

った(10%以下)。CYP2C19及びCYP2D6活性に対しては阻害作用が示されたが、5 µg/mLにおいても、阻害率は50%以下であった。なお、ヒト臨床試験で得られているC_{max}の最高値は2 µg/mL(500mg投与時)程度である。

雄ラットに本薬0、2、10及び40 mg/kg/日を14日間反復経口投与した時、体重増加、相対肝重量、総チトクロムP-450濃度、チトクロムCリダクターゼ活性、テストステロン水酸化酵素活性、エトキシマリンO-脱エチル化酵素活性及びペントキシレゾルフィンO-脱ペンチル化酵素活性には影響は認められなかったが、40 mg/kg/日群において、エトキシレゾルフィンO-脱エチル化酵素活性に1.7倍の増加が認められた。この変化は統計学的には有意であったが、増加の程度は陽性対照の3-メチルコランズレン投与群(109倍)と比較すると低く、生物学的に意味のある酵素誘導を示唆するものではないとされている。また、ラット及びイヌを用いた1ヶ月及び6ヶ月間反復投与毒性試験において、本薬のトキシコキネティクスが評価されているが、反復投与による血漿中未変化体濃度の減少はみられず、自己誘導はないとされている。

(4) 排泄

雌雄ラットに¹⁴C標識した本薬3.4mg/及び5 mg/kgを単回静脈内及び経口投与したところ、投与経路に依らず、総放射能の93~102%が糞中に排泄され、尿中への放射能の排泄は投与量の3~5%であった。投与後24時間までの総排泄率は70%以上であったが、5日間を通じて排泄が持続し、5日目においても3~5%の放射能が屍体中に残存していた。投与後24時間までに総放射能の0.5~1.1%が呼気中に排泄されたことから、標識部位であるプロボキシ基で代謝を受け、放射標識した炭素が解離することが示唆されたとしている。雌雄ラットに本薬のフェニル基の¹⁴C標識体20 mg/kgを静脈内投与したところ、プロボキシ基を放射標識した場合と同様に、総放射能の89~99%が糞中に排泄され、尿中への排泄は総放射能の5%未満であり、7日目においても3~4%の放射能が屍体中に残存していた。投与後48時間まで採取した呼気中に放射能は定量されなかった。

雄イヌに¹⁴C標識した本薬5 mg/kgを単回静脈内及び経口投与したところ、投与経路に依らず、投与後7日目における総回収率は89~90%であり、総放射能の86%が糞中に排泄され、尿中への放射能の排泄は投与量の2~3%であった。雄イヌに本薬のフェニル基の¹⁴C標識体10 mg/kgを単回静脈内投与及び42 mg/kgを経口投与したところ、投与経路に依らず、投与後7日目における総回収率は78~86%であり、糞中排泄率は72~83%であった。

胆管カニューレを施した雄ラットに¹⁴C標識した本薬3.9 mg/kgを単回経口投与したところ、投与後48時間までの総排泄率は97%であり、投与量の10.3%に相当する放射能が屍体中に残存していた。投与量の52%が糞中に排泄され、尿中には投与量の6%が排泄された。胆汁中には投与量の28%が排泄され、ほぼ投与後24時間までに排泄された。投与後24時間までの総排泄率は約70%であった。

胆管カニューレを施した雄ラットに¹⁴C標識した本薬5 mg/kgを単回経口投与したところ、3日間で投与量の65.6%に相当する放射能が排泄された。胆汁に排泄された放射能は投与量の30.0%であり、糞便及び尿による排泄率はそれぞれ28.0%および7.5%であった。採取した胆汁には未変化体は検出されなかった。投与後0~24時間で得られた胆汁試料を、別の胆管カニューレを施した雄ラットの十二指腸内に1 mL/時で6時間注入したところ、投与量の91.5%に相当する放射能が3日間で排泄された。投与量の82.5%が糞便中に排泄され、胆汁及び尿による排泄率はそれぞれ5.2%及び3.7%であった。従って、本薬のラットにおける胆汁中排泄率と尿中排泄率の和から求めた吸収

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¹⁴C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ことと推測している。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_{max}は3~8時間であり、C_{max}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_{max}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_{max}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_{max}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_{max}の用量を2倍にしたときに予測されるAUC及びC_{max}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のプロープ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との関係を評価し、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_{max}(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_{max}(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AUC₀₋₂₄(308~927 ng·hr/mL)と14回目投与時のAUC₀₋₂₄(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。まず、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、 T_{max} は 1~5 時間で C_{max} 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。 $AUC_{0-\infty}$ は 769~2090 ng/mL であり、 C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$ 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 (C_{min}) 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 T_{max} は 1~7 時間であった。 C_{max} 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。 C_{max} 及び AUC_{0-24} は 14 日間反復投与により、単回投与時の 2~7 倍増加した。 C_{min} と C_{max} 及び C_{min} と $AUC_{0-\infty}$ 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。 C_{min} 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、 C_{max} は 1.5~4 倍、 AUC_{0-24} 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 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 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 ($C_{ss\ min}$) 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 $C_{ss\ min}$ が 3 点以上得られた患者について $C_{ss\ min}$ 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 $C_{ss\ min}$ 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、 $C_{ss\ min}$ 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 $C_{ss\ min}$ 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 $C_{ss\ min}$ が 3 点以上得られた患者について $C_{ss\ min}$ 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 $C_{ss\ min}$ 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 α_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 α_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 α_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 92.2~755 ng/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させたところ、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 α_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}) については臨床的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、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 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。 α 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 β 相が投与後 8 時間まで継続し、さらに γ 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}