

## 審査報告書

平成 18 年 4 月 6 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] テモダールカプセル 20mg<sup>1)</sup>、同 100mg<sup>2)</sup>

[一 般 名] テモゾロミド

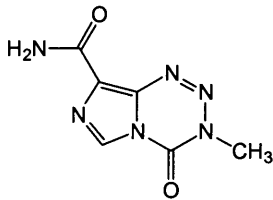
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 8 月 26 日

[剤型・含量] カプセル剤 1カプセル中テモゾロミド 20mg<sup>1)</sup>、100mg<sup>2)</sup> を含有する

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式 : C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量 : 194.15

化学名 : 3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ [5,1-d] [1,2,3,5] テトラジン-8-カルボキサミド

[特記事項] 優先審査 (平成17年9月30日薬食審査発第0930004号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 18 年 4 月 6 日作成

[販 売 名] テモダールカプセル 20mg<sup>1)</sup>、同 100mg<sup>2)</sup>  
[一 般 名] テモゾロミド  
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社  
[申請年月日] 平成 17 年 8 月 26 日  
[剤型・含量] カプセル剤 1 カプセル中テモゾロミド 20mg<sup>1)</sup>、100mg<sup>2)</sup> を含有する

### 審査結果

提出された資料から、悪性神経膠腫の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

#### [効能・効果]

悪性神経膠腫

#### [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<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. 再発の場合：通常、成人ではテモゾロミドとして1回150mg/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。

#### [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じること。

## 審査報告 (1)

平成 18 年 2 月 4 日作成

### I. 品目の概要

- [販売名] テモダールカプセル 5mg<sup>1)</sup>、同 20mg<sup>2)</sup>、同 100mg<sup>3)</sup>  
[一般名] テモゾロミド  
[申請者] シェリング・プラウ株式会社  
[申請年月日] 平成 17 年 8 月 26 日  
[剤型・含量] カプセル剤・1 カプセル中デモゾロミド 5mg<sup>1)</sup>、20mg<sup>2)</sup>、100mg<sup>3)</sup> を含有する  
[申請時の効能・効果] 悪性神経膠腫  
[申請時の用法・用量] 再発の悪性神経膠腫 (単独療法) : 通常、成人において 28 日を 1 クールとし、テモゾロミドとして 1 回 150mg/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。血液検査で毒性が認められなければ、次クールで 1 回 200mg/m<sup>2</sup> に増量することができる。  
初発の悪性神経膠腫 (局所放射線照射との併用及びその後の単独療法) : 局所放射線照射 (60Gy を 30 回に分割し照射) との併用において、通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 75mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与する。4 週間休薬した後、28 日を 1 クールとし、テモゾロミドとして 1 回 150mg/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。なお、第 1 クールで毒性が認められなければ、第 2 クールで 1 回 200mg/m<sup>2</sup> に増量する。  
[特記事項] 優先審査

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

テモゾロミド (以下、本薬) は、英国 Cancer Research Campaign で見出された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。本薬は血漿中等の生理的条件下で速やかに加水分解され、活性本体のメチルジアゾニウムイオンの中間体であるメチルトリアゼン誘導体の 5-[(1 $\mathcal{Z}$ )-3-methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide (MTIC) に変換される。本薬経口投与後は、未変化体及び MTIC が血液-脳関門を通過し、標的部位で DNA のアルキル化を起こすメチルジアゾニウムイオン (CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>) となり、脳内で抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。

海外では、米国 Schering-Plough 社が 19 年より本薬の開発を開始し、欧州では European

Medicines Evaluation Agency (EMA) より、1999年1月に再発又は進行した膠芽腫 (glioblastoma multiforme: GBM) の適応で承認され、同年8月に再発又は進行退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma: AA) の適応が追加され、さらに2005年6月には初発GBMに対する放射線療法との併用が承認された。米国では1999年8月に再発難治性AAに対する適応で承認され、2005年3月には初発GBMに対する放射線療法との併用が承認された。2005年8月時点で、本薬は米国、欧州、カナダ等の世界77カ国において、AA、GBMに関する適応で承認されている。

申請者は、米国Schering-Plough社の有する非臨床及び臨床試験成績を検討し、本薬の国内における開発に着手した。2000年11月より化学療法既治療の再発GBMを対象とした国内第I相試験 ( C016\* ) を、また2000年11月から再発AAを対象とした国内第II相試験 ( C029\* ) を開始した。今回、これらの国内試験と海外の臨床試験成績を基に承認申請がなされた。

国・地域	適 応	放射線照射の併用	承認年月
米国 FDA	再発難治性AA		1999年8月
	初発GBM	○	2005年3月
欧州 EMEA	再発進行性GBM		1999年1月
	再発進行性AA		1999年8月
	初発GBM	○	2005年6月

機構は、再発進行性GBMの適応について、米国から承認されていない経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

成人再発 AA を対象とした第II相試験 ( C030\* )、成人再発 GBM を対象とした第II相試験 ( C027\* 及び C031\* ) の主要評価項目は、いずれも6カ月後の無増悪生存 (Progression Free Survival: PFS) であり、EMA はこれらの成績に基づき再発進行 GBM 及び AA の治療薬として本薬の承認を支持するに十分であると判断したものと考える。

米国では、Schering-Plough 社は EMA に提出した資料と同様の臨床試験成績を基に難治性 GBM 及び AA を適応として承認申請した。米国食品医薬品局 (FDA) は、PFS を適切な評価項目とは考えなかったため、提出された資料より難治性 GBM を適応として full approval を与えるのには不完全であると判断し、一部のサブグループにおける代替評価項目の PFS に基づき、難治性 AA (グレードIII悪性神経膠腫) に対しては 1999 年 8 月に accelerated approval として承認した。米国 Schering-Plough 社は accelerated approval の要件を満たすための承認後の臨床試験として、AA を対象として放射線療法+本薬、放射線療法+carmustine (国内未承認)、放射線療法+carmustine+本薬を比較する RTOG98-13 試験を実施していたが、2004 年 7 月時点で目標症例数 454 名のうち試験に組み入れられているのは僅か 101 名であり、当該試験への患者の組み入れが難しくなっていた。FDA は、放射線療法と放射線療法+本薬の比較を目的とした European Organization for Research and Treatment of Cancer の EORTC 26981/22981 試験のデータを用いて post-approval commitment を果たすという Schering-Plough 社の提案を受け入れた。Schering-Plough 社は、米国及び EMA おいて初発の GBM に対する放

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

射線療法との併用の適応追加を申請し、米国では 2005 年 3 月に、欧州では同年 6 月に初発の GBM に対する放射線療法との併用の適応が承認された。

## 2. 品質に関する資料

### 2.1 原薬

#### (1) 製造方法

原薬であるテモゾロミドは、XXXXXXXXXX (以下、Compound I) 及び XXXXXXXXXX (以下、Compound III) を出発物質として、以下の 3 工程からなる製造方法により製造される。製造場所は、XXXXXXXXXX (以下、XXXX社) である。

工程 1: Compound I をジアゾ化し、XXXXXXXXXX (以下、Compound II) を得る。これをろ過し、XXXX、XXXX、XXXXの順で洗浄する。

工程 2: Compound II を、XXXX溶液中 Compound III と反応させる。その後、XXXX、XXXX、XXXX及び XXXXの順で洗浄し、乾燥させ、粗テモゾロミドを得る。

工程 3: 粗テモゾロミドは、XXXXXXXXXXに浸漬して精製する。これをろ過し、XXXXで洗浄した後、乾燥し、テモゾロミドを得る。

#### (2) 特性

##### 一般特性

本薬の物理化学的性質として、性状 (外観)、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、pH、解離定数、分配係数、結晶多形、紫外可視吸収スペクトル、及び旋光性について検討されている。

本薬は、白色～微紅色又は淡黄褐色の粉末であり、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。また、1-オクタノールと水、0.1mol/L 塩酸試液又は 0.1mol/L リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) の分配係数 (P) を検討した結果、本薬は主として有機層へ分配され、分配係数は水層の pH の影響を若干受けた (P=20.8~22.4)。

本薬には、2 種類の結晶多型 (I 型及び II 型) が観察された。I 型結晶は、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、及び XXXXに懸濁放置しても結晶型の転換は見られないこと、また、XXXX°C で 1 カ月、XXXX foot candle (1 foot candle=10.76 lx) で 1 カ月、XXXX°C で 3 カ月、XXXX°C/XXXX%RH で 3 カ月又は XXXX°C で 2 年間保存しても結晶型に変化は認められないことから、I 型は安定であり容易に II 型に変化しないことが示されている。なお、XXXX又は XXXXに懸濁放置して得た結晶は、I 型及び II 型の混合物であった。

##### 構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル、及び X 線結晶構造解析により支持されている。

### (3) 原薬の管理

規格及び試験方法は、非臨床安全性試験、臨床試験及び安定性試験に用いたロット並びに実生産工程を反映したパイロットプラントスケール以上で製造された原薬のうち、ロット番号■■■■■■～■■■■■■までの計 26 ロットの試験結果を基に、海外市販用の 21 ロットの成績も考慮し設定されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー）、純度試験（重金属、類縁物質、■■■■■■、■■■■■■）、水分、強熱残分、含量が設定されている。なお、確認試験（赤外吸収スペクトル）については、I 型結晶と II 型結晶を識別することが可能であり、特異性の高いことが確認されている。

### (4) 安定性

原薬の安定性については、■■■■社にて製造された原薬 4 ロットを用いて検討された。安定性試験における保存方法、保存期間を以下に示す。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	
長期保存試験	4℃	—	—	二重の LDPE 袋/金属缶	12、24、36 カ月	
加速試験	25℃	60%RH	—	二重の LDPE 袋/金属缶	3、6、9、12、18、24 カ月	
苛酷試験	温度	50℃	—	二重の LDPE 袋/金属缶	1 カ月	
	湿度	40℃	75%RH	—	二重の LDPE 袋/金属缶	1、3、6 カ月
	光	—	—	白色蛍光ランプ 近紫外蛍光ランプ	透明の石英バイアル +石英キャップ 120 万 lx・hr 215W・h/m <sup>2</sup>	

長期保存試験においては、1 ロットにおいて外観が■■カ月目で■■色に変化したものの、その他のロットにおいて経時的な変化は見られなかった。また、保存開始初期に水分の低下が認められたが、乾燥剤によるものと考えられ、36 カ月を通して水分は低値を示した。

加速試験においては、保存開始初期の水分低下が認められたが、その他の測定項目に経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）においては、外観が■■色又は■■色へ変化した。その他の測定項目に変化は見られなかった。苛酷試験（湿度）においては、保存■■カ月で外観が■■色又は■■色へ変化した。その他の測定項目に変化は見られなかった。保存■■カ月では外観が■■色から■■色に変化し、1 ロットにつき、赤外吸収スペクトル及び■■■■■■が変化し、含量の低下並びに水分と類縁物質の増加が認められた。苛酷試験（光）においては、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められなかった。

以上の結果から、原薬は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、ポリエチレン袋の間に乾燥剤（■■■■）を入れ、袋口をそれぞれプラスチックタイで縛る。このポリエチレン袋を金属缶に入れて冷蔵保存（2～8℃）するとき、リテスト期間は 36 カ月であるとされた。

なお、申請後に、原薬の包装時に充填される乾燥剤は、■■■■から■■■■に変更され、更に■■カ月までの安定性が確認されている。

## 2.2 標準品

### (1) 規格及び試験方法

標準品の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、核磁気共

鳴スペクトル<sup>1</sup>H)、純度試験(類縁物質、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX)、水分(カールフィッシャー法)、強熱残分、純度(マスバランスによる)が設定されている。

## 2.3 製剤

### (1) 製剤及び処方

製剤は、原薬、XXXXXXXXXX剤(無水乳糖)、XXXXXXXXXX剤(カルボキシメチルスターチナトリウム)、XXXXXXXXXX剤(軽質無水ケイ酸)、XXXXXXXXXX剤(酒石酸)、XXXXXXXXXX剤(ステアリン酸)からなる白色～微紅色又は淡黄色の粉末をカプセルに充填した硬カプセル剤である。臨床試験は、XXXXXXXXXXにて製造された製剤を用いて実施されたが、国内市販用製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX(以下、XXXXXXXXXX社)及びシェリング・プラウ株式会社にて製造する予定である。

### (2) 製剤設計

製剤は、体表面積あたりで規定した投与量を可能な限り正確に投与するために、3種類の含量の製剤(5mg カプセル、20mg カプセル、100mg カプセル)が開発された。これら製剤は、含量及び処方が異なる製剤であるため、生物学的同等性の検討試験として「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12年2月14日、医薬審第64号)」に準じて溶出試験を実施し、各製剤間の溶出挙動は同等であると申請者は判断している(4.1 生物学的同等性に関する資料の項参照)。

### (3) 製造方法

製剤は、原薬に添加剤を混和した後、以下の5工程からなる製造方法により製造される。工程1～4(秤量、中間混合、篩過、最終混合、カプセル充填、及び一次包装工程)については、XXXXXXXXXX社にて、工程5(二次包装及び表示工程)はシェリング・プラウ株式会社にて実施する予定である。

工程1：XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、及びXXXXXXXXXXを混合した後、混合粉末を篩過する。

工程2：XXXXXXXXXX及び工程1にて製した混合粉末を混合し、篩過する。さらに、XXXXXXXXXXを添加混合し、最終混合粉末とする。

工程3：最終混合粉末をカプセルに充填する。

工程4：カプセル剤を褐色ガラス瓶に充填し、緩衝剤を入れ、プラスチックキャップを施す。

工程5：ラベルを貼付し、紙函に入れる。

### (4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法は、実生産工程を反映したパイロットプラントスケール以上で製造された製剤(成分含量：5mg、20mg及び100mg)を用い、物理化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析に示した試験結果に基づいて設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー)、純度試験(分解生成物)、水分、含量均一性、溶出性、定量法が設定されている。

## (5) 製剤の安定性

申請時に提出された製剤の安定性試験成績については、開発時の製剤製造場所である■■■■にて製造された実生産スケール 12 ロットを用いて実施された。安定性試験における保存方法、保存期間を以下に示す。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	—	褐色ガラス瓶包装	3、6、9、12、18、24 カ月
加速試験	40℃	75%RH	—	褐色ガラス瓶包装	1~24 カ月
中間的試験	30℃	60%RH	—	褐色ガラス瓶包装	3、6、9、12 カ月
光安定性試験	—	—	白色蛍光ランプ、 近紫外蛍光ランプ	シャーレ（解放）	120 万 lx・hr、 200W・h/m <sup>2</sup>

長期保存試験においては、内容物の色が■■カ月までは■■色であったが、■■カ月あるいは■■カ月で■■色以外に■■色又は■■色を認めたものの、他の試験項目については経時的な変化は認めなかった。

加速試験においては、性状において内容物にそれぞれ変色が認められた。また、純度試験において、いずれの製剤も不純物E\* (■■■■) の増加傾向が認められ、■■カ月保存で最大■■%であった。また、不純物E\* 以外の最大検出量は、不純物B\* (■■■■) が■■%、不純物C\* (■■■■) が■■%、不純物D\* (■■■■) が■■%であり、総量として最大■■%を認めた。さらに、■■の最大量は■■%であり、含量のわずかな低下傾向を認めたが、溶出性については変化を認めなかった。

中間的試験においては、性状において、内容物の色が 100mg カプセルの■■カ月で■■色を認めた以外、全て■■色であった。純度試験（分解生成物）において、5 mg カプセルで不純物E\* の増加傾向が認められ、最大■■%であった。その他の項目については経時的な変化は認めなかった。不純物E\* 以外の分解物の最大検出量は、不純物B\* が■■%、不純物C\* が■■%、不純物D\* が■■%、総量として最大■■%であった。また、■■の最大量は■■%であった。

光安定性試験においては、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められなかった。

申請者は、以上の長期保存試験及び中間的試験の結果に基づき、テモダールカプセル 5mg、20mg、及び 100mg を褐色ガラス瓶包装した時の有効期間は 36 カ月と設定した。

なお、国内市販用製剤の製造供給予定場所である■■■■社において実生産スケールで製造したロットについて、20■■年より長期安定性試験及び中間的試験を開始している。今後さらに、実生産スケールで製造したロットを追加し、長期安定性試験及び中間的試験を実施する予定である。

### <機構における審査の概略>

#### (1) 原薬の安定性

機構は、原薬の安定性試験のうち、苛酷試験（湿度）において、1 ロットが他のロットと比べ劣化が著しい理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬は、高湿度により影響を受けやすく、加水分解により不純物E\* を生じる。■■カ月保存サンプルでは、2%の水分及び 19%の不純物E\* を検出したことから、■■カ月時点における顕著な劣化は、

\*新薬承認情報提供時に置き換え



吸湿による加水分解によるものと考えられ、以下の考察のとおり、保存容器である金属缶の蓋が適切に施されなかったことが原因と考える。

安定性試験サンプルの保存については、原薬を低密度ポリエチレン袋に入れ封をし、その袋詰めを更に乾燥剤を入れた低密度ポリエチレン袋に入れて封をした。この二重にした袋詰めを1、3及び6カ月の試験用として個別に用意し、同じ金属缶に入れ、押し込みタイプの蓋を施したものにつき保存を開始した。各測定時点で金属缶の蓋を開け、該当する試験サンプルの袋詰めを取り出し、金属缶は直ちに蓋が施され、保存が継続された。

1及び3カ月保存したサンプルについては有意な変化を認めなかったが、6カ月保存サンプルの水分量が2%となったことから、3カ月目のサンプルを取り出した後、この金属缶の蓋が適切に施されなかったものと推定された。

機構は、安定性試験にとって重要な保存条件が適切に管理されていなかったと推定する申請者の回答は試験そのものの信頼性を損なうもので、原薬の苛酷条件における安定性を適切に評価するために、適切な管理下で安定性試験を実施すべきであったと考える。しかし、これまでに得られている長期保存試験成績及び加速試験成績等を考慮すると、上記の結果は不適切な保存状態に起因する可能性が高いと考えられ、新たに安定性試験（苛酷試験）を実施するまでの必要性はないと判断した。

## (2) 原薬の色調変化

機構は、原薬の安定性試験成績において本薬の性状（外観）が経時的に色調変化する傾向が見られることから、この理由及び原因物質等について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の色調変化は、有色の類縁物質又は分解生成物の微量混入（0.01%未満）に起因すると考えられる。例えば、ジアゾ化合物である、不純物A\* がアミンを含有する化合物とカップリングし、有色のアゾ化合物を生成しうる。アゾ化合物の例である 不純物F\*（XXXXXXXXXX）は、濃い紫色の固体であり、0.1%未満の濃度を本薬に添加したものでその溶液は、濃く着色することが報告されている。なお、本薬の色調変化は、有色の類縁物質又は分解生成物に由来することが考えられるが、その量は検出限界を超えるものではなく、原薬の全般的な品質に影響を与えるものではないと判断している。

機構は、安定性試験において見られた色調変化の原因物質は特定されていないものの、湿度又は温度の高い保存条件においてのみ色調変化が見られること、色調変化に伴い原薬の品質に影響を与える量の類縁物質又は分解生成物が生成していないと判断できることから、適切な保存条件下で保存することで本薬の品質は保証できると考える。

## (3) 製剤の規格及び試験方法

機構は、製剤の含量均一性試験については、PDG（日米欧三極薬局方会議）で調和が合意されたことから、日局に合わせるよう指示した。

申請者は、テモダールカプセル 5mg 及び 20mg に対しては製剤均一性試験法の含量均一性試験を、テモダールカプセル 100mg に対しては製剤均一性試験法の質量偏差試験を設定し、機構は、これを了承した。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

#### (4) 製造所の変更について：品質管理及び安定性

機構は、申請時に提出された製剤の品質に関する試験成績は、**■**で製造した製剤を用いた成績であるが、国内市販用製剤の製造所は**■**社に変更することとされていることから、異なる製造所で製造された製剤間の品質同等性については、どのように保証する予定であるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

**■**で製造された製剤及び**■**社で製造された製剤は、原薬及び全ての添加物が同一であり、かつ製造工程も同じである。使用される製造機器については、**■**を除いて同一である。なお、**■**は、製造元が異なるが、機能及び操作方法に差はない。両製造所で製造された各 9 ロットについての分析結果は同等であった。また、両製剤間の溶出プロファイルについては、溶出試験結果から得られた  $f_2$  関数の値はいずれも溶出プロファイルが同等とみなされる  $50 < f_2 < 100$  の範囲にあった。以上のデータをもって、両製造所で製造された製剤ロットが同等であることを保証し得る。

機構は、**■**社で製造された製剤の安定性試験成績について説明を求めるとともに、**■**で製造された製剤との間で、安定性上の相違がないのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。**■**社で製造した実生産スケールロットについて、長期保存条件（25℃/60%RH）及び中間的条件（30℃/65%RH）で安定性試験を実施している。試験には、5mg 製剤 2 ロット、20mg 製剤 1 ロット及び 100mg 製剤 1 ロットが供され、現在、18 カ月までの結果が得られている。試験結果は、全て申請規格に適合した。

長期保存試験においては、いずれの試験項目についても経時的な変化は認められなかった。中間的試験においては、5mg 製剤で不純物E\*の増加傾向が認められたが、規格値を超えるものではなく、また増加の程度は申請用安定性試験の結果と同等であった。これらの結果は、**■**で製造したロットの安定性試験結果と同等であり、36 カ月の有効期間を通じて申請規格を満たすことが可能であると考ええる。なお、次回測定点の 24 カ月での安定性結果は、20**■**年**■**月に得られる予定で、今後は全ての用量製剤について 3 ロットの結果が得られるよう安定性試験を計画している。

機構は、国内市販用製剤の製造所である**■**社で製造された製剤の安定性試験成績は、18 カ月までの結果しか得られていないものの、**■**及び**■**社において用いられる原料、製造工程、及び製造機器が同等であること、両製造所にて製造された実生産スケールロットにおける溶出プロファイルを含めた分析結果が同等であることから、**■**社で製造される国内市販用製剤の品質は、**■**で製造された製剤と同等であると考ええる。

#### (5) 製剤の保存条件について

機構は、添付文書案には、包装として「5 カプセル（バラ）、20 カプセル（バラ）」と記載されていること、また適用上の注意に「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」と記載されていることから、実際にどのような形態で患者に薬剤を交付する予定であるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

含量の異なる 3 製剤の組合せ処方間違いなく行うための対策として、医師、薬剤師、患者

\*新薬承認情報提供時に置き換え

向けに以下のことを予定している。

- ・外箱の色を規格単位で変えるとともに、含量を側面および天面に明記する。
- ・体重と身長に応じた一日投与量計算機を処方医に提供し、3 製剤の組合せにより投与個数の最も少ない個数を確実に処方できるようにする。
- ・小分け用の容器を薬剤部/薬局に提供し、1 日投与量単位に小分けしたうえで患者に交付するよう依頼する。
- ・処方量確認カード（1 日あたりどの含量のカプセルをいくつ飲むのか確認できるカード）を作成し、処方医に提供する。処方の際には処方箋に加え当カードを利用するよう依頼する。

機構は、本薬は、体表面積あたりで規定した投与量を可能な限り正確に投与するために、3 種類の含量の製剤を組み合わせる必要があることは理解するものの、患者によっては、含量の異なる 3 製剤からなる 1 日投与量を管理することは困難であると想定される。したがって、医療現場における薬剤の交付に際しては、十分な注意喚起を促すとともに、申請者が提示した誤投与を防ぐ各種対策を実施することが重要であると考え。機構は、患者への薬剤の交付方法等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断することとした。

#### (6) 患者への処方と剤型について

機構は、他の経口剤に用いられているような PTP 包装等の形態での提供の予定がないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PTP 包装の場合、PTP からカプセルを取り出す際に、カプセルのキャップとボディーがはずれ、カプセル中の薬剤がこぼれ出してしまう可能性を否定できなかったことから、本薬のような細胞毒性がある薬剤については好ましくないとの考えで、海外では PTP 包装の開発は行われてこなかった。しかしながら、PTP 包装を含めて、個別包装での提供の必要性は十分理解しているため、今後も引き続き検討していく予定である。

機構は、製剤の安定性試験のうち、長期保存試験及び中間的試験における包装状態は褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ（アルミシール付き）で実施されているが、患者交付時には小分けしたカプセル剤のまま交付される予定であることから、市販後に製剤の品質上の問題が生じる可能性について、また、小分け後の薬局内及び家庭内における保存について、医療現場や患者に注意喚起する必要はないのか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

患者向けの小分け包装については、一日投与量毎の小分け包装する場合と、最大 7 日間分の小分けを 1 容器にまとめたもの（7 部屋あるケース）を想定している。容器材質は、一般的に用いられ、かつゼラチンカプセルとの相互作用のないものとして、ガラス又はプラスチック類を予定している。いずれの材質及び形態においても、外部環境からの水分を遮断するための措置は予定していないため、これらの状況をシミュレートするものとして、以下の保存条件での安定性を評価した。

- ・褐色ガラス瓶（アルミインナーシール開封）での製剤の安定性  
申請包装形態（褐色ガラス瓶／アルミインナーシール付きプラスチックキャップ）のアルミシールを開封したものにつき、室温で 19 日間保存した。アルミインナーシールは外界

水分から製剤を保護する役割を持つが、これを開封した場合においても 19 日間で分解物（不純物B\*、不純物E\*）と主薬含量に変化は見られなかった。

- ・高密度ポリエチレン瓶（アルミインナーシールなし）での製剤の安定性  
各用量製剤 1 ロットずつにつき 30°C/60%RH で 3 箇月保存した。結果は 3 ロット全て規格に適合し、外部環境からの影響は認められなかった。
- ・無包装での製剤の安定性  
3 用量製剤間の安定性に差異はないが、中間的条件で 5mg 製剤に不純物E\* の経時的増加傾向が見られたため、無包装の 5mg 製剤につき、30°C/60%で 7 日間保存（比較対照として非暴露サンプルを設定）した。結果は、水分の増加を認めたが規格の範囲内であった。また、含量及び分解物については比較対照との差は認められなかった。

以上より、製剤は中間的条件程度の室内で小分け保存する場合、無包装であっても 7 日間、ガラス瓶又は高密度ポリエチレン瓶であれば防湿のアルミインナーシールが無くても 3 カ月間は安定であると考えられる。したがって、小分け包装品を室温で保存するとき、使用を終了するまでの期間の安定性に問題がないと考えた。しかしながら、申請時の加速試験結果から高温あるいは高湿での保存は短期間といえども好ましくなく、小分け包装の保存については「高温高湿を避けて保存し、カプセルの外観に異常（変形、軟化等）が見られた場合は処方・服用を中止すること」と注意喚起することとした。

機構は、小分け後の状態に近い条件において実施された安定性試験成績より、適切に保存される場合には、製剤の品質が保たれるとした申請者の見解を概ね了承した。

### 3. 非臨床試験に関する資料

#### 3.1 薬理試験に関する資料

##### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験成績として、本薬のヒト膠芽腫由来U87 MG細胞の増殖に対する作用等に関する報告書、安全性薬理試験成績として5つの毒性試験報告書、また参考資料として14の報告書が提出された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

##### (1) 効力を裏付ける試験

##### 膠芽腫由来細胞に対する増殖抑制作用（P001\* 試験、未公表）

##### *in vitro*

星細胞系腫瘍の中で悪性度の高いとされる膠芽腫由来U87 MG細胞（ $2 \times 10^3$ 細胞/well）を一晩培養した後に、本薬あるいはニムスチン（ACNU）の存在下で3日間培養し、MTT法で生細胞数を測定した。

本薬とACNUは、いずれも濃度依存的にU87 MG細胞の増殖を抑制し、本薬及びACNUの50%細胞増殖阻止濃度（IC<sub>50</sub>）は、各々33.3及び27.2 $\mu$ mol/L（各々6.5及び8.4 $\mu$ g/mL）であった。細胞のDNA修復酵素であるO<sup>6</sup>-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ（MGMT）活性を阻害するO<sup>6</sup>-ベンジルグアニン（O<sup>6</sup>-BG）で前処理したU87 MG細胞では、本薬及びACNUのIC<sub>50</sub>は各々26.2及び18.1 $\mu$ mol/L（各々5.1及び5.6 $\mu$ g/mL）であった。本薬の増殖抑制作用はO<sup>6</sup>-BGの前処理により増強が認められたものの、U87 MG細胞のMGMT活性は他の細胞より低

\*新薬承認情報提供時に置き換え

いため (Br J Cancer 73: 482-490, 1996)、 $O^6$ -BGによる増強の程度はMGMT活性の高い細胞のように顕著ではなかったと考察されている。

U87 MG細胞 ( $2 \times 10^3$ 細胞/well) を一晚培養した後に、本薬30 $\mu$ mol/L (5.8 $\mu$ g/mL) あるいはACNU 30 $\mu$ mol/L (9.3 $\mu$ g/mL) の存在下で培養し、1、2及び3日目の生細胞数をMTT法で測定した。

被験薬剤を添加していない対照では、培養時間に依存して生細胞数の増加が認められた。本薬30 $\mu$ mol/L (5.8 $\mu$ g/mL) 存在下の生細胞数は経時的に増加したが、培養2及び3日の細胞数は対照に対して有意に少なかった。また、ACNU 30 $\mu$ mol/L (9.3 $\mu$ g/mL) 存在下の生細胞数は、培養1、2及び3日において対照に対して有意に少なかった。

U87 MG細胞 ( $2 \times 10^3$ 細胞/well) を一晚培養した後に、本薬30 $\mu$ mol/L (5.8 $\mu$ g/mL) の存在下で0.5、1、2、3及び4時間曝露した。細胞を洗浄後に3日間培養し、生細胞数をMTT法で測定し、細胞増殖率を算出した。

本薬30 $\mu$ mol/L (5.8 $\mu$ g/mL) 存在下で0.5、1、2、3及び4時間曝露し、その後3日間の細胞増殖率は、いずれも対照に対して有意に低かった。また、本薬存在下で1、2、3及び4時間曝露した細胞の増殖率は、本薬存在下で3日間連続曝露した条件と同程度の増殖抑制率であった。以上の結果から、*in vitro*において、本薬存在下では比較的短時間の曝露時間でDNAのメチル化が終了し、細胞増殖抑制作用を誘導し得ると考察されている。

#### *in vivo*

ヌードマウスの頭蓋内にU87 MG細胞 ( $2 \times 10^6$ 細胞) を移植し、移植翌日より本薬5mg/kg (14.7mg/m<sup>2</sup>) あるいはダカルバジン (DTIC) 5mg/kgを1日1回5日間、経口 (p.o.) 又は腹腔内 (i.p.) 投与し、移植日からの生存期間を移植後70日まで観察した (N=10匹)。

Kaplan-Meier法より、いずれの被験薬群も生存期間は対照群に対して有意に延長していた (log-rank検定)。また、本薬p.o.群はDTIC p.o.群に対して生存期間の有意な延長が認められ、また本薬i.p.群はDTIC i.p.群に対して生存期間の有意な延長が認められた (log-rank検定)。移植70日後の生存例は本薬p.o.群2例のみであり、この2例を剖検したところ、腫瘍は認められなかった。

	生存期間中央値 (日)	最小値 (日)	最大値 (日)
対 照	19.0	16	23
本薬5mg/kg $\times$ 5 (p.o.)	40.5	34	>70
本薬5mg/kg $\times$ 5 (i.p.)	42.5	37	68
DTIC 5mg/kg $\times$ 5 (p.o.)	28.5	21	43
DTIC 5mg/kg $\times$ 5 (i.p.)	25.0	15	31

#### DNA、RNA及びタンパク質合成に及ぼす影響

U87 MG細胞 ( $1 \times 10^4$ 細胞/well) を一晚培養した後に、本薬3~300 $\mu$ mol/L (0.58~58 $\mu$ g/mL) あるいはACNU 1~100 $\mu$ mol/L (0.31~31 $\mu$ g/mL) を4、8及び24時間曝露した。その後、<sup>3</sup>H標識チミジン、ウリジン又はロイシンを添加し、1時間後のDNA、RNAあるいはタンパク質への