対する XL184 経口投与の作用を、14 日間で検討した。XL184 の 3、10 及び 30 mg/kg/day 投与により、それぞれ 56%、58%及び 97%の有意な腫瘍増殖阻害が認められた（表 2.6.2.2.4.5-1）。腫瘍増殖阻害に用量比例性が認められたのは、10 及び 30 mg/kg/day 投与群のみであった。用量反応関係に基づくと、H441 異種移植腫瘍増殖に対する ED_{50} の予測値は 3 mg/kg である。腫瘍増殖阻害に加えて、XL184 の 60 mg/kg/day 1 日 1 回 14 日間経口投与により、33%の有意な腫瘍退縮が認められた。

投与最終日の投与 1、4 及び 24 時間後に、LC/MS/MS によって XL184 の血漿中濃度を測定した。血漿中 XL184 濃度は、用量の増加にほぼ比例する形で上昇した。曝露量（C_{ave}）約 2,000～約 3,300 ng/mL に伴って、90%を超える腫瘍増殖阻害が認められた(表 2.6.2.2.4.1-1)。トラフ濃度は全用量群で 500 ng/mL（1.06 µmol/L）以下であり、このモデルにおいて、有効性を得るために、持続的な高曝露量は必要ないことが示された（表 2.6.2.2.4.1-1）。

表 2.6.2.2.4.5-1　H441 異種移植腫瘍の XL184 による腫瘍増殖阻害（投与期間 14 日）

XL184 用量 (mg/kg/day)	TGI (%)	退縮 (%)	P 値
1	31	NA	0.07 (NS)
3	56	NA	<0.005[a]
10	58	NA	<0.005[a]
30	97[b]	NA	<0.00005[a]
60	>100	33	<0.005[c]

NA：該当せず、NS：有意差なし、TGI：腫瘍増殖阻害。[a] 試験最終日の溶媒投与対照マウスと比較した P 値。[b] 10 mg/kg 投与と比較して TGI に有意差あり。[c] 投与前の腫瘍重量と比較した P 値。出典：4.2.1.1-27。

2.6.2.2.4.6 ゲフィチニブ耐性肺癌細胞における XL184 単剤及び XL184+EGFR 阻害剤併用の活性

：添付資料番号 4.2.1.1-31（参考）

腫瘍細胞が EGFR 阻害剤治療に耐性を示すようになる際の鍵となる機序は、MET 受容体活性の亢進である[8]。EGFR 突然変異（E746_A750 del）HCC827 ヒト非小細胞肺癌（NSCLC）細胞株は、薬物濃度を漸増させて細胞を培養することにより、EGFR 阻害剤ゲフィチニブに耐性を示すようになった。結果として生じたクローン由来のゲフィチニブ耐性細胞株 HCC827GR6 には、MET の強発現が認められる。この細胞株において、XL184 の単剤又は EGFR 阻害剤との併用による、腫瘍細胞増殖に対する阻害作用を検討した。HCC827GR6 細胞を、ゲフィチニブ単剤、XL184 単剤、あるいはそれら 2 剤併用の濃度を漸増させて処理し、MTS 生細胞定量によって増殖を評価した。XL184 とゲフィチニブの併用は、いずれかの薬剤単独の場合よりも、細胞増殖を抑制する効果が有意に高かった。

XL184 と EGFR 阻害剤の併用を in vivo でも検討した。HCC827GR6 異種移植腫瘍を有するマウスに XL184 を投与すると、用量 10 mg/kg/day 投与により 12 日目に 82%の有意な腫瘍増殖阻害が得られた一方、エルロチニブ 100 mg/kg/day 投与による腫瘍増殖阻害は 66%であった（図 2.6.2.2.4.6-1）。しかし、2 剤併用は効果がより高く、12 日目に腫瘍増殖阻害指標は>100%、腫瘍退縮は 40%であった。腫瘍増殖阻害は 36 日目までの全投与期間を通して認められた。したがって、XL184 投与により MET 及び VEGF シグナル伝達を阻害することが、EGFR 阻害剤に耐性を示すようになった EGFR 発現腫瘍に対応するための治療戦略になると考えられる。

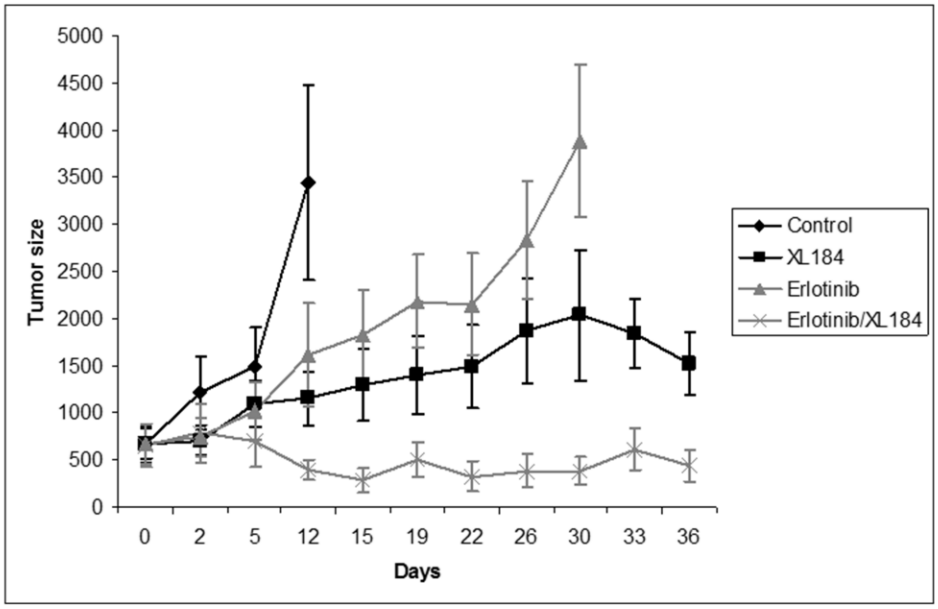


図 2.6.2.2.4.6-1　XL184 及び／又はエルロチニブ投与による HCC827GR6 異種移植片増殖の抑制

出典：4.2.1.1-31。

2.6.2.2.4.7 MDA-MB-231 マウス肺移植モデルに対する XL184 の効果

：添付資料番号 4.2.1.1-32（参考）

最近のデータから、VEGFR 阻害剤の短期曝露（例えば、腫瘍移植前又は同時のスニチニブ投与）によって、転移の数及び腫瘍増殖が加速される可能性が示唆されている[9]。提唱されている機序の一つは、VEGFR2 阻害及び低酸素誘導後の代償的シグナル伝達経路のアップレギュレーションであり、これが転移性播種を促進しやすい環境をもたらす[9][10]。MET 阻害剤を併用することにより、血管新生阻害剤治療に由来する特定の代償的機序を解消できる可能性があることから、転移の実験モデルにおいて、腫瘍量に対する XL184 の効果をスニチニブ投与の効果と比較した。

MDA-MB-231 腫瘍細胞を雌無胸腺ヌードマウスの尾静脈に注入し、腫瘍細胞を肺に播種させた後、*in situ* で腫瘍を増殖させた。腫瘍細胞注入直後から溶媒、XL184（60 mg/kg/day）又はスニチニブ（120 mg/kg/day）を 28 日間連日経口投与した。XL184 投与群では、肺腫瘍量（全表面積に対する腫瘍の表面積割合）に、溶媒投与対照群との有意な差は認められなかった（それぞれ 4.2% vs 3.9%）。しかし、スニチニブ投与のマウスの肺では、溶媒投与のマウス又は XL184 投与マウスの肺と比較して、表面の腫瘍量が有意に高かった（12%；3.1 倍増加）。固定前に採取した肺の解析により、スニチニブ投与群のマウスの肺湿重量が、溶媒投与対照群のマウスの肺湿重量と比較して統計学的有意に増加したこと明らかになったが、XL184 投与群のマウスではそのような増加は認められなかった（図 2.6.2.2.4.7-1）。

本試験で得られたスニチニブの結果は、実験モデルにおいてスニチニブ短期投与後の転移の加速を証明した結果[9]を補足している。今回の実験モデルにおいて、XL184 投与によって転移は抑制されなかったが、溶媒投与対照マウスの肺と比較して、肺表面の腫瘍量に有意な差は認められなかった。これらの結果から、XL184 の短期投与によって、スニチニブなどの

汎 VEGFR 阻害剤に関して仮定されているような、転移を促進する環境はもたらされないことが示唆される[9]。

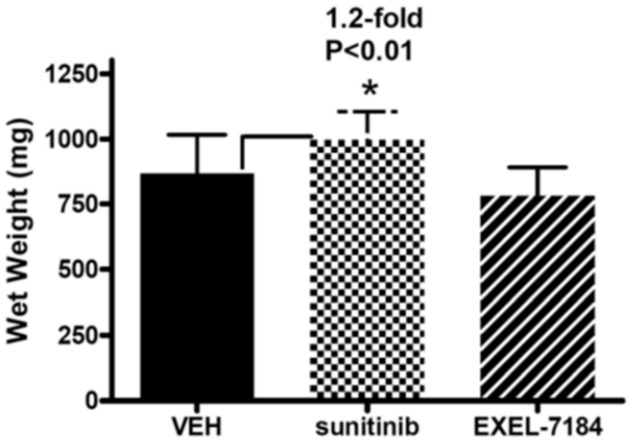


図 2.6.2.2.4.7-1　XL184 の肺転移へ及ぼす影響（投与期間 28 日）

出典：4.2.1.1-32。

2.6.2.2.4.8 トランスジェニック RIP-Tag2 マウスモデルにおける XL184 の活性

：添付資料番号 4.2.1.1-33（参考）

RIP-Tag2 モデルは、膵 β 細胞における SV40 Large T 抗原の発現により膵島腫瘍が自然発症する、トランスジェニックマウスモデル系である。これらの腫瘍は高度に血管新生が認められ、多段階腫瘍形成を再現する[11]。XL184（40 mg/kg 経口投与）を 3 週間投与した RIP-Tag2 マウスでは腫瘍サイズが大幅に縮小し、平均断面積 0.7±0.1 mm^2 であったのに対し、溶媒投与対照マウスの腫瘍では 17.3±6.5 mm^2 であった。XL184 投与による効果の測定値は、その他 2 種類の血管新生阻害剤投与によって認められた効果〔抗 VEGF 抗体（アフィニティー精製された機能阻害ヤギ抗マウス VEGF 抗体）では平均断面積 4.3±0.8 mm^2、VEGFR、PDGFR 及び KIT を標的とするマルチターゲット阻害剤スニチニブでは平均断面積 3.7±0.8 mm^2〕と比較しても顕著であった。

XL184 又は VEGF 中和抗体の投与後に、腫瘍の形態を調べた。このモデルではどちらの投与群においても腫瘍サイズが縮小したが、XL184 投与マウスの腫瘍のみが非浸潤性であり、平滑な輪郭と周囲の正常組織における浸潤細胞の大幅な減少がみられた。溶媒投与対照マウスの腫瘍は浸潤性を示し、この表現型は抗 VEGF 抗体の投与によって増強することが考えられた。腫瘍辺縁では、不整な輪郭と広範囲にわたる正常組織への腫瘍細胞の播種が特徴的に認められた。溶媒投与対照マウス及び抗 VEGF 投与マウスで認められた浸潤性は、腫瘍組織における MET 発現の増加及び上皮間葉転換マーカーの増加を伴っていた。XL184 投与マウスでは、肝転移腫瘍のサイズと数が顕著に減少し、抗 VEGF 抗体投与マウス又は溶媒投与対照マウスと比較し生存期間延長が示された（図 2.6.2.2.4.8-1）。

これらのデータは、VEGF シグナル伝達を標的とする薬剤の投与後にみられる MET シグナル伝達のアップレギュレーションが、腫瘍の回避的耐性に関与しており、MET 及び VEGF シグナル伝達を同時に阻害することによって、MET を阻害せず VEGF/VEGFR を標的とするよりも、良好な抗腫瘍効果につながる可能性があるという仮説に一致する。

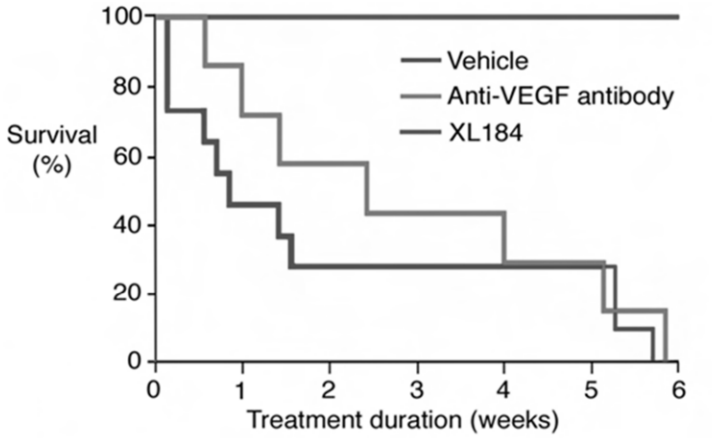


図 2.6.2.2.4.8-1　トランスジェニック RIP-Tag2 マウスモデルにおける XL184 投与による死亡率の低下

14 週齢から溶媒（青線、生存期間中央値 14.7 週間、n=12）、抗 VEGF 抗体（緑線、生存期間中央値 16.4 週間、n=7、溶媒との比較で P<0.05）、又は XL184（赤線、20 週時点の生存率 100%、n=6、溶媒及び抗 VEGF 抗体との比較で P<0.05）を投与したマウスの生存。
出典：4.2.1.1-33。

2.6.2.2.4.9 その他の腫瘍有効性モデルにおける XL184 の活性

：添付資料番号 4.2.1.1-34（参考）、-35（参考）、-36（参考）、-37（参考）、-38（参考）

その他の in vivo 有効性データ（4.2.1.1-34、4.2.1.1-35、4.2.1.1-36、4.2.1.1-37 及び 4.2.1.1-38）の要約を以下に記載する。

細胞株の増殖が FLT-3 活性化突然変異（遺伝子内縦列重複）によって誘導される BaF3 生存マウスモデルにおいて、FLT-3 誘導性の腫瘍細胞増殖に対する XL184 の抑制能を検討した。この試験では、生存期間中央値が溶媒投与対照群において 9 日であったのに対し、XL184 の最高用量（10 及び 30 mg/kg/day）経口投与群においては、投与期間の終点である 28 日以上に延長した。

別の腫瘍播種モデルにおいて、マウス黒色腫細胞株 B16F10 を C57Bl/6 マウスに経静脈移植した後、XL184 の投与を開始した。転移性腫瘍量の代用指標となる肺湿重量に対する効果を評価した。XL184 の最高用量（100 mg/kg/day）経口投与 10 日間により、腫瘍誘導性の肺重量増加を 77%減少させることができた。

悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）は進行性の高い腫瘍であり、化学療法に相対的に耐性を示し、HGF/MET 自己分泌ループに依存する例もあると仮定されている。in vitro で用いた 2 種類の MPNST を異種移植腫瘍として増殖させたモデルを用いて XL184 を評価した。XL184 の投与により、in vitro の MET リン酸化、細胞増殖及び細胞浸潤に対する顕著な阻害が認められ、これらは前述の作用と類似していた（2.6.2.2.2.1、2.6.2.2.2.2 及び 2.6.2.2.3.1）。マウス異種移植試験では、XL184 は両モデル（皮下異種移植片として増殖、又は肺転移モデルに使用した場合）において腫瘍増殖阻害について高い有効性を示し、組織化学試験では、XL184 投与腫瘍における MET リン酸化及び腫瘍血管密度の顕著な低下が明らかになった。

MET は、膵腫瘍幹細胞のマーカーとしても提唱されている[12][13]。数種類の原発性ヒト膵癌にみられる、MET を発現する一部の細胞は、腫瘍幹細胞の特性、特に in vitro 及び in vivo の両方において高い腫瘍形成能を示すことが報告されている。皮下異種移植片、同所性移植、

心室内注入モデルを用いた別の試験では、XL184 の単剤投与によりマウスの膵異種移植腫瘍の増殖がわずかに抑制されたが、ゲムシタビンとの併用により、腫瘍増殖阻害及び作用持続時間が顕著に改善した。XL184 の投与後、腫瘍増殖阻害に伴って腫瘍幹細胞と推定される腫瘍内の MET 陽性細胞の割合が低下しており、これは、XL184 が腫瘍形成性の MET 陽性幹細胞サブ集団を特異的に標的にできる証拠であると考えられた。

HGF-MET シグナル伝達は、多発性骨髄腫（MM）における重要な治療標的候補としても提唱されている。溶骨性の高い骨病変の発生は、MM に伴う合併症に重要な因子である。そこで、MM の 5TGM1 同系マウス同種移植モデルにおいて、予防法としての XL184 の抗腫瘍効果を評価した。0 日目に C57BL/KaLwRij マウスに 5TGM1 細胞を経静脈移植し、腫瘍－骨界面の広範囲の骨溶解を伴う腫瘍病変を骨髄に発生させるとともに、内臓病変を発生させた。1 日目に対照薬剤又は XL184 を 10 又は 30 mg/kg/day の用量で投与を開始し、35 日目の実験終了又は安楽死まで、連日投与を継続した。XL184 の投与によって骨保護効果がもたらされた。XL184 の高用量投与によって、溶骨性病変の平均及び総面積が減少し、両用量で、腫瘍－骨界面の破骨細胞数に対応することが知られる血清 TRACP 5b が低下した。XL184 のいずれの用量でも、内臓病変の頻度が低下し、壊死腫瘍領域が XL184 の用量依存的に増加した。XL184 の投与を行った両群で血清腫瘍マーカーIgG2b が上昇し、これは腫瘍溶解を反映している可能性があり、腫瘍壊死の増加が観察されたことと一致した。XL184 によって、対麻痺やその他の合併症に起因する早期安楽死も阻止することができた。この試験は生存試験としてデザインされたものではなかったが、XL184 のいずれの用量でも、対象薬剤投与と比べて安楽死までの期間に統計学的有意差が認められた。

2.6.2.3 副次的薬理試験

：添付資料番号 4.2.1.1-7（参考）、4.2.1.2-1（参考）

ICH S7A Guidance において、副次的薬理試験とは「ある物質の、期待される治療標的とは関連のない作用機序及び／又は効果に関する…」試験と定義されている。2.6.2.2.1.4（薬理学的特異性）では、XL184 の特異性を 1 µmol/L 単一濃度における 74 種類の薬理学的標的（受容体、トランスポーター、酵素を含む）に対する作用で評価した結果を述べている（4.2.1.1-7）。アデノシン A3 受容体のアッセイでのみ、1 µmol/L で 50%を超える阻害作用が認められた。その後の解析により、アデノシン A3 受容体に対する IC_{50} 値は 1.1 µmol/L であることがわかった。この XL184 と A3 受容体の相互作用は、対象の患者集団において毒性学的又は臨床的に重要なリスクを示すものではなく、GLP に準拠した XL184 の安全性薬理試験において、全身曝露量が臨床予想用量での値を超えても、有害な所見は認められなかった。さらに、XL184 の主要代謝物 2 種類（EXEL-1646 及び EXEL-1644）においても、標的以外への薬理学的特異性は最小限であった。80 種類の薬理学的標的（受容体、トランスポーター、酵素を含む）に対する IC_{50} 値はすべて 1 µmol/L を超えていた（4.2.1.2-1）。したがって、薬理学的特異性スクリーニング試験以外に XL184 の副次的薬理試験は不要と考え実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 In vitro 安全性薬理試験

2.6.2.4.1.1 Human ether-a-go-go（hERG）試験

：添付資料番号 4.2.1.3-1、-2、-3（参考）

GLP 非適用試験において、XL184 を human-ether-a-go-go（hERG）cDNA で形質転換した哺乳類細胞を用い、マニュアルあるいはオートメーテッドパッチクランプ法で hERG チャネル活性への影響を検討したところ、顕著な阻害作用は認められなかった（IC_{50} 値>30 μmol/L）。別の GLP 非適用の in vitro 評価系では、形質転換した哺乳類細胞において、XL184 の 10～30 μmol/L では hERG チャネル蛋白輸送に対する軽度であるが有意な阻害作用を、30 μmol/L では hERG チャネル活性に対する直接阻害作用が認められた。

2.6.2.4.2 ラットにおける In vivo 安全性薬理試験

2.6.2.4.2.1 神経行動の評価

：添付資料番号 4.2.1.3-4（評価）

XL184 の活動性及び行動に対する影響を評価するため、雄 Wistar ラット（各群 6 例）に、対照溶媒〔エタノール：PEG400：水（5:45:50）〕又は XL184 を 100、300 又は 900 mg/kg で単回投与（強制経口投与）した。投与液は 10 mL/kg で投与した。投与 24 時間後まで、行動と自律及び運動機能に対する作用に特化して評価した。さらに 7 日間観察を継続し、毒性又は有害な薬理学的作用と考えられる一般状態の変化がないかどうかを評価した。別のコホートの雄 9 例に 900 mg/kg を投与し、投与後 6 時点で採血してバリデーション済の解析法を用いて血漿サンプル中の XL184 濃度を測定した。

100 又は 300 mg/kg 投与群は試験期間を通して、また、900 mg/kg は投与日に、行動又は生理機能に対する顕著な作用は認められなかった。900 mg/kg 投与群では 4 日目までに遅発性に症状（立毛、非協調性歩行、異常呼吸、低体温など）が認められ、試験終了まで持続した。900 mg/kg 投与群では、1 例が 4 日目に死亡し、3 例を瀕死状態のため安楽死させた（4 日目に 2 例、5 日目に 1 例）。血漿中薬物濃度のトキシコキネティクス解析から、900 mg/kg 投与ラットにおける XL184 曝露量（血漿中薬物濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}24}$］=1,349,932 ng.h/mL）が明らかになった。この試験の結果から、XL184 のラット単回経口（PO）投与後の神経行動機能に対する作用に関して、無毒性量（NOAEL）は 300 mg/kg と考えられた。NOAEL での血漿中曝露量（AUC）は、XL184 の 60 mg〔フリー体換算（FBE）〕を 1 日 1 回投与された日本人がん患者における定常状態の値よりも約 12 倍高いと推定される。

2.6.2.4.2.2 呼吸器系の評価

：添付資料番号 4.2.1.3-5（評価）

全身プレチスモグラフィーを用いて、覚醒ラットにおいて、XL184 が呼吸パラメータに及ぼす影響を評価した。雄 Wistar ラット（各群 6 例）に、対照溶媒〔エタノール：PEG400：水（5:45:50）〕又は XL184 を 100、300 又は 900 mg/kg で単回投与（強制経口投与）した。投与液は容量 10 mL/kg で投与した。投与後 6 時間にわたり連続的に呼吸パラメータを測定した。

覚醒ラットにおいて、XL184 の 100、300 又は 900 mg/kg 投与により、対照溶媒投与ラット群と比較して、呼吸パラメータ（呼吸数、1 回換気量、分時換気量）に有意な変化は生じなかった。XL184 の 100 又は 300 mg/kg 投与後に、1 回換気量及び分時換気量のわずかな減少が認められたが、900 mg/kg 投与後にはそのような減少は認められなかった。これらの変化は用量依存性がなく、また対照群の値と統計学的に差がなかったことから、生物学的な意義は乏しいと考えられた。

この試験の結果から、ラットにおける XL184 単回経口投与の呼吸パラメータに対する作用に関して、NOAEL は 900 mg/kg と考えられた。神経行動学的安全性薬理試験で XL184 の 900 mg を投与したラットにおける血漿中曝露量（AUC）に基づくと、本試験における NOAEL（900 mg/kg）での血漿中曝露量（AUC）は、XL184 の 60 mg（FBE）を 1 日 1 回投与された日本人がん患者における定常状態の値よりも約 36 倍高いと推定される。

2.6.2.4.3 イヌにおける安全性薬理試験

2.6.2.4.3.1 心血管系の評価

：**添付資料番号 4.2.1.3-6（評価）**

最終的な心血管系安全性薬理試験において、雄ビーグル犬 4 例からなる 1 群に、溶媒対照〔エタノール：PEG400：水（5:45:50）〕あるいは XL184 の 150 又は 1,000 mg/kg を 1 週間間隔で投与した。このうち 2 例には、溶媒対照と XL184 の両用量を用量漸増デザインにより 3 週間かけて（Week 1～3）投与した。残りの 2 例には、Week 1 に XL184 を 150 mg/kg で投与したが、システムの故障のため一部のデータ（投与 0～2 時間後）が消失した。そのため、これらのイヌには Week 2 に溶媒を投与した後、Week 3 に XL184 を 150 mg/kg で再投与し（調整ミスのため、実際には 175 mg/kg を投与した）、続いて Week 4 に 1,000 mg/kg 投与を行った。イヌに外科的に装着した校正済みのセンサーで、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数、左室圧、心電図パラメータ（QT 及び QTc 間隔を含む）を測定した。心血管系のテレメトリー測定は投与の 2.5 時間前に開始し、投与後 22～24 時間まで継続した。動物の一般状態に変化がないかも調べた。

XL184 の 150 又は 1,000 mg/kg を単回経口投与し、テレメトリー測定を行った覚醒イヌにおいて、心血管系への作用は軽度であった。XL184 のいずれの用量でも、収縮期血圧、心拍数、左室圧に対して生物学的に意義のある作用は認められなかった。150 mg/kg の用量では、拡張期血圧及び平均血圧に対する作用も認められなかった。1,000 mg/kg の用量では拡張期圧が一過性に上昇し（約 22%）、それにより平均血圧が上昇した（約 13%）。XL184 の 150 又は 1,000 mg/kg 投与において、心電図パラメータに影響は認められなかった。1,000 mg/kg の用量では嘔吐が発生した。

本試験の結果から、XL184 を単回経口投与した覚醒イヌにおける、心血管系パラメータへの作用に関して、NOAEL は 150 mg/kg と考えられた。本試験では、正確な心血管系データの収集に支障をきたさないように、血漿中薬物動態用のサンプルは採取しなかった。しかし、XL184 の 100 mg/kg を経口投与した雄イヌの AUC0-24 値に基づくと、本試験における NOAEL（150 mg/kg）での血漿中曝露量（AUC）は、XL184 の 60 mg（FBE）を 1 日 1 回投与された日本人がん患者における定常状態の値よりも約 7 倍高いと推定される。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

臨床で XL184 を他の薬剤と同時投与した場合に、有害な薬力学的薬物相互作用が発生する可能性という点から、XL184 の主要及び副次的な薬力学的作用を評価した。XL184 は RTK の阻害剤であるが、その他の薬理学的標的 74 種類（受容体、トランスポーター及び酵素を含む）に対する臨床的に重要な活性の証拠はないことから（2.6.2.2.1.4 及び 2.6.2.2.1.3 参照）、臨床で同時に投与される可能性のある他の薬剤と XL184 を併用投与しても、臨床的に重要な薬力学的薬物相互作用のリスクは極めて低い。そのため、XL184 の薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。臨床薬物相互作用試験については、2.7.2.3.3.1 に要約する。

2.6.2.6 考察及び結論

新たな前臨床及び臨床データから、VEGF 経路阻害に対する耐性の獲得は、MET 経路などの代替的な血管新生促進性及び浸潤促進性のシグナル伝達経路のアップレギュレーションに関連することが示唆されている[14]-[16]。淡明細胞型腎細胞癌（RCC）においては、MET 高発現が不良な病理学的特徴（高い Fuhrman grade、進行した病期など）及び予後不良に関連し[17]、Von Hippel-Lindau（VHL）欠損 RCC 細胞は、VHL 機能を回復させた対応する細胞に比べて、MET 標的療法への感受性が高いことが示されている[18]。加えて、MET 過剰発現に伴いスニチニブ耐性を獲得した淡明細胞型 RCC 患者由来異種移植腫瘍モデルにおいて、腫瘍体積縮小効果はアキシチニブ単剤療法がスニチニブ単剤療法よりも優れているわけではなかった。しかし、MET 阻害剤と VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤の併用により、この前臨床モデルにおいて、有効性が有意に向上した[19]。したがって、MET 及び VEGF シグナル伝達経路を同時に標的とすることが、VEGF 経路のみを標的とするよりも有益となる可能性がある。

XL184 は、MET、VEGFR2 及び AXL に対する新規作用機序を有し、かつ経口投与可能な阻害剤であり、ROS1、MER、TRKB、RET、KIT、VEGFR1、VEGFR3、TIE-2 及び FLT-3 などのその他の RTK も標的とする[20]。これらの RTK はすべて、正常な細胞機能と、発がんや転移、腫瘍血管新生、腫瘍微小環境の維持などの病理過程の両方に関与する。これらのキナーゼを同時に阻害することで、腫瘍増殖、血管新生、腫瘍細胞浸潤性、さらには病的骨リモデリングに対して同時に大きな阻害作用が及ぶ可能性がある。

In vitro では、XL184 はキナーゼ標的に対して強力で可逆的な阻害作用を示し、血管内皮細胞管形成や細胞遊走などの、血管新生及び腫瘍形成に関与する主要な細胞過程を妨げる。
In vivo では、この作用が、腫瘍の生理機能の著しい変化につながる。MDA-MB-231 異種移植片の組織学的解析では、XL184 の単回経口投与によって腫瘍の新生血管構造が速やかに崩壊し、投与後 8～24 時間で血管密度が低下するとともに腫瘍低酸素領域が増加することが示された。腫瘍あるいは血管内皮細胞死の増加は、XL184 の投与後 2～24 時間で認められた。腫瘍におけるこの血管破壊の作用は、肉眼形態レベルで明らかであり、摘出された腫瘍の表面に広範な出血が認められた。

げっ歯類モデルでは、XL184 投与により、最高用量での腫瘍退縮や、肺移植モデルにおける転移加速の阻止などの、幅広い抗腫瘍効果が生じた。XL184 の in vitro での細胞増殖阻害活性が弱かったモデルにおいても、抗腫瘍効果が認められた。例えば、乳癌細胞株
MDA-MB-231T の腫瘍増殖は、XL184 投与によって完全に阻害されるが、in vitro の増殖に対する IC_{50} は 6 μmol/L を超えている（4.2.1.1-10）。したがって、XL184 の抗腫瘍効果が、腫瘍

細胞に対する直接の増殖阻害効果のみによるものである可能性は低い。一部のがん種に対しては、浸潤性腫瘍増殖の抑制及び／又は腫瘍微小環境（血管内皮細胞、骨芽細胞及び／又は破骨細胞）に対する作用が、有効性をもたらすと考えられる。

XL184 はラット及びマウス腫瘍モデルの両方で腫瘍増殖阻害作用を示した。有効性に関連する曝露量を評価したところ、様々なモデル間でも、両動物種間でも、データは比較的一貫していた。C6 ラットモデルにおいては、曝露量（C_{ave}）が約 1,200 ng/mL 以上の場合に 90%を超える腫瘍増殖阻害が認められ、3 種類のマウス異種移植モデル（H441、MDA-MB-231 及び TT）においても、C_{ave} 約 1,500～約 2,400 ng/mL で同程度の腫瘍増殖阻害が認められた。これらの曝露量は、第 1 相用量漸増試験において最大耐量で 1 日 1 回投与を受けた被験者で認められた曝露量と同程度である[21]。これらの被験者から計算された曝露量の値（140 mg/day 投与、定常状態の C_{ave} 1,577 ng/mL）は、ここで述べた種々の腫瘍モデルにおいて、100%近い腫瘍増殖阻害をもたらすと予測される。

MET シグナル伝達経路は、腫瘍増殖、生存、転移に重要であり、VEGF とともに作用して血管新生を促進する可能性がある[14]。MET 及び VEGF シグナル伝達経路の両方が、多くのがん種において調節不全に陥っており、腫瘍血管新生や腫瘍細胞の増殖及び浸潤を増強させる。MET 及び VEGFR2 シグナル伝達は相乗的に作用するため、これらのシグナル伝達経路両方を阻害することによって、いずれかの経路を単独で標的にするよりも、大きな効果が得られる可能性がある。腫瘍細胞においては、野生型 MET 又はそのリガンド HGF の過剰発現によって、あるいは MET をコードする遺伝子における活性化突然変異の発生によって、MET の不適切な活性化が生じる。XL184 は、野生型 MET キナーゼと、遺伝性乳頭状腎癌及び肝細胞癌で高頻度に認められるような MET キナーゼの活性化アイソフォームのいずれも、強力に阻害することが示された[22][23]。

VEGF 標的療法の重要な限界の一つは、患者において持続的な臨床効果が得られていないことである。最近、腫瘍細胞は代替的な血管新生促進性シグナル伝達経路のアップレギュレーションや転移の増強などの適応的機構を介して、血管新生阻害剤治療に対する耐性を生じる可能性があるという理論が立てられている[24]。さらに新しい前臨床及び臨床試験では、MET 経路がそのような代替的シグナル伝達経路の一つであることが示唆されている[14][25][26]。腫瘍細胞の VEGF 経路標的阻害からの逃避は、低酸素に反応して発生すると考えられる。低酸素条件下では、HIF-1α がアップレギュレートされることによって、腫瘍細胞における VEGF と MET の両方の発現が増加する[27]-[29]。これらの反応によって、見かけ上、腫瘍細胞は、血管新生の刺激又は低酸素領域を避ける遊走を介して、低酸素環境を代償できるようになる。VEGF 経路阻害は低酸素をもたらしうるため、MET 発現増加を引き起こす可能性もあり、それによって腫瘍の浸潤及び転移が刺激されると考えられる。実際に、MET 経路は、淡明細胞型 RCC を含むヒトがんの腫瘍異種移植モデルにおいて、スニチニブ及び／又はソラフェニブによる VEGF 経路阻害に対する耐性の発生に、重要な役割を果たすことが示されている[14][19]。さらに、MET 経路は抗 VEGF 抗体耐性にも重要な役割を果たすことが報告されており[30]、この報告では XL184 が MET のシグナルを抑制し抗 VEGF 抗体耐性腫瘍に対し抗腫瘍効果を発揮することが示されている。したがって、MET と VEGFR2 の両方を同時に阻害することが、腫瘍が低酸素を克服するために用いる主要な生存経路を遮断し、強い抗腫瘍効果につながると考えられる。

スニチニブ、ソラフェニブ、cediranib、VEGFR2 標的抗体、抗マウス VEGF 中和抗体などの VEGF 阻害剤は、腫瘍の浸潤性及び／又は転移を増進させ、悪性度を高めることが観察されている[9][10][25][26]。この挙動は、腫瘍低酸素によって引き起こされた代償機構に由来すると仮定されている。対照的に、XL184 は転移の実験モデルにおいて、腫瘍量を増加させなかった（4.2.1.1-32）。したがって XL184 は、強力な抗腫瘍効果及び抗血管新生効果を示すが、同時に腫瘍の転移能を増加させることはなく、このことが治療効果の増強につながると考えられる。RIP-Tag2 トランスジェニックマウスを用いた試験では（4.2.1.1-33）、XL184 投与によって、溶媒又は抗 VEGF 抗体を投与した場合と比較して、より広範な腫瘍縮小と、腫瘍の浸潤性及び転移の減少が生じた。重要な点として、同試験において XL184 を投与したマウスは全例が 20 週時点の実験終了まで生存したのに対し、溶媒又は抗 VEGF 抗体投与マウスのうち、この終点まで生存した例はなかった（4.2.1.1-33）。これらのデータを総合すると、XL184 による MET 及び VEGFR2 の阻害によって、他の血管新生阻害剤投与時にみられる MET 誘導性の回避的耐性の発生が効果的に阻止され、前臨床モデルにおいて効果が持続するとともに、VEGF 阻害単独の場合よりも大きな利点が得られることが示唆される。

多くの RCC 症例においては、VHL 腫瘍抑制蛋白質の発現低下及び／又は機能低下が HIF-1α のアップレギュレーションを引き起こす。それにより、通常 HIF-1α によって制御される VEGF の発現も増加する。結果として、RCC 腫瘍は血管新生能が高く、VEGF シグナル伝達経路を標的とする薬剤に感受性を示す。しかし、MET 発現も HIF-1α によって制御されることが知られているため、RCC における MET の標的化は、特に有用であると考えられる。

RCC においては RTK の AXL もアップレギュレートされており、これは、VHL 機能喪失の結果として生じることが示されている[31][32]。VHL 機能不全の淡明細胞型 RCC においては、AXL の発現が腫瘍細胞の浸潤及び転移に関与しており[31]、淡明細胞型 RCC 異種移植モデルでは、AXL を選択的に標的とすることによって抗腫瘍活性が生じる[32]。淡明細胞型 RCC 患者において、AXL の発現増加は予後不良に関連することが示されている[31]。AXL は、淡明細胞型 RCC 細胞株における MET の活性化にも関与しており[31]、VEGF シグナル伝達経路を標的とする治療に対する淡明細胞型 RCC 腫瘍の MET 介在性耐性にも役割を果たす可能性が示唆されている。また、RCC では、MET および AXL シグナルによる浸潤及び血管新生の促進が血管新生阻害剤治療耐性に重要な役割を果たすことが報告されている[33]。この報告では RCC モデルにおいて XL184 が MET および AXL のシグナルを抑制し、スニチニブ耐性腫瘍に対し抗腫瘍効果を発揮することが示されている。したがって、進行性 RCC やその他のがんに対しては、MET、VEGFR 及び AXL シグナル伝達経路を同時に標的とすることが、VEGF シグナル伝達経路のみを標的とするよりも、有利となる可能性がある。

多くのがんにおいて、骨転移は合併症及び死亡の重要な原因である。骨転移は、がん細胞と、骨芽細胞、破骨細胞、血管内皮細胞を含む骨の微小環境構成成分との間の相互作用が関わる、複雑な過程である。骨転移は正常な骨リモデリングを局所的に妨げ、病変には通常、造骨（骨形成）活性又は溶骨（骨吸収）活性の傾向が認められる。MET シグナル伝達は、骨芽細胞及び破骨細胞の機能に影響を及ぼす可能性がある。また、HGF と MET の両方が、in vitro で骨芽細胞と破骨細胞によって発現され、増殖、遊走、分化などの細胞応答を調節する[34]。骨芽細胞からの HGF 分泌は、骨芽細胞／破骨細胞連関の鍵となる因子として提唱されており[34]、MET を発現する腫瘍細胞による骨転移の発生を促進すると考えられる[35]。MET と同

様に、VEGF シグナル伝達経路は骨形成及びリモデリングに強く関与している。骨芽細胞と破骨細胞はいずれも VEGF 及び VEGF 受容体を発現し、これらが、細胞の増殖、遊走、分化、生存を調節するオートクリン及び／又はパラクリンフィードバック機構に関与すると考えられる[36]。したがって、MET と VEGFR2 やその他の標的を同時に標的とすることで、軟部組織腫瘍に効果が認められるだけでなく、骨の微小環境と骨内で増殖する腫瘍に著しい影響が及ぶことが期待される。

この仮説の裏付けとして、XL184 は、in vitro の細胞培養系において骨芽細胞と破骨細胞の両方の分化及び／又は機能活性に直接影響を及ぼすこと、また、非担がんマウスにおいて骨端軟骨板の破骨細胞数を低下させ[38]、骨量を増加させること[37]が示された。XL184 はさらに、マウス多発性骨髄腫の同系モデルにおいて、腫瘍－骨界面の溶骨性病変領域と破骨細胞数を減少させ（4.2.1.1-38）、造骨性及び／又は溶骨性の特徴を示す多数の前立腺癌異種移植モデルにおいて、抗腫瘍効果と骨保護効果も示した[37]-[39]。XL184 は、前立腺癌異種移植モデルにおいて、骨スキャントレーサーTc^{99}-methlene diphosphonate の造骨性病変への集積も大幅に低下させた[38]。これらの前臨床所見は、骨転移を有する患者において、XL184 投与下で骨画像が改善し、骨痛が軽減されるという予備的臨床所見と一致している[40][41]。したがって、MET 及び VEGFR2 を含む複数のシグナル伝達経路を同時に標的とすることが、骨格転移を有するがん患者に対する新たな治療法になる可能性がある。

MET 及び VEGFR2 に対する活性に加えて、XL184 は発がん性キナーゼ RET 及び ROS1 も強力に阻害する。これらのキナーゼはいずれも、NSCLC、黒色腫、大腸癌などの様々ながんにおいて、発がん性キナーゼ融合をもたらす遺伝子再構成により活性化されることが示されている[20][42][43]。さらに、RET の活性化突然変異は、遺伝性及び孤発性 MTC の両方の腫瘍形成に、中心的役割を果たす[44]。XL184 による ROS1 阻害は、この酵素の野生型に限定されない。ROS1 のクリゾチニブ耐性突然変異型に対する XL184 の強力な活性も示されており（4.2.1.1-11）[45]クリゾチニブ療法の奏効後に増悪をきたした NSCLC 患者において、そのような変異型が 1 つ以上検出されている。

In vitro 電気生理学的試験で、マニュアルあるいはオートメーテッドパッチクランプ法による評価において XL184（及び主要代謝物 4 種類）は 30 μmol/L まで hERG チャネル活性を阻害しなかった。In vivo 安全性薬理試験では、XL184 を投与したラットにおいて、300 mg/kg まで神経行動機能に有害な作用は認められず、900 mg/kg まで呼吸機能に有害な作用は認められなかった。また、XL184 を投与したイヌのテレメトリー試験において、心血管系パラメータ又は心電図パラメータ（補正 QT［QTc］間隔を含む）に重大な変化は認められなかった。同試験において NOAEL は 150 mg/kg であり、1,000 mg/kg で拡張期血圧の軽い一過性の上昇が認められた。これらの NOAEL での血漿中曝露量（AUC）は、XL184 の 60 mg（FBE）を 1 日 1 回投与された日本人がん患者の定常状態の血漿中曝露量と比較して、12 倍（ラット）及び 7 倍（イヌ）高いと推定される。

2.6.2.7 図表

図表は、本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献一覧

[1] Smolen GA, Sordella R, Muir B, Mohapatra G, Barmettler A, Archibald H, et al. Amplification of MET may identify a subset of cancers with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA-665752. PNAS. 2006;103(7):2316-21.

[2] Yee KWH, O'Farrell AM, Smolich BD, Cherrington JM, McMahon G, Wait CL, et al. SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. Blood. 2002;100(8):2941-49.

[3] Kubo T, Yamamoto H, Lockwood WW, Valencia I, Soh J, Peyton M, et al. MET gene amplification or EGFR mutation activate MET in lung cancers untreated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. Int. J. Cancer. 2009;124:1778-84.

[4] Carlomagno F, Salvatore D, Santoro M, de Franciscis V, Quadro L, Panariello L, et al. Point mutation of the RET proto-ongogene in the TT human medullary thyroid carcinoma cell line. BBRC. 1995;207(3):1022-28.

[5] Takahashi M.. The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. Cytokine and Growth Factor Reviews. 2001;12:361-73.

[6] Christensen JG, Schreck R, Burrows J, Kuruganti P, Chan E, Le P, et al. A Selective Small Molecule Inhibitor of c-Met Kinase Inhibits c-Met-Dependent Phenotypes in Vitro and Exhibits Cytoreductive Antitumor Activity in Vivo. Cancer Research. 2003;63:7345-55.

[7] Ivan M, Bond JA, Prat M, Comoglio PM and Wynford-Thomas D. Activated ras and ret oncogenes induce over-expression of c-met (hepatocyte growth factor receptor) in human thyroid epithelial cells. Oncogene. 1997;14:2417-23

[8] Karamouzis MV, Konstantinopoulos PA, Papavassiliou AG. Targeting MET as a strategy to overcome crosstalk-related resistance to EGFR inhibitors. Lancet Oncol. 2009;10:709-17

[9] Ebos JML, Lee CR, Cruz-Munoz W, Bjarnason GA, Christensen JG, and Kerbel RS. Accelerated Metastasis after Short-Term Treatment with a Potent Inhibitor of Tumor Angiogenesis. Cancer Cell. 2009;15:232-39.

[10] Pa`ez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Vin˜ als F,et al. Antiangiogenic Therapy Elicits Malignant Progression of Tumors to Increased Local Invasion and Distant Metastasis. Cancer Cell. 2009;15:220-31.

[11] 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. American Journal of Pathology. 2004;165(1):35-52.

[12] Suzuki A, Nakauchi H, and Taniguchi H. Prospective Isolation of Multipotent Pancreatic Progenitors Using Flow-Cytometric Cell Sorting. Diabetes. 2004;53:2143-52.

[13] Oshima Y, Suzuki A, Kawashimo K, Ishikawa M, Ohkohchi N, And Taniguchi H. Isolation of Mouse Pancreatic Ductal Progenitor Cells Expressing CD133 and c-Met by Flow Cytometric Cell Sorting. Gastroenterology. 2007;132:720-732

[14] 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(24); 10090–100.

[15] Ebos JML and Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011;8,210-21.

[16] Sennino B, Ishiguro-Oonuma T, Wei Y, Naylor RM, Williamson CW, Bhagwandin V, et al. Suppression of Tumor Invasion and Metastasis by Concurrent Inhibition of c-Met and VEGF Signaling in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Cancer Discovery. 2012;2(3);270-87.

[17] Gibney GT, Aziz SA, Camp RL, Conrad P, Schwartz BE, Chen CR,et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. Annals of Oncology. 2013;24:343-49.

[18] Bommi-Reddy A, Almeciga I, Sawyer J, Geisen C, Li W, HarlowE, et al. Kinase requirements in human cells: III. Altered kinase requirements in VHL-/- cancer cells detected in a pilot synthetic lethal screen. PNAS. 2008;105(43):16484–89.

[19] Ciamporcero E, Miles KM, Adelaiye R, Ramakrishnan S, Shen L, Ku SY, et al. Combination Strategy Targeting VEGF and HGF/c-met in Human Renal Cell Carcinoma Models. Mol Cancer Ther. 2014;14(1);101-10.

[20] Bergethon K, Shaw AT, Ou SI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. J Clin Oncol. 2012;30:863-70.

[21] Kurzrock R, Sherman SI, 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;29:2660-66.

[22] Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, Kinjerski T, Weirich G, Miller M, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Oncogene. 1999;18:2343-50.

[23] Park WS, Dong SM, Kim SY, Na EY, Shin MS, Pi JH, et al. Somatic Mutations in the Kinase Domain of the Met/Hepatocyte Growth Factor Receptor Gene in Childhood Hepatocellular Carcinomas. Cancer Research. 1999;59:307-310.

[24] Bergers G and Hanahan D. Modes of resistance to antiangiogenic therapy. Nature reviews cancer. 2008;8:592-603.

[25] Sennino B, Kuhnert F, Tabruyn SP, Mancuso MR, Hu-Lowe DD, Kuo CJ, et al. Cellular Source and Amount of Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor in Tumors Determine Response to Angiogenesis Inhibitors. Cancer Res. 2009;69(10):4527-36.

[26] 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(1):19-28.

[27] Kitajima Y, Ide T, Ohtsuka T and 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;99(7):1341-47.

[28] Pennacchietti S, Michieli P, Galluzzo M, Mazzone M, Giordano S, and Comoglio PM. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. Cancer Cell. 2003;3:347-61.

[29] Forsythe JA, Jiang B, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transcription by Hypoxia-Inducible Factor 1. Molecular and Cellular Biology. 1996;16(9):4604-13.

[30] Arman Jahangiri, Michael De Lay, Liane M. Miller, W. Shawn Carbonell, Yu-Long Hu, Kan Lu, et al. Gene Expression Profile Identifies Tyrosine Kinase c-Met as a Targetable Mediator of Antiangiogenic Therapy Resistance. Clin Cancer Res. 2012;19(7):1773-83.

[31] Rankin EB, Fuha KC, Castellinia L, Viswanathana K, Fingera EC, Diepa AN, et al. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. PNAS. 2014;111(37):13373-78.

[32] Yu H, Liu R, Ma B, Li X, Yen H, Zhou Y,et al. Axl receptor tyrosine kinase is a potential therapeutic target in renal cell carcinoma. British Journal of Cancer. 2015;113:616-25.

[33] Lijun Zhou, Xian-De Liu, Mianen Sun, Xuesong Zhang, Peter German, Shanshan Bai, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene. 2016 May;35(21):2687-97.

[34] Grano M, Galimit F, Zambonin G, Colucci S, Cottonet E, Zallone AZ, et al. Hepatocyte growth factor is a coupling factor for osteoclasts and osteoblasts in vitro. PNAS. 1996;93:7644-48.

[35] Ono K, Kamiya S, Akatsu T, Nakamura C, Li M , Amizuka N, et al. Involvement of hepatocyte growth factor in the development of bone metastasis of a mouse mammary cancer cell line, BALB/c-MC. Bone. 2006;39:27-34.

[36] Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV, Ferrara N, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. PNAS. 2002; 99 (15) 9656-61.

[37] Nguyen HM, Ruppender N, Zhang X, Brown LG, Gross TS, Morrissey C, et al. Cabozantinib Inhibits Growth of Androgen-Sensitive and Castration-Resistant Prostate Cancer and Affects Bone Remodeling. Plos ONE. 2013;8(10):e78881.

[38] Graham TJ, Box G, Tunariu N, Crespo M, Spinks TJ, Miranda S, et al. Preclinical Evaluation of Imaging Biomarkers for Prostate Cancer Bone Metastasis and Response to Cabozantinib. J Natl Cancer Inst. 2014;106(4):dju033.

[39] Dai J, Zhang H, Karatsinides A, Keller JM, Kozloff KM, Aftab DT, et al. Cabozantinib Inhibits Prostate Cancer Growth and Prevents Tumor-Induced Bone Lesions. Clin Cancer Res. 2013;20(3);617-30.

[40] Smith DC, Smith MR, Sweeney C, Elfiky AA, Logothetis C, Corn PG, et al. Cabozantinib in Patients With Advanced Prostate Cancer: Results of a Phase II Randomized Discontinuation Trial. J Clin Oncol. 2013;31:412-419.

[41] Smith MR, Sweeney CJ, Corn PG, Rathkopf DE, Smith DC, Hussain M, et al. Cabozantinib in Chemotherapy-Pretreated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of a Phase II Nonrandomized Expansion Study. J Clin Oncol. 2014;32:3391-99.

[42] Drilon A , Wang L, Hasanovic A, Suehara Y, Lipson D, Stephens P, et al. Response to Cabozantinib in Patients with RET Fusion-Positive Lung Adenocarcinomas. Cancer Discov.2013;3(6);630-5.

[43] Aisner DL, Nguyen TT, Paskulin DD, Le AT, Haney J, Schulte N,et al. ROS1 and ALK Fusions in Colorectal Cancer, with Evidence of Intratumoral Heterogeneity for Molecular Drivers. Mol Cancer Res. 2013;12(1);111-18.

[44] Blaugrundt JE, Johns MM, Ebyt JYJ, BaIl DW, Baylin SB, Hruban RH, et al. RET proto-oncogene mutations in inherited and sporadic medullary thyroid cancer. Human Molecular Genetics. 1994;38(10):1895-97.

[45] Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, Lockerman EL, Koike S, Shaw AT, et al. Cabozantinib Overcomes Crizotinib Resistance in ROS1 Fusion-Positive Cancer. Clin Cancer Res. 2014;21(1);166-74.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 10
2.6.3.4 安全性薬理試験 11
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 12

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

薬理試験の一覧表　　被験物質：XL184

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	添付資料番号	区分
効力を裏付ける試験					
Inhibition of protein kinase activity	Purified protein	*In vitro*	Exelixis; [redacted]	4.2.1.1-1	評価
Inhibition of protein kinase activity by XL184 and metabolite EXEL-1646	Purified protein	*In vitro*	[redacted]	4.2.1.1-2	評価
Activity of XL184 metabolites	Purified protein	*In vitro*	Exelixis	4.2.1.1-3	評価
Inhibition of protein kinase activity by XL184 metabolites	Purified protein	*In vitro*	[redacted]	4.2.1.1-4	参考
Inhibition of protein kinase activity by XL184 metabolites at a single concentration	Purified protein	*In vitro*	[redacted]	4.2.1.1-5	参考
Structure of MET/XL184 complex	Purified protein	*In vitro*	Exelixis	4.2.1.1-6	参考
Pharmacological specificity (XL184)	Receptors, transporters, enzymes	*In vitro*	[redacted]	4.2.1.1-7	参考
Inhibition of protein kinase activity	Tumor cell lines	*In vitro*	Exelixis	4.2.1.1-8	評価
Inhibition of protein kinase activity	Normal and tumor cell lines	*In vitro*	[redacted]	4.2.1.1-9	評価
Inhibition of tumor cell proliferation	Tumor cell lines	*In vitro*	Exelixis	4.2.1.1-10	評価
Inhibition of ROS1-dependent cell proliferation	Tumor cell line HCC-78 and mouse BaF3 cell lines	*In vitro*	[redacted]	4.2.1.1-11	参考
Inhibition of HGF-induced chemotaxis and invasion	B16-F10 tumor line	*In vitro*	Exelixis	4.2.1.1-12	参考
Inhibition of endothelial migration and tube formation	Human endothelial cells	*In vitro*	Exelixis	4.2.1.1-13	参考
Inhibition of anchorageindependent tumor cell growth	B16-F10, A549 tumor lines	*In vitro*	Exelixis	4.2.1.1-14	参考
Effects on osteoblasts and osteoclasts	Mouse osteoblastic cell line KS483, and CD34+human bone marrow cells	*In vitro*	[redacted]	4.2.1.1-15	参考
Inhibition of MET in vivo	Mouse liver	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-16	参考
Inhibition of MET in vivo	Human H441 cell xenograft in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-17	評価
Inhibition of VEGFR2 in vivo	Mouse lung	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-18	評価
Inhibition of RET in vivo	Human TT cell xenografts in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-19	参考
Inhibition of TIE-2 in vivo	Mouse lung	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-20	参考
Inhibition of FLT3 in vivo	Mouse BaF3 cell (FLT3 ITD transfected) implantation in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-21	参考
Inhibition of KIT in vivo	Human Calu6 cell (KIT D10C transfected) xenograft in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-22	参考

薬理試験の一覧表（続き）　　被験物質：XL184

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	添付資料番号	区分
Efficacy: human breast model; multiple dose study	Human MDA-MB-231 cell xenograft in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-23	参考
Efficacy: Rat glioma tumor model, low dose study	Rat C6 cell implantation in rats	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-24	評価
Efficacy: human breast model; single/multiple dose study	Human MDA-MB-231 cell xenograft in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-25	評価
Efficacy: human thyroid tumor model, multiple dose study	Human TT cell xenograft in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-26	評価
Efficacy: human lung tumor model; multiple dose study	Human H441 cell xenograft in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-27	評価
Efficacy: Rat glioma tumor model, multiple dose study	Rat C6 cell implantation in rats	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-28	評価
Efficacy: Rat glioma tumor model, single dose study	Rat C6 cell implantation in rats	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-29	参考
Efficacy: human breast model; single/multiple dose study, large tumors	Human MDA-MB-231 cell xenograft in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-30	評価
Efficacy: Erlotinib-resistant EGFR+lung cancer	Human HCC827GR6 cell xenograft in mice	*Oral gavage*	Exelixis, [redacted]	4.2.1.1-31	参考
Efficacy: human breast cancer lung colonization, multiple dose study	Human MDA-MB-231 cell intravenous implantation in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-32	参考
Efficacy: Pancreatic neuroendocrine tumor, multiple dose study	Mouse RIP-Tag2 transgenic tumor mode	*Oral gavage*	[redacted]Exelixis, [redacted]	4.2.1.1-33	参考
Efficacy: melanoma lung colonization	Mouse B16F10 cell intravenous implantation in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-34	参考
Efficacy: FLT3-driven leukemia, survival, multiple dose study	Mouse BaF3 cell (FLT3 ITD transfected) intravenous implantation in mice	*Oral gavage*	Exelixis	4.2.1.1-35	参考
Efficacy: Malignant peripheral nerve sheath tumor cell lines; in vivo angiogenesis	STS26T and MPNST724 cell xenografts; gelfoam implantation assay in mice	*Oral gavage*	[redacted]	4.2.1.1-36	参考
Efficacy: pancreatic tumor stem cell implantation model	Human MET+ primary pancreatic tumor stem cell implantation in mice	*Oral gavage*	[redacted]	4.2.1.1-37	参考
Efficacy: murine multiple myeloma model (syngeneic)	Murine 5TGM1 cell allograft in mice	*Oral gavage*	[redacted]	4.2.1.1-38	参考
副次的薬理試験					
Pharmacological specificity (XL184)	Receptors, transporters, enzymes	*In vitro*	[redacted]	4.2.1.1-7	参考
In Vitro Pharmacology Study of EXEL-1644 and EXEL-1646	Binding assay	*In vitro*	[redacted]	4.2.1.2-1	参考

薬理試験の一覧表（続き）　　被験物質：XL184

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	添付資料番号	区分
安全性薬理試験					
心血管系に及ぼす影響	Chinese hamster ovary cell	In vitro	Exelixis, Inc.	4.2.1.3-1	参考
	Mammalian HEK293 cells	In vitro	[redacted]	4.2.1.3-2	参考
	Mammalian HEK293 cells	In vitro	[redacted]	4.2.1.3-3	参考
中枢神経系に及ぼす影響	Rat/Wistar	Gavage	[redacted]	4.2.1.3-4	評価
呼吸系に及ぼす影響	Rat/Wistar	Gavage	[redacted]	4.2.1.3-5	評価
心血管系に及ぼす影響	Dog/Beagle	Gavage	[redacted]	4.2.1.3-6	評価

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験　　被験物質：XL184

試験デザイン	投与方法	投与量(mg/kg)	性／例数	特記すべき所見	実施施設	添付資料番号
Inhibition of enzymatic activity of purified protein kinase domains by XL184	*in vitro*	≤ 10000 nmol/L		Demonstration of ATP competitive and reversible inhibitory activity against the targets MET and VEGFR2 tyrosine kinase domains; Demonstration of protein kinase selectivity profile.	Exelixis; [redacted]	4.2.1.1-1
Inhibition of enzymatic activity of purified protein kinase domains by XL184 and metabolite EXEL-1646	*in vitro*	≤ 1000 nmol/L		Demonstration of inhibitory activity of XL184 against known targets and previously unknown targets including MER, RSE, ROS1, and FMS. Metabolite EXEL-1646 demonstrated greatly reduced potency against the targets.	[redacted]	4.2.1.1-2
Biochemical and cellular activity profiling of two major metabolites (EXEL-5162 and EXEL-5366) of XL184	*in vitro*	≤ 3600 nmol/L (EXEL-5162) ≤ 10000 nmol/L (EXEL-5366) ≤ 10000 nmol/L (XL184)		The two metabolites (EXEL-5162 and EXEL-5366) had little to no activity in biochemical assays measuring inhibition of MET or VEGFR2, or in cellular assays measuring inhibition of MET function or cellular proliferation. Neither is considered to be a pharmacologically active metabolite.	Exelixis	4.2.1.1-3
Inhibition of enzymatic activity of purified protein kinase domains by XL184 metabolites EXEL-1644, EXEL-5162, and XEL-5366	*in vitro*			Demonstration of no substantial inhibitory activity of EXEL-1644 against MET, or of EXEL-5162 or EXEL-5366 against RET.	[redacted]	4.2.1.1-4
Inhibition of enzymatic activity of purified protein kinase domains by XL184 metabolites EXEL-1644 and EXEL-1646 at a single concentration	*in vitro*	1000 nmol/L (EXEL-1644) 1000 nmol/L (EXEL-1646)		At a concentration of 1 µM, EXEL-1644 caused >50% inhibition of 2 of 42 kinases, and EXEL- 1646 caused >50% inhibition of 21 of 42 kinases,	[redacted]	4.2.1.1-5
Structural analysis of XL184 bound to the ATP binding pocket of MET	*in vitro*			XL184 binds to the ATP binding site of MET, and causes MET to adopt a pseudo-inactive conformation through displacement of the activation loop.	Exelixis	4.2.1.1-6
Assessment of pecificity against panel of 74 targets (receptors, transporters, enzymes)	*in vitro*	0.3-10000 nmol/L		At a single concentration of 1 µM XL184, the only target with a >50% inhibition was the adenosine A3 receptor. Subsequent analysis for this receptor demonstrated an IC50 of 1.1 µmol/L.	[redacted]	4.2.1.1-7

効力を裏付ける試験（続き）　　被験物質：XL184

試験デザイン	投与方法	投与量(mg/kg)	性／例数	特記すべき所見	実施施設	添付資料番号
Analysis of protein kinase inhibition in cells by XL184 via immunoblot or ELISA	*in vitro*	≤ 30000 nmol/L		In cells, XL184 was found to decrease the autophosphorylation of its targets MET, AXL, and RET, and the level of ERK phosphorylation stimulated by VEGFR2, with minimum IC50 values of 2-85 nmol/L	Exelixis	4.2.1.1-8
Analysis of protein kinase inhibition in cells by XL184 via ELISA	*in vitro*	3-10000 nmol/L		XL184 decreased the phosphorylation of its targets AXL, VEGFR2, and RON with minimum IC50 values of <3-70 nmol/L, but AuroraB and SRC were inhibited with IC50 values >1 µmol/L.	[redacted]	4.2.1.1-9
Analysis of the effect of XL184 on the proliferation of tumor cell lines in vitro	*in vitro*	≤ 30000 nmol/L		The concentration of XL184 required to inhibit tumor cell proliferation in vitro ranged from 3 nM to >30,000 nmol/L. Several of the cell lines which showed the highest sensitivity to XL184 exhibit amplification of the MET gene, or activating mutations in FLT3 or RET.	Exelixis	4.2.1.1-10
Analysis of the effect of XL184 on the ROS1-dependent proliferation of HCC-78 human NSCLC cells expressing SLC-ROS1 fusion, and on BaF3 cells expressing wild-type and crizotinib-resistant ROS1 mutants	*in vitro*	approximately 0.01-3000 nmol/L		Cells expressing activating ROS1 fusions were sensitive to XL184, and sensitivity was retained in cells expressing crizotinib-resistant ROS1 mutants.	[redacted]	4.2.1.1-11
Inhibition of HGF-induced chemotaxis and invasion measured in trans-well assays by XL184	*in vitro*			The ability of XL184 to disrupt the HGF-induced cellular behaviors of chemotaxis and invasion was demonstrated.	Exelixis	4.2.1.1-12
Inhibition of endothelial tube formation and migration in plate assays by XL184	*in vitro*			XL184 potently inhibited the ability of endothelial cells to form tubes or migrate when stimulated by VEGF.	Exelixis	4.2.1.1-13
Inhibition of anchorage-free tumorcell growth in plate cultures by XL184	*in vitro*			XL184 inhibited the growth of two cell lines inanchorage free conditions, under normal and hypoxic conditions.	Exelixis	4.2.1.1-14

効力を裏付ける試験（続き）　　被験物質：XL184

試験デザイン	投与方法	投与量(mg/kg)	性／例数	特記すべき所見	実施施設	添付資料番号
Analysis of the effect of XL184 on the differentiation and function of osteoblasts (OBs) and osteoclasts (OCs)	*in vitro*	0.004, 0.012, 0.037, 0.11, 0.33, 1.0, 3.0 µmol/L		OB differentiation and function were stimulated at low concentrations of XL184, but inhibited at higher concentrations. XL184 inhibited the differentiation of OC precursors into mature OCs, but did not affect the bone-resorptive activity of mature OCs.	[redacted]	4.2.1.1-15
Murine liver tissue; evaluation of HGF-stimulated MET phosphorylation by immunoblot	*Oral gavage*	3, 10, 30, 100, 300	F / 5	The ED50 for inhibition of MET phosphorylation was found to be 5 mg/kg. Near maximal inhibition of MET phosphorylation was sustained 10 hours post-dose	Exelixis	4.2.1.1-16
Human H441 xenograft; evaluation of MET phosphorylation by immunoblot	*Oral gavage*	3, 10, 30, 100	F / 5	The ED50 for inhibition of MET phosphorylation was found to be 9 mg/kg. The effect was sustained (>50% inhibition) at 8 hours post-dose	Exelixis	4.2.1.1-17
Murine lung tissue; evaluation of VEGF-stimulated VEGFR2/Flk-1 hosphorylation by immunoblot	*Oral gavage*	3, 10, 30, 100, 300	F / 5	The ED50 for inhibition of VEGFR2 phosphorylation was found to be 26 mg/kg. Near maximal inhibition of VEGFR2 phosphorylation was sustained 10 hours post-dose.	Exelixis	4.2.1.1-18
Human TT xenograft; evaluation of RET phosphorylation by immunoblot	*Oral gavage*	3, 10, 30, 100, 300	F / 5	The ED50 for inhibition of RET phosphorylation was found to be 11 mg/kg. The effect was maximal at 4 hours post-dose.	Exelixis	4.2.1.1-19
Murine lung tissue; evaluation of TIE-2 phosphorylation by immunoblot	*Oral gavage*	3, 10, 30, 100, 300	F / 5	The ED50 for inhibition of TIE-2 phosphorylation was found to be 86 mg/kg. Near maximal inhibition of TIE-2 phosphorylation was sustained 10 hours post-dose.	Exelixis	4.2.1.1-20
Murine BaF3 solid tumor model engineered to express activated FLT3; evaluation of FLT3 phosphorylation by immunoblot	*Oral gavage*	1, 3, 10, 30, 100	F / 5	The ED50 for inhibition of FLT3 phosphorylation was estimated to be <1 mg/kg. Greater than 50% inhibition of FLT3 phosphorylation was measured at 24 hours post-dose at the 30 mg/kg dose level.	Exelixis	4.2.1.1-21
Xenograft model of human Calu6 tumor cells engineered to express activated KIT; evaluation of KIT phosphorylation by ELISA	*Oral gavage*	1, 10, 100	F / 5	The ED50 for inhibition of KIT phosphorylation was estimated to be >100 mg/kg. Maximal inhibition measured was 47% at 100 mg/kg.	Exelixis	4.2.1.1-22
MDA-MB-231 tumor cell xenografts; evaluation of tumor vascularity, tumor necrosis, tumor cell death, tumor cell proliferation	*Oral gavage*	100	F / 8	Progressive increases in tumor hemorrhage, endothelial, pericyte, and tumor cell death, and tumor necrosis were measured after repeated dosing with XL184	Exelixis	4.2.1.1-23

効力を裏付ける試験（続き）　被験物質：XL184

試験デザイン	投与方法	投与量(mg/kg)	性／例数	特記すべき所見	実施施設	添付資料番号
Rat C6 tumor line; tumor growth inhibition study in rats; 12-day treatment period.	*Oral gavage*	1, 3, 10, 30 (qd)	F / 8	Tumor growth inhibition was 92% for the 1-mg/kg dose. Tumor regression of 62%, 85%, and 94% was measured for doses of 3, 10, and 30 mg/kg, respectively.	Exelixis	4.2.1.1-24
MDA-MB-231 tumor cell xenografts; tumor growth inhibition study; 14-day treatment period. Single dose, qd, and q3d regimens evaluated	*Oral gavage*	1, 3, 10, 30, 60 (daily); 100 (single dose and q3d)	F / 10	Tumor growth inhibition was measured in each regimen, ranging from 39% to >100% (18% tumor regression).	Exelixis	4.2.1.1-25
TT tumor cell xenografts; tumor growth inhibition study; 14-day treatment period with qd regimen.	*Oral gavage*	1, 3, 10, 30, 60 (qd)	F / 10	Treatment at 10 and 30 mg/kg provided tumor growth inhibition of 50% to 100%, and tumor regression of 20% was seen at 60 mg/kg.	Exelixis	4.2.1.1-26
H441 tumor cell xenografts; tumor growth inhibition study; 14-day treatment period with qd regimen.	*Oral gavage*	1, 3, 10, 30, 60 (qd)	F / 10	Treatment at 3, 10, and 30 mg/kg provided tumor growth inhibition of 56% to 97%, and tumor regression of 33% was seen at 60 mg/kg.	Exelixis	4.2.1.1-27
Rat C6 tumor line; tumor growth inhibition study in rats; 12-day treatment period. Analysis of tumor vascular changes by histology.	*Oral gavage*	10, 30, 100 (qd)	F / 8	Tumor regression of 73% - 81% was measured at 10 and 30 mg/kg accompanied by reduction in tumor vasculature of 88% and 96%, respectively. Efficacy at 100 mg/kg was not determined because all rats died on day8.	Exelixis	4.2.1.1-28
Rat C6 tumor line; tumor growth inhibition study in rats; single dose study with 14-day observation period. Analysis of tumor vascular changes by histology.	*Oral gavage*	10, 30, 100 (single dose)	F / 8	Tumor growth inhibition of 93% - 96%, and reduction in tumor vasculature of 56% - 85%, were demonstrated.	Exelixis	4.2.1.1-29
MDA-MB-231 tumor cell xenografts; large tumor growth inhibition study (500 and 1000 mg tumors); 14-day treatment period. Single dose and qd regimens evaluated.	*Oral gavage*	10, 60 (daily); 100 (single dose)	F / 10	Treatment at 10 mg/kg provided complete tumor growth inhibition, and tumor regression of 37% - 45% was seen at 60 mg/kg.	Exelixis	4.2.1.1-30
Human HCC827GR6 (erlotinibresistant) xenograft; evaluation of MET, EGFR, and AKT phosphorylation by immunoblot; tumor growth inhibition study; XL184+erlotinib combination	*Oral gavage*	10 (XL184); 100 (erlotinib) (qd)	F / 5	The combination of XL184 and erlotinib showed greater suppression of phospho-AKT and tumor growth than either agent alone.	Exelixis [redacted]	4.2.1.1-31

効力を裏付ける試験（続き）　　被験物質：XL184

試験デザイン	投与方法	投与量(mg/kg)	性／例数	特記すべき所見	実施施設	添付資料番号
Inhibition of MDA-MB-231 tumor cell growth in murine lungs; intravenous implantation; 28-day treatment period.	*Oral gavage*	60 (qd)	F / 15	The angiogenesis inhibitor sunitinib induced an increase in lung metastasis growth after intravenous implantation. No change in lung weight compared to controls was measured for XL184-treated mice.	Exelixis	4.2.1.1-32
RIP-Tag2 model; analysis of pancreatic tumor growth, liver metastasis, and survival; treatment period up to 42 days.	*Oral gavage*	40 (qd)	F / 5-10	Treatment with XL184 decreased the size and invasiveness of pancreatic neuroendocrine tumors, inhibited the formation of liver metastases, and increased median survival from 14.7 to 20 weeks.	[redacted] Exelixis,	4.2.1.1-33
Inhibition of B16F10 melanoma tumor cell growth in murine lungs; intravenous implantation; 10-day treatment period.	*Oral gavage*	30, 100 (qd)	F / 10	Lung wet weights decreased 58 and 77% at the doses of 30 mg/kg and 100 mg/kg, respectively, compared to vehicle control with XL184 treatment.	Exelixis	4.2.1.1-34
Murine BaF3 leukemia model engineered to express activated FLT3; survival study after tail vein inoculation; 28-day treatment period.	*Oral gavage*	1, 3, 10, 30(qd)	F / 10	Survival times increased between 78% and 256% with XL184 treatment.	Exelixis	4.2.1.1-35
Malignant peripheral nerve sheath tumor cells in vitro and as xenograft; evaluation of MET phosphorylation, cellular growth and migration, and tumor growth and angiogenesis (using gelfoam assays) in vivo	*Oral gavage*	30 (qd)	F / 10	XL184 inhibited neoangiogenesis driven by HGF or VEGF in gelfoam assays. XL184 significantly inhibited xenograft tumor growth as evaluated with two MPNST tumor cell lines	[redacted]	4.2.1.1-36
MET-positive pancreatic tumor stem cells; evaluation in tumorsphere culture, and in tumor growth models; alone and in combination with gemcitabine	*Oral gavage*	30 (qd)	M / 6	XL184 inhibited pancreatic tumor growth from MET+tumor stem cells in xenograft and orthotopic models, and showed increased tumor growth inhibitory activity in the presence of gemcitabine.	[redacted]	4.2.1.1-37
Murine 5TGM1 multiple myeloma cells intravenously implanted in mice; evaluation of blood-based biomarkers (paraprotein, CTx, and TRACP 5b) and tissue-based assessments.	*Oral gavage*	10, 30 (qd)	F / 15	XL184 increased the necrotic tumor area in the bone marrow, reduced the frequency of visceral lesions, increased the levels of circulating paraprotein, reduced the osteolytic lesion area and number of osteoclasts at the tumor-bone interface, and reduced the levels of circulating TRACP 5b.	[redacted]	4.2.1.1-38

2.6.3.3 副次的薬理試験

ICH S7A Guidance defines secondary pharmacodynamics studies as those ‘ on the mode of action and/or effects of a substance not related to its desired therapeutic target.’ Section 2.6.2.2.1.4 (Pharmacological Specificity) describes results from 4.2.1.1-7 that evaluated the specificity of XL184 against a panel of 74 pharmacological targets, including receptors, transporters, and enzymes, at a single concentration of 1 μM. Only a single receptor assay was found to have >50% inhibition at 1 μM: the adenosine A3 receptor. Subsequent analysis demonstrated an IC_{50} value of 1.1 μM for the adenosine A3 receptor. This A3 receptor interaction with XL184 does not represent a toxicologically or clinically significant risk in this patient population and no adverse findings were observed in the GLP compliant safety pharmacology studies of XL184 at systemic exposures exceeding those observed at clinically- relevant doses (see 4.2.1.3-4, 4.2.1.3-5 and 4.2.1.3-6). Thus, no secondary pharmacodynamics studies of XL184 (in addition to the pharmacological specificity screening study) were considered necessary and none were performed.

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：XL-184

評価対象となる組織	試験系	投与方法	投与量[a] (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号
CVS (hERG channel manual patch clamp assay)	Chinese hamster ovary cell	In vitro	1, 10, 30 µM (as HCl salt of XL184)	-	At 1, 10 and 30 µM, XL184 inhibited hERG by 0%, 2.9% and 6.5% respectively, with respect to the DMSO vehicle control.	No	4.2.1.3-1
CVS (hERG channel automated patch clamp assay)	Mammalian HEK293 cells	In vitro	0.01-30 µM		No direct hERG channel inhibition observed (IC_{50} values each >30 µM) for XL184.	No	4.2.1.3-2
CVS (hERG trafficking inhibition and channel block assay)	Mammalian HEK293 cells	In vitro	0.3-30 µM		XL184 produced mild hERG trafficking inhibition (≥10 µM), and direct hERG channel inhibition (30 µM).	No	4.2.1.3-3
CNS	Rat/Wistar	Gavage	0, 100, 300, 900	6M	No significant effects on behavioral or physiological function were observed at 100 or 300 mg/kg throughout the study or at 900 mg/kg on the day of dosing. Delayed signs (eg, piloerection, uncoordinated gait, abnormal breathing, hypothermia) occurred by Day 4 at the 900-mg/kg dose, and persisted to the end of the study. At the 900-mg/kg dose, one animal died on Day 4, and three were euthanized moribund (two on Day 4 and one on Day 5). NOAEL was considered to be 300 mg/kg.	Yes	4.2.1.3-4
Respiratory	Rat/Wistar	Gavage	0, 100, 300, 900	6M	Administration of XL184 at doses of 100, 300 or 900 mg/kg did not elicit any significant changes in respiratory parameters (ie, respiration rate, tidal volume and minute volume) in the conscious rat, when compared with a group of vehicle treated animals. NOAEL was considered to be 900 mg/kg.	Yes	4.2.1.3-5
Cardiovascular	Dog/Beagle	Gavage	0, 150, 1000	4M[b]	XL184 administration at either 150[c] or 1000 mg/kg had no effect on electrocardiographic parameters, systolic blood pressure, heart rate, or left ventricular pressure. The 150 mg/kg dose had no effect on diastolic and mean blood pressure. The 1000-mg/kg dose produced a transient increase in diastolic pressure (approximately 22%) that resulted in an increased mean arterial pressure (approximately 13%). The 1000 mg/kg dose was associated with emesis. NOAEL was considered to be 150 mg/kg.	Yes	4.2.1.3-6

a Single dose; b 4M total on study; each dog treated at each dose level one week apart using a rising dose design; NOAEL (no observed adverse effect level).; c:Two animals received 175 mg/kg due to mispreparation of dose fomulation.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

The primary and secondary pharmacodynamic effects of XL184 were carefully evaluated with respect to the potential for adverse pharmacodynamic drug interactions to occur when XL184 would be concomitantly administered with other drugs in the clinical setting. Since XL184 is an inhibitor of RTKs but without evidence of clinical significant activity in a panel of 74 other pharmacological targets, including receptors, transporters, and enzymes (see Section 2.6.2.2.1.4 and Section 2.6.2.2.1.3), administration of XL184 with other drugs likely to be administered concomitantly in the clinical setting represents a very low risk for a clinically-significant pharmacodynamic drug interaction. Therefore, no pharmacodynamic drug interaction studies of XL184 were performed. Clinical drug interaction studies are summarized in Section 2.7.2.3.3.1.