

テモダールカプセル 20 mg
テモダールカプセル 100 mg

第 2 部 CTD の概要

(5) 臨床に関する概括評価

シェリング・プラウ株式会社

目 次 (1 of 2)

略語一覧表.....	iii
2.5.1 製品開発の根拠.....	1
2.5.1.1 悪性神経膠腫に分類される病理組織分類の疾患の特性	1
2.5.1.2 悪性神経膠腫の患者数	2
2.5.1.3 各々の病理組織分類に対する現在の治療法とその有効性	3
2.5.1.4 テモゾロミドの特徴	7
2.5.1.5 臨床開発の経緯	8
2.5.1.5.1 海外の臨床開発の経緯	8
2.5.1.5.2 国内の臨床開発の経緯	11
2.5.1.6 申請する効能・効果及び用法・用量	14
2.5.1.6.1 各病理組織分類に対するテモゾロミドの臨床試験成績	14
2.5.1.6.2 退形成性星細胞腫及び膠芽腫以外の病理組織分類の症例に対して本剤の使用を 推奨する記載や本剤の使用についての報告（公表文献，教科書，診療ガイドラ イン等を調査した結果）	17
2.5.1.6.3 効能・効果	19
2.5.1.6.4 用法・用量	31
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	37
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	40
2.5.3.1 癌患者における臨床薬物動態試験	41
2.5.3.1.1 吸収に関する薬物動態プロフィール	41
2.5.3.1.2 分布に関する薬物動態プロフィール	45
2.5.3.1.3 代謝に関する薬物動態プロフィール	46
2.5.3.1.4 排泄に関する薬物動態プロフィール	48
2.5.3.2 内因性要因を検討した臨床薬物動態試験	49
2.5.3.2.1 薬物動態に及ぼす体のサイズ（体表面積，体重，身長）の影響	49
2.5.3.2.2 薬物動態に及ぼす性の影響	50
2.5.3.2.3 薬物動態に及ぼす年齢の影響	51
2.5.3.2.4 薬物動態に及ぼす肝機能の影響	52
2.5.3.2.5 薬物動態に及ぼす腎機能の影響	52
2.5.3.3 外因性要因を検討した臨床薬物動態試験	53
2.5.3.3.1 バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響	53
2.5.3.3.2 バイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH の影響	54
2.5.3.3.3 薬物動態に及ぼす前治療の影響	55
2.5.3.3.4 薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響	56
2.5.3.4 日本人と外国人の薬物動態の類似性	56
2.5.4 有効性の概括評価	59
2.5.4.1 国内第Ⅱ相臨床試験（C029※）	59
2.5.4.1.1 対象集団	59

2.5.4.1.2	試験デザイン	60
2.5.4.1.3	総合的腫瘍縮小効果	61
2.5.4.2	海外臨床試験成績	63
2.5.4.2.1	初回再発した悪性神経膠腫に対する試験	63
2.5.4.2.2	初発時の悪性神経膠腫に対する試験	64
2.5.4.3	国内外の有効性に関する比較検討	65
2.5.4.3.1	国内第Ⅱ相臨床試験（C029※）と海外第Ⅱ相オープン試験（C030※） の比較可能性	67
2.5.4.3.2	国内第Ⅱ相臨床試験（C029※）と海外第Ⅱ相オープン試験（C030※）の試験 対象集団の比較	74
2.5.4.3.3	国内第Ⅱ相臨床試験（C029※）と海外第Ⅱ相オープン試験（C030※）の有効 性の比較	75
2.5.4.4	臨床試験の対象集団と市販後に予想される患者集団の相違	76
2.5.5	安全性の概括評価	77
2.5.5.1	国内第Ⅱ相臨床試験（C029※）	77
2.5.5.1.1	用量調整基準	77
2.5.5.1.2	頻度の高い有害事象	78
2.5.5.1.3	骨髄抑制	81
2.5.5.2	海外臨床試験	82
2.5.5.2.1	第Ⅰ相試験からの安全性情報	82
2.5.5.2.2	再発の悪性神経膠腫における安全性	83
2.5.5.2.3	初発時の悪性神経膠腫における安全性	85
2.5.5.3	国内外の安全性に関する比較検討	89
2.5.5.3.1	国内第Ⅱ相臨床試験（C029※）と海外第Ⅱ相オープン試験（C030※） の比較可能性	89
2.5.5.3.2	国内第Ⅱ相臨床試験（C029※）と海外第Ⅱ相オープン試験（C030※）の比較	89
2.5.5.4	市販後の使用経験	95
2.5.5.5	二次性発癌作用	95
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	96
2.5.7	参考文献	97

※新薬承認情報提供時に置き換えた

略語一覧表

略 語	名 称
AA	退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma)
ACNU	ニムスチン (nimustine)
AIC	5-Amino-1 <i>H</i> -imidazole-4-carboxamide
ALP	アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase)
AOA	退形成性乏突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma)
AUC	濃度－時間曲線下面積 (area under concentration-time curve)
AUC _{0-t}	最終測定可能時点までのAUC
AUC ₀₋₂₄	投与後24時間までのAUC
BCNU	カルムスチン (carmustine)
CCNU	ロムスチン (lomustine)
CL	全身クリアランス (total body clearance)
CL/F	見かけの全身クリアランス (apparent total body clearance)
CL _{cr}	クレアチニンクリアランス (creatinine clearance)
C _{max}	最高濃度 (maximum drug concentration)
CR	著効 (complete response)
CRC	Cancer Research Campaign
CT	コンピュータ断層撮像 (Computed tomography)
CTC	共通毒性基準 (Common Toxicity Criteria)
DLT	用量制限毒性 (dose limiting toxicity)
DNA	デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid)
DTIC	ダカルバジン (dacarbazine)
EMA	欧州医薬品審査庁 (European Medicines Evaluation Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FAS	最大解析対象集団 (full analysis set)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GBM	膠芽腫 (glioblastoma multiforme)
GOT (AST)	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (glutamic oxaloacetic transaminase)
GPT (ALT)	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (glutamic pyruvic transaminase)
GS	膠肉腫 (gliosarcoma)
HbA _{1c}	ヘモグロビンA _{1c}
HPLC	高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography)
HQL	Health-related quality of life
ITT	intent-to-treat
JAN	医薬品名称調査会承認名 (Japanese accepted name)
KPS	カルノフスキー機能状態尺度 (Karnofsky performance status)
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
MCNU	ラニムスチン (ranimustine)
MRI	磁気共鳴イメージング (Magnetic resonance imaging)
MTD	最大許容量 (maximum tolerated dose)
MTIC	5-[(1 <i>Z</i>)-3-Methyltriaz-1-en -1-yl]-1 <i>H</i> -imidazole-4-carboxamide
NC	不変 (no change)
NCIC	National Cancer Institute of Canada
NOS	Not Otherwise Specified

OS	全生存 (overall survival)
PCP	ニューモシスチスカリニ肺炎 (Pneumocystis carinii pneumonia)
PCZ	プロカルバジン
PD	進行 (progressive disease)
PFS	無増悪生存 (progression free survival)
PPK	Population pharmacokinetics
PR	有効 (partial response)
R	累積係数 (accumulation factor)
RT	放射線療法 (Radiation therapy)
SAKK	Swiss Group for Clinical Cancer Research
$t_{1/2 \lambda z}$	末端排泄相の消失半減期 (elimination half-life)
TMA	3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5] tetrazine-8-carboxylic acid
tmax	最高濃度到達時間 (time of maximum concentration)
TMZ	テモゾロミド (temozolomide)
TROG	Trans-Tasman Radiation Oncology Group
UV	紫外吸光 (ultraviolet absorbance)
Vd	分布容積 (distribution volume)
Vd/F	見かけの分布容積 (apparent distribution volume)
WHO	世界保健機構 (World Health Organization)

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 悪性神経膠腫に分類される病理組織分類の疾患の特性

神経膠腫とは神経膠細胞（グリア細胞, glial cell）由来の腫瘍の総称であり、原発性神経系腫瘍の WHO 分類（第 3 版, 2000 年）では、神経上皮由来腫瘍のくくりの中で星細胞腫群、乏突起膠腫群、混合腫瘍群、上衣系腫瘍群、脈絡叢腫瘍群、由来不明のグリア系腫瘍群、神経細胞系及び混合神経細胞・膠細胞腫瘍群が含まれる¹⁾。これらは腫瘍の悪性度に応じて WHO グレード I～IV が付されている。悪性神経膠腫とはこれらの腫瘍群の内のグレードⅢ及びⅣの腫瘍を指し、星細胞系腫群の退形成性星細胞腫及び膠芽腫、乏突起膠細胞系腫瘍群の退形成性乏突起膠腫、混合腫瘍群の退形成性乏突起星細胞腫、上衣系腫瘍群の退形成性上衣腫、由来不明のグリア系腫瘍群の脳膠腫症、神経細胞系及び混合神経細胞・膠細胞腫瘍群の退形成性神経節膠腫が該当する。

WHO 分類第 3 版と脳腫瘍取扱い規約第 2 版に基づく悪性神経膠腫の分類を表 2.5- 1 に示した。退形成性乏突起星細胞腫は、WHO 分類では混合腫瘍群として乏突起膠細胞系腫瘍と区別して分類されており、脳腫瘍取扱い規約では乏突起膠細胞系腫瘍に分類されている点異なるが、その他の病理組織分類については一致している。脳腫瘍取扱い規約の悪性度については、WHO 分類でグレードが付された脳腫瘍に対しては WHO グレードを採用しており、グレードがⅢ及びⅣの神経膠腫は一致している。

表 2.5- 1 悪性神経膠腫の WHO 分類第 3 版と脳腫瘍取扱い規約第 2 版の比較

WHO 分類 第 3 版 (WHO グレード)		脳腫瘍取扱い規約 第 2 版	
星細胞系腫瘍	退形成性星細胞腫 (Ⅲ) 膠芽腫 (Ⅳ)	星細胞系腫瘍	退形成性星細胞腫 膠芽腫
乏突起膠細胞系腫瘍	退形成性乏突起膠腫 (Ⅲ)	乏突起膠細胞系腫瘍	退形成性乏突起膠腫
混合腫瘍	退形成性乏突起星細胞腫 (Ⅲ)		退形成性乏突起星細胞腫
上衣系腫瘍	退形成性上衣腫 (Ⅲ)	上衣系腫瘍	退形成性上衣腫
由来不明の グリア系腫瘍	脳膠腫症 (Ⅲ)	由来不明の グリア系腫瘍	脳膠腫症
神経細胞系及び混合神経 細胞・膠細胞腫瘍	退形成性神経節膠腫 (Ⅲ)	神経細胞系及び混合神経 細胞・膠細胞腫瘍	退形成性神経節膠腫

悪性神経膠腫の病理組織分類、WHO のグレード及び個々の病理組織分類の悪性神経膠腫における割合を表 2.5- 2 に示した。退形成性星細胞腫及び膠芽腫が 90%以上を占め、その他の悪性神経膠腫は非常に稀な腫瘍である。退形成性星細胞腫及び膠芽腫は好発年齢が中高年成人である。退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫も中高年成人で好発する。退形成性上衣腫は半数が小児に発生し、0 歳児に好発の腫瘍である。脳膠腫症及び退形成性神経節膠腫は全年齢層で発生する。

表 2.5- 2 悪性神経膠腫の各病理組織分類の特徴

病理組織分類 (WHO グレード)		典型的な臨床経過 (生存率) * ²⁾	悪性神経膠腫 における割合†	好発年齢 ²⁾ (小児または成人)
星細胞系腫瘍	退形成性星細胞腫 (Ⅲ)	1 年: 68.1% 2 年: 43.3% 3 年: 32.5% 4 年: 26.7% 5 年: 23.6%	33.4%	中高年成人 50~69 歳に好発 (38.8%)
	膠芽腫 (Ⅳ)	1 年: 55.9% 2 年: 19.9% 3 年: 11.7% 4 年: 9.0% 5 年: 7.2%	63.1%	中高年成人 55~69 歳に好発 (41.7%)
乏突起膠細胞系腫瘍	退形成性乏突起膠腫 (Ⅲ)	1 年: 88.0% 2 年: 85.9% 3 年: 76.5% 4 年: 73.6% 5 年: 70.6%	1.2%	中高年成人 55~59 歳, 60~64 歳 に発生ピーク (14.1%)
混合腫瘍群	退形成性乏突起星細胞腫 (Ⅲ)	-	-	中高年成人‡
上衣系腫瘍	退形成性上衣腫 (Ⅲ)	1 年: 82.4% 2 年: 45.6% 3 年: 40.6% 4 年: 32.6% 5 年: 23.7%	1.8%	小児 0 歳に好発 (12.0%)
由来不明の グリア系腫瘍	大脳膠腫症 (Ⅲ)	-	-	小児及び成人 発生ピークは 40 歳
神経細胞系及び混合 神経細胞・膠細胞腫瘍	退形成性神経節膠腫 (Ⅲ)	-	0.5%	小児及び成人 発生ピークは 10~30 代 ³⁾

* : Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996) 11th Edition.²⁾ に報告された 1991 年から 1996 年の生存率に基づいて記載した

† : Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996) 11th Edition.²⁾ に発生頻度の記載がある組織分類について、それらの合計を元に算出した割合。退形成性乏突起星細胞腫及び大脳膠腫症は、発生頻度が記載されていない

‡ : 脳腫瘍全国統計委員会/日本病理学会編、脳腫瘍取扱い規約、第 2 版に基づいて記載した ¹⁾

2.5.1.2 悪性神経膠腫の患者数

脳腫瘍全国統計委員会が 1973 年に設立され、約 300 施設の医療機関により脳腫瘍患者に関する疫学調査が実施されており、2000 年に第 10 回目の報告 ⁴⁾ が公表され、2003 年に第 11 回目の報告 ²⁾ が公表されている。脳腫瘍の発生率は人口 10 万人あたり 12.76 人であり ⁴⁾、国内の人口 126,925,843 人（平成 12 年国勢調査結果）より、脳腫瘍の年間発生患者数は約 16,000 人と推定される。また、脳腫瘍のうち 24.4%が神経膠腫であり、14.3%がグレードⅢ、Ⅳの悪性神経膠腫である。これらのことより、神経膠腫全体の年間発生患者数は約 3,900 人（16,000×0.244）、悪性神経膠腫は約 2,300 人（16,000×0.143）と推定され、悪性神経膠腫は比較的稀な疾患であるといえる。

悪性神経膠腫のうち退形成性星細胞腫の割合は 33.4%、膠芽腫の割合は 63.1%であり、合わせて 90%以上を占めている。

2.5.1.3 各々の病理組織分類に対する現在の治療法とその有効性

悪性神経膠腫は脳組織内に発生し、周囲脳組織内に浸潤しながら発育する。手術では脳機能保持のために摘出範囲を周囲脳浸潤部まで拡大することができず、浸潤部の治療は放射線治療に委ねざるを得ない。しかしながら、これらの悪性神経膠腫の発育は正常脳の耐容線量 60 Gy では阻止できず、化学療法を併用しても治癒に導くことができないのが現状である。1970 年代後半の BCNU 登場以来、悪性神経膠腫に対する最適治療を求めて多くの第Ⅱ相あるいは第Ⅲ相臨床試験が各国で行われてきた。それらの対象症例は最も多い星細胞腫群の退形成性星細胞腫、膠芽腫及び退形成性乏突起星細胞腫である。この 3 者はグレードⅢ及びⅣとして一括して臨床試験対象としているものであり、各腫瘍型で個別に行われたものではない。その理由は、星細胞腫（グレードⅡ）、退形成性星細胞腫（グレードⅢ）及び膠芽腫（グレードⅣ）は、名称は異なるがその本質は星細胞由来腫瘍であり、癌病理学の原則に従えば、各々、高分化星細胞腫（グレードⅡ）、中分化星細胞腫（グレードⅢ）及び低分化星細胞腫（グレードⅣ）として高分化から低分化の直線スペクトラム上に分布する腫瘍である。しかるに脳腫瘍病理学の発展の歴史の中で、星細胞腫群に各々別個の名称が与えられた経緯がある。このため、各分化度腫瘍の境界が必ずしも明瞭でなく、その診断が病理学医の主観に左右されやすく、臨床試験へのエントリー時点の各施設の診断と中央病理診断とがしばしば食い違うことがあるため、臨床試験は一括して行い、結果の整理段階において腫瘍型別の効果判定を行ってきた歴史的経緯がある。同じ意味で乏突起星細胞腫（乏突起膠腫と星細胞腫が混合した腫瘍）では乏突起膠腫成分の診断基準が必ずしも明確でなく、しばしば星細胞腫として扱われてきた。その退形成性腫瘍群においても多くは退形成性星細胞腫として扱われてきたため、臨床試験では一括して含まざるを得なかった。

これらグレードⅢまたはⅣの悪性神経膠腫に対する治療原則は同じである。各病理組織分類で放射線療法及び化学療法に対する感受性に若干の違いはあるが、初発時に手術、放射線療法及び化学療法が初回治療として実施される。生存期間に差はあるが、臨床症状（腫瘍発育部位の脳局所症状及び腫瘍による頭蓋内圧亢進症状）及び経過は同様であり、根治治療は不可能であり、初回治療後の生残腫瘍の増大を一時的に停止させても、1～数年の後には腫瘍再増大（再発）が生じ、6～12 ヶ月で死に至る。

退形成性星細胞腫及び膠芽腫に対しては、ニトロソウレア系薬剤（国内では ACNU、海外では BCNU）が標準治療薬として繁用されている^{5,6,7)}。多剤併用療法では、海外で放射線療法+PCV 療法と放射線療法+BCNU が同等の有効性であることが示された⁸⁾。国内でもプロカルバジン、ACNU、ビンクリスチン併用療法（PAV 療法）、ACNU とインターフェロンβの併用療法（IAR 療法）が用いられているが、延命効果を評価できるほどの大規模な臨床試験の結果を報告した文献はない。

退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫は海外成績から PCV 療法が有効であることから、国内においては PAV 療法が使用されている。1988 年に Cairncross JG らは、PCV 療法が再発した悪性の乏突起細胞腫全例に奏効したことを報告し⁹⁾、その論文をきっかけに欧米で PCV 療法が急速に広まり、PCV 療法の有効性が確認されるにつれ、再発のみでなく初発時の退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫の標準療法となった^{10,11)}。

退形成性上衣腫、大脳膠腫症及び退形成性神経節膠腫は発生数が極端に少ないため、臨床試験が組めず、標準的な化学療法は確立していない。これらは脳内発生悪性腫瘍という共通基盤をもつことより、これまで退形成性星細胞腫や膠芽腫に準じた化学療法が施行されてきたが、退形成性上衣腫は既存の化学療法に対して感受性が低く、化学療法の効果は示されていない。また、大脳膠腫

症及び退形成性神経節膠腫は、症例数が少ないため化学療法に関してまとまった報告がない。

各病理組織分類に対する現在の治療法とその有効性を表 2.5- 3に示した。

表 2.5- 3 悪性神経膠腫の各病理組織分類に対する現在の治療法及びその有効性

病理組織分類	国内	海外
退形成性星細胞腫	高倉らは、退形成性星細胞腫及び膠芽腫に対して、放射線療法単独と放射線療法に ACNU 100 mg/m ² の 1～2 回併用投与を比較した ⁵⁾ 。その結果、放射線療法単独群と放射線療法+ACNU 併用群の生存期間中央値は、退形成性星細胞腫で 34 ヶ月及び 46 ヶ月、膠芽腫で 14 ヶ月及び 12 ヶ月であった。	Northern California Oncology Group は膠芽腫、退形成性神経膠腫（退形成性星細胞腫、退形成性混合膠腫等）を対象として、hydroxyurea を併用した放射線照射の後、カルムスチン（BCNU）の静脈内投与を 6～8 週毎に繰り返す群と、PCV 療法を 6～8 週毎に繰り返す群とを比較する無作為化比較試験を行った ⁹⁾ 。生存期間中央値は、膠芽腫では BCNU 群（29 例）57.4 週、PCV 群（31 例）50.4 週であったが、退形成性神経膠腫群においては BCNU 群（37 例）82.1 週に対して PCV 群（36 例）157.1 週と有意に PCV 群が優れていた（p=0.021）。
膠芽腫		
退形成性乏突起膠腫	報告なし*	初発あるいは再発退形成性乏突起膠腫に対し、National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group は、PCV 療法を 6 週毎に 6 サイクル投与する多施設共同第 II 相試験を行った ¹²⁾ 。24 名のうち、CR9 名（38%）、PR 9 名（38%）、SD 4 名、PD 2 名であり、奏効率は 75%であった。無増悪生存期間中央値は、16.3 ヶ月以上であった。Jeremic B らは、退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫に対し、手術・放射線療法後に、PCV 療法を計 6 クール、6 週間毎に行う第 II 相試験を実施し、23 名に対し、3 年生存率 78%、5 年生存率 52%であった ¹³⁾ 。
退形成性乏突起星細胞腫	報告なし*	
退形成性上衣腫	報告なし*	報告なし*
大脳膠腫症	報告なし*	Vates らは、28 名の大脳膠腫症患者の治療成績をメタアナリシスにより評価した ¹⁴⁾ 。28 名の生存期間中央値は 9.5 ヶ月であった。未治療の 4 名では 1 ヶ月、放射線療法の 13 名では 28 ヶ月、放射線療法と化学療法の 2 名は 28 ヶ月、104 ヶ月で生存しており、放射線療法と補助化学療法の 3 名では、18 ヶ月で 1 名が生存、7、9 ヶ月で 1 名ずつが死亡した。 Elshaikh らは、12 名の大脳膠腫症患者に対して放射線療法と未治療で検討した結果、放射線療法を実施した 8 名の生存期間中央値は、11.4 ヶ月であった ¹⁵⁾ 。未治療の 4 名の生存期間は、0.6、1.0、1.9、2.4 ヶ月であった。 Perkins らは、大脳膠腫症に対して放射線療法を実施した 30 名について、生存期間中央値は、18 ヶ月であったと報告している ¹⁶⁾ 。 Sansone らは、大脳膠腫症に対して PCV 療法またはテモゾロミド単独療法を実施した ¹⁷⁾ 。生存期間中央値は、PCV 療法（n=17）が 25.6 ヶ月、テモゾロミド（n=46）が 26.4 ヶ月であった。
退形成性神経節膠腫	報告なし*	報告なし*

*：適切な文献は見当たらなかった

同種同効薬の適応症、剤型、承認時期を表 2.5- 4に示す。

表 2.5- 4 同種同効薬一覧（国内承認薬剤）

薬剤名	略語	適応症	剤形	承認時期
塩酸ブレオマイシン	BLM	皮膚癌，頭頸部癌（上顎癌，舌癌，口唇癌，咽頭癌，喉頭癌，口腔癌等），肺癌（特に原発性及び転移性扁平上皮癌），食道癌，悪性リンパ腫，子宮頸癌， 神経膠腫 ，甲状腺癌，胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巢腫瘍，性腺外腫瘍）	注射剤	1968年
塩酸ニムスチン	ACNU	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解 脳腫瘍 ，消化器癌（胃癌，肝臓癌，結腸・直腸癌），肺癌，悪性リンパ腫，慢性白血病	注射剤	1979年
ラニムスチン	MCNU	膠芽腫 ，骨髄腫，悪性リンパ腫，慢性骨髄性白血病，真性多血症，本態性血小板増多症	注射剤	1987年
インターフェロンβ	IFN β	1. 膠芽腫 ， 髄芽腫 ， 星細胞腫 2.皮膚悪性黒色腫 3.HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 4.C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 5.亜急性硬化性全脳炎患者におけるイノシンプラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制	注射剤	1985年 (5.は1999年)
塩酸プロカルバジン	PCZ	1.悪性リンパ腫 （ホジキン病，細網肉腫，リンパ肉腫） 2.以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性星細胞腫 ， 乏突起膠腫成分を有する神経膠腫	内服	1973年 (2.は2005年)
硫酸ビンクリスチン	VCR	1.白血病（急性白血病，慢性白血病の急性転化時を含む） 2.悪性リンパ腫（細網肉腫，リンパ肉腫，ホジキン病） 3.小児腫瘍（神経芽腫，ウィルムス腫瘍，横紋筋肉腫，睾丸胎児性癌，血管肉腫等） 4.以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫 悪性星細胞腫 ， 乏突起膠腫成分を有する神経膠腫	注射剤	1968年 (4.は2005年)

再発した悪性神経膠腫に対する治療は限られている。再発した退形成性星細胞腫に対する化学療法の報告を表 2.5- 5 に示す。奏効率は 6%～34%と低く、同じ薬剤でも奏効率にばらつきが見られる。また、著効は 7 報告中 2 報のみであった。

表 2.5- 5 再発した退形成性星細胞腫に対する化学療法の報告

著者	被験者数	治療法	奏効率（著効+有効）	著効率
Newton et al. ¹⁸⁾	35	プロカルバジン	26% (9/35)	6% (2/35)
Rodriguez et al. ¹⁹⁾	46	プロカルバジン	15% (7/46)	0
Yung et al. ²⁰⁾	14	カルボプラチン	21% (3/14)	0
Warnick et al. ²¹⁾	32	カルボプラチン	6% (2/32)	6% (2/32)
Couldwell et al. ²²⁾	5	タモキシフェン	20% (1/5) *	0
Vertosik et al. ²³⁾	32	タモキシフェン	6% (2/32) *	0
Levin et al. ²⁴⁾	38	多剤化学療法	34% (13/38)	0

*: Intent-to-treat population

以上の通り、悪性神経膠腫の予後は不良であり、新規の治療方法及び新規の薬剤の開発が望まれている。

2.5.1.4 テモゾロミドの特徴

テモゾロミド (JAN) は、英国 Cancer Research Campaign (CRC) の Stevens らにより 1984 年に合成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²⁵⁾。テモゾロミドは 4 位のカルボニル基の炭素原子が陽電荷を帯びた求電子性原子であることから、血漿または間質液中など生理的条件下で塩基と反応し容易に加水分解される。この加水分解によってテトラジン環が開裂し、続いて起こる脱炭酸によりメチルトリアゼン誘導体である 5-[(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide (MTIC) に変換する (図 2.5-1)。MTIC は活性本体 (メチルジアゾニウムイオン) の中間体であり極めて不安定であることから、速やかにメチルジアゾニウムイオンと副産物である 5-Amino-1H-imidazole-4-carboxamide (AIC) に分解される。このメチルジアゾニウムイオンがアルキル化剤として作用し、腫瘍細胞の増殖を抑制するとされている。同じ中間代謝物 (MTIC) を経由して、抗腫瘍効果を発揮する薬剤としてダカルバジン (DTIC, 国内で悪性黒色腫の適応症にて承認済み) があるが、DTIC が MTIC に代謝されるのには肝代謝酵素が必須である。

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。また、テモゾロミドは化学的な分解により MTIC に変換される。したがって、テモゾロミドの効果には、未変化体として標的部位に移行した後生成される MTIC と循環血流を介して標的 (腫瘍) 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 DNA のアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンとなり、脳内で抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

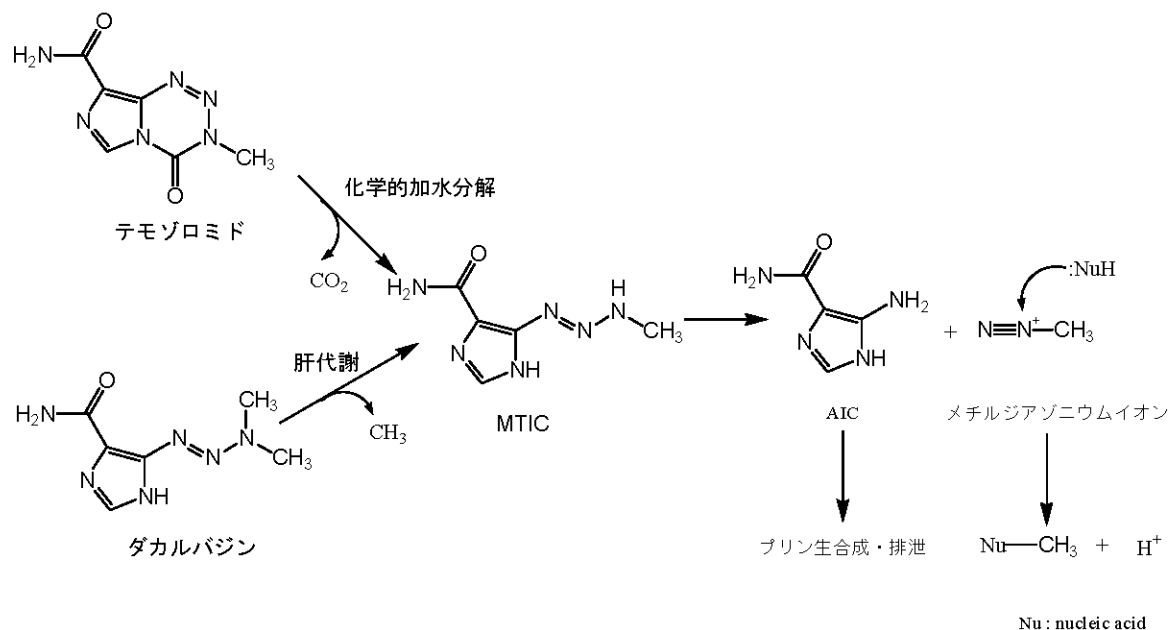


図 2.5-1 テモゾロミドとダカルバジンの MTIC, AIC への変換反応

2.5.1.5 臨床開発の経緯

2.5.1.5.1 海外の臨床開発の経緯

テモゾロミドの第Ⅰ相臨床試験及び前期第Ⅱ相臨床試験は1991年から1993年にかけてCRCによって実施された。その後、1993年に米国シェリング・プラウ社が開発に関する全ての権利をCRCから譲り受け、欧米にて第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験を実施した。さらに、European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 及び National Cancer Institute of Canada (NCIC) が2000年から初発膠芽腫患者を対象として放射線との併用療法後に単独投与する第Ⅲ相比較試験 (C028※) を実施した。

テモゾロミドの有効性及び安全性を確認するために実施した海外第Ⅱ相臨床試験は、初回再発した退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相オープン試験 (C030※)、初回再発した膠芽腫を対象とした第Ⅱ相オープン試験 (C031※) 及び初回再発した膠芽腫を対象とし対照薬 (プロカルバジン) を用いた第Ⅱ相比較試験 (C027※) である。

これらの臨床試験の結果を表 2.5-6 に要約した。再発した退形成性星細胞腫と膠芽腫に対してテモゾロミドが有効であることが確認された。

表 2.5-6 再発した悪性神経膠腫患者を対象とした海外臨床試験成績

対象疾患	被験者数	用法・用量	薬剤	奏効率 (%)	6 ヶ月 PFS 率 (%)	試験番号
退形成性星細胞腫	162	第1クール: 1回 150 または 200 mg/m ² /日, 5日間投与+23日間休薬 第2クール以降: 1回 100, 150 または 200 mg/m ² /日, 5日間投与+23日間休薬	テモゾロミド	35	46	C030※
膠芽腫	138	第1クール: 1回 150 または 200 mg/m ² /日, 5日間投与+23日間休薬 第2クール以降: 1回 100, 150 または 200 mg/m ² /日, 5日間投与+23日間休薬	テモゾロミド	8	19	C031※
膠芽腫	112	第1クール: 1回 150 または 200 mg/m ² /日, 5日間投与+23日間休薬 第2クール以降: 1回 100, 150 または 200 mg/m ² /日, 5日間投与+23日間休薬	テモゾロミド	5	21	C027※
	113	第1クール: 1回 125 または 150 mg/m ² /日, 28日間投与+28日間休薬 第2クール以降: 初回投与量の50%~110%, 28日間投与+28日間休薬	プロカルバジン	5	9	

PFS=無増悪生存

米国では米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration : FDA) より1999年8月に再発難治性退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma) の適応で迅速審査により最初に承認された。欧州では欧州医薬品審査庁 (European Medicines Evaluation Agency : EMEA) より1999年1月に再発または進行した膠芽腫 (glioblastoma multiforme), 同年8月に再発または進行した退形成性星細胞腫の適応で承認され、再発または進行した悪性神経膠腫となった (表 2.5-7)。現在77カ国以上で承認されている (「1.6 海外の承認状況」参照)。

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.5- 7 米国及び欧州（EMEA）での適応症

米国	欧州（EMEA）
TEMODAR（temozolomide）カプセルは、難治性退形成性星細胞腫成人患者、すなわちニトロソウレアとプロカルバジンを含む化学療法を施行したにも関わらず進行した退形成性星細胞腫成人患者の治療に適応とする。	Temodal カプセルは、標準療法後に再発または進行した膠芽腫または退形成性星細胞腫などの悪性神経膠腫患者の治療に適応とする。
2005 年 3 月 15 日 追加承認 TEMODAR（temozolomide）カプセルは、新規に膠芽腫と診断された成人患者の治療に適応とされ、放射線治療と併用した後に維持療法としても用いる。	2005 年 6 月 3 日 追加承認 Temodal カプセルは、新規に膠芽腫と診断された患者の治療として、放射線治療との併用で投与しその後単独投与する。

注：米国と欧州では商標が異なる

欧州では、1999 年 1 月 26 日に標準的治療後に再発または進行した膠芽腫に対する小児及び成人患者を対象として、テモゾロミドが EMEA により集中審査方式で最初に承認された。1999 年 8 月 18 日には、標準的治療後に再発または進行した悪性神経膠腫患者（膠芽腫または退形成性星細胞腫）に対して承認された。これらの EMEA の承認は、テモゾロミドの退形成性星細胞腫を対象とした 1 試験及び膠芽腫を対象とした 2 試験に基づいている。主要評価項目は 6 ヶ月後の無増悪生存（PFS）であり、EMEA は再発または進行した膠芽腫の治療のためテモゾロミドの承認を支持するのに十分であると考えた。

米国では、難治性の膠芽腫及び退形成性星細胞腫に対して承認申請したが、FDA は、一部のサブグループにおける代用評価項目に基づき、難治性退形成性星細胞腫（グレード III 悪性神経膠腫）のみに対して 1999 年 8 月 11 日にテモゾロミドを accelerated approval により承認した。FDA との議論において、FDA は PFS を適切な評価項目とは考えなかったため、提出された申請データパッケージは、難治性の膠芽腫に対して full approval を与えるには完全ではないとした。また、FDA は、奏効率（5%）ではこの小規模な比較試験の対照群であるプロカルバジンと差がなかったと説明した。この試験は、全生存（OS）期間を評価項目とした症例数ではなく、統計的に有意差を示すには十分な症例数ではなかったが、PFS の改善と同様に、OS 期間の中央値はテモゾロミド群で 7.3 ヶ月、プロカルバジン群で 5.8 ヶ月と改善されていた。6 ヶ月 OS 率は 60%及び 48%（ $p=0.067$ ）であり、同様にテモゾロミドが優っていた。

米国シェリング・プラウ社は、この比較試験で認められた PFS の改善は、初発の膠芽腫患者を対象とした大規模無作為試験で認められた生存期間の延長によって、再び示されたと考えている。テモゾロミドの結果は、少なくともプロカルバジンと同様に良好であった。

一方、EMEA との議論において、欧州当局は再発した膠芽腫に対する承認の根拠として PFS の差を認め、EMEA は標準的治療後に再発または進行した悪性神経膠腫患者（膠芽腫または退形成性星細胞腫）に対する治療としてテモゾロミドを承認した。

その後 FDA は、テモゾロミドが初発の膠芽腫患者に対して OS の統計学的に有意なベネフィットを示したデータに基づいて、難治性退形成性星細胞腫及び新規に診断された膠芽腫に対して full approval を与えた。

EORTC により実施された初発時の膠芽腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の結果、放射線の局所照射時にテモゾロミドを併用投与し、引き続きテモゾロミド単独療法を実施することにより、全

生存期間が放射線単独療法に比して有意に延長したことが明らかとなった（図 2.5- 8）。また，無増悪生存期間も有意に延長したことから，この成績が支持された。

併用療法では，放射線療法（局所照射，総放射線量：60 Gy）とテモゾロミド 75 mg/m²/日を 42 日併用（最長 49 日）し，4 週間後からテモゾロミド単独療法（28 日を 1 クールとし，第 1 クールでは 150 mg/m²を 1 日目から 5 日目まで投与し，第 2 クール以降は忍容性に応じて 100, 150 または 200 mg/m²を 28 日のうち 1 日目から 5 日目まで投与し，それを最高 6 クール繰り返す）を行った。

この臨床試験の成績により，放射線療法単独群とテモゾロミド併用投与群を比較すると，OS 期間（log rank 検定， $p < 0.0001$ ）及び PFS 期間（log rank 検定， $p < 0.0001$ ）が延長することが明らかとなった。2 年間の OS 率は，テモゾロミド併用投与群では 26%であったのに対し，放射線療法単独群では 10%であった。各群の PFS 期間中央値は，それぞれ 6.90 ヶ月と 4.98 ヶ月であった。併用期間中の安全性調査により，テモゾロミドの既知の有害事象は，テモゾロミド併用群の方でより多く認められたが，有害事象はテモゾロミドで予想される範囲のものであった。両群での有害事象の割合はそれぞれ 91%, 92%とほぼ同じで，重度または生命を脅かす有害事象の割合はそれぞれ 26%, 28%であった。報告された有害事象のほとんどは，テモゾロミドで発生する有害事象としてよく知られたものであるか，対象疾患に起因するものであった。テモゾロミドによる単独療法期に見られた有害事象も，テモゾロミドの既知の安全性プロファイルと同じであった。この臨床試験から得られた結論として，テモゾロミドと放射線療法との併用は有益であり，安全性プロファイルは予想の範囲内であり，リスク・ベネフィットの観点からベネフィットが高いと判断された。

初発の膠芽腫患者を対象とした臨床試験より化学療法剤として初めて生存期間の延長を証明したことは，再発した退形成性星細胞腫及び膠芽腫を対象とした過去の臨床試験で確認したテモゾロミドの臨床効果（無増悪生存及び奏効率による評価）を実証するものである。

この試験の結果，初発膠芽腫に対する放射線療法との併用療法とその後の単独療法が米国で 2005 年 3 月 15 日に承認され，欧州で 2005 年 6 月 3 日に承認された（表 2.5- 7）。

2.5.1.5.2 国内の臨床開発の経緯

ジェリング・プラウ株式会社は、米国ジェリング・プラウ社が既に実施していた非臨床及び臨床試験成績を検討した結果、20 年 月にテモゾロミドの開発を決定し、臨床試験を 20 年 月に開始した。

国内で実施した臨床試験は、再発神経膠腫を対象とした第Ⅰ相薬物動態試験（C016※）と初回再発した退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験（C029※）の2試験である。また、現在、初発の膠芽腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験（C036※）を実施中である。表 2.5-8に国内における臨床試験の計画の概略を示す。

表 2.5- 8 臨床試験一覧表（国内試験）

試験区分	試験の種類	対象	症例数	用法・用量	主要評価項目 判定時期	評価項目
薬物動態試験	オープン試験	化学療法既治療の再発神経膠腫	6例	- 第1クール：1回150 mg/m²，1日1回，5日間投与＋23日間休薬 - 第2クール：第1クールにおける好中球数，血小板数及び有害事象より規定した用量調整基準により1回100，150または200 mg/m²を1日1回，5日間投与＋23日間休薬	2クール	1.薬物動態 2.安全性 3.有効性
第Ⅱ相臨床試験	オープン試験	化学療法既治療の初回再発退形成性星細胞腫	32例*	- 第1クール：1回150 mg/m²，1日1回，5日間投与＋23日間休薬 - 第2クール以降：前クールにおける好中球数，血小板数及び有害事象より規定した用量調整基準により1回100，150または200 mg/m²を1日1回，5日間投与＋23日間休薬	6クール	1.有効性 2.安全性
第Ⅱ相臨床試験		初発膠芽腫	例†			

*：実施医療機関にて退形成性星細胞腫と診断された被験者数

†：実施医療機関にて膠芽腫と診断された被験者数

テモゾロミドは薬物動態学的に人種差及び個人差が少ない薬剤であり、医療環境も日米欧で大きな違いはないことから、海外ですでに実施した最大許容量（Maximum tolerated dose，以下MTD）及び用量制限毒性（Dose limiting toxicity，以下DLT）を検討する第Ⅰ相試験を国内で実施する必要はないと判断した。しかし、海外で承認を受けている用法・用量での日本人における薬物動態を確認すること、海外臨床試験で得られた外国人の薬物動態と日本人の薬物動態を比較すること、及びテモゾロミドの有効性及び安全性の観点から、国内の第Ⅱ相臨床試験における用法・用量を海外の承認用法・用量と同一に設定する妥当性を確認することが必要と考え、再発した神経膠腫を対象として薬物動態試験を実施した。

海外臨床試験成績において、テモゾロミドは初回再発した退形成性星細胞腫及び膠芽腫に対する有効性が確認されていたが、欧州で膠芽腫または退形成性星細胞腫などの悪性神経膠腫の適応症で承認されたのに対し、米国で承認されたのは退形成性星細胞腫であった。そこで、国内において有効性を確認する第Ⅱ相臨床試験では、悪性神経膠腫のうち代表的な腫瘍である初回再発した退形成性星細胞腫患者を対象とし、テモゾロミドの有効性及び安全性を検討することとした。

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

なお、薬物動態試験及び第Ⅱ相臨床試験の治験実施計画については、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談を実施した。

主な結果を以下に示す。

【 治験相談（20 年 月 日）】

の妥当性に関して相談を行った。これに対し、機構は以下の見解を示した。

-
-
-
-
-

国内で最初に実施した第Ⅰ相薬物動態試験（C016※ ）により、日本人と外国人の薬物動態に類似性があることを確認した。

薬物動態試験の主要評価項目を評価した後に実施した第Ⅱ相臨床試験（C029※ ）は、再発した退形成性星細胞腫患者に対するテモゾロミドの有効性及び安全性を検討するために実施した。主要評価項目は、効果安全性評価委員会の判定に基づく総合的腫瘍縮小効果の奏効率とし、奏効率の95%両側信頼区間下限が5%を上回る場合に有効と判断することとした。これは、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬新薬第9号、平成3年2月4日）」に基づく評価法である。目標被験者数は中央病理診断で退形成性星細胞腫と診断される患者を22名登録するため、32名とした。

6クルールの投与を完了または治療を中止した解析対象被験者32名について評価した。この32名のうち22名が中央病理診断により退形成性星細胞腫患者であることが確認された。その結果、総合的腫瘍縮小効果の奏効率は31%（10/32）、95%信頼区間（両側）は16.1%～50.0%であり、95%信頼区間の下限は5%を上回った。

退形成性星細胞腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（C029※ ）及び海外第Ⅱ相オープン試験（C030※ ）の有効性を比較した。

国内では、全被験者が化学療法治療歴のある患者であり、腫瘍縮小効果の奏効率は34%（11/32）、95%信頼区間は18.6%～53.2%であった。海外の化学療法治療歴のある患者の腫瘍縮小効果の奏効率は30%（29/97）で、95%信頼区間は21%～40%であった。このように、国内と海外の効果はほぼ同じであった。

国内の副次的評価項目であり、海外の主要評価項目である6ヵ月PFS率も国内と海外でほぼ同じ結果であった。国内の6ヵ月PFS率は、40.6%（95%信頼区間：23.6%～57.6%）であり、海外の化学療法治療歴のある患者の6ヵ月PFS率は、44%（95%信頼区間：34%～54%）であった。

奏効率及び6ヵ月PFS率は国内と海外で特に差がなく、テモゾロミドが日本人の悪性神経膠腫

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

の治療に貢献できると考えられた。

20 年 月 日に国内第Ⅱ相試験の被験者 32 名のうち 19 名について、効果安全性評価委員会による有効性及び安全性の評価が実施され、それらを中間集計としてまとめた時点で、国内における承認申請に関して独立行政法人医薬品医療機器総合機構との治験相談を実施した。

主な結果を以下に示す。

【申請前相談（20 年 月 日）】

国内及び海外の臨床試験成績より、
により承認申請することの妥当性について相談を行った。これに対し、機構は以下の見解を示した。

-
-
-
-

2.5.1.6 申請する効能・効果及び用法・用量

2.5.1.6.1 各病理組織分類に対するテモゾロミドの臨床試験成績

悪性神経膠腫の各病理組織分類について、テモゾロミドを投与した被験者が含まれる試験を表 2.5-9 に示した。

本申請では、国内で実施した第Ⅰ相薬物動態試験（C016※），初回再発の退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験（主要評価項目を評価した第6クールまでの成績）（C029※），海外で実施した初回再発の退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相オープン試験（C030※），初回再発の膠芽腫を対象とした第Ⅱ相オープン試験（C031※），初回再発の膠芽腫を対象とし対照薬を用いた第Ⅱ相比較試験（C027※）及び初発の膠芽腫を対象とした第Ⅲ相比較試験（C028※）の成績を評価資料とした。

表 2.5-9 各病理組織分類について検討した臨床試験

WHO Grade	病理組織分類	検討した試験
III	退形成性星細胞腫	C029※, C030※, C016※, C031※, C027※
IV	膠芽腫	C031※, C027※, C028†※, C016※, C029※, C030※
III	退形成性乏突起膠腫	C016※, C030※
III	退形成性乏突起星細胞腫	C029※, C030※, C031※, C027※
III	退形成性上衣腫	未検討
III	大脳膠腫症	未検討
III	退形成性神経節膠腫	未検討

*：試験の対象ではないが、テモゾロミドを投与した被験者に該当病理組織分類の被験者が含まれていた試験。ただし、該当病理組織分類に対するサブグループ解析は未実施

†：C028※のみが初発患者を対象とし、他の試験は初回再発患者を対象として実施した

これらの臨床試験でテモゾロミドを投与した被験者数を、病理組織分類ごとに表 2.5-10 に示した。国内及び海外臨床試験でテモゾロミドを投与した被験者は、中央病理判定で退形成性星細胞腫、膠芽腫、膠肉腫、退形成性乏突起膠腫または退形成性乏突起星細胞腫と診断された。一方、国内及び海外の臨床試験でテモゾロミドを投与した被験者に、退形成性上衣腫、大脳膠腫症または退形成性神経節膠腫と診断された被験者は含まれていなかった。

表 2.5-10 悪性神経膠腫の病理組織分類別被験者数

グレードⅢ及びⅣの病理組織分類		C016※ n=6*	C029※ n=32*	C030※ n=162*	C031※ n=138*	C027※ n=112*	C028※ n=288*†
悪性神経膠腫	退形成性星細胞腫	1	22	97	3	6	0
	膠芽腫	3	2	19	128‡	102‡	222§
	退形成性乏突起膠腫	1	0	6	0	0	0
	退形成性乏突起星細胞腫	0	6	14	1	2	0
	退形成性上衣腫	0	0	0	0	0	0
	大脳膠腫症	0	0	0	0	0	0
	退形成性神経節膠腫	0	0	0	0	0	0

*：各試験の合計の被験者数にはグレードⅠ、Ⅱの被験者数を含めているため、各分類の被験者数の和は一致しない

†：中央病理判定未実施等の 59 名が含まれる

‡：膠芽腫及び膠肉腫を含めた被験者数（C031※：膠芽腫 126 名及び膠肉腫 2 名）

§：膠芽腫 188 名、巨大細胞膠芽腫 4 名、乏突起膠腫成分を有する膠芽腫 27 名及び膠肉腫 3 名を含めた被験者数

再発の悪性神経膠腫患者を対象とした臨床試験（C029※, C030※, C031※, C027※）及び再発の神経膠腫患者を対象とした臨床試験（C016※）では 28 日間を 1 クールとし、テモゾロミドの初回投与量は、化学療法による前治療が有る被験者では 150 mg/m²/日、無い被験者で

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

は 200 mg/m²/日とした。1 日 1 回連続 5 日間経口投与し、23 日間休薬した。第 2 クール以降は用量調整基準に従い、1 回 100, 150 または 200 mg/m²/日を 1 日 1 回連続 5 日間経口投与し、23 日間休薬した。

初発の膠芽腫患者を対象とした海外の第Ⅲ相比較試験（C028※）では、放射線単独療法を対照とし、テモゾロミドと放射線の併用療法及びその後の単独療法の有効性及び安全性を比較した。放射線療法は 1 日 1 回 2 Gy、週 5 日間の 6 週間局所照射とした。放射線照射時はテモゾロミド 1 日 1 回 75 mg/m² を 6 週間連日経口投与し、放射線療法終了後 4 週間の休薬期間を設けた。その後、再発患者を対象とした臨床試験と同じ治療レジメンで、第 1 クールではテモゾロミド 1 回 150 mg/m²、第 2 クール以降は 100, 150 または 200 mg/m² を 1 日 1 回連続 5 日間経口投与後 23 日間休薬の計 28 日間を 1 クールとし、6 クール施行した。

（1）退形成性星細胞腫

初回再発した退形成性星細胞腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（C029※）では、各医療機関で退形成性星細胞腫と診断された 32 名が登録され、22 名が中央病理判定にて退形成性星細胞腫と診断された。退形成性星細胞腫の 22 名の被験者における効果安全性評価委員会による総合的腫瘍縮小効果を表 2.5- 11 に示した。総合的腫瘍縮小効果の奏効率（著効+有効）は 27%（6/22）であった。投与 6 ヶ月後の無増悪生存（PFS）率は 31.8%（95%信頼区間：12.4%～51.3%）であり、PFS 期間の中央値は 3.9 ヶ月であった。

退形成性星細胞腫を対象とした海外第Ⅱ相オープン試験（C030※）では、初回再発した退形成性星細胞腫患者及び退形成性乏突起星細胞腫患者を対象とし、包括して有効性及び安全性を評価した。本試験では、162 名の患者が登録され、そのうち中央病理判定により 97 名が退形成性星細胞腫、14 名が退形成性乏突起星細胞腫と診断された。退形成性星細胞腫または退形成性乏突起星細胞腫が確認された 111 名の奏効率は 35%（39/111）、投与 6 ヶ月後の PFS 率は 48%（95%信頼区間：39%～58%）であり、PFS 期間の中央値は 5.5 ヶ月であった。また、全生存（OS）期間の中央値は 14.5 ヶ月であった。

表 2.5- 11 総合的腫瘍縮小効果

－中央病理診断にて退形成性星細胞腫と診断された被験者－

総合的 腫瘍縮小効果	C029※ (n=22)	C030※ (n=111)
著効 (CR)	0	8 (7%)
有効 (PR)	6 (27%)	31 (28%)
不変 (NC)	13 (59%)	32 (29%)
進行 (PD)	2 (9%)	35 (32%)
判定不能	1* (5%)	5 (5%)

*：被験者 B baajc※は、有害事象により被験者の状態が悪く、投与後の MRI が実施不可能であった

（2）膠芽腫

海外の第Ⅱ相オープン試験（C031※）では、登録された 138 名中 128 名が初回再発した膠芽腫（膠芽腫の亜型である膠肉腫を含む）であった。奏効率（著効+有効）は 8%（11/138）であった。

海外の第Ⅲ相比較試験（C027※）では、225 名の被験者がテモゾロミド群（112 名）またはプロカルバジン群（113 名）に割り付けられた。テモゾロミド群の 112 名中 102 名が初回再発した膠芽腫（膠芽腫の亜型である膠肉腫を含む）であった。ITT 集団 225 名で有効性を評価した。主要評

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

価項目である投与6ヵ月後のPFS率はテモゾロミド群で21%、プロカルバジン群で9%であり有意な差($p=0.016$)が認められた。投与6ヵ月後のOS率もプロカルバジン群の48%に対し、テモゾロミド群は60%と数値では高かったが、本試験の症例数は副次評価項目であるOS率の差を検出するために設定されていなかった。

国内臨床試験では、第Ⅰ相薬物動態試験で6名中3名、第Ⅱ相臨床試験で32名中2名の計5名が再発した膠芽腫患者であった。膠芽腫患者の効果安全性評価委員会による有効性データを表2.5-12及び表2.5-13に示した。総合的腫瘍縮小効果は、第Ⅰ相薬物動態試験の3名が不変であり、第Ⅱ相臨床試験の2名では膠芽腫の疑いの1名が著効、膠芽腫の1名が有効であった。

表 2.5- 12 国内第Ⅰ相薬物動態試験でテモゾロミドを投与した再発膠芽腫患者の有効性データ

被験者	罹病期間	投与を継続したクール数	総合的腫瘍縮小効果	PFS 期間* (ヵ月)
ajaja※	7ヵ月	10	不変	9.33
ajbja※	1年2ヵ月	7	不変	7.00
ajbjd※	9ヵ月	3	不変	2.33

*：投与開始日から総合的腫瘍縮小効果で進行、死亡または最終観察までの最も短い期間とし、1ヵ月を30日として算出した

表 2.5- 13 国内第Ⅱ相臨床試験でテモゾロミドを投与した再発膠芽腫患者の有効性データ

被験者	罹病期間	STEPI (第6クールまで)の継続クール数	総合的腫瘍縮小効果*	PFS 期間† (ヵ月)
bjejc※‡	4ヵ月	6	著効	5.60+
bjija※	10年8ヵ月	6	有効	6.10+

*：第6クールまでの総合的腫瘍縮小効果

†：投与開始日から総合的腫瘍縮小効果で進行、死亡または最終観察までの最も短い期間とし、1ヵ月を30日として算出した

‡：中央病理判定で膠芽腫の疑いと診断された被験者

海外第Ⅲ相比較試験では、初発の膠芽腫患者を対象とし、放射線単独療法を対照として実施した。放射線とテモゾロミド併用群では288名中222名が膠芽腫であった。2年のOS率は、放射線とテモゾロミド併用群で26%、放射線単独療法群で10%であり、OS期間中央値は放射線とテモゾロミド併用群で14.59ヵ月、放射線単独療法群で12.09ヵ月であった($p<0.0001$)。また、PFS期間中央値は放射線とテモゾロミド併用群で6.90ヵ月、放射線単独療法群で4.98ヵ月であった($p<0.0001$)。

(3) 退形成性乏突起膠腫

海外第Ⅱ相オープン試験(C030※)では、162名のうち6名が中央病理判定により退形成性乏突起膠腫と診断された(表2.5-10)。総合的腫瘍縮小効果は、著効が2名、有効が1名、進行が1名であり、他の1名は不明であった。

国内第Ⅰ相薬物動態試験(C016※)では、1名が中央病理判定により退形成性乏突起膠腫と診断された。総合的腫瘍縮小効果は不変であった。発現した有害事象は、悪心、嘔吐、便秘、筋緊張低下、体重増加、疲労、鼻咽頭炎、痙攣、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加及び血中尿素増加であり、退形成性星細胞腫患者及び膠芽腫患者で認められた有害事象と異なるものではなかった。

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

(4) 退形成性乏突起星細胞腫

海外第Ⅱ相オープン試験（C030※）では、上述したとおり、退形成性乏突起星細胞腫は14名であり、退形成性星細胞腫及び退形成性乏突起星細胞腫を包括して有効性及び安全性を評価した。

国内第Ⅱ相臨床試験では、6名が中央病理判定により退形成性乏突起星細胞腫と診断された。総合的腫瘍縮小効果は、2名が有効、4名が不変であった。

6名の退形成性乏突起星細胞腫患者で発現した有害事象は、退形成性星細胞腫患者及び膠芽腫患者で認められた有害事象と異なるものではなかった（表 2.5- 14）。

表 2.5- 14 退形成性乏突起星細胞腫患者で発現した有害事象（国内第Ⅱ相臨床試験）

被験者	有害事象（程度）
bjfd※	リンパ球数減少（重度）、血小板数減少（軽度）、好中球数減少（中等度）、痙攣（中等度）、頭痛（軽度）、帯状疱疹（中等度）
bjjb※	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（中等度）、胃不快感（中等度）、下痢（軽度）、好中球数減少（軽度）、歯痛（中等度）、皮下出血（軽度）、皮膚炎（中等度）、鼻閉（中等度）
bajja※	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（軽度）、関節痛（軽度）、血小板数減少（軽度）、好中球数減少（中等度）、接触性皮膚炎（軽度）、足部白癬（軽度）、白血球数減少（中等度）、便秘（軽度）
baajb※	リンパ球数減少（重度）、血中アルカリホスファターゼ増加（軽度）、好中球数減少（軽度）、歯肉感染（中等度）、食欲不振（軽度）、帯状疱疹（中等度）、白血球数減少（中等度）、鼻咽頭炎（軽度）
bacja※	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（軽度）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（軽度）、リンパ球数減少（重度）、血中アルカリホスファターゼ増加（軽度）、口の感覚鈍麻（軽度）、好中球数減少（軽度）、食欲不振（軽度）、白血球数減少（中等度）、皮膚囊腫（軽度）、鼻咽頭炎（中等度）、嘔吐（軽度）
bacjc※	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（軽度）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（軽度）、リンパ球数減少（中等度）、悪心（軽度）、咽喉頭疼痛（軽度）、食欲不振（軽度）、鼻咽頭炎（中等度）

2.5.1.6.2 退形成性星細胞腫及び膠芽腫以外の病理組織分類の症例に対して本剤の使用を推奨する 記載や本剤の使用についての報告（公表文献、教科書、診療ガイドライン等を調査した結果）

退形成性星細胞腫及び膠芽腫以外の悪性神経膠腫において国内及び海外の臨床試験でテモゾロミドの効果が未検討である病理組織分類は、退形成性上衣腫、大脳膠腫症及び退形成性神経節膠腫である。

膠芽腫及び退形成性星細胞腫は他臓器癌に比べるとむしろ稀な癌腫（肺癌の 1/10 以下）に属するが、悪性神経膠腫のその他の病理組織分類はさらに稀な疾患である。悪性神経膠腫のこれらの非常に稀な病理組織分類は発生頻度が低いため、他の抗がん剤でも同様であるが、臨床試験で有効性を評価することは不可能である。

一方でこれら稀な悪性神経膠腫の発育形態は膠芽腫や退形成性星細胞腫と同じく周囲脳へ浸潤する。したがって、手術のみでは治療不十分で放射線治療と化学療法が行われてきた。しかし、脳の耐容線量 60 Gy の照射と BCNU あるいは ACNU などの既存の化学療法の併用では膠芽腫や退形成性星細胞腫の場合と同じく十分な効果が得られていない。悪性神経膠腫としてまとめられる腫瘍群は組織型にかかわらず治療原則（手術＋放射線治療＋化学療法）は同じであり、かつ現在まで行われてきた方法では十分な効果が得られていない現状から、退形成性星細胞腫あるいは膠芽腫に対して効果が期待できるテモゾロミドの申請効能・効果に、これら未検討組織分類腫瘍も含めた。

これらの未検討である組織分類について、本剤の使用を推奨する記載及び本剤の使用に関する報告等の文献情報を調査した結果を表 2.5- 15に示した。退形成性上衣腫、大脳膠腫症及び退形成

性神経節膠腫に関しては、ガイドライン等にテモゾロミドを推奨する記載はなかった。また、退形成性神経節膠腫に対してテモゾロミドを使用した成績に関する公表文献はなかった。

表 2.5- 15 退形成性星細胞腫及び膠芽腫以外の病理組織分類に対する、本剤の使用を推奨する教科書、診療ガイドライン等の記載及び本剤の使用に関する公表文献

病理組織分類	海外	
	教科書、診療ガイドライン等	公表文献
退形成性乏突起膠腫	・ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology - v. 2.2005 ⁷⁾	・ Soffietti ら, 2004 年 ²⁶⁾
退形成性乏突起星細胞腫		
退形成性上衣腫	・ 記載なし	・ Soffietti ら (Abstract), 2005 年 ^{*,27)}
大脳膠腫症	・ 記載なし	・ Sanson ら ¹⁶⁾ ・ Levin ら ²⁸⁾ ・ Soffietti ら (Abstract), 2005 年 ²⁷⁾
退形成性神経節膠腫	・ 記載なし	・ 公表文献なし

*: 上衣腫に対するテモゾロミドの成績

(1) 退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology -v.2.2005 では、退形成性星細胞腫、膠芽腫とともに退形成性乏突起膠腫に対する化学療法として、BCNU、塩酸プロカルバジンを含む多剤併用療法（PCV 療法）とともにテモゾロミドが推奨されている⁷⁾。

Soffietti らは、退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫に対して、PCV 療法とテモゾロミドが有効であり、どちらが第一選択であるかは不明であるとしている²⁶⁾。

(2) 退形成性上衣腫

退形成性上衣腫に対するテモゾロミドの使用成績は発表されていないが、上衣腫に対する使用成績は 1 件報告されている。

Soffietti らは、初発時に手術及び放射線療法を施行した後に再発した稀少脳腫瘍に対してテモゾロミド単独療法を施行した²⁷⁾。脳腫瘍の病理組織は、上衣腫（11 名）、髄芽腫（3 名）、ジャーミノーマ（1 名）、大脳膠腫症（12 名）、脳幹神経膠腫（6 名）であった。テモゾロミドは、28 日を 1 クールとし、各クールの最初の 5 日間に 200 mg/m²/日を経口投与した。腫瘍に対する効果が少なくとも不変以上であり、毒性が許容可能であれば投与を継続した。33 名が評価可能であり、継続クール数は 1～18 クール（中央値 5 クール）であった。33 名の稀少脳腫瘍に対してテモゾロミドを投与した結果、安全性では 1 名でグレード 4 の血小板減少が認められたが、骨髄抑制は許容可能であった。上衣腫 11 名の腫瘍縮小効果（増悪までの期間）は、2 名が著効（9 ヶ月及び 48 ヶ月以上）、3 名が有効（4～15 ヶ月）、5 名が不変（7～44 ヶ月以上）、1 名が進行であった。また、不変であった 5 名のうち 3 名では腫瘍の縮小が認められた。

(3) 大脳膠腫症

大脳膠腫症に対するテモゾロミドの使用成績は、3 件報告されている。

Sanson らは、63 名の大脳膠腫症を対象として、PCV 療法及びテモゾロミド単独療法を施行した¹⁷⁾。PCV 療法群では、プロカルバジン 60 mg/m²/日を 14 日間（8～21 日目）経口投与、CCNU 110 mg/m²/日を 1 日目に静脈内投与、ビンクリスチン 1.4 mg/m²/日を 8 日目及び 29 日目に静脈内投与した。テモゾロミド単独療法では 28 日を 1 クールとし、各クールの最初の 5 日間にテモゾロミド 150 また

は 200 mg/m²/日を経口投与した。63 名の大脳膠腫症に対して治療を行い、治療の内訳は PCV 療法が 17 名、テモゾロミド単独療法が 46 名であった。継続サイクル数は、PCV 療法が 1～6 サイクル（中央値 5 サイクル）、テモゾロミド単独療法が 2～24 サイクル（中央値 13 サイクル）であった。PCV 療法及びテモゾロミド単独療法の生存期間は、25.6 ヶ月及び 26.4 ヶ月であり、差はなかった。テモゾロミド単独療法では悪心、嘔吐及び骨髄抑制などの副作用が PCV 群に比して少なかった。

Levin らは、11 名の大脳膠腫症を対象として、テモゾロミド単独療法を施行した²⁸⁾。11 名のうち 6 名は PCV 療法施行患者であったが、2 名は疾患進行、3 名は汎血球減少症、1 名は 6 クールまで効果が認められなかったことによりテモゾロミド単独療法に切り替えられた。テモゾロミド単独療法では、28 日を 1 クールとし、各クルールの最初の 5 日間にテモゾロミド 200 mg/m²/日を経口投与した。MRI 画像で評価した腫瘍縮小効果は、5 名が有効、5 名が不変、1 名が進行であった。また、疾患増悪までの期間の中央値（範囲）は、13 ヶ月（4.5～24 ヶ月）であった。無増悪生存率は、6 ヶ月で 73%、12 ヶ月で 55%、24 ヶ月で 23%であった。全生存期間は、24 ヶ月時点で死亡が 2 名であったため評価できていない。テモゾロミドの忍容性は全般的に良好であった。

Soffietti らは、初発時に手術及び放射線療法を施行した後に再発した稀少脳腫瘍に対してテモゾロミド単独療法を施行した²⁷⁾。大脳膠腫症 12 名の腫瘍縮小効果（増悪までの期間）は、1 名が著効（13 ヶ月）、1 名が有効（15 ヶ月）、5 名が不変（中央値 8 ヶ月）、5 名が進行であった。また、4 名で頭痛及び発作の著明な改善が認められた。

2.5.1.6.3 効能・効果

効能・効果は「悪性神経膠腫」とした。

(1) 国内の標準療法

悪性神経膠腫（WHO Grade III, IV）の治療の第 1 選択は、腫瘍組織の摘出であるが、腫瘍の位置、腫瘍周囲の脳組織への浸潤の程度及び病理組織診断結果により摘出術の成否が決まる。悪性神経膠腫はその周囲の脳組織へ既に少なからず浸潤しており、摘出術のみでの治癒は困難であり、術後に放射線療法と化学療法を行うことが標準的治療法である。

国内において推奨されている悪性神経膠腫の手術後の治療法を表 2.5- 16 に示した。

国内における退形成性星細胞腫、膠芽腫の初発時の治療法として、「放射線局所照射+ACNU 同時併用+ACNU 維持療法」が現時点の標準療法として推奨されている²⁹⁾。しかし、この治療法が国内の標準療法として推奨されたエビデンスは、高倉らの星細胞腫グレードⅢまたはⅣに対し、術後放射線照射 50～60 Gy に ACNU の同時併用の有無にて比較した試験（併用有 57 名、併用無 48 名）及び野村らの退形成性星細胞腫 10 名及び膠芽腫 22 名に対し、「放射線局所照射+ACNU 同時併用」後、2 年間の ACNU の維持化学療法の有無にて比較した試験の検討データであり、十分なサンプルサイズを持つ比較試験の結果によって位置付けられたものではない^{5,30)}。なお、国内における退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫の初発時の治療法としては、PAV 療法が使用されている。

退形成性上衣腫、大脳膠腫症、退形成性神経節膠腫の初発時の治療法として、標準治療は確立されていない。これら非常に稀な悪性神経膠腫の発育形態は膠芽腫や退形成性星細胞腫と同じく周囲の脳組織へ浸潤するため、手術のみでは治療不十分で放射線治療と化学療法が国内外において行われてきた。しかし脳の耐容線量 60 Gy の照射と ACNU などの既存の化学療法の併用では十分な効果が得られていない。これらの現状分析より、悪性神経膠腫としてまとめられる腫瘍群は組織型

にかかわらず治療原則（手術+放射線治療+化学療法）は同じであるが、十分な効果が得られていないのが現状である。

悪性神経膠腫の再発例に対する治療は初発時の治療以上に困難である。標準療法は確立されていない。病理組織分類により再発までの期間に差はあるが、ほとんどが再発し、再発を繰り返すほど治療は困難となり、治癒には至らない。

治療法は、初発時の治療原則（手術+放射線治療+化学療法）と同様であるが、摘出術の適応は、再発時に腫瘍はさらに深部へ浸潤していることが多く、再手術が可能な場合は少ない。また、放射線治療もすでに 60 Gy の照射がなされている領域への再照射は高率に放射線壊死をきたす危険性があり、ごく一部の再発例に極めて狭い照射野で追加する程度である。化学療法については際立った効果を示すものがなく、選択肢として積極的な治療を行わないこともありうるのが現状である。

表 2.5- 16 悪性神経膠腫の病理組織分類別の治療法

病理組織分類		WHO Grade	標準療法の有無		治療法	
			初発時	再発時	初発時	再発時
星細胞系腫瘍	退形成性星細胞腫	III	有*	無	放射線局所照射+ACNU 同時併用+ACNU 維持療法	治療は初発治療以上に困難であり、積極的に治療しない場合もある。 摘出術：再発時には腫瘍はさらに深部へ浸潤していることが多く、再手術が可能な場合はほとんどない。 放射線治療：既に 60 Gy の照射がなされている領域への再照射は危険性があり、ごく一部の再発例に極めて狭い照射野で追加する程度のみ 化学療法：際立った効果をもつものはない。
	膠芽腫	IV	有*	無		
乏突起膠細胞系腫瘍	退形成性乏突起膠腫	III	有*	無	放射線局所照射+ACNU 同時併用+ACNU 維持療法（PCZ と VCR を併用する療法が広く用いられる）	
混合腫瘍群	退形成性乏突起星細胞腫	III	有*	無		
上衣系腫瘍	退形成性上衣腫	III	無	無	他の悪性神経膠腫と同様の治療法が用いられている。	
由来不明のグリア系腫瘍	大脳膠腫症	III	無	無		
神経細胞系及び混合神経細胞・膠細胞腫瘍	退形成性神経節膠腫	III	無	無		

PCZ：プロカルバジン、VCR：ビンクリスチン

*：大規模な第Ⅲ相試験の結果により示されたものではないが、一般的に標準療法と考えられている

（2）初発の退形成性星細胞腫及び膠芽腫に対する本剤の位置付け

EORTC（European Organization for Research and Treatment of Cancer）により初発の膠芽腫に対する有効性及び安全性が検討された。海外の第Ⅲ相比較試験（C028※）での放射線治療+テモゾロミド併用群は放射線単独群に比して、生存期間が有意に延長した（表 2.5- 17及び図 2.5- 2）。

表 2.5- 17 初発の膠芽腫患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験（C028※）

対象疾患 (試験番号)	治療 (被験者数)	投与量	PFS 中央値（月）	OS		
				中央値（月）	1年生存率 (%)	2年生存率 (%)
初発 膠芽腫 (EORTC- 26981/22981) (SPRI Protocol No. C028※) *	放射線+ TMZ (287)	6週間（最長7週間）： 放射線（60 Gy†）+TMZ 75 mg/m ² /日併用 4週間：無治療 6クール：TMZ 単独療法 28日を1クールとし、第1ク ール1～5日目に 150 mg/m ² /日経 口投与、第2～6クール1～5日 目にTMZを100、150または200 mg/m ² /日経口投与	6.90	14.59	61%	26%
	放射線単独 (286)	放射線（60 Gy†）単独療法を6 週間（最長7週間）	4.98	12.09	50%	10%
	ハザード比 (95%信頼区間)		P<0.0001 1.85 (1.55～2.20)	P<0.0001 1.59 (1.33～1.91)	—	—

RT：放射線療法，TMZ：テモゾロミド

*：Schering-Plough Research Institute（SPRI）はEORTC 26981/22981試験に関連した資料とデータを管理及び保管するために社内試験番号（Protocol No. C028※）を付記した

†：放射線療法は1日1回2 Gyを30回（6週間，1週5回）分割照射した

EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer

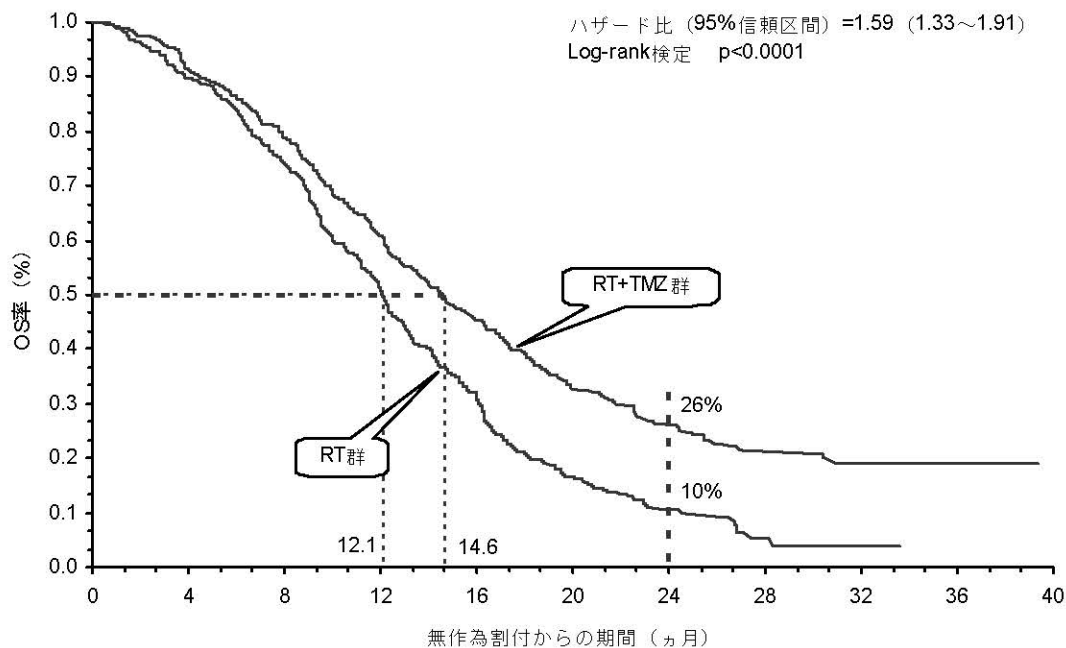


図 2.5- 2 OS の生存曲線（海外第Ⅲ相比較試験：C028※）

初発の膠芽腫を対象とした海外の第Ⅲ相比較試験（C028※）の試験結果を踏まえ，NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology -v.2.2005 は「放射線治療とテモゾロミド併用+テモゾロミド単独療法」を標準療法として推奨した⁷⁾。これは大規模なランダム化比較試験の結果であり，初発の膠芽腫に対する本剤の国内での臨床的位置付けは，海外での位置付けと同様となることが示唆された。

初発の退形成性星細胞腫に対するテモゾロミドの有効性及び安全性のデータはないが，退形成

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

性星細胞腫と膠芽腫は星細胞腫の分化の度合いが異なっていること以外に違いはなく、連続しているものを分類したものであるため境界が明確ではない。また、テモゾロミドは化学療法剤（アルキル化剤）であり、国内及び海外において初回再発の退形成性星細胞腫に対する有効性及び安全性が確認されている（C029※、C030※）。さらに、上述のとおり、退形成性星細胞腫より重症の疾患である膠芽腫を対象とした試験（C028※）では、「放射線治療とテモゾロミド併用+テモゾロミド単独療法」の有効性及び安全性も確認されている。

以上から、初発の退形成性星細胞腫に対する本剤の国内での臨床的位置付けは、悪性神経膠腫に対して国内外で行われた治療法開発についての経験的基本原則に従った他の化学療法剤と同様に、手術後の放射線療法との併用療法及びその後の単独療法となると考えられる。

（3）初発の退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫に対する本剤の位置付け

初発の退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫を対象とした臨床試験は国内、海外において実施していないため、テモゾロミドの初発の退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫での有効性及び安全性のデータはない。しかし、再発例での検討であるが、2.5.1.6.1 のとおり、退形成性乏突起膠腫の7名（C016※：1名、C030※：6名）、退形成性乏突起星細胞腫の23名（C029※：6名、C030※：14名、C031※：1名、C027※：2名）に本剤が投与された（表 2.5-10）。有効性は退形成性星細胞腫患者と同様であり、安全性は退形成性星細胞腫患者及び膠芽腫患者で認められた有害事象と異なるものではなかった。

以上より、本剤は初発の退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫に対して未検討であるが、退形成性星細胞腫や膠芽腫に準じた化学療法が施行されるものと考えられ、初発の膠芽腫に対する本剤の国内での臨床的位置付けと同様に、手術後の放射線療法との併用療法及びその後の単独療法としての適応がある可能性が示唆された。

（4）再発した退形成性星細胞腫、膠芽腫、退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫に対する本剤の位置付け

本剤の有効性及び安全性を確認する目的で、再発した退形成性星細胞腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（C029※）、再発した退形成性星細胞腫を対象とした海外の第Ⅱ相オープン試験（C030※）、再発した膠芽腫を対象とした第Ⅱ相オープン試験（C031※）及び再発した膠芽腫を対象とした実薬対象の第Ⅱ相比較試験（C027※）が実施された。この結果から、本剤が再発した退形成性星細胞腫及び膠芽腫患者に対して有効であること及び忍容性が良好であることが確認され、再発患者の第一選択薬になると考える。

再発した退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫については、上述のとおり、有効性は退形成性星細胞腫患者と同様であり、安全性は退形成性星細胞腫患者及び膠芽腫患者で認められた有害事象と同様であった。

再発した退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫に対する本剤の位置付けとして、現在まで行われてきた方法では十分な効果が得られていないことを考慮した場合、少数であるが本剤は臨床試験で退形成性星細胞腫患者と同様の有効性を示すことが報告されており、適応があると考えられた。

(5) 退形成性上衣腫，大脳膠腫症，退形成性神経節膠腫に対する本剤の位置付け

膠芽腫及び退形成性星細胞腫は他臓器癌に比べるとむしろ稀な癌腫（肺癌の 1/10 以下）に属するが，悪性神経膠腫のその他の病理組織分類はさらに稀な疾患である．悪性神経膠腫のこれらの非常に稀な病理組織分類は発生頻度が低いため，他の抗がん剤でも同様であるが，臨床試験で有効性を評価することは非常に困難である．

一方でこれら稀な悪性神経膠腫の発育形態は膠芽腫や退形成性星細胞腫と同じく周囲の脳組織へ浸潤する．したがって，手術のみでは治療不十分で放射線治療と化学療法が行われてきた．しかし脳の耐容線量 60 Gy の照射と ACNU などの既存の化学療法の併用では十分な効果が得られていない．

悪性神経膠腫としてまとめられる腫瘍群は組織型にかかわらず治療原則（手術+放射線治療+化学療法）は同じであり，海外において退形成性上衣腫及び大脳膠腫症に化学療法剤を投与した報告があり，少数での検討であるが有効であったことが記載されている^{17,26-28)}．

以上のことから，本剤はこれら稀な悪性神経膠腫に対して臨床試験としては未検討であるが，退形成性星細胞腫や膠芽腫に準じて，テモゾロミドを含む化学療法が施行されるものと考えられる．

悪性神経膠腫の各病理組織分類について，テモゾロミドの適応の根拠とした試験を表 2.5- 18 に示した．

表 2.5- 18 各病理組織分類についてテモゾロミドの適応の根拠とした臨床試験

病理組織分類		WHO Grade	検討した試験番号	
			初発患者	再発患者
星細胞系腫瘍	退形成性星細胞腫	III	C028 †※, C029 †※, C030 †※	C029※, C030※, C016※, C031※, C027※
	膠芽腫	IV	C028※	C016※, C031※, C027※, C029※, C030※
乏突起膠細胞系腫瘍	退形成性乏突起星細胞腫	III	C028 †※, C016* †※, C030* †※	C016*※, C030*※
混合腫瘍群	退形成性乏突起星細胞腫	III	C028 †※, C029* †※, C030* †※, C031* †※, C027* †※	C029*※, C030*※, C031*※, C027*※
上衣系腫瘍	退形成性上衣腫	III	C028 †※, C029 †※, C030 †※, C031 †※, C027 †※	C029 †※, C030 †※, C031 †※, C027 †※
由来不明のグリア系腫瘍	大脳膠腫症	III	C028 †※, C029 †※, C030 †※, C031 †※, C027 †※	C029 †※, C030 †※, C031 †※, C027 †※
神経細胞系及び混合神経細胞・膠細胞腫瘍	退形成性神経節膠腫	III	C028 †※, C029 †※, C030 †※, C031 †※, C027 †※	C029 †※, C030 †※, C031 †※, C027 †※

*：試験の対象ではないが，テモゾロミドを投与した被験者に該当病理組織分類の被験者が含まれていた

臨床試験．ただし，該当病理組織分類に対するサブグループ解析は未実施

†：該当する病理組織分類ではないが，有効性及び安全性データから適応の根拠とした臨床試験

‡：再発例の有効性及び安全性データから適応の根拠とした臨床試験

また，以下のことから効能・効果を初回再発の悪性神経膠腫ではなく，再発の悪性神経膠腫とすることは妥当と考えた．

悪性神経膠腫は，周囲の正常脳組織に浸潤して増殖する．そのため，肉視的に見える全ての腫瘍を手術で切除しても，周辺の正常脳に浸潤している腫瘍細胞をすべて除去することはできず，再増殖つまり再発する．また，再発例に対する治療は，初発例の治療以上に困難であり，標準療法は

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

確立されていない。

再発後の治療は、初発時と同様の治療原則（手術+放射線治療+化学療法）に従うが、再発時に腫瘍はさらに深部へ浸潤していることが多く、再手術が可能な例は少ない。また、放射線治療もすでに 60 Gy を照射されている領域への再照射は高率に放射線壊死をきたす危険性があり、ごく一部の再発例に極めて狭い照射野で追加する程度である。化学療法では、初発の治療で投与された化学療法剤は使用されない。例えば ACNU が投与された症例に再発を認めた場合、ACNU 以外の化学療法剤が使用されるが、際立った効果がないのが現状であり、寛解することなく死亡する例がほとんどである。したがって、医療現場においては、初回再発後に治癒することがほとんどないため、初回再発後の再々発の概念がないのが現状である。

71 名の初発の膠芽腫患者に各種化学療法を施行した国内での報告例³¹⁾における化学療法別の無増悪期間及び生存期間を表 2.5- 19 に示した。少数例での検討であるが、本報告では腫瘍の増悪を認めたのち死亡に至るまでの期間、つまり再発後の余命は中央値の差で 2.2～57.4 週であり、初回再発後は治癒することなく死亡に至る経緯を辿る。

以上のとおり、「再発の悪性神経膠腫」は、そのほとんどが「初回再発の悪性神経膠腫」である。

表 2.5- 19 化学療法別の無増悪期間及び生存期間³¹⁾

治療群 (n=71)	例数	年齢 平均値	総照射線量 (Gy) 平均値	MTTP (週)	MS (週)
NCRD-ACNU-VCR	10	50.1	62.0	75.6	133.0
ACNU-VCR	6	40.2	51.7	56.7	100.1
ACNU-CDDP	6	53.8	65.0	65.1	75.7
ACNU-FU-HU	10	57.0	66.8	26.1	28.3
Other ACNU	11	56.4	57.1	28.0	42.4
ACNU alone	12	46.4	63.6	33.1	42.1
CDDP	4	54.5	58.0	32.6	52.7
BUdR	7	51.9	60.0	26.0	48.0
Others	5	51.2	54.6	14.9	34.3

MTTP : median time to tumor progression, MS : median survival

NCRD : Nicardipine, VCR : Vincristine, CDDP : Cisplatin, FU : 5-fluorouracil, HU : Hydroxyurea,

BUdR : Bromodeoxyuridine

一方、稀な例であるが、特に退形成性星細胞腫においては、初発時の治療及び初回再発時の治療で奏効し、再々発する場合も想定できる。本申請に使用したテモゾロミドの有効性及び安全性を評価した 4 つの臨床試験（C029※、C030※、C031※、C027※）は、いずれも初回再発の悪性神経膠腫患者を対象としており、初回再発以外の再発患者の臨床データはない。しかし、初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象とした海外第Ⅱ相オープン試験（C030※）の患者のうち、初発時にプロカルバジンとニトロソウレア系薬剤との併用療法を施行したにもかかわらず増悪した難治性の退形成性星細胞腫患者 54 名のサブグループにおいても、テモゾロミドの奏効率は 22%、CR 率は 9% であり、難治性の退形成性星細胞腫に対して有効と考えられた。再発を繰り返す度により難治性となり、化学療法剤の奏効率は低くなると考えられているが、初発時の治療及び初回再発時の治療でテモゾロミドを使用していない場合には、再々発時の治療としてテモゾロミドを投与する可能性は否定できない。また、初回再発以外の再発患者に対しても、腫瘍に対して効果が期待できる薬剤が過去に使用されていない場合、その薬剤を投与することは腫瘍専門家の共通の認識である。

以上、「再発の悪性神経膠腫」は、そのほとんどが「初回再発の悪性神経膠腫」であり、初回再

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

発患者を対象として臨床試験を実施した。初回治療でプロカルバジンと BCNU の併用療法を受けた退形成性星細胞腫患者での臨床データを得ているが、それらの化学療法を別々に受けた、すなわち 2 回再発しテモゾロミドの投与基準に合致する患者は、初回再発以外の再発患者であっても効果がある可能性がある。過去の治療でテモゾロミドを使用していない場合には、再々発時の治療としてテモゾロミドの効果が期待できる可能性がある。

(6) 初発の退形成性星細胞腫を効能効果に含めた理由

1) 初発の退形成性星細胞腫についての国内外での標準的な治療法

日本放射線科専門医会・医会放射線診療ガイドライン策定事業の一環として、放射線腫瘍学を専門とする放射線科専門医のワーキンググループ（委員長：西村恭昌）によって、Evidence-based Medicine の手法に準じて策定された放射線治療計画ガイドライン（2004）に、悪性神経膠腫の治療に関して次のとおり記載されている。

「悪性神経膠腫の治療の主体は手術であり、可及的に摘出量を多くすることが予後に寄与するという意見も多い。ただし、浸潤性格の強い腫瘍のため、腫瘍が残存することは避けられず、この制御を目的として放射線療法や化学療法が行われる。術後に支持療法のみを行う場合と比べ、放射線療法が有意に予後を改善することは複数のランダム化比較試験で証明されている³²⁻³⁵。支持療法のみでは平均予後は 6 ヶ月以内であるが、術後照射を行うことによって 10 ヶ月以上に延長する。一方、化学療法への感受性も低い。若干の予後への寄与が複数のメタアナリシスで証明されている³⁶⁻³⁸。すなわち、術後に放射線療法と化学療法を行うことが標準治療として推奨される。」

退形成性星細胞腫（星細胞腫のグレード III）及び膠芽腫（グレード IV）の確定診断は組織学的診断によるが、同一の細胞に由来し発生すること及び低グレードから高グレードへ進展することから、病理医間で診断が一致しないことがある。画像診断にて退形成性星細胞腫または膠芽腫のいずれかが疑われた場合、ほとんどの患者において手術による摘出術が最初に行われる。しかし、手術で腫瘍を全摘することは困難であり、また画像上全摘出来たとしてもほとんどの場合には腫瘍細胞が残存していることが知られているために、ほぼ全例に対して術後補助療法が行われる。

術後補助療法は、放射線療法と化学療法を用いた集学的治療として米国を中心として開発が行われ、ニトロソウレア系のアルキル化剤である BCNU（carmustine）と局所照射 60 Gy を用いた放射線化学療法が米国で一般的に行われてきた。但し、生存ベネフィットを示す十分なサンプルサイズを持つランダム化比較試験の結果はなく、小規模な比較試験の結果などから標準治療が決定されているのが現状である。また、ニトロソウレア系薬剤は、持続性かつ蓄積性の骨髄抑制の問題があり、引き続き実施する化学療法の忍容性を悪化させることは重要な点である。

最近のテモゾロミドの初発膠芽腫に対する臨床試験（C028※）では、全生存及び無増悪生存の優越性が放射線単独療法に比してテモゾロミドと放射線併用療法で示されており、化学療法の追加でベネフィットが得られることが初めて確認された。

Andersen らは、膠芽腫 108 例に対して術後の放射線療法を実施する群と実施しない群の比較試験を行い、手術単独では、1 年生存率が 0%であったものが、45 Gy の照射で 19%に上昇したと報告した³³。さらに、Walker らは退形成性星細胞腫及び膠芽腫 467 例に対する術後補助療法として、「BCNU+全脳照射 60 Gy」、「CCNU(semustine:経口のニトロソウレア系薬剤)+全脳照射 60 Gy」、「放射線療法（全脳照射 60 Gy）単独」、「CCNU 単独」の 4 群での比較試験を行い、化学療法単独に対して他の放射線照射を含む 3 レジメンが生存にて有意に優っていることを報告した³⁹。有意差

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

が認められなかったが「BCNU+全脳照射 60 Gy」群が生存で最も優っていたために、その結果から BCNU+放射線同時併用療法が米国での標準化学療法レジメンとされた。

放射線の総線量に関しては、Walker らの比較試験における 60 Gy の放射線治療単独群の生存期間中央値が、前述の Anderson らの 45 Gy 照射群での 28 週に対し 42 週にまで延長したと報告されているため、60 Gy が術後放射線照射の標準線量と考えられている^{33, 39)}。

Walker らの試験においては全脳照射が行われているが、現在は全脳照射ではなく局所照射が行われている。Hochberg らは膠芽腫での再発は原発巣から 2 cm 以内の局所再発が 90%を占めると報告しており、臨床においても退形成性星細胞腫及び膠芽腫では局所再発がほとんどであることから全脳照射を行う意味が少ないと考えられること、全脳照射を行うことによって放射線壊死の可能性が高くなることが局所照射を実施する理由である⁴⁰⁾。これらの臨床試験により発展した照射方法は、退形成性星細胞腫と膠芽腫に対する世界的な標準療法となっている。

一方、国内では米国で以前から標準とされていた BCNU は認可されておらず、国内で開発された BCNU と同じニトロソウレア系薬剤である ACNU (nimustine) が化学式も BCNU とほぼ同様の構造であり、効果についてもほぼ同様であると予想されているために BCNU の代わりに用いられている。国内においては、初発の退形成性星細胞腫及び膠芽腫に対して局所放射線照射 60 Gy + ACNU 同時併用療法に ACNU による維持化学療法が標準治療となっている³⁰⁾。

高倉らは退形成性星細胞腫及び膠芽腫に対し、術後放射線照射 50~60 Gy 単独群と術後放射線照射 50~60 Gy に、ACNU 100 mg/m² の 1~2 回の併用群の比較試験を行った⁵⁾。その結果、奏効率は、放射線単独群で 13.5%であったのに対し、ACNU 併用群では 47.5%と有意に向上したが、生存に関しては各群 40 例程度の症例数ということもあり、ACNU 併用群における退形成性星細胞腫及び膠芽腫の 3 年生存率は 59.0%、16.3%と、放射線単独群の 3 年生存率 48.9%、0%と比べ有意な差は認められなかった。しかし、ACNU 併用群が点推定値では生存で上回っていることと、同様の薬剤である BCNU が米国での標準となっていることから、生存についてベネフィットが示されていないにもかかわらず、放射線照射 60 Gy + ACNU 同時併用療法がその時点での標準治療とされた。

その後、野村らは局所照射 + ACNU 同時併用群と局所照射 + ACNU 同時併用 + 2 年間の ACNU 維持化学療法群の比較試験を行った³⁰⁾。高倉らの試験において血液毒性が強く出現したために、この試験においては、ACNU を 80 mg/m² に減量して行われた。登録症例数は 77 例と少数であるが、維持化学療法群にて再発までの期間が 6.1 か月から 9.2 か月へと延長し、統計学的に有意であったと報告された。

この試験の結果は少数例での結果であり、「局所照射 + ACNU 同時併用 + ACNU 維持化学療法」を標準治療とするに十分なエビデンスとは言えないが、この試験のレジメン「局所照射 60 Gy + ACNU 80 mg/m²/4 週 × 2 クール同時併用」 + 「維持化学療法 (ACNU 80 mg/m²/8 週 × 2 年間 (12 クール))」を術後補助療法の標準治療としている施設が多い。

2) 初発の退形成性星細胞腫に対する本剤の国内での臨床的位置付け

テモゾロミドは化学療法剤（アルキル化剤）であり、国内及び海外において初回再発の退形成性星細胞腫に対する有効性及び安全性が認められているため、初発の退形成性星細胞腫に対する本剤の国内での臨床的位置付けとしては、他の化学療法剤と同様に手術不能患者の第一選択または手術後の治療法として放射線療法との併用療法及びその後の単独療法として使用されることが考えられる。

3) 初発の退形成性星細胞腫に対する本剤と放射線照射との併用については、国内外共に臨床データは無いが、効能・効果が設定できるとした理由

初発の膠芽腫に対するテモゾロミドの有効性及び安全性については、海外の第Ⅲ相比較試験（C028※）で検討されており、テモゾロミドと放射線の併用療法及びその後の単独療法により、放射線単独療法に比して、有意に生存期間が延長した（表 2.5- 17）。

退形成性星細胞腫及び膠芽腫は予後に差があるが、その差は悪性度及び進行度の違いによるものである。すなわち、癌細胞の増殖能力及び浸潤能力に差異はあるが、退形成性星細胞腫及び膠芽腫は星細胞由来の腫瘍であり、同じ分類の疾患とみなすことができる。膠芽腫は原発性膠芽腫と続発性膠芽腫に分けられるが、続発性膠芽腫では、グレードⅡの星細胞腫から退形成性星細胞腫を経て膠芽腫へと連続的にグレードの進展がみられる。同一の被験者でも、腫瘍細胞を採取した部位により組織分類が異なることがある。また、国内の退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、医療機関で退形成性星細胞腫と診断された 32 名中 2 名が中央病理判定で膠芽腫（1 名は膠芽腫の疑い）と診断され、海外の退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、医療機関で退形成性星細胞腫と診断された 162 名中 19 名が中央病理判定で膠芽腫と診断された。退形成性星細胞腫と膠芽腫が同じ分類の連続した疾患であるために病理医によって判定が異なった可能性がある。

さらに、現在までに海外で実施された他剤のランダム化臨床試験においても、12 試験中 11 試験で退形成性星細胞腫と膠芽腫を対象として包括し、同一の用法・用量で実施している³⁶⁾（表 2.5- 20）。

表 2.5- 20 試験の対象疾患

対象疾患	試験数
悪性神経膠腫	3
星細胞腫（グレードⅢまたはⅣ）	2
神経膠腫（高及び低グレード）	1
退形成性神経膠腫	1
高グレードの星細胞腫	1
悪性星細胞腫、膠芽腫、上野腫、乏突起膠腫	1
膠芽腫、悪性星細胞腫 WHO グレードⅢ	1
退形成性星細胞腫、膠芽腫	1
膠芽腫	1

海外の初回再発の退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相オープン試験（C030※）と海外の初回再発の膠芽腫を対象とした 2 つの第Ⅱ相臨床試験（C031、C027※）は同一の用法・用量で実施した。投与開始から 6 ヶ月の奏効率（著効＋有効）は退形成性星細胞腫で 35%であるのに対し、膠芽腫では 8%及び 5.4%であった（表 2.5- 21）。また、6 ヶ月の無増悪生存（PFS）率及び PFS 期間の中央値は、退形成性星細胞腫で 46%及び 5.4 ヶ月であるのに対し、膠芽腫では 19%、21%及び 2.1 ヶ月、2.99 ヶ月であった。なお、膠芽腫における PFS 率 21%及び PFS 期間の中央値 2.99 ヶ月は、

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

この試験の対象薬であったプロカルバジンのPFS率9%及びPFS期間の中央値1.97ヵ月に比して有意に優れていた (P=0.016 及び P=0.0065)。このように、初回再発の退形成性星細胞腫及び初回再発の膠芽腫に対して、同一の用法・用量でテモゾロミドの有効性が認められており、テモゾロミドの有効性は膠芽腫よりも退形成性星細胞腫で良好であった。このことから、初発の退形成性星細胞腫に対しても初発の膠芽腫と同じ用法・用量でテモゾロミドが有効であることが示唆される。

表 2.5- 21 退形成性星細胞腫及び膠芽腫を対象とした海外及び国内臨床試験成績

対象疾患 (試験番号)	投与群 (被験者数)	奏効率 ^a	PFS		OS	
			中央値 (月)	6ヵ月生存率 (95%信頼区間)	中央値 (月)	6ヵ月生存率 (95%信頼区間)
初回再発 膠芽腫 (C027※)	TMZ ^b (112)	CR+PR = 5.4% CR = 0	2.99	21% (13%~29%)	7.34	60% (51%~70%)
	PCZ ^b (113)	CR+PR = 5.3% CR = 0	1.97	9% (4%~15%)	5.82	48% (39%~57%)
	ハザード比 (95%信頼区間)		P = 0.0065 ^c 1.47 (1.11~ 1.95)	P = 0.016 ^d 1.52	P = 0.337 ^c 1.15 (0.87~1.52)	P = 0.067 ^d 1.46
初回再発 膠芽腫 (C031※)	TMZ ^b (138)	CR+PR = 8% CR = 1%	2.1	19% (12%~26%)	5.4	54% ^e (46%~62%)
初回再発 退形成性 星細胞腫 (C030※)	TMZ ^b (162)	CR+PR = 35% CR = 8%	5.4	46% (38%~54%)	13.6	75% (68%~82%)
初回再発 退形成性 星細胞腫 (C029※)	TMZ ^b (32)	CR+PR = 34% CR = 9%	4.1	40.6% (23.6%~57.6%)	- ^f	96.9% (90.8%~ 100.0%)

a : 腫瘍縮小効果による奏効率

b : TMZ 100~200 mg/m²/日を28日間の治療サイクルあたり5日間経口投与; PCZ 100~165 mg/m²/日を56日のうち28日経口投与

c : Log-rank検定

d : χ^2 検定

e : 6ヵ月での死亡率を表す

f : OS期間の中央値は死亡率が50%を超えなかったため推定できなかった。

CR = complete response (著効) ; PR = partial response (有効) ; PCZ = procarbazine (プロカルバジン) ; TMZ = テモゾロミド

4) 膠芽腫 (GBM) 以外の悪性神経膠腫に対する本剤と放射線照射の併用に関するデータについて
文献的調査の結果、膠芽腫以外の初発の悪性神経膠腫患者を対象とする本剤と放射線療法を併用した臨床試験成績は存在しない。また、市販後における使用実態のデータについても、国内・海外とも入手可能なデータは現在まで集計されていない。

現在、唯一利用可能と考えられるデータは、海外の第Ⅲ相比較試験 (C028※) における、試験に組み入れられたものの中央での病理学的評価では膠芽腫と判定されなかった集団(以下、「不適格+評価不明」の患者集団)の成績である⁴¹⁾。

本試験の患者集団の内訳を表 2.5- 22に示す。

放射線単独療法群では、285 名中「不適格」11 名、「中央での病理学的評価ないまたは診断不能」46 名の計 57 名が「不適格+評価不明」の患者集団に該当し、テモゾロミドと放射線療法の併用群では、288 名中「不適格」13 名、「中央での病理学的評価ないまたは診断不能」53 名の計 66 名が該当する。

なお、中央の病理学的評価がないまたは診断不能な計 99 名のうち、82 名は中央施設での病理学

的評価のための試料が得られなかった患者, 11 名は中央施設の病理学者が診断を確定するうえで組織標本が不十分であった患者, 6 名は中央施設で病理学的診断が行われたがデータベースロック前にデータ未入力 of 患者であった. このうち 4 名は病理学的診断により膠芽腫であることが確認されたが, 2 名は不適格 (膠芽腫でない) と判断された.

したがって, 「不適格+評価不明」の患者集団は, 割合は不明であるが膠芽腫を含んだ複数の脳腫瘍患者の混合集団であると考えられ, 適格患者集団及び ITT 患者集団よりは非膠芽腫患者の割合が高いと推定される.

表 2.5- 22 中央での病理学的評価による患者集団の内訳

中央での病理学的評価 (ベースラインにおける疾患特性)	放射線単独療法群 n=285	放射線+テモゾロミド併用療法群 n=288
適格	228 (80%)	222 (77%)
膠芽腫	200 (70%)	188 (65%)
膠芽腫 (巨大細胞)	2 (1%)	4 (1%)
膠芽腫 (with oligo comp) ^a	25 (9%)	27 (9%)
膠芽腫 (膠肉腫)	1 (<1%)	3 (1%)
不適格	11 (4%)	13 (5%)
星細胞腫	3 (1%)	1 (<1%)
乏突起神経膠腫	5 (2%)	3 (1%)
グレード3の乏突起星細胞腫	1 (<1%)	3 (1%)
その他	2 (1%)	6 (2%)
中央での病理学的評価なし/診断不能	46 (16%)	53 (18%)

a: 乏突起神経膠腫成分を有する膠芽腫

中央での病理学的評価の適格患者集団(膠芽腫集団)および「不適格+評価不明」の患者集団の OS 期間及び放射線照射についてのハザード比の推定値と 95%信頼区間を表 2.5- 23 に示した.

放射線単独療法群の OS 中央値は, 適格患者集団で 12.19 ヵ月, 「不適格+評価不明」の患者集団で 12.09 ヵ月であった. すなわち両集団とも ITT 患者集団 (12.09 ヵ月) とほぼ同等であった.

これに対して, 放射線療法+テモゾロミド併用療法を実施した群の OS 中央値は適格患者集団で 14.39 ヵ月, 「不適格+評価不明」の患者集団で 18.87 ヵ月であり, 併用療法群では「不適格+評価不明」の患者集団が適格患者集団より 4.48 ヵ月, ITT 患者集団に対して 4.28 ヵ月長かった.

表 2.5- 23 OS 期間及びハザード比の推定中央値と 95%信頼区間

	治療法	n	中央値 (月)	HR ^a	HR に対する 95%CI
ITT 集団	RT	286	12.09	1.59	1.33~1.91
	RT+TMZ	287	14.59		
膠芽腫 (中央評価)	RT	229	12.19	1.51	1.23~1.85
	RT+TMZ	221	14.39		
不適格+評価不明	RT	57	12.09	1.82	1.20~2.76
	RT+TMZ	66	18.87		

a: ハザード比は放射線/RT+TMZ として示した.

RT=放射線療法, RT+TMZ=放射線療法+テモゾロミド併用療法, CI=信頼区間, HR=ハザード比

この結果から, 放射線療法とテモゾロミドの併用療法と放射線単独療法を比較した場合, 中央での病理学的評価の適格患者集団と「不適格+評価不明」の患者集団のいずれにおいても, ITT 集団と同様の結果が得られたと考えられた.

以上, 膠芽腫及び退形成性星細胞腫は治療方法が同じであること, テモゾロミドの有効性及び安全性は再発した膠芽腫, 再発した退形成性星細胞腫及び初発の膠芽腫で確認していること, 他剤

の多くの臨床試験でも膠芽腫及び退形成性星細胞腫の両方を対象として同一の用法・用量で実施していること、サブグループ解析の結果、膠芽腫の割合の高低にかかわらずテモゾロミドの OS 期間に差が認められないことから判断して、初発の退形成性星細胞腫をテモゾロミドの適応に含めることは妥当であると考えた。

2.5.1.6.4 用法・用量

用法・用量は以下のとおりとした。

初発の悪性神経膠腫

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

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。

(1) 単独投与の用法として5日間投与 23日休薬の投与スケジュールが設定された理由

1) 非臨床試験における投与スケジュールの検討

Stevens らにより *in vivo* における本剤の用量と治療レジメンが検討された⁴²⁾。即ち、マウスリンパ腫由来 TLX5 細胞皮下移植マウスにおける本剤の抗腫瘍作用を検討した結果、本剤の有効性を高めるためには、5日間連日の投与スケジュールが隔日投与 (3日おきに3回投与) 及び単回投与に比して適切であることが示唆された (表 2.5-24)。なお、各投与スケジュールの総投与量は、単回投与が 160 mg/kg、3回隔日投与が 240 mg/kg、5日間連日投与が 200 mg/kg であり、3回隔日投与及び5日間連日投与の総投与量は単回投与より多かった。このため、3回隔日投与及び5日間連日投与で単回投与に比して生存日数の延長がみられた可能性があるが、5日間連日投与は3回隔日投与よりも総投与量が少ないにもかかわらず生存日数は延長した。

表 2.5-24 マウスリンパ腫由来 TLX5 細胞皮下移植マウスにおける抗腫瘍作用

投与 スケジュール* (投与日)	最適用量† (mg/kg/day)	総投与量 (mg/kg)	生存日数				T/C† (%)
			治療群 (T)		対照群 (C)		
			平均値	範囲	平均値	範囲	
3 日目	160	160	16	14~17	10.6	10~12	151
3, 6, 9 日目	80	240	19	18~20	12.3	11~14	154
3~7 日目 (5 日間連日)	40	200	19.2	17~21	10.6	10~12	181

*: TLX5 細胞を皮下に移植した日を0日目とした

†: 薬物による死亡がみられない (対照群よりも生存日数が短縮) 用量で、T/C が最大の用量

‡: [治療群の生存日数 (平均値) / 対照群の生存日数 (平均値)] × 100

結論として、ヒト脳腫瘍由来細胞を用いた *in vivo* での抗腫瘍作用を検討した試験では、1回投与と3または5分割反復投与による抗腫瘍作用に明らかな違いは認められなかったが、5日間連続投与は、単独投与または隔日投与 (3日おきに3回投与) よりも有効性においてより優れていることが示唆された。

2) 第 I 相臨床試験での検討

Newlands らは単回投与と分割投与を検討する第 I 相臨床試験を実施した⁴³⁾。

癌患者 42 名（メラノーマ 23 名、神経膠腫 4 名、その他 15 名）を対象とし、1 サイクルを 28 日間とする用量漸増法により、テモゾロミドの 750, 900, 1000 及び 1200 mg/m² をそれぞれ 5 日間に分割し経口投与した際の忍容性が検討された。その結果、血液毒性を認めない用量は 750 mg/m²（1 日 1 回 150 mg/m² を 5 日間連日経口投与）であること及び投与後の忍容性が良好な場合は次サイクルにおいて 1000 mg/m²（1 日 1 回 200 mg/m² を 5 日間連日経口投与）に増量できることが示唆された。

また、メラノーマ患者 14 名に本剤の 50～1000 mg/m² を単回投与した場合には腫瘍縮小効果は認められなかったが、メラノーマ患者 23 名に 750～1200 mg/m² を 5 日間連日投与した結果、奏効例が 5 名（CR 2 名、PR 3 名）で認められた。

以上のことから、非臨床試験からは 5 日間投与 23 日休薬の投与スケジュールの妥当性を支持する結果は得られなかったが、メラノーマを対象とした第 I 相臨床試験での検討結果から、5 日間投与 23 日休薬の投与スケジュールが妥当であることが確認された。

(2) 海外において、放射線併用時の用法として再発患者に対する 5 日間投与のスケジュールと異なる投与スケジュールを設定した経緯、理由

再発した悪性神経膠腫に対して本剤を 5 日間投与 23 日休薬の投与スケジュールにて投与した際の臨床上的有効性は確認された。また、本剤は明瞭な薬物動態を示し、忍容性は概して良好であった。

その後、悪性神経膠腫に対する治療法及びテモゾロミドの忍容性についての研究が進み、潜在的に起こりうる耐性を避け、抗腫瘍作用を向上させる新たな治療レジメンが模索された⁴⁴⁻⁴⁶⁾。

1) X 線照射によるヒト腫瘍由来細胞に及ぼす本剤の影響

In vitro 試験において X 線照射の併用によるテモゾロミドの相互作用として、ヒト脳腫瘍由来細胞の放射線感受性の増強作用が認められた（2.6.2.2.1.1.3）。

2) 第 I 相臨床試験における検討

Brock らが実施した第 I 相臨床試験では、癌患者 24 名（17 名が神経膠腫患者）に対して、テモゾロミドの 50, 75 及び 100 mg/m²/日を漸増法により 6 週間連日経口投与した⁴⁷⁾。上記 1) の結果、テモゾロミドの投与により放射線感受性の増強作用が認められたことから放射線治療の期間中テモゾロミドを投与することとした。通常の放射線治療は 6 週間であることから 6 週間連日投与とした。

100 mg/m²/日を連日投与した際に用量制限毒性である CTC Grade 4 の骨髄抑制が発現したため、85 mg/m²/日に減量し、さらに 75 mg/m²/日に減量した。75 mg/m²/日では、期間を 7 週間まで延長した。AUC は投与第 1 週と最終週で蓄積性は認められず、5 日間投与 23 日休薬の投与スケジュールと類似していた。本試験の結果、新規に診断された膠芽腫患者を対象とし、6～7 週間にわたり 60 Gy を照射する放射線療法にテモゾロミドを併用する第 II 相臨床試験の用法・用量が明らかになった。

200 mg/m²/日を 5 日間投与 23 日休薬の投与スケジュールで投与した際の総投与量は 4 週間で

1000 mg/m²であり、75 mg/m²/日を4週間連日経口投与した際の総投与量は2100 mg/m²となるため、75 mg/m²/日連日投与時の開始から4週間後までの薬剤の暴露量は2.1倍であるが、本剤の蓄積性は認められなかった。

3) 放射線療法とテモゾロミドの併用及びその後の単独投与時の臨床試験

前臨床及び臨床試験成績を基に、新規に診断された膠芽腫患者を対象として、放射線療法とテモゾロミドを併用し連日投与する投与スケジュール（6週間、75 mg/m²/日を連日経口）の後、テモゾロミドを単独投与する投与方法について、安全性及び有効性を検討する複数の試験が実施された（48-51）。

これらの予備試験の結果より、放射線療法と併用して本剤 75 mg/m²/日を連日経口投与し、その後単独投与する用法・用量は膠芽腫に有効であることが示唆された（表 2.5- 25）。

表 2.5- 25 放射線療法とテモゾロミドの併用及びその後単独投与した臨床試験の要約

参考文献 試験デザイン	病理診断/ 人口統計学的データ	被験者 数	治療法	生存期間 中央値	1 年 生存率	2 年 生存率
Stupp ら ⁴⁸⁾ 第Ⅱ相 オープン試験	初発 GBM 男性 39 名 女性 25 名 年齢中央値 52 歳 (範囲 24~70)	64	RT+TMZ ^a	16 カ月 (95%CI : 11~21)	58%	31% (18 カ月 36%)
Lanzetta ら ⁴⁹⁾ 第Ⅱ相 オープン試験	初発 GBM 男性 13 名 女性 8 名 年齢中央値 44 歳 (範囲 25~75)	21	RT+TMZ ^a	15.7 カ月 (95%CI : 10.25~30.5)	58%	- (18 カ月 36%)
Corsa ら ⁵⁰⁾ レトロスペクテ ィブ Chart review	GBM 93 名 AA 34 名 AO 3 名 男性 74 名 女性 56 名 年齢中央値 57 歳 (範囲 26~78)	130	RT+TMZ ^a (n=65) 34=C+A 31=A only	16 カ月	-	-
			RT alone (n=65)	14 カ月	-	-
Athanasios ら ⁵¹⁾ 第Ⅲ相 無作為化 オープン試験	初発 GBM -	110	RT+TMZ ^b (n=57)	-	55%	15%
			RT alone (n=53)	-	16%	0%

AA=退形成性星細胞腫；AO=退形成性乏突起細胞腫；GBM=膠芽腫；RT=放射線療法；TMZ=テモゾロミド；C+A=併用及び補助療法；A only=補助療法のみ

a: テモゾロミドとして放射線療法期に連日 75 mg/m²/日を6週間投与し、その後の補助療法期に150~200 mg/m²/日を連続5日間投与23日間休薬する28日を1サイクルとして6サイクル投与

b: テモゾロミドとして放射線療法期に連日 75 mg/m²/日を6週間投与し、その後の補助療法期に150 mg/m²/日を1~5日目及び15~19日目に投与する28日間を1サイクルとして6サイクル投与

4) EORTC による第Ⅲ相臨床試験

テモゾロミドを用いた放射線併用療法とその後単独療法による効果は、573 名の新規に診断された膠芽腫患者を対象に行われた無作為化第Ⅲ相試験である EORTC の試験（C028※）により確認された。放射線療法期に連日 75 mg/m²/日を6週間投与し、その後の単独療法期に100、150または200 mg/m²/日（毒性や忍容性を考慮し増減）を連続5日間投与し23日間休薬する28日を1サイクルとして6サイクル投与した。その結果、対照とした放射線療法単独群に比して OS 及び PFS が有意に改善した。

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

以上より、放射線併用時の用法として再発患者に対する 5 日間投与のスケジュールと異なる投与スケジュールを設定した。

(3) 国内での用法・用量の設定の経緯

国内の悪性神経膠腫治療は、高倉ら⁵⁾の 1986 年の発表以来、放射線治療に ACNU を併用することが標準治療となった。その後も治療成績のさらなる向上のために、種々の試みが行われてきたが、それらも全て放射線治療に化学療法 (MCNU⁵²⁾、シスプラチンなど) を併用している。したがって、国内の悪性神経膠腫患者は化学療法が有害となる危険性を保有していない限り、初回治療において化学療法を受けていると考えられる。このような背景のもとに、国内における最初のテモゾロミド臨床試験である第 I 相薬物動態試験 (C016※) では、化学療法治療歴がある再発した神経膠腫患者を対象とした。すなわち、海外と同様にテモゾロミド 1 日 1 回 5 日間反復経口投与後、23 日間休薬し、28 日間を 1 クールとする投与法 (表 2.5- 26) において、第 1 クールでの初回投与量を 150 mg/m²/日とし、好中球数及び血小板数並びに有害事象による用量調整基準に基づき、増量が可能な場合は第 2 クールの投与量を 200 mg/m²/日とし、150 mg/m²/日及び 200 mg/m²/日投与時の薬物動態を検討した。

表 2.5- 26 国内で実施した主な臨床試験

試験区分	対象	症例数	用法・用量	主要評価項目 判定時期	試験番号
薬物動態試験	化学療法治療歴のある再発神経膠腫	6 例	第 1 クール：1 回 150 mg/m ² 、1 日 1 回、5 日間投与 + 23 日間休薬 第 2 クール：第 1 クールにおける好中球数、血小板数及び有害事象より規定した用量調整基準により 1 回 100, 150 または 200 mg/m ² を 1 日 1 回、5 日間投与 + 23 日間休薬	2 クール	C016※
第 II 相臨床試験	化学療法治療歴のある初回再発退形成性星細胞腫	32 例*	第 1 クール：1 回 150 mg/m ² 、1 日 1 回、5 日間投与 + 23 日間休薬 第 2 クール以降：前クールにおける好中球数、血小板数及び有害事象より規定した用量調整基準により 1 回 100, 150 または 200 mg/m ² を 1 日 1 回、5 日間投与 + 23 日間休薬	6 クール	C029※

*：実施医療機関にて退形成性星細胞腫と診断された被験者数

その結果、薬物動態では、C_{max} 及び AUC には用量依存的な上昇が認められ、また、反復投与による蓄積性は認められなかった。t_{1/2λz}、CL/F 及び V_z/F はいずれも投与量の違い及び反復投与による変化は認められず、また個体間変動が小さいことが示唆された。血漿中 MTIC 濃度は、テモゾロミド濃度とほとんど並行して推移し、t_{max} 及び t_{1/2λz} はテモゾロミド濃度とほぼ一致し、反復投与による蓄積性は認められなかった。累積尿中テモゾロミド排泄率は、投与量の違いあるいは反復投与による変化は認められなかった。今回得られた日本人における血漿中テモゾロミド及び MTIC 濃度の薬物動態パラメータ (150 mg/m²/日 n=6, 200 mg/m²/日 n=3) は、海外で得られた外国人におけるデータの範囲内に収まっていた。このことから、本剤を同一の用法・用量で投与した場合、バイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルには日本人と外国人で類似性があることが確認された。安全性についても、海外の臨床試験の安全性と特に違いはなかった。

次いで、初回再発した退形成性星細胞腫患者を対象として、テモゾロミドの有効性と安全性を

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

検討することを目的とした第Ⅱ相臨床試験（C029※）を実施した。本試験では退形成性星細胞腫の初回再発が組織学的に確認された化学療法の前治療を受けた被験者 32 名を対象に本剤 150 mg/m²/日を開始用量として、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 100, 150 または 200 mg/m²/日とした。有効性の解析対象 32 名において、総合的腫瘍縮小効果の著効が 3% (1/32)、有効が 28% (9/32)、奏効率（著効+有効）は 31% (10/32) で、95%信頼区間は 16.1%～50.0%であった。また、Kaplan-Meier 法による 6 ヶ月時点における PFS 率は 40.6% (95%信頼区間：23.6%～57.6%) であった。最高用量の 200 mg/m²/日を安全に投与可能であった被験者が多く、用量減量または投与中止が少なかった。ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。日本人での有効性と安全性の結果は、海外の初回再発した退形成性星細胞腫患者の臨床試験の結果と類似していた。

以上のとおり、化学療法治療歴がある患者に対する初回用量を 150 mg/m²/日として、各クールの好中球数及び血小板数並びに有害事象による用量調整基準に基づき増減幅 50 mg/m² で用量調整する用法については、国内においても有効性と安全性を確認し、海外と類似していることを確認した。国内において初回用量を 200 mg/m²/日としたデータはない。

（4）初発時に本剤を使用した患者が再発した場合の本剤の使用について

悪性神経膠腫の初回治療では、手術、放射線療法、化学治療を組み合わせた治療が行なわれる。悪性神経膠腫の多くは、治療を行っても初回治療から数ヵ月から数年で再発し、その際はさらに治療が困難になっているのが現状である。

海外第Ⅲ相比較試験では、初発時にテモゾロミドを使用した 284 名のうち 62 名が、試験でのテモゾロミド投与を終了した後に再びテモゾロミドを使用している。初発時にテモゾロミドにより継続不可能な副作用が発現するか、または再発するまでテモゾロミドを使用した患者に再びテモゾロミドを使用することは原則的にないと考えられる。しかし、初発時にテモゾロミドによる中止すべき副作用または再発が認められず、ある一定の期間テモゾロミドを使用した後に一旦投与を中止した患者が再発した場合には、再発時にも再びテモゾロミドを使用することが考えられる。初発時のテモゾロミド投与患者が再発した場合に再びテモゾロミドを投与する場合の用法・用量は、化学療法治療歴のある患者に対する投与量である 150 mg/m²/日を第 1 クールの投与量とし、安全性を確認後、第 2 クールで 200 mg/m²/日に増量する用法で問題ないとする。

（5）化学療法治療歴の有無にかかわらず同一の用法・用量とした理由

欧州の添付文書では、テモゾロミド初回投与量として、化学療法治療歴のない患者では 200 mg/m²/日を用いることとしているが、国内の添付文書（案）ではテモゾロミド初回投与量として、化学療法治療歴の有無にかかわらず 150 mg/m²/日とした。

初発時の悪性神経膠腫に対する国内の標準療法は化学療法を含んでいるため、初発時の治療に国内の全患者が化学療法の治療を受けていれば、初回用量を 150 mg/m²/日とする用法・用量は日本で受入れられると考えられる。しかし、例外的に初発時に化学療法を受けていない患者が存在する。

国内では、200 mg/m²/日を初回投与量とした薬物動態、有効性及び安全性を検討していないこと及び化学療法治療歴のない患者に対して 150 mg/m²/日を第 1 クールで投与しても、忍容性が良好であれば第 2 クールで 200 mg/m²/日に増量できることから、化学療法治療歴の有無にかかわらず初回用量を 150 mg/m²/日とした。

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

(6) 本邦での投与期間について

テモゾロミドの投与期間については添付文書に規定せず、腫瘍が進行するまで医師の判断で継続することとした。

海外の初回再発した退形成性星細胞腫または膠芽腫患者を対象とした3試験（C030※、C031※及びC027※）のテモゾロミドを7クール以上投与した被験者（n=124）における7クール以降の安全性プロファイルは、すべての被験者（n=400）の6クールまでの安全性プロファイルと類似しており、長期投与によって特定の有害事象の発現の増加、有害事象の程度の悪化は認められなかった。

さらに、初回再発の退形成性星細胞腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験で、7クール以上を施行した被験者は32名中18名であった。18名中13名の被験者が7クール以降に治験を中止した。12名の中止時の投与クール数は、7クールが1名、8クールが4名、9クールが1名、11クールが2名、12クールが1名、13クールが1名、14クールが1名、16クールが1名及び23クールが1名であった。7クール以降に治験を中止した13名のうち、10名は疾患増悪により治験を中止した。他の3名は同意撤回等により中止し、有害事象による中止ではなかった。

20 年 月 日時点で32名中5名が投与継続中であり、投与クール数は19クールが1名、20クールが1名、23クールが1名、24クールが1名及び27クールが1名である。治験を中止した被験者は27名であり、ほとんどは疾患増悪により中止した。有害事象により中止した被験者は2名であった。この2名の中止時期は第2クール及び第3クールといずれも治験早期であった。

7クール以上施行した18名のうち3名が、7クール以降に治験責任医師により腫瘍が消失（CR）と判定された。このことより、継続不可能な副作用が発現しなければ、7クール以降もテモゾロミドを使用することは有効性の観点からも必要であると考えられる。

医師がテモゾロミドの投与が望ましくないと判断するまで継続することは、以上の国内外の成績から妥当と判断した。したがって、本邦での添付文書の投与期間の記載について、海外添付文書のように放射線併用療法後の単独療法の期間を6クールとしないことは妥当と考えられた。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

テモゾロミドは、DNA のアルキル化によって抗腫瘍効果を発揮する細胞毒性薬物である。したがって、本薬の臨床適用においては、効果と副作用のバランスを十分考慮した上で、適正かつ厳密な用法・用量を選択する必要がある。この観点から本薬の薬物動態学的特性を評価すると、①テモゾロミドは、経口投与においてほぼ完全に未変化体として吸収され（絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%）、吸収の程度に個体間変動が少ないと考えられること、②テモゾロミドの水に対する溶解濃度〔3.1 mg/mL (20℃)〕は本薬の 200 mg/m² をヒトに投与した際の血漿中濃度の C_{max}〔15.3 μg/mL (C016※)〕の約 200 倍に相当すること、経口投与時の絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であること、ヒトにおける見かけの分布容積 (V_d/F) は概ね 0.4~0.5 L/kg であることなどを考慮すると、本薬の分布容積 (V_d) は体内の総水分量又は総体液量に依存すると考えられること、③テモゾロミドの主要な生体内変換過程は、非酵素的（化学的）な分解反応に依存しているため、肝薬物代謝酵素により代謝される薬物に比べて生体内での分解及び排泄速度 (K) についても個体間変動は少ないこと、したがって、④テモゾロミドのクリアランス (CL=K・V_d) は体内の総水分量に相関すると考えられることが要因として挙げられる。以上のことから、本薬の全身曝露の程度を出来るだけ適正に調節するためには、ヒトにおける体内の総水分量と相関性が高い指標として“体表面積”を基準とした用量設定 (mg/m²) が最も妥当であると判断した。

本薬の投与量を体表面積当たり (mg/m²) で規定した場合、体表面積（体のサイズ）は個々の患者によって異なることから、出来るだけ正確な投与を行うために複数の含量の製剤が必要となり、テモゾロミドについては 5 mg、20 mg、100 mg 及び 250 mg の 4 種類の含量の製剤が調製された。また、剤型については、テモゾロミドは細胞毒性薬物かつ変異原物質であることから、医療従事者あるいは患者の家族などに対する曝露の危険性を排除するためにカプセル製剤とした。

国内において実施したテモゾロミドの臨床試験は、20 年 月に開始した第 I 相薬物動態試験 (C016※) 及び 20 年 月に開始した第 II 相臨床試験 (C029※) の 2 試験である。これらの試験においては、一般的な日本人の体のサイズを考慮して、テモゾロミドの 5 mg、20 mg 及び 100 mg の 3 種類の含量製剤を使用した。また、各含量製剤は、それぞれテモダールカプセル 5 mg、20 mg 及び 100 mg として承認申請した。

テモゾロミドの臨床使用において推奨される用法・用量は、単独療法では 150 または 200 mg/m²/日の 1 日 1 回連日 5 日間経口投与であり、局所放射線照射との併用療法では 75 mg/m²/日の 1 日 1 回連日 42 日間経口投与である。テモゾロミドの投与に際しては、各患者の体表面積に基づいて絶対投与量を算出し、各含量製剤の組合せにより投与個数（最も少ない個数）が決定される。また、その組合せは各被験者の投与時点での体表面積に応じて多様なものとなる。

テモダールカプセル 5 mg、20 mg 及び 100 mg の処方表は表 2.5- 27 に要約した。これらの製剤は含量及び処方が異なる製剤であるため、生物学的同等性の検討試験として「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（平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 64 号）」に準じて溶出試験 (C001※) を実施した。

なお、テモダールカプセル 5 mg、20 mg 及び 100 mg の処方成分の含有率の差は、 剤（無水乳糖）での差が最も大きく、生物学的同等性試験ガイドラインにおける第 3 章の“1. 製剤の処方変更水準”に基づく、5 mg 製剤と 20 mg 製剤では C 水準（溶出試験を行う）、5 mg 製剤と 100 mg 製剤では E 水準（後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う）、20 mg 製剤と 100 mg 製剤では E 水準となる。しかしながら、テモゾロミドの場合、有効成分のテモゾロミドは細胞

毒性薬物かつ変異原物質であることから、健康成人志願者を対象とした生物学的同等性試験は実施不可能である。患者（癌患者）を対象とした生物学的同等性試験あるいは各含量製剤の臨床効果比較試験を実施する場合についても、各時期及び各試験群において単一の含量製剤を投与することになるため、治療学的な有効性及び安全性を考慮した範囲での投与量調節が困難であり、また、経口投与されるカプセル数が多すぎる試験群もある（例えば、5 mg 製剤では数十カプセルの投与が必要となる）など、現実的には投与すること自体に無理があり、同様に実施不可能であると判断した。

表 2.5- 27 テモダールカプセル 5 mg, 20 mg 及び 100 mg の処方

成 分		含量（含有率）		
		テモダール カプセル5 mg	テモダール カプセル20 mg	テモダール カプセル100 mg
有効成分	テモゾロミド	5.0 mg (100%)	20.0 mg (100%)	100.0 mg (100%)
剤	無水乳糖	mg (100%)	mg (100%)	mg (100%)
剤	カルボキシメチル スターチナトリウム	mg (100%)	mg (100%)	mg (100%)
剤	軽質無水ケイ酸	mg (100%)	mg (100%)	mg (100%)
剤	酒石酸	mg (100%)	mg (100%)	mg (100%)
剤	ステアリン酸	mg (100%)	mg (100%)	mg (100%)
合 計		mg	mg	mg

テモダールカプセル 5 mg, 20 mg 及び 100 mg の溶出試験（C001※）は、溶出試験法第 2 法（シンカー使用）により実施し、試験液量 900 mL、温度 37 °C、12 ベッセルで試験を行った。試験液 I, II, III 及び IV としては、それぞれ pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 及び水の 4 種を選定し（表 2.5- 28 参照）、すべての試験液で毎分 50 回転での試験を行い、また、pH 6.8 の試験液で毎分 100 回転での試験を実施した。同等性の判定基準は、各製剤でいずれの試験液及び回転数においても、①溶出試験開始 15 分後の平均溶出率は 85%以上であること、②溶出試験開始 15 分後の個々の溶出率は平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、かつ、±25%の範囲を超えるものがないことの 2 つの条件を満たすこととした。

その結果、試験液 I, II 及び III（毎分 50 回転）では、テモダールカプセル 5 mg, 20 mg 及び 100 mg とともに、溶出試験開始 15 分後における平均溶出率が 85%以上であり、かつ、個々の溶出率では平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなく、上記の判定基準を満たしていた（表 2.5- 28参照）。一方、試験液 III（pH 6.8）では、テモダールカプセル 100 mg の毎分 50 回転の試験においてのみ溶出試験開始 15 分後の平均溶出率が 85%とわずかに 85%を下回っていた（表 2.5- 28参照）。しかしながら、テモゾロミドが pH 依存的な加水分解を受け、特に中性及び塩基性領域で不安定であること^{42,44,53-55)}、ならびに、今回の溶出試験の分析法バリデーションにおいて試験液 III（pH 6.8）では 37°C 15 分後にテモゾロミド含量の残存率が 94%に低下したこと（C001※）を勘案すると（ ），実際には、いずれの含量製剤についても溶出試験開始 15 分後に 85%以上が溶出していたと推定されるため、各製剤間の溶出挙動は同等であると判断した。

表 2.5- 28 テモダールカプセル 5 mg, 20 mg 及び 100 mg の溶出試験成績の要約

試験液 回転数	溶出試験開始15分における平均溶出率 (%) (溶出率の範囲)		
	5 mgカプセル	20 mgカプセル	100 mgカプセル
試験液I: pH 1.2 (日局崩壊試験法第1液) 回転数: 50 rpm	(100~100)	(100~100)	(100~100)
試験液II: pH 4.0 (McIlvaineの緩衝液) 回転数: 50 rpm	(100~100)	(100~100)	(100~100)
試験液III: pH 6.8 (日局崩壊試験法第2液) 回転数: 50 rpm	(100~100)	(100~100)	(100~100)
試験液IV: 水 (精製水) 回転数: 50 rpm	(100~100)	(100~100)	(100~100)
試験液III: pH 6.8 (日局崩壊試験法第2液) 回転数: 100 rpm	(100~100)	(100~100)	(100~100)

上記の溶出試験の成績において、試験開始 15 分以内に 85%以上のテモゾロミドの溶出が認められたことから、テモゾロミドの経口投与時の吸収性は溶出律速ではないことが明らかとなった。

また、一方で、テモゾロミドのヒトにおける薬物動態学的特性 (CTD 2.5.3 参照) としては、以下のことが明らかとなっている。

1. ヒトに経口投与した際の血漿中未変化体濃度の t_{max} は投与1時間前後であり、本薬の経口投与時の吸収は速やかであることが支持される。
2. ヒトに経口投与した際に消化管からほぼ完全に吸収される。また、静脈内投与のAUC比から算出した絶対バイオアベイラビリティもほぼ100%であることが報告されている⁴³⁾。
3. ヒトに100~1000 mg/m²を経口投与した際のC_{max}及びAUCは投与量に比例して上昇し、 $t_{1/2\lambda_z}$ 、CL/F及びV_d/Fは投与量に依存せず一定の値を示したことから、体内動態の線形性が確認されている。
4. 上記3.の線形性については、含量の異なった製剤の多様な組み合わせにより投与されて検討されたものである。このような多様な組合せ条件下の投与においても体内動態の線形性が認められたことから、特定の含量製剤のバイオアベイラビリティが他の製剤と大幅に異なる可能性は少ないと考えられる。

以上より、今回申請したテモゾロミドによる悪性神経腫瘍の治療において、患者毎に必要な用量を投与するために、テモゾロミドカプセルの各含量製剤を適宜組み合わせて服薬することは、本薬のバイオアベイラビリティを確保する上で適切であるものと判断された。

【テモダールカプセル申請製剤の含量規格の変更について (5 mg カプセルの取り下げ)】

テモダールカプセル申請製剤の含量規格については、本剤申請後の承認審査の過程において、同一成分について規格が多くあることは医療過誤の観点からは望ましくないと判断し、最少含量である5 mg カプセルの申請を取り下げることにした。

このため、現状におけるテモダールカプセルの申請製剤は、20 及び 100 mg の 2 規格の含量製剤である。

本剤の臨床使用において、5 mg カプセルを使用せず、20 及び 100 mg の 2 規格のカプセルを用いて投与量調整した場合、体表面積に基づいた投与量の計算値に対する差の比率は、75 mg/m²/日で-11.1%~+10.2%、100 mg/m²/日で-5.3%~+7.1%、150 mg/m²/日で-5.6%~+5.3%、200 mg/m²/日で-4.3%~+3.4%であり、顕著な違いは認められなかった。したがって、20 及び 100 mg の 2 規格の含量製剤

で投与量調節した場合においても、5 mg カプセルを使用した臨床試験で示された有効性及び安全性との差異は生じないと考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

テモゾロミドは、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。テモゾロミドの臨床薬物動態学的特性の評価に際しては、本薬の特異的な生体内変換プロフィールを把握しておく必要がある。すなわち、図 2.5- 1に示したとおり、テモゾロミドは生理的な pH 及び温度条件下で容易に加水分解を受け MTIC に変換される。MTIC はテモゾロミドよりも不安定であり、さらに速やかに AIC に分解され、同時にメチルジアゾニウムイオンを産生する。このテモゾロミドから MTIC を経て AIC に至る反応は、いずれも非酵素的（化学的）な分解反応である^{42,44,53-55}。MTIC から産生されたメチルジアゾニウムイオンは DNA のアルキル化分子として作用し、主として O⁶-グアニンをメチル化し抗腫瘍効果を発揮する^{44,55}。また、最終生成物の AIC は、プリン生合成系の中間体であり、生体内成分として核酸のサルベージ回路に取り込まれるか排泄過程に移行する。なお、本薬と構造類似のアルキル化剤であるダカルバジン（DTIC）は、生体内で薬物代謝酵素が関与する N-脱メチル化反応により MTIC に変換された後、本薬と同様にメチルジアゾニウムイオンを生成し抗腫瘍効果を発揮する（図 2.5- 1参照）⁵⁶。

テモゾロミドの開発段階で実施された臨床薬理試験の一覧は表 2.5- 29に示した。

テモゾロミドは DNA のアルキル化剤であるため、テモゾロミドを健康被験者に投与する臨床試験は安全性及び人道上の観点で実施不可能である。したがって、テモゾロミドの臨床薬物動態試験は、すべて各種進行性癌患者を対象として実施した。

海外（米国シェリング・プラウ社）では、19 年 月より進行性癌患者を対象として低用量での第 I 相試験及び食事の影響試験（C017※）⁵⁷を開始した。その後、患者における薬物動態及び初期忍容性試験として、高用量での第 I 相試験（C018※、19 年～19 年）⁵⁸、¹⁴C-テモゾロミドを用いたヒト吸収、代謝及び排泄試験（C015※、19 年～19 年）⁵⁹及び本薬と構造類似のアルキル化剤であるダカルバジン（DTIC）との薬物動態比較試験（C019※、19 年～19 年）を実施し、また、本薬のヒト脳脊髄液への移行（C020※、19 年）についても検討した。内因性要因を検討した薬物動態試験として、小児の進行性癌患者を対象とした薬物動態試験（C021※、19 年～19 年）⁶⁰及び肝障害者（肝細胞癌患者）における薬物動態試験（C022※、19 年～19 年）を実施した。また、外因性要因を検討した薬物動態試験として、ラニチジンの併用投与による薬物動態への影響試験（C023※、19 年～19 年）⁶¹及び進行性癌患者における前治療の内容及び程度による薬物動態への影響試験（C024※、19 年～19 年）⁶²を実施した。さらに、母集団薬物動態試験（C025※、C026※）として、19 年～19 年に実施された第 I 相及び第 II 相試験で集積した血漿中濃度データを用いてテモゾロミドのクリアランスに及ぼす生体側の影響因子ならびに併用薬剤の影響について検討した。

国内におけるテモゾロミドの開発は 20 年 月より開始したが、その時点において既に上記の海外での外国人を対象とした薬物動態試験の成績が得られており、本薬は広い投与量範囲で薬物動態に線形性が認められること（C017※、C024※、C018※）、食事や胃内 pH などの生理的要因、年齢、肝機能、腎機能などの内因性要因、前治療の内容及び程度、併用薬剤などの外因性要因によってバイオアベイラビリティの量に大きな変化が認められないこと（C017※、C023※、C019※、C021※、C022※、C024※、C025※、C026※）、本薬の経口投与時の絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%と高いこと⁴³、さらに、ラット及びイヌにおいても絶対バイオアベイラビリティはほぼ

100% (A014※, A018※, A016※, A019※) と種間でも違いがないことなどが明らかとなっていた。これらの薬物動態学的特性を踏まえ、さらに、テモゾロミドから MTIC への変換ならびに MTIC から AIC とメチルジアゾニウムイオンの生成に至る一連の反応はすべて非酵素的な（化学的な）分解反応であること^{42,44,53-55}を考慮すると、本薬の薬物動態には個体差や人種差などの生物学的要因によって差異を生じる可能性が少ないものと考えられた。以上のことから、本薬のバイオアベオラビリティ（全身曝露の程度）及び薬物動態プロファイルには日本人と外国人で類似性があるものと推定され、国内においても海外と同一の用法・用量が適用できる可能性が示唆された。

したがって、国内では、海外で承認を受けているテモゾロミドの用法・用量での日本人の薬物動態を明らかにすること、ならびに海外臨床試験で得られた外国人における薬物動態との類似性を確認する目的で、再発した神経膠腫患者を対象とした第 I 相薬物動態試験（C016※, 2019年～2020年）を実施した。

表 2.5- 29 テモゾロミドの臨床薬理試験一覧

試験項目	試験内容	国内 海外	投与薬物	試験番号または 報告書番号	試験時期または 報告書作成日
患者における薬物動態 及び初期忍容性試験	放射能標識体投与による吸収、代謝及び排泄試験	海外	¹⁴ C-テモゾロミド	C015※	1999年1月～ 1999年1月
	日本人における第I相薬物動態試験	国内	テモゾロミド	C016※	2000年1月～ 2000年1月
	外国人における第I相薬物動態試験及び食事の影響試験	海外	テモゾロミド	C017※	1999年1月～ 1999年1月
	外国人における第I相薬物動態試験：高用量試験	海外	テモゾロミド	C018※	1999年1月～ 1999年1月
	ダカルバジンとの薬物動態比較試験（第III相試験）	海外	テモゾロミド ダカルバジン	C019※	1999年1月～ 1999年1月
	脳脊髄液中への移行	海外	テモゾロミド	C020※ (C040)※	1999年1月報告
内因性要因を検討した 薬物動態試験	小児患者における第I相薬物動態試験	海外	テモゾロミド	C021※	1999年1月～ 1999年1月
	肝障害患者における薬物動態試験	海外	テモゾロミド	C022※	1999年1月報告
外因性要因を検討した 薬物動態試験	薬物動態に及ぼすラニチジンの影響試験	海外	テモゾロミド	C023※	1999年1月～ 1999年1月
	薬物動態に及ぼす前治療の内容及び程度の影響試験	海外	テモゾロミド	C024※	1999年1月～ 1999年1月
母集団薬物動態試験	クリアランスに及ぼす生体側の影響因子並びに併用薬の影響	海外	テモゾロミド	C025※	1999年～1999年 1999年1月報告
	クリアランスに及ぼす生体側の影響因子	海外	テモゾロミド	C026※	1999年～1999年 1999年1月報告

血漿中テモゾロミド及び MTIC 濃度はバリデートされた高速液体クロマトグラフ法（HPLC）または高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）で測定した。一部の試験では血漿中 AIC 濃度または尿中テモゾロミド濃度を HPLC で測定した。

なお、テモゾロミドのヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（*in vitro* 血漿蛋白結合試験、*in vitro* 代謝試験など）は、本薬が生理的 pH 及び温度条件下で不安定であり、インキュベーション実験中に一連の化学的な分解反応が生じ信頼性のある試験成績が得られないと判断されるため、実施しなかった。ただし、血漿蛋白結合率については *ex-vivo* 試験により限外ろ過法を用いて検討した。

2.5.3.1 癌患者における臨床薬物動態試験

2.5.3.1.1 吸収に関する薬物動態プロファイル

成人被験者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）を対象として実施したテモゾロミド

の各種臨床薬物動態試験（C017※、C018※、C024※、C015※、C023※、C019※、C016※）において、本薬の経口投与時の吸収性は良好であることが確認され、また、 ^{14}C -テモゾロミドを経口投与した薬物動態試験（C015※）における投与後 7 日間の糞中放射能排泄率は投与放射能の 1% 程度と少なく、薬物は経口投与においてほぼ完全に吸収されることが示唆された。また、テモゾロミドの経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、進行性癌患者に本薬の 200 mg/m^2 を経口及び静脈内投与した際の血漿中未変化体濃度の AUC 比より算出され、平均 109% であったと報告されている⁴³⁾。このことから、テモゾロミドは初回通過効果を受けないことが示唆され、これは本薬の主要な生体内変換が非酵素的な分解反応（化学的な加水分解）であることに由来するものと考えられた。また、テモゾロミドは、消化管からの吸収過程において化学的分解をほとんど受けていないことが示唆された。さらに、テモゾロミドの食事の影響試験（C017※）において、本剤を食後に投与した場合、食事による胃内容排出速度の遅延に起因すると考えられる吸収速度の低下（ t_{max} の遅延と C_{max} の低下）が認められており、この成績から、テモゾロミドの主要な吸収部位は胃ではなくて小腸であることが示唆された。

成人被験者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）を対象としてテモゾロミドの $100\sim 1000\text{ mg/m}^2$ を空腹時に単回経口投与した薬物動態試験（C017※、C018※、C024※、C023※、C019※、C016※）では、血漿中未変化体濃度の t_{max} の平均値は $0.50\sim 1.85$ 時間に得られ、その後一相性の減衰を示し、 $t_{1/2\lambda_z}$ の平均値は $1.54\sim 2.14$ 時間であった。 t_{max} 及び $t_{1/2\lambda_z}$ はともに投与量に依存せずほぼ一定の値を示した。 C_{max} 及び AUC_{0-t} と投与量との関係について検討した結果、図 2.5- 3 に示したとおり、いずれのパラメータも良好な用量比例性が認められ、本薬の体内動態について $100\sim 1000\text{ mg/m}^2$ の広い用量範囲での線形性が確認された。また、最近の報告⁶³⁾において、脳腫瘍（神経膠腫）患者にテモゾロミドの $75\text{ mg/m}^2/\text{日}$ を放射線治療との併用により 42～49 日間反復経口投与した場合（23 名）及び $200\text{ mg/m}^2/\text{日}$ を 5 日間反復経口投与した場合（32 名）の血漿中未変化体濃度の AUC を母集団薬物動態解析により算出した結果、それぞれ平均 $12.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び $30.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ となり、両投与条件の間に良好な用量比例関係があることが確認されている。

成人被験者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）を対象としてテモゾロミドの $100\sim 250\text{ mg/m}^2/\text{日}$ を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した薬物動態試験（C017※、C024※、C016※）において、投与 1 日目と投与 5 日目の血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは同様であり、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ に基づいて算出した累積係数（R）は $0.99\sim 1.30$ であった。以上のことから、本薬の体内動態は投与期間に依存して変化せず、蓄積性もないことが確認された。

本薬の単回及び反復投与のいずれにおいても、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2\lambda_z}$ 、 CL/F 及び Vd/F ならびに同一用量における C_{max} 及び AUC_{0-t} について、総じて個体間変動及び試験間変動が少ないことが示唆された。このようなテモゾロミドの薬物動態における高い再現性は、本薬の経口投与時の吸収性が良好でバイオアベイラビリティがほぼ 100% であること、本薬の生体内変換は化学的な加水分解であり、肝（及び消化管）薬物代謝酵素による代謝をほとんど受けないことなど、本薬の特異的なプロファイルに由来するものと考えられた。

進行性癌患者に ^{14}C -テモゾロミドの 200 mg を空腹時に単回経口投与した試験（C015※）では、MTIC 及び AIC の薬物動態についても検討し、未変化体に対する MTIC 及び AIC の血漿中濃度比（AUC に基づいて算出）はそれぞれ 2.36% 及び 22.7% であった。また、血漿中 MTIC 濃度については、成人被験者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）を対象としてテモゾロミドの $100\sim 250\text{ mg/m}^2/\text{日}$ を空腹時に単回及び 1 日 1 回反復経口投与した薬物動態試験（C023※、C019※、

C016※) においても測定した。血漿中 MTIC 濃度は、いずれの投与量及び投与時期においても未変化体濃度と平行して推移し、 t_{max} 及び $t_{1/2\lambda z}$ は未変化体濃度とほぼ一致していた。血漿中 MTIC 濃度の AUC 値は未変化体濃度の 1.78%~2.65%であり、また、MTIC 濃度についても反復投与による薬物動態の変化及び蓄積性は認められなかった。以上の成績から、血漿中 MTIC 濃度は、血漿中に存在するテモゾロミドの濃度に依存して推移することが明らかとなり、MTIC から AIC への分解速度がテモゾロミドから MTIC の生成速度よりも速いことが示唆された。これは *in vitro* での分解試験^{42,53,55)} における結果と同様であった。

なお、典型的な血漿中濃度推移図として、日本人の神経膠腫患者にテモゾロミドの 150 及び 200 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した際の 1 日目と 5 日目の血漿中未変化体及び MTIC 濃度推移 (C016※) を図 2.5- 4 に示した。

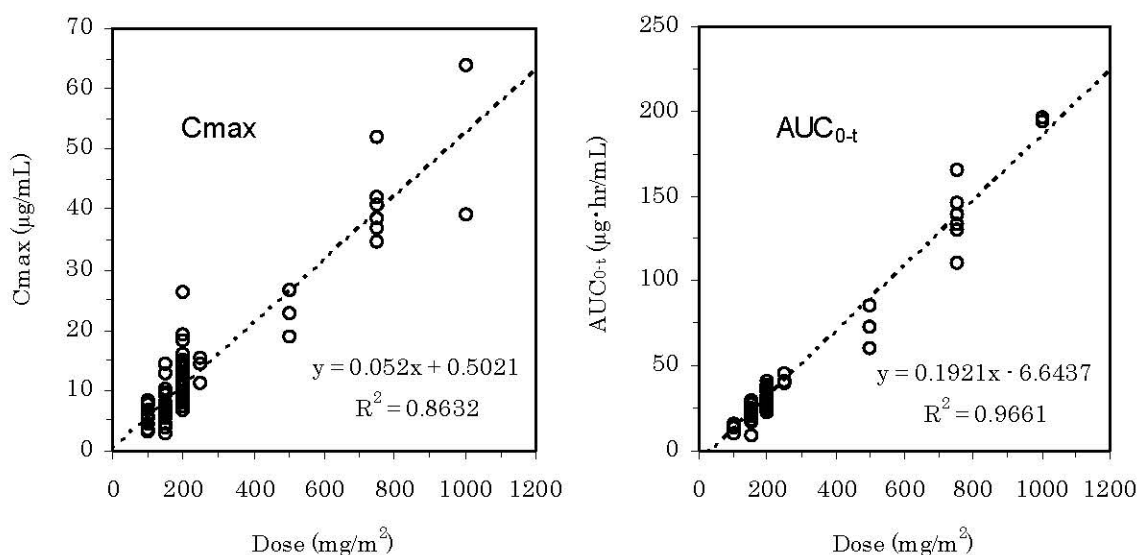


図 2.5- 3 癌患者にテモゾロミドの 100, 150, 200, 250, 500, 750 または 1000 mg/m^2 を空腹時に単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} と投与量との関係

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

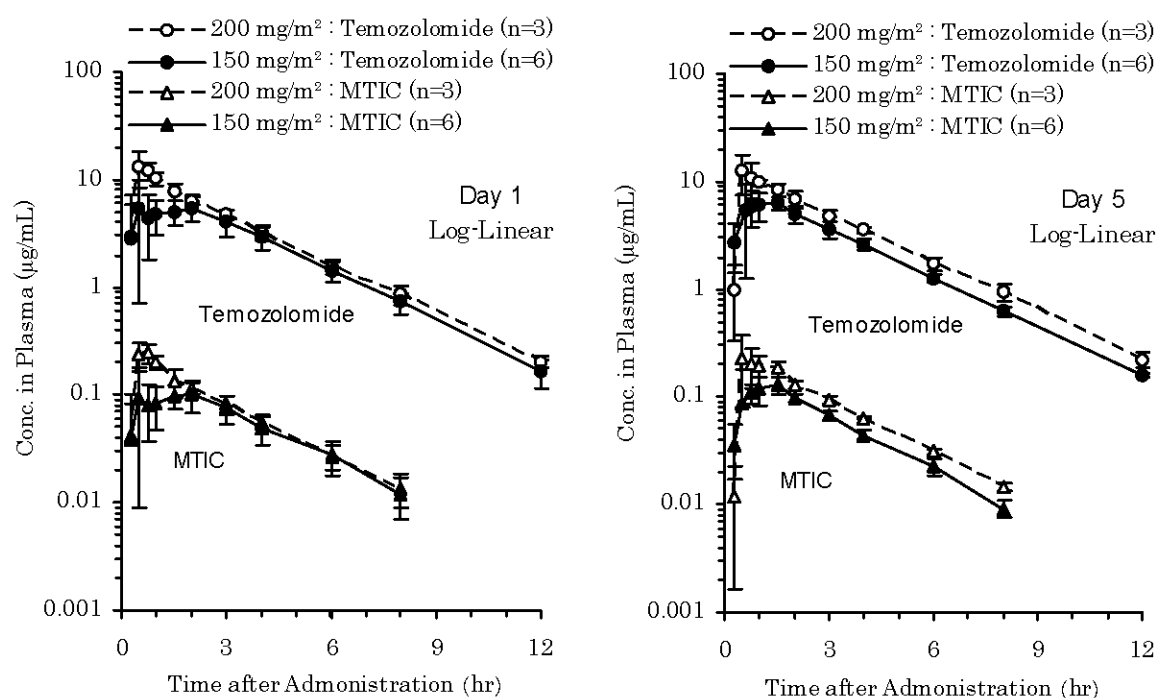


図 2.5-4 日本人の神経膠腫患者にテモゾロミドの 150 及び 200 mg/m²/日を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した際の 1 日目と 5 日目の血漿中未変化体及び MTIC 濃度推移

また、テモゾロミドの吸収過程における薬物動態学的相互作用の可能性に関しては、以下のことが推定される。テモゾロミドは脂溶性の薬物であるため、経口投与時の吸収は主として消化管上皮の脂質二重層を介する単純受動拡散に由来する可能性が高いと考えられる。この単純拡散による吸収の特徴は濃度依存性で飽和現象が認められないことであり、本薬が広い用量範囲で体内動態の線形性を有することが支持され、この過程における薬物動態学的相互作用は起こり難いと考えられる。また、テモゾロミドは経口投与によりほぼ完全に全身循環血中に移行する（絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった）ことから、消化管粘膜上皮における薬物の排出に関与するトランスポーター（P 糖蛋白質、等）の基質ではないことが示唆される。これらのことから、本薬の吸収過程において薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。

以上のテモゾロミドの薬物動態特性を踏まえると、本薬のバイオアベイラビリティの量（曝露量）への影響が懸念される要因として、①副作用の嘔吐によって薬物の吐き戻しが起こる可能性、及び、②胃内 pH が極端に高い状態（中性附近）で、かつ、胃内容排出速度が低下している状況下で投与した場合に、胃内で分解が促進される可能性が考えられる。

上記①については、本剤の副作用として悪心・嘔吐が頻繁に認められるため、嘔吐によって薬物が吐き戻される可能性があり、十分な薬物の吸収と曝露が得られない場合も想定される。また、このような薬物の吐き戻しは、空腹時投与よりも胃内容物が多い食後投与において可能性が高いと考えられた。したがって、そのような状況を避けるために、本剤の添付文書（案）では、【用法・用量】欄（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の「一般的注意」の項）に「本剤は空腹時に投与することが望ましい」と記載し、また、【使用上の注意】欄（「重要な基本的注意」の項）に「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」と記載することにした。

上記②については、テモゾロミドの化学的性状として pH が高い条件下では塩基の攻撃を受けやすく不安定であり、また、食事の影響試験の成績から本薬の吸収部位が小腸であることが推定されている。したがって、何らかの要因でほとんど無胃酸の状態（pH 7 附近）となっている患者（胃液欠乏症など）にテモゾロミドを投与した場合で、かつ、何らかの要因（食事摂取など）で胃内容排出速度が遅くなっている場合には、長時間にわたって薬物が高い pH の条件下に置かれることになり、薬物の一部が加水分解を受けてバイオアベイラビリティが低下する可能性が考えられる（テモゾロミドの pH 7 附近での分解半減期は 1.24～1.83 時間である）。この観点においても、本剤の投与条件は胃内容排出速度が速い空腹時投与が望ましいと判断される。なお、ラニチジン併用による胃内 pH 上昇（pH 3.5～6.0）程度では、テモゾロミドの吸収過程への影響は認められないことが確認されている（C023※）。

また、テモゾロミドのバイオアベイラビリティの速度（吸収速度）に影響を及ぼす直接的な要因としては、吸収部位である小腸への薬物の送達を支配する胃内容排出速度が挙げられる。この胃内容排出速度は、食事の摂取、食事の内容、胃内容量、胃内 pH、浸透圧、薬物摂取、体位、精神緊張、感情、運動、各種疾患などによって影響を受けることが知られている^{64,65}。これらの胃内容排出速度に及ぼす影響因子のうち、食事に関係する因子については、上述のとおり、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意として「本剤は空腹時に投与することが望ましい」と規定しているため、実際の臨床現場において問題となることは少ないと考えられる。その他の影響因子については、個々の患者毎に本剤の有効性と安全性に及ぼす影響を考慮しながら、それぞれの状況に応じて対処せざるを得ないと考えられた。

2.5.3.1.2 分布に関する薬物動態プロフィール

成人被験者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）にテモゾロミドの 100～1000 mg/m² を空腹時に単回経口投与した薬物動態試験（C017※、C018※、C024※、C023※、C019※、C016※）における血漿中未変化体濃度の Vd/F は投与量に依存せずほぼ一定の値を示した。また、テモゾロミドの水に対する溶解濃度 [3.1mg/mL (20℃)] は本薬の 200mg/m² をヒトに投与した際の血漿中濃度の Cmax [15.3 μg/mL (C016※)] の約 200 倍に相当すること、経口投与時の絶対バイオアベイラビリティがほぼ 100%であること、ヒトにおける見かけの分布容積 (Vd/F) は概ね 0.4～0.5 L/kg であることなどを考慮すると、本薬の分布容積 (Vd) は体内の総水分量に依存すると考えられた。このことから、テモゾロミドの分布過程に及ぼす影響因子としては、本薬の分布容積を支配する要因である体水分量に影響する因子、すなわち、身長、体重、体表面積など体のサイズに関連する因子が挙げられ、このうち本薬のクリアランスに最も相関性が高い因子は体表面積であった（CTD2.7.2.2.13 参照）。成人においては、体水分量と体表面積との間に良好な相関関係（男性：r = 0.985、女性：r = 0.997）を示すことが報告されている⁶⁶。テモゾロミドの臨床における用量は体表面積当りで調整（mg/m²/日）されるが、これは上述の体のサイズによる薬物動態への影響を補正する意味で妥当性があるものと考えられた。

¹⁴C-テモゾロミドを経口投与した薬物動態試験（C015※）において、放射能は血球中に血漿と同程度に移行することが示された（血球移行性）。また、¹⁴C-テモゾロミド投与後 1 及び 4 時間における血漿蛋白との結合率は 12%～16%であり、本薬については血漿蛋白との結合部位の競合による薬物相互作用が発現する可能性は低いことが示唆された（血漿蛋白結合）。

テモゾロミドの脳脊髄液への移行については、脳転移を有する悪性黒色腫患者（1名）に 150 mg/m²/日を反復経口投与した試験データ（C020※）が得られており、脳脊髄液中の未変化体濃度は血漿中濃度との AUC 比で 28%～30%の値を示し、本薬が未変化体として中枢神経系に移行することが確認された。また、最近、脳腫瘍（神経膠腫）患者にテモゾロミドの 75 mg/m²/日を 42～49 日間経口投与した場合（23 名）及び 200 mg/m²/日を 5 日間経口投与した場合（32 名）の脳脊髄液中及び血漿中未変化体濃度を測定し、脳脊髄液/血漿の AUC 比はいずれの場合も約 20%であったとの報告がある⁶³⁾。

また、本薬のヒトにおける脳内移行性については、脳腫瘍（神経膠腫）患者を対象として、テトラジン環の 3 位メチル基を ¹¹C 標識したテモゾロミド^{67,68)}を経口投与した Positron Emission Tomography (PET) 試験^{69,70)}が実施され、薬物は明らかに脳腫瘍部位に到達していることが確認されている。本薬のテトラジン環の 3 位メチル基は DNA のメチル化に直接関与しているため、その脳内移行性は本薬の有効性の観点から興味深い。さらに、この報告では、脳腫瘍部位では他の正常な脳組織部位よりも高濃度の薬物の存在が認められ、これは脳腫瘍部位では血液-脳関門が破壊されているため、薬物が移行し易いことに由来すると考えられている。

以上の試験成績より、経口投与されたテモゾロミドは、その一部が未変化体として脳腫瘍などの標的部位に到達し、その標的部位において化学的な分解反応により MTIC を経て DNA のアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンを産生し、抗腫瘍効果を発揮するものと考えられた。本薬と構造類似のダカルバジンの場合には、同様に生体内で MTIC を経てメチルジアゾニウムイオンを産生するが、ダカルバジンの MTIC への変換反応は肝薬物代謝酵素に依存しているため、肝臓で生成した MTIC は循環血流に乗って標的部位に移行する必要がある。一方、テモゾロミドの場合には、循環血流に乗って標的部位に移行する MTIC のみならず、上述のとおり、未変化体として標的部位に移行した薬物が当該部位で MTIC に変換するため、分子レベルにおいて極めて効率的な抗腫瘍効果が期待できる。

2.5.3.1.3 代謝に関する薬物動態プロフィール

テモゾロミドは、4-オキシイミダゾテトラジン骨格を有する化合物であり、4 位のカルボニル基の炭素原子は電気陰性度の高い窒素原子及び酸素原子と結合しているため、極めて求電子性の高い状態となっている。したがって、この 4 位のカルボニル基の炭素は、血漿中など生理的な pH 条件下で塩基と反応し容易に加水分解される⁴⁴⁾。この加水分解によってテトラジン環が開裂し、続いて起こる脱炭酸によりメチルトリアゼン誘導体の MTIC に変換する。MTIC は、DNA のアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンの生成中間体で、テモゾロミドよりもさらに不安定であることから、速やかにメチルジアゾニウムイオンと AIC に分解される（図 2.5-1 参照）^{42,44,53-55)}。

テモゾロミド及び MTIC の分解速度は pH 依存的である。テモゾロミドは pH 7 以上の中性及び塩基性条件下では不安定であるが、酸性条件下（pH<5）では比較的安定であった⁵⁵⁾。MTIC はテモゾロミドとは逆に酸性条件下（pH<7）では不安定であり、塩基性条件下（pH>7）でわずかに安定性が增大した⁵⁵⁾。リン酸緩衝液（pH 7 または 7.4）中でのインキュベーション実験において、テモゾロミドの分解半減期は 74～110 分（1.24～1.83 時間）^{42,53,55)}、MTIC の分解半減期は 2～8 分であった^{55,71)}。また、テモゾロミドの分解半減期はマウス肝ミクロソームの有無によって変化せず⁵⁶⁾、この分解反応は薬物代謝酵素に由来するものではないことが示唆された。さらに、NMR 及び UV を用いた分析実験から、テモゾロミドは *in vitro* でのインキュベーション条件下においてほぼ定量

的に AIC に変換することが確認されている⁵⁵⁾。

テモゾロミドの生体内における代謝及び分解経路（図 2.5- 5参照）は、主として MTIC への化学的な加水分解と続いて起こる AIC への変換である^{42,44,53-55)}。その他には、テモゾロミドの副次的な代謝物として 8 位カルボン酸代謝物である TMA（3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxylic acid）の生成が認められているが、TMA は血漿中には検出されず、尿中にわずかに排泄される程度であった。

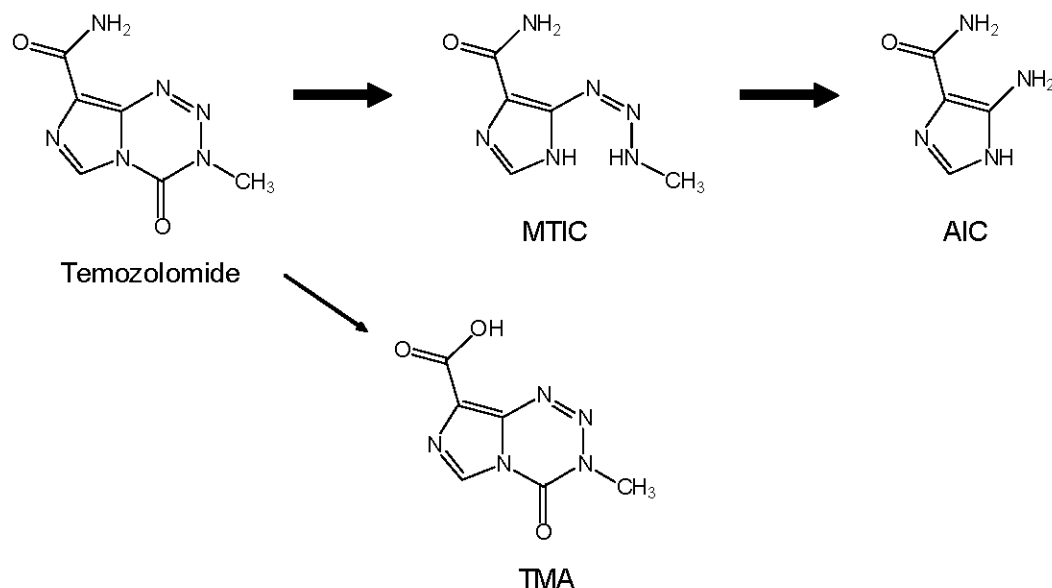


図 2.5- 5 テモゾロミドの生体内における代謝及び分解経路

¹⁴C-テモゾロミドを経口投与した薬物動態試験（C015※）において、未変化体、MTIC 及び AIC のヒト血漿中濃度及び薬物動態パラメータが検討され、MTIC 及び AIC の血漿中濃度の AUC₀₋₄ は未変化体濃度の AUC₀₋₄ のそれぞれ 2.36%及び 22.7%であった。代謝物組成分析において、投与後 1 及び 4 時間の血漿中に存在する放射能の大部分は未変化体（74%～89%）であり、次いで AIC 及び構造未定の高極性代謝物（4.7%～9.4%）が認められ、MTIC は検出限界以下であった。また、投与後 0～24 時間の尿中に排泄された放射性物質として、未変化体、AIC、TMA 及び高極性代謝物の投与量に対する割合は、それぞれ 5.56%、11.8%、2.27%及び 5.25%であった（投与後 0～24 時間の尿中放射能排泄率：投与量の 25.9%）。

テモゾロミドの生体内分解における最終生成物 AIC は、プリン生合成系における中間体であるため、核酸のサルベージ経路に取り込まれる。すなわち、AIC は生体内でアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼの作用で AIC リボシドの 5'-モノリン酸（5-amino-4-imidazolecarboxamide ribotide）に変換され⁷²⁻⁷⁴⁾、次いでイノシン酸への代謝を経て核酸の成分であるアデニン及びグアニンに変換され、最終的に尿酸などのプリン分解産物として排泄される。AIC がヒトのプリン生合成系に取り込まれることは、慢性骨髄性白血病患者（女性被験者、1 名）に ¹⁴C-AIC（0.31 mM）を静脈内投与した試験の尿中代謝物の組成分析において、尿中に放射能標識された AIC、尿酸、ヒポキサンチン、キサンチン、アデニン、グアニン及び 7-メチルグアニンの存在が確認されたことから裏付けられている⁷⁵⁾。したがって、ヒトに ¹⁴C-テモゾロミドを投与した試験（C015※）の尿中代謝物分析で検出された高極性代謝物は、¹⁴C-AIC がプリン生合成系に取り込まれて生成した分解産物

である可能性が高い。

一方、テモゾロミドから TMA が生成する副次的な代謝過程については、薬物代謝酵素による反応と考えられる。テモゾロミドから TMA の生成反応は酸アミドからカルボン酸への変換反応であり、一般的には加水分解酵素（代表的な酵素としてカルボキシエステラーゼが挙げられる）が関与している可能性が高い。TMA の生成反応に介在する酵素の具体的な分子種まで推定することは困難であるが、ラット、イヌ及びヒトにおけるテモゾロミドの経口投与による絶対バイオアベイラビリティがいずれもほぼ 100%であることを踏まえると、少なくとも小腸や肝臓での本薬に対する代謝活性が比較的低い加水分解酵素であることが示唆される。また、*in vitro* インキュベーション試験において、テモゾロミドから MTIC への加水分解半減期はマウス肝ミクロソームの有無によって変化せず（上述参照）⁵⁶⁾、本薬について薬物代謝酵素に由来する反応は加水分解反応に比べて極めてマイナーであると考えられること、テモゾロミドから MTIC への加水分解反応が飽和するとは考えられないこと、ヒト血漿中代謝物として TMA は検出されなかったこと（上述参照）、¹⁴C-標識体投与時の放射能の主排泄経路は腎を介しての尿中排泄であるが（後述の排泄の項参照）、尿中に排泄された TMA は投与量の 2.27%とわずかであったこと（上述参照）などから、ヒトにおける代謝物として、TMA の生成量はごく少量であると考えられた。以上より、テモゾロミドから TMA への代謝過程が本薬のクリアランスに及ぼす影響はほとんどないものと判断された。

また、テモゾロミドの代謝過程における薬物動態学的相互作用の可能性に関しては、以下のことが推定される。テモゾロミドの主要な生体内変換は非酵素的（化学的）な分解反応であるため、薬物代謝酵素により代謝される他の薬物との併用において、小腸、肝臓等における薬物代謝酵素（チトクローム P-450 等）に対して競合的に反応する可能性は少ない。また、薬物代謝酵素に対するメカニズム依存性阻害作用や酵素誘導作用を有する他の薬物との併用においても、本薬の分解及び代謝過程が影響を受けることはないものと考えられる。さらに、テモゾロミドは胆汁排泄型の薬物ではない。したがって、テモゾロミドと他の薬物との併用において薬物動態学的相互作用を発現する可能性は極めて少ないものと推定された。

以上のテモゾロミドの薬物動態特性を踏まえると、本薬の代謝過程に及ぼす影響因子はほとんどないものと考えられた。

2.5.3.1.4 排泄に関する薬物動態プロフィール

テモゾロミド及びその代謝物また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。¹⁴C-テモゾロミドを進行性癌患者に経口投与した際の尿及び糞中放射能排泄率は、投与後 0～360 時間の尿及び糞でそれぞれ 37.7%及び 0.78%であった。この試験における総放射能回収率は 40%に満たない値であったが、この現象は本薬の分解過程の最終生成物である ¹⁴C-AIC が生体成分としてプリン生合成系で再利用されたことに由来すると考えられた。なお、主排泄経路が尿中排泄であることは、ラット及びイヌにおいても同様であり、また、ラット胆汁中排泄率が 2%以下と低値であったことから支持される。

癌患者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）にテモゾロミドを経口投与した薬物動態試験（C017※、C021※、C018※、C024※、C022※、C016※）：投与量範囲 100～1000 mg/m²）において、尿中への未変化体排泄率（0～24 時間）を求めた結果、投与量の 4%～15%の範囲の値を示した。但し、テモゾロミドは生理的 pH 及び温度条件下において化学的に分解するため、尿中に残存するテモゾロミド量は各被験者の各尿試料の pH の違い及び尿が膀胱に溜められている

時間の違いによって変動する。したがって、テモゾロミドの腎排泄についての定量的な評価には限界があると考えられた。

また、テモゾロミドの排泄過程における薬物動態学的相互作用の可能性に関しては、以下のことが推定される。テモゾロミドの母集団薬物動態試験（C025※）の結果では、テモゾロミドのクリアランスと糸球体ろ過能の指標であるクレアチニンクリアランスとの間に相関性は認められなかった。このことから、テモゾロミドの腎排泄過程の一部に何らかの輸送担体（トランスポーター）が関与している可能性も完全には否定できず、このトランスポーター介在輸送の競合による排泄阻害が生じることも可能性として考えられる。しかしながら、上述のとおりテモゾロミドの未変化体としての尿中排泄は少なく、ヒトにおける全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与は小さい。したがって、本薬の排泄過程において臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用が発現する可能性は少ないと考えられた。

以上のテモゾロミドの薬物動態特性を踏まえると、本薬の排泄過程に関しても薬物動態に及ぼす影響因子はほとんどないものと考えられた。

2.5.3.2 内因性要因を検討した臨床薬物動態試験

テモゾロミドの薬物動態に及ぼす内因性的変動要因を検討した試験としては、小児の癌患者における薬物動態試験（C021※）、肝障害を有する癌患者における薬物動態試験（C022※）を実施し、また、母集団薬物動態試験（C025※、C026※）としてテモゾロミドのクリアランスに及ぼす生体側の影響因子について検討した。

2.5.3.2.1 薬物動態に及ぼす体のサイズ（体表面積、体重、身長）の影響

テモゾロミドの絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%である⁴³⁾。また、テモゾロミドの水に対する溶解濃度 [3.1mg/mL (20℃)] は本薬の 200mg/m² をヒトに投与した際の血漿中濃度の C_{max} [15.3 μg/mL (C016※)] の約 200 倍に相当すること、ヒトにおける見かけの分布容積 (V_d/F) は概ね 0.4~0.5 L/kg であることなどを考慮すると、テモゾロミドの分布容積 (V_d) は体内の総水分量（又は総体液量）と相関すると考えられた。さらに、テモゾロミドの主要な生体内変換過程は非酵素的（化学的）な分解反応に依存しているため、肝薬物代謝酵素により代謝される薬物に比べて生体内での分解及び排泄速度 (K) の個体間変動は少ない。また、テモゾロミドの経口投与時における血漿中濃度推移における消失相の減衰は一相性のパターンを示すことから、本薬の体内動態は 1 次吸収過程のある 1-コンパートメント・モデルで表現し得ることが示唆され、この場合の見かけの全身クリアランス (CL/F) と V_d/F との間には $CL/F = K \cdot V_d/F$ の関係がある（なお、F は絶対バイオアベイラビリティを示し、テモゾロミドの場合はほぼ 1 である）。したがって、テモゾロミドの全身クリアランス (CL=K・V_d) は、分布容積 (V_d) と同様に、体内の総水分量によって影響を受けるものと推定される。以上のことから、体内の総水分量を支配する要因として、体のサイズを表す因子（例えば、体表面積、体重、身長など）や体脂肪率に関連する因子が、本薬の分布容積またはクリアランスに影響する内因性要因となるものと推定された。

テモゾロミドの母集団薬物動態試験（C025※、C026※）による本薬のクリアランスに及ぼす生体側の影響因子についての検討では、各種進行性癌患者及び脳腫瘍患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験で集積された全 359 名の 2314 ポイントの血漿中未変化体濃度データによる解析、並びに、その延長として悪性黒色腫瘍患者を対象とした第 II 相試験を追加した全 445 名（上記の 359 名を

含む)の2864ポイントの血漿中未変化体濃度データによる解析を行った。その結果、テモゾロミドのクリアランス (CL/F, 単位: L/hr) は、体のサイズを表す因子 (体表面積, 体重, 身長), 特に体表面積により大きく影響を受けることが確認された。また, 上記の母集団薬物動態試験で得られたクリアランス (単位: L/hr) を体表面積で補正し, その分布と体表面積, 体重及び身長との関係について検討した。その結果, 体表面積で補正したクリアランス (単位: L/hr/m²) は, 体表面積, 体重及び身長の体のサイズによる影響がほとんど相殺され, 個体間差が減少することが示された。

さらに, テモゾロミドの分布容積に及ぼす影響因子について, 同様に母集団薬物動態解析により検討した結果, テモゾロミドの分布容積 (Vd/F, 単位: L) は, クリアランス (CL/F) と同様, 体のサイズを表す因子 (体表面積, 体重及び身長) により影響を受けることが示唆された。また, 同様に分布容積を体表面積で補正した場合 (単位: L/m²) には, これら体のサイズを表す因子 (体表面積, 体重及び身長) による影響はほとんど相殺されることが確認された。また, Ostermann ら⁶³⁾は, 脳腫瘍 (神経膠腫) 患者にテモゾロミドの 75 mg/m²/日を放射線治療との併用により 42~49 日間経口投与した場合 (23 例) 及び 200 mg/m²/日を 5 日間経口投与した場合 (32 例) の血漿中及び脳脊髄液中未変化体濃度データを集積した母集団薬物動態解析を実施し, 体表面積はテモゾロミドのクリアランス及び分布容積に及ぼす最大の影響因子であることを報告している。

次に, 体のサイズの指標である体表面積, 体重及び身長の違いがテモゾロミドの全身曝露量 (AUC) に与える影響の程度を推定するため, テモゾロミドの用量 (Dose) は 150 mg/m² で固定し, この用量と母集団薬物動態解析結果 (C025※) から得られた体表面積で補正したクリアランス (CL, 単位: L/hr/m²) に基づいて AUC を算出した [AUC (mg・hr/mL) = Dose (mg/m²) / CL (mL/hr/m²)]。

この AUC (推定値) と体表面積, 体重及び身長との関係について検討した結果, テモゾロミドの AUC は体表面積, 体重及び身長の増加に伴ない緩やかに低下する傾向を示したが, その変化の程度は極めてわずかであることが確認された。また, AUC と体表面積との関係から線形近似による回帰直線の関係式に基づいて, 体表面積が 1.2~2.8 m² (成人における体表面積のほぼ下限~上限の範囲に相当する) に変化した場合の AUC の変動幅を算出した結果, AUC の変動幅は体表面積が 2.0 m² を中心として ±4% 程度と小さい値を示した。

以上のことから, テモゾロミドの薬物動態は体のサイズを表す因子によって影響を受けることが明らかとなり, また, それらの因子による影響を補正する方法として, 本剤の臨床使用における用量を体表面積で調整 (mg/m²) することの妥当性が支持された。

2.5.3.2.2 薬物動態に及ぼす性の影響

テモゾロミドの薬物動態に及ぼす性の影響については, 母集団薬物動態試験 (C025※ , C026※) により検討した。その結果, 女性におけるテモゾロミドのクリアランス (CL/F, 単位: L/hr) は男性と比較して低く, これは本薬のクリアランスが体表面積と相関していることと, 女性では脂肪組織の構成比率が高いため, 体表面積当たりの体内水分量が男性と比較して低いことに起因していると考えられた。

テモゾロミドのクリアランス (単位: L/hr) は体表面積と相関しており, 女性の体表面積は男性よりも明らかに小さい。したがって, このクリアランスにおける性差の影響を補正する方法として, 本薬の用量を体表面積当たりで調整 (mg/m²) することが考えられる。そこで, 体表面積で補正した個別別クリアランス (単位: L/hr/m²) と体表面積との関係について検討した結果, クリアランス (L/hr/m²) における個体間差は大幅に減少したが, 依然としてわずかな性差が残り, 統計学的に有

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であり、その差は 0.28 L/hr/m²（約 5.3%）と小さく、臨床的に意味のある差ではないと判断された。

2.5.3.2.3 薬物動態に及ぼす年齢の影響

2.5.3.2.3.1 小児における薬物動態

ヒトにおける体表面積は身長と体重の関係から計算される値であり、標準的な小児及び成人（米国人）における身長と体重⁷⁶⁾に基づいて計算した体表面積は、小児から成人にかけて年齢の増加とともに急激に増加し、2 歳から 17～18 歳にかけて約 3 倍にも増大する。これは小児では成人に比べて体の発育が顕著である（体のサイズの増大が顕著である）ことに由来している。

ヒトにおける体液組成の発達的变化として、体重に占める体水分量の割合（体水分率）は、新生児では約 75%～80%と高く、その後、急激に減少し、1～5 歳児では約 65%となり、10～16 歳の小児では約 60%と報告されている⁷⁷⁻⁷⁹⁾。このように、小児の体水分率は成長に伴ない徐々に減少して行くものの、1 歳から 16 歳までの減少の割合は 15 年間で約 5%程度（65%→60%）と少ないため、小児における「体水分量／体表面積比」は近似的には「体重／体表面積比」と同様の増加率で推移するものと考えられた。標準的な小児及び成人（米国人）における身長と体重⁷⁶⁾に基づいて計算した「体重／体表面積比」は、小児から成人にかけて年齢の増加とともに徐々に増加し、2 歳から 17～18 歳にかけて約 1.6 倍に増大した。このことから、小児における「体水分量／体表面積比」は、成人に比べて明らかに小さいことが示唆される。

小児患者〔年齢：平均 7 歳（範囲：4～12 歳）〕を対象としたテモゾロミドの薬物動態試験（C021※）の結果から、成人の場合と同様に、小児においても本薬の速やかな経口吸収性及び体内動態の線形性が確認された。しかしながら、同用量の 200 mg/m²を投与した際の血漿中未変化体濃度について成人の場合（C017※）と比較した結果、小児における血漿中濃度は総じて成人よりも高い値で推移し、小児の AUC_{0-t}（48.1 μg・hr/mL）は成人の AUC_{0-t}（33.9 μg・hr/mL）よりも約 40%高い値を示した。この現象については、小児では成人と比較して体のサイズが小さいため、「体水分量／体表面積比」が小さく、体表面積に基づいた同一投与量（mg/m²/日）では単位体水分量当たりの投与量が比較的大きくなっていることに起因すると考えられた。

2.5.3.2.3.2 高齢者における薬物動態

一般に、ヒトの体の組成は年齢の増加（加齢）に伴い変化する⁷⁸⁾。筋肉や臓器実質は加齢に伴い脂肪に変性され、70 歳老人では体重に占める脂肪割合は 20 歳青年者と比較して平均 35%増加し、また、高齢者の体重に占める水分割合は若年者と比較して 10%～15%減少することが報告されている⁸⁰⁾。テモゾロミドのクリアランス（CL/F、単位：L/hr）及び分布容積（Vd/F、単位：L）に対する影響因子としては、前述のとおり、体のサイズを表す因子である身長、体重及び体表面積が挙げられ、これは生体における総水分量又は総体液量が関係していると考えられた。したがって、総水分量又は総体液量が減少する高齢者においては、テモゾロミドの分布容積が変化し、これに伴いクリアランスも変化する可能性が考えられた。

テモゾロミドの母集団薬物動態試験（C025※、C026※）において、年齢はテモゾロミドのクリアランス（CL/F、単位：L/hr）に及ぼす影響因子ではないことが確認された。しかしながら、この試験のクリアランス（単位：L/hr）と年齢の関係において、明瞭な変化ではないものの、クリア

ランス (L/hr) は年齢の増加に伴いわずかに低下する傾向がうかがわれ、これは加齢に伴う体水分量又は体液量の減少に由来する変化とも考えられた。成人における体水分量は、体表面積と良好な相関関係 ($r=0.985\sim0.997$) を示すことが報告⁶⁶⁾されており、体表面積当りの体水分量 (体水分量/体表面積比) には、年齢の増加に伴う明確な変動傾向は認められなかった。また、テモゾロミドの用量は体のサイズの指標である体表面積当りで調整 (mg/m^2) される。そこで、体表面積で補正したクリアランス (単位: $\text{L}/\text{hr}/\text{m}^2$) と年齢の関係を検討したところ、本薬のクリアランス ($\text{L}/\text{hr}/\text{m}^2$) は年齢に依らずほぼ一定の値を示した。

以上より、加齢に伴う体水分量又は体液量の減少による薬物動態への影響は小さく、また、この影響は体表面積による用量調整によってさらに補正されることが確認された。したがって、高齢者において、体水分量又は体液量の減少に起因するテモゾロミドの全身曝露量 (AUC) の増大などの可能性は低いと考えられた。

また、一般に、高齢者では、加齢に伴う胃液分泌機能の低下による胃内 pH の上昇があることが知られている⁸¹⁾。日本人では 50 歳代で約 40%、60 歳代で約 70% が低胃酸又は無胃酸 (胃酸欠乏患者) であり、この割合はヘリコバクター・ピロリの感染率と相関することも示唆されている⁸²⁾。テモゾロミドは、生理的条件下で pH 依存的に分解し、中性及び塩基性条件下では不安定であるため、低胃酸又は無胃酸が比較的多い高齢者では胃内での本薬の分解によるバイオアベイラビリティの低下が懸念される。しかしながら、本薬の母集団薬物動態解析におけるクリアランスと年齢の関係においては、高齢者に相当する年齢層 (50 歳以上) でクリアランスが上昇する傾向 (AUC の低下を反映する現象) は認められなかった。したがって、本剤を低胃酸及び無胃酸が多い高齢者に使用する場合でも、バイオアベイラビリティの顕著な低下を引き起こす程の胃内での薬物 (テモゾロミド) の分解促進はないものと考えられた。

2.5.3.2.4 薬物動態に及ぼす肝機能の影響

代謝に関係する内因性の影響因子として問題となる肝機能については、テモゾロミドは胆汁排泄型の薬物ではないこと及び主要な生体内変換過程が非酵素的 (化学的) な分解反応であることから、本薬のクリアランスに影響する直接的な要因となる可能性は少ないと考えられる。

実際に、テモゾロミドの肝障害患者における薬物動態試験 (C022※) において、軽度及び中等度の肝障害患者での薬物動態パラメータは、血漿中未変化体及び MTIC 濃度ともに、肝機能正常患者と比較して明らかな相違が認められなかった。このことは、テモゾロミドの主要な生体内変換が生理的 pH 条件下での非酵素的 (化学的) な MTIC への変換であるため、肝機能低下に伴う薬物代謝酵素活性の低下が本薬のクリアランスに直接的な影響を与えないことに由来すると考えられた。また、母集団薬物動態試験 (C025※, C026※) において、喫煙及び肝機能 (総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、ALP、GOT、GPT) は本薬のクリアランスに影響を与えないことが確認されている。

以上より、テモゾロミドを軽度及び中等度の肝障害者に投与する場合において、減量等の投与量の調節は必要ないものと判断された。なお、重度の肝障害患者では、十分な検討が実施されていないため、慎重に投与する必要があるものと考えられる。

2.5.3.2.5 薬物動態に及ぼす腎機能の影響

排泄に関する内因性の影響因子として問題となる腎機能については、テモゾロミド投与後の未

変化体としての尿中排泄率が投与量の 4%～15%程度と少ないこと、また、テモゾロミドのクリアランスはその大部分が非酵素的（化学的）な分解反応による MTIC への変換に由来するものと推定されることから、クリアランスに対して大きく影響することはないものと考えられる。

実際に、母集団薬物動態試験（C025※、C026※）において、腎機能（クレアチニンクリアランスの推定値⁸³⁾）は本薬のクリアランスに影響を与えないことが確認されている。この母集団薬物動態解析の対象となった患者集団（278 名）を腎障害の程度をクレアチニンクリアランス（CLcr）値に基づいて区分すると、正常被験者（CLcr:90 mL/min 以上）は 142 名で、軽度の腎障害患者（CLcr:50～90 mL/min）及び中等度の腎障害患者（CLcr:30～50 mL/min）はそれぞれ 128 名及び 8 名であり、重度障害（CLcr:30 mL/min 未満）は存在しなかった。

以上のことから、本剤を軽度及び中等度の腎障害者に投与する場合においては、特に本薬の用法・用量の調節などの処置を施す必要はないものと判断した。また、重度の腎機能障害患者ならびに血液透析が必要な患者における本剤の薬物動態の検討は実施されていないため、これらの患者には慎重に投与する必要があると考えられた。

2.5.3.3 外因性要因を検討した臨床薬物動態試験

テモゾロミドの薬物動態に及ぼす外因性の変動要因を検討した試験としては、食事の影響試験（C017※）、ラニチジンによる胃内 pH の影響試験（C023※）、癌治療としての前治療の内容及び程度の影響試験（C024※）を実施し、また、母集団薬物動態試験（C025※）としてテモゾロミドのクリアランスに及ぼす併用薬剤の影響について検討した。

2.5.3.3.1 バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響試験において、テモゾロミドを食後に投与した場合、空腹時投与と比較して t_{max} は約 1 時間遅延し、 C_{max} は約 2/3 に低下したが、食後投与における AUC の低下率は 9%程度であった。この食後投与における t_{max} の遅延と C_{max} の低下の原因については、主に食事による胃内容排出速度の遅延に起因するものと推察された。また、この試験成績から、テモゾロミドの主要な吸収部位は胃ではなくて小腸であることが示唆された。

薬剤の用法・用量における食事制限の規定を設定する場合、薬効発現に関連する薬物動態パラメータとの関係、服薬のコンプライアンス等の要因を考慮する必要がある。

テモゾロミドの薬効発現に関連する薬物動態パラメータとしては、非臨床の *in vitro* 薬効薬理試験及び *in vivo* 薬効薬理試験^{84, 85)}におけるテモゾロミドの細胞増殖抑制作用プロフィール、臨床薬物動態試験における骨髄抑制の発現（薬効発現と同じ作用メカニズムである）と薬物動態パラメータとの関係などから、薬物の曝露量の指標である AUC が重要であると考えられた。しかしながら、一部の非臨床試験データに基づくと、 C_{max} が重要なパラメータである可能性も否定出来ず、また、上記の食事の影響試験において、食後投与時の C_{max} は約 2/3 に低下していたことも考え合わせると、本剤の服薬に際して確実に有効な曝露を得るためには、空腹時投与がより効率的な投与方法であると判断された。

また、テモゾロミドの服薬コンプライアンスの観点では、本薬の副作用である悪心及び嘔吐による服薬への影響が考えられる。テモゾロミドの臨床薬物動態試験及び第 II 相及び第 III 相臨床試験に関して、服薬時の食事制限に関する投与方法の規定、制吐剤の予防投与又は使用規定、有害事象としての悪心及び嘔吐の発現頻度、嘔吐発現時間とテモゾロミドの薬物動態におけるピーク時間

(t_{max}) 及びバイオアベイラビリティ (AUC) 等の関係を総合的に評価した。その結果、①テモゾロミド投与前に制吐剤を投与して予防措置を講じた場合には、予め制吐剤を投与しなかった場合に比べて明らかに嘔吐の発現頻度が少ないこと、②空腹時投与における嘔吐発現は概ね血漿中濃度の t_{max} 以後に認められており、これは本薬の空腹時投与における速やかな吸収が関係していること、③嘔吐により薬物の一部が吐き出されたことが原因で AUC が低下する場合もあること、④食後投与では、胃内容排出速度の遅延に起因すると考えられる t_{max} の遅延が生じ、嘔吐により食物由来の胃内容物と共に薬物の一部が吐き出される可能性が高く、本薬の吸収及び曝露が影響を受けるリスクが高くなることなどが示唆された。

したがって、本剤投与の副作用として悪心・嘔吐が発現し、食後投与では食物由来の胃内容物と共に薬物が吐き出される可能性がある（十分な薬物の吸収と曝露が得られない場合もある）こと及び胃内容物に食物を多く含む嘔吐は患者に対する負担が大きいことから、本剤の服薬に際しては空腹時投与が望ましいと考えられた。また、服薬のコンプライアンスの向上及び患者の負担軽減のためには、制吐剤の予防投与が望ましいと考えられた。

以上のことを踏まえて、本剤の添付文書（案）では、【用法・用量】欄（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の「一般的注意」の項）に「本剤は空腹時に投与することが望ましい」と記載し、また、【使用上の注意】欄（「重要な基本的注意」の項）に「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」と記載することにした。

2.5.3.3.2 バイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH の影響

テモゾロミドの MTIC への化学的分解反応は pH に依存しており、強酸性側から pH 7 附近の中性領域までは比較的安定であるが、それ以上の pH 条件 ($pH > 7$) では急激に分解が促進され、塩基性が強くなるに伴い不安定となる。テモゾロミドの分解半減期は、生理的条件に近い pH 7.4, 37°C（リン酸塩緩衝液中）において 1.24～1.83 時間であった。テモゾロミドの pH 7.8 [クエン酸リン酸塩緩衝液、室温（約 22°C）] での強制分解データでは、添加後 30 分でテモゾロミドの含量が 64% にまで低下していた（CTD 3.2.S.3.2 参照）。また、テモゾロミドカプセルの溶出試験は、pH 1.2, 4.0 及び 6.8 の 3 条件で実施したが（CTD 2.5.2 参照）、中性に近い pH 6.8 の試験条件においても、溶出開始後 15 分で 83～91% の溶出が認められており、少なくともこの pH においては分解反応の急激な促進はないことが示唆される。

以上のテモゾロミドの pH 依存的な加水分解プロファイルを踏まえ、本薬のバイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH 上昇の影響については、 H_2 受容体拮抗薬であるラニチジンとの併用試験（C023※）により検討した。その結果、血漿中テモゾロミド及び MTIC 濃度の薬物動態パラメータ (t_{max} , C_{max} , AUC 及び $t_{1/2\lambda z}$) は、ラニチジンの併用及び非併用時で同様であり、テモゾロミドのバイオアベイラビリティに及ぼす胃内 pH 上昇の影響は認められなかった。また、本薬の薬物動態プロファイルに及ぼすラニチジン併用の影響は認められないことが確認された。この試験で同時に測定した胃内 pH とテモゾロミドのバイオアベイラビリティ (AUC) との関係を検討した結果、テモゾロミドの AUC は、胃内 pH の範囲、最低 pH 及び最高 pH と相関する変動を示さず、また、最高 pH が一時的に 7 以上となった被験者においても AUC の低下は認められなかった。このことから、本剤を服用した際に、胃内 pH が中性附近の条件下であっても、長時間にわたって胃内に薬物が滞留する状況（食後投与など）でない限り、明瞭な AUC の低下を引き起こす程の胃内での分

解促進はないものと考えられた。また、H₂ 受容体拮抗薬との併用については母集団薬物動態試験（C025※ ）でも検討しており、テモゾロミドの全身クリアランスは H₂ 受容体拮抗薬の併用によって影響を受けないことが確認されている。

以上より、胃液酸性度が酸性から中性までの広い pH 範囲で変化しても、本剤投与後、薬物が吸収部位である小腸に速やかに送達される状況下においては、テモゾロミドのバイオアベイラビリティに顕著な変化はないものと推定された。

また、胃酸分泌調節薬として代表的な薬物としては、H₂ 受容体拮抗薬の他にプロトンポンプ阻害薬がある。プロトンポンプ阻害薬投与時の胃内 pH をモニタリングした報告^{86, 87, 88, 89)}を調査した結果、以下のことが示唆された；①プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール）を投与した場合の胃内 pH は、概ね pH 1.2～6.6 の範囲（平均値又は中央値）で推移した。②プロトンポンプ阻害薬を投与した場合の胃内 pH の変動範囲（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール）は、H₂ 受容体拮抗薬（ラニチジン）を投与した場合と大きく異なるものではなかった。③プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール）投与後における胃内 pH 4 以上の持続時間は、H₂ 受容体拮抗薬（ラニチジン）投与時と同程度あるいはより短時間であった。④以上の所見は、「非高齢者の被験者」と「高齢者を含む年齢構成の被験者」で概ね同様であった。

以上のことから、本剤のプロトンポンプ阻害薬との併用における胃内 pH の変化に由来する薬物動態学的相互作用の可能性は、H₂ 受容体拮抗薬の併用時とほぼ同様であると考えられた。したがって、前述のテモゾロミドの pH に依存した加水分解プロファイル、H₂ 受容体拮抗薬（ラニチジン）との併用による薬物動態試験成績（C023※ ）及び H₂ 受容体拮抗薬併用の影響を検討した母集団薬物動態試験成績（C025※ ）を踏まえると、テモゾロミドとプロトンポンプ阻害薬との併用においても、本薬の分解促進やバイオアベイラビリティの低下はほとんどないものと推定された。

2.5.3.3.3 薬物動態に及ぼす前治療の影響

テモゾロミドの薬物動態に及ぼす前治療の影響、すなわち、放射線療法あるいは化学療法の有無及びその内容と程度の影響について検討した。

進行性癌患者における前治療の内容及び程度がテモゾロミドの薬物動態に及ぼす影響について検討した試験（C024※ ）では、血漿中未変化濃度推移及び薬物動態パラメータは Good Risk Treatment（比較的軽い治療を受けてきた患者）と Poor Risk Treatment（比較的重い治療を受けてきた患者）とでほぼ同様であった。

また、テモゾロミドの国内外での薬物動態試験（C017※, C024※, C023※, C019※ , C016※ ）で本薬の推奨臨床用量である 150 又は 200 mg/m²/日を空腹時に 1 日 1 回 5 日間経口投与した試験データに基づいて、化学療法未治療例と既治療例におけるテモゾロミドの薬物動態プロファイルの相違について検討した。その結果、「海外試験（外国人）の化学療法未治療例」、「海外試験（外国人）の化学療法既治療例」及び「国内試験（日本人）の化学療法既治療例」の 3 群における薬物動態プロファイルに相違は認められず、テモゾロミドの曝露の程度や体内からの消失に関して化学療法未治療例と既治療例で明確な違いはないことが示唆された。また、このことは日本人と外国人でも同様であると考えられた。

以上より、薬物動態学的な観点では、テモゾロミドによる癌患者の治療において前治療の有無及びその内容と程度に応じた用法・用量の調節は必要ないものと判断した。

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.5.3.3.4 薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響

テモゾロミドは、吸収、代謝及び排泄過程において、①脂溶性の薬物であるため、経口投与時の吸収は主として消化管上皮の脂質二重層を介する単純受動拡散に由来する可能性が高いと考えられること、②経口投与によりほぼ完全に全身循環血中に移行するため、消化管粘膜上皮における薬物の排出に関与するトランスポーター（P 糖蛋白質、等）の基質ではないと考えられること、③主要な生体内変換は非酵素的（化学的）な分解反応であるため、薬物代謝酵素（チトクローム P-450 等）に対して競合的に反応する可能性は少ないこと、④薬物代謝酵素に対するメカニズム依存性阻害作用や酵素誘導作用を有する薬物により本薬の分解及び代謝過程は影響を受けないと考えられること、⑤胆汁排泄型の薬物ではないこと、⑥クリアランスと糸球体ろ過能の指標であるクレアチニンクリアランスとの間に相関性は認められなかったこと、⑦未変化体としての尿中排泄は少なく、全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与は小さいことなどの特性を有している。これらのテモゾロミドの薬物動態学的特性を踏まえると、本薬と他剤との併用において、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと推定された（CTD 2.5.3.1 参照）。

テモゾロミドのクリアランスに及ぼす併用薬剤の影響については、各種進行性癌患者及び脳腫瘍患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験で集積された全 359 名の 2314 ポイントの血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態試験解析（C025※）により検討した。その結果、テモゾロミドのクリアランスは、デキサメタゾン、腫瘍患者において比較的頻用される抗てんかん薬（フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン）、H₂-受容体拮抗薬及び制吐剤（オンダンセトロン、プロクロルペラジン）の併用による影響を受けないことが確認された。パルプロ酸との併用でクリアランスが有意に低下したが、その差は約 4.7 % であり、臨床的に意味のある差ではないと判断された。以上の成績は、テモゾロミドは薬物動態学的な相互作用を惹起する可能性が少ない薬物であるとの推定と一致するものであった。

2.5.3.4 日本人と外国人の薬物動態の類似性

本 2.5.3 項の前文に記述したとおり、本邦におけるテモゾロミドの開発の開始に際して、その時点までに明らかとなっていた本薬の薬物動態学的特性を踏まえ、さらに、テモゾロミドの特異的な生体内変換（非酵素的な分解）過程を考慮すると、本薬の薬物動態には個体差や人種差などの生物学的要因によって差異を生じる可能性が少ないと考えられた。このことから、本薬のバイオアベオラビリティ（全身曝露の程度）及び薬物動態プロファイルには日本人と外国人で類似性があるものと推定され、延いては、本邦においても海外と同一の用法・用量が適用できる可能性が示唆された。したがって、本邦では、海外で承認を受けているテモゾロミドの用法・用量での日本人の薬物動態を明らかにすること、ならびに海外臨床試験で得られた外国人における薬物動態との類似性を確認する目的で、再発の神経膠腫の患者を対象として第 I 相薬物動態試験（C016※）を実施した。

日本人を対象とした薬物動態試験（C016※）は、テモゾロミドの海外での用法・用量に準じて、テモゾロミドの 150 及び 200 mg/m²/日を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与により実施し、得られた血漿中未変化体及び MTIC 濃度の薬物動態パラメータについて、海外で実施された外国人におけるデータと比較した。比較対象とする海外の薬物動態試験は、既に得られているすべての外国人データを用いること、かつ、投与量及び投与条件に基づく比較可能性の観点から、血漿中未変化体濃度の比較では、試験番号 C017※、C024※、C023※ 及び C019※のデータを、血漿中 MTIC 濃度の比較では試験番号 C023※及び C019※のデータを用いた。

その結果、テモゾロミドの 150 及び 200 mg/m²/日投与のいずれにおいても、日本人における血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ (C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, t_{1/2λz}, CL/F 及び Vd/F) は、比較検討したすべてのパラメータについて外国人における試験データの範囲内に収まっていた。

(C_{max}, AUC_{0-t} 及び t_{1/2λz} について図 2.5- 6 に示した。その他の詳細な比較データは本 CTD の臨床概要 2.7.2.3.4 項参照)。また、同様に、日本人の血漿中 MTIC 濃度の薬物動態パラメータ (C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t} 及び t_{1/2λz}) ついても、比較検討したすべてのパラメータについて外国人における試験データの範囲内に収まっていた (詳細な比較データは本 CTD の臨床概要 2.7.2.3.4 項参照)。

以上の成績から、テモゾロミドを同一の用法・用量で投与した場合、テモゾロミド投与後のバイオアベイラビリティ (全身曝露の程度) 及び薬物動態プロファイルには日本人と外国人で類似性があることが確認された。

このような薬物動態の類似性については、テモゾロミドの経口投与時におけるバイオアベイラビリティがほぼ 100% と高いこと、テモゾロミドの薬物動態には広い投与量範囲で線形性が認められること、胃内 pH などの生理的要因によってテモゾロミドのバイオアベイラビリティの量に大きな変化がみられないこと、テモゾロミドから MTIC への変換ならびに MTIC から AIC とメチルジアゾニウムイオン (DNA のメチル化分子) の生成はすべて非酵素的 (化学的) な分解反応であること、投与量が体のサイズを考慮して体表面積当たりで調整されていることなどに由来するものと考えられた。

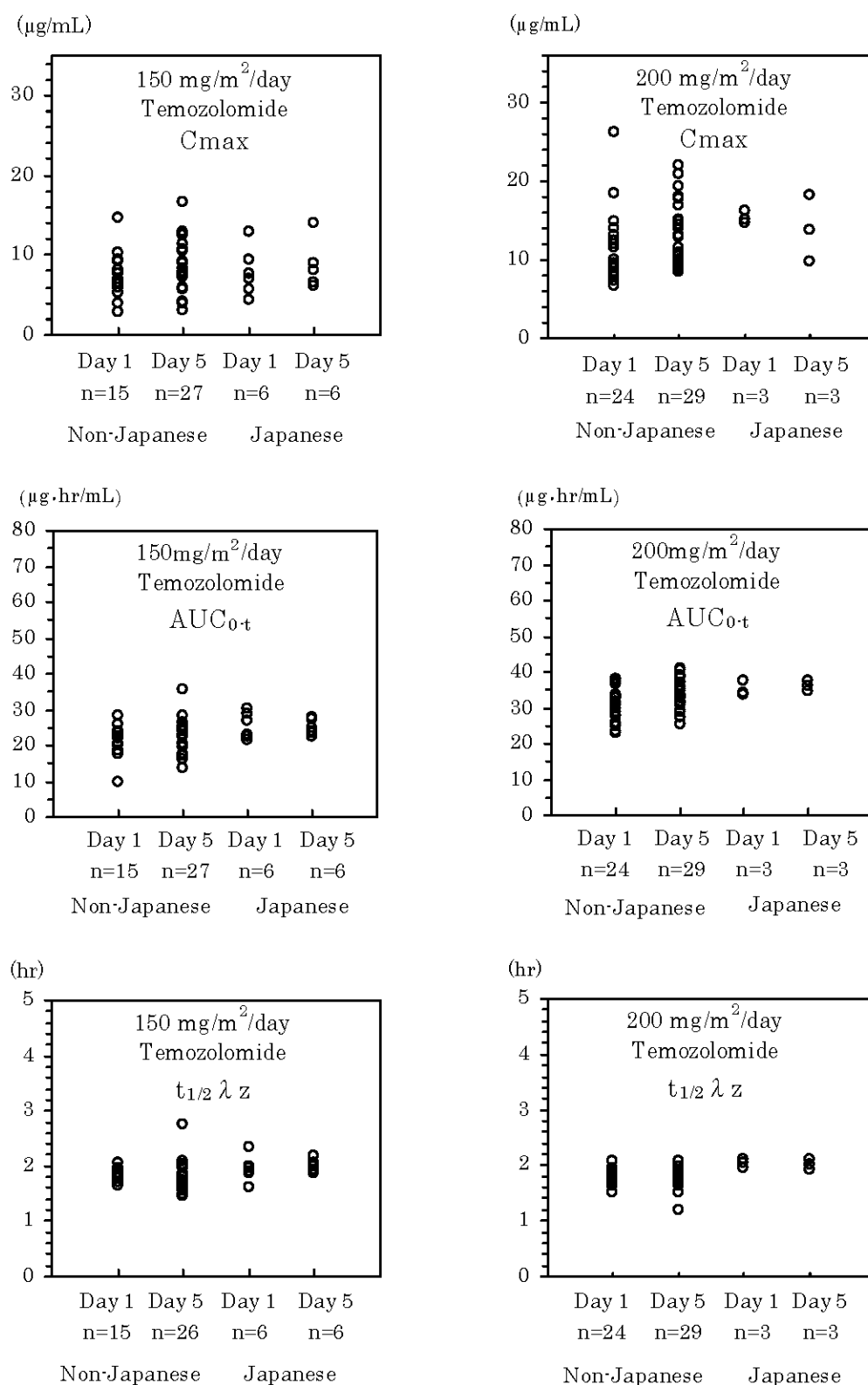


図 2.5- 6 日本人と外国人における血漿中テモゾロミド濃度の薬物動態パラメータの比較