## TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES ..... 1
1. 非臨床試験計画概略 ..... 3
2. 薬理試験 ..... 3
2.1. 効力を裏付ける試験 ..... 3
2.2. 副次的薬理試験 ..... 3
2.3. 安全性薬理試験 ..... 4
2.4. 薬力学的薬物相互作用 ..... 4
3. 薬物動態試験 ..... 5
3.1. 分析法 ..... 5
3.2. 吸収 ..... 5
3.3. 分布 ..... 5
3.4. 代謝 ..... 5
3.5. 排泄 ..... 5
3.6. 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 5
3.7. トキシコキネティクス ..... 5
4. 毒性試験 ..... 5
4.1. 単回投与毒性 ..... 5
4.2. 反復投与毒性 ..... 5
4.3. 遺伝毒性試験 ..... 5
4.4. がん原性 ..... 5
4.5. 生殖発生毒性 ..... 5
4.6. 局所刺激性試験 ..... 6
4.7. その他の毒性試験 ..... 6
5. 総括及び結論 ..... 6
6. 参考文献 ..... 7

## LIST OF FIGURES

**Figure 1. クリゾチニブの化学構造式** ..... 3

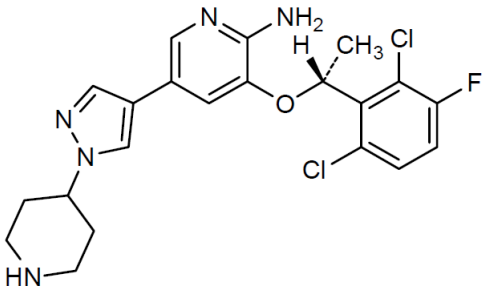
略号・用語の定義一覧

| 略号，用語 | 省略していない表現または定義 |
|---|---|
| ALK | anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ |
| ATP | adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸 |
| DNA | deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸 |
| NSCLC | non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌 |
| PD | pharmacodynamics：薬力学 |
| PK | pharmacokinetics：薬物動態 |
| RTK | receptor tyrosine kinase：受容体チロシンキナーゼ |

**1. 非臨床試験計画概略**

クリゾチニブ（ザーコリ®，開発番号： PF-02341066 ， 化学名： 3-[(1*R*)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine ，分子量：450.34）は，未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase：ALK）の受容体チロシンキナーゼ（receptor tyrosine kinase：RTK）およびその発癌性変異体（ALK 融合蛋白質および特定の ALK 変異体），肝細胞増殖因子受容体（hepatocyte growth factor receptor：HGFR，c-Met）チロシンキナーゼならびに ROS1 キナーゼに対する，ATP 競合性の選択的低分子経口阻害剤として開発された（Figure 1）。クリゾチニブは，ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん（NSCLC）患者を適応として申請され，本邦では 2012 年 3 月に承認された。

**Figure 1. クリゾチニブの化学構造式**




分子式：$C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$

今回の申請にあたり，クリゾチニブの有効性に関する特徴を明らかにする目的で，ROS1 融合遺伝子陽性のモデルを用いた非臨床薬理試験を実施した。また，初回申請（eCTD 受付番号 230228001）後に実施された追加の副次的薬理試験およびクリゾチニブ原薬に含まれる 2 つの不純物（類縁物質A* および 類縁物質B* ）の in vitro 遺伝毒性試験についても評価結果を記載した。

**2. 薬理試験**

**2.1. 効力を裏付ける試験**

クリゾチニブは ROS1 キナーゼを強力に阻害し，in vitro および in vivo のいずれにおいても ROS1 融合遺伝子を発現させた種々の腫瘍モデルで顕著な腫瘍縮小効果を示した。これらのクリゾチニブの作用は, ROS1 リン酸化阻害および ROS1 を介したシグナル伝達に対する阻害およびアポトーシス誘導と相関していた。また，クリゾチニブの抗腫瘍効果は用量依存的であり，in vivo における ROS1 リン酸化阻害作用と相関していた。PK/PD モデル解析の結果，ROS1 融合遺伝子陽性の移植モデルでは，非結合型血漿中濃度として 84 nmol/L（38 ng/mL）～99 nmol/L（45 ng/mL）の範囲で顕著な抗腫瘍効果（100%増殖阻害，TGI）が得られた。

**2.2. 副次的薬理試験**

初回申請時における副次的薬理試験では，放射性リガンド結合試験および機能活性測定試験において，クリゾチニブはセロトニン 5-$HT_{2B}$ 受容体のアゴニスト結合部位に対して結合親和性を示



*；新薬承認情報提供時に置き換えた

した。そこで，5-$HT_{2B}$受容体へのアゴニスト活性を評価するため，細胞を用いたカルシウム測定を実施したところ，クリゾチニブは 5-$HT_{2B}$受容体に対して機能的なアゴニスト活性を有さないことが示された。

初回申請時には，麻酔イヌで認められた拡張期圧の低下とクリゾチニブの 5-$HT_{2B}$受容体に対する作用が関連している可能性が示唆されていたが[a], 当該試験結果からその可能性は低いことが示された。

**2.3. 安全性薬理試験**

該当する試験なし。

**2.4. 薬力学的薬物相互作用**

該当する試験なし。

[a] 初回申請時（eCTD 受付番号 230228001）CTD2.4.5.2 項，CTD2.6.2.6 項および CTD2.6.6.9(3)項

**3. 薬物動態試験**

**3.1. 分析法**

該当する試験なし。

**3.2. 吸収**

該当する試験なし。

**3.3. 分布**

該当する試験なし。

**3.4. 代謝**

該当する試験なし。

**3.5. 排泄**

該当する試験なし。

**3.6. 薬物動態学的薬物相互作用**

該当する試験なし。

**3.7. トキシコキネティクス**

該当する試験なし。

**4. 毒性試験**

**4.1. 単回投与毒性**

該当する試験なし。

**4.2. 反復投与毒性**

該当する試験なし。

**4.3. 遺伝毒性試験**

該当する試験なし。

**4.4. がん原性**

該当する試験なし。

**4.5. 生殖発生毒性**

該当する試験なし。

### 4.6. 局所刺激性試験

該当する試験なし。

### 4.7. その他の毒性試験

クリゾチニブ原薬の不純物（類縁物質A* および 類縁物質B* ）について，in vitro 遺伝毒性試験（微生物を用いる復帰突然変異試験およびヒトリンパ球を用いる染色体異常試験）を実施したところ， 類縁物質B* については, 変異原性, 染色体構造異常または異数性誘発性は認められなかった。また，類縁物質A* は, 細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さなかったが, in vitro 染色体異常試験において 25 µg/mL 以上で染色体構造異常または倍数体を誘発した。
類縁物質A* は変異原性を示さなかったことから DNA には直接作用しないと考えられ，また異数性誘発物質による異数性の増加には閾値が存在するとの考え方が広く受け入れられていることから[1,2,3]，染色体構造異常についても 類縁物質A* の閾値が存在すると考えられた。染色体構造異常および倍数体の増加に対する無作用量は，ともに 12.5 µg/mL であり，250 mg を 1 日 2 回投与時の最大臨床曝露量（非結合型 $C_{max}$）[a]のそれぞれ約 77000 倍に相当する。

以上のことから， 類縁物質A* に認められた染色体構造異常および倍数体の増加は，クリゾチニブ原薬の安全性評価に大きな影響を及ぼさないものと考えられた。

## 5. 総括及び結論

一連の非臨床薬理試験成績により，ROS1 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC の治療におけるクリゾチニブの有効性が示された。

クリゾチニブは 5-$HT_{2B}$ 受容体に対して，機能的なアゴニスト活性を有さないと考えられた。

クリゾチニブ原薬に含まれる 2 つの不純物のうち， 類縁物質B* については，変異原性，染色体構造異常または異数性誘発性は認められなかった。また， 類縁物質A* に認められた染色体構造異常および倍数体の増加は，クリゾチニブ原薬の安全性評価に大きな影響を及ぼさないものと考えられた。

上記の薬理試験，副次的薬理試験および毒性試験ならびに初回申請時に提出した試験成績から，ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の治療において，クリゾチニブ投与が有用である可能性が示唆された。

[a] 初回申請時（eCTD 受付番号 230228001）2.7.2.2 項：クリゾチニブの日本人における非結合型 Cmax は 54 ng/mL（A8081001 試験　第 2 サイクル第 1 日）であることから, 規格上限値の不純物を含む場合の類縁物質A*（0.30%）および類縁物質B*（0.30%）の非結合型 Cmax は 0.162 ng/mL と推定される。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

## 6. 参考文献

[1] Elhajouji A, Van Hummelen P, Kirsch-Volders M. Indications for a threshold of chemically-induced aneuploidy in vitro in human lymphocytes. Environmental and Molecular Mutagenesis. 1995;26:292-304

[2] Parry JM, Fielder RJ, McDonald A. Thresholds for aneuploidy-inducing chemicals. Mutagenesis. 1994;9:503-4.

[3] Bentley KS, Kirkland D, Murphy M, et al. Evaluation of thresholds for benomyl- and carbendazim-induced aneuploidy in cultured human lymphocytes using fluorescence in situ hybridization. Mutation Research. 2000;464:41-51.