

※2019年2月改訂4
 ※2018年4月改訂3

日本標準商品分類番号
874219

抗悪性腫瘍剤

テモゾロミド錠 20mg「NK」
テモゾロミド錠 100mg「NK」
 Temozolomide Tab. 20mg・100mg「NK」
 テモゾロミド錠

〈規制区分〉
 毒薬、処方箋医薬品*
 〈貯法〉
 室温保存、気密容器
 〈使用期限〉
 3年（外箱に表示）
 〈取扱い上の注意〉
 【取扱い上の注意】の項参照

承認番号	20mg	22900AMX00866
	100mg	22900AMX00865
薬価収載	2017年12月	
販売開始	2017年12月	
※効能追加	2019年2月	

*注意-医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 本剤による治療は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤と放射線照射を併用する場合に、重篤な副作用や放射線照射による合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
- 本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。
 [「2. 重要な基本的注意」、「3. 副作用（1）重大な副作用」の項参照]

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 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
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
 [「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

テモゾロミド錠20mg「NK」及びテモゾロミド錠100mg「NK」は、1錠中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量	
		20mg	100mg
有効成分	テモゾロミド	20.0mg	100.0mg
添加物	D-マンニトール、カルメロース、ステアリン酸、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、プロピレングリコール、三酸化鉄、カルナウバロウ		

2. 製剤の性状

テモゾロミド錠20mg「NK」及びテモゾロミド錠100mg「NK」は、淡紅白色のフィルムコーティング錠である。

	本体表示	直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
20mg	テモゾロミド: 20NK 	約6.1	約2.5	約70
100mg	テモゾロミド: 100NK 	約8.6	約4.1	約260

※効能・効果

悪性神経腫腫
 再発又は難治性のユーイング肉腫

※【用法・用量】

- 初発の悪性神経腫腫の場合：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75mg/m²（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150mg/m²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200mg/m²に増量することができる。
- 再発の悪性神経腫腫の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして1回150mg/m²（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200mg/m²に増量することができる。
- 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100mg/m²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。

※【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 一般的注意

- 本剤は空腹時に投与することが望ましい。
- 悪性神経腫腫において、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. 初発の悪性神経腫腫の場合

放射線照射との併用時

- 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。
 - 好中球数が1,500/mm³以上
 - 血小板数が100,000/mm³以上
- 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

項目	継続基準	休薬基準	中止基準
好中球数	1,500/mm ³ 以上	500/mm ³ 以上、1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満
血小板数	100,000/mm ³ 以上	10,000/mm ³ 以上、100,000/mm ³ 未満	10,000/mm ³ 未満
非血液学的な副作用 ^{注1)} (NCI-CTC Grade)	Grade 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。

- 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/mm³以上
 - 2) 血小板数が100,000/mm³以上
- (2) 第1クール期間中、次の条件をすべて満たした場合に限り、第2クールで投与量を200mg/m²/日に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。
 - 1) 好中球数の最低値が1,500/mm³以上
 - 2) 血小板数の最低値が100,000/mm³以上
 - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度がGrade 2（中等度）以下
- (3) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。
- (4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m²減量とすること。
 - 1) 好中球数の最低値が1,000/mm³未満
 - 2) 血小板数の最低値が50,000/mm³未満
 - 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合
- (5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。
 - 1) 脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 4の非血液学的な副作用が出現した場合
 - 2) 100mg/m²/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. 再発の悪性神経腫瘍の場合

- (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/mm³以上
 - 2) 血小板数が100,000/mm³以上
- (2) 第1クール以後、次の条件をすべて満たした場合に限り、次クールの投与量を200mg/m²/日に増量することができる。
 - 1) 好中球数の最低値が1,500/mm³以上
 - 2) 血小板数の最低値が100,000/mm³以上
- (3) 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/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上になるまで投与を開始しないこと。
- (4) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて次の場合には本剤を50mg/m²減量とすること。
 - 1) 好中球数の最低値が1,000/mm³未満
 - 2) 血小板数の最低値が50,000/mm³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) 100mg/m²/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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄機能抑制が増強するおそれがある。]

- (2) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (3) 感染症を合併している患者
[骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
- (4) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者
[再活性化するおそれがある。]（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (5) 小児
[「2. 重要な基本的注意」、「6. 小児等への投与」の項参照]
- (6) 水痘患者
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (7) 高齢者
[「4. 高齢者への投与」の項参照]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与にあたっては、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。
- (3) テモゾロミド製剤による治療後に、骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (5) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復（Grade 1以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること。
- (6) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること。
- (7) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (8) 再発又は難治性のユーイング肉腫に本剤を使用する際には、関連文献（「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」¹⁾等）を熟読すること。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

※(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 骨髄機能抑制：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) ニューモシスチス肺炎、感染症：ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性腎障害、呼吸不全等が報告されている。

- 3) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。
- 4) 脳出血：テモゾロミド製剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) アナフィラキシー：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

【国内で認められた副作用】

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

【他社の海外臨床試験で認められた副作用（単剤投与）】

	頻度不明
全身症状	発熱、倦怠感
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病
血液	血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血
腎臓	頻尿

	頻度不明
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛
皮膚	脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血、紫斑、帯状疱疹
神経・筋	痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症
呼吸器	呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血
その他	疲労、浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、カンジダ症

【放射線照射併用時の他社の海外臨床試験（初発膠芽腫）で認められた有害事象^{注2)}】

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

注2) 本剤との因果関係に関わりなく発現した事象

【併用後の単剤投与時のみに認められ、他の単剤投与では認められなかった有害事象】

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

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠を避けるよう指導すること。
[ラット、ウサギにおいて、胚・胎児死亡及び奇形(50mg/m²/日)が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。
[安全性は確立していない。]

※※6. 小児等への投与

- (1) 悪性神経腫瘍について、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における有効性及び安全性は確立していない。
[国内における使用経験が少ない。]
- (2) 再発又は難治性のユーイング肉腫について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児における安全性は確立していない。
[使用経験がない。]

7. 過量投与

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

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

8. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：
 - 1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)
 - 2) 体表面積より1日用量を算出し錠数が少なくなるように種類を組み合わせること。
- (2) 服用時：錠剤はかみ砕かずに十分量の水と共に服用させること。

9. その他の注意

- (1) 再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある。
- (2) 動物実験（ラット、経口投与）で、乳腺及び皮膚等に腫瘍が発生したとの報告がある。
- (3) 動物実験（ラット及びイヌ、経口投与）で、精巣毒性を認めたとの報告がある。

【薬物動態】

生物学的同等性試験：

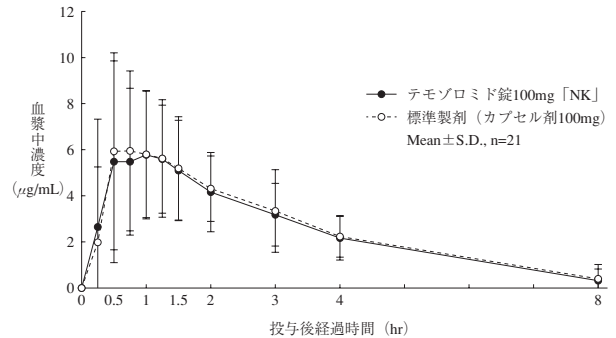
- ・テモゾロミド錠20mg「NK」
テモゾロミド錠20mg「NK」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号）」に基づき、テモゾロミド錠100mg「NK」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。²⁾
- ・テモゾロミド錠100mg「NK」
テモゾロミド錠100mg「NK」と標準製剤を悪性神経腫瘍患者にそれぞれ2錠及び2カプセル（テモゾロミドとして200mg）をクロスオーバー試験法により空腹時単回経口投与し、テモゾロミドの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁾

テモゾロミド濃度から得られた薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
テモゾロミド錠 100mg「NK」	20.51± 8.949	7.67± 3.916	0.92± 0.450	2.14± 0.560
標準製剤 (カプセル剤、100mg)	21.21± 9.182	7.50± 3.272	0.94± 0.453	2.14± 0.982

(Mean±S.D., n=21)

テモゾロミドとして200mgを単回経口投与したときの血漿中テモゾロミド濃度推移 (n=21)



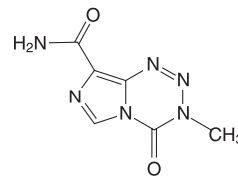
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

テモゾロミドはMTICへと代謝活性化された後、メチル化剤として作用し、細胞周期のどの時期にある細胞も殺傷する。⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テモゾロミド (Temozolomide) (JAN)
 化学名：3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide
 分子式：C₆H₆N₆O₂
 分子量：194.15
 構造式：



性状：白色から淡赤白色または淡黄褐色の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

安定性試験：最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度60%、2年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、テモゾロミド錠20mg「NK」及びテモゾロミド錠100mg「NK」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。⁵⁾⁶⁾

【包装】

テモゾロミド錠20mg「NK」：5錠（PTP包装）
 テモゾロミド錠100mg「NK」：5錠（PTP包装）

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 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）
- 2) 日本化薬株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 3) 日本化薬株式会社 社内資料：生物学的同等性試験

4) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書，
第12版，廣川書店，2191（2013）

5) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験

6) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本化薬株式会社 医薬品情報センター
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
(TEL) 0120-505-282（フリーダイヤル）