

5) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (投与期間 15 日間)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (乳糖*)、2 及び 6mg/kg/日が 15 日間、30mg/kg/日が 8 日間、各々経口投与された。すべての投与群における一般状態の悪化のため、当初予定されていた 4 週間の投与期間が短縮された。なお、30mg/kg 群は投与終了後に 20 日間の回復期間が設定され、回復性が検討されたが、その他の群は 15 日間投与後に剖検された。

*: 本薬と乳糖の混合物をカプセルに充てんして投与され、対照群では乳糖のみをカプセルに充てんして投与された。以下、同様。

30mg/kg 群の 1/6 例が回復期間中も著しい摂餌量減少を示し、血液濃縮と高窒素血症により瀕死状態となったことから回復 13 日目に剖検された。

すべての本薬投与群で水様便、血便、黒色便、嘔吐等の消化管毒性を示唆する所見、体重及び摂餌量減少、網状赤血球率の減少並びにフィブリノゲン、AST、ALP 及び総コレステロールの増加が投与期間中に認められ、30mg/kg 群ではさらに BUN の増加が認められたが、30mg/kg 群でこれらの所見は回復期間中において回復傾向を示した。生存例の病理組織学的検査では 2 及び 6mg/kg 群で動脈のフィブリノイド壊死が胃、小腸、大腸、肝臓、心臓、卵巣等に認められ、また脳脈絡叢、髄膜等に単核細胞浸潤等が認められた。その他に本薬の薬理作用に起因する変化と判断されている、腎臓の好塩基性尿細管及び糸球体病変、精巣の精上皮細胞減少、卵巣の閉鎖卵胞増加及び副腎束状帯の空胞化が認められた。回復期間が設定された 30mg/kg 群で精巣の精上皮細胞減少、脳脈絡叢の単核細胞浸潤及び口腔粘膜潰瘍が認められたものの、血管病変は認められなかったことから、2 及び 6mg/kg 群で認められた動脈のフィブリノイド壊死は可逆性の変化であると考察されている。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は 2mg/kg/日未満と判断された。

6) イヌ 4 週間反復経口投与及び 4 週間回復性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 3~5 例/群) に本薬 0 (乳糖)、0.1 及び 0.5mg/kg/日が 4 週間経口投与された。0 及び 0.5mg/kg 各群の雌雄各 2 例では投与終了後に 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

0.1mg/kg 以上の群で精巣の精上皮細胞の減少、0.5mg/kg 群で水様便、腎臓の糸球体病変、胆嚢の動脈のフィブリノイド壊死、空腸及び回腸のリンパ球減少及び壊死が認められた。いずれの変化も回復性が認められた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は 0.1mg/kg/日未満と判断された。

なお、0.1mg/kg/日における AUC_{0-24h} ($0.1329\mu g \cdot h/mL \sim 0.1413\mu g \cdot h/mL$) 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 0.2 倍であった。

*1: 血漿タンパク結合率はイヌ 89.71~91.75%、ヒト 97.87~98.62%。

*2: 国内第 I 相試験 (E7080-J081-I05 試験) において、固形癌患者に本薬 24mg QD 反復投与時の、第 1 サイクル、投与 15 日目の $AUC_{0-\tau}$ は $4.140\mu g \cdot h/mL$ であった。

7) サル 4 週間反復経口投与及び 4 週間回復性試験

カニクイザル (雌雄各 3~5 例/群) に本薬 0 (乳糖)、0.3、3 及び 30mg/kg/日が 4 週間経口投与された。0、3 及び 30mg/kg 各群の雌雄各 2 例は投与終了後に 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

30mg/kg 群の 1/10 例は顕著な摂餌量減少を示し、投与 21 日に死亡した。死亡例において、生存例で認められた病理組織学的変化に加えて、肝細胞の空胞化、胆嚢びらん、好塩基性尿細管、十二指腸腺の炎症及び子宮の内側動脈の変性が認められた。

3mg/kg 群で軟便、総ビリルビン増加、胆嚢の粘膜下浮腫及び脳脈絡叢の出血が認められ、30mg/kg 群の生存例では摂餌量及び体重減少、水様便、活動性の低下、総コレステロール、AST、ALT、BUN 及びクレアチニンの増加、尿タンパクの増加、腎臓の糸球体病変、胆嚢の動脈のフィブリノイド壊死、胃、盲腸及び子宮の限局性動脈中膜変性、腸、胆嚢及び脳脈絡叢の粘膜下組織浮腫及び出血、十二指腸腺の粘液減少、顎下腺、舌下腺及び耳下腺の腺房萎縮

並びに精上皮細胞の減少が認められた。いずれの変化についても回復性が認められ、また回復群では精巣軟化及び精巣上体に精上皮細胞の脱落が認められた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は0.3mg/kg/日と判断された。

8) サル 13 週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.1、0.5 及び 3mg/kg/日が 13 週間経口投与された。

3mg/kg 群の 1/6 例が投与 7 週から摂餌量及び体重減少を示し、投与 63 日から一般状態の悪化が認められ、投与 75 日に瀕死状態となったことから安楽死された。当該死亡例において、血液生化学的検査における変化（AST、ALT、総ビリルビン及び BUN の増加、血清中ナトリウム及び塩素の減少等）、並びに腎、十二指腸、卵巣、胆嚢、膣、胃及び小腸に病理組織学的変化が認められたことから、主に消化管の変化に関連する一般状態悪化により瀕死となったと判断された。

生存例では、0.5mg/kg 以上の群で、下垂体の好塩基性細胞の空胞化及び卵胞閉鎖、3mg/kg 群で腎の糸球体病変及び十二指腸腺の萎縮が認められた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は0.1mg/kg/日と判断された。

9) サル 39 週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 4 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.1、0.5 及び 3mg/kg/日が 39 週間経口投与された。

3mg/kg 群の 1/8 例が投与 4 週から摂餌量及び体重減少を示し、投与 37 日から軟便及び水様便を含む一般状態の悪化が認められ、投与 51 日に瀕死状態となったことから、安楽死された。当該死亡例において、血液生化学的検査における BUN 及びカリウムの増加、ナトリウム及び塩素の減少等並びに腎臓、胆嚢、脳脈絡叢、大腿骨、十二指腸、結腸及び直腸に 3mg/kg 群の生存例と同様の病理組織学的変化が認められ、主に消化管障害により一般状態が悪化したものと判断された。

生存例では、0.5mg/kg 群以上の群で月経の頻度減少、腎臓の糸球体病変、大腿骨の骨端軟骨成長板の肥厚及び卵胞閉鎖、3mg/kg 群で体重減少、尿タンパク増加、胆嚢の限局性動脈変性、フィブリノイド壊死及び粘膜下織炎症細胞浸潤、脳脈絡叢の好酸性滲出物及び動脈フィブリノイド壊死、十二指腸腺の萎縮、十二指腸の陰窩過形成、膣の上皮萎縮、下垂体の好塩基性細胞の空胞化並びに脾臓のチモゲン顆粒の減少が認められた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は0.1mg/kg/日と判断された。

なお、0.1mg/kg/日におけるAUC_{0-24h} (0.2051µg・h/mL～0.2649µg・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0.1倍であった。

^{*1}：血漿タンパク結合率はサル 95.90～96.17%、ヒト 97.87～98.62%。

^{*2}：国内第 I 相試験（E7080-J081-I05 試験）において、固形癌患者に本薬 24mg 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。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いた小核試験において遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

本薬は、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、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬は、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、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は

実施されていない。

なお、①反復投与毒性試験において、卵胞閉鎖等の卵巣の変化、月経の頻度減少、及び精巣における精上皮細胞の減少が認められていること（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）、並びに②VEGFRは精巣における微小血管の機能及び精祖細胞の最初の増殖段階や精子形成に重要な役割を果たしていることが報告されていること（Mol Cell Endocrinol 1997; 131: 9-20、Biol Reprod 2003; 69: 985-94）から、本薬投与により雌雄受胎能に影響を及ぼす可能性がある」と判断された。

1) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（SD、18～19例/群）に本薬0（溶媒対照）、0.1、0.3及び1.0mg/kg/日が妊娠6～17日に経口投与された。妊娠20日に帝王切開され、胎児の外表、骨格、内臓検査等が実施された。

母動物への影響として、1.0mg/kg群で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、さらに早期死亡吸収胚の増加による着床後死亡率の増加、母体あたりの生存胎児数の減少及び生存胎児がいない母動物の増加が認められた。

胚・胎児発生への影響として、0.1mg/kg以上の群で巨下顎、胸椎体軟骨分離及び椎体分離の増加、0.3mg/kg以上の群で胎児体重の減少、潜在眼球、尾の異常、頭頂部の浮腫、不連続肋軟骨、胸椎体半椎体の増加、亜鈴型脊椎体及び14肋骨の増加が認められた。

以上より、本試験における母動物及び胚・胎児発生に対する本薬の無毒性量は、それぞれ0.3及び0.1mg/kg/日未満と判断された。なお、0.1mg/kg/日投与におけるAUC推定値（ $0.7081\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）^{*1}は血漿中非結合型薬物として比較した場合^{*2}、臨床曝露量^{*3}の約0.2倍であった。

^{*1}：ラット13週間反復投与毒性試験における雌0.4mg/kg群の投与90日のAUCから推定した値。

^{*2}：血漿タンパク結合率はラット97.70～98.20%、ヒト97.87～98.62%。

^{*3}：国内第Ⅰ相試験（E7080-J081-105試験）において、固形癌患者に本薬24mg QD反復投与時の、第1サイクル、投与15日のAUC₀₋₁₂は $4.14\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

2) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（NZW、17～20例/群）に本薬0（溶媒対照）、0.03、0.1及び0.5mg/kg/日が妊娠6～18日に経口投与された。妊娠29日に帝王切開され、胎児の外表、骨格、内臓検査等が実施された。

母動物への影響として、0.5mg/kg群で体重減少及び摂餌量の減少が認められた。また、7/18例に流産及び流産しなかった母動物では10/11例で胚の全吸収が認められたことから、着床後死亡率の顕著な増加が認められた。

胎児への影響として、0.1mg/kg群で肋骨癒合、0.5mg/kg群では1例の胎児で食道背方鎖骨下動脈、肋骨癒合、胸椎半椎及び腰椎弓の形態異常を伴う複合奇形、その他の2例の胎児で短尾あるいは食道背方鎖骨下動脈が認められた。

以上より、本試験における母動物及び胚・胎児発生に対する本薬の無毒性量は、それぞれ0.1及び0.03mg/kg/日とそれぞれ判断された。

申請者は、①上記のラット及びウサギ胚胎児試験において認められた催奇形性については、本薬の薬理作用に起因する変化であると考えられること、並びに②ラット胚胎児試験において、臨床曝露量より低い曝露量で胚致死及び催奇形性が認められていることから、本薬の臨床使用時には胚致死及び催奇形性が生じる可能性に配慮すべきであり、添付文書等で妊婦への本薬の投与を避けるように注意喚起する旨を説明している。

3) 幼若ラット2週間反復投与による用量設定試験（参考資料：非GLP試験）

幼若ラットにおける本薬の毒性を評価するため、グループ1（投与開始時生後7日齢）とグループ2（投与開始時生後21日齢）に対する用量設定試験が実施された。

グループ1においては、7日齢のラット（SD、雌雄各5～8例/群）に本薬0（溶媒対照）、0.2、

0.4、1及び5mg/kg/日が2週間経口投与され、0、0.4及び1mg/kg各群の雌雄各3例では投与終了後に2週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

1mg/kg群で投与13日までに14/16例の死亡例が認められ、5mg/kg群で投与12日までに全例が死亡した。死亡例においては、低体重、眼瞼開裂の遅延、腹膜炎等が認められ、死因は重篤な消化管毒性と判断されている。

0.2mg/kg以上の群で体重減少、BUN増加及び骨計測における骨の短小、0.4mg/kg群で総コレステロールの増加、切歯の異形成、腎臓の糸球体病変、副腎の類洞拡張及び皮質壊死並びに心臓の血栓、1mg/kg以上の群で、骨端軟骨成長板の肥厚、消化管粘膜における炎症細胞浸潤等が認められた。これらの病理組織学的所見については、腎臓の糸球体病変及び心臓の血栓を除き、回復性が認められた。

グループ2においては、21日齢のラット（SD、雌雄各5～8例/群）に本薬0（溶媒対照）、0.4、1、5及び25mg/kg/日が2週間経口投与され、0、0.4及び1mg/kg各群の雌雄各3例では投与終了後に2週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

25mg/kg群の2例が瀕死状態となった。5mg/kg以上の群で体重増加抑制、摂餌量減少、切歯の異形成、副腎の類洞拡張及び骨端軟骨成長板の肥厚、25mg/kg群で膈開口の遅延、ALT、AST、BUN、総ビリルビン及び総コレステロールの増加、グルコース及びカルシウムの減少、腎臓の糸球体病変、副腎の皮質壊死、十二指腸腺の炎症及びのう胞状拡張、精巣の精上皮細胞の減少、脳脈絡叢の動脈フィブリノイド壊死及び好酸性滲出物等が認められた。回復群においては、本薬投与による毒性所見は認められなかった。

以上より、本試験における7及び21日齢ラットに対して毒性学的に意義のある変化が認められない本薬の用量は、それぞれ0.2及び1mg/kg/日と判断された。

4) 幼若ラット8週間反復投与及び4週間回復性試験

21日齢のラット（SD、雌雄各10～16例/群）に本薬0（溶媒対照）、0.4、2及び10mg/kg/日が8週間経口投与された。0、2及び10mg/kg/日投与各群の雌雄各6例では投与終了後に4週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

10mg/kg群で13/32例が投与26日から51日の間に瀕死あるいは死亡発見され、死因又は瀕死状態となった主な原因は十二指腸病変及び当該病変に関連した変化と判断されており、細菌感染等による二次的変化を伴う個体も認められた。

2mg/kg以上の群で摂餌量の減少、体重増加抑制、オープンフィールドテストにおいて立ち上がり回数の減少、好中球数及びALTの増加、骨測定において短く細い骨、切歯の破折及び異形成、大腿骨の骨端軟骨成長板及び軟骨の肥厚、腎の糸球体病変等、10mg/kg群で、水様便、黒色便、包皮分離及び膈開口の遅延、オープンフィールドテストにおいて反応潜時の延長、区画移動数の減少、臨床検査で赤血球系パラメータ、白血球数、グルコース、総タンパク、アルブミン、グロブリン及びカルシウムの減少、AST、ALP、BUN及び総コレステロールの増加、タンパク尿、病理組織学的検査で副腎の類洞拡張及び皮質壊死、十二指腸の炎症及びのう胞状拡張、並びに脳脈絡叢の動脈フィブリノイド壊死及び好酸性滲出物が認められた。

回復群では、2mg/kg以上の群で切歯の破折、タンパク尿及び骨の短縮/狭小化、10mg/kg群で水様便並びに切歯、骨、腎臓、副腎、肝、胃及び十二指腸に病理組織学的所見が認められたが、大腿骨の短径は正常レベルに回復し、体重、摂餌量及び病理組織学的所見は回復傾向が認められた。投与終了時に認められたその他の変化についても回復性が確認された。

以上より、幼若ラットでは本薬投与により成長遅延とそれに伴う二次的な身体発育の遅れが認められたが、本薬の標的臓器は成熟ラットと同様であり、幼若動物に特異的な新たな毒性変化は認められなかったと考察されている。

なお、一般的に7日齢及び21日齢のラットは、各々概ねヒトの新生児及び2歳児に相当すると考えられ（Beck, M.J. Nonclinical Juvenile Toxicity Testing in “Developmental and Reproductive Toxicology: A Practical Approach” Third edition Ed. Ronald D. Hood. Informa Healthcare, 2012: 309-

311.)、用量設定試験（「3）幼若ラット2週間反復投与による用量設定試験」の項参照）のグループ1（7日齢ラット）の結果に基づき、臨床では2歳未満の投与は避けるべきと判断された。また、本試験では投与開始時21日齢のラットを用いたことから、概ね2歳以上の小児に対する毒性を検討できたものと判断された。

（6）その他の毒性試験

1) 3T3NRU 光毒性試験

BALB/c 3T3 線維芽細胞を用いて、本薬 1.17～20μg/mL の濃度における光毒性が検討された結果、本薬は光毒性を示さなかった。

2) 不純物の安全性評価

i) *不純物C 及び *不純物D

安全性確認の閾値を超えて原薬に含まれる不純物 *不純物C *¹（規格値 ■■■%以下）及び *不純物D *²（規格値 ■■■%以下）について、一般毒性及び遺伝毒性の評価が実施された。

*1 :

*2 :

①不純物に関する一般毒性

ラット 26 週間及びサル 39 週間反復経口投与毒性試験（「(2) 4）ラット 26 週間反復経口投与毒性試験」及び「(2) 9）サル 39 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）等の反復投与毒性試験及び胚胎児試験（「(5) 1）ラット胚・胎児発生に関する試験」及び「(5) 2）ウサギ胚・胎児発生に関する試験」の項参照）の高用量群において、ヒト 1 日最大投与量以上の不純物 *不純物C 及び *不純物D を動物に投与し、毒性を評価していることから、これらの 2 つの不純物の安全性は確認されたものと判断された。

②不純物に関する遺伝毒性

• *不純物C :

本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いた小核試験（「(3) 遺伝毒性試験」の項参照）に用いた原薬には、*不純物C が規格値以上含有されていたことから、臨床における *不純物C の遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

• *不純物D :

*不純物D を規格値以上含む原薬を用いた細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験が実施された結果、遺伝毒性は示されなかった。また、ラットを用いた本薬の小核試験（「(3) 遺伝毒性試験」の項参照）に用いた原薬の *不純物D の含有量は当該不純物の規格値上限値と同等であった。以上より、臨床における *不純物D の遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

ii) *不純物A 及び *不純物B

変異原であることが示唆された不純物 *不純物A *¹ 及び *不純物B *² の遺伝毒性のリスクについて、以下のように説明がなされた。

*1 :

*2 :

• *不純物A :

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。*不純物A は臨床において、毒性学的懸念の閾値（以下、「TTC」）である 1.5μg/

*新薬承認情報提供時に置き換え

日の1日摂取量(ICH, 2014. M7. ICH Harmonized Tripartite Guideline)未満になるように、原薬中の濃度が管理される予定であることから、臨床における遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

- *不純物B :
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。*不純物B は分解物としても検出されるため、保存状況により製剤中の含有量が高くなる可能性があること等から、TTC レベルである 1.5µg/日の最大摂取量(ICH, 2014. M7. ICH Harmonized Tripartite Guideline)未満になるように管理することは困難であるが、本薬は進行がんの治療に用いる薬剤であることから、実現可能なできるだけ低い含有量で管理することが許容されると判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められていないと判断した。

変異原性不純物 *不純物B の遺伝毒性リスクについて

*不純物B は変異原性不純物であることから、機構は、遺伝毒性のリスクを低減するために当該不純物の規格値を再検討するよう求め、申請者は以下のように回答した。

*不純物B の規格値について TTC レベルで管理することは困難であるものの、製剤における規格値を ■■■%以下に変更する(「2. <審査の概略>変異原性不純物の規格値について」の項参照)。当該変更については、下記の点を考慮すると適切であると考ええる。

- 本薬の臨床投与期間が最長 10 年を超えることはない想定され、発がんリスクが 10^{-5} 以下となる変異原性不純物の許容摂取量は 10µg/日(ICH, 2014. M7. ICH Harmonized Tripartite Guideline)である。また、本薬の臨床用量が 24mg/日であること及び *不純物B の規格値を ■■■%以下とした場合、*不純物B のヒトの最大摂取量は ■■■µg/日となり許容摂取量である 10µg/日を下回ること。
- *不純物B の細菌を用いた復帰突然変異試験において、156µg/plate の濃度で、TA98 株及び TA100 株で陰性対照と比較してそれぞれ 3.5 倍及び 4.1 倍の最大復帰変異コロニー数を示したことから、*不純物B は比較的弱い変異原性物質と考えられること。
- *不純物B を ■■■ppm 含有する本薬を用いたラット 26 週間及びサル 39 週間反復投与毒性試験において、いずれの臓器組織においても前がん病変と考えられる所見は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

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>

レンバチニブメシル酸塩(以下、「本薬」)の臨床試験で使用された主な製剤として、0.1、1、4 及び 10mg フィルムコーティング錠、並びに 1、4 及び 10mg カプセル剤がある。

評価資料として提出された臨床試験のうち、開発初期に実施された海外及び国内第 I 相試験(E7080-E044-101 試験(以下、「101 試験」)、E7080-J081-103 試験(以下、「103 試験」)及び E7080-E044-104 試験(以下、「104 試験」))並びに海外第 II 相試験(E7080-G000-201 試験(以下、「201 試験」))ではフィルムコーティング錠が使用され、その後に実施された国内第 I 相試験(E7080-J081-105 試験(以下、「105 試験」))、国内第 II 相試験(E7080-J081-208 試験(以下、「208 試験」))、国際共同第 III 相試験(E7080-G000-303 試験(以下、「303 試験」))等の臨床試験ではカプセル剤が使用された。なお、国内市販予定製剤は 4 及び 10mg カプセル剤であり、1、4 及び 10mg カプセル剤については、溶出試験により、各製剤は生物学的に

*新薬承認情報提供時に置き換え

同等であると判断されている。

(1) 定量法

ヒト血漿、全血、血清、尿及び糞中の本薬、並びにヒト血漿、尿及び糞中の代謝物 (me88 (脱シクロプロピル体)、me114 (脱メチル体)、me107 (N-オキシド体) 及び me37 (O-脱アリアルによるキノリン体)) の定量は、LC-MS/MS 法により行われた。

(2) 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : E7080-A001-001 試験<20 年 月 月>)

健康成人 20 例を対象に、10mg フィルムコーティング錠及び 10mg カプセル剤を絶食下で単回経口投与し、10mg フィルムコーティング錠と 10mg カプセル剤のバイオアベイラビリティを比較することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

フィルムコーティング錠投与時に対するカプセル剤投与時の本薬の C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%信頼区間 (以下、「CI」)] はそれぞれ 0.864 [0.798, 0.934]、0.903 [0.864, 0.945] 及び 0.903 [0.863, 0.945] であった。

以上より、フィルムコーティング錠と比較して、カプセル剤では本薬の C_{max} がわずかに低下する傾向が認められたものの、両製剤間で AUC は同程度であったことから、開発後期の臨床試験において使用する製剤をフィルムコーティング錠からカプセル剤に変更することは可能と判断した、と申請者は説明している。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2 : E7080-A001-008 試験<20 年 月 月>)

本薬の臨床試験で使用されたカプセル剤中の結晶含有率は % であったことから、健康成人 60 例 (薬物動態 (以下、「PK」) 解析対象は 59 例) を対象に、結晶含有率の異なる 3 種類の 10mg カプセル剤を用いて、本薬 10mg を絶食下で単回経口投与し、結晶含有率の異なる製剤間での生物学的同等性 (以下、「BE」) を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。なお、の結晶含有率はそれぞれ 及び % であったことから、本試験では、甲状腺分化癌 (以下、「DTC」) 患者を対象とした 303 試験で使用されたカプセル剤を標準製剤 (結晶含有率 : %) とし、標準製剤と比較して結晶含有率の低い製剤 (結晶含有率 :) 及び結晶含有率の高い製剤 (結晶含有率 : %) が試験製剤とされた。

標準製剤投与時に対する各試験製剤投与時の本薬の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比は下表のとおりであり、いずれも幾何平均値の比の 90%CI は BE の判定基準の範囲内 (0.8~1.25) であったことから、標準製剤と各試験製剤は生物学的に同等であることが示された。

標準製剤及び試験製剤を投与した際の本薬の PK パラメータの比較

比較	n	幾何平均値の比 [90%CI]		
		C_{max}	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}
結晶含有率の低い試験製剤/標準製剤	58	0.987 [0.886, 1.10]	1.01 [0.948, 1.07]	1.01 [0.953, 1.07]
結晶含有率の高い試験製剤/標準製剤	59	0.906 [0.835, 0.984]	0.960 [0.921, 1.00]	0.965 [0.925, 1.01] *

* : n=57

(3) 食事の影響試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.4 : E7080-E044-101 試験<20 年 月 月~実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日]>)

固形癌及び悪性リンパ腫患者 12 例 (PK 解析対象は 11 例) を対象に、フィルムコーティング錠を用いて、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとし、本薬 25mg を 1 日 1 回 (以下、「QD」) 反復経口投与することとし、第 1 サイクルの 15 又は 22 日目に絶食下又は高脂肪食 (計 900~1,000kcal のうち、タンパク、炭水化物及び脂肪の割合がそれぞれ約 15、25

及び 60%) 摂取後に本薬が投与された。

本薬を絶食下又は高脂肪食後に投与した際の PK パラメータは下表のとおりであり、絶食下投与に対する高脂肪食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (食後投与/空腹時投与) [90%CI] はそれぞれ 0.98 [0.73, 1.31] 及び 1.00 [0.83, 1.20] であった。また、絶食下投与と比較して、食後投与では t_{max} の遅延が認められた。

絶食下又は食後に投与した際の本薬の PK パラメータ

	絶食下	食後
C_{max} (ng/mL)	544±249	509±166
t_{max} (h) *	2.03 (1.00, 3.07)	4.98 (2.00, 5.07)
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	4,040±1,570	3,850±993

平均値±標準偏差、n=11、*：中央値 (範囲)

2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : E7080-A001-003 試験<20 年 月～ 月>)

健康成人 16 例を対象に、カプセル剤を用いて、本薬 10mg を絶食下又は高脂肪食 (計 800 ～1,000kcal のうち、約 50%が脂肪) 摂取後に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

本薬を絶食下又は食後に投与した際の PK パラメータは下表のとおりであり、絶食下投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.955 [0.721, 1.26]、1.06 [0.957, 1.18] 及び 1.04 [0.923, 1.17] であった。また、絶食下投与と比較して、食後投与では本薬の t_{max} の遅延が認められた。本薬の $t_{1/2}$ については絶食下投与と食後投与との間で同様であった。

絶食下又は食後に投与した際の本薬の PK パラメータ

	絶食下 (n=15)	食後 (n=16)
C_{max} (ng/mL)	104±45.2	89.7±18.5
t_{max} (h) *1	2.02 (2.00, 4.02)	4.02 (4.00, 8.02)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	1,060±353*2	1,060±265
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1,050±341	1,050±265
$t_{1/2}$ (h)	24.7±9.21*2	20.6±8.82

平均値±標準偏差、*1：中央値 (範囲)、*2：n=14

申請者は、101 試験及び E7080-A001-003 試験の結果を基に、本薬の PK に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

食後投与で認められた t_{max} の遅延については、食事の摂取により、胃内容排出時間が遅延し、本薬の吸収速度が低下したことに起因する可能性が考えられる。また、フィルムコーティング錠及びカプセル剤のいずれを投与した場合においても、 C_{max} の幾何平均値の比 (食後投与/空腹時投与) の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲をわずかに外れたものの、AUC については 0.80～1.25 の範囲内であったことから、本薬の PK に及ぼす食事の影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

(4) 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響に関する申請者の考察

本薬の溶解度は、pH1 の溶液では 970µg/mL、pH5 の溶液では 5.3µg/mL、pH7 の溶液では 1.2µg/mL であり、中性域で低いことから、胃内 pH を上昇させる作用を有する薬剤 (H₂ 受容体阻害剤、プロトンポンプ阻害剤又は制酸剤) との併用が本薬の PK に及ぼす影響について、母集団 PK 解析 (以下、「PPK 解析」) により検討した結果、胃内 pH を上昇させる薬剤との併用は、本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかった (「(ii) <提出された資料の概略> (6) PPK 解析」の項参照)。なお、本解析の解析対象とされた被験者の 28.6% (223/779 例) において、胃内 pH を上昇させる作用を有する薬剤が本薬と併用されていた。

以上より、胃内 pH の変動が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時、テモゾロミド（以下、「TMZ」）との併用投与時、カルボプラチン（以下、「CBDCA」）及びパクリタキセル（以下、「PTX」）との併用投与時、並びにケトコナゾール又はリファンピシンの併用投与時について検討された。

(1) がん患者

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.5 : E7080-E044-104 試験<20 年 月~20 年 月>)

固形癌患者 6 例を対象に、 ^{14}C 標識した本薬（以下、「 ^{14}C 標識本薬」）24mg を単回経口投与し、本薬の代謝物及びマスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

本薬及び放射能の PK パラメータは下表のとおりであった。放射能及び本薬について、血漿中濃度に対する血液中濃度の AUC 比はそれぞれ約 0.71 及び 0.65 であり、血漿及び血液中放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ約 60 及び 64%であった。なお、検討された代謝物 (me88、me114、me107 及び me37) の血漿中濃度はいずれも概ね定量下限 (0.25ng/mL) 未満であった。投与 10 日後までの放射能の糞中及び尿中排泄率 (投与放射能に対する%、以下同様) はそれぞれ 64 及び 25%であり、尿糞中に排泄された未変化体及び代謝物 (me88、me114、me107 及び me37) は投与放射能の 8%未満であった。

本薬及び放射能の PK パラメータ

測定対象	測定試料	$C_{\max}^{*1}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{*2}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h}^{*3} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf}^{*3} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
本薬	血液	267±106	2.04 (0.95, 4.02)	11.8 ^{*4}	2,020±742	1,640 ^{*4}	16.4 ^{*4}	282 ^{*4}
	血漿	460±180	2.01 (0.95, 2.12)	35.4±8.20	3,190±1,440	3,800±1,790	7.38±3.51	354±132
放射能	血液	330±100	1.51 (0.95, 2.12)	11.2 ^{*5}	3,140±1,060	4,160±2,150 ^{*5}	—	—
	血漿	508±149	1.51 (0.95, 2.12)	18.9±7.77	4,480±1,700	6,270±2,630	—	—

平均値±標準偏差、n=6、*1：放射能の $C_{\max}$ の単位は ng eq/mL、*2：中央値 (範囲)、*3：放射能の AUC の単位は ng eq·h/mL、*4：n=2、*5：n=4、—：算出せず

また、投与 24 時間後までに採取した血漿試料、並びに投与 168 時間後までに採取した尿及び糞試料を用いて、本薬の血漿、尿及び糞中代謝物に関する以下の検討が行われた。

- 血漿試料をメタノールで抽出した結果、血漿中には主に本薬が検出され、本薬の AUC_{0-24h} は血漿中総放射能の AUC_{0-24h} の 55%に相当した。主な血漿中代謝物は me86 (me114 のグルクロン酸抱合体) であり、me86 の AUC_{0-24h} は血漿中の本薬及び総放射能の AUC_{0-24h} のそれぞれ 3.21 及び 1.78%に相当した。
- 投与 168 時間後までの放射能の尿中排泄率は 23%であり、本薬の尿中排泄率は 0.38%であったことから、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。また、当該試料中において、本薬以外に少なくとも 10 個の代謝物が検出され、me10 (キノリン環 4 位のシステイン付加体)、me29 (構造未同定)、me30 (構造未同定)、me46 (構造未同定)、me70 (構造未同定)、me78 (N-シクロプロピルホルムアミドの部分構造を持たない me104 (本薬の脱シクロプロピルカルバモイル体) のグルクロン酸抱合体)、me93 (酸化された本薬のグルクロン酸抱合体)、me86、me115 (キノロン体) 及び me114 の尿中排泄率はそれぞれ 6.8、0.78、0.99、3.7、0.68、0.98、0.44、1.8、0.49 及び 0.13%であった。
- 投与 168 時間後までの放射能の糞中排泄率は 65%であり、本薬の糞中排泄率は 2.5%であった。当該試料中において、本薬以外に少なくとも 5 個の代謝物が検出され、me31 (構造未同定)、me111 (酸素付加体)、me115、me118 (me114 のキノロン体) 及び me114 の糞中排泄率はそれぞれ 3.4、2.8、16、11 及び 4.3%であった。主な糞中代謝物は me115 であり、次いで me118 が多く検出された。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.4 : E7080-E044-101 試験<20 年 月 月～実施中 [データカット
オフ日 : 20 年 月 日] >)

固形癌患者 81 例を対象に、本薬 0.2～32mg を QD 反復経口投与し、本薬の PK 等を検討
することを目的とした非盲検試験が実施された。

投与 1 及び 29 日目における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。検討された
用量範囲において、投与 1 及び 29 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比例性を示
し、CL/F は用量によらず概ね同程度であった。また、検討された用量範囲において、本薬
の t_{max} は用量によらず同程度であった。本薬の $t_{1/2}$ については、単回投与及び反復投与時と
もに、低用量では用量の増加に伴い短縮する傾向が認められたが、高用量では概ね一定であ
った。用量増加に伴い本薬の $t_{1/2}$ が短縮したことについて、本薬は P-gp の基質であることか
ら (「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的相互作用」の項参照)、本薬の
用量増加に伴い、消化管における P-gp による本薬の排泄が飽和し、P-gp による本薬の吸収
速度に対する影響が小さくなったこと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。また、累積係数は高用量群 (3.2～32mg) と比較して低用量群 (0.2～1.6mg) で高値
を示し、3.2～32mg の用量範囲では概ね一定であった。血漿中本薬濃度のピーク値とトラフ
値の比 (以下、「PTF ratio」) は用量の増加に伴い増加する傾向が認められた。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定時点 (日目)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	AUC_{0-inf} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	累積 係数	PTF ratio
0.2	1	4	0.753 ±0.218	5.00 (2.12, 5.00)	14.3 ±4.50	—	—	—	—	—	—
	29	2	2.39	2.23 (1.95, 2.50)	43.3	—	29.5	4.71	206	3.11	57.1
0.4	1	4	1.74 ±0.69	6.41 (2.50, 7.83)	30.2 ^{*2} ±14.5	—	—	—	—	—	—
	29	3	5.48 ±1.60	3.00 (2.00, 3.04)	85.5 ±37.1	—	26.4 ±8.04	5.20 ±1.80	209 ±115	2.82 ^{*3}	91.9 ±22.5
0.8	1	4	4.26 ±1.75	2.77 (2.50, 5.02)	61.9 ±17.2	124 ^{*3}	18.2 ^{*3}	6.56 ^{*3}	163 ^{*3}	—	—
	29	2	9.61	13.48 (3.00, 23.95)	199 ^{*4}	—	20.8 ^{*4}	4.02 ^{*4}	121 ^{*4}	3.21 ^{*4}	75.2 ^{*4}
1.6	1	3	21.0 ±11.7	3.07 (1.02, 7.83)	221 ±130	377 ^{*3}	10.7 ^{*3}	6.47 ^{*3}	65.8 ^{*3}	—	—
	29	3	36.5 ±10.9	3.00 (1.00, 3.08)	423 ±271	—	10.8 ±5.55	5.35 ±3.94	65.4 ±24.9	1.95 ±0.91	233 ±217
3.2	1	3	49.9 ±16.0	2.50 (2.00, 24.17)	660 ±209	780 ^{*3}	12.8 ^{*3}	4.23 ^{*3}	80.4 ^{*3}	—	—
	29	3	92.1 ±29.0	2.50 (1.50, 2.52)	931 ±180	—	9.97 ±1.29	3.53 ±0.747	51.5 ±16.8	1.47 ±0.27	191 ±36
6.4	1	3	127 ±91	2.00 (1.00, 3.07)	1,170 ±799	1,340 ±895	8.08 ±0.749	8.19 ±7.92	97.2 ±95.4	—	—
	29	3	197 ±137	2.00 (1.76, 2.55)	1,690 ±1,170	—	8.33 ±0.517	5.56 ±4.20	67.7 ±51.9	1.56 ±0.39	249 ±6
12	1	11	260 ±108	2.53 (0.98, 5.05)	1,660 ±555	1,900 ^{*5} ±467	5.98 ^{*5} ±0.484	6.61 ^{*5} ±1.34	57.0 ^{*5} ±11.9	—	—
	29	8	291 ±146	1.54 (0.97, 4.98)	2,050 ±790	—	6.94 ±1.17	6.90 ±3.36	70.9 ±40.4	1.25 ±0.26	266 ±100
12.5	1	9	209 ±112	2.03 (1.00, 3.00)	1,540 ±877	1,690 ±1,010	6.57 ±0.955	9.53 ±4.31	88.1 ±38.2	—	—
	29	7	187 ±86	2.00 (1.03, 2.53)	1,420 ±698	—	6.83 ±1.02	10.1 ±3.32	100 ±37.8	1.21 ±0.18	288 ±65
16	1	6	375 ±158	2.12 (2.00, 2.97)	3,250 ±1,830	3,680 ±2,210	7.12 ±1.09	6.16 ±4.24	58.4 ±32.3	—	—
	29	6	369 ±149	2.54 (0.98, 3.05)	2,950 ±1,290	—	6.94 ±0.931	6.44 ±3.67	60.7 ±26.8	1.02 ±0.37	287 ±36
20	1	3	409 ±106	3.00 (1.58, 3.02)	3,710 ±2,060	4,240 ±2,600	6.96 ±1.23	5.98 ±3.24	56.4 ±22.9	—	—

投与量 (mg)	測定時点 (日 月)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	累積 係数	PTF ratio
	29	1	239	3.00	1,930	—	8.09	10.3	121	0.960	291
25	1	24	631 ±234	1.53 (0.98, 3.00)	4,070 ±1,670	4,410 ^{*6} ±1,950	5.85 ^{*6} ±1.02	6.86 ^{*6} ±3.35	55.3 ^{*6} ±22.4	—	—
	29	4	545 ±183	2.84 (1.33, 4.92)	4,220 ±1,120	—	6.03 ±0.704	6.38 ±2.30	57.1 ±28.6	1.28 ±0.12	287 ±53
32	1	7	650 ±238	2.12 (1.00, 7.13)	4,600 ±1,890	4,380 ^{*7} ±1,700	5.55 ^{*7} ±0.599	8.83 ^{*7} ±5.06	68.1 ^{*7} ±32.5	—	—
	29	4	562 ±121	1.50 (1.00, 2.00)	4,020 ±899	—	6.68 ±0.522	7.98 ±2.76	76.6 ±26.0	1.12 ±0.40	311 ±36

平均値±標準偏差、—：該当せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=3、*3：n=2、*4：n=1、*5：n=10、*6：n=23、*7：n=6

3) 国内第 I 相試験（5.3.3.2.1：E7080-J081-103 試験<20 年 月～20 年 月>）

固形癌患者 27 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬 0.5～20mg を単回経口投与し、7～9 日間休薬後、本薬を同一用量で 1 日 2 回（以下、「BID」）14 日間反復経口投与し、本薬の血漿及び尿中濃度が検討された。

単回投与時及び反復投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。検討された用量範囲において、AUC_{0-inf}、AUC_{0-τ} 及び反復投与時における C_{max} は用量比例性を示した。単回投与時における C_{max} については、高用量では用量比例的に上昇したが、低用量では用量比を下回って上昇する傾向が認められた。当該理由について、本薬は P-gp の基質となることが示されていること（「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的相互作用」の項参照）に基づき、本薬の用量増加に伴い、消化管における P-gp による本薬の排泄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。また、単回投与時における t_{1/2} の結果を基に算出した累積係数は 2.8～6.1 であり、C_{max} 又は AUC₀₋₁₂ を基に算出した累積係数（それぞれ 1.5～6.9 及び 1.6～5.6）と同程度であった。反復投与 14 日目の朝投与から 12 時間後までの本薬の尿中排泄率（以下、「F_{e0-τ}」）及び腎クリアランス（以下、「CL_R」）と本薬の用量との間に一定の傾向は認められなかった。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)		n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	F _{e0-τ} (%)	CL _R (mL/h)
0.5	単回	3	2.5±0.2	5 (3, 5)	115±27	46.5±5.9	4.5±1.3	312±128	—	—
	反復	3	16.7±5.2	1 (1, 3)	128±36	37.1±1.0	4.1±1.3	221±66	1.4±1.1	48.6±30.4
1	単回	3	5.3±2.5	3 (3, 5)	164±76	30.3±8.9	7.2±3.7	299±136	—	—
	反復	3	23.7±9.4	3 (3, 3)	198±86	32.7±3.4	5.6±2.0	261±86	1.6±1.0	80.4±15.1
2	単回	3	18.4±3.5	3 (1, 3)	429±89	36.4±4.0	4.8±1.1	253±63	—	—
	反復	3	68.6±23.3	1 (1, 3)	483±117	36.3±6.4	4.3±1.0	220±30	1.2±0.7	50.7±30.7
4	単回	3	61.3±25.6	1 (1, 3)	759±89	32.0±5.9	5.3±0.6	247±67	—	—
	反復	3	154±33.8	3 (1, 3)	1,020±246	36.3±1.7	4.1±0.9	213±52	2.0±1.9	84.6±87.5
6	単回	4	99.3±20.6	3 (1, 3)	1,200±265	31.6±5.0	5.2±1.1	232±33	—	—
	反復	3	178±38.0	3 (1, 6)	1,190±141	32.6±2.5	5.1±0.6	242±44	0.7±0.2	35.1±12.5
9	単回	3	201±49.4	1 (1, 3)	1,660±460	28.6±4.0	5.8±1.9	236±68	—	—
	反復	3	384±169	1 (1, 1)	2,170±803	32.8±2.7	4.7±2.2	219±94	0.5±0.3	17.4±7.5
13	単回	3	303±72.5	1 (1, 3)	2,740±418	25.0±8.2	4.8±0.7	171±54	—	—
	反復	3	557±109	3 (1, 3)	3,820±622	32.6±6.8	3.5±0.6	165±51	1.2±0.5	39.7±12.0
16	単回	3	472±152	1 (1, 1)	3,420±515	19.1±13.0	4.8±0.7	136±106	—	—
	反復	3	713±277	3 (1, 3)	4,230±1,490	25.6±7.1	4.1±1.2	155±78	1.1±0.5	45.2±29.0
20 ^{*3}	単回	2	329, 674	3, 3	2,850, 5,410	38.1, 31.6	7.0, 3.7	386, 169	—	—
	反復	1	394	3	2,520	38.5	7.9	441	0.5	39.9

平均値±標準偏差、—：該当せず、*1：中央値（範囲）、*2：単回投与では AUC_{0-inf}、反復投与では AUC_{0-τ}、*3：個別値

4) 国内第 I 相試験（5.3.3.2.3：E7080-J081-105 試験<20 年 月～20 年 月>）

固形癌患者 9 例を対象に、本薬 20 及び 24mg QD 反復経口投与し、本薬の PK 等を検討す

ることを目的とした非盲検試験が実施された。投与 1 及び 15 日目における本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、投与 1 及び 15 日目における本薬の C_{max} 、 C_{min} 及び AUC はいずれも投与量の増加に伴い上昇した。また、投与 8、15 及び 43 日目における本薬の血漿中トラフ濃度は 20 及び 24mg 群でそれぞれ 50.5~66.9 及び 38.7~87.0ng/mL であり、いずれの用量群においても投与回数によらず同程度であった。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	測定日 (日目)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC ^{*2} (ng·h/mL)	C_{min} (ng/mL)	累積係数 (C_{max})	累積係数 (AUC)
20	3	1	309±60.1	2.00 (2.00, 2.00)	2,500±647	—	—	—
	3	15	415±267	2.00 (1.98, 2.10)	3,690±1,790	41.2±16.4	1.27±0.562	1.44±0.356
24	6	1	418±167	2.01 (2.00, 4.02)	3,150±352 ^{*3}	—	—	—
	6	15	518±209	2.00 (2.00, 4.00)	4,140±1,350 ^{*4}	65.3±29.8	1.42±0.708	1.32±0.417 ^{*3}

平均値±標準偏差、—：該当せず、*1：中央値（範囲）、*2：投与 1 日目は AUC_{0-24h}、投与 15 日目は AUC_{0-τ}、*3：n=4、*4：n=5

5) 海外第 I / I b 相試験 (5.3.3.2.6、5.3.3.2.7：E7080-A001-102 試験<20 年 月～実施中 [データカットオフ：20 年 月 日]>)

固形癌患者又は悪性黒色腫患者 109 例（PK 解析対象は第 I 相部分では 77 例、第 I b 相部分では 32 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

第 I 相部分では、固形癌患者又は悪性黒色腫患者を対象に、①本薬 0.1~3.2mg BID を 1 週間経口投与後 1 週間休薬のスケジュール（以下、「用法①」）で反復経口投与、又は②本薬 3.2~12mg BID を経口投与（以下、「用法②」）した際の単回投与時（投与 1 日目）における血漿中本薬濃度、並びに③悪性黒色腫患者を対象に、本薬 10mg BID を経口投与（以下、「用法③」）した際の単回及び反復投与時（それぞれ投与 1 及び 29 日目）における血漿中本薬濃度が検討された（下表）。検討された用量範囲（0.1~24mg）において、単回投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比例性を示した。投与 24 時間後までの本薬の尿中排泄率（投与量に対する割合）は本薬の投与量によらず同程度であった。また、用法③で投与した際の AUC_{0-24h} の累積係数（投与 15 日目/投与 1 日目）の平均値は 2.24 であった。

本薬の PK パラメータ（第 I 相部分）

用法	投与量 (mg)	測定日 (日目)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	尿中排泄率 (%)
用法①	0.1	1	3	0.30±0.18	24.00 (4.00, 24.17)	2.77, 5.37 ^{*2}	0, 0.16 ^{*2}
	0.2		3	0.72±0.30	6.00 (4.00, 24.17)	12.4±5.01	0.27±0.25
	0.4		3	3.27±3.12	3.00 (1.00, 6.00)	39.9±25.9	0.27±0.12
	0.8		3	5.73±0.17	2.50 (1.50, 3.00)	86.2±6.36	0.04, 0.87 ^{*2}
	1.6		3	11.7±2.30	2.0 (1.50, 4.00)	160±43.4	0.48±0.21
	3.2		3	41.8±32.8	1.50 (1.00, 6.00)	376±171	0.39±0.24
用法②	3.2	1	3	51.4±30.6	2.00 (2.00, 2.50)	407±121	0.37±0.10
	5		7	62.6±25.5	2.50 (2.00, 24.50)	650±256	1.47±0.69
	8		10	177±60.6	1.50 (1.00, 4.00)	1,300±442	0.83±0.35 ^{*3}
	12		4	232±60.0	1.50 (1.00, 1.50)	1,810±649	0.68±0.283
	16		6	273±64.0	2.75 (2.00, 3.03)	2,610±1,150	0.94±0.73 ^{*4}
	24		3	655±97.0	1.50 (1.50, 2.00)	4,900±2,140	1.02±1.18
用法③	10	1	25	170±68.8	2.00 (1.00, 4.00)	1,370±647	0.45±0.28 ^{*5}
	10	29	16	209±107	3.00 (0, 6.00)	1,980±971 ^{*6}	0.95±0.99 ^{*7}

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=2（個別値）、*3：n=8、*4：n=5、*5：n=21、*6：n=13、*7：n=12

第 I b 相部分では、悪性黒色腫患者を対象に、4 週間を 1 サイクルとして、TMZ（100 又は 150mg/m²を各サイクルの第 1~5 日目に反復投与）との併用下で、本薬 20 又は 24mg QD

反復経口投与した際の血漿中本薬濃度が検討された。その結果、本薬 24mg を TMZ 100 又は 150mg/m² と併用投与した際の投与 1 日目での本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の個別値の分布は、本試験の第 I 相部分で得られた本薬 24mg 単独投与時の結果と概ね重なっていた。以上より、少数例の検討結果であるものの、TMZ との併用は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

6) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : E7080-J081-110 試験<20 年 月~20 年 月>)

非小細胞肺癌患者 11 例を対象に、本薬と CBDCA と PTX を併用投与した際の本薬、CBDCA 及び PTX の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 4 及び 6mg BID を 7 日間反復経口投与した後、試験開始 8 日目から、3 週間を 1 サイクルとして CBDCA (AUC 6mg・min/mL 相当量) 及び PTX (200mg/m²) との併用下で、本薬 4 及び 6mg BID を反復経口投与することとされた。

CBDCA 及び PTX との併用投与時 (試験開始 9、15 及び 29 日目) における本薬の血漿中トラフ濃度は 4 及び 6mg 群でそれぞれ 45.3~60.5 及び 50.9~83.4ng/mL であり、本薬単独投与時 (試験開始 8 日目) における血漿中トラフ濃度 (4 及び 6mg 群でそれぞれ 42.9 及び 52.1ng/mL) と同程度であったことから、CBDCA 及び PTX との併用は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

また、本薬との併用投与時における CBDCA 及び PTX の PK パラメータは下表のとおりであり、併用された本薬の用量によらず同程度であった。

CBDCA 及び PTX の PK パラメータ

	本薬の投与量 (mg)	n	C _{end} *1 (µg/mL)	AUC*2 (µg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
CBDCA	4	6	27.1±4.14	79.9±12.7	—	—	—
	6	5	26.4±2.23	70.8±5.19	—	—	—
PTX	4	6	7.27±2.10	25.0±8.18	6.65±0.39	14.4±6.42	69.1±27.7
	6	5	6.56±1.57	22.1±5.26	6.77±0.42	16.2±2.91	80.9±16.6

平均値±標準偏差、—：該当せず、*1：投与終了直後での血漿中濃度、*2：CBDCA については AUC_{0-t}、PTX については AUC_{0-inf}

(2) 薬物相互作用試験

1) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : E7080-A001-004 試験<20 年 月~ 月>)

外国人健康成人 18 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすケトコナゾール (P-gp 及び CYP3A の阻害剤) の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、ケトコナゾール 400mg 又はプラセボを QD18 日間反復経口投与し、ケトコナゾール又はプラセボの投与開始 5 日目に本薬 5mg を経口投与することとされた。プラセボ併用投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.19 [1.05, 1.34]、1.15 [1.08, 1.21] 及び 1.15 [1.08, 1.21] であり、ケトコナゾール併用投与時において、本薬の C_{max} 及び AUC がわずかに上昇した。一方、本薬の t_{max} 及び t_{1/2} にケトコナゾール併用投与による影響は認められなかった。

申請者は、以上の結果を基に、以下のように説明している。

本薬は CYP3A 及び P-gp の基質となることが示されている (「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的相互作用」の項参照)。本試験において、ケトコナゾールとの併用投与により、本薬の C_{max} 及び AUC の上昇が認められたものの、本薬の t_{1/2} に明確な影響は認められなかったことから、本薬の消失における CYP3A の寄与は小さい可能性が考えられる。したがって、ケトコナゾール併用投与時に認められた本薬の C_{max} 及び AUC の上昇は、ケトコナゾールにより、消化管の P-gp が阻害されたことに伴い、消化管での本薬の吸収量が増大したことに起因する可能性が考えられる。

2) リファンピシンの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.2 : E7080-A001-007 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人 15 例を対象に、本薬の PK に及ぼすリファンピシンの影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。なお、リファンピシンは単回投与時では P-gp に対する阻害作用を示し、反復投与時では CYP3A 及び P-gp に対する誘導作用を示すことが報告されている (Clin Pharmacol Ther 2011; 89: 234-42)。用法・用量は、試験開始 1、15 及び 43 日目に本薬 24mg を経口投与するとともに、リファンピシン 600mg を試験開始 15 日目に単回経口投与した後、試験開始 29～49 日目に QD 反復経口投与することとされた。

本薬単独投与時 (試験開始 1 日目) に対するリファンピシン単回併用投与時 (試験開始 15 日目)、及び本薬単独投与時 (試験開始 1 日目) に対するリファンピシン反復併用投与時 (試験開始 43 日目) の本薬の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比は下表のとおりであった。リファンピシン単回併用投与時において、本薬単独投与時と比較して、本薬の C_{max} 及び AUC はいずれも高値を示した。また、リファンピシン反復併用投与時においては、本薬の C_{max} は本薬単独投与時と同程度であったが、 AUC は本薬単独投与時と比較して低値を示し、リファンピシン単回併用投与時と比較して本薬の C_{max} 及び AUC はいずれも低値を示した。本薬の $t_{1/2}$ については、本薬単独投与時 (23.2 時間) とリファンピシン単回併用投与時 (22.8 時間) では同程度であったが、リファンピシン反復併用投与時 (19.7 時間) では本薬単独投与時と比較して短縮した。本薬の t_{max} にリファンピシン併用投与による影響は認められなかった。

以上より、本薬と P-gp 阻害剤を併用投与した際に本薬の曝露量が上昇すること、並びに本薬と CYP3A 及び P-gp の誘導剤を併用した際に本薬の曝露量が低下することが示された、と申請者は説明している。

本薬単独及びリファンピシン併用投与時における本薬の PK パラメータの比較

比較	幾何平均値の比 [90%CI]		
	C_{max}	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}
リファンピシン単回併用/本薬単独	1.33 [1.13, 1.58]	1.31 [1.23, 1.39]	1.31 [1.23, 1.39]
リファンピシン反復併用*/本薬単独	1.00 [0.83, 1.21]	0.82 [0.73, 0.91]	0.82 [0.73, 0.91]
リファンピシン反復併用*/単回併用	0.76 [0.63, 0.90]	0.63 [0.56, 0.70]	0.63 [0.56, 0.70]

n=15、* : n=14

(3) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : E7080-A001-006 試験<20 年 月～20 年 月>)

軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 又は重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者各 6 例及び健康成人 8 例を対象に、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検並行群間比較試験が実施された。健康成人及び軽度又は中等度の肝機能障害患者に対しては本薬 10mg、重度の肝機能障害患者に対しては本薬 5mg をそれぞれ単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。なお、重度の肝機能障害を有する患者と健康成人での本薬の PK パラメータの比較に際しては、1mg 投与に用量補正後の C_{max} 及び AUC を用いた、と申請者は説明している。

本薬の CL/F 及び $t_{1/2}$ は、軽度及び中等度の肝機能障害患者では健康成人と同程度であったが、重度の肝機能障害患者では健康成人と比較してそれぞれ低下及び延長した。また、本薬の C_{max} は肝機能障害患者と健康成人との間で同程度であったが、本薬の AUC は健康成人と比較して重度の肝機能障害患者で高値を示した。本薬の尿中排泄率は肝機能障害の重症度が高くなることに伴い増加する傾向が認められ、当該理由について、本薬の肝代謝が低下することにより、本薬の尿中排泄量が代替的に増加した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

肝機能障害患者における本薬の PK パラメータの比較

	健康成人	肝機能障害の重症度		
		軽度 (Child-Pugh 分類 A)	中等度 (Child-Pugh 分類 B)	重度 (Child-Pugh 分類 C)
投与量 (mg)	10	10	10	5
PK パラメータ				
n	8	6	6	6
C _{max} (ng/mL)	114±51.9	109±56.7	107±81.3	62.0±34.6
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	1,140±517	1,360±522	1,350±854	965±177
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1,160±518	1,380±526	1,360±856	982±174
t _{max} * ¹ (h)	2.0 (1.0, 3.0)	2.5 (2.0, 4.0)	3.0 (1.0, 4.0)	2.5 (0.5, 4.0)
CL/F (L/h)	9.86±3.35	8.74±4.94	10.3±6.67	5.21±0.804
V _z /F (L)	408±216	303±123	376±168	248±91.3
t _{1/2} (h)	28.8±8.39	25.5±5.53	28.6±8.16	32.6±9.72
尿中排泄率 (%)	0.607±0.497	1.11±0.580	1.19±0.792	2.16±1.29
CL _R (mL/min)	0.910±0.783	1.63±1.17	1.88±1.38	1.85±1.08
幾何平均値の比* ² [90%CI]				
C _{max}	—	0.97 [0.55, 1.73]	0.79 [0.44, 1.41]	1.12 [0.63, 2.00] * ³
AUC _{0-t}	—	1.19 [0.78, 1.81]	1.07 [0.71, 1.63]	1.80 [1.18, 2.74] * ³
AUC _{0-inf}	—	1.18 [0.78, 1.79]	1.07 [0.71, 1.62]	1.80 [1.19, 2.73] * ³

平均値±標準偏差、—：該当せず、*¹：中央値（範囲）、*²：肝機能障害患者/健康成人、*³：1mg 投与に用量補正後の PK パラメータを用いて算出

(4) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3.2 : E7080-A001-005 試験<20 年 月~20 年 月>)

軽度（クレアチニンクリアランス（以下、「CL_{cr}」）：60~89mL/min）、中等度（CL_{cr}：30~59mL/min）又は重度（CL_{cr}：15~29mL/min）の腎機能障害患者各 6 例、及び健康成人 8 例を対象に、本薬 24mg を単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検並行群間比較試験が実施された。

腎機能障害患者及び健康成人における本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、いずれの PK パラメータについても腎機能障害患者と健康成人との間で明確な差異は認められなかった。

腎機能障害患者における本薬の PK パラメータの比較

	健康成人	腎機能障害の重症度		
		軽度	中等度	重度
投与量 (mg)	24	24	24	24
PK パラメータ				
n	8	6	6	6
C _{max} (ng/mL)	325±105	323±108	237±124	310±167
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	2,990±974	2,920±750	2,790±1,200	3,620±1,270
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	3,010±974	2,940±763	2,810±1,210	3,640±1,250
t _{max} * ¹ (h)	2.00 (1.00, 3.00)	2.00 (1.00, 3.00)	3.00 (2.00, 4.00)	3.50 (1.00, 4.00)
CL/F (L/h)	9.17±4.64	8.58±1.85	10.4±5.66	7.34±2.66
V _z /F (L)	428±153	386±87.1	464±308	386±253
t _{1/2} (h)	34.3±9.69	31.8±6.26	30.6±6.14	33.5±12.1
尿中排泄率 (%)	1.11±0.583	0.878±0.558	0.788±0.253	0.819±0.350
CL _R (mL/min)	0.0903±0.0373	0.0771±0.0575	0.0773±0.0341	0.0569±0.0221
幾何平均値の比* ² [90%CI]				
C _{max}	—	1.00 [0.59, 1.71]	0.61 [0.36, 1.04]	0.87 [0.51, 1.49]
AUC _{0-t}	—	1.01 [0.71, 1.45]	0.90 [0.63, 1.29]	1.22 [0.85, 1.74]
AUC _{0-inf}	—	1.01 [0.71, 1.44]	0.90 [0.63, 1.29]	1.22 [0.85, 1.74]

平均値±標準偏差、—：該当せず、*¹：中央値（範囲）、*²：腎機能障害患者/健康成人

(5) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1.1 : E7080-A001-002 試験<20 年 月～ 月>)

健康成人 52 例 (解析対象は 51 例) を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシン 400mg を対照として、本薬 32mg を単回経口投与し、心伝導系 (QT/QTc 間隔) に及ぼす本薬の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

QTcF (Fridericia 式で補正した QT 間隔) のベースラインからの変化量 (以下、「 Δ QTcF」) のプラセボとの差 (以下、「 $\Delta\Delta$ QTcF」) の最小二乗平均値を算出した結果、その両側 90%CI の上限は、いずれの測定時間においても 10msec 未満であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン経口投与 4 時間後において、 Δ QTcF の最小二乗平均値は 10.7msec であった。

また、 $\Delta\Delta$ QTcF と血漿中本薬濃度との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討した結果、母集団の y 切片及び傾きはそれぞれ -2.96msec 及び -0.0045msec/ng/mL であった。

以上より、臨床において、本薬が臨床的に意義のある QT/QTc 間隔の延長を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

(6) PPK 解析

健康成人を対象とした国内外の臨床薬理試験 (E7080-A001-001 試験、E7080-A001-002 試験、E7080-A001-003 試験、E7080-A001-004 試験、E7080-A001-005 試験 (以下、「005 試験」)、E7080-A001-006 試験 (以下、「006 試験」)、E7080-A001-007 試験及び E7080-A001-008 試験)、並びにがん患者を対象とした海外第 I 相試験 (101 試験及び E7080-A001-102 試験 (以下、「102 試験」))、国内第 I 相試験 (103 試験及び 105 試験)、海外第 II 相試験 (201 試験)、国内第 II 相試験 (208 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (303 試験) から得られた PK データ (779 例、10,265 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM v.7.2) を用いた PPK 解析が実施された。なお、本薬の PK は、一次吸収過程及び一次消失過程を有する 3-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/F に対する共変量として、人口統計学的因子 (年齢、体重、性別、人種及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (以下、「ECOG PS」))、臨床検査値 (アルブミン、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」)、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」)、ビリルビン、CLcr)、疾患 (健康成人、DTC 患者、甲状腺髄様癌 (以下、「MTC」) 患者、悪性黒色種患者又はその他のがん患者)、製剤及び併用薬の有無 (CYP3A 誘導剤若しくは阻害剤、H₂ 受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤、制酸剤又は胃内 pH を上昇させる薬剤) が検討された。その結果、CL/F に対する有意な共変量として、体重、CYP3A 誘導剤又は阻害剤との併用の有無、アルブミン、ALP 及び疾患が選択された。本解析結果について、申請者は以下のように説明している。

- PPK 解析の対象とされた臨床試験における本薬の用量範囲 (3.2~32mg) において、本薬の PK は線形性を示すことが推定された。
- 本薬の CL/F は体重の増加に伴い上昇することが示唆された。したがって、上記の PPK モデルを用いて、本薬 (カプセル剤) 24mg を反復投与した際の定常状態における AUC のベイズ推定値を算出し、AUC と体重との関連を検討した。その結果、体重の増加に伴い AUC が低下する傾向が認められたものの、AUC の個体間変動が大きいことを考慮すれば、体重に基づき本薬の用量を調節する必要性は低いと考える。
- がん患者と比較して、健康成人では本薬の CL/F が 15% 高値を示すことが推定されたが、DTC 患者、MTC 患者及びその他のがん患者との間で本薬の CL/F に明確な差異は認められなかった。なお、がん患者と健康成人との間で本薬の CL/F に差異が認められた理由は明確ではないが、CYP3A による代謝が本薬の主な消失経路の一つであると考えられることから、がん患者における CYP3A の発現量又は酵素活性が健康成人と比較して低下していること (Clin Pharmacol Ther 2014; 96: 449-57) に起因する可能性が考えられる。

(7) 曝露量と有効性及び安全性との関連

1) 曝露量と有効性との関連

放射性ヨード製剤による治療(以下、「RAI」)抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する DTC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(303 試験)の結果を基に、本薬の曝露量(用量強度で補正した AUC)と有効性(標的病変の径の和(以下、「標的病変径和」)の縮小及び無増悪生存期間(以下、「PFS」))との関連が検討され、結果は以下のとおりであった。

- 腫瘍増殖阻害モデルを用いて、本薬の曝露量(用量強度で補正した AUC)と標的病変径和の縮小との関連が検討された。また、標的病変径和の縮小に対する体重、人種、年齢、性別、ECOG PS、ベースラインの標的病変径和、血管内皮増殖因子(以下、「VEGF」)又は VEGF 受容体(以下、「VEGFR」)を標的とした治療歴(以下、「VEGF/VEGFR 標的治療歴」)の有無、甲状腺癌の組織型、遠隔転移の有無及び治療期間中に発現した Grade 2 以上の高血圧の有無の影響が検討された。その結果、用量強度で補正した AUC の上昇に伴い、標的病変径和が縮小する傾向が認められた。また、本薬投与による標的病変径和の縮小効果に対する共変量として、ECOG PS、性別及びベースラインの標的病変径和が選択され、標的病変径和の縮小効果は、①ECOG PS が 1 以上の患者では ECOG PS が 0 の患者と比較して 15.7%低下すること、②女性では男性と比較して 22.1%低下すること、及び③ベースラインの標的病変径和の増加に伴い低下すること(べき関数: -0.45)が推定された。
- 用量強度で補正した AUC の四分位点で本薬群を 4 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、曝露量群ごとの PFS が推定された。その結果、用量強度で補正した AUC が最も高値を示した群(AUC の範囲: $2,730 \sim 8,080 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$)において、その他の 3 つの曝露量群(AUC の範囲: $518 \sim 2,730 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$)と比較して PFS が短い傾向が認められ、当該差異は治療早期において顕著であった。申請者は、当該傾向が認められたことについて、治療早期において、本薬の減量又は休薬が行われる前に病勢進行(以下、「PD」)と判定された患者又は脱落した患者では本薬の用量強度が高くなることが推測される一方、303 試験における本薬群のほとんどで減量(78.5%)又は休薬(56.3%)が行われていたことを踏まえると、PFS が長い患者においては複数回の減量又は休薬が行われたため、用量強度が低くなったことが影響した可能性が考えられる、と説明している。

2) 曝露量と安全性との関連

甲状腺癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(201 試験)、国内第Ⅱ相試験(208 試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(303 試験)の結果を基に、本薬の曝露量と有害事象(高血圧、タンパク尿、疲労、体重減少及び血栓塞栓症)の発現及び最初の減量までの期間との関連が検討され、結果は以下のとおりであった。

- 高血圧、タンパク尿、疲労及び体重減少の発現率と本薬の曝露量との関連を検討した結果、本薬の曝露量の指標のうち、最も良い発現予測因子はそれぞれ $C_{\min}$ 、対数変換した累積 AUC、用量強度で補正した AUC 及び用量強度で補正した AUC であった。一方、血栓塞栓症については臨床試験における発現率が低く、血栓塞栓症の発現と本薬の曝露量との関連に関するモデルの構築が困難であったことから、血栓塞栓症の発現と 24mg 投与時における AUC 又は用量強度で補正した AUC との関連を視覚的に検討した結果、いずれも明確な関連は認められなかった。
- 24mg 投与時における本薬の AUC (ベイズ推定値)の四分位点で本薬群を 4 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、最初の減量までの期間を曝露量群ごとに推定した結果、最初の減量までの期間の中央値 [90%CI] (週)は、低曝露量群から順にそれぞれ 24.3 [18.3, 36.3]、16.1 [12.1, 20.1]、11.4 [7.29, 12.7] 及び 4.86 [4.14, 9] であり、24mg 投与時における AUC が高い曝露量群ほど、最初の減量までの期間が短い傾向が認められた。

<審査の概略>

(1) 本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験（103 試験）及び海外第 I 相試験（101 試験及び 102 試験）で得られた、本薬（錠剤）4～25mg を単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} （いずれも 1mg 投与に用量補正）を基に、本薬の PK の国内外差を検討した（下表）。その結果、個体間変動は大きいものの、用量補正後の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値は試験間で同様であった。

日本人及び外国人における本薬の PK の比較

	試験名	用量 (mg)	n	用量補正後の C_{max}^* (ng/mL/mg)	用量補正後の AUC_{0-24h}^* (ng·h/mL/mg)
日本人	E7080-J081-103 試験	4	3	15.3±6.41	128±27.7
		6	4	16.6±3.43	146±27.5
		9	3	22.4±5.49	148±42.0
		13	3	23.3±5.58	178±26.0
		16	3	29.5±9.48	190±37.3
		20	2	25.1	176
外国人	E7080-E044-101 試験	6.4	3	19.9±14.3	183±125
		12	11	21.7±9.01	138±46.3
		12.5	9	16.7±8.96	123±70.1
		16	6	23.4±9.89	203±114
		20	3	20.4±5.28	185±103
		25	24	25.2±9.37	163±66.7
	E7080-A001-102 試験	5	7	12.5±5.09	130±51.2
		8	10	22.2±7.57	163±55.2
		10	25	17.0±6.88	137±64.7
		12	4	19.3±5.00	151±54.1
		16	6	17.0±4.00	163±71.8
		24	3	27.3±4.04	204±89.4

平均値±標準偏差、*：1mg 投与に用量補正して算出

また、上記 PPK 解析で構築された PPK モデル（「<提出された資料の概略>（6）PPK 解析」の項参照）を基に、市販予定製剤であるカプセル剤を投与した際の本薬の PK パラメータ（CL/F 及び本薬 24mg QD 反復経口投与した際の定常状態における AUC）を推定し、当該 PK パラメータについて日本人患者と外国人患者で比較した。その結果、体重の増加に伴い、本薬の CL/F は高値を示し、また、AUC は低下する傾向が認められたが、当該傾向は日本人集団及び外国人集団のいずれにおいても認められており、本薬の CL/F 及び AUC の個別値の分布に日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

下記の理由から、本薬の PK の国内外差に関する厳密な評価には限界があると考えられるものの、提出された資料からは、本薬の PK に明確な国内外差は認められていない旨の申請者の説明は受入れ可能と判断した。

- ・ 国内外で同一の用法・用量で本薬を投与した際の PK データは限られていること。
- ・ 市販予定製剤を用いて、本薬を申請用法・用量（本薬 24mg QD 反復経口投与）で投与した際の PK の比較は、推定値に基づく検討に留まると考えること。

(2) 重度の肝機能障害患者に対する本薬の投与について

機構は、承認申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、重度の肝機能障

害患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の開始用量を 14mg に減量することを考慮する旨が設定されていたことから、当該注意喚起の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

肝機能障害患者を対象とした 006 試験において、重度の肝機能障害患者では本薬の C_{max} は健康成人と同程度であったが、 AUC_{0-inf} は健康成人の 1.8 倍に上昇することが示された（「＜提出された資料の概略＞（3）肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）。したがって、下記の点を考慮し、重度の肝機能障害患者に対して本薬を投与した際の AUC が、健康成人に本薬を申請用法・用量で投与した際の AUC と同程度となるように、上記の注意喚起を設定した。

- PPK 解析の結果、3.2～32mg の用量範囲において、本薬の PK は線形性を示すことが推定されていること（「＜提出された資料の概略＞（6）PPK 解析」の項参照）。
- 本薬の曝露量と PFS の延長との間に明確な関連は認められなかったものの、本薬の主な有害事象である高血圧、タンパク尿、疲労及び体重減少の発現率、並びに標的病変径和の縮小との間に関連が示唆されていること（「＜提出された資料の概略＞（7）曝露量と有効性及び安全性との関連」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

006 試験の結果を考慮すると、重度の肝機能障害患者に本薬を投与する場合には本薬の AUC が上昇する可能性が考えられることから、本薬の減量が必要となる可能性があると考ええる。しかしながら、当該患者に対する本薬の開始用量を 14mg と設定した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該開始用量の適切性については、現時点では不明と考える。したがって、添付文書等を用いて、006 試験の結果について医療現場に適切に情報提供した上で、重度の肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、006 試験の結果を参考に本薬の減量を考慮するとともに、重度の肝機能障害患者に対して本薬を投与する際には、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要があると考える（「(iii) ＜審査の概略＞（5）用法・用量について」の項参照）。

（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 2 試験、国内第 II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 10 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 15 試験が提出された。また、参考資料として、国内第 I b 相試験 1 試験、海外第 I / I b 相試験 1 試験、海外第 I b / II 相試験 2 試験及び海外第 II 相試験 3 試験の計 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	E7080-J081-103 試験	I	固形癌	28	本薬1回0.5～20mgを第1日目に単回投与し7～9日間休薬後、21日を1サイクルとして本薬0.5～20mg BID2週間投与後、1週間休薬	忍容性 安全性 PK
		E7080-J081-105 試験	I	固形癌	9	本薬20又は24mg QD投与	忍容性 安全性
		E7080-J081-208 試験	II	RAI 抵抗性の DTC、MTC 及び ATC	36	本薬24mg QD投与	安全性
	国際共同	E7080-G000-303 試験	III	RAI 抵抗性の DTC	392 ①261 ②131	①本薬 24mg QD 投与 ②プラセボ QD投与	有効性 安全性

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
	海外	E7080- E044-101 試験	I	固形癌又は悪性リンパ腫	82	本薬0.2～32mg QD投与	忍容性 安全性 PK
		E7080- G000-201 試験	II	RAI 抵抗性 DTC 及び MTC	117	本薬24mg QD投与	有効性 安全性 PK
		E7080- E044-104 試験	I	固形癌及び悪性リンパ腫	6	第1日目に ¹⁴ C 標識した本薬を含む溶液として本薬 24mg を単回投与し、第8日目から本薬 24mg QD 投与	PK 安全性
		E7080- A001-001 試験	I	健康成人	20	本薬10mg（錠剤及びカプセル剤）を単回投与、各製剤の投与の間に7日間の休薬期間を設定し、クロスオーバー単回投与	PK 安全性
		E7080- A001-002 試験	I	健康成人	52	第1日目にプラセボを単回投与し、第2日目に本薬32mg、モキシフロキサシン 400mg又はプラセボのいずれかを単回投与した後、第15及び29日目にクロスオーバー単回投与	安全性
		E7080- A001-003 試験	I	健康成人	16	第1日目に絶食下又は高脂肪食摂取後、第15日目にクロスオーバーして、本薬10mg 単回投与	PK
		E7080- A001-004 試験	I	健康成人	18	第1～19日目にケトコナゾール400mg又はプラセボを連日投与した後、第34～52日目にクロスオーバー投与し、第5及び38日目のみ本薬5mgを単回併用投与	PK
		E7080- A001-005 試験	I	健康成人及び腎機能障害者	26	本薬 24mg 単回投与	PK
		E7080- A001-006 試験	I	健康成人及び肝機能障害者	26	健康成人及び軽度～中等度肝機能障害患者には本薬10mg単回投与 重度肝機能障害患者には本薬5mg単回投与	PK
		E7080- A001-007 試験	I	健康成人	15	第1日目に本薬24mg単回投与、第15日目にリファンピシン600mgと本薬24mgを単回併用投与、第29～49日目にリファンピシン600mgをQD投与し、第43日目に本薬24mgを単回投与	PK
参考	国内	E7080- J081-110 試験	I b	進行又は遠隔転移を有する非小細胞肺癌	28	21 日間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 6mg・min/mL 相当量及び PTX200mg/m ² との併用で本薬 4～6mg BID 投与	忍容性 安全性 PK
		E7080- A001-102 試験	I / I b	固形癌、進行又は遠隔転移を有する悪性黒色腫	I 相 : 77 ①18 ②33 ③26 I b 相 : 32 ①10 ②22	I 相 : ①本薬0.1～3.2mg BID1週間投与後1週間休薬 ②本薬3.2～12mg BID投与 ③本薬10mg BID投与 I b相 : ①TMZ100mg/m ² との併用で、本薬20～24mg QD投与 ②TMZ150mg/m ² との併用で、本薬24mg QD投与	忍容性 安全性 PK
	海外						

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
		E7080-701 試験	I b/ II	白金系抗悪性腫瘍製剤に対する感受性のある再発卵巣癌	7	21 日間を 1 サイクルとして、GEM 1,000mg/m ² 及びCBDCA AUC 4mg・min/mL 相当量との併用で、本薬 8～16mg QD 投与	忍容性 安全性
		E7080-702 試験	I b/ II	化学療法歴のない遠隔転移を有する悪性黒色腫	第 I b 相 : 16 第 II 相 : ①42 ②40	第 I b 相 : 21 日間を 1 サイクルとして、 DTIC1,000mg/m ² との併用で本薬 1 回 16～22mg QD 投与 第 II 相 : 21 日間を 1 サイクルとして、 ①DTIC1,000mg/m ² との併用で、本薬 20mg QD 投与 ②DTIC1,000mg/m ²	忍容性 有効性 安全性
		E7080-G000-203 試験	II	再発悪性神経膠腫	コホート 1 : ①42 ②39 コホート 2 : 39 コホート 3 : 32	コホート 1 : 28 日間を 1 サイクルとして、 ①本薬 24mg QD 投与 ②第 1 及び 15 日目にベバシズマブ（遺伝子組換え）10mg/kg コホート 2、3 : 本薬 24mg QD 投与	有効性 安全性
		E7080-G000-204 試験	II	白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する子宮体癌	133	本薬 24mg QD 投与	有効性 安全性
		E7080-G000-206 試験	II	根治切除不能な悪性黒色腫	コホート 1 : 93 コホート 2 : 89	本薬 24mg QD 投与	有効性 安全性

BID : 1 日 2 回、QD : 1 日 1 回、RAI : 放射性ヨード製剤、DTC : 甲状腺分化癌、MTC : 甲状腺髄様癌、ATC : 甲状腺未分化癌、PK : 薬物動態、BE : 生物学的同等性、CBDCA : カルボプラチン、TMZ : テモゾロミド、GEM : ゲムシタビン塩酸塩、DTIC : ダカルバジン、* : 本薬の投与経路は経口投与

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、腎機能障害患者及び肝機能障害患者、並びに固形癌及び悪性リンパ腫患者を対象とした以下の臨床薬理試験 9 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）、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、104 試験において 2 例であった。いずれの死亡例においても死因は病勢進行とされ、本薬との因果関係は否定された。

- 1) 海外第 I 相試験（5.3.3.2.5 : E7080-E044-104 試験<20 年 月～20 年 月>）
- 2) 海外第 I 相試験（5.3.1.2.1 : E7080-A001-001 試験<20 年 月～20 年 月>）
- 3) 海外第 I 相試験（5.3.4.1.1 : E7080-A001-002 試験<20 年 月～20 年 月>）
- 4) 海外第 I 相試験（5.3.1.1.1 : E7080-A001-003 試験<20 年 月～20 年 月>）

- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.1 : E7080-A001-004 試験<20 年 月～20 年 月>)
- 6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.2 : E7080-A001-005 試験<20 年 月～20 年 月>)
- 7) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : E7080-A001-006 試験<20 年 月～20 年 月>)
- 8) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.2 : E7080-A001-007 試験<20 年 月～20 年 月>)
- 9) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2 : E7080-A001-008 試験<20 年 月～20 年 月>)

(2) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : E7080-J081-103 試験<20 年 月～20 年 月>)

固形癌患者（目標症例数：40 例）を対象に、本薬の最大耐量（以下、「MTD」）及び用量制限毒性（以下、「DLT」）を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.5、1、2、4、6、9、13、16 及び 20mg を単回投与し、7～9 日休薬後（第 0 サイクル）、第 1 サイクル以降は 3 週間を 1 サイクルとし、本薬 0.5、1、2、4、6、9、13、16 及び 20mg BID を 2 週間経口投与後、1 週間休薬し、中止基準に該当するまで投与することとされた。

本試験に登録された 28 例中 27 例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

第 1 サイクルまでが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。DLT は、13mg BID 群までには認められなかったが、16mg BID 群の 1/3 例で AST 増加及び ALT 増加、20mg BID 群の 2/2 例で血小板数減少が認められた。さらに、DLT が認められなかった 16mg BID 群の患者において、Grade 2 の血小板数減少及び疲労が 1 例、Grade 3 の疲労及び尿タンパク陽性、並びに Grade 2 の浮腫が 1 例に認められたことから、MTD は 13mg BID 投与と判断された。

安全性について、本薬の投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 9mg 群の 1 例に認められた。死因は病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.3 : E7080-J081-105 試験<20 年 月～20 年 月>)

固形癌患者（目標症例数：9～18 例）を対象に、本薬の忍容性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、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、本薬 20 及び 24mg QD を経口投与し、中止基準に該当するまで投与することとされた。

本試験に登録された 9 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

第 1 サイクルまでが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。その結果、20mg QD 群及び 24mg QD 群のいずれにおいても DLT は認められず、24mg QD 投与の忍容性が確認された。

安全性について、本薬の投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

3) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2.2 : E7080-J081-208 試験<20 年 月～実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

局所進行又は遠隔転移を有する RAI 抵抗性の DTC*、MTC 及び甲状腺未分化癌（以下、「ATC」）患者（目標症例数：16 例以上）を対象に、本薬の有効性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、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 24mg QD を経口投与し、中止基準に該当するまで投与することとされた。

*：以下のいずれかの条件を満たす患者が RAI 抵抗性の DTC 患者として組み入れられた。

- ① 放射性ヨウ素スキャン（以下、「RAI スキャン」）検査によってヨウ素の取込みが認められない 1 つ以上の測定可能病変を有する患者。
- ② RAI 前後の RAI スキャン検査で、ヨウ素の取込みが認められたにも係らず、RAI 後の 12 カ月以内に RECIST Ver.1.1 に基づく病勢の進行が認められた 1 つ以上の測定可能病変を有する患者。
- ③ 測定病変の有無に係らず RAI の最終投与が登録の 6 カ月以上前であり、累積線量が 600mCi 又は

22GBqを超えるRAIを受けている患者。

本試験において、51例がスクリーニングを受け、試験に登録され本薬が投与された43例（DTC23例、MTC9例、ATC11例）全例がFull Analysis Set（以下、「FAS」）として、安全性の解析対象とされた。

有効性について、治験責任医師判定に基づく奏効率の結果は下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率（RECIST Ver1.1、治験責任医師判定、FAS、43例 ^{*1} ）			
最良総合効果	例数（%）		
	DTC 23例	MTC 8例	ATC 11例
完全奏効（CR）	0	0	0
部分奏効（PR）	16（69.6）	1（12.5）	3（27.3）
安定（SD） ^{*2}	7（30.4）	7（87.5）	7（63.6）
病勢進行（PD）	0	0	1（9.1）
評価不能（NE）	0	0	0
奏効（CR+PR）率（%）	69.6	12.5	27.3
[95%信頼区間（以下、「CI」）]	[47.1, 86.8]	[0.3, 52.7]	[6.0, 61.0]

^{*1}: データカットオフ日までに最良総合効果が評価されなかったMTCの1例は解析から除外された、^{*2}: DTC及びMTCでは7週以上、ATCでは3週以上の持続と定義された

安全性について、本薬の投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は2例であり、また、フォローアップ期間（治験薬投与終了後31日以降、データカットオフ日まで）の死亡例は8例であった。いずれの死亡例においても死因は病勢進行とされ、本薬との因果関係は否定された。

（3）国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2：E7080-G000-303試験＜20 年 月～実施中〔有効性のデータカットオフ：20 年 月 日、安全性のデータカットオフ：20 年 月 日〕＞）

RAI抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有するDTC^{*}患者（目標症例数：360例）を対象に、本薬投与（以下、「本薬群」）とプラセボ投与（以下、「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、本邦を含む21カ国、117施設で実施された。

^{*}: RECIST version 1.1に基づく中央判定による病勢進行が同意文書取得前12カ月以内に認められていること、及び以下のいずれかの条件を満たす患者がRAI抵抗性と定義され組み入れられた。

- ① RAIスキャン検査によってヨウ素の取込みが認められない1つ以上の測定可能病変を有する患者。
- ② RAI前後のRAIスキャン検査で、ヨウ素の取込みが認められたにも係らず、RAI後の12カ月以内にRECIST Ver.1.1に基づく病勢の進行が認められた1つ以上の測定可能病変を有する根治切除の適応とならない患者。
- ③ 測定病変の有無に係らずRAIの最終投与が登録の6カ月以上前であり、累積線量が600mCi又は22GBqを超えるRAIを受けている患者。

用法・用量は、本薬24mg又はプラセボQDを経口投与することとされ、画像評価に基づく病勢進行又は治験中止基準に合致するまで連日投与された（無作為化期）。なお、無作為化期にプラセボを投与され、画像評価に基づき病勢進行と判定された患者に対し、非盲検下で本薬の投与が許容された（オープンラベル期）。一方、本薬群に組み入れられた患者は、画像評価に基づく病勢進行と判定された場合には本薬の継続投与は許容されなかった。

本試験に登録された392例（本薬群261例、プラセボ群131例）全例がFASとして、有効性の解析対象とされた。また同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、中央画像判定機関（以下、「中央判定」）によるPFSと設定され