

審議結果報告書

平成 21 年 10 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] テモダール点滴静注用 100mg
[一 般 名] テモゾロミド
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 10 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は平成 28 年 7 月 25 日までとし、原体及び製剤ともに毒薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

本薬の国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成21年10月2日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販 売 名] テモダール点滴静注用 100mg

[一 般 名] テモゾロミド

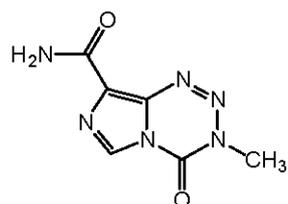
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社

[申請年月日] 平成20年5月30日

[剤型・含量] 1バイアル中にテモゾロミドを104.5mg含有する注射用凍結乾燥製剤

[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品

[化学構造]



分子式: C₆H₆N₆O₂

分子量: 194.15

化学名: 3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ [5,1-d] [1,2,3,5] テトラジン-8-カルボキサミド

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 21 年 10 月 2 日作成

[販 売 名] テモダール点滴静注用 100mg
[一 般 名] テモゾロミド
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 30 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にテモゾロミドを 104.5mg 含有する注射用凍結乾燥製剤

審査結果

提出された資料から、悪性神経膠腫の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

悪性神経膠腫

[用法・用量]

下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。

1.初発の場合：

放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 42 日間投与し、4 週間休薬する。

その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

2.再発の場合：

通常、成人ではテモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

[承認条件]

本薬の国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 21 年 9 月 1 日作成

I. 品目の概要

[販売名] テモダール点滴静注用 100mg
[一般名] テモゾロミド
[申請者] シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 30 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にテモゾロミドを 104.5mg 含有する注射用凍結乾燥製剤
[効能・効果] 悪性神経膠腫
[申請時の用法・用量]

下記のとおり本剤を 1.5 時間かけて静脈内投与する。

初発の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人では 1 日 1 回、テモゾロミドとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 42 日間投与し、4 週間休薬する。その後、本剤単独にて、1 日 1 回、テモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 日 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

再発の場合：通常、成人では 1 日 1 回、テモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 日 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

[特記事項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 本薬の概要

テモゾロミド（以下、本薬）は、オキシイミダゾテトラジン骨格を有するアルキル化剤であり、カプセル剤は 2006 年 7 月に「悪性神経膠腫」を効能・効果として承認されている。本薬は、生理的条件下で速やかにメチルトリアゼン誘導体 (MTIC) に加水分解される。本薬及び MTIC が血液-脳関門を通過し、DNA をアルキル化するメチルジアズニウムイオンに分解され、脳内で抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

本薬を有効成分とする注射剤（以下、本剤）は、頭蓋内圧上昇に伴う悪心・嘔吐によりカプセル剤を服用できない患者や嚥下が困難な患者のために、カプセル剤に代わる製剤として、2006 年より米国 Schering-Plough 社によって開発が進められた。米国において、悪性脳腫瘍患者を対象として本剤とカプセル剤との生物学的同等性 (BE) 試験 (P02467 試験) が 2006 年 9 月から実施され、カプセル剤 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時と本剤 $150\text{mg}/\text{m}^2$ を 1.5 時間かけて静脈内投与したときの BE が検証された。当該試験成績を基に 2008 年 1 月に EU 及び米国において本剤の承認申請が行われ、2009 年 8 月現在、EU 及び米国を含む海外 33 カ国で承認されている。

国内では、本剤の臨床試験は実施されていないが、今回、上記の海外臨床試験成績を基に新投与経路医薬品として承認申請がなされた。

2 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

2.1 原薬

本剤の有効成分であるテモゾロミドは、既承認のカプセル剤(テモダールカプセル 20mg、同 100mg) に使用されている原薬と同一である。

原薬の管理については、本剤が注射剤であることから、カプセル剤で承認されている規格及び試験方法に加えて微生物限度及びエンドトキシンが設定されている。

2.2 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、1 バイアルを 41mL の注射用水で調製する時、テモゾロミドの濃度が 2.5mg/mL となるよう処方設計された注射用凍結乾燥製剤であり、処方下表のとおりである。

本剤の処方*			
配合目的	規格	成分名	配合量
有効成分	別紙規格	テモゾロミド	104.5mg
■剤	日局	D-マンニトール	627■mg
■剤	日局	L-トレオニン	167■mg
		ポリソルベート 80	125■mg
■ ■剤	日局	クエン酸ナトリウム水和物	■mg
		塩酸	■mg
		計	■mg

*：注射用水 41mL で調製した時、調製液の濃度は 2.5mg/mL になる。

2) 開発の経緯

テモゾロミドは加水分解を受け易いことから、注射用水にて用時溶解する凍結乾燥製剤として開発された。添加剤には、■性を向上するために L-トレオニンが選択され、■本薬の■を維持するための■剤としてクエン酸ナトリウム水和物及び塩酸が選択された。

また、本剤は必要投与量が採取できるよう、1 バイアルにつき 41mL の注射用水で調製する設計とされており、本剤を 41mL の注射用水で調製した時、調製液の体積は ■mL、本薬の濃度は 2.5mg/mL となる。

3) 製造方法

本剤の製造工程は以下の 7 工程からなり、■工程、■工程、■工程、■工程が重要工程として位置付けられている。薬液調製工程から包装工程 1 までは ■(ドイツ) にて、包装工程 2 はシェリング・プラウ株式会社滋賀工場にて実施される。

薬液調製工程

薬液調製タンクに添加剤及び注射用水を加え、攪拌する。別の容器で、本薬を ■に加え攪拌し、溶解する。この薬液調製液を ■µm のフィルターを通し、保存タンクに移す。

無菌ろ過工程

■µm の無菌ろ過フィルターを介して、バルク溶液を無菌容器にろ過する。

無菌充てん工程

無菌ろ過した薬液調製液を洗浄・乾熱滅菌済みのガラスバイアルに充てんし、滅菌済みのゴム栓で半打栓する。充てんは無菌区域内に設置された充てんラインにて行う。

凍結乾燥工程

半打栓したガラスバイアルを凍結乾燥し、XXXXXXXXXX窒素で復圧し、全打栓を行う。

巻き締め工程及びバイアル表面洗浄

ガラスバイアルの巻き締めを行い、バイアル表面を水で洗浄後、乾燥する。

包装工程 1

ガラスバイアルをダンボールトレイに梱包し、二次包装を行う製造所に輸送する。

包装工程 2

バイアルにラベルを貼付し、紙箱で包装する。

4) 製剤の管理

規格及び試験方法として、含量、性状（外観、溶状、再調製液のXXXXXXXXXX（色相の測定法）、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）、pH、純度試験（分解生成物）、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性微粒子、無菌及び定量法が設定されている。このうち、pHは注射剤を規格管理する上で必須とされるものではないが、本薬が塩基性水溶液中で不安定であることから、規格として設定されている。また、注射剤の規格管理をする上で必要とされる不溶性異物については、性状（溶状）の規格を「本品に水41mLを加えて再調製するとき、液は澄明で、明らかに認められる不溶性異物を認めない。」と設定されており、当該設定内容が不溶性異物試験の第2法に相当することから、設定されていない。

5) 安定性

安定性試験は、実生産スケールで製造した3ロットで実施されている。

安定性試験の開始当初は、室温又はそれ以上の温度条件で、長期保存試験が実施されたが、XXXXカ月時点で微紅色への色調の変化を認めたことから、冷蔵条件（5℃）での長期保存試験が新たに実施された。なお、室温条件ではXXXXカ月時点で色調の変化が認められたことから、冷蔵条件では、XXXXカ月時点から試験を実施した。

安定性試験の概要

試験	保存条件			保存期間
	温度	湿度	保存形態	
長期保存試験	5℃	—	ガラス バイアル	XXXX 、36カ月
	25℃	60% RH		1、3、6、9、12、 18、24、36カ月
中間的試験	30℃	65% RH	ガラス バイアル	3、6、9、12、 18、24、36カ月
加速試験	40℃	75% RH		1、3、6カ月
光安定性試験	—	—		1.2×10 ⁹ lx・h 200W・h/m ²

長期保存試験（5℃）の結果、36カ月時点で外観についてはほとんど変化が認められず、その他の試験項目についても変化を認めなかった。

長期保存試験（25℃）と中間的試験の36カ月、及び加速試験の6カ月までの結果から、外観の色調の僅かな変化、再調製液のXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXの増加及びXXXXXXXXXX（不純物^{0*}）の僅かな増加が認められたが、その他の試験項目については変化を認めなかった。

光安定性試験の結果、いずれの試験項目においても変化を認めなかった。

以上の結果から、本剤を冷蔵保存した時、有効期間は36カ月と設定された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.3 標準品

テモゾロミド標準品は、既承認のカプセル剤で使用されているテモゾロミド標準品と同一である。

<機構における審査の概要>

重要プロセス・パラメータについて

現在、重要プロセス・パラメータの設定について、申請者に確認中である。

3 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

今回の承認申請において、新たな資料は提出されていない。

3.2 薬物動態に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の承認申請では、ラットを用いた静脈内反復投与試験が新たに提出された。

1) 分析法

ラットにおける血漿中本薬濃度は、LC-MS/MS法により検討された。

2) 吸収（反復投与：SN 350試験）

ラットに本薬25、100又は200mg/m²を1日1回5日間急速静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。投与初日のt_{1/2}、CL及びVd_{ss}は投与量にかかわらず一定であり、C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量に依存して増加した（下表）。投与5日目と投与初日の薬物動態（PK）パラメータに差異は認められず、反復投与による蓄積は認められなかった。

ラットに本薬を静脈内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/m ² /day)	投与日	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (mL/kg)
25	1	6.47	10.9	1.05	6.52	594
	5	5.91	9.14	1.06	7.75	710
100	1	23.3	41.7	1.07	6.80	627
	5	24.1	38.7	1.11	7.32	705
200	1	50.3	84.2	1.09	6.73	633
	5	48.8	75.5	1.19	7.50	770

3) 申請者による考察

カプセル剤の初回承認申請時に提出されたラット PK 試験（SN 384 試験）では、経口投与時のバイオアベイラビリティ（BA）はほぼ 100%であった（「テモダールカプセル 20mg、同 100mg 初回承認申請時資料概要」参照）。しかし、今般提出されたラット反復静脈内投与試験（SN 350 試験）における AUC_{0-t} は、同一用量を反復経口投与したとき（SN 092 試験及び SN 131 試験、「テモダールカプセル 20mg、同 100mg 初回承認申請時資料概要」参照）に比し高値を示した（下表）。SN 384 試験の結果と異なり、投与経路の違いによって AUC_{0-t} に当該差異が生じた原因は明確ではないものの、PK 評価期間及び当該期間中の採血時点数の違い（経口投与試験では投与後 3 又は 4 時間までの 3～5 時点、静脈内投与試験では投与後 8 時間までの 6 時点）や、経口投与試験での食餌摂取による消化管における本薬の安定性及び吸収性への影響等、様々な要因が複合的に関係した可能性があり、結果として経口投与試験では本薬の AUC が低く見積もられた可能性がある、と申請者は考察している。

ラットに本薬を静脈内又は経口投与（1クール）したときの曝露量

投与量 (mg/m ² /day)	投与経路	C _{max} (µg/mL) *1	AUC ₀₋₄ (µg·h/mL) *1	試験番号
25	静脈内	6.19	9.97 ^{*2}	SN-350
	経口	1.76	4.29 ^{*3}	SN-092 ^{*5}
100	静脈内	23.7	40.0 ^{*2}	SN-350
	経口	5.55	14.2 ^{*3}	SN-092 ^{*5}
200	静脈内	49.6	79.3 ^{*2}	SN-350
	経口	11.4	26.5 ^{*3}	SN-092 ^{*5}
		11.5	21.3 ^{*4}	SN-131 ^{*5}

*1：全投与日のデータを併合した値、*2：t=8h、*3：t=4h、*4：t=3h

*5：カプセル剤初回承認申請時提出資料

<機構における審査の概要>

申請者は、新たに提出されたラット反復静脈内投与試験（SN-350試験）のAUC₀₋₄が、同一用量をラットに反復経口投与した試験に比べて高値を示した点について、本薬の試験計画に起因した可能性があると考えしている（「3.2 <提出された資料の概略> 3）申請者による考察」の項参照）。

機構は、当該試験間のAUC₀₋₄の差異は、投与方法、摂餌条件、採血時点の違い等に起因したとの申請者の考察の裏付けとなる試験成績は得られておらず、推察に留まるものと考えるが、提出された反復静脈内投与試験の結果、静脈内投与時の本薬のPKパラメータ等の薬物動態特性に関する一定の評価はなされていると考える。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の承認申請では、ラット反復静脈内投与試験、局所刺激性試験及び *in vitro* 溶血性試験が新たに提出された。

1) マウス単回静脈内投与試験（P-5861 試験）

カプセル剤の初回承認申請時に提出された雄マウス単回静脈内投与試験（140mg/kg：515mg/m²相当）では、一般状態、体重及び剖検所見に本薬投与に関連する影響はみられていない。投与量は、20%ジメチルスルホキシド水溶液への本薬の溶解性から設定された。

2) ラット反復静脈内投与試験（SN-350 試験）

ラット（各群雌雄20匹）に生理食塩液、プラセボ、本薬4.25、17及び34mg/kg（それぞれ25、100及び200mg/m²相当）を反復静脈内投与した。投与スケジュールは臨床投与スケジュールと同じ間歇投与（1日1回5日間連続投与後、23日間休薬）とされ、投与量はカプセル剤の初回承認申請時に提出されたラット反復経口投与試験（SN-131試験、SN-092試験）を基に設定された。

本薬の影響による死亡動物はなく、200mg/m²で摂餌量減少、脱毛、骨髄細胞減少、大腸・小腸・リンパ節等のリンパ球減少等、100mg/m²以上で体重増加抑制、赤血球パラメータ・白血球数の減少、25mg/m²以上で胸腺重量減少、胸腺・脾臓のリンパ球減少、精巣上尿管腔残屑増加、精細管変性等がみられ、経口投与時と比較して新たな毒性所見はみられなかった。本試験の無毒性量は25mg/m²未満と推察された。また、トキシコキネティクスの検討において、投与5日目の200mg/m²群のAUC_{0-∞}（雄：75.8µg·h/mL、雌：75.1µg·h/mL）は、同一投与スケジュールの経口投与試験（SN-131試験）における200mg/m²投与時の値と比較して高く（雄で約5倍、雌で約3.6倍）、ヒトの最大投与量（200mg/m²）での推定曝露量の約2.3倍であった。

3) 局所刺激性試験

本薬 (2.5mg/mL、pH4 未満) の局所刺激性が評価された。対照には溶媒及び生理食塩液に加え、陽性対照としてセフォキシチン注射剤 (以下、セフォキシチン。200mg/mL) が用いられた。

(1) ラット注射部位疼痛試験 (SN 040 試験)

ラットの右後肢足底下組織に各被験物質を 0.1mL 単回投与した結果、セフォキシチンは投与後 9 分間の疼痛反応がみられたが、本薬は投与後 3 分間軽度の疼痛反応を示した。プラセボ群及び生理食塩液群では、明らかな疼痛反応はみられなかった。

(2) ラット皮下投与刺激性試験 (SN 041 試験)

ラットに各被験物質を 0.3mL 皮下投与した結果、刺激性の強さは、セフォキシチン>本薬>プラセボ>生理食塩液の順であった。

(3) ウサギ筋肉内投与刺激性試験 (SN 043 試験)

ウサギに各被験物質を筋肉内投与 (1mL) した結果、刺激性の強さは、セフォキシチン≒プラセボ≒本薬>生理食塩液の順であった。

(4) ウサギ静脈内投与刺激性試験 (SN 044 試験)

本試験ではウサギによる各被験物質の静脈内投与 (0.5ml) 群及び注射操作のみの偽処置群が設定された。試験の結果、本薬及び生理食塩液投与群において、注射部位に軽度の急性炎症及び出血がみられた。刺激性の強さは、本薬≒生理食塩液>偽処置>セフォキシチン≒プラセボの順であった。

4) ヒト血液を用いた *in vitro* 溶血性試験 (SN 322 試験)

本薬 0.313、1.25 及び 2.5mg/mL、プラセボ及び生理食塩液を用いて溶血性が検討された結果、溶血率は本薬では 0.54~0.92%、プラセボでは 0.51~0.65%であり、明らかな溶血作用はみられなかった。

<機構における審査の概要>

申請者は、ラット PK 試験 (SN 384 試験) における経口投与時の BA はほぼ 100%であり (「テモダールカプセル 20mg、同 100mg 初回承認申請時資料概要」参照)、ラット反復静脈内投与試験 (SN 350 試験) 及びカプセル剤の初回承認申請時に提出した毒性試験のデータに基づき、静脈内投与における毒性評価は可能と説明している。しかし、ラット反復静脈内投与試験 (SN 350 試験) では、同一投与スケジュールのラット経口投与試験 (SN 131 試験、SN 092 試験) に比べ AUC₀₋₄ が高値 (約 3.6~5 倍) を示した。この点について申請者は、ラット BA 試験とは摂餌条件等の試験計画の違いに起因して、静脈内投与試験に比べて経口投与試験では本薬の AUC が見かけ上低値を示した可能性があると考えしている (「3.2 <提出された資料の概略> 3) 申請者による考察」の項参照)。

機構は、経口投与での毒性試験結果に基づき、静脈内投与時の毒性評価を行うことの適否を判断する上で、採血時点等を改善した摂餌条件下でのラット経口投与試験を実施し、静脈内投与試験と経口投与試験における本薬の AUC が同等であることを確認する必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

ラット及びイヌを用いた PK 試験 (SN 384 試験、SN 385 試験) では、静脈内投与と経口投与を同一試験内で比較しており、経口投与時の BA がほぼ 100%であることが確認されている。また、①ラット静脈内投与試験において認められた所見は、経口投与試験での所見と同様であり、新たな毒性所見はみられていないこと、②カプセル剤申請時に提出された毒性試験結果から、本薬の毒性プロファイルは明らかにされていること、③ヒトの海外

BE 試験 (P02467 試験) で、静脈内投与時 (150mg/m²、1.5 時間) と経口投与時の C_{max} 及び AUC は同等であること (「4.1 <提出された資料の概略> 2) 海外第 I 相試験 (BE 試験)」の項参照) から、ラット反復静脈内投与試験及びカプセル剤申請時に提出された毒性試験結果により、ヒトの静脈内投与 (150mg/m²、1.5 時間) の毒性プロファイルを評価することは可能であり、新たな試験を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

ラットでの反復静脈内投与試験 (SN 350 試験) 及び経口投与試験 (SN 131 試験、SN 092 試験) における C_{max} 及び AUC_{0-t} の差異は、摂餌条件等の試験計画の違いに起因するとの申請者の考察は、その裏付けとなる試験成績が得られておらず、推察に留まるものとする。しかし、当該試験間における毒性所見の発現程度と重篤度についてはほぼ同様であること、ラット及びイヌを用いた PK 試験では経口投与と静脈内投与時の C_{max} 及び AUC は同等であることが示されていること、静脈内投与時に経口投与時と比べ新たな毒性が発現していないことを鑑み、追加試験の実施は不要と判断し、回答を了承した。

4 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 海外第 I 相試験 (BA 試験) (試験番号 P02466、実施期間：2004年12月～2005年8月)

成人の原発性中枢神経系悪性腫瘍患者13例を対象に、下表のように、1日1回5日間、カプセル剤を経口投与又は本剤を1時間持続静注し、投与3日目及び4日目における経口投与時の BA が検討された。なお、海外では、本薬の用量は治療歴の有無等により150又は200mg/m² と異なるが、多くの場合200mg/m² が選択されるため、投与1、2及び5日目の用量は200mg/m² とされた。一方、本剤の使用経験は非常に限られていることから、安全性を考慮し、BA 評価期間 (投与3及び4日目) の用量は150mg/m² とされた。

本薬の投与スケジュール

群	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
A 群	カプセル剤 200mg/m ²	カプセル剤 200mg/m ²	カプセル剤 150mg/m ²	本剤 (1 時間持続静注) 150mg/m ²	カプセル剤 200mg/m ²
B 群	カプセル剤 200mg/m ²	カプセル剤 200mg/m ²	本剤 (1 時間持続静注) 150mg/m ²	カプセル剤 150mg/m ²	カプセル剤 200mg/m ²
BA の評価					

本薬及び代謝物 MTIC の血漿中濃度推移及び C_{max} を除く PK パラメータは、本剤とカプセル剤とでほぼ同様であった (下表)。C_{max} については、本薬及び MTIC とともに本剤においてやや高値を示した。

本薬及び MTIC の PK パラメータ

測定対象 (n)	投与製剤	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬 (13)	本剤	7.31±1.41	1.06±0.11	20.5±3.09	21.9±3.56 ^{*1}	1.76±0.15 ^{*1}
	カプセル剤	6.43±1.62	1.00±0.53	19.6±2.33	21.0±2.49 ^{*1}	1.85±0.17 ^{*1}
MTIC (12)	本剤	218±47.9 ^{*2}	1.12±0.18	582±100 ^{*3}	630±99.3 ^{*3*4}	1.73±0.28 ^{*4}
	カプセル剤	184±45.3 ^{*2}	1.01±0.41	564±81.9 ^{*3}	595±89.3 ^{*3*4}	1.72±0.20 ^{*4}

平均値±標準偏差、*1：n=12、*2：ng/mL、*3：ng·h/mL、*4：n=10

本薬及び MTIC の C_{max} 及び AUC を指標とした BE の評価は下表のとおりであった。AUC について、本薬及び MTIC の点推定値 (本剤/カプセル剤) の 90% 信頼区間 (CI) はいずれも BE の基準 (80~125%) の範囲内であったが、C_{max} については、本薬及び MTIC の点推定値の 90% CI はいずれも BE の基準上限を超えていた。

本薬を静脈内又は経口投与したときの本薬及びMTICのBAの比較

測定対象 (n)	パラメータ	投与経路		被験者内 CV (%)	点推定値 (%) [本剤/カプセル剤]	90% CI
		静脈内 ^{*1}	経口 ^{*1}			
本薬 (13)	AUC (µg·h/mL)	21.5	20.7	10	104	97-112
	C _{max} (µg/mL)	7.1	6.2	20	114	100-131
MTIC (12) ^{*2}	AUC (ng·h/mL)	607	580	8	104	99-111
	C _{max} (ng/mL)	214	179	18	119	105-136

*1: 幾何最小二乗平均、*2: 血漿検体を適切に回収できなかった1例を除く。

2) 海外第 I 相試験 (BE 試験) (試験番号 P02467、実施期間: 2006年9月~2007年10月)

成人の原発性中枢神経系悪性腫瘍患者22例を対象に、下表のように、1日1回5日間、カプセル剤を経口投与又は本剤を1.5時間持続静注し、投与3日目及び4日目に両剤のBEが検討された。

本薬の投与スケジュール

群	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
A 群	カプセル剤 200mg/m ²	カプセル剤 200mg/m ²	本剤 (1.5 時間持続静注) 150mg/m ²	カプセル剤 150mg/m ²	カプセル剤 200mg/m ²
B 群	カプセル剤 200mg/m ²	カプセル剤 200mg/m ²	カプセル剤 150mg/m ²	本剤 (1.5 時間持続静注) 150mg/m ²	カプセル剤 200mg/m ²
BE の評価					

カプセル剤の第 III 相試験 (I-018 試験) 及び海外 BA 試験 (P02466 試験) に基づく経口投与時及び静脈内投与時の PPK モデルを用いて、本薬及び MTIC の C_{max} 及び AUC の母平均の比の 90%CI が 80~125% の範囲内となる試験条件が模索された結果、本薬の経口投与時の BA を 100% と想定した場合に、本剤の静注時間は 1.5 時間が最適であり、必要症例数は約 20 人と推定された。

全 22 例のうち、①4 日目投与前に血漿中本薬及び MTIC 濃度が高値を示した症例、②本剤投与時に 1.5 時間±10%以内に投与完了ができなかった症例、③投与 4 日目のすべての検体で MTIC 濃度が定量下限以下であった症例を除く 19 例が PK 解析対象とされた。

本薬及び MTIC の C_{max} 及び AUC (AUC₀₋₄ 及び AUC_{0-∞}) を指標とした BE の評価に関する解析結果は下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC の点推定値の 90%CI はいずれも BE の基準 (80~125%) の範囲内であった。なお、PK 解析対象から除外された 3 例のうちの 2 例 (上記①及び②) を解析対象に含めた ITT 集団での解析でも、BE の基準は満たされていた。

本薬を静脈内又は経口投与したときの本薬及びMTICのBEの検討

測定対象	パラメータ	投与経路		被験者内 CV (%)	点推定値 (%) ^{*2} [本剤/カプセル剤]	90% CI ^{*2}
		静脈内 ^{*1}	経口 ^{*1}			
本薬	C _{max} (µg/mL)	7.29	7.54	10	97	91-102
	AUC ₀₋₄ (µg·h/mL)	23.1	21.8	5	106	103-109
	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	24.6	23.4	5	105	102-108
MTIC	C _{max} (ng/mL)	276	282	13	98	91-105
	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	837	815	9	103	98-108
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	891	864	8	103	98-108

n=19、*1: 幾何最小二乗平均、*2: 薬剤 (投与経路)、順序 (群)、被験者及び時期による影響を抽出する ANOVA モデルを用いて、対数変換したデータに基づき算出された。

以上より、本剤の 1.5 時間静脈内投与とカプセル剤の経口投与は、生物学的に同等であることが検証された。なお、本試験では BE の検討用量を 150mg/m² に限定したが、本薬は 1,000mg/m² まで線形性を有することから、今回の海外 BE 試験 (P02467 試験) の結果は申請用量である 75mg/m² 及び 200mg/m² においても外挿可能と考えられる、と申請者は説明している。

3) 申請者による考察

外国人を対象とした海外BE試験の評価について

今般の承認申請において、海外BE試験（P02467試験）成績を利用可能と考えた理由について、申請者は以下のように説明している。

本薬及びMTICのPKにおける日本人と外国人との比較は、カプセル剤の国内外の試験成績に基づき検討されている（「テモダールカプセル20mg、同100mg 初回承認申請時資料概要」参照）。その結果、本薬を同一用法・用量で投与した場合には、BA及びPKプロファイルについて、日本人と外国人で明確な相違はないものと考えられた。また、本薬は、①経口投与時のBAがほぼ100%であること、②申請用量を含む用量範囲でPKの線形性が認められること、③胃内pH等の生理的要因によってBAの量に明確な変化が認められないこと、④本薬から活性本体への変換はすべて非酵素的な化学分解反応であること等のPKの特徴を有しており、また、本薬は体表面積で用量調整されることも考え併せると、本薬のPKは人種差等の生物学的要因によって影響を受け難いと考えられた。以上から、今般の承認申請において、海外BE試験（P02467試験）成績を利用可能と判断した。

<機構における審査の概要>

機構は、海外BE試験（P02467試験）において、本剤1.5時間静脈内投与とカプセル剤経口投与とのBEは示されていると考える。また、今般の承認申請において当該試験成績を利用可能とする申請者の考察を受け入れることは可能と考える。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

PK 及び安全性に関する評価資料として、海外試験が2試験提出された。

臨床試験一覧

試験番号	対象	投与例数	用法・用量	主な評価項目
P02466 試験	中枢神経系 悪性腫瘍患者	13 例	全被験者：1、2 及び 5 日目にカプセル剤 200mg/m ² /日を po A 群：3 日目にカプセル剤 150mg/m ² を po、 4 日目に本剤 150mg/m ² を 1 時間かけて iv B 群：3 日目に本剤 150mg/m ² を 1 時間かけて iv、 4 日目にカプセル剤 150mg/m ² を po	PK 安全性
P02467 試験		22 例	全被験者：1、2 及び 5 日目にカプセル剤 200mg/m ² /日を po A 群：3 日目に本剤 150mg/m ² を 1.5 時間かけて iv、 4 日目にカプセル剤 150mg/m ² を po B 群：3 日目にカプセル剤 150mg/m ² を po、 4 日目に本剤 150mg/m ² を 1.5 時間かけて iv	PK 安全性

po：経口投与、iv：静脈内投与

各試験の概要は下記のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた主な有害事象は「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「4.1 生物薬剤学に関する資料」の項に記載した。

1) 海外第 I 相試験（BA 試験）（試験番号 P02466、公表論文：記載なし、実施期間：2004 年 12 月～2005 年 8 月）

中枢神経系悪性腫瘍患者（目標症例数：12 例）を対象に、カプセル剤の BA を検討する非盲検無作為化試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、1、2 及び 5 日目には、いずれの被験者もカプセル剤 200mg/m²を 1 日 1 回

経口投与し、3 及び 4 日目については、A 群はそれぞれカプセル剤 150mg/m²を経口投与及び本剤 150mg/m²を静脈内投与し、B 群はそれぞれ本剤 150mg/m²を静脈内投与及びカプセル剤 150mg/m²を経口投与することとされた。本剤の投与時間は 1 時間とされた。

登録された 13 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中（投与開始後 28 日間）及び投与終了後 30 日以内に死亡は認められなかった。

2) 海外第 I 相試験 (BE 試験) (試験番号 P02467、公表論文：記載なし、実施期間：2006 年 9 月～2007 年 10 月)

中枢神経系悪性腫瘍患者（目標症例数：約 20 例）を対象に、本剤とカプセル剤の BE を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、P02466 試験と同様に設定されたが、本剤の投与時間は 1.5 時間とされた。

登録された 22 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中（投与開始後 28 日間）及び投与終了後 30 日以内に死亡は認められなかった。

<機構における審査の概略>

1) 審査の方針について

今般の承認申請では、申請効能・効果である「悪性神経膠腫」に対する本剤の有効性及び安全性の検討を主な目的とした臨床試験成績は提出されていない。

申請者は、本剤について有効性及び安全性を指標とした臨床試験を実施しなくとも、本剤とカプセル剤の海外 BE 試験 (P02467 試験) を実施することで両製剤の治療学的な同等性を評価し得ると考えた理由について、以下のように説明している。

両製剤の有効成分は同一であることから、本薬の有効性及び安全性は各製剤の PK プロファイル及び全身曝露の程度に依存すると考えられる。経口投与時の本薬の絶対 BA はほぼ 100%であり、また 1,000mg/m²までの範囲で線形性が確認されていることから、経口投与時の本薬の BA の量については、静脈内投与時と差異はほとんどないと考えられる。したがって、本薬の BA の速度が両製剤で同じであれば、両製剤の有効性及び安全性上の差異はないと考え、また、本薬及び代謝物 MTIC をともに分析対象とすることで、投与経路の違いに由来する代謝の相違がないことを確認できると考えた。

機構は、本剤 1.5 時間点滴静注時の PK パラメータは既承認のカプセル剤投与時と同等であると判断しており（「4.1 <機構における審査の概要>」の項参照）、本剤の有効性及び安全性の評価において、既承認のカプセル剤の有効性及び安全性データを利用することは可能と判断した。また、投与経路の違いに基づく安全性の差異を評価することとした。

なお、本報告書では、カプセル剤の審査報告書（平成 18 年 4 月 6 日付 テモダールカプセル 20mg、同 100mg 審査報告書）と同様、「悪性神経膠腫」を「high grade glioma (grade III、IV)」である、退形成性星細胞腫、膠芽腫、退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫、退形成性上衣腫、大脳膠腫症及び退形成性神経節膠腫を示す用語として用いる。

2) 安全性について

(1) 投与経路別の安全性について

機構は、カプセル剤と本剤の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外第 I 相試験 (P02466 試験、P02467 試験) の統合データでは、注射及び注入に関連した有害事象は静脈内投与時のみ発現し、注射及び注入に関連していない有害事象は、経口

投与と静脈内投与で臨床的に意味のある差を示さなかった（下表）。

投与 3 日目及び 4 日目における投与経路別の有害事象（P02466 試験及び P02467 試験）

有害事象	症例数 (%) (n = 35)	
	経口投与時	静脈内投与時
注射及び注入に関連していない有害事象	12 (34)	12 (34)
頭痛	3 (9)	5 (14)
悪心	2 (6)	2 (6)
浮動性めまい	2 (6)	1 (3)
嘔吐	1 (3)	2 (6)
低血圧	2 (6)	0
腹痛	1 (3)	0
灼熱感	0	1 (3)
便秘	0	1 (3)
うつ病	0	1 (3)
消化不良	1 (3)	0
鼻出血	0	1 (3)
熱感	0	1 (3)
潮紅	0	1 (3)
四肢痛	1 (3)	0
口の錯感覚	0	1 (3)
前立腺症	1 (3)	0
そう痒症	0	1 (3)
歯痛	0	1 (3)
血管穿刺部位反応	1 (3) *	0
注射及び注入に関連した有害事象	0	12 (34)
注射部位刺激感	0	4 (11)
注入部位疼痛	0	3 (9)
注射部位紅斑	0	2 (6)
注射部位疼痛	0	2 (6)
注射部位熱感	0	2 (6)
注入部位腫脹	0	1 (3)

*：薬物濃度測定用の採血に起因した事象であり、器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」に分類された。

機構は、提示された臨床試験における検討症例数が少なく、情報は極めて限定的であるものの、注射及び注入部位反応を除き、投与経路の違いによる安全性の著しい差異は認められていないと考える。

(2) 注射部位の有害事象について

注射部位の有害事象は、P02466 試験では 3/13 例 (23.1%) に 4 件（注射部位刺激感 2 件、注射部位紅斑、注射部位疼痛各 1 件）、P02467 試験では 10/22 例 (45.4%) に 11 件（注入部位疼痛 3 件、注射部位刺激感、注射部位熱感各 2 件、注射部位疼痛、そう痒症、注入部位腫脹、注射部位紅斑各 1 件）報告され、注射部位紅斑を除いて本剤との因果関係は否定されなかった。本剤の静脈内投与に伴う疼痛は忍容可能であり、触知可能な静脈索及び静脈血栓症は報告されなかった。

機構は、本剤の血管外漏出時の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

非臨床試験の結果、本剤の局所刺激性は軽度であることが示唆されている（「3.3 < 提出された資料の概略 > 3) 局所刺激性試験」の項参照）。一方、臨床試験においては、P02467 試験の 1 例に血管外漏出が認められ、当該症例では、本剤投与開始後 6 分未満の持続する刺痛感及び灼熱感が発現したが、氷冷の処置のみで改善し、投与部位を変更した際の投与

では、投与 1、2、4 及び 6 時間後に注射部位の圧痛、紅斑、腫脹、硬結及び触知可能な静脈索はいずれも認められなかった。

機構は、提出された資料では重篤な注射部位の有害事象は認められておらず、適切な投与方法で使用される場合には、本剤投与時の注射部位の有害事象は忍容可能と判断した。

(3) ニューモシスティス肺炎について

機構は、カプセル剤の承認審査において、製造販売後にはニューモシスティス肺炎（以下、PCP）の発現状況を調査する必要があると判断した（平成 18 年 4 月 6 日付審査報告書 テモダールカプセル 20mg、同 100mg」参照）。

機構は、カプセル剤の製造販売後の自発報告における PCP の最新の発現状況を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

平成 21 年 7 月 12 日までに、自発報告（文献学会情報を含む）として集積した PCP は 5 例 5 件であった。このうち、放射線療法併用患者、PCP 予防措置が講じられていない患者、ステロイド併用患者はそれぞれ 4 例であった。現時点で得られている自発報告の結果は、PCP 発現の増加傾向を示すものではないと考えている。

機構は、本薬投与後の PCP の発現は、ステロイドの併用等による影響も考えられるものの、本薬投与開始後 6 日目に発現した例も認められること、及び PCP 予防薬投与例においても発現が認められていることから、カプセル剤と同様、本剤の使用においては、引き続き情報提供用資材等を用いて予防を含めた十分な注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。

(4) 二次性発がんについて

機構は、カプセル剤の承認審査において、二次性発がんについては十分な検討が必要であると判断した（「平成 18 年 4 月 6 日付審査報告書 テモダールカプセル 20mg、同 100mg」参照）。

機構は、カプセル剤の最新の製造販売後の自発報告における二次性発がんの最新の発現状況を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

平成 21 年 7 月 12 日までに、自発報告（文献学会情報を含む）として集積した悪性新生物は 4 例 4 件（急性リンパ性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃癌、膀胱癌）であった。現時点で得られている自発報告の結果は、本薬の安全性プロファイルの認識を変えるものではなく、今後も二次性発がんに関心が必要と考えている。

機構は、二次性発がんについては、カプセル剤に加え、本剤投与例も含めて今後も引き続き情報収集し、定期的な検討及び検討結果に基づく適切な対応が必要と考える。

3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤と既承認のカプセル剤との使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤は、頭蓋内圧上昇に伴う悪心・嘔吐がある患者、脳幹部分の腫瘍による嚥下障害の認められる患者等のカプセル剤の経口投与が困難な患者に対する治療選択肢として有用と考える。

カプセル剤と本剤は投与経路が異なるものの、本薬の血中濃度推移は同様であることから、両剤は必要に応じて切り替えて使用されると考える。なお、カプセル剤投与 1 時間後には C_{max} に到達して速やかに吸収されるため、カプセル剤投与後に嘔吐が発現した場合には、同日中に本剤の投与は行うべきではない旨を、情報提供用資材を用いて注意喚起する予定である。

機構は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように考える。

本剤は、経口投与が困難な患者に対するカプセル剤の代替製剤として開発され、カプセ

ル剤とのBEが確認されていること、及び悪性神経膠腫治療における本剤の臨床的位置付けはカプセル剤と同一であることから、効能・効果はカプセル剤の承認内容と同一の「悪性神経膠腫」と設定することが適切であると判断した。また、本剤とカプセル剤の使い分けについては、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師が、患者の状態等を考慮して選択することで差し支えないと判断した。なお、カプセル剤の承認申請時に提出された比較臨床試験の対象は膠芽腫が主であったことから、膠芽腫以外の悪性神経膠腫に対する有用性については、カプセル剤に加えて本剤使用例についても引き続き調査を継続し、結果が得られ次第、速やかに臨床現場に情報提供する必要があると考える。

4) 用法・用量について

機構は、本剤 1.5 時間点滴静注は同一用量にて既承認のカプセル剤とのBEが示されているため、本剤の用法・用量は、カプセル剤の承認内容を踏まえ、以下のように設定することが適切であると判断した。

下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。

1. 初発の場合：

放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 42 日間投与し、4 週間休薬する。

その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

2. 再発の場合：

通常、成人ではテモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように説明している。

カプセル剤の特定使用成績調査の登録症例以外で、本剤を使用する患者に対しては、特定使用成績調査として、カプセル剤の全例調査を契約している全施設（507 施設）において本剤が使用される全患者を対象に、カプセル剤の特定使用成績調査の重点調査項目（①骨髄抑制、②骨髄抑制に付随する日和見感染症（PCP 等）、③再生不良性貧血、④肝機能障害（GOT、GPT）、⑤二次性悪性腫瘍の有無）に「注射部位の局所反応」を加えた、中央登録方式の調査を実施する。一方、カプセル剤の特定使用成績調査の登録症例で、カプセル剤から本剤に切り替えられた患者については、カプセル剤の特定使用成績調査において引き続き調査するが、当該患者は本剤の特定使用成績調査の症例としても含めることとする。

本剤はカプセル剤の代替製剤であることから、治療継続中にカプセル剤から変更され、本剤が長期間投与されることは極めて少ないと考え、観察期間は本剤投与後 1 年間とした。また、本剤により治療が開始される患者は年間約 180 例、カプセル剤使用例で本剤への切替えが実施される患者は約 20%存在すると推察されること、及びカプセル剤と本剤で差異が認められる有害事象である注射部位反応の海外臨床試験における発現率は 23～45%であったことを考慮し、目標症例数は登録期間 2 年間又は 300 例のいずれかを満たすまでの症例数とした。

機構は、本剤の日本人患者での試験成績は得られていないこと、カプセル剤についても製造販売後調査は実施中であることから、日本人患者における本剤の製造販売後の情報の収集及び提供は必要と考える。本剤 1.5 時間点滴静注はカプセル剤とのBEが示されていること、及び安全性について、注射及び注入部位反応を除き、投与経路の違いによる著しい

差異は認められていないことから、提示された重点調査項目を設定することで差し支えないと考える。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された臨床試験における主な有害事象は、以下のとおりであった。

1) 海外第 I 相試験 (P02466 試験)

本薬が投与された 13 例が安全性解析対象集団とされ、8 例 (62%) に有害事象が認められた。2 例以上に認められた有害事象は以下のとおりであった。

2 例以上に認められた有害事象 (P02466 試験)

有害事象	症例数 (%) (n=13)	
	全Grade	Grade 3以上
有害事象を報告した被験者	8 (62)	1 (8)
頭痛	5 (38)	0
悪心	4 (31)	1 (8)
嘔吐	2 (15)	1 (8)
ALT増加	2 (15)	0
低血圧	2 (15)	0
注射部位刺激感	2 (15)	0

重篤な有害事象は 2/13 例 (15%) に 2 件認められ、内訳は痙攣が 2 例 (15%) であった。いずれも、本薬との因果関係が否定された。

本薬の中止に至った有害事象及び本薬の休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

2) 海外第 I 相試験 (P02467 試験)

本薬が投与された 22 例全例が安全性解析対象集団とされ、全 22 例に有害事象が認められた。2 例以上に認められた有害事象は以下のとおりであった。

2 例以上に認められた有害事象 (P02467 試験)

有害事象	症例数 (%) (n=22)	
	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象を報告した被験者	22 (100)	4 (18)
頭痛	9 (41)	2 (9)
悪心	9 (41)	0
便秘	6 (27)	0
貧血	5 (23)	0
嘔吐	5 (23)	0
浮動性めまい	4 (18)	0
白血球減少症	4 (18)	2 (9)
好中球減少症	3 (14)	2 (9)
血小板減少症	3 (14)	2 (9)
注入部位疼痛	3 (14)	0
痙攣	2 (9)	1 (5)
血腫	2 (9)	0
点状出血	2 (9)	0
注射部位刺激感	2 (9)	0
注射部位熱感	2 (9)	0

重篤な有害事象は 1/22 例 (5%) に 2 件認められ、内訳は水頭症が 1 例 (5%)、虫垂炎が 1 例 (5%) であった。いずれも、本薬との因果関係が否定された。

本薬の中止に至った有害事象及び本薬の休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

本薬の静脈内投与を中断した有害事象は、1例（5%）に認められ、注入部位疼痛により投与を中断したが、投与を再開し完了した。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

適合性書面調査結果及びGCP実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された結果、海外で実施された臨床試験を含め、問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 生物学的同等性について
- ・ 有効性及び安全性について
- ・ 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 21 年 10 月 2 日作成

I. 申請品目

〔販売名〕 テモダール点滴静注用 100mg
〔一般名〕 テモゾロミド
〔申請者〕 シェリング・プラウ株式会社
〔申請年月日〕 平成 20 年 5 月 30 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」4（2）を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 生物学的同等性について

機構は、海外第 I 相試験（P02467 試験）の結果、本剤 1.5 時間静脈内投与と、同一有効成分を含有する既承認のカプセル剤経口投与との生物学的同等性（BE）は示されたものと判断した。また、申請者の挙げた本薬の薬物動態特性等（「審査報告（1）4.1.3 申請者による考察」の項参照）を踏まえると、本薬ではカプセル剤と注射剤の PK の関係は人種差等の生物学的要因によって影響を受け難いと考えられ、今般の承認申請において当該海外試験成績を利用することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤の臨床開発においては、本薬の有効性と安全性が各製剤の PK プロファイル及び全身曝露量に依存するとの観点から、カプセル剤との BE 試験のみが実施されている。本薬の薬物動態特性から、海外 P02467 試験成績の利用は可能とする機構の判断は十分理解できる。
- ・ カプセル剤承認時には、日本人の PK の検討症例は 150mg/m² で 6 例、200mg/m² で 3 例の計 9 例のみであり、日本人と外国人における本薬の PK の類似性を厳密に評価することは困難と判断されたことを踏まえると（「平成 18 年 4 月 6 日付審査報告書 テモダールカプセル 20mg、同 100mg」参照）、外国人との PK の類似性を評価できるように日本人での PK データを今後も蓄積していくことが望ましい。

上記の専門協議での議論を踏まえ、機構は、本薬の PK について、海外臨床試験成績との類似性を評価可能となるように日本人でのデータを収集するよう求め、申請者は以下のよう回答した。

日本人における本剤の PK 試験は、日本人脳腫瘍患者への本剤の適用上必ずしも必要なデータとは考えられないことから、脳腫瘍患者を対象として新たに実施しない。ただし、今後、他癌腫を対象とした臨床開発が国内で実施される場合には、日本人患者における本薬の PK データを収集する計画とする。

機構は、以下のように考える。

本薬の特異的な薬物動態学的性質（「審査報告（1）4.1.3 申請者による考察」の項参照）を踏まえると、本薬及び代謝物 MTIC の PK は民族的要因の影響を受け難いと考えられることから、現時点で、日本人脳腫瘍患者における本剤の PK データを収集するための臨床試験

の実施は必須ではないと考える。ただし、今後、他癌腫を含めた臨床開発が国内で実施される場合には、日本人患者において PK を検討するとともに、公表論文等を含めた本薬の PK に関係する情報収集を継続し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供すべきと考える。

2) 有効性及び安全性について

今般の承認申請では、申請効能・効果である「悪性神経膠腫」に対する本剤の有効性及び安全性の検討を主な目的とした臨床試験成績は提出されていない。

機構は、本剤 1.5 時間点滴静注時の PK パラメータは既承認のカプセル剤投与時と同等であると判断し（「審査報告（1）4.3 <機構における審査の概略> 1）審査の方針について」の項参照）、本剤の有効性及び安全性の評価において、既承認のカプセル剤の有効性及び安全性データを利用することは可能と判断した。

また、投与経路の違いに基づく安全性の差異を評価した結果、現時点では、本剤で得られている情報は限定的であるものの、適切な投与方法で使用される場合には、本剤投与時の注射及び注入部位反応は忍容可能であり、当該有害事象を除き、投与経路の違いによる安全性の著しい差異は認められていないと判断した。

なお、カプセル剤と同様、本剤の使用においては、ニューモシスティス肺炎については、引き続き情報提供用資材等を用いて、予防を含めた十分な注意喚起及び情報提供を行う必要があり、また二次性発がんについては、既承認のカプセル剤使用例に加え、本剤投与例も含めて今後も引き続き情報収集し、定期的な検討及び検討結果に基づく適切な対応が必要と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤の臨床での投与対象は、カプセル剤の臨床試験の対象とは異なり、嚥下困難を伴う脳幹部グリオーマや脳圧亢進による嘔吐、意識障害による嚥下障害を認める患者が中心と考えられるため、有害事象がより重篤となることが懸念される。したがって、血液毒性、PS 等により、本剤の投与対象をある程度限定する方がよい。
- ・ 国内医療現場では、抗悪性腫瘍剤の調製にあたってクローズドシステムが必ず使用できるとは限らないため、発がん性の考えられる本剤の調製を行う医療従事者に対して、本剤調製時の曝露に関する明確な注意喚起が必要である。

上記の専門協議での議論を踏まえ、機構は以下の検討を行った。

機構は、想定される本剤の投与対象の特性を考慮し、カプセル剤と異なる新たな注意喚起の必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

海外の市販後安全性情報では本剤投与時の安全性について特別な傾向は示されていない。しかしながら、本剤投与時の有害事象が PS の状況によってより重篤となり、忍容性が低下する可能性は否定できないことから、情報提供用資材において、臨床試験の対象は PS 2 以下であり PS 3 以上の患者に本剤を投与する場合は十分な注意が必要である旨を記載し、注意喚起する予定である。

機構は、回答を了承した。

また、機構は、本剤の調製時の医療従事者への曝露に関する注意喚起の方策を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

クローズドシステムを有さない施設では、本剤は他の抗悪性腫瘍剤と同様に、「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針」に従って調製されると考えられる。調製者の安全確保の一般的な方策に関しては、情報提供用資材にて注意喚起する予定である。

機構は、本剤の使用される国内医療現場の状況を考慮し、本剤の調製を行う医療従事者に

対して、資材等を用いた十分な注意喚起がなされるよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。

また、機構は、カプセル剤で実施されている、ニューモシスティス肺炎や二次性発がん等の注意喚起については、本剤においても同様に資材等を用いて適切に情報提供をするよう指示し、申請者は了承した。

3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、①本剤は、経口投与が困難な患者に対するカプセル剤の代替製剤として開発され、カプセル剤とのBEが確認されていること、②悪性神経膠腫治療における本剤の臨床的位置付けはカプセル剤と同一であることから、効能・効果はカプセル剤の承認内容と同一の「悪性神経膠腫」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 経口摂取に問題のある患者では、やむを得ず、胃管を介したカプセル剤投与等が行われることも想定されるが、本剤ではこうした患者に対しても安全に治療できる可能性がある点で臨床的意義が期待される。

4) 用法・用量について

機構は、本剤 1.5 時間点滴静注は同一用量にて既承認のカプセル剤経口投与とのBEが示されているため、本剤の用法・用量は、カプセル剤の承認内容を踏まえて設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持され、機構は、本剤の用法・用量を以下のように設定するよう指示し、申請者は了解した。

下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。

1. 初発の場合：

放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 42 日間投与し、4 週間休薬する。

その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

2. 再発の場合：

通常、成人ではテモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

また、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、投与開始基準、用量調節基準等、カプセル剤における設定と同様の内容を設定するよう指示し、申請者は了解した。

加えて、専門協議において、カプセル剤を嚥下困難な患者として小児が想定されるが、海外第 I 相試験（I93-125 試験）の結果、カプセル剤 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 経口投与時の本薬の AUC は成人に比べて小児で約 1.4 倍に高値を示した（「テモダールカプセル 20mg、同 100mg 初回承認申請時資料概要」参照）ことから、本剤についても小児での PK に関する情報収集が必要と考える、との意見が出された。

申請者は、小児悪性神経膠腫を対象とした臨床開発について、カプセル剤では海外で 2 試

験実施されたが、現時点では国内で小児を対象とした本剤及びカプセル剤の開発予定はないと説明している。

機構は、本剤及びカプセル剤の小児患者でのPKについて、公表論文等を含めた情報収集を引き続き行うよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。

5) 製造販売後の検討事項について

カプセル剤では、特定使用成績調査として使用全例を調査対象とする全例調査が実施中である。

申請者は、本剤の承認取得後には、以下のような調査を計画している。

カプセル剤の特定使用成績調査の登録症例以外で本剤を使用する患者について、カプセル剤の全例調査を契約している全施設（507施設）で本剤が使用される全患者を対象に、特定使用成績調査（目標症例数：登録期間2年間又は300例のいずれかを満たすまでの症例数、観察期間：1年間）を実施する旨を説明している。重点調査項目については、カプセル剤の全例調査の重点調査項目（①骨髄抑制、②骨髄抑制に付随する日和見感染症（PCP等）、③再生不良性貧血、④肝機能障害（GOT、GPT）、⑤二次性悪性腫瘍の有無）に「注射部位の局所反応」を加えた内容が設定されている。

一方、カプセル剤の特定使用成績調査の登録症例で、カプセル剤から本剤に切り替えられた患者については、カプセル剤の全例調査において引き続き調査し、当該患者は本剤の特定使用成績調査の症例としても含める計画とされている。

機構は、カプセル剤について製造販売後調査が実施中であることから、カプセル剤と同様、本剤の製造販売後の情報の収集及び医療現場への提供が必要と判断した。また、本剤1.5時間点滴静注はカプセル剤とのBEが示されていること、及び安全性について、注射部位の有害事象を除き、投与経路の違いによる著しい差異は認められていないと判断したことから、提示された重点調査項目を設定することで差し支えないと考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 現時点では、カプセル剤投与中に病勢進行（PD：Progression disease）した患者に対する有効な治療法はないこと、及びカプセル剤の投与中止に伴い病勢の進行がより早まる症例も認められることから、病状の悪化によりPSが低下し、カプセル剤が内服困難となるまでカプセル剤の投与が継続される場合がある。このような、通常、化学療法の適応とならないPS不良の患者に対して、PD後も本剤が漫然と投与されないように注意喚起する必要がある。
- ・ 製造販売後調査でのカプセル剤から本剤への切替え例については、適性使用の観点から、切替え理由、切替え前後の病勢に関する情報収集が必要である。

機構は、専門協議での議論を踏まえて、以下のように考える。

①本剤はカプセル剤の代替となる製剤であり、カプセル剤の全例調査が終了していないため、カプセル剤と同様に、本剤の製造販売開始後の一定期間は本剤を使用した全例を対象に使用成績調査を実施すること、②特定使用成績調査では、提示された重点調査項目に加え、カプセル剤から本剤、又は本剤からカプセル剤への切替え症例における切替え理由及び切替え前後の病勢に関する情報収集を行うこと、③本剤が漫然と投与されることがないように、本剤の適正使用のための資材等を用いた適切な情報提供及び注意喚起を行うことを指示し、申請者は対応する旨を回答した。

6) その他

審査報告（1）作成時点で申請者に確認中であった事項等について以下に記載する。

(1) 重要プロセス・パラメータについて

申請者は、本剤の開発過程において、通常の実験範囲である管理幅を超える振れ幅で検討したプロセス・キャラクターゼーション試験（以下、PC 試験）結果を基に、本剤の製造工程には重要プロセス・パラメータ（以下、CPP）はないと判断している。

この点について機構は、申請者の管理能力にかかわらず、品質を担保する上で重要なプロセス・パラメータとして CPP を特定する必要があると考え、申請者に再考することを求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

CPP の概念については機構からの指摘の考え方もあることから、CPP はないという判断を下す代わりに、PC 試験で検討した範囲内であれば、いずれのプロセス・パラメータも製剤品質に影響を及ぼさないことが確認された、と申請資料中の記載を修正する。

機構は、CPP に対する考え方については今後も議論が必要と考えるものの、PC 試験結果から、本剤の品質は適切に管理されていることを確認した。

(2) ラット静脈内投与による不純物毒性試験（08429 試験）

ラットに本薬の 不純物A* 及び 不純物B* を添加した薬剤（それぞれ 0.5% 及び 0.9% 含有）を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与する不純物毒性試験成績が、審査報告（1）作成以降に提出された。当該試験の結果、不純物の添加に起因すると考えられる毒性プロファイルの発現及び変化は認められなかった、と申請者は説明している。

機構は、当該試験結果について確認し、以上の説明を了承した。

Ⅲ. 総合評価

本剤は経口テモゾロミド製剤と異なる投与経路の製剤として開発がなされ、本剤の新規性は特段ない、と機構は考える。

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本剤はカプセル剤の代替となる製剤であることから、本剤の再審査期間は、カプセル剤の再審査期間満了日である平成 28 年 7 月 25 日までとすることが適当であり、製剤は毒薬に該当すると判断する。生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

悪性神経腫

[用法・用量]

下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。

1. 初発の場合：

放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 42 日間投与し、4 週間休薬する。

その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして $150\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 $200\text{mg}/\text{m}^2$ に増量することができる。

2. 再発の場合：

*新薬承認情報提供時に置き換え

通常、成人ではテモゾロミドとして150mg/m² (体表面積) を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m²に増量することができる。

[承認条件]

本薬の国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

1. 本剤による治療は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
3. 本剤の投与後にニューモシスチス肺炎が発生することがあるため、適切な措置の実施を考慮すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 一般的注意
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。
2. 初発の場合
放射線照射との併用時
(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
1) 好中球数が1,500/mm³以上
2) 血小板数が100,000/mm³以上
(2) 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

項目	継続基準	休薬基準	中止基準
好中球数	1,500/mm ³ 以上	500/mm ³ 以上、 1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満
血小板数	100,000/mm ³ 以上	10,000/mm ³ 以上、 100,000/mm ³ 未満	10,000/mm ³ 未満
非血液学的な副作用 ^{注1)} (NCI-CTC Grade)	Grade 0 又は 1	中等度の副作用 (Grade 2)	重度又は生命を脅かす副作用 (Grade 3 又は 4)

注1) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

- (3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(2) の継続基準の条件を満たしたときに限り、42日間連日点滴静注を最長49日まで延長することができる。
- 放射線照射後の単剤投与時
- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
1) 好中球数が1,500/mm³以上
2) 血小板数が100,000/mm³以上
 - (2) 第1クルールの期間中、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クールで投与量を200mg/m²/日に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ

以後のクールでは増量しないこと。

- 1) 好中球数の最低値が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - 2) 血小板数の最低値が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度が Grade 2（中等度）以下
- (3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後 22 日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上になるまで投与を開始しないこと。
- (4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を $50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量とすること。
- 1) 好中球数の最低値が $1,000/\text{mm}^3$ 未満
 - 2) 血小板数の最低値が $50,000/\text{mm}^3$ 未満
 - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 3 の非血液学的な副作用が出現した場合
- (5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。
- 1) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 4 の非血液学的な副作用が出現した場合
 - 2) $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 未満に減量が必要となった場合
 - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じ Grade 3 の非血液学的な副作用が再度出現した場合

3. 再発の場合

- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
- 1) 好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - 2) 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
- (2) 第1クール以後、次の条件をすべて満たした場合に限り、次クールの投与量を $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に増量することができる。
- 1) 好中球数の最低値が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - 2) 血小板数の最低値が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
- (3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後 22 日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上になるまで投与を開始しないこと。
- (4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を $50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量とすること。
- 1) 好中球数の最低値が $1,000/\text{mm}^3$ 未満
 - 2) 血小板数の最低値が $50,000/\text{mm}^3$ 未満
 - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く Grade 3 の非血液学的な副作用が出現した場合
- (5) $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 未満に減量が必要となった場合は本剤の投与を中止すること。

注射液の調製法及び投与法

本剤 1 バイアルに注射用水 41mL を加え、穏やかに円を描くように回して溶解する（テモゾロミド $2.5\text{mg}/\text{mL}$ ）。その際、振り混ぜないこと。体表面積より計算した必要量を無菌的に輸液バッグに移し、90 分間かけて点滴静注する。