

テモダール点滴静注用 100 mg

第2部 CTDの概要

(4) 非臨床に関する概括評価

シェリング・プラウ株式会社

目次

略語一覧表	3
2.4 非臨床に関する概括評価	4
2.4.1 非臨床試験計画概略	4
2.4.2 薬理試験	5
2.4.3 薬物動態試験	5
2.4.4 毒性試験	6
2.4.4.1 単回投与毒性	6
2.4.4.2 反復投与毒性	6
2.4.4.3 生殖発生毒性及びがん原性	8
2.4.4.4 局所刺激性	8
2.4.4.5 溶血性	9
2.4.5 総括及び結論	9
2.4.6 参考文献	9

略語一覧表

略 語	名 称
AUC	濃度－時間曲線下面積 (area under concentration-time curve)
AUC _{0-∞}	無限大時間までの AUC
CL	全身クリアランス (total body clearance)
C _{max}	最高濃度 (maximal drug concentration)
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (good laboratory practice)
MTIC	5-[(1Z)-3-methyltriazen-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide
t _{1/2}	末端排泄相の消失半減期 (elimination half-life)
V _{dss}	定常状態の分布容積 (distribution volume in steady state)

2.4 非臨床に関する概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

テモゾロミドは細胞毒性型のアルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍薬であり、本邦では平成 18 年 7 月 26 日に経口投与製剤（カプセル剤）として「悪性神経膠腫」の適応で承認が取得されている。この承認申請時には、薬効を裏付ける試験として *in vitro* 細胞増殖抑制作用及び *in vivo* マウス抗腫瘍作用が検討された。吸収、分布、代謝及び排泄に関しては、マウス、ラット及びイヌの薬物動態試験、*in vitro* 血漿蛋白結合試験、ラット組織分布試験、ラット及びイヌ代謝及び排泄試験が実施された。毒性については、マウス、ラット及びイヌ単回投与毒性試験、ラット及びイヌ反復投与毒性試験、ラット及びウサギ生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験により検討された。この様に経口投与製剤の承認申請時には、多くの非臨床試験（カプセル剤申請をサポートする静脈内投与による評価も含む）が既に提出及び審査され、テモゾロミドの非臨床プロフィールについては、これまでに十分明らかにされている。

テモゾロミドの特長として、その特異的な薬物動態プロフィールが知られている。即ち、ラット及びイヌにテモゾロミドを経口投与（絶食条件下）した際のバイオアベイラビリティは、ほぼ 100% であることが静脈投与（急速投与、絶食条件下）との比較で確認されている。また、外国人患者における臨床第 I 相試験（カプセル剤申請時提出資料 2.7.2.2.2 及び 2.7.2.2.6 参照）の結果から、ヒトでも同様な結果が得られることが想定され、経口投与が困難な患者における選択肢として、カプセル剤と生物学的に同等性を示す静脈内投与製剤の検討が始められた。非臨床試験としては、ラットあるいはウサギの局所刺激性及び *in vitro* 溶血性試験が実施された後、最終製剤の毒性がラット 1 クール静脈内投与（急速投与）試験で検討された（トキシコキネティクス試験を含む）。その結果、ラット 1 クール静脈内投与毒性試験では、既に提出済みの 1 クール経口投与毒性試験でみられない新規の毒性所見は得られなかった。その後、ヒトで注射用製剤の静脈内投与とカプセル剤の経口投与を比較したバイオアベイラビリティ比較試験（予備試験）及び生物学的同等性試験（本試験）が実施され、同一用量の 1.5 時間持続投与であれば、テモゾロミド及び活性代謝物である MTIC の C_{max} 及び AUC はいずれも同等であることが確認された（CTD 2.7.6.3 生物学的同等性試験（生物学的同等性試験：P 02467）参照）。

これらのことから、テモゾロミドの静脈内投与製剤（1.5 時間持続投与）の承認申請資料には、既にカプセル剤の申請時に提出及び審査済みの一連の毒性試験の結果（CTD 2.6.6.8.3 参照）が、そのまま利用し評価できると考えられた。このため、新投与経路医薬品の申請区分で必要な毒性試験の資料（平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号）としては、最終製剤のラット 1 クール静脈内投与毒性試験、局所刺激性試験及び *in vitro* 溶血性試験（GLP 準拠）のみを追加し、投与経路変更に伴い、新たな毒性が発現するか否かについての評価を行った。これらの試験成績及びカプセル剤申請時に提出した試験成績の再評価については、CTD 2.4.4 にまとめた。

2.4.2 薬理試験

カプセル剤申請時に提出した。

2.4.3 薬物動態試験

テモゾロミドのラット 1 クール静脈内投与毒性試験に付随したトキシコキネティクス試験 (SN ■350) を実施した。本試験における薬物動態パラメータは、得られた血漿中テモゾロミド濃度に基づき、モデルに依らない方法により算出した。薬物動態パラメータとしては AUC, $t_{1/2}$, CL 及び V_{dss} を算出し、 C_{max} は実測値を採用した。

ラットにテモゾロミド注射剤を静脈内投与した 1 クールのトキシコキネティクス試験において算出された薬物動態パラメータ (CTD 2.6.5.3 参照: SN ■350) は、以前に実施した注射剤 (今回の試験とは異なる製剤を用いた) 及びカプセル剤の単回投与薬物動態試験で得られたパラメータ (カプセル剤申請時提出資料 4.2.2.2.1 及び 4.2.2.2.5 参照) と同様の値を示した。テモゾロミドを静脈内投与した際の $t_{1/2}$ は約 1 時間であり、反復投与による蓄積性は認められなかった (CTD 2.6.5.3 及び CTD 2.6.5.4 参照: SN ■350)。

ラット、イヌ及びヒトにおけるテモゾロミドの全身循環血中からのクリアランスは、主として生理的 pH 条件下で起こる MTIC (活性代謝物) への非酵素的な加水分解であることが明らかとなっている (カプセル剤申請時提出資料 2.6.4.5.1 参照)。ラット、イヌ及びヒトにおいて、テモゾロミドは経口投与後に急速かつ完全に吸収され、絶対バイオアベイラビリティはいずれの種においてもほぼ 100% であった (カプセル剤申請時提出資料 4.2.2.2.5, 4.2.2.2.6 及び生物学的同等性試験: P02467 参照)。テモゾロミドの代謝物 (分解物) である MTIC の薬物動態については、ラットにテモゾロミドを経口投与した試験により明らかとなっている (カプセル剤申請時提出資料 4.2.2.2.2 及び 4.2.2.2.4 参照)。ラットにテモゾロミドを静脈内投与した際の MTIC の薬物動態については検討していない。しかしながら、テモゾロミドの絶対バイオアベイラビリティがほぼ 100% であること及びテモゾロミドの主要な代謝過程は非酵素的な加水分解反応であることを勘案すると、静脈内投与時の MTIC の薬物動態は経口投与時と類似しているものと考えられる。ヒトにおいては、テモゾロミド注射剤とカプセル剤の生物学的同等性試験を実施しており、テモゾロミド及び MTIC のいずれのパラメータ (C_{max} 及び AUC) についても同等であることが確認されている。以上のことから、カプセル剤申請時に得られている非臨床薬物動態試験 (吸収・代謝・排泄) データに加え、今回実施したラットにおける 1 クール静脈内投与トキシコキネティクス試験 (SN ■350) 及び臨床 (ヒト) で実施した生物学的同等性試験 (P02467) の結果を踏まえて、テモゾロミドの経口投与によって確立されている広範な非臨床安全性データベースが注射剤の申請においても利用可能であることが示唆された。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性

テモゾロミドの単回静脈内投与時の毒性については、既にカプセル剤の承認申請時に提出した資料に含まれており、単回経口投与の結果も併せ、以下の情報が得られている。

- 1) マウスを用いた単回投与試験：515 mg/m²の単回静脈内投与において、急性毒性所見は認められなかった。
- 2) イヌを用いた薬物動態試験：¹⁴C-テモゾロミドの200 mg/m²又はテモゾロミドの40 mg/m²を単回静脈内投与したとき、投与動物は忍容性を示し、死亡例は認められなかった。
- 3) マウス、ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験：これらの試験はいずれも静脈内投与試験の投与量を大きく上回る量で実施されており、概略の致死量を含め、急性毒性に関する情報が得られている。本薬投与による毒性症状及び剖検所見は、他のアルキル化剤でも認められるものであった。

2.4.4.2 反復投与毒性

テモゾロミドの反復静脈内投与による毒性については、カプセル剤の承認申請時に提出した資料とラット 1 クール静脈内投与毒性試験の成績で、その毒性プロファイルの評価が可能と考えられた。以下に静脈内投与試験の結果をまとめるとともに、今回の申請において、既に提出済みの経口投与毒性試験で十分評価が可能として、ラット 1 クール静脈内投与試験のみを提出する理由を記載した。

2.4.4.2.1 ラット 1 クール静脈内投与毒性試験

テモゾロミド注射剤のラット 1 クール静脈内投与毒性試験では、25、100 又は 200 mg/m²の用量を 5 日間静脈内急速投与し、その後 23 日間の休薬期間を設けた。本試験でみられた毒性所見はいずれも、同じ用量及びスケジュールでテモゾロミド原薬をラットに経口投与した 1 クール投与毒性試験の成績と同様であった (CTD 2.6.6.8.3.2.1 参照)。また、これらの毒性所見は他のアルキル化剤でも認められているものであった。本試験では、脱毛、白血球及び赤血球パラメータの減少、並びに骨髄、胃腸管、胸腺、脾臓、その他のリンパ組織、皮膚及び生殖器における病理組織学的変化がみられ、また、胸腺、脾臓、前立腺及び精巣では重量の減少も認められた。白血球、赤血球、雄性生殖器、皮膚及び脾臓の変化は、休薬期間終了時に低用量群で回復又は回復傾向を示した。

ラット 1 クール静脈内投与毒性試験におけるテモゾロミドの全身曝露は用量依存的であり、性差はなかった。ラットに 200 mg/m²の用量で静脈内急速投与したときの AUC_{0-∞}は、ヒト (外国人) に 200 mg/m²の用量を 1.5 時間持続投与したときの AUC_{0-∞}推定値より約 2.3 倍高かった (CTD 2.6.6.8.3.2.1 参照)。このことから、臨床推奨用法・用量における全身曝露よりも高い状況下において、経口投与の場合と同様の毒性を示すことが確認された。経口投与による 1 クール投与試験と

同様、静脈内投与試験においても 25 mg/m^2 の用量から胸腺、脾臓、精巣及び精巣上体に病理組織学的変化が認められたため、無毒性量は得られなかった。

2.4.4.2.2 ラット 1 クール静脈内投与試験のみを提出する理由

- 1) ラット及びイヌを用いた薬物動態試験において、本薬を経口投与（絶食条件下）したときのバイオアベイラビリティはほぼ 100% であった（カプセル剤申請時提出資料 4.2.2.2.5 及び 4.2.2.2.6 参照）。また、ヒトの生物学的同等性試験（本試験）において、臨床で推奨される静脈内投与の用法・用量（ 150 mg/m^2 、1.5 時間持続投与）におけるテモゾロミド及び活性代謝物である MTIC の血中濃度推移及びバイオアベイラビリティ（ C_{\max} 及び AUC）は、同一用量のカプセル剤を経口投与（空腹時）した場合と同様であった（CTD 2.7.6.3 参照）。
- 2) 本薬の経口投与による反復投与毒性試験はラット及びイヌで実施され、造血器系、胃腸管、生殖器等に類似した毒性所見が認められた。これら標的器官に対する変化はラットでは 25 mg/m^2 以上、イヌでは 50 mg/m^2 以上で認められたことから、本薬に対する感受性はラットの方が高いと考えられた（CTD 2.6.6.8.3.2 及びカプセル剤申請時提出資料 2.6.6.9.2 参照）。
- 3) ラット 1 クール静脈内投与毒性試験では、造血器系、胃腸管、皮膚（毛包）、雄性生殖器等の細胞増殖の速い組織に毒性所見が認められ、アルキル化剤に典型的な毒性変化であった。また、同様の投与量で先に実施した 1 クール経口投与試験の毒性所見と共通していた。
- 4) ラット 1 クール静脈内投与毒性試験の 200 mg/m^2 における全身曝露量は、ヒトの 1.5 時間静脈内持続投与による推奨最大用量（ 200 mg/m^2 ）における推定全身曝露量よりも高かった（2.3 倍、CTD 2.6.6.8.3.2.1 参照）ことから、ヒトで想定される全身曝露よりも高い状況下での毒性に関する情報が得られている。
- 5) 先に実施したラット 1 クール経口投与毒性試験（CTD 2.6.6.8.3.2.1 及びカプセル剤申請時提出資料 2.6.6.3.1 参照）では、全例が死亡する 800 mg/m^2 までの用量、すなわちヒトの 1.5 時間静脈内持続投与（ 200 mg/m^2 ）の 4.1 倍高い曝露条件下まで投与し、テモゾロミドの毒性プロフィールを明らかにしている。
- 6) テモゾロミドの長期投与による毒性についても、6 クールまでの反復経口投与試験（CTD 2.6.6.8.3.2.2）により明らかにされている。

以上のことから、既に実施した一連の経口投与毒性試験に加え、ラットを用いた 1 クール静脈内投与毒性試験で新規の毒性がないことを確認することで、本薬の静脈内投与（1.5 時間持続投与）による毒性評価は可能と考えられた。

2.4.4.3 生殖発生毒性及びがん原性

テモゾロミド注射剤の生殖発生毒性及びがん原性試験の資料については、以下の通知に従い省略が可能と判断されるが、カプセル剤申請時に提出した以下の資料でも十分評価できると考えられた。

- 1) 平成17年3月31日 薬食審査発第0331009号「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」では、投与経路変更に伴う非臨床毒性評価の必要性について、「変更前の投与経路に比し全身への曝露が増大しない場合には、原則として反復投与毒性（長期）、生殖発生毒性、がん原性に関する資料が省略可能である。」とされている（CTD 2.4.4.2.2 の1）参照。
- 2) 生殖発生毒性については、ラット及びウサギを用いた経口投与による試験において胚・胎児死亡、奇形がみられ、カプセル剤の添付文書及び本剤の添付文書（案）では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は禁忌としている。
- 3) がん原性については、ラットを用いた経口投与による3クール及び6クール投与試験において、本薬投与による腫瘍性病変（乳腺、皮膚等）の発生が認められたが、他のアルキル化剤でも同様に報告されており、カプセル剤の添付文書及び本剤の添付文書（案）では発がん性に関する注意喚起がなされている。

2.4.4.4 局所刺激性

注射剤（2.5 mg/mL, pH 4 未満）の局所刺激性を評価するため、以下のとおりラットにおける注射部位疼痛試験及び皮下投与刺激性試験、ウサギにおける筋肉内投与及び静脈内投与刺激性試験を実施した。これらの試験では比較対照としてプラセボ、生理食塩液及びセフォキシチン注射剤（刺激性を有する市販の注射用抗生物質）を使用した。

2.4.4.4.1 ラット注射部位疼痛試験及び皮下投与刺激性試験

ラット注射部位疼痛試験では、テモゾロミド注射剤の投与後に一過性のごく軽度の疼痛反応が認められたが、その程度はセフォキシチン注射剤よりも弱かった。また、ラットにおける皮下投与刺激性試験では、本剤による刺激性がみられたが、その所見の程度もセフォキシチン注射剤に比べて弱かった。

2.4.4.4.2 ウサギ筋肉内投与及び静脈内投与刺激性試験

ウサギにおける一連の局所刺激性試験では、プラセボ及びテモゾロミド注射剤による刺激性がみられた。即ち、両投与群で、静脈内投与時にライジング反応あるいは異常発声が認められ、また、筋肉内投与により、投与後に刺激性変化がみられた。これらの刺激性はセフォキシチンと同程度であった。

なお、ウサギにおいてプラセボ及びテモゾロミド注射剤の両投与群でライジング反応がみられたことから、薬物自体ではなく、製剤が刺激を引き起こすことが示唆された。pH が4 未満の注射用製剤は投与時に刺激性を示すことが知られている¹⁾ことから、製剤のpHの影響を評価するため、pHを7に調整したプラセボを用いてウサギにおける静脈内投与試験を実施した。その結果、pH7の

プラセボでは、投与時にライジング反応及び異常発声を引き起こさなかった。しかし、テモゾロミドの物理化学的特性（原薬の溶液中の安定性）から、製剤の pH は 4 未満とする必要がある。

また、ウサギを用いた追加試験として、プラセボ注射剤とダカルバジン注射剤（市販の抗がん剤で、作用機序がテモゾロミドに類似、製剤の pH が同等、投与時に刺激性を有する）とを比較する静脈内投与試験を実施した。プラセボ注射剤とダカルバジン注射剤の両投与群では、投与時のライジング反応及び異常発声の発生頻度は同様であったが、注射部位に肉眼的所見は認められなかった。病理組織学的検査では、全ての所見がごく軽度の変化であったことから、著しい刺激性はないと判断された。病理組織学的所見がごく軽度であり、肉眼的所見が認められなかったことから、刺激は一過性であり、持続しないものと考えられた。

以上、一連の単回投与による刺激性試験の結果から、本剤は投与直後に一過性の局所刺激を引き起こす可能性があるが、その反応は、類薬であるダカルバジン注射剤の投与時に比べて強くなく、また、製剤の pH が低いことに起因した変化と考えられた。本注射剤の局所刺激性については、注意喚起のため添付文書に記載する予定である。

2.4.4.5 溶血性

テモゾロミド注射剤の投与時に溶血の危険性がないことを確認するため、ラット及びヒトの血液を用いた *in vitro* 溶血性試験を実施した。その結果、ごく軽度の溶血が認められたが、その程度から臨床的意義がある変化とは考えられなかった。また、ラット 1 クール静脈内投与毒性試験の血液学的検査及び尿検査成績においても、溶血を示唆する変化はみられなかった。さらに、これまでに実施された臨床試験において、溶血を示唆する報告はなかった。

2.4.5 総括及び結論

以上の結果を総括すると、カプセル剤の申請時に提出し、評価された非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の結果は、注射剤の評価に利用可能と考えられた。また、注射剤を用いて実施した一連の毒性試験では、経口投与試験でみられていない毒性所見（局所刺激性を除く）はなかった。注射剤で認められた所見は、いずれも細胞増殖を阻害する他のアルキル化剤でも認められるものであった。

2.4.6 参考文献

- 1) Lindahl O. Experimental skin pain induced by injection of water-soluble substances in humans. Acta Physiol Scand Suppl. 1961;179:1-89.