

る。

審査センターは、本薬の臨床投与時の副作用として皮膚障害が高率に認められており、さらに本薬にはメラニン結合能があることから、メラニン色素の多い有色人種で副作用が多く（あるいは重篤に）発現する可能性について申請者に質した。また、アルビノ動物と有色動物を用いた本薬の皮膚障害性に関する比較試験を実施する必要性について申請者に見解を求めた。申請者より1839IL/0016 試験の結果を用いて日本人と日本人以外の副作用を比較したところ、日本人群で皮膚・皮膚付属器系、消化器系の副作用が高い発現頻度を示したが、これは日本人群で治験環境等の違いにより、軽度の有害事象の報告が多かったためであり、その差が臨床的に問題となる可能性は少ないものと考えたとの回答を得た。また、アルビノ動物と非アルビノ動物の皮膚障害性に関する比較試験については、ラットとイヌを用いて検討がなされており、両者の皮膚所見において質的な差が認められないことから、実施の必要性はないものと判断したとの回答を得た。審査センターは、本薬がメラニン結合性を持つこと、皮膚においてEGFRが発現していることから考えて、実際に有色人種で軽度の皮膚障害が多く発生した可能性は否定できないものと考えており、申請者に再度見解を求めた。また、動物実験におけるラットとイヌの結果から問題がないとの結論に達しているが、皮膚の状態の異なる異種の動物を比較して、皮膚に対する微妙な毒性の差異を検出できるとは考え難いと考えており、比較試験の実施についても申請者に再度検討を求めた。申請者より、有色人種において白色人種に比べ、本薬が皮膚に長期に高濃度で残存し、EGFRを介して影響を及ぼしている可能性を完全には否定できないものとする。動物を用いた比較検討試験については今後適切な系統の動物種を選定し、実施する予定であり、結果については速やかに規制当局に報告する予定であるとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

審査センターは、非臨床試験の結果より本薬の曝露量については性差（雌>雄）があることが示唆されることから、その理由、臨床投与時の安全性及び投与量調節の必要性の有無について申請者に質した。申請者より、本薬はラットにおいてP450を介して代謝されるが、ラットではP450の発現レベルに性差があることが示唆されており（Drug Metab Dispos 24: 1298-1306, 1996）、これが曝露量の性差につながるものと考えられる。ヒトでは代謝酵素（CYP3A4）の発現レベルにラットほどの性差はなく（Int J Biochem Cell Biol 27: 9-20, 1995）、本薬の血中動態に明らかな性差は認められていない。1839IL/0016 試験で認められた有害事象を比較すると、発現頻度は女性で高い傾向が認められるものの、重篤な有害事象は男性で高い頻度を示し、有害事象の種類については男女ともに類似していることから、性差が安全性の上で問題となる可能性はないものと考えられる。1839IL/0016 試験のポピュレーションファーマコキネティクス（PPK）では曝露量と特定の有害事象の間には関連性があることが示唆されたものの、個々の患者のトラフ濃度と性別には明らかな関連は見られず、以上のPPK解析結果及び有害事象の比較の結果より性別における投与量調整の必要はないものとするとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承し、回答内容について申請資料中に記載を行わせた。

審査センターは、イヌの反復投与試験でP-R間隔延長（房室伝導障害）が観察されていることから、臨床投与時の安全性について申請者に質した。申請者より、本所見は本薬のEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられるが、イヌで観察されたP-R間隔の延長及びII度の房室ブロックは少数例に単発的に認められた回復性のある変化であり、投与の長期化に伴う発現頻度の増加や、変化の重篤化も認められていない。また臨床試験においても同様の所見は認められていないことから、本所見が臨床投与時に重大な副作用を誘発する可能性は低いものと考え

る。しかしながら重要な所見であることから、今後とも安全性情報の収集及び分析は今後とも継続する予定であるとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

審査センターは、ラット器官形成期、同産期及び授乳期投与試験で観察された出生児の死亡原因について申請者に質した。申請者より、EGFR ノックアウトマウスにおいて胎児死亡、出生児の早期死亡が認められることより (Nature 376 : 337-341, 1995)、胎児期の暴露が影響している可能性が考えられること、また本薬は乳汁中に比較的高濃度に分泌されるため、母乳を介した暴露が生じていること、さらに母動物の一般状態の悪化に伴う哺育不良が示唆されることより、これらのいずれかの要因あるいは複合要因が出生児の早期死亡に関与しているものと考えたとの回答を得た。審査センターは添付文書中の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項において、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」、「授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること」及び「本剤投与中の婦人には妊娠を避けるよう指導すること」と記載される予定であることをふまえて、この回答について了承し、回答内容について申請資料中に記載を行わせた。

審査センターは、本薬の副作用には非臨床試験においても共通して観察されている所見がある一方で、無力症や各種疼痛等の非臨床試験で検出が困難であり、発症機序も不明なものも存在することから、今後とも重篤な副作用について発生機序の解明を継続することを申請者に求め、本薬の各種重篤な副作用については、今後とも関連する非臨床試験及び臨床試験の知見を継続して収集し、その発生機序の解明に努めるとの回答が申請者から得られ、審査センターはこの回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概略

(1) 効力を裏付ける試験

ヒト腫瘍細胞に対する本薬の増殖抑制作用は、EGFR を高レベルに発現している KB 口腔扁平上皮癌細胞 (以下、KB 細胞、Ann Oncol 5 : 269-276, 1994) を 96 ウェルに接着させた後、EGF 刺激下又は EGF 非刺激下で 37°C で 72 時間培養し、MTT 法 (J Immunol Methods 65 : 55-63, 1983) で検討された。EGF 刺激 (10ng/mL) により KB 細胞の細胞増殖は EGF 非刺激の場合の約 2 倍となることが認められた。KB 細胞の増殖に対する本薬の IC₅₀ 値は EGF 非存在下 (無処理の血清添加培養液を使用) では 8.8µmol/L (3924.8ng/mL) とされ、EGF (10ng/mL) 存在下 (活性炭処理し EGF を除いた血清添加培養液を使用) では 0.054µmol/L (24.1ng/mL) とされているが、後者は EGF 非刺激の細胞増殖分を差し引き EGF 刺激により増加した増殖分に対する値であるため、EGF 非刺激の細胞増殖分は抑制されていない。以上から、本薬は EGF 刺激による腫瘍細胞の増殖を特異的かつ強力に阻害すると考察されている。

ヒト腫瘍の腫瘍片又は腫瘍細胞懸濁液をヌードマウス皮下に移植して生着させた後に、本薬 (3.125、12.5、50 又は 200mg/kg。200mg/kg は予備試験においてマウスの体重減少を引き起こさない最高用量) を経口投与し、腫瘍増殖抑制作用 (腫瘍体積の減少) を検討した。非小細胞肺癌細胞株 A549 については移植後 11 日目から移植後 35 日目まで、前立腺癌細胞株 Du145 については移植後 15 日目から移植後 62 日目まで、外陰部腫瘍細胞株 A431 (EGFR のシグナル伝達の研究に頻用される。Nature 311 : 414-416, 1984) については移植後 7 日目から 29 日目まで本薬が投与された。その結果、A549 については 50mg/kg/日以上投与群で腫瘍移植後 19 日目以降

に、Du145 については 200mg/kg/日以上との投与群で移植後 29 日目以降に、A431 については 50mg/kg/日以上との投与群で移植後 13 日目以降にそれぞれ溶媒対照群に対して有意な腫瘍増殖抑制作用が見られた。いずれの細胞株においても 200mg/kg/日投与群では強い抗腫瘍効果を示したが、A431 では完全な増殖阻害作用が認められた。この他にも大腸癌細胞株 HTC15、同 LoVo、同 CR10、同 TH29、KB 細胞及び卵巣癌細胞株 HX62 においても、溶媒対照群に対して有意な腫瘍増殖抑制効果が観察されている。しかし、気管支上皮癌(P246)、胃癌(MKN45)、膵臓癌(AR42J、MIA PaCa-2) 及びホルモン非依存性乳癌(MDAMB231) の各細胞株では有意な増殖抑制作用は観察されていない。本薬が有意な増殖抑制作用を示さなかったこれらの細胞はいずれも EGFR が種々なレベルで発現していることが報告されていることから、本薬の抗腫瘍効果と EGFR の発現レベルとの間には直接の関係性を見出せなかったとされている。

ヌードマウスに A431 を移植し (A431 担癌ヌードマウス)、移植後 29 日目から本薬 200mg/kg/日を 91 日間にわたり経口投与し、増殖が進行した腫瘍に対する本薬の長期投与の効果が検討された。腫瘍は投与期間に応じて退縮し、また投与中止まで腫瘍体積は痕跡程度に縮小し維持されたが、投与中止後腫瘍の再増殖がみられたことから、本薬の作用が可逆的であると考察されている。

(2) 作用機序

EGFR のチロシンキナーゼ(TK)阻害作用は、A431 細胞膜画分を調製し、96 穴プレートに画分を分注後、EGF (20 μ g/mL) 存在又は非存在下で本薬を添加し、基質 (合成ペプチド、RRLIEDAEYAARG) 及び 32 P-ATP、未標識 ATP を加えて反応 (25°C、10 分間) させて検討された。その結果、EGF によるチロシンリン酸化を 50%阻害する濃度 (IC₅₀) は、平均 0.033 μ mol/L (14.7ng/mL) とされた。

EGFR の活性化及び下流シグナル伝達の最も重要なステップである EGFR の自己リン酸化に対する本薬の阻害作用は、EGFR の発現が知られておりヌードマウス移植系で本薬に対する感受性が確認された HT29、KB、Du145 及び A549 細胞について、本薬 (0.032、0.16、0.8、4.0、20.0 及び 50.0 μ mol/L) を 2 時間作用させた後 EGF (0.1 μ g/mL) 5 分間刺激を行う方法で検討された。作用の可逆性は KB 細胞に本薬 (0.8 及び 4.0 μ mol/L) を 2 時間作用させた後、EGF を含まない培地で洗浄し EGF を含まない培地で 4、6、18 又は 24 時間培養後、同様の方法で EGF 刺激を行うことで検討された。EGF 刺激後マイクロ波照射で細胞を破砕し SDS 溶液で可溶化し、電気泳動後、抗リン酸化チロシン抗体を用いたイムノプロット法によりリン酸化チロシン残基を検出した。その結果、EGF を 5 分間作用させることにより、いずれの細胞も EGFR の自己リン酸化が増強されるが、EGF 刺激前に本薬を 2 時間作用させると本薬の濃度依存的な EGFR 自己リン酸化阻害作用がみられ、Du145 及び A549 については 0.16 μ mol/L (71.4ng/mL)、KB 及び HT29 では 0.8 μ mol/L (356.8ng/mL) で完全に自己リン酸化を抑制した。KB 細胞を用いた本薬の作用の可逆性についての検討の結果、本薬除去後 24 時間までは自己リン酸化が抑制されていた。この作用の持続性については現在機序は明らかになっていないが、本薬が腫瘍細胞内に移行した後、比較的長時間細胞内に留まり (J Med Chem 42 : 1803-1815, 1999)、EGFR の活性を持続的に阻害すること (Cancer Res 61 : 5790-5795, 2001) が原因の 1 つと申請者は考察している。

本薬の酵素選択性については、EGFR に構造が類似している受容体型 TK[ErbB2 (EGFR と同じファミリーに属する)、KDR 及び Flt-1 [以上は VEGF(血管内皮増殖因子)受容体]、細胞内シグナル伝達に重要な働きをするセリン・スレオニンキナーゼである Raf、MEK-1 (MAP キナーゼ

キナーゼ) 及び ERK-2 (MAP キナーゼファミリーのキナーゼ) について検討された。昆虫細胞発現系から精製された EGFR、Erb2B、KDR 及び FIt-1 を、基質 (グルタミン酸:アラニン:チロシン=6:3:1 の合成ポリペプチド) を固定した 96 穴プレートに添加して 20 分間放置し、酵素反応により生じたリン酸化チロシン残基を ELISA 法で定量した結果 (Hennequin らの方法、J Med Chem 42 : 5369-5389, 1999)、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.027 μ mol/L (12.0ng/mL)、3.7 μ mol/L (1.65 μ g/mL) 以上、3.7 μ mol/L (1.65 μ g/mL) 以上及び 100 μ mol/L (44.6 μ g/mL) 以上であった。ERK-2 の活性は GST (グルタチオン S-トランスフェラーゼ) との融合蛋白として大腸菌に発現させた ERK-2 を用いて活性化 MEK-1 と放置することにより活性化し、ミエリン塩基性蛋白 (MBP) を基質としてリン酸化の程度を測定した。MEK-1 の活性測定は GST と MEK-1 の融合蛋白を活性化 c-Raf と放置して活性化し、基質である不活性型 ERK-2 のリン酸化の程度を測定した。c-Raf の活性測定では、c-Raf を H-ras 及び Lck (TK) と昆虫細胞内で共発現させた活性型 c-Raf を用い、不活性型 MEK-1 と放置しリン酸化 MEK-1 量を測定した (以上は Alessi らの方法を一部改変、Methods Enzymol 255 : 279-290, 1995)。なお、GST 融合蛋白質は融合により酵素活性の変化がないことを確認したとされている。その結果、IC₅₀ 値は、それぞれ 10 μ mol/L (4.46 μ g/mL) 以上、10 μ mol/L (4.46 μ g/mL) 以上及び 100 μ mol/L (44.6 μ g/mL) 以上であった。以上の結果から、本薬は EGFR-TK に選択的な阻害剤であることが示されたとされている。

各種増殖因子 [EGF (10ng/mL)、FGF (0.3ng/mL) 及び VEGF (3ng/mL)] で刺激された HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cell、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞) の細胞増殖に対する本薬の影響は、本薬及び増殖因子を加えて 4 日間培養した HUVEC について 4 日目の [³H]チミジン取り込みを指標に検討された。その結果、それぞれの増殖因子に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ、0.03~0.1 μ mol/mL (13.4~44.6ng/mL)、1~3 及び 1~3 μ mol/mL (446~1338ng/mL) であったことから、本薬は EGF による HUVEC に対する増殖刺激を特異的に阻害することが示唆されたと考察されている。

A431 担癌ヌードマウスを用いて、EGF あるいは TGF- α 刺激により短時間で誘導される c-fos mRNA の発現に本薬が及ぼす作用が検討された。本薬 (12.5、50 及び 200mg/kg/日) を 4 日間経口投与し、最終投与 6 時間後に腫瘍を摘出し総 RNA を抽出後、RT-PCR により c-fos mRNA を定量した結果、本薬は用量依存的 (溶媒対照群に対する発現量の%はそれぞれ 50、6 及び 0.4) に c-fos mRNA の発現を抑制した。また、作用持続時間について、同マウスに本薬 (50mg/kg) を単回投与し投与後 2、4、6、24、30 及び 36 時間後に腫瘍を摘出し同様に c-fos mRNA の発現量を測定した結果 [ハウスキーピング遺伝子 HPRT (ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ) mRNA 発現量で標準化]、本薬の c-fos mRNA の発現抑制作用は時間依存的に増強し (2 及び 4 時間では溶媒対照群に対する発現量はそれぞれ 100 及び 40~50%)、投与 6 時間後に最大効果 (同発現量は 5%) がみられ、投与 36 時間後には投与前のレベルに回復した (投与 24 及び 30 時間後ではいずれも同 20%以上)。以上から、本薬の作用が可逆的であると考えられることから、臨床投与においても腫瘍の再増殖を避けるため、連続投与が望ましいと考察されている。

本薬のその他の作用機序として、①細胞増殖の指標の 1 つである Ki67 低下作用 (Br J Surgery 88 : 412-418, 2001)、②アポトーシス誘導作用 (Clin Cancer Res 6 : 2053-2063, 2000) 及び ③TGF- α 、bFGF などの増殖因子の産生阻害及び VEGF の産生抑制を介する血管新生阻害作用 (Clin Cancer Res 7 : 1459-1465, 2001) の報告があり、また、細胞周期停止作用についても学会報告がある (Proceed AACR-NCI-EORTC Int Con 25 (演題番号 118), 1999) としている。

(3) 代謝物の薬理作用

本薬の5種類の代謝物(M1、M2、M3、M4及びM5)の酵素阻害作用は本薬未変化体の場合と同様の方法で、細胞増殖阻害作用はKB細胞を用いて本薬未変化体の場合と同様の方法で検討された。その結果、5種類の代謝物は本薬[IC₅₀値0.027µmol/L(12ng/mL)]と同等のEGFR-TK活性阻害作用[IC₅₀値は0.005µmol/L(2.23ng/mL)以下~0.037µmol/L(16.5ng/mL)。ただし、M3は0.199µmol/L(88.8ng/mL)]及び酵素選択性を示した[Erb2、KDR及びFGFRに対するIC₅₀値は1.2µmol/L(535.2ng/mL)以上~33µmol/L(14.7µg/mL)以上]。EGFにより増殖刺激されたKB細胞の増殖に対するM1及びM2の細胞増殖阻害作用は、本薬(未変化体)に比べそれぞれ1/14及び1/7であり、EGF刺激を行わない通常培地の場合は本薬と同等であった。以上の結果から、本薬の主要代謝物は酵素レベルでは本薬と同等の阻害作用を示すが、細胞レベルでの作用は弱いことが示され、その原因は代謝物の極性が高く細胞膜透過性が低いためと申請者は考察している。また、代謝物はヒトと動物で共通して認められており、臨床試験における抗腫瘍効果及び副作用においても代謝物の寄与は本薬に比べ低いと申請者は推察している。

(4) 一般薬理作用

本薬の一般薬理試験として、一般症状及び行動に及ぼす影響(ラット)、心血管系に及ぼす影響(イヌ)、プルキンエ線維の刺激伝達に及ぼす影響(イヌプルキンエ線維)、活動電位持続時間に及ぼす影響[hERG(Human ether-a-go-go-related gene 電位依存性カリウムチャネルのαサブユニットをコードする遺伝子)アッセイ]、呼吸器系に及ぼす影響(ラット)、消化器系に及ぼす影響(ラット)及び受容体結合試験が行われた。

イヌプルキンエ線維の刺激伝達について、本薬は70%再分極及び90%再分極時間を濃度依存的に延長し、最高濃度(実測濃度7.8µmol/L=3478ng/mL)では溶媒対照群と比較して有意な活動電位持続時間の延長を示し、また、hERG発現ヒト胚腎細胞を用いた試験において濃度依存的な遅延整流性カリウム電流(I_{Kr})の阻害(IC₅₀値は1µmol/L=446ng/mL)を示したことから、プルキンエ線維における活動電位持続時間の延長はI_{Kr}の阻害作用によると考察されている。イヌのテレメトリー試験では心電図に有意な変化は見られなかったが、個体別にQTc間隔の投与前値と投与2時間後の値を検討した結果、5mg/kg投与群の6例中1例、50mg/kg投与群の6例中2例に10%を超えるQTc延長が認められ、その際の血漿中のタンパク非結合型(以下、遊離)の本薬濃度はそれぞれ20及び800ng/mLと推定された。また、50mg/kg投与群で平均血圧及び拡張期血圧の有意な低下(それぞれ最大18%及び22%)が観察された。

本薬の144種類の受容体に対する親和性及び71種類の酵素に対する阻害作用が検討されたが、144種類の受容体に対する親和性はEGFR-TKに対する親和性の少なくとも1/100以下であり、また、本薬が有意な阻害作用を示す酵素はEGFR-TK以外に認められなかったとされている。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、本薬がEGFR-TKに選択的な阻害剤とされていることについては、Erb2、KDR、Flt-1 Raf、MEK-1及びERK-2に対する作用を有さないこと、また、一般薬理試験で144種類の受容体に対する親和性及び71種類の酵素に対する阻害作用が検討された結果から、妥当と考える。

審査センターは、本薬の申請効能・効果である非小細胞肺癌について、A549細胞担癌マウスにおける本薬の抗腫瘍効果の成績のみが評価資料とされていることの妥当性について説明を求めたところ、申請者からは3種類の非小細胞肺癌株に関する本薬の抗腫瘍効果を *in vitro* 及び *in vivo* で検討して有効であったという学会報告（第42回日本肺癌学会総会、肺癌、41:413（演題番号W6-2）、2001）が1つあり、論文投稿準備中であるとの回答があった。

審査センターは、EGFR発現レベルと本薬の有効性との間に直接の関係性を見出せなかったとされていることに関してどう考えるか説明を求めた。申請者は以下のように説明している。EGFR発現レベルと本薬の効果の関連性をA431、肺癌細胞株（A549、SK-LC-16及びLX-1）及び前立腺癌細胞株（TSU-PR1及びPC-3）について検討した報告によれば（Clin Cancer Res 6:4885-4892, 2000）、これらの細胞中で最もEGFR発現量が多いA431（EGFRの発現量が他の腫瘍細胞の5倍以上）に対する本薬の効果が最も高く、EGFR発現量が極めて少ないLX-1（A431におけるEGFR発現量を10とした場合、免疫染色で0、RT-PCRで<1）に対する作用が最も弱いとされているが、この報告以外に明確な相関性を示す報告は現時点ではない。また、EGFRの過剰発現は腫瘍細胞の増殖シグナルを増幅させるが、その他にEGF、EGF- α 等EGFRリガンドの増加、EGFRターナーオーバーの低下、他のErbB受容体ファミリーとのヘテロダイマーの形成、受容体突然変異など種々の要因が報告されている（Drugs 60(Suppl 1):33-40, 2000）。また、リガンドの有無にかかわらずEGFRがリン酸化されており恒常的に活性化されている例（胃癌株MKN45等）については（Int J Cancer 47:938-942, 1991）、本薬の有効性は得られないと考えられる。以上のように、EGFRの発現レベルのみから本薬の効果の予測は困難であり、他の要因も関与していると考えられる。その要因の特定には至っていないが、EGFRの高発現細胞及び低発現細胞のいずれにおいてもEGFR発現量の程度と本薬への感受性とに相関が認められていないとする報告（Cancer Res 61:7184-7188, 2001）において、EGFRとヘテロダイマーを形成するErbB2（HER2）がEGFR低発現量で本薬の感受性が高い腫瘍株に非常に多く発現していることが報告されており、HER2の過剰発現が本薬に対する感受性を決める因子の1つである可能性も示唆されている。

審査センターは、効力を裏付ける試験等における本薬の投与量の妥当性について説明を求めた。申請者は以下のように説明している。本薬50mg/kgをヌードマウスに単回又は14日間反復投与した場合のC_{max}は、それぞれ2.94及び5.22 μ mol/L（1311.2及び2328.1ng/mL）であり、遊離の本薬のC_{max}はそれぞれ0.7及び1.3 μ mol/L（312.2及び579.8ng/mL）である（雌マウスの場合の蛋白結合率89%）。これらの濃度は、EGFR-TKに対する本薬のIC₅₀値（0.033 μ mol/L=14.7ng/mL）と比較して20倍以上高い。本薬の単回投与におけるt_{1/2}は3.2時間であり、本薬の遊離血漿中濃度は単回投与の場合は17時間後まで、反復投与の場合は19時間後まで0.033 μ mol/Lより高い濃度を維持した。この遊離血漿中濃度推移は、本薬50mg/kg投与6時間後にc-fos mRNA発現レベルが最小値となり24時間後以内に回復に転じるパターンと合致するものであった。A431ヌードマウス移植系に本薬を1日1回経口連日投与した場合は、用量依存かつ可逆的な腫瘍増殖抑制作用がみられ、200mg/kgで完全な腫瘍増殖抑制（最大反応）、50mg/kgでは最大反応の50%の増殖抑制作用であったことから、50mg/kgでは遊離血漿中濃度を24時間薬効域に保つことができなかつたため完全な増殖抑制がみられなかつたと考える。本薬200mg/kg連日投与については、遊離血漿中濃度は測定されていないが、用量に比例して血漿中濃度が増加すると仮定すれば、投与24時間までの濃度は0.033 μ mol/Lより高い濃度を維持する

と推定されることから、200mg/kg の反復投与では本薬の遊離血漿中濃度は投与期間を通じてほぼ薬効域に維持されていたと考えられる。

審査センターは、以上の説明を妥当と考える。

審査センターは、本薬の降圧作用、プルキンエ線維の刺激伝達への影響及び I_{kr} への影響については、固形癌患者における反復投与時の定常状態の遊離の本薬の血漿中濃度(0.029~0.17 μ mol/L=13~74ng/mL)から考えると臨床用量では発現する可能性は低いと考えられるが、本薬の代謝が阻害されるような条件下におけるそれらの作用の発現について考察を求めた。申請者は以下のように考察した。本薬の代謝には CYP3A4 が関与しており、イトラコナゾールとの併用により本薬 250mg 投与時の C_{max} が 51%増加することが示されている(へ項)。従って CYP3A4 を阻害した場合の本薬単回投与時の遊離の本薬のトラフの血漿中濃度は平均 39.9ng/mL (臨床試験 ZD1839IL/0016 試験の結果より)、また、本薬 250mg を連続経口投与した場合の定常状態の C_{max} は 20~112ng/mL (ZD1839IL/0005 試験の結果より) と推定される。一方、前述したようにイヌのテレメトリー試験において本薬の降圧作用が認められた時の遊離の血漿中濃度(推定 800ng/mL)、プルキンエ線維の刺激伝達への影響が認められた濃度 (911ng/mL) 及び I_{kr} への影響が認められた濃度 (IC_{50} 値は 446ng/mL) はこれらの濃度よりも高いことから、本薬の代謝が阻害されるような条件下においてもこれらの心血管系への作用が発現する可能性は低いと考えられる。審査センターは、この回答を妥当と考える。

審査センターは、本薬の耐性発現の可能性及び発現機序について説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。シスプラチンやバクリタキセル等の各種既存抗悪性腫瘍薬に対して本薬は交叉耐性を示さず、多剤耐性株にも感受性を示すことが報告されていることから (Int J Cancer 98 : 310- 315, 2002)、本薬の耐性発現機序は本薬特異的であることが考えられる。また、本薬を長期投与することにより比較的弱い耐性が発現する可能性が *in vitro* の系で示唆されたとする学会報告も散見されるが (第 42 回日本肺癌学会総会, 肺癌, 41 : 413 (演題番号 W6-2), 2001、Proceed AACR meeting 43 : 784 (演題番号 3886), 2002)、ヒトにおける本薬の耐性発現機序及びその発現の可能性については現時点では不明である。

審査センターは、以上の説明について現時点では妥当と考えるが、今後詳細な検討及び情報収集が必要であると考えられる。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 吸収

雌雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与した時、HPLC/UV 法にて測定された未変化体血漿中濃度の終末相における消失半減期は雄で約 3 時間、雌で約 5 時間であり、投与後 24 時間以内に濃度は定量限界 (15ng/mL) 以下まで低下した。雌における $AUC_{0-\infty}$ は雄の約 1.8 倍であり、雄におけるクリアランス (42.0 mL/min/kg) は雌 (23.6 mL/min/kg) の約 1.8 倍であった。見かけの分布容積は雄及び雌でそれぞれ 9.2 L/kg 及び 9.8 L/kg であった。また、血漿中総放射能濃度と血漿中未変化体濃度に差が見られたことから、循環血中に代謝物が存在することが示唆されたとしている。

雌雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 5 mg/kg を単回経口投与すると、HPLC/UV 法にて測定された未変化体血漿中濃度の C_{max} は雄では投与 6 時間後に、雌では投与後 4 時間後に認められ、雌の方が