

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。Cmax 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Cmax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、Cmax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¹⁴C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。¹⁴C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、Cmax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_{1/2}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らず、Tmaxには影響は認められなかったが、Cmaxの幾何最小二乗平均は35%まで減少し、t_{1/2}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、リファジピジン[®]は本薬の曝露量を临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（リファンピジン等）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临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临床上問題となるような影響を及ぼすことはないとされている。

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の変更されている。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。

審査センターは、CYP2D6のプローブ基質であるメトプロロールとの併用を検討した1839IL/0038試験において、本薬のメトプロロールの薬物動態に及ぼす影響は临床上問題とならないと考えられることから、一般的にCYP2D6によって代謝される薬物とは临床上問題となる相互作用はないと判断した妥当性について説明を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

1839IL/0038試験において、本薬500mg反復投与により、メトプロロール50mg投与時のAUC_{0-t}の幾何最小二乗平均値は約35%増加したので、CYP2D6による代謝により消失する薬物については、同様の曝露量の増加が予想される。しかし、临床上問題となるか否かは、CYP2D6阻害作用の強さと基質となる薬物の治療域に依存する。本薬はヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、CYP2D6に対する阻害作用は5 µg/mLにおいても阻害率は50%以下であったが、治療域の狭い薬物について、本薬との併用時に体内動態がどの程度変化し、临床上問題となるか否かを予測することは困難である。従って、添付文書上では、「临床上問題となる相互作用はないと考えられる」の記載を削除し、本薬の併用によるメトプロロールのAUC_{0-t}への影響について情報提供する。

審査センターは本薬の薬物動態に対する血漿中 α_1 -AGPの影響を検討した*in vitro*蛋白結合試験並びにV-15-11試験及び1839IL/0016試験における解析結果から、総合的にどのように結論づけられるのか、また、この蛋白を介する薬物相互作用の可能性について考察を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

正常な α_1 -AGP濃度(0.8mg/mL)を用いた*in vitro*蛋白結合試験において、本薬の濃度(50~8000ng/mL)の増加に伴い、 α_1 -AGPとの結合率は82%から64%に減少したが、生理的濃度のヒト血清アルブミン(40mg/mL)の存在下では影響は認められなかった。血漿中 α_1 -AGP濃度は種々の癌において上昇することから、高い α_1 -AGP濃度(3.2mg/mL)で検討したところ、蛋白結合率は96%まで増加し、ヒト血清アルブミンの存在下であっても増加(90~92%)した。一方、V-15-11試験における解析結果(21例)では、血漿中 α_1 -AGP濃度が高い患者では本薬投与後のC_{max}及びAUC_{0-t}はより高値を示す傾向がみられたが、C_{max}及びAUC_{0-t}の個体間変動における血漿中 α_1 -AGP濃度の影響の寄与は低かった。さらに、1839IL/0016試験におけるPPK解析結果(176例)では、血漿中 α_1 -AGP濃度と本薬の薬物濃度との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。以上より、血漿中 α_1 -AGP濃度と本薬の体内動態との間に明確な関連性は認められないと考える。その理由は、より多くの症例・データ数を用いたPPK解析で得られた成績が信頼性の高いデータであると考えられること、また、本薬は大きな分布容積(28L/kg)を示し、組織移行性が高く循環血中外の α_1 -AGPの結合能は、血漿中での結合能よりもはるかに大きいと考えられ、*in vivo*での影響は小さいと予想されるからである。また、本薬は分布容積が大きいことから、 α_1 -AGPを介する薬物相互作用が临床上問題となる可能性は低いと考えられる。

審査センターは本薬の投与時に大きな個体内変動がみられる原因について、考察を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

一般的に薬物代謝酵素活性は、病態、食事、併用薬の影響を受けるため個体内変動の要因となる可能性がある。また、本薬の吸収は胃内pHあるいは食事の影響を受けることから、これらも個体内変動を生じさせる可能性が考えられる。しかしながら、これらの要因について、個体内変動との関連性を検討したデータはないので、明確な要因を明らかにすることはできない。

審査センターは、これらの回答を概ね了承したが、添付文書上での薬物相互作用に関する情報提

供の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された資料の概略

1-1. 国内における臨床試験

(1) 第 I 相試験 (試験 No.V-15-11 ())、公表論文は、Proc Am Soc Clin Oncol 37 : abstr 1292, 2001)

これまでの報告から EGFR の過剰発現が知られている固形癌 (非小細胞肺癌 (NSCLC)、結腸・直腸癌等) を対象に、本薬を単回及び反復経口投与 (単回投与後 10~14 日間経過観察し、その後同用量で 14 日間反復投与) した場合の安全性、有効性及び薬物動態学的検討を行う目的の第 I 相試験が実施された。1998 年 8 月~2001 年 3 月の期間に 31 例 (50mg 群 5 例、100mg 群 4 例、225mg 群 6 例、400mg 群 4 例、525mg 群 6 例、700mg 群 6 例) が登録され (うち NSCLC 患者は 23 例)、700mg 群で 6 例中 2 例に用量規定毒性 (CTC Grade3 の副作用 (後述)) が認められたため、同用量以上の検討は行わなかったとされている。なお、登録例全てが安全性、有効性の解析対象となったとされている (薬物動態についてはへ項参照)。

安全性、(重症度の評価は米国 National Cancer Institute の Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version beta 2.0 に従っている (以下の試験も同様)) については、700mg までの投与例 31 例全例に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象としては、下痢 45.2% (14/31 例)、白血球増加症、白血球減少症、乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加、発疹各 41.9% (13/31 例)、食欲不振 35.5% (11/31 例)、嘔気、嘔吐、アルカリホスファターゼ (ALP) 増加、血清 AST (GOT) 増加各 32.3% (10/31 例)、腹痛、頭痛、血清 ALT (GPT) 増加各 25.8% (8/31 例)、発熱、体重減少、咳嗽増加、咽頭炎、脂漏各 22.6% (7/31 例) 等が認められた。Grade3 の有害事象は、50mg 群での AST 増加、ALT 増加、ALP 増加、呼吸困難、倦怠感、心房細動各 1 件 (心房細動以外は全て同一症例)、225mg 群での低酸素血症、AST 増加、ALT 増加各 1 件 (全て同一症例)、400mg 群での便秘、体重増加各 1 件 (全て同一症例)、525mg 群での AST 増加、ALT 増加各 1 件 (全て同一症例)、及び 700mg 群での ALT 増加と骨痛の 1 例、下痢の 1 例、貧血とリンパ球減少の 1 例の計 8 例 19 件に認められたとされており、そのうち AST 増加の 2 例、ALT 増加の 3 例、及び下痢の 1 例で、本薬との関連が疑われたとされている。Grade4 の有害事象や本試験期間中及び投薬終了から 30 日以内の死亡例は認められなかったとされている。なお、非臨床試験から予測された眼に対する影響については、Grade1~2 の結膜炎、角膜病変がそれぞれ 16.1% (5/31 例)、12.9% (4/31 例) に認められたが、いずれも無処置又はステロイド点眼液等により回復したとされている。

有効性 (抗腫瘍効果判定基準は「固形がん化学療法直接効果判定基準」(日本癌治療学会誌 21 : 931-942, 1986) に従っている) については、Partial Response (PR) が 5 例 (225mg 群 1 例、400mg 群 1 例、525mg 群 2 例、700mg 群 1 例) に認められたとされ、いずれも NSCLC の症例であったとされている。

1-2. 国外における臨床試験

(1) 第 I 相試験 (試験 No.0005 ())、公表論文は、Pro Am Soc Clin Oncol 19, abstr 5E, 2000)

EGFRが過剰発現していることが知られている固形癌（NSCLC、結腸・直腸癌等）を対象に、本薬50～925mg/日を14日間投与した際の安全性、有効性及び薬物動態学的検討を行う目的の第I相試験が実施された。1998年4月～2001年1月の期間に64例（50mg群8例、100mg群7例、150mg群8例、225mg群7例、300mg群8例、400mg群7例、525mg群10例、700mg群9例）が登録され（うちNSCLC患者は16例）、700mg群の9例中3例に用量規定毒性（CTC Grade3以上の副作用）が認められたため、同用量以上の検討は行わなかったとされている。なお、登録例全てが安全性、有効性の解析対象となったとされている（薬物動態についてはへ項参照）。

安全性については、700mgまでの投与例64例全例に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象としては、下痢51.6%（33/64例）、悪心35.9%（23/64例）、無力症、発疹各34.4%（22/64例）、ざ瘡29.7%（19/64例）、呼吸困難28.1%（18/64例）、嘔吐26.6%（17/64例）、腹痛25.0%（16/64例）、便秘、食欲不振各23.4%（15/64例）、疼痛21.9%（14/64例）、咳嗽増加、傾眠各20.3%（13/64例）等が認められた。Grade3以上の有害事象は、50mg群でGrade3のALP増加2例、及び頭痛、高カリウム血症、AST増加、ALT増加、高カルシウム血症各1例、100mg群でGrade3の無力症、背部痛、疼痛、静脈血栓症、胸水、尿路感染症各1例、150mg群でGrade4の静脈血栓症、肺塞栓症各1例、Grade3の無力症2例、及び静脈血栓症、呼吸困難、傾眠、結膜炎各1例、225mg群でGrade4の胸水1例、Grade3の呼吸困難2例、及び腹痛、AST増加、高ビリルビン血症、脱水、低カリウム血症、胸水、激越、混乱、便秘、食道炎、消化管出血、悪心、貧血、血小板減少、骨痛各1例、300mg群でGrade4の呼吸窮迫症候群1例、Grade3の無力症2例、及び感染、低リン血症、呼吸困難、傾眠、めまい、嚥下困難、黄疸、口内炎、糖尿病各1例、400mg群でGrade4のAST増加、呼吸困難、直腸出血、貧血、肺炎各1例、Grade3の貧血2例、及び感染、胸痛、ALT増加、心房細動、呼吸困難、無呼吸、肺炎、めまい、痙攣、知覚異常、嚥下障害、消化管閉塞各1例、525mg群でGrade3の疼痛、低酸素血症、心房細動、呼吸困難、咳嗽増加、ざ瘡各1例、700mg群でGrade4の下痢1例、Grade3の下痢2例、及び腹痛、全身性浮腫、呼吸困難、失語症、嘔吐各1例が認められたとされている。

上記のGrade3以上の有害事象において、400mg群のAST増加及びALT増加各1例（同一症例）、525mg群のざ瘡1例、及び700mg群の下痢の3例と腹痛、嘔吐各1例（下痢の1例と同一症例）で、本薬との関連が疑われたとされている。本試験期間中に12例の死亡が認められ、そのうち10例は原病の増悪が原因とされている。残り2例の死亡のうち、300mg群の1例（40才、男性、頭頸部癌、症例番号 ）は、本薬投与開始後42日目に呼吸窮迫症候群のため治療が中止され投与中止26日後に死亡、400mg群の1例（50才、女性、乳癌、症例番号 ）は、投与開始後70日目に原病の増悪のため治療を中止し、投与中止から21日後に肺炎のため死亡したとされ、どちらも本薬との関連性はないと考えられたとされている。

有効性（抗腫瘍効果判定はUICC（Union Internationale Contre le Cancer；Eur J Cancer 13：89-94，1977）/WHO criteria（WHO offset Publication No.48，1979）に従っている）については、PRが4例（300mg群、400mg群、525mg群、700mg群に各1例）に認められたとされ、いずれもNSCLCの症例であったとされている。

（2）第I/II相試験（試験No.0011（ ）及び試験No.0012（ ））、公表論文はそれぞれ、Revue des Respiratoires 18(suppl 1)：1S42，2001、J Clin Oncol 20：110-124，2002)