

テモダール点滴静注用 100 mg

第2部 CTDの概要

(7) 臨床概要

①生物薬剤学及び関連する分析法の概要

シェリング・プラウ株式会社

目 次

| | |
|---|----|
| 目 次 | 2 |
| 略語一覧表 (1 of 2) | 4 |
| 略語一覧表 (2 of 2) | 5 |
| 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 | 6 |
| 2.7.1.1 背景及び概観 | 6 |
| 2.7.1.1.1 物理化学的特性 | 8 |
| 2.7.1.1.2 製剤の開発 | 9 |
| 2.7.1.1.2.1 テモゾロミドカプセル剤 | 9 |
| 2.7.1.1.2.2 テモゾロミド注射剤 | 11 |
| 2.7.1.1.2.2.1 テモゾロミド注射剤の投与薬液の調製 | 11 |
| 2.7.1.1.3 分析法バリデーションの概要 | 12 |
| 2.7.1.1.4 生物学的同等性試験に基づいた臨床データパッケージの評価可能性 | 12 |
| 2.7.1.1.5 外国人を対象とした生物学的同等性試験の評価可能性 | 14 |
| 2.7.1.2 個々の試験結果の要約 | 17 |
| 2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ比較試験 [5.3.1.2.1, 試験番号 : P02466] | 18 |
| 2.7.1.2.1.1 試験表題 | 18 |
| 2.7.1.2.1.2 目的 | 18 |
| 2.7.1.2.1.3 試験方法 | 18 |
| 2.7.1.2.1.4 試験結果 | 20 |
| 2.7.1.2.2 生物学的同等性試験 [5.3.1.2.2, 試験番号 P02467] | 25 |
| 2.7.1.2.2.1 試験表題 | 25 |
| 2.7.1.2.2.2 目的 | 25 |
| 2.7.1.2.2.3 試験方法 | 25 |
| 2.7.1.2.2.4 試験結果 | 27 |
| 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 | 33 |
| 2.7.1.4 付録 | 34 |
| 2.7.1.4.1 テモゾロミドの生物薬剤学試験で使用した薬剤のバッチ番号一覧表 | 34 |
| 2.7.1.4.2 テモゾロミドのバイオアベイラビリティ及び薬物動態試験：試験方法の概要 | 34 |
| 2.7.1.4.3 テモゾロミドのバイオアベイラビリティ及び薬物動態試験：試験結果の概要 | 35 |
| 2.7.1.4.4 生物薬剤学試験に使用した製剤のテモゾロミド含量分析データ | 35 |
| 2.7.1.4.5 バイオアベイラビリティ比較試験 (P02466) における各被験者の身長, 体重, 体表面積 (BSA), 並びにバイオアベイラビリティ評価実施時の実投与量 | 36 |
| 2.7.1.4.6 バイオアベイラビリティ比較試験 (P02466) における群ごとのテモゾロミド及び MTIC の薬物動態パラメータ | 37 |

| | |
|---|----|
| 2.7.1.4.7 バイオアベイラビリティ比較試験（P02466）におけるテモゾロミド及びMTICの薬物動態パラメータの分散分析による解析結果 | 38 |
| 2.7.1.4.8 生物学的同等性試験（P02467）における各被験者の身長、体重、体表面積（BSA）、並びに同等性評価実施時の実投与量..... | 39 |
| 2.7.1.4.9 生物学的同等性試験（P02467）における群ごとのテモゾロミド及びMTICの薬物動態パラメータ | 40 |
| 2.7.1.4.10 生物学的同等性試験（P02467）におけるテモゾロミド及びMTICの薬物動態パラメータの分散分析による解析結果 | 41 |
| 2.7.1.4.11 生物学的同等性試験（P02467）における症例毎の血漿中テモゾロミド濃度推移 .. | 42 |
| 2.7.1.4.12 生物学的同等性試験（P02467）における症例毎の血漿中 MTIC 濃度推移 | 46 |
| 2.7.1.4.13 生物学的同等性試験（P02467）における症例毎のテモゾロミドの C_{max} , AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ | 50 |
| 2.7.1.4.14 生物学的同等性試験（P02467）における症例毎の MTIC の C_{max} , AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ | 51 |
| 2.7.1.4.15 生物学的同等性試験（P02467）における症例毎のテモゾロミドの C_{max} , AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比較図（経口投与と静脈内投与の比較） | 52 |
| 2.7.1.4.16 生物学的同等性試験（P02467）における症例毎の MTIC の C_{max} , AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比較図（経口投与と静脈内投与の比較） | 53 |
| 2.7.1.5 参考文献 | 54 |

略語一覧表 (1 of 2)

| 略語 | 名 称 |
|--------------------|--|
| AA | 退形成星細胞腫 (anaplastic astrocytoma) |
| ADME | 吸収, 分布, 代謝及び排泄 (absorption, distribution, metabolism, and elimination) |
| AIC | 5-amino-1 <i>H</i> -imidazole-4-carboxamide |
| ANOVA | 分散分析法 (analysis of variance) |
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve) |
| AUC _{0-∞} | 無限大時間までの AUC (AUC from 0 hour to infinity) |
| AUC _{0-t} | 最終測定可能時点までの AUC (AUC to time of final quantifiable sample) |
| BLI | Bioassay Laboratory, Inc., Houston, Texas |
| BRI | Ba Research International, Houston, Texas |
| CI | 信頼区間 (confidence interval) |
| 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} | 最高血漿中濃度 (maximum observed plasma concentration) |
| CNS | 中枢神経系 (central nervous system) |
| %CV | 変動係数 (coefficient of variation, expressed as a percent) |
| DMSO | ジメチルスルフォキシド (dimethyl sulfoxide) |
| DNA | デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid) |
| FDA | 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration) |
| GBM | 膠芽腫 (glioblastoma multiforme) |
| ITT | intent-to-treat 解析 |
| IV | 静脈内 (intravenous) |
| 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 quantification) |
| MRT _{0-t} | 最終測定可能時間までの平均滞留時間 (mean residence time to time of final quantifiable sample) |
| MTIC | 5-[(1 <i>Z</i>)-3-methyltriazen-1-yl]-1 <i>H</i> -imidazole-4-carboxamide |
| PD | 薬力学的作用 (pharmacodynamics) |
| PE | 薬物動態に関する解析対象 (pharmacokinetic evaluable) |
| PK | 薬物動態 (pharmacokinetic) |
| PO | 経口 (oral) |
| SD | 標準偏差 (standard deviation) |

略語一覧表 (2 of 2)

| 略 語 | 名 称 |
|-----------|--|
| $t_{1/2}$ | 消失半減期 (terminal-phase half-life) |
| t_f | 最終観測時点 (time of final quantifiable sample) |
| t_{max} | 最高血漿中濃度到達時間 (time to C_{max}) |
| UV-HPLC | 高速液体クロマトグラフィ - UV 検出 (high performance liquid chromatography with UV detection) |
| V_d | 分布容積 (volume of distribution) |
| V_d/F | 見かけの分布容積 (apparent volume of distribution) |

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

テモゾロミド (SCH 52365) は細胞傷害性アルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍剤である。米国では、成人における原発性の膠芽腫 (GBM) を適応症として経口投与製剤（カプセル剤）で承認を取得しており、まず最初に本剤と放射線照射の併用にて治療を行い、その後、本剤単独にて治療を継続する。また、ニトロソウレアやプロカルバジンを含む化学療法を施行したにもかかわらず進行した難治性の退形成星細胞腫 (AA) の適応についても承認を取得している¹⁾。欧州では、原発性 GBM と診断された患者に対する放射線照射との併用及びその後の単独療法として、また、標準療法後に再発又は進行した GBM 又は AA などの悪性神経膠腫の患者の治療薬として承認されている²⁾。日本では、経口投与製剤（カプセル剤）として、平成 18 年 7 月 26 日に「悪性神経膠腫」の適応症で承認を取得している³⁾。テモゾロミドは、欧州及び日本では TEMODAL[®]、米国では TEMODAR[®] という商品名で販売承認されている。

テモゾロミドの用法・用量は、標準療法後に再発または進行した GBM 又は AA などの悪性神経膠腫の患者に対しては、テモゾロミドの 150 又は 200 mg/m² を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、休薬期間（23 日間）を含む 28 日間を 1 クールとして投与する（国内及び海外で同一の用法・用量）。また、原発性 GBM と診断された患者に対しては、最初に放射線照射との併用にてテモゾロミドの 75 mg/m²（体表面積当たり）を 1 日 1 回 42 日間反復経口投与し、その後テモゾロミドの 150 又は 200 mg/m² を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、休薬期間を含む 28 日間を 1 クールとして投与する。

今回、米国シェリング・プラウ社研究所 (Schering-Plough Research Institute) は、経口剤の服用が困難な状態にある悪性神経膠腫患者のために、新たにテモゾロミドの注射剤（静脈内投与製剤）を開発した。この静脈内投与製剤の前臨床試験としては、反復投与毒性試験（ラット 1 クール毒性／トキシコキネティクス試験）、局所刺激性試験（ラット単回投与による注射部位刺激及び皮下刺激性試験、ラット 3 日間静脈内投与による刺激性試験、単回動脈内投与による刺激性試験、ウサギ単回筋肉内投与及び反復静脈内投与による刺激性試験）及び *in vitro* での溶血性試験による安全性の評価を実施した。その結果、ラット毒性試験におけるテモゾロミド注射剤の安全性プロフィールは、カプセル剤投与时と同様であることが確認された。また、局所刺激性試験において、刺激性の発現は短時間であり、注射部位局所における有意な組織損傷は認められなかった。この局所刺激性は製剤が弱酸性 (pH=4) であることに起因すると考えられる。さらに、これらの前臨床試験において認められたテモゾロミド注射剤の刺激性は、当該刺激性試験で対照として使用した市販製剤のダカルバジン及びセフォキシチンによる刺激性とほぼ同等かそれ以下であった⁴⁻⁸⁾。テモゾロミド注射剤の静脈内投与における血漿中濃度の $t_{1/2}$ 及び AUC を含む薬物動態については、経口投与との間に明確な違いは認められなかった。また、カプセル剤承認申請に際して提出した前臨床薬物動態試験において、ラット及びイヌにテモゾロミドを経口投与した際のバイオアベイラビリティはほぼ 100% (95% ~ 110%) であることが明らかとなっている^{9, 10)}。さらに、今回申請する注射用製

剤とは異なる製剤（DMSO によりテモゾロミドを溶解した）を用いた試験であるが、Newlands ら¹¹⁾は 5 名の患者にテモゾロミドを経口投与した際の絶対バイオアベイラビリティは平均 109% であったと報告している。これらの前臨床試験及び臨床試験データより、テモゾロミドを経口投与した場合、ほぼ完全に全身循環血中に移行することが確認された。

テモゾロミド注射剤の申請に際して、米国シェリング・プラウ社研究所 (Schering-Plough Research Institute) は、生物学的同等性試験の予備試験として、テモゾロミドのカプセル剤（経口投与）と注射剤（1 時間持続静注）のバイオアベイラビリティ比較試験（試験実施計画書番号：P02466）を実施した。この予備試験では、4 週間を 1 クールとする治療の一環として、被験者にテモゾロミドを 1 日 1 回 5 日間反復投与した。各被験者に対して、Day 1, Day 2 及び Day 5 にテモゾロミドの 200 mg/m²/day をカプセル剤として経口投与し、Day 3 及び Day 4 ではテモゾロミドの 150 mg/m²/day をいずれかの 1 日にカプセル剤として経口投与し、別の 1 日に注射剤として 1 時間持続静脈内投与した。その結果、テモゾロミドの経口投与における絶対バイオアベイラビリティは平均 96% であり、その 90% 信頼区間 (CI) は 89% ~ 103% であった。

次に、テモゾロミド注射剤及びカプセル剤の生物学的同等性試験の本試験（試験実施計画書番号：P02467）を実施した。生物学的同等性の評価における標準製剤は、既承認の市販製剤であるテモゾロミドのカプセル剤とした。生物学的同等性試験のデザイン作成に際して、まず、テモゾロミドを経口投与した場合のテモゾロミド及びその代謝物である MTIC の薬物動態プロフィールを記述するための母集団薬物動態モデルを確立した¹²⁾。この経口投与モデルに基づき、静脈内投与における母集団薬物動態モデルを確立した後、テモゾロミドを経口投与及び静脈内投与した際のテモゾロミド及び MTIC の薬物動態プロフィールを比較するクロスオーバー生物学的同等性試験を最適なデザインで実施するために、モンテカルロシミュレーションを行った。これらのシミュレーション結果から、テモゾロミド注射剤申請のための試験として、注射剤とカプセル剤の生物学的同等性試験の成功確立が高いことが予測され、このことはテモゾロミドの経口投与における絶対バイオアベイラビリティがほぼ 100% であることに由来するものと考えられた。また、この生物学的同等性試験においては注射剤の用量を調整する必要はなく、また、信頼性がありかつ成功確率が高い生物学的同等性試験を実施するためには、持続静注時間として 1.5 時間が最適であり、必要な被験者数として約 20 例の試験デザインが適切と判断された。

以上のことから、生物学的同等性試験の本試験 (P02467) では、テモゾロミドの注射剤（1.5 時間持続静注）とカプセル剤（経口投与）の投与によるテモゾロミド及び MTIC の全身曝露を比較検討した。この試験においても、上記の予備試験 (P02466) と同様に、被験者には 4 週間の治療クールの間にテモゾロミドを 1 日 1 回 5 日間反復投与した。薬剤の投与は、同様に Day 1, Day 2 及び Day 5 にはテモゾロミドの 200 mg/m²/day をカプセル剤として経口投与し、Day 3 及び Day 4 にはテモゾロミドの 150 mg/m²/day をいずれかの 1 日にカプセル剤として経口投与し、別の 1 日に注射剤として 1.5 時間持続静脈内投与した。その結果、テモゾロミド及び MTIC の C_{max} 及び AUC について

て、注射剤（静脈内投与）とカプセル剤（経口投与）での母平均の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の基準を満たしていた。

要約すると、テモゾロミド注射剤の臨床試験計画として、注射剤とカプセル剤の生物学的同等性試験を適切にデザインするために、予備試験としてバイオアベイラビリティ比較試験を実施した。テモゾロミドの非臨床における吸収、分布、代謝、排泄（ADME）及び安全性プロフィールについては、既にカプセル剤の承認申請時に明らかとなっている。このため、今回のテモゾロミド注射剤の申請における試験計画においては、大部分の試験を簡略化することが可能と判断された。また、テモゾロミド注射剤の申請のために実施した試験は、カプセル剤の申請に際して実施された広範な非臨床及び臨床試験のデータベースが今回の注射剤の申請にも利用可能であること及び静脈内投与によっても新たな毒性所見は認められないことを確認するものである。

本項では、中枢神経系（CNS）の悪性腫瘍患者に対する治療に使用されるテモゾロミド注射剤の申請資料の一環として、バイオアベイラビリティ比較試験（予備試験：P02466）と生物学的同等性試験（本試験：P02467）について詳述するとともに、テモゾロミドの物理化学的特性についても記述する。テモゾロミドの静脈内投与と経口投与のバイオアベイラビリティ比較試験（P02466）は、原発性の中枢神経系悪性腫瘍と診断された患者を対象として、ランダム化、多施設、非盲検試験として実施した。また、テモゾロミドの静脈内投与と経口投与のクロスオーバー法による生物学的同等性試験（P02467）は、同様に原発性の中枢神経系悪性腫瘍と診断された患者を対象とし、ランダム化、多施設、非盲検試験として実施し、両投与方法におけるバイオアベイラビリティの速度及び量を比較した。これら 2 試験から得られた結果の詳細は本項に記載した。なお、安全性の概要については、**CTD 2.7.4**（臨床的安全性の概要）に記述した。

2.7.1.1.1 物理化学的特性

テモゾロミド（SCH 52365）はイミダゾテトラジン誘導体で、アルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍剤である。また、テモゾロミドはミトゾロミド（mitozolomide）の 3-methyl アナログ体であり、細胞傷害性を有するトリアジン誘導体である 5-[(1Z)-3-methyltriazen-1-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide (MTIC) のプロドラッグである¹¹⁾。テモゾロミドの分子量は 194.15 である。

テモゾロミドは、4 位のカルボニル基の炭素原子が陽電荷を帯びた求電子性原子であることから、血漿中など生理的条件下で塩基との反応により容易に加水分解される。この pH 依存的な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である MTIC に変換する。MTIC は活性本体であるメチルジアゾニウムイオン (CH_3N_2^+) の生成中間体であり極めて不安定であることから、速やかにメチルジアゾニウムイオンと 5-amino-1*H*-imidazole-4-carboxamide (AIC) に分解される。このメチルジアゾニウムイオンが DNA のアルキル化剤として作用し、結果として腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

テモゾロミドの MTIC 及び AIC への変換を、図 2.7.1-1 に示した。

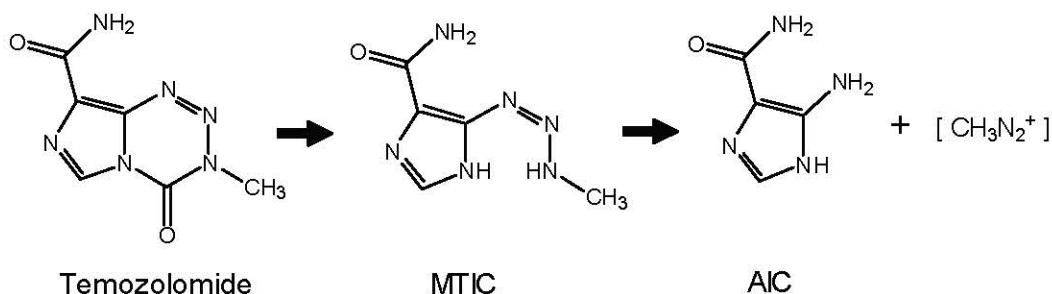


図 2.7.1-1 テモゾロミドの MTIC 及び AIC への変換

2.7.1.1.2 製剤の開発

2.7.1.1.2.1 テモゾロミドカプセル剤

テモゾロミドのカプセル剤の臨床試験では、テモゾロミドとして 5, 20, 100, 140, 180 又は 250 mg の 6 規格の含量製剤をシェリング・プラウ社より供給しており、いずれも防腐剤を添加していないツーピースのハードゼラチンカプセル剤である。これらのカプセル剤には、有効成分であるテモゾロミドの他に、無水乳糖、軽質無水ケイ酸、カルボキシメチルスターチナトリウム、酒石酸及びステアリン酸が含まれる。また、カプセル基剤には、ゼラチン、[] 及び [] を使用しており、250 mg カプセルを除いたカプセル基剤については、含量を区別するため以下に示す着色剤を使用している。

| 含量 | 着色剤 |
|---------|-----------------------------------|
| 5 mg: | FD&C Blue No. 2, Yellow Iron Oxid |
| 20 mg: | Yellow Iron Oxide |
| 100 mg: | Red Iron Oxide |
| 140 mg: | FD&C Blue No. 2 |
| 180 mg: | Red Iron Oxide, Yellow Iron Oxide |

これらのカプセル剤は、タイプ I 褐色瓶に入れて 2 °C~30 °C で保存する。

テモゾロミドは、固体の状態では半永久的に安定であり、通常の散光下では分解しない。溶液状態では、テモゾロミドは塩基性条件下で急速に加水分解されるが、酸性条件下では安定化される（加熱により加水分解させた場合を除く）。

上述のとおり、海外ではテモゾロミドのカプセル剤（商品名：テモダールカプセル）は、5, 20, 100, 140, 180 及び 250 mg の 6 規格の含量製剤が存在する。今回実施した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）は、これら 6 規格のうち、5, 20, 100 及び 250 mg の 4 規格の含量製剤を用いて実施され、海外ではこれら 4 規格の含量製剤がすべて承認されている。一方、本邦ではテモゾロミドのカプセル剤の申請において、5, 20 及

び 100 mg の含量製剤を申請したが、同一成分について規格が多くあることは医療過誤の観点から望ましくないとの判断から、20 mg 及び 100 mg の 2 規格の含量製剤のみが承認された。したがって、今回の生物学的同等性試験（P02467）では本邦で承認されていない規格の含量製剤も併せて使用されることになるが、以下に示す理由により、当該生物学的同等性試験は本邦での申請資料として評価し得るものと判断している。

これらテモゾロミドのカプセル剤はいずれも同一の添加剤が使用されているが、それぞれの処方中のテモゾロミド量が異なるため各処方で添加剤の量が調整されており、含量及び処方が異なる製剤となる。

このため、本邦でのカプセル剤の開発方針の一部において、臨床試験で使用した 5 mg, 20 mg 及び 100 mg の 3 規格の含量製剤については、生物学的同等性の検討試験として「含量が異なる経口固体製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 64 号）」に準じて溶出試験を実施した。その結果、試験開始後 15 分以内に 85% 以上のテモゾロミドの溶出が認められ、各 3 含量の製剤間の溶出プロフィールは同等であると判断された。（詳細は「**テモダールカプセル承認時の CTD 2.7.1**」参照）。また、前述の生物学的同等性試験ガイドラインに則った試験結果より、テモゾロミドはイオン解離する官能基を構造中に持たず、溶解性及び溶出速度は pH の影響をほとんど受けないことが判明している。そこで、水を試験液とした溶出試験で各規格の含量製剤の溶出性を代表し得ると考え、4 規格の含量製剤の両端に当たる 5mg 及び 250 mg 製剤について比較を行った（米国薬局方 溶出試験法：パドル法、試験液：水、回転数：50 rpm）。その結果、いずれの製剤においても試験開始後 15 分で 85% 以上の溶出率を示し（図 2.7.1-2 参照）、f2 関数を算出したところ■（f2 = 50 ~ 100 の時、2 つの溶出プロフィールは同等とされる）の値が得られた。

以上の溶出試験結果より、テモゾロミドのカプセル剤について、4 規格の含量製剤は同様の溶出プロフィールを有すること、経口投与時の吸収性は溶出律速ではないことが確認され、本剤の含量の違いはテモゾロミドの吸収性に影響しないことが示唆された。また、テモゾロミドの薬物動態学的特性として、本剤はヒトに経口投与した際に消化管からほぼ完全に吸収され、静脈内投与の AUC 比から算出した絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100 % であること¹¹⁾が確認されている。さらに、本剤の経口投与時の体内動態には 100 ~ 1000 mg/m² の広い用量範囲で線形性があることが確認されており（詳細は「**テモダールカプセル承認時の CTD 2.7.2**」参照），この線形性については 5, 20, 100 及び 250 mg の含量の異なった製剤の多様な組み合わせにより投与された試験で検討したものである（テモゾロミドの用量は体表面積当たりの用量 (mg/m²) として規定されるため、カプセル剤では複数含量の組み合わせによる混合投与が必要となる）。これらのことを勘案すると、テモダールカプセル 5, 20, 100 及び 250 mg の 4 規格の製剤含量の違いは、今回の生物学的同等性試験の評価には影響を与えないものと考えられた。

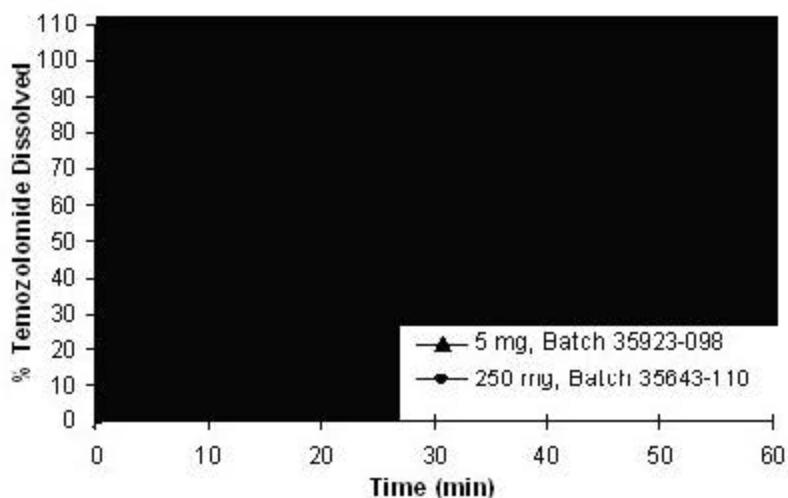


図 2.7.1-2 テモダールカプセル 5 mg 及び 250 mg の USP Apparatus 2 (50 rpm) を用いた溶出プロフィールの比較

2.7.1.1.2.2 テモゾロミド注射剤

今回申請する静脈注射用のテモゾロミド製剤（テモダール点滴静注用）は、注射用水にて用時調製する凍結乾燥製剤である。調製後の本品は、テモゾロミド 2.5 mg/mL, L-トレオニン, D-マンニトール, ポリソルベート 80, 並びに [REDACTED] 剤としてクエン酸ナトリウム水和物及び塩酸を含む。本品は規定量の注射用水で溶解して注射液を調製し、その後は希釈することなく投与が可能である。調製後の注射液の pH は約 4 である。

バイオアベイラビリティ比較試験（予備試験：P02466）では 25 mg パイアルを、生物学的同等性試験（本試験：P02467）では今回承認申請する規格の 100 mg パイアルを使用した。

2.7.1.1.2.2.1 テモゾロミド注射剤の投与薬液の調製

テモゾロミド注射剤（テモダール点滴静注用）の各パイアルには、テモゾロミドの凍結乾燥粉末が含まれている。適切なサイズのシリンジを用いてパイアルに溶解液を注入し、全量 41 mL に調製する。本品を全量 41 mL に調製した際のテモゾロミドの最終濃度は 2.5 mg/mL である。その後は、パイアルを緩やかに転倒し混和させ、決して振り混ぜてはならない。パイアル中の溶解液は必ず視覚的な検査を行い、微粒子が認められたパイアルは使用してはならない。

投与に際して、各パイアルから 40 mL を採取し、容量 250 mL の持続静注用バッグに注入する。この過程は、250 mL バッグに必要な用量が注入されるまで繰り返して行う。

2.7.1.1.3 分析法バリデーションの概要

ヒト血漿中テモゾロミド及びMTIC濃度測定法として、バリデートされた高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析(LC-MS/MS)法(カプセル剤承認申請時提出資料)^{13, 14)}を設定した。各分析法バリデーション試験の成績概要を表2.7.1-1に示した。分析法バリデーションでは、テモゾロミド及びMTICの特異性、感度、直線性、精度及び真度が確認されている^{13, 14)}。また、リン酸を添加した血漿中テモゾロミド(塩基性条件下で不安定)の安定性及びリン酸非存在下における血漿中MTIC(極めて不安定な化合物で酸性条件下ではさらに不安定)の安定性について様々な条件下で検討した。さらに、LC-MS/MS法による血漿中テモゾロミド濃度測定法の確立においては、以前のカプセル剤申請時の測定法の一環であるUV-HPLC法(カプセル剤申請時提出資料)¹⁵⁾とのクロスバリデーションを実施した。

表2.7.1-1 ヒト血漿中テモゾロミド及びMTIC濃度測定法における分析法バリデーションの概要

| 測定対象 (試験番号) | マトリックス | 測定方法 | 実施施設 | 内標準物質 | 回帰重み | 測定範囲 ^a ($\mu\text{g/mL}$) | 真度 ^a (%bias) ^b | 精度 ^a (%CV) | 適用した臨床試験 |
|-------------------------------|--------|----------|------------|---------------|--------------------------------|---|---|--------------------------|----------|
| テモゾロミド (SN [REDACTED] 529) | 血漿 | LC-MS/MS | [REDACTED] | ethazolastone | linear, 1/conc ² | 0.02 ~ 30 | -6.8 ~ -2.1 | 9.1 ~ 10 | P02466 |
| MTIC (SN [REDACTED] 528) | 血漿 | LC-MS/MS | [REDACTED] | dacarbazine | linear, 1/conc ² | 0.005 ~ 4 | -3.3 ~ 0.8 | 3.1 ~ 9.4 | P02467 |

; CV = 変動係数

a : LLOQに調製したQC検体を含む。

b : %bias = ([平均測定値 - 理論値] / 理論値) × 100

2.7.1.1.4 生物学的同等性試験に基づいた臨床データパッケージの評価可能性

今回のテモゾロミド注射剤(静脈内投与)の承認申請における臨床試験データパッケージは、テモゾロミド注射剤(静脈内投与)とテモゾロミドカプセル剤(経口投与)の「バイオアベイラビリティ比較試験(予備試験)」(試験番号:P02466)及び「生物学的同等性試験(本試験)」(試験番号:P02467)の2試験である。

テモゾロミドについては、既承認の製剤が経口投与製剤(カプセル剤)であることから、今回申請する注射剤(静脈内投与)は新投与経路医薬品となる。しかしながら、本剤について有効性及び安全性を指標とした臨床試験を実施しなくとも、注射剤(静脈内投与)と既承認のカプセル剤(経口投与)との生物学的同等性試験を実施することで、両製剤及び両投与経路の治療学的な同等性を評価し得ると考えられた。その理由は以下に示した。

- (1) 薬剤の全身作用における有効性及び安全性は、薬力学的作用(Pharmacodynamics, PD)が同じであれば、主として薬物動態(Pharmacokinetics, PK)に依存する。薬物の注射剤とカプセル剤は有効成分が同じであるため、薬力学的作用は同じである。したがって、これら各製剤及び各

投与経路における全身的な有効性及び安全性は薬物動態プロフィール及び全身曝露の程度に依存している。

- (2) テモゾロミドの吸収過程に関して、カプセル剤投与における絶対バイオアベイラビリティ（経口投与と静脈内投与の AUC 比）はほぼ 100% であり¹¹⁾、テモゾロミドは消化管からほぼ完全に吸収されること、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確認されている。また、カプセル剤投与において、1000 mg/m² までの広い用量範囲で線形性が確認されており、用量の違いによる薬物動態の変化、吸収の飽和等の現象は認められていない。これらのことから、本薬のバイオアベイラビリティの量については、経口投与と静脈内投与の投与経路の違いによる差異はほとんどないものと考えられた。したがって、本薬のバイオアベイラビリティの速度が経口投与と静脈内投与で同じであれば、すなわち、経口投与に匹敵する静脈内投与の注入条件（持続注入時間）が特定出来れば、本薬の生物学的利用性において両製剤及び両投与経路の違いによる有効性及び安全性上の差異はないものと考えられた。
- (3) テモゾロミドの代謝過程（分解過程）に関して、テモゾロミドの生体内における主要な分解経路は、MTIC への速やかな非酵素的加水分解と、続いて起こる AIC への変換である（CTD 2.7.1.1.1 の項参照）。これらの一連の反応は pH に依存的した化学的分解反応であり、薬物代謝酵素に依存しないことが確認されている。したがって、経口投与と静脈内投与の投与経路の違いが、肝代謝などによる薬物動態の差異を生じることはない判断される。
- (4) テモゾロミドの分布及び排泄過程に関して、全身循環血中への移行速度及び量（吸収過程）が同等であれば、その後の薬物動態プロフィールは同じである。
- (5) テモゾロミド及び MTIC の薬物動態は、日本人と外国人で明確な相違がないものと考えられている（詳細は CTD 2.7.1.1.5 参照）。

したがって、テモゾロミドの投与経路を経口投与から静脈内投与へ変更することについて、以下のことが示唆された。

- (1) 経口投与と同一用量を選択することにより、両投与経路で同等のバイオアベイラビリティの量（AUC）が得られること
- (2) 経口投与と同等のバイオアベイラビリティの速度 (C_{max}) を示す投与方法（持続静注時間）を確立することにより、両投与経路の治療学的な同等性が確保し得ること
- (3) テモゾロミド（未変化体）と MTIC（活性本体の生成中間体）の両方を分析対象として測定することにより、投与経路の違いに由来する代謝（テモゾロミドの分解）の相違がないことを確認し得ること

以上より、テモゾロミドについては、「注射剤の静脈内投与」と「カプセル剤の経口投与」との生物学的同等性試験を実施し、テモゾロミド及び MTIC の C_{max} 及び AUC を指標とした両投与条件におけるバイオアベイラビリティの同等性を証明することにより、有効性及び安全性（全身作用）を指標とする臨床試験に代えられると判断した。

また、テモゾロミドの投与経路の違いによる安全性及び忍容性については、上記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）の2試験における新たな有害事象の発現状況ならびに注射部位での局所刺激性の発現状況及びその程度（局所作用）を評価した。

なお、安全性に関する詳細は CTD 2.7.4 に記述した。

2.7.1.1.5 外国人を対象とした生物学的同等性試験の評価可能性

今回の申請において提出したバイオアベイラビリティ比較試験（P02466）及び生物学的同等性試験（P02467）は、いずれも海外において外国人の悪性腫瘍患者を対象として実施された試験であり、日本人の患者を対象とした試験ではない。しかしながら、これらの臨床薬物動態試験は、本剤の申請資料として評価可能であると判断した。その理由は以下に示した。

テモゾロミド及びMTICの薬物動態に関する日本人と外国人との比較は、本邦におけるカプセル剤（経口投与製剤；テモダールカプセル 20 mg 及び 100 mg）の申請に際して実施している。すなわち、テモゾロミドの臨床用量である 150 及び 200 mg/m²/day を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した際のテモゾロミド及びMTICの薬物動態（1日目及び5日目）について、日本人を対象とした試験 [JPC-■-351-11（テモゾロミドカプセル剤申請時提出資料）] と外国人を対象とした試験 [I-■-114, C-■-022, I-■-007 及び I-■-018（テモゾロミドカプセル剤申請時提出資料）] で比較した。

その結果、血漿中テモゾロミド及びMTIC 濃度一時間推移は日本人と外国人でほぼ同様の推移を示しており（図 2.7.1-3），また、日本人における薬物動態パラメータは、テモゾロミド（C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, t_{1/2}, CL/F, Vd/F）及びMTIC（C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, t_{1/2}）とともに、外国人における試験データの範囲内に収まっていた（詳細は「テモダールカプセル承認時の CTD 2.7.2.3.4」参照）¹⁶⁾。これらの比較成績より、テモゾロミドを同一の用法・用量で投与した場合には、本薬のバイオアベオラビリティ（全身曝露の程度）及び薬物動態プロフィールについて、日本人と外国人で明確な相違はないものと考えられた。

また、テモゾロミドは、民族的要因（内因性及び外因性）による薬物動態への影響を受けにくい薬剤である。その根拠は以下に示した。

- (1) テモゾロミドの経口投与時のバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）は、ラット、イヌ及びヒトにおいてほぼ 100% の高い値を示した。すなわち、テモゾロミドは、いずれの種においても急速かつ完全に吸収される。また、テモゾロミドの体内動態は広範な用量範囲（100 ～ 1000 mg/m²）で線形性を示しており、吸収の飽和を示唆する所見は認められない。したがって、テモゾロミドは、吸収過程において民族的要因の影響を受けにくい薬物である。
- (2) テモゾロミドの分布容積は、主として体の大きさ（特に体表面積）に依存している。テモゾロミドの絶対用量は、体表面積 (mg/m²) に基づいて決定されるため（本剤の「用法・用量」を参照），各個人の体の大きさ及び各民族の体の大きさの違いに由来する潜在的な分布容積の差

は補正され、全身曝露の個体差及び民族差は均等化される方向にある。すなわち、テモゾロミドは、分布過程においても民族的要因の影響を受けにくい薬物である。

- (3) テモゾロミド及びMTICの生体内変換、すなわち、テモゾロミドからMTICへの変換ならびにMTICからAICとメチルジアゾニウムイオン(DNAのメチル化分子)の生成は、いずれも酵素による代謝反応ではなく、pH依存的で化学的な加水分解に依存している。このため、本剤のクリアランスは、第I相及び第II相反応に介在する代謝酵素の遺伝多型の民族的な違いによる影響を受けないと考えられる。すなわち、テモゾロミドは、代謝過程において民族的要因の影響を極めて受けにくい薬物である。
- (4) テモゾロミドのクリアランスは、主として本薬の化学的な分解(pH依存的な加水分解)に依存していることが確認されている。したがって、テモゾロミドの薬物動態が排泄過程における民族的要因の影響を受ける可能性はきわめて少ない。
- (5) テモゾロミドの全身曝露(AUC)は、胃内pH及び食事摂取の要因によって変化しない。また、テモゾロミドのクリアランスは、年齢(19～78才)、肝機能〔総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ(ALP)、S-GOT、S-GPT〕及び腎機能〔クレアチニクリアランス(推定値)〕には依存しないことが確認されている。
- (6) テモゾロミドは主として非酵素的メカニズムによって代謝されるため、神経膠腫患者に頻繁に用いられる薬剤を含む併用薬の影響について検討したが、テモゾロミドのクリアランスに対して臨床的に意味のある影響は認めらなかつた。このことから、併用薬及び医療行為における地域差はテモゾロミドの薬物動態に差を生じる要因ではない。
- (7) 薬物の全身循環血中濃度推移は、全身循環血に入る側の要因(バイオアベイラビリティ)と全身循環血中から消失する側の要因(クリアランス)のバランスの上に表現される。さらに、静脈内投与製剤の場合には、絶対バイオアベイラビリティは必然的に100%であり、静脈内注入速度と量(投与方法)が同じであれば、全身循環血中濃度推移はクリアランスのみに依存する。したがって、テモゾロミド注射剤は、バイオアベイラビリティとクリアランスの両方に依存する経口投与製剤(カプセル剤)よりも更に、民族的要因による薬物動態への影響を受けにくい薬剤である。

以上のことから、テモゾロミドは、年齢、身長、体重、人種、薬物代謝酵素の遺伝多型及び発現量、胃内pH、食事摂取、肝機能、腎機能などの遺伝的及び生理的な内因性民族的要因ならびに食事習慣、併用薬剤などの外因性民族的要因による薬物動態への影響を受けにくい薬剤であると考えられた。

したがって、海外において外国人を対象として実施された「テモゾロミドの注射剤(静脈内投与)とカプセル剤(経口投与)生物学的同等性試験」の成績において、両製剤(両投与経路)の生物学的同等性が証明されれば、日本人に対しても同様に本剤の治療学的な同等性の評価が適用可能と判断した。

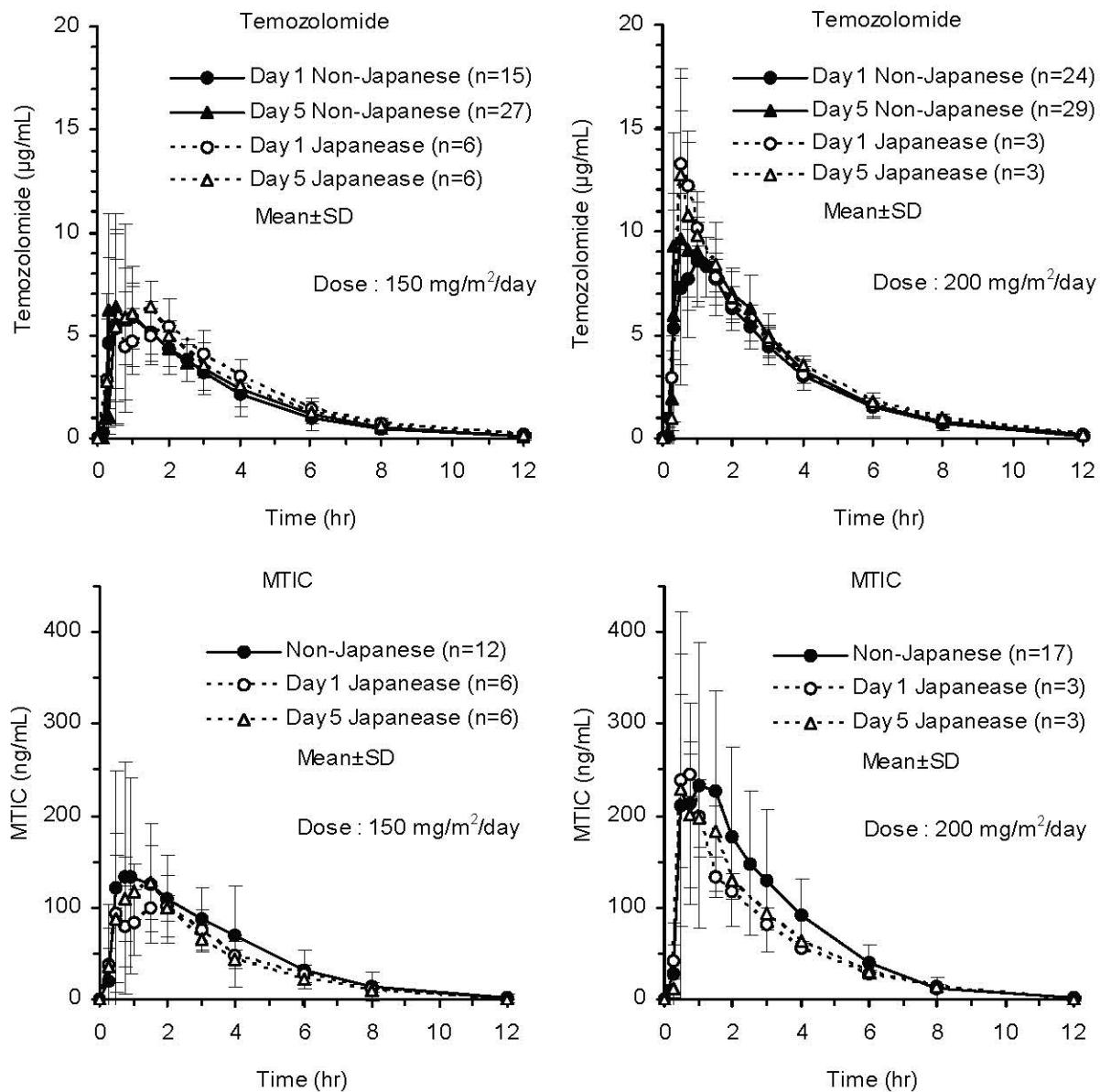


図 2.7.1-3 テモゾロミドの 150 及び 200 mg/m²/day を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した際の血漿中テモゾロミド及び MTIC 濃度推移—日本人と外国人の比較—

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

原発性中枢神経系悪性腫瘍と診断された成人患者（外国人）を対象として、テモゾロミドを静脈内投与及び経口投与した際の相対バイオアベイラビリティを比較するため、バイオアベイラビリティ比較試験（予備試験：P02466）を実施した。また、原発性中枢神経系悪性腫瘍と診断された成人患者を対象として、テモゾロミドの「注射剤の静脈内投与」について、既に市販されている「カプセル剤の経口投与」との生物学的同等性試験（本試験：P02467）を実施した。本項ではこれら2試験の結果について記述する。

生物薬剤学試験として、バイオアベイラビリティ比較試験（P02466）と生物学的同等性試験（P02467）の概要を表2.7.1-2に示した。

表 2.7.1-2 生物薬剤学試験の概要

| 試験番号 | タイトル | 目的 | デザイン | 試験スケジュール | 結果 |
|---------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------|---|---|
| P02466 CTD 記載箇所 5.3.1.2.1 | 原発性中枢神経系悪性腫瘍患者におけるテモゾロミドの静脈内及び経口投与によるバイオアベイラビリティ比較試験（予備試験） | テモゾロミドの静脈内及び経口投与における相対バイオアベイラビリティの検討 | 非盲検ランダム化順序固定 | ・Day 1, Day 2, Day 5 にテモゾロミドの 200 mg/m ² /day を経口投与する。 ・Day 3, Day 4 にテモゾロミドの 150 mg/m ² /day を経口で 1 日、静脈内（1 時間持続注入）で 1 日投与する。 | ・テモゾロミド及び MTIC の経口／静脈内で比較（IV/PO）した AUC 比（点推定値）はいずれも 104% であり、90% 信頼区間は 80% ~ 125% の生物学的同等性の範囲内であった。 ・テモゾロミド及び MTIC の C _{max} の IV/PO 比（点推定値）はテモゾロミド及び MTIC でそれぞれ 114 % 及び 119% であり、90% 信頼区間は 80% ~ 125% の生物学的同等性の範囲を外れていた。 |
| P02467 CTD 記載箇所 5.3.1.2.2 | 原発性中枢神経系悪性腫瘍患者におけるテモゾロミドの静脈内及び経口投与による生物学的同等性試験（本試験） | テモゾロミドの静脈内及び経口投与の生物学的同等性の検討 | 非盲検ランダム化 2 × 2 クロスオーバー | ・Day 1, Day 2, Day 5 にテモゾロミドの 200 mg/m ² /day を経口投与する。 ・Day 3, Day 4 にテモゾロミドの 150 mg/m ² /day を経口で 1 日、静脈内（1.5 時間持続注入）で 1 日投与する。 | ・テモゾロミドの経口／静脈内で比較（IV/PO）した C _{max} 及び AUC の点推定値はそれぞれ 97% 及び 106% であり、90% 信頼区間は生物学的同等性の範囲（80% ~ 125%）内であった。 ・MTIC の経口／静脈内で比較（IV/PO）した C _{max} 及び AUC の点推定値はそれぞれ 98% 及び 103% であり、90% 信頼区間は生物学的同等性の範囲（80% ~ 125%）内であった。 |

2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ比較試験 [5.3.1.2.1, 試験番号 : P02466]

2.7.1.2.1.1 試験表題

原発性中枢神経系悪性腫瘍患者におけるテモゾロミドの静脈内及び経口投与によるバイオアベイラビリティ比較試験（予備試験）

(SCH 52365 : A Pilot Comparative Bioavailability Study of Oral and Intravenously Administered Temozolomide in Patients With Primary CNS Malignancies)

2.7.1.2.1.2 目的

1. テモゾロミド注射剤（新製剤）とカプセル剤（既承認製剤）とのバイオアベイラビリティの比較検討
2. テモゾロミド注射剤の静脈内単回投与における安全性及び局所忍容性の評価

2.7.1.2.1.3 試験方法

本試験（P02466）は、原発性中枢神経系悪性腫瘍と診断された成人患者（外国人）を対象として、テモゾロミドを経口投与及び静脈内投与（1時間持続注入）した際の相対バイオアベイラビリティについて比較するランダム化、非盲検の予備的な第I相臨床試験である。試験デザインは表2.7.1-3に要約した。

試験は、患者に対する治療の一環であることを考慮して計画した。試験の組み入れ基準を満たした被験者に、4週間の治療クールの間にテモゾロミドを5日間反復投与（Day 1からDay 5）した。テモゾロミドの200 mg/m²/day を経口投与としてDay 1, Day 2 及び Day 5 に、テモゾロミドの150 mg/m²/day を経口又は静脈内投与として1回ずつDay 3又はDay 4に投与した。静脈内投与については、ランダムコードに従い、Day 3又はDay 4のいずれかに1時間持続注入した。

表 2.7.1-3 試験デザイン（P02466）

| 群 | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 4日目 | 5日目 |
|----------------|--|--|---|---|--|
| A群 | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 150 mg/m ² | 注射剤 (1時間持続静注) 150 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² |
| B群 | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² | 注射剤 (1時間持続静注) 150 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 150 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² |
| バイオアベイラビリティの評価 | | | | | |

本試験におけるテモゾロミドの用法・用量の設定理由は以下に示した。テモゾロミドの投与における通常の用法・用量は、テモゾロミドとして $150 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ または $200 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日間を 1 クールとして、次クール以降の投与を実施する。海外においては、前治療のある患者では第 1 クールにおけるテモゾロミドの用量は $150 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ が推奨されており、第 1 クールの用量が忍容されていた場合は、第 2 クール以降のテモゾロミドの用量を $200 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ へと增量することができる。また、前治療のない患者では $200 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ の用量から第 1 クールを開始することが推奨されている。今回の試験は前治療がある患者とない患者の両方が対象被験者であるため、この試験の投与レジメンとして両方の患者に適用できるように改変した。すなわち、海外では前治療のある患者においても医師の判断により最初から $200 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ が投与される場合が多いことを勘案し、バイオアベイラビリティ評価の対象としない 3 日間（投与 1, 2 及び 5 日目）はテモゾロミドを $200 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ の用量で投与し、バイオアベイラビリティ評価の対象とした 2 日間（投与 3 及び 4 日目）は $150 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ の用量で投与することとした。また、注射剤投与において被験者に対する予期しない不都合が生じる可能性に配慮して、注射剤の投与は 1 日のみとし、その他の 4 日間は既承認の経口投与とした。バイオアベイラビリティ評価時の用量を $150 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ とした理由は、注射剤（静脈内）投与によるテモゾロミド曝露の経験が限られたものであったため、投与時の安全性を考慮したためである。

本剤のバイオアベイラビリティの評価時期は、テモゾロミドによる 5 日間の投薬期間の中間点である Day 3 及び Day 4 に行うこととした。また、テモゾロミドの $t_{1/2}$ は約 2 時間と短く、1 日 1 回投与の投与間隔は $t_{1/2}$ の約 12 倍に相当するため、1 日 1 回反復投与による蓄積性は認められず（累積係数 $R \approx 1$ ），薬物は十分に wash-out される。したがって、クロスオーバー試験の休薬期間の観点から、Day 3 及び Day 4 の単回投与による薬物動態を評価することは妥当と判断した。

テモゾロミド及び MTIC の薬物動態を評価するための血液検体は、Day 3 及び Day 4 の投与直前（0 時間）、注射剤の静脈内投与開始後及びカプセル剤の経口投与後 0.25, 0.5, 1（静脈内投与は注入終了後 5 分以内）、1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6 及び 8 時間に採取した。

テモゾロミド及び MTIC は、血液中及び血漿中において 4°C 又は室温及び生理学的 pH 条件下では不安定であるため、血液検体の採取及びその取り扱い手順には特別な配慮が必要とされた。すなわち、血液検体は [REDACTED]

[REDACTED] し、血漿を分離採取した。その後のテモゾロミド濃度測定用の検体処理手順としては、[REDACTED]

[REDACTED] 一方、MTIC 濃度測定用の検体処理手順としては、[REDACTED]

[REDACTED]処理を終了した検体は、分析に供するまで凍結保存し、保存温度はテモゾロミドで-20 °C、MTIC で-80 °Cである。

血漿中テモゾロミド及び MTIC 濃度は、[REDACTED] ([REDACTED] USA)においてバリデートされた分析法 (LC-MS/MS)^{13, 14)} を用いて測定した。分析法バリデーションでは、テモゾロミド及び MTIC の特異性、感度、直線性、精度及び真度が確認されている。

テモゾロミド及び MTIC の薬物動態パラメータ (AUC 及び C_{max}) はクロスオーバーモデルの分散分析 (ANOVA) を用いて統計解析を行い、群 (順序)、群内被験者、時期及び薬剤 (投与経路) による影響を抽出した。カプセル剤 (経口投与) を標準薬剤として、注射剤とカプセル剤の生物学的同等性 (注射剤／カプセル剤) は、それぞれの薬剤の対数変換した薬物動態パラメータ (AUC 及び C_{max}) の母平均の比 (点推定値) に対する 90% 信頼区間により評価した。有意水準 (α) は 0.05 (両側)、検出力は 20% として計算した。信頼区間は ANOVA 解析により得られた残差及び自由度を用いて算出した。また、各薬物濃度測定時点の濃度データ及び各薬物動態パラメータについては、要約統計量 (平均値、標準偏差、等) を算出した。

2.7.1.2.1.4 試験結果

試験に組み入れられた原発性中枢神経系悪性腫瘍の患者は 13 名 (男性 10 名、女性 3 名) であり、平均年齢は 46.4 歳 (31 ~ 65 歳) であった。

本試験に組み入れられた被験者のうち、被験者 007 の投与 3 日目の MTIC 濃度測定用血漿検体は、治験実施施設における不注意により「テモゾロミド」と記載されたラベルが添付されていたため、MTIC 検体の適切な保存条件である -80 °C 以下で保存されず、検体中の MTIC の安定性が保証できなかった。したがって、この検体の MTIC 濃度測定は実施せず、薬物動態解析から除外した。この 1 名を除いた 12 名の被験者背景 (身長、体重、体表面積) 及びバイオアベイラビリティ評価実施時の実投与量は付録 2.7.1.4.5 に示した。カプセル剤と注射剤の実投与量は両投与経路で完全に一致していた。

テモゾロミドの注射剤 (1 時間静脈内投与) 及びカプセル剤 (経口投与) を投与した際のテモゾロミド及び MTIC の血漿中濃度推移はそれぞれ図 2.7.1-4 及び図 2.7.1-5 に示し、薬物動態パラメータは表 2.7.1-4 に要約した。

血漿中テモゾロミド濃度は、注射剤では投与後 1.00 時間 (t_{max} ; 中央値) に最高値 7.31 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (C_{max}) に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.76 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 20.5 及び 21.9 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。一方、カプセル剤では投与後 1.00 時間に最高値 6.43 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.85 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 19.6 及び 21.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。

血漿中 MTIC 濃度は、注射剤では投与後 1.00 時間に最高値 218 ng/mL に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.73 時間であった。AUC_{0-t} および AUC_{0-∞} はそれぞれ 582 及び 630 $\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。一

方、カプセル剤では投与後 1.06 時間に最高値 184 ng/mL に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.72 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 564 及び 595 ng•hr/mL であった。

注射剤とカプセル剤で比較した場合、テモゾロミド及び MTIC ともに血漿中濃度はほぼ同様の推移を示しており、薬物動態パラメータも C_{max} を除いて両者で近似した値を示した。 C_{max} についてはテモゾロミド及び MTIC ともに注射剤の静脈内投与（1 時間持続静注）において若干高い値を示した。

各薬物動態パラメータについて、注射剤及びカプセル剤の投与順序が異なる A 群と B 群へ層別した結果、いずれの薬物動態パラメータについても A 群と B 群で同様の値を示した（付録 2.7.1.4.6 参照）。また、テモゾロミド及び MTIC の対数変換した C_{max} 、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} について実施した 2 投与条件 2 期の線形混合効果モデルによる分散分析（ANOVA）の結果、いずれのパラメータについても順序効果（Sequence）及び時期効果（Period）における有意差は認められなかった（付録 2.7.1.4.7 参照）。以上のように、注射剤投与及びカプセル剤投与の投与順序による薬物動態パラメータの差異は認められなかった。

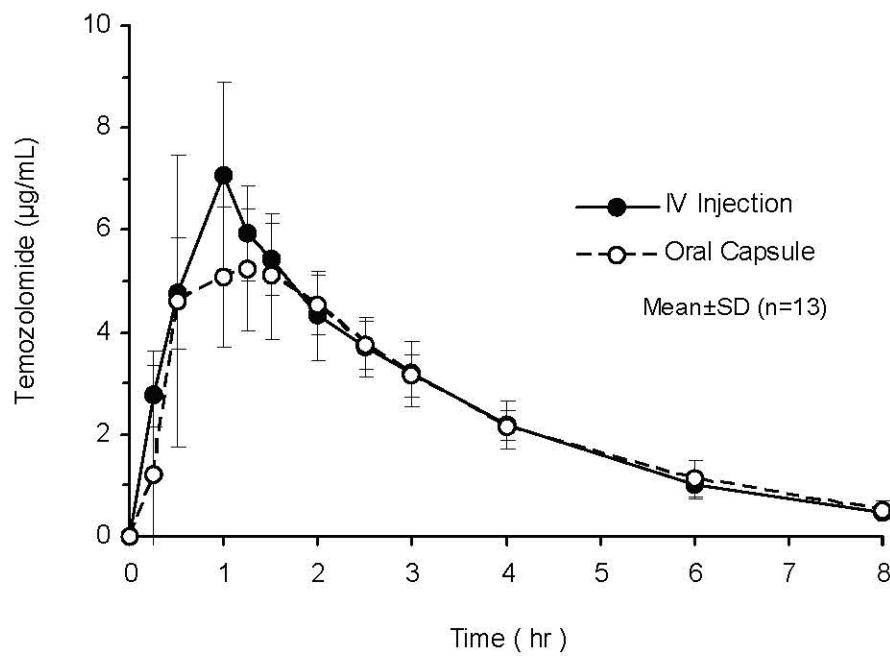


図 2.7.1-4 テモゾロミドの血漿中濃度推移 (P02466)

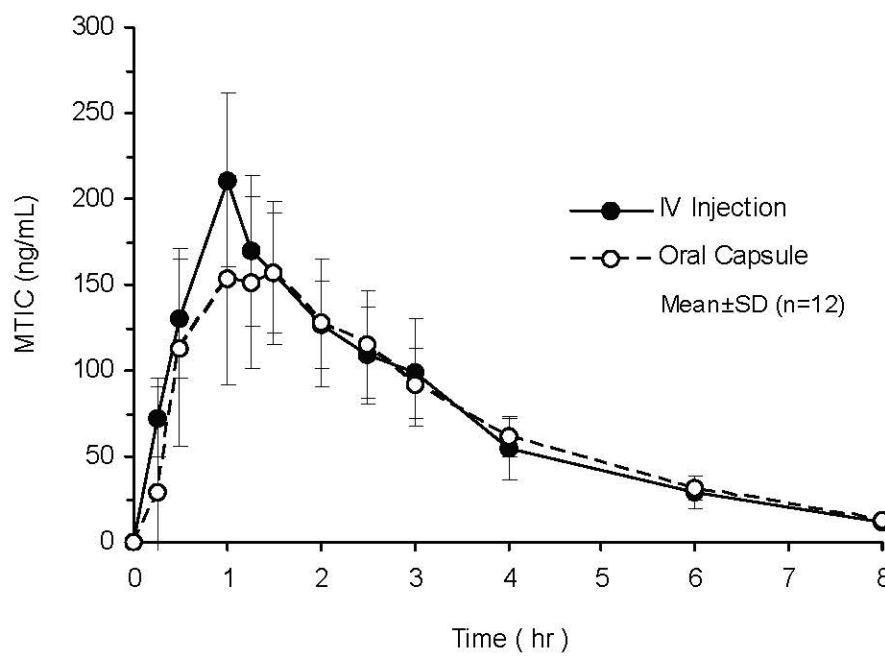


図 2.7.1-5 MTIC の血漿中濃度推移 (P02466)

表 2.7.1-4 テモゾロミド及びMTIC の薬物動態パラメータ (P02466)

テモゾロミド (n=13) ^a

| 投与製剤 (投与経路) | C_{max} (μ g/mL) | t_{max}^c (hr) | tf (hr) | AUC_{0-t} (μ g•hr/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (μ g•hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|----------------|----------------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| 注射剤 (静脈内) | 7.31 (19) | 1.00 (1.00-1.25) | 7.54 (12) | 20.5 (15) | 21.9 (16) | 1.76 (8) |
| カプセル剤 (経口) | 6.43 (25) | 1.00 (0.25-2.00) | 8.00 (0) | 19.6 (12) | 21.0 (12) | 1.85 (9) |

MTIC (n=12) ^b

| 投与製剤 (投与経路) | C_{max} (ng/mL) | t_{max}^c (hr) | tf (hr) | AUC_{0-t} (ng•hr/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|----------------|----------------------|---------------------|--------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------|
| 注射剤 (静脈内) | 218 (22) | 1.00 (1.00-1.50) | 7.50 (12) | 582 (17) | 630 (16) | 1.73 (16) |
| カプセル剤 (経口) | 184 (25) | 1.06 (0.50-1.50) | 8.00 (0) | 564 (15) | 595 (15) | 1.72 (11) |

Non-compartment model 解析

平均値 (CV%)

a : $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は n = 12. 末端排泄相の消失速度定数算出のための直線回帰 (線形最小二乗法) において、相関係数 (r^2) が 0.9 未満の被験者を除外した。b : $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は n = 10. 末端排泄相の消失速度定数算出のための直線回帰 (線形最小二乗法) において、相関係数 (r^2) が 0.9 未満の被験者を除外した。

c : 中央値 (範囲) を示す。

テモゾロミドの注射剤（1 時間静脈内投与）とカプセル剤（経口投与）のバイオアベイラビリティについて比較した結果は以下に示した。

テモゾロミド及びMTIC の C_{max} 及び AUC を指標とした生物学的同等性の評価に関する統計解析結果を表 2.7.1-5 に要約した。

AUC については、テモゾロミド及び MTIC における点推定値（注射剤／カプセル剤）はいずれも 104%，その 90%信頼区間はそれぞれ 97%～112% 及び 99%～111% であり、いずれも生物学的同等性の基準 (80%～125%) の範囲内であった。一方、 C_{max} については、テモゾロミド及び MTIC における点推定値（注射剤／カプセル剤）はそれぞれ 114% 及び 119%，その 90%信頼区間はそれぞれ 100%～131% 及び 105%～136% であり、いずれも生物学的同等性の基準 (80%～125%) の上限を超える値を示した。

表 2.7.1-5 テモゾロミドを静脈内あるいは経口投与した際のテモゾロミド及びMTICのバイオアベイラビリティの比較 (P02466)

| 測定対象 (被験者数) | パラメータ | 投与経路 ^a | | 被験者内 CV (%) | 点推定値 ^c (%) | 90% 信頼区間 |
|-----------------------------|--|-------------------|-----------------|----------------|--------------------------|----------|
| | | 静脈内 ^b | 経口 ^b | | | |
| テモゾロミド (n=13) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) ^e | 21.5 | 20.7 | 10 | 104 | 97-112 |
| | C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 7.1 | 6.2 | 20 | 114 | 100-131 |
| MTIC (n=12) ^d | AUC (ng·hr/mL) ^e | 607 | 580 | 8 | 104 | 99-111 |
| | C _{max} (ng/mL) | 214 | 179 | 18 | 119 | 105-136 |

a : 薬物動態評価時のテモゾロミドの用量は、静脈内及び経口投与とともに 150 mg/m²/day とした。

b : 幾何最小二乗平均

c : 注射剤／カプセル剤

d : 血漿検体を適切に回収できなかつたため、MTIC の薬物動態解析から被験者 007 を除外した。

e : 末端排泄相の消失速度定数算出のための直線回帰（線形最小二乗法）において、相関係数（r²）が 0.9 以上の場合には AUC_{0-∞}を採用し、0.9 未満の場合には AUC_{0-t}を採用した。

結論 :

「テモゾロミド注射剤の静脈内投与（1 時間持続注入）」と「カプセル剤の経口投与」のバイオアベイラビリティに関する統計的比較において、テモゾロミド及び MTIC の AUC 比較（静脈内／経口）では、両製剤は生物学的同等性の基準（80% ~ 125%）を満たしていた。一方、テモゾロミド及び MTIC の C_{max} の点推定値（静脈内／経口）に対する 90% 信頼区間は、生物学的同等性の範囲（80% ~ 125%）を外れていた。しかしながら、本試験の結果から、注射剤の静脈内投与とカプセル剤の経口投与は同程度のバイオアベイラビリティを示すことが確認された。

2.7.1.2.2 生物学的同等性試験 [5.3.1.2.2, 試験番号 P02467]

2.7.1.2.2.1 試験表題

原発性中枢神経系悪性腫瘍患者におけるテモゾロミドの静脈内及び経口投与による生物学的同等性試験（本試験）

(SCH 52365 : A Bioequivalence Trial of Oral and Intravenously Administered Temozolomide in Patients with Primary CNS Malignancies)

2.7.1.2.2.2 目的

1. テモゾロミド注射剤（新製剤）とカプセル剤（既承認製剤）との生物学的同等性の検討
2. テモゾロミドの静脈内投与による局所忍容性の検討

2.7.1.2.2.3 試験方法

本試験（P02467）は、原発性中枢神経系悪性腫瘍と診断された成人患者（外国人）を対象として、テモゾロミドを静脈内（1.5 時間持続注入）及び経口投与した際の相対バイオアベイラビリティについて比較し、両投与経路の生物学的同等性について検討するランダム化、多施設及び非盲検の 2×2 クロスオーバー試験である。試験デザインは表 2.7.1-6 に要約した。

表 2.7.1-6 試験デザイン（P02467）

| 群 | 1 日目 | 2 日目 | 3 日目 | 4 日目 | 5 日目 |
|------------|--|--|--|--|--|
| A 群 | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² | 注射剤 (1.5 時間持続静注) 150 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 150 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² |
| B 群 | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 150 mg/m ² | 注射剤 (1.5 時間持続静注) 150 mg/m ² | カプセル剤 (経口投与) 200 mg/m ² |
| 生物学的同等性の評価 | | | | | |

試験は、患者に対する治療の一環であることを考慮して計画した。試験の組み入れ基準を満たした被験者に、4 週間の治療クールの間にテモゾロミドを 5 日間反復投与（Day 1 から Day 5）した。テモゾロミドの 200 mg/m²/day を経口投与として Day 1, Day 2 及び Day 5 に、テモゾロミドの 150 mg/m²/day を経口投与又は静脈内投与として 1 回ずつ Day 3 又は Day 4 に投与した。静脈内投与については、ランダムコードに従い Day 3 又は Day 4 のいずれかに 1.5 時間持続注入した。

生物学的同等性試験（P02467：本試験）の実施に際して、注射剤の静脈内持続注入時間の設定及び必要症例数の設定は、以下の手順で行った¹²⁾。なお、その他の試験デザインの設定根拠については、バイオアベイラビリティ比較試験（P02466：予備試験）と同様である。

テモゾロミドのカプセル剤の経口投与による第III相試験 (I■-018) における薬物動態データ（血漿中テモゾロミド及びMTIC濃度一時間データ）を用いて、経口投与の母集団薬物動態モデルを確立した。その後、テモゾロミドのカプセル剤の経口投与による第I相試験 (I■-007) における薬物動態データ（血漿中テモゾロミド及びMTIC濃度一時間データ）を用いて、上記で確立した経口投与の母集団薬物動態モデルの評価とバリデーションを行った。この経口投与の母集団薬物動態モデルを基本として、バイオアベイラビリティ比較試験 (P02466) における静脈内投与の薬物動態データ（血漿中テモゾロミド及びMTIC濃度一時間データ）を用いて、静脈内投与の母集団薬物動態モデルを確立した。このようにして確立した経口投与及び静脈内投与の母集団薬物動態モデルの両方を用いて、モンテカルロシミュレーションによる生物学的同等性試験の模擬実験を行った。模擬的に試行した生物学的同等性の評価シナリオの範囲は、①被験者数：20, 24, 28, 32, 36, 40, 50名、②静脈内持続注入時間：1時間及び1.5時間、③絶対バイオアベイラビリティ：90%及び100%である。試験はクロスオーバーデザインで、全28シナリオにつき各100回のシミュレーションを行った。テモゾロミド及びMTICの C_{max} 及びAUCを算出し、母平均の比の90%信頼区間が80～125%の範囲内となる条件を模索した。その結果、テモゾロミドのバイオアベイラビリティを100%と想定した際に、カプセル剤の経口投与と生物学的に同等の C_{max} 及びAUCが得られると予想される注射剤の静脈内注入時間としては1.5時間(90分)が最適であり、その際に必要とされる被験者数は約20人と推定された。

テモゾロミド及びMTICの薬物動態を評価するための血液検体は、Day 3及びDay 4の投与直前(0時間)、注射剤の静脈内投与開始後及びカプセル剤の経口投与後0.25, 0.5, 1, 1.25, 1.5(静脈内投与は注入終了後5分以内), 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 6及び8時間に採取した。テモゾロミドの $t_{1/2}$ は約2時間と短いため、正確に評価し得るAUCの推定には投与後8時間までに採取された血液検体から得られるデータが使用可能であった。

テモゾロミド及びMTICは、血液中及び血漿中において4℃又は室温及び生理学的pH条件下では不安定であるため、血液検体の採取及びその取り扱い手順には特別な配慮が必要とされた。すなわち、血液検体は

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]し、血漿を分離採取した。その後のテモゾロミド濃度測定用の検体処理手順としては

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]一方、MTIC濃度測定用の検体処理手順としては、

[REDACTED]

[REDACTED]処理を終了した検体は分析に供するまで凍結保存し、保存温度はテモゾロミドで-20℃、MTICで-70℃である。

血漿中テモゾロミド及びMTIC濃度は、[REDACTED]([REDACTED]USA)においてバリデートされた分析法(LC-MS/MS)^{13, 14)}を用いて測定した。分析法バリデーションでは、テモゾロミド及びMTICの特異性、感度、直線性、精度及び真度が確認されている。

薬物動態解析は、個体別の血漿中濃度-時間データを用いてノンコンパートメント解析により実施した。生物学的同等性の評価パラメータとしては、バイオアベイラビリティの速度の指標として C_{max} を、バイオアベイラビリティの量の指標としてAUC (AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$)を設定し、分析対象としてテモゾロミドとMTICの両方について評価した。テモゾロミド及びMTICの薬物動態パラメータ (C_{max} 及びAUC)を対数変換し、クロスオーバーモデルの分散分析(ANOVA)を用いて統計解析を行い、群(順序)、群内被験者、時期及び薬剤(投与経路)による影響を抽出した。カプセル剤(経口投与)を標準薬剤として、注射剤とカプセル剤の生物学的同等性(注射剤/カプセル剤)は、それぞれの薬剤の薬物動態パラメータ (C_{max} 及びAUC)の平均値の比(点推定値)に対する90%信頼区間により評価した。信頼区間はANOVA解析により得られた残差及び自由度を用いて算出した。また、各薬物濃度測定時点の濃度データ及び各薬物動態パラメータについては、要約統計量(平均値、標準偏差、等)を算出した。

さらに、本邦における「生物学的同等性試験のガイドライン」〔後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(医薬審第487号、平成9年12月22日)〕における評価法を参考として、 C_{max} 及びAUC以外の薬物動態パラメータ (t_{max} , $t_{1/2}$ 及び MRT_{0-t})についても、生物学的同等性の参考パラメータとして製剤(投与経路)間での有意差の有無をANOVA解析により検討した。なお、上記の生物学的同等性試験ガイドラインは投与経路が異なる製剤に対して適用されるものではない。しかしながら、生物学的同等性評価の考え方及び指標としては、今回の投与経路の違い(静脈内・経口)を含めた製剤間のバイオアベイラビリティ比較による治療学的な同等性の評価に対しても参考となるものと判断した。また、投与経路の違いに由来する代謝の相違がないことを確認するために、未変化体であるテモゾロミドのみならず、活性中間体であるMTICの全身曝露についても上記のガイドラインを参考として評価することとした(詳細はCTD 2.7.1.1.4参照)。

2.7.1.2.2.4 試験結果

本試験に組み入れられた原発性中枢神経系悪性腫瘍の患者(原発性中枢神経系悪性リンパ腫を除く)は22名(男性12名、女性10名)であり、平均年齢は45.8歳(32~59歳)であった。

本試験に組み入れられた被験者のうち、薬物動態の評価対象例は19名であった。すなわち、本試験にランダムに組み入れられた被験者は22名であったが、以下の理由により、3名の被験者(被験者番号107, 121及び122)を薬物動態評価対象から除外した。①被験者番号107は、Day 4の投与前における血漿検体中のテモゾロミド及びMTIC濃度がそれぞれ C_{max} の45%及び15%に相当す

る値を示していた。この原因については不明であるが、米国食品医薬品局（FDA）で定められたガイドラインに従い、当該被験者は除外した。②被験者番号 121 は、注射剤投与において断続的な 3 度の静脈内注入となり、1.5 時間持続注入の±10%の時間内に予定された用量が投与されなかった。このため、治験実施計画書の規定に従い、この被験者を薬物動態評価対象から除外した。③被験者番号 122 は、Day 4 のすべての血漿検体において MTIC 濃度が定量下限以下の値を示した。テモゾロミド及び MTIC 測定用検体に不適切なラベルが貼られたか、検体処理手順が何らかの過誤があつたと考えられた。治験実施計画書の規定に従って分析対象の安定性確保の処理手順が確実に実施されたか否かを確認するために、これらのテモゾロミド及び MTIC 測定用検体が適切な pH に調製されたか否かを調査した。その結果、MTIC 測定用検体（-70 °C 保存検体）の pH は約 4～5 であり、テモゾロミド測定用検体（-20 °C 保存検体）の pH は約 7～8 であった。本来なら、テモゾロミド測定用検体が酸性条件下で -20 °C 保存され、MTIC 測定用検体が pH 7 附近で -70 °C 保存されるべきであった。以上の 3 名を除いた薬物動態評価対象例（19 名）の被験者背景（身長、体重、体表面積）及びバイオアベイラビリティ評価実施時の実投与量は付録 2.7.1.4.8 に示した。カプセル剤と注射剤の実投与量は両投与経路で完全に一致していた。

テモゾロミドの注射剤（1.5 時間静脈内持続注入）及びカプセル剤（経口投与）を投与した際のテモゾロミド及び MTIC の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.1-6 及び図 2.7.1-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1-7 に要約した。

血漿中テモゾロミド濃度は、注射剤では投与後 1.50 時間 (t_{max} ；中央値) に最高値 7.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (C_{max}) に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.81 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 23.4 及び 25.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、MRT_{0-t} は 2.77 時間であった。一方、カプセル剤では投与後 1.00 時間に最高値 7.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.91 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 22.0 及び 23.6 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、MRT_{0-t} は 2.69 時間であった。

血漿中 MTIC 濃度は、注射剤では投与後 1.50 (1.25-1.75) 時間に最高値 320 ng/mL に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.80 時間であった。AUC_{0-t} および AUC_{0-∞} はそれぞれ 941 及び 1004 ng·hr/mL であり、MRT_{0-t} は 2.75 時間であった。一方、カプセル剤では投与後 1.00 時間に最高値 333 ng/mL に達した後に低下し、 $t_{1/2}$ は 1.77 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 944 及び 1003 ng·hr/mL であり、MRT_{0-t} は 2.70 時間であった。

注射剤とカプセル剤で比較した場合、テモゾロミド及び MTIC ともに血漿中濃度はほぼ同様の推移を示しており、各薬物動態パラメータについても両製剤間でほぼ同程度の値を示した。

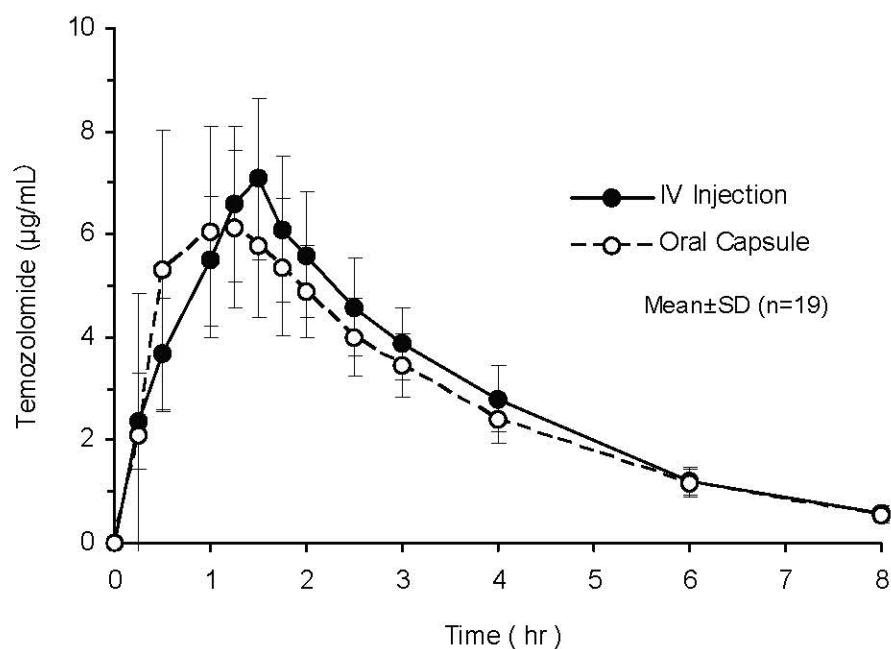


図 2.7.1-6 テモゾロミドの血漿中濃度推移 (P02467)

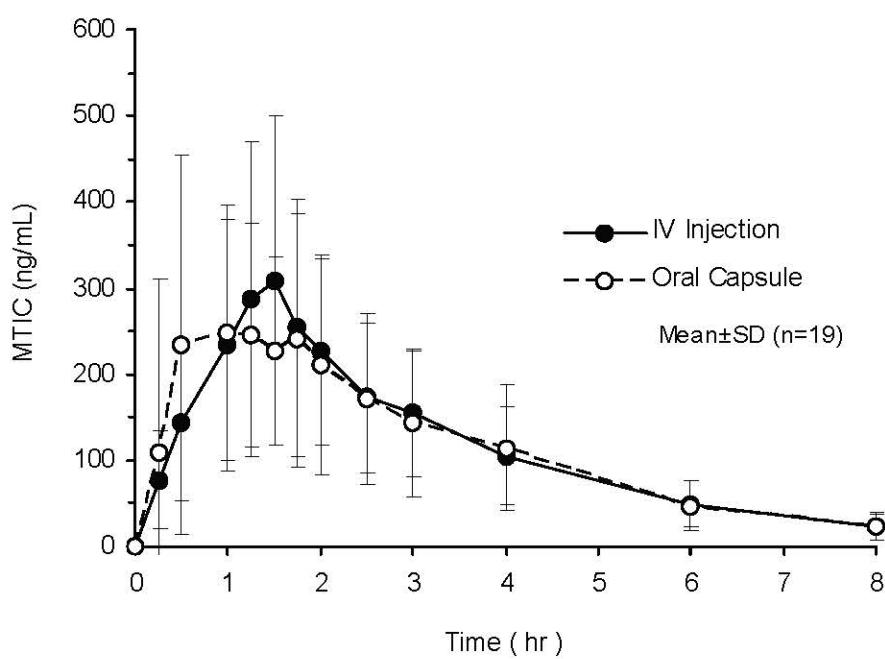


図 2.7.1-7 MTIC の血漿中濃度推移 (P02467)

表 2.7.1-7 テモゾロミド及びMTICの薬物動態パラメータ (P02467)

テモゾロミド (n=19) ^a

| 投与方法 | C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) | t_{\max}^{b} (hr) | AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | $t_{1/2}$ (hr) | MRT_{0-t} (hr) |
|------------------|------------------------------------|-------------------------------|---|--|-------------------|---------------------|
| 注射剤 (静脈内) | 7.44 (21) | 1.50 (0.92-2.00) | 23.4 (18) | 25.0 (18) | 1.81 (12) | 2.77 (6) |
| カプセル剤 (経口) | 7.68 (19) | 1.00 (0.25-2.00) | 22.0 (14) | 23.6 (15) | 1.91 (13) | 2.69 (11) |
| p 値 ^c | 0.3265 | 0.0038 | 0.0012 | 0.0076 | 0.1518 | 0.1262 |

MTIC (n=19) ^a

| 投与方法 | C_{\max} (ng/mL) | t_{\max}^{b} (hr) | AUC_{0-t} (ng·hr/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | MRT_{0-t} (hr) |
|------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|
| 注射剤 (静脈内) | 320 (61) | 1.50 (1.25-1.75) | 941 (53) | 1004 (54) | 1.80 (16) | 2.75 (5) |
| カプセル剤 (経口) | 333 (62) | 1.00 (0.25-2.00) | 944 (60) | 1003 (60) | 1.77 (11) | 2.70 (10) |
| p 値 ^c | 0.5975 | 0.0068 | 0.3689 | 0.2815 | 0.8489 | 0.2896 |

Non-compartment model 解析、平均値 (CV%)

a : 3名の被験者 (No. 107, 121, 122) は、以下の理由により、同一の基準で評価し得る血漿中薬物濃度が得られなかつたため、薬物動態解析対象から除外した。

- ・被験者 No.107 : 投与 4 日目の投薬前の検体において血漿中テモゾロミド及び MTIC 濃度（それぞれ Cmax の 45% 及び 15%）が認められた。
- ・被験者 No.121 : 1.5 時間持続静注の途中で投与部位を 2 回変更しており、断続的な投与となつたため、規定量 ($\pm 10\%$) の投与を受けなかつた。
- ・被験者 No.122 : 投与 4 日目の血漿中 MTIC 濃度がすべて定量下限以下であった。調査の結果、当該被験者の血漿検体処理 (pH 調整及び保存温度) に過誤があつたことが判明した。

b : 中央値 (範囲) を示す。

c : ANOVA 解析 : t_{\max} を除くパラメータは、対数変換して解析を実施した。

各薬物動態パラメータについて、注射剤及びカプセル剤の投与順序が異なる A 群と B 群へ層別した結果、いずれの薬物動態パラメータについても A 群と B 群で同様の値を示した (付録 2.7.1.4.9 参照)。また、テモゾロミド及び MTIC の対数変換した C_{\max} , AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ について実施した 2 投与条件 2 期の線形混合効果モデルによる分散分析 (ANOVA) の結果、いずれのパラメータについても順序効果 (Sequence) 及び時期効果 (Period) における有意差は認められなかつた (付録 2.7.1.4.10 参照)。以上のように、注射剤投与及びカプセル剤投与の投与順序による薬物動態パラメータの差異は認められなかつた。

テモゾロミドの注射剤 (1.5 時間静脈内投与) とカプセル剤 (経口投与) の生物学的同等性の検討結果は以下に示した。

血漿中テモゾロミド及び MTIC 濃度一時間推移について、生物学的同等性の評価対象とした症例 (19 例) 每に、注射剤 (静脈内投与) とカプセル剤 (経口投与) を重ね合せてそれぞれ付録 2.7.1.4.11 及び付録 2.7.1.4.12 に示した。また、テモゾロミド及び MTIC の C_{\max} と AUC (AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$) について、症例毎の全データをそれぞれ付録 2.7.1.4.13 及び付録 2.7.1.4.14 に示し、注

射剤(静脈内投与)とカプセル剤(経口投与)で症例毎に対比させた比較図をそれぞれ付録 2.7.1.4.15 及び付録 2.7.1.4.16 に示した。これらの血漿中濃度推移及び C_{max} と AUC のデータについて、症例毎に注射剤とカプセル剤で比較した場合においても、テモゾロミド及び MTIC とともに、血漿中濃度は両投与条件でほぼ同様の推移を示しており、 C_{max} 及び AUC (AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$) についてもほぼ同程度の値を示していた。

テモゾロミド及び MTIC の C_{max} 及び AUC (AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$) を指標とした同等性の評価に関する統計解析結果を表 2.7.1-8 に要約した。

C_{max} についてはテモゾロミド及び MTIC における点推定値(注射剤／カプセル剤)はそれぞれ 97% 及び 98%，その 90% 信頼区間はそれぞれ 91%～102% 及び 91%～105% となり、いずれも生物学的同等性の基準(80%～125%)を満たしていた。AUC_{0-t} についてはテモゾロミド及び MTIC における点推定値(注射剤／カプセル剤)はそれぞれ 106% 及び 103%，その 90% 信頼区間はそれぞれ 103%～109% 及び 98%～108% となり、いずれも生物学的同等性の基準を満たしていた。また、AUC_{0-\infty} についてもテモゾロミド及び MTIC における点推定値(注射剤／カプセル剤)はそれぞれ 105% 及び 103%，その 90% 信頼区間はそれぞれ 102%～108% 及び 98%～108% となり、いずれも生物学的同等性の基準(80%～125%)を満たしていた。

なお、上記の解析対象除外例である被験者番号 107 及び 121 のデータを含めた ITT 被験者群(intent-to-treat subject) ($n = 21$) でも解析を実施したが、 C_{max} 及び AUC (AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$) は同様に生物学的同等性の基準を満たしていた(表 2.7.1-9 参照)。

また、生物学的同等性の参考パラメータとして、テモゾロミド及び MTIC の t_{max} , $t_{1/2}$ 及び MRT_{0-t} を選択し、注射剤とカプセル剤間での有意差の有無を検討した。その結果、テモゾロミド及び MTIC ともに、 $t_{1/2}$ 及び MRT_{0-t} については有意差が認められなかったが、 t_{max} において有意差が認められた(表 2.7.1-7 参照)。しかしながら、この t_{max} の有意差については、静脈内投与時の t_{max} がほとんどの症例で 1.5 時間と一定で変動が小さいことに由来しており、 C_{max} には有意差が認められないことから、同等性の評価に影響を与えるものではないと考えられた。

以上の成績より、テモゾロミドの注射剤(1.5 時間静脈内投与)はカプセル剤(経口投与)との経口投与と生物学的に同等であることが検証された。

表 2.7.1-8 テモゾロミドを静脈内及び経口投与した際のテモゾロミド及びMTIC のバイオアベイラビリティ比較 (P02467) (対象被験者: PE)

| 測定対象 | パラメータ | 投与経路 ^a | | 被験者内CV (%) | 点推定値 ^{c, d} (%) | 90%信頼区間 ^c |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-----------------|------------|--------------------------|----------------------|
| | | 静脈内 ^b | 経口 ^b | | | |
| テモゾロミド (n=19) ^e | C _{max} (μ g/mL) | 7.29 | 7.54 | 10 | 97 | 91-102 |
| | AUC _{0-t} (μ g•hr/mL) | 23.1 | 21.8 | 5 | 106 | 103-109 |
| | AUC _{0-∞} (μ g•hr/mL) | 24.6 | 23.4 | 5 | 105 | 102-108 |
| MTIC (n=19) ^e | C _{max} (ng/mL) | 276 | 282 | 13 | 98 | 91-105 |
| | AUC _{0-t} (ng•hr/mL) | 837 | 815 | 9 | 103 | 98-108 |
| | AUC _{0-∞} (ng•hr/mL) | 891 | 864 | 8 | 103 | 98-108 |

PE : 母集団は薬物動態解析が可能な被験者

a : 薬物動態評価時のテモゾロミドの用量は、静脈内及び経口投与とともに 150 mg/m²/day とした。

b : 幾何最小二乗平均

c : 対数変換したデータに基づき ANOVA モデルにより算出した薬剤（投与経路）、順序（群）、被験者及び時期による影響を抽出した。

d : 注射剤／カプセル剤

e : 3名の被験者 (No. 107, 121, 122) は、同一の基準で評価し得る血漿中薬物濃度が得られなかつたため、薬物動態解析対象から除外した。

表 2.7.1-9 テモゾロミドを静脈内及び経口投与した際のテモゾロミド及びMTIC のバイオアベイラビリティ比較 (P02467) (対象被験者: ITT)

| 測定対象 | パラメータ | 投与経路 ^a | | 点推定値 ^c (%) | 90%信頼区間 |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|---------|
| | | 静脈内 ^b | 経口 ^b | | |
| テモゾロミド (n=21) ^d | C _{max} (μ g/mL) | 7.37 | 7.51 | 98 | 92-104 |
| | AUC _{0-t} (μ g•hr/mL) | 23.5 | 22.0 | 107 | 104-110 |
| | AUC _{0-∞} (μ g•hr/mL) | 25.0 | 23.6 | 106 | 103-109 |
| MTIC (n=21) ^d | C _{max} (ng/mL) | 278 | 282 | 99 | 92-106 |
| | AUC _{0-t} (ng•hr/mL) | 841 | 822 | 102 | 97-108 |
| | AUC _{0-∞} (ng•hr/mL) | 895 | 872 | 103 | 98-108 |

ITT : 母集団は薬物を投与した被験者

a : 薬物動態評価時のテモゾロミドの用量は、静脈内及び経口投与とともに 150 mg/m²/day とした。

b : 幾何最小二乗平均

c : 注射剤／カプセル剤

d : 被験者番号 122 は解析対象から除外した。

結論 :

「テモゾロミド注射剤の静脈内投与 (1.5 時間持続注入)」と「カプセル剤の経口投与」のバイオアベイラビリティ比較において、テモゾロミド及び MTIC の C_{max} 及び AUC の点推定値 (注射剤／カプセル剤) の 90% 信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準 (80% ~ 125%) の範囲内に収まっており、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

テモゾロミドの生物学的同等性試験（P02467）では、テモゾロミド注射剤を静脈内投与（1.5 時間持続注入）した場合とカプセル剤を経口投与した場合のテモゾロミド及びMTIC の C_{max} 及び AUCについて、統計学的な比較を行った。その結果、両製剤（両投与経路）のバイオアベイラビリティ（ C_{max} 及び AUC）は生物学的同等性の基準（点推定値の 90% 信頼区間：80% ~ 125%）を満たしていた。また、予備試験として実施したバイオアベイラビリティ比較試験（P02466）では、静脈内注入時間を 1 時間として試験を実施したが、 C_{max} における点推定値（静脈内／経口）の 90% 信頼区間は生物学的同等性の基準から外れていた。この結果は、本剤について生物学的同等性が得られる可能性が高い静脈内投与の持続注入時間としては 1 時間よりも 1.5 時間が最適であるとした薬物動態モデリング及びシミュレーション解析による推定と一致していた。また、今回の注射剤とカプセル剤の生物学的同等性試験（P02467）は用量を 150 mg/m^2 に限定して実施したが、本薬物の体内動態が 1000 mg/m^2 までの広い用量範囲で線形性を有することから、今回の生物学的同等性試験の結果は 200 mg/m^2 の用量においても外挿可能と考えられた。

今回のテモゾロミドを静脈内及び経口投与した試験（P02466, P02467）におけるテモゾロミド及び MTIC の薬物動態パラメータの平均値（CV%）を付録 2.7.1.4.3 に一括して示した。これら 2 試験（P02466, P02467）におけるテモゾロミド及び MTIC の薬物動態プロフィール（速やかな吸収、排泄、等）ならびに被験者間及び被験者内変動は、テモゾロミドのカプセル剤申請時に癌患者を対象として実施した試験¹⁷⁾での報告データとほぼ一致していた。なお、これら 2 試験（P02466, P02467）における薬物動態パラメータの被験者内変動は極めて小さい値を示している（表 2.7.1-5 及び表 2.7.1-8 参照）。