

率は約 38%であり、吸収された放射能の主排泄経路は胆汁であることが示された。また、胆汁中に代謝物として存在していた放射能が再吸収及び再循環される割合は約 9%であることが示された。

授乳中の雌ラットに  $^{14}\text{C}$  標識した本薬 5 mg/kg を単回経口投与したところ、放射能は乳汁中に排泄され、投与後 4 時間に最高濃度に到達した。投与後 2~24 時間で乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度より 11~19 倍高く、申請者は、出生児は約 1mg/kg の用量（母動物への投与量の 18%に相当）で未変化体及びその代謝物を投与されることになると推測している。LC/MS/MS にて分析した結果、乳汁中の主成分は未変化体であり、投与後 8 時間に採取した乳汁中には M1 及び M4 が少量成分として検出された。

#### (5) ヒトにおける薬物動態

欧米人健康男性 14 例に本薬 50、100、250 及び 500 mg を単回経口投与した試験（1839IL/0033 試験； ）において、LC/MS/MS 法にて測定された血漿中未変化体濃度推移が評価されている。T<sub>max</sub> は 3~8 時間であり、C<sub>max</sub> 到達後、血漿中濃度は二相性に減少し、終末相の半減期は約 24~32 時間であった。未変化体の薬物動態パラメータには大きな個体間変動が認められ、C<sub>max</sub> 及び AUC には 8 倍の変動（CV として 60~130%）が見られた。消失半減期の個体間変動は比較的小さく、全用量で CV は約 60%であった。C<sub>max</sub> 及び AUC と用量との関係を見ると、用量の増加に伴いこれらのパラメータが増加したが、統計学的には用量比例性は確認できなかった。用量で補正した AUC 及び C<sub>max</sub> を各用量で比較したところ、用量比例性が確認できなかったのは、50 mg 及び 250 mg と比較し 500 mg で有意に高い値を示したためと示唆された。用量比例性からの乖離は、AUC 及び C<sub>max</sub> の用量を 2 倍にしたときに予測される AUC 及び C<sub>max</sub> 値より平均で約 18%高値となる程度であった。また、本薬の主代謝酵素は CYP3A4 であることから、CYP3A4 発現レベルの個体間変動が本薬の体内動態における個体間変動の一因となっている可能性を検討するために、本試験では、CYP3A4 のプローブ基質であるミダゾラム 7.5 mg 経口投与時の薬物動態も測定し、本薬の AUC とミダゾラムの AUC との関係の評価し、CYP3A4 の発現レベルと本薬の体内動態との関係が検討されている。14 例における血漿中ミダゾラム濃度推移の AUC には個体間変動がみられ、CYP3A4 の発現レベルに個体間変動があることが示唆されたが、ミダゾラムの AUC と本薬の AUC には関連性はみられなかった。

欧米人健康男性 11 例に本薬 100mg を 14 日間反復経口投与した試験（1839IL/0034 試験； ）において、LC/MS/MS 法にて測定した血漿中未変化体濃度推移が単回投与時と比較検討されている。単回投与時では、投与後 3~7 時間で C<sub>max</sub>（23.6~57.8 ng/mL）が認められ、その後、血漿中濃度は二相性に減少し、終末相の半減期は 13.7~42.2 時間であった。反復投与後、14 日目の血漿中未変化体濃度推移は投与後 3~7 時間で C<sub>max</sub>（16.8~108 ng/mL）を示し、血漿中濃度推移は二相性に減少し、終末相の半減期は 14.1~57.5 時間であった。11 例中 10 例の被験者で反復投与に伴う血漿中未変化体濃度の増加がみられ、初回投与時の AUC<sub>0-24</sub>（308~927 ng·hr/mL）と 14 回目投与時の AUC<sub>0-24</sub>（272~1997 ng·hr/mL）を比較して、蓄積率（比）を求めたところ、1.26~2.80 であった。なお、本試験の反復投与時には初日のみ 12 時間間隔で 2 回投与しており、この負荷投与を用いた場合、血漿中濃度は 3~5 日以内に定常状態に到達することが示されている。

欧米人進行性固形癌患者 64 例に本薬を 50~700 mg の用量範囲で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与

した第 I 相試験 (1839IL/0005 試験; ) において、LC/MS/MS 法にて測定した血漿中未変化体濃度推移が評価されている。先ず、8 例の被験者に本薬 50 mg を単回経口投与し、単回投与時の血漿中動態を評価したところ、Tmax は 1~5 時間で Cmax は 27~62 ng/mL に達し、その後二相性に消失し、投与後 12~24 時間から終末相が認められた。終末相における消失半減期は 27~49 時間であった。AUC<sub>0-∞</sub> は 769~2090 ng/mL であり、Cmax、AUC<sub>0-24</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> には 2~3 倍の個体間変動が認められた。さらに各 7~10 例から成る被験者群に本薬 100、150、225、300、400、525 及び 700 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、投与開始 2、3、7、10 及び 14 日目の投与直前の血漿中未変化体濃度 (Cmin) が測定されている。50~700 mg の用量で反復投与したとき、単回投与時と同様に、ほとんどの患者で Tmax は 1~7 時間であった。Cmax 到達後の血漿中濃度は二相性に消失し、投与後 12~24 時間から終末相が認められた。終末相における消失半減期は 23.9~85.0 時間であった。Cmax 及び AUC<sub>0-24</sub> は 14 日間反復投与により、単回投与時の 2~7 倍増加した。Cmin と Cmax 及び Cmin と AUC<sub>0-∞</sub> との間には良好な相関関係が確認された。50 mg 単回投与時に得られた消失半減期をもとに、1 日 1 回反復投与時の血漿中未変化体濃度を計算すると、6~10 日で定常状態に到達し、曝露量は 2~3 倍増加することが予想された。Cmin は全ての用量で投与開始後 14 日目までに定常状態に達していることが示され、50 mg の用量では、反復投与により、Cmax は 1.5~4 倍、AUC<sub>0-24</sub> は 1.9~4.3 倍増加しており、概ね予想の範囲内であった。しかし、患者によっては単回投与時のデータからの予測を上回る場合があり、反復投与に伴いクリアランス及びバイオアベイラビリティの両方あるいは一方に個体内変動があるためとされている。14 日間反復投与後の 50~700 mg における用量比例性を検討したところ、700 mg 投与時の Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub> は 50~525 mg の用量範囲における用量比例性から予測される値よりも高値を示した。これに関して、本薬のクリアランス及びバイオアベイラビリティに大きな個体間変動があること並びに本試験の被験者数が限られているために偶発的に得られた結果とされている。

欧米人固形癌患者 69 例に本薬 150~1000 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した第 I/IIa 相試験 (1839IL/0011 試験; ) において、LC/MS/MS 法にて測定した血漿中未変化体濃度推移が評価されている。血漿中未変化体濃度はほとんどの患者で投与開始後 7 日目までに定常状態に到達していることが示された。定常状態時のトラフ血漿中未変化体濃度 (C<sub>ss min</sub>) は、各用量で 3~10 倍の個体間変動が認められたが、用量が増加しても、個体間変動に特に変化は見られなかった。少なくとも C<sub>ss min</sub> が 3 点以上得られた患者について C<sub>ss min</sub> の個体内変動を検討したところ、CV は 4~42% であった。各用量での C<sub>ss min</sub> について、本試験で得られた結果を、試験 1839IL/0005 で得られた結果と比較したところ、概ね両試験で値の分布が重なった。

同様に欧米人固形癌患者 88 例に本薬 150~1000 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した第 I/IIa 相試験 (1839IL/0012 試験; ) において、LC/MS/MS 法にて測定した血漿中未変化体濃度推移が評価されている。最初の 1 ヶ月間に 1 週毎に投与前のトラフ血漿中未変化体濃度が測定された結果、C<sub>ss min</sub> はほとんどの患者で投与開始後 7 日目までに到達していることが示された。各用量で C<sub>ss min</sub> には 3~10 倍の個体間変動が認められ、用量が増加しても、個体間変動に特に変化は見られなかった。少なくとも C<sub>ss min</sub> が 3 点以上得られた患者について C<sub>ss min</sub> の個体内変動を検討したところ、CV は 2~49% であった。各用量での C<sub>ss min</sub> について、本試験で得られた結果を、試験 1839IL/0005 で得られた結果と比較したところ、概ね両試験で値の分布が重なった。

日本人固形癌患者 31 例に本薬を単回及び反復経口投与した第 I 相試験 (V-15-11 試験; )

)において、LC/MS/MS法にて測定した血漿中未変化体濃度推移が評価されている。本薬 50、100 及び 225 mg を単回投与し、投与後 6 日まで測定したとき、 $T_{max}$  は 3~7 時間であり、 $C_{max}$  (50、100 及び 225 mg での平均値はそれぞれ 33.1、48.9 及び 188 ng/mL) 及び  $AUC_{0-24}$  (50、100 及び 225 mg での平均値はそれぞれ 410、579 及び 2224 ng·hr/mL) には 2~8 倍の個体間変動が認められたものの、概ね用量に比例して増加した。 $C_{max}$  到達後の血漿中濃度は二相性に消失し、終末相の半減期は 19.3~48.7 時間であった。400、525 及び 700 mg 投与については、最初から反復経口投与を行い、初回投与後 24 時間までの血漿中未変化体濃度推移が検討された結果、 $T_{max}$  は 16 例中 9 例で 3~7 時間であり、残りの 7 例では 1 時間 ( $n=1$ )、12 時間 ( $n=4$ ) 及び 24 時間 ( $n=2$ ) であった。 $C_{max}$  (400、525 及び 700 mg での平均値はそれぞれ 315、316 及び 401 ng/mL) 及び  $AUC_{0-24}$  (400、525 及び 700 mg での平均値はそれぞれ 3274、5547 及び 5554 ng·hr/mL) には、3~8 倍の個体間変動が認められた。本薬 50、100、225、400、525 及び 700 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後の  $C_{max}$  の平均値はそれぞれ 73.8、110、384、861、999 及び 1251 ng/mL、 $AUC_{0-24}$  の平均値はそれぞれ 1236、1971、5877、12981、18962 及び 23356 ng·hr/mL であり、単回投与時と比較し 2~8 倍に増加したが、概ね用量に比例していた。最終投与時の血漿中未変化体濃度から求めた終末相における消失半減期は 27.8~79.7 時間であった。50、100 及び 225 mg 投与群において、単回投与後の  $AUC_{0-24}$  と 14 日目の  $AUC_{0-24}$  を比較したところ、14 日目の  $AUC_{0-24}$  は単回投与から予想される AUC の 84%~238%を示した。これに関し、クリアランス及びバイオアベイラビリティの両方あるいは一方に大きな個体間変動があるためとされている。一方、 $C_{min}$  と  $C_{max}$  及び  $C_{min}$  と  $AUC_{0-24}$  との間には良好な相関関係が確認された。また、225~700 mg 投与群の全例及び 100 mg 投与群の 1 例で血漿中  $\alpha_1$ -AGP 濃度を測定し、本薬を単回及び反復経口投与したときの用量補正した  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  との関係が検討された結果、血漿中  $\alpha_1$ -AGP 濃度が高い患者では、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  はより高値を示す傾向がみられ、本薬の蛋白結合の程度が増加することで、クリアランスが減少する可能性が示唆されたとしている。血漿中  $\alpha_1$ -AGP 濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の個体間変動に対する寄与率は 15~30%であった。

化学療法歴を有する日本人及び欧米人進行性非小細胞肺癌患者 209 例に本薬 250 mg 及び 500 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与を継続 (1 治療期間 : 28 日間投与) した試験 (1839IL/0016 試験 ; ) において、各治療期間終了時の薬剤投与前の  $C_{ss\ min}$  が LC/MS/MS 法にて測定され、PPK 解析が行なわれている。解析には、無作為化され、 $C_{ss\ min}$  データが 1 つ以上得られている患者 (176 例) から得られたデータ (計 520) が組み込まれた。投与後の採血時点に対する未変化体の  $C_{ss\ min}$  をプロットし視覚的に評価された結果、採血時点は投与後 18~34 時間までの範囲で分布していた。採血時点の平均は 25.8 時間であり、95%CI は 20.5~31.2 時間であった。 $C_{ss\ min}$  の実測値をプロットしたところ、250 mg 投与時に比べ 500 mg 投与時に高く分布した。分析の結果より、250 mg 投与時の  $C_{ss\ min}$  は 264 ng/mL であり、95%CI (患者間変動にもとづく) は 92.2~755ng/mL であった。投与量を 250 mg から 500 mg に増加したとき、 $C_{ss\ min}$  は 1.94 倍 (95%CI : 1.59~2.29 倍) 増加し、両用量間に比例関係があることが示された。基礎薬物動態モデルを用いて、250mg 及び 500 mg 投与時の  $C_{ss\ min}$  の推定値を、付随する個体間変動とともに算出し、実測値を基礎薬物動態モデルにフィッティングしたところ、個々の予測  $C_{ss\ min}$  と実測  $C_{ss\ min}$  とは良好な相関を示した。種々の人口統計学的及び病態生理学的な共変量を構造モデルで予測  $C_{ss\ min}$  と統計学的に有意な相関があるか否か評価したところ、年齢、民族、性別、身長、肝機能、HSA 濃度、血清  $\alpha_1$ -AGP 濃度及び総蛋白濃度について相関は認められなかったが、体重及びクレアチニ

ンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) については臨床上に意味の無い程度の影響が認められた。患者の体重を変数として予測  $C_{ss\ min}$  の変化をみた場合、1kg 当たり 2.4 ng/mL の減少がみられ、 $CL_{CR}$  では 1 mL/分当たり 1.6 ng/mL の減少がみられた。この 2 つの共変量を薬物動態モデルに組み込んでも、個体間変動の減少は 5% 未満であった。併用薬による本薬の  $C_{ss\ min}$  への影響を検討したところ、CYP 阻害剤 (抗真菌剤、イミダゾール誘導体、マクロライド系抗生物質、トリアゾール系抗真菌剤、カルシウムチャンネル阻害剤) 及び制酸剤 (プロトンポンプ阻害剤及び  $H_2$  受容体阻害剤) の併用と  $C_{ss\ min}$  との間に明らかな関係は見られなかった。また、CYP 誘導剤 (フェニトイン、フェノバルビタール及びキニジン) に関しては、併用している患者数が限られていたため、CYP 誘導剤の併用と  $C_{ss\ min}$  との関係を解析するには至らなかった。また、予測  $C_{ss\ min}$  に関して、日本人及び欧米人とで著明な重なりが観察され、両民族間で  $C_{ss\ min}$  に統計学的有意差は認められなかった。

V-15-11 試験における日本人固形癌患者での薬物動態を、試験デザインが同様な 1839IL/0005 試験における欧米人固形癌患者での薬物動態と比較すると、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  には各用量群で最大 8 倍の個体間変動がみられたが、50~525 mg の経口投与時において日本人及び欧米人患者との間で差は認められなかった。また、V-15-11 試験で得られた  $C_{ss\ min}$  データを 2 つの海外試験 (1839IL/0011 試験及び 1839IL/0012 試験) での  $C_{ss\ min}$  データと比較したところ、明らかな民族差は見られなかった。さらに、1839IL/0005 試験および V-15-11 試験で得られた血漿中未変化体濃度データ (患者数: 95、データ数: 1567) を、NONMEM を用いた PPK 解析の結果、基礎薬物動態モデルを用いた薬物動態パラメータ推定値より、見かけのクリアランス ( $CL/f$ ) は約 39.7 L/hr (662 mL/min) であり、中央コンパートメントにおける分布容積は 1300 L、末梢コンパートメントにおける分布容積は 1200 L であった。ラグタイムは 40 分と推定された。薬物動態パラメータの個人間変動は大きく、変動係数はすべての薬物動態パラメータで 50% を超えていた。1839IL/0016 試験の PPK 解析結果において、本薬の体内動態に統計的に有意な影響を及ぼすことが示された体重及び  $CL_{CR}$  を変数として、 $CL/f$  の推定値を推定したが、本解析では関連性は見られなかった。 $CL/f$  及び定常状態の分布容積を評価したところ、欧米人患者 (1839IL/0005 試験) の  $CL/f$  値の分布は日本人被験者 (V-15-11 試験) での分布と差は認められなかった。見かけの定常状態での分布容積は 2600 L を超えていたが、体重による変化は認められなかった。欧米人患者 (1839IL/0005 試験) と日本人患者 (V-15-11 試験) の予測定常状態における  $C_{min}$  (用量を 250 mg に補正) を評価したところ、同様の分布が確認され、この分布は 1839IL/0016 試験の解析結果とも一致していた。また、推定半減期においても、欧米人患者 (1839IL/0005 試験) と日本人患者 (V-15-11 試験) の類似性が確認された。

欧米人固形癌患者 17 例に本薬 50 mg を単回静脈内持続投与及び 250 mg を単回経口投与した試験 (1839IL/0035 試験; ) において、LCMS/MS 法にて測定した血漿中未変化体濃度推移が評価されている。本薬 50mg を 5 分間静脈内持続投与したとき、 $C_{max}$  到達後、血漿中未変化体濃度は 3 相性に消失した。 $\alpha$  相での血漿中濃度は持続投与終了後 5 分までに  $C_{max}$  の 5~15% まで減少した。この相は持続投与終了後 1 時間まで継続し、その後  $\beta$  相が投与後 8 時間まで継続し、さらに  $\gamma$  相が投与後 24 時間まで認められた。本薬の血漿クリアランスは高く (幾何平均: 513.6 mL/min)、約 7 倍 (194~1460 mL/min) の個体間変動を示した。 $V_{ss}$  も大きく (平均: 1400 L)、3 倍 (830~2710 L) の個体間変動を示した。終末相における消失半減期は平均で 48.3 hr であった。終末相における消失半減期を良好に検出できた被験者において、消失半減期における個体間変動は 8 倍であった。本薬 250 mg を経口投与したとき、 $T_{max}$  は平均で 3 時間 (1~8 時間) であり、 $C_{max}$

は幾何平均で 159.4 ng/mL であり、6 倍 (48.7~324 ng/mL) の個体間変動を示した。C<sub>max</sub> 到達後、血漿中濃度は 2 相性に消失し、終末相における消失半減期は平均で 50.5 時間であり、終末相における消失半減期を良好に検出できた被験者において、消失半減期における個体間変動は 4 倍 (27.0~111 時間) であった。本薬 50 mg を単回静脈内持続投与及び 250 mg を単回経口投与した時の用量補正 AUC の幾何最小二乗平均から求めた絶対バイオアベイラビリティは 59% (90%信頼区間: 51~69%) であった。

欧米人健康男性 52 例に本薬 250mg を単回経口投与した試験 (1839IL/0036 試験;

) において、本薬の体内動態に及ぼす食事及び胃内 pH の影響が検討されている。絶食時投与及び食後投与における薬物動態が比較された結果、食後において C<sub>max</sub> の幾何最小二乗平均は 32% 増加し、AUC の幾何最小二乗平均は 37% 増加した。これに関しては、影響の程度を考慮すると、臨床上特に問題とならないとされている。また、ラニチジン (450mg×2) を併用し、胃内を高 pH 状態にすると、本薬単独投与時と比較して、C<sub>max</sub> の幾何最小二乗平均は 29% に減少し、AUC の幾何最小二乗平均は 53% に減少した。これに関しては、臨床上意義のある影響と判断され、胃内 pH の上昇を持続的に引き起こす薬剤 (プロトンポンプインヒビター等) を服用している患者では注意が必要とされている。

欧米人健康男性 6 例に <sup>14</sup>C 標識した本薬 50 mg を単回経口投与した試験 (1839IL/0003 試験;

) において、血漿中の放射能濃度と LC/MS/MS 法にて測定した未変化体濃度が比較検討されている。<sup>14</sup>C 標識した本薬 50 mg を投与後、血漿中未変化体濃度は、総放射能の 14~20% であり、循環血中に代謝物が存在することが示唆された。全ての採血ポイントで、放射能濃度は全血中に比べ、血漿中で低く、血漿中放射能濃度に対する全血中放射能濃度の比は 0.7 であった。また、10 日間以上の採取期間で、投与された放射能の約 90% が尿糞中に排泄され、そのほとんどが糞便中に排泄された。尿中排泄率は投与量の 4% 未満であった。糞便中に排泄された総放射能の約 60% は投与後 48 時間以内に排泄され、消失速度はその後低下し、投与量の約 10% は 10 日間の試料採取後でもまだ排泄されなかった。

本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与することが *in vitro* 試験において示され、CYP3A4 の阻害により、本薬の曝露量が増加する可能性があるため、欧米人健康男性 47 例において CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾール (200mg/日の 4 日間反復投与) との併用による本薬 250mg 及び 500mg 単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響が検討されている (1839IL/0051 試験; )。イトラコナゾールとの併用により、C<sub>max</sub> の幾何最小二乗平均で 250 mg 投与時に 51%、500 mg 投与時に 33% 増加し、t<sub>1/2</sub> は平均で 250 mg 投与時に 25%、500 mg 投与時に 22% 増加し、AUC の幾何最小二乗平均は 250 mg 投与時に 78%、500 mg 投与時に 61% 増加した。これに関しては、臨床上影響を及ぼす可能性があるとは結論されており、イトラコナゾール、ケトコナゾール等の CYP3A4 阻害剤との併用においては注意を要するとされている。

また、CYP3A4 の誘導によって、本薬の曝露量が減少する可能性があるため、欧米人健康男性 18 例において CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン (600mg/日の 10 日間反復投与) との併用による本薬 500mg 単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響が検討されている (1839IL/0030 試験;

)。リファンピシンとの併用により、T<sub>max</sub> には影響は認められなかったが、C<sub>max</sub> の幾何最小二乗平均は 35% まで減少し、t<sub>1/2</sub> は平均で 61% まで短縮し、AUC の幾何最小二乗平均は 17% まで減少した。個々の被験者での AUC の比較に基づくと、リファンピシンとの併用により、約 14~20% に減少していたが、AUC の減少の程度と消失半減期の変化の程度は一貫していなかつ

た。これに関しては、リファンピシンは本薬の曝露量を臨床上意味のある程度まで減少すると結論しており、CYP3A4 誘導剤（リファンピシン等）の併用によって、安全性には特に問題はないものの、本薬の効果が減弱する可能性があることを注意すべきとされている。

本薬が *in vitro* 試験において CYP2D6 に対し阻害作用が示され、CYP2D6 の基質となる薬物の血漿中濃度が本薬との併用により上昇する可能性があるため、欧米人固形癌患者 15 例において CYP2D6 の基質薬物であるメトプロロール 50mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす本薬（500mg/日の 15 日間反復投与（初日のみ 1 日 2 回））併用の影響が検討されている（1839IL/0038 試験； ）。本薬との併用により、メトプロロールの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び最終測定ポイントまでの AUC ( $AUC_{0-t}$ ) の幾何最小二乗平均は、それぞれ 12%、50% 及び 35% 増加し、 $t_{1/2}$  の平均は 8% 延長した。15 例の評価可能例の内 2 例でのみ  $AUC_{0-t}$  が 2 倍以上増加した。これに関しては、メトプロロールと本薬との間に臨床上問題となるような相互作用はないと判断されており、メトプロロールは CYP2D6 のプローブ基質であることから、本薬は CYP2D6 によって代謝される薬物と併用しても、本薬の併用が薬物動態に臨床上問題となるような影響を及ぼすことはないと言われている。

開発初期の臨床試験では 25mg 褐色錠及び 100mg 褐色錠が用いられており、開発後期の臨床試験では申請製剤（250mg 褐色錠）の他に 50mg 褐色錠及び 100mg 褐色錠が用いられていた。開発初期で用いられた製剤と開発後期で用いられた製剤の間では製剤処方に変更されている。開発初期で用いられた 25mg 褐色錠と 100mg 褐色錠では pH 1~7 の条件下で溶出試験による溶出率に差はみられなかった。開発初期での 100mg 褐色錠と開発後期での 100mg 褐色錠においても、pH 1~7 の条件下で溶出試験による溶出率に差はみられなかった。また、開発初期の 25mg 褐色錠×2錠+100mg 褐色錠×2錠と開発後期の 250mg 褐色錠の間では pH3 の条件下で溶出試験による溶出に差はみられなかった。さらに、開発後期で用いられた 50mg 褐色錠と 100mg 褐色錠は pH 1~7 の条件下で、100mg 褐色錠と 250mg 褐色錠は pH 1.2~6.8 の条件下で溶出試験による溶出率に差はみられなかった。

## 2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、本薬が主として肝臓で代謝され、大部分が胆汁中に排泄されることを考えると、理論的には肝機能障害が本薬の薬物動態に影響を与える可能性は否定できないことより、PPK 解析における影響を与えないとの結論をどう捉えるか申請者に見解を示すよう求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

1839IL/0016 試験における PPK 解析では、肝機能障害と定常状態時のトラフ濃度 ( $C_{ss \min}$ ) との間に統計学的な有意な関連性は認められなかった。また、1839IL/0005 試験、V-15-11 試験、1839IL/0011 試験、1839IL/0012 試験及び 1839IL/0016 試験において、安全性評価症例 461 例について投与前の AST(GOT)、ALT(GPT) 及びビリルビン値を用いて、安全性への肝機能の影響について検討したところ、これら肝機能検査値と有害事象、有害事象（副作用）発現頻度及び薬物血漿中濃度の間に明らかな関連は認められず、軽度から中等度の肝機能異常に対して、本薬の投与で安全性に対し問題となる可能性は低いと考えられた。しかし、評価した肝機能障害患者の重症度は限られており、さらに重症な肝機能障害患者での薬物動態及び安全性データは得られていないことより、添付文書の慎重投与の項に「肝障害のある患者」を記載し、注意喚起が必要と考える。