

は殆どないものと申請者は考察している。なお、生体内における本薬からMTICへの変換が非酵素的な反応であることは、マウス肝ミクロソーム存在下あるいは非存在下でインキュベートした際の本薬からMTICへの分解速度が、ほぼ同じであったこと（Cancer Chemother Pharmacol 27: 342-346, 1991）からも支持されると申請者は考察している。

薬物代謝酵素の誘導及び阻害

申請者は、本項に該当する試験を実施しない理由を以下のように説明している。

動物を用いた本薬の薬物代謝酵素誘導試験では、動物種、投与量及び投与期間の違い等の複雑な要因によって影響を受けることが予想され、ヒトにおける薬物動態への影響の評価において意味のある結果が得られないと判断する。

本薬の主要な生体内変換は非酵素的な分解であることから、少なくとも薬物代謝酵素を競合的に阻害する可能性は極めて低いと考えられる。また、本薬は生理的な pH 条件下で塩基と反応し容易に加水分解されて MTIC となり（*in vitro*における本薬の半減期は約 50 分（Cancer Chemother Pharmacol 27: 342-346, 1991））、MTIC は速やかに AIC と CH_3N_2^+ に分解されるため（*in vitro*における MTIC の半減期は約 5.5 分（Cancer Chemother Pharmacol 27: 342-346, 1991））、本薬を用いた *in vitro* での生理的条件による代謝試験では、インキュベーション中に本薬の分解反応が生じるため、信頼性のある試験データが得られないと判断する。

(4) 排泄

尿、糞及び呼気中排泄（試験番号 A024*、A014*、A016*、A021*、A022*）

ラットに¹⁴C標識した本薬を静脈内及び経口投与した後168時間までの尿、糞及び呼気中に排泄された累積放射能は、投与量に対してそれぞれ73.6（A024*：経口投与、雄）～82.6（A014*：静脈内投与、雄）、2.19（A014*：静脈内投与、雄）～6.44（A024*：経口投与、雄）及び1.58（A024*：静脈内投与、雄）～2.81（A024*：経口投与、雄）%であった。なお、これらの測定値に性差並びに静脈内及び経口投与における差は認められなかった。

雄性イヌに¹⁴C標識した本薬を投与した後168時間までの尿及び糞中に排泄された累積放射能は、投与量に対して静脈内投与では58.5及び2.35%、経口投与では60.5及び2.57%であった。

胆汁中排泄（試験番号 A025*）

雄性ラットに¹⁴C標識した本薬を静脈内投与後48時間までの胆汁、尿及び糞中に排泄された累積放射能は投与量に対してそれぞれ1.35、32.7及び1.07%であった。一方、経口投与後48時間までの胆汁中、尿中及び糞中に排泄された累積放射能は投与量に対してそれぞれ1.35、37.6及び1.68%であった。

<機構における審査の概略>

(1) 線形性及び PK パラメータに及ぼす反復投与の影響について

機構は、本薬の薬物動態の線形性について、及び PK パラメータに及ぼす反復投与の影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

本薬の薬物動態の検討は、200mg/m²の単回投与のみで実施していたことから、動物における本薬の薬物動態の線形性及びPKパラメータに及ぼす反復投与の影響について、トキシコキネティクス試験の結果に基づいて考察した。

初回投与時のC_{max}及びAUCは、ラットでは25~800mg/m²、イヌでは25~1000mg/m²の投与量範囲で、いずれも投与量に比例して上昇し、本薬の体内動態の線形性が確認された。

ラット及びイヌにおけるC_{max}及びAUCは、投与1日目と5日目で明らかな相違は認められず、また投与期間が3コース又は6コースの反復投与試験において投与コース数の増加に伴う変化は認められなかった。t_{max}についても反復投与による一定の変動傾向は認められず、反復投与に伴う体内動態の変化はないものとする。

機構は、本薬の投与量とC_{max}及びAUCの関係は両対数グラフで示されており、原点を通るか不明であることから、本薬の体内動態の線形性が確認できなかったものの、臨床使用量より高用量においてもC_{max}及びAUCが投与量にほぼ比例して増加することを確認し、申請者の回答を概ね了承した。

(2) 脳脊髄液中への移行性について、

機構は、¹⁴C標識した本薬を投与した後の血漿中から脳脊髄液中への放射能と未変化体の移行割合（脳脊髄液/血漿のAUC_{0-6h}比）は、ラットでは同程度であるが、イヌでは約25%の差異が認められた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。

イヌにおける脳脊髄液中の放射能及び未変化体のAUCはそれぞれ23.8µg Eq·h/g及び14.8µg·h/mLであり、脳脊髄液中に存在する放射能の約60%が未変化体であることが示唆され、残りの約40%の放射能については本薬の分解物に由来するものと推定される。ラットと異なり、脳脊髄液中における未変化体以外の放射能の割合がイヌで高値を示したことについて、血漿中濃度においては放射能と未変化体で大きな差がなかったことから、未変化体が全身循環血中に移行した後の現象と考えられる。ラットとイヌで種差が認められた原因としては、少例数での試験結果のばらつきの影響、ラットとイヌの脳脊髄液への取込み過程及び排出過程（血液-脳脊髄関門における輸送システム等）の違い、脳脊髄液中あるいはその近傍における生理的条件（pH等）の違いの関与が可能性として考えられる。しかし、現段階で、それらを支持する裏付けデータは得られていないため、具体的な要因については不明である。

機構は、イヌにおいては、血漿及び脳脊髄液中での放射能及び未変化体濃度の経時的推移に個体間でばらつきが見られており、脳脊髄液中への未変化体の移行割合の種差とばらつきは、本薬の有効性を考える上でも重要な情報と考える。今後、文献調査や非臨床試験からこの点を明らかにし、ヒトにおいて脳脊髄液中への移行割合を変化させる可能性のある要因について予測検討していく必要があると考える。

(3) 薬物動態学的相互作用について

機構は、薬物動態学的薬物相互作用に関する試験成績を省略可能と判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は、水溶液のpHが約5.8で、水素イオンの解離に寄与する官能基を有さず、また、オ

クタノール/水分配係数が 20.8~22.4 の脂溶性薬物であることから、本薬の吸収は消化管上皮の脂質二重層を介する単純受動拡散に由来する可能性が高いと考える。また、本薬の絶対 BA はほぼ 100% であることから、P 糖タンパク質等の薬物の排出に関与するトランスポーターの基質ではないと考えられる。以上より、本薬の吸収過程において、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。

また、本薬は低分子薬物であることから腎臓の糸球体ろ過により排泄される、あるいは腎排泄過程の一部に何らかのトランスポーターが関与している可能性が考えられるが、尿中に排泄された未変化体の投与量に対する割合は低く、また、本薬のヒトにおける全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与は 10% にも満たない（試験番号 C016*）ことから、本薬の全身クリアランスに対する寄与が最も大きい因子としては、生体内における MTIC への化学的な分解（代謝過程）であることが示唆された。したがって、本薬の排泄過程において、臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えた。

さらに、臨床薬物動態試験（4.2（10）薬物動態学的相互作用の項参照）及び母集団薬物動態解析（4.2（12）母集団薬物動態解析の項参照）として提出した臨床データ、及び非臨床データから、本薬の薬物動態学的相互作用に関する試験を新たに実施する必要性は殆どないと判断した。

機構は、現時点では本薬の有効性及び安全性に重大な影響を及ぼす薬物動態学的相互作用が発現する可能性のある薬剤は見出されていないものの、臨床使用においては、将来的に他の抗悪性腫瘍薬と本薬が併用される可能性もあることから、文献調査を含めて本薬の薬物相互作用に関する新たな情報を収集していく必要があると考える。

3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

単回投与毒性（試験番号 T001*、T002*、T003*、T004*、T005*、T006*、T007*）

単回投与毒性は、マウスの経口及び腹腔内投与（500~4000mg/m²、雌雄）、ラットの経口（200~7000mg/m²、雌雄）及び腹腔内投与（500~4000mg/m²、雌雄）、イヌの経口投与（単回又は漸増、200~2000mg/m²、雌雄）で検討されており、経口投与時の概略の致死量はマウスで雌雄とも 1000mg/m²、ラットで雄 1500 mg/m²、雌 2500 mg/m²、イヌで雌雄とも 600 mg/m²と判断されている。腹腔内投与時の概略の致死量はマウスで雌雄とも 1000mg/m²、ラットで雌雄とも 2000mg/m²と判断されており、経口投与時と大きな差は認められていない。

反復投与毒性（試験番号 T008*、T009*、T010*、T011*、T012*、T013*、T014*、T015*）

反復投与毒性試験は、臨床投与スケジュールと同じ間歇投与（5日間連続投与、23日間休薬を1コースとする）で、ラット及びイヌの1、3及び6コース経口投与試験が実施されている。投与量は以下の通り。ラット1コース：25~800mg/m²、ラット3コース：25、50、200mg/m²、ラット6コース：25、50、125mg/m²、イヌ1コース：25~1000mg/m²、イヌ3及び6コース：25、50、125mg/m²。血漿中テモゾロミド濃度は投与量の増加に応じた上昇を示し、雌雄差はなく、6コースまでの反復投与で蓄積性はないものと判断されている。死亡動物は1コース投

*新薬承認情報提供時に置き換え

与試験において、ラットの 200mg/m²以上、イヌでは 125mg/m²以上の投与群で認められており、死因は胃腸管障害、骨髄抑制等による全身状態悪化と判断されている。また、ラット 6 コース投与試験においては、悪性腫瘍による死亡例も認められている。ラット及びイヌに共通した本薬の主要な標的器官は、骨髄・リンパ系器官（末梢血白血球及び血小板の減少、骨髄細胞減少、胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ球減少）、胃腸管（嘔吐（イヌのみ）、便の異常、小腸及び大腸の陰窩壊死）、及び精巣（多核細胞）であり、他のアルキル化剤と同様に細胞分裂が盛んな組織・器官に強い毒性が認められている。また、1 コース投与試験で全例が死亡した 600～1000mg/m²の投与群では、網膜の変性及び、壊死が認められている。認められた所見の多くは休薬期間中に回復性を示し、6 コースまで反復投与しても明らかな増強は認められていないが、精巣の変化については回復性が認められていない。これらに加え、ラット 3 及び 6 コース試験では腫瘍の発生が認められている。最も高頻度に認められたのは乳癌であり、3 コース試験では最高投与量の 200mg/m²で、6 コース試験では最低用量の 25mg/m²から全ての投与群で認められている。6 コース試験の 125mg/m²投与群では、皮膚及び間葉系の腫瘍も認められている。他のアルキル化剤でも同様の腫瘍発生は報告が行われており、本薬に特異的ではないこと、及びその腫瘍誘発性の強さは他のアルキル化剤とほぼ同様であるものと推察されている。

無毒性量は、1、3 及び 6 コース投与試験でラットでは各々 25mg/m² 未満、イヌでは各々 25mg/m²（嘔吐を除く）と推察されている。予定臨床投与量である 150 又は 200mg/m²はラット及びイヌの致死量に相当する量であり、本薬に対する感受性はヒトよりラット及びイヌで高いと考えられている。反復投与毒性試験で低用量から観察された、末梢白血球数及び血小板数の減少は本薬の毒性を感度よく検出する指標と考えられ、臨床においてもこれらをモニターすることが、重篤な毒性の発現を回避するために重要であると考えられている。

遺伝毒性（試験番号 T016*、T017*、T018*）

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、並びにマウスを用いた小核試験が実施されており、いずれの試験においても陽性結果が示されている。

がん原性

がん原性試験は、本薬が抗悪性腫瘍剤であり、また、反復投与毒性試験の結果からがん原性を有することが明らかであることより、実施されていない。

生殖発生毒性（試験番号 T019*、T020*、T021*、T022*、T023*、T024*）

生殖発生毒性はラット及びウサギを用いて検討されており、投与スケジュールは予定臨床投与スケジュールと同様の間歇投与（5日間連続投与、23日間休薬）が行われている。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（5、50、150mg/m²）では、雄の親動物で 5mg/m²投与群から軟便等の一般状態の変化が認められ、50mg/m²以上の投与群では雌雄の親動物共に体重の減少あるいは増加抑制が生じている。交尾能及び授受胎能への影響は認められていないが、反復投与試験において精巣への影響が認められていることから、本薬による雄授胎能への影響は否定できないものと推察されている。胚については、50mg/m²以上の投与群で着床後死亡率の上昇及び死亡胚数の増加が見られている。無毒性量は親動物の一般毒性について雄で

*新薬承認情報提供時に置き換え

5mg/m²未満、雌で5mg/m²、生殖毒性について150mg/m²、初期胚発生について5mg/m²と判断されている。ラット胚・胎児発生に関する試験(25、50、75mg/m²)では、母動物において25 mg/m²以上の投与群で体重増加抑制が認められている。胎児では、50mg/m²以上の投与群で体重減少、生存率低下等が認められ、催奇形性(横隔膜ヘルニア、脳室拡張、骨格異常等)も認められている。無毒性量は母動物の一般毒性について25 mg/m²未満、生殖毒性について75mg/m²、胎児では25mg/m²と判断されている。ウサギ胚・胎児発生に関する試験(5、50、125mg/m²)では、母動物において本薬投与に関連した変化は認められていないが、胎児では50mg/m²投与群より、骨格異常が認められ、125mg/m²投与群では胎児体重減少、着床後死亡率の上昇等に加え、催奇形性を示唆する様々な外表及び内臓異常も認められている。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖毒性について125mg/m²、胎児では5mg/m²と判断されている。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(5、25、75mg/m²)では、母動物において25mg/m²以上の投与群で体重増加抑制が認められている。F₁出生児では75 mg/m²の投与群で生児数減少、体重減少、出生後の生存率低下、発育の遅延、外表、内臓及び骨格の異常等が認められている。無毒性量は母動物の一般毒性について5mg/m²、生殖毒性について75mg/m²、出生児では25mg/m²と判断されている。本薬は以上のように胚・胎児毒性、催奇形性等を有することから、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対する投与は禁忌とされる予定である。

その他の毒性(試験番号 T028*)

局所刺激性試験は、経口適用の製剤であり、反復投与毒性試験においても刺激性を示唆する所見が認められなかったことから、実施されていない。

皮膚感受性試験は、モルモットを用いてBüehlerの変法で実施されており、本薬に感受性はないものと判断されている。

抗原性試験は、反復投与試験において本薬の抗原性を示唆する所見が認められなかったことから実施されていない。

依存性試験は、反復投与毒性試験において本薬の依存性を示唆する所見が認められなかったことから実施されていない。

不純物の毒性(試験番号 T025* 、 T026* 、 T027*)

本薬の不純物として安全性の確認が必要な閾値を超えるものとしては、原薬に不純物A*(■%以下)及び不純物B*(■%以下)、製剤に不純物B*(■%以下)及びAIC(■%以下)が含まれている。このうちAICについては本薬の生体内における主要代謝物であることから、不純物A*及び不純物B*について、原薬にこれらの不純物を添加した薬剤(それぞれ0.54%及び0.69%含有)を用いて反復投与毒性試験(ラット1コース)及び遺伝毒性試験(復帰突然変異試験及び染色体異常試験)が実施されている。いずれの試験においても不純物の添加に起因すると考えられる毒性プロファイルの変化は認められていない。

<機構における審査の概略>

機構は、類薬のアルキル化剤においても二次性悪性腫瘍が生じる危険性が示唆されているが、

*新薬承認情報提供時に置き換え

本薬においては臨床投与量近辺の投与量を、ラットに対してヒトの投与スケジュールと同様に投与した際に 13 週という早い時期に腫瘍が認められたという事実から推察すると、本薬の発がん性はかなり強いものと判断した。本薬の臨床投与時における二次性悪性腫瘍については、十分な注意を払う必要と、市販後に適切な調査を行う必要があるものと考えられたことから、申請者に見解を求めた。

申請者は、製造販売後の全例調査において、二次性悪性腫瘍の発生について重点調査項目として調査し、二次性悪性腫瘍のリスクについては添付文書に記載するとともに、インタビューフォーム等で情報提供し、注意喚起を行うと回答し、機構は申請者の回答を了承した。

次に機構は、生殖発生毒性試験において、臨床投与スケジュールと同様の投与スケジュール（5日連日投与後23日休薬）を採用していることから、通常の生殖発生毒性試験における投与期間がカバーされていない点について着目し、このような投与スケジュールを採用した理由と妥当性について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

生殖発生毒性試験では、反復投与毒性や臨床との関連性を考慮し、連日投与より高い投与量が設定できる間歇投与スケジュールを採用した。間歇投与の投与日については各試験の重要なイベントの時期に投与日が重なるようにし、生殖機能や発生に関わる影響を最大限に検出できるように試験デザインを工夫した。その結果、本薬の親動物に対する生殖器への影響、初期胚発生に対する影響、催奇形性ならびに出生児に対する影響を検出できたことから、用いた投与量及び投与スケジュールは妥当であったと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

以上、機構は、本薬の毒性は強いものの、適応疾患が致死的な疾患であることから、臨床使用は許容され得ると判断した。しかしながら、本薬の予定臨床最大投与量（200mg/m²）はラット及びイヌの1コース投与試験において死亡動物が認められた用量であり、安全域は存在しないと考えられることから、本薬の臨床使用においては厳重な監督の下で慎重な投与が望まれる。特に血液・リンパ系造血系組織、消化管、精巣及び二次性悪性腫瘍については十分な注意が必要と考える。

4. 臨床試験の試験成績に関する資料

4.1 生物学的同等性に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、含量及び処方が異なる5mgカプセル、20mgカプセル及び100mgカプセルの3種類の製剤が開発され、これらについて「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）に準じて溶出試験が行われた。なお、含量の異なる製剤間の処方成分の含有率の差は、当該ガイドラインにおけるC水準又はE水準に該当する。しかし、本薬は、細胞毒性及び変異原性を有しているため、健康成人志願者を対象とした生物学的同等性試験は倫理上の問題があり、また患者を対象とした生物学的同等性試験あるいは各含量製剤の臨床効果の比較試験では、投与量変更を禁止する必要があること、投与するカプセル数が極めて多い試験群を設定する必要がある等の理由から、これらの試験の実施は困難と申請者は判断している。

5mg製剤及び20mg製剤については、試験液Ⅰ（日局崩壊試験法第1液 pH 1.2）、試験液Ⅱ（McIlvaineの緩衝液 pH 4.0）、試験液Ⅲ（日局崩壊試験法第2液 pH 6.8）及び試験液Ⅳ（精製水）において、毎分50及び100回転の条件での溶出試験開始15分後における平均溶出率はいずれも85%以上であり、また個々の溶出率では平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなく、事前に設定した製剤間の溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。100mg製剤では試験液Ⅰ、Ⅱ及びⅣの毎分50及び100回転並びに試験液Ⅲの毎分100回転の条件において、判定基準を満たしたものの、試験液Ⅲの毎分50回転では溶出試験開始15分後の平均溶出率が85%未満（83%）と判定基準を逸脱した。溶出試験法の分析法バリデーションにおいて、試験液Ⅲの試料溶液を37℃で保存した場合に15分後で残存率が94%に低下することが認められていることから、試験液Ⅲの毎分50回転の条件で開始後15分後には実際には85%以上が溶出している可能性が高く、試験液Ⅲの毎分50回転の結果を生データから判定することは適切ではないと申請者は判断し、これ以外の試験条件での溶出挙動の比較検討結果から、各製剤間の溶出挙動は同等であると判断している。

<機構における審査の概略>

機構は、溶出試験により各製剤間の溶出挙動は同等であると判断されているものの、各製剤間の生物学的同等性試験は未実施であることから、本薬の患者交付にあたっては、国内第Ⅰ相試験で行われたように3製剤の組合せの中から投与個数の最も少ない個数の組合せを選択する必要があると考える。添付文書案の適応上の注意の項には、「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。」と記載されているものの、本薬は院外処方される可能性もあり、3製剤の組合せ法に関する注意喚起のための更なる情報提供の必要性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

最も少ないカプセル数の組合せを計算できる計算機、換算表を作成し、処方医に提供することを考えている。また、患者の体表面積から投与用量を算出し、最小数となるようなカプセルの組合せを確認し処方する際の手順／留意点に関する医師用の資材、医師から指示されたカプセル数を1日分ごとに小分けする手順／留意点に関する薬剤師用の資材、医師からの処方量が確認できるよう、処方箋とは別に薬剤師若しくは患者が投与量を確認できる処方量確認カードを作成し、提供する予定である。また、医師に対しては処方量確認カードを処方箋と合わせて交付するよう依頼する予定である。

機構は、回答を概ね了承し、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。

4.2 臨床薬物動態に関する資料

<提出された資料の概略>

今般の申請において、国内第Ⅰ相試験（試験番号 C016* ）の総括報告書（臨床薬物動態を含む）が評価資料として、海外で実施された9つの臨床試験で得られた臨床薬物動態に関する資料及び外国人における母集団薬物動態解析に関する2つの報告書が参考資料として提出された。

なお、生体試料中の本薬及びMTIC濃度は、国内試験ではバリデーションされたLC-MS/MS

*新薬承認情報提供時に置き換え

法（血漿）及びHPLC法（尿）により、また海外試験ではバリデーションされたHPLC法（血漿、尿）により定量された。

(1) 国内第I相試験（試験番号 C016*）

成人再発神経膠腫患者6例を対象に本薬150mg/m²を空腹時に1日1回、5日間反復経口投与し、投与1日目と5日目における薬物動態を検討した。本薬投与直前から投与後24時間まで経時的に13回採血し、血漿中の未変化体及びMTIC濃度を測定した（本試験に組み入れられた患者背景の詳細は4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料の項参照）。投与1日目において、血漿中未変化体濃度は最高値を示した後、投与後12時間まで一相性に低下し、24時間では6例中5例で定量下限（0.020µg/mL）未満となった。

5日間投与から23日間休薬した後、上記6例のうち増量基準を満たした3例を対象に、本薬200mg/m²を空腹時に1日1回、5日間経口投与し、200mg/m²の投与1日目と5日目において上記と同様に血漿及び尿中の薬物動態を検討した。これらの血漿中PKパラメータは以下の表のとおりであり、いずれの投与量においても反復投与の影響は認められなかった。

血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量 mg/m ²	投与日	t _{max} h	C _{max} □g/mL	t _{1/2 λ z} h	AUC _{0-t} □g·h/mL	CL/F mL/min/kg	Vd/F L/kg
150	Day 1	1.42±0.736	7.87±2.97	2.14±0.545	25.7±3.86	2.57±0.472	0.468±0.106
	Day 5	0.958±0.510	8.38±3.00	2.29±0.793	25.2±2.49	2.56±0.370	0.492±0.103
200	Day 1	0.583±0.144	15.3±0.819	2.03±0.0788	35.1±2.13	2.37±0.129	0.415±0.0277
	Day 5	0.917±0.520	14.0±4.22	2.02±0.100	36.0±1.51	2.27±0.197	0.395±0.0211

血漿中MTICの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量 mg/m ²	投与日	t _{max} h	C _{max} □g/mL	t _{1/2 λ z} h	AUC _{0-t} □g·h/mL	CL/F mL/min/kg	Vd/F L/kg
150	Day 1	1.42±0.736	0.145±0.0546	1.98±0.465	0.426±0.0646	—	—
	Day 5	1.08±0.465	0.154±0.0435	1.83±0.218	0.425±0.0522	—	—
200	Day 1	0.750±0.250	0.272±0.0421	1.93±0.119	0.594±0.045	—	—
	Day 5	0.917±0.520	0.284±0.0928	1.87±0.0484	0.636±0.0476	—	—

150mg/m²投与後24時間までの尿中未変化体累積排泄率（平均値±標準偏差）は、投与1日目及び5日目においてそれぞれ7.42±2.09及び5.93±1.94%、腎クリアランス（CL_r）は、それぞれ0.193±0.0639及び0.155±0.00642mL/min/kgであった。また、200mg/m²投与後24時間までの尿中未変化体累積排泄率及びCL_rは、投与1日目においてそれぞれ4.81±2.74%及び0.114±0.0687mL/min/kgであり、投与5日目においても同様であった。

(2) ¹⁴C標識体の吸収、代謝及び排泄（参考資料、試験番号 C015* 米国）

進行性固形癌患者（黒色腫、結腸・直腸癌、副鼻腔扁平上皮細胞癌）6例を対象に¹⁴C標識した本薬200mg/m²（5.41MBq）を単回経口投与し、血漿中の未変化体、MTIC、AIC及び放射能の薬物動態を検討した。血漿中未変化体のt_{max}、C_{max}、t_{1/2 λ z}、AUC_{0-t}、CL/F及びVd/Fは、そ

*新薬承認情報提供時に置き換え

れぞれ1.17h、5.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.93h、16.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、2.70 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ 及び17.4 L/m^2 （いずれも平均値）であった。血漿中MTIC及びAICの t_{max} は1.47及び2.50h、 C_{max} は0.133及び0.657 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2\lambda z}$ は2.06及び2.59h、 AUC_{0-t} は0.628及び3.59 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。血漿中及び全血中の放射能は、 t_{max} は1.33及び1.59h、 C_{max} は5.82及び4.69 $\mu\text{g Eq}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-t} は82.7及び137 $\mu\text{g Eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。全血中放射能の長期間の残留は、赤血球に取り込まれた ^{14}C -AICがプリン生合成系で再利用されたことによると考察されている。

投与後1及び4時間の血漿を限外ろ過し、未変化体のタンパク結合率を算出した結果、投与後1及び4時間の平均はそれぞれ15.9及び12.5%であった。

投与後360時間までの放射能の尿及び糞中累積排泄率の平均値は、投与量に対してそれぞれ37.7及び0.78%であった。尿中放射能の組成比は、投与後4時間までは、未変化体43.8%、AIC 39.1%、3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxylic acid (TMA) 6.9%及び未同定の高極性代謝物（少なくとも4種類以上）が合計10.3%認められており、投与後8～24時間では、未変化体は検出されず、AIC 41.1%、TMA 12.8%及び高極性代謝物が合計39.2%認められ、投与後24～48時間では、高極性代謝物のみが検出された。

(3) 海外第 I 相試験における薬物動態（参考資料、試験番号 C017* 英国）

進行性固形癌患者（神経膠腫、肉腫、中皮腫等）15例を対象とし、本薬100、150、200あるいは250 mg/m^2 を空腹時に1日1回、5日間反復経口投与し、血漿中未変化体の薬物動態を検討した。いずれの投与量においても、血漿中未変化体濃度は、投与後0.5～1時間に最高値を示した後、一相性に低下し、投与後12ないし24時間に定量下限（0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）未満となった。 $t_{1/2\lambda z}$ 、 CL/F 及び Vd/F は、用量に依存せずほぼ一定値を示し、 C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量に比例した上昇を示した。また、いずれの投与量においてもPKパラメータに反復投与の影響は認められなかった。

進行性固形癌患者（肉腫、神経膠腫、黒色腫、肺癌等）12例を対象として、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を、休薬期間を1日としたクロスオーバー法で検討した。血漿中未変化体のPKパラメータの平均値は以下の表のとおりである。食後投与では、空腹時投与と比較して t_{max} は約1時間遅延し、 C_{max} は約2/3に低下したが、 AUC_{0-t} の低下は9%程度であった。対数変換した C_{max} 及び AUC_{0-t} について分散分析を行い、平均値の比（食後/空腹時）は、それぞれ67.3% [90%信頼区間：58%, 79%]及び90.9% [90%信頼区間：85%, 97%]であった。食後投与における t_{max} の遅延と C_{max} の低下は、主に食事による胃内容排出速度の遅延に起因するものと推察されている。

投与量 mg/m^2	N	条 件	t_{max} h	C_{max} $\mu\text{g}/\text{mL}$	$t_{1/2\lambda z}$ h	AUC_{0-t} $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$	CL/F $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$	Vd/F L/kg
200	12	食後	2.25	6.51	1.90	27.3	3.31	0.54
		空腹時	1.07	9.55	1.83	30.0	3.00	0.47

(4) 海外第 I 相試験における薬物動態（参考資料、試験番号 C018* 米国）

進行性固形癌患者（黒色腫、結腸癌、腎細胞癌等）11例を対象とし、本薬500、750あるいは1000 mg/m^2 を空腹時に単回経口投与し、血漿中未変化体及びMTICの薬物動態を検討した。血

*新薬承認情報提供時に置き換え

漿中未変化体濃度は、投与後1.33～1.75時間に最高値を示した後、投与後16時間まで一相性に低下し、投与後24時間以降は定量下限（0.1 μ g/mL）未満となった。未変化体の $t_{1/2\lambda z}$ 、CL/F及びVd/Fは、用量に依存せずほぼ一定値を示し、 C_{max} 及びAUC $_{0-t}$ は用量に比例した上昇を示した。

(5) 絶対バイオアベイラビリティ（参考資料、Br J Cancer 65: 287-291, 1992）

5例の進行性癌患者を対象とした検討において、本薬の絶対バイオアベイラビリティ（BA）は109%と報告されている。

(6) 海外第Ⅲ相比較試験における薬物動態（参考資料、試験番号 C019* 英国等）

進行性転移性悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相試験に組み入れられた一部の患者（34例）について、本薬200mg/m²を1日1回、5日間空腹時経口投与及びダカルバジン（DTIC）250mg/m²を1日1回、5日間反復静脈内投与した際の3日目あるいは4日目の血漿中未変化体及びMTICの薬物動態を比較した。本薬の血漿中未変化体の C_{max} 、 $t_{1/2\lambda z}$ 及びAUC $_{0-t}$ の平均値は、11.2 μ g/mL、1.77h及び33.9 μ g \cdot h/mL、DTICの血漿中未変化体の C_{max} 、 $t_{1/2\lambda z}$ 及びAUC $_{0-t}$ の平均値は、10.2 μ g/mL、1.63h及び14.7 μ g \cdot h/mLであった。また、本薬の血漿中MTICの C_{max} 、 $t_{1/2\lambda z}$ 及びAUC $_{0-t}$ の平均値は、0.310 μ g/mL、1.76h及び0.829 μ g \cdot h/mL、DTICの血漿中MTICの C_{max} 、 $t_{1/2\lambda z}$ 及びAUC $_{0-t}$ の平均値は、0.291 μ g/mL、1.42h及び0.418 μ g \cdot h/mLであった。

(7) 脳脊髄液中移行（参考資料、報告書 C020*）

悪性黒色腫患者を対象とした試験（試験番号 C040* 米国）に組み入れられた患者のうち、脳転移を有する1例に本薬150mg/m²を1日1回、5日間反復経口投与し、血漿中及び脳脊髄液中未変化体の薬物動態を検討した。投与1日目及び5日目における血漿中及び脳脊髄液中の濃度比（脳脊髄液中AUC $_{0-t}$ /血漿中AUC $_{0-t}$ ）は、30及び28%であった。

(8) 小児第Ⅰ相試験（参考資料、試験番号 C021* 英国）

3～17歳の小児進行性固形癌患者（脳幹神経膠腫、高悪性度星細胞腫、肉腫等）を対象とした臨床試験に組み入れられた患者の一部（19例）より、本薬100、120、160、200あるいは240mg/m²を空腹時に1日1回、5日間反復経口投与した際の、血漿中未変化体の薬物動態を検討した。各投与量において、血漿中未変化体濃度は、投与後1.27～1.85時間に最高値を示した後、投与後12時間まで一相性に低下し、投与後16時間以降は定量下限（0.1 μ g/mL）未満となった。 $t_{1/2\lambda z}$ 1.36～1.75h、CL/F 2.42～3.03mL/min/kg及びVd/F 0.347～0.410L/kgは、用量に依存せずほぼ一定であったが、 C_{max} 及びAUC $_{0-t}$ はいずれも用量に比例した上昇を示した。

成人に対して200mg/m²投与した際の薬物動態（試験番号 C017*）と比較すると、小児における血漿中未変化体濃度は成人より高値で推移し、小児の平均AUC $_{0-t}$ （48.1 μ g \cdot h/mL）は成人の平均AUC $_{0-t}$ （33.9 μ g \cdot h/mL）より約40%高かった。小児での曝露量が成人より高い理由について、申請者は、小児は成人より体のサイズが小さいため体水分量/体表面積比が小さく、その結果、同一の体表面積あたりの投与量を投与した場合でも、小児では成人と比較して単位体水分量あたりの投与量が大きくなることに起因すると考察している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

(9) 薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響 (参考資料、PK報告書 (試験番号 C022* オーストラリア))

進行性肝細胞癌患者14例を対象として、本薬150mg/m²を空腹時に単回経口投与した際の血漿中未変化体及びMTICの薬物動態を検討した。Pugh's modification of Child's Classification of severity of liver diseaseに基づいて肝機能障害の程度により患者を軽度 (6例)、中等度 (7例) 及び重度 (1例) に分類した際の血漿中未変化体のAUC_{0-t}は、それぞれ24.8、18.6及び13.0µg·h/mL、CL/Fはそれぞれ2.52、3.40及び4.07mL/min/kg、Vd/Fはそれぞれ0.403、0.526及び0.687L/kgであった。また、血漿中MTICのAUC_{0-t}は、軽度では0.609µg·h/mL、中等度では0.550µg·h/mL、重度では0.384µg·h/mLであった。以上より、血漿中未変化体及びMTIC濃度ともに、肝機能正常者 (C023* 試験) と比較して明らかな差異は認められず、軽度及び中等度の肝機能障害者に投与する場合には、減量等の投与量の調節は必要ないと考察されている。重度の症例は浮腫や腹水の貯留により本薬の分布容積が増大したために曝露量が低下した可能性が考えられるが、重度の肝機能障害患者においては十分な検討が実施されていないため、慎重に投与する必要があると考察されており、添付文書案の使用上の注意の項にその旨の記載がなされている。

(10) 薬物動態学的薬物相互作用 (参考資料、試験番号 C023* 英国)

進行性固形癌患者 (悪性黒色腫、平滑筋腫、神経膠腫等) 12例を対象とし、血漿中未変化体及びMTICの薬物動態に及ぼすラニチジンの影響を検討した。本薬を空腹時に1日1回、5日間反復経口投与し、A群には本薬投与1日目及び2日目、B群には本薬投与4日目及び5日目の本薬投与直前にラニチジン150mgを1回及びその後12時間毎に2回経口投与した。本薬投与2日目及び5日目に、全ての患者の薬物動態及び一部の患者 (8例) の胃内pHを検討した。なお、ラニチジン非併用時 (変動範囲: pH2.2~5.2) と比較して併用時 (変動範囲: pH3.5~6.0) のpHは1~2程度高かった。血漿中未変化体 (表中) 及びMTICのC_{max}及びAUC_{0-t}のいずれについてもラニチジン併用の有無による差は認められず、胃内pHの変化が本薬の吸収過程に影響を与える可能性は殆どないと考察されている。

投与量 mg/m ²	N	ラニチジン	Day	t _{max} h	C _{max} µg/mL	t _{1/2 λ z} h	AUC _{0-t} µg·h/mL
150	12	非併用	2, 5	1.85	8.22	1.82	23.3
		併用	2, 5	1.79	7.76	1.81	23.3

平均値

(11) 薬物動態に及ぼす前治療の影響 (参考資料、試験番号 C024* 米国)

進行性固形癌患者 (結腸・直腸癌、肺癌、黒色腫、肉腫等) 24例を対象として、本薬を空腹時に1日1回、5日間反復経口投与し、血漿中未変化体の薬物動態に及ぼす前治療の影響を検討した。Good Risk Treatment群とPoor Risk Treatment群のPKパラメータはほぼ同様の値を示したことから、本薬による癌患者治療において前治療の内容に応じた用法・用量の調節は薬物動態上では必要ないと考察されている。

*新薬承認情報提供時に置き換え