

衛研発第 2685 号
平成 14 年 5 月 9 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販 売 名] イレッサ錠 250

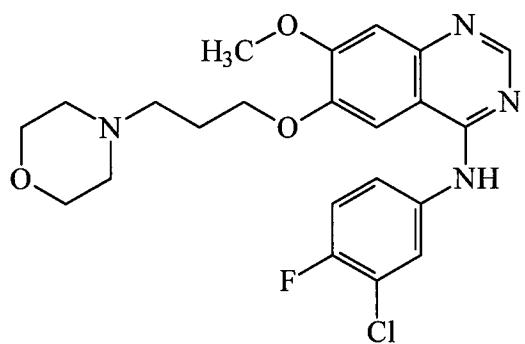
[一 般 名] ゲフィチニブ

[申 請 者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 14 年 1 月 25 日（輸入承認申請）

[申 請 区 分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式 : C₂₂H₂₄ClFN₄O₃

分子量 : 446.90

[化 学 名] 英 名 : N^{-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-quinazolin-4-amine}

日本名 : N^{-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]キナゾリン-4-アミン}

[特 記 事 項] 優先審査

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 14 年 5 月 9 日作成

[販 売 名] イレッサ錠 250

[一 般 名] ゲフィチニブ

[申 請 者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 14 年 1 月 25 日

[審 査 結 果] 非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が示されていると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果に関連する使用上の注意及び承認条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当と判断した。

<効能・効果> 非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<用法・用量> 通常、成人にはゲフィチニブとして 250mg を 1 日 1 回、経口投与する。

<承 認 条 件> 非小細胞肺癌（手術不能又は再発）に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。

審査報告（1）

平成 14 年 4 月 18 日

1. 申請品目

[販 売 名]	イレッサ錠 250
[一 般 名]	ゲフィチニブ
[申 請 者]	アストラゼネカ（株）
[申請年月日]	平成 14 年 1 月 25 日（輸入承認申請）
[剤型・含量]	1 錠中ゲフィチニブとして 250mg を含有するフィルムコート剤
[申請時効能・効果]	非小細胞肺癌
[申請時用法・用量]	通常、成人にはゲフィチニブとして 250mg を 1 日 1 回、経口投与する。
[特 記 事 項]	優先審査

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

受容体型チロシンキナーゼファミリーのひとつである上皮成長因子受容体（EGFR）の発現レベル及びその発現頻度は腫瘍細胞では正常細胞よりも高く、頭頸部癌、乳癌、肺癌、大腸癌、前立腺癌、腎癌、子宮癌、卵巣癌、及び膀胱癌など多くの固形癌で過剰発現していること、並びにこれらがしばしば予後と密接に関連することが知られている（Invest New Drugs 17：259-269, 1999 等）。この EGFR へのリガンドの結合により活性化される増殖シグナルの伝達は腫瘍の不死化、血管新生、浸潤及び転移とも深く関わることが知られており、EGFR を含むシグナル伝達に関わる分子は癌治療における新しい標的分子のひとつと考えられる。アストラゼネカ社は、1990 年より約 1500 種類にのぼる自社化合物について、ヒト癌 A431 株由来の EGFR 標品を用いてスクリーニングした結果、4-アニリノキナゾリンを含む数種類の母核が EGFR に対して作用することを見出し、その後の合成及びスクリーニングの末に、EGFR に阻害作用を持ち、腫瘍増殖抑制作用を有する化合物として開発したものがゲフィチニブ（以下 本薬）である。

本薬は、現時点でいずれの国においても承認されていないが、米国 FDA は 年 月に進行性非小細胞肺癌の治療における使用に対して、本薬を Fast Track Drug Development Program の適用対象として開発することを認め、白金製剤及びドセタキセルによる治療歴を有する進行性非小細胞肺癌患者を対象とした三次治療薬としての本薬単独療法の試験が実施され、近々米国での承認申請がなされる予定である。また、欧州では進行性非小細胞肺癌の初回治療例を対象としたシスプラチン・ゲムシタビン併用療法あるいはカルボプラチン・パクリタキセル併用療法との併用による生存期間を検討する臨床試験も進行中で、これら生存期間の試験成績に基づいて

年後半に欧米で申請がなされる予定である。さらに、肺癌以外の効能効果として、現在、本邦で を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験が進行しているほか、海外では を対象とした臨床試験が実施されている。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬であるゲフィチニブ (*N*-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy] quinazolin-4-amine) は、

合成される。その化学構造は元素分析、紫外可視吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析により支持されている。本薬は酢酸 (100) 又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、ピリジンにやや溶けやすく、テトラヒドロフラン、pH 1.2 及び pH 3 緩衝液にやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5)、酢酸エチル、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、水、pH 7 及び pH 11 緩衝液にほとんど溶けない。また、本薬の分配係数を 1-オクタノールと各 pH 緩衝液 (pH 1.2、3、5.5、6.8、9) 間において測定したところ、pH 9 での分配係数 (1-オクタノール／緩衝液) は 14000 であったが、pH の低下により親水性が増加し、pH 1.2 での分配係数は 0.050 であった。

申請時には、原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験 (IR、NIR (近赤外吸収スペクトル))、純度試験（水分、強熱残分、粒度分布及び定量法 (HPLC 法)）が設定されていた。

製剤は、原薬、からなる核錠にコーティングを施した褐色の即放性錠剤であり、包装形態として PTP 包装 (材質：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔) が選択されている。臨床試験は褐色製剤を用いて実施され、申請者は、この褐色製剤の処方とともに、コーティング層のみが異なる黄色製剤への処方変更を試みたが、褐色製剤と黄色製剤との生物学的同等性が示されなかったことから、褐色製剤が申請製剤とされた。なお、製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験 (UV)、含量均一性試験、溶出試験及び定量法 (HPLC 法) が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下 審査センター）は、①原薬であるゲフィチニブ (250mg) の各種 pH 緩衝液 (250mL) における溶解性が pH 5.0 以上で低下すること、②各種 pH 緩衝液における錠剤の溶出試験結果から、pH5.0 まではゲフィチニブの溶出は速やかであるが、pH6.8 になるとほとんど溶出しなくなること、③欧米人固形癌患者を対象として胃内 pH の上昇 (胃内 pH > 5) による影響を検討した試験で、AUC 及び Cmax ともに、バイオアベイラビリティに影響を及ぼさないと判断するための基準として事前に規定した 90% 信頼区間 (AUC で 0.8~1.25、Cmax で 0.7~1.43) の下限未満となり、胃内 pH の上昇によって有意にゲフィチニブの AUC 及び Cmax は減少することが示されたこと（ヘ項参照）から、日本人（特に、高齢者）に多い無酸症の患者では、消化管内において本薬からゲフィチニブが溶出せず、本薬が有効性を示すかどうかが懸念され、この点について申請者に説明を求めるとともに、使用上の注意などに記載し注意喚起する必要はないか照会しているところである。

原薬の含量規格について、審査センターは、は不純物と見なすべきであり、に対する含量規格とすることは不適切であることから、これを改めるよう求めているところである。また、原薬の確認試験として「IR 又は NIR のいずれかの方法を実施する」とされているが、NIR による方法は IR に比べて特異性の点で必ずしも十分とは思われないこと、及び本原薬は特異的な紫外可視吸収スペクトルを示すことから、このような選択方式を改め、NIR に代えて紫外可視吸収スペクトルによる確認試験を設定することを

勧めているところである。なお、及び水分については実測値をふまえ規格値が改められ、粒度分布についてはかさ密度を規定することの必要性等について適切な説明がなされたことから、審査センターはこれらを了承した。

製剤については、含量均一性試験、溶出試験及び定量法の試験方法について説明を求めたところ、申請者より適切な回答がなされたことから、これらを了承した。

審査センターは、標準品の実測値から、の総計は %程度で、本標準品について %程度の純度が保証されていることになり、このレベルの純度の標準品を用いる場合には、我が国においては、これを 100%と見なすこととして、必ずしも純度による補正を要求していないことから、必要に応じて標準品の規格から純度の項目を除く等の措置をとるよう求めているところである。

ハ. 安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験（25°C/60%/ファイバードラム中ポリエチレン製袋（閉栓）/18 カ月）、加速試験（40°C/75%RH/ファイバードラム中ポリエチレン製袋（閉栓）/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、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度）において、水分のわずかな変動が認められたが、経時的変化の傾向は認められず、その他の試験項目においても経時的変化は認められなかった。また、光に対して安定であった。以上より、原薬はポリエチレン製袋に入れファイバードラム中にいれたものを室温で保存するとき 18 カ月間は安定であるとされた。なお、長期保存試験は継続中である

申請製剤（褐色製剤）については、長期保存試験（25°C/60%/PTP 包装（ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔）/30 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

（ただし、これらはそれぞれ 1 ロットのみしか実施されていない）。長期保存試験の結果、経時的变化は認められず安定であったが、加速試験では、6 カ月後に溶出率の低下が認められ、1 個が規定する値からはずれている（ただし、安定性試験実施当時に適用した判断基準（30 分間、80%以上）には適合）。苛酷試験の結果から、温度によって水分の低下が認められたが、光に対しては安定であった。湿度に対しては、1 カ月間では安定であった。（ただし、審査センターは、加速試験（6 カ月後）で溶出率が低下したこと、及び黄色製剤（下記参照）で 1 カ月では変化が認められなかつたが 3 カ月で溶出率の著しい低下が認められたことから、1 カ月で湿度に対して安定と判断することは困難と考える。）さらに、なりゆき室温/なりゆき温度で PTP 包装した製剤（5 ロット）を 3~14 カ月間保存した結果が示され、いずれの測定項目においても経時的変化は認められない。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）の製剤の有効期間を暫定的に 1 年としている。なお、長期保存試験は継続中であり

さらに、コーティング層のみが褐色製剤と異なる黄色製剤については、長期保存試験（25°C

/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变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 末予定）、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、雌動物に切迫屠殺例が認められ、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、痴皮形成、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

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枢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增量をした結果、600mg/body までは良好な耐容性が認められた。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耐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、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いう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るとの回答を得た。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变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るとの回答を得た。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考える。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考えるとの回答を得た。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るとの回答を得た。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 ウエルに接着させた後、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/日以上の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)、肺腺癌(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 担瘤ヌードマウス)、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 μg/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 [³²P-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 μmol/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 μmol/L) を 2 時間作用させた後 EGF (0.1 μg/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 μmol/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碎し 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 μmol/L (71.4ng/mL)、KB 及び HT29 では 0.8 μmol/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 Flt-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 0.027μmol/L (12.0ng/mL)、3.7μmol/L (1.65μg/mL) 以上、3.7μmol/L (1.65μg /mL) 以上及び 100μmol/L (44.6μg/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質(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 10μmol/L (4.46μg /mL) 以上、10μmol/L (4.46μg /mL) 以上及び 100μmol/L (44.6μg/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、0.03~0.1μmol/mL (13.4~44.6ng/mL)、1~3 及び 1~3μmol/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 0.027 μmol/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0.199 μmol/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、その原因是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7.8 μmol/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(Ikr)の阻害(IC₅₀値は1 μmol/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Ikr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に選択性的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だ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增幅させるが、その他に EGF、EGF- α 等 EGFR リガンドの増加、EGFR ターンオーバーの低下、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 Cmax 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 Cmax 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、用量依存的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っ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 Ikr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 Cmax が 51%増加することが示されている(ヘ項)。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 Cmax 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 Ikrへの影響が認められた濃度(IC₅₀ 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。シスプラチンやパ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 ¹⁴C 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-∞}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 ¹⁴C 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 Cmax 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

雄よりも約 1.8 倍高かった。終末相における消失半減期は雄では算出できなかつたが、雌で約 4 時間であった。同様に 12.5 mg/kg を単回経口投与すると、Cmax は雄及び雌においてそれぞれ投与後 5 時間及び 3 時間で認められ、雌の Cmax の方が雄の Cmax よりも約 1.5 倍高かった。12.5 mg/kg 投与での雌での AUC_{0-∞} は雄の約 2.0 倍であり、終末相における消失半減期は雄で約 5 時間、雌で約 6 時間であった。また、投与後初期の時点から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、初回通過効果を含め、代謝クリアランスの関与が示唆されたとしている。本薬 5 mg/kg を単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、雄では算出できなかつたが、雌では 49.8% であった。12.5 mg 単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、雄及び雌でそれぞれ 76.6 % 及び 87.6 % であり、高用量時にバイオアベイラビリティが増加したことについては初回通過効果が飽和した可能性があるとされている。

雌雄ラットに本薬 20 mg/kg を単回静脈内投与し、LC/MS/MS 法にて未変化体血漿中濃度が測定された結果、終末相における消失半減期は雄で約 14 時間、雌で約 8 時間であり、雌における AUC_{0-∞} は雄の約 1.6 倍であり、雄におけるクリアランス (25.2 mL/min/kg) は雌 (16.0 mL/min/kg) の約 1.6 倍であった。見かけの分布容積は雄及び雌でそれぞれ 10.4 L/kg 及び 8.01 L/kg であった。

雌雄ラットに本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、LC/MS/MS 法にて未変化体血漿中濃度が測定された結果、Cmax は雌雄とも投与後 2 時間後に認められ、雌の Cmax の方が雄の Cmax よりも約 1.1 倍高く、AUC_{0-∞} は雌の方が雄よりも約 1.4 倍高かった。終末相の消失半減期は雌雄とも約 7 時間であった。同様に 20 mg/kg を単回経口投与すると、Cmax は雄及び雌においてそれぞれ投与後 2 時間及び 3 時間で認められ、雌の Cmax の方が雄の Cmax よりも約 1.5 倍高く、AUC_{0-∞} は雌の方が雄よりも約 1.8 倍高かった。終末相の消失半減期は雌雄とも約 10 時間であった。本薬 5 mg/kg を単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、雄では 43.6%、雌では 39.2% であり、20 mg 単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、雄及び雌でそれぞれ 59.3 % 及び 66.0% であった。

雄イヌに本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与した時、LC/MS/MS 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約 8 時間であり、見かけの分布容積は 6.33 L/kg で、クリアランスは 16.1 mL/min/kg であった。雄イヌに ¹⁴C 標識した本薬 5 mg/kg を投与した試験結果から、ラットと同様に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、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。

雄イヌに ¹⁴C 標識した本薬 5 mg/kg を単回経口投与すると、LC/MS/MS 法にて測定された未変化体血漿中濃度の Cmax は投与後 1~3 時間に認められ、終末相における消失半減期は約 7 時間であった。5 mg/kg の用量での経口投与による絶対バイオアベイラビリティは 63.9% であった。ラットと同様に、投与後初期の時点から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、初回通過効果の関与が示唆されたとしている。

雌雄ラットを用いた 1 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験において、血漿中未変化体濃度が HPLC/UV 法にて測定された結果、本薬 2 mg/kg/日を 28 日間投与した時、28 日目の Cmax は初回投与時と比較し雄で約 2.4 倍、雌で約 2.2 倍増加した。また、本薬 5 mg/kg/日を 177 日間投与した時、177 日目の Cmax は初回投与時と比較し雄で約 4.0 倍、雌で約 2.8 倍増加し、177 日目の AUC₀₋₈ は初回投与時と比較し雄で約 3.9 倍、雌で約 3.1 倍増加した。

雌雄イヌを用いた 1 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験において、血漿中未変化体濃度が HPLC/UV 法にて測定された結果、本薬 2 mg/kg/日を 29 日間投与した時、29 日目の Cmax は初回投与時と比較し雄で約 2.2 倍、雌で約 1.2 倍増加し、29 日目の AUC₀₋₈ は初回投与時と比較し雄で

約 2.3 倍、雌で約 1.5 倍増加した。また、本薬 5 mg/kg/日を 182 日間投与した時、182 日目の Cmax は初回投与時と比較し雄で約 2.5 倍、雌で約 1.7 倍増加し、182 日目の AUC₀₋₂₄ は初回投与時と比較し雄で約 1.4 倍、雌で約 1.5 倍増加した。

雌雄ラットを用いた 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験及び雌雄イヌを用いた 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験において、血漿中未変化体濃度が HPLC/UV 法にて測定された結果、177 日目におけるラットの 1、5 及び 15 mg/kg 投与後の Cmax 及び AUC₀₋₈、並びに 29 日目におけるイヌの 2、10 及び 40 mg/kg 投与後の Cmax 及び AUC₀₋₈ は用量に比例して直線的に増加した。回帰直線の傾きはラットにおいては雌の方が大きかったが、イヌにおいては性差は認められなかった。

雄イヌに本薬 100 mg を空腹時及び食後に投与し、本薬の体内動態に及ぼす食餌の影響が検討された結果 (HPLC/UV 法)、食後に Cmax が増加する傾向が認められたが、Tmax、AUC_{0-∞}、及び消失速度 ($t_{1/2}$) には明らかな影響は認められず、本薬の吸収に食餌が影響を及ぼすことはないと判断されている。

(2) 分布

雄アルビノラット及び雄有色ラットに ¹⁴C 標識した本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、組織内分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討された結果、ほとんどの組織で投与後 2 時間に最高放射能濃度を示し、代謝及び排泄器官（肝臓、腎臓、肺、胃腸管）、並びに腺組織（涙腺、唾液腺、副腎）で高い放射能が検出されたが、脳及び脊髄では放射能濃度は低かった。またほとんどの組織で 96 時間後においても放射能が存在し、濃度が定量された。有色ラットのメラニン含有組織（眼球、有色皮膚）ではアルビノラットと比較し高い放射能が検出され、これらの組織の放射能濃度は投与後 96 時間までその周辺の組織よりも高濃度に持続した。メラニン含有組織以外は、アルビノラットと有色ラットで放射能の分布に明らかな差異は見られなかった。

妊娠ラット及び妊娠ウサギに ¹⁴C 標識した本薬をそれぞれ 5 mg/kg 及び 5.3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの胎盤への移行性が検討された結果、ラットでは、投与後 4 時間ににおける母動物の血漿中総放射能濃度は 291 ± 8 ng eq./g、胎児組織中の総放射能濃度は 112 ± 4 ng eq./g であり、母動物の血漿中総放射能濃度の 39 %に相当する放射能が胎児組織中に検出された。また、ウサギでも、投与後 4 時間ににおける母動物の血漿中総放射能濃度は 199 ± 29 ng eq./g、胎児組織中の総放射能濃度は 40 ± 5 ng eq./g であり、母動物の血漿中総放射能濃度の 21 %に相当する放射能が胎児組織中に検出されたことから、本薬は胎盤移行することが示された。

¹⁴C 標識した本薬のマウス、ラット、イヌ、ウサギ及びヒト血漿蛋白に対する *in vitro* 蛋白結合率が平衡透析法により検討された結果、いずれの動物種においても蛋白結合率は 90%付近であり、添加した本薬の濃度に依らず、一定であった。さらに、ヒト血清アルブミン（以下、HSA）及びヒト α_1 -酸性糖蛋白（以下 α_1 -AGP）への結合を検討した結果、HSA への結合率は約 83%であり、 α_1 -AGP への結合は添加した本薬濃度 (0.05~8 μ g/mL) の増加により飽和し、結合率は 69 (8 μ g/mL) ~83% (0.05 μ g/mL) であった。一方、 α_1 -AGP の濃度が高い (3.2mg/mL) 場合は本薬の結合率は 96%まで増加した。また、HSA (生理的濃度；40mg/mL) との共存下でのタンパク結合率は、 α_1 -AGP の濃度が正常値 (0.8mg/mL) 及び低い (0.4mg/mL) 場合には、添加した本薬の濃度に依らず、HSA 単独での結合率 (87~90%) と有意差は認められなかったが、 α_1 -AGP の濃度が高い (3.2mg/mL) 場合は結合率は 90~92%まで増加した。なお、進行性非小細胞肺癌患者を対象とした 1839IL/0016 試験において、血清中 α_1 -AGP 濃度が 3.2mg/mL 以上に増加した症例が 176 例中

4例認められている。

ラットに¹⁴C標識した本薬を単回経口投与(5 mg/kg及び12.5 mg/kg)及び静脈内投与(5 mg/kg)したとき、雌雄とも、全ての投与群で血液中総放射能濃度が血漿中総放射能濃度より概ね高く、その濃度比(血液中:血漿中)は1:0.8であった。ヘマトクリット値を考慮したとき、ラットでは本薬及びその代謝物は血漿及び血球成分にほぼ同様に分布することが示唆された。一方、イヌに¹⁴C標識した本薬を単回経口及び静脈内投与(ともに5 mg/kg)したとき、血液中総放射能濃度と血漿中総放射能濃度との比は1:1.6であった。ヘマトクリット値を考慮したとき、イヌでは本薬及びその代謝物は血球成分にほとんど分布しないことが示唆されたとしている。

(3) 代謝

¹⁴C標識した本薬をラット、イヌ及びヒト肝細胞とインキュベーションして、*in vitro*における本薬の代謝がHPLCにて検討された結果、ラット及びイヌ肝細胞において、本薬は多数の物質に代謝されることが示され、インキュベーション終了時点でラット及びイヌ肝細胞における未変化体は総放射能のそれぞれ55.4%及び27.9%であった。ラット及びイヌ肝細胞での代謝プロファイルは、ラットでみられた12成分中9成分がイヌで認められ、定性的に類似していた。インキュベーション終了時点でみられた主成分は両動物種で同一であり、ラットでは総放射能の14.1%、イヌでは総放射能の18.7%に相当した。3例の個体から得たヒト肝細胞においては、それぞれの代謝プロファイルに定性的及び定量的な個体間差が認められた。インキュベーション終了時点では、未変化体は3例のヒト肝細胞で総放射能の62.1%、81.3%及び34.3%であった。1例目では本薬を広範に代謝し、インキュベーション後に認められた3種の主代謝物はいずれも総放射能の10%以上に相当した。2例目ではこれらの成分のうち、1成分のみを生成したが、3例目ではこれら主代謝物の全てが生成されたが、生成量は少なかった。ヒト肝細胞で生成された主成分は全てラットあるいはイヌ肝細胞で生成が確認されたが、イヌまたはラットにおける代謝物プロファイルではみられなかった数種の少量の成分が生成された(それぞれ総放射能の1.3~1.7%に相当)。

¹⁴C標識した本薬をヒト肝ミクロソームとインキュベーションして、*in vitro*における本薬の代謝がHPLCにて検討された結果、インキュベーション終了時において、未変化体は総放射能の約30%であり、3種の代謝物の生成が確認された。これらの代謝物を単離し、質量分析及びNMRにより検討したところ、2種の代謝物はM2及びM3であることが確認されたが、もう1種は試料量が少なく同定できなかった。

P-450アイソザイムの選択的阻害剤との共存下、¹⁴C標識した本薬をヒト肝ミクロソームとインキュベーションして、本薬の代謝に及ぼす影響が検討された結果、CYP3A4阻害剤であるケトコナゾールにより、ヒト肝ミクロソームで生成される3種の代謝物全ての生成が用量依存的に減少した。また、CYP2C19阻害剤であるオメプラゾールにより、M2及び未同定のピークの生成が阻害されることが示されたが、その阻害の程度はケトコナゾールによる阻害の程度より弱かった。CYP1A2阻害剤であるフラフィリン、CYP2C9阻害剤であるスルファフェナゾール及びCYP2D6阻害剤であるキニジンは、本薬の代謝に対し明確な阻害作用を示さなかった。

¹⁴C標識した本薬をヒトP-450アイソザイム(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)を発現したヒトリンパ芽球とインキュベートして、*in vitro*における本薬の代謝がHPLCにて検討された結果、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19あるいはCYP2D6発現系とのインキュベー

ションにより、本薬の代謝は確認されなかったが、CYP3A4 発現系では明らかな代謝が確認され、代謝プロファイルはヒト肝ミクロソームを用いたときの結果と定性的にも定量的にも類似していたとされている。

雌雄ラットに本薬 20 mg/kg を静脈内投与並びに 5 及び 20 mg/kg を経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、静脈内投与では M1～M5 が検出されたが、M1、M2 及び M3 が定量可能であった。また、5 mg/kg を経口投与したとき、代謝物は検出されなかつたが、20 mg/kg では、M1～M5 が検出され、M1、M2、M3 及び M4 が定量可能であった。経口投与、静脈内投与とともに、各代謝物の未変化体に対する割合は 4%以下であった。循環血中の主代謝物は M2 であり、次に M1 の濃度が高かった。雌雄で性差が見られ、雄ラットに比べ雌ラットの方が M1 の AUC_{0-t} は低く、M3 の AUC_{0-t} は高かった。

雄イヌに本薬 5 mg/kg を静脈内及び経口投与したときの未変化体及び代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、静脈内投与後、M1、M2 及び M3 が検出され、経口投与後 M1 及び M2 のみが検出された。経口投与、静脈内投与とともに、循環血中の主代謝物は M1 であり、C_{max} は M1 の方が未変化体より低かったが、t_{1/2} は M1 の方が長く、同程度の AUC_{0-t} を示した。

欧米人健常男性 6 例に ¹⁴C 標識した本薬 50 mg を経口投与した試験（1839IL/0003 試験； ）から得られたサンプルで代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、M1 のみが定量可能なレベルであり、M2～M5 は検出のみが可能であった。M1 の AUC_{0-t} には大きな個体間変動が認められた。AUC_{0-∞} が算出可能であった 2 例では M1 の AUC_{0-∞} が未変化体の AUC_{0-∞} とほぼ同程度であった。

欧米人固形癌患者に本薬を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した試験（1839IL/0005 試験； ）で、225mg (n=6) 及び 525 mg (n=9) 14 日間投与例から得られたサンプルで代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、225mg 投与例では M1～M4 が、525 mg 投与例では M1～M5 が定量可能であった。両用量において、血漿中 M1 濃度には大きな個体間変動が認められたが、概ね血漿中未変化体濃度と同程度であった。血漿中 M2 濃度は血漿中未変化体濃度よりも低く、さらに M3 及び M4 は低濃度であった。M5 は 525 mg 投与例の一部のサンプルでしか定量されなかった。

日本人固形癌患者に本薬を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した試験（V-15-11 試験； ）で本薬 225mg 14 日間投与例から得られたサンプルで代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、M1～M5 の代謝物が定量可能であり、血漿中代謝プロファイルは概ね欧米人での結果と類似していた。

日本人及び欧米人の非小細胞肺癌患者を対象とした試験（1839IL/0016 試験； ）で本薬 250mg 及び 500 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した後に採取したサンプルで代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、M1 の AUC_{0-t} は未変化体の AUC_{0-t} とほぼ同じであった。M2 及び M3 の血漿中濃度はそれぞれ未変化体の約 3% 及び約 0.3% であり、M4 及び M5 は多くのサンプルで定量できなかった。

雌雄ラットに ¹⁴C 標識した本薬 3.4 mg/kg を静脈内及び 5 mg/kg を経口投与し、糞抽出試料が TLC にて分析された結果、代謝物構成は経口投与時と静脈内投与時で類似していた。未変化体に該当する主放射能成分は、雄で総放射能の 56% (静脈内投与) 及び 66% (経口投与) 、雌で 64% (静脈内投与) 及び 74% (経口投与) に相当し、2 番目に多い成分は、試料中総放射能の 8～15 % に相

当し、総放射能の残りの成分は少なくとも 6 種類以上の微量成分（総放射能の 8 %未満）であった。

胆管カニューレを施した雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 3.9 mg/kg を単回経口投与し、糞抽出試料が TLC 及び HPLC にて分析された結果、主成分は未変化体であり、排泄された総放射能の 52% であった。胆汁中総放射能（投与量の 28% に相当）の TLC 分析及び HPLC 分析の結果、未変化体は総放射能の 8~10% であった。HPLC 分析の結果、1 つの主成分が胆汁中総放射能の 41% に相当し、その他に 10 種以上の少量成分が確認されたが、主成分も含めいずれも同定するには至らなかった。また、 β -グルクロニダーゼによる加水分解を検討した結果、抱合体は存在しないことが示された。また、胆管カニューレを施した雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、LC/MS にて分析した結果、胆汁中放射能は数種の成分から成り、未変化体は含まれないことが示された。胆汁中の主成分は M2 であり、胆汁中総放射能の 35% に相当していた。

雄イヌに ^{14}C 標識した本薬 5 mg/kg を静脈内及び経口投与したとき、投与量の 73~81% が糞中に排泄され、2% 未満が尿中に排泄された。糞抽出試料が TLC にて分析された結果、代謝物構成は投与経路による差ではなく、糞中の総放射能の 14% が未変化体であり、2 種の代謝物がそれぞれ 45% 及び 20% 含まれていた。その他に、数種の少量成分（いずれも総放射能の 7% 以下）が認められた。また、雄イヌに ^{14}C 標識した本薬 5 mg/kg を静脈内投与並びに 5 及び 25 mg/kg を経口投与し、LC/MS にて分析された結果、血漿、尿及び糞中の代謝プロファイルは投与経路あるいは投与量によらず類似したプロファイルを示し、尿中代謝物構成は血漿中代謝物構成と同様であり、2 種の成分が認められた。1 成分は未変化体であり、もう 1 つの成分は、本薬の水酸化体と同一分子量の成分と M2 との混合成分であった。投与された放射能の大部分が糞中に排泄され、糞抽出物が LC/MS にて分析された結果、クロマトグラム上で約 44 分に観察されたピークは投与量の 35~37% に相当し 3 種の成分から成り、内 2 成分は未変化体及び水酸化体（推定）であり、第 3 の成分は 449 の分子量をもつ成分であり、これら 3 成分はいずれも N-プロポキシモルフォリン基での代謝によって生じたものであった。約 39 分に観察されたピークは投与量の 22~33% に相当し、M2、O-脱メチル体及び 553 の分子量をもつ抱合体と推測される成分から構成されていた。約 37 分に観察されたピーク（投与量の 8~12% に相当）には 2 種の代謝物が含まれており、暫定的に本薬の二水酸化体（推定）及びカルボキシプロピル体と同定された。約 30 分に観察されたピークは投与量の 4~8% に相当し、M3 であると同定された。

申請資料では、本薬のプロポキシ基の ^{14}C 標識体が用いられているが、ラットを用いた試験において、放射能の少量（～1.1%）が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄されたことから、プロポキシ基の近傍で一部代謝が生じていることが示唆されたとされている。そこで、雌雄ラットに本薬のフェニル基の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を静脈内投与し、糞抽出試料が HPLC にて分析され、主成分（糞中総放射能の 45~60% に相当）は未変化体であり、M2 は約 9~17% であったとされている。また、尿中においては、未変化体と M2 とで総放射能の約 62~69% を占めていた。また、雄イヌに本薬のフェニル基の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を静脈内投与及び 42 mg/kg を経口投与し、糞抽出試料を HPLC にて分析した結果、代謝物構成は投与経路による差はなかった。糞中の総放射能の 10~20% が未変化体であり、M2 が総放射能の 34~42% に相当していた。尿中代謝物構成に関しては、未変化体及び M2 が主成分であり、総放射能の 68~70% を占めていた。

本薬 0.002~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の存在下、ヒト肝ミクロソームと P-450 アイソザイムの選択的基質とをインキュベーションして、ヒト肝ミクロソームにおける P-450 アイソザイム活性に及ぼす影響が検討された結果、本薬は CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 活性に対し、ほとんど阻害作用を示さなか

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 Cmax 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、エトキシクマリン 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、増加の程度は陽性对照の 3-メチルコランスレン投与群（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ポ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、プロポ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 ^{14}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_{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。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_{0~∞} は 769~2090 ng/mL であり、Cmax、AUC₀₋₂₄ 及び AUC_{0~∞} 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 AUC₀₋₂₄ は 14 日間反復投与により、単回投与時の 2~7 倍増加した。Cmin と Cmax 及び Cmin と AUC_{0~∞} 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、AUC₀₋₂₄ 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 Cmax 及び AUC_{0~∞} 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（Css 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 Css min が 3 点以上得られた患者について Css 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 Css 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、Css 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 Css 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 Css min が 3 点以上得られた患者について Css 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 Css 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、Tmax は 3~7 時間であり、Cmax (50、100 及び 225 mg の平均値はそれぞれ 33.1、48.9 及び 188 ng/mL) 及び AUC₀₋₂₄ (50、100 及び 225 mg 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。Cmax 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、Tmax 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。Cmax (400、525 及び 700 mg の平均値はそれぞれ 315、316 及び 401 ng/mL) 及び AUC₀₋₂₄ (400、525 及び 700 mg 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 Cmax の平均値はそれぞれ 73.8、110、384、861、999 及び 1251 ng/mL、AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ と 14 日目の AUC₀₋₂₄ を比較したところ、14 日目の AUC₀₋₂₄ 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、Cmin と Cmax 及び Cmin と AUC₀₋₂₄ 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 Cmax 及び AUC₀₋₂₄ 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、Cmax 及び AUC₀₋₂₄ 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 Cmax 及び AUC₀₋₂₄ 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 Css 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、Css 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 Css 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。Css 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 Css 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、Css 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 Css 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 Css min と実測 Css 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 Css 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}

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と結論されており、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_{max} には影響は認められなかつたが、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が変更されている。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 pH 3 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臨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臨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、臨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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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、臨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、「臨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 $\alpha_1\text{-AGP}$ 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 $\alpha_1\text{-AGP}$ 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、 $\alpha_1\text{-AGP}$ 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 $\alpha_1\text{-AGP}$ 濃度は種々の癌において上昇することから、高い $\alpha_1\text{-AGP}$ 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 $\alpha_1\text{-AGP}$ 濃度が高い患者では本薬投与後の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はより高値を示す傾向がみられたが、 C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の個体間変動における血漿中 $\alpha_1\text{-AGP}$ 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 $\alpha_1\text{-AGP}$ 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 $\alpha_1\text{-AGP}$ 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 $\alpha_1\text{-AGP}$ 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、 $\alpha_1\text{-AGP}$ を介する薬物相互作用が臨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つたとされている (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 增加と骨痛の 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 の有害事象や本治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体癌（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）、恶心 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、恶心、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 件、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 增加及び 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。本治験期間中に 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)

NSCLC、頭頸部癌、卵巣癌、ホルモン療法抵抗性前立腺癌、又は標準療法で治療不能な結腸・直腸癌患者を対象に、本薬を 28 日間連日経口投与した場合の安全性、有効性及び薬物動態学的検討等を行う目的の第 I / II 相試験（試験 No.0011）が米国で実施された。1999 年 4 月～2000 年 10 月の期間に 71 例が登録され、69 例に本薬が投与された（各用量における症例数と投与期間（日）の中央値及び範囲は以下のとおり；150mg 群 13 例(35 日、26-443)、225mg 群 13 例(58 日、1-506)、300mg 群 13 例(56 日、28-361)、400mg 群 13 例(61 日、7-404)、600mg 群 6 例(120 日、9-395)、800mg 群 6 例(67 日、38-221)、1000mg 群 5 例(21 日、7-226)）。そのうち NSCLC 患者は 39 例であった。

また、ほぼ同時期に、試験 No.0011 と同じ治験計画で、欧州でも第 I / II 相試験（試験 No.0012）が実施され、1999 年 2 月～2000 年 8 月の期間に 92 例が登録、88 例に本薬が投与された（各用量における症例数と投与期間（日）の中央値及び範囲は以下のとおり；150mg 群 6 例(36 日、12-458)、225mg 群 14 例(72 日、10-371)、300mg 群 14 例(56 日、29-252)、400mg 群 14 例(57 日、11-173)、600mg 群 14 例(34 日、7-266)、800mg 群 14 例(29 日、5-154)、1000mg 群 12 例(31 日、6-195)）。そのうち NSCLC 患者は 22 例であった（両試験における薬物動態はへ項参照）。

試験 No.0011 の安全性については、本薬投与をうけた 69 例中 68 例（98.6%）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 65.2% (45/69 例)、無力症 49.3% (34/69 例)、発疹 46.4% (32/69 例)、恶心 39.1% (27/69 例)、食欲不振 33.3% (23/69 例)、皮膚乾燥 27.5% (19/69 例)、嘔吐 24.6% (17/69 例)、咳嗽増加 23.2% (16/69 例) 等が認められた。Grade3 以上の有害事象は、225mg 以下の用量の 26 例、300～400mg の用量の 26 例、及び 600mg 以上の用量の 17 例において、それぞれ 46.2% (12/26 例)、34.6% (9/26 例)、52.9% (9/17 例) に認められ、その中で、300mg 群の Grade3 の下痢（症例番号 、NSCLC）、600mg 群の Grade3 の下痢（症例番号 、前立腺癌）、800mg 群の Grade3 の角膜潰瘍及び発疹（症例番号 、前立腺癌）、1000mg 群の Grade3 の脱水（症例番号 、前立腺癌）が、本薬と関連性が疑われた重篤な有害事象として挙げられている。なお、69 例中 7 例（600mg 群の 2 例、800mg 群の 4 例、1000mg の 1 例）の症例において、本薬に関連した有害事象のため 1 レベル下の用量への減量が行われたとされている。本治験における死亡例は 11 例で、その全例が本薬投与終了後 30 日以内の死亡であった。死因は全て原病の増悪によるものであり、本薬との因果関係は認められなかつたとされている。

有効性（抗腫瘍効果判定は RECIST criteria (J Natl Cancer Inst 92 : 205-216, 2000) に従っている）については、PR が NSCLC の 1 例（症例番号 、150mg 群）に認められたとされている。

なお、本薬投与中（投与開始後 28 日目近く）に正常皮膚を生検し、EGFR の発現状況を本薬の効果の薬力学的マーカーとして分析した結果、150mg から 1000mg までの全ての用量において EGFR の抑制が認められたが、明らかな用量相関性は認められなかったとされている。

試験 No.0012 の安全性については、本薬投与をうけた 88 例中 87 例（98.9%）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 58.0% (51/88 例)、発疹 47.7% (42/88 例)、恶心 35.2% (31/88 例)、嘔吐 34.1% (30/88 例)、無力症 30.7% (27/88 例)、ざ瘡 23.9% (21/88 例)、皮膚乾燥 22.7% (20/88 例)、食欲不振、傾眠各 21.6% (19/88 例)、腹痛 20.5% (18/88 例) 等が認められた。Grade3 以上の有害事象は、225mg 以下の用量の 20 例、300～400mg の用量の 28 例、及び 600mg 以上の用量の 40 例において、それぞれ 45.0% (9/20 例)、46.4% (13/28 例)、

50.0% (20/40 例) に認められ、その中で、225mg 群の Grade3 の悪心（症例番号 、前立腺癌）、600mg 群の Grade3 の下痢（症例番号 、卵巣癌）、800mg 群の Grade4 の無力症（症例番号 、結腸直腸癌）、Grade3 の悪心（症例番号 、結腸直腸癌）、1000mg 群の Grade3 の下痢（症例番号 、結腸直腸癌）、Grade3 の脱水（症例番号 、卵巣癌）、Grade3 の無力症（症例番号 、前立腺癌）、Grade3 の低カリウム血症（症例番号 ）が、本薬との関連性が疑われた重篤な有害事象として挙げられている。なお、88 例中 9 例 (300mg 群の 1 例、400mg 群の 1 例、600mg 群の 1 例、800mg 群の 2 例、1000mg の 4 例) の症例において、本薬に関連した有害事象のため減量が行われたとされている。本治験における死亡例は 16 例で、うち 2 例は本薬投与期間中、14 例が本薬投与終了後 30 日以内の死亡であった。死因は全て原病の増悪によるものであり、本薬との因果関係は認められなかったとされている。

有効性（抗腫瘍効果判定は RECIST criteria に従っている）については、PR 以上の抗腫瘍効果を認めた症例はなかったとされている。

なお、本薬投与中（投与開始後 28 日目近く）に正常皮膚を生検し、EGFR の発現状況を本薬の効果の薬力学的マーカーとして分析した結果、150mg から 1000mg までの全ての用量において EGFR の抑制が認められたが、明らかな用量相関性は認められなかったとされている。

(3) プラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤治療後の NSCLC に対する第 II 相試験(試験 No.0039 ()、公表論文なし)

プラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤による治療歴のある NSCLC 患者を対象に、本薬 250mg 及び 500mg の有効性（腫瘍縮小率、全生存期間等）及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化第 II 相比較試験が実施された（なお、無作為化にあたっては実施国及び Performance Status (PS) を割付因子とする最小化法により割付けが行われた）。2000 年 11 月～2001 年 4 月の期間に 221 例が登録され、216 例に本薬が投与された (250mg 群 102 例、500mg 群 114 例)。なお、試験実施計画書により、本薬は病状の進行が認められるまで継続投与するように規定されている。最終症例登録から 4 ヶ月後のデータカットオフ時点 (年 月 日) において、250mg 群の 18 例、500mg 群の 21 例中が本薬投与を継続しており、両群における投与期間の中央値（範囲）は、それぞれ 56 日 (2-213)、53 日 (2-232) であった。

安全性については、250mg 群の 99.0% (101/102 例)、500mg 群の 98.2% (112/114 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 (250mg 群 56.9% (58/102 例)、500mg 群 74.6% (85/114 例))、発疹 (250mg 群 48.0% (49/102 例)、500mg 群 55.3% (63/114 例))、無力症 (250mg 群 28.4% (29/102 例)、500mg 群 36.0% (41/114 例))、ざ瘡 (250mg 群 25.5% (26/102 例)、500mg 群 33.3% (38/114 例))、悪心 (250mg 群 26.5% (27/102 例)、500mg 群 27.2% (31/114 例))、呼吸困難 (250mg 群 (28.4% (29/102 例)、500mg 群 22.8% (26/114 例))、食欲不振 (250mg 群 23.5% (24/102 例)、500mg 群 27.2% (31/114 例))、皮膚乾燥 (250mg 群 16.7% (17/102 例)、500mg 群 26.3% (30/114 例))、咳嗽増加 (250mg 群 21.6% (22/102 例)、500mg 群 20.2% (23/114 例) 等が認められた。Grade3 以上の有害事象は、250mg の 40.2% (41/102 例)、500mg の 46.5% (53/114 例) に認められ、頻度が高いものは呼吸困難 (250mg 群 12.7% (13/102 例)、500mg 群 13.2% (15/114 例))、無力症 (250mg 群 7.8% (8/102 例)、500mg 群 8.8% (10/114 例))、肺炎 (250mg 群 5.9% (6/102 例)、500mg 群 5.3% (6/114 例))、胸水 (250mg 群 2.9% (3/102 例)、500mg 群 4.4% (5/114 例))、脱水 (250mg 群 2.0% (2/102 例)、500mg 群 5.3% (6/114 例))、

嘔吐（250mg 群 2.9% (3/102 例)、500mg 群 3.5% (4/114 例)）、下痢（250mg 群 1.0% (1/102 例)、500mg 群 5.3% (6/114 例)）等であった。その中で、250mg 群の Grade4 の血小板減少、及び Grade3 の直腸障害、鼻出血（症例番号 ）、Grade4 の無力症（症例番号 ）、Grade3 の無力症（症例番号 ）、Grade3 の陰嚢浮腫及び末梢浮腫（症例番号 ）、500mg 群の Grade4 の脱水（症例番号 ）、Grade4 の肺出血（症例番号 ）、Grade4 の ALT 増加及び Grade3 の AST 増加（症例番号 ）、Grade3 の脱水（症例番号 ）、Grade3 の脱水、恶心、嘔吐（症例番号 ）が、本薬との関連性が疑われる重篤な有害事象として挙げられている。なお、有害事象によって治療の中止を必要とした割合は、250mg 群と 500mg 群において、それぞれ 14.7% (15/102 例)、22.8% (26/114 例) であり、投与量の減量（250mg 群は 1 回 100mg へ、500mg 群は 1 回 250mg へ）を必要とした割合は、同じく 1.0% (1/102 例)、8.8% (10/114 例) であったとされている。本治験における死亡（本薬投与期間中もしくは投与終了後 30 日以内の死亡）は 250mg 群で 22 例 (21.6%)、500mg 群で 27 例 (23.7%) に認められた。そのうち 250mg 群の 21 例、500mg の 26 例は、死因は原病の増悪によるものであったとされている。残りの 250mg の 1 例（50 才、男性、症例番号 ）と 500mg 群の 1 例（50 才、男性、症例番号 ）は、いずれも心筋梗塞に起因する死亡であり、本薬との因果関係はなかったとされている。また、500mg の 1 例（70 才、男性、症例番号 ）は、本薬投与開始後 3 日目に肺出血を発症し、11 日目に死亡した。本症例の死亡に関しては、原病の増悪と共に本薬も「関連性がある」とされている。

有効性（抗腫瘍効果判定は UICC/WHO criteria に従っている）については、250mg 群で PR12 例、500mg 群で PR10 例を認め、奏効率（Complete response (CR) + PR の割合）はそれぞれ 11.8% (12/102 例) (95% 信頼区間 (CI) : 6.2-19.7)、8.8% (10/114 例) (95% CI : 4.3-15.5) に認められたとされている。

1-3. 國際共同試験

(1) プラチナ系抗癌剤治療後の NSCLC に対する第 II 相試験（試験 No.0016 ()、
公表論文は、AACR-NCI-EORTC International Conference 12 : abstr 630A, 2001)

プラチナ系抗癌剤による治療歴のある NSCLC 患者を対象に、本薬 250mg 及び 500mg の有効性（腫瘍縮小率、無増悪生存期間 (TTP) 等）及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化第 II 相比較試験が実施された。なお、本試験は、日本人と日本人以外との有効性及び安全性の比較検討も目的とされており、国内及び国外でそれぞれ 100 例の症例登録と無作為割付けが予定された。2000 年 10 月～2001 年 1 月の期間に国内の 19 施設から 102 例、海外の 24 施設から 108 例が登録され、国内の全例（250mg 群 51 例、500mg 群 51 例）及び海外の 107 例（250mg 群 52 例、500mg 群 55 例）に本薬が投与された。なお、最終症例登録から 4 ヶ月後のデータカットオフ時点（ 年 月 日）において、国内の 37 例（250mg 群 21 例、500mg 群 16 例）及び海外の 16 例（250mg 群 5 例、500mg 群 11 例）が本薬投与を継続しており、投与期間の中央値（範囲）は、国内の両群でそれぞれ 102 日 (19-227)、85 日 (13-219)、海外の両群でそれぞれ 56 日 (1-212)、55 日 (1-162) であった。

安全性については、国内の全例（250mg 群 51 例、500mg 群 51 例）、海外の 250mg 群 52 例中 50 例、500mg 55 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、国内では発疹（250mg 群 64.7% (33/51 例)、500mg 群 80.4% (41/51 例)）、下痢（250mg 群 60.8% (31/51

例)、500mg 群 74.5% (38/51 例))、そし痒 (250mg 群 51.0% (26/51 例)、500mg 群 56.9% (29/51 例))、皮膚乾燥 (250mg 群 35.3% (18/51 例)、500mg 群 41.2% (21/51 例))、ALT 増加 (250mg 群 29.4% (15/51 例)、500mg 群 37.3% (19/51 例))、AST 増加 (250mg 群 29.4% (15/51 例)、500mg 群 35.3% (18/51 例))、咽頭炎 (250mg 群 27.5% (14/51 例)、500mg 群 41.2% (21/51 例))、悪心 (250mg 群 23.5% (12/51 例)、500mg 群 35.3% (18/51 例))、食欲不振 (250mg 群 21.6% (11/51 例)、500m 群 37.3% (19/51 例)) 等が認められた。また海外では下痢 (250mg 群 36.5% (19/52 例)、500mg 群 60.0% (33/55 例))、無力症 (250mg 群 34.6% (18/52 例)、500mg 群 25.5% (14/55 例))、発疹 (250mg 群 30.8% (16/52 例)、500mg 群 60.0% (33/55 例))、呼吸困難 (250mg 群 26.9% (14/52 例)、500mg 群 21.8% (12/55 例))、悪心 (250mg 群 25.0% (13/52 例)、500mg 群 34.5% (19/55 例))、皮膚乾燥 (250mg 群 23.1% (12/52 例)、500mg 群 18.2% (10/55 例))、嘔吐 (250mg 群 21.2% (11/52 例)、500mg 群 32.7% (18/55 例)) 等が認められた。Grade3 以上の有害事象は、国内 250mg 群の 17.6% (9/51 例)、500mg 群の 37.3% (19/51 例)、海外 250mg 群の 46.2% (24/52 例)、500mg 群の 63.6% (35/55 例) に認められ、頻度が高かったものは、国内では ALT 増加 (250mg 群 3.9% (2/51 例)、500mg 群 9.8% (5/51 例))、下痢 (250mg 群 2.0% (1/51 例)、500mg 群 11.8% (6/51 例))、肺炎 (250mg 群 5.9% (3/51 例)、500mg 群 2.0% (1/51 例))、便秘 (250mg 群 2.0% (1/51 例)、500mg 群 5.9% (3/51 例))、無力症 (250mg 群 2.0% (1/51 例)、500mg 群 3.9% (2/51 例)) 等であり、海外では呼吸困難 (250mg 群 15.4% (8/52 例)、500mg 群 14.5% (8/55 例))、貧血 (250mg 群 7.7% (4/52 例)、500mg 群 9.1% (5/55 例))、無力症 (250mg 群 5.8% (3/52 例)、500mg 群 7.3% (4/55 例))、疼痛 (250mg 群 1.9% (1/52 例)、500mg 群 9.1% (5/55 例))、胸痛 (250mg 群 3.8% (2/52 例)、500mg 群 5.5% (3/55 例))、発疹 (250mg 群 9.6% (5/52 例)、500mg 群 9.1% (5/55 例))、骨痛 (250mg 群 1.9% (1/52 例)、500mg 群 5.5% (3/55 例)) 等であった。その中で、250mg 群の Grade3 の脚ブロック (症例番号 (海外症例))、Grade3 の脱水 (症例番号 (海外症例))、500mg 群の Grade4 の深部静脈血栓症 (症例番号 (国内症例))、Grade4 の貧血、ショック、及び Grade3 の消化管出血、下血 (症例番号 (海外症例))、Grade4 の肺炎 (症例番号 (海外症例))、Grade3 の呼吸困難及び間質性肺炎 (症例番号 (国内症例))、Grade3 の貧血及び低蛋白血症 (症例番号 (国内症例))、Grade3 の肺炎及び低酸素血症 (症例番号 (海外症例))、Grade3 の無力症 (症例番号 (海外症例))、Grade3 のざ瘡 (症例番号 (海外症例))、Grade3 の下痢 (症例番号 (海外症例))、Grade3 の下痢 (症例番号 (海外症例)) が、本薬との関連性が疑われる重篤な有害事象として挙げられている。なお、有害事象によって治療の中止を必要とした割合は、250mg 群と 500mg 群において、国内でそれぞれ 19.6% (10/51 例)、33.3% (17/51 例)、海外でそれぞれ 11.5% (6/52 例)、23.6% (13/55 例) であった。投与量の減量 (250mg 群は 1 回 100mg へ、500mg 群は 1 回 250mg へ) を必要とした割合は、250mg 群では国内でも海外でも該当例はなく、500mg では国内で 7.8% (4/51 例)、海外では 12.7% (7/55 例) であったとされている。本治験における死亡 (本薬投与期間中もしくは投与終了後 30 日以内の死亡) は、国内 3 例、海外 32 例で、国内の 2 例と海外の 28 例の死因は原病の増悪によるものとされている。国内の残りの 1 例 (7□才、男性、250mg 群、症例番号) は、投与開始後 19 日目に肺炎のため治療を中止、投与中止後 11 日目に死亡しており、本薬との「関連性はない」とされている。海外の残り 4 例のうち 3 例 (いずれも 250mg 群) の死亡は、それぞれ全身状態の悪化、致命的な咯血、及び肺炎が原因とされ、本薬との「関連性はない」とされている。残りの 1 例 (6□才、女性、500mg 群、症例番号)

) は、本薬投与開始後 59 日目に肺炎のため本薬投与が中止され、その 2 日後に呼吸不全のため死亡しているが、本薬との「関連性がある」とされている。

有効性（抗腫瘍効果判定は UICC/WHO criteria に従っている）については、国内では 250mg 群で PR14 例、500mg 群で CR1 例、PR13 例を認め、奏効率は両群とも 27.5% (14/51 例) (95%CI : 15.9-41.7) であった。海外では 250mg で PR5 例、500mg 群で PR6 例を認め、奏効率はそれぞれ 9.6% (5/52 例) (95%CI : 3.2-21.0) 10.9% (6/55 例) (95%CI : 4.1-22.2) に認められたとされている。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

【本薬の臨床的位置付け及び開発の経緯について】

肺癌は、現在世界的に最も死亡率の高い悪性腫瘍の一つであり、我が国においても、死亡原因第一位の悪性腫瘍となっている（がんの統計 2001 年版、財団法人がん研究振興財団、東京、2001）。肺癌の中でも約 80% を占める NSCLC では、診断時に既に手術不可能な状態に進行している場合が多く、それらの 5 年生存率は約 1 % と極めて予後不良である。進行 NSCLC に対する治療は、患者の PS が良好（一般に PS0 又は 1）であればシスプラチン (CDDP) を主とするプラチナ系抗癌剤を用いた化学療法により、患者の予後が改善されることが国際的に認められており、特に近年は、イリノテカン（平成 6 年 1 月 19 日承認）、ドセタキセル（平成 8 年 10 月 9 日承認）、パクリタキセル (TXL)（平成 11 年 2 月 10 日承認）、ビノレルビン（平成 11 年 3 月 12 日承認）、ゲムシタビン (GEM)（平成 11 年 3 月 12 日承認）等の新しい抗癌剤をプラチナ系抗癌剤と併用することが有用とされている（臨床腫瘍学第 2 版：p941-972、癌と化学療法社、東京、1999、NCI PDQ : http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/lung/、Jpn J Clin Oncol 31 : 299-304, 2001）。しかし、その治療効果は、それ以前の化学療法 (CDDP+ビンデシン等) と比べわずか 2 ヶ月程度の延命が得られるにすぎず、さらに有用な薬剤及び治療法の開発が望まれている。

審査センターは、上記のような現状を踏まえ、NSCLC の治療における本薬の臨床的位置付けと開発の経緯について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本薬は、EGFR のチロシンキナーゼを阻害することにより腫瘍細胞の増殖を抑制するという、従来の抗癌剤とは異なる作用機序を持った、いわゆる分子標的治療薬である。EGFR は、肺癌、頭頸部癌、乳癌等の固形腫瘍において過剰に発現していることが知られており、予後との関連性も報告されている。海外及び国内での第 I 相試験（試験 No.0005 ()、試験 No.V-15-11 () 及び海外での第 I / II 相試験（試験 No.0011 ()、試験 No.0012 ()）は、EGFR の過剰発現が知られている上記固形癌の患者を対象として実施され、それぞれの試験で 4 例、5 例、1 例の PR が認められた（試験 No.0012 では PR 症例なし）が、いずれの症例も NSCLC の患者であった。本薬は作用機序が従来の抗癌剤と異なるため、それらとの併用における相乗効果が当初から期待され、大規模比較試験 (CDDP+GEM に本薬併用の有無で比較 (試験 No.0014) 及びカルボプラチナ+TXL に本薬併用の有無で比較 (試験 No.0017)) が現在も行われているところであるが、前述の第 I 相試験、及び第 I / II 相試験の成績から、単剤でも NSCLC に対する有用性が期待されたことから、単剤での開発計画も新たに検討された。その結果、米国においては、現在の NSCLC に対する標準的二次治療薬であるドセタキセル治療後の三次治療

薬としての本薬の有用性を検証する第Ⅱ相試験（試験 No.0039（ ））が実施された。一方、日本及び欧州においては、プラチナ系抗癌剤治療後の二次治療薬としての本薬の有用性を検証する方針となり、さらに他の海外臨床試験の結果を国内に外挿することも目的としたブリッジング試験として国際共同第Ⅱ相試験（試験 No.0016（ ））が実施された。同試験の結果、本薬（250mg）は、国内及び海外において、標準的治療法であるプラチナ系抗癌剤治療後のNSCLC 患者に対し、それぞれ 27.5%（14/51 例）、9.6%（5/52 例）の奏効率を示し、重篤な副作用も認められなかったことから、NSCLC に対して有用な薬剤であることが示されたため、今般の申請に至った。

審査センターは、現段階においては、本薬は進行 NSCLC に対する二次治療薬としての臨床的有用性が示されたことにより、今回の申請がなされたものとして、申請者の回答を了承した。

【適応とされる NSCLC の対象について】

審査センターは、今回提出された申請資料において検証されていることは、前述の通り本薬の進行 NSCLC に対する二次治療薬としての有用性のみであることから、申請された効能・効果「非小細胞肺癌」を「化学療法既治療の手術不能非小細胞肺癌」のように適切な対象に限るべきではないかと申請者に尋ねた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

本薬の初回治療例に対する有用性の検証する試験 No.0014 及び試験 No.0017（前出）は、既に年 月に症例登録を終了し（登録症例数はそれぞれ 1093 例及び 1037 例）、年内に生存情報が得られる予定であり、国内でも初回治療例に対する本薬を用いた併用化学療法の臨床試験として、
試験
において
が計画されている。
試験
において
が計画されている。

ブリッジング試験
が計画されている。また、
を対象とした
についても、国内に

これまでの臨床試験結果から本薬の有用性が実際に検証された対象は、化学療法既治療の NSCLC のみであるが、これまで承認された抗悪性腫瘍薬における適応症は、一般には未治療、既治療の区別がない形であり、また術後補助療法への使用に関する制限も効能・効果ではなく、使用上の注意においてなってきたことを考慮すると、効能・効果は対象患者集団よりむしろ対象疾患である「非小細胞肺癌」とし、検討中または検討予定の対象患者集団に対する使用の制限は使用上の注意として「○○に対する有効性及び安全性は確立していない」のように制限を設けることで対処可能と考えられる。また、本薬は高い安全性を有することから、高齢者や全身状態が悪い患者など、従来の抗癌剤による化学療法には適さない患者に対しても有用であると考えられるが、効能・効果を「化学療法既治療例」に限定することにより、これらの患者が本薬による治療の機会を失うことになる。以上を考慮すると、本薬の効能・効果を「非小細胞肺癌」とすることに大きな問題はないと考えられる。

審査センターは、昨今においては科学的な根拠に基づいた医療（いわゆる Evidence Based Medicine）が国内においても広く普及しつつあり、効能・効果に示される薬剤の適応対象についても、その臨床的位置付けと科学的な臨床データを踏まえた判断が、今後はより重要になるものと考えている。本薬の有用性に関して現時点で検証されていることは、国内及び海外のプラチナ系抗癌剤の治療を受けた進行 NSCLC 患者に対して本薬が二次治療薬（もしくは三次治療薬）として用いられ、有効性と安全性の点からそれらの対象についての臨床的有用性が示されたということのみで

ある。

外科切除後の病態は、これまでの本薬の臨床試験で検証されている担癌状態とは明らかに異なるものであり、術後補助療法で想定される数年間にも及ぶ長期投与においては、角膜障害等の発生の懸念が払拭されず、申請者も長期投与での安全性を類推する目的でがん原性試験を今後実施予定としている。よって、術後補助療法における本薬の臨床的有用性は、本効能申請のための治験として現在計画中の臨床試験

の結果を踏まえて慎重に判断されるべきである

と審査センターは考えている。また、進行 NSCLC に対する初回治療については、平成 年
月に海外で大規模比較試験（試験 No.0014 及び試験 No.0017）の結果が明らかになる予定であり、
国内でも 例規模のブリッジング試験

及び

試験

の計画が申

請者より示されているが、現時点における臨床的有用性は未だ明らかではない。さらに申請者は、本薬が高齢者や状態の悪い患者に対する初回治療薬としても用いられることを想定した回答をしているが、それらの対象についても、単に安全性が高いというだけでは本薬を用いる根拠とはなり得ず、有効性を含めた有用性の検証は適切なデザインによる臨床試験によって示される必要があり、実際に海外では

が計画中であることを申請者は回答の一部に示している。

以上を考慮すると、副作用が従来の抗癌剤と比べると軽微で、比較的安易に用いられることが懸念される経口剤である本薬が適正に使用されるためには、本薬の効能・効果は「非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）」とし、効能・効果に関する使用上の注意において「術後補助化学療法における有効性、安全性は確立していない」旨を示し、さらに進行 NSCLC に対する初回治療においても、現時点では「本剤の臨床的有用性は確立していない」旨を、添付文書中で注意喚起することが適当であると審査センターは考えている。本薬の効能・効果については専門協議での議論も踏まえて慎重に判断したい。

【用法用量の妥当性について】

審査センターは、本薬の用量である 1 日 1 回 250mg の設定根拠について、申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

国内外における第 I 相試験及び第 I / II 相試験では、本薬 150～800mg の各用量において奏効例が認められ、用量反応性は示されなかった。安全性については、600mg を越える用量では NCI-CTC Grade3 の下痢、皮疹等の重篤な副作用が低用量群よりも高頻度に認められ、減量例も多く認められた。それらを踏まえ、第 II 相試験において 250mg と 500mg の用量で比較試験を実施した結果、有効性に関してはいずれの用量においてもほぼ同程度であることが確認され、安全性については 250mg の方がより安全であることが確認された。以上の結果から、本薬の用量は 250mg が妥当であると判断した。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

さらに審査センターは、国内外における第 I 相試験（試験 No.V-15-11、試験 No.0005）では、本薬は 14 日間連日投与と 14 日間休薬を繰り返す用法で投与されていたのに対し、第 I / II 相試験（試験 No.0011、試験 No.0012 以降は、連日投与法が選択されていることの妥当性について、申請者の説明を求めた。

申請者は、①ヌードマウス移植系での試験結果から、本薬の腫瘍増殖抑制作用は可逆的であり、

休薬により腫瘍の再増殖が認められたこと、②臨床試験（試験 No.0005）において本薬を休薬した間に腫瘍が再度増殖した症例があること、③安全性については、間欠投与した試験 No.0005 及び試験 No.V-15-11 における各 64 例、31 例（50～700mg）と、連日投与された試験 No.0011 及び試験 No.0012 の各 69 例、88 例（150～1000mg）における副作用プロファイルに大きな相違が認められなかつたことなどから、連日投与が妥当と判断したと回答した。

審査センターは、国内外の第 I 相試験において、本薬の休薬期間中に腫瘍が再増大したとされる症例（試験 No.0005 における症例 、症例 、症例 、症例 、症例 、症例 ）の臨床経過を詳細に検討した。上記症例

では、第 2 治療期間終了直後（投与開始後 15 日目）と終了 14 日後（投与開始後 28 日目）の胸部 CT を比較すると後者で腫瘍の増大が認められるものの、間欠投与時に連日投与時よりも腫瘍の増悪が多くなるという仮定は、無作為化比較試験で両用法を比較しなければ検証できないことと思われる。ただし、本薬で推定されている作用機序と非臨床試験の結果から、本薬休薬時に腫瘍が増大する可能性は否定できること、及び連日投与法における第 I / II 相試験以降の本薬の臨床成績は、後述するように安全性と有効性の点から NSCLC の治療において有用と判断できることから、本薬の用法を連日投与とすることは妥当と判断した。

【国内外での奏効率に差が認められた点について】

審査センターは、国際共同第 II 相試験（試験 No.0016）において、250mg 群での日本と海外での奏効率がそれぞれ 27.5%（14/51 例）、9.6%（5/52 例）と大きく異なっていることについて、その原因として何が考えられるか申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

国際共同第 II 相試験において、日本人と日本人以外では、奏効率に統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.0023$ 、フィッシャーの直接確率法）。しかし、有効性（PR 以上の抗腫瘍効果）に寄与する患者背景因子についてロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果、民族（日本人と日本人以外）の因子（オッズ比 1.64）よりも、PS（0、1 と 2）や組織型（腺癌とそれ以外）等の因子の方が大きく影響していることが示された（オッズ比はそれぞれ 6.26、3.45）。すなわち、国内の方が腺癌の症例が多く（国内 76.5%：海外 50.0%）、PS2 の症例が少ない（国内 8.8%：海外 16.7%）ことが、日本と海外での奏効率の違いに現れたことが考えられた。

審査センターは、PS の悪い症例が多い集団においては治療の遂行率も下がり、結果として有効性も低くなることは妥当と考えている（実際に、国内と海外での本薬投与期間は、それぞれ中央値で 90 日、56 日と海外の方が短い）。さらに審査センターは、海外症例の PS が前述のように悪い傾向にあった一因として、本薬の治験に登録する前の治療歴に国内外で違いはなかったか申請者に尋ねた結果、国内外での前治療期間の中央値はそれぞれ 8.5 週、18.0 週であり、海外症例の方が国内症例の倍以上の期間、前治療をうけていたことが示された。申請者は、前出のロジスティック回帰モデルを用いた解析結果から、前治療期間は有効性に影響を与える因子ではなかったと回答したが、審査センターは、長期間の前治療によってより疲弊した患者が海外では多く登録され、結果として奏効率の低下につながった可能性は否定できないと考えており、そのような患者背景の違いを踏まえることにより、海外での 250mg 群における 9.6% の奏効率は、必ずしも本薬の有効性を否定するものではないと判断した。加えて、国際共同第 II 相試験に登録された患者群よりもさらに病態の進んだ、「プラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤治療後の症例」を対象とした海外第 II 相試験（試験 No.0039）における 250mg 群の奏効率 11.8%（12/102 例）も、本薬の臨床的有用性を支持する

ものであると審査センターは考えている。

ただし、今回の国際共同第Ⅱ相試験において日本と海外での患者背景が大きく異なっており、それらが有効性及び安全性（後述）の結果にも影響を及ぼしていることから、同試験を完全なブリッジング試験と位置付けることは難しく、今後に予定されている本薬の海外臨床試験の外挿に際しては、これから実施が予定されている新たなブリッジング試験（

ブリッジング試験等の結果も今後十分に吟味する必要があると審査センターは考えている。

【EGFR 阻害以外の作用機序の可能性について】

審査センターは、国内第Ⅰ相試験や国際共同第Ⅱ相試験等においてPR以上の効果が認められた大多数が腺癌であり、EGFR 発現頻度が高いとされる扁平上皮癌では奏効例が少なかったこと（試験No.0016においては、奏効率は扁平上皮癌7.0%に対し腺癌26.0%）を踏まえ、本薬の抗腫瘍効果がEGFR 阻害以外の作用機序によるものである可能性について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本薬の臨床試験の結果から、数値的には扁平上皮癌より腺癌において高い奏効率が示されているが、症状改善度等のパラメータの改善はNSCLC 全ての組織型で認められたと考えている。ただし、一般に扁平上皮癌は腺癌よりEGFR 発現頻度が高いとされているものの、EGFR 発現のアッセイ方法には標準的なものが現状である。申請者自身もEGFR の測定方法として免疫組織化学的なアッセイ方法を確立しているが、染色などにおける未解決な技術的問題により、染色スライドに対するスコアリングシステムは未だ開発できていない。また本薬の治験で腫瘍組織を採取して検討する際にも、試料の採取時期や採取部位が不均一であることが、臨床的効果とEGFR 発現状況との解釈を混乱させる事態が生じている。よって、現時点ではEGFR 発現と臨床効果との関連性の評価は探索的に行われている段階である。本薬はEGFR 阻害作用に基づいて抗腫瘍活性を示していると考えるが、これが唯一の因子ではなく、ほかに解明されていないEGFR 阻害以外の作用機序の可能性を除外することはできない。

審査センターは、申請者が述べるようにEGFR 測定結果そのものの信頼性が担保できない現状では、本薬がEGFR 阻害のみの作用機序により抗腫瘍効果を示していることの検証は困難であると判断している。本薬の作用機序については、現在本邦で行われている本薬の奏効例に特異的な遺伝子発現プロファイルを等の

今後の研究により詳細な情報が得られるものと考えている。

【正常臓器に対する本薬の影響について】

EGFR は癌細胞のみならず正常細胞でも発現していることが知られていることから、審査センターは申請者に対し、本薬がそれらのEGFR を阻害した場合に起こりうる有害事象について考察するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

ヒトにおいて、EGFR は皮膚、消化器系、眼、生殖器系、呼吸器系、泌尿器系に局在することが報告されており、これら臓器における恒常性維持、増殖等に関与していると考えられている。これまでの本薬の臨床試験で認められている有害事象の情報と合わせて、以下に器官ごとに考察する。

毛根を含めたヒト皮膚組織において、EGFR はケラチノサイトの増殖促進作用、細胞遊走刺激作用、創傷治癒促進作用等を示すことが知られており（J Invest Dermatol 78:482-487, 1982, J Invest

Dermatol 82 : 165-169, 1984、J Invest Dermatol 94 : 164S-170S, 1990) (骨格筋における EGFR 発現の報告はない)、それらが阻害された場合に起こりうる事象として、皮膚炎や体毛の脆弱化等が予想された。実際の臨床試験においては、発疹、皮膚乾燥、そう痒症、ざ瘡等が認められており、本薬の EGFR 阻害と何らかの関連があるものと考えられた。しかし、そのほとんどは軽度の症状であり、休薬のみで回復した。

ヒトの消化器系では、口腔、胃、小腸、大腸、肝臓及び脾臓において EGFR の発現が報告されており、細胞増殖刺激作用を介した消化管粘膜上皮の機能維持や肝障害時の組織再生等に関与していることが示唆されている (Arch Oral Biol 38 : 823-826, 1993、Gastroenterol 98 : 961-967, 1990、Gut 39 : 262-266, 1996、Early Human Devel 65 : 1-9,) 2001、Hepatol 9 : 126-138, 1989、Teratog Carcinog Mutagen 15 : 231-250, 1995)。それらが阻害されることで起こりうる事象として、消化管の全般的な機能低下による食欲不振、恶心、嘔吐、下痢、肝機能異常等が予想され、実際の臨床試験においても、下痢、恶心、嘔吐、食欲不振、口内炎、ALT 増加、AST 增加等の有害事象が認められた。なかでも下痢は発現頻度が最も高く (試験 No.0016 では 57.9% (121/209 例))、多くは軽症であり休薬のみで回復したが、NCI-CTC Grade3 のもの (同じく試験 No.0016 で 4.8% (10/209 例)) では、整腸剤や止痢剤が必要とされる場合もあった。下痢に対しては、「使用上の注意 (案) 重要な基本的注意」として「投与継続が困難と思われる下痢の副作用があらわれた場合には休薬するなど適切な処置を行うこと」を示し、注意喚起することとしている。

眼に関しては、ヒトの角膜、角膜輪部及び結膜において免疫染色により EGFR の存在が確認されており、角膜の創傷治癒促進及び機能維持に寄与していることが考えられている (Cornea 20 : 81-85, 2001、Exp Eye Res 72 : 511-517, 2001、Exp Biol Med 226 : 653-664, 2001)。それらが阻害された場合に起こりうる事象として角膜萎縮等が考えられ、実際にラット及びイヌ 1 カ月投与毒性試験における角膜上皮の萎縮、イヌ 6 カ月投与毒性試験における角膜半透明化等が認められている (本薬の角膜への影響については次項参照)。

ヒトの生殖器系においては、男性では精巣及び前立腺に EGFR の存在が確認され、精子形成、前立腺の増殖や恒常性維持に関与しているとされ、女性では卵巣、子宮、外陰部における EGFR 発現がみられ、卵巣上皮細胞の増殖刺激作用、卵胞形成促進作用、子宮内膜の増殖作用等の機能に関与していることが報告されている (J Clin Endocrinol Metab 58 : 589-594, 1984、J Biol Chem 275 : 18297-18301, 2000、Prostate 14 : 123-132, 1989、World J Urol 13 : 290-296, 1995、Am J Obstet Gynecol 164 : 745-750, 1991、J Cancer Res Clin Oncol 115 : 259-263, 1989、Int J Gynecol Pathol 9 : 263-271, 1990、Obstet Gynecol 76 : 381-387, 1990)。それらが阻害された場合には、男性では精子形成能の低下や前立腺機能の低下、女性では排卵抑制などの卵巣機能低下、子宮機能低下など起こる可能性が考えられる。しかし、これまでの臨床試験においては、生殖器系に関連した副作用は認められていない。一方、EGF は胎生期の発生や分化等にも深く関わっており、臨床用量 (250mg) を妊婦に投与した場合には、胎児に影響を及ぼす可能性が考えられる。臨床試験では妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性が除外されているが、市販後の女性への投与に関しても、添付文書において「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」「本剤投与中の婦人には妊娠を避けるよう指導する」等の注意喚起を行う予定である。

ヒト呼吸器系においては、気管支上皮の基底細胞層及び肺胞上皮に EGFR の局在が確認されており、上皮の増殖促進作用などを介した気道傷害修復作用などに関与していると考えられる

(Mod Pathol 7: 480-486, 1994、Pediatr Res 38: 851-856, 1995、Am J Respir Cell Mol Biol 20: 914-923, 1999)。それらの阻害により、気道傷害修復遅延などの事象が生じることが予想されるが、臨床試験において気道傷害修復遅延に関連したと考えられる副作用は認められなかった（本薬との関連性が否定できない間質性肺炎については別項参照）。

ヒト泌尿器系では、腎臓及び膀胱に EGFR の存在が認められ、尿細管、集合管及び尿路の上皮細胞増殖刺激作用等を介して腎臓及び膀胱の機能維持に関与していることが考えられる（Int J Cancer 43: 1029-1033, 1989、Nippon Rinsho 50: 2931-2936, 1992、J Urol 138: 1329-1335, 1987）。それらの阻害により、尿細管、集合管、糸球体等の機能低下による腎機能の全般的低下が生じ得ると考えられたが、これまでの臨床試験においては、泌尿器系に関連する有害事象では血尿が主なものであり（試験 No.0016 では 8.6% (18/209 例)）、それらのほとんどは NCI-CTC Grade1 の軽症であった。

上記以外のヒトの中枢神経系（脳）、循環器系（心臓）、免疫系（リンパ節、脾臓）等においては、EGFR の発現は稀と考えられており、臨床試験においても本薬に関連すると考えられる有害事象は認められていない。心臓に関しては、非臨床試験（イヌの一般薬理試験）において、本薬は遅整流性カリウム電流 (I_{Kr}) を用量依存的に阻害することが認められたが、これまでの全臨床試験（今回提出されていない化学療法との併用試験等も含む）における 7000 例以上の症例の中で、QTc 延長作用の報告は 1 例のみ（試験 No.0014 における症例（化学療法併用例））であり、臨床用量において QTc 延長作用を発現する可能性は極めて低いと考えられた。ただし、本薬の QTc 延長の可能性についてはさらに注意深く検討する必要があると考えており、本薬単独投与を終了した症例から得た心電図所見について心臓専門医による検討を実施し、今後追加報告を平成 14 年 6 月末に提出する予定である。なお、国際共同第Ⅱ相試験では、250mg 群の症例（症例番号 0259/0007（海外症例））に NCI-CTC Grade3 の脚ブロックが認められたが、I_{Kr} 阻害と脚ブロックとの関連性については明らかでないことや、本症例の患者背景（60 才、体重 112kg、身長 182cm）から心疾患のリスクファクターを伴っていた可能性も考えられ、本薬との関連性は低いと考えられている。

審査センターは、以上の申請者の回答を了承した。

さらに、審査センターは、EGF は胎生期の神経の増殖・分化及び血管新生への関与も報告されていることから、胎児に対する本薬の影響について説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

ラットにおいて、本薬及び代謝物は胎盤及び乳汁へ移行し、脳や脊髄へも低いながら分布することが確認されており（ヘ項参照）、臨床用量において、胎生期及び授乳期の神経の発生や分化への本薬の影響は否定できないと考えられる。本薬はまた、EGFR-TK 阻害作用に比べると弱いものの、血管新生に関与することが知られている VEGFR-TK (KDR 及び Flt-1) 及び FGFR-TK に対する阻害作用も有しており、胎生期の発生や分化及び血管形成（Nature 367: 62-66, 1995、Nature 376: 66-70, 1995）などへの影響の可能性が考えられる。このため、妊娠、産婦、授乳婦及び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本薬を投与するよう添付文書の使用上の注意に記載する予定である。

審査センターは、以上の申請者の回答を了承したが、添付文書上での具体的な記載方法についてはさらに検討を要すると考えている。

【角膜への影響について】

審査センターは、非臨床試験において本薬の角膜に対する影響が示されたことから第I相試験（試験No.0005及び試験No.V-15-11）及び第I/II相試験（試験No.0011及び試験No.0012）においてはコンタクトレンズ使用者等が除外されていたが、平成12年10月に開始された国際共同第II相試験（試験No.0016）以降はそれらの除外基準が削除されたことについて、眼に対する本薬の安全性に関する見解を申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本薬の非臨床試験（ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（二項参照））において、角膜に関する所見（角膜顆粒状変性、びまん性角膜半透明化、角膜萎縮等）が認められたことから、第I相試験及び第I/II相試験では、眼に関する除外基準を数種類設定し、さらに治験期間中には頻回の眼科検査を実施した。2000年6月には外部の眼科医4名によって構成されるアドバイザリーボード会議をWilmington（米国）で開催し、800件以上の細隙灯顕微鏡検査の結果を検討したところ、本薬により一貫して認められる毒性は認められず、眼科的所見及び眼に関する有害事象の多くは、正常な被験者でも認められる範囲内の変動を示していた。本薬の反復投与を行った第I相試験（試験No.0005等の5試験）では計270例中85例（36.3%）の患者に、眼に関する有害事象を認め、頻度の高かった有害事象は結膜炎14.4%（39/270例）、眼球乾燥7.4%（20/270例）、弱視5.2%（14/270例）等であり、非臨床試験の結果から予想される所見（上記の角膜顆粒状変性等）は認められなかつたことから、第II相試験では眼科所見の評価頻度を少なくして実施した。第II相試験（0016試験及び0039試験）では計425例中102例（24.0%）の患者に、眼に関する有害事象が認められた（250mg群22.9%（47/205例）、500mg群25.0%（50/220例））。頻度の高かった有害事象は結膜炎8.2%（35/425例）、眼球乾燥4.0%（17/425例）、眼瞼炎3.3%（14/425例）等であり、第I相試験で認められた有害事象と種類、発生頻度とも類似していると考えられた。有害事象のほとんどはNCI-CTC Grade1又は2であり、102例中2例（白内障及び角膜びらん）のみがGrade3であった。角膜びらん（500mg群、症例番号　　）は、本薬投与開始後13日目の発症であるが、外傷性のもの（庭掃除中に木の葉で目を突いた）であり本薬との「関連性はない」とされている。

以上の結果から、臨床において角膜に関する副作用発現の可能性を否定することは出来ないものの、「使用上の注意（案）その他の副作用」の項に、「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」のように注意喚起していることで、臨床的に大きな問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。

審査センターは、現時点までの臨床試験結果からは、申請者の主張するように、本薬に関連すると思われる重篤な角膜障害は認められていないと判断している。しかし、本薬の角膜に対する影響については、今後も長期投与試験の結果等を踏まえ慎重に検証していく必要があると考えている。

【間質性肺炎との関連性について】

審査センターは、試験No.0016及び試験No.0026（試験No.V-15-11または試験No.0016に登録された患者を対象とした本薬の継続投与試験）に登録した国内症例のうち、それぞれ2例（症例番号　　、症例番号　　）、及び1例（症例番号　　）に間質性肺炎が発症していることについて、本薬との関連性についての見解を申請者に尋ねた（なお、2002年4月時点で海外の4症例においても間質性肺炎が報告されている）。申請者は以下のように回答した。

これまで国内で3例認められた間質性肺炎は、それぞれ本薬投与後17日目、87日目（85日目よ

り休薬中)、10日目(本症例は、本治験以前にも試験No.0016に登録し、本薬500mgにより219日間治療をうけている)に発症し、ステロイド療法により改善している。本薬による治療期間中に発症していることから、これらの間質性肺炎と本薬との関連の可能性を否定することはできないが、症例 の剖検結果からは、癌性リンパ管症や癌性胸膜炎など病勢の進行による所見が示されており、一方で症例 の剖検結果では間質性肺炎の所見は認められなかった(症例 の剖検は実施されていない)。現時点では、本薬が間質性肺炎を誘導するという直接的な証拠が得られていないことから、これらの間質性肺炎の報告は、病勢の進行に伴うもので、本薬が間質性肺炎を誘導する可能性は低いと考える。

審査センターは、国内で間質性肺炎が報告された3症例の臨床経過を確認した。症例の剖検結果では、申請者が間質性肺炎の原因と主張する癌性リンパ管症の分布と関係なく、間質性浮腫やリンパ球浸潤といった間質性肺炎の所見が示されており、担当医も本薬による薬剤性の間質性肺炎と判断している。また、症例 の剖検結果では間質性肺炎の所見がないとされているが、本症例は臨床上間質性肺炎による症状が改善してから約2ヶ月後に死亡していることから、間質性肺炎発症時の所見を剖検結果から推測することは極めて困難と思われる。審査センターは、現時点までの検討からは、間質性肺炎の発症に本薬が関与している可能性は否定できないと判断しており、本薬と間質性肺炎との関連性については、今後も市販後調査等を踏まえ慎重に検討していく必要があると考えている。

【国内外での有害事象の発現状況の違いについて】

審査センターは、国際共同第Ⅱ相試験における有害事象の種類及び発現頻度が、日本と海外で異なっていることの要因について申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

国際共同第Ⅱ相試験においては、国内外での有害事象の発現頻度に以下のようないいが認められた；日本人に多い有害事象、発疹(日本人72.5%：日本人以外45.8%)、下痢(日本人67.6%：日本人以外48.6%)、そう痒症(日本人53.9%：日本人以外15.0%)、皮膚乾燥(日本人38.2%：日本人以外20.6%)、咽頭炎(日本人34.3%：日本人以外8.4%)、ALT増加(日本人33.3%：日本人以外8.4%)、AST増加(日本人32.4%：日本人以外6.5%)、食欲不振(日本人29.4%：日本人以外16.8%)、疼痛(日本人26.5%：日本人以外12.1%)、日本人以外に多い有害事象、無力症(日本人16.7%：日本人以外29.9%)。しかし、NCI-CTC Grade3以上の副作用に限ると、下痢は日本人3.9%、日本人以外2.8%、ALT増加は日本人6.9%、日本人以外0.9%、発疹は日本人2.9%、日本人以外4.6%となり、大きな差は認められなくなった。国内において軽度～中等度(NCI-CTC Grade2以下)の有害事象が多かった一因には、日本と海外での治療形態の違い(入院治療中心と外来治療中心)が考えられた。すなわち、本薬による有害事象は治療開始初期に多く発現する傾向が認められているが(例えば、本試験における下痢、発疹の発現頻度はそれぞれ、第1治療期間(1治療期間は28日間)で下痢は日本人51.5%、日本人以外39.4%、発疹は日本人68.3%、日本人以外39.4%に認められたのに対し、第2治療期間では下痢は日本人32.5%、日本人以外25.4%、発疹は日本人10.0%、日本人以外20.6%であった)、治療開始初期において入院治療が多かったと推測される国内では、海外と比べ有害事象に関してより多くの情報収集がなされていた可能性が考えられる。一方、国内で海外と比べ有害事象の発現頻度が高かったにも拘らず、本薬による治療期間、減量を要した症例の割合、重篤な有害事象の数などで判断される忍容性が日本人において良好であったことは、治験登録時の日本人の全身状態が良好であったと関連があると考えられる。これらの背景因子による影

響を考慮した場合、日本人と日本人以外との間の安全性プロファイルは大きく異なるものではないと考えられる。

審査センターは、国内外での医療環境の違い（外来治療中心と入院治療中心）が、国内において軽微な有害事象が多く認められた原因であるとの申請者の主張は、（有り得ることはあるが）あくまで推測にすぎないと判断している。また、日本人において有害事象が多かったにも拘らず忍容性が良好だった理由として、登録時の全身状態が日本人で良好であったためとの見解は妥当とも思えるが、それをもって国内外での安全性のプロファイルが大きく異なるものではないとする申請者の主張は全く筋違いであり、そのように患者の身体状況に関する背景因子が異なる群間で安全性を比較検討することは困難であると判断するのが妥当と考えている。すなわち、有効性の検討時と同様に、安全性の点でも、本試験をブリッジング試験と位置付けることは難しく、今後実施が予定されている新たなブリッジング試験において、医療環境の違いを考慮に入れたうえで、国内外での安全性プロファイルの類似性について、再度十分に検討する必要があると審査センターは考えている。本薬の国内臨床試験における安全性プロファイル（有害事象の種類、頻度及び重篤度）を慎重に検討した結果、それらは難治性疾患である化学療法既治療の NSCLC に対する本薬の臨床的有用性を損ねるものではないと判断した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

（1）適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

（2）GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、申請された用法・用量での本薬の安全性は担保されていると判断した。さらに効能・効果について、臨床的に有用であると判断された以下の対象に変更し、下記の承認条件を付した上で本薬を承認することは可能と判断した。

【効能・効果】 非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）

【承認条件】 非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）に対する本薬併用療法時の臨床的有用性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内において適切な対照群との無作為化比較試験を実施すること。

審査報告（2）

平成 14 年 5 月 9 日

1. 申請品目

[販 売 名] イレッサ錠 250
[一 般 名] ゲフィチニブ
[申 請 者] アストラゼネカ（株）
[申請年月日] 平成 14 年 1 月 25 日

2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 物理化学的性質並びに規格及び試験方法について

審査センターは、①原薬の溶解性が pH 5.0 以上で低下すること、②溶出試験において pH5.0 までは溶出は速やかであるが、pH6.8 になるとほとんど溶出しなくなること、③胃内 pH の上昇によって有意にゲフィチニブの AUC 及び Cmax は減少することから、日本人（特に、高齢者）に多い無酸症の患者において本薬が有効性を示すか説明を求めた。これに対し、申請者は、「日本人において、無酸症の頻度が 40-60% 程度であることが報告されており、また、高齢者においてその頻度が高いことも報告されている。この場合、試験 1839IL/0016 に参加した患者の約半数は無酸症であると想定されるが、血中濃度と有効性に相関関係がみられていないことを考慮すると、無酸症によっても本薬の吸収が著明に低下しなかったか、あるいは無酸症の有無に関わらず同様の有効性を確保するに十分な血中濃度が得られていたかのいずれかと推察されること等より（審査センターはこれらが論理にかなった説明であるとは考えていない）、低胃酸状態が本薬の有効性に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。」と回答したが、審査センターは十分な情報がないことから今後検討するよう求めているところである。

原薬の含量規格について、
は不純物と見なすべきであり、

に対する含量規格とすることは不適切であることから、これを改めるよう
求めたところ、申請者は
に対する換算を削除し、脱水物に対する含量規格としたことから、審査センターはこれを了承した。また、原薬の確認試験として「IR 又は NIR のいずれかの方法を実施する」とされているが、このような選択方式を改め、NIR に代えて紫外可視吸収スペクトルによる確認試験を設定することを勧めたところ、IR に加え、紫外可視吸収スペクトルによる確認試験が規格及び試験方法に設定され、審査センターはこれを了承した。

標準品については、実測値から本標準品は
程度の純度が保証されていることとなり、このレベルの純度の標準品を用いる場合には、我が国においては、これを 100% と見なすこととして、必ずしも純度による補正を要求していないことから、必要に応じて標準品の規格から純度の項目を除く等の措置をとるよう求めた。これに対し、申請者は、純度による補正是実施することとし、（純度を規定していることから）
は設定する意義はないと考え、標準品の規

格及び試験方法から、を削除することとし、審査センターはこれを了承した。

2) 毒性に関して

審査センターは、本薬の角膜への影響に対する添付文書上の注意喚起について、非臨床試験で得られた眼科所見の情報を盛り込むと共に、本薬の投与によりラット角膜損傷の回復が遅延することを示唆している報告（Exp Eye Res. 72(5) : 511-517, 2001）があることから、この内容も考慮するべきではないかと申請者に質した。申請者より、使用上の注意のその他の注意の項に「ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常（半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等）がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜損傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある。〔溶媒対照群では創傷誘発後 84 時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群（40 及び 80mg/kg/day）では、創傷誘発後 108 または 136 時間後に治癒したが、創傷誘発後 84 時間以降は、溶媒対照群及び本薬投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。〕」と記載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た。

以上、審査センターは本薬の角膜に対する影響については、十分な注意を払う必要があるものと考えている。また、本薬のがん原性の有無、メラニン結合能に関連した有色人種と白色人種の副作用の差に対する考察及び非臨床試験で検出が困難な副作用の発生機序の解明については、検討結果を待ちたい。その他については毒性学的に大きな問題はないものと考えている。

3) 吸収、分布、代謝、排泄に関して

審査センターは、本薬とメトプロロールの併用試験結果より、すべての CYP2D6 によって代謝される薬物との相互作用を否定することまではできないと考えており、適切な情報提供が必要と判断した。これに関して、専門委員からも、本剤の CYP2D6 に対する阻害作用は定性的には明確であり、メトプロロールとの併用試験においても、個体によってはメトプロロールの AUC を 2 倍以上に変動させていることから、本薬は CYP2D6 を阻害することを添付文書の相互作用の項に明記すべきとの意見が出された。審査センターは、申請者に添付文書での情報提供について再検討するよう求めたところ、CYP2D6 の阻害に関する情報を相互作用の項に盛り込んだ添付文書案が回答として提出された。

また、本薬の薬物動態に及ぼす血漿中 α -AGP 濃度の影響に関する解析で、申請者が、より多くの患者から得られた 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、明確な関連性は認められないと判断したことに対し、専門委員より、単にデータ数のみからこのような主張を行うことは不適切であるとの指摘がなされた。これに関し、申請者に見解を求めたところ、申請者もこれを認め、血漿中 α -AGP 濃度が本薬の体内動態に及ぼす影響については継続して検討する旨の回答がなされた。

審査センターは以上の回答を妥当と判断した。

4) 臨床試験に関して

(1) 本薬の効能・効果について

1) 本薬の申請資料において有効性及び安全性が認められた対象疾患は、プラチナ系抗癌剤によ

る治療後の進行期（手術不能な病態）の非小細胞肺癌のみであること、2) 進行期非小細胞肺癌に対する初回治療における本薬の有効性及び安全性については、平成 14 年 8 月に海外で実施されている 2 つ大規模比較試験（試験 No.0014 及び試験 No.0017）の結果が明らかになる予定であること、3) 外科切除後の病態は前述のような担癌状態とは明らかに異なるものであり、術後補助療法で想定される数年間にも及ぶ長期投与においては、角膜その他のに対する安全性が確立していないことなどから、本薬の効能・効果は申請時の「非小細胞肺癌」ではなく、「非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）」とし、さらに「効能・効果に関する使用上の注意」として、「(1) 本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」「(2) 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。」旨を記載することが適当とした審査センターの判断は、専門委員により支持された。

（2）本薬の安全性について

本薬の臨床試験においては、角膜に対する重篤な有害事象は認められていないものの、その長期的な安全性について不明であること、また、国内外で認められている間質性肺炎についても、本剤との関連性を否定できないことから、これらの有害事象については市販後調査等を踏まえ今後も慎重に検証を続ける必要があるとの審査センターの判断は、専門委員より支持された。さらに審査センターは、国内外で死亡が認められている間質性肺炎については、本薬の添付文書において、「重大な副作用」として注意喚起すべきであるとの見解を申請者に示したところ、添付文書に記載する旨の回答を得た。

（3）肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する市販後特別調査の必要性について

本薬の国内症例における使用経験が、第 I 相試験、第 II 相試験合わせても 150 例程度と少数であることから、肝機能障害患者や腎機能障害患者における本薬の安全性を検証するための市販後特別調査が必要であるとの意見が、専門委員より出された。審査センターは、上記症例に対する本薬の市販後特別調査案の提出を申請者に求めているところである。

（4）有効性に関する原資料の確認

審査センターは、申請者に国際共同試験（試験 No.0016 ()）の効果判定に用いたフィルムの提出を求め、独自に検討を行った。さらに、評価資料中での抗腫瘍効果が PR となっている複数の症例（症例番号

）について、効果判定の妥当性をより詳細に検討するため、腫瘍の経時的な計測値や、必要な場合には特定の測定病変に対する測定方向のシェーマ等の提出を求めた。以下に、主な症例についての審査センターの判断を示す。

- ① 症例番号 是、測定病変である右肺門部腫瘍の辺縁が不明瞭であり、計測値の妥当性が懸念されたが、申請者の提出したシェーマを確認し、効果判定結果に大きな違いは生じないものと判断した。
- ② 症例番号 是、測定病変である縦隔リンパ節について、審査センターが計測した値と申請者の提出した計測値が大きく異なっていたため、同病変の治療効果について再検討を求めた。申請者は、担当医師に再度病変の計測を依頼したところ、当初の計測値と大きく異なる結果が得られ、本症例の抗腫瘍効果は PR から SD へ変更されたと回答した。これを踏

まえて、審査センターは、国際共同試験の日本人以外の 500mg 投与群における有効率は、審査報告（1）に示した申請時の 10.9%（6/55 例）から 9.1%（5/55 例）へ訂正されたものと判断した。

- ③ 症例番号 は、申請者の提出したシェーマによると、測定病変である左肺門部腫瘍の最大径が示された箇所ではなく腫瘍上縁部において計測がなされていることが確認された。ただし、審査センターは、腫瘍全体における効果を観察したうえで、本症例の効果判定結果に大きな違いは生じないと判断した。

上記②のように、原資料の確認によって国際共同試験における有効率に違いが生じたものの、審査センターは、それらの違いは本薬の承認の可否に影響を与えるものではないと判断している。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、提出された申請内容について、申請時の用法・用量を変更することなく、申請時の効能・効果を以下のように改訂し、さらに下記の効能・効果に関する使用上の注意及び承認条件を付した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年とすることが適切であると判断する。

なお、本薬は原体及び製剤ともに劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] 非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）

<効能・効果に関する使用上の注意>

- (1) 本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[承認条件] 非小細胞肺癌（手術不能又は再発）に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。

平成14年5月24日
医薬局審査管理課

審査報告書（2）

[販売名] イレッサ錠 250
[一般名] ゲフィチニブ
[申請者] アストラゼネカ（株）
[申請年月日] 平成14年1月25日（輸入承認申請）

[審査結果]

平成14年5月24日開催の医薬品第二部会における審議内容をふまえ、以下の承認条件（2）を付した上で、承認して差し支えないと判断し、薬事分科会で審議することが妥当と判断した

<承認条件>

- (1) 非小細胞肺癌（手術不能又は再発）に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。
- (2) 本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること。また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。

衛研発第 2781 号
平成 14 年 5 月 28 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書（3）

平成 14 年 5 月 9 日衛研発第 2685 号にて審査結果を報告した時点において、継続中であった医薬品イレッサ錠 250 にかかる医薬品医療機器審査センターでの追加の審査結果を以下の通り報告する。

審査報告

平成 14 年 5 月 28 日

[販 売 名] イレッサ錠 250
[一 般 名] ゲフィチニブ
[申 請 者] アストラゼネカ（株）
[申請年月日] 平成 14 年 1 月 25 日（輸入承認申請）

医薬品第二部会における審議後、申請者より検討中であった項目についての資料が提出され、審査センターにて、以下の審査が行われた。

1. 審査内容

（1）無酸症

本剤は pH が 6.8 以上の溶液中ではほとんど溶出しないことが示されており、実際、ラニチジンとの併用による薬物動態への影響を検討した臨床試験において、胃内 pH の上昇に起因すると思われる Cmax 及び AUC の低下が確認されている。日本人高齢者においては無酸症が多いことが報告されており（Biol Pharm Bull 24(3) : 313-315, 2001）、これらの患者においては本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあることが考えられる。一方、食事の影響を検討したところ、食後投与では空腹時投与に比較して、Cmax 及び AUC の幾何最小二乗平均はそれぞれ 32% 及び 37% 増加しており、無酸症においても、食事により胆汁酸の分泌が促進され、吸収が増加する可能性が推察されることから、＜用法・用量に関する使用上の注意＞に食後投与が望ましい旨、記載されることとなった。また、重要な基本的注意に「無酸症など著しい低胃酸状態が継続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。」と記載するとともに、添付文書の相互作用の項及び有効成分に関する理化学的知見の項で情報提供を行うこととした。

（2）安定性

申請製剤である褐色製剤の安定性試験（長期保存試験等）が 1 ロットでしか実施されていなかったこと等から、安定性を評価することが困難とする審査センターの指摘をふまえ、PTP 包装の褐色製剤と黄色製剤との相対比較試験が実施され、申請製剤の安定性が黄色製剤と同等以上であるかの確認が行われた。その結果、褐色製剤及び黄色製剤とともに、溶出率は 3 カ月保存後には著しく低下し（褐色製剤：_____ % に低下、黄色製剤：_____ % に低下）、試験開始時に約 10 分であった崩壊時間は 3 カ月保存後にはいずれも 30 分以上になった。また、水分の増加及び硬度の変化が認められたが、その他の試験項目に変化は認められず、両製剤における相対比較試験の結果は同程度であった。

しかし、相対比較試験における保存条件と既に実施された加速試験（審査報告（1）ハ項参照）における保存条件は同じであったにもかかわらず、褐色製剤の相対比較試験結果と加速試験結果とは異なっていた（褐色製剤の加速試験では、3 カ月後にはほとんど変化は認められていない。なお、黄色製剤では類似した結果が得られている。）ことから、審査センターは、このような違いが生じ

た原因を十分検討するよう求めている。

一方、審査センターは、申請製剤は湿度に対して不安定であることが推測されることから、湿度の影響を受けないような対策を講じる必要性について照会していた。これに対し、申請者は、PTP 包装の申請製剤の加速試験結果から湿度に対して若干不安定であると考えられること、及び申請製剤の安定性試験は 1 ロットでしか実施されていないこと等から、申請製剤の二次包装として、アルミピローを施すこととしたと回答した。それに伴い、アルミピローを施した PTP 包装の黄色製剤の長期保存試験（12 カ月）、中間的試験、加速試験（いずれも PTP 包装の黄色製剤の保存条件と同じ）及び 保存における試験結果、並びにアルミピローを施した PTP 包装の褐色製剤との相対比較試験

結果が提出され、これらの試験のいずれの測定項目においても経時的变化は認められず、二次包装としてアルミピローを施すことにより、湿度の影響を受けにくくなることが示された。アルミピローを施した PTP 包装の申請製剤（褐色製剤）の安定性試験（長期保存試験、加速試験）は実施中であり、新有効成分含有医薬品の安定性試験ガイドライン（平成 6 年 4 月 21 日、薬新薬 30 号）において必要とされている安定性試験成績は示されていないものの、以上の結果から、審査センターは、アルミピローを施した PTP 包装の申請製剤は室温で 1 年間は安定であると推測できると判断した。

（3）臨床試験

審査報告（2）において申請者に対して回答を求めていた「肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する市販後特別調査」について、申請者は、「市販後調査実施計画の概要」を提出するとともに、市販後調査において、「腎機能障害・肝機能障害患者及び肺線維症を合併する患者における安全性の検討」として、各対象 100 例の使用実態における特別調査を実施し、本剤の有効性・安全性を検討する旨を回答し、審査センターはこれを了承した。

また、申請者は、市販後臨床試験について、今後、① ② 海外で行われて
への本剤併用の有無 の臨床的意義
を検討する十分な統計学的検出力を持った 試験
いる を対象とした
への本剤併用の有無の臨床的意義を検討する 試験とのブリッ
ジング試験 及び③ における本剤投与の臨床的意義を検証する
の十分な統計学的検出力を持った 試験 をそれぞれ国内
で実施すると回答し（ については、治験で実施し、一変申請を行うとの回答が得られている）、審査センターはこれを了承した。

さらに、申請者は、PS 不良（一般的に PS2 以上）の患者を対象とした臨床試験として、海外では、① ② を対象とした、

試験 を対象とした、
試験、及び③ を対象とした、
試験の実施を検討しており、日本では、 を
対象とした 試験を計画していると回

答した。

審査センターは、未治療の PS 不良患者（高齢者を含む）に対する本剤の有効性及び安全性については、上記のような複数の試験結果をもとに、慎重に判断されるべきであると考えている。

2. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 担当者による協議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

3. 審査報告書の追加及び訂正

審査報告書（1）p.33～34 のプラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤治療後の NSCLC に対する第Ⅱ相試験（試験 No.0039）について、生存期間中央値（データカットオフ時は 年 月）が 250mg 群 6.5 ヶ月、500mg 群 5.9 ヶ月であるとの追加データが得られた。これらの成績は、従来標準的治療法が定まっていない上記の対象（平均的な予後は 4 ヶ月程度と推測される）において、臨床的に有意義なものであると審査センターは判断している。

また、同じく p.34～36 のプラチナ系抗癌剤治療後の NSCLC に対する第Ⅱ相試験（試験 No.0016）についても、生存期間中央値（データカットオフ時は 年 月）が 250mg 群 7.6 ヶ月、500mg 群 7.9 ヶ月であるとの追加データが得られた。これらの成績は、現在プラチナ系抗癌剤治療後の標準的治療法とされているドセタキセルの二次療法時における臨床成績（生存期間中央値 7.0 ヶ月、J Clin Oncol 18:2095-2103,2000）を踏まえると、本剤の臨床的有用性を示す結果の一つであると審査センターは判断している。

よって、以上の追加データに伴う審査結果の変更はない。

さらに、下記の記載について、審査報告書（1）の訂正を行う。

- p.4、1 行目、「12 カ月」を「18 カ月」と訂正する。
- p.4、12 行目、「1 年間」を「18 カ月間」と訂正する。
- p.43、14 行目、「(36.5%)-(36.3%)の誤記 平成 14 年 6 月 28 日訂正」を「(31.5%)」と訂正する。

なお、この訂正による審査結果の変更はない。

平成14年6月28日
医薬局審査管理課

審査報告書（4）

[販売名] イレッサ錠 250
[一般名] ゲフィチニブ
[申請者] アストラゼネカ（株）
[申請年月日] 平成14年1月25日（輸入承認申請）

[審査結果]

平成14年6月12日開催の薬事分科会における審議内容をふまえ、効能・効果をより明確にするために、以下のように改訂した上で、承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 手術不能又は再発非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない

さらに、下記の記載について、審査報告書の訂正を行う。

- p.13、1行目、「Erb2B」を「ErbB2」と訂正する。
- p.15、12行目、「EGF- α 」を「TGF- α 」と訂正する。
- p.54、27行目、「p. 4、1行目」を「p.7、1行目」と訂正する。
- p.54、28行目、「p. 4、12行目」を「p.7、12行目」と訂正する。

なお、この訂正による審査結果の変更はない。