

# **テモダール点滴静注用 100 mg**

## **第 2 部 CTD の概要**

- (6) 非臨床試験の概要文及び概要表**
- ⑥毒性試験の概要文**

**シェリング・プラウ株式会社**

## 目次

略語一覧表 .....	3
2.6.6 毒性試験の概要文 .....	4
2.6.6.1 まとめ .....	4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 .....	5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 .....	5
2.6.6.3.1 ラット1クール静脈内投与毒性試験 .....	5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 .....	6
2.6.6.5 がん原性試験 .....	6
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 .....	7
2.6.6.7 局所刺激性試験 .....	7
2.6.6.7.1 ラット静脈内投与試験 .....	7
2.6.6.7.2 ラット注射部位疼痛試験 .....	7
2.6.6.7.3 ラット皮下投与刺激性試験 .....	8
2.6.6.7.4 ウサギ動脈内投与刺激性試験 .....	8
2.6.6.7.5 ウサギ筋肉内投与刺激性試験 .....	8
2.6.6.7.6 ウサギ静脈内投与刺激性試験 .....	9
2.6.6.7.7 プラセボのウサギ探索的静脈内投与刺激性試験 .....	9
2.6.6.7.8 プラセボ及びダカルバジン注射剤のウサギ静脈内投与刺激性試験 .....	10
2.6.6.8 その他の毒性試験 .....	10
2.6.6.8.1 ラット血液を用いた <i>in vitro</i> 溶血性試験 .....	10
2.6.6.8.2 ヒト血液を用いた <i>in vitro</i> 溶血性試験 .....	11
2.6.6.8.3 カプセル剤申請時に提出した試験成績（既承認資料） .....	12
2.6.6.8.3.1 単回投与毒性 .....	12
2.6.6.8.3.2 反復投与毒性 .....	13
2.6.6.8.3.3 遺伝毒性 .....	15
2.6.6.8.3.4 がん原性 .....	15
2.6.6.8.3.5 生殖発生毒性 .....	16
2.6.6.9 考察及び結論 .....	16
2.6.6.10 図表 .....	17
2.6.6.11 参考文献 .....	17

## 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 <sub>0-∞</sub>	無限大時間までの AUC
BUN	尿素窒素 (blood urea nitrogen)
DMSO	ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide)
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)
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-glutamyl transpeptidase)
Hb	ヘモグロビン (hemoglobin)
Ht	ヘマトクリット (hematocrit)
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
t <sub>1/2</sub>	末端排泄相の消失半減期 (elimination half-life)
TK	トキシコキネティクス (toxicokinetics)

## 2.6.6 毒性試験の概要文

### 2.6.6.1 まとめ

テモゾロミドはアルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍薬であり、本薬の経口投与製剤（カプセル剤）は、本邦をはじめ米国、カナダ、オーストラリア、ヨーロッパ及びアジアの多くの国で市販されている。本邦での適応症は「悪性神経膠腫」である。テモゾロミドのカプセル剤開発のための非臨床安全性試験が実施され、本邦においてはテモダールカプセルの承認申請資料として平成17年8月26日に提出され、評価されている（平成18年7月26日承認）。今回承認申請するテモゾロミド注射剤は、カプセル剤の嚥下が困難な患者のために開発されたものである。

テモゾロミド注射剤の毒性試験一覧を表2.6.6-1に示した。テモゾロミドは特異的な薬物動態プロフィールを示し、また本薬の広範な毒性評価は既に実施されていることから、注射剤の承認申請に必要な毒性試験については、その一部を省略した。カプセル剤申請時には、原薬を用いた一連の毒性試験（単回投与毒性試験、1、3及び6クールの反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験）が実施されており、本薬の毒性プロフィールは明らかにされている。また、テモゾロミドの特異的な薬物動態プロフィールとして、ラット及びイヌに経口投与（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%であること、またヒトの生物学的同等性試験（本試験）において、テモゾロミドのカプセル剤及び注射剤（1.5時間静脈内持続投与）の生物学的同等性が確認されている。これらの結果から、テモゾロミド注射剤の静脈内投与時の安全性の評価には、カプセル剤申請時に提出した一連の毒性試験結果がそのまま利用できると考えられた。テモゾロミド注射剤のための追加の毒性評価として、最終製剤を用いて、ラットを用いた1クール反復静脈内投与毒性試験、単回投与による疼痛試験及び皮下投与刺激性試験、3日間静脈内投与による刺激性試験、ウサギを用いた単回筋肉内投与及び単回静脈内投与による刺激性試験、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。これらの試験では、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）はなく、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。

本資料中ではまず注射剤の毒性検討のために実施した試験成績について述べ、カプセル剤申請に用いた試験成績の概要を「CTD 2.6.6.8.3 カプセル剤申請時に提出した試験成績（既承認資料）」の項に参考として記載した。

表 2.6.6-1 テモゾロミド注射剤の毒性試験一覧

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質	GLP
反復投与毒性 1クール <sup>a</sup> （1ヵ月間）	ラット	静脈内	注射剤	適
局所刺激性	ラット	静脈内 足底下、皮下	注射剤 注射剤	非適
	ウサギ	筋肉内、静脈内	注射剤	適
その他の毒性 溶血性	ラット血液 ヒト血液	( <i>in vitro</i> ) ( <i>in vitro</i> )	注射剤 注射剤	非適

<sup>a</sup> : 5日間の連續投与、23日間休薬を1クールとした間歇投与

### 2.6.6.2 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験については、原薬を用いた経口投与（マウス、ラット及びイヌ）、腹腔内投与（マウス、ラット）及び静脈内投与（マウス）による試験を実施し、カプセル剤の申請時に提出、評価されている。これらの成績の概要を「CTD 2.6.6.8.3 カプセル剤申請時に提出した試験成績（既承認資料）」の項に記載した。

### 2.6.6.3 反復投与毒性試験

#### 2.6.6.3.1 ラット 1 クール静脈内投与毒性試験 [4.2.3.2.1, SN ■■■350] (評価)

SD ラット（各群雌雄各 20 匹）にテモゾロミドの 4.25, 17 及び 34 mg/kg（それぞれ 25, 100 及び 200 mg/m<sup>2</sup> に相当）を 5 日間静脈内投与（急速投与）後、23 日間休薬（1 クール）し、その毒性を検討した。最終投与終了後（6 日目）に各群雌雄各 10 匹、休薬期間終了後（29 日目）残りの動物を屠殺して検査した。別途 TK 群（各群雌雄各 21 匹）を設定した。

#### 投与量の設定根拠

ラットに 1 クール経口投与した 2 回の試験結果（カプセル剤申請提出資料 2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.2 参照）を基に設定した。即ち、400 mg/m<sup>2</sup> の投与では雌雄各 9 例が死亡または全身状態悪化のため切迫屠殺され、200 mg/m<sup>2</sup> の投与ではいずれの試験でも 1 例の死亡が認められた。このため、本試験の最高用量を 200 mg/m<sup>2</sup>（34 mg/kg に相当）とし、以下 100 及び 25 mg/m<sup>2</sup>（それぞれ 17 及び 4.25 mg/kg に相当）を設定した。なお、本試験では最終製剤（濃度 2.5 mg/mL）を使用し、投与容量はラットにおける急速静脈内投与の推奨最大量（5.0 mL/kg）<sup>1)</sup> を超える 13.6 mL/kg にて実施した。

#### 試験成績

試験成績は、概要表 2.6.7.7（8 頁）に示した。

200 mg/m<sup>2</sup> 群の雄で 6 日目（最終投与の翌日）に脱毛及び粗毛がみられた。23 日間の休薬期間中には、100 mg/m<sup>2</sup> 群の雄及び 200 mg/m<sup>2</sup> 群の雌雄で脱毛、粗毛及び薄毛がみられた。脱毛を伴う粗毛は、先に実施したテモゾロミド（原薬）のラット 1 クール経口投与毒性試験<sup>1)</sup> でも認められている。

100 及び 200 mg/m<sup>2</sup> 群では、5 及び 28 日目に体重増加の軽度の抑制がみられ、200 mg/m<sup>2</sup> 群では 5 及び 8 日目に摂餌量のごく軽度の減少が認められた。

テモゾロミドの全身曝露は用量依存的であり、性差は認められなかった。テモゾロミドは血中から速やかに消失 ( $t_{1/2}$  は約 1 時間) し、1 日 1 回の反復投与による蓄積は認められなかった（蓄積係数 [R] は約 0.9）。

最終投与日（5 日目）の血液学的検査では、100 及び 200 mg/m<sup>2</sup> 群で赤血球数、Hb 及び Ht のごく軽度の減少並びに白血球数の減少がみられた。赤血球パラメータの減少は、23 日間の休薬後には対照群と同程度の値を示したことから、可逆的な変化と考えられた。白血球数の減少は、リンパ球及び好中球数の減少によるものであった。テモゾロミドの白血球に対する作用も可逆的であった（100 mg/m<sup>2</sup> 群で回復し、200 mg/m<sup>2</sup> 群では回復傾向）。

投与期間終了後の剖検では、全てのテモゾロミド投与群の雌雄で胸腺重量の減少、100 及び 200 mg/m<sup>2</sup> 群の雌雄の大部分で胸腺の小型が認められた。また、100 mg/m<sup>2</sup> 群の雌及び 200 mg/m<sup>2</sup> 群の雌雄で脾臓重量の減少もみられた。休薬期間終了後の剖検では、200 mg/m<sup>2</sup> 群の雄で脾臓及び前立腺重量の減少がみられ、100 及び 200 mg/m<sup>2</sup> 群では精巣重量の減少も認められた。雌雄の胸腺重量及び雌の脾臓重量の減少については、休薬により僅かな回復傾向が認められた。

投与期間終了後剖検例の病理組織学的検査では、全てのテモゾロミド投与群で胸腺及び脾臓のリンパ球減少、精細管変性又は精巣上体管腔における残屑増加が認められた。200 mg/m<sup>2</sup> 群のみで発現した変化は、骨髓細胞減少、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節及び消化管関連リンパ組織のリンパ球減少、小腸及び大腸における陰窩上皮細胞のアポトーシス（ごく軽度）、皮膚における毛包上皮細胞の単細胞壊死、雌ラットの乳腺における腺上皮細胞の単細胞壊死であった。

休薬期間終了後には、100 及び 200 mg/m<sup>2</sup> 群の雄の精巣で精細管の変性又は萎縮、管腔における精子巨細胞増加、精巣上体管腔における残屑増加が認められた。25 mg/m<sup>2</sup> 群で認められた精巣上体、皮膚及び精巣の変化は、休薬により回復した。また、全てのテモゾロミド投与群の雄で脾臓のリンパ球減少がみられた。200 mg/m<sup>2</sup> 群の雄では、皮膚の毛包上皮細胞における単細胞壊死がみられた。その他の組織学的变化はみられなかった。以上、雌でみられた病理組織学的变化は、全てが回復し、雄では皮膚及び脾臓で認められた変化が回復傾向を示した。

胸腺、脾臓、精巣及び精巣上体に病理組織学的变化が認められたことから、無毒性量は得られなかつたが、高用量群を含むすべての投与群において、所見の回復又は回復傾向が認められた。

本試験で認められた作用の多くは他のアルキル化剤にもみられるものであり、これらのアルキル化剤においても、毛包、骨髓成分、雌雄生殖器及び腸粘膜などの増殖が速い正常組織に対する毒性が報告されている<sup>2)</sup>。また、本試験の所見はカプセル剤の承認申請時に提出したラット 1 クール経口投与毒性試験（カプセル剤申請時提出資料 2.6.6.3.2 参照）と同様であった。

以上の結果から、静脈内投与した本薬の毒性の標的器官は骨髓、リンパ系器官、胃腸管、雄生殖器（精巣、精巣上体）、乳腺及び皮膚であった。本試験の無毒性量は、25 mg/m<sup>2</sup>（4.25 mg/kg に相当）未満と考えられた。

#### 2.6.6.4 遺伝毒性試験

原薬を用いた試験において、本薬は他のアルキル化剤と同様に遺伝毒性を有することが示されている。これらの成績はカプセル剤の申請時に提出、評価されており、その概要を「CTD 2.6.6.8.3 カプセル剤申請時に提出した試験成績（既承認資料）」の項に記載した。

#### 2.6.6.5 がん原性試験

経口剤及び注射剤のがん原性試験は実施しなかつた。

原薬を用いたラット 3 カ月間（3 クール）及び 6 カ月間（6 クール）経口投与毒性試験で腫瘍性病変の発生が認められた（CTD 2.6.6.8.3 カプセル剤申請時に提出した試験成績（既承認資料）参照）が、他のアルキル化剤でもラットにおける発がん性が報告されている。

### 2.6.6.6 生殖発生毒性試験

原薬を用いた経口投与による受胎能及び初期胚発生に関する試験（ラット），胚・胎児発生に関する試験（ラット及びウサギ）及び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（ラット）が実施されており，本薬は胚・胎児毒性，催奇形性等を有することが示されている。これらの成績はカプセル剤の申請時に提出，評価されており，その概要を「CTD 2.6.6.8.3 カプセル剤申請時に提出した試験成績（既承認資料）」の項に記載した。

### 2.6.6.7 局所刺激性試験

#### 2.6.6.7.1 ラット静脈内投与試験 [4.2.3.6.1, SN ■■349] (参考)

非臨床及び臨床試験で用いる適切な注射剤を選択するための，SD ラット（各群雄 5 匹）に 4 種類のテモゾロミド注射剤の候補品（濃度 2.5 mg/mL）を 1 日 1 回，3 日間静脈内投与（投与量 200 mg/m<sup>2</sup>, 34 mg/kg に相当）し，局所刺激性を評価した。比較対照として，生理食塩液（米国薬局方，注射用）又は 4 種類のプラセボを同様に投与した。

#### 試験成績

試験成績は，概要表 2.6.7.16 (14 頁) に示した。

テモゾロミド注射剤の候補品に関連した死亡，一般状態，剖検及び投与部位の病理組織学的所見はなかった。本試験の成績から，4 種類のテモゾロミド注射剤の候補品，4 種類のプラセボ及び生理食塩液に局所刺激性の差はみられなかった。

この結果から，上記 4 種類の候補品のうち，物理化学的特性に優れた 1 製剤を，非臨床及び臨床試験用の注射剤として選択した。以下の局所刺激性試験は，この選択した製剤を用いて実施した。

#### 2.6.6.7.2 ラット注射部位疼痛試験 [4.2.3.6.2, SN ■■040] (評価)

SD ラット（各群雄 10 匹）の右後肢足底組織にテモゾロミド注射剤（2.5 mg/mL）の 0.1 mL を単回投与し，12 分間（3 分間ごとの 4 区間）にわたり足をなめる動作及び挙上反応の発現を記録して，疼痛反応を評価した。比較対照として，プラセボ，生理食塩液（米国薬局方，注射用）又はセフォキシチン注射剤（刺激性を有する海外市販の注射用抗生物質）を同様に投与した。

#### 試験成績

試験成績は，概要表 2.6.7.16 (14 頁) に示した。

全体として，セフォキシチン注射剤群で疼痛の程度が最も強かった。この群では，最初の 3 区間（1 ~ 9 分）にわたり生理食塩液，プラセボ及びテモゾロミド注射剤の各群に比べ疼痛反応が統計的に有意に増加した。テモゾロミド注射剤群では，ごく軽度の疼痛反応が最初の 3 分間に認められた。生理食塩液群又はプラセボ群では，12 分間の観察時間中いずれの区間においても明らかな疼痛反応はみられなかった。

#### 2.6.6.7.3 ラット皮下投与刺激性試験 [4.2.3.6.3, SN ■ 041] (評価)

SD ラット（各群雄 15 匹）の肩甲骨間皮下にテモゾロミド注射剤 (2.5 mg/mL) の 0.3 mL を単回投与し、局所刺激性を評価した。比較対照として、プラセボ、生理食塩液（米国薬局方、注射用）又はセフォキシチン注射剤を同様に投与した。投与 1, 2 又は 4 日後に各群 5 例を屠殺し、各注射部位及びその周辺を肉眼的及び病理組織学的に検査した。

##### 試験成績

試験成績は、**概要表 2.6.7.16** (14 頁) に示した。

全ての投与群で皮下に刺激性変化が認められた。

肉眼的及び病理組織学的検査による刺激性の強さは、セフォキシチン注射剤 > テモゾロミド注射剤 > プラセボ > 生理食塩液の順であった。

#### 2.6.6.7.4 ウサギ動脈内投与刺激性試験 [4.2.3.6.4, SN ■ 042] (参考)

本試験は、NZW ウサギ（各群雄 4 匹）の耳介中心動脈にテモゾロミド注射剤 (2.5 mg/mL) の 0.5 mL を単回投与したときの局所刺激性を、プラセボ、生理食塩液（米国薬局方、注射用）及びセフォキシチン注射剤と比較することを目的として計画された。しかし、本試験においてプラセボを投与したとき、投与動物に一般状態の異常が認められたため、テモゾロミド注射剤及びセフォキシチン注射剤の投与は行わなかった。

##### 試験成績

試験成績は、**概要表 2.6.7.16** (14 頁) に示した。

プラセボを 3 例までに投与したところ、投与時の異常所見としてライジング反応（3 例）及び異常発声（1 例）が認められた。

生理食塩液及びプラセボの両群では、注射部位周辺に軽度から中等度の刺激性が認められた。動脈内投与による刺激性の評価を投与後 1 ~ 5 時間の間に 3 回及び投与後 24 時間に実施した結果、刺激性変化の発生頻度及び程度がプラセボ群でわずかに増加した。注射部位の病理組織学的検査は実施しなかった。

以上の結果から、テモゾロミドそのものではなく、注射剤の添加剤が刺激性を有することが示唆された。注射剤の刺激性については、以下の試験 (2.6.6.7.5, 2.6.6.7.6 及び 2.6.6.7.7) で追加検討した。

#### 2.6.6.7.5 ウサギ筋肉内投与刺激性試験 [4.2.3.6.5, SN ■ 043] (評価)

NZW ウサギ（雄 9 匹、雌 3 匹）の仙棘筋にテモゾロミド注射剤 (2.5 mg/mL) の 1 mL を単回投与し、局所刺激性を評価した。比較対照として、同じ動物の異なる部位にプラセボ、生理食塩液（米国薬局方、注射用）及びセフォキシチン注射剤を投与した。

##### 試験成績

試験成績は、**概要表 2.6.7.16** (14 頁) に示した。

全例が屠殺予定日（投与後 1, 3 又は 7 日）まで生存した。全ての投与群において、投与後に疼痛又は不快を示唆する変化はみられず、一般状態の異常もみられなかった。

注射部位の検査では、全ての投与群で筋肉に刺激性変化が認められた。

肉眼的検査による投与部位の刺激性の強さは、セフォキシチン注射剤 > プラセボ=テモゾロミド注射剤 > 生理食塩液の順であった。病理組織学的検査による刺激性の強さは、セフォキシチン注射剤=プラセボ=テモゾロミド注射剤 > 生理食塩液の順であった。

#### 2.6.6.7.6 ウサギ静脈内投与刺激性試験 [4.2.3.6.6, SN ■044] (評価)

NZW ウサギ（各群雄 4 匹）の耳介静脈にテモゾロミド注射剤 (2.5 mg/mL) の 0.5 mL を単回投与し、局所刺激性を評価した。比較対照として、プラセボ、生理食塩液（米国薬局方、注射用）又はセフォキシチン注射剤を同様に投与し、その他に Sham 群（注射操作のみ、生理食塩液群の反対側の耳介を使用）を設けた。投与 1, 2 及び 24 時間後に注射部位の刺激性を評価した。

##### 試験成績

試験成績は、概要表 2.6.7.16 (15 頁) に示した。

投与時のライジング反応が、プラセボ群の 4 例中 2 例、及びテモゾロミド注射剤群の 4 例中 4 例で認められた。

注射部位周辺における軽度の刺激性変化が、テモゾロミド注射剤群では投与 1, 2 及び 24 時間後、プラセボ群では投与 24 時間後に認められた。

肉眼的観察では、テモゾロミド注射剤群の 4 例中 2 例で投与部位の赤色化又は紫色化がみられた。

著しい炎症を惹起した被験物質はなかった。テモゾロミド注射剤及び生理食塩液の両群で、病理組織学的検査において急性炎症（ごく軽度及び軽度）及び出血（軽度）が認められた。セフォキシチン注射剤及びプラセボ群では、病理組織学的所見はなかったが、Sham 群の 1ヶ所のみで出血（ごく軽度）が認められた。

これらの成績から、テモゾロミド注射剤をウサギの耳介静脈に単回投与すると、ごく軽度から軽度の刺激性変化を生じることが示された。

#### 2.6.6.7.7 プラセボのウサギ探索的静脈内投与刺激性試験 [4.2.3.6.7, SN ■267] (参考)

NZW ウサギ（雌 2 匹）の耳介静脈に、pH を 7 に調整したプラセボの 0.5 mL を単回投与し、投与直後から観察を行った。

##### 試験成績

試験成績は、概要表 2.6.7.16 (15 頁) に示した。

投与時に異常所見はみられなかった。また、注射部位の肉眼的検査でも特記すべき異常はなかった。

先に実施した試験 (2.6.6.7.6, SN ■044) では、pH のみが異なり (pH 4)，添加剤は同一であるプラセボをウサギに投与した。pH 4 のプラセボ又はテモゾロミド注射剤をウサギに投与すると、投

与直後にライジング反応がみられた。添加剤は pH 7 のプラセボにも含まれていたことから、先の試験で認められたライジング反応は、添加剤によるものではなく、注射剤の pH が酸性であることに起因したものと考えられた。

なお、pH 7 のテモゾロミド注射剤は安定性に問題があるため、臨床での使用はできない。

#### 2.6.6.7.8 プラセボ及びダカルバジン注射剤のウサギ静脈内投与刺激性試験 [4.2.3.6.8, SN ■512] (参考)

NZW ウサギ (各群雄 4 匹) の耳介静脈にプラセボの 0.5 mL を単回投与した。比較対照として、生理食塩液 (米国薬局方、注射用) 又はダカルバジン注射剤 (5 mg/mL; 刺激性を有することが知られている本邦及び海外市販の抗がん剤) を同様に投与し、その他に Sham 群 (注射操作のみ、生理食塩液群の反対側の耳介を使用) を設けた。投与 1, 2 及び 24 時間後に注射部位の刺激性を評価した。

##### 試験成績

試験成績は、概要表 2.6.7.16 (15 頁) に示した。

一般状態観察では、プラセボ及びダカルバジン注射剤の両群で投与時にライジング反応 (両群各 3 例) 及び異常発声 (両群各 1 例) が認められた。投与 1 及び 2 時間後に刺激性グレード 1 を示した生理食塩液群の 1 例を除き、投与 1, 2 及び 24 時間後における注射部位の刺激性グレードはいずれも 0 であった。

病理組織学的検査では、いずれの投与群においても著しい刺激性変化は認められなかった。全ての投与群でごく軽度の出血、生理食塩液群、Sham 群及びダカルバジン群でごく軽度の急性炎症、また、生理食塩液群のみでごく軽度の潰瘍がみられた。病理組織学的検査による刺激性の強さは、生理食塩液 > ダカルバジン注射剤 > Sham > プラセボの順であった。

これらの成績から、プラセボ及びダカルバジン注射剤をウサギに静脈内投与すると、刺激性を生じることが示された。しかし、病理組織学的所見はごく軽度であったこと、及び肉眼的所見がみられなかつたことから、その刺激性は一過性であり、持続しないものと考えられた。

#### 2.6.6.8 その他の毒性試験

##### 2.6.6.8.1 ラット血液を用いた *in vitro* 溶血性試験 [4.2.3.7.7.1, SN ■470] (参考)

4 種類のテモゾロミド注射剤の候補品及び 4 種類のプラセボのそれぞれとラットのヘパリン添加血液を 2 : 1 の比で混和し、37 °C、5 又は 30 分間インキュベートした後の溶血の有無を評価した (テモゾロミドの終濃度 : 1.7 mg/mL)。

##### 試験成績

試験成績は、概要表 2.6.7.17 (16 頁) に示した。

テモゾロミド注射剤の候補品及びプラセボの各 1 処方にごく軽度の溶血がみられたが、その程度から臨床上意義はないものと考えられた。

#### 2.6.6.8.2 ヒト血液を用いた *in vitro* 溶血性試験 [4.2.3.7.7.2, SN ■■322] (評価)

テモゾロミド注射剤（濃度：0.313, 1.25 及び 2.5 mg/mL）及びプラセボのそれぞれとヒトのヘパリン添加血液を 2 : 1 の比で混和し、37 °C, 5 又は 30 分間インキュベートした後の溶血の有無を評価した。

##### 試験成績

試験成績は、概要表 2.6.7.17 (16 頁) に示した。

テモゾロミド注射剤及びプラセボの溶血率はそれぞれ 0.54 ~ 0.92% 及び 0.51%~ 0.65% であり、いずれも明らかな溶血はなかった。

### 2.6.6.8.3 カプセル剤申請時に提出した試験成績（既承認資料）

カプセル剤の承認申請時に提出したテモゾロミドの毒性試験成績の概要を表 2.6.6-2 に示した。

表 2.6.6-2 テモゾロミドの毒性試験成績  
(カプセル剤の承認申請時に提出済み)

試験の種類及び投与期間	試験系	投与方法	投与量 (mg/m <sup>2</sup> 又は濃度)	試験結果 (mg/m <sup>2</sup> )
単回投与毒性	マウス	経口	500-4000	LD : 1000 (雌雄)
		腹腔内	500-4000	LD : 1000 (雌雄)
		静脈内	515	LD : >515 (雄)
	ラット	経口	200-7000	LD : 1500 (雄), 2500 (雌)
		腹腔内	500-4000	LD : 2000 (雌雄)
	イヌ	経口	200-2000	LD : 600 (雌雄)
反復投与毒性	ラット	経口 (2 試験)	25-800	NOAEL : <25
		経口	25-1000	NOAEL : 25
		経口	25-200	不純物添加の有無による毒性 (不純物添加) 所見の差なし
	イヌ	経口	25-200	NOAEL : <25
		経口	25-125	NOAEL : 25 <sup>b</sup>
		経口	25-125	NOAEL : <25
	マウス	経口	25-125	NOAEL : 25 <sup>b</sup>
		腹腔内	51-515	NOAEL : <51
	ラット	腹腔内	49	NOAEL : <49
遺伝毒性	S. typhimurium, E. coli	( <i>in vitro</i> )	62.5-2500 µg/plate	陽性
		( <i>in vitro</i> )	19.7-2500 µg/plate (不純物添加)	不純物添加の有無による明ら かな差なし
	ヒトリンパ球 ヒトリンパ球	( <i>in vitro</i> )	7.85-250 µg/mL	陽性
		( <i>in vitro</i> )	15.6-250 µg/mL (不純物添加)	不純物添加の有無による明ら かな差なし
		マウス	138-621	陽性
生殖発生毒性	ICH 4.1.1	ラット	経口	5-150 NOAEL : 親動物 <5 (雄), 5 (雌) ; 生殖能 150 ; 胚 5
		ラット	経口	25-75 NOAEL : 母動物 <25, 胎児 25
		ウサギ	経口	5-125 NOAEL : 母動物 125, 胎児 5
	ICH 4.1.2	ラット	経口	5-75 NOAEL : 母動物 5, 出生児 25
その他の毒性	モルモット	皮膚貼付	400 mg	陰性

LD : 概略の致死量, NOAEL : 無毒性量

ICH 4.1.1 : 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験, ICH 4.1.3 : 胚・胎児発生に関する試験, ICH 4.1.2 : 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

a : 5 日間の連続投与, 23 日間休薬を 1 クールとした間歇投与

b : 嘔吐を除く

#### 2.6.6.8.3.1 単回投与毒性

単回投与毒性は、マウス（静脈内、経口及び腹腔内投与）、ラット（経口及び腹腔内投与）、イヌ（経口投与）を用いて検討した。また、薬物動態試験としてイヌの単回静脈内投与試験が実施された。

以下に、毒性試験の結果をカプセル剤申請時提出資料から抜粋して示すと共に、イヌの静脈内投与試験における毒性に関する結果をまとめた。

### 2.6.6.8.3.1.1 マウス単回静脈内投与試験 [カプセル剤申請時提出資料 2.6.6.8.5.1 より抜粋]

MF1 マウス（雄 10 匹）にテモゾロミドの 140 mg/kg (515 mg/m<sup>2</sup> に相当) を単回静脈内投与し、28 日目に屠殺して検査した。なお、投与量の 140 mg/kg は、溶媒として用いた 20% DMSO 溶液におけるテモゾロミドの溶解性を考慮して設定された。

一般状態、体重及び剖検に、特記すべき所見はみられなかった。

### 2.6.6.8.3.1.2 単回経口及び腹腔内投与毒性試験 [カプセル剤申請時提出資料 2.4.4.1 より抜粋]

経口投与時の概略の致死量は、マウスで 1000 mg/m<sup>2</sup>、ラットで 1500 ~ 2500 mg/m<sup>2</sup>、イヌで 600 mg/m<sup>2</sup> であり、経口投与時の毒性症状及び死亡は概して遅延性を示した。腹腔内投与時の概略の致死量は、マウスで 1000 mg/m<sup>2</sup>、ラットで 2000 mg/m<sup>2</sup> であり、経口投与と差がなかった。明らかな雌雄差はなかった。

主な毒性症状としては、マウス及びラットに共通して自発運動低下及び体重増加抑制がみられ、概略の致死量以上では円背位、半眼、マウスでは振戦、虚脱、歩行失調、ラットでは全身蒼白化、糞便量減少、摂餌低下等がみられた。イヌでは嘔吐、糞便異常、歯肉蒼白化がみられ、概略の致死量以上では体温上昇、自発運動低下、体重減少、歩行失調、虚脱、散瞳等がみられた。剖検では、各動物種に共通して、致死量以上で出血又はうつ血を示唆する変色（暗赤色化又は暗色化）が、リンパ系器官、胃腸管、又は雄生殖器等の細胞分裂の比較的速い組織・器官にみられ、死因は明らかではないが、これらの組織・器官の機能低下により全身状態が悪化したことによるものと推察された。これらの所見は、他のアルキル化剤でも報告されているものであった。

### 2.6.6.8.3.1.3 イヌ単回静脈内投与薬物動態試験 [カプセル剤申請時提出資料 4.2.2.2.3 及び 4.2.2.2.6 (非 GLP 試験)] における毒性に関する結果

イヌ（雄 8 匹）に <sup>14</sup>C- テモゾロミドの 200 mg/m<sup>2</sup> を単回静脈内投与した。投与後 5 日までの観察で死亡は認められず、投与後に嘔吐、流涙及び糞便異常がみられたのみであった。

別途、イヌ（雌雄各 4 匹）にテモゾロミドの 40 mg/m<sup>2</sup> を単回静脈内投与した。投与後 2 日までの観察で死亡はみられず、投与中に発声及び活動性亢進、投与後 1.5 ~ 2 時間に流涎がみられたのみであった。

### 2.6.6.8.3.2 反復投与毒性

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用い、臨床投与スケジュールと同じ間歇投与とし、1 クール（5 日間連続投与後、23 日間休薬）、3 クール及び 6 クールの各経口投与試験を実施した。

以下に、ラット 1 クール静脈内投与試験 (CTD 2.6.6.3.1) と比較検討した 1 クール経口投与試験 (2 試験) と全ての反復経口投与試験 (8 試験) の概要をカプセル申請時提出資料から抜粋して示した。

### 2.6.6.8.3.2.1 ラット1クール経口投与毒性試験 [カプセル剤申請時提出資料 2.6.6.1 より抜粋]

ラット1クール経口投与毒性試験 [1回目: 200, 400, 600 (雌), 800 (雄) mg/m<sup>2</sup>, 2回目: 25, 50, 100, 150, 200 mg/m<sup>2</sup>] では、5日間の投与期間中に死亡はなかったが、休薬期間中に 200 mg/m<sup>2</sup> の雄, 400 mg/m<sup>2</sup> 以上の雌雄で死亡がみられ、600 mg/m<sup>2</sup> 以上では全例が死亡した。25 mg/m<sup>2</sup> 以上では末梢血好中球減少、胸腺（重量減少、リンパ球減少）の変化、50 mg/m<sup>2</sup> 以上では体重増加抑制、末梢血白血球、リンパ球及び血小板の減少、精巣（重量減少又は多核細胞）の変化、100 又は 150 mg/m<sup>2</sup> 以上では赤血球減少、骨髄（骨髄細胞減少、出血）、脾臓（重量減少、リンパ球減少）、小腸及び大腸（陰窩壊死、粘膜上皮の過形成・崩壊）、甲状腺（濾胞上皮肥大、コロイド減少又は重量減少）の変化がみられた。さらに死亡又は切迫屠殺例がみられた 200 又は 400 mg/m<sup>2</sup> 以上では粗毛、糞便量減少、自発運動低下、円背位、るい瘦、全身蒼白化、摂餌量減少、Hb 及び Ht の減少、血清総蛋白及びアルブミンの減少、総ビリルビン、γ-GTP, BUN 及び尿量の増加、尿浸透圧の減少、リンパ節（暗色化、リンパ球減少、出血）、胃（暗色化、浮腫又は出血）、精巣上体（重量減少、単細胞壊死又は多核細胞）、敗血症等に加えて、眼（眼底蒼白化、網膜の出血・滲出（眼底検査）、網膜変性又は壊死）の変化もみられた。

上記の結果について、ラット1クール静脈内投与毒性試験 (CTD 2.6.6.3.1) と比較すると、200 mg/m<sup>2</sup> までの用量では、投与経路にかかわらず、造血器系、胃腸管、生殖器系などに類似した毒性所見が認められた。いくつかの所見については、変化の発現する用量に違いがみられたが、静脈内投与試験では、経口投与試験でみられない新たな毒性所見はなかった。さらに、高用量の経口投与では、上記の標的器官における変化がより高度となり、また網膜など他の組織にも変化が認められた。600 mg/m<sup>2</sup> 以上では、全例が休薬期間中に死亡又は切迫屠殺された。

200 mg/m<sup>2</sup> までの静脈内投与における全身曝露量は、同用量の経口投与よりも高い値を示した(投与 5 日目の 200 mg/m<sup>2</sup> における AUC<sub>0-∞</sub>: 26.2 ~ 32.4 μg•hr/mL[ 経口 ] 及び 75.5 μg•hr/mL[ 静脈内 ])。この違いの明確な原因は特定されていないが、経口投与試験では、全身曝露評価のための試料採取時間が短時間であったこと、及び餌の摂取がテモゾロミドの吸収性及び安定性に影響し、AUC を低下させたことが考えられた (CTD 2.6.4.3 参照)。

一方、テモゾロミドのヒトにおける薬物動態は、広い用量範囲で線形性が確認されている (CTD 2.7.1.1.4 参照) ため、ヒト生物学的同等性試験の 150 mg/m<sup>2</sup> 投与 (1.5 時間静脈内持続投与) 時に得られた AUC<sub>0-∞</sub> から、ヒトの推奨最大用量である 200 mg/m<sup>2</sup> 投与時の AUC<sub>0-∞</sub> 推定値を算出したところ、33.3 μg•hr/mL であった。このヒト AUC<sub>0-∞</sub> 推定値と比較して、ラット静脈内投与の 200 mg/m<sup>2</sup> では AUC<sub>0-∞</sub> が 2.3 倍高かった。経口投与の 200 mg/m<sup>2</sup> では、ヒトと比較して 0.8 ~ 1.0 倍であったが、800 mg/m<sup>2</sup> では 4.1 倍高かった。これらのことから、ラット1クール経口及び静脈内投与毒性試験では、ヒトで想定される全身曝露量よりも高い状況下で毒性に関する情報が得られていると考えられた。

**2.6.6.8.3.2.2 ラット及びイヌの 1 ~ 6 クール経口投与毒性試験 [カプセル剤申請時提出資料]****2.4.4.2 より抜粋]**

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、雌雄差はなかった。また、6 クール投与後でも蓄積性は認められなかった。本薬投与により、最も低い用量 ( $25 \text{ mg/m}^2$ ) から嘔吐（イヌのみ）、体重増加抑制、摂餌量減少及び脱毛（ラット 3 クール試験のみ）、又は末梢血白血球及び血小板の減少がラット又はイヌにみられた。病理組織学的検査の結果から、ラット及びイヌに共通した本薬の毒性の標的器官は、骨髓（骨髓細胞減少）、リンパ系器官（胸腺、脾臓、腸管及びリンパ節のリンパ球減少）、胃腸管（胃のうつ血、出血あるいは浮腫、小腸及び大腸の陰窩壊死）及び精巣（変性）であり、他のアルキル化剤と同様に細胞分裂が比較的速い組織・器官に強い毒性が認められた。

なお、致死量のみにみられた網膜の病理学的所見（変性、壊死）は、1 クール投与試験の最小致死量（ラット： $200 \text{ mg/m}^2$ 、イヌ： $125 \text{ mg/m}^2$ ）の 3 ~ 8 倍の高用量でみられた変化であった。ラットの 3 クール投与試験の  $200 \text{ mg/m}^2$  でみられた乳癌は、6 クール投与試験ではより低用量の  $25 \text{ mg/m}^2$  から認められ、同試験の  $125 \text{ mg/m}^2$  では皮膚及び間葉系組織の腫瘍もみられた。この結果及び考察はがん原性の項に別途記載した。

**2.6.6.8.3.3 遺伝毒性 [カプセル剤申請時提出資料 2.4.4.3 より抜粋]**

本薬は細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験でいずれも陽性を示し、他のアルキル化剤と同様に遺伝毒性が本薬に認められた。

**2.6.6.8.3.4 がん原性 [カプセル剤申請時提出資料 2.4.4.4 より抜粋]**

本薬はアルキル化剤であり、長期延命が望めない悪性神経膠腫患者の治療に効果が期待されているため、ICH ガイドラインに従い、がん原性試験は実施していない。しかし、他のアルキル化剤と同様に各種腫瘍が、本薬のラットの 3 及び 6 クール投与試験で認められた。イヌの 1, 3 及び 6 クール投与試験では腫瘍及び前がん病変は認められなかった。本薬のラット腫瘍発生については他のアルキル化剤との比較（腫瘍の種類及び投与量、乳癌の発生時期及び頻度）を詳細に記載し、本薬の主な発がん機序、修復機構、感受性及びヒトでの発がん性リスクについてまとめた。

### 2.6.6.8.3.5 生殖発生毒性 [カプセル剤申請時提出資料 2.6.6.1 より抜粋]

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ( $5, 50, 150 \text{ mg/m}^2$ ) では、交配前の投与を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）で実施し、雄では3クール（3ヵ月）目の5日間投与後の翌日から、雌では2クール（2ヵ月）目の投与1日目から交配を開始した。その結果、雌雄親動物では  $5 \text{ mg/m}^2$  以上で軟便（雄）、 $50 \text{ mg/m}^2$  以上で体重増加抑制及び摂餌量減少、 $150 \text{ mg/m}^2$  で脱毛、精巣重量減少がみられ、胚では  $50 \text{ mg/m}^2$  以上で着床後死亡率、死亡胚数の増加がみられた。本試験の無毒性量は、親動物の一般毒性については  $5 \text{ mg/m}^2$  未満（雄）又は  $5 \text{ mg/m}^2$ （雌）、生殖能については  $150 \text{ mg/m}^2$ 、胚については  $5 \text{ mg/m}^2$  と考えられた。

ラット胚・胎児発生に関する試験 ( $25, 50, 75 \text{ mg/m}^2$ , 妊娠 8 ~ 12 日投与) では、母動物の  $25 \text{ mg/m}^2$  以上で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、胎児では  $50 \text{ mg/m}^2$  以上で体重減少、着床後死亡率の増加、奇形（横隔膜ヘルニア、脳の異常、肩甲骨及び四肢の多様な骨格異常等）がみられた。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性については  $25 \text{ mg/m}^2$  未満、生殖能については  $75 \text{ mg/m}^2$ 、胎児については  $25 \text{ mg/m}^2$  と考えられた。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験 ( $5, 50, 125 \text{ mg/m}^2$ , 妊娠 8 ~ 12 日投与) では、母動物に特記すべき所見はなかったが、胎児では  $50 \text{ mg/m}^2$  以上で奇形（小眼球、脳の異常、頭部、中軸骨格、尾及び四肢の多様な骨格異常等）、 $125 \text{ mg/m}^2$  で体重減少、着床後死亡率の増加がみられた。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能については  $125 \text{ mg/m}^2$ 、胎児については  $5 \text{ mg/m}^2$  と考えられた。

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 ( $5, 25, 75 \text{ mg/m}^2$ , 妊娠 8 ~ 12 日及び妊娠 21 日から 5 日間投与、生後 21 日まで観察) では、母動物の  $25 \text{ mg/m}^2$  以上で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、出生児では  $75 \text{ mg/m}^2$  で生存率減少、出生時体重減少及びその後の体重増加抑制、奇形、発育遅延及び反射獲得遅延がみられた。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性については  $5 \text{ mg/m}^2$ 、生殖能については  $75 \text{ mg/m}^2$ 、出生児については  $25 \text{ mg/m}^2$  と考えられた。

### 2.6.6.9 考察及び結論

テモゾロミドの1クール静脈内投与毒性試験では  $25, 100$  又は  $200 \text{ mg/m}^2$  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る場合と設けない場合を設定した。本試験で認められた所見はいずれも、経口投与により同様に実施した試験の成績及びアルキル化剤で報告されている所見と同様であった。本試験でみられた毒性所見として、脱毛、白血球及び赤血球パラメータの減少並びに骨髄、小腸及び大腸、胸腺、脾臓、他のリンパ組織、皮膚及び生殖器における病理組織学的变化があり、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。テモゾロミドの全身曝露は用量依存的であり性差はみられなかった（CTD 2.6.4 参照）。胸腺、脾臓、精巣及び精巣上体の病理組織学的所見から、本試験条件下における無毒性量は得られなかった。

ラット及びウサギを用いた一連の局所刺激性試験では、テモゾロミド注射剤を静脈内、筋肉内又は皮下投与したとき、ごく軽度の疼痛又は不快を示唆する変化が認められた。テモゾロミド注射剤の刺激性は、セフオキシチン注射剤（市販の注射用抗生物質で、刺激性を有する）及びダカルバジン注射剤（市販の注射用抗がん剤で、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）と同等またはそれ以下であった。

ウサギを用いた局所刺激性試験において、プラセボ及びテモゾロミド注射剤を静脈内投与したとき、ライジング反応及び異常発声がみられ、両剤が刺激性を有することが明らかとなった。ウサギにおけるライジング反応は、プラセボ及びテモゾロミド注射剤の両投与群で認められたことから、薬物ではなく製剤が投与直後の刺激を引き起こすことが示唆された。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。pHが4未満の静脈内注射液は、投与時に刺激性を示すことが知られている。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ウサギに静脈内投与したところ、投与時のライジング反応又は異常発声は認められなかった。また、ウサギにおける追加試験を実施し、プラセボとダカルバジン注射剤とを比較した。プラセボ及びダカルバジン注射剤の両投与群で、各4例中3例に投与時のライジング反応が、また各4例中1例に異常発声が認められた。しかし、両剤とも著しい炎症を惹起しなかった。病理組織学的所見はいずれもごく軽度であり、刺激性はプラセボに比べダカルバジン注射剤の方がわずかに強かった。以上の結果から、プラセボ注射剤投与により認められた刺激性は、投与時の一過性反応であり、明らかな病理組織学的变化を伴わず、抗がん剤のダカルバジンを含む市販の静脈内投与製剤でみられる変化と同様であることが示された。

ラット及びヒトのヘパリン添加血液を用いたテモゾロミド注射剤の *in vitro* 溶血性試験では、ごく軽度の溶血がみられたものの、その程度から臨床上意義はないものと考えられた。

テモゾロミドの経口投与による毒性プロフィールは、カプセル剤の承認申請時に提出した一連の毒性試験成績により評価されている。テモゾロミド注射剤の安全性は、これらの経口投与による毒性試験並びに今回実施した静脈内投与による毒性試験の結果により評価できると考えられた。

#### 2.6.6.10 図表

本文中の該当箇所に挿入した。

#### 2.6.6.11 参考文献

- 1) Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol* 2001;21:15-23.
- 2) Chabner BA, Ryan DP, Paz-Ares L, Garcia-Carbonero R, Calabresi P. Antineoplastic agents. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1389-94.

# テモダール点滴静注用 100 mg

## 第 2 部 CTD の概要

(6) 非臨床試験の概要文及び概要表

⑦毒性試験の概要表

シェリング・プラウ株式会社

## 目次

2.6.7.1 毒性試験の一覧表.....	3
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表.....	5
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧.....	6
2.6.7.4 被験物質の一覧.....	7
2.6.7.7 反復投与毒性試験.....	8
2.6.7.16 局所刺激性試験.....	14
2.6.7.17 その他の毒性試験.....	16

## 2.6.7.1 毒性試験

毒性試験の一覧表 (1 of 2)

被験物質 : Temozolomide

試験の種類	動物種・系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適合	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
反復投与 毒性試験	SD ラット	静脈内 (急速)	5 日間 + 休薬 23 日間 (1 クール : 4 週間)	4.25, 17, 34 mg/kg (25, 100, 200 mg/m <sup>2</sup> )	適	SPRI	SN [REDACTED] 350	4.2.3.2.1 (評価)
局所刺激性 試験	SD ラット	静脈内	3 日間 (1 日 1 回)	生理食塩液 プラセボ (4 処方) テモゾロミド注射剤候補品 (4 処方, 34 mg/kg)	非	SPRI	SN [REDACTED] 349	4.2.3.6.1 (参考)
	SD ラット	足底下	単回	生理食塩液 プラセボ テモゾロミド注射剤 (0.25 mg) セフオキシチン注射剤 (20 mg)	適	[REDACTED]	SN [REDACTED] 040	4.2.3.6.2 (評価)
	SD ラット	肩甲骨部皮下	単回	生理食塩液 プラセボ テモゾロミド注射剤 (0.75 mg) セフオキシチン注射剤 (60 mg)	適	[REDACTED]	SN [REDACTED] 041	4.2.3.6.3 (評価)
	NZW ウサギ	動脈内	単回	生理食塩液 プラセボ テモゾロミド注射剤 (1.25 mg) セフオキシチン注射剤 (100 mg)	適	[REDACTED]	SN [REDACTED] 042	4.2.3.6.4 (参考)
	NZW ウサギ	筋肉内	単回	生理食塩液 プラセボ テモゾロミド注射剤 (2.5 mg) セフオキシチン注射剤 (200 mg)	適	[REDACTED]	SN [REDACTED] 043	4.2.3.6.5 (評価)
	NZW ウサギ	静脈内	単回	生理食塩液 プラセボ テモゾロミド注射剤 (1.25 mg) セフオキシチン注射剤 (100 mg)	適	[REDACTED]	SN [REDACTED] 044	4.2.3.6.6 (評価)
	NZW ウサギ	静脈内	単回	プラセボ (pH 7)	非	SPRI	SN [REDACTED] 267	4.2.3.6.7 (参考)
	NZW ウサギ	静脈内	単回	生理食塩液 プラセボ ダカルバジン注射剤 (5 mg)	非	[REDACTED]	SN [REDACTED] 512	4.2.3.6.8 (参考)

SPRI = Schering-Plough Research Institute; [REDACTED] = [REDACTED]

### 2.6.7.2 毒性試験

毒性試験の一覧表 (2 of 2)

被験物質 : Temozolomide

試験の種類	試験系	被験物質	GLP 適合	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
その他の試験 (溶血性試験)	ラット血液 (ヘパリン添加)	生理食塩液 プラセボ (4 処方) テモゾロミド注射剤候補品 (4 処方)	非	SPRI	SN ■470	4.2.3.7.7.1 (参考)
	ヒト血液 (ヘパリン添加)	蒸留水 (陽性対照) 生理食塩液 プラセボ テモゾロミド注射剤 (濃度 : 0.313, 1.25 及び 2.5 mg/mL)	適	SPRI	SN ■322	4.2.3.7.7.2 (評価)

SPRI = Schering-Plough Research Institute

## 2.6.7.2 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質 : Temozolomide

試験の種類	動物種・系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適合	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性試験	SD ラット	静脈内 (急速)	5 日間 + 休薬 23 日間 (1 クール : 4 週間)	4.25, 17, 34 (25, 100, 200 mg/m <sup>2</sup> )	適	SN ■350	4.2.3.2.1

## 2.6.7.3 トキシコキネティクス

## トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質 : Temozolamide

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	AU <sub>Co-t</sub> (μg•hr/mL)	
	ラット	ヒト
	1 クール	
	雌雄	男女
25	9.10 (急速静脈内投与) (SN ■350)	
100	38.5 (急速静脈内投与) (SN ■350)	
150		20.5 <sup>a</sup> (1 時間静脈内持続注入) <sup>b</sup> 19.6 (経口投与) <sup>b</sup> 23.4 (1.5 時間静脈内持続注入) <sup>c</sup> 22.0 (経口投与) <sup>c</sup>
200	75.0 (急速静脈内投与) (SN ■350)	

6

定常状態における AUC. t は特に記載のない場合、8 時間を示す。

a: t = 6 または 8 時間。

b: 外国人におけるバイオアベイラビリティ比較試験（予備試験：P02466）より。

c: 外国人における生物学的同等性試験（P02467）より。

## 2.6.7.4 毒性試験

## 被験物質の一覧

被験物質 : Temozolomide

製剤バッチ番号 (成績書発行日)	純度 (%)	規格設定された不純物(%)						試験番号	試験の種類
		Related Compound I	不純物 A*	不純物 B*	AIC	不純物 C*	その他の不純物(全量)		
原薬申請規格	[■] -	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]		
製剤申請規格	[■] -	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]		
(20[■]年[■]月[■]日)	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	[■]	SN[■]350 SN[■]040 SN[■]041 SN[■]043 SN[■]044 SN[■]322	ラット1ケール静脈内投与毒性試験 ラット注射部位疼痛試験 ラット皮下投与刺激性試験 ウサギ筋肉内投与刺激性試験 ウサギ静脈内投与刺激性試験 ヒト血液を用いた <i>in vitro</i> 溶血性試験

NA : 規格設定なし。 - : 測定せず。

## 2.6.7.7 反復投与毒性試験

## 題名：ラット1クール静脈内投与毒性試験(1 of 6)

被験物質：Temozolomide

動物種・系統：SD ラット

投与期間：5 日間

試験番号：SN ■350

試験開始週齢：6 週齢

休薬期間：23 日間

CTDにおける記載箇所：4.2.3.2.1

初回投与年月日：20■年■月■日

投与方法：静脈内投与（急速投与）

GLP適合：適

特記事項：なし

媒体：プラセボ

無毒性量：決定されず(&lt; 4.25 mg/kg)

投与量(mg/kg)		0 (生理食塩液)		0 (プラセボ)		4.25 <sup>a</sup>	17 <sup>a</sup>	34 <sup>a</sup>
動物数	毒性試験群 <sup>b</sup>	M:20	E:20	M:20	E:20	M:20	E:20	M:20
	TK サテライト群	M:0	E:0	M:0	E:0	M:21 <sup>c</sup>	E:21	M:21
TK <sup>d</sup>								
1 日目	Cmax (μg/mL)	--	--	--	--	6.47	23.3	50.3
	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	--	--	--	--	10.9	41.7	84.2
	t <sub>1/2</sub>	--	--	--	--	1.05	1.07	1.09
5 日目	Cmax (μg/mL)	--	--	--	--	5.91	24.1	48.8
	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	--	--	--	--	9.14	38.7	75.5
	t <sub>1/2</sub>	--	--	--	--	1.06	1.11	1.19
	R (蓄積係数)	--	--	--	--	0.840	0.929	0.897
死亡・切迫屠殺								
毒性試験群	0	1 <sup>e</sup>	0	0	0	0	0	0
TK サテライト群	0	0	0	0	1 <sup>f</sup>	0	0	0
一般状態								
脱毛	0/20	—	0/20	—	0/20	—	0/20	—
粗毛	0/20	—	0/20	—	0/20	—	0/20	—
体重(%) <sup>h</sup>	211.7 g	172.6 g	-4.49	-2.84	-2.41	-0.58	-1.18	-3.88*
体重増加量(%) <sup>h</sup>	20.8 g	10.6 g	-50.0	-16.04	-39.42	-8.49	-27.88	-61.32
摂餌量(%) <sup>h</sup>								
g/ 動物 / 日 (1-5 日目)	20.4 g	16.5 g	-0.5	-0.6	-2.5	+0.6	-0.5	-2.4

-- : 測定せず。- : 特記すべき所見なし。\* : 本薬投与に関連した変化。#/ #: 影響の認められた例数 / 検査例数。

a: 投与量 4.25, 17, 34 mg/kg は各々体表面積換算で 25, 100, 200 mg/m<sup>2</sup> に相当する。

b: 投与期間終了後(6 日目)に各群雌雄各 10 匹、休薬期間終了後(29 日目)に残りの動物を屠殺して検査した。

c: 1 日目の投与後(採血前)に死亡した 1 例を除く、このラットは別の動物に差し替えられた。

d: テモゾロミドの全身曝露に性差は認められなかつたため、雌雄のデータを合算して表示した。

e: 28 日目の採血ミスによる死亡。

f: 1 日目の投与 4 時間後の採血前に死亡が発見された。投与後短時間で死亡しており、また高用量群では死亡みられなかつたことから、本薬投与に関連しないものと考えられた。

g: 6 日目の屠殺前のみで認められた。

h: 投与期間終了後(6 日目)屠殺例の検査結果。生理食塩液群は平均値を示す。プラセボ群及び被験物質群は、生理食塩液群との差を%で示す。

## 2.6.7.7 反復投与毒性試験

## 題名：ラット1ケール静脈内投与毒性試験 (2 of 6)

試験番号：SN■350

投与量 (mg/kg)	0 (生理食塩液)		0 (プラセボ)		4.25		17		34	
動物数 <sup>a</sup>	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
血液学的検査 <sup>b</sup>										
赤血球数 (x10 <sup>6</sup> /μL)	6.978	6.989	7.054	6.652	6.889	6.720	6.398*	6.368*	6.343*	6.144*
ヘモグロビン (g/dL)	14.82	14.79	14.70	13.90	14.56	14.27	13.79*	13.52*	13.40*	13.07*
ヘマトクリット (%)	40.71	42.19	40.81	39.31	39.95	40.57	37.57*	37.83*	36.46*	36.89*
網状赤血球数 (x10 <sup>6</sup> /μL)	0.3919	0.3016	0.4589	0.2932	0.3923	0.2416	0.1295*	0.1026*	0.0263*	0.0174*
白血球数 (x10 <sup>3</sup> /μL)	9.32	7.67	9.35	9.82	8.03	8.57	6.84*	5.78*	4.28*	4.63*
リンパ球数 (x10 <sup>3</sup> /μL)	8.11	6.58	7.95	8.82	7.07	7.69	5.92*	5.18*	3.76*	4.08*
好中球数 (x10 <sup>3</sup> /μL)	0.64	0.62	0.87	0.52	0.50	0.39	0.42	0.24*	0.25*	0.31*
尿検査 <sup>b</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液凝固検査 <sup>b</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液化学的検査 <sup>b</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量 (%) <sup>c</sup>										
胸腺	0.608 g	0.535 g	-9.441	4.297	-32.53*	-21.45*	-73.68*	-72.12*	-72.14*	-75.32*
脾臓	0.52 g	0.45 g	-13.05	1.56	-14.97	+0.22	-14.78	-12.92*	-27.26*	-15.37*
剖検 <sup>d</sup>										
胸腺										
小型										
軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10*	1/10*	5/10*	2/10*
中等度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	7/10*	4/10*	5/10*
病理組織学的検査 <sup>e</sup>										
骨髄										
細胞減少										
ごく軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10
軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	9/10*	3/10*
中等度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10*
高度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*

- : 特記すべき所見なし。 \* : 本薬投与に関連した変化。 ## : 影響の認められた例数 / 検査例数。

a: 投与期間終了後（6日目）に各群雌雄各10匹、休薬期間終了後（29日目）に残りの動物を屠殺して検査した。

b: 5日目の検査結果（投与期間終了後屠殺例）。

c: 投与期間終了後（6日目）屠殺例の器官重量（絶対重量）。生理食塩液群は平均値を示す。プラセボ群及び被験物質群は、生理食塩液群との差を%で示す。なお、相対重量も同様の傾向で差が認められた。

d: 投与期間終了後（6日目）屠殺例の検査結果。

e: 投与期間終了後（6日目）屠殺例について、以下の器官・組織を鏡検した。生理食塩液群、プラセボ群及び34 mg/kg群から採取した全ての器官・組織；肉眼的所見が認められた全ての器官・組織；雄の4.25及び17 mg/kg群の骨髄、精巣上体、大腸、リンパ節、乳腺、前立腺、皮膚、小腸、脾臓、精巣、胸腺；雌の4.25及び17 mg/kg群の骨髄、大腸、リンパ節、乳腺、卵巣、皮膚、小腸、脾臓及び胸腺。

## 2.6.7.7 反復投与毒性試験

## 題名：ラット 1 クール静脈内投与毒性試験 (3 of 6)

試験番号 : SN ■■350

10

投与量 (mg/kg)	0 (生理食塩液)		0 (プラセボ)		4.25		17		34	
動物数 <sup>a</sup>	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
病理組織学的検査 <sup>b</sup> (続き)										
精巣上体										
残屑増加, 精巣上体管腔										
ごく軽度	1/10	--	2/10	--	6/10*	--	9/10*	--	8/10*	--
軽度	2/10	--	1/10	--	2/10*	--	1/10*	--	2/10*	--
大腸										
リンパ球減少										
ごく軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	2/10*
アポトーシス, 隱窩										
ごく軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10*	4/10*
下顎リンパ節										
リンパ球減少										
ごく軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10*	6/10*
腸間膜リンパ節										
リンパ球減少										
ごく軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10*	6/10*
乳腺										
単細胞壊死, 腺上皮										
ごく軽度	—	0/10	—	0/10	—	0/10	—	0/10	—	5/10*
皮膚										
単細胞壊死, 毛包上皮										
ごく軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10*	10/10*
軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	0/10
小腸										
リンパ球減少, パイエル板										
ごく軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	9/10*	6/10*
軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10
アポトーシス, 隱窩										
ごく軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	8/10*	6/10*

-- : 検査せず, - : 特記すべき所見なし, \* : 本薬投与に関連した変化. ## : 影響の認められた例数 / 検査例数.

a: 投与期間終了後 (6 日目) に各群雌雄各 10 匹, 休薬期間終了後 (29 日目) に残りの動物を屠殺して検査した.

b: 投与期間終了後 (6 日目) 屠殺例について, 以下の器官・組織を鏡検した. 生理食塩液群, プラセボ群及び 34 mg/kg 群から採取した全ての器官・組織; 肉眼的所見が認められた全ての器官・組織; 雄の 4.25 及び 17 mg/kg 群の骨髄, 精巣上体, 大腸, リンパ節, 乳腺, 前立腺, 皮膚, 小腸, 脾臓, 精巣, 胸腺; 雌の 4.25 及び 17 mg/kg 群の骨髄, 大腸, リンパ節, 乳腺, 卵巣, 皮膚, 小腸, 脾臓及び胸腺.

## 2.6.7.7 反復投与毒性試験

## 題名：ラット1ケール静脈内投与毒性試験(4 of 6)

試験番号：SN ■■■350

投与量(mg/kg)	0 (生理食塩液)		0 (プラセボ)		4.25		17		34	
動物数 <sup>a</sup>	M:20	E:20	M:20	E:20	M:20	E:20	M:20	E:20	M:20	E:20
<b>病理組織学的検査<sup>b</sup> (続き)</b>										
脾臓										
リンパ球減少										
ごく軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	8/10*	1/10*	2/10*	4/10*	5/10*	7/10*
軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*	0/10	0/10	0/10	4/10*	0/10
精巣										
変性、精細管										
ごく軽度	0/10	--	0/10	--	5/10*	--	9/10*	--	8/10*	--
軽度	0/10	--	1/10	--	0/10	--	0/10	--	2/10*	--
胸腺										
リンパ球減少										
ごく軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10*	5/10*	0/10	0/10	0/10	0/10
軽度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10*
中等度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10*	10/10*	10/10*	7/10*
高度	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10*

-- : 検査せず。\* : 本薬投与に関連した変化。## : 影響の認められた例数 / 検査例数。

a: 投与期間終了後（6日目）に各群雌雄各10匹、休薬期間終了後（29日目）に残りの動物を屠殺して検査した。

b: 投与期間終了後（6日目）屠殺例について、以下の器官・組織を鏡検した。生理食塩液群、プラセボ群及び34mg/kg群から採取した全ての器官・組織；肉眼的所見が認められた全ての器官・組織；雄の4.25及び17mg/kg群の骨髄、精巣上体、大腸、リンパ節、乳腺、前立腺、皮膚、小腸、脾臓、精巣、胸腺；雌の4.25及び17mg/kg群の骨髄、大腸、リンパ節、乳腺、卵巣、皮膚、小腸、脾臓及び胸腺。

## 2.6.7.7 反復投与毒性試験

## 題名：ラット1ケール静脈内投与毒性試験(5 of 6)

試験番号：SN ■■■350

投与量(mg/kg)	0 (生理食塩液)		0 (プラセボ)		4.25		17		34	
<b>休薬群の検査</b>										
<b>動物数<sup>a</sup></b>	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
一般状態										
脱毛	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	5/10*	0/10	10/10*	10/10*
粗毛	0/10	—	0/10	—	0/10	—	6/10*	—	6/10*	—
薄毛	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10*	0/10	10/10*	10/10*
体重(%) <sup>b</sup>	286.8g	203.3g	+1.8	+0.9	+0.9	+1.1	-5.0*	+0.1	-7.0*	-5.3*
体重増加量(%) <sup>b</sup>	123.3g	62.3g	+3.1	+7.4	+1.9	+6.3	-9.0*	+4.5	-16.0*	-13.5*
摂餌量(%) <sup>c</sup> g/動物/日(1-8日目) <sup>d</sup>	20.8g	16.6g	+0.5	+1.2	+0.5	+1.8	-3.8*	-0.6	-4.8*	-3.0*
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査 <sup>e</sup>										
白血球数(x10 <sup>3</sup> /μL)	10.28	8.31	11.53	9.54	8.34	8.58	8.56	7.22	6.89 <sup>f*</sup>	6.03 <sup>f*</sup>
リンパ球数(x10 <sup>3</sup> /μL)	8.58	7.06	10.54	8.39	6.70	7.60	7.12	6.28	5.61 <sup>f*</sup>	5.27 <sup>f*</sup>
尿検査 <sup>e</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液凝固検査 <sup>e</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学検査 <sup>e</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量(%) <sup>gh</sup>										
前立腺	0.325 g	--	-11.466	--	-1.045	--	-15.002	--	-21.27*	--
脾臓	0.65g	—	-5.27	—	-16.90	—	-9.61	—	-24.34*	—
精巢	3.16g	--	-0.13	--	-1.65	--	-14.07*	--	-24.60*	--
剖検 <sup>h</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

-- : 検査せず。— : 特記すべき所見なし。\* : 本薬投与に関連した変化。#/ #: 影響の認められた例数 / 検査例数。

a: 各群雌雄 10 匹のラットに 5 日間投与し、その後 23 日間休薬させた。

b: 休薬期間終了時(28日目)の検査結果。生理食塩液群は平均値を示す。プラセボ群及び被験物質群は、生理食塩液群との差を%で示す。

c: 生理食塩液群は平均値を示す。プラセボ群及び被験物質群は、生理食塩液群との差を%で示す。

d: 摂餌量測定期間は、投与期間(1日目から5日目)を含む。

e: 28日目に測定した(休薬期間終了後屠殺例)。

f: 総白血球数は5日目と比較して回復傾向を示したものの、ごく軽度のリンパ球の減少がみられた。

g: 絶対重量の結果。生理食塩液群は平均値を示す。プラセボ群及び被験物質群は、生理食塩液群との差を%で示す。なお、相対重量も同様の傾向で差が認められた。

h: 休薬期間終了後(29日目)に屠殺して検査した。

## 2.6.7.7 反復投与毒性試験

## 題名：ラット1ケール静脈内投与毒性試験 (6 of 6)

試験番号：SN ■■■350

投与量 (mg/kg)	0 (生理食塩液)		0 (プラセボ)		4.25		17		34	
休薬群の検査 (続き)	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
病理組織学的検査 <sup>b</sup>										
精巣上体										
残屑増加、精巣上体管腔 ごく軽度	0/10	--	0/10	--	0/10	--	5/10*	--	2/10*	--
皮膚										
単細胞壊死、毛包上皮 ごく軽度	0/10	--	0/10	--	0/10	--	0/10	--	2/10*	--
脾臓										
リンパ球減少 ごく軽度	0/10	--	0/10	--	5/10*	--	9/10*	--	9/10*	--
精巣										
変性、精細管 軽度	0/10	--	0/10	--	0/10	--	10/10*	--	0/10	--
萎縮、精細管 ごく軽度	0/10	--	0/10	--	0/10	--	0/10	--	4/10*	--
軽度	0/10	--	0/10	--	0/10	--	0/10	--	5/10*	--
中等度	0/10	--	0/10	--	0/10	--	0/10	--	1/10*	--
精子巨細胞増加 ごく軽度	0/10	--	0/10	--	0/10	--	8/10*	--	5/10*	--
軽度	0/10	--	0/10	--	0/10	--	2/10*	--	5/10*	--

-- : 検査せず。- : 特記すべき所見なし。\* : 本薬投与に関連した変化。## : 影響の認められた例数 / 検査例数。

a: 各群雌雄 10 匹のラットに 5 日間投与し、その後 23 日間休薬させた。

b: 休薬期間終了後 (29 日目) 屠殺例について、以下の器官・組織を鏡検した。生理食塩液群 (計画屠殺前に死亡した雌 1 例を含む)、プラセボ群及び 34 mg/kg 群から採取した全ての器官・組織；肉眼的所見が認められた全ての器官・組織；雄の 4.25 及び 17 mg/kg 群の精巣上体、前立腺、皮膚、脾臓、精巣；雌の 4.25 及び 17 mg/kg 群の脾臓。

## 2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質 : Temozolomide

14

動物種・系統	投与方法	被験物質	動物数	結果	試験番号
SD ラット	静脈内 (尾静脈)	生理食塩液 (生食) プラセボ (4 処方) テモゾロミド注射剤候補品 (4 処方, 34 mg/kg)	5M /群	処方 No.55612-003: 異常無し 処方 No.55612-024: 異常無し 処方 No.55612-034: 異常無し 処方 No.55612-053: 異常無し	SN ■349
SD ラット	足底下	生理食塩液 (生食) プラセボ テモゾロミド注射剤 (2.5 mg/mL, 0.1 mL) セフォキシチン注射剤 <sup>a</sup> (200 mg/mL, 0.1 mL)	10M /群	セフォキシチンでは生食、プラセボ及びテモゾロミドと比較して、投与後 1 ~ 9 分 (3 分, 3 区間) の疼痛反応が統計学的に有意に増加した。	SN ■040
SD ラット	皮下 (肩甲骨間)	生理食塩液 (生食) プラセボ テモゾロミド注射剤 (2.5 mg/mL, 0.3 mL) セフォキシチン注射剤 <sup>a</sup> (200 mg/mL, 0.3 mL)	15M /群	全ての投与群で皮下に刺激性変化が認められた。 肉眼的検査による刺激性; セフォキシチン>テモゾロミド>プラセボ>生食 病理組織学的検査による刺激性; セフォキシチン>テモゾロミド>プラセボ>生食	SN ■041
NZW ウサギ	動脈内 (耳介動脈)	生理食塩液 (生食) プラセボ テモゾロミド注射剤 (2.5 mg/mL, 0.5 mL) セフォキシチン注射剤 <sup>a</sup> (200 mg/mL, 0.5 mL)	4M /群	プラセボを 3 例まで投与したところ、投与直後にライジング反応 (3 例) 及び異常発声 (1 例) が認められた。これらの異常所見のため、残りの動物へのテモゾロミド又はセフォキシチンの投与は行わなかった。投与動物の耳介を肉眼的に評価した結果、生食よりプラセボの刺激性が強かった。 病理組織学的検査は実施しなかった。	SN ■042
NZW ウサギ	筋肉内 (仙棘筋)	生理食塩液 (生食) プラセボ テモゾロミド注射剤 (2.5 mg/mL, 1 mL) セフォキシチン注射剤 <sup>a</sup> (200 mg/mL, 1 mL)	9M 3F	全ての投与群で筋肉に刺激性変化が認められた。 肉眼的検査による刺激性; セフォキシチン>プラセボ=テモゾロミド>生食 病理組織学的検査による刺激性; セフォキシチン=プラセボ=テモゾロミド>生食	SN ■043

a: 局所刺激性を有する市販 (海外) の抗生物質製剤。

## 2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質 : Temozolomide

動物種・系統	投与方法	被験物質	動物数	結果	試験番号
NZW ウサギ	静脈内 (耳介静脈)	生理食塩液（生食） プラセボ テモゾロミド注射剤 (2.5 mg/mL, 0.5 mL) セフォキシチン注射剤 <sup>a</sup> (200 mg/mL, 0.5 mL) 注射操作のみ (Sham)	4M /群	プラセボとテモゾロミドを投与した動物において、投与時にライジング反応が認められた。肉眼的検査及び病理組織学的検査において、テモゾロミド投与群にごく軽度から軽度の刺激性変化が認められた。 肉眼的検査による刺激性； テモゾロミド>プラセボ>セフォキシチン=生食=Sham 病理組織学的検査による刺激性； テモゾロミド=生食>Sham>セフォキシチン=プラセボ	SN ■044
NZW ウサギ	静脈内 (耳介静脈)	プラセボ (pH 7)	2F	投与による異常所見は認められなかった。肉眼的検査による明らかな刺激性変化は認められなかった。	SN ■267
NZW ウサギ	静脈内 (耳介静脈)	生理食塩液（生食） プラセボ ダカルバジン注射剤 <sup>b</sup> (10 mg/mL, 0.5 mL) 注射操作のみ (Sham)	4M /群	プラセボ及びダカルバジン投与時にライジング反応（両群各 3 例）及び異常発声（両群各 1 例）が認められた。病理組織学的検査における著しい刺激性変化は認められなかった。 病理組織学的検査による刺激性； 生食>ダカルバジン>Sham>プラセボ	SN ■512

a: 局所刺激性を有する市販（海外）の抗生物質製剤。

b: 局所刺激性を有する市販（海外・国内）の抗がん剤。

## 2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質 : Temozolomide

試験系	被験物質	処理方法	結果	試験番号
ラット血液 (ヘパリン添加)	生理食塩液（生食） プラセボ（4 処方） テモゾロミド注射剤候補品（4 処方）	<i>In vitro</i> , 被験物質とラット血液を 2 : 1 の比で混和 (テモゾロミドの終濃度 : 1.7 mg/mL), 37°C, 5 又は 30 分間インキュベート	生食と比較してテモゾロミド注射剤及びプラセボの各 3 処方（最終処方を含む）とも、溶血率の差はほとんどなかった。 テモゾロミド注射剤及びプラセボの各 1 処方において、ごく軽度の溶血が 5 分後（それぞれ 2.17% 及び 2.19%）及び 30 分後（それぞれ 5.71% 及び 5.98%）に認められた。	SN ■ 470
ヒト血液 (ヘパリン添加)	蒸留水（陽性対照） 生理食塩液 プラセボ テモゾロミド注射剤（濃度 : 0.313, 1.25 及び 2.5 mg/mL）	<i>In vitro</i> , 被験物質とヒト血液を 2 : 1 の比で混和, 37°C, 5 又は 30 分間インキュベート	テモゾロミド注射剤及びプラセボの溶血率はそれぞれ 0.54 ~ 0.92% 及び 0.51% ~ 0.65% であり、いずれも明らかな溶血はなかった。	SN ■ 322