2.4　非臨床試験の概括評価

カプレルサ®錠 100 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

	目次	2
	略語及び専門用語一覧表	5
1	非臨床試験計画概略	7
2	薬理試験	9
2.1	効力を裏付ける薬理試験	9
2.1.1	*In vitro* 試験	9
2.1.1.1	バンデタニブの酵素阻害作用	9
2.1.1.2	血管内皮細胞を用いた *in vitro* 試験	10
2.1.1.3	ヒト腫瘍細胞株を用いた *in vitro* 試験	10
2.1.2	*In vivo* 試験	11
2.1.2.1	ヒト腫瘍異種移植モデルにおけるバンデタニブの薬力学的作用	11
2.1.2.2	*In vivo* におけるバンデタニブの抗腫瘍効果	11
2.1.3	バンデタニブ代謝物の薬理作用	12
2.2	副次的薬理試験	13
2.3	安全性薬理試験	13
2.3.1	中枢神経系に対する作用	13
2.3.2	心血管系に対する作用	13
2.3.3	呼吸器系に対する作用	14
2.3.4	消化管系に対する作用	14
2.3.5	腎／泌尿器系に対する作用	14
2.4	薬理試験の要約	15
3	薬物動態試験	16
3.1	まとめ	16
3.2	分析法	16
3.3	吸収	16
3.4	動物及びヒトにおける曝露量の比較	17
3.5	分布	18
3.6	代謝	19
3.7	代謝物の薬理作用	20
3.8	薬物動態学的薬物相互作用	21
3.9	排泄	22
3.10	薬物動態試験の要約	22
4	毒性試験	23

4.1　単回投与毒性試験 24
4.2　反復投与毒性試験 24
4.2.1　トキシコキネティクス 25
4.3　遺伝毒性試験 26
4.4　がん原性試験 26
4.5　生殖発生毒性試験 26
4.6　その他の毒性試験 27
4.6.1　光毒性試験 27
4.6.2　不純物の毒性試験 27
4.7　毒性試験の要約 28
5　総括及び結論 28
5.1　作用機序 28
5.2　主たる毒性所見 28
5.3　曝露量の考察 29
5.3.1　有効性についての考察 29
5.3.2　安全性についての考察 30
5.4　各種臓器への影響 33
5.4.1　消化器 33
5.4.2　皮膚 33
5.4.3　心血管系 34
5.4.4　肝臓 34
5.4.5　歯 34
5.4.6　軟骨板 34
5.4.7　腎臓 35
5.4.8　創傷治癒 35
5.4.9　肺 35
5.4.10　生殖発生毒性 35
5.4.11　その他の影響 36
5.5　不純物の安全性 36
5.6　光毒性 37
5.7　薬物相互作用 37
5.8　結論 38
6　参考文献一覧 38

表目次

表 1　ラット、イヌ及びヒトにおける *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量の比較 20
表 2　ラット、イヌ、マウス及びヒトにおけるバンデタニブの $AUC_{(0-24)}$（ng·h/mL）の比較 26
表 3　ラット、イヌの 1、6、9 カ月間反復経口投与毒性試験の主要毒性の無影響量及び最小影響量におけるバンデタニブ全身曝露量 32

図目次

図 1　ヒト腫瘍移植マウスへのバンデタニブ反復経口投与（21～35 日間）による抗腫瘍効果 12
図 2　用量と定常状態の $AUC_{(0-24)}$との関係 18
図 3　バンデタニブの代謝物の構造 21
図 4　バンデタニブ投与後の曝露量の比較－MCF-7 腫瘍移植マウス（単回経口投与）及び日本人 MTC 患者（300 mg/日反復経口投与、定常状態）の血漿中濃度 30
図 5　心機能に関連する安全性薬理試験データと臨床曝露量の関係 31

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD_{70}	70%再分極時の活動電位持続時間
APD_{90}	90%再分極時の活動電位持続時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	定常状態の投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	投与後 0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク質
bFGF	塩基性線維芽細胞増殖因子
BRK	乳癌特異的チロシンキナーゼ
CHO	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	最高血漿中濃度
CRC	大腸癌
$C_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
DNA	デオキシリボ核酸
EGF	上皮増殖因子
EGFR	上皮増殖因子受容体
FMO	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
HEK	ヒト胎児腎
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析
HUVEC	ヒト臍帯血管内皮細胞
IC_{50}	50%抑制に必要な薬物濃度
ICH	日米欧医薬品規制調和国際会議
K_i	阻害定数
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MEN	多発性内分泌腫瘍症
MLEC	マウス肺血管内皮細胞
MRP1	多剤耐性タンパク質 1
MTC	甲状腺髄様癌
MTD	最大耐量
NSCLC	非小細胞肺癌
OCT2	有機カチオントランスポーター2
PDGFR	血小板由来増殖因子受容体
Pgp	P-糖タンパク質
PTC	甲状腺乳頭癌

略語及び専門用語	用語の説明
QT 間隔	心電図の QRS 群の開始から T 波終了までの時間
QTcV	心拍数で補正した QT 間隔
RET	Rearranged during Transfection；トランスフェクション中の再構成（癌原遺伝子）。受容体チロシンキナーゼの一種。
SCCHN	頭頸部扁平上皮癌
Tg	遺伝子組換
VEGF	血管内皮増殖因子
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体
試験 57	D4200C00057 試験
試験 58	D4200C00058 試験
試験 98	D4200C00098 試験

1　非臨床試験計画概略

バンデタニブは、血管内皮増殖因子受容体-2（VEGFR-2）チロシンキナーゼ、上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ及び RET（Rearranged during Transfection）チロシンキナーゼの自己リン酸化を阻害するマルチキナーゼ阻害薬である。

VEGFR-2 チロシンキナーゼは主に血管内皮細胞に発現し、血管内皮増殖因子（VEGF）刺激による血管新生に重要な役割を果たす。また、腫瘍細胞の継続的な増殖には血管新生が必須であり、腎細胞癌や肝細胞癌では VEGFR 阻害薬のみでも奏効することが示されている（Ellis and Hicklin 2008）。

一方、EGFR チロシンキナーゼのシグナル伝達異常は、腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤、不死化を含む腫瘍形成過程に直接関与する。EGFR 遺伝子のキナーゼドメインに突然変異（エクソン 19 のフレーム内欠失変異、エクソン 21 の点突然変異 L858R 等）が生じると EGFR チロシンキナーゼは恒常的に活性化する（Lynch et al 2004、Paez et al 2004、Irmer et al 2007）。

また、RET チロシンキナーゼは甲状腺髄様癌（MTC）や甲状腺乳頭癌（PTC）の発症に関与する（Santoro et al 2004、Plaza-Menacho et al 2006、Asai et al 2006）。例えば、MTC の発症リスクが高い多発性内分泌腫瘍（MEN）2B 型では、RET チロシンキナーゼのキナーゼドメインに M918T 変異が高率に認められ、この変異があると RET チロシンキナーゼは単量体で活性化する。MEN2A 型や家族性甲状腺髄様癌では、リガンド非依存的に活性化する RET C634R 等の変異が細胞外ドメインに多くみられる。散発性 MTC でも RET 遺伝子の活性化変異がみられるが、中でも多いのが M918T 変異である。さらに、RET チロシンキナーゼの恒常的活性化は遺伝子転座や組換えによっても起こり、リガンドの影響を受けない腫瘍形成能のある融合タンパク（RET/PTC 等）として発現する。このような活性化機序は、散発性及び放射線誘発性 PTC のほか（Santoro et al 2004）、肺癌でも報告されている（Lipson et al 2012、Kohno et al 2012、Takeuchi et al 2012、Ju et al 2012、Li et al 2012）。RET チロシンキナーゼの阻害は、甲状腺癌（Castellone and Santoro 2008）だけでなく、乳癌（Boulay et al 2008）、神経芽細胞腫（Beaudry et al 2008）の治療にも有効である可能性が報告されている。

腫瘍細胞では上記三種の受容体チロシンキナーゼを介したシグナル伝達にクロストークがみられる。例えば、腫瘍細胞内では EGFR 刺激により VEGF 産生が促進され、VEGFR チロシンキナーゼのシグナル伝達亢進が EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に対する耐性機序の一つと考えられている（Tabernero 2007）。また、遺伝性及び散発性 MTC では VEGFR チロシンキナーゼの発現が増加し（Capp et al 2010）、MTC では EGFR 遺伝子の増幅及び過剰発現がみられ、転移腫瘍では EGFR 及び VEGFR-2 のチロシンキナーゼが活性化することが示されている（Rodriguez-Antona et al 2010）。EGFR 及び RET のチロシンキナーゼのクロストークが受容体間の相互活性化につながる可能性も考えられる（Croyle et al 2008）。

バンデタニブは、主として VEGFR-2 チロシンキナーゼを介した血管内皮細胞の増殖、遊走、生存等の血管新生に関わる反応を抑制し、間接的に腫瘍増殖を抑制すると共に、EGFR や RET のチロシンキナーゼを介する腫瘍細胞の増殖を直接的に抑制することで、相乗的な作用を示すと考えられる。特に RET チロシンキナーゼのシグナル伝達が亢進した MTC 等、その腫瘍増殖がバンデタニブによって阻害される EGFR や RET のチロシンキナーゼに依存性の腫瘍において効果が期待できる。

バンデタニブの薬理学的作用は、様々な *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験を実施し検討した。すなわち、*in vitro* 酵素活性阻害試験（バンデタニブの各種酵素に対する選択性や阻害活性を検討）のほか、血管内皮細胞及びヒト腫瘍細胞を用いた *in vitro* 試験、ヒト腫瘍移植マウスを用いた *in vivo* 試験において、バンデタニブの VEGFR-2、EGFR 及び RET の各チロシンキナーゼを介したシグナル伝達の阻害作用、血管新生阻害作用及び抗腫瘍効果を評価した。MTC 腫瘍を用いた薬理試験は社内で実施していないが、社外研究グループによる公表論文（Vitagliano et al 2011）が存在し、これを本薬の MTC に対する薬効を評価する資料として提出した。作用機序の観点から、RET、EGFR 及び VEGFR-2 のチロシンキナーゼが腫瘍増殖・悪性化に関与する MTC に対してバンデタニブが効力を示すのは妥当であり、臨床試験でもその有効性が裏付けられている。また信頼性の観点からは、*in vitro* での RET チロシンキナーゼに対するバンデタニブの阻害作用について、この研究グループの公表論文データ（Carlomagno et al 2002、Carlomagno et al 2004）と社内試験結果（ASZ138abc 試験）との間に整合性があり、MTC を用いた試験についても別の社外研究グループの公表文献データ（Johanson et al 2007）と合致する内容であり、信頼性が疑われるデータではないと考えている。

バンデタニブの安全性薬理試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（Good Laboratory Practice: GLP）」準拠を基本とし（薬理試験の概要表 2.6.3.4 項参照）、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、消化器系及び腎／泌尿器系等に対する作用を評価した。なお、コアバッテリー試験のうち、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子がコードする hERG チャネルに対するバンデタニブの作用を検討した試験（TSZ36 試験）は「安全性薬理試験ガイドラインについて（厚生労働省医薬局審査管理課長通知 医薬審発第 902 号）」発出前に計画されたため、GLP 完全準拠試験ではなかったが、当時の社内規則に則り、試験の信頼性確保に努めて実施した。その他、フォローアップ又は補足的安全性薬理試験として実施した次の試験は非 GLP 試験である；ラットのテレメトリー試験（CIRA10 試験）、オンダンセトロンとの併用に関する検討試験（0102SZ 試験、0257SD 試験）、バンデタニブ代謝物の hERG 試験（0048SZ 試験）。

バンデタニブの非臨床薬物動態（吸収、分布、代謝及び排泄）試験は、単回投与及び反復投与毒性試験、並びに生殖発生毒性試験で使用した動物種（可能であれば同一系統）であるラット及びイヌを用いて実施した。組織内分布試験は白色及び有色ラット、並びにマウス及びラットのヒト腫瘍移植モデルを用いて実施した。マウス、ラット及びイヌにおけるバンデタニブの *in vivo* 代謝を検討した。ヒト由来の組織を用いて、*in vitro* におけるバンデタニブの代謝に関与する酵素及びバンデタニブのチトクローム P450（CYP）アイソザイム活性に対する阻害作用及び誘導作用を検討した。さらに、バンデタニブが特異的なトランスポーターの基質となる可能性及び阻害作用を示す可能性を評価した。これらの試験は、必要に応じ GLP に準拠して実施した。

バンデタニブの毒性を、マウス及びラットの単回経口投与毒性試験、イヌの経口投与による最大耐量（MTD）試験、マウス単回静脈内投与毒性試験、ラットでは最長 6 カ月間、イヌでは最長 9 カ月間までの反復経口投与毒性試験で検討した。バンデタニブ経口投与のバイオアベイラビリティを評価する単回静脈内投与の臨床試験のために、ラット及びイヌの 14 日間までの反復静脈内投与毒性試験を実施したが、この臨床試験は実施されなかった。しかしながら、静脈内投与毒性試験の結果はバンデタニブの安全性評価に寄与することから、参考資料としてこれらの成績を本申請資料に記載する。また本薬は臨床では静脈内投与されないことから、抗原性の検討は実施していない。

抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（日米欧医薬品規制調和国際会議 [ICH S9 2010]）では要求されていないが、臨床における投与期間を考慮しラットの 6 カ月間及びイヌ 9 カ

月間反復投与毒性試験を実施した。また遺伝子組換（Tg）マウスを用いた 6 カ月間投与がん原性試験も実施した。

長期毒性試験の結果から、バンデタニブや代謝物による免疫毒性あるいは依存性を含む毒性発現機序の検討を必要と考えるような所見は得られなかった。従って作用機序検討の追加毒性試験は実施していない。バンデタニブの幼若動物を用いた毒性試験は実施していない。

バンデタニブと 4 種の不純物の遺伝毒性試験を実施した。

バンデタニブの生殖能への影響を検討した。バンデタニブは臨床用量に相当する曝露量でラットの胚・胎児に毒性所見を認めたことから、ウサギの胚胎児発生毒性試験は必要ないと考え、実施しなかった。

In vitro 光毒性試験でバンデタニブの光毒性の有無を検討した。

主要な毒性試験（ラット、マウス単回投与、ラット 1 カ月間及び 6 カ月間反復投与毒性試験、イヌ 1 カ月間及び 9 カ月間反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、Tg マウスがん原性試験、光毒性試験）はすべて GLP 試験として実施した。用量設定試験の一部は非 GLP 試験としたが、GLP 適合施設において実施した。ラット及びイヌの反復静脈内投与毒性試験は、予定される臨床適応に必須な試験とはみなさなかった。

2　薬理試験

2.1　効力を裏付ける薬理試験

2.1.1　*In vitro* 試験

2.1.1.1　バンデタニブの酵素阻害作用

バンデタニブの酵素阻害作用及び酵素選択性

バンデタニブは 96 種のヒトプロテインキナーゼのうち、VEGFR-2、EGFR、RET 及び乳癌特異的チロシンキナーゼ（BRK）のチロシンキナーゼ活性を強力に阻害し（IC_{50} 値 0.1 μM 以下）、VEGFR-1、VEGFR-3 等のチロシンキナーゼ、エフリン受容体及び SRC 関連キナーゼの活性も阻害した（IC_{50} 値 0.5 μM 未満）。

EGFR 及び RET の変異型チロシンキナーゼに対する阻害作用

*In vitro*の組み換え酵素を用いた試験において、バンデタニブは野生型と比較して活性化変異L858Rを有するEGFRチロシンキナーゼに対してより強い阻害作用を示したが、T790M変異があると、L858R変異の有無によらず、バンデタニブの阻害作用は低下した。一方、RETチロシンキナーゼでもV804L及びV804M変異型に対するバンデタニブの阻害作用は野生型と比較して低下した。

MTC でみられる各種変異型 RET チロシンキナーゼを HEK293 細胞に発現させ、バンデタニブの阻害作用を検討した（Carlomagno et al 2004）。バンデタニブは 0.5 μM 以下の濃度で C634R や M918T 等の変異型 RET チロシンキナーゼのリン酸化を阻害したが、V804L 及び V804M 変異型に対しては高濃度でも阻害せず、V804 の変異がバンデタニブ耐性に関与する可能性が示唆された。

2.1.1.2　血管内皮細胞を用いた *in vitro* 試験

ヒト臍帯血管内皮細胞（HUVEC）の増殖に対する作用

HUVEC の増殖に対するバンデタニブの抑制作用は増殖因子刺激がある場合に強く[VEGF > 上皮増殖因子 (EGF) > 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)]、2%血清刺激下では有意な抑制作用がみられなかった（IC_{50} 値は VEGF 刺激下の 0.06 μM に対して > 3 μM）（Wedge et al 2002）。

血管内皮細胞の増殖、遊走、浸潤及びアポトーシスに及ぼす作用

バンデタニブは、VEGFR-2 及び EGFR を発現するヒト肺動脈内皮細胞、HUVEC、マウス肺血管内皮細胞（MLEC）及びヒト肺癌細胞株 H441 の遊走及び浸潤を濃度依存的に阻害し、細胞増殖を抑制した（Wu et al 2007）。MLEC 及び H441 細胞のアポトーシスがバンデタニブにより誘導され、EGF 又は VEGF 添加で抑制されたことから、これらの細胞では EGFR 及び VEGFR の各チロシンキナーゼを介して生存シグナルが伝達されることが示唆された。

血管内皮細胞の管腔形成に対する作用

バンデタニブは共培養した血管内皮細胞と線維芽細胞において、管腔の総面積、全長及び分岐点の数を減少させ、*in vitro* における血管新生阻害作用が示された。

HUVEC の VEGFR-2 チロシンキナーゼ及び EGFR チロシンキナーゼに対する阻害作用

バンデタニブは濃度依存的に HUVEC の VEGFR-2 及び EGFR の各チロシンキナーゼの自己リン酸化を阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ 0.4 μM 及び 1.1 μM であった（Brave et al 2007a、Brave et al 2011）。

2.1.1.3　ヒト腫瘍細胞株を用いた *in vitro* 試験

非小細胞肺癌（NSCLC）、大腸癌（CRC）、頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）及び食道癌株に対する作用

NSCLC、CRC、SCCHN 及び食道癌由来の細胞株のうち、バンデタニブが増殖抑制作用を示した細胞株では、バンデタニブとゲフィチニブに対する感受性に強い相関（R^2 値 0.80 以上）がみられ、その作用機序として EGFR チロシンキナーゼの阻害が示唆された（Brave et al 2007a、Brave et al 2011）。

ヒト甲状腺腫瘍細胞株の RET チロシンキナーゼに対する阻害作用

バンデタニブは活性化 RET チロシンキナーゼ RET/PTC1 を発現する PTC 細胞株 TPC-1 及び FB2 の細胞増殖を抑制したが、野生型 RET チロシンキナーゼを発現する甲状腺未分化癌細胞株 ARO の増殖を抑制しなかった（Carlomagno et al 2002）。バンデタニブ処置により細胞周期 sub-G1 期の細胞比率が増加し、バンデタニブのアポトーシス誘導作用が示唆された。

MTC 腫瘍細胞株の増殖に対する作用

バンデタニブは 50 nM 以上の濃度で患者由来の MTC 細胞株 TT（RET C634W）及び MZ-CRC-1（RET M918T）の増殖を抑制し、1 μM では両細胞の DNA 合成をほぼ完全に阻害した（Vitagliano et al 2011）。また両細胞株において、バンデタニブは RET、EGFR 及び VEGFR-2 の各チロシンキナーゼの自己リン酸化を阻害したことから、MTC 細胞に対するバンデタニブの増殖抑制作用には RET チロシンキナーゼだけでなく、EGFR 及び VEGFR-2 の各チロシンキナーゼに対する阻害作用も寄与することが示唆された。

2.1.2　*In vivo* 試験

2.1.2.1　ヒト腫瘍異種移植モデルにおけるバンデタニブの薬力学的作用

CRC 株 LoVo 移植マウスの腫瘍組織における VEGFR-2 及び EGFR チロシンキナーゼのリン酸化阻害作用

LoVo移植マウスへのバンデタニブ25 mg/kg/日以上の4日間反復経口投与により、マウス肺組織内のpVEGFR-2及びpEGFRレベルと腫瘍組織内のpEGFRレベルが統計学的有意に低下した（Brave et al 2011）。バンデタニブの平均血漿中濃度は、25 mg/kg/日の用量で1497 ng/mL、100 mg/kg/日では3653 ng/mLに達したが、100 mg/kg/日投与時の肺又は腫瘍組織内のpVEGFR-2及びpEGFRレベルは25 mg/kg/日投与時と比べて有意な変化は認められず、本試験系ではバンデタニブのこれらのチロシンキナーゼに対するリン酸化阻害作用が最大となるのは25 mg/kg/日付近と考えられた。

NSCLC 株 PC-9 移植 SCID マウスにおけるアポトーシス誘導

PC-9 腫瘍移植マウスへのバンデタニブ 12.5 mg/kg/日以上の 21 日間反復経口投与により腫瘍退縮が認められた。50 mg/kg/日投与群では投与期間終了後の増殖抑制効果が持続した。バンデタニブを 4 日間投与後の腫瘍組織において、pEGFR レベルの低下とアポトーシスマーカーM30 の著しい増加が認められ、EGFR チロシンキナーゼ阻害に加えてアポトーシス誘発が腫瘍細胞の退縮に寄与することが示唆された。

肺癌細胞株 A549 異種移植マウスにおける皮膚血管新生の阻害

A549 細胞を皮内移植したヌードマウスへのバンデタニブ 50 mg/kg/日又は 100 mg/kg/日の 5 日間反復経口投与により血管新生が有意に阻害された（それぞれ 63%及び 79%）（Wedge et al 2002）。

Calu-6 肺癌腫瘍組織の微小血管新生及び腫瘍細胞死に対するバンデタニブの影響

Calu-6 腫瘍移植マウスにバンデタニブ 50 mg/kg/日以上を 24 日間反復経口投与後の腫瘍組織では、血管内皮細胞の CD31 陽性細胞数が減少し、壊死細胞が増加した（Wedge et al 2002）。

2.1.2.2　*In vivo* におけるバンデタニブの抗腫瘍効果

各種ヒト腫瘍及び同系腫瘍移植マウスにおける抗腫瘍効果

7 株のヒト腫瘍移植マウス（前立腺癌、卵巣癌、乳癌、外陰部癌、2 株の肺癌及び大腸癌）と 2 株の同系腫瘍移植マウスにおいて、バンデタニブ（12.5～100 mg/kg/日）の反復経口投与（14～35 日間）により、用量依存的な増殖抑制作用が認められた（Wedge et al 2002）。ヒト腫瘍移植マウスで統計学的有意な増殖抑制作用が認められたのは、バンデタニブ 25 mg/kg/日以上で 7 株全て、12.5 mg/kg/日で 7 株中 5 株であった（図 1）。50 mg/kg/日の用量では 2 株で腫瘍退縮が認められ、100 mg/kg/日では 3 株に増えたことから、この用量範囲では高用量ほど高い抗腫瘍効果が得られると考えられた。同系移植マウスでも最低用量の 25 mg/kg/日から有意な抗腫瘍効果が認められた。バンデタニブの抗腫瘍効果は EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に耐性のヒト腫瘍 Calu-6 や MDA-MB-231 でも示され、VEGFR チロシンキナーゼ阻害の重要性が示唆された。

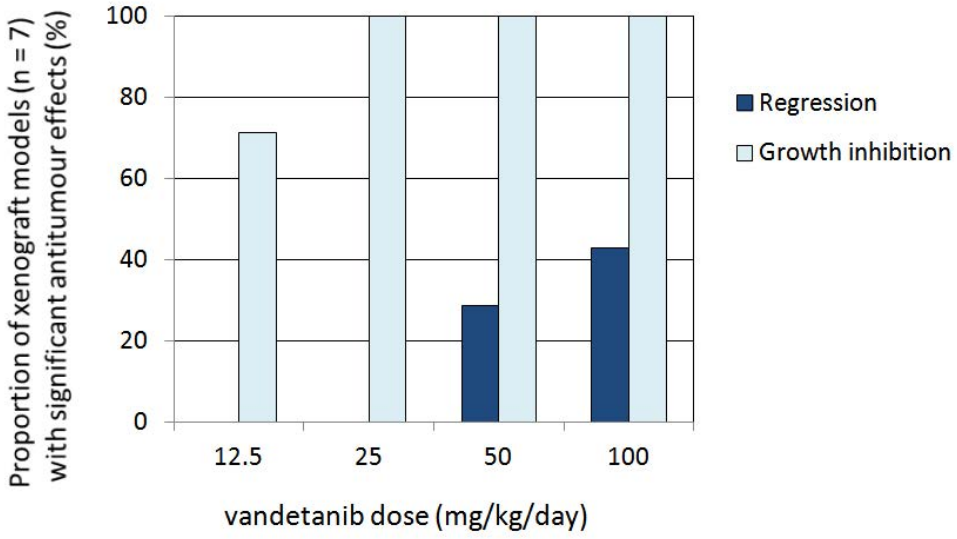


図 1　　ヒト腫瘍移植マウスへのバンデタニブ反復経口投与（21～35 日間）による抗腫瘍効果

MTC 腫瘍に対する増殖抑制作用

MTC 腫瘍細胞株 TT（RET C634W）移植マウスへのバンデタニブ 50 mg/kg/日の 17 日間反復経口投与により腫瘍増殖が有意に抑制され、退縮が認められた（Vitagliano et al 2011）。投与期間終了後に摘出した腫瘍では、RET チロシンキナーゼのリン酸化阻害が認められた。

バンデタニブの MTC 腫瘍に対する増殖抑制作用は、患者由来の GOT2 細胞（RET C634R 変異株）移植マウスでも認められた（Johanson et al 2007）。

RET/PTC3 融合遺伝子を導入した NIH3T3 細胞に対する増殖抑制作用

PTC 由来の RET/PTC3 融合遺伝子を導入した細胞をマウスに移植し、バンデタニブを 13 日間反復腹腔内投与したところ、約 50 mg/kg/日の用量では腫瘍組織の増大が完全に抑制された（Carlomagno et al 2002）。約 20 mg/kg/日の用量では腫瘍増殖が有意に抑制され、RET/PTC3 の自己リン酸化はほぼ完全に阻害された。

2.1.3　　バンデタニブ代謝物の薬理作用

ヒトで認められた 2 種類のバンデタニブ代謝物 *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体について、キナーゼ活性及び細胞増殖に対する作用を評価した。

VEGFR-2 及び EGFR の各チロシンキナーゼに対する阻害作用は、*N*-脱メチル体はバンデタニブとほぼ同等の作用強度を示し、*N*-オキシド体の VEGFR-2 チロシンキナーゼ阻害能はバンデタニブの約 5 分の 1 であった。一方、HUVEC の増殖に対する抑制作用は、バンデタニブと比較して、*N*-脱メチル体は VEGF、EGF 及び bFGF 刺激下でほぼ同等であったのに対し、*N*-オキシド体は約 50 分の 1 であった。

2.2　副次的薬理試験

バンデタニブは、酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターを含む 334 種の標的分子のうち 59 種に対して有意な作用を示し、特に 3 種の受容体（ヒスタミン H_1 受容体、アドレナリン α_{2A} 及び α_{2B} 受容体）に高い親和性を示したが、臨床試験では明確に関連性が示唆される作用はみられていない。

ラットに VEGF 等の増殖因子を多量に静脈内投与すると急性の血圧低下が起こるが、これはそれぞれの増殖因子に関連する受容体を介した反応と考えられる。麻酔ラットへの VEGF 又は bFGF 投与により血圧が約 30 mmHg 低下し、約 20 分間持続した。増殖因子投与の約 5 分後にバンデタニブ 2.5 mg/kg を単回静脈内投与したところ、VEGF による血圧低下は 63%抑制されたが、bFGF による血圧低下には統計学的有意な作用はみられなかった（Wedge et al 2002）。

VEGFR チロシンキナーゼ阻害薬は軟骨への血管浸潤を抑制し、成長期の動物の骨端軟骨板肥厚帯を増大させると考えられる（Hall et al 2006）。成長期のラットへのバンデタニブ反復経口投与により、用量依存的な骨端軟骨板肥厚帯の拡大がみられ、50 mg/kg/日以上の投与により骨端軟骨板面積が有意に増加し、バンデタニブが *in vivo* で VEGF を介したシグナル伝達を阻害することが示唆された（Wedge et al 2002）。

創傷治癒時には VEGF が関与する血管新生がみられる。マウス創傷治癒モデルにバンデタニブ 50 mg/kg/日以上を 7 日間反復経口投与後の創傷結合力は、溶媒対照群と比較して投与 7 日後及び 28 日後に低下したが、時間経過とともに改善した。バンデタニブは創傷治癒を遅延させる可能性が示唆された（Ko et al 2005）。

2.3　安全性薬理試験

2.3.1　中枢神経系に対する作用

マウスへのバンデタニブ 50 mg/kg の単回経口投与により、平均直腸温がわずかに上昇した。動物の行動への影響は観察されず、致死作用もみられなかった。

ラットにバンデタニブを 40、200 及び 1000 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与約 4 時間後に機能観察総合評価を実施した。オープンフィールドにおける運動量低下が全用量でみられ、投与の約 24 時間後には用量依存性の体重減少が認められた。

2.3.2　心血管系に対する作用

In vitro 電気生理学的試験

バンデタニブは HEK 細胞に発現させた hERG チャネルを 0.4 μM の IC_{50} 値で阻害した。バンデタニブ代謝物の *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の hERG チャネルに対する IC_{50} 値は、それぞれ 1.3 μM 及び 4.0 μM であった。

イヌプルキンエ線維を用いて、バンデタニブの活動電位パラメータに対する作用を検討した。バンデタニブは、1 μM 以上の濃度で 90%再分極時の活動電位持続時間（APD_{90}）を、10 μM の濃度で APD_{70} を延長した。この延長作用は刺激頻度が低い方が強かったことから、心拍数が低いほど強く影響を及ぼすと考えられた。また、低カリウム濃度条件下でも同作用が増強された。

In vivo 電気生理学的試験

テレメトリー装着覚醒ラットへのバンデタニブ 12.5 mg/kg の単回投与により、収縮期、拡張期血圧がいずれも 5 mmHg 上昇した。同じ用量の 7 日間反復経口投与により血圧がさらに上昇し、溶媒投与時と比較して収縮期血圧は 12 mmHg、拡張期血圧は 13 mmHg 上昇した。

テレメトリー装着覚醒イヌにバンデタニブを5、15及び40 mg/kgの用量で単回経口投与し、投与6時間後まで血圧、心拍数及び心電図を測定した。40 mg/kg投与の90分後、180分後及び360分後の心拍数は、溶媒対照群と比較していずれも約25回/分低下した。その他の影響は認められなかった。

麻酔イヌへのバンデタニブ静脈内投与により、0.67 mg/kg 以上の用量で QTcV 延長作用が認められ、この作用は 6.7 mg/kg 投与時に最大となり約 16%延長した（血漿中濃度は約 1.5 μM）。バンデタニブの心電図波形に関する無影響量は 0.2 mg/kg（血漿中濃度は約 0.04 μM）であった。この試験でバンデタニブが心筋虚血につながる冠動脈収縮を誘発する所見は観察されなかった。

オンダンセトロンとの併用に関する検討

バンデタニブと QT 延長作用のある制吐薬オンダンセトロンの併用による影響を検討した。

hERG チャネルを発現させた CHO 細胞に、バンデタニブ 0.4 μM とオンダンセトロン 1 μM を同時に作用させたところ、I_{kr} 電流は約 70%阻害された。

麻酔イヌへのオンダンセトロン（1～3 mg/kg）又はバンデタニブ（5.19～27.5 mg/kg）の静脈内投与により、バンデタニブ、オンダンセトロン共に用量依存的な QTcV 延長作用を示した。一方、大腿動脈血圧はバンデタニブ投与群のみで用量依存的に上昇した。

次に、麻酔イヌにオンダンセトロン（1～3 mg/kg）、溶媒又はバンデタニブ（20.75 mg/kg）、オンダンセトロン（1～3 mg/kg）をこの順に静脈内投与した。始めのオンダンセトロン投与により用量依存的に QTcV が延長し、続く溶媒又はバンデタニブの投与により QTcV 値はいずれも減少に転じた。さらなるオンダンセトロン投与により溶媒投与群の QTcV 値は再び上昇したが、バンデタニブ投与群では QTcV 延長作用は認められなかった。

2.3.3　呼吸器系に対する作用

覚醒ラットへのバンデタニブ 200 mg/kg の単回経口投与により呼吸器系への影響はみられなかったが、1000 mg/kg の用量では最大吸気流量が増加し、吸気時間が短縮した。

2.3.4　消化管系に対する作用

覚醒ラットへのバンデタニブ 40 mg/kg 以上の単回経口投与により、用量依存的に胃内容物排出速度及び腸管輸送能が低下した。

2.3.5　腎／泌尿器系に対する作用

覚醒ラットへのバンデタニブ 50 mg/kg の単回経口投与により、尿中への塩素及びカリウムの排泄量低下と尿中総タンパク濃度の増加が認められたが、利尿あるいは抗利尿作用は示されず、血液化学的検査値への影響もみられなかった。

2.4　薬理試験の要約

効力を裏付ける試験（薬理試験の概要文 2.6.2.2 項参照）

バンデタニブは VEGFR-2、EGFR、RET 及び BRK のチロシンキナーゼ活性を 0.1 μM 以下の IC_{50} 値で阻害した。バンデタニブは *in vitro* で濃度依存的に血管内皮細胞や MTC（Vitagliano et al 2011）を含む腫瘍細胞の VEGFR-2、EGFR 及び RET の各チロシンキナーゼ活性を阻害し、細胞の遊走、増殖及び管腔形成を抑制した。*In vivo* では、各種ヒト腫瘍移植マウスにバンデタニブを 21～35 日間反復経口投与したところ、12.5 mg/kg/日から最大耐量 100 mg/kg/日まで用量依存的な抗腫瘍効果が認められ、25 mg/kg/日以上の用量では検討した全ての細胞株で統計学的有意な増殖抑制作用が認められた（Wedge et al 2002）。さらに、MTC 腫瘍株 TT 移植マウスへのバンデタニブ 50 mg/kg/日の 17 日間反復経口投与により腫瘍が退縮し、腫瘍内 RET チロシンキナーゼのリン酸化阻害が認められた（Vitagliano et al 2011）。バンデタニブの薬効発現には、主に VEGFR チロシンキナーゼを介した血管新生阻害作用に加えて、EGFR や RET 等の各チロシンキナーゼに対する阻害作用が付加的に作用すると考えられた。

ヒトで認められたバンデタニブ代謝物 *N*-脱メチル体の VEGFR-2 及び EGFR の各チロシンキナーゼに対する阻害活性はバンデタニブとほぼ同程度の作用強度であったのに対し、同代謝物の *N*-オキシド体の VEGFR-2 チロシンキナーゼ阻害能はバンデタニブの 5 分の 1 であった。

副次的薬理試験（薬理試験の概要文 2.6.2.3 項参照）

バンデタニブは *in vitro* で特に 3 種の受容体（ヒスタミン H_1 受容体、アドレナリン α_{2A} 受容体及びアドレナリン α_{2B} 受容体）に高い親和性を示した。

バンデタニブは、ラットにおいて VEGF による血圧低下に対する抑制作用及び骨端軟骨板の肥大作用を示した。また、マウス創傷治癒モデルにおいて創傷結合力を低下させる（Ko et al 2005）など、バンデタニブは VEGF に関連する各種生理的反応を抑制した。

安全性薬理試験（薬理試験の概要文 2.6.2.4 項参照）

心血管系：バンデタニブは hERG チャネルを 0.4 μM の IC_{50} 値で阻害し、イヌプルキンエ線維の APD_{90} を 1 μM 以上の濃度で延長した。さらにイヌで QTcV を最大 16%延長したことから、ヒトの hERG チャネル阻害による QT 間隔延長の危険性が示唆された。また、バンデタニブ投与により、ラット及びイヌでの血圧上昇、イヌでの心拍数低下が認められた。

中枢神経系：バンデタニブ投与によりマウスの運動量が低下し、体重が減少した。

呼吸器系：バンデタニブ投与によりラットの吸気流量が増加し、吸気時間が短縮した。

消化管系：バンデタニブ投与によりラットの胃内容物排出速度及び腸管輸送能が低下した。

腎／泌尿器系：バンデタニブ投与によりラットの尿中への塩素及びカリウムの排泄量が低下し、総タンパク濃度が増加した。

3　薬物動態試験

3.1　まとめ

バンデタニブの非臨床薬物動態試験は、単回投与及び反復投与毒性試験、並びに生殖発生毒性試験で使用した動物種（可能であれば同一系統）であるラット及びイヌを用いて実施した。また、非臨床薬理試験で使用した動物種であるマウスにおける薬物動態試験を実施した。組織内分布試験は有色及び白色ラット、並びにヒト大腸癌細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて実施した。さらに、これらの動物種及びヒト由来の組織を用いて、*in vitro* 試験（血漿蛋白結合、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験及び CYP 酵素、トランスポーターを介した相互作用）を実施した。これらの試験は、必要に応じ GLP に準拠して実施した。

3.2　分析法

非臨床薬物動態試験及び毒性試験におけるバンデタニブ、バンデタニブの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度測定には、タンデム型質量分析による高速液体クロマトグラフィー（HPLC-MS/MS）法を用いた。初期の非臨床薬物動態試験及び毒性試験においては、血漿中バンデタニブ濃度のみが測定可能であった。また、後期の非臨床薬物動態試験においては、バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度の同時定量法を用いた。臨床試験におけるバンデタニブ及びバンデタニブの代謝物濃度の同時定量法は測定精度、真度及び選択性に関する判定基準は満たしていたが、特異性に関する判定基準を満たさなかった。この原因として、微量の不純物が各被験物質中に存在するために、他の被験物質の検出を相互に妨害したためと考えられた。しかしながら、同一試料をバンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の同時定量法及び各分析物を個別に測定する定量法のそれぞれを用いて測定したとき、2 つの測定法の結果は同様であった。

ラット、イヌ、マウス及びヒト血漿中バンデタニブ及び 2 つの代謝物の長期凍結保存安定性試験において、-20℃における 12 カ月間までの安定性を確認し、非臨床薬物動態試験及び毒性試験における生体試料はこの期間内に適切に測定した（薬物動態試験の概要文 2.6.4.2.5 項参照）。

3.3　吸収

ラット及びイヌにおいて、バンデタニブを経口投与したときの生物学的利用率は高く、ラットでは約 55～90%、イヌは約 56%であった。ラットにバンデタニブを反復投与したとき曝露量（$AUC_{(0\text{-}24)}$）は用量にほぼ比例して増加したが、ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験において最高用量での曝露量は用量の増加率から予想される値よりも低かった。ラット及びイヌにおいて本薬の吸収は持続し、概して投与後 3～5 時間に最高血漿中濃度に達した。さらに、毒性試験においてラット及びイヌに高用量を経口投与したとき吸収が持続することが示唆された。

ラット及びイヌにおいて、本薬の見かけの分布容積は大きく、ラットでは約 27 L/kg、イヌは約 44 L/kg であったことは、バンデタニブの物理化学的特性及びマウス及びラットにおける組織内分布試験で組織中放射能濃度は血液中の値に比して高値を示したことと一貫していた。本薬のクリアランスはラット及びイヌいずれにおいても高く、ラットでは 15 mL/min/kg で、肝血流量の約 37%に相当した。また、イヌでは本薬のクリアランスは約 35 mL/min/kg であり、肝血流量より

高値であった。ラット及びイヌにおいて本薬のクリアランスは比較的高かったが、見かけの分布容積が大きく、消失半減期は長かった。終末相における消失半減期はラットでは約 30 時間、イヌでは約 20 時間であったが（薬物動態試験の概要文 2.6.4.3.1 項参照）、ラット及びイヌの終末相における消失半減期はヒトの値に比して明らかに短かった。すなわち、D4200C00058 試験（試験 58）において MTC 患者にバンデタニブを 300 mg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの終末相における消失半減期は約 19 日であった。

ラット及びイヌの毒性試験においてバンデタニブを反復経口投与したとき、バンデタニブの曝露量は用量の増加に伴って増加した。ラットにおいてはバンデタニブの曝露量は 75 mg/kg/日まで用量の増加に伴って増加した。ラットの 6 カ月間反復経口投与毒性試験においてバンデタニブを低用量（1、5 及び 10 mg/kg/日）で反復経口投与したとき、曝露量は用量にほぼ比例して増加した。しかし、ラットの 1 カ月間反復経口投与毒性試験においてバンデタニブを 25 及び 75 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、曝露量の増加は用量の増加に比べて小さかった。イヌの 1 カ月間反復経口投与毒性試験においてバンデタニブを 5 及び 15 mg/kg/日の用量で投与後のバンデタニブの曝露量は用量にほぼ比例して増加した。また、イヌの 9 カ月間反復経口投与毒性試験においてバンデタニブを 1 及び 5 mg/kg/日の用量で投与後の曝露量は用量にほぼ比例して増加したが、5 及び 15 mg/kg/日では曝露量の増加は用量の増加に比べて小さかった。

ラットにおいてバンデタニブを 5 mg/kg/日で反復経口投与したとき、曝露量は 6 カ月間で初回投与したときの値の約 3 倍に増加した。イヌにおいてバンデタニブを 5 mg/kg/日で 9 カ月間反復投与したとき、6 及び 9 カ月間反復経口投与後の曝露量は初回投与したときの値に比して 1.5 倍以下であった。ラット及びイヌに反復経口投与したとき蓄積が認められたが、単回投与したときの終末相の消失半減期（それぞれ約 30 時間及び 20 時間）から予想される累積係数とほぼ同程度であった。ラット及びイヌにバンデタニブを反復経口投与したとき、代謝酵素の自己誘導を示唆する曝露量の減少傾向は認められなかった。

3.4　動物及びヒトにおける曝露量の比較

患者にバンデタニブを 100 及び 300 mg/日の用量で反復経口投与したときの定常状態における $AUC_{(0\text{-}24)}$は、ラットの 6 月間反復経口投与毒性試験における最高用量（10 mg/kg/日）及びイヌの 9 カ月間毒性試験における最高用量（15 mg/kg/日）での値より高い値であった（図 2）。しかし、ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験においてバンデタニブを 75 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの $AUC_{(0\text{-}24)}$は患者にバンデタニブを 100 及び 300 mg/日の用量で反復経口投与したときの値より高い値であった。ヒトにおいて忍容性が認められた曝露量が、毒性試験における動物で忍容性が認められた曝露量よりも高いことは、抗癌剤においては一般的に認められる（Collins et al 1990）。したがって、バンデタニブの毒性試験において動物にバンデタニブを反復経口投与したとき、忍容性が認められた用量における曝露量を用いてヒトの曝露限界を設定することは出来なかった。しかしながら、毒性試験における曝露量は標的臓器における毒性を評価するためには十分であったと考えられた（薬物動態試験の概要文 2.6.4.3.2.5 項参照）。

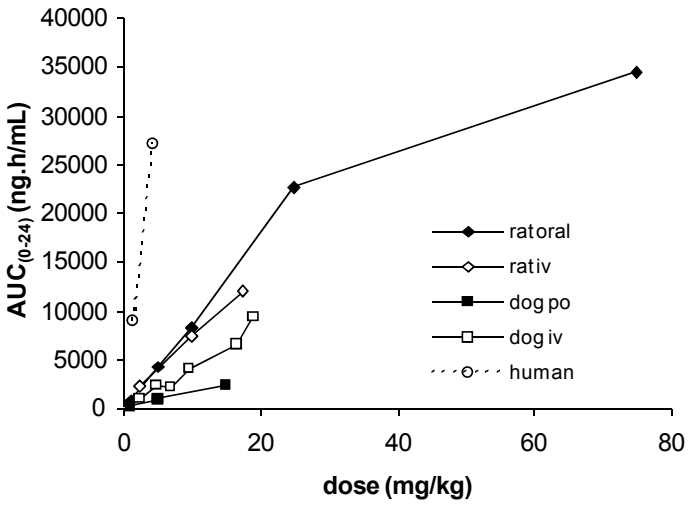


図 2　　用量と定常状態の $AUC_{(0\text{-}24)}$との関係

3.5　　分布

[^{14}C]-バンデタニブの *in vitro* 蛋白結合率はマウス及びヒトにおいて 90%で、イヌでは 85～89%、ラットで 83%と最も低かった。バンデタニブはヒト血清アルブミン及びヒト α_1-酸性糖蛋白に結合した。

マウス及びラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したとき、放射能は広範囲の組織に分布し、血液中放射能濃度より高い値が大部分の組織に認められた。また、脳及び脊髄における放射能濃度は血液中の値に比較して高い値を示したことから、本薬及び代謝物は中枢神経系へ移行することが示唆された。この結果は、バンデタニブは P-糖タンパク質（Pgp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質ではないことと一致した。また、ヒトにおいてもバンデタニブ及び代謝物は中枢神経系に移行することが推察された。ラットの眼球色素層、有色皮膚及び被毛において、高い放射能の分布が認められたことから、本薬あるいは代謝物のメラニン親和性が示唆された。メラニン親和性は多くの塩基性化合物に共通の性質であり、必ずしも毒性を引き起こすものではないと考えられる（Ings 1984）（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.3 項参照）。

Pgp、BCRP 及び多剤耐性タンパク質 1（MRP1）のトランスポーター遺伝子を導入した MDCKII 細胞系において、バンデタニブの膜輸送へのトランスポーターの関与について検討した結果、バンデタニブはこれらのトランスポーターの基質ではないことが示されたことから、ヒトでこれらのトランスポーターの基質又は阻害剤を併用投与したとき、バンデタニブの吸収、分布及び排泄が影響を受ける可能性は低いと考えられる。バンデタニブは Pgp 及び BCRP を若干阻害（IC_{50} 値はそれぞれ 8.7 μg/mL 及び 11.9 μg/mL）することが示された（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.4.1 項参照）。この結果は、バンデタニブは特定の癌細胞株における Pgp を介した耐性を抑制したことと一致した（Mi and Lou 2007）。日本人 MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における $C_{ss,\ max}$ は約 1.3 μg/mL であり（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.1 項参照）、Pgp 及び BCRP の IC_{50} 値は臨床試験において認められた血漿中濃度よ

りもかなり高いことから、臨床においてこれらのトランスポーターの基質である薬物の膜透過を若干阻害することにより薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

臨床試験においてバンデタニブを投与したとき血清クレアチニンの軽度の増加が認められた。この原因を検討するために、バンデタニブがクレアチニンの排泄に関わるトランスポーターである有機カチオントランスポーター2（OCT2）の基質又は阻害剤となるか否かを検討した。その結果、バンデタニブは OCT2 の基質ではないが、OCT2 に対する阻害作用を有することが示された（IC_{50} 値は約 2.1 μg/mL）（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.4.2 項参照）。この IC_{50} 値は、日本人 MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における最高血漿中バンデタニブ濃度（約 1.3 μg/mL）と同程度の値であった。したがって、バンデタニブが OCT2 を阻害することにより血清クレアチニンを増加させる可能性が考えられた。バンデタニブの OCT2 に対する阻害作用に基づき薬物相互作用の可能性を 2.4.3.8項において議論した。

3.6　代謝

毒性試験で使用したラット及びイヌ、並びにマウス及びヒトにおいて生成するバンデタニブの代謝物の種類は限られており、動物種及びヒトとでほぼ同様の代謝物が生成した（図 3、表 1、薬物動態試験の概要文 2.6.4.5 項参照）。全ての動物種及びヒトにおける主要な代謝物は *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体であった。さらに、マウスにおいて微量ながらバンデタニブの *O*-脱アルキル体のグルクロン酸抱合体が認められた。ヒト由来の試料を用いた *in vitro* 代謝試験において、*N*-脱メチル体は CYP3A4 により生成し、*N*-オキシド体はフラビン含有モノオキシゲナーゼ 1 及び 3（FMO1 及び FMO3）により生成されることが確認された。

毒性試験で用いたラット及びイヌにおいてバンデタニブをそれぞれ 10 及び 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中代謝物濃度を測定した結果、これらの動物種においても *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体への曝露が確認された（表 1）。D4200C00057 試験（試験 57）において、ヒトにおける代謝物の曝露量を推定した結果、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量はバンデタニブの値に対してそれぞれ 14.1%及び 1.8%であった。試験 57 において、母集団薬物動態解析により推定した定常状態におけるバンデタニブの $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の値を用いて *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の値を算出した結果を表 1に示す。

反復投与毒性試験においては代謝物の曝露量は評価しなかった。

イヌにバンデタニブを 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの *N*-脱メチル体の C_{max} は、ヒトにバンデタニブを 300 mg の用量で反復経口投与したときの値の約 1/3 であり、ラットに 10 mg/kg の用量でバンデタニブを単回経口投与したときの値は更に低かった。イヌの *N*-オキシド体の C_{max} はヒトの値に比して約 5 倍高値であり、ラットの *N*-オキシド体の C_{max} はヒトの値に比して約 1/2 であった。

ラット及びイヌにバンデタニブを単回経口投与したときの代謝物の体内動態から、ラット及びイヌにバンデタニブを反復経口投与したときの定常状態の血漿中代謝物濃度が単回投与時の値に比して高くなるものと推定された。

表 1　　ラット、イヌ及びヒトにおける *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量の比較

パラメータ (単位)	ラット *N*-脱メチル体	ラット *N*-オキシド体	イヌ *N*-脱メチル体	イヌ *N*-オキシド体	ヒト *N*-脱メチル体	ヒト *N*-オキシド体
$C_{max,}$ $C_{ss,max}$ (ng/mL)	5.22 [b]	7.11 [b]	46.0	76.8	130	16.5
AUC[a] (ng·h/mL)	152 [b]	119 [b]	2286	1036	2990	382
用量 (mg/kg)	10	10	20	20	5 [c]	5 [c]

a. ラット：単回投与時の $AUC_{(0-60)}$、イヌ：単回投与時の $AUC_{(0-72)}$、ヒト：定常状態における AUC_{ss}
b. 雄ラット及び雌ラットの平均値
c. ヒトにおける投与量は体重 60 kg で換算した。5 mg/kg ＝ 300 mg/日

胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、胆汁中に排泄された放射能の大部分は *N*-オキシド体であったが、無処置のラットにバンデタニブを静脈内投与したとき、糞中には主にバンデタニブが認められた（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.2.2 項参照）。この結果から、胆汁中に排泄された *N*-オキシド体は腸内でバンデタニブに還元されることが示唆された。ヒトにおいても同様に胆汁中に排泄された *N*-オキシド体は腸内でバンデタニブに還元されると推察される。

N-オキシド体及び *N*-脱メチル体に加えて、ヒトの尿及び糞便中にバンデタニブのグルクロン酸抱合体が微量認められた。しかし、グルクロン酸の抱合位置は不明であり、グルクロン酸転移酵素のアイソザイムは特定されていない（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.5.3 項参照）。バンデタニブのグルクロン酸抱合体はヒト血漿中には検出されず、ラット及びイヌの血漿、尿及び糞中においても検出されなかった。グルクロン酸が付加することで分子サイズが大きくなり、また極性が増すことから、グルクロン酸抱合体に薬理活性がある可能性は低いと考えられる。

ヒトにおけるバンデタニブの消失半減期が長いことから、ヒトに[^{14}C]-バンデタニブを投与した試験において、比放射能を比較的低くする必要があった。本試験において、放射能の排泄は緩徐であり、生体試料中の放射能濃度が低いために、放射能分析法により血漿、尿及び糞中の代謝物を定量することは出来なかった。このことから、ヒトにおけるバンデタニブの総クリアランスにおける CYP3A4、FMO 及び腎クリアランスの寄与率は不明であった。しかし、ヒトにおいてバンデタニブと強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンを併用投与したとき、バンデタニブの曝露量は減少したことから、CYP3A4 がバンデタニブのクリアランスに関与していることが示唆された。また、*N*-オキシド体は FMO1 及び FMO3 により生成されることが示唆された。FMO1 及び FMO3 の発現量は個体間変動が大きい。したがって、本薬のヒトにおける曝露量の変動要因に FMO1 及び FMO3 の発現量の個体間変動が関与している可能性が考えられる。

3.7　　代謝物の薬理作用

N-脱メチル体及び *N*-オキシド体について、VEGFR-2 及び EGFR の各チロシンキナーゼに対する阻害作用及び増殖因子刺激下での HUVEC の細胞増殖に対する作用を評価した。

N-脱メチル体は VEGFR-2 及び EGFR のチロシンキナーゼに対してバンデタニブとほぼ同程度の阻害作用を示し、*N*-オキシド体の VEGFR-2 チロシンキナーゼ阻害作用はバンデタニブの約 5 分の 1 であった。

一方、HUVEC の増殖に対する抑制作用は、*N*-脱メチル体は、各種増殖因子刺激下でバンデタニブとほぼ同程度であったのに対して、*N*-オキシド体は、バンデタニブと比較して約 50 分の 1 であった（2.4.2.1.3項参照）。このことから、*N*-オキシド体はバンデタニブと同程度には細胞膜を透過することができないことが示唆された。試験 57 において、ヒトにおける *N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体の曝露量はバンデタニブの値に比較して低かった（それぞれ、約 14.1%及び約 1.8%）ことから、代謝物がバンデタニブの投与による臨床効果に大きく影響する可能性は低いと考えられた。ヒトの尿及び糞便中においてバンデタニブのグルクロン酸抱合体が微量認められたが、ヒトの血漿中には認められなかったことから、グルクロン酸抱合体がバンデタニブの投与による臨床効果に大きく影響する可能性は低いと考えられた。なお、バンデタニブのグルクロン酸抱合体は合成されず、薬理活性も確認されていない。

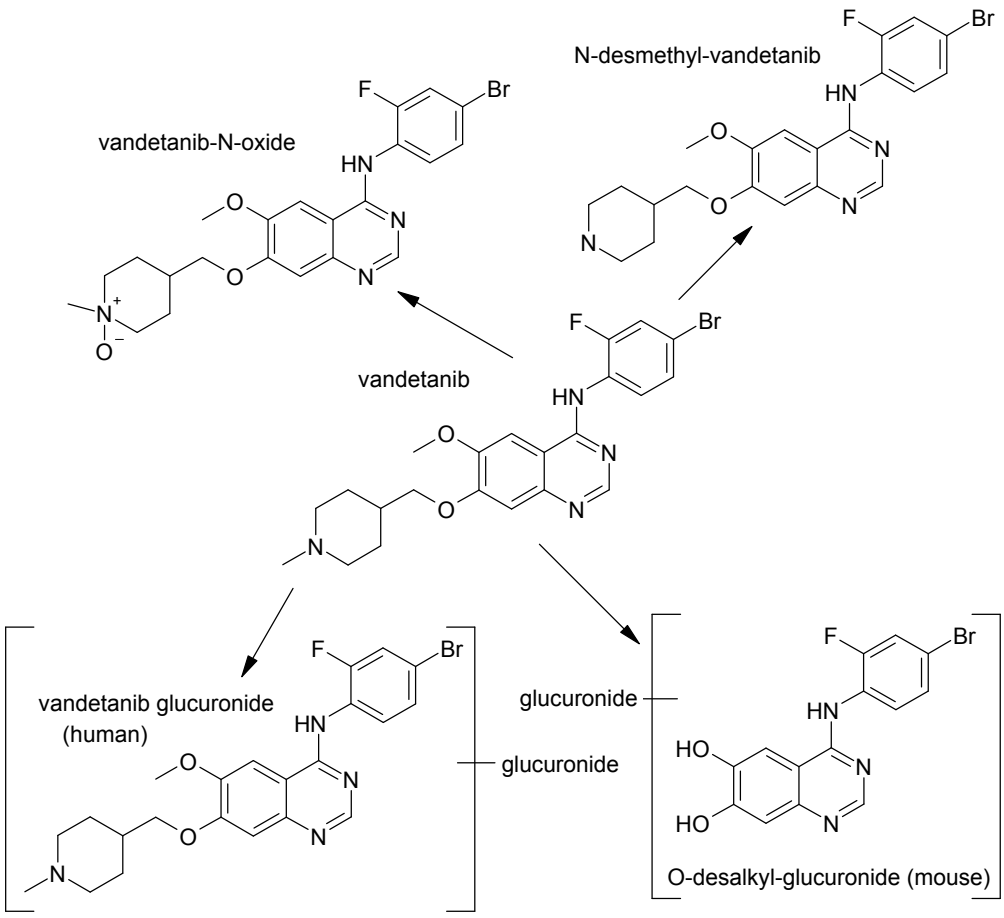


図 3　　バンデタニブの代謝物の構造

3.8　　薬物動態学的薬物相互作用

バンデタニブはCYP1A2、2A6、2C9、2C19及び3A4活性に対して阻害作用を示さなかった。しかし、CYP2D6ではK_i値は13 μg/mLであり、CYP2C8ではK_i値は約50 μg/mLと推定された。なお、日本人MTC患者にバンデタニブを300 mgの用量で1日1回反復経口投与したとき、定常状態におけ

る$C_{ss,max}$は約 1.3 μg/mLであった（臨床薬理試験2.7.2.2.1.6.1項参照）。また、薬物相互作用の可能性を定常状態における$C_{ss,max}$（I）をCYP2D6のK_i値で除したI/K_i値を用いて評価したところ、I/K_i値は0.1以下であったことから、併用薬のCYP2D6及びCYP2C8を介した代謝を阻害することにより薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、バンデタニブによりCYP1A2、2C9及び3A4活性の誘導が認められた。その作用はバンデタニブ濃度が0.95 μg/mLで最大で、CYP1A2、2C9及び3A4ではそれぞれ陽性対照の28%、38%及び33%であった。なお、開発品がCYPアイソザイム酵素活性を陽性対照に対して40%以上増加させる場合には臨床試験による確認を行うことが推奨されている (FDA guidance G:¥6695dft)。本試験においてバンデタニブのCYPアイソザイム活性に対する誘導作用は陽性対照に対して40%未満であった。

バンデタニブは OCT2 に対する阻害作用を有することが示された（IC_{50} 値は約 2.1 μg/mL）。OCT2 の阻害剤は併用薬の OCT2 を介した膜輸送を阻害することにより薬物相互作用が生じることが報告されている。例えば、OCT2 の阻害剤であるシメチジンはバラシクロビル（De Bony et al 2002）及びバレニクリン（Feng et al 2008）の AUC を増加させた。したがって、バンデタニブは OCT2 を阻害することにより、併用投与された OCT2 の基質の分布及び排泄に影響を及ぼすことにより、臨床において薬物相互作用が生じる可能性が考えられた。

3.9　排泄

ラット、イヌ及びヒトにおいて[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、いずれの動物種及びヒトにおいても、放射能の大部分は糞便中に排泄された。ラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、呼気中には放射能が排泄されなかったことから、分子の代謝的安定な位置が標識されていたことが示唆された。また、いずれの動物種及びヒトにおいても試料採取の終了時までの放射能の回収率が低かったことは、バンデタニブの血漿中濃度推移における終末相の消失半減期が長いことと一致した。また、胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、胆汁中に排泄された放射能の大部分は *N*-オキシド体であった。さらに、十二指腸内に投与された胆汁中の放射能の約 14%が胆汁及び尿中に排泄されたことから、一部は腸肝循環することが示唆された。授乳期の雌ラットにおいて、[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、血中放射能濃度に比べ、乳汁中の放射能濃度は 4～10 倍高く、新生児の血液中にバンデタニブが検出された。

3.10　薬物動態試験の要約

主要な毒性試験に用いたラット及びイヌにおいて、バンデタニブを経口投与したときの生物学的利用率は高く、バンデタニブの曝露量は用量の増加に伴って増加した。ラット及びイヌにおいてバンデタニブを反復経口投与したとき、蓄積が若干示唆された。しかし、ラット及びイヌにおいて本薬を 1 日 1 回反復投与したとき、本薬を単回投与したときの曝露量に対する反復投与後の値の比から求めた累積係数は、単回投与したときの終末相の消失半減期から予想される値と同程度であった。ヒトにバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における曝露量をラット及びイヌの反復経口投与毒性試験における最高用量での曝露量と比較した結果、ヒトでの曝露量は動物に比べて概して高値を示した。しかし、毒性試験における曝露量は標的臓器における毒性を評価するためには十分であったと考えられた。

マウス及びラットにおいて、バンデタニブ及びその代謝物由来の放射能は広範囲の組織に分布し、概して組織中放射能濃度は血液中濃度より高い値を示した。また、本薬及び代謝物は中枢神経系へ移行すること及びメラニン親和性が示唆された。ラット及びイヌにおいて、本薬の見かけの分布容積は大きかった。バンデタニブは、Pgp、BCRP、MRP1 及び OCT2 の基質ではないが、Pgp 及び BCRP を若干阻害すること及び OCT2 に対する阻害作用を有することが示された。したがって、バンデタニブは OCT2 を阻害することにより血清クレアチニンを増加させる可能性が考えられた。また、臨床において、バンデタニブと OCT2 の基質を併用投与したとき、併用薬の OCT2 を介した膜輸送を阻害することにより薬物相互作用を生じる可能性が考えられる。

ヒトにおいて認められた 2 つの主要な代謝物（*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体）は、毒性試験で用いたラット及びイヌにおいても認められた。*In vitro* 代謝試験において、*N*-脱メチル体は CYP3A4 により生成し、*N*-オキシド体は FMO1 及び FMO3 により生成されることが確認された。*N*-脱メチル体はバンデタニブとほぼ同程度の薬理作用を示した。また、*N*-オキシド体の薬理作用は、バンデタニブと比較して約 50 分の 1 であった。ヒトの尿及び糞便中にバンデタニブのグルクロン酸抱合体が検出されたが、生成量は微量であった。バンデタニブのグルクロン酸抱合体はヒト血漿中では検出されず、ラット及びイヌの血漿、尿及び糞中においても検出されなかった。

バンデタニブ及び *N*-脱メチル体は CYP アイソザイムに対して時間依存的な阻害作用を示さなかった。*In vitro* 試験において、バンデタニブは CYP2D6 及び 2C8 活性に対して弱い阻害作用を示した。*In vitro* 試験において、バンデタニブにより CYP3A4、2C9 及び 1A2 活性の誘導が認められたが、バンデタニブの CYP アイソザイム活性に対する誘導作用は陽性対照に対して 40%未満であった。

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、いずれの動物種及びヒトにおいても、放射能の大部分は糞中から排泄された。授乳期の雌ラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、投与された放射能はラットの乳汁中に排泄され、新生児の血液中に放射能が検出された。

4　毒性試験

バンデタニブの安全性を、単回投与及び反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験（バンデタニブ及びその不純物）、がん原性試験及び光毒性試験で評価した（毒性試験の概要文 2.6.6 項参照）。主要な反復投与毒性試験（ラット及びイヌ 1 カ月間投与毒性試験、ラット 6 カ月間投与毒性試験、イヌ 9 カ月間投与毒性試験）では、臨床の投与経路に合わせて、バンデタニブを経口投与した。本薬投与に起因した所見の回復性を検討するため、ラット及びイヌの 1 カ月反復投与毒性試験では対照群と高用量群の動物については、さらに投与期間終了後 4 週間の回復期間をおいて観察を行った。同様に、ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間の試験で、それぞれ 13 週間の回復期間を設けた。バンデタニブの臨床での経口バイオアベイラビリティ試験の一部として予定されたヒトの単回静脈内投与のため、ラット及びイヌを用いた 14 日間までの静脈内投与毒性試験を実施したが、この臨床試験は実施されなかった。しかしながら、静脈内投与毒性試験の結果はバンデタニブの安全性評価に有用であるため、以下に所見を記載する。

4.1　単回投与毒性試験

マウスの単回経口投与毒性試験では、バンデタニブ 2000 mg/kg 投与群は忍容性がみられず、投与 1 日目に全例が死亡するか又は安楽死させた。1000 mg/kg 投与群では 10 例中 1 例が死亡した。2000 mg/kg 投与群の 1 例で胃に潰瘍を認めたのを除き、特記すべき病理組織学的所見は認められなかった。ラットの単回経口投与毒性試験では、2000 mg/kg 投与群は忍容性がみられず、全例が 4 日目までに死亡するか又は安楽死させた。これらの動物に肝細胞空胞化、肝の脂肪沈着及び壊死、胃の潰瘍、十二指腸粘膜の単細胞壊死、びらん、脾臓のマクロファージ空胞化の病理組織学的所見が認められた。1000 mg/kg 投与群のラットには毒性所見は認められなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.2.1 及び 2.6.6.2.3 項参照）。

イヌの MTD 試験では、100 mg/kg/日の用量で嘔吐、軟便、摂餌低下、体重減少等の消化管毒性を示唆する毒性変化が発現した（毒性試験の概要文 2.6.6.2.4 項参照）。

バンデタニブを 45% w/v hydroxypropyl-β-cyclodextrin/pH7 Sorensen リン酸緩衝液に溶解して、単回静脈内投与毒性試験に使用した。50 mg/kg 投与群のマウス 10 例中 1 例が投与後まもなく死亡した（毒性試験の概要文 2.6.6.2.3 項参照）。ラットはバンデタニブ投与時に相当する容量の媒体のみの投与に忍容性を示さなかったため、ラットの単回静脈内投与毒性試験は実施しなかった。

4.2　反復投与毒性試験

1 カ月、6 カ月、9 カ月間反復投与毒性試験では、用量制限毒性としてイヌで消化管への影響、ラットで皮膚毒性及び肝毒性がみられた。高用量群でこれらの所見による一般状態の悪化及び死亡が発現したため、減量するか（ラット 6 カ月間投与毒性試験の高用量群の 20 mg/kg/日を 13 週目以降 10 mg/kg/日に減量、イヌ 9 カ月間投与毒性試験の高用量群の 20 mg/kg/日を 17 週目に 15 mg/kg/日に減量）あるいはラット 1 カ月間投与毒性試験（25 又は 26 日目）及びイヌ 1 カ月間投与毒性試験では高用量群の投与を早期（15 日目）に中止した（毒性試験の概要文 2.6.6.3 項参照）。

イヌ 1 カ月間及び 9 カ月間投与毒性試験で、異常便、嘔吐、体重減少などの消化管への影響が用量制限毒性としてみられたが、関連した消化管の病理組織学的所見は観察されなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.3.5 及び 2.6.6.3.6 項参照）。

ラット 1 カ月間投与毒性試験の 25 及び 75 mg/kg/日投与群で、鼻口部の皮膚に急性毛包炎及び上皮微小膿瘍形成が用量に相関してみられた。6 カ月間投与毒性試験の 20/10 mg/kg/日及び 5 mg/kg/日投与群ラットでも毛包炎が観察された。6 カ月試験のでの変化は休薬期間終了時までに回復が確認された（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.2 項参照）。

ラット 1 カ月間反復投与毒性試験の 75 mg/kg/日投与群で血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びグルタミン酸脱水素酵素の上昇とともに 2 例の雌では急性胆管炎が発現し、4 週間の回復期間終了時でも一部の影響（ALT 値の上昇）はなお持続した。さらに 1 例に胆管拡張がみられ、1 例は肝細胞壊死のため早期に試験を中止した。ラットの 6 カ月間の試験で、20 mg/kg/日投与群の数例にみられた死亡は、急性胆管炎ないしは膵炎が死因の一部であったと考えられた。なお、急性胆管炎は 10 mg/kg/日に減量後は認められなかった。更に、5 及び 25 mg/kg/日を 1 カ月間投与、あるいは 20/10 mg/kg/を 6 カ月間投与したラットに ALP、ALT 及び AST 値の上昇が認められたが、病理組織学的所見を伴わなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.3.2 項参照）。肝胆道所見は、イヌ 1 カ月間及び 9 カ月間投与毒性試験においては認められなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.3.5 及び 2.6.6.3.6 項参照）。

ラット 1 カ月間投与毒性試験の 75 mg/kg/日投与群では、投与終了後の 4 週間回復期間に切歯形成異常がみられ、6 カ月間投与毒性試験の 20/10 mg/kg/日投与群の数例の死亡例にも同様の所見が認められた。

1 カ月間経口投与毒性試験で、ラットで 25 及び 75 mg/kg/日投与群に用量に相関した大腿脛骨関節の骨端軟骨板の可逆的異形成が、イヌで 40 mg/kg/日投与群に大腿骨の骨端軟骨板の可逆的異形成がみられた（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.5 項参照）。

ラット 1 カ月間投与毒性試験の 25 及び 75 mg/kg/日投与群で腎乳頭壊死がみられ、4 週間の回復試験終了時にもみられた（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 項参照）。腎乳頭壊死は、ラット 6 カ月間試験、あるいはイヌのいずれの試験でも認められなかった。

リン脂質症発現による病理組織学的変化及び超微細形態的変化（ラット 1 カ月間投与毒性試験の特定組織の電子顕微鏡観察による）がラット 1 カ月間投与毒性試験（肺、リンパ節、脾臓、気管、小葉中心性肝細胞、尿細管上皮）、6 カ月間投与毒性試験（肺）及び静脈内投与毒性試験（主に肺及び脾臓、但しリン脂質症は媒体投与群でも発現）で観察された。イヌ経口投与毒性試験では、リン脂質症の組織学的所見はみられなかったが、2 週間静脈内投与毒性試験でイヌの肺胞及び腸間膜リンパ節にリン脂質症の組織学的所見が認められた（毒性試験の概要文 2.6.6.3 項参照）。

用量に相関した軽度の血液学的変化（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、一部の白血球数の増加、網状赤血球数の減少）がラット経口投与及び静脈内投与毒性試験でみられたが、概して投与中止後に回復傾向がみられた（毒性試験の概要文 2.6.6.3 項参照）。

4.2.1　トキシコキネティクス

動物及びヒト（日本人 MTC 患者）の定常状態の曝露量データ（AUC_{ss}）を、表 2で比較する。300 mg/日の用量で反復投与したときのヒトの定常状態の AUC_{ss}（28448 ng·h/mL、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.1 参照）は、6 あるいは 9 カ月間反復投与毒性試験で測定された値に比べて高値であった。しかしながら、6 カ月間反復投与毒性試験に比べて高用量を使用したラット 1 カ月間反復投与毒性試験では、中用量群 25 mg/kg/日及び高用量群 75 mg/kg/日の曝露量（それぞれ 22685 及び 34448 ng·h/mL）は、ヒトの 300 mg/日投与時の曝露量（28448 ng·h/mL）と同程度であった。イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験の高用量 40 mg/kg/日の曝露量データはない。しかしながら、イヌで得られたデータでは、1 及び 9 カ月間投与毒性試験の最高曝露量はヒトの 300 mg/日投与時の 10 分の 1 未満の低値であった。1 及び 9 カ月間経口投与と比較して、14 日間静脈内投与毒性試験のイヌでは比較的高い曝露量が得られたが、ヒトへの 300 mg/日投与時より低い曝露量であった（ラット静脈内投与と同様）。

表 2　　ラット、イヌ、マウス及びヒトにおけるバンデタニブの $AUC_{(0\text{-}24)}$（ng·h/mL）の比較

投与量 (mg/kg/日)	ラット経口	イヌ経口	マウス経口	ヒト経口# (AUC_{SS})	ラット静脈内 ($AUC_{0.667\text{-}24}$)	イヌ静脈内
1	799[a]	218[d]	-	-	-	-
2.5	-	-	-	-	2350[e]	1010[f]
3	-	-	9620[i]	-	-	-
4.75	-	-	-	-	-	2310[g]
5	4257[a]	678[c], 1035[d]	-	28448	-	-
7	-	-	-	-	-	2100[f]
9.5	-	-	-	-	-	4000[g]
10	8114[a]	-	27860[h], 37400[i], 200967[j]	-	7450[e]	-
15	-	2380[c], 2273[d]	-	-	-	-
16.5	-	-	-	-	-	6410[f]
17.5	-	-	-	-	12000[e]	-
19	-	-	-	-	-	9410[g]
25	22685[b]	-	-	-	-	-
30	-	-	73010[h], 78700[i]	-	-	-
75	34448[b]	-		-	-	-
100	-	-	140650[h]	-	-	-
300	-	-	285425[j]	-	-	-

ヒトの投与量は 60 kg 換算でし、D4200C00098 試験（試験 98）のデータを用いた。5 mg/kg/日は 300 mg/日に相当

a TPR2939：6 カ月間反復投与毒性試験、　b TAR2937：　1 カ月間反復投与毒性試験
c TAD1042：1 カ月間反復投与毒性試験（最高用量の 40 mg/kg/日の曝露量のデータなし）
d TPD1043：9 カ月間反復投与毒性試験、　e 0266AR：2 週間反復投与毒性試験
f 0143AD：2 週間反復投与毒性試験、　g 0142AD：10 日間反復投与毒性試験
h 0858HM：1 カ月間反復投与毒性試験　i 0862CM：がん原性試験　j 0871DM：7 日間反復投与毒性試験

4.3　遺伝毒性試験

バンデタニブは細菌を用いる復帰突然変異試験で突然変異誘発性を示さず、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験において染色体異常誘発性を示さなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.4 項参照）。

4.4　がん原性試験

rasH2 Tg マウスに最高 30 mg/kg/日の用量でバンデタニブを 6 カ月間反復経口投与した結果、腫瘍発生頻度の増加はみられなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.5.3 項参照）。

4.5　生殖発生毒性試験

バンデタニブの生殖発生毒性の検討のため、胚・胎児発生毒性、雌雄の受胎能、出生前及び出生後の発生に関する一連の試験を実施した。バンデタニブは雌ラットの生殖のすべての段階にお

いて顕著な影響を及ぼした。ラットの 1 カ月間反復投与毒性試験では、75 mg/kg/日群で卵巣の黄体数の減少がみられた（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 項参照）。雌の受胎能試験では、母動物に毒性がみられない 10 及び 25 mg/kg/日の用量で、不規則な発情周期を示すラットの増加傾向が観察された。10 及び 25 mg/kg/日では、生存胎児数の減少及び着床後死亡数の増加等の用量に関連した早期胎児死亡の増加が観察された。雌の受胎能及び胎児に対する無影響量は、1 mg/kg/日と考えられた。4 週間の休薬期間の後、発情周期、着床前、着床後の胎児死亡、腹あたりの胎児数には影響はみられなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.6.2 項参照）。

妊娠雌ラットに妊娠 1～7 日あるいは妊娠 7～16 日にバンデタニブを経口投与した結果、20 mg/kg/日群で着床後死亡の増加がみられた。10 及び 20 mg/kg/日投与群で、胎児体重の低下が認められた。ラットの胚・胎児発生毒性試験は、1、10 及び 25 mg/kg/日を投与し、25 mg/kg/日投与群で、胚・胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の異常、頭蓋骨の早期骨化が認められた。低用量の 1 mg/kg/日投与群で、胎児 1 例に心血管系の異常がみられたため、無毒性量は確定できなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.6.4 項参照）。

ラットに 1 及び 10 mg/kg/日を妊娠 6 日から、10 mg/kg/日を妊娠 16 日から投与した出生前及び出生後の発生に関する試験で、体重増加抑制、摂餌量の減少などの母動物に対する軽度毒性が妊娠及び授乳期間中にみられ、出生前死亡の増加が妊娠 6 日から 10 mg/kg/日を投与した群で観察された。すべての投与群において出生児の生後成長の遅延が観察された。妊娠 6 日、あるいは妊娠 16 日に投与を開始したいずれの高用量群でも、出生児の生後成長の遅延が発育分化の軽度遅延として認められた。F1 出生児の行動発達試験で影響は認められず、交尾能、受胎能、妊娠能への影響も観察されなかった。

雄ラット生殖能に対する影響を検討するため、ラット 6 カ月間反復投与毒性試験の雄ラットと、無処置雌ラットを投与 9 週目に交配させた。その結果、雄ラット生殖能に対するバンデタニブの影響は認められなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.6.6 及び 2.6.6.6.1 項参照）。

4.6　その他の毒性試験

4.6.1　光毒性試験

紫外線照射存在下及び非存在下で実施された *in vitro* 光毒性試験の結果から、バンデタニブの光毒性作用が確認された（毒性試験の概要文 2.6.6.8.2.1 項参照）。臨床試験においては、バンデタニブ投与例で光線過敏性反応及び発疹の発現が報告されており（臨床に関する概括評価 2.5.5.3.1 項参照）、患者は日光の照射を避けることを推奨されている。従って、更なる非臨床試験の実施がバンデタニブの臨床での使用に影響することはないと考え、光毒性を検討する追加の非臨床試験は実施していない。

4.6.2　不純物の毒性試験

遺伝毒性をもつ可能性のある 4 種類の不純物（*不純物B、　*不純物C　、　*不純物D　及び　*不純物E　）について試験を行い、遺伝毒性がないことが確認された（毒性試験の概要文 2.6.6.8.1.2 項参照）。

安全性の確認が必要な原薬の不純物である　*不純物A　は、バンデタニブの反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験で用いた原薬にも含まれており、これらの試験成績から設定された [redacted] の規格は適切であると考えられた（毒性試験の概要文 2.6.6.8.1.3 項参照）。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

4.7　毒性試験の要約

毒性試験で重要な所見がいくつか認められたが、大部分の所見（イヌの消化管への影響、ラットの皮膚、肝臓、切歯、腎臓及び生殖器への影響、ラット及びイヌの骨端軟骨板への影響）は、バンデタニブの VEGFR 又は EGFR 阻害作用に起因するものであり、ラット及びイヌは薬理学的に適切な試験動物であること考えられた。また RET 阻害作用のみに起因すると考えられる所見は確認されなかった。

長期投与毒性試験の曝露量は、バンデタニブ 300 mg 投与時の臨床試験の曝露量に比べてかなり低値であった。このため、毒性試験でみられた所見の大部分は、臨床に比較して低い曝露量で発現した。

薬理作用から予測されたように、バンデタニブの雌ラット生殖能への顕著な影響があらゆる段階で認められた。ラット 1 カ月間反復投与毒性試験の 75 mg/kg/日投与群で卵巣の黄体数の減少が認められた。雌ラット生殖能試験では、不規則な発情周期の増加傾向、妊娠率の軽度低下及び着床前死亡の増加が認められた。妊娠ラットにバンデタニブを投与した際に着床後死亡の増加が観察された。胚胎児発生毒性がラットで確認され、胚・胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の異常、頭蓋骨の早期骨化がみられた。バンデタニブの雄ラット生殖能に対する影響は認められなかった。

バンデタニブは *in vitro* 光毒性試験で光毒性作用を示した。バンデタニブの遺伝毒性及びがん原性は確認されなかった。

5　総括及び結論

5.1　作用機序

バンデタニブは VEGFR-2、EGFR、RET 及び BRK のチロシンキナーゼに対して選択的な阻害作用を示し、*in vitro* 及び *in vivo* で MTC を含む腫瘍細胞の増殖及び血管新生反応を濃度又は用量依存的に抑制した。バンデタニブは、主として VEGFR-2 チロシンキナーゼを介した血管内皮細胞の増殖、遊走、生存等の血管新生に関わる反応を抑制し、間接的に腫瘍増殖を抑制すると共に、EGFR や RET のチロシンキナーゼを介する腫瘍細胞の増殖を直接的に抑制することで、相乗的な作用を示すと考えられる。MTC では RET チロシンキナーゼの活性化変異が高率で認められ、発症に関与している（Santoro et al 2004、Plaza-Menacho et al 2006、Asai et al 2006）。さらに MTC では、VEGFR チロシンキナーゼの発現増加（Capp et al 2010）や、EGFR 遺伝子の増幅及び過剰発現、転移腫瘍における EGFR 及び VEGFR-2 のチロシンキナーゼ活性化が認められており（Rodriguez-Antona et al 2010）、これらのチロシンキナーゼを同時に阻害するバンデタニブの効果が期待できる。

5.2　主たる毒性所見

各種の生体の反応に VEGF 及び EGF シグナル伝達が関与することから、広範囲の正常組織への影響が毒性試験で予測された。実際、毒性試験でみられた大部分の所見は、以下に考察するように VEGFR/EGFR の阻害に関連している。例外として、他の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤とは異なり（Blackhall et al 2005, Cohen et al 2004）、眼毒性（角膜上皮萎縮）がいずれの非臨床試験

でも認められなかったことが注目される。RET キナーゼ阻害作用のみに起因すると考えられる変化は確認されなかった。

反復投与毒性試験の主要所見は、嘔吐、異常便等の一般症状、肝胆道系毒性、切歯形成異常、骨端軟骨板の異形成、皮膚の毛包炎、腎乳頭壊死、各種組織でのリン脂質症、血液学的影響及び黄体数減少であった。消化管、皮膚病変及び肝毒性は、1、6 及び 9 カ月間反復投与毒性試験の用量制限毒性であった。さらに、生殖毒性試験で、バンデタニブはあらゆる段階で雌ラットの生殖能に影響を及ぼし、雌の受胎能及び胎児に明らかな影響がみられた。バンデタニブは癌治療に使用されることから、安全性薬理試験での心再分極及び血圧への影響が特に注目された。

バンデタニブでみられた非臨床所見の多くは、例えば、EGFR 阻害剤エルロチニブ（皮膚、卵巣、肝臓、腎臓、消化管、Summary of Product Characteristics: Tarceva）、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）/VEGFR/RET 阻害剤スニチニブ（消化管、卵巣、骨端軟骨板、Summary of Product Characteristics: Sutent, US Prescribing Information: Sutent）及び PDGFR/VEGFR 阻害剤ソラフェニブ（骨端軟骨板、イヌの歯牙組成の変化、Summary of Product Characteristics: Nexavar, US Prescribing Information: Nexavar）の動物試験でも認められている。

5.3　曝露量の考察

5.3.1　有効性についての考察

図 4に、乳癌細胞 MCF-7 移植マウスにバンデタニブ 10～50 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（Gustafson et al 2006）と、日本人 MTC 患者に 1 日 300 mg を反復経口投与したときの定常状態における平均血漿中濃度の最高値（$C_{ss,max}$、1315 ng/mL）及び最低値（$C_{ss,min}$、1076 ng/mL）を示した。マウスとヒトにおけるバンデタニブのタンパク結合率にほとんど違いがないため（2.4.3.5項参照）、ここでは血漿中総薬物濃度での比較とした。日本人 MTC 患者の $C_{ss,max}$ 値及び $C_{ss,min}$ 値はいずれも担癌マウスにバンデタニブ 25 mg/kg を単回経口投与した後の最高血漿中濃度を超え、50 mg/kg を単回経口投与した後の血漿中濃度の範囲内にあった。担癌マウスへのバンデタニブ 25～50 mg/kg/日の反復経口投与により、VEGFR-2、EGFR、RET の各チロシンキナーゼを介したシグナル伝達が阻害され、血管新生阻害及び抗腫瘍効果が示されたことから、日本人 MTC 患者においてもバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与することにより同様の薬理作用が期待できると考える。

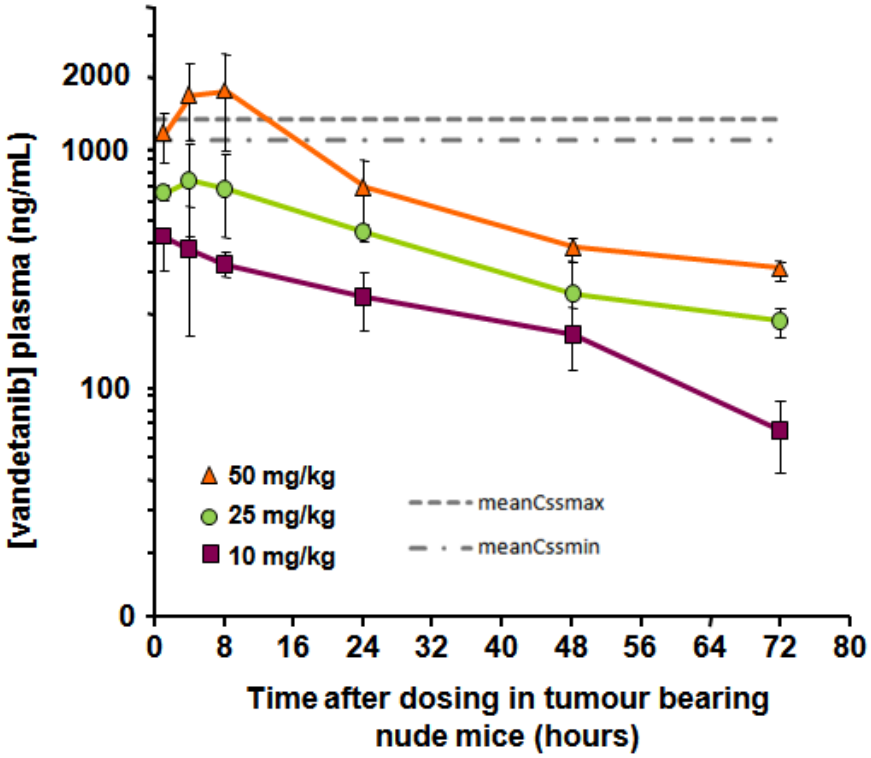


図 4　　バンデタニブ投与後の曝露量の比較－MCF-7 腫瘍移植マウス（単回経口投与）及び日本人 MTC 患者（300 mg/日反復経口投与、定常状態）の血漿中濃度

Gray bar indicates the steady state mean C_{max} or C_{min} plasma concentration for the 300 mg dose in patients (n = 11) from the Japanese MTC study. Preclinical plasma concentrations are represented as mean±SD for three animals per time point per dose.

[Gustafson et al 2006の Fig. 2 を改変し、日本人 MTC 患者の $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ を追加]

また、ヒトにおけるタンパク結合率が 90%であることを考慮すると（2.4.3.5項参照）、日本人 MTC 患者に 300 mg を反復投与したときの遊離 $C_{ss,max}$ 値及び遊離 $C_{ss,min}$ 値はそれぞれ約 0.3 μM 及び約 0.2 μM である。バンデタニブの *in vitro* における VEGFR-2、EGFR 及び RET のチロシンキナーゼ活性阻害の IC_{50} 値はこれより低い 0.1 μM 以下であり、ヒトでもこれらのチロシンキナーゼ活性が十分に阻害されると推定される。一方、非臨床薬理試験で用いたバンデタニブの濃度及び用量は、日本人 MTC 患者に 300 mg を反復経口投与したときの血漿中濃度範囲とほぼ同程度であり、非臨床薬理試験の用量設定は妥当であったと考えられた。

代謝物については、ヒトにバンデタニブ 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量はバンデタニブの値に対してそれぞれ 14.1%及び 1.8%であり（試験 57、2.4.3.6項参照）、バンデタニブの薬理作用発現に対するこれらの代謝物の寄与は小さいと考えられた。

5.3.2　　安全性についての考察

図 5に、バンデタニブの心再分極に関するデータと、D4200C00098 試験（試験 98）において日本人 MTC 患者に 300 mg/日を反復経口投与したときの遊離 $C_{ss,max}$ 平均値を示した。バンデタニ

ブの安全性薬理試験では hERG チャネルの阻害（IC_{50} 値 0.4 μM）、イヌプルキンエ線維の APD_{90} 延長（バンデタニブ 1 μM 以上）、麻酔下のイヌの QTcV 延長（最大 16%）が認められ、日本人 MTC 患者にバンデタニブ 300 mg/日を反復経口投与することで hERG チャネル阻害による QT 間隔延長が発現する可能性が示唆された。実際に、MTC 患者にバンデタニブ 300 mg/日を反復経口投与した試験 98 及び試験 58 において QT 間隔延長が認められた（臨床に関する概括評価 2.5.5.2.1 項及び 2.5.5.3.4 項参照）。

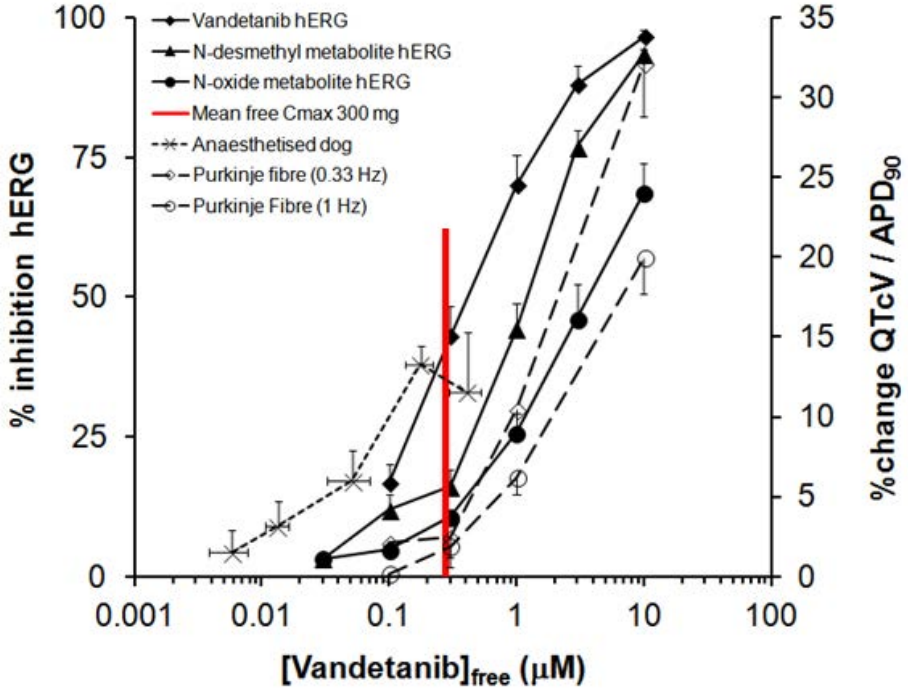


図 5　　心機能に関連する安全性薬理試験データと臨床曝露量の関係

ラットを用いた安全性薬理試験では、中枢神経系[1]、心血管系[2]、呼吸器系[3]、消化管系[4]及び腎／泌尿器系[5]に対する作用が認められた。ラットに 25 又は 75 mg/kg/日を経口投与時の定常状態の曝露量（AUC_{ss}）はそれぞれ約 23000 ng·h/mL 及び約 34000 ng·h/mL であったのに対し（ラット 1 カ月間反復投与毒性試験：TAR2937）、試験 98 で日本人 MTC 患者に 300 mg/日を反復経口投与したときの定常状態における AUC_{ss} は 28448 ng·h/mL であり（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.1 項参照）、安全性薬理試験における用量範囲の曝露量は、臨床用量での曝露量と同程度又はそれ以上と考えられた。

ラット反復経口投与毒性試験（表 2参照）における高用量投与時のバンデタニブの曝露量は、臨床試験において日本人 MTC 患者に 300 mg/日を反復経口投与したときの曝露量と同程度であっ

[1] 最小影響量：40 mg/kg（運動量低下）
　無影響量：40 mg/kg（体重減少）、200 mg/kg（着地開脚幅減少）
[2] 最小影響量：12.5 mg/kg（血圧上昇）
[3] 無影響量：200 mg/kg（吸気流量増加、吸気時間短縮）
[4] 最小影響量：40 mg/kg（胃内容物排出速度及び腸管輸送能の低下）
[5] 最小影響量：50 mg/kg（尿中の塩素、カリウム及びタンパクの増加）

た。イヌの反復経口投与毒性試験で得られた曝露量は、ヒトへ 300 mg/日を投与したときの値に比べてかなり低値であった。したがって、ラット及びイヌの毒性試験で得られた大部分の所見は、臨床での曝露量より低い曝露量で認められている（表 3参照）。反復投与毒性試験で得られた曝露量は臨床での曝露量より低かったため、安全域は算出できなかった。1 及び 9 カ月間反復経口投与毒性試験と比較して、14 日間反復静脈内投与毒性試験のイヌでは高い曝露量が得られたが、それでもヒトの 300 mg/日投与時より低い曝露量であった。ラットの反復静脈内投与毒性試験でも曝露量の増加はみられなかった。

毒性試験で達しうるバンデタニブの曝露量を制限したのは、薬物動態ではなく、動物が反復投与時に忍容可能な用量であった。しかしながら、毒性試験で達成された曝露量において、標的器官に対する毒性変化が十分みられたと考えられる。

毒性試験で使用した動物におけるバンデタニブの代謝物はヒトの場合と同様で、3 動物種とも *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体が 2 種の主代謝物であった。このうち、*N*-脱メチル体のみが細胞にバンデタニブと同様な薬理作用を示した。毒性試験動物のラット及びイヌに、ヒトの 2 種の主代謝物が曝露されている。毒性試験の最高用量でのラット、イヌの 2 種の代謝物の曝露量（単回投与データから外挿）は、ヒトの又は 300 mg/日反復投与後の曝露量と同様な範囲であると推定された。

ヒトの血漿中濃度以下の血漿中濃度で動物が忍容性の限度に達することは、抗癌剤では珍しくはない（Collins et al 1990）。バンデタニブ反復投与の非臨床試験でみられた大部分の毒性所見は、チロシンキナーゼ阻害剤のスニチニブ、ソラフェニブあるいはエルロチニブでもみられ、臨床の血漿中曝露量より低い曝露量で発現する（Summary of Product Characteristics: Sutent, US Prescribing Information: Sutent, Summary of Product Characteristics: Nexavar, US Prescribing Information: Nexavar, Summary of Product Characteristics: Tarceva）。このようにバンデタニブ投与群の動物でみとめられた大部分の変化は、他のチロシンキナーゼ阻害剤と同様に、ヒトでも発現する可能性がある（臨床に関する概括評価 2.5.5 項参照）。

表 3　　ラット、イヌの 1、6、9 カ月間反復経口投与毒性試験の主要毒性の無影響量及び最小影響量におけるバンデタニブ全身曝露量

毒性所見	無影響量における曝露量 $AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)	最小影響量における曝露量 $AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)
切歯（ラット）		
形成異常	1554 (5 mg/kg/日)[a]	8114 (10 mg/kg/日)[b]
皮膚 （ラット）		
毛包炎	799 (1 mg/kg/日)[b]	4257 (5 mg/kg/日)[b]
肝臓 （ラット）		
肝酵素値上昇	-	799 (1 mg/kg/日)[b]
壊死及び胆管炎	1554 (5 mg/kg/日)[a]	8114 (10 mg/kg/日)[b]
腎臓（ラット）		
腎乳頭壊死	1554 (5 mg/kg/日)[a]	22685 (25 mg/kg/日)[a]
血液検査（ラット）		
赤血球数、白血球数増加	-	799 (1 mg/kg/日)[b]
リン脂質症		
- ラット	1554 (5 mg/kg/日)[a]	22685 (25 mg/kg/日)[a]
- イヌ（静脈内）[c]	1012 (2.5 mg/kg/日)[c]	2104 (7 mg/kg/日)[c]

毒性所見	無影響量における曝露量 $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	最小影響量における曝露量 $AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
骨端軟骨板 異形成		
- ラット	1554 (5 mg/kg/日)[a]	22685 (25 mg/kg/日)[a]
- イヌ	2273 (15 mg/kg/日)[d]	曝露のデータなし(40 mg/kg/日)[d]
消化管　（イヌ） 嘔吐及び軟便	218 (1 mg/kg/日)[e]	1035 (5 mg/kg/日)[e]

ヒトでの曝露量 (AUC_{SS}) ：28448 ng·h/mLf（300 mg/日）

- 無影響量は確認できず

[a] TAR2937：ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験、[b] TPR2939：ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験
[c] 0143AD：イヌ 14 日間反復静脈内投与毒性試験 、[d] TAD1042：イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験
[e] TPD1043：イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験、[f] 試験 98

5.4　各種臓器への影響

本項で、主要な臓器毒性とその臨床との関連について概要を記載する。バンデタニブの臨床試験で認められたこれら主要な器官における安全性プロファイルについては、臨床に関する概括評価（2.5.5 項）を参照。1、6 及び 9 カ月間反復投与毒性試験で、毒性は全般的に回復所見を示した。

5.4.1　消化器

イヌの 1 カ月間及び 9 カ月間投与毒性試験で、バンデタニブ投与群のイヌに嘔吐、軟便/異常便が用量制限毒性としてみられ、病理組織学的所見は観察されなかったが、用量設定試験で 40 mg/kg/日を 14 日間投与したイヌの腸に粘膜びらん、粘膜萎縮が認められた（毒性試験の概要文 2.6.6.3.5、2.6.6.3.6 及び 2.6.6.2.4 項参照）。消化管機能の変化は本薬の薬理作用による VEGF と EGF 又はその一方の阻害の結果であると考えられた。EGF は消化管の生理的機能に関与することから（Vinter-Jensen 1999）、EGFR 阻害剤投与により消化管障害が発現する可能性があると考えられる。しかし、消化管障害は抗癌剤の投与で一般的にみられる事象であり、容易に管理することができる。

5.4.2　皮膚

皮膚の変化は、1 及び 6 カ月間投与毒性試験のラットにおいてのみ観察され、急性毛包炎及び上皮微小膿瘍形成が発現し、投与中止後には回復した（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.2 項参照）。同様の病変は EGFR 阻害剤エルロチニブ（Summary of Product Characteristics: Tarceva）の非臨床試験で報告されている。特に表皮、毛包及び爪周囲組織の正常な皮膚機能は EGFR シグナル伝達に依存することから、EGFR 阻害剤で誘発される皮膚毒性はヒトでも頻発する（Lacouture 2006）。EGFR の阻害により皮膚の正常状態が乱れる結果、炎症細胞が集簇する。バンデタニブはその作用機序から、ヒトに投与したときに皮膚反応を生じることが予測される。しかし、発疹は抗癌剤の投与で一般的にみられる事象であり、通常は管理可能である。

5.4.3　心血管系

高血圧は VEGF のシグナル伝達を阻害したことによるものと考えられることから（Curwen et al 2008）、ラット及びイヌでみられた血圧上昇（薬理試験の概要文 2.6.2.4.2 項参照）は、薬理作用に基づく作用と考えられた。加えて、バンデタニブをヒトに 1 日 300 mg 投与したときの血漿中濃度は、hERG チャネル阻害による QT 間隔延長作用を発現する可能性がある（薬理試験の概要文 2.6.2.4.2 参照）。バンデタニブのラット及びイヌの一般毒性試験で、心血管系への直接の影響に続発する所見はみられておらず、ラット、イヌいずれの心臓にも薬物投与に関連した病理組織所見は観察されなかった。

5.4.4　肝臓

肝胆道系の毒性（肝酵素値上昇、急性胆管炎）はラットのみで発現した。ラット 6 カ月間投与毒性試験の高用量 20 mg/kg/日投与群の数例の早期死亡の一因は、膵炎あるいは急性胆管炎であった（毒性試験の概要文 2.6.6.3.2 項参照）。肝臓は高レベルの EGFR を発現し、全身投与された EGF のクリアランスに肝臓が関与することから、この試験での肝毒性は薬理作用に起因した可能性が考えられる。化学的あるいは肝部分切除で誘発した肝炎モデルで、VEGF 及び VEGFR の増殖刺激、再生及び細胞保護作用がみられた（Eskens and Verweij 2006）。

従って、毒性試験におけるバンデタニブの肝臓への影響は、その薬理作用から想定されるものである。ヒトにおいても肝毒性は EGFR/VEGFR 阻害剤の投与によりよくみられる事象ではあるが（Loriot et al 2008）、肝機能検査値の観察により管理することができる。

5.4.5　歯

ラットの切歯は生存期間中を通じて持続的に成長し、その先端は機能的磨耗により正常に磨耗される。歯原性上皮は血管新生が十分な歯髄腔により維持されることから、ラット 1 カ月間投与毒性試験の 75 mg/kg/日投与後ならびに 6 カ月間投与毒性試験の 20/10 mg/kg/日投与群の数例の死亡例にみられた切歯形成異常は、VEGFR が阻害されて、この持続的に成長する組織の血管形成が影響されたことに起因すると考えられる（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.2 項参照）。バンデタニブを投与したイヌの歯に影響がみられないのは、1 及び 9 カ月間投与毒性試験に使用した 6 カ月齢以上のイヌでは永久歯列が存在したことによると推察される。PDGFR/VGFR 阻害剤ソラフェニブ（Summary of Product Characteristics: Nexavar, US Prescribing Information: Nexavar）は若齢又は成長期の動物の歯の組成の変化を誘発したが、成熟動物には影響しなかった。したがって、成人の歯への影響はないと考えられる。

5.4.6　軟骨板

1 カ月間投与毒性試験の 25 及び 75 mg/kg/日投与群のラットの大腿脛骨及び 40 mg/kg/日投与群のイヌの大腿骨にみられた骨端軟骨板の異常は（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.5 項参照）、VEGFR 阻害に起因したものと考えられた。血管形成は、軟骨の骨形成に不可欠で（Ryan et al 1999, Gerber et al 1999, Hall et al 2006）、若齢の成長期の動物にみられるが（ラットは約 6 週齢で投与を開始し、イヌは 6〜9 カ月齢で開始）、軟骨板が完全に閉鎖する成熟動物では、バンデタニブの骨への影響はないと考えられる。

5.4.7　腎臓

バンデタニブによる腎臓への影響がラットでみられ、同様の所見はエルロチニブ（Summary of Product Characteristics: Tarceva）の毒性試験でも観察されている。ラットの 1 カ月間投与毒性試験で腎乳頭壊死がみられ（25 mg/kg/日以上）、75 mg/kg/日投与群では 4 週間の回復期間終了時にも回復はみられなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 項参照）。ラットの 6 カ月間投与毒性試験（最高用量 20/10 mg/kg/日）では腎病変は確認されなかったが、両試験でみられた各種臨床検査値の変化（尿検査値の変化及び血漿中尿素値、クレアチニン値の軽度上昇）から腎機能異常が示唆された。しかしながら、50 mg/kg/日を単回投与したラットの安全性薬理試験で定めた腎機能検査で（薬理試験の概要文 2.6.2.4.5 項参照）、バンデタニブに利尿あるいは抗利尿作用はみられておらず、血液生化学的検査値への影響はみられなかった。EGF 及び VEGF は腎臓で多量に産生され、腎機能に影響することから（Hamm et al 1993, Advani et al 2007）、腎臓への影響は EGFR 及び VEGFR の阻害に起因すると考えられる。バンデタニブ投与群ラットの腎への影響は臨床曝露量以下で発現したが、腎に対する重大な作用が VEGFR 又は EGFR 阻害剤の臨床における特徴的な所見になるとは思われない。

5.4.8　創傷治癒

創傷治癒時には VEGF が関与する血管新生がみられることから、バンデタニブの創傷修復に及ぼす影響を検討した。マウス創傷治癒モデルにバンデタニブ（50 及び 100 mg/kg/日）を投与したときの創傷結合力は、溶媒対照群と比較して投与 7 日後及び 28 日後に低下したが、時間経過とともに改善されたことから、バンデタニブは創傷治癒を遅延させるものの、停止させることはないと考えられた（Ko et al 2005、薬理試験の概要文 2.6.2.3.2.3 項参照）。

5.4.9　肺

16.5 mg/kg/日を 2 週間静脈内投与した雌イヌ 3 例中 2 例で発現した軽度又は中等度の限局性肺胞炎は、投与部位の炎症の二次的所見（すなわち、投与部位の炎症物質が血管内に侵入して肺血管床に達した）と思われた。しかしながら、投与に関連した直接の作用の可能性も否定はできなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.3.8 項参照）。ラットの 6 カ月間反復経口投与毒性試験で、不規則な淡黄色の肺表面が 20/10 mg/kg/日投与群の 2/60 例にみられ、バンデタニブ投与に関連する可能性があると判断されたが、当該部位で病理組織学的な所見はみられず、その毒性学的意義は明らかでなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.3.2 項参照）。臨床試験においては間質性肺疾患がみられ、肺がん患者を対象とした試験では死亡に至る症例がみられているが（臨床に関する概括評価 2.5.5.3.8 項参照）、毒性試験においては臨床試験でみられたような肺の所見は観察されていない。

5.4.10　生殖発生毒性

生殖発生毒性試験で、バンデタニブの薬理作用による様々な変化が認められた。バンデタニブの雌ラット生殖能への有意な影響があらゆる生殖の段階で認められた（毒性試験の概要文 2.6.6.6 項参照）。ラット 1 カ月間反復投与毒性試験の 75 mg/kg/日投与群における黄体数の可逆的減少（毒性試験の概要文 2.6.6.3.1 項参照）などの卵巣の所見は、黄体形成期に起る周期的血管形成に VEGF が介在することから（Goede et al 1998）、おそらく VEGFR が阻害された結果と考えられた。EGF は正常な卵巣機能の調節に関与し、各ステージの卵巣細胞に影響することが知られており（Chabot et al 1986, Assarsson et al 1995）、バンデタニブ投与が卵巣機能を変化させたと考えられる。VEGF とその受容体は、胚発生の血管形成に重要な役割を果たしており（Ferrara 2001）、

ラット胚・胎児発生に関する試験でみられた血管欠損（心血管異常）はバンデタニブの薬理作用によるものである。

生殖発生毒性試験では、完全な薬物動態プロファイルは得られなかったが、ラットの一般毒性試験で使用した用量から推定して、臨床曝露量で生殖能及び胎児への影響（胚胎児死亡、心血管異常）が発現することが示唆される。1 種類の動物からこれらの明白な影響を示すデータが得られ、また周知の VEGFR 及び EGFR 阻害剤の作用から考えて、ヒトにおいても胚胎児毒性が発現する可能性が高いと判断し、もう 1 種の動物を用いた追加試験は実施しなかった。バンデタニブはラット乳汁中及びラット出生児の血漿中に移行して哺乳中の出生児が薬物関連物質に曝露されることが示されており（薬物動態試験の概要文 2.6.4.6.5 項参照）、バンデタニブはヒトの乳汁中にも排泄されると考えられる。雄ラット生殖能に対する影響は認められなかった。

5.4.11　その他の影響

ラットの静脈内投与及び経口投与毒性試験で、用量に相関した軽度の血液学的変化（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数及び一部の白血球の増加、網状赤血球数の減少）が認められたが、通常は投与中止により回復した（毒性試験の概要文 2.6.6.3 項参照）。これらの血液パラメータに対する影響は、他の抗 VEGF 剤で報告されている事象に一致しており、赤血球新生の調整に VEGF が関与していることを示している（Tam et al 2006）。

陽イオン両親媒性（親油性）構造をもつ多くの薬物は、*in vivo* で細胞内にリン脂質症（細胞内リン脂質の過度の蓄積）を生じるが、ヒトにリン脂質症を起こす薬物は少ないと報告されている（Reasor et al 2001, Halliwell 1997）。通常、このような変化は投与中止後に適切な時間の経過とともに回復し、機能的に殆ど問題にならないと思われる。バンデタニブは陽イオン両親媒性であるため、ラット及びイヌの数種の組織にリン脂質症を誘発した。ラットでは、肺胞、リンパ節、脾臓、気管、小葉中心性肝細胞、腎尿細管上皮にリン脂質症所見を認め、静脈内投与後は軽度の変化がみられた。イヌでは、静脈内投与後に肺胞及び腸間膜リンパ節に影響がみられた（ラット、イヌともに、静脈内投与液の溶媒 hydroxypropyl-β-cyclodextrin 投与群もリン脂質症を誘発した）。ラット 1 カ月間投与毒性試験の 4 週間の回復期間で完全な回復所見は認められなかったが、ラット 6 カ月間の試験でリン脂質症を認めた唯一の臓器である肺（リン脂質症誘発物質に共通するげっ歯類の標的臓器、Reasor et al 2001）は、13 週間の回復期間に回復傾向を示した（毒性試験の概要文 2.6.6.3 項参照）。リン脂質症誘発作用のある他の薬剤の臨床試験において、明らかに有害な続発症は認められていない（Reasor et al 2001, Halliwell 1997）。

Tg マウスのがん原性試験の用量設定のために実施した rasH2 の非 Tg 野生型マウスへの 1 カ月間までの反復投与では、歯、骨端軟骨板、リンパ組織及び卵巣で変化がみられ、これらの変化はラットにおいても認められた。

5.5　不純物の安全性

毒性学的懸念の閾値（TTC）を超える遺伝毒性不純物がバンデタニブ中に存在しないことを確認するために、限度を設定した適切な製造工程の管理戦略が作成され、その詳細は第 3 部 S.3.2 の項に記載されている。バンデタニブの全合成経路における不純物及び分解産物を再検討する系統的な方法により、遺伝毒性を有する不純物の生成を把握し、それらを制御した。毒性試験の概要文（2.6.6.8.1.2 項）に記載したように、遺伝毒性の可能性のある 8 種の不純物のうち、4 種（*不純物B、　*不純物C　、　*不純物D　及び　*不純物E　）は遺伝毒性がないと結論された。残る 4 種の不純物のうち、理論上の不純物の[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換えた

[redacted]は如何なる工程条件でも存在せず、3 不純物（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）は上流工程の規格限度によりバンデタニブ中 [redacted] [redacted]に制御されている（第 3 部、S.3.2 項参照）。

安全性の確認が必要な原薬の不純物である　　*不純物A　　について、バンデタニブの反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の試験成績から検討した結果、設定した規格限度（[redacted]）において、進行癌患者に重大な安全性上のリスクを与えないと考えられた。

5.6　光毒性

バンデタニブの波長 290～700 nm における吸収に一致して（品質に関する概括資料 2.3.S.3.1 項参照）、*in vitro* 光毒性試験で光毒性が認められた（毒性試験の概要文 2.6.6.8.2.1 項参照）。臨床試験において、バンデタニブ投与例で光線過敏性反応及び発疹の発現が報告されている（臨床に関する概括評価 2.5.5.3.1 項参照）。

5.7　薬物相互作用

バンデタニブ及び *N*-脱メチル体は CYP アイソザイムに対して競合的阻害作用及び時間依存的な阻害作用をほとんど示さなかった。バンデタニブは CYP2D6（K_i 値は 13 μg/mL）及び CYP2C8 活性に対して弱い阻害作用を示した。また、CYP2C8 ではバンデタニブ濃度 25 μg/mL までは CYP2C8 活性に対して阻害作用を示さなかった。薬物相互作用の可能性を定常状態における最高血漿中バンデタニブ濃度（I）を CYP2D6 の K_i 値で除した I/K_i 値を用いて評価したところ、I/K_i 値は 0.1（1.3/13＝0.1）であったことから、併用薬の CYP を介した代謝を阻害することにより薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、バンデタニブによりCYP1A2、2C9、3A4活性の誘導が認められた。その作用はバンデタニブ濃度が0.95 μg/mLで最大で、CYP1A2、2C9及び3A4ではそれぞれ陽性対照の28%、38%及び33%であり、日本人MTC患者にバンデタニブを300 mgの用量で反復経口投与したときの定常状態における$C_{ss,max}$（約 1.3 μg/mL）と同程度であった。開発品がCYPアイソザイム酵素活性を陽性対照に対して40%以上増加させる場合には臨床試験による確認を行うことが推奨されている（FDA guidance G:¥6695dft）。本試験においてバンデタニブのCYPアイソザイム活性に対する誘導作用は陽性対照に対して40%未満であった。

バンデタニブは OCT2 の基質ではないが、OCT2 に対する阻害作用を有することが示された（IC_{50} 値は約 2.1 μg/mL）。したがって、臨床試験において血漿中クレアチニン濃度の増加が認められた原因として、バンデタニブが OCT2 を阻害することにより、クレアチニンの腎排泄が低下した可能性が考えられた。また、OCT2 の阻害剤は併用薬の OCT2 を介した膜輸送を阻害することにより薬物相互作用が生じることが報告されている。例えば、OCT2 の阻害剤であるシメチジンはバラシクロビル（De Bony et al 2002）及びバレニクリン（Feng et al 2008）の AUC を増加させた。したがって、臨床において、バンデタニブと OCT2 の基質を併用投与したとき、併用薬の OCT2 を介した膜輸送を阻害することにより薬物相互作用を生じる可能性が考えられる。クレアチニンを基質として用いたときバンデタニブの OCT2 に対する阻害作用の IC_{50} 値（平均値：約 2.1 μg/mL）は、日本人 MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で反復経口投与したときの定常状態におけるバンデタニブの最高血漿中濃度（約 1.3 μg/mL）より高い値であった。

***新薬承認情報提供時に置き換えた**

5.8　結論

バンデタニブは VEGFR-2、EGFR 及び RET のチロシンキナーゼに対して選択的な阻害作用を示し、*in vitro* 及び *in vivo* で MTC を含む腫瘍細胞の増殖及び血管新生反応を濃度又は用量依存的に抑制した。バンデタニブは、主として VEGFR-2 チロシンキナーゼを介した血管内皮細胞の増殖、遊走、生存等の血管新生に関わる反応を抑制し、間接的に腫瘍増殖を抑制すると共に、EGFR や RET のチロシンキナーゼを介する腫瘍細胞の増殖を直接的に抑制することで相乗的な作用を示すと考えられる。MTC では RET チロシンキナーゼが発症に関与し、VEGFR や EGFR チロシンキナーゼの発現増加が認められ（Capp et al 2010、Rodriguez-Antona et al 2010）、これらのチロシンキナーゼを同時に阻害するバンデタニブの効果が臨床でも期待できる。

一連の毒性試験成績から、本薬の用量制限毒性として消化管への影響、皮膚毒性、肝毒性がみられ、抗癌剤の安全性評価で一般にみられるように、毒性所見のみられる用量での血漿中バンデタニブ濃度・曝露量は、ヒトで有効性を示すのに必要な濃度に比べて低かった。また、本薬の生殖発生毒性試験においては、雌ラットの生殖のすべての段階において顕著な影響を及ぼし、催奇形性も観察された。*in vitro* 光毒性試験からは、バンデタニブの光毒性作用が認められ、臨床試験においても光線過敏性反応及び発疹の発現が報告されている。安全性薬理試験及び副次的薬理試験において、血圧上昇や hERG 阻害による QT 間隔延長等の心血管系への影響、創傷治癒遅延の可能性が示唆された。以上の成績を踏まえ、添付文書においては必要な注意喚起を行うこととした（添付文書案 1.8 参照）。

6　参考文献一覧

Advani et al 2007

Advani A, Kelly DJ, Advani SL, Cox AJ, Thai K, Zhang Y et al. Role of VEGF in maintaining renal structure and function under normotensive and hypertensive conditions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104: 14448-53.

Asai et al 2006

Asai N, Jijiwa M, Enomoto A, Kawai K, Maeda K, Ichiahara M et al. RET receptor signaling: Dysfunction in thyroid cancer and Hirschsprung's disease. Pathology International 2006;56: 164–172.

Assarsson et al 1995

Assarsson B, Nilsson I, Selstam G. Ovarian levels of epidermal growth factor receptor mRNA in the rat-a postovulatory decrease. Acta Physiol Scand. 1995; 154: 177-83.

Beaudry et al 2008

Beaudry P, Nilsson M, Rioth M, Prox D, Poon D, Xu L et al. Potent antitumor effects of ZD6474 on neuroblastoma via dual targeting of tumor cells and tumor endothelium. Mol Cancer Ther. 2008 Feb;7(2):418-24.

Blackhall et al 2005

Blackhall FH, Rehman S, Thatcher N. Erlotinib in non-small cell lung cancer: a review. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6: 995-1002.

Boulay et al 2008

Boulay A, Breuleux M, Stephan C, Fux C, Brisken C, Fiche M et al. The Ret receptor tyrosine kinase pathway functionally interacts with the ERalpha pathway in breast cancer. Cancer Res. 2008 May 15;68(10):3743-51.

Brave et al 2007a

Brave SR, Marshall G, Wainwright A, James N, Acheson N, Howard Z, et al. In vitro effects of vandetanib on VEGFR-2, EGFR and RET phosphorylation, endothelial cell tube formation, and tumor cell growth and survival. AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2007; San Francisco, CA. AACR Meeting Abstracts 2007; C189.

Brave et al 2011

Brave SR, Odedra R, James NH, Smith NR, Marshall GB, Acheson KL et al. Vandetanib inhibits both VEGFR-2 and EGFR signalling at clinically relevant drug levels in preclinical models of human cancer. Int J Oncol. 2011 Jul;39(1):271-8.

Capp et al 2010

Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, Maia AL. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2010 Aug;20(8):863-71.

Carlomagno et al 2002

Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. Cancer Res. 2002 Dec 15;62(24):7284-90.

Carlomagno et al 2004

Carlomagno F, Guida T, Anaganti S, Vecchio G, Fusco A, Ryan AJ et al. Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. Oncogene. 2004 Aug 12;23(36):6056-63.

Castellone and Santoro 2008

Castellone MD, Santoro M. Dysregulated RET signaling in thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008 Jun;37(2):363-74, viii.

Chabot et al 1986

Chabot JG, St-Arnaud R, Walker P, Pelletier G. Distribution of epidermal growth factor receptors in the rat ovary. Mol Cell Endocrinol. 1986; 44: 99-108.

Cohen et al 2004

Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, McGuinn Jr WD, Morse D et al. United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets. Clin Cancer Res. 2004; 10: 1212-8.

Collins et al 1990

Collins JM, Grieshaber CK, Chabner BA. Pharmacologically guided phase I clinical trials based upon preclinical drug development. J Natl Cancer Inst. 1990; 82 (16): 1321-6.

Croyle et al 2008

Croyle M, Akeno N, Knauf JA, Fabbro D, Chen X, Baumgartner JE et al. RET/PTC-induced cell growth is mediated in part by epidermal growth factor receptor (EGFR) activation: evidence for molecular and functional interactions between RET and EGFR. Cancer Res. 2008 Jun 1;68(11):4183-91.

Curwen et al 2008

Curwen JO, Musgrove HL, Kendrew J, Richmond GH, Ogilvie DJ, Wedge SR.Inhibition of vascular endothelial growth factor-a signaling induces hypertension: examining the effect of cediranib (recentin; AZD2171) treatment on blood pressure in rat and the use of concomitant antihypertensive therapy. Clin Cancer Res. 2008 May 15;14(10):3124-31.

De Bony et al 2002

De Bony F, Tod M, Bidault R et al. Multiple interactions of cimetidine and probenecid with valaciclo vir and its metabolite acyclovir. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:458-63

FDA guidance G:¥6695dft

FDA guidance G:¥6695dft. Drug Interaction Studies -Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling 2006.

Feng et al 2008

Feng B, Obach RS, Burstein AH et al. Effect of human renal cationic transporter inhibition on the pharmacokinetics of varenicline, a new therapy for smoking cessation: an *in vitro-in vivo* study. Clin Pharmacol Ther 2008;83(4):567-76

Ellis and Hicklin 2008

Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. Nat Rev Cancer. 2008 Aug;8(8):579-91.

Eskens and Verweij 2006

Eskens FALM and Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. Eur J Cancer. 2006; 42: 3127-39.

Ferrara 2001

Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. Am J Physiol Cell Physiol. 2001; 280: C1358-66.

Gerber et al 1999

Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. Nat Med. 1999; 5: 623-8.

Goede et al 1998

Goede V, Schmidt T, Kimmina S, Kozian D, Augustin HG. Analysis of blood vessel maturation processes during cyclic ovarian angiogenesis. Lab Invest. 1998; 78: 1385-94.

Gustafson et al 2006

Gustafson DL, Bradshaw-Pierce EL, Merz AL, Zirrolli JA. Tissue distribution and metabolism of the tyrosine kinase inhibitor ZD6474 (Zactima) in tumor-bearing nude mice following oral dosing. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Aug;318(2):872-80.

Hall et al 2006

Hall AP, Westwood FR, Wadsworth PF. Review of the effects of anti-angiogenic compounds on the epiphyseal growth plate. Toxicol Pathol. 2006;34(2):131-47.

Halliwell 1997

Halliwell WH. Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis. Toxicologic Pathology. 1997; 25: 53-60.

Hamm et al 1993

Hamm LL, Herring-Smith KS, Vehaskari VM. Epidermal growth factor and the kidney. Seminars in Nephrology. 1993; 13: 109-15.

ICH S9 2010

抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて, 薬食審査発 0604 第 1 号, 平成 22 年 6 月 4 日

Ings 1984

Ings RM. The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab Rev. 1984;15:1183-212

Irmer et al 2007

Irmer D, Funk JO, Blaukat A. EGFR kinase domain mutations - functional impact and relevance for lung cancer therapy. Oncogene. 2007 Aug 23;26(39):5693-701.

Johanson et al 2007

Johanson V, Ahlman H, Bernhardt P, Jansson S, Kölby L, Persson F et al. A transplantable human medullary thyroid carcinoma as a model for RET tyrosine kinase-driven tumorigenesis. Endocr Relat Cancer. 2007 Jun;14(2):433-44.

Ju et al 2012

Ju YS, Lee WC, Shin JY, Lee S, Bleazard T, Won JK et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. Genome Res. 2012 Mar;22(3):436-45.

Ko et al 2005

Ko J, Ross J, Awad H, Hurwitz H, Klitzman B. The effects of ZD6474, an inhibitor of VEGF signaling, on cutaneous wound healing in mice. J Surg Res. 2005 Dec;129(2):251-9.

Kohno et al 2012

Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nat Med. 2012 Feb 12;18(3):375-7.

Lacouture 2006

Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nat Rev Cancer. 2006; 6: 803-12

Li et al 2012

Li F, Feng Y, Fang R, Fang Z, Xia J, Han X et al. Identification of RET gene fusion by exon array analyses in "pan-negative" lung cancer from never smokers. Cell Res. 2012 May;22(5):928-31.

Lipson et al 2012

Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies.Nat Med. 2012 Feb 12;18(3):382-4.

Loriot et al 2008

Loriot Y, Perlemuter G, Malka D, Penault-Lorca F, Boige V, Deutsch E et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. Nat Clin Pract Oncol 2008; 5: 268-78.

Lynch et al 2004

Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2129-39.

Mi and Lou 2007

Mi Y and Lou L. ZD6474 reverses multidrug resistance by directly inhibiting the function of P-glycoprotein. Brit J Cancer 2007;97:934–940

Paez et al 2004

Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004 Jun 4;304(5676):1497-500.

Plaza-Menacho et al 2006

Plaza-Menacho I, Burzynski GM, de Groot JW Eggen BJL Hofstra RMW. Current concepts in RET-related genetics, signaling and therapeutics. Trends in Genetics 2006;22(11):627-36.

Reasor et al 2001

Reasor MJ, Kacew S. Drug-induced phospholipidosis: Are there functional consequences? Exp Biol Med. 2001; 226: 825-30.

Rodriguez-Antona et al 2010

Rodríguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, Inglada-Pérez L, Castelblanco E, Landa I et al. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis. Endocr Relat Cancer. 2010 Jan 29;17(1):7-16.

Ryan et al 1999

Ryan AM, Eppler DB, Hagler KE, Bruner RH, Thomford PJ, Hall RL et al. Preclinical safety evaluation of rhuMAbVEGF, an antiangiogenic humanised monoclonal antibody. Toxicologic Pathology. 1999; 27: 78-86.

Santoro et al 2004

Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A. Minireview: RET: normal and abnormal functions. Endocrinology. 2004 Dec;145(12):5448-51.

Summary of Product Characteristics: Nexavar

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf#search='Summary+of+Product+Characteristics%3A+Nexavar'

Summary of Product Characteristics: Sutent

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf#search='Summary+of+Product+Characteristics%3A+Sutent'

Summary of Product Characteristics: Tarceva

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf#search='Summary+of+Product+Characteristics%3A+Tarceva'

Tabernero 2007

Tabernero J. The role of VEGF and EGFR inhibition: implications for combining anti-VEGF and anti-EGFR agents. Mol Cancer Res. 2007 Mar;5(3):203-20.

Takeuchi et al 2012

Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med. 2012 Feb 12;18(3):378-81.

Tam et al 2006

Tam BYY, Wei K, Rudge JS, Hoffman J, Holash J, Park S et al. VEGF modulates erythropoiesis through regualtion of adult hepatic erythropoietin synthesis. Nat Med. 2006; 12: 793-800.

US Prescribing Information: Nexavar

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021923s008s009lbl.pdf#search='US+Prescribing+Information%3A+Nexavar'

US Prescribing Information: Sutent

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021938s006s007s008-2lbl.pdf

Vinter-Jensen 1999

Vinter-Jensen L. Pharmacological effects of epidermal growth factor (EGF) with focus on the urinary and gastrointestinal tracts. APMIS 1999; 107 (Suppl 93): 5-42

Vitagliano et al 2011

Vitagliano D, De Falco V, Tamburrino A, Coluzzi S, Troncone G, Chiappetta G et al. The tyrosine kinase inhibitor ZD6474 blocks proliferation of RET mutant medullary thyroid carcinoma cells. Endocr Relat Cancer. 2010 Nov 30;18(1):1-11.

Wedge et al 2002

Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. Cancer Res. 2002 Aug 15;62(16):4645-55.

Wu et al 2007

Wu W, Onn A, Isobe T, Itasaka S, Langley RR, Shitani T et al. Targeted therapy of orthotopic human lung cancer by combined vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor signaling blockade. Mol Cancer Ther. 2007 Feb;6(2):471-83.