

/60%/PTP包装(ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)/12カ月)、中間的試験(30°C/60%RH/PTP包装/12カ月)、加速試験(40°C/75%RH/PTP包装/6カ月)及び苛酷試験(温度:  
湿度: 光:

)が実施された。長期保存試験の結果、水分が3カ月後に増加し、崩壊時間にばらつきがみられたが、その他の項目において経時的変化は認められなかった。加速試験では、経時的な水分の増加、溶出率の著しい低下(試験開始時: %、3カ月後: %、6カ月後: %)及び崩壊時間の遅れ(試験開始時: 分、3カ月後: 3ロット中1ロットが 分、6カ月後: 分)が認められた。苛酷試験の結果、温度及び光に対しては安定であったが、湿度に対しては1カ月後に水分の増加が認められ、3カ月後に溶出率の著しい低下(試験開始時: %、3カ月後: %)及び崩壊時間の遅れ(試験開始時: 分、3カ月後: 分)が認められた。以上より、申請者は、PTP包装(ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)の黄色製剤を室温で保存するとき1年間は安定であるとした。

審査センターは、申請製剤である褐色製剤の長期安定性試験、加速試験及び苛酷試験が1ロットでしか実施されておらず、なりゆき室温/なりゆき湿度での試験において、経時的な安定性が検討されていない(1ロットにおける保存期間は1期間のみ)上、12カ月以上保存したロットは1ロットしかないこと等から、提出された安定性試験の資料からは、褐色製剤の安定性を評価することは困難であると考えられる。なお、黄色製剤との相対比較試験が実施中であることから、申請製剤(褐色製剤)の有効期間の妥当性については相対比較試験結果が提出された後(平成 年 月 未予定)、判断したい。

また、審査センターは、苛酷試験において、湿度の影響により、黄色製剤では3カ月後に溶出率が著しく低下し、申請製剤でも1カ月後に溶出率が低下する傾向が認められること、加速試験においても、黄色製剤では3カ月後に溶出率が著しく低下し、申請製剤でも6カ月後に溶出率が低下する傾向が認められ、湿度に対して不安定であることが推測されることから、湿度に対する苛酷試験について3カ月以降の結果があれば示し、湿度の影響をどのようにを考えているか説明を求めているところである。併せて、湿度の影響を受けないような対策を講じる必要性についても、照会しているところである。現時点で、申請者は、湿度に対する3カ月以降の苛酷試験についても、平成 年 月中旬報告を目標に実施していると回答している。また、気候区域(Drugs Made in Germany 28: 196-202, 1985; Drugs Made in Germany 29: 39-47, 1986)のZone IV(熱帯地方; マニラ等)用にアルミピローを施したPTP包装の製剤が開発中とのことである。

## 二. 毒性に関する資料

単回投与毒性は、マウス及びラットを用いて静脈内投与(マウス、ラットとも20mg/kg、雌雄)及び経口投与(マウス、ラットとも2000mg/kg、雌雄)で検討されており、概略の致死量はマウス及びラットの静脈内投与試験では20mg/kgを超え、マウスの経口投与試験では2000mg/kgを超えると判断されている。ラット経口投与試験においては一般状態の悪化により、雌動物に切迫層殺例が認められ、概略の致死量は雌で2000mg/kg、雄で2000mg/kgを超えると判断されている。イヌでは漸増経口投与毒性試験(25~1000mg/kg、雌雄)が実施されており、概略の致死量は1000mg/kgを超えると判断されている。

反復投与毒性試験は、ラットとイヌにおいてそれぞれ1及び6カ月間経口投与試験が実施されている。ラット1カ月投与試験(2、10、40mg/kg/日、回復期間29日)においては、摂餌量の減少及び体重増加抑制、皮膚の炎症に伴うと考えられる総白血球数増加及びリンパ節過形成、また、EGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因すると推察される眼(角膜上皮萎縮)、腎臓(腎乳頭壊死等)、卵巣(黄体数減少)及び皮膚(脱毛、痂皮形成、毛包炎等)における所見が認められており、一般に雄より雌動物の方が重度であった。雌動物における体重増加抑制及び皮膚障害を除いて回復又は回復傾向が認められており、無毒性量は10mg/kg/日と判断されている。ラット6カ月投与試験(1、5、25/15\*mg/kg/日、回復期間12週、なお、\*印は「試験58日より15mg/kg/日に減量」を意味する)においては、1カ月投与試験の所見に加え、AST及びALT上昇を伴う肝細胞壊死が5mg/kg/日以上以上の投与群で認められ、無毒性量は1mg/kg/日と判断されている。イヌ1カ月投与試験(2、10、40mg/kg/日、回復期間4週)においては、40mg/kg/日投与群で一般状態悪化に伴う切迫屠殺例も観察された。主な所見としては摂餌量及び体重の減少、嘔吐ならびに下痢が観察され、組織学的検査においてはEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因すると推察される眼(角膜上皮萎縮、角膜潰瘍)、皮膚(微小膿瘍)及び腎臓(腎乳頭壊死)の所見が観察されている。これらの所見には回復性が認められている。また、40mg/kg/日投与群ではP-R間隔の延長を伴う房室伝導障害も観察されており、無毒性量は10mg/kg/日と判断されている。イヌ6カ月投与試験(1、5、25/15\*mg/kg/日、回復期間12週、なお、\*印は「試験11日より15mg/kg/日に減量」を意味する)においては、5mg/kg/日以上以上の投与群で一般状態悪化に伴う切迫屠殺例が観察されている。所見は1カ月投与試験と同様のものが観察されたが、高用量群において認められた角膜の混濁は回復試験終了時においても正常に回復せず、無毒性量は1mg/kg/日と判断されている。これらの試験で得られた無毒性量(1mg/kg/日)はヒトの臨床投与量(250mg/日、体重を50kgと仮定すると5mg/kg/日)と比較した場合、投与量ベースで1/5、曝露量ベースでは約1/10となり、安全域は得られていない。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて検討されている。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験(2、10、20mg/kg/日)においては、20mg/kg/日投与群の雌雄親動物で一般状態の悪化が認められ、20mg/kg/日投与群の雌親動物では黄体数、着床数及び生存胎児数の減少も認められている。雄親動物の生殖能には影響は認められず、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性及び雌親動物の生殖能ならびに胎児に対して10mg/kg/日、雄親動物の生殖能に対して20mg/kg/日と判断されている。ラット器官形成期投与試験(1、5、30mg/kg/日)においては、30mg/kg/日投与群で母動物の体重増加抑制が認められたものの、母動物の生殖能及び胎児には異常は認められず、無毒性量は母動物の一般毒性に対して5mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して30mg/kg/日と判断されている。ウサギ器官形成期投与試験(5、20、75mg/kg/日)においては、20mg/kg/日以上以上の投与群で母動物の一般状態の悪化が認められ、75mg/kg/日投与群では19例中15例の母動物が切迫屠殺されたが、母動物の生殖パラメータには異常は認められていない。胎児では20mg/kg/日以上以上の投与群において体重の低値が認められており、無毒性量は母動物の一般毒性及び胎児に対して5mg/kg/日、母動物の生殖能に対して20mg/kg/日(75mg/kg/日投与群の生存動物が少なく、毒性の評価不能と考えたため)と判断されている。ラット器官形成期、周産期及び授乳期投与試験(1、5、20mg/kg/日)においては、5mg/kg/日以上以上の投与群で母動物の一般状態の悪化が認められ、20mg/kg/日投与群では出生児の早期死亡が多数認められたため、分娩後に投薬を中止し、母動物及び胎児は全例切迫屠殺されている。5mg/kg/日投与群においても同様の所見が認められてい

るが、その程度は軽度とされている。出生児においては20mg/kg/日投与群で生存出生児数の低値が、5mg/kg/日投与群で分娩後の体重低値が認められたが、その後の発達に影響は認められず、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖毒性ならびに出生児に対していずれも1mg/kg/日と判断されている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラットを用いた小核試験が実施されている。染色体異常試験において代謝活性化系存在下の高用量で染色体異常細胞数の有意な増加が示されたが、追加試験では再現性は認められず、細胞毒性に起因する偶発的な所見であったと考察されている。

本薬には遺伝毒性はなく、がん原性を示唆する所見もないことから、現在までにがん原性試験は実施されていない。しかしながら本薬はその特徴から、将来的に術後補助化学療法に用いられる可能性を有しており、その場合、長期間の服薬が行われることが予測されることから、ガイドラインに準じて本薬のがん原性の有無を明らかにするため、がん原性試験の実施が検討されている。

抗原性試験はモルモットASA試験及びマウス/ラットPCA試験が実施されており、いずれも陰性の結果が得られている。

依存性試験は本薬の中樞神経系作用が認められていないことから、実施されていない。

本薬の不純物として安全性の確認が必要な閾値を超える不純物Aについて、既存の毒性試験成績及び追加実施した遺伝毒性試験の結果から安全性の確認が実施されており、規格値の範囲内における安全性は確保されているものと判断されている。

審査センターは、非臨床試験から得られた無毒性量(1mg/kg/日)が、臨床使用時の投与量(5mg/kg/日、体重を50kgとして換算)を大きく下回ることから、本薬の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、結果的に本薬の予想臨床投与量は非臨床試験における無毒性量を上回る用量となったが、ヒトへの初回投与時には十分に低い用量(1mg/body、単回)から投与を開始しており、被験者の安全性を十分に検討しながら増量をした結果、600mg/bodyまでは良好な忍容性が認められた。本薬の対象患者は致死的ながん患者であること、多くの副作用は対症療法により対処可能であること、予想臨床投与量は臨床試験において忍容性の良好であった600mg/bodyの半分以下の250mg/bodyであること等から、臨床投与時に安全性上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。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、非臨床試験で観察された角膜への影響については重要な問題であると判断しており、コンタクトレンズ使用者等に対し、更なる注意喚起を図る必要があるのではないかとこの点を申請者に質した。申請者より、コンタクトレンズ使用者を除外基準としていた第I相の反復投与試験(1839IL/0005、1839IL/0011、1839IL/0012、1839IL/0038及びV-15-11)と、コンタクトレンズ使用者を除外基準としなかった第II相試験(1839IL/0016及び1839IL/0039)の間における眼の有害事象の内容及び発現頻度には差が見られず、臨床的にも問題となるものはなかった。また、使用上の注意のその他の副作用の項目において、「眼に症状が現れた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。」との注意喚起を行っており、特に新たな注意喚起を行う必要はないものと考えたとの回答を得た。審査センターは、現状の添付文書(案)中の記載内容では、どのような眼科学的変化が危惧されるのかが明らかでないと考えられるため、更に非臨床試験で得られた眼科所見の情報を盛り込むことを申請者に対して求めているところであ

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、周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 IC<sub>50</sub> 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/日以上の投与群で腫瘍移植後 19 日目以降