テモダール点滴静注用 100mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシェリング・プラウ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

シェリング・プラウ株式会社

テモダール点滴静注用 100mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

（4） 特許状況

シェリング・プラウ株式会社

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

テモダール点滴静注用 100 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

（5）起原又は発見の経緯及び開発の経緯

シェリング・プラウ株式会社

目　次

略語一覧表 3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 背景情報 4
1.5.1.2 悪性神経膠腫の治療 4
1.5.1.3 テモゾロミドの特徴 4
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 海外における開発の経緯 5
1.5.2.2 国内における開発の経緯 5
1.5.3 非臨床試験の経緯 6
1.5.3.1 薬理試験 6
1.5.3.2 薬物動態試験 6
1.5.3.3 毒性試験 7
1.5.4 臨床試験の経緯 10
1.5.4.1 臨床試験データパッケージ 10
1.5.4.2 バイオアベイラビリティ比較試験：予備試験（P02466） 10
1.5.4.3 生物学的同等性試験：本試験（P02467） 11
1.5.5 効能・効果及び用法･用量 11
1.5.5.1 効能・効果 11
1.5.5.2 用法・用量 11
1.5.6 参考文献 13

略語一覧表

略号	名称
AA	退形成性星細胞腫（anaplastic astrocytoma）
AIC	5-amino-1*H*-imidazole-4-carboxamide
AUC	濃度－時間曲線下面積（area under concentration-time curve）
BA	バイオアベイラビリティ
BE	生物学的同等性
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration）
CRC	Cancer Research Campaign
FDA	米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration）
GBM	膠芽腫（glioblastoma multiforme）
IV	点滴静脈内投与（intravenous）
MTIC	5-[(1*Z*)-3-methyltriazen-1-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide（テモゾロミドの分解生成物）
PO	カプセル剤経口投与（per os）
TMZ	テモゾロミド（temozolomide）
WHO	世界保健機構（World Health Organization）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 背景情報

悪性神経膠腫（malignant glioma）とは，脳腫瘍の神経膠腫（glioma）に分類される腫瘍群のうち悪性度の高い腫瘍の総称であり，脳腫瘍の WHO 診断基準のグレード分類では，腫瘍の悪性度別にグレード I～IV が付けられ臨床現場で汎用されている．グレード I 又は II は比較的予後が良く，グレード III 及び IV の退形成性星細胞腫（anaplastic astrocytoma；以下「AA」），膠芽腫（glioblastoma multiforme；以下「GBM」），退形成性乏突起星細胞腫（anaplastic oligoastrocytoma）などは予後が悪く悪性神経膠腫と総称される．AA と GBM は同一疾患の連続体であり，AA は GBM へと悪性化する傾向にある．

AA は侵攻性の強い腫瘍であり，GBM は成人における原発性脳腫瘍の中で最も多くみられ，かつ最も悪性度が高いとされている．日本における脳腫瘍の年間発生患者数は約 16,000 人であり，そのうち神経膠腫は 25%と報告されている[1)]．

1.5.1.2 悪性神経膠腫の治療

悪性神経膠腫は，脳組織内に発生し周囲の脳組織内に浸潤しながら発育する．外科的治療では脳機能保持のために摘出範囲が制限され，周囲脳浸潤部まで拡大することができない．

従来，悪性神経膠腫の治療は，外科的手術，術後放射線療法，術後補助化学療法を組み合わせた集学的なアプローチがとられてきた．国内で承認された主な同種同効薬として，術後の補助化学療法では，脳腫瘍や GBM などに適応を有する塩酸ニムスチン（商品名：ニドラン），ラニムスチン（商品名：サイメリン），インターフェロンβ（商品名：フエロン，IFNβ モチダ）が用いられる．また，2005 年には，塩酸ニムスチン，塩酸プロカルバジン（商品名：塩酸プロカルバジン），硫酸ビンクリスチン（商品名：オンコビン）の 3 剤併用療法（PAV 療法）が悪性星細胞腫又は乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する治療として認められている．

そして 2006 年 7 月，国内における脳腫瘍関連の適応を持つ新薬としては 19 年ぶりに，テモゾロミド（商品名：テモダールカプセル）が新規に悪性神経膠腫と診断された患者の治療薬として，局所放射線照射との併用及びその後の単独療法，また再発の悪性神経膠腫と診断された患者の治療薬として承認された．

1.5.1.3 テモゾロミドの特徴

テモゾロミド（JAN）は，英国 Cancer Research Campaign（CRC）社の 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[2)]．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，血漿中など生理的条件下で塩基との反応により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-[(1*Z*)-3-methyltriazen-1-yl]-1*H*-imidazole-4-

carboxamide (MTIC)に変換される．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 5-amino-1*H*-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．

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に生成される 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 が分解されて活性代謝物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ている．

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 海外における開発の経緯

テモゾロミドにおけるカプセル剤を含めた開発の経緯を**図 1.5-1** に示した．テモゾロミドの注射剤は，頭蓋内圧上昇に伴う悪心・嘔吐によりテモゾロミドのカプセル剤が飲み込めない患者，脳幹への腫瘍の浸潤又は脳幹部分の外科的処置による損傷によりカプセル剤の嚥下が困難な状態にある患者など，悪性神経膠腫の限られた患者に対する治療の選択肢として有益であると考え，静脈内投与を新たな投与経路として開発した．

19[redacted]年から 20[redacted]年にかけて米国シェリング・プラウ社と FDA は，静脈内注射での申請データパッケージについて様々な議論を交わしてきた．FDA は 20[redacted]年 [redacted]月に，経口カプセル剤及び静脈内投与の注射剤を比較した場合に，十分な症例数で AUC 及び C_{max} の生物学的同等性が，テモゾロミドとその主要代謝物である MTIC で示すことができれば，その成績に基づいて注射剤を承認申請することは可能であるとの見解を示した．

以上の見解を踏まえ，米国シェリング・プラウ社は，テモゾロミドの注射剤（静脈内投与）とカプセル剤（経口投与）の「バイオアベイラビリティ比較試験（予備試験：P02466）」及び「生物学的同等性試験（本試験：P02467）」の 2 試験を実施した．

これらの試験結果をもとに今回，2008 年 1 月 10 日に欧州，同年 1 月 23 日に米国，そして最近では 2 月以降にカナダ，ニュージーランド及びオーストラリアにおいて，それぞれ注射剤の承認申請を行い，欧州では 2009 年 2 月 17 日，米国は同年 2 月 27 日，カナダは同年 1 月 6 日及びオーストラリアでは同年 8 月 10 日にそれぞれ承認された．

1.5.2.2 国内における開発の経緯

本邦におけるテモゾロミドの注射剤の開発において，臨床試験データパッケージとして有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施せず，海外で外国人を対象として実施したバイオアベイラビリティ比較試験（予備試験：P02466）及び生物学的同等性試験（本試験：P02467）を本邦での申請資料として適用可能と判断した．その理由を以下に示した．

テモゾロミドのカプセル剤申請時に実施した経口投与薬物動態試験データから，テモゾロミド及び MTIC の薬物動態プロフィールは日本人と外国人で類似することが示唆されている（**テモダールカプセル承認時の CTD セクション 2.7.2.3.4**）．また，テモゾロミ

ドは，未変化体から MTIC への変換及び MTIC から AIC とメチルジアゾニウムイオンの生成はすべて非酵素的な化学分解反応であること，経口投与時におけるバイオアベイラビリティがほぼ 100%であること，薬物動態は広い用量範囲で線形性が認められること，食事の摂取や胃内 pH などの生理的要因によってバイオアベイラビリティの量に明確な変化がみられないことなどの薬物動態学的特性を有することから，人種差等の生物学的要因による薬物動態への影響を受け難い薬物と考えられた．さらに，本剤は体表面積によって用量を調整するため，日本人と外国人の体のサイズの違いによる薬物動態への影響が相殺される．なお，用量及び投与方法は日本人と外国人で同一である．

また，今回実施したバイオアベイラビリティ比較試験（予備試験：P02466）及び生物学的同等性試験（本試験：P02467）では，5, 20, 100 及び 250 mg の 4 規格の含量製剤が使用された．海外ではこれら 4 規格の含量製剤はすべて承認されているが，本邦での承認は 20 mg 及び 100 mg の 2 規格の含量製剤のみである．しかしながら，これら含量製剤のうち 5, 20 及び 100 mg 製剤を用いた溶出性比較試験ならびに 5 及び 250 mg 製剤（下限と上限）を用いた溶出性比較試験の結果，いずれの試験においても，すべての含量規格製剤で試験開始後 15 分以内に 85%以上のテモゾロミドの溶出が認められ，これら 4 規格の含量製剤の溶出プロフィールは同等であると判断された．このため，今回実施した生物学的同等性試験は本邦での申請資料としても評価し得ると考えられた．

海外で実施された生物学的同等性試験（本試験：P02467）において，テモゾロミドの「注射剤の 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との結論が得られた．したがって，本邦においても当該試験結果を用いて申請することは可能であると判断し，本申請に至った．

本申請にあたっては，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に対面助言（医薬品申請前相談）を実施している．

1.5.3 非臨床試験の経緯

1.5.3.1 薬理試験

カプセル剤の承認申請時に提出した（**テモダールカプセル承認時の CTD セクション 2.4 及び 2.6**）．

1.5.3.2 薬物動態試験

テモゾロミドについては，経口剤（カプセル剤）申請時において，ラット及びイヌにテモゾロミドを静脈内及び経口投与した薬物動態試験を含む広範な非臨床試験を実施した．これらの試験で得られたテモゾロミドの非臨床薬物動態プロフィールについては，カプセル剤の承認申請時に要約し提出した（**テモダールカプセル承認時の CTD セクション 2.4 及び 2.6**）．

今回のテモゾロミド注射剤の申請においては，カプセル剤の承認申請時に提出した試験で既にラット及びイヌに注射剤を投与した際の薬物動態が明らかとなっていたため，新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった．但し，毒性試験計画の一環として，ラットにテモゾロミドを 5 日間（1 クール）急速静脈内投与したトキシコキネティクス（TK）試験を実施した．今回の申請では，カプセル剤申請時に得られている非臨床薬物動態試験デー

タ（カプセル剤申請時提出資料参照）に加え，上記のラット TK 試験（**セクション 2.6.4 及び 2.6.5**）及びヒトで実施した生物学的同等性試験（**セクション 2.7.1**）の結果に基づき，テモゾロミドの経口投与による広範な非臨床試験データベースが注射剤の申請においても利用可能であると判断された．

1.5.3.3 毒性試験

テモゾロミドの毒性試験については，経口剤（テモダールカプセル）の申請時に一連の毒性試験データパッケージ（単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，不純物の反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験）の成績が既に提出されている（**テモダールカプセル承認時の CTD セクション 2.4 及び 2.6**）．

また，経口投与時のテモゾロミドは高い吸収性を示し，バイオアベイラビリティはヒト及び動物のいずれにおいてもほぼ 100%であった．また，生物学的同等性試験において，注射剤の臨床推奨用法（1.5 時間持続投与）・用量は，同一用量の経口剤を投与した場合と同様な血中濃度推移（C_{max}，AUC）を示すことが確認された（**セクション 2.7.1**）．このため，本薬の静脈内投与（1.5 時間持続投与）の承認申請には，既に実施済みの経口投与による一連の毒性試験の結果がそのまま利用できると考えられた．

テモゾロミド注射剤の毒性試験データパッケージの妥当性は，欧州及び米国の規制当局で了解されており，最終製剤を用いた反復投与試験（ラット 1 クール静脈内投与毒性試験），局所刺激性試験（各種投与経路による刺激性試験，疼痛試験）及び *in vitro* 溶血性試験が新たに追加で実施された（**セクション 2.4 及び 2.6**）．

[redacted]

区分	試験	試験項目
第3部	品質に関する試験	物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等 原薬
		製剤
		安定性 原薬
		製剤
第4部	薬理試験	効力を裏付ける試験
		安全性薬理試験
	薬物動態試験	吸収、分布 代謝、排泄
	毒性試験	単回投与試験
		反復投与試験
		遺伝毒性試験
		生殖発生毒性試験
		局所刺激性試験
		その他の毒性試験

図 1.5-1　開発の経緯図（1 of 2）

図 1.5-1　開発の経緯図（2 of 2）

1.5.4 臨床試験の経緯

1.5.4.1 臨床試験データパッケージ

テモゾロミドにおける臨床試験は 1995 年から実施され，経口剤（テモダールカプセル）の申請時に必要な臨床試験データパッケージは承認済みである（**テモダールカプセル承認時の CTD セクション 2.5 及び 2.7**）．今回，テモゾロミド注射剤（静脈内投与）の承認申請における臨床試験データパッケージは，テモゾロミド注射剤（静脈内投与）とテモゾロミドカプセル（経口投与）の「バイオアベイラビリティ比較試験（予備試験：P02466）」及び「生物学的同等性試験（本試験：P02467）」の 2 試験である．これらの臨床薬物動態試験は，いずれも海外において成人（外国人）の原発性中枢神経系悪性腫瘍患者（原発性中枢神経系リンパ腫を除く）を対象として実施された．それぞれの試験の概略を**表 1.5-1** に示した．

表 1.5-1　臨床試験一覧表：バイオアベイラビリティ比較試験及び生物学的同等性試験

試験	試験目的	対象患者	症例数	投与方法 [a)]	投与期間
バイオアベイラビリティ比較試験（予備試験: P2466）	1:注射剤とカプセル剤の BA の比較 2:TMZ 注射剤単回投与の安全性及び局所忍容性の確認	成人（外国人）の原発性中枢神経系悪性腫瘍患者（原発性中枢神経系リンパ腫を除く）	13 例 A 群: 7 例 B 群: 6 例	1, 2及び5日目：TMZの200 mg/m^2/日を経口投与（PO）した． 3及び4日目： TMZの150 mg/m^2/日を，ランダムコードに従って，一方の投与日に1時間かけて静脈内投与（IV）し，もう一方の投与日に経口投与（PO）した．	投与: 5 日間 追跡: 投与終了後 23 日間
生物学的同等性試験（本試験: P2467）	1:注射剤とカプセル剤の BE の検討 2:TMZ 注射剤の単回投与の局所忍容性の確認	成人（外国人）の原発性中枢神経系悪性腫瘍患者（原発性中枢神経系リンパ腫を除く）	22 例 A 群: 11 例 B 群: 11 例	1, 2及び5日目：TMZの200 mg/m^2/日を経口投与（PO）した． 3及び4日目： TMZの150 mg/m^2/日を，ランダムコードに従って，一方の投与日に1.5時間かけて静脈内投与（IV）し，もう一方の投与日に経口投与（PO）した．	投与: 5 日間 追跡: 投与終了後 23 日間

BA=バイオアベイラビリティ；BE=生物学的同等性；IV=点滴静脈内投与； PO=カプセル剤経口投与（本邦で承認されている含量製剤は，20 mg及び100 mgの2規格）；TMZ=テモゾロミド
a：本試験における生物学的同等性評価時に被験者は薬剤投与前に最低8時間，投与後の4時間を空腹状態とした．

1.5.4.2 バイオアベイラビリティ比較試験：予備試験（P02466）

成人（外国人）の原発性中枢神経系悪性腫瘍患者 13 名を対象に，テモゾロミドの注射剤（静脈内投与）とカプセル剤（経口投与）のバイオアベイラビリティの比較を目的とした，ランダム化，非盲検 5 日間投与クロスオーバー（3 日目と 4 日目）試験を実施した．テモゾロミドは，投与 1 日目，2 日目及び 5 日目にカプセル剤として 200 mg/m^2 を投与し，バイオアベイラビリティ評価時の投与 3 日目及び 4 日目に注射剤又はカプセル剤（各 1 日ずつ）として 150 mg/m^2 を投与した．なお，静脈内投与における持続点滴時間は 1 時間とした．投与 3 日目及び 4 日目におけるテモゾロミド及び MTIC の血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）について評価した．

その結果，AUC（バイオアベイラビリティの量の指標）については，テモゾロミド及び MTIC ともに生物学的同等性の基準（点推定値の 90%信頼区間：80%~125%）を満たしていたが，C_{max}（バイオアベイラビリティの速度の指標）については，テモゾロミド及

びMTICともに注射剤の静脈内投与（1時間持続静注）において若干高い値を示した．

また，安全性については，静脈内投与の注射局所における有害事象が発現したものの，いずれの事象も軽度で一過性の事象であった．注射局所反応以外の有害事象は，いずれも以前に実施したカプセル剤の臨床試験又は脳腫瘍の患者集団において既知の事象であり，予期し得ない事象の発現は認められなかった．

1.5.4.3 生物学的同等性試験：本試験（P02467）

成人（外国人）の原発性中枢神経系悪性腫瘍患者 22 名を対象に，テモゾロミドの注射剤（静脈内投与）とカプセル剤（経口投与）の生物学的同等性の検討を目的とした，ランダム化，非盲検 5 日間投与クロスオーバー（3 日目と 4 日目）試験を実施した．テモゾロミドは，投与 1 日目，2 日目及び 5 日目にカプセル剤として 200 mg/m^{2}を投与し，バイオアベイラビリティ評価時の投与 3 日目及び 4 日目に注射剤又はカプセル剤（各 1 日ずつ）として 150 mg/m^{2}を投与した．なお，予備試験の結果及び薬物動態モデリングとシミュレーションの結果に基づき，静脈内投与における持続点滴時間は 1.5 時間と設定した．投与 3 日目及び 4 日目におけるテモゾロミド及び MTIC の血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）について評価した．

その結果，AUC（バイオアベイラビリティの量の指標）及び C_{max}（バイオアベイラビリティの速度の指標）のいずれについても，テモゾロミド及び MTIC ともに生物学的同等性の基準（点推定値の 90%信頼区間：80%~125%）を満たしていた．

安全性については，静脈内投与の注射局所における有害事象が発現したものの，ほとんどの事象が軽度であり，注射終了後 1 時間以内に消失した．注射局所反応以外の有害事象は，いずれも以前に実施したカプセル剤の臨床試験又は脳腫瘍の患者集団において既知の事象であり，予期し得ない有害事象の発現は認められなかった．

以上の生物学的同等性試験の結果，「テモゾロミド注射剤の 1.5 時間静脈内投与」と「テモゾロミド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，テモゾロミド注射剤の有効性及び安全性（全身性）における治療学的な同等性が確認された．また，注射部位における局所反応に関して，忍容性は許容範囲内であると判断された．

1.5.5 効能・効果及び用法･用量

1.5.5.1 効能・効果

今回，承認申請を行うテモゾロミド注射剤（静脈内投与）の効能・効果は，「悪性神経膠腫」であり，カプセル剤（経口投与）と同様である．

効能・効果（案）：悪性神経膠腫

1.5.5.2 用法・用量

「テモゾロミド注射剤の 1.5 時間静脈内投与」と「テモゾロミドカプセル剤の経口投与」は生物学的に同等であることが確認されたことにより，用法・用量を以下のとおり設定した．

用法・用量（案）：
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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/m^2 に増量することができる．

1.5.6 参考文献

1） The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan（1969-1996） 11th Edition. Neurologia Medical-Chirurgia 2003; 43 supplement.

2） Stevens MFG, Hickman JA, Stone R, Gibson NW, Baig GU, Lunt E, et al. Antitumor imidazotetrazines. 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3- (2-chloroethyl)imidazo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazin-4(3*H*)-one, a novel broad-spectrumantitumor agent. J Med Chem 1984;27:196-201

テモダール点滴静注用 100 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

（6）外国における使用状況

シェリング・プラウ株式会社

1.6.1 外国における使用状況

Temozolomide（一般名：テモゾロミド）は，英国 Cancer Research Campaign（CRC）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[1)]．2008 年 1 月現在，テモゾロミドのカプセル剤は，日本を含む世界 80 カ国以上で承認されている（日本における商品名：テモダールカプセル 20 mg 及び 100 mg）．テモゾロミドの注射剤は，頭蓋内圧上昇に伴う悪心・嘔吐によりテモゾロミドのカプセル剤が飲み込めない患者，脳幹への腫瘍の浸潤又は脳幹部分の外科的処置による損傷によりカプセル剤の嚥下が困難な状態にある患者など，悪性神経膠腫の限られた患者に対する治療の選択肢として有益な薬剤であると考えられた．このため，米国シェリング・プラウ社は，テモゾロミド注射剤を新たに開発し，悪性脳腫瘍患者（外国人）を対象にカプセル剤と注射剤のバイオアベイラビリティ比較試験（P02466：予備試験）及び生物学的同等性試験（P02467：本試験）を実施した．以上の生物学的同等性試験の結果，テモゾロミドの経口投与製剤（カプセル剤）と静脈内投与製剤（注射剤）は生物学的に同等であることが検証され，テモゾロミド注射剤の有効性及び安全性（全身性）における治療学的な同等性が確認された．（**セクション 2.7.1**）．

以上の試験成績を踏まえて，米国シェリング・プラウ社は 2008 年 1 月に欧州及び米国においてテモゾロミド注射剤の承認申請を行った．

現在，テモゾロミド注射剤は欧州及び米国を始め 33 カ国で承認されている（**表 1.6.1-1**）．なお，テモゾロミドのカプセル剤（テモダールカプセル）の外国における承認状況一覧を**表 1.6.1-2** に示した．

表 1.6.1-1　海外のテモダール注射剤承認状況一覧（2009 年 8 月現在）

No.	国　名	承　認　年　月　日
1	カナダ	2009 年 1 月 6 日
2	オーストリア共和国	2009 年 2 月 17 日
3	ベルギー王国	2009 年 2 月 17 日
4	ブルガリア共和国	2009 年 2 月 17 日
5	キプロス共和国	2009 年 2 月 17 日
6	チェコ共和国	2009 年 2 月 17 日
7	デンマーク王国	2009 年 2 月 17 日
8	エストニア共和国	2009 年 2 月 17 日
9	フィンランド共和国	2009 年 2 月 17 日
10	フランス共和国	2009 年 2 月 17 日
11	ドイツ連邦共和国	2009 年 2 月 17 日
12	ギリシャ共和国	2009 年 2 月 17 日
13	ハンガリー共和国	2009 年 2 月 17 日
14	アイスランド共和国	2009 年 2 月 17 日
15	アイルランド	2009 年 2 月 17 日
16	イタリア共和国	2009 年 2 月 17 日
17	ラトビア共和国	2009 年 2 月 17 日
18	リトアニア共和国	2009 年 2 月 17 日
19	ルクセンブルク大公国	2009 年 2 月 17 日
20	マルタ共和国	2009 年 2 月 17 日
21	オランダ王国	2009 年 2 月 17 日
22	ノルウェー王国	2009 年 2 月 17 日
23	ポーランド共和国	2009 年 2 月 17 日
24	ポルトガル共和国	2009 年 2 月 17 日
25	ルーマニア	2009 年 2 月 17 日
26	スロバキア共和国	2009 年 2 月 17 日
27	スロベニア共和国	2009 年 2 月 17 日
28	スペイン	2009 年 2 月 17 日
29	スウェーデン王国	2009 年 2 月 17 日
30	グレートブリテンおよび北部アイルランド連合王国	2009 年 2 月 17 日
31	アメリカ合衆国	2009 年 2 月 27 日
32	ニュージーランド	2009 年 7 月 24 日
33	オーストラリア	2009 年 8 月 10 日

表 1.6.1-2　海外のテモダールカプセル剤承認状況一覧（2009 年 8 月現在）（1 of 2）

No.	国　名	承 認 年 月 日
1	アイスランド共和国	1999 年 1 月 26 日
2	アイルランド	1999 年 1 月 26 日
3	アゼルバイジャン共和国	2005 年 6 月 7 日
4	アメリカ合衆国	1999 年 8 月 11 日
5	アラブ首長国連邦	2001 年 10 月 2 日
6	アルゼンチン共和国	1999 年 1 月 28 日
7	アルバニア共和国	2007 年 3 月 9 日
8	アルメニア共和国	2009 年 6 月 8 日
9	グレートブリテンおよび北部アイルランド連合王国	1999 年 1 月 26 日
10	イスラエル国	2001 年 3 月 20 日
11	イタリア共和国	1999 年 1 月 26 日
12	インド	2000 年 1 月 17 日
13	インドネシア共和国	2002 年 4 月 22 日
14	ウクライナ	2001 年 10 月 1 日
15	ウズベキスタン共和国	2009 年 5 月 8 日
16	ウルグアイ東方共和国	1999 年 9 月 3 日
17	エクアドル共和国	2002 年 5 月 2 日
18	エジプト・アラブ共和国	2002 年 11 月 12 日
19	エストニア共和国	1999 年 1 月 26 日
20	エルサルバドル共和国	2001 年 5 月 11 日
21	オーストラリア連邦	1999 年 6 月 30 日
22	オーストリア共和国	1999 年 1 月 26 日
23	オマーン	2008 年 6 月 18 日
24	オランダ王国	1999 年 1 月 26 日
25	ガーナ共和国	2007 年 12 月 1 日
26	カザフスタン共和国	2002 年 4 月 26 日
27	カタール国	2002 年 3 月 1 日
28	カナダ	1999 年 10 月 25 日
29	キプロス共和国	1999 年 1 月 26 日
30	ギリシャ共和国	1999 年 1 月 26 日
31	グアテマラ共和国	2000 年 8 月 29 日
32	クウェート国	2001 年 3 月 17 日
33	グルジア共和国	2001 年 12 月 29 日
34	クロアチア共和国	2004 年 12 月 7 日
35	ケニア共和国	2009 年 4 月 7 日
36	コスタリカ共和国	2001 年 2 月 13 日
37	コロンビア共和国	2000 年 11 月 30 日
38	ザンビア共和国	2009 年 2 月 12 日
39	シリア・アラブ共和国	2001 年 4 月 29 日
40	シンガポール共和国	2001 年 11 月 1 日
41	スイス連邦	1999 年 9 月 27 日
42	スウェーデン王国	1999 年 1 月 26 日
43	スペイン	1999 年 1 月 26 日
44	スロバキア共和国	1999 年 1 月 26 日
45	スロベニア共和国	1999 年 1 月 26 日
46	セルビア・モンテネグロ	2002 年 12 月 26 日

表 1.6.1-2　海外のテモダールカプセル剤承認状況一覧（2009 年 8 月現在）（2 of 2）

No.	国　名	承　認　年　月　日
47	タイ王国	2001 年 11 月 30 日
48	大韓民国	2000 年 10 月 21 日
49	台湾／中華民国	2001 年 12 月 5 日
50	チェコ共和国	1999 年 1 月 26 日
51	中華人民共和国	2007 年 7 月 23 日
52	チリ共和国	1999 年 12 月 29 日
53	デンマーク王国	1999 年 1 月 26 日
54	ドイツ連邦共和国	1999 年 1 月 26 日
55	ドミニカ国	2000 年 12 月 29 日
56	トルクメニスタン	2008 年 5 月 21 日
57	トルコ共和国	2003 年 2 月 26 日
58	ナミビア共和国	2004 年 8 月 18 日
59	ニカラグア共和国	2000 年 11 月 27 日
60	ニュージーランド	1998 年 12 月 17 日
61	ノルウェー王国	1999 年 1 月 26 日
62	バーレーン王国	2001 年 3 月 3 日
63	パナマ共和国	2001 年 3 月 5 日
64	ハンガリー共和国	1999 年 1 月 26 日
65	フィリピン共和国	2002 年 2 月 11 日
66	フィンランド共和国	1999 年 1 月 26 日
67	ブラジル連邦共和国	2000 年 2 月 1 日
68	フランス共和国	1999 年 1 月 26 日
69	ブルガリア共和国	1999 年 1 月 26 日
70	ベトナム社会主義共和国	2006 年 5 月 4 日
71	ベネズエラ・ボリバル共和国	2001 年 12 月 7 日
72	ベラルーシ共和国	2001 年 10 月 5 日
73	ペルー共和国	2000 年 7 月 31 日
74	ベルギー王国	1999 年 1 月 26 日
75	ポーランド共和国	1999 年 1 月 26 日
76	ボスニア・ヘルツェゴビナ共和国	2007 年 12 月 25 日
77	ボリビア共和国	2008 年 10 月 28 日
78	ポルトガル共和国	1999 年 1 月 26 日
79	香港特別行政区	2000 年 11 月 3 日
80	ホンジュラス共和国	2000 年 12 月 22 日
81	マケドニア共和国	2007 年 3 月 22 日
82	マルタ共和国	1999 年 1 月 26 日
83	マレーシア	2003 年 4 月 22 日
84	メキシコ合衆国	1999 年 5 月 14 日
85	南アフリカ共和国	1999 年 10 月 29 日
86	モルドバ共和国	2006 年 6 月 28 日
87	モロッコ王国	2008 年 11 月 19 日
88	ヨルダン・ハシェミット王国	2001 年 10 月 31 日
89	ラトビア共和国	1999 年 1 月 26 日
90	リトアニア共和国	1999 年 1 月 26 日
91	リヒテンシュタイン公国	1999 年 6 月 1 日
92	ルーマニア	1999 年 1 月 26 日
93	ルクセンブルク大公国	1999 年 1 月 26 日
94	ロシア連邦	2000 年 11 月 27 日

以上

1.6.2 参考文献

1） Stevens MFG, Hickman JA, Stone R, Gibson NW, Baig GU, Lunt E, et al. Antitumor imidazotetrazines. 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3- (2-chloroethyl)imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one, a novel broad-spectrumantitumor agent. J Med Chem 1984;27:196-201

Generic Name: Temozolomide

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

		[redacted]

テモダール点滴静注用 100 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

（7）同種同効品一覧

シェリング・プラウ株式会社

表 1.7-1　同種同効品一覧（テモゾロミド，ダカルバジン）（2 of 9）

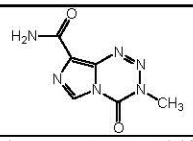
一般的名称	テモゾロミド	ダカルバジン
販　売　名	テモダール点滴静注用 100 mg	[redacted]
会　社　名	シェリング・プラウ株式会社	[redacted]
承認年月日	－	[redacted]
再審査結果	－	[redacted]
再評価結果	－	[redacted]
規 制 区 分	－	[redacted]
化学構造式		[redacted]
剤型・含量	テモダール点滴静注用 100 mg：凍結乾燥製剤、注射用水 41 mL で溶解した溶液 40 mL 中に 100 mg 含有	[redacted]
効能・効果	**悪性神経膠腫**	[redacted]
用法・用量	下記のとおり本剤を 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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/m^2 に増量することができる。 **〈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/mm^3 以上 2)血小板数が 100,000/mm^3 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	[redacted]

表 1.7- 1　同種同効品一覧（テモゾロミド，ダカルバジン）（3 of 9）

一般的名称	テモゾロミド	ダカルバジン
販　売　名	テモダール点滴静注用 100 mg	[redacted]
会　社　名	シェリング・プラウ株式会社	[redacted]
	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/mm^{3}以上 2)血小板数が 100,000/mm^{3}以上 (2)第 1 クールの期間中，次の条件をすべて満たした場合に限り，第 2 クールで投与量を 200 mg/m^2/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/mm^{3}以上 2)血小板数の最低値が 100,000/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/mm^{3}以上，血小板数が 100,000/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 50mg/m^{2}減量とすること。 1)好中球数の最低値が 1,000/mm^{3}未満 2)血小板数の最低値が 50,000/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)100mg/m^2/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/mm^{3}以上 2)血小板数が 100,000/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 200mg/m^2/日に増量することができる。 1)好中球数の最低値が 1,500/mm^{3}以上 2)血小板数の最低値が 100,000/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/mm^{3}以上，血小板数が 100,000/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 mg/m^{2}減量とすること。 1)好中球数の最低値が 1,000/mm^{3}未満 2)血小板数の最低値が 50,000/mm^{3}未満 3)脱毛，悪心，嘔吐を除く Grade 3 非血液学的な副作用が出現した場合	

表 1.7-1　同種同効品一覧（テモゾロミド，ダカルバジン）（4 of 9）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テモゾロミド</th><th>ダカルバジン</th></tr>
<tr><td>販　売　名</td><td>テモダール点滴静注用 100 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>会　社　名</td><td>シェリング・プラウ株式会社</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td></td><td>(5)100 mg/m^2/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 41 mL 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 mg/ 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（「適用上の注意」の項参照）。</td><td></td></tr>
<tr><td>警　　告</td><td>**(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（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）。</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>禁　　忌</td><td>**(次の患者には投与しないこと)**
(1) 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>**1. 組成**
<table>
<tr><td colspan="3">販　　売　　名</td><td>テモダール®
点滴静注用
100 mg</td></tr>
<tr><td colspan="3">剤　　形</td><td>凍結乾燥
注射剤</td></tr>
<tr><td rowspan="2">有効成分</td><td rowspan="2">テモゾロミド</td><td>1 バイアル中の含有量</td><td>104.5 mg</td></tr>
<tr><td>日本薬局方「注射用水」41 mL で溶解した溶液 40 mL に含まれる量</td><td>100 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="4">添加物（1 バイアル中の含有量）</td><td colspan="2">D-マンニトール</td><td>627 mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">L-トレオニン</td><td>167 mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">ポリソルベート 80</td><td>125 mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">その他</td><td>クエン酸ナトリウム水和物，塩酸を含有する。</td></tr>
</table>
本剤は上記成分を含む凍結乾燥品であり，日本薬局方「注射用水」41 mL で溶解したときのテモゾロミド濃度は 2.5 mg/mL である。
2. 性状
本剤は白色～微紅色の粉末で，用時溶解して用いる注射剤である。
注射用水で溶解したときの溶状，pH 及び浸透圧比は以下のとおりである。
<table>
<tr><th>溶　状</th><th>pH</th><th>浸透圧比</th></tr>
<tr><td>澄　明</td><td>3.0～4.5</td><td>約 0.9（生理食塩液に対する比）</td></tr>
</table></td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧（テモゾロミド，ダカルバジン）（5 of 9）

一般的名称	テモゾロミド	ダカルバジン
販　売　名	テモダール点滴静注用 100 mg	[redacted]
会　社　名	シェリング・プラウ株式会社	[redacted]
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1)骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制が増強するおそれがある。］ (2)重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］（【薬物動態】「血中濃度」肝機能障害患者，腎機能障害患者の項参照） (3)感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により，感染症が悪化するおそれがある。］ (4)小児（「重要な基本的注意」，「小児等への投与」の項参照） (5)水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］ (6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） **2. 重要な基本的注意** (1)本剤の投与にあたっては，骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。 (2)感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。 (3)カプセル剤による治療後に，骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。 (4)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。 (5)本剤の投与では放射線照射との併用期間中は，リンパ球数にかかわらず，ニューモシスチス肺炎に十分注意し，あらかじめ適切な措置を講ずること。また，リンパ球減少が認められた場合には，リンパ球数が回復（Grade 1 以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること（【臨床成績】「放射線とカプセルとの併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。 (6)本剤の投与では，悪心，嘔吐，食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため，患者の状態を十分に観察し，適切な処置を行うこと（【臨床成績】「単独経口投与での成績（国内臨床試験），放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。 **3. 副作用** 本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。 カプセル剤での副作用発現頻度は以下のとおりである。 国内の承認時までの臨床試験 38 例（単剤投与）において，副作用は 37 例（97%）に認められた。主な副作用は，リンパ球減少 16 例（42%），好中球減少 16 例（42%），便秘 16 例（42%），白血球減少 13 例（34%），悪心 12 例（32%），血小板減少 10 例（26%），ALT（GPT）上昇 10 例（26%）であった。 海外の臨床試験 400 例（単剤投与）において認められた主な副作用は，悪心 158 例（40%），嘔吐 136 例（34%），疲労 89 例（22%）であった。 海外の臨床試験で放射線照射との併用時 288 例において認められた主な有害事象[注2)]（本剤との因果関係に関わりなく発現した事象）は，脱毛 199 例（69%），疲労 156 例（54%），悪心 105 例（36%）， [redacted]	[redacted]

表 1.7- 1　同種同効品一覧（テモゾロミド，ダカルバジン）（6 of 9）

一般的名称	テモゾロミド	ダカルバジン
販　売　名	テモダール点滴静注用 100 mg	[redacted]
会　社　名	シェリング・プラウ株式会社	[redacted]

嘔吐 57 例（20%）であった。また，併用後の単剤投与時 224 例において認められた有害事象は，疲労 137 例（61%），脱毛 124 例（55%），悪心 110 例(49%)，嘔吐 66 例(29%)，食欲不振 61 例(27%)，頭痛 51 例（23%），便秘 49 例（22%）であった。（カプセル剤の承認時）。

注 2）本試験で副作用は集計されていない。

注 3）テモゾロミド 5 日間連続投与（注射剤による点滴静脈内投与 1 日，カプセル剤による経口投与 4 日）

(1) 重大な副作用

1)骨髄機能抑制（頻度不明注 3)）：汎血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血，リンパ球減少，白血球減少等があらわれることがあるので，頻回に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2)ニューモシスチス肺炎，感染症（10%未満注 4)）：ニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等，重篤な感染症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお，敗血症の合併症として，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性腎不全，呼吸不全等が報告されている。

3)間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施し，本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

4)脳出血（10%未満注 4)）：カプセル剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5)アナフィラキシー様症状（頻度不明注 5)）：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注 3）海外の臨床試験（カプセル剤）では，Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常として好中球減少，血小板減少，リンパ球減少，白血球減少が 10%以上認められている。

注 4）国内臨床試験（カプセル剤）での頻度

注 5）海外での頻度（カプセル剤）：0.01%未満

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ適切な処置を行うこと。

［［国内で認められた副作用］注 6)］

	10%以上	10%未満	頻度不明注 7)
全身症状	倦怠感		発熱，悪寒
精神神経系	頭痛	めまい，意識障害，感情不安定，焦燥，傾眠	
血液	貧血（ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少，赤血球減少），白血球減少，リンパ球減少，好中球減少，血小板減少	単球減少，白血球増多，好中球増多，好酸球増多，好塩基球増多，単球増多	
肝臓	AST(GOT)　上	γ -GTP　上昇，	

表 1.7- 1　同種同効品一覧（テモゾロミド，ダカルバジン）（7 of 9）

一般的名称	テモゾロミド	ダカルバジン
販　売　名	テモダール点滴静注用 100 mg	[redacted]
会　社　名	シェリング・プラウ株式会社	[redacted]

	昇，ALT(GPT)上昇，Al-P 上昇	LDH 上昇，ビリルビン上昇	
腎臓		BUN 上昇，クレアチニン上昇，尿潜血，蛋白尿，尿検査異常	
循環器		胸部不快感，動悸，心嚢液貯留	
消化器	悪心・嘔吐，食欲不振，便秘，下痢	腹痛，胃不快感，口内・口唇炎，胃腸炎，歯肉炎	消化不良
皮膚		点状出血，帯状疱疹，白癬，そう痒，蜂巣炎，発疹	脱毛，多形紅斑
神経・筋		しびれ，痙攣，振戦，片麻痺	無力症
呼吸器		上気道炎，胸水，しゃっくり	
呼吸器		咳嗽，呼吸困難，鼻閉，肺炎，上気道感染	呼吸器
眼		眼痛，視覚異常，霧視，視力低下，視野欠損	眼
その他	疲労	カンジダ症，単純疱疹，感染症，中耳炎，上気道炎，アレルギー反応，クッシング様症状，耳痛，聴覚障害，耳鳴，放射線損傷，嗅覚異常，味覚異常，静脈血栓症	その他

注 6）副作用発現頻度はカプセル剤の臨床試験成績に基づく

注 7）海外のみで認められている副作用(注射剤における臨床薬物動態試験結果を含む)で企業中核データシートに記載のあるものについては頻度不明とした。

［海外臨床試験（カプセル剤投与時）で認められた副作用（単剤投与）（400 例）］

	10%以上	10%未満[注 8)]
全身症状		発熱，倦怠感
精神神経系	頭痛	不眠，めまい，錯乱，健忘，失神，傾眠，うつ病
血液		血小板減少，白血球減少，好中球減少，貧血
腎臓		頻尿
消化器	悪心，嘔吐，便秘	食欲不振，口内炎，下痢，消化不良，腹痛
皮膚		脱毛，発疹，紅斑，そう痒，点状出血，紫斑，帯状疱疹
神経・筋		痙攣，協調運動失調，感覚異常，麻痺，片麻痺，無力症
呼吸器		呼吸困難，気管支炎，肺炎，鼻出血
その他	疲労	浮腫，味覚異常，感染症，疼痛，体重減少，カンジダ症

注 8）4 例（1%）以上の発現が認められた副作用

［放射線照射併用時の海外臨床試験（初発膠芽腫，カプセル剤投与時）で認められた有害事象[注 9)]］（288 例）

	10%以上	10%未満[注 10)]
全身症状		発熱，悪寒
精神神経系	頭痛	不眠，めまい，失語症，意識障害，情緒不安定，傾眠，激越，錯乱，不安，無感情，行動障害，うつ病，幻覚，認知障害，会話障害，集中力障害，

表 1.7-1　同種同効品一覧（テモゾロミド，ダカルバジン）（8 of 9）

一般的名称	テモゾロミド	ダカルバジン
販　売　名	テモダール点滴静注用 100 mg	[redacted]
会　社　名	シェリング・プラウ株式会社	[redacted]

		錐体外路障害，記憶障害
血液		貧血，発熱性好中球減少症，好中球減少，白血球減少，リンパ球減少，血小板減少，出血
肝臓		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，Al-P 上昇
腎臓		尿失禁，頻尿
循環器		高血圧，動悸，潮紅
消化器	悪心・嘔吐，便秘，食欲不振	腹痛，下痢，消化不良，嚥下障害，口内炎，舌変色，口渇
皮膚	脱毛，発疹	皮膚炎，皮膚乾燥，紅斑，光線過敏症，色素沈着，そう痒，皮膚障害
神経・筋		無力症，協調運動失調，痙攣，てんかん，歩行異常，片麻痺，感覚異常，神経疾患，ニューロパシー，振戦，知覚過敏，筋脱力，脱力，筋骨格痛，筋肉痛，関節痛，背部痛，ミオパシー
呼吸器		咳嗽，呼吸困難，鼻閉，肺炎，上気道感染
眼		眼痛，視覚異常，霧視，視力低下，視野欠損
その他	疲労	状態悪化，疼痛，浮腫，血糖値上昇，低カリウム血症，体重減少，体重増加，カンジダ症，単純疱疹，感染症，中耳炎，アレルギー反応，クッシング様症状，耳痛，聴覚障害，耳鳴，放射線損傷，嗅覚異常，味覚異常，静脈血栓症

注 9）本剤との因果関係にかかわりなく発現した事象

注 10）2 例（1%）以上の発現が認められた有害事象

[併用後の単独療法時（カプセル剤投与時）のみに認められ，他の単独療法では認められなかった有害事象][注 11)]
発熱性好中球減少症，不安，情緒不安定，失語症，集中力障害，記憶障害，幻覚，神経疾患，ニューロパシー，知覚過敏，歩行異常，会話障害，クッシング様症状，体重増加，複視，視野欠損，眼痛，眼球乾燥，視力低下，難聴，耳痛，副鼻腔炎，聴覚障害，耳鳴，静脈血栓症，肺塞栓症，出血傾向，咳嗽，上気道感染，単純疱疹，インフルエンザ様症状，嚥下障害，口渇，腹部膨満，便失禁，胃腸障害，痔核，皮膚乾燥，色素沈着，多汗，背部痛，ミオパシー，関節痛，筋骨格痛，筋肉痛，筋脱力，尿失禁，排尿異常，月経異常，月経過多，乳房痛，腟出血，腟炎，アレルギー反応，放射線損傷，状態悪化，歯の障害

注 11）2 例（1%）以上の発現が認められた有害事象

4. 高齢者への投与

海外の臨床試験（カプセル剤投与時）において，高齢者（70 歳超）では，70 歳以下の患者と比較すると，好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められているので慎重に投与すること[1)]。

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。患者に胎児への危険性について十分に説明すること。本剤の投与中は妊娠を避けるよう指導すること。[ラット，ウサギにおいて，胚・胎児死亡及び奇形（50 mg/m^2/日）が報告されている。]

(2)授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[安全性は確立していない。]

表 1.7-1　同種同効品一覧（テモゾロミド，ダカルバジン）（9 of 9）

一般的名称	テモゾロミド	ダカルバジン
販　売　名	テモダール点滴静注用 100 mg	[redacted]
会　社　名	シェリング・プラウ株式会社	[redacted]
	6. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［国内における使用経験がない。］（【薬物動態】「小児における薬物動態」の項参照） **7. 過量投与** **徴候，症状**：海外において，カプセル剤の過量投与（10,000 mg，5 日間の同一クールでの総投与量）により汎血球減少，発熱，多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また，カプセル剤の長期投与（連続 5 日間以上，最長で連続 64 日間）により骨髄機能抑制，感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。 **処置**：過量投与が起こった場合は，血液検査を行うとともに，必要に応じて対症療法を行うこと。 **8. 適用上の注意** **(1)調製時** 1) 本剤を調製する際，手袋を使用すること。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合，直ちに水及び石鹸で十分に洗うこと。 2) 本剤は室温（約 25℃）で用時調製し，調製後は 14 時間以内に投与を終了すること。また，残液は使用しないこと。 3) 溶解後，溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。 **(2)投与時** 1) 本剤は必ず静脈内投与とし，急速静注は行わないこと。また，皮下，筋肉内には投与しないこと（【用法・用量】の項参照）。 2) 本剤は輸液ポンプを用い，90 分間かけて点滴静注すること。投与に際し，他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。 3) 本剤と他の注射剤の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと（他の注射剤との適合性試験は実施していない）。 4) 直接末梢静脈に投与すると局所の組織障害を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。 **9. その他の注意** (1) カプセル剤の投与後に再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある[2)]。 (2) 動物実験（ラット，経口投与）で乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある[3)]。 (3) 動物実験（ラット及びイヌ，経口投与）で，精巣毒性を認めたとの報告がある[3,4)]。	
出　　典	添付文書（案）：2008 年 5 月作成，2009 年 9 月改訂	[redacted]
備　　考	－	[redacted]

表 1.7- 2　同種同効品一覧（塩酸プロカルバジン，ビンクリスチン硫酸塩）　（1 of 8）

一般的名称	塩酸プロカルバジン	ビンクリスチン硫酸塩
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
承認年月日	[redacted]	[redacted]
再審査結果	[redacted]	[redacted]
再評価結果	[redacted]	[redacted]
規 制 区 分	[redacted]	[redacted]
化学構造式	[redacted]	[redacted]
剤型・含量	[redacted]	[redacted]
効能・効果	[redacted]	[redacted]
用法・用量	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 2　同種同効品一覧（塩酸プロカルバジン，ビンクリスチン硫酸塩）　(2 of 8)

一般的名称	塩酸プロカルバジン	ビンクリスチン硫酸塩
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
警　　告	[redacted]	[redacted]
禁　　忌	[redacted]	[redacted]
組成・性状	[redacted]	[redacted]
使用上の注　意	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 2　同種同効品一覧（塩酸プロカルバジン，ビンクリスチン硫酸塩）　(3 of 8)

一般的名称	塩酸プロカルバジン	ビンクリスチン硫酸塩
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 2　同種同効品一覧（塩酸プロカルバジン，ビンクリスチン硫酸塩）　（4 of 8）

一般的名称	塩酸プロカルバジン	ビンクリスチン硫酸塩
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 2　同種同効品一覧（塩酸プロカルバジン，ビンクリスチン硫酸塩）　(5 of 8)

一般的名称	塩酸プロカルバジン	ビンクリスチン硫酸塩
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
		[redacted]

表 1.7- 2　同種同効品一覧（塩酸プロカルバジン，ビンクリスチン硫酸塩）　（6 of 8）

一般的名称	塩酸プロカルバジン	ビンクリスチン硫酸塩
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
		[redacted]

表 1.7- 2　同種同効品一覧（塩酸プロカルバジン，ビンクリスチン硫酸塩）　（7 of 8）

一般的名称	塩酸プロカルバジン	ビンクリスチン硫酸塩
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
		[redacted]

表 1.7- 2　同種同効品一覧（塩酸プロカルバジン，ビンクリスチン硫酸塩）　（8 of 8）

一般的名称	塩酸プロカルバジン	ビンクリスチン硫酸塩
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
		[redacted]
出　　典	[redacted]	[redacted]
備　　考	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 3　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，ラニムスチン）(1 of 8)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	ラニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
承認年月日	[redacted]	[redacted]
再審査結果	[redacted]	[redacted]
再評価結果	[redacted]	[redacted]
規 制 区 分	[redacted]	[redacted]
化学構造式	[redacted]	[redacted]
剤型・含量	[redacted]	[redacted]
効能・効果	[redacted]	[redacted]
用法・用量	[redacted]	[redacted]

表 1.7-3　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，ラニムスチン）(2 of 8)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	ラニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
警　　告	[redacted]	[redacted]
禁　　忌	[redacted]	[redacted]
組成・性状	[redacted]	[redacted]
使用上の注意	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 3　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，ラニムスチン）(3 of 8)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	ラニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 3　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，ラニムスチン）(4 of 8)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	ラニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 3　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，ラニムスチン）(5 of 8)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	ラニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 3　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，ラニムスチン）(6 of 8)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	ラニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	

表 1.7- 3　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，ラニムスチン）(7 of 8)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	ラニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	

表 1.7- 3　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，ラニムスチン）(8 of 8)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	ラニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
出　　典	[redacted]	[redacted]
備　　考	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 4　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，塩酸ニムスチン）(1 of 7)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	塩酸ニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
承認年月日	[redacted]	[redacted]
再審査結果	[redacted]	[redacted]
再評価結果	[redacted]	[redacted]
規 制 区 分	[redacted]	[redacted]
化学構造式	[redacted]	[redacted]
剤型・含量	[redacted]	[redacted]
効能・効果	[redacted]	[redacted]
用法・用量	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 4　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，塩酸ニムスチン）(2 of 7)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	塩酸ニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
警　　告	[redacted]	[redacted]
禁　　忌	[redacted]	[redacted]
組成・性状	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 4　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，塩酸ニムスチン）(3 of 7)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	塩酸ニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
使用上の注意	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 4　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，塩酸ニムスチン）(4 of 7)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	塩酸ニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 4　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，塩酸ニムスチン）(5 of 7)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	塩酸ニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 4　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，塩酸ニムスチン）(6 of 7)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	塩酸ニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	

表 1.7- 4　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，塩酸ニムスチン）(7 of 7)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	塩酸ニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	

表 1.7- 4　同種同効品一覧（インターフェロン　ベータ，塩酸ニムスチン）(8 of 7)

一般的名称	インターフェロン　ベータ	塩酸ニムスチン
販　売　名	[redacted]	[redacted]
会　社　名	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
出　　典	[redacted]	[redacted]
備　　考	[redacted]	[redacted]

表 1.7- 5　同種同効品一覧（塩酸ブレオマイシン）(1 of 6)

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩
販　売　名	[redacted]
会　社　名	[redacted]
承認年月日	[redacted]
再審査結果	[redacted]
再評価結果	[redacted]
規 制 区 分	[redacted]
化学構造式	[redacted]
剤型・含量	[redacted]
効能・効果	[redacted]
用法・用量	[redacted]

表 1.7- 5　同種同効品一覧（塩酸ブレオマイシン）（2 of 6）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩
販　売　名	[redacted]
会　社　名	[redacted]
	[redacted]
警　　告	[redacted]
禁　　忌	[redacted]

表 1.7- 5　同種同効品一覧（塩酸ブレオマイシン）（3 of 6）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩
販　売　名	[redacted]
会　社　名	[redacted]
	[redacted]
組成・性状	[redacted]
使用上の注意	[redacted]

表 1.7- 5　同種同効品一覧（塩酸ブレオマイシン）（4 of 6）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩
販　売　名	[redacted]
会　社　名	[redacted]
	[redacted]

表 1.7- 5　同種同効品一覧（塩酸ブレオマイシン）(5 of 6)

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩
販　売　名	[redacted]
会　社　名	[redacted]
	[redacted]

表 1.7- 5　同種同効品一覧（塩酸ブレオマイシン）（6 of 6）

一般的名称	ブレオマイシン塩酸塩
販　売　名	[redacted]
会　社　名	[redacted]
	[redacted]
出　　典	[redacted]
備　　考	[redacted]

テモダール点滴静注用 100 mg

第 1 部
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

（8）①添付文書（案）

シェリング・プラウ株式会社

添付文書（案）

2008年 5月作成
2009年 9月改訂

日本標準商品分類番号
874219

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1999.01

〈規制区分〉
抗悪性腫瘍剤

テモダール®点滴静注用 100 mg

TEMODAL® Injection 100 mg
注射用テモゾロミド

貯　　法：凍結を避け，2～8°Cで保存
使用期限：外箱等に記載

Schering-Plough

【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（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名			テモダール®点滴静注用 100 mg
剤形			凍結乾燥注射剤
有効成分	テモゾロミド	1バイアル中の含有量	104.5 mg
		日本薬局方「注射用水」41 mL で溶解した溶液 40 mL に含まれる量	100 mg
添加物（1バイアル中の含有量）	D-マンニトール		627 mg
	L-トレオニン		167 mg
	ポリソルベート 80		125 mg
	その他		クエン酸ナトリウム水和物，塩酸を含有する。

本剤は上記成分を含む凍結乾燥品であり，日本薬局方「注射用水」41 mL で溶解したときのテモゾロミド濃度は 2.5 mg/mL である。

2. 性状

本剤は白色～微紅色の粉末で，用時溶解して用いる注射剤である。
注射用水で溶解したときの溶状，pH 及び浸透圧比は以下のとおりである。

溶　状	pH	浸 透 圧 比
澄　明	3.0～4.5	約 0.9（生理食塩液に対する比）

【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 mg/m²（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 mg/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，次クールでは 1 回 200 mg/m² 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 mg/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 200 mg/m² に増量することができる。

＜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/mm³ 以上	500/mm³ 以上，1,500/mm³ 未満	500/mm³ 未満
血小板数	100,000/mm³ 以上	10,000/mm³ 以上，100,000/mm³ 未満	10,000/mm³ 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/mm³ 以上
2)血小板数の最低値が 100,000/mm³ 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/mm^{3}以上，血小板数が100,000/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 mg/m^{2}減量とすること。

1)好中球数の最低値が1,000/mm^{3}未満

2)血小板数の最低値が50,000/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 mg/m^2/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/mm^{3}以上

2)血小板数が100,000/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200mg/m^2/日に増量することができる。

1)好中球数の最低値が1,500/mm^{3}以上

2)血小板数の最低値が100,000/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/mm^{3}以上，血小板数が100,000/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 mg/m^{2}減量とすること。

1)好中球数の最低値が1,000/mm^{3}未満

2)血小板数の最低値が50,000/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 mg/m^2/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41 mL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 mg/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（「適用上の注意」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制が増強するおそれがある。］

(2)重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］（【薬物動態】「血中濃度」肝機能障害患者，腎機能障害患者の項参照）

(3)感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により，感染症が悪化するおそれがある。］

(4)小児（「重要な基本的注意」，「小児等への投与」の項参照）

(5)水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］

(6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1)本剤の投与にあたっては，骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。

(2)感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。

(3)カプセル剤による治療後に，骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。

(4)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。

(5)本剤の投与では放射線照射との併用期間中は，リンパ球数にかかわらず，ニューモシスチス肺炎に十分注意し，あらかじめ適切な措置を講ずること。また，リンパ球減少が認められた場合には，リンパ球数が回復（Grade 1以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること（【臨床成績】「放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。

(6)本剤の投与では，悪心，嘔吐，食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため，患者の状態を十分に観察し，適切な処置を行うこと（【臨床成績】「単独経口投与での成績（国内臨床試験）」，「放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。

3. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

カプセル剤での副作用発現頻度は以下のとおりである。

国内の承認時までの臨床試験38例（単剤投与）において，副作用は37例(97%)に認められた。主な副作用は，リンパ球減少16例（42%），好中球減少16例（42%），便秘16例（42%），白血球減少13例（34%），悪心12例（32%），血小板減少10例（26%），ALT（GPT）上昇10例（26%）であった。

海外の臨床試験400例（単剤投与）において認められた主な副作用は，悪心158例（40%），嘔吐136例（34%），疲労89例（22%）であった。

海外の臨床試験で放射線照射との併用時288例において認められた主な有害事象[注2)]（本剤との因果関係に関わりなく発現した事象）は，脱毛199例（69%），疲労156例（54%），悪心105例（36%），嘔吐57例（20%）であった。また，併用後の単剤投与時224例において認められた有害事象は，疲労137例(61%)，脱毛124例（55%），悪心110例（49%），嘔吐66例（29%），食欲不振61例（27%），頭痛51例（23%），便秘49例（22%）であった。（カプセル剤の承認時）

注2）本試験で副作用は集計されていない。

(1)重大な副作用

1)**骨髄機能抑制（頻度不明[注3)]）：汎血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血，リンパ球減少，白血球減少等**があらわれることがあるので，頻回に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2)**ニューモシスチス肺炎，感染症（10%未満[注4)]）：ニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等，重篤な感染症**があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお，敗血症の合併症として，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性腎不全，呼吸不全等が報告されている。

3)**間質性肺炎（頻度不明）**：間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し，本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

4)**脳出血（10%未満[注4)]）**：カプセル剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5)**アナフィラキシー様症状（頻度不明[注5)]）：アナフィラキシー様症状**があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注3）海外の臨床試験（カプセル剤）では，Grade 3又は4の臨床検査値異常として好中球減少，血小板減少，リンパ球減少，白血球減少が10%以上認められている。

注4）国内臨床試験（カプセル剤）での頻度

注5）海外での頻度（カプセル剤）：0.01%未満

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ適切な処置を行うこと。

［国内で認められた副作用］注6)

	10%以上	10%未満	頻度不明注7)
全身症状	倦怠感		発熱，悪寒
精神神経系	頭痛	めまい，意識障害，感情不安定，焦燥，傾眠	
血液	貧血（ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少，赤血球減少），白血球減少，リンパ球減少，好中球減少，血小板減少	単球減少，白血球増多，好中球増多，好酸球増多，好塩基球増多，単球増多	
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P 上昇	γ-GTP 上昇，LDH 上昇，ビリルビン上昇	
腎臓		BUN 上昇，クレアチニン上昇，尿潜血，蛋白尿，尿検査異常	
循環器		胸部不快感，動悸，心嚢液貯留	
消化器	悪心・嘔吐，食欲不振，便秘，下痢	腹痛，胃不快感，口内・口唇炎，胃腸炎，歯肉炎	消化不良
皮膚		点状出血，帯状疱疹，白癬，そう痒，蜂巣炎，発疹	脱毛，多形紅斑
神経・筋		しびれ，痙攣，振戦，片麻痺	無力症
呼吸器		上気道炎，胸水，しゃっくり	
眼		霧視，眼瞼炎	
投与部位			注射部反応（疼痛，刺激感，紅斑，腫脹，熱感，そう痒感）
その他	疲労	浮腫，熱感，CRP 上昇，血糖値上昇，ヘモグロビン A_{1c} 上昇，血清総蛋白減少，アルブミン減少，血中ナトリウム減少，水頭症	味覚異常，体重減少，疼痛，血腫

注6）副作用発現頻度はカプセル剤の臨床試験成績に基づく

注7）海外のみで認められている副作用(注射剤における臨床薬物動態試験結果を含む)で企業中核データシートに記載のあるものについては頻度不明とした。

［海外臨床試験（カプセル剤投与時）で認められた副作用（単剤投与）（400 例）］

	10%以上	10%未満注8)
全身症状		発熱，倦怠感
精神神経系	頭痛	不眠，めまい，錯乱，健忘，失神，傾眠，うつ病
血液		血小板減少，白血球減少，好中球減少，貧血
腎臓		頻尿
消化器	悪心，嘔吐，便秘	食欲不振，口内炎，下痢，消化不良，腹痛
皮膚		脱毛，発疹，紅斑，そう痒，点状出血，紫斑，帯状疱疹
神経・筋		痙攣，協調運動失調，感覚異常，麻痺，片麻痺，無力症
呼吸器		呼吸困難，気管支炎，肺炎，鼻出血
その他	疲労	浮腫，味覚異常，感染症，疼痛，体重減少，カンジダ症

注8）4 例（1%）以上の発現が認められた副作用

［放射線照射併用時の海外臨床試験（初発膠芽腫，カプセル剤投与時）で認められた有害事象注9)（288 例）］

	10%以上	10%未満注10)
全身症状		発熱，悪寒
精神神経系	頭痛	不眠，めまい，失語症，意識障害，情緒不安定，傾眠，激越，錯乱，不安，無感情，行動障害，うつ病，幻覚，認知障害，会話障害，集中力障害，錐体外路障害，記憶障害
血液		貧血，発熱性好中球減少症，好中球減少，白血球減少，リンパ球減少，血小板減少，出血
肝臓		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，Al-P 上昇
腎臓		尿失禁，頻尿
循環器		高血圧，動悸，潮紅
消化器	悪心・嘔吐，便秘，食欲不振	腹痛，下痢，消化不良，嚥下障害，口内炎，舌変色，口渇
皮膚	脱毛，発疹	皮膚炎，皮膚乾燥，紅斑，光線過敏症，色素沈着，そう痒，皮膚障害
神経・筋		無力症，協調運動失調，痙攣，てんかん，歩行異常，片麻痺，感覚異常，神経疾患，ニューロパシー，振戦，知覚過敏，筋脱力，脱力，筋骨格痛，筋肉痛，関節痛，背部痛，ミオパシー
呼吸器		咳嗽，呼吸困難，鼻閉，肺炎，上気道感染
眼		眼痛，視覚異常，霧視，視力低下，視野欠損
その他	疲労	状態悪化，疼痛，浮腫，血糖値上昇，低カリウム血症，体重減少，体重増加，カンジダ症，単純疱疹，感染症，中耳炎，アレルギー反応，クッシング様症状，耳痛，聴覚障害，耳鳴，放射線損傷，嗅覚異常，味覚異常，静脈血栓症

注9）本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

注10）2 例（1%）以上の発現が認められた有害事象

［併用後の単独療法時（カプセル剤投与時）のみに認められ，他の単独療法では認められなかった有害事象］注11)

発熱性好中球減少症，不安，情緒不安定，失語症，集中力障害，記憶障害，幻覚，神経疾患，ニューロパシー，知覚過敏，歩行異常，会話障害，クッシング様症状，体重増加，複視，視野欠損，眼痛，眼球乾燥，視力低下，難聴，耳痛，副鼻腔炎，聴覚障害，耳鳴，静脈血栓症，肺塞栓症，出血傾向，咳嗽，上気道感染，単純疱疹，インフルエンザ様症状，嚥下障害，口渇，腹部膨満，便失禁，胃腸障害，痔核，皮膚乾燥，色素沈着，多汗，背部痛，ミオパシー，関節痛，筋骨格痛，筋肉痛，筋脱力，尿失禁，排尿異常，月経異常，月経過多，乳房痛，腟出血，腟炎，アレルギー反応，放射線損傷，状態悪化，歯の障害

注11）2 例（1%）以上の発現が認められた有害事象

4. 高齢者への投与

海外の臨床試験（カプセル剤投与時）において，高齢者（70 歳超）では，70 歳以下の患者と比較すると，好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められているので慎重に投与すること[1]。

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。患者に胎児への危険性について十分に説明すること。本剤の投与中は妊娠を避けるよう指導すること。［ラット，ウサギにおいて，胚・胎児死亡及び奇形（50 mg/m^2/日）が報告されている。］

(2)授乳中の婦人には授乳を避けさせること。［安全性は確立していない。］

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［国内における使用経験がない。］（【薬物動態】「血中濃度」小児における薬物動態の項参照）

7. 過量投与

徴候，症状：海外において，カプセル剤の過量投与（10,000 mg，5 日間の同一クールでの総投与量）により汎血球減少，発熱，多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また，カプセル剤の長期投与（連続 5 日間以上，最長で連続 64 日間）により骨髄機能抑制，感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。

処　　置：過量投与が起こった場合は，血液検査を行うとともに，必要に応じて対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

1)本剤を調製する際，手袋を使用すること。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合，直ちに水及び石鹸で十分に洗うこと。

2)本剤は室温（約 25℃）で用時調製し，調製後は 14 時間以内に投与を終了すること。また，残液は使用しないこと。

3)溶解後，溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

(2) 投与時

1)本剤は必ず静脈内投与とし，急速静注は行わないこと。また，皮下，筋肉内には投与しないこと（【用法・用量】の項参照）。

2)本剤は輸液ポンプを用い，90 分間かけて点滴静注すること。投与に際し，他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。

3)本剤と他の注射剤の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと（他の注射剤との適合性試験は実施していない）。

4)直接末梢静脈に投与すると局所の組織障害を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

9. その他の注意

(1)カプセル剤の投与後に再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある[2)]。

(2)動物実験（ラット，経口投与）で乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある[3)]。

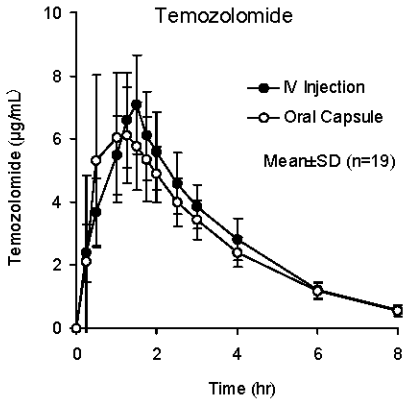
(3)動物実験（ラット及びイヌ，経口投与）で，精巣毒性を認めたとの報告がある[3,4)]。

【薬物動態】

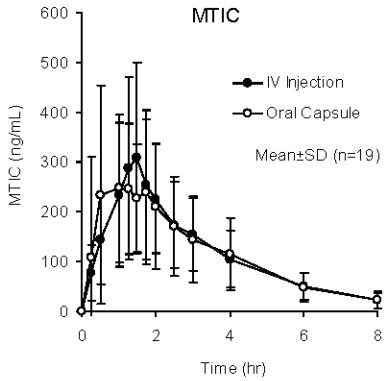
1. 血中濃度

(1) 注射剤とカプセル剤の生物学的同等性[5)]

中枢神経系悪性腫瘍患者（19 名，外国人）にテモゾロミド注射剤及びカプセル剤 150 mg/m^2 をそれぞれクロスオーバー法により静脈内投与（1.5 時間持続注入）及び経口投与（空腹時）したとき，血漿中未変化体及び活性代謝物 MTIC（5-[(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide）濃度推移及び薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。「注射剤の 1.5 時間静脈内持続注入」は「カプセル剤の経口投与」と生物学的に同等であることが確認された。



テモゾロミドの血漿中濃度推移



MTIC の血漿中濃度推移

中枢神経系悪性腫瘍患者におけるテモゾロミド及び MTIC の薬物動態パラメータ

テモゾロミド

製剤（投与経路）	t_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{0-t}（μg·hr/mL）
注射剤（静脈内）	1.50 (0.92-2.00)	7.44 (21)	1.81 (12)	23.4 (18)
カプセル剤（経口）	1.00 (0.25-2.00)	7.68 (19)	1.91 (13)	22.0 (14)
点推定値（%）[a)] (90%信頼区間)	—	97 (91-102)	—	106 (103-109)

MTIC

製剤（投与経路）	t_{max}（hr）	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）
注射剤（静脈内）	1.50 (1.25-1.75)	320 (61)	1.80 (16)	941 (53)
カプセル剤（経口）	1.00 (0.25-2.00)	333 (62)	1.77 (11)	944 (60)
点推定値（%）[a)] (90%信頼区間)	—	98 (91-105)	—	103 (98-108)

平均値（%CV, n=19）［但し t_{max} は中央値（範囲）］

a：注射剤（静脈内投与）／カプセル剤（経口投与）

(2) カプセル剤の単回及び反復投与[6,7,8)]

悪性神経膠腫の再発患者（6 名）にカプセル剤の 150 又は 200 mg/m^2 を空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び 5 日目における未変化体及び MTIC の薬物動態パラメータは以下に示すとおりであり，未変化体及び MTIC ともに反復投与による蓄積性は認められなかった。

悪性神経膠腫の再発患者におけるカプセル剤の薬物動態パラメータ

分析対象	投与量（mg/m^2）	投与（日）	t_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}\lambda z$（hr）	AUC_{0-t}（μg·hr/mL）	R*
テモゾロミド	150（6名）	1	1.42 (52)	7.87 (38)	2.14 (25)	25.7 (15)	—
		5	0.96 (53)	8.38 (36)	2.29 (35)	25.2 (10)	0.986 (8)
	200（3名）	1	0.58 (25)	15.3 (5)	2.03 (4)	35.1 (6)	—
		5	0.92 (57)	14.0 (30)	2.02 (5)	36.0 (4)	1.03 (3)
MTIC	150（6名）	1	1.42 (52)	0.145 (38)	1.98 (24)	0.426 (15)	—
		5	1.08 (43)	0.154 (28)	1.83 (12)	0.425 (12)	1.00 (16)
	200（3名）	1	0.75 (33)	0.272 (15)	1.93 (6)	0.594 (7)	—
		5	0.92 (57)	0.284 (33)	1.87 (3)	0.636 (7)	1.07 (1)

*：AUC_{0-24hr} に基づく累積係数　　平均値（%CV）

また，進行性癌患者（26 名，外国人）に 100, 150, 200, 250, 500, 750 又は 1,000 mg/m^2 を単回経口投与したとき，血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC は用量に比例して上昇し，体内動態の線形性が認められた。

(3) 肝機能障害患者 [9)]

軽度及び中等度（Child-Pugh 分類 I 及び II）の肝機能障害患者（肝細胞癌患者 9 名，外国人）にカプセル剤の 150 mg/m^2 を単回経口投与したとき，血漿中未変化体及び MTIC 濃度は肝機能正常患者と差を認めなかった。なお，重度の肝機能障害患者での薬物動態については十分な検討が実施されてない。

(4) 腎機能障害患者 [10)]

各種進行性癌患者（外国人）を対象としたカプセル剤の第 I 相及び第 II 相試験で得られた総計 445 名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果，本剤のクリアランスとクレアチニンクリアランスの間には関連性が認められなかった。なお，重度の腎機能障害患者並びに血液透析が必要な患者における薬物動態の検討は実施されていない。

(5) 小児における薬物動態 [7, 11)]

小児の進行性癌患者（年齢：3～17 歳，19 名，外国人）にカプセル剤の 100, 120, 160, 200 又は 240 mg/m^2 を空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき，投与 5 日目の血漿中未変化体濃度の t_{max} は 1.3～1.9 時間，$t_{1/2}\lambda z$ は 1.4～1.8 時間であり，C_{max} 及び AUC はいずれも投与量に比例して上昇した。200 mg/m^2 投与群の AUC について同用量投与時の成人と比較すると，小児で成人の約 1.4 倍高値を示した。

(6) クリアランスに及ぼす生体側の影響因子 [12)]

各種進行性癌患者（外国人）を対象としたカプセル剤の第 I 相及び第 II 相試験で得られた総計 359 名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果，本剤のクリアランスは，体のサイズ（体表面積，体重）及び性別（女性は男性より 5%程度クリアランスが低下した）による影響を受けるが，年齢（19～78 歳），喫煙，総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，ALP，GOT，GPT 及びクレアチニンクリアランスによる影響を受けなかった。

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合 [13)]

ヒトに ^{14}C-テモゾロミドの 200 mg を単回経口投与したとき，放射能の血漿蛋白結合率（*in vivo*）は 12%～16%であった。

(2) 脳脊髄液中への移行 [14,15)]

神経膠腫患者（外国人）にカプセル剤の 75 mg/m^2 を放射線治療との併用により 1 日 1 回 42～49 日間反復経口投与したとき（23 名）及び 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（32 名），脳脊髄液中への未変化体の移行が認められ，脳脊髄液／血漿の AUC 比はそれぞれ 20.6%及び 20.3%であった。また，脳転移を有する悪性黒色腫患者（1 名，外国人）にカプセル剤の 150 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき，脳脊髄液中未変化体濃度は血漿中濃度とほぼ平行して推移し，脳脊髄液／血漿の AUC 比は約 30%であった。

3. 代謝 [13,16)]

テモゾロミドの主要な生体内変換は，テトラジン環の 4 位のカルボニル基における pH 依存的な加水分解と脱炭酸による MTIC への変換と，続いて起こる AIC（5-amino-1*H*-imidazole-4-carboxamide）への分解であり，この MTIC から AIC への分解過程で DNA のアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンが産生される。これら一連の反応は薬物代謝酵素に依存しない化学反応である。

4. 排泄 [13)]

進行性癌患者（6 名，外国人）に ^{14}C-テモゾロミドの 200 mg を単回経口投与したとき，投与後 7 日間で尿及び糞中にそれぞれ投与した放射線量の約 38%及び約 0.8%が回収された。

5. 薬物相互作用

(1) 胃内 pH の影響 [17)]

進行性癌患者（12 名，外国人）にカプセル剤の 150 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し，併用薬としてラニチジンの 150 mg を 1 日 2 回経口投与したとき，本薬の体内動態にはラニチジン併用と非併用で変化がなく，本剤の吸収及び薬物動態に対する胃内 pH 上昇とラニチジンによる影響はほとんどないことが示唆された。

(2) クリアランスに及ぼす併用薬の影響 [12)]

各種進行性癌患者（外国人）を対象としたカプセル剤の第 I 相及び第 II 相試験で得られた総計 359 名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果，バルプロ酸との併用ではクリアランスが約 4.7%低下したが，デキサメタゾン，フェニトイン，フェノバルビタール，カルバマゼピン，H_2 受容体拮抗薬，オンダンセトロン又はプロクロルペラジンとの併用により影響を受けなかった。

【臨床成績】

1. 単独経口投与での成績（国内臨床試験） [18)]

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として，カプセル剤単剤投与によるオープン試験を実施した。すべての患者は前治療に化学療法を受けていた。用いた用法・用量は 28 日を 1 クールとし，初回投与量としてカプセル剤 1 回 150 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間経口投与し，23 日間休薬とした。第 2 クール以降は用量調整基準に従い，カプセル剤 1 回 150 又は 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間経口投与し，6 クール施行後に有効性を評価した。なお，治験薬投与前の予防的な制吐剤の使用は必須としたが，制吐剤の種類は限定しなかった。ただし，制吐目的のステロイド使用は不可とした。その結果，退形成性星細胞腫患者を対象とした海外臨床試験成績のうち，化学療法既治療群と比較した場合，国内臨床試験の奏効率（著効＋有効）は 34%（9%＋25%）であり，海外試験成績の 30%（6%＋24%）とほぼ同等であった。（【臨床成績】「単独経口投与での成績（海外臨床試験）」の項参照）

2. 単独経口投与での成績（海外臨床試験） [19)]

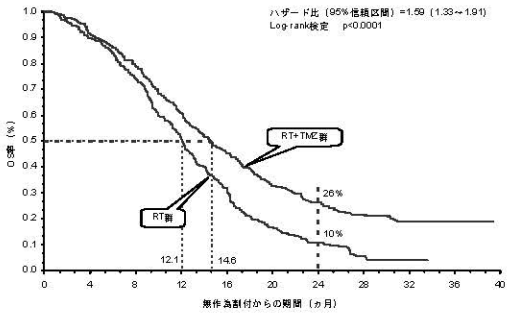
初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として，カプセル剤単剤投与によるオープン試験を実施した。用いた用法・用量は 28 日を 1 クールとし，初回投与量として，化学療法既治療群ではカプセル剤 1 回 150 mg/m^2 を，化学療法未治療群では 1 回 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間経口投与し，23 日間休薬とした。第 2 クール以降は用量調整基準に従い，カプセル剤 1 回 100，150 又は 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間経口投与し，6 クール施行後に有効性を評価した。投与は最長 2 年間にわたって実施された。その結果，奏効率（著効＋有効）は，化学療法既治療群では 30%（6%＋24%），化学療法未治療群で 43%（11%＋32%）であった。

臨床試験	患者	n	奏効率（著効+有効）95%信頼区間	無増悪生存（PFS）	
				中央値（月）	6 ヵ月生存率 95%信頼区間
国内第 II 相臨床試験	全登録患者（FAS）	32	34% 18.6%～53.2%	4.1	40.6% 23.6%～57.6%
	退形成性星細胞腫患者	22	27% 10.7%～50.2%	3.9	31.8% 12.4%～51.3%
海外第 II 相臨床試験	全登録患者（ITT）	162	35% 28%～43%	5.4	46% 38%～54%
	化学療法既治療群	97	30% 21%～40%	4.8	44% 34%～54%
	化学療法未治療群	65	43% 31%～56%	6.2	50% 38%～63%
	退形成性星細胞腫患者	111	35% 26%～45%	5.5	48% 39%～58%

臨床試験	患者	n	奏効率 (著効+有効) 95%信頼区間	無増悪生存（PFS）	
				中央値 （月）	6ヵ月生存率 95%信頼区間
海外第Ⅱ相 臨床試験	化学療法 既治療群	69	26% 16%～38%	4.8	45% 33%～57%
	化学療法 未治療群	42	50% 34%～66%	6.3	54% 39%～69%

3. 放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）[20)]

初発の膠芽腫と診断された患者573名を対象に，放射線単独療法を対照群（n＝286）とし，カプセル剤と局所放射線併用療法（n＝287）による初発時の膠芽腫患者を対象とした第 III 相臨床試験を実施した。局所放射線療法は1日1回2Gy週5日間の6週間照射とした。放射線照射時はカプセル剤1日1回75 mg/m^{2}を6週間連日経口投与し（最長49日），放射線療法終了後4週間の休薬期間を設けた。その後，第1クールではカプセル剤1回150 mg/m^2，第2クール以降は，100，150又は200 mg/m^2/日を1日1回5日間経口投与後，23日間休薬の計28日を1クールとし，6クール施行した。局所放射線療法との併用期間中はニューモシスチス肺炎に対する予防処置（ペンタミジンの吸入又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤の投与）を全例で実施し，リンパ球減少が認められた患者には，これが回復する（CTC Grade 1以下）まで予防処置を継続することとした。なお，局所放射線との併用前には，5-HT$_3$受容体拮抗薬又はメトクロプラミドによる制吐予防療法が推奨された。また，カプセル剤単独の投与中にも5-HT$_3$受容体拮抗薬による制吐予防療法が必要とされた。その結果，カプセル剤との併用群は放射線単独群に比べ，全生存期間（Overall Survival：OS）を有意に延長させた。中央値はカプセル剤との併用群で14.6ヵ月，放射線単独群で12.1ヵ月であった（p<0.0001）。ハザード比は，放射線単独群に対して1.59（95%信頼区間＝1.33～1.91）であり，2年生存率はカプセル剤との併用群で26%，放射線単独群で10%であった。また，無増悪生存（PFS）期間の中央値はカプセル剤との併用群で6.9ヵ月，放射線単独群で5.0ヵ月であった（p<0.0001）。



OSの生存曲線（海外第Ⅲ相比較試験）

【薬効薬理】

初本剤は一価アルキル化薬であり，生理的pH条件下で非酵素的にMTICに分解され，メチルジアゾニウムイオンとなり，DNAをメチル化することにより抗腫瘍作用を示す。

1. 抗腫瘍作用[21,22,23)]

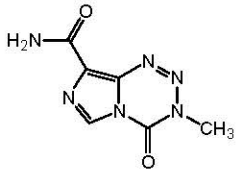
本剤は *in vitro* においてヒト悪性神経膠腫由来細胞に対して細胞増殖抑制作用を示した。また，本剤はヒト悪性神経膠腫由来細胞頭蓋内移植マウスにおいて生存日数を延長させた（*in vivo*）。

2. 作用機序[24,25)]

本剤はDNAのグアニンの6位の酸素原子をメチル化することにより DNA 損傷を引き起こし，細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導することにより細胞増殖抑制作用を示す（*in vitro*）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テモゾロミド（JAN）
　　Temozolomide （JAN）
化学名：3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*d*][1,2,3,5] tetrazine-8-carboxamide
化学構造式：



分子式：$C_6H_6N_6O_2$
分子量：194.15
性　状：白色～微紅色又は淡黄褐色の粉末で，ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく，水，メタノール，アセトン，又はアセトニトリルに溶けにくく，エタノール（95）に極めて溶けにくい。
融　点：約206°C（分解）
分配係数（1-オクタノール／水系）：20.8 ～ 22.4
　　0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液（pH 7.0）：22.0
　　0.1 mol/L 塩酸試液　：20.8
　　水　：22.4

【包装】

テモダール点滴静注用100 mg：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉
1) シェリング・プラウ資料（好中球減少・血小板減少の年齢別頻度（海外試験））≪200607003S≫
2) Doyle TJ, et al.: J Clin Onco 2005, 23, 1546 ≪200520039S≫
3) シェリング・プラウ資料（ラット反復投与毒性試験）≪200607004S≫
4) シェリング・プラウ資料（イヌ反復投与毒性試験）≪200607002S≫
5) Diez BD, et al.: Cancer Chemother Pharmacol (in press) ≪200907031S≫
6) Aoki T, et al.: Int J Clin Oncol 2007, 12, 341 ≪200710006S≫
7) Brada M, et al.: Br J Cancer 1999, 81, 1022 ≪199906010S≫
8) Rudek MA, et al.: Pharmacotherapy 2004, 24, 16 ≪200401037S≫
9) シェリング・プラウ資料（肝細胞癌患者における血中動態（海外試験））≪200607006S≫
10) Jen JF, et al.: Pharm Res 2000, 17, 1284 ≪200010009S≫
11) Estlin EJ, et al.: Br J Cancer 1998, 78, 652 ≪199805014S≫
12) シェリング・プラウ資料（母集団薬物動態試験（海外試験））≪200607007S≫
13) Baker SD, et al.: Clin Cancer Res 1999, 5, 309 ≪199902006S≫
14) Ostermann S, et al.: Clin Cancer Res 2004, 10, 3728 ≪200406026S≫
15) シェリング・プラウ資料（脳脊髄液中への移行（海外試験））≪200607009S≫
16) Denny BJ, et al.: Biochemistry 1994, 33, 9045 ≪199420270S≫
17) Beale P, et al.: Cancer Chemother Pharmacol 1999, 44, 389 ≪199905008S≫
18) 西川　亮ほか：癌と化学療法 2006, 33, 1279 ≪200609012S≫
19) Yung WK, et al.: J Clin Oncol 1999, 17, 2762 ≪199909005S≫
20) Stupp R, et al.: N Engl J Med 2005, 352, 987 ≪200503018S≫
21) シェリング・プラウ資料（*in vitro* 細胞増殖抑制作用／*in vivo* 抗腫瘍作用）≪200607010S≫
22) Wedge SR, et al.: Br J Cancer 1996, 73, 482 ≪199604057S≫
23) Plowman J, et al.: Cancer Res 1994, 54, 3793 ≪199407037S≫
24) シェリング・プラウ資料（*in vitro* におけるヒト腫瘍由来細胞株の増殖に対する作用）≪200607011S≫
25) D'Atri S, et al.: Mol Pharmacol 1998, 54, 334 ≪199802007S≫

〈文献請求先〉
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

シェリング･プラウ株式会社　カスタマーセンター
〒163-1033 東京都新宿区西新宿 3-7-1
フリーダイヤル：0120-037-189　Fax：03-6901-1288

®：登録商標

製造販売元
シェリング･プラウ株式会社
〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

テモダール点滴静注用 100 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

（8）②効能・効果，用法・用量及び使用上の注意（案）及びその設定根拠

シェリング・プラウ株式会社

目　次

目　次 2
1.8.2 効能・効果（案），用法･用量（案）及びその設定根拠 3
1.8.2.1 効能・効果（案），用法･用量（案） 3
1.8.2.2 設定根拠 3
1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 3
1.8.2.3.1 警告 3
1.8.2.3.2 禁忌（次の患者には投与しないこと） 4
1.8.2.3.3 用法･用量に関連する使用上の注意 4
1.8.2.3.4 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 6
1.8.2.3.5 重要な基本的注意 7
1.8.2.3.6 副作用 8
1.8.2.3.7 重大な副作用 8
1.8.2.3.8 その他の副作用 9
1.8.2.3.9 高齢者への投与 12
1.8.2.3.10 妊婦，産婦，助産婦等への投与 12
1.8.2.3.11 小児等への投与 12
1.8.2.3.12 過量投与 13
1.8.2.3.13 適用上の注意 13
1.8.2.3.14 その他の注意 14
1.8.2.4 参考文献 15

1.8.2 効能・効果（案），用法･用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案），用法･用量（案）

効能・効果（案）

悪性神経膠腫

用法・用量（案）

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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/m^2 に増量することができる。

1.8.2.2 設定根拠

テモゾロミド製剤については，カプセル剤が承認されている。今回のテモゾロミド注射剤の申請に際して，成人（外国人）の原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした「注射剤（静脈内投与）とカプセル剤（経口投与）の生物学的同等性試験」を実施した．その結果，注射剤の 90 分間静脈内投与とカプセル剤の経口投与の生物学的同等性が確認され，両製剤は治療学的に同等であると判断された（**CTD セクション 2.7.1**）．

以上により，本剤（テモゾロミド注射剤）の効能・効果は，カプセル剤（経口投与）と同様である「悪性神経膠腫」と設定した．また，用法・用量については静脈内投与時間を 90 分間とし，カプセル剤と同様に上記のとおり設定した．

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1 警告

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 本剤を含む抗悪性腫瘍剤一般に必要と考えられる警告として，専門の医療施設及び医師のもとで本剤の投与が適切と判断される患者にのみ投与されるべきであることから設定した．また，本剤の使用には患者又はその家族に十分説明し同意を得る必要があると考え設定した．

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 本剤は放射線照射との併用で用いられる場合があるため，専門の医療施設及び医師のもとで本剤の投与が適切と判断される患者にのみ投与されるべきであることから警告として設定した．
(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（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 放射線療法との併用療法時（カプセル剤投与時）にニューモシスチス肺炎が発生したため，必要と考えられる警告として記載した．

1.8.2.3.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）

使用上の注意（案）	設定根拠
(1)本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． ダカルバジンに過敏症の既往歴のある患者は，本剤についても過敏症を示す可能性が高いため〔本剤とダカルバジンは中間代謝産物（MTIC）が共通である〕．
(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 本剤は，非臨床試験において胎児致死作用及び催奇形性作用が認められており，妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与すべきではないため．

1.8.2.3.3 用法･用量に関連する使用上の注意

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関する試験はないことから注意喚起として記載した．
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/mm^3 以上 2)血小板数が 100,000/mm^3 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	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した．

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。
<table>
<tr><th>項目</th><th>継続基準</th><th>休薬基準</th><th>中止基準</th></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>1,500/mm^3 以上</td><td>500/mm^3 以上，1,500/mm^3 未満</td><td>500/mm^3 未満</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>100,000/mm^3 以上</td><td>10,000/mm^3 以上，100,000 /mm^3 未満</td><td>10,000/mm^3 未満</td></tr>
<tr><td>非血液学的な副作用注1)(NCI-CTC Grade)</td><td>Grade 0 又は 1</td><td>中等度の副作用(Grade2)</td><td>重度又は生命を脅かす副作用（Grade3 又は 4）</td></tr>
</table>
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。</td><td></td></tr>
<tr><td>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/mm^3 以上
2)血小板数が 100,000/mm^3 以上
(2)第 1 クールの期間中，次の条件をすべて満たした場合に限り，第 2 クールで投与量を 200 mg/m^2/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/mm^3 以上
2)血小板数の最低値が 100,000/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/mm^3 以上，血小板数が 100,000/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 mg/m^2 減量とすること。
1)好中球数の最低値が 1,000/mm^3 未満
2)血小板数の最低値が 50,000/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</td><td>本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した.</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
(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 mg/m^2/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/mm^3 以上 2)血小板数が 100,000/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 mg/m^2/日に増量することができる。 1)好中球数の最低値が 1,500/mm^3 以上 2)血小板数の最低値が 100,000/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/mm^3 以上，血小板数が 100,000/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 mg/m^2 減量とすること。 1)好中球数の最低値が 1,000/mm^3 未満 2)血小板数の最低値が 50,000/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 mg/m^2/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。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した.
＜注射液の調製法及び投与法＞ 本剤 1 バイアルに注射用水 41 mL 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 mg/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（「適用上の注意」の項参照）。	本剤は，カプセル剤との生物学的同等性を確保するために調製法及び投与時間は重要な情報であり，また，用時溶解して用いる注射剤であることから使用者に正確な使用方法を伝達するために設定した．詳細は，「適用上の注意」の項参照.

1.8.2.3.4 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

使用上の注意（案）	設定根拠
(1)骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制が増強するおそれがある。］	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した. 本剤は骨髄抑制作用を有するため設定した.

(2)重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］（【薬物動態】「血中濃度」肝機能障害患者，腎機能障害患者の項参照）	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． カプセル剤では，軽度又は中等度の肝機能障害患者と肝機能の正常な患者との間に薬物動態上の差は認められなかった．重度の肝機能障害又は腎機能障害の患者におけるデータは得られていないが，一般的な注意事項として記載した．
(3)感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により，感染症が悪化するおそれがある。］	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 本剤は骨髄抑制作用を有するため，感染症への注意喚起として設定した．
(4)小児（「重要な基本的注意」，「小児等への投与」の項参照）	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した．
(5)水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 本剤は骨髄抑制作用を有するため，感染症への注意喚起として設定した．
(6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した．

1.8.2.3.5 重要な基本的注意

使用上の注意（案）	設定根拠
(1)本剤の投与にあたっては，骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 本剤は骨髄抑制作用を有するため，感染症への注意喚起として設定した．
(2)感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 本剤は骨髄抑制作用を有するため，感染症への注意喚起として設定した．
(3)カプセル剤による治療後に，骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． カプセル剤の海外での市販後安全性調査報告から記載した．
(4)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 本剤は生殖毒性作用を有するため記載した．
(5)本剤の投与では放射線照射との併用期間中は，リンパ球数にかかわらず，ニューモシスチス肺炎に十分注意し，あらかじめ適切な措置を講ずること。また，リンパ球減少が認められた場合には，リンパ球数が回	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． カプセル剤投与によりリンパ球減少が認められることがあり，

使用上の注意（案）	設定根拠
復（Grade 1 以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること（【臨床成績】「放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。	海外試験報告でニューモシスチス肺炎が報告されていることから記載した.
(6)本剤の投与では，悪心，嘔吐，食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため，患者の状態を十分に観察し，適切な処置を行うこと（【臨床成績】「単独経口投与での成績（国内臨床試験）」，「放射線とカプセル剤との併用療法での成績（海外臨床試験）」の項参照）。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した. カプセル剤で頻繁に認められる悪心・嘔吐に対する注意を喚起する目的で記載した.

1.8.2.3.6 副作用

使用上の注意（案）	設定根拠
本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。 カプセル剤での副作用発現頻度は以下のとおりである。 国内の承認時までの臨床試験 38 例（単剤投与）において，副作用は 37 例（97%）に認められた。主な副作用は，リンパ球減少 16 例（42%），好中球減少 16 例（42%），便秘 16 例（42%），白血球減少 13 例（34%），悪心 12 例（32%），血小板減少 10 例（26%），ALT（GPT）上昇 10 例（26%）であった。 海外の臨床試験 400 例（単剤投与）において認められた主な副作用は，悪心 158 例（40%），嘔吐 136 例（34%），疲労 89 例（22%）であった。 海外の臨床試験で放射線照射との併用時 288 例において認められた主な有害事象[注 2)]（本剤との因果関係に関わりなく発現した事象）は，脱毛 199 例（69%），疲労 156 例（54%），悪心 105 例（36%），嘔吐 57 例（20%）であった。また，併用後の単剤投与時 224 例において認められた有害事象は，疲労 137 例（61%），脱毛 124 例（55%），悪心 110 例（49%），嘔吐 66 例（29%），食欲不振 61 例（27%），頭痛 51 例（23%），便秘 49 例（22%）であった。（カプセル剤の承認時） 注 2）本試験で副作用は集計されていない。	本剤の臨床試験は実施されていないため，本邦でのカプセル剤の記載に基づき，参考としてカプセル剤の臨床試験結果を記載した.

1.8.2.3.7 重大な副作用

使用上の注意（案）	設定根拠
1)骨髄機能抑制（頻度不明[注 3)]）：汎血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血，リンパ球減少，白血球減少等があらわれることがあるので，頻回に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	本剤の臨床試験は実施されていないため，本邦でのカプセル剤の記載に基づき記載した.

2)ニューモシスチス肺炎，感染症（10%未満注 4)）：ニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等，重篤な感染症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお，敗血症の合併症として，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性腎不全，呼吸不全等が報告されている。	本剤の臨床試験は実施されていないため，本邦でのカプセル剤の記載に基づき記載した．
3)間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施し，本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。	CCDS の改訂に伴い，本邦のカプセル剤の添付文書にも追記されたため記載した．
4)脳出血（10%未満注 4)）：カプセル剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	本剤の臨床試験は実施されていないため，本邦でのカプセル剤の記載に基づき記載した．
5)アナフィラキシー様症状（頻度不明注 5)）：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。 注 3）海外の臨床試験（カプセル剤）では，Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常として好中球減少，血小板減少，リンパ球減少，白血球減少が 10%以上認められている。 注 4）国内臨床試験（カプセル剤）での頻度 注 5）海外での頻度（カプセル剤）：0.01%未満	本剤の臨床試験は実施されていないため，本邦でのカプセル剤の記載に基づき記載した．

1.8.2.3.8 その他の副作用

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ適切な処置を行うこと。
［国内で認められた副作用］注 6)
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明注 7)</th></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>倦怠感</td><td></td><td>発熱，悪寒</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>めまい，意識障害，感情不安定，焦燥，傾眠</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血（ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少，赤血球減少），白血球減少，リンパ球減少，好中球減少，血小板減少</td><td>単球減少，白血球増多，好中球増多，好酸球増多，好塩基球増多，単球増多</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，Al-P 上昇</td><td>γ-GTP 上昇，LDH 上昇，ビリルビン上昇</td><td></td></tr>
</table></td><td>本剤の臨床試験は実施されていないため，本邦でのカプセル剤の記載に基づき，カプセル剤の臨床試験結果，企業中核データシート及び臨床薬物動態試験結果から記載した．</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）				設定根拠
腎臓		BUN 上昇，クレアチニン上昇，尿潜血，蛋白尿，尿検査異常		
循環器		胸部不快感，動悸，心嚢液貯留		
消化器	悪心・嘔吐，食欲不振，便秘，下痢	腹痛，胃不快感，口内・口唇炎，胃腸炎，歯肉炎	消化不良	
皮膚		点状出血，帯状疱疹，白癬，そう痒，蜂巣炎，発疹	脱毛，多形紅斑	
神経・筋		しびれ，痙攣，振戦，片麻痺	無力症	
呼吸器		上気道炎，胸水，しゃっくり		
眼		霧視，眼瞼炎		
投与部位			注射部反応（疼痛，刺激感，紅斑，腫脹，熱感，そう痒感）	
その他	疲労	浮腫，熱感，CRP 上昇，血糖値上昇，ヘモグロビン A1c 上昇，血清総蛋白減少，アルブミン減少，血中ナトリウム減少，水頭症	味覚異常，体重減少，疼痛，血腫	

注 6）副作用発現頻度はカプセル剤の臨床試験成績に基づく

注 7）海外のみで認められている副作用(注射剤における臨床薬物動態試験結果を含む)で企業中核データシートに記載のあるものについては頻度不明とした。

［海外臨床試験（カプセル剤投与時）で認められた副作用（単剤投与）（400 例）］

	10%以上	10%未満注 8)
全身症状		発熱，倦怠感
精神神経系	頭痛	不眠，めまい，錯乱，健忘，失神，傾眠，うつ病
血液		血小板減少，白血球減少，好中球減少，貧血
腎臓		頻尿
消化器	悪心，嘔吐，便秘	食欲不振，口内炎，下痢，消化不良，腹痛
皮膚		脱毛，発疹，紅斑，そう痒，点状出血，紫斑，帯状疱疹
神経・筋		痙攣，協調運動失調，感覚異常，麻痺，片麻痺，無力症
呼吸器		呼吸困難，気管支炎，肺炎，鼻出血
その他	疲労	浮腫，味覚異常，感染症，疼痛，体重減少，カンジダ症

注 8）4 例（1%）以上の発現が認められた副作用

本剤の臨床試験は実施されていないため，本邦でのカプセル剤の記載に基づき，参考としてカプセル剤の臨床試験結果から記載した.

使用上の注意（案）	設定根拠
[放射線照射併用時の海外臨床試験（初発膠芽腫，カプセル剤投与時）で認められた有害事象注9)]（288例）	

	10%以上	10%未満注10)
全身症状		発熱，悪寒
精神神経系	頭痛	不眠，めまい，失語症，意識障害，情緒不安定，傾眠，激越，錯乱，不安，無感情，行動障害，うつ病，幻覚，認知障害，会話障害，集中力障害，錐体外路障害，記憶障害
血液		貧血，発熱性好中球減少症，好中球減少，白血球減少，リンパ球減少，血小板減少，出血
肝臓		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，Al-P 上昇
腎臓		尿失禁，頻尿
循環器		高血圧，動悸，潮紅
消化器	悪心・嘔吐，便秘，食欲不振	腹痛，下痢，消化不良，嚥下障害，口内炎，舌変色，口渇
皮膚	脱毛，発疹	皮膚炎，皮膚乾燥，紅斑，光線過敏症，色素沈着，そう痒，皮膚障害
神経・筋		無力症，協調運動失調，痙攣，てんかん，歩行異常，片麻痺，感覚異常，神経疾患，ニューロパシー，振戦，知覚過敏，筋脱力，脱力，筋骨格痛，筋肉痛，関節痛，背部痛，ミオパシー
呼吸器		咳嗽，呼吸困難，鼻閉，肺炎，上気道感染
眼		眼痛，視覚異常，霧視，視力低下，視野欠損
その他	疲労	状態悪化，疼痛，浮腫，血糖値上昇，低カリウム血症，体重減少，体重増加，カンジダ症，単純疱疹，感染症，中耳炎，アレルギー反応，クッシング様症状，耳痛，聴覚障害，耳鳴，放射線損傷，嗅覚異常，味覚異常，静脈血栓症

注9）本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

注10）2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

使用上の注意（案）	設定根拠
[併用後の単独療法時（カプセル剤投与時）のみに認められ，他の単独療法では認められなかった有害事象][注 11)] 発熱性好中球減少症，不安，情緒不安定，失語症，集中力障害，記憶障害，幻覚，神経疾患，ニューロパシー，知覚過敏，歩行異常，会話障害，クッシング様症状，体重増加，複視，視野欠損，眼痛，眼球乾燥，視力低下，難聴，耳痛，副鼻腔炎，聴覚障害，耳鳴，静脈血栓症，肺塞栓症，出血傾向，咳嗽，上気道感染，単純疱疹，インフルエンザ様症状，嚥下障害，口渇，腹部膨満，便失禁，胃腸障害，痔核，皮膚乾燥，色素沈着，多汗，背部痛，ミオパシー，関節痛，筋骨格痛，筋肉痛，筋脱力，尿失禁，排尿異常，月経異常，月経過多，乳房痛，膣出血，膣炎，アレルギー反応，放射線損傷，状態悪化，歯の障害 注 11）2 例（1%）以上の発現が認められた有害事象	

1.8.2.3.9 高齢者への投与

使用上の注意（案）	設定根拠
海外の臨床試験（カプセル剤投与時）において，高齢者（70 歳超）では，70 歳以下の患者と比較すると，好中球減少及び血小板減少の発現が増加することが認められているので慎重に投与すること[1)]。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． カプセル剤の海外の臨床試験において，高齢者（70 歳超）では，好中球減少症及び血小板減少症の発現が増大すると報告されているため設定した．

1.8.2.3.10 妊婦，産婦，助産婦等への投与

使用上の注意（案）	設定根拠
(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。患者に胎児への危険性について十分に説明すること。本剤の投与中は妊娠を避けるよう指導すること。［ラット，ウサギにおいて，胚・胎児死亡及び奇形（50 mg/m^2/日）が報告されている。］ (2)　授乳中の婦人には授乳を避けさせること。［安全性は確立していない。］	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 前臨床試験報告及び海外添付文書より設定した． (1) 動物実験から本剤には胎児致死作用及び催奇形性作用が認められたため． (2) 本剤がヒト母乳に移行するかどうかは不明であるため．

1.8.2.3.11 小児等への投与

使用上の注意（案）	設定根拠
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［国内における使用経験がない。］（【薬物動態】「血中濃度」小児における薬物動態の項参照）	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 低出生体重児，新生児，乳児，幼児及び小児の国内での使用経験はないことから記載した．なお，海外臨床成績では小児患者

使用上の注意（案）	設定根拠
	と成人患者の毒性プロフィールは類似していた．

1.8.2.3.12 過量投与

使用上の注意（案）	設定根拠
徴候，症状：海外において，カプセル剤の過量投与（10,000 mg，5 日間の同一クールでの総投与量）により汎血球減少，発熱，多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また，カプセル剤の長期投与（連続 5 日間以上，最長で連続 64 日間）により骨髄機能抑制，感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。 処置：過量投与が起こった場合は，血液検査を行うとともに，必要に応じて対症療法を行うこと。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した． 海外試験報告により記載した．

1.8.2.3.13 適用上の注意

使用上の注意（案）	設定根拠
(1)調製時 1)本剤を調製する際，手袋を使用すること。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合，直ちに水及び石鹸で十分に洗うこと。 2)本剤は室温（約 25℃）で用時調製し，調製後は 14 時間以内に投与を終了すること。また，残液は使用しないこと。 3)溶解後，溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。	(1) 1)本剤は細胞毒性を有するため，他のアルキル化剤類薬の添付文書及び海外の添付文書（SPC）に基づき設定した． 2)適合性試験結果に基づき設定した． 3)注射剤に関する一般的な注意として設定した．
(2)投与時 1)本剤は必ず静脈内投与とし，急速静注は行わないこと。また，皮下，筋肉内には投与しないこと（【用法・用量】の項参照）。 2)本剤は輸液ポンプを用い，90 分間かけて点滴静注すること。投与に際し，他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。 3)本剤と他の注射剤の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと（他の注射剤との同一点滴ラインでの適合性試験は実施していない）。 4)直接末梢静脈に投与すると局所の組織障害を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。	(2) 1)急速静脈内投与を行った場合の有効性及び安全性は確認されていないことから，持続静脈内投与における具体的な方法を記載し注意喚起した． 2)本剤の静脈内への投与時間はカプセル剤との生物学的同等性を確保する上で重要な情報であることから設定した．また，本剤と他の医薬品との適合性試験は実施していないため設定した． 3)本剤と他の医薬品との適合性試験は実施していないため設定した． 4)静脈投与により，漏出による局所組織障害を起こす恐れがあることから，注意喚起のために記載した（ヒトにおける連続した静脈投与のデータはない）．

1.8.2.3.14 その他の注意

使用上の注意（案）	設定根拠
(1)カプセル剤の投与後に再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある[2)]。 (2)動物実験（ラット，経口投与）で乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある[3)]。 (3)動物実験（ラット及びイヌ，経口投与）で，精巣毒性を認めたとの報告がある[3,4)]。	本邦におけるカプセル剤の記載に基づき設定した. (1)~(3) 前臨床試験報告及びカプセル剤における海外の市販後安全性調査報告に基づき記載した.

1.8.2.4 参考文献

1) 社内資料 (好中球減少・血小板減少の年齢別頻度（海外試験）)
2) Doyle, T. J. et al. J. Clin. Onco. 23, 1546 (2005)
3) 社内資料（ラット反復投与毒性試験）
4) 社内資料（イヌ反復投与毒性試験）

テモダール®静注用 100 mg

第 1 部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

（9）一般名称に係る文書

シェリング・プラウ株式会社

一般的名称に係る文書

平成 16 年 10 月 28 日付薬食審査発第 1028006 号により通知された.

一般名：（日 本 名）テモゾロミド（JAN）
（英　　名）Temozolomide (JAN)

なお，INN は下記のとおり決定されている.
「temozolomide（英名）」<International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN): WHO Drug Information Vol. 1, No. 4, 1987 (Recommended INN: List 27)>

茨城県
平16.11.-1成
薬務課
受付

薬食審査発第 1028006 号
平成１６年１０月２８日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

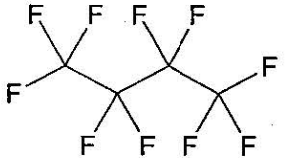
医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めたので、御了知の上、別表３の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表１は、医薬品名称調査会及び医薬品名称専門協議においてＪＡＮが決定されたが、まだＩＮＮとの整合が図られる可能性のある物質について、別表２は、本体若しくは遊離体についてｒ－ＩＮＮが決定しているもの又はＩＳＯ規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会及び医薬品名称専門協において検討し、ＪＡＮに収載された物質についてまとめたものである。

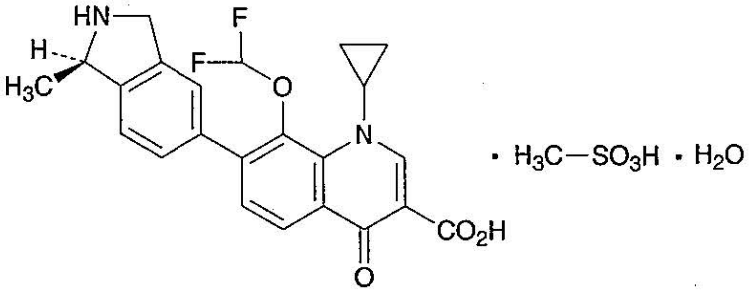
（別表１）

登録番号 ： 16-1-A2
ＪＡＮ（日本名） ：ペルフルブタン
ＪＡＮ（英名） ：Perflubutane

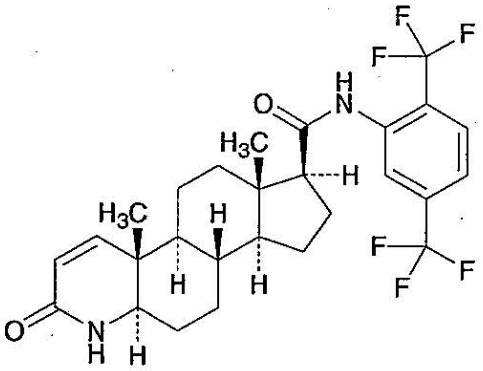


（別表 2）

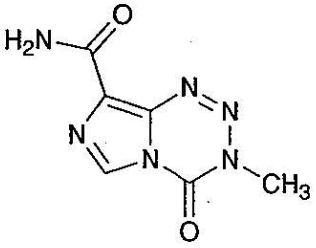
登録番号 ：15-4-B1
ＪＡＮ（日本名） ：メシル酸ガレノキサシン水和物
ＪＡＮ（英名） ：Garenoxacin Mesilate Hydrate



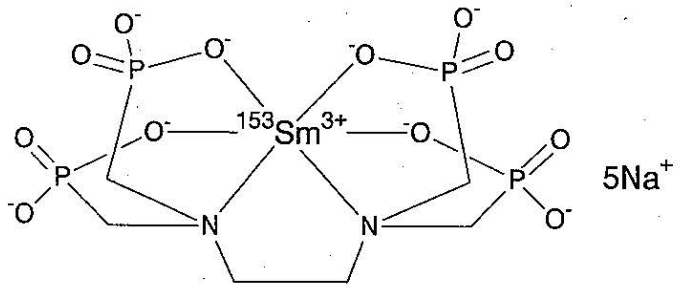
登録番号 ： 15-4-B2
ＪＡＮ（日本名） ：デュタステリド
ＪＡＮ（英名） ：Dutasteride



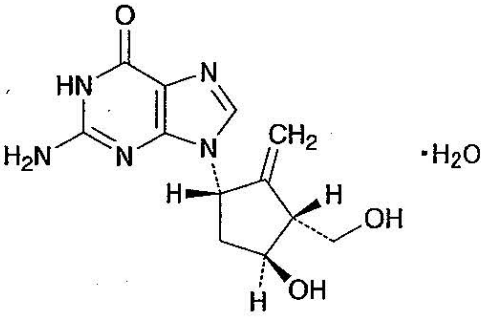
登録番号 ： 15-4-B3
ＪＡＮ（日本名） ：テモゾロミド
ＪＡＮ（英名） ： Temozolomide



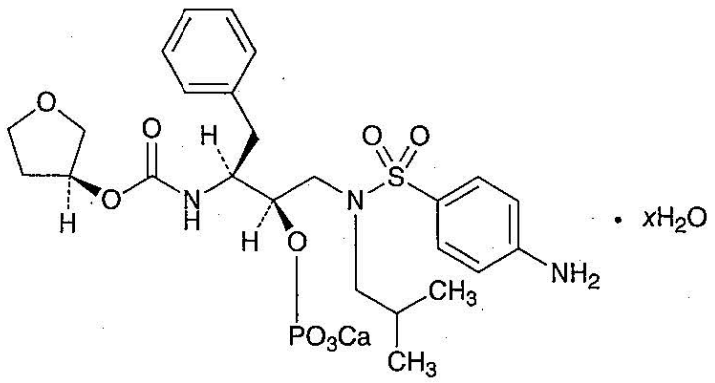
登録番号 ： 15-4-B4
ＪＡＮ（日本名） ：サマリウム（^{153}Sm）レキシドロナムナトリウム
ＪＡＮ（英名） ：Samarium(^{153}Sm) Lexidronam Sodium



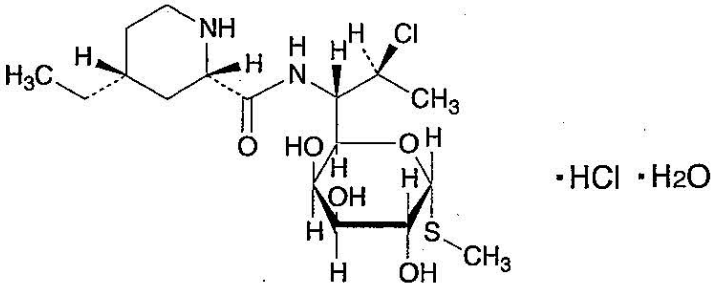
登録番号 ： 15-4-B5
ＪＡＮ（日本名） ：エンテカビル水和物
ＪＡＮ（英名） ：Entecavir Hydrate



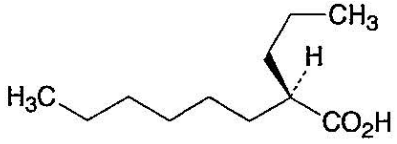
登録番号 ： 15-4-B6
ＪＡＮ（日本名） ：ホスアンプレナビルカルシウム水和物
ＪＡＮ（英名） ：Fosamprenavir Calcium Hydrate



登録番号 ： 16-1-B1
ＪＡＮ（日本名） ：ピルリマイシン塩酸塩水和物
ＪＡＮ（英名） ：Pirlimycin Hydrochloride Hydrate



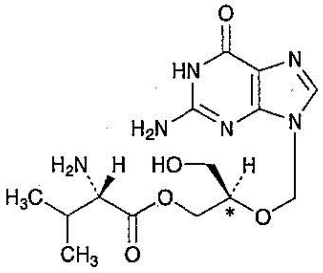
登録番号 ： 16-1-B2
ＪＡＮ（日本名） ：アルンド酸
ＪＡＮ（英名） ：Arundic Acid



登録番号 ： 16-2-B1

ＪＡＮ（日本名） ：バルガンシクロビル塩酸塩

ＪＡＮ（英名） ：Valganciclovir Hydrocholride



・HCl 及びC* 位エピマー

（別表３）

登録番号　：14-2-A1

[変更前]

ＪＡＮ（日本名）　：アトリズマブ（遺伝子組換え）

ＪＡＮ（英名）　：Atlizumab（Genetical Recombination）

[変更後]

ＪＡＮ（日本名）　：トシリズマブ（遺伝子組換え）

ＪＡＮ（英名）　：Tocilizumab（Genetical Recombination）

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,[1] notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 27[2]

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
acidum piridronicum piridronic acid	[2-(2-pyridyl)ethylidene]diphosphonic acid $C_7H_{11}NO_6P_2$
acitretinum acitretin	(*all-E*)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoic acid $C_{21}H_{26}O_3$
adibendanum adibendan	5,7-dihydro-7,7-dimethyl-2-(4-pyridyl)pyrrolo[2,3-*f*]benzimidazol-6(3*H*)-one $C_{18}H_{14}N_4O$
albendazolum oxidum albendazole oxide	methyl 5-(propylsulfinyl)-2-benzimidazolecarbamate $C_{12}H_{15}N_3O_3S$
aloxistatinum aloxistatin	ethyl (+)-(2*S*,3*S*)-2,3-epoxy-*N*-[(*S*)-1-(isopentylcarbamoyl)-3-methylbutyl]succinamate $C_{17}H_{30}N_2O_5$
ampiroxicamum ampiroxicam	(±)-4-(1-hydroxyethoxy)-2-methyl-*N*-2-pyridyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide ethyl carbonate (ester), 1,1-dioxide $C_{20}H_{21}N_3O_7S$

[1] *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15 R7), 1969, **1973**, 10 (Resolution EB43.R9).
[2] Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Cumulative List No. 6, 1982.*

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
anaritidum anaritide	L-arginyl-L-seryl-L-seryl-L-cysteinyl-L-phenylalanylglycylglycyl-L-arginyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-arginyl-L-isoleucylglycyl-L-alanyl-L-glutaminyl-L-serylglycyl-L-leucylglycyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-seryl-L-phenylalanyl-L-arginyl-L-tyrosine cyclic (4→20)-disulfide $C_{112}H_{175}N_{39}O_{35}S_3$
arbekacinum arbekacin	*O*-3-amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-*erythro*-hexopyranosyl-(1→6)]-*N'*-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-L-streptamine $C_{22}H_{44}N_6O_{10}$
arnololum arnolol	(±)-3-amino-1-[*p*-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-methyl-2-butanol $C_{14}H_{23}NO_3$
artemisininum artemisinin	(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,12*S*,12a*R*)-octahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10(3*H*)-one $C_{15}H_{22}O_5$
azumolenum azumolene	1-[[[5-(*p*-bromophenyl)-2-oxazolyl]methylene]amino]hydantoin $C_{13}H_9BrN_4O_3$
baquiloprimum baquiloprim	5-[(2,4-diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-8-(dimethylamino)-7-methylquinoline $C_{17}H_{20}N_6$
bazinaprinum bazinaprine	3-[(2-morpholinoethyl)amino]-6-phenyl-4-pyridazinecarbonitrile $C_{17}H_{19}N_5O$
bemarinonum bemarinone	5,6-dimethoxy-4-methyl-2(1*H*)-quinazolinone $C_{11}H_{12}N_2O_3$
benexatum benexate	benzyl salicylate, *trans*-4-(guanidinomethyl)cyclohexanecarboxylate $C_{23}H_{27}N_3O_4$
beperidii iodidum beperidium iodide	*cis*-1-ethyl-4-hydroxy-1-methylpiperidinium iodide (±)-α-(hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)-1,2-benzisoxazole-3-acetate, mixture with *trans*-1-ethyl-4-hydroxy-1-methylpiperidinium iodide (±)-α-(hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)-1,2-benzisoxaxole-3-acetate (1:1) $C_{23}H_{34}IN_3O_3$
bermoprofenum bermoprofen	(±)-10,11-dihydro-α,8-dimethyl-11-oxodibenz[*b*,*f*]oxepin-2-acetic acid $C_{18}H_{16}O_4$
bifemelanum bifemelane	*N*-methyl-4-[(α-phenyl-*o*-tolyl)oxy]butylamine $C_{18}H_{23}NO$
bifeprofenum bifeprofen	(±)-2'-chloro-α-methyl-4-biphenylacetic acid, ester with 1-glycoloyl-4-methylpiperazine $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$
bisfentidinum bisfentidine	*N*-isopropyl-*N'*-[*p*-(2-methylimidazol-4-yl)phenyl]formamidine $C_{14}H_{18}N_4$
brefonalolum brefonalol	(±)-6-[2-[(1,1-dimethyl-3-phenylpropyl)amino]-1-hydroxyethyl]-3,4-dihydrocarbostyril $C_{22}H_{28}N_2O_2$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
budotitanum budotitane	diethoxybis(1-phenyl-1,3-butanedionato)titanium $C_{24}H_{28}O_6Ti$
cefempidonum cefempidone	1-[[(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-amino-5-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]pyridinium hydroxide, inner salt, 7^2-(*E*)-[*O*-(2-oxo-3-pyrrolidinyl)oxime] $C_{22}H_{21}N_7O_6S_2$
cefepimum cefepime	1-[[(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methylpyrrolidinium hydroxide, inner salt, 7^2-(*Z*)-(*O*-methyloxime) $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$
cefmepidii chloridum cefmepidium chloride	4-[[[(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]thio]-1-methylpyridinium chloride 7^2-(*Z*)-[*O*-(1-carboxy-1-methylethyl)oxime] *S*-oxide $C_{23}H_{25}ClN_6O_6S_3$
cefpodoximum cefpodoxime	(+)-(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-3-(methoxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7^2-(*Z*)-(*O*-methyloxime) $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$
clazurilum clazuril	(±)-[2-chloro-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-*as*-triazin-2(3*H*)-yl)phenyl]-(*p*-chlorophenyl)acetonitrile $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_2$
clopidogrelum clopidogrel	methyl (+)-(*S*)-α-(*o*-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-*c*]pyridine-5(4*H*)-acetate $C_{16}H_{16}ClNO_2S$
daltrobanum daltroban	[*p*-[2-(*p*-chlorobenzenesulfonamido)ethyl]phenyl]acetic acid $C_{16}H_{16}ClNO_4S$
datelliptii chloridum datelliptium chloride	2-[2-(diethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,11-dimethyl-6*H*-pyrido[4,3-*b*]-carbazolium chloride $C_{23}H_{28}ClN_3O$
dembrexinum dembrexine	*trans*-4-[(3,5-dibromosalicyl)amino]cyclohexanol $C_{13}H_{17}Br_2NO_2$
detirelixum detirelix	*N*-acetyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-*p*-chloro-D-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-N^6-(*N,N'*-diethylamidino)-D-lysyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-D-alaninamide $C_{79}H_{105}ClN_{18}O_{13}$
dexamethasoni acefuras dexamethasone acefurate	9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 21-acetate 17-(2-fuorate) $C_{29}H_{33}FO_8$
diclazurilum diclazuril	(±)-(*p*-chlorophenyl)[2,6-dichloro-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-*as*-triazin-2(3*H*)-yl)phenyl]acetonitrile $C_{17}H_9Cl_3N_4O_2$
difloxacinum difloxacin	6-fluoro-1-(*p*-fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid $C_{21}H_{19}F_2N_3O_3$
disuprazolum disuprazole	2-[[[4-(ethylthio)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole $C_{16}H_{17}N_3OS_2$
ditiocarbum natricum ditiocarb sodium	sodium diethyldithiocarbamate $C_5H_{10}NNaS_2$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
dobupridum dobupride	4-amino-2-butoxy-5-chloro-*N*-[1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-4-piperidyl]benzamide $C_{20}H_{30}ClN_3O_4$
donetidinum donetidine	5-[(1,2-dihydro-2-oxo-4-pyridyl)methyl]-2-[[2-[[5-[(dimethylamino)methyl]furfuryl]thio]ethyl]amino]-4(1*H*)-pyrimidinone $C_{20}H_{25}N_5O_3S$
dramedilolum dramedilol	acetone (±)-[6-[3-[(3,4-dimethoxyphenethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3-pyridazinyl]hydrazone $C_{20}H_{29}N_5O_4$
droxidopa droxidopa	(−)-*threo*-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-serine $C_9H_{11}NO_5$
dulozafonum dulozafone	2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-4′-chloro-2′-(*o*-chlorobenzoyl)-*N*-methylacetanilide $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4$
biratidum ebiratide	L-methionyl-L-glutamyl-L-histidyl-L-phenylalanyl-D-lysyl-*N*-(8-aminooctyl)-L-phenylalaninamide *S,S*-dioxide $C_{46}H_{73}N_{11}O_{10}S$
ebrotidinum ebrotidine	*p*-bromo-*N*-[[[2-[[[2-[(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]methyl]-thio]ethyl]amino]methylene]benzenesulfonamide $C_{14}H_{17}BrN_6O_2S_3$
ecastololum ecastolol	(±)-4′-[3-[(3,4-dimethoxyphenethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3′-(5-isoxazolyl)butyranilide $C_{24}H_{33}N_3O_6$
edifolonum edifolone	10-(2-aminoethyl)estr-5-ene-3,17-dione, cyclic bis(ethylene acetal) $C_{24}H_{37}NO_4$
eltoprazinum eltoprazine	1-(1,4-benzodioxan-5-yl)piperazine $C_{12}H_{16}N_2O_2$
elziverinum elziverine	6,7-dimethoxy-4-[[4-(*o*-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]methyl]-1-veratryliso-quinoline $C_{32}H_{37}N_3O_5$
enrofloxacinum enrofloxacin	1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid $C_{19}H_{22}FN_3O_3$
eperisonum eperisone	4′-ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophenone $C_{17}H_{25}NO$
epinastinum epinastine	3-amino-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepine $C_{16}H_{15}N_3$
epsiprantelum epsiprantel	(±)-2-(cyclohexylcarbonyl)-2,3,6,7,8,12b-hexahydropyrazino[2,1-a][2]benzazepin-4(1*H*)-one $C_{20}H_{26}N_2O_2$
eptaloprostum eptaloprost	4-[2-[(2*E*,3a*S*,4*S*,5*R*,6a*S*)-hexahydro-5-hydroxy-4-[(3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nonadiynyl]-2(1*H*)-pentalenylidene]ethoxy]butyric acid $C_{24}H_{34}O_5$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
erdosteinum erdosteine	(±)-[[[(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)carbamoyl]methyl]thio]acetic acid $C_8H_{11}NO_4S_2$
erythromycini stinopras erythromycin stinoprate	erythromycin 2′-propionate, compound with *N*-acetyl-L-cysteine (1:1) $C_{40}H_{71}NO_{14} \cdot C_5H_9NO_3S$ *or* $C_{45}H_{80}N_2O_{17}S$
esflurbiprofenum esflurbiprofen	(*S*)-2-fluoro-α-methyl-4-biphenylacetic acid $C_{15}H_{13}FO_2$
etanidazolum etanidazole	*N*-(2-hydroxyethyl)-2-nitroimidazole-1-acetamide $C_7H_{10}N_4O_4$
etofenproxum etofenprox	α-[(*p*-ethoxy-β,β-dimethylphenethyl)oxy]-*m*-phenoxytoluene $C_{25}H_{28}O_3$
exametazimum exametazime	(±)-(3*RS*, 3′*RS*)-3,3′-[(2,2-dimethyltrimethylene)diimino]di-2-butanone dioxime $C_{13}H_{28}N_4O_2$
fazarabinum fazarabine	4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-*s*-triazin-2(1*H*)-one $C_8H_{12}N_4O_5$
fleroxacinum fleroxacin	6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$
flosequinanum flosequinan	7-fluoro-1-methyl-3-(methylsulfinyl)-4(1*H*)-quinolone $C_{11}H_{10}FNO_2S$
fosinoprilum fosinopril	(4*S*)-4-cyclohexyl-1-[[[(*RS*)-1-hydroxy-2-methylpropoxy](4-phenylbutyl)-phosphinyl]acetyl]-L-proline propionate (ester) $C_{30}H_{46}NO_7P$
fotemustinum fotemustine	(±)-diethyl [1-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]ethyl]phosphonate $C_9H_{19}ClN_3O_5P$
ganciclovirum ganciclovir	9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine $C_9H_{13}N_5O_4$
goserelinum goserelin	1-(5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-*O*-*tert*-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)semicarbazide $C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$
guaisteinum guaisteine	thioacetic acid, *S*-ester with (±)-3-(mercaptoacetyl)-2-[(*o*-methoxyphenoxy)methyl]thiazolidine $C_{15}H_{19}NO_4S_2$
ibacitabinum ibacitabine	2′-deoxy-5-iodocytidine $C_9H_{12}IN_3O_4$
ilmofosinum ilmofosine	choline hydroxide, (±)-3-(hexadecylthio)-2-(methoxymethyl)propyl hydrogen phosphate, inner salt $C_{26}H_{56}NO_5PS$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
indolidanum indolidan	3,3-dimethyl-5-(1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-2-indolinone $C_{14}H_{15}N_3O_2$
iobenguanum (^{131}I) iobenguane (^{131}I)	(*m*-iodo-^{131}*I*-benzyl)guanidine $C_8H_{10}{}^{131}IN_3$
iprotiazemum iprotiazem	(+)-(*R*)-2-isopropyl-4-methyl-2-[*o*-[4-[4-(3,4,5-trimethoxyphenethyl)-1-piperazinyl]butoxy]phenyl]-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one $C_{37}H_{49}N_3O_5S$
itazigrelum itazigrel	4,5-bis(*p*-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)thiazole $C_{19}H_{14}F_3NO_2S$
lacidipinum lacidipine	4-[*o*-[(*E*)-2-carboxyvinyl]phenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridine-dicarboxylic acid, 4-*tert*-butyl diethyl ester $C_{26}H_{33}NO_6$
levofenfluraminum levofenfluramine	(−)-(*R*)-*N*-ethyl-α-methyl-*m*-(trifluoromethyl)phenethylamine $C_{12}H_{16}F_3N$
levoprotilinum levoprotiline	(−)-(*R*)-α-[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracene-9(10*H*)-ethanol $C_{20}H_{23}NO$
limaprostum limaprost	(*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-(3*S*,5*S*)-3-hydroxy-5-methyl-1-nonenyl]-5-oxocyclopentyl]-2-heptenoic acid, compound with α-cyclodextrin $C_{22}H_{36}O_5$
liroldinum liroldine	2,2′-[(3,3′-difluoro-4,4′-biphenylylene)dinitrilo]dipyrrolidine $C_{20}H_{20}F_2N_4$
lixazinonum lixazinone	*N*-cyclohexyl-*N*-methyl-4-[(1,2,3,5-tetrahydro-2-oxoimidazo[2,1-*b*]quinazolin-7-yl)oxy]butyramide $C_{21}H_{28}N_4O_3$
lodaxaprinum lodaxaprine	1-[6-(*o*-chlorophenyl)-3-pyridazinyl]-4-piperidinol $C_{15}H_{16}ClN_3O$
loperamidum oxidum loperamide oxide	*trans*-4-(*p*-chlorophenyl)-4-hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-α,α-diphenyl-1-piperidinebutyramide 1-oxide $C_{29}H_{33}ClN_2O_3$
lorcinadolum rcinadol	(*E*)-3-chloro-6-(4-cinnamyl-1-piperazinyl)pyridazine $C_{17}H_{19}ClN_4$
lorglumidum lorglumide	(±)-4-(3,4-dichlorobenzamido)-*N*,*N*-dipentylglutaramic acid $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4$
lovastatinum lovastatin	(*S*)-2-methylbutyric acid, 8-ester with (4*R*,6*R*)-6-[2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-8-hydroxy-2,6-dimethyl-1-naphthyl]ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2*H*-pyran-2-one $C_{24}H_{36}O_5$
loxiglumidum loxiglumide	(±)-4-(3,4-dichlorobenzamido)-*N*-(3-methoxypropyl)-*N*-pentylglutaramic acid $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_5$
mafoprazinum mafoprazine	4′-[3-[4-(*o*-fluorophenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-*m*-acetanisidide $C_{22}H_{28}FN_3O_3$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
methylprednisoloni suleptanas methylprednisolone suleptanate	7-[methyl(2-sulfoethyl)carbamoyl]heptanoic acid, *C*-21-ester with 11*β*,17,21-trihydroxy-6*α*-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione, monosodium salt $C_{33}H_{48}NNaO_{10}S$
metrenperonum metrenperone	3-[2-[4-(*p*-fluorobenzoyl)piperidino]ethyl]-2,7-dimethyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]-pyrimidin-4-one $C_{24}H_{26}FN_3O_2$
mezacopridum mezacopride	(±)-5-chloro-4-(methylamino)-*N*-3-quinuclidinyl-*o*-anisamide $C_{16}H_{22}ClN_3O_2$
midaglizolum midaglizole	(±)-2-[*α*-(2-imidazolin-2-ylmethyl)benzyl]pyridine $C_{16}H_{17}N_3$
modafinilum modafinil	2-[(diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide $C_{15}H_{15}NO_2S$
nolfarnatum nolfarnate	3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrienyl 4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienoate $C_{31}H_{50}O_2$
mometasonum mometasone	9,21-dichloro-11*β*,17-dihydroxy-16*α*-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione $C_{22}H_{28}Cl_2O_4$
nanafrocinum nanafrocin	(1*S*,3*R*)-3,4,5,10-tetrahydro-9-hydroxy-1-methyl-5,10-dioxo-1*H*-naphtho-[2,3-*c*]pyran-3-acetic acid $C_{16}H_{14}O_6$
nerbacadolum nerbacadol	1-[(5-methyl-4-isoxazolyl)carbonyl]piperidine $C_{10}H_{14}N_2O_2$
niguldipinum niguldipine	(±)-3-(4,4-diphenylpiperidino)propyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(*m*-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate $C_{35}H_{39}N_3O_6$
nilutamidum nilutamide	5,5-dimethyl-3-(*α*,*α*,*α*-trifluoro-4-nitro-*m*-tolyl)hydantoin $C_{12}H_{10}F_3N_3O_4$
nonathymulinum nonathymulin	N^2-[*N*-[*N*-[*N*-[N^2-[*N*-[N^2-[*N*-(-5-oxo-L-prolyl)-L-alanyl]-L-lysyl]-L-seryl]-L-glutaminyl]glycyl]glycyl]-L-seryl]-L-asparagine $C_{33}H_{54}N_{12}O_{15}$
nuclomedonum nuclomedone	(±)-6-(*p*-chlorobenzyl)-2,3-dihydro-5*H*-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5,7(6*H*)-dione $C_{13}H_{11}ClN_2O_2S$
orbutoprilum orbutopril	(2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-carboxypentyl]alanyl]hexahydro-2-indoline-carboxylic acid, 1-ethyl ester $C_{20}H_{34}N_2O_5$
ornoprostilum ornoprostil	methyl (–)-(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-(3*S*,5*S*)-3-hydroxy-5-methyl-1-nonenyl]-*ε*,5-dioxocyclopentaneheptanoate $C_{23}H_{38}O_6$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
oxaliplatinum oxaliplatin	[(1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediamine-*N*,*N'*][oxalato(2-)-*O*,*O'*]platinum $C_8H_{14}N_2O_4Pt$
pantenicatum pantenicate	[*R*-(*R**,*R**)]-3-pyridylmethyl hydrogen succinate, tetraester with *N*,*N'*-[dithiobis(ethyleneiminocarbonylethylene)]bis[2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyramide] $C_{62}H_{78}N_8O_{20}S_2$
pazelliptinum pazelliptine	10-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-6-methyl-5*H*-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline $C_{22}H_{27}N_5$
pelanserinum pelanserin	3-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-2,4(1*H*,3*H*)-quinazolinedione $C_{21}H_{24}N_4O_2$
perindoprilatum perindoprilat	(2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-carboxybutyl]alanyl]hexahydro-2-indoline-carboxylic acid $C_{17}H_{28}N_2O_5$
pimonidazolum imonidazole	(±)-α-[(2-nitroimidazol-1-yl)methyl]-1-piperidineethanol $C_{11}H_{18}N_4O_3$
pirtenidinum pirtenidine	1,4-dihydro-1-octyl-4-(octylimino)pyridine $C_{21}H_{38}N_2$
pravastatinum pravastatin	(+)-(β*R*,δ*R*,1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8a*R*)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-β,δ,6,8-tetrahydroxy-2-methyl-1-naphthaleneheptanoic acid, 8-[(2*S*)-2-methylbutyrate] $C_{23}H_{36}O_7$
prinomidum prinomide	α-cyano-1-methyl-β-oxopyrrole-2-propionanilide $C_{15}H_{13}N_3O_2$
quinaprilum quinapril	(*S*)-2-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]alanyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolinecarboxylic acid, 1-ethyl ester $C_{25}H_{30}N_2O_5$
ramoplaninum ramoplanin	factor A_2 of the antibiotic complex A/16686 produced by Actinoplanes sp. ATCC 33076 empirical molecular formula $C_{119}H_{154}ClN_{21}O_{40}$
ranolazinum ranolazine	(±)-4-[2-hydroxy-3-(*o*-methoxyphenoxy)propyl]-1-piperazineaceto-2',6'-xylidide $C_{24}H_{33}N_3O_4$
etelliptinum etelliptine	1-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-9-methoxy-5,11-dimethyl-6*H*-pyrido[4,3-*b*]-carbazole $C_{25}H_{32}N_4O$
rilmenidinum rilmenidine	2-[(dicyclopropylmethyl)amino]-2-oxazoline $C_{10}H_{16}N_2O$
rilopiroxum rilopirox	6-[[*p*-(*p*-chlorophenoxy)phenoxy]methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2(1*H*)-pyridone $C_{19}H_{16}ClNO_4$
rimoproginum rimoprogin	5-[(3-iodo-2-propynyl)oxy]-2-(methylthio)pyrimidine $C_8H_7IN_2OS$
risperidonum risperidone	3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
ritiometanum ritiometan	(methylidynetrithio)triacetic acid $C_7H_{10}O_6S_3$
rocastinum rocastine	(±)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3,4-dihydro-4-methylpyrido[3,2-*f*]-1,4-oxazepine-5(2*H*)-thione $C_{13}H_{19}N_3OS$
ronactololum ronactolol	(±)-4′-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]-*p*-anisanilide $C_{20}H_{26}N_2O_4$
rufloxacinum rufloxacin	9-fluoro-2,3-dihydro-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzothiazine-6-carboxylic acid $C_{17}H_{18}FN_3O_3S$
sabeluzolum sabeluzole	(±)-4-(2-benzothiazolylmethylamino)-α-[(*p*-fluorophenoxy)methyl]-1-piperidineethanol $C_{22}H_{26}FN_3O_2S$
saterinonum saterinone	(±)-1,2-dihydro-5-[*p*-[2-hydroxy-3-[4-(*o*-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]phenyl]-6-methyl-2-oxonicotinonitrile $C_{27}H_{30}N_4O_4$
savoxepinum savoxepin	3-(cyclopentylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-*d*]-azepine-7-carbonitrile $C_{25}H_{26}N_2O$
sedecamycinum sedecamycin	(−)-*N*-[(1*S*,2*R*,3*E*,5*E*,7*S*,9*E*,11*E*,13*S*,15*R*,19*R*)-7,13-dihydroxy-1,4,10,19-tetramethyl-17,18-dioxo-16-oxabicyclo[13.2.2]nonadeca-3,5,9,11-tetraen-2-yl]pyruvamide 13-acetate $C_{27}H_{39}NO_8$
seganserinum seganserin	3-[2-[4-[bis(*p*-fluorophenyl)methylene]piperidino]ethyl]-2-methyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one $C_{29}H_{27}F_2N_3O$
seglitidum seglitide	cyclo(*N*-methyl-L-alanyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-phenylalanyl) $C_{44}H_{59}N_8O_7$
sequifenadinum sequifenadine	α,α-di-*o*-tolyl-3-quinuclidinemethanol $C_{22}H_{27}NO$
sermorelinum sermorelin	growth hormone-releasing factor (human)-(1-29)-peptide amide $C_{149}H_{246}N_{44}O_{42}S$
sertaconazolum sertaconazole	(±)-1-[2,4-dichloro-β-[(7-chlorobenzo[*b*]thien-3-yl)methoxy]phenethyl]-imidazole $C_{20}H_{15}Cl_3N_2OS$
setiptilinum setiptiline	2,3,4,9-tetrahydro-2-methyl-1*H*-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-*c*]pyridine $C_{19}H_{19}N$
sevitropii mesilas sevitropium mesilate	(±)-3α-[(6,11-dihydrodibenzo[*b*,*e*]thiepin-11-yl)oxy]-6β,7β-epoxy-8-methyl-1αH,5αH-tropanium methanesulfonate $C_{24}H_{29}NO_5S_2$
siagosidum siagoside	*N*-(II³-*N*-acetylneuraminosylgangliotetrasyl)ceramide, intramolecular ester $C_{73}H_{129}N_3O_{30}$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
sibutraminum sibutramine	(±)-1-(*p*-chlorophenyl)-*α*-isobutyl-*N,N*-dimethylcyclobutanemethylamine $C_{17}H_{26}ClN$
sizofiranum sizofiran	Schizophyllan *or* Poly[3→(*O*-β-D-glucopyranosyl-(1→3)-*O*-[β-D-glucopyranosyl-(1→6)]-*O*-β-D-glucopyranosyl-(1→3)-*O*-β-D-glucopyranosyl)→1] $(C_{24}H_{40}O_{20})_n$
somatorelinum somatorelin	growth hormone-releasing factor (human) $C_{215}H_{359}N_{72}O_{66}S$
somatropinum somatropin	growth hormone (human) *or* somatotropin (human) $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
spiraprilum spirapril	(8*S*)-7-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonane-8-carboxylic acid, 1-ethyl ester $C_{22}H_{30}N_2O_5S_2$
talipexolum talipexole	6-allyl-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-thiazolo[4,5-*d*]azepine $C_{10}H_{15}N_3S$
tameridonum tameridone	7-[2-(4-indol-3-ylpiperidino)ethyl]theophylline $C_{22}H_{26}N_6O_2$
temozolomidum temozolomide	3,4-dihydro-3-methyl-4-oxoimidazo[5,1-*d*]-*as*-tetrazine-8-carboxamide $C_6H_6N_6O_2$
teniloxazinum teniloxazine	(±)-2-[[(*α*-2-thienyl-*o*-tolyl)oxy]methyl]morpholine $C_{16}H_{19}NO_2S$
tetronasinum tetronasin	4-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[(1*S*,2*S*,6*R*)-2-[(1*E*)-3-hydroxy-2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-tetrahydro-3-methyl-6-[(1*E*,3*S*)-3-[(2*R*,3*S*,5*R*)-tetrahydro-5-[(1*S*)-1-methoxyethyl]-3-methyl-2-furyl]-1-butenyl]-2*H*-pyran-2-yl]propenyl]-6-methylcyclohexyl]-propionyl]-2(5*H*)-furanone $C_{35}H_{54}O_8$
tienoxololum tienoxolol	(±)-ethyl 2-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-5-(2-thiophenecarboxamido)benzoate $C_{21}H_{28}N_2O_5S$
tifuracum tifurac	7-[*p*-(methylthio)benzoyl]-5-benzofuranacetic acid $C_{18}H_{14}O_4S$
tigemonamum tigemonam	[[[(*Z*)-(2-amino-4-thiazolyl)[[(3*S*)-1-hydroxy-2,2-dimethyl-4-oxo-3-azetidinyl]carbamoyl]methylene]amino]oxy]acetic acid hydrogen sulfate (ester) $C_{12}H_{15}N_5O_9S_2$
tilisololum tilisolol	(±)-4-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-2-methylisocarbostyril $C_{17}H_{24}N_2O_3$
tilmicosinum tilmicosin	4A-*O*-de(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-*α*-L-*ribo*-hexopyranosyl)-20-deoxo-20-(*cis*-3,5-dimethylpiperidino)tylosin $C_{46}H_{80}N_2O_{13}$
tiospironum tiospirone	*N*-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-1,1-cyclopentanediacetimide $C_{24}H_{32}N_4O_2S$
tiprotimodum tiprotimod	2-[(3-carboxypropyl)thio]-4-methyl-5-thiazoleacetic acid $C_{10}H_{13}NO_4S_2$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
tomoglumidum tomoglumide	(±)-4-(3,4-dimethylbenzamido)-*N,N*-dipentylglutaramic acid $C_{24}H_{38}N_2O_4$
topiramatum topiramate	2,3:4,5-di-*O*-isopropylidene-β-D-fructopyranose sulfamate $C_{12}H_{21}NO_8S$
torbafyllinum torbafylline	7-(ethoxymethyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthine $C_{15}H_{22}N_4O_4$
trigevololum trigevolol	(±)-5-[2-[[2-hydroxy-3-[*p*-(2-methoxyethoxy)phenoxy]propyl]amino]ethoxy]-salicylamide $C_{21}H_{28}N_2O_7$
triptorelinum triptorelin	5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide $C_{64}H_{82}N_{18}O_{13}$
ubenimexum ubenimex	(–)-*N*-[(2*S*,3*R*)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyryl]-L-leucine $C_{16}H_{24}N_2O_4$
ulinastatinum ulinastatin	a glycoprotein of molecular weight about 67,000 isolated from human urine, inhibiting mainly proteolytic enzymes
urofollitropinum urofollitropin	a preparation of menopausal gonadotrophin extracted from human urine, but possessing negligible luteinising hormone (LH) activity
vadocainum vadocaine	(±)-6′-methoxy-2-methyl-1-piperidinepropiono-2′,4′-xylidide $C_{18}H_{28}N_2O_2$
vesnarinonum vesnarinone	1-(1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-quinolyl)-4-veratroylpiperazine $C_{22}H_{25}N_3O_4$
vinorelbinum vinorelbine	3′,4′-didehydro-4′-deoxy-8′-norvincaleukoblastine $C_{45}H_{54}N_4O_8$
zidovudinum zidovudine	3′-azido-3′-deoxythymidine $C_{10}H_{13}N_5O_4$

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS

WHO Chronicle, Supplement to Vol. 35, N. 5, 1984

International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 21

p. 4	defibrotidum defibrotide	*the description should be replaced by:* Polydeoxyribonucleotides from bovine lung or other mammalian organs with molecular weight between 15,000 and 30,000
p. 8	omoconazolum omoconazole	*in the chemical name replace "(E)" by "Z)"*

WHO Chronicle, Supplement to Vol. 38, N. 6, 1984

International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 24

p. 1	ademetioninum ademetionine	*the amendment in List 24 rec. is superseded and the chemical name should be replaced by:* (±)-5′-[(*R**)-[(*R**)-3-amino-3-carboxypropyl]methylsulfonio]-5′-deoxyadenosine hydroxide, inner salt

テモダール点滴静注用 100 mg

第 1 部
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

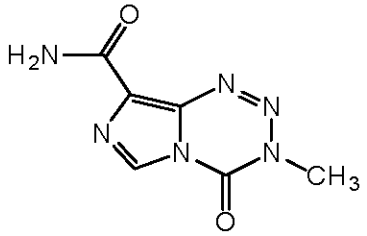
（10）毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

シェリング・プラウ株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（静脈内投与追加情報） …… 3
参考： …… 5

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（静脈内投与追加情報）

化学名・別名	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（別名：テモゾロミド）
構　造　式	
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 mg/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 mg/ 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 mg/ 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 mg/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 mg/ m^2 に増量することができる．
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：テモゾロミド 製剤：テモダール点滴静注用 100 mg（注射用水 41 mL で溶解した溶液 40 mL 中に，テモゾロミドとして 100 mg 含有）
毒　　性	単回投与毒性試験

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/m^2)[1] [mg/kg]	
		雄	雌
マウス	静脈内	＞515 [＞140]	－
ラット	静脈内	＞200 [＞34][2]	＞200 [＞34][2]

1) 投与時の体重から以下の式を用いて体表面積を算出して求めた．
$S = K \times W^{2/3} \div 10000$
S = 体表面積 [m^2]
W = 体重 [g]（マウス：36g，ラット：150g）
K = 定数（マウス：9.0，ラット：9.0）
2) 反復投与毒性試験の初回投与後の結果に基づく．

反復投与毒性試験

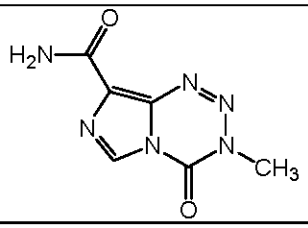
動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/m^2/日)[2] [mg/kg/日]	無毒性量(mg/m^2)[2] [mg/kg]
ラット	1 クール[1]	静脈内	25～200 [4.25～34]	＜25 [＜4.25]

1) 1 クール：5 日間投与した後，23 日間休薬
2) 投与時の体重から以下の式を用いて体表面積を算出して求めた．
$S = K \times W^{2/3} \div 10000$
S = 体表面積 [m^2]
W = 体重 [g]（ラット：150g ）
K = 定数（ラット：9.0）

<table>
<tr><td></td><td>主な毒性所見
静脈内投与によるラット反復投与試験では，体重増加抑制，摂餌量減少，脱毛，末梢血白血球の減少等がみられた．病理組織学的検査の結果から，主要な毒性の標的器官は細胞分裂が比較的速い骨髄（骨髄細胞減少），リンパ系組織（胸腺，脾臓及びリンパ節のリンパ球減少），精巣（変性）及び胃腸管（陰窩細胞のアポトーシス）と考えられた．これらの変化については 23 日間の休薬により回復性を示した．</td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>臨床薬物動態試験[1)]で認められた注射部位に関する副作用
<table>
<tr><td>注射部位反応発現率</td><td>13/35 例</td><td>（37％）</td></tr>
<tr><td></td><td>例数</td><td>（％）</td></tr>
<tr><td>注射部位疼痛</td><td>5</td><td>14</td></tr>
<tr><td>注射部位刺激感</td><td>4</td><td>11</td></tr>
<tr><td>注射部位紅斑</td><td>2</td><td>6</td></tr>
<tr><td>注射部位熱感</td><td>2</td><td>6</td></tr>
<tr><td>注射部位腫脹</td><td>1</td><td>3</td></tr>
<tr><td>注射部位そう痒感</td><td>1</td><td>3</td></tr>
</table>
1）テモゾロミド 5 日間連続投与（注射剤による点滴静脈内投与 1 日，カプセル剤による経口投与 4 日）</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>シェリング・プラウ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

参考：

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（テモダールカプセル承認時の CTD）

化学名・別名	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（別名：テモゾロミド）
構造式	
効能・効果	悪性神経膠腫
用法・用量	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1回 75 mg/m^2（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/m^{2}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/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1回 150 mg/m^2（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/m^{2}に増量することができる。
劇薬等の指定	毒薬（原薬及び製剤） 指定医薬品 処方せん医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体： テモゾロミド 製剤： テモダールカプセル 5 mg（テモゾロミドとして 5 mg 含有） テモダールカプセル 20 mg（テモゾロミドとして 20 mg 含有） テモダールカプセル 100 mg（テモゾロミドとして 100 mg 含有）
毒性	単回投与毒性試験

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/m^2) [換算値, mg/kg][1)]	
		雄	雌
マウス	経口	1000 [308]	1000 [308]
	腹腔内	1000 [308]	1000 [308]
ラット	経口	1500 [254]	2500 [423]
	腹腔内	2000 [339]	2000 [339]
イヌ	経口	600 [33]	600 [33]

1) 投与時の体重から以下の式を用いて体表面積を算出して求めた．

$S = K \times W^{2/3} \div 10000$

S = 体表面積 [m^2]

W = 体重 [g]（マウス：25 g，ラット：150 g，イヌ：8500 g）

K = 定数（マウス：9.0，ラット：9.0，イヌ：11.2）

毒　　性

反復投与毒性試験

動物種	投与期間 1)	投与経路	投与量（mg/m^2/日）[換算値，mg/kg/日] 2)	無毒性量（mg/m^2）[換算値，(mg/kg)] 2)
ラット	1クール	経口	25～800 [3.6～114]	＜25 [＜3.6]
	3クール	経口	25～200 [3.6～29]	＜25 [＜3.6]
	6クール	経口	25～125 [3.6～18]	＜25 [＜3.6]
イヌ	1クール	経口	25～1000 [1.3～52]	25 [1.3]
	3クール	経口	25～125 [1.3～6.5]	25 [1.3]（嘔吐を除く）
	6クール	経口	25～125 [1.3～6.5]	25 [1.3]（嘔吐を除く）

1) 1クール：5日間経口投与した後，23日間休薬．

2) 投与時の体重から以下の式を用いて体表面積を算出して求めた．

$S = K \times W^{2/3} \div 10000$

S = 体表面積 [m^2]

W = 体重 [g]（ラット：250 g，イヌ：10000 g）

K = 定数（ラット：9.0，イヌ：11.2）

主な毒性所見

反復投与試験では，低用量から嘔吐，体重増加抑制，摂餌量減少，脱毛，末梢血白血球又は血小板の減少がみられた．病理組織学的検査の結果から，主要な毒性の標的器官は細胞分裂が比較的速い骨髄（骨髄細胞減少），リンパ系組織（胸腺，脾臓及びリンパ節のリンパ球減少），精巣（変性）及び胃腸管（うっ血，出血，浮腫又は壊死）と考えられた．骨髄，リンパ系組織及び胃腸管の変化については23日間の休薬により回復性を示した．また，ラットの3クール投与では乳腺，6クール投与では乳腺，皮膚及び間葉系組織に腫瘍がみられたが，イヌでは腫瘍の発生は認められなかった．

副作用
(国内・海外データ)

国内臨床試験

単独療法における副作用発現率 37/38 例 ＝97%

副作用の種類	例数	（%）
便秘	16	42
悪心	12	32
嘔吐	5	13
倦怠感	5	13
疲労	4	11
下痢	4	11

単独療法における臨床検査異常発現率 33/38 例 ＝87%

臨床検査異常変動の種類	例数	（%）
リンパ球数減少	16	42
好中球数減少	16	42
白血球数減少	13	34
ALT 上昇	10	26
血小板数減少	10	26
AST 上昇	6	16

海外臨床試験

単独療法における副作用発現率 388/400 例 ＝97%

副作用の種類	例数	（%）
悪心	158	39.5
嘔吐	136	34.0
疲労	89	22.3
便秘	60	15.0
頭痛	45	11.3

単独療法における臨床検査異常発現率[注 1)]

臨床検査異常変動の種類	例数	（%）
血小板数減少	35	8.8
白血球数減少	15	3.8
好中球数減少	14	3.5
血糖値上昇	2	0.5
ヘモグロビン減少	1	0.3

放射線併用療法期と単独療法期における有害事象発現率[注 2)] 266/288 例 ＝92.4%

有害事象の種類	例数	（%）
脱毛	208	72.2
疲労	205	71.2
悪心	165	57.3
嘔吐	106	36.8
食欲不振	91	31.6

放射線併用療法期と単独療法期における有害事象としての臨床検査異常発現率[注 1)]

臨床検査異常変動の種類	例数	（%）
血小板数減少	29	10.1
GPT 上昇	13	4.5
白血球数減少	10	3.5
好中球数減少	10	3.5
リンパ球数減少	7	2.4

注 1）海外臨床試験では，臨床検査値異常により入院した場合，輸血した場合，または試験を中止した場合を副作用または有害事象とした
注 2）本剤との因果関係にかかわりなく発現した症状

会　　社　シェリング・プラウ株式会社　製剤：輸入

テモダール点滴静注用 100 mg

第1部

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

(12) 添付資料一覧

シェリング・プラウ株式会社

1.12.1 第3部の添付資料一覧

添付資料番号	文書タイトル	報告書番号等	著者名又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌等	評価資料参考資料
3.1	第3部（モジュール3）目次							
3.2	データ又は報告書							
3.2.S	原薬（テモゾロミド）							
3.2.S.1	該当なし							
3.2.S.2	該当なし							
3.2.S.3	該当なし							
3.2.S.4	原薬の管理（テモゾロミド）	—	[redacted]			海外（米国）	社内資料	評価資料
3.2.S.5	該当なし							
3.2.S.6	該当なし							
3.2.S.7	安定性（テモゾロミド）	—	[redacted]			海外（米国）	社内資料	評価資料
3.2.P	製剤							
3.2.P.1	製剤及び処方	—	[redacted]	—	Schering-Plough Research Institute	海外（米国）	社内資料	評価資料
3.2.P.2	製剤開発の経緯	—	[redacted]		Schering-Plough Research Institute	海外（米国）	社内資料	評価資料
3.2.P.3	製造	—	[redacted]		Schering-Plough Research Institute	海外（米国）	社内資料	評価資料
3.2.P.4	添加剤の管理	—	[redacted]		Schering-Plough Research Institute	海外（米国）	社内資料	評価資料
3.2.P.5	製剤の管理	—	[redacted]			海外（米国）	社内資料	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	[redacted]		Schering-Plough Research Institute	海外（米国）	社内資料	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	[redacted]		Schering-Plough Research Institute	海外（米国）	社内資料	評価資料
3.2.P.8	安定性	—	[redacted]			海外（米国）	社内資料	評価資料
3.2.A	その他							
3.2.A.1	該当なし							
3.2.A.2	該当なし							
3.2.A.3	該当なし							
3.2.R	各極の要求資料							
	該当なし							
3.3	参考文献							
	該当なし							

1.12.2 第4部の添付資料一覧

添付資料番号	文書タイトル	報告書番号等	著者名又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌等	評価資料参考資料
4.1	第4部（モジュール4）目次							
4.2	試験報告書							
4.2.1	薬理試験							
4.2.1.1	効力を裏付ける試験							
	該当なし							
4.2.1.2	副次的薬理試験							
	該当なし							
4.2.1.3	安全性薬理試験							
	該当なし							
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験							
	該当なし							
4.2.2	薬物動態試験							
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	SCH 52365: Validation of a High-Performance Liquid Chromatographic-Tandem Mass Spectrometric (LC-MS/MS) Method for the Determination of SCH 52365 Concentrations in Rat Plasma	[redacted]				海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2	吸収							
	該当なし							
4.2.2.3	分布							
	該当なし							
4.2.2.4	代謝							
	該当なし							
4.2.2.5	排泄							
	該当なし							
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
	該当なし							
4.2.2.7	その他の薬物動態試験							
	該当なし							
4.2.3	毒性試験							
4.2.3.1	単回投与毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.2	反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	Single-Cycle (Five-Day Dosing) IV Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 52365 (Temozolomide) in Rats	[redacted]				海外（米国）	社内資料	評価資料
4.2.3.3	遺伝毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.4	がん原性試験							
	該当なし							
4.2.3.5	生殖発生毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.6	局所刺激性試験							
4.2.3.6.1	Three-Day IV Irritation Screening Study of SCH 52365 (Temozolomide) IV Formulations in Rats	[redacted]				海外（米国）	社内資料	参考資料
4.2.3.6.2	Pain-On-Injection Study of SCH 52365 IV Formulation in Rats	[redacted]				海外（米国）	社内資料	評価資料
4.2.3.6.3	Subcutaneous Irritation Study of SCH 52365 IV formulation in Rats	[redacted]				海外（米国）	社内資料	評価資料
4.2.3.6.4	Intra-Arterial Tolerance Study of SCH52365 IV Formulation in Rabbits	[redacted]				海外（米国）	社内資料	参考資料
4.2.3.6.5	Muscle Irritation Study of SCH 52365 IV formulation in Rabbits	[redacted]				海外（米国）	社内資料	評価資料
4.2.3.6.6	Intravenous Tolerance Study of SCH 52365 IV Formulation in Rabbits	[redacted]				海外（米国）	社内資料	評価資料

添付資料番号	文書タイトル	報告書番号等	著者名又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌等	評価資料参考資料
4.2.3.6.7	Exploratory Intravenous Tolerance Study of SCH 52365 IV Placebo in Rabbits	[redacted]				海外（米国）	社内資料	参考資料
4.2.3.6.8	Intravenous Tolerance Study of SCH 52365 Placebo and Dacarbazine in Rabbits	[redacted]				海外（米国）	社内資料	参考資料
4.2.3.7	その他の毒性試験							
4.2.3.7.1	抗原性試験							
	該当なし							
4.2.3.7.2	免疫毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験							
	該当なし							
4.2.3.7.4	依存性試験							
	該当なし							
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.7.7	その他の試験							
4.2.3.7.7.1	*In Vitro* Hemolytic Assay for SCH 52365 in Rat Blood.	[redacted]				海外（米国）	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7.2	*In Vitro* Hemolytic Assay of SCH 52365 Intravenous Formulation in Human Blood.	[redacted]				海外（米国）	社内資料	評価資料
4.3	参考文献							
	該当なし							

1.12.3 第5部の添付資料一覧

添付資料番号	文書タイトル	報告書番号等	著者名又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌等	評価資料参考資料
5.1	目次							
5.2	臨床試験一覧表							
5.3	臨床試験報告書及び関連情報							
5.3.1	生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
	該当なし							
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE)試験報告書							
5.3.1.2.1	SCH 52365:A Pilot comparative Bioavailable Study of Oral and Intravenously Administered Temozolomide in patients with Primary CNS Malignancies.	[redacted]				海外	社内資料	評価資料
5.3.1.2.2	A Bioequivalence Trial of Oral and Intravenously Administered Temozolomide in patients with Primary CNS Malignancies.	[redacted]				海外	社内資料	評価資料
5.3.1.2.3	Population PK modeling and simulation of temozolomide for IV administration.	[redacted]				海外	社内資料	評価資料
5.3.1.3	*In Vitro- In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
	該当なし							
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
	該当なし							
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書							
	該当なし							
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
	該当なし							
5.3.3	臨床薬物動態（PK)試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
	該当なし							
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
	該当なし							
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当なし							
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当なし							
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書							
	該当なし							
5.3.4	臨床薬力学（PD)試験報告書							
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当なし							
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当なし							
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
	該当なし							
5.3.5.2	非対照試験報告書							
	該当なし							
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							
	該当なし							
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書							
	該当なし							

添付資料番号	文書タイトル	報告書番号等	著者名又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌等	評価資料参考資料
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書							
	該当なし							
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	人口統計学的データの一覧表							
5.3.7.2	有害事象の一覧表							
5.3.7.3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表							
5.3.7.4	臨床検査値の一覧表							
5.4	参考文献							
5.4.1	外国規制当局の助言							
5.4.1.1	EMEAの助言（2[redacted]）							
5.4.1.2	FDAの助言（1[redacted]，1[redacted]，1[redacted]，2[redacted]，2[redacted]）							
5.4.2	参考文献							
5.4.2.1	TEMODAR (temozolomide) capsiles. Full Prescribing Information.	—	Schering-Plough Research Institute	—	—	海外	—	参考資料
5.4.2.2	Temodal hard capsules(summary of product characteristics).	—	Schering-Plough Research Institute	—	—	海外	—	参考資料
5.4.2.3	テモダール®カプセル20 mg/テモダールカプセル100 mg 添付文書2006年7月	—	シェリング・プラウ株式会社	—	—	国内	—	参考資料
5.4.2.4	Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-day schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians.	—	Schering-Plough Research Institute	—	—	海外	—	参考資料