

審議結果報告書

平成 27 年 1 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レンビマカプセル4mg、同カプセル10mg
[一 般 名] レンバチニブメシル酸塩
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 6 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 1 月 21 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。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
69	下 12	確立して <u>い</u> ない	確立しない

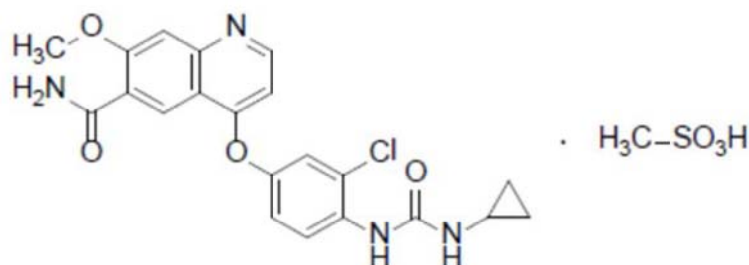
審査報告書

平成 27 年 1 月 9 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]	レンビマカプセル 4mg、同カプセル 10mg
[一 般 名]	レンバチニブメシル酸塩
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 26 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 4.90mg 又は 12.25mg (レンバチニブとしてそれぞれ 4mg 又は 10mg) を含有するカプセル剤
[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: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

分子量: 522.96

化学名:

(日本名) 4-{3-クロロ-4-[(シクロプロピルカルバモイル)アミノ]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド 一メタンサルホン酸塩

(英 名) 4-{3-Chloro-4-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenoxy}-7-methoxyquinoline-6-carboxamide monomethanesulfonate

[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (24 薬) 第 279 号、平成 24 年 8 月 16 日付け薬食審査発 0816 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 1 月 9 日

[販 売 名] レンビマカプセル 4mg、同カプセル 10mg

[一 般 名] レンバチニブメシル酸塩

[申 請 者 名] エーザイ株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 6 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の根治切除不能な甲状腺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、高血圧/高血圧クリーゼ、感染症、腎障害、出血関連事象、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血液毒性、肝障害、不整脈、心機能障害、低カルシウム血症、血栓塞栓症、消化管穿孔及び消化管瘻、可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延並びに血中甲状腺刺激ホルモン増加については、製造販売後調査等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、下記の承認条件を付した上で、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] 根治切除不能な甲状腺癌

[用法・用量] 通常、成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 24mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 12 月 9 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	レンビマカプセル 4mg、同カプセル 10mg
〔一 般 名〕	レンバチニブメシル酸塩
〔申 請 者 名〕	エーザイ株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 6 月 26 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にレンバチニブメシル酸塩 4.90mg 又は 12.25mg (レンバチニブとしてそれぞれ 4mg 又は 10mg) を含有するカプセル剤
〔申請時効能・効果〕	甲状腺癌
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 24mg を経口投与する。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

レンバチニブメシル酸塩（以下、「本薬」）は、エーザイ株式会社により創製された複数のキナーゼを阻害する化合物である。本薬は、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1、2 及び 3、Rearranged During Transfection がん原遺伝子（RET）、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1、2、3 及び 4、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR） α 、幹細胞因子受容体（KIT）等のキナーゼを阻害することで腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、米国 Eisai 社及び英国 Eisai 社により、固形癌及び悪性リンパ腫患者を対象として、2010 年 1 月から第 I 相試験（E7080-E044-101 試験）が実施された。また、局所進行又は遠隔転移を有する放射性ヨード製剤による治療（以下、「RAI」）抵抗性の甲状腺分化癌（以下、「DTC」）及び甲状腺髄様癌（以下、「MTC」）患者を対象として、2010 年 1 月から第 II 相試験（E7080-G000-201 試験、以下、「201 試験」）が実施され、その後、局所進行又は遠隔転移を有する RAI 抵抗性の DTC 患者を対象として、2010 年 1 月から国際共同第 III 相試験（E7080-G000-303 試験、以下、「303 試験」）が本邦を含む 21 カ国で実施された。

なお、2014 年 11 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、固形癌患者を対象として、2010 年 1 月から第 I 相試験（E7080-J081-103 試験）が実施された。また、局所進行又は遠隔転移を有する RAI 抵抗性の DTC 患者、MTC 患者及び甲状腺未分化癌患者を対象として、2010 年 1 月から第 II 相試験（E7080-J081-208 試験、以下、「208 試験」）が実施され、2010 年 1 月から 303 試験への患者登録が開始された。

今般、201 試験、208 試験及び 303 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。

なお、本薬は甲状腺癌を予定される効能・効果として、2012 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(24 薬) 第 279 号）。

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、白色から薄い帯赤黄色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、融点、吸湿性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、3種類の結晶形（**■**型結晶）が**■**として確認されているが、実生産における製造方法では、**■**型結晶のみ生成すること及び生成した**■**型結晶は加速試験条件下において変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV/VIS」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び¹³C-NMR）及び質量スペクトル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。

クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- 重要品質特性として、**■**、**■**、**■**、**■**及び**■**を特定。
- 品質リスク評価並びに製造実績及び開発過程で蓄積された工程に関する知識に基づく重要工程パラメータの特定。

原薬は**■**工程にて合成され、**■**重要工程として設定されている。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、**■**及び**■**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 及び粉末 X 線回折）、純度試験（重金属、類縁物質（HPLC）、遺伝毒性不純物（HPLC）及び残留溶媒（HPLC 及びガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、残留ベンゼン（GC））、水分、**■**、微生物限度及び定量法（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	実生産スケール 3ロット	5℃	—	ポリエチレン袋＋ アルミニウムラミ ネート袋	24 カ月
加速試験	実生産スケール 3ロット	25℃	60%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、ポリエチレン袋に入れ、これをアルミニウムラミネート袋で冷蔵保存するとき、**■** カ月と設定された。なお、長期保存試験は**■** カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 4.90 又は 12.25mg（レンバチニブとしてそれぞれ 4 又は 10mg）

を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、沈降炭酸カルシウム、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びタルクが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は[]、[]、[]、[]、[]、カプセル充てん及び[]からなる工程により製造される。

QbD の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- ・ 重要品質特性として、[]、[]及び[]を特定。
- ・ 初期品質リスク評価及び製造工程開発で得られた結果に基づく再リスク評価による重要工程パラメータの特定。

重要工程は[]工程、[]工程及び[]工程とされ、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（UV/VIS 及び HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（吸光度）、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

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。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

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
4mg	長期保存試験	パイロットスケール：2ロット 実生産スケール：1ロット	25℃	60%RH	PTP 包装 (両面アルミニウム)	24 カ月
	加速試験	パイロットスケール：2ロット 実生産スケール：1ロット	40℃	75%RH		6 カ月
10mg	長期保存試験	パイロットスケール：2ロット 実生産スケール：1ロット	25℃	60%RH		24 カ月
	加速試験	パイロットスケール：2ロット 実生産スケール：1ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP 包装（両面アルミニウム）に包装し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は[] カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

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

変異原性不純物の規格値について

原薬及び製剤に含まれる不純物の *不純物B* は、細菌を用いた復帰突然変異試験結果より、変異原性不純物であることが示唆されている（「3. (iii) <提出された資料の概略> (6) 2) ii) *不純物A 及び *不純物B 」の項参照）。申請者は、当該不純物について、毒性学的懸念の閾値から算出される限度値以下に[]ことから、規格値を合理的に実施可能な限度値に設定した旨を説明していた。一方、原薬製造工程の開発過程において、*不純物B の除去を目的として[]工程が追加され、[] []にも係らず、原薬における当該不純物の規格値は、[]工程の[]

*新薬承認情報提供時に置き換え

* : [REDACTED]

機構は、申請者の説明を了承した。

＜提出された資料の概略＞

1) 各種キナーゼに対する阻害作用(報告書 W-200816、W-200814、W-200815、M009「参考資料」)

本薬の各種キナーゼに対する阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	ソラフェニブ		本薬	ソラフェニブ
KIT ^{V560G}	0.735	4.61	KIT ^{V654A}	516	924
VEGFR3	2.32	15.7	MET	518	>10,000
VEGFR2	3.02	20.6	EGFR	623	>10,000
VEGFR1	4.67	21.0	PDGFR- α ^{T674I}	628	85.6
RET	6.35	14.6	ABL	655	1,050
RET ^{M918T}	12.4	32.9	EPHB2	661	712
PDGFR α ^{V561D}	24.7	5.35	FGR	909	1,990
FGFR2	26.6	146	AurA	1,130	2,500
PDGFR α	28.8	1.64	RAF1	1,610	46.4
FGFR4	43.3	3,440	TIE2	2,510	1,730
FGFR3	51.6	339	CSK	2,580	5,330
FGFR1	60.8	335	FLT3	4,100	57.2
KIT	85.4	144	EPHB4	4,610	658
FGFR3 ^{K650E}	113	104	EPHA1	5,090	1,170
LCK	126	958	SRC	5,740	4,460
FRK	160	368	BRAF	8,660	314
PDGFR β	163	26.8	SYK	8,670	>10,000
HER4	173	>10,000	MUSK	>10,000	68.3
BRK	175	8,270	BRAF ^{V600E}	>10,000	378
FGFR3 ^{K650M}	251	110	P70S6K	>10,000	460
HGK	403	3,280	KIT ^{D816V}	>10,000	1,350
KIT ^{T670I}	407	59.9	JAK2	>10,000	4,410

また、血管内皮細胞増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）1 及び 2、線維芽細胞増殖因子受

6

容体(以下、「FGFR」)1、上皮成長因子受容体(EGFR)、肝細胞増殖因子受容体(以下、「MET」)及び血小板由来増殖因子受容体(以下、「PDGFR」)βの各キナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が時間分解蛍光測定法又はELISAにより検討され、IC₅₀値及び95%信頼区間(以下、「CI」)は下表のとおりであった。

本薬の各種キナーゼに対する阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L)
VEGFR2	4.0 [1.8, 8.7]
VEGFR1	22 [11, 45]
PDGFRβ	39 [12, 130]
FGFR1	46 [18, 120]
MET	1,900 [1,500, 2,500]
EGFR	6,500 [5,000, 8,500]

n=3

VEGFR1、2及び3、FGFR1、2及び3、K650E変異型FGFR3、K650M変異型FGFR3、Rearranged During Transfectionがん原遺伝子(以下、「RET」)及び幹細胞因子受容体(以下、「KIT」)の各キナーゼ活性に対する本薬の阻害活性が電気泳動移動度シフト法により検討され、阻害定数(K_i値)は下表のとおりであった。

本薬の各種キナーゼに対する阻害作用

キナーゼ	K _i 値 (nmol/L)	
	本薬	ソラフェニブ
VEGFR3	0.71	2.33
VEGFR2	0.74	3.89
VEGFR1	1.27	6.24
RET	1.52	3.15
FGFR2	8.15	21.3
KIT	11.3	9.63
FGFR3	14.6	77.0
FGFR1	21.8	31.3
FGFR3 ^{K650E}	28.1	25.4
FGFR3 ^{K650M}	62.4	26.9

n=1

2) VEGFR2に対する作用(報告書W-200526、W-200522、M008、M006、M005、W-200606[参考資料]、M002)

- VEGFR2のキナーゼ活性を有するドメイン(組換えタンパク)を用いて、VEGFR2に対する本薬の阻害作用の酵素反応速度が、reporter displacement assayにより検討された。その結果、本薬とVEGFR2との平衡解離定数(以下、「K_d値」)は、2.07nmol/Lであり、ソラフェニブとVEGFR2とのK_d値は33.1nmol/Lであった。
- X線結晶構造解析により、VEGFR2と本薬との結合様式が検討された。その結果、本薬がVEGFR2キナーゼドメインのアデノシン三リン酸(ATP)結合部位及びアロステリック領域に結合することが示唆された。
- ヒト臍帯静脈内皮細胞(以下、「HUVEC」)を用いて、血管内皮細胞増殖因子(以下、「VEGF」)により誘導されるVEGFR2の自己リン酸化、細胞増殖及び管腔形成に対する本薬の阻害作用が、それぞれイムノブロット、還元色素による生細胞数測定及び光学顕微鏡による管腔長の測定により検討された。その結果、本薬のIC₅₀値[95%CI](nmol/L)はそれぞれ0.25[0.21, 0.29]、3.4[1.4, 8.4]及び2.1[2.0, 2.3]であった。
- 本薬の代謝物であるme88、me114及びme107(「(ii)<提出された資料の概略>(3)1) in vitro代謝」の項参照)について、VEGFによるHUVECの増殖に対する阻害作用が検討された。その結果、IC₅₀値[95%CI](nmol/L)はそれぞれ57[18, 180]、250[240,

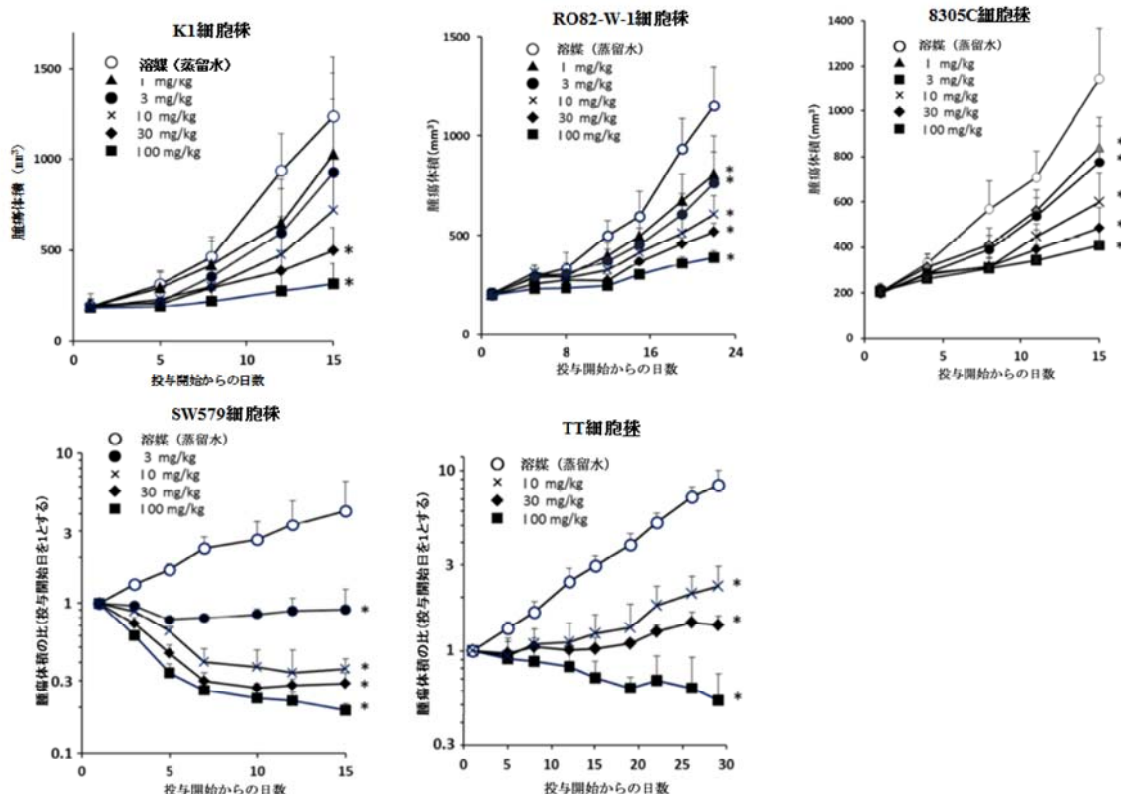
270] 及び 230 [120, 440] であった。

3) 悪性腫瘍に対する作用(報告書 M-007、A-004、M-012、M-013、M-003、W-20-0359、K-004、W-20-0793 [参考資料]、M-012、M-011、K-038、JW-12、K-053、K-008)

i) 甲状腺癌由来細胞株に対する作用

in vivo

- ヒト甲状腺乳頭癌由来 K1 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」）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 17 日目（平均腫瘍体積 377mm³）から、本薬（1、3、10、30 及び 100mg/kg）が 1 日 1 回 14 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、投与開始 15 日目において、本薬 30 及び 100mg/kg 群で対照（蒸留水）群と比較して有意な腫瘍増殖抑制が認められた（下図）。また、ヒト甲状腺濾胞癌由来 RO82-W-1 細胞株、ヒト甲状腺未分化癌由来 8305C 細胞株、ヒト甲状腺扁平上皮癌由来 SW579 細胞株及びヒト甲状腺髄様癌由来 TT 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウスを用いて同様の検討が行われ、すべての細胞株に対して、対照（蒸留水）群と比較して本薬群で有意な腫瘍増殖抑制及び退縮が認められた（下図）。



本薬の腫瘍増殖抑制作用 (K1、RO82-W-1、8305C、SW579 及び TT 細胞株)

平均値±標準偏差、n=4~6/群、*：対照群に対して p<0.05 (Dunnnett 検定)

- 8305C 細胞株を皮下移植したヌードマウス (n=6/群) を用いて、腫瘍組織内の微小血管密度（以下、「MVD」）に対する本薬の作用が検討された。移植後 17 日目（平均腫瘍体積 194mm³）から、本薬（1、3、10、30 及び 100mg/kg）が 1 日 1 回 14 日間連日経口投与され、投与開始後 15 日目の腫瘍組織において、血管内皮細胞のマーカー分子である CD31 に対する免疫抗体染色を用いた画像解析により MVD が測定された。その結果、本薬 3mg/kg/日以上投与により、対照（蒸留水）群と比較して有意に腫瘍内 MVD が減少していることが示された (p<0.05、Dunnnett 検定)。

- TT 細胞株は RET キナーゼの C634W 活性型変異を有することが報告されている (Biochem Biophys Res Commun 1995; 207: 1022-8)。当該細胞株を皮下移植したヌードマウス (n=6/群) に、本薬 (10、30 及び 100mg/kg) が 1 回経口投与され、本薬の投与後の腫瘍組織における、RET リン酸化に対する本薬の作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬 10mg/kg 以上の投与により RET の自己リン酸化が阻害されることが示された。

ii) 甲状腺癌以外の癌細胞株に対する作用

in vitro

ヒト非小細胞肺癌由来 H460 細胞株及び結腸癌由来 Colo205 細胞株を用いて、細胞増殖に対する本薬の阻害作用が、還元色素を用いた生細胞数測定により検討された。その結果、IC₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L) はそれぞれ 14,000 [11,000, 17,000] 及び 26,000 [13,000, 51,000] であった。

in vivo

以下に示す各種ヒト腫瘍細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬単独及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬単独及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与において、対照群及び各薬剤の単独投与群と比較して有意な腫瘍増殖抑制が認められた。

- ヒト肝細胞癌由来 PLC/PRF/5 細胞株、H460 細胞株及び Colo205 細胞株移植マウスに対する本薬単独投与。
- ヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株移植マウスに対する本薬単独投与及びテモゾロミド又はエリブリンメシル酸塩との併用投与。
- ヒト非小細胞肺癌由来 A549 細胞株移植マウスに対する、本薬単独投与及びシスプラチン又はカルボプラチンとの併用投与。
- ヒト胃癌由来 MKN-74 細胞株移植マウスに対する、本薬単独投与及びパクリタキセルとの併用投与。

in vitro での本薬による増殖抑制作用が弱かった H460 細胞株及び Colo205 細胞株において、*in vivo* では有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた理由について、申請者は、*in vivo* では本薬の VEGFR2 阻害による腫瘍血管新生阻害作用が寄与しているためと考えられる、と説明している。

なお、甲状腺癌以外の癌細胞株に対する本薬及び MET キナーゼ阻害剤 (本邦未承認) の併用投与を検討した試験については、本承認申請との関連が少ないため、記載を省略する (報告書 W-20-0607 [参考資料]、W-20-1038 [参考資料])。

(2) 副次的薬理試験 (報告書 6633)

受容体チロシンキナーゼ (以下、「RTK」) 以外の 50 種類の受容体、トランスポーター及びチャネルに対する本薬 (1 及び 10μmol/L) の結合が、それぞれの受容体等への放射性標識リガンドの結合に対する阻害作用により検討された。その結果、本薬 10μmol/L において、セロトニン 5-HT 1B 受容体及びノルエピネフリントランスポーターに対して、それぞれ 58 及び 50% のリガンド結合阻害を示した。当該阻害作用について、申請者は、本薬の臨床投与量 (24mg/日) 反復投与による定常状態での推定ヒト脳内非結合型本薬濃度は、最高血漿中濃度 (518ng/mL、4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 4) 国内第 I 相試験) の項参照) から算出された血漿中非結合型濃度 16.7~41.3nmol/L を超えないと推定されることから、中枢神経系への影響は低いと考えられる、と説明している。

その他の 48 種類の受容体等に対しては、本薬 10μmol/L による 50% 以上のリガンド結合阻害作用は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 B-0401)

ラット (n=6/群) に本薬 (10、30 及び 100mg/kg) が単回経口投与され、一般症状及び行動に対する影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸器に及ぼす影響 (報告書 1029、B-0403、B-0402)

i) hERG 電流に及ぼす影響

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬 (0.3、1、3、10 及び 30 μ mol/L) の hERG カリウム電流に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬は 10 及び 30 μ mol/L で溶媒 (0.1%DMSO) 群と比較して、hERG カリウム電流を有意に抑制し ($p<0.01$, Dunnett 検定)、IC₂₅、IC₅₀ 及び IC₇₅ 値はそれぞれ 5.13、11.89 及び 25.70 μ mol/L であった。当該所見について、申請者は、24mg/日反復投与による定常状態のヒト血漿中非結合型本薬濃度が 41.3~16.7nmol/L と想定されることから、臨床使用時に問題となる可能性は低い、と説明している。

ii) 心筋活動電位に及ぼす影響

モルモットから摘出した乳頭筋を用いて、本薬 (1 及び 10 μ mol/L) の心筋活動電位に対する影響が検討された (n=6 標本/群)。その結果、本薬による影響は認められなかった。

iii) 心血管系及び体温に及ぼす影響

イヌ (n=6) に本薬 (6 及び 30mg/kg) が 6 日間の休薬期間を挟んで順次単回経口投与され、心拍数、血圧、心電図 (PQ 間隔、QRS 時間及び QT 間隔) 及び体温に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3) 呼吸系に及ぼす作用 (報告書 S-019)

ラット (n=6/群) に本薬 (10、30 及び 100mg/kg) が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

<審査の概略>

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

本薬の甲状腺癌に対する有効性及び薬理学的特性について

申請者は、本薬の甲状腺癌に対する有効性及び薬理学的特性について、以下のように説明している。

様々な癌腫において、VEGFR、FGFR、KIT、PDGFR α 等のRTKは、腫瘍血管新生、腫瘍リンパ管新生及び腫瘍増殖に関与することが報告されている (Nat Med 2003; 9: 669-76等)。本薬は、当該RTKを阻害することで、腫瘍血管新生等を抑制し、腫瘍の増殖を抑制する。

甲状腺癌においては、①正常組織と比較してVEGFの発現が亢進していること (Am J Pathol 1999; 155: 1967-76)、②FGFR1、3及び4の発現が悪性化に関与していること (Endocrinology 2005; 146: 1145-53)、並びに③家族性髄様癌のほぼ全例及び後天性髄様癌の約半数でRET遺伝子変異、乳頭癌の13~43%ではRET融合遺伝子によるRETの恒常的活性化が認められること (Clin Cancer Res 2010; 16: 5936-41等) が報告されている。また、非臨床試験において、乳頭癌、濾胞癌、未分化癌、髄様癌及び扁平上皮癌由来細胞株に対して本薬が腫瘍増殖抑制作用を示したこと (「<提出された資料の概略> (1) 3) 悪性腫瘍に対する作用」の項参照) から、本薬は様々な組織型の甲状腺癌に対して有効性を示すことが期待される。

また、申請者は、甲状腺癌を適応として承認されているソラフェニブと本薬の薬理学的特

性の異同等について、以下のように説明している。

非臨床試験での検討から、本薬及びソラフェニブのいずれも、VEGFR2阻害による腫瘍血管新生に対する抑制作用を有し、また、RETを同等に阻害する（「＜提出された資料の概略＞（1）1）各種キナーゼに対する阻害作用及び2）VEGFR2に対する作用」の項参照）。

一方、本薬とソラフェニブが阻害するキナーゼの種類は異なり、また、申請者の検討では、本薬の血漿中薬物濃度とVEGF作用に対するIC₅₀値の比は5.5と、ソラフェニブの1.3より大きかったことから、臨床用量においては、本薬によるVEGFR2阻害作用はソラフェニブより強い可能性がある。加えて、本薬のみがFGF誘導血管新生を阻害したこと（Vascular Cell 2014; 6: 18-30）及び申請者の検討により、本薬は、ソラフェニブでは明確にされていないFGFR阻害によっても腫瘍血管新生を抑制する可能性がある。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬が阻害する個々のキナーゼの腫瘍増殖への関与の程度に関しては未解明の部分が多く、当該情報については、本薬の投与が適切な患者を特定するために有用と考えることから、今後も検討を続け、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが望ましいと考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

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

雌性マウスに、本薬 3mg/kg を単回静脈内投与、並びに本薬 3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。検討された用量範囲において、経口投与時の本薬の C_{max} は用量比例性を示した。一方、AUC_{0-inf} は用量比を上回って上昇する傾向が認められ、当該傾向が認められた理由について、測定時点ごとに異なるマウスから採血したことによる個体間変動に起因したものと考える、と申請者は説明している。3mg/kg 投与時における本薬の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 64.4%であった。

雄性ラットに、本薬 3mg/kg を単回静脈内投与、並びに本薬 3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。経口投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は 3mg/kg 群と 10mg/kg 群との間では用量比例性を示したが、10mg/kg 群と 30mg/kg 群との間では用量比を下回って上昇した。高用量において、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} が用量比を下回って上昇したことについて、本薬は難溶性であることから、用量の増加に伴い本薬の消化管吸収が低下した可能性が考えられる、と申請者は説明している。3mg/kg 投与時における本薬の絶対的 BA は 68.7%であった。

雄性イヌ及び雄性サルに、本薬 3mg/kg を単回静脈内及び経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。雄性イヌ及び雄性サルにおける本薬の絶対的 BA はそれぞれ 70.4 及び 78.4%であった。

各動物種における本薬の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	n	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (h)	C _{max} *1 (μg/mL)	t _{max} *2 (h)
マウス*3	静脈内	3	雌	3*4	8.69	345	714.3	2.05	7.05	—
	経口	3	雌	3*4	5.60	—	—	2.09	1.97	0.5
		10	雌	3*4	27.7	—	—	1.74	10.5	0.5
		30	雌	3*4	118	—	—	1.85	31.3	1
ラット	静脈内	3	雄	4	30.1±1.3	100±4	392±10	3.65±0.09	14.1±0.2	—
	経口	3	雄	4	20.7±3.1	—	—	3.61±0.21	6.17±1.37	0.5 (0.25, 0.5)
		10	雄	4	78.3±6.6	—	—	5.27±0.33	16.6±1.2	0.5 (0.25, 1)
		30	雄	4	146±18	—	—	4.95±0.77	23.2±4.8	1 (1, 2)
イヌ	静脈内	3	雄	4	8.42±0.93	368±36	1,610±249	5.27±0.83	2.29±0.09	—
	経口	3	雄	4	5.48±1.37	—	—	4.76±0.94	1.27±0.30	2 (0.5, 2)
サル	静脈内	3	雄	4	12.9±1.1	238±21	794±88	4.28±0.34	4.64±0.34	—
	経口	3	雄	4	10.3±1.5	—	—	4.07±0.29	2.50±0.45	2 (1, 2)

平均値±標準誤差、—：算出せず、*1：静脈内投与では投与開始 5 分後の血漿中濃度、*2：最頻値（範囲）、*3：PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の算術平均に基づき算出、*4：測定時点ごとの例数

雄性ラットに、キノリン環を ¹⁴C 標識した本薬（以下、「¹⁴C 標識本薬」）3mg/kg を単回経口投与し、血液中放射能濃度が検討された。放射能濃度は投与 0.5 時間後に最も高値（3.10μg eq./mL）を示し、その後、三相性の消失推移を示した（第一、二及び三相の t_{1/2} はそれぞれ 4.50 時間、13.6 時間及び 1.90 日）。放射能濃度の AUC_{0-inf} は 25.34μg eq.h/mL であった。

雄性サルに、¹⁴C 標識本薬及びクロロベンゼン環を ¹⁴C 標識した本薬（以下、「CB-¹⁴C 標識本薬」）3mg/kg を単回経口投与し、放射能の血液、血漿及び赤血球中濃度が検討された（下表）。¹⁴C 標識本薬及び CB-¹⁴C 標識本薬のいずれを用いた検討においても、血漿中放射能の AUC_{0-inf} 及び見かけの t_{1/2} は血液及び赤血球中放射能の結果と同程度であった。

放射能の PK パラメータ（雄性サル、単回経口投与）

投与化合物	測定試料	AUC _{0-inf} (μg eq.·h/mL)	C _{max} (μg eq./mL)	t _{max} *1 (h)	見かけの t _{1/2}		
					第一相 (h)	第二相 (day*2)	最終相 (day*2)
¹⁴ C 標識本薬	血液	13.22±1.27	0.5367±0.0854	6 (4, 6)	11.3±2.6	1.18±0.19	3.19±0.35
	血漿	13.86±1.00	0.6821±0.1176	4 (4, 6)	8.90±1.81	1.15±0.19	3.43±0.41
	赤血球	14.16±1.28	0.4855±0.0087	6 (4, 6)	13.1±3.1	1.34±0.29	4.27±1.03
CB- ¹⁴ C 標識本薬	血液	13.81±0.64	2.0974±0.2140	1 (1, 4)	5.01±0.37	21.9±1.9	76.5±4.7
	血漿	17.60±0.11	3.2930±0.4842	1 (1, 4)	4.28±0.35	14.8±0.9	88.8±11.9
	赤血球	12.30±1.51	1.0724±0.1076	1 (1, 4)	6.44±0.39	42.3±5.5	79.8±2.3

平均値±標準誤差、n=3、*1：中央値（範囲）、*2：CB-¹⁴C 標識本薬群では h

2) 反復投与

雌雄ラットに、本薬 1~100mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与、及び本薬 0.4~10mg/kg を 1 日 1 回 13 又は 26 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。4 又は 26 週間反復投与した際の本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。投与 1 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、0.4~10mg/kg の用量範囲では用量比例性を示したが、10mg/kg 以上の用量では用量比を下回って上昇する傾向が認められた。15、30 及び 100mg/kg 群（雌雄）において、反復投与により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が低下したが、その他の群においては反復投与による本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} への影響は認められなかった。なお、高用量群（15~100mg/kg 群）において、反復投与により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が低下したことについて、本薬の反復投与に伴い消化管障害が発現したこと（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）により、本薬の消化管吸収量が低下した可能性がある、と申請者は説

明している。13 週間反復投与試験における本薬の PK についても、26 週間反復投与試験と同様の傾向が認められた。

本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、4 又は 26 週間反復経口投与）

投与 期間	投与量 (mg/kg)	測定日 (日目)	性別	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
4 週間	1	1	雄	1.12±0.40	1.00 (0.50, 2.00)	4.88±0.80
			雌	2.21±0.16	0.38 (0.25, 0.50)	7.49±0.81
		27	雄	1.35±0.70	1.00 (1.00, 8.00)	6.99±0.69
			雌	2.75±0.16	0.50 (0.50, 0.50)	9.16±1.01
	10	1	雄	24.5±2.2	0.50 (0.50, 0.50)	73.3±7.1
			雌	24.9±10.4	0.25 (0.25, 4.00)	69.5±13.4
		27	雄	16.7±3.3	1.00 (1.00, 1.00)	66.6±2.5
			雌	25.0±3.4	0.50 (0.25, 0.50)	64.5±4.8
	15	1	雄	29.7±6.4	0.50 (0.50, 1.00)	99.0±17.4
			雌	47.9±13.1	0.25 (0.25, 1.00)	147±21
		27	雄	22.3±5.7	1.50 (0.50, 2.00)	88.4±15.7
			雌	41.5±5.2	0.75 (0.25, 1.00)	137±12
	30	1	雄	64.7±7.2	0.50 (0.50, 1.00)	284±31
			雌	48.0±10.1	0.63 (0.25, 2.00)	246±31
		27	雄	21.3±12.3	3.00 (2.00, 8.00)	186±41
			雌 ^{*2}	28.3±10.5	2.00 (1.00, 2.00)	186±19
	100	1	雄	83.3±15.1	2.00 (2.00, 2.00)	633±139
			雌	103±21	3.00 (2.00, 4.00)	790±124
		27	雄 ^{*2}	10.2±7.7	8.00 (8.00, 24.00)	188±149
			雌	11.8±15.0	16.00 (2.00, 24.00)	123±108
26 週間	0.4	1	雄	0.362±0.121	1.00 (0.50, 1.00)	2.09±0.20
			雌	0.603±0.108	0.25 (0.25, 0.50)	2.32±0.26
		181	雄	0.505±0.146	1.25 (0.50, 4.00)	3.21±0.26
			雌	0.950±0.175	0.25 (0.25, 0.50)	3.55±0.70
	2	1	雄	2.66±0.58	0.25 (0.25, 0.50)	12.4±1.5
			雌	3.32±0.72	0.38 (0.25, 1.00)	13.2±1.1
		181	雄	4.01±0.87	0.50 (0.25, 0.50)	18.2±0.7
			雌	3.97±1.54	0.50 (0.25, 0.50)	17.0±2.3
	10	1	雄	7.65±1.47	3.00 (1.00, 8.00)	62.2±19.2
			雌	14.7±2.2	0.38 (0.25, 4.00)	85.2±9.7
		149	雄 ^{*2}	10.2±2.1	1.00 (0.50, 2.00)	55.6±13.5
		181	雌	19.3±4.1	0.38 (0.25, 1.00)	71.2±8.8

算術平均±標準偏差、n=4、*1：中央値（範囲）、*2：n=3

雌雄イヌに、本薬 0.1～30mg/kg を 1 日 1 回 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）。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。また、検討された用量範囲において、投与 1 日目での本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比例性を示した。30mg/kg 群（雌雄）における C_{max}、並びに 0.1mg/kg 群（雌）、0.5mg/kg 群（雌）及び 30mg/kg 群（雄）における AUC_{0-24h} は反復投与により低下する傾向が認められたが、ほとんどの群で反復投与による本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} への影響は認められなかった。

本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、4 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg)	測定日 (日目)	性別	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
0.1	1	雄	3	0.0234±0.0072	2.00 (2.00, 2.00)	0.142±0.009
		雌	3	0.0294±0.0067	2.00 (2.00, 2.00)	0.198±0.053
	28	雄	3	0.0191±0.0021	2.00 (2.00, 2.00)	0.141±0.026
		雌	3	0.0208±0.0059	2.00 (2.00, 2.00)	0.133±0.054
0.5	1	雄	5	0.101±0.035	2.00 (1.00, 2.00)	0.615±0.165
		雌	5	0.123±0.033	2.00 (2.00, 4.00)	0.817±0.183
	28	雄	5	0.105±0.044	2.00 (2.00, 2.00)	0.558±0.162
		雌	5	0.102±0.018	2.00 (2.00, 2.00)	0.568±0.103
2	1	雄	3	0.375±0.027	2.00 (2.00, 4.00)	2.37±0.86
		雌	3	0.277±0.095	2.00 (1.00, 4.00)	1.61±0.11
	8	雄	3	0.367±0.079	4.00 (2.00, 4.00)	2.63±0.65
		雌	3	0.377±0.170	4.00 (4.00, 4.00)	2.78±0.89
6	1	雄	3	0.893±0.114	4.00 (2.00, 4.00)	6.55±1.83
		雌	3	1.31±0.22	2.00 (2.00, 4.00)	7.52±1.38
	8	雄	3	0.524±0.437	8.00 (4.00, 8.00)	7.18±6.30
		雌	3	0.947±0.768	2.00 (0, 4.00)	7.02±5.58
30	1	雄	3	3.97±1.55	4.00 (2.00, 8.00)	44.1±23.6
		雌	3	4.14±2.23	4.00 (4.00, 4.00)	38.6±24.0
	8	雄	3	1.25±0.54	4.00 (4.00, 4.00)	15.4±5.2
		雌	3	2.44±0.26	8.00 (4.00, 8.00)	39.3±3.4

算術平均±標準偏差、*：中央値 (範囲)

雌雄カニクイザルに、本薬 (カプセル剤) 0.3~30mg/kg を 1 日 1 回 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)。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められず、検討された用量範囲において、投与 1 日目での本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比例性を示した。30mg/kg 群 (雄) における AUC_{0-24h} について、反復投与により上昇する傾向が認められたことを除き、ほとんどの群で反復投与による本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} への影響は認められなかった。

本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、4 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg)	測定日 (日目)	性別	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
0.3	1	雄	3	0.0342±0.0215	4.00 (4.00, 4.00)	0.194±0.165
		雌	3	0.0188±0.0194	3.00 (2.00, 4.00)	0.0962±0.0992
	28	雄	3	0.0422±0.0055	4.00 (4.00, 4.00)	0.328±0.030
		雌	3	0.0538±0.0422	2.00 (2.00, 4.00)	0.292±0.162
3	1	雄	5	0.400±0.221	2.00 (1.00, 4.00)	2.27±1.07
		雌	5	0.248±0.070	2.00 (2.00, 4.00)	1.66±0.26
	28	雄	5	0.388±0.087	2.00 (2.00, 4.00)	2.34±0.52
		雌	5	0.275±0.108	4.00 (2.00, 4.00)	2.05±0.55
30	1	雄	5	3.32±4.16	4.00 (2.00, 4.00)	16.4±16.2
		雌	5	2.62±1.52	4.00 (2.00, 4.00)	15.9±7.7
	28	雄	5	3.34±1.71	4.00 (2.00, 8.00)	30.0±19.0
		雌	4	1.98±1.30	4.00 (4.00, 4.00)	18.8±13.2

算術平均±標準偏差、*：中央値 (範囲)

雌雄カニクイザルに、本薬 (溶液) 0.1~3mg/kg を 1 日 1 回 13 又は 39 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。39 週間反復投与した際の本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、投与 1 日目での本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比を上回って上昇する傾向が認められたものの、非線形の程度は顕著ではなく、個体間変動に起因する可能性が考えら

れる、と申請者は説明している。反復投与による本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} への影響は認められなかった。13 週間反復投与試験における本薬の PK についても、39 週間反復投与試験と同様の傾向が認められた。

本薬の PK パラメータ（雌雄カニクイザル、39 週間反復経口投与）

投与量 (mg/kg)	測定日 (日目)	性別	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
0.1	1	雄	0.0125 ± 0.0023	4.00 (2.00, 4.00)	0.0884 ± 0.0343
		雌	0.0204 ± 0.0111	2.00 (2.00, 4.00)	0.150 ± 0.094
	273	雄	0.0332 ± 0.0133	2.00 (2.00, 2.00)	0.205 ± 0.095
		雌	0.0388 ± 0.0096	2.00 (1.00, 2.00)	0.265 ± 0.040
0.5	1	雄	0.173 ± 0.049	2.00 (1.00, 4.00)	1.05 ± 0.21
		雌	0.163 ± 0.065	1.50 (1.00, 2.00)	0.973 ± 0.257
	273	雄	0.290 ± 0.037	1.00 (1.00, 2.00)	1.54 ± 0.36
		雌	0.231 ± 0.033	1.50 (1.00, 2.00)	1.29 ± 0.09
3.0	1	雄	1.33 ± 0.34	1.50 (1.00, 2.00)	7.61 ± 1.66
		雌	1.92 ± 0.58	1.00 (1.00, 2.00)	8.22 ± 2.75
	273	雄 ^{*2}	1.89 ± 0.22	2.00 (1.00, 4.00)	11.2 ± 1.9
		雌	1.74 ± 0.12	1.50 (1.00, 4.00)	8.37 ± 1.65

算術平均 $\pm$ 標準偏差、n=4、*1：中央値（範囲）、*2：n=3

3) *in vitro* での膜透過性

ブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識本薬の膜透過性が検討された。 ^{14}C 標識本薬 $1\mu\text{mol/L}$ の頂側膜側から側底膜側への透過係数（以下、「 $P_{app\ A \rightarrow B}$ 」）は $39.7 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ であり、当該検討における対照として用いられた ^3H 標識したプラゾシンの $P_{app\ A \rightarrow B}$ ($41.3 \times 10^{-6} \text{cm/s}$) と同程度の値であった。ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いた検討におけるプラゾシンの $P_{app\ A \rightarrow B}$ は、高膜透過性の薬剤であるメトプロロール及び Biopharmaceutics Classification System (BCS) クラス 1 又は 2 に分類される薬剤と同程度である旨が報告されている（Eur J Med Chem 2002; 37: 399-407、J Pharm Sci 2008; 97: 4557-74）ことに基づき、本薬の膜透過性は高いと考えられる、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、 ^{14}C 標識本薬 3mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。投与 30 分後（組織中放射能濃度の初回測定時点）において、ほとんどの組織で放射能濃度は最も高値を示し、血漿中放射能濃度 ($6.28\mu\text{g eq./mL}$) と比較して放射能濃度が高値を示した組織は小腸、肝臓、副腎及び胃であった（それぞれ血漿中放射能濃度の 2.59、1.50、1.32 及び 1.19 倍）。一方、脳及び脊髄中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.4~1.8% と低値を示した。また、ほとんどの組織における放射能濃度は血液中放射能濃度と同様の消失推移を示した。気管、動脈、顎下リンパ節、座骨神経及び膀胱における放射能の消失は遅かったが、投与 336 時間後の放射能量は、検討されたいずれの組織においても投与放射能の 0.15% 以下まで低下した。

雄性カニクイザルに、 ^{14}C 標識本薬及び CB- ^{14}C 標識本薬 3mg/kg をそれぞれ単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。

^{14}C 標識本薬を用いた検討について、投与 4 時間後（組織中放射能濃度の初回測定時点）において、ほとんどの組織で放射能濃度は最も高値を示したが、脈絡膜、虹彩、大腸、強膜、角膜及び水晶体では投与 24 時間後に最も高値を示した。投与 4 時間後において、ほとんどの組織では放射能濃度が血漿中放射能濃度と比較して高値を示し、また、肝臓及び胆嚢胆汁中に検出された放射能はそれぞれ投与放射能の 10.77 及び 9.04% に相当した。一方、脳及び脊髄中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 10~14% と低値を示した。ほとんどの組織にお

る放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様の消失推移を示した。メラニン含有組織である眼組織（脈絡膜、毛様体及び虹彩）、皮膚、脂肪及び強膜における放射能の消失は遅かったが、投与 168 時間後の放射能量は、検討されたいずれの組織においても投与放射能の 0.74% 以下まで低下した。

また、CB-¹⁴C 標識本薬を用いた検討について、投与 2 時間後（組織中放射能濃度の初回測定時点）において、ほとんどの組織で放射能濃度は最も高値を示した。肝臓、胆嚢、腎臓及び眼組織（脈絡膜、毛様体及び虹彩）に放射能の高い分布が認められた。中枢神経系の平均放射能濃度は血漿中放射能濃度の 10% に相当した。放射能量は、眼組織を除き、検討されたいずれの組織においても投与 168 時間までに消失した。

以上より、本薬及び代謝物のメラニンへの親和性は高いことが示された、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

本薬 0.3～30 μ g/mL をマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿とインキュベートし、平衡透析法を用いて、本薬の血漿タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク結合率（各濃度の平均値）はヒト（97.87～98.62%）で最も高く、次いでラット（97.70～98.20%）、マウス（96.28～96.92%）、サル（95.90～96.17%）、イヌ（89.71～91.75%）の順で高かった。いずれの動物種においても、検討された濃度範囲では、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った。

また、本薬 0.3～30 μ g/mL を、ヒト血清アルブミン、 α 1-酸性糖タンパク及び γ -グロブリンとインキュベートした結果、本薬の結合率（各濃度の平均値）はそれぞれ 96.62～97.05、46.37～69.90 及び 19.11～23.86% であったことから、ヒト血漿中における本薬の主な結合タンパクはアルブミンであると考え、と申請者は説明している。

¹⁴C 標識本薬 0.1～10 μ g/mL をマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液とインキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。放射能の血液/血漿中濃度比（各濃度の平均値）はイヌ（0.893～1.06）で最も高く、次いでサル（0.699～0.813）、マウス（0.686～0.724）、ラット（0.627～0.660）及びヒト（0.589～0.608）の順で高かった。放射能の血液/血漿中濃度比に種差が認められた理由として、血漿タンパク結合率の種差が考えられる、と申請者は説明している。また、検討された濃度範囲において、ヒト血液では放射能の血液/血漿中濃度比は概ね一定であったが、他の動物種の血液では本薬濃度の増加に伴い放射能の血液/血漿中濃度比が低下する傾向が認められ、本薬濃度の増加に伴い、血球に対する本薬の結合が飽和した可能性が考えられる、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 13 及び 18 日）に、¹⁴C 標識本薬 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 0.5 時間後（放射能濃度の初回測定時点）における胎児中放射能濃度は母動物における血漿中放射能濃度の 2% 以下であり、また、いずれの測定時点（投与 0.5、6 及び 24 時間後）においても、各胎児への放射能の移行は投与放射能の 0.02% 以下であった。

以上より、本薬又は代謝物の胎盤透過性は低いと考える、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

本薬 10 μ g/mL を、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸（以下、「NADPH」）存在下で、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームとインキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、本薬の主な代謝物として me114（脱メチル体）が検出され、その他の代謝物として、me88（脱シクロ

プロピル体)、me107 (N-オキシド体)、me105 (シクロプロピル基の水酸化体)、me37 (O-脱アリールによるキノリン体)、me103 (me114 のシクロプロピル基の水酸化体)、me110 (me105 のシクロプロピル基の水酸化体) 及び me119 (me114 の N-オキシド体) が検出された。ヒト肝ミクロソームで検出された 8 つの代謝物は、検討された動物のうち、1 種以上の動物の肝ミクロソームで検出された。

ヒトにおける本薬の代謝に関与するシトクロム P450 (以下、「CYP」) 分子種を検討することを目的として、以下の検討が行われた。当該検討結果を基に、ヒトにおける本薬の代謝には、主に CYP3A4 が関与すると考えられる、と申請者は説明している。

- 本薬 0.005~10µg/mL を、遺伝子組換えヒト CYP (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) とインキュベートした結果、CYP 依存的な本薬の代謝における寄与率 (各濃度の結果) は CYP3A4 (80.0~90.0%) が最も高く、次いで CYP1A2 (2.4~7.6%) 及び CYP2B6 (3.0~6.7%) が高かった。
- ¹⁴C 標識本薬 5~20ng/mL を、CYP3A の阻害剤 (ケトコナゾール)、CYP2C19 及び 2B6 の阻害剤 (チクロピジン)、CYP1A2 の阻害剤 (α-ナフトフラボン) 並びに CYP3A4 又は 2C19 に対するモノクローナル抗体存在下で、ヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、CYP3A の阻害剤及び CYP3A4 に対するモノクローナル抗体の存在下において、本薬の代謝はそれぞれ 48.0~52.4 及び 23.3~48.2% 阻害された。その他の CYP 分子種の阻害剤又は CYP2C19 に対するモノクローナル抗体は本薬の代謝に明確な阻害作用を示さなかった。

ヒトにおける主な糞中代謝物である me115 (キノロン体) 及び me118 (me114 のキノロン体) (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1 海外第 I 相試験」の項参照)、並びに CYP による代謝により生成することが示唆されていた me88、me114 及び me107 の生成に関与する代謝酵素を検討することを目的として、ヒト肝 S9 画分を用いた以下の検討が行われた。申請者は、当該検討結果を基に、①me88、me114 及び me107 の生成には CYP が主に関与すること、②me115 の生成にはアルデヒドオキシダーゼ (以下、「AO」) が主に関与すること、並びに③me118 は CYP により本薬が me114 に代謝された後、me114 がさらに AO による代謝を受けて生成することが推定された、と説明している。

- CYP 阻害剤 (ケトコナゾール) 存在下における me88、me114 及び me107 の生成は、非存在下のそれぞれ 0、32 及び 12% まで低下した。
- me115 は NADPH 非依存的に本薬から生成し、また、AO 阻害剤 (ラロキシフェン及びメナジオン) 存在下における me115 の生成は、AO 阻害剤非存在下のそれぞれ 0 及び 35% まで低下した。一方、キサンチンオキシダーゼ阻害剤 (アロプリノール) 及びフラビンモノオキシダーゼ阻害剤 (メチマゾール) の添加による me115 の生成への影響はほとんど認められなかった。
- me118 は me114 から生成し、me107 及び me115 からは生成しなかった。また、AO 阻害剤 (ラロキシフェン及びメナジオン) の添加により、me118 の生成が阻害された。

2) *in vivo* 代謝

雄性ラットに ¹⁴C 標識本薬 3mg/kg を単回経口投与し、血漿、肝臓、腎臓、尿、糞及び胆汁中代謝物に関する以下の検討が行われた。

- 投与 4 時間後において、血漿中には未変化体のみが検出され、肝臓及び腎臓中においても主に未変化体が検出された (それぞれ試料中放射能の 72.08 及び 75.16%)。主な肝臓及び腎臓中代謝物としてそれぞれ me40 (本薬のキノリン環 4 位のグルタチオン抱合体) 及び me41 (本薬のキノリン環 4 位のメルカプツール酸抱合体) が検出された (それぞれ試料中放射能の 14.14 及び 6.70%)。

- 投与 48 時間後までの尿中には主に me41 が検出され（投与放射能の 9.15%）、未変化体はほとんど検出されなかった。また、投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体が検出され（投与放射能の 31.01%）、主な糞中代謝物として me25 及び m11（いずれも me36（本薬のキノリン環 4 位のシステイン抱合体）の酸化体）が検出された（me25 及び m11 の合計として投与放射能の 8.56%）。
- 投与 24 時間後までの胆汁中には主に me40 及び未変化体が検出された（それぞれ投与放射能の 10.00 及び 4.65%）。

また、雄性サルに ^{14}C 標識本薬 3mg/kg を単回経口投与し、血漿、肝臓、腎臓、尿、糞及び胆汁中代謝物に関する以下の検討が行われた。

- いずれの測定時点（投与 1～48 時間後）においても、血漿中には主に未変化体が検出された。
- 投与 4 時間後において、主な肝臓中代謝物として me10（本薬のキノリン環に C-N 結合したシステインとシステインとのジスルフィド体）及び me40 が検出された（それぞれ試料中放射能の 9.86 及び 10.05%）。また、主な腎臓中代謝物として me104 と me105 の混合物及び me10 が検出された（それぞれ試料中放射能の 2.37 及び 3.74%）。
- 投与 48 時間後までの尿には主に me10、m11 及び m16（ジスルフィド体）が検出され（それぞれ試料中放射能の 11.80、10.73 及び 18.23%）、投与 4 時間後における胆嚢胆汁中には主に m16 が検出された（試料中放射能の 38.42%）。
- 投与 72 時間後までの糞中には主に未変化体が検出され（試料中放射能の 8.38%）、主な糞中代謝物として me19（me36 の酸化体）が検出された（試料中放射能の 6.24%）。また、2-メルカプトエタノール処理により、糞中放射能の 14.60%がさらに抽出されたことから、糞中代謝物としてジスルフィド結合又はチオエーテル結合を有する代謝物が存在することが示唆された、と申請者は説明している。

グルタチオン抱合由来のキノリン環 4 位の *O*-アリール結合の開裂が本薬の主代謝経路であることが推定されたことから、本薬のクロロベンゼン部位の代謝プロファイルを検討することを目的として、雄性サルに CB- ^{14}C 標識本薬 3mg/kg を単回経口投与し、血漿、肝臓、腎臓、尿、糞及び胆嚢胆汁中代謝物に関する以下の検討が行われた。

- いずれの測定時点（投与 1～24 時間後）においても、血漿中には主に未変化体が検出された。また、主な血漿中代謝物として、me50（me92（本薬のキノリン環 4 位の開裂によるクロロフェノール体）のグルクロン酸抱合体）が検出され、投与 24 時間後において、血漿中放射能に占める me50 の割合は 38.93%であった。
- 投与 2 時間後において、主な肝臓及び腎臓中代謝物として me92（それぞれ試料中放射能の 39.05 及び 11.93%）及び me50（それぞれ試料中放射能の 8.53 及び 16.51%）が検出された。
- 投与 2 時間後において、胆嚢胆汁中には、主に me117（2 酸素及び 2 水素の付加体）との混合物のピークとして未変化体が検出され（試料中放射能の 17.86%）、主な代謝物として me61（me92 のシステイン抱合体）が検出された（試料中放射能の 12.52%）。
- 投与 72 時間後までの尿中に未変化体は検出されず、主に me50 及び me79（me92 の硫酸抱合体）が検出された（それぞれ試料中放射能の 71.92 及び 8.42%）。また、投与 72 時間後までの糞中放射能に占める未変化体の割合は 10.84%であり、主な糞中代謝物として、me92 と me94（カルボン酸体）の混合物及び me115 が検出された（それぞれ試料中放射能の 29.85 及び 21.28%）。

上記の *in vitro* 及び *in vivo* 代謝に関する検討結果を基に、本薬の主な代謝経路は、CYP 及び AO による酸化代謝、並びにグルタチオン抱合であることが推定された、と申請者は説明している。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び胆汁中排泄

雄性ラットに、 ^{14}C 標識本薬 3mg/kg を単回経口投与した結果、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%、以下、同様）は、それぞれ 12.2 及び 87.2% であった。また、胆管カニューレを施した雄性ラットに、 ^{14}C 標識本薬 3mg/kg を単回経口投与した結果、投与 48 時間後までの放射能の胆汁、尿及び糞中排泄率はそれぞれ 41.6、18.1 及び 27.2% であった。

以上より、ラットにおいて、本薬は主に胆汁を介して糞中に排泄される、と申請者は説明している。

雄性カニクイザルに、 ^{14}C 標識本薬及び CB- ^{14}C 標識本薬 3mg/kg をそれぞれ単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、 ^{14}C 標識本薬群ではそれぞれ 17.2 及び 72.8%、CB- ^{14}C 標識本薬群ではそれぞれ 79.9 及び 13.6% であった。

以上より、本薬はキノリン環 4 位の *O*-アリール結合が開裂した後、キノリン部位に由来する代謝物は主に糞中に、クロロベンゼン部位に由来する代謝物は主に尿中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

ラット及びサルに ^{14}C 標識本薬を経口投与した結果、放射能濃度は腸肝循環を示唆する二峰性の推移を示していないことから、本薬の PK における腸肝循環の寄与は大きくないと考える、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 9 又は 10 日後）に ^{14}C 標識本薬 3mg/kg を単回経口投与し、放射能の乳汁中排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に最も高値（5.28 $\mu\text{g eq./mL}$ ）を示した。乳汁中放射能の $t_{1/2}$ （4.34 時間）は血漿中放射能の $t_{1/2}$ （4.02 時間）と同様であり、乳汁中放射能は速やかに消失した。一方、乳汁中放射能の $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ （37.50 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ ）は血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ （17.85 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ ）の約 2 倍であった。いずれの測定時点（投与 1～12 時間後）においても、乳汁中には主に未変化体が検出された（乳汁中放射能の 94.69～98.45%）。

以上より、本薬の乳汁移行性は高く、本薬は主に未変化体として乳汁中に排泄されることが示された、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

申請者は、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} （総濃度として 2.34 $\mu\text{mol/L}$ ）及び消化管内濃度（225 $\mu\text{mol/L}$ ）に基づき、本薬と CYP3A 及び CYP2C8 基質とを併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性が示唆された、と説明している。

- 本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質（ミダゾラム）の代謝を 56.6% 阻害した。一方、CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 2D6 の基質の代謝に対する本薬の阻害作用は弱く（阻害率：21.4～42.2%）、また、CYP2A6 及び 2E1 の基質の代謝に対して本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- 本薬（3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、CYP2C8 及び 3A の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、本薬は CYP2C8 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は

10.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ を処置した場合においても、CYP3A の基質の代謝に対する本薬の阻害作用は弱かった（阻害率：49.3%）。

- 本薬（3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A 基質の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し、最大不活性化速度定数（ k_{inact} ）及び最大不活性化速度定数下での 50%阻害濃度（ K_i ）はそれぞれ 0.0835 min^{-1} 及び 72.266 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討されたその他の CYP 分子種に対して本薬は時間依存的な阻害作用を示さなかった。

本薬（0.03～30 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、UDP-グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）分子種（1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、本薬は UGT1A1 及び 1A4 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 10.6 及び 14.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ を処置した場合においても UGT1A9 の基質の代謝に対する本薬の阻害作用は弱く（阻害率：31.9%）、また、UGT1A6 及び 2B7 の基質の代謝に対して本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

以上より、本薬は UGT1A1 及び 1A4 を阻害することが示され、UGT1A1 及び 1A4 に対する本薬の IC_{50} 値及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} （遊離型濃度として 0.047 $\mu\text{mol/L}$ ）を考慮すると、UGT1A1 のみにより代謝され、かつ消化管で高度に代謝される薬剤については、本薬と併用した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は否定できないと考える、と申請者は説明している。

本薬（10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）並びに代謝物である me88（10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）、me114（1～100 $\mu\text{mol/L}$ ）、me107（1～100 $\mu\text{mol/L}$ ）、me118（10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）、me115（10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ ）及び me37（10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、ヒト肝サイトゾル画分を用いて、AO に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、me114 及び me107 は AO の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 11.57 及び 30.78 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された最高濃度においても、本薬、me88、me118、me115 及び me37 の AO に対する阻害作用は弱く、AO の酵素活性は溶媒群の 63.8～109.5%であった。

以上より、me114 及び me107 は AO に対して阻害作用を示したものの、本薬 24mg を単回経口投与した際の me114 及び me107 の血漿中濃度は概ね定量下限（0.25ng/mL）未満であったこと（「4.（ii）＜提出された資料の概略＞（1）1）海外第 I 相試験」の項参照）から、本薬投与時において、AO の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する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

申請者は、以下の検討結果を基に、本薬が CYP 及び UGT 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える、と説明している。

- ヒト肝細胞を本薬（0.3～3 $\mu\text{mol/L}$ ）で 72 時間処置し、CYP1A2、2C9 及び 3A の酵素活性並びに CYP1A1、1A2、2B6、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量が検討された。本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ で処置した場合、CYP3A の酵素活性及び CYP3A4 の mRNA 発現量はそれぞれ溶媒（0.1%DMSO 溶液）群の 1.54 及び 1.65 倍に増加した。ただし、CYP3A の酵素活性及び CYP3A4 の mRNA 発現量はいずれも本薬の濃度依存的な増加を示さなかったこと、並びに本薬処置による CYP3A の酵素活性及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加の程度は陽性対照であるリファンピシンの 20%未満であったことに基づく、と、CYP3A に対する本薬の誘導作用は弱いと考える、と申請者は説明している。また、検討されたその他の CYP 分子種について、本薬処置による酵素活性及び mRNA 発現量の増加は認められなかった。
- ヒト肝細胞を本薬（0.3～3 $\mu\text{mol/L}$ ）で 72 時間処置し、UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び

2B7 の酵素活性並びに mRNA 発現量を検討した結果、検討されたいずれの UGT 分子種についても、本薬処置による酵素活性及び mRNA 発現量の増加は認められなかった。

3) トランスポーター

申請者は、以下の検討結果を基に、本薬は P-糖タンパク（以下、「P-gp」）及び乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）の基質であることが示された、と説明している。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株（以下、「P-gp 発現 LLC-PK1 細胞株」）を用いて、P-gp を介した ^{14}C 標識本薬（1、3 及び $10\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識本薬 1、3 及び $10\mu\text{mol/L}$ での膜透過クリアランス比（側底膜側から頂側膜側へのクリアランス/頂側膜側から側底膜側へのクリアランス）は、LLC-PK1 細胞株ではそれぞれ 1.28、1.31 及び 1.33 であり、P-gp 発現 LLC-PK1 細胞株ではそれぞれ 10.91、10.18 及び 7.95 であった。なお、P-gp 発現 LLC-PK1 細胞株において、P-gp 基質であるジゴキシシン $1\mu\text{mol/L}$ での膜透過クリアランス比は 12.21 であった。
- ヒト BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞株（以下、「BCRP 発現 LLC-PK1 細胞株」）を用いて、BCRP を介した ^{14}C 標識本薬（ $1\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、LLC-PK1 細胞株及び BCRP 発現 LLC-PK1 細胞株における ^{14}C 標識本薬の排出比はそれぞれ 1.4 及び 8.4 であった。
- ヒト有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1 若しくは 3、又は有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）2 を発現させたマウス近位尿細管由来 S₂ 細胞株、及びヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ^{14}C 標識本薬（ $1\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、いずれのトランスポーター発現細胞株においても、 ^{14}C 標識本薬の細胞内への取込み活性はトランスポーターを発現していない細胞株と同程度であった。
- ヒト胆汁酸排泄ポンプ（以下、「BSEP」）を発現させた膜小胞を用いて、BSEP を介した ^{14}C 標識本薬（ $10\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識本薬の膜小胞内への取込み活性は BSEP を発現していない膜小胞と同程度であった。

申請者は、以下の検討において、本薬は OAT1 及び 3、OCT1 及び 2、OATP1B1 並びに BSEP を阻害することが示されたが、各トランスポーターに対する本薬の IC₅₀ 値及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max}（総濃度及び遊離型濃度としてそれぞれ 2.34 及び $0.047\mu\text{mol/L}$ ）を踏まえると、本薬が OAT1 及び 3、OCT1 及び 2、OATP1B1 並びに BSEP の阻害を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える、と説明している。

- P-gp 発現 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した ^3H 標識したジゴキシシン（以下、「 ^3H 標識ジゴキシシン」）（ $1\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬（ $1\sim 10\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、検討された最高濃度においても、本薬は P-gp を介した ^3H 標識ジゴキシシンの輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- BCRP 発現 LLC-PK1 細胞株を用いて、BCRP を介した ^3H 標識したプラゾシン（以下、「 ^3H 標識プラゾシン」）（ $0.01\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬（ $0.1\sim 30\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、検討された最高濃度においても、本薬は BCRP を介した ^3H 標識プラゾシンの輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT1 若しくは 3、又は OCT2 を発現させた S₂ 細胞株、及びヒト OATP1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OAT、OCT 及び OATP を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬（ $0.1\sim 30\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1 及び 3、OCT1 及び 2、並びに OATP1B1 を介した各トランスポーター基質の輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ

7.36、4.11、14.9、10.8 及び 7.29 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された最高濃度においても、本薬は OATP1B3 を介した基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト BSEP を発現させた膜小胞を用いて、BSEP を介した ^3H 標識したタウロコール酸（以下、「 ^3H 標識タウロコール酸」）の取込みに対する本薬（0.1～25 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は ^3H 標識タウロコール酸の膜小胞内への取込みに対して阻害作用を示し、 IC_{50} は 14.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。

*: 各トランスポーターの基質として、OAT1 に対しては *p*-アミノ馬尿酸、OAT3 に対しては estrone sulfate、OCT1 に対してはテトラエチルアンモニウム、OCT2 に対してはメトホルミン、OATP1B1 及び 1B3 に対してはエストラジオール-17 β -グルクロニドが用いられた。

ヒト肝細胞を本薬（0.3～3 $\mu\text{mol/L}$ ）で 72 時間処置した結果、検討された最高濃度においても P-gp の mRNA 発現量の増加は認められず、本薬は P-gp に対して明確な誘導作用を示さなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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。

(1) 組織分布について

カニクイザルを用いた組織分布試験の結果、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への親和性は高いことが示されていること（「<提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照）から、機構は、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

カニクイザルを用いた上記の結果を考慮すると、本薬を申請用法・用量で投与した際に本薬又は代謝物がメラニン含有組織に蓄積する可能性が考えられるが、サルを用いた 39 週間反復投与試験（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 9) サル 39 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）において、検討された最高用量（3mg/kg）まで眼及び皮膚における毒性所見は認められなかった。

また、甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（E7080-G000-303 試験）並びに国内及び海外第Ⅱ相試験（それぞれ E7080-J081-208 試験及び E7080-G000-201 試験）の結果を基に、メラニン含有組織（眼及び皮膚）に関連する有害事象の発現について、人種（白人、黒人及びアジア人）ごとに検討した。その結果、皮膚に関連する有害事象について、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率は、白人患者（23.8%（94/395 例））と比較して、黒人及びアジア人患者（それぞれ 50.0%（6/12 例）及び 60.7%（67/107 例））で高い傾向が認められた。しかしながら、Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率は白人、黒人及びアジア人患者でそれぞれ 2.53%（10/395 例）、0%（0/12 例）及び 4.67%（5/107 例）であり、白人患者と比較して、黒人及びアジア人患者で著しく高い傾向は認められていないと考える。さらに、眼に関連する有害事象の発現率について、白人患者とアジア人患者との間で明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験において、本薬又は代謝物がメラニン含有組織に長期間分布する可能性が示唆されていること、及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率が白人患者と比較して黒人及びアジア人患者で高い傾向が認められていることに加え、E7080-G000-303 試験において、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率が外国人と比較して日本人患者で高かったこと（「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 安全性プロファイル及びその国内外差について」の項参照）を考慮すると、本薬の臨床使用時にはメラニン含有組織への分布との関連が示唆される有

害事象の発現に留意する必要がある。

(2) 薬物動態学的相互作用について

本薬は、*in vitro*において、CYP3A 及び 2C8 を阻害することが示されている（「＜提出された資料の概略＞（5）1）酵素阻害」の項参照）。申請者は、CYP3A 又は 2C8 基質と本薬の薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験の実施の必要性について、以下のように説明している。

本薬と CYP3A 基質（ミダゾラム）又は CYP2C8 基質（レパグリニド）を併用した際のミダゾラム又はレパグリニドの PK に及ぼす本薬の影響について、Simcyp (ver.13.1、SimCYP 社) による生理学的薬物速度論モデルを用いたシミュレーションにより検討を行った。その結果、本薬 24 及び 32mg 併用投与時に対する本薬非併用投与時のミダゾラムの AUC の幾何平均値の比 [95%CI] はそれぞれ 1.18 [1.16, 1.20] 及び 1.22 [1.20, 1.24]、レパグリニドの AUC の幾何平均値の比 [95%CI] はそれぞれ 1.004 [1.003, 1.004] 及び 1.005 [1.005, 1.006] であり、本薬との併用により、ミダゾラムの AUC がわずかに上昇する可能性が示唆されたが、AUC の幾何平均値の比の 95%CI はいずれも 1.25 未満であることが推定された。なお、感度分析の結果、CYP2C8 に対する本薬の K_i 値を、*in vitro* での検討結果を基に算出された IC_{50} 値 (10.1 $\mu\text{mol/L}$)（「＜提出された資料の概略＞（5）1）酵素阻害」）よりも小さい値である 1.01 $\mu\text{mol/L}$ と仮定した場合においても、本薬と併用した際のレパグリニドの AUC の上昇の程度は 1%未満であることが推定された。また、E7080-G000-303 試験において、本薬群の 251/261 例 (96.2%) で CYP3A 基質と本薬が併用されており、当該試験において、申請用法・用量で本薬を投与した際の忍容性が確認されている（「4. (iii) ＜審査の概略＞（3）安全性について」の項参照）。

以上より、CYP3A 及び 2C8 の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えることから、当該薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験を実施する必要性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の点を考慮すると、CYP3A の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報については今後も情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

- 本薬との併用により、CYP3A 基質であるミダゾラムの AUC が上昇する可能性が示唆されており、かつ E7080-G000-303 試験の結果を踏まえると、臨床において、本薬は CYP3A 基質と併用される可能性が高いこと。

(iii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

*in vivo*試験において、溶媒等の特記した試験を除き、本薬は、注射用水に懸濁して投与された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各5例/群) に本薬0 (溶媒対照)、500、1,000及び2,000mg/kg (溶媒: 75%PEG400溶液) が単回経口投与され、投与後4週間の観察期間が設定された。1,000mg/kg 群で1例及び2,000mg/kg群で2例の死亡例が投与後14日以降に認められ、当該死亡例では活動性の低下、体温低下、赤色尿、眼の褪色、胃及び十二指腸の拡張、粘膜肥厚等が認められた。また、1,000mg/kg以上の群の生存動物では摂餌量の減少、体重増加抑制、切歯の白色化等が認められた。

以上より、本試験における本薬の概略の致死量は1,000mg/kgと判断された。

2) イヌ単回経口投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

イヌ (ビーグル、雌雄各1例) に本薬100、300及び1,000mg/kgが乳糖と混合されてカプセルに充てんされ、1週間間隔の漸増法により、同一個体に経口投与された。死亡例は認められず、1,000mg/kg投与直後に嘔吐が認められた。なお、1,000mg/kg投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は300mg/kg投与時よりも低い値を示した。

以上より、本試験における本薬の概略の致死量は1,000mg/kg超と判断された。

3) サル単回経口投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

カニクイザル (雄2例/群) に対照群では本薬0mg/kg (溶媒対照) が経口投与され、本薬投与群では本薬30、100、300及び1,000mg/kg (溶媒: 75%PEG400溶液) が1日間隔の漸増法により、同一個体に経口投与された。死亡例は認められず、300mg/kg以上を投与後に摂餌量減少、1,000mg/kg投与の翌日に実施された剖検で胃内の異物、胃の赤色点、小腸及び大腸の水様内容物が認められた。なお、300及び1,000mg/kg投与時の投与2時間後の本薬血中濃度は100mg/kg投与時よりも低い値を示した。

以上より、本試験における本薬の概略の致死量は1,000mg/kg超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、30 及び 100mg/kg/日 (溶媒: 75%PEG400 溶液) が 4 週間経口投与された。100mg/kg 群で 6/20 例の死亡例又は切迫屠殺例が認められ、死亡例の主な死因は臨床検査所見 (尿素窒素 (以下、「BUN」) 及びクレアチニンの増加、血清タンパクの減少、タンパク尿並びに尿潜血) 及び腎臓の病理組織所見 (糸球体の硝子化及び肥大、尿細管の拡張) から尿毒症と判断された。

10mg/kg 以上の群で網赤血球数の減少、タンパク尿、腎臓の糸球体の硝子滴、切歯の白色化及び異形成、精巣の精上皮細胞の減少、精巣上体の精上皮細胞の脱落、卵巣閉鎖、骨髄の細胞減少、骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚、脾臓の濾胞過形成等、30mg/kg 以上の群で血小板数の減少、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」) 及び総コレステロールの増加、尿検査において潜血及び上皮細胞、精巣重量減少、十二指腸及び腺胃の浮腫、胃の粘液細胞増加及び胃内出血、十二指腸及び回腸の炎症、空腸の泡沫細胞及び好中球の集積、盲腸の粘膜下組織浮腫、下垂体の好塩基性細胞の空胞化、副腎の類洞拡張及び皮質壊死、腎臓の糸球体病変等、100mg/kg 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、総タンパク、アルブミン、グロブリン及びアルブミン/グロブリン比 (以下、「A/G 比」) の減少、尿素窒素及びクレアチニンの増加、卵巣重量減少、腎臓重量及び副腎重量の増加、副腎肥大、胸腺小型、心筋線維化、細菌性心筋炎、小葉中心性肝細胞壊死、肝臓における髄外造血、尿細管拡張、腎臓の血栓症、下顎腺の腺房萎縮、舌の上皮萎縮及び潰瘍、腺胃及び回腸のびらん、直腸の粘膜水腫、脾臓の腺房細胞萎縮、水腫及び脂肪壊死、膈上皮の萎縮等が認められた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は 10mg/kg/日未満と判断された。

2) ラット 4 週間反復経口投与及び 4 週間回復性試験

ラット (SD、雌雄各 10~16 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、1 及び 15mg/kg/日 (溶媒: 75%PEG400 溶液) が 4 週間経口投与され、0 及び 15mg/kg 各群の雌雄各 6 例では投与後に 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

休薬期間中に 15mg/kg 群の 1 例が切歯の脆弱化に起因する摂餌量の減少により瀕死状態となったため、その後固形飼料から粉餌に変更され、休薬期間終了後の摂餌量及び体重は 0mg/kg 群と 15mg/kg 群でほぼ同程度であった。

1mg/kg 以上の群で切歯の異形成、15mg/kg 群で網赤血球数及び血小板数の減少、ALT、総

コレステロール及びアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）の増加、タンパク尿、腎臓の糸球体硝子滴及び糸球体病変、精巣重量の減少、精巣の精上皮細胞の減少、精巣上体の精上皮細胞の脱落、卵胞閉鎖、骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚、胃粘膜の鉍質化、下垂体の好塩基性細胞の空胞化、骨髄の細胞減少、脾臓の濾胞過形成等が認められた。休薬後には、腎臓、切歯、精巣、精巣上体、卵巣及び骨に投与終了後の病理組織学的所見と同様又は関連する所見が認められたものの、投与終了後に認められた所見の回復傾向が示唆された。なお上記以外の組織における所見等については完全に回復した。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は1mg/kg/日未満と判断された。

3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.4、2 及び 10mg/kg/日が 13 週間経口投与された。

2mg/kg 以上の群で切歯の白色化、破折及び異形成、軟便、体重及び摂餌量の減少、赤血球数、血小板数及び好酸球数の減少、平均血球容積（以下、「MCV」）、平均血球血色素量（以下、「MCH」）、好中球数、単球数、AST、総コレステロール、グルコース及び BUN の増加、総タンパク、アルブミン、グロブリン及び A/G 比の減少、卵胞閉鎖、顎下腺の腺房肥大等、10mg/kg 群で尿検査においてタンパク尿及びリン酸結晶の増加、骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚、腎臓の糸球体病変、肝臓の類洞拡張及びクッパー細胞の色素沈着、脳脈絡叢の動脈フィブリノイド壊死及び好酸性滲出物、精巣の精上皮細胞の減少、膣の粘液分泌亢進、副腎の類洞拡張、皮質壊死及び皮質空胞化、腺胃及び十二指腸の粘膜過形成、胃粘膜の鉍質化、十二指腸腺の炎症、腺胃、空腸粘膜及び回腸粘膜の炎症性細胞浸潤、盲腸の粘膜下織浮腫、胸腺の萎縮、肺胞の泡沫細胞の集簇、脾臓のチモーゲン顆粒減少、下垂体の好塩基性細胞の空胞化、脾臓における髄外造血、骨髄の細胞減少等が認められた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は0.4mg/kg/日と判断された。

4) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（投与期間 150 日間）

ラット（SD、雌雄各 15 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.4、2 及び 10mg/kg/日が 26 週間経口投与されたが、10mg/kg 群の雄は投与 147 日までの間に 8 例の死亡例が認められたことから投与 150 日に全生存例が剖検された。

10mg/kg 群で投与 84～147 日の間に雄 8 例及び雌 3 例に瀕死又は死亡例が認められ、瀕死となった原因及び死亡例の死因はいずれも十二指腸及び腎臓への影響によるものと判断された。

2mg/kg 以上の群で総タンパク及びアルブミンの減少、白血球数、好中球数、リンパ球数及び BUN の増加、A/G 比の減少、切歯の白色化、破折及び異形成、腎臓の糸球体病変、副腎の類洞拡張、脾臓における鉍質沈着、10mg/kg 群で赤血球数の減少、MCH 及び MCV の増加、単球数及び ALT の増加、グルコースの減少、総コレステロールの増加、骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚、糸球体腎症、十二指腸腺の炎症及びのう胞状拡張、十二指腸の細動脈の中膜壊死、脳脈絡叢の血管周囲好酸性滲出物、精巣の精上皮細胞の減少、精巣上体の精上皮細胞の脱落、卵胞閉鎖、腺胃粘膜過形成及び炎症細胞浸潤、空腸の泡沫状細胞及び好中球集簇、回腸及び大腸における陰窩過形成、盲腸の粘膜下織浮腫、下垂体の好塩基性細胞の空胞化、骨髄の細胞減少、肝臓のクッパー細胞肥大/過形成、門脈周囲肝細胞色素沈着、総胆管の胆管炎、脾臓のリンパ球減少、脾臓のチモーゲン顆粒の減少等が認められた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は0.4mg/kg/日と判断された。

なお、0.4mg/kg/日におけるAUC_{0-24h}（3.2102μg・h/mL～3.5546μg・h/mL）は、血漿中非結合型薬物として比較した場合^{*1}、臨床曝露量^{*2}の約0.8～0.9倍であった。

*1：血漿タンパク結合率はラット 97.70～98.20%、ヒト 97.87～98.62%。

*2：国内第 1 相試験（E7080-J081-105 試験）において、固形癌患者に本薬 24mg 1 日 1 回（以下、「QD」）反復投与時の、第 1 サイクル、投与 15 日目の AUC_{0-τ} は 4.140μg・h/mL であった。