

16.1.3 独立データモニタリング委員会による勧告

勧告すべき事項が提案された場合、審議に参加した全委員の合意が得られたときには、その内容と理由を勧告する。審議に参加した全委員の合意が得られないときには、多数派の意見と少数派の意見を併記した上で、委員長が委員会の意見を取りまとめ、勧告を行う。

勧告内容がプロトコルの改訂を含む場合は「19. プロトコルの改訂」を、試験の早期中止を含む場合は「20.2 試験の早期中止」を参照のこと。

16.2 中央病理判定委員会

本臨床試験では、正確に病理組織学的に膠芽腫と診断するために、全症例で最終登録終了後に中央病理判定委員会を行う。中央病理判定を行った結果、各施設の病理判定と中央病理判定が異なる場合には、中央病理判定を採用する。

16.3 中央効果判定委員会

16.3.1 中央効果判定委員会

PR および CR の奏効例については、中央効果判定委員会が extramural review を実施する。判定委員のうち、当該施設以外の判定委員 2 名を含め、全員で 3 名とする。判定委員の 2 名以上の判定で確定する。

17. 倫理的事項

17.1 遵守すべき諸規則

本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。

17.2 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

説明文書・同意書（様式）は試験責任医師が作成する。ただし、主任研究者が見本として作成した「付録 9. 説明文書・同意書（様式）」を修正して用いてもよい。また、作成した説明文書・同意書（様式）は試験開始前に所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

- 1) 試験が研究を伴うこと
- 2) 試験の目的
- 3) 試験の方法
- 4) 被験者の試験への参加予定期間
- 5) 試験に参加する予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上的利益および危険性又は不便

- 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予想される重要な利益および危険性
- 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療
- 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者（又はその代諾者）は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。
- 10) 試験への参加の継続について被験者（又はその代諾者）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者（又はその代諾者）に伝えられること。
- 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 12) モニタリングまたは監査担当者、倫理審査委員会および規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者（又はその代諾者）が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先
- 17) 被験者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項
- 19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があることおよび特許権等が生み出された場合の帰属先
- 20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突および研究者等の関連組織との関わり
- 21) 説明文書作成日、版

同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。

- 1) 臨床試験名
- 2) 説明文書作成日、版
- 3) 説明日、試験責任医師または試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄
- 4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄
- 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述
- 6) 実施医療機関名

試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

17.3 個人情報の保護

試験に携わる関係者は、個人情報保護法に基づき、被験者の個人情報を厳格に保護する。

試験責任医師および試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。

データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師および試験分担医師が管理する被験者識別コードまたはデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。

主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。

18. 試験の費用負担

18.1 資金源および財政上の関係

本臨床試験は、主任研究者である宮武伸一の科学研究費補助金および厚生省労働科学研究費や他の競争的獲得研究費および奨学寄附金から研究経費が使用される。主任研究者および副主任研究者と試験薬や放射線治療装置を製造・販売する株式会社との間には、開示すべき財政上の関係はない。

18.2 試験治療に関する費用

本臨床試験は、試験期間中に行われる、TMZ（抗がん剤）、BNCT、追加の X 線治療、通常の画像診断（MRI 等）、採血検査等は、通常の健康保険の範囲内で行われる。また、ホウ素化合物は大阪府立大学から無償供与される。試験への参加にあたって必要な交通費や食費などの費用は被験者が負担する。

18.3 健康被害に対する補償

本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように主任研究者、試験責任医師、試験分担医師、実施医療機関が対応する。ただし、提供される治療等には健康保険を適用し、その他金銭での補償は行わない。

19. プロトコルの改訂

試験開始後にプロトコルの改訂が必要になった場合、主任研究者はプロトコル作成委員の承認を得て改訂を行い、所属する研究機関の倫理審査委員会に改訂内容およびその理由を報告する。改訂の内容が重大と判断される場合は、加えて、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得なければならない。各実施医療機関での再審査の必要性については、試験責任医師の判断に委ねる。

改訂中に症例登録を中断する必要がある場合には、主任研究者は試験責任医師および試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者にその旨を連絡する。

改訂後、主任研究者は改訂後のプロトコルまたは改訂内容を試験責任医師および試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者に送付する。試験責任医師はプロトコ

ルの改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。改訂手順については、「17.2 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂」参照。

重大なプロトコルの改訂とは以下のいずれかの項目が変更されることである。

- ▶ 試験デザイン
- ▶ 研究対象（適格規準）
- ▶ 治療計画
- ▶ エンドポイント
- ▶ 目標症例数
- ▶ 予期される有害事象

20. 試験の終了と早期中止

20.1 試験の終了

追跡期間の終了および全ての症例報告書の確定をもって試験の終了とする。データセンターから全症例報告書の確定の連絡を受けた主任研究者は、試験が終了したことを試験責任医師、統計解析責任者および効果安全性評価委員会に報告する。報告を受けた試験責任医師は、医療機関の長および関連部門にその旨を報告する。

20.2 試験の早期中止

20.2.1. 試験の早期中止規則

以下の場合に試験を早期中止する。

- 1) 主任研究者からの試験進捗報告および試験モニタリング報告を評価した結果、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合
- 2) 以下の規準を満たす有害事象が観察され、プロトコル治療の安全性に問題があると判定された場合：
 - ・ プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡
 - ・ プロトコル治療との因果関係が否定できない、死亡を含む重篤な有害事象
 - ・ プロトコル治療との因果関係が否定できないグレード4の有害事象
- 3) 論文や学会発表など、当該試験以外から得られた関連情報を評価した結果、プロトコル治療の安全性に問題があると判断された場合、または試験継続の意義がなくなると判断された場合

20.2.2. 試験の早期中止決定の手順

主任研究者は、「16. 独立データモニタリング委員会」の記載に従い、独立データモニタリング委員会の開催を依頼し、勧告を受けなくてはならない。主任研究者はその勧告を踏まえ、前節の規則に従い早期中止の必要性を判断する。勧告に従わない場合は、主任研究者はその理由を独立データモニタリング委員に報告する。

主任研究者が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに試験責任

医師、統計解析責任者、データセンターおよび独立データモニタリング委員に連絡する。連絡を受けた試験責任医師は、被験者に早期中止およびその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う。加えて、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

21. 記録の保存

主任研究者、試験責任、分担医師及びデータセンターは、当該臨床試験の実施に係る記録（文書および電子記録）を試験終了後5年間保存する。保存すべき記録は、次の通りである。

記録の種類	主任研究者	試験責任医師 または 試験分担医師	データセンター
試験実施計画書 同意書様式及び説明文書	○	○ (写)	○ (写)
倫理審査委員会承認書	○	○	
施設登録関連記録 施設登録依頼書		○ (写)	○
施設登録完了連絡書		○	○ (写)
記名捺印又は署名済み同意書		○	
症例登録票		○ (写)	○
症例登録確認書		○	○ (写)
原資料		○	
症例報告書		○ (写)	○
データ照会票		○ (写)	○
重篤な有害事象に関する報告書	○	○ (写)	○ (写)
独立データモニタリング委員会に 関する記録	○		
試験終了/中止連絡書	○ (写)	○	
最終報告書 (論文)	○	○ (写)	○ (写)

22. 研究結果の帰属と公表

本試験の結果の発表および出版については、主任研究者、副主任研究者、分担医師および統計解析責任者が協議し、国内外の癌治療、臨床腫瘍学に関する学会発表ならびに英語論文として報告する。論文作成は主任研究者が行い、correspondence author は主任研究者とする。共同著者は、投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に試験責任医師または施設分担医師を施設ごとに選ぶ。医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors) の勧告に基づいて、症例登録開始前に臨床試験登録を行なう。

23. 研究組織

23.1 主任研究者

宮武伸一 大阪医科大学附属病院 脳神経外科
〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2 番 7 号
TEL : 072-683-1221 FAX : 072-683-4064
E-mail : neu070@poh.osaka-med.ac.jp

23.2 副主任研究者

小野公二 京都大学原子炉実験所、附属粒子線腫瘍学研究センター
〒590-0494 大阪府泉南郡熊取町朝代西 2 丁目
TEL : 072-451-2300 FAX : 072-451-2600
E-mail : onokoji@rri.kyoto-u.ac.jp

23.3 研究事務局および担当者

大阪医科大学附属病院 脳神経外科
〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2 番 7 号
TEL : 072-683-1221 FAX : 072-683-4064
E-mail : neu070@poh.osaka-med.ac.jp
担当者 宮武伸一

23.4 プロトコル作成者

宮武 伸一 大阪医科大学附属病院 脳神経外科
福島 雅典 財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター
木場 崇剛 財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

23.5 統計解析責任者

松原 義弘 財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

23.6 データセンター

財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

住所：〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-4

施設登録 TEL：078-303-9116

症例登録、症例報告書記入についての問い合わせ TEL：078-303-9115

FAX：078-303-9117 e-mail：TRIBRAIN0902@tri-kobe.org

プロトコル担当者 木場 崇剛

データマネジメント担当者 柏木 直子

23.7 独立データモニタリング委員

委員長 吉峰俊樹 大阪大学大学院 脳神経外科

委員 田宮 隆 香川大学医学部 脳神経外科

大門貴志 兵庫医科大学医学部 医学科数学

23.8 中央病理判定委員会

委員 上松右二 和歌山県立医科大学 看護学校 (脳腫瘍病理専門)

中村光利 奈良県立医科大学 病理病態学講座

23.9 中央効果判定委員会委員

委員長 吉峰俊樹 大阪大学大学院 脳神経外科

委員 田宮 隆 香川大学医学部脳神経外科

鈴木 実 京都大学原子炉実験所

23.10 試験参加予定施設および試験責任医師

別紙参照

24. 文献

- 1) Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2100-60.
- 2) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 94: 153-6, 2001.
- 3) Walker MD, Green SB, Byar DP et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med 303: 1323-9, 1980.
- 4) Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. Acta Radiol Oncol

Radiat Phys Biol 17: 475-84, 1978.

5) Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG et al. The Charing Cross Hospital experience with temozolomide in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 32A: 2236-2241, 1996.

6) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-96, 2005.

7) Lochner GL. Biological effects and the therapeutic possibilities of neutrons. *Am J Roentrol* 36: 1-13, 1936.

8) Farr LE, Sweet WH, Robertson JS, et al. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma. *71: 279-93*, 1954.

9) Hatanaka H, Nakagawa Y. Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30:1061-6, 1994.

10) 中村浩之.がん中性子補足療法と次世代ホウ素デリバリーシステム. *臨床血液* 49: 294-301, 2008.

11) Mishima Y, Ichihashi M, Hatta S, et al. New thermal neutron capture therapy for malignant melanoma: melanogenesis-seeking ¹⁰B molecule-melanoma cell interaction from in vitro to first clinical trial. *Pigment Cell Res.* 2:226-34, 1989.

11) Miyatake S-I, Kawabata S, Kajimoto Y, et al: Modified boron neutron capture therapy for malignant gliomas performed using epithermal neutron and two boron compounds with different accumulation mechanisms: an efficacy study based on findings on neuroimages. *J Neurosurgery* 103:1000-9, 2005

12) Kawabata S, Miyatake S-I, Kajimoto Y, et al: The successful treatment of glioblastoma patients with modified Boron Neutron Capture Therapy. Report of two cases. *J Neuro-Oncol* 65: 159-65, 2003.

13) Barker FG II, Chang SM, Larson DA, et al: Age and radiation response in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 49: 1288-98, 2001

14) Kawabata S, Miyatake S-I, Kuroiwa T, et al: Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. *J Rad Res.*50:51-60, 2009.

15) Miyashita M, Miyatake S-I, Imahori Y, et al.: Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with malignant gliomas. *J Neuro-Oncol* 89: 239-46, 2008.

16) Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al.: Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 9: 453-61, 2008.

17) Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 24:2563-9, 2006

18) Kleihues P, Burger PC, Collins VP, et al.: Glioblastoma. In: Kleihues P, Cavenee WK, eds.: *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000, pp 29-39.

25. 付録

- 付録 1. Karnofsky Performace Scale
- 付録 2. (New York Heart Association (NYHA)の心機能分類
- 付録 3. NCI-CTC AE Ver3.0 日本語版
- 付録 4. 薬剤添付文書
- 付録 5. 施設登録依頼書
- 付録 6. 症例登録票
- 付録 7. 匿名化番号対照表
- 付録 8. 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル
- 付録 9. 説明・同意文書 (見本)

付録 1. Karnofsky performance scale

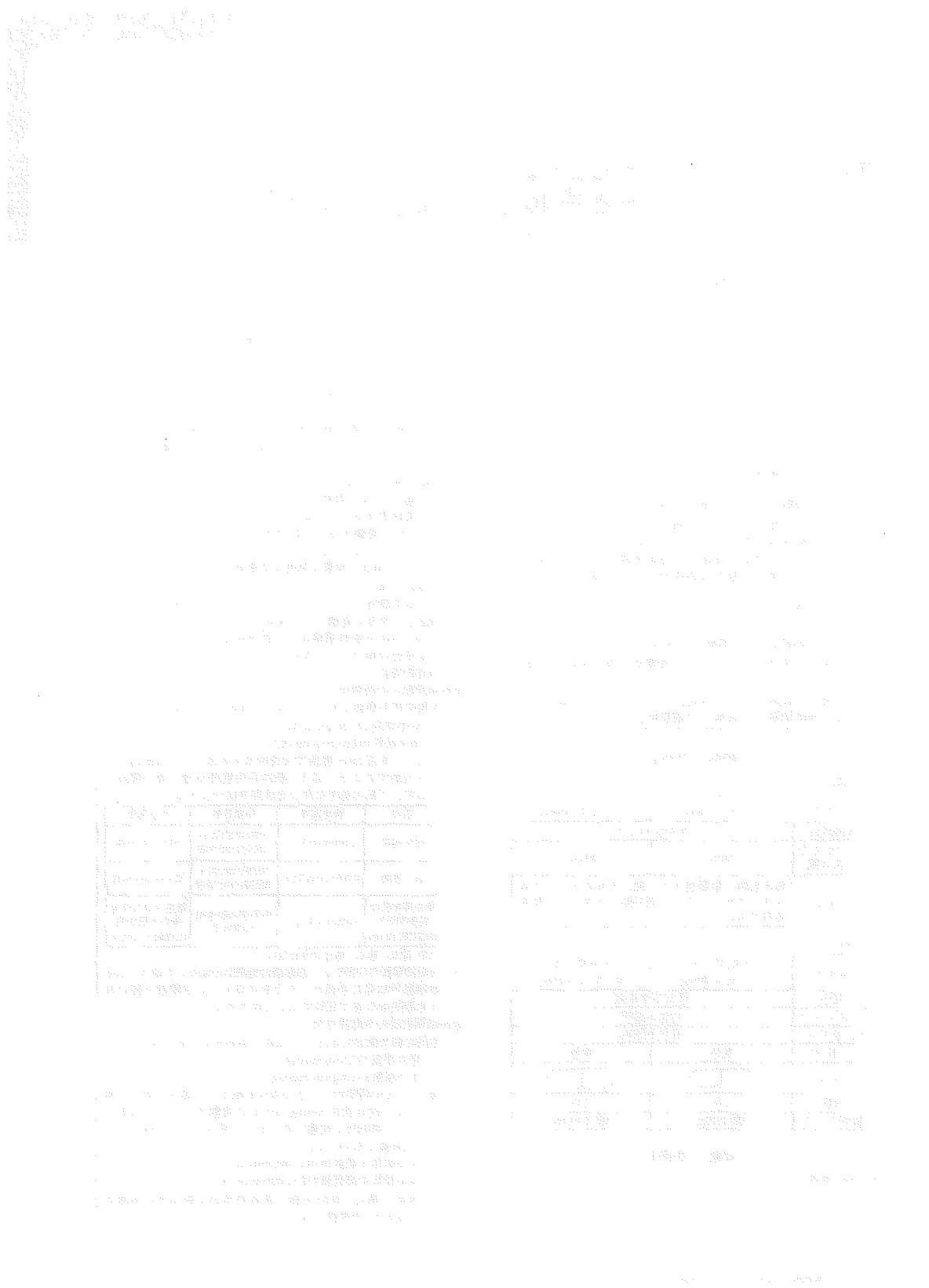
KPS	評価
100 %	正常、臨床症状なし
90%	軽い臨床症状あるが、正常の活動可能
80%	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
60%	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
50%	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず、適切な医療および看護が必要
30%	全く動けず、入院が必要だが死はさしせていない
20%	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫している
0%	死

付録 2. New York Heart Association (NYHA) の心機能分類

Grade	評 価
I	心疾患を有するがそのために身体活動が制限されることのない患者。通常身体活動では疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心症状はきたさない
II	心疾患を有しそのために身体活動が軽度から中等度制限される患者。安静時は無症状である。通常身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心症状をきたす。
III	心疾患を有しそのために身体活動が高度に制限される患者。安静時は無症状であるが、通常身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心症状をきたす。
IV	心疾患を有しそのために非常に軽度の身体活動でも愁訴をきたす患者。安静時においても心不全あるいは狭心症状を示すことがある。少しの身体活動でも愁訴を増加する。

付録 3. NCI-CTC AE Ver3.0 日本語版

(http://www.tri-kobe.org/DCTM/data/kanren_pdf_data/NCI-CTC_v3_J_20040601.pdf)



付録 4. 薬剤添付情報

FIG12-A3

2006年7月作成(第1版)

毒薬 指定医薬品 処方せん医薬品[※]
抗悪性腫瘍剤

日本標準商品分類番号
874219



貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

テモダール[®]カプセル 20mg
テモダール[®]カプセル 100mg

	承認番号	薬価収載	販売開始
カプセル20mg	21800AMX10612	2006.09	2006.09
カプセル100mg	21800AMX10613	2006.09	2006.09
国産薬生		1999.01	

Temodal[®]
テモゾロミドカプセル

Schering-Plough

【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（重要な基本的注意）、「重篤な副作用」及び【臨床成績】の項参照。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 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【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照

【組成・性状】

1. 組成

販売名	テモダール カプセル 20mg	テモダール カプセル 100mg
有効成分	テモゾロミド	
1カプセル中の含有量	20mg	100mg
添加物	無水乳糖、軽質無水ケイ酸、カルボキシメチルスターチナトリウム、酒石酸、ステアリン酸を含有する。	

2. 性状

販売名	テモダール カプセル 20mg	テモダール カプセル 100mg
剤形	硬カプセル剤	
色	キャップ	白色不透明
	ボディ	白色不透明
印字	茶色	青色
外形		
号数	2号	1号
識別コード		

【効能・効果】

悪性神経腫瘍

【用法・用量】

- 初発の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回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。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

- 一般的注意
 - 本剤は空腹時に投与することが望ましい【薬物動態】1.血中濃度(2)「食事の影響」の項参照。
 - 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。
 - 初発の場合
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全て満たすこと。
 - 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2)} (NCCTC Grade)	Grade 0 又は 1	中等度の副作用 (Grade 2)	重篤又は生命を脅かす副作用 (Grade 3 又は 4)

 注2) 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
 - 本剤の投与開始にあたっては次の条件を全て満たすこと。
 - 好中球数が1,500/mm³以上
 - 血小板数が100,000/mm³以上
 - 第1クールの期間中、以下の条件を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。
 - 好中球数の最低値が1,500/mm³以上
 - 血小板数の最低値が100,000/mm³以上
 - 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

注1) 任意一医師等の処方せんにより使用すること

テモダール カプセル

- (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以下の場合には本剤を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. 再発の場合**
- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件を全て満たすこと。
 - 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、以下の条件を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以下の場合には本剤を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【副作用が増加するおそれがある。】【【薬物動態】1血中濃度(4)「肝機能障害患者」、(5)「腎機能障害患者」の項参照】
 - (3) 感染症を合併している患者【骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。】
 - (4) 小児【「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照】
 - (5) 水痘患者【致命的な全身障害があらわれるおそれがある。】
 - (6) 高齢者【「高齢者への投与」の項参照】
- 2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の投与にあたっては、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
 - (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。
 - (3) 本剤による治療後、骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。
 - (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

- (5) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復（Grade 1以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること（【臨床成績】3放射線との併用療法での成績（海外臨床試験）の項参照）。
 - (6) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと（【臨床成績】1単独投与での成績（国内臨床試験）及び3放射線との併用療法での成績（海外臨床試験）の項参照）。
- 3. 副作用**
- 国内の承認時迄の臨床試験38例（単剤投与）において、副作用は27例（97%）に認められた。主な副作用は、リンパ球減少16例（42%）、好中球減少16例（42%）、便秘16例（42%）、白血球減少13例（34%）、悪心12例（32%）、血小板減少10例（26%）、ALT(GPT)上昇10例（26%）であった。
- 海外の臨床試験400例（単剤投与）において認められた主な副作用は、悪心158例（40%）、嘔吐136例（34%）、疲労84例（22%）であった。海外の臨床試験で放射線照射との併用時288例において認められた主な有害事象^{注3)}（本剤との因果関係に関わりなく発現した事象）は、脱毛199例（69%）、疲労156例（54%）、悪心105例（36%）、嘔吐57例（20%）であった。また、併用後の単剤投与時224例において認められた有害事象は、疲労137例（61%）、脱毛124例（55%）、悪心110例（49%）、嘔吐66例（29%）、食欲不振61例（27%）、頭痛51例（23%）、便秘49例（22%）であった。（承認時）
- 注3) 本試験で副作用は集計されていない。

- (1) 重大な副作用
 - 1) 骨髄機能抑制（頻度不明^{注4)}）：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 - 2) ニューモシスチス肺炎、感染症（10%未満）：ニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性腎不全、呼吸不全等が報告されている。
 - 3) 脳出血（10%未満）：本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。
 - 4) アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注5)}）：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 注4) 海外の臨床試験では、Grade 3又は4の臨床検査値異常として好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、白血球減少が10%以上認められている。
- 注5) 海外での頻度：0.01%未満

- (2) その他の副作用
 - 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

【国内で認められたその他の副作用】

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注4)}
全身症状	倦怠感		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	めまい、意識障害、感情不安定、熱感、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、ALP-E上昇	γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	

(2)



	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注6)}
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、心臓病貯留	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢	腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、胃腸炎、歯肉炎	消化不良
皮膚		点状出血、赤状疹、白癬、そう痒、蜂毒炎、発疹	脱毛、多形紅斑
神経・筋		しびれ、痙攣、痲痺、片麻痺	無力症
呼吸器		上気道炎、胸水、しゃっくり	
眼		霧視、眼瞼炎	
その他	疲労	浮腫、熱感、CRP上昇、血糖値上昇、ヘモグロビンA ₂ c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、水腫症	味覚異常、体重減少、疼痛

注6) 海外のみで認められている副作用で企業中核データシートに記載のあるものについては頻度不明とした。

【海外臨床試験における副作用（単剤投与）（400例）】

	10%以上	10%未満 ^{注7)}
全身症状		発熱、倦怠感
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、錯乱、健忘、失神、傾眠、うつ病
血液		血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血
腎臓		頻尿
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、下痢、消化不良、腹痛
皮膚		脱毛、発疹、紅斑、そう痒、点状出血、痲疹、赤状疹
神経・筋		痙攣、協調運動失調、感覚異常、痲痺、片麻痺、無力症
呼吸器		呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血
その他	疲労	浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、カンジダ症

注7) 4例（1%）以上の発現が認められた副作用

【放射線照射併用時の海外臨床試験（初発脳腫瘍）における有害事象^{注8)}（288例）】

	10%以上	10%未満 ^{注9)}
全身症状		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	不眠、めまい、失神症、意識障害、情緒不安定、傾眠、痲痺、錯乱、不安、無感音、行動障害、うつ病、幻覚、認知障害、会話障害、集中力障害、身体外傷障害、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、ALP上昇
腎臓		尿失禁、頻尿
循環器		高血圧、動悸、胸痛
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲不振	腹痛、下痢、消化不良、腸下障害、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、痲痺、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋骨格痛、筋肉痛、関節痛、骨節痛、ミオパシー

	10%以上	10%未満 ^{注9)}
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、味覚異常、味覚異常、静脈血栓症

注8) 本剤との因果関係にかかわらず発現した事象

注9) 2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

【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^{注10)}】

発熱性好中球減少症、不安、情緒不安定、失神症、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、眼瞼乾燥、視力低下、眼瞼、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、腸下障害、口渇、腹部膨満、便秘、胃腸障害、痲痺、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、陰道出血、肺炎、アレルギー反応、放射線損傷、状態悪化、歯の障害

注10) 2例（1%）以上の発現が認められた有害事象

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。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

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ない。】（【薬物動態】「小児における薬物動態」の項参照）

7. 過量投与

継続、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）により骨髄機能抑制、感染等を引き起こし死亡したとの報告がある。

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

8. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：体表面積より1日用量を算出しカプセル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：カプセルは開けず、また、かみ砕かずに十分量の水と共に服用させること。カプセルの内容物に曝露した場合、曝露部分は速やかに洗浄すること。

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⁾。

(2) 動物実験（ラット、経口投与）で乳腺及び皮膚等に腫瘍発生が認められている³⁾。

(3) 動物実験（ラット及びマウス、経口投与）で、精巢毒性が認められている⁴⁾。

(3)

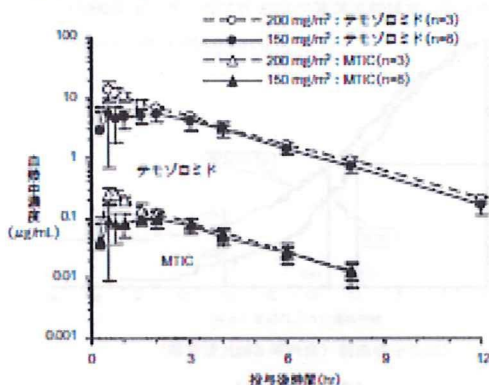
テモゾロミド カプセル

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回及び反復投与²⁰⁾

悪性神経膠腫の再発患者（6名）に本剤の150又は200mg/m²を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したときの投与1日目の血漿中未変化体及び代謝物MTIC (5-[(1Z)-3-Methyltriazo-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide)濃度推移、ならびに1日目及び5日目の薬物動態パラメータを以下の図表に示した。血漿中未変化体濃度は投与後約1時間にtmaxを示した後一指数性に減衰し、t_{1/2λz}は約2時間であった。血漿中MTIC濃度は未変化体濃度と平行して推移し、tmax及びt_{1/2λz}は未変化体とはほぼ同じであり、AUCは未変化体の約2%であった。また、未変化体及びMTICともに反復投与による蓄積性は認められなかった。



悪性神経膠腫の再発患者における単回投与時の血漿中濃度推移

悪性神経膠腫の再発患者における薬物動態パラメータ

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

*: AUC_{0-t}に基づき累積係数 平均値 (%CV)

進行性癌患者（26名、外国人）に100, 150, 200, 250, 500, 750又は1000mg/m²を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のCmax及びAUCは用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた。

(2) 絶対バイオアベイラビリティ²¹⁾

進行性癌患者（5名、外国人）に本剤の200mg/m²を単回経口投与したとき、静脈内投与時とのAUC比較から算出した絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であった。

(3) 食事の影響²²⁾

進行性癌患者（12名、外国人）に本剤の200mg/m²を2×2クロスオーバー法により食後（高脂肪食）又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与においてtmaxが約1時間（1.07時間から2.25時間）に遅延し、Cmax及びAUCはそれぞれ約32%及び79%低下した。

(4) 肝機能障害患者²³⁾

軽度及び中等度（Child-Pugh分類I及びII）の肝機能障害患者（肝細胞癌患者9名、外国人）に本剤の150mg/m²を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びMTIC濃度は肝機能正常患者と差を認めなかった。なお、重度の肝機能障害患者での薬物動態については十分な検討が実施されていない。

(5) 腎機能障害患者²⁴⁾

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

(6) 小児における薬物動態²⁵⁾

小児の進行性癌患者（年齢：3～17歳、19名、外国人）に本剤の100, 120, 160, 200又は240mg/m²を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目の血漿中未変化体濃度のtmaxは1.3～1.9時間、t_{1/2λz}は1.4～1.8時間であり、Cmax及びAUCはいずれも投与量に比例して上昇した。200 mg/m²投与群のAUCについて同用量投与時の成人と比較すると、小児で成人の約1.4倍高値を示した。

(7) クリアランスに及ぼす生体側の影響因子²⁶⁾

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

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合²⁷⁾

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

(2) 脳脊髄液中への移行^{28, 29)}

神経膠腫患者（外国人）に本剤の75mg/m²を放射線治療との併用により1日1回42～49日間反復経口投与したとき（23名）及び200mg/m²を1日1回5日間反復経口投与したとき（32名）、脳脊髄液中への未変化体の移行が認められ、脳脊髄液/血漿のAUC比はそれぞれ20.6%及び20.3%であった。また、脳転移を有する悪性黒色腫患者（1名、外国人）に本剤の150mg/m²を1日1回5日間反復経口投与したとき、脳脊髄液中未変化体濃度は血漿中濃度とはほぼ平行して推移し、脳脊髄液/血漿のAUC比は約30%であった。

3. 代謝^{30, 31)}

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

4. 排泄³²⁾

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

5. 薬物相互作用

(1) 胃内pHの影響³³⁾

進行性癌患者（12名、外国人）に本剤の150mg/m²を1日1回5日間反復経口投与し、併用薬としてラニチジンの150mgを1日2回経口投与したとき、本剤の体内動態にはラニチジン併用と非併用で変化がなく、本剤の吸収及び薬物動態に対する胃内pH上昇とラニチジンによる影響はほとんどないことが示唆された。

テモゾロミド カプセル

(2) クリアランスに及ぼす併用薬の影響¹²⁾

各種進行性癌患者（外国人）を対象とした第 I 相及び第 II 相試験で得られた総計339名の血漿中末変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、バルプロ酸との併用ではクリアランスが約47%低下したが、デキサメタゾン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、H₂受容体拮抗薬、オンダンセトロン又はプロクロロールペラジンとの併用により影響を受けなかった。

【臨床成績】

1. 単剤投与での成績（国内臨床試験）¹³⁾

初回再発の辺形成性星細胞腫患者を対象として、本剤単剤投与によるオープン試験を実施した。全ての患者は前治療に化学療法を受けていた。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与用量として本剤1回150mg/m²を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、本剤1回150又は200mg/m²を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。なお、治験薬投与前の予防的な制吐剤の使用は必須としたが、制吐剤の種類は限定しなかった。ただし、制吐目的のステロイド使用は不可とした。その結果、辺形成性星細胞腫患者を対象とした海外臨床試験成績のうち、化学療法既治療群と比較した場合、国内臨床試験の奏効率（著効+有効）は31%（3%+28%）であり、海外試験成績の30%（6%+24%）とはほぼ同等であった。（2. 単剤投与での成績（海外臨床試験）の項参照）

2. 単剤投与での成績（海外臨床試験）¹⁴⁾

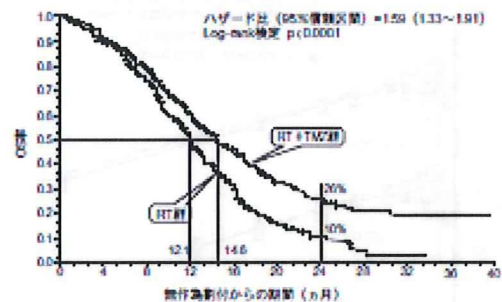
初回再発の辺形成性星細胞腫患者を対象として、本剤単剤投与によるオープン試験を実施した。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与用量として、化学療法既治療群では本剤1回150mg/m²を、化学療法未治療群では1回200mg/m²を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、本剤1回100、150又は200mg/m²を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。投与は最長2年間にわたって実施された。その結果、奏効率（著効+有効）は、化学療法既治療群では30%（6%+24%）、化学療法未治療群で43%（11%+32%）であった。

臨床試験	患者	n	奏効率		無増悪生存 (PFS)	
			(著効+有効)	95%信頼区間	中央値 (月)	6ヵ月生存率 95%信頼区間
国内第 II 相臨床試験	全登録患者 (IAS)	32	31%	16.1%~50.0%	4.1	40.6% 23.6%~57.6%
	辺形成性星細胞腫患者	22	27%	10.7%~50.2%	3.9	31.8% 12.4%~51.3%
海外第 II 相臨床試験	全登録患者 (ITT)	162	35%	28%~43%	5.4	46% 38%~54%
	化学療法既治療群	97	30%	21%~40%	4.8	44% 34%~54%
	化学療法未治療群	65	43%	31%~56%	6.2	50% 38%~63%
	辺形成性星細胞腫患者	111	35%	26%~45%	5.5	48% 39%~58%
	化学療法既治療群	60	26%	16%~38%	4.8	45% 33%~57%
	化学療法未治療群	42	50%	34%~66%	6.3	54% 39%~69%

3. 放射線との併用療法での成績（海外臨床試験）²⁰⁾

初発の膠芽腫と診断された患者573名を対象に、放射線単剤療法を対照群（n=286）とし、本剤と局所放射線併用療法（n=287）による初発時の膠芽腫患者を対象とした第 II 相臨床試験を実施した。局所放射線療法は1日1回2Gy 週5日間の6週間照射とした。放射線照射時は本剤1日1回75mg/m²を6週間毎日経口投与し（最長49日）、放射線療法終了後4週間の休薬期間を設けた。その後、第1クールでは本剤1回150mg/m²、第2クール以降は、100、150又は200mg/m²/日を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬の計28日を1クールとし、6ク

ル施行した。局所放射線療法との併用期間中はニューモシスチス肺炎に対する予防処置（ベンタミジンの吸入又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤の投与）を全例で実施し、リンパ球減少が認められた患者には、これが回復する（CTC Grade 1以下）まで予防処置を継続することとした。なお、局所放射線との併用前には、5-HT₂受容体拮抗薬又はメトクロプラミドによる制吐予防療法が推奨された。また、本剤単剤の投与中にも5-HT₂受容体拮抗薬による制吐予防療法が必要とされた。その結果、本剤併用療法群は放射線単剤群に比べ、全生存期間（Overall Survival: OS）を有意に延長させた。中央値は本剤併用療法群で14.6ヵ月、放射線単剤群で12.1ヵ月であった（p<0.0001）。ハザード比は、放射線単剤群に対して1.59（95%信頼区間1.23~1.91）であり、2年生存率は本剤併用療法群で26%、放射線単剤群で10%であった。また、無増悪生存（PFS）期間中央値は本剤併用療法群で6.9ヵ月、放射線単剤群で5.0ヵ月であった（p<0.0001）。



OSの生存曲線（海外第 II 相比較試験）

【薬効薬理】

本剤は一個アルキル化薬であり、生理的pH条件下で非酵素的にMTICに分解され、メチルジアゾニウムイオンとなり、DNAをメチル化することにより抗腫瘍作用を示す。

1. 抗腫瘍作用^{21, 22)}

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

2. 作用機序^{21, 22)}

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

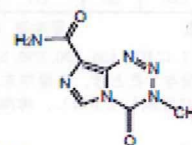
【有効成分に関する理化学的見解】

一般名：テモゾロミド (JAN)

Temozolomide (JAN)

化学名：3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide

化学構造式：



分子式：C₆H₇N₅O₂

分子量：194.15

性状：白色～微紅色又は淡黄褐色の粉末で、ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、水、メタノール、アセトン、又はアセトニトリルに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。

デモダールカプセル

融点：約206℃（分解）
 分配係数（1-オクタノール/水系）：20.8～22.4
 0.1mol/Lリン酸緩衝液（pH 7.0）：22.0
 0.1mol/L塩酸試液：20.8
 水：22.4

【承認条件】

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

【包装】

デモダールカプセル20mg：5カプセル（バラ）、20カプセル（バラ）
 デモダールカプセル100mg：5カプセル（バラ）、20カプセル（バラ）

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)
 1) 社内資料（好中球減少・血小板減少の年齢別頻度(海外試験)） [TEM-001]
 2) Doyle, T. J., et al. : J. Clin. Oncol. 23, 125s, Abs. 1546 (2005) [TEM-002]
 3) 社内資料（ラット反復投与毒性試験） [TEM-003]
 4) 社内資料（イス反復投与毒性試験） [TEM-004]
 5) 社内資料（日本人における第I相薬物動態試験） [TEM-005]
 6) Bradu M., et al. : Br. J. Cancer 81, 1022 (1999) [TEM-006]
 7) Rudek M. A., et al. : Pharmacotherapy 24, 16 (2004) [TEM-007]
 8) Newlands E. S., et al. : Br. J. Cancer 65, 287 (1992) [TEM-008]
 9) 社内資料（肝細胞癌患者における血中動態(海外試験)） [TEM-009]
 10) Jen J. F., et al. : Pharmaceutical Research 17, 1284 (2000) [TEM-010]
 11) Estlin E. J., et al. : Br. J. Cancer 78, 652 (1998) [TEM-011]
 12) 社内資料（母集団薬物動態試験(海外試験)） [TEM-012]
 13) Baker S. D., et al. : Clin. Cancer Res. 5, 309 (1999) [TEM-013]
 14) Ostermann S., et al. : Clin. Cancer Res. 10, 3728 (2004) [TEM-014]
 15) 社内資料（脳脊髄液中への移行(海外試験)） [TEM-015]
 16) Denny B. J., et al. : Biochemistry 33, 9045 (1994) [TEM-016]
 17) Besle P., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 44, 389 (1999) [TEM-017]
 18) 西川 亮 他：投稿中
 19) Yung W. K., et al. : J. Clin. Oncol. 17, 2762 (1999) [TEM-019]
 20) Stupp R., et al. : N. Engl. J. Med. 352, 987 (2005) [TEM-020]
 21) 社内資料（*in vitro*細胞増殖抑制作用/*in vivo*抗腫瘍作用） [TEM-021]
 22) Wedge S. R., et al. : Br. J. Cancer 73, 482 (1996) [TEM-022]
 23) Flowman J., et al. : Cancer Res. 54, 3793 (1994) [TEM-023]
 24) 社内資料（*in vitro*におけるヒト腫瘍由来細胞株の増殖に対する作用） [TEM-024]
 25) D'Atri S., et al. : Mol. Pharmacol. 54, 334 (1998) [TEM-025]

(文献請求先)
 シェリング・プラウ株式会社 医薬情報室
 〒163-1033 東京都新宿区西新宿3-7-1

©：登録商標

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

(6)

付録 5. 施設登録依頼書

Fax: 078-303-9117
 TRI データセンター(TRIBRAIN0902)
 (財)先端医療振興財団 臨床研究情報センター
 〒650-0047 神戸市中央区港島南町1丁目5番地4
 Tel: 078-303-9116 E-mail:TRIBRAIN0902@tri-kobe.org

年 月 日

施設登録依頼書

下記の試験について、倫理審査委員会(又はIRB)の承認が得られたことを連絡します。

記

施設情報

試験名	初発膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法、 X線追加照射、化学療法の多施設第II相臨床試験
試験コード	TRIBRAIN0902
倫理委員会承認日	年 月 日
予定登録症例数	例/年(計 例)
施設名	
診療科名	
試験責任医師名	
職業賠償責任保険の加入	有 ・ 無
E-MAIL	
TEL	
FAX	

様式 1A
 改訂年月日:2008年2月8日

付録 6. 症例登録票

FAX

Fax: 078-303-9117
 TRI データセンター (TRIBRAIN0902)
(財) 全国がん研究財団 臨床研究情報センター
 〒652-8547 神戸市中央区東川崎町1丁目5番地4
 Tel: 078-303-9116 E-mail: TRIBRAIN0902@tri-kobe.org

TRI データセンター
 受付時間: 9:00~17:00
 月曜日～金曜日(土曜祭日及び年末年始除く)

初発膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法、X線追加照射、 化学療法の実施第 II 相臨床試験	TRIBRAIN0902 症例登録票
--	-----------------------

施設・診療科名			
登録医師名		E-mail	
被験者識別コード		本試験同意取得日	20 年 月 日
生年月日	年 月 日	性別	<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性
身長	cm	体重	kg

選択規準			
1.	手術により病理組織学的に膠芽腫の診断が得られている患者	<input type="checkbox"/>	はい <input type="checkbox"/> いいえ
2.	手術前 28 日前に撮影された MRI 画像において、以下のことが確認されている患者	<input type="checkbox"/>	はい <input type="checkbox"/> いいえ
	◆ 腫瘍がテント上、一側半球に局限し、最深部が頭皮より 6 cm 以内の症例。 (最深部が 6 cm 以上であっても、腫瘍摘出腔への空気置換により照射可能と判断した症例は適応とする。)	<input type="checkbox"/>	はい <input type="checkbox"/> いいえ
	◆ 単発であり、播種を認めない。	<input type="checkbox"/>	はい <input type="checkbox"/> いいえ
3.	同意取得時年齢が 15 歳以上 75 歳以下の患者 (但し、満 15 歳以上 19 歳以下の場合は、試験参加について患者本人および代諾者から文面での同意が得られている。)	<input type="checkbox"/>	はい <input type="checkbox"/> いいえ
4.	Karnofsky Performance Scale (KPS) が 60%以上の患者	<input type="checkbox"/>	はい <input type="checkbox"/> いいえ
	Karnofsky Performance Scale (KPS)	()	%
5.	3ヶ月以上の生存が期待される患者	<input type="checkbox"/>	はい <input type="checkbox"/> いいえ
6.	手術後かつ登録前 28 日以内の臨床検査において、主要臓器の機能が十分に保持されており、以下の条件を満たす患者	<input type="checkbox"/>	はい <input type="checkbox"/> いいえ
	白血球数 3,000 / μ L 以上	()	/ μ L
	ヘモグロビン 8.0g/dL 以上 (登録前 28 日以内までに輸血を行っていないこと)	()	g/dL
	血小板数 100,000 / μ L 以上	()	/ μ L
	AST (GOT) 100 IU/L 以下	()	IU/L
	ALT (GPT) 100 IU/L 以下	()	IU/L
	血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下	()	mg/dL
7.	本試験への参加について本人の同意が文書で得られている患者 但し 説明内容の理解・同意が可能であっても神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。	<input type="checkbox"/>	はい <input type="checkbox"/> いいえ

除外規準			
1.	以前に化学療法および放射線療法による治療を受けていた患者	<input type="checkbox"/>	いいえ <input type="checkbox"/> はい
2.	妊婦中・妊娠の可能性のあるまたは授乳中の女性である患者	<input type="checkbox"/>	いいえ <input type="checkbox"/> はい
3.	フェニールケトン尿症の患者	<input type="checkbox"/>	いいえ <input type="checkbox"/> はい
4.	NYHA 心機能分類で grade III または IV の患者	<input type="checkbox"/>	いいえ <input type="checkbox"/> はい
	NYHA 心機能分類 :	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
5.	担当医師が登録に不適と判断した患者	<input type="checkbox"/>	いいえ <input type="checkbox"/> はい