2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 2
略号一覧 3
1 背景及び概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 生物薬剤学試験の概観 4
1.3 分析方法 4
2 個々の試験結果の要約 5
2.1 製剤 5
2.2 *In vitro* 試験 5
2.3 *In vivo* 試験 7
2.3.1 食事の影響 7
2.3.2 線形性及び胃内 pH の影響 10
3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
3.1 個体間及び個体内変動 10

表 一 覧

Table 1-1 臨床試験で使用したカプセル剤 4
Table 2-1 セリチニブのカプセル剤の組成 5
Table 2-2 セリチニブの溶解度 6
Table 2-3 外国人健康被験者にセリチニブ 500 mg を空腹時又は食後（低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食）に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータ（A2101 試験） 8
Table 2-4 外国人健康被験者にセリチニブ 750 mg を空腹時又は食後（軽食）に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータ（A2108 試験） 10

図 一 覧

Figure 2-1 [redacted]mg, [redacted]mg 及び 150 mg カプセル剤に関する溶出プロファイルの比較（[redacted]N[redacted] [redacted]法[redacted]rpm） 6
Figure 2-2 外国人健康被験者にセリチニブ 500 mg を空腹時又は食後（低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食）に単回経口投与した場合のセリチニブの血漿中濃度推移（A2101 試験） 8
Figure 2-3 外国人健康被験者にセリチニブ 750 mg を空腹時又は食後（軽食）に単回経口投与した場合のセリチニブの血漿中濃度推移（A2108 試験） 9

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）
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the drug concentration-time curve (time 0 to infinity)	薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
Cmax	maximal drug concentration	最高薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
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
LDTD-APCI-MS/MS	laser diode thermal desorption-atmospheric pressure chemical ionization- tandem mass spectrometry	レーザーダイオード熱脱離-大気圧化学イオン化-タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
Papp	apparent permeability	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

セリチニブの臨床開発では，カプセル剤を使用した。第 I 相試験では，[redacted]mg，[redacted]mg 及び 150 mg カプセル剤を，第 II 相試験では 150 mg カプセル剤を使用した。Table 1-1には各試験で用いたカプセル剤を，2.1 項のTable 2-1には各カプセル剤の組成を示した。

これら 3 つのカプセル剤は，いずれもゼラチンカプセルを使用した即放性のカプセル剤である。市販用製剤は，150 mg カプセル剤である。

Table 1-1 臨床試験で使用したカプセル剤

含量	臨床試験
[redacted]mg,[redacted]mg, 150 mg*	X2101
[redacted]mg, 150 mg*	X1101, A2101
150 mg*	A2104, A2105, A2106, A2108, A2201, A2203

*: 市販用製剤は臨床試験で使用した 150 mg カプセル剤の[redacted]の[redacted]のみ変更したもの

1.2 生物薬剤学試験の概観

生物薬剤学的特性について，溶解度及び膜透過性を評価する *in vitro* 試験を行った（2.2 項）。また *in vivo* 試験として，健康被験者を対象とした食事の影響試験を実施し，患者を対象とした第 I 相試験では線形性及び胃内 pH の影響について評価した（2.3 項）。

1.3 分析方法

生物薬剤学及び臨床薬理に関する試験一覧[2.7.2-Table 1-2]に示した臨床試験では，食事の影響を検討した A2108 試験を除き，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて，血漿中の未変化体濃度を測定した（5.3.1.4-1-DMPK R1100240，5.3.1.4-2-DMPK R1100240-01，5.3.1.4-3-DMPK R1100240-02）。

測定は，血漿 0.1 mL を用いセリチニブ濃度を 1.00～500 ng/mL の範囲で定量した（定量下限 LLOQ：1.00 ng/mL）。日内及び日間測定の真度及び精度は，LLOQ ではいずれも ± 20%以内，それを超える濃度域では ± 15%以内であった（5.3.1.4-3-DMPK R1100240-02-Table 5-10, Table 5-11）。

A2108 試験では，バリデートされたレーザーダイオード熱脱離-大気圧化学イオン化-タンデム質量分析（LDTD-APCI-MS/MS）法により，血漿 0.1 mL を用いセリチニブ濃度を 5.00～1000 ng/mL の範囲で定量した（定量下限 LLOQ：5.00 ng/mL）。日内及び日間測定の真度及び精度は，LLOQ ではいずれも ± 20%以内，それを超える濃度域では ± 15%以内であった。また A2108 試験での 120 検体を用い，上記の LC-MS/MS 法とのクロスバリデーションを検討した結果，

91%以上の検体で真度は±20.0%の範囲内で，両測定法間での互換性が確認された（5.3.1.4-4-DMPK R1400330）。

2 個々の試験結果の要約

2.1 製剤

臨床試験で使用した[redacted]mg，[redacted]mg 及び 150 mg カプセル剤の組成をTable 2-1に示す。[redacted]mg カプセル剤と[redacted]mg カプセル剤は比例処方であった。[redacted]mg 及び[redacted]mg カプセル剤に比べ，150 mg カプセル剤では，[redacted]として[redacted]，[redacted]として[redacted]の代わりにそれぞれヒドロキシプロピルセルロースとデンプングリコール酸ナトリウムを使用した。市販用製剤は，150 mg カプセル剤である。

Table 2-1 セリチニブのカプセル剤の組成

	カプセル剤			
成分 (mg)	[redacted]mg	[redacted]mg	150 mg*	**機能**
セリチニブ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	有効成分
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]
デンプングリコール酸ナトリウム	-	-	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計 (mg)	[redacted]	[redacted]	375.00	

Source: 3.2.P.2-1-Table 2-5

*: 市販用製剤は臨床試験で使用した 150 mg カプセル剤の[redacted]の[redacted]のみ変更したもの

2.2 *In vitro* 試験

セリチニブの溶解度は，Table 2-2に示すように[redacted]°C の条件下，[redacted]で[redacted]mg/mL であった。また[redacted]は[redacted]に依存し，[redacted]N[redacted]（pH[redacted] で[redacted]mg/mL，[redacted]pH[redacted]で[redacted]mg/mL と[redacted]に比べ[redacted]で良好であった。

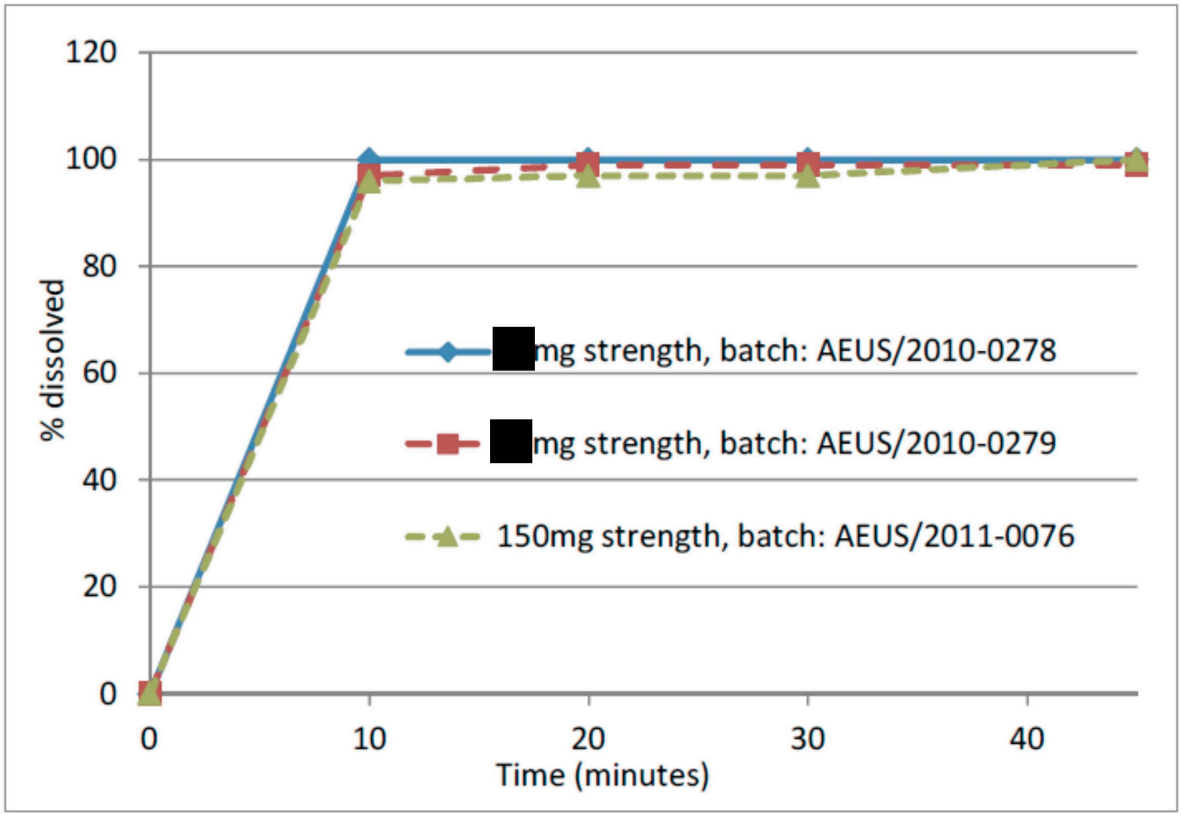
[redacted]mg，[redacted]mg 及び 150 mg カプセル剤の[redacted]での溶出試験の結果をFigure 2-1に示すが，これら[redacted]つのカプセル剤で同様の溶出性が得られた。

Table 2-2 セリチニブの溶解度

溶媒	溶解度（mg/mL）
[redacted]	[redacted]

Source: 3.2.S.1.3-Table 1-1

Figure 2-1 [redacted]mg, [redacted]mg 及び 150 mg カプセル剤に関する溶出プロファイルの比較
[redacted]N[redacted] [redacted]法[redacted]rpm）



Source: 3.2.P.2-1-Figure 2-1

Caco-2 細胞単層膜を用いた膜透過に関する検討で，セリチニブは P-gp の基質であることが明らかとなった。また，P-gp 阻害剤存在下の見かけの透過係数（Papp）は 2.0×10^{-5} cm/min 未満

で，低膜透過性のマンニトール（4.0×10^{-5} cm/min）と高膜透過性のプロプラノロール（79.2×10^{-5} cm/min）との比較から，セリチニブの受動的膜透過性は低いと考えられた[2.7.2-2.1.3 項]。

2.3 *In vivo* 試験

食事の影響について，低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食，並びに，軽食で検討した（2.3.1 項）。また患者を対象とした第 I 相試験では，線形性及び胃内 pH の影響について評価した。

2.3.1 食事の影響

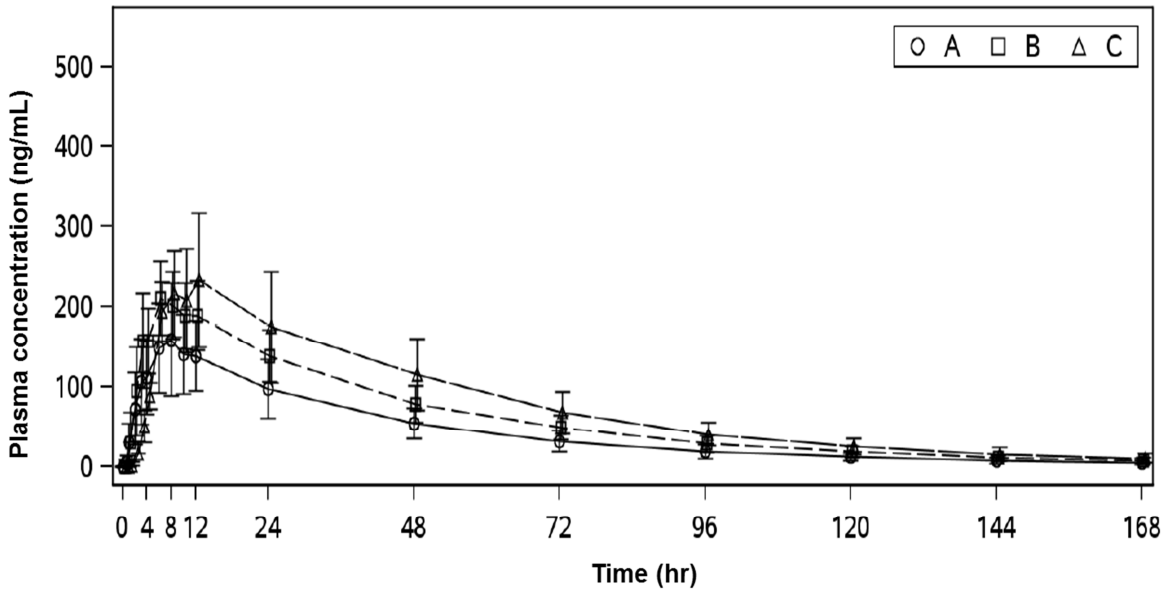
外国人健康被験者を対象とした A2101 試験では，セリチニブ 500 mg（150 mg カプセル剤 × 3，50 mg カプセル剤 × 1）を， 2 期 2 順序のクロスオーバーデザインにて，空腹時と低脂肪・低カロリー食後（約 330 kcal，脂肪約 20%），並びに，空腹時と高脂肪・高カロリー食後（約 1000 kcal，脂肪約 50%）に投与し，食事の影響を検討した。

空腹時投与では 10 時間以上の絶食後に，食後投与では食事開始 30 分以内にセリチニブを投与した。また，2 期の投与日の間には 14 日間の washout 期間を設定した。

血漿中濃度推移をFigure 2-2に，薬物動態パラメータをTable 2-3に示す。空腹時投与に比べ，低脂肪・低カロリー食後及び高脂肪・高カロリー食後で Cmax の上昇（それぞれ 43%及び 41%）と AUCinf の増大（58%及び 73%）がみられた。

Tmax（差の中央値）は，空腹時に比べ，低脂肪・低カロリー食後では 2 時間短くなったが，高脂肪・高カロリー食後では変化はなかった。T1/2（幾何平均）は各食事条件で 34.2～36.2 時間と同様であった。

Figure 2-2　外国人健康被験者にセリチニブ 500 mg を空腹時又は食後（低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食）に単回経口投与した場合のセリチニブの血漿中濃度推移（A2101 試験）



Source: 5.3.1.1-1-A2101 試験-Figure 11-1

A: 空腹時，B: 低脂肪・低カロリー食，C: 高脂肪・高カロリー食，平均値 ± 標準偏差

Table 2-3　外国人健康被験者にセリチニブ 500 mg を空腹時又は食後（低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食）に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータ（A2101 試験）

投与条件	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (h·ng/mL)	AUCinf (h·ng/mL)
空腹時	27	159 (43.5)	8.00 (6.00-12.0)	36.2 (23.9)	6630 (42.2)	6910 (41.8)
低脂肪・低カロリー食	14	220 (19.7)	7.00 (3.00-12.1)	34.6 (11.9)	9910 (22.6)	10300 (22.6)
高脂肪・高カロリー食	14	235 (29.4)	10.00 (6.00-12.0)	34.2 (15.2)	12200 (31.9)	12700 (31.7)
低脂肪・低カロリー食／空腹時（90%信頼区間）*		1.43 (1.21, 1.71)	-2.00 (-6.00, 6.10)	-	1.59 (1.35, 1.87)	1.58 (1.34, 1.86)
高脂肪・高カロリー食／空腹時（90%信頼区間）*		1.41 (1.18, 1.68)	0 (-4.00, 6.00)	-	1.72 (1.45, 2.03)	1.73 (1.46, 2.05)

Source: 5.3.1.1-1-A2101 試験- Table 11-3, Table 11-4, Table 11-5

幾何平均(幾何平均 CV%)，ただし Tmax は中央値(最小値-最大値)

*: 幾何平均比，Tmax は差の中央値と 90%信頼区間，-: 算出せず

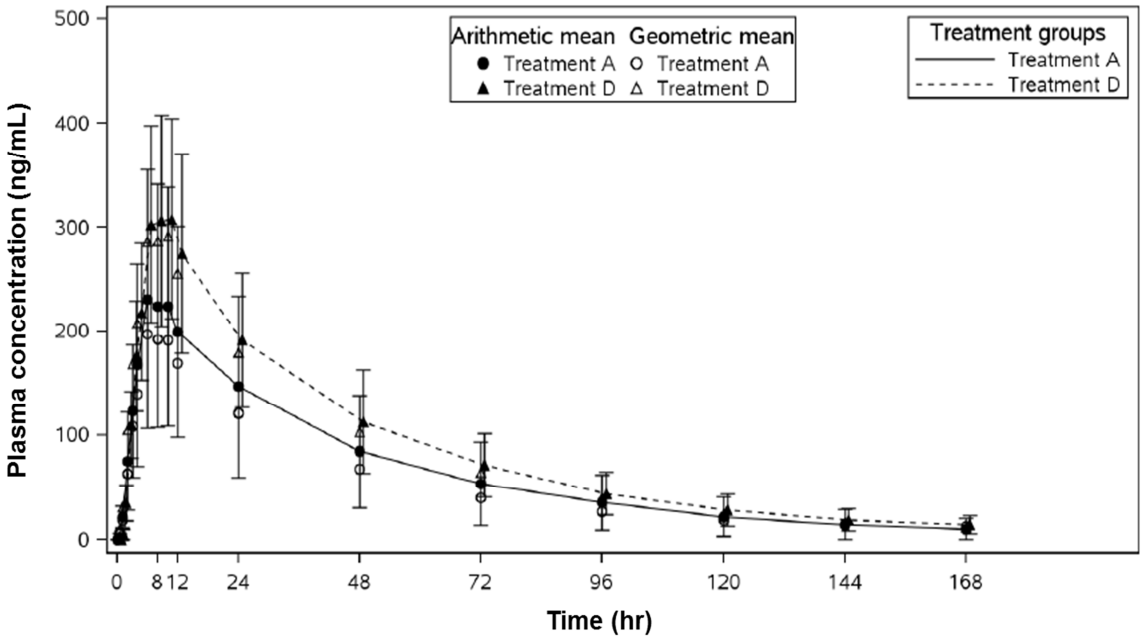
また外国人健康被験者を対象とした A2108 試験では，150 mg カプセル剤を用い 750 mg（150 mg カプセル剤 × 5）を，2 期 2 順序のクロスオーバーデザインにて，空腹時と軽食後に投

与し食事の影響を検討した。軽食は約 118 kcal 又は 275 kcal（それぞれ 6 例）のものを用い，脂肪の割合はそれぞれ約 11%及び 4.6%であった。空腹時投与では 10 時間以上の絶食後に，食後投与では食事開始 15 分後にセリチニブを投与し，投与日の間には 16 日間の washout 期間を設定した。

血漿中濃度推移をFigure 2-3に，薬物動態パラメータをTable 2-4に示す。A2101 試験と同様，空腹時に比べ，軽食後に Cmax の上昇（45%）及び AUCinf の増大（54%）がみられた。

Tmax は，差の中央値で，空腹時に比べ軽食後で約 2 時間延長したが（1.98 時間），90%信頼区間は-4.00～4.00 時間で明らかな影響はみられなかった。T1/2 は空腹時と軽食後で，それぞれ 35.6 時間及び 40.2 時間と同様であった。

Figure 2-3　外国人健康被験者にセリチニブ 750 mg を空腹時又は食後（軽食）に単回経口投与した場合のセリチニブの血漿中濃度推移（A2108 試験）



Source: 5.3.1.1-2-A2108 試験-Figure 11-1

Treatment A: 空腹時，Treatment D: 軽食後，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-4 外国人健康被験者にセリチニブ 750 mg を空腹時又は食後（軽食）に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータ（A2108 試験）

投与条件	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (h·ng/mL)	AUCinf (h·ng/mL)
空腹時	12	213 (71.7)	6.02 (6.00-10.0)	35.6 (13.0)	8750 (89.5)[a)]	9390 (82.2)
軽食後	12	308 (39.9)	8.02 (6.00-10.1)	40.2 (25.2)	13700 (41.4)	14500 (41.7)
軽食後／空腹時（90%信頼区間）*		1.45 (1.15, 1.82)	1.98 (-4.00, 4.00)	-	1.55 (1.15, 2.08)	1.54 (1.19, 1.99)

Source: 5.3.1.1-2-A2108 試験- Table 11-5, Table 11-6, Table 14.2-1.3a
幾何平均(幾何平均 CV%)，ただし Tmax は中央値(最小値-最大値)
*: 幾何平均比，Tmax は差の中央値と 90%信頼区間，-: 算出せず
a): 11 例の成績

2.3.2 線形性及び胃内 pH の影響

国内第 I 相試験（X1101 試験）及び外国第 I 相試験（X2101 試験）で，セリチニブ初回投与後の Cmax 及び AUC は，投与量にほぼ比例して増大した [2.7.2-3.1 項]。

また外国第 I 相試験（X2101 試験）でセリチニブの薬物動態に及ぼす H2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤の影響を母集団薬物動態解析法により検討した[2.7.2-3.5.5 項]。その結果，胃内 pH 上昇作用のある H2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤併用は吸収速度定数（Ka）に対する共変量で，これらの薬剤併用により溶解度が低下し Ka が減少する可能性が考えられた。しかしながら，バイオアベイラビリティに対する統計的に有意な影響は認められず，シミュレーションによる検討でも，AUC，Cmax 及びトラフ濃度への影響はほとんどないと考えられた。さらに， X2101 試験の成績に加え，X1101 試験及び国際共同第 II 相試験（A2201 及び A2203 試験）で得られた血漿中濃度を併合し，同様の母集団薬物動態解析を行いプロトンポンプ阻害剤併用の影響を検討した結果，Ka 及びバイオアベイラビリティへの影響は認められなかった。

なお，セリチニブの薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響を検討するため，プロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）との薬物相互作用試験を実施する予定である（CLDK378A2113 試験）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 個体間及び個体内変動

外国人患者に 50～750 mg を単回経口投与した際の AUClast と Cmax に関し，個体間変動（幾何平均 CV%）を計算した結果，それぞれ 93%及び 87%であった。750 mg 投与時のトラフ濃度における個体内変動は 24.1%であった（5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.2-3.5）。

2.7.2　臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 4
略号一覧 6
1 背景及び概観 8
1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 8
1.2 臨床薬理試験の概観 9
2 個々の試験結果の要約 10
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 10
2.1.1 血漿蛋白結合と血球移行 10
2.1.2 代謝 11
2.1.3 膜透過性と薬物トランスポーター 14
2.2 健康被験者における試験 16
2.2.1 放射性標識体を用いた ADME 試験（A2105 試験） 16
2.2.2 ケトコナゾールとの相互作用試験（A2104 試験） 21
2.2.3 リファンピシンとの相互作用試験（A2106 試験） 23
2.3 患者における試験 25
2.3.1 外国人患者における第 I 相試験（X2101 試験） 25
2.3.2 日本人患者における第 I 相試験（X1101 試験） 29
2.3.3 国際共同第 II 相試験（A2201 試験及び A2203 試験） 32
3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
3.1 吸収 34
3.2 分布 35
3.3 代謝 35
3.4 排泄 35
3.5 特別な集団における薬物動態の比較 35
3.5.1 年齢 35
3.5.2 性別 35
3.5.3 体重 35
3.5.4 民族 36
3.5.5 母集団薬物動態解析 39
3.5.6 肝機能障害及び腎機能障害 41
3.6 薬物相互作用 41
3.6.1 *In vitro* での検討 42
3.6.2 *In vivo* での検討 42

3.6.3 生理学的薬物動態モデルによる検討 42
3.7 薬力学 43
3.7.1 血漿中濃度と有効性の関係 43
3.7.2 血漿中濃度と安全性の関係 44
3.8 特別な試験 49

表 一 覧

Table 1-1 セリチニブの *in vitro* 試験 8
Table 1-2 生物薬剤学及び臨床薬理に関する試験一覧 10
Table 2-1 セリチニブによる CYP 代謝酵素阻害（可逆的阻害） 11
Table 2-2 ヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝阻害試験結果に基づく *in vivo* 代謝阻害の予測（曝露量の増大比） 13
Table 2-3 セリチニブによる薬物トランスポーター阻害 15
Table 2-4 外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750 mg を単回経口投与した場合の血液中及び血漿中放射能濃度，並びに，血漿中未変化体濃度に関する薬物動態パラメータ（A2105 試験） 19
Table 2-5 外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750 mg を単回経口投与した場合の放射能の尿及び糞中排泄率（A2105 試験） 19
Table 2-6 外国人健康被験者にセリチニブ 450 mg をケトコナゾールと併用投与した場合のセリチニブの薬物動態パラメータ（A2104 試験） 22
Table 2-7 外国人健康被験者にセリチニブ 750 mg をリファンピシンと併用投与した場合のセリチニブの薬物動態パラメータ（A2106 試験） 24
Table 2-8 外国人患者にセリチニブを初回投与したときの薬物動態パラメータ（X2101 試験，用量漸増パート） 27
Table 2-9 外国人患者にセリチニブを 8 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ（X2101 試験，用量漸増パート） 28
Table 2-10 外国人患者にセリチニブを 750 mg 反復投与したときの初回及び反復投与後の薬物動態パラメータ（X2101 試験，投与拡大パート） 29
Table 2-11 日本人患者にセリチニブを初回投与したときの薬物動態パラメータ（X1101 試験，用量漸増パート） 30
Table 2-12 日本人患者にセリチニブを 8 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ（X1101 試験，用量漸増パート） 31
Table 2-13 日本人患者にセリチニブを 22 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ（X1101 試験，用量漸増パート） 31
Table 3-1 日本人及び外国人患者に初回経口投与したときの薬物動態パラメータ（X1101 及び X2101 試験） 36
Table 3-2 母集団薬物動態解析で認められた共変量と 750 mg 投与時の定常状態における曝露量の関係に関するシミュレーション 40

Table 3-3 体重及び肝機能と 750 mg 投与時の定常状態における曝露量の関係（シミュレーション） 41
Table 3-4 定常状態の平均トラフ濃度と治験責任医師の判定に基づく奏効率の関係 44
Table 3-5 定常状態の平均トラフ濃度と新たに生じた Grade 2 以上の ALT 及び AST 上昇の関係 45
Table 3-6 定常状態の平均トラフ濃度と新たに生じた Grade 2 以上の血糖上昇の関係 47
Table 3-7 QTcP のベースラインからの変化値と血漿中濃度の関係に関する予測値 48

図一覧

Figure 2-1 外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750 mg を単回経口投与した場合の血液中及び血漿中放射能濃度推移（A2105 試験） 17
Figure 2-2 外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750 mg を単回経口投与した場合の血漿中未変化体濃度推移（A2105 試験） 18
Figure 2-3 外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750 mg を単回経口投与した場合の放射能の尿及び糞中排泄率の経時的推移（A2105 試験） ... 20
Figure 2-4 ヒトにおけるセリチニブの推定代謝経路 21
Figure 2-5 外国人健康被験者にセリチニブ 450 mg をケトコナゾールと併用投与した場合のセリチニブの血漿中濃度推移（A2104 試験） 22
Figure 2-6 外国人健康被験者にセリチニブ 750 mg をリファンピシンと併用投与した場合のセリチニブの血漿中濃度推移（A2106 試験） 23
Figure 2-7 外国人健康被験者にリファンピシンを反復投与した場合の 4β ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度（A2106 試験） 24
Figure 2-8 外国人患者にセリチニブを初回投与したときの血漿中濃度推移（X2101 試験，用量漸増パート） 26
Figure 2-9 外国人患者にセリチニブ 750 mg を反復投与したときの血漿中濃度推移（X2101 試験，投与拡大パート） 27
Figure 2-10 日本人患者にセリチニブを反復投与したときの血漿中濃度推移（X1101 試験，用量漸増パート） 32
Figure 2-11 セリチニブを反復投与したときの血漿中トラフ濃度推移（A2201 試験） 33
Figure 2-12 セリチニブを反復投与したときの血漿中トラフ濃度推移（A2203 試験） 34
Figure 3-1 初回投与後の Cmax 及び AUC の民族間比較（X1101 及び X2101 試験） 38
Figure 3-2 定常状態の平均トラフ濃度と治験責任医師の判定に基づく奏効率に関するロジスティック回帰分析 44

Figure 3-3 定常状態の平均トラフ濃度と新たに生じた Grade 2 以上の ALT 上昇に関するロジスティック回帰分析 45
Figure 3-4 定常状態の平均トラフ濃度と新たに生じた Grade 2 以上の AST 上昇に関するロジスティック回帰分析 46
Figure 3-5 定常状態の平均トラフ濃度と新たに生じた Grade 2 以上の血糖上昇に関するロジスティック回帰分析 47
Figure 3-6 QTcP のベースラインからの変化値と血漿中濃度の関係 48

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
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h	area under the drug concentration-time curve (time 0 to 24h)	薬物濃度-時間曲線下面積（0～24 時間）
AUCinf	area under the drug concentration-time curve (time 0 to infinity)	薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLss/F	steady state apparent clearance	定常状態における見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug concentration	最高薬物濃度
Cmin	trough drug concentration	トラフ薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ECOG	eastern cooperative oncology group	-
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
IC50	concentration of drug producing 50% inhibition	50%阻害する薬物濃度
Ki	inhibition constant	阻害定数
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
NCI-ODWG	National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group	-
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	human organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	human organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	human organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
Papp	apparent permeability	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	-
PXR	pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
QTcP	QT corrected for heart rate in population linear regression method	Population linear regression 法により心拍数で補正した QT 間隔
Racc	accumuration ratio	累積係数
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
UGT	uridine diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジンジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ

1 背景及び概観

セリチニブは，受容体チロシンキナーゼである未分化リンパ腫キナーゼ（ALK：Anaplastic lymphoma kinase）の選択的かつ強力な阻害剤で，*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（NSCLC：Non-small cell lung cancer）の経口治療薬として開発された。セリチニブの薬物動態は，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床試験で評価した。

1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

血球分布，血漿蛋白結合，代謝，膜透過及び薬物トランスポーターに関連するヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験をTable 1-1に示す。結果については 2.1 項及び 2.6.4 薬物動態試験の概要文に記載した。

Table 1-1 セリチニブの *in vitro* 試験

試験報告書	目的	添付資料番号
血球分布・血漿蛋白結合		
DMPK R0900777	血球分布，血漿及び血清蛋白結合率	4.2.2.3-1
代謝		
DMPK R1000033	肝細胞における代謝	4.2.2.4-1
DMPK R0700559	肝細胞における CYP3A4 誘導	5.3.2.2-1
DMPK R0900796	肝ミクロソーム及び組換え CYP における CYP 阻害（CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5）	5.3.2.2-2
DMPK R0900839	肝ミクロソームにおける代謝（CYP 酵素による代謝，グルクロン酸抱合）	5.3.2.2-3
DMPK R1200856	肝細胞における CYP 誘導	5.3.2.2-4
DMPK R1400584	肝細胞における UGT 誘導（UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A8）	5.3.2.2-7
DMPK R1400607	肝ミクロソームにおける時間依存的 CYP 阻害（CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19）	5.3.2.2-8
膜透過と薬物トランスポーター		
DMPK R0900229	トランスポーター阻害（P-gp, BCRP, MRP）	5.3.2.3-1
DMPK R1000083	細胞膜透過性	5.3.2.3-2
DMPK R1000482	肝取り込みトランスポーターによる輸送（OCT1, OAT2, OATP1B1, OATP2B1）	5.3.2.3-3
DMPK R1200913	有機アニオントランスポーター阻害（OAT1, OAT3）	5.3.2.3-4
DMPK R1300023	有機カチオントランスポーター阻害（OCT1, OCT2）	5.3.2.3-5
DMPK R1300170	有機アニオン輸送ポリペプチド阻害（OATP1B1, OATP1B3）	5.3.2.3-6

1.2 臨床薬理試験の概観

セリチニブの薬物動態を国内外の患者を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験で検討した。また外国人健康被験者を対象に食事の影響，マスバランス及び薬物相互作用（ケトコナゾール及びリファンピシン併用の影響）を検討した。これら生物薬剤学及び臨床薬理に関連する試験の一覧をTable 1-2に示す。

生物薬剤学試験

薬物動態に及ぼす食事の影響について外国人健康被験者を対象に検討した（A2101 及び A2108 試験）。試験成績の詳細は 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に記載した。

単回及び反復投与試験

外国人健康被験者に，[^{14}C] 標識したセリチニブの単回経口投与を行い代謝プロファイル及びマスバランスを検討する ADME 試験を実施した（A2105 試験）。また国内外の患者を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験で薬物動態を検討した（X1101，X2101，A2201 及び A2203 試験）。

薬物相互作用試験

セリチニブの代謝には CYP3A が寄与すると考えられたため，外国人健康被験者を対象に CYP3A の強力な阻害剤であるケトコナゾールとの相互作用試験を実施した（A2104 試験）。また CYP3A の強力な誘導剤であるリファンピシンとの相互作用試験も実施した（A2106 試験）。

なお，セリチニブの CYP3A 及び CYP2C9 に対する阻害作用を検討するため，各代謝酵素の基質であるミダゾラム及びワーファリンの薬物動態に及ぼす影響を検討する相互作用試験を実施する予定である。またセリチニブの薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響を検討するため，プロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）との相互作用試験を実施する予定である。

特別な集団を対象とした試験

国内及び外国第 I 相試験（X1101 及び X2101 試験）及び国際共同第 II 相試験（A2201 及び A2203 試験）で得られた血漿中濃度データを基に，母集団薬物動態解析により，薬物動態に及ぼす患者背景（年齢，性別，体重，民族，肝・腎機能など）の影響を検討した。

肝機能に関しては，本解析には，米国の NCI-ODWG 基準で肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害患者のみ含まれており，中等度及び高度肝機能障害患者での成績は得られていない。また腎機能に関しては，腎機能が正常な患者（CLcr: 90 mL/min 以上），軽度腎機能障害患者（CLcr: 60 mL/min 以上，90 mL/min 未満）及び中等度腎機能障害患者（CLcr: 30 mL/min 以上，60 mL/min 未満）が含まれていたが，高度腎機能障害患者の成績は得られていない。なお，セリチニブは肝臓から代謝・消失すると考えられることから，肝機能障害患者での薬物動態を検討する試験を実施中である。また小児を対象とした臨床試験を実施中である。

薬力学

X2101 試験で患者における血漿中濃度と有効性（奏効率）及び安全性（消化器毒性，肝毒性，血糖上昇，QT 間隔延長）の関係について探索的に検討した。

Table 1-2 生物薬剤学及び臨床薬理に関する試験一覧

試験番号	相	評価	対象	投与量	例数*	製剤	資料区分
国内試験							
X1101	第 I 相	PK	*ALK* 融合遺伝子変異を有する固形癌患者	300～750 mg	19 (19)	カプセル剤 (50, 150 mg)	評価
外国試験							
A2101	第 I 相	食事の影響	健康被験者	500 mg	28	カプセル剤 (50, 150 mg)	評価
A2104	第 I 相	薬物相互作用 (ケトコナゾール)	健康被験者	450 mg	19	カプセル剤 (150 mg)	評価
A2105	第 I 相	放射性標識体を用いた ADME 試験	健康被験者	750 mg	6	カプセル剤 (150 mg)	評価
A2106	第 I 相	薬物相互作用 (リファンピシン)	健康被験者	750 mg	19	カプセル剤 (150 mg)	評価
A2108	第 I 相	食事の影響（最終製剤）及び試作錠剤との BA 比較 a)	健康被験者	750 mg	24	カプセル剤 (150 mg)	評価
X2101	第 I 相	PK	*ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者	50～750 mg	314	カプセル剤 (25, 50, 150 mg)	評価
国際共同試験							
A2201	第 II 相	PK	化学療法及びクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者	750 mg	140 (24)	カプセル剤 (150 mg)	評価
A2203	第 II 相	PK	クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者	750 mg	124 (19)	カプセル剤 (150 mg)	評価

*: 登録例数，括弧内は日本人

a) 錠剤に関する成績は本資料では提示しない。また錠剤は他の試験では使用していない。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.1.1 血漿蛋白結合と血球移行

セリチニブのヒト血漿蛋白結合率及び血球移行は 50～10000 ng/mL の濃度範囲で薬物濃度に依存せず，血漿蛋白結合率は平均で 97.2%（超遠心法），血液／血漿比は 1.35，血球移行率は 0.582 であった。血清蛋白結合率は 100 及び 10000 ng/mL の濃度で同様で平均 98.1%であり，血漿蛋白結合率と違いはなかった（4.2.2.3-1-DMPK R0900777）。

2.1.2 代謝

代謝酵素

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験で，セリチニブの主な代謝経路は酸化的代謝と考えられた。またヒト肝ミクロソームでのセリチニブの代謝は CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール及びアザムリンにより 90%超阻害されたが，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 の阻害剤では，10～22%の阻害であった。

さらに 19 種類の組換え型 CYP 酵素（CYP1A1，CYP1A2，CYP1B1，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C18，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP2J2，CYP3A4，CYP3A5，CYP4A11， CYP4F2，CYP4F3A，CYP4F3B，CYP4F12）を用いた検討では，セリチニブの代謝には CYP3A 及び CYP1B1 が関与していることが示唆された。CYP1B1 は，*in vivo* の肝臓では通常，発現していないと考えられ，肝ミクロソームにおけるセリチニブの酸化的代謝には主に CYP3A が寄与していると考えられた（5.3.2.2-3-DMPK R0900839）。

代謝酵素阻害

プールしたヒト肝ミクロソームを用いセリチニブ（0.5～100 µmol/L）による可逆的 CYP 阻害作用を検討した（Table 2-1）。CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対しては IC50 が約 5 µmol/L 以下で，CYP3A4/5 に対する IC50 は約 0.2 µmol/L （112 ng/mL）と最も小さかった。一方，その他の CYP に関する IC50 は，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP2E1 に対し約 20～70 µmol/L，CYP1A2 に対し 100 µmol/L 以上と比較的大きかった（5.3.2.2-2-DMPK R0900796）。

セリチニブによる CYP1A2，CYP2C9，CYP2D6 及び CYP3A4/5 の時間依存的阻害作用に関しても，プールしたヒト肝ミクロソームを用いて検討した。その結果，CYP1A2，CYP2C9 及び CYP2D6 に対しては 50 µmol/L の濃度まで明らかな時間依存的阻害作用はみられなかった。一方，CYP3A4/5 については，時間依存的な阻害作用（Ki：1.47 µmol/L，Kinact：0.0642 min^{-1}）が認められた（5.3.2.2-2-DMPK R0900796）。

また CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C19 に対する時間依存的阻害作用に関しても，プールしたヒト肝ミクロソームで検討したが，50 µmol/L の濃度まで阻害作用はみられなかった（5.3.2.2-8-DMPK R1400607）。

Table 2-1 セリチニブによる CYP 代謝酵素阻害（可逆的阻害）

CYP 酵素	基質反応	IC50 (非結合型濃度) (µmol/L)	Ki (非結合型濃度) (µmol/L) 阻害メカニズム
CYP1A2	phenacetin O-de-ethylation	> 100 (2.5)	-
CYP2A6	coumarin 7-hydroxylation	5 (1.5)	0.0316 (0.00920) mixed (partial)
CYP2B6	bupropion hydroxylation	2 (0.3)	5.34 (0.780) competitive (full)
CYP2C8	paclitaxel 6α-hydroxylation	25 (0.6)	-

CYP 酵素	基質反応	IC50 (非結合型濃度) (µmol/L)	Ki (非結合型濃度) (µmol/L) 阻害メカニズム
CYP2C8	amodiaquine N-de-ethylation	2 (0.6)	16.7 (4.86) mixed (full)
CYP2C9	diclofenac 4'-hydroxylation	2 (0.6)	0.241 (0.0701) competitive (partial)
CYP2C19	S-mephenytoin 4'-hydroxylation	70 (1.8)	-
CYP2D6	bufuralol 1'-hydroxylation	20 (2.9)	-
CYP2E1	chlorzoxazone 6-hydroxylation	30 (4.4)	-
CYP3A4/5	midazolam 1'-hydroxylation	0.2 (0.06)	0.161 (0.0469) competitive (partial)
CYP3A4/5	testosterone 6β-hydroxylation	0.2 (0.06)	-

Source: 5.3.2.2-2-DMPK R0900796

-: 算出せず

Table 2-1に示した *in vitro* 試験の結果（IC50 及び Ki）の臨床的な重要性について， 薬物相互作用に関する米国のガイダンス案（[Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, February 2012]）及び日本のガイドライン案（[医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）, 平成 26 年 7 月 8 日]）に記載されているモデルを用いて評価し，結果をTable 2-2に示す。

In vitro 阻害試験，血漿蛋白結合率，定常状態での Cmax を基に，Basic model から R1（固有クリアランス値の比）を計算した結果，すべての代謝酵素に関し R1 > 1.1 であり，阻害の可能性が示唆された。一方，メカニズムに基づいたより詳細なモデルである静的薬物速度論モデルを用い CYP2B6，CYP2C8， CYP2C9， CYP2C19， CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害の可能性（AUC 比である AUCR）を検討した結果，CYP2C9 及び CYP3A の阻害が示唆された（AUCR > 1.25）。Basic model との違いは，セリチニブの *in vivo* における吸収速度が遅いこと（母集団薬物動態解析で得られた吸収速度定数 Ka = 0.00895 min^{-1}），血漿蛋白結合率が高いこと（非結合率 fu = 0.028）から，肝臓及び消化管での濃度が低いと予想されたことが挙げられる。CYP2A6 と CYP2E1 に関しては適切なモデル基質がなく，静的薬物速度論モデルでの評価はできなかったが，他の代謝酵素での成績から，これらの代謝酵素に関しても Basic model に比べ静的薬物速度論モデルでの予測（相互作用の程度）は小さくなるものと推察される。なお米国のガイダンス案では，両モデルでの評価を行った場合，静的薬物速度論モデルでの予測を使うべきである旨が記載されており，日本のガイドライン案でも，Basic model と静的薬物速度論モデルの違いの理由が明確になっていれば静的薬物速度論モデルの利用は可能とされている。

これらの成績から，セリチニブは *in vivo* で CYP2A6 及び 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 に関しては，これらの代謝酵素によって代謝される薬剤とセリチニブを臨床で併用投与する可能性は低く，この 2 つの酵素を介した相互作用のリスクは比較的小さいと考えられる。

Table 2-2 ヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝阻害試験結果に基づく *in vivo* 代謝阻害の予測（曝露量の増大比）

CYP 酵素	Basic Model[a]		モデル基質 [c]	Mechanistic Static Model[b]	
	可逆的阻害 (R1)[d]	時間依存的阻害 (R2)[e]		可逆的阻害 (AUCR)[f]	時間依存的阻害 (AUCR)[f]
CYP2A6	215.3	-	-	-	-
CYP2B6	3.50	-	Bupropion	1.19	-
CYP2C8	1.41	-	Repaglinide	1.02	-
CYP2C9	29.1	-	S-Warfarin	2.72	-
CYP2C19	3.19	-	Omeprazole	1.15	-
CYP2D6	2.36	-	Desipramine	1.10	-
CYP3A	43.0	116	Midazolam	6.42	13.5
CYP2E1	1.90	-	-	-	-

a: Basic model による計算では非結合型濃度 Ki 及び Kinact，血漿蛋白非結合率 fu = 0.028（4.2.2.3-1-DMPK R0900777），750 mg 投与時の最高濃度 [I]（遊離型及び結合型濃度を合せた総濃度で X2101 試験の結果を参考に 1.97 µM [約 1100 ng/mL]に設定）を使用。Ki 値が得られなかった酵素では Ki 値を IC50 の半分の値として計算。

b: 静的薬物速度論モデルでは Basic model で使用したパラメータに加え次のパラメータを使用。セリチニブの吸収率(Fa)，吸収速度定数(Ka)，各 CYP 酵素のモデル基質の代謝に関する寄与率(fm)，Midazolam に関しては消化管での代謝を考慮し消化管通過率(Fg)も使用。投与量を 750 mg，Fa はラット（4.2.2.2-2-DMPK R0900773a），サル（4.2.2.2-5-DMPK R1200422）及びヒト（A2105 試験）の成績を参考に 0.5，Ka は母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1-Population PK report）の結果 0.00895 min^{-1} に設定。

c: 各モデル基質に関する fm と Fg：Bupropion (fm(CYP2B6) = 0.95) ([Obach et al. 2007])，Repaglinide (fm(CYP2C8) = 0.71) ([Varma et al. 2013])，S-Warfarin (fm(CYP2C9) = 0.91) ([Obach et al. 2006])，Omeprazole (fm(CYP2C19) = 0.87) (Obach et al. 2006)，Desipramine (fm(CYP2D6) = 0.9) (Obach et al. 2006)，Midazolam (fm(CYP3A4) = 0.9, Fg = 0.51) ([Einolf et al. 2014])

d: 米国ガイダンス案の R1 = 1 + [I]/Ki。日本のガイドライン案も同じ式を提示。

e: 米国ガイダンス案の R2 = (Kobs + Kdeg)/Kdeg。Kobs = kinact x [I]/(Ki + [I])，Kdeg = apparent first order degradation rate constant。日本のガイドライン案も同じ式を提示。

f: AUCR は米国ガイダンス案及び日本のガイドライン案で示されている式で計算（ここでは式は省略）。

-: 算出せず

代謝酵素誘導

ヒトプレグナン X 受容体（PXR）を安定的に発現し，CYP3A4 プロモーター・ルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入したヒト肝細胞がん細胞株を用い，セリチニブによる PXR の CYP3A4 プロモーター転写活性化を評価した。その結果，セリチニブ 1 µmol/L（約 558 ng/mL）の濃度まで PXR の活性化は認められなかった。1 µmol/L 以上の高濃度では，細胞活性（細胞生存性）が低下し，PXR の活性化能を評価できなかった（5.3.2.2-1-DMPK R0700559）。

セリチニブによる CYP 酵素誘導（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 及び代謝活性）について，3 名のドナーから採取した初代ヒト肝細胞を用い検討した。検討した 0.25，1.0 及び 2.5 µmol/L のセリチニブ濃度で，CYP1A2 と CYP2B6 に対しては mRNA 及び代謝活性と

もに誘導作用は認められなかった（2 倍未満の増加）。CYP2C9 に関しては，mRNA で誘導作用は認められず，代謝活性では 1 名のドナーで弱い誘導作用がみられた（1 μmol/L のみで 2.31 倍）。これらの結果から，セリチニブが臨床で CYP1A2，CYP2B6 又は CYP2C9 を誘導する可能性は低いと考えられた。

一方， CYP3A4 に対しては mRNA の誘導作用が認められた（3 名の各ドナーにおける最大誘導は 3.24，6.12 及び 8.74 倍）。代謝活性に関しては 1 名のドナーで弱い誘導作用がみられたのみであったが（2.5 μmol/L で 2.06 倍），mRNA の誘導作用との違いについては，セリチニブによる CYP3A 活性の阻害が考えられた（5.3.2.2-4-DMPK R1200856）。

また代謝酵素 UGT の誘導についても，3 名のドナーから採取した初代ヒト肝細胞を用い検討した（UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4 及び UGT1A8 の mRNA）。その結果，セリチニブ 0.25，1.0 及び 2.5 μmol/L はこれらの酵素を誘導しなかった（2 倍未満の増加）（5.3.2.2-7-DMPK R1400584）。

以上，セリチニブは CYP3A 誘導作用を示すと考えられるが，一方で CYP3A を時間依存的に阻害し，実際にヒトでの反復投与時でクリアランスの低下が認められていることにより（2.3.1 項），臨床で CYP3A の誘導効果が表れる可能性は低い。

2.1.3 膜透過性と薬物トランスポーター

膜透過性とトランスポーター

セリチニブの膜透過性について，Caco-2 細胞単層膜を用い見かけの透過係数（Papp）を測定し検討した。Caco-2 細胞でのセリチニブ の efflux 比（Papp の比：基底膜側から管腔側／管腔側から基底膜側）は 3 及び 14 μmol/L の濃度でそれぞれ 182 及び 19.5 で，セリチニブの膜透過におけるトランスポーターの関与が示唆された。P-gp 阻害剤の添加で efflux 比は 5～7 に低下したことから，セリチニブは P-gp の基質であると考えられた。一方，P-gp 阻害剤では efflux 比が 1 に低下せず，その他のトランスポーターの寄与も示唆された。BCRP 阻害剤及び MRP2 阻害剤による Papp への影響はほとんどなかった。また P-gp 阻害剤に加え有機カチオントランスポーター（OCT）阻害剤を添加しても阻害効果の増大はみられなかった。P-gp 阻害剤存在下での Papp は 2.0×10^{-5} cm/min 未満で，低膜透過性のマンニトール（4.0×10^{-5} cm/min）と高膜透過性のプロプラノロール（79.2×10^{-5} cm/min）との比較から，セリチニブの受動的膜透過性は低いと考えられた。また P-gp に関しては，P-gp を過剰発現させた LLC-PK1/MDR1 細胞株の検討からも，セリチニブは P-gp の基質であると考えられた（5.3.2.3-2-DMPK R1000083）。

さらに，セリチニブが肝臓の取り込み型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1（OCT1），有機アニオントランスポーター2（OAT2），有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1）及び有機アニオン輸送ポリペプチド 2B1（OATP2B1）の基質であるかどうかについて，各トランスポーターのモデル基質及びセリチニブの取り込みを，トランスポーターを安定的に発現させた試験細胞と発現させていない対照細胞で比較し検討した。モデル基質の取り込み

は，対照細胞より試験細胞で増大し（7.91～191 倍），試験細胞でのトランスポーターの活性が確認されたが，セリチニブの取り込みに両細胞で違いはなかった。これらのデータから，OCT1，OAT2，OATP1B1 及び OATP2B1 が *in vivo* において肝臓でのセリチニブの取り込みに関与する可能性は低いと考えられた（5.3.2.3-3-DMPK R1000482）。

トランスポーター阻害

ヒト薬物トランスポーター（P-gp，BCRP，MRP2，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1 及び OCT2）に対するセリチニブの阻害作用について，これらのトランスポーターを過剰発現した細胞を用いて検討した（Table 2-3）。

セリチニブによる排出トランスポーターBCRP，P-gp 及び MRP2 の阻害作用に関して，1.5 µmol/L の濃度まで検討を行った結果，阻害作用はみられなかった（5.3.2.3-1-DMPK R0900229）。

また OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用について 5.0 µmol/L の濃度まで検討した結果，各トランスポーターのモデル基質の取り込みをわずかに阻害し（31.8 及び 24.1%阻害），IC50 値はいずれも 5 µmol/L 超と考えられた（5.3.2.3-6-DMPK R1300170）。

同様に，OAT1 及び OAT3 の阻害作用についても検討した結果，OAT1 のモデル基質の取り込みに対してわずかな阻害作用（16.3%阻害）を示し IC50 値は 5 µmol/L 超と考えられたが，OAT3 に対する阻害作用はみられなかった（5.3.2.3-4-DMPK R1200913）。また OCT1 及び OCT2 の阻害作用についても検討した結果，OCT1 に対する阻害作用はみられなかったが，OCT2 に対しては 35.4%の阻害がみられ IC50 値は 5 µmol/L 超と考えられた（5.3.2.3-5-DMPK R1300023）。

OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1 及び OCT2 に関する *in vitro* 試験成績の臨床的な重要性について，薬物相互作用に関する米国のガイダンス案及び日本のガイドライン案を用いて評価した。OATP1B1 と OATP1B3 に関する R 値は 1.25 未満（R 値を計算するための投与量，[I]，fu，Ka 及び Fa はTable 2-2の値を使用），OAT1，OAT3，OCT1 及び OCT2 に関する Cmax(遊離型濃度)/IC50 比は 0.1 未満と，セリチニブ（1 日 1 回 750 mg 投与）がこれらトランスポーターの基質の曝露量を増加させる可能性は低い。

Table 2-3　セリチニブによる薬物トランスポーター阻害

試験報告書番号	トランスポーター	細胞株	基質	IC50 (µmol/L)
DMPK R0900229	P-gp	MDA435 T0.3 cells	Rhodamine123	NI (1.5)
	BCRP	Topotecan-selected cell lines (T8)	Bodipy FL prazosin	NI (1.5)
	MRP2	MDCKII	Valsartan	NI (1.5)
DMPK R1300170	OATP1B1	HEK	Estradiol-17β-D-glucuronide	> 5.0
	OATP1B3	HEK	Estradiol-17β-D-glucuronide	> 5.0
DMPK R1200913	OAT1	HEK	Cidofovir	> 5.0

試験報告書番号	トランスポーター	細胞株	基質	IC50 (µmol/L)
	OAT3	HEK	Estrone-3-sulfate	NI (5.0)
DMPK R1300023	OCT1	HEK	MPP^+	NI (5.0)
	OCT2	HEK	Metformin	> 5.0

NI: 検討した括弧内の最高濃度で阻害作用なし
MDCKII: madin-Darby canine kidney II cells
HEK: human embryonic kidney
MPP+: 1-methyl-4-phenylpyridinium acetate

2.2 健康被験者における試験

外国人健康被験者を対象に，薬物動態に及ぼす食事の影響を検討し（A2101 及び A2108 試験），詳細を 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に記載した。

また外国人健康被験者を対象に，放射性標識体を用い代謝物及びマスバランスを検討する ADME 試験を実施した（A2105 試験）。さらに，ケトコナゾール（A2104 試験）及びリファンピシン（A2106 試験）との薬物相互作用試験を実施した。これらの成績を以下に示す。

2.2.1 放射性標識体を用いた ADME 試験（A2105 試験）

外国 A2105 試験は，健康男性被験者を対象に[^{14}C] 標識したセリチニブ 750 mg を空腹時に単回経口投与し，代謝物とマスバランスを検討する非盲検試験であった。

放射能濃度と未変化体濃度

放射性標識体投与後の血液中と血漿中の放射能濃度推移をFigure 2-1に，血漿中未変化体濃度推移をFigure 2-2に，放射能及び未変化体の薬物動態パラメータをTable 2-4に示す。

血液中と血漿中の放射能濃度は，いずれも投与後 6 時間（Tmax 中央値）で Cmax に達し，その後，減少した。投与後 3 時間から 24 時間までの放射能の血液／血漿濃度比は平均 1.56 で（5.3.3.1-1-A2105 試験-Table 11-5），*in vitro* で測定したセリチニブの血液／血漿濃度比 1.35（2.1.1 項）と同様であった。

血漿中の放射能濃度と未変化体濃度を比較した場合，未変化体の Tmax は 8 時間と若干遅かった。半減期（中央値）は放射能で 43.7 時間，未変化体で 40.3 時間と同様であった。放射能濃度の Cmax に相当する投与後 6 時間の放射能のうち 84%が，また投与後 144 時間までの総放射能（放射能濃度の AUC）のうち 82%が未変化体に起因した（5.3.3.1-1-A2105 試験-Table 11-7）。

尿及び糞中排泄率

投与後 15 日間，尿及び糞中の放射能の排泄率を検討した。尿及び糞中への排泄率をTable 2-5に，排泄率の経時的推移をFigure 2-3に示す。15 日間ですべての被験者において投与した放射能の 90%以上が回収され，回収率は平均で 92.3%であった。尿中へは投与した放射能のわずか 1.3%しか排泄されなかったが，糞中へは 91.0%排泄され，そのうち未変化体は投与した放射能の 68.0%であった。

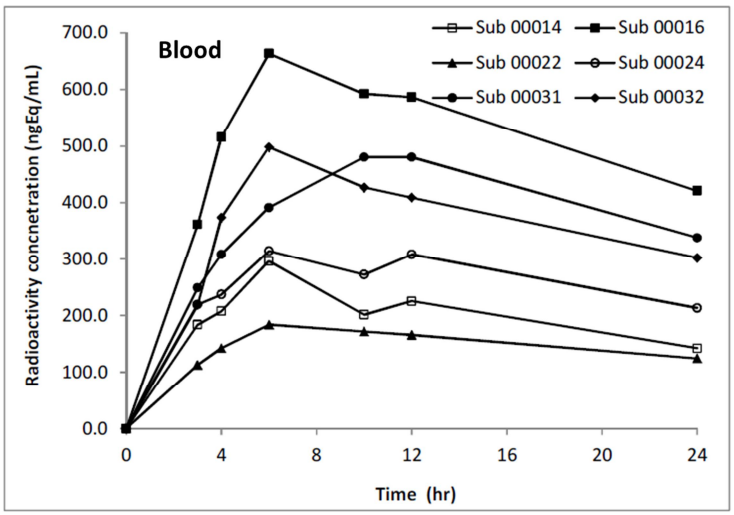
代謝物

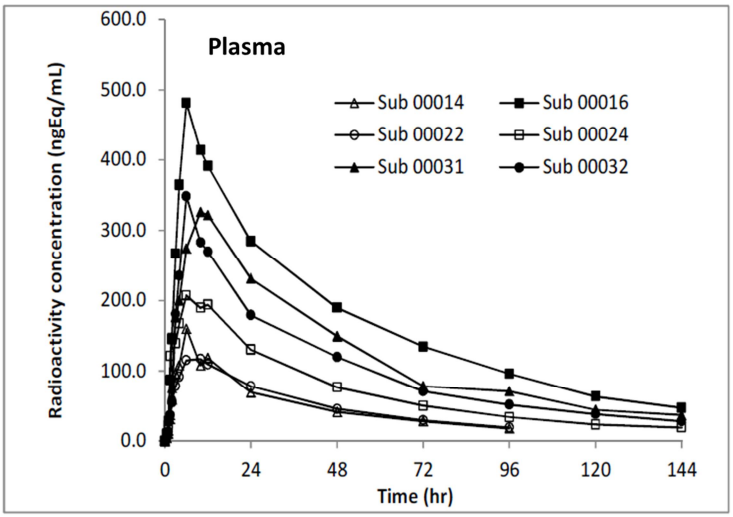
血漿中では，未変化体のほかに 11 種類の代謝物が確認され（M23.6，M26.9，M27.6，M32.9，M33.4，M34.5，M35.8，M46.1，M46.6，M48.8，M52.0），いずれも平均で全放射能関連物質（放射能濃度の AUC）の 2.3%以下であった（5.3.3.1-1-A2105 試験-Table 11-8）。代謝物 M46.6，M48.8 及び M52.0 は，ラット，サルのいずれにおいても認められなかったが，全放射能関連物質の 2%以下であった。

糞中では，10 種の代謝物が検出された（M23.6，M30.4，M32.9，M33.4，M34.5，M35.8，M46.1，M46.6，M48.8，M52.0）。一酸化体である M35.8，並びに，一酸化及び O-脱アルキル化体である M23.6 は，それぞれ投与した放射能の 6.5%及び 3.9%で，その他の代謝物は 2.2%以下であった。尿中の代謝物に関しては，尿中に回収された放射能が低く，代謝物プロファイルを検討できなかった。

これらの検討から推定されたヒトでの代謝経路をFigure 2-4に示す。セリチニブの一次代謝経路は，一酸素付加，O-脱アルキル化及び N-ホルミル化で，一次代謝物を含む二次代謝経路は，グルクロン酸抱合及び脱水素化であると考えられた。また O-脱アルキル化体へのチオール基付加も認められた。

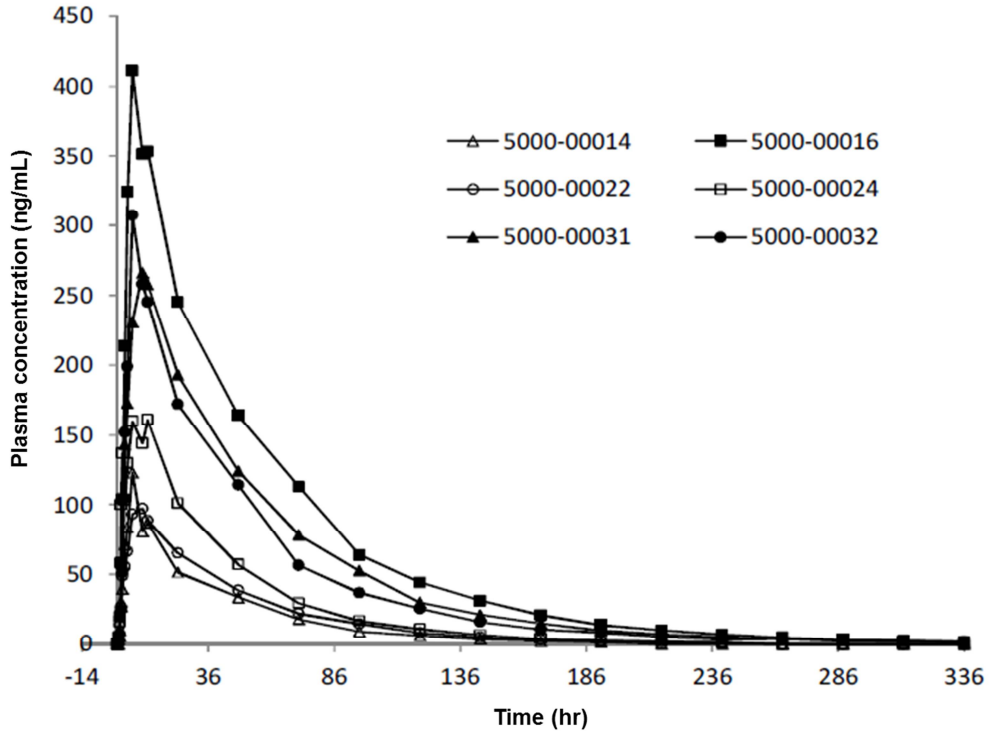
Figure 2-1　外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750 mg を単回経口投与した場合の血液中及び血漿中放射能濃度推移（A2105 試験）





Source: 5.3.3.1-1-A2105 試験-Figure 11-1, Figure 11-2
上図: 血液中放射能濃度(24 時間までの測定), 下図: 血漿中放射能濃度, 個別値

Figure 2-2 外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750 mg を単回経口投与した場合の血漿中未変化体濃度推移（A2105 試験）



Source: 5.3.3.1-1-A2105 試験-Figure 11-4
個別値

Table 2-4 外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750 mg を単回経口投与した場合の血液中及び血漿中放射能濃度，並びに，血漿中未変化体濃度に関する薬物動態パラメータ（A2105 試験）

測定	n	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUC0-24h (h·ngEq/mL)	AUClast (h·ngEq/mL)	AUCinf (h·ngEq/mL)	CL/F (L/h)
放射能								
血液	6	406 ± 173 [397]	6 (6-10)	-	7220 ± 3140 [7220]	-	-	-
血漿	6	273 ± 137 [267]	6 (6-10)	44.0 ± 6.43 [43.7]	-	12700 ± 7330 [12400]	14500 ± 8170 [14200]	-
未変化体								
血漿	6	228 ± 122 [214]	8 (6-12)	41.2 ± 6.44 [40.3]	-	11200 ± 6880 [10600]	11300 ± 6900 [10700]	94.5 ± 59.7 [77.0]

Source: 5.3.3.1-1-A2105 試験-Table 11-3, Table 11-4, Table 11-6

平均値 ± 標準偏差[中央値] , Tmax は中央値(最小値-最大値), -: 算出せず

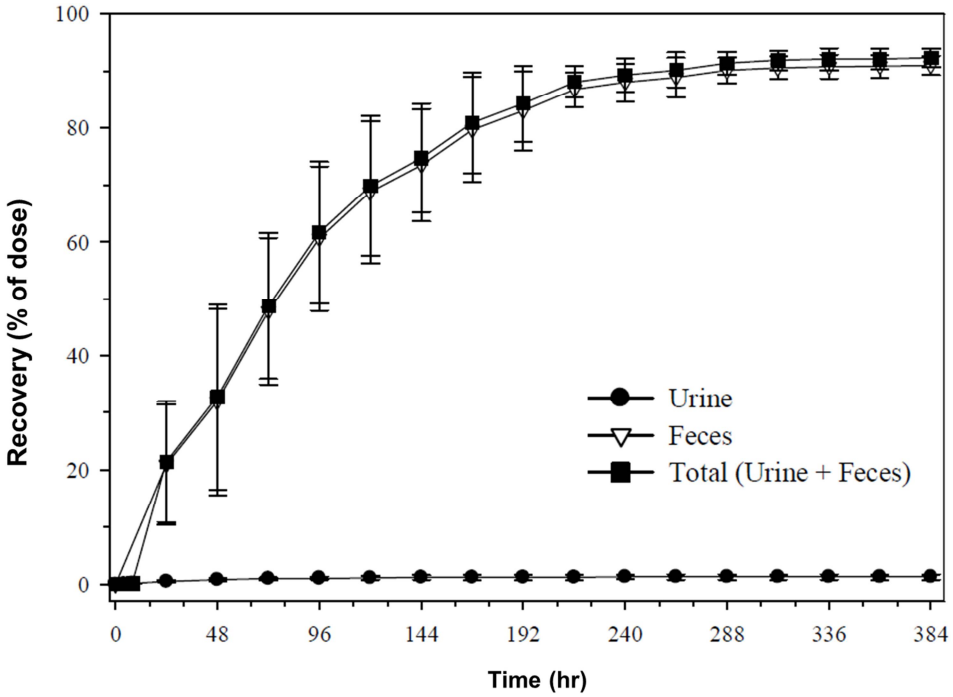
Table 2-5 外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750 mg を単回経口投与した場合の放射能の尿及び糞中排泄率（A2105 試験）

測定	n	尿 (%)	糞 (%)	合計 (%)
放射能	6	1.3 ± 0.5 (0.8-2.0)	91.0 ± 1.7 (89.1-93.6)	92.3 ± 1.6 (90.1-94.4)
未変化体	6	-	68.0 ± 6.9 (59.7-79.2)	-

Source: 5.3.3.1-1-A2105 試験-Table 11-9, Table 11-11

平均値 ± 標準偏差(最小値-最大値), -: 算出せず

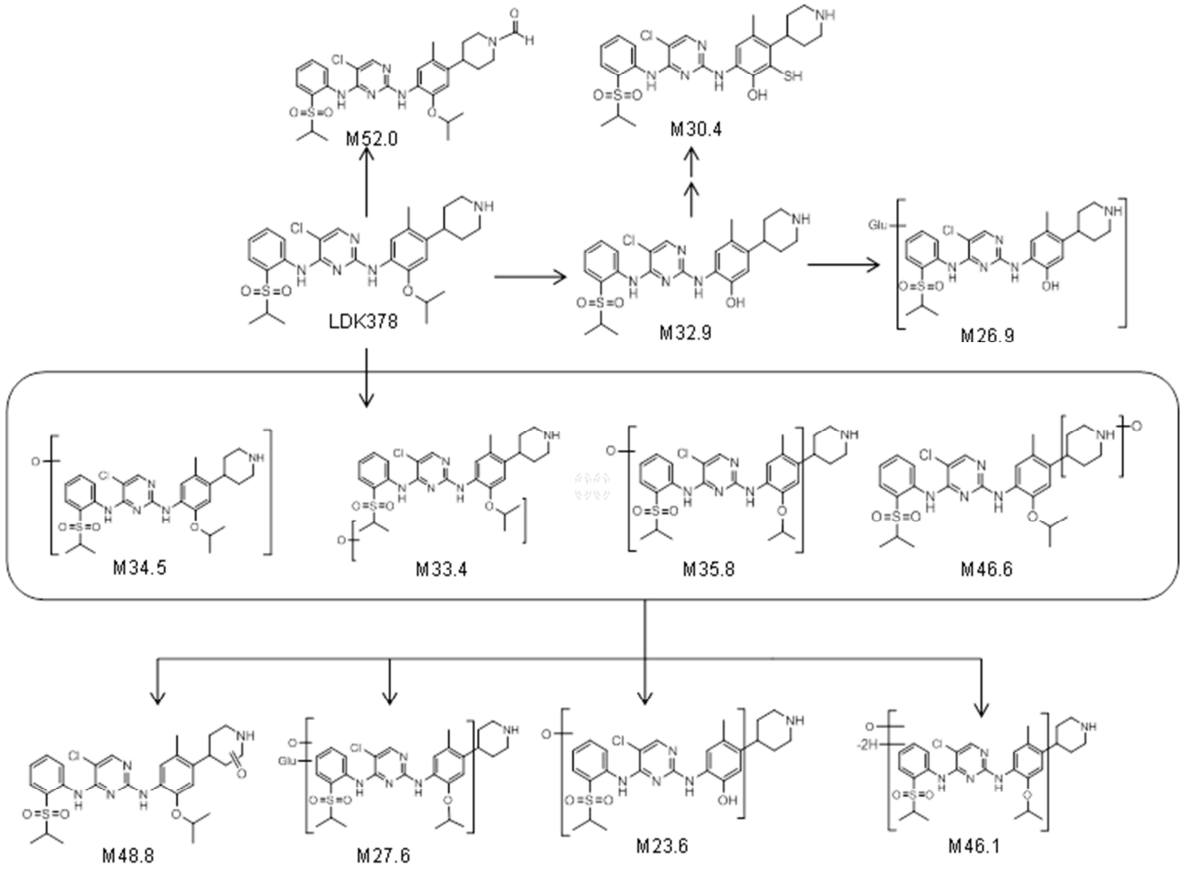
Figure 2-3　外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750 mg を単回経口投与した場合の放射能の尿及び糞中排泄率の経時的推移（A2105 試験）



Source: 5.3.3.1-1-A2105 試験-Figure 11-10

平均値 ± 標準偏差

Figure 2-4　　ヒトにおけるセリチニブの推定代謝経路



Source: 5.3.3.1-1-A2105 試験-Figure 11-9
LDK378: セリチニブ

2.2.2　　ケトコナゾールとの相互作用試験（A2104 試験）

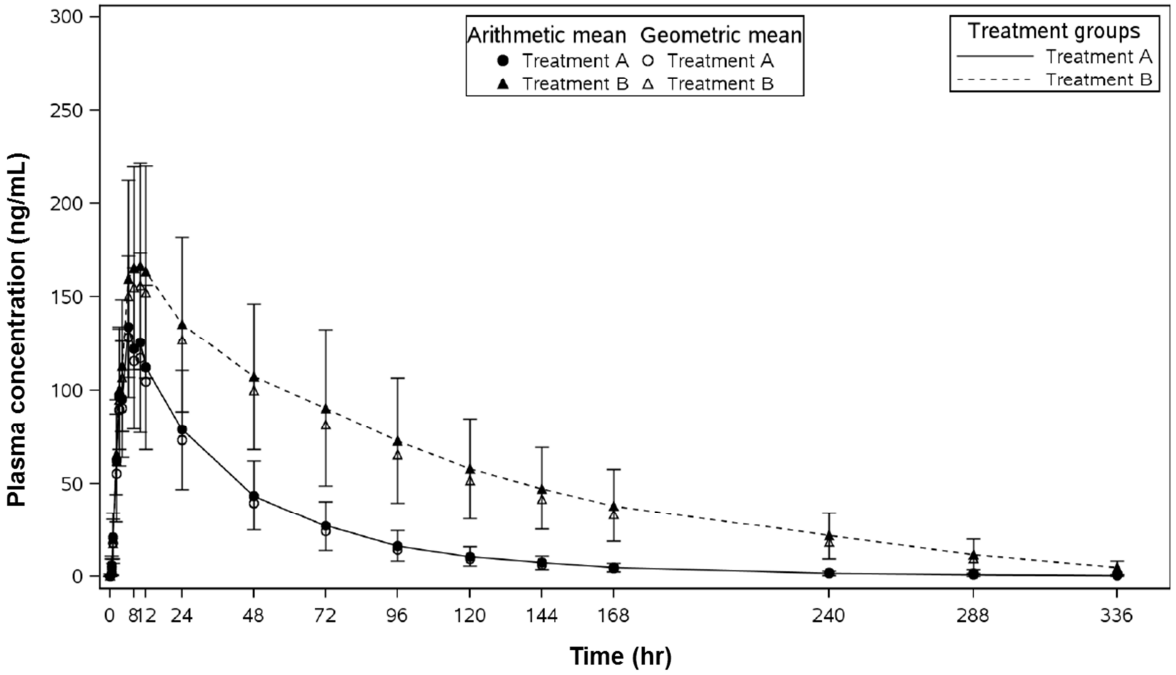
外国 A2104 試験は，健康被験者を対象にセリチニブ 450 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすケトコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）の影響を検討する非盲検，2 期，単一順序試験であった。

本試験では，セリチニブ 450 mg を Day 1 に単独単回投与し，その後，Day 15 から Day 28 まで 2 週間ケトコナゾールを反復経口投与し（200 mg を 1 日 2 回投与），ケトコナゾール投与期間中の Day 18 にセリチニブ 450 mg を単回併用投与した。

セリチニブ単独投与時，並びに，ケトコナゾール併用時のセリチニブの血漿中濃度推移を Figure 2-5に，薬物動態パラメータをTable 2-6に示す。単独投与に比べ，ケトコナゾール併用でセリチニブの Cmax（幾何平均値）は 133 ng/mL から 164 ng/mL に 1.2 倍増加し，AUCinf は 5760 h·ng/mL から 16600 h·ng/mL に 2.9 倍増加した。Tmax（中央値）は 6.00 時間から 10.0 時間に延長

する傾向がみられた（差の中央値：2.04 時間）。また半減期（幾何平均値）は単独時 47.7 時間に比べ併用時 52.0 時間で若干延長した。

Figure 2-5　外国人健康被験者にセリチニブ 450 mg をケトコナゾールと併用投与した場合のセリチニブの血漿中濃度推移（A2104 試験）



Source: 5.3.3.4-1-A2104 試験-Figure 11-1

Treatment A: 単独投与，Treatment B: ケトコナゾール併用，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-6　外国人健康被験者にセリチニブ 450 mg をケトコナゾールと併用投与した場合のセリチニブの薬物動態パラメータ（A2104 試験）

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (h·ng/mL)	AUCinf (h·ng/mL)	CL/F (L/h)
単独	18	133 (34.9)	6.00 (6.00-12.0)	47.7 (32.9)	5640 (44.3)	5760 (43.4)	78.1 (43.4)
ケトコナゾール併用	19	164 (40.3)	10.0 (6.00-11.9)	52.0 (30.1)	16300 (47.0)	16600 (47.2)	27.1 (47.2)
併用／単独（90%信頼区間）*		1.22 (1.07, 1.39)	2.04 (-6.00, 5.92)	-	2.86 (2.45, 3.34)	2.86 (2.46, 3.33)	-

Source: 5.3.3.4-1-A2104 試験-Table 11-3, Table 11-4, Table 11-5

幾何平均(幾何平均 CV%)，Tmax は中央値(最小値-最大値)

*: 幾何平均比，Tmax は差の中央値と 90%信頼区間，-: 算出せず

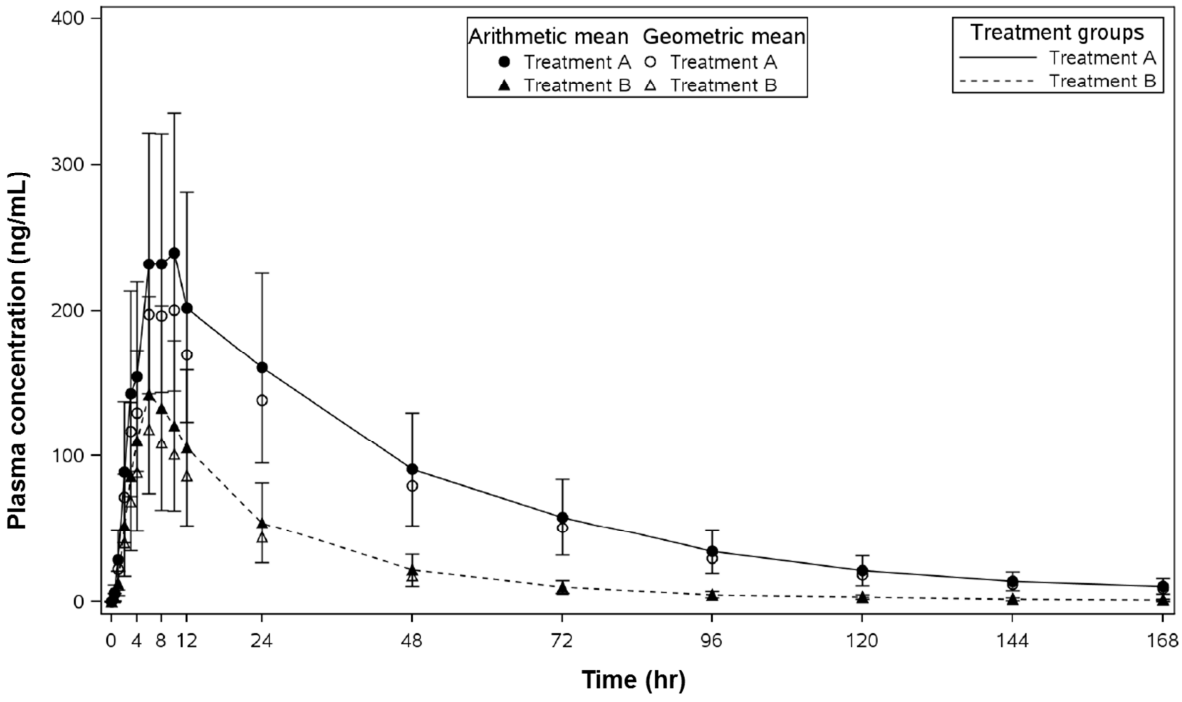
2.2.3 リファンピシンとの相互作用試験（A2106 試験）

外国 A2106 試験は，健康被験者を対象に，セリチニブ 750 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすリファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）の影響を検討する非盲検，2 期，単一順序試験であった。

本試験では，セリチニブ 750 mg を Day 1 に単独単回投与し，その後，Day 15 から Day 28 まで 2 週間リファンピシンを反復経口投与し（600 mg を 1 日 1 回投与），リファンピシン投与期間中の Day 21 にセリチニブ 750 mg を単回併用投与した。

セリチニブ単独投与時，並びに，リファンピシン併用時のセリチニブの血漿中濃度推移を Figure 2-6に，薬物動態パラメータをTable 2-7に示す。単独投与に比べ，リファンピシン併用でセリチニブの Cmax（幾何平均値）は 219 ng/mL から 122 ng/mL に 44%減少し，AUCinf は 10600 h·ng/mL から 3210 h·ng/mL に 70%減少した。Tmax（中央値）は 8.02 時間から 6.00 時間に短くなる傾向がみられた（差の中央値：-2.00 時間）。また半減期（幾何平均値）は単独時 38.9 時間に比べ併用時 30.3 時間で若干短くなった。

Figure 2-6 外国人健康被験者にセリチニブ 750 mg をリファンピシンと併用投与した場合のセリチニブの血漿中濃度推移（A2106 試験）



Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Figure 11-1

Treatment A: 単独投与，Treatment B: リファンピシン併用，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

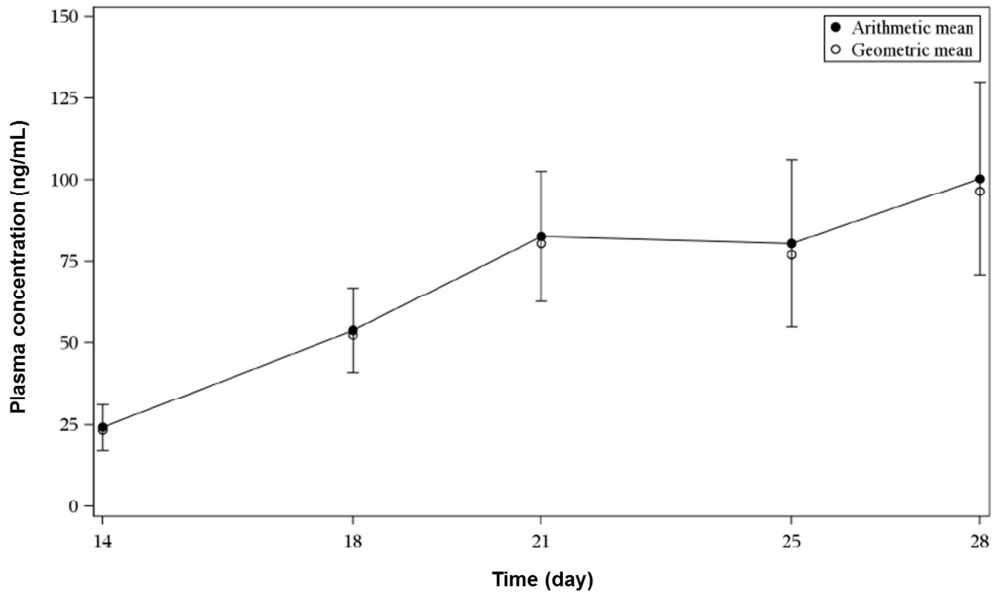
Table 2-7 外国人健康被験者にセリチニブ 750 mg をリファンピシンと併用投与した場合のセリチニブの薬物動態パラメータ（A2106 試験）

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (h·ng/mL)	AUCinf (h·ng/mL)	CL/F (L/h)
単独	17	219 (93.6)	8.02 (6.00-24.0)	38.9 (18.5)	10100 (74.2)	10600 (72.1)	70.6 (72.1)
リファンピシン併用	17	122 (85.1)	6.00 (4.00-10.0)	30.3 (23.0)	3130 (87.8)	3210 (85.4)	234 (85.4)
併用／単独（90%信頼区間）*		0.559 (0.412, 0.760)	-2.00 (-18.0, 2.00)	-	0.308 (0.236, 0.403)	0.299 (0.230, 0.388)	-

Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Table 11-3, Table 11-4, Table 11-5
幾何平均(幾何平均 CV%)，Tmax は中央値(最小値-最大値)
*: 幾何平均比，Tmax は差の中央値と 90%信頼区間，-: 算出せず

なお，探索的な検討として，CYP3A 活性の *in vivo* マーカーとして 4β ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度を，リファンピシン投与前（Day 14）から投与後（Day 28）にかけて経時的に測定した（Figure 2-7）。4β ヒドロキシコレステロールの濃度は，リファンピシン投与前（Day 14，幾何平均 23.5 ng/mL）に比べリファンピシン投与開始後に増加し続け（Day 28，96.5 ng/mL），リファンピシンにより CYP3A が誘導されたことが示された（5.3.3.4-2-A2106 試験-Table 14.2-2.3）。

Figure 2-7 外国人健康被験者にリファンピシンを反復投与した場合の 4β ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度（A2106 試験）



Source: 5.3.3.4-2-A2106 試験-Figure 11-5
Day 14: リファンピシン投与開始前，Day 15 から Day 28: リファンピシン投与，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

2.3 患者における試験

外国人及び日本人患者を対象とした第 I 相試験（X2101 及び X1101 試験），並びに，日本人患者を含めた国際共同第 II 相試験（A2201 及び A2203 試験）で患者での薬物動態を検討した。これらの成績を以下に示す。

2.3.1 外国人患者における第 I 相試験（X2101 試験）

ALK 融合遺伝子変異の腫瘍を有する外国人癌患者を対象に，セリチニブを空腹時に経口投与した時の安全性，有効性及び薬物動態を検討した。本試験は，用量漸増パートと投与拡大パートからなり，用量漸増パートでは，開始用量を 50 mg とし，750 mg（最大耐容量及び推奨用量）まで増量した。各用量では，単回投与を行った後（3 日間の PK run-in 期間），1 日 1 回，21 日サイクルの反復投与を行った。用量漸増パートの終了後，投与拡大パートで 750 mg を 1 日 1 回，21 日サイクルで投与した。

PK 評価用の血漿サンプルを，用量漸増パートでは，PK run-in 期間（投与後 72 時間）及び Cycle 1 の Day 8（24 時間）に経時的に採取した。なお最初の 3 用量では Cycle 2 の Day 1（24 時間）でも経時的に採取した。またトラフ濃度の評価として Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 15，並びに Cycle 2 以降の Day 1 の投与前でも血漿サンプルを採取した。投与拡大パートでは，血漿サンプルを Cycle 1 Day 1（24 時間）及び Cycle 2 Day 1（8 時間，治験実施計画書の改訂後は 24 時間）に経時的に採取した。トラフ濃度の評価として Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 15，並びに Cycle 3 及び Cycle 4 の Day 1 の投与前でも血漿サンプルを採取した。

用量漸増パートの PK run-in 期間（単回投与後）での血漿中濃度推移をFigure 2-8に，投与拡大パートの Cycle 2 Day 1（750 mg 反復投与後）での血漿中濃度推移をFigure 2-9に示す。また薬物動態パラメータに関し，用量漸増パートの PK run-in 期間での結果をTable 2-8に，用量漸増パートの Cycle 1 Day 8 での結果をTable 2-9に，並びに，投与拡大パートでの（Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1）での結果をTable 2-10に示す。

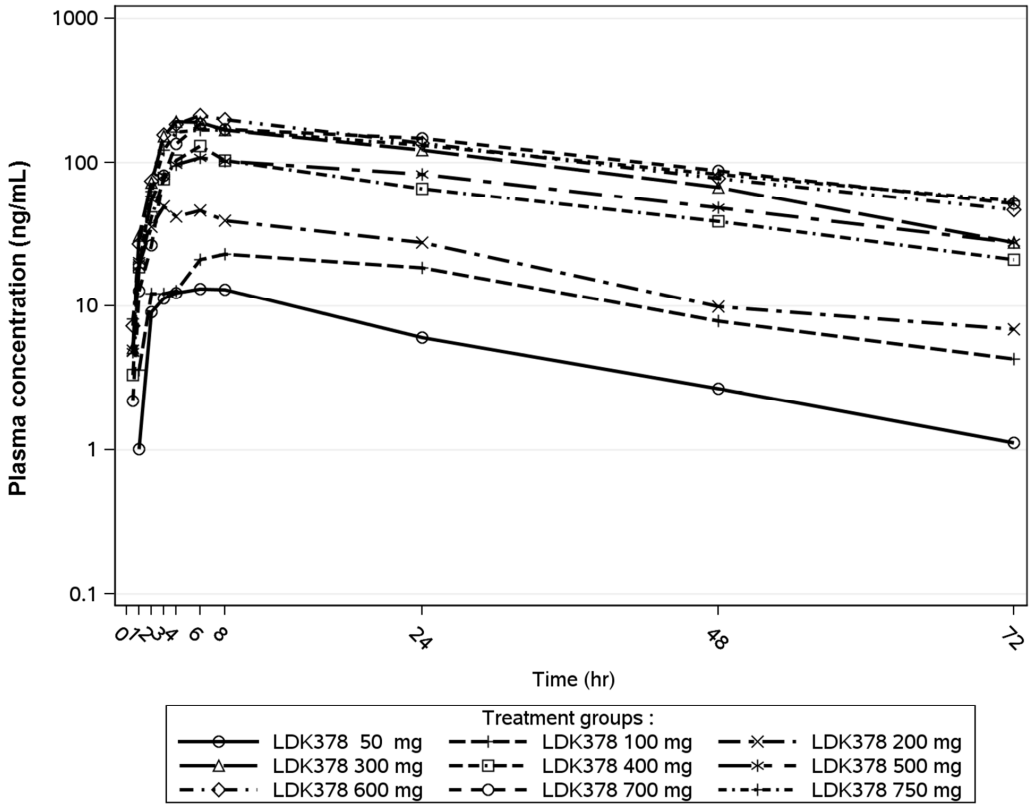
PK run-in 期間及び Cycle 1 Day 8 で比較的例数が多かった 400～750 mg で，Tmax（中央値）は概ね 4～6 時間であった。Cycle 2 Day 1（750 mg）でも Tmax は 6 時間であった。半減期 T1/2（幾何平均）は，PK run-in 期間で算出した結果，31～41 時間であった。Cmax 及び AUC については，投与量の増加に伴い増大した。

PK run-in 期間での投与量と Cmax 及び AUClast の関係をパワーモデルで解析した結果（PK parameter = α*Dose**β; α: 定数，β: 投与量に対する指数），指数 β の推定値は Cmax 及び AUClast でそれぞれ 0.97（90% CI: 0.65，1.29）及び 1.11（90% CI: 0.77，1.45）とほぼ 1 で，Cmax 及び AUC は用量にほぼ比例すると考えられた（Figure 3-1及び 5.3.5.2-3-X2101 試験-Figure 14.2-3.4, Table 14.2-3.3）。

反復投与による累積率 Racc（幾何平均）を 750 mg 投与での AUC0-24h で評価した結果，Cycle 1 Day 8 で 4.7 倍，Cycle 2 Day 1 で 6.2 倍であった。またトラフ値の推移（5.3.5.2-3-X2101 試験-Figure 11-12）から反復投与開始後，15 日までに定常状態に達すると考えられた。これらの成

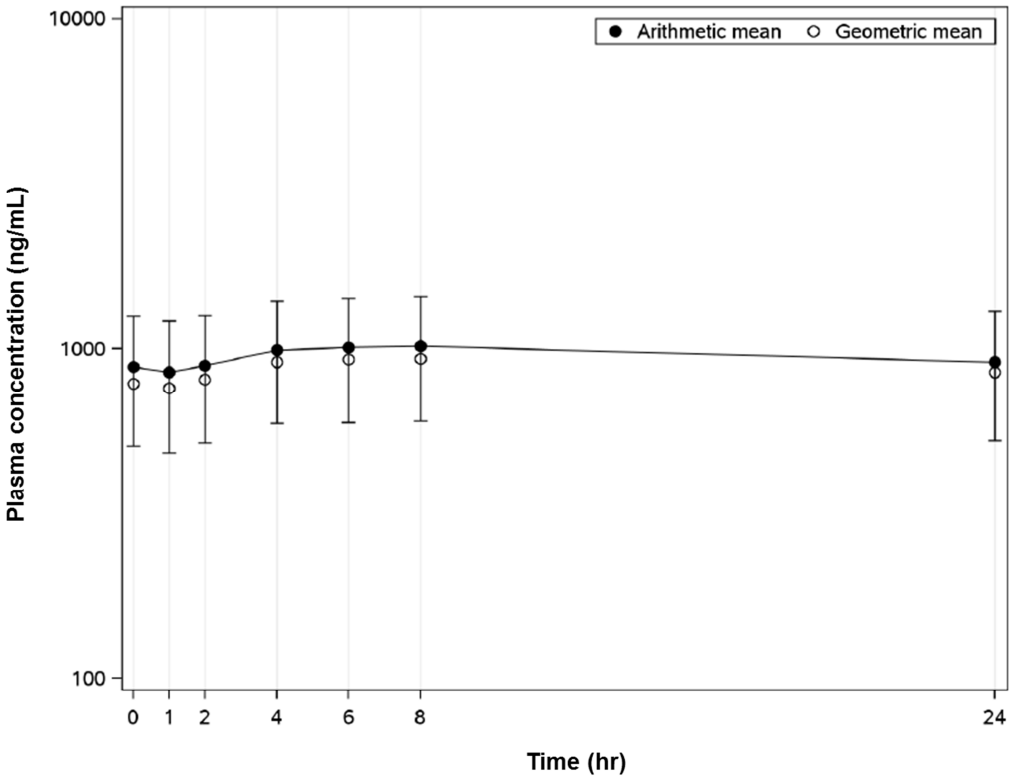
績は，先に示した PK run-in 期間で算出した T1/2（31～41 時間）から線形の薬物動態を仮定し予想される累積率（2.4～3.0 倍）より大きく，定常状態到達時間（5.2～6.8 日）より長い傾向がみられた。さらに，750 mg 投与時のクリアランスは単回投与後（CL/F：88.5 L/h，PK run-in 期間）に比べ反復投与後で小さかった（CLss/F：53.9 L/h，Cycle 1 Day 8；33.2 L/h Cycle 2 Day 1）。これらの原因として，セリチニブによる代謝酵素 CYP3A の時間依存的な阻害作用（2.1.2 項）が考えられた。

Figure 2-8　外国人患者にセリチニブを初回投与したときの血漿中濃度推移（X2101 試験，用量漸増パート）



Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Figure 11-10
幾何平均，用量漸増パートの PK run-in 期間の成績

Figure 2-9　外国人患者にセリチニブ 750 mg を反復投与したときの血漿中濃度推移（X2101 試験，投与拡大パート）



Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Figure 11-11

平均値 ± 標準偏差及び幾何平均，投与拡大パートの Cycle 2 Day 1 の成績

Table 2-8　外国人患者にセリチニブを初回投与したときの薬物動態パラメータ（X2101 試験，用量漸増パート）

Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
50	13.1	5.95	226	366	19.5	126
	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1
100	29.3 (10.1)	15.0 (6.00-24.0)	467 (10.7)	938 (24.3)	19.4	116
	n=2	n=2	n=2	n=2	n=1	n=1
200	40.2 (88.5)	5.08 (4.17-6.00)	703 (55.6)	1460 (62.9)	33.2	77.5
	n=2	n=2	n=2	n=2	n=1	n=1
300	198 (41.5)	4.00 (4.00-5.95)	3440 (44.7)	7470 (46.5)	30.1 (10.0)	44.5 (36.8)
	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=2
400	120 (80.9)	4.99 (2.97-6.73)	1920 (78.0)	4070 (81.8)	30.7 (39.1)	95.9 (58.6)
	n=12	n=12	n=12	n=12	n=10	n=5

Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
500	153 (86.5) n=8	3.98 (3.00-23.5) n=8	2350 (87.9) n=8	5140 (142) n=8	31.1 (11.1) n=7	147 (170) n=3
600	212 (59.7) n=9	6.00 (3.00-24.1) n=9	3590 (53.4) n=9	8180 (57.4) n=9	37.6 (24.6) n=6	46.3 (9.6) n=2
700	206 (146) n=4	6.00 (4.00-25.0) n=4	3450 (138) n=4	9210 (112) n=4	38.9 (98.4) n=3	66.6 (35.8) n=2
750	186 (127) n=10	6.02 (3.95-23.8) n=10	3390 (121) n=10	7870 (127) n=10	40.6 (34.7) n=9	88.5 (163) n=3

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 11-27, Table 11-28

幾何平均(幾何平均 CV%)， Tmax は中央値(最小値-最大値)

用量漸増パートの PK run-in 期間の成績

Table 2-9　外国人患者にセリチニブを 8 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ（X2101 試験，用量漸増パート）

Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	Cmin (ng/mL)	CLss/F (L/h)	Racc
50	25.1 (37.5) n=2	2.46 (2.00-2.92) n=2	435 (42.1) n=2	425 (47.0) n=2	12.6 (73.9) n=2	115 (42.1) n=2	2.56 n=1
100	76.7 (20.9) n=2	3.49 (3.00-3.98) n=2	1520 (41.1) n=2	1530 (40.8) n=2	52.9 (63.8) n=2	65.8 (41.1) n=2	3.25 (53.5) n=2
200	212 (18.0) n=3	3.00 (2.98-7.95) n=3	4150 (32.2) n=3	4150 (32.3) n=3	116 (21.5) n=3	48.2 (32.2) n=3	6.62 (17.6) n=2
300	381 (168) n=3	4.00 (3.00-7.18) n=3	7660 (403) n=2	5000 (252) n=3	295 (152) n=3	39.2 (403) n=2	1.83 (216) n=2
400	419 (69.7) n=13	6.08 (2.98-24.0) n=13	7680 (77.4) n=9	8330 (74.3) n=13	298 (72.2) n=14	52.1 (77.4) n=9	3.80 (125) n=7
500	641 (40.0) n=9	3.95 (1.93-6.00) n=9	12300 (37.4) n=9	12300 (37.2) n=9	456 (54.7) n=8	40.7 (37.4) n=9	6.08 (71.5) n=7
600	688 (68.3) n=9	4.00 (0-23.6) n=9	14700 (71.7) n=7	13100 (70.5) n=9	397 (124) n=9	40.8 (71.7) n=7	3.55 (51.7) n=6
700	1140 (37.7)	5.97 (2.00-24.0)	35200 (0.8)	19600 (97.3)	896 (38.7)	19.9 (0.8)	6.84 (89.4)

Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	Cmin (ng/mL)	CLss/F (L/h)	Racc
	n=5	n=5	n=2	n=5	n=4	n=2	n=2
	674	5.03	13900	14000	496	53.9	4.68
750	(76.2)	(3.00-7.95)	(74.8)	(74.2)	(78.6)	(74.8)	(72.1)
	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 11-27, Table 11-28

幾何平均(幾何平均 CV%)，Tmax は中央値(最小値-最大値)

用量漸増パートの Cycle 1 Day 8 の成績

CLss/F は投与量を AUC0-24h で除して算出， Racc は AUC0-24h に基づく累積比

Table 2-10 外国人患者にセリチニブを 750 mg 反復投与したときの初回及び反復投与後の薬物動態パラメータ（X2101 試験，投与拡大パート）

PK パラメータ	Cycle 1 Day 1	Cycle 2 Day 1
Cmax (ng/mL)	203 (101)	1010 (44.8)
	n=208	n=133
Tmax (h)	6.00 (1.13-24.0)	6.00 (0-22.6)
	n=208	n=133
AUC0-8h (h·ng/mL)	-	7090 (43.4)
		n=77
AUC0-24h (h·ng/mL)	3340 (112)	22600 (37.1)
	n=73	n=23
AUClast (h·ng/mL)	2040 (175)	8900 (76.1)
	n=208	n=133
Cmin (ng/mL)	-	828 (48.4)
		n=169
CLss/F (L/h)	-	33.2 (37.1)
		n=23
Racc	-	6.20 (58.5)
		n=9

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 11-27, Table 11-28

幾何平均(幾何平均 CV%)，Tmax は中央値(最小値-最大値)

投与拡大パートの Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 の成績

CLss/F は投与量を AUC0-24h で除して算出， Racc は AUC0-24h に基づく累積比
AUC0-8h は投与後 8 時間まで PK サンプルを採取した Cycle 2 Day 1 で計算。ただし，治験実施計画書の改訂後は 24 時間まで PK サンプルを採取し AUC0-24h も計算。

2.3.2 日本人患者における第 I 相試験（X1101 試験）

ALK 融合遺伝子変異を有する日本人固形癌患者を対象に，セリチニブを空腹時に経口投与した時の安全性，有効性及び薬物動態を検討した。本試験は，用量漸増パートと投与拡大パートからなり，用量漸増パートでは，開始用量を 300 mg とし，750 mg（最大耐容量及び推奨用量）まで増量した。各用量では，単回投与を行った後（3 日間の PK run-in 期間），1 日 1 回，21 日サイク

ルの反復投与を行った。用量漸増パートの終了後，投与拡大パートを 750 mg を 1 日 1 回，21 日サイクルで投与し，現在実施中である。

PK 評価用の血漿サンプルを，用量漸増パートでは，PK run-in 期間（72 時間），Cycle 1 の Day 8（24 時間）， Cycle 2 の Day 1（24 時間）で経時的に採取した。またトラフ濃度の評価として Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 15，並びに Cycle 2 以降の Day 1 の投与前でも血漿サンプルを採取した（投与拡大パートでも同じスケジュールで実施中）。

また薬物動態パラメータに関し，用量漸増パートの PK run-in 期間での成績をTable 2-11に，Cycle 1 Day 8 での成績をTable 2-12に，並びに，Cycle 2 Day 1 での成績をTable 2-13に示す。また Cycle 2 Day 1 での血漿中濃度推移をFigure 2-10に示す。

Tmax は PK run-in 期間，Cycle 1 Day 8， Cycle 2 Day 1 で概ね 2～7 時間であった。PK run-in 期間で算出した T1/2 は 22～33 時間であった。Cmax 及び AUC については，投与量の増加に伴い増大した。

PK run-in 期間では，血漿中濃度推移における個体間変動が大きく，Cmax 及び AUC の個体間変動（幾何平均 CV%）が 100%を超える場合がみられたが，投与量と Cmax 及び AUClast の関係をパワーモデルで検討した結果，指数 β の推定値は Cmax 及び AUClast でそれぞれ 0.91（90% CI: -0.59，2.40）及び 1.13（90% CI: -0.42，2.69）とほぼ 1 で，概ね用量に比例すると考えられた。

反復投与による Racc（750 mg 投与）は Cycle 1 Day 8 で 8.3 倍，Cycle 2 Day 1 で 7.3 倍であった。またトラフ値の推移（5.3.5.2-4-X1101 試験-Figure 14.2-2.3）から反復投与開始後，15 日までに定常状態に達すると考えられた。これらの成績は，X2101 試験と同様に PK run-in 期間で算出した T1/2 から線形の薬物動態を仮定し予想される累積率より大きく，定常状態到達時間より長い傾向がみられた。

Table 2-11　日本人患者にセリチニブを初回投与したときの薬物動態パラメータ（X1101 試験，用量漸増パート）

Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
300	168 (1.7) n=2	5.10 (4.17-6.03) n=2	2760 (1.2) n=2	5280 (18.8) n=2	22.0 (15.7) n=2	50.2 (23.6) n=2
450	48.1 (176) n=5	5.88 (2.95-24.1) n=5	648 (169) n=5	1590 (177) n=5	25.6 (24.8) n=2	279 (311) n=2
600	126 (245) n=4	5.97 (3.97-6.03) n=4	2080 (270) n=4	4230 (302) n=4	30.5 (11.6) n=4	154 (2220) n=2
750	192 (46.0) n=6	5.98 (2.92-72.0) n=6	3160 (66.9) n=6	7400 (44.1) n=6	33.2 (12.9) n=5	123 n=1

Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.3

幾何平均(幾何平均 CV%)，Tmax は中央値(最小値-最大値)
用量漸増パートの PK run-in 期間の成績

Table 2-12 日本人患者にセリチニブを 8 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ（X1101 試験，用量漸増パート）

Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	Cmin (ng/mL)	CLss/F (L/h)	Racc
300	510 (41.3) n=3	3.00 (3.00-8.00) n=3	10000 (47.6) n=3	10000 (48.0) n=3	326 (37.1) n=3	29.9 (47.6) n=3	5.41 (44.4) n=3
450	837 (25.1) n=5	3.97 (0.00-7.92) n=5	18100 (22.7) n=4	16900 (25.3) n=5	687 (30.7) n=5	24.9 (22.7) n=4	19.5 (126) n=4
600	880 (87.1) n=4	3.44 (1.00-3.98) n=4	14100 (83.7) n=3	14200 (84.4) n=3	449 (75.8) n=3	42.5 (83.7) n=3	10.8 (245) n=3
750	1210 (17.3) n=6	6.96 (2.95-23.8) n=6	25400 (17.3) n=5	25300 (15.5) n=6	949 (18.7) n=6	29.6 (17.3) n=5	8.28 (88.6) n=5

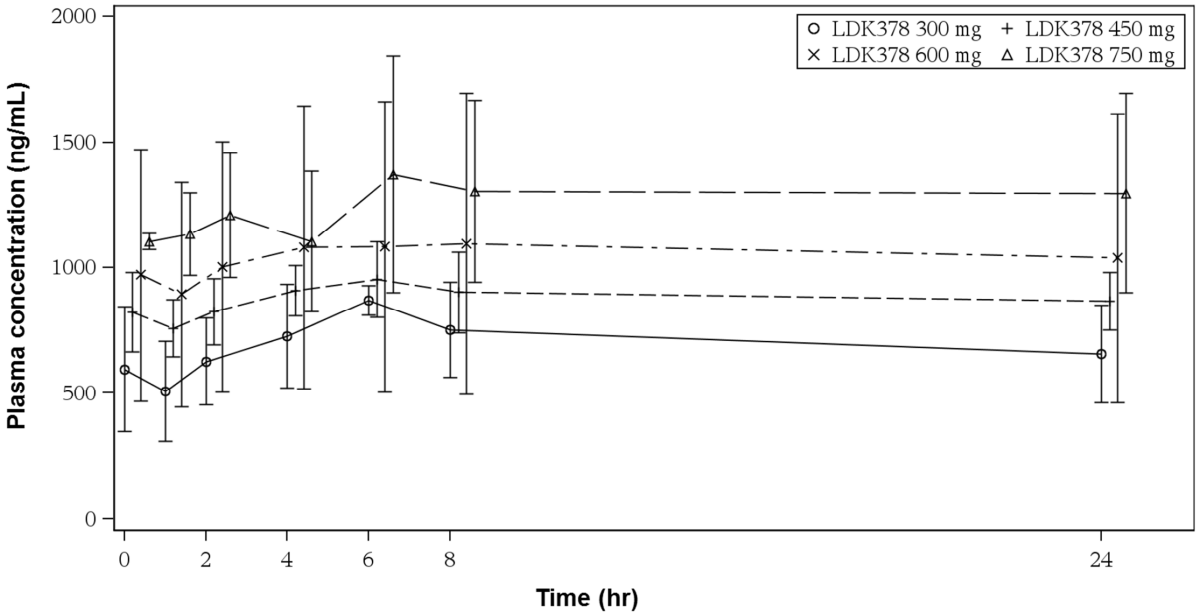
Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.3
幾何平均(幾何平均 CV%)，Tmax は中央値(最小値-最大値)
用量漸増パートの Cycle 1 Day 8 の成績，Racc は AUC0-24h に基づく累積比

Table 2-13 日本人患者にセリチニブを 22 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ（X1101 試験，用量漸増パート）

Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	Cmin (ng/mL)	CLss/F (L/h)	Racc
300	866 (6.8) n=2	5.98 (5.98-5.98) n=2	- -	16600 (26.4) n=2	568 (44.8) n=2	- -	- -
450	977 (11.1) n=5	5.95 (3.95-8.05) n=5	20600 (20.5) n=3	21000 (14.4) n=5	809 (18.9) n=5	21.8 (20.5) n=3	21.5 (205) n=3
600	1020 (64.6) n=4	4.93 (3.88-8.00) n=4	18500 (92.6) n=2	22400 (66.8) n=4	859 (64.9) n=4	32.5 (92.6) n=2	6.78 (10.7) n=2
750	1440 (25.5) n=3	1.93 (0.00-6.00) n=3	26100 (22.4) n=2	29400 (26.0) n=3	1100 (2.9) n=3	28.7 (22.4) n=2	7.27 (18.8) n=2

Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.3
幾何平均(幾何平均 CV%)，Tmax は中央値(最小値-最大値)
用量漸増パートの Cycle 2 Day 1 の成績，Racc は AUC0-24h に基づく累積比

Figure 2-10　日本人患者にセリチニブを反復投与したときの血漿中濃度推移（X1101 試験，用量漸増パート）



Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Figure 11-2
平均値 ± 標準偏差，用量漸増パートの Cycle 2 Day 1 の成績

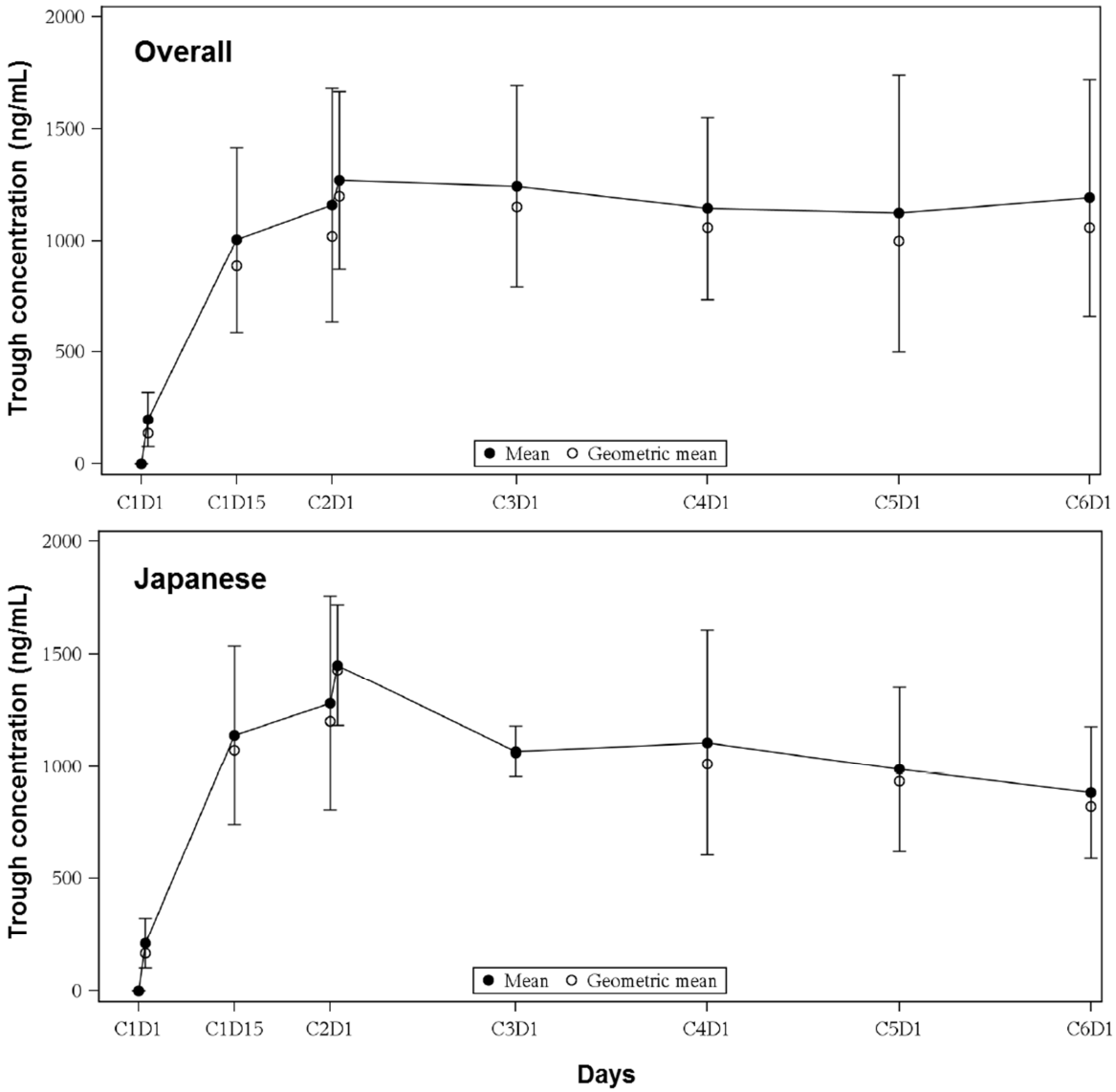
2.3.3　国際共同第 II 相試験（A2201 試験及び A2203 試験）

A2201 試験及び A2203 試験は，セリチニブ 750 mg を 1 日 1 回経口投与し，治験責任医師判定に基づく奏効率を主要評価項目とした国際共同第 II 相試験であった。対象患者は A2201 試験では，化学療法及びクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者，A2203 試験ではクリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で，いずれも多施設共同，非盲検，非対照試験であった。両試験では，トラフ及び少数点サンプリング（約 30 名の患者で Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 1 に投与後 2～4 時間 及び 4～6 時間に採血）により血漿中薬物濃度を測定し，トラフ濃度の集計及び母集団薬物動態解析を行った（3.5.5 項）。

A2201 試験で測定したトラフ濃度の推移をFigure 2-11に示す。試験全体の成績（初回投与前値を除くトラフ値として n=11～94，5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-3.1）と日本人の成績（n=4～15，5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.2-3.1j）は類似した。

また A2203 試験の成績についてもFigure 2-12に示すが，試験全体の成績（n=16～81，5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-3.1）と日本人の成績（n=2～13，5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.2-3.1j）は類似した。

Figure 2-11　セリチニブを反復投与したときの血漿中トラフ濃度推移（A2201 試験）

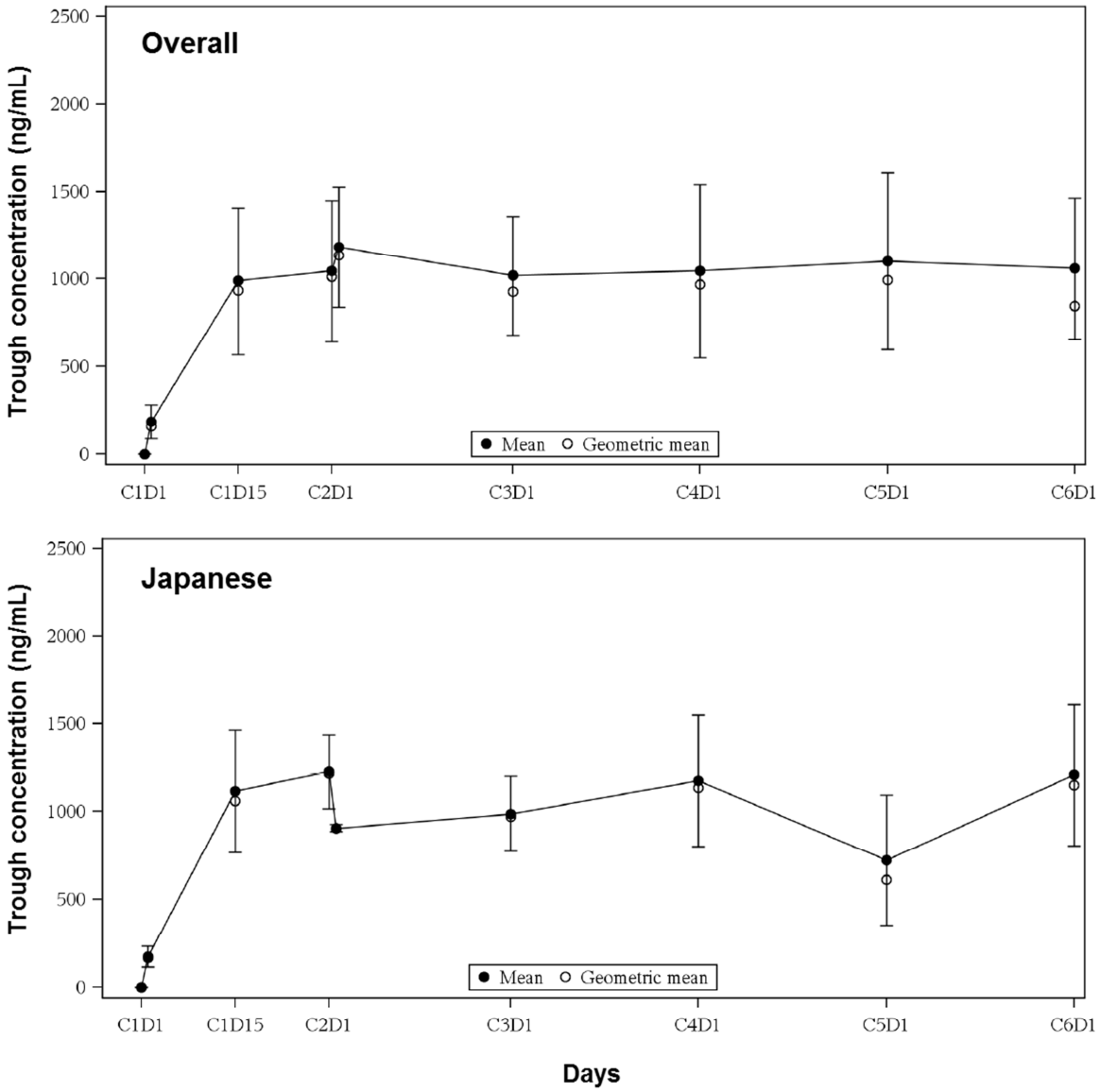


Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-3.1, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Figure 14.2-3.1j

上図: 試験全体の成績，下図: 日本人の成績

平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Figure 2-12　　セリチニブを反復投与したときの血漿中トラフ濃度推移（A2203 試験）



Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Figure 14.2-3.1, 5.3.5.3-7-A2203 試験- Figure 14.2-3.1j
上図: 試験全体の成績，下図: 日本人の成績
平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

3　　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　　吸収

食事の影響について検討した結果，空腹時に比べ，低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食で Cmax はそれぞれ 43%及び 41%，AUCinf は 58%及び 73%増加した。また軽食後でも，Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 45%及び 54%増大した[2.7.1-2.3.1 項]。

患者で 50～750 mg の用量範囲で単回経口投与したとき，Cmax 及び AUC は用量にほぼ比例して増加した。反復投与では，血漿中濃度は，連続投与開始 15 日でほぼ定常状態に達すると考えられ，AUC の累積率は約 6～8 倍であった（2.3.1 項及び 2.3.2 項）。

3.2 分布

セリチニブのヒト血漿蛋白結合率は 97%で，薬物濃度（50～10000 ng/mL）に依存しなかった。血液／血漿濃度比は 1.35 であった（2.1.1 項）。

3.3 代謝

[^{14}C] 標識したセリチニブを健康被験者に単回経口投与したのち，血漿中の主たる成分は未変化体で，放射能関連物質の約 82%を占めた。その他，11 種類の代謝物が確認されたが，いずれも放射能関連物質の 2.3%以下でわずかであった（2.2.1 項）。ヒト肝ミクロソームにおけるセリチニブの酸化的代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP3A であった（2.1.2 項）。

3.4 排泄

[^{14}C] 標識したセリチニブを健康被験者に経口投与したのち，投与した放射能の 91.0%が糞中に排泄され，未変化体は投与した放射能の 68.0%であった。放射能の腎排泄は 1.3%とわずかであった（2.2.1 項）。

3.5 特別な集団における薬物動態の比較

3.5.1 年齢

母集団薬物動態解析（3.5.5 項）による検討で，年齢（65 歳未満，65 歳以上）はセリチニブの経口クリアランスに関し統計的に有意な共変量ではなかった。

3.5.2 性別

母集団薬物動態解析による検討で，性別はセリチニブの経口クリアランスに関し統計的に有意な共変量ではなかった。

3.5.3 体重

母集団薬物動態解析による検討で，体重はセリチニブの経口クリアランスに関し統計的に有意な共変量であったが，シミュレーションによる検討で，定常状態での AUC は，60～80 kg の患者に比べ，80 kg 超の患者で約 14～15%低く，60 kg 未満の患者で約 15～20%高いと予想され，この影響は臨床的に問題ではないと考えられた。

3.5.4 民族

国内外の第 I 相試験（X1101 及び X2101 試験）で日本人と外国人に 300 mg，600 mg 及び 750 mg を初回経口投与したときの薬物動態パラメータの記述統計量をTable 3-1に示す。また Cmax 及び AUClast の個別値をFigure 3-1に示す。

セリチニブ投与後の Tmax（中央値）は約 4～6 時間で，日本人と外国人で同様であった。Cmax（幾何平均）は 300 mg と 600 mg で日本人に比べ外国人で高い傾向がみられたが，750 mg では日本人と外国人で同様であった。AUC0-24h 及び AUClast に関しても 300 mg と 600 mg で日本人に比べ外国人で高い傾向がみられたが，750 mg では日本人と外国人で同様であった。半減期も日本人と外国人で大きな違いはないと考えられた。Figure 3-1の個別値では，個体間変動がみられ，日本人と外国人，並びに，日本人を含めたアジア人（X1101 試験と X2101 試験のアジア人）と非アジア人（X2101 試験）で一定の傾向はないと考えられた。

また 750 mg 反復投与後，定常状態（Cycle 2 Day 1）のトラフ濃度を測定した結果，日本人で 1100 ng/mL (2.9) [1080-1140]，n=3 （幾何平均(幾何平均 CV%) [最小値-最大値]），外国人で 828 ng/mL (48.4) [199-2260]，n=169 と，幾何平均では日本人で高い傾向がみられたが，日本人の個別値は外国人の個別値の範囲内で，大きな違いはないと考えられた（5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.2-2.2，5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 11-27）。また国際共同第 II 相試験（A2201 及び A2203 試験）でもトラフ値を測定したが，日本人での成績は全体の成績と類似した（2.3.3 項）。

さらに，X2101 試験の成績を母集団薬物動態解析し，人種の影響を検討した結果［アジア人と非アジア人（白人，黒人，その他）の比較］，人種はクリアランスに対する統計的に有意な共変量ではなかった。また， X2101 試験の成績に加え，X1101，A2201 及び A2203 試験で得られた血漿中濃度を併合し，母集団薬物動態解析を行った結果，定常状態のクリアランスに日本人と外国人で統計的に有意な差は認められなかった（3.5.5 項）。

以上，日本人と外国人で薬物動態に明らかな違いは認められず，本薬の薬物動態に臨床的に問題となる民族差はないと考えられた。

Table 3-1 日本人及び外国人患者に初回経口投与したときの薬物動態パラメータ（X1101 及び X2101 試験）

Dose (mg)	試験	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	T1/2 (h)
300	X1101 (日本人)	168 (1.7) [166-170] n=2	5.10 (4.17-6.03) n=2	2760 (1.2) [2730-2780] n=2	5280 (18.8) [4630-6030] n=2	22.0 (15.7) [19.7-24.5] n=2
	X2101 (外国人)	198 (41.5) [139-305] n=3	4.00 (4.00-5.95) n=3	3440 (44.7) [2330-5440] n=3	7470 (46.5) [4900-11800] n=3	30.1 (10.0) [26.8-31.9] n=3

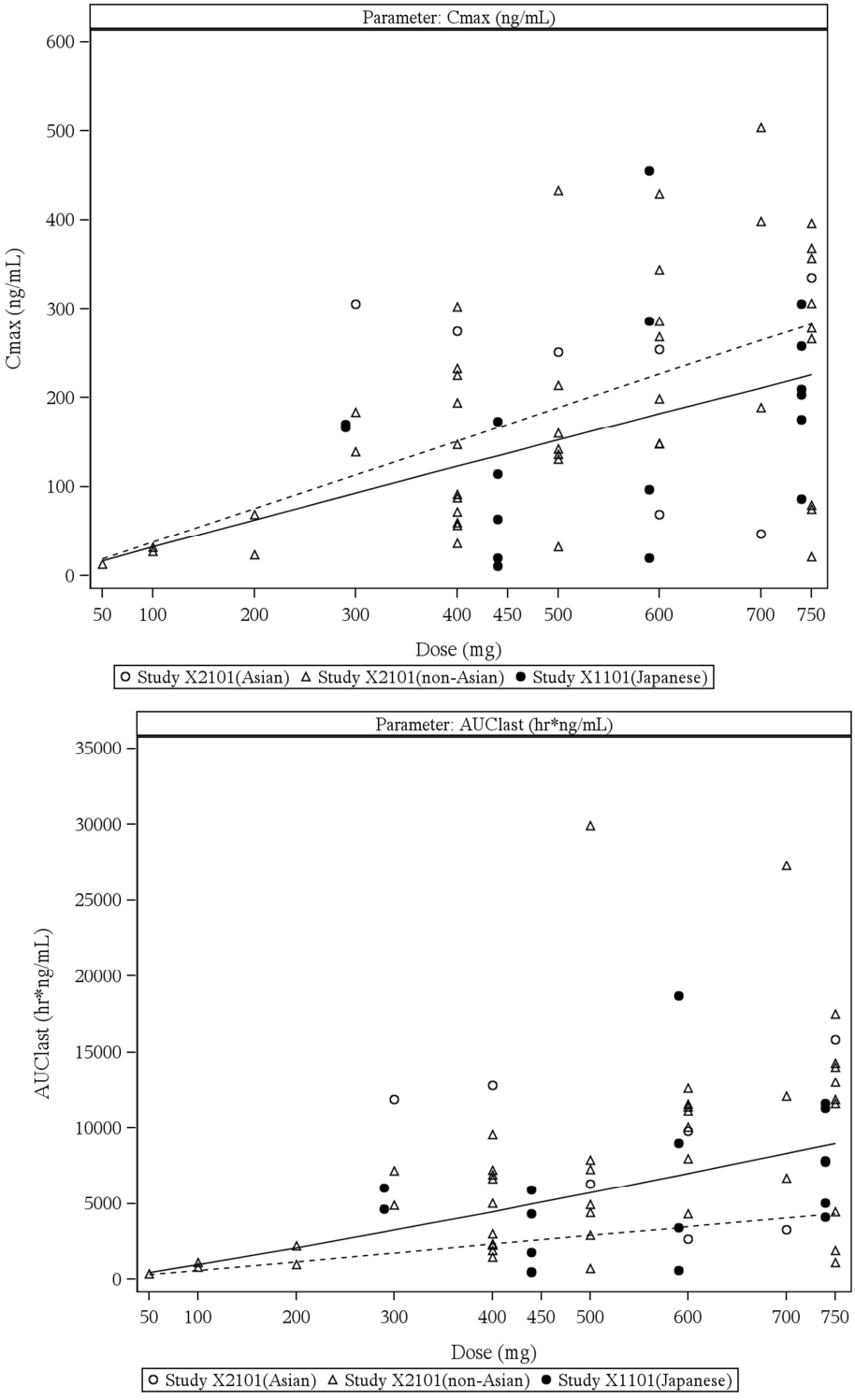
Dose (mg)	試験	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-24h (h·ng/mL)	AUClast (h·ng/mL)	T1/2 (h)
600	X1101 (日本人)	126 (245) [19.7-456] n=4	5.97 (3.97-6.03) n=4	2080 (270) [299-8450] n=4	4230 (302) [555-18700] n=4	30.5 (11.6) [27.8-35.2] n=4
	X2101 (外国人)	212 (59.7) [68.9-430] n=9	6.00 (3.00-24.1) n=9	3590 (53.4) [1200-5820] n=9	8180 (57.4) [2630-12600] n=9	37.6 (24.6) [28.7-57.5] n=6
750	X1101 (日本人)	192 (46.0) [86.3-305] n=6	5.98 (2.92-72.0) n=6	3160 (66.9) [1060-5600] n=6	7400 (44.1) [4090-11600] n=6	33.2 (12.9) [28.1-39.5] n=5
	X2101 (外国人)	186 (127) [21.1-396] n=10	6.02 (3.95-23.8) n=10	3390 (121) [417-6930] n=10	7870 (127) [1090-17500] n=10	40.6 (34.7) [24.0-70.0] n=9

Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.3，5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 11-27, Table 11-28

幾何平均(幾何平均 CV%) [最小値-最大値]，Tmax は中央値(最小値-最大値)

用量漸増パートの PK run-in 期間の成績（AUClast は投与後 72 時間まで採血し算出）

Figure 3-1　　初回投与後の Cmax 及び AUC の民族間比較（X1101 及び X2101 試験）



Source: 5.3.5.3-7-PK pooled analysis-Figure 1-1

上図: Cmax，下図: AUClast（用量漸増パートの PK run-in 期間の成績，X1101 試験の成績は X 軸を少しずらして表示）。実線は X2101 試験の成績に対するパワーモデル解析で得られたモデル曲線，点線はパワーモデルの指数 β を 1 と仮定した場合の曲線で参考として提示。

3.5.5 母集団薬物動態解析

外国第 I 相試験（X2101 試験）で 302 名の患者から得られた 4406 点の血漿中濃度データを用い，ベースラインでの年齢，性別，体重，人種，肝機能（アルブミン，ALT 及び総ビリルビン），腎機能（eGFR），ECOG PS，クリゾチニブ治療歴，並びに，セリチニブ投与開始後における併用薬使用の有無（CYP3A4 誘導剤及び阻害剤，P-gp 阻害剤，H2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤）の影響を検討した（5.3.3.5-1-Population PK report）。

解析に含まれた患者は，男性 132 名，女性 170 名で，年齢の中央値（範囲）は 53 歳（22～80 歳），体重は 67.0 kg（40.1～123.5 kg）， 人種は白人 197 名，アジア人 95 名，黒人 4 名，その他 6 名であった。302 名のうち 253 名で 750 mg が投与された。人種間の比較はアジア人と非アジア人で行った。

解析は非線形混合効果モデル NONMEM（ver 7.2.0，FOCE INTERACTION 推定法）で行い，ラグタイムのある一次吸収過程及びセリチニブによる代謝酵素の時間依存的阻害を組み入れた 1-コンパートメントモデルを用い，ラグタイム（tlag），吸収速度定数（Ka），経口クリアランス（CL/F），見かけの分布容積（V/F），相対的バイオアベイラビリティ（Frel）などのパラメータを計算した。パラメータの個体間変動には指数誤差モデル（対数正規分布）を，残差変動には混合型モデル（比例誤差と絶対誤差の和）を用いた。

共変量の検討では，まず各パラメータに因子の影響を組み入れた full model を構築した（CL/F： H2 受容体拮抗剤及びプロトンポンプ阻害剤以外の因子，V/F：性別，体重及び ECOG PS，Ka 及び Frel：H2 受容体拮抗剤及びプロトンポンプ阻害剤）。その後，backward elimination の手法でそれらの因子の有意性（$p < 0.01$）を確認し final model を得た。

Final model では，CL/F に関し体重と肝機能（アルブミン）が，V/F に関し体重が，統計的に有意な共変量であった（いずれも正の相関）。胃内 pH 上昇作用のある H2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤併用は Ka の共変量で，これらの薬剤併用により溶解度が低下し Ka が減少した可能性が考えられた。その他，統計的に有意な共変量は認められなかった（5.3.3.5-1-Population PK report-Table 5-5）。

シミュレーションによりこれらの共変量と定常状態での AUC，Cmax 及びトラフ濃度の関係を検討した結果をTable 3-2に示す。体重の影響については，定常状態での AUC は，60～80 kg の患者に比べ，60 kg 未満の患者で約 20%高く，80 kg 超の患者で約 15%低いと予想された。Cmax 及びトラフ濃度でも同様な傾向がみられた。この体重による影響の程度は小さく，臨床的に問題ではないと考えられた。

アルブミンについても，アルブミン値が 30～40 g/L の患者に比べ，30 g/L 未満の患者で約 15%高く，40 g/L 超の患者で AUC は約 5.5%低いと予測され，体重に比べ影響の大きさは小さいと考

えられた。また，H2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤併用に関しては，AUC，Cmax 及びトラフ濃度への影響はほとんどなかった。

Table 3-2 母集団薬物動態解析で認められた共変量と 750 mg 投与時の定常状態における曝露量の関係に関するシミュレーション

共変量		AUC (h·ng/mL)	Cmax (ng/mL)	トラフ濃度 (ng/mL)
体重 [a)]				
	< 60 kg	36043 (31759, 40894)	1595 (1413, 1809)	1379 (1208, 1585)
	60-80 kg	30015 (26991, 33192)	1334 (1205, 1469)	1141 (1020, 1274)
	> 80 kg	25220 (22089, 29424)	1125 (991, 1303)	954 (824, 1122)
アルブミン [b)]				
	< 30 g/L	34758 (29851, 41191)	1535 (1322, 1811)	1334 (1133, 1596)
	30-40 g/L	30143 (27549, 33220)	1339 (1228, 1474)	1146 (1040, 1273)
	> 40 g/L	28463 (24596, 33003)	1276 (1107, 1467)	1074 (915, 1256)
併用薬 (H2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤)				
	併用なし	30287 (27618, 33523)	1353 (1238, 1489)	1146 (1036, 1276)
	H2 受容体拮抗剤併用	32217 (27012, 38441)	1419 (1192, 1688)	1236 (1016, 1492)
	プロトンポンプ阻害剤併用	30416 (27201, 33829)	1344 (1209, 1491)	1162 (1030, 1303)

Source: 5.3.3.5-1-Population PK report-Table 5-6

1000 回のシミュレーションの結果，中央値(90%予測区間)

a) 60 及び 80 kg はそれぞれ第 1 及び 3 四分位点に相当

b) 30 及び 40 g/L はそれぞれ第 1 及び 3 四分位点に相当

また， X2101 試験の成績に加え，国内第 I 相試験（X1101 試験）及び国際共同第 II 相試験（A2201 及び A2203 試験）で得られた血漿中濃度を併合し，上記の解析と同様，母集団薬物動態解析を行った（581 名，6671 点の血漿中濃度データ）。解析に含まれた患者は，男性 261 名，女性 320 名で，年齢は 53 歳（22～82 歳），体重は 65.0 kg（33.4～155.4 kg）， 人種は白人 326 名，日本人 62 名，日本人以外のアジア人 179 名，その他 14 名であった。

解析の結果，定常状態のクリアランスに対する共変量として，体重及び肝機能（アルブミン及び ALT）が考えられた。日本人と外国人の比較では，外国人に比べ日本人で定常状態への到達時間が速い可能性が考えられたが，推定精度は十分でなく明確な結論に至らなかった（bootstrap 法による検討）。定常状態のクリアランスに日本人と外国人で統計的に有意な差は認められなかった。また Ka 及びバイオアベイラビリティへのプロトンポンプ阻害剤併用の影響は認められなかった。

体重及び肝機能と定常状態での AUC，Cmax 及びトラフ濃度の関係をシミュレートした結果を Table 3-3に示す。先に示した解析結果と同様，体重の影響については，AUC は 60～80 kg の患者に比べ，60 kg 未満の患者で約 15%高く，80 kg 超の患者で約 14%低いと予想され，Cmax 及びト

ラフ濃度でも同様な傾向がみられた。この体重による影響の程度は小さく，臨床的に問題ではないと考えられた。肝機能に関しては，解析には肝機能が正常な患者と軽度肝機能障害患者のみ含まれていたことから，肝機能正常群と軽度肝機能障害群で比較したが，両群で AUC，Cmax 及びトラフ濃度に明らかな違いはなかった（5.3.3.5-2-Updated Population PK report）。

Table 3-3 体重及び肝機能と 750 mg 投与時の定常状態における曝露量の関係（シミュレーション）

共変量	AUC (h·ng/mL)	Cmax (ng/mL)	トラフ濃度 (ng/mL)
体重			
< 60 kg	28655 (26825, 30553)	1269 (1190, 1348)	1100 (1025, 1177)
60-80 kg	24853 (23461, 26261)	1111 (1050, 1172)	940 (886, 999)
> 80 kg	21342 (19663, 23094)	966 (891, 1041)	794 (726, 868)
肝機能			
肝機能が正常な患者	25288 (24139, 26498)	1129 (1079, 1180)	959 (911, 1007)
軽度肝機能障害患者	25913 (23659, 28266)	1156 (1058, 1254)	986 (890, 1083)

Source: 5.3.3.5-2-Updated Population PK report-Table 5-7
1000 回のシミュレーションの結果，中央値(90%予測区間)

3.5.6 肝機能障害及び腎機能障害

母集団薬物動態解析による検討では，肝機能及び腎機能はセリチニブの曝露量に対する統計的に有意な共変量又は臨床的に重要な共変量ではなかった。

しかし，肝機能に関しては，母集団薬物動態解析には，米国の NCI-ODWG 基準で肝機能が正常な患者 493 名と軽度の肝機能障害患者 88 名しか含まれておらず，中等度及び高度肝機能障害患者での成績は得られていない。

また腎機能に関しては，腎機能が正常な患者 324 名（CLcr: 90 mL/min 以上），軽度腎機能障害患者 208 名（CLcr: 60 mL/min 以上，90 mL/min 未満）及び中等度腎機能障害患者 49 名（CLcr: 30 mL/min 以上，60 mL/min 未満）が含まれていたが，高度腎機能障害患者の成績は得られていない（5.3.3.5-2-Updated Population PK report）。

セリチニブは主に肝臓から代謝・消失すると考えられることから，肝機能障害患者での薬物動態を検討する試験（CLDK378A2110 試験）を実施中である。

3.6 薬物相互作用

薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターなどを介した薬物相互作用について *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験を行った。また生理学的薬物動態モデルを用いたシミュレーションによる検討も行った。

3.6.1 *In vitro* での検討

CYP 阻害作用を検討した結果，セリチニブは臨床使用で CYP2A6，CYP2C9，CYP2E1 及び CYP3A を可逆的に阻害する可能性が示された。その他の CYP 酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C19 及び CYP2D6）に対する阻害作用はないと考えられた。CYP3A に関しては時間依存的阻害作用，並びに，誘導作用も示唆された。

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（OAT2，OCT1，OATP1B1，OATP2B1）の基質である可能性は低い。また，セリチニブは BCRP，P-gp，MRP2，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，及び OCT2 を阻害しないと考えられた（2.1.2 項及び 2.1.3 項）。

3.6.2 *In vivo* での検討

セリチニブの代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP3A であることから，健康被験者を対象に CYP3A の強力な阻害剤（ケトコナゾール）及び誘導剤（リファンピシン）との薬物相互作用試験を実施した。

ケトコナゾールと併用した場合，セリチニブ 450 mg 単回投与時の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.2 倍及び 2.9 倍増加した。またリファンピシンと併用した場合，セリチニブ 750 mg 単回投与時 Cmax 及び AUC はそれぞれ 44%及び 70%減少した（2.2.2 項及び 2.2.3 項）。

なお，セリチニブの CYP3A 及び CYP2C9 に対する阻害作用を *in vivo* で調べるため，各代謝酵素の感受性基質であるミダゾラム及びワーファリンの薬物動態に及ぼすセリチニブの影響を検討する薬物相互作用試験を実施する予定である（CLDK378A2103 試験）。またセリチニブの薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響を検討するため，プロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）との薬物相互作用試験を実施する予定である（CLDK378A2113 試験，CTD2.7.1-2.3.2 項）

3.6.3 生理学的薬物動態モデルによる検討

セリチニブによる CYP3A の時間依存的な阻害作用を考慮した生理学的薬物動態モデルを用い，セリチニブの 1 日 1 回反復投与時（定常状態）の薬物動態に及ぼすケトコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤），リファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）及びフルコナゾール（中等度の CYP3A 阻害剤）併用の影響をシミュレーションにより検討した（Simcyp® Population-Based ADME Simulator, version 13, release 1）。

検討では，まずセリチニブ単回投与時の薬物動態に及ぼすケトコナゾール及びリファンピシン併用の影響をシミュレートした。各薬剤の投与は，実際の A2104 試験（ケトコナゾール）及び A2106 試験（リファンピシン）と同じに設定した。その結果，セリチニブの Cmax と AUC は，ケトコナゾール併用でそれぞれ 1.3 倍及び 2.2 倍増大，リファンピシン併用で 38%及び 67%減少すると予測され，実測値と同様の結果が得られた（Cmax 及び AUC の実測値：ケトコナゾール併用で 1.2 倍及び 2.9 倍増大，リファンピシン併用で 44%及び 70%減少）。

このモデルを用いセリチニブ 1 日 1 回反復投与時の薬物動態に及ぼすケトコナゾール及びリファンピシン併用の影響をシミュレートした。ケトコナゾール併用に関しては，セリチニブ 450 mg 又は 750 mg を 44 日間反復投与し，ケトコナゾールは A2104 試験と同様 200 mg を Day 22 から Day 44 まで 1 日 2 回反復投与する設定とした（Day 21 と Day 44 にセリチニブの PK パラメータ計算）。その結果，セリチニブ 450 mg 及び 750 mg 投与時の Cmax（Day 44/Day 21）は，それぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍，AUC は 1.4 倍及び 1.2 倍増大すると予想された。リファンピシン併用については，セリチニブ 750 mg を 44 日間反復投与し，リファンピシンは A2106 試験と同様 600 mg を Day 22 から Day 44 まで 1 日 1 回反復投与する設定とした。その結果，セリチニブの Cmax 及び AUC は，それぞれ 46%及び 49%減少すると予想された（5.3.2.2-5-DMPK R1400045-Table 6-4, Table 6-5, Table 6-6, Table 6-7, Table 6-8）。このように，セリチニブの Cmax に対するケトコナゾール及びリファンピシン併用の影響は，セリチニブ単回投与時と反復投与時で大きな違いはないと考えられた。一方，AUC に対する影響は，セリチニブ単回投与時に比べ反復投与時で小さくなることが示唆された。

同様にセリチニブ 750 mg の反復投与時の薬物動態に及ぼすフルコナゾール（200 mg を Day 22 から Day 44 まで 1 日 1 回投与）の影響を検討した結果，セリチニブの Cmax 及び AUC は，それぞれ 1.14 倍及び 1.15 倍増大すると予測された（5.3.2.2-6-DMPK R1400045a-Table 6-1）。

3.7 薬力学

X2101 試験で患者における血漿中濃度と有効性（奏効率）及び安全性の関係について探索的に検討した。安全性については，セリチニブ投与で高頻度にみられる有害事象に，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）やアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇などの肝毒性と下痢，悪心，嘔吐などの消化器毒性がある。また，セリチニブは *in vitro* でプロテインキナーゼであるインスリン様成長因子 1 受容体及びインスリン受容体を阻害した[2.4-3.1.1 項]。そのため血漿中濃度と肝毒性，消化器毒性及び血糖上昇との関係について検討した。また QT 間隔延長との関係についても検討した。

3.7.1 血漿中濃度と有効性の関係

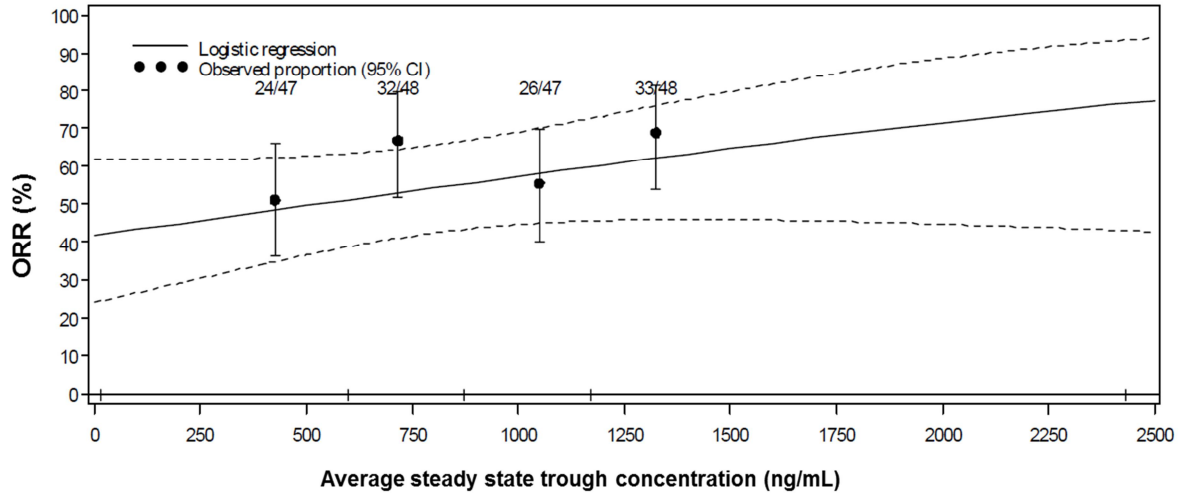
治験責任医師の判定に基づく奏効率と定常状態での平均トラフ濃度（Cycle 1 Day 15 以降のトラフ値の幾何平均）との関係を検討した。トラフ濃度と奏効率の関係をトラフ濃度の四分位数で群分けしTable 3-4に示す。またトラフ濃度，並びに，ベースラインでの年齢，性別，人種，体重，ECOG PS，腫瘍の大きさ（標的部位の最長径の和）を因子としたロジスティック回帰分析も行った（Figure 3-2）。その結果，統計的に有意な共変量は認められなかったが（$p > 0.05$），トラフ濃度が高いほど奏効率が高くなる傾向がみられ，トラフ濃度 200 ng/mL（600 mg 投与群と 750 mg 投与群でのトラフ値の差にほぼ相当）の増大に対するオッズ比の増加は 1.13（95%CI: 0.96, 1.34）であった（5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 5-22）。

Table 3-4 定常状態の平均トラフ濃度と治験責任医師の判定に基づく奏効率の関係

トラフ濃度 （四分位数での群分け）	<Q1 (14 –< 598 ng/mL) N=47	Q1- <Q2 (598 –< 871 ng/mL) N=48	Q2- <Q3 (871 –< 1170 ng/mL) N=47	>=Q3 (1170 - 2432 ng/mL) N=48
ORR n (%) [95% CI]	24 (51.1) [36.1, 65.9]	32 (66.7) [51.6, 79.6]	26 (55.3) [40.1, 69.8]	33 (68.8) [53.7, 81.3]

Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 5-16

Figure 3-2 定常状態の平均トラフ濃度と治験責任医師の判定に基づく奏効率に関するロジスティック回帰分析



Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Figure 5-17
実線: 予測値（数値変数の共変量は中央値，カテゴリカル変数の共変量は最高頻度のカテゴリーでの予測値），
破線: 95% CI，観測値: トラフ濃度の四分位数で群分け (<25%, 25-<50%, 50-<75%, >=75%).
n/N: 奏効例 n と各群の例数 N

3.7.2 血漿中濃度と安全性の関係

肝毒性

セリチニブ投与後に新たに生じた Grade 2 以上の ALT 及び AST 上昇と定常状態トラフ濃度との関係を検討した。Table 3-5にはトラフ濃度と ALT 及び AST 上昇の関係を示す。またトラフ濃度，ベースラインでの年齢，性別，人種，体重，ECOG PS，検査値（ローカル測定のため施設基準値上限値で補正），クリゾチニブ治療歴及び肝転移の有無を因子としたロジスティック回帰分析を行った（Figure 3-3及びFigure 3-4）。その結果，トラフ濃度のみ ALT 及び AST 上昇に関する統計的に有意な共変量であった（$p < 0.05$）。トラフ濃度 200 ng/mL の増大に対し，ALT 及び AST 上昇に関するオッズ比の増加はそれぞれ 1.60（95%CI: 1.33，1.91）及び 1.41（95%CI: 1.19，1.68）であった（5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 5-17，Table 5-18）。またトラフ濃度が高い群ほど ALT 及び AST 上昇による減量休薬の頻度も高く，トラフ濃度別の 4 つの各群で ALT に関し

5/61（8.2%），15/62（24.2%），13/62（21.0%）及び 27/62（43.5%），AST に関し 4/61（6.6%），7/62（11.3%），6/62（9.7%）及び 17/62（27.4%）であった（5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.2-3.6）。

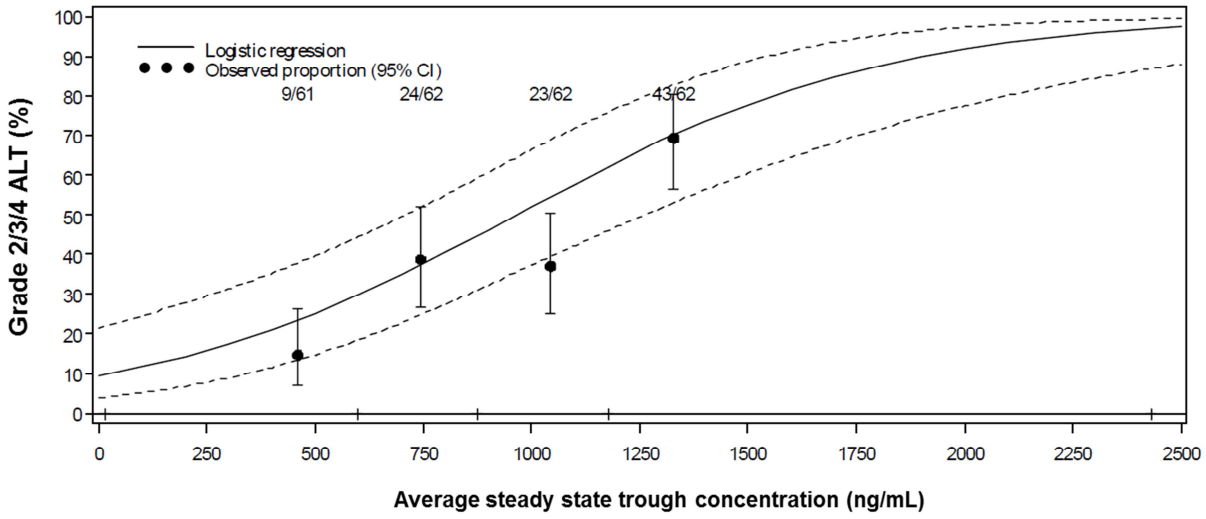
新たに生じた Grade 2 以上の総ビリルビン上昇との関係についても同様の検討を行ったが，トラフ濃度別の 4 群（四分位数での群分け）で発現頻度は 2/61（3.3%），2/62（3.2%），1/62（1.6%）及び 2/62（3.2%）と違いがなく，ロジスティック回帰分析でもトラフ濃度を含め統計的に有意な共変量はみられなかった（5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 5-13，Table 5-19，Figure 5-14）。

Table 3-5　定常状態の平均トラフ濃度と新たに生じた Grade 2 以上の ALT 及び AST 上昇の関係

トラフ濃度（四分位数での群分け）	<Q1 (14 –< 600 ng/mL) N=61	Q1- <Q2 (600 –< 875 ng/mL) N=62	Q2- <Q3 (875 –< 1177 ng/mL) N=62	>=Q3 (1177 – 2432 ng/mL) N=62
ALT	9 (14.8)	24 (38.7)	23 (37.1)	43 (69.4)
n (%) [95% CI]	[7.0, 26.2]	[26.6, 51.9]	[25.2, 50.3]	[56.3, 80.4]
AST	9 (14.8)	18 (29.0)	17 (27.4)	34 (54.8)
n (%) [95% CI]	[7.0, 26.2]	[18.2, 41.9]	[16.9, 40.2]	[41.7, 67.5]

Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 5-11, Table 5-12

Figure 3-3　定常状態の平均トラフ濃度と新たに生じた Grade 2 以上の ALT 上昇に関するロジスティック回帰分析



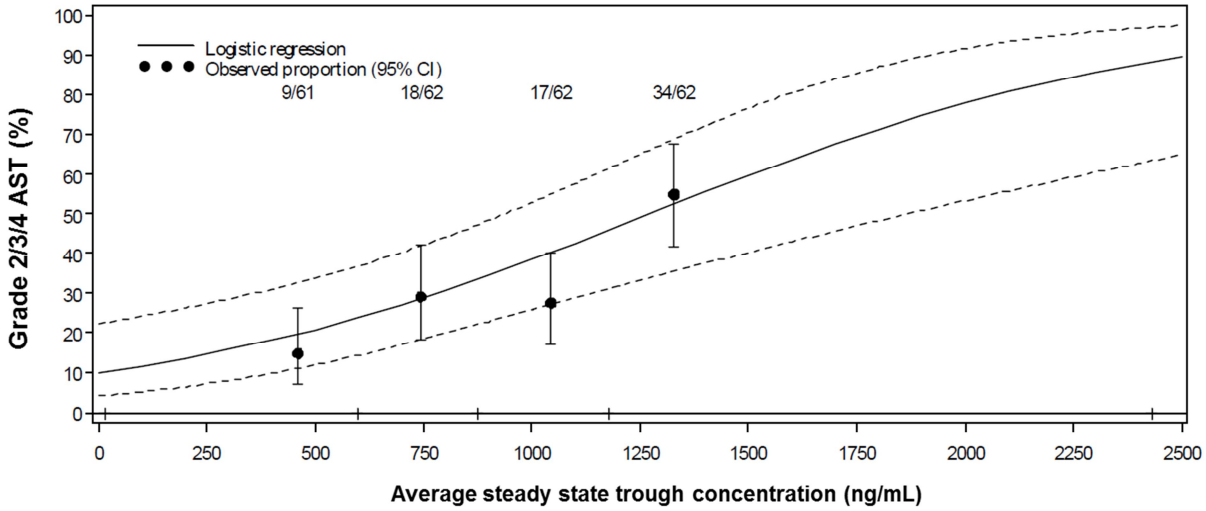
Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Figure 5-13

実線: 予測値（数値変数の共変量は中央値，カテゴリカル変数の共変量は最高頻度のカテゴリーでの予測値），

破線: 95% CI，観測値: トラフ濃度の四分位数で群分け (<25%, 25-<50%, 50-<75%, >=75%).

n/N: イベント例数 n と各群の例数 N

Figure 3-4　定常状態の平均トラフ濃度と新たに生じた Grade 2 以上の AST 上昇に関するロジスティック回帰分析



Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Figure 5-12
実線: 予測値（数値変数の共変量は中央値，カテゴリカル変数の共変量は最高頻度のカテゴリーでの予測値），
破線: 95% CI，観測値: トラフ濃度の四分位数で群分け (<25%, 25-<50%, 50-<75%, >=75%).
n/N: イベント例数 n と各群の例数 N

消化器毒性

Grade 3 以上の消化器毒性（有害事象の胃腸関連事象発生）と定常状態トラフ濃度との関係を検討した。トラフ濃度別の 4 群で発現頻度は 7/61（11.5%），7/62（11.3%），5/62（8.1%）及び 6/62（9.7%）と違いがなく，トラフ濃度，ベースラインでの年齢，性別，人種，体重，ECOG PS を因子としたロジスティック回帰分析でも統計的に有意な共変量はみられなかった（5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 5-14，Table 5-20，Figure 5-15）。

血糖上昇

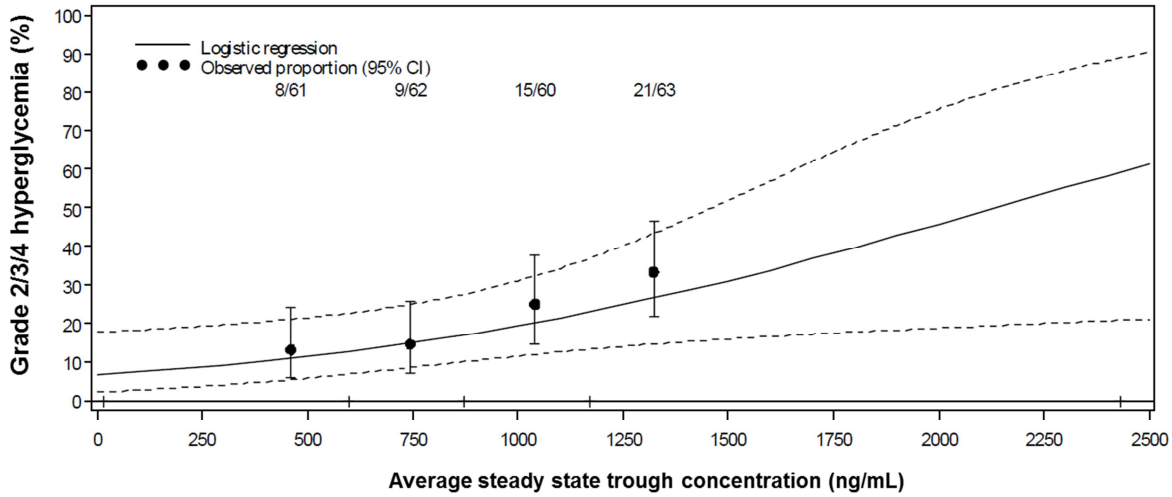
セリチニブ投与後に新たに生じた Grade 2 以上の血糖上昇と定常状態トラフ濃度との関係を検討した。Table 3-6にはトラフ濃度と血糖上昇の関係を示す。またトラフ濃度，ベースラインでの年齢，性別，人種，体重，ECOG PS 及び空腹時血糖値（施設基準値上限値での補正値）を因子としたロジスティック回帰分析を行った（Figure 3-5）。その結果，トラフ濃度，年齢及びベースラインでの空腹時血糖値が統計的に有意な共変量であった。トラフ濃度 200 ng/mL の増大に対しオッズ比の増加は 1.28（95%CI: 1.04，1.58）であった（5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 5-21）。

Table 3-6 定常状態の平均トラフ濃度と新たに生じた Grade 2 以上の血糖上昇の関係

トラフ濃度 （四分位数での群分け）	<Q1 (14 –< 600 ng/mL) N=61	Q1- <Q2 (600 –< 874 ng/mL) N=62	Q2- <Q3 (874 –< 1170 ng/mL) N=60	>=Q3 (1170 – 2432 ng/mL) N=63
血糖上昇 n (%) [95% CI]	8 (13.1) [5.8, 24.2]	9 (14.5) [6.9, 25.8]	15 (25.0) [14.7, 37.9]	21 (33.3) [22.0, 46.3]

Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Table 5-15

Figure 3-5 定常状態の平均トラフ濃度と新たに生じた Grade 2 以上の血糖上昇に関するロジスティック回帰分析



Source: 5.3.5.3-1-SCP Appendix 1-Figure 5-16
実線: 予測値（数値変数の共変量は中央値，カテゴリカル変数の共変量は最高頻度のカテゴリーでの予測値），
破線: 95% CI，観測値: トラフ濃度の四分位数で群分け (<25%, 25-<50%, 50-<75%, >=75%).
n/N: イベント例数 n と各群の例数 N

QT 間隔延長

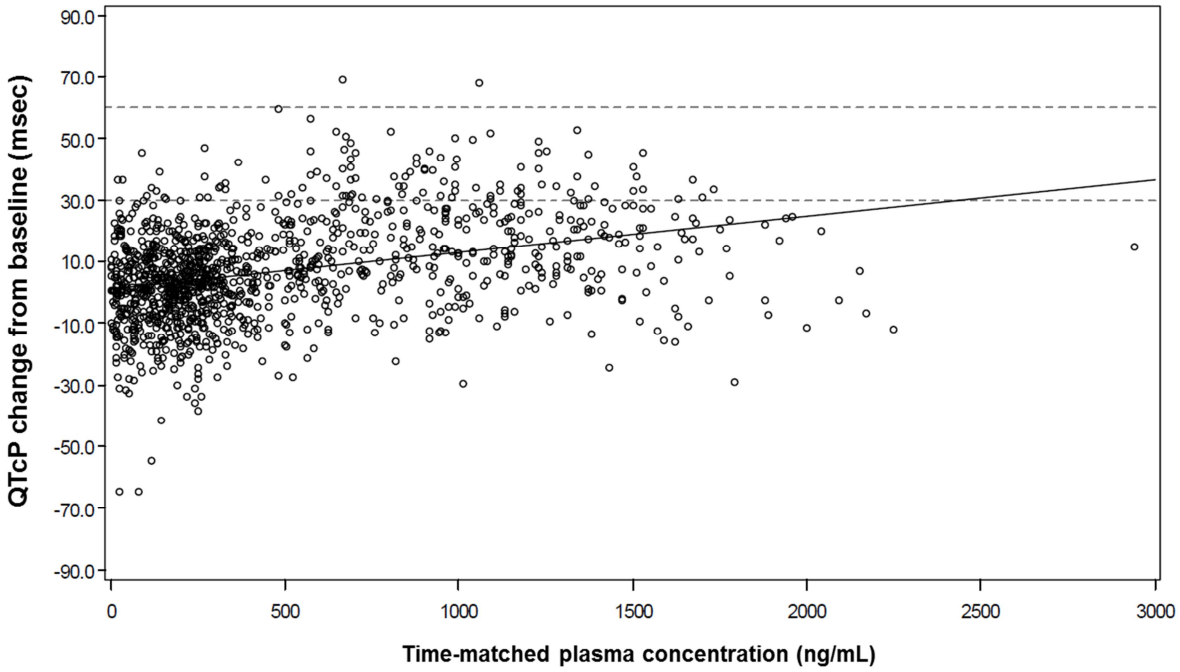
中央検査機関の心電図評価を用い，QT 間隔延長と血漿中濃度の関係を検討した。心拍数の影響を補正し QTc を算出する方法として，Fridericia，Bazett，linear regression 及び log-linear regression 法を検討した。その結果，心拍数との相関が最も小さかった linear regression（population linear regression）法が適していると判断した（5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 12-18）。

この方法で補正した QTcP と，心電図と時間をあわせて測定した血漿中濃度の関係を，血漿中濃度，ベースラインでの年齢，性別，人種，体重及び QTcP を因子とした線形混合効果モデルを用い解析した。その結果，血漿中濃度とベースライン QTcP（$p < 0.0001$），並びに，体重（$p = 0.0201$）が統計的に有意な共変量であった（5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 16.1.9-2.7）。

血漿中濃度と QTcP の関係をFigure 3-6に，またモデルからの予測値をTable 3-7に示す。750 mg 投与 Cycle 2 Day 1 の Cmax の中央値に相当する 1080 ng/mL では，ベースラインから約 13.6 msec（90%CI: 11.7，15.5 msec）の延長が予想された。また Cmax の 75 パーセンタイルに相当する 1350 ng/mL でも 20 msec 未満の延長と予想された。

A2201 試験及び A2203 試験でも同様の結果が得られた。A2201 試験では Cycle 2 Day 1 のトラフ値の中央値 1180 ng/mL で，15.1 msec（90%CI: 10.7，19.5 msec）の延長が（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-3.9），A2203 試験では同トラフ値の中央値 1090 ng/mL で，16.1 msec（90%CI: 12.4，19.8 msec）の延長が予想された（5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-3.9）。

Figure 3-6　　QTcP のベースラインからの変化値と血漿中濃度の関係



Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Figure 14.2-3.9

Table 3-7　　QTcP のベースラインからの変化値と血漿中濃度の関係に関する予測値

Cmax	Cmax* (ng/mL)	QTcP のベースラインからの変化値 (90% CI) (msec)
25 パーセンタイル	730.5	9.4 (7.7; 11.2)
平均値	1073.3	13.5 (11.6; 15.5)
中央値	1080.0	13.6 (11.7; 15.5)
75 パーセンタイル	1350.0	16.8 (14.7; 19.0)

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.2-3.11

* Cycle 2 Day 1 での Cmax（750 mg での 133 名と他の用量での 6 名の成績）。これらは 750 mg 投与 Cycle 2 Day 1 の Cmax にほぼ相当する（たとえば 750 mg 投与 Cycle 2 Day 1 の Cmax の中央値は 1100 ng/mL，5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.2-3.1a）

3.8 特別な試験

該当なし。