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

（7）臨床概要

シェリング・プラウ株式会社

目　次（1 of 9）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 1
2.7.1.1　背景及び概観 1
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 3
2.7.1.2.1　テモダールカプセル5 mg，20 mg及び100 mgの3含量製剤間の生物学的同等性 . 3
2.7.1.2.1.1　分析法バリデーション 3
2.7.1.2.1.2　pH 3.0～5.0の試験液の選択 4
2.7.1.2.1.3　溶出挙動の比較 5
2.7.1.2.1.4　結論 8
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4　付録 11
2.7.1.4.1　*In vitro*溶出試験の要約 11

目　次（2 of 9）

2.7.2　臨床薬理の概要 1
2.7.2.1　背景及び概観 1
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1　*In vitro*における化学的分解 5
2.7.2.2.2　^{14}C-テモゾロミド投与による吸収，代謝及び排泄試験（海外試験） 8
2.7.2.2.2.1　血中濃度 8
2.7.2.2.2.2　血漿蛋白結合（*in vivo*） 11
2.7.2.2.2.3　尿及び糞中排泄 12
2.7.2.2.2.4　代謝物プロフィール 13
2.7.2.2.3　日本人における第I相薬物動態試験（国内試験） 17
2.7.2.2.3.1　血漿中未変化体及びMTIC濃度 17
2.7.2.2.3.2　尿中未変化体濃度 22
2.7.2.2.4　外国人における第I相薬物動態試験（海外試験） 24
2.7.2.2.4.1　単回及び反復投与時の薬物動態 24
2.7.2.2.4.2　薬物動態に及ぼす食事の影響 28
2.7.2.2.5　外国人における第I相薬物動態試験：高用量試験（海外試験） 29
2.7.2.2.6　絶対バイオアベイラビリティ（海外試験） 31
2.7.2.2.7　ダカルバジンとの薬物動態の比較（海外試験） 32
2.7.2.2.8　脳脊髄液中への移行（海外試験） 34
2.7.2.2.9　小児における第I相薬物動態試験（海外試験） 35
2.7.2.2.10　肝障害患者における薬物動態（海外試験） 38
2.7.2.2.11　薬物動態に及ぼすラニチジンの影響（海外試験） 39
2.7.2.2.12　薬物動態に及ぼす前治療の内容及び程度の影響（海外試験） 42
2.7.2.2.13　母集団薬物動態試験（海外試験） 46
2.7.2.2.13.1　19[redacted]年～19[redacted]年に計画された臨床8試験の集積データによる検討 46
2.7.2.2.13.2　19[redacted]年～19[redacted]年に計画された臨床11試験の集積データによる検討 49
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 54
2.7.2.3.1　癌患者における臨床薬物動態試験 54
2.7.2.3.1.1　吸収に関する薬物動態プロフィール 54
2.7.2.3.1.2　分布に関する薬物動態プロフィール 57
2.7.2.3.1.3　代謝に関する薬物動態プロフィール 59
2.7.2.3.1.4　排泄に関する薬物動態プロフィール 61
2.7.2.3.2　内因性要因を検討した臨床薬物動態試験 62
2.7.2.3.2.1　薬物動態に及ぼす体のサイズ（体表面積，体重，身長の影響） 62
2.7.2.3.2.2　薬物動態に及ぼす性の影響 67
2.7.2.3.2.3　薬物動態に及ぼす年齢の影響 68
2.7.2.3.2.4　薬物動態に及ぼす肝機能の影響 72

目　次（3 of 9）

2.7.2.3.2.5　薬物動態に及ぼす腎機能の影響 73
2.7.2.3.3　外因性要因を検討した臨床薬物動態試験 74
2.7.2.3.3.1　バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響 74
2.7.2.3.3.2　バイオアベイラビリティに及ぼす胃内pHの影響 77
2.7.2.3.3.3　薬物動態に及ぼす前治療の影響 81
2.7.2.3.3.4　薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響 83
2.7.2.3.4　日本人と外国人の薬物動態の類似性 83
2.7.2.3.4.1　比較対照試験 84
2.7.2.3.4.2　薬物濃度測定法 85
2.7.2.3.4.3　薬物動態の比較結果 86
2.7.2.3.5　臨床薬物動態試験の総括 91
2.7.2.4　特別な試験 92
2.7.2.5　付録 93
2.7.2.5.1　テモゾロミドの臨床薬物動態試験方法の要約（1/2） 93
2.7.2.5.2　テモゾロミドの臨床薬物動態試験方法の要約（2/2） 94
2.7.2.5.3　ヒト血漿中及び尿中薬物濃度測定法一覧 95
2.7.2.5.4　テモゾロミドの経口投与による臨床薬物動態試験における
薬物動態パラメータ一覧（1/2） 96
2.7.2.5.5　テモゾロミドの経口投与による臨床薬物動態試験における
薬物動態パラメータ一覧（2/2） 97
2.7.2.5.6　テモゾロミドの臨床薬物動態試験における服薬時の食事制限に関する
投与方法の規定及び制吐剤の使用規定 98
2.7.2.5.7　テモゾロミドの臨床薬物動態における嘔吐発現状況と薬物動態における
tmax及びAUCの関係 99
2.7.2.5.8　テモゾロミドの臨床試験における服薬時の食事制限に関する投与方法の規定，
制吐剤の予防方法の規定ならびに悪心及び嘔吐の発現頻度 104
2.7.2.5.9　日本人と外国人の比較に使用した薬物動態データの一覧：
テモゾロミド（1 of 2） 105
2.7.2.5.10　日本人と外国人の比較に使用した薬物動態データの一覧：
テモゾロミド（2 of 2） 106
2.7.2.5.11　日本人と外国人の比較に使用した薬物動態データの一覧：
MTIC 107

目　次（4 of 9）

2.7.3 臨床的有効性の概要 1
2.7.3.1 背景及び概観 1
2.7.3.1.1 国内臨床試験の背景及び概観 1
2.7.3.1.1.1 国内臨床試験の試験デザイン 1
2.7.3.1.1.2 国内臨床試験の対象被験者 4
2.7.3.1.1.3 国内臨床試験のエンドポイント 4
2.7.3.1.1.4 国内臨床試験の併用薬 5
2.7.3.1.2 海外臨床試験の背景及び概観 5
2.7.3.1.2.1 海外臨床試験の試験デザイン 6
2.7.3.1.2.2 海外臨床試験の対象被験者 12
2.7.3.1.2.3 海外臨床試験のエンドポイント 12
2.7.3.1.2.4 海外臨床試験の併用薬 13
2.7.3.1.3 総合的腫瘍縮小効果 14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 16
2.7.3.2.1 第Ⅰ相薬物動態試験（C016※）の要約 16
2.7.3.2.2 第Ⅱ相臨床試験（C029※）の要約 16
2.7.3.2.3 AAを対象とした海外第Ⅱ相オープン試験（C030※）の要約 16
2.7.3.2.4 GBMを対象とした海外第Ⅱ相オープン試験（C031※）の要約 17
2.7.3.2.5 GBMを対象とした海外第Ⅱ相比較試験（C027※）の要約 17
2.7.3.2.6 GBMを対象とした海外第Ⅲ相比較試験（C028※）の要約 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.3.3.1 試験対象集団 19
2.7.3.3.1.1 被験者における疾患の特性と前治療，選択基準/除外基準 19
2.7.3.3.1.1.1 国内臨床試験の被験者における疾患の特性と前治療，選択基準/除外基準 19
2.7.3.3.1.1.2 海外臨床試験の被験者における疾患の特性と前治療，選択基準/除外基準 20
2.7.3.3.1.2 試験間または試験グループ間における試験対象集団の基準値特性の差異 21
2.7.3.3.1.2.1 国内の試験間または試験グループ間における試験対象集団の基準値特性の差異 21
2.7.3.3.1.2.2 海外の試験間または試験グループ間における試験対象集団の基準値特性の差異 23
2.7.3.3.1.3 試験から脱落した被験者の数，中止時期，投与中止理由についての評価 32
2.7.3.3.1.3.1 国内臨床試験から脱落した被験者の数，中止時期，投与中止理由についての評価 32
2.7.3.3.1.3.2 海外臨床試験から脱落した被験者の数，中止時期，投与中止理由についての評価 34
2.7.3.3.1.4 国内及び海外のAAを対象とした第Ⅱ相臨床試験の試験対象集団の比較 46

目　次（5 of 9）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.2.1 国内臨床試験の全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.2.2 海外臨床試験の有効性試験の結果の比較検討 62
2.7.3.3.2.3 国内及び海外のAAを対象とした第Ⅱ相臨床試験の結果の比較検討 76
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 78
2.7.3.3.3.1 国内臨床試験の部分集団における結果の比較 78
2.7.3.3.3.2 海外臨床試験の部分集団における結果の比較 78
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 82
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 89
2.7.3.6 付録 92

目　次（6 of 9）

2.7.4 臨床的安全性の概要 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 1
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 1
2.7.4.1.1.1 安全性評価計画 1
2.7.4.1.1.1.1 国内臨床試験の安全性評価計画 2
2.7.4.1.1.1.2 海外臨床試験の安全性評価計画 5
2.7.4.1.1.1.3 国内及び海外の退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験の安全性評価計画の比較 9
2.7.4.1.1.2 安全性評価対象被験者数 9
2.7.4.1.1.2.1 国内臨床試験の安全性評価対象被験者数 9
2.7.4.1.1.2.2 海外臨床試験の安全性評価対象被験者数 9
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 11
2.7.4.1.2.1 国内臨床試験の全般的な暴露状況 11
2.7.4.1.2.2 海外臨床試験の全般的な暴露状況 21
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32
2.7.4.1.3.1 国内臨床試験の治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32
2.7.4.1.3.2 海外臨床試験の治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35
2.7.4.2 有害事象 39
2.7.4.2.1 有害事象の解析 39
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 39
2.7.4.2.1.1.1 国内臨床試験の比較的よく見られる有害事象 39
2.7.4.2.1.1.2 海外臨床試験の比較的よく見られる有害事象 56
2.7.4.2.1.1.3 国内と海外の退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験の有害事象の比較 65
2.7.4.2.1.2 死亡 71
2.7.4.2.1.2.1 国内臨床試験の死亡 71
2.7.4.2.1.2.2 海外臨床試験の死亡 71
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 75
2.7.4.2.1.3.1 国内臨床試験のその他の重篤な有害事象 75
2.7.4.2.1.3.2 海外臨床試験のその他の重篤な有害事象 77
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 85
2.7.4.2.1.4.1 国内臨床試験のその他の重要な有害事象 85
2.7.4.2.1.4.2 海外臨床試験のその他の重要な有害事象（中止に至った有害事象） 86
2.7.4.2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析 89
2.7.4.2.1.5.1 骨髄抑制関連毒性 89

目　次（7 of 9）

2.7.4.2.1.5.1.1 国内臨床試験の骨髄抑制関連毒性 89
2.7.4.2.1.5.1.2 海外臨床試験の骨髄抑制関連毒性 93
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 104
2.7.4.2.2.1 死亡 104
2.7.4.2.2.2 重篤な有害事象 105
2.7.4.2.2.3 重要な有害事象 105
2.7.4.3 臨床検査値の評価 106
2.7.4.3.1 国内臨床試験の臨床検査値の評価 106
2.7.4.3.2 海外臨床試験の臨床検査値の評価 108
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 110
2.7.4.4.1 国内臨床試験のバイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 110
2.7.4.4.2 海外臨床試験のバイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 110
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 111
2.7.4.5.1 内因性要因 111
2.7.4.5.1.1 年齢（海外成績） 111
2.7.4.5.1.2 性別 112
2.7.4.5.1.3 クリアランス（海外成績） 119
2.7.4.5.1.4 肝機能障害患者（海外成績） 119
2.7.4.5.1.5 小児（海外成績） 119
2.7.4.5.1.5.1 海外の小児におけるテモゾロミド臨床試験の背景及び概要 119
2.7.4.5.1.5.2 C021※用量漸増試験 120
2.7.4.5.1.5.3 C021※延長試験及び C039※試験 122
2.7.4.5.1.5.3.1 試験デザイン，用法・用量・投与期間 123
2.7.4.5.1.5.3.2 試験集団の人口統計学的特性及びその他の特性 123
2.7.4.5.1.5.3.3 有効性の結果 125
2.7.4.5.1.5.3.4 安全性の結果 129
2.7.4.5.1.5.3.5 結論 135
2.7.4.5.1.5.4 小児の悪性神経膠腫に対するテモゾロミドの作用 136
2.7.4.5.1.5.5 本邦における小児への適応について 139
2.7.4.5.2 外因性要因 139
2.7.4.5.2.1 喫煙（海外成績） 139
2.7.4.5.3 薬物相互作用（PPK 解析） 139
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 139
2.7.4.5.5 感染 139

※新薬承認情報提供時に置き換えた

目　次（8 of 9）

2.7.4.5.6 過量投与 140
2.7.4.5.7 薬物乱用 140
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 140
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響または精神機能の障害 140
2.7.4.6 市販後データ 141
2.7.4.6.1 海外における承認状況 141
2.7.4.6.2 テモゾロミドを服薬した患者数の推定 143
2.7.4.6.3 安全性情報のまとめ 143
2.7.4.6.3.1 指標となる有害事象の評価及び結論 143
2.7.4.6.3.2 血栓症/DVT/PE 143
2.7.4.6.3.3 再生不良性貧血/形成不全 144
2.7.4.6.3.4 投薬過誤及び過量投与 144
2.7.4.6.3.5 肝機能検査値の上昇 144
2.7.4.6.3.6 多形紅斑 145
2.7.4.6.3.7 全般的結論 145
2.7.4.6.4 医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構への報告事象 146
2.7.4.6.5 2005 年 7 月 31 日までに集積された重篤な有害事象 166
2.7.4.6.6 二次性発癌 178
2.7.4.6.6.1 規制当局照会事項及び前臨床段階の背景 178
2.7.4.6.6.2 レビュー結果 179
2.7.4.6.6.2.1 アルキル化剤による化学療法と二次性発癌との関連性に関する文献のレビュー 179
2.7.4.6.6.2.2 臨床-米国 Schering-Plough 社の global phamacovigilance データベース及び臨床安全性データベース 184
2.7.4.6.6.2.3 テモゾロミドと社外参考文献の安全性比較分析 189
2.7.4.6.6.3 要約及び結論 190
2.7.4.6.6.4 二次性新生物として報告された症例の検討 191
2.7.4.6.6.5 臨床試験データ 196
2.7.4.6.6.6 市販後データ 197
2.7.4.6.6.7 考察 201
2.7.4.7 付録 210
2.7.4.7.1 海外の有害事象 210
2.7.4.7.2 2004 年 7 月 31 日までに累積されたテモゾロミドに関する Signaling Summary Report 225
2.7.4.7.3 国内臨床試験の併合データ 244

2.7.5 参考文献 1

目　次（9 of 9）

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1 臨床試験一覧表 1
2.7.6.2 臨床薬物動態試験 4
2.7.6.2.1 進行性癌患者を対象とした薬物動態試験 4
2.7.6.2.1.1 ^{14}C-テモゾロミド投与による臨床薬物動態試験（C015※） 4
2.7.6.2.1.2 日本人における第Ⅰ相薬物動態試験（C016※） 11
2.7.6.2.1.3 外国人における臨床第Ⅰ相試験及び食事の影響試験（C017※） 40
2.7.6.2.1.4 外国人における第Ⅰ相高用量単回投与試験（C018※） 59
2.7.6.2.1.5 転移性悪性黒色腫患者を対象としたダカルバジンとの比較試験（C019※） 71
2.7.6.2.1.6 脳転移を伴う悪性黒色腫患者における脳脊髄液への移行（報告書 C020※） 91
2.7.6.2.2 内因性要因を検討した薬物動態試験 92
2.7.6.2.2.1 小児進行性癌患者を対象とした臨床試験（C021※） 92
2.7.6.2.2.2 進行性肝細胞癌患者における第Ⅱ相薬物動態試験（C022※） 105
2.7.6.2.3 外因性要因を検討した薬物動態試験 106
2.7.6.2.3.1 ラニチジンの影響検討試験（C023※） 106
2.7.6.2.3.2 薬物動態に及ぼす前治療の内容及び程度の影響検討試験（C024※） 117
2.7.6.2.4 母集団薬物動態試験（Population Pharmacokinetic Analysis） 137
2.7.6.2.4.1 退形成性細胞腫及び神経膠腫の成人患者を対象とした母集団薬物動態試験（報告書 C025※） 137
2.7.6.2.4.2 成人患者を対象とした母集団薬物動態試験（報告書 C026※） 138
2.7.6.3 有効性及び安全性試験 139
2.7.6.3.1 申請する適応症に対する比較対照試験 139
2.7.6.3.1.1 膠芽腫を対象としたプロカルバジンとの第Ⅱ相比較試験（C027※） 139
2.7.6.3.1.2 膠芽腫を対象とした第Ⅲ相比較試験（C028※） 160
2.7.6.3.2 非対照試験 191
2.7.6.3.2.1 国内第Ⅱ相臨床試験（C029※） 191
2.7.6.3.2.2 退形成性星細胞腫を対象とした第Ⅱ相オープン試験（C030※） 235
2.7.6.3.2.3 膠芽腫を対象とした第Ⅱ相オープン試験（C031※） 253

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

略語一覧表（1 of 3）

略　語	名　称
AA	退形成性星細胞腫（anaplastic astrocytoma）
AOA	退形成性乏突起星細胞腫（anaplastic oligoastrocytoma）
Ae	尿中未変化体排泄量（amount of urinary excretion）
Ae%	尿中未変化体排泄率（parcent of urinary excretion）
AIC	5-amino-1*H*-imidazole-4-carboxamide
ALP	アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase）
ANC	好中球数（absolute Neutrophil count）
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
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までのAUC
$AUC_{0-24\ hr}$	24時間までのAUC
BCNU	カルムスチン（carmustine）
BID	１日２回（bis in die）
BSA	体表面積（body surface area）
BUN	血中尿素窒素（blood urea nitrogen）
CCNU	ロムスチン（lomustine）
Ci	キュリー（curie）
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）
CLcr	クレアチニンクリアランス（creatinine clearance）
CLr	腎クリアランス（renal clearance）
Cmax	最高濃度（maximum drug concentration）
Conc.	濃度（concentration）
cpm	count per minute
CSF	脳脊髄液（cerebrospinal fluid）
CTC	共通毒性基準（common toxicity criteria）
CV	変動係数（coefficient of variation）
DMSO	ジメチルスルフォキシド（dimethyl sulfoxide）
DNA	デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid）
DPM	disintegration per minute
DTIC	ダカルバジン（dacarbazine）

略語一覧表（2 of 3）

略　語	名　称
GBM	膠芽腫（glioblastoma multiforme）
GER	胃内容排出速度（gastric emptying rete）
GOT	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（glutamic-oxaloacetic transaminase）
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（glutamic-pyruvic transaminase）
HbA_{1C}	ヘモグロビンA_{1c}
HPLC	高速液体クロマトグラフ法（high performance liquid chromatography）
hr	時間（hour）
HT	身長（hight）
Ke	消失速度定数（elimination rate constant）
Kob	分解速度定数（stability constant）
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィ・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）
LSC	液体シンチレーションカウンター（liquid scintillation counter）
Max	最大（maximum）
MBq	メガベクレル（mega becquerel）
Min	最小（minimum）
MTD	最大許容量（maximum tolerated dose）
MTIC	5-[(1*Z*)-3-methyltriaz-1-en-1-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide
NMR	核磁気共鳴スペクトル（nuclear magnetic resonance）
NONMEM	Nonlinear Mixed Effect Model
OS	全生存（overall survival）
PCP	ニューモシスティスカリニ肺炎（Pneumocystis carinii pneumonia）
PCZ	プロカルバジン（procarbazine）
PD	薬力学的反応（pharmacodynamics）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PET	陽電子放射断層撮影法（positron emission tomography）
PFS	無増悪生存（progression free survival）

略語一覧表（3 of 3）

略　語	名　称
PLT	血小板数（platelet）
QC	精度管理（quality control）
R	① 相関係数（correlation coefficient） ② 累積係数（accumulation index）
SCH 52365	テモゾロミド（temozolomide）
SD	標準偏差（standard deviation）
SE	標準誤差（standard error）
TBW	体水分量（total body water）
TMA	3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*d*][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxylic acid
TMZ	テモゾロミド（temozolomide）
tmax	最高濃度到達時間（time of maximum concentration）
$t_{1/2}\lambda z$, $t_{1/2}$	末端排泄相の消失半減期（elimination half-life）
UV	紫外吸光（ultraviolet absorbance）
Vd, Vz	分布容積（distribution volume）
Vd/F, Vz/F	見かけの分布容積（apparent distribution volume）
WT	体重（body weight）

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

テモゾロミド（3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo [5,1-d][1,2,3,5] tetrazine-8-carboxamide）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．

テモゾロミドは，生理的 pH 条件下で容易に加水分解を受け，MTIC（5-[(1*Z*)-3-methyltriaz-1-en-1-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide）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（5-aminoi-1*H*-midazole-4-carboxamide）に分解され，同時に 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する〔**2.7.2 臨床薬理の概要，図 2.7.2-1** 参照〕[1 ～ 5)]．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）な分解反応であることが確認されている．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 DNA のグアニン塩基に対する O^6 位をメチル化し抗腫瘍効果を発揮すると考えられている[3, 5)]．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．

テモゾロミド及び MTIC の分解速度はいずれも pH 依存的であり，テモゾロミドは pH 7 以上の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る[3)]．一方，MTIC はテモゾロミドとは逆に酸性条件下（pH<7）で不安定であり，塩基性側（pH>7）でわずかに安定性が増大する[3)]．リン酸緩衝液（pH 7 又は 7.4）中でのテモゾロミドの分解半減期は 74 ～ 110 分（1.24 ～ 1.83 時間）であり[1, 3, 4)]，MTIC の分解半減期は 2 ～ 8 分と短い[3, 6)]．

テモゾロミドは，上述のとおり，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ため，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臨床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．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/m^2 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はほぼ 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）は体内の総水分量又は総体液量に依存すると考えられる．③テモゾロミドの主要な代謝過程は，上述のとおり，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．④テモゾロミドの一次的な代謝過程である加水分解は水分が存在する条件下のみで反応が進行する．したがって，⑤テモゾロミドのクリアランス（CL =K• Vd）は体内の総水分量に相関すると考えられる．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/m^2）が最も妥当であると判断された．

* *新薬承認情報提供時に置き換えた*

本薬の投与量を体表面積当たり（mg/m^2）で規定した場合，体表面積（体のサイズ）は個々の癌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，本剤については 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．

なお，本剤の推奨臨床用量である 200 mg/m^2 をテモダールカプセル 5 mg, 20 mg 及び 100 mg を用いて投与する場合，例えば体重 60 kg で身長 170 cm の被験者の体表面積は以下の式[7]に基づいて計算すると 1.65 m^2 となり，絶対投与量は 330 mg となるため，各含量カプセルの組合せは 100 mg × 3 カプセル，20 mg × 1 カプセル及び 5 mg × 2 カプセルとなる．

体重 60 kg で身長 170 cm の被験者の体表面積の算出方法（藤本・渡辺式[7]）：

体重$^{0.444}$ ×身長$^{0.663}$ × 88.83/10000 = 体表面積（m^2）

$60^{0.444} \times 170^{0.663} \times 88.83/10000 = 1.65$（m^2）

200（mg/m^2）× 1.65（m^2）= 330（mg）

テモゾロミドの本邦における臨床試験は 20[redacted]年より開始し，第 I 相試験（　C016*　）及び第 II 相試験（　C029*　）のいずれにおいても，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．

テモダールカプセル 5 mg, 20 mg 及び 100 mg の処方は**表 2.7.1-1** 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．

表 2.7.1-1　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 ([redacted] %)	20.0 mg ([redacted]%)	100.0 mg ([redacted]%)
[redacted] 剤	無水乳糖	[redacted]mg ([redacted] %)	[redacted]mg ([redacted] %)	[redacted] mg ([redacted]%)
[redacted] 剤	カルボキシメチルスターチナトリウム	[redacted]mg ([redacted] %)	[redacted]mg ([redacted] %)	[redacted] mg ([redacted]%)
[redacted] 剤	軽質無水ケイ酸	[redacted]mg ([redacted] %)	[redacted]mg ([redacted] %)	[redacted] mg ([redacted]%)
[redacted] 剤	ステアリン酸	[redacted]mg ([redacted] %)	[redacted]mg ([redacted] %)	[redacted] mg ([redacted]%)
[redacted] 剤	酒石酸	[redacted]mg ([redacted] %)	[redacted]mg ([redacted] %)	[redacted] mg ([redacted]%)
	合　計	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg

* *新薬承認情報提供時に置き換えた*

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”に基づくと，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，本剤の場合，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り（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．

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 テモダールカプセル 5 mg, 20 mg 及び 100 mg の 3 含量製剤間の生物学的同等性〔5.3.1.3.1，試験番号 C001* 〕

テモダールカプセルについて，含量及び処方が異なる 5mg, 20mg 及び 100mg カプセルを同じ用量で服用したとき生物学的に同等であることを確認するため，「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）に準じて製剤間の溶出挙動の比較検討を行った．

2.7.1.2.1.1 分析法バリデーション

溶出挙動の比較に先立ち，溶出試験法のバリデーションを行った．

試験液に pH 1.2，pH 4.0，pH 6.8 の 3 種類の pH 液及び水を用いてメンブランフィルターの影響，試料溶液及び標準溶液の安定性を確認した後，同等性評価のための溶出試験法のバリデーションとして，特異性，直線性，真度，並びに精度について検討を実施した．

まず，いずれの試験液においても孔径■ μm 以下のメンブランフィルターによるろ過の影響が無いこと，及び pH 1.2，pH 4.0 の試験液及び水では溶出試験時間を十分にカバーする少なくとも 45 分間は試料溶液及び標準溶液が安定であることを確認した．しかし，pH 6.8 試験液では試料溶液を 37 ℃で保存した場合、15 分後で残存率の低下（94%）を認めた．

特異性についてはいずれの試験液においても添加剤成分の影響を受けず，十分な特異性を持つことを確認した．直線性についてはいずれの試験液においても，各製剤につき試験濃度の　～　%の範囲で良好な直線性（相関係数：R=■ ）を示した．真度についてはいずれの試験液においても，各製剤につき試験濃度の■～■ %の範囲で良好な真度（添加回収率：■ ～ ■ %）を示した．精度についてはいずれの試験液においても，各製剤につき試験濃度の■ ～■ %の範囲で良好な精度（真度における回収率の相対標準偏差：■ %以下）を示した．

** 新薬承認情報提供時に置き換えた*

以上より本溶出試験は，pH 1.2，pH 4.0，pH 6.8 いずれの試験液及び水についても試験濃度の[redacted]～[redacted] %の範囲で，正確に，かつ，精度よくテモダールカプセルの溶出率を測定できることを確認した．しかし，pH 6.8 試験液については，溶出試験中の溶液の安定性が保てないため評価には加えず参考データとして取扱うこととした．

2.7.1.2.1.2　pH 3.0 ～ 5.0 の試験液の選択

溶出挙動の比較に際し，pH 3.0 ～ 5.0 の試験液を用いて，テモダールカプセル 5 mg，20 mg 及び 100 mg について次の溶出試験を行い，溶出の最も遅い試験液を選択することとした．試験液には，McIlvaine の緩衝液（0.05 mol/L リン酸一水素ナトリウムと 0.025 mol/L クエン酸を用いて pH を調整する）pH 3.0，pH 4.0 又は pH 5.0 を脱気して用い，試験液の温度は 37 ± 0.5 ℃とした．なお，試験は各試験毎に 3 ベッセルで行った．

＜溶出試験＞

[redacted]

試験結果は，いずれの製剤においても試験液間で溶出率に差は認められなかったので，中間的なpH である緩衝液 pH 4.0 を試験液に選択した．

2.7.1.2.1.3　溶出挙動の比較

テモダールカプセル 5mg，20mg 及び 100mg の 3 用量製剤間の溶出挙動につき，その同等性を確認するため，「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」に準じて溶出試験を実施した．得られた溶出率が，各製剤でいずれの試験液及び回転数においても次の条件を満たすとき，製剤間の溶出挙動は同等であると判定することとした．

1. 溶出試験開始 15 分後の平均溶出率は，85% 以上である．
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．

(1) 毎分 50 回転における溶出挙動の比較試験

2.7.1.2.1.2 に示した溶出試験を行った．表 2.7.1-2 の試験液を脱気して用い，試験液の温度は，37 ± 0.5 ℃とした．ただし，試験液Ⅰ，Ⅱ及び水の場合は，溶出液の採取時間を試験開始 5 分，10 分，15 分，30 分及び 45 分後とし，溶出試験開始後及び標準原液調製後 1 時間以内に試料溶液及び標準溶液の吸光度を測定した．試験液Ⅲの場合は，溶出液の採取時間を試験開始 5 分，10 分，及び 15 分後とし，溶出試験開始後及び標準原液調製後 30 分以内に試料溶液及び標準溶液の吸光度を測定した．なお，試験は各試験毎に 12 ベッセルで行った．

表 2.7.1-2　溶出試験に用いる試験液

試験液	試験液の種類
Ⅰ	pH 1.2（日局崩壊試験法第 1 液）
Ⅱ	pH 4.0（McIlvaine の緩衝液）
Ⅲ	pH 6.8（日局崩壊試験法第 2 液）
Ⅳ	水（精製水）

試験結果を図 2.7.1-1 ～図 2.7.1-3 に示した．テモダールカプセル 5 mg 及び 20 mg では，すべての試験液において溶出試験開始 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かった．

一方，テモダールカプセル 100 mg では，試験液Ⅰ，Ⅱ及び水においては溶出試験開始 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かったが，試験液Ⅲで溶出試験開始 15 分後の平均溶出率が 85% 未満（■ %）であった．

なお，溶出試験開始 15 分後の平均溶出率が最も低い試験液は，いずれの製剤においても試験液Ⅲであり，溶液の安定性が懸念される 15 分以内に試験が完了することから，毎分 100 回転での溶出試験には，試験液Ⅲを使用することとした．

図 2.7.1-1　テモダールカプセル 5 mg の毎分 50 回転における溶出挙動

図 2.7.1-2　テモダールカプセル 20 mg の毎分 50 回転における溶出挙動

図 2.7.1-3　テモダールカプセル 100 mg の毎分 50 回転における溶出挙動

(2)　毎分 100 回転における溶出挙動の比較試験

試験液Ⅲを用い，パドル回転数を毎分 100 回転として 2.7.1.2.1.2 と同様に溶出試験を行った．

試験結果を図 2.7.1-4 に示した．テモダールカプセル 5 mg，20 mg 及び 100 mg の溶出試験開始 15 分後の平均溶出率は，すべての製剤において，85% 以上であり，個々の溶出率では平均溶出率 ± 15% の範囲を超えるものはなかった．

図 2.7.1-4　テモダールカプセルの試験液Ⅲ（pH 6.8）・毎分 100 回転における溶出挙動

(3) 比較試験のまとめ

（1）及び（2）に示したように，テモダールカプセル 5 mg 及び 20 mg については，いずれの試験液，いずれの回転数においても溶出試験開始 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判定基準を満たした．一方，テモダールカプセル 100 mg では，試験液Ⅰ，Ⅱ及びⅣの毎分 50 回転並びに試験液Ⅲの毎分 100 回転において，判定基準を満たしたものの，試験液Ⅲの毎分 50 回転では溶出試験開始 15 分後の平均溶出率が 85 % 未満（[redacted]%）と判定基準を逸脱した．

2.7.1.2.1.1 の試験結果から，試験液Ⅲ（pH 6.8）では，37 ℃で 15 分後にテモゾロミド含量の残存率が 94% に低下することが確認されている．このことから，得られた溶出率が 85% 以上を示しているものについては，正確な値を保証できないものの，少なくとも 85% 以上の溶出があったことは結論づけることができる．また，得られた溶出率が [redacted]% と判定基準をわずかに下回る結果については，実際には，85% 以上溶出していた可能性が高い（[redacted]）．したがって，テモダールカプセル 100 mg の試験液Ⅲ（pH 6.8）の毎分 50 回転の結果について判定することは不適切であると考え，この結果を除外し，残りの試験条件で溶出挙動を比較して，各製剤間の溶出挙動は同等であると判断した．

2.7.1.2.1.4　結論

テモダールカプセル 5 mg，20 mg 及び 100 mg の 3 製剤間の溶出挙動につき，その同等性を確認するため，「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」に準じて溶出試験を実施した結果，各製剤間の溶出挙動は同等であると判断した．

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本邦において実施したテモゾロミドの臨床試験は，20[redacted]年[redacted]月に開始した第 I 相薬物動態試験（　C016*　）及び 20[redacted]年[redacted]月に開始した第 II 相臨床試験（　C029*　）の 2 試験であるが，これらの臨床試験では，テモゾロミドの 5 mg, 20 mg 及び 100 mg の 3 含量のカプセル製剤を使用した．また，各製剤は，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．

本剤の臨床使用において推奨される用法・用量は，150 及び 200 mg/m^2/day の 1 日 1 回 5 日間反復経口投与（単独投与）ならびに 75 mg/m^2/day の 1 日 1 回 42 日間反復経口投与（放射線療法との併用）であり，各患者の体表面積に基づいて絶対投与量を算出し，上記の 3 含量製剤の組合せにより投与個数（最も少ない個数）を決定して投与される．その一例として，本邦における第 I 相試験では，6 名の被験者を対象として実施され 150 及び 200 mg/m^2/day が投与されたが，**表 2.7.1-3** に示したとおり，各含量製剤の組合せ及び投与個数は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．

** 新薬承認情報提供時に置き換えた*

表 2.7.1-3　本邦の第 I 相試験（　　C016*　　）における被験者の背景及び投与されたカプセルの含量と個数

症例番号	性別	年齢（歳）	身長 (cm)	投与クール	体重 (kg)	体表面積 (m^2)	1 回投与量		1 回投与カプセル個数		
							mg/m^2	mg/day	5 mg	20 mg	100 mg
ajaja*	男	54	163.2	1	64.2	1.65	150	245	1	2	2
				2	64.8	1.66	200	330	2	1	3
ajbja*	男	37	172.2	1	58.0	1.64	150	245	1	2	2
ajbjb*	男	42	174.5	1	60.0	1.68	150	250	2	2	2
				2	61.0	1.69	200	340	0	2	3
ajbjc*	男	36	167.0	1	70.3	1.75	150	260	0	3	2
ajbjd*	男	62	164.8	1	78.0	1.81	150	270	2	3	2
				2	80.0	1.83	200	365	1	3	3
ajbje*	女	29	161.2	1	52.6	1.50	150	225	1	1	2

テモダールカプセル 5 mg, 20 mg 及び 100 mg は，それぞれ相互に含量及び処方が異なる製剤であることから，生物学的同等性の検討のために「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）」に準じて溶出試験を実施した．その結果，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，各 3 含量の製剤間の溶出挙動は同等であると判断され，本剤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，本剤のヒトにおける薬物動態学的特性（**「2.7.2 臨床薬理の概要」**参照）として，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 tmax 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[9)]．
3. ヒトに 100 ～ 1000 mg/m^2 を経口投与した際の Cmax 及び AUC は投与量に比例して上昇し，$t_{1/2}\lambda z$, CL/F 及び Vd/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，今回申請した本剤による悪性神経膠腫の治療において，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．

** 新薬承認情報提供時に置き換えた*

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，最少の含量製剤である 5 mg カプセルの申請を取り下げることとした．

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，体表面積に基づいた計算値に近い投与量に調整した場合，実際の投与量の計算値に対する差の比率は，75 mg/m^2/day で -11.1% ～ +10.2%，100 mg/m^2/day で -5.3% ～ +7.1%，150 mg/m^2/day で -5.6% ～ +5.3%，200 mg/m^2/day で -4.3% ～ +3.4% であり，顕著な違いは認められなかった（**図 2.7.1-5** 参照）．したがって，5 mg カプセルを投与量調節に用いない場合（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．

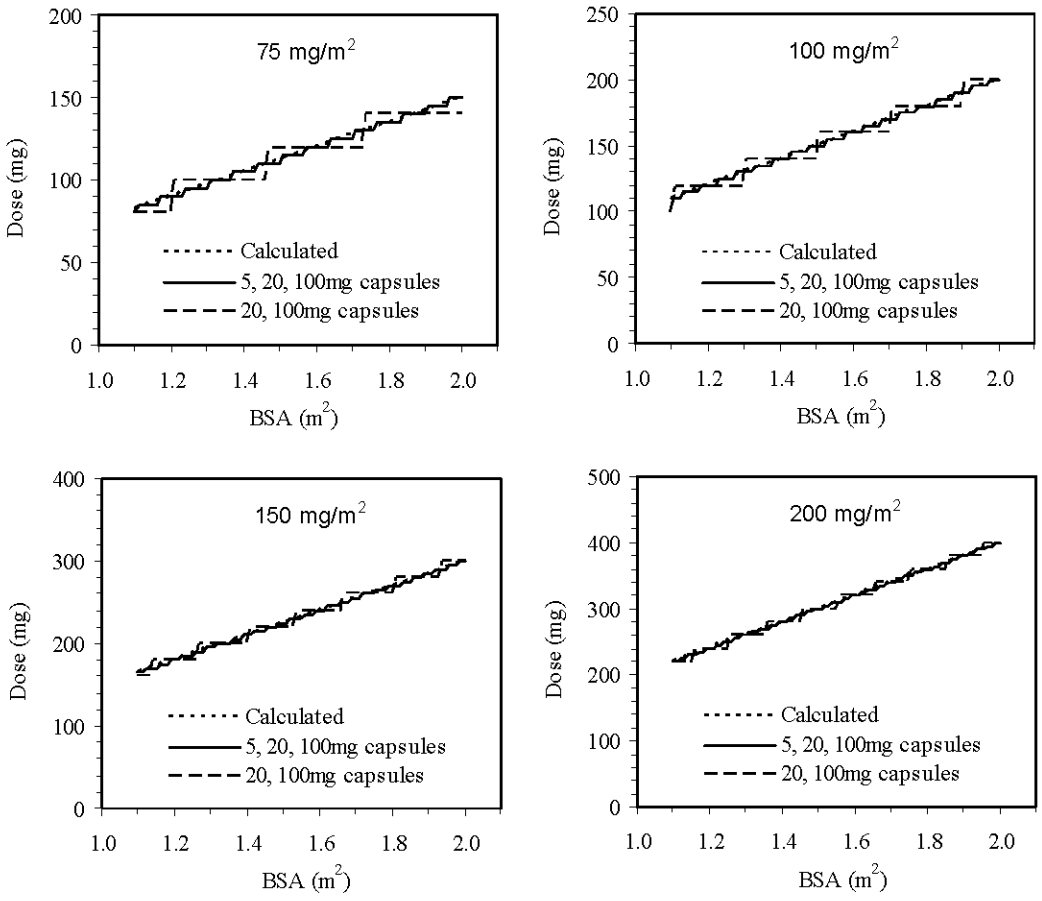

図 2.7.1-5　体表面積とテモゾロミド投与量の関係：テモダールカプセルの「5, 20 及び 100 mg の 3 規格の含量製剤を使用した場合」と「20 及び 100 mg の 2 規格の含量製剤を使用した場合」との比較

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 *In vitro* 溶出試験の要約

試験番号 記載個所 Section	試験条件	製　剤	製剤 Batch No.	ベッセル数	平均溶出率（溶出率の範囲）（%）				
					5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
C001* 5.3.1.3.1	方法：溶出試験法第 2 法 （シンカー使用） 回転数：50 rpm 試験液：I (pH 1.2) 試験液量：900 mL 温度：37 ℃	5 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		20 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		100 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	方法：溶出試験法第 2 法 （シンカー使用） 回転数：50 rpm 試験液：II (pH 4.0) 試験液量：900 mL 温度：37 ℃	5 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		20 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		100 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	方法：溶出試験法第 2 法 （シンカー使用） 回転数：50 rpm 試験液：III (pH 6.8) 試験液量：900 mL 温度：37 ℃	5 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		20 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		100 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	方法：溶出試験法第 2 法 （シンカー使用） 回転数：50 rpm 試験液：IV（水） 試験液量：900 mL 温度：37 ℃	5 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		20 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		100 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	方法：溶出試験法第 2 法 （シンカー使用） 回転数：100 rpm 試験液：III (pH 6.8) 試験液量：900 mL 温度：37 ℃	5 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		20 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		100 mg カプセル	[redacted]	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a：実施せず

* *新薬承認情報提供時に置き換えた*