

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 テモゾロミドの生物薬剤学試験で使用した薬剤のバッチ番号一覧表

試験番号	薬剤, 剤形, 用量	製造番号	バッチ番号
P02466	テモゾロミド, 注射剤, 25 mg/10 mL	3823	79229-58
	テモゾロミド, カプセル剤, 5 mg	3058	■-RPF-1
	テモゾロミド, カプセル剤, 20 mg	2991	80559-079
	テモゾロミド, カプセル剤, 100 mg	2993	■-LHK-6
	テモゾロミド, カプセル剤, 250 mg	3061	■-PHT-2
P02467	テモゾロミド, 注射剤, 2.5 mg/mL	3823	■D005 A ■E006
	テモゾロミド, カプセル剤, 5 mg	3058	■-RPF-8 ■-RPF-7
	テモゾロミド, カプセル剤, 20 mg	2991	■-JFL-7
	テモゾロミド, カプセル剤, 100 mg	2993	■-LHK-3
	テモゾロミド, カプセル剤, 250 mg	3061	■-PHT-3

2.7.1.4.2 テモゾロミドのバイオアベイラビリティ及び薬物動態試験：試験方法の概要

試験番号	P02466	P02467
目的	1: テモゾロミドの注射剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティ比較 2: 注射剤投与による安全性及び局所忍容性	1: テモゾロミドの注射剤とカプセル剤の生物学的同等性の検討 2: 注射剤投与による局所忍容性
試験デザイン	第 I 相, ランダム化, 多施設, 非盲検 固定順序 (クロスオーバー) P02467 の予備試験	第 I 相, ランダム化, 多施設, 非盲検 クロスオーバー試験 生物学的同等性試験
対象被験者	原発性中枢神経系悪性腫瘍を罹患している成人患者 (原発性中枢神経系悪性リンパ腫の患者を除く)	原発性中枢神経系悪性腫瘍を罹患している成人患者 (原発性中枢神経系悪性リンパ腫の患者を除く)
被験者数 年齢	13 名 (男 10 名/女 3 名) 平均 46.4 歳 (31-65)	22 名 (男 12 名/女 10 名) 平均 45.8 歳 (32-59)
試験薬	テモゾロミド	テモゾロミド
用量 投与方法 投与計画	Day 1, Day 2, Day 5: 200 mg/m ² /day 経口投与	Day 1, Day 2, Day 5: 200 mg/m ² /day 経口投与
	Day 3, Day 4: 150 mg/m ² /day 経口投与 (1 回) 1 時間静脈内投与 (1 回)	Day 3, Day 4: 150 mg/m ² /day 経口投与 (1 回) 1.5 時間静脈内投与 (1 回)

2.7.1.4.3 テモゾロミドのバイオアベイラビリティ及び薬物動態試験：試験結果の概要

試験番号	分析対象	投与方法 ^a	パラメータ (%CV)					
			$C_{\max}$ ^b	$t_{\max}$ ^c (hr)	tf (hr)	AUC _{0-t} ^d	AUC _{0-∞} ^d	$t_{1/2}$ (hr)
P02466	テモゾロミド (n = 13) ^e	静脈内	7.31 (19)	1.00 (1.00-1.25)	7.54 (12)	20.5 (15)	21.9 (16)	1.76 (8)
		経口	6.43 (25)	1.00 (0.25-2.00)	8.00 (0)	19.6 (12)	21.0 (12)	1.85 (9)
	MTIC (n = 12) ^f	静脈内	218 (22)	1.00 (1.00-1.50)	7.50 (12)	582 (17)	630 (16)	1.73 (16)
		経口	184 (25)	1.06 (0.50-1.50)	8.00 (0)	564 (15)	595 (15)	1.72 (11)
P02467	テモゾロミド (n = 19)	静脈内	7.44 (21)	1.50 (0.92-2.00)	8.00 (0)	23.4 (18)	25.0 (18)	1.81 (12)
		経口	7.68 (19)	1.00 (0.25-2.00)	8.00 (0)	22.0 (14)	23.6 (15)	1.91 (13)
	MTIC (n = 19)	静脈内	320 (61)	1.50 (1.25-1.75)	8.00 (0)	941 (53)	1004 (54)	1.80 (16)
		経口	333 (62)	1.00 (0.25-2.00)	8.00 (0)	944 (60)	1003 (60)	1.77 (11)

a: 薬物動態評価時のテモゾロミドの用量は、静脈内及び経口投与ともに 150 mg/m²/day とした。

b: $C_{\max}$ の単位 テモゾロミド: μ g/mL, MTIC: ng/mL

c: 中央値 (範囲) を示す。

d: AUC の単位 テモゾロミド: μ g·hr/mL, MTIC: ng·hr/mL

e: $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-∞} は n = 12. 末端排泄相の消失速度定数算出のための直線回帰 (線形最小二乗法) において、相関係数 (r^2) が 0.9 未満の被験者を除外した。

f: $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-∞} は n = 10. 末端排泄相の消失速度定数算出のための直線回帰 (線形最小二乗法) において、相関係数 (r^2) が 0.9 未満の被験者を除外した。

2.7.1.4.4 生物薬剤学試験に使用した製剤のテモゾロミド含量分析データ

試験番号	投与製剤	製造番号	バッチ番号	含量の平均値 (%)
P02466	注射剤, 25 mg/10 mL	3823	79229-58	105.2
	カプセル剤, 5 mg	3058	■-RPF-1	97
	カプセル剤, 20 mg	2991	80559-079	99
	カプセル剤, 100 mg	2993	■-LHK-6	100
	カプセル剤, 250 mg	3061	■-PHT-2	100
P02467	注射剤, 2.5 mg/mL	3823	■D005 A	100.1
			■E006	100.4
	カプセル剤, 5 mg	3058	■-RPF-8	98
			■-RPF-7	98
	カプセル剤, 20 mg	2991	■-JFL-7	98
	カプセル剤, 100 mg	2993	■-LHK-3	98
	カプセル剤, 250 mg	3061	■-PHT-3	98

2.7.1.4.5 バイオアベイラビリティ比較試験（P02466）における各被験者の身長、体重、体表面積（BSA）、並びにバイオアベイラビリティ評価実施時の実投与量

被験者番号	身長 (cm)	体重 (kg)	BSA (m ²)	実投与量 (mg)	
				注射剤	カプセル剤
001	176.0	100.0	2.16	325	325
002	173.0	94.0	2.08	310	310
003	158.5	53.0	1.53	225	225
004	166.0	92.5	2.02	300	300
005	192.4	108.6	2.39	355	355
006	179.0	102.7	2.21	330	330
008	159.0	67.0	1.69	250	250
009	158.0	80.5	1.82	225	225
010	172.0	78.0	1.91	285	285
011	184.0	124.5	2.04	305	305
012	178.0	73.6	1.91	285	285
013	171.0	84.7	1.97	295	295

MTIC の薬物動態解析から除外した被験者（被験者 007）はリストに記載していない。

2.7.1.4.6 バイオアベイラビリティ比較試験 (P02466) における群ごとのテモゾロミド及び MTIC
の薬物動態パラメータ

テモゾロミド							
投与経路	群	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}^a$ (hr)	tf (hr)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
静脈内	A 群	6.86 (26)	1.00 (1.00-1.25)	7.33 (14)	19.2 (16)	20.6 (16)	1.71 (9)
	B 群 ^b	7.69 (12)	1.00 (1.00-1.25)	7.71 (10)	21.6 (13)	23.1 (16)	1.81 (7)
経口	A 群	6.48 (23)	0.88 (0.25-1.5)	8 (0)	19.6 (14)	20.8 (13)	1.77 (7)
	B 群 ^b	6.38 (29)	1 (0.5-1.5)	8 (0)	19.7 (11)	21.2 (12)	1.94 (9)
MTIC							
投与経路	群	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^a$ (hr)	tf (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
静脈内	A 群	211 (31)	1.13 (1.00-1.5)	7.33 (14)	589 (21)	633 (21)	1.66 (14)
	B 群 ^c	225 (12)	1.00 (1.00-1.25)	7.67 (11)	575 (14)	627 (3)	1.82 (20)
経口	A 群	187 (26)	1.13 (0.5-1.5)	8 (0)	583 (17)	621 (17)	1.84 (7)
	B 群 ^c	181 (25)	1.06 (0.5-1.5)	8 (0)	545 (12)	557 (8)	1.53 (7)

(): CV%, A 群: n=6, B 群: n=7

a: 中央値 (範囲) を示す

b: $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は n=6: 末梢排泄相の消失速度定数算出のための直線回帰 (線形最小二乗法) において, 相関係数 (r^2) が 0.9 未満の被験者を除外した.

c: n=6: 被験者 007 は, 検体を適切に回収できなかったため除外した. また, $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は n=4: 末梢排泄相の消失速度定数算出のための直線回帰 (線形最小二乗法) において, 相関係数 (r^2) が 0.9 未満の被験者を除外した.

2.7.1.4.7 バイオアベイラビリティ比較試験（P02466）におけるテモゾロミド及び MTIC の薬物動態パラメータの分散分析による解析結果

テモゾロミド					
	変動因	分子自由度	分母自由度	分散比	<i>p</i> 値
Ln($C_{\max}$)	Sequence	1	11	0.25	0.6276
	Period	1	11	1.16	0.3042
Ln(AUC_{0-4})	Sequence	1	11	0.87	0.3712
	Period	1	11	2.02	0.1825
Ln($AUC_{0-\infty}$)	Sequence	1	10	0.88	0.3692
	Period	1	10	1.12	0.3157
MTIC					
	変動因	分子自由度	分母自由度	分散比	<i>p</i> 値
Ln($C_{\max}$)	Sequence	1	10	0.07	0.7921
	Period	1	10	0.71	0.4188
Ln(AUC_{0-4})	Sequence	1	10	0.18	0.6792
	Period	1	10	0.55	0.4736
Ln($AUC_{0-\infty}$)	Sequence	1	8	0.21	0.6553
	Period	1	8	3.46	0.1000

2.7.1.4.8 生物学的同等性試験（P02467）における各被験者の身長、体重、体表面積（BSA）、並びに同等性評価実施時の実投与量

被験者番号	身長 (cm)	体重 (kg)	BSA (m ²)	実投与量 (mg)	
				注射剤	カプセル剤
101	151.0	45.0	1.37	205	205
102	170.0	57.5	1.66	245	245
103	176.0	82.2	1.99	295	295
104	164.0	57.5	1.62	240	240
105	159.0	93.1	1.55	230	230
106	149.0	43.5	1.34	200	200
108	174.0	83.0	1.97	295	295
109	179.0	92.3	2.11	315	315
110	180.0	71.5	1.90	285	285
111	161.0	57.0	1.59	235	235
112	175.0	85.5	2.00	300	300
113	170.5	86.4	1.80	270	270
114	169.0	85.6	1.77	265	265
115	175.0	87.5	2.03	300	300
116	183.0	86.6	2.09	310	310
117	164.0	65.0	1.70	255	255
118	172.5	81.2	1.93	285	285
119	187.0	91.0	2.16	320	320
120	170.0	59.0	1.68	250	250

薬物動態解析から除外した被験者（被験者 107, 121, 122）はリストに記載していない。

肥満被験者（理想体重の 125% を超える被験者：被験者 105）では、理想体重を BSA の計算に用いた。

2.7.1.4.9 生物学的同等性試験（P02467）における群ごとのテモゾロミド及び MTIC の薬物動態パラメータ

テモゾロミド								
投与経路	群	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}^a$ (hr)	tf (hr)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT_{0-t} (hr)
静脈内	A 群	7.63 (23)	1.5 (1.25-2)	8 (0)	23.9 (20)	25.3 (21)	1.70 (12)	2.80 (7)
	B 群	7.27 (20)	1.5 (0.92-1.5)	8 (0)	23.0 (15)	24.7 (16)	1.91 (10)	2.74 (5)
経口	A 群	7.73 (22)	1.00 (0.25-2)	8 (0)	21.3 (16)	23.8 (16)	1.82 (16)	2.73 (14)
	B 群	7.62 (16)	1.00 (0.25-1.5)	8 (0)	21.8 (13)	23.5 (14)	2.00 (10)	2.66 (9)
MTIC								
投与経路	群	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^a$ (hr)	tf (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT_{0-t} (hr)
静脈内	A 群	282 (48)	1.5 (1.25-1.75)	8 (0)	850 (44)	906 (45)	1.82 (10)	2.76 (6)
	B 群	354 (67)	1.5 (1.25-1.67)	8 (0)	1022 (59)	1091 (60)	1.78 (21)	2.75 (4)
経口	A 群	311 (64)	1.00 (0.25-2)	8 (0)	878 (57)	927 (56)	1.77 (9)	2.71 (12)
	B 群	353 (63)	1.00 (0.25-1.75)	8 (0)	1004 (64)	1071 (65)	1.78 (13)	2.69 (8)

() : CV%

A 群 (n=9) : 被験者 107 及び 121 は同一の基準で評価し得る血漿中薬物動態濃度が得られなかったため、薬物動態解析対象から除外した。

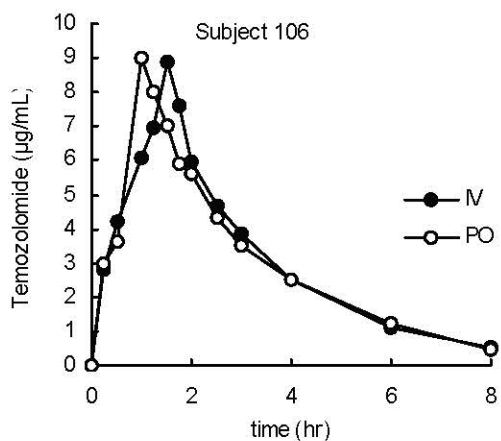
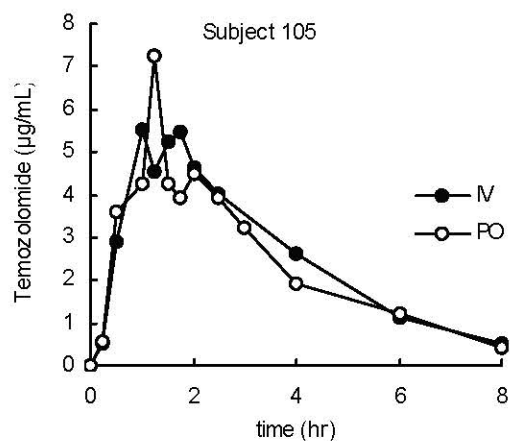
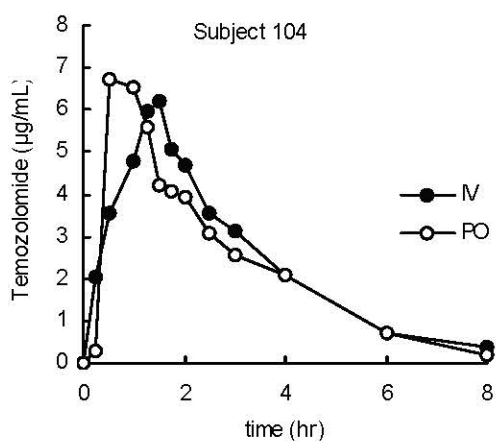
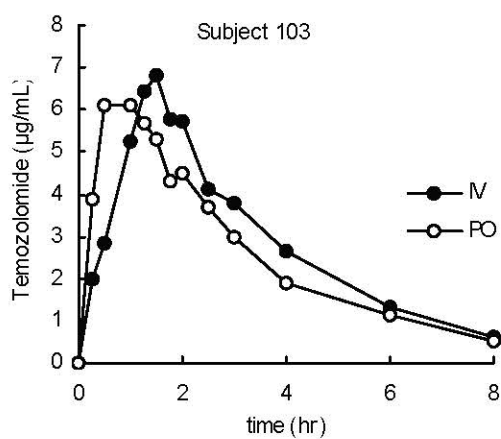
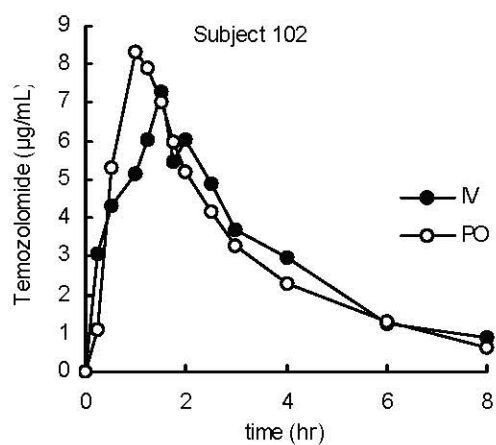
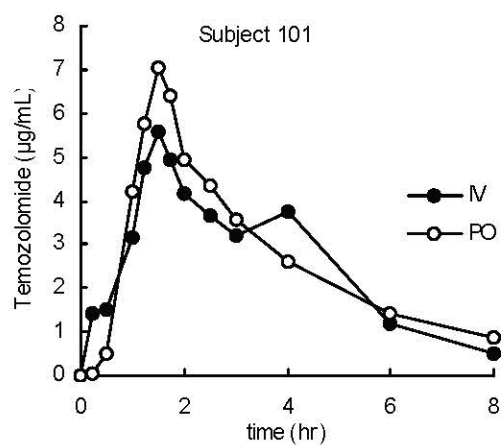
B 群 (n=10) : 被験者 122 は同一の基準で評価し得る血漿中薬物動態濃度が得られなかったため、薬物動態解析対象から除外した。

a : 中央値 (範囲) を示す

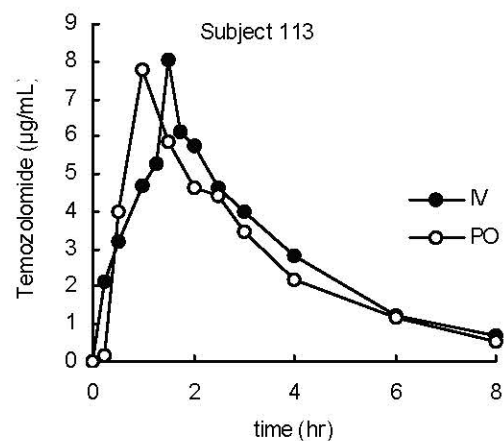
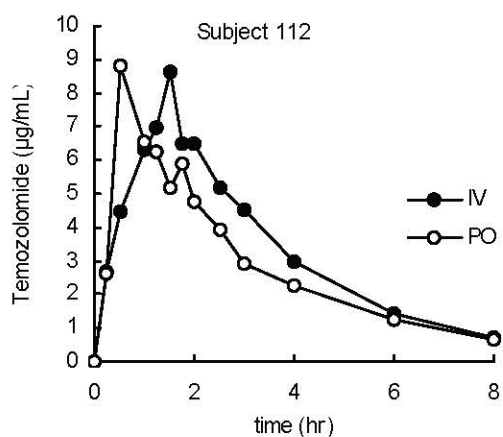
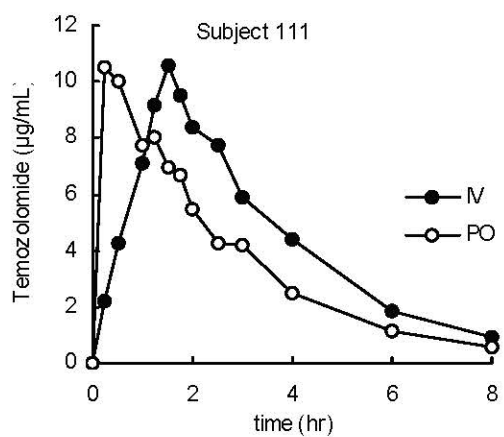
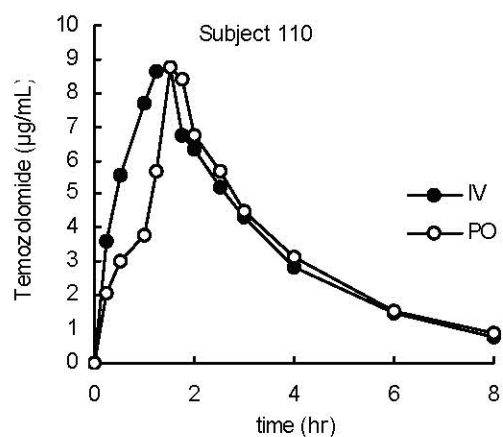
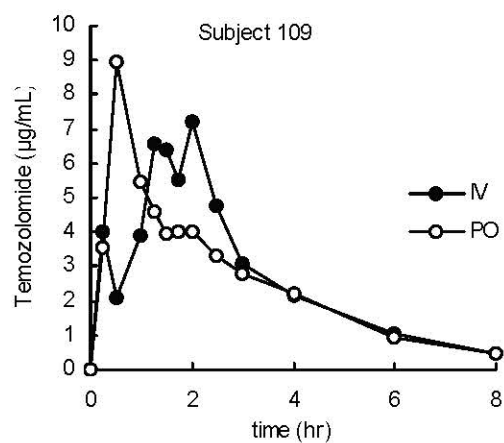
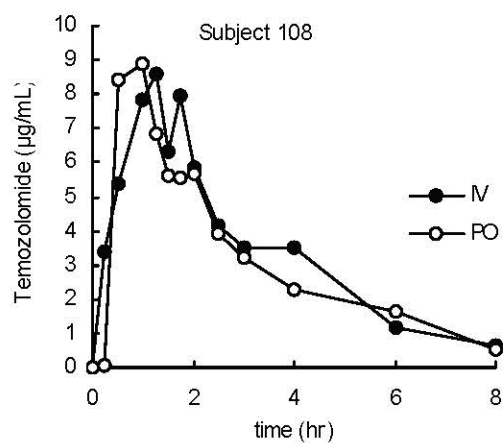
2.7.1.4.10 生物学的同等性試験（P02467）におけるテモゾロミド及び MTIC の薬物動態パラメータの分散分析による解析結果

テモゾロミド					
	変動因	分子自由度	分母自由度	分散比	<i>p</i> 値
Ln($C_{\max}$)	Sequence	1	17	0.06	0.8157
	Period	1	17	0.37	0.5490
Ln(AUC_{0-t})	Sequence	1	17	0.14	0.7087
	Period	1	17	0.12	0.7324
Ln($AUC_{0-\infty}$)	Sequence	1	17	0.05	0.8293
	Period	1	17	0.03	0.8555
MTIC					
	変動因	分子自由度	分母自由度	分散比	<i>p</i> 値
Ln($C_{\max}$)	Sequence	1	17	0.24	0.6324
	Period	1	17	0.54	0.4740
Ln(AUC_{0-t})	Sequence	1	17	0.25	0.6239
	Period	1	17	0.59	0.4548
Ln($AUC_{0-\infty}$)	Sequence	1	17	0.26	0.6197
	Period	1	17	0.57	0.4606

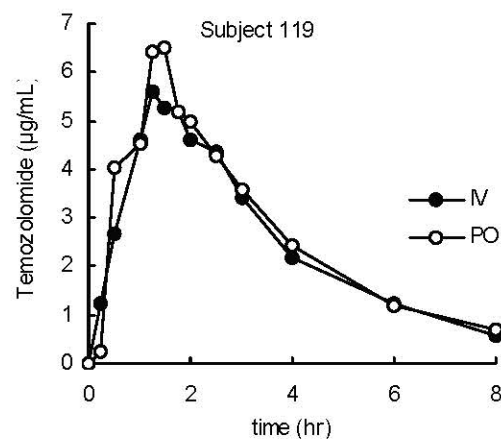
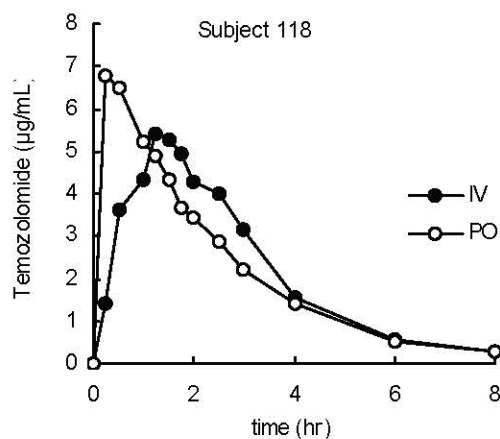
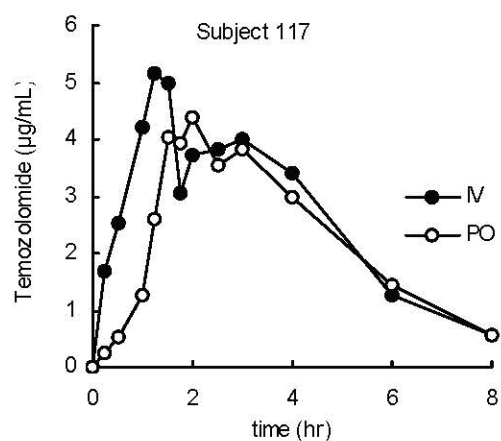
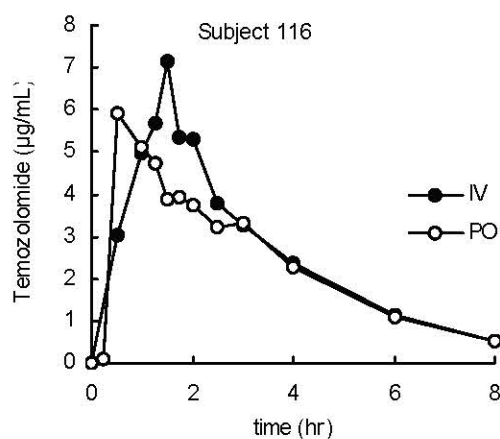
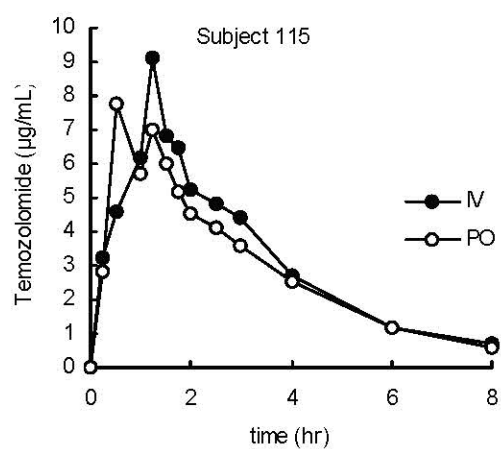
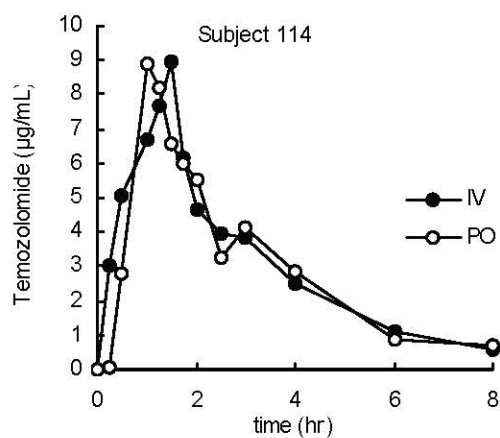
2.7.1.4.11 生物学的同等性試験 (P02467) における症例毎の血漿中テモゾロミド濃度推移 (1 of 4)



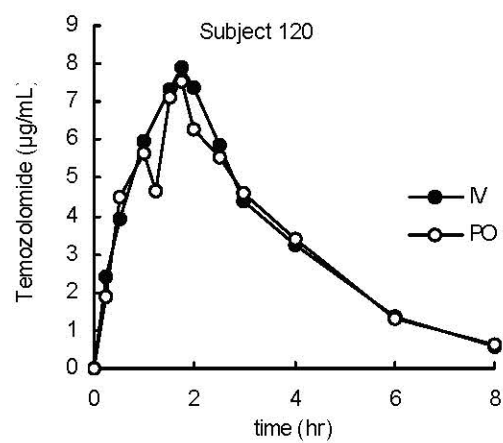
2.7.1.4.11 生物学的同等性試験 (P02467) における症例毎の血漿中テモゾロミド濃度推移 (2 of 4)



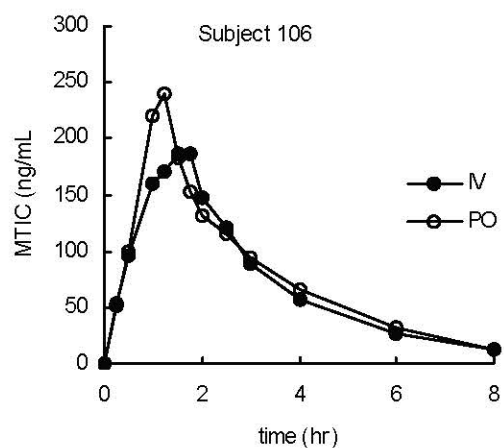
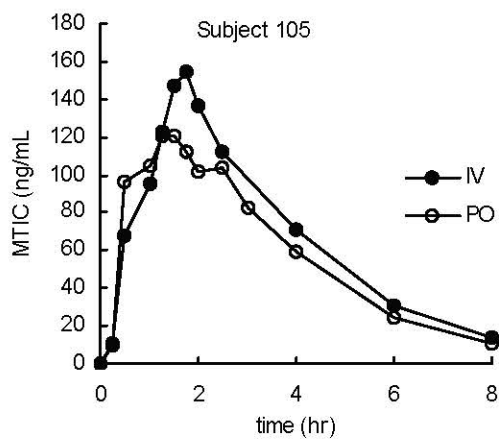
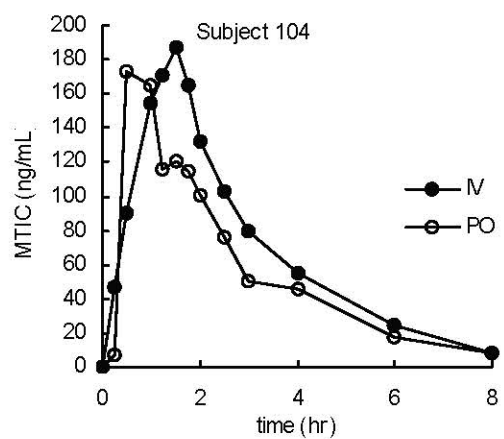
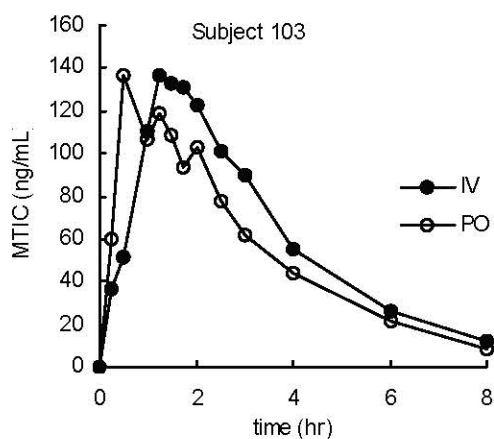
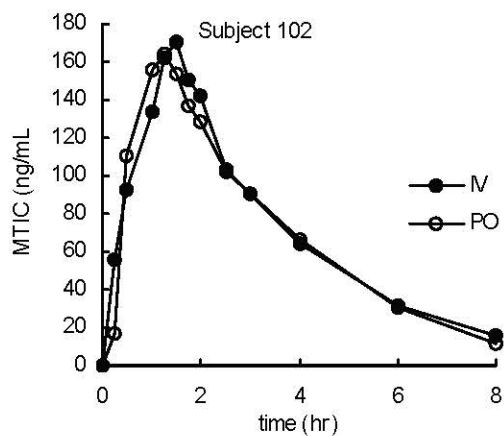
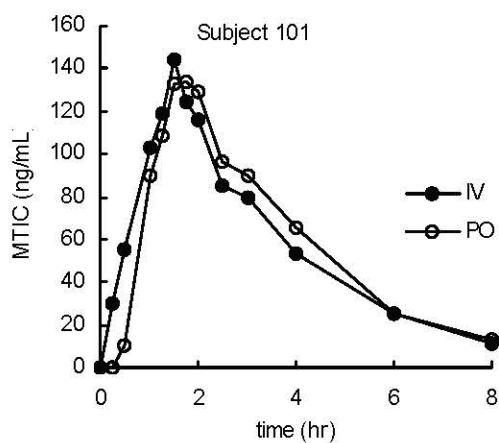
2.7.1.4.11 生物学的同等性試験 (P02467) における症例毎の血漿中テモゾロミド濃度推移 (3 of 4)



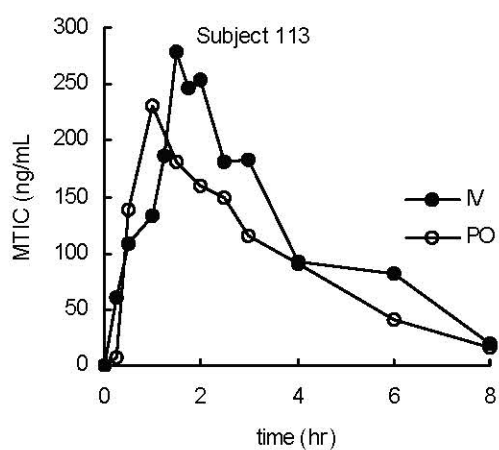
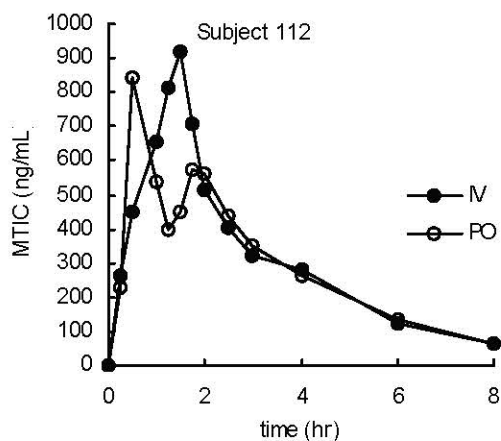
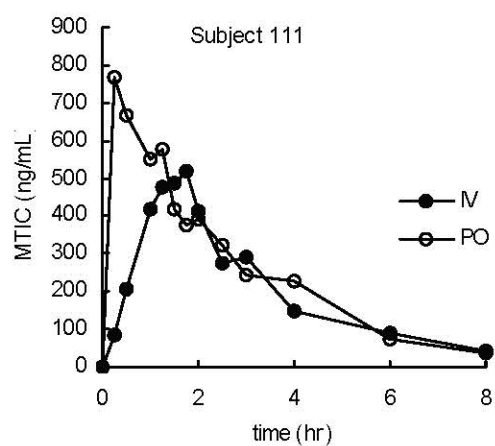
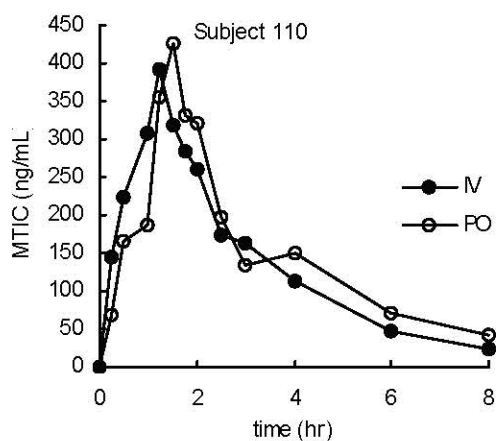
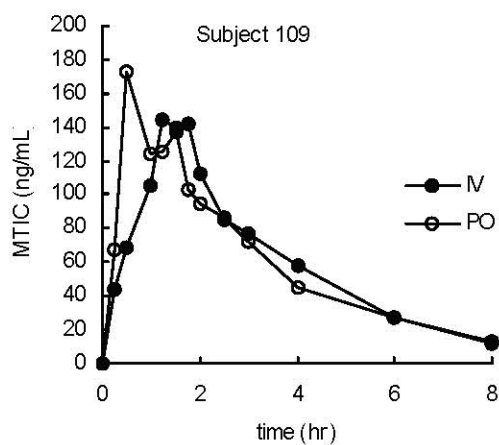
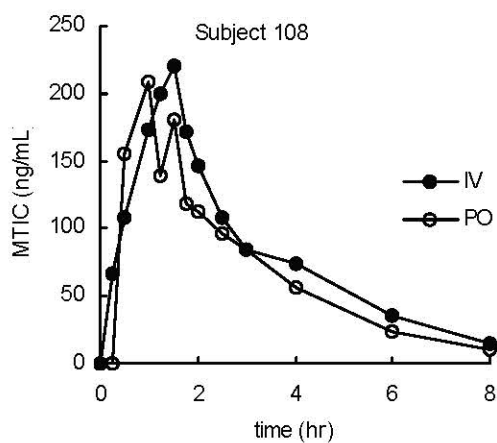
2.7.1.4.11 生物学的同等性試験 (P02467) における症例毎の血漿中テモゾロミド濃度推移 (4 of 4)



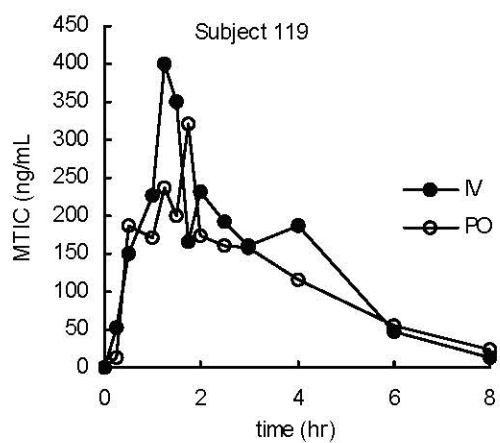
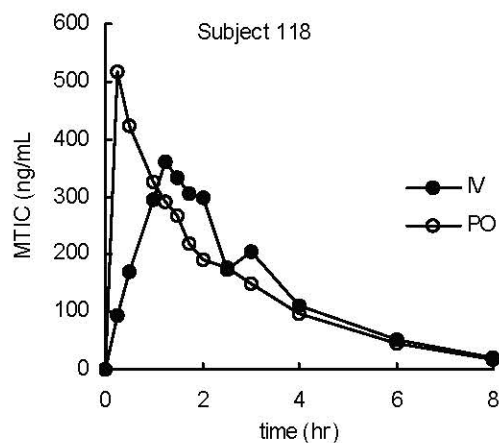
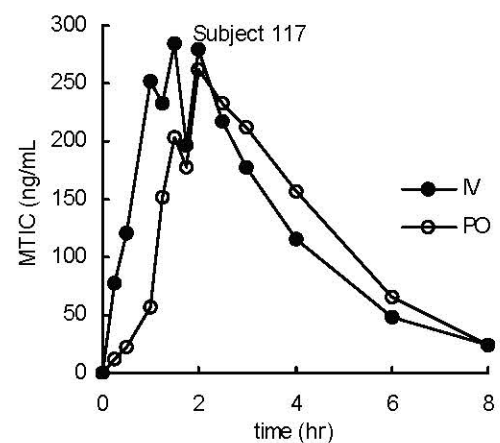
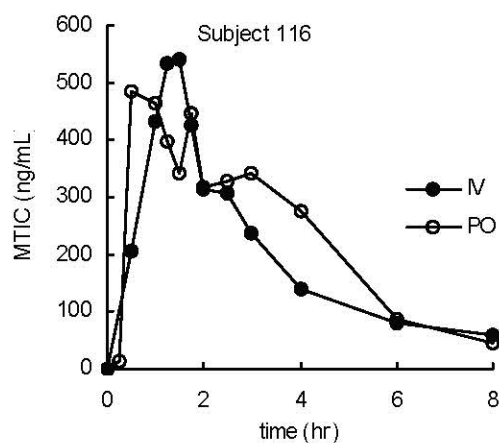
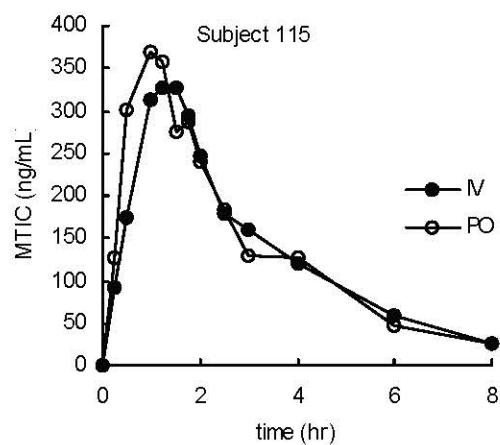
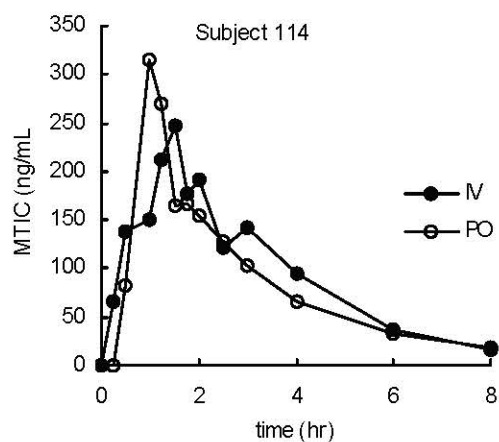
2.7.1.4.12 生物学的同等性試験 (P02467) における症例毎の血漿中 MTIC 濃度推移 (1 of 4)



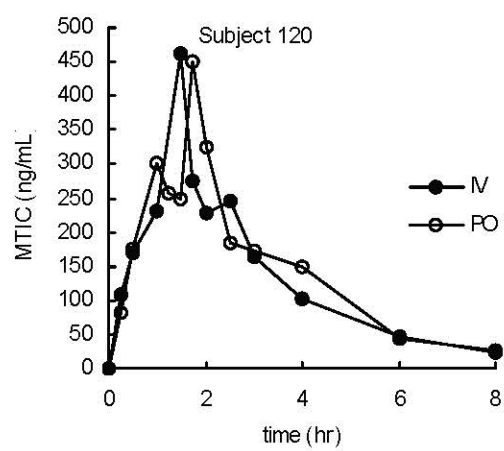
2.7.1.4.12 生物学的同等性試験 (P02467) における症例毎の血漿中 MTIC 濃度推移 (2 of 4)



2.7.1.4.12 生物学的同等性試験 (P02467) における症例毎の血漿中 MTIC 濃度推移 (3 of 4)



2.7.1.4.12 生物学的同等性試験 (P02467) における症例毎の血漿中 MTIC 濃度推移 (4 of 4)



2.7.1.4.13 生物学的同等性試験（P02467）における症例毎のテモゾロミドの $C_{\max}$, AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$

被験者番号	テモゾロミド					
	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)		AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)		$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	
	経口	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内
101	7.05	5.60	20.89	20.17	23.79	21.11
102	8.30	7.26	23.72	24.38	25.70	27.14
103	6.10	6.84	20.76	22.64	22.45	24.27
104	6.71	6.20	18.22	18.69	18.65	19.46
105	7.25	5.50	18.78	20.26	20.04	21.58
106	9.02	8.91	24.00	24.45	25.30	25.72
108	8.91	8.59	24.67	26.62	26.37	28.37
109	8.93	7.19	20.33	20.97	21.66	22.13
110	8.78	8.73	26.20	28.02	28.82	30.21
111	10.50	10.60	28.55	34.71	29.94	36.98
112	8.80	8.65	23.18	26.70	25.38	28.54
113	7.75	8.03	21.70	23.09	23.19	24.87
114	8.89	8.94	23.00	23.98	24.45	25.56
115	7.76	9.13	23.53	25.26	25.22	27.14
116	5.93	7.15	18.91	20.62	20.26	22.10
117	4.38	5.15	17.59	20.75	18.99	21.95
118	6.77	5.40	17.14	16.97	17.80	17.55
119	6.50	5.62	21.22	19.89	23.28	21.58
120	7.51	7.90	26.05	27.02	27.44	28.40
Mean	7.68	7.44	22.0	23.4	23.6	25.0
SD	1.44	1.57	3.16	4.13	3.43	4.52
CV%	19	21	14	18	15	18

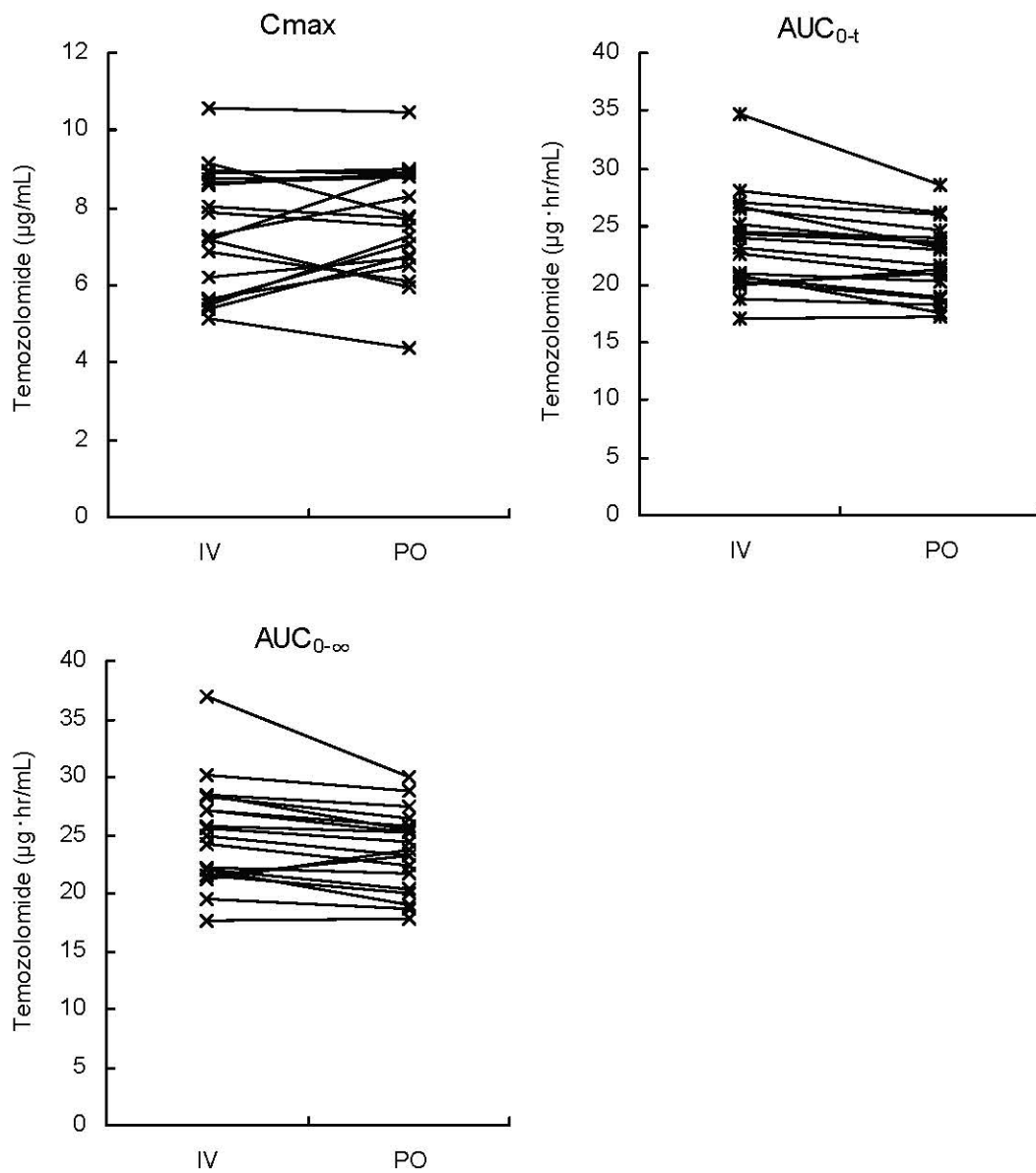
n=19：薬物動態解析が可能な被験者

2.7.1.4.14 生物学的同等性試験（P02467）における症例毎の MTIC の $C_{\max}$, AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$

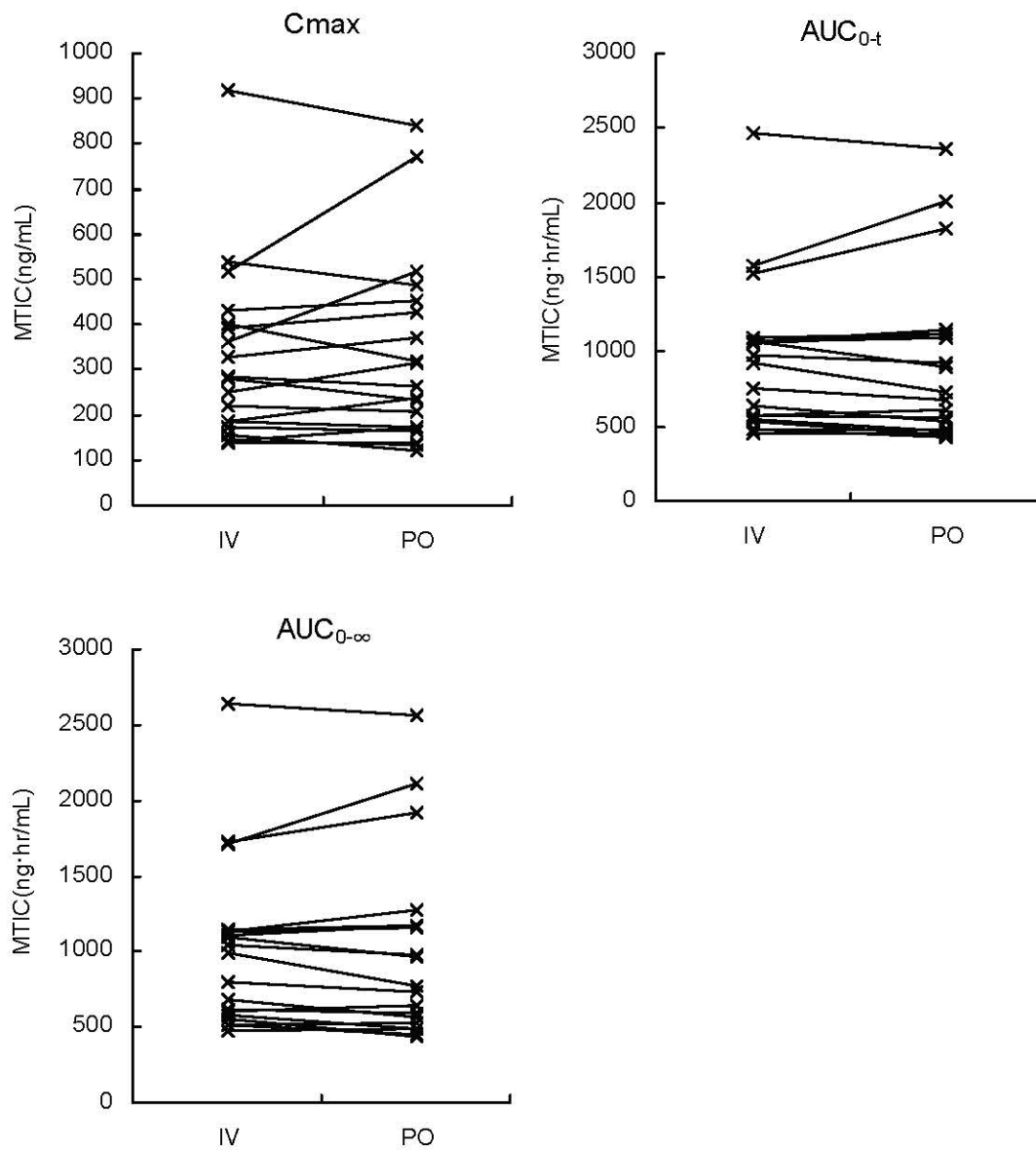
被験者番号	MTIC					
	$C_{\max}$ (ng/mL)		AUC_{0-t} (ng•hr/mL)		$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	
	経口	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内
101	134	144	458	451	489	481
102	164	171	557	568	586	612
103	137	137	429	481	452	514
104	173	187	442	534	464	552
105	121	155	465	543	490	578
106	239	187	619	579	650	609
108	209	221	541	640	565	680
109	173	144	486	478	523	516
110	426	392	1153	1076	1277	1135
111	770	519	2014	1577	2108	1709
112	841	916	2361	2464	2556	2639
113	231	279	735	927	776	989
114	314	248	683	758	736	795
115	369	328	1102	1071	1175	1146
116	485	540	1824	1524	1915	1729
117	262	284	930	979	984	1042
118	516	362	1126	1090	1163	1137
119	321	400	900	1076	965	1098
120	451	462	1117	1051	1174	1110
Mean	333	320	944	941	1003	1004
SD	207	194	567	502	605	546
CV%	62	61	60	53	60	54

n=19 : 薬物動態解析が可能な被験者

2.7.1.4.15 生物学的同等性試験（P02467）における症例毎のテモゾロミドの C_{max} , AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比較図（経口投与と静脈内投与の比較）



2.7.1.4.16 生物学的同等性試験（P02467）における症例毎の MTIC の C_{max} , AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比較図（経口投与と静脈内投与の比較）



2.7.1.5 参考文献

- 1) TEMODAR® (temozolomide) capsules. Full Prescribing Information. Kenilworth (NJ): Schering Corporation; November 2006.
- 2) Temodal hard capsules (summary of product characteristics). Bruxelles, Belgium: SP Europe; 25 Jul 2007.
- 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 .
- 4) SN ■ 040. Pain-on-injection study of SCH 52365 IV formulation in rats. ■ October 20 ■
- 5) SN ■ 041. Subcutaneous irritation study of SCH 52365 IV formulation in rats. ■ October 20 ■
- 6) SN ■ 043. Muscle irritation study of SCH 52365 IV formulation in rabbits. ■ October 20 ■
- 7) SN ■ 044. Intravenous tolerance study of SCH 52365 IV formulation in rabbits. ■ October 20 ■
- 8) SN ■ 512. Intravenous tolerance study of SCH52365 placebo and dacarbazine in rabbits. ■ January 20 ■
- 9) SN ■ 384 (P05864): SCH 52365: Pharmacokinetics of SCH 52365 in rats following a single oral gavage or intravenous dose. Kenilworth (NJ, USA): Schering-Plough Research Institute; November 19 ■ (テモゾロミドカプセル剤申請時に提出済み)
- 10) SN ■ 385 (P05892): SCH 52365: Pharmacokinetics of SCH 52365 in beagle dogs following a single oral gavage or a single intravenous cross over study. Kenilworth (NJ, USA): Schering-Plough Research Institute; October 19 ■ (テモゾロミドカプセル剤申請時に提出済み)
- 11) Newlands ES, Blackledge GRP, Slack JA, Rustin GJS, Smith DB, Stuart NSA, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). Br J Cancer 1992; 65: 287-91. (テモゾロミドカプセル剤申請時に提出済み)
- 12) SCH 52365: Population PK modeling and simulation of temozolomide for IV administration (Study No. DM27510). Kenilworth (NJ, USA): Schering-Plough Research Institute; 27 Nov 20 ■
- 13) SN ■ 529. SCH 52365: Validation of a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method for the determination of SCH 52365 concentrations in human plasma. ■ February 20 ■. (テモゾロミドカプセル剤申請時に提出済み)
- 14) SN ■ 528. SCH 535108: Validation of a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method for the determination of SCH 535108 concentrations in human plasma. ■ March 20 ■ (テモゾロミドカプセル剤申請時に提出済み)
- 15) D-26393. SCH 52365: Validation of a high performance liquid chromatographic assay for SCH 52365 (temozolomide) in human plasma. ■ April 19 ■ (テモゾロミドカプセル剤申請時に提出済み)
- 16) Aoki T, Nishikawa R, Mizutani T, Nojima K, Mishima K, Adachi J, et al. Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-day schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians. Int J Clin Oncol 2007;12:341-9
- 17) Brada M, Judson I, Beale P, Moore S, Reidenberg P, Statkevich P, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. Br J Cancer 1999; 81(6): 1022-30. (テモゾロミドカプセル剤申請時に提出済み)

テモダール点滴静注用 100 mg

第 2 部 CTD の概要

(7) 臨床概要

②臨床薬理の概要

シェリング・プラウ株式会社

該当なし

テモダール点滴静注用 100 mg

第 2 部 CTD の概要

(7) 臨床概要

③臨床的有効性の概要

シェリング・プラウ株式会社

該当なし

テモダール点滴静注用 100 mg

第 2 部 CTD の概要

(7) 臨床概要

④臨床的安全性の概要

シェリング・プラウ株式会社

目次

略語一覧.....	3
2.7.4 臨床的安全性の概要	4
2.7.4.1 医薬品への曝露	4
2.7.4.2 有害事象	8
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	22
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	23
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性	24
2.7.4.6 市販後データ	25
2.7.4.7 参考文献	59

略語一覧

略 語	名 称
ALT	アラニントランスフェラーゼ (alanine transaminase)
AUC	濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
BA	バイオアベイラビリティ (bioavailability)
BE	生物学的同等性 (bioequivalence)
BMI	肥満度指数 (body mass index)
BSA	体表面積 (body surface area)
CI	信頼区間 (confidence interval)
C _{max}	最高濃度 (maximum observed plasma drug concentration)
CTC	共通毒性基準 (Common Toxicity Criteria)
CTCAE	有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DVT	深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis)
ECG	心電図 (electrocardiogram)
IV	静脈内 (intravenous or intravenously)
KPS	カルノフスキー活動度指数 (Karnofsky Performance Status)
PO	経口 (oral(ly))
PT	優先使用語 (preferred term)
SD	標準偏差 (standard deviation)
TMZ	テモゾロミド (Temozolomide)

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

テモゾロミドのカプセル剤は、日本においては、新規に悪性神経膠腫と診断された患者における放射線照射との併用及びその後の単独療法、及び再発した悪性神経膠腫の患者に対する単独療法で承認されている¹⁾。テモゾロミドは、再発した悪性神経膠腫患者において、1日1回5日間の反復経口投与後23日間の休薬で構成される28日間を1クールとする単独療法でその有効性が認められている。また、新規に診断された膠芽腫患者においては、放射線療法との併用において、テモゾロミドを1日1回連続42日間経口投与し、その後単独療法を行う投与方法でその有効性が認められている。

テモゾロミドの注射剤は、カプセル剤の嚥下が困難である患者（嚥下障害の患者等）及び悪性神経膠腫に関連して生じる可能性のある悪心及び嘔吐等その他の理由により経口投与が困難である患者に対する投与を目的に開発された。

本臨床的安全性の概要の目的は、テモゾロミドの注射剤に関する安全性情報を示すことである。今回、臨床薬理試験2試験を海外で実施し申請する。本2試験は、原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象としたカプセル剤と注射剤とのバイオアベイラビリティの比較（パイロット試験：試験番号P04266）及び生物学的同等性の検討（BE試験：試験番号P02467）である。本項では、P04266試験をパイロット試験、P02467試験をBE試験として記載する。

注射剤とカプセル剤との生物学的同等性が証明されたことが、本申請の根拠となっている。注射剤とカプセル剤との比較において、テモゾロミド及びテモゾロミドの主要な活性代謝物である5-[(1Z)-3-methyltriazene-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide (MTIC) に関して、濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及び最高濃度 (C_{max}) の両方で生物学的同等性が示された（「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」参照）。

パイロット試験及びBE試験においては、被験者35名にテモゾロミドを既承認の単独投与方法（5日間反復投与後に23日間休薬する）で実施した。テモゾロミドの注射剤とカプセル剤が生物学的に同等であることから、投与経路に関連する安全性所見を除けば、注射剤の安全性は5日間のカプセル剤投与時に得られる安全性の所見と同等となる。

2.7.4.1.1.1 前臨床毒性試験：静脈内投与による忍容性プログラム

テモゾロミドに関する一連の前臨床毒性試験は、カプセル剤の承認申請を目的として実施済みであり、その内容はマウス、ラット及びイヌにおける急性毒性試験、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験、ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験及びテモゾロミドの変異原性評価ために実施した遺伝毒性試験であった。また、テモゾロミドをラット及びイヌに経口投与した時のバイオアベイラビリティは、ほぼ100%であることが確認されている（「2.4 非臨床に関する概括評価」の2.4.1項参照）。

テモゾロミド注射剤の開発計画及び承認のために、追加の毒性試験を実施した。これらの結果及び上述のカプセル剤承認申請時に提出した毒性試験データから、テモゾロミド注射剤についての毒性プロファイルの評価は可能と考えられた（「2.4 非臨床に関する概括評価」の2.4.1項参照）。

静脈内投与への投与経路変更による新規の毒性の有無を確認するため、最も感受性の強い動物種（ラット）を用いて1クール静脈内投与毒性試験（5日間投与後に23日間の休薬期間を設定）を実施した。本試験で認められた全ての所見は、同じ用量（200 mg/m²）及び投与スケジュールで実施したラットにおける1クール経口投与毒性試験と同様であった。また、その毒性所見は、他のアルキル化剤で認められている変化と類似していた。本試験では、注射部位における局所毒性は認められなかった（「2.4 非臨床に関する概括評価」の2.4.1項参照）。

また、テモゾロミド注射剤の局所刺激性について、一連の単回投与試験により評価した。ラットにおける注射部位疼痛試験（SN 02040）及び皮下投与刺激試験（SN 02041）、ウサギにおける筋肉内投与刺激試験（SN 02043）及び静脈内投与刺激試験（SN 02044）では、陽性対照としてセフォキシチン（刺激性を有することが知られている市販の注射用抗生物質）を用いた。また、テモゾロミド注射剤プラセボ及びダカルバジンを用いた静脈内投与刺激性試験（SN 02512）では、陽性対照としてダカルバジン（刺激性を有することが知られている抗がん剤）を用いた。これらの試験の結果から、本剤に持続的な局所刺激性はみられず、注射部位に著しい組織損傷はないことが確認された。またその刺激性は、本剤に必要なやや酸性のpH（pH=4）に起因することが明らかになった。さらに、これらの前臨床試験において認められた刺激性反応は、試験の対照として用いた市販製剤であるダカルバジン又はセフォキシチンによる刺激性と同等あるいはそれ以下であった（「2.4 非臨床に関する概括評価」の2.4.4項参照）。

結論として、上記の試験では毒性に関する新たな問題は認められず、注射剤のベネフィットに対するリスクは許容できる範囲と考えられる（「2.4 非臨床に関する概括評価」の2.4.6項参照）。

2.7.4.1.1.2 テモゾロミドの注射剤の生物学的同等性を支持する臨床開発プログラム

日本で承認された単独療法は、「再発した悪性神経膠腫患者において、初回サイクルの28日間中の5日間に150 mg/m²/日投与し、2回目のサイクルでは200 mg/m²/日に増量できる。」である。

臨床的安全性の概要におけるテモゾロミド注射剤の安全性データは、海外で実施された2つの第I相臨床試験である（表2.7.4.1-1）。テモゾロミドの注射剤のパイロット試験及びBE試験の2試験では、原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした。被験者には、薬物動態を評価しない3日間（1、2及び5日目）は200 mg/m²/日の用量で経口投与し、薬物動態を評価する2日間（3及び4日目）は150 mg/m²/日の用量で投与した。ランダムコードに従って、3日目に注射剤を投与し4日目にカプセル剤を投与する、または3日目にカプセル剤を投与し4日目に注射剤を投与するといういずれかの群に被験者を無作為に割り付けた。被験者が感じる不便さを最小限に抑え、また注射剤とカプセル剤の生物学的同等性がまだ確認されていなかったことから、テモゾロミドの投与を静脈内投与1回及び経口投与4回とした。したがって、テモゾロミドの承認された経路での投与を可能な限り長くし（つまり、4日間）、検討する静脈内経路での投与は1日に留めた。

臨床的安全性の概要のデータである2つの第I相臨床試験を表2.7.4.1-1に示した。パイロット試験の成績により、BE試験における注射剤の注入時間と症例数を最適なものと

た。両試験において、安全性評価のために、5日間のテモゾロミド投与終了後もさらに23日間被験者を追跡した。この安全性評価のために、理学的検査、臨床検査値の評価、有害事象の評価、局所忍容性に対する注射部位の評価、カルノフスキー活動度指数（KPS）、心電図（ECG）及びバイタルサインを測定した。重篤な有害事象の報告対象期間は、被験者が試験に参加した時点（被験者が同意書に署名した時と定義）から試験を終了または中止後30日目（例えば被験者の最終訪問日から30日後）とした。これら2試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に従って実施した。

表 2.7.4.1- 1 第 I 相臨床試験

試験番号 P02466 及び P02467

試験番号 試験場所 施設数	試験デザイン /管理タイプ	試験の 目的	試験開始/ 終了 組入れ数/ 目標数	試験薬剤の用量、投与 経路及びレジメン ^a	試験期間	診断 組入れ基準	被験者数： 開始数/完了数	性別 年齢中央値 (範囲) 人種
P02466 (パイロット 試験) 米国、 アルゼン チン 2 施設	無作為化、 多施設、 非盲検、 順序固定試験	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	2004 年 12 月 10 日 /2005 年 8 月 30 日 13/12	全被験者： 1,2 及び 5 日目に TMZ 200mg/m ² /日を PO A 群（4 日目 IV）： 3 日目に TMZ 150mg/m ² /日を PO, 4 日目に TMZ 150mg/m ² /日を 1 時間 かけて IV B 群（3 日目 IV）： 3 日目に TMZ 150mg/m ² /日を 1 時間 かけて IV, 4 日目に TMZ 150mg/m ² /日を PO	投与： 5 日間 追跡： 投与終了 後 23 日間	原発性中枢 神経系悪性 腫瘍（原発 性中枢神経 系リンパ腫 を除く）	A 群：7/7 B 群：6/6	男 10/女 3 43 歳 (31-65) 白人 10 黒人 3
P02467 (BE 試験) アルゼン チン、 オースト リア 3 施設	無作為化、 多施設、 非盲検、 クロスオー バー試験	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	2006 年 9 月 29 日 /2007 年 10 月 18 日 22 ^a /20	全被験者： 1,2 及び 5 日目に TMZ 200mg/m ² /日を PO A 群（3 日目 IV）： 3 日目に TMZ 150mg/m ² /日を 1.5 時 間かけて IV, 4 日目に TMZ 150mg/m ² /日を PO B 群（4 日目 IV）： 3 日目に TMZ 150mg/m ² /日を PO, 4 日目に TMZ 150mg/m ² /日を 1.5 時 間かけて IV	投与： 5 日間 追跡： 投与終了 後 23 日間	原発性中枢 神経系悪性 腫瘍（原発 性中枢神経 系リンパ腫 を除く）	A 群：11/11 B 群：11/11	男 12/女 10 44 歳 (32-59) 白人 22 黒人 0

BA=バイオアベイラビリティ；BE=生物学的同等性；IV=静脈内投与；PO=経口投与；TMZ=テモゾロミド

a：この他 1 名が同意書に署名したが、スクリーニングの結果で脱落した被験者であったことから、この被験者には投与のためのランダム化がなされず、いかなる解析にも含まれなかった。

b：パイロット試験と BE 試験における治療群の表示は反対の関係にあることから、BE 試験の A 群はパイロット試験の B 群と同じで 3 日目に IV を実施し、BE 試験の B 群はパイロット試験の A 群と同じで 4 日目に IV を実施した。

ソースデータ：CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

全ての被験者に第 1, 2 及び 5 日目にテモゾロミド（200 mg/m²/日）を経口投与した。ランダムコードに従って、テモゾロミド 150 mg/m²/日を 3 日目に静脈内投与し 4 日目に

経口投与する，またはテモゾロミド 150 mg/m²/日を 3 日目に経口投与し 4 日目に静脈内投与するといういずれかの群に被験者を無作為に割り付けた．各被験者に対する 3 日目及び 4 日目の投与量は同じであった．パイロット試験及び BE 試験における投与一覧表は CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2 に示した．

パイロット試験では，試験に組み入れた被験者 13 名にテモゾロミドを 5 日間投与した．BE 試験では，試験に組み入れた被験者 22 名が無作為に割り付けられた．被験者 11 名が A 群（3 日目に静脈内投与）に無作為に割り付けられ，被験者 11 名が B 群（4 日目に静脈内投与）に無作為に割り付けられた．全ての被験者 22 名が予定通りにテモゾロミドを投与された．したがって，上記 2 試験における全ての被験者 35 名にテモゾロミドが投与され，安全性の評価が可能であった．

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

パイロット試験及び BE 試験における被験者背景を表 2.7.4.1- 2 に示した．パイロット試験に組み入れられた原発性中枢神経系悪性腫瘍の患者は 13 名（男性 10 名，女性 3 名）であり，平均年齢は 46.4 歳（31～65 歳）であった．また，白人 10 名，黒人 3 名であった．

BE 試験に組み入れられた原発性中枢神経系悪性腫瘍の患者は 22 名（男性 12 名，女性 10 名）であり，平均年齢 45.8 歳（32～59 歳）であった．また，全ての被験者は白人であった．

表 2.7.4.1- 2 被験者背景（1 of 2）

試験番号 P02466 及び P02467

	パイロット試験（P02466） (n=13)	BE 試験（P02467） (n=22) ^a
年齢：歳		
平均	46.4	45.8
SD	10.7	8.8
中央値	43.0	44.0
範囲	31 - 65	32 - 59
性別：n (%)		
女性	3 (23)	10 (45)
男性	10 (77)	12 (55)
人種：n (%)		
白人	10 (77)	22 (100)
黒人	3 (23)	0
体重：kg		
平均	87.08	72.65
SD	19.21	16.38
中央値	84.70	80.25
範囲	53.0-124.5	43.5 - 93.1

SD=標準偏差

a： この他 1 名が同意書に署名したが，スクリーニングの結果で脱落した被験者であったことから，この被験者には投与のためのランダム化がなされず，いかなる解析にも含まれなかった．

ソースデータ：CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2

表 2.7.4.1-2 被験者背景 (2 of 2)

試験番号 P02466 及び P02467

	パイロット試験 (P02466) (n=13)	BE 試験 (P02467) (n=22) ^a
身長 : cm		
平均	173.30	168.84
SD	10.88	9.78
中央値	173.00	170.00
範囲	158.0-192.4	149.0 – 187.0
BSA^b : m²		
平均	1.977	1.773
SD	0.222	0.240
中央値	1.970	1.735
範囲	1.53 – 2.39	1.34 – 2.16

BSA=体表面積 ; SD=標準偏差

a : この他 1 名が同意書に署名したが、スクリーニングの結果で脱落した被験者であったことから、この被験者には投与のためのランダム化がなされず、いかなる解析にも含まれなかった。

b : 投与前に測定した身長及び投与開始前 48 時間以内に測定した体重を BSA の計算に用いた。肥満被験者（理想的な体重の 125%超）では、理想的な体重を用量の計算に用いた。

ソースデータ: CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2

2.7.4.2 有害事象

テモゾロミドの注射剤の試験においては、既承認のカプセル剤の再発した悪性神経膠腫患者に対する投与方法（1 日 1 回 5 日間の反復経口投与後 23 日間の休薬）を用いた。認められた有害事象は、注射部位における静脈内投与経路に関連した局所反応を除くと、再発した悪性神経膠腫患者を対象にテモゾロミドを経口投与した場合の過去の報告と一致していた¹⁾。テモゾロミドのカプセル剤及び注射剤は生物学的に同等であることから、この安全性に関する特性は予想されたものであった（「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」参照）。パイロット試験及び BE 試験の 2 試験から新たな安全性に関する問題は生じなかった。

注射部位における有害事象のほとんどが軽度であり、一過性であった。BE 試験で認められた 1 件（被験者番号 113、投与翌日に回復）を除くと、注射部位における全ての有害事象は投与当日中に回復した（2.7.4.2.1.1.1.1）。局所忍容性スコアは許容できるものであり、テモゾロミド注射剤の投与開始後に局所忍容性スコアが 0（注射部位の圧痛なし、紅斑なし、腫脹なし、硬結なし、触知可能な静脈索なし）を超えた被験者は、35 名中 5 名（パイロット試験で 1 名、BE 試験で 4 名）であった。局所反応の長期的な影響は認められなかった。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

注射部位の有害事象及び局所忍容性スコアを含む局所反応を 2.7.4.2.1.1.1 に示した。局所反応を除いた全ての有害事象は 2.7.4.2.1.1.2 に示した。

2.7.4.2.1.1.1 パイロット試験及び BE 試験における局所反応

注射部位の局所反応は以下の 2 種類の方法で評価した。

- 1) 被験者が報告した有害事象 (2.7.4.2.1.1.1.1)
- 2) 静脈内投与日のあらかじめ取り決めた時点に評価した局所忍容性 (2.7.4.2.1.1.1.2)。

2.7.4.2.1.1.1.1 注射部位の有害事象

注射部位における全ての有害事象に関し、報告されたとおりの表現である用語 (Literal) の他、優先使用語 (PT) を表 2.7.4.2- 1 に示した。さらに、有害事象の重症度及びテモゾロミドとの因果関係も同表に示した。BE 試験においては、注射部位における有害事象が 10 名に発現し、14 件として報告 (Literal) されたが、これは 11 件の PT にまとめられた。

パイロット試験及び BE 試験における注射部位の有害事象の重症度は、被験者 1 名を除くと全て軽度であった (表 2.7.4.2- 1)。

パイロット試験では、注射部位の有害事象が投与当日に被験者 3 名に 4 件認められた (表 2.7.4.2- 1)。これらの有害事象の重症度は全て軽度で、かつ一過性であり (5~78 分間継続)、処置を要さなかった。有害事象 4 件中 3 件 (注射部位紅斑、注射部位刺激感及び注射部位疼痛) とテモゾロミドとの因果関係は、「関連性があるかもしれない

(Possibly)」であった。残り 1 件の有害事象 (被験者番号 013; 注射部位刺激感) とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性あり (Probably)」であった。これらの注射部位における有害事象によって試験の残りの実施が妨げられることはなかった

(2.7.4.1.2)。

BE 試験では、注射部位の有害事象が投与当日に 22 名中 10 名 (46%) に 11 件認められた (表 2.7.4.2- 1)。そう痒症を除く有害事象は全て、器官別分類では「全身障害及び投与局所様態」であった。そう痒症は被験者番号 116 の注射部位に認められ、器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」であった (CTD 5.3.1.2.2)。

注射部位／皮膚に認められた有害事象 11 件中 10 件の重症度は軽度であった。被験者 1 名 (被験者番号 121) では、重症度が中等度である 4 件の事象が報告されたが、1 件の PT (注入部位疼痛) にまとめられた。特記すべきは、この有害事象の重症度が中等度と報告されたにもかかわらず、本被験者は 6 時間の局所忍容性評価を通して、局所忍容性スコアが 0 (注射部位の圧痛なし、紅斑なし、腫脹なし、硬結なし、触知可能な静脈索なし) を超えることはなかったことである (表 2.7.4.2- 2)。

被験者 9 名 10 件 (91%) に認められた注射部位／皮膚の有害事象は一過性 (持続時間は 1 分未満~6 分が 5 件、15~62 分が 4 件、131 分が 1 件) であった。残り 1 件 (9%) (被験者番号 113 における注入部位腫脹) は投与翌日に消失した (消失時間は不明)

(表 2.7.4.2- 1)。有害事象 9 件 (注入部位疼痛 3 件、注射部位刺激感 2 件、注射部位疼痛 1 件、注射部位熱感 2 件及びそう痒症 1 件) とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性あり (Probably)」, 有害事象 1 件 (注入部位腫脹) とテモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない (Possibly)」であった。有害事象 1 件 (注射部位紅斑) は静脈内投与開始前に報告されたことから、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。

BE 試験において、注射部位の有害事象のために静脈内への注入または投与を完了できなかった被験者はいなかった。しかし、被験者番号 121 番は注入部位を得ることが困難であり、手と手関節の注入部位疼痛が生じたため投与を中断した（CTD 5.3.1.2.2）。被験者番号 121 番は、手と手関節に 2 回目の静脈内カニューレ挿入試行後に中等度の注入部位疼痛（灼熱感及び刺痛感）を報告し、この有害事象のために投与を中断した（表 2.7.4.2- 1）。腕の太い静脈内への 3 回目の試行（CTD 5.3.1.2.2 では、3 回目の注入部位が左側の「腋窩」であったことを示しているが、原資料の照合により、「肘窩」に注入されたことを確認した）は成功したため、投与を再開し完了した。有害事象は生じなかった。

BE 試験の被験者 3 名はこれらの事象に対して、注射部位の氷冷、注射部位への包帯の使用及び／または注入部位の変更という局所処置を必要とした（CTD 5.3.1.2.2）。

表 2.7.4.2- 1 静脈内投与日の注射部位または注入部位の有害事象（1 of 2）

被験者 番号	優先使用語 (PT)	報告された 有害事象 (Literal)	注入時間		有害事象の 継続時間		重症度	テモゾロミド との因果関係
			開始	終了	開始	終了		
パイロット試験 ^a								
010	注射部位紅斑 Injection-Site Erythema	注射部位紅斑 Site Injection Erythema	10:00	11:00	10:10	11:28	軽度	Possibly
	注射部位刺激感 Injection-Site Irritation	注射部位灼熱感 Site Injection Burning			10:00	10:05	軽度	Possibly
013	注射部位刺激感 Injection-site Irritation	注射部位灼熱感 Site Injection Burning	10:00	11:00	10:03	10:15	軽度	Probably
008	注射部位疼痛 Injection-site Pain	注射部位疼痛 Site Injection Pain	10:11	11:11	10:13	11:05	軽度	Possibly

IV；静脈内，Possibly；関連性があるかもしれない，Probably；おそらく関連性あり

a：これらの有害事象は静脈内投与当日に生じた。パイロット試験の有害事象データセット中の試験日は無作為化以降の日に基づき、初回投与日以降の日に基づいてはいない。

ソースデータ：CTD 5.3.1.2.1

表 2.7.4.2-1 静脈内投与日の注射部位または注入部位の有害事象 (2 of 2)

被験者 番号	優先使用語 (PT)	報告された 有害事象 (Literal)	注入時間		有害事象の 継続時間		重症度	テモゾロミド との因果関係
			開始	終了	発現	消失		
BE 試験								
102	注射部位紅斑 Injection-site Erythema	注射部位紅斑 Erythema in Injection Site	10:03	11:33	8:30	10:41	軽度	Unlikely ^b
	注射部位疼痛 Injection-Site Pain	注射部位疼痛 Pain in Injection Site			10:15	10:18	軽度	Probably
106	注射部位刺激感 Injection-site Irritation	注射部位灼熱感 Burning in Injection Site	10:11	11:45	10:18	10:18	軽度	Probably
113	注入部位腫脹 Infusion-Site Swelling	注入部位腫脹 Swelling of Investigational Product IV Site	10:46	12:16	12:30	翌日に消失	軽度	Possibly
114	注射部位熱感 Injection-site Warmth	注射部位熱感 Local Ardor in the Injection Site	8:34	10:04	9:02	10:04	軽度	Probably
116	そう痒症 Pruritus	そう痒症 Pruritus	8:32	10:02	9:00	9:32	軽度	Probably
118	注入部位疼痛 Infusion-site Pain	注射部位圧痛 Tender Intravenous Site	9:03	10:33	10:03	11:04	軽度	Probably
119	注射部位刺激感 Injection-site Irritation	注射部位熱感 Burning Sensation in Injection Site	10:00	11:30	10:00	10:03	軽度	Probably
120	注射部位熱感 Injection-site Warmth	注射部位熱感 Ardor in the Injection Site	8:37	10:07	9:09	9:24	軽度	Probably
121	注入部位疼痛 ^c Infusion-Site Pain ^c	化学療法注入部位の刺痛感（最初の部位） Stinging at Chemo IV Site (First Site)	10:00	12:13	10:00	10:05	中等度 ^c	Probably
		最初の化学療法のカニューレ挿入部位の灼熱感 Burning Sensation at First Chemo IV Cannulation Site			10:00	10:05		
		化学療法注入部位の刺痛感（2回目の部位） Stinging at IV Chemo Site (2nd Site)			10:12	10:18		
		最初の化学療法のカニューレ挿入部位の灼熱感 ^d Burning Sensation at First IV Chemo Cannulation Site ^d			10:12	10:18		
122	注入部位疼痛 Infusion-Site Pain	IV 化学療法のカニューレ挿入部位の刺痛感 Stinging at Chemo IV Cannulation Site	10:33	12:03	10:36	10:42	軽度	Probably

IV=静脈内, Unlikely ; おそらく関連性なし, Possibly ; 関連性があるかもしれない, Probably ; おそらく関連性あり

b : 被験者番号 102 は, テモゾロミドの投与開始前に注射部位紅斑を報告した。

c : 被験者番号 121 は, 4 件の有害事象が報告されていたが, 1 件の PT (注入部位疼痛) にまとめられた。灼熱感及び刺痛感は, 手及び手関節で試みた最初の 2 回のカニューレ挿入時に生じた。腕で試みた 3 回目の試みは成功し, 有害事象を伴わなかった。

d : 被験者番号 121 は最初の注入部位の灼熱感を 2 回報告した。すなわち, 最初の注入後の 1 回と, 注入を 2 回目の部位に変更したときに再び最初の注入部位に生じた。その後, 3 回目の注入部位に変更した。

ソースデータ : CTD 5.3.1.2.2

被験者番号 102 (B 群) において血管穿刺部位反応 1 件が認められたが、本事象は静脈内投与日ではない薬物動態用の採血に起因したものであったことから、本事象は表

2.7.4.2- 1 及び CTD 5.3.1.2.2 に記載していない。

要約すると、注射部位の有害事象の重症度はほとんどが軽度であり、一過性であった。局所反応の長期的な影響は認められず、1 件 (BE 試験の被験者番号 113、投与翌日に消失) を除く全ての有害事象は投与から 131 分以内に消失した。

2.7.4.2.1.1.1.2 局所忍容性

局所忍容性は注射部位を観察することにより評価した。パイロット試験では、静脈内投与前、投与後 1 時間、2 時間、4 時間、12 時間及び 8 日目 (投与終了後 3 日目) に注射部位を観察した。BE 試験では、静脈内投与前、投与後 1 時間、2 時間、4 時間及び 6 時間に注射部位を観察した。局所忍容性評価に用いたスコアを以下に示した。

0= 注射部位の圧痛なし、紅斑なし、腫脹なし、硬結なし、触知可能な静脈索なし。

1= 注射部位の圧痛あり、紅斑なし、腫脹なし、硬結なし、触知可能な静脈索なし。

2= 注射部位の圧痛あり、紅斑またはある程度の腫脹あり、硬結なし、触知可能な静脈索なし。

3= 注射部位の圧痛あり、紅斑及び腫脹あり、硬結または触知可能な静脈索あり。

4= 3 の全ての徴候に加えて、明らかな静脈血栓症あり。

注射部位及び注入部位の有害事象を報告した被験者の局所忍容性スコアを表 2.7.4.2- 2 に示した。局所忍容性スコアが 0 を超えた被験者は全て、注射部位または注入部位の有害事象としても報告された (表 2.7.4.2- 1)。

表 2.7.4.2- 2 注射部位及び注入部位の有害事象を報告した被験者の局所忍容性スコア (1 of 2)

被験者番号	注入時間		静脈内投与日	時間	グレード*
	開始	終了			
パイロット試験					
010	10:00	11:00	4	9:45	0
				11:00	2
				12:00	0
				14:00	0
				22:00	0
				8 (3) ^a 10:10	0
013	10:00	11:00	4	10:00	0
				11:00	0
				12:00	0
				14:00	0
				22:00	0
				8 (3) ^a 10:15	0
008	10:11	11:11	3	10:08	0
				11:11	0
				12:11	0
				14:11	0
				22:11	0
				8 (3) ^a 10:00	0

* : 0=注射部位の圧痛なし、紅斑なし、腫脹なし、硬結なし、触知可能な静脈索なし；1=注射部位の圧痛あり、紅斑なし、腫脹なし、硬結なし、触知可能な静脈索なし；2=注射部位の圧痛あり、紅斑またはある程度の腫脹あり、硬結なし、触知可能な静脈索なし。

a : パイロット試験において、最終の注射部位の観察は 8 日目 (投与終了後 3 日目) に実施した。

表 2.7.4.2- 2 注射部位及び注入部位の有害事象を報告した被験者の局所忍容性スコア (2of2)

被験者番号	注入時間		静脈内投与日	時間	グレード*
	開始	終了			
BE 試験					
102	10:03	11:33	4	09:59 11:03 12:03 14:03 16:03	2 ^b 0 0 0 0
106	10:11	11:45	3	10:10 11:11 12:11 14:11 16:11	0 0 0 0 0
113	10:46	12:16	3	10:37 11:46 12:46 14:48 16:50	0 0 2 2 2
114	8:34	10:04	4	08:31 09:34 10:34 12:34 14:35	0 0 0 0 0
116	8:32	10:02	4	08:31 09:32 10:32 12:32 14:32	0 0 0 0 0
118	9:03	10:33	4	08:50 10:03 11:04 13:04 15:04	0 1 0 0 0
119	10:00	11:30	4	09:56 11:00 12:00 14:00 16:00	0 0 0 0 0
120	8:37	10:07	3	08:36 09:09 10:36 12:36 14:36	0 1 0 0 0
121	10:00	12:13	3	09:46 11:54 12:43 14:43 16:43	0 0 0 0 0
122	10:33	12:03	4	09:29 11:36 12:38 14:38 16:52	1 ^b 1 1 0 0

* : 0=注射部位の圧痛なし, 紅斑なし, 腫脹なし, 硬結なし, 触知可能な静脈索なし ; 1=注射部位の圧痛あり, 紅斑なし, 腫脹なし, 硬結なし, 触知可能な静脈索なし ; 2=注射部位の圧痛あり, 紅斑またはある程度の腫脹あり, 硬結なし, 触知可能な静脈索なし.

b : グレード 2 (被験者番号 102) 及びグレード 1 (被験者番号 122) として記録された BE 試験における初回の局所忍容性スコアは, テモゾロミドの静脈内投与開始前に発生した.

ソースデータ : CTD 5.3.1.2.2

パイロット試験における局所忍容性スコアは、被験者 1 名（被験者番号 010）に認められた「グレード 2」の 1 件を除いた全ての事象は「グレード 0」であった（表 2.7.4.2-2）。「グレード 2」が認められた本被験者は、軽度の注射部位紅斑（78 分以内に消失）及び軽度の注射部位刺激感（5 分以内に消失）を報告した（表 2.7.4.2-1）が、いかなる処置も要しなかった（CTD 5.3.1.2.1）。

BE 試験では、被験者 22 名中 4 名（被験者番号 113, 118, 120 及び 122）において局所忍容性スコアが静脈内投与開始後に 0 を超えていた（表 2.7.4.2-2）。特記すべきは、被験者番号 122 において、静脈内投与前の局所忍容性スコアが「グレード 1」であり、投与後にもそれが生じ、観察 4 時間までに 0 に回復したことである。さらに、もう 1 名の被験者（被験者番号 102）では、静脈内投与前の局所忍容性スコアは「グレード 2」であったが、同スコアは観察 1 時間までに 0 に回復した。被験者 3 名（被験者番号 118, 120 及び 122）における投与後の局所忍容性スコアは観察 4 時間までに 0 に回復した。残りの被験者（被験者番号 113）の局所忍容性スコアは 2 であり、投与後 2～6 時間に認められた（投与後 6 時間が局所忍容性を観察した最終の時間であった）。本被験者は、投与当日に軽度の注入部位腫脹を報告しており、投与翌日に消失した。

BE 試験においては、被験者 12 名は、いずれの時点でも局所忍容性に関連した有害事象を報告せず、局所忍容性スコア 0 が最高グレードであった。すなわち、局所反応が生じなかった被験者であった（被験者番号 101, 103, 104, 105, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 115 及び 117）。

結論として、局所忍容性評価からテモゾロミドの静脈内投与による有意な疼痛は生じず、触知可能な静脈索及び静脈血栓症は報告されなかった。注射部位の有害事象のほとんどが軽度であり、一過性であった。

静脈カニューレの挿入及び静脈内経路での投与により、ある程度の注射部位における局所反応が予想される。局所部位における有害事象の長期的な影響は認められなかった。2.7.4.1.1.1 で検討したように、テモゾロミドを用いた前臨床の局所刺激試験の結果から、局所刺激性を示した時間は短く、注射部位の組織が損傷を受けることはなく、本注射剤に必要なやや酸性（pH=4）が原因であることが明らかになっている。さらに、これらの前臨床試験において観察された刺激感は、これらの前臨床試験の対照として投与された市販製剤のダカルバジンまたはセフォキシチンにおいて認められる刺激感と同等あるいはそれ以下であった（「2.4 非臨床に関する概括評価」の 2.4.4 項参照）。

2.7.4.2.1.1.2 全ての有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1 再発性神経膠腫または悪性神経膠腫患者における全ての有害事象

再発性神経膠腫または悪性神経膠腫患者を対象に、テモゾロミドカプセル剤は 5 日間投与される。テモゾロミドの製品特性の概要中の本集団に関してよく認められた有害事象は、骨髄抑制（好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症）、食欲不振、体重減少、頭痛、傾眠、浮動性めまい、錯感覚、呼吸困難、嘔吐、悪心、便秘、下痢、腹痛、消化不良、発疹、そう痒症、脱毛症、疲労、発熱、無力症、悪寒、倦怠感、疼痛及び味覚倒錯である¹⁾。

2.7.4.2.1.1.2.2 パイロット試験及び BE 試験における全ての有害事象

1. 全ての有害事象

パイロット試験において、被験者 8 名（62%）に 1 件以上の有害事象（注射及び注入に関連した有害事象を含む）が認められた。有害事象のほとんどが軽度または中等度であった。パイロット試験における有害事象を重症度別に CTD 5.3.1.2.1 に示した。有害事象とテモゾロミドとの因果関係は、ほとんどが「関連性があるかもしれない（Possibly）」または「おそらく関連性あり（Probably）」であった。器官別分類の有害事象を CTD 5.3.1.2.1 に示した。

パイロット試験において、注射及び注入に関連した有害事象を除いた、2 名以上に報告された有害事象を表 2.7.4.2- 3 に示した。

表 2.7.4.2- 3 パイロット試験において 2 名以上に報告された有害事象
（注射及び注入に関連した有害事象を除く）

試験番号 P02466

被験者数（%）：被験者全員（n=13）	
有害事象	全ての有害事象
有害事象を報告した被験者 ^a	8 (62)
頭痛	5 (38)
悪心	4 (31)
ALT 増加	2 (15)
低血圧	2 (15)
嘔吐	2 (15)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ

a: 被験者は複数の有害事象を報告可能であった。

ソースデータ：CTD 5.3.1.2.1

パイロット試験においては、腹痛、食欲不振、便秘、うつ病、浮動性めまい、血腫、高血糖、多汗症、口周囲異常感覚、蒼白、肛門周囲膿瘍、発熱といった有害事象もそれぞれ 1 件認められた（CTD 5.3.1.2.1）。

パイロット試験では被験者 2 名（被験者番号 009 及び 010）に有害事象として報告されたバイタルサインの異常変動が認められた。これらの両被験者には、テモゾロミドの経口投与を受けた当日に軽度の一過性の低血圧が認められた（表 2.7.4.2- 3）。これらは処置なく消失し、テモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない（Possibly）」であった。これらの両被験者とも低血圧に関連する薬剤を使用していた（CTD 5.3.1.2.1）。被験者番号 009 は高血圧症を合併しており、抗高血圧薬（テルミサルタン）による治療を受けていた。被験者番号 010 は、サルブタモール及びオンダンセトロンを服用しており、その両薬剤による低血圧がこれまでに報告されている。

パイロット試験の被験者 3 名において、有害事象として報告された臨床検査値の異常変動が認められた。被験者 2 名（被験者番号 010 及び 012）においては、軽度の ALT 増加が認められた。被験者番号 010 における ALT 増加は、試験の 28 日目に報告され、35 日目に消失した。被験者番号 012 における ALT 増加は、試験の 22 日目に報告され、44 日目に消失した（CTD 5.3.1.2.1）。被験者 1 名（被験者番号 009）には軽度の高血糖が認められ、当日中に消失した。パイロット試験の臨床検査結果について、これらの他に臨床

上有意な所見は認められなかった。

BE 試験では、被験者 22 名全て (100%) に有害事象が認められた (CTD 5.3.1.2.2) 。有害事象のほとんどは軽度または中等度であった。BE 試験における有害事象を重症度別に CTD 5.3.1.2.2 に示した。大部分の有害事象とテモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない (Possibly) 」または「おそらく関連性あり (Probably) 」であった。器官別分類の有害事象は CTD 5.3.1.2.2 に示した。

BE 試験において、注射及び注入に関連した有害事象を除いた有害事象は被験者 21 名 (95%) に認められた。BE 試験において、注射及び注入に関連した有害事象を除いた、被験者 2 名以上に報告された有害事象を表 2.7.4.2- 4 に示した。

表 2.7.4.2- 4 BE 試験において 2 名以上に報告された有害事象
(注射及び注入に関連した有害事象を除く)

試験番号 P02467

被験者数 (%) : 被験者全員 (n=22)	
有害事象	全ての有害事象
有害事象を報告した被験者 ^a	21 (95)
頭痛	9 (41)
悪心	9 (41)
便秘	6 (27)
貧血	5 (23)
嘔吐	5 (23)
浮動性めまい	4 (18)
白血球減少症	4 (18)
好中球減少症	3 (14)
血小板減少症	3 (14)
痙攣	2 (9)
血腫	2 (9)
点状出血	2 (9)

ソースデータ : CTD 5.3.1.2.2

BE 試験においては、失語症、虫垂炎、無力症、背部痛、灼熱感、胸痛、皮膚炎、味覚異常、月経困難症、消化不良、鼻出血、疲労、熱感、紅潮、歩行障害、大発作痙攣、ヘモグロビン減少、不全片麻痺、水頭症、高血糖、低アルブミン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、白血球増加症、不全単麻痺、鼻咽頭炎、神経痛、四肢痛、パニック発作、不全麻痺、血小板数減少、前立腺症、総蛋白減少、そう痒症、口内炎、歯感染、歯痛、トランスアミナーゼ増加、尿失禁、膣カンジダ症及び血管穿刺部位反応といった有害事象もそれぞれ 1 件認められた (CTD 5.3.1.2.2) 。

被験者番号 111 (A 群) において 3 日目に顔の灼熱感が認められ、これはテモゾロミドの静脈内投与開始 5 分後に発生した。顔の灼熱感の器官別分類は、「神経系障害」の名称で報告されたが、実際には「皮膚及び皮下組織障害」であった。顔面の灼熱感は 2 分間継続し、処置なく消失した。本事象の重症度は軽度、テモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない (Possibly) 」であった (CTD 5.3.1.2.2) 。

前立腺症が被験者番号 104 (A 群) に報告されたが、本被験者はベースライン時に治療を要する前立腺症の徴候があった。4 日目、この状態は有害事象として報告され、就寝時にドキサゾシン 4 mg 経口剤により治療された。前立腺症は消失せず、ドキサゾシンは試

験終了時点で継続投与されていた。本事象の重症度は中等度、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった (CTD 5.3.1.2.2)。

BE 試験において、バイタルサインに関する臨床的に有意な所見は認められなかった (2.7.4.4.1)。

パイロット試験において発現頻度が高かった有害事象は頭痛及び悪心であり (表 2.7.4.2- 3)，BE 試験において発現頻度が高かった有害事象は頭痛，悪心，便秘，貧血及び嘔吐であった (表 2.7.4.2- 4)。これらの有害事象はテモゾロミドカプセル剤による報告と一致している¹⁾ (2.7.4.2.1.1.2.1)。

パイロット試験において、静脈内投与当日に局所以外の有害事象を報告した被験者は 2 名であった (CTD 5.3.1.2.1)。被験者番号 001 は、頭痛及び抑うつ症状の悪化を報告したが、両事象とも軽度であり、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし

(Unlikely)」であった。被験者番号 008 は、静脈内投与当日に口蓋錯覚感が認められたが当日中に消失した。本事象の重症度は軽度、テモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない (Possibly)」であった。

2 日間の薬物動態試験日に発現した有害事象を評価するため、BE 試験における投与 3 日目及び 4 日目に認められた有害事象を投与経路別に示した (表 2.7.4.2- 5)。3/4 日目にテモゾロミドのカプセル剤を投与された全ての被験者は、経口投与群の統合データに含まれ、3/4 日目にテモゾロミドの注射剤を投与された全ての被験者は、静脈内投与群の統合データに含まれている。したがって、経口投与群及び静脈内投与群の統合データには、3/4 日目にテモゾロミドカプセル剤及び注射剤を投与された全ての被験者が含まれる。BE 試験において被験者 14 名 (64%) が 3/4 日目のみに注射部位及び注入部位の反応と関連のない有害事象を発現し、経口投与群の統合データ中の被験者 8 名 (36%) 及び静脈内投与群の統合データ中の被験者 10 名 (45%) が 3/4 日目のみに注射部位及び注入部位の反応と関連のない有害事象を発現した (表 2.7.4.2- 5)。これらの事象はテモゾロミドに関連して既知のものである、またはこのような患者集団あるいは原疾患と一致しており、静脈内投与と経口投与の間に被験者 2 名以上の差異は認められなかった。

表 2.7.4.2- 5 投与経路別 (経口投与 3/4 日目，静脈内投与 3/4 日目) の有害事象 (1 of 2)
(注射及び注入に関連した有害事象を除く)

試験番号 P02467

有害事象	被験者数 (%), 3 日目及び 4 日目のみ*		
	投与方法		
	経口投与群の 統合データ (n=22)	静脈内投与群の 統合データ (n=22)	経口投与群/静脈内投与 群の統合データ (n=22)
有害事象を報告した被験者	8 (36)	10 (45)	14 (64)
頭痛	3 (14)	4 (18)	6 (27)
浮動性めまい	2 (9)	1 (5)	3 (14)
悪心	1 (5)	2 (9)	3 (14)
嘔吐	1 (5)	2 (9)	3 (14)

*: 1 日目及び 2 日目に報告されなかった有害事象のみ収集した。

表 2.7.4.2-5 投与経路別（経口投与 3/4 日目，静脈内投与 3/4 日目）の有害事象（2 of 2）
（注射及び注入に関連した有害事象を除く）

試験番号 P02467

有害事象	被験者数（％），3 日目及び 4 日目のみ*		
	投与方法		
	経口投与群の 統合データ (n=22)	静脈内投与群の 統合データ (n=22)	経口投与群/静脈内投与 群の統合データ (n=22)
灼熱感 ^a	0	1 (5)	1 (5)
便秘	0	1 (5)	1 (5)
消化不良	1 (5)	0	1 (5)
鼻出血	0	1 (5)	1 (5)
熱感	0	1 (5)	1 (5)
紅潮	0	1 (5)	1 (5)
四肢痛	1 (5)	0	1 (5)
前立腺症 ^b	1 (5)	0	1 (5)
そう痒症 ^c	0	1 (5)	1 (5)
歯痛	0	1 (5)	1 (5)
血管穿刺部位反応 ^d	1 (5)	0	1 (5)

*: 1 日目及び 2 日目に報告されなかった有害事象のみ収集した。

a: 被験者番号 111 (A 群) は 3 日目に顔面の灼熱感を報告し，テモゾロミド注入開始後 5 分に見られ始めた。顔面の灼熱感は器官別分類「神経系障害」で報告されたが，実際には「皮膚及び皮下組織障害」であった。顔面の灼熱感は 2 分間継続し，処置なく消失した。顔面の灼熱感は，軽度で，テモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない (Possibly)」であった。

b: 被験者番号 104 (A 群) はベースライン時に治療を要する前立腺症の徴候があった。4 日目，この状態は有害事象として報告され，就寝時にドキサゾシン 4 mg 経口剤により治療された。前立腺症は消失せず，ドキサゾシンは試験終了時点で継続投与されていた。本事象の重症度は中等度，テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。

c: 被験者番号 116 (B 群) は，投与当日 (4 日目；静脈内投与) に注入部位にそう痒症を報告した。そう痒症は器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」に分類されたが，局所以外の反応として記載されている。

d: 被験者番号 102 (B 群) は，静脈内投与非実施日 (3 日目；経口投与) に薬物動態試験用の採血に起因する血管穿刺部位反応が生じ，器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」に分類された。

ソースデータ：CTD 5.3.1.2.2

有害事象は，CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2 に被験者別及び器官別分類ごとに記載している。

2. 重度または生命を脅かす有害事象

パイロット試験において，被験者 1 名 (被験者番号 007) に重度の悪心及び嘔吐の 2 件が認められた。これらの事象は 7 日目に発現し，テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性あり (Probably)」であった (表 2.7.4.2-6)。これらの有害事象は処置なく消失した。投与期間中または投与終了後 30 日以内において，重度及び生命を脅かす有害事象はこの他の被験者には認められなかった。

特記すべきは，パイロット試験において，投与終了後 30 日以上経過した後に，被験者 2 名において重度及び生命を脅かす有害事象が発現したことであったが，追跡期間外であったことから，これらの有害事象は，表 2.7.4.2-6 には含んでいない。被験者番号 001 は，投与終了後 32 日目に重度の痙攣を発現した。被験者番号 006 には，投与終了後 46

日目に生命を脅かす痙攣及び心肺停止が認められ死亡した。これらの事象とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。これらの有害事象は重篤な有害事象として報告された (2.7.4.2.1.3)。

表 2.7.4.2- 6 パイロット試験における重度及び生命を脅かす有害事象

試験番号 P02466

有害事象 ^a	被験者数 (%) : 被験者全員 (n=13)	
	重度の有害事象	生命を脅かす有害事象
有害事象を報告した被験者 ^b	1 (8)	0
悪心	1 (8)	0
嘔吐	1 (8)	0

a: The National Cancer Institute (米国国立がん研究所) の有害事象共通用語基準(CTCAE) v3.0 を有害事象の重症度の評価に用いた。

b: 被験者は 2 件以上の有害事象を報告した。

ソースデータ : CTD 5.3.1.2.1

BE 試験では、被験者 4 名において重度の有害事象 11 件及び生命を脅かす有害事象 1 件が認められた (表 2.7.4.2- 7)。重度の有害事象 11 件には、テモゾロミドの用量制限毒性である血液学的な有害事象 (血小板減少症[血小板減少症及び血小板数減少と報告された]、白血球減少症及び好中球減少症)、水頭症及び虫垂炎 (両事象とも被験者番号 106 に認められ、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった)、頭痛及び痙攣 (両事象とも原疾患に起因するため、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった) が含まれた。生命を脅かす有害事象は被験者番号 122 において認められ、共通毒性基準 (CTC) グレード 4 の好中球減少症であったが、重篤な有害事象としては報告されなかった (CTD 5.3.1.2.2)。重度及び生命を脅かす有害事象は、投与 3 日目及び 4 日目のいずれの治療群においても報告されなかった。BE 試験において認められた被験者 4 名の重度または生命を脅かす有害事象の概要を以下に示した。

表 2.7.4.2- 7 BE 試験における重度及び生命を脅かす有害事象

試験番号 P02467

有害事象 ^a	被験者数 (%) : 被験者全員 (n=22)	
	重度の有害事象	生命を脅かす有害事象
有害事象を報告した被験者 ^b	3 (14)	1 (5)
頭痛	2 (9)	0
白血球減少症	2 (9)	0
好中球減少症	1 (5)	1 (5)
血小板減少症	2 (9)	0
虫垂炎	1 (5)	0
血小板数減少	1 (5)	0
痙攣	1 (5)	0
水頭症	1 (5)	0

a: The National Cancer Institute (米国国立がん研究所) の有害事象共通用語基準(CTCAE) v3.0 を有害事象の重症度の評価に用いた。

b: 2 件以上の有害事象が認められた。

ソースデータ : CTD 5.3.1.2.2

被験者番号 106 において、重度の有害事象 4 件が認められ、それらは、水頭症及び虫垂炎（いずれも重篤な有害事象として報告された）、痙攣、頭痛であった。これら全ての重度の有害事象 4 件とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった。本被験者に対して報告された重篤な有害事象 2 件（水頭症及び虫垂炎）に関する詳細は2.7.4.2.1.3を参照のこと。

被験者番号 116 において、重度の有害事象 2 件が認められ、それらは、血小板減少症及び白血球減少症であった。両事象とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性あり（Probably）」であった。いずれの事象も重篤な有害事象には至らなかった。本被験者は 4 日目に鼻出血、21～42 日目に臍周囲の血腫が認められた。しかしながら、本被験者にはアセノクマロールが投与されており、8 日目（左腓腹筋の疼痛の報告）及び 21 日目に深部静脈血栓症（DVT）に対する予防としてエノキサパリン 0.6 mg が皮下投与され、そのことが鼻出血及び血腫の原因となった可能性がある。本被験者は試験期間を通じて血小板を投与されなかった。また、感染症の合併は報告されなかった。

被験者番号 120 において、重度の有害事象 3 件が認められ、それらは、血小板減少症、好中球減少症及び白血球減少症であった。これら 3 件の重度の有害事象とテモゾロミドとの因果関係は、「おそらく関連性あり（Probably）」であった。本被験者においては、試験期間中に感染症の合併は認められなかった。これら 3 件のいずれの有害事象も重篤な有害事象には至らなかった。点状出血が 26～54 日目に認められ、中等度の血腫が 34～54 日目に認められた。本被験者には血小板が投与されたが、出血の報告はなかった。

被験者番号 122 において、重度の有害事象 2 件が認められ、それらは、頭痛及び血小板減少症（血小板数減少として報告された）であった。さらに、好中球数減少症が認められ、生命を脅かす有害事象として報告された。重度の血小板数減少及び生命を脅かす有害事象の好中球減少症とテモゾロミドとの因果関係は、「おそらく関連性あり（Probably）」であった。重度の頭痛とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった。これら 3 件のいずれの有害事象も重篤な有害事象として報告されなかった。また、感染症の合併は認められなかった。本被験者は 28 日目に腕に点状出血性皮疹が認められた（最終結果は提供されてない）。血小板の投与はなく、出血は認められなかった。

上記の重度または生命を脅かす有害事象はいずれも、テモゾロミドによる新たに認められる徴候ではなかった。

3. 血液学的検査に関する有害事象

パイロット試験では、血小板減少症及び好中球減少症の有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2- 3）。BE 試験では、好中球減少症の有害事象 3 件及び血小板減少症の有害事象 4 件が認められた（1 件の血小板減少症は血小板数減少として報告された）（表 2.7.4.2- 4）。被験者番号 120 において、重度の好中球減少症及び重度の血小板減少症が認められた。被験者番号 122 において、生命を脅かす好中球減少症及び重度の血小板減少症（血小板数減少として報告された）が認められた。被験者番号 116 において、重度の血小板減少症及び中等度の好中球減少症が認められた。被験者番号 102 では、軽度の

血小板減少症が認められた。これらの事象の記載に対しては、前の項の重度及び生命を脅かす有害事象を参照のこと。上記全ての有害事象とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性あり (Probably)」であった。

要約すると、パイロット試験及びBE試験の2試験における一連の血液学的毒性は、テモゾロミドのカプセル剤による過去の報告と一致していた¹⁾。特に、パイロット試験またはBE試験において、投与中または投与終了後の追跡調査期間23日以内に、骨髄抑制に関連して起こる症状を示す有害事象（感染症、出血等）は認められなかった。

予想された通り、パイロット試験及びBE試験において認められた多くの有害事象は、承認されている28日間のクール中5日間経口投与するという投与方法でよく認められた有害事象と同様であった¹⁾。新たな安全性の問題を示す徴候は認められなかった。血液学的検査の結果についての検討は2.7.4.3に提示した。

2.7.4.2.1.2 死亡

パイロット試験及びBE試験において、28日間の試験期間中（投与の5日間及び追跡調査の23日間）に死亡は報告されなかった。

パイロット試験において、被験者番号006は、追跡調査の終了後30日以内に全身発作から心肺停止に至り死亡した。テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった (CTD 5.3.1.2.1)。

BE試験においては、被験者が試験を終了または中止した後30日以内に生じた死亡例はなかった (CTD 5.3.1.2.2)。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

パイロット試験では、試験期間中に発生した重篤な有害事象は認められなかった。追跡調査が終了後30日以内にその他の重篤な有害事象2件が認められた。被験者2名（被験者番号001及び006）は、その両者に痙攣の発作歴があり、それぞれ投与終了後32日目と46日目に痙攣が生じ、重篤な有害事象として報告された。両事象とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。

BE試験では、5日間のテモゾロミドの投与中には重篤な有害事象は認められなかった。被験者番号106においては、9日目（投与終了後から4日目）に水頭症及び22日目（投与終了後から17日目）に虫垂炎が認められ、重篤な有害事象として報告された。これらの重篤な有害事象によって、被験者は入院することとなった。両事象とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。BE試験において報告されたその他の重篤な有害事象はなかった。

さらなる詳細については、CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2 を参照のこと。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

いずれの試験においても報告されたその他の重要な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.1.2.2の血液学的検査に関する有害事象を参照のこと。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

報告された重篤な有害事象の簡潔な詳細については、2.7.4.2.1.3を参照のこと。詳細な記述はCTD 5.3.1.2.1及び5.3.1.2.2に示している。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

血液学的及び生化学的評価は、スクリーニング時、1日目の投与前48時間以内、15日目、22日目及び試験終了時（パイロット試験では27～29日目、BE試験では28日目[±2日]）に実施した。BE試験では血液学的検査及び血液生化学的検査は、8日目にも実施した。尿検査は、スクリーニング時及び試験終了時（パイロット試験では27～29日目、BE試験では28日目[±2日]）に実施した。

パイロット試験では、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査に関して、異常高値及び低値が認められたが、全て予想できるものであった。血液学的毒性（ベースライン時のCTCグレード0～2が試験期間中にグレード3～4へと変動と規定）は認められなかった（CTD 5.3.1.2.1）。

リンパ球減少症は、テモゾロミドの経口投与で以前から報告されている¹⁾。パイロット試験ではリンパ球減少症が被験者4名に認められた。これらの被験者4名中2名は、試験期間中にグレード2のリンパ球減少症を発現し、試験終了までにベースライン時の数値に回復した。さらに、被験者1名（被験者番号008）は、ベースライン時（投与11日前）にグレード2のリンパ球減少症を呈していたが投与前日までに正常値に回復していた。しかし、投与後15日目と29日目にグレード2のリンパ球減少症が認められた。被験者番号012では、ベースライン時にグレード1、投与後8日目にグレード2のリンパ球減少症が生じ、15日目にグレード1に回復したが、29日目にグレード2に再び悪化した。試験期間を通じて日和見感染は報告されなかった。

BE試験では、血液生化学検査及び尿検査に関して、異常高値及び低値が認められた。血液生化学検査に関して、ベースライン時のCTCグレード0～2が試験期間中にグレード3～4に変動した被験者は認められなかった。全ての被験者に関して、CTCグレード別に分類した臨床検査値の分布をCTD 5.3.1.2.2に提示している。

BE試験において、血液学的毒性（ベースライン時のCTCグレード0～2が試験期間中にグレード3～4へと変動）は、グレード3～4の血小板減少症及び/または好中球減少症に認められた。本試験中にグレード3～4の貧血は認められなかった。グレード3の白血球減少症が被験者3名（14%）に、グレード4の好中球減少症が2名（9%）に認められた（グレード3の好中球減少症に変化したとする報告はなかった）。さらに、グレード3及びグレード4の血小板減少症がそれぞれ1名の被験者（5%）に認められた。抗凝固薬の投与を受けていた被験者で重度の血小板減少症を発現し、鼻出血/血腫が認められた1名（被験者番号116）及び点状出血と血腫を伴うグレード4の血小板減少症を来した被験者1名（被験者番号120）を除いては、感染症及び出血は認められなかった（CTD 5.3.1.2.2）。

BE試験では、リンパ球減少症が被験者7名（32%）に認められた。これら7名中5名はベースライン時にリンパ球減少症が認められており、試験期間中に改善（被験者番号102, 105及び118）または安定（被験者番号116及び119）していた。試験期間中にリ

ンパ球減少症が認められた2名（被験者番号122及び120）の重症度はグレード1であった（CTD 5.3.1.2.2）。日和見感染は試験期間を通じて報告されなかった。

要約すると、パイロット試験とBE試験における一連の臨床検査値の異常変動は、テモゾロミドのカプセル剤で過去に報告されたものと一致していた¹⁾。認められた骨髄抑制の例は、テモゾロミドの既知の用量制限毒性に一致しており、テモゾロミドによる新たな徴候には相当しなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

パイロット試験では、バイタルサイン（体温、心拍数、座位血圧[収縮期/拡張期]）をスクリーニング時、8日目、15日目、22日目及び試験終了時（27～29日目）に測定した。BE試験では、バイタルサイン（口腔温、脈拍数、血圧[収縮期/拡張期]）をスクリーニング時及び試験終了時（28日目[±2日]）に記録した。

スクリーニング時から試験終了時までの期間の被験者ごとのバイタルサイン及び時間間隔別のバイタルサインは、CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2 に要約している。

いずれの試験においても、特記すべき臨床的に有意なバイタルサインの異常は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

パイロット試験では、心電図をベースライン時及び試験終了時（27～29日目）に測定した。BE試験では、心電図をスクリーニング時及び試験終了時（28日目[±2日]）に測定した。標準12誘導心電図（25 mm/秒）を3分間背臥位後に実施し、心拍数、PR、QRS、QT及びQTcの間隔を記録した。

治療前から治療後の被験者別のECGパラメータ（PR、QRS、QT、QTc、QTcF及びQTcB間隔、心房拍数及び心室拍数）の表は、CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2 に示した。

いずれの試験においても臨床的に有意な心電図異常は認められなかった。

2.7.4.4.3 カルノフスキー活動度指数

パフォーマンスステータスは、スクリーニング時及び試験終了時（パイロット試験の27～29日目、BE試験の28日目[±2日]）にカルノフスキー活動度指数（KPS）を用いて評価した。治療前から治療後の被験者別のKPSによる評価結果は、CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2 に示した。

パイロット試験では、全てのKPSスコアは70%（自分の身の回りのことはできるが、通常の活動や活動的な作業はできない）以上であった。BE試験では、被験者22名中15名では、ベースライン時から試験終了までKPSは変化しなかった。被験者22名中4名はベースライン時から試験終了までKPSが上昇（改善）し、被験者22名中3名はベースライン時から試験終了までKPSが低下（悪化）した。試験終了時のKPSスコアは、被験者番号106を除くと、70%以上であった。9日目に認められた水頭症及び22日目に認められた虫垂炎（両事象ともにテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし

（Unlikely）」）（2.7.4.2.1.3）で入院した被験者番号106のKPSは、ベースライン時に

70%, 試験終了時（30 日目）に 50%（かなりの介助と頻回の医療ケアが必要）であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な患者集団及び特別な状況下におけるテモゾロミド注射剤の評価は実施しなかった。特別な患者集団及び特別な状況下における安全性情報に関しては、テモダールカプセル承認時の「CTD 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」を参照のこと。

2.7.4.5.1 内因性要因

テモダールカプセル承認時の「CTD 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」の 2.7.4.5.1 項を参照のこと。

2.7.4.5.2 外因性要因

テモダールカプセル承認時の「CTD 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」の 2.7.4.5.2 項を参照のこと。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

テモダールカプセル承認時の「CTD 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」の 2.7.4.5.3 項を参照のこと。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

テモダールカプセル承認時の「CTD 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」の 2.7.4.5.4 項を参照のこと。

2.7.4.5.5 過量投与

テモダールカプセル承認時の「CTD 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」の 2.7.4.5.6 項を参照のこと。

2.7.4.5.6 薬物乱用

テモダールカプセル承認時の「CTD 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」の 2.7.4.5.7 項を参照のこと。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

テモダールカプセル承認時の「CTD 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」の 2.7.4.5.8 項を参照のこと。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

テモダールカプセル承認時の「CTD 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」の 2.7.4.5.9 項を参照のこと。

2.7.4.6 市販後データ

承認（2006年7月26日）以降，現在までに計4回，テモダールカプセルの安全性定期報告を医薬品医療機器総合機構に提出している．これら4つの報告を市販後の使用成績としてまとめた．

2.7.4.6.1 特定使用成績調査の概略

2006年9月より悪性神経膠腫に対するカプセル剤の安全性及び有効性を検討するために全例調査（特定使用成績調査）を実施している．2008年7月12日までに507施設から1720例が登録され，1276例の調査票が収集された．なお，2008年7月12日までに調査票の固定に至っていない．1276例のうち，9例は「服薬せず」のため，1267例を安全性集計対象とした（図2.7.4.6-1）．

図 2.7.4.6-1 特定使用成績調査症例の内訳（2008 年 7 月 12 日現在）

全登録症例数			
症例	初発全体	928	例
	初発 AA	311	例
	再発	792	例
計		1,720	例

調査票未収集症例数			
症例	初発全体	325	例
	初発 AA	178	例
	再発	119	例
計		444	例

調査票収集症例数			
症例	初発全体	603	例
	初発 AA	133	例
	再発	673	例
計		1,276	例

安全性集計除外症例数（服薬せず）			
症例	初発全体	5	例
	初発 AA	1	例
	再発	4	例
計		9	例

安全性集計対象症例数			
症例	初発全体	598	例
	初発 AA	132	例
	再発	669	例
計		1,267	例

注）初発 AA：初発の退形成性星細胞腫

2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査における副作用と背景因子について

副作用は、1,267 例中 832 例（65.67%）2,605 件、初発例では 598 例中 405 例（67.73 %）1,335 件、再発例では 669 例中 427 例（63.83%）1,270 件の発現であった。また、重篤な副作用は、1,267 例中 194 例（15.31%）438 件、初発例では 598 例中 105 例（17.56%）259 件、再発例では 669 例中 89 例（13.30%）179 件の発現であった。初発例・再発例別でみると、「重篤な副作用」の発現率の差は、「副作用」の発現率の差より大きかった（表 2.7.4.6- 1）。

表 2.7.4.6- 1 特定使用成績調査における有害事象発現率

		初発例	再発例	計
患者数		598	669	1267
副作用	例数	405 (67.73%)	427 (63.83%)	832 (65.67%)
	件数	1335	1270	2605
重篤な副作用	例数	105 (17.56%)	89 (13.30%)	194 (15.31%)
	件数	259	179	438

患者背景別の安全性に影響を与える要因については、性別（女性）、高齢者、既往歴有り、合併症有り、アレルギー歴有り、テモダール投与開始時の Performance Status、その他の併用療法有り、併用薬剤有りで副作用の発現率が高くなる傾向が認められた（表

2.7.4.6-6 参照)。

2.7.4.6.1.2 特定使用成績調査における重篤な有害事象について

重篤な有害事象は、安全性集計対象の 1,267 例中 480 例 (37.88%) 975 件の発現であった。主な内訳は疾患進行 319 件 (25.18%)、血小板数減少 53 件 (4.18%)、白血球数減少 33 件 (2.60%)、肺炎 27 件 (2.13%)、リンパ球数減少 26 件 (2.05%)、C-反応性蛋白増加 22 件 (1.74%)、肝機能異常 20 件 (1.58%)、痙攣 19 件 (1.50%) 等であった (表 2.7.4.6-7 参照)。

2.7.4.6.1.3 特定使用成績調査における重篤な有害事象の重点調査項目について

安全性集計対象の 1267 例において重点調査項目のニューモシスティスジロヴェシ肺炎 (PCP)、二次性悪性腫瘍、骨髄機能抑制および肝機能障害の症例の収集状況を以下に記載する。

2.7.4.6.1.3.1 ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 (PCP)

本調査において有害事象として報告された PCP は 9 例 (0.71%) であった。これまでに収集された 9 例のうち、予防投与なしの症例は 8 例、予防投与ありの症例は 1 例であった (概要を 2.7.4.6.2.2 に示す)。

2.7.4.6.1.3.2 二次性悪性腫瘍

本調査において有害事象として報告された悪性新生物は 9 件であった。そのうち、二次性悪性腫瘍として報告されたのは胃癌、肺の悪性新生物、乳癌、脳新生物の 4 件であった。

2.7.4.6.1.3.3 骨髄機能抑制

本調査において有害事象として報告された主な骨髄機能抑制 (全グレード) は貧血 88 件 (6.95%)、血小板減少症 25 件 (1.97%)、リンパ球減少症 24 件 (1.89%)、白血球減少症 17 件 (1.34%)、骨髄機能不全 14 件 (1.10%)、好中球減少症 9 件 (0.71%)、汎血球減少症 7 件 (0.55%) であった。

また、有害事象として報告された骨髄抑制に関する主な臨床検査値異常変動 (全グレード) はリンパ球数減少 254 件 (20.05%)、白血球数減少 242 件 (19.10%)、血小板数減少 216 件 (17.05%)、好中球数減少 86 件 (6.79%)、赤血球数減少 42 件 (3.31%)、ヘモグロビン減少 31 件 (2.45%)、ヘマトクリット減少 27 件 (2.13%)、リンパ球百分率減少 13 件 (1.03%)、好中球百分率減少 4 件 (0.32%) であった。

2.7.4.6.1.3.4 肝機能障害

本調査において有害事象として報告された肝胆道系障害は 154 件 (12.15%) で、主な内訳は肝機能異常 134 件 (10.58%)、肝障害 13 件 (1.03%) であった。

また、有害事象として報告された肝機能に関する主な臨床検査値異常変動はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 64 件 (5.05%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 30 件 (2.37%) であった。

2.7.4.6.1.4 死亡症例

本調査において死亡症例数は、安全性集計対象の 1,267 例中 268 例（21.15%）で、本剤との因果関係を否定された 221 例（82.46%）を含む。47 例については本剤との因果関係が否定できないとされた。死因として、脳腫瘍による死亡（増悪・再発を含む）227 例（84.70%）、他のがんまたは臓器転移による死亡 5 例（1.87%）、事故あるいは他病死 18 例（6.72%）、テモダール以外の治療に起因する死亡 1 例（0.37%）、その他 19 例（7.09%）だった（複数死因の症例を含む）。

2.7.4.6.2 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告の発現状況の概略

カプセル剤の承認（2006 年 7 月 26 日）から 2008 年 7 月 12 日まで（以降、当該期間）に医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（特定使用成績調査及び自発報告による）の発現状況を 4 回の安全性定期報告ごとに一覧表として表 2.7.4.6-8 に示した。

2.7.4.6.2.1 死亡として報告した副作用について

当該期間に特定使用成績調査及び自発報告により集積され報告した副作用・感染症のうち、転帰：死亡として報告した副作用を以下に示す。（MedDRA Ver.11.0）

肺塞栓症、気管支肺アスペルギルス症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、急性心不全、B型肝炎、肺炎、ブドウ球菌性肺炎、敗血症、敗血症性ショック、頭蓋内腫瘍出血、骨髓異形成症候群、肺の悪性新生物（調査中）、播種性血管内凝固、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、胸水、嚥下性肺炎、呼吸不全、胃腸出血、消化管穿孔、メレナ、多臓器不全、疾患進行、血中クロール減少、血中ブドウ糖増加、血中ナトリウム減少、血小板数減少、白血球数減少、播種性結核、感染、サイトメガロウイルス性肺炎、細菌性気管支炎、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、胃癌、汎血球減少症、意識レベルの低下、脳浮腫、神経学的症状、低血圧、ショック、深部静脈血栓症、肺障害、胃腸障害、肝硬変、肝機能異常、死亡、突然死、C-反応性蛋白増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少

2.7.4.6.2.2 PCP について

PCP については当該期間に計 13 件を報告している。報告症例の一覧を表 2.7.4.6-2 に示す。なお、本項に示した症例は当該期間に医薬品医療機器総合機構に報告した症例であり、特定使用成績調査で収集された症例とは一致しない。

表 2.7.4.6-2 PCP 症例一覧

No.	性別	年齢	転帰	初発/ 再発	PS*	放射線 併用	PCP 予防	ステロイド 併用	リンパ球数	発現時期
1	女	65	回復	初発	4	あり	なし	あり	発現 5 日前 531/mm ³	投与開始 54 日目
2	女	68	死亡	初発	3	あり	なし	あり	発現当日 637/mm ³	投与開始 50 日目

No.	性別	年齢	転帰	初発/ 再発	PS*	放射線 併用	PCP 予防	ステロイド [△] 併用	リンパ球数	発現時期
3	女	61	回復	初発	3	あり	あり	あり	発現 16 日前 161/mm ³	投与開始 51 日目
4	女	70	死亡	初発	1	あり	なし	なし	発現 1 ヶ月後 476/mm ³	不明
5	男	47	後遺症	初発	1	あり	なし	あり	発現当日 594/mm ³	投与開始 44 日目
6	女	59	軽快	初発	不明	あり	なし	あり	発現当日 349/mm ³	不明
7	男	64	死亡	再発	3	なし	なし	あり	発現当日 250/mm ³	投与開始 50 日目
8	女	72	回復	再発	3	なし	なし	なし	発現当日 440/mm ³	投与開始 21 日目
9	女	67	回復	初発	2	あり	なし	あり	発現 14 日前 239/mm ³	投与開始 51 日目
10	男	65	死亡	再発	2	なし	なし	なし	発現前日 566/mm ³	投与開始 100 日目
11	女	65	死亡	初発	2	あり	なし	あり	発現 2 日前 264/mm ³	投与開始 66 日目
12	男	62	回復	再発	1	なし	なし	あり	発現 30 日前 980/mm ³	投与開始 11 日目
13	女	77	回復	初発	3	あり	なし	あり	発現 3 日前 1065/mm ³	投与開始 6 日目

*Performance Status

カプセル剤の発売開始以降、PCP の症例が報告されたため、2007 年 1 月より資材を用いて PCP 予防の重要性及び具体的な予防方法について注意喚起を行った。これ以降にカプセル剤の投与が開始された患者で PCP が発現した症例は 1 例のみであり、PCP 発現症例数は減少傾向にあると考えられる。PCP を発現した患者は PCP 予防としてスルファメトキサゾール・トリメトプリムの併用投与を受けていた。併用投与および放射線療法開始 1.5 ヶ月後に軽度の PCP を発現したが、すみやかに回復した。

なお、平成 21 年 7 月 12 日までに入手した自発報告（文献学会情報を含む）症例を以下の表に示した。

表 2.7.4.6- 3 PCP 症例一覧（自発報告）

No. **	性別	年齢	転帰	初発/ 再発	PS*	放射線 併用	PCP 予防	ステロイド [△] 併用	発現時期	識別番号 （報告日）
1 (13)	女	77	回復	初発	3	あり	なし	あり	投与開始 6 日目	B-06018992 (H19.1.12)
2 (4)	女	70	死亡	初発	1	あり	なし	なし	不明	B-07021020 (H20.1.24)
3 (2)	女	68	死亡	初発	3	あり	なし	あり	投与開始 50 日目	B-06019756 (H20.3.10)
4 (6)	女	58	未回復	再発	3	なし	なし	あり	投与開始 211 日目	B-08002934 (H21.2.16)
5	女	71	軽快	初発	3	あり	あり	あり	投与開始 127 日目	B-09007543 (H21.6.23)

* : Performance Status,

報告日順

** () は表 2.7.4.6.-3 での症例 No を示した。

一覧表に示したように、自発報告 5 例のうち 4 例は本剤と放射線との併用例で認められており、PCP 予防措置が講じられていない患者が多い。また、これは PCP の発現増加傾向を示すものではないと考える。

なお、PCP は添付文書に記載済みであり、本剤と放射線との併用期間中は PCP に対しあらかじめ適切な措置を講ずるよう記載している。

2.7.4.6.2.3 悪性新生物について

特定使用成績調査及び自発報告により入手した症例のうち本剤との因果関係が否定できないものとして計 8 例（うち死亡例 4 例）の悪性新生物を報告している。死亡例の内訳はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃癌、骨髄異形性症候群、肺の悪性新生物であった。その報告症例の一覧及び各症例の概略を表 2.7.4.6- 4 に示す。

表 2.7.4.6- 4 悪性新生物症例一覧

No.	副作用名 (MedDRA Ver.11.0)	性別	年齢	転帰	初発/ 再発	PS*	放射線 併用	化学療法 歴	発現時期
1	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	男	60	死亡	不明	不明	あり	あり	不明
2	胃癌	男	33	死亡	再発	不明	なし	あり	投与開始約 2 ヶ月
3	骨髄異形性症候群	男	63	死亡	再発	1	なし	あり	投与開始 476 日目
4	肺の悪性新生物	男	64	死亡	再発	4	なし	あり	投与開始 117 日目
5	前駆 B リンパ芽球性 リンパ腫	男	47	未回復	再発	1	なし	あり	投与開始 588 日目
6	脳新生物	女	74	未回復	初発	1	なし	なし	投与開始 114 日目
7	乳癌	女	73	回復	初発	0	あり	なし	投与開始約 4 ヶ月
8	急性リンパ性白血病	男	60 代	不明	不明	不明	不明	不明	不明

*Performance Status

これらはいずれも初めて報告された症例であり、同一の悪性新生物の報告はなかった。胃癌、肺の悪性新生物及び乳癌については、テモダール投与開始から発現までの期間がそれぞれ約 2 ヶ月、4 ヶ月、4 ヶ月と比較的短く、この期間で診断可能となる癌が発生するとは考え難いことから、当社はテモダールとの関連性はないと考える。

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫及び骨髄異形成症候群については、いずれも時間的経過からは本剤との関連性を否定できないが、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫及び骨髄異形成症候群の症例ではテモダール投与開始前から PAV 療法（硫酸ビンクリスチン+塩酸プロカルバジン+硫酸ニムスチン）などの化学療法が実施されており、また、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫ではテモダール投与中止後に塩酸ニムスチン、ステロイドが投与されており、これらの薬剤との関連も疑われるため、当社はテモダールとの関連性は不明であると考える。

急性リンパ性白血病については、報告医がテモダールとの因果関係を否定しているため報告医の協力が得られず、情報が不足しており、テモダールとの関連性は不明である。脳新生物については脳腫瘍の進行と考えられるが、報告医がテモダールの投与を継続していること、テモダールが疾患の進行を促進したとは考えにくいことから、当社はテモダールとの関連性は不明であると考ええる。

なお、平成 21 年 7 月 12 日までに入手した自発報告（文献学会情報を含む）症例を以下の表に示した。

表 2.7.4.6- 5 悪性新生物一覧（自発報告）

No**	性別	年齢	PT 名称	転帰	識別番号（報告日）
1 (8)	男性	60 代	急性リンパ性白血病	不明	B-07014967 (H19.10.22)
2 (1)	男性	60	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	死亡	B-08006937 (H20.11.12)
3	男性	39	胃癌	回復	B-08018938 (H21.5.18)
4	男性	60	膀胱癌	未回復	B-09010171 (H21.7.21)

**（）は表 2.7.4.6-4 での症例 No を示した。

報告日順

4 例のうち、2 例は固形癌、2 例は血液癌であった。急性リンパ性白血病の症例については、担当医は本剤との因果関係を否定している。症例数は少なく、本剤の安全性プロファイルが変わるものではないと考える。

2.7.4.6.2.4 その他注目した副作用について

死亡例、PCP および悪性新生物以外で注目した副作用は、間質性肺炎、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、肝機能異常関連副作用である。

2.7.4.6.2.4.1 間質性肺炎について

当該期間に計 5 件（うち死亡例 1 例）を報告している。

これまでに集積している症例はほとんどが本剤との関連性が低いものの、関連性を完全に否定できないこと、当該期間後（2008 年 9 月）に CCDS に追記されたことから、2009 年 1 月、国内の添付文書への追記を行った。

2.7.4.6.2.4.2 スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）について

当該期間に SJS を計 3 件報告している。いずれも抗けいれん剤が併用されており、抗けいれん剤との関連性があると報告されている。

さらに、海外でも収集された SJS/中毒性皮膚壊死症の多くが抗けいれん剤と併用されていた。

2.7.4.6.2.4.3 肝機能異常関連副作用について

当該期間に 36 例 42 件を報告しているが、AST/ALT が 500IU/L 以上の症例は 12 例であった。これらの症例は終末期の全身状態の悪化に伴うもの、併用被疑薬が関与したと考えられるものなど、テモダール以外の要因が考えられるものがほとんどであった。

2.7.4.6.2.5 使用上の注意の改訂に関する検討

当該期間において、早急に「使用上の注意」への追記が必要であると考えられる事象はなかったが、間質性肺炎については、CCDS への追記が行われたことから国内添付文書への追記を行った。

2.7.4.6.2.6 PSUR について

2008 年 5 月 25 日までに得た情報に基づき、MAH (Market Authorization Holder) は CCDS 及び欧州製品概要 (SmPC) への間質性肺炎/肺臓炎の追記を決定し、2008 年 9 月に CCDS の改訂を行った。国内添付文書についても間質性肺炎の追記を行った。これ以外については新たな安全性上の問題は認められず、テモダールのベネフィット-リスクプロファイルは良好であると記載されている。また、MAH は心障害、肝細胞障害、二次性悪性腫瘍、薬物相互作用に関して、今後も事象の特性、新たなシグナルに注意して詳細なモニタリングを継続する、としている。なお、2008 年 1 月 15 日にテモダールの CCDS の改訂が行われ、本邦、米国、欧州で同時開発中の注射剤に関する内容が追記されたが、カプセル剤の安全性・有効性に関する追記はなかった。

2.7.4.6.3 まとめ

カプセル剤の治験時及び市販後に集積された全ての副作用について「使用上の注意」への追記の必要性を検討した。その結果、間質性肺炎については、グローバルのデータベースへの集積に基づいて行った CCDS の改訂及び国内における集積に基づき、添付文書の「重大な副作用」の項への追記を行った。これ以外に集積した副作用については、原因薬剤の特定が困難である、詳細情報の不足、原疾患の増悪等の自然発症の可能性が考えられる、CCDS に記載がない等の理由から、現時点で早急に追記が必要と考えられる副作用はなかった。

2.7.4.6.4 二次性悪性腫瘍の発現について

2008 年 7 月 12 日現在、全例調査 (特定使用成績調査) では二次性悪性腫瘍として報告されたのは 1276 例中 4 件で、発現率は 0.3% であった。しかし、現在までに収集されている調査票のほとんどは投与開始 24 週までのものであり、最終転帰や二次性悪性腫瘍の発現状況についての情報は十分に得られていないため、現段階ではカプセル剤投与例での二次性悪性腫瘍の発現について、NIH SEER database から推定した発現率と比較して結果を導くことは困難であり、更なる集積に基づく検討が必要であると考え、2008 年 7 月 12 日以降新たに 2 例の自発報告を受け、2008 年 11 月 4 日までに 10 例 10 件の悪性新生物を集積しているが、二次性か否かの確認ができていないこと、各事象 1~2 件ずつの報告であること、テモダールとの因果関係も不明あるいは関連性なしとされている報告がほとんどであることから、現段階でカプセル剤投与による二次性悪性腫瘍の発現について結論を導くことは困難であると考え、

表 2.7.4.6- 6 全例特定使用成績調査 患者背景要因別副作用の発現状況 (1 of 2)

項目	カテゴリー / 要約統計量	症例 n=1267	副作用発現		
			例数	件数	発現率(%)
初発/再発	初発	598(47.20)	405	1335	67.73
	再発	669(52.80)	427	1270	63.83
性別	男	726(57.30)	452	1339	62.26
	女	541(42.70)	380	1266	70.24
年齢 (歳)	症例数	1267			
	平均値	52.21			
	標準偏差	18.00			
	中央値	56.00			
	最小値	0.00			
	最大値	87.00			
	<10	30(2.37)	17	63	56.67
	10 ≤ <20	44(3.47)	30	84	68.18
	20 ≤ <30	81(6.39)	43	134	53.09
	30 ≤ <40	155(12.23)	100	336	64.52
	40 ≤ <50	170(13.42)	120	344	70.59
	50 ≤ <60	291(22.97)	186	540	63.92
小児<15歳未満> (歳)	60 ≤ <70	275(21.70)	188	631	68.36
	70 ≤	221(17.44)	148	473	66.97
	未記載	0(0.00)	-	-	-
	未記載	0(0.00)	-	-	-
高齢者<65歳以上> (歳)	<15	52(4.10)	34	110	65.38
	15 ≤	1215(95.90)	798	2495	65.68
	未記載	0(0.00)	-	-	-
	<65	910(71.82)	582	1814	63.96
	65 ≤	357(28.18)	250	791	70.03
	未記載	0(0.00)	-	-	-
組織診断名	退形成性星細胞腫 (AA)	320(25.26)	213	628	66.56
	膠芽腫 (GBM)	683(53.91)	446	1435	65.30
	退形成性乏突起膠腫	120(9.47)	81	257	67.50
	退形成性上衣腫	10(0.79)	7	13	70.00
	退形成性星細胞腫+ 膠芽腫	0(0.00)	-	-	-
	退形成性星細胞腫+ 退形成性乏突起膠腫	0(0.00)	-	-	-
	退形成性星細胞腫+ 退形成性上衣腫	0(0.00)	-	-	-
	膠芽腫+退形成性乏 突起膠腫	1(0.08)	1	1	100.00
	膠芽腫+退形成性上 衣腫	0(0.00)	-	-	-
	退形成性乏突起膠 腫+退形成性上衣腫	0(0.00)	-	-	-
	その他	133(10.50)	84	271	63.16
	未記載	0(0.00)	-	-	-
	未記載	0(0.00)	-	-	-
個人輸入/治験参加	有	207(16.34)	125	418	60.39
	無	1060(83.66)	707	2187	66.70
<個人輸入/治験参加 有を対象*> テモダール投与開始時 Performance Status	0	42(20.29)	22	79	52.38
	1	68(32.85)	40	113	58.82
	2	41(19.81)	29	98	70.73
	3	38(18.36)	21	68	55.26
	4	10(4.83)	7	39	70.00
	未記載	8(3.86)	6	21	75.00

表 2.7.4.6- 6 全例特定使用成績調査 患者背景要因別副作用の発現状況 (2 of 2)

項目	カテゴリー / 要約統計量	症例 n=1267	副作用発現		
			例数	件数	発現率(%)
<個人輸入/治験参加 無を対象*> テモダール投与開始時 Performance Status	0	207(19.53)	131	335	63.29
	1	316(29.81)	206	647	65.19
	2	193(18.21)	120	386	62.18
	3	244(23.02)	181	577	74.18
	4	66(6.23)	45	180	68.18
	未記載	34(3.21)	24	62	70.59
合併症	有	725(57.22)	537	1804	74.07
	無	542(42.78)	295	801	54.43
既往歴	有	218(17.21)	172	602	78.90
	無	1049(82.79)	660	2003	62.92
アレルギー歴	有	124(9.79)	97	333	78.23
	無	1072(84.61)	696	2165	64.93
	不明	40(3.16)	25	69	62.50
	未記載	31(2.45)	14	38	45.16
その他の抗悪性腫瘍剤の使用歴 (テモダール以外)	有	638(50.36)	405	1215	63.48
	無	629(49.64)	427	1390	67.89
摘出術 (再発症例は初回治療時)	有	1099(86.74)	721	2260	65.61
	無	134(10.58)	91	290	67.91
	不明	3(0.24)	0	0	0.00
	未記載	31(2.45)	20	55	64.52
テモダール投与開始時 PS	0	249(19.65)	153	414	61.45
	1	384(30.31)	246	760	64.06
	2	234(18.47)	149	484	63.68
	3	282(22.26)	202	645	71.63
	4	76(6.00)	52	219	68.42
	未記載	42(3.31)	30	83	71.43
テモダール投与開始時 放射線療法	有	450(35.52)	304	1027	67.56
	無	793(62.59)	511	1530	64.44
	未記載	24(1.89)	17	48	70.83
テモダール投与開始時 その他の 併用療法	あり	167(13.18)	132	443	79.04
	なし	1067(84.21)	680	2109	63.73
	未記載	31(2.45)	19	50	61.29
テモダール投与開始時 その他の 抗悪性腫瘍剤 (テモダール以外)	有	127(10.02)	87	334	68.50
	無	1112(87.77)	727	2223	65.38
	未記載	28(2.21)	18	48	64.29
テモダール投与期間中 併用薬剤	有	1163(91.79)	790	2513	67.93
	無	57(4.50)	18	31	31.58
	未記載	47(3.71)	24	61	51.06

*個人輸入/治験参加の有無のそれぞれの症例数を分母とする。

表 2.7.4.6- 7 全例特定使用成績調査 重篤な有害事象の発現状況 (1 of 5)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	13	322
調査症例数	38	1,267
発現症例数	9	480
発現件数	17	975
発現症例率	23.68%	37.88%
有害事象等の種類 (MedDRA Ver 11.0)	有害事象等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
感染症および寄生虫症	3 (7.89)	68 (5.37)
脳膿瘍		1 (0.08)
気管支炎		1 (0.08)
* 気管支肺アスペルギルス症		1 (0.08)
カテーテル関連感染		1 (0.08)
蜂巣炎	1 (2.63)	
* 播種性結核		1 (0.08)
* B型肝炎		2 (0.16)
ヘルペスウイルス感染		1 (0.08)
带状疱疹	1 (2.63)	1 (0.08)
膿痂疹		1 (0.08)
* 感染		2 (0.16)
インフルエンザ		1 (0.08)
髄膜炎		1 (0.08)
無菌性髄膜炎		1 (0.08)
骨髄炎		1 (0.08)
* 肺炎		27 (2.13)
* サイトメガロウイルス性肺炎		2 (0.16)
肺炎球菌性肺炎		1 (0.08)
* ブドウ球菌性肺炎		2 (0.16)
術後創感染		1 (0.08)
肺結核		1 (0.08)
* 敗血症	1 (2.63)	8 (0.63)
* 敗血症性ショック		2 (0.16)
皮下組織膿瘍		1 (0.08)
ウイルス感染		1 (0.08)
ブドウ球菌性敗血症		1 (0.08)
感染性腸炎		1 (0.08)
細菌感染		1 (0.08)
細菌性肺炎		3 (0.24)
* 細菌性気管支炎		1 (0.08)
* ダニ皮膚炎		1 (0.08)
* ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (2.63)	9 (0.71)
細菌性腸炎		1 (0.08)
* 咽頭膿瘍		1 (0.08)

表 2.7.4.6- 7 全例特定使用成績調査 重篤な有害事象の発現状況 (2 of 5)

有害事象等の種類 (MedDRA Ver 11.0)	有害事象等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		20 (1.58)
* 乳癌		1 (0.08)
* 胃癌		1 (0.08)
* 頭蓋内腫瘍出血		11 (0.87)
* 肝転移		1 (0.08)
* 骨髄異形成症候群		1 (0.08)
* 前駆Bリンパ芽球性リンパ腫		1 (0.08)
* 転移性肺癌		1 (0.08)
* 肺の悪性新生物		1 (0.08)
* 脳新生物		1 (0.08)
* 転移性新生物		1 (0.08)
血液およびリンパ系障害	1 (2.63)	24 (1.89)
* 貧血		4 (0.32)
* 播種性血管内凝固	1 (2.63)	11 (0.87)
白血球減少症		2 (0.16)
リンパ球減少症		2 (0.16)
好中球減少症		1 (0.08)
* 汎血球減少症	1 (2.63)	4 (0.32)
血小板減少症		5 (0.39)
* 骨髄機能不全		2 (0.16)
免疫系障害		4 (0.32)
* 薬物過敏症		2 (0.16)
* 過敏症		1 (0.08)
* 低γグロブリン血症		1 (0.08)
代謝および栄養障害		30 (2.37)
* 食欲不振		8 (0.63)
* 脱水		6 (0.47)
* 電解質失調		3 (0.24)
* 高血糖		3 (0.24)
* 高カリウム血症		1 (0.08)
* 高ナトリウム血症		5 (0.39)
* 低アルブミン血症		3 (0.24)
* 低クロール血症		1 (0.08)
* 低ナトリウム血症		3 (0.24)
* 低蛋白血症		1 (0.08)
* 栄養障害		1 (0.08)
* 食欲減退		1 (0.08)
精神障害		6 (0.47)
* 譫妄		1 (0.08)
* 不眠症		1 (0.08)
* 気力低下		1 (0.08)
* 気分動揺		1 (0.08)
* 落ち着きのなさ		1 (0.08)
* 自殺企図		1 (0.08)
* 抑うつ症状		1 (0.08)

表 2.7.4.6- 7 全例特定使用成績調査 重篤な有害事象の発現状況 (3 of 5)

有害事象等の種類 (MedDRA Ver 11.0)	有害事象等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
神経系障害	7 (18.42)	52 (4.10)
* 意識変容状態	1 (2.63)	17 (1.34)
* 失語症		3 (0.24)
* 小脳性運動失調		1 (0.08)
脳出血		2 (0.16)
* 脳梗塞		2 (0.16)
* 痙攣	2 (5.26)	19 (1.50)
* 意識レベルの低下	2 (5.26)	3 (0.24)
* 糖尿病性高浸透圧性昏睡		1 (0.08)
* 構語障害		2 (0.16)
てんかん		1 (0.08)
* 頭痛		4 (0.32)
片麻痺		5 (0.39)
* 水頭症		3 (0.24)
* 感覚鈍麻		1 (0.08)
* 頭蓋内圧上昇		1 (0.08)
脳室内出血	1 (2.63)	
不全麻痺		2 (0.16)
* くも膜下出血		1 (0.08)
* 硬膜下ヒグローム		1 (0.08)
* 脳浮腫		6 (0.47)
* 神経学的症状	1 (2.63)	1 (0.08)
* 脳損傷	1 (2.63)	
心臓障害		6 (0.47)
* 心停止		1 (0.08)
* 心不全		1 (0.08)
* 急性心不全		2 (0.16)
* 心肺停止		1 (0.08)
* 心筋梗塞		1 (0.08)
血管障害		10 (0.79)
* 低血圧		1 (0.08)
* ショック		3 (0.24)
* 静脈血栓症		1 (0.08)
* 出血性ショック		1 (0.08)
* 深部静脈血栓症		3 (0.24)
* 四肢静脈血栓症		1 (0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.63)	37 (2.92)
* 急性呼吸窮迫症候群		2 (0.16)
* 誤嚥		1 (0.08)
* 慢性閉塞性肺疾患		1 (0.08)
* 間質性肺疾患		2 (0.16)
* 肺障害		1 (0.08)
* 胸水		1 (0.08)
* 嚥下性肺炎		16 (1.26)
* 肺動脈血栓症		1 (0.08)
* 肺塞栓症		7 (0.55)
* 肺梗塞		1 (0.08)
* 呼吸停止		1 (0.08)
* 呼吸不全	1 (2.63)	4 (0.32)
* 喘鳴		1 (0.08)
上気道の炎症		1 (0.08)
* 痰貯留		1 (0.08)

表 2.7.4.6- 7 全例特定使用成績調査 重篤な有害事象の発現状況 (4 of 5)

有害事象等の種類 (MedDRA Ver 11.0)	有害事象等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
胃腸障害		38 (3.00)
* 上腹部痛		1 (0.08)
下痢		1 (0.08)
* 嚥下障害		10 (0.79)
* 胃穿孔		1 (0.08)
* 胃潰瘍		1 (0.08)
* 胃腸出血		2 (0.16)
* 消化管穿孔		1 (0.08)
* メレナ		2 (0.16)
* 悪心		7 (0.55)
* 急性膵炎		1 (0.08)
* 嘔吐		12 (0.95)
* 嚥下不能		3 (0.24)
肝胆道系障害		25 (1.97)
* 胆嚢炎		1 (0.08)
* 肝硬変		1 (0.08)
* 肝機能異常		20 (1.58)
* 肝炎		1 (0.08)
* 肝障害		2 (0.16)
皮膚および皮下組織障害		14 (1.10)
* 褥瘡性潰瘍		1 (0.08)
* 皮膚炎		1 (0.08)
* 薬疹		2 (0.16)
* 紅斑		1 (0.08)
* 発疹		3 (0.24)
* スティーブンス・ジョンソン症候群		2 (0.16)
* 蕁麻疹		1 (0.08)
* 中毒性皮疹		3 (0.24)
* 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹		1 (0.08)
筋骨格系および結合組織障害		2 (0.16)
* 骨粗鬆症性骨折		1 (0.08)
* 椎間板突出		1 (0.08)
腎および尿路障害	1 (2.63)	2 (0.16)
急性腎不全	1 (2.63)	1 (0.08)
* 尿閉		1 (0.08)
全身障害および投与局所様態		333 (26.28)
* 死亡		2 (0.16)
* 顔面浮腫		1 (0.08)
* 歩行障害		1 (0.08)
* 倦怠感		1 (0.08)
* 多臓器不全		2 (0.16)
* 発熱		8 (0.63)
* 突然死		1 (0.08)
* 全身健康状態低下		8 (0.63)
* 炎症		1 (0.08)
* 疾患進行		319 (25.18)

表 2.7.4.6- 7 全例特定使用成績調査 重篤な有害事象の発現状況 (5 of 5)

有害事象等の種類 (MedDRA Ver 11.0)	有害事象等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
臨床検査	1 (2.63)	110 (8.68)
* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		3 (0.24)
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2 (0.16)
* 好塩基球数増加		1 (0.08)
* 血中アルブミン減少		5 (0.39)
* 血中クロール減少		3 (0.24)
* 血中クロール増加		1 (0.08)
* 血中クレアチニン増加		1 (0.08)
* 血中フィブリノゲン増加		1 (0.08)
* 血中ブドウ糖増加		3 (0.24)
* 血中乳酸脱水素酵素増加		2 (0.16)
* 血中カリウム減少		2 (0.16)
* 血圧低下	1 (2.63)	2 (0.16)
* 血中ナトリウム減少		2 (0.16)
* 血中ナトリウム増加		2 (0.16)
* 血中尿素増加		2 (0.16)
* C-反応性蛋白増加		22 (1.74)
* フィブリン分解産物増加		1 (0.08)
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		2 (0.16)
* ヘマトクリット減少		2 (0.16)
* 尿中血陽性		1 (0.08)
* ヘモグロビン減少		3 (0.24)
リンパ球数減少		26 (2.05)
好中球数減少		18 (1.42)
* 好中球数増加		2 (0.16)
* 血小板数減少		53 (4.18)
* 総蛋白減少		6 (0.47)
* 尿蛋白		1 (0.08)
* 赤血球数減少		2 (0.16)
* 白血球数減少		33 (2.60)
* 白血球数増加		5 (0.39)
* 尿中パニリルマンデル酸増加		1 (0.08)
血中β-D-グルカン増加		1 (0.08)
* 好酸球百分率増加		1 (0.08)
好中球百分率減少		2 (0.16)
好中球百分率増加		1 (0.08)
リンパ球百分率減少		2 (0.16)
* 血中アルカリホスファターゼ増加		2 (0.16)
* 内分泌検査異常		1 (0.08)
* 神経特異性エノラーゼ増加		1 (0.08)
* 肝酵素上昇		1 (0.08)
傷害、中毒および処置合併症		8 (0.63)
* 圧迫骨折		1 (0.08)
* 薬物毒性		1 (0.08)
* 大腿骨骨折		2 (0.16)
* 手骨折		1 (0.08)
* 放射線損傷		1 (0.08)
* 硬膜下血腫		3 (0.24)
* 尾骨骨折		1 (0.08)
外科および内科処置		1 (0.08)
* 中心静脈カテーテル留置		1 (0.08)

* : 未知の有害事象

表 2.7.4.6- 8 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（1 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第一回	1	感染症および寄生虫症	ニューモシスティスジ ロヴェシ肺炎	女	77	18.02.26	1	副作用	文献・学会情 報
	2	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	女	51	18.11.19	3	副作用	自発報告
	3	呼吸器、胸郭および縦 隔障害	* 間質性肺疾患	女	56	18.07.	3	副作用	製造販売後臨 床試験
	3	呼吸器、胸郭および縦 隔障害	* 肺塞栓症	女	56	18.07.15	5	副作用	製造販売後臨 床試験
	4	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	60	不明	3	副作用	特定使用成績 調査
	5	肝胆道系障害	* 肝毒性	男	19	17.07.11	1	副作用	自発報告
	6	肝胆道系障害	* 肝毒性	男	38	16.08.30	6	副作用	自発報告
第二回	7	感染症および寄生虫症	* 気管支肺アスペルギ ルス症	男	68	18.10.16	5	副作用	特定使用成績 調査
	8	感染症および寄生虫症	肺炎	男	46	18.10.12	2	副作用	特定使用成績 調査
	9	感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	男	52	18.10.23	1	副作用	特定使用成績 調査
	10	感染症および寄生虫症	ニューモシスティスジ ロヴェシ肺炎	男	62	18.10.15	1	副作用	特定使用成績 調査
	11	感染症および寄生虫症	* ニューモシスティスジ ロヴェシ肺炎	女	65	18.10.22	5	副作用	特定使用成績 調査
	12	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	女	60	19.01.31	4	副作用	特定使用成績 調査
	13	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	女	49	18.10.23	3	副作用	特定使用成績 調査
	13	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	女	49	18.10.18	3	副作用	特定使用成績 調査
	14	心臓障害	* 急性心不全	女	44	18.11.21	5	副作用	特定使用成績 調査
	15	呼吸器、胸郭および縦 隔障害	* 間質性肺疾患	男	59	不明	6	副作用	文献・学会情 報
	16	呼吸器、胸郭および縦 隔障害	* 呼吸不全	男	58	19.02.19	2	副作用	製造販売後臨 床試験
	17	胃腸障害	* 吐血	男	7	19.02.19	1	副作用	自発報告
	18	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	56	18.11.20	2	副作用	厚生労働省
	19	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	58	19.03.19	1	副作用	自発報告
	20	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	60	18.12.11	3	副作用	特定使用成績 調査
	21	皮膚および皮下組織障 害	* スティーブンス・ジョ ンソン症候群	女	42	19.02.24	1	副作用	自発報告
	22	皮膚および皮下組織障 害	* 中毒性皮疹	女	70	18.12.19	1	副作用	特定使用成績 調査
	23	臨床検査	リンパ球数減少	男	56	18.12.14	3	副作用	製造販売後臨 床試験
	24	臨床検査	好中球数減少	女	65	19.03.14	1	副作用	自発報告
	25	臨床検査	血小板数減少	女	79	18.12.04	1	副作用	特定使用成績 調査
	26	臨床検査	血小板数減少	男	36	18.07.04	2	副作用	文献・学会情 報
	12	臨床検査	血小板数減少	女	60	19.01.31	1	副作用	特定使用成績 調査

表 2.7.4.6- 9 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (2 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第二回	27	臨床検査	血小板数減少	女	30	18.11.21	3	副作用	特定使用成績調査
	25	臨床検査	白血球数減少	女	79	18.12.11	1	副作用	特定使用成績調査
	28	臨床検査	白血球数減少	女	18	18.09.27	1	副作用	特定使用成績調査
	25	臨床検査	好中球百分率減少	女	79	18.12.11	1	副作用	特定使用成績調査
	29	臨床検査	好中球百分率減少	女	21	18.11.15	1	副作用	特定使用成績調査
	30	臨床検査	リンパ球百分率減少	女	65	18.11.06	3	副作用	特定使用成績調査
	28	臨床検査	リンパ球百分率減少	女	18	18.10.13	1	副作用	特定使用成績調査
	28	臨床検査	リンパ球百分率減少	女	18	19.01.10	3	副作用	特定使用成績調査
第三回	31	感染症および寄生虫症	気管支炎	男	74	18.10.30	2	副作用	特定使用成績調査
	32	感染症および寄生虫症	* B型肝炎	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	33	感染症および寄生虫症	* B型肝炎	女	41	19.04.23	5	副作用	特定使用成績調査
	34	感染症および寄生虫症	帯状疱疹	女	79	19.05.19	2	副作用	特定使用成績調査
	35	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	59	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	36	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	83	18.11.02	5	副作用	特定使用成績調査
	37	感染症および寄生虫症	肺炎	男	53	18.11.17	1	副作用	特定使用成績調査
	38	感染症および寄生虫症	肺炎	男	64	19.02.19	1	副作用	特定使用成績調査
	39	感染症および寄生虫症	肺炎	女	73	19.03.10	1	副作用	特定使用成績調査
	40	感染症および寄生虫症	肺炎	男	24	18.11.25	1	副作用	特定使用成績調査
	41	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	76	19.08.20	5	副作用	自発報告
	42	感染症および寄生虫症	肺炎	男	71	19.05.25	3	副作用	特定使用成績調査
	43	感染症および寄生虫症	肺炎	男	66	19.01.29	1	副作用	特定使用成績調査
	44	感染症および寄生虫症	肺炎球菌性肺炎	男	71	19.02.22	1	副作用	特定使用成績調査
	45	感染症および寄生虫症	* ブドウ球菌性肺炎	男	64	19.01.13	5	副作用	特定使用成績調査
	46	感染症および寄生虫症	肺結核	女	31	19.05.30	3	副作用	特定使用成績調査
	47	感染症および寄生虫症	* 敗血症	女	80	19.02.19	5	副作用	特定使用成績調査
	48	感染症および寄生虫症	* 敗血症	男	77	19.01.15	5	副作用	特定使用成績調査
	49	感染症および寄生虫症	敗血症	男	60	18.09.22	1	副作用	特定使用成績調査
	50	感染症および寄生虫症	敗血症	男	63	18.11.27	1	副作用	特定使用成績調査
	51	感染症および寄生虫症	* 敗血症性ショック	男	67	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	52	感染症および寄生虫症	感染性腸炎	女	32	18.12.27	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 10 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（3 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	53	感染症および寄生虫症	細菌感染	男	82	18.11.22	1	副作用	特定使用成績調査
	53	感染症および寄生虫症	細菌感染	男	82	18.12.26	1	副作用	特定使用成績調査
	54	感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	男	6	18.10.23	3	副作用	特定使用成績調査
	55	感染症および寄生虫症	* ニューモシスティスジ ロヴェシ肺炎	男	65	19.02.09	5	副作用	特定使用成績調査
	56	感染症および寄生虫症	ニューモシスティスジ ロヴェシ肺炎	女	67	19.01.09	1	副作用	特定使用成績調査
	57	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 急性リンパ性白血病	男	60	不明	6	副作用	自発報告
	58	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 乳癌	女	73	19.03.	1	副作用	特定使用成績調査
	59	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	男	80	18.10.01	2	副作用	特定使用成績調査
	60	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	女	42	19.01.06	3	副作用	特定使用成績調査
	37	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	男	53	18.12.22	4	副作用	特定使用成績調査
	61	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	男	46	19.03.15	6	副作用	特定使用成績調査
	62	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 頭蓋内腫瘍出血	女	41	19.11.14	5	副作用	自発報告
	42	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	男	71	19.04.15	3	副作用	特定使用成績調査
	63	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 頭蓋内腫瘍出血	男	66	19.01.22	5	副作用	特定使用成績調査
	64	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 骨髄異形成症候群	男	63	19.11.09	5	副作用	特定使用成績調査
	45	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 肺の悪性新生物	男	64	19.01.22	5	副作用	特定使用成績調査
	65	血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	男	48	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	66	血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	男	61	18.12.26	1	副作用	特定使用成績調査
	49	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	男	60	18.09.22	1	副作用	特定使用成績調査
	67	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	74	19.01.17	1	副作用	自発報告
	68	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	5	18.10.30	1	副作用	特定使用成績調査
	68	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	5	19.01.22	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 11 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（4 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	69	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	女	75	19.04.09	3	副作用	特定使用成績調査
	70	血液およびリンパ系障害	骨髄機能不全	女	69	18.12.25	2	副作用	特定使用成績調査
	71	免疫系障害	* 低γグロブリン血症	男	8	19.02.27	3	副作用	特定使用成績調査
	72	代謝および栄養障害	* 食欲不振	女	56	19.01.13	2	副作用	特定使用成績調査
	59	代謝および栄養障害	* 食欲不振	男	80	18.11.08	3	副作用	特定使用成績調査
	73	代謝および栄養障害	* 食欲不振	男	9	19.05.12	2	副作用	特定使用成績調査
	41	代謝および栄養障害	* 食欲不振	男	76	19.07.17	3	副作用	自発報告
	74	代謝および栄養障害	* 食欲不振	女	64	18.12.09	3	副作用	特定使用成績調査
	75	代謝および栄養障害	* 食欲不振	男	73	19.02.14	1	副作用	特定使用成績調査
	37	代謝および栄養障害	* 脱水	男	53	18.11.	1	副作用	特定使用成績調査
	52	代謝および栄養障害	脱水	女	32	18.12.27	1	副作用	特定使用成績調査
	54	代謝および栄養障害	* 高ナトリウム血症	男	6	18.09.29	3	副作用	特定使用成績調査
	41	代謝および栄養障害	* 栄養障害	男	76	不明	2	副作用	自発報告
	74	精神障害	* 気力低下	女	64	18.12.09	3	副作用	特定使用成績調査
	76	神経系障害	痙攣	男	13	18.12.07	1	副作用	特定使用成績調査
	64	神経系障害	痙攣	男	63	19.01.24	1	副作用	特定使用成績調査
	77	心臓障害	* 急性心不全	女	75	19.02.10	5	副作用	特定使用成績調査
	66	心臓障害	* 心肺停止	男	61	18.12.26	1	副作用	特定使用成績調査
	66	血管障害	* ショック	男	61	18.12.26	1	副作用	特定使用成績調査
	78	血管障害	* 深部静脈血栓症	男	74	19.03.01	3	副作用	自発報告
	37	血管障害	* 深部静脈血栓症	男	53	18.11.25	3	副作用	特定使用成績調査
	44	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 急性呼吸窮迫症候群	男	71	19.04.22	5	副作用	特定使用成績調査
	55	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 間質性肺疾患	男	65	19.02.09	5	副作用	特定使用成績調査
	79	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 間質性肺疾患	女	76	19.02.14	2	副作用	特定使用成績調査
	45	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 胸水	男	64	19.01.13	5	副作用	特定使用成績調査
	80	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嚥下性肺炎	男	45	18.10.02	1	副作用	特定使用成績調査
	81	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嚥下性肺炎	男	66	19.01.10	1	副作用	特定使用成績調査
	70	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嚥下性肺炎	女	69	18.12.25	5	副作用	特定使用成績調査
	44	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嚥下性肺炎	男	71	19.04.22	5	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 12 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（5 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	49	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嚥下性肺炎	男	60	18.09.22	1	副作用	特定使用成績調査
	74	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嚥下性肺炎	女	64	19.05.09	2	副作用	特定使用成績調査
	82	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺動脈血栓症	女	77	19.12.05	3	副作用	特定使用成績調査
	83	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺塞栓症	男	53	19.03.04	5	副作用	特定使用成績調査
	84	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺塞栓症	男	72	19.02.09	1	副作用	特定使用成績調査
	85	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺梗塞	女	72	18.11.15	1	副作用	特定使用成績調査
	86	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺水腫	不明	74	19.07.20	1	副作用	自発報告
	83	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 呼吸不全	男	53	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	73	胃腸障害	* 上腹部痛	男	9	19.05.12	2	副作用	特定使用成績調査
	52	胃腸障害	下痢	女	32	18.12.27	1	副作用	特定使用成績調査
	70	胃腸障害	* 胃腸出血	女	69	18.12.25	5	副作用	特定使用成績調査
	51	胃腸障害	* 消化管穿孔	男	67	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	70	胃腸障害	* メレナ	女	69	18.12.25	5	副作用	特定使用成績調査
	50	胃腸障害	* 悪心	男	63	18.11.27	2	副作用	特定使用成績調査
	87	胃腸障害	* 嘔吐	女	35	19.03.02	6	副作用	特定使用成績調査
	49	胃腸障害	* 嘔吐	男	60	18.09.22	1	副作用	特定使用成績調査
	88	胃腸障害	* 嘔吐	女	44	19.05.02	1	副作用	特定使用成績調査
	50	胃腸障害	* 嘔吐	男	63	18.11.27	2	副作用	特定使用成績調査
	89	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	48	18.11.09	1	副作用	特定使用成績調査
	90	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	55	19.05.15	1	副作用	自発報告
	67	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	74	19.01.17	1	副作用	自発報告
	80	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	45	18.09.22	3	副作用	特定使用成績調査
	91	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	79	19.04.10	1	副作用	特定使用成績調査
	60	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	42	19.01.11	3	副作用	特定使用成績調査
	70	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	69	18.12.25	2	副作用	特定使用成績調査
	32	肝胆道系障害	* 肝炎	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	50	肝胆道系障害	* 肝障害	男	63	18.10.31	2	副作用	特定使用成績調査
	76	皮膚および皮下組織障害	* 皮膚炎	男	13	18.12.08	1	副作用	特定使用成績調査
	92	皮膚および皮下組織障害	* 薬疹	男	68	19.01.16	2	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 13 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（6 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	32	皮膚および皮下組織障害	* 発疹	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	93	皮膚および皮下組織障害	* スティーブンス・ジョンソン症候群	女	76	19.08.06	4	副作用	自発報告
	76	全身障害および投与局所様態	* 顔面浮腫	男	13	18.11.10	1	副作用	特定使用成績調査
	55	全身障害および投与局所様態	* 多臓器不全	男	65	19.02.23	5	副作用	特定使用成績調査
	94	全身障害および投与局所様態	* 発熱	男	49	18.11.07	1	副作用	特定使用成績調査
	73	全身障害および投与局所様態	* 発熱	男	9	19.05.12	2	副作用	特定使用成績調査
	95	全身障害および投与局所様態	* 発熱	女	81	19.08.03	1	副作用	自発報告
	96	全身障害および投与局所様態	* 炎症	男	25	不明	6	副作用	特定使用成績調査
	55	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	65	19.03.07	5	副作用	特定使用成績調査
	97	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	60	19.03.10	5	副作用	特定使用成績調査
	98	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	69	19.03.16	5	副作用	特定使用成績調査
	96	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	25	18.12.11	5	副作用	特定使用成績調査
	42	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	71	19.05.25	5	副作用	特定使用成績調査
	99	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	56	19.06.09	5	副作用	特定使用成績調査
	100	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	80	19.04.02	5	副作用	特定使用成績調査
	32	臨床検査	* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	101	臨床検査	* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	男	18	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査
	32	臨床検査	* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	101	臨床検査	* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	男	18	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査
	102	臨床検査	* 血中アルブミン減少	男	80	19.01.12	3	副作用	特定使用成績調査
	50	臨床検査	* 血中アルブミン減少	男	63	18.11.27	2	副作用	特定使用成績調査
	65	臨床検査	* 血中クロール減少	男	48	19.03.03	5	副作用	特定使用成績調査
	37	臨床検査	* 血中フィブリノゲン増加	男	53	18.11.22	2	副作用	特定使用成績調査
	65	臨床検査	* 血中ブドウ糖増加	男	48	19.03.03	5	副作用	特定使用成績調査
	49	臨床検査	血圧低下	男	60	18.09.22	1	副作用	特定使用成績調査
	65	臨床検査	* 血中ナトリウム減少	男	48	19.03.03	5	副作用	特定使用成績調査
	77	臨床検査	* 血中ナトリウム増加	女	75	19.02.10	6	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	* 血中尿素増加	男	6	18.10.23	3	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 14 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（7 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	85	臨床検査	* C－反応性蛋白増加	女	72	18.11.15	1	副作用	特定使用成績調査
	80	臨床検査	* C－反応性蛋白増加	男	45	18.10.02	1	副作用	特定使用成績調査
	48	臨床検査	C－反応性蛋白増加	男	77	19.01.15	3	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	C－反応性蛋白増加	男	6	18.10.16	3	副作用	特定使用成績調査
	56	臨床検査	* C－反応性蛋白増加	女	67	18.12.31	6	副作用	特定使用成績調査
	43	臨床検査	C－反応性蛋白増加	男	66	19.01.29	1	副作用	特定使用成績調査
	37	臨床検査	* フィブリン分解産物増加	男	53	18.11.22	2	副作用	特定使用成績調査
	32	臨床検査	* γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	103	臨床検査	リンパ球数減少	女	74	19.01.24	6	副作用	特定使用成績調査
	34	臨床検査	リンパ球数減少	女	79	19.02.02	2	副作用	特定使用成績調査
	47	臨床検査	リンパ球数減少	女	80	19.02.09	3	副作用	特定使用成績調査
	71	臨床検査	リンパ球数減少	男	8	19.02.20	2	副作用	特定使用成績調査
	59	臨床検査	リンパ球数減少	男	80	18.10.20	3	副作用	特定使用成績調査
	80	臨床検査	リンパ球数減少	男	45	18.10.02	3	副作用	特定使用成績調査
	104	臨床検査	リンパ球数減少	女	19	18.10.24	3	副作用	特定使用成績調査
	105	臨床検査	リンパ球数減少	女	57	18.12.05	1	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	リンパ球数減少	男	6	18.10.16	3	副作用	特定使用成績調査
	106	臨床検査	リンパ球数減少	男	33	18.12.07	1	副作用	特定使用成績調査
	56	臨床検査	リンパ球数減少	女	67	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査
	79	臨床検査	リンパ球数減少	女	76	19.02.14	1	副作用	特定使用成績調査
	107	臨床検査	リンパ球数減少	女	65	19.05.02	1	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	好中球数減少	男	6	18.10.19	3	副作用	特定使用成績調査
	91	臨床検査	好中球数減少	女	79	19.04.03	2	副作用	特定使用成績調査
	108	臨床検査	好中球数減少	男	不明	19.05.22	1	副作用	自発報告
	109	臨床検査	好中球数減少	女	75	18.11.10	2	副作用	特定使用成績調査
	110	臨床検査	好中球数減少	男	52	19.04.02	3	副作用	特定使用成績調査
	111	臨床検査	好中球数減少	男	42	19.07.17	2	副作用	特定使用成績調査
	64	臨床検査	好中球数減少	男	63	19.01.26	2	副作用	特定使用成績調査
	64	臨床検査	好中球数減少	男	63	18.11.10	2	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 15 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（8 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	64	臨床検査	好中球数減少	男	63	19.02.20	2	副作用	特定使用成績調査
	64	臨床検査	好中球数減少	男	63	19.04.13	3	副作用	特定使用成績調査
	112	臨床検査	血小板数減少	男	7	19.02.21	1	副作用	特定使用成績調査
	113	臨床検査	血小板数減少	女	41	18.09.27	1	副作用	特定使用成績調査
	114	臨床検査	血小板数減少	男	9	18.09.19	3	副作用	特定使用成績調査
	115	臨床検査	血小板数減少	女	58	19.01.30	1	副作用	特定使用成績調査
	77	臨床検査	血小板数減少	女	75	19.02.06	6	副作用	特定使用成績調査
	116	臨床検査	血小板数減少	女	13	19.03.03	1	副作用	特定使用成績調査
	117	臨床検査	血小板数減少	男	74	19.02.19	1	副作用	特定使用成績調査
	118	臨床検査	血小板数減少	女	15	18.10.02	3	副作用	特定使用成績調査
	48	臨床検査	血小板数減少	男	77	19.01.04	3	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	血小板数減少	男	6	18.10.19	3	副作用	特定使用成績調査
	119	臨床検査	* 血小板数減少	男	30	18.12.01	3	副作用	特定使用成績調査
	65	臨床検査	* 血小板数減少	男	48	19.03.03	5	副作用	特定使用成績調査
	120	臨床検査	血小板数減少	女	57	18.11.29	1	副作用	特定使用成績調査
	39	臨床検査	血小板数減少	女	73	19.01.30	1	副作用	特定使用成績調査
	121	臨床検査	血小板数減少	女	52	19.02.06	2	副作用	特定使用成績調査
	121	臨床検査	血小板数減少	女	52	19.04.03	3	副作用	特定使用成績調査
	111	臨床検査	血小板数減少	男	42	19.07.17	2	副作用	特定使用成績調査
	64	臨床検査	血小板数減少	男	63	18.10.27	3	副作用	特定使用成績調査
	122	臨床検査	血小板数減少	男	22	19.02.23	3	副作用	特定使用成績調査
	50	臨床検査	血小板数減少	男	63	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査
	123	臨床検査	血小板数減少	男	76	18.12.02	1	副作用	特定使用成績調査
	123	臨床検査	血小板数減少	男	76	19.01.12	2	副作用	特定使用成績調査
	124	臨床検査	血小板数減少	男	20	18.12.11	3	副作用	特定使用成績調査
	102	臨床検査	* 総蛋白減少	男	80	19.01.12	3	副作用	特定使用成績調査
	48	臨床検査	赤血球数減少	男	77	19.01.09	3	副作用	特定使用成績調査
	125	臨床検査	白血球数減少	女	33	18.06.15	1	副作用	自発報告

表 2.7.4.6- 16 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（9 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	47	臨床検査	白血球数減少	女	80	19.02.19	3	副作用	特定使用成績調査
	114	臨床検査	白血球数減少	男	9	18.09.25	1	副作用	特定使用成績調査
	114	臨床検査	白血球数減少	男	9	18.11.14	1	副作用	特定使用成績調査
	114	臨床検査	白血球数減少	男	9	19.01.22	2	副作用	特定使用成績調査
	71	臨床検査	白血球数減少	男	8	19.01.22	3	副作用	特定使用成績調査
	115	臨床検査	白血球数減少	女	58	19.02.05	1	副作用	特定使用成績調査
	48	臨床検査	白血球数減少	男	77	18.12.18	1	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	白血球数減少	男	6	18.10.16	3	副作用	特定使用成績調査
	91	臨床検査	白血球数減少	女	79	19.04.03	2	副作用	特定使用成績調査
	101	臨床検査	白血球数減少	男	18	18.12.05	3	副作用	特定使用成績調査
	65	臨床検査	* 白血球数減少	男	48	19.03.03	5	副作用	特定使用成績調査
	110	臨床検査	白血球数減少	男	52	18.10.12	3	副作用	特定使用成績調査
	111	臨床検査	白血球数減少	男	42	19.04.14	2	副作用	特定使用成績調査
	126	臨床検査	白血球数減少	女	73	19.04.24	3	副作用	自発報告
	64	臨床検査	白血球数減少	男	63	18.10.27	1	副作用	特定使用成績調査
	64	臨床検査	白血球数減少	男	63	19.02.16	3	副作用	特定使用成績調査
	122	臨床検査	白血球数減少	男	22	19.02.23	3	副作用	特定使用成績調査
	80	臨床検査	* 白血球数増加	男	45	18.10.02	1	副作用	特定使用成績調査
	75	臨床検査	* 好酸球百分率増加	男	73	19.02.05	1	副作用	特定使用成績調査
	120	傷害、中毒および処置合併症	* 硬膜下血腫	女	57	18.12.20	2	副作用	特定使用成績調査
第四回	127	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	男	67	19.07.31	4	副作用	自発報告
	128	感染症および寄生虫症	* 播種性結核	女	69	19.06.22	5	副作用	特定使用成績調査
	129	感染症および寄生虫症	* B型肝炎	女	33	19.08.08	1	副作用	自発報告
	130	感染症および寄生虫症	ヘルペスウイルス感染	男	55	19.04.01	1	副作用	特定使用成績調査
	130	感染症および寄生虫症	膿痂疹	男	55	19.04.01	1	副作用	特定使用成績調査
	131	感染症および寄生虫症	* 感染	女	70	19.03.13	5	副作用	特定使用成績調査
	132	感染症および寄生虫症	感染	男	84	不明	6	副作用	厚生労働省
	133	感染症および寄生虫症	無菌性髄膜炎	女	36	18.11.21	1	副作用	特定使用成績調査
	134	感染症および寄生虫症	肺炎	女	71	19.02.03	1	副作用	特定使用成績調査
	135	感染症および寄生虫症	肺炎	男	73	19.05.28	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 17 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (10 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	136	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	80	18.12.08	5	副作用	特定使用成績調査
	137	感染症および寄生虫症	肺炎	男	80	18.11.20	3	副作用	特定使用成績調査
	138	感染症および寄生虫症	肺炎	女	59	19.03.25	2	副作用	特定使用成績調査
	139	感染症および寄生虫症	肺炎	男	76	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	131	感染症および寄生虫症	* 肺炎	女	70	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	140	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	76	19.02.26	5	副作用	特定使用成績調査
	141	感染症および寄生虫症	肺炎	男	64	19.05.03	3	副作用	特定使用成績調査
	142	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	63	18.10.10	5	副作用	特定使用成績調査
	143	感染症および寄生虫症	* 肺炎	女	65	19.04.29	5	副作用	特定使用成績調査
	144	感染症および寄生虫症	* サイトメガロウイルス性肺炎	男	67	18.12.12	5	副作用	特定使用成績調査
	145	感染症および寄生虫症	* サイトメガロウイルス性肺炎	男	64	18.12.18	5	副作用	特定使用成績調査
	146	感染症および寄生虫症	ブドウ球菌性肺炎	男	71	18.12.04	3	副作用	特定使用成績調査
	147	感染症および寄生虫症	腎盂腎炎	女	71	19.10.04	1	副作用	自発報告
	148	感染症および寄生虫症	* 敗血症	女	28	19.03.15	5	副作用	特定使用成績調査
	127	感染症および寄生虫症	敗血症	男	67	19.07.31	1	副作用	自発報告
	149	感染症および寄生虫症	* 敗血症	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	143	感染症および寄生虫症	敗血症	女	65	19.02.13	1	副作用	特定使用成績調査
	131	感染症および寄生虫症	* 敗血症性ショック	女	70	19.03.13	5	副作用	特定使用成績調査
	147	感染症および寄生虫症	尿路感染	女	71	19.10.04	1	副作用	自発報告
	130	感染症および寄生虫症	ブドウ球菌性敗血症	男	55	19.04.07	1	副作用	特定使用成績調査
	150	感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	女	55	20.01.	1	副作用	特定使用成績調査
	145	感染症および寄生虫症	* 細菌性気管支炎	男	64	19.01.05	5	副作用	特定使用成績調査
	151	感染症および寄生虫症	硬膜外膿瘍	女	43	19.02.18	4	副作用	特定使用成績調査
	137	感染症および寄生虫症	* ダニ皮膚炎	男	80	19.01.05	2	副作用	特定使用成績調査
	152	感染症および寄生虫症	* ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	女	70	19.11.	5	副作用	自発報告
	153	感染症および寄生虫症	* ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	女	68	18.11.30	5	副作用	文献・学会情報
	154	感染症および寄生虫症	ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	男	47	18.12.04	4	副作用	特定使用成績調査
	155	感染症および寄生虫症	ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	女	61	19.04.25	1	副作用	特定使用成績調査
	156	感染症および寄生虫症	ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	女	59	20.04.23	2	副作用	自発報告

表 2.7.4.6- 18 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（11 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	157	感染症および寄生虫症	ニューモシスティスジ ロヴェシ肺炎	女	72	19.01.09	1	副作用	特定使用成績 調査
	143	感染症および寄生虫症	ニューモシスティスジ ロヴェシ肺炎	女	65	19.02.13	1	副作用	特定使用成績 調査
	145	感染症および寄生虫症	* ニューモシスティスジ ロヴェシ肺炎	男	64	18.12.18	5	副作用	特定使用成績 調査
	158	感染症および寄生虫症	細菌性腸炎	男	71	18.10.11	1	副作用	特定使用成績 調査
	159	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* びまん性大細胞型B 細胞性リンパ腫	男	60	不明	5	副作用	文献・学会情 報
	160	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 胃癌	男	33	19.03.	5	副作用	特定使用成績 調査
	161	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 頭蓋内腫瘍出血	男	28	18.11.24	5	副作用	特定使用成績 調査
	162	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 頭蓋内腫瘍出血	男	74	20.05.06	5	副作用	自発報告
	141	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 頭蓋内腫瘍出血	男	64	19.05.03	5	副作用	特定使用成績 調査
	163	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	男	75	18.11.23	4	副作用	特定使用成績 調査
	164	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 前駆Bリンパ芽球性リ ンパ腫	男	47	20.05.09	3	副作用	特定使用成績 調査
	165	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞およ びポリープを含む)	* 脳新生物	女	74	19.07.19	3	副作用	特定使用成績 調査
	166	血液およびリンパ系障害	貧血	女	64	18.12.29	1	副作用	特定使用成績 調査
	131	血液およびリンパ系障害	* 貧血	女	70	19.03.14	5	副作用	特定使用成績 調査
	132	血液およびリンパ系障害	貧血	男	84	不明	6	副作用	厚生労働省
	162	血液およびリンパ系障害	貧血	男	74	20.04.11	3	副作用	自発報告
	143	血液およびリンパ系障害	貧血	女	65	19.02.14	1	副作用	特定使用成績 調査
	143	血液およびリンパ系障害	貧血	女	65	19.04.20	2	副作用	特定使用成績 調査
	127	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	男	67	不明	1	副作用	自発報告
	137	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	男	80	19.01.02	2	副作用	特定使用成績 調査
	146	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	男	71	19.01.12	3	副作用	特定使用成績 調査
	138	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	女	59	19.03.30	2	副作用	特定使用成績 調査
	131	血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	女	70	19.03.13	5	副作用	特定使用成績 調査
	132	血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	男	84	不明	6	副作用	厚生労働省

表 2.7.4.6- 19 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（12 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	167	血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	女	65	19.01.29	5	副作用	特定使用成績調査
	168	血液およびリンパ系障害	* 溶血性貧血	女	58	19.07.19	1	副作用	自発報告
	166	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	女	64	19.01.03	1	副作用	特定使用成績調査
	162	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	男	74	20.03.24	1	副作用	自発報告
	128	血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	女	69	19.01.04	1	副作用	特定使用成績調査
	169	血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	女	31	20.03.18	1	副作用	自発報告
	130	血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	男	55	19.04.07	1	副作用	特定使用成績調査
	170	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	男	57	19.02.15	1	副作用	特定使用成績調査
	153	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	68	18.11.13	2	副作用	文献・学会情報
	171	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	男	9	18.10.16	3	副作用	特定使用成績調査
	172	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	50	19.12.	1	副作用	自発報告
	138	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	59	19.04.01	2	副作用	特定使用成績調査
	149	血液およびリンパ系障害	* 汎血球減少症	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	173	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	男	69	18.10.23	6	副作用	特定使用成績調査
	174	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	女	56	19.02.26	3	副作用	特定使用成績調査
	166	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	女	64	18.12.29	1	副作用	特定使用成績調査
	162	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	男	74	20.04.05	3	副作用	自発報告
	175	血液およびリンパ系障害	骨髓機能不全	女	72	19.11.21	1	副作用	自発報告
	176	免疫系障害	* 薬物過敏症	女	65	19.05.11	2	副作用	特定使用成績調査
	177	免疫系障害	* 薬物過敏症	男	34	19.06.04	1	副作用	特定使用成績調査
	178	代謝および栄養障害	* 食欲不振	女	63	18.11.15	1	副作用	特定使用成績調査
	149	代謝および栄養障害	* 食欲不振	女	62	18.10.05	3	副作用	特定使用成績調査
	179	代謝および栄養障害	* 脱水	女	38	19.02.11	2	副作用	特定使用成績調査
	138	代謝および栄養障害	* 電解質失調	女	59	19.03.26	1	副作用	特定使用成績調査
	130	代謝および栄養障害	* 高血糖	男	55	19.04.13	1	副作用	特定使用成績調査
	143	代謝および栄養障害	* 高カリウム血症	女	65	19.01.04	1	副作用	特定使用成績調査
	136	代謝および栄養障害	* 低アルブミン血症	男	80	18.11.20	3	副作用	特定使用成績調査
	146	代謝および栄養障害	* 低ナトリウム血症	男	71	18.12.22	1	副作用	特定使用成績調査
	180	代謝および栄養障害	* 低ナトリウム血症	女	57	19.06.11	2	副作用	特定使用成績調査
	132	代謝および栄養障害	* 低蛋白血症	男	84	不明	6	副作用	厚生労働省

表 2.7.4.6- 20 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（13 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	181	代謝および栄養障害	* 食欲減退	男	37	19.07.12	1	副作用	特定使用成績調査
	182	精神障害	* 自殺企図	男	79	19.05.09	2	副作用	特定使用成績調査
	163	神経系障害	意識変容状態	男	75	18.11.23	3	副作用	特定使用成績調査
	183	神経系障害	脳出血	女	54	18.11.19	3	副作用	特定使用成績調査
	184	神経系障害	* 脳梗塞	男	43	18.12.31	4	副作用	特定使用成績調査
	185	神経系障害	痙攣	女	79	19.01.20	2	副作用	特定使用成績調査
	186	神経系障害	痙攣	女	59	19.01.12	1	副作用	特定使用成績調査
	187	神経系障害	痙攣	女	35	18.10.20	3	副作用	特定使用成績調査
	188	神経系障害	痙攣	女	56	19.07.05	3	副作用	特定使用成績調査
	179	神経系障害	痙攣	女	38	19.01.27	1	副作用	特定使用成績調査
	136	神経系障害	* 意識レベルの低下	男	80	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	149	神経系障害	* 意識レベルの低下	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	179	神経系障害	* 頭痛	女	38	18.11.26	1	副作用	特定使用成績調査
	148	神経系障害	* 脳浮腫	女	28	18.12.01	3	副作用	特定使用成績調査
	189	神経系障害	* 脳浮腫	男	56	18.12.26	5	副作用	特定使用成績調査
	190	神経系障害	* 脳浮腫	男	52	19.04.24	3	副作用	特定使用成績調査
	158	神経系障害	* 神経学的症状	男	71	18.10.22	5	副作用	特定使用成績調査
	191	耳および迷路障害	* 聴覚障害	男	48	19.04.	3	副作用	自発報告
	127	心臓障害	* 不整脈	男	67	19.07.31	1	副作用	自発報告
	143	心臓障害	* 心不全	女	65	19.04.30	5	副作用	特定使用成績調査
	127	心臓障害	* 動悸	男	67	19.07.	1	副作用	自発報告
	127	心臓障害	* 心室細動	男	67	19.08.01	1	副作用	自発報告
	144	血管障害	* 低血圧	男	67	18.12.15	5	副作用	特定使用成績調査
	142	血管障害	* ショック	男	63	18.10.13	5	副作用	特定使用成績調査
	163	血管障害	* ショック	男	75	18.12.19	5	副作用	特定使用成績調査
	192	血管障害	* 静脈血栓症	男	58	19.07.25	2	副作用	特定使用成績調査
	193	血管障害	* 深部静脈血栓症	男	70	20.01.09	1	副作用	自発報告
	167	血管障害	* 深部静脈血栓症	女	65	19.01.29	5	副作用	特定使用成績調査
	131	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 急性呼吸窮迫症候群	女	70	19.03.13	5	副作用	特定使用成績調査
	194	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 咳嗽	男	59	20.04.	2	副作用	自発報告
	194	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 間質性肺疾患	男	59	20.05.22	2	副作用	自発報告

表 2.7.4.6- 21 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（14 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	142	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺障害	男	63	18.10.10	5	副作用	特定使用成績調査
	148	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嚥下性肺炎	女	28	19.03.15	5	副作用	特定使用成績調査
	195	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嚥下性肺炎	女	36	19.01.15	5	副作用	特定使用成績調査
	196	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嚥下性肺炎	女	78	19.09.10	2	副作用	特定使用成績調査
	163	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嚥下性肺炎	男	75	18.12.17	5	副作用	特定使用成績調査
	193	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺塞栓症	男	70	20.01.09	1	副作用	自発報告
	167	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺塞栓症	女	65	19.01.29	5	副作用	特定使用成績調査
	176	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 喘鳴	女	65	19.05.11	2	副作用	特定使用成績調査
	132	胃腸障害	* 腹水	男	84	不明	6	副作用	厚生労働省
	132	胃腸障害	* 胃腸障害	男	84	不明	5	副作用	厚生労働省
	143	胃腸障害	* 胃腸出血	女	65	19.04.22	5	副作用	特定使用成績調査
	173	胃腸障害	* メレナ	男	69	18.10.23	6	副作用	特定使用成績調査
	178	胃腸障害	* 悪心	女	63	18.11.15	1	副作用	特定使用成績調査
	197	胃腸障害	* 悪心	男	38	18.10.18	1	副作用	特定使用成績調査
	198	胃腸障害	* 悪心	女	51	18.12.02	1	副作用	特定使用成績調査
	199	胃腸障害	* 悪心	女	59	19.01.05	1	副作用	特定使用成績調査
	179	胃腸障害	* 悪心	女	38	18.11.26	2	副作用	特定使用成績調査
	200	胃腸障害	* 悪心	女	57	19.03.27	1	副作用	特定使用成績調査
	201	胃腸障害	* 急性膵炎	女	7	19.05.02	3	副作用	特定使用成績調査
	198	胃腸障害	* 嘔吐	女	51	18.12.02	1	副作用	特定使用成績調査
	181	胃腸障害	* 嘔吐	男	37	19.07.12	1	副作用	特定使用成績調査
	202	胃腸障害	* 嘔吐	男	70	18.09.27	3	副作用	特定使用成績調査
	179	胃腸障害	* 嘔吐	女	38	18.11.26	2	副作用	特定使用成績調査
	149	胃腸障害	* 嘔吐	女	62	18.10.05	3	副作用	特定使用成績調査
	203	胃腸障害	* 嚥下不能	男	82	18.10.30	2	副作用	特定使用成績調査
	204	胃腸障害	* 胃腸粘膜障害	女	36	20.02.27	3	副作用	自発報告
	205	肝胆道系障害	* 肝硬変	女	82	18.11.16	5	副作用	特定使用成績調査
	147	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	71	19.10.04	1	副作用	自発報告
	197	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	38	18.11.14	3	副作用	特定使用成績調査
	137	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	80	18.10.20	1	副作用	特定使用成績調査
	206	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	68	19.02.19	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 22 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（15 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	207	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	22	19.05.02	3	副作用	特定使用成績調査
	160	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	33	19.05.	1	副作用	特定使用成績調査
	208	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	不明	20.04.02	3	副作用	自発報告
	131	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	70	19.03.27	5	副作用	特定使用成績調査
	209	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	53	18.10.18	1	副作用	特定使用成績調査
	141	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	64	19.03.02	3	副作用	特定使用成績調査
	130	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	55	19.04.11	1	副作用	特定使用成績調査
	210	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	77	19.11.01	1	副作用	自発報告
	211	肝胆道系障害	* 肝障害	女	42	不明	3	副作用	特定使用成績調査
	212	皮膚および皮下組織障害	* 薬疹	男	78	19.08.20	2	副作用	自発報告
	213	皮膚および皮下組織障害	* 薬疹	男	69	20.02.27	2	副作用	自発報告
	175	皮膚および皮下組織障害	* 薬疹	女	72	19.11.21	1	副作用	自発報告
	214	皮膚および皮下組織障害	* 紅斑	男	58	18.11.29	1	副作用	特定使用成績調査
	214	皮膚および皮下組織障害	* 発疹	男	58	18.11.29	1	副作用	特定使用成績調査
	206	皮膚および皮下組織障害	* 発疹	男	68	19.02.19	1	副作用	特定使用成績調査
	210	皮膚および皮下組織障害	* 発疹	女	77	19.11.07	1	副作用	自発報告
	215	皮膚および皮下組織障害	* 紅斑性皮疹	男	64	20.01.23	1	副作用	自発報告
	216	皮膚および皮下組織障害	* スティーブンス・ジョンソン症候群	女	56	18.11.08	2	副作用	特定使用成績調査
	217	皮膚および皮下組織障害	* 中毒性皮疹	男	65	19.12.07	1	副作用	自発報告
	127	腎および尿路障害	腎不全	男	67	19.08.01	2	副作用	自発報告
	138	腎および尿路障害	急性腎不全	女	59	19.03.29	1	副作用	特定使用成績調査
	218	全身障害および投与局所様態	* 死亡	女	71	19.11.02	5	副作用	特定使用成績調査
	219	全身障害および投与局所様態	* 死亡	男	63	19.03.16	5	副作用	特定使用成績調査
	149	全身障害および投与局所様態	* 倦怠感	女	62	18.12.16	3	副作用	特定使用成績調査
	206	全身障害および投与局所様態	* 発熱	男	68	19.03.25	1	副作用	特定使用成績調査
	138	全身障害および投与局所様態	* 発熱	女	59	19.03.22	2	副作用	特定使用成績調査
	179	全身障害および投与局所様態	* 発熱	女	38	19.02.10	1	副作用	特定使用成績調査
	131	全身障害および投与局所様態	* 発熱	女	70	19.03.12	2	副作用	特定使用成績調査
	220	全身障害および投与局所様態	* 突然死	男	54	19.04.10	5	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 23 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（16 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	221	全身障害および投与局所様態	* 全身健康状態低下	男	70	19.03.10	6	副作用	特定使用成績調査
	199	全身障害および投与局所様態	* 全身健康状態低下	女	59	19.01.05	1	副作用	特定使用成績調査
	148	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	28	18.12.14	3	副作用	特定使用成績調査
	222	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	75	19.07.09	5	副作用	特定使用成績調査
	223	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	61	19.10.13	5	副作用	特定使用成績調査
	224	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	74	19.04.28	5	副作用	特定使用成績調査
	154	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	47	19.03.29	5	副作用	特定使用成績調査
	225	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	50	20.01.05	5	副作用	特定使用成績調査
	226	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	78	19.11.19	5	副作用	特定使用成績調査
	202	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	70	18.11.04	5	副作用	特定使用成績調査
	227	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	41	19.06.05	3	副作用	特定使用成績調査
	228	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	66	19.09.08	5	副作用	特定使用成績調査
	141	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	64	19.05.12	5	副作用	特定使用成績調査
	168	臨床検査	* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	女	58	19.07.16	1	副作用	自発報告
	202	臨床検査	* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	男	70	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	168	臨床検査	* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	女	58	19.07.16	1	副作用	自発報告
	130	臨床検査	* 好塩基球数増加	男	55	19.03.28	1	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 血中アルブミン減少	女	62	18.12.11	3	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	* 血中アルブミン減少	女	65	18.12.31	2	副作用	特定使用成績調査
	229	臨床検査	* 血中クロール減少	女	74	19.04.30	3	副作用	特定使用成績調査
	202	臨床検査	* 血中クロール減少	男	70	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	163	臨床検査	* 血中クロール減少	男	75	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 血中クレアチニン増加	女	62	18.12.16	3	副作用	特定使用成績調査
	202	臨床検査	* 血中ブドウ糖増加	男	70	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	202	臨床検査	* 血中カリウム減少	男	70	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 血中カリウム減少	女	62	18.12.11	3	副作用	特定使用成績調査
	229	臨床検査	* 血中ナトリウム減少	女	74	19.04.30	3	副作用	特定使用成績調査
	163	臨床検査	* 血中ナトリウム減少	男	75	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 24 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（17 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	158	臨床検査	C－反応性蛋白増加	男	71	18.10.13	1	副作用	特定使用成績調査
	154	臨床検査	C－反応性蛋白増加	男	47	18.12.04	3	副作用	特定使用成績調査
	146	臨床検査	C－反応性蛋白増加	男	71	18.11.30	3	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* C－反応性蛋白増加	女	62	18.10.18	5	副作用	特定使用成績調査
	144	臨床検査	C－反応性蛋白増加	男	67	18.12.15	3	副作用	特定使用成績調査
	163	臨床検査	C－反応性蛋白増加	男	75	18.11.28	3	副作用	特定使用成績調査
	210	臨床検査	全血球数減少	女	77	19.10.18	1	副作用	自発報告
	149	臨床検査	* ヘマトクリット減少	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* ヘモグロビン減少	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	148	臨床検査	リンパ球数減少	女	28	18.11.15	3	副作用	特定使用成績調査
	198	臨床検査	リンパ球数減少	女	51	18.10.30	1	副作用	特定使用成績調査
	230	臨床検査	リンパ球数減少	男	77	19.02.07	2	副作用	特定使用成績調査
	230	臨床検査	リンパ球数減少	男	77	19.06.27	3	副作用	特定使用成績調査
	146	臨床検査	リンパ球数減少	男	71	18.12.04	3	副作用	特定使用成績調査
	231	臨床検査	リンパ球数減少	男	26	不明	6	副作用	特定使用成績調査
	232	臨床検査	リンパ球数減少	女	58	19.01.05	1	副作用	特定使用成績調査
	140	臨床検査	リンパ球数減少	男	76	18.11.27	3	副作用	特定使用成績調査
	233	臨床検査	リンパ球数減少	男	39	18.12.11	1	副作用	特定使用成績調査
	234	臨床検査	リンパ球数減少	女	18	19.01.11	2	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	リンパ球数減少	女	65	19.01.25	1	副作用	特定使用成績調査
	235	臨床検査	リンパ球数減少	女	47	19.08.02	2	副作用	特定使用成績調査
	236	臨床検査	リンパ球数減少	女	12	19.08.01	2	副作用	特定使用成績調査
	216	臨床検査	リンパ球数減少	女	56	18.11.13	2	副作用	特定使用成績調査
	145	臨床検査	リンパ球数減少	男	64	18.11.07	3	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	好中球数減少	女	48	18.11.02	2	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	好中球数減少	女	48	19.03.27	3	副作用	特定使用成績調査
	238	臨床検査	好中球数減少	男	64	18.10.17	2	副作用	特定使用成績調査
	239	臨床検査	好中球数減少	男	52	19.03.12	3	副作用	特定使用成績調査
	240	臨床検査	好中球数減少	男	71	19.06.05	3	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 25 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（18 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	241	臨床検査	好中球数減少	男	68	19.04.17	1	副作用	特定使用成績調査
	242	臨床検査	好中球数減少	女	41	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	160	臨床検査	好中球数減少	男	33	19.01.	1	副作用	特定使用成績調査
	179	臨床検査	好中球数減少	女	38	18.11.09	1	副作用	特定使用成績調査
	192	臨床検査	好中球数減少	男	58	19.01.23	1	副作用	特定使用成績調査
	243	臨床検査	好中球数減少	女	52	18.12.05	2	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	好中球数減少	女	65	19.01.25	1	副作用	特定使用成績調査
	235	臨床検査	好中球数減少	女	47	19.09.06	3	副作用	特定使用成績調査
	244	臨床検査	好中球数減少	男	77	20.05.16	3	副作用	自発報告
	236	臨床検査	好中球数減少	女	12	19.08.01	2	副作用	特定使用成績調査
	200	臨床検査	好中球数減少	女	57	19.03.22	1	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	血小板数減少	女	48	18.10.11	2	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	血小板数減少	女	48	19.04.03	3	副作用	特定使用成績調査
	238	臨床検査	血小板数減少	男	64	18.10.24	3	副作用	特定使用成績調査
	137	臨床検査	血小板数減少	男	80	19.01.01	1	副作用	特定使用成績調査
	240	臨床検査	血小板数減少	男	71	19.04.10	3	副作用	特定使用成績調査
	245	臨床検査	血小板数減少	男	72	19.01.19	1	副作用	特定使用成績調査
	246	臨床検査	血小板数減少	男	55	18.10.11	1	副作用	特定使用成績調査
	242	臨床検査	血小板数減少	女	41	18.10.03	2	副作用	特定使用成績調査
	242	臨床検査	血小板数減少	女	41	19.04.17	3	副作用	特定使用成績調査
	207	臨床検査	血小板数減少	男	22	18.11.10	1	副作用	特定使用成績調査
	160	臨床検査	血小板数減少	男	33	19.03.	6	副作用	特定使用成績調査
	247	臨床検査	血小板数減少	女	56	18.12.26	3	副作用	特定使用成績調査
	208	臨床検査	血小板数減少	男	不明	20.03.31	3	副作用	自発報告
	248	臨床検査	血小板数減少	女	58	19.03.08	1	副作用	特定使用成績調査
	248	臨床検査	血小板数減少	女	58	18	1	副作用	特定使用成績調査
	248	臨床検査	血小板数減少	女	58	19.01.18	1	副作用	特定使用成績調査
	249	臨床検査	血小板数減少	女	58	19.01.05	1	副作用	特定使用成績調査
	179	臨床検査	血小板数減少	女	38	18.10.26	3	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 26 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（19 of 20）

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	192	臨床検査	血小板数減少	男	58	19.01.23	1	副作用	特定使用成績調査
	131	臨床検査	* 血小板数減少	女	70	19.03.13	5	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 血小板数減少	女	62	18.12.11	5	副作用	特定使用成績調査
	243	臨床検査	血小板数減少	女	52	18.12.05	3	副作用	特定使用成績調査
	250	臨床検査	血小板数減少	女	64	19.03.12	3	副作用	特定使用成績調査
	251	臨床検査	血小板数減少	男	73	18.10.24	2	副作用	特定使用成績調査
	251	臨床検査	血小板数減少	男	73	19.04.09	2	副作用	特定使用成績調査
	142	臨床検査	血小板数減少	男	63	18.10.02	3	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	血小板数減少	女	65	19.01.25	3	副作用	特定使用成績調査
	235	臨床検査	血小板数減少	女	47	19.11.15	2	副作用	特定使用成績調査
	236	臨床検査	血小板数減少	女	12	19.09.04	2	副作用	特定使用成績調査
	216	臨床検査	血小板数減少	女	56	18.11.16	1	副作用	特定使用成績調査
	130	臨床検査	血小板数減少	男	55	19.04.11	1	副作用	特定使用成績調査
	229	臨床検査	* 総蛋白減少	女	74	19.04.18	3	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 総蛋白減少	女	62	18.11.01	3	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	* 総蛋白減少	女	65	18.12.31	2	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 赤血球数減少	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	白血球数減少	女	48	18.10.27	2	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	白血球数減少	女	48	19.03.27	3	副作用	特定使用成績調査
	252	臨床検査	白血球数減少	男	51	18.10.16	1	副作用	自発報告
	238	臨床検査	白血球数減少	男	64	18.10.10	3	副作用	特定使用成績調査
	147	臨床検査	白血球数減少	女	71	19.09.28	1	副作用	自発報告
	253	臨床検査	白血球数減少	男	67	19.12.10	1	副作用	自発報告
	239	臨床検査	白血球数減少	男	52	19.03.12	3	副作用	特定使用成績調査
	154	臨床検査	白血球数減少	男	47	18.12.04	3	副作用	特定使用成績調査
	240	臨床検査	白血球数減少	男	71	19.04.10	3	副作用	特定使用成績調査
	245	臨床検査	白血球数減少	男	72	19.01.19	1	副作用	特定使用成績調査
	241	臨床検査	白血球数減少	男	68	19.04.17	1	副作用	特定使用成績調査
	242	臨床検査	白血球数減少	女	41	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	179	臨床検査	白血球数減少	女	38	18.11.09	3	副作用	特定使用成績調査

表 2.7.4.6- 27 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (20 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用 発現 年月日	転帰	副作用 ・感染症 の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	192	臨床検査	白血球数減少	男	58	18.10.31	1	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 白血球数減少	女	62	18.11.01	5	副作用	特定使用成績調査
	243	臨床検査	白血球数減少	女	52	18.12.05	3	副作用	特定使用成績調査
	167	臨床検査	* 白血球数減少	女	65	19.01.29	5	副作用	特定使用成績調査
	142	臨床検査	白血球数減少	男	63	18.10.02	3	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	白血球数減少	女	65	19.01.25	1	副作用	特定使用成績調査
	235	臨床検査	白血球数減少	女	47	19.08.15	3	副作用	特定使用成績調査
	244	臨床検査	白血球数減少	男	77	20.05.16	3	副作用	自発報告
	236	臨床検査	白血球数減少	女	12	19.08.01	3	副作用	特定使用成績調査
	216	臨床検査	白血球数減少	女	56	18.11.13	1	副作用	特定使用成績調査
	200	臨床検査	白血球数減少	女	57	19.03.22	1	副作用	特定使用成績調査
	158	臨床検査	白血球数増加	男	71	18.10.13	1	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	血中β-D-グルカン増加	女	65	19.02.13	1	副作用	特定使用成績調査
	158	臨床検査	好中球百分率増加	男	71	18.10.13	1	副作用	特定使用成績調査
	146	臨床検査	* 血中アルカリホスファターゼ増加	男	71	18.12.29	3	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	* 血中アルカリホスファターゼ増加	女	65	18.12.31	1	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 肝酵素上昇	女	62	18.12.16	3	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 肝酵素上昇	女	62	18.12.16	3	副作用	特定使用成績調査

2.7.4.7 参考文献

1. 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.

テモダール点滴静注用 100 mg

第 2 部 CTD の概要

(7) 臨床概要

⑤参考文献

シェリング・プラウ株式会社

目次

2.7.5 参考文献	3
2.7.5.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要〔セクション 2.7.1〕の参考文献.....	3
2.7.5.2 臨床薬理の概要〔セクション 2.7.2〕の参考文献	4
2.7.5.3 臨床的有効性の概要〔セクション 2.7.3〕の参考文献	4
2.7.5.4 臨床的安全性の概要〔セクション 2.7.4〕の参考文献	4
2.7.5.5 個々の試験のまとめ〔セクション 2.7.6〕の参考文献	4

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要〔セクション 2.7.1〕の参考文献

1. TEMODAR[®] (temozolomide) capsules. Full Prescribing Information. Kenilworth (NJ): Schering Corporation; November 2006.
2. Temodal hard capsules (summary of product characteristics). Bruxelles, Belgium: SP Europe; 26 JAN 2004.
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.
4. SN 040. Pain-on-injection study of SCH 52365 IV formulation in rats. October 20
5. SN 041. Subcutaneous irritation study of SCH 52365 IV formulation in rats. October 20
6. SN 043. Muscle irritation study of SCH 52365 IV formulation in rabbits. October 20
7. SN 044. Intravenous tolerance study of SCH 52365 IV formulation in rabbits. October 20
8. SN 512. Intravenous tolerance study of SCH 52365 placebo and dacarbazine in rabbits. January 20
9. SN 384 (P05864): SCH 52365: Pharmacokinetics of SCH 52365 in rats following a single oral gavage or intravenous dose. Kenilworth (NJ, USA): Schering-Plough Research Institute; November 19
10. SN 385 (P05892): SCH 52365: Pharmacokinetics of SCH 52365 in beagle dogs following a single oral gavage or a single intravenous cross over study. Kenilworth (NJ, USA): Schering-Plough Research Institute; October 19
11. Newlands ES, Blackledge GRP, Slack JA, Rustin GJS, Smith DB, Stuart NSA, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). Br J Cancer 1992;65:287-91.
12. SCH 52365: Population PK modeling and simulation of temozolomide for IV administration (Study No. DM27510). Kenilworth (NJ, USA): Schering-Plough Research Institute; 27 NOV 20
13. SN 529. SCH 52365: Validation of a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method for the determination of SCH 52365 concentrations in human plasma. February 20
14. SN 528. SCH 535108: Validation of a high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method for the determination of SCH 535108 concentrations in human plasma. March 20
15. D-26393. SCH 52365: Validation of a high performance liquid chromatographic assay for SCH 52365 (temozolomide) in human plasma. April 19 (Submitted to NDA 21-029 on 12 August 1998).

16. Aoki T, Nishikawa R, Mizutani T, Nojima K, Mishima K, Adachi J, et al. Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-day schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians. *Int J Clin Oncol* 2007;12:341-9.
17. Brada M, Judson I, Beale P, Moore S, Reidenberg P, Statkevich P, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. *Br J Cancer* 1999;81(6):1022-30.

2.7.5.2 臨床薬理の概要〔セクション 2.7.2〕の参考文献

該当なし.

2.7.5.3 臨床的有効性の概要〔セクション 2.7.3〕の参考文献

該当なし.

2.7.5.4 臨床的安全性の概要〔セクション 2.7.4〕の参考文献

1. 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.

2.7.5.5 個々の試験のまとめ〔セクション 2.7.6〕の参考文献

1. 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.

テモダール点滴静注用 100 mg

第 2 部 CTD の概要

(7) 臨床概要

⑥個々の試験のまとめ

シェリング・プラウ株式会社

目次

略語一覧表	3
2.7.6 個々の試験のまとめ	4
2.7.6.1 臨床試験一覧表	4
2.7.6.2 バイオアベイラビリティ比較試験（パイロット試験：P02466）	5
2.7.6.3 生物学的同等性試験（BE 試験：P02467）	16
2.7.6.4 参考文献	37

略語一覧表

略語	名称
ALT	アラニントランスフェラーゼ (alanine transaminase)
ANOVA	分散分析 (analysis of variance)
AUC	濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
AUC _{0-t}	0時間から最終観測時点までのAUC
AUC _{0-∞}	0時間から無限大時間までのAUC
BA	バイオアベイラビリティ (bioavailability)
BE	生物学的同等性 (bioequivalence)
BMI	肥満度指数 (body mass index)
BSA	体表面積 (body surface area)
CI	信頼区間 (confidence interval)
CL	全身クリアランス (total body clearance)
CL/F	見かけの全身クリアランス (apparent total body clearance)
C _{max}	最高濃度 (maximum observed plasma drug concentration)
CTC	共通毒性基準 (Common Toxicity Criteria)
CV	変動係数 (coefficient of variation)
DVT	深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis)
ECG	心電図 (electrocardiogram)
IV	静脈内 (intravenous or intravenously)
K	終末相速度定数 (terminal-phase rate constant)
KPS	カルノフスキー活動度指数 (Karnofsky Performance Status)
MRT	平均滞留時間 (mean residence time)
PO	経口 (oral(ly))
MTIC	5-[(1Z)-3-methyltriazene-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide
PT	優先使用語 (preferred term)
SD	標準偏差 (standard deviation)
tf	最終観測時間 (time of final quantifiable sample)
t _{max}	最高濃度到達時間 (time of maximum concentration)
t _{1/2}	終末相半減期 (terminal-phase half-life)
TMZ	テモゾロミド (Temozolomide)
Vd	分布容積 (volume of distribution)
Vd/F	見かけの分布容積 (apparent volume of distribution)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

申請に使用した臨床試験一覧を表 2.7.6.1- 1に示した。

表 2.7.6.1- 1 臨床試験一覧

試験番号 試験場所 施設数	試験デザイン /管理タイプ	試験の 目的	試験開始/ 終了 組入れ数/ 目標数	試験薬剤の用量, 投与経路及び レジメン ^b	試験期間	診断 組入れ 基準	被験者数: 開始数/ 完了数	性別 年齢中央値 (範囲) 人種	CTD にお ける記載 箇所
P02466 (パイロッ ト試験) 米国, アルゼン チン 2 施設	無作為化, 多施設, 非盲検, 順序固定試験	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	2004 年 12 月 10 日 /2005 年 8 月 30 日 13/12	全被験者: 1,2 及び 5 日目に TMZ 200mg/m ² /日 を PO A 群 (4 日目 IV): 3 日目に TMZ 150mg/m ² /日を PO, 4 日目に TMZ 150mg/m ² /日を 1 時間かけて IV B 群 (3 日目 IV): 3 日目に TMZ 150mg/m ² /日を 1 時間かけて IV, 4 日目に TMZ 150mg/m ² /日を PO	投与: 5 日間 追跡: 投与終了 後 23 日間	原発性中枢 神経系悪性 腫瘍 (原発 性中枢神経 系リンパ腫 を除く)	A 群: 7/7 B 群: 6/6	男 10/女 3 43 歳 (31-65) 白人 10 黒人 3	5.3.1.2.1
P02467 (BE 試験) アルゼン チン, オースト リア 3 施設	無作為化, 多施設, 非盲検, クロスオー バー試験	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	2006 年 9 月 29 日 /2007 年 10 月 18 日 22 ^a /20	全被験者: 1,2 及び 5 日目に TMZ 200mg/m ² /日 を PO A 群 (3 日目 IV): 3 日目に TMZ 150mg/m ² /日を 1.5 時間かけて IV, 4 日目に TMZ 150mg/m ² /日を PO B 群 (4 日目 IV): 3 日目に TMZ 150mg/m ² /日を PO, 4 日目に TMZ 150mg/m ² /日を 1.5 時間かけて IV	投与: 5 日間 追跡: 投与終了 後 23 日間	原発性中枢 神経系悪性 腫瘍 (原発 性中枢神経 系リンパ腫 を除く)	A 群: 11/11 B 群: 11/11	男 12/女 10 44 歳 (32-59) 白人 22 黒人 0	5.3.1.2.2

BA=バイオアベイラビリティ; BE=生物学的同等性; IV=静脈内投与; PO=経口投与; TMZ=テモゾロミド

- a: この他1名が同意書に署名したが、スクリーニングの結果で脱落した被験者であったことから、この被験者には投与のためのランダム化がなされず、いかなる解析にも含まれなかった。
- b: パイロット試験とBE試験における治療群の表示は反対の関係にあることから、BE試験のA群はパイロット試験のB群と同じで3日目にIVを実施し、BE試験のB群はパイロット試験のA群と同じで4日目にIVを実施した。

2.7.6.2 バイオアベイラビリティ比較試験（パイロット試験：P02466）

【試験方法】

試験の概略を表 2.7.6.2- 1に示した。

表 2.7.6.2- 1 試験の概略（1 of 3）

試験課題名： SCH 52365：原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした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（パイロット試験）（試験番号P02466）	
治験責任医師： [REDACTED]	
実施医療機関： [REDACTED]（ [REDACTED] USA）， [REDACTED]（ [REDACTED] ARGENTINA）	
出版物： なし	
試験期間： 2004年12月10日～2005年8月30日	臨床フェーズ： 第I相
目的 主要目的： 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 副次目的： テモゾロミドを静脈内投与した場合の安全性及び局所忍容性の検討	
方法論： 組織学的に原発性中枢神経系悪性腫瘍と確認された成人患者を対象とした、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を比較することを目的とした第I相、無作為、非盲検の予備試験である。試験に適格な被験者に、4週間から成る治療サイクルに5日間（1～5日目）テモゾロミドを投与した。1、2及び5日目には、テモゾロミド（200 mg/m ² /日）を経口投与した。3及び4日目に関しては、テモゾロミド（150 mg/m ² /日）を一方の日に経口投与し、他方の日に静脈内投与した。注射剤はランダムコードに従って、3日目（B群；3日目に静脈内投与群）または4日目（A群；4日目に静脈内投与群）に1時間かけて静脈内投与した。薬物動態の評価は3及び4日目に行い、テモゾロミドとその代謝物であるMTIC（monoethyl triazenoimidazole carboxamide）の血漿中濃度を測定した。安全性評価のため、5日間の投与終了後に23日間追跡した。本試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に従って実施した。	
被験者数： 1つまたは2つの医療機関で18名まで（評価可能な被験者12名を得るため）登録可能とした。被験者13名を2つの医療機関で登録した（医療機関1の7名、医療機関2の6名）。被験者13名全てが薬物動態及び安全性の評価対象となった。被験者内変動を約35%、有意水準0.05と仮定し、本試験の標本数は2つの投与間の35%の差を80%の検出力で検出できるように選択した。	
診断及び組入れ基準： 原発性中枢神経系悪性腫瘍（原発性中枢神経系リンパ腫を除く）の成人患者を対象とした。テモゾロミド投与によりベネフィットを得る可能性があり、他の一定の選択基準を満たし、試験への参加に適格であると神経腫瘍専門医が判断した患者から投与と追跡調査に関し、書面による同意を得た。	
治験薬、用量、投与方法、バッチ番号： テモゾロミド注射剤（150 mg/m ² ）凍結乾燥粉末。バッチ番号 79229-58。	
対照治療、用量、投与方法、バッチ番号： テモゾロミドカプセル剤（150 mg/m ² ）。Schering-Plough Research Institute（SPRI）によって供給された薬物のバッチ番号：5 mgカプセル剤は2-RPF-1、20 mgカプセル剤は80559-079、100 mgカプセル剤は2-LHK-6、250 mgカプセル剤は2-PHT-2。また、実施医療機関で購入した市販品も治験用として使用した。	
投与期間： 5日間のテモゾロミド投与期間及び投与終了後23日間の追跡調査期間。	
評価基準： 薬物動態の評価： 血漿中濃度測定用の採血は、3及び4日目のテモゾロミド投与直前（0時間）、静脈内投与開始後または経口投与後0.25、0.5、1時間（静脈内投与日には注入終了後5分以内）、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6及び8時間を実施した。テモゾロミド及びMTICに関する以下の薬物動態パラメータを算出した。 AUC _{0-∞} ：0時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC） AUC _{0-t} ：0時間から最終観測時点までのAUC CL/FまたはCL：見かけの全身クリアランスまたは全身クリアランス K：終末相速度定数 Vd/FまたはVd：見かけの分布容積または分布容積 C _{max} ：最高濃度 t _{1/2} ：終末相半減期 t _{max} ：最高濃度到達時間 主要評価項目は、テモゾロミド及びMTICの対数変換したC _{max} 及びAUCの分析に基づいたテモゾロミドの注射剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティであった。	

表 2.7.6.2-1 試験の概略 (2 of 3)

試験課題名： SCH 52365：原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした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（パイロット試験）（試験番号P02466）											
安全性評価： 理学的検査，心電図（ECG）及び臨床検査を実施し，バイタルサインを記録した．また，注射部位の局所忍容性について評価し，有害事象を記録した．											
統計学的方法											
薬物動態： テモゾロミド及び MTIC の薬物動態パラメータは，クロスオーバーモデルの分散分析（ANOVA）を用いて統計解析を行った．順序，順序内の被験者，時期及び製剤（投与条件）による効果を抽出した．経口投与を対照とした．バイオアベイラビリティ（静脈内投与：経口投与）は，テモゾロミド及び MTIC の対数変換した AUC 及び C_{max} を用い，それぞれの投与方法間の差の 90%信頼区間（CI）によって評価した． α 値を 0.05（両側）とし，各投与法に 20%の差があることを示す検出力を計算した．CI 及び検出力の計算では，ANOVA で得られた累積残差及び関連する自由度を用いた．薬物動態パラメータと各サンプリング時点の濃度データについて，要約統計（例えば平均と標準偏差）を示した．											
安全性： 有害事象を報告した被験者数，ある特定の有害事象の発現及び有害事象による中止について表に示した．有害事象の発現日，重症度及びテモゾロミドとの因果関係を示した．臨床検査，バイタルサインの評価，ECG及び局所忍容性評価のデータを被験者ごとに表に示し，検討した．基準範囲を外れた臨床検査値にはアラームを設けた．スクリーニング時から投与後の期間までの理学的検査結果に関し，臨床的に意義のある変動は有害事象として記録した．											
人口統計及びベースライン特性： 原発性中枢神経系悪性腫瘍患者，年齢 31～65 歳（平均 46.4 歳），計 13 名（男 10 名，女 3 名）の被験者が本試験に登録された．白人 10 名，黒人 3 名であった．											
薬物動態： テモゾロミドの注射剤（1 時間持続静注）及びカプセル剤（経口投与）を投与した際のテモゾロミド及び MTIC の薬物動態パラメータを以下に示した．											
テモゾロミド及び MTIC の薬物動態パラメータ											
分析対象	TMZ 用量 ^c	$t_{1/2}$ (hr)		t_{max} (hr)		C_{max} ^a		tf (hr)		AUC_{0-t} ^b	
		平均	CV (%)	中央値	範囲	平均	CV (%)	平均	CV (%)	平均	CV (%)
TMZ n=13 ^d	IV	1.76	8	1.00	1.00-1.25	7.31	19	7.54	12	20.5	15
	PO	1.85	9	1.00	0.25-2.00	6.43	25	8.00	0	19.6	12
MTIC n=12 ^e	IV	1.73	16	1.00	1.00-1.50	218	22	7.50	12	582	17
	PO	1.72	11	1.06	0.50-1.50	184	25	8.00	0	564	15
TMZ：テモゾロミド，MTIC：monoethyl triazenoimidazole carboxamide，PO：経口投与，IV：静脈内投与，CV：変動係数，$t_{1/2}$：終末相半減期，C_{max}：最高濃度，t_{max}：最高濃度到達時間，tf：最終観測時点，AUC_{0-t}：0 時間から最終観測時点までの AUC． a：単位：μg/mL（TMZ），ng/mL（MTIC） b：単位：μg・hr/mL（TMZ），ng・hr/mL（MTIC） c：薬物動態用の試料採取日（静脈内投与日及び経口投与日）に投与したテモゾロミドの用量は 150 mg/m²/日であった． d：n=13，ただし $t_{1/2}$ では n=12．$t_{1/2}$ 算出のための直線回帰における相関係数 $r^2 < 0.9$ の被験者は $t_{1/2}$ の記述統計から除外した． e：n=12，ただし $t_{1/2}$ では n=10．$t_{1/2}$ 算出のための直線回帰における相関係数 $r^2 < 0.9$ の被験者は $t_{1/2}$ の記述統計から除外した． テモゾロミドの注射剤（1 時間持続静注）とカプセル剤（経口投与）のバイオアベイラビリティ比較について，テモゾロミド及び MTIC の C_{max} 及び AUC を指標とした生物学的同等性の評価に関する統計解析結果を表に示した．AUC 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（90%信頼区間：80～125%）を満たしていた．一方，C_{max} については，生物学的同等性の基準（90%信頼区間：80～125%）から外れていた．											

表 2.7.6.2-1 試験の概略 (3 of 3)

試験課題名： SCH 52365：原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした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（パイロット試験）（試験番号P02466）					
生物学的同等性の評価					
分析対象	パラメータ	投与経路 ^a		点推定値 ^c (%)	90%信頼区間
		IV（平均） ^b	PO（平均） ^b		
MTIC (n=12) ^d	AUC (ng・hr/mL) ^e	607	580	104	99-111
	C _{max} (ng/mL)	214	179	119	105-136
TMZ (n=13)	AUC (μg・hr/mL) ^e	21.5	20.7	104	97-112
	C _{max} (μg/mL)	7.1	6.2	114	100-131
TMZ：テモゾロミド，MTIC：monoethyl triazenoimidazole carboxamide，PO：経口投与，IV：静脈内投与，AUC：濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高濃度，AUC_{0-t}：0時間から最終観測時点までのAUC，AUC_{0-∞}：0時間から無限大時間までのAUC。 a：薬物動態用の試料採取日（静脈内投与日及び経口投与日）に投与したテモゾロミドの用量は150 mg/m²/日であった。 b：幾何最小二乗平均。 c：注射剤（平均）／カプセル剤（平均）。 d：実施医療機関での試料採取が不適当であったため，被験者番号007で得られたMTICの薬物動態データは，経口及び静脈内投与のいずれにおいても分析から除外した。 e：AUCは，t_{1/2}算出のための直線回帰における相関係数r²≥0.9を示す被験者ではAUC_{0-∞}を採用し，r²<0.9を示す被験者ではAUC_{0-t}を採用した。					
安全性：試験期間中に被験者8名（62%）に1件以上の有害事象が発現した。胃腸障害が5名（38%）に認められ，最も発現頻度が高かった。有害事象のほとんどは軽度または中等度であり，テモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない（Possibly）」または「おそらく関連性あり（Probably）」であった。被験者1名（被験者番号006）は，投与終了後46日目に死亡した（心肺停止）。被験者2名（被験者番号001及び006）では，それぞれ投与終了後32日目及び46日目に痙攣が認められ，重篤な有害事象として報告された。これらの死亡及び重篤な有害事象とテモゾロミドとの因果関係は，「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった。有害事象及び臨床検査値の変動は，これまでにテモゾロミドで報告されているものと同様であった。					
結論：本試験結果から以下の結論を得た。 - AUC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（90%信頼区間：80～125%）を満たしていた。 - C_{max}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（90%信頼区間：80～125%）から外れていた。 - 原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象として，テモゾロミド（150及び200 mg/m²/日）を5日間投与（経口投与4日間，静脈内投与1日間）した場合では，予期しない安全性の問題は認められなかった。					
報告書発行日： 2006年6月23日					

【被験者背景】

全被験者の被験者背景を表 2.7.6.2- 2に示した。年齢の平均値は 46.4 歳（31～65 歳）であり、13 名中 10 名（77%）が男性であった。また、13 名中 10 名（77%）が白人であった。

表 2.7.6.2- 2 被験者背景

	全被験者 (n=13)
年齢：歳	
平均	46.4
SD	10.7
中央値	43.0
範囲	31-65
性別：n (%)	
女性	3 (23)
男性	10 (77)
人種：n (%)	
白人	10 (77)
黒人	3 (23)
体重：kg	
平均	87.08
SD	19.21
中央値	84.70
範囲	53.0-124.5
身長：cm	
平均	173.30
SD	10.88
中央値	173.00
範囲	158.0-192.4
BSA：m²	
平均	1.977
SD	0.222
中央値	1.970
範囲	1.53-2.39

BSA＝体表面積，SD＝標準偏差

【治験薬の投与状況】

試験に組み入れた全ての被験者 13 名が予定通りにテモゾロミドを 5 日間投与された。1, 2 及び 5 日目にテモゾロミド（200 mg/m²/日）を経口投与した。3 及び 4 日目に関しては、テモゾロミド（150 mg/m²/日）を一方の日に経口投与し、他方の日に静脈内投与した。

【薬物動態の結果】

1. 血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータ

テモゾロミドの注射剤（1 時間持続静注）及びカプセル剤（経口投与）を投与した際のテモゾロミド及び MTIC の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.2- 1及び図 2.7.6.2- 2に、薬物動態パラメータの平均を表 2.7.6.2- 3に示した。

血漿中テモゾロミド濃度は、注射剤では投与後 1.00 時間（t_{max}；中央値）に最高値 7.31 µg/mL（C_{max}）に達した後に低下し、t_{1/2} は 1.76 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞}

はそれぞれ 20.5 及び 21.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。カプセル剤では投与後 1.00 時間に最高値 6.43 $\mu\text{g/mL}$ に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.85 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 19.6 及び 21.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。

血漿中 MTIC 濃度は、注射剤では投与後 1.00 時間に最高値 218 ng/mL に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.73 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 582 及び 630 ng·hr/mL であった。カプセル剤では投与後 1.06 時間に最高値 184 ng/mL に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.72 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 564 及び 595 ng·hr/mL であった。

注射剤とカプセル剤で比較した場合、テモゾロミド及び MTIC とともに血漿中濃度はほぼ同様の推移を示しており、薬物動態パラメータも C_{max} を除いて両者で近似した値を示した。 C_{max} についてはテモゾロミド及び MTIC と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。

表 2.7.6.2- 3 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 (n=13) ^b

製剤 (投与経路)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	AUC ^a ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
注射剤 (静脈内)	1.00 (1.00-1.25)	1.76 (8)	7.31 (19)	20.5 (15)	21.9 (16)	21.8 (16)
カプセル剤 (経口)	1.00 (0.25-2.00)	1.85 (9)	6.43 (25)	19.6 (12)	21.0 (12)	20.8 (12)

MTIC (n=12) ^c

製剤 (投与経路)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	AUC ^a (ng·hr/mL)
注射剤 (静脈内)	1.00 (1.00-1.50)	1.73 (16)	218 (22)	582 (17)	630 (16)	615 (18)
カプセル剤 (経口)	1.06 (0.50-1.50)	1.72 (11)	184 (25)	564 (15)	595 (15)	586 (15)

Non-compartment model 解析

平均値 (%CV) [但し、 t_{max} は中央値 (範囲) を示す]

a : 末端排泄相の消失速度定数算出のための直線回帰 (線形最小二乗法) において、相関係数 (r^2) が 0.9 以上の場合には AUC_{0-∞} を採用し、0.9 未満の場合には AUC_{0-t} を採用した。

b : $t_{1/2}$, AUC_{0-∞} は n = 12

c : $t_{1/2}$, AUC_{0-∞} は n = 10

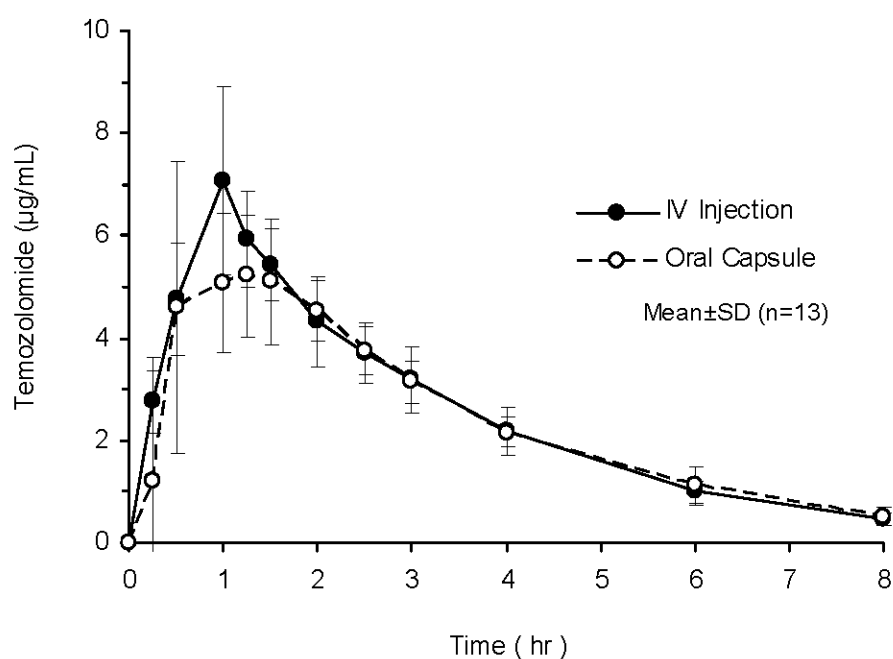


図 2.7.6.2- 1 テモゾロミドの血漿中濃度推移

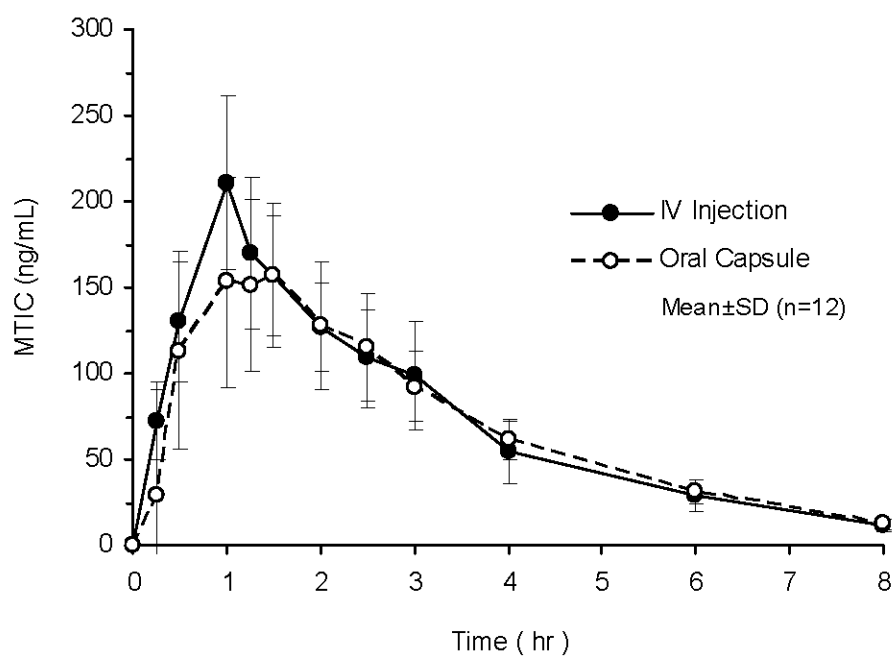


図 2.7.6.2- 2 MTIC の血漿中濃度推移

2. バイオアベイラビリティの比較

主要評価項目である注射剤（1 時間静脈内持続注入）とカプセル剤（経口投与）のバイオアベイラビリティ比較について、テモゾロミド及び MTIC の $C_{\max}$ 及び AUC を指標とした生物学的同等性の評価に関する統計解析結果を表 2.7.6.2- 4 に要約した。

AUC については、テモゾロミド及び MTIC における点推定値（注射剤／カプセル剤）はいずれも 104%，その 90%信頼区間はそれぞれ 97%～112%及び 99%～111%であり、生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内であった。

$C_{\max}$ については、テモゾロミド及び MTIC における点推定値（注射剤／カプセル剤）はそれぞれ 114%及び 119%，その 90%信頼区間はそれぞれ 100%～131%及び 105%～136%であり、生物学的同等性の基準（80%～125%）の上限を超える値を示した。

表 2.7.6.2- 4 生物学的同等性の評価

分析対象	パラメータ	投与経路		点推定値 ^a (%)	90%信頼区間
		静脈内 ^c	経口 ^c		
テモゾロミド (n=13)	AUC ^b	21.5	20.7	104	97-112
	$C_{\max}$	7.1	6.2	114	100-131
MTIC (n=12) ^d	AUC ^b	607	580	104	99-111
	$C_{\max}$	214	179	119	105-136

(単位) テモゾロミド AUC: $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, $C_{\max}$: $\mu\text{g}/\text{mL}$

MTIC AUC: $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, $C_{\max}$: ng/mL

a: 注射剤（試験製剤）／カプセル剤（標準製剤）

b: 末端排泄相の消失速度定数算出のための直線回帰（線形最小二乗法）において、相関係数（ r^2 ）が 0.9 以上の場合には AUC_{0- ∞} を採用し、0.9 未満の場合には AUC_{0-t}を採用した。

c: 幾何最小二乗平均

d: 実施医療機関での試料採取が不適当であったため、被験者番号 007 で得られた MTIC の薬物動態データは、経口及び静脈内投与のいずれにおいても分析から除外した。

3. 薬物動態の結論

- 注射剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティ比較において、AUC については、テモゾロミド及び MTIC とともに、点推定値（注射剤／カプセル剤）の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしていた。
- $C_{\max}$ については、テモゾロミド及び MTIC とともに、注射剤の静脈内投与でカプセル剤の経口投与に比べて若干の高値を示し、点推定値の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準から外れていた。

【安全性の結果】

1. 有害事象

有害事象を表 2.7.6.2- 5に示した。13 名中 8 名（62%）に 1 件以上の有害事象が認められた。頭痛が 5 名（38%），悪心が 4 名（31%）に認められ，発現頻度が高かった。

表 2.7.6.2- 5 有害事象

有害事象	有害事象が認められた被験者数 (%) (合計n=13)
有害事象を報告した被験者^a	8 (62)
胃腸障害	5 (38)
腹痛	1 (8)
便秘	1 (8)
悪心	4 (31)
嘔吐	2 (15)
全身障害及び投与局所様態	4 (31)
注射部位刺激感	2 (15)
注射部位紅斑	1 (8)
注射部位疼痛	1 (8)
発熱	1 (8)
感染症及び寄生虫症	1 (8)
肛門周囲膿瘍	1 (8)
臨床検査	2 (15)
ALT増加	2 (15)
代謝及び栄養障害	2 (15)
食欲不振	1 (8)
高血糖	1 (8)
神経系障害	5 (38)
浮動性めまい	1 (8)
頭痛	5 (38)
口周囲異常感覚	1 (8)
精神障害	1 (8)
うつ病	1 (8)
皮膚及び皮下組織障害	1 (8)
多汗症	1 (8)
血管障害	3 (23)
血腫	1 (8)
低血圧	2 (15)
蒼白	1 (8)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ

a：被験者が 2 件以上の有害事象を報告した場合もある。

被験者 3 名に注射部位における有害事象が投与当日に認められた。これらの有害事象の重症度は全て軽度で，かつ一過性であった。被験者 2 名にバイタルサインに関連する有害事象が認められた。これらの両被験者には，テモゾロミドの経口投与を受けた当日に軽度で一過性の低血圧が認められた。これらは処置なく消失し，テモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない（Possibly）」であった。

有害事象のほとんどは軽度または中等度であった。被験者 1 名のみに（被験者番号 007, 4 日目に静脈内投与）重度の有害事象が認められた。すなわち，重度の悪心及び嘔吐が 7 日目に発現したが，処置なく消失した。テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性あ

り (Probably)」であった。有害事象とテモゾロミドとの因果関係は、ほとんどが「関連性があるかもしれない (Possibly)」または「おそらく関連性あり (Probably)」であった。報告された有害事象は、テモゾロミドの過去の報告と一致していた。

2. 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

5 日間の投与期間中及び投与終了後 30 日以内において、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。しかし、追跡調査が終了後 30 日以内 (すなわち投与終了後 53 日以内) に 1 件の死亡 (心肺停止による) 及びその他の重篤な有害事象 2 件が報告された。

3 日目に静脈内投与群の 36 歳黒人男性 (被験者番号 006) は、テモゾロミドの投与終了後 46 日目に心肺停止により死亡した。心肺停止時の処置として、エピネフリン (1 mg を必要に応じて静脈内投与) とアトロピン (1 mg を必要に応じて静脈内投与) の処置が含まれていた。テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。剖検は行われなかった。また、本被験者には痙攣が発現し、「おそらく関連性なし (Unlikely)」と判断されたが、死亡した日に重篤な有害事象として報告された。同被験者には死亡する前日まで数ヵ月以上、抗痙攣薬 (Keppra®[レベチラセタム]) が投与されていた。

3 日目に静脈内投与群の 42 歳白人男性 (被験者番号 001) は、テモゾロミドの投与終了後 32 日目に重度の痙攣が認められ、重篤な有害事象として報告された。本被験者は試験登録時に痙攣の発作歴があり、試験期間中及び重篤な有害事象の発現時には、抗てんかん薬 (Lamictal®[ラモトリジン], フェノバルビタール, Keppra®[レベチラセタム]) が投与されていた。この重篤な有害事象とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。

3. 臨床検査の評価

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の項目では、異常高値及び低値が認められたが、全て予想できるものであった。被験者 3 名に有害事象として報告された臨床検査値の異常変動が認められた。被験者 2 名 (被験者番号 010 及び 012) に ALT 増加が認められ、有害事象として報告された。被験者 1 名 (被験者番号 009) に高血糖が認められ、有害事象として報告された。臨床検査結果について、これらの他に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

4 日目に静脈内投与群の 31 歳の白人男性被験者 (被験者番号 010) は、テモゾロミドの投与終了後 23 日目に ALT 増加 (116 U/L, 基準範囲=3~40 U/L) が認められ有害事象として報告された。その 1 週間後に、ALT 値は 94 U/L に低下したため、もはや臨床的に意義はないものと判断された。本事象の重症度は「軽度」、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。テモゾロミドの投与開始前に、本被験者は基準値上限を超える ALT 値を示していた。すなわち、テモゾロミド投与前の ALT 値は、投与 9 日前が 83 U/L、投与前日が 55 U/L であった。

4 日目に静脈内投与群の 47 歳の白人男性被験者 (被験者番号 012) は、テモゾロミドの投与終了後 17 日目から ALT 増加が 2 週間継続して認められ、有害事象として報告された。ALT 値は、テモゾロミド投与終了後 24 日目に最高値を示した (196 U/L, 基準範囲

＝3～40 U/L）。投与終了後 39 日目の時点では、ALT 増加は継続していたが（63 U/L），もはや臨床的に意義はないものと判断された。本事象の重症度は「軽度」，テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった。テモゾロミドの投与開始前に，本被験者は基準値の上限を超える ALT 値を示していた。すなわち，テモゾロミド投与前の ALT 値は，投与 3 日前が 45 U/L，投与前日が 66 U/L であった。

3 日目に静脈内投与群の 63 歳の白人女性被験者（被験者番号 009）は，テモゾロミドの投与終了後 10 日目に高血糖が認められ（血糖値＝6.4 mmol/L，基準範囲＝3.6～6.1 mmol/L），有害事象として報告された。血糖値は，その 1 週間後に基準範囲内になった（5.4 mmol/L）。本事象の重症度は「軽度」，テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった。テモゾロミドの投与開始前は，本被験者の血糖値は基準範囲内であった。すなわち，テモゾロミド投与前の血糖値は，投与 8 日前が 5.4 mmol/L，投与前日が 6.1 mmol/L であった。

4. バイタルサイン及び安全性に関連した他の観察所見

被験者 2 名（被験者番号 009 及び 010）に試験期間中（被験者にテモゾロミドのカプセル剤が投与された日であった）に低血圧が認められ，有害事象として報告された。本事象以外には試験期間中に報告されたバイタルサインに関連する臨床的に意義のある観察所見は認められなかった。

心電図の検査項目（PR，QRS，QT，QTc，QTcF 及び QTcB 間隔と心拍数）では臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

静脈内投与日及びテモゾロミド投与終了後 3 日目の注射部位における局所認容性スコアは，1 名を除いた全ての被験者において「グレード 0」（注射部位の圧痛なし，紅斑なし，腫脹なし，硬結なし，触知可能な静脈索なし。）であった。ただし，被験者 1 名（被験者番号 010）では，静脈内投与直後に「グレード 2」（注射部位の圧痛あり，紅斑またはある程度の腫脹あり，硬結なし，触知可能な静脈索なし。）が認められた。

テモゾロミドのスクリーニング時から試験終了時までのカルノフスキー活動度指数（KPS）は全て 70%（自分の身の回りのことはできるが，通常の活動や活動的な作業はできない）以上であった。

5. 安全性の結論

原発性中枢神経系悪性腫瘍患者にテモゾロミド（150 及び 200 mg/m²/日）を 5 日間投与（経口投与を 4 日間，静脈内投与を 1 日間）した場合では，新たな安全性に関する問題は生じなかった。有害事象及び臨床検査値の変動は，これまでにテモゾロミドで報告されているものと同様であった。

【結論】

- AUC については、テモゾロミド及び MTIC とともに生物学的同等性の基準（90%信頼区間：80～125%）を満たしていた。
- $C_{\max}$ については、テモゾロミド及び MTIC とともに生物学的同等性の基準（90%信頼区間：80～125%）から外れていた。
- 原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象として、テモゾロミド（150 及び 200 mg/m²/日）を 5 日間投与（経口投与 4 日間，静脈内投与 1 日間）した場合では，予期しない安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.3 生物学的同等性試験 (BE 試験 : P02467)

【試験方法】

試験の概略を表 2.7.6.3- 1に示した。

表 2.7.6.3- 1 試験の概略 (1 of 4)

試験課題名 : SCH 52365 : 原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした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) の生物学的同等性試験 (BE試験) (試験番号P02467)	
治験責任医師 : [REDACTED]	
試験実施医療機関 : [REDACTED] ([REDACTED] ARGENTINA) , [REDACTED] ([REDACTED] ARGENTINA) , [REDACTED] ([REDACTED] AUSTRALIA)	
出版物 : なし	
試験期間 : 2006年9月29日～2007年10月18日	臨床フェーズ : 第I相
目的 主要目的 : テモゾロミドの注射剤 (静脈内投与) とカプセル剤 (カプセル剤) との生物学的同等性を示すこと。 副次目的 : テモゾロミドを静脈内投与した場合の局所忍容性について検討すること。	
方法 : 組織学的に原発性中枢神経系悪性腫瘍と確認された成人患者を対象とした, 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) の生物学的同等性を比較することを目的とした無作為, 多施設共同, 非盲検, クロスオーバー試験である。本試験はGCP基準に従って実施した。試験に適格な被験者に, 4週間から成る治療サイクルに5日間 (1～5日目) テモゾロミドを投与した。1, 2及び5日目には, テモゾロミド (200 mg/m ² /日) を経口投与した。3及び4日目に関しては, テモゾロミド (150 mg/m ² /日) を一方の日に経口投与し, 他方の日に静脈内投与した。注射剤はランダムコードに従って, 3日目 (A群; 3日目に静脈内投与群) または4日目 (B群; 4日目に静脈内投与群) に1.5時間かけて静脈内投与した。薬物動態の評価は3及び4日目に行い, テモゾロミドとその代謝物であるMTICの血漿中濃度を測定した。安全性評価のため, 5日間の投与終了後に23日間追跡した (合計28日間)。さらに, 重篤な有害事象に関しては, 28日間の試験期間中及び被験者の試験終了または中止後30日目までを報告対象期間とした。	
被験者数 : 目標症例数は約20名であった。3つの医療機関で実施し, 被験者22名を無作為に割り付けた。被験者19名が薬物動態の評価対象となり, 被験者22名が安全性の評価対象となった。被験者内変動係数 (CV) を20%と仮定し, 得られた薬物動態パラメータが80%～125%の信頼範囲内にある場合に各投与法の比率が90%信頼区間 (CI) で少なくとも90%の検出力となるように被験者20名の標本数を選択した。	
診断及び組入れ基準 : 原発性中枢神経系悪性腫瘍 (原発性中枢神経系リンパ腫を除く) の成人患者を対象とした。テモゾロミド投与によりベネフィットを得る可能性があり, 他の一定の選択基準を満たし, 試験への参加に適格であると担当医師が判断した患者から投与と追跡調査に関し, 書面による同意を得た。	
治験薬, 用量, 投与方法, バッチ番号 : テモゾロミド注射剤 (150 mg/m ² , 3または4日目) 凍結乾燥粉末, バッチ番号5D005A及び5E006。	
対照治療, 用量, 投与方法, バッチ番号 : テモゾロミドカプセル剤 (200 mg/m ² ; 1日目, 2日目及び5日目, 150 mg/m ² ; 3日目または4日目)。バッチ番号: 4-RPF-8及び5-RPF-7 (5 mgカプセル), 5-JFL-7 (20 mgカプセル), 5-LHK-3 (100 mgカプセル) 及び5-PHT-3 (250 mgカプセル)。	
投与期間 : 5日間のテモゾロミド投与期間 (カプセル剤を4日間投与, 注射剤を1日間), 及び投与終了後23日間の追跡調査期間 (合計28日間)。	

表 2.7.6.3-1 試験の概略 (2 of 4)

試験課題名： SCH 52365：原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした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）の生物学的同等性試験（BE試験）（試験番号P02467）													
評価基準： 薬物動態の評価： 血漿中濃度測定用の採血は、3及び4日目のテモゾロミド投与直前（0時間）、静脈内投与開始後または経口投与後0.25、0.5、1、1.25、1.5時間（静脈内投与日には注入終了後5分以内）、1.75、2、2.5、3、4、6及び8時間に実施した。テモゾロミド及びMTICに関する以下の薬物動態パラメータを算出した。 AUC _{0-∞} ：0時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC） AUC _{0-t} ：0時間から最終観測時点までのAUC CL/FまたはCL：見かけの全身クリアランスまたは全身クリアランス K：終末相速度定数 Vd/FまたはVd：見かけの分布容積または分布容積 C _{max} ：最高濃度 t _{1/2} ：終末相半減期 t _{max} ：最高濃度到達時間 主要評価項目は、テモゾロミド及びMTICの対数変換したC _{max} 及びAUCの分析に基づいたテモゾロミドの注射剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティであった。													
安全性評価： 理学的検査、臨床検査、有害事象の評価、注射部位の局所忍容性の評価、カルノフスキー活動度指数（KPS）、心電図（ECG）及びバイタルサイン。													
統計学的方法 薬物動態： 個々の濃度-時間データに関してノンコンパートメント解析を行った。テモゾロミド及びMTICで得られた対数変換した薬物動態パラメータ（AUCとC _{max} ）はクロスオーバーモデルによる分散分析（ANOVA）を用いて統計解析を行った。順序、順序内の被験者、時期及び製剤（投与条件）による効果を抽出した。経口投与を対照とした。生物学的同等性（静脈内投与：経口投与）は、得られた薬物動態パラメータについて両投与方法での平均値の比の90%信頼区間（CI）によって評価した。分散分析で得られた累積残差及び関連する自由度をCIの計算で用いた。薬物動態パラメータと各サンプリング時点の濃度データについて、要約統計（例えば平均と標準偏差）を示した。 安全性： 有害事象を報告した被験者数、ある特定の有害事象の発現及び有害事象による中止について表に示した。有害事象の発現日、重症度及びテモゾロミドとの因果関係を示した。臨床検査、バイタルサインの評価、ECG、局所忍容性評価及びKPSスコアのデータを被験者ごとに表に示し、検討した。基準範囲を外れた臨床検査値にはアラームを設けた。スクリーニング時から投与後の期間までの理学的検査結果に関し、臨床的に意義のある変動は有害事象として記録した。													
人口統計及びベースライン特性： 原発性中枢神経系悪性腫瘍患者。3つの医療機関で実施し、年齢32～59歳（平均45.8歳）、計22名（男12名、女10名）を無作為に割り付けた。被験者22名は全て白人であった。													
薬物動態： 薬物動態の評価が可能であった19名の被験者において、テモゾロミドの注射剤（1.5時間持続静注）及びカプセル剤（経口投与）を投与した際のテモゾロミド及びMTICの薬物動態パラメータを下表に示した。													
テモゾロミド及びMTICの薬物動態パラメータ													
		t _{1/2} (hr)		t _{max} (hr)		C _{max} ^a		tf(hr)		AUC _{0-t} ^b		AUC _{0-∞}	
分析対象	TMZ投与量 ^c	平均	CV (%)	中央値	範囲	平均	CV (%)	平均	CV (%)	平均	CV (%)	平均	CV (%)
TMZ (n=19)	IV	1.81	12	1.50	0.92-2.00	7.44	21	8.00	0	23.4	18	25.0	18
	PO	1.91	13	1.00	0.25-2.00	7.68	19	8.00	0	22.0	14	23.6	15
MTIC (n=19)	IV	1.80	16	1.50	1.25-1.75	320	61	8.00	0	941	53	1004	54
	PO	1.77	11	1.00	0.25-2.00	333	62	8.00	0	944	60	1003	60
TMZ：テモゾロミド、MTIC：monoethyl triazenoimidazole carboxamide、PO：経口投与、IV：静脈内投与、AUC _{0-∞} ：0時間から無限大時間までのAUC、AUC _{0-t} ：0時間から最終観測時点までのAUC、C _{max} ：最高濃度、CV：変動係数、t _{1/2} ：終末相半減期、tf：最終観測時点、t _{max} ：最高濃度到達時間。 a：単位：μg/mL（TMZ）、ng/mL（MTIC） b：単位：μg・hr/mL（TMZ）、ng・hr/mL（MTIC） c：薬物動態の試料採取日（静脈内投与日及び経口投与日）に投与したテモゾロミドの用量は150 mg/m ² /日であった。													

表 2.7.6.3-1 試験の概略 (3 of 4)

試験課題名： SCH 52365：原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした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）の生物学的同等性試験（BE試験）（試験番号P02467）					
テモゾロミドの注射剤（1.5時間持続静注）とカプセル剤（経口投与）の生物学的同等性について、テモゾロミド及びMTICの C_{max} 及び AUC_{0-t} を指標とした同等性の評価に関する統計解析の結果を以下に示した。テモゾロミドの注射剤とカプセル剤は生物学的に同等であった。					
生物学的同等性の評価（集団=PE）					
分析対象	パラメータ	投与経路 ^a		点推定値 ^c (%)	90%CI
		IV (平均) ^b	PO (平均) ^b		
MTIC (n=19)	C_{max} (ng/mL)	276	282	98	91-105
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	837	815	103	98-108
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	891	864	103	98-108
TMZ (n=19)	C_{max} (µg/mL)	7.29	7.54	97	91-102
	AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	23.1	21.8	106	103-109
	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	24.6	23.4	105	102-108
TMZ：テモゾロミド，MTIC：monoethyl triazenoimidazole carboxamide，PO：経口投与，IV：静脈内投与， $AUC_{0-\infty}$ ：0時間から無限大時間までのAUC， AUC_{0-t} ：0時間から最終観測時点までのAUC， C_{max} ：最高濃度，CI：信頼区間。 PE：薬物動態が評価可能な被験者。被験者番号107，121及び122は除外した。 a：薬物動態の試料採取日（静脈内投与日及び経口投与日）に投与したテモゾロミドの用量は150 mg/m ² /日であった。 b：幾何最小二乗平均。 c：注射剤（平均）／カプセル剤（平均）。					
試験で無作為に割り付けた被験者22名中3名は，以下のとおり薬物動態の評価から除外した。 1.被験者番号107は，理由は不明であるが，投与4日目の投薬前の検体において血漿中テモゾロミド及びMTICの濃度が対応する C_{max} 値のそれぞれ45%及び15%であった。FDAの指針に従って同被験者を除外した。 2.被験者番号121は，1.5時間持続静注ができなかった。薬物は連続せずに3回にわけて投与されたことから，目標の1.5時間持続静注（±10%）の範囲内で規定量（±10%）の投与を受けなかった。治験実施計画書に従って同被験者を除外した。 3.被験者番号122は，投与4日目の血漿中MTIC濃度が全て定量下限以下であった。テモゾロミド及びMTIC測定用の各試料採取において，誤ってラベル表示され処理された。治験実施計画書に従って，各分析対象の安定性が確保され適切な試料処理が実行されたかを確認するため，テモゾロミド及びMTIC試料のpHを測定した。その結果，MTIC試料はpHが約4～5であり，-70℃で保管されていた。テモゾロミド試料はpHが約7～8であり，-20℃で保管されていた。安定性確保のためには，テモゾロミド試料は酸性条件で，-20℃で保管する必要がある。MTIC試料は約pH 7で，-70℃で保管する必要がある。					
特記すべきは，被験者番号107及び121のデータを薬物動態の評価対象に含めても（n=21），生物学的同等性の基準を満たしたことである。ITT集団におけるテモゾロミドとMTICのバイオアベイラビリティの比較を下表に示した。					
テモゾロミド及びMTICのバイオアベイラビリティの比較（集団=ITT）					
分析対象	パラメータ	投与経路 ^a		点推定値 ^c (%)	90%CI
		IV (平均) ^b	PO (平均) ^b		
MTIC (n=21)	C_{max} (ng/mL)	278	282	99	92-106
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	841	822	102	97-108
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	895	872	103	98-108
TMZ (n=21)	C_{max} (µg/mL)	7.37	7.51	98	92-104
	AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	23.5	22.0	107	104-110
	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	25.0	23.6	106	103-109
TMZ：テモゾロミド，MTIC：monoethyl triazenoimidazole carboxamide，PO：経口投与，IV：静脈内投与， $AUC_{0-\infty}$ ：0時間から無限大時間までのAUC， AUC_{0-t} ：0時間から最終観測時点までのAUC， C_{max} ：最高濃度，CI：信頼区間。 ITT：包括解析の被験者。被験者番号122は除外した。 a：薬物動態の試料採取日（静脈内投与日及び経口投与日）に投与したテモゾロミドの用量は150 mg/m ² /日であった。 b：幾何最小二乗平均。 c：注射剤（平均）／カプセル剤（平均）。					

表 2.7.6.3-1 試験の概略 (4 of 4)

試験課題名：SCH 52365：原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした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）の生物学的同等性試験（BE試験）（試験番号P02467）
安全性：試験期間中に被験者22名（100%）に1件以上の有害事象が発現した。無作為に割り付けた被験者22名中10名（46%）は、注射剤投与日に注射部位における有害事象11件が認められた。認められた有害事象の重症度は、10件（91%）が軽度、1件（9%）が中等度であった。10件は注射剤の投与当日に消失し、持続時間は1～131分の範囲内であった（持続時間は1分未満～6分が5件、15～62分が4件、131分が1件）。残り1件（9%）の有害事象（被験者番号113の注入部位腫脹）は投与翌日に消失した（消失時間は不明）。注射部位の有害事象のために注入または投与を完了することができなかった被験者はいなかった。しかし、1名の被験者は注射部位を2回変更する必要があった。局所忍容性の評価では、テモゾロミドを1.5時間かけて静脈内投与することによって、著しい疼痛は生じないことが示唆された。また、触知可能な静脈索及び静脈血栓症も認められなかった。局所部位における有害事象の長期的な影響は認められなかった。発現頻度の高かった有害事象は、頭痛（41%）、悪心（41%）、便秘（27%）、貧血（23%）及び嘔吐（23%）であった。認められた有害事象は、この患者集団にカプセル剤を投与した場合に予想されたものであった。また、有害事象の重症度は、ほとんどが軽度または中等度であった。被験者1名において2件の重篤な有害事象（水頭症及び急性虫垂炎）が認められた。これらの有害事象とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった。試験期間中に死亡は報告されなかった。有害事象のために中止した被験者はいなかった。認められた有害事象及び臨床検査項目の変動はこれまでにテモゾロミドで報告されているものと同様であった。
結論： ・ テモゾロミド及びMTICのいずれについても、AUC及びC_{max}は生物学的同等性の基準（90%信頼区間：80%～125%）を満たしていた。 ・ 局所忍容性は良好であった。被験者22名中9名は注射部位／皮膚に関する軽度の有害事象が認められ、さらに1名において中等度の有害事象が認められた。テモゾロミドの静脈内投与翌日に回復した1件の有害事象を除くと、すべての有害事象は131分以内に回復した（持続時間は1分未満～6分が5件、15～62分が4件、131分が1件）。 ・ 原発性中枢神経系悪性腫瘍患者にテモゾロミド（150または200 mg/m²/日）を5日間（経口投与を4日間、静脈内投与を1日間）投与した場合では、予期しない安全性の問題は認められなかった。テモゾロミドの注射剤は、テモゾロミドの投与適用患者であるにもかかわらず医学的な問題からカプセル剤を使用できない、または注射剤が望ましい患者としての治療選択肢となる。
報告書発行日：2007年12月18日

【被験者背景】

全被験者の被験者背景を表 2.7.6.3- 2に示した。年齢の平均値は 45.8 歳（32～59 歳）であり、22 名中 12 名（55%）が男性であった。また、被験者 22 名はすべて白人であった。

表 2.7.6.3- 2 被験者背景

	全被験者 (n=22) ^a
年齢：歳	
平均	45.8
SD	8.8
中央値	44.0
範囲	32-59
性別：n(%)	
女性	10 (45)
男性	12 (55)
人種：n(%)	
白人	22 (100)
黒人	0
体重：kg	
平均	72.65
SD	16.38
中央値	80.25
範囲	43.5-93.1
身長：cm	
平均	168.84
SD	9.78
中央値	170.00
範囲	149.0-187.0
BSA^b：m²	
平均	1.773
SD	0.240
中央値	1.735
範囲	1.34-2.16

BSA=体表面積；SD=標準偏差

a：この他 1 名が同意書に署名したが、スクリーニングの結果で脱落した被験者であったことから、この被験者には投与のためのランダム化がなされず、いかなる解析にも含まれなかった。

b：投与前に測定した身長及び投与開始前 48 時間以内に測定した体重を BSA の計算に用いた。肥満被験者（理想的な体重の 125%超）では、理想的な体重を用量の計算に用いた。

【治験薬の投与状況】

試験に組み入れた被験者22名が無作為に割り付けられた。割り付けられた被験者全てにテモゾロミドを5日間投与した。全ての被験者に1, 2及び5日目にテモゾロミド（200 mg/m²/日）を経口投与した。ランダムコードに従ってテモゾロミド150 mg/m²/日を3日目に静脈内投与し4日目に経口投与する、またはテモゾロミド 150 mg/m²/日を3日目に経口投与し4日目に静脈内投与するといういずれかの群に被験者を無作為に割り付けた。被験者11名がA群（3日目に静脈内投与）に割り付けられ、被験者11名がB群（4日目に静脈内投与）に割り付けられた。各被験者に対する3日目及び4日目の投与量は同じであった。

治験実施計画書に従って、注射剤の1日用量をカプセル剤の含量（5, 20, 100及び250 mg）に適応するように5 mgの位に切り捨てたため、実際の1日量（単位mg/m²）は、150

または200 mg/m²/日よりわずかに少ないこともあった。正確な投与量をeCRFに入力した。投与量は全て上記のとおり治験実施計画書に従って切り捨て、100%の用量で予定通り投与した。

以下の被験者4名については静脈内投与の開始を遅らせたが、投与の遅延は臨床的に問題となるものではなかった。

- 被験者番号105：投与ラインに誤って生理食塩液を注入したため、テモゾロミドの注入開始が20分遅れた。この遅延は治験実施計画書の逸脱として記録した。
- 被験者番号106：点滴に技術的な問題があり、注入開始が4分遅れた。
- 被験者番号118：投与ラインの気泡を除去したため、注入開始が3分遅れた。
- 被験者番号122：カニューレの挿入が難しかったため、注入開始が3分遅れた。

以下の被験者については投与を中断した。

- 被験者番号121：カニューレ挿入部位における中等度の注入部位疼痛により投与を中断した。これは有害事象として記録した。テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性あり（Probably）」であった。最初に手関節外側面の橈側皮静脈にカニューレを5分間留置し、5 mL注入後に疼痛が認められたためカニューレを抜去した。7分後に手背部にカニューレを6分間再挿入したが、同じ結果であった。34分後に左腕の太い静脈への3回目の試行は成功したため、投与を再開し完了した（CTD 5.3.1.2.2では、3回目の注入部位が左側の「腋窩」であったことを示しているが、原資料の照合により、「肘窩」に注入されたことを確認した）。この中断は、治験実施計画書からの逸脱として報告した。規定の1.5時間持続静注（±10%）の範囲内で規定量（±10%）が投与されなかったため、治験実施計画書に従って、本被験者は薬物動態の解析対象に含めなかった。本被験者（被験者番号121）を除くと、薬物動態の解析に対し、これらのわずかな遅延による影響はなかった。

【薬物動態の結果】

1. 血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータ

テモゾロミドの注射剤（1.5 時間持続静注）及びカプセル剤（経口投与）を投与した際のテモゾロミド及びMTICの血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.3- 1及び図 2.7.6.3- 2に、薬物動態パラメータの平均を表 2.7.6.3- 3に示した。

血漿中テモゾロミド濃度は、注射剤では投与後 1.50 時間（ $t_{\max}$ ；中央値）に最高値 7.44 µg/mL（ $C_{\max}$ ）に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.81 時間であった。AUC_{0-t}及び AUC_{0-∞}はそれぞれ 23.4 及び 25.0 µg·hr/mL であり、MRT_{0-t}は 2.77 時間であった。カプセル剤では投与後 1.00 時間に最高値 7.68 µg/mL に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.91 時間であった。AUC_{0-t}及び AUC_{0-∞}はそれぞれ 22.0 及び 23.6 µg·hr/mL であり、MRT_{0-t}は 2.69 時間であった。

血漿中 MTIC 濃度は、注射剤では投与後 1.50（1.25-1.75）時間に最高値 320 ng/mL に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.80 時間であった。AUC_{0-t}及び AUC_{0-∞}はそれぞれ 941 及び 1004 ng·hr/mL であり、MRT_{0-t}は 2.75 時間であった。カプセル剤では投与後 1.00 時間に

最高値 333 ng/mL に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.77 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 944 及び 1003 ng・hr/mL であり、MRT_{0-t} は 2.70 時間であった。

注射剤とカプセル剤で比較した場合、テモゾロミド及び MTIC とともに血漿中濃度はほぼ同様の推移を示しており、各薬物動態パラメータについても両製剤間でほぼ同程度の値を示した。

なお、22 名中 3 名の被験者は、それぞれ投薬前の検体においてテモゾロミド及び MTIC が C_{max} の 45% 及び 15% の濃度で認められた（1 名）、注射剤投与中に投与部位の変更があり規定量の投与が行われなかった（1 名）及び血漿検体の処理に過誤が認められ血漿中 MTIC 濃度が定量下限以下となった（1 名）ことから、薬物動態パラメータの解析から除外した。

表 2.7.6.3- 3 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 (n=19) ^a

製剤 (投与経路)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg・hr/mL)	AUC _{0-∞} (µg・hr/mL)	MRT _{0-t} (hr)
注射剤 (静脈内)	1.50 (0.92-2.00)	1.81 (12)	7.44 (21)	23.4 (18)	25.0 (18)	2.77 (6)
カプセル剤 (経口)	1.00 (0.25-2.00)	1.91 (13)	7.68 (19)	22.0 (14)	23.6 (15)	2.69 (11)
p値 ^b	0.0038	0.1518	0.3265	0.0012	0.0076	0.1262

MTIC (n=19) ^a

製剤 (投与経路)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	MRT _{0-t} (hr)
注射剤 (静脈内)	1.50 (1.25-1.75)	1.80 (16)	320 (61)	941 (53)	1004 (54)	2.75 (5)
カプセル剤 (経口)	1.00 (0.25-2.00)	1.77 (11)	333 (62)	944 (60)	1003 (60)	2.70 (10)
p値 ^b	0.0068	0.8489	0.5975	0.3689	0.2815	0.2896

Non-compartment model 解析

平均値 (%CV) [但し、t_{max} は中央値 (範囲) を示す]

a : 3 名の被験者 (107, 121, 122) は、以下の理由により正確な血漿中薬物濃度が得られなかったため、薬物動態解析対象から除外した。

- ・被験者 No.107 : 投与 4 日目の投薬前の検体において血漿中テモゾロミド及び MTIC 濃度 (それぞれ C_{max} の 45% 及び 15%) が認められた。
- ・被験者 No.121 : 1.5 時間持続静注の途中で投与部位を 2 回変更しており、断続的な投与となったため、規定量 (±10%) の投与を受けなかった。
- ・被験者 No.122 : 投与 4 日目の血漿中 MTIC 濃度がすべて定量下限以下であった。調査の結果、当該被験者の血漿検体処理 (pH 調整及び保存温度) に過誤があったことが判明した。

b : ANOVA 解析 : t_{max} を除くパラメータは、対数変換して解析を実施した。

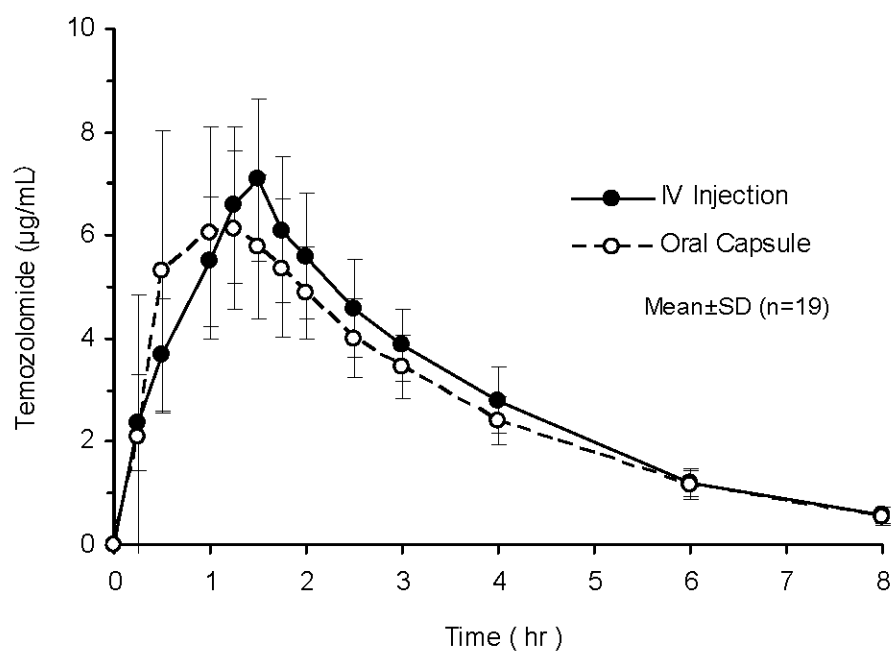


図 2.7.6.3- 1 テモゾロミドの血漿中濃度推移

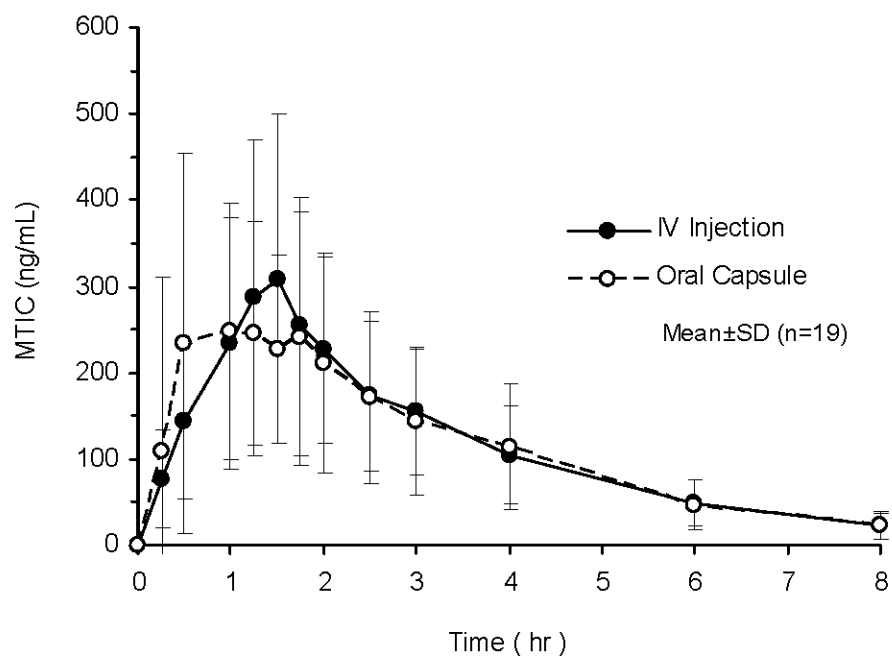


図 2.7.6.3- 2 MTIC の血漿中濃度推移

2. 生物学的同等性の評価

主要評価項目である注射剤（1.5 時間持続静注）とカプセル剤（経口投与）の生物学的同等性について、テモゾロミド及び MTIC の $C_{\max}$ 及び AUC（ AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ ）を指標とした同等性の評価に関する統計解析結果を表 2.7.6.3- 4 に要約した。

AUC_{0-t} については、テモゾロミド及び MTIC における点推定値（注射剤／カプセル剤）はそれぞれ 106% 及び 103%、その 90% 信頼区間はそれぞれ 103%～109% 及び 98%～108% となり、いずれも生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしていた。

$AUC_{0-\infty}$ については、テモゾロミド及び MTIC における点推定値（注射剤／カプセル剤）はそれぞれ 105% 及び 103%、その 90% 信頼区間はそれぞれ 102%～108% 及び 98%～108% となり、いずれも生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしていた。

また、 $C_{\max}$ についても、テモゾロミド及び MTIC における点推定値（注射剤／カプセル剤）はそれぞれ 97% 及び 98%、その 90% 信頼区間はそれぞれ 91%～102% 及び 91%～105% となり、いずれも生物学的同等性の基準を満たしていた。

以上の結果から、テモゾロミド注射剤はカプセル剤と生物学的に同等であることが検証された。

表 2.7.6.3- 4 生物学的同等性の評価

分析対象	パラメータ	投与経路		点推定値 ^a (%)	90%信頼区間
		静脈内 ^b	経口 ^b		
テモゾロミド (n=19)	AUC_{0-t}	23.1	21.8	106	103-109
	$AUC_{0-\infty}$	24.6	23.4	105	102-108
	$C_{\max}$	7.29	7.54	97	91-102
MTIC (n=19)	AUC_{0-t}	837	815	103	98-108
	$AUC_{0-\infty}$	891	864	103	98-108
	$C_{\max}$	276	282	98	91-105

(単位) テモゾロミド AUC: $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, $C_{\max}$: $\mu\text{g/mL}$

MTIC AUC: $\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$, $C_{\max}$: ng/mL

a: 注射剤（試験製剤）／カプセル剤（標準製剤）

b: 幾何最小二乗平均

また、本邦における「生物学的同等性試験のガイドライン」〔後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（医薬審第 487 号，平成 9 年 12 月 22 日）〕における評価法を参考として、 $C_{\max}$ 及び AUC 以外の薬物動態パラメータ（ $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 及び MRT_{0-t} ）についても、生物学的同等性の参考パラメータとして製剤間での有意差の有無を検討した。

その結果、テモゾロミド及び MTIC とともに、 $t_{1/2}$ 及び MRT_{0-t} については有意差が認められなかったが、 $t_{\max}$ において有意差が認められた（表 2.7.6.3-3 参照）。しかしながら、この $t_{\max}$ の有意差については、静脈内投与時の $t_{\max}$ がほとんどの症例で 1.5 時間と一定であることに由来しており、 $C_{\max}$ には有意差が認められないことから、同等性の評価に影響を与えるものではないと考えられた。

3. 薬物動態の結論

主要評価項目である注射剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティ比較において、テモゾロミド及び MTIC のいずれについても、 $C_{\max}$ 及び AUC (AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$) の点推定値（注射剤／カプセル剤）の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしていた。

【安全性の結果】

本試験で認められた有害事象は、テモゾロミドの注射剤を投与した場合に認められた局所反応を除くと、この患者集団でテモゾロミドのカプセル剤を用いた場合に報告されたものと同様であった。本試験で用いた投与スケジュールは、既承認のテモゾロミドカプセル剤と同じであり、テモゾロミドの注射剤及びカプセル剤は生物学的に同等であることから、この安全性に関する特性は予想されたものであった。テモゾロミドの注射剤における有害事象は、投与経路に関連した有害事象を除くと、カプセル剤投与による有害事象と同様であると考えられる。

局所反応は以下の2種類の方法で評価した。なお、局所反応には、注射部位の有害事象及び局所忍容性スコアの評価が含まれる。

- 1) 被験者が報告した有害事象
- 2) 静脈内投与日のあらかじめ取り決めた時点に評価した局所忍容性

1. 有害事象

1.1 局所反応

1.1.1 注射部位の有害事象

無作為に割り付けた被験者22名中10名（46%）（A群の被験者4名及びB群の被験者6名）は、静脈内投与当日に11件の注射部位における有害事象を報告した。有害事象の重症度は、10件（91%）が軽度で、1件（9%）が中等度であった。被験者番号121は、4件の有害事象を報告したが、重症度が全て同じ中等度であったため、1件の有害事象（注入部位疼痛）にまとめられた。特記すべきは、この有害事象の重症度が中等度と報告されたにもかかわらず、本被験者は6時間の局所忍容性評価を通して、局所忍容性スコアが0（注射部位の圧痛なし、紅斑なし、腫脹なし、硬結なし、触知可能な静脈索なし）を超えることはなかったことである。

被験者9名10件（91%）に認められた注射部位／皮膚の有害事象は、注射剤の投与当日に消失した一過性のものであった（持続時間は1分未満～6分が5件、15～62分が4件、131分が1件）。残り1件（9%）の有害事象（被験者番号113における注入部位腫脹）は投与翌日に消失した（消失時間は不明）。有害事象9件（82%）（注入部位疼痛3件、注射部位刺激感2件、注射部位疼痛1件、注射部位熱感2件及びそう痒症1件）とテモゾロミドとの因果関係は、「おそらく関連性あり（Probably）」であった。有害事象1件（9%）（注入部位腫脹）とテモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない（Possibly）」であった。有害事象1件（9%）（被験者番号102、注射部位紅斑）は、静脈内投与開始前に報告されたことから、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった。

注射部位の有害事象のために静脈内への注入または投与を完了できなかった被験者はいなかった。しかし、被験者番号121は注入部位を得ることが困難であり、手と手関節の注入部位疼痛が生じたため、規定の1.5時間持続静注（±10%）の範囲内で規定量（±10%）を投与することができなかった。治験実施計画書に従って、本被験者を薬物動態の解析から除外した。

被験者3名は、これらの事象に対して局所の処置がなされた。被験者番号113は、テモゾロミドの静脈内投与部位が腫脹したために圧迫包帯がなされた。被験者番号120は、注射部位灼熱感のために氷を用いて局所冷却された。また、被験者番号121は、刺痛感や灼熱感があったため、最初及び2回目のカニューレを抜去し、注入部位を氷で冷却した。同被験者では、カニューレを腕の太い静脈内への3回目の試行によっては刺痛感や灼熱感は起こらなかった。

静脈内投与日の注射部位に認められた有害事象を表2.7.6.3- 5に示した。本表では、報告されたとおりの表現である用語（Literal）の他、優先使用語（PT）を示した。注射部位における有害事象は10名14件に認められたが、これは11件のPTにまとめられた。

表 2.7.6.3- 5 静脈内投与日の注射部位または注入部位の有害事象（1 of 2）

被験者 番号	優先使用語 (PT)	報告された 有害事象 (Literal)	注入時間		有害事象の 継続時間		重症度	テモゾロミド との因果関係
			開始	終了	発現	消失		
102	注射部位紅斑 Injection-site Erythema	注射部位紅斑 Erythema in Injection Site	10:03	11:33	8:30	10:41	軽度	Unlikely ^a
	注射部位疼痛 Injection-Site Pain	注射部位疼痛 Pain in Injection Site			10:15	10:18	軽度	Probably
106	注射部位刺激感 Injection-site Irritation	注射部位灼熱感 Burning in Injection Site	10:11	11:45	10:18	10:18	軽度	Probably
113	注入部位腫脹 Infusion-Site Swelling	注入部位腫脹 Swelling of Investigational Product IV Site	10:46	12:16	12:30	翌日に消失	軽度	Possibly
114	注射部位熱感 Injection-site Warmth	注射部位熱感 Local Ardor in the Injection Site	8:34	10:04	9:02	10:04	軽度	Probably
116	そう痒症 Pruritus	そう痒症 Pruritus	8:32	10:02	9:00	9:32	軽度	Probably
118	注入部位疼痛 Infusion-site Pain	注射部位圧痛 Tender Intravenous Site	9:03	10:33	10:03	11:04	軽度	Probably
119	注射部位刺激感 Injection-site Irritation	注射部位熱感 Burning Sensation in Injection Site	10:00	11:30	10:00	10:03	軽度	Probably
120	注射部位熱感 Injection-site Warmth	注射部位熱感 Ardor in the Injection Site	8:37	10:07	9:09	9:24	軽度	Probably

IV=静脈内投与, Unlikely ; おそらく関連性なし, Possibly ; 関連性があるかもしれない, Probably ;
おそらく関連性あり

a : 被験者番号 102 は、テモゾロミドの投与開始前に注射部位紅斑を報告した。

表 2.7.6.3-5 静脈内投与日の注射部位または注入部位の有害事象 (2 of 2)

被験者 番号	優先使用語 (PT)	報告された 有害事象 (Literal)	注入時間		有害事象の 継続時間		重症度	テモゾロミド との因果関係
			開始	終了	発現	消失		
121	注入部位疼痛 ^b Infusion-Site Pain ^b	化学療法注入部位の刺痛感（最初の部位） Stinging at Chemo IV Site (First Site) 最初の化学療法のカニューレ挿入部位の灼熱感 Burning Sensation at First Chemo IV Cannulation Site 化学療法注入部位の刺痛感（2回目の部位） Stinging at IV Chemo Site (2nd Site) 最初の化学療法のカニューレ挿入部位の灼熱感 ^c Burning Sensation at First IV Chemo Cannulation Site ^c	10:00	12:13	10:00 10:00 10:12 10:12	10:05 10:05 10:18 10:18	中等度 ^b	Probably
122	注入部位疼痛 Infusion-Site Pain	IV 化学療法のカニューレ挿入部位の刺痛感 Stinging at Chemo IV Cannulation Site	10:33	12:03	10:36	10:42	軽度	Probably

IV=静脈内投与， Probably；おそらく関連性あり

b：被験者番号 121 は，4 件の有害事象が報告されていたが，1 件の PT（注入部位疼痛）にまとめられた。灼熱感及び刺痛感は，手及び手関節で試みた最初の 2 回のカニューレ挿入時後に生じた。腕で試みた 3 回目の試みは成功し，有害事象を伴わなかった。

c：被験者番号 121 は最初の注入部位の灼熱感を 2 回報告した。すなわち，最初の注入後の 1 回と，注入を 2 回目の部位に変更したときに再び最初の注入部位に生じた。その後，3 回目の注入部位に変更した。

そう痒症を除く有害事象は全て，器官別分類では「全身障害及び投与局所様態」であった。そう痒症は被験者番号116の注射部位に認められ，器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」であった。

また，被験者番号102（B群）において血管穿刺部位反応1件が認められたが，本事象は静脈内投与日ではない（3日目の経口投与日）薬物動態用の採血に起因したものであったことから，本事象は表2.7.6.3- 5に記載していない。

1.1.2 局所忍容性

局所忍容性評価に用いた尺度を以下に示した。

0= 注射部位の圧痛なし，紅斑なし，腫脹なし，硬結なし，触知可能な静脈索なし。

1= 注射部位の圧痛あり，紅斑なし，腫脹なし，硬結なし，触知可能な静脈索なし。

2= 注射部位の圧痛あり，紅斑またはある程度の腫脹あり，硬結なし，触知可能な静脈索なし。

3= 注射部位の圧痛あり，紅斑及び腫脹あり，硬結または触知可能な静脈索あり。

4= 3 の全ての徴候に加えて，明らかな静脈血栓症あり。

局所忍容性は注射部位を観察することにより評価した。静脈内投与前、投与後1時間、2時間、4時間及び6時間に注射部位を観察した。最終評価が投与後6時間の時点での局所忍容性のグレードであり、それ以降も継続したのは1件の局所反応のみであった（被験者番号113で認められた有害事象の「注入部位腫脹」参照）。局所忍容性スコアが0を超えた被験者は全て、注射部位または注入部位の有害事象としても報告された（表2.7.6.3- 5）。

注射部位及び注入部位の有害事象を報告した被験者10名の局所忍容性スコアを表2.7.6.3- 6に示した。局所忍容性スコアが0を超えた被験者は全て、注射部位または注入部位の有害事象としても報告された（表2.7.6.3- 5）。

表 2.7.6.3- 6 注射部位及び注入部位の有害事象を報告した被験者の局所忍容性スコア（1of2）

被験者番号	注入時間		静脈内投与日	時間	グレード ^a
	開始	終了			
102	10:03	11:33	4	09:59	2 ^b
				11:03	0
				12:03	0
				14:03	0
				16:03	0
106	10:11	11:45	3	10:10	0
				11:11	0
				12:11	0
				14:11	0
				16:11	0
113	10:46	12:16	3	10:37	0
				11:46	0
				12:46	2
				14:48	2
				16:50	2
114	8:34	10:04	4	08:31	0
				09:34	0
				10:34	0
				12:34	0
				14:35	0
116	8:32	10:02	4	08:31	0
				09:32	0
				10:32	0
				12:32	0
				14:32	0
118	9:03	10:33	4	08:50	0
				10:03	1
				11:04	0
				13:04	0
				15:04	0
119	10:00	11:30	4	09:56	0
				11:00	0
				12:00	0
				14:00	0
				16:00	0

a：0=注射部位の圧痛なし、紅斑なし、腫脹なし、硬結なし、触知可能な静脈索なし；1=注射部位の圧痛あり、紅斑なし、腫脹なし、硬結なし、触知可能な静脈索なし；2=注射部位の圧痛あり、紅斑またはある程度の腫脹あり、硬結なし、触知可能な静脈索なし。

b：グレード2（被験者番号102）及びグレード1（被験者番号122）として記録された本試験における初回の局所忍容性スコアは、テモゾロミドの静脈内投与開始前に発生した。

表 2.7.6.3-6 注射部位及び注入部位の有害事象を報告した被験者の局所忍容性スコア（2of2）

被験者番号	注入時間		静脈内投与日	時間	グレード ^a
	開始	終了			
120	8:37	10:07	3	08:36	0
				09:09	1
				10:36	0
				12:36	0
				14:36	0
121	10:00	12:13	3	09:46	0
				11:54	0
				12:43	0
				14:43	0
				16:43	0
122	10:33	12:03	4	09:29	1 ^b
				11:36	1
				12:38	1
				14:38	0
				16:52	0

a：0=注射部位の圧痛なし，紅斑なし，腫脹なし，硬結なし，触知可能な静脈索なし；1=注射部位の圧痛あり，紅斑なし，腫脹なし，硬結なし，触知可能な静脈索なし；2=注射部位の圧痛あり，紅斑またはある程度の腫脹あり，硬結なし，触知可能な静脈索なし。

被験者22名中4名（被験者番号113，118，120及び122）において局所忍容性スコアが静脈内投与開始後に0を超えていた。特記すべきは，被験者番号102及び122で認められたそれぞれ「グレード 2」及び「グレード 1」の局所忍容性スコアは，静脈内投与前に観察されたことである。被験者番号102の局所忍容性スコアは観察1時間までに0に回復した。被験者番号122は，カニューレの挿入が困難であったため投与が遅れた。本被験者は投与前の局所忍容性スコアが「グレード1」であったが，観察4時間までに0に回復した。被験者3名（被験者番号118，120及び122）における投与後の局所忍容性スコアは観察4時間までに0に回復した。残りの被験者（被験者番号113）の局所忍容性スコアは2であり，投与後2～6時間に認められた（投与後6時間が局所忍容性を観察した最終の時間であった）。本被験者は，投与当日に軽度の注入部位腫脹を報告しており，投与翌日に消失した。

局所忍容性スコアはほとんどが軽度であり，持続期間は短かった。局所反応または局所忍容性スコアの長期的な影響は認められなかった。1件を除く全ての局所反応は，当日中に消失した（持続時間は1分未満～6分が5件，15～62分が4件，131分が1件）。被験者番号113で認められた局所反応は，上記のとおり翌日までに消失した。

被験者12名は，いずれの時点でも局所忍容性に関連した有害事象を報告せず，局所忍容性スコア0が最高グレードであった。すなわち，局所反応が生じなかった被験者であった（被験者番号101，103，104，105，107，108，109，110，111，112，115及び117）。

1.2 全般的な有害事象

本試験における2つの投与群（A群及びB群）で得られた安全性のプロフィールは，注射部位における局所反応を除くと，再発した悪性神経膠腫患者を対象にテモゾロミドを経口投与した場合から予想されたものであった。

全ての被験者22名（100%）に有害事象が認められた。被験者21名（95%）に注射及び注入に関連した有害事象を除いた有害事象が認められた（表2.7.6.3- 7）。

表 2.7.6.3- 7 有害事象（注射及び注入に関連した有害事象を除く）（1 of 2）

有害事象	有害事象が認められた被験者数（%） 合計（n=22）
有害事象を報告した被験者	21 (95)
頭痛	9 (41)
悪心	9 (41)
便秘	6 (27)
貧血	5 (23)
嘔吐	5 (23)
浮動性めまい	4 (18)
白血球減少症	4 (18)
好中球減少症	3 (14)
血小板減少症	3 (14)
痙攣	2 (9)
血腫	2 (9)
点状出血	2 (9)
失語症	1 (5)
虫垂炎	1 (5)
無力症	1 (5)
背部痛	1 (5)
灼熱感 ^a	1 (5)
胸痛	1 (5)
皮膚炎	1 (5)
味覚異常	1 (5)
月経困難症	1 (5)
消化不良	1 (5)
鼻出血	1 (5)
疲労	1 (5)
熱感	1 (5)
潮紅	1 (5)
歩行障害	1 (5)
大発作痙攣	1 (5)
ヘモグロビン減少	1 (5)
不全片麻痺	1 (5)
水頭症	1 (5)
高血糖	1 (5)
低アルブミン血症	1 (5)
低カリウム血症	1 (5)
低ナトリウム血症	1 (5)
白血球増加症	1 (5)

a：被験者番号111（A群）は3日目に顔面の灼熱感を報告し、テモゾロミド注入開始後5分に見られ始めた。顔面の灼熱感は器官別分類「神経系障害」で報告されたが、実際には「皮膚及び皮下組織障害」であった。顔面の灼熱感は2分間継続し、処置なく消失した。顔面の灼熱感は、軽度で、テモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない（Possibly）」であった。

表 2.7.6.3-7 有害事象（注射及び注入に関連した有害事象を除く）（2 of 2）

有害事象	有害事象が認められた被験者数（%） 合計（n=22）
不全単麻痺	1（5）
鼻咽頭炎	1（5）
神経痛	1（5）
四肢痛	1（5）
パニック発作	1（5）
不全麻痺	1（5）
血小板数減少	1（5）
前立腺症 ^b	1（5）
総蛋白減少	1（5）
そう痒症 ^c	1（5）
口内炎	1（5）
歯感染	1（5）
歯痛	1（5）
トランスアミナーゼ上昇	1（5）
尿失禁	1（5）
膣カンジダ症	1（5）
血管穿刺部位反応 ^d	1（5）

b：被験者番号104（A群）はペースライン時に治療を要する前立腺症の徴候があった（CTD 5.3.1.2.2）。4日目、この状態は有害事象として報告され、就寝時にドキサゾシン4 mg経口剤により治療された。

前立腺症は消失せず、ドキサゾシンは試験終了時点で継続投与されていた。本事象の重症度は中等度、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった。

c：被験者番号116（B群）は、投与当日（4日目；静脈内投与）に注入部位にそう痒症を報告した。そう痒症は器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」に分類されたが、局所以外の反応として記載されている。本有害事象は注射部位反応であることから、表2.7.6.3- 5にも示した。

d：被験者番号102（B群）は、静脈内投与非実施日（3日目；経口投与）に薬物動態試験用の採血に起因する血管穿刺部位反応が生じ、器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」に分類された。

本試験で発現頻度が高かった有害事象は、頭痛、悪心、便秘、貧血及び嘔吐であり、これらの有害事象は、初回再発したまたは進行した悪性神経膠腫患者を対象にテモゾロミドカプセル剤を投与した場合の報告と一致している¹⁾。

2日間の薬物動態試験日に生じた有害事象を評価するため、投与3日目及び4日目に認められた有害事象を投与経路別に統合し、表2.7.6.3- 8に示した。3/4日目にテモゾロミドカプセル剤を投与された全ての被験者は経口投与群の統合データに含まれ、3/4日目にテモゾロミド注射剤を投与された全ての被験者は静脈内投与群の統合データに含まれることから、経口投与群及び静脈内投与群の統合データには、3/4日目にテモゾロミドカプセル剤及び注射剤を投与された全ての被験者が含まれる。被験者14名（64%）が3/4日目のみに注射部位及び注入部位の反応と関連のない有害事象を発現し、経口投与群の統合データ中の被験者8名（36%）及び静脈内投与群の統合データ中の被験者10名（45%）が3/4日目のみに注射部位及び注入部位の反応と関連のない有害事象を発現した（表2.7.6.3- 8）。これらの事象はテモゾロミドに関連して既知のものである、またはこのような患者集団あるいは原疾患と一致しており、静脈内投与と経口投与の間に被験者2名以上の差異は認められなかった。

表 2.7.6.3- 8 投与経路別（経口投与 3/4 日目，静脈内投与 3/4 日目）の有害事象
（注射及び注入に関連した有害事象を除く）

有害事象	被験者数(%), 3 日目及び 4 日目のみ ^a		
	投与方法		
	経口投与群の 統合データ (n=22)	静脈内投与群の 統合データ (n=22)	経口投与群/静脈内投与 群の統合データ (n=22)
有害事象を報告した 被験者	8 (36)	10 (45)	14 (64)
頭痛	3 (14)	4 (18)	6 (27)
浮動性めまい	2 (9)	1 (5)	3 (14)
悪心	1 (5)	2 (9)	3 (14)
嘔吐	1 (5)	2 (9)	3 (14)
灼熱感 ^b	0	1 (5)	1 (5)
便秘	0	1 (5)	1 (5)
消化不良	1 (5)	0	1 (5)
鼻出血	0	1 (5)	1 (5)
熱感	0	1 (5)	1 (5)
潮紅	0	1 (5)	1 (5)
四肢痛	1 (5)	0	1 (5)
前立腺症	1 (5)	0	1 (5)
そう痒症 ^c	0	1 (5)	1 (5)
歯痛	0	1 (5)	1 (5)
血管穿刺部位反応 ^d	1 (5)	0	1 (5)

a: 1 日目及び2 日目に報告されなかった有害事象のみ収集した。

b: 被験者番号111 (A群) は3 日目に顔面の灼熱感を報告し，テモゾロミド注入開始後5 分に見られ始めた。顔面の灼熱感は器官別分類「神経系障害」で報告されたが，実際には「皮膚及び皮下組織障害」であった。

c: 被験者番号116 (B群) は，投与当日 (4 日目；静脈内投与) に注入部位にそう痒症を報告した。そう痒症は器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」に分類されたが，局所以外の反応として記載されている。

d: 被験者番号102 (B群) は，静脈内投与非実施日 (3 日目；経口投与) に薬物動態試験用の採血に起因する血管穿刺部位反応が生じ，器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」に分類された。

被験者4 名において重度の有害事象 11 件及び生命を脅かす有害事象 1 件が認められた。重度の有害事象には，テモゾロミドの用量制限毒性である血液学的な有害事象（血小板減少症[血小板減少症及び血小板数減少と報告された]，白血球減少症及び好中球減少症），水頭症及び虫垂炎（両事象とも被験者番号106 に認められ，テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった），頭痛及び痙攣（両事象とも原疾患に起因するため，テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった）が含まれた。生命を脅かす有害事象は被験者番号122 において認められ，共通毒性基準 (CTC) グレード4 の好中球減少症であったが，重篤な有害事象としては報告されなかった。重度及び生命を脅かす有害事象の多くは，臨床検査値の異常変動であった。臨床検査値が基準範囲から逸脱し，臨床的に意義がある変動と考えられた場合には，それがベースライン値に戻るか，または臨床的に意義のない所見になるまで追加の検査を実施した。

重度及び生命を脅かす有害事象は，投与3 日目及び4 日目のいずれの治療群においても報告されなかった。

本試験において認められた被験者4 名の重度または生命を脅かす有害事象の概要を以下に示した。なお，臨床検査値に関連した重度または生命を脅かす有害事象が認められた場

合には、CTCグレードを示し、臨床検査値を括弧内に示した。

- ・ 被験者番号106において、重度の有害事象4件が認められ、それらは、水頭症及び虫垂炎（いずれも重篤な有害事象として報告された）、頭痛、痙攣であった。本被験者は、悪性神経膠腫（2004年7月に診断された）を有する46歳の白人女性であり、痙攣の発作歴、頭痛及び水頭症を合併しており、ベースライン時のKPSが70%であった。本被験者は、スクリーニング時に実施したMRIにおいて明らかな脳浮腫が認められていた。同被験者は、重度の痙攣を発現し（7～11日目）、左側の不全片麻痺を示す所見が認められ（7～30日目）、さらに重度の頭痛を発現した（2～19日目）。本被験者はフェニトイン、デキサメタゾン及び鎮痛薬を投与された。本被験者は、9日目に水頭症のために入院し、11日目にV-Pシャント術が施行され、19日目に退院した。さらに、22日目に急性虫垂炎のために再度入院し、腹腔鏡下虫垂切除術を受け、29日目までに状態は改善した。30日目のKPSは50%であった。これらの全ての重度の有害事象4件とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった。
- ・ 被験者番号116において、重度の有害事象2件が認められ、それらは、血小板減少症及び白血球減少症であった。本被験者は、膠芽腫（2007年2月に診断された）を有する49歳の白人男性であり、発作歴、深部静脈血栓症（DVT）、肺血栓塞栓症及び下大静脈フィルター留置をしていた。本被験者には、ベースライン時にフェニトイン（発作のため）、アセノクマロール（肺血栓塞栓症とDVTのため）及びメプレドニゾン（脳浮腫のため）が投与されており、試験期間中も継続していた。21日目にCTC グレード 3の血小板減少症（血小板 $=40 \times 10^9/L$ ）に該当する、重度の血小板減少症が認められた。28日目にも継続していたが、42日目までに正常値に回復した（血小板 $=167 \times 10^9/L$ ）。本被験者は4日目に鼻出血、21～42日目に臍周囲の血腫が認められた。しかし、上述のとおり、本被験者はアセノクマロールが投与されており、8日目（左腓腹筋の疼痛の報告）及び21日目にDVTに対する予防としてエノキサパリン0.6 mgが皮下投与され、そのことが鼻出血及び血腫の原因となった可能性がある。本被験者は、試験期間を通じて、血小板は投与されなかった。さらに、28日目にCTCグレード 3の白血球減少症（白血球 $=1.7 \times 10^9/L$ ）に該当する、重度の白血球減少症が認められた。グレード2の好中球減少症（好中球 $=1.16 \times 10^9/L$ ）を伴っていたが、42日目までにベースライン値まで回復した（白血球 $=3.5 \times 10^9/L$ 、好中球 $=2.16 \times 10^9/L$ ）。感染症の合併は報告されなかった。重度の有害事象（血小板減少症及び白血球減少症）とテモゾロミドとの因果関係は、「おそらく関連性あり（Probably）」であった。いずれの有害事象も重篤な有害事象には至らなかった。
- ・ 被験者番号120において、重度の有害事象3件が認められ、それらは、血小板減少症、好中球減少症及び白血球減少症であった。本被験者は、膠芽腫（2005年3月に診断された）を有する58歳の白人女性であり、発作予防としてフェニトインを投与されていた。本被験者は、24日目にCTCグレード4に該当する、重度の血小板減少症（血小板 $=8 \times 10^9/L$ ）が認められ、血小板が投与された。血小板減少症は継続し、30日目（血小板 $=14 \times 10^9/L$ ）及び34日目（血小板 $=17 \times 10^9/L$ ）の血小板数は、どちらもCTCグレード4に該当した。点状出血が26～54日目に認められ、中等度の血腫が34～54日目に

認められた。出血の報告はなかった。血小板減少症は血小板投与から16日後の40日目の時点で、CTC グレード 2 (血小板 $=61 \times 10^9/L$) まで回復した。また、本被験者には30日目にCTCグレード3に該当する、重度の白血球減少症 (白血球 $=1.3 \times 10^9/L$) が認められた。さらに24日目には重度の好中球減少症 ($0.99 \times 10^9/L$) が認めれており、30日目にはグレード3の好中球減少症 (好中球 $=0.8 \times 10^9/L$) も認められた。両検査項目は40日目までにCTC グレード 2 (好中球 $=1.13 \times 10^9/L$, 白血球 $=2.3 \times 10^9/L$) まで回復した。本被験者においては、試験期間中に感染症の合併は認められなかった。重度の有害事象 (血小板減少症, 好中球減少症及び白血球減少症) とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性あり (Probably)」であった。これらの有害事象は全て、重篤な有害事象には至らなかった。

- 被験者番号122において、重度の有害事象2件が認められ、それらは、頭痛及び血小板減少症 (血小板数減少として報告された) であった。さらに、好中球数減少症が認められ、生命を脅かす有害事象として報告された。本被験者は、退形成性星細胞腫 (2002年8月に診断された) を有する32歳の白人女性であり、頭痛及び痙攣の発作歴があり、ラモトリジン、フェニトイン及びバルプロ酸 (発作のため) とパラセタモール及びイブプロフェン (頭痛予防のため) を長期間投与されていた。本被験者は、14日目に重度の頭痛を発現し、経口塩酸オキシコドン10 mg (2回投与) 及び静注モルヒネ2.5 mg (3回投与) が投与された。本有害事象とテモゾロミドとの因果関係は、「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。さらに、本被験者は、14日目にCTC グレード 3 に該当する重度の好中球減少症 (好中球 $=0.79 \times 10^9/L$) が認められ、さらに血小板減少症も認められた。28日目にCTCグレード3の白血球減少症 (WBC $=1.4 \times 10^9/L$) 及びグレード4の好中球減少症 (好中球 $=0.28 \times 10^9/L$) が認められ、好中球減少症は生命を脅かす有害事象として報告された。35日目の時点で、CTCグレード3の好中球減少症 (好中球 $=0.55 \times 10^9/L$, 白血球 $=1.7 \times 10^9/L$) に該当する重度の好中球減少症に回復した。なお、グレード4の好中球減少症は、重篤な有害事象としては報告されなかった。感染症の合併は認められなかった。さらに、本被験者は22日目にCTC グレード2の血小板減少症 (血小板 $=59 \times 10^9/L$) が認められ、28日目の時点でも継続していたが (血小板 $=71 \times 10^9/L$)、35日目までに回復した (血小板 $=480 \times 10^9/L$)。本被験者は、28日目に腕に点状出血性皮疹が認められた (消失日は示されていない)。血小板の投与はなく、出血も認められなかった。重度の血小板数減少及び生命を脅かす好中球減少症とテモゾロミドとの因果関係は、「おそらく関連性あり (Probably)」であった。重度の頭痛とテモゾロミドとの因果関係は、「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。これらのいずれの有害事象も重篤な有害事象として報告されなかった。

上記の重度または生命を脅かす有害事象はいずれも、テモゾロミドによる新たに認められる徴候ではなかった。

本試験期間中に報告されたバイタルサインに関連する臨床的に意義のある観察所見は認められなかった。

認められた有害事象の重症度は、ほとんどが軽度または中等度であった。有害事象とテモゾロミドとの因果関係は、ほとんどが「関連性があるかもしれない (Possibly)」また

は「おそらく関連性あり (Probably)」であった。本試験期間中に死亡は報告されなかった。有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった。

認められた有害事象は、テモゾロミドによって生じると一般的に知られているものと一致していた。

2. 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

本試験期間中に死亡は報告されなかった。

A群（3日目に静脈内投与群）の46歳の白人女性被験者に2件の重篤な有害事象が認められた。すなわち、9日目（治験薬投与終了後から4日目）に水頭症、22日目（治験薬投与終了後から17日目）に急性虫垂炎が認められた。これらの有害事象とテモゾロミドとの因果関係は、「おそらく関連性なし (Unlikely)」であった。本試験では安全性で問題となる新たな徴候は認められなかった。

3. 臨床検査の評価

ベースライン時のCTCグレード0～2であったのが、グレード3またはグレード4に変動した被験者の要約を以下に示した。これらの結果は臨床検査の異常変動が有害事象として報告されたか否かにかかわらず以下で考察した。

リンパ球減少症が被験者7名（32%）で認められたが、本事象は、過去にテモゾロミドのカプセル剤で報告されているものである。これらの被験者のうち5名ではベースライン時にリンパ球減少症が認められおり、試験期間中に改善したか（被験者番号102, 105及び118）、または安定していた（被験者番号116及び119）。被験者2名（被験者番号120及び122）において、CTCグレード1のリンパ球減少症が認められた。試験期間中に日和見感染は認められなかった。

血液学的毒性（試験期間中にベースライン時点CTCグレード0～2であったのが、グレード3またはグレード4に変動したもの）は、グレード3またはグレード4の血小板減少症及び／または好中球減少症であった。グレード3及びグレード4の貧血は認められなかった。グレード3の白血球減少症が被験者3名（14%）に、グレード4の好中球減少症が被験者2名（9%）に認められた（グレード3の好中球減少症に変化したとする報告はなかった）。さらに、グレード3及びグレード4の血小板減少症がそれぞれ1名の被験者（5%）に認められた。抗凝固薬の投与を受けていた被験者で重度の血小板減少症を発現し、鼻出血/血腫が認められた1名（被験者番号116）及び点状出血と血腫を伴うグレード4の血小板減少症を来した被験者1名（被験者番号120）を除いては、感染症及び出血は認められなかった。

血液学的検査以外の検査項目において、ベースライン時のグレード0～2かが試験期間中にグレード3またはグレード4に変動した被験者は認められなかった。血液生化学検査及び尿検査においては、異常高値及び低値が認められたのみであった。

テモゾロミドの用量制限毒性は骨髄抑制であることが知られているが、テモゾロミドによる骨髄抑制の新たな徴候は認められなかった。

4. バイタルサイン及び安全性に関連した他の観察所見

試験期間中に報告されたバイタルサインに関連する臨床的に意義のある観察所見は認められなかった。

心電図の検査項目では臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。しかし、被験者1名（被験者番号121）において、ベースライン時点に行った心電図のPR間隔が201 msec、28日目に209 msecであり（第1度房室ブロックとして報告された）、また被験者2名（被験者番号108及び119）では試験終了時に行った心電図で洞性徐脈が認められた。被験者番号108では、スクリーニング時点に60拍/分（bpm）、30日目に56 bpmの心房レートを示した。被験者番号119では、スクリーニング時点に62 bpm、30日目に57 bpmの心房レートを示した。これらの徐脈の有害事象は臨床的に意義のある所見とは判断されず、また、また関連する有害事象も報告されなかった。

パフォーマンスステータスは、スクリーニング時及び試験終了時にKPSを用いて評価した。

被験者22名中15名では、ベースライン時から試験終了までKPSは変化しなかった。被験者22名中4名はベースライン時から試験終了までKPSが上昇（改善）し、被験者22名中3名はベースライン時から試験終了までKPSが低下（悪化）した。試験期間を通してのKPSスコアは、被験者番号106を除くと全ての被験者で70%（自分の身の回りのことはできるが、通常の活動や活動的な作業はできない）以上であった。9日目に認められた水頭症及び22日目に認められた急性虫垂炎（両事象ともにテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」）で入院した被験者番号106のKPSは、ベースライン時に70%、試験終了時（30日目）に50%（かなりの介助と頻回の医療ケアが必要）であった。

5. 安全性の結論

テモゾロミドの注射剤の試験においては、既承認のカプセル剤の再発した悪性神経膠腫患者に対する投与方法と同じ方法を用いた。生じた有害事象は、注射部位における局所反応を除くと、再発した悪性神経膠腫患者を対象にテモゾロミドを経口投与した場合の過去の報告と一致していた¹⁾。注射部位における有害事象のほとんどが軽度であり、一過性であった。投与翌日に回復した1件を除くと、注射部位における全ての有害事象は投与当日中に回復した。

静脈カニューレの挿入及び静脈内経路での投与により、ある程度の注射部位における局所反応が予想される。しかし、局所部位における有害事象の長期的な影響は認められなかった。

原発性中枢神経系悪性腫瘍患者にテモゾロミド（150または200 mg/m²/日）を5日間（経口投与を4日間、3日目または4日目に静脈内投与）投与した場合では、テモゾロミドのカプセル剤の既知の安全性プロファイルと比較して、新たな安全性に関する問題は生じなかった。

【結論】

- テモゾロミド及び MTIC のいずれについても、AUC 及び $C_{\max}$ は生物学的同等性の基準（90%信頼区間：80%～125%）を満たしていた。
- 局所忍容性は良好であった。被験者 22 名中 9 名は注射部位／皮膚に関する軽度の有害事象が認められ、さらに 1 名において中等度の有害事象が認められた。テモゾロミドの静脈内投与翌日に回復した 1 件の有害事象を除くと、すべての有害事象は 131 分以内に回復した（持続時間は 1 分未満～6 分が 5 件、15～62 分が 4 件、131 分が 1 件）。
- 原発性中枢神経系悪性腫瘍患者にテモゾロミド（150 または 200 mg/m²/日）を 5 日間（経口投与を 4 日間、静脈内投与を 1 日間）投与した場合では、予期しない安全性の問題は認められなかった。

テモゾロミドの注射剤は、テモゾロミドの投与適用患者であるにもかかわらず医学的な問題からカプセル剤を使用できない、または注射剤が望ましい患者にとっての治療選択肢となる。

2.7.6.4 参考文献

1. 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。