2.4　非臨床試験の概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 3
略号一覧 4
1 緒言 5
2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性 5
3 薬理試験 6
3.1 薬効を裏付ける試験 6
3.1.1 標的分子に対するキナーゼ阻害活性と選択性（*in vitro*） 6
3.1.2 *In vitro* 細胞増殖阻害作用 7
3.1.3 *In vivo* における薬理作用 7
3.2 副次的薬理試験 8
3.2.1 *In vitro* 薬理試験 8
3.2.2 *In vivo* 薬理試験 8
3.3 安全性薬理試験 8
3.3.1 心血管系に及ぼす影響 8
3.3.2 中枢神経系に及ぼす影響 9
3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 9
3.4 薬力学的薬物相互作用試験 9
4 薬物動態試験 9
4.1 分析法 9
4.2 吸収及び生物学的利用性 10
4.3 分布 10
4.4 妊娠及び授乳動物 11
4.5 代謝 11
4.6 排泄 12
4.7 薬物動態学的薬物相互作用 13
4.8 トキシコキネティクス 13
5 毒性試験 13
5.1 単回投与毒性試験 13
5.2 反復投与毒性試験 14
5.2.1 肝胆道系 14
5.2.2 消化管 15
5.2.3 膵臓 15
5.2.4 造血系 16

5.2.5 甲状腺 16
5.2.6 リン脂質症 16
5.3 遺伝毒性試験 17
5.4 がん原性試験 18
5.5 生殖発生毒性試験 18
5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 18
5.5.2 胚・胎児発生に関する試験 18
5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 18
5.6 曝露量の比較 18
5.7 局所刺激性試験 19
5.8 その他の毒性試験 19
5.8.1 光毒性試験 19
6 不純物及び分解物 19
7 安全性の総合評価 20
8 結論 22
9 参考文献 22

表一覧

Table 5-1 単回投与毒性試験 14
Table 5-2 反復投与毒性試験 14
Table 5-3 遺伝毒性試験 17
Table 5-4 生殖発生毒性試験 18
Table 5-5 毒性試験の無毒性量又は最大耐量における曝露量と臨床推奨用量（750 mg）における曝露量との比較 19

図一覧

Figure 1-1 セリチニブの化学構造式 5
Figure 4-1 セリチニブの推定代謝経路 12

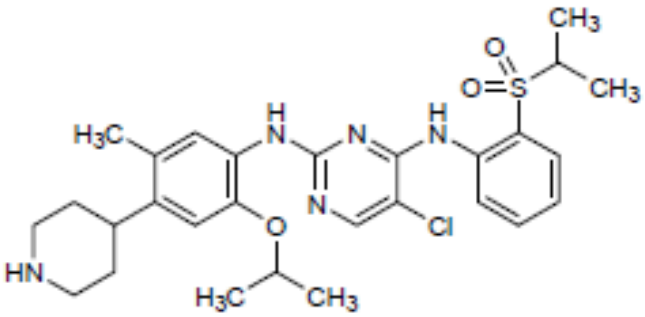
略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALCL	Anaplastic large-cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
Cmax	maximum drug concentration	最高薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EC50	Effective concentration by 50%	50%有効濃度
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4	微小管会合蛋白質 4
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GPCR	G protein-coupled receptor	G 蛋白質共役受容体
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IC50	Concentration required to inhibit effects by 50%	50%阻害濃度
IGF-1R	Insulin-like growth factor 1 receptor	インスリン様成長因子 1 受容体
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NPM	Nucleophosmin	ヌクレオフォスミン。核小体リン酸化蛋白質のひとつ
NSCLC	Non-small l cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	シグナル伝達兼転写因子 3
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach the maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間

1 緒言

セリチニブ（LDK378，5-Chloro-N^2-{5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}-N^4-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine）は，未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）におけるアデノシン三リン酸結合部位を強力かつ選択的に阻害する経口の抗悪性腫瘍薬である。本薬の構造式を以下に示す。

Figure 1-1 セリチニブの化学構造式



ALK は染色体再構成（転座・逆位），点変異及び遺伝子増幅により恒常的に活性化され，癌の発生や増殖に関与することが知られている。臨床試験により，セリチニブを経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，及び有効性が検討されており，本邦において *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対して治療効果を示す臨床成績が得られている。

セリチニブの予定する効能又は効果並びに用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果：他の ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

用法及び用量：通常，成人にはセリチニブとして 1 回 750 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口投与すること。なお，患者の状態により適宜減量する。

2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性

セリチニブの有効性及び安全性プロファイルを検討する目的で，非臨床薬理，薬物動態，及び毒性試験をノバルティス社若しくは委託した外部研究機関で実施した。

セリチニブの安全性薬理試験として，*in vitro*（hERG［human ether-a-go-go related gene］チャネルアッセイ）及び *in vivo*（テレメトリー試験）での心血管系への影響に関する試験，並びにラットを用いた中枢神経系及び呼吸系への影響に関する試験を実施した。これらの試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S7A 及び S7B ガイドライン（安全性薬理試験ガイドライン及びヒ

ト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価）に従い，主要な試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」に準拠して実施した。

セリチニブの毒性試験として，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）及びその他の毒性試験（光毒性試験）を実施した。これらの毒性試験は ICH S9 ガイドライン（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン）及びその他の安全性に関する ICH ガイドラインに従い，主要な毒性試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」に準拠して実施した。

3 薬理試験

薬効を裏付ける試験では，*in vitro* 試験として，セリチニブの ALK 及びその他のキナーゼに対する阻害作用を生化学アッセイ並びに細胞系アッセイで検討した。また，腫瘍細胞に対する増殖阻害作用を検討した。*In vivo* 試験としては，*ALK* 融合遺伝子陽性の腫瘍細胞及び *ALK* キナーゼドメイン内にクリゾチニブ耐性変異を有する腫瘍細胞を異種移植した担癌マウスにおけるセリチニブの抗腫瘍効果，有効曝露量，細胞内シグナル伝達系に対する作用を検討した。これらの *in vitro* 及び *in vivo* 試験の一部では，クリゾチニブやアレクチニブとの比較を行った。副次的薬理試験では，G 蛋白質共役受容体（GPCR）などに対するセリチニブの選択性について検討した。

3.1 薬効を裏付ける試験

3.1.1 標的分子に対するキナーゼ阻害活性と選択性（*in vitro*）

36 種類の蛋白質キナーゼを対象とした *in vitro* 生化学アッセイでは，セリチニブは ALK を IC50 値 0.15 nM で阻害した。また，インスリン受容体及びインスリン様成長因子 1 受容体（IGF-1R）に対するセリチニブの IC50 値はそれぞれ 7 及び 8 nM であり，セリチニブは ALK に対し約 50 倍の選択性を示した。検討したその他すべてのキナーゼに対するセリチニブの IC50 値は 100 nM を上回っていた。一方，クリゾチニブも ALK を最も強力に阻害したが（IC50 = 3 nM），ALK の他にも MET（IC50 = 8 nM）など 6 種類のキナーゼに対して IC50 値 100 nM 未満の阻害作用を示した[2.6.2-2.1.1 項]。セリチニブは細胞内に導入した融合型蛋白質キナーゼのうち，微小管会合蛋白質 4（EML4）と ALK の融合蛋白質（EML4-ALK）及びヌクレオフォスミン（NPM）と ALK の融合蛋白質（NPM-ALK）に対して阻害作用を示し，IC50 値はそれぞれ 27 及び 35 nM であった[2.6.2-2.1.2 項]。*ALK* キナーゼドメイン内の二次変異はクリゾチニブへの耐性獲得の一因として考えられているが，クリゾチニブ耐性変異を有する *EML4-ALK* を細胞内に導入し，セリチニブの阻害活性を検討した結果，非変異型 EML4-ALK（IC50 = 31 nM）と比べ *ALK* の変異（C1156Y，L1196M，G1202R 及び I1171T）によりセリチニブの阻害活性は低下したが（IC50 値はそれぞれ 160，69，940 及び 38 nM），非変異型及びいずれの変異型 ALK に対してもクリゾチニブと比べ高い活性を示した[2.6.2-2.1.3 項]。また，セリチニブは *NPM-ALK* 陽性の Karpas299 細胞（ヒト未分化大細胞リンパ腫（ALCL））や *EML4-ALK* 陽性の NCI-H2228 細胞（ヒト非小細胞

肺癌（NSCLC））における ALK 及び ALK シグナル伝達経路の下流に存在するシグナル伝達兼転写因子 3（STAT3），AKT，細胞外シグナル制御キナーゼ及び S6 のリン酸化を濃度依存的に阻害した[2.6.2-2.1.4 項]。

3.1.2 *In vitro* 細胞増殖阻害作用

セリチニブは *in vitro* における Karpas299，NCI-H2228 及び NB-1 細胞（*ALK* 遺伝子増幅型ヒト神経芽細胞腫）の増殖を阻害し，IC50 値はそれぞれ 45，11 及び 24 nM であった[2.6.2-2.2.1 項]。また，ヒト NSCLC 細胞株 95 種類のうち，*EML4-ALK* 陽性細胞株である NCI-H2228 細胞に対しセリチニブは最も高い感受性を示した（相対的 IC50 = 0.8 μM）[2.6.2-2.2.2 項]。セリチニブは，NCI-H2228 及び H3122 細胞（*EML4-ALK* 陽性ヒト NSCLC）の増殖をクリゾチニブと比べ強力に阻害した（IC50 値はそれぞれ 3.8 及び 6.3 nM。クリゾチニブの IC50 値はそれぞれ 107 及び 245 nM）[2.6.2-2.2.3 項]。また，クリゾチニブ耐性 *ALK* 変異型 NSCLC である H3122 CR1（L1196M 変異陽性），MGH045（L1196M 変異陽性）及び MGH021-4 細胞（G1269A 変異陽性），及びクリゾチニブ耐性 *ALK* 非変異型 NSCLC である MGH051 細胞の増殖を，クリゾチニブと比べ強力に阻害した（IC50 値はそれぞれ 230，25，80 及び 2.6 nM。クリゾチニブの IC50 値はそれぞれ 2884，891，500 及び 62 nM）[2.6.2-2.2.4 項]。さらに，セリチニブはアレクチニブ耐性 *ALK* 変異型 NSCLC である MGH056-1 細胞（I1171T 変異陽性）の増殖を，アレクチニブ及びクリゾチニブと比べ強力に阻害した（IC50 値はそれぞれ 4.3，80 及び 236 nM）[2.6.2-2.2.5 項]。

3.1.3 *In vivo* における薬理作用

In vivo では，NCI-H2228 及び Karpas299 細胞の異種移植腫瘍モデルマウス及びラットを用いてセリチニブの反復経口投与による抗腫瘍効果を検討したところ，25 mg/kg 以上の用量ですべてのモデルにおいて腫瘍の退縮が認められた[2.6.2-2.3.1 項]，[2.6.2-2.3.2 項]。また，NCI-H2228 腫瘍モデルマウスにクリゾチニブを 100 mg/kg，又はセリチニブを 25 及び 50 mg/kg の用量で投与するとすべてのマウスの腫瘍が完全に退縮した[2.6.2-2.3.3 項]。クリゾチニブ及びセリチニブの曝露量検討から，腫瘍の完全退縮にはクリゾチニブのほうが 3.9～5.3 倍高い曝露量が必要であることが示された。また，セリチニブ 25 及び 50 mg/kg での曝露量は，ヒトにおける MTD（750 mg/日）での曝露量の約 0.6 及び 1.3 倍であり，セリチニブは臨床用法用量下で得られる曝露量によって腫瘍が完全に退縮すると考えられた[2.6.2-2.3.4.1 項]，[2.6.2-2.3.4.2 項]。さらに，本試験では被験薬の投与中止後の腫瘍再増殖を観察したところ，クリゾチニブ投与群では全 8 例とも 1～2 週間以内に腫瘍が再増殖したが，セリチニブ投与群では 16 例中 11 例で試験終了（投与中止後 184 日目）まで完全退縮が継続した[2.6.2-2.3.3 項]。人為的クリゾチニブ耐性腫瘍モデルマウスを用いた検討では，*ALK* キナーゼドメイン内の I1171T 変異[2.6.2-2.3.4.1 項]あるいは C1156Y 変異[2.6.2-2.3.4.2 項]によるクリゾチニブ耐性腫瘍に対し，セリチニブをそれぞれ 50 及び 100 mg/kg の用量で投与することにより腫瘍の完全退縮が認められ，*ALK* 非変異型クリゾチニブ耐性腫瘍に対しては，セリチニブを 50 mg/kg 以上の用量で投与することにより腫瘍の退縮が認められた[2.6.2-

2.3.4.3 項]。さらに，NSCLC 患者由来の L1196M *ALK* 変異型 MGH045 腫瘍モデルに対し，セリチニブを 25 mg/kg の用量で投与することにより腫瘍増殖抑制がみられた[2.6.2-2.3.5 項]。同所性の Karpas299 腫瘍モデルマウスを用いて腫瘍内 STAT3 のリン酸化阻害作用を検討すると，セリチニブを 12.5 mg/kg の用量で投与した場合，投与 16 時間後まで約 60%の阻害がみられ，25 mg/kg 以上の用量では，60%以上の阻害が投与 24 時間後まで維持されていた[2.6.2-2.3.6 項]。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 *In vitro* 薬理試験

GPCR，トランスポーター，イオンチャネル，核内受容体及び酵素からなるパネルを用いてセリチニブの選択性について評価した。細胞機能試験（カルシウム流入）で活性を示したのはドパミン D2 受容体に対してのみであった（EC50 = 6.0 µM）。また，プレグナン X 受容体依存的 CYP3A4 誘導について，セリチニブは弱い活性（最大で 9.8%）を示した[2.6.2-3.1.1 項]。

3.2.2 *In vivo* 薬理試験

IGF-1R を介したシグナル伝達に生存／増殖が依存した腫瘍モデルを用いて，IGF-1R 経路へのセリチニブの影響を検討したが，セリチニブは IGF-1R 及び AKT のリン酸化を抑制しなかった[2.6.2-3.2.1 項]。また，マウス経口ブドウ糖負荷試験では，セリチニブの経口投与により検討したいずれの用量においても血糖値に有意な影響を与えず，また空腹時血漿中インスリン濃度にも影響を及ぼさなかった[2.6.2-3.2.2 項]。

3.3 安全性薬理試験

LDK37 の安全性薬理試験として，*in vitro*（hERG チャネルアッセイ）及び *in vivo*（テレメトリー試験）での心血管系への影響に関する試験，並びにラットを用いた中枢神経系及び呼吸系への影響に関する試験を実施した。本項におけるセリチニブの処理濃度及び用量は遊離塩基として表記した。

3.3.1 心血管系に及ぼす影響

hERG チャネルアッセイ及び覚醒雄性カニクイザルを用いたテレメトリー試験を実施して，セリチニブの心血管系に及ぼす影響を検討した[2.6.2-4.1 項]。

hERG チャネルアッセイにおいてセリチニブは hERG 電流を阻害し，50%阻害濃度（IC50）は 0.4 µM（223 ng/mL）であった。この IC50 は臨床推奨用量における最高血漿中非結合型セリチニブ濃度（30.8 ng/mL；CLDK378X2101 試験における Cmax：1100 ng/mL 及び血漿タンパク結合率：97.2%より算出）の約 7 倍であった。

GLP 非適用のカニクイザルを用いたテレメトリー試験では，0 及び 250 mg/kg の用量のセリチニブを 1 及び 2 日目に経口投与した結果，血圧，心拍数，体温及び心電図に対するセリチニブ投与の影響はみられなかった。GLP 適用のカニクイザルを用いたテレメトリー試験では，0，10，

30 及び 100 mg/kg の用量のセリチニブを 1，8，15 及び 22 日に経口投与した結果，血圧，心拍数及び体温に対するセリチニブ投与の影響はみられなかった。心電図検査では PR，RR 及び QRS 間隔並びに波形にセリチニブ投与の影響は認められなかったが，100 mg/kg 投与後 10～19 時間に QTc 間隔の延長（投与前値から 14.25～43.52 ms の延長）が 1 例でみられた。本試験では血漿中セリチニブ濃度測定を実施していないが，カニクイザルを用いた 2 週間反復投与毒性試験（試験番号 0870216）における 100 mg/kg/日群の投与 14 日目の Cmax は 1710～2140 ng/mL（投与 7 時間後）であり，成人患者に臨床推奨用量（750 mg）を経口投与したときの Cmax（1100 ng/mL，CLDK378X2101 試験）の 1.6～1.9 倍であった。

3.3.2 中枢神経系に及ぼす影響

ラットに 100 mg/kg の用量のセリチニブを単回経口投与し，機能観察総合評価，一般状態観察及び体重測定を実施した結果，セリチニブ投与に関連した変化はみられなかった[2.6.2-4.2 項]。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

ラットに 100 mg/kg の用量のセリチニブを単回経口投与し，全身プレチスモグラフを用いた呼吸パラメータ（1 回換気量，呼吸数及び分時呼吸量）測定，一般状態観察及び体重測定を実施した結果，セリチニブ投与に関連した変化はみられなかった[2.6.2-4.3 項]。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

実施していない。

4 薬物動態試験

マウス，ラット，イヌ，及びサルにおけるセリチニブの吸収，分布，代謝，及び排泄（ADME）について，^{14}C-標識又は非標識セリチニブを用いて ADME 試験又は TK 試験で検討した。

また，動物及びヒトにおけるセリチニブの血球移行性，蛋白結合及び代謝について，*in vitro* 系を用いて検討した。さらに，セリチニブの薬物動態に関与する代謝酵素及びトランスポーターについて検討し，薬物間相互作用の可能性を評価するため，*in vitro* 試験を実施した。

4.1 分析法

In vitro 及び *in vivo* 試験で用いるため，イソプロピルスルフォニルベンゼン環を ^{14}C で標識した ^{14}C-セリチニブを合成した。また，分析に用いる内部標準物質として，安定同位体（$^{13}C_6$-セリチニブ）を合成した[2.6.4-2.1 項]。

血漿中のセリチニブ濃度は液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した[2.6.4-2.3 項]。血漿及び尿糞中のセリチニブ及び代謝物濃度は，放射能検出器付 HPLC により測定した。試料中の放射能は，溶液を直接，又はホモジネート後にサンプルオキシダイザーで燃焼後，又は溶解剤で溶解後に，シンチレーターを加えて，液体シンチレーションカ

ウンター（LSC）を用いて測定した[2.6.4-2.2 項]。代謝物の構造同定は，LC-MS/MS 法による構造解析及び非標識の標準化合物との比較により実施した[2.6.4-2.4 項]。

4.2 吸収及び生物学的利用性

ラット及びサルにおけるセリチニブの吸収率は，それぞれ 37%及び 40%以上であり，ヒトにおいては 25%以上と推定された[2.6.4-Table 3-1]。経口投与後の吸収は遅く，ラット，サル，及びヒトの血漿中 Tmax は 6～24 時間であった。

マウス，ラット，及びサルに経口投与後のバイオアベイラビリティは，約 40%～60%であった[2.6.4-Table 3-3]。イヌに摂食時に経口投与したときのバイオアベイラビリティはほぼ 100%であったが，食事の影響により他の動物よりも高くなっている可能性が考えられる。

静脈内投与後の全身クリアランスは，マウスで 1.6 L/h/kg，ラットで 1.49 L/h/kg，イヌで 0.552 L/h/kg，サルで 0.366～0.78 L/h/kg であり，肝血流量の 14%～45%であった[2.6.4-Table 3-4]。各動物種における定常状態分布容積は高く（6.5～20 L/kg），血漿中未変化体濃度の半減期は長かった（6.2～29 時間）。ヒトに単回経口投与後の未変化体の半減期の平均値は 41.2 時間であり，同様に長かった[2.7.2-Table 2-4]。

4.3 分布

定量的全身オートラジオグラフィーによりラットにおける組織分布について検討した結果，ほとんどの組織中の放射能濃度は血液中より高かった[2.6.4-4.1 項]。組織中と血液中の放射能濃度の AUC 比が高かったのは，腸管壁，脳下垂体，ブドウ膜，胆汁，副腎皮質，ハーダー氏腺，肝臓，脾臓，リンパ節，肺，腎臓，甲状腺，骨髄，副腎髄質，膵臓，胸腺，及び唾液腺であった。脳については他の組織に比べて移行性は低いものの，セリチニブ又は代謝物が血液脳関門を通過することが示唆された。投与後 168 時間において放射能濃度が定量可能であった組織は，脳下垂体，ハーダー氏腺，肝臓，精巣，精巣上体，腎臓，皮膚，及び脾臓であった。脳下垂体，ハーダー氏腺，ブドウ膜における組織／血液中放射能濃度比は，血液中放射能濃度が定量可能であった投与後 24 時間まで経時的に増加した。精巣中と血液中の放射能濃度の Cmax 比は 0.223 であり，精巣に対して移行することが示された。セリチニブ又は代謝物がブドウ膜のメラニンに結合することが示された。

また，毒性試験において，ラットにセリチニブを投与したときの骨髄，心臓，肝臓，肺，及び脾臓中の未変化体濃度について検討した。未変化体の組織／血漿中 AUC 比は約 70 倍（骨髄），30 倍（心臓），110 倍（肝臓），180 倍（肺），及び 115 倍（脾臓）であり，血漿中に比べて組織中濃度が高かった。

セリチニブの血液／血漿濃度比は，サル（2.59），ラット（1.72），イヌ（1.38），ヒト（1.35）の順に高かった[2.6.4-4.2 項]。血球移行率はサル（0.777），イヌ（0.676），ラット（0.671），ヒト（0.582）であり，検討した動物種では血漿よりも血球に分布しやすいことが示された。ラット，イヌ，サル，及びヒトにおいて，血漿蛋白結合率は高かった（94.6%～98.5%）。

4.4 妊娠及び授乳動物

妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた毒性試験において，母動物及び胎児の血漿中濃度を測定し，胎盤通過性について検討した[2.6.4-4.3 項]。

妊娠ラットにセリチニブ 10 又は 50 mg/kg/day を経口投与したとき，妊娠 16 日目における投与 3 時間後の母動物の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 137 又は 648 ng/mL であり，妊娠 17 日目における投与 3 時間後の胎児血漿中未変化体濃度はそれぞれ 9.23 又は 61.2 ng/mL であった。妊娠ウサギにセリチニブ 2，10 又は 25 mg/kg/day を経口投与したとき，妊娠 19 日目における投与 3 時間後の母動物の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 23.7，123 又は 528 ng/mL であり，妊娠 20 日目における投与 3 時間後の胎児血漿中未変化体濃度はそれぞれ 1.58，6.50 又は 41.2 ng/mL であった。ラット及びウサギのいずれにおいても，胎児の血漿中未変化体濃度は母動物の 1/10～1/20 であった。

4.5 代謝

ラット，サル，及びヒトにセリチニブを投与後の代謝物について検討した[2.6.4-5.2 項]。*In vivo* で認められたセリチニブの主な一次代謝物は，一酸化体，O-脱アルキル化体，S-脱アルキル化体，及び N-ホルミル化体であった。さらに，二次代謝物として二酸化体，グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体，脱水素体が認められ，O-脱アルキル化体に対するチオール付加体もみられた。ラット，サル，及びヒトの推定代謝経路をFigure 4-1に示す。

ラットの血漿中には未変化体のみが認められ，代謝物は認められなかった。サルの血漿中には主に未変化体が認められたが（総 AUC の 84.4%），代謝物も 9 種類認められ，各代謝物の割合は最大で総 AUC の 3.6%であった。ヒトの血漿中においても主に認められたのは未変化体であり（総 AUC の 81.6%），代謝物は 11 種類が認められたが，各代謝物の割合は最大で総 AUC の 2.3%であった。11 種類の代謝物のうち 5 種類（M23.6，M35.8，M46.6，M48.8 及び M52.0）はラット及びサルの血漿中で認められなかったが，M23.6 及び M35.8 についてはラット及びサルの糞中に認められた。

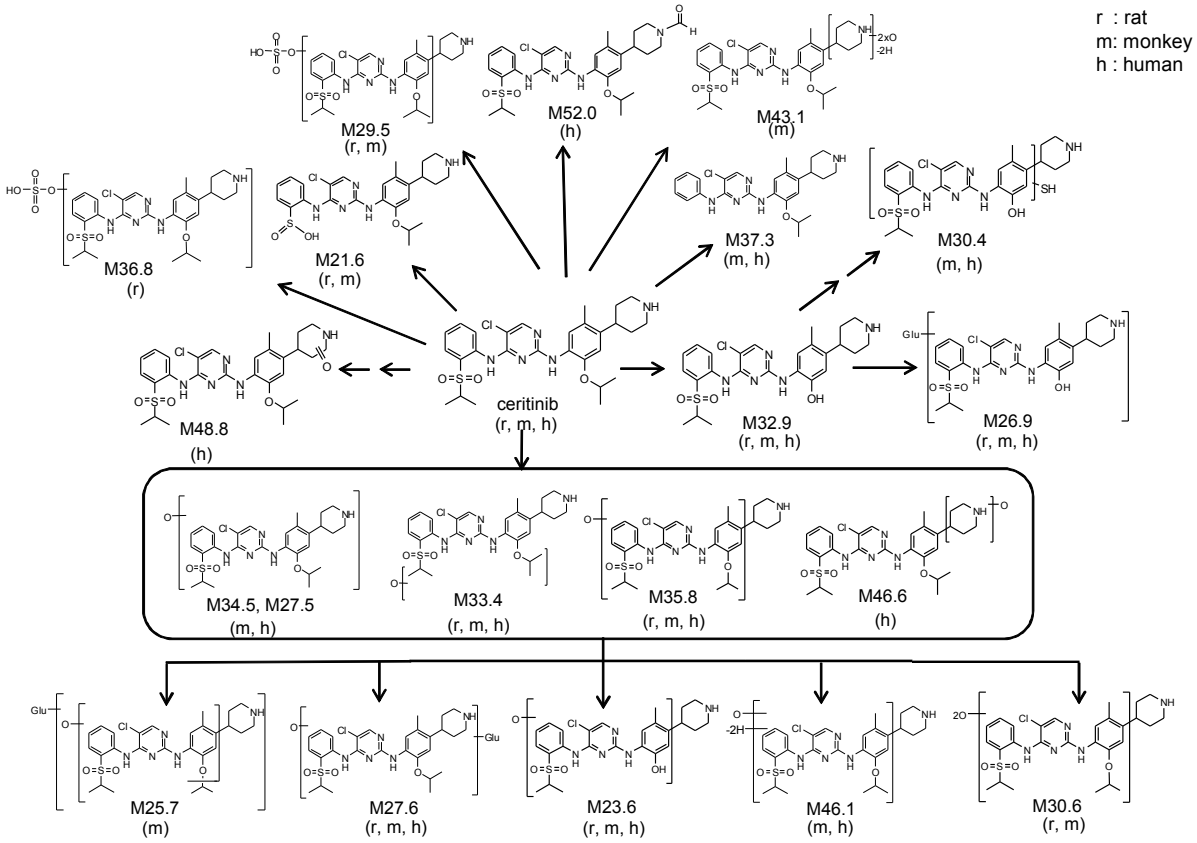
ラット，サル又はヒトに単回経口投与後の糞中には，投与された ^{14}C-セリチニブの 60%～80%が未変化体として排泄され，代謝物の排泄は最大で 8.7%であった。

また，ラット，サル，ヒトの肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いて，*in vitro* 代謝について検討した[2.6.4-5.1 項]。ラット肝細胞を用いてセリチニブをインキュベートしたとき，代謝物の生成は認められなかった。代謝物の生成パターンは *in vitro* と *in vivo* で類似していたが，M37.3（スルフォニルプロピル基脱離体）はヒト又はサル肝細胞，M25.7（水酸化体のグルクロン酸抱合体）はサル肝細胞，M27.5（水酸化体）はヒト又はサル肝細胞，ヒト肝ミクロソームの *in vitro* 系のみで生成が認められた。

蛋白に対する共有結合性について，蛋白と共有結合することが報告されている ^{14}C-L746530 を陽性対照として，ラット及びヒトの肝細胞又は肝ミクロソームを ^{14}C-セリチニブとインキュベー

トして検討した。NADPH を添加した肝ミクロソームとインキュベートしたとき，抽出物に回収されなかった放射能量は，陽性対照として用いた ^{14}C-L746530 に比べてセリチニブでは 1/12（ヒト）又は 1/34（ラット）であった。また，肝細胞と 4 時間インキュベートしたときの抽出物に回収されなかった放射能量は，L746530 に比べてセリチニブでは 43%（ヒト）又は 34%（ラット）低かった。

Figure 4-1　　セリチニブの推定代謝経路



4.6　　排泄

ラット，サル又はヒトに ^{14}C-セリチニブを経口投与したとき，投与された放射能は主に糞中に排泄され，尿中にはほとんど排泄されなかった[2.6.4-6.1 項]。ラット及びサルにおける糞中への放射能排泄率は約 90%～100%であり，尿中への排泄は 1%以下であった。胆管カニュレーション処置したラットに ^{14}C-セリチニブを静脈内投与したとき，尿，糞，及び胆汁への放射能の排泄率は，それぞれ 1%以下，30%，及び 65%であった。このことから，セリチニブの排泄には，胆汁を介する排泄と腸管への分泌の両方が関与していることが示唆された。胆管カニュレーション処置したラットに ^{14}C-セリチニブを経口投与したとき，尿，糞，及び胆汁への放射能の排泄率は，それぞれ 1%以下，65%及び 24%であった。

ヒトに経口投与したとき，尿及び糞への放射能の排泄率は，それぞれ 1.2%及び 91.0%であった。

4.7 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト試料を用いた *in vitro* 薬物相互作用試験の結果の詳細は 2.7.2 臨床薬理試験に記載した。主な結果は以下のとおりである。

- 肝ミクロソーム系において，セリチニブの酸化的代謝には CYP3A が主に関与する。
- セリチニブは *in vivo* において CYP2A6，CYP2C9 を可逆的に，CYP3A を可逆的及び時間依存的に阻害する可能性があり，CYP2E1 についても阻害する可能性を否定できない。CYP2A6 及び CYP2E1 については，これらの基質となる薬剤を併用する可能性は低いことから，臨床上のリスクは低いと考えられる。
- セリチニブは CYP3A4 の誘導能を有するが，一方で CYP3A を時間依存的に阻害し，実際にヒトに反復投与時には本薬のクリアランスの低下が認められていることから，臨床で CYP3A の誘導効果が表れる可能性は低い。
- セリチニブの受動的膜透過性は低い。
- セリチニブは P-gp の基質であるが，肝取り込みトランスポーターである OCT1，OAT2，OATP1B1 及び OATP2B1 の基質である可能性は低い。
- *In vitro* での IC50 値から，セリチニブを臨床用量である 1 日 1 回 750 mg 投与したときに，消化管における排出トランスポーター（BCRP，P-gp，MRP2），肝取り込みトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3），腎取り込みトランスポーター（OAT1，OAT3，OCT1，OCT2）の基質となる併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

4.8 トキシコキネティクス

13 週間反復投与 TK 試験において，反復投与 73 日目における曝露量は，ラットでわずかに用量比を上回る増加を示し，サルでは用量比を上回る増加を示した[2.6.4-3 項]。ラット及びサルにおいて性差は認められなかった。反復投与したとき，ラットでは顕著な蓄積はみられなかったが，サルでは最大 2.7 倍の蓄積がみられた。

5 毒性試験

セリチニブの毒性試験として，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）及びその他の毒性試験（光毒性試験）を実施した。本項におけるセリチニブの処理濃度及び用量は遊離塩基として表記した。

5.1 単回投与毒性試験

サルを用いて用量漸増単回経口投与毒性試験を実施した（[2.6.6-2 項]，Table 5-1）。死亡は認められず，セリチニブの概略の致死量は 250 mg/kg 超であった。

Table 5-1 単回投与毒性試験

動物種／系統	投与経路	動物数／群	用量（mg/kg）	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	試験番号
カニクイザル	経口	雄 2	20，60，120，250	> 250	> 250	07700888

Source: Table 2.6.7.5-0770888

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた最長 26 週間の反復経口投与毒性試験及びサルを用いた最長 39 週間の反復経口投与毒性試験を実施した（[2.6.6-3 項]，Table 5-2）。セリチニブ投与により，肝胆道系，消化管，膵臓，造血系及び甲状腺に変化がみられ，ラットではリン脂質症も認められた。

Table 5-2 反復投与毒性試験

動物種／系統	投与経路	投与期間／休薬期間	動物数／群	用量（mg/kg/日）	試験番号
ラット／Wistar Hannover	経口	2 週間	雄 5	0, 25, 100	0770561
	経口	2 週間（1，5，9 及び 13 日）	雄 5	0, 10, 50, 100	0870025
	経口	4 週間（1 日 1 回，又は毎週月曜日，木曜日及び土曜日）／4 週間	主試験：雄 5 回復性試験：雄 5	1 日 1 回: 0, 25, 50 毎週月曜日，木曜日及び土曜日: 0, 50, 100	0970057
	経口	4 週間／4 週間	主試験：雌雄各 10 回復性試験 [a]：雌雄各 6	0, 7.5, 25, 75→50	0970416
	経口	13 週間／8 週間	主試験：雌雄各 10 回復性試験 [b]：雌雄各 6	0, 3, 10, 30	1270164
	経口	26 週間／8 週間	主試験：雌雄各 20 回復性試験 [c]：雌雄各 10	0, 3, 10, 20	1370208
カニクイザル	経口	2 週間	雌雄各 1 又は 2	0, 10, 40, 100	0870126
	経口	4 週間／4 週間	主試験：雌雄各 3 回復性試験 [b]：雌雄各 2	0, 3, 10, 30	0970612
	経口	13 週間／8 週間	主試験：雌雄各 4 回復性試験 [b]：雌雄各 2	0, 3, 10, 30	1270165
	経口	39 週間／8 週間	主試験：雌雄各 4 回復性試験 [b]：雌雄各 2	0, 3, 10, 30	1370280

a = 0 mg/kg/日群及び 75→50 mg/kg/日群，b = 0 mg/kg/日群及び 30 mg/kg/日群，c = 0 mg/kg/日群及び 20 mg/kg/日群

Source: Table 2.6.7.6-0770561，Table 2.6.7.6-0870025，Table 2.6.7.6-0970057，Table 2.6.7.7 A-0970416，Table 2.6.7.7 B-1270164，Table 2.6.7.7 C-1370208，Table 2.6.7.6-0870126，Table 2.6.7.7 D-0970612，Table 2.6.7.7 E-1270165，Table 2.6.7.7 F-1370280

5.2.1 肝胆道系

ラットを用いた 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験の 50 mg/kg/日以上の群，並びにサルを用いた最長 39 週間の反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日以上の群で，肝トランスアミナーゼ（ALT 及び

AST）の上昇がみられた。ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験では 100 mg/kg/日群で肝細胞壊死が認められた。ラットを用いた 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験では 3 mg/kg/日以上の群で肝外胆管の変性・壊死，拡張，びらん・潰瘍，過形成，慢性活動性炎症及び上皮空胞化，10 mg/kg/日以上の群で肝内胆管の上皮空胞化が認められた。同様の変化はラットを用いた 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験の 25 mg/kg/日以上の群においてもみられた。サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日群では胆膵管膨大部上皮のびらん，過形成及び空胞化がみられた。サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では 30 mg/kg/日群で肝管，胆嚢管及び総胆管の炎症性細胞浸潤及び上皮空胞化，肝内胆管周囲の炎症性細胞浸潤が認められ，39 週間反復投与毒性試験では 30 mg/kg/日群で総胆管及び胆嚢管の炎症性細胞浸潤が認められた。いずれの変化も休薬による回復又は回復傾向を示した。

セリチニブを単回経口投与したときの未変化体の糞中排泄率はラットで約 80%，サルで約 60%であること[2.6.4-6.1 項]から，肝外胆管の炎症性変化は，これら局所におけるセリチニブ濃度が高いことに関連していると考えられた。

5.2.2 消化管

ラットを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験では，20 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ，2 週間反復投与毒性試験では 25 mg/kg/日以上の群で腺胃のびらんが認められた。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では 3 mg/kg/日以上の群で大十二指腸乳頭の変性・壊死及び上皮空胞化，30 mg/kg/日群で大十二指腸乳頭の慢性活動性炎症，過形成及び内腔拡張が認められた。同様の大十二指腸乳頭の変化は，ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験においても 10 mg/kg/日以上の群で認められた。サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，3 mg/kg/日以上の群で嘔吐，30 mg/kg/日群で液状便がみられたが，39 週間反復投与毒性試験ではセリチニブ投与による消化管への影響を示唆する一般状態の変化（嘔吐及び液状便など）はみられなかった。病理組織学的検査において，サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では 30 mg/kg/日群で大十二指腸乳頭のうっ血・出血，炎症性細胞浸潤及び上皮空胞化が認められ，39 週間反復投与毒性試験では 10 mg/kg/日以上の群で大十二指腸乳頭の炎症性細胞浸潤が認められた。十二指腸の炎症性変化は，肝外胆管の炎症性変化に関連したものと考えられた。

5.2.3 膵臓

ラットを用いた 4 週間反復投与探索毒性試験の 50 mg/kg/日以上の群及び 4 週間反復投与毒性試験の 25 mg/kg/日以上の群で膵臓間質の炎症性細胞浸潤が認められ，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験の 75→50 mg/kg/日群で腺房萎縮がみられた。膵臓の炎症性変化は，肝外胆管の炎症性変化に関連したものと考えられた。ラットを用いた 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験では膵臓への影響は認められなかった。また，ラット及びサルを用いた 13 週間反復投与毒性試験においてアミラーゼ及びリパーゼの活性を測定した結果，変化はみられなかった。

5.2.4 造血系

ラットでは，2 週間反復投与毒性試験の 25 mg/kg/日以上の群で網状赤血球数，平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少，100 mg/kg/日群で赤血球数，ヘモグロビン，血小板数及び白血球数の増加，脾臓の造血低下，胸腺の萎縮及びリンパ球融解が認められた。4 週間反復投与毒性試験では，25 mg/kg/日以上の群で好中球数の増加，75→50 mg/kg/日群で単球数，リンパ球数，血小板数及びフィブリノゲンの増加がみられ，75 mg/kg 投与時に網状赤血球数の減少が認められたが，脾臓及び胸腺に病理組織学的変化は認められなかった。13 週間反復投与毒性試験では 30 mg/kg/日群で血小板数及びフィブリノゲンの増加がみられた。26 週間反復投与毒性試験では 20 mg/kg/日群でヘモグロビン，ヘマトクリット，平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少がみられたのみであった。単球数，好中球数，リンパ球数，血小板数及びフィブリノゲンの増加は，病理組織学的検査で観察された炎症性変化と関連した変化であると考えられた。サルでは，2 週間反復投与毒性試験の 40 mg/kg/日以上の群で胸腺のリンパ球枯渇，100 mg/kg/日群で網状赤血球数及び好中球数の減少，骨髄の低細胞性が認められ，4 週間反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日群で胸腺のリンパ球枯渇が認められた。13 週間及び 39 週間反復投与毒性試験では造血系への影響を示唆する変化は認められなかった。

5.2.5 甲状腺

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験で，10 mg/kg/日以上の群の雄及び 30 mg/kg/日群の雌で甲状腺刺激ホルモンの増加，30 mg/kg/日群の雄でトリヨードサイロニンの増加，30 mg/kg/日群の雌でサイロキシンの増加が認められたものの，病理組織学的変化はみられなかった。また，長期投与の 26 週間反復投与毒性試験においても甲状腺に病理組織学的変化はみられなかった。サルでは，4 週間反復投与毒性試験において，10 mg/kg/日以上の群の雄で甲状腺重量の減少がみられ，病理組織学的変化としてコロイド減少を伴う濾胞の小型化が認められた。甲状腺の変化は雄のみで認められた変化であり，サルの甲状腺の重量及び形態は一般的にばらつきが大きいことから，セリチニブ投与との関連性は不明であった。13 週間反復投与毒性試験では，30 mg/kg/日群の雄 1 例でのみ甲状腺刺激ホルモンが増加し，病理組織学的変化として甲状腺の濾胞細胞のびまん性過形成がみられた。39 週間反復投与毒性試験では甲状腺に変化は認められなかった。

以上，反復投与毒性試験において甲状腺に変化がみられたが，セリチニブ投与との関連性は明らかではなかった。

5.2.6 リン脂質症

ラットを用いた 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の 10 mg/kg/日以上の群で肝内胆管の上皮空胞化，並びにラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日群及び 26 週間反復投与毒性試験の 10 mg/kg/日以上の群で肺の泡沫状肺胞マクロファージ集簇がみられた。同様の所見はラットを用いた 4 週間反復投与探索毒性試験及び 4 週間反復投与毒性試験の 25 mg/kg/日以上の群においても認められており，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験において肺及び肝臓を透過

型電子顕微鏡で検査した結果，リン脂質症を示唆する変化として，肺胞マクロファージ及び肝内胆管上皮内に層状構造物が観察された。リン脂質症は薬物投与により複数の器官でみられることが報告されている（Chatman et al. 2009）。ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験の 25 mg/kg/日以上の群，13 週間反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日群及び 26 週間反復投与毒性試験の 3 mg/kg/日以上の群で腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇が認められ，肺の病理組織学的変化と類似しており，この変化もリン脂質症であると考えられた。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 遺伝毒性試験として，ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験を実施し，*in vivo* 遺伝毒性試験としてラットを用いた小核試験を実施した（[2.6.6-4 項]，Table 5-3）。ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験においてセリチニブは遺伝子突然変異誘発性を示さず，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験においてセリチニブは染色体構造異常誘発性を示さなかった。また，セリチニブはヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で染色体数的異常（倍数性）誘発性，ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞を用いた小核試験で弱い小核誘発性を示したが，ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験及びラットを用いた小核試験において小核誘発性を示さなかった。

Table 5-3 遺伝毒性試験

試験系	試験の種類	処理濃度範囲	成績	試験番号
in vitro				
ネズミチフス菌 TA98, TA100	復帰突然変異	1.875～1000 µg/well (±S9)	陰性	0613212
ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA102, TA97a	復帰突然変異	0.064～500 µg/plate (±S9)	陰性	0970421
ヒト末梢血リンパ球	染色体異常	-S9: 1～6 µg/mL +S9: 4～16 µg/mL	染色体数的異常誘発性あり	0870222
ヒト末梢血リンパ球	染色体異常	-S9: 0.05～12.00 µg/mL +S9: 0.01～22.00 µg/mL	染色体数的異常誘発性あり	0970419
ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞	小核	-S9: 1.0～7.8 µg/mL +S9: 2.0～33.1 µg/mL	小核誘発性あり	0614110
ヒト末梢血リンパ球	小核	-S9: 2.6～18.6 µg/mL +S9: 4.3～18.6 µg/mL	陰性	0714901
in vivo				
ラット／Wistar Hannover	小核	0, 200, 1000, 2000	陰性	1370166

-S9 = 代謝活性化系非存在下，+S9 = 代謝活性化系存在下
Source: Table 2.6.7.8 A-0613212，Table 2.6.7.8 B-0970421，Table 2.6.7.8 A-0870222，Table 2.6.7.8 C-0970419，Table 2.6.7.8 D-0614110，Table 2.6.7.8 E-0714901，Table 2.6.7.9 A-1370166

5.4 がん原性試験

がん原性試験は実施しなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を実施した（[2.6.6-6 項]，Table 5-4）。

Table 5-4 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種／系統	投与経路	動物数／群	用量（mg/kg/日）	投与期間	試験番号
胚・胎児発生	ラット／Wistar Hannover	経口	雌 24	0, 1, 10, 50	妊娠 6～17 日	1370073
胚・胎児発生（用量設定）	ウサギ／ニュージーランドホワイト	経口	雌 2～6	0, 5, 25, 35, 50, 100	妊娠 7～20 日	1370071
胚・胎児発生	ウサギ／ニュージーランドホワイト	経口	雌 20	0, 2, 10, 25	妊娠 7～20 日	1370072

Source: Table 2.6.7.13 A-1370073，Table 2.6.7.11-1370071，Table 2.6.7.13 B-1370072

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

母動物への影響として，ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の 50 mg/kg/日群及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の 25 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。いずれの動物種においても，高用量まで胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。

5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

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しなかった。

5.6 曝露量の比較

4 週間以上の反復経口投与毒性試験の最大耐量又は無毒性量及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）の胎児に対する無毒性量における曝露量を，臨床推奨用量（750 mg）における曝露量と比較した（Table 5-5）。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びサルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の最大耐量又は無毒性量における AUC0-24h は，臨床推奨用量における AUC0-24h の 0.9～1.0 倍であった。また，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の無毒性量における AUC0-24h は，臨床推奨用量における AUC0-24h に比べて低かった。

Table 5-5 毒性試験の無毒性量又は最大耐量における曝露量と臨床推奨用量（750 mg）における曝露量との比較

動物種及び試験の種類	無毒性量又は最大耐量（mg/kg/日）[a]	体表面積換算用量（mg/m²/日）[b]	AUC0-24h（ng·h/mL）[c]	Cmax（ng/mL）[c]	比較（動物／ヒト）[d]	
					AUC	Cmax
ラット						
4 週間	50（最大耐量）	300	33700	2210	1.42	2.01
13 週間	30（最大耐量）	180	30350	1840	1.28	1.67
26 週間	20（最大耐量）	120	22100	1275	0.93	1.16
胚・胎児発生	50（無毒性量）	300	14900	831	0.63	0.76
サル						
4 週間	30（最大耐量）	360	34700	1725	1.46	1.57
13 週間	30（最大耐量）	360	24450	1375	1.03	1.25
39 週間	30（無毒性量）	360	24100	1345	1.01	1.22
ウサギ						
胚・胎児発生	25（無毒性量）	300	11200	582	0.47	0.53

a＝最大耐量はセリチニブ投与に関連した死亡及び重篤な毒性がみられない用量
b＝体重換算用量（mg/kg）から体表面積換算用量（mg/m²）への算出には，ラットで換算係数 6，サル及びウサギで換算係数 12，ヒトで体重 60 kg，換算係数 37 を使用した
c＝最終検査日の測定値（反復投与毒性試験は雌雄の平均値）
d＝*ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者に 750 mg を経口投与したときの曝露量（Cmax: 1100 ng/mL, AUC0-24h: 23800 ng·h/mL；CLDK378X2101 試験）と比較した
Sources: Table 2.6.7.7 A-0970416, Table 2.6.7.7 B-1270164, Table 2.6.7.7 C-1370208, Table 2.6.7.7 D-0970612, Table 2.6.7.7 E-1270165, Table 2.6.7.7 F-1370280, Table 2.6.7.13 A-1370073, Table 2.6.7.13 B-1370072

5.7 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

5.8 その他の毒性試験

5.8.1 光毒性試験

マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験及びマウスを用いた *in vivo* 光毒性試験によりセリチニブの光毒性を検討した[2.6.6-8.2.1 項]，[2.6.6-8.2.2 項]。

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験では，実施した 2 回の実験における光刺激係数は 8.1 及び 5.1 であったことから，セリチニブは光毒性を有する物質と判定された。

マウスを用いた光毒性試験では 100 mg/kg/日までの投与において光毒性は認められなかった。

6 不純物及び分解物

セリチニブの製剤中に ICH Q3B ガイドラインで規定されている安全性確認の対象となる不純物は存在しない。一方，セリチニブ原薬中の不純物では，不純物A* 及び不純物B* の規格値（いずれも [redacted]%以下）が ICH Q3A ガイドラインで規定されている安全性確認の必要な閾値を超えることから，安全性確認の対象となる。

ラット及びサルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験，並びに GLP 適用 *in vitro* 遺伝毒性試験（ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験）では，不純物A* 及び不純物B* を各々[redacted]%及び[redacted]%含有するセリチニブ（バッチ番号 0850001）を使用した。ラット及びサルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験の高用量（ラット：50 mg/kg/日，サル：30 mg/kg/日）における不純物A* の投与量はラットで[redacted]mg/kg/日，サルで[redacted]mg/kg/日，不純物B*の投与量はラットで[redacted]mg/kg/日，サルで[redacted]mg/kg/日であった。一方，不純物A* 及び不純物B*の規格上限値（[redacted]%）及びセリチニブの臨床推奨用量（750 mg/日）を基に算出したヒトにおける不純物A* 及び不純物B* の推定最大投与量は，いずれも[redacted]mg/kg/日（体重 60 kg で算出）であった。したがって，ラット及びサルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験における不純物A* 及び不純物B* の最大投与量は，ヒトにおける推定最大投与量を上回っていることが確認された。

以上のことから，不純物A* 及び不純物B* の規格値までの安全性はセリチニブの毒性試験で評価されているものと判断した。

7 安全性の総合評価

hERG チャネルアッセイにおいて，セリチニブは hERG 電流を阻害し，IC50 は 0.4 μM であった。この hERG チャネルアッセイにおける IC50 は，臨床推奨用量における最高血漿中非結合型セリチニブ濃度の約 7 倍であった。GLP 非適用のサルを用いたテレメトリー試験では，250 mg/kg の単回経口投与で心血管系への影響はみられなかったが，GLP 適用のサルを用いたテレメトリー試験では，4 例中 1 例で 100 mg/kg の単回経口投与において QTc 間隔の延長が認められた。サルに 100 mg/kg/日の用量で経口投与した時の Cmax は，臨床推奨用量における Cmax の 1.6～1.9 倍であった。臨床試験では，セリチニブを投与した患者で QTc 間隔の延長がみられ，セリチニブの曝露量と QTc 間隔の延長の間に相関性が示されていることから，添付文書（案）に本事象について記載し，注意喚起を行っている。ラットを用いた中枢神経系及び呼吸系への影響に関する試験では，100 mg/kg の単回経口投与において，セリチニブ投与に関連した変化は認められなかった。

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において，肝胆道系に対する影響として，ラット及びサルで肝トランスアミナーゼの上昇がみられ，主に肝外胆管に炎症性変化が認められた。炎症性変化は近接する十二指腸（ラット及びサル）及び膵臓（ラット）においてもみられ，ラットでは単球数，好中球数，リンパ球数，血小板数及びフィブリノゲンの増加を伴った。セリチニブの主要排泄経路は糞中排泄であることから，これらの変化は，肝外胆管におけるセリチニブ濃度が高いことに関連していると考えられた。消化管に関連した所見として，十二指腸の炎症性変化のほか，サルで嘔吐及び液状便が認められた。膵臓への影響として，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では炎症性変化に加え，腺房萎縮が認められた。造血系への影響として，ラットでは 2 週間反復投与毒性試験では，赤血球パラメータの変化（網状赤血球数，平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少，赤血球数，ヘモグロビン及び血小板数の増加），脾臓の造血低

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

下，胸腺の萎縮及びリンパ球融解，骨髄の低細胞性が認められ，サルを用いた 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験の高用量では網状赤血球数の減少，胸腺のリンパ球枯渇及び骨髄の低細胞性が認められた。これらの変化はラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験並びにサルを用いた 13 週間及び 39 週間反復投与毒性試験では認められず，ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験ではごく軽度の赤血球パラメータの変化（ヘマトクリット，ヘモグロビン，平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少）が認められたのみであった。甲状腺への影響として，ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では甲状腺ホルモンの増加が認められたが，関連する病理組織学的変化はみられず，26 週間反復投与毒性試験においても甲状腺に病理組織学的変化は認められなかった。サルでは，4 週間反復投与毒性試験で濾胞の小型化がみられたが，13 週間反復投与毒性試験では 1 例で甲状腺刺激ホルモンの増加及び濾胞細胞の過形成が認められたのみで，39 週間反復投与毒性試験では甲状腺に変化はみられなかった。このように，サルにみられた甲状腺の所見には一貫性がなく，またサルの甲状腺の重量及び形態は一般的にばらつきが大きいことから，甲状腺の変化とセリチニブ投与との関連性は明らかではなかった。ラットでは，リン脂質症と考えられる泡沫状肺胞マクロファージ集簇，肝内胆管上皮の空胞化及び腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇がみられたが，セリチニブの安全性薬理試験において呼吸機能への影響は認められていない。いずれの変化も休薬による回復又は回復傾向を示した。

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験においてセリチニブは遺伝子突然変異誘発性を示さず，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において染色体構造異常誘発性を示さなかった。また，セリチニブはヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で染色体数的異常（倍数性）誘発性，ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞を用いた小核試験で弱い小核誘発性を示したが，ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験及びラットを用いた小核試験において小核誘発性を示さなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，母動物に毒性（体重増加抑制及び摂餌量減少）が発現した用量で，胚・胎児に対する影響はみられず，催奇形性はみられなかった。

セリチニブ原薬中の不純物である不純物A* 及び不純物B* は，ICH ガイドラインに定められている安全性の確認が必要な閾値を超える規格値が設定されている。これら不純物の安全性はセリチニブのラット及びサルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験，並びに *in vitro* 遺伝毒性試験（ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験）で評価されているものと判断した。

In vitro 光毒性試験においてセリチニブは光毒性を有する物質と判定されたが，マウスを用いた光毒性試験では 100 mg/kg/日までの投与において光毒性は認められなかった。

反復経口投与毒性試験の最大耐量又は無毒性量及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）の胎児に対する無毒性量における曝露量を，臨床推奨用量（750 mg）における曝露量と比較した結果，ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びサルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の最大耐量又は無毒性量における AUC0-24h は，臨床推奨用量における AUC0-24h の 0.9～1.0 倍であった。また，胚・胎児発生に関する試験の無毒性量における AUC0-24h は，臨床推奨用量

における AUC0-24h に比べて低かったことから，添付文書案に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また，妊娠可能な婦人に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること。」と記載し，妊婦，妊娠している可能性のある婦人及び妊娠可能な女性における使用を制限するよう指示している。

8 結論

セリチニブの非臨床有効性及び安全性成績は，添付文書（案）に規定した用法・用量での他の ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療を目的とした患者への使用を支持するものと考えられた。

9 参考文献

[Chatman LA, Morton D, Johnson TO, et al. (2009)] A Strategy for Risk Management of Drug-Induced Phospholipidosis. Toxicologic Pathology; 37:997-1005.