

## 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

テモゾロミド錠

テモゾロミド錠 20mg「NK」

テモゾロミド錠 100mg「NK」

Temozolomide Tablets 20mg・100mg「NK」

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	テモゾロミド錠 20mg「NK」：1錠中にテモゾロミド 20.0 mgを含む テモゾロミド錠 100mg「NK」：1錠中にテモゾロミド 100.0 mgを含む
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：2017年8月15日 薬価基準収載年月日：2017年12月8日 販売開始年月日：2017年12月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト <a href="https://mink.nipponkayaku.co.jp/">https://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………1
3. 製品の製剤学的特性……………1
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………2
6. RMPの概要……………2

## II. 名称に関する項目

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）又は本質……………3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………3

## III. 有効成分に関する項目

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……………4
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 添付溶解液の組成及び容量……………5
4. 力価……………5
5. 混入する可能性のある夾雑物……………6
6. 製剤の各種条件下における安定性……………7
7. 調製法及び溶解後の安定性……………7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………7
9. 溶出性……………8
10. 容器・包装……………9
11. 別途提供される資材類……………10
12. その他……………10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………11
2. 効能又は効果に関連する注意……………11
3. 用法及び用量……………11
4. 用法及び用量に関連する注意……………12
5. 臨床成績……………13

## 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……………17
2. 薬理作用……………17

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………18
2. 薬物速度論的パラメータ……………21
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………21
4. 吸収……………22
5. 分布……………22
6. 代謝……………22
7. 排泄……………23
8. トランスポーターに関する情報……………23
9. 透析等による除去率……………23
10. 特定の背景を有する患者……………24
11. その他……………24

## 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……………25
2. 禁忌内容とその理由……………25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………25
5. 重要な基本的注意とその理由……………26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………26
7. 相互作用……………27
8. 副作用……………28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………30
10. 過量投与……………30
11. 適用上の注意……………30
12. その他の注意……………31

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 32
2. 毒性試験…………… 32

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 33
2. 有効期間…………… 33
3. 包装状態での貯法…………… 33
4. 取扱い上の注意…………… 33
5. 患者向け資材…………… 33
6. 同一成分・同効薬…………… 33
7. 国際誕生年月日…………… 33
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…………… 33
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…………… 33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 34
11. 再審査期間…………… 34
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 34
13. 各種コード…………… 34
14. 保険給付上の注意…………… 34

## XI. 文献

1. 引用文献…………… 35
2. その他の参考文献…………… 36

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 37
2. 海外における臨床支援情報…………… 37

## 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…………… 38
2. その他の関連資料…………… 38

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

# 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., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.）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、米国では1999年8月に再発難治性の退形成性星細胞腫（AA）に対して単独療法が、2005年3月には初発の膠芽腫（GBM）に対する放射線との併用療法が承認された。また、欧州では1999年1月に再発又は進行したGBMに、同年8月には再発又は進行したAAに対する単独療法が、さらに2005年6月には初発のGBMに対する放射線との併用療法がそれぞれ承認された。本邦においては、2006年7月に悪性神経膠腫の適応で承認された。

テモゾロミド錠 20mg「NK」、同錠 100mg「NK」は、先発医薬品テモダール®カプセル 20mg、同カプセル 100mg の後発医薬品（錠剤）として開発された。本製剤は悪性神経膠腫を適応として2017年8月に承認を取得し、2017年12月に販売を開始した。さらに、2019年2月に再発又は難治性のユーイング肉腫の適応が追加された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 悪性神経膠腫及び再発又は難治性のユーイング肉腫に適応を持つ経口投与のアルキル化剤である（11, 17 ページ参照）。
- (2) 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。

主な副作用（10%以上）として、倦怠感、頭痛、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、AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、疲労が報告されている（28 ページ参照）。

（「VIII. 安全性に関する項目」を参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) フィルムコーティング錠とした（5 ページ参照）。
- (2) 錠剤に製品名（カタカナ）及び規格 mg を両面印字している（5 ページ参照）。
- (3) PTP シートを採用

ピッチコントロール印刷を施し、視認性に配慮

服用方法「空腹時に1日1回服用すること」と具体的に表記

®：登録商標

## I. 概要に関する項目

### 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	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2024年7月時点)

### 5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

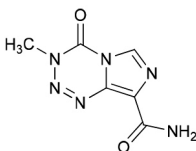
#### (2) 流通・使用上の制 限事項

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	テモゾロミド錠 20 mg 「NK」 / テモゾロミド錠 100 mg 「NK」
(2) 洋名	Temozolomide Tab. 20mg・100mg 「NK」
(3) 名称の由来	平成 17 年 9 月 22 日付、薬食審査発第 0922001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。
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: C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 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: TEM

# 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である。
(2) 溶解性	ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、水又はアセトニトリルに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。 結晶多形が認められる。
(3) 吸湿性	テモゾロミドはわずかに吸湿性を有する。
(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点	約 200℃（分解）
(5) 酸塩基解離定数	解離性がないため該当しない
(6) 分配係数	該当資料なし
(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。
2. 有効成分の各種条件 下における安定性	該当資料なし
3. 有効成分の確認試 験法、定量法	該当資料なし





# IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 剤形の区別

淡紅白色のフィルムコーティング錠

### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		テモゾロミド錠 20mg 「NK」	テモゾロミド錠 100mg 「NK」
性状		淡紅白色のフィルムコーティング錠	
外形	表・裏		
	側面		
直径		約 6.1mm	約 8.6mm
厚さ		約 2.4mm	約 4.2mm
質量		約 70mg	約 260mg
本体表示		テモゾロミド 20	テモゾロミド 100

### (3) 識別コード

上記「表」参照

### (4) 製剤の物性

該当資料なし

### (5) その他

該当資料なし

## 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	テモゾロミド錠 20mg 「NK」	テモゾロミド錠 100mg 「NK」
有効成分	1錠中 テモゾロミド 20.0mg	1錠中 テモゾロミド 100.0mg
添加剤	D-マンニトール、カルメロース、ステアリン酸、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、プロピレングリコール、三二酸化鉄、カルナウバロウ	

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

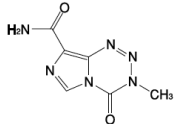
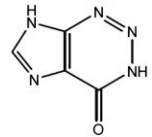
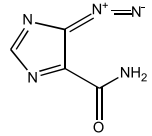
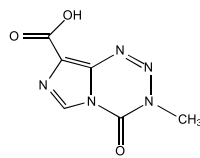
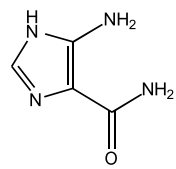
## 4. 力価

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

テモゾロミドと規定する類縁物質

-	名称	構造式
-	テモゾロミド	
1	2-アザヒポキサンチン (AHX)	
2	テモゾロミド類縁物質A (Diazo-AIC)	
3	テモゾロミド酸 (TZA)	
4	ダカルバジン類縁物質A (5-aminoimidazole-4-carboxamide, AIC)	

6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

テモゾロミド錠 20 mg、100 mg 「NK」 の安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP 包装、ピロー包装(紙箱入り)	36 ヶ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	PTP 包装、ピロー包装(紙箱入り)	6 ヶ月	規格内
		PTP 包装、ピロー包装(紙箱入り)		
苛酷試験	25℃ 75%RH	無包装, ガラス瓶, 開放	14, 28 日	規格内
	25℃ 90%RH	無包装, ガラス瓶, 開放	7, 14 日	規格内
	50℃	無包装, ガラス瓶, 開放	14, 28 日	規格内
	蛍光灯 (1000lux)	無包装, ガラスシャーレ, 開放	25, 50 日	規格内

※測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性（20 mg；含量均一性試験、100 mg；質量偏差試験）、溶出性、含量、乾燥減量（苛酷試験を除く）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 9. 溶出性<sup>2)</sup>

(1) テモゾロミド錠100mg「NK」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)に従い、先発製剤テモダールカプセル100mgを標準製剤に選定し、試験製剤テモゾロミド錠100mg「NK」と標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。試験製剤テモゾロミド錠100mg「NK」及び標準製剤100mgについて、溶出試験を実施し、いずれの試験液においても、溶出挙動の類似性の判定基準に適合していることを確認した。

<試験条件>

装置：パドル法

回転数：50rpm

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

測定法：液体クロマトグラフィー

薬剤：標準製剤：テモダールカプセル100mg

試験製剤：テモゾロミド錠100mg「NK」

試験液 (回転数)	比較時点	平均溶出率 (%)		両製剤の差 (%)	判定基準	判定
		標準製剤	試験製剤			
pH1.2 (50rpm)	15分	94.7	91.4	3.3	標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。	類似
pH4.0 (50rpm)		93.3	93.3	0.0		類似
pH6.8 (50rpm)		96.6	90.5	6.1		類似
水 (50rpm)		95.2	93.6	1.6		類似

(n=12 ベッセル)

(2) テモゾロミド錠20mg「NK」

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)に従いテモゾロミド錠100mg「NK」を基準処方としてその処方変更水準を算出した。処方変更水準ではC水準、フィルム層の質量の変更率ではD水準となり、製剤の処方変更水準としてはD水準であった。この結果によって「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、試験製剤をテモゾロミド錠20mg「NK」、標準製剤を同時申請品テモゾロミド錠100mg「NK」として溶出挙動の同等性を評価した。試験製剤テモゾロミド錠20mg「NK」及び標準製剤テモゾロミド錠100mg「NK」について、溶出試験を実施し、いずれの試験液においても、溶出挙動の同等性の判定基準に適合していることを確認した。

<試験条件>

装置：パドル法

回転数：50rpm

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

測定法：(液体クロマトグラフィー)

薬剤：標準製剤：テモゾロミド錠100mg「NK」

試験製剤：テモゾロミド錠20mg「NK」

試験液 (回転数)	比較時点	平均溶出率 (%)		両製剤の差 (%)	判定基準
		標準製剤	試験製剤		
pH1.2 (50rpm)	15分	91.4	99.2	7.8	標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
pH4.0 (50rpm)		93.3	98.8	5.5	
pH6.8 (50rpm)		90.5	97.0	6.5	
水 (50rpm)		93.6	99.3	5.7	

試験液 (回転数)	試験製剤の最終比較時点での個々の溶出率	判定基準	判定
pH1.2 (50rpm)	最大：102.1	最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率は、標準製剤の平均溶出率が、85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	同等
	最少：97.4		
pH4.0 (50rpm)	最大：100.3		同等
	最少：98.1		
pH6.8 (50rpm)	最大：99.4	同等	
	最少：95.7		
水 (50rpm)	最大：101.3	同等	
	最少：97.3		

(n=12ベッセル)

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

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

(2) 包装	〈テモゾロミド錠 20mg 「NK」〉 5 錠 [5 錠 (PTP) ×1] 〈テモゾロミド錠 100mg 「NK」〉 5 錠 [5 錠 (PTP) ×1]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP 包装：内側から PVC・PVDC・PE・PVDC・PVC 製のシート／アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウムラミネート製フィルムピロー包装 箱：紙
11. 別途提供される資材類	該当資料なし
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	<ul style="list-style-type: none"><li>○ 悪性神経膠腫</li><li>○ 再発又は難治性のユーイング肉腫</li></ul>
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	<p>〈悪性神経膠腫〉</p> <p>初発の悪性神経膠腫の場合：</p> <p>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/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>に増量することができる。</p> <p>再発の悪性神経膠腫の場合：</p> <p>通常、成人ではテモゾロミドとして1回150mg/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>に増量することができる。</p> <p>〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉</p> <p>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/m<sup>2</sup>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。</p>
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 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

##### <効能共通>

7.1 本剤は空腹時に投与することが望ましい。[16.2.2 参照]

##### <悪性神経腫>

#### 7.2 初発の悪性神経腫の場合

##### 7.2.1 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/mm<sup>3</sup> 以上
- ・血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 以上	500/mm <sup>3</sup> 以上、 1,500/mm <sup>3</sup> 未満	500/mm <sup>3</sup> 未満
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上	10,000/mm <sup>3</sup> 以上、 100,000/mm <sup>3</sup> 未満	10,000/mm <sup>3</sup> 未満
非血液学的な副作用 <sup>注)</sup> (NCI-CTC Grade)	Grade1 以下	中等度の副作用 (Grade2)	重度又は生命を脅かす副作用 (Grade3 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 日間連日経口投与を最長 49 日まで延長することができる。

##### 7.2.2 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/mm<sup>3</sup> 以上
- ・血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 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 200mg/m<sup>2</sup>/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/mm<sup>3</sup> 以上
- ・血小板数の最低値が 100,000/mm<sup>3</sup> 以上
- ・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

(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/mm<sup>3</sup> 以上、血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 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 50mg/m<sup>2</sup>減量とすること。

- ・好中球数の最低値が 1,000/mm<sup>3</sup>未滿
- ・血小板数の最低値が 50,000/mm<sup>3</sup>未滿
- ・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

(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 Grade4 の非血液学的な副作用が出現した場合
- ・100mg/m<sup>2</sup>/日未滿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 Grade3 の非血液学的な副作用が再度出現した場合

### 7.3 再発の悪性神経膠腫の場合

7.3.1 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/mm<sup>3</sup>以上
- ・血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup>以上

7.3.2 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/m<sup>2</sup>/日に増量することができる。

- ・好中球数の最低値が 1,500/mm<sup>3</sup>以上
- ・血小板数の最低値が 100,000/mm<sup>3</sup>以上

7.3.3 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/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup>以上になるまで投与を開始しないこと。

7.3.4 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/m<sup>2</sup>減量とすること。

- ・好中球数の最低値が 1,000/mm<sup>3</sup>未滿
- ・血小板数の最低値が 50,000/mm<sup>3</sup>未滿
- ・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

7.3.5 100mg/m<sup>2</sup>/日未滿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。

## 5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (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

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### <悪性神経腫瘍>

#### 17.1.1 単独経口投与での成績（国内第Ⅱ相臨床試験）

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、テモゾロミドカプセル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・用量は28日を1クールとし、初回投与量としてテモゾロミドカプセル1回150mg/m<sup>2</sup>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、テモゾロミドカプセル1回150又は200mg/m<sup>2</sup>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<sup>3,4)</sup>。安全性解析対象例32例中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（承認時<sup>5)</sup>。[8.6 参照]

#### 単独経口投与での成績（JPC-02-351-21 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
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%

#### 17.1.2 単独経口投与での成績（海外第Ⅱ相臨床試験）

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、テモゾロミドカプセル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・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テモゾロミドカプセル1回150mg/m<sup>2</sup>を、化学療法未治療群では1回200mg/m<sup>2</sup>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、テモゾロミドカプセル1回100、150又は200mg/m<sup>2</sup>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<sup>6)</sup>。安全性解析対象例 158 例中 153 例 (97%) に有害事象<sup>注1)</sup> が認められた。主な有害事象<sup>注1)</sup> 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 (承認時)。

注 1) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

単独経口投与での成績 (C/I94-123 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
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%

17.1.3 放射線との併用療法での成績 (海外第Ⅲ相臨床試験)

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、テモゾロミドカプセル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。放射線照射時はテモゾロミドカプセル 1 日 1 回 75mg/m<sup>2</sup> 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 クールではテモゾロミドカプセル 1 回 150mg/m<sup>2</sup>、第 2 クール以降は、100、150 又は 200mg/m<sup>2</sup>/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-HT<sub>3</sub> 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、テモゾロミドカプセル単独の投与中にも 5-HT<sub>3</sub> 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、テモゾロミドカプセル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。中央値はテモゾロミドカプセルとの併用群で 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 年生存率はテモゾロミドカプセルとの併用群で 26%、放射線単独群で 10%であった。また、無増悪生存 (PFS) 期間の中央値はテモゾロミドカプセルとの併用群で 6.9

## V. 治療に関する項目

	<p>ヵ月、放射線単独群で5.0ヵ月であった (<math>p &lt; 0.0001</math>)<sup>7,8)</sup>。</p> <p>安全性解析対象例288例中266例(92%)に有害事象<sup>注2)</sup>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(承認時)<sup>8)</sup>。[1.3、8.4、8.6、11.1.2 参照]</p> <p>注2) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象</p>
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	該当資料なし
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	該当資料なし
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	該当しない
(7) その他	該当しない

# 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

## 18.1 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<sup>9)</sup> (*in vitro*)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

## 18.2 抗腫瘍作用

テモゾロミドはヒト悪性神経膠腫由来細胞に対して細胞増殖抑制作用を示した<sup>10)</sup> (*in vitro*)。また、テモゾロミドはヒト悪性神経膠腫由来細胞頭蓋内移植マウスにおいて生存日数を延長させた<sup>11)</sup> (*in vivo*)。

(3) 作用発現時間・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

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

悪性神経膠腫の再発患者（6例）にテモゾロミドカプセルの150又は200mg/m<sup>2</sup>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<sub>max</sub>を示した後一相性に減衰し、t<sub>1/2λz</sub>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<sub>max</sub>及びt<sub>1/2λz</sub>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<sup>12)</sup>。

悪性神経膠腫の再発患者における薬物動態パラメータ

分析対象	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	投与 (日)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2λz</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (μg・hr/mL)	R <sup>注1)</sup>
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)

注1) : AUC<sub>0-24hr</sub>に基づく累積係数 平均値 (%CV)

進行性癌患者（26例）に100、150、200、250、500、750又は1000mg/m<sup>2</sup>注2)を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のC<sub>max</sub>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<sup>13,14)</sup>（外国人データ）。

生物学的同等性試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）に従い、生物学的同等性試験を実施した。

試験方法：2剤2期のクロスオーバー試験法

被験者：悪性神経膠腫成人患者 21例

薬 剤：試験製剤：テモゾロミド錠100mg「NK」

VII. 薬物動態に関する項目

標準製剤：テモダールカプセル 100mg

投与方法：試験製剤 2錠または標準製剤 2カプセル剤を空腹時単回経口投与

評価基準：試験製剤と標準製剤の AUC 及び  $C_{max}$  の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき生物学的に同等と判定した。

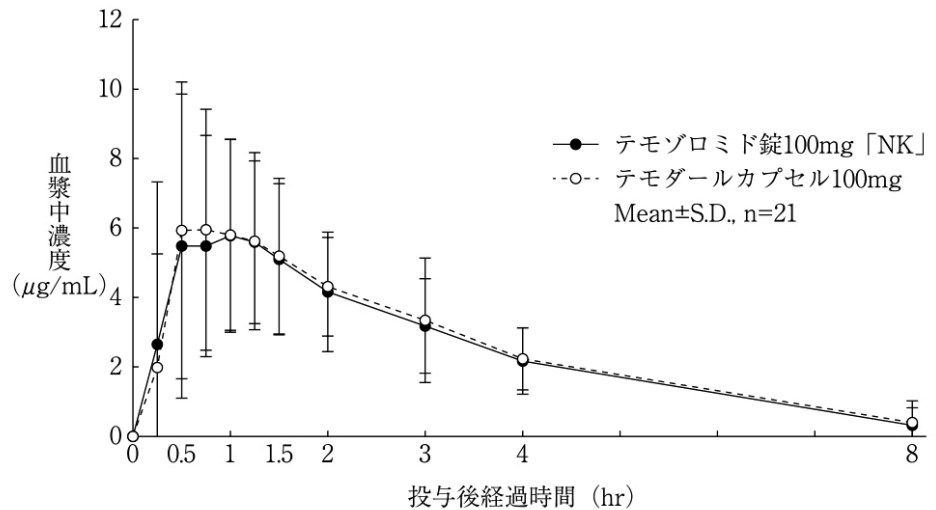
結果：評価パラメータである AUC 及び  $C_{max}$  の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間が、判定基準の範囲内であり、試験製剤は標準製剤と生物学的同等であると判定された<sup>15)</sup>。

テモゾロミド濃度から得られた薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-8</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
テモゾロミド錠 100mg 「NK」	20.51 ±8.949	7.67 ±3.916	0.92 ±0.450	2.14 ±0.560
テモダールカプセル 100mg	21.21 ±9.182	7.50 ±3.272	0.94 ±0.453	2.14 ±0.982

(Mean±S. D., n=21)

テモゾロミドとして 200mg を単回経口投与したときの血漿中テモゾロミド濃度推移 (n=21)



血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.2 食事の影響

進行性癌患者（12例）にテモゾロミドカプセルの200mg/m<sup>2</sup>を2×2クロスオーバー法により食後（高脂肪食）又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与においてT<sub>max</sub>が約1時間（1.07時間から2.25時間に）遅延し、C<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ約32%及び9%低下した<sup>13)</sup>（外国人データ）。[7.1 参照]

16.7.1 その他

(1) 胃内 pH の影響

進行性癌患者（12例）にテモゾロミドカプセルの150mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間反復経口投与し、併用薬としてラニチジンの150mgを1日2回経口投与したとき、テモゾロミドの体内動態にはラニチジン併用と非併用で変化がなく、テモゾロミドカプセルの吸収及び薬物動態に対する胃内 pH 上昇とラニチジンによる影響はほとんどないことが示唆された<sup>16)</sup>（外国人データ）。

(2) クリアランスに及ぼす併用薬の影響

各種進行性癌患者を対象とした第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、H<sub>2</sub>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<sup>17)</sup>（外国人データ）。  
注 2) 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200mg/m<sup>2</sup>、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100mg/m<sup>2</sup>である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

## VII. 薬物動態に関する項目

(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
4. 吸収	<b>16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ</b> 進行性癌患者（5例）にテモゾロミドカプセルの 200mg/m <sup>2</sup> を単回経口投与したとき、静脈内投与時との AUC 比較から算出した絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった <sup>18)</sup> （外国人データ）。
5. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「6. (6) 授乳婦」を参照すること。
(4) 髄液への移行性	<b>16.3.2 脳脊髄液中への移行</b> 神経膠腫患者にテモゾロミドカプセルの 75mg/m <sup>2</sup> 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 200mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>19)</sup> （外国人データ）。また、脳転移を有する悪性黒色腫患者（1例）にテモゾロミドカプセルの 150mg/m <sup>2</sup> を 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 <sup>20)</sup> （外国人データ）。
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	<b>16.3.1 血漿蛋白結合</b> ヒトに <sup>14</sup> C-テモゾロミドの 200mg を単回経口投与したとき、放射能の血漿蛋白結合率は 12%～16%であった <sup>21)</sup> （ <i>in vivo</i> 、外国人データ）。
6. 代謝	

(1) 代謝部位及び代謝経路	<p><b>16.4 代謝</b></p> <p>テモゾロミドの主要な生体内変換は、テトラジン環の4位のカルボニル基における pH 依存的な加水分解と脱炭酸による MTIC への変換と、続いて起こる AIC (5-Amino-1H-imidazole-4-carboxamide) への分解であり、この MTIC から AIC への分解過程で DNA のアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンが産生される。これら一連の反応は薬物代謝酵素に依存しない化学反応である<sup>21, 22)</sup>。</p>
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	<p><b>16.5 排泄</b></p> <p>進行性癌患者 (6 例) に <sup>14</sup>C-テモゾロミドの 200mg を単回経口投与したとき、投与後 360 時間で尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の約 38%及び約 0.8%が回収された<sup>21, 23)</sup> (外国人データ)。</p>
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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

各種進行性癌患者を対象とした第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<sup>24)</sup> (外国人データ)。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。[9.2.1 参照]

#### 16.6.2 肝機能障害患者

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) にテモゾロミドカプセルの 150mg/m<sup>2</sup> 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<sup>25)</sup> (外国人データ)。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。[9.3.1 参照]

#### 16.6.3 小児

小児の進行性癌患者 (年齢: 3~17 歳、19 例) にテモゾロミドカプセルの 100、120、160、200 又は 240mg/m<sup>2</sup><sup>注2)</sup> 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<sub>max</sub> は 1.3~1.9 時間、t<sub>1/2λz</sub> は 1.4~1.8 時間であり、C<sub>max</sub> 及び AUC はいずれも投与量に比例して上昇した。200mg/m<sup>2</sup> 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<sup>26)</sup> (外国人データ)。[9.7.1 参照]

#### 16.6.4 クリアランスに及ぼす生体側の影響因子

各種進行性癌患者を対象とした第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<sup>17)</sup> (外国人データ)。

### 11. その他

#### 16.8 その他

##### <テモゾロミド錠 20mg 「NK」>

テモゾロミド錠 20mg 「NK」は、溶出挙動に基づき、テモゾロミド錠 100mg 「NK」と生物学的に同等とみなされた<sup>15)</sup>。

## 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]

### 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]

### 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

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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 本剤による治療後に、骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。
- 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」<sup>27)</sup> 等）を熟読すること。

### 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。

#### (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]

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者	<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害のある患者</p> <p>副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]</p>
(4) 生殖能を有する者	<p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>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ヵ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]</p> <p>9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ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]</p> <p>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。</p>
(5) 妊婦	<p>9.5 妊婦</p> <p>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(50mg/m<sup>2</sup>/日)が報告されている。[2.2、9.4.1 参照]</p>
(6) 授乳婦	<p>9.6 授乳婦</p> <p>授乳しないことが望ましい。</p>
(7) 小児等	<p>9.7 小児等</p> <p>〈悪性神経膠腫〉</p> <p>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]</p> <p>〈再発又は難治性のユーイング肉腫〉</p> <p>9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
(8) 高齢者	<p>9.8 高齢者</p> <p>海外の臨床試験において、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。</p>
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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 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<sup>注1)</sup>。

#### 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 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 ( $\beta$ -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%)

本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。

##### 11.1.5 アナフィラキシー (頻度不明、頻度不明<sup>注2)</sup>)

##### 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、 $\gamma$ -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 1) 「重大な副作用」の発現頻度は、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。

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

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			
	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	
その他	疲労	浮腫、熱感、CRP 上昇、血糖値上昇、ヘモグロビン A <sub>1c</sub> 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、尿崩症

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 11.2.2 海外で認められた副作用

	10%以上	10%未満 <sup>注3)</sup>
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3) 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)

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

#### 13. 過量投与

##### 13.1 症状

海外において、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、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 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 体表面積より1日用量を算出し錠数が少なくなるように種類を組み合わせること。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

錠剤はかみ砕かずに十分量の水と共に服用させること。

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 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<sup>28)</sup>。

(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<sup>29)</sup>。

15.2.2 動物実験（ラット及びイス、経口投与）で、精巣毒性を認めたとの報告がある<sup>29,30)</sup>。

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<sup>31)</sup>。[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」を参照すること。 |
| (2) 安全性薬理試験  | 該当資料なし                   |
| (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 | 該当資料なし |
| (2) 反復投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (3) 遺伝毒性試験   | 該当資料なし |
| (4) がん原性試験   | 該当資料なし |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 該当資料なし |
| (6) 局所刺激性試験  | 該当資料なし |
| (7) その他の特殊毒性 | 該当資料なし |

# X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：テモゾロミド錠 20 mg 「NK」 毒薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> テモゾロミド錠 100 mg 「NK」 毒薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 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：3年
3. 包装状態での貯法	室温保存
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：あり
6. 同一成分・同効薬	同一成分： 先発医薬品名 テモダールカプセル <sup>®</sup> 20 mg、100 mg、テモダール <sup>®</sup> 点滴静注用 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、プレオマイシン塩酸塩
7. 国際誕生年月日	該当しない
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	<製造販売承認年月日> 2017年8月15日 <承認番号> テモゾロミド錠 20mg 「NK」：22900AMX00866 テモゾロミド錠 100mg 「NK」：22900AMX00865 <薬価基準収載年月日> 2017年12月8日 <販売開始年月日> 2017年12月15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、用法及び用量追加

## 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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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 システムコード
テモゾロミド錠 20mg「NK」	4219004F1025	4219004F1025	125768701	622576801
テモゾロミド錠 100mg「NK」	4219004F2021	4219004F2021	125769401	622576901

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 西川 亮 ほか. 癌と化学療法. 2006 ; 33 : 1279-85. (PMID: 16969025)
- 4) 退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相オープン試験 (C030) (テモダールカプセル : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 5) 国内第Ⅱ相試験 (029) (テモダールカプセル : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 6) Yung WK, et al. : J Clin Oncol. 1999 ; 17 : 2762-2771. (PMID: 10561351)
- 7) Stupp R, et al. : N Engl J Med. 2005 ; 352 : 987-996. (PMID: 11870182)
- 8) 膠芽腫を対象とした第Ⅲ相比較試験 (C028) (テモダールカプセル : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 9) 作用機序 (テモダールカプセル : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.6.1、2.6.2.1)
- 10) *In vitro* 細胞増殖抑制作用 (テモダールカプセル : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 11) *In vivo* 抗腫瘍作用 (テモダールカプセル : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 12) Aoki T, et al. : Int J Clin Oncol. 2007 ; 12 : 341-349. (PMID: 17929115)
- 13) Brada M, et al. : Br J Cancer. 1999 ; 81 : 1022-1030. (PMID: 10576660)
- 14) Rudek MA, et al. : Pharmacotherapy. 2004 ; 24 : 16-25. (PMID: 14740784)
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験
- 16) Beale P, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1999 ; 44 : 389-394. (PMID: 10501912)
- 17) 母集団薬物動態試験 (海外試験) (テモダールカプセル : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 18) Newlands ES, et al. : Br J Cancer. 1992 ; 65 : 287-291. (PMID: 1739631)
- 19) Ostermann S, et al. : Clin Cancer Res. 2004 ; 10 : 3728-3736. (PMID: 15173079)
- 20) 脳脊髄液中への移行 (海外試験) (テモダールカプセル : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 21) Baker SD, et al. : Clin Cancer Res. 1999 ; 5 : 309-317. (PMID: 10037179)
- 22) Denny BJ, et al. : Biochemistry. 1994 ; 33 : 9045-9051. (PMID: 8049205)
- 23) 尿及び糞中排泄 (テモダールカプセル : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 24) Jen JF, et al. : Pharm Res. 2000 ; 17 : 1284-1289. (PMID: 11145236)
- 25) 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 : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 26) 小児における第Ⅰ相薬物動態試験 (海外試験) (テモダールカプセル : 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.7.2.2)

- 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) Doyle TJ, et al. : J Clin Oncol. 2005 ; 23 : 125s.
- 29) ラット反復投与毒性試験 (テモダールカプセル：2006年7月26日承認、申請資料概要 2.6.6.3)
- 30) イヌ反復投与毒性試験 (テモダールカプセル：2006年7月26日承認、申請資料概要 2.6.6.3)
- 31) 遺伝毒性試験 (テモダールカプセル：2006年7月26日承認、申請資料概要 2.6.6.4)

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<br>状況   | 該当資料なし |
| 2. 海外における臨床<br>支援情報 | 該当資料なし |

## 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                          | 該当しない                          |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性        | 個別に照会すること<br>照会先：問い合わせ窓口（表紙参照） |
| 2. その他の関連資料                     | 該当資料なし                         |

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987170020010

「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。

[https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求 No.

TEM-10-D

2024年7月作成