推奨の用法及び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 25 mg/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) 遺伝毒性試験

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。

(4) がん原性試験

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³⁴⁾。乳癌は、3 クール投与試験の 200 mg/m²、6 クール投与試験の 25 mg/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 125 mg/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-[(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-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 O⁶ 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、O⁶-メチルグアニンは O⁶-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。

(5) 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、50 mg/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 25 mg/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 50 mg/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 25 mg/m² から体重増加抑制及び摂餌量減少、出生児では 75 mg/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。

(6) 局所刺激性試験

＜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。

(7) その他の特殊毒性

＜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 100 mg 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

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

- ・テモダール®患者用 小冊子
- 「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：テモダール®カプセル 20 mg、100 mg
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

7. 国際誕生年月日

1999年1月26日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
テモダール® 点滴静注用 100 mg	2010年1月20日	22200AMX00235000	2010年4月16日	2010年5月12日

9. 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又は効果、用法及び用量の追加

X. 管理的事項に関する項目

10. 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。（「効能又は効果」及び「用法及び用量」に変更なし）

11. 再審査期間

残余期間 2016 年 7 月 25 日満了

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
テモダール® 点滴静注用 100 mg	4219404D1027	4219404D1027	119821802 (MSD) 119821803 (大原薬品工業)	621982101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Diez BD, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 65: 727-34.(PMID: 19641919)
- 2) Brock CS, et al. *Cancer Res.* 1998; 58: 4363.(PMID: 9766665)
- 3) Stupp R, et al. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1375.(PMID: 11870182)
- 4) Rudek MA, et al. *Pharmacotherapy.* 2004; 24: 16-25.(PMID: 14740784)
- 5) Brada M, et al. *Br J Cancer.* 1999; 81: 1022-30.(PMID: 10576660)
- 6) Hammond LA, et al. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2604.(PMID: 10561328)
- 7) 西川 亮 ほか. 癌と化学療法. 2006; 33: 1279-85.
- 8) Yung WK, et al. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2762-71.(PMID: 10561351)
- 9) 社内資料：膠芽腫を対象としたプロカルバジンとの第Ⅱ相比較試験（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.7.6.3）
- 10) Stupp R, et al. : *N Engl J Med.* 2005; 352: 987-96.(PMID: 15758009)
- 11) 社内資料：膠芽腫を対象とした第Ⅲ相比較試験（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.7.6.3）
- 12) Yamauchi T, et al. *Mol Pharmacol.* 2008; 74: 82-91.(PMID: 18430789)
- 13) D'Atri S, et al. *Mol Pharmacol.* 1998; 54: 334-41.(PMID: 9687575)
- 14) Ostermann S, et al. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 3728-36.(PMID: 15173079)
- 15) 社内資料：脳脊髄液中への移行（海外試験）（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2）
- 16) 社内資料： *In vitro*細胞増殖抑制作用（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2）
- 17) Wedge SR, et al. *Br J Cancer.* 1996; 73: 482-90.(PMID: 8595163)
- 18) van Rijn J, et al. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys.* 2000; 47: 779.(PMID: 10837964)
- 19) 社内資料：*In vivo*抗腫瘍作用（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2）
- 20) Plowman J, et al. *Cancer Res.* 1994; 54: 3793-9.(PMID: 8033099)
- 21) 社内資料：処理時間の細胞増殖抑制作用への影響（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2）
- 22) Aoki T, et al. *Int J Clin Oncol.* 2007; 12: 341-9.(PMID: 17929115)
- 23) 社内資料：母集団薬物動態試験（海外試験）（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2）
- 24) Reyderman L, et al. *Xenobiotica.* 2004; 34: 487.(PMID: 15370964)
- 25) Baker SD, et al. *Clin Cancer Res.* 1999; 5: 309-17.(PMID: 10037179)
- 26) Denny BJ, et al. *Biochemistry.* 1994; 33: 9045-51.(PMID: 8049205)
- 27) 社内資料：排泄 排泄率（海外試験）（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2）
- 28) Jen JF, et al. *Pharm Res.* 2000; 17: 1284-9.(PMID: 11145236)
- 29) 社内資料：肝細胞癌患者における血中動態（海外試験）（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.7.2.2）
- 30) Estlin EJ, et al. *Br J Cancer.* 1998; 78: 652-61.(PMID: 9744506)
- 31) 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）
- 32) Su YW, et al. *J Neurooncol.* 2005; 71: 315.(PMID: 15735923)
- 33) Doyle TJ, et al. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 125s.
- 34) 社内資料：ラット反復投与毒性試験（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.6.3）

X I. 文 献

- 35) 社内資料：イヌ反復投与毒性試験（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.6.3)
- 36) 社内資料：遺伝毒性試験（テモダールカプセル20mg、同100mg 2006年7月26日承認、CTD2.6.6.4)

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

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。

〈悪性神経膠腫〉

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75 mg/m²（体表面積）を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150 mg/m²（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、次クールでは1回200 mg/m²に増量することができる。

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150 mg/m²（体表面積）を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200 mg/m²に増量することができる。

〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉

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 mg/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。

外国における発売状況

テモダール®点滴静注用100 mgは、アメリカ、カナダ、ドイツで発売されている。（2010年1月現在）

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

本邦の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載、並びに米 FDA、オーストラリア分類の記載は以下の通りである。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.3 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.3 参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形（50 mg/m²/日）が報告されている。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

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 (2023 年 9 月)	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary Based on findings from animal studies and its mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>], 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 (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. 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>Data <i>Animal Data</i> 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 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.</p> <p>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 1 week after the last dose.</p>

X II. 参考資料

	<p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential TEMODAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)].</p> <p><u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating TEMODAR [see Use in Specific Populations (8.1)].</p> <p><u>Contraception</u> Females Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TEMODAR and for at least 6 months after the last dose[see Use in Specific Populations (8.1), Nonclinical Toxicology (13.1)].</p> <p>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 3 months after the last 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 3 months after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u> 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.</p>
--	---

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) (2022年2月)	D

* カプセル剤の承認内容

<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

本邦の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州 SPC とは異なる。

9.7 小児等

〈悪性神経膠腫〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 [16.6.3 参照]

〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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 (2023年9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 (2022年11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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

その他の患者向け資料

- ・テモダール[®]患者用 小冊子

<患者さん説明用資料 情報サイト>

<https://www.msconnect.jp/products/temodal/materials/productassistance/>

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

販売元
 **大原薬品工業株式会社**
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15

2024年4月改訂