

## 審査報告書

平成 31 年 1 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販 売 名] ①テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg  
②テモダール点滴静注用 100 mg  
③テモゾロミド錠 20 mg 「NK」、同錠 100 mg 「NK」
- [一 般 名] テモゾロミド
- [申 請 者] ①②MSD 株式会社  
③日本化薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 30 年 9 月 3 日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1 カプセル中にテモゾロミド 20 mg 又は 100 mg を含有するカプセル剤  
②1 バイアル中にテモゾロミド 104.5 mg を含有する注射用凍結乾燥製剤  
③1 錠中にテモゾロミド 20 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 30 年 8 月 3 日付け薬生薬審発 0803 第 1 号) に基づく承認申請  
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
- [審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、平成 30 年 8 月 3 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：テモゾロミド（再発・難治性ユーイング肉腫）」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の再発又は難治性のユーイング肉腫に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

悪性神経膠腫

再発又は難治性のユーイング肉腫

(下線部追加)

[用法及び用量]

①③

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。  
その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150 mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200 mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。
2. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして1回150 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200 mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。
3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100 mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

②

下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして75 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回42日間投与し、4週間休薬する。  
その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして150 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200 mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。
2. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして150 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200 mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。
3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100 mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

## 審査報告

平成 31 年 1 月 8 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ①テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg  
②テモダール点滴静注用 100 mg  
③テモゾロミド錠 20 mg 「NK」、同錠 100 mg 「NK」
- [一般名] テモゾロミド
- [申請者] ①②MSD 株式会社  
③日本化薬株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 9 月 3 日
- [剤形・含量] ①1 カプセル中にテモゾロミド 20 mg 又は 100 mg を含有するカプセル剤  
②1 バイアル中にテモゾロミド 104.5 mg を含有する注射用凍結乾燥製剤  
③1 錠中にテモゾロミド 20 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
- [申請時の効能・効果]  
悪性神経膠腫  
再発又は難治性のユーイング肉腫

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

## ①③

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 75 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する。  
その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200 mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。
2. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 150 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200 mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。
3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## ②

下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 75 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回 42 日間投与し、4 週間休薬する。

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

2. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして 150 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200 mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。
3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

#### [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	5
4. 総合評価.....	5

#### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

申請者による再発又は難治性のユーイング肉腫における本薬の開発はこれまでに行われておらず、欧米等6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）において承認されていないものの、海外の診療ガイドライン（NCCNガイドライン（v.2.2018）、米国NCI-PDQ（2018年4月4日版）、ESMOガイドライン（Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii 113-23））及び教科書（Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition（Wolters Kluwer, 2015, Netherlands）、Principles and Practice of Pediatric Oncology 7<sup>th</sup> edition（Wolters Kluwer, 2015, Netherlands））では、本薬/イリノテカン投与は再発又は難治性のユーイング肉腫に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。

本邦では、後述のとおり、検討会議にて医学薬学上公知と判断され、今般、一変申請に至った。

なお、本邦において、本薬のカプセル剤及び注射剤は、それぞれ2006年7月及び2010年1月に「悪性神経膠腫」の効能・効果にて承認されている。

平成30年7月4日に開催された検討会議において、以下の①及び②の内容から本薬/イリノテカン投与の再発又は難治性のユーイング肉腫に対する有用性は医学薬学上公知と判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められた。

- ① 下記の点等を踏まえると、再発又は難治性のユーイング肉腫に対する本薬/イリノテカン投与の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
  - ▶ 海外臨床試験成績に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、本薬/イリノテカン投与が再発又は難治性のユーイング肉腫に対する治療選択肢の一つとして記載されていること。
  - ▶ 本邦において、再発又は難治性のユーイング肉腫に対して、イリノテカンとの併用において本薬 100 mg/m<sup>2</sup>を連日5日間投与（1サイクル21日以上）する臨床使用実態等が報告されており、奏効例が認められていること。
- ② 下記の点等を踏まえると、本薬及びイリノテカンの国内添付文書で注意喚起されている事項について引き続き注意喚起が行われ、がん化学療法の治療に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の再発又は難治性のユーイング肉腫患者に対して、イリノテカンとの併用において本薬 100 mg/m<sup>2</sup>を連日5日間投与（1サイクル21日以上）する用法・用量は忍容可能と考えること。
  - ▶ 海外臨床試験で認められた Grade 3以上の有害事象は、本薬及びイリノテカンの国内添付文書で既に注意喚起されている事象であること。
  - ▶ 本邦で既に承認されている用法・用量と比較して、イリノテカンとの併用において本薬 100 mg/m<sup>2</sup>を連日5日間投与（1サイクル21日以上）する用法・用量では一部の Grade 3以上の有害事象の発現率が上昇する傾向が認められるものの、いずれも本薬及びイリノテカンの国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、イリノテカンの投与量を調節することにより対応可能と考えられること。
  - ▶ 日本人患者に対する本薬/イリノテカン投与についての臨床使用実態調査の結果、新たな安全性上の懸念は示されていないこと。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成30年8月3日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、再発又は難治性のユーイング肉腫に対する本薬/イリノテカン投与の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量で、本薬の

一変申請を行うことは可能と判断された。なお、本薬と併用投与されるイリノテカン<sup>®</sup>は、再発又は難治性のユーイング肉腫を含む「小児悪性固形腫瘍」に対する効能・効果及び用法・用量で既に承認されている。

本一変申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成30年8月3日付け薬生薬審発0803第1号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

## 2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本一変申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

### 2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、さらに追記・修正すべき点の検討を行った。

#### 2.R.1 添付文書（案）について

機構は、申請効能・効果に対する本薬/イリノテカン投与における①本薬の用量調節に関する基準及び②小児等への投与について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

##### ① 用量調節に関する基準：

公知申請の該当性報告書で引用されている海外臨床試験及び海外臨床研究（*Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 132-9 等）において、本薬の用量調節に関する基準は確認できず、用法・用量に関連する使用上の注意の項において本薬の用量調節に関する基準を設定することはできなかった。しかしながら、既承認の効能・効果での安全性プロファイルと比較して、本申請において新たに注意喚起すべき事象はないこと等から、本薬及びイリノテカンの国内添付文書で注意喚起されている事項について引き続き注意喚起が行われ、がん化学療法の治療に精通した医師により使用されるのであれば、本薬及びイリノテカンの用法・用量は患者の状態によって適切に調整されるものとする。

##### ② 小児等への投与：

海外臨床試験及び海外臨床研究（*Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 1029-34 等）並びに国内での臨床使用実態において、推奨される用法・用量<sup>1)</sup>で2歳未満の患者及び低出生体重児に使用した際の安全性情報が確認できなかったことから、添付文書において、当該患者に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を行うこととする。

<sup>1)</sup> 本薬 100 mg/m<sup>2</sup>を第1～5日目に投与し、イリノテカン 20 mg/m<sup>2</sup>を第1～5日目及び第8～12日目に投与。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2.R.2 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の効能・効果での安全性プロファイルと比較して、本申請において新たに注意すべき事象はなく、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に安全性が管理されるのであれば、本薬/イリノテカン投与については管理可能と考える。したがって、現時点では、承認取得後直ちに製造販売後調査等を実施する必要性は低いと考えており、通常の安全性監視活動にて情報を収集し、検討を要する問題点が認められた場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本一変申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成30年8月3日付け薬生薬審発0803第1号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

## 4. 総合評価

平成30年8月3日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

悪性神経膠腫

再発又は難治性のユーイング肉腫

[用法・用量]（下線部追加）

（テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg）

（テモゾロミド錠 20 mg「NK」、同錠 100 mg「NK」）

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。  
その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150 mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200 mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。
2. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして1回150 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200 mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。

3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100 mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(テモダール点滴静注用 100 mg)

下記のとおり本剤を90分間かけて静脈内投与する。

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして75 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回42日間投与し、4週間休薬する。  
その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして150 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200 mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。
2. 再発の悪性神経膠腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして150 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回5日間投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200 mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。
3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100 mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

1. 本剤又はダカルバジンに対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加）

（テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg）

（テモゾロミド錠 20 mg「NK」、同錠 100 mg「NK」）

1. 一般的注意

- (1) 本剤は空腹時に投与することが望ましい。
- (2) 悪性神経膠腫において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

2. 初発の悪性神経膠腫の場合



## 放射線照射との併用時

- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
  - 1) 好中球数が 1,500 /mm<sup>3</sup> 以上
  - 2) 血小板数が 100,000 /mm<sup>3</sup> 以上
- (2) 少なくとも週 1 回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

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

注1) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

- (3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(2) の継続基準の条件を満たしたときに限り、42 日間連日経口投与を最長 49 日まで延長することができる。

## 放射線照射後の単剤投与時

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

- 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く、減量後に直前のクールと同じ Grade 3 の非血液学的な副作用が再度出現した場合

### 3. 再発の悪性神経膠腫の場合

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

(テモダール点滴静注用 100 mg)

#### 1. 一般的注意

悪性神経膠腫において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

#### 2. 初発の悪性神経膠腫の場合

放射線照射との併用時

- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
  - 1) 好中球数が 1,500 /mm<sup>3</sup> 以上
  - 2) 血小板数が 100,000 /mm<sup>3</sup> 以上
- (2) 少なくとも週 1 回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

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

注1) 脱毛、悪心、嘔吐は含まない。

- (3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(2) の継続基準の条件を満たしたときに限り、42 日間連日点滴静注を最長 49 日まで延長することができる。

#### 放射線照射後の単剤投与時

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

#### 3. 再発の悪性神経膠腫の場合

- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件をすべて満たすこと。
- 1) 好中球数が 1,500 /mm<sup>3</sup> 以上
  - 2) 血小板数が 100,000 /mm<sup>3</sup> 以上

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

#### 注射液の調製法及び投与方法

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

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Ewing Sarcoma Treatment	
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
イリノテカン		イリノテカン塩酸塩水和物
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性報告書		「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:テモゾロミド(再発・難治性ユーイング肉腫)」
本薬		テモゾロミド
本薬/イリノテカン		本薬とイリノテカンとの併用