

1	販売名	テモダールカプセル 20mg テモダールカプセル 100mg
2	一般名	テモゾロミド
3	申請者名	シェリング・プラウ株式会社
4	成分・分量	テモダールカプセル 20mg : 1カプセル中 テモゾロミド 20mg 含有 テモダールカプセル 100mg : 1カプセル中 テモゾロミド 100mg 含有
5	用法・用量	1. 初発の場合：放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回 75 mg/m ² (体表面積) を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回 150 mg/m ² を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回 200 mg/m ² に増量することができる。 2. 再発の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして1回 150mg/m ² (体表面積) を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回 200mg/m ² に増量することができる。
6	効能・効果	悪性神経膠腫
7	備考	輸入先国：フィンランド 輸入先製造業名：Orion Corporation, Orion Pharma, Turku Plant 本剤は、アルキル化剤に分類されるイミダゾテトラジン誘導体の抗悪性腫瘍剤である。

添付文書 (案)

2006年6月作成

<規制区分>注1)

日本標準商品分類番号
874219

抗悪性腫瘍剤

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 20 mg
テモダール®カプセル 100 mg

☞ シェリング・プラウ

TEMODAL®
テモゾロミドカプセル

	承認番号	薬価収載	販売開始
カプセル 20 mg	—	—	—
カプセル 100 mg	—	—	—
国際誕生			1999.01

【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」、「重大な副作用」及び【臨床成績】の項参照）

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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 20 mg	テモダール カプセル 100 mg
有効成分	テモゾロミド	
1カプセル中の含有量	20 mg	100 mg
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 20 mg	テモダール カプセル 100 mg
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
外形		
号数	2号	1号
識別コード	☞ 20 mg	☞ 100 mg

【効能・効果】

悪性神経腫

【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 75 mg/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 150 mg/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 200 mg/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 150 mg/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 200 mg/m² に増量することができる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 一般的注意

- 本剤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 (3) 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。

2. 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)} (NCI-CTC Grade)	Grade 0 又は 1	中等度の副作用 (Grade 2)	重度又は生命を脅かす副作用 (Grade 3 又は 4)

注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 200 mg/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
- 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。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (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 50 mg/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) 100 mg/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 200 mg/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 50 mg/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) 100 mg/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。〕〔【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) 本剤による治療後に、骨髄異形成症候群(MDS)や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (5) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復(Grade 1 以下)するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること(【臨床成績】3.放射線照射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.単剤投与での成績(国内臨床試験)及び3.放射線照射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 37 例(97%)に認められた。主な副作用は、リンパ球減少 16 例(42%)、好中球減少 16 例(42%)、便秘 16 例(42%)、白血球減少 13 例(34%)、悪心 12 例(32%)、血小板減少 10 例(26%)、ALT (GPT) 上昇 10 例(26%)であった。海外の臨床試験 400 例(単剤投与)において認められた主な副作用は、悪心 158 例(40%)、嘔吐 136 例(34%)、疲労 89 例(22%)であった。海外の臨床試験で放射線照射との併用時 288 例において認められた主な有害事象^{注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、Grade3 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6)}
全身症状	倦怠感		発熱、悪寒
精神神経系	頭痛	めまい、意識障害、感情不安定、焦燥、傾眠	
血液	貧血(ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)、赤血球減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少	単球減少、白血球増多、好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP 上昇	γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿潜血、蛋白尿、尿検査異常	
循環器		胸部不快感、動悸	

		心嚢液貯留	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢	腹痛、胃不快感、口内・口唇炎、胃腸炎、歯肉炎	消化不良
皮膚		点状出血、帯状疱疹、白癬、そう痒、蜂巣炎、発疹	脱毛、多形紅斑
神経・筋		しびれ、痙攣、振戦、片麻痺	無力症
呼吸器		上気道炎、胸水、しゃっくり	
眼		霧視、眼瞼炎	
その他	疲労	浮腫、熱感、CRP上昇、血糖値上昇、ヘモグロビンA _{1c} 上昇、血清総蛋白減少、アルブミン減少、血中ナトリウム減少、水頭症	味覚異常、体重減少、疼痛

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、紫斑、帯状疱疹
神経・筋		痙攣、協調運動失調、感覚異常、麻痺、片麻痺、無力症
呼吸器		呼吸困難、気管支炎、肺炎、鼻出血
その他	疲労	浮腫、味覚異常、感染症、疼痛、体重減少、カンジダ症

注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（初発膠芽腫）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、ALP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、失語症、集中力障害、記憶障害、幻覚、神経疾患、ニューロパシー、知覚過敏、歩行異常、会話障害、クッシング様症状、体重増加、複視、視野欠損、眼痛、眼球乾燥、視力低下、難聴、耳痛、副鼻腔炎、聴覚障害、耳鳴、静脈血栓症、肺塞栓症、出血傾向、咳嗽、上気道感染、単純疱疹、インフルエンザ様症状、嚥下障害、口渇、腹部膨満、便秘、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、腫出血、腫炎、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¹⁾

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（50 mg/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

徴候、症状：海外において、過量投与（10,000 mg、5日間の同一クールでの総投与量）により汎血球減少、発熱、多臓器不全を引き起こし死亡したとの報告がある。また、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^{2,3,4)}

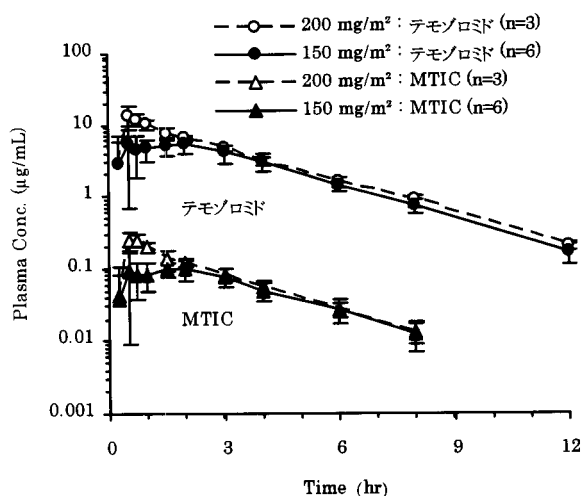
- (1) 再生不良性貧血につながる汎血球減少症の延長が認められたとの報告がある。
- (2) 動物実験（ラット、経口投与）で乳腺及び皮膚等に腫瘍発生が認められている。
- (3) 動物実験（ラット及びイヌ、経口投与）で、精巣毒性が認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回及び反復投与^{5,6,7)}

悪性神経腫の再発患者（6名）に本剤の150又は200 mg/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-Methyltriazol-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 t_{max} を示した後一相性に減衰し、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、t_{max} 及び t_{1/2λz} は未変化体とほぼ同じであり、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 (日)	t _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2λz} (hr)	AUC _{0-12hr} (µg·hr/mL)	R*
テモゾロミド	150 (6名)	1	1.42 (52)	7.87 (38)	2.14 (25)	25.7 (15)	—
		5	0.96 (53)	8.38 (36)	2.29 (35)	25.2 (10)	0.986 (8)
	200 (3名)	1	0.58 (25)	15.3 (5)	2.03 (4)	35.1 (6)	—
		5	0.92 (57)	14.0 (30)	2.02 (5)	36.0 (4)	1.03 (3)
MTIC	150 (6名)	1	1.42 (52)	0.145 (38)	1.98 (24)	0.426 (15)	—
		5	1.08 (43)	0.154 (28)	1.83 (12)	0.425 (12)	1.00 (16)
	200 (3名)	1	0.75 (33)	0.272 (15)	1.93 (6)	0.594 (7)	—
		5	0.92 (57)	0.284 (33)	1.87 (3)	0.636 (7)	1.07 (1)

*: AUC_{0-24hr} に基づく累積係数 平均値 (%CV)

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

(2) 絶対バイオアベイラビリティ⁸⁾

進行性癌患者（5名，外国人）に本剤の200 mg/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⁶⁾

進行性癌患者（12名，外国人）に本剤の200 mg/m²を2×2クロソ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 t_{max} が約1時間（1.07時間から2.25時間に）遅延し、C_{max} 及び AUC はそれぞれ約32%及び9%低下した。

(4) 肝機能障害患者⁹⁾

軽度及び中等度（Child-Pugh分類I及びII）の肝機能障害患者（肝細胞癌患者9名，外国人）に本剤の150 mg/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¹⁰⁾

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^{6,11)}

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240 mg/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 t_{max} は1.3～1.9時間、t_{1/2λz} は1.4～1.8時間であり、C_{max} 及び AUC はいずれも投与量に比例して上昇した。200 mg/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359名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、本剤のクリアランスは、体のサイズ（体表面積、体重）及び性別（女性は男性より5%程度クリアランスが低下した）による影響を受けるが、年齢（19～78歳）、喫煙、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、ALP、GOT、GPT及びクレアチニンクリアランスによる影響を受けなかった。

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合¹³⁾

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

(2) 脳脊髄液中への移行^{14,15)}

神経腫患者（外国人）に本剤の75 mg/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200 mg/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150 mg/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ほぼ平行して推移し、脳脊髄液/血漿のAUC比は約30%であった。

3. 代謝^{13,16)}

テモゾロミドの主要な生体内変換は、テトラジン環の4位のカルボニル基におけるpH依存的な加水分解と脱炭酸によるMTICへの変換と、続いて起こるAIC（5-Amino-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ンモニウムイオンが産生される。これら一連の反応は薬物代謝酵素に依存しない化学反応である。

4. 排泄¹³⁾

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

5. 薬物相互作用

(1) 胃内pHの影響¹⁷⁾

進行性癌患者（12名，外国人）に本剤の150 mg/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150 mgを1

日2回経口投与したとき、本薬の体内動態にはラニチジン併用と非併用で変化がなく、本剤の吸収及び薬物動態に対する胃内pH上昇とラニチジンによる影響はほとんどないことが示唆された。

(2) クリアランスに及ぼす併用薬の影響¹²⁾

各種進行性癌患者（外国人）を対象とした第I相及び第II相試験で得られた総計359名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、バルプロ酸との併用ではクリアランスが約4.7%低下したが、デキサメタゾン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、H₂受容体拮抗薬、オンダンセトロン又はプロクロルペラジンとの併用により影響を受けなかった。

【臨床成績】

1. 単独投与での成績（国内臨床試験）¹⁸⁾

初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、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150 mg/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200 mg/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、退形成性星細胞腫患者を対象とした海外臨床試験成績のうち、化学療法既治療群と比較した場合、国内臨床試験の奏効率（著効+有効）は31%（3%+28%）であり、海外試験成績の30%（6%+24%）とほぼ同等であった。（2.単独投与での成績（海外臨床試験）の項参照）

2. 単独投与での成績（海外臨床試験）¹⁹⁾

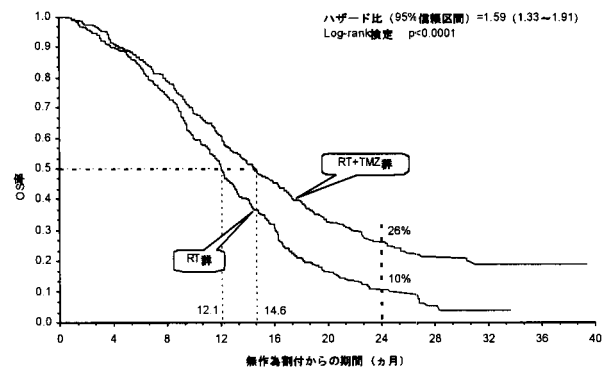
初回再発の退形成性星細胞腫患者を対象として、本剤単剤投与によるオープン試験を実施した。用いた用法・用量は28日を1クールとし、初回投与用量として、化学療法既治療群では本剤1回150 mg/m²を、化学療法未治療群では1回200 mg/m²を1日1回5日間経口投与し、23日間休薬とした。第2クール以降は用量調整基準に従い、本剤1回100、150又は200 mg/m²を1日1回5日間経口投与し、6クール施行後に有効性を評価した。投与は最長2年間にわたって実施された。その結果、奏効率（著効+有効）は、化学療法既治療群では30%（6%+24%）化学療法未治療群で43%（11%+32%）であった。

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

3. 放射線との併用療法での成績（海外臨床試験）²⁰⁾

初発の膠芽腫と診断された患者573名を対象に、放射線単独療法を対照群（n=286）とし、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III相臨床試験を実施した。局所放射線療法は1日1回2Gy週5日間の6週間照射とした。放射線照射時は本剤1日1回75 mg/m²を6週間連日経口投与し（最長49日）、放射線療法終了後4週間の休薬期間を設けた。その後、第1クールでは本剤1回150 mg/m²、第2ク

ル以降は、100、150又は200 mg/m²/日を1日1回5日間経口投与後、23日間休薬の計28日を1クールとし、6クール施行した。局所放射線療法との併用期間中はニューモシスチス肺炎に対する予防処置（ペンタミジンの吸入又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤の投与）を全例で実施し、リンパ球減少が認められた患者には、これが回復する（CTC Grade 1以下）まで予防処置を継続することとした。なお、局所放射線との併用前には、5-HT₃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-HT₃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独群に比べ、全生存期間（Overall Survival: OS）を有意に延長させた。中央値は本剤併用療法群で14.6ヵ月、放射線単独群で12.1ヵ月であった（p<0.0001）。ハザード比は、放射線単独群に対して1.59（95%信頼区間=1.33~1.91）であり、2年生存率は本剤併用療法群で26%、放射線単独群で10%であった。また、無増悪生存（PFS）期間中央値は本剤併用療法群で6.9ヵ月、放射線単独群で5.0ヵ月であった（p<0.0001）。



OSの生存曲線（海外第III相比較試験）

【薬効薬理】

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

1. 抗腫瘍作用^{21,22,23)}

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

2. 作用機序^{24,25)}

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

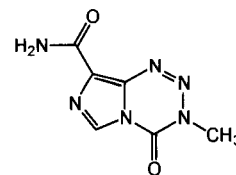
【有効成分に関する理化学的見解】

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： C₆H₆N₆O₂

分子量： 194.15

性状： 白色～微紅色又は淡黄褐色の粉末で、ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、水、メタノール、アセトン、又はア

セトニトリルに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

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

【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】

テモダールカプセル 20 mg：5 カプセル（バラ），20 カプセル（バラ）
テモダールカプセル 100 mg：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 (1997)
- 2) Doyle, T. J. et al. J. Clin. Onco. 23, 1546 (2005)
- 3) Mckeon M.E. : 社内資料 (1995)
- 4) Mckeon M.E. : 社内資料 (1993-1995)
- 5) 丸山 隆 他 : 社内資料 (2005)
- 6) Brada M., et al. : Br. J. Cancer 81, 1022 (1999)
- 7) Rudek M.A., et al. : Pharmacotherapy 24, 16 (2004)
- 8) Newland E.S., et al. : Br. J. Cancer 65, 287 (1992)
- 9) Reyderman L., et al. : 社内資料 (1999)
- 10) Jen J.F., et al. : Pharmaceutical Research 17, 1284 (2000)
- 11) Estlin E.J., et al. : Br. J. Cancer 78, 652 (1998)
- 12) Zaknoen, S. : 社内資料 (1997)
- 13) Baker S.D., et al. : Clin. Cancer Res. 5, 309 (1999)
- 14) Ostermann S., et al. : Clin. Cancer Res. 10, 3728 (2004)
- 15) Reyderman L. : 社内資料 (1998)
- 16) Denny B.J., et al. : Biochemistry 33, 9045 (1994)
- 17) Beale P., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 44, 389 (1999)
- 18) 丸山 隆 他 : 社内資料 (2005)
- 19) Zaknoen S. : 社内資料 (1998)
- 20) Stupp R., et al. : N. Engl. J. Med. 352, 987 (2005)
- 21) 直 弘 他 : 社内資料 (2005)
- 22) Wedge S.R., et al. : Br. J. Cancer 73, 482 (1996)
- 23) Plowman J., et al. : Cancer Res. 54, 3793 (1994)
- 24) 山内 高弘 他 : 社内資料 (2005)
- 25) D'Atri S., et al. : Mol. Pharmacol. 54, 334 (1998)

〈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

(68/74例)であった。

2. 食道カンジダ症を対象とした臨床試験³⁸⁾

海外で実施された食道カンジダ症を対象とした臨床試験において、本剤を初回200mg/日投与後、100mg/日を3~8週間投与した時の有効率は94.3% (50/53例)であった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用

- 1) カンジダ属に対して *in vitro* で強い抗真菌活性を示した^{39)~42)}。
- 2) 持続的抗真菌活性 (post-antifungal effect) を検討するために *Candida albicans* に薬剤を一定時間曝露し洗浄除去処理したところ、イトラコナゾールは薬剤除去後も作用が持続することが示された (*in vitro*)⁴³⁾。
- 3) 実験的な免疫不全マウスにおける口腔カンジダ症⁴⁴⁾ 並びにマウス、モルモットの実験的な免疫不全動物における消化管カンジダ症^{42), 45), 46)} に対して高い有効性を示した。

2. 作用機序⁴⁷⁾

真菌のチトクローム P450 に特異的に作用して、真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成を阻害する。イトラコナゾールは哺乳類由来のチトクローム P450 には影響が少なかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

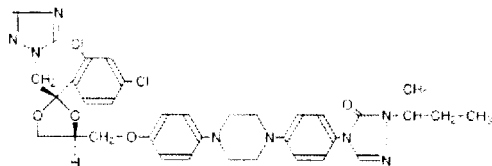
一般名：イトラコナゾール(JAN), itraconazole(JAN, INN)

化学名：(±)-1-*sec*-butyl-4- $[\rho$ -[4- $[\rho$ -[(2*R*, 4*S*)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-one

分子式：C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄

分子量：705.63

化学構造式：



性状：白色の粉末で、においはなく、味はない。

溶解性：ジクロロメタンに溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、アセトン又は2-ブタノンに溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5) 又は酢酸エチルに極めて溶けにくく、水、2-プロパノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：165~169℃

分配係数：logP=5.62 (1-オクタノール/pH6.0 緩衝溶液)

logP=5.67 (1-オクタノール/pH8.1 緩衝溶液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

イトリゾール内用液 1%：150mL 1瓶

【主要文献及び文献請求先】

【主要文献】

- 1) Cruccu, V., et al.: Clin. Ter., **146**, 383, 1995
- 2) Kaukonen, K. M., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **62**, 510, 1997
- 3) Gopaul, V. S., et al.: Drug Metab. Rev., **36** (Suppl. 1), 208, 2004
- 4) Varhe, A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **56**, 601, 1994
- 5) Horn, M.: Arch. Dermatol., **132**, 1254, 1996
- 6) Heinig, R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **55**, 57, 1999
- 7) Kantola, T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **64**, 58, 1998
- 8) Boehme, A., et al.: Onkologie, **17** (Suppl. 2), 13, 1994
- 9) Linthoudt, H., et al.: J. Heart Lung Transplant., **15**, 1165, 1996
- 10) Varis, T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **68**, 487, 2000
- 11) Raaska, K., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **72**, 362, 2002
- 12) Olkkola, K., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **55**, 481, 1994
- 13) Yasui, N., et al.: Psychopharmacology, **139**, 269, 1998
- 14) Furlan, V., et al.: Pharm. Hosp. Fr., **14**, 1997
- 15) Royer, I., et al.: Cancer Res., **56**, 58, 1996
- 16) Wachter, V. J., et al.: 7th North American ISSX Meeting, **10**, 351, 1996
- 17) Kantola, T., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **54**, 851, 1999
- 18) Yeh, J., et al.: Br. Med. J., **301**, 669, 1990
- 19) Tailor, S., et al.: Arch. Dermatol., **132**, 350, 1996
- 20) Neuvonen, P., et al.: J. Am. Acad. Dermatol., **33**, 134, 1995
- 21) Kroemer, H. K., et al.: Arch. Pharmacol., **348**, 332, 1993
- 22) Sachs, M., et al.: Clin. Infect. Dis., **16**, 400, 1993
- 23) Hardin, T. C., et al.: Pharmacother., **17**, 195, 1997
- 24) Bonay, M., et al.: Drug Safety, **9**, 309, 1993

- 25) Spina, E., et al.: Ther. Drug Monit., **19**, 535, 1997
- 26) Pilheu, J. A., et al.: Medicina, **49**, 43, 1989
- 27) Dirix, P., et al.: 社内資料
- 28) Sanz, G., et al.: 社内資料
- 29) Van Peer, A.: 社内資料
- 30) Van Cauteren, H., et al.: 社内資料
- 31) 丁宗鉄, 他: 社内資料
- 32) 小口勝司, 他: 基礎と臨床, **25**, 397, 1991
- 33) 丁宗鉄, 他: 社内資料
- 34) Heykants, J., et al.: In: Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents, R. A. Fromting (Ed.), J. R. Prous Science Publishers, S. A., 223, 1987
- 35) Meuldermans, W., et al.: 社内資料
- 36) 三上 真, 他: Chemotherapy, **42**, 290, 1994
- 37) 社内資料
- 38) Wilcox, C. M., et al.: J. Infect. Dis., **176**, 227, 1997
- 39) 平谷民雄, 他: Jpn. J. Antibiotics, **44**, 580, 1991
- 40) 内田勝久, 他: Jpn. J. Antibiotics, **44**, 562, 1991
- 41) Van Cutsem, J.: Mycoses, **32** (Suppl. 1), 7, 1989
- 42) Van Cutsem, J., et al.: Rev. Infect. Dis., **9** (Suppl. 1), S15, 1987
- 43) 内田勝久, 他: 社内資料
- 44) 安部 茂, 他: 社内資料
- 45) Van Cutsem, J.: Mycoses, **32** (Suppl. 1), 14, 1989
- 46) 内田勝久, 他: Jpn. J. Antibiotics, **44**, 588, 1991
- 47) Vanden Bossche, H., et al.: Mycoses, **32** (Suppl. 1), 35, 1989

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

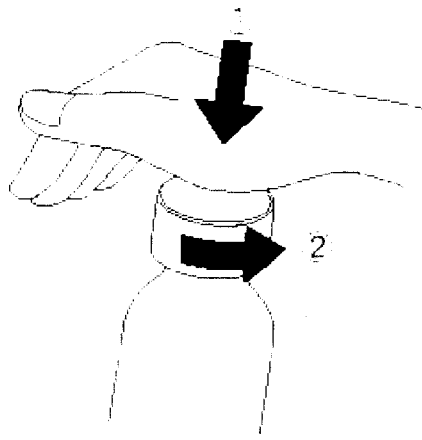
FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

使用方法

キャップ (蓋) を押しながら、左に回して、キャップを外します。

(注：キャップを回す際に「カチツカチツ」と音がする場合は、キャップは外れていません。)



製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

東京都千代田区西神田3-5-2

【食道カンジダ症を対象とした海外臨床試験の副作用】

	5%以上	5%未満
消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、食道炎
皮膚		発疹、多汗症、そう痒、皮膚障害
精神神経系		頭痛、末梢神経障害、失神、うつ病
血液		貧血、白血球減少症、血小板減少症
その他		発熱、脱水、低カリウム血症、無力症

5. 高齢者への投与

本剤は、高齢者又は腎不全患者でも特に用量調節の必要性はないとされているが、高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、消化器症状等副作用(副作用の項参照)があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。
[動物実験(ラット²⁷⁾、マウス²⁸⁾で催奇形性が報告されている。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている²⁹⁾。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：

高用量のイトラコナゾールを服用した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾールカプセル剤においては、1000 mg から 3000 mg までを投与した場合に認められた有害事象は推奨用量を投与した場合と類似している。

処置：

過量投与した場合には応急措置を取ること。特別な解毒剤はないが、投与1時間以内の場合には胃洗浄を行い、必要に応じて活性炭を用いること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

- 投与経路：経口的にのみ使用すること(注射には使用しないこと)。
- 薬剤交付時：本剤の交付にあたっては、計量カップを用い、正確に本剤 1 回服用量を量り取って服用するよう患者に指導すること。また、飲み忘れ等による服薬期間後の残薬については、服用しないよう指導すること。

10. その他の注意

- 類似化合物(ミコナゾール)では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。
- ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの混懸投与によるラットがん原性試験において、膵臓腫瘍及び大腸腫瘍の発生率増加が認められた。しかしながら、膵臓腫瘍はラットのみに種特異的に生じる所見であり、大腸腫瘍は大量(ヒトの約30倍)のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを長期間経口投与したことで生じた所見であり、他の難吸収性多糖類の長期間大量経口投与でも同様に生じる所見である³⁰⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- 単回投与：健康成人男性を対象に、本剤をイトラコナゾールとして 100 及び 200mg を空腹時に単回経口投与した時、血漿中未変化体及び主活性代謝物ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータは以下のとおりであった³¹⁾。

健康成人男性に本剤を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

用量	対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100mg (n=6)	未変化体	309.9±43.8	1.8±0.4	2,842.7±703.3	24.1±9.6
	主活性代謝物	539.5±67.5	2.5±0.8	7,055.1±1,718.2	7.7±1.8
200mg (n=6)	未変化体	688.3±163.8	2.2±0.4	7,914.3±1,874.7	26.3±5.2
	主活性代謝物	1,002.3±203.1	3.0±1.1	19,073.7±3,732.6	8.3±1.4

<参考³²⁾>

本剤の空腹時投与におけるバイオアベイラビリティは、カプセル剤の食直後投与時と比較して高いことが認められている。

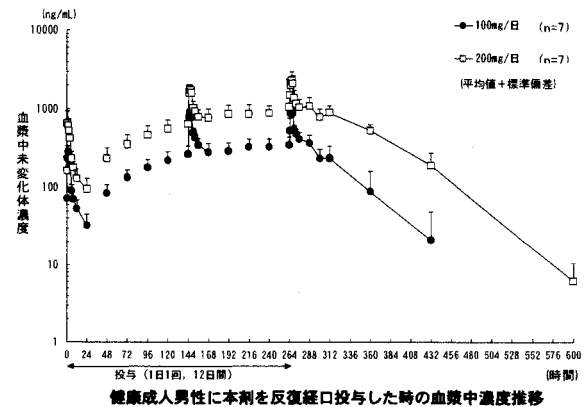
健康成人男性にカプセル剤を単回経口投与(食直後)した時の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

用量	対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100mg (n=5)	未変化体	132.2±80.7	4.8±1.8	2,221±1,141	24.9±7.7
	主活性代謝物	267.4±71.4	6.0±1.4	6,772±3,221	17.4±11.2
200mg (n=5)	未変化体	215.6±58.1	4.4±0.9	4,142±1,272	27.9±9.9
	主活性代謝物	678.6±62.4	5.2±1.8	15,028±2,524	9.5±2.1

- 食事による影響：本剤を空腹時に単回経口投与した時、食直後投与よりも未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの T_{max} の短縮(約 0.5 倍)、C_{max} の上昇(1.7 倍及び 1.6 倍)及び AUC の増加(1.1 倍及び 1.2 倍)が認められた³¹⁾。
- 反復投与：健康成人男性を対象に、本剤をイトラコナゾールとして 100mg 及び 200mg を空腹時に 1 日 1 回、12 日間反復経口投与した時、各投与群における未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールはいずれも投与期間中に定常状態に達した。また、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの C_{max} は、ほぼ投与量に比例して増加したが、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの t_{1/2} は単回投与時よりも延長した。また、AUC(0→24)は用量比を上回る増加(2.5 倍及び 2.3 倍)を示し、肝代謝の飽和に起因すると考えられる非線形性が認められた³³⁾。

健康成人男性に本剤を反復経口投与した時の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

用量	対象	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC(0→24) (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100mg (n=7)	未変化体	1日目	296.5±67.8	1.7±0.5	2,004.9±456.0	—
		最終日	1,028.0±98.8	1.9±0.7	12,248.3±2,076.0	28.1±10.4
	主活性代謝物	1日目	511.5±45.5	2.1±0.4	6,267.0±1,162.7	—
		最終日	1,298.1±186.1	3.6±0.5	25,998.9±4,665.1	19.0±8.2
200mg (n=7)	未変化体	1日目	738.0±174.4	1.7±0.8	4,932.0±1,069.3	—
		最終日	2,503.7±537.1	2.1±1.1	31,169.1±7,527.8	39.0±5.6
	主活性代謝物	1日目	914.8±102.0	2.6±1.0	13,359.0±2,358.0	—
		最終日	2,851.7±692.6	3.0±1.0	59,652.5±14,939.6	37.6±12.1



健康成人男性に本剤を反復経口投与した時の血漿中濃度推移

2. 分布

1) 体組織への分布³⁴⁾

外国人(患者・健康成人)のデータでは、イトラコナゾール 100mg 経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内未変化体濃度は血漿中濃度よりも高かった。

2) 乳汁移行性²⁹⁾

外国人(健康女性)のデータでは、授乳婦にイトラコナゾール 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与した時、乳汁中に未変化体が検出された。

3) 血漿蛋白結合率³⁵⁾

99.8% (in vitro, 平衡透析法, 0.5 μg/mL)

3. 代謝

ヒトにイトラコナゾールを経口投与した時、肝臓で主に代謝され、主な代謝物はヒドロキシイトラコナゾールである。

初回通過効果の有無及びその割合：あり(割合は不明)

代謝物の活性の有無：ヒドロキシイトラコナゾール(主活性代謝物)は、未変化体と比較してほぼ同等の抗真菌活性を示す³⁶⁾。

代謝酵素(チトクローム P450)の分子種：CYP3A4

4. 排泄

健康成人男性に、本剤を単回及び反復経口投与した時、未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの尿中排泄率はそれぞれ投与量の 1%未満であった³¹⁾、³³⁾。

5. ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、血漿中には検出されず、ほとんど未変化体として吸収されない³¹⁾。また、未変化体の尿中排泄率は投与量の 1%未満であり、投与量の約 50%は未変化体のまま糞中に排泄され、残りは消化管内で腸内細菌叢により分解された後に糞中排泄あるいは吸収される。

【臨床成績】

1. 口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験³⁷⁾

国内で実施された口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験において、本剤 200mg/日を 1~2 週間投与した時の有効率は 91.9%

エルゴタミン カフェルゴット等 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット	これらの薬剤の血中濃度 上昇により、血管攣縮等の 副作用が発現するおそれ がある。	
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルの AUC が 増加し C_{max} が上昇すると の報告がある。	

2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
アトルバスタチン ⁷⁾	横紋筋融解症があらわれ やすくなる。	本剤の CYP3A4 に対 する阻害作用によ り、これらの薬剤 の代謝が阻害され る。
ピンカアルカロイド系 抗悪性腫瘍剤 (ピンクリスチン ⁸⁾ 等)	ピンカアルカロイド系抗 悪性腫瘍剤の副作用が増 強されることがある。	
メチルプレドニゾン ⁹⁾ デキサメタゾン ¹⁰⁾ ブデソニド ¹¹⁾	これらの薬剤の副作用が 増強されることがある。	
ミダゾラム ¹²⁾ プロチゾラム アルプラゾラム ¹³⁾ シクロスポリン タクロリムス水和物 ¹⁴⁾ ドセタキセル水和物 ¹⁵⁾ サキナビル セレギリン ¹⁶⁾ セリバスタチン ¹⁷⁾ エバステチン ゲフィチニブ フェンタニル	これらの薬剤の血中濃度 を上昇させることがあ る。	
シルデナフィル	シルデナフィルとエリス ロマイシンの併用によ りシルデナフィルの C_{max} 、 AUC の増加が認められた との報告がある。	
ワルファリン ¹⁸⁾	ワルファリンの作用を増 強することがある。	
ジヒドロピリジン系 Ca拮抗剤 (ニフェジピン ¹⁹⁾ 、 ニルバジピン、 フェロジピン ²⁰⁾ 等) ベラパミル ²¹⁾	これらの薬剤の血中濃度 を上昇させることがあ る。また、心機能が低下する可 能性がある。	本剤の CYP3A4 に対 する阻害作用によ り、これらの薬剤 の代謝が阻害され る。また、両剤の 心抑制作用が増 強する可能性がある。
ジゴキシン ²²⁾	ジゴキシンの血中濃度を 上昇させることがあ る。	機序不明
併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
クラリスロマイシン ²³⁾ リトナビル エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇す ることがある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対 する阻害作用によ り、本剤の代謝が阻 害される。
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
インジナビル	本剤又はインジナビルの 血中濃度が上昇する可 能性がある。	本剤及びインジナ ビルの CYP3A4 に対 する阻害作用によ り、血中濃度の 変化が起こる場合 がある。
カルバマゼピン ²⁴⁾ 、 ²⁵⁾	本剤の血中濃度が低下す ることがある。また、カル バマゼピンの血中濃度 が上昇する可能性がある。	カルバマゼピンの 肝薬物代謝酵素誘 導により、本剤の 肝代謝が促進され る。また、本剤の CYP3A4 に対 する阻害作用によ りカルバマゼピンの代 謝が阻害される。
併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。		

リファンピシン フェニトイン イソニアジド ²⁶⁾	本剤の血中濃度が低下す ることがある。	これらの薬剤の肝 薬物代謝酵素誘導 により、本剤の肝 代謝が促進され る。
--	------------------------	---

4. 副作用

国内で実施した臨床試験における副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、125 例中 44 例 (35.2%) に認められた。その主なものは軟便 14 件 (11.2%)、下痢 10 件 (8.0%)、悪心 6 件 (4.8%) であった。

1) 重大な副作用

- (1) アナフィラキシー反応 (頻度不明) : アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) うっ血性心不全、肺水腫 (頻度不明) : うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 肝障害 : 黄疸、総蛋白、総コレステロール、血清ビリルビン、LAP、LDH、AI-P の増加 (頻度不明)、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の増加 (1%未満) 等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎 (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎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するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症			血管浮腫
循環器		狭心症発作、徐脈、 心電図異常	心室性期外収縮、房 室ブロック、動悸
消化器	下痢、軟便、 悪心、嘔吐、 消化不良	腹部不快感、腹部膨 満、腹痛、口腔内痛、 歯周炎、食欲不振	便秘、味覚異常、お くび、舌炎、口内炎、 腹部腰背部痛
呼吸器			咽喉頭疼痛
皮膚	発疹	蕁麻疹	脱毛、そう痒、光線 過敏性反応、多形紅 斑、白血球破砕性血 管炎、紅斑性発疹
精神神経系		頭痛	末梢神経障害、めま い、錯感覚、感覚減 退、倦怠感、肩こり、 不眠、眠気
生殖器			月経異常、勃起不全
血液			白血球減少症、好中 球減少症、血小板減 少症、好酸球増多、 貧血、白血球増多
その他	浮腫	潮紅、血中リン増加	低カリウム血症、血 清病、高トリグリセ リド血症、視覚障害 (霧視、複視を含 む)、筋痛、関節痛、 頻尿、尿失禁、耳鳴、 BUN の上昇、尿蛋白 及び尿糖の陽性、発 熱、ほてり、血清尿 酸、血清カリウムの 上昇、胸痛

<食道カンジダ症を対象とした海外臨床試験>

海外で実施した食道カンジダ症患者を対象とした臨床試験における副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、62 例中 14 例 (22.6%) に認められた。その主なものは、悪心 5 件 (8.1%)、下痢 5 件 (8.1%)、嘔吐 3 件 (4.8%) であった。