

審議結果報告書

平成 25 年 3 月 15 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] スチバーガ錠40mg
[一 般 名] レゴラフェニブ水和物
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成24年7月31日

[審議結果]

平成 25 年 3 月 13 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

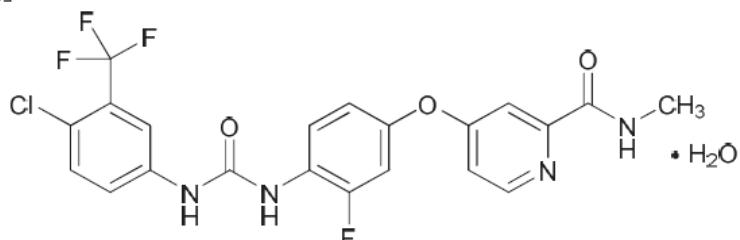
審査報告書

平成 25 年 3 月 4 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] スチバーガ錠 40mg
- [一 般 名] レゴラフェニブ水和物
- [申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 24 年 7 月 31 日
- [剤 形・含 量] 1 錠中にレゴラフェニブ 40mg (レゴラフェニブ水和物として 41.49mg) を含有する錠剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子式 : C₂₁H₁₅ClF₄N₄O₃ • H₂O

分子量 : 500.83

化学名 :

(日本名) 4-[4-({[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}アミノ)-3-フルオロフェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド 一水和物

(英 名) 4-[4-(4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbamoyl]amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate

- [特 記 事 項] 優先審査 (平成 24 年 8 月 30 日 薬食審査発 0830 第 8 号)

- [審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成25年3月4日

[販 売 名] スチバーガ錠 40mg

[一 般 名] レゴラフェニブ水和物

[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 7 月 31 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、使用実態下で本薬の休薬・減量・中止に至った状況や事象の発現時期、薬物動態学的相互作用の可能性がある薬剤を併用した場合の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量] 通常、成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

審査報告（1）

平成 24 年 12 月 28 日

I. 申請品目

[販売名]	スチバーが錠 40mg
[一般名]	レゴラフェニブ水和物
[申請者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 31 日
[剤形・含量]	1 錠中にレゴラフェニブ 40mg (レゴラフェニブ水和物として 41.49mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
[申請時用法・用量]	通常、成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160mg を 3 週間連続投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又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

(1) 申請品目の概要

レゴラフェニブ水和物（以下、「本薬」）は、ビアリル尿素系化合物のソラフェニブトシリ酸塩と類似した化学構造を有しており、複数のチロシンキナーゼを阻害する化合物として Bayer HealthCare 社により見出された化合物である。本薬は、腫瘍血管新生に関与すると考えられている血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）及びアンジオポエチン受容体（TIE2）、腫瘍組織の微小環境において腫瘍の進展に関与すると考えられている血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）及び線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）、腫瘍細胞の増殖に関与すると考えられている幹細胞増殖因子受容体（KIT）、RET 及び BRAF 等の各キナーゼのリン酸化を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制と考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、Bayer HealthCare 社により、20■ 年 ■ 月から固形癌患者を対象とした第 I 相試験（11650 試験）が実施された。その後、結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした複数の第 II 相試験等が開始され、20■ 年 ■ 月からは、標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンドウ酸塩及びベバシズマブ（遺伝子組換え）、並びに腫瘍組織中の Kirsten ラット肉腫 2 ウィルス癌遺伝子ホモログ（KRAS）遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ（遺伝子組換え）又はパニツムマブ（遺伝子組換え）を含む治療）施行後に病勢進行が認められた結腸・直腸癌患者を対象とした第 III 相試験（14387 試験）が本邦を含む 15 カ国で実施された。

本邦においては、申請者により、上記の海外第 II 相試験開始後の 20■ 年 ■ 月から固形癌患者を対象とした第 I 相試験（13172 試験）が実施され、その後、14387 試験開始と同時期に当該第 III 相試験の患者登録が国内でも開始された。

米国及び EU では 14387 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2012 年 4 月及び ■ ■ 月に本薬の承認申請が行われ、米国では「Stivarga is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have been previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy, and, if KRAS wild type, an anti-EGFR therapy.」を効能・効果として 2012 年 9 月に承認され、EU で

は20■年■月時点において審査中である。

今般、2012年7月に14387試験を主要な試験成績として本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～微淡赤色又は微帶褐色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、酸解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬の結晶多形として、1種類の水和物を含む4種類の結晶形が確認されているが、実生産における製造方法では一水和物のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル(MS)、紫外可視吸収スペクトル(UV/VIS)、赤外吸収スペクトル(IR)、ラマンスペクトル、核磁気共鳴スペクトル(¹H-、¹³C-NMR)及びX線結晶構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は■、■及び■を出発物質として合成される。

重要工程として、■の■工程、並びに■の■及び■とするための■工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、■が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(IR、液体クロマトグラフィー(HPLC))、純度試験(類縁物質(類縁物質A*(HPLC)及びその他の類縁物質(HPLC))、残留溶媒(ガスクロマトグラフィー(GC)))、水分及び定量法(HPLC)が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3ロット	25°C	60%RH	ポリプロピレン袋 又は ポリエチレン袋	36カ月
加速試験	パイロットスケール：3ロット	40°C	75%RH		■カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、長期保存試験のデータに基づき、ポリプロピレン袋又はポリエチレン袋に入れ、室温保存するとき、36カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中にレゴラフェニブ40mg(レゴラフェニブ水和物として41.49mg)を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸及びオパドライ■が添加剤として含まれる。

原薬は水性溶媒中での溶解性が極めて低いことから、製剤は溶出性の向上を目的とした開発が行われた。その結果、■したレゴラフェニブを含む製剤は、■のレゴラ

フェニブを含む製剤と比較して *in vivo* での溶出性が改善することが確認され、臨床開発製剤として [REDACTED] 製剤が選択された。

2) 製造方法

製剤は、①混合、②造粒、③[REDACTED]、④打錠、⑤コーティング及び[REDACTED]、⑥包装及び表示からなる工程により製造される。重要工程は [REDACTED] 工程、並びに [REDACTED] 工程とされている。また、[REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程、並びに [REDACTED] 工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（近赤外吸収スペクトル（NIR）、HPLC）、純度試験（類縁物質（類縁物質A*）HPLC）及びその他の類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）、製剤均一性（含量均一性試験）、微生物限度試験、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、微生物限度試験については、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日付け医薬審発第568号）に基づき、スキップ試験（少なくとも [REDACTED] ロットごと又は年 [REDACTED] ロット以上）として設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3ロット	25°C	60%RH	PTP 包装	36カ月
中間的条件での試験	パイロットスケール：3ロット	30°C	75%RH	PTP 包装	36カ月
加速試験	パイロットスケール：3ロット	40°C	75%RH	PTP 包装	6カ月

加速試験において、6カ月目に3ロット中 [REDACTED] ロットで規格不適合（純度試験（類縁物質A*）の規格値は [REDACTED] %以下であるが、実測値は [REDACTED] %であった）が認められていることから、中間的条件での試験も実施され、36カ月目に3ロット中 [REDACTED] ロットで規格不適合（純度試験（類縁物質A*）の実測値は [REDACTED] %であった）が認められている。以上より、製剤の有効期間は PTP ([REDACTED] アルミニウム [REDACTED] 及びアルミニウム箔）に包装し、室温保存するとき、30カ月と設定された（<審査の概略>「(2) 製剤の有効期間について」の項参照）。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 製剤の処方及び製造方法について

申請者は、製剤について、ポビドンを [REDACTED] 基剤として用いて [REDACTED] として製造することにより、[REDACTED] のレゴラフェニブを [REDACTED] に [REDACTED] させ、安定して維持することができ、溶出性が向上すると説明している。

機構は、レゴラフェニブの [REDACTED]への [REDACTED] 及び維持のために [REDACTED] として製造する方法を選択した経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

製剤の開発期間を通じて、[REDACTED] として製造する以外に、[REDACTED] のレゴラフェニブを製造することは不可能であったことから、[REDACTED] として製造する方法を選択した。原薬と [REDACTED] 基剤を適切な比率で用いて製造した [REDACTED] 製剤では、[REDACTED] 基剤が [REDACTED] を阻害す

るため、レゴラフェニブは [REDACTED] として安定して存在することが可能である。なお、その後の検討において、[REDACTED] 以外の [REDACTED] のレゴラフェニブを製造することは可能になったものの、合成した [REDACTED] のレゴラフェニブと製剤の添加剤との [REDACTED] 混合物を用いた溶出性の検討では、[REDACTED] 製剤と比較して溶解速度及び溶出率が低かった。さらに、これまでの知見から、[REDACTED] のレゴラフェニブと添加剤との [REDACTED] 混合物の安定性は、[REDACTED] 製剤より劣る可能性が高く、かつ混合後の製造工程、保管時及び投与後の体内において [REDACTED] が起こりやすいことが予想されたため、[REDACTED] を [REDACTED] せずに [REDACTED] のレゴラフェニブを安定的に維持することは困難であると考える。

次に、機構は、[REDACTED] 基剤として K 値（ポビドンの分子量は通常 K 値として表示される）が [REDACTED] のポビドン（ポビドン K [REDACTED]、以下、同様）を選択した理由、及びロットの変更等の分子量の変動による製剤の品質への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

[REDACTED] 製剤の開発過程において、ポビドン K [REDACTED]、K [REDACTED] 及び K [REDACTED] を用いた比較検討を行った。その結果、いずれの K 値のポビドンでもレゴラフェニブは完全に [REDACTED] されたが、ポビドン K [REDACTED] を用いた場合と比べて、ポビドン K [REDACTED] を用いた場合には、[REDACTED] の溶出性がわずかに低下し、また、ポビドン K [REDACTED] を用いた場合には、[REDACTED] 中のポビドンの [REDACTED] が遅く、[REDACTED] が [REDACTED] になる等、わずかに [REDACTED] が劣っていた。したがって、溶出性及び [REDACTED] の観点から、[REDACTED] 製剤の製造に最も適していると考えられたポビドン K [REDACTED] を [REDACTED] 基剤として選択した。

また、ポビドン K [REDACTED] を用いた場合と比べて、ポビドン K [REDACTED] を用いた場合には、[REDACTED] の溶出性の低下は認められたものの、他の品質特性への影響は殆ど認められず、また、ポビドン K [REDACTED] を用いた場合には、[REDACTED] の溶出性プロファイルは同等であり、その他の品質特性についても問題となるような影響は認められなかった。以上のように、ポビドンの分子量が明らかに異なる場合であっても、品質特性への影響は殆ど認められず、また、若干の差異が認められた溶出性に関しても、すべて規格に適合する範囲内での差異であったことから、ポビドン K [REDACTED] を用いる場合、ロットの変更等の分子量の変動（本製剤には日本薬局方（以下、「日局」）適合のポビドン K [REDACTED] を用いており、日局では K 値の規格は 90~108% とされていることから、K 値として [REDACTED] ~ [REDACTED] が許容される）による製剤の品質への影響はないと考える。

機構は、申請者の回答を踏まえ、日局ポビドン K [REDACTED] を用いて [REDACTED] 製剤を製造することに品質上の問題はないものと判断した。

(2) 製剤の有効期間について

申請者は、当初、長期保存試験の 36 カ月時点及び中間的な条件での試験の 12 カ月時点で明確な品質の変化が認められなかつたことに基づき、製剤の有効期間を室温で保存するとき 36 カ月と設定していた。機構は、中間的条件での試験において、36 カ月目に 3 ロット中 [REDACTED] ロットで類縁物質である [REDACTED] 類縁物質 A* に関して規格不適合が認められていることから、室温保存において有効期間を 36 カ月と設定することのリスクについて申請者の見解を求め、申請者は以下のように回答した。

製剤の包装形態は水蒸気を通さない防湿包装であることから、相対湿度の影響は受けず、類縁物質の増加速度は温度のみに依存する。36 カ月の長期保存試験及び中間的な条件での試験において、[REDACTED] 類縁物質 A* の増加は [REDACTED] を示しており、上記 2 試験と 6 カ月の加速試験結果から実施した [REDACTED] 分析においても増加速度に対する温度の影響は顕著に認められた（申請者の行った [REDACTED] 分析によると、中間的な条件での試験及び加速試験における増加速度は、それぞれ長期保存試験における増加速度の [REDACTED] 倍及び [REDACTED] 倍であった）。このように [REDACTED] 類縁物質 A* の増加速度は温度による影響を受けるもの

* 新薬承認情報提供時に置き換え

の、■な反応速度論に従って増加すると考えられることから、温度ごとの増加速度に基づいて、種々の温度及び保存期間の組み合わせにおける類縁物質A*の増加量を予測した。その結果、36カ月のうち、■℃で■カ月を超えて保存した場合等、一部の条件においては類縁物質A*量が規格値を超えることが予測されたものの、算出された活性化エネルギーから推定される平均キネティック温度が■℃以下であること、及び気候区域IIに分類される日本の気候条件を考慮すると、上記のような極端な環境に保存されることは想定されないことから、製剤の有効期間を、室温保存において36カ月と設定することによるリスクはないと考える。

機構は、中間的条件での試験において、明確な品質の変化が認められていること、及び増加速度に対する温度の影響が顕著であり+5℃/+15%RHの差異（長期保存試験及び中間的条件での試験における条件の差異）によって類縁物質A*の増加速度が大きく異なることを踏まえると、申請者の提示した考察に基づき、製剤の有効期間を室温（日局では1~30℃と規定されている）保存において36カ月と設定することは適切ではないと判断し、有効期間について再度検討するよう申請者に指示した。

申請者は、製剤の有効期間を、室温保存において30カ月と変更する旨を回答し、機構はこれを了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本項では、被験薬及び対照薬の投与量及び濃度は、すべて遊離塩基換算量で記載し、また、レゴラフェニブ水和物を「本薬」として記載する。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 腫瘍細胞に対する増殖抑制作用

in vitro : (報告書 A58229)

ヒト結腸癌由来細胞株に対する本薬(0.318~10,000nmol/L)の増殖抑制作用がDAPI染色により検討された(下表)。

本薬の結腸癌由来細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
SW1417	4,020	HCT-116	2,660
Colo320DM	>10,000	HT-29	3,890
SW403	>10,000	LS-174T	5,930
RKO-AS45-1	5,930	LS1034	>10,000
SW480	6,670	RKO-E6	5,010
SW948	7,020	RKO	5,350
Colo201	6,160	SW1116	>10,000
Colo205	4,590	SW48	6,310
Colo320HSR	8,480	SW620	9,690
DLD-1	6,760	SW837	8,420
HCT-15	7,610	T84	>10,000
NCI-H508	>10,000	WiDr	3,900
NCI-H747	3,590		

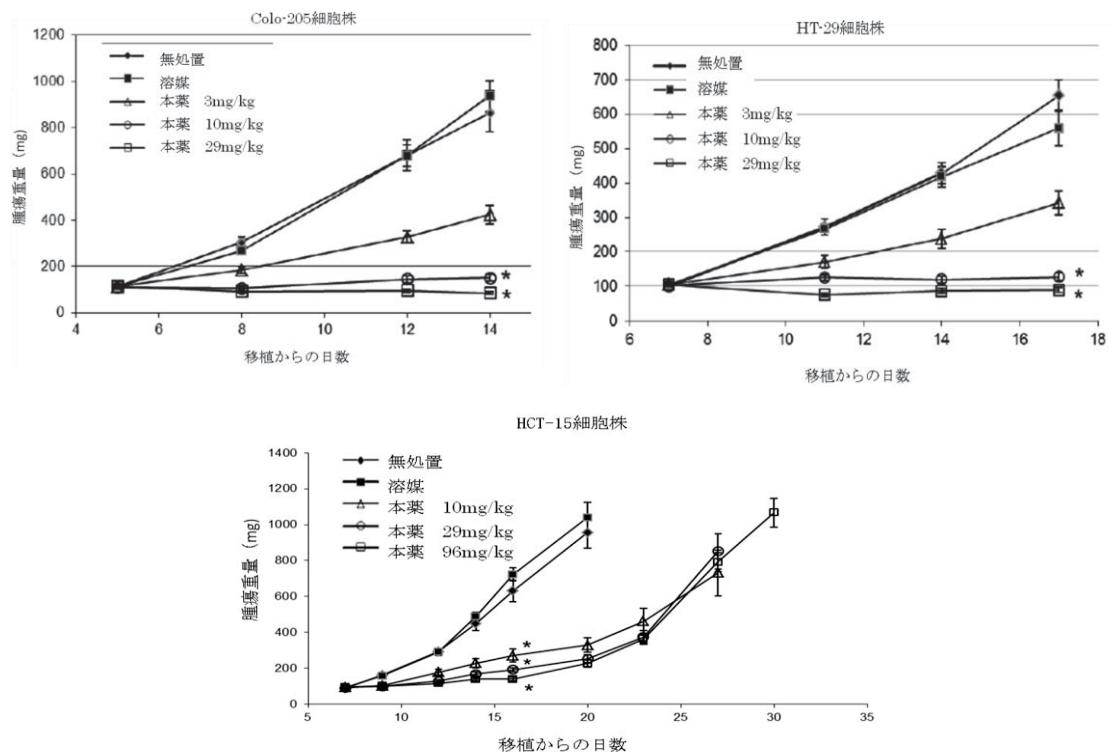
n=1

なお、上記の結腸癌由来細胞株のKirstenラット肉腫2ウイルス癌遺伝子ホモログ(以下、「KRAS」)及びBRAF遺伝子変異の有無と本薬の細胞増殖抑制作用の強さとの関係を検討したが、明確な関係は認められなかった、と申請者は説明している。

in vivo :

i) 結腸癌由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書 MRC-01307）

ヒト結腸癌由来 Colo-205、HT-29 及び HCT-15 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）に対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍重量が 75～144mg に到達した時点（移植 5～7 日後）より、本薬 3、10、29 及び 96mg/kg を 1 日 1 回（以下、「QD」）、9 日間経口投与し、腫瘍重量が算出された（下図）。Colo-205 及び HT-29 細胞株では、本薬 10 及び 29mg/kg 投与により、最終腫瘍重量評価日に対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意に腫瘍増殖が抑制された。また、HCT-15 細胞株では、本薬 10、29 及び 96mg/kg 投与により、移植 16 日後に対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意に腫瘍増殖が抑制された。なお、HCT-15 細胞株については再現性が検討されていないものの、Colo-205 及び HT-29 細胞株については再現性が確認された。



本薬の腫瘍増殖抑制作用（Colo-205 細胞株、HT-29 細胞株及び HCT-15 細胞株）

平均値±標準誤差、n=10、

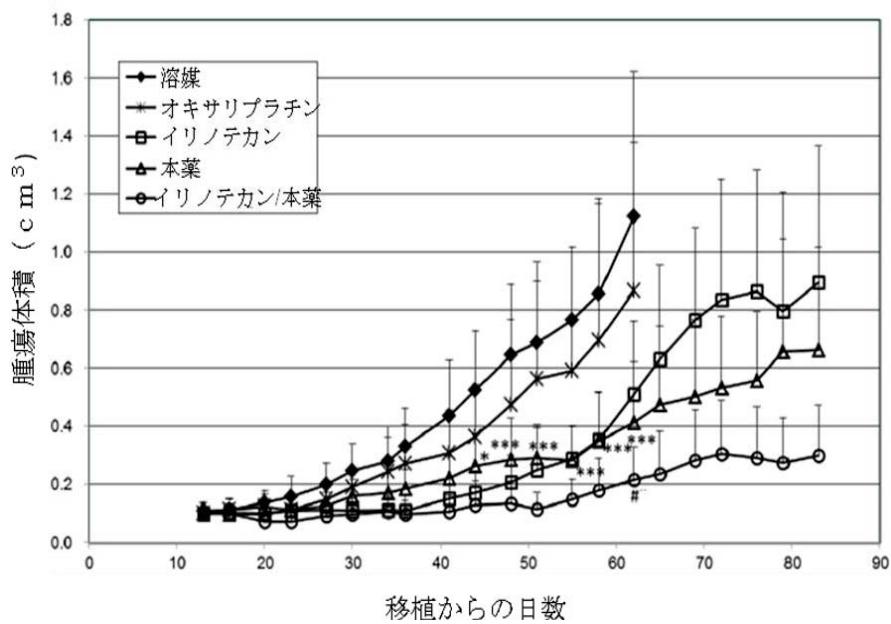
*：対照（溶媒）群に対して p<0.05 (Kruskal-Wallis 検定、Dunn の方法)

HCT-15 細胞株移植マウスでは、移植 12 日目に 96mg/kg 群の 1 例を毒性発現により安楽死された。また、投与終了後も規定の腫瘍重量に到達するまで観察が続けられた。

ii) 患者由来結腸・直腸癌に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書 A57118）

マウスで継代されている結腸・直腸癌患者由来の腫瘍のうち、オキサリプラチン低感受性の腫瘍である Co8183 を皮下移植したヌードマウスに対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍体積が約 0.1cm³に到達した時点（移植 13 日後）より、本薬（10mg/kg QD、連日経口）、イリノテカン塩酸塩（以下、「イリノテカン」）（13mg/kg QD、5 日間腹腔内）及びオキサリプラチン（5mg/kg QD、5 日間腹腔内）が投与され、腫瘍体積が算出された（下図）。本薬投与により、対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意に腫瘍増殖が抑制された。なお、他のオキサリプラチン低感受性の結腸・直腸癌患者由来腫瘍（Co8434、Co8435 及び Co5896）を移植したマウスでも同様の結果が確認された。

オキサリプラチン低感受性の結腸・直腸癌に対しても本薬が有効であることが示唆された、と申請者は説明している。



* : 対照 (溶媒) 群 (移植 44 日後) に対して p<0.05、*** : 対照 (溶媒) 群 (移植 48～62 日後) に対して p<0.001、# : イリノテカン単独群 (移植 62 日後) に対して p<0.01
(反復測定 ANOVA、Bonferroni の方法)

以上の *in vitro* 及び *in vivo* の結果より、結腸・直腸癌に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が示された、と申請者は説明している。

2) 作用機序

i) リン酸化阻害作用

in vitro :

①酵素レベルの検討 (報告書A57121、A58277)

キナーゼ (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が [γ -³³P]ATP の基質ペプチドへの取込みを指標として検討された。また、キナーゼとリガンドの結合に対する本薬の阻害作用が、固定化されたリガンドに結合したキナーゼ (機構注：キナーゼとリガンドの結合阻害を定量するため DNA が付加されている) からの PCR 増幅を指標として検討された (下表)。

下表の結果より、腫瘍血管新生に関与すると考えられている血管内皮増殖因子受容体 (以下、「VEGFR」) 及びアンジオポエチン受容体 (以下、「TIE2」)、腫瘍組織の微小環境において腫瘍の進展に関与すると考えられている血小板由来増殖因子受容体 (以下、「PDGFR」) 及び線維芽細胞増殖因子受容体 (以下、「FGFR」)、並びに腫瘍細胞の増殖に関与すると考えられている幹細胞増殖因子受容体 (以下、「KIT」)、RET 及び BRAF 等の各キナーゼのリン酸化を阻害することが示唆され、また、本薬によるキナーゼ活性阻害とリガンド結合阻害のプロファイルが概ね類似していることが示唆された、と申請者は説明している。

本薬のキナーゼ阻害作用及びリガンド結合阻害作用

キナーゼ	キナーゼ阻害	リガンド結合阻害	キナーゼ	キナーゼ阻害	リガンド結合阻害
	IC ₅₀ (nmol/L)	Kd (nmol/L)		IC ₅₀ (nmol/L)	Kd (nmol/L)
VEGFR-1	10、16	27	c-Kit V560G	13	ND
VEGFR-2	10	28	c-Kit V654A	79	ND
TIE2	471	290	RET	1、2	5.2

キナーゼ	キナーゼ阻害		キナーゼ	キナーゼ阻害	
	IC ₅₀ (nmol/L)	Kd (nmol/L)		IC ₅₀ (nmol/L)	Kd (nmol/L)
TIE2 R849W	43	ND	RAF-1	67	59
TIE2 Y897S	70	ND	BRAF	ND	52
PDGFR α	886	19	BRAF V600E	ND	42
PDGFR α D842V	50	ND	DDR2	29	9.7
PDGFR α V561D	6	ND	EPHA2	85	ND
PDGFR β	>1,000	8.3	PTK5	8	ND
FGFR1	26	280	p38 α	44	48
c-Kit	>1,000、807	6.9	p38 β	56	28
c-Kit D816H	329	ND	ABL	56	16
c-Kit D816V	>1,000	300			

n=1又は2 (n=2の検討については、検討ごとの数値を記載)、ND : 未検討

②代謝物の薬理作用（報告書 A57121、A58277、A58230、A57101、A57105）

本薬の主代謝物としてピリジン N-オキサイド体 (M-2) 及びピリジン N-オキサイドアミド体 (M-5) が同定されている。これらの代謝物のキナーゼ阻害作用及びキナーゼとリガンドの結合阻害作用が上記の「①酵素レベルの検討」と同様の方法で検討された（下表）。なお、キナーゼとリガンドの結合阻害作用は、各被験化合物 1 μ mol/L 处理時に認められた阻害を、陰性対照による阻害を 100%、陽性対照を 0%とした時の割合 (%Control) として算出された。

代謝物のキナーゼ阻害作用及びリガンド結合阻害作用

キナーゼ	キナーゼ阻害作用			リガンド結合阻害作用		
	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			キナーゼ	%Control	
	本薬	M-2	M-5		本薬	M-2
VEGFR-1	10、16	9	11	VEGFR-1	1、1.4	0.7
PDGFR β	>1,000	134	221	VEGFR-2	0.55、0.85	0.35
FGFR-1	26	46	84	VEGFR-3	0.5、0.95	0.25
FGFR-2	50	78	152	RAF-1	2.4、3.5	3.2
c-Kit	>1,000、807	715	684	BRAF	10、9.4	5.1
RET	1、2	1	1	BRAF V600E	5、3.2	1.8
ABL	56	63	39	TIE2	26、35	21
DDR2	29	36	35	c-Kit	0、0	0
EPHA2	85	40	44	RET	0、0	0
PTK5	8	6	5	FGFR-1	33、22	49
p38 α	44	41	56	PDGFR α	0.5、1.2	0.1
p38 β	56	51	54	PDGFR β	0、0.05	0
LYN	44	46	79	EGFR	69、81	79
TrkA	74	16	16			
EGFR	>1,000	>1,000	>1,000			

n=1 又は 2 (n=2 の検討については、検討ごとの数値を記載)

また、リガンド刺激による TIE2、c-Kit 及び BRAF V600E のリン酸化に対する本薬、M-2 及び M-5 の阻害作用がそれぞれのキナーゼを発現する細胞株を用いて、酵素免疫測定 (ELISA) 法で検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

各種キナーゼを発現する細胞株での代謝物のリン酸化阻害作用

細胞株	発現している キナーゼの種類	リン酸化刺激物質	被験物質	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	n
TIE2/CHO ^{*1}	TIE2	オルトバナジン酸ナトリウム	本薬	41、27、24	3
			M-2	90、41	2
			M-5	180、180	2
M07e ^{*2}	c-Kit	SCF	本薬	23	1
			M-2	13	1
			M-5	110	1
BRAF V600E /Rat1 ^{*3}	BRAF V600E	タモキシフェン	本薬	69	1
			M-2	21	1
			M-5	27	1

n=1~3、*1 : TIE2 を強制発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞株、*2 : ヒト巨核芽球性白血病細胞株、*3 : BRAF V600E を強制発現させたラット線維芽細胞株

さらに、本薬、並びに M-2 及び M-5（それぞれ 3 及び 10mg/kg QD）の 28 日間連日経口投与により、ヒト乳癌由来 MDA-MB-231 細胞株及び HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖が抑制された。

以上の結果から、M-2 及び M-5 は本薬と類似したリン酸化阻害作用により、腫瘍増殖抑制作用に寄与していると考えられる、と申請者は説明している。

ii) 腫瘍血管に対する作用

結腸・直腸癌患者の腫瘍組織では、VEGF の発現が確認され、VEGFR-2 の発現と血管数及び腫瘍細胞の増殖（抗増殖細胞核抗原（PCNA）抗体染色陽性率）が相関することが報告されており（Cancer Res 1995; 55: 3964-8）、結腸・直腸癌は血管新生に依存して増殖することが示唆されている。

①血管新生抑制（報告書 A58234 Revised version 1）

ラット神経膠芽腫由来 GS9L 細胞株をラット筋肉内に移植し、本薬 10mg/kg QD、単回及び 4 日間経口投与時の腫瘍部位の血液量及び血管透過性に及ぼす影響がダイナミック造影磁気共鳴画像（DCE-MRI）法で検討された。本薬投与群では対照（溶媒）群と比較して、造影剤の曝露量が低下するとともに、腫瘍体積も減少していたことから、本薬が腫瘍への血液供給を抑制することで、腫瘍の増殖を抑制することが示唆された、と申請者は説明している。

また、M-2 7.5mg/kg を単回経口又は静脈内投与時にも造影剤の曝露量低下が認められたことから、M-2 も本薬と同様に血管に対する作用を示すと考えられる、と申請者は説明している。

②血管新生抑制とシグナル伝達抑制（報告書 MRC-01307）

Colo-205 細胞株、MDA-MB-231 細胞株、ヒト膵臓癌由来 BxPC-3 細胞株及びヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H460 細胞株を移植したヌードマウスに対して、本薬 10 及び 29mg/kg QD、5 日間経口投与時の血管（CD31 タンパク発現）及び細胞増殖シグナル伝達（Erk1/2 タンパクのリン酸化）に及ぼす影響が免疫組織化学染色法により検討された。

すべての移植マウスで、本薬投与により腫瘍組織の抗 CD31 抗体で染色される面積の割合が減少した。一方、腫瘍組織で抗リン酸化 Erk1/2 抗体により染色された細胞数は、MDA-MB-231 細胞株及び BxPC-3 細胞株移植マウスでは本薬投与により減少したものの、Colo-205 細胞株及び NCI-H460 細胞株移植マウスでは変化が認められなかった。

以上の結果から、本薬の腫瘍増殖抑制作用には血管新生抑制と細胞増殖シグナル伝達抑制の 2 つの機序が関与していること、及び腫瘍細胞によって細胞増殖シグナル伝達抑制を

介する腫瘍増殖抑制の寄与の程度が異なることが示唆された、と申請者は説明している。

**iii) 各種腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 A58229、MRC-01307、A58231、A58233）
in vitro :**

8種類のヒト肺臓癌由来 AsPC-1、BxPC-3、CFPAC-1、Capan-1、HPAF-II、HuP-T4、MiaPaCa-2、YAPC 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が検討され、IC₅₀ 値は 4,770～10,000 超 nmol/L であった。

***in vivo* :**

本薬を用いた以下の検討結果が得られた。

- 本薬により、MDA-MB-231 細胞株、NCI-H460 細胞株及び BxPC-3 細胞株を移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖が、用量依存的に抑制された。
- 本薬 (10mg/kg) により、マウス肝細胞癌由来 H129 細胞株同所移植マウスの生存期間が延長された。
- 本薬 (10mg/kg) により、マウス乳癌由来 4T1 細胞株の同所移植マウスにおける、原発巣の腫瘍増殖が抑制され、また、肺の転移腫瘍数が減少された。

(2) 副次的薬理試験（報告書 PH-36660）

血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）静脈内投与で惹起される血圧低下に対する本薬、M-2 及び M-5 の影響が麻酔下のラット（各群 4～6 例）を用いて検討された。VEGF（組換えタンパク）9μg/kg 投与前に本薬 (0.1 及び 1mg/kg)、M-2 及び M-5（それぞれ 1mg/kg）を静脈内投与した場合、VEGF 投与による血圧低下が抑制された。

効力を裏付ける試験に加えて、当該結果からも、M-2 及び M-5 が本薬と同様の作用を有していることが示唆された、と申請者は説明している。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（報告書 PH-33840、PH-33856、PH-35438、PH-35409）

雄性ラット（各群 6 例）に本薬 2、10 及び 50mg/kg が単回経口投与され、一般症状、自発運動量及び体温に及ぼす影響が検討された。いずれの評価項目においても、本薬投与による影響は認められなかった。雄性ラット（各群 5～8 例）に本薬 2、10 及び 50mg/kg が単回経口投与され、ヘキソバルビタール誘発睡眠、ベンチレンテトラゾール誘発痙攣及び侵害受容反応に及ぼす影響が検討された。いずれの検討でも本薬投与の影響は認められなかった。

雄性ラット（各群 6 例）に代謝物（M-2 及び M-5）がそれぞれ 1、5 及び 20mg/kg が単回経口投与され、一般症状、自発運動量及び体温に及ぼす影響が検討された。M-2 を 20mg/kg 投与された 1 例で腹臥位等の所見が認められた以外は、臨床使用時に懸念されるまでの所見は認められなかった。

M-2 20mg/kg 投与時のラットの血漿中非結合型 M-2 の平均 C_{max} は薬物動態試験から 53.1μg/L と推測され、臨床使用時の血漿中非結合型 M-2 の平均 C_{max} (6.3μg/L) と比較して 8倍程度高いこと、マウス 4 週間反復投与試験（「(ii) <提出された資料の概略> (7) 2) ①M-2 のマウス 4 週間経口投与毒性試験」の項参照）で、M-2 20mg/kg/日投与時には行動異常を示唆する所見が認められていないことから、M-2 を投与した安全性薬理試験の 1 例で認められた行動異常は偶発的な変化と考えられ、臨床使用時には M-2 による毒性が懸念される可能性は低い、と申請者は説明している。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響（報告書 PH-33109[非 GLP 試験、参考資料]、報告書 PH-35502、PH-35519）

ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子（以下、「hERG」）を導入したヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞株を用いて、カリウムイオン電流のうち hERG 電流に及ぼす本薬の影響が、ホールセルパッチクランプ法により検討された。本薬は hERG 電流を濃度依存的に阻害し、IC₂₀ 値及び IC₅₀ 値は、それぞれ約 12 及び約 27 μmol/L であった。

代謝物（M-2 及び M-5）の hERG 電流に及ぼす影響についても同様の方法で検討され、M-2 及び M-5 ともに hERG 電流を濃度依存的に阻害し、IC₂₀ 値はいずれも約 0.4 μmol/L、IC₅₀ 値はそれぞれ約 1.1 及び約 1.8 μmol/L であった。なお、両代謝物による阻害作用はウォッシュアウト後にも回復しなかった。

ii) プルキンエ線維の活動電位に対する作用（報告書 PH-33827 [非 GLP 試験、参考資料]）

ウサギの心臓から摘出したプルキンエ線維を用いて、本薬（0.2、2 及び 20 μmol/L）の心筋活動電位に及ぼす影響が、0.2、1 及び 2.5 Hz 刺激の条件下で静止膜電位、活動電位振幅、最大脱分極速度及び活動電位持続時間（APD₂₀、APD₅₀ 及び APD₉₀）を指標として検討された（n=5）。本薬 20 μmol/L 处理後に、APD₅₀ 及び APD₉₀ が処理前値と比較して統計学的に有意に短縮し（それぞれ 23 及び 14% 減少）、また、プラトー電位は負方向にシフトした。以上の結果から、溶解限度に近い本薬は、カルシウムイオン電流を阻害することが示唆された、と申請者は説明している。

iii) 血圧、心拍数、心電図に及ぼす影響（報告書 PH-33963、PH-35619、PH-35628、PH-35620）

麻酔下の雌雄イヌ（各群 3 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg が単回十二指腸内投与され、血圧、心拍数、左心室内圧、dP/dt、左室拡張終期圧、中心静脈圧、1 回拍出量、総末梢血管抵抗、心電図（PR、QT 間隔等）、ヘマトクリット及び血漿カリウム/ナトリウムに及ぼす影響が検討された。本薬投与により臨床使用時に問題となるまでの所見は認められなかった。

麻酔下の雌雄イヌ（4 例）に本薬、M-2 及び M-5、それぞれ 0.25、0.75 及び 2.25 mg/kg が累積的に静脈内投与され、上記の試験と同じ項目に及ぼす影響が検討されたが、本薬投与による臨床使用時に問題となるまでの所見は認められなかった。

申請者は、上記の結果を踏まえ、以下のように説明している。

in vitro の検討では、本薬が心電図に影響を及ぼす可能性が示唆されたものの、本薬、M-2 及び M-5 濃度の IC₂₀ 値（それぞれ約 12、約 0.4 及び約 0.4 μmol/L）は、臨床使用時の血漿中非結合型本薬、M-2 及び M-5 の平均 C_{max}（それぞれ 40、13 及び 3.2 nmol/L）に比べて 30 倍以上高かった。また、イヌに累積的に静脈内投与した検討においては、総投与量が 3.25 mg/kg になった時点でも心電図に影響が認められず、その際の血漿中非結合型本薬、M-2 及び M-5 濃度の平均値はそれぞれ 92、139 及び 47 nmol/L で、臨床使用時の血漿中非結合型本薬、M-2 及び M-5 の血漿中平均 C_{max} を上回るものであった。そのため、臨床使用時に本薬及び代謝物による影響は懸念されないと考える。

3) 呼吸系に及ぼす影響（報告書 PH-33963、PH-35619、PH-35628、PH-35620）

麻酔下の雌雄イヌ（各群 3 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg が単回十二指腸内投与され、呼吸数、1 回換気量等の呼吸機能、血液呼吸ガス及び酸-塩基平衡に及ぼす影響が検討された。本薬投与による臨床使用時に問題となる所見は認められなかった。

麻酔下の雌雄イヌ（4 例）に本薬、M-2 及び M-5、それぞれ 0.25、0.75 及び 2.25 mg/kg が累積的に静脈内投与され、上記の試験と同じ項目に及ぼす影響が検討され、問題となる影響は認められなかった。

4) 血糖に及ぼす影響（報告書 PH-33925）

絶食及び自由摂餌下の雄性ラット（各群 6 例）に本薬 2、10 及び 50 mg/kg が単回経口投与され、血糖に及ぼす影響が検討された。絶食下のラットで本薬 2 及び 50 mg/kg 投与時に

対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な血糖値の低下が認められた（最大で22%低下）。

本薬投与では、血糖値低下に用量依存性が認められなかつたこと、及び血糖値の変動範囲は対照（溶媒）群の数値と近似していることから、生理学的に重要な変化ではないと考えられ、血糖値低下が臨床使用時に問題となるとは考えにくい、と申請者は説明している。

5) 平滑筋に及ぼす影響（報告書 PH-34043）

モルモット摘出回腸（n=4）の静止張力、並びにアセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン及び塩化バリウム誘発収縮に及ぼす影響が検討され、本薬（0.2 及び 2 μ mol/L）処理による影響は認められなかつた。

6) 消化管に及ぼす影響（報告書 PH-33841）

雄性ラット（各群5例）に本薬2、10及び50mg/kgが単回経口投与され、硫酸バリウムの消化管輸送能に及ぼす影響が検討された。本薬投与により用量依存的に輸送能が抑制され、すべての本薬群で腸管内輸送距離が対照（溶媒）群に比較して統計学的に有意に抑制された。

臨床試験で認められた消化器に関連する有害事象（下痢、便秘、嘔吐等）と、腸管内輸送抑制との関連は明確でないものの、臨床試験の結果を踏まえて消化器関連事象について、注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

7) 腎機能等に及ぼす影響（報告書 PH-34006）

雄性ラット（各群9～10例）に本薬2、10及び50mg/kgが単回経口投与され、尿量、尿中電解質、血球数、血液凝固能、ヘマトクリット、血中ヘモグロビン濃度、血漿トリグリセリド及びコレステロール濃度が検討された。本薬投与による影響は認められなかつた。

＜機構における審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、結腸・直腸癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序について

申請者は、結腸・直腸癌に対する本薬の作用機序について、提出された資料を基に、①腫瘍血管新生に関与すると考えられているVEGFR及びTIE2、②腫瘍組織の微小環境において腫瘍の進展に関与すると考えられているPDGFR及びFGFR、並びに③腫瘍細胞の増殖に関与すると考えられているKIT、RET、BRAF等の、様々なキナーゼのリン酸化の阻害による旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序に関する上記①及び③については、関連するVEGFR、TIE2、KIT、RET、BRAF等のキナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用が示され、かつ腫瘍細胞の増殖及び腫瘍血管に対する本薬の抑制作用が提示されており（それぞれ「＜提出された資料の概略＞（1）1）腫瘍細胞に対する増殖抑制作用」及び「＜提出された資料の概略＞（1）2）ii）腫瘍血管に対する作用」の項参照）、申請者の説明は受け入れられると考える。一方、②については、関連するPDGFR、FGFR等のキナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用は示されているものの、腫瘍組織の微小環境における当該キナーゼのリン酸の抑制が腫瘍の進展を抑制することを示す検討結果は提示されておらず、現時点では推測に留まると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本項では、被験薬の投与量及び濃度は、すべて遊離塩基換算量で記載し、また、レゴラ

フェニブ水和物を「本薬」として記載する。

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性ラットに¹⁴C 標識（以下、「¹⁴C 標識体」）又は非標識の本薬を単回静脈内又は経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。0.5～8mg/kg の用量範囲において、経口投与時の AUC は用量比例性を示した一方、C_{max} については用量比を下回って上昇した。これらの PK パラメータの線形性の違いについて、本薬は難溶性であることから、消化管内での溶解性が低く、高用量では吸収速度が低下したことにより C_{max} は用量比を下回って上昇したのに対し、AUC は持続的な吸収により線形性を示した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

雌性イヌに¹⁴C 標識体又は非標識の本薬を単回静脈内又は経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。経口投与時の AUC 及び C_{max} は、1mg/kg 群と 2.5mg/kg 群の間では用量に比例して上昇したが、2.5mg/kg 群と 10mg/kg 群の間では用量比を下回って上昇し、高用量では本薬の吸収が飽和することが示唆された。

雌性サルに本薬 1mg/kg を単回経口投与し、本薬及び代謝物（ピリジン N-オキサイド体（M-2）、N-ヒドロキシメチル体（M-3）、アミド体（M-4）及びピリジン N-オキサイドアミド体（M-5））の血漿中濃度が検討された（下表）。また、本薬、M-2、M-3 及び M-4 の AUC の幾何平均値はそれぞれ 4.94、0.206、0.428 及び 3.34mg·h/L であり、C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 0.324、0.0430、0.0320 及び 0.0321mg/L であった。なお、M-5 については、殆どの測定時点で定量下限（2.0μg/L）を下回っていたため、PK パラメータを算出しなかった、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（各動物種、単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	n	C _{max} (mg/L)	t _{max} (h)	AUC (mg·h/L)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	BA (%)
ラット (雄性)	静脈内 ^{*1}	0.5	3 ^{*3}	—	—	3.44	4.05	0.145	0.880	—
		2 ^{*2}	3 ^{*3}	—	—	13.3	6.28	0.150	0.924	—
	経口 ^{*4}	0.5	3 ^{*3}	0.277	6.0	2.83	6.70	—	—	85.1 ^{*5}
		2 ^{*2}	3 ^{*3}	0.682	4.0	10.2	5.91	—	—	76.6 ^{*5}
		8	3 ^{*3}	3.46	4.0	47.1	7.27	—	—	88.5 ^{*5}
イヌ (雌性)	静脈内 ^{*6}	1	3	1.72 (1.07)	— (1.18)	3.67 (1.33)	7.67 (1.18)	0.272 (1.02)	1.89 (1.02)	—
		2.5 ^{*2}	3	4.37 (1.17)	0.25 (1.00)	12.0 (1.16)	7.72 (1.06)	0.208 (1.16)	1.70 (1.15)	—
	経口 ^{*7}	1	3	0.369 (1.19)	2.67 (1.29)	2.46 (1.24)	6.10 (1.25)	—	—	67.1 (1.18)
		2.5 ^{*2}	4	0.825 (1.37)	1.57 (1.92)	6.39 (1.27)	5.34 (1.19)	—	—	59.9 ^{*8} (1.16)
		10	3	1.15 (1.15)	1.89 (2.23)	10.6 (1.17)	8.12 (1.06)	—	—	28.8 (1.24)
サル (雌性)	経口 ^{*7}	1	3	0.324 (1.37)	2.62 (1.26)	4.94 (1.59)	32.6 (1.20)	—	—	—

幾何平均値（標準偏差）、BA：バイオアベイラビリティ

*1 : 60% (v/v) PEG400 水溶液として急速静脈内投与、*2 : ¹⁴C 標識体として投与、*3 : 測定時点ごとの動物数（測定時点ごとに異なるラットから採血された）、*4 : 10% (v/v/v) エタノール/40% (v/v/v) Solutol HS 15 水溶液として投与、*5 : 本薬 2mg/kg 静脈内投与時の AUC と本薬経口投与時の用量補正した AUC を用いて算出、*6 : 10% (v/v/v) エタノール/60% (v/v/v) PEG400 水溶液として 15 分間持続静脈内投与、*7 : 100%PEG400 に溶解して投与、*8 : n=3

2) 反復投与

本薬の反復投与時におけるPKは、マウスでは4及び5週間、ラットでは4、13及び26週間、イヌでは4、13及び52週間反復投与試験において検討された。4週間の投与期間は血漿中本薬濃度が定常状態に到達する期間として十分であると考えられることから、各動物種に対する本薬4週間反復投与試験の結果を用いて考察を行った、と申請者は説明している。

雌雄マウスに本薬5～80mg/kg/日を4週間反復経口投与し、本薬及びM-2の血漿中濃度が検討された（下表）。本薬及びM-2の曝露量について性差は認められなかった。いずれの採血時点においても、本薬及びM-2のC_{max}とAUC₀₋₂₄は用量の増加に伴い上昇した。また、いずれの用量群においても、C_{max}及びAUC₀₋₂₄の累積係数は、本薬ではそれぞれ0.724～1.06及び0.805～1.19であり、M-2ではそれぞれ0.703～1.51及び0.723～1.12であり、反復投与に伴う蓄積は認められなかった。

本薬及びM-2のPKパラメータ（雌雄マウス、反復経口投与）

	測定時点	投与量 (mg/kg)	C _{max} (mg/mL)		AUC ₀₋₂₄ (mg・h/L)	
			雄	雌	雄	雌
本薬	Day 1	5	2.16	2.80	14.6	20.2
		20	7.27	8.58	51.1	64.7
		80	23.7	24.3	193	206
	Day 26	5	1.60	2.29	13.4	14.3
		20	8.77	8.01	60.9	77.3
		80	17.4	17.8	149	202
M-2	Day 1	5	0.231	0.281	2.18	3.60
		20	0.837	0.969	10.0	12.2
		80	5.76	4.16	54.1	53.1
	Day 26	5	0.205	0.284	1.80	2.40
		20	1.21	1.46	10.8	14.2
		80	3.18	3.71	35.1	42.6

幾何平均値、3匹/測定時点（測定時点ごとに異なるマウスから採血された）

雌雄ラットに本薬1～16mg/kg/日を4週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。いずれの用量群においても、C_{max}及びAUC₀₋₂₄は雄より雌で高値傾向が認められた。C_{max}及びAUC₀₋₂₄は、用量比例性を示し、また、Day 1と比較してDay 29で高値傾向が認められた。ラットの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた検討において、本薬の主代謝物はM-3（水酸化代謝物）であることが示されており（「(3) 1) *in vitro*」の項参照）、ラットにおける本薬の代謝にはCYPによる酸化代謝の寄与が大きいと考えること、及びラットでは発現するCYP分子種に性差が報告されていること（Biochem Pharmacol 1996; 51: 1041-50）を踏まえると、ラットにおける本薬の曝露量の性差は、CYP分子種の性差に起因する可能性があると考えるが、ラットにおけるM-3生成に関与するCYP分子種は同定されておらず、明確な原因は不明である、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ（雌雄ラット、反復経口投与）

測定時点	投与量 (mg/kg)	C _{max} (mg/mL)		AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	
		雄	雌	雄	雌
Day 1	1	0.361	0.455	3.30	5.42
	4	1.17	1.87	11.4	19.6
	16	4.83	6.76	49.5	87.3
Day 29	1	0.454	0.542	4.96	6.80
	4	1.49	2.33	15.5	27.9
	16	4.71	5.96	60.0	111

幾何平均値、3匹/測定時点（測定時点ごとに異なるラットから採血された）

雌雄イヌに本薬5～80mg/kg/日を4週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。C_{max}及びAUC₀₋₂₄について、顕著な性差は認められず、用量比を下回って上昇した。また、Day 26におけるC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、Day 1と比較して低値を示した。反復投与により本薬の代謝に関わる肝薬物代謝酵素が誘導された可能性が考えられるが、明確な原因是不明である、と申請者は説明している（機構注：13及び52週間反復投与試験において、4週間反復投与試験と比較して、本薬の曝露量の顕著な減少は認められていない）。

本薬のPKパラメータ（雌雄イヌ、反復経口投与）

測定時点	投与量 (mg/kg)	C _{max} (mg/mL)		AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	
		雄	雌	雄	雌
Day 1	5	2.68±1.11	2.88±1.10	12.9±1.10	13.8±1.16
	20	5.52±1.13	5.55±1.10	39.8±1.21	31.8±1.14
	80	14.8±1.24	12.1±1.19	94.1±1.11	93.6±1.19
Day 26	5	1.84±1.04	1.43±1.45	10.0±1.05	8.70±1.36
	20	3.57±2.32	4.98±1.88	24.1±2.01	28.1±1.39
	80	5.52±2.43	9.41±1.11	32.2±1.93	60.1±1.18

幾何平均値±標準偏差、n=3

3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来Caco-2細胞株を用いて、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。本薬0.3μmol/Lでの頂側膜側から基底膜側への見かけの透過係数（以下、「P_{app A→B}」）は124±26.2nm/sec（平均値±標準偏差）、基底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数（以下、「P_{app B→A}」）は104±29.0nm/sec（平均値±標準偏差）であった。また、頂側膜側又は基底膜側への添加量のそれぞれ73.8±21.2%及び21.0±1.51%が細胞内に残存した。排出比（P_{app B→A}/P_{app A→B}）は0.835±0.344（平均値±標準偏差）であり、本薬の細胞内濃度が高値を示したことから、細胞内への能動的取込み又は細胞膜への結合が示唆された、と申請者は説明している。

（2）分布

1) 組織分布

雄性アルビノラットに¹⁴C標識体3mg/kgを単回静脈内又は経口投与、並びに雌性アルビノラット及び雄性有色ラットに¹⁴C標識体3mg/kgを単回経口投与し、放射能の組織分布が定性的に検討された。投与経路及び雌雄による放射能の分布パターンに差異は認められず、広範な組織に分布したが、投与24時間後では、大部分の組織において放射能濃度が雄と比較して雌で高値を示した。組織中放射能濃度の性差については、ラットにおける本薬の曝露量の性差（「（1）2) 反復投与」の項参照）に起因する可能性がある、と申請者は説明している。

雄性アルビノラット及び雄性有色ラットに¹⁴C 標識体 3mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が定量的全身オートラジオグラフィ法を用いて検討された。アルビノラットでは、大部分の組織において、投与 2~8 時間後に組織中放射能濃度が最高値を示し、最高血液中放射能濃度 (1.63mg eq/L) の 2~4 倍となった。放射能濃度は肝臓 (10.68mg eq/L) 及び副腎皮質 (10.23mg eq/L) で高値を示した一方、精巣 (0.597mg eq/L) 及び脳 (0.301mg eq/L) では低値であったことから、本薬又は代謝物の血液精巣閥門及び血液脳閥門の透過性は高くないことが示唆された。アルビノラットにおいて、投与 72 時間後までの各組織の放射能の見かけの $t_{1/2}$ は 9~22 時間であり、投与 7 日後には投与放射能の 0.91% が主に肝臓等に認められた。有色ラットにおける終末相での放射能の分布及び消失パターンはアルビノラットと概ね同様の傾向を示したが、メラニン含有組織である眼球壁では、アルビノラットの 3.8~5.6 倍の放射能が認められた。眼球壁中放射能の終末相における $t_{1/2}$ は、アルビノラット及び有色ラットでそれぞれ 93 及び 82 時間であり、両群で顕著な差異は認められなかつたことを踏まえると、メラニン含有組織への本薬又は代謝物の分布に起因する安全性上の懸念は低いと考える、と申請者は説明している。

なお、単回投与による組織分布試験において、放射能の消失が最も遅い腎皮質での $t_{1/2}$ は 21.8 時間であり、毒性試験における本薬の投与間隔 (24 時間) よりも短いことから、反復投与による組織分布試験は実施しなかった、と申請者は説明している。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

¹⁴C 標識体 (約 0.5~18mg/L)、M-2 (約 0.5~7mg/L、M-2 はウサギ以外) 及び M-5 (約 0.6~8mg/L、M-5 はウサギ及びサル以外) をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿とインキュベートし、固相保持脂質膜 (Transil®) を用いて血漿タンパクとの結合性が検討された。

本薬の血漿タンパク非結合率 (以下、「 f_u 」) は、ヒト、マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びサルでそれぞれ 0.39~0.58%、0.54~0.63%、0.60~0.91%、0.86~1.1%、1.68~1.69% 及び 1.92~2.45% であり、いずれの動物種においても、本薬の血漿タンパク結合率に明確な濃度依存性は認められなかつた。また、pH7.2~7.8 において、ヒト血漿中における本薬のタンパク結合率に pH 依存性は認められず (f_u は 0.59~0.71%)、ヒト血清アルブミンと本薬の結合率は 97% 超であった。

血漿タンパク結合率の高い薬剤 (ワルファリン、パクリタキセル、サリチル酸、ゲフィチニブ、イブプロフェン、ジギトシン、シスプラチニン、フロセミド、ニフェジピン、プロプラノロール及びドセタキセル) を臨床使用時の血中濃度に相当する濃度で本薬とインキュベートした結果、いずれの薬剤も本薬の f_u に影響を及ぼさなかつた。

M-2 の f_u はヒト、マウス、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ 0.185~0.190%、0.865~0.912%、0.670~0.702%、1.18~1.26% 及び 1.51~1.91%、M-5 の f_u はヒト、マウス、ラット及びイヌでそれぞれ 0.053、0.412、0.286 及び 0.411% であり、いずれの動物種においても、M-2 及び M-5 の血漿タンパク結合率に明確な濃度依存性は認められなかつた。pH7.22~7.60 において、ヒト血漿中における M-2 のタンパク結合率に pH 依存性は認められなかつた (f_u は 0.149~0.187%)。

¹⁴C 標識体 (1.21~46.0ng/mL) をラット、イヌ及びヒトの血液とインキュベートしたとき、放射能の血漿/血液中濃度比はそれぞれ 1.50、1.38 及び 1.59 であったことから、本薬は主に血漿に分布すると考える、と申請者は説明している。

3) 胎盤透過性及び胎児移行性

妊娠ラット (妊娠 19 日) に¹⁴C 標識体 3mg/kg を単回経口投与し、本薬の胎盤透過性及び胎児移行性が検討された。投与 8 時間後において、母動物の血液中放射能濃度、並びに母動物及び胎児の組織中放射能濃度はいずれも最高値を示した。脳以外の主要組織における

最高放射能濃度比（胎児/母動物）は、0.13（肝臓）～0.80（皮膚）であり、脳における最高放射能濃度比（胎児/母動物）は2.1であった。また、胎児脳における放射能のAUC₀₋₂₄は、母動物脳と比較して約1.6倍高値を示した。以上より、本薬は胎盤を通過して胎児に移行すること、及び胎児の脳移行性が母動物と比較して高いことが示唆された、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro*

¹⁴C標識体（20μmol/L）をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームと37℃で1又は3時間インキュベートし、代謝物が検討された。マウス、ウサギ、サル及びヒトの主な一次代謝物として、M-2に次いでM-3が検出された一方、イヌ及びラットの主な一次代謝物として、M-3に次いでM-2が検出された。いずれの動物種においても、M-1/M-5及びM-4の生成はわずかであった。

¹⁴C標識体（2μmol/L）をラット、イヌ及びヒト肝細胞と37℃で2時間インキュベートし、代謝物が検討された。ヒトにおける主な代謝物はM-2であり、その他にM-3、M-4、M-5、M-6、M-7及びM-8が検出された。ラットではM-2の生成が少なく、主代謝物はM-3であり、その他にM-4及びM-6が検出された。イヌではM-2は検出されず、主代謝物はM-3であり、その他にM-4及びM-6が検出された。なお、ラット及びイヌの肝細胞では、M-7及びM-8は検出されなかった。

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いた検討では、肝ミクロソームでの検討と比較してM-4の生成が多く認められたことから、M-4は本薬の一次代謝物でないことが示唆された、と申請者は説明している。

M-3を種々の補酵素の存在下又は非存在下でヒト肝ミクロソーム又は肝サイトゾルとインキュベートしたとき、ニコチンアデニジヌクレオチド（NAD）存在下での肝サイトゾルのみから、M-4及び少量のM-6が検出されたことから、M-3からM-4及びM-6への代謝にはアルコール脱水素酵素の関与が示唆された、と申請者は説明している。

本薬（2及び10μmol/L）を、CYP分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4）の阻害剤存在下で、ヒト肝ミクロソームとインキュベートし、本薬の代謝に関与するCYPアイソザイムが検討された。本薬2μmol/LではCYP3A4阻害剤の存在下において、M-2及びM-3への代謝がそれぞれ0～17.8%及び8.3～37.3%にまで阻害され、また、本薬10μmol/LではCYP3A4阻害剤の存在下ではそれぞれ1.6～12.6%及び14.9～27.7%にまで阻害された。本薬の代謝に対して、他のCYP分子種の阻害剤は殆ど影響を及ぼさなかった。以上より、本薬の酸化的代謝には、主にCYP3A4が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

本薬（2μmol/L）及び¹⁴C標識体（10.6μmol/L）を、遺伝子組換えヒトCYP（CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、3A7、4A11、4F2、4F3A、4F3B及び4F12）とインキュベートし、本薬の代謝に関与するCYPアイソザイムが検討された。その結果、本薬のM-2への代謝にはCYP3A4が関与し、M-3への代謝にはCYP3A4及び2J2が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

¹⁴C標識体（1.95μmol/L、UDPグルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）1A9を用いた検討のみ0.2～11μmol/L）及びM-2（10μmol/L）を遺伝子組換えヒトUGT（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15及び2B17）とインキュベートし、本薬及びM-2の代謝に関与するUGTアイソザイムが検討された。¹⁴C標識体については、UGT1A9及び1A7発現系においてのみM-7に代謝され（それぞれ投与量の12.2及び0.8%）、他のUGT発現系ではM-7への代謝は認められなかった。¹⁴C標識体をUGT1A9とインキュベートした際のミカエリス-メンテン定数（K_m）及び最大反応速度（V_{max}）は、それぞれ約2.1μmol/L及び約14.8pmol/min/mgと推定された。また、M-2は、UGT1A9発現系においてのみM-8に代謝さ

れ（投与量の1.2%）、その他のUGT発現系において、M-8への代謝は認められなかった。

¹⁴C標識体（5μmol/L）を、UGT分子種（UGT1A1、1A4、1A9及び2B7）の阻害剤存在下でヒト肝及び腎ミクロソームとインキュベートした結果、M-7への代謝は、UGT1A9阻害剤により、肝及び腎ミクロソームでそれぞれ10.9及び11.1%にまで阻害された。その他のUGT分子種の阻害剤ではM-7への代謝に対する顕著な影響は認められなかった。また、UGT1A9阻害剤存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、M-8への代謝は9.6%にまで阻害された。以上より、肝臓及び腎臓において、本薬のグルクロン酸抱合には主にUGT1A9が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

本薬を、各種薬剤（抗悪性腫瘍剤、鎮痛剤、抗ウイルス剤、抗菌剤及びアゾール系抗真菌剤）等の存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートし、本薬のM-2及びM-7への代謝に対する各種薬剤等の阻害作用が検討された。本薬のM-2への代謝は、ケトコナゾール、イシジナビル、リトナビル及びフルコナゾールにより阻害され、IC₅₀値はそれぞれ0.11、0.9、0.10、50超μmol/Lであった。また、本薬のM-7への代謝は、ニフルム酸及びメフェナム酸により阻害され、IC₅₀値はそれぞれ1.6及び19.3μmol/Lであった。上記の薬剤の臨床血中濃度を考慮すると、いずれの上記薬剤の場合にも、併用により本薬の代謝が影響を受ける可能性がある、と申請者は説明している。

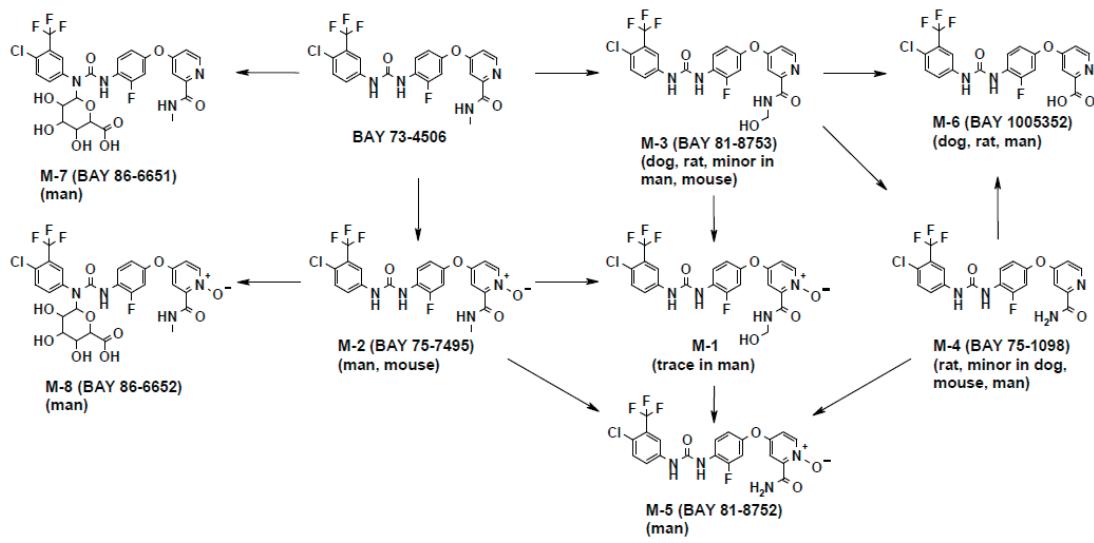
2) *in vivo*代謝

雄性マウスに¹⁴C標識体2mg/kgを単回経口投与し、血漿中代謝物が検討された。本薬は、血漿中では主に未変化体（85.9%、血漿中総放射能のAUCに対する%、以下、同様）として存在し、代謝物としてM-2（5.4%）、M-3（3.0%）及びM-4（4.3%）が認められた。

雄性ラット及び胆管カニューレを施した雄性ラットに¹⁴C標識体2mg/kgを単回経口又は静脈内投与し、血漿中、尿中、糞中及び胆汁中代謝物が検討された。経口投与時の血漿中本薬濃度は投与後0.25時間（総放射能の98.3%）から投与後72時間（総放射能の3.5%）にかけて経時的に減少し、投与96時間後には定量下限未満となった。一方、血漿中代謝物であるM-3、M-4及びM-6は経時的に増加した。尿中代謝物の構造は同定されていない。経口及び静脈内投与96時間後までの放射能の糞中排泄率は、それぞれ80.1及び82.9%であり、主な糞中代謝物はM-3及びM-6（それぞれ投与放射能の27.6～28.6及び29.0～29.1%、以下、同様）であり、本薬及びM-4（それぞれ8.1～13.4及び11.7～14.7%）も認められた。経口及び静脈内投与24時間後までの胆汁中代謝物として、主にM-6（投与放射能の15.7～23.3%）が認められ、本薬、M-3及びM-4（それぞれ1.78～1.89、7.61～8.20及び1.11%）も認められた。

雌性イヌに¹⁴C標識体2.5mg/kgを単回経口又は静脈内投与し、血漿中、尿中及び糞中代謝物が検討された。経口及び静脈内投与における血漿中放射能のAUCは、本薬（61.6及び68.7%、血漿中総放射能に対する%、以下、同様）が最も高値を示し、代謝物としてM-3（20.8及び19.5%）、M-4（5.5及び4.0%）及びM-6（11.3及び6.9%）が認められた。尿中代謝物の構造は同定されていない。また、主な糞中代謝物としてM-6（70.9～71.2%）が認められ、本薬、M-3及びM-4（それぞれ1.31～6.46、8.25～8.35及び0.839～3.75%）も認められた。

上記の*in vitro*、*in vivo*及び海外第I相試験（12436試験）（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 健康成人」の項参照）における検討に基づき、本薬の代謝経路は以下のように推定された、と申請者は説明している。



本薬（Bay73-4506）の推定代謝経路

(4) 排泄

1) 尿中、胆汁中及び糞中排泄

雄性ラットに¹⁴C標識体2mg/kgを単回経口又は静脈内投与したとき、投与168時間までの放射能の総回収率（投与量に対する%）は93.4～94.9%であり、尿中及び糞中排泄率は、それぞれ5.51～6.09及び86.0～88.2%であった。

雌性イヌに¹⁴C標識体2.5mg/kgを単回経口又は静脈内投与したとき、投与後168時間までの放射能の総回収率（投与量に対する%）は88.3～88.7%であり、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ0.746～0.817及び87.4～87.6%であった。

胆管カニューレを施した雄性ラットに¹⁴C標識体2mg/kgを単回経口又は静脈内投与したとき、投与24時間までの放射能の総回収率（投与量に対する%）はそれぞれ経口投与98.5及び静脈内投与90.9%（以下、同順）であり、胆汁中、尿中並びに糞中排泄率はそれぞれ33.6及び43.4%、1.94及び1.44%、並びに10.1及び8.23%であった。以上より、ラットにおける本薬の主要排泄経路は胆汁中/糞中、胆汁中排泄を検討していないイヌでは糞中である、と申請者は説明している。

2) 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラット（分娩8日後）に¹⁴C標識体2mg/kgを単回経口投与し、放射能の乳汁中排泄が検討された。投与48時間までの放射能の乳汁中排泄率（投与量に対する%）は49.4%であり、乳汁中/血漿中放射能のAUC比は6.8であった。以上より、本薬は乳汁中排泄されると考える、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬(1.0～100μmol/L、検討したCYP分子種により異なる)存在下で、CYP分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2D6及び3A4)の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、本薬はCYP2B6、2C8、2C9、2D6及び3A4基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀値はそれぞれ8.1、1.7、2.7、38及び5.8～49μmol/Lであった。また、CYP2B6基質の代謝に対する本薬のK_i値は5.2μmol/Lであった。一方、CYP1A2基質の代謝に対しては最高濃度(50μmol/L)においても阻害作用を示さなかった。なお、CYP3A4については本薬の時間依存的な阻害作用が検討され、本薬をヒト肝ミクロソームとニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(以下、「NADPH」)存在下で15分間インキュベートしたとき、本薬はCYP3A4

に対する時間依存的な阻害作用を示さなかった。

本薬（0.59～250 μ mol/L、検討した CYP 分子種により異なる）存在下で、CYP 分子種（CYP2A6、2C8、2C9、2C19、2E1 及び 3A4）の基質を遺伝子組換え CYP とインキュベートしたとき、本薬は CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 に対する阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 0.6、4.7、16.4 及び 11.1 μ mol/L であった。一方、CYP2A6 及び 2E1 に対しては最高濃度（CYP2A6 基質では 50 μ mol/L、CYP2E1 基質では 250 μ mol/L）においても阻害作用を示さなかった。

M-2 及び M-5（それぞれ 1.6～50 μ mol/L）存在下で、CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、代謝物の CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。M-2 は、CYP2B6、2C8、2C9、2D6 及び 3A4 基質の代謝に対する阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 20、2.4、6.1、13 及び 9.5～22 μ mol/L であった。また、CYP2C8、2C9、2D6 及び 3A4 基質の代謝に対する M-2 の K_i 値はそれぞれ 1.0、0.8、7.8 及び 4.0 μ mol/L であった。一方、CYP1A2、2A6、2C19 及び 2E1 基質の代謝に対して、M-2 は最高濃度（50 μ mol/L）においても阻害作用を示さなかった。M-5 は、CYP2B6 及び 2C8 基質の代謝に対する阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 47 及び 2.5 μ mol/L であった。また、CYP2C8 基質の代謝に対する M-5 の K_i 値は 1.3 μ mol/L であった。一方、CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 基質の代謝に対して、M-5 は最高濃度（50 μ mol/L）においても阻害作用を示さなかった。なお、CYP3A4 については M-2 及び M-5 の時間依存的な阻害作用が検討され、代謝物をヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下で 30 分間インキュベートしたとき、M-2 及び M-5 ともに CYP3A4 に対する時間依存的な阻害作用を示さなかった。

M-2 及び M-5（それぞれ 1.6～50 μ mol/L）存在下で、CYP2J2 基質を遺伝子組換え CYP とインキュベートしたとき、M-2 は CYP2J2 基質の代謝に対する阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 32 μ mol/L であった。一方、M-5 は、最高濃度（50 μ mol/L）においても、CYP2J2 基質の代謝に対する阻害作用を示さなかった。

がん患者に本薬 160mg を反復経口投与したときの本薬、M-2 及び M-5 の平均 C_{max} （それぞれ約 8、6 及び 6 μ mol/L）、及び本薬、M-2 及び M-5 の各 CYP 分子種に対する K_i 値を踏まえると、本薬を CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 の基質と併用投与した場合、薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性が示唆された、と申請者は説明している。

本薬（0.1～200 μ mol/L）存在下で、UGT 分子種（UGT1A1、1A6、1A9、2B7 等）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、本薬は UGT1A1 及び 1A9 基質の代謝に対する阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 0.7～3.1 及び 2.1 μ mol/L であった。一方、UGT1A6 及び 2B7 基質の代謝に対して、本薬は最高濃度（100 μ mol/L）においても阻害作用を示さなかった。また、種々の UGT によるアセトアミノフェン及びエストラジオール 17-グルクロニ酸の抱合に対する本薬の IC_{50} 値はそれぞれ 100 超及び 45.6 μ mol/L であったことから、当該基質の抱合活性に本薬は影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

本薬（10～100 μ mol/L）存在下で、UGT1A4 基質を遺伝子組換え UGT1A4 とインキュベートしたとき、本薬は UGT1A4 に対する阻害作用を示さなかった。

M-2 及び M-5（それぞれ 0.05～50 μ mol/L）存在下で、UGT 分子種（UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 等）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、代謝物の UGT 分子種に対する阻害作用が検討された。M-2 及び M-5 はともに UGT1A1 及び 1A9 基質の代謝に対する阻害作用を示し、 IC_{50} 値は M-2 ではそれぞれ 1.6～1.9 及び 8.3 μ mol/L、M-5 ではそれぞれ 1.8～2.0 及び 15.8 μ mol/L であった。また、UGT1A1 及び 1A9 基質の代謝に対する M-2 の K_i 値はそれぞれ 0.6 及び 4.3 μ mol/L であり、UGT1A1 基質の代謝に対する M-5 の K_i 値は 1.1 μ mol/L であった。UGT1A4、1A6 及び 2B7 基質に対する M-2 及び M-5 の IC_{50} 値は 25 μ mol/L

超であった。また、種々の UGT によるエストラジオールの 17-グルクロロン酸抱合に対しては、M-2 及び M-5 の IC₅₀ 値がそれぞれ 5μmol/L 超であったことから、当該基質の抱合活性にはこれらの代謝物は影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

がん患者に本薬 160mg を反復経口投与したときの本薬、M-2 及び M-5 の平均 C_{max}（それぞれ約 8、6 及び 6μmol/L）、並びに本薬、M-2 及び M-5 の各 UGT 分子種に対する K_i 値を踏まえると、UGT1A1 及び UGT1A9 の基質と併用投与した場合、薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性が示唆された、と申請者は説明している。

本薬、M-2、M-3、M-4 及び M-5（1.0～20μmol/L）存在下で、¹⁴C 標識したフルオロウラシル（以下、「5-FU」）をヒト肝サイトゾルとインキュベートし、ジヒドロピリミジン脱水素酵素（以下、「DPD」）による 5-FU の代謝に対する本薬と代謝物の阻害作用が検討された。その結果、最高濃度においても、本薬、M-2、M-3、M-4 及び M-5 はいずれも DPD に対する阻害作用を示さなかったことから、本薬と 5-FU を併用投与した場合に、本薬及び代謝物が 5-FU の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬（5～1,000ng/mL）を5日間処置し、CYP1A2、2B6、2C19及び3A4の酵素活性を検討した結果、いずれのCYP分子種についても、本薬処置による酵素活性の上昇は認められなかった。

上記の結果から、申請者は、本薬の酵素誘導について以下のように説明している。

本薬は約1,000ng/mLまではCYP1A2、2B6、2C19及び3A4を誘導しないことが示唆された。本検討で用いられた肝細胞培養液（10%ウシ胎児血清）中における本薬の f_u は、in vitro における検討から 41.2% であることが示されていることから、本薬 1,000ng/mL の非結合型濃度は 412ng/mL であると考えられ、ヒト血漿中における本薬の f_u（「(2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」の項参照）を踏まえると、本検討で用いられた本薬 1,000ng/mL はヒト血漿中の本薬総濃度として約 84mg/L に相当すると考えられる。当該濃度はがん患者に本薬 160mg を反復経口投与した際の本薬の平均 C_{max}（3.9mg/L）の 20 倍以上であることから、本薬が検討した CYP 分子種の誘導を介して薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと考える。

3) トランスポーター

ヒト P-糖タンパク（以下、「P-gp」）を発現させたブタ腎臓細胞由来 LLC-PK1 細胞株（以下、「L-MDR1 細胞株」）を用いて、P-gp を介した本薬（0.2、2 及び 10μmol/L）の輸送が検討された。本薬 10μmol/L での見かけの排出比（P_{app B→A}/P_{app A→B}）は LLC-PK1 細胞株及び L-MDR1 細胞株において、それぞれ 0.093 及び 0.30 であった。なお、本薬 0.2 及び 2μmol/L における見かけの排出比は、透過した本薬濃度が定量下限（2.0μg/L）未満の場合があったことから算出できなかった、と申請者は説明している。本薬 2μmol/L での L-MDR1 細胞株における P_{app A→B} は、P-gp 阻害作用を有することが知られているイベルメクチンの非存在下及び存在下で、それぞれ 67 及び 40nm/sec であり、P-gp の阻害により大きな変化は認められなかった。

ヒト Breast cancer resistance protein（以下、「BCRP」）を発現させたイス腎臓細胞由来 MDCK II 細胞株（以下、「MDCK II -BCRP 細胞株」）を用いて、BCRP を介した本薬（0.2、2 及び 10μmol/L）の輸送が検討された。本薬 10μmol/L での見かけの排出比（P_{app B→A}/P_{app A→B}）は MDCK II 細胞株及び MDCK II -BCRP 細胞株において、それぞれ 0.030 及び 0.036 であった。なお、本薬 0.2 及び 2μmol/L における見かけの排出比は透過した本薬濃度が定量下限未満の場合があったため、算出できなかった、と申請者は説明している。本薬 2μmol/L での MDCK II -BCRP 細胞株における P_{app A→B} は、BCRP 阻害作用を有することが知られている Ko143 の非存在下及び存在下で、それぞれ 209 及び 156nm/sec であり、BCRP の阻害により

大きな変化は認められなかった。

ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1を発現させたヒト胎児腎臓細胞由来HEK293細胞株（以下、「HEK-OATP1B1細胞株」）、及びヒトOATP1B3を発現させたHEK293細胞株（以下、「HEK-OATP1B3細胞株」）を用いて、OATPを介した本薬（0.2～10μmol/L）の輸送が検討された。HEK-OATP1B1細胞株及びHEK293細胞株における本薬の取込み速度の差より算出したOATP1B1による能動的取込み速度は、本薬（0.2～10μmol/L）を添加1.5分後において、-77.5～-0.767pmol/min/mg proteinであった。また、OATP1B3による能動的取込み速度は、本薬（0.5～10μmol/L）を添加2.5分後において、-3.92～14.1pmol/min/mg proteinであった。

以上より、本薬は、P-gp、BCRP、並びにOATP1B1及び1B3の基質ではないことが示された、と申請者は説明している。

L-MDR1 細胞株を用いて、P-gp を介したジゴキシン及びジピリダモールの輸送に対する本薬（0.03～30μmol/L）の阻害作用が検討された。ジゴキシン及びジピリダモールの見かけの排出量に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 0.78 又は 3.4 及び 2.3μmol/L であった。

MDCK II -BCRP 細胞株を用いて、BCRP を介したノギテカン及び 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-*b*] pyridine（以下、「PhIP」）の輸送に対する本薬（0.01～1μmol/L）の阻害作用が検討された。ノギテカン及びPhIP の見かけの排出量に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 44.8 及び 67.7nmol/L であった。

HEK-OATP1B1 細胞株及び HEK-OATP1B3 細胞株を用いて、OATP1B1 及び 1B3 を介したプラバスタチンの輸送に対する本薬（1 及び 10μmol/L）の阻害作用が検討された。本薬 1 及び 10μmol/L 存在下において、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した能動的な取込み速度は影響を受けず、本薬は OATP1B1 及び 1B3 に対する阻害作用を示さなかった、と申請者は説明している。

ヒト有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1、OAT3 又は有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OAT 及び OCT を介した³H 標識 p-アミノ馬尿酸（OAT1 基質）、硫酸エストロン（OAT3 基質）及び 1-Methyl-4-phenylpyridinium iodide（MPP、OCT2 基質）の輸送に対する本薬（0.5 及び 10μmol/L）の阻害作用が検討された。本薬 0.5 及び 10μmol/L 存在下において、OAT1、OAT3 及び OCT2 を介した各基質の輸送は、溶媒対照の 107～140、93～112 及び 98～109% であったことから、本薬は OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用を示さなかった、と申請者は説明している。

以上より、本薬は、P-gp 及び BCRP を阻害することが示されたこと、及びがん患者に本薬 160mg を反復経口投与した際の本薬の血漿中濃度を考慮すると、臨床において、本薬は P-gp 又は BCRP の基質と併用投与した場合、薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性が示唆された、と申請者は説明している。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、下記に示す本薬の薬物動態学的相互作用を除いて、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受け入れられると判断した。

薬物動態学的相互作用について

申請者は、非臨床試験成績から、本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

- 本薬を CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 の基質と併用投与することにより、薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性が考えられる（「<提出された資料の概略>（5）1）酵素阻害」の項参照）。

- 本薬を UGT1A1 及び 1A9 の基質と併用投与することにより、薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性が考えられる（「<提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」の項参照）。
- 本薬を P-gp 及び BCRP の基質と併用投与することにより、薬物動態学的相互作用を起こす可能性が考えられる（「<提出された資料の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照）。

また、申請者は、臨床試験成績から、本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

- 12434 試験において、各種 CYP プローブ基質と併用投与することにより、CYP2C9 に対して阻害作用を有する可能性が示唆されている一方で、CYP2C8、2C19 及び 3A4 に対しての阻害作用は臨床的に問題にならないほど軽度又は認められないことが示唆されている（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 2) 各種 CYP プローブ基質との併用試験」の項参照）。
- 11656 試験において、本薬と 5-FU、ホリナートカルシウム及びオキサリプラチンの併用レジメン（mFOLFOX6）又は 5-FU、ホリナートカルシウム及びイリノテカンの併用レジメン（FOLFIRI）との併用により、UGT1A1 基質である SN-38 の AUC が増大し、本薬による SN-38 のグルクロロン酸抱合の阻害が示唆されている（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) mFOLFOX6 又は FOLFIRI との薬物相互作用試験」の項参照）。

機構は、本薬とトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、臨床試験での検討予定について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内承認申請時点においては、P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用を検討する臨床試験は未実施であるが、海外規制当局との議論を踏まえて、本薬と P-gp 又は BCRP の基質との薬物動態学的相互作用を検討する臨床試験について試験計画を検討中である。

機構は、以下のように考える。

M-2 の CYP2D6 に対する K_i 値（「<提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」の項参照）並びにがん患者に本薬 160mg を反復経口投与したときの本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の血漿中濃度を踏まえると、本薬及び代謝物が CYP2D6 を阻害することにより薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は否定できないと考える。以上の点に加えて、*in vitro* 試験成績（「<提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」の項及び「<提出された資料の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照）、12434 試験成績（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 2) 各種 CYP プローブ基質との併用試験」の項参照）及び 11656 試験成績（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) mFOLFOX6 又は FOLFIRI との薬物相互作用試験」の項参照）を踏まえると、本薬及び代謝物が CYP2B6、2C9、2D6 及び 3A4、UGT1A1 及び 1A9 並びに P-gp 及び BCRP を阻害することにより薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性については、現存の非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づいて、適切に情報提供する必要があると考える。

また、本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は重要と考えることから、当該情報については、実施予定の P-gp 及び BCRP の基質との薬物動態学的相互作用に関する試験成績を含めて、今後も情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には適切に情報提供する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

in vitro 試験では、レゴラフェニブ無水物が用いられ、また *in vivo* 試験では、特記した試験

を除いてレゴラフェニブを10%含有するポビドンを基剤とした[]が用いられた。

本項において、被験薬及び対照薬の投与量及び濃度は、特記した*in vivo*試験以外はレゴラフェニブ無水物量として記載し、また、レゴラフェニブ水和物を「本薬」として記載する。なお、一部の試験についてはGLP非適用であり、参考資料として提出されている。

(1) 単回投与毒性試験

1) げっ歯類

雌性 NMRI マウス及び雌性 Wistar 系ラットに投与可能な最大用量である本薬 250mg/kg を経口投与した試験において、明らかな毒性所見は認められず、概略の致死量は 250mg/kg 超と判断された。

2) 非げっ歯類

非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、雌雄ビーグル犬に本薬 5、20 及び 80mg/kg/日を 4 週間及び 13 週間反復経口投与した試験において、本薬の急性毒性が検討された。最高用量である 80mg/kg/日群で軟便及び下痢の発現率増加が認められたものの、いずれの投与量においても死亡動物は認められなかったことから、概略の致死量は 80mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 4 週間経口投与試験

雌雄 ICR マウスに、本薬 0 (プラセボ対照)、5、20 及び 80mg/kg/日が 4 週間経口投与された。20mg/kg/日以上の群で体重増加抑制が認められ、20mg/kg/日以上の雄及び 80mg/kg/日の雌で本薬投与に関連した死亡又は切迫屠殺動物が認められた。

血液検査では、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの高値 (80mg/kg/日の雄)、血液生化学検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) (80mg/kg/日の雄及び 5mg/kg/日以上の雌)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) (20mg/kg/日以上) 及び総タンパク濃度 (80mg/kg/日) の高値が認められた。肉眼病理及び病理組織検査では、前胃過角化、切歯象牙質の変性 (5mg/kg/日以上)、切歯の変色及びエナメル芽細胞の変性 (20mg/kg/日以上)、軽微から軽度の糸球体腎症 (20mg/kg/日以上の雌)、大腿骨成長板の肥厚 (5mg/kg/日以上の雄及び 20mg/kg/日以上の雌)、並びに膝関節 (5mg/kg/日以上の雄及び 80mg/kg/日の雌) 及び胸骨結合部 (5mg/kg/日以上の雄及び 20mg/kg/日以上の雌) の軟骨形成異常が認められた。VEGF は象牙質の形成及び石灰化に重要な役割を果たしており、これを阻害すると歯に炎症、変性、壊死等の病変が生じるとの報告 (Toxicol Pathol 2010; 38: 267-79) があることから、本試験で認められた歯の変化は本薬の薬理作用に起因するものと考える、と申請者は説明している。また、この影響は急速に成長を続ける歯に限られ、げっ歯類ではそれが生涯続くが、成長が停止した成人の歯において影響はないものと考えられる。同様に、成長板の肥厚及び軟骨形成異常が認められたが、成人の骨は成長が停止しているため、成人患者での使用においてはリスクにはならないと考える、と申請者は説明している。

2) マウス 5 週間経口投与試験

雌雄ICRマウスに、本薬（レゴラフェニブ水和物）0（溶媒対照）、1、5及び20mg/kg/日が5週間経口投与された。20mg/kg/日群で軽度の体重増加抑制が認められた。

血液検査では、ヘモグロビン濃度 (5mg/kg/日以上の雄及び20mg/kg/日の雌) 及びヘマトクリット (5mg/kg/日以上の雄) の高値、血液生化学検査では、ALT (5mg/kg/日以上の雄及び20mg/kg/日の雌)、AST 及び総タンパク濃度 (20mg/kg/日) の高値が認められた。病理組織検査では、好酸性黄体減少及び子宮浮腫 (5mg/kg/日以上の雌)、前胃過角化 (20mg/kg/日の雄及び5mg/kg/日以上の雌)、成熟卵胞増加及び膣角化の頻度増加 (20mg/kg/日の雌) が

認められた。骨及び歯への影響として、切歯の象牙質変性（5mg/kg/日以上）、切歯の白色変色並びにエナメル芽細胞及び象牙芽細胞の変性（20mg/kg/日）、胸骨骨端成長板の肥厚（20mg/kg/日の雌）が認められた。黄体の発達及び機能にはVEGFの血管新生作用が関与すること（Reprod Biol Endocrinol 2003; 1: 88-95）、及びVEGFを阻害することにより黄体の発達及び機能が障害されること（Am J Physiol Cell Physiol 2001; 280: C1358-66, Reprod Biol Endocrinol 2003; 1: 88-95）を踏まえると、雌性生殖器において認められた所見は、骨及び歯への影響と同様に本薬のVEGFRに関するキナーゼ阻害作用による変化であり、当該作用により黄体の形成、発達及び機能が障害され、その結果生じたホルモンバランスの変調を反映した所見である、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は1mg/kg/日と判断された。

3) ラット 4 週間経口投与試験

雌雄Wistar系ラットに、本薬0（プラセボ対照）、1、4及び16mg/kg/日が4週間経口投与された。4mg/kg/日以上の雄及び16mg/kg/日の雌では、被毛の汚れが認められた。16mg/kg/日では、体重増加抑制が認められた。16mg/kg/日の回復群の5例が、全身状態悪化のため最終投与の約3週間後に切迫屠殺された。全身状態悪化は、本薬投与による歯への影響（伸長又は破折）により、摂餌量が減少したためと考察されている。

血液検査では、雄では赤血球数、ヘモグロビン濃度（1mg/kg/日以上）及びヘマトクリット（4mg/kg/日以上）の高値、雌では赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの低値（16mg/kg/日）が認められた。血液生化学検査では、ALT（1mg/kg/日以上）、AST（4mg/kg/日以上の雄及び16mg/kg/日の雌）、ビリルビン濃度（4mg/kg/日の雄及び4mg/kg/日の雌）、コレステロール濃度及び甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）濃度（16mg/kg/日）の高値並びに総タンパク、アルブミン及びサイロキシン（以下、「T4」）濃度の低値（16mg/kg/日）が認められた。腎臓への影響として、尿タンパク排泄量の高値（16mg/kg/日）、糸球体腎症（4mg/kg/日以上）並びに尿細管変性、再生及び拡張（1mg/kg/日以上の雄及び16mg/kg/日の雌）が認められた。骨及び歯への影響として、切歯の象牙質変性（4mg/kg/日以上）、大腿骨成長板肥厚（4mg/kg/日以上の雄及び16mg/kg/日の雌）並びに膝関節（16mg/kg/日）及び胸骨結合部（16mg/kg/日の雄及び4mg/kg/日の雌）の軟骨形成異常が認められた。その他の所見として、大腿骨（4mg/kg/日以上の雄及び16mg/kg/日の雌）及び胸骨（4mg/kg/日以上の雌）における骨髄細胞密度の低下、クッパー細胞の活性化（4mg/kg/日以上）、胆管増生、前胃過角化、十二指腸における炎症、変性及び再生、膵臓の萎縮、並びに副腎の壊死及びペリオーシス（16mg/kg/日）が認められた。上記の肉眼及び組織病理所見のうち、クッパー細胞の活性化並びに十二指腸、膵臓及び副腎の所見は回復性が認められたが、その他の所見は回復期間後も認められた。16mg/kg/日群における腎臓の所見は4週間の回復期間後でも投与終了時と同程度又はより顕著であり、投与終了時の所見に加え間質の線維化が認められた。

4) ラット 13 週間経口投与試験

雌雄 Wistar 系ラットに、本薬 0（プラセボ対照）、0.5、2 及び 8mg/kg/日が 13 週間経口投与された。0.5mg/kg/日以上の雄及び 8mg/kg/日の雌で体重増加抑制、2mg/kg/日以上の雄及び 8mg/kg/日の雌で被毛の汚れが認められた。また、8mg/kg/日の雌で本薬投与に関連した死亡又は切迫屠殺動物が認められた。

血液検査では、雄ではヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの高値（8mg/kg/日）、雌では赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの低値（8mg/kg/日）が認められた。血液生化学検査では、ALT（0.5mg/kg/日以上）、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度及び TSH 濃度（8mg/kg/日）の高値、並びに総タンパク、アルブミン及び T4 濃度の低値（8mg/kg/日）が認められた。腎臓への影響として、血漿クレアチニン及び尿素濃度（8mg/kg/日の雄）の高値、尿中クレアチニン排泄量（0.5mg/kg/日以上の雄及び 8mg/kg/日の雌）及び尿素排泄

量（2mg/kg/日以上の雄及び8mg/kg/日の雌）の低値、糸球体腎症並びに尿細管の変性、再生及び拡張（0.5mg/kg/日以上の雄及び2mg/kg/日以上の雌）が認められた。骨及び歯への影響として、切歯の象牙質及びエナメル芽細胞の変性、大腿骨成長板肥厚並びに膝関節及び胸骨結合部の軟骨形成異常（8mg/kg/日）が認められた。その他の所見として、クッパー細胞の活性化（0.5mg/kg/日以上の雄及び2mg/kg/日以上の雌）、門脈周囲肝細胞の細胞質好塩基性化（2mg/kg/日以上の雄及び8mg/kg/日の雌）、前胃の過角化、胆管増生、並びに副腎の壊死及びペリオーシス（8mg/kg/日の雌）、十二指腸における炎症、変性及び再生、並びに胰臓の萎縮（8mg/kg/日）が認められた。

4週間の回復期間後の血液生化学検査では、肝酵素の高値は回復したが、その他の変化は殆どが認められた。病理組織検査では、糸球体腎症、尿細管の変性及び再生（2mg/kg/日の雄及び2mg/kg/日以上の雌）並びに十二指腸、骨及び歯における変化（8mg/kg/日）が認められた。

5) ラット 26週間経口投与試験

雌雄 Wistar 系ラットに、本薬 0（プラセボ対照）、0.1、0.5 及び 2mg/kg/日が 26 週間経口投与された。2mg/kg/日の雄で軽微な体重増加抑制、2mg/kg/日群で被毛の汚れが認められたが、本薬投与に関連した死亡動物は認められなかった。

血液検査では、赤血球数、ヘモグロビン濃度（2mg/kg/日の雄及び0.5mg/kg/日以上の雌）及びヘマトクリット（2mg/kg の雄及び0.5mg/kg/日以上の雌）の高値が認められた。病理組織検査では、軽度の糸球体腎症及び円形肝細胞（0.5mg/kg/日以上の雄及び2mg/kg/日の雌）、黄体数増加（0.5mg/kg/日以上の雌）、肝臓門脈周囲肝細胞の細胞質好塩基性化（2mg/kg/日）、並びに卵巣黄体囊胞の減少（2mg/kg/日の雌）が認められた。また、変性性の変化を伴わない心臓の房室弁肥厚（2mg/kg/日）が認められた。当該所見はラットにおける自然発生性の加齢変化である「心内膜粘液腫様変化」（Non-proliferative lesions of the heart and vasculature in rats (Society of Toxicologic Pathologists, 2000)、Toxicol Pathol 2002; 30: 483-91、Ultrasound in Med & Biol 2009; 35: 558-65）が本薬投与により増強されたと考える、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は 0.1mg/kg/日と判断された。

6) イヌ 4週間経口投与試験

雌雄ビーグル犬（試験開始時に 23～27 週齢）に、本薬 0（プラセボ対照）、5、20 及び 80mg/kg/日が 4 週間経口投与された。20mg/kg/日以上の群で軽度の体重増加抑制、80mg/kg/日の雌で軟便又は液状便の発現頻度の増加、同群雌 1 例では投与終了時に一般状態悪化（血様物質を混じた下痢及び歯槽出血）が認められた。

血液生化学検査では、AST、ALT、グルタミン酸脱水素酵素（以下、「GLDH」）及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「GGT」）の高値（主に 80mg/kg/日）が認められた。病理組織検査では、脾臓における髄外造血の亢進（20mg/kg/日以上の雄及び 5mg/kg/日以上の雌）、軽微から軽度の小葉中心性肝細胞肥大（80mg/kg/日の雄及び 20mg/kg/日以上の雌）並びに胰臓及び胸腺の萎縮（主に 80mg/kg/日）が認められた。また、80mg/kg/日の雌において糸球体腎症が認められ、尿細管における硝子円柱、尿細管拡張、単核細胞浸潤及び好塩基性尿細管を伴っていた。骨及び歯への影響として、切歯及び犬歯の象牙質の変性（5mg/kg/日以上の雄及び 20mg/kg/日以上の雌）、胸骨結合部の軟骨形成異常（20mg/kg/日以上）、並びに大腿骨骨端成長板の肥厚（80mg/kg/日）が認められた。4 週間の回復期間後に、肝臓の胆管増生及び大腿骨骨端成長板の軽微な肥厚（80mg/kg/日の雌）、並びに歯の象牙質変性（80mg/kg/日）が認められた。5mg/kg/日の雌で認められた脾臓の髄外造血亢進の所見は、組織や細胞の変性・壊死を示すものではないこと、5mg/kg/日の雄で認められた歯の象牙質変性は成長過程にある歯に特異的な影響であることから、両所見の毒性学的意義は低く、本試験における無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。

7) イヌ 13 週間経口投与試験

雌雄ビーグル犬(試験開始時に23~27週齢)に、本薬0(プラセボ対照)、5、20及び80mg/kg/日が13週間経口投与された。20mg/kg/日以上の群で体重増加抑制及び白色粘液便又は血便、80mg/kg/日群で軟便又は液状便及び嘔吐の発現頻度の増加が認められたが、死亡動物は認められなかった。

血液生化学検査では、ALT及びGLDHの高値(主に20mg/kg/日以上)並びにビリルビン濃度(80mg/kg/日の雌)、AST及びアルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)(80mg/kg/日)の高値が認められた。5mg/kg/日以上の群で、無毛及び薄毛が認められ、病理組織検査では、無毛及び薄毛と相関する発毛停止、さらに雄では炎症性病変又は変性性病変が認められた。これらの皮膚変化は、抗VEGF抗体投与の毒性所見として報告されており(J Clin Invest 2001; 107: 409-17)、本薬の薬理作用に関連したものと考えられる、と申請者は説明している。その他の所見として、尿細管の変性及び再生、糸球体腎症、リンパ組織の萎縮、変性及び壊死、胆管増生、肝小葉中心性細胞肥大及び細胞質変化、雌雄生殖器の成熟遅延、並びに精巣上体の乏精子又は無精子症(20mg/kg/日以上)、臍臓の腺房萎縮又は変性(80mg/kg/日の雄及び20mg/kg/日以上の雌)並びに肝臓中トリグリセリド含量の高値、肝小葉中心性脂肪蓄積及び単細胞壊死(80mg/kg/日)が認められた。骨及び歯への影響として、切歯及び犬歯における象牙質の変性(20mg/kg/日以上)並びに大腿骨成長板の一部肥厚を伴う骨端成長板の閉鎖不全又は閉鎖遅延(80mg/kg/日)が認められた。

8) イヌ 52 週間経口投与試験

雌雄ビーグル犬(試験開始時に11~12カ月齢)に、本薬0(プラセボ対照)、1、4及び16mg/kg/日が52週間経口投与された。4mg/kg/日以上の群で、衰弱、骨格筋萎縮、自発運動低下及び体重増加抑制等の一般状態悪化が認められたが、死亡動物は認められなかった。痴皮、脱毛及び膿瘍様病変等(主に4mg/kg/日以上)が認められた。当該所見は、発毛停止が主因と考えられた、と申請者は説明している。

腎臓への影響として、尿中N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ排泄量の高値(16mg/kg/日)、巢状分節性糸球体腎症(4mg/kg/日以上)、糸球体硬化(4mg/kg/日以上の雄及び16mg/kg/日の雌)、ボーマン嚢上皮の反応性増生(16mg/kg/日の雄及び4mg/kg/日以上の雌)、並びに尿細管の変性及び再生(4mg/kg/日以上)が認められた。肝臓への影響として、肝細胞の傷害を示唆する血清中ALT、AST及びGLDH(16mg/kg/日)の高値、胆汁鬱滯を示唆する血清中ALP(4mg/kg/日以上)及びGGT(16mg/kg/日)の高値が認められた。病理組織検査では、肝臓における小肉芽腫及び血管周囲単核細胞浸潤の頻度又は程度の増加(4mg/kg/日以上)が認められた。雌雄生殖器に関する所見として、雄では、精巣上体上皮細胞の空胞変性(1mg/kg/日及び16mg/kg/日)、精細管における多核巨細胞の軽微から軽度の増数(1mg/kg/日以上)並びに精細管の軽微から軽度の萎縮(1及び16mg/kg/日)、雌では、子宮において内腔拡張を伴う又は伴わない軽微から重度の嚢胞状子宮腺腺腔拡張(4mg/kg/日以上)、卵巣において変性卵胞数の軽度増加(4mg/kg/日以上)並びに発育卵胞の中等度減少、嚢胞状黄体及び軽度の卵胞嚢胞(16mg/kg/日)が認められた。また、精巣上体(1mg/kg/日以上)及び卵巣(1及び4mg/kg/日)の鉱質化が認められた。その他の所見として、胆囊の炎症性及び変性性病変(粘膜のリンパ濾胞増加、胆汁濃縮、結石及び胆囊の炎症過程による)を考えられる上皮過形成(主に4mg/kg/日以上)、脾臓における髄外造血の亢進(4mg/kg/日以上)、リンパ組織の軽度過形成及び胸腺の萎縮(16mg/kg/日)並びに甲状腺の鉱質化(4mg/kg/日以上の雄並びに1及び16mg/kg/日の雌)が認められた。成獣を用いた本試験では骨及び歯への影響は認められていない。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞(チャイニーズ

ハムスターV79 細胞)を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた腹腔内投与による骨髓の小核試験が実施された。いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験は、本薬が進行がんの治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であり、作用機序及び一般毒性試験成績から判断すると、雌雄受胎能、出生前及び出生後の発生に影響を及ぼすと考えられることから、受胎能及び初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生に関する試験は実施されていない。生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。ウサギ胚・胎児発生に関する試験の胚・胎児発生に対する無毒性量(0.4mg/kg/日)における曝露量と臨床曝露量^{*}との比較では、曝露量比は1以下である。なお、ラットで本薬の胎盤通過性及び乳汁移行性（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 胎盤通過性及び胎児移行性及び(4) 2) 乳汁中排泄」の項参照）が確認されている。

*：日本人固形癌患者を対象とした国内第I相試験(13172試験)において、本薬160mg QDで3週間連日経口投与した時(Day 21)の平均AUC₀₋₂₄は33.0mg·h/Lであった。

1) ラット胚・胎児発生に関するパイロット試験（参考資料）

妊娠Wistar系ラットに本薬0 (プラセボ対照)、0.1、0.3、0.5、0.8、1.0、1.6及び2.0mg/kg/日が妊娠6日から17日まで経口投与された。母動物では、1.6mg/kg/日群で軽度の毒性徵候、2.0mg/kg/日群で赤みがかった膣分泌物、軽度な体重減少及び体重増加抑制が認められた。胚・胎児については、0.5mg/kg/日以上の群で骨化遅延、1.0mg/kg/日以上の群で骨格変異及び過剰腰椎等の骨格奇形の頻度の増加が認められた。1.6mg/kg/日以上の群では、着床後死亡の増加、胎盤重量及び胎児重量の減少並びに心室中隔欠損、右側大動脈弓、横隔膜ヘルニア等の内臓奇形の発生率増加が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して1.0mg/kg/日、胚・胎児の発生に対して0.3mg/kg/日と判断された。

2) ウサギ胚・胎児発生に関するパイロット試験（参考資料）

妊娠Himalayaウサギに本薬0 (プラセボ対照)、0.5、1.0、1.6及び2.0mg/kg/日が妊娠6日から20日まで経口投与された。母動物では、2.0mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重減少、全胚吸収による妊娠率の低下及び着床後胚死亡の増加が認められた。1.6及び2.0mg/kg/日群における胚・胎児の評価は、生存胎児5例を有していた2.0mg/kg/日群の1例及び生存胎児1例を有していた1.6mg/kg/日群の3例に限られた。胎児の内臓検査において、0.5mg/kg/日群の胎児1例に腎孟拡張及び2.0mg/kg/日群の胎児5例中4例に腎臓奇形が認められた。本試験の無毒性量は母動物の一般毒性に対して1.6mg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠Himalayaウサギに本薬0 (プラセボ対照)、0.4、0.8及び1.6mg/kg/日が妊娠6日から20日まで投与された。母動物において1.6mg/kg/日群で全胚吸収(20例中4例)及び着床後胚死亡の増加が認められ、全胚吸収が認められたうちの2例で軽微から軽度の体重減少が認められた。胚・胎児については、0.4mg/kg/日以上の群で心室中隔欠損、0.8mg/kg/日以上の群で三尖弁閉鎖、水腎症等の心血管系及び泌尿器系における奇形並びに骨格異常が認められた。心臓の発生にVEGFが関与し、VEGFの発現変化等により心奇形が発生することが報告されており (Development 2000; 127: 3941-46, Development 2001; 128: 1531-38, Nat Med 2003; 9: 173-82)、本薬のVEGFRに関わるキナーゼ阻害作用により心室中隔欠損が生じた可能性がある、と申請者は説明している。しかしながら、当該所見に用量依存性は認められず、0.4mg/kg/

日群における発生割合は背景値の範囲内にあったことから、0.4mg/kg/日群において認められた心室中隔欠損については本薬投与との関連はないと判断された。

以上より、無毒性量は母動物に対して0.8mg/kg/日、胚・胎児に対して0.4mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、げっ歯類及びイヌにおける反復投与試験において本薬の局所刺激性が評価された。マウス及びラットにおいて認められた食道及び前胃の過角化は本薬の局所刺激性の所見であると考えられた。

(7) その他の毒性試験

1) 光安全性試験

本薬、ヒトにおける主代謝物であるM-2（BAY 75-7495）及びM-5（BAY 81-8752）は、近紫外領域で光を吸収することから、*in vitro*及び*in vivo*試験において光毒性が検討された。マウス3T3線維芽細胞を用いた*in vitro*試験（以下、「3T3 NRU試験」）では、本薬、M-2及びM-5は光毒性を有する可能性が示唆された。本薬及びM-5の光毒性を更に明らかにするために、NMRIマウスに本薬及びM-5を経口投与する局所リンパ節試験（以下、「LLNA」）が実施され、光毒性は検出されなかった。

3T3 NRU試験では相対的反応がM-2では弱かったため、M-2のLLNAは実施されなかつたが、臨床試験において、光毒性と関連する有害事象の発現率は低く、本薬群とプラセボ群で発現率に差は認められなかつた。また、発現した光毒性に関連する事象はすべてGrade 1であり、重篤な事象の報告はなかつた。

光毒性試験成績及び臨床試験成績から、本薬、M-2及びM-5により光毒性が生じる可能性は低いと判断された。

2) 代謝物に関する毒性試験

がん患者に本薬を反復経口投与した場合、M-2 及び M-5 は未変化体と同程度の曝露量に達するものの（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) がん患者」の項参照）、動物の血漿中ではわずかであるか検出されないこと（「(ii) <提出された資料の概略> (1) 吸収及び(3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照）、及び M-2 及び M-5 には薬理活性が認められること（「(i) <提出された資料の概略> (1) 2) i) ②代謝物の薬理作用及び (2) 副次的薬理試験」の項参照）から、M-2 及び M-5 についてそれぞれマウスを用いた 4 週間反復投与試験、遺伝毒性試験及び光毒性試験が実施された。

①M-2 のマウス 4 週間経口投与毒性試験

雌雄 ICR マウスに M-2 0（溶媒対照）、1、5 及び 20mg/kg/日が 4 週間経口投与された。M-2 投与に関連した死亡動物は認められなかつた。病理組織検査では切歯の象牙質変性（20mg/kg/日）及び肝臓における髄外造血の軽微な亢進（20mg/kg/日の雌）が認められた。本試験における M-2 の無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。無毒性量における M-2 の平均 AUC_{0-24,ss}（11.5mg·h/L）は、ヒトにおける臨床用量（160mg、1 日 1 回投与）投与時の M-2 の平均 AUC_{0-24,ss}（15.6mg·h/L）とほぼ同等であった（非結合型 M-2 の定常状態における AUC₀₋₂₄（以下、「AUC_{0-24,ss}」）の比較では、本試験における無毒性量投与時の AUC_{0-24,ss} は、ヒト臨床用量投与時の AUC_{0-24,ss} の約 3 倍高かつた）。また、M-2 から本薬への生体内変換が認められ、マウスにおける本薬の曝露量は M-2 の曝露量の 0.7 倍に相当した。M-2 の毒性は本薬の毒性に比べて弱く、本薬の毒性プロファイルへの M-2 の寄与は少ないと考える、と申請者は説明している。

②M-5 のマウス 4 週間経口投与毒性試験

雌雄ICRマウスにM-5 0（溶媒対照）、1、5及び20mg/kg/日が4週間経口投与された。M-5投与に関連した死亡動物は認められなかった。リンパ球の減少、分葉核好中球の増加及び骨髓における細胞密度の軽度な減少（20mg/kg/日の雄）並びに切歯における象牙質変性（20mg/kg/日の雌）が認められた。本試験におけるM-5の無毒性量は5mg/kg/日と判断された。無毒性量におけるM-5の平均AUC_{0-24,ss}（15.0mg·h/L）は、ヒトにおける臨床用量（160mg、1日1回投与）投与時のM-5の平均AUC_{0-24,ss}（7.12mg·h/L）の約2倍であった（非結合型M-5のAUC_{0-24,ss}の比較では、本試験における無毒性量投与時のAUC_{0-24,ss}は、ヒト臨床用量投与時のAUC_{0-24,ss}の約16倍高かった）。M-5の毒性は本薬の毒性に比べて弱く、本薬の毒性プロファイルへのM-5の寄与は少ないと考える、と申請者は説明している。

③M-2の遺伝otoxic性試験

M-2の遺伝otoxic性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスターV79細胞）を用いた染色体異常試験が実施された。復帰突然変異試験において、M-2は復帰突然変異誘発性を有さないと判断された。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において、染色体異常の発生率の増加が認められた。染色体異常の発生率の増加が認められた濃度は、明らかな細胞毒性が認められる濃度であり、本薬の臨床試験で得られた血漿中M-2濃度の約27倍（代謝活性化系非添加時）又は約72倍（代謝活性化系添加時）に相当した。また、反復投与毒性試験においてM-2を生成することが確認されているマウスを用いた本薬の小核試験において、本薬を2,000mg/kgまで腹腔内投与したが、小核誘発能は陰性であった。

④M-5の遺伝otoxic性試験

M-5の遺伝otoxic性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスターV79細胞）を用いる染色体異常試験が実施されている。いずれの試験においてもM-5の遺伝otoxic性は示されなかった。

3) 不純物の毒性試験

① 不純物B*について

不純物B*の安全性については、細菌を用いる復帰突然変異試験により検討されており、変異原性は認められなかった。なお、安全性確認の必要な閾値を超えて原薬に含まれる不純物 不純物B*の安全性については、当該不純物を含むロットを用いて実施された本薬の毒性試験成績及び当該不純物の遺伝otoxic性試験成績から考察されている（「4. (iii) <審査の概略> (2) 不純物B*について」の項参照）。

② 不純物A*について

不純物A* は、原薬中に含まれる工程不純物であり、製造中及び保存中に本薬の分解生成物として製剤からも検出された。当該不純物の安全性については、細菌を用いる復帰突然変異試験並びにラットを用いた小核試験及び肝臓コメットアッセイにより検討されている。

小核試験では最高用量である500mg/kgまで当該不純物に変異原性は認められなかつたが、復帰突然変異試験において変異原性が認められ、コメットアッセイにおいては、125mg/kg以上で肝細胞に初期DNA損傷を誘発する可能性が示された。

<審査の概略>

機構は、動物で認められた毒性所見の大部分はヒトにおける臨床曝露量以下で発現しており、本薬に安全域は存在しないが、本薬の適応となる患者の疾患重篤性等を踏まえると、本薬の臨床使用は可能と判断した。また、本薬の胚・胎児発生に関する試験において畸奇形が認められていることから、本薬の妊娠又は妊娠している可能性のある婦人への適用

は避ける必要があると考える。

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用について、添付文書において「治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること」と設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の生殖発生毒性試験において、催奇形性作用及び胚致死作用が示され、非臨床薬物動態試験において本薬の血液一胎盤関門透過性が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して本薬を使用した場合、胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性を否定できないと考える。しかしながら、本薬の適応となる患者の予後は極めて不良であり、全生存期間の有意な延長が確認された薬剤は医療上重要であると考えることから、胚・胎児発生に関する試験で認められた着床後胚死亡及び胎児奇形の所見を添付文書に記載することにより安全性情報の提供及び注意喚起した上で、妊娠中又は妊娠している可能性のある患者についても本薬を治療の選択肢とすることが望ましいと考え、上記のとおり設定した。

機構は、胚・胎児発生に関する試験において、本薬投与により低用量から心奇形等の重要臓器に関わる胎児奇形が認められており、臨床用量での危険性が高いと考えることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は禁忌に設定する必要があると考える。

(2) 不純物B*について

申請者は、安全性確認の必要な閾値を超えて原薬に含まれる不純物 不純物B*の安全性について、以下のように説明している。

当該不純物を含むロットを用いて実施された本薬の毒性試験成績における以下の検討から、当該不純物の規格値上限までの使用は許容されると考える。

- 臨床最大投与量の約20倍に相当する当該不純物 (■μg/kg/日) が投与された本薬のマウス4週間反復投与試験において、レゴラフェニブの作用に起因すると考えられる以外の異質な毒性所見が認められなかつたこと。
- マウス4週間反復投与試験における最大耐用量（当該不純物として■μg/kg/日）で認められた毒性所見（歯の象牙質変性及び骨成長板の肥厚）は、本薬の投与対象である成人患者で問題となる可能性は低いと考えられること。
- 当該不純物が検出されない製剤を用いたラット13週間反復投与毒性試験成績及び当該不純物を含む（当該不純物として■μg及び■μg/kg/日）ラット26週間反復投与毒性試験成績の比較から、認められた所見はレゴラフェニブの作用によって発現し、当該不純物の寄与は殆どないと考えられること。

機構は、以下のように考える。

ラット13週間反復投与毒性試験において認められず、ラット26週間反復投与毒性試験においてのみ認められた所見（白血球数及びリンパ球数の軽度増加、房室弁肥厚の頻度増加等）については、当該不純物に起因する可能性を否定できないと考えるもの、その程度や毒性学的意義を考慮すると、当該不純物の毒性がレゴラフェニブの毒性を大きく上回る可能性はないものと判断した。また、当該不純物の遺伝毒性試験では、変異原性を有さないことが示されていることを踏まえると、当該不純物が規格値上限まで含有された製剤の場合においても、当該不純物による安全性上の懸念は小さいと考える。

(3) 不純物 不純物A* について

機構は、当該不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性が認められたことから、当該不純物の発がん性リスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答し

た。

不純物A* は芳香族第1アミンを含むことから、他の芳香族アミンと同様、DNAと共有結合する可能性があるアリールニトレンウムイオンが最終的な突然変異原と考えられる。当該不純物と同等以上の強さの変異原性を有する芳香族アミンであるChloramben (CAS 133-90-4) の発がん性試験成績 (National Cancer Institute, Carcinogenesis Technical Report Series, No.25, 1977) に基づくと、 10^5 を許容リスクとした場合のChlorambenの実質安全量 (virtually safe dose) は0.0 [] mg/kg/日であり、当該不純物の規格値から想定される最大臨床投与量 (0.0 [] mg/kg/日) の19倍であることを踏まえると、当該不純物の発がんリスクは高いものではないと考える。また、上記考察に加え、ラットを用いた肝臓コメットアッセイの無影響量における曝露量は臨床曝露量の22,000倍であること及び本薬の対象となる疾患の重篤性を踏まえると、規格値上限まで当該不純物が含有されたとしても安全性上の懸念は大きなものではなく、許容可能なリスクであると考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

レゴラフェニブ水和物（以下、「本薬」）の経口製剤として、2% (w/v) 液剤、[] のレゴラフェニブを含む即放錠（以下、「普通錠」）20mg錠、Bayer社における標準的なフィルムコーティングを施した[] ([]) 錠（以下、「Bayer社標準フィルムコーティング [] 錠」）20及び100mg錠、並びに市販されているオパドライ■でフィルムコーティングを施した[] 錠（以下、「オパドライ■フィルムコーティング [] 錠」）20及び40mg錠がある。海外第I相試験（11650試験）では、液剤、普通錠及びBayer社標準フィルムコーティング [] 錠が使用され、マスバランス試験（12436試験）では液剤が使用され、本薬及び代謝物（M-2及びM-5）の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。海外第I相試験（11651試験）、海外第II相試験（11726試験）等、一部の初期臨床試験において、Bayer社標準フィルムコーティング [] 錠が使用されているが、国際共同第III相試験（14387試験）を含む多くの臨床試験において、製造販売用製剤であるオパドライ■フィルムコーティング [] 錠40mg錠が使用された。

(1) 定量法

ヒト血漿中の本薬及び代謝物（ピリジンN-オキサイド体（M-2）、N-ヒドロキシメチル体（M-3）、アミド体（M-4）及びピリジンN-オキサイドアミド体（M-5））の定量は、LC-MS/MS法により行われ、定量下限は2~5μg/mLであった。

ヒト尿中の本薬及びM-2の定量は、LC-MS/MS法により行われ、本薬のN-グルクロン酸抱合体（M-7）及びM-2のN-グルクロン酸抱合体（M-8）の定量は、酵素による加水分解後に本薬及びM-2として間接的に測定が行われた。尿中の本薬及びM-2の定量下限は約10μg/mL、M-7及びM-8の定量下限は約14μg/mLであった。

(2) バイオアベイラビリティ試験

1) 海外第I相試験（5.3.3.2.1：11650試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ：20■年■月■日]>）

固形癌患者を対象とした第I相試験（11650試験）のコホート4（6例）において、本薬60mg（普通錠20mg×3錠又はBayer社標準フィルムコーティング [] 錠20mg×3錠）、及び当該試験のコホート6（7例）において、本薬100mg（Bayer社標準フィルムコーティング [] 錠100mg錠）をクロスオーバー法により単回経口投与し、液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）が検討された（当該試験の上記以外のコ

ホートについては、「(ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 海外第I相試験」の項参照)。

コホート4において、普通錠60mg及び■錠60mgのAUC_{last}の幾何平均値は2.16及び18.4mg·h/Lであり、液剤60mgのAUC_{last}(26.5mg·h/L)に対する相対値はそれぞれ8.15及び69.5%であった。コホート6において ■錠100mgのAUC_{last}の幾何平均値は33.8mg·h/Lであり、液剤100mgのAUC_{last}(40.6mg·h/L)に対する相対値は83.2%であった。

以上の結果を踏まえ、普通錠の開発を中止し、11650試験以降の臨床試験では■錠を使用することとした、と申請者は説明している。

2) 生物学的同等性

海外第I相試験 (5.3.1.2.1 : 12437 試験<20■年■月～20■年■月>)

健康成人46例を対象に、本薬160mg(Bayer社標準フィルムコーティング■錠100mg錠×1及び20mg錠×3、又はオパドライ■フィルムコーティング■錠40mg錠×4)を単回経口投与し、両製剤の相対的BAを検討するクロスオーバー試験が実施された。本薬及び代謝物(M-2及びM-5)のAUC及びC_{max}の比(オパドライ■フィルムコーティング■錠/Bayer社標準フィルムコーティング■錠)は、下表のとおりであった。本薬のAUC及びC_{max}の比の90%信頼区間(以下、「CI」)は生物学的同等性の判定の基準の範囲(80～125%)内であった。代謝物(M-2及びM-5)のAUC及びC_{max}はBayer社標準フィルムコーティング■錠に比べてオパドライ■フィルムコーティング■錠でやや高値を示した。

本薬及び代謝物(M-2及びM-5)のPKパラメータの比

化合物	推定比率* (%)	
	AUC	C _{max}
本薬	99.73 [92.97, 106.98]	110.88 [100.59, 122.22]
M-2	116.49 [105.01, 129.22]	124.18 [110.16, 139.97]
M-5	124.11 [109.51, 140.66]	116.66 [104.13, 130.71]

幾何平均値の比[90%CI]、n=46、*: Bayer社標準フィルムコーティング■錠に対するオパドライ■フィルムコーティング■錠のPKパラメータの比

(3) 本薬のPKに及ぼす食事の影響

海外第I相試験 (5.3.1.1.1 : 14656 試験<20■年■月～20■年■月>)

健康成人24例を対象に、一晩絶食下(以下、「空腹時」)、低脂肪朝食(約319kcal、脂肪含量8.2g)摂取後及び高脂肪朝食(約945kcal、脂肪含量54.6g)摂取後に本薬160mgを単回経口投与し、本薬及び代謝物(M-2及びM-5)のPKに及ぼす食事の影響を検討するクロスオーバー試験が実施された(下表)。本薬の曝露量(AUC及びC_{max})は、空腹時投与と比較して食後投与で上昇した。また、食事内容の違いにより、本薬の曝露量の変化割合に明確な差異は認められなかった。一方、代謝物(M-2及びM-5)の曝露量(AUC及びC_{max})は、空腹時投与と比較して、低脂肪食後投与では高値、高脂肪食後投与では低値を示した。

以上より、低脂肪食摂取後に本薬を投与した場合、本薬及び代謝物の総曝露量は空腹時及び高脂肪食摂取後投与より高値を示すことが示唆された、と申請者は説明している。

空腹時、低脂肪食後及び高脂肪食後投与における本薬及び代謝物（M-2及びM-5）のPKパラメータ

化合物		AUC (mg・h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} *(h)	t _{1/2} (h)
本薬	空腹時	45.39 (36.9)	1.25 (36.9)	4.0 (2.0, 24.0)	37.94 (28.7)
	低脂肪食後	61.75 (31.4)	1.93 (28.0)	4.0 (2.0, 16.0)	34.95 (20.9)
	高脂肪食後	67.27 (35.6)	2.16 (31.8)	6.0 (3.0, 6.0)	35.0 (21.7)
M-2	空腹時	27.43 (52.8)	0.89 (45.7)	4.0 (2.0, 24.0)	28.05 (21.6)
	低脂肪食後	38.28 (37.2)	1.17 (34.6)	6.0 (3.0, 16.0)	26.22 (21.5)
	高脂肪食後	21.94 (70.2)	0.65 (66.3)	6.0 (3.0, 12.0)	27.51 (23.0)
M-5	空腹時	12.77 (68.6)	0.12 (64.0)	24.0 (4.0, 48.0)	64.08 (28.0)
	低脂肪食後	15.67 (41.5)	0.14 (41.0)	48.0 (12.0, 96.0)	56.75 (17.3)
	高脂肪食後	6.22 (71.6)	0.05 (78.2)	48.0 (12.0, 96.0)	65.46 (36.6)

幾何平均値（変動係数%）、n=24、*：中央値（範囲）

<審査の概略>

食事の影響について

申請者は、本薬のPKに食事が影響を及ぼす機序について、以下のように説明している。

本薬の曝露量が空腹時投与より食後投与で上昇した要因として、本薬は難溶性であることから、①食事摂取により分泌された胆汁中の胆汁酸の界面活性作用により本薬の溶解性が向上したため、消化管内での本薬の吸収が増加したこと、及び②食事摂取により消化管の蠕動運動が刺激されたことが考えられる。また、代謝物（M-2 及び M-5）の曝露量が高脂肪食後投与においてのみ低下した要因として、M-2 の代謝物である M-5 の低下については M-2 の低下と直接関連すると考えられるが、M-2 の低下については明確な理由は不明である。

機構は、本薬の投与時期を用法・用量で規定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①空腹時投与と比較して、本薬の曝露量は食事内容にかかわらず食後投与で上昇すること、並びに②本薬の有効性及び安全性が示された国際共同第Ⅲ相試験（14387 試験）において、本薬の投与時期は低脂肪食後と規定されていたことから、本薬の投与時期を確実に注意喚起するために、用法・用量において食後投与の旨を規定することとする。なお、14387 試験で規定されていた食事内容、並びに食事内容による本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK に対する影響については、情報提供する予定である。

機構は、回答を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、単独投与時、並びに抗悪性腫瘍剤（フルオロウラシル（以下、「5-FU」）、ホリナートカルシウム及びオキサリプラチニンの併用レジメン（以下、「mFOLFOX6^{*1}」）又は 5-FU、ホリナートカルシウム及びイリノテカン塩酸塩（以下、「イリノテカン」）の併用レジメン（以下、「FOLFIRI^{*2}」）、及び CYP プローブ基質薬、ケトコナゾール又はリファンピシン併用投与時について検討された。

*1：オキサリプラチニン 85mg/m²、ホリナートカルシウム 400mg/m²、5-FU400mg/m² 急速静注、5-FU2,400mg/m²持続静注（46 時間）

*2：イリノテカン 180mg/m²、ホリナートカルシウム 400mg/m²、5-FU400mg/m² 急速静注、5-FU2,400mg/m²持続静注（46 時間）

(1) 健康成人

海外第 I 相試験（5.3.3.1.1：12436 試験<20■年■月～20■年■月>）

健康成人4例を対象に、¹⁴C標識した本薬120mg液剤を単回投与し、マスバランスが検討さ

れた。本薬投与後144時間までの血漿中総放射能のAUCのうち、本薬、M-2、M-5及びM-7の割合はそれぞれ57.4、28.7、6.3及び3.1%を占め、他の代謝物として、M-1、M-3、M-4及びM-8が検出された。本薬投与288時間までの糞中及び尿中への排泄はそれぞれ投与量の71.2及び19.3%であった。糞中で同定可能な化合物は、本薬(投与量の47.1%)、M-3(同1.8%)、M-4(同2.2%)、M-6(同14.7%)及びM-7(同5.1%)であり、尿中で同定可能な化合物は、M-7(投与量の13.0%)及びM-8(同4.7%)であった。

(2) がん患者

1) 海外第I相試験 (5.3.3.2.1 : 11650試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ：20■年■月■日] >)

固体癌患者 76 例 (PK 解析対象は 74 例) を対象に、本薬 (液剤、普通錠又は■錠) を反復経口投与した際の本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の PK 等を検討する非盲検試験が実施された (下表)。なお、コホート 4 及びコホート 6 における各製剤は最低 8 時間の絶食後に投与し、上記コホート以外は低脂肪食後に本薬を投与した。

液剤を投与した場合には、10～60mg では本薬の曝露量 (定常状態における AUC_{0-24} (以下、「 $AUC_{0-24,ss}$ 」) 及び定常状態における C_{max} (以下、「 $C_{max,ss}$ 」)) は用量比例性を示した。また、■錠を投与した場合には、120～220mg において AUC_{0-24} は用量比を下回つて上昇した一方、 C_{max} は用量の増加に伴う上昇は認められなかった。本薬は難溶性であることから、溶解度に依存した吸収過程の飽和が起こるもの、持続的な吸収により AUC_{0-24} は用量依存的に上昇したと考える、と申請者は説明している。

反復投与後の本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）のPKパラメータ

	コホート ^{*1}	剤形	用量 (mg)	測定日 (反復投与開始後日数)	n	AUC _{0-24,ss} (mg·h/L)	C _{max,ss} (mg/L)	t _{max,ss} ^{*2} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	1 ^{*3}	液剤	10	Day 14	3	5.67 (52.2)	0.534 (53.8)	2.92 (2.92, 3.17)	27.28 (6.7)
	3 ^{*4}		30	Day 21	3	18.6 (11.6)	1.58 (38.1)	6.00 (2.00, 6.00)	20.06 (23.7)
	4 ^{*5}		60	Day 21	6	48.3 (45.7)	4.14 (28.4)	2.03 (0.550, 3.97)	32.87 ^{*6} (69.1)
	5 ^{*4}		120	Day 21	6	46.0 (95.6)	4.32 (51.6)	3.09 (0.517, 5.83)	41.73 ^{*7} (45.2)
	6 ^{*8}	■錠	120	Day 21	7	50.9 (81.2)	4.42 (74.1)	2.17 (1.90, 3.47)	30.52 ^{*7} (55.1)
	7 ^{*4}		160	Day 21	10	58.3 (43.3)	3.90 (43.8)	5.03 (0.567, 8.75)	22.23 (45.4)
	8 ^{*4}		220	Day 21	10	63.7 (40.6)	4.46 (41.9)	3.05 (0.417, 8.00)	35.43 ^{*7} (30.4)
	9 ^{*4}		160	Day 21 (サイクル1)	19	50.3 (85.5)	3.45 (62.8)	2.85 (0.500, 10.3)	28.39 ^{*9} (35.2)
	9 ^{*4}		160	Day 21 (サイクル2)	14	45.2 (87.9)	3.23 (72.6)	5.68 (0.483, 11.8)	26.21 ^{*10} (35.5)
M-2	3 ^{*4}	液剤	30	Day 21	3	4.23 (38.9)	0.340 (74.6)	6.00 (2.00, 6.00)	19.10 (34.8)
	4 ^{*5}		60	Day 21	6	20.8 (56.3)	1.67 (56.0)	2.57 (1.00, 3.97)	25.86 ^{*6} (40.7)
	5 ^{*4}		120	Day 21	4	30.3 (101.6)	2.69 (51.6)	2.04 (0.517, 23.5)	—
	6 ^{*8}	■錠	120	Day 21	7	33.9 (57.1)	2.51 (54.0)	2.77 (1.13, 4.05)	25.96 ^{*7} (42.0)
	7 ^{*4}		160	Day 21	10	53.7 (69.3)	3.34 (78.2)	8.25 (0.567, 23.7)	21.02 ^{*9} (28.2)
	8 ^{*4}		220	Day 21	10	60.4 (51.5)	3.86 (48.3)	4.93 (0.417, 23.8)	31.82 ^{*11} (23.4)
	9 ^{*4}		160	Day 21 (サイクル1)	19	48.1 (88.5)	3.17 (72.4)	4.08 (0.500, 23.9)	24.96 ^{*12} (24.0)
	9 ^{*4}		160	Day 21 (サイクル2)	14	47.7 (77.8)	3.27 (61.9)	2.50 (0.483, 12.0)	25.48 ^{*13} (42.4)
M-5	4 ^{*5}	液剤	60	Day 21	6	6.86 (121.2)	0.470 (123.8)	2.10 (1.00, 24.0)	—
	5 ^{*4}		120	Day 21	6	29.7 (99.9)	1.96 (89.0)	12.8 (0.517, 23.5)	—
	6 ^{*8}	■錠	120	Day 21	7	20.3 (127.2)	1.29 (127.8)	1.90 (0.633, 4.05)	—
	7 ^{*4}		160	Day 21	10	48.7 (82.9)	2.93 (88.9)	10.4 (1.02, 23.7)	—
	8 ^{*4}		220	Day 21	10	59.7 (80.6)	3.74 (77.8)	2.93 (0.417, 23.8)	—
	9 ^{*4}		160	Day 21 (サイクル1)	19	64.6 (182.4)	3.99 (173.5)	3.03 (0.500, 24.0)	50.88 ^{*7} (31.4)
	9 ^{*4}		160	Day 21 (サイクル2)	14	79.4 (138.7)	5.15 (141.0)	2.48 (0.483, 23.9)	64.02 ^{*7} (68.1)

幾何平均値（変動係数%）、*1：コホート2における本薬及び代謝物（M-2及びM-5）、コホート1におけるM-2及びM-5、コホート3におけるM-5については、3例以上のサンプルがなかったため、記載を省略した、*2：中央値（範囲）、*3：本薬単回投与後、1日1回で7日間反復投与後、14日間休薬する（第1コホートが完了した患者は、第2コホートに移行する）、*4：3週間反復投与後1週間休薬の投与スケジュールを繰り返す、*5：本薬60mg（普通錠）の単回投与、60mg（■錠）の単回投与、60mg（液剤）の単回投与後に、60mg（液剤）を3週間反復投与後1週間休薬の投与スケジュールで反復投与、*6：n=3、*7：n=5、*8：本薬100mg（普通錠）の単回投与、100mg（■錠）の単回投与、100mg（液剤）の単回投与後に、120mg（■錠）を3週間反復投与後1週間休薬の投与スケジュールを繰り返す、*9：n=16、*10：n=9、*11：n=4、*12：n=12、*13：n=8

コホート6から9において、推定糸球体濾過率（単位：mL/min/1.73m²）（以下、「eGFR」：Cockcroft Gault（以下、「CG」）式又はModification of Diet in Renal Disease（以下、「MDRD」）式により算出）に基づき、腎機能正常患者（90以上）若しくは軽度（60以上90未満）又は中等度（30以上60未満）の腎機能低下患者群における本薬160mg 1日1回（以下、「QD」）反復投与時における本薬のPKが検討された（下表）。

MDRD式を用いた場合、正常腎機能患者と軽度腎機能障害患者との間では本薬及び代謝物（M-2及びM-5）の曝露量（AUC_{0-24,ss}及びC_{max,ss}）に顕著な差異は認められなかった。一方、CG式を用いた場合、軽度腎機能障害患者における本薬及び代謝物（M-2及びM-5）の曝露量が低値を示す傾向が認められた。本薬のPKが腎機能の状態による影響を受ける場合には、腎機能障害患者において本薬及び代謝物（M-2及びM-5）の曝露量が上昇することが推測されることから、CG式を用いた場合の軽度腎機能障害患者における本薬及び代謝物（M-2及びM-5）の曝露量の低下傾向は、腎機能の状態に起因したものではない可能性がある、と申請者は説明している。また、MDRD式及びCG式を用いた検討において結果に差異が認められた理由として、本試験における被験者の年齢が広範囲（29～89歳）であり、CG式を用いたeGFRの計算値への偏りが反映された可能性がある、と申請者は説明している。なお、中等度腎機能障害患者は1例のみであったものの、当該患者における本薬の曝露量は、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者において認められた曝露量の範囲内であった。

以上の結果及び12436試験において尿中に未変化体が認められなかつたこと等を踏まえると、軽度又は中等度腎機能障害は、本薬のPKに影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

腎機能別の本薬及び代謝物（M-2及びM-5）のPKパラメータ

eGFR算出法		CG式			MDRD式		
腎機能障害の程度		正常	軽度	中等度	正常	軽度	中等度
n		18	10	1	18	10	1
本薬	AUC _{0-24,ss} (mg・h/L)	59.4 (69.4)	39.2 (62.2)	129.4	53.0 (72.2)	48.1 (69.6)	129.4
	C _{max,ss} (mg/L)	4.04 (50.3)	2.72 (54.4)	7.21	3.74 (52.6)	3.14 (60.6)	7.21
M-2	AUC _{0-24,ss} (mg・h/L)	59.8 (69.8)	36.7 (94.2)	42.6	49.4 (99.3)	51.8 (54.2)	42.6
	C _{max,ss} (mg/L)	3.84 (62.2)	2.42 (85.2)	2.53	3.23 (87.1)	3.30 (53.3)	2.53
M-5	AUC _{0-24,ss} (mg・h/L)	69.1 (129)	49.5 (175)	16.3	55.9 (196)	72.5 (59.2)	16.3
	C _{max,ss} (mg/L)	4.11 (138)	3.21 (149)	0.957	3.44 (185)	4.41 (68.0)	0.957

幾何平均値（変動係数%）

2) 海外第I相試験（5.3.3.2.2、5.3.3.2.3：11651試験＜20■年■月～実施中 [データカットオフ：20■年■月■日] >）

固形癌患者 84 例（PK 解析対象は 81 例）を対象に、本薬 20～140mg を Day 1 に単回経口投与後、Day 3 から QD で反復経口投与した際の本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK 等を検討する非盲検試験が実施された。なお、本薬は空腹時に投与された。本試験は、用量漸増コホート、並びに肝細胞癌患者及び非小細胞肺癌患者を対象に用量漸増コホートにおける最大耐用量（以下、「MTD」）（100mg/日）を投与する拡大コホートから構成された。

用量漸増コホートの正常肝機能癌患者及び拡大コホートの肝機能障害（肝細胞癌）患者に対する本薬100mg単回経口投与時（Day 1）における本薬及び代謝物（M-2及びM-5）のPKパラメータは下表のとおりであり、両患者間のAUC_{last}及びC_{max}に顕著な差異は認められなかった。なお、肝機能障害患者で定常状態におけるPK検討可能例は1例のみであり、肝機能正常患者との比較はできなかった。

以上の結果より、肝機能障害（Child-Pugh分類 A及びB）は、本薬のPKに顕著な影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

肝機能別の本薬及び代謝物（M-2及びM-5）のPKパラメータ

	肝機能	n	AUC _{last} (mg·h/L)	AUC (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	肝機能正常	10	32.7 (38)	43.7 (35) ^{*2}	1.25 (31)	5 (2, 48)	31.6 (32) ^{*2}
	肝細胞癌 Child-Pugh A	14	26.8 (68)	45.2 (84) ^{*3}	1.38 (98)	3 (2, 24)	25.2 (52) ^{*3}
	肝細胞癌 Child-Pugh B	4	33.0 (112)	57.7 (31) ^{*4}	1.42 (76)	3 (2, 10)	45.3 (80) ^{*4}
M-2	肝機能正常	10	11.3 (47)	12.8 (37) ^{*2}	0.40 (51)	10 (2, 24)	24.8 (29) ^{*2}
	肝細胞癌 Child-Pugh A	14	8.8 (122)	15.3 (70) ^{*5}	0.42 (154)	3 (2, 24)	24.0 (56) ^{*5}
	肝細胞癌 Child-Pugh B	4	13.4 (194)	27.2 (74.6) ^{*6}	0.54 (129)	10 (8, 24)	19.2 (16) ^{*6}
M-5	肝機能正常	10	0.98 (111)	—	0.030 (118)	48 (24, 48)	—
	肝細胞癌 Child-Pugh A	13	1.02 (122)	1.58 ^{*7}	0.036 (110)	47 (4, 49)	68.7 ^{*7}
	肝細胞癌 Child-Pugh B	4	0.82 (587)	—	0.035 (352)	35 (24, 47)	—

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=5、*3：n=9、*4：n=3、*5：n=10、*6：n=2、

*7：n=1

3) 国内第I相試験（5.3.3.2.4：13172 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ：20■年■月■日] >）

固形癌患者15例を対象に、本薬160mgを単回経口投与し、6日間休薬後（サイクル0）、1サイクルを28日間とし、本薬160mg QDで3週間連日投与後1週間休薬する投与スケジュール（以下、「3/1スケジュール」）で反復経口投与した際の本薬及び代謝物（M-2及びM-5）のPK等を検討する非盲検試験が実施された（下表）。なお、本薬は低脂肪食摂取後に投与された。

単回投与時における本薬の血漿中濃度推移は二峰性（投与4及び8時間後）を示した。また、本薬、M-2及びM-5のC_{max,ss}は、単回投与時のC_{max}と比較してそれぞれ2.01、4.76及び36.0倍、AUC_{0-24,ss}は単回投与時のAUC₀₋₂₄と比較してそれぞれ2.14、5.15及び37.3倍に上昇した。さらに、本薬、M-2及びM-5のAUC_{0-24,ss}/AUC（単回投与）比はそれぞれ1.02、2.43及び3.95であった。以上より、反復投与による代謝物（M-2及びM-5）の曝露量の上昇は本薬と比較して大きい傾向が認められた、と申請者は説明している。

本薬及び代謝物（M-2及びM-5）の曝露量の個体間変動は大きく、2例では反復投与時における血漿中濃度が他の被験者と比較して著しく低値を示した。この一因として、当該患者はともに原発病変として膀胱を有していたことから、胆汁分泌の低下により、消化管における本薬の溶解性が低下した結果、本薬の消化管吸収が低下した可能性がある、と申請者は説明している。

本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK パラメータ

	測定日	n	AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
本薬	サイクル0、Day 1	15	16.4 (86.1)	1.37 (108)	4 (2, 8)	27.4 (29.9)
	サイクル1、Day 21	12	33.0 (68.5)	2.52 (77.0)	4 (1, 48)	30.4 (26.2)
M-2	サイクル0、Day 1	15	3.70 (341)	0.273 (389)	4 (3, 24)	24.8 (27.7)
	サイクル1、Day 21	12	15.6 (213)	1.04 (214)	4 (1, 48)	29.5 (24.1)
M-5	サイクル0、Day 1	13	0.380 (164)	0.0311 (167)	24 (3, 71)	60.8 (78.2)
	サイクル1、Day 21	12	7.12 (459)	0.515 (414)	36 (1, 73)	57.5 (33.7)

幾何平均値（変動係数%）、*：中央値（範囲）

4) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.2.5 : 14996 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

固形癌患者12例 (PK解析対象は9例) を対象に、本薬160mgを単回及び3/1スケジュールで反復経口投与した際の血漿中の本薬及び代謝物 (M-2及びM-5) 濃度が検討された。単回投与時の本薬及び代謝物 (M-2及びM-5) のPKパラメータは下表のとおりであった。なお、本薬は低脂肪食後に投与された。

PK解析対象9例のうち、7例がサイクル1中に投与中止又は減量に至り、サイクル1において投与中止又は減量せずに本薬投与を継続された反復投与が行われた2例において、本薬、M-2及びM-5のAUC_{0-24,ss}は単回投与時のAUC₀₋₂₄と比較して、それぞれ1.29及び3.33、3.19及び11.5並びに96.0及び192倍に上昇し、C_{max,ss}は単回投与時のC_{max}と比較してそれぞれ0.77及び3.43、2.42及び10.3並びに32.8及び114倍に上昇した。

本薬 160mg 単回投与後の本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の PK パラメータ

	n	AUC (mg·h/L)	AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	9	117.41 ^{*2} (64.73)	35.45 (35.87)	2.98 (36.86)	3.08 (2.00, 12.00)	43.52 ^{*2} (43.82)
M-2	9	62.44 (92.31)	17.93 (49.96)	1.24 (61.36)	8.00 (2.00, 4.00)	44.36 (69.52)
M-5	9	12.12 ^{*3} (44.35)	1.59 (82.55)	0.18 (65.32)	48.00 (23.28, 97.00)	72.18 ^{*3} (31.18)

幾何平均値 (変動係数%)、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : n=8、*3 : n=3

5) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : 14596 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

欧米人 (28 例) 及び韓国人 (8 例) の肝細胞癌患者を対象に、3/1 スケジュールで本薬 160mg QD で反復経口投与した際の本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の PK 等を検討する非盲検試験が実施された。なお、本薬は低脂肪食摂取後に投与された。

韓国人患者では、本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の血漿中濃度推移は多峰性を示したことから、本薬又は代謝物が腸肝循環する可能性が示唆された、と申請者は説明している。また、サイクル 1、Day 21 における本薬、M-2 及び M-5 の AUC_{0-24,ss} (mg·h/L) の幾何平均値 (変動係数%) はそれぞれ 27.0 (38)、8.64 (106) 及び 3.08 (193)、C_{max,ss} (mg/L) の幾何平均値 (変動係数%) はそれぞれ 2.51 (41)、0.862 (76) 及び 0.336 (150) であり、個体間変動が大きかった。白人患者では、本薬、M-2 及び M-5 の血漿中トラフ濃度 (mg/L) の幾何平均値 (変動係数%) は、本薬を 14 日間反復投与時 (20 例) ではそれぞれ 1.77 (95)、1.11 (156) 及び 0.859 (145)、反復投与後 7 日間休薬後の (14 例) ではそれぞれ 0.051 (260)、0.026 (393) 及び 0.277 (447) であり、休薬後において、本薬及び M-2 と比較して M-5 は高濃度を示した。

6) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 : 11726 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

腎細胞癌患者 49 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、3/1 スケジュールで本薬 160mg QD で反復経口投与した際の本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の PK 等を検討する非盲検試験が実施された。なお、本薬は空腹時又は低脂肪食後に投与された。

本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の血漿中濃度推移は多峰性を示した。代謝物 (M-2 及び M-5) の AUC 及び C_{max} は個体間変動が大きく、15 日間反復投与時の本薬、M-2 及び M-5 の AUC_{0-24,ss} (mg·h/L) (M-5 のみ AUC_{last}) の幾何平均値 (変動係数%) はそれぞれ 58.3 (34)、41.3 (47) 及び 24.7 (109)、C_{max,ss} (mg/L) の幾何平均値 (変動係数%) はそれぞれ 4.49 (33)、2.83 (53) 及び 1.57 (122) であった。M-5 については、本試験において半減期を測定しなかつたが、消失プロファイルから、M-5 は M-2 と比較して半減期が長く、Day 15 において

代謝物は定常状態に達していないと考える、と申請者は説明している。

(3) 薬物相互作用

1) mFOLFOX6 又は FOLFIRI との薬物相互作用試験 (5.3.3.2.6 : 11656 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

外国人結腸・直腸癌患者 45 例を対象に、mFOLFOX6 又は FOLFIRI と本薬を併用投与する非盲検試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、Day 4~10 及び Day 18~24 に本薬 160mg QD で反復経口投与し、Day 1 及び Day 15 に mFOLFOX6 又は FOLFIRI を 6 サイクル繰り返すこととされた。

本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) (血漿中)、オキサリプラチン (血漿中総白金濃度及び非結合型白金)、イリノテカン (血漿中イリノテカン、SN-38 (代謝物)) 並びに 5-FU (血漿中) の PK 解析対象はそれぞれ 35、12、11 及び 16 例であり、本薬及び代謝物の血漿中濃度並びに併用薬剤の PK パラメータは下表のとおりであった。

サイクル 1、Day 1 (FOLFIRI 単独) と比較して、サイクル 2、Day 1 (本薬併用) におけるイリノテカン及び SN-38 の AUC はそれぞれ 28 及び 44% 上昇した。本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) は UGT1A1 に対する阻害作用を示すこと (「3. (ii) <提出された資料の概略>

(5) 1) 酵素阻害」の項参照) 及び SN-38 は UGT1A1 の基質であることから、本薬により SN-38 のグルクロロン酸抱合が阻害されたと考える、と申請者は説明している。また、本薬併用により、イリノテカン及び SN-38 の曝露量が増加したことから、本薬及びイリノテカンの併用投与については注意喚起する、と申請者は説明している。

サイクル 1、Day 1 (mFOLFOX6 単独) と比較してサイクル 2、Day 1 (本薬併用) における血漿中総白金の AUC が 39% 上昇した。なお、血漿中総白金の C_{max} 並びに非結合型白金の AUC 及び C_{max} に顕著な変化は認められなかった。オキサリプラチンの反復投与により総白金濃度の蓄積が認められることが報告されていること (Clin Cancer Res 2000; 6: 1205-18) から、本試験で認められた総白金の AUC の上昇についても、本薬の併用投与による影響ではないと考えられ、また、活性体である非結合型白金に顕著な変化は認められていないことを踏まえると、総白金の AUC の上昇について注意喚起する必要はない、と申請者は説明している。

5-FU の AUC 及び C_{max} に対する本薬併用投与による顕著な影響は認められなかった。

mFOLFOX6 又は FOLFIRI との併用投与時における本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の血漿中濃度

	測定日	併用レジメン	n	血漿中濃度 (μg/L)					
				サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5	サイクル 6
本薬	Day 1	mFOLFOX6	17	—	55.4 (680)	46.6 ^{*1} (1,070)	86.2 ^{*2} (202)	101 ^{*3} (955)	92.3 ^{*4} (48)
	Day 15		19	152 (115)	68.4 ^{*1} (68)	39.7 ^{*2} (976)	56.0 ^{*3} (537)	58.2 ^{*5} (656)	55.9 ^{*6} (800)
	Day 1	FOLFIRI	13	—	141 (355)	167 ^{*7} (524)	273 ^{*8} (78)	140 ^{*9} (302)	51.4 ^{*10} (1,290)
	Day 15		14	225 (108)	216 (382)	240 ^{*7} (110)	161 ^{*9} (151)	55.4 ^{*12} (76,500)	137 ^{*10} (515)
M-2	Day 1	mFOLFOX6	17	—	14.4 (798)	16.9 ^{*1} (712)	21.5 ^{*2} (561)	39.3 ^{*3} (1,836)	20.4 ^{*4} (452)
	Day 15		19	63.8 (178)	18.9 ^{*1} (635)	13.1 ^{*2} (586)	16.0 ^{*3} (1,526)	16.2 ^{*5} (1,816)	20.0 ^{*6} (748)
	Day 1	FOLFIRI	13	—	40.3 (306)	43.7 ^{*7*11} (901)	67.7 ^{*8} (157)	25.0 ^{*9} (529)	7.59 ^{*10*11} (3018)
	Day 15		14	136 (130)	67.1 ^{*11} (357)	48.4 ^{*7} (206)	34.1 ^{*9*11} (883)	18.0 ^{*11*12} (6608)	25.5 ^{*10} (994)
M-5	Day 1	mFOLFOX6	17	—	62.0 ^{*11} (887)	53.4 ^{*1*11} (1,401)	55.3 ^{*2} (274)	88.5 ^{*3*11} (3,112)	56.6 ^{*4} (480)
	Day 15		19	210 (244)	58.6 ^{*1} (704)	34.0 ^{*2*11} (1161)	79.0 ^{*3} (792)	44.8 ^{*5*11} (3,579)	39.8 ^{*6*11} (3,055)
	Day 1	FOLFIRI	13	—	84.9 (156)	60.4 ^{*7} (338)	74.6 ^{*8} (188)	38.1 ^{*6} (166)	10.9 ^{*10*11} (2,801)
	Day 15		14	254 (124)	79.1 ^{*11} (407)	65.3 ^{*7} (162)	40.6 ^{*6*11} (1,088)	22.6 ^{*12} (458)	24.8 ^{*10} (536)

幾何平均値 (変動係数%)、*1 : n=13、*2 : n=10、*3 : n=12、*4 : n=5、*5 : n=8、*6 : n=6、*7 : n=11、*8 : n=9、*9 : n=6、*10 : n=3、*11 : 定量下限 (2 μg/L) 未満の検体については、定量下限の 1/2 として計算した、*12 : n=4

mFOLFOX6 又は FOLFIRI 単独若しくは本薬併用投与時における各薬剤及び代謝物の PK パラメータ

	投与レジメン	n	AUC (mg・h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)
イリノテカン	FOLFIRI	11	10.7 (24.2)	1.91 (33.2)	1.6 (0.6, 2)	8.47 (27.3)
	FOLFIRI+本薬	11	13.8 (35.6)	2.33 (70.0)	1.9 (0.8, 3)	7.84 (26.2)
SN-38	FOLFIRI	11	0.367 (42.7)	33.6 (105) ^{*2}	2.1 (0.6, 4)	16.8 (39.1) ^{*2}
	FOLFIRI+本薬	11	0.450 (57.8)	30.4 (47.8) ^{*2}	2.6 (1, 7)	19.3 (66.6) ^{*2}
総白金	mFOLFOX6	12	81.0 (22.2)	2.16 (22.8)	2.0 (1, 2)	46.4 (17.6)
	mFOLFOX6+本薬	12	113 (11.4)	2.36 (17.5)	2.0 (1, 2)	52.0 (23.6)
非結合型白金	mFOLFOX6	10	4.18 (39.0)	0.800 (32.7)	1.9 (1, 2)	17.2 (18.2)
	mFOLFOX6+本薬	10	4.90 (15.2)	0.960 (19.5)	1.5 (1, 2)	19.0 (17.7)
5-FU	mFOLFOX6	12	123 (73.1) ^{*3}	19.1 (164)	0.1 (0.02, 46)	0.418 (513) ^{*3}
	mFOLFOX6+本薬	12	140 (106) ^{*3}	19.2 (414) ^{*4}	0.1 (0.03, 48) ^{*4}	2.38 (1810) ^{*3}
	FOLFIRI	4	259 (79.4)	23.6 (92.1)	0.1 (0.08, 24)	0.200 (136)
	FOLFIRI+本薬	4	—	21.6 (1280)	12 (0.05, 46)	—

幾何平均値 (変動係数%)、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : n=10、*3 : n=9、*4 : n=11

2) 各種 CYP プローブ基質との併用試験 (5.3.3.4.3 : 12434 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

外国人固形癌患者40例を対象に、各種CYP基質のPKに及ぼす本薬の影響を検討する非盲検試験が実施された。用法・用量は、グループA (20例、PK解析対象は15例) では、サイクル1の7日前及びDay 14に、ワルファリンカリウム (CYP2C9基質)、オメプラゾール (CYP2C19基質) 及びミダゾラム (CYP3A4基質) を投与、グループB (20例、PK解析対象

は15例)では、サイクル1の7日前及びDay 14に、ロシグリタゾン(CYP2C8基質)を投与し、また、本薬はDay 1~21まで160mg QDで投与後、7日間休薬することされた。なお、全ての薬剤は、低脂肪食後に投与された。

単独投与時(サイクル1の7日前)及び本薬併用投与時(サイクル1のDay 14)の各基質のPKパラメータは下表のとおりであった。オメプラゾールについては、投与6時間後の血漿中5-OHオメプラゾール/オメプラゾール濃度比の幾何平均値(変動係数%)は、本薬非併用及び併用投与時でそれぞれ0.732(156)及び0.637(105)であり、顕著な差異は認められなかった。なお、投与2時間後のPKデータが得られた患者が少数であったことから、投与2時間後における血漿中5-OHオメプラゾール/オメプラゾール濃度比は算出しなかった、と申請者は説明している。ワルファリンについては、本薬併用投与時においてS-ワルファリンの曝露量が上昇したことから、本薬はCYP2C9に対して阻害作用を有する可能性が示唆された。また、7-OHワルファリンの曝露量も上昇したが、*in vitro*の検討において、本薬及び代謝物(M-2及びM-5)はUGT1A1に対する阻害作用を示すこと(「3.(ii)<提出された資料の概略>(5.1)酵素阻害」の項参照)、並びにUGT1A1は7-OHワルファリンのグルクロロン酸抱合に関与していることが報告されていること(Drug Metab Rev 2010; 42: 55-61)から、当該曝露量の上昇は、7-OHワルファリンのグルクロロン酸抱合が低下したことに起因すると考える、と申請者は説明している。本薬が、ミダゾラム及びロシグリタゾンのPKに及ぼす影響は臨床的に問題にならないほど軽度又は認められなかった。

本薬非併用/併用単回投与時の各薬剤又は代謝物のPKパラメータ

	本薬非併用/ 併用	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)
グループA(ワルファリンカリウム、オメプラゾール及びミダゾラム投与群)						
S-ワルファリン	非併用	18,500 ^{*2} (41.2)	17,200 (34.9)	442 (29.0)	2.00 (1.98, 4.07)	39.8 ^{*2} (27.2)
	併用	21,700 ^{*3} (27.7)	19,800 ^{*4} (36.2)	550 ^{*4} (29.4)	2.06 ^{*4} (2.00, 4.33)	43.9 ^{*3} (19.3)
7-OHワルファリン	非併用	—	3,670 (72.8)	54.8 (51.8)	24.0 (7.75, 48.0)	—
	併用	—	4,170 (149)	63.4 (54.6)	24.0 (7.97, 48.0)	—
ミダゾラム	非併用	32.9 (48.5)	30.1 (48.7)	9.68 (42.5)	0.500 (0.483, 1.98)	3.41 (73.2)
	併用	35.1 (63.8)	35.6 (75.0)	12.4 (47.0)	0.500 (0.500, 3.97)	3.49 (68.5)
1-OHミダゾラム	非併用	9.04 (40.3)	7.71 (44.7)	3.20 (52.7)	0.517 (0.483, 1.98)	2.03 (47.7)
	併用	10.5 (69.6)	9.29 (76.0)	3.96 (62.9)	0.500 (0.500, 3.97)	2.13 (45.3)
グループB(ロシグリタゾン投与群)						
ロシグリタゾン	非併用	1,077 (36.0)	973 (38.1)	171 (35.9)	2.00 (0.500, 6.00)	3.76 (25.2)
	併用	1,046 ^{*5} (37.3)	939 ^{*2} (41.6)	170 ^{*2} (49.7)	2.00 ^{*2} (0.500, 7.98)	3.84 ^{*5} (27.6)
N-脱メチル ロシグリタゾン	非併用	2,200 ^{*5} (30.4)	1,486 (41.1)	67.3 (24.8)	8.00 (4.00, 8.08)	16.9 ^{*5} (34.0)
	併用	1,867 ^{*3} (28.1)	1,366 ^{*2} (33.7)	66.3 ^{*2} (24.7)	7.67 ^{*2} (4.00, 24.0)	15.4 ^{*3} (19.3)

幾何平均値(変動係数%)、n=15、*1:中央値(範囲)、*2:n=13、*3:n=9、*4:n=14、*5:n=12

3) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験(5.3.3.4.1:12435 試験<20■年■月~20■年■月>)

外国人健康成人24例を対象に、本薬及び代謝物(M-2及びM-5)のPKに及ぼすケトコ

ナゾール (CYP3A4 阻害剤) の影響を検討する非盲検試験が実施された（下表）。コホート 1 では、第 1 期において本薬 80mg 単回経口投与、第 2 期においてはケトコナゾール 400mg QD で 7 日間反復経口投与し、ケトコナゾールの投与開始 5 日目に本薬 80mg が投与された。コホート 2 では、第 1 期において本薬 160mg を単回投与し、第 2 期においてはケトコナゾール 400mg QD で 18 日間反復投与し、ケトコナゾールの投与開始 5 日目に本薬 160mg が投与された。なお、本薬及びケトコナゾールは、低脂肪食後に投与された。

ケトコナゾールの併用投与により、本薬の AUC 及び C_{max} は上昇し、M-2 及び M-5 の AUC 及び C_{max} は顕著に低下した。

本薬単独又はケトコナゾール併用投与時の本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK パラメータ

	本薬単独/ ケトコナゾール併用	n	AUC (mg·h/L)	AUC_{last} (mg·h/L)	C_{max} (mg/L)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)
コホート 1 (本薬 80mg)							
本薬	本薬単独	6	44.2 (19.9)	44.0 (19.5)	1.10 (22.8)	4.00 (4.00, 16.0)	38.9 (26.4)
	ケトコナゾール併用	6	56.1 (24.5)	55.8 (24.3)	1.44 (24.8)	4.00 (4.00, 4.00)	37.0 (18.6)
M-2	本薬単独	6	19.5 (42.6)	19.3 (43.0)	0.48 (38.4)	8.00 (4.00, 16.0)	28.5 (22.1)
	ケトコナゾール併用	6	1.32 (66.7)	1.01 (65.6)	0.0157 (54.2)	24.0 (12.0, 24.0)	44.0 (35.0)
M-5	本薬単独	6	5.57 (67.4)	5.11 (71.4)	0.04 (67.4)	48.0 (16.0, 96.0)	74.5 (9.9)
	ケトコナゾール併用	6	0.814 (187.7)	0.100 (964.6)	0.004 (81.7)	12.0 (4.00, 24.0)	122 (200.8)
コホート 2 (本薬 160mg)							
本薬	本薬単独	18	64.2 (39.1)	63.8 (39.2)	2.01 (35.1)	4.00 (2.00, 12.0)	30.5 (16.7)
	ケトコナゾール併用	18	85.0 (33.3)	84.8 (33.3)	2.82 (42.3)	4.00 (4.00, 16.00)	34.3 (24.0)
M-2	本薬単独	18	42.0 (53.6)	41.8 (53.7)	1.19 (38.7)	4.0 (4.00, 16.0)	28.0 (24.6)
	ケトコナゾール併用	18	2.36 (52.8)	1.88 (67.4)	0.0326 (60.1)	16.0 (4.00, 48.0)	38.2 (41.9)
M-5	本薬単独	18	16.10 (90.2)	15.6 (92.6)	0.148 (91.6)	48.0 (12.0, 72.0)	61.5 (27.0)
	ケトコナゾール併用	18	1.16 (102.9)	0.48 (169.6)	0.009 (79.4)	12.0 (4.00, 48.0)	75.8 (88.9)

幾何平均値（変動係数%）、*：中央値（範囲）

4) リファンピシンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4.2 : 15524 試験<20■年■月～20■年■月>）

外国人健康成人24例（PK解析対象は22例）を対象に、本薬及び代謝物（M-2及びM-5）のPKに及ぼすリファンピシン（CYP3A4誘導剤）の影響を検討する非盲検試験が実施された。第1期において本薬160mgを単回経口投与、第2期においてはリファンピシン600mg QDで9日間反復経口投与し、リファンピシンの投与開始7日に本薬160mgが投与された。なお、本薬は空腹時投与、リファンピシンは本薬との併用投与日以外は食前1時間又は食後2時間投与とされ、本薬との併用投与日は空腹時投与とされた（下表）。

本薬単独投与時と比較してリファンピシン併用投与時において、本薬のAUC及び C_{max} は低下し、M-5のAUC及び C_{max} は上昇した。一方、M-2の C_{max} は統計的に有意な上昇が認められたものの、AUCについては有意な変化は認められなかった。CYP3A4誘導剤との併用投与により、血漿中本薬濃度が低下し、有効性の低下を引き起こす可能性があることから、本薬とCYP3A4誘導剤との併用投与は避ける必要がある、と申請者は説明している。

本薬単独又はリファンピシン併用投与時の本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK パラメータ

	本薬単独/ リファンピシン併用	AUC (mg·h/L)	AUC_{last} (mg·h/L)	C_{max} (mg/L)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)
本薬	本薬単独	50.6 (36.5)	50.3 (36.3)	1.53 (34.4)	4.00 (2.00, 4.20)	37.0 (23.5)
	リファンピシン併用	25.5 (30.6)	25.3 (30.9)	1.23 (50.8)	4.00 (2.00, 4.03)	27.0 (32.5)
M-2	本薬単独	24.6 (46.3)	24.4 (46.6)	0.924 (40.1)	4.00 (2.00, 4.20)	34.0 (32.2)
	リファンピシン併用	22.4 (42.0)	22.1 (42.5)	1.46 (49.3)	4.00 (4.00, 4.03)	19.3 (33.2)
M-5	本薬単独	9.34 (53.8)	8.94 (54.4)	0.087 (52.5)	24.0 (4.05, 96.0)	67.7 (20.9)
	リファンピシン併用	34.0 (61.1)	32.8 (61.7)	0.364 (70.2)	23.9 (4.00, 72.0)	68.9 (26.8)

幾何平均値（変動係数%）、n=22、*：中央値（範囲）

(4) 曝露量とQT/QTc間隔の変動との関係に関する海外第I相試験（5.3.4.2.1：14814試験
<20■年■月～実施中【データカットオフ：20■年■月■日】>）

外国人固形癌患者53例を対象に、本薬160mg QD 3/1スケジュールで反復投与した際の心電図及び左室駆出率（以下、「LVEF」）に及ぼす影響を検討する非盲検試験が実施された。

心電図解析対象30例のうち、本薬服用を遵守しなかった1例を除いた29例では、Day 21の t_{max} 時点におけるQTcF (Fridericia補正法によるQTc間隔) 及びQTcB (Bazett補正法によるQTc間隔) のベースラインに対する変化量 (msec) の平均値 [90%CI] は、それぞれ-2 [-6, 3] 及び-3 [-8, 2] であり、また、用量調節を行わなかった25例では、それぞれ-2 [-8, 3] 及び-4 [-10, 1] であった。本薬及び代謝物 (M-2及びM-5) の血漿中濃度とQTcFのベースラインに対する変化量との間には明らかな正の相関は認められなかった。

LEVF解析対象27例のうち、用量調節を行わず2サイクル以上本薬を投与した14例では、サイクル2のDay 21のLEVFのベースラインに対する変化量 (%) の平均値土標準偏差は-0.1 ± 8.6、LEVF解析対象全体では、サイクル2のDay 21 (n=22) 、サイクル5 (n=9) 及びサイクル8 (n=3) のDay 1におけるLVEFのベースラインに対する変化量 (%) の平均値土標準偏差はそれぞれ+1.4±8.4、-0.4±5.2及び+4.0±4.6であった。

以上より、本薬は臨床的に意義のあるQTc間隔の延長作用及びLVEFに対する影響を示さないと考える、と申請者は説明している。

(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

固形癌患者を対象とした海外第I相試験 (11650 試験) から得られたPKデータ (67例、5026測定点) から構築したPKモデルを用いて、結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (14387 試験) のPKデータ (381例、3696測定点)に基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM) を用いたPPK解析が実施された。本薬のPKは、一次吸収を伴う2-コンパートメントモデル、M-2及びM-5のPKは、Michaelis-Menten型の消失過程を有する2-コンパートメントモデルにより記述された。本解析では、本薬のCL、M-2のMichaelis-Menten定数(以下、「KM-M2」)、及びM-2からM-5への代謝割合(以下、「FRM5」)に対する共変量として、体重、BMI、身長、年齢、eGFR、総ビリルビン、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)、アルカリホスファターゼ、アルブミン、総タンパク、ヘマトクリット、ヘモグロビン、性別、人種(白人、黒人、アジア人及びその他の人種)及びベースライン時の肝機能分類が検討された。

本薬のCLは11650及び14387試験において、それぞれ1.75及び1.43L/hであった。本薬のCLに対する有意な共変量として総ビリルビンが選択され、総ビリルビンの増加に伴い本薬のCLは減少した。また、KM-M2に対する有意な共変量として体重が選択され、体重の増加に伴いM-2の曝露量は減少した。

(6) 日本人と外国人における本薬のPK

国内臨床試験 (13172 試験) 及び海外臨床試験 (欧米人を対象とした11650 試験及び11726 試験、中国人を対象とした14996 試験、並びに韓国人を対象とした14596 試験) のPKデータを基に、本薬のPKにおける民族差が検討された。

本薬160mgを単回経口投与した際の本薬及び代謝物 (M-2及びM-5) の各民族のPKパラメータは下表のとおりであった。欧米人と比較して、日本人における本薬及びM-2のAUCと C_{max} の幾何平均値は低値傾向が認められたものの、AUC及び C_{max} の分布は、概ね欧米人の範囲内であった。また、いずれの民族においても、本薬及び代謝物 (M-2及びM-5) のAUC及び C_{max} の個体間変動は大きかった。

本薬160mg単回投与時の試験別の本薬及び代謝物（M-2及びM-5）のPKパラメータ

		11650 試験(欧米人)	13172 試験 (日本人)	14996 試験 (中国人)
n		12	15	9
本薬	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	70,449 (35.2) * ¹	34,560 (84.2)	117,410 (64.7) * ²
	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	2,534 (42.7)	1,374 (108)	2,975 (36.9)
M-2	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	27,994 (48.4) * ²	7,821 (301)	62,442 (92.3)
	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	834 (64.3)	273 (389)	1,243 (61.4)
M-5	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	—	3,442 (112) * ³	12,117 (44.4) * ⁴
	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	78.3 (88.1)	31.1 (167) * ³	181 (65.3)

幾何平均値 (変動係数%)、*¹ : n=6、*² : n=8、*³ : n=13、*⁴ : n=3

本薬 160mg QD で反復経口投与した際の本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK パラメータは下表のとおりであった。欧米人と比較して、日本人における本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の AUC_{0-24,ss} と C_{max,ss} の幾何平均値は低値傾向が認められたものの、AUC_{0-24,ss} 及び C_{max,ss} の個別値の分布は、概ね欧米人の範囲内であった。また、日本人における AUC_{0-24,ss} 及び C_{max,ss} の個別値の分布は、他のアジア人（中国人及び韓国人）の範囲内であった。以上から、日本人を含むアジア人における曝露量は欧米人と大きな差異はないと考える、と申請者は説明している。

本薬160mg反復投与時の試験別の本薬及び代謝物（M-2及びM-5）のPKパラメータ

		欧米人		日本人	韓国人	中国人
		11650 試験	11726 試験	13172 試験	14596 試験	14996 試験
n		25	14	12	7	2
本薬	AUC _{0-24,ss} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	53,217 (74.3)	58,286 (34.4)	33,043 (68.5)	25,975 (39.5)	50,102 (54.7)
	C _{max,ss} ($\mu\text{g/L}$)	3,655 (59.2)	4,486 (33.2)	2,522 (77.0)	2,368 (40.2)	4,042 (56.6)
M-2	AUC _{0-24,ss} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	44,422 (88.3) *	—	15,623 (213)	8,680 (119)	78,898 (24.4)
	C _{max,ss} ($\mu\text{g/L}$)	2,968 (72.4) *	—	1,040 (214)	891 (83.0)	4,909 (27.8)
M-5	AUC _{0-24,ss} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	58,873 (194) *	—	7,118 (459)	3,216 (224)	175,887 (58.5)
	C _{max,ss} ($\mu\text{g/L}$)	3,606 (181) *	—	515 (414)	367 (164)	9,931 (46.7)

幾何平均値 (変動係数%)、* : n=17

(7) 薬力学に関する検討

固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（11650 試験）において、血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）及び可溶性 VEGF 受容体-2（以下、「sVEGFR-2」）の血漿中濃度に及ぼす本薬の影響が検討された。各投与サイクルの終了時点（サイクル 1、2 及び 3 の Day 21）において、血漿中 VEGF 濃度はベースライン時から上昇したものの、用量依存性は認められなかった。一方、各投与サイクルの終了時点（サイクル 1、2 及び 3 の Day 21）において、血漿中 sVEGFR-2 濃度は殆どの患者でベースライン時から低下し、サイクル 1 の Day 21 における血漿中 sVEGFR-2 濃度の変化率の幾何平均値（範囲）は、0.593 (0.382, 0.829) (160mg 群) から 0.945 (0.826, 1.08) (10mg 群) であり、60mg/日以上の投与群において本薬の用量依存的な低下傾向が認められた。

11650 試験において、ダイナミック造影磁気共鳴画像法（DCE-MRI）により、腫瘍血流量 / 腫瘍血管透過性に及ぼす本薬の影響が検討された。ガドリニウム曲線において、iAUC₆₀ (造影剤投与後 60 分間の腫瘍内ガドリニウム AUC) の減少傾向が認められ、サイクル 1 の 21 日目における各用量での iAUC₆₀ のベースライン時からの変化率の幾何平均値（範囲）は 0.410 (0.129, 0.950) (160mg 投与時) から 1.04 (0.871, 1.235) (30mg 投与時) であり、iAUC₆₀ の減少傾向は 120mg 以上の用量でより顕著であった。

申請者は、本薬の用法・用量の設定について、以下のように説明している。

11650 試験及び 11651 試験の結果において、本薬 100mg QD 連日投与と比較して、本薬及

び代謝物（M-2 及び M-5）の曝露量（ $AUC_{0-24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ ）は、本薬 160mg QD 3/1 スケジュールで高値を示したこと（「<提出された資料の概略>（2）1）海外第 I 相試験及び 2）海外第 I 相試験」の項参照）並びに上記の検討結果から、本薬 100mg QD 連日投与と比較して、本薬 160mg QD 3/1 スケジュールでより高い有効性が期待できると考えた。したがって、以降の開発を本薬 160mg QD 3/1 スケジュールにより行うこととした。なお、11650 試験の結果から、本薬 160mg QD 3/1 スケジュールで反復投与した際の本薬、M-2 及び M-5 の $C_{max,ss}$ 到達時の非結合型濃度はそれぞれ 40、12 及び 3nmol/L、トラフ時の非結合型濃度はそれぞれ 27、10 及び 3nmol/L と換算され、当該濃度は各種キナーゼに対する本薬の IC_{50} 値（「3.（i）<提出された資料の概略>（1）効力を裏付ける試験」の項参照）の範囲内であった。

（8）曝露量と有効性及び安全性の関係

1) 曝露量と有効性との関連

固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（11650 試験）において、本薬の $AUC_{0-24,ss}$ と最良総合効果との間に明確な関連は認められなかった。

また、遠隔転移を有する（以下、「転移性」）結腸・直腸癌を対象とした国際共同第 III 相試験（14387 試験）において、本薬の曝露量及び有効性との関係を検討した結果、サイクル 1～6において、各サイクルの平均血漿中本薬濃度と全生存期間（以下、「OS」）及び無増悪生存期間との間に明確な関連は認められなかった。

2) 曝露量と安全性との関連

第 I 相試験（11650、13172 及び 14996 試験）及び第 II 相試験（14596 及び 11726 試験）の結果を基に、本薬の $AUC_{0-24,ss}$ 及び C_{max} と有害事象（治験薬と関連のある全有害事象）の重症度との関連を検討した結果、明確な関連は認められなかった。

<審査の概略>

（1）日本人と外国人における本薬の PK について

機構は、欧米人と比較して、日本人の本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の AUC 及び C_{max} は低値の傾向が認められていること（「<提出された資料の概略>（6）3）民族差による本薬の PK への影響」の項参照）から、当該原因及び日本人に対する推奨用法・用量について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現時点では上記の原因は特定されていない。しかしながら、結腸・直腸癌患者を対象とした 14387 試験において、日本人における有効性は全体集団と比較して顕著な差異はなく、日本人においても本薬 160mg QD 3/1 スケジュールは忍容可能であったこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>3）日本人患者における有効性について」の項参照）から、日本人患者に対する用法・用量は欧米人と同様に 14387 試験で設定された 160mg QD 3/1 スケジュールを設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

日本人における PK の検討は申請用法・用量である本薬 160mg QD 3/1 スケジュールのみで行われていることから、本薬の PK の線形性も含めた、日本人と外国人における本薬の PK の比較には限界があると考える。本薬 160mg 投与時における本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の AUC 及び C_{max} の個別値の分布は、日本人と欧米人との間で概ね重なっているものの、13172 試験において他の被験者と比較して本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の血漿中濃度が著しく低値を示した 2 例（「<提出された資料の概略>（2）3）国内第 I 相試験」の項参照）を除いても日本人における曝露量は欧米人と比較して低い傾向が認められていると考える。しかし、日本人に対する用法・用量については、14387 試験において、日本人における有効性は全体集団と比較して顕著な差異は示唆されておらず、日本人においても本薬 160mg QD 3/1 スケジュールは忍容可能であったことを踏まえると、現時点では日本人に対

して外国人と異なる投与量を設定する必要性は見出されていないと考える。ただし、今後、日本人と外国人における本薬の PK の異同及びその要因については、引き続き公表論文等を含めて情報収集していく必要があると考える。

(2) 薬物動態学的相互作用について

CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールとの併用により、本薬の AUC 及び C_{max} が上昇し、代謝物（M-2 及び M-5）の AUC 及び C_{max} が顕著に低下した（＜提出された資料の概略＞「(3) 3) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験」の項参照）。

機構は、本薬と CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ケトコナゾールとの併用により、代謝物（M-2 及び M-5）の曝露量は顕著に低下したもの、本薬の曝露量は上昇していることを踏まえると、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により、本薬の有効性が低下する可能性は低いと考える。また、14387 試験において、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤の併用の有無により本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないことから、現時点において、本薬と CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用が臨床上問題となる可能性は示唆されていないと考える。ただし、本薬反復投与時における本薬の PK に及ぼす CYP3A4 阻害剤の併用投与の影響については未検討であることを踏まえ、本薬と CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との薬物動態学的相互作用について注意喚起を行う。

機構は、ケトコナゾール併用により本薬及び代謝物の曝露量の変動が認められていることを踏まえると、CYP3A4 阻害剤との併用投与に関して注意喚起を行う必要があると考えることから、回答を了承した。なお、12434 試験で得られた PK データ（＜提出された資料の概略＞「(3) 2) 各種 CYP プローブ基質との併用」の項参照）から、本薬の併用投与がワルファリン及びミダゾラムの PK に影響を及ぼす可能性はあると考えることから、適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 6 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の計 8 試験が提出された。また、参考資料として、海外試験 7 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	13172	I	進行性固形癌	15	本薬160mgを単回経口投与、6日間の休薬後、本薬160mgを3/1スケジュールで経口投与	PK 安全性
	共国同際	14387	III	転移性結腸・直腸癌	760 ①505 ②255	BSC 下で、①本薬 160mg 又は②プラセボを 3/1 スケジュールで経口投与	有効性 安全性
	海外	11650	I	進行性固形癌患者*1	76	コホート1：本薬10mg（液剤）を1日目に単回経口投与、6日間の休薬後、7日間連日経口投与、14日間休薬 コホート2～9は、以下の用量を3/1スケジュールで経口投与 コホート2：本薬10mg（液剤） コホート3：本薬30mg（液剤） コホート4：本薬60mg（液剤、普通錠又は■錠） コホート5：本薬120mg（液剤） コホート6：本薬120mg（20mg錠 ■錠）6錠 コホート7：本薬160mg（20mg錠 ■錠）8錠 コホート8：本薬220mg（100mg錠 ■錠）2錠+20mg錠（■錠）1錠 コホート9：本薬160mg（100mg錠 ■錠）1錠+20mg錠（■錠）3錠	PK 安全性
		12437	I	健康成人男性	48	本薬160mgを40mg錠4錠として単回経口投与、7日間の休薬後、100mg錠1錠+20mg錠3錠を単回経口投与	PK 安全性
		14656	I	健康成人男性	24	空腹時、低又は高脂肪朝食摂取後に本薬160mg単回経口投与	PK 安全性
		12436	I	健康成人男性	4	[¹⁴ C]レゴラフェニブ120mg（液剤）を単回経口投与	PK 安全性
		12435	I	健康成人男性	24	本薬80mg又は160mgを単回経口投与（1回目は単独投与、2回目は400mgケトナゾール反復投与中の投与後5日目にケトコナゾールと併用投与）	PK 安全性
		15524	I	健康成人男性	24	本薬160mgを1日目及び21日目に単回経口投与（1回目は単独投与、2回目は600mgリファンピシン反復投与中の投与後7日目にリファンピシンと併用投与）	PK 安全性
		11651	I	進行性固形癌	84	本薬20、40、100、120及び140mgを1日1回連日経口投与	PK 安全性
		14996	I	進行性固形癌	12	本薬160mgを単回経口投与、6日間の休薬後、本薬160mgを3/1スケジュールで経口投与	PK 安全性
		11656	I	転移性結腸・直腸癌	45	28日間を1サイクルとして、本薬160mgを4～10日目、18～24日目に1日1回連日経口投与、mFOLFOX6*2又はFOLFIRI*3を1日目及び15日目に投与	PK 安全性
参考	海外	12434	I	進行性固形癌	16	本薬160mgを3/1スケジュールで経口投与、プローブ基質（CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP2C8）をサイクル1の14日目に併用投与	PK 安全性
		14814	I	進行性固形癌	25	本薬160mgを3/1スケジュールで経口投与	PK 安全性
		14596	II	肝細胞癌	36	本薬160mgを3/1スケジュールで経口投与	安全性
		11726	II	切除不能又は転移性の腎細胞癌	49	本薬160mgを3/1スケジュールで経口投与	安全性

PK : 薬物動態、BSC : Best supportive care

*1 : コホート9は転移性結腸・直腸癌患者

*2: オキサリプラチニン 85mg/m²、ホリナートカルシウム 400mg/m²、5-FU400mg/m²急速静注、5-FU2,400mg/m²持続静注（46時間）

*3：イリノテカン 180mg/m²、ホリナートカルシウム 400mg/m²、5-FU400mg/m²急速静注、5-FU2,400mg/m²持続静注（46 時間）

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人男性を対象にした以下の臨床薬理試験 5 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : 12437 試験<20■年■月～■月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : 14656 試験<20■年■月～20■年■月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : 12436 試験<20■年■月～■月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.1 : 12435 試験<20■年■月～■月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.2 : 15524 試験<20■年■月～■月>)

(2) 国内臨床試験

第 I 相試験 (5.3.3.2.4 : 13172 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

進行性固形癌患者（目標症例数：12 例）を対象に、本薬の PK 及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、4 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 日目に本薬 160mg を単回経口投与後、第 8 日目から本薬 160mg を 3/1 スケジュールで経口投与することとされ、病勢進行又は治験中止基準に合致するまで継続投与された。なお、本薬は軽い朝食（約 300kcal）摂取後に投与された。

本試験に登録された 16 例のうち、不適格例 1 例を除く 15 例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

(3) 国際共同試験

国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1 : 14387 試験<20■年■月～実施中 (データカットオフ : 20■年■月■日) >)

標準化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン及びベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ベバシズマブ」）、並びに腫瘍組織における Kirsten ラット肉腫 2 ウィルス癌遺伝子ホモログ（以下、「KRAS」）遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）又はパニツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「パニツムマブ」）を含む治療）施行後に病勢進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者（目標症例数：690 例）を対象に、Best supportive care（以下、「BSC」）下における本薬群とプラセボ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、日本を含む 15 國、105 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 160mg 又はプラセボを 3/1 スケジュールで経口投与することとされ、病勢進行又は治験中止基準に合致するまで継続投与された。なお、本薬は低脂肪（総熱量に占める脂肪の割合が 30%未満）の朝食摂取後に約 240mL の水と共に投与することとされた。

本試験に登録された 760 例（本薬群 505 例、プラセボ群 255 例）全例が Intent to treat（以下、「ITT」）集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬（本薬及びプラセボ）

が投与されなかった 7 例（本薬群 5 例、プラセボ群 2 例）を除外した 753 例が安全性解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS とされた。本試験では計 2 回の中間解析が計画され、有効性の最終解析に必要なイベント数（582 件）の約 30% のイベントが観察された時点で無益性の評価を目的とした中間解析、必要イベント数の約 70% のイベントが観察された時点において有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画されていた。有効性の早期中止基準の設定には、Lan-DeMets の方法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

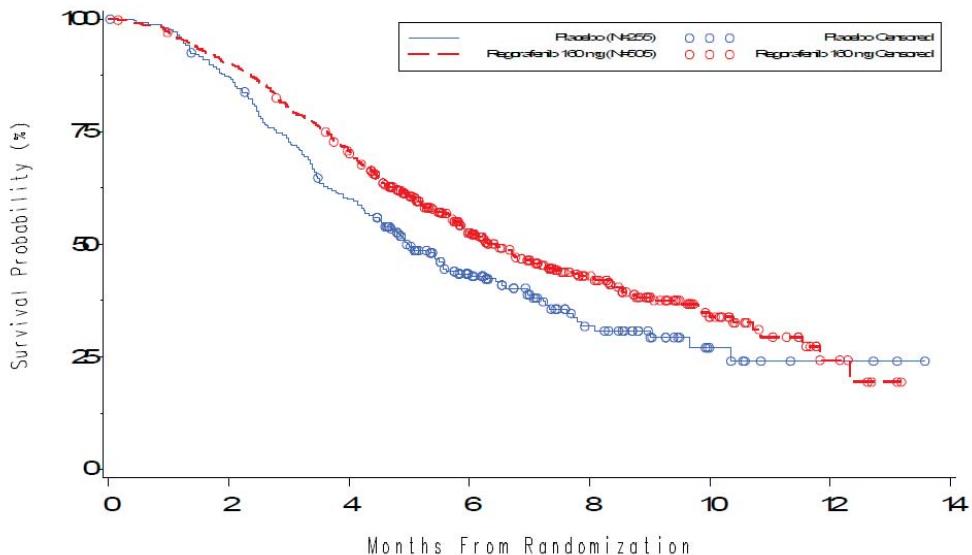
1 回目の中間解析は必要イベント数の約 52% のイベントが観察された時点で実施され、安全性及び OS のハザード比に関する情報が確認され、独立データモニタリング委員会により試験の継続が勧告された。2 回目の中間解析（データカットオフ日：20■年■月■日）において、独立データモニタリング委員会は、事前に規定した有効性の早期中止基準に基づき、本薬群において明らかな OS の延長が認められたと結論付け、試験を早期に終了するよう勧告した。この勧告に従い、試験は中止され、当該中間解析結果をもって OS の最終結果とされた。

有効性について、2 回目の中間解析（データカットオフ日：20■年■月■日）における主要評価項目である OS の解析結果は以下のとおりであった。

OS の解析結果 (ITT 集団、760 例)

	本薬群	プラセボ群
例数	505	255
死亡数 (%)	275 (54.5)	157 (61.6)
OS 中央値 [95%CI] (日)	196 [178, 222]	151 [131, 177]
ハザード比 [95%CI]	0.774 [0.636, 0.942]	
p 値 (片側) * ^{1, *²}	0.005178	

*1 : 抗 VEGF 抗体薬の治療歴（有、無）、転移診断後の経過期間（18 カ月以上、18 カ月未満）、地理的区分（地域 1、地域 2、地域 3）を層別因子とした層別 log-rank 検定、*2 : 有意水準片側 0.009279



安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬群 69/500 例 (13.8%)、

プラセボ群 41/253 例 (16.2%) に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例（本薬群 58 例、プラセボ群 35 例）を除く症例の死因は、本薬群では、肺炎 2 例、上部消化管出血、直腸及び膿出血、肺出血、心停止、全身健康状態低下、腸閉塞、脳血管発作、突然死並びに不明各 1 例であった。このうち、直腸及び膿出血、肺出血、脳血管発作並びに突然死各 1 例については、治験薬との因果関係があると判断された。プラセボ群では、突然死 2 例、肺炎 2 例（1 例は肺炎及びイレウス）、心停止及び全身健康状態低下各 1 例であった。

(4) 海外臨床試験

第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : 11650 試験 <20■ 年 ■ 月～実施中 [データカットオフ : 20■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

進行性固形癌患者（目標症例数：47 例、1 コホートあたり 3~20 例）を対象に、本薬の MTD、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、3 施設で実施された。

用法・用量は、コホート 1 では、第 1 日目に本薬 10mg を単回経口投与後、第 8 日目から QD7 日間連日経口投与後、14 日間休薬することとされた。コホート 2~8 では、本薬 10~220mg を 3/1 スケジュールで経口投与することとされ、病勢進行又は治験中止基準に合致するまで継続投与された。なお、本薬は軽い朝食（約 300kcal）摂取後に投与することとされた。

また、コホート 9 では、転移性結腸・直腸癌患者を対象に、本薬 160mg を 3/1 スケジュールで経口投与され、病勢進行又は治験中止基準に合致するまで継続投与された。

本試験に登録された 85 例のうち、不適格例 9 例を除く 76 例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、8 例に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例 7 例を除く症例の死因は、肺炎 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

<参考資料>

海外臨床試験

1) 第 I 相試験 (5.3.3.2.2, 5.3.3.2.3 : 11651 試験 <20■ 年 ■ 月 ■ 日～実施中 [データカットオフ : 20■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

進行性固形癌患者（目標症例数：60~80 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、1 施設で実施された。

本試験に登録された 106 例中 84 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 7 例に認められた。死因は、病勢進行 6 例、その他 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

2) 第 I 相試験 (5.3.3.2.5 : 14996 試験 <20■ 年 ■ 月 ■ 日～実施中 [データカットオフ : 20■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

進行性固形癌患者（目標症例数：12 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、4 施設で実施された。

本試験に登録された 17 例中 12 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 3 例に認められた。死因は、いずれも病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

3) 第 I 相試験 (5.3.3.2.6 : 11656 試験 <20■ 年 ■ 月 ■ 日～実施中 (データカットオフ : 20■ 年 ■ 月 ■ 日) >)

転移性結腸・直腸癌患者（目標症例数：60 例）を対象に、本薬の安全性、PK 及び薬力学

を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、8 施設で実施された。

本試験に登録された 48 例中 45 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 3 例に認められた。死因は、病勢進行 2 例、肝不全 1 例であり、肝不全については、本薬との因果関係は否定されなかった。

4) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : 14596 試験<20■年■月■日～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

肝細胞癌患者（目標症例数：36 例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、13 施設で実施された。

本試験に登録された 56 例中 36 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 5 例に認められた。死因は、肝機能障害/肝不全及び中枢神経出血各 2 例、血腫 1 例であり、血腫については、本薬との因果関係は否定されなかった。

5) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.2, 5.3.5.2.3 : 11726 試験<20■年■月■日～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（目標症例数：41 例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、18 施設で実施された。

本試験に登録された 64 例中 49 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 4 例に認められた。死因は、肺血栓/塞栓症、心臓虚血/心筋梗塞、心肺停止及び肺転移各 1 例であり、肺血栓/塞栓症、心臓虚血/心筋梗塞及び心肺停止については、本薬との因果関係が否定されなかった。

6) 第Ⅰ相試験 (5.3.4.2.1 : 14814 試験<20■年■月■日～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

進行性固形癌患者（目標症例数：50 例）を対象に、本薬の安全性、PK 及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、6 施設で実施された。

本試験に登録された 64 例中 53 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 5 例に認められた。死因は、いずれも病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7) 第Ⅰ相試験 (5.3.3.4.3 : 12434 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

進行性固形癌患者（目標症例数：40 例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、4 施設で実施された。

本試験に登録された 47 例中 40 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 4 例に認められた。死因は病勢進行及び消化管穿孔各 2 例であり、消化管穿孔については、本薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

国際共同第Ⅲ相試験(14387 試験)では、無作為割付に用いられた Interactive Voice Response System (以下、「IVRS」) の試験開始時の仕様書において、層別因子の一つである「地理的区分*」の定義が試験計画書と異なっていた（イタリアが地理的区分「1」ではなく「3」とされていた）ことから、「地理的区分」の層別に誤りが生じた。

機構は、層別化の誤りが本試験の有効性評価に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

14387 試験は、層別置換ブロック法により無作為割付が行われ、IVRS の層別情報に誤りが認められた計 33 例（プラセボ群 15 例、本薬群 18 例）のうち、28 例は実施医療機関の誤

入力によるものであった。残りの 5 例（プラセボ群 3 例、本薬群 2 例）が「地理的区分」の定義の違いに起因するものであり、当初割り付けられた投与群のまま治験薬の投与が行われた。なお、治験依頼者が当該誤りを認知後、仕様書の改訂、並びに IVRS が参照するデータベースの修正及びその確認が行われ、修正以降に同じ過誤がないことを確認した。

層別化の誤りが本試験の有効性評価に及ぼす影響を検討するため、主要評価項目である OS について、①IVRS のデータに基づく割付時の層の情報を用いた解析、及び②層別因子で調整しない解析を実施し、症例報告書に記録された層別情報に基づいた主解析の成績と比較した結果、プラセボ群に対する本薬群のハザード比[95%CI]は、主解析では 0.774[0.636, 0.942] であったのに対し、①では 0.773 [0.634, 0.942] 、②では 0.767 [0.630, 0.933] であり、主解析と同様の成績であった。

*：地域 1（北米、西ヨーロッパ、イスラエル、オーストラリア）、地域 2（アジア）及び地域 3（南米、トルコ、東ヨーロッパ）

機構は、以下のように考える。

割付における IVRS の利用にあたっては、システム構築の際に十分な確認を行うとともに、入力の誤りを低減するための方策を事前に検討すべきであったと考える。14387 試験において、割付因子の定義に起因して生じた層別化の過誤が有効性評価に及ぼす影響は、厳密に分析することは困難であるものの、①割付因子の定義の間違いが 14387 試験開始後、早期に発見され、修正されていること、及び②感度解析の結果、14387 試験の有効性の結果に対する層別因子の影響は認められなかったことから、本試験を主たる有効性評価に用いることは可能と判断した。

以上より、機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、標準化学療法施行後に病勢進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者を対象とした 14387 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

（2）有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、標準化学療法施行後に病勢進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、14387 試験における対照群としてプラセボを設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

試験開始時点における、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する標準的治療には日米欧間で大きな差異はなく（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.3.2010)、Ann Oncol 2010; 21 (Suppl5) : V93-7、大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010 年版 大腸癌研究会編（金原出版株式会社、2010 年）（以下、「国内大腸癌ガイドライン」））、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する薬物療法としては、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチニン、イリノテカシン、ベバシズマブ、セツキシマブ又はパニツムマブが用いられている。

一次治療としては、①フルオロウラシル、ホリナートカルシウム（又はレボホリナートカルシウム）及びオキサリプラチニンの併用レジメン（以下、「FOLFOX」）又は②FOLFIRI に、ベバシズマブ又は KRAS 遺伝子が野生型の患者の場合にはセツキシマブ若しくはパニツムマブを上乗せする治療法が一般的である。

二次治療としては、FOLFOX 又は FOLFIRI のうち一次治療で用いられていないレジメンに、ベバシズマブ、セツキシマブ又はパニツムマブが併用投与される。

また、腫瘍組織の KRAS 遺伝子が野生型の患者の場合には、二次治療までにセツキシマブ又はパニツムマブが未使用であれば、三次治療として、セツキシマブ若しくはパニツムマブ

ブの単独投与又はそれらがイリノテカンと併用投与される。

以上の化学療法施行後に病勢進行した患者に対する標準的な化学療法は確立しておらず、全身状態の改善を目的とする BSC が臨床現場で通常行われていることから、当該患者を対象とする 14387 試験の対照群としてプラセボを設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目及び評価結果について

機構は、標準的化学療法施行後に病勢進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者を対象とした 14387 試験において、主要評価項目を OS と設定したことは適切であったと考える。

また、14387 試験において本薬群の OS は、プラセボ群に対して有意に延長しており（「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 国際共同試験」の項参照）、当該試験の対象患者における有効性は示されたと判断した。さらに、KRAS 遺伝子変異の有無を含め、検討された部分集団解析（年齢、性別、人種、前治療歴等）について、全体集団の OS の解析結果と大きく異なることを確認した。

3) 日本人患者における有効性について

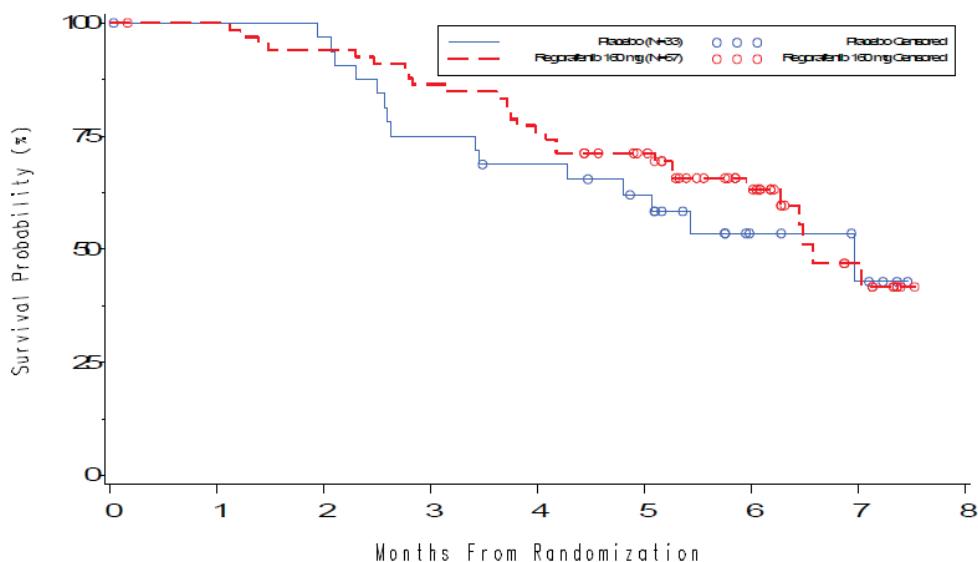
申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のとおり説明している。

14387 試験に登録された日本人患者 100 例（本薬群 67 例、プラセボ群 33 例）においても、全体集団と同様の傾向が認められていることから（下表）、日本人患者においても本薬の有効性が期待できると考える。

日本人患者における OS の解析結果 (ITT 集団、100 例)

	本薬群	プラセボ群
例数	67	33
死亡数 (%)	28 (41.8)	15 (45.5)
OS 中央値 [95%CI] (日)	200 [191, NA]	212 [130, NA]
ハザード比 [95%CI]	0.806 [0.430, 1.510]	
p 値 (片側) *	0.250	

NA : 推定不能、* : log-rank 検定



Patients at Risk							
Placebo	32	31	24	21	17	7	4
Regorafenib 160 mg	66	62	57	50	42	25	9

機構は、日本人患者における本薬の有効性について、14387 試験において、イベント数は限られているものの、主要評価項目である OS に加え、副次評価項目の成績についても、全体集団と同様の傾向が認められていることを確認し、日本人患者に対しても、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討を行った結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、手足症候群、肝機能障害、高血圧（高血圧クリーゼ）、出血、血栓・塞栓症、消化管穿孔・瘻、スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症、可逆性後白質脳症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、上記の有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人結腸・直腸癌患者において忍容可能であると判断した。ただし、国内で得られている安全性情報は限られていることから、製造販売後も継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には適切かつ迅速に医療現場へ情報提供する必要があると考える。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、14387 試験において認められた本薬群及びプラセボ群の安全性情報に基づき、結腸・直腸癌患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

14387 試験において、本薬群及びプラセボ群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（14387 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 500 例	プラセボ群 253 例
全有害事象	498 (99.6)	245 (96.8)
Grade 3 又は 4 の有害事象	323 (64.6)	87 (34.4)

	例数 (%)	
	本薬群 500 例	プラセボ群 253 例
Grade 5 の有害事象	67 (13.4)	37 (14.6)
重篤な有害事象	219 (43.8)	100 (39.5)
投与中止に至った有害事象	88 (17.6)	32 (12.6)
減量に至った有害事象	188 (37.6)	8 (3.2)
休薬に至った有害事象	304 (60.8)	55 (21.7)

また、本薬群でプラセボ群よりも発現率が10%以上高かった有害事象について、全Gradeでは、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、疲労、体重減少、高血圧、発声障害、発熱、発疹、口内炎及び粘膜の炎症であり、Grade 3以上は手掌・足底発赤知覚不全症候群のみであった（下表）。減量に至った有害事象のうち、本薬群でプラセボ群よりも発現率が3%以上高かった事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（本薬群：91/500例（18.2%）、プラセボ群：1/253例（0.4%））及び下痢（19/500例（3.8%）、0/253例）、また、休薬に至った有害事象のうち、本薬群でプラセボ群よりも発現率が3%以上高かった事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（本薬群：94/500例（18.8%）、プラセボ群：0/253例）、下痢（31/500例（6.2%）、2/253例（0.8%））、発熱（23/500例（4.6%）、3/253例（1.2%））及び発疹（18/500例（3.6%）、0/253例）であった。投与中止に至った有害事象のうち、本薬群でプラセボ群よりも発現率が1%以上高かった事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（本薬群：7/500例（1.4%）、プラセボ群：0/253例）であった。

本薬群で発現率が10%以上の有害事象（14387試験）

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)					
	本薬群 500 例			プラセボ群 253 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	498 (99.6)	280 (56.0)	43 (8.6)	245 (96.8)	67 (26.5)	20 (7.9)
食欲減退	234 (46.8)	23 (4.6)	0	72 (28.5)	11 (4.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	225 (45.0)	83 (16.6)	0	18 (7.1)	0	0
下痢	214 (42.8)	41 (8.2)	1 (0.2)	43 (17.0)	5 (2.0)	0
疲労	201 (40.2)	45 (9.0)	2 (0.4)	74 (29.2)	13 (5.1)	3 (1.2)
体重減少	161 (32.2)	2 (0.4)	0	26 (10.3)	0	0
高血圧	152 (30.4)	38 (7.6)	0	20 (7.9)	2 (0.8)	0
発声障害	150 (30.0)	0	0	16 (6.3)	0	0
発熱	140 (28.0)	9 (1.8)	1 (0.2)	37 (14.6)	0	0
無力症	132 (26.4)	33 (6.6)	0	45 (17.8)	10 (4.0)	2 (0.8)
便秘	119 (23.8)	1 (0.2)	0	48 (19.0)	0	0
悪心	112 (22.4)	4 (0.8)	0	55 (21.7)	3 (1.2)	0
発疹	110 (22.0)	24 (4.8)	0	8 (3.2)	1 (0.4)	0
腹痛	98 (19.6)	20 (4.0)	0	41 (16.2)	5 (2.0)	1 (0.4)
呼吸困難	85 (17.0)	8 (1.6)	3 (0.6)	32 (12.6)	9 (3.6)	0
口内炎	85 (17.0)	12 (2.4)	0	8 (3.2)	0	0
粘膜の炎症	82 (16.4)	11 (2.2)	0	4 (1.6)	0	0
嘔吐	80 (16.0)	6 (1.2)	0	41 (16.2)	2 (0.8)	0
高ビリルビン血症	65 (13.0)	23 (4.6)	2 (0.4)	17 (6.7)	9 (3.6)	4 (1.6)
背部痛	63 (12.6)	5 (1.0)	0	25 (9.9)	3 (1.2)	1 (0.4)
貧血	55 (11.0)	21 (4.2)	1 (0.2)	21 (8.3)	6 (2.4)	1 (0.4)
咳嗽	53 (10.6)	3 (0.6)	0	27 (10.7)	0	0
頭痛	51 (10.2)	4 (0.8)	0	17 (6.7)	0	0

機構は、以下のように考える。

手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢等により減量又は休薬に至った有害事象の発現率がプラセボ群と比較して本薬群で高かったことから注意する必要があるものの、投与中止

又は死亡に至った有害事象、及び重篤な有害事象の発現率には両群間に大きな差異はなく、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により忍容可能であると考える。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、疲労、体重減少、高血圧、発声障害、発熱、発疹、口内炎及び粘膜の炎症については、本薬投与により発現する事象として注意が必要であることから、適切に注意喚起する必要があると考える。

2) 国内外の安全性の差異について

申請者は、本薬の安全性の国内外の差異について、以下のように説明している。

14387 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであった。

国内外の安全性の概要（14387 試験）

	例数 (%)			
	日本人患者 本薬群 65 例	プラセボ群 32 例	外国人患者 本薬群 435 例	プラセボ群 221 例
全有害事象	65 (100)	29 (90.6)	433 (99.5)	216 (97.7)
Grade 3 又は 4 の有害事象	53 (81.5)	10 (31.3)	270 (62.1)	77 (34.8)
Grade 5 の有害事象	3 (4.6)	3 (9.4)	64 (14.7)	34 (15.4)
重篤な有害事象	18 (27.7)	10 (31.3)	201 (46.2)	90 (40.7)
投与中止に至った有害事象	14 (21.5)	2 (6.3)	74 (17.0)	30 (13.6)
減量に至った有害事象	31 (47.7)	1 (3.1)	157 (36.1)	7 (3.2)
休薬に至った有害事象	54 (83.1)	9 (28.1)	250 (57.5)	46 (20.8)

また、14387 試験において、日本人患者又は外国人患者のいずれかで 10%以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

14387 試験の本薬群において発現した有害事象のうち、外国人患者に比べ日本人患者で発現率が 20%以上高かった事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧、タンパク尿、発疹、リバーゼ増加、AST 増加及び血小板数減少であった。また、外国人患者に比べ日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、リバーゼ増加、AST 増加及び低リン酸血症であった。

本薬群の日本人患者又は外国人患者のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象（14387 試験）

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)					
	日本人患者 65 例	Grade 3	Grade 4	外国人患者 435 例	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	65 (100)	48 (73.8)	5 (7.7)	433 (99.5)	232 (53.5)	38 (8.7)
貧血	1 (1.5)	1 (1.5)	0	54 (12.4)	20 (4.6)	1 (0.2)
血小板減少症	9 (13.8)	0	1 (1.5)	40 (9.2)	12 (2.8)	1 (0.2)
腹痛	3 (4.6)	0	0	95 (21.8)	20 (4.6)	0
便秘	18 (27.7)	0	0	101 (23.2)	1 (0.2)	0
下痢	17 (26.2)	2 (3.1)	0	197 (45.3)	39 (9.0)	1 (0.2)
悪心	18 (27.7)	1 (1.5)	0	94 (21.6)	3 (0.7)	0
口内炎	14 (21.5)	1 (1.5)	0	71 (16.3)	11 (2.5)	0
嘔吐	10 (15.4)	2 (3.1)	0	70 (16.1)	4 (0.9)	0
無力症	0	0	0	132 (30.3)	33 (7.6)	0
疲労	33 (50.8)	5 (7.7)	1 (1.5)	168 (38.6)	40 (9.2)	1 (0.2)
粘膜の炎症	1 (1.5)	0	0	81 (18.6)	11 (2.5)	0
発熱	23 (35.4)	2 (3.1)	0	117 (26.9)	7 (1.6)	1 (0.2)
高ビリルビン血症	5 (7.7)	2 (3.1)	0	60 (13.8)	21 (4.8)	2 (0.5)
ALT 増加	13 (20.0)	5 (7.7)	0	15 (3.4)	4 (0.9)	2 (0.5)
AST 増加	17 (26.2)	8 (12.3)	0	17 (3.9)	3 (0.7)	0
血中 ALP 増加	13 (20.0)	4 (6.2)	0	19 (4.4)	7 (1.6)	0
血中アミラーゼ増加	9 (13.8)	3 (4.6)	0	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)					
	日本人患者 65 例			外国人患者 435 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
血中ビリルビン增加	11 (16.9)	0	0	20 (4.6)	5 (1.1)	2 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素增加	10 (15.4)	0	0	5 (1.1)	0	0
リバーゼ増加	18 (27.7)	9 (13.8)	1 (1.5)	10 (2.3)	4 (0.9)	5 (1.1)
血小板数減少	16 (24.6)	3 (4.6)	0	12 (2.8)	2 (0.5)	0
体重減少	13 (20.0)	0	0	148 (34.0)	2 (0.5)	0
食欲減退	38 (58.5)	6 (9.2)	0	196 (45.1)	17 (3.9)	0
低リン酸血症	11 (16.9)	8 (12.3)	0	12 (2.8)	8 (1.8)	0
背部痛	5 (7.7)	0	0	58 (13.3)	5 (1.1)	0
味覚異常	7 (10.8)	0	0	31 (7.1)	0	0
頭痛	5 (7.7)	0	0	46 (10.6)	4 (0.9)	0
末梢性ニューロパシー	7 (10.8)	0	0	12 (2.8)	1 (0.2)	0
タンパク尿	26 (40.0)	4 (6.2)	0	11 (2.5)	4 (0.9)	0
咳嗽	5 (7.7)	1 (1.5)	0	48 (11.0)	2 (0.5)	0
発声障害	22 (33.8)	0	0	128 (29.4)	0	0
呼吸困難	4 (6.2)	1 (1.5)	0	81 (18.6)	7 (1.6)	3 (0.7)
鼻出血	10 (15.4)	0	0	35 (8.0)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	52 (80.0)	18 (27.7)	0	173 (39.8)	65 (14.9)	0
発疹	26 (40.0)	2 (3.1)	0	84 (19.3)	22 (5.1)	0
高血圧	39 (60.0)	7 (10.8)	0	113 (26.0)	31 (7.1)	0

ALP : アルカリホスファターゼ

14387 試験において、投与期間中又は投与中止後 30 日以内の死亡は、日本人患者では計 6 例（本薬群 3 例 (4.6%) 、プラセボ群 3 例 (9.4%) ）報告され、プラセボ群の肺炎 1 例を除き、いずれも病勢進行に関連した死亡であった。

減量に至った有害事象のうち、本薬群でプラセボ群よりも発現率が 5%以上高かった事象は、日本人患者及び外国人患者ともに手掌・足底発赤知覚不全症候群であった（日本人患者の本薬群 : 18/65 例 (27.7%) 、外国人患者の本薬群 : 73/435 例 (16.8%) ）。休薬に至った有害事象のうち、本薬群でプラセボ群よりも発現率が 5%以上高かった事象は、日本人患者で、手掌・足底発赤知覚不全症候群（本薬群 : 27/65 例 (41.5%) ）、AST 増加（本薬群 : 5/65 例 (7.7%) ）、発熱（本薬群 : 5/65 例 (7.7%) ）、血小板数減少（本薬群 : 4/65 例 (6.2%) ）及びタンパク尿（本薬群 : 4/65 例 (6.2%) ）であったが、外国人患者では、手掌・足底発赤知覚不全症候群（本薬群 : 67/435 例 (15.4%) ）及び下痢（本薬群 : 30/435 例 (6.9%) ）であった。また、投与中止に至った有害事象のうち、本薬群でプラセボ群よりも 3%以上高かった事象は、日本人患者で ALT 増加（本薬群 : 3/65 例 (4.6%) ）及び多形紅斑（本薬群 : 3/65 例 (4.6%) ）であり、外国人患者では認めなかった。

機構は、以下のように考える。

14387 試験において、国内外で発現率に差異が認められた有害事象（手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧、タンパク尿、発疹、リバーゼ増加、AST 増加及び血小板数減少）、及び Grade 3 以上の発現率に国内外で差異が認められた有害事象（手掌・足底発赤知覚不全症候群、リバーゼ増加、AST 増加及び低リン酸血症）については、適切に注意喚起及び情報提供する必要があると考えるもの、これらの事象によって投与中止に至った患者割合は少なく、かつ減量・休薬等により管理可能であったことから、日本人患者においても本薬投与は忍容可能と考える。

以下の項では、14387 試験において発現率の高い事象、日本人での発現率が高い事象、重篤な事象等に注目して、各事象の検討を行った。

3) 肝機能障害

申請者は、肝機能障害について、以下のように説明している。

14387 試験における肝胆道系障害は下表のとおりであった。高ビリルビン血症の発現率がプラセボ群より本薬群で高かったが、その他の事象の発現率は両群で同程度であった。肝胆道系障害による死亡は、本薬群 8 例 (1.6%)、プラセボ群 3 例 (1.2%) であり、本薬群の死亡に至った事象は、肝不全 6 例、肝機能異常 2 例であった。いずれの症例も、ウイルス性肝炎等の既存の肝疾患は認めなかったものの、肝転移を有していた。また、AST 又は ALT が 500U/L 以上に顕著に上昇した症例はなく、全例で病勢進行によるものと判断され、本薬との因果関係は否定された。

いずれかの群で 2 例以上発現した肝胆道系障害（14387 試験）

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)					
	本薬群 500 例			プラセボ群 253 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
高ビリルビン血症	65 (13.0)	23 (4.6)	2 (0.4)	17 (6.7)	9 (3.6)	4 (1.6)
肝機能異常	10 (2.0)	5 (1.0)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	0
肝臓痛	8 (1.6)	3 (0.6)	0	2 (0.8)	0	0
肝不全	7 (1.4)	1 (0.2)	0	4 (1.6)	2 (0.8)	0
黄疸	6 (1.2)	3 (0.6)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
胆汁うつ滞	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)
胆汁うつ滯性黄疸	3 (0.6)	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
胆管炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0
急性胆嚢炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0
肝障害	2 (0.4)	0	0	0	0	0
胆石症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.8)	0	0

14387 試験において、有害事象として報告された AST 増加及び ALT 増加は、それぞれ本薬群 34/500 例 (6.8%) 及び 28/500 例 (5.6%)、プラセボ群 9/253 例 (3.6%) 及び 5/253 例 (2.0%) であった。Grade 3 の発現率 (AST 増加及び ALT 増加) は、それぞれ本薬群 11/500 例 (2.2%) 及び 9/500 例 (1.8%)、プラセボ群 2/253 例 (0.8%) 及び 0 例、Grade 4 の発現は、AST 増加は両群とも認められず、ALT 増加は、本薬群のみ 2/500 例 (0.4%) に認められた。また、臨床検査値異常として報告された AST 増加及び ALT 増加は、それぞれ本薬群 319/491 例 (65.0%) 及び 222/491 例 (45.2%)、プラセボ群 115/252 例 (45.6%) 及び 75/252 例 (29.8%) に認められ、本薬群で高率に発現した。Grade 3 の臨床検査値異常 (AST 増加及び ALT 増加) は、それぞれ本薬群で 26/491 例 (5.3%) 及び 24/491 例 (4.9%)、プラセボ群で 11/252 例 (4.4%) 及び 7/252 例 (2.8%)、Grade 4 の臨床検査値異常 (AST 増加及び ALT 増加) は、本薬群で 3/491 例 (0.6%) 及び 3/491 例 (0.6%)、プラセボ群で 2/252 例 (0.8%) 及び 1/252 例 (0.4%) であった。

また、Hy's law (AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) が基準値上限の 2 倍未満、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上) の該当患者は、本薬群 4 例 (うち日本人 1 例)、プラセボ群 1 例であり、本薬群 2 例 (うち日本人 1 例) 及びプラセボ群 1 例では肝転移が認められた。本薬群のうち肝転移を有さない 2 例について、1 例は溶血及び感染症の合併が示唆され、かつ本薬投与再開後に発現しなかつたことから、当該事象は本薬との関連は低いと考える。残りの 1 例では、本薬投与中止後に回復した経過から、本薬との関連が示唆された。

さらに、本薬すべての臨床試験を対象とした Global Pharmacovigilance (以下、「GPV」) データベースにおいて、International Drug-induced liver injury (以下、「DILI」) Expert Working Group から提案されている定義^{*}に従い、重症 DILI に該当する患者を特定した。本解析のためのデータベースカットオフ日 (20■ 年 ■ 月 ■ 日) 時点において、本薬の投与例数は約 1,319 例であり、そのうち 3 例 (うち日本人 2 例) が重症 DILI として確認された。3 例とも、

本薬投与開始 2 カ月以内（投与開始 29～41 日）に肝細胞障害型の肝障害を発現し、腹水、神経障害、凝固異常等の肝不全の臨床症状を認め、致死的であった。当該 3 例のうち、日本人 1 例を除く 2 例は肝転移を有する患者であったが、いずれも本薬との因果関係はあると判断されている。

* : International DILI Expert Working Group の基準による重症 DILI の定義

- DILI による死亡又は移植
 - ALT が基準値上限の 3 倍以上（ベースラインで基準値上限を超える場合は、ベースライン値の 3 倍以上）又は ALP が基準値上限の 2 倍以上（ベースラインで基準値上限を超えている場合は、ベースライン値の 2 倍以上）で骨病変がないこと、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える場合：
- PT-INR が 1.5 以上、既存の肝硬変を有しない腹水又は脳症、DILI によるとと思われるその他の臓器不全、症候性肝炎（疲労、恶心、嘔吐、右上腹部痛、そう痒感、皮疹、黄疸、脱力、食欲不振、及び体重減少、これらの症状が DILI に起因するものと担当医が判断した場合）

また、重症 DILI の定義を満たさない顕著なトランスアミナーゼ増加（AST 又は ALT が 500U/L 超）が 5 例（日本人 2 例）に認められ、うち 3 例は本薬との因果関係が否定できないと判断された。当該 3 例では、本薬投与開始 42～138 日に肝障害が発現し、肝転移進行の 1 例を除く 2 例では本薬の休薬又は中止により回復した。

以上より、大部分の症例において、本薬の休薬又は中止後に回復していることから、肝機能障害発現後の適切な対応により忍容可能と考える。しかしながら、肝機能障害により死亡に至った患者が報告され、また、殆どの患者で治療開始後 2 カ月以内に肝機能障害が発症していることから、投与開始 2 カ月間は慎重な肝機能検査を実施する必要があると考える。したがって、肝機能検査の間隔、肝機能障害が認められた場合の対応及び用量調節基準については添付文書等を用いて注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により肝機能障害が発現し、死亡に至った患者が報告されていることから、本薬投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査等を実施し、肝機能障害の発現に注意する必要があると考える。また、重篤な肝機能障害は多くが投与開始 2 カ月以内に発現していることから、少なくとも投与開始 2 カ月間は特に慎重に肝機能検査を実施する必要があるとの申請者の説明は了承可能と考える。しかしながら、投与開始 2 カ月以後に発現した患者も認められることから、臨床試験における肝機能障害の発現状況（発現時期、重症度、発現時の対応等）、及び臨床試験で設定された肝機能検査の頻度（サイクル 2 までは毎週、サイクル 3 以降投与開始 6 カ月までは 2 週間に 1 回）を情報提供し、適切なタイミングで患者の観察がなされる必要があると考える。また、肝機能障害の発現時に、本薬の休薬・減量又は中止の目安に準じて適切な処置が講じられるよう、臨床試験で規定された当該目安について、適切に情報提供する必要があると考える。

4) 皮膚及び皮下組織障害

申請者は、皮膚及び皮下組織障害について、以下のように説明している。

14387 試験において、皮膚及び皮下組織障害は、本薬群 360/500 例（72.0%）、プラセボ群 60/253 例（23.7%）に認められた（下表）。Grade 4 の事象は、本薬群でスティーブンス・ジョンソン症候群 1 例（0.2%）のみであった。

いずれかの群で発現率が 2%以上の皮膚及び皮下組織障害（14387 試験）

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)			
	本薬群 (500 例)		プラセボ群 (253 例)	
	全 Grade	Grade 3	全 Grade	Grade 3
手掌・足底発赤知覚不全症候群	225 (45.0)	83 (16.6)	18 (7.1)	0
発疹	110 (22.0)	24 (4.8)	8 (3.2)	1 (0.4)

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)			
	本薬群 (500 例)		プラセボ群 (253 例)	
	全 Grade	Grade 3	全 Grade	Grade 3
皮膚乾燥	44 (8.8)	0	8 (3.2)	0
脱毛症	38 (7.6)	0	4 (1.6)	0
そう痒症	24 (4.8)	0	11 (4.3)	0
紅斑	17 (3.4)	0	7 (2.8)	0
多汗症	13 (2.6)	0	2 (0.8)	0
寝汗	9 (1.8)	0	5 (2.0)	0

また、皮膚及び皮下組織障害の注目すべき特定の事象として「手足症候群」、「発疹」及び「重症皮膚副作用」（MedDRA 標準検索式、以下、「SMQ」）*を定義し、以下のようにさらに検討した。

- * : 手足症候群、発疹及び重症皮膚副作用 SMQ に含まれる MedDRA 基本語（発現のあった事象）
 - 手足症候群：手掌・足底発赤知覚不全症候群、手掌紅斑及び足底紅斑
 - 発疹：蕁疹、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹状皮疹及びそう痒性皮疹
 - 重症皮膚副作用 SMQ：水疱、結膜炎、蕁疹、多形紅斑、剥脱性発疹、性器潰瘍形成、口腔内潰瘍形成、類天疱瘡、皮膚剥脱、スティーブンス・ジョンソン症候群、口内炎及び中毒性皮疹

14387 試験において、手足症候群は、本薬群 226/500 例 (45.2%)、プラセボ群 18/253 例 (7.1%)（以下、同順序）、発疹は 129/500 例 (25.8%)、9/253 例 (3.6%)、重症皮膚副作用 SMQ は 105/500 例 (21.0%)、10/253 例 (4.0%) であり、いずれも本薬群でプラセボ群に比べ発現率が高かった。手足症候群と発疹については Grade 4 の事象はなく、重症皮膚副作用 SMQ について、Grade 4 の事象は上述した本薬群でのスティーブンス・ジョンソン症候群 1 例 (0.2%) のみであった。なお、14387 試験以外では 20■ 年 ■ 月に中毒性表皮壊死融解症 1 例及び斑状丘疹状皮疹 1 例（いずれも重篤）が報告されている。

以上より、手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群含む）、発疹等の皮膚及び皮下組織障害については、プラセボ群と比較して本薬群で高い発現率で認められており、特に日本人患者で高率に発現していた（「2) 国内外の安全性の差異について」の項参照）が、中止に至った症例は手掌・足底発赤知覚不全症候群の 7/500 例 (1.4%)、発疹の 4/500 例 (0.8%) のみであり、本薬の休薬及び減量等の対応によって管理可能であると考える。また、手足症候群の対策には、本薬投与前及び症状発現前の予防措置（角質肥厚への対応、保湿クリームの使用等）が重要であり、皮膚症状が現れた場合には、対症療法、本薬の休薬又は減量、重症の場合には投与の中止を考慮する必要があると考える。なお、スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症については、添付文書において適切に注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

皮膚及び皮下組織障害、特に手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群含む）及び発疹の発現率は高く、日本人の発現率がより高いこと、並びに減量又は休薬に至る割合も高いことから、注意が必要であると考える。しかしながら、当該事象による本薬の投与中止例は少なく、14387 試験で実施された予防措置や症状発現時の対症療法及び臨床試験で設定された基準を目安として本薬の休薬・減量等の適切な処置を行うことにより容忍可能と考える。ただし、臨床試験において、本薬との因果関係を否定できない重篤な事象として、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症の発現が認められており、当該事象を含む皮膚障害の発現状況は、医療現場に注意喚起及び情報提供する必要があると考える。

5) 高血圧（高血圧クリーゼ）

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

14387 試験において、高血圧は、本薬群 152/500 例 (30.4%)、プラセボ群 20/253 例 (7.9%) に認められた。Grade 3 は、本薬群 38/500 例 (7.6%)、プラセボ群 2/253 例 (0.8%) であり、Grade 4/5 の事象は認めなかった。高血圧により、治験薬の投与が中止となった患者ではなく、本薬群で減量及び休薬された患者は、それぞれ 16 例 (3.2%) 及び 13 例 (2.6%) であった。高血圧の発現時期について、本薬投与開始後 2 サイクル（第 1 週～8 週目）内に 140/152 例が発現していた。ベースラインでの高血圧の合併症の有無による部分集団解析の結果、Grade 3 の高血圧の発現率は、高血圧合併患者では 28/211 例 (13.3%)、非合併患者では 10/289 例 (3.5%) であり、高血圧合併患者で高く発現していた。

また、高血圧クリーゼが、14387 試験及び 11651 試験において Grade 3 の各 1 例、また、実施中の消化管間質腫瘍を対象にした 14874 試験において、高血圧に関連する可逆性後白質脳症の 1 例が報告された（「10）可逆性後白質脳症」の項参照）。

以上より、本薬の投与により高血圧の発現が高率に認められているが、高血圧の患者では本薬の投与開始前に血圧がコントロールされていることを確認し、また、本薬投与中は定期的な血圧測定を実施し、高血圧が認められた場合には担当医師の判断により、既存の降圧療法の実施、及び本薬の休薬、減量等の対応により管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

高血圧は、特に日本人患者で高率に認められているものの（「2）国内外の安全性の差異について」の項参照）、当該事象により本薬を投与中止、休薬又は減量した例は少ないことから、①投与中は定期的に血圧測定を行うこと、及び②高血圧が認められた場合には降圧薬の投与等の適切な処置を行うことにより、管理可能であると考える。しかし、本薬投与による高血圧クリーゼ等の重篤な事象も認められており、高血圧合併患者では Grade 3 の高血圧の発現率も高いことから、血圧の推移には十分注意し、管理不能な重篤な高血圧が認められた場合には休薬、投与中止等を検討する必要があると考える。本薬投与開始前及び本薬投与中は定期的に血圧測定を行った上で、高血圧が認められた場合には降圧薬投与等の適切な処置を実施することについて、注意喚起する必要があると考える。

6) 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

14387 試験において、出血（臨床検査用語除く）SMQ^{*}による解析を行った。出血は本薬群 107/500 例 (21.4%)、プラセボ群 19/253 例 (7.5%) に認められ、Grade 3 は、本薬群 7/500 例 (1.4%)、プラセボ群 2/253 例 (0.8%) であり、Grade 4 は認められなかった。出血による死亡は、本薬群のみ 4/500 例 (0.8%) に認められており、本薬との因果関係があると判断された事象として、直腸及び膣出血、肺出血各 1 例が報告された。

出血による本薬の投与中止は本薬群 3/500 例 (0.6%)、休薬は本薬群 7/500 例 (1.4%) に認められ、減量例は認められなかった。

* : 出血（臨床検査用語除く）SMQ に含まれる MedDRA 基本語（発現のあった事象）

肛門出血、尿中血陽性、結膜出血、胃出血、歯肉出血、出血性関節症、吐血、血便排泄、血腫、血尿、喀血、痔出血、腹腔内出血、口唇出血、下部消化管出血、メレナ、不正子宮出血、口腔内出血、食道出血、陰茎出血、処置後出血、肺出血、直腸出血、尿中赤血球陽性、陰嚢血瘤、脾血腫、皮下血腫、腫瘍出血、上部消化管出血、膀胱出血、膣出血及び食道静脈瘤出血

また、出血の発現率について、抗凝固療法併用の有無別に解析した結果、本薬群の出血の発現率は抗凝固療法使用患者 25/134 例 (18.7%)、不使用患者 41/366 例 (11.2%) であり、抗凝固療法使用患者で高かったが、Grade 3 以上の発現率は、抗凝固療法使用患者 2/134 例 (1.5%)、不使用患者 8/366 例 (2.2%) と同程度であった。本薬群で Grade 3 以上の出血事象が発現した 10 例について、出血前の最低血小板数、最大 prothrombin international normalized

ratio（以下、「PT-INR」）及び最大 activated partial thromboplastin time（以下、「aPTT」）を出血事象の発現しなかった患者と比較すると、平均最低血小板数は出血事象の発現した患者で低かったものの正常範囲内であり、平均最大 PT-INR 及び平均最大 aPTT は類似していた。

以上より、抗凝固療法を実施している患者では、出血リスクが高い可能性はあるが、重篤な出血事象の発現に大きく寄与する可能性は低いと考える。

次に機構は、出血事象に関連して 14387 試験で除外基準として規定されていた脳転移を有する患者、投与開始前 4 週間以内に Grade 3 以上の出血を有する患者等に対する安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

14387 試験では、2 例の脳転移を有する患者が本薬群に組み入れられたが、脳出血を疑う事象の発現はなかった。なお、参考資料である 11651 試験及び 12434 試験では、脳転移について、「治療から 6 カ月超経過し、組入れ前 2 週間以内の画像で腫瘍増大がなく、組入れ時点での臨床的に安定しているもの」及び「脳腫瘍又は脳転移に対する治療がされておらず、治験依頼者と治験責任医師で治験への参加が可能と判断された場合」に該当する場合は組入れ可能とした。当該 2 試験において、計 3 例の脳転移を有する患者が組み入れられたが、いずれも脳出血を疑う事象の発現はなかった。また、投与開始前 4 週間以内に Grade 3 以上の出血を有する患者については、14387 試験では組み入れられておらず、本薬の安全性情報は得られていない。以上より、現時点では、製造販売後の特別な注意喚起は必要ないと考えるが、14387 試験における除外基準については、医療関係者向けの情報提供用資材に記載し、情報提供する予定である。

機構は以下のように考える。

本薬投与により重篤な出血性事象が発現し、死亡に至った患者もあることから、注意が必要であると考える。さらに、抗凝固薬の投与が行われている患者では、出血リスクが高い可能性も示唆されていることから、特に注意が必要であると考える。また、14387 試験において、出血を有する患者や臨床的に脳転移が疑われる患者等は除外されていたことから、当該除外患者における安全性情報が不足していること等を踏まえ、臨床試験において設定された除外基準等について医療現場に情報提供する必要があると考える。

7) 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

14387 試験における血栓塞栓症事象の発現状況は下表のとおりであった。動脈血栓塞栓症は、本薬群 9 例（1.8%）及びプラセボ群 2 例（0.8%）に認められ、うち虚血性心疾患の発現は、本薬群 6 例（1.2%、心筋虚血 3 例、急性心筋梗塞 1 例、心筋梗塞 1 例、トロポニン增加 1 例）、プラセボ群 1 例（0.4%、狭心症）であり、本薬群で高かった。その他の静脈血栓塞栓症や動脈血栓塞栓症については本薬投与による発現率の増加は認めなかった。

血栓塞栓症事象（血管閉塞、血栓及び塞栓）（14387 試験）

	例数 (%)					
	本薬群（500 例）			プラセボ群（253 例）		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
肺塞栓症（MedDRA 基本語）	4 (0.8)	0	4 (0.8)	3 (1.2)	0	1 (0.4)
その他の静脈血栓塞栓症 ^{*1}	6 (1.2)	3 (0.6)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
動脈血栓塞栓症	9 (1.8)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
虚血性心疾患 ^{*2}	6 (1.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
虚血性脳血管状態 ^{*3}	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
心及び脳以外の事象 ^{*4}	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0

*1 : MedDRA 基本語の深部静脈血栓症、骨盤静脈血栓症、静脈血栓症及び大静脈血栓症を含む。*2 : MedDRA 基本語の急性心筋梗塞、狭心症、心筋梗塞、心筋虚血及びトロポニン增加を含む。*3 : MedDRA 基本語の

脳虚血及び脳血管発作を含む。*4：心及び脳血管以外のすべての塞栓症。

また、心血管リスク因子としてベースラインの糖尿病（糖尿病合併妊娠は除く）、高血圧及び高脂血症のうちいずれか一つでも有する場合を心血管リスク因子あり、すべてを有さない場合を心血管リスク因子なしと定義し、心血管リスク因子別での虚血性心疾患の発現率の検討を行った。虚血性心疾患の発現は、心血管リスクを有する患者で3/237例(1.3%)、心血管リスク因子を有さない患者で3/263例(1.1%)であり、リスク因子の合併による虚血性心疾患の発現率増加は認められなかった。ただし、虚血性心疾患を発現した患者数が少なかったことから、結果の解釈には注意を要すると考える。

機構は、以下のように考える。

血栓塞栓症について、本薬投与により死亡を含む血栓塞栓症事象の発現が認められており、様々なキナーゼ阻害作用を有する他剤でも認められる副作用であることから、注意が必要であると考える。

8) 消化管穿孔・瘻

申請者は、本薬投与による消化管穿孔・瘻について、以下のように説明している。

14387 試験において、申請者は、消化管穿孔を Bayer Pharma AG が開発した MedDRA Labeling Grouping (MLG) を用いて消化管穿孔 MLG*として特定した。その結果、消化管穿孔 MLG は、プラセボ群1例(0.4%)に認められた Grade 4 の大腸穿孔のみであり、本薬群では認められなかった。

*：消化管穿孔 MLG に含まれる MedDRA 基本語

十二指腸穿孔、胃穿孔、消化管穿孔、回腸穿孔、腸管穿孔、空腸穿孔、大腸穿孔、食道穿孔、直腸穿孔及び小腸穿孔

また、消化管瘻については、MLG を定義しておらず、14387 試験で発現した MedDRA 基本語における有害事象のうち、事象内に「瘻 (fistula)」を含む事象を「消化管瘻」と定義した。14387 試験において、消化管瘻は、本薬群で、Grade 2 の腸管皮膚瘻の1例(0.2%)、Grade 3 の腸膀胱瘻、瘻孔及び回腸瘻各1例(0.2%)が認められ、プラセボ群では、Grade 3 の胃腸管瘻1例(0.4%)が認められた。

以上のように、14387 試験において、消化管穿孔は本薬群での発現は認められず、また、消化管瘻の発現率は低く、本薬群とプラセボ群と同程度であった。

また、機構は、GPV データベース (20■年■月■日時点) で消化管の穿孔 SMQ*を用いて特定された 21 例の詳細について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

*：消化管の穿孔 SMQ に含まれる MedDRA 基本語（発現のあった事象）

腸管穿孔、十二指腸穿孔、小腸穿孔、大腸穿孔、回腸穿孔、胃腸管瘻、結腸瘻、腸膀胱瘻、空腸瘻、回腸瘻、結腸瘻、腹部膿瘍、腹膜膿瘍、腸管膿瘍及び肛門膿瘍

SMQ の消化管の穿孔に該当する有害事象を発現した 21 例のうち、結腸・直腸癌の 3 例（大腸穿孔 2 例及び胃腸管瘻 1 例）は本薬が投与されなかつたことから、消化管の穿孔及び瘻のリスクは基礎疾患に関連して潜在的に存在することが示唆された。また、2 例は医原性（下部消化管内視鏡検査による回腸末端の穿孔及びラジオ波焼灼療法による大腸穿孔）で、4 例では穿孔又は瘻が実際には認められず原疾患関連の膿瘍であった。

残りの 12 例のうち、5 例は消化管瘻であり、全例で基礎疾患又は病勢進行が認められ、因果関係は否定された。7 例は消化管穿孔であり、広範囲な腹腔内悪性病変や、その他リスクとなる既往歴（憩室炎、便秘、胃食道逆流性疾患、自己免疫炎症性疾患）、併用薬（非ステロイド抗炎症薬、麻薬性鎮痛薬）等が認められたが、本薬との因果関係は否定されなかつた。7 例の転帰は、4 例が死亡、3 例は軽快であった。

12 例の消化管瘻又は穿孔が認められた患者では、腸閉塞の合併はなく、特定の穿孔部位も認められなかった。なお、消化管穿孔・瘻が認められた患者への本薬再投与例は認めなかつた。

以上より、本薬投与により消化管穿孔・瘻のリスクを増加させる可能性はあるものの、多くは基礎疾患に関連するものであると考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、消化管穿孔・瘻が発現し、死亡例もあること、また、GPV データベースにおいて特定された消化管穿孔 7 例のうち 2 例は腹腔内悪性病変のない肺癌患者であり、腹腔内腫瘍を認めない患者からも消化管穿孔が発現していることから、様々なキナゼ阻害作用を有する他剤と同様に、本薬投与時にも注意が必要であると考える。

9) タンパク尿

申請者は、本薬投与によるタンパク尿について、以下のように説明している。

14387 試験において、タンパク尿の臨床検査異常は、本薬群 292/489 例 (59.7%) 、プラセボ群 84/246 例 (34.1%) に認められた。Grade 3 の発現率は、本薬群 2/489 例 (0.4%) 、プラセボ群 1/246 (0.4%) と同程度であり、Grade 4 は認められなかつた。有害事象として報告されたタンパク尿は、本薬群 37/500 例 (7.4%) 、プラセボ群 6/253 例 (2.4%) に認められ、Grade 3 は、本薬群 8/500 例 (1.6%) 、プラセボ群 1/253 例 (0.4%) であり、Grade 4 は認められなかつた。タンパク尿によって、本薬の投与中止に至った患者は、本薬群 2/500 例 (0.4%) に認められ、減量及び休薬に至った患者は、それぞれ 3/500 例 (0.6%) 及び 6/500 例 (1.2%) に認められた。

14387 試験において、MDRD 式を用いて eGFR を算出し、本薬の投与終了後における eGFR のベースラインからの変化量を検討した。平均ベースライン値は両群間で類似しており、投与終了後の変化量は本薬群 8.3mL/min/1.73m² 、プラセボ群 -3.7mL/min/1.73m² であり、本薬群で平均ベースライン値より高くなっていた。

さらに、腎不全事象について、本薬群、プラセボ群いずれかの群で発現のあった MedDRA 基本語における有害事象で、腎不全、急性腎不全及び腎機能障害を急性腎不全 SMQ と定義し評価した。急性腎不全 SMQ の発現率は、本薬群 12/500 例 (2.4%) 、プラセボ群 6/253 例 (2.4%) 、クレアチニンの臨床検査値異常は、本薬群 78/490 例 (15.9%) 、プラセボ群 40/252 例 (15.9%) と両群間に差はなかつた。

以上より、本薬投与によりタンパク尿の発現が増加するものの、多くが Grade 2 以下であり、タンパク尿が腎不全につながる兆候はなかつたと考える。

機構は、以下のように考える。

タンパク尿について、ネフローゼ症候群や腎不全等の腎機能障害の発現は増加しておらず、本薬の中止、減量及び休薬に至った患者も少ないとから、忍容可能と考える。しかし、本薬投与によりタンパク尿が多く発現することから、本薬の投与前及び投与中は定期的にモニタリングを行うとともに、発現した際に適切な処置を実施するよう注意喚起する必要があると考える。

10) 可逆性後白質脳症

申請者は、可逆性後白質脳症について以下のように説明している。

20■ 年 ■ 月 ■ 日までに、報告されたすべての重篤な有害事象のうち、消化管間質腫瘍患者を対象とした 14874 試験で 1 例 Grade 4 の可逆性後白質脳症が認められた。当該 1 例では、本薬初回投与 12 時間後に神経学的症状（黒内障、失見当識、痙攣、不穏）の発現及び高血圧 (170/80mmHg) が認められ、頭部 MRI にて可逆性後白質脳症の診断と一致する非特異的な信号の乱れが検出された。本薬中止及び集中治療管理を行い、発現翌日には回復し

た。

機構は、可逆性後白質脳症の発現は現時点で 1 例のみではあるものの、本薬投与により重篤な症状の発現が認められていることから、注意が必要であると考える。

11) 創傷治癒

申請者は、本薬投与による創傷治癒について、以下のように説明している。

14387 試験において、創傷治癒障害は本薬群で認められず、プラセボ群で 2/253 例 (0.8%) に認められた。提出された評価資料及び参考資料で、本薬をがん患者に単剤投与し、総括報告書がある臨床試験 (11650 試験、11651 試験、11726 試験、13172 試験、14387 試験、14596 試験及び 14996 試験) を併合したデータベース（以下、「併合解析用データベース」）のうち、本薬を 3/1 スケジュールで投与した第 I 相試験及び第 II 相試験では、本薬を 60~160mg 投与した 3/168 例 (1.8%) に創傷治癒障害が認められた (Grade 1 : 2 例、Grade 4 : 1 例)。14387 試験において、創傷治癒障害の発現率はプラセボ群の方が高く、本薬投与により創傷治癒障害のリスクは増加しないと考える。ただし、大きな手術後に本薬投与を再開した際のデータは得られていない。

しかしながら、血管新生阻害作用を有する他剤において創傷治癒遅延が知られており、当該作用を有する本薬も創傷治癒障害が発現する可能性があると考える。本薬投与中に手術が必要な場合の休薬期間は、本薬及びその活性代謝物のうち、半減期が最長の M-5 における平均消失半減期 (51 時間) の 5 倍である約 10 日間に 4 日間の安全域を加えた 2 週間が妥当と考える。手術実施後の投与開始時期については、担当医師により当該手術の創傷治癒の状況に基づき、患者ごとに判断が行われるものと考える。

機構は以下のように考える。

VEGFR を含む様々なキナーゼ阻害作用を有する他剤において創傷治癒を遅延させることが知られていること、及び 14387 試験において「投薬開始前 28 日以内に侵襲の大きい手術、切開術による直視下生検、又は重大な外傷を受けた患者」が除外されており、これらの患者に対する安全性は不明であることを踏まえると、大きな手術の実施前には本薬の投与を中断するとともに、創傷治癒の状態等の患者の状態に応じて、本薬の投与再開の可否について慎重に判断する必要があると考える。また、本薬の臨床試験において規定されていた除外基準等については、適切に情報提供する必要があると考える。

12) 低リン酸血症

申請者は、本薬投与による低リン酸血症について、以下のように説明している。

14387 試験において、低リン酸血症の臨床検査値異常は、本薬群 282/491 例 (57.4%)、プラセボ群 28/252 例 (11.1%) に認められた。Grade 3 は本薬群 150/491 例 (30.5%)、プラセボ群 9/252 例 (3.6%)、Grade 4 は本薬群でのみ 3/491 例 (0.6%) に認められた。日本人患者での発現率は、本薬群 36/65 例 (55.4%)、プラセボ群 5/32 例 (15.6%) であり、Grade 3 の患者は、本薬群 27/65 例 (41.5%)、プラセボ群 4/32 例 (12.5%) であり、Grade 4 の患者は認められなかった。有害事象として報告された低リン酸血症は、本薬群 23/500 例 (4.6%)、プラセボ群 2/253 例 (0.8%)、Grade 3 は本薬群 16/500 例 (3.2%)、プラセボ群 1/253 例 (0.4%) であり、Grade 4 の患者は認められなかった。日本人患者の発現率は外国人患者に比べ高かった（「2) 国内外の安全性の差異について」の項を参照）。

低リン酸血症 (Grade 3 以上の臨床検査値異常、発現時期は問わない) と関連する可能性がある有害事象^{*1}は、本薬群のうち低リン酸血症を発現した患者で 23/156 例 (14.7%)、低リン酸血症を発現しなかった患者では 75/344 例 (21.8%) に発現し、プラセボ群でも、それぞれ 3/9 例 (33.3%)、37/244 例 (15.2%) に発現していた。

*1：心不全（浮腫及び新生児浮腫を除く心不全 SMQ^{*2}）、筋関連事象（筋障害、筋酵素上昇、筋肉疲労、筋力低下、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び横紋筋融解）、中枢神経系事象（発作、

錯乱・失見当識、意識低下及び非感染性脳症/譫妄) 及び骨痛（骨痛、尾骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛及び頸痛）

*2：心不全 SMQ に含まれる MedDRA 基本語（発現のあった事象）
急性心不全、心拡大、末梢性浮腫及び起坐呼吸

次に機構は、14387 試験において、低リン酸血症発現時の対処方法について臨床試験での規定及び臨床試験中に行われた治療について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

14387 試験において、低リン酸血症発現時に対する特別な規定はなかったが、10 例が低リン酸血症に対する治療を受けた。10 例中 7 例が Grade 3、3 例が Grade 2 の低リン酸血症発現時に、リン酸ナトリウム又はカリウム塩が投与された。

以上より、臨床検査値異常として低リン酸血症は高率に認められ、特に日本人においてその発現率が高かったが、低リン酸血症の発現と、低リン酸血症が誘発し得る、心不全、筋骨格又は中枢神経系事象等の合併症との関連は認められなかった。

機構は、本薬投与後の低リン酸血症について、重篤な合併症の発現は少ないものの発現が高率に認められ、治療を要した症例もあること、また、日本人患者において外国人患者より発現率が高いことから（「2）国内外の安全性の差異について」の項参照）、国内外の発現状況については情報提供する必要があると考える。

13) 感染症

申請者は、本薬投与による感染症（MedDRA 器官別大分類「感染症及び寄生虫症」の事象）について、以下のように説明している。

14387 試験において、感染症は、本薬群 154/500 例 (30.8%)、プラセボ群 43/253 例 (17.0%) に認められ、本薬群で高かった。Grade 3 又は 4 の感染症は、本薬群 41/500 例 (8.2%)、プラセボ群 14/253 例 (5.5%) と同程度であり、また、Grade 5 の発現も、本薬群 3/500 例 (0.6%)、プラセボ群 2/253 例 (0.8%) と同程度であり、本薬と関連はなかった。。各 MedDRA 基本語における事象について、本薬群でプラセボ群に比し発現率が高かった事象は、尿路感染（本薬群 36/500 例 (7.2%)、プラセボ群 7/253 例 (2.8%)、以下同順）、鼻咽頭炎（17/500 例 (3.4%)、3/253 例 (1.2%)）、膀胱炎（12/500 例 (2.4%)、1/253 例 (0.4%)）及び胃腸炎（6/500 例 (1.2%)、1/253 例 (0.4%)）であった。

以上より、感染症の発現率は高いものの、重症度は概ね低かった。なお、粘膜感染については本薬による粘膜炎に関連している可能性があると考える。

機構は、本薬投与後の感染症について、多くが Grade 3 未満であり、また Grade 3 以上の感染症の発現状況は本薬群とプラセボ群で同程度であったことから、現時点で、本薬投与による重篤な感染症の発現への影響は明確ではないものの、重篤な感染症を発現した例も認められていることから、注意が必要であると考える。

14) リパーゼ増加、アミラーゼ増加及び膵炎

申請者は、本薬投与によるリパーゼ増加、アミラーゼ増加及び膵炎について、以下のように説明している。

14387 試験において、リパーゼ増加の臨床検査値異常は、本薬群 226/491 例 (46.0%)、プラセボ群 47/251 例 (18.7%) に認められた。Grade 3 は本薬群 46/491 例 (9.4%)、プラセボ群 7/251 例 (2.8%)、Grade 4 は本薬群 10/491 例 (2.0%)、プラセボ群 4/251 例 (1.6%) に認められた。また、有害事象として報告されたリパーゼ増加は、本薬群 28/500 例 (5.6%)、プラセボ群 3/253 例 (1.2%)、Grade 3 は本薬群 13/500 例 (2.6%)、プラセボ群 1/253 例 (0.4%)、Grade 4 は本薬群 6/500 例 (1.2%)、プラセボ群 1/253 例 (0.4%) であった。

また、14387 試験におけるアミラーゼ増加の臨床検査値異常は、本薬群 125/491 例 (25.5 %)、

プラセボ群 42/251 例（16.7%）に認められた。Grade 3 は本薬群 11/491 例（2.2%）、プラセボ群 5/251 例（2.0%）、Grade 4 は本薬群 2/491 例（0.4%）、プラセボ群 1/251 例（0.4%）に認められた。有害事象として報告された血中アミラーゼ増加は、本薬群 14/500 例（2.8%）、プラセボ群 1/253 例（0.4%）、Grade 3 は本薬群 4/500 例（0.8%）、プラセボ群 1/253 例（0.4%）であり、Grade 4 は本薬群のみ 1/500 例（0.2%）であった。

14387 試験における膵炎及び急性膵炎の発現は、本薬群で急性膵炎 1 例、プラセボ群で膵炎 1 例のみであり、いずれも Grade 2 以下であった。

機構は、本薬投与により、リバーゼ及びアミラーゼ増加と膵炎及び急性膵炎との関連は明らかでないものの、リバーゼ及びアミラーゼ増加は一定の割合で発現しており、特に日本人患者において発現率が高いことから（「2）国内外の安全性の差異について」の項参照）、国内外の発現状況については情報提供する必要があると考える。

15) 血小板数減少

申請者は、本薬投与による血小板数減少について、以下のように説明している。

14387 試験において、血小板数減少の臨床検査値異常は、本薬群 199/491 例（40.5%）、プラセボ群 42/250 例（16.8%）に認められた。Grade 3 は本薬群 12/491 例（2.4%）、プラセボ群 1/251 例（0.4%）、Grade 4 は本薬群のみ 2/491 例（0.4%）に認められた。また、有害事象として報告された血小板数減少は、本薬群 28/500 例（5.6%）、プラセボ群 3/253 例（1.2%）に認められた。Grade 3 は本薬群のみ 5/500 例（1.0%）に認められた。血小板数減少により、本薬の投与が中止となった患者はなく、減量及び休薬された患者は、それぞれ本薬群で 3 例（0.6%）及び 6 例（1.2%）であった。

また、Grade 3 以上の出血事象が発現した 10 例について、出血事象の発現しなかった例と比較すると、平均最低血小板数は出血事象の発現した患者で低かったが正常範囲内であったことから、血小板数減少が重篤な出血事象に大きく寄与する可能性は低いと考える（「6）出血」の項参照）。

なお、有害事象としての白血球数減少、好中球数減少及びヘモグロビン減少の発現率はいずれも低かったが、それらと比較して血小板数減少の発現率が高かった要因は明らかではなかった。

機構は、以下のように考える。

血小板数減少について、本薬群でより高く発現していたものの、当該事象による本薬の投与中止はなく、減量・休薬等の対応により忍容可能と考える。現時点では重篤な出血事象の発現と明確な関連がある症例は認められていないものの、臨床試験において、日本人患者での発現率が高かったこと（「2）国内外の安全性の差異について」の項参照）については情報提供する必要があると考える。

16) 発声障害

申請者は、本薬投与による発声障害について、以下のように説明している。

14387 試験において、発声障害の発現は、本薬群 150/500 例（30.0%）、プラセボ群 16/253 例（6.3%）に認められ、いずれも Grade 2 以下であった。また、当該事象による治験薬の投与中止及び減量例は認めなかった。

機構は、本薬投与による発声障害はいずれも Grade 2 以下であるものの、臨床試験において発現率が高かったことから、当該事象が発現することについては患者への情報提供を含め、注意喚起が必要であると考える。

17) ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌

14387 試験において、ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌が各 1 例報告されている。機構は、当該症例の詳細及び 14387 試験以外での発現状況について、説明を求め、申請者は以下のように回答した。

73 歳男性の結腸・直腸癌患者にケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌（同一患者）が認められた。本薬投与開始から約 9 カ月後に Grade 3 の皮膚有棘細胞癌が発現し、約 11 カ月後に Grade 1 のケラトアカントーマが発現した。いずれも外科的切除で回復した。現時点では、本薬とケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌との関連について、明らかになっていない。また、11651 試験において、65 歳女性の神経内分泌腺癌患者に、本薬投与開始から約 4 カ月後に Grade 3 の皮膚有棘細胞癌が発現し、外科的切除により回復した。

機構は、以下のように考える。

ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌の発現例は 2 例のみであり、かつ発現機序も不明であることから、本薬投与とこれら事象発現との関連は明らかではないものの、当該事象の発現状況は、情報提供する必要があると考える。また、製造販売後に当該事象の発現について、公表論文も含めて情報収集を行い、新たな情報が得られた際には、適切に情報提供する必要があると考える。

18) 甲状腺機能低下症

申請者は、本薬投与による甲状腺機能低下症について、以下のように説明している。

14387 試験において、甲状腺機能低下症として報告された有害事象は、本薬群 21/500 例 (4.2%)、プラセボ群 1/253 例 (0.4%) に発現し、全例が Grade 2 以下であり、21 例中 3 例 (14.3%) が回復又は軽快した。発現時期は、投与開始 15 日（サイクル 1）～188 日（サイクル 7）であり、サイクル 3 での発現が 8/21 例と最も多かった。また、臨床検査値異常について、ベースラインの遊離トリヨードサイロニン（以下、「FT3」）、遊離サイロキシン（以下、「FT4」）及び甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）が正常値であった患者を対象に、臨床検査値異常（低値又は高値）を示した患者について、プラセボ群の例数がサイクル 7 以後著しく減少することから、サイクル 6 まで投与サイクルごとに検討した。各サイクルでの FT3 低値は本薬群 4.7～8.5%、プラセボ群 0～6.7%、FT4 低値は本薬群 1.1～4.2%、プラセボ群 1.8～8.3% で認められ、両群でほぼ同様であった。各サイクルで TSH 高値を示した患者は、本薬群 6.1～18.5%、プラセボ群 0～9.1% であり、プラセボ群に比し本薬群で発現率が高い傾向が認められた。

また、併合解析用データベースでの検討において、本薬群の 45/772 例 (5.8%) に甲状腺機能低下症が報告された。このうち、1 例のみ Grade 3 であり、残る 44 例は Grade 2 以下であった。臨床検査値異常が認められたが有害事象として報告されなかった患者を含め 52/772 例 (6.7%) の患者でホルモン補充療法が行われた。

甲状腺ホルモン (FT3 及び FT4) の低下及び甲状腺機能低下症に関連して現れる可能性のある臨床症状^{*}について、各臨床症状の発現率を本薬投与下で FT3 又は FT4 が正常下限値以下を示した患者と投与中いずれも正常であった患者とでオッズ比を用いて比較検討した。その結果、甲状腺ホルモン低下した患者で、正常であった患者に比べ、発声障害が発現しやすいという傾向が認められた（オッズ比 1.75 (95%CI[1.203, 2.557])）。しかし、他の臨床症状と甲状腺ホルモン低下との関連は認められなかった。

* : 脱毛症、徐脈、便秘、疲労/無力症、皮膚乾燥、発声障害、呼吸困難、末梢性浮腫、錯覚及び心臓液貯留/胸水

以上より、本薬投与下で認められる甲状腺機能低下症は軽度であり、重篤な臨床症状を呈することは少ないと考えられるものの、一部ではホルモン補充療法が実施されていることから、添付文書において注意喚起する。

機構は、本薬投与後に、臨床検査値異常を含む甲状腺機能低下が発現しており、ホルモ

ン補充療法を要した患者もあることから、発現状況を情報提供するとともに本薬投与中は定期的に甲状腺機能検査を実施するように注意喚起する必要があると考える。

19) 間質性肺疾患

機構は、様々なキナーゼ阻害作用を有する他剤において間質性肺疾患が発現することから、本薬投与による間質性肺疾患について、説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GPV データベースから、間質性肺疾患 SMQ^{*}を用いた検索で、以下の 4 例（14387 試験から 3 例、実施中の 14874 試験から 1 例）が特定された。

* : 間質性肺疾患 SMQ に含まれる MedDRA 基本語

急性間質性肺臓炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、肺胞タンパク症、胞隔炎、アレルギー性胞隔炎、線維化性胞隔炎、壞死性胞隔炎、細気管支炎、びまん性肺胞障害、好酸球増加・筋痛症候群、好酸球性肺炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、特発性肺炎症候群、特発性肺線維症、間質性肺疾患、肺浸潤、壞死性細気管支炎、閉塞性細気管支炎、肺臓炎、進行性塊状線維症、肺線維症、肺壊死、放射線による肺損傷、肺毒性、肺血管炎、放射線胞隔炎、放射線肺線維症、放射線性肺臓炎、輸血関連急性肺障害、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、抗合成酵素症候群、移植肺の合併症、グッドパスチャー症候群、ランゲルハンス細胞組織球症、肺移植拒絶反応、ループス肺臓炎、リンパ管平滑筋腫症、器質化肺炎、化学性肺炎、結節性多発動脈炎、肺胞出血、肺好酸球增多症、肺肉芽腫、肺血鉄症、肺腎症候群、肺サルコイドーシス、リウマチ肺、サルコイドーシス、全身性硬化症肺、トキシックオイル症候群及びウェゲナー肉芽腫症

間質性肺疾患 SMQ で検索された患者の重症度、対処内容及び転帰

試験	MedDRA 基本語	Grade	発現まで の日数	対処内容	本薬との 因果関係	転帰	特記事項
14387 (本薬群)	急性呼吸窮 迫症候群	5	34	ICU 収容、薬物治療（ステロ イド、抗生物質、気管支拡張 薬、モルヒネ、昇圧薬）	なし	死亡	敗血症による急性呼吸窮 迫症候群の他、心原性の要 因も疑われた
14387 (本薬群)	肺浸潤	3	107	薬物治療（ポリコナゾール）	あり	未回復	無症状にて本薬継続、喀痰 培養にて <i>Candida sake</i> , <i>Aspergillus niger</i> 陽性
14387 (プラセボ群)	肺臓炎	3	181	薬物治療（抗生物質）	—	回復	本薬以外の要因として感 染、疾患進行
14874 (本薬群)	急性呼吸窮 迫症候群	5	202	薬物治療（利尿薬、強心薬）	あり	死亡	本薬以外の要因として、併 存症（神経線維腫症 I 型）、 疾患進行による全身状態 低下

14387 試験で認められた急性呼吸窮迫症候群は、疾患進行と肺炎関連敗血症が背景にあり、本薬との因果関係は否定された。肺浸潤については、カンジダ及びアスペルギルスが喀痰培養にて陽性と判断されたものの無症状であり、本薬と関連ありと判断されたが、本薬の投与は継続された。14874 試験で認められた急性呼吸窮迫症候群では、本薬との因果関係ありと判断されているものの、その他の要因として併存症である神経線維腫症 I 型及び原疾患である消化管間質腫瘍も挙げられていた。本薬が投与された日本人患者での発現例は認めなかった。

一方、本薬と同様に様々なキナーゼ阻害作用を有するソラフェニブトシリ酸塩の腎細胞癌を対象とした全例調査中間報告（2011 年 11 月）では、日本における製造販売後の間質性肺疾患の発現は 0.29%（7/2,407 例）、肝細胞癌を対象とした全例調査中間報告（2012 年 5 月）では 0.77%（8/1,045 例）、また、同様の作用を有するスニチニブリンゴ酸塩の消化管間質腫瘍及び腎細胞癌を対象とした全例調査最終報告書（2012 年 3 月）では、日本における製造販売後の間質性肺炎等の肺障害の発現はそれぞれ 0.21%（1/470 例）及び 0.84%（14/1,671 例）と報告されている。

以上の、他剤における製造販売後の安全性情報集積状況に鑑み、本薬においても本事象の製造販売後の発現状況を注意深く観察する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、本薬投与による間質性肺疾患の発現は認めていないものの、本薬と同様に様々なキナーゼ阻害作用を有する他剤での発現状況、及び 14387 試験では「活動性の兆候や症状を有する間質性肺疾患の患者」が除外されていることを踏まえると、本薬の臨床試験に規定されていた内容について、適切に情報提供する必要があると考える。なお、現時点で本薬投与による間質性肺疾患は報告されておらず、添付文書上での注意喚起は不要と考えるが、製造販売後に当該事象の発現については情報収集を行い、新たな情報が得られた際には、適切に情報提供する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドライン及び教科書における、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する治療方針について確認した結果、下記のとおりであることを確認した。なお、現時点では、腫瘍学の国際的な教科書の一つである De Vita, Hellman, and Rosenverg's Cancer : Principles & Practices of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) 等において、本薬に関する記載はないことを確認した。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2013)

標準的な化学療法施行後に病勢進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者を対象とした 14387 試験の結果を引用した上で、本薬は KRAS 遺伝子変異型患者では三次治療として、KRAS 遺伝子野生型患者では三次又は四次治療として用いられる旨が記載されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

14387 試験の結果、既存の標準的化学療法施行後に病勢の進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者に対して、本薬投与は OS の延長を示し、また、忍容可能な安全性プロファイルが示された。したがって、本薬は、当該患者に対する新しい治療選択肢として位置付けられると考える。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討結果を踏まえ、申請者の説明を了承した。

(5) 効能・効果について

申請効能・効果は「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とされ、添付文書案の効能・効果に関する使用上の注意の項では、①本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していないこと、②「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことの内容が設定されていた。

機構は、申請効能・効果である「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に含まれる対象のうち、本薬の投与が推奨される対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

申請効能・効果である「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」は、14387 試験の対象とされた「転移性結腸・直腸癌」とほぼ同様の患者層であり、また、国内大腸癌ガイドラインの化学療法の項では、全身化学療法の適応となる患者層として「切除不能な進行再発大腸癌」と記載されている。結腸・直腸癌患者を対象に、一次又は二次治療として本薬を併用投与した試験が実施済みであるが、現時点では、検証的比較試験成績はないことから、14387 試験の対象患者である標準的化学療法施行後の患者が本薬の推奨投与対象であると考える。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項での検討結果から、本薬は、既存の標準的な化学療法施行後に病勢が進行した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して推奨されると考える。

また、以下の点を踏まえると、効能・効果に関する使用上の注意の項において一次及び二次治療としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を行う必要はあるものの、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることから、効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することは可能と判断した。

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する既存の抗悪性腫瘍剤（フッ化ピリミジン系、オキサリプラチン、イリノテカン及びベバシズマブ、また、*KRAS* 遺伝子野生型患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマブを含む治療）を用いた標準的な治療が確立していること（国内大腸癌ガイドライン、NCCN ガイドライン等）。

さらに、本薬の術後補助化学療法における使用経験はないことから、効能・効果に関する使用上の注意の項において、術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると考える。

(6) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を、申請者の回答（「(i) 生物製剤試験成績及び関連する分析法の概要＜審査の概略＞」の項参照）のとおり、「通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。また、下記の内容については、用法・用量に関する使用上の注意の項において注意喚起及び情報提供が必要があると考える。

- 本薬とその他の抗悪性腫瘍剤との併用については有効性及び安全性は確立していないこと。
- 有害事象（手足症候群及び肝機能検査値異常）が発現した場合の減量、休薬、投与中止の基準について。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第I相試験である11650試験において、3/1スケジュールで本薬10～220mgの投与を行い、3/1スケジュールにおけるMTDは1日1回160mgと決定した。また、海外第I相試験である11651試験では、休薬期間を設けない連日投与スケジュールで20～140mgの1日1回投与を行い、連日投与スケジュールにおけるMTDは1日1回100mgと決定した。

上記2つの臨床試験の結果から、以下の点に基づき、第II相及び第III相試験における本薬の推奨用法・用量として、3/1スケジュールの1日1回160mgを選択した。

- MTDでの安全性及び忍容性は、3/1スケジュールと連日投与スケジュールで類似していたが、最大耐用量での4週間の本薬の総投与量は、3/1スケジュール(3,360mg)の方が連日投与スケジュール(2,800mg)よりも20%高く、より高い効果が期待できると考えた。
- 3/1スケジュールでの休薬期間は、毒性からの回復の機会になると考えられた。また、11651試験(連日投与スケジュール)及び11650試験(3/1スケジュール)における病勢コントロール率はそれぞれ37%(29/79例)及び58%(44/76例)であり、3/1スケジュールの効果は連日投与に劣らないと考えた。
- 定常状態における本薬並びに2つの活性代謝物M-2及びM-5のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、

3/1 スケジュールの方がより高値になることが期待され、より高い効果が期待できると考えた。

国内第Ⅰ相試験である 13172 試験において、本薬 1 日 1 回 160mg を 3/1 スケジュールで投与した際の日本人患者における忍容性が確認され、また、民族間で本薬の PK に大きな違いがないと考えられた。さらに、当該用法・用量が設定された 14387 試験において、日本人部分集団を含めた有効性が示され、安全性は忍容可能と考えられたため、本薬の用法・用量として、本薬 160mg 1 日 1 回 3/1 スケジュールを推奨用法・用量として設定した。

機構は、本薬の用法・用量について、本薬の有効性及び安全性が示された主要な試験である 14387 試験で設定された投与方法を基に、申請どおり用法・用量を設定することは可能と判断した。

2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、本薬が他の抗悪性腫瘍剤と併用される可能性、及び併用して使用した場合の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する臨床試験として、11656 試験、11728 試験及び 15579 試験が実施中又は実施済みである。11656 試験は転移性結腸・直腸癌の一次又は二次治療例を対象とし、mFOLFOX6 との併用 25 例（一次治療 17 例、二次治療 5 例、その他 3 例）、及び FOLFIRI との併用 20 例（一次治療 14 例、二次治療 6 例）が評価され、忍容性は良好であった。11728 試験は、転移性結腸・直腸癌患者を対象に、一次治療として本薬と mFOLFOX6 を併用したときの有効性と安全性を評価する目的の第Ⅱ相試験で、20■ 年 ■ 月 ■ 日時点での 54 例が組み入れられたが、本試験の結果は得られていない。15579 試験は、FOLFOX による一次治療実施後の KRAS 又は BRAF 遺伝子変異を有する転移性結腸・直腸癌患者を対象に、本薬と FOLFIRI との併用及びプラセボと FOLFIRI との併用とを比較する、無作為化第Ⅱ相試験であり、20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で 9 例が組み入れられたが、本試験の結果は得られていない。

以上より、十分な患者数を対象とした比較試験結果は得られておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する安全性は確立されていないことから、用法・用量に関する使用上の注意の項において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、現時点では有効性及び安全性は不明であることから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると考える。

3) 用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

14387 試験において、臨床的に重大な毒性が発現した場合、CTCAE Ver.3.0 に従って Grade 判定を行い、本薬投与の中止、又は減量が行われた。手足症候群、肝機能検査値異常、高血圧及びこれらを除く本薬に関連した毒性が発現した場合は、40mg ずつ減量し、80mg を超える減量が必要な場合は投与を中止することとされた。また、4 週間休薬しても回復が認められない場合、本薬投与は中止することとされ、減量後に、毒性がベースラインの状態に回復した場合には、治験責任（分担）医師の判断により減量前の投与量に再增量可能とされた。

添付文書（案）での用量調節は、本薬の投与後に注意すべき有害事象であり、用量調節基準が重要と考える手足症候群及び肝機能検査値異常に對してのみ設定した。

添付文書（案）における具体的な用量調節について、手足症候群に関しては、14387 試験から変更していないが、本薬との因果関係が否定できない肝機能検査値異常（AST 及び ALT 増加、並びにビリルビン上昇）に関しては、14387 試験から下表のように変更した。

肝機能検査値異常に対する用量調節（14387 試験及び添付文書（案））

14387 試験における基準				添付文書（案）での対応
Grade (CTCAE ver.3.0)	初回発現時	本薬の投与 再開時	再発現時	
ベースラインが Grade 0 で Grade 1 に上昇した場合、又はベースラインが Grade 1 で Grade 2 に上昇した場合	同用量レベルで投与を継続。		同用量レベルで投与を継続。	回数問わず本薬の投与を継続する。
ベースラインが Grade 0 で Grade 2 に上昇した場合	Grade 1 以下に軽快するまで投与を休薬する。	1 レベル (40mg) 減量で投与を行う*1。	本薬の投与を中止する。	<初回発現時> 検査値が正常基準値上限の 3 倍未満又は投与前値に回復するまで、休薬する。 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、投与量を 40mg (1 錠) 減量して再開する。 <2 回目発現時> 本薬の投与を中止する。
ベースラインの Grade にかかわらず Grade 3 に上昇した場合	ベースラインが Grade 1 以下の場合、Grade 1 以下に軽快するまで投与を休薬する。ベースラインが Grade 2 の場合は、Grade 2 に回復するまで投与を休薬する。	1 レベル (40mg) 減量して投与を行う*1。	本薬の投与を中止する。	本薬の投与を中止する。
ベースラインの Grade にかかわらず Grade 4 に上昇した場合	本薬の投与を中止する。			ALT 又は AST が正常基準値上限の 3 倍を超える場合、かつビリルビン値が正常基準値上限の 2 倍を超えた場合は本薬の投与を中止する。 ^{*2}
ビリルビン上昇を伴う AST 又は ALT 上昇	AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍を超え、前回のビリルビン値と比較して、程度を問わず上昇を伴う場合は、初回発現時であっても本薬投与中止を検討する。			

*1：すべての測定値が 2 サイクル以上、継続して安定している場合は、治験担当医師の判断により增量してもよい。（機構注：添付文書案では設定されていない。）

*2：本薬は UGT1A1 によるグルクロロン酸抱合を阻害するため、ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性があることから、ジルベール症候群の患者に対してはビリルビン値の基準によらず、AST、ALT の基準に従う。

14387 試験では、ベースラインの肝障害がない患者では Grade 2 の肝機能障害が発現した場合は本薬を中断することと設定していた。しかしながら、14387 試験でベースラインの AST 又は ALT が Grade 1 以下から Grade 2 となった本薬群の 16 例のうち実際に休薬されたのは 1 例のみであり、継続した 15 例中 2 例は Grade 3 に悪化したものの、1 例は病勢進行で因果関係を否定され、1 例はその後の休薬により軽快している。Grade 3 の肝機能障害の発現時は休薬と設定すること、並びにビリルビン上昇を伴う AST 及び ALT の上昇については、重篤な肝機能障害に進展する可能性も踏まえて、より厳格な中止基準を別途設定していることから、添付文書（案）ではベースラインの肝機能障害の有無にかかわらず、Grade 3 の肝機能障害が発現するまでは本薬の投与を継続する設定とした。

機構は、以下のように考える。

手足症候群が発現した場合の、本薬の用量調節については、14387 試験の設定と同様の内容を添付文書において記載し、注意喚起することは適切であると考える。また、肝機能検査値異常が発現した場合について、Grade 2 の肝機能検査値異常が発現し本薬が継続投与された場合に概ね忍容可能であったこと、及びビリルビン上昇を伴う AST 及び ALT 上昇については別途、より厳格な中止基準が設定されていることから、初回発現時は Grade 3 以上を

休薬とすることは許容可能と考える。ただし、14387 試験における肝機能検査値異常発現時の休薬及び用量調節規定の詳細、並びに臨床検査間隔については、適切に情報提供する必要があると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された結腸・直腸癌患者を対象とした中央登録方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、臨床試験における発現頻度が高かった、肝機能障害、高血圧・高血圧クリーゼ、出血、手足症候群を設定し、発現に関与する因子を探索することを予定している。

解析対象症例数は、様々なキナーゼに対して阻害作用を有する他剤において死亡に至る可能性のある間質性肺疾患の発現頻度が 0.5%程度であったことに着目し、0.5%の事象を 90%の確率で少なくとも 3 例検出するために必要な症例数として 1,065 例（目標症例数は、脱落例を考慮して 1,200 例）と設定した。重点調査項目に設定した事象は、臨床試験において 1%以上の発現頻度で認められているため、当該症例数の集積により発現に関与する因子の探索は可能と考えている。

登録期間は約 1 年間を予定しており、観察期間は、14387 試験の日本人集団における本薬群の無増悪生存期間の中央値が 59 日、最大値が 172 日であったこと、有害事象の大部分が本薬投与初期に発現し、投与開始 6 カ月を超えて投与した被験者において安全性に関する特段の懸念は認められていないと考えることから、6 カ月間と設定した。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により認められた有害事象は、様々なキナーゼに対して阻害作用を有する他剤と概ね同様であるが、個々の事象の発現率は各薬剤間で差異が認められること、及び本承認申請において提出された資料では、本薬の日本人患者における安全性情報が十分に蓄積されているとは言えないことから、本邦での使用実態下における本薬の安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査を速やかに実施し、医療現場に得られた調査結果を情報提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目について、提示された症例数にて発現に関与する因子を探索的に検討することは可能と考えるが、あくまでも探索的な検討に留まると考える。現時点においては、当該探索的な検討に焦点を当てるよりも、臨床使用実態下で本薬の休薬・減量・中止に至った状況や事象の発現時期を検討する等の観点から、重点調査項目を設定することがより重要であると考える。また、症例数については重点調査項目の内容を踏まえて最終的に判断する必要があると考える。なお、観察期間は、申請者が計画した内容で問題ないと考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、有害事象の例数は、同一の被験者において発現した複数の有害事象を含めて集計した結果を記載する。

(1) 国内第 I 相試験（13172 試験）

有害事象は 15/15 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 15/15 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)	
	本薬群 (15例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (100)	12 (80)
血液/骨髄		
ヘモグロビン減少	7 (47)	1 (7)
白血球減少	4 (27)	1 (7)
リンパ球減少	5 (33)	4 (27)
血小板減少	4 (27)	0
心臓全般		
高血圧	5 (33)	0
凝固		
PTT 延長	6 (40)	1 (7)
全身症状		
疲労 (無力、嗜眠、倦怠感)	5 (33)	0
発熱 (ANC<1.0×10 ⁹ /L と定義される好中球減少がない場合)	4 (27)	0
体重減少	7 (47)	0
皮膚科/皮膚		
脱毛 (頭皮又は全身)	6 (40)	0
皮疹：手足の皮膚反応	10 (67)	2 (13)
皮疹/落屑	5 (33)	0
消化管		
食欲不振	6 (40)	0
便秘	7 (47)	0
下痢	10 (67)	1 (7)
恶心	3 (20)	0
嘔吐	3 (20)	0
リンパ管		
浮腫：四肢	4 (27)	0
代謝/臨床検査値		
ALP 増加	8 (53)	2 (13)
ALT 増加	9 (60)	2 (13)
AST 増加	10 (67)	2 (13)
ビリルビン増加 (高ビリルビン血症)	4 (27)	1 (7)
血清アルブミン値低下 (低アルブミン血症)	8 (53)	0
血清カリウム値低下 (低カリウム血症)	3 (20)	0
血清リン酸値低下 (低リン酸血症)	8 (53)	4 (27)
リバーゼ増加	3 (20)	1 (7)
代謝/臨床検査値－その他	9 (60)	0
タンパク尿	7 (47)	1 (7)
筋骨格/軟部組織		
筋骨格/軟部組織－その他	3 (20)	0
神経		
神経障害：感覺性	3 (20)	0
疼痛		
疼痛－背部	3 (20)	1 (7)
疼痛－頭部/頭痛	3 (20)	0
疼痛－筋肉	3 (20)	0
肺/上気道		
肺/上気道－その他	3 (20)	0
声の変化/構音障害	5 (33)	0

PTT：部分トロンボプラスチン時間、ANC：好中球絶対数

重篤な有害事象は、6/15 例 (40%) に認められ、認められた重篤な有害事象は、消化管狭

窄（吻合部を含む）一胆管 2 例（13%）、肝胆膵ーその他 2 例（13%）、疼痛ー背部、消化管閉塞ー空腸、好中球数が正常又は Grade 1-2 の好中球減少を伴う感染ー尿路ー細分類不能及び播種性血管内凝固症候群（以下、「DIC」）各 1 例（7%）であった。このうち、肝胆膵ーその他 2 例、疼痛ー背部及び DIC 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2/15 例（13%）に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加、AST 増加及びヘモグロビン減少各 1 例（6.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

（2）国際共同第Ⅲ相試験（14387 試験）

有害事象は、本薬群で 498/500 例（100%）、プラセボ群で 245/253 例（97%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 465/500 例（93%）、プラセボ群で 154/253 例（61%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官区分・事象名 (NCI-CTCAE Ver.3.0)	有害事象			
	例数 (%)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	498 (100)	390 (78)	245 (97)	124 (49)
血液/骨髄				
ヘモグロビン減少	72 (14)	29 (6)	30 (12)	9 (4)
血小板減少	78 (16)	19 (4)	6 (2)	1 (<1)
心臓全般				
高血圧	152 (30)	38 (8)	20 (8)	2 (1)
全身症状				
発熱（ANC<1.0×10 ⁹ /L と定義される好中球減少がない場合）	142 (28)	11 (2)	39 (15)	0
疲労（無力、嗜眠、倦怠感）	317 (63)	77 (15)	117 (46)	26 (10)
体重減少	160 (32)	2 (<1)	28 (11)	1 (<1)
全身症状-その他	53 (11)	35 (7)	33 (13) *	25 (10)
消化管				
食欲不振	234 (47)	23 (5)	72 (28)	11 (4)
便秘	119 (24)	1 (<1)	48 (19)	0
下痢	214 (43)	42 (8)	43 (17)	5 (2)
粘膜炎/口内炎(機能/症状) 一口腔	144 (29)	16 (3)	12 (5)	0
悪心	112 (22)	4 (1)	55 (22)	3 (1)
嘔吐	80 (16)	6 (1)	41 (16)	2 (1)
代謝/臨床検査値				
ビリルビン増加（高ビリルビン血症）	100 (20)	38 (8)	24 (9)	16 (6)
神経				
神経障害：感覺性	50 (10)	2 (<1)	25 (10)	0
疼痛				
疼痛-背部	75 (15)	7 (1)	26 (10)	5 (2)
疼痛-腹部-細分類不能	122 (24)	24 (5)	47 (19)	6 (2)
疼痛-頭部/頭痛	52 (10)	5 (1)	18 (7)	0
肺/上気道				
咳	55 (11)	3 (1)	28 (11)	0
呼吸困難（息切れ）	91 (18)	16 (3)	33 (13)	10 (4)
声の変化/構音障害	160 (32)	1 (<1)	16 (6)	0
皮膚科/皮膚				
皮膚乾燥	50 (10)	0	10 (4)	0
皮疹：手足の皮膚反応	235 (47)	83 (17)	19 (8)	1 (<1)
皮疹/落屑	145 (29)	29 (6)	13 (5)	1 (<1)

ANC : 好中球絶対数、* : Grade 不明の 1 例を含む。

重篤な有害事象は、本薬群で 219/500 例（44%）、プラセボ群で 100/253 例（40%）に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で全身症状－その他 30 例（6%）、肝機能障害/肝不全（臨床的）16 例（3%）、発熱（好中球絶対数（以下、「ANC」） $<1.0 \times 10^9/L$ と定義される好中球減少がない場合）15 例（3%）、CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能 14 例（3%）、疼痛－腹部－細分類不能 13 例（3%）、呼吸困難（息切れ）12 例（2%）、消化管閉塞－結腸、Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）（ $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ ）－肺（肺炎）9 例（2%）、下痢、ビリルビン增加（高ビリルビン血症）8 例（2%）、心臓虚血/心筋梗塞 6 例（1%）、感染－その他及び腎不全各 5 例（1%）であり、プラセボ群で、全身症状－その他 20 例（8%）、消化管閉塞－小腸－細分類不能 7 例（3%）、CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能及び消化管閉塞－結腸各 6 例（2%）、疲労 5 例（2%）であった。このうち、本薬群の下痢 7 例、発熱（ $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ と定義される好中球減少がない場合）5 例、肝機能障害/肝不全（臨床的）4 例、感染－その他 3 例、心臓虚血/心筋梗塞、疲労及び腎不全 2 例、CTCAE 用語に該当しない死亡－突然死、全身症状－その他及び呼吸困難（息切れ）各 1 例、プラセボ群の疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 88/500 例（18%）、プラセボ群で 32/253 例（13%）に認められ、3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では全身症状－その他 15 例（3%）、肝機能障害/肝不全（臨床的）及び皮疹：手足の皮膚反応各 7 例（1%）、疲労、ビリルビン增加（高ビリルビン血症）及び皮疹/落屑各 5 例（1%）、CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能、食欲不振、Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）（ $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ ）－肺（肺炎）及び皮疹：多形紅斑各 4 例（1%）、発熱（ $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ と定義される好中球減少がない場合）、ALP 増加、ALT 增加及び疼痛－腹部－細分類不能各 3 例（1%）、プラセボ群では全身症状－その他 10 例（4%）、ビリルビン增加（高ビリルビン血症）5 例（2%）、消化管閉塞－小腸－細分類不能及び肝機能障害/肝不全（臨床的）各 3 例（1%）であった。このうち、本薬群の皮疹：手足の皮膚反応 7 例、皮疹/落屑 5 例、疲労 4 例、肝機能障害/肝不全（臨床的）及び皮疹：多形紅斑各 3 例、ALT 增加、及び各 2 例、発熱（ $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ と定義される好中球減少がない場合）、食欲不振、疼痛－腹部－細分類不能、ビリルビン增加（高ビリルビン血症）、ALP 増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（3）海外第 I 相試験（11650 試験）

有害事象は、コホート 1/2 で 3/3 例（100%）、コホート 3 で 4/5 例（80%）、コホート 4 で 6/6 例（100%）、コホート 5 で 8/8 例（100%）、コホート 6 で 7/7 例（100%）、コホート 7 で 12/12 例（100%）、コホート 8 で 12/12 例（100%）、コホート 9 で 23/23 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1/2 で 1/3 例（33%）、コホート 3 で 2/5 例（40%）、コホート 4 で 3/6 例（50%）、コホート 5 で 7/8 例（88%）、コホート 6 で 7/7 例（100%）、コホート 7 で 12/12 例（100%）、コホート 8 で 12/12 例（100%）、コホート 9 で 19/23 例（83%）に認められた。発現率がコホート 1/2 で 2 例以上、又はコホート 3～9 で 30% 以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)					
	コホート 1/2 (3 例)		コホート 3 (5 例)		コホート 4 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	4 (80)	2 (40)	6 (100)	6 (100)
全身症状					8 (100)	5 (63)

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)							
	コホート 1/2 (3 例)		コホート 3 (5 例)		コホート 4 (6 例)		コホート 5 (8 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱 (ANC<1.0 × 10 ⁹ /L と定義される好中球減少 がない場合)	0	0	0	0	3 (50)	0	4 (50)	0
不眠	0	0	2 (40)	0	1 (17)	0	2 (25)	
疲労 (無力、嗜眠、倦怠 感)	0	0	1 (20)	0	3 (50)	0	4 (50)	1 (13)
体重減少	0	0	1 (20)	0	2 (33)	0	4 (50)	0
発汗	0	0	0	0	4 (67)	0	3 (38)	0
消化管								
下痢	1 (33)	0	0	0	2 (33)	0	4 (50)	1 (13)
悪心	2 (67)	0	1 (20)	0	2 (33)	0	0	0
感染								
好中球数が正常又は Grade 1-2 の好中球減少 を伴う感染-肺 (肺炎)	0	0	0	0	2 (33)	1 (17)	0	0
感染-その他	1 (33)	1 (33)	1 (20)	1 (20)	4 (67)	3 (50)	3 (38)	2 (25)
疼痛								
疼痛-腫瘍痛	1 (33)	1 (33)	1 (20)	0	2 (33)	0	4 (50)	0
疼痛-頭部/頭痛	1 (33)	0	1 (20)	0	2 (33)	0	0	0
疼痛-筋肉	0	0	1 (20)	0	1 (17)	0	3 (38)	0
疼痛-骨	2 (67)	0	0	0	1 (17)	0	0	0
疼痛-咽喉/咽頭/喉頭	0	0	0	0	2 (33)	0	0	0
肺/上気道								
咳	1 (33)	0	0	0	3 (50)	0	2 (25)	0
呼吸困難 (息切れ)	2 (67)	0	0	0	3 (50)	1 (17)	2 (25)	0
声の変化/構音障害	0	0	2 (40)	0	2 (33)	0	4 (50)	0
皮膚科/皮膚								
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (17)	0	3 (38)	0
搔痒症/搔痒	1 (33)	0	0	0	2 (33)	0	1 (13)	0

有害事象 (続き)

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)							
	Cohort 6 (7 例)		Cohort 7 (12 例)		Cohort 8 (12 例)		Cohort 9 (23 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	4 (57)	12 (100)	11 (92)	12 (100)	10 (83)	23 (100)	20 (87)
血液/骨髄								
ヘモグロビン減少	1 (14)	1 (14)	4 (33)	1 (8)	4 (33)	1 (8)	3 (13)	1 (4)
心臓全般								
高血圧	2 (29)	2 (29)	7 (58)	3 (25)	6 (50)	3 (25)	2 (9)	2 (9)
全身症状								
発熱 (ANC<1.0 × 10 ⁹ /L と定義される好中球減少 がない場合)	1 (14)	0	3 (25)	0	5 (42)	0	4 (17)	0
不眠			3 (25)	0	4 (33)	0	2 (9)	0
疲労 (無力、嗜眠、倦怠 感)	3 (43)	0	5 (42)	1 (8)	10 (83)	2 (17)	13 (57)	3 (13)
体重減少	3 (43)	0	8 (67)	0	5 (42)	1 (8)	7 (30)	0
発汗	4 (57)	0	3 (25)	0	4 (33)	0	1 (4)	0
消化管								
食欲不振	3 (43)	0	8 (67)	1 (8)	7 (58)	0	8 (35)	0

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)							
	Cohort 6 (7例)		Cohort 7 (12例)		Cohort 8 (12例)		Cohort 9 (23例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
便秘	3 (43)	0	3 (25)	0	3 (25)	0	4 (17)	0
下痢	3 (43)	1 (14)	6 (50)	2 (17)	7 (58)	1 (8)	9 (39)	1 (4)
口内乾燥/唾液腺	2 (29)	0	3 (25)	0	5 (42)	1 (8)	4 (17)	0
鼓腸放屁	3 (43)	0	1 (8)	0	2 (17)	0	1 (4)	0
粘膜炎/口内炎 (診察所見) - 口腔	5 (71)	0	3 (25)	1 (8)	8 (67)	0	1 (4)	0
悪心	1 (14)	0	5 (42)	0	6 (50)	0	2 (9)	0
嘔吐	2 (29)	0	4 (33)	0	5 (42)	0	3 (13)	0
消化管 - その他	3 (43)	0	3 (25)	0	2 (17)	1 (8)	2 (9)	1 (4)
感染								
感染 - その他	3 (43)	0	6 (50)	1 (8)	4 (33)	1 (8)	0	0
リンパ管								
リンパ浮腫による線維症	3 (43)	0	0	0	2 (17)	0	1 (4)	0
神経								
気分変動 - 鬱	2 (29)	0	1 (8)	0	4 (33)	0	2 (9)	1 (4)
疼痛								
疼痛 - 腹痛	1 (14)	0	1 (8)	0	4 (33)	4 (33)	2 (9)	1 (4)
疼痛 - 腹部 - 細分類不能	3 (43)	0	4 (33)	0	3 (25)	1 (8)	5 (22)	1 (4)
疼痛 - 筋肉	4 (57)	0	2 (17)	0	3 (25)	0	2 (9)	0
肺/上気道								
咳	4 (57)	0	1 (8)	0	2 (17)	0	4 (17)	0
呼吸困難 (息切れ)	1 (14)	0	3 (25)	0	7 (58)	1 (8)	4 (17)	0
声の変化/構音障害	7 (100)	0	5 (42)	0	9 (75)	1 (8)	7 (30)	0
皮膚科/皮膚								
脱毛 (頭皮又は全身)	4 (57)	0	5 (42)	0	3 (25)	0	2 (9)	0
皮膚乾燥	3 (43)	0	4 (33)	0	6 (50)	0	4 (17)	0
皮疹 : 手足の皮膚反応	3 (43)	1 (14)	8 (67)	3 (25)	7 (58)	5 (42)	14 (61)	6 (26)
搔痒症/搔痒	2 (29)	1 (14)	4 (33)	0	2 (17)	1 (8)	0	0
皮疹/落屑	2 (29)	1 (14)	6 (50)	1 (8)	4 (33)	1 (8)	6 (26)	1 (4)

重篤な有害事象は、コホート1/2で3/3例 (100%)、コホート3で2/5例 (40%)、コホート4で6/6例 (100%)、コホート5で5/8例 (63%)、コホート6で2/7例 (29%)、コホート7で9/12例 (75%)、コホート8で9/12例 (75%)、コホート9で11/23例 (48%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート1/2では消化管イレウス (腸管の機能的閉塞/神経性便秘)、中枢神経出血及び腫瘍フレア各1例 (33%)、コホート3では感染 - その他、中枢神経系脳血管虚血及び脳症1例 (20%)、コホート4では感染 - その他2例 (33%)、心臓虚血/心筋梗塞、心臓全般 - その他、好中球数が正常又はGrade 1-2の好中球減少を伴う感染 - 肺 (肺炎)、疼痛 - 背部、疼痛 - 胸部/胸郭 - 細分類不能、気胸、呼吸困難 (息切れ) 及び腫瘍フレア各1例 (17%)、コホート5では感染 - その他2例 (25%)、疲労、脱水、下痢、傾眠/意識レベルの低下、疼痛 - 背部及び疼痛 - 腹部 - 細分類不能各1例 (13%)、コホート6では下痢、肝機能障害/肝不全 (臨床的)、疼痛 - 腹部 - 細分類不能及び疼痛 - その他各1例 (14%)、コホート7ではヘモグロビン減少2例 (17%)、アレルギー反応/過敏症 (薬剤熱を含む)、高血圧、心臓虚血/心筋梗塞、腹水 (非悪性)、下痢、感染 - その他、リバーゼ増加、痙攣、神経 - その他、疼痛 - 関節、泌尿生殖器閉塞 - 尿管及び皮疹/落屑各1例 (8%)、コホート8では高血圧、疲労、感染 - その他及び疼痛 - 腹痛各2例 (17%)、CTCAE用語に該当しない死亡 - 疾患の増悪 - 細分類不能、体重減少、腹水 (非悪性)、脱水、悪心、消化管 - その他、消化管出血 - 上部消化管 - 細分類不能、肝機能障害/肝不全 (臨

床的)、めまい、記憶障害、疼痛一腹部一細分類不能、胸水(非悪性)、呼吸困難(息切れ)、気管支痙攣、喘鳴、皮疹：手足の皮膚反応、蕁麻疹(蕁麻疹、みみず腫れ、膨疹)及び腫瘍フレア各1例(8%)、コホート9では全身症状ーその他3例(13%)、疲労及び消化管イレウス(腸管の機能的閉塞/神経性便秘)各2例(9%)、血小板減少、心臓全般ーその他、CTCAE用語に該当しない死亡ー疾患の増悪ー細分類不能、発熱($ANC < 1.0 \times 10^9/L$ と定義される好中球減少がない場合)、腹水(非悪性)、下痢、消化管潰瘍ー十二指腸、消化管ーその他、好中球数が正常又はGrade 1-2の好中球減少を伴う感染ー鼻周囲、気分変動ー鬱、疼痛ー腹部ー細分類不能、疼痛ー肝、呼吸困難(息切れ)及び血栓症/血栓/塞栓症各1例(4%)であった。このうち、コホート1/2の中枢神経出血1例、コホート5の感染ーその他2例、傾眠/意識レベルの低下及び疼痛ー腹部ー細分類不能各1例、コホート6の下痢及び疼痛ーその他各1例、コホート7のアレルギー反応/過敏症(薬剤熱を含む)、高血圧、心臓虚血/心筋梗塞、下痢、リバーゼ增加及び皮疹/落屑各1例、コホート8の高血圧2例、疲労、体重減少、脱水、疼痛ー腹部ー細分類不能、気管支痙攣、喘鳴、皮疹：手足の皮膚反応及び蕁麻疹(蕁麻疹、みみず腫れ、膨疹)各1例、コホート9の疲労2例、血小板減少、全身症状ーその他、消化管潰瘍ー十二指腸及び血栓症/血栓/塞栓症各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート3では2/5例(40%)、コホート4では1/6例(17%)、コホート5では3/8例(38%)、コホート6では2/7例(29%)、コホート7では7/12例(58%)、コホート8では7/12例(58%)、コホート9では9/23例(39%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート3では脳症及び腫瘍フレア1例(20%)、コホート4では呼吸困難(息切れ)1例(17%)、コホート5では感染ーその他、傾眠/意識レベルの低下、白血球減少及び血小板減少各1例(13%)、コホート6では搔痒症/搔痒、皮疹/落屑及び肝機能障害/肝不全(臨床的)各1例(14%)、コホート7では疼痛ー関節、腹水(非悪性)、ヘモグロビン減少、心臓虚血/心筋梗塞、下痢、神經ーその他、アレルギー反応/過敏症(薬剤熱を含む)及び皮疹/落屑各1例(8%)、コホート8では体重減少、高血圧、胸水(非悪性)、皮疹：手足の皮膚反応、脱水、感染ーその他、疲労及び腫瘍フレア各1例(8%)、コホート9では疲労2例(9%)、消化管イレウス(腸管の機能的閉塞/神経性便秘)、消化管ーその他、血小板減少、発熱($ANC < 1.0 \times 10^9/L$ と定義される好中球減少がない場合)、高血圧、皮疹:手足の皮膚反応、全身症状ーその他、疼痛ーその他及び消化管潰瘍ー十二指腸ビリルビン増加(高ビリルビン血症)各1例(4%)であった。このうち、コホート5の感染ーその他、傾眠/意識レベルの低下、白血球減少及び血小板減少各1例、コホート6の搔痒症/搔痒及び皮疹/落屑各1例、コホート7の心臓虚血/心筋梗塞、下痢、アレルギー反応/過敏症(薬剤熱を含む)及び皮疹/落屑各1例、コホート8の体重減少、高血圧、皮疹：手足の皮膚反応、脱水及び疲労各1例、コホート9の疲労2例、血小板減少、高血圧、皮疹：手足の皮膚反応、全身症状ーその他及び消化管潰瘍ー十二指腸各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第I相試験(12437試験)

有害事象は40mg錠4錠投与群で2/24例(8%)、100mg錠1錠+20mg錠3錠投与群で1/24例(4%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、100mg錠1錠+20mg錠3錠投与群では1/24例(4%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、100mg錠1錠+20mg錠3錠投与時では1/24例(4%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、臨床症状を伴わない一過性の血中ALP増加1例(2%)であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第I相試験(14656試験)

有害事象は高脂肪食後投与群で1/24例(4%)に認められ、本薬との因果関係が否定でき

ない有害事象は認められなかった。発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (12436 試験)

有害事象は 1/4 例 (25%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。2 例以上に発現した有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (12435 試験)

有害事象は、本薬 80mg 単独投与時で 2/6 例 (33%)、本薬 160mg/ケトコナゾール併用投与時で 2/18 例 (11%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

発現率が 20%以上の有害事象は、本薬 80mg 単独投与時の頭痛 2 例 (33%) であり、いずれも軽度と判定された。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (15524 試験)

有害事象は、本薬単独投与時で 6/24 例(25%)、リファンピシン単独投与時で 4/23 例(17%)、本薬/リファンシビン併用投与時で 3/22 例 (14%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与時で 1/24 例 (4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (11651 試験)

有害事象は、本薬 20mg 群で 2/3 例 (67%)、本薬 40mg 群で 8/8 例 (100%)、本薬 100mg 群で 56/57 例 (98%)、本薬 120mg 群で 5/6 例 (83%)、本薬 140mg 群で 10/10 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 20mg 群で 2/3 例 (67%)、本薬 40mg 群で 6/8 例 (75%)、本薬 100mg 群で 51/57 例 (89%)、本薬 120mg 群で 5/6 例 (83%)、本薬 140mg 群で 9/10 例 (90%) に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)									
	本薬 20mg 群 (3 例)		本薬 40mg 群 (8 例)		本薬 100mg ^a 群 (57 例)		本薬 120mg 群 (6 例)		本薬 140mg 群 (10 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	2 (67)	1 (33)	8 (100)	3 (38)	56 (98)	43 (75)	5 (83)	5 (83)	10 (100)	9 (90)
全身症状										
疲労（無力、嗜眠、倦怠感）	2 (67)	0	5 (63)	0	30 (53)	10 (18)	4 (67)	1 (17)	5 (50)	0
皮膚科/皮膚										
皮疹：手足の皮膚反応	0	0	1 (13)	0	23 (40)	8 (14)	2 (33)	2 (33)	4 (40)	3 (30)
皮疹/落屑	1 (33)	0	6 (75)	0	19 (33)	0	5 (83)	0	9 (90)	1 (10)
消化管										
便秘	0	0	2 (25)	0	13 (23)	0	3 (50)	0	3 (30)	0
下痢	2 (67)	0	2 (25)	0	15 (26)	1 (2)	2 (33)	0	4 (40)	1 (10)
粘膜炎 / 口内炎（機能/症状）一口腔	0	0	0	0	11 (19)	0	3 (50)	0	4 (40)	0
代謝/臨床検査値										
ビリルビン増加（高ビリルビン血症）	0	0	0	0	8 (14)	4 (7)	0	0	5 (50)	2 (20)
疼痛										
疼痛－背部	0	0	1 (13)	0	12 (21)	2 (4)	4 (67)	1 (17)	2 (20)	0
疼痛－四肢	0	0	0	0	14 (25)	2 (4)	5 (83)	2 (33)	5 (50)	0
疼痛－筋肉	0	0	0	0	10 (18)	0	4 (67)	0	3 (30)	0

重篤な有害事象は、本薬 40mg 群で 3/8 例 (38%)、本薬 100mg 群で 29/57 例 (51%)、本薬 120mg 群で 3/6 例 (50%)、本薬 140mg 群で 5/10 例 (50%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬 40mg 群では消化管閉塞－十二指腸、骨折、疼痛－胸部/胸郭－細分類不能、呼吸困難（息切れ）及び二次性悪性腫瘍－悪性腫瘍の治療によると思われるもの各 1 例 (13%)、本薬 100mg 群では CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能 5 例 (9%)、疲労 4 例 (7%)、心臓全般－その他及び Grade 3–4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）(ANC<1.0×10⁹/L)－肺（肺炎）各 3 例 (5%)、脱水、消化管－その他、恶心、肺/上気道出血－気道－細分類不能、肝機能障害/肝不全（臨床的）、ビリルビン（高ビリルビン血症）、神経－その他及び疼痛－背部各 2 例 (4%)、伝導異常/房室ブロッカーIII度房室ブロック（完全房室ブロック）、高血圧、心囊液/心膜液（非悪性）、心膜炎、全身症状－その他、発熱 (ANC<1.0×10⁹/L と定義される好中球減少がない場合)、便秘、消化管閉塞－小腸－細分類不能、Grade 3–4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）(ANC<1.0×10⁹/L)－虫垂、Grade 3–4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）(ANC<1.0×10⁹/L)－膀胱、Grade 3–4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）(ANC<1.0×10⁹/L)－血液、Grade 3–4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）(ANC<1.0×10⁹/L)－気管支、肺炎、Grade 3–4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）(ANC<1.0×10⁹/L)－尿路－細分類不能、浮腫：四肢、血清ナトリウム値低下（低ナトリウム血症）、神経障害：運動性、疼痛－腹部－細分類不能、疼痛－胸壁、疼痛－関節、疼痛－その他、呼吸困難（息切れ）、気胸、腎臓/泌尿生殖器－その他及び血栓症/血栓/塞栓症各 1 例 (2%)、本薬 120mg 群では上室性及び結節性不整脈－洞性頻脈、疲労、Grade 3–4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学

的に確認) ($\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$) 一肺(肺炎)、視覚一かすみ目、眼球/視覚一その他、疼痛一胸部/胸郭一細分類不能並びに呼吸困難(息切れ)各1例(17%)、本薬140mg群では心臓全般一その他、高血圧、低血圧、発熱($\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$ と定義される好中球減少がない場合)、消化管閉塞一小腸一細分類不能、Grade 3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的又は微生物学的に確認) ($\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$) 一膀胱、感染一その他、血清尿酸値上昇(高尿酸血症)、肺/上気道一その他、腎不全及び血栓症/血栓/塞栓症各1例(10%)であった。このうち、本薬100mg群の伝導異常/房室ブロッカーIII度房室ブロック(完全房室ブロック)、心臓全般一その他、高血圧、脱水、恶心及びGrade 3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的又は微生物学的に確認) ($\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$) 一尿路一細分類不能各1例、本薬140mg群の心臓全般一その他1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬40mg群では2/8例(25%)、本薬100mg群では18/57例(32%)、本薬120mg群では1/6例(17%)、本薬140mg群では4/10例(40%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬40mg群では二次性悪性腫瘍一悪性腫瘍の治療によると思われるもの及び消化管閉塞一十二指腸各1例(13%)、本薬100mg群では疲労3例(5%)、CTCAE用語に該当しない死亡一疾患の増悪一細分類不能及び神經一その他各2例(4%)、ビリルビン(高ビリルビン血症)、胰炎、膀胱炎、疼痛一胸壁、上室性及び結節性不整脈一心房細動、嚥下障害、気分変動一不安、伝導異常/房室ブロッckerIII度房室ブロック(完全房室ブロック)、心臓全般一その他、高血圧、心室性不整脈一心室頻拍、消化管閉塞一小腸一細分類不能、呼吸困難(息切れ)、浮腫：四肢、疼痛一胸部/胸郭一細分類不能、全身症状一その他、代謝/臨床検査値一その他、疼痛一背部、脱水並びに下痢各1例(2%)、本薬120mg群では左室収縮機能不全1例(17%)、本薬140mg群では血栓症/血栓/塞栓症、骨折、恶心、嘔吐、疼痛一腹部一細分類不能、消化管閉塞一小腸一細分類不能及び腎不全各1例(10%)であった。このうち、本薬100mg群のビリルビン(高ビリルビン血症)、気分変動一不安、伝導異常/房室ブロッckerIII度房室ブロック(完全房室ブロック)、心臓全般一その他、代謝/臨床検査値一その他及び下痢各1例、本薬120mg群の左室収縮機能不全1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(10) 海外第I相試験(14996試験)

有害事象は12/12例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は9/12例(75%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	有害事象		例数 (%) 本薬群(12例)	
	全 Grade	Grade 3 以上		
全有害事象	12 (100)	10 (83)		
全身症状				
疲労(無力、嗜眠、倦怠感)	5 (42)	0		
発熱($\text{ANC} < 10 \times 10^9/\text{L}$ と定義される好中球減少がない場合)	7 (58)	0		
皮膚科/皮膚				
皮疹：手足の皮膚反応	6 (50)	1 (8)		
皮疹/落屑	3 (25)	1 (8)		
消化管				
食欲不振	5 (42)	0		
便秘	3 (25)	0		
下痢	5 (42)	0		
腹部膨満/鼓腸	3 (25)	0		
恶心	5 (42)	1 (8)		
嘔吐	4 (33)	1 (8)		
代謝/臨床検査値				
ビリルビン增加(高ビリルビン血症)	4 (33)	4 (33)		

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)	
	本薬群 (12 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
疼痛		
疼痛一腹部一細分類不能	4 (33)	0
疼痛一背部	3 (25)	0
疼痛一頭部/頭痛	3 (25)	0

重篤な有害事象は、7/12 例 (58%) に認められ、認められた重篤な有害事象は、高ビリルビン血症 3 例 (25%)、発熱 2 例 (17%)、高血圧、腸管閉塞一結腸、腹水、心筋傷害、経直腸出血、非 ST 上昇、菌血症、感染一胸部、横行結腸瘻、病状進行 (卵巣癌)、下肢の腫張、腹水増加、斑丘状皮疹及び腸閉塞各 1 例 (8%) であった。このうち、高血圧、心筋傷害、非 ST 上昇、菌血症、感染一胸部、横行結腸瘻及び斑丘状皮疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/12 例 (8%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、非 ST 上昇心筋梗塞 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第 I 相試験 (11656 試験)

有害事象は、本薬+mFOLFOX6 群では 25/25 例 (100%)、本薬+FOLFIRI 群では 20/20 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬+mFOLFOX6 群では 25/25 例 (100%)、本薬+FOLFIRI 群では 19/20 例 (95%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	有害事象			
	例数 (%)			
	本薬+mFOLFOX6 群 (25 例)		本薬+FOLFIRI 群 (20 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100)	23 (72)	20 (100)	16 (80)
血液/骨髄				
白血球減少	10 (40)	2 (8)	7 (35)	2 (10)
好中球/顆粒球 (ANC/AGC) 減少	11 (44)	8 (32)	11 (55)	9 (45)
全身症状				
疲労 (無力、嗜眠、倦怠感)	11 (44)	0	11 (55)	0
皮膚科/皮膚				
脱毛 (頭皮又は全身)	2 (8)	0	8 (40)	0
皮疹 : 手足の皮膚反応	9 (36)	1 (4)	7 (35)	3 (15)
皮疹/落屑	8 (32)	0	5 (25)	0
消化管				
下痢	15 (60)	1 (4)	13 (65)	3 (15)
粘膜炎/口内炎 (機能/症状) 一口腔	10 (40)	2 (8)	7 (35)	0
悪心	12 (48)	2 (8)	5 (25)	0
神経				
神経障害 : 感覚性	11 (44)	1 (4)	4 (20)	0
疼痛				
疼痛一腹部一細分類不能	7 (28)	0	8 (40)	1 (5)
疼痛一頭部/頭痛	10 (40)	0	1 (5)	0
肺/上気道				
咳	3 (12)	0	6 (30)	0
声の変化/構音障害	8 (32)	0	7 (35)	0

重篤な有害事象は、本薬+mFOLFOX6 群では 13/25 例 (52%)、本薬+FOLFIRI 群では 6/20 例 (30%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬+mFOLFOX6 群では血栓症/

血栓/塞栓症 4 例（16%）、心臓全般—その他、消化管イレウス（腸管の機能的閉塞/神経性便秘）及び失神 2 例（8%）、アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）、ヘモグロビン減少、白血球減少、好中球/顆粒球（ANC/AGC）減少、高血圧、CTCAE 用語に該当しない死亡一疾患の増悪—細分類不能、全身症状—その他、便秘、下痢、粘膜炎/口内炎（機能/症状）—口腔、消化管穿孔—回腸、肝機能障害/肝不全（臨床的）、Grade 3—4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）（ $\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ）—カテーテル感染、ALT 増加、代謝/臨床検査値—その他、中枢神経系脳血管虚血及び腎不全各 1 例（4%）、本薬+FOLFIRI 群では血栓症/血栓/塞栓症 2 例（10%）、下痢、Grade 3—4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）（ $\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ）—肺（肺炎）、好中球数が正常又は Grade 1—2 の好中球減少を伴う感染—胸膜（胸膜炎）並びに神経障害：運動性各 1 例（5%）であった。このうち、本薬+mFOLFOX6 群の血栓症/血栓/塞栓症 2 例、アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）、白血球減少、好中球/顆粒球（ANC/AGC）減少、高血圧、下痢、粘膜炎/口内炎（機能/症状）—口腔、肝機能障害/肝不全（臨床的）、ALT 増加及び中枢神経系脳血管虚血各 1 例、本薬+FOLFIRI 群の下痢、Grade 3—4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）（ $\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ）—肺（肺炎）、好中球数が正常又は Grade 1—2 の好中球減少を伴う感染—胸膜（胸膜炎）及び血栓症/血栓/塞栓症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬+mFOLFOX6 群では 12/25 例（48%）、本薬+FOLFIRI 群では 7/20 例（35%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬+mFOLFOX6 群では消化管イレウス（腸管の機能的閉塞/神経性便秘）、神経障害：感覚性、アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）、好中球/顆粒球（ANC/AGC）減少 2 例（8%）、食欲不振、脱水、粘膜炎/口内炎（機能/症状）—口腔、肺/上気道—その他、消化管穿孔—回腸、血小板減少、創傷合併症—非感染性、Grade 3—4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）（ $\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ）—カテーテル感染、中枢神経系脳血管虚血、好中球数が正常又は Grade 1—2 の好中球減少を伴う感染—尿路—細分類不能、皮疹/落屑及び声の変化/構音障害各 1 例（4%）、本薬+FOLFIRI 群では血栓症/血栓/塞栓症 2 例（10%）、下痢、神経障害：運動性、好中球数が正常又は Grade 1—2 の好中球減少を伴う感染—胸膜（胸膜炎）、皮疹：手足の皮膚反応及び白血球減少各 1 例（5%）であった。このうち、本薬+mFOLFOX6 群の神経障害：感覚性 2 例、食欲不振、脱水、粘膜炎/口内炎（機能/症状）—口腔、アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）、創傷合併症—非感染性、中枢神経系脳血管虚血、皮疹/落屑及び声の変化/構音障害 1 例、本薬+FOLFIRI 群の血栓症/血栓/塞栓症、下痢、好中球数が正常又は Grade 1—2 の好中球減少を伴う感染—胸膜（胸膜炎）、皮疹：手足の皮膚反応及び白血球減少各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

（12）海外第 I 相試験（12434 試験）

有害事象は、グループ A では 20/20 例（100%）、グループ B では 20/20 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、グループ A では 20/20 例（100%）、グループ B では 19/20 例（95.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 4.0)	有害事象			
	例数 (%)		例数 (%)	
	グループ A (20 例)	グループ B (20 例)	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (100)	17 (85)	20 (100)	18 (90)
胃腸障害				
腹痛	9 (45)	3 (15)	8 (40)	2 (10)
便秘	13 (65)	1 (5)	12 (60)	0
下痢	13 (65)	0	13 (65)	2 (10)
口腔粘膜炎	10 (50)	0	11 (55)	2 (10)

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 4.0)	例数 (%)		例数 (%)	
	グループ A (20 例)		グループ B (20 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	10 (50)	0	5 (25)	1 (5)
嘔吐	7 (35)	0	10 (50)	1 (5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	15 (75)	5 (25)	16 (80)	7 (35)
疼痛	4 (20)	0	8 (40)	0
臨床検査				
ALT 増加	0	0	4 (20)	1 (5)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	15 (75)	1 (5)	8 (40)	2 (10)
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	8 (40)	1 (5)	3 (15)	0
神経系障害				
味覚異常	0	0	4 (20)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
嗄声	8 (40)	0	7 (35)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	7 (35)	0	8 (40)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (40)	1 (5)	9 (45)	3 (15)
斑状丘疹状皮疹	3 (15)	1 (5)	8 (40)	3 (15)
血管障害				
高血圧	11 (55)	3 (15)	8 (40)	4 (20)

重篤な有害事象は、グループ A では 12/20 例 (60%)、グループ B では 10/20 例 (50%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、グループ A では胃腸障害－その他及び発熱 2 例 (10%)、腹痛、結腸閉塞、便秘、下部消化管出血、小腸穿孔、腹部感染、感染症及び寄生虫症－その他、臨床検査－その他、食欲不振、脱水、低リン酸血症、四肢痛、骨盤内感染、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）－その他並びに血栓塞栓症各 1 例 (5%)、グループ B では小腸穿孔並びに良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）－その他各 2 例 (10%)、発熱性好中球減少症、十二指腸穿孔、食道出血、胃腸障害－その他、疲労、非心臓性胸痛、敗血症及び脱水各 1 例 (5%) であった。このうち、グループ A の腹痛、結腸閉塞、胃腸障害－その他、下部消化管出血、小腸穿孔、発熱、骨盤内感染、臨床検査－その他、脱水及び低リン酸血症各 1 例、グループ B の発熱性好中球減少症、十二指腸穿孔、食道出血、小腸穿孔、疲労、非心臓性胸痛及び脱水 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、グループ A では 3/20 例 (15%)、グループ B では 9/20 例 (45%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、グループ A では便秘、下痢、嘔吐、疲労、四肢痛及び嗄声各 1 例 (5%)、グループ B では小腸穿孔並びに良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）－その他 2 例 (10%)、下痢、十二指腸穿孔、疼痛、AST 増加、脱水、筋骨格系及び結合組織障害－その他、そう痒症、ざ瘡様皮疹並びに斑状丘疹状皮疹各 1 例 (5%) であった。このうち、グループ B の小腸穿孔 2 例、十二指腸穿孔及び脱水各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(13) 海外第 I 相試験 (14814 試験)

有害事象は 53/53 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 51/53 例 (96%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 4.0)	有害事象	
	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	53 (100)	38 (72)
胃腸障害		
口腔粘膜炎	20 (38)	1 (2)
下痢	18 (34)	3 (6)
恶心	17 (32)	3 (6)
嘔吐	11 (21)	3 (6)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	18 (34)	1 (2)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	20 (38)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
四肢痛	13 (25)	2 (4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
嗄声	12 (23)	0
皮膚及び皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (32)	4 (8)
血管障害		
高血圧	13 (25)	5 (9)

重篤な有害事象は、22/53 例（42%）に認められ、認められた重篤な有害事象は、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）－その他並びに血中ビリルビン増加各 4 例（8%）、腹痛、下痢及び胸水各 2 例（4%）、貧血、心停止、心嚢液貯留、洞性頻脈、痔瘻、腹水、恶心、小腸穿孔、嘔吐、疼痛、胆囊炎、感染性小腸結腸炎、敗血症、国際標準化プロトロンビン時間比增加、血小板数減少、脱水、高血糖、高カリウム血症、低ナトリウム血症、認知障害、精神障害－その他、急性腎不全、咽頭出血、肺臓炎、呼吸器、胸郭及び縦隔障害－その他、高血圧並びに血栓塞栓症各 1 例（2%）であった。このうち、血中ビリルビン増加 2 例、下痢及び小腸穿孔各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、8/53 例（15%）に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血中ビリルビン増加 2 例（4%）、肛門直腸感染、腹水、手掌・足底発赤知覚不全症候群、胸水、疼痛及び下部消化管出血各 1 例（2%）であった。このうち、血中ビリルビン増加 2 例、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び下部消化管出血各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅱ相試験（14596 試験）

有害事象は 36/36 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例（97%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官区分・事象名 (NCI-CTCAE Ver. 3.0)	有害事象	
	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	36 (100)	28 (78)
心臓全般		
高血圧	11 (31)	1 (3)
全身症状		
疲労（無力、嗜眠、倦怠感）	25 (69)	8 (22)
発熱（ANC<1.0×10 ⁹ /L と定義される好中球減少がない場合）	11 (31)	0
体重減少	8 (22)	0

器官区分・事象名 (NCI-CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)	
	本薬群 (36 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚科/皮膚		
皮疹：手足の皮膚反応	18 (50)	5 (14)
内分泌		
甲状腺機能低下	16 (44)	1 (3)
消化管		
食欲不振	14 (39)	0
便秘	10 (28)	0
下痢	19 (53)	2 (6)
恶心	13 (36)	0
疼痛		
疼痛一腹部一細分類不能	9 (25)	3 (8)
疼痛一背部	8 (22)	1 (3)
疼痛一頭部/頭痛	8 (22)	0
肺/上気道		
声の変化/構音障害	13 (36)	0

重篤な有害事象は、12/36 例 (33%) に認められ、認められた重篤な有害事象は、疲労、中枢神経出血及び肝機能障害/肝不全（臨床的）2 例 (6%)、アレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）、運動失調（協調運動障害）、心臓虚血/心筋梗塞、下痢、脳症、血腫、感染－その他、疼痛一腹部一細分類不能、聴力：ベースラインのオージオグラムを実施せず聴力障害評価プログラムに組み込んでいない患者及び全身症状－その他各 1 例 (3%) であった。このうち、疲労、下痢、血腫及び全身症状－その他各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、12/36 例 (33%) に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 4 例 (11%)、血腫、下痢、嚥下障害、皮疹：手足の皮膚反応、食欲不振、皮膚科/皮膚－その他、タンパク尿、発熱 (ANC<1.0×10⁹/L と定義される好中球減少がない場合)、白血球減少、血小板減少、心臓虚血/心筋梗塞、中枢神経出血、運動失調（協調運動障害）、神経－その他及び脳症各 1 例 (3%) であった。このうち、疲労 3 例、血腫、下痢、嚥下障害、皮疹：手足の皮膚反応、食欲不振、皮膚科/皮膚－その他及びタンパク尿各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第Ⅱ相試験 (11726 試験)

有害事象は 49/49 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 48/49 例 (98%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官区分・事象名 (NCI-CTCAE Ver. 3.0)	有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 (49 例)	Grade 3 以上
全有害事象	49 (100)	43 (88)
心臓全般		
高血圧	26 (53)	3 (6)
全身症状		
疲労（無力、嗜眠、倦怠感）	26 (53)	5 (10)
発熱 (ANC<1.0×10 ⁹ /L と定義される好中球減少がない場合)	11 (22)	0
皮膚科/皮膚		
脱毛（頭皮又は全身）	22 (45)	0
皮膚科/皮膚－その他	11 (22)	1 (2)
皮疹：手足の皮膚反応	35 (71)	16 (33)
皮疹/落屑	23 (47)	3 (6)

器官区分・事象名 (NCI-CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)	
	本薬群 (49 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
消化管		
食欲不振	15 (31)	3 (6)
便秘	16 (33)	0
下痢	24 (49)	5 (10)
粘膜炎/口内炎 (機能/症状) 一口腔	23 (47)	1 (2)
恶心	15 (31)	0
嘔吐	14 (29)	1 (2)
疼痛		
疼痛一腹部-細分類不能	12 (24)	3 (6)
疼痛一背部	12 (24)	4 (8)
疼痛一頭部/頭痛	14 (29)	0
疼痛ーその他	10 (20)	4 (8)
肺/上気道		
呼吸困難 (息切れ)	16 (33)	3 (6)
声の変化/構音障害	17 (35)	0

重篤な有害事象は、30/49 例 (61%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、腎不全 5 例 (10%)、心臓虚血/心筋梗塞 4 例 (8%)、疲労及び疼痛ー背部各 3 例 (6%)、皮疹/落屑、骨折、失神、疼痛ー腹部ー細分類不能、疼痛ーその他及び胸水 (非悪性) 各 2 例 (4%) であった。このうち、腎不全 5 例、心臓虚血/心筋梗塞 3 例、疲労、皮疹/落屑及び失神各 2 例、疼痛ー腹部ー細分類不能 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、13/49 例 (27%) に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、腎不全 4 例 (8%)、気道閉塞、疼痛ー背部、失神、疲労、皮疹/落屑、皮疹：手足の皮膚反応、ヘモグロビン減少、肝機能障害/肝不全 (臨床的)、全身性又は限局性筋脱力 (神経障害によらない) ー上肢、肺/上気道出血ー鼻腔、心臓虚血、疼痛ー胸部/胸郭ー細分類不能、消化管穿孔ー結腸、食欲不振及びめまい各 1 例 (2%) であった。このうち、腎不全 4 例、気道閉塞、失神、疲労、皮疹/落屑、皮疹：手足の皮膚反応、ヘモグロビン減少、肝機能障害/肝不全 (臨床的)、心臓虚血、疼痛ー胸部/胸郭ー細分類不能、食欲不振及びめまい各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、アンジオポエチン受容体 (TIE2)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR)、幹細胞増殖因子受容体 (KIT)、RET、BRAF 等の各キナーゼのリン酸化に対して阻害作用を有する新有効成分含有医薬品で

あり、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 25 年 3 月 1 日

I. 申請品目

[販売名] スチバーガ錠40mg
[一般名] レゴラフェニブ水和物
[申請者名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成24年7月31日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

機構は、審査報告（1）の「(1) 審査方針について」及び「(2) 有効性について」の項における検討の結果、標準化学療法施行後に病勢進行が認められた遠隔転移を有する（以下、「転移性」）結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（14387 試験）において、レゴラフェニブ水和物（以下、「本薬」）投与により、主要評価項目とされた全生存期間の有意な延長が認められており、当該患者に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

（2）安全性について

機構は、審査報告（1）の「(3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、手足症候群、肝機能障害、高血圧（高血圧クリーゼ）、出血、血栓塞栓症、消化管穿孔・瘻、スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症及び可逆性後白質脳症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意すべきであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人結腸・直腸癌患者において忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 外国人に比して日本人において特に発現率が高い有害事象（手足症候群及び肝機能障害）については、Grade 3 以上の発現率等、日本人での詳細な発現状況を添付文書に記載することを検討すべきである。
- 血小板数減少等の血液毒性が観察されているため、骨髄抑制を有する患者への投与は注意が必要である。
- 本薬は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者のうち標準治療施行後の患者が主に対象となること、及び当該領域における初めての経口投与のキナーゼ阻害薬であることから、Performance Status 不良例等に安易に使用されないよう臨床試験の組入れ基準等、本薬の投与が推奨される患者について十分情報提供する必要がある。
- 本薬投与時に特に注意を要するとされた上記事象に加えて、審査報告（1）で検討された事象のうち、タンパク尿、甲状腺機能低下症、リバーゼ増加、アミラーゼ増加、創傷治癒障害及び発声障害についても、発現状況等に関して適切に注意喚起及び情報提

供する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

外国人に比して日本人で特に発現率が高かった手足症候群及び肝機能障害について、添付文書において注意喚起する必要があると考えるもの、日本人に特異的な事象ではないこと、並びに日本人患者における本薬の投与中止に至った事象は、手足症候群 1/65 例 (1.5%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加 3/65 例 (4.6%)、肝機能異常 1/65 例 (1.5%) 等と低率であり、本薬の休薬・減量等で管理可能であったことから、日本人における Grade 別の発現率を追記する必要性は低いと考える。したがって、外国人と日本人における Grade 別の発現率の差異等、発現状況の詳細については資材等を用いて医療現場へ情報提供することが適切であると判断した。

また、血液毒性に関する規定を含め、臨床試験における組入れ基準や実際に組み入れられた患者背景等についても、資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、上記の内容について、添付文書又は資材において適切に注意喚起及び情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（3）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、「(4) 臨床的位置付け」及び「(5) 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、既存の標準的な化学療法施行後に病勢進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者に対する新しい治療選択肢として位置付けられると判断した。

また、適切な患者選択が可能となるよう、「本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない」旨に加えて、「本薬の一次治療及び二次治療としての有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起した上であれば、本薬の効能・効果を、申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 二次治療までにセツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）又はパニツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「パニツムマブ」）が使用されなかった KRAS 遺伝子野生型患者においては、三次治療としてこれらの薬剤が投与される場合もあることから、効能・効果に関する使用上の注意の項について、「本薬の一次治療及び二次治療としての有効性及び安全性は確立していない」旨の注意喚起のみでは、KRAS 遺伝子野生型でセツキシマブ又はパニツムマブが未使用の患者に対して本薬が投与される懸念がある。したがって、14387 試験の対象患者であった標準化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチニン、イリノテカイン塩酸塩及びベバシズマブ（遺伝子組換え）並びに腫瘍組織における KRAS 遺伝子が野生型の場合はセツキシマブ又はパニツムマブを含む化学療法）施行後の患者に本薬が推奨されることをより明確に注意喚起する必要がある。
- 肝転移を有する患者に対して術前に化学療法が施行される場合があるため、本薬の術前補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起の必要性を検討すべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本薬の投与対象について、臨床試験の対象患者をより明確に注意喚起すべきとの意見もあったことから、添付文書の臨床成績の項に臨床試験の対象患者の前治療歴を詳細に記載

した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下のような注意喚起を追記することが適切と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

また、結腸・直腸癌における術前補助化学療法について、切除可能な肝転移を有する患者に対して術前補助化学療法が考慮される場合もある（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer（以下、「NCCNガイドライン」）（v.3.2013））と考えるもの、①本邦においては、当該治療法の臨床的位置付けは確立していない（大腸癌治療ガイドライン 医師用2010年版 大腸癌研究会編（金原出版株式会社、2010年）（以下、「国内大腸癌ガイドライン」））と考えること、及び②転移病巣を有さない切除可能な結腸・直腸癌患者に対する根治手術を前提とした術前補助化学療法は推奨されていない（NCCNガイドライン（v.3.2013）、国内大腸癌ガイドライン）と考えることから、現時点では術前補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要性は低いと判断した。

以上より、機構は、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

＜効能・効果＞

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「(6) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を、「通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用については有効性及び安全性は確立していないことについて。
- 有害事象（手足症候群及び肝機能検査値異常）が発現した場合の減量、休薬、投与中止の基準について。
- 本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響については添付文書において適切に情報提供する必要があると考える。一方、承認申請時に提出された添付文書案では、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬は低脂肪食摂取後に投与することが望ましい旨が注意喚起されているが、低脂肪食の定義や具体的な食事内容が不明確であると医療現場において考えられる懸念があることから、注意喚起又は情報提供の方法につ

いては検討すべきである。

- 高血圧の発現率が高いため、高血圧に関する用量調節法も添付文書に記載することを検討すべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した臨床試験（14656 試験）において、本薬の薬物動態は食事の影響を受けることが示されており、当該試験結果に基づいて、14387 試験では朝食（脂肪 30%未満）摂取後に投与する旨が規定され、有効性及び安全性が検証されている。したがって、用法・用量において食後投与の旨を規定した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、臨床薬理試験成績を基に本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響に関する注意喚起に加え、本薬投与時に避ける食事内容についても情報提供することが適切であると判断した。また、14387 試験で本薬投与時に推奨された具体的な食事内容等に関しては、添付文書及び資材を用いて情報提供する必要があると判断した。さらに、高血圧を含めた全般的な毒性に対する用量調節法についても用法・用量に関連する使用上の注意の項において情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、下記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するとともに、本薬投与時に推奨される具体的な食事内容についても資材等を用いて情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

通常、成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 空腹時に本薬を投与した場合、食後投与と比較して未変化体のC_{max}及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本薬を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のC_{max}及びAUCの低下が認められることから、本薬は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。
- 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本薬を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg（1錠）ずつ減量すること（1日1回80mgを下限とすること）。

手足症候群

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本薬の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。
グレード2	1回目： 本薬の投与量を40mg（1錠）減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード0～1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。
	7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは3回目： グレード0～1に軽快するまで休薬する。本薬の投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量する。
	4回目： 本薬の投与を中止する。
グレード3	1回目又は2回目： 対症療法を直ちに行い、グレード0～1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する。本薬の投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量する。
	3回目： 本薬の投与を中止する。

肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置
ALT（GPT）又はAST（GOT）が正常基準値上限の5倍以下	本薬の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。
ALT（GPT）又はAST（GOT）が正常基準値上限の5倍を超えるか、かつ20倍以下	1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。
	2回目： 本薬の投与を中止する。
ALT（GPT）又はAST（GOT）が正常基準値上限の20倍を超える	本薬の投与を中止する。
ALT（GPT）又はAST（GOT）が正常基準値上限の3倍を超えるか、かつビリルピン値が正常基準値上限の2倍を超える	本薬の投与を中止する。 ジルベール症候群の患者においてALT（GPT）又はAST（GOT）の上昇が発現した場合は、本欄のビリルピン値の基準によらず、上欄で規定するALT（GPT）又はAST（GOT）の基準に従う。

高血圧

高血圧のグレード	用量調節及び処置
グレード2（無症候性）	本薬の投与を継続し、降圧剤投与を行う。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本薬の投与量を40mg（1錠）減量する。
グレード2（症候性）	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本薬の投与量を40mg（1錠）減量する。
グレード3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本薬の投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量する。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本薬の投与量をさらに40mg（1錠）減量する。
グレード4	本薬の投与を中止する。

その他の副作用

グレード3以上の副作用発現時は、グレード2以下に軽快するまで休薬し、投与量を40mg（1錠）減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象として、使用実態下における本薬の安全性等を確認することを目的として、解析対象症例数1,065例（目標症例数は、脱落例を考慮して1,200例）、観察期間6カ月とした製造販売後調査を計画している。重点調査項目については、臨床試験における発現率が高かった肝機能障害、高血圧・高血圧クリーゼ、出血及び手足症候群が設定され、発現に関与する因子の探索が予定されている。

機構は、審査報告（1）の「(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における本薬の安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査を実施し、得られた調査結果を医療現場に情報提供する必要があると判断した。ただし、重点調査項目については、観察期間6カ月における本薬の休薬・減量・中止の臨床使用実態下での状況や各事象の発現時期に関する情報が本薬を日常診療で使用するにあたり、より有用であると考えることから、再検討する必要があると判断した。さらに、症例数については、重点調査項目の内容を踏まえて最終的に判断する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬投与後に発現する有害事象は非常に多様であることから、より多くの症例数を設定することを検討すべきである。
- 本薬と薬物動態学的相互作用の可能性がある薬剤を併用した場合の安全性について検討が必要と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、①使用実態下で本薬の休薬・減量・中止に至った状況や事象の発現時期を検討する等の観点から重点調査項目を設定した上で目標症例数を再検討すること、及び②薬物動態学的相互作用の可能性がある薬剤を併用した場合の安全性の検討が可能な設定とすることが必要であると判断した。

以上より、機構は、上記内容を踏まえ調査計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は、再検討した内容について、以下のように回答した。

製造販売後調査における重点調査項目については、本薬の重要な特定されたリスクのうち、本薬の休薬・減量の頻度が高い事象と考えられる、肝機能障害、手足症候群及び高血圧・高血圧クリーゼと設定する。また、解析対象症例数は、重点調査項目で休薬、減量に至った事象のうち、最も発現率の低い事象である、減量に至ったALT増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率がいずれも0.4%（2/500例）であったことから、発現率が0.4%の事象の発現例を95%の確率で少なくとも2例検出するために必要な症例数として1,186例（目標症例数は、脱落例を考慮して1,250例）と設定した。さらに、本薬の薬物動態に影響を与える可能性がある薬剤との併用投与時における有害事象の発現状況についても検討する。

販売開始後6カ月時点で回収された調査票の情報を基に中間解析を実施することを予定しており、当該解析結果は速やかに医療現場に情報提供する予定である。なお、販売開始後6カ月時点において、調査票の回収が200例に未達の場合には当該時点での中間解析は実施せず、200例に到達後、遅滞なく、中間解析を行う予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

(6) 医薬品リスク管理計画（RMP）について

機構は、審査報告（1）の「(3) 安全性について」及び「(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討結果、並びに専門協議での検討内容を踏まえ、本薬の現時点での医薬品リスク管理計画の概要について以下のように判断した。

- 安全性検討事項のうち、『重要な特定されたリスク』として、「肝機能障害」、「血栓塞栓症」、「高血圧、高血圧クリーゼ」、「出血」、「手足症候群」、「ステイーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症/多形紅斑」、「消化管穿孔・瘻」及び「可逆性後白質脳症症候群」、並びに『重要な潜在的リスク』として「創傷治癒障害」及び「間質性肺疾患」が挙げられる。
- 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査及び製造販売後調査を実施することが妥当である。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供及び本薬の適正使用に関する医療関係者用資材を用いた情報提供を医師、薬剤師、看護師等を対象として実施することが妥当である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、上記内容を踏まえ、医薬品リスク管理計画について検討するよう申請者に指示し、申請者は、上記内容で策定する旨を回答した。

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
40	表中（肝機能別のM-2のPKパラメータ：肝機能正常のt _{max} の範囲）	(2, <u>24</u>)	(2, <u>48</u>)
43	表中(mFOLFOX6との併用時における本薬の血漿中濃度の変動係数%)	サイクル2、Day1 : (680) サイクル2、Day15 : (<u>68</u>) サイクル4、Day1 : (202)	サイクル2、Day1 : (619) サイクル2、Day15 : (<u>680</u>) サイクル4、Day1 : (<u>658</u>)
54	上18	肺血栓/塞栓症、心臓虚血/心筋梗塞及び心肺停止については	いずれも

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量]

通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[警 告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

[禁 忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関する使用上の注意]

1. 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関する使用上の注意]

1. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して未変化体のC_{max}及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のC_{max}及びAUCの低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。
3. 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg（1錠）ずつ減量すること（1日1回80mgを下限とすること）。

手足症候群

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。
グレード2	1回目： 本剤の投与量を40mg（1錠）減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード0～1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。 7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは3回目： グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量する。
	4回目： 本剤の投与を中止する。
	1回目又は2回目： 対症療法を直ちに行い、グレード0～1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量する。
グレード3	3回目： 本剤の投与を中止する。

肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍以下	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下	1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。 投与を再開する場合、投与量を40mg (1錠) 減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。 2回目： 本剤の投与を中止する。 ^{注1)}
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の20倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)}
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の3倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)} ジルベール症候群 ^{注2)} の患者においてALT (GPT) 又はAST (GOT) の上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定するALT (GPT) 又はAST (GOT) の基準に従う。

注1) 肝機能検査値が正常範囲又は投与前値に回復するまで、肝機能検査を頻回に行う。

注2) 本剤はUGT1A1によるグルクロロン酸抱合を阻害するため、ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性がある。

高血圧

高血圧のグレード	用量調節及び処置
グレード2 (無症候性)	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg (1錠) 減量する。 ^{注3)}
グレード2 (症候性)	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg (1錠) 減量する。 ^{注3)}
グレード3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg (1錠) 減量する。 ^{注3)} 投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量をさらに40mg (1錠) 減量する。
グレード4	本剤の投与を中止する。

注3) 血圧コントロールの基準は、拡張期血圧 100mmHg とした。

他の副作用

グレード3以上の副作用発現時は、グレード2以下に軽快するまで休薬し、投与量を40mg (1錠) 減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること。

グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 に準じる。