

# テモダール点滴静注用 100 mg

## 第 2 部 CTD の概要

### (2) 緒言

シェリング・プラウ株式会社

## 2.2 緒言

Temozolomide (一般名：テモゾロミド) は、生理的pH条件下で化学的に分解されて5-[(1Z)-3-methyltriazen-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide (MTIC)に変換される (テモダールカプセル承認時のCTD セクション2.6.2/ 3)。非臨床試験及び初期臨床試験において、テモゾロミドの経口投与におけるバイオアベイラビリティはほぼ100%であることが示されており、本薬の注射剤とカプセル剤は生物学的に同等であることが期待された。

テモゾロミドは、カプセル製剤として2009年8月現在、欧米を含む世界90カ国以上で承認されている (セクション1.6)。本邦におけるテモゾロミドのカプセル製剤 (商品名：テモダールカプセル20 mg及び100 mg) は、海外と同様の用法・用量とし、悪性神経膠腫を適応に2006年7月に承認された。

医療現場においては、テモダールカプセルの経口投与が困難な患者のために、注射剤の開発が要望されている。特に、頭蓋内圧上昇に伴う悪心／嘔吐がある患者、カプセル剤を飲み込めない患者又は脳幹部分の腫瘍による嚥下障害の可能性のある限られた脳腫瘍患者に対する治療の選択肢として、テモゾロミド注射剤は有用と考えられる。

米国シェリング・プラウ社は、カプセル剤 (経口投与) と注射剤 (静脈内投与) の生物学的同等性を示すことにより、テモダールカプセルにおけるすべての適応症に対して注射剤が使用可能となると考え、本剤の開発に着手した。本剤の開発方針に関しては、FDAを含む各国の規制当局との議論において、カプセル剤と注射剤の生物学的同等性 (AUC,  $C_{max}$ : 母平均の比の信頼区間 80~125%) をテモゾロミドとその主要代謝物 (分解物) である MTIC で示すことができれば、その成績に基づき注射剤として承認申請することは可能であるとされた。

抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験の主目的は、初めてヒトに投与される際の安全な初回用量の設定、あるいは薬剤が有している毒性学的なプロファイルの明確化などである。テモゾロミドの経口剤に関しては、既に臨床におけるテモゾロミドの使用をサポートする非臨床安全性試験の成績が十分得られており、また注射剤においても経口剤と同じ投与スケジュール及び用量を設定し得ることから、カプセル剤の申請で用いた一連の非臨床安全性試験の成績は、注射剤の評価にも使用可能と考えられる。このため、静脈内投与への変更により、投与部位を含めた新たな毒性が生じるか否かを確認するために、追加の毒性試験が実施された。これらの試験は、悪性神経膠腫患者を対象とした経口剤の臨床試験における安全性成績と同様に、カプセル剤との生物学的同等性に基づいたテモゾロミドの注射剤の承認申請をサポートするものと考えられる。追加の毒性試験の結果では、臨床における注射剤の使用を妨げるような所見は認められなかった (セクション 2.4 及び 2.6)。また、テモゾロミドは経口投与において、速やかにそして完全に吸収されることが既に非臨床及び臨床試験の結果より確認されている。

一方、海外における規制当局との議論に基づき、米国シェリング・プラウ社は、悪性脳腫瘍患者 (外国人) を対象としたカプセル剤 (経口投与) と注射剤 (静脈内投与) のバイオアベイラビリティ比較試験 (予備試験: P02466) 及び生物学的同等性試験 (本試験: P02467) を実施し、テモゾロミドとその主要代謝物である MTIC の両方の  $C_{max}$  及び AUC を指標とした同等性の評価を行った。生物学的同等性試験 (P02467) の結果、「テモゾロミドカプセル剤 (テモダールカプセル) の経口投与」と「テモゾロミド注射剤の

1.5 時間静脈内投与」における  $C_{max}$  及び AUC は、テモゾロミド及び MTIC とともに生物学的同等性の基準（点推定値の 90%信頼区間 80%~125%）を満たしており、両投与方法は治療学的に同等であることが示唆された（セクション 2.7.1）。また、安全性については、生物学的同等性試験（本試験：P02467）及び本試験に先立ち実施したバイオアベイラビリティ比較試験（予備試験：P02466）における安全性評価から、本剤は静脈内投与でも安全に投与し得ることが示唆され、注射部位における局所反応に関しても、忍容性は許容範囲内であると判断された。

また、製剤については品質文書に関する作成要領に従い一通りのデータを提出しているが、原薬についてはカプセル剤の原薬と同じものを用いるため、注射剤に用いることを考慮して追加設定する規格及び試験方法（微生物限度とエンドトキシン）に関する資料以外、新たな資料は提出していない。