ラット及びイヌを用いた XL184 の主要な 2 週間反復投与毒性試験、並びに幼若ラット毒性試験において、骨に影響を及ぼす筋骨格系毒性がみられた。XL184 を投与したラット（5 mg/kg/day で 14 日間投与後の大腿骨骨端軟骨の肥厚）及び XL184 を投与したイヌ（100 mg/kg/day 以上で 5 日間投与後に遠位骨幹端の一次海綿骨の萎縮に伴う成長の停止）における骨病変、並びに XL184 を投与したラットにおける歯の外観の変化（2.5 mg/kg/day 以上で最長 70 日間投与後に歯が極度に白い、欠失、極度に長い、不正咬合、切断又は上方に湾曲）は、メカニズム的に VEGF シグナル伝達の阻害に関連すると考えられる。その理由は、非臨床試験において VEGFR2 阻害剤である AZD2171 及びパゾパニブでも同様の所見がみられたためである。また、XL184 を投与した幼若ラットは、臨床有効曝露量において骨に可逆的な変化（骨密度の減少）を示した。器官形成期に XL184 を投与した妊娠ラットでは、胎児の外表の異常（口蓋裂／口唇裂、尾の捻転又は痕跡尾）もみられた。

ラット及びイヌを用いた XL184 の単回又は反復投与毒性試験において、神経系組織は非特異的な変化のみを示した。XL184 を投与したイヌにおける病理組織学的所見（脳及び脊髄に単核細胞の血管周囲浸潤を伴うグリオーシスの 1 例、眼の角膜炎）は全身毒性用量のみでみられた。XL184 を投与したラット（5～15 mg/kg/day で 14 日間）における下垂体の所見（好塩基細胞の肥大及び空胞化）は、下垂体－副腎内分泌バランスの乱れを反映する毒性でない二次的変化と考えられた。XL184 を 300 mg/kg の用量（臨床的に有効な定常状態での血漿中濃度よりも約 9 倍高い血漿中濃度）でラットに単回経口投与した神経行動安全性薬理試験において、毒性変化はみられなかった。

XL184 の非臨床安全性試験において、肺組織病変は稀な所見であり、非特異的で（例、肺胞中隔及び内腔における好中球及びマクロファージの蓄積）、全身毒性用量でのみ発現した二次的変化であると考えられた。XL184 の臨床試験では呼吸困難が報告されたが、VEGF シグナル伝達の阻害に関連する血栓症のリスクを考慮すると、呼吸困難の新規発現の原因は肺塞栓症であることが考えられる。XL184 を 900 mg/kg の用量でラットに単回経口投与した安全性薬理試験においては、呼吸機能に対する毒性変化はみられず、この用量による血漿中曝露量は、臨床的に有効な定常状態での血漿中濃度よりも約 27 倍高いと推定される。

XL184 のヒトにおける遺伝毒性リスクは最小限度であると考えられる。XL184 は S. typhimurium/E. coli を用いた主要な復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた主要な in vitro 染色体異常試験、主要な in vivo マウス骨髄小核試験、及び予備（非 GLP 適用）マウスリンフォーマアッセイにおいて、陰性と示された。主代謝物である EXEL-1644、EXEL-1646 及び EXEL-5162 も、細菌を用いた in vitro 遺伝毒性試験において陰性であった。Cabozantinib 製剤に存在する可能性がある 4 種の遺伝毒性不純物である XL184-1-1、XL184-1-4、4-フルオロアニリン（p-FA）及び 4-アミノフェノールについて、規格限度値及び許容一日曝露量が提案されている。代謝物かつ工程不純物である p-FA は、代謝活性化条件下で試験株 TA98 においてのみ陽性の変異原である。しかし、p-FA の血漿中濃度は 140-mg の XL184（FBE）を投与した被験者において定量下限未満（2 ng/mL 未満）である。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間の試験において、XL184 の投与は腫瘍性シグナルをもたらさなかった。ラットを用いた 2 年間がん原性試験では、良性褐色細胞腫が単独あるいは悪性褐色細胞腫と混在して副腎髄質に出現する頻度の上昇が、雌雄ラットにおいて XL184 の 0.1 mg/kg/day 以上の用量で認められた。

結論として、in vitro 及び in vivo 非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験からなる包括的な試験群において XL184 の特性を評価した。XL184 は、in vitro 及び in vivo で臨床的に意味のある血漿中濃度で RTK 標的経路の強い阻害を示し、in vivo の異種移植片腫瘍モデルにおいてこれに相関する腫瘍血管密度、腫瘍酸素化、腫瘍細胞生存能及び腫瘍増殖の低下がみられた。非臨床薬物動態試験において、XL184 は中程度の BA を示した。GLP 適用の単回及び反復投与安全性試験の対象としたラットとイヌの 2 動物種において、血漿中曝露量はラットの方がイヌよりも高かった。XL184 のヒトにおける主な代謝物は、マウス、ラット及びイヌにおいて低い血漿中濃度で存在した。XL184 は MRP2 の基質並びに MATE1 及び MATE2-K の阻害剤であり、これらの薬物トランスポーター経路を介した薬物相互作用のリスクの可能性があると考えられた。XL184 は in vitro で CYP3A4 の基質であり、in vitro で総じて極微～中程度の CYP 誘導作用及び in vitro で比較的強い CYP2C8 阻害作用を示した。XL184 及び／又は代謝物は主に糞中に排泄された。単回及び反復投与非臨床安全性試験において特定された主な標的組織（消化管、副腎、骨髄、リンパ系器官、腎臓、雌雄の生殖器）にみられた毒性は、概して用量依存的であり、投与中止により回復し、しばしば一般状態変化及び／又は臨床生化学又は血液学的パラメータの変化を伴った。XL184 は、心血管、神経行動又は呼吸器安全性薬理試験において、臨床的に有効な曝露量で意味のある毒性変化を示さなかった。XL184 は一連の遺伝毒性試験でも陰性であり、トランスジェニックマウスモデルにおいてがん原性を示さず、in vitro で光毒性ではなかった。非臨床試験において受胎能、胚・胎児生存率及び発生、並びに生殖組織に対する毒性影響が、臨床曝露量未満〔60 mg の XL184（FBE）を投与した被験者における定常状態での推定血漿中濃度の 0.1 倍以下〕でみられた（但し、毒性の臨床徴候又は臨床病理学的パラメータの変化を伴わなかった）ことから、投与に際しては、本件に留意するよう添付文書に記載し注意喚起する必要があると考えられた。

2.4.6 参考文献一覧

[1] ICH Guidance: S9 nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. March 2010.
[2] ICH Guidance: S2(R1) Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. June 2012.
[3] ICH Guidance: S3A Toxicokinetics: The assessment of systemic exposure in toxicity studies. March 1995.
[4] ICH Guidance: S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. July 2001.
[5] FDA Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. February 2012
[6] FDA. Guidance for Industry: Genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products: recommended approaches. Draft Guidance. December 2008.
[7] FDA. Guidance for Industry: Nonclinical safety evaluation of pediatric drug products. February 2006.
[8] FDA. Guidance for Industry: Photosafety testing. May 2003.
[9] EMA. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2. 21 June 2012.
[10] FDA. Guidance for Industry: Safety testing of drug metabolites. February 2008.

[11] Smolen GA, Sordella R, Muir B, Mohapatra G, Barmettler A, Archibald H. Amplification of MET may identify a subset of cancer with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA-665752. PNAS. 2006;109:2316-21.

[12] Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to antiangiogenic therapy. Nat Rev Cancer. 2008;8:592-603.

[13] Kitajima Y, Takao I, Takao O, Miyazaki K. Induction of hepatocyte growth factor activator gene expression under hypoxia activates the hepatocyte growth factor/c-Met system via hypoxia inducible factor-1 in pancreatic cancer. Cancer Sci. 2008;7:1341-47.

[14] Pennacchietti S, Michieli P, Galluzzo M, Mazzone M, Giordano S, Comoglio PM. Hypoxia Promotes Invasive Growth by Transcriptional Activation of the Met Protooncogene. Cancer Cell. 2003;3:347.

[15] Forsythe JA, Bing-Hua J, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transcription by Hypoxia-Inducible Factor 1. Mol Cell Biol. 1996;16:4604-13.

[16] Shojaei F, Lee JH, Simmons BH, Wong A, Esparza CO, Plumlee PA, et al. HGF/c-Met Acts as an Alternative Angiogenic Pathway in Sunitinib-Resistant Tumors Cancer Res. 2010;70:10090-100.

[17] Ebos, JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, Bjarnason, GA, Christensen JG, Kerbel RS. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. Cancer Cell. 2009;3:323-9.

[18] Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Viñals F. Antiangiogenic Therapy Elicits Malignant Progression of Tumors to Increased Local Invasion and Distant Metastasis. Cancer Cell. 2009;15:220-31.

[19] Di Tomaso E, Snuderl M, Kamoun WS, Duda DG, Auluck PK, Fazlollahi L, et al. Glioblastoma recurrence after cediranib therapy in patients: lack of "rebound" revascularization as mode of Escape. Cancer Res. 2011;71:19-28. Erratum in: Cancer Res. 2011;71:2405.

[20] Inai T, Mancuso M, Hashizume H, Baffert F, Haskell A, Baluk P, et al. Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Cancer Causes Loss of Endothelial Fenestrations, Regression of Tumor Vessels, and Appearance of Basement Membrane Ghosts. Am J Pathol. 2004;165:35.

[21] You W-K, Sennino B, Williamson CW, Falcon B, Hashizume H, et al. VEGF and c Met Blockade Amplify Angiogenesis Inhibition in Pancreatic Islet Cancer. Cancer Res. 2011;71:4758-68.

[22] Zhou L, Liu XD, Sun M, Zhang X, German P, Bai S, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene. 2015 Sep 14. doi: 10.1038/onc.2015.343. [Epub ahead of print]

[23] Yoshida R, Oikawa S, Ogawa Y, Miyakoshi Y, Ooida M, Asanuma K, et al. Mutagenicity of p aminophenol in E. coli WP2uvrA/pKM101 and its relvance to oxidative DNA damage. Mut Res. 1998;415:139-50.

[24] Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013;31(29):3639-46 (and Erratum in J Clin Oncol. 2014;32(17):1864).

[25] Kurzrock R, Sherman S, Ball DW, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R, et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2011;29:2660-6.

[26] Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondrial bone formation. Nat Med. 1999;5:623-28.

[27] Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM, Kowalski J, Keller GA, et al. VEGF is required for growth and survival of neonatal mice. Development. 1999;126:1149-59.

[28] Hall AP, Westwood FR, Wadsworth PF. Review of the effects of anti-angiogenic compounds on the epiphyseal growth plate. Toxicologic Path. 2006;34:131-47.

[29] Wedge SR, Kendrew J, Hennequin LF, Valentine PJ, Barry ST, et al. AZD2171: A Highly Potent, Orally Bioavailable, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Cancer. Cancer Res. 2005;65:4389-4400.

[30] Gerber HP, Ferrara N. Angiogenesis and bone growth, Trends Cardiovasc Med. 1999;10:223-28.

[31] Aftab DT, McDonald DM. MET and VEGF: synergistic targets in castration-resistant prostate cancer. Clin Transl Oncol. 2011;13:704-10.

[32] Haider MT, Hunter KD, Robinson SP, Graham TJ, Corey E, Dear TN, et al. Rapid modification of the bone microenvironment following short-term treatment with Cabozantinib in vivo. Bone. 2015 Aug 14. pii: S8756-3282(15)00313-0. doi: 10.1016/j.bone.2015.08.003. [Epub ahead of print]

[33] Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T, Gerber H-P, Nguyen T-N, et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. Nat Med. 1998;4:336-40.