

2.7.2.2.13 母集団薬物動態試験（海外試験）

2.7.2.2.13.1 1993年～1994年に計画された臨床8試験の集積データによる検討〔5.3.3.5.1, 報告書番号 C025*〕

各種進行性癌患者（外国人）を対象とした第Ⅰ相4試験ならびに退形成性星細胞腫又は神経膠腫と診断された脳腫瘍患者（外国人）を対象とした第Ⅱ相4試験の合計8試験において得られた総計359例の2314ポイントの血漿中未変化体濃度データを用いて、NONMEM（Nonlinear Mixed Effect Model）によるモデル式の構築とパラメータの推定を行い、テモゾロミドの全身クリアランスに及ぼす影響因子について検討した。本母集団薬物動態解析において対象となった試験番号、例数及び採血時点を表2.7.2-19に示した。

表 2.7.2-19 テモゾロミドの母集団薬物動態解析における対象試験：1993年～1994年の計画試験

試験相	患者	試験番号	例数	計画された採血時点
第Ⅰ相	各種進行性癌患者	C017*	15	0, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 分, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 及び 24 時間
		C017*	15	
		C018*	11	0, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 分, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16 及び 24 時間
		C024*	24	
第Ⅱ相	退形成性星細胞腫又は 神経膠腫と診断された 脳腫瘍患者	C031*	117	患者のイニシャル：A ～ M
		C030*	43	0, 1.5, 2.5, 3.5 及び 4 時間
		C030*	73	患者のイニシャル：N ～ Z
		C027*	61	0, 1.5, 2, 3 及び 4 時間
			合計：359 例	総血漿中濃度データ：2314 ポイント

本母集団薬物動態解析に用いた基本モデル式は以下に示した。なお、テモゾロミドの薬物動態試験の結果から、テモゾロミドの薬物動態は1次吸収過程及び1次消失過程を有する1-コンパートメント・モデルで表現し得ることが明らかとなっている。

$$C_{ij} = f_{ij}(CL_i, K_{ei}, K_{ai}, t_{ij})(1 + \varepsilon_{ij})$$

$$\varepsilon_{ij} : \sim N(0, \sigma^2)$$

C_{ij} ： 血漿中濃度の実測値

t_{ij} ： 血漿試料採取時間

f_{ij} ： 血漿中濃度の理論値（1次吸収過程及び1次消失過程を有する1-コンパートメント・モデルを適用して算出）

ε_{ij} ： ランダム変数（the random variability terms）

σ^2 ： 分散

CL_i ： 見かけの全身クリアランス（L/hr）

K_{ei} ： 消失速度定数（hr⁻¹）

K_{ai} ： 吸収速度定数（hr⁻¹）

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.2.2.13.1.1 クリアランスに及ぼす生体側の影響因子

テモゾロミドの全身クリアランス (CL/F) に及ぼす生体側の影響因子について解析した結果を表 2.7.2-20 及び表 2.7.2-21 に総括した。影響因子としては、年齢、性、身長、体重、体表面積、肝機能、腎機能、喫煙及び併用薬剤の有無と種類について検討した。なお、第 I 相臨床試験データに基づいてモデル式の構築とバリデーションを行い、第 II 相臨床試験データはテモゾロミドの薬物動態に及ぼす影響因子の検討に使用した。

臨床第 I 相試験から得られた血漿中未変化体濃度データに基づいてモデル式の構築を行い、最小目的関数の差に基づいて全身クリアランス (単位: L/hr) に及ぼす影響因子を探索した結果、表 2.7.2-20 に示したとおり、テモゾロミドのクリアランスは体のサイズを表す因子 (身長、体重、体表面積、性) によって影響されることが明かとなり、特に、体表面積について最も大きな影響が認められた。また、男性におけるクリアランスは女性よりも大きく、体のサイズと関係していると考えられた。

表 2.7.2-20 テモゾロミドの母集団薬物動態解析で構築したモデル式におけるクリアランスに対する影響因子の効果

(1) 第 I 相試験データにおける母集団薬物動態解析モデル式				
モデル番号	影響因子	最小目的関数	対照モデル番号	p 値 ^a
1	なし	1286.179	-	-
2	体表面積	1251.835	1	<0.0001
3	体重	1256.887	1	<0.0001
4	身長	1265.810	1	<0.0001
5	性	1270.697	1	<0.0001
6	CLcr	1282.256	1	0.047
7	年齢	1286.145	1	0.854
8	体表面積 + 体重	1251.775	2	0.807
9	体表面積 + 身長	1251.726	2	0.741
10	体表面積 + 性	1251.140	2	0.706
11	体表面積 + CLcr	1250.049	2	0.181
12	体重 + 身長	1252.011	3	0.027
13	体重 + 性	1251.655	3	0.121
14	身長 + 性	1264.492	4	0.517

(2) 第 I 相及び第 II 相試験データを統合した母集団薬物動態解析モデル式				
モデル番号	影響因子	最小目的関数	対照モデル番号	p 値 ^a
1	なし	3065.915	-	-
2	体重	2941.589	1	<0.0001
3	身長	2956.430	1	<0.0001
4	体表面積	2915.146	1	<0.0001

a: χ^2 分布による ($\alpha=0.01$)

CLcr: クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault 式による推定値)

第 II 相臨床試験の患者集団（母集団平均体表面積：2.0 m²）における母集団平均クリアランスは 10.91 L/hr（個体間変動 19%）であった。体表面積で補正したテモゾロミドのクリアランス（単位：L/hr/m²）に及ぼす影響因子を検討した結果、表 2.7.2-21 に示したとおり、年齢（19 ～ 78 歳）、喫煙、肝機能（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、ALP、GOT、GPT）及び腎機能〔クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式による推定値）¹⁶⁾〕による影響は認められなかった。性については、男性で女性よりもテモゾロミドのクリアランスが有意に大きかったが、その差は約 5.3% であり、臨床的に意味のある差ではないと判断された。

表 2.7.2-21 体表面積で補正したテモゾロミドのクリアランスに及ぼす影響因子

体表面積で補正した全身クリアランス（単位：L/hr/m ² ）に及ぼす影響	
影響因子	解析結果
年齢（19 ～ 78 歳）	影響なし （一定の変動傾向を認めず）
性	男性（5.58 L/hr/m ² ） > 女性（5.30 L/hr/m ² ） （p < 0.001 ^a ）
喫煙	非喫煙者（5.45 L/hr/m ² ） ≒ 喫煙者（5.58 L/hr/m ² ） （p = 0.090 ^a ）
肝機能 （総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、 ALP、GOT、GPT）	影響なし （一定の変動傾向を認めず）
腎機能 （クレアチニンクリアランス ^b ）	影響なし （一定の変動傾向を認めず）

a : Wilcoxon rank-sum test

b : Cockcroft-Gault 式による推定値

2.7.2.2.13.1.2 クリアランスに及ぼす他剤併用の影響

腫瘍患者の治療において比較的繁用される併用薬剤（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、バルプロ酸、H₂-受容体拮抗薬、オンダンセトロン、プロクロルペラジン）の有無及びその種類がテモゾロミドの全身クリアランス（体表面積で補正）に及ぼす影響について検討した結果を表 2.7.2-22 に総括した。

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、オンダンセトロンまた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。バルプロ酸との併用では、クリアランスが有意に低下したが、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。

表 2.7.2-22 体表面積で補正したテモゾロミドのクリアランスに及ぼす併用薬剤の影響

併用薬剤	体表面積で補正した全身クリアランス (L/hr/m ²)		p 値 ^a
	併用なし	併用あり	
デキサメタゾン	5.50 ± 0.05 (n=147)	5.43 ± 0.05 (n=143)	0.293
フェニトイン	5.44 ± 0.04 (n=194)	5.51 ± 0.06 (n=96)	0.352
フェノバルビタール	5.47 ± 0.04 (n=261)	5.45 ± 0.11 (n=29)	0.937
カルバマゼピン	5.45 ± 0.04 (n=222)	5.51 ± 0.07 (n=68)	0.600
パルプロ酸	5.50 ± 0.04 (n=251)	5.24 ± 0.10 (n=39)	0.019
H ₂ -受容体拮抗剤	5.47 ± 0.04 (n=190)	5.45 ± 0.06 (n=100)	0.585
オンダンセトロン	5.44 ± 0.05 (n=109)	5.48 ± 0.04 (n=181)	0.432
プロクロペラジン	5.46 ± 0.04 (n=272)	5.60 ± 0.11 (n=18)	0.366

a: Wilcoxon rank-sum test

平均値 ± SE (例数)

2.7.2.2.13.2 19■■年～19■■年に計画された臨床 11 試験の集積データによる検討 [5.3.3.5.2, 報告書番号 C026*]

各種進行性癌患者（外国人）を対象とした第 I 相 4 試験ならびに退形成性星細胞腫又は神経膠腫と診断された脳腫瘍患者（外国人）及び悪性黒色腫患者（外国人）を対象とした第 II 相 7 試験の合計 11 試験において得られた総計 445 例の 2864 ポイントの血漿中未変化体濃度データを用いて、NONMEM によるモデル式の構築とパラメータの推定を行い、テモゾロミドの全身クリアランスに及ぼす影響因子について検討した。本母集団薬物動態解析において対象となった試験番号、例数及び採血時点を表 2.7.2-23 に示した。なお、本試験は、上記 2.7.2.2.13.1 に示した母集団薬物動態試験（報告書番号 C025*）から、さらに延長して第 II 相試験データを追加集積した解析であり、基本モデル式及び解析手法等は上記 2.7.2.2.13.1 と同様である。

表 2.7.2-23 テモゾロミドの母集団薬物動態解析における対象試験: 19■■年～19■■年の計画試験

試験相	患者	試験番号	例数	計画された採血時点
第 I 相	各種進行性癌患者	C017*	15	0, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 分, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 及び 24 時間
		(C017*)	15	
		C018*	11	0, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 分, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16 及び 24 時間
		C024*	24	
第 II 相	退形成性星細胞腫又は 神経膠腫と診断された 脳腫瘍患者	C031*	117	患者のイニシャル: A ~ M 0, 1.5, 2.5, 3.5 及び 4 時間
		C030*	43	
		C030*	73	
		C027*	61	
	悪性黒色腫患者	C033*	3	患者のイニシャル: N ~ Z 0, 1.5, 2, 3 及び 4 時間
		C019*	49	
		C034*	34	
			合計: 445 例	総血漿中濃度データ: 2864 ポイント

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.2.2.13.2.1 クリアランスに及ぼす影響因子

テモゾロミドの全身クリアランス (CL/F) に及ぼす生体側の影響因子について解析した結果は、表 2.7.2-24 及び表 2.7.2-25 に総括した。

第I相及び第II相試験データを統合した血漿中未変化体濃度データに基づいてモデル式の構築を行い、最小目的関数の差に基づいて全身クリアランスに及ぼす影響因子を探索した結果、表 2.7.2-24 に示したとおり、テモゾロミドのクリアランス (単位: L/hr) は、先回の解析 (報告書番号 C025*) と同様に、体のサイズを表す因子 (体重, 身長, 体表面積) と相関しており、特に体表面積と良好な相関が認められた。

また、テモゾロミドのクリアランスは、性 (男性・女性) によって影響を受けることが示され、母集団平均クリアランスは、脳腫瘍患者では男性 (母集団平均体表面積: 2.0 m²) 及び女性 (母集団平均体表面積: 1.7 m²) でそれぞれ 11.2 及び 8.8 L/hr であり、悪性黒色腫患者ではそれぞれ 12.9 及び 9.4 L/hr であった (表 2.7.2-25 参照)。また、年齢 (19 ~ 82 歳)、肝機能 (総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, ALP, GOT, GPT) 及び腎機能 (クレアチニンクリアランスの推定値) は、テモゾロミドのクリアランスに影響を与えなかった。

表 2.7.2-24 テモゾロミドの母集団薬物動態解析で構築したモデル式におけるクリアランスに対する影響因子の効果

第I相及び第II相試験データを統合した母集団薬物動態解析モデル式

モデル番号	影響因子	最小目的関数	対照モデル番号	p 値 ^a
1	なし	3784	-	-
2	体重	3623	1	<0.0001
3	身長	3658	1	<0.0001
4	体表面積	3594	1	<0.0001
5	性	3675	1	<0.0001
6	体重 + 性	3580	2	<0.0001
7	身長 + 性	3637	3	0.002
8	体表面積 + 性	3573	4	0.002
9	体表面積	3598	-	-
10	体表面積 + 性	3578	9	0.003

a: χ^2 分布による ($\alpha=0.01$)

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2-25 テモゾロミドのクリアランスに及ぼす影響因子

(1) 性の影響				
影響因子	試験相：被験者群		体表面積 (m ²)	全身クリアランス (L/hr)
性	第 I 相：各種進行性癌患者	男性	2.0	13.9
		女性	1.7	10.1
	第 II 相：脳腫瘍患者	男性	2.0	11.2
		女性	1.7	8.8
	第 II 相：悪性黒色腫患者	男性	2.0	12.9
		女性	1.7	9.4

(2) 年齢、肝機能及び腎機能の影響	
影響因子	解析結果
年齢（19 ～ 82 歳）	影響なし （一定の変動傾向を認めず）
肝機能 （総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、 ALP、GOT、GPT）	影響なし （一定の変動傾向を認めず）
腎機能 （クレアチニンクリアランス ^a ）	影響なし （一定の変動傾向を認めず）

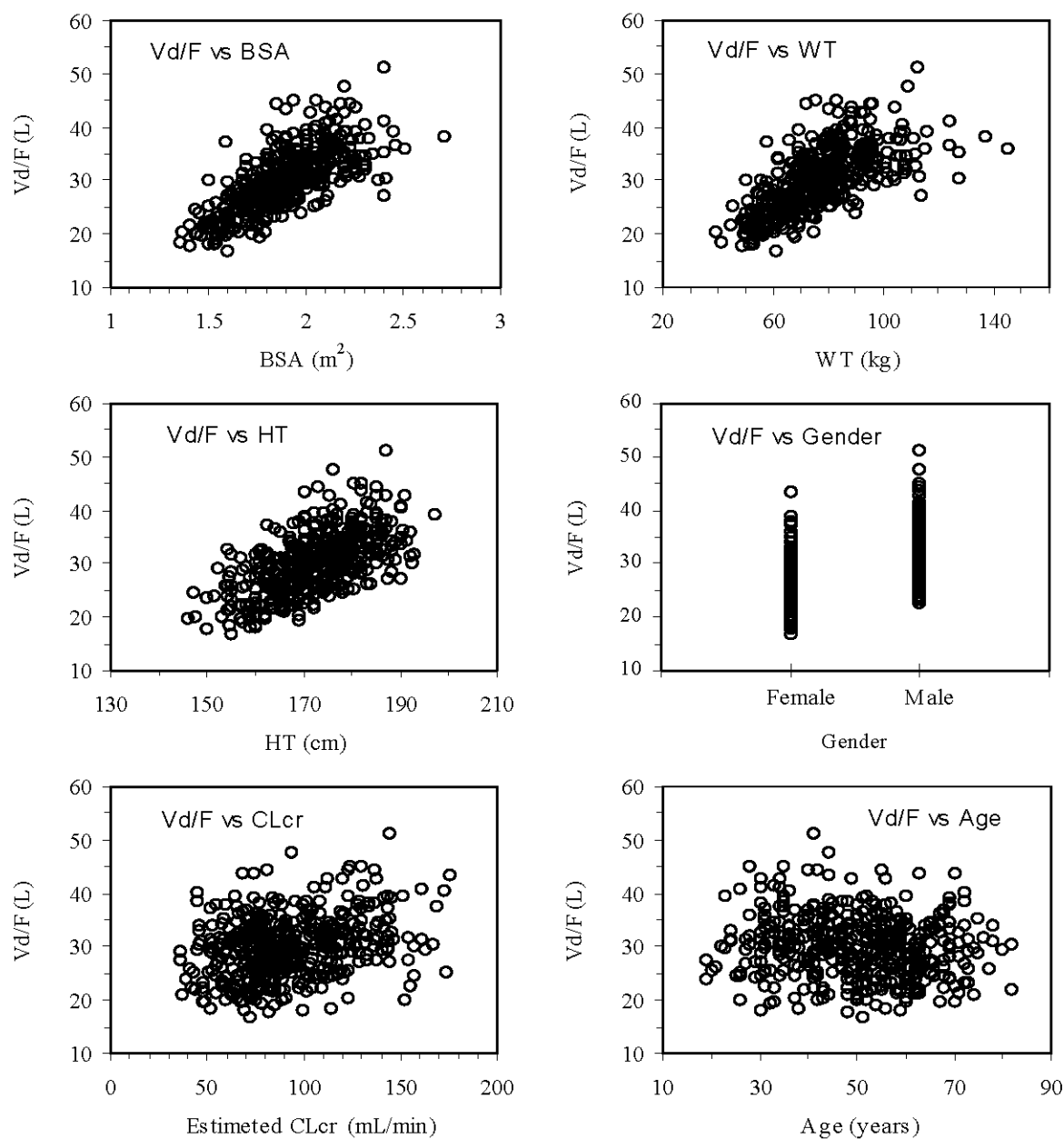
a：Cockcroft-Gault 式による推定値

2.7.2.2.13.2.2 分布容積に及ぼす影響因子

上記の母集団薬物動態解析の追加解析として、テモゾロミドの分布容積に及ぼす影響因子を検討した。この解析の基本モデル式は上記のクリアランスに及ぼす影響因子の検討で構築した式を用い、また、テモゾロミドの薬物動態は 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を有する 1- コンパートメント・モデルで表現し得ることから、分布容積 (Vd/F) は $Vd/F = (CL/F)/K_e$ (K_e : 消失速度定数) により算出した。影響因子としては、体表面積、身長、体重、性、腎機能 (クレアチニンクリアランスの推定値) 及び年齢について検討した。

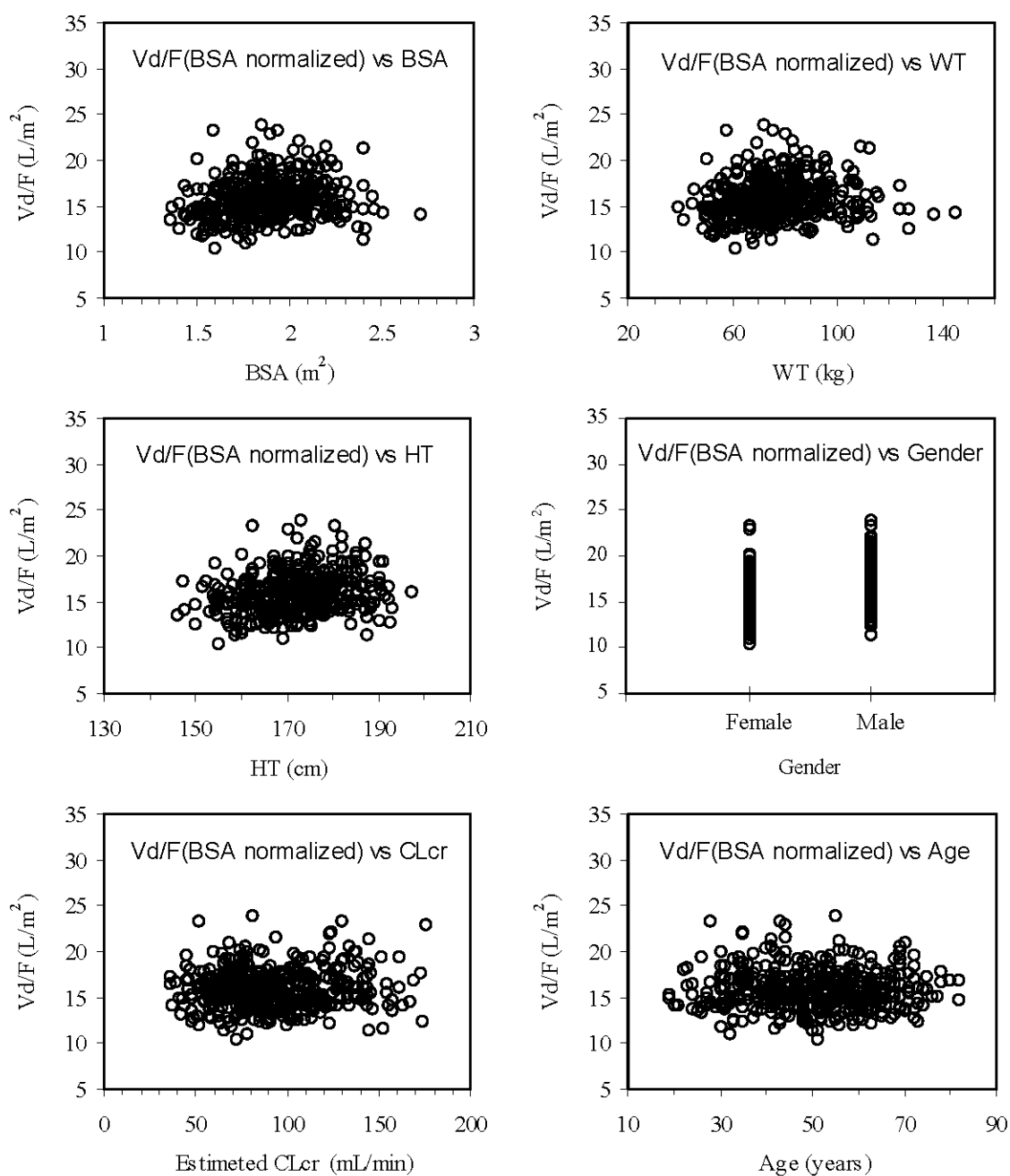
テモゾロミドの分布容積 [Vd/F (単位 : L)] と体表面積、体重、身長、性、クレアチニンクリアランス及び年齢との関係を図 2.7.2-29 に示した。テモゾロミドの分布容積 (単位 : L) は、体表面積、体重及び身長と相関しており、また、女性において男性よりも小さい値を示していた。また、クレアチニンクリアランス (推定値) 及び年齢との相関は認めらなかった。この結果から、テモゾロミドの分布容積に及ぼす影響因子は、全身クリアランス (CL/F) に対する影響因子と同様に、体のサイズを表す因子ならびに性であることが確認された。

一方、体表面積 (BSA : body surface area) で補正した分布容積 [Vd/F (単位 : L/m²)] については、図 2.7.2-30 に示したとおり、体表面積、体重、身長及び性による影響がほとんど相殺され、本剤の臨床使用における用量を体表面積で調整 (mg/m²) することの妥当性が支持された。



[BSA : 体表面積, WT : 体重, HT : 身長, CLcr : クレアチニンクリアランス (推定値)]

図 2.7.2-29 テモゾロミドの分布容積 (単位 : L) と体表面積, 体重, 身長, 性, クレアチニンクリアランス (推定値) 及び年齢との関係



[BSA : 体表面積, WT : 体重, HT : 身長, CLcr : クレアチニンクリアランス (推定値)]

図 2.7.2-30 体表面積で補正したテモゾロミドの分布容積 (単位 : L/m²) と体表面積, 体重, 身長, 性, クレアチニンクリアランス (推定値) 及び年齢との関係

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

テモゾロミドは、ダカルバジンと構造類似の細胞毒性薬物であり、ダカルバジンと同様に DNA のアルキル化により抗腫瘍効果を発揮する。テモゾロミドは生理的な pH 及び温度条件下で化学的に加水分解され MTIC に変換される。MTIC はさらに不安定で、速やかに DNA のアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンと AIC に分解される〔図 2.7.2-1 (1 頁参照) 参照〕^{1~5)}。MTIC による細胞毒性（細胞増殖抑制作用）は、主として DNA の *O*⁶- グアニンのメチル化が関与すると考えられている^{3, 5)}。ダカルバジンも同様に MTIC に変換されて抗腫瘍効果を発揮するが、テモゾロミドと異なり、ダカルバジンの MTIC への変換反応は肝薬物代謝酵素が介在している⁸⁾。両薬物の最終生成物である AIC は、プリン合成回路の中間体であり、生体内物質として再利用される。また、テモゾロミドは、その化学構造において水素イオンの解離に寄与する官能基を持たず、オクタノール／水分配係数が 20.8 ~ 22.4 の脂溶性の薬物である。また、本薬の水に対する溶解濃度 (20℃) は 3.1 mg/mL で、水溶液の pH は約 5.8 である (CTD2.3.S.1.3 参照)。

テモゾロミドの今回申請した脳腫瘍に対する治療における基本的な用法・用量は、本剤の単独投与では 150 及び 200 mg/m²/day の 1 日 1 回 5 日間反復経口投与であり、また、放射線療法との併用投与では 75 mg/m²/day の 1 日 1 回 42 日間反復経口投与である。

2.7.2.3.1 癌患者における臨床薬物動態試験

2.7.2.3.1.1 吸収に関する薬物動態プロフィール

テモゾロミドの経口吸収性は良好であり、成人被験者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）に本薬を空腹時に経口投与した際の血漿中未変化体濃度の最高値は、投与後 1 時間前後に認められた (C017* , C018* , C024* , C015* , C023* , C019* , C016*)。 ¹⁴C- テモゾロミドを経口投与した薬物動態試験 (C015*) における投与後 7 日間の糞中放射能排泄率は投与放射能の 1% 程度であり、本薬は経口投与において消化管よりほぼ完全に吸収されることが示唆された。また、テモゾロミドのヒト経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、進行性癌患者（同一被験者）に本薬の 200 mg/m² を経口及び静脈内投与した際の血漿中未変化体濃度の AUC 比より算出され、平均 109% であったと報告されている⁹⁾。なお、テモゾロミドの動物における絶対バイオアベイラビリティは 95-110% と算出され、ヒトの場合と同様であった（本 CTD 概要 2.6.4 及び 2.6.5 を参照）。以上のことから、テモゾロミドは消化管及び肝臓における代謝酵素によって初回通過効果を受けないことが示唆され、これ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）であることに由来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な分解をほとんど受けていないことが示唆された。

テモゾロミドの食事の影響試験 (C017*) において、本剤を食後に投与した場合、食事による胃内容物排出速度の遅延に起因すると考えられる吸収速度の低下 (tmax の遅延と Cmax の低下) が認め

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

られており、この成績から、テモゾロミドの主要な吸収部位は胃ではなくて小腸であることが示唆された。

成人被験者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）を対象としてテモゾロミドの 100 ～ 1000 mg/m² を空腹時に単回経口投与した薬物動態試験（C017*、C018*、C024*、C023*、C019*、C016*）では、血漿中未変化体濃度の t_{max} は 0.50 ～ 1.85 時間に得られ、その後一相性の減衰を示し、t_{1/2λz} は 1.54 ～ 2.14 時間であった。t_{max} 及び t_{1/2λz} はともに投与量に依存せずほぼ一定の値を示した。C_{max} 及び AUC_{0-t} と投与量との関係について検討した結果、図 2.7.2-31 に示したとおり、いずれのパラメータも良好な用量比例性が認められた。また、CL/F 及び Vd/F についても、t_{max} 及び t_{1/2λz} と同様に投与量に依存せずほぼ一定の値を示していた。以上より、本薬の体内動態について 100 ～ 1000 mg/m² の広い用量範囲での線形性が確認された。

また、最近の報告²⁰⁾において、脳腫瘍（神経膠腫）患者にテモゾロミドの 75 mg/m²/day を放射線治療との併用により 42 ～ 49 日間反復経口投与した場合（23 例）及び 200 mg/m²/day を 5 日間反復経口投与した場合（32 例）の血漿中未変化体濃度の AUC を母集団薬物動態解析により算出した結果、それぞれ平均 12.1 μg・hr/mL 及び 30.1 μg・hr/mL となり、両投与条件の間に良好な用量比例関係があることが確認されている。

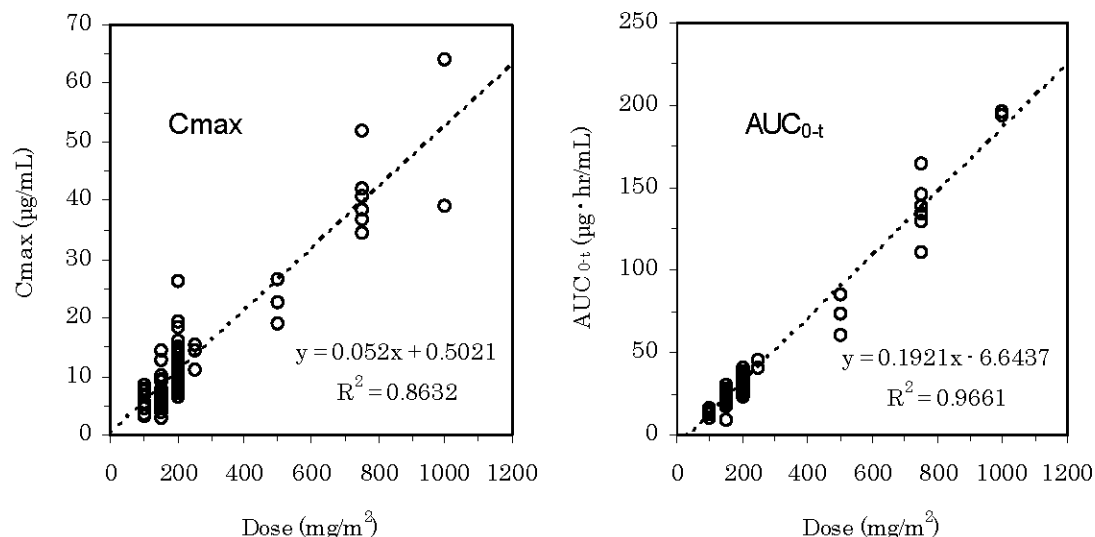


図 2.7.2-31 癌患者にテモゾロミドの 100, 150, 200, 250, 500, 750 または 1000 mg/m² を空腹時に単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} と投与量との関係

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

成人被験者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）を対象としてテモゾロミドの 100 ～ 250 mg/m²/day を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した際の薬物動態試験（C017*、C024*、C016*）において、投与 1 日目と投与 5 日目の血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは同様であり、AUC_{0-24hr} に基づいて算出した累積係数（R）は 0.99 ～ 1.30 であった。以上のことから、本薬の反復投与による体内動態の変化及び蓄積性はないことが確認された。

本薬の単回及び反復投与のいずれにおいても、血漿中未変化体濃度の $t_{1/2\lambda z}$ 、CL/F 及び Vd/F ならびに同一用量における C_{max} 及び AUC₀₋₄ について、総じて個体間変動及び試験間変動が少なく、特にダカルバジンとの薬物動態の比較試験（C019*）において明確に示された。このようなテモゾロミドの薬物動態における高い再現性は、本薬の経口投与時の吸収性が良好でバイオアベイラビリティがほぼ 100% であること、本薬の生体内変換は化学的な加水分解であり、肝（及び消化管）薬物代謝酵素による代謝をほとんど受けないことなど、本薬の特異的なプロファイルに由来するものと考えられた。

進行性癌患者に ¹⁴C- テモゾロミドの 200 mg を空腹時に単回経口投与した試験（C015*）では、MTIC 及び AIC の薬物動態についても検討し、未変化体に対する MTIC 及び AIC の血漿中濃度比（AUC に基づいて算出）はそれぞれ 2.36 % 及び 22.7 % であった。また、血漿中 MTIC 濃度については、成人被験者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）を対象としてテモゾロミドの 100 ～ 250 mg/m²/day を空腹時に単回及び 1 日 1 回反復経口投与した薬物動態試験（C023*、C019*、C016*）においても測定した。血漿中 MTIC 濃度は、いずれの投与量及び投与時期においても未変化体濃度と平行して推移し、 t_{max} 及び $t_{1/2\lambda z}$ は未変化体濃度とほぼ一致していた。血漿中 MTIC 濃度の AUC 値は未変化体濃度の 1.78 ～ 2.65% であり、また、MTIC 濃度についても反復投与による薬物動態の変化及び蓄積性は認められなかった。以上の成績から、血漿中 MTIC 濃度は、血漿中に存在するテモゾロミドの濃度に依存して推移することが明らかとなり、MTIC から AIC への分解速度がテモゾロミドから MTIC の生成速度よりも速いことが示唆された。これは *in vitro* の分解試験^{1,3,4)}における結果と同様であった。

また、テモゾロミドの吸収過程における薬物動態学的相互作用の可能性に関しては、以下のことが推定される。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。この単純拡散による吸収の特徴は濃度依存性で飽和現象が認められないことであり、本薬が広い用量範囲で体内動態の線形性を有することが支持され、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。また、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ほぼ 100% であった）ことから、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）の基質ではないことが示唆される。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。

以上のテモゾロミドの薬物動態特性を踏まえると、本薬のバイオアベイラビリティの量（曝露量）への影響が懸念される要因として、①副作用の嘔吐によって薬物の吐き戻しが起こる可能性、

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

及び、②胃内 pH が極端に高い状態（中性附近）で、かつ、胃内容排出速度が低下している状況下で投与した場合に、胃内で分解が促進される可能性が考えられる。

上記①については、本剤の副作用として悪心・嘔吐が頻繁に認められるため、嘔吐によって薬物が吐き戻される可能性があり、十分な薬物の吸収と曝露が得られない場合も想定される。また、このような薬物の吐き戻しは、空腹時投与よりも胃内容物が多い食後投与において可能性が高いと考えられた。したがって、そのような状況を避けるために、本剤の添付文書（案）では、【用法・用量】欄（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の「一般的注意」の項）に「本剤は空腹時に投与することが望ましい」と記載し、また、【使用上の注意】欄（「重要な基本的注意」の項）に「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」と記載することにした。

上記②については、テモゾロミドの化学的性状として pH が高い条件下では塩基の攻撃を受けやすく不安定であり、また、食事の影響試験の成績から本薬の吸収部位が小腸であることが推定されている。したがって、何らかの要因でほとんど無胃酸の状態（pH 7 附近）となっている患者（胃液欠乏症など）にテモゾロミドを投与した場合で、かつ、何らかの要因（食事摂取後など）で胃内容排出速度（GER : gastric emptying rate,）が遅くなっている場合には、長時間にわたって薬物が高い pH の条件下に置かれることになり、薬物の一部が加水分解を受けてバイオアベイラビリティが低下する可能性が考えられる（テモゾロミドの pH 7 附近での分解半減期は 1.24 ～ 1.83 時間である）。この観点においても、本剤の投与条件は胃内容排出速度が速い空腹時投与が望ましいと判断される。なお、ラニチジン併用による胃内 pH 上昇（pH 3.5 ～ 6.0）程度では、テモゾロミドの吸収過程への影響は認められないことが確認されている（C023*）。

また、テモゾロミドのバイオアベイラビリティの速度（吸収速度）に影響を及ぼす直接的な要因としては、吸収部位である小腸への薬物の送達を支配する胃内容排出速度、すなわち、胃の蠕動運動による幽門部から小腸への排出速度が挙げられる。この胃内容排出速度は、食事の摂取、食事の内容（脂肪、脂肪酸、トリグリセリド、炭水化物、アミノ酸、アルコール類など）、胃内容量、胃内 pH、浸透圧、薬物摂取（抗コリン薬、麻酔性鎮痛薬など）、体位、精神緊張、感情、運動、各種疾患（急性腹痛、胃潰瘍、頭痛など）などによって影響を受けることが知られている^{17, 18)}。これらの胃内容排出速度に及ぼす影響因子のうち、食事に関係する因子については、上述のとおり、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意として「本剤は空腹時に投与することが望ましい」と規定しているため、実際の臨床現場において問題となることは少ないと考えられる。その他の影響因子については、個々の患者毎に本剤の有効性と安全性に及ぼす影響を考慮しながら、それぞれの状況に応じて対処せざるを得ないと考えられた。

2.7.2.3.1.2 分布に関する薬物動態プロフィール

成人被験者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）にテモゾロミドの 100 ～ 1000 mg/m² を空腹時に単回経口投与した薬物動態試験（C017*、C018*、C024*、C023*、C019*、C016*）における血漿中未変化体濃度の Vd/F は投与量に依存せずほぼ一定の値を示した。また、テモ

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

ゾロミドの水に対する溶解濃度 [3.1mg/mL (20 °C)] は本薬の 200mg/m² をヒトに投与した際の血漿中濃度の C_{max} [15.3 μg/mL (C016*)] の約 200 倍に相当すること、経口投与時の絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100% であること、ヒトにおける見かけの分布容積 (V_d/F) は概ね 0.4 ~ 0.5 L/kg であることなどを考慮すると、本薬の分布容積 (V_d) は体内の総水分量 (又は総体液量) に依存すると考えられた。このことから、テモゾロミドの分布過程に及ぼす影響因子としては、本薬の分布容積を支配する要因である体水分量に影響する因子、すなわち、身長、体重、体表面積など体のサイズに関連する因子が挙げられ、このうち本薬のクリアランスに最も相関性が高い因子は体表面積であった (C025* , C026*)。成人においては、体水分量と体表面積との間に良好な相関関係 (男性 : r = 0.985, 女性 : r = 0.997) を示すことが報告されている¹⁹⁾。テモゾロミドの臨床における用量は体表面積当りで調整 (mg/m²/day) されるが、これは上述の体のサイズによる薬物動態への影響を補正する意味で妥当性があるものと考えられた。

¹⁴C- テモゾロミドを経口投与した薬物動態試験 (C015*) において、放射能は血球中に血漿と同程度に移行することが示された (血球移行性)。また、¹⁴C- テモゾロミド投与後 1 及び 4 時間における血漿蛋白との結合率は 12% ~ 16% と低いことが確認され、本薬については、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 (血漿蛋白結合)。

テモゾロミドの脳脊髄液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 (C020*) 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% の値を示し、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た。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 を放射線治療との併用により 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が測定されており、脳脊髄液/血漿の AUC 比は上記のそれぞれの場合で 20.6% (2.5 μg · hr/mL / 12.1 μg · hr/mL) 及び 20.3% (6.1 μg · hr/mL / 30.1 μg · hr/mL) であったと報告されている²⁰⁾。

また、本薬のヒトにおける脳内移行性については、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^{21, 22)} を経口投与した Positron Emission Tomography (PET) 試験が実施され、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ている^{23, 24)}。本薬のテトラジン環の 3 位メチル基は、生体内変換過程の最終段階でメチルジアゾニウムイオンに結合しており、DNA のメチル化に直接関与しているため、その脳内移行性は本薬の有効性の観点から興味深い。さらに、この報告では、脳腫瘍部位では他の正常な脳組織部位よりも高濃度の薬物の存在が認められ、これは脳腫瘍部位における血液 - 脳関門が破壊されているため、薬物が移行し易いことに由来すると考えられている。

なお、本薬の脳内又は脳脊髄液中への移行性については動物試験でも検討されている。ラットにテモゾロミドを単回経口投与した組織内分布試験において脳内未変化体濃度の AUC は血漿中濃度の 35% ~ 39% の値を示し、本薬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ている。

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における未変化体濃度の AUC はそれぞれ血漿中濃度の約 40% 及び約 30% であり、ヒトの場合より移行性が高いかほぼ同程度であった。

以上の試験成績より、経口投与されたテモゾロミドは、その一部が未変化体として脳腫瘍などの標的部位に到達し、その標的部位において化学的な分解反応により MTIC を経て 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し、抗腫瘍効果を発揮するものと考えられた。本薬と構造類似のダカルバジンの場合は、同様に生体内で MTIC を経てメチルジアゾニウムイオンを産生するが、ダカルバジンの MTIC への変換反応は肝薬物代謝酵素に依存しているため、肝臓で生成した MTIC は循環血流に乗って標的部位に移行する必要がある。一方、テモゾロミドの場合は、循環血流に乗って標的部位に移行する MTIC のみならず、上述のとおり、未変化体として標的部位に移行した薬物が当該部位で MTIC に変換するため、分子レベルにおいて極めて効率的な抗腫瘍効果が期待できる。

2.7.2.3.1.3 代謝に関する薬物動態プロフィール

テモゾロミド及び MTIC はいずれも生理的条件下で化学的に不安定であり、その分解速度は pH 依存的である。テモゾロミドは、pH 7 以上の中性及び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³⁾。一方、MTIC は、テモゾロミドとは逆に酸性条件下 (pH<7) で不安定であり、塩基性条件下 (pH>7) でわずかに安定性が増大する³⁾。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^{1,3,4)}、MTIC の分解半減期は 2 ～ 8 分と短い^{3,6)}。また、テモゾロミドは *in vitro* ではほぼ定量的に AIC に変換することが確認されている³⁾。

テモゾロミドの生体内における主要な代謝及び分解経路は、図 2.7.2-9 (13 ページ参照) に示したとおり、MTIC への化学的な加水分解と続いて起こる AIC への変換である^{1～5)}。また、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 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。

¹⁴C-テモゾロミドを経口投与した薬物動態試験 (C015*) において、未変化体、MTIC 及び AIC のヒト血漿中濃度及び薬物動態パラメータが検討され、MTIC 及び AIC の血漿中濃度の AUC_{0-t} は未変化体濃度の AUC_{0-t} のそれぞれ 2.36% 及び 22.7% であった (図 2.7.2-7 及び表 2.7.2-3 参照)。血漿中の代謝物組成分析において、投与後 1 及び 4 時間の血漿中に存在する放射能の大部分は未変化体 (74% ～ 89%) であり、次いで AIC 及び構造未定の高極性代謝物が 4.7% ～ 9.4% 認められ、MTIC は検出限界以下であった。尿中では、投与 0 ～ 4 及び 4 ～ 8 時間において未変化体及び AIC がそれぞれ 20.8% ～ 43.8% 及び 39.1% ～ 55.2% と最も多く、次いで高極性代謝物 (少なくとも 4 種) が 10.3% ～ 13.0%、TMA が 6.88% ～ 7.07% 認められた。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は、それぞれ 5.56%、11.8%、2.27% 及び 5.25% であった (投与後 0 ～ 24 時間の尿中放射能排泄率：投与量の 25.9%)。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

テモゾロミドの生体内分解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 は生体内で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^{25, 26, 27)}、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に変換され、最終的に尿酸などのプリン分解産物として排泄される。AIC がヒトのプリン生合成系に取り込まれることは、慢性骨髄性白血病患者 (女性被験者, 1 名) に ¹⁴C-AIC (0.31 mM) を静脈内投与した試験の尿中代謝物の組成分析において、尿中に放射能標識された AIC, 尿酸, ヒポキサンチン, キサンチン, アデニン, グアニン及び 7-メチルグアニンの存在が確認されたことから裏付けられている²⁸⁾。今回、ヒトに ¹⁴C-テモゾロミドを投与した試験 (C015*) 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て生成した分解産物である可能性が高い。

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。一方、テモゾロミドから TMA が生成する副次的な代謝過程については、薬物代謝酵素による反応と考えられる。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、この反応は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酵素は、通常、アミダーゼと称されており、代表的なものとしてカルボキシエステラーゼが挙げられる。本薬の TMA への変換については、この加水分解酵素が関与している可能性が高いと考えられた。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、少なくとも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ことが示唆される。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 により触媒される場合もあり、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。

ヒトにおける代謝物として、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)⁸⁾、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 2.27% 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考えられること (上述参照)、⑥ヒトに ¹⁴C-テモゾロミドを投与した際の放射能の尿・糞中回収率は 40% に満たない値であり、残り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

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

照)。以上より、テモゾロミドから TMA への代謝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、テモゾロミドの代謝過程における薬物動態学的相互作用の可能性に関しては、以下のことが推定される。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少ない。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ないものと考えられる。さらに、テモゾロミドは胆汁排泄型の薬物ではない。したがって、テモゾロミドと他の薬物との併用において薬物動態学的相互作用を発現する可能性は極めて少ないものと推定された。

以上のテモゾロミドの薬物動態特性を踏まえると、本薬の代謝過程に及ぼす影響因子はほとんどないものと考えられる。

なお、本薬が生理的 pH 及び温度条件下（37℃）でのインキュベーションにおいて不安定である（テモゾロミド→MTIC→AIC の分解反応を生じる）ため、上記の TMA 生成反応に介在する薬物代謝酵素を特定する *in vitro* 代謝試験、生体内における輸送システムの検討試験などの *in vitro* 試験の実施は不可能と判断された。

2.7.2.3.1.4 排泄に関する薬物動態プロフィール

テモゾロミド及びその代謝物または分解物のヒトにおける主排泄経路は腎を介しての尿中排泄である。¹⁴C-テモゾロミドを進行性癌患者に経口投与した際の尿及び糞中放射能排泄率は、投与後 0～360 時間の尿及び糞でそれぞれ 37.7% 及び 0.78% であった。この試験（C015*）における総放射能回収率は 40% に満たない値であったが、この現象は本薬の分解過程の最終生成物である ¹⁴C-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由来すると考えられた。なお、主排泄経路が尿中排泄であることは、ラット及びイヌにおいても同様であり、また、ラット胆汁中排泄率が 2% 以下と低値であったことから支持される。

癌患者（進行性癌患者、脳腫瘍患者、悪性黒色腫患者）にテモゾロミドを経口投与した薬物動態試験（C017*、C021*、C018*、C024*、C022*、C016*；投与量範囲 100～1000 mg/m²）において、尿中への未変化体排泄率（0～24 時間）を求めた結果、投与量の 4%～15% の範囲の値を示した。但し、テモゾロミドは生理的 pH 及び温度条件下において化学的に分解するため、尿中に残存するテモゾロミド量は各被験者の各尿試料の pH の違い及び尿が膀胱に溜められている時間の違いによって変動する。したがって、テモゾロミドの腎排泄についての定量的な評価には限界があると考えられた。

また、テモゾロミドの排泄過程における薬物動態学的相互作用の可能性に関しては、以下のことが推定される。テモゾロミドの母集団薬物動態試験（C025*）の結果では、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）

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

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、上述のとおりテモゾロミドの未変化体としての尿中排泄は少なく、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小さい。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少ないと考えられた。

以上のテモゾロミドの薬物動態特性を踏まえると、本薬の排泄過程に関しても薬物動態に及ぼす影響因子はほとんどないものと考えられた。

2.7.2.3.2 内因性要因を検討した臨床薬物動態試験

テモゾロミドの薬物動態に及ぼす内因性の変動要因を検討した試験としては、小児の癌患者における薬物動態試験（C021*）、肝障害を有する癌患者における薬物動態試験（C022*）を実施し、また、母集団薬物動態試験（C025*、C026*）としてテモゾロミドのクリアランスに及ぼす生体側の影響因子について検討した。

2.7.2.3.2.1 薬物動態に及ぼす体のサイズ（体表面積、体重、身長）の影響

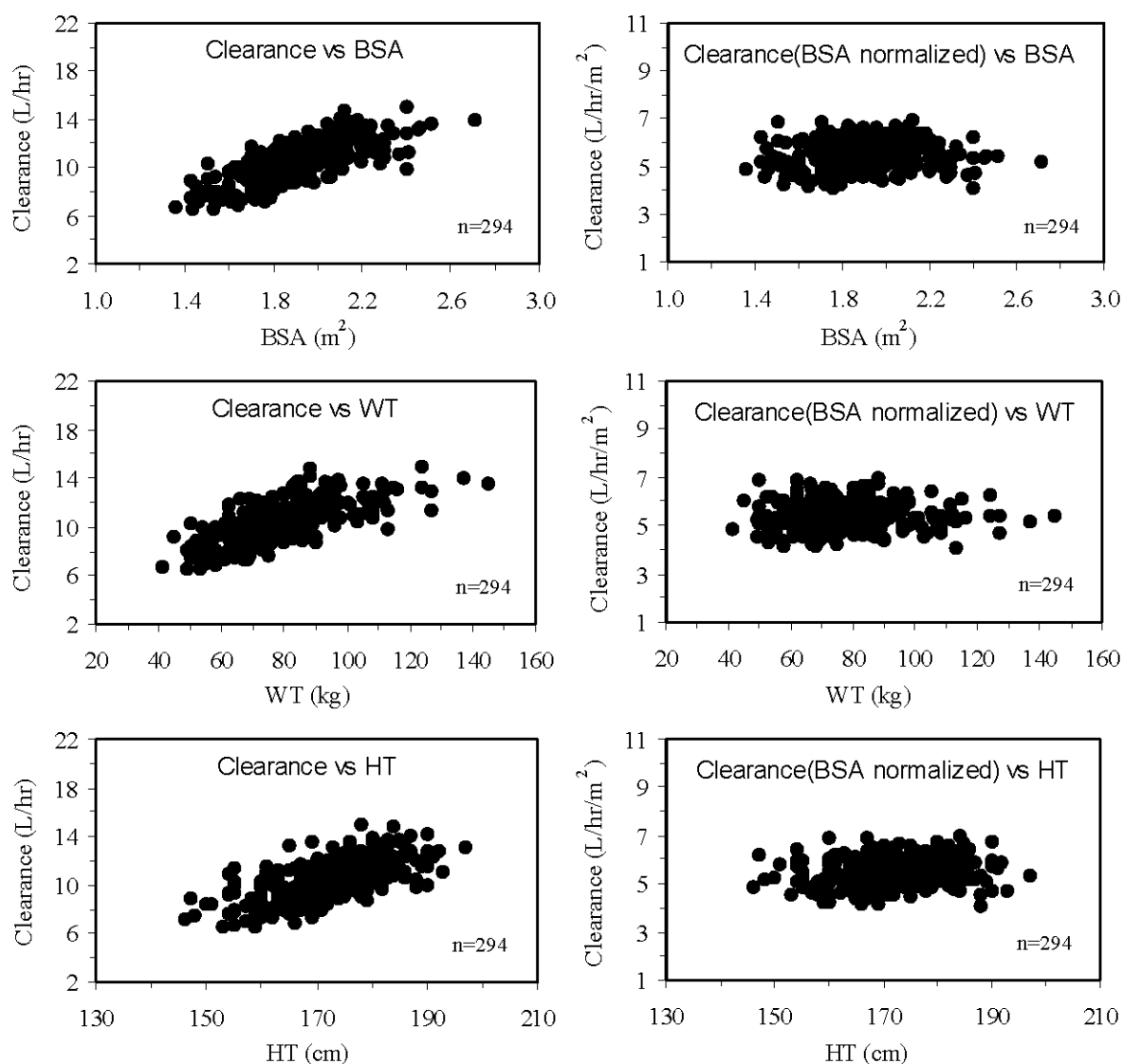
テモゾロミドの絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%である⁹⁾。また、前述（CTD 2.7.4.3.1.2 参照）のとおり、テモゾロミドの水に対する溶解濃度〔3.1mg/mL（20℃）〕は本薬の200mg/m²をヒトに投与した際の血漿中濃度のC_{max}〔15.3μg/mL（C016*）〕の約200倍に相当すること、ヒトにおける見かけの分布容積（V_d/F）は概ね0.4～0.5 L/kgであることなどを考慮すると、本薬の分布容積（V_d）は体内の総水分量（又は総体液量）に相関すると考えられた。さらに、テモゾロミドの主要な生体内変換過程は非酵素的（化学的）な分解反応に依存しているため、肝薬物代謝酵素により代謝される薬物に比べて生体内での分解及び排泄速度（K）の個体間変動は少ない。また、テモゾロミドの経口投与時における血漿中濃度推移における消失相の減衰は一相性のパターンを示すことから、本薬の体内動態は1次吸収過程のある1-コンパートメント・モデルで表現し得ることが示唆され、この場合の見かけの全身クリアランス（CL/F）とV_d/Fの間には $CL/F = K \cdot V_d/F$ の関係がある（なお、Fは絶対バイオアベイラビリティを示し、テモゾロミドの場合はほぼ1である）。以上のことから、テモゾロミドの全身クリアランス（CL=K・V_d）は、分布容積（V_d）と同様に、体内の総水分量によって影響を受けるものと推定される。したがって、体内の総水分量を支配する要因として、体のサイズを表す因子（例えば、体表面積、体重、身長など）や体脂肪率に関連する因子が、本薬の分布容積またはクリアランスに影響する内因性要因となるものと推定された。

テモゾロミドの母集団薬物動態試験（C025*、C026*）による本薬のクリアランスに及ぼす生体側の影響因子についての検討では、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2314ポイントの血漿中未変化体濃度データによる解析、並びに、その延長として悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅱ相試験を追加した全445例（上記の359例を

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

含む) の 2864 ポイントの血漿中未変化体濃度データによる解析を行った。その結果、テモゾロミドのクリアランス (CL/F, 単位: L/hr) は、体のサイズを表す因子 (体表面積, 体重, 身長), 特に体表面積により大きく影響を受けることが確認された。

上記の母集団薬物動態試験で得られたクリアランス (単位: L/hr) を体表面積 (BSA: body surface area) で補正し, その分布と体表面積 (BSA), 体重 (WT: body weight) 及び身長 (HT: height) との関係について検討した結果を図 2.7.2-32 に示した。体表面積で補正したクリアランス (単位: L/hr/m²) については, 体表面積, 体重及び身長の体のサイズによる影響がほとんど相殺され, 個体間差が減少することが示された。



[BSA: 体表面積, WT: 体重, HT: 身長]

図 2.7.2-32 テモゾロミドのクリアランスと体表面積, 体重及び身長との関係: 体表面積による補正前 (単位: L/hr) 及び補正後 (単位: L/hr/m²)

さらに、テモゾロミドの分布容積に及ぼす影響因子について、同様に母集団薬物動態解析により検討した結果、テモゾロミドの分布容積 (Vd/F, 単位:L) は、クリアランス (CL/F) と同様、体のサイズを表す因子 (体表面積、体重及び身長) により影響を受けることが示唆された。また、同様に分布容積を体表面積で補正した場合 (単位:L/m²) には、これら体のサイズを表す因子 (体表面積、体重及び身長) による影響はほとんど相殺されることが確認された (CTD 2.7.2.2.13.2.2 参照)。また、Ostermann ら²⁰⁾ は、脳腫瘍 (神経膠腫) 患者にテモゾロミドの 75 mg/m²/day を放射線治療との併用により 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) の血漿中及び脳脊髄液中未変化体濃度データを集積し、母集団薬物動態解析を実施している。その結果においても、体表面積はテモゾロミドのクリアランス及び分布容積に及ぼす最大の影響因子であることが報告されている。

次に、体のサイズの指標である体表面積、体重及び身長の違いがテモゾロミドの全身曝露量 (AUC) に与える影響の程度を推定するため、テモゾロミドの用量 (Dose) は 150 mg/m² で固定し、この用量の値と母集団薬物動態解析結果 (C025*) から得られた体表面積で補正したクリアランス (BSA-adjusted Clearance) の値 (単位:L/hr/m²) に基づいて、以下の算出式により AUC を算出した。

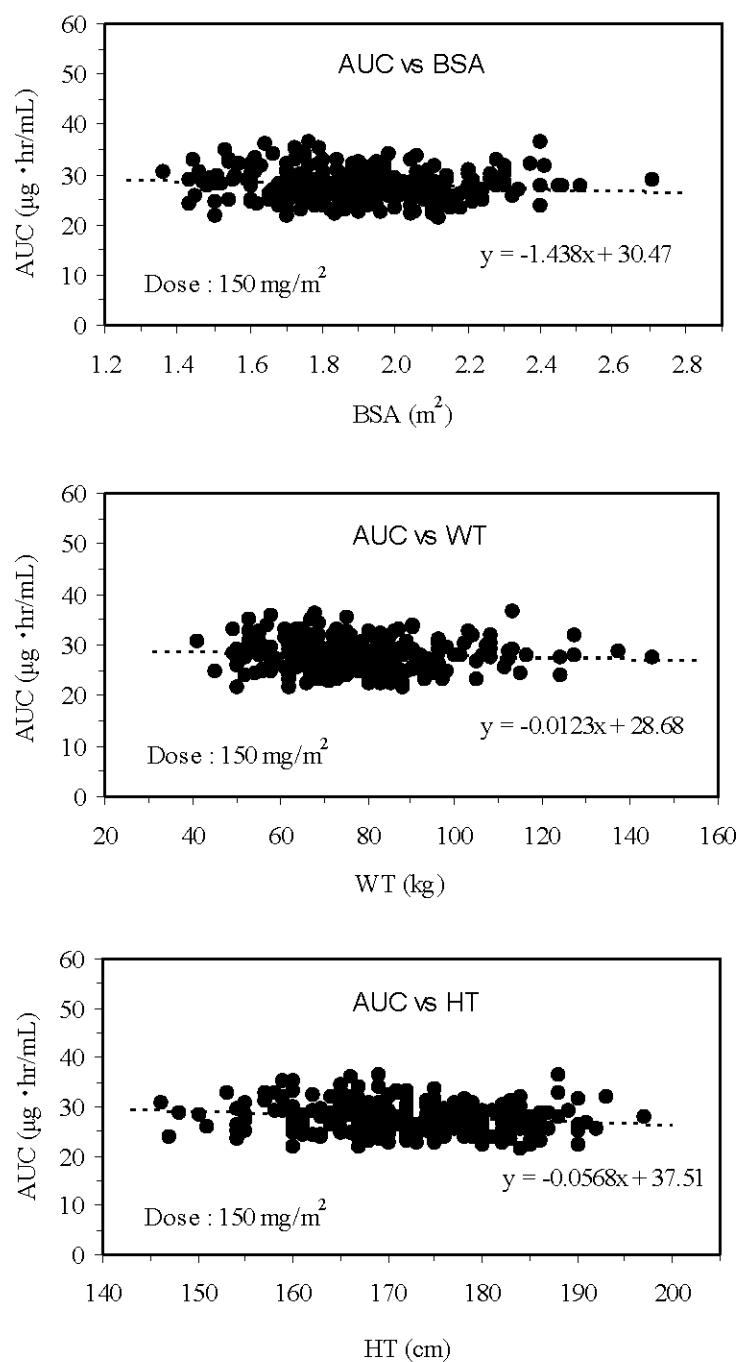
$$\text{AUC (mg}\cdot\text{hr/mL)} = \text{Dose (mg/m}^2\text{)} / \text{CL (mL/hr/m}^2\text{)}$$

この AUC (推定値) と体表面積、体重及び身長との関係を図 2.7.2-33 に示した。テモゾロミドの AUC は、体表面積 (BSA)、体重 (WT) 及び身長 (HT) の増加に伴ない緩やかに低下する傾向を示したが、その変化の程度は極めてわずかであることが確認された。また、AUC と体表面積との関係から線形近似による回帰直線の関係式 ($y = -1.438x + 30.47$) に基づいて、体表面積が 1.2 ~ 2.8 m² (図 2.7.2-33 のほぼ下限~上限の範囲に相当する) に変化した場合の AUC の変動幅を算出した結果、表 2.7.2-26 に示したとおり、AUC の変動幅は体表面積が 2.0 m² を中心として ± 4% 程度と小さい値を示した。

一方、同様に、テモゾロミドの用量を一定重量の 300 mg (体表面積 2.0 m² の患者に 150 mg/m² を投与する場合に相当する) に固定して投与した場合の AUC と体表面積 (BSA) の関係式 ($y = -17.41x + 62.72$) を求め、体表面積が 1.2 ~ 2.8 m² に変化した際の AUC を算出したところ、AUC の変動幅は ± 50% 程度の大きな値となった (図 2.7.2-34 及び表 2.7.2-26 参照)。

以上のことから、テモゾロミドの薬物動態は体のサイズを表す因子によって影響を受けることが明らかとなり、また、それらの因子による影響を補正する方法として、本剤の臨床使用における用量を体表面積で調整 (mg/m²) することの妥当性が支持された。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた



[BSA : 体表面積, WT : 体重, HT : 身長]

図 2.7.2-33 テモゾロミドの用量を $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ とした場合の AUC（推定値）と体表面積、体重及び身長との関係

表 2.7.2-26 体表面積の違いによるテモゾロミドの AUC（推定値）の変動幅

体表面積 (m^2) [x]	テモゾロミド用量を 150 mg/m^2 とした場合				テモゾロミド用量を 300 mg とした場合		
	関係式 : $y = -1.438x + 30.47$ に基づく a) (図 2.7.2-33 の上図参照)				関係式 : $y = -17.41x + 62.72$ に基づく a) (図 2.7.2-34 参照)		
	用量 (mg/m^2)	用量 (m^2)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) [y]	AUC 変動 (%)	用量 (mg)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) [y]	AUC 変動 (%)
1.2	150	180	28.7	4.17	300	41.8	49.9
1.3	150	195	28.6	3.65	300	40.1	43.7
1.4	150	210	28.5	3.13	300	38.3	37.4
1.5	150	225	28.3	2.61	300	36.6	31.2
1.6	150	240	28.2	2.08	300	34.9	25.0
1.7	150	255	28.0	1.56	300	33.1	18.7
1.8	150	270	27.9	1.04	300	31.4	12.5
1.9	150	285	27.7	0.52	300	29.6	6.24
2.0	150	300	27.6	0.00	300	27.9	0.00
2.1	150	315	27.5	-0.52	300	26.2	-6.24
2.2	150	330	27.3	-1.04	300	24.4	-12.5
2.3	150	345	27.2	-1.56	300	22.7	-18.7
2.4	150	360	27.0	-2.08	300	20.9	-25.0
2.5	150	375	26.9	-2.61	300	19.2	-31.2
2.6	150	390	26.7	-3.13	300	17.5	-37.4
2.7	150	405	26.6	-3.65	300	15.7	-43.7
2.8	150	420	26.4	-4.17	300	14.0	-49.9

a: 各関係式において, y は AUC を示し, x は体表面積を示す。

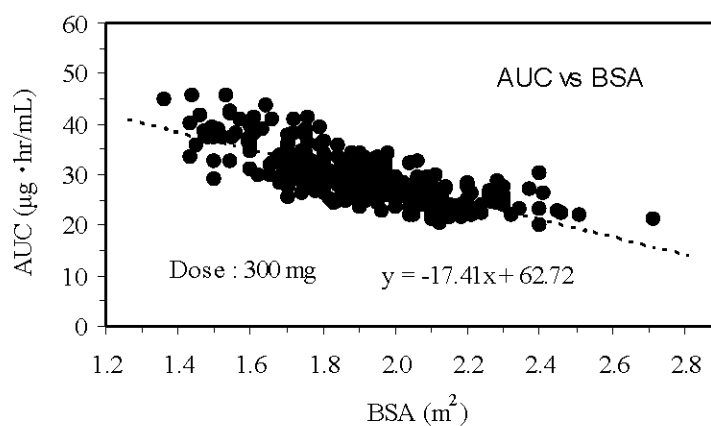


図 2.7.2-34 テモゾロミドの用量を 300 mg に固定した場合の AUC（推定値）と体表面積、体重及び身長との関係