

テモダールカプセル 20 mg
テモダールカプセル 100 mg

第 2 部 CTD の概要

(6) 非臨床試験の概要文及び概要表

④ 薬物動態試験の概要文

シェリング・プラウ株式会社

目 次

2.6.4 薬物動態試験の概要文	2
2.6.4.1 まとめ	2
2.6.4.2 分析法	4
2.6.4.2.1 高速液体クロマトグラフ法によるテモゾロミド濃度の測定	4
2.6.4.2.2 高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法による MTIC 濃度の測定	4
2.6.4.2.3 ^{14}C - 標識化合物及び放射能測定法	5
2.6.4.2.4 全身オートラジオグラフィ	6
2.6.4.2.5 代謝物プロファイルの分析	6
2.6.4.3 吸 収	7
2.6.4.3.1 ラット	7
2.6.4.3.1.1 血漿中総放射能濃度と未変化体濃度	7
2.6.4.3.1.2 血漿中未変化体濃度と MTIC 濃度	8
2.6.4.3.1.3 血漿中未変化体濃度及び絶対バイオアベイラビリティ	9
2.6.4.3.2 イヌ	10
2.6.4.3.2.1 血漿中総放射能濃度と未変化体濃度	10
2.6.4.3.2.2 血漿中未変化体濃度と MTIC 濃度	12
2.6.4.3.2.3 血漿中未変化体濃度及び絶対バイオアベイラビリティ	13
2.6.4.3.2.4 試験用カプセル間のバイオアベイラビリティの比較	14
2.6.4.3.3 薬物動態の線形性及び反復投与の影響	15
2.6.4.3.3.1 薬物動態の線形性	15
2.6.4.3.3.2 薬物動態に及ぼす反復投与の影響	16
2.6.4.4 分 布	19
2.6.4.4.1 組織中放射能濃度	19
2.6.4.4.2 全身オートラジオグラフィ	21
2.6.4.4.3 脳内への移行	21
2.6.4.4.4 脳脊髄液中への移行	22
2.6.4.4.5 血球移行性 (<i>in vivo</i>)	24
2.6.4.4.6 血漿蛋白結合 (<i>in vivo</i>)	24
2.6.4.5 代 謝	24
2.6.4.5.1 <i>In vitro</i> における化学分解	24
2.6.4.5.2 推定代謝経路	25
2.6.4.5.3 代謝物プロファイル	26
2.6.4.5.3.1 血漿中代謝物	26
2.6.4.5.3.2 尿中代謝物	26
2.6.4.5.3.3 糞中代謝物	27
2.6.4.6 排 泄	27
2.6.4.6.1 尿及び糞中放射能排泄	27

2.6.4.6.1.1 ラット	27
2.6.4.6.1.2 イヌ	28
2.6.4.6.2 胆汁中排泄	29
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用	29
2.6.4.8 その他の薬物動態試験	31
2.6.4.9 考察及び結論	32
2.6.4.9.1 吸収	33
2.6.4.9.2 分布	37
2.6.4.9.3 代謝	38
2.6.4.9.4 排泄	41
2.6.4.9.5 薬物動態学的相互作用	42
2.6.4.10 図表	42
2.6.4.11 参考文献	43

略語一覧表

略 語	名 称
AIC	5-amino-1 <i>H</i> -imidazole-4-carboxamide
AUC	濃度－時間曲線下面積 (area under concentration-time curve)
AUC _{0-t}	最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-∞}	無限大時間までの AUC
AUC _{0-6hr}	投与後 6 時間までの AUC
BA	絶対バイオアベイラビリティ (absolute bioavailability, F)
Bq	ベクレル (becquerel)
Ci	キュリー (curie)
CL	全身クリアランス (total body clearance)
CL/F	見かけの全身クリアランス (apparent total body clearance)
C _{max}	最高濃度 (maximum drug concentration)
Conc.	濃度 (concentration)
CSF	脳脊髄液 (cerebral spinal fluid)
DNA	デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid)
DMSO	ジメチルスルフォキシド (dimethyl sulfoxide)
HPLC	高速液体クロマトグラム法 (high performance liquid chromatography)
hr	時間 (hour)
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法 (high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry)
LLOQ	定量下限 (lower limit of quantitation)
MTIC	5-[(1 <i>Z</i>)-3-methyltriaz-1-en-1-yl]-1 <i>H</i> -imidazole-4-carboxamide
NMR	核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance)
PET	positron emission tomography
PK	ファーマコキネティクス (pharmacokinetics)
SD	① Sprague-Dawley ② 標準偏差 (standard deviation)
$t_{1/2}$, $t_{1/2\lambda z}$	末端排泄相の消失半減期 (elimination half-life)
TMA	3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1- <i>d</i>][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxylic acid
t _{max}	最高濃度到達時間 (time of maximum concentration)
WBA	全身オートラジオグラフィ (whole body autoradiography)
V _d	分布容積 (distribution volume)
V _d /F	見かけの分布容積 (apparent distribution volume)
UV	紫外吸光 (ultraviolet absorbance)

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

テモゾロミド (3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide) の非臨床薬物動態試験の一覧は、概要表 2.6.5.1 に示した。使用した動物種は、安全性薬理試験及び毒性試験において選択されたラット (SD 系、分布試験では Long-Evans 系) 及びイヌ (ビーグル) とした。被験薬物の主要な投与経路は臨床投与経路である経口投与とし、一部の試験では主として吸収率及び絶対バイオアベイラビリティの評価のために静脈内投与を設定した。以下に、薬物動態 (吸収、分布、代謝及び排泄) プロフィールについて要約した。

吸収：

ラット及びイヌに ^{14}C - テモゾロミドを投与した試験における放射能の経口吸収性は良好であった。血漿中放射能濃度の AUC について静脈内投与時との比較により算出した経口投与時の吸収率は約 100% であったこと、経口投与時の放射能の主排泄経路は尿中排泄であり、糞中放射能排泄ならびに経口及び静脈内投与時の胆汁中排泄がいずれも極めて少なかったこと (後述の排泄の項参照) から、経口投与された薬物はほぼ完全に吸収されることが示唆された。

ラット及びイヌに経口投与時の血漿中未変化体濃度の $t_{\max}$ は投与後 30 分前後に認められ、本薬の速やかな吸収性が示唆された。また、本薬は血漿中からの消失も速やかで、 $t_{1/2}$ はラットで約 1.2 時間、イヌで約 1.5 時間であった。静脈内投与との AUC 比較により算出した絶対バイオアベイラビリティはいずれの種においても約 100% であった。このことから、テモゾロミドは消化管及び肝臓における代謝酵素による初回通過効果ならびに消化管内での化学的分解を受けないことが示唆された。

一方、本薬の生体内での分解物である MTIC (代謝の項参照) の血漿中濃度は、ラット及びイヌともに、未変化体濃度と平行して推移し、 $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ は未変化体濃度とほぼ一致していた。AUC に基づいて算出した MTIC / 未変化体の比は、ラットで約 2%、イヌで約 3% であった。これらのことから、血漿中 MTIC 濃度は同時に存在するテモゾロミド濃度に依存しており、MTIC から AIC (次頁の代謝の項参照) への分解がテモゾロミドから MTIC の分解よりも明らかに速い (MTIC の半減期が短い) ことに起因するものと考えられた (すなわち、MTIC の動態は生成律速である)。

ラット及びイヌともに、血漿中未変化体及び MTIC 濃度に性差は認められなかった。

反復投与毒性試験の一環として実施したトキシコキネティクス試験成績から、ラットでは 25 ～ 800 mg/m²、イヌでは 25 ～ 1000 mg/m² の広い投与量範囲における本薬の体内動態の線形性が確認された。また、テモゾロミドの反復投与による薬物動態の変化及び蓄積性はないことが確認された。

分布：

ラットに ^{14}C - テモゾロミドを単回経口投与した際、放射能の速やかな吸収と広範な組織移行性が確認された。組織内放射能濃度は、いずれの組織においても投与後 6 時間までに最高濃度付近ま

で到達し、腎臓及び肝臓で最も高く、次いで、脾臓、肺、副腎、腸間膜リンパ節、顎下腺、骨髄、胸腺、甲状腺に血漿とほぼ同濃度かやや下回る濃度の放射能が検出された。脳では最高値を示した投与 2 時間後において血漿中濃度の 36% ～ 37% の放射能濃度を示し、本薬が血液 - 脳関門を通過することが示唆された。これらの組織内分布パターンに性差は認められなかった。ラット全身オートラジオグラフィの結果は上記の組織内放射能濃度の測定結果を反映するものであった。また、ラット及びイヌにおいて血漿中濃度と同程度かやや低レベルの放射能の血球移行性が認められた。

ラットにおける脳内への未変化体移行率（脳／血漿の AUC 比）は 35% ～ 40% であり、また、ラット及びイヌにおける脳脊髄液中への未変化体移行率（脳脊髄液／血漿の AUC 比）はラットで約 40%、イヌで約 30% であった。これらのことから、テモゾロミドは未変化体として血液 - 脳関門及び血液 - 脳脊髄関門を通過することが示唆された。

血漿蛋白結合率は、 ^{14}C - テモゾロミド経口投与後の血漿について放射能を指標として検討 (*in vivo* 試験) し、ラットで 21% ～ 27%、イヌで 14% ～ 46% の値を示し、ヒトの場合 (12% ～ 16%) と同様に、本薬は蛋白結合率の低い薬物であることが確認された。

代謝：

テモゾロミドの主要な生体内変換過程は、生理的条件下での pH 依存的な加水分解による MTIC (5-[(1Z)-3-methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide) への変換である。この反応で生成した MTIC は不安定であり、さらに速やかに分解されて AIC (5-amino-1H-imidazole-4-carboxamide) に変換し、同時に DNA のアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオン (CH_3N_2^+) が產生される。このテモゾロミドから MTIC を経て AIC が生成する一連の生体内変換過程は薬物代謝酵素に非依存的な化学反応である。また、最終生成物 AIC はプリン生合成系における中間体であり、生体内の核酸生合成系で再利用され、最終的に尿酸などのプリン分解産物として体外に排泄される。その他には、テモゾロミドからの副次的な代謝物として、薬物代謝酵素による反応と推定される 8 位カルボン酸代謝物 TMA (3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxylic acid) が認められた。なお、TMA はヒト血漿中には検出されず、尿中に少量（投与量の約 2%）排泄された。

ラット及びイヌに ^{14}C - テモゾロミドを経口投与した場合、投与後数時間の血漿中に存在する放射能の大部分は未変化体であることが確認され、テモゾロミドは薬物代謝酵素による初回通過効果を受けない薬物であることが支持された。本薬の主排泄経路である尿中での存在形態は、投与 0 ～ 4 時間では未変化体及び AIC の存在割合が多く、少量の TMA 及び構造未定の複数の高極性代謝物が検出されたが、投与後時間の経過に伴い、未変化体、AIC 及び TMA の割合が低下し、徐々に高極性代謝物の割合が増加した。これらの血漿及び尿中代謝物プロファイルは静脈内投与と経口投与でほぼ同様であった。

排泄：

ラット及びイヌに ^{14}C - テモゾロミドを経口投与した際の投与放射能の主排泄経路は腎を介しての尿中排泄であり、投与後 168 時間までにラットでは投与量の 74% ～ 82% が、イヌでは 61% が尿

中に回収された。糞中放射能排泄率は、ラット及びイヌでそれぞれ 2.8%～6.4% 及び 2.6% と低く、また、ラットでの呼気中排泄率も 2% 前後と低値であった。これらの尿・糞中排泄パターンは静脈内投与と経口投与で同様であり、性差も認められなかった。

また、ラット経口及び静脈内投与時の胆汁中への放射能排泄率は、投与量の 1.4%～1.6% とごくわずかであった。

2.6.4.2 分析法

血漿、尿、脳及び脳脊髄液中テモゾロミド濃度は高速液体クロマトグラム法（HPLC）により、血漿中 MTIC 濃度は高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定した。¹⁴C 標識化合物を用いた試験では、血漿、尿・糞、胆汁、各種組織／臓器、限外ろ過液などの各生体試料中放射能の測定を行い、また、組織分布試験の一環として全身オートラジオグラフィを実施した。さらに、代謝物プロファイル試験では、生体試料中の代謝物を HPLC により分離した後、紫外吸光検出器及び放射能検出器により分析に供した。

なお、本薬の活性本体（DNA のアルキル化分子）であるメチルジアゾニウムイオン（CTD 2.6.4.9 参照）は、水の存在下においてジアゾメタンと平衡関係にあり^{6,7,9}、極めて不安定でかつ生体内に存在するカルボン酸、フェノール、エノールなどとの反応性を有する。したがって、血漿等の生体試料中メチルジアゾニウムイオンを分解しない状態で捕獲することは困難であり、動物及びヒトにおける薬物動態試験においてメチルジアゾニウムイオンの定量は実施しなかった。

2.6.4.2.1 高速液体クロマトグラフ法によるテモゾロミド濃度の測定

血漿、尿、脳脊髄液及び脳の各試料中テモゾロミド濃度はバリデートされた高速液体クロマトグラム法（HPLC）により測定した。各動物種及びマトリックスにおける分析能一覧を概要表 2.6.5.2 に示した。

基本的な操作手順としては、血漿、尿及び脳脊髄液検体は [REDACTED]、脳検体は [REDACTED] でホモジネートした後、各試料に内標準物質（[REDACTED]）を添加し、[REDACTED] を行った。[REDACTED]（[REDACTED]℃）した後、得られた [REDACTED] を HPLC 移動相（[REDACTED]）に [REDACTED] し、分析カラムとして [REDACTED] [REDACTED] 及び紫外吸光検出器を装着した HPLC システムに注入した。テモゾロミドは吸光波長 [REDACTED] nm により検出した。定量下限は、ラットの血漿、尿、脳脊髄液及び脳でそれぞれ [REDACTED] 及び [REDACTED] µg/mL、イヌの血漿、尿及び脳脊髄液でそれぞれ [REDACTED] 及び [REDACTED] µg/mL であった。

2.6.4.2.2 高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法による MTIC 濃度の測定

血漿中 MTIC 濃度は高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定した。各動物種及びマトリックスにおける分析能一覧を概要表 2.6.5.2 に示した。

基本的な操作手順としては、血漿検体に内標準物質（XXXXXXXXXX）及びXXXXXXXXXXを添加して振盪した後、XXXXXXXXXXを行い、得られたXXXXXXXXXXをXXXXXXXXXXを添加したチューブに採取して混和し、速やかに分析カラムとしてXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXを装着した LC-MS/MS システムXXXXXXXXXXに注入した。MTIC 及び内標準物質はそれぞれXXXXXXXXXX 及びXXXXXXXXXXで検出した。定量下限は、ラット血漿及びイヌ血漿ともにXXXX $\mu\text{g/mL}$ であった。

2.6.4.2.3 ^{14}C - 標識化合物及び放射能測定法

^{14}C - テモゾロミドを投与した試験における血漿、尿・糞、各種組織などの生体試料中放射能は、各試料を主に燃焼法により処理しトラップされた $^{14}\text{CO}_2$ に由来する放射能を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

試験に使用した ^{14}C - テモゾロミドの構造は図 2.6.4-1 に示した。この ^{14}C - 標識体では、基本骨格であるイミダゾール環に ^{14}C が導入されているため、生体内での分解生成物 MTIC 及び AIC ならびにその他の代謝物など（CTD 2.6.4.9 参照）の分析が ^{14}C 由来の放射能を追跡することにより可能である。したがって、本薬の体内動態の検討において適切な標識化合物であると判断した。

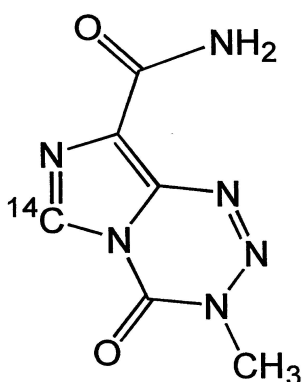


図 2.6.4-1 ^{14}C - テモゾロミドの構造及び ^{14}C 標識位置

^{14}C - テモゾロミドの放射化学的純度は 97% 以上であり、比放射能は $3.37 \times 10^6 \text{ Bq/mg}$ ($9.1 \mu\text{Ci/mg}$) であった。投与調製液は、静脈内投与では 20% DMSO 生理食塩液溶液として、経口投与では 0.4% メチルセルロース懸濁液として、いずれも非標識のテモゾロミド（純度 99% 以上）と混合して調製され、これらの調製溶液及懸濁液中 ^{14}C - テモゾロミドは、調製後少なくとも室温で 4 時間は安定であることが確認されている。また、テモゾロミドの場合、その化学構造において脱炭酸やジアゾニウムイオンとして基本骨格から分離及び脱離する部分が多く、また、基本骨格を保持する生成物 AIC もプリン生合成系に取り込まれた後、一部は尿素などの低分子にまで徐々に分解され、

さらに $^{14}\text{CO}_2$ として排出されることも推定されるため、完全に安定な標識位置は存在しない。しかしながら、この ^{14}C - 標識体を用いたラットにおける単回投与マスバランス試験 (4.2.2.5.1) において、呼気中への $^{14}\text{CO}_2$ の排泄率は約 2% 前後 (1.58% ~ 2.81%) と微量であったことから、 ^{14}C 標識位置について *in vivo* での良好な安定性 (生体内で $^{14}\text{CO}_2$ にまで分解が進む標識位置ではないこと) が確認された。

テモゾロミドによる DNA のアルキル化についての活性本体は本薬の分解過程で生成するメチルジアゾニウムイオン (CH_3N_2^+) であり、このメチルジアゾニウムイオンのメチル基はテモゾロミドのトリアゼン環の 3 位のメチル基に由来している。したがって、テモゾロミドの薬効のみならず毒性の発現メカニズムは DNA のメチル化反応であると考えられるため、本薬のトリアゼン環の 3 位のメチル基を ^{14}C - 標識した化合物を用いた組織分布試験データは、実際に臨床試験で認められている有効性や有害事象を組織分布及び代謝の観点から比較考察するために有用と考えられる。

しかしながら、この 3 位メチル基を ^{14}C 標識したテモゾロミドをマウスに腹腔内投与した試験においてマスバランスを検討した結果、投与後 72 時間までの呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ として約 30% の放射能が回収されたとの報告¹⁾があり、本薬についての 3 位メチル基の ^{14}C 標識体は *in vivo* での安定性が不良であることが明らかであった。このため、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄試験として定量的な評価を行うためには、この 3 位メチル基の ^{14}C 標識体の使用は不相当と判断された。

なお、本薬の有効性の観点では、脳腫瘍患者を対象として 3 位メチル基を ^{11}C 標識したテモゾロミドを経口投与した Positron Emission Tomography (PET) 試験^{2, 3)}が報告されており、その結果において明らかに薬物が脳腫瘍部位に到達して高濃度に存在することが確認されている。一方、安全性の観点では、毒性試験及び臨床試験においてテモゾロミドとしての毒性作用及び有害事象の評価が実施されている。

2.6.4.2.4 全身オートラジオグラフィ

ラット組織分布試験の一環として定性的な全身オートラジオグラフィ (WBA) を実施した (4.2.2.3.3)。SD 系ラットに ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m² (約 300 $\mu\text{Ci/kg}$) を単回経口投与後の所定の時間に、ラット凍結屍体の包埋切片を作成し、乾燥及び密封したのち、イメージングプレート () への直接露光 (24 時間) を行った。露光プレートの解析には () を用い、薬物由来の放射能分布を視察的に評価した。

2.6.4.2.5 代謝物プロファイルの分析

ラット及びイヌの血漿、尿及び糞中代謝物プロファイルの検討 (4.2.2.2.1 及び 4.2.2.2.3) では、それぞれの試料に応じて、代謝物の溶媒抽出 ()、()、()、一定量の () 等の前処理を行った後、分析カラムと

して [] を装着した HPLC により分離し、紫外吸光検出器（測定波長：[] nm）及び放射能検出器を用いて検出及び定量を行った。

2.6.4.3 吸 収

2.6.4.3.1 ラット

2.6.4.3.1.1 血漿中総放射能濃度と未変化体濃度〔4.2.2.2.1, 試験番号 A014*〕

SD 系雄性ラット（n=4）に ^{14}C - テモゾロミド（図 2.6.4-1 参照）の 200 mg/m^2 を絶食下で単回静脈内投与または単回経口投与した際の血漿中総放射能及び未変化体濃度推移を図 2.6.4-2 に示し、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3.1 に示した。

静脈内投与時の血漿中総放射能濃度は、投与後 5 分（初回測定時点）に $42.8 \mu\text{g Eq/g}$ を示したのち、投与後 12 時間までは速やかに低下し、投与後 24 ～ 168 時間にかけてほぼ一定の水準で推移した。経口投与時の血漿中総放射能濃度は、投与後 15 分（初回測定時点）に $36.6 \mu\text{g Eq/g}$ を示したのち、静脈内投与時とほぼ同様に推移した。血漿中総放射能濃度の AUC_{0-4} は、静脈内及び経口投与時でそれぞれ 102 及び $120 \mu\text{g Eq}\cdot\text{hr/g}$ であり、それらの比較によって算出した投与放射能の経口吸収率は 118% であった。また、血漿中総放射能濃度について認められた投与後 24 時間以降の消失遅延傾向については、本薬の分解生成物である AIC が生体成分としてプリン生合成系で再利用されたことに起因すると推察された。

静脈内投与時の血漿中未変化体濃度は、投与後 5 分（初回測定時点）に $44.0 \mu\text{g/mL}$ を示したのち、投与後 8 時間まで速やかに低下し、投与後 12 時間以降、定量下限未満（ $< [] \mu\text{g/mL}$ ）となった。経口投与時の血漿中未変化体濃度は、投与後 30 分に $42.7 \mu\text{g/mL}$ を示したのち、静脈内投与時とほぼ同様に推移し、投与後 24 時間以降、定量下限未満（ $< [] \mu\text{g/mL}$ ）となった。血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は、静脈内及び経口投与時でそれぞれ 1.15 及び 1.25 時間とほぼ同様の値であった。また、 AUC_{0-4} はそれぞれ 78.0 及び $87.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 78.6 及び $87.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と静脈内及び経口投与時ではほぼ同様の値を示し、 AUC_{0-4} の比較によって算出した経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは 111% であった。静脈内投与時の CL 及び Vd はそれぞれ 6.44 mL/min/kg 及び 0.64 L/kg 、経口投与時の CL/F 及び Vd/F はそれぞれ 5.95 mL/min/kg 及び 0.65 L/kg と、静脈内及び経口投与時ではほぼ同様の値を示した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

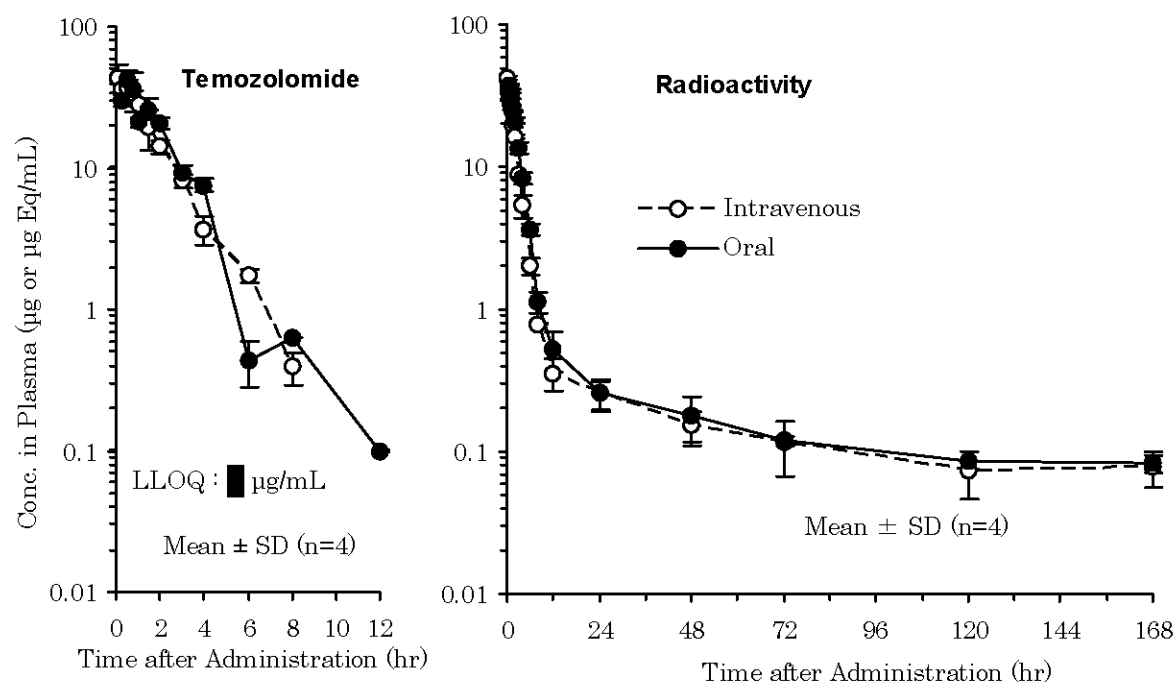


図 2.6.4-2 SD 系雄性ラット (n=4) に ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m^2 を単回静脈内投与または単回経口投与した際の血漿中総放射能及び未変化体濃度推移

2.6.4.3.1.2 血漿中未変化体濃度と MTIC 濃度 [4.2.2.2.2, 試験番号 A015*]

SD 系雌雄ラット (各 n=3) にテモゾロミドの 200 mg/m^2 を絶食下で単回経口投与した際の血漿中未変化体及び MTIC 濃度推移を図 2.6.4-3 に示し、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3.1 に示した。

血漿中未変化体濃度の t_{max} は雄及び雌においてそれぞれ 0.75 及び 0.25 時間であり、雌雄とも以後一相性に低下し、投与後 12 時間以降、定量下限未満 ($< 0.1 \text{ µg/mL}$) となった。 $t_{1/2}$ は雄及び雌においてそれぞれ 1.17 及び 1.22 時間であった。雄及び雌における C_{max} はそれぞれ 21.5 及び 31.4 µg/mL であり、 AUC_{0-t} はそれぞれ 54.4 及び $55.7 \text{ µg} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 55.2 及び $56.4 \text{ µg} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

血漿中 MTIC 濃度の t_{max} は雄及び雌においてそれぞれ 0.5 及び 1.0 時間であり、未変化体濃度と同様、雌雄とも以後一相性に低下し、投与後 8 ~ 12 時間以降、定量下限未満 ($< 0.1 \text{ µg/mL}$) となった。 $t_{1/2}$ は雄及び雌においてそれぞれ 1.64 及び 1.35 時間であった。雄及び雌における C_{max} はそれぞれ 0.329 及び 0.385 µg/mL であり、 AUC_{0-t} はそれぞれ 1.00 及び $1.11 \text{ µg} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.04 及び $1.17 \text{ µg} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

血漿中未変化体濃度と MTIC 濃度を比較した場合、未変化体濃度に対する MTIC 濃度の割合は雄及び雌でそれぞれ 1.88% 及び 2.07% であったが、 t_{max} 以降の消失パターンは両者で平行関係にあった。また、未変化体及び MTIC のいずれについても、血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。

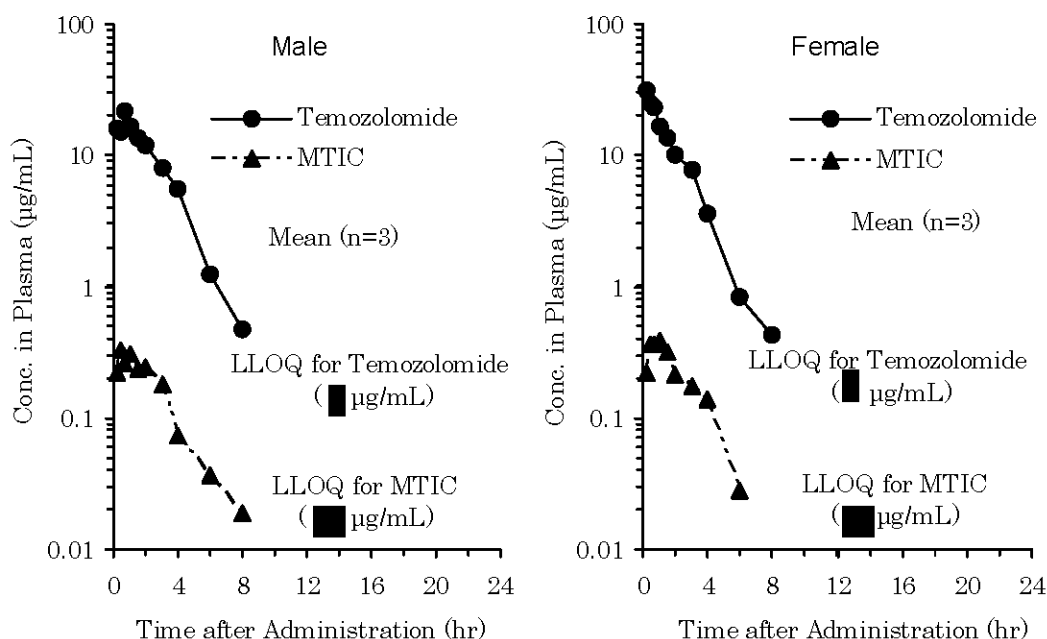


図 2.6.4-3 SD 系雌雄ラット（各 n=3）にテモゾロミドの 200 mg/m² を単回経口投与した際の血漿中未変化体及び MTIC 濃度推移

2.6.4.3.1.3 血漿中未変化体濃度及び絶対バイオアベイラビリティ [4.2.2.2.5, 試験番号 A018*]

SD 系雌雄ラット（各 n=4）にテモゾロミドの 200 mg/m² を絶食下で単回静脈内投与または単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度推移を図 2.6.4-4 に示し、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3.1 に示した。

静脈内投与時の血漿中未変化体濃度の t_{max} は、雄雌ともに 0.08 時間に認められ、以後一相性に低下し、投与後 12 時間以降、定量下限未満 (< ■ µg/mL) となった。 $t_{1/2}$ は雄及び雌においてそれぞれ 1.23 及び 1.12 時間であった。雄及び雌における C_{max} はそれぞれ 34.7 及び 35.3 µg/mL であり、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 55.6 及び 50.6 µg·hr/mL であった。また、CL はそれぞれ 8.50 及び 10.5 mL/min/kg、Vd はそれぞれ 0.90 及び 1.00 L/kg であった。

経口投与時の血漿中未変化体濃度の t_{max} は、雄雌ともに 0.25 時間に認められ、以後一相性に低下し、投与後 12 時間以降、定量下限未満 (< ■ µg/mL) となった。 $t_{1/2}$ は雄及び雌でそれぞれ 1.26 及び 1.19 時間となり、静脈内投与時とほぼ同じ値を示した。 C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 25.2 及び

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

29.3 $\mu\text{g/mL}$ であり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 53.4 及び 50.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また、 CL/F は雄及び雌でそれぞれ 8.80 及び 10.5 mL/min/kg 、 Vd/F はそれぞれ 1.00 及び 1.10 L/kg となり、いずれも静脈内投与時とほぼ同じ値を示した。

$\text{AUC}_{0-\infty}$ の比較によって算出した経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、雄及び雌においてそれぞれ 96% 及び 100% であった。

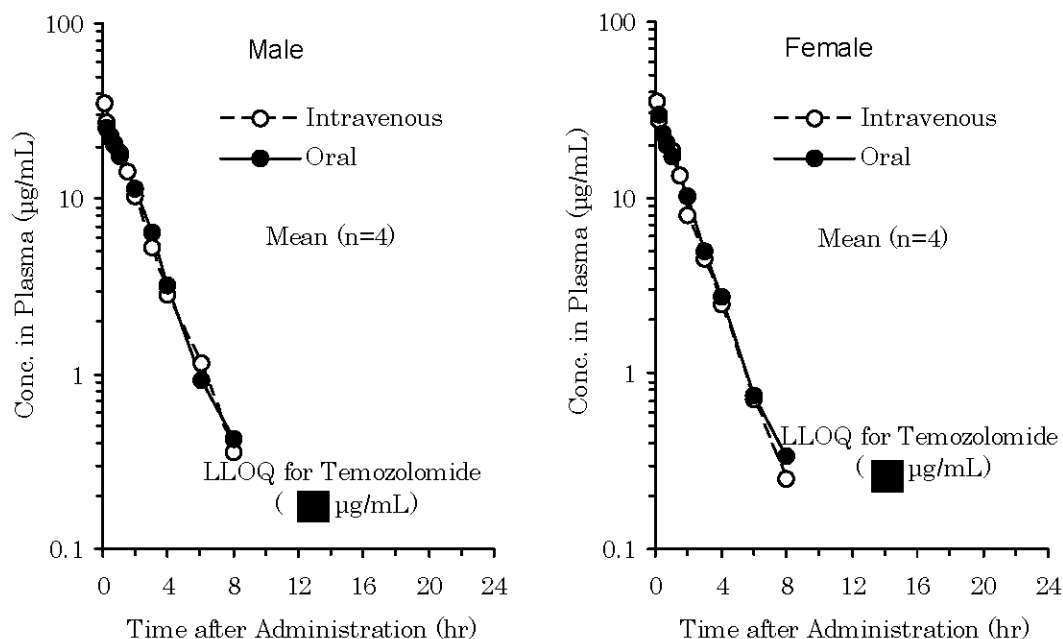


図 2.6.4-4 SD 系雌雄ラット (各 $n=4$) にテモゾロミドの 200 mg/m^2 を単回静脈内投与または単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度推移

2.6.4.3.2 イヌ

2.6.4.3.2.1 血漿中総放射能濃度と未変化体濃度 [4.2.2.2.3, 試験番号 A016*]

雄性ビーグル犬 ($n=8$) に ^{14}C -テモゾロミドの 200 mg/m^2 を 2×2 クロスオーバー法により絶食下で単回静脈内投与及び単回経口投与した際の血漿中総放射能及び未変化体濃度推移を図 2.6.4-5 に示し、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3.2 に示した。

静脈内投与時の血漿中総放射能濃度は、投与後 5 分 (初回測定時点) に $22.0 \mu\text{g Eq/g}$ を示したのち、投与後 12 時間までは速やかに低下したが、投与後 24 ~ 120 時間にかけてほぼ一定の水準で推移した。経口投与時の血漿中総放射能濃度は、投与後 0.38 時間に $18.0 \mu\text{g Eq/g}$ を示したのち、静脈内投与時とほぼ同様に推移した。血漿中総放射能濃度の AUC_{0-t} は、静脈内及び経口投与時でそれぞれ 74.7 及び 73.6 $\mu\text{g Eq}\cdot\text{hr/g}$ であり、それらの比較によって算出した投与放射能の経口吸収率は

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

101%であった。また、ラットと同様、血漿中総放射能濃度について認められた投与後 24 時間以降の消失遅延傾向については、本薬の代謝物である AIC が生体成分としてプリン生合成系で再利用されたことに起因すると推察された。

静脈内投与時の血漿中未変化体濃度は、投与後 0.10 時間に $23.0 \mu\text{g/mL}$ を示したのち、投与後 8 時間まで速やかに低下し、投与後 12 時間以降、定量下限未満 ($< \blacksquare \mu\text{g/mL}$) となった。経口投与時の血漿中未変化体濃度は、投与後 0.41 時間に $17.7 \mu\text{g/mL}$ を示したのち、静脈内投与時とほぼ同様に推移し、投与後 24 時間以降、定量下限未満 ($< \blacksquare \mu\text{g/mL}$) となった。血漿中未変化体濃度について算出した $t_{1/2}$ は、静脈内及び経口投与時でそれぞれ 1.43 及び 1.65 時間とほぼ同様の値であった。また、 AUC_{0-t} はそれぞれ 36.3 及び $38.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 37.1 及び $39.7 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と静脈内及び経口投与時でほぼ同様の値を示し、 AUC_{0-t} の比較によって算出した経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは 110% であった。静脈内投与時の CL 及び Vd はそれぞれ 4.47 mL/min/kg 及び 0.56 L/kg 、経口投与時の CL/F 及び Vd/F はそれぞれ 4.12 mL/min/kg 及び 0.59 L/kg と、静脈内及び経口投与時ではほぼ同様の値を示した。

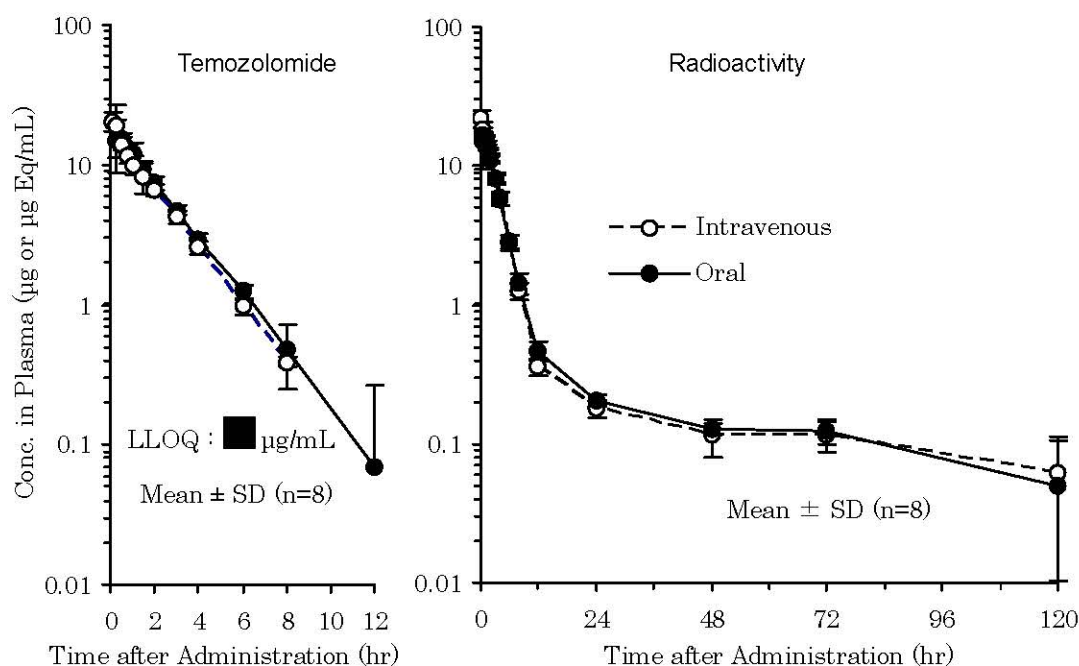


図 2.6.4-5 雄性ビーグル犬 (n=8) に ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m^2 を 2×2 クロスオーバー法により単回静脈内投与及び単回経口投与した際の血漿中総放射能及び未変化体濃度推移

2.6.4.3.2.2 血漿中未変化体濃度と MTIC 濃度 [4.2.2.2.4, 試験番号 A017*]

雌雄ビーグル犬（各 n=3）にテモゾロミドの 200 mg/m² を絶食下で単回経口投与した際の血漿中未変化体及び MTIC 濃度推移を図 2.6.4-6 に示し、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3.2 に示した。

血漿中未変化体濃度の t_{max} は雄及び雌においてそれぞれ 0.58 及び 0.50 時間であり、雌雄とも以後一相性に低下し、投与後 12 時間以降、定量下限未満（< µg/mL）となった。t_{1/2} は雄及び雌においてそれぞれ 1.58 及び 1.68 時間であった。雄及び雌における C_{max} はそれぞれ 9.25 及び 8.50 µg/mL であり、AUC_{0-t} はそれぞれ 20.7 及び 20.5 µg·hr/mL、AUC_{0-∞} はそれぞれ 21.3 及び 21.2 µg·hr/mL であった。

血漿中 MTIC 濃度の t_{max} は雌雄とも 0.50 時間であり、未変化体濃度と同様、以後一相性に低下し、投与後 8 時間以降、定量下限未満（< µg/mL）となった。t_{1/2} は雄及び雌においてそれぞれ 1.57 及び 1.61 時間であった。雄及び雌における C_{max} はそれぞれ 0.186 及び 0.223 µg/mL であり、AUC_{0-t} はそれぞれ 0.502 及び 0.586 µg·hr/mL、AUC_{0-∞} はそれぞれ 0.548 及び 0.627 µg·hr/mL であった。

血漿中未変化体濃度と MTIC 濃度を比較した場合、未変化体濃度に対する MTIC 濃度の割合は雄及び雌でそれぞれ 2.71% 及び 2.96% であったが、t_{max} 以降の消失パターンは両者でほぼ平行関係にあった。また、未変化体及び MTIC のいずれについても、血漿中動態に明らかな性差は認められなかった。

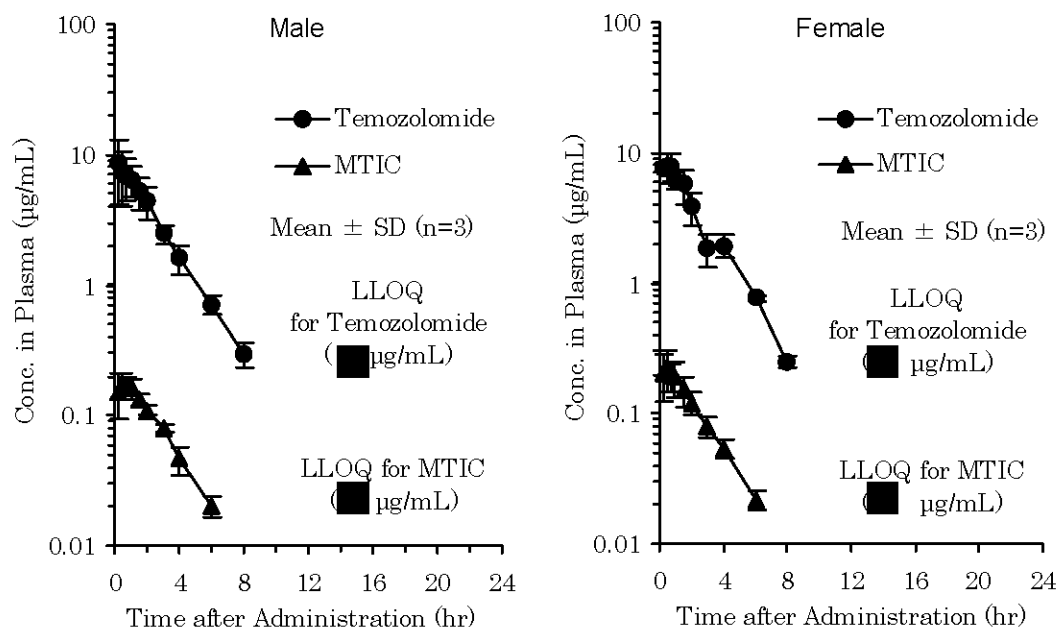


図 2.6.4-6 雌雄ビーグル犬（各 n=3）にテモゾロミドの 200 mg/m² を単回経口投与した際の血漿中未変化体及び MTIC 濃度推移

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.4.3.2.3 血漿中未変化体濃度及び絶対バイオアベイラビリティ [4.2.2.2.6, 試験番号 A019*]

雌雄ビーグル犬 (各 n=4) に 2 × 2 クロスオーバー法によりテモゾロミドの 40 mg/m² を絶食下で単回静脈内投与及び 200 mg/m² を絶食下で単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度推移を図 2.6.4-7 に示し、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3.2 に示した。

静脈内投与時の血漿中未変化体濃度は、投与直後に最高値となり、以後一相性に低下し、投与後 12 時間以降、定量下限未満 (< ■ μg/mL) となった。t_{1/2} は雄及び雌においてそれぞれ 1.45 及び 1.51 時間であった。雄及び雌における AUC_{0-t} はそれぞれ 5.96 及び 6.04 μg・hr/mL であり、AUC_{0-∞} はそれぞれ 6.31 及び 6.45 μg・hr/mL であった。また、CL はそれぞれ 5.71 及び 5.58 mL/min/kg、Vd はそれぞれ 0.71 及び 0.73 L/kg であった。

経口投与時の血漿中未変化体濃度の t_{max} は、雄及び雌でそれぞれ 0.38 及び 0.44 時間に認められ、以後一相性に低下し、投与後 12 時間以降、定量下限未満 (< ■ μg/mL) となった。t_{1/2} は雄及び雌においてそれぞれ 1.36 及び 1.41 時間となり、静脈内投与時でほぼ同じ値を示した。雄及び雌における C_{max} はそれぞれ 14.1 及び 12.1 μg/mL であり、AUC_{0-t} はそれぞれ 31.4 及び 29.7 μg・hr/mL、AUC_{0-∞} はそれぞれ 32.0 及び 30.3 μg・hr/mL であった。また、CL/F はそれぞれ 5.70 及び 5.96 mL/min/kg、Vd/F はそれぞれ 0.67 及び 0.73 L/kg となり、いずれも静脈内投与時でほぼ同じ値であった。

AUC_{0-t} (投与量により補正) の比較によって算出した経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、雄及び雌においてそれぞれ 101% 及び 95% であった。

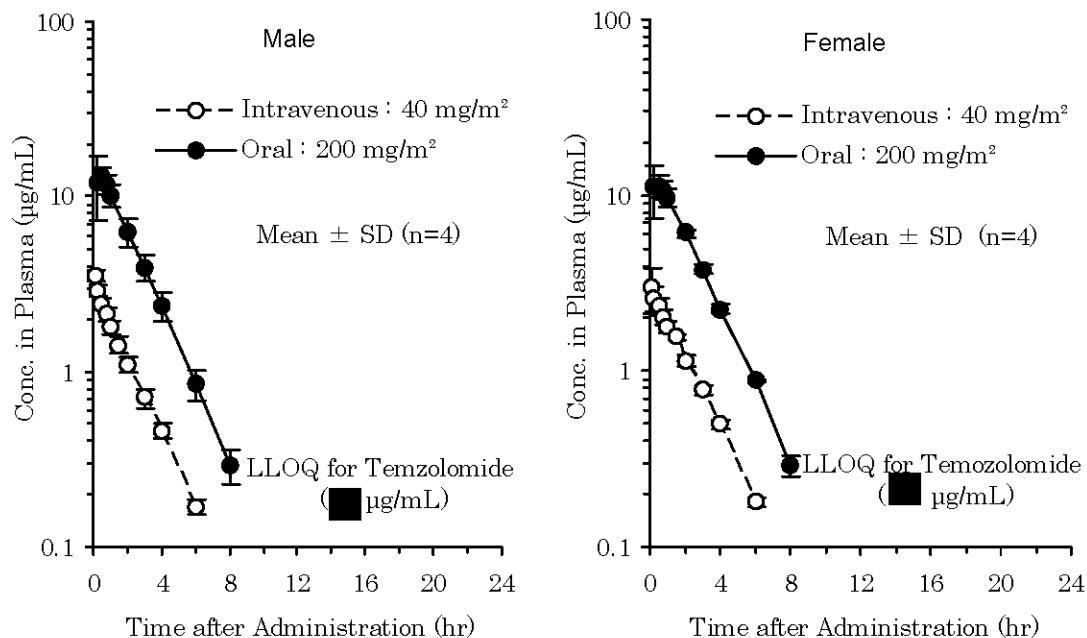


図 2.6.4-7 雌雄ビーグル犬 (各 n=4) に 2 × 2 クロスオーバー法によりテモゾロミドの 40 mg/m² を単回静脈内投与及び 200 mg/m² を単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度推移

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.4.3.2.4 試験用カプセル間のバイオアベイラビリティの比較〔4.2.2.2.7, 試験番号 A020*〕

雄性ビーグル犬 (n=16) にテモゾロミドの約 125 mg/m² を 2 × 2 クロスオーバー法により臨床試験用カプセル及び毒性試験用カプセル (テモゾロミドの原末のみをカプセルに封入したもの) として単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度推移を図 2.6.4-8 に示し、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3.3 に示した。

臨床試験用カプセルを投与した際の血漿中未変化体濃度は、投与後 0.84 時間に t_{max} を示したのち、一相性に減衰し、t_{1/2} は 1.46 時間であった。一方、毒性試験用カプセルを投与した際の血漿中未変化体濃度は、投与後 1.34 時間に t_{max} を示したのち、一相性に減衰し、t_{1/2} は 1.46 時間であった。臨床試験用カプセル及び毒性試験用カプセルを投与した際の C_{max} はそれぞれ 7.01 及び 6.14 µg/mL, AUC_{0-t} はそれぞれ 17.4 及び 17.7 µg·hr/mL, AUC_{0-∞} はそれぞれ 17.9 及び 18.3 µg·hr/mL といずれのパラメータも両カプセルでほぼ同様の値を示し、AUC_{0-t} の比較によって算出した毒性試験用カプセル／臨床試験用カプセルの相対的バイオアベイラビリティは 102% であった。

以上より、本薬をカプセルとしてイヌに経口投与した際のバイオアベイラビリティは、賦形剤などの添加の有無によって影響を受けないことが示唆された。

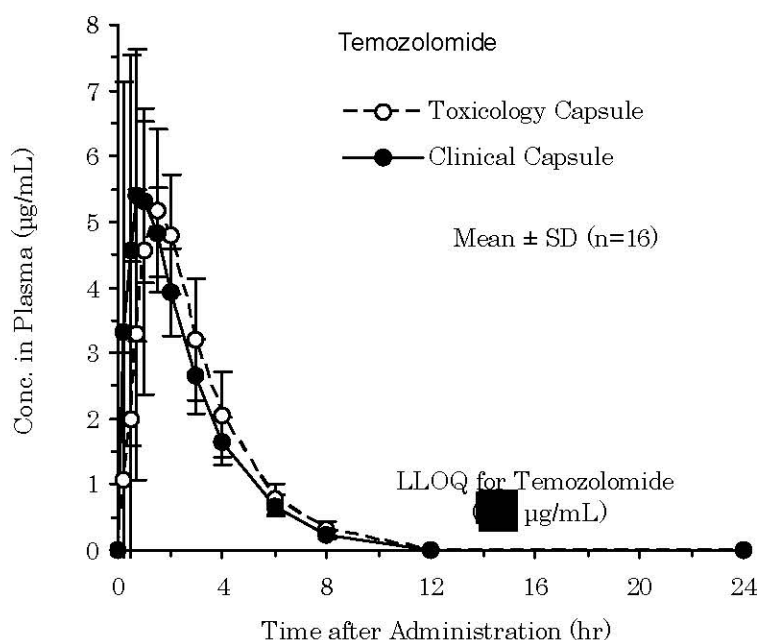


図 2.6.4-8 雄性ビーグル犬 (n=16) にテモゾロミドの約 125 mg/m² を 2 × 2 クロスオーバー法により臨床試験用カプセル及び毒性試験用カプセルとして単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度推移

2.6.4.3.3 薬物動態の線形性及び反復投与の影響

テモゾロミドの動物（ラット及びイヌ）における詳細な薬物動態試験は、単一投与量（200 mg/m²）の単回投与試験により実施した。このため、本薬の動物における薬物動態の線形性及び薬物動態に及ぼす反復投与の影響については、反復投与毒性試験の一環として実施したトキシコキネティクス試験（CTD 2.6.7.2 参照）の結果に基づいて評価した。

ラット及びイヌ反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス試験の一覧を概要表 2.6.5.4.1 に示し、各試験から得られた薬物動態パラメータ（C_{max}, t_{max} 及び AUC₀₋₄）のデータ一覧を概要表 2.6.5.4.2 ～概要表 2.6.5.4.5 に示した。いずれの試験についても、5 日間の薬物投与期間と 23 日間の休薬期間の合計 28 日間（4 週間）を 1 クールとし、テモゾロミドは各クールの 1 日目から 5 日目まで 1 日 1 回反復経口投与した。

各試験の薬物動態パラメータにおいて、性差を示す所見はラット及びイヌのいずれの動物種についても認められなかったため、本薬の薬物動態の線形性及び反復投与の影響については、雄と雌を統合したデータに基づいて検討した。

2.6.4.3.3.1 薬物動態の線形性

ラット及びイヌの各トキシコキネティクス試験の第 1 クールにおける投与 1 日目の C_{max} 及び AUC と投与量の関係を図 2.6.4-9 に示した。ラットでは 25 ～ 800 mg/m²、イヌでは 25 ～ 1000 mg/m² の広い投与量範囲において、C_{max} 及び AUC はいずれも投与量に比例して上昇した。このことから、本薬の体内動態の線形性が確認された。

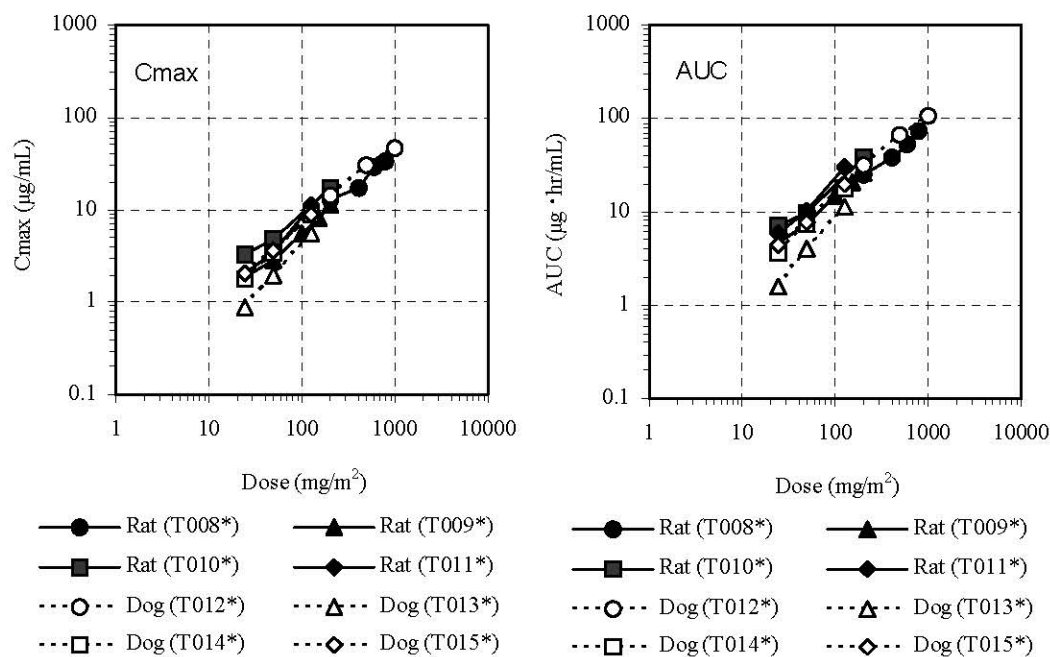


図 2.6.4-9 ラット及びイヌにおける C_{max} 及び AUC と投与量の関係
(第 1 クール/投与 1 日目)

2.6.4.3.3.2 薬物動態に及ぼす反復投与の影響

ラット及びイヌの各トキシコキネティクス試験の C_{max} 及び AUC について、各投与クールでの投与 1 日目と 5 日目のデータを対比させて図 2.6.4-10 及び図 2.6.4-11 に示した。ラット及びイヌにおける C_{max} 及び AUC には、投与 1 日目と 5 日目で明らかな相違は認められなかった。また、投与期間が 3 クール又は 6 クールの反復投与試験において、投与クールの増加に伴う C_{max} 及び AUC の変化は認められなかった。さらに、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なかった (概要表 2.6.5.4.2 ~ 概要表 2.6.5.4.5 参照)。

以上より、本薬の反復投与による薬物動態の変化及び蓄積性はないことが確認された。

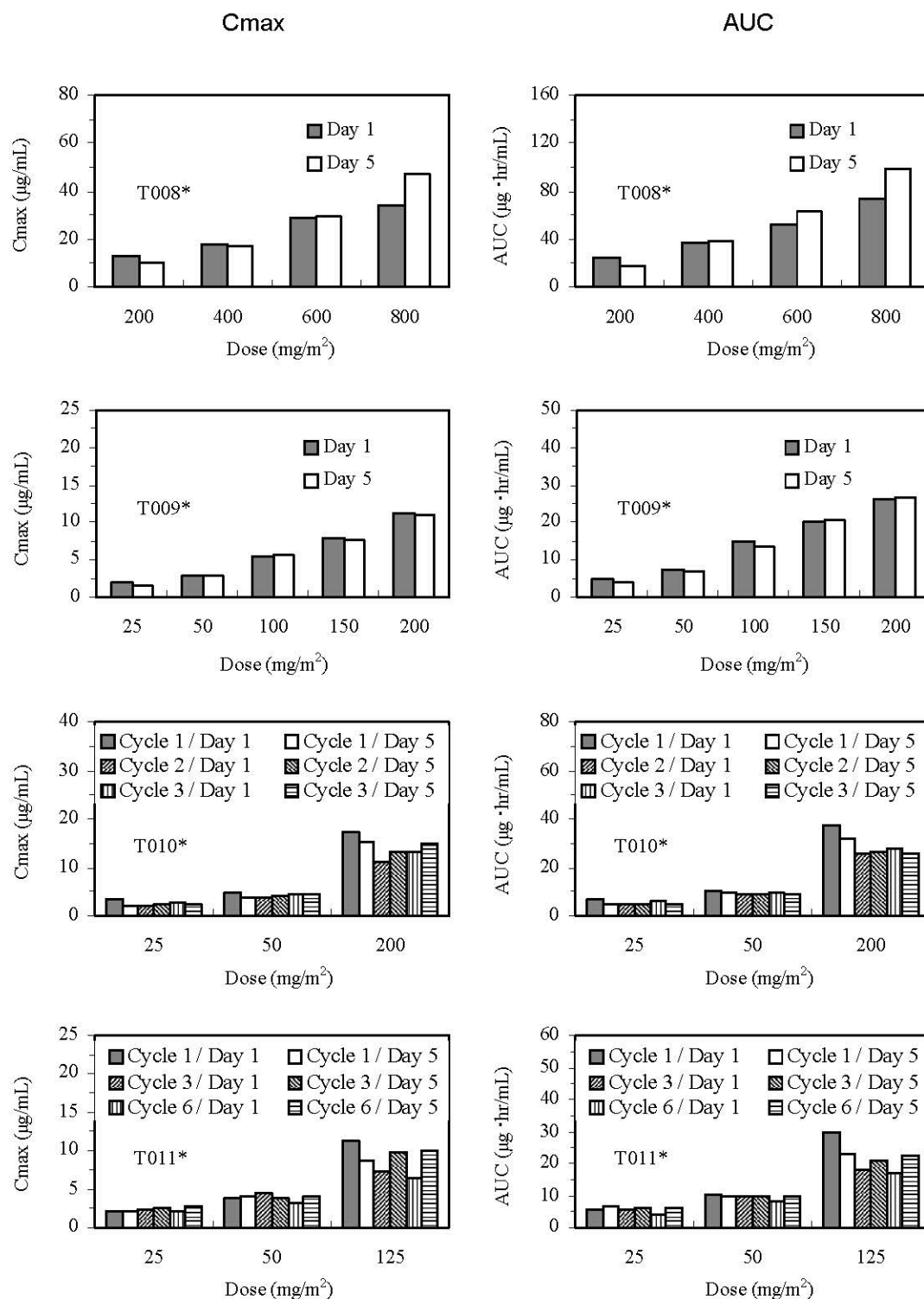


図 2.6.4-10 ラットにおける Cmax 及び AUC の反復投与による変化

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

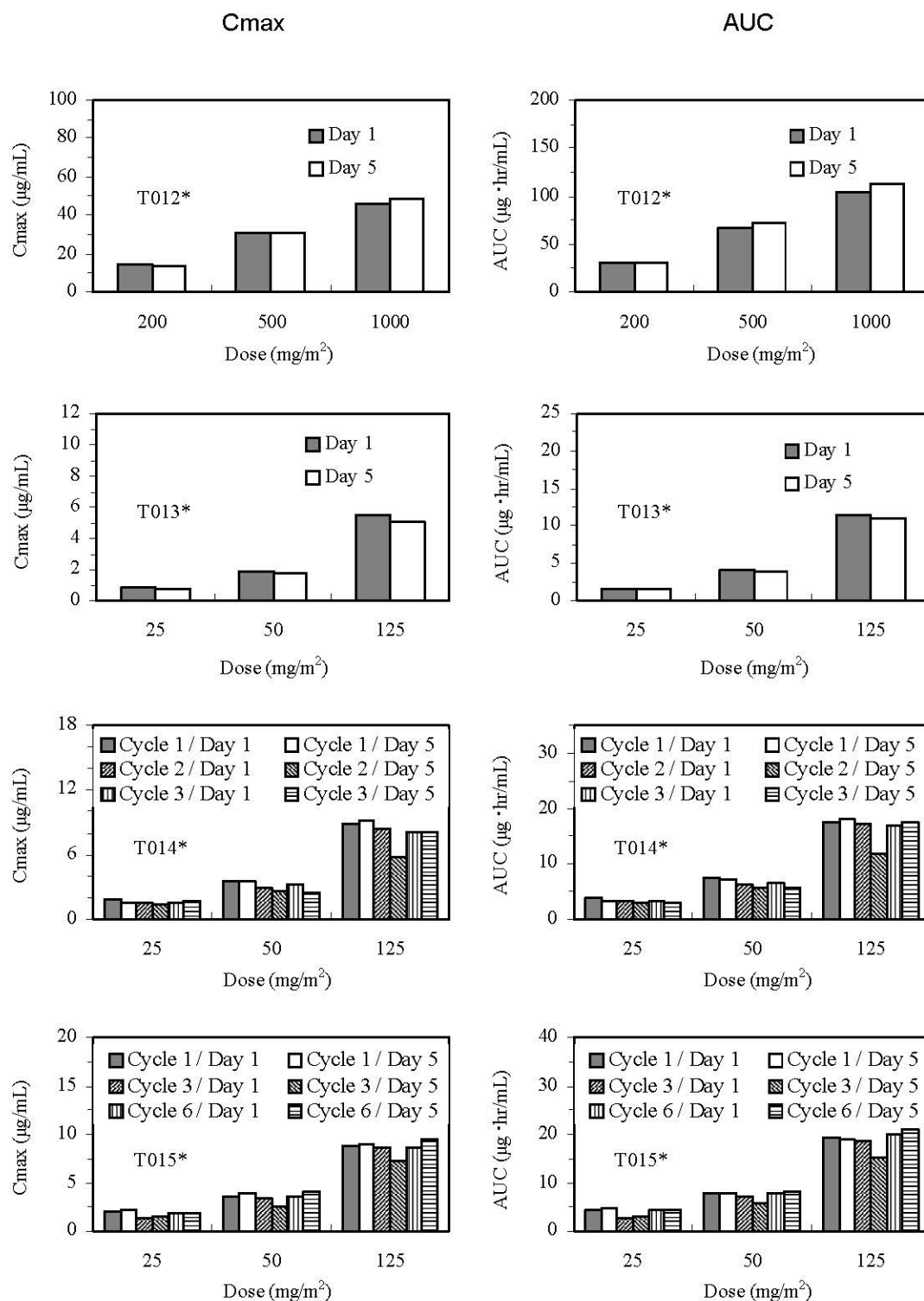


図 2.6.4-11 イヌにおける Cmax 及び AUC の反復投与による変化

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.4.4 分 布

2.6.4.4.1 組織中放射能濃度〔4.2.2.3.1, 試験番号 A021* / 4.2.2.3.2, 試験番号 A022*〕

Long-Evans 系雌雄ラット (各 n=5) に ^{14}C -テモゾロミドの 200 mg/m^2 を絶食下で単回経口投与した際の組織中放射能濃度を雄及び雌について、それぞれ図 2.6.4-12 及び図 2.6.4-13, 概要表 2.6.5.5.1 及び概要表 2.6.5.5.2 に示した。

雄ラットでは、測定された大部分の組織で投与後 6 時間までに最高放射能濃度が観察され、以後 168 時間まで緩やかに低下した。内容物を含む消化管（胃、小腸、大腸）については、内容物の移動に伴う放射能の推移が認められた。最高値の比較では腎臓及び肝臓に最も高濃度の放射能が認められ、次いで、脾臓、肺、副腎、腸間膜リンパ節、顎下腺、骨髄、胸腺、甲状腺の順に血漿とほぼ同レベルかやや下回るレベルの放射能が検出された。

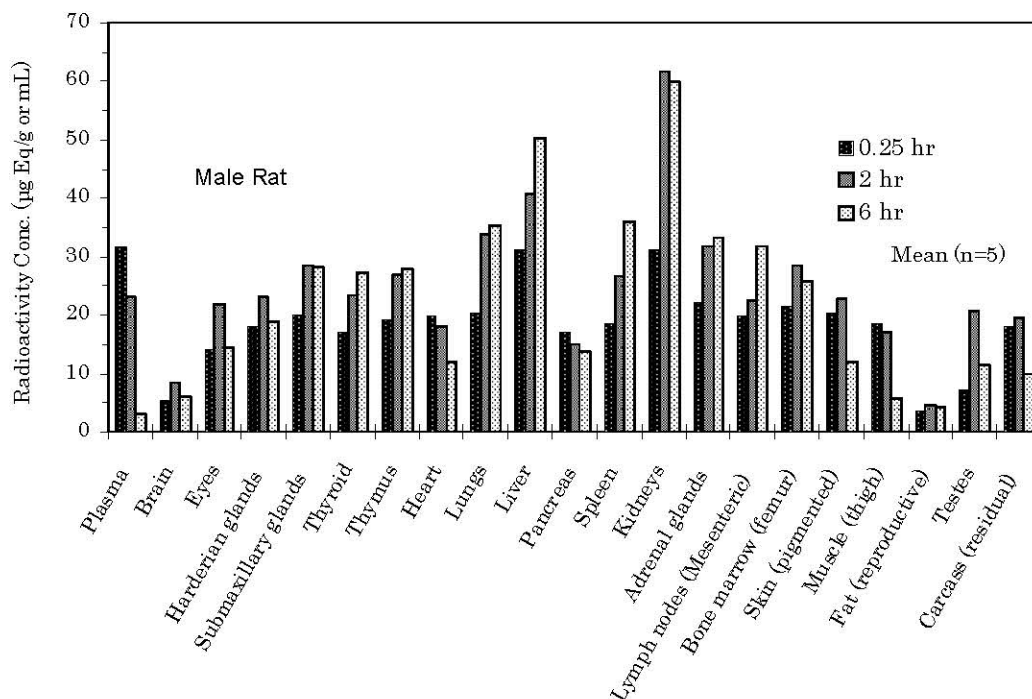


図 2.6.4-12 Long-Evans 系雄ラット (n=5) に ^{14}C -テモゾロミドの 200 mg/m^2 を単回経口投与した際の投与後 0.25, 2 及び 6 時間の組織中放射能濃度（消化管を除く）

雌ラットにおける組織中放射能の分布パターンは雄ラットとほぼ同様であり、測定された全ての組織で投与後6時間までに最高放射能濃度が観察され、以後168時間まで緩やかに低下した。消化管（胃、小腸、大腸）及びその内容物については、内容物の移動に伴う放射能の推移が認められた。最高値の比較では、雄ラットと同様、腎臓及び肝臓に最も高濃度の放射能が認められ、次いで、脾臓、骨髄、腸間膜リンパ節、心臓、副腎、顎下腺、胸腺、甲状腺の順に血漿とほぼ同レベルかやや下回るレベルの放射能が検出された。

雌雄を問わず、放射能濃度は脂肪組織及び脳で最も低く、また、脳内放射能濃度は概ね最高値を示した投与後2時間において血漿中放射能濃度の36%～37%の値であった。

また、投与後168時間における各組織中放射能濃度は、同時点における血漿中放射能濃度と比較して100～1000倍高値を示し、組織中放射能の残留性が示唆された。

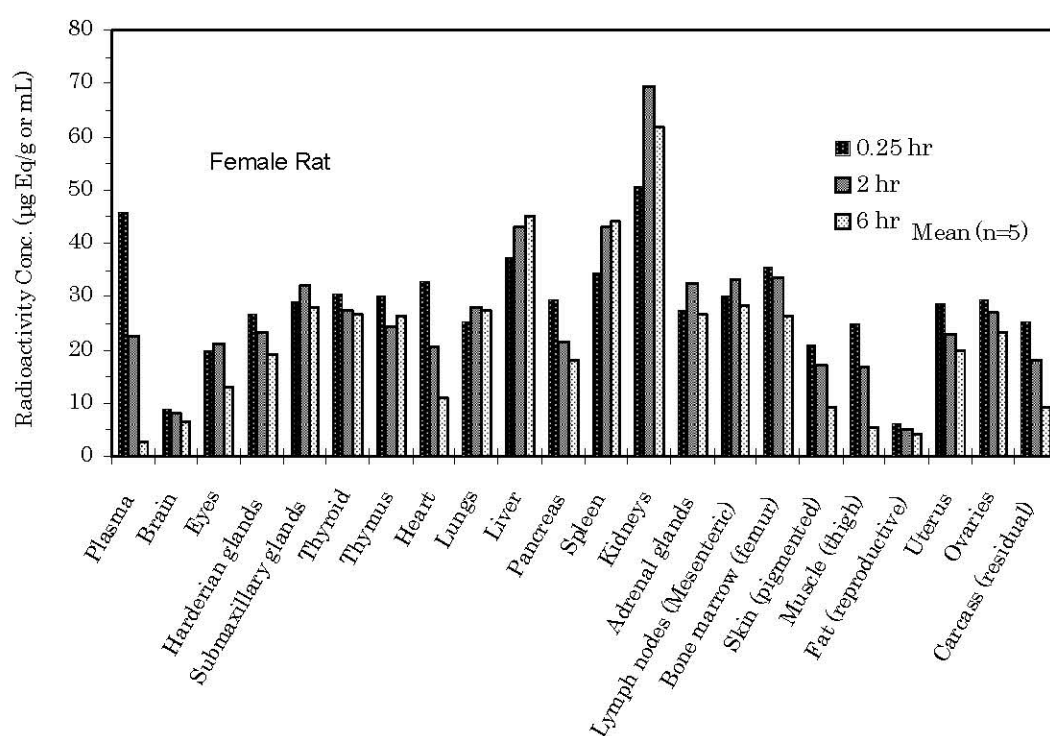


図 2.6.4-13 Long-Evans 系雌ラット (n=5) に ¹⁴C- テモゾロミドの 200 mg/m² を単回経口投与した際の投与後 0.25, 2 及び 6 時間の組織中放射能濃度（消化管を除く）

2.6.4.4.2 全身オートラジオグラフィ〔4.2.2.3.3, 試験番号 A023*〕

SD 系雄ラット（各 n=2）に ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m^2 を絶食下で単回経口投与した際の組織中放射能分布について全身オートラジオグラフィ（WBA）により検討した。 ^{14}C - テモゾロミド投与後 0.25, 1, 3, 6, 24 及び 168 時間におけるオートラジオグラムをそれぞれ概要表 2.6.5.5.3.1, 概要表 2.6.5.5.3.2, 概要表 2.6.5.5.3.3, 概要表 2.6.5.5.3.4, 概要表 2.6.5.5.3.5 及び概要表 2.6.5.5.3.6 に示した。

ラットに ^{14}C - テモゾロミド投与後、放射能は全身組織へ速やかかつ広範に分布した。投与後 0.25 では、胃（投与薬物に由来する）、小腸、肝臓及び腎臓における放射能濃度が高く、次いで心臓、骨髄、骨格筋、精巣等で高濃度であり、脳での放射能濃度は血液よりも若干低い程度であった。投与後 1 時間では、投与後 0.25 時間とほぼ同様であったが、脳において比較的高い放射能濃度を示した。投与後 3 時間では、腎臓、肝臓、精巣、骨髄、骨格筋、胸腺、小腸（内容物）等で比較的高い濃度を示し、脳では投与 1 時間後とほぼ同程度であった。腎臓で高濃度を示したことは、本薬の主排泄経路が腎臓を介しての尿中排泄であることを反映している。投与後 24 時間では、大部分の組織で放射能濃度の低下が認められた。この時点では、肝臓、消化管下部、唾液腺、ハーダー腺、骨髄等において比較的高い濃度を示した。投与後 168 時間における放射能濃度はさらに低下していたが、この時点において各組織への放射能の残存が認められており、これは本薬の分解生成物である AIC が生体成分としてプリン生合成系に取り込まれ、生体成分として再利用されたことに起因するものと推察された。

以上の WBA の成績は、前述（2.6.4.4.1 参照）の組織内放射能濃度の測定結果を反映するものであった。

2.6.4.4.3 脳内への移行〔4.2.2.2.5, 試験番号 A018*〕

SD 系雌雄ラット（各 n=4）にテモゾロミドの 200 mg/m^2 を絶食下で単回静脈内または経口投与した際の脳内未変化体濃度推移を血漿中濃度（図 2.6.4-4 参照）と併せて及びに示し、薬物動態パラメータ（ t_{max} , C_{max} , $t_{1/2}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ ）を概要表 2.6.5.8.1 に示した。

ラットにテモゾロミドを静脈内または経口投与した際、いずれの場合にも未変化体の脳内への移行が認められ、未変化体濃度の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ について血漿中濃度と脳内濃度を比較した場合、脳／血漿比は 35% ～ 39% であり、静脈内投与と経口投与でほぼ同程度であった。

また、前述のラットに ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m^2 を絶食下で単回経口投与した組織分布試験における脳内放射能濃度の最高値が $8.3 \sim 8.8 \mu\text{g Eq/g}$ （概要表 2.6.5.5.1 参照）であり、今回の同用量を単回経口投与した際のラット脳内未変化体濃度の最高値（ C_{max} ）が $7.9 \sim 8.3 \mu\text{g/g}$ とほぼ同程度であったことから、ラット脳内に移行した薬物の大部分は未変化体であることが示唆された。

以上より、ラットにおいてテモゾロミドは未変化体として血液 - 脳関門を通過することが確認された。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

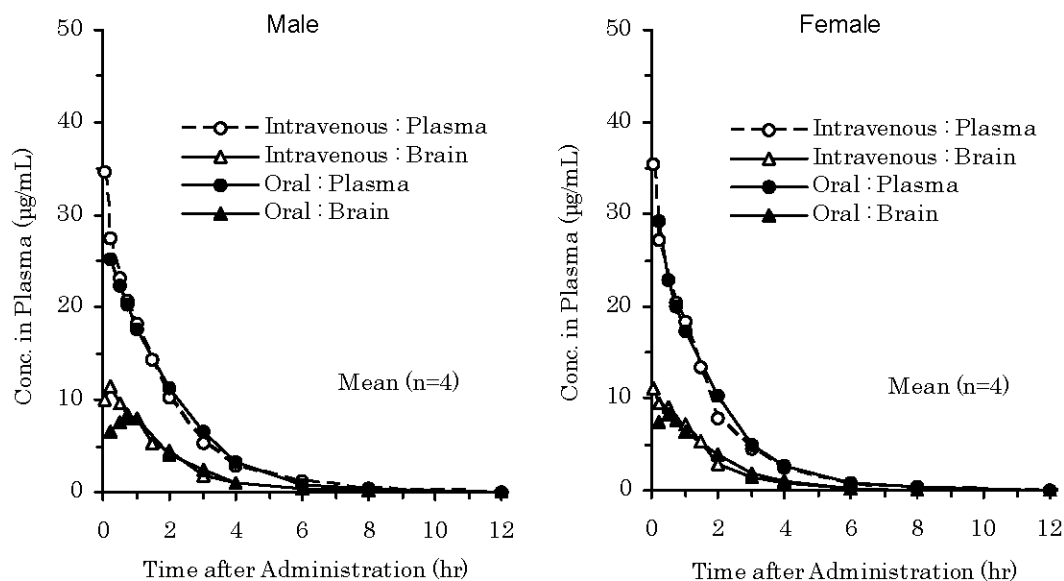


図 2.6.4-14 SD 系雌雄ラット（各 n=4）にテモゾロミドの 200 mg/m² を単回静脈内または経口投与した際の血漿中及び脳内未変化体濃度推移

2.6.4.4.4 脳脊髄液中への移行〔4.2.2.2.1, 試験番号 A014* / 4.2.2.2.3, 試験番号 A016*〕

SD 系雄性ラット（n=4, ハロタン麻酔）及びビーグル犬（n=4, ペントバルビタール麻酔）にそれぞれ ¹⁴C- テモゾロミドの 200 mg/m² を単回経口投与した際の脳脊髄液中放射能及び未変化体濃度推移について血漿中濃度と併せて図 2.6.4-15 に示し、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.8.2 に示した。

ラットにおける脳脊髄液中放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max}（13.7 µg Eq/mL）を示し、6 時間後にはその約 1/10 の濃度に低下した。脳脊髄液中未変化体濃度は投与 1 時間後に C_{max}（12.2 µg/mL）を示し、6 時間後にはその約 1/12 の濃度に低下した。ラットにおける AUC_{0-6hr} について血漿中濃度と脳脊髄液中濃度を比較した場合、脳脊髄液／血漿比は放射能濃度及び未変化体濃度についてそれぞれ 44.1% 及び 41.3% であった。

イヌにおける脳脊髄液中放射能濃度は投与 3 時間後に C_{max}（6.02 µg Eq/mL）を示し、6 時間後にはその約 1/2 の濃度に低下した。脳脊髄液中未変化体濃度は投与 2 時間後に C_{max}（3.58 µg/mL）を示し、6 時間後にはその約 1/3 の濃度に低下した。また、イヌにおける AUC_{0-6hr} について血漿中濃度と脳脊髄液中濃度を比較した場合、脳脊髄液／血漿比は放射能濃度及び未変化体濃度についてそれぞれ 54.3% 及び 31.4% であった。

以上より、テモゾロミドはラット及びイヌにおいて血液 - 脳脊髄液関門を通過することが確認された。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

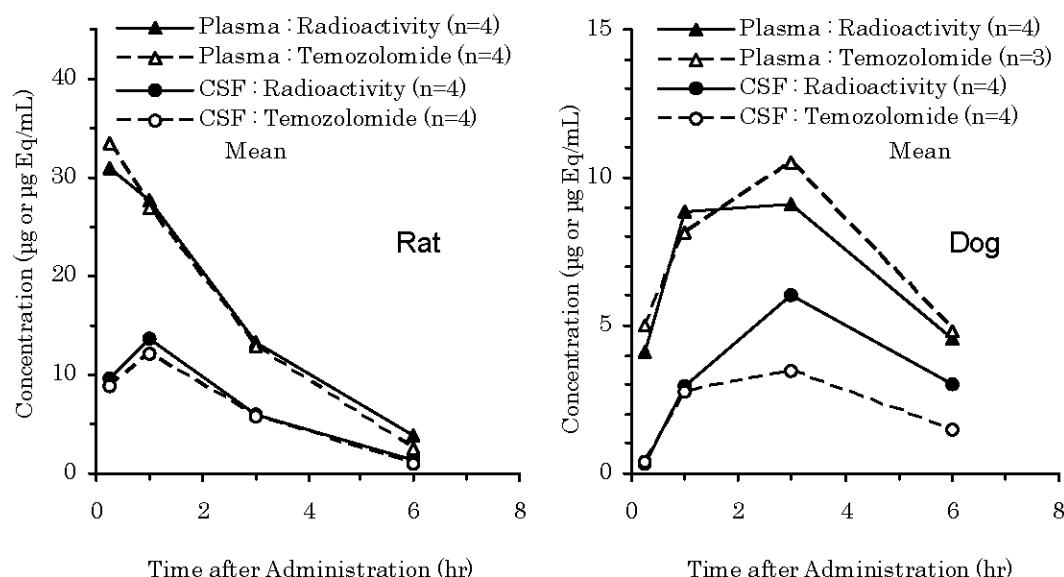


図 2.6.4-15 SD 系雄性ラット (n=4) 及びビーグル犬 (n=4) にそれぞれ ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m^2 を単回経口投与した際の血漿中及び脳脊髄液中放射能及び未変化体濃度推移

なお、ペントバルビタール麻酔イヌを用いた上記の試験データでは、無麻酔イヌでの試験データに比べて、明らかな t_{max} の遅延 (0.38 → 2.00 時間) と C_{max} 及び AUC の低下 (それぞれ $18.0 \rightarrow 10.9 \text{ } \mu\text{g/mL}$ 及び $73.6 \rightarrow 43.8 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) が認められた。この t_{max} の遅延及び C_{max} の低下については、ペントバルビタールの作用である消化管の筋緊張や律動的収縮の振幅減少により胃排出が遅延し、本薬の吸収部位と推定される小腸への輸送が遅れて本薬の吸収速度が低下したものと考えられた。また、胃腸運動の抑制に起因して消化管内での薬物の滞留時間が遅延するため、当該部位でのテモゾロミドの分解割合が増大し、AUC の低下を引き起こした可能性が考えられる。

また、脳脊髄液／血漿比 (AUC 比) について、ラットでは放射能及び未変化体でそれぞれ 44.1% 及び 41.3% と同程度であったが、麻酔イヌではそれぞれ 54.3% 及び 31.4% と放射能と未変化体の結果が一致していなかった。このラットとイヌの種差については、可能性の一つとして、少例数での試験のバラツキが影響したとも推定されるが、別の可能性として、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) の違いや脳脊髄液中あるいはその近傍における生理的条件 (pH など) の違いが関与していることも考えられる。現在のところ、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。

しかしながら、テモゾロミドの脳脊髄液中への移行を検討したこれらの試験データは、少なくとも本薬が未変化体として血液 - 脳脊髄関門を通過することを明確に支持するデータと考えられた。

2.6.4.4.5 血球移行性 (*in vivo*) [4.2.2.2.1, 試験番号 A014* / 4.2.2.2.3, 試験番号 A016*]

ラット及びイヌに ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m^2 を単回経口投与した際の全血中放射能濃度と血漿中放射能濃度の比を概要表 2.6.5.8.3 に示した。

ラットにおける放射能の全血／血漿比は 0.858 ～ 1.37 であり、投与後の時間経過に伴って上昇する傾向が認められた。投与後 15 分～ 3 時間では全血及び血漿中放射能濃度がほぼ同様の値を示したことから、血漿とほぼ同レベルの放射能が赤血球中に移行していることが示唆された。

イヌにおける放射能の全血／血漿比は 0.738 ～ 0.883 であり、投与後の時間経過に伴って若干上昇する傾向が認められた。全血中放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較してやや低値を示したが、ヘマトクリット値 (33% ～ 44%) を考慮すると、血漿よりやや低レベルの放射能が赤血球中に移行していることが示唆された。

2.6.4.4.6 血漿蛋白結合 (*in vivo*) [4.2.2.2.1, 試験番号 A014* / 4.2.2.2.3, 試験番号 A016*]

ラット及びイヌに ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m^2 を単回経口投与した際の投与後 0.25, 1, 3 及び 6 時間後の血漿蛋白結合率 (*in vivo*) を概要表 2.6.5.6 に示し、血漿中放射能及び未変化体濃度を併記した。

ラットにおける血漿中放射能の蛋白結合率は 20.7% ～ 26.7% であり、投与後時間、あるいは血漿中放射能濃度に依らずほぼ一定の値を示した。

イヌにおける血漿中放射能の蛋白結合率は 14.0% ～ 45.9% であり、血漿中放射能の大部分が未変化体に由来する投与後 15 分での蛋白結合率が最も高く (45.9%)、投与後の時間経過または血漿中放射能濃度の低下に伴う結合率の低下が認められた。

以上より、テモゾロミドは血漿蛋白結合率の低い薬物であることが確認された。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro* における化学分解

テモゾロミドは、血漿中など生理的な pH 条件下で塩基と反応して加水分解され、MTIC (5-[(1Z)-3-methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide) に変換される。また、MTIC は、テモゾロミドよりさらに不安定であり、速やかにメチルジアゾニウムイオン (CH_3N^{2+}) と AIC (5-amino-imidazole-4-carboxamide) に分解する (図 2.6.4-19 参照)^{5～9)}。なお、本薬の作用機序である DNA のアルキル化に直接関与しているのはここで生成したメチルジアゾニウムイオンである^{7,9)}。一方、AIC はプリン生合成回路の中間体であり、生体成分 (核酸) として取り込まれるか排泄過程に移行する。

テモゾロミド及び MTIC の各種マトリックス中での安定性について *in vitro* でのインキュベーション試験により検討した結果は表 2.6.4-1 に示した。

表 2.6.4-1 テモゾロミド及び MTIC の各種マトリックス中での安定性 (*in vitro*)

薬物	マトリックス	温度条件 (°C)	分解半減期 ($t_{1/2}$) (分)	引用文献
テモゾロミド	リン酸緩衝液 (0.2M, pH 7.4)	37	89.3	5
	リン酸緩衝液 (0.2M, pH 7.4)	37	74.4	8
	リン酸緩衝液 (0.1M, pH 7.4)	37	109.8	7
	ヒト血漿 (pH 7.4)	37	32.2	5
	ヒト血漿 (pH 7.4)	37	25.2	8
	ヒト血漿	37	15	5.3.1.4.1
	ヒト血漿の限外ろ過液 (pH 7.4)	37	34.8	5
	マウス肝ミクロソーム 添加	37	50	10
	マウス肝ミクロソーム 非添加	37	52	10
MTIC	リン酸緩衝液 (0.1M, pH 7.4)	37	2	7
	リン酸緩衝液 (pH 7)	25	8	11
	マウス肝ミクロソーム 非添加	37	5.5	10

テモゾロミドの分解反応は pH 依存的であり、酸性条件下 (pH<5) では安定であったが、pH 7 以上では加水分解が進行し、アルカリ性条件下ではさらに加水分解速度が速くなった⁷⁾。MTIC の分解反応についても同様に pH 依存的で、特に酸性条件下 (pH<7) では極めて不安定であり、アルカリ性条件下 (pH>7) で僅かに安定性が増大した。リン酸緩衝液 (pH 7 または 7.4) 中でのインキュベーション実験では、テモゾロミドの分解半減期は 74 ~ 110 分 (1.24 ~ 1.83 時間) であり^{5, 7, 8)}、MTIC の分解半減期は 2 ~ 8 分であった^{7, 11)}。また、NMR 及び UV を用いた分析実験から、テモゾロミド³⁾ 及び MTIC (5.3.1.4.1) はほぼ定量的に AIC に変換することが確認されている。さらに、テモゾロミドをマウス肝ミクロソーム存在下でインキュベートした際のテモゾロミドから MTIC への分解半減期 (約 50 分) は、肝ミクロソーム非存在下でインキュベートした際の分解半減期 (約 52 分) とほぼ同じであった¹⁰⁾。

2.6.4.5.2 推定代謝経路

テモゾロミドの代謝経路は図 2.6.4-16 (概要表 2.6.5.11 にも記載) に示した。

テモゾロミドの主要な代謝 (分解) 経路は、加水分解による MTIC への変換であり、生成した MTIC は速やかに AIC に分解される (同時にメチルジアゾニウムイオンが生成する)。その他には、テモゾロミドの副次的な代謝経路としてカルボン酸代謝物である TMA の産生が認められているが、TMA は尿中にわずかに検出される程度である。

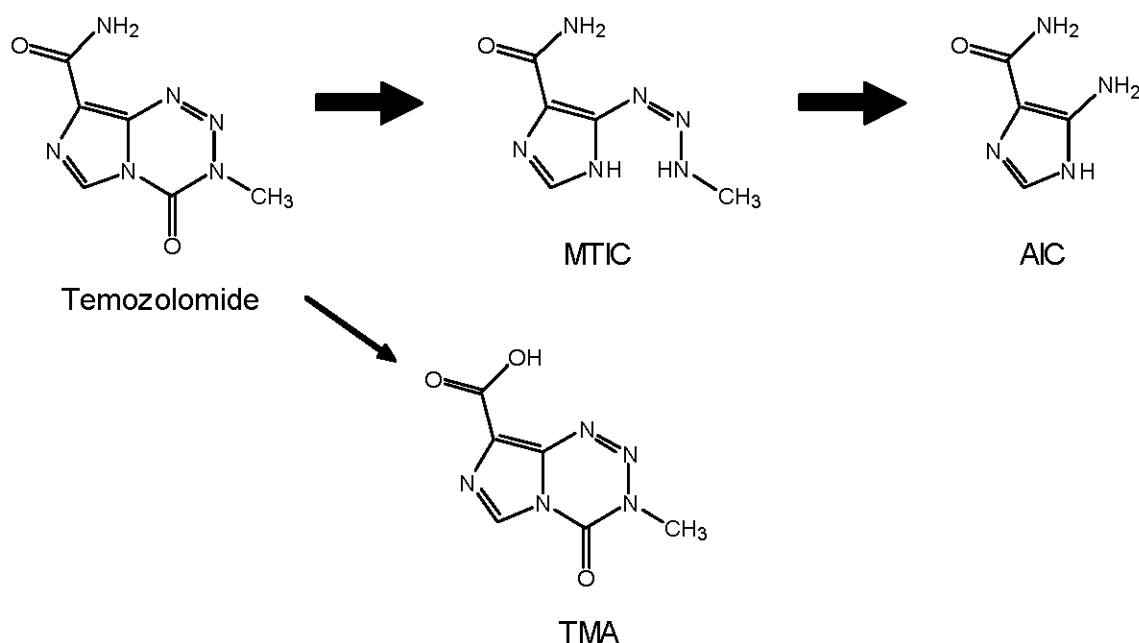


図 2.6.4-16 テモゾロミドの推定代謝経路

2.6.4.5.3 代謝物プロフィール [4.2.2.2.1, 試験番号 A014* / 4.2.2.2.3, 試験番号 A016*]

ラット及びイヌに ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m^2 を単回静脈内又は経口投与した際の血漿、尿及び中代謝物・分解物組成について概要表 2.6.5.9.1 及び概要表 2.6.5.9.2 に示した。

2.6.4.5.3.1 血漿中代謝物

ラットに静脈内及び経口投与後の血漿試料（投与後 6 時間まで）の分析では、それぞれ未変化体が試料中放射能の約 91% 及び約 93% と大部分を占め、その他には代謝物の存在を認めなかった。

イヌに静脈内投与後の血漿（投与後 6 時間まで）では、未変化体が試料中放射能の大部分（～100%）を占め、その他には代謝物の存在を認めなかった。イヌに経口投与後の血漿（投与後 6 時間まで）では、投与後の早い時間（0.25 ～ 1.5 時間）には未変化体が大部分（～100%）を占め、その後、時間の経過とともに未変化体の割合が低下するとともに、未同定の高極性代謝物の割合が徐々に増加した。

なお、ラット及びイヌに ^{14}C - テモゾロミドを単回静脈内及び経口投与した際の血漿中放射能濃度と未変化体濃度の関係については、それぞれ前述の図 2.6.4-2 及び図 2.6.4-5 に示した。また、ラット及びイヌにテモゾロミドを単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度と MTIC 濃度の関係については、それぞれ前述の図 2.6.4-3 及び図 2.6.4-6 に示した。

2.6.4.5.3.2 尿中代謝物

ラットに静脈内投与後 0 ～ 4 時間尿では、未変化体が試料中放射能の 59% と大部分を占め、次いで AIC が 24%、TMA 及び高極性代謝物がそれぞれ 3% 及び 13% の割合で検出された。投与後 4

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

～8 及び 8～24 時間尿では、時間の経過とともに徐々に未変化体、AIC 及び TMA の割合が低下し、逆に高極性代謝物の割合増加した。投与後 24～48 時間尿では、未変化体、AIC 及び TMA は微量となり、大部分が高極性代謝物であった。また、ラットに経口投与後の尿中では、上述の静脈内投与時とほぼ同様の代謝物組成比パターンを示した。

イヌに静脈内投与後 0～4 時間尿では、AIC が試料中放射能の 50% と大部分を占め、次いで未変化体が 25%、TMA 及び高極性代謝物がそれぞれ 7% 及び 16% の割合で検出された。投与後 4～8 及び 8～24 時間尿では、時間の経過とともに徐々に未変化体、AIC 及び TMA の割合が低下し、逆に高極性代謝物の割合増加した。投与後 24～48 時間尿では、未変化体、AIC 及び TMA は微量となり、大部分が高極性代謝物であった。また、イヌに経口投与後の尿中では、上述の静脈内投与時とほぼ同様の代謝物組成比パターンを示した。

なお、尿中に排泄された未同定の高極性代謝物については、 ^{14}C -AIC が生体内のプリン生合成系において再利用され、最終的にプリン分解産物として体外へ排泄されたものと考えられた。

2.6.4.5.3.3 糞中代謝物

糞中代謝物・分解物組成については、ラット及びイヌともに、糞試料から抽出された放射エネルギーが少なく、分析不可能であった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿及び糞中放射能排泄

2.6.4.6.1.1 ラット [4.2.2.2.1, 試験番号 A014* / 4.2.2.5.1, 試験番号 A024* / 4.2.2.3.1, 試験番号 A021* / 4.2.2.3.2, 試験番号 A022*]

SD 系雄性ラット (n=3～5) 及び Long-Evans 系雌雄ラット (各 n=5) に ^{14}C -テモゾロミドの 200 mg/m² を空腹時に単回静脈内又は経口投与した合計 4 試験 (A014*, A024*, A021*, A022*) における尿及び糞中放射能排泄率の数値データを概要表 2.6.5.13 に示した。また、代表例として、SD 系雄性ラット (n=5) に静脈内又は経口投与した際の尿及び糞中放射能排泄率の推移を図 2.6.4-17 に示した。

ラットに ^{14}C -テモゾロミド投与後 168 時間までの放射能の尿及び糞中排泄率は、静脈内投与と経口投与並びに雄と雌で同様であり、尿中で投与量の 73.6%～82.6%、糞中で 2.19%～6.44% の値を示し、その大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。投与後 168 時間までの呼気中放射能排泄率 (A024*) は 1.58%～2.81% であり、投与後 168 時間における組織及び屍体中残存率 (A024*, A021*, A022*) は 8.75%～13.6% であった。また、同時に測定した投与後 24 時間までの累積尿中未変化体排泄率 (A021*, A022*) は、投与量の 23.7%～27.6% であり、同時点までの尿中放射能排泄率に占める割合は 35%～43% であった。以上のように、 ^{14}C -テモゾロミド投与後の放射能の大部分は尿中に回収されたことから、ラットにおけるテモゾロミドの主排泄経路は腎臓を介

しての尿中排泄であることが確認され、また、糞中排泄率が低いことから、テモゾロミドの経口吸収率は 100% に近いことが示唆された。

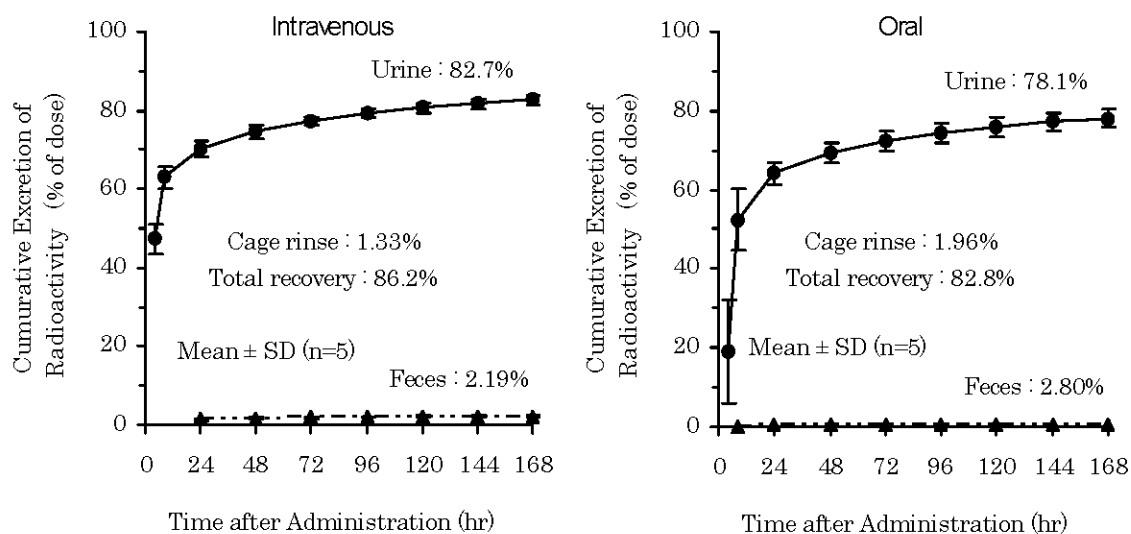


図 2.6.4-17 SD 系雄性ラット (各 n=5) に ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m^2 を単回静脈内及び経口投与した際の尿及び糞中放射能排泄率

2.6.4.6.1.2 イヌ [4.2.2.2.3, 試験番号 A016*]

雄性ビーグル犬 (n=4) に ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m^2 を空腹時に単回静脈内投与または単回経口投与した際の尿及び糞中放射能排泄率を図 2.6.4-18 に示し、数値データを概要表 2.6.5.13 に示した。

イヌに ^{14}C - テモゾロミド投与後 168 時間までの放射能の尿及び糞中排泄率は、静脈内投与と経口投与で同様であり、尿中で投与量の 58.5% ~ 60.5%、糞中で 2.35 % ~ 2.57 % の値を示し、その大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。また、尿及び糞、並びに、採取血漿、ケージ洗液を加えた投与後 168 時間における総放射能回収率は、64.6% ~ 69.8% と低値であった。以上のように、 ^{14}C - テモゾロミド投与後の放射能の大部分は尿中に回収されたことから、主排泄経路は腎臓を介しての尿中排泄であることが確認され、また、糞中排泄率が低いことから、テモゾロミドの経口吸収率は 100% に近いことが示唆された。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

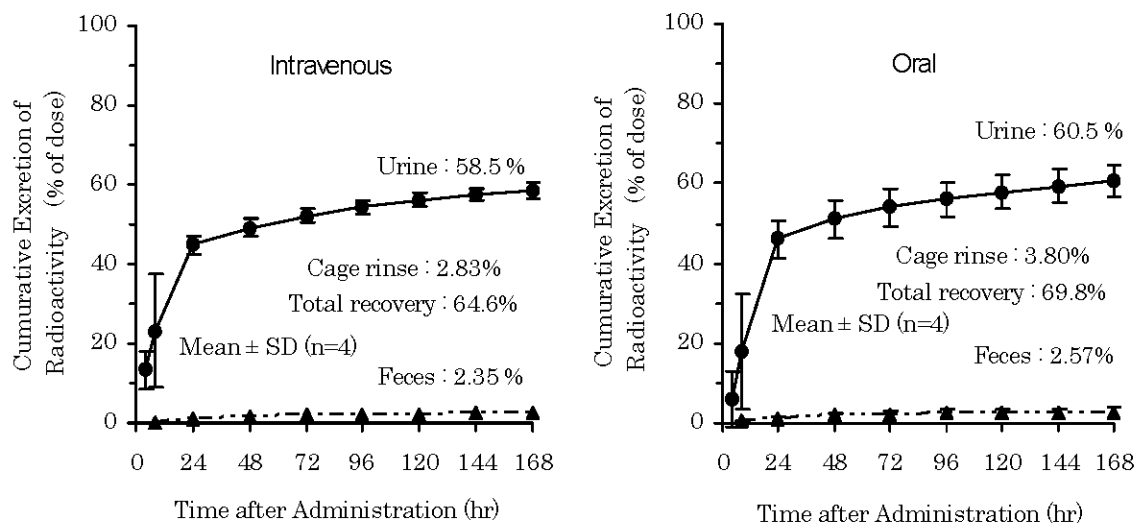


図 2.6.4-18 雄性ビーグル犬 (n=4) に ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m² を単回静脈内投与または単回経口投与した際の尿及び糞中放射能排泄率

2.6.4.6.2 胆汁中排泄 [4.2.2.5.2, 試験番号 A025*]

胆管カニューレを施した SD 系雄性ラットに ^{14}C - テモゾロミドの 200 mg/m² を単回静脈内投与 (n=4) または単回経口投与 (n=5) した際の投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中放射能排泄率を概要表 2.6.5.14 に示した。

静脈内投与後 0-48 時間における胆汁中放射能排泄率は 1.57% とわずかであり、同時に測定した尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ 32.7 及び 1.07% であった。経口投与後 0-48 時間における胆汁中放射能排泄率は 1.35%, 同時に測定した尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ 37.6% 及び 1.68% と、静脈内投与時とほぼ同様の結果であった。胆汁、尿及び糞中への放射能排泄率に、消化管内容物及び屍体中残存率を加えた総放射能回収率は、静脈内及び経口投与においてそれぞれ 76.3% 及び 87.2% であった。以上より、静脈内及び経口投与のいずれにおいても、胆汁排泄はラットにおけるテモゾロミドの主要な排泄経路ではないことが確認された。

2.6.4.7 薬物動態学的相互作用

本項に該当する非臨床薬物動態試験は実施していない。

テモゾロミドの吸収、代謝及び排泄の各過程における薬物動態学的相互作用の発現の可能性について、以下に考察した。

吸収過程について：テモゾロミドは、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持たず、また、オクタノール／水分配係数が 20.8 ～ 22.4 であり (CTD 2.3.S.1.3 参照)、脂溶性の薬物である。したがって、テモゾロミドの経口投与時の吸収は、薬物の一部が特殊な担体輸送系により消化管から能動輸送により吸収される可能性も完全には否定できないものの、消化管上

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

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られる。この単純拡散による吸収は濃度依存性で飽和現象が認められないことが特徴であり、この過程における薬物動態学的相互作用は起こり難いと考えられる。一方、消化管粘膜細胞に吸収された薬物の多くは、異物として認識されP糖蛋白質等の輸送担体（トランスポーター）により消化管腔中へ排出輸送されることが知られているが、テモゾロミドは経口投与によりほぼ完全に全身循環血中に移行する（絶対バイオアベイラビリティはラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても約100%であった）。したがって、テモゾロミドはP糖蛋白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ことが示唆され、トランスポーター介在輸送の競合による吸収阻害は受けないものと考えられる。これらのことから、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られた。

代謝過程について：テモゾロミドの主要な生体内変換過程は、生理的条件下におけるMTICへの加水分解と続いて起こるAICへの変換であり、これら一連の反応はpH依存的で薬物代謝酵素に非依存的な化学反応である。したがって、テモゾロミドは、薬物代謝酵素により代謝される他の薬物との併用において、小腸、肝臓等における薬物代謝酵素（チトクロームP-450等）に対して競合的に反応する可能性はほとんどないと考えられる。また、薬物代謝酵素に対するメカニズム依存性阻害作用や酵素誘導作用を有する他の薬物との併用においても、本薬の分解及び代謝過程が影響を受けることはほとんどないと考えられる。したがって、本薬の代謝過程において、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。

排泄過程について：テモゾロミドの経口投与時における未変化体及び代謝物・分解物の主要な排泄経路は腎臓を介する尿中排泄である。テモゾロミドは、分子量が約194と低分子薬物であるため、腎臓の糸球体ろ過による排泄が可能と考えられるが、ヒトにおける母集団薬物動態試験（C025*）の結果では、テモゾロミドの全身クリアランスと糸球体ろ過能の指標であるクレアチニンクリアランス（推定値）⁴⁾との間には相関性は認められなかった。このことから、テモゾロミドの腎排泄過程の一部に何らかの輸送担体（トランスポーター）が関与している可能性も完全には否定できず、このトランスポーター介在輸送の競合による排泄阻害が生じることも可能性として考えられる。しかしながら、尿中に排泄された未変化体の投与量に対する割合は、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ25%、4.8%及び5.6%（尿中総放射能排泄率はそれぞれ80%、61%及び37%）と少なく、また、テモゾロミド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%にも満たないことが示唆されている（C016*、CTD 2.7.2.2.3.2 参照）。このことから、テモゾロミド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、本薬の尿中への排泄（排泄過程）よりもむしろ生体内における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られた。

一方、ヒトにおけるテモゾロミドの薬物動態学的相互作用に関しては、以下の知見が得られている。

母集団薬物動態試験におけるテモゾロミドのクリアランスに及ぼす併用薬剤の影響：各種進行性癌患者及び脳腫瘍患者を対象とした第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で集積された全359例の血漿中未変化体濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行い、腫瘍患者の治療において比較的頻用される併用薬

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

剤の影響について検討した。その結果、テモゾロミドのクリアランスは、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、プロクロルペラジンの併用による影響を受けないことが確認された。バルプロ酸との併用でクリアランスの統計学的に有意な低下が認められたが、その差は約 4.7 % であり、臨床的に意味のある差ではないと判断された。

テモゾロミドの薬物動態に及ぼすラニチジン併用の影響：テモゾロミドは、pH 依存的に加水分解を受け、特に pH の高い領域（中性及び塩基性領域）で不安定であることから、ラニチジン投与による胃内 pH の上昇が本薬の吸収に及ぼす影響について検討した。その結果、血漿中テモゾロミド濃度の C_{max} 及び AUC のいずれについても、ラニチジンの併用と非併用の間に差が認められなかった。このことから、テモゾロミドの吸収過程において胃内 pH の変化が影響を与える可能性はほとんどないものと考えられた。

以上のことを踏まえて、非臨床薬物動態試験としては、テモゾロミドの薬物動態学的相互作用に関する試験を実施する必要性はないものと判断した。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

本項に該当する非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

テモゾロミドの薬物動態学的特性の評価に際しては、本薬の特異的な生体内変換プロフィールを把握しておく必要がある。すなわち、テモゾロミド (3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*d*][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxamide) は、オキソイミダゾテトラジン骨格を有する化合物であり、4位のカルボニル基の炭素原子は電気陰性度の高い窒素原子及び酸素原子と結合しているため極めて求電子性の高い状態となっている。このため、図 2.6.4-19 に示したとおり、4位のカルボニル基の炭素は生体内で血漿中などの生理的 pH 条件下で塩基と反応して速やかに加水分解される。この加水分解によってテトラジン環が開裂し、続いて起こる脱炭酸によりメチルトリアゼン誘導体の MTIC (5-[(1*Z*)-3-methyltriaz-1-en-1-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide) に変換する。MTIC はさらに不安定であり、速やかに AIC (5-amino-1*H*-imidazole-4-carboxamide) に分解し、同時に活性本体 (DNA のアルキル化分子) であるメチルジアゾニウムイオンを産生する^{5~9)}。また、最終生成物の AIC はプリン生合成系の中間体であり、生体内物質として核酸のサルベージ回路に取り込まれて再利用されるか排泄過程に移行する。

一方、テモゾロミドと構造類似のアルキル化剤であるダカルバジンは、同様に MTIC に変換された後にメチルジアゾニウムイオンを生成し、抗腫瘍効果を発揮するが、ダカルバジンの MTIC への変換は主として肝薬物代謝酵素による N-脱メチル化反応である (図 2.6.4-19 参照)¹⁰⁾。

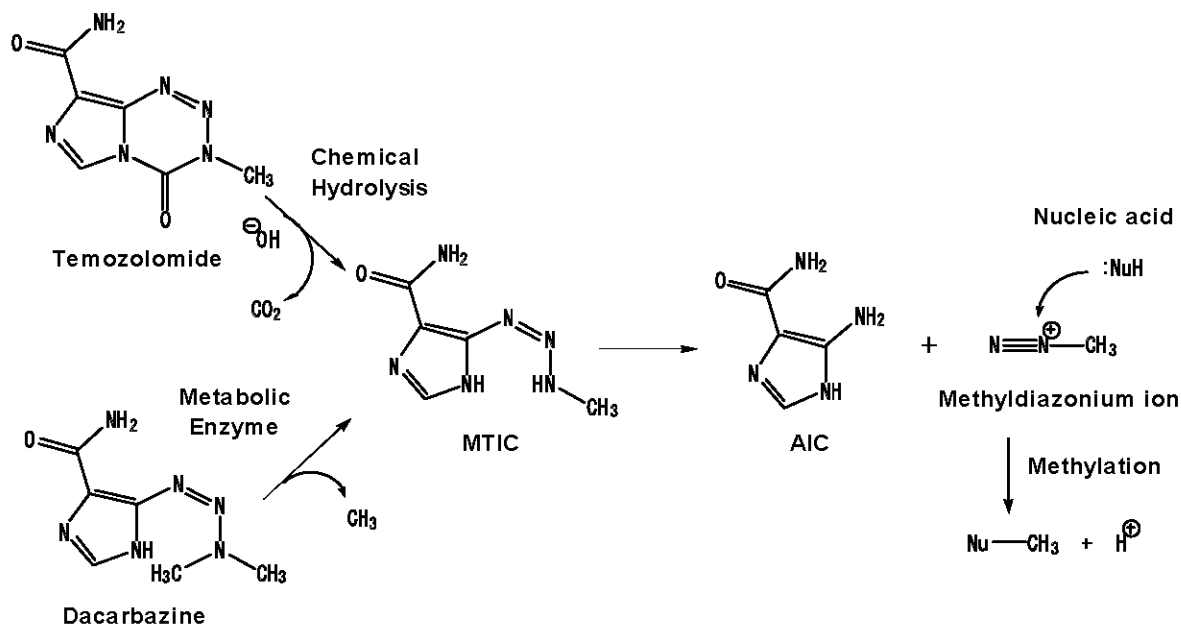


図 2.6.4-19 テモゾロミド及びダカルバジンの MTIC 及び AIC への変換

テモゾロミド及び MTIC の分解はいずれも pH 依存的であり、テモゾロミドは pH 7 以上の塩基性条件下では不安定であるが、酸性条件下 (pH<5) では比較的安定である⁷⁾。一方、MTIC はテモゾロミドとは逆に酸性条件下 (pH<7) では極めて不安定であり、塩基性条件下 (pH>7) で安定性が増大する⁷⁾。リン酸緩衝液 (pH 7 又は 7.4) 中でのテモゾロミドの分解半減期は 74 ~ 110 分 (1.24 ~ 1.83 時間) であり^{5, 7, 8)}、MTIC の分解半減期は 2 ~ 8 分と短い^{7, 11)}。

2.6.4.9.1 吸収

テモゾロミドの吸収に関する薬物動態試験としては、主にラット及びイヌに ¹⁴C- テモゾロミド又は非標識テモゾロミドを単回静脈内及び経口投与した際の血漿中薬物濃度プロファイルについて検討した。

ラット及びイヌに ¹⁴C- テモゾロミドを投与した試験において、経口投与時と静脈内投与時の血漿中放射能濃度の AUC 比から算出した吸収率は約 100% であり、また、放射能の主要排泄経路は尿中排泄で、胆汁中排泄及び糞中排泄は極めて少なかったこと (後述の排泄の項参照) から、本薬は放射能としてほぼ完全に吸収されることが確認された。

ラット及びイヌに経口投与時の血漿中未変化体濃度の t_{max} は、表 2.6.4-2 に示したとおり、投与後 30 分前後に認められ、本薬の速やかな吸収性が示唆された。また、本薬は血漿中からの消失も速やかで、t_{1/2} はラットで約 1.2 時間、イヌで約 1.5 時間であった。静脈内投与との AUC 比較により算出した絶対バイオアベイラビリティ (BA) はラット及びイヌともに約 100% であり、テモゾロミドは消化管及び肝臓において初回通過代謝を受けないことが示唆された。このことは本薬の主要な生体内変換が非酵素的な分解反応 (化学的な加水分解) であることに起因するものと考えられた。また、テモゾロミドは、消化管からの吸収過程において化学的分解をほとんど受けていないことが示唆された。

一方、血漿中 MTIC 濃度は、ラット及びイヌともに未変化体濃度と平行して推移し、t_{max} 及び t_{1/2} は未変化体濃度とほぼ一致していた。未変化体に対する MTIC の血漿中濃度比 (AUC について算出) は、ラットで 1.9% ~ 2.1%、イヌで 2.7% ~ 3.0% といずれも低い値を示した (表 2.6.4-2 参照)。これら成績から、血漿中 MTIC 濃度は同時に存在するテモゾロミド濃度に依存することが示唆された。また、この現象は MTIC から AIC への分解がテモゾロミドから MTIC の分解よりも明らかに速い (MTIC の分解半減期が短い) ことに起因するものと考えられた。

ラット及びイヌともに、血漿中未変化体及び MTIC 濃度に性差は認められていない。

反復投与毒性試験の一環として実施したトキシコキネティクス試験成績から、ラットでは 25 ~ 800 mg/m²、イヌでは 25 ~ 1000 mg/m² の広い投与量範囲における本薬の体内動態の線形性が確認された。また、テモゾロミドの反復投与による薬物動態の変化及び蓄積性はないことが確認された。

表 2.6.4-2 ラット、イヌ及びヒトにおける薬物動態パラメータ (平均値)

(1) 血漿中未変化体濃度

動物種	投与経路	投与量 (mg/m ²)	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg•hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL or CL/F (mL/min/kg)	Vd or Vd/F (L/kg)	BA ^b (%)
ラット (雌雄)	静脈内	200	-	-	50.6-55.6 ^a	1.12-1.23	8.50-10.5	0.90-1.00	-
	経口	200	0.25-0.75	21.5-31.4	50.3-55.7 ^a	1.17-1.26	8.80-10.5	1.00-1.10	96-100
イヌ (雌雄)	静脈内	40	-	-	6.04	1.45-1.51	5.58-5.71	0.71-0.73	-
	経口	200	0.38-0.58	8.50-14.1	20.5-31.4	1.36-1.68	5.70-5.96	0.67-0.73	95-101
ヒト (男女)	経口	150	1.42	7.87	25.7	2.14	2.57	0.468	-
		200	0.58	15.3	35.1	2.03	2.37	0.415	- ^c

(2) 血漿中 MTIC 濃度

動物種	投与経路	投与量 (mg/m ²)	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg•hr/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC% ^d / 未変化体
ラット (雌雄)	経口	200	0.50-1.00	0.329-0.385	1.00-1.11	1.35-1.64	1.88-2.07
イヌ (雌雄)	経口	200	0.50	0.186-0.223	0.502-0.586	1.57-1.61	2.71-2.96
ヒト (男女)	経口	150	1.42	0.145	0.426	1.98	1.78
		200	0.75	0.272	0.594	1.93	1.85

ラット：非標識テモゾロミドを用いた PK 試験 (A018* 及び A015*) より抜粋

イヌ：非標識テモゾロミドを用いた PK 試験 (A019* 及び A017*) より抜粋

ヒト：日本人における第 I 相 PK 試験 (A016*) より抜粋

a: 一部 AUC_{0-∞}を含む (なお, AUC_{0-t} と AUC_{0-∞}はほぼ近似している).

b: 絶対バイオアベイラビリティ

c: 文献では約 100% との報告がある¹²⁾.

d: 未変化体に対する MTIC の存在比 [(MTIC の AUC / 未変化体の AUC) × 100]

テモゾロミドの全身曝露について、ラット、イヌ及びヒトで比較した。

テモゾロミドの薬物動態試験における投与量はいずれも体表面積当たり (/m²) で調製されている。しかしながら、ラット、イヌ及びヒトでは体のサイズに極端な差があるため、体水分量/体表面積比が種によって異なる。また、C_{max} 及び AUC は単位液量当たり (/mL) で示されるパラメータである。そこで、単位液量当たり (/mL) の値は単位重量当たり (/g) の値とはほぼ等価であることから、ラット、イヌ及びヒトの投与量を体表面積当たり (mg/m²) から体重当たり (mg/kg) に換算し、C_{max} 及び AUC_{0-t} についての種間比較を試みた。なお、同じ 200 mg/m² を投与した場合、ラット、イヌ及びヒトにおける単位体重当りの投与量はそれぞれ平均 33.0、11.3 及び 5.2 mg/kg (約 6 : 2 : 1 の比率) となる (図 2.6.4-20 参照)。

ラット (200 mg/m²)、イヌ (200 mg/m²) 及びヒト (100 ~ 1000 mg/m²) におけるテモゾロミドの単回経口投与による薬物動態試験で得られた血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} と体重当りの投与量 (mg/kg) との関係を両対数表示で図 2.6.4-21 に示した。

実施した試験の投与量範囲が広いヒトにおいては、C_{max} 及び AUC_{0-t} に明瞭な用量比例性が認められ、投与量との間に両対数表示で傾き 1 の直線と平行関係が認められた。一方、ラット及びイヌ

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

における C_{max} 及び AUC_{0-t} は、上述のヒトにおける C_{max} 及び AUC_{0-t} と投与量の関係を示す傾き 1 の直線よりも低濃度領域にプロットされ、動物とヒトでは乖離が認められた。このことから、テモゾロミドの血漿中未変化体濃度は、体重当たりで同一投与量 (mg/kg) を投与した場合には、動物においてヒトよりも低値となることが示唆された。

一方、体表面積当たりで同一投与量の 200 mg/m^2 群のデータを抜粋し、ラット、イヌ及びヒトにおける血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} について種間比較を行った場合には、前述の表 2.6.4-2 及び次頁の図 2.6.4-22 に示したとおり、ラット及びイヌの C_{max} 及び AUC_{0-t} はヒトとほぼ同程度から 2 倍程度の値を示し、いずれの種においても大きな違いは認められなかった。また、血漿中 MTIC 濃度についても未変化体の場合と同様であった (表 2.6.4-2 参照)。

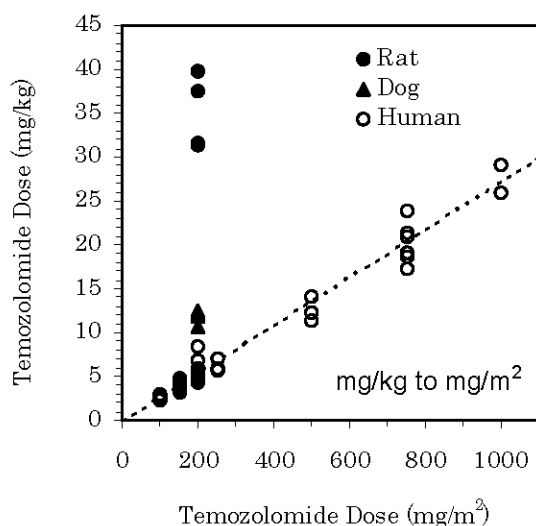
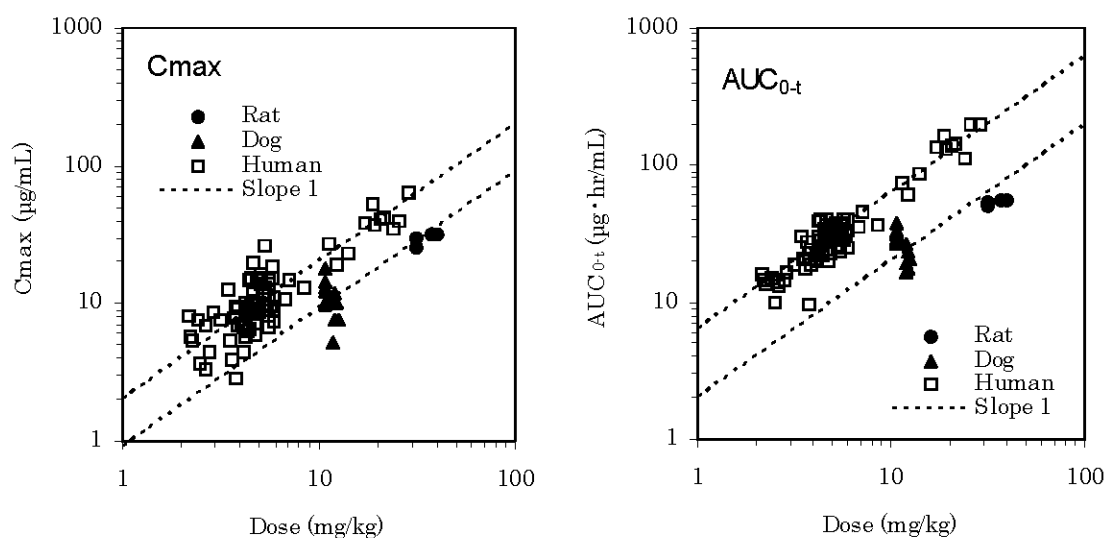


図 2.6.4-20 ラット、イヌ及びヒトの薬物動態試験における体表面積当たりの投与量 (mg/m^2) と体重当たりの投与量 (mg/kg) との関係



ラット：非標識テモゾロミドの 200 mg/m² を単回経口投与した PK 試験（A018* 及び A015*）より抜粋
 イヌ：非標識テモゾロミドの 200 mg/m² を単回経口投与した PK 試験（A019* 及び A017*）より抜粋
 ヒト：テモゾロミドの 100, 150, 200, 250, 500, 750 及び 1000 mg/m² を単回経口投与した PK 試験（C017*, C018*, C024*, C023*, C019*, C016*）より抜粋。

図 2.6.4-21 ラット、イヌ及びヒトにテモゾロミドを経口投与した際の血漿中未変化体濃度の Cmax (µg/mL) 及び AUC_{0-t} (µg·hr/mL) と投与量 (mg/kg) の関係

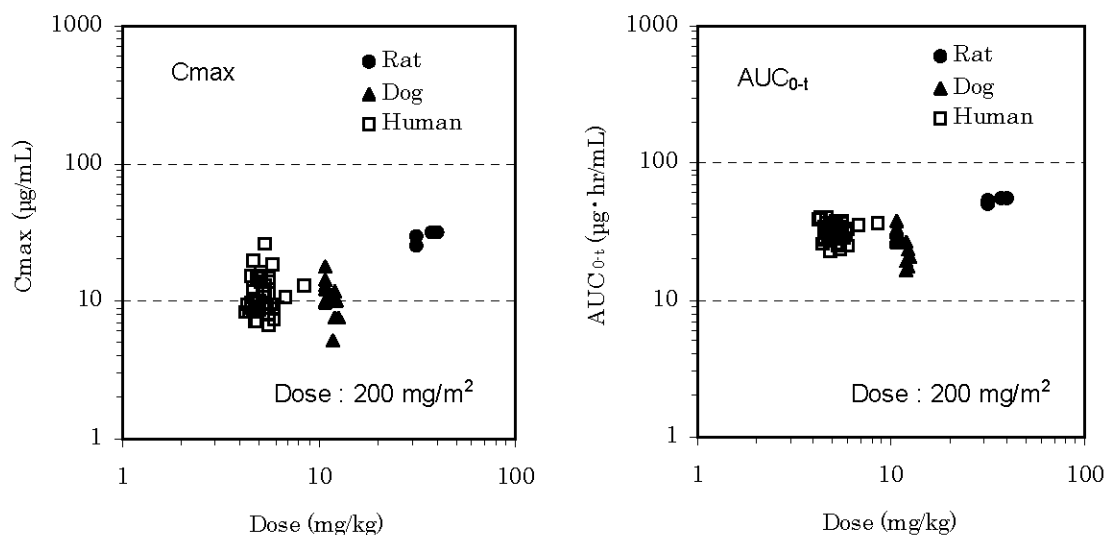


図 2.6.4-22 ラット、イヌ及びヒトにテモゾロミドを経口投与した際の血漿中未変化体濃度の Cmax (µg/mL) 及び AUC_{0-t} (µg·hr/mL) と投与量の関係：200 mg/m² の同一投与量での比較

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

また、ラット、イヌ及びヒトにおける血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ（表 2.6.4-2 参照）として、 $t_{1/2}$ についてはラット<イヌ<ヒトの順に短い傾向がみられ、また、単位体重当りの CL/F についてはラット>イヌ>ヒトの順に大きい値を示した。これらのことから、本薬の体内からの消失はヒトよりも動物において比較的速やかであるものと考えられた。テモゾロミドの主要な生体内変換は pH に依存した MTIC への化学的な分解であるが、ヒトと動物で体液の pH に明確な違いがない限り、この分解反応速度に種差はないものと推定される。したがって、このヒトと動物の $t_{1/2}$ 及び CL/F の違いは、主として未変化体ならびに分解物及び代謝物の主排泄経路である尿中への排泄速度の違いに由来する可能性が考えられる。また、ラット及びイヌにおける $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.12 ～ 1.26 時間及び 1.36 ～ 1.68 時間であり、この値はテモゾロミドのリン酸塩緩衝液中での分解半減期（1.24 ～ 1.83 時間）よりも短いと同程度である。したがって、動物（特にラット）におけるテモゾロミドの排泄クリアランスは、MTIC への分解クリアランス（種に依存せず一定と仮定）との相対的關係において、ヒトよりも大きいものと推定される。

2.6.4.9.2 分布

テモゾロミドの分布に関する薬物動態試験としては、ラットに ^{14}C - テモゾロミドを単回経口投与した際の組織内分布プロファイルについて検討し、また、脳内移行性（ラット）、脳脊髄液中への移行性（ラット及びイヌ）、血球移行性（ラット及びイヌ）及び血漿蛋白結合について検討した。

雌雄ラットに ^{14}C - テモゾロミドを単回経口投与した際、放射能の速やかな吸収と広範な組織移行性が確認され、また、放射能の組織分布パターンに性差は認められなかった。組織内放射能濃度は、いずれの組織においても投与後 6 時間までに最高濃度付近まで到達し、腎臓及び肝臓で最も高く、次いで、脾臓、肺、副腎、腸間膜リンパ節、顎下腺、骨髄、胸腺、甲状腺に血漿とほぼ同濃度かやや下回る濃度の放射能が検出された。脳では、他の組織と比較するとやや低かったが、最高値を示した投与 2 時間後で血漿中濃度の 36% ～ 37% の濃度が認められ、本薬が血液 - 脳関門を通過することが示唆された。また、雄ラットで実施した全身オートラジオグラフィの結果は、上記の組織内放射能濃度の測定結果を反映するものであった。以上の組織内分布試験では、血漿中に未変化体が検出されなくなった投与後 24 時間以降においても、同時点における血漿中放射能濃度と比較して 100 ～ 1000 倍高値を示し、その消失も緩徐であり、組織中放射能の残留性が示唆された。この理由としては、本薬の生体内変換の最終生成物である ^{14}C -AIC が生体成分としてプリン生合成系で再利用されたことに起因するものと推察された。

テモゾロミドの脳内及び脳脊髄液中への移行性について検討したところ、ラットに単回静脈内及び経口投与した際の脳内への未変化体移行率（脳／血漿の AUC 比）は 35% ～ 40% であり、また、ラット及びイヌに単回経口投与した際の脳脊髄液中への未変化体移行率（脳脊髄液／血漿の AUC 比）はラットで約 40%、イヌで約 30% であった。この成績から、テモゾロミドは、未変化体として血液 - 脳関門及び血液 - 脳脊髄関門を通過することが示唆され、本薬の脳腫瘍に対する有効性が組織内分布の観点で支持されるものと考えられた。

テモゾロミドのヒトにおける脳脊髄液中への移行については、脳転移を有する悪性黒色腫患者（1名）に 150 mg/m²/day を反復経口投与した試験データが得られており、脳脊髄液中の未変化体濃度は血漿中濃度との AUC 比で 28% ～ 30% となり、本薬が未変化体として中枢神経系に移行することが確認されている（C040*）。また、最近、脳腫瘍（神経膠腫）患者にテモゾロミドの 75 mg/m²/day を 42 ～ 49 日間経口投与した場合（23 例）及び 200 mg/m²/day を 5 日間経口投与した場合（32 例）の脳脊髄液中及び血漿中未変化体濃度を測定し、脳脊髄液／血漿の AUC 比はそれぞれの場合で 20.6% 及び 20.3% であったと報告されている¹³⁾。上述のラット及びイヌでの脳脊髄液中への移行（30% ～ 40%）は、これらのヒトにおける成績よりもやや高濃度かほぼ同程度であった。

しかしながら、一方では、ラット脳腫瘍モデルにテモゾロミドの 40 mg/kg を動脈内投与した試験成績において、脳腫瘍部位におけるテモゾロミド濃度の AUC は血漿中濃度の 5.6 倍であったとの報告がある¹⁴⁾。さらに、ヒトでは、脳腫瘍（神経膠腫）患者を対象として、テトラジン環の 3 位メチル基を ¹¹C 標識したテモゾロミド^{15, 16)}を経口投与した Positron Emission Tomography (PET) 試験^{2, 3)}が実施されている。この PET 試験の成績において、薬物は明らかに脳腫瘍部位に到達していることが確認されたが、これらの報告では脳腫瘍部位では他の正常な脳組織部位よりも明らかに高濃度の薬物の存在が認められている。これらの所見については、脳腫瘍部位では血液 - 脳関門が破壊されており、薬物が容易に移行し得るためと考えられている。

ラット及びイヌに ¹⁴C- テモゾロミドを経口投与した試験において、本薬は血球中に血漿中濃度と同程度かあるいはやや低レベルで移行することが明らかとなった（血球移行性）。テモゾロミドの血漿蛋白結合率については、本薬が生理的条件下で不安定であり、*in vitro* でのインキュベーション試験が実施不可能であったため、¹⁴C- テモゾロミドを経口投与した際の血漿における放射能の蛋白結合率（*in vivo*）を測定した。その結果、血漿蛋白結合率は、ラットで 20.7% ～ 26.7%、イヌで 14.0% ～ 45.9% であり、ヒトでの成績（12% ～ 16%）と同様に本薬は蛋白結合率の低い薬物であることが確認され、また、血漿蛋白との結合部位の競合による薬物相互作用が発現する可能性は低いことが示唆された。

2.6.4.9.3 代謝

テモゾロミドの主要な生体内変換経路は、概要表 2.6.5.11 に示したとおり、MTIC への加水分解と続いて起こる AIC への変換であり（図 2.6.4-19 参照）、この一連の変換過程は薬物代謝酵素に非依存的な分解反応であることが確認されている^{5 ～ 9)}。その他には、テモゾロミドの副次的な代謝物として、8 位カルボン酸代謝物である TMA（3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-8-carboxylic acid）の生成が認められているが、TMA は血漿中には検出されず、尿中にわずかに排泄される程度であった。

生体内におけるテモゾロミドから 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でインキュベートした際のテモゾロミドから MTIC への分解半減期が、肝ミクロソーム非存在下でインキュベートした際の分解半減期とほぼ同じであったこと¹⁰⁾からも支持され

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

る。また、少なくとも *in vitro* のインキュベーション実験においては、テモゾロミドはほぼ定量的に AIC に変換することが確認されている⁷⁾。

テモゾロミドの代謝に関する薬物動態試験としては、ラット及びイヌに ¹⁴C- テモゾロミドを単回静脈内及び経口投与した際の血漿及び尿中代謝物プロファイルについて検討した。なお、糞試料は、放射能量が少なく分析不能であった。

ラット及びイヌに ¹⁴C- テモゾロミドを経口投与した際の血漿試料中の代謝物組成分析データにおいて、投与後の早い時間帯については、血漿中に存在する放射能の大部分が未変化体であることが確認され、テモゾロミドが薬物代謝酵素による初回通過効果を受けない薬物であることが支持された。本薬由来の放射能の主排泄経路である尿中では、投与 0 ～ 4 時間において未変化体又は AIC の存在割合が多く、少量の TMA 及び構造未定の複数の高極性代謝物が検出されたが、投与後時間の経過に従って、未変化体、AIC 及び TMA の割合が低下し、徐々に高極性代謝物の割合が増加した。また、投与後 0 ～ 24 時間の尿中に排泄された未変化体、AIC、TMA 及び高極性代謝物の投与量に対する割合を算出すると、ラットでそれぞれ 25%、11%、2.5% 及び 18%、イヌでそれぞれ 4.8%、11%、1.3% 及び 18% であった。以上の動物における血漿及び尿中代謝物プロファイルは、静脈内投与と経口投与でほぼ同様の組成比パターンを示し、本薬が初回通過効果を受けないことが支持された。また、ヒトにおける代謝物プロファイルと質的及び量的にほぼ同様であった。

テモゾロミドの生体内変換における最終生成物 AIC は、動物及びヒトにおける内因性物質であり、プリン生合成系における中間体であるため、核酸のサルベージ経路に取り込まれる。すなわち、AIC はアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼの作用で AIC リボシドの 5'-モノリン酸 (5-amino-4- imidazolecarboxamide ribotide) に変換され^{17, 18, 19)}、次いでイノシン酸への代謝を経て核酸の成分であるアデニン及びグアニンへと変換され、最終的に尿酸などのプリン分解産物として排泄される。したがって、ラット及びイヌに ¹⁴C- テモゾロミドを投与した試験の尿中代謝物分析で検出された高極性代謝物は、¹⁴C-AIC がプリン生合成系に取り込まれた後に生成した分解産物である可能性が高い。

また、上述のテモゾロミドから MTIC を経て AIC が生成する分解過程は、薬物代謝酵素に非依存的な化学反応であるが、テモゾロミドから TMA が生成するもう一つの代謝過程については、薬物代謝酵素による反応と推定される。テモゾロミドから TMA の生成反応は、酸アミドからカルボン酸への変換反応であり、一般的には加水分解反応である。このような酸アミドの加水分解に関与する酵素の代表的な酵素としてはカルボキシエステラーゼが挙げられる。なお、その具体的な分子種まで推定することは困難であるが、ラット、イヌ及びヒトにおけるテモゾロミドの経口投与による絶対バイオアベイラビリティがいずれも約 100% であることを踏まえると、小腸や肝臓での本薬に対する代謝活性が比較的低い加水分解酵素であると考えられた。一方、酸化的代謝酵素が TMA の生成反応に介在する可能性については、上述の加水分解酵素と比較して低いと考えられる。しかしながら、第一級アミンの水酸化反応 (N 原子の酸化反応) がチトクロム P450 により触媒されるこ

とも知られており、本薬についても最初にこのような酸化反応が起こり最終的に TMA に変換される代謝経路の可能性が全くないとは断言出来ない。

テモゾロミド投与後の代謝物として、TMA の生成量はごく少量であると考えられた。その理由は以下のとおりである；① *In vitro* インキュベーション試験において、テモゾロミドから MTIC への加水分解半減期はマウス肝ミクロソームの有無によって変化せず（上述参照）¹⁰⁾、薬物代謝酵素に由来する反応は加水分解反応に比べて極めてマイナーであると考えられること、②テモゾロミドから MTIC への加水分解反応が飽和するとは考えられないこと、③血漿中代謝物として TMA は検出されなかったこと（上述参照）、④ ¹⁴C- 標識体投与時の放射能の主排泄経路は腎を介しての尿中排泄であるが（後述の排泄の項参照）、尿中に排泄された TMA は投与量の 1% ～ 3% とわずかであったこと（上述参照）、⑤尿中における TMA 以外の高極性代謝物は AIC がプリン生合成系に取り込まれて生成した分解産物であると推定されること（上述参照）、⑥ ¹⁴C- テモゾロミドを投与した際の生体内に残留する放射能は分解生成物 ¹⁴C-AIC としてプリン生合成系に取り込まれ生体内で再利用されたものと推定されること（後述の排泄の項参照）。以上より、テモゾロミドから TMA への変換過程が本薬のクリアランスに及ぼす影響はほとんどないものと判断された。

また、動物（ラット、イヌ）及びヒトの尿中代謝物・分解物組成を比較（表 2.6.4-3 参照）したところ、特徴的な現象の一つは、ラットで尿中への未変化体の排泄割合が多いことであった。このことから、ラットでは、¹⁴C- テモゾロミド投与後の比較的早い時間帯に（¹⁴C-AIC としてプリン生合成系に取り込まれる以前に）、未変化体として尿中に排泄される割合が多いことが示唆される。また、尿中代謝物・分解物組成の比較におけるもう一つの特徴的な現象は、動物（ラット及びイヌ）で高極性代謝物の排泄割合が多いことである。上述のとおり、高極性代謝物はプリン生合成系に取り込まれた ¹⁴C-AIC が最終的にプリン分解産物として排出されたものである可能性が高い。したがって、ラット及びイヌでは、ヒトと比較して ¹⁴C-AIC の核酸のサルベージ経路への取り込みや排出等が速い可能性も否定できないとが、その詳細は不明である。

表 2.6.4-3 ラット、イヌ及びヒトに ¹⁴C- テモゾロミドを単回経口投与した際の尿中代謝物・分解物組成の比較

動物種	投与量	尿採取 (時間)	尿中代謝物・分解物組成（投与量に対する%）				
			未変化体	MTIC	AIC	TMA	高極性代謝物
ラット	200 mg/m ²	0～72	25.4	ND	11.2	2.58	24.2
イヌ	200 mg/m ²	0～72	4.76	ND	10.9	1.25	25.2
ヒト	200 mg	0～48	5.56	ND	11.8	2.27	9.82

尿中総放射能排泄量データと尿中代謝物組成分析データ（プール尿）に基づいて算出

ラットのデータは A014* より抜粋、イヌのデータは A016* より抜粋、ヒトのデータは C015* より抜粋

ND：検出せず

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.4.9.4 排泄

テモゾロミドの排泄に関する薬物動態試験としては、ラット及びイヌに ^{14}C - テモゾロミドを投与した際の尿・糞中排泄ならびにラットにおける胆汁中排泄について検討した。

ラット及びイヌに ^{14}C - テモゾロミドを経口投与した際、投与後 168 時間までに、ラットでは投与量の 74% ～ 82% が、イヌでは 61% が尿中に回収された。糞中放射能排泄率は、ラット及びイヌでそれぞれ 2.8% ～ 6.4% 及び 2.6% と低く、また、ラットでの呼気中排泄率も 2% 前後と低値であった。これらの尿・糞中排泄パターンは静脈内投与と経口投与並びに雄と雌で同様であった。また、ラット経口及び静脈内投与時の胆汁中への放射能排泄率は、投与量の 1.4% ～ 1.6% とごくわずかであった。

以上のように、ラット及びイヌともに ^{14}C - テモゾロミド投与後の放射能の大部分は尿中に回収されたことから、動物における放射能の主排泄経路は、ヒトの場合（C015*）と同様に、腎臓を介しての尿中排泄であることが確認された。また、経口投与時の放射能の糞中排泄率ならびに経口及び静脈内投与時の胆汁中排泄率が極めて低かったことから、テモゾロミドの経口投与における吸収は良好であることが支持される。なお、投与後 168 時間において、ラットでは組織及び屍体中に放射能の残存が認められ、イヌでは総放射能回収率が低値であったが、これは本薬の代謝物である ^{14}C -AIC が核酸合成系で再利用され、放射能として長期間残留したためと考えられた。

また、ラット、イヌ及びヒトにおける投与 7 日目までの尿・糞中放射能排泄率の合計（回収率）はそれぞれ約 80%、63% 及び 40% であり、主排泄経路である尿中放射能排泄率はそれぞれ約 78%、61% 及び 37.0% であった（図 2.6.4-23 参照）。このように、動物（ラット及びイヌ）における排泄率はヒトと比べて高値を示した。その理由として、動物では、未変化体として尿中に排泄される割合が比較的多かったこと（表 2.6.4-3 参照）、血漿中からの未変化体の消失速度が比較的速かったこと（ $t_{1/2}$ が短い：表 2.6.4-2 参照）などから、動物では ^{14}C -AIC として核酸のサルベージ経路に取り込まれる薬物（放射能）の割合がヒトよりも少なかった可能性が考えられた。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

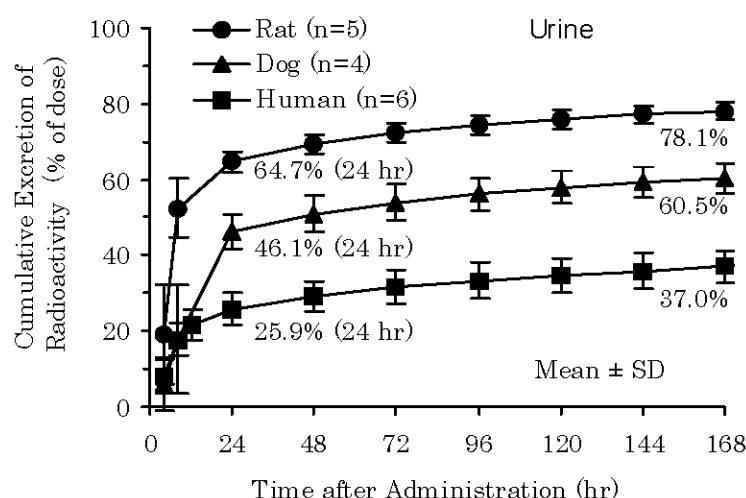


図 2.6.4-23 ラット、イヌ及びヒトにおける尿中放射能排泄率の比較

2.6.4.9.5 薬物動態学的相互作用

テモゾロミドの薬物動態学的相互作用に関する非臨床薬物動態試験は実施していない。しかしながら、以下の理由により、テモゾロミドの薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考えられた。

吸収過程では、テモゾロミドは脂溶性の薬物であるため、経口投与時の吸収は主として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られること、テモゾロミドは経口投与によりほぼ完全に全身循環血中に移行するため、消化管粘膜上皮における薬物の排出に関与するトランスポーター（P 糖蛋白質、等）の基質ではないと考えられることなどから、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと推定される。代謝過程では、テモゾロミドの主要な生体内変換は非酵素的（化学的）な分解反応であるため、薬物代謝酵素（チトクローム P-450 等）に対して競合的に反応する可能性は少ないこと、薬物代謝酵素に対するメカニズム依存性阻害作用や酵素誘導作用を有する薬物により本薬の分解及び代謝過程は影響を受けないと考えられること、テモゾロミドは胆汁排泄型の薬物ではないことなどから、薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと推定される。また、排泄過程では、テモゾロミドの未変化体としての尿中排泄は少なく、全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与は小さいこと、ヒトにおいてテモゾロミドのクリアランスと糸球体ろ過能の指標であるクレアチニンクリアランスとの間に相関性が認められなかったことなどから、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと推定される。

2.6.4.10 図表

本文中の該当箇所に挿入した。

2.6.4.11 参考文献

- 1) Tsang LLH, Farmer PB, Gescher A, Slack JA. Characterization of urinary metabolites of temozolomide in human and mice and evaluation of their cytotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26: 429-36.
- 2) Meikle SR, Matthews JC, Brock CS, Wells P, Harte RJ, Cunningham VJ, et al. Pharmacokinetic assessment of novel anti-cancer drugs using spectral analysis and positron emission tomography: a feasibility study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42: 183-93.
- 3) Saleem A, Brown GD, Brady F, Aboagye EO, Osman S, Luthra SK, et al. Metabolic activation of temozolomide measured in vivo using positron emission tomography. *Cancer Research* 2003; 63: 2409-15.
- 4) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- 5) Slack JA, Goddard C, Stevens MFG, Baig GU, Griffin MJ. The analysis and murine pharmacokinetics of a new antitumor agent : CCRG 81045. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38: 63.
- 6) Wheelhouse RT, Stevens MFG. Decomposition of the antitumor drug temozolomide in deuterated phosphate buffer : methyl group transfer is accompanied by deuterium exchange. *J Chem Soc Chem Commun* 1993; 15: 1177-8.
- 7) Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MFG, Tsang LLH, Slack JA. NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA. *Biochemistry* 1994; 33: 9045-51.
- 8) Stevens MFG, Hickman JA, Langdon SP, Chubb D, Vickers L, Stone R, et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045: M&B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Research* 1987; 47: 5846-52.
- 9) Newlands ES, Stevens MFG, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treatment Reviews* 1997; 23: 35-61.
- 10) Tsang LLH, Quarterman CP, Gescher A, Slack JA. Comparison of the cytotoxicity in vitro of temozolomide and dacarbazine, prodrugs of 3-methyl-(triazene-1-yl)imidazole-4-carboxamide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 27: 342-6.
- 11) Shealy YF, Krauth CA. Imidazoles, II. 5(or 4)-(Monosubstituted triazeno)imidazole-4(or 5)-carboxamides. *J Med Chem* 1966; 9: 34-7.
- 12) Newlands ES, Blackledge GRP, Slack JA, Rustin GJS, Smith DB, Stuart NSA, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer* 1992; 65: 287-91.
- 13) Ostermann S, Csajka C, Buclin T, Leyvraz S, Lejeune F, Decosterd LA, Stupp R. Plasma and Cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3728-36.
- 14) Devineni D, Klein-Szanto A, Gallo JM. Uptake of temozolomide in a rat glioma model in the presence and absence of the angiogenesis inhibitor TNP-470. *Cancer Research* 1996; 56: 1983-7.
- 15) Brown GD, Turton DR, LuthraSK, Price P, Jones T, Stevens MFG, et al. Synthesis of [¹¹C-methyl]methylisocyanate and application with microwave heating to labelling the novel anticancer agent Temozolomide. *J Label Compd Radiopharm* 1994; 35: 100-3.
- 16) Brown GD, Brady F, Luthra SK, Prenant C, Stevens MFG, Sergis A, et al. An improved radiosynthesis of 4-[¹¹C-carbonyl]temozolomide using [¹¹C-carbonyl]methylisocyanate. *J Label Compd Radiopharm* 1997; 40: 371.
- 17) Flaks JG, Erwin MJ, Buchanan JM. Biosynthesis of the purines XVI. The synthesis of adenosine 5'-phosphate and 5-amino-4-imidazolecarboxamide ribotide by a nucleotide pyrophosphorylase. *J*

Biological Chemistry 1957; 228: 201-13.

- 18) Krenitsky TA, Neil SM, Elion GB, Hiychings GH. Adenosine phosphoribosyltransferase from monkey liver. Specificity and properties. J Biological Chemistry 1969; 17: 4779-84.
- 19) Thomas CB, Arnold WJ, Kelley WN. Human adenosine phosphoribosyltransferase. Purification, subunit structure and substrate specificity. J Biological Chemistry 1973; 248: 2529-35.