

の有害事象は4名で認められ、疼痛1名（CTC グレード3）、頭痛1名（CTC グレード3）、貧血1名（CTC グレード3）及び意識低下1名（CTC グレード3）であった。

表 2.7.6- 103 試験期間中に発現した CTC グレード 3 以上の有害事象及び副作用一覧

有害事象名	n=15	
	有害事象	副作用
全身障害		
頭痛	1 (7%)	1 (7%)
疼痛	2 (13%)	0
胃腸障害		
食欲不振	1 (7%)	1 (7%)
血小板・出血・凝固障害		
血小板数減少	2 (13%)	2 (13%)
精神障害		
傾眠	2 (13%)	2 (13%)
赤血球障害		
貧血	2 (13%)	2 (13%)

投与前の臨床検査値（血液学的検査を除く）が CTC グレード 0～2 であり、試験期間中に CTC グレード 3 または 4 へ変化した被験者は認められなかった。

本試験で重篤な有害事象が認められた被験者は8名であった。8名のうち5名は入院を必要とした事象で、1名は骨髄抑制であり、残り2名は投与終了後30日以内に死亡した被験者であった。入院を要した5名のうち、被験者番号001では因果関係が「なし」と判断された錯乱、頭痛、失語症、傾眠が発現し、被験者番号003では因果関係が「なし」と判断された呼吸困難、胸痛が発現した。また、被験者番号006では因果関係が「なし」と判断された全身状態悪化、頭痛が発現し、被験者番号009では因果関係が「あり」と判断された頭痛、意識低下が発現し、被験者番号07Rでは因果関係が「なし」と判断された腹水が発現した。骨髄抑制が確認された1名（被験者番号：004）では試験薬との因果関係が「あり」と判断された CTC グレード 4 の血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少が認められた。投与終了後30日以内の死亡した2名（被験者番号：002、012）はともに疾患増悪による死亡であり、試験薬との因果関係は「なし」と判断された。

【結論】

- ・ラニチジンの併用投与による胃内 pH の上昇は、テモゾロミドを経口投与した際のバイオアベイラビリティに対して影響を与えなかった。
- ・テモゾロミドは、経口投与後速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与後 1.8～1.9 時間後に Cmax に到達した。また、MTIC は、テモゾロミドの経口投与後速やかに血漿中に検出され、その tmax は 1.9 時間であった。
- ・テモゾロミド及び MTIC の排泄はいずれも速やかであり、血漿中濃度の t_{1/2} は 1.8～2.0 時間であった。
- ・テモゾロミドの耐薬性は良好であった。発現した主な副作用（因果関係が否定できない有害事象）は嘔吐（40%、6/15）、嘔気（27%、4/15）及び不眠（27%、4/15）であり、重症度は CTC グレード 1～2（軽度～中等度）であった。嘔吐及び嘔気は自制内または標準的な制吐剤でコントロール可能であった。骨髄抑制以外の有害事象は主に CTC グレード 1～2（軽度～中等度）であり、DLT ではなかった。

- テモゾロミド 200 mg/m²/日を投与した被験者の数名で、DLTである CTC グレード3 及び 4 の血小板数減少または好中球数減少が認められた。骨髄抑制は予測されたものであり、発現時期の大半は投与開始初期の段階であった。血小板及び好中球は 通常 28～29 日目で最低値を示し、1～2 週間で速やか回復するものの、結果として次クールの投与開始を若干延期しなければならなかった。また、テモゾロミドによる蓄積性の骨髄抑制は認められにくかった。
- テモゾロミドは進行性癌患者数名に対して抗腫瘍効果を示した。本試験に参加した 15 名における PFS 期間の中央値は 1.9 ヶ月であった。また、4 名の患者では不変を示し、4 名の PFS 期間の中央値は 5.1 ヶ月であった。

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※)

【試験方法】

成人進行性癌患者を対象として、テモゾロミドを反復経口投与した際の用量制限毒性 (DLT), 最大耐容量 (MTD), 安全性, 抗腫瘍効果及び薬物動態について検討した。被験者は前治療の内容程度により層別し, Poor Risk Treatment 群と Good Risk Treatment 群に分け, テモゾロミドの 100, 150, 200 及び 250 mg/m²/日を各群 3 名に低用量から 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し, 3 名中 2 名に DLT が発現するまで増量した。

表 2.7.6- 104 試験方法概略 (1/3)

項目	内容
試験目的	<p>主目的:</p> <p>進行性癌患者を治療歴で層別した際のテモゾロミドの 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与時における安全性プロファイルを検討し, DLT 及び MTD を確認する。化学療法・放射線療法の前治療歴により下記の通り 2 群に層別する。</p> <p>Poor Risk Treatment 群: 強い前治療を施行された癌患者</p> <p>Good Risk Treatment 群: それほど強くない前治療を施行された癌患者</p> <p>副次目的:</p> <p>テモゾロミドの抗腫瘍効果を予備的に評価する。また, 上記 2 群におけるテモゾロミド単回投与後 (1 日目) 及び反復投与後 (5 日目) における薬物動態を検討する。</p>
試験の種類	反復投与, オープン試験
対象 (選択基準及び除外基準)	<p>選択基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> 病理診断にて悪性腫瘍が確認されており, 治癒または有効性が期待できる既存の療法において無効であった患者。骨髄へ転移がみられていない非ホジキンリンパ腫またはホジキン病患者は登録可能とした。Stage は問わない。骨髄へ浸潤している患者 (前立腺癌等) に関しては担当医師と米国シェリング・プラウ社とで協議する。 性別及び人種は問わない。 年齢 18 歳以上の患者。 SWOG パフォーマンスステータスが 0, 1 または 2 の患者。 評価可能病変を有する患者。 テモゾロミド投与開始前 14 日以内の臨床検査値が下記の範囲内の患者。 <ul style="list-style-type: none"> 好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$ 血小板 $\geq 130,000 /\text{mm}^3$ ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ クレアチニン \leq 基準値上限 または クレアチニンクリアランス $\geq 60 \text{ mL/min}$ 総ビリルビン \leq 基準値上限 GPT \leq 基準値上限$\times 2$ または GOT \leq 基準値上限$\times 2$ 12 週以上の余命が期待できる患者。 試験期間及びフォローアップ期間中の被験者の本試験に対する協力を含めて文書による試験参加の同意が得られた患者。 <p>除外基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性または慢性白血病の患者。 多発性骨髄腫の患者。 骨髄へ転移している患者。 活動性で治療困難な感染症のような非悪性の全身疾患により poor medical risk と判断された患者。 頻度の高い嘔吐または消化管閉塞など疾患により経口投与が不可能な患者。 胃または小腸の切除術が施行された患者。 テモゾロミド投与開始前 4 週間以内に化学療法 (ニトロソウレアまたはマイトマイシン C は除く) または生物学的療法が施行された患者。 テモゾロミド投与開始前 6 週間以内にニトロソウレア, マイトマイシン C の投与がなされた患者。 テモゾロミド投与開始前 4 週間以内に放射線療法が施行された患者。 骨髄の 50% 以上に放射線照射された患者。 前治療 (化学療法, 生物学的療法または放射線療法) の毒性から回復していない患者。 原疾患以外の悪性腫瘍の既往があるまたは合併している患者。ただし, 頸部の上皮内癌及び治癒した皮膚の基底細胞癌及び皮膚の扁平上皮癌は除く。 脳腫瘍の患者または脳に転移している患者。 同種異系, 同系, 自家での骨髄または幹細胞移植が施行された患者。 HIV 陽性患者または AIDS 関連疾患患者。 妊婦または授乳婦 医学的に避妊効果があると判断されている避妊方法を用いていない妊娠の可能性のある患者。また, 妊娠の可能性のある女性は試験薬投与開始 24 時間以内に実施した血清妊娠検査の結果が陰性であること。

※ 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6- 104 試験方法概略 (2/3)

項目	内容																				
Good Risk 及び Poor Risk 定義	<p>Good Risk Treatment :</p> <ul style="list-style-type: none"> 放射線療法において骨髄への照射が 15%未満であり、次の化学療法に関する基準をどちらか一方を満たしていること。 化学療法の薬剤としてカルボプラチン、ニトロソウレアまたはマイトマイシン C が投与されていた場合は、化学療法レジメンが 1 種類であること。 化学療法の薬剤としてカルボプラチン、ニトロソウレアまたはマイトマイシン C を含まない場合は、化学療法レジメンが 2 種類以下であること。 <p>Poor Risk Treatment :</p> <ul style="list-style-type: none"> 放射線療法において骨髄への照射が 15%以上の場合。 化学療法の薬剤としてカルボプラチン、ニトロソウレアまたはマイトマイシン C が使用されている場合は、2 種類以上の化学療法レジメンが施行されていること。 化学療法の薬剤としてカルボプラチン、ニトロソウレアまたはマイトマイシン C が使用されていない場合は、3 種類以上の標準的化学療法レジメンが施行されていること。 																				
使用薬剤及び投与方法	<p>使用薬剤：テモゾロミドカプセル 20 mg () 及び 100 mg () を使用した。</p> <p>投与方法：被験者を Good Risk Treatment 群と Poor Risk Treatment 群に層別し、テモゾロミドの 100, 150, 200, 250 mg/m²/日を各群 1~3 名に 1 日 1 回 5 日間経口投与する。3 名中 2 名に DLT が発現するまで用量を増量する。</p> <p>各被験者における投与（試験）期間は 1 クール（28 日）以上とし、第 2 クール以降の投与量は初回投与量を用いることとした。各クールにおいて 1,500 /mm³ 未満の好中球数減少または 130,000 /mm³ 未満の血小板数減少が認められた場合は、好中球数数が 1,500 /mm³ 以上かつ血小板数が 130,000 /mm³ 以上であることを確認するまで次クールの投与開始を延期し、好中球数及び血小板数以外の有害事象は CTC グレード 2 以下に回復するまで延期することとした。10 日間を超える骨髄抑制（好中球数減少）または血小板数減少がみられた場合、骨髄検査を行い腫瘍細胞の骨髄への浸潤の有無を確認することとした。投与開始の延期が 14 日間を超える場合、試験（投与）を中止することとした。</p>																				
目標被験者数	<p>各群における目標被験者数及び増量計画</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dose Level</th> <th>Good Risk Treatment 群 必要最低被験者数</th> <th>Poor Risk Treatment 群 必要最低被験者数</th> <th>投与量 (mg/m²/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>4^a</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>250</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : Had dose levels above level 4 been required, subsequent increments for new cohorts would have been 20% per dose level (e.g. 300 mg/m²/day, 360 mg/m²/day, etc.)</p>	Dose Level	Good Risk Treatment 群 必要最低被験者数	Poor Risk Treatment 群 必要最低被験者数	投与量 (mg/m ² /day)	1	1	3	100	2	3	3	150	3	3	3	200	4 ^a	3	3	250
Dose Level	Good Risk Treatment 群 必要最低被験者数	Poor Risk Treatment 群 必要最低被験者数	投与量 (mg/m ² /day)																		
1	1	3	100																		
2	3	3	150																		
3	3	3	200																		
4 ^a	3	3	250																		
実施被験者数	<p>24 名 (Poor Risk Treatment 群 : 11 名, Good Risk Treatment 群 : 13 名)</p>																				
併用薬	<p>担当医師の判断により制吐剤の予防投与は可とした。テモゾロミドの投与開始 30 分前に Haloperidol 2 mg, Dexamethasone 10 mg の経口投与を制吐剤の標準療法として規定した。標準療法にて効果が不十分と判断した場合は、さらに制吐作用の強い処方としてテモゾロミドの投与開始 30 分前にオンダンセトロン 10 mg, Dexamethasone 10 mg の経口投与を制吐剤の第二標準療法として規定した。ただし、制吐剤の増減、投与経路、複数の薬剤を使用する場合の組合せなどは担当医師の判断とした。</p> <p>試験期間中の化学療法、生物学的療法または放射線療法は併用禁止とし、他の試験薬の併用も禁止とした。エリスロポエチンを含む CSF 等の造血剤は併用禁止とした。また、上記以外の薬剤は併用可能とするが、試験期間中の用法・用量を変更しないこととした。</p> <p>薬物動態を検討する第 1 クール 1 日目及び 5 日目に関しては、テモゾロミド投与後 24 時間以内に併用した薬剤は全て記録することとし、嘔吐が認められた場合は発現した時間を記録することとした。</p>																				

表 2.7.6- 104 試験方法概略 (3/3)

項目	内容
評価方法	<p>DLT, MTD 及び安全性: DLT は第 1 クール 1 日目から 28 日以内に発現し以下の基準にあてはまる有害事象または臨床検査値異常とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 日以内に消失しない CTC グレード 4 の好中球数減少 (好中球数$<0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$) CTC グレード 4 の血小板数減少 (血小板数$<25 \times 10^3 / \text{mm}^3$, CTC グレード 3 の血小板数減少が発現した場合は DLT であるかを検討する) CTC グレード 4 の貧血 (ヘモグロビン$<6.5 \text{ g/dL}$) 血清クレアチニン$>$基準値上限$\times 2$ 上記以外に関しては CTC グレード 3 以上の有害事象が発現した場合は DLT であるかを検討する。CTC グレード 3 の嘔気・嘔吐または非感染状態でのグレード 3 の発熱は除くこととし、標準的な制吐剤使用時の CTC グレード 4 の嘔吐は DLT として検討することとした。 <p>DLT が確認された場合、追加の患者には 1 段階低い用量レベルで投与を行い、MTD での投与例数を 6 例とした。MTD の定義は、患者 6 例中 0 例又は 6 例中 1 例に DLT が発現し、かつ、1 段階高い用量レベルで少なくとも 2 例に DLT が発現する用量レベルとした。</p> <p>抗腫瘍効果: 腫瘍縮小効果判定については以下の 4 段階で判定する。 著効 (CR), 有効 (PR), 不変 (SD), 悪化 (PD)</p> <p>薬物動態: 各用量群の被験者から経時的採血による血漿試料の採取及び尿試料の採取を実施した。血漿中及び尿中テモゾロミド濃度を測定し、Good Risk Treatment 群と Poor Risk Treatment 群の薬物動態を検討した。 薬物動態パラメータ (例: Cmax, tmax, AUC 等) は、ノンコンパートメント解析法によって算出した。</p>
試験実施施設	USA
担当医師	
試験期間	19 年 月 ~ 19 年 月

【被験者背景】

Good Risk Treatment 群に 13 名, Poor Risk Treatment 群に 11 名の合計 24 名が登録された。計画段階では Good Risk Treatment 群のうち、100 mg/m²/日群は目標 (必要最低) 被験者数を 1 名としていたが、2 名追加登録した。また、Good Risk Treatment 群及び Poor Risk Treatment 群の 200 mg/m²/日群で DLT が各々 2 名で確認されたため、150 mg/m²/日群の被験者を各々 3 名追加した。Good Risk Treatment 群及び Poor Risk Treatment 群における投与量別の被験者数及び被験者番号を表 2.7.6- 105 に示す。

また、プロトコル逸脱事項として投与開始 4 週以内に放射線療法を施行した被験者 1 名、組織学的に悪性腫瘍が確認された被験者 1 名、誤って Poor Risk Treatment 群 の被験者番号を付記した被験者 1 名などが確認されたが、安全性及び有効性の集計には全ての被験者を含めた。表 2.7.6- 106 にプロトコル逸脱被験者一覧を示す。

表 2.7.6- 105 各群における投与被験者数及び被験者番号

投与量 (mg/m ² /日)	Good Risk Treatment 群 実施被験者数 (被験者番号)	Poor Risk Treatment 群 実施被験者数 (被験者番号)
100	3 (101, 102, 103)	3 (001, 002, 003)
150	6 (104, 105, 106, 110, 111, 112)	6 (004, 005, 006, 010, 011, 012)
200	4 (008, 107, 108, 109)	2 (007, 009)
250	0	0

表 2.7.6- 106 プロトコール逸脱被験者一覧

被験者番号	初回投与量 (mg/m ² /日)	プロトコール逸脱内容
Good Risk Treatment 群		
101	100	投与終了 (第 3 クール) 後 30 日間のフォロー未実施 (24 日目でフォロー終了)
102	100	投与終了 (第 7 クール) 後 30 日間のフォロー未実施 (25 日目でフォロー終了)
103	100	選択基準違反—投与開始 28 日以内に放射線療法を施行 (投与開始 26 日前まで施行) 投与終了 (第 10 クール) 後 45 日目以降にフォロー実施 (30~45 日目でフォロー未実施)
104	150	投与終了 (第 1 クール) 後 45 日目以降にフォロー実施 (30~45 日目でフォロー未実施)
105	150	投与終了 (第 2 クール) 後 45 日目以降にフォロー実施 (30~45 日目でフォロー未実施)
111	150	選択基準違反—組織学的に悪性腫瘍が確認された被験者
112	150	投与終了 (第 1 クール) 後 30 日間のフォロー未実施 (24 日目でフォロー終了)
008	200	Good Risk Treatment 群 のところ、Poor Risk Treatment 群 の被験者番号を付記した 投与終了 (第 2 クール) 後 45 日目以降にフォロー実施 (30~45 日目でフォロー未実施)
107	200	投与終了 (第 1 クール) 後 45 日目以降にフォロー実施 (30~45 日目でフォロー未実施)
108	200	投与終了 (第 3 クール) 後 30 日間のフォロー未実施 (9 日目でフォロー終了)
Poor Risk Treatment 群		
001	100	投与終了 (第 2 クール) 後 30 日間のフォロー未実施 (26 日目でフォロー終了)
003	100	投与終了 (第 2 クール) 後 30 日間のフォロー未実施 (22 日目でフォロー終了)
004	150	投与終了 (第 10 クール) 後 30 日間のフォロー未実施 (25 日目でフォロー終了)
006	150	投与終了 (第 2 クール) 後 45 日目以降にフォロー実施 (30~45 日目でフォロー未実施)
007	200	投与終了 (第 2 クール) 後 30 日間のフォロー未実施 (18 日目でフォロー終了)

DLT が認められた場合は次クール以降の投与量を次クール 1 日目より減量することとし、DLT が認められなかった場合は初回投与量での継続投与を可能とした。骨髄抑制により両群併せて 3 名で減量し、Good Risk Treatment 群は 1 名であり、Poor Risk Treatment 群で 2 名であった。減量した被験者では各クール 1 日目より減量された。減量した被験者一覧及び減量理由を表 2.7.6- 107 に示す。また、本試験では各クールにおいて好中球数が 1,500 /mm³ 以上かつ血小板が 130,000 /mm³ 以上であることを確認するまで休薬期間 (次クールの投薬) を延期することとし、好中球及び血小板以外の有害事象は CTC グレード 2 以下になるまで延期することと規定した。有害事象による休薬期間の延長は 4 名で認められたものの、その有害事象は好中球減少及び血小板減少であった。休薬期間延長被験者及び延長理由一覧を表 2.7.6- 108 に示す。

表 2.7.6- 107 減量被験者一覧

被験者番号	減量前投与量 (mg/m ² /日)	減量後投与量 (mg/m ² /日)	減量したクール	血小板数		好中球数		貧血	
				グレード	発現時期	グレード	発現時期	グレード	発現時期
Good Risk Treatment 群									
109	200	150	2	4	第 1 クール 25 日目	4	第 1 クール 29 日目	NC	—
Poor Risk Treatment 群									
010	150	100	10	4	第 9 クール 24 日目	NC	—	NC	—
007	200	150	2	4	第 1 クール 26 日目	4	第 1 クール 30 日目	3	第 1 クール 26 日目

表 2.7.6- 108 次クール投与開始の延期被験者及び延期理由一覧

被験者番号	該当投与量 (mg/m ² /日)	該当するクール	次クールの投与開始延期理由
Good Risk Treatment 群			
101	100	2	観察スケジュール上の問題
102	100	2	観察スケジュール上の問題
		3	観察スケジュール上の問題
103	100	7	不明
106	150	2	観察スケジュール上の問題
	150	3	検査結果の遅延
111	150	2	観察スケジュール上の問題
		4	観察スケジュール上の問題
008	200	2	第1クール 29 日目に CTC グレード 2 の好中球減少 第1クール 29 日目に CTC グレード 0 の血小板減少
109	200	2	第1クール 29 日目に CTC グレード 4 の好中球減少
	150	3	患者都合による観察スケジュール延期
	150	4	第3クール 28 日目に CTC グレード 0 の血小板減少
Poor Risk Treatment 群			
002	100	7	観察スケジュール上の問題
003	100	2	観察スケジュール上の問題
010	150	2	第1クール 29 日目に CTC グレード 0 の血小板減少
		3	第2クール 28 日目に CTC グレード 0 の血小板減少
		4	第3クール 29 日目に CTC グレード 0 の血小板減少
		5	第4クール 29 日目に CTC グレード 2 の血小板減少
		6	第5クール 28 日目に CTC グレード 2 の血小板減少
		7	第6クール 29 日目に CTC グレード 0 の血小板減少
		8	第7クール 29 日目に CTC グレード 2 の血小板減少
		9	第8クール 29 日目に CTC グレード 2 の血小板減少
		10	第9クール 31 日目に CTC グレード 0 の血小板減少
		012	150
007	200	2	第1クール 30 日目に CTC グレード 4 の好中球減少
			第1クール 28 日目に CTC グレード 0 の血小板減少

原疾患は、結腸癌（7名，29%），肺癌（4名，17%：NSCL1名，細気管支肺胞上皮癌1名，扁平上皮癌1名，腺癌1名），黒色腫（4名，17%），肉腫（3名，13%），その他（6名，25%）であった。被験者背景を表 2.7.6- 109に示した。また，治療歴一覧を表 2.7.6- 110に示した。

表 2.7.6- 109 被験者背景

被験者背景		被験者数		
		Good Risk Treatment 群 (n=13)	Poor Risk Treatment 群 (n=11)	全ての被験者 (n=24)
年齢（歳）	<40	0	1 (9%)	1 (4%)
	40～49	2 (15%)	1 (9%)	3 (13%)
	50～59	3 (23%)	4 (36%)	7 (29%)
	60～65	3 (23%)	2 (18%)	5 (21%)
	>65	5 (38%)	3 (27%)	8 (33%)
	平均値	62	56	59
	中央値（最小値～最大値）	62 (40～78)	59 (32～69)	60 (32～78)
性別	男性	10 (77%)	3 (27%)	13 (54%)
	女性	3 (23%)	8 (73%)	11 (46%)
人種	白人	11 (85%)	7 (64%)	18 (75%)
	ラテンアメリカ系	2 (15%)	1 (9%)	3 (13%)
	黒人	0	2 (18%)	2 (8%)
	その他	0	1 (9%)	1 (4%)
原発部位	結腸癌	5 (38%)	2 (18%)	7 (29%)
	肺癌	1 (8%)	3 (27%)	4 (17%)
	黒色腫	3 (23%)	1 (9%)	4 (17%)
	肉腫	1 (8%)	2 (18%)	3 (13%)
	中皮腫	2 (15%)	0	2 (8%)
	腺様嚢胞癌	0	1 (9%)	1 (4%)
	乳癌	0	1 (9%)	1 (4%)
	子宮体癌	0	1 (9%)	1 (4%)
	頭頸部癌	1 (8%)	0	1 (4%)
	治療歴	放射線療法		
あり		4 (31%)	7 (64%)	11 (46%)
なし		9 (69%)	4 (36%)	13 (54%)
手術				
あり		11 (85%)	11 (100%)	22 (92%)
なし		2 (15%)	0	2 (8%)
化学療法				
あり		12 (92%)	11 (100%)	23 (96%)
なし	1 (8%)	0	1 (4%)	
化学療法の 治療レジメ ン数	0	1 (8%)	0	1 (4%)
	1	2 (15%)	0	2 (8%)
	2	10 (77%)	0	10 (42%)
	3	0	1 (9%)	1 (4%)
	4	0	3 (27%)	3 (3%)
	5	0	4 (36%)	4 (17%)
	6	0	1 (9%)	1 (4%)
	7	0	1 (9%)	1 (4%)
	8	0	1 (9%)	1 (4%)
SWOG Performance Status	0	7 (54%)	2 (18%)	9 (38%)
	1	4 (31%)	5 (45%)	9 (38%)
	2	2 (15%)	4 (36%)	6 (25%)
罹病期間 （年）	0～0.5	0	0	0
	0.5～1	4 (31%)	0	4 (17%)
	1～2	3 (23%)	2 (18%)	5 (21%)
	2～3	2 (15%)	4 (36%)	6 (25%)
	3～4	1 (8%)	3 (27%)	4 (17%)
	4～5	2 (15%)	0	2 (8%)
	5年以上	1 (8%)	2 (18%)	3 (13%)

表 2.7.6- 110 原発部位別の前治療歴一覧

原発部位の癌種	被験者数	前治療歴							
		なし	CT	RT	S	CT+RT	CT+S	RT+S	CT+RT+S
Good Risk Treatment 群									
結腸癌	5	0	0	0	0	0	5	0	0
黒色腫	3	0	0	0	0	0	1	0	2
中皮腫	2	1	1	0	0	0	0	0	0
頭頸部癌	1	0	0	0	0	0	0	0	1
肺癌	1	0	0	0	0	0	1	0	0
肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1
小計	13	1	1	0	0	0	7	0	4
Poor Risk Treatment 群									
肺癌	3	0	0	0	0	0	2	0	1
結腸癌	2	0	0	0	0	0	0	0	2
肉腫	2	0	0	0	0	0	0	0	2
腺様嚢胞癌	1	0	0	0	0	0	0	0	1
乳癌	1	0	0	0	0	0	0	0	1
子宮体癌	1	0	0	0	0	0	1	0	0
黒色腫	1	0	0	0	0	0	1	0	0
小計	11	0	0	0	0	0	4	0	7
合計	24	1	1	0	0	0	11	0	11

CT = chemotherapy, S = surgery, RT = radiation therapy

本試験の試験期間は1クール（5日間投与+23日間休薬，合計28日間）以上と規定しており，有害事象あるいは疾患増悪などが確認されるまで投与を継続した。本試験に参加した24名のうち，21名が疾患増悪によって試験を中止し，その内訳はGood risk treatment群が13名，Poor risk treatment群が11名であった。また，同意撤回による中止が1名，有害事象による中止が2名で，これらはすべてPoor risk treatment群であった。各被験者における試験期間及び終了（中止）理由一覧を表2.7.6- 111に示す。

表 2.7.6- 111 各被験者における試験期間及び終了（中止）理由一覧

被験者番号	初回投与量 (mg/m ² /日)	原発部位	試験期間 (中止までの期間)	終了（中止）理由
Good Risk Treatment 群				
101	100	結腸癌	3 クール 28 日目	疾患増悪
102	100	黒色腫	7 クール 29 日目	疾患増悪
103	100	黒色腫	10 クール 28 日目	疾患増悪
104	150	結腸癌	1 クール 46 日目	疾患増悪
105	150	結腸癌	2 クール 57 日目	疾患増悪
106	150	中皮腫	3 クール 37 日目	疾患増悪
110	150	中皮腫	1 クール 40 日目	疾患増悪
111	150	肺癌	5 クール 42 日目	疾患増悪
112	150	頭頸部癌	1 クール 28 日目	疾患増悪
008	200	肉腫	2 クール 64 日目	疾患増悪
107	200	結腸癌	1 クール 61 日目	疾患増悪
108	200	結腸癌	3 クール 13 日目	疾患増悪
109	200	黒色腫	4 クール 35 日目	疾患増悪
小計（Good Risk Treatment 群での延べクール数）			43 クール	
Poor Risk Treatment 群				
001	100	肺癌	2 クール 30 日目	疾患増悪
002	100	肉腫	7 クール 40 日目	有害事象（嘔気）
003	100	肺癌	2 クール 26 日目	疾患増悪
004	150	腺様嚢胞癌	10 クール 29 日目	疾患増悪
005	150	肉腫	3 クール 36 日目	疾患増悪
006	150	乳癌	1 クール 63 日目	疾患増悪
010	150	肺癌	10 クール 43 日目	同意撤回
011	150	結腸癌	2 クール 36 日目	疾患増悪
012	150	結腸癌	2 クール 41 日目	疾患増悪
007	200	子宮体癌	2 クール 22 日目	疾患増悪
009	200	黒色腫	1 クール 55 日目	有害事象（血小板数減少，好中球数減少）
小計（Poor Risk Treatment 群での延べクール数）			42 クール	
合計（延べクール数）			85 クール	

【薬物動態の結果】(2.7.2.2.12 項参照)

本試験における薬物動態の結果は、2.7.2.2.12に詳述した。

以下に要約を示す。

テモゾロミドは経口投与後速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与後0.42～1.17時間でCmaxに到達した。テモゾロミドは血漿中からの消失も速やかで、末端排泄相の消失半減期($t_{1/2}$)は1.5～1.9時間であった。単回投与及び反復投与時のCmax及びAUCは用量に比例して上昇し、また、反復投与による蓄積性は認められなかった(累積係数:1.08～1.30)。

尿中未変化体排泄率は投与量の4%～10%であった。

単回投与時及び反復投与時の薬物動態パラメータは、いずれもGood risk treatment群とPoor risk treatment群で同様であった。

血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは表2.7.6- 112に示した。

表 2.7.6- 112 血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用 量					
	500mg/m ²		750mg/m ²		1000mg/m ²	
	Good Risk Treatment 群	Poor Risk Treatment 群	Good Risk Treatment 群	Poor Risk Treatment 群	Good Risk Treatment 群	Poor Risk Treatment 群
1日目:						
Cmax (µg/mL)	4.22 (29)	6.62 (31)	8.78 (36)	6.72 (27)	9.42 (39)	13.2 (NC)
tmax (hr)	1.17 (65)	0.83 (69)	0.81 (55)	0.89 (69)	0.88 (29)	0.92 (NC)
AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)	13.2 (19)	15.5 (9)	22.1 (8)	23.1 (17)	28.7 (15)	31.8 (NC)
t _{1/2} (hr)	1.70 (5)	1.54 (7)	1.74 (5)	1.89 (6)	1.91 (7)	1.70 (NC)
5日目:						
Cmax (µg/mL)	5.38 (29)	7.47 (32)	11.4 (27)	8.53 (28)	15.0 (33)	17.8 (NC)
tmax (hr)	1.17 (65)	0.83 (35)	0.47 (15)	0.81 (55)	0.58 (50)	0.42 (NC)
AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)	16.7 (5)	17.2 (22)	23.6 (9)	24.7 (12)	34.3 (7)	35.9 (NC)
t _{1/2} (hr)	1.91 (14)	1.67 (6)	1.68 (8)	1.78 (10)	1.75 (7)	1.64 (NC)
R	1.30 (22)	1.11 (23)	1.08 (13)	1.09 (18)	1.22 (18)	1.14 (NC)

NC: 算出不能 (n<3)

平均値 (%CV)

R: 累積係数

【有効性の結果】

初回投与量及び投与群別の腫瘍縮小効果を表 2.7.6- 113に示した。有効を示した2名とも Good Risk Treatment 群であり、投与量は100及び200 mg/m²であった。各被験者における治療歴及び腫瘍縮小効果一覧を表 2.7.6- 114に示した。有効を示した2名は黒色腫であり、奏効期間はそれぞれ6.6ヵ月と2.2ヵ月であった。また、不変であった12名のうち肺癌及び腺様嚢胞癌の各々1名ではPFS期間（悪化までの期間）が長期にわたるものであった（それぞれ、11.7ヵ月、9.1ヵ月）。有効または不変であった14名において、被験者背景及び初回投与量などに特定の傾向は認められなかった。全24名におけるPFS期間の中央値は2.0ヵ月であり、Good Risk Treatment 群及びPoor Risk Treatment 群で同程度であった。

表 2.7.6- 113 初回投与量及び投与群別の腫瘍縮小効果

評価	初回投与量 (mg/m ² /日)			Total
	100	150	200	
Good Risk Treatment 群				
著効	0	0	0	0
有効	1	0	1	2
不変	2	3	1	6
悪化	0	3	2	5
評価不能	0	0	0	0
小計	3	6	4	13
Poor Risk Treatment 群				
著効	0	0	0	0
有効	0	0	0	0
不変	2	3	1	6
悪化	1	3	0	4
評価不能	0	0	1	1
小計	3	6	2	11

表 2.7.6- 114 各被験者における治療歴及び腫瘍縮小効果一覧

被験者番号	初回投与量 (mg/m ² /日)	原発部位	化学療法 治療歴の有無	前化学療法 での効果	本試験での腫瘍縮小効果	
					効果	PFS (月)
Good Risk Treatment 群						
101	100	結腸癌	有	不変	不変	2.8
104	150	結腸癌	有	不変	悪化	0.9
105	150	結腸癌	有	不変	不変	1.9
107	200	結腸癌	有	不変	悪化	1.1
108	200	結腸癌	有	著効	悪化	0.9
102	100	黒色腫	有	不変	有効	6.6
103	100	黒色腫	有	有効	不変	7.3
109	200	黒色腫	有	有効	有効 ^a	2.2 ^a
106	150	中皮腫	無	—	不変	2.8
110	150	中皮腫	有	不変	悪化	1.3
112	150	頭頸部癌	有	悪化	悪化	0.7
111	150	肺癌	有	不変	不変	4.7
008	200	肉腫	有	有効	不変	1.9
小計 (Good Risk Treatment 群での悪化までの期間中央値)						1.9
Poor Risk Treatment 群						
001	100	肺癌	有	有効	悪化	1.7
003	100	肺癌	有	有効	不変	2.0
010	150	肺癌	有	有効	不変	11.7
011	150	結腸癌	有	不変	悪化	1.0
012	150	結腸癌	有	不変	悪化	1.0
002	100	肉腫	有	有効	不変	6.6 ^b
005	150	肉腫	有	著効	不変	2.4
004	150	腺様嚢胞癌	有	著効	不変	9.1
006	150	乳癌	有	不変	悪化	0.9
007	200	子宮体癌	有	不変	不変	2.4
009	200	黒色腫	有	不変	判定不能	1.8
小計 (Poor Risk Treatment 群での悪化までの期間中央値)						2.0

a : 第 1 クール終了時点または第 2 クール開始時点で有効を確認しているが、第 2 クール終了時点で確認していない

b : 不変の状態試験を中止した

【安全性の結果】

Good Risk Treatment 群及び Poor Risk Treatment 群ともテモゾロミド 200 mg/m²/日群において DLT が認められた。DLT が確認された後に、両群ともテモゾロミド 150 mg/m²/日群を 3 名追加登録し、MTD は Good Risk Treatment 群及び Poor Risk Treatment 群とも 150 mg/m²/日と決定した。両群ともテモゾロミド 150 mg/m²/日群の各 6 名において、第 1 クール期間中 CTC グレード 4 の骨髄抑制は認められなかった。CTC グレード 3 及び 4 の骨髄抑制が確認された被験者一覧を表 2.7.6- 115 に示す。

Good Risk Treatment 群でテモゾロミド 200 mg/m²/日を投与された 4 名のうち、2 名で第 1 クールにおいて CTC グレード 4 の骨髄抑制がみられた。被験者番号 107 では、CTC グレード 4 の血小板数減少及び好中球数減少が発現し、それぞれの最低値は第 1 クール 26 日目及び 32 日目にみられたものの、血小板輸血及び G-CSF による処置はされなかった。同被験者は第 1 クール期間中に疾患増悪が確認され、試験を中止した。また、被験者番号 109 では、CTC グレード 4 の血小板数減少及び好中球数減少が発現し、それぞれの最低値は第 1 クール 25 日目及び 29 日目にみられ、G-CSF による処置はされなかったものの、第 1 クール 25 日目に血小板の輸血 (8 単位) がなされた。同被験者は第 2 クール以降、150 mg/m²/日に減量して投与を継続したが、第 2 クール以降 CTC グレード 3 及び 4 の骨髄抑制は発現しなかった。なお、被験者番号 109 では、原発部位は黒色腫であり、その前治療として DTIC を含む化学療

法が施行されていた。

Poor Risk Treatment 群でテモゾロミド 200 mg/m²/日を投与された2名のうち、2名とも第1クールにおいてCTC グレード4の骨髄抑制がみられた。被験者番号007では、CTC グレード4の血小板数減少及び好中球数減少が発現し、それぞれの最低値は第1クール26日目及び30日目にみられ、第1クール26日目に血小板の輸血（8単位）が、第1クール30～32日目にG-CSFによる処置がなされた。同被験者は第2クール以降、150 mg/m²/日に減量して投与を継続したが、CTC グレード3及び4の骨髄抑制は発現しなかった。また、被験者番号009では、CTC グレード4の血小板数減少及び好中球数減少が発現し、それぞれの最低値は第1クール20日目及び27日目にみられ、血小板数減少は第1クール55日目の最終フォローアップ時点でCTC グレード3に改善し、好中球数減少は第1クール35日目までみられた。第1クール期間中、赤血球、新鮮凍結血漿及びG-CSFとともに大量の血小板輸血の処置が施された。また、同被験者は第1クール期間中に疾患増悪が確認され、試験を中止した。

表 2.7.6- 115 CTC グレード3及び4の骨髄抑制一覧

被験者番号	初回投与量 (mg/m ² /日)	検査項目	CTC グレード	発現時期	回復までの期間 (日) ^a	投与された総クール数
Good Risk Treatment 群						
110	150	血小板数	3	第1クール14日目	3	1
107	200	血小板数 ^b	4	第1クール26日目	6	1
		好中球数 ^b	4	第1クール32日目	7	
109	200	血小板数 ^b	4	第1クール25日目	4	4
		好中球数 ^b	4	第1クール29日目	7	
Poor Risk Treatment 群						
005	150	ヘモグロビン	3	第3クール15日目	24	3
010	150	血小板数	3	第8クール22日目	13	10
		血小板数	4	第9クール24日目	7	
007	200	血小板数	3	第10クール22日目	14	2
		血小板数 ^b	4	第1クール26日目	1	
		好中球数 ^b	4	第1クール30日目	4	
009	200	ヘモグロビン	3	第1クール26日目	4	1
		血小板数 ^b	4	第1クール20日目	20	
		好中球数 ^b	4	第1クール27日目	8	
		ヘモグロビン	3	第1クール21日目	4	

a : 血小板は 100,000 /mm³, 好中球は 1,500 /mm³まで回復した期間とした

b : DLT

骨髄抑制以外でテモゾロミドにより頻発する有害事象である嘔気・嘔吐を表 2.7.6- 116に、予防及び治療投与された制吐剤を表 2.7.6- 117に示した。CTC グレード3以上の嘔気・嘔吐は2名で認められ、その他の19名に関してはCTC グレード1または2の嘔気・嘔吐で自制内または標準的な制吐剤によりコントロール可能であった。

CTC グレード3以上の嘔気・嘔吐が確認された2名は、両者とも、Poor Risk Treatment 群であった。被験者番号004では、第1クール及び第7クール1日目にCTC グレード3の嘔気及び嘔吐が1日間発現したため、2日目以降Dexamethasone 及びオンダンセトロンを予防投与したところ、軽快を示した（第4クール3日目にCTC グレード1の嘔吐が発現）。被験者番号007では、第2クール20日目にCTC グレード3の嘔気が発現したため、Prochlorperazineにより処置を施したところ軽快した。

Poor Risk Treatment 群の1名（被験者番号002）で、第3クール3日目よりCTC グレード1の持続性の嘔気が発現し、Dexamethasone 及びオンダンセトロンによる予防及び

Prochlorperazine による治療を施したものの、第7クール40日目に嘔気により試験を中止した。

Good Risk Treatment 群及び Poor Risk Treatment 群の両群において、嘔気及び嘔吐が発現した被験者の大半は予防薬及び治療薬としてオンダンセトロン、Haloperidol、Dexamethasone、Prochlorperazine を投与され、一部の被験者では Promethazine、Thorazine、Torecan が投与されコントロール可能であった。テモゾロミド投与による嘔気及び嘔吐は標準的な制吐剤によりコントロール可能であると判断した。

表 2.7.6- 116 嘔気・嘔吐一覧

被験者 番号	初回投与量 (mg/m ² /日)	嘔気			嘔吐		
		グレード	発現日	発現 期間	グレード	発現日	発現 期間
Good Risk Treatment 群							
101	100	1	第1クール1日目	1日	1	第1クール1日目	1日
103	100	2	第1クール1日目	1日	2	第1クール1日目	1日
		1	第2クール17日目	18日			
104	150	—	—	—	1	第1クール1日目	1日
105	150	1	第2クール1日目	5日	—	—	—
		2	第2クール36日目	8日			
106	150	2	第2クール1日目	5日	—	—	—
111	150	1	第2クール1日目	5日	1	第2クール1日目	5日
		2	第4クール16日目	13日	1	第5クール1日目	42日
112	150	2	第1クール1日目	1日	1	第1クール1日目	1日
008	200	1	第1クール1日目	6日	1	第1クール1日目	1日
		1	第2クール47日目	18日	1	第2クール47日目	18日
107	200	2	第1クール1日目	1日	2	第1クール1日目	1日
108	200	2	第1クール1日目	1日	2	第1クール1日目	1日
109	200	1	第1クール1日目	1日	2	第3クール1日目	2日
		1	第1クール2日目	3日			
		2	第2クール1日目	15日			
		2	第3クール1日目	2日			
Poor Risk Treatment 群							
002	100	2	第1クール1日目	5日	2	第1クール1日目	3日
		2	第2クール16日目	11日	2	第1クール5日目	1日
		1	第3クール3日目	不変 ^a	1	第2クール16日目	11日
003	100	1	第3クール3日目	不変 ^a	1	第3クール3日目	1日
		2	第1クール1日目	1日	2	第1クール1日目	1日
		2	第2クール23日目	4日	2	第2クール43日目	2日
004	150	3	第1クール1日目	1日	3	第1クール1日目	1日
		3	第7クール1日目	1日	1	第4クール3日目	1日
		3	第7クール1日目	1日	3	第7クール1日目	1日
005	150	2	第1クール4日目	2日	—	—	—
		2	第1クール8日目	45日			
		2	第3クール36日目	72日			
006	150	1	第1クール4日目	1日	2	第1クール1日目	1日
010	150	2	第1クール1日目	1日	2	第1クール1日目	1日
		1	第2クール6日目	1日	1	第2クール6日目	1日
		1	第7クール22日目	1日	2	第8クール1日目	1日
		2	第8クール1日目	1日			
011	150	1	第1クール1日目	1日	2	第1クール1日目	1日
		1	第2クール21日目	2日	1	第2クール21日目	2日
012	150	2	第1クール2日目	2日	—	—	—
		1	第2クール1日目	5日			
		1	第2クール22日目	7日			
007	200	2	第1クール1日目	1日	2	第1クール1日目	1日
		3	第2クール20日目	2日	2	第2クール20日目	2日
009	200	1	第1クール1日目	1日	1	第1クール1日目	1日
		2	第1クール22日目	2日			

a: 各被験者の試験終了(中止)時点において消失が確認できないため不明とした

表 2.7.6- 117 予防及び治療投与された制吐剤一覧 (1/2)

被験者番号	初回投与量 (mg/m ² /日)	予防投与			治療投与		
		薬剤名	用法用量	投与期間	薬剤名	用法用量	投与期間
Good Risk Treatment 群							
101	100	Prochlorperazine	10 mg-IV	第1クール 2～5日	-	-	-
		Prochlorperazine	10 mg-PO	第2クール 1～5日 第3クール 1～5日			
103	100	Dexamethasone	10 mg-IV	第1クール 1～5日	オンダンセトロン	8mg-PO (頓服)	第1クール 5日～
		オンダンセトロン	10 mg-IV	第1クール 1～5日			
		オンダンセトロン	16 mg-PO	第3クール 1～5日			
		オンダンセトロン		第4クール 4～5日			
オンダンセトロン	第5～8クール 1～5日 第10クール 1～5日						
104	150	Dexamethasone	10 mg-IV	第1クール 1～5日	Prochlorperazine	10 mg-PO (頓服)	第1クール 1～6日
		オンダンセトロン	10 mg-IV	第1クール 5日			
105	150	Dexamethasone	10 mg-PO	第1クール 1～5日	Prochlorperazine	10 mg-PO (頓服)	第1クール 1～36日
					Haloperidol	2 mg-PO (頓服)	第2クール 36日～
		Prochlorperazine	10 mg-PO	第1クール 1～5日	Dexamethasone	16 mg-PO 8 mg-PO 4 mg-PO	第2クール 57日 第2クール 57～61日 第2クール 61日～
106	150	Dexamethasone	10 mg-PO	第1～3クール 1～5日	Promethazine	25 mg-PO (頓服)	投与開始 41日前～
		Prochlorperazine	10 mg-PO	第1クール 1～5日			
111	150	Dexamethasone	10 mg-PO	第1～5クール 1～5日	Prochlorperazine	10 mg-PO	2日～
		Haloperidol	2 mg-PO	第1～5クール 1～5日			
		オンダンセトロン	8 mg-PO	第1クール 1～5日			
112	150	Dexamethasone	10 mg-PO	第1クール 1～5日	Prochlorperazine	10 mg-PO (頓服)	第1クール 1日～
008	200	Dexamethasone	10 mg-IV	第1クール 2～5日	Dexamethasone	4mg-PO (頓服)	投与開始 7日前～
			10 mg-PO	第2クール 1～5日			
		オンダンセトロン	10 mg-IV	第1クール 2～5日	Prochlorperazine	10 mg-PO (頓服)	第1クール 1日～
		Prochlorperazine	10 mg-PO	第2クール 1～5日	Haloperidol	2 mg-IV (頓服)	第1クール 1～6日
107	200	Prochlorperazine	10 mg-PO	第1クール 1～5日	-	-	-
		Dexamethasone	10 mg-PO	第1クール 2～5日			
108	200	Dexamethasone	4mg-PO	第1クール 2～5日	-	-	-
		Dexamethasone		第2クール 1～5日 第3クール 1～5日			
		オンダンセトロン	8 mg-PO	第1クール 2～5日			
		オンダンセトロン		第2～3クール 1～5日			
109	200	Dexamethasone	10 mg-PO	第1クール 1～5日	Prochlorperazine	10 mg-PO (頓服)	第1クール 6日～
		Haloperidol	2 mg-PO (頓服)	第1クール 1～5日			
		Prochlorperazine	10 mg-PO	第2～4クール 1～5日			
		オンダンセトロン	16 mg-PO 8 mg-PO	第3クール 3～5日 第4クール 1～5日			

表 2.7.6- 117 予防及び治療投与された制吐剤一覧 (2/2)

被験者番号	初回投与量 (mg/m ² /日)	予防投与			治療投与		
		薬剤名	用法用量	投与期間	薬剤名	用法用量	投与期間
Poor Risk Treatment 群							
002	100	Dexamethasone	10 mg-IV 20 mg-IV	第 3 クール 2 日 第 3 クール 3~6 日	Torecan	10 mg-PO (頓服)	第 1 クール 1 日~
		オンダンセトロン	10 mg-IV 8 mg-PO	第 3 クール 2 日 第 4-7 クール 1~5 日	Prochlorperazine	10 mg-PO (頓服)	第 4 クール 16 日~
003	100	Dexamethasone	10 mg-IV	第 1-2 クール 1~5 日 第 2 クール 32 日	Prochlorperazine	10 mg-IV or 10 mg-PO	-
		オンダンセトロン	10 mg-IV 30 mg-IV	第 1~2 クール 1~5 日 第 2 クール 32 日			
004	150	Dexamethasone	20 mg-IV	第 1 クール 2~6 日 第 2~6 クール 1~5 日	-	-	-
			10 mg-PO	第 7 クール 3~6 日 第 8~10 クール 1~5 日			
		オンダンセトロン	10 mg-IV	第 1 クール 2~6 日 第 2 クール 1~5 日			
			16 mg-PO	第 3 クール 3~6 日 第 4~6 クール 1~5 日 第 8~10 クール 1~5 日			
005	150	Dexamethasone	10 mg-PO	第 1~3 クール 1~5 日	Dexamethasone	10 mg-PO (頓服)	第 1 クール 6 日~
		オンダンセトロン	8 mg-PO	第 2~3 クール 1~5 日	オンダンセトロン	8 mg-PO (頓服)	第 1 クール 1~6 日
006	150	Dexamethasone	10 mg-PO	第 1 クール 1~5 日	Prochlorperazine	10 mg-PO	第 1 クール 1 日~
010	150	Dexamethasone	10 mg-PO	第 1~10 クール 1~5 日	Prochlorperazine	10 mg-PO (頓服)	第 2 クール 19 日~
			16 mg-PO	第 1~2 クール 1~5 日 第 6 クール 1~5 日			
		オンダンセトロン	8 mg-PO	第 3~4 クール 1~5 日 第 7 クール 1~5 日 第 9~10 クール 1~5 日			
			Prochlorperazine	10 mg-PO			
011	150	Dexamethasone	10 mg-PO	第 1 クール 1~5 日	-	-	-
		オンダンセトロン	8 mg-PO	第 1 クール 2~5 日	-	-	-
012	150	Dexamethasone	10 mg-PO	第 1~2 クール 1~5 日	Prochlorperazine	10 mg-PO	第 1 クール 2 日~
		Haloperidol	2 mg-PO	第 1~2 クール 1~5 日	Haloperidol	2 mg-PO	第 2 クール 6~7 日
007	200	Dexamethasone	10 mg-PO	第 1 クール 1~2 日 第 2 クール 1~5 日	Prochlorperazine	10 mg-PO BID (頓服)	投与開始 9 日前~
			10 mg-IV	第 1 クール 2~5 日		25 mg-PO TID (頓服)	第 1 クール 26 日~
		Prochlorperazine	10 mg-PO	第 1 クール 1~2 日 第 2 クール 1~5 日		5 mg-IV (頓服)	第 2 クール 20~21 日
			25 mg-PR	第 1 クール 2~6 日		Thorazine	10 mg-PO (頓服)
009	200	Dexamethasone	10 mg-PO	第 1 クール 1~5 日	Prochlorperazine	10 mg-PO (頓服)	第 1 クール 6~24 日
		オンダンセトロン	8 mg-PO	第 1 クール 1~5 日		10 mg-IV (頓服)	第 1 クール 23~24 日

第1クール期間中に2名以上で認められた有害事象及び副作用を表2.7.6-118に示す。Good Risk Treatment群及びPoor Risk Treatment群の両群での主な有害事象は嘔気、嘔吐、不眠症、発熱であった。嘔気の各群における有害事象の発現被験者数はGood Risk Treatment群で7名(54%)、Poor Risk Treatment群で10名(91%)であり、嘔吐の発現被験者数は7名(54%)及び8名(83%)、不眠症では4名(31%)及び3名(27%)、発熱では3名(23%)及び4名(36%)であった。発現した有害事象はCTCグレード1~2の事象であり、骨髄抑制(血小板減少及び好中球減少)以外でDLTとなる有害事象は確認されなかった。

表 2.7.6-118 第1クール期間中に発現した有害事象及び副作用一覧

有害事象名	テモゾロミド 初回投与量 (mg/m ²)							
	100		150		200		総数	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
Good Risk Treatment 群								
被験者数	3		6		4		13	
全身障害								
発熱	0	0	2 (33%)	0	1 (25%)	0	3 (23%)	0
胃腸障害								
嘔気	2 (67%)	2 (67%)	1 (17%)	1 (7%)	4 (100%)	3 (75%)	7 (54%)	6 (46%)
嘔吐	2 (67%)	2 (67%)	2 (33%)	2 (33%)	3 (75%)	3 (75%)	7 (54%)	7 (54%)
精神障害								
不眠症	1 (33%)	0	2 (33%)	1 (17%)	1 (25%)	0	4 (31%)	1 (8%)
呼吸器系障害								
呼吸困難	0	0	2 (33%)	0	1 (25%)	0	3 (23%)	0
Poor Risk Treatment 群								
被験者数	3		6		2		11	
全身障害								
胸痛	2 (67%)	0	0	0	0	0	2 (18%)	0
疲労	0	0	2 (33%)	2 (33%)	1 (50%)	1 (50%)	3 (27%)	3 (27%)
発熱	1 (33%)	1 (33%)	1 (17%)	0	2 (100%)	1 (50%)	4 (36%)	2 (18%)
疼痛	0	0	2 (33%)	0	1 (50%)	0	3 (27%)	0
胃腸障害								
下痢	1 (33%)	0	2 (33%)	1 (17%)	0	0	3 (27%)	1 (9%)
嘔気	2 (67%)	2 (67%)	6 (100%)	6 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	10 (91%)	10 (91%)
嘔吐	2 (67%)	2 (67%)	4 (67%)	4 (67%)	2 (100%)	2 (100%)	8 (73%)	8 (73%)
血小板・出血・凝固障害								
血小板数減少	0	0	0	0	2 (100%)	2 (100%)	2 (18%)	2 (18%)
精神障害								
不眠症	0	0	3 (50%)	0	0	0	3 (27%)	0
呼吸器系障害								
鼻出血	0	0	0	0	2 (100%)	1 (50%)	2 (18%)	1 (9%)
白血球及びリンパ系障害								
好中球数減少	0	0	0	0	2 (100%)	2 (100%)	2 (18%)	2 (18%)

有害事象として2名以上発現した症状及び所見を表中に記載した

有害事象が複数回発現した場合、該当被験者におけるその有害事象の発現は1回とする

試験期間中(全期間)に2名以上で認められた有害事象及び副作用を表2.7.6-119に示す。試験期間中(全期間)に認められた有害事象及び副作用は第1クール期間中に発現した事象はほぼ同様の傾向を示した。Good Risk Treatment群及びPoor Risk Treatment群の両群で主な有害事象は嘔気、嘔吐、不眠症、発熱であった。嘔気の各群における有害事象の発現被験者数はGood Risk Treatment群で10名(77%)、Poor Risk Treatment群で10名(91%)であり、嘔吐の発現被験者数は9名(69%)及び8名(83%)、不眠症では5名(38%)及び4名(36%)、発熱では7名(54%)及び5名(45%)であった。

表 2.7.6- 119 試験期間中に発現した有害事象及び副作用一覧

有害事象名	Good Risk Treatment 群 (n=13)		Poor Risk Treatment 群 (n=11)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
自律神経系障害				
発汗	2 (15%)	2 (15%)	0	0
全身障害				
無力症	1 (8%)	1 (8%)	5 (45%)	1 (9%)
背部痛	4 (31%)	0	3 (27%)	0
胸痛	3 (23%)	0	5 (45%)	0
疲労	6 (46%)	4 (31%)	4 (36%)	3 (27%)
発熱	7 (54%)	0	5 (45%)	2 (18%)
頭痛	2 (15%)	0	3 (27%)	1 (9%)
倦怠感	5 (38%)	2 (15%)	1 (9%)	0
疼痛	5 (38%)	0	6 (55%)	0
疼痛 (右腹部)	2 (15%)	0	0	0
硬直	1 (8%)	0	2 (18%)	2 (18%)
体重減少	0	0	3 (27%)	0
心血管系一般障害				
末梢浮腫	0	0	3 (27%)	1 (9%)
中枢及び末梢神経障害				
眩暈	2 (15%)	1 (8%)	2 (18%)	0
感覚異常	2 (15%)	1 (8%)	0	0
胃腸障害				
腹痛	5 (38%)	0	0	0
食欲不振	6 (46%)	3 (23%)	6 (55%)	2 (18%)
便秘	6 (46%)	1 (8%)	7 (64%)	0
下痢	4 (31%)	3 (23%)	5 (45%)	1 (9%)
嚥下障害	3 (23%)	0	2 (18%)	1 (9%)
嘔気	10 (77%)	8 (62%)	10 (91%)	10 (91%)
嘔吐	9 (69%)	9 (69%)	8 (73%)	8 (73%)
筋・骨格筋系障害				
関節痛	0	0	2 (18%)	0
血小板・出血・凝固障害				
血小板数減少	1 (8%)	1 (8%)	2 (18%)	2 (18%)
精神病系障害				
不安	0	0	3 (27%)	1 (9%)
不眠症	5 (38%)	1 (8%)	4 (36%)	1 (9%)
赤血球障害				
貧血	2 (15%)	0	3 (27%)	3 (27%)
抵抗機構障害				
感染症, ウイルス	2 (15%)	0	—	—
呼吸器系障害				
発咳 (痰を伴わない)	0	0	2 (18%)	0
発咳	5 (38%)	0	4 (36%)	0
呼吸困難	5 (38%)	0	3 (27%)	1 (9%)
鼻出血	1 (8%)	0	4 (36%)	1 (9%)
咽頭炎	1 (8%)	0	2 (18%)	0
鼻炎	1 (8%)	0	3 (27%)	0
鼻うっ血	2 (15%)	0	0	0
皮膚・付属器官障害				
そう痒	0	0	4 (36%)	2 (18%)
血管 (心臓外) 障害				
紫斑病	2 (15%)	2 (15%)	2 (18%)	1 (9%)
白血球及びリンパ系障害				
好中球数減少	0	0	2 (18%)	2 (18%)

有害事象として2名以上発現した症状及び所見を表中に記載した
有害事象が複数回発現した場合、該当被験者におけるその有害事象の発現は1回とする

試験期間中(全期間)に認められた CTC グレード3以上の有害事象及び副作用を表 2.7.6-120に示した。CTC グレード3以上のテモゾロミドとの因果関係が否定できない有害事象(副作用)は Good Risk Treatment 群で血小板数減少の1名であり、Poor Risk Treatment 群では悪

心、嘔吐が各1名、血小板数減少、貧血、好中球数減少が各2名であった。テモゾロミドで発現頻度の高い副作用である骨髄抑制(血小板数減少及び好中球数減少)、嘔気・嘔吐以外で、発現した副作用はCTC グレード1~2の事象であった。

表 2.7.6- 120 試験期間中に発現した CTC グレード 3 以上の有害事象及び副作用一覧

有害事象名	Good Risk Treatment 群 (n=13)		Poor Risk Treatment 群 (n=11)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全身障害				
アレルギー反応	1 (8%)	0	0	0
無力症	0	0	1 (9%)	0
背部痛	2 (15%)	0	1 (9%)	0
倦怠感	1 (8%)	0	0	0
疼痛	1 (8%)	0	2 (18%)	0
胃腸障害				
便秘	1 (8%)	0	0	0
悪心	0	0	2 (18%)	1 (9%)
嘔吐	0	0	1 (9%)	1 (9%)
心血管系一般障害				
狭心症	1 (8%)	0	0	0
血小板・出血・凝固障害				
血小板数減少	1 (8%)	1 (8%)	2 (18%)	2 (18%)
赤血球障害				
貧血	0	0	2 (18%)	2 (18%)
女性生殖(器)障害				
疼痛(骨盤)	0	0	1 (9%)	0
男性生殖(器)障害				
疼痛(会陰)	0	0	1 (9%)	0
抵抗機構障害				
感染症, ウイルス	1 (8%)	0	0	0
呼吸器系障害				
上気道炎	1 (8%)	0	0	0
肺炎	0	0	1 (9%)	0
白血球及びリンパ系障害				
好中球数減少	0	0	2 (18%)	2 (18%)

骨髄抑制及び臨床検査値異常に関しては、試験中止・入院・輸血を必要とした事象のみを集計した

投与前の臨床検査値(血液学的検査を除く)がCTC グレード0~2であり、試験期間中にCTC グレード3または4へ変化した被験者(件数)は、Good Risk Treatment 群で3名(4件)、Poor Risk Treatment 群で3名(3件)であった。

Good Risk Treatment 群で臨床検査値異常が認められた3名のうち、1名(被験者番号:101)は血糖値上昇及びALT上昇、残り2名(被験者番号:102, 108)は血糖値上昇が認められた。被験者番号101では肝転移を伴う結腸癌患者でインシュリン依存性の糖尿病を既往歴として有する被験者であり、第3クールにて疾患増悪がみられ試験を中止した。CTC グレード3及び4の血糖値上昇が認められた被験者番号102ではインシュリン依存性の糖尿病を既往歴として有する被験者であり、試験期間中に食欲不振の治療にPrednisone、高血圧の治療にHydrochlorothiazideが投与された。CTC グレード3の血糖値上昇が認められた被験者番号108では高血糖に関する既往歴はないものの、試験期間中に嘔気・嘔吐の予防としてDexamethazoneが投与された。

Poor Risk Treatment 群で臨床検査値異常が認められた3名のうち、1名(被験者番号:002)は血糖値上昇、残り2名(被験者番号:007, 009)は総ビリルビン上昇が認められた。CTC グレード3または4の血糖値上昇が認められた被験者番号002はインシュリン非依存性の糖尿病を既往歴として有する被験者であり、試験期間中に嘔気・嘔吐の予防としてDexamethazone

が投与された。CTC グレード3及び4の総ビリルビン上昇が認められた被験者番号007では子宮体癌患者で総ビリルビン上昇に関連する既往歴及び合併症は認められなかった。総ビリルビンは第1クールでCTC グレード4まで上昇し、その内容は第1クール21日目では0.5 mg/dLであった総ビリルビンが第1クール26日目には6.7 mg/dLまで上昇し、50日目に0.3mg/dLに軽快した。本被験者は第2クール後、疾患増悪により試験を中止した。

CTC グレード3の総ビリルビン上昇が認められた被験者番号009では転移性黒色腫の患者で第1クールに発現した骨髄抑制の治療のため血液製剤（血小板、新鮮凍結血漿及び赤血球）による処置がなされ、第1クール終了後に骨髄抑制のため試験を中止した。総ビリルビンは第1クールでCTC グレード4まで上昇し、その内容は第1クール20日目では0.7 mg/dLであった総ビリルビンが第1クール22日目には2.6 mg/dLまで上昇し、23日目に0.4 mg/dLに軽快した。

重篤な有害事象は、Good Risk Treatment 群で5名、Poor Risk Treatment 群で3名であった。テモゾロミドとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は Good Risk Treatment 群で2名（被験者番号：107, 110）であり、被験者番号107ではCTC グレード4の血小板数減少、被験者番号110ではCTC グレード1の発熱及び肺炎により入院（期間延長も含む）した。Poor Risk Treatment 群では1名（被験者番号：007）であり、被験者番号107ではCTC グレード2の鼻出血、CTC グレード3の貧血、CTC グレード4の血小板数減少及び好中球数減少により入院（期間延長も含む）した。

【結論】

- Good Risk Treatment 群及び Poor Risk Treatment 群でのテモゾロミドの MTD は 150 mg/m²/日（1日1回5日間+23日間休薬）であり、両群とも 200 mg/m²/日群において DLT が発現した。DLT は骨髄抑制であり、CTC グレード4の血小板数減少及び好中球数減少が合計4名（各群2名）で認められた。
- テモゾロミドによる骨髄抑制は評価した全76クール中8クールでCTC グレード3以上の血小板数減少及び好中球数減少が確認された。骨髄抑制は28日周期の各クールの終盤で発現し、回復は速やかであり反復投与により蓄積性の骨髄抑制は認められなかった。
- 発現頻度の高い有害事象は嘔気（83%、20/24）、嘔吐（71%、17/24）であり、重症度はCTC グレード1または2が大半であった。これらの嘔気・嘔吐は自制内または標準的な制吐剤でコントロール可能な事象であった。臨床検査以外の有害事象でCTC グレード4は認められなかった。骨髄抑制以外の有害事象は概ねCTC グレード1～2であり、DLTではなかった。
- 黒色腫の2名で有効を示し、各用量（100～200 mg/m²/日）で不変を示した被験者が認められた。種々の癌種で不変を示した被験者ではPFS期間延長が確認された。
- テモゾロミドの薬物動態は、単回投与及び反復投与のいずれにおいても線形性が認められ、速やかな吸収及び消失を示した。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。さらに、Good Risk Treatment 群と Poor Risk Treatment 群でテモゾロミドの薬物動態に相違は認められなかった。

以上の結果より、化学療法の前治療を受けたすべての患者に対するテモゾロミド初回投与

量を 150 mg/m²/日とし、初期クールにて CTC グレード 3 以上の骨髄抑制が認められなかった場合は次クールにて 200 mg/m²/日に増量し、これを用法用量として臨床試験を実施することが望ましいと判断された。