目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.2.1 非臨床薬物動態試験のための分析法 9
2.6.4.2.2 毒性試験のための分析法 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.3.1 *In vitro* における MDCK 細胞透過性の評価 10
2.6.4.3.2 単回投与時の経口吸収 10
2.6.4.3.3 反復経口投与 13
2.6.4.4 分布 18
2.6.4.4.1 血漿蛋白結合 18
2.6.4.4.2 [^{14}C]XL184 の組織分布 20
2.6.4.4.3 胎盤移行試験 20
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 20
2.6.4.5.1 *In Vitro* 20
2.6.4.5.2 代謝物のプロファイリング及び特定 25
2.6.4.6 排泄 32
2.6.4.6.1 ラット 32
2.6.4.6.2 イヌ 34
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 35
2.6.4.7.1 In vitro での薬物トランスポーターとの相互作用（XL184） 35
2.6.4.7.2 In vitro での薬物トランスポーターとの相互作用（EXEL-1644） 36
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 36
2.6.4.9 考察及び結論 36
2.6.4.10 図表 39
2.6.4.11 参考文献一覧 40

表

表 2.6.4.1-1 XL184 の非臨床薬物動態の要約 9
表 2.6.4.3-1 ファモチジン又はペンタガストリンの前投与あり若しくはなしで XL184 カプセル剤をイヌに単回経口投与した時の血漿中薬物動態 12
表 2.6.4.3-2 イヌにおける XL184（100 mg）カプセル剤及び錠剤の経口投与後の XL184 及び EXEL-5162 の血漿中薬物動態 13
表 2.6.4.3-3 rasH2 野生型マウスにおける XL184 反復経口投与後のトキシコキネティクス評価の要約：蓄積及び用量比例性 14
表 2.6.4.3-4 ラットにおける XL184 反復経口投与後のトキシコキネティクス解析結果の要約：蓄積及び用量比例性 15

表 2.6.4.3-5 幼若ラットにおける XL184 反復経口投与後のトキシコキネティクス評価の要約 16
表 2.6.4.3-6 幼若ラットに XL184 を 1.0 又は 2.0 mg/kg/day の用量で生後 12～35 日又は生後 12～70 日まで投与した時の血漿中濃度 17
表 2.6.4.3-7 ラットにおける EXEL1644 反復経口投与後のトキシコキネティクス評価の要約：蓄積及び用量比例性 17
表 2.6.4.3-8 イヌにおける XL184 反復経口投与後のトキシコキネティクス評価の要約：蓄積及び用量比例性 18
表 2.6.4.4-1 マウス、ラット及びヒトにおける *in vitro* での XL184 の血漿蛋白結合率 19
表 2.6.4.4-2 マウス及びラットにおける *in vivo* での XL184 の血漿蛋白結合率 19
表 2.6.4.5-1 CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームにおける XL184 の CYP 阻害 21
表 2.6.4.5-2 ヒト肝ミクロソームにおける XL184 による CYP 活性に対する阻害 21
表 2.6.4.5-3 ヒト肝ミクロソームにおける XL184 存在下で算出された分解速度及び CYP 活性の阻害パラメータ 22
表 2.6.4.5-4 肝ミクロソーム画分による XL184 の固有クリアランスの要約 23
表 2.6.4.5-5 マウス、ラット及びヒト肝ミクロソームを用いて in vitro で生成された XL184 代謝物の相対的割合 25
表 2.6.4.5-6 マウス及びラットにおける XL184 経口投与後の *in vivo* での XL184 代謝物の相対生成割合 27
表 2.6.4.5-7 rasH2 マウスにおいて XL184 を 10 mg/kg/day で 5 日間投与した時の XL184 及びその代謝物の AUC 29
表 2.6.4.5-8 XL184 10 mg/kg/day で SD ラットに投与した時の XL184 及びその代謝物の AUC 30
表 2.6.4.6-1 [^{14}C]XL184（遊離塩基重量として 10 mg/kg）を雌雄 SD ラットに経口投与した時の血漿中放射能量及び XL184 濃度 33
表 2.6.4.6-2 [^{14}C]XL184 を BDI 及び BDC SD ラットに経口投与後の糞､尿及び胆汁における回収率 33
表 2.6.4.6-3 [^{14}C]XL184 を BDI 及び BDC イヌに経口投与後の糞、尿及び胆汁中の放射能回収率 34
表 2.6.4.7-1 薬物トランスポーターの基質及び阻害剤としての XL184 及び EXEL-1644 の in vitro 評価 35

図

図 2.6.4.5-1 XL184（EXEL-7184）の *in vitro* での推定代謝経路 26
図 2.6.4.5-2 マウス及びラット血漿における XL184（EXEL-7184）の推定代謝物 27
図 2.6.4.5-3 XL184 の推定代謝経路（4.2.2.4-7 で測定された代謝物） 28
図 2.6.4.5-4 イヌの血漿中に検出される XL184 の代謝物構造 31

図 2.6.4.5-5 [^{14}C]XL184 を 100 mg/kg の用量で BDI 及び BDC イヌに単回経口投与した時の血漿、尿、胆汁及び糞に検出される XL184 の推定代謝物構造と推定代謝経路 32

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ALP	Alkaline phosphatase〔アルカリホスファターゼ〕
ALT	Alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
Ang1	Angiopoietin-1〔アンジオポエチン-1〕
AST	Aspartate aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
AUC	Area under the plasma concentration versus time-curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 から無限大までの AUC〔－〕
$AUC_{0\text{-}t}$	0 から t 時間までの AUC〔－〕
BA	Bioavailability 〔バイオアベイラビリティ〕
BCRP	Breast cancer resistance protein〔－〕
BDC	Bile duct cannulated〔胆管ろう形成〕
BDI	Bile duct intact〔胆管未処置〕
BSEP	Bile salt export pump〔－〕
Caco-2 細胞	ヒト結腸癌由来の細胞株〔－〕
C_{ave}	Concentration average〔平均曝露量〕
CHO	Chinese Hamster Ovary〔－〕
CK	Creatine kinase〔クレアチンキナーゼ〕
CL_{int}	Intrinsic clearance〔固有クリアランス〕
C_{max}	Maximum plasma concentration〔最高血漿中濃度〕
CPN	Chronic Progressive Nephropathy〔慢性進行性腎症〕
CV	変動係数〔－〕
CYP	Cytochrome P450〔チトクローム P450〕
DAPI	4', 6-diamino-2-phenylindole, ジアミジノフェニルインドール〔DNA 結合性蛍光色素〕
DMSO	Dimethyl sulfoxide〔ジメチルスルホキシド〕
ECG	Electrocardiographic〔心電図〕
ED_{50} 値	50% effetive dose〔50%有効量〕
EtOH	Ethanol〔エタノール〕
FBE	Freebase Equivalent〔フリー体換算〕
GD	Gestation Day〔妊娠日数〕
GGT	γ-Glutamyltransferase〔γ-グルタミルトランスフェラーゼ〕
GI	Gastrointestinal〔消化管〕
GLP	Good Laboratory Practice〔医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準〕
HepG2	ヒト肝細胞癌細胞株〔－〕
HepG2 hPXR-3A4 細胞	ヒト PXR 受容体及びルシフェラーゼレポーターを含む CYP3A4 応答 DNA 配列を安定的に発現する HepG2 細胞〔－〕
hERG	Human ether-a-go-go related gene〔ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子〕
HGF	Hepatocyte growth factor〔肝細胞増殖因子〕
HMVEC-L	Human Dermal Microvascular Endotherial Cells〔ヒト肺微小血管内皮細胞〕
HPLC	High performance liquid chromatography〔高速液体クロマトグラフィー〕
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration〔50%阻害濃度〕
IHC	immunohistochemical〔免疫組織化学〕
ITD	internal tandem duplication〔遺伝子内縦列重複〕
IV	intraveneously〔静脈内〕
Ki_{app}	みかけの阻害定数〔－〕
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry〔液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法〕
LD	Lactation Day〔授乳〕
LDH	Lactate Dehydrogenase〔乳酸デヒドロゲナーゼ〕
LLOQ	limit of quiantitation〔定量下限〕
LSC	Liquid scintillation counter 〔液体シンチレーションカウンター〕
MATE	Multidrug and toxin extrusion〔－〕
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin〔平均赤血球ヘモグロビン量〕
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration〔平均赤血球ヘモグロビン濃度〕
MCV	Mean Corpuscular Volume〔平均赤血球容積〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞〔－〕
MET	Hepatocyte growth factor receptor〔肝細胞増殖因子の受容体チロシンキナーゼ〕
MM	multiple myeloma〔多発性骨髄腫〕
MPNST	malignat peripheral nerve sheath tumor〔悪性末梢神経鞘腫瘍〕
mRNA	Messenger ribonucleic acid〔メッセンジャーリボ核酸〕
MRP	Multidrug resistance-associated protein〔－〕
MTC	Medullary thyroid carcinoma〔甲状腺髄様癌〕
MTD	Maximum tolerated dose〔最大耐量〕
MVD	mean vascular density〔平均血管密度〕
NA	Not appricable〔該当せず〕
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate〔還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸〕
ND	Not Determined〔未測定〕
NHDF	Normal Human Dermal Fibroblasts〔正常ヒト皮膚線維芽細胞〕
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level〔無毒性量〕
NOEL	No observed effect level〔無影響量〕
NSCLC	Non-small-cell lung cancer〔非小細胞肺癌〕
OAT	Organic anion transporter〔－〕
OATP	Organic anion transporting polypeptide〔－〕
OB	Osteoblast〔骨芽細胞〕
OC	Osteoclast〔破骨細胞〕
OCT	Organic cation transporter〔－〕
P_{app}	Apparent permeability coefficient〔見かけの透過係数〕
PBS	Phosphate Buffered Saline〔リン酸緩衝液〕
PCE	Polychromatic erythrocyte〔多染性赤血球〕
PEG	Polyethylene glycol〔ポリエチレングリコール〕
p-FA	Para-Fluoroaniline〔パラ-フルオロアニリン〕
P-gp	P-glycoprotein〔P-糖蛋白質〕
PINP	type I procollagen N-terminal propeptide〔I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド〕
pMET	リン酸化 MET
pRET	リン酸化 RET
q3d	3 日に 1 回
qd	1 日 1 回
QWBA	Quantitative whole body autoradiography〔定量的全身オートラジオグラフィ〕
RCC	Renal Cell Carcinoma〔腎細胞癌〕
RO	reverse osmosis〔逆浸透〕
RTK	Receptor tyrosine kinase〔受容体型チロシンキナーゼ〕
SD	Sprague-Dawley〔－〕
SPA	Special Protocol Assessment〔特定計画書の評価〕
SULT	Sulfotransferase〔ヒト硫酸転移酵素〕
$t_{1/2}$	Half-life〔半減期〕
$t_{1/2, z}$	Terminal half-life〔終末相の半減期〕
TGI	Tumor growth inhibition〔腫瘍増殖阻害〕
T_{max}	Time to maximum plasma concentration〔最高血漿中濃度到達時間〕
TRACP 5b	Tartrate-resistant Acid phosphatase 5b〔酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b〕
TUNEL	TdT-mediated dUTP nick end labeling〔タネル染色〕
UV-A	Ultraviolet A〔紫外線 A 波〕
VEGFR2	Vascular endothelial growth factor receptor 2〔血管内皮細胞増殖因子受容体 2〕
β-NF	β-naphthoflavone〔β-ナフトフラボン〕

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

XL184 の血漿中薬物動態は、ラット及びイヌで評価した。経口投与時は懸濁剤〔ethanol：PEG400：water=5：45：50（v：v：v）〕として、静脈内投与時は溶液〔ethanol：PEG400：water=10：45：45（v：v：v）〕として XL184 を投与した。また特記しない限り、用量は投与した塩型の XL184 の塩重量、血漿中濃度は遊離塩基重量として表記した。ヒト血漿中に認められた XL184 の 4 種類の代謝物〔*N*-オキシド（EXEL-5162）、一水酸化及び硫酸抱合体（EXEL-1646）、アミド結合加水分解体（EXEL-5366）及び EXEL-5366 の 6-脱メチル化及び硫酸抱合体（EXEL-1644）〕の血漿中薬物動態についても、XL184 を経口投与したマウス、ラット及びイヌで評価した。さらに、XL184 を投与したヒトで血漿中濃度が最も高い代謝物 EXEL-1644 について、ラットに皮下投与して血漿中薬物動態を評価した。

XL184 を単回経口投与後の血漿中曝露量〔血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）〕の用量増量に伴う増加は、ラット（0.1～15 mg/kg）では全般的に用量に比例したが、イヌでは低用量（0.2～5.0 mg/kg）で用量比を下回り、高用量（10～100 mg/kg）で用量比を上回った。反復経口投与後、ラットでは中等度（178 日間投与後 4.3 倍以下）の血漿中蓄積が認められたが、イヌでは明らかな蓄積は認められなかった（180 日間投与後 2 倍未満）。XL184（1 又は 5 mg/kg）の単回経口投与後の曝露量は、ラットではイヌの 7～9 倍高かった。雌ラットの曝露量は雄ラットよりやや高かった（2 倍未満）。イヌでは、XL184 の各カプセル剤の絶対的バイオアベイラビリティ（BA）は 51～55%で、胃内 pH の変化により XL184 の最高血漿中濃度（C_{max}）及び $AUC_{0\text{-}last}$ は明らかな影響を受けなかった。イヌに XL184 の錠剤を単回投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、カプセル剤の単回投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ と同程度であった。

XL184 の血漿蛋白結合は、*in vitro*（1 μmol/L でマウス、ラット及びヒトにおいて 99.9%以上）及び *in vivo*（30～100 mg/kg 又は 100～300 mg/kg を単回経口投与したマウス又はラットにおいて 99.3%以上）のいずれにおいても高かった。EXEL-1644 のマウス、ラット及びヒトの血漿蛋白結合率は、それぞれ 96.937%～98.793%、99.729%～99.966%及び 99.950%～99.996%で、EXEL-1644 濃度（125～500 μmol/L）が上昇するにつれて低下した。

雄有色ラットに[^{14}C]XL184（遊離塩基重量として 10 mg/kg）を単回経口投与した時に、投与後 2 時間に C_{max} に達した組織の中で高い放射能濃度が認められたのは、肝臓、副腎、白色及び褐色脂肪並びに胃であった。その後の時点で C_{max} に達した組織の中で高い放射能濃度が認められた組織は、投与後 4 時間では小腸で、投与後 8 時間ではハーダー腺で、投与後 24 時間では眼球血管膜及び眼全体であった。中枢神経系組織では、最高放射能濃度が全ての組織の中で最も低かった。

XL184 は *in vitro* でチトクローム P450（CYP）3A4/5（Ki_{app}：282 μmol/L）と比較して CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19（Ki_{app}：それぞれ 4.6、10.4 及び 28.8 μmol/L）を強く阻害した。CYP2B6 に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は 10.1 μmol/L であったが、CYP1A2 及び CYP2D6 に対する IC_{50} 値は 100 μmol/L を超えていた。代謝物 EXEL-1644 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5（IC_{50} 値>100 μmol/L）と比較して、CYP2C8 及び CYP2C9（Ki_{app}：それぞれ 1.1 及び 32.5 μmol/L）をより強く阻害した。

XL184 による CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2B6 の mRNA 及び酵素活性の誘導はほとんど認められなかった。CYP3A4 の mRNA 及び酵素活性は、XL184 への曝露

後わずかに増加した（陽性対照であるリファンピシンの 40%未満）。別の試験では、XL184（10～30 μmol/L）による mRNA 量の増加が CYP1A1 で最高 20 倍〔陽性対照である β-ナフトフラボン（β-NF）の約 67%～100%〕並びに CYP3A4 で各ロットで最高 7 及び 55 倍（陽性対照であるリファンピシンの約 90%及び 8%）認められた。

マウス、ラット及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での XL184 の代謝率は低かった（4 時間インキュベーション後の総代謝率はそれぞれ約 12%、5%及び 24%）。還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）共存下のヒト肝ミクロソームで、CYP3A4 に対する中和抗体が XL184 由来代謝物（XL184-*N*-オキシド）の生成を 80%以上阻害したため、XL184 は CYP3A4 の基質となると考えられた。一方、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対する中和抗体は、XL184 の *N*-オキシドの生成に影響を与えなかった。CYP2C9 に対する中和抗体は、XL184 の *N*-オキシドの生成をわずかに阻害した（20%未満の生成減少）。XL184 の *in vitro* における代謝物プロファイリングにより、NADPH 存在下のマウス、ラット及びヒト肝ミクロソームにより 3 種類の主代謝物が生成されることが示された。これらの代謝物の正確な構造決定は行わなかったが、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS/MS）における m/z の値から、これらの代謝物が酸化反応又は脱水素反応によるものである可能性が示唆された。マウス及びラット肝細胞ではグルクロン酸抱合体も少量（代謝率 1%未満）検出されたが、ヒト肝細胞では検出されなかった。

XL184 の *in vivo* での代謝物プロファイリングにより、マウス及びラットでは、XL184（100 又は 300 mg/kg）の単回経口投与後、血漿中にそれぞれ 8 及び 7 種類の代謝物が存在することが示された。マウス血漿中に最も多く認められた代謝物は、脱メチル化及びグルクロン酸抱合による代謝物と推定され、ラット血漿中に最も多く認められた 2 種類の代謝物は、脱メチル化とグルクロン酸抱合による代謝物並びに酸化による代謝物と推定された。代謝物の正確な構造決定は行わなかった。全般的に、XL184 の代謝物の曝露量は少ない（XL184 及び代謝物の総濃度に対する割合はマウス及びラットでそれぞれ 34%及び 10%）と考えられた。

胆管未処置（BDI）イヌ及び胆管ろう形成（BDC）イヌの血漿、尿、胆汁及び糞をプールして、XL184 の代謝物について検討した。その結果、XL184 は第 I 相代謝及び第 II 相代謝の両経路を介して代謝を受けることが示唆された。評価した代謝物は、酸化、脱メチル化、酸化的脱フッ素、アミド結合の加水分解、硫酸抱合、グルクロン酸抱合、タウリン抱合、グルタチオン並びにアセチルシステイン抱合、メチル化及び酸化的脱アルキル化を受けた代謝物であった。主な代謝経路は酸化的脱フッ素であった。

ヒト血漿中に認められた XL184 の 4 種類の主要な代謝物（EXEL-5162、EXEL-1646、EXEL-5366 及び EXEL-1644）を、XL184 を経口投与したマウス、ラット及びイヌ由来の血漿を用いて LC/MS/MS により定量した。マウス、ラット及びイヌでは XL184 を経口投与後のこれら 4 代謝物の曝露量は低く、XL184 の AUC に対する代謝物の AUC の割合は、EXEL-5162 で 1.1%～5.1%、EXEL-1646 で 0.2%～9.4%、EXEL-5366 で 0.3%～2.8%、EXEL-1644（マウス及びラット血漿中でのみ評価）で 0.1%未満～0.8%であった。代謝物であるパラフルオロアニリン（p-FA）は、イヌ血漿中でのみ低濃度（0.09%）で検出され、マウス及びラット血漿中では定量下限未満であった。

[^{14}C]XL184（遊離塩基重量として 10 mg/kg）を投与した雌雄ラットにおいて、XL184 由来の放射能は主として糞中に排泄された。投与後 168 時間までの回収率（投与放射能に対する

割合）は、雄では糞中が 85.64%、尿中が 9.06%、ケージ洗浄液中が 0.72%で、雌では糞中が 82.05%、尿中が 11.81%、ケージ洗浄液中が 1.28%であった。血漿中において、投与後 168 時間までの総放射能に対する[^{14}C]XL184 による放射能の割合は、雄が 77.5%、雌が 81%であった。[^{14}C]XL184（ラット：50 mg/kg、イヌ：100 mg/kg、いずれも遊離塩基重量）を単回経口投与した BDC ラット及びイヌで胆汁中に回収された放射能の投与量に対する割合は、それぞれ 29.1%及び 14.5%で、胆汁排泄が XL184 の重要な排泄経路であると考えられた。

また、XL184 及び EXEL-1644 がトランスポーターの基質又は阻害剤となる可能性も評価した。XL184 は、トランスポーターである multidrug resistance-associated protein（MRP）2 の基質となる可能性があるが、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、organic cation transporter（OCT）1、OCT2、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、breast cancer resistance protein（BCRP）、bile salt export pump（BSEP）及び P 糖蛋白（P-gp）の基質とはならなかった。XL184 は OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP（IC_{50} 値>15 µmol/L）並びに BCRP 及び MRP2（IC_{50} 値>50 µmol/L）に対する阻害能が弱いことが示されたが、Multidrug and toxin extrusions（MATE）1（IC_{50} 値=5.94 µmol/L）及び MATE2-K（IC_{50} 値=3.12 µmol/L）を阻害した。CHO 細胞を用いた安定発現細胞では、XL184 による OAT3 の強い阻害（5 µmol/L で 50%以上阻害を示したが、濃度依存的ではない）が認められたが、MDCK 細胞を用いた発現細胞では、OAT3 の強い阻害は認められなかった（IC_{50} 値>20 µmol/L）。P-gp については、MDCK-II 細胞を用いた発現系では IC_{50} 値が 7.0 µmol/L と算出されたが、Caco-2 細胞を用いた試験では、IC_{50} 値は 50 µmol/L 以上であった。

代謝物 EXEL-1644 は OAT3、OATP1B1、OATP1B3、BCRP 及び MRP2 の基質となるが、OAT1、OCT1、OCT2 及び BSEP の基質とならないと考えられる。EXEL-1644 が P-gp の基質となるか否かについては結論が得られなかった。EXEL-1644 は、OAT1、OAT3 及び OATP1B1 に対して強い阻害作用（IC_{50} 値：4.3～6.1 µmol/L）を示したが、BSEP、MRP2、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害は弱く（IC_{50} 値：16.7～78.5 µmol/L）、BCRP、P-gp、OCT1 及び OCT2 に対しては明らかな阻害を示さなかった（IC_{50} 値>250 µmol/L）。

表 2.6.4.1-1　XL184 の非臨床薬物動態の要約

項目	マウス	ラット	イヌ	ヒト
CL_{int}（mL/min/mg）	0.022	0.011	0.016	0.018
血漿蛋白結合（%）	>99.9（*in vitro*、1 μmol/L) 99.3～99.8（*in vivo*）	>99.9（*in vitro*、1 μmol/L） >99.9（*in vivo*）	-	>99.9（*in vitro*、1 μmol/L）
CYP 阻害作用	Ki_{app}：CYP2C8（4.6 μmol/L）、CYP2C9（10.4 μmol/L）、CYP2C19（28.8 μmol/L）、及び $CYP3A_{midazolam}$（282 μmol/L） IC_{50}：CYP2B6（10.1 μmol/L） CYP1A2、CYP2D6、$CYP3A_{testosterone}$ は IC_{50} 値が算出できず			
CYP 誘導作用	CYP1A1 及び CYP3A4（中等度）、CYP1A2（わずか～なし）、 CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9（なし）			
XL184 に対する CYP の基質特異性	CYP3A4（主要代謝経路）、CYP2C9（わずかな関与）、CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP2E1（なし）			
排泄経路（ラット、投与放射能に対する割合）	糞：82.1%（雌）～85.6%（雄） 尿：11.8%（雌）～9.1%（雄）			
XL184 の薬物トランスポーター基質性	MRP2（基質）OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、BSEP 及び P-gp（基質とならない）			
薬物トランスポーター阻害作用（IC_{50}）	MATE1（5.94 μmol/L）及び MATE2-K（3.12 μmol/L） P-gp（Caco-2 細胞で>50 μmol/L、MDCK 細胞で 7.0 μmol/L） OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP（>15 μmol/L） BCRP 及び MRP2（>50 μmol/L）			

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 非臨床薬物動態試験のための分析法

：添付資料番号 4.2.2.1-1（参考）、-2（参考）、-3（参考）、-4（参考）、-5（参考）

高感度かつ選択性の高い LC/MS/MS にてラット及びイヌ血漿中 XL184 濃度を測定した。これらの測定法における XL184 の定量下限（LLOQ）は 5.00、1.00 又は 0.5 ng/mL で、それぞれ 5.00～2500、1.00～1000、0.5～1000 ng/mL の濃度範囲で直線性が示された。

イヌ血漿中の XL184 及びその代謝物（EXEL-5162）の測定には LC/MS/MS を用いた。本測定法における未変化体及び EXEL-5162 の LLOQ は 5.00、1.00 ng/mL であり、それぞれ 5.00～2500 ng/mL 又は 1.00～500 ng/mL の濃度範囲で直線性が示された。イヌ血漿中の XL184 及び 4 種類の代謝物（EXEL-5162、EXEL-1646、EXEL-5366 及び p-FA）の測定には LC/MS/MS を用いた。本測定法における未変化体及び代謝物の LLOQ は 1.00、1.00、2.00、1.00、2.00 ng/mL であり、それぞれ 1.00～400 ng/mL 又は 2.00～800 ng/mL の濃度範囲で直線性が示された。

2.6.4.2.2 毒性試験のための分析法

2.6.4.2.2.1 XL184 の分析法

：添付資料番号 4.2.2.1-6（参考）、-7（参考）、-8（参考）-9（参考）-2（参考）、-3（参考）

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用の毒性試験においては、LC/MS/MS を用いてバリデートされた方法によりマウス、ラット及びイヌ血漿中の XL184 濃度を測定した。これらの測定法における XL184 の LLOQ は 0.50 又は 1.00 ng/mL であり、それぞれ 0.50～1000、1.00～1000 ng/mL の濃度範囲で直線性が示された。各測定法はすべて選択性、キャリーオーバー、直線性、精度及び真度、LLOQ、安定性（室温安定性、凍結融解

安定性、オートサンプラー中安定性及び長期安定性等）及び希釈の妥当性について、設定された判定基準を満たした。

2.6.4.2.2.2 EXEL-1644 の分析用

：添付資料番号 4.2.2.1-10（参考）

GLP 適用試験におけるラット血漿中の EXEL-1644 濃度は、LC/MS/MS を用いてバリデートされた方法により測定した。EXEL-1644 の LLOQ は 1.00 ng/mL であり、1.00～1000 ng/mL の濃度範囲で直線性が示された。本測定法は、選択性、キャリーオーバー、直線性、精度及び真度、LLOQ、安定性（室温安定性、凍結融解安定性、オートサンプラー中安定性及び長期安定性等）及び希釈の妥当性について、設定された判定基準を満たした。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 *In vitro* における MDCK 細胞透過性の評価

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

XL184 は *in vitro* における MDCK 細胞を用いた試験で高い細胞透過性を示し、見かけの透過係数（P_{app}）は 70～110 nm/sec であった。本試験で高透過性の対照化合物ラベタロールの P_{app} は 45～50 nm/sec であった。

2.6.4.3.2 単回投与時の経口吸収

2.6.4.3.2.1 イヌ

（1）懸濁剤及びカプセル剤を単回経口投与後の血漿中動態比較

：添付資料番号 4.2.2.2-2（参考）

XL184 のカプセル剤 4 種（それぞれ 25 mg×2 カプセル）及び XL184 の懸濁剤を 50 mg 投与後の XL184 の血漿中動態を、イヌ（n=5、以下、特記しない限り雄）を用いて検討した。カプセル剤投与後の XL184 の $AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} は、懸濁剤投与後の $AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} よりもそれぞれ 40%～90%及び 50%～110%高かった。カプセル剤投与後の XL184 の $AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} のばらつき（変動係数、CV 値）はそれぞれ 35%～55%及び 18%～38%であり、懸濁剤投与後の CV 値〔73%（$AUC_{0\text{-inf}}$）及び 42%（C_{max}）〕よりも低かった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はいずれも同程度であった（投与後 2～3 時間）が、プロトタイプのカプセル D のみ、C_{max} が 2 倍高く、t_{max} が早かった（0.9 時間）。

（2）カプセル剤を経口投与後の BA

：添付資料番号 4.2.2.2-3（参考）

XL184 を静脈内投与及びカプセル剤として経口投与後の XL184 の血漿中動態を、イヌ（n=5）を用いて検討した。静脈内投与は 50 mg の用量で実施し、7 日間の休薬期間後に、同じイヌに 25 mg のカプセル 2 個を経口投与した。

XL184 カプセル剤の絶対的 BA は 50.6%であった。C_{max} は静脈内投与の方がカプセル剤投与よりも約 3 倍高かった。XL184 カプセル剤投与後の $AUC_{0\text{-last}}$ の CV 値（40.5%）は静脈内投与後の CV 値（20.8%）よりもほぼ 2 倍高かった。XL184 の血漿中半減期（$t_{1/2}$）はカプセル剤投与及び静脈内投与で同程度であった（5.74～8.05 時間）。

（3）懸濁剤及びカプセル剤を単回経口投与後の BA 比較

：添付資料番号 4.2.2.2-4（参考）

XL184 の懸濁剤及びカプセル剤の BA 比較試験を、イヌ（n=8）を用いて実施した。各 1 週間の休薬期間を挟んだ 3 回の投与期に、同じイヌに XL184 を 50 mg の用量で投与した。Treatment 1 では、XL184 ドライパウダーを 2 個の 25 mg カプセルに製剤化して経口投与した。Treatment 2 では懸濁剤で経口投与し、treatment 3 では溶液で静脈内投与した。

カプセル剤及び懸濁剤の絶対的 BA はほぼ同程度であった（それぞれ 54.8%及び 50.6%）。懸濁剤に対するカプセル剤の相対的 BA は 108%であり、カプセル剤の C_{max} は懸濁剤の C_{max} の 110%であった。カプセル剤の $AUC_{0\text{-}last}$ のばらつき（CV 値 39.4%）は懸濁剤（CV 値 41.8%）と同程度であった。t_{max} は投与後 2～3 時間であり、$t_{1/2}$（5.47～6.58 時間）は静脈内投与、懸濁剤投与及びカプセル剤投与で同程度であった。

（4）ペンタガストリン前処置後にカプセル剤を単回経口投与した時の血漿中動態比較

：添付資料番号 4.2.2.2-5（参考）

XL184 の 4 種カプセル剤投与後の XL184 の血漿中動態をイヌ（n=11）を用いて検討した。XL184 の総投与量が 100 mg となるよう、25 mg カプセル剤 4 個（treatment 1）又は 100 mg カプセル剤 1 個（treatment 2～4）のいずれかを投与した。各投与の間に 1 週間の休薬期間を設けた。イヌにおける胃酸分泌を促進させるため、XL184 投与 30 分前に、各群のイヌにペンタガストリン 6 µg/kg（24 µg/mL、0.25 mL/kg）を単回皮下投与した。

4 種のカプセル剤で比較した場合、XL184 の $AUC_{0\text{-}last}$ の最大値は最小値のおよそ 140%であった（10,600～14,500 ng·hr/mL）。各カプセル剤投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ のばらつきは中程度に大きかった（CV 値：39.1%～64.0%）。t_{max}（投与の約 3 時間後）及び $t_{1/2}$（7.02～7.41 時間）は 4 種カプセル剤全てで同程度であった。

（5）ペンタガストリン又はファモチジン前処置あり若しくはなしにおけるカプセル剤単回経口投与後の XL184 の血漿中動態比較

：添付資料番号 4.2.2.2-6（参考）

XL184 を経口投与後の血漿中動態に対する胃内 pH 調整の効果をイヌ（n=11）を用いて検討した。3 回の投与期それぞれにおいて、100 mg カプセル剤 1 個を投与した。投与期 1 では前投与は行わなかった。投与期 2 では、XL184 カプセル投与の約 3 時間前にファモチジン 20 mg 経口錠 2 個を投与し、胃酸分泌を抑制した。投与期 3 では、XL184 カプセル投与 30 分前にペンタガストリン 6 µg/kg（24 µg/mL、0.25 mL/kg）の単回皮下投与を行い、胃酸分泌を促進させた。XL184 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} と胃内 pH 間に相関はみられなかった。胃内 pH の平均値は、7.08（絶食のみ）、8.16（絶食＋ファモチジン）及び 4.49（絶食＋ペンタガストリン）であった。3 回の投与期での XL184 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の最大値は最小値のそれぞれおよそ 113%及び 111%であった。XL184 の $AUC_{0\text{-}inf}$ のばらつきは中程度に高かった（CV 値：57.4%～70.6%）。$t_{1/2}$（7.08～7.59 時間）及び t_{max}（投与 2～3 時間後）は 3 回の投与期全てにおいて同程度であった。

表 2.6.4.3-1　ファモチジン又はペンタガストリンの前投与あり若しくはなしで XL184 カプセル剤をイヌに単回経口投与した時の血漿中薬物動態

投与期		$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$[a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	胃内 pH
1（絶食のみ）	N	11	11	11	11	11	11
	平均	7.08	2.41	1340	9630	9670	7.08
	SD	2.04	1.07	662	6090	6150	1.87
	CV%	28.8	44.3	49.5	63.2	63.6	26.4
2（絶食＋ファモチジン）	N	11	11	11	11	11	11
	平均	7.45	2.27	1310	9390	9440	8.16
	SD	2.15	1.17	504	6550	6660	0.543
	CV%	28.9	51.5	38.6	69.8	70.6	6.66
3（絶食＋ペンタガストリン）	N	11	11	11	11	11	11
	平均	7.59	3.27	1210	8560	8600	4.49
	SD	2.28	1.01	545	4890	4940	2.64
	CV%	30.1	30.8	45.2	57.1	57.4	58.9

a：ANOVA 解析に基づき様々な投与期の間に統計学的有意差なし

（6）XL184 の異なる結晶型を用いた製剤の単回経口投与後の血漿中動態比較

：添付資料番号 4.2.2.2-7（参考）

XL184 には、類似した特性を有する 2 種の結晶型（N-1 及び N-2）が存在する。XL184 の製造に用いられる原薬は主に N-2 である（>90%）が、XL184 結晶型の影響を評価するため BA 比較試験を実施した。XL184 の血漿中動態に対する XL184 結晶型（N-1 及び N-2）の影響を、イヌ（n=37）を用いて検討した。本試験は、1～2 週間の休薬期間を間に挟んだ 4 回の投与期で構成された。各投与期に、25 mg カプセル剤 2 個を用いて総投与量 50 mg の XL184 を投与した。カプセルには、XL184 を N-1 と N-2 の混合物（比率約 50 : 50）（formulation 4）、N-1 のみ（formulation 3）、N-2 のみ（formulation 2）を充填した。Formulation 1 は臨床試験で用いられていた製剤を使用した。

Formulation 1～4 を投与した際の XL184 の $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 5440 ng·hr/mL、6330 ng·hr/mL、5810 ng·hr/mL 及び 5720 ng·hr/mL であり、C_{max} はそれぞれ 771 ng/mL、1060 ng/mL、927 ng/mL 及び 863 ng/mL であった。4 種の formulation について、C_{max} 値には有意差があった（ANOVA P＝0.0129）が、AUC 値には有意差がみられなかった（P＝0.2768）。対のある t 検定（両側）による解析の結果、formulation 1 と formulation 2 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の間にのみに有意差が示された（P<0.05）。XL184 の $AUC_{0\text{-}last}$ のばらつき（CV 値）は、いずれの formulation についても中程度に高かった（56.4%～74.8%）。t_{max}（投与の約 2 時間後）及び $t_{1/2}$（5.75～6.59 時間）は 4 種の formulation 間で同程度であった。

（7）カプセル剤及び錠剤の単回経口投与後の血漿中動態

：添付資料番号 4.2.2.2-8（参考）

XL184 のカプセル剤 1 種及び錠剤 2 種を経口投与後の XL184 の血漿中動態をイヌ（n=6）を用いて検討した。クロスオーバーデザインにおいて、XL184 を 50 mg カプセル剤 2 個（treatment 1）又は 100 mg 錠各種 1 個（treatment 2 及び treatment 3）のいずれかで、総投与量 100 mg で投与した。各投与の間には 4 日間の休薬期間を設けた。錠剤 1/カプセル剤及び

錠剤 2/カプセル剤の $AUC_{0\text{-}inf}$ 比はいずれも 1.2 であった。錠剤 1/カプセル剤及び錠剤 2/カプセル剤の C_{max} 比は 1.1 であった。EXEL-5162/XL184 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 比は全投与群で 0.05 であった。

表 2.6.4.3-2　イヌにおける XL184（100 mg）カプセル剤及び錠剤の経口投与後の XL184 及び EXEL-5162 の血漿中薬物動態

測定対象物	パラメータ	Treatment 1 (カプセル)	Treatment 2 (錠剤 1)	Treatment 3 (錠剤 2)
XL184	C_{max} (ng/mL)	1560	1640	1670
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	8900	11100	10400
	t_{max} (hr)	1.4	1.8	1.9
EXEL-5162	C_{max} (ng/mL)	93.9	98.1	110
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	453	540	570
	t_{max} (hr)	1.8	2.0	2.4

2.6.4.3.3 反復経口投与

反復投与時の薬物動態は、主に rasH2 マウスを用いた XL184 の主要な（GLP 適用下）4 週間反復投与毒性試験並びにラット及びイヌを用いた XL184 の 14 日間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験において評価した。XL184 の薬物動態は、幼若ラットを用いた 3 週間反復投与用量設定試験及び 7 週間反復投与毒性試験においても評価した。また、代謝物 EXEL-1644 の薬物動態は、ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験において評価した。XL184 の個々の非臨床安全性試験の薬物動態データは 2.6.6 項に記載する。

2.6.4.3.3.1 マウス

：**添付資料番号 4.2.3.2-1（評価）**

マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、トキシコキネティクス評価群として rasH2〔001178-W（野生型）CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic〕マウス群（1 例/性別/群/採血時点）に溶媒対照の ethanol：PEG400：water=5：45：50（v：v：v）又は XL184 を用量 5、15 又は 50 mg/kg/day で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。XL184 の曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は 5～50 mg/kg/day の用量の増量に伴い用量比以下あるいは概ね用量に比例して増加した。投与された用量比 1：3.0：10.0 に対して血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）比は初回投与後に雄で 1：1.3：6.0、雌で 1：3.3：9.3 であった。XL184 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の性差は総じて 2 倍未満であった。用量 15 mg/kg/day で投与した雄を除き、反復投与後に血漿中 XL184 の蓄積はみられなかった。

表 2.6.4.3-3　rasH2 野生型マウスにおける XL184 反復経口投与後のトキシコキネティクス評価の要約：蓄積及び用量比例性

添付資料番号	動物種	用量 (mg/kg/day)	投与日	雄			雌		
				AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AF	DP	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AF	DP
4.2.3.2-1	マウス	5	1	36,400	—	1.0	20,300	—	1.0
			14	36,700	1.0	—	16,100	0.8	—
			28	36,200	1.0	—	21,500	1.1	—
		15	1	46,600	—	1.3	66,300	—	3.3
			14	95,400	2.0	—	69,800	1.1	—
			28	104,000	2.2	—	74,700	1.1	—
		50	1	218,000	—	6.0	189,000	—	9.3
			14	150,000	0.7	—	235,000	1.2	—
			28	131,000	0.6	—	99,000	0.5	—

AF：蓄積率（X 日目の AUC_{0-24}/1 日目の AUC_{0-24} 比）、AUC_{0-24}：24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、DP：用量比例性（X 日目の AUC_{0-24}/1 日目における最低投与量の AUC_{0-24} の比）

2.6.4.3.3.2 ラット

：添付資料番号 4.2.3.2-4、-6（評価）

ラットを用いた XL184 の 14 日間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験において、0.1～15 mg/kg/day の用量範囲で XL184 の曝露量（AUC_{0-24}）は概ね用量に比例して増加した。6 ヵ月間反復投与毒性試験の用量範囲（0.1～1.0 mg/kg）において、初回投与後の血漿中曝露量（AUC_{0-24}）比は、用量比 1：3.0：10.0 に対して雄で 1：2.8：12.7、雌で 1：2.9：8.9 であった。14 日間反復投与毒性試験の用量範囲（1.0～15 mg/kg）において、初回投与後の血漿中曝露量（AUC_{0-24}）比は、用量比 1：5.0：15.0 に対して雄で 1：4.2：13.6 であった。本試験では雌からはトキシコキネティクス評価用の血液試料を採取しなかった。血漿中の薬物の蓄積が 14 日間（範囲：1.1～3.8 倍）、28 日間（範囲：1.7～2.0 倍）及び 178 日間（範囲：3.6～4.3 倍）投与後にみられた。雌の曝露量は雄よりもわずかに高いものの、その比は 2 倍未満であった。血漿中の薬物蓄積量に性差はなかった。

表 2.6.4.3-4　ラットにおける XL184 反復経口投与後のトキシコキネティクス解析結果の要約：蓄積及び用量比例性

添付資料番号	動物種	投与期間	用量 (mg/kg/day)	投与日	雄			雌		
					AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AF	DP	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AF	DP
4.2.3.2-4	ラット	14 日間	1	1	9,940	—	1.0	—	—	—
				14	10,978	1.10	—	—	—	—
			5	1	41,920	—	4.22	—	—	—
				14	52,152	1.24	—	—	—	—
			15	1	135,549	—	13.64	—	—	—
				14	512,771	3.78	—	—	—	—
4.2.3.2-6	ラット	26 週間	0.1	1	656	—	1.0	1149	—	1.0
				28	1,208	1.84	—	1,953	1.70	—
				178	2,632	4.01	—	4,753	4.14	—
			0.3	1	1,826	—	2.78	3,359	—	2.92
				28	3,669	2.01	—	6,757	2.01	—
				178	7,851	4.30	—	14,416	4.29	—
			1.0	1	8,356	—	12.74	10,187	—	8.87
				28	15,242	1.82	—	18,603	1.83	—
				178	29,736	3.56	—	44,086	4.33	—

AF：蓄積率（X 日目の AUC_{0-24}/1 日目の AUC_{0-24} 比）、AUC_{0-24}：24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、DP：用量比例性（X 日目の AUC_{0-24}/1 日目における最低投与量の AUC_{0-24} の比).

2.6.4.3.3.3 幼若ラット

：**添付資料番号 4.2.3.5.4-1（参考）、4.2.3.5.4-2（評価）、4.2.3.5.3-2（評価）**

幼若ラット〔Crl:WI（Han）〕を用いた XL184 の 7 週間反復投与毒性試験において、溶媒対照の ethanol：PEG400：water=5：45：50（v：v：v）又は XL184 を 0.3、1 及び 2 mg/kg/日の用量でトキシコキネティクス評価コホート（9 例/性別/用量）に、生後 21～70 日の間 1 日 1 回経口投与した。0.3～2 mg/kg/day の用量範囲において、生後 21 日における曝露量（AUC_{0-24}）は、用量比 1：3.3：6.6 に対して雄で 1：3.3：6.2、雌で 1：2.9：6.7 となり、ほぼ用量に比例して増加した。生後 35 日及び生後 70 日で血漿中 XL184 濃度の蓄積はみられず、AUC 蓄積率は雄で 0.80～1.28、雌では 0.90～1.55 の範囲であった。雌の曝露量は雄よりもやや多かったものの、その比は 1.5 倍未満だった。用量 1 mg/kg/日において、生後 21 日の幼若ラットにおける曝露量は成獣ラットよりも 2～3 倍高かったが、この比は反復投与後に減少した。

幼若ラット〔Crl:WI（Han）〕を用いた XL184 の 3 週間反復投与用量設定試験において、トキシコキネティクス評価コホート（17 例/性別/用量）に、溶媒対照の ethanol：PEG400：water=5：45：50（v：v：v）又は XL184 を 0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で、生後 12～35 日の間 1 日 1 回経口投与した。毒性のため、3.0 mg/kg/day で開始した用量を 9 回投与後に 2.0 mg/kg/day に減量した。0.3～3 mg/kg/day の用量範囲において、用量比 1：3.3：10 に対し、曝露量（AUC_{0-24}）はほぼ用量に比例して増加し、生後 12 日での曝露量比は雄で 1：3.3：9.3、雌では 1：2.7：8.5 であった。生後 35 日の XL184 曝露量に蓄積はみられず、AUC 蓄積率は 0.8～1.2 の範囲であった。曝露量における性差はみられなかった。

表 2.6.4.3-5　幼若ラットにおける XL184 反復経口投与後のトキシコキネティクス評価の要約

添付資料番号	動物種	投与期間	用量 (mg/kg/day)	投与日 [b]	雄 [a]			雌 [a]		
					AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AF	DP	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AF	DP
4.2.3.5.4-2	ラット	49 日間	0.3	PND 21	6,000	—	1.0	6,880	—	1.0
				PND 35	5,490	0.92	—	7,800	1.13	—
				PND 70	7,680	1.28	—	10,100	1.47	—
			1.0	PND 21	20,000	—	3.3	20,200	—	2.9
				PND 35	15,900	0.80	—	20,500	1.01	—
				PND 70	22,900	1.15	—	31,300	1.55	—
			2.0	PND 21	37,300	—	6.2	46,400	—	6.7
				PND 35	31,500	0.84	—	41,700	0.90	—
				PND 70	40,200	1.08	—	53,000	1.14	—
4.2.3.5.4-1	ラット	23 日間	0.3	PND 12	7,190	—	1.0	7,510	—	1.0
				PND 35	7,500	1.04	—	8,600	1.15	—
			1.0	PND 12	22,500	—	3.1	20,600	—	2.7
				PND 35	18,100	0.80	—	23,900	1.16	—
			3.0	PND 12	66,600	—	9.3	64,100	—	8.5
			2.0[c]	PND 35	18,200	NC	—	20,900	NC	—

AF：蓄積率（X 日目の AUC_{0-24}/1 日目の AUC_{0-24} 比）、AUC_{0-24}：24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、DP：用量比例性（PND 12［4.2.3.5.4-2］又は PND 21［4.2.3.5.4-1］の用量 X の AUC_{0-24}/最低投与量の AUC_{0-24} の比）、NC：算出せず、PND：出生後日数。

a：群平均値

b：1 日目は PND 21（4.2.3.5.4-2）又は PND 12（4.2.3.5.4-1）であった

c：用量は、PND 20 に 3 mg/kg から開始し、9 回投与後に 2 mg/kg に減量した。

幼若ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性の主要試験において、溶媒対照の ethanol：PEG400：water=5：45：50（v：v：v）又は XL184 を 1.0 及び 2.0 mg/kg/day の用量で幼若ラット群（15 例/性別/用量/コホート）に生後 12～35 日［コホート 1］及び生後 12～70 日［コホート 2］に経口投与した。投与期終了時（各コホート最終投与の約 24 時間後）又は 4 週間の休薬回復期後の最終安楽殺前に、ラットから血漿試料を 1 時点採取し XL184 濃度を測定した。

生後 12 日以降に 1.0 又は 2.0 mg/kg/day で XL184 の経口投与を開始し、生後 35 日（群 6 及び 7）又は生後 70 日（群 9 及び 10）に最終投与した幼若ラットにおいて、投与約 24 時間後に測定可能な濃度の XL184 が血漿中に検出された（表 2.6.4.3-6）。4 週間の回復期間後の血漿中 XL184 濃度（群 6 及び 9 のみ採取）は 6 群の 1 例（0.695 ng/mL）を除き定量下限以下（0.5 ng/mL 以下）であった。

表 2.6.4.3-6　幼若ラットに XL184 を 1.0 又は 2.0 mg/kg/day の用量で生後 12～35 日又は生後 12～70 日まで投与した時の血漿中濃度

群	用量 (mg/kg/day)	最終投与日	性別	N	平均値[a] (ng/mL)	SD
6	1.0	PND 35	雄	10	939	540
6	1.0	PND 35	雌	11	900	389
9	1.0	PND 70[b]	雄	10	671	157
9	1.0	PND 70[b]	雌	12	844	157
7	2.0	PND 35	雄	8	1297	548
7	2.0	PND 35	雌	9	1246	375
10	2.0	PND 70[b]	雄	9	1197	636
10	2.0	PND 70[b]	雌	13	1689	797

SD：標準編差、PND：出生後日数。
a：最終投与の約 24 時間後に PK 解析用の血漿試料を採取した。
b：70～73 日目（最終投与の約 24 時間後）に採取した血漿試料

2.6.4.3.3.4 ラット（EXEL-1644）

：添付資料番号 4.2.3.7.5-1（評価）

XL184 の代謝物 EXEL-1644 のラット 2 週間反復投与毒性試験において、トキシコキネティクス評価を目的とした Sprague-Dawley ラットのコホートに、溶媒対照の ethanol：PEG400：water=5：45：50（v：v：v）又は EXEL-1644 を 3、10 又は 30 mg/kg/日で 2 週間皮下投与した。得られた薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-7 に要約する。

EXEL-1644 初回投与後の EXEL-1644 曝露量（AUC_{0-24}）はほぼ用量に比例して増加した。投与量を用量範囲 3～30 mg/kg/day で 1：3.3：10 の比で増量した際の曝露量は、雄で 1：4.9：10.5、雌で 1：3.7：8.6 の比で増加した。1 及び 15 日目の用量範囲において雄の曝露量は雌と比べて高かったが、その程度は 1.5 倍未満だった。15 日目に EXEL-1644 の蓄積はほとんどみられず、AUC_{0-24} に基づく蓄積量比は 0.79～1.44 倍の範囲であった。

表 2.6.4.3-7　ラットにおける EXEL1644 反復経口投与後のトキシコキネティクス評価の要約：蓄積及び用量比例性

添付資料番号	動物種	用量 (mg/kg/day)	投与日	雄			雌		
				AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AF	DP	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AF	DP
4.2.3.7.5-1	ラット	3	1	72,000	—	1.0	67,800	—	1.0
			15	104,000	1.44	—	95,300	1.41	—
		10	1	323,000	—	4.9	248,000	—	3.7
			15	323,000	1.0	—	214,000	0.86	—
		30	1	759,000	—	10.5	585,000	—	8.6
			15	692,000	0.91	—	460,000	0.79	—

AF：蓄積率（X 日目の AUC_{0-24}/1 日目の AUC_{0-24} 比）、AUC_{0-24}：24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、DP：用量比例性（用量 X の AUC_{0-24}/最低投与量の AUC_{0-24} の比）

2.6.4.3.3.5 イヌ

：添付資料番号 4.2.3.2-8（評価）、-9（評価）

イヌを用いた XL184 の 14 日間及び 6 ヵ月反復投与毒性試験において、曝露量（AUC_{0-24}）は XL184 の 0.2～5.0 mg/kg/day の用量範囲で概して用量比を下回って増加し、10～100 mg/kg/day の用量範囲で用量比を上回って増加した（表 2.6.4.3-8）。6 ヵ月反復投与毒性

試験で評価した用量範囲（0.2～5.0 mg/kg）において、投与量比 1：5.0：25.0 で投与した時、初回投与後の血漿中曝露量（AUC_{0-24}）比は雄で 1：3.9：15.4、雌で 1：6.8：16.1 であった。14 日間反復投与毒性試験で評価した用量範囲（10～100 mg/kg）において、投与量比 1：10.0 で投与した時の初回投与後の血漿中曝露量（AUC_{0-24}）比は雄で 1：32.6、雌で 1：18.9 であった。100 mg/kg の用量で投与したイヌでは顕著な一般状態変化が発現し、予定された 14 日間の投与日のうち 7 回の投与後に投与を中止した。投与期間 14～180 日後の血漿中薬物蓄積はみられなかった（2 倍未満）。血漿中 XL184 の曝露量又は薬物蓄積に性差はみられなかった。初回投与後の曝露量は、1 及び 5 mg/kg の用量においてラット（表 2.6.4.3-4）の方がイヌと比べて 7～9 倍高かった。

表 2.6.4.3-8　イヌにおける XL184 反復経口投与後のトキシコキネティクス評価の要約：蓄積及び用量比例性

添付資料番号	動物種	投与期間	用量 (mg/kg/日)	投与日	雄			雌		
					AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AF	DP	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	AF	DP
4.2.3.2-8	イヌ	14 日間	10	1	6,125	—	1.0	7,172	—	1.0
				14	8,406	1.38	—	11,408	1.59	—
			100	1	199,566	—	32.6	135,198	—	18.9
				7	115,408	0.58	—	63,010	0.47	—
4.2.3.2-9	イヌ	26 週間	0.2	1	309	—	1.0	206	—	1.0
				28	252	0.82	—	242	1.17	—
				180	285	0.92	—	323	1.57	—
			1.0	1	1,200	—	3.88	1,408	—	6.83
				28	2,244	1.87	—	1,362	0.97	—
				180	2,027	1.69	—	2,012	1.43	—
			5.0	1	4,768	—	15.4	3,323	—	16.13
				28	8,251	1.73	—	3,994	1.20	—
				180	7,757	1.63	—	6,327	1.90	—

AF：蓄積率（X 日目の AUC_{0-24}/1 日目の AUC_{0-24} 比）、AUC_{0-24}：24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、DP：用量比例性（用量 X の AUC_{0-24}/最低投与量の AUC_{0-24} の比）

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 血漿蛋白結合

2.6.4.4.1.1 *In Vitro*

：**添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）、-2（評価）**

In vitro 試験において XL184 の血漿蛋白結合率を検討した結果、1 µmol/L で試験を行った全ての動物種で 99.9%以上、10 µmol/L で試験を行った全ての動物種で 99.7%以上であり、XL184 はマウス、ラット及びヒトで高い蛋白結合率を示した（表 2.6.4.4-1）。

表 2.6.4.4-1　マウス、ラット及びヒトにおける *in vitro* での XL184 の血漿蛋白結合率

動物種	濃度(μmol/L)	結合率(%)	平均結合率(%)
マウス	1.0	>99.9	99.9 ± 0.04
	10	99.8 ± 0.04	
ラット	0.2	>99.9	99.9
	1.0	>99.9	
	10	>99.9	
ヒト	0.2	>99.9	99.9 ± 0.05
	1.0	>99.9	
	10	99.7 ±0.05	

マウス、ラット及びヒトの血漿における EXEL-1644 の蛋白結合率を、125、200、250、350 及び 500 μmol/L の濃度において検討した。EXEL-1644 の血漿蛋白結合率は、マウス、ラット及びヒトにおいてそれぞれ 96.937%～98.793%、99.729%～99.966%及び 99.950%～99.996%の範囲であった。それぞれの動物種における EXEL-1644 の血漿蛋白結合率は濃度依存的であり、結合率は EXEL-1644 濃度の増加とともに低下した。EXEL-1644 の血漿蛋白結合率はヒト、ラット、マウスの順に高かった。

2.6.4.4.1.2 *In Vivo*

：添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）

In vivo における XL184 の血漿蛋白結合率を、マウス（30 及び 100 mg/kg）及びラット（100 及び 300 mg/kg）に経口投与後に採取した血漿を用いて検討した（表 2.6.4.4-2）。いずれの種でも、XL184 の血漿蛋白結合率の平均値は 99.3%以上であった。動物種、用量又は血液採取時点で比較しても血漿蛋白結合率に顕著な差はみられなかった。

表 2.6.4.4-2　マウス及びラットにおける *in vivo* での XL184 の血漿蛋白結合率

動物種	用量 (mg/kg)	血漿採取時点 (hr)	結合率(%)	平均結合率 (%)
マウス	30	0.5	99.8 ± 0.05	99.3 ± 0.54
		1	99.7 ± 0.04	
		2	99.7 ± 0.05	
		4	98.0 ± 2.03	
	100	0.5	99.7 ± 0.09	99.8 ± 0.05
		1	99.9 ± 0.05	
		2	99.8 ± 0.02	
		4	99.8 ± 0.03	
ラット	100	0.5	>99.9	>99.9 ± 0.02
		1	99.9 ± 0.02	
		2	99.9 ± 0.01	
		4	99.9 ± 0.02	
	300	0.5	>99.9	>99.9 ± 0.01
		1	99.9 ± 0.01	
		2	99.9 ± 0.01	
		4	99.9 ± 0.01	

2.6.4.4.2 [^{14}C]XL184 の組織分布

：添付資料番号 4.2.2.3-3（参考）

雄白色ラット〔Sprague-Dawley（SD）；n=3）〕及び雄有色ラット（Long Evans；n=14）に[^{14}C]XL184（遊離塩基重量として 10 mg/kg；100 µCi/kg）を単回経口投与後の XL184 由来放射能の組織分布を、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）により測定した。SD ラットは投与 1～24 時間後に屠殺し、Long Evans ラットは投与 0.5 時間～28 日後に屠殺した。放射能濃度は基質 1 グラムあたりの XL184 の µg 等量として表した（µg equiv/g）。

有色及び白色ラットにおいて、XL184 由来の放射能は急速に吸収され、組織に広く分布し、早期の試料採取時点（1 時間）から投与 2 日後までほぼ全ての組織において濃度が確認された。有色及び白色ラットのほとんどの組織において放射能の C_{max} はそれぞれ投与 1 時間及び 2 時間後にみられた。有色ラットでは最高血液中濃度は投与 2 時間後にみられ（10.519 µg equiv/g）、投与 5 日後まで検出された（0.080 µg equiv/g）。各組織における最高放射能濃度（>15 µg equiv/g）は眼球血管膜（投与 24 時間後に 196.935 µg equiv/g）、眼全体（投与 24 時間後に 33.673 µg equiv/g）、小腸（投与 4 時間後に 29.934 µg equiv/g）、ハーダー腺（投与 8 時間後に 25.392 µg equiv/g）、肝臓（投与 2 時間後に 24.061 µg equiv/g）、白色脂肪組織（投与 2 時間後に 17.890 µg equiv/g）、副腎（投与 2 時間後に 17.396 µg equiv/g）、褐色脂肪組織（投与 2 時間後に 17.231 µg equiv/g）及び胃（投与 2 時間後に 16.029 µg equiv/g）でみられた。中枢神経系における最高濃度は全ての組織の中で最も低値であり（0.85 µg equiv/g 未満）、投与 2 日後までに定量下限未満となった（定量下限=0.068 µg equiv/g）。XL184 由来放射能は、有色ラットでは投与 28 日後でも消失しておらず、眼球血管膜で 12.034 µg equiv/g を示したが、C_{max} からは大幅に低下していた。白色ラットの組織分布パターンは有色ラットとほぼ同様であることが示された。しかし、有色ラットの眼球血管膜などの眼組織は、XL184 由来放射能濃度が白色ラットの眼組織よりも高かった。

2.6.4.4.3 胎盤移行試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-2（評価）、-4（評価）

XL184 の胎盤移行試験は実施していない。しかし、生殖毒性試験において、妊娠ラット及びウサギの妊娠期間中に XL184 を母動物に投与したところ、胎児組織において XL184 が検出された。

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

2.6.4.5.1 *In Vitro*

2.6.4.5.1.1 *In Vitro* での CYP 阻害（XL184）

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）、4.2.2.4-1（評価）、-2（評価）

XL184 は CYP 発現ミクロソームを用いた探索的試験において CYP2C8 及び CYP2C19 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 5.0 及び 8.3 µmol/L であった（表 2.6.4.5-1）。CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 など、評価したその他の CYP 分子種の IC_{50} 値は 20 µmol/L 以上であった。ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、XL184 は CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 6.4、6.1 及び 6.2 µmol/L であった。CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4/5 など、評価したその他の CYP 分子種の IC_{50} 値は 20 µmol/L 以上であった。XL184 の CYP 阻

害プロファイルに基づいて、CYP2C8 及び CYP2C19 阻害の時間依存性を評価した。その結果、みかけの IC_{50} 値に時間依存的変化はみられなかった。

表 2.6.4.5-1　CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームにおける XL184 の CYP 阻害

CYP450 分子種	IC_{50} (μmol/L) CYP 発現ミクロソーム HPLC-UV 検出	IC_{50} (μmol/L) ヒト肝ミクロソーム LC/MS/MS 検出
CYP1A2	>50	>200
CYP2C8	5.0	6.4
CYP2C9	>20	6.1
CYP2C19	8.3	6.2
CYP2D6	>50	>200
CYP3A4(/5)	>20	>20 ^{MDZ} >200 ^{TEST}

CYP：チトクローム P450、IC_{50}：阻害率が 50%となる被験物質濃度、HPLC：高性能液体クロマトグラフィー、LC/MS/MS：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法、MDZ：プローブ基質として用いられるミダゾラム、TEST：プローブ基質として用いられるテストステロン、UV：紫外線

最終的な試験において、フェナセチン *O*-脱エチル化（CYP1A2）、アモジアキン *N*-脱エチル化（CYP2C8）、ジクロフェナク 4′-水酸化（CYP2C9）、*S*-メフェニトイン 4′-水酸化（CYP2C19）、ブフラロール 1′-水酸化（CYP2D6）、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A4/5）及びミダゾラム 1′-水酸化（CYP3A4/5）の CYP 活性に対する XL184 の阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。XL184（0.03～100 μmol/L）により阻害される CYP 活性では、速度解析を実施して、阻害の種類及び速度定数を決定した。

XL184 は、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5（ミダゾラム 1′-水酸化）の活性を阻害し、みかけの IC_{50} 値はそれぞれ約 3.8、40、59 及び 272 μmol/L であった（表 2.6.4.5-2）。CYP1A2、CYP2D6 又は CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化）の活性に対しては XL184 による実質的な阻害はなかった。速度解析により、XL184 は CYP2C8 の非競合的阻害剤（Ki_{app} = 4.6 μmol/L）並びに CYP2C9（Ki_{app} = 10.4 μmol/L；α = 12.9）及び CYP2C19（Ki_{app} = 28.8 μmol/L；α = 5.4）の混合型阻害剤であることが示された（表 2.6.4.5-3）。また、XL184 は CYP3A4/5（ミダゾラム 1′-水酸化）の競合的阻害剤（Ki_{app} = 282 μmol/L）であった。

表 2.6.4.5-2　ヒト肝ミクロソームにおける XL184 による CYP 活性に対する阻害

CYP 分子種	指標活性	IC_{50} (μmol/L)
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	ND
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱エチル化	3.8
CYP2C9	ジクロフェナク 4′-水酸化	40
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4′-水酸化	59
CYP2D6	ブフラロール 1′-水酸化	ND
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	ND
CYP3A4/5	ミダゾラム 1′-水酸化	272

CYP：チトクローム P450、IC_{50}：阻害率が 50%となる被験物質濃度、ND：算出せず（明確な阻害がみられず）

表 2.6.4.5-3　ヒト肝ミクロソームにおける XL184 存在下で算出された分解速度及び CYP 活性の阻害パラメータ

CYP 分子種	指標活性	阻害モデル	Km_{app} (μmol/L)	$Vmax_{app}$ (pmol/min/mg)	Ki_{app} (μmol/L)	α
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱メチル化	非競合的	4.7	1896	4.6	NA
CYP2C9	ジクロフェナク 4′-水酸化	混合型	8.8	2155	10.4	12.9
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4′-水酸化	混合型	47.2	17.5	28.8	5.4
CYP3A4/5	ミダゾラム 1′-水酸化	競合的	5.5	1608	282	NA

CYP：チトクローム P450、Ki_{app}：みかけの阻害定数、Km_{app}：酵素-基質複合体のみかけの解離定数、NA：該当せず、$Vmax_{app}$：みかけの最大速度、α：I + [I]/Ki_{app}

別の試験において、XL184 はヒト肝ミクロソームのブプレノルフィン水酸化活性（CYP2B6）の直接的阻害剤であることが示され、算出された IC_{50} 値は 10.1 μmol/L であった。

2.6.4.5.1.2 *In Vitro* での CYP 阻害（EXEL-1644）

：**添付資料番号 4.2.2.4-3（評価）**

フェナセチン *O*-脱エチル化（CYP1A2）、ブプロピオン水酸化（CYP2B6）、アモジアキン *N*-脱エチル化（CYP2C8）、ジクロフェナク 4′-水酸化（CYP2C9）、*S*-メフェニトイン 4′-水酸化（CYP2C19）、ブフラロール 1′-水酸化（CYP2D6）、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A4/5）及びミダゾラム 1′-水酸化（CYP3A4/5）の CYP 活性に対する代謝物 EXEL-1644 の直接的及び代謝依存的阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。阻害作用が認められた CYP2C8 及び CYP2C9 活性では、速度解析を実施して阻害の程度及び種類を決定した。時間依存的阻害の評価では、NADPH の非存在下及び存在下で、ミクロソームを希釈及び分子種選択的基質の添加前に EXEL-1644（1、10 及び 100 μmol/L）とプレインキュベートした。

EXEL-1644 は、ヒト肝ミクロソームにおいて CYP2C8 及び CYP2C9 活性を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ約 5.59 及び 31.4 μmol/L であった。また、EXEL-1644 は CYP1A2 の活性を軽度に阻害した（対照の 40%未満）。CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1′-水酸化）の活性は阻害しなかった。速度解析により、EXEL-1644 は、CYP2C8 活性の可逆的非線形混合型阻害剤（Ki_{app} = 1.1 μmol/L；α = 6）及び CYP2C9 活性の可逆的混合型阻害剤（Ki_{app} = 32.5 μmol/L；α = 13）であることが示された。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1′-水酸化）の活性に対する実質的な時間依存的阻害はみられなかった。

2.6.4.5.1.3 *In Vitro* での CYP 誘導

：**添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）、4.2.2.4-4（評価）**

XL184 による CYP3A4 の誘導をヒト肝細胞癌細胞株（HepG2）を用いて *in vitro* で探索的に評価した。本細胞株はヒト PXR 及びルシフェラーゼレポーターを含む CYP3A4 応答 DNA 配列を安定的に発現する（HepG2 hPXR-3A4 細胞）。陽性対照であるリファンピシンは、HepG2 hPXR-3A4 細胞において 10 μmol/L で 10 倍の誘導を示したのに対し、XL184 では誘導作用が

認められなかった。これらの結果に基づくと、XL184 は CYP3A4 の誘導に有意な影響を与えないと予測された。

XL184 による新鮮ヒト肝細胞(2 名のドナー)における CYP1A1、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の誘導作用を、mRNA を用いて探索的に評価した。2 回の実験において、肝細胞を XL184（0.1～30 μmol/L）に 48 時間曝露した。CYP1A1 の mRNA 量は、10 μmol/L までの濃度の XL184 ではほぼ影響を受けなかった（2 倍未満）が、30 μmol/L の濃度では顕著に増加した（最大 20 倍以上及び陽性対照である β-NF の作用の 67%～100%）。CYP1A2 の mRNA 量は全ての濃度でやや増加し、最大の誘導は濃度 30 μmol/L でみられた（約 2～5 倍及び陽性対照である β-NF の作用の約 30%）。CYP2C サブファミリーの mRNA 量は、概して XL184 の影響を受けなかった（2 倍以下）。CYP3A4 の mRNA 量は XL184 濃度 1、3 及び 10 μmol/L で増加した（各ロットで最大 7 及び 55 倍、それぞれ陽性対照であるリファンピシンの作用の約 90%及び 8%）。30 μmol/L の XL184 は細胞からの RNA 収量並びに CYP2C8 及び CYP3A4 の mRNA の両方を低下させたが、これは細胞毒性を示している可能性がある。

別の試験では新鮮ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の XL184 による誘導作用を *in vitro* で評価した。3 つのヒト肝細胞を 1 日 1 回連続 3 日間、XL184 又は陽性対照物質を処理した。インキュベーション期間後に、肝細胞の酵素活性を、フェナセチン *O*-脱エチル化(CYP1A2)、ブプロピオン水酸化(CYP2B6)及びテストステロン 6β-水酸化(CYP3A4)の割合として測定した。また、mRNA を肝細胞から抽出し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA を測定した。

XL184 はヒト肝細胞における CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 酵素活性をほとんど増加しなかった（陽性対照の－8.5%～8.9%）。一方で、陽性対照誘導物質である 3-メチルコラントレン、フェノバルビタール及びリファンピシンはこれらの CYP 酵素の活性を 6～204 倍増加した。XL184 は、CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA 量を添加濃度依存的には上昇させず、陽性対照誘導物質の mRNA 上昇率の 1.0%～11.2%であった。一方で XL184 は CYP3A4 の mRNA を添加濃度依存的に増加させた（最大で陽性対照の 39%）。

2.6.4.5.1.4 肝ミクロソームによる代謝

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

XL184 の代謝安定性を、マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した。結果を表 2.6.4.5-4 に要約する。XL184 は全ての動物種において低い固有クリアランス(CL_{int})値を示し、マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームでそれぞれ 0.022、0.011、0.016 及び 0.018 mL/min/mg protein であった。

表 2.6.4.5-4　肝ミクロソーム画分による XL184 の固有クリアランスの要約

動物種	V_{max}、平均値 (nmol/min/mg)	K_m、平均値 (μmol/L)	CL_{int} (mL/min/mg)
ヒト	0.44	24.0	0.018
マウス	0.26	12.0	0.022
ラット	0.18	16.0	0.011
イヌ	0.23	14.0	0.016

K_m：解離定数、CL_{int}：固有クリアランス、V_{max}：最大速度

2.6.4.5.1.5 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 分子種同定

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）、4.2.2.4-5（評価）

CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する中和抗体を用いて、CYP による XL184 代謝物の生成を探索的に評価した。中和抗体の存在下でヒト肝ミクロソームをプレインキュベーションした後に、XL184 代謝物である M1～M5 の生成量をモニターした。代謝物 M1～M5 の生成は、抗 CYP3A4 抗体の添加によって顕著に阻害された。抗 CYP2C9 及び CYP2D6 抗体は、代謝物 M1～M5 の生成に影響を及ぼさなかった。

XL184 の CYP 分子種同定に関する別の *in vitro* 評価を[^{14}C]XL184 を用いて実施した。評価には単一の代謝物ピーク（XL184 *N*-オキシド）の放射能を定量した。CYP3A4 に対する中和抗体は、この XL184 由来代謝物ピークの生成を 80%超阻害した。一方で、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対する中和抗体は XL184 の代謝物生成に影響を及ぼさなかった。CYP2C9 に対する中和抗体の XL184 の代謝物生成に対する影響は小さい（20%未満の低下）ことが示された。

ヒト CYP 発現ミクロソームを用いた場合、NADPH 依存的な XL184 代謝は CYP3A4 でのみ認められ、CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP2E1 では認められなかった。以上の結果から、XL184 は主に CYP3A4 及び弱いながら CYP2C9 代謝の基質であると推定された。

2.6.4.5.1.6 凍結肝細胞による XL184 のグルクロン酸抱合

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

XL184 を 20 µmol/L の濃度で用い、マウス、ラット及びヒト凍結肝細胞をインキュベートした。マウス及びラットの肝細胞ではわずかな（1%未満）グルクロン酸抱合体が検出されたが、ヒト肝細胞では認められなかった。ラット、マウス及びヒト肝細胞において XL184 の硫酸抱合体は検出されなかった。

2.6.4.5.1.7 代謝物 EXEL-1644 及び EXEL-1646 の生成を介在する硫酸転移酵素の *in vitro* 特性評価

：添付資料番号 4.2.2.4-6（評価）

EXEL-5526（XL184 一水酸化体）から EXEL-1646（EXEL-5526 の硫酸抱合体）及び EXEL-1744（XL184 6-脱メチル化及びアミド結合加水分解体）から EXEL-1644（EXEL-1744 の硫酸抱合体）への代謝におけるヒト硫酸転移酵素（SULT）分子種をヒト SULT 発現系を用いて推定した。また、スルファターゼによる硫酸抱合体（EXEL-1644 及び EXEL-1646）の脱抱合も評価した。

ヒト肝 S9 では[^{14}C]XL184 から対応する硫酸抱合体への代謝はほとんど認められなかった。一方でヒト肝サイトゾルにおいて EXEL-5526 及び EXEL-1744 の抱合反応が進行した。

さらに、様々なヒト SULT 分子種について EXEL-5526 及び EXEL-1744 抱合反応を評価した結果、この反応は濃度依存的であると考えられた。EXEL-5526 の濃度 0.762 µmol/L における EXEL-1646 の生成順序は SULT1A1>SULT1A2>SULT2A1 であり、7.62 µmol/L における生成順序は SULT2A1>SULT1A1>SULT1A2>SULT1A3 であった。SULT1E1 は試験を行った濃度において EXEL-5526 の硫酸抱合を進行しないと考えられた。EXEL-1744 の濃度 1.31 µmol/L

における EXEL-1644 の生成順序は、SULT1A1>SULT1A2>SULT1A3>SULT1E1 であり、13.1 µmol/L における生成順序は SULT1A3>SULT1A1>SULT1A2>SULT2A1>SULT1E1 であった。SULT2A1 は 1.31 µmol/L の濃度で EXEL-1744 の硫酸抱合を進行しないと考えられた。

また、スルファターゼにより上記 2 つの代謝物 EXEL-1644 及び EXEL-1646 のそれぞれ対応する水酸化体 EXEL-1744 及び EXEL-5526 への脱抱合（加水分解）が生じることが示された。スルファターゼによる硫酸抱合体 EXEL-1644 及び EXEL-1646 の脱抱合は、未変化体 XL184 を生成しなかった。EXEL-1644 の加水分解は、各インキュベーション条件についてほぼ完全であり、8 時間後に残っていたのは 0.7%～6%のみであった。EXEL-1646 の加水分解はよりゆるやかであり、同じ条件下で 8 時間後に 45%～97%が残存した。

2.6.4.5.2 代謝物のプロファイリング及び特定

2.6.4.5.2.1 *In Vitro* 試験

：添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）

XL184 の代謝物プロファイリングを、マウス、ラット及びヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* で評価した。結果を表 2.6.4.5-5 に要約する。

表 2.6.4.5-5　マウス、ラット及びヒト肝ミクロソームを用いて in vitro で生成された XL184 代謝物の相対的割合

肝ミクロソーム（動物種）	インキュベーション時間 (hr)	M1[a] (%)	M4 (%)	M6 (%)	M10 (%)	M11 (%)	XL184 (%)	合計 (%)
ヒト	0	0	0	0	NA	NA	100	100
	0.5	3.15	4.29	2.34	NA	NA	90.2	100
	1	4.74	4.20	3.94	NA	NA	87.1	100
	2	7.27	7.45	6.03	NA	NA	79.2	100
	4	9.72	7.84	6.57	NA	NA	75.9	100
マウス	0	0	0	0	0	0	100	100
	0.5	2.41	0.84	1.63	1.68	0.34	93.1	100
	1	3.24	1.29	2.74	2.17	1.04	89.5	100
	2	4.44	1.59	3.14	1.80	1.81	87.2	100
	4	4.38	1.53	2.88	1.38	2.06	87.8	100
ラット	0	0	0	0	NA	NA	100	100
	0.5	0.78	0.39	0.43	NA	NA	98.4	100
	1	1.12	0.55	0.65	NA	NA	97.7	100
	2	1.67	0.55	0.76	NA	NA	97.7	100
	4	1.94	0.61	0.96	NA	NA	96.5	100

NA：該当せず、UV：紫外線、NADPH 存在下
a：代謝物の相対生成割合は、親化合物と代謝物が同じ UV 吸光係数（254 nm）を有すると仮定した上で推定した。

マウス肝ミクロソームにおいて NADPH 存在下で 5 種の代謝物（M1、M4、M6、M10 及び M11）が生成され、これらは 4 時間のインキュベーション後の合計の約 12%を占めていた。ラット肝ミクロソームにおいて NADPH 存在下で 3 種の代謝物（M1、M4 及び M6）が生成され、これらは 4 時間のインキュベーション後の合計の約 5%を占めていた。ヒト肝ミクロソームにおいては NADPH 存在下で 3 種の代謝物（M1、M4 及び M6）が生成され、これらは 4 時間のインキュベーション後の合計の約 24%を占めていた。いずれの動物種においても NADPH 非存在下では代謝物のピークは認められなかった。これらの生体内変換データから、

XL184 は *in vitro* で大きく代謝されないことが示されている。LC/MS/MS により推定した代謝物の構造を図 2.6.4.5-1 に示す。

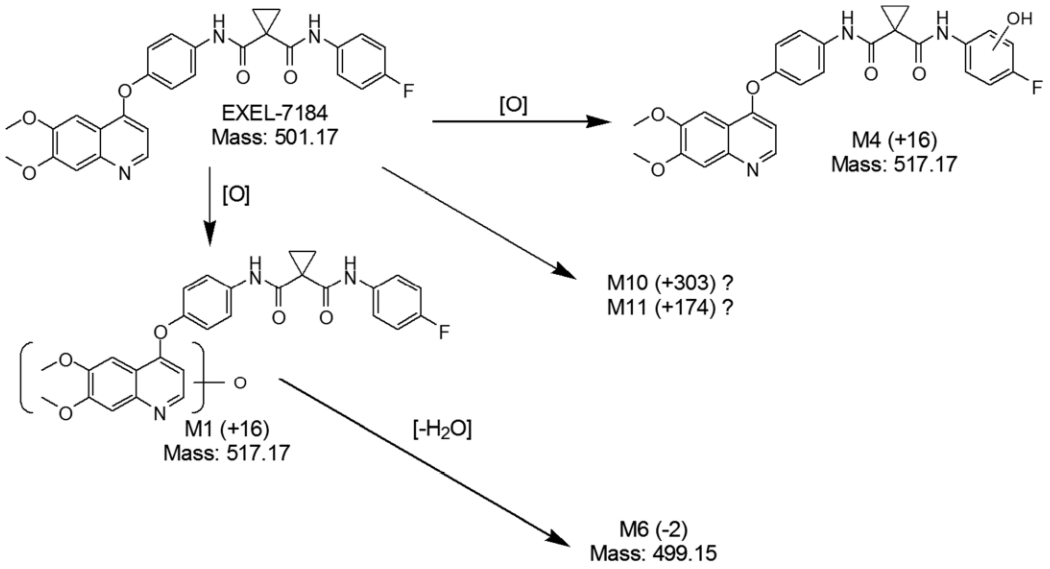


図 2.6.4.5-1　XL184（EXEL-7184）の *in vitro* での推定代謝経路

2.6.4.5.2.2 *In Vivo* 試験

（1）マウス

：添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）、4.2.2.4-7（参考）

XL184 を 100 mg/kg の用量で経口投与した雌の胸腺欠損ヌードマウス由来の血漿を用いて、探索的な代謝物プロファイリングを実施した。マウス血漿中に 8 種の代謝物（M1、M2、M3、M4、M5、M7、M8 及び M9）が検出された（表 2.6.4.5-6）。代謝物 M1、M5 及び M9 の量が多かった。代謝物 M2、M3、M5、M7、M8 及び M9 は *in vitro* 試料では検出されなかったため、*in vivo* 試料に特有の代謝物であった。これとは逆に、代謝物 M10 及び M11 は *in vivo* 試料には検出されなかったが、*in vitro* 試料では検出された。*In vivo* 代謝物の合計は総濃度（XL184 及び代謝物の合計）に対して 34%であった。LC/MS/MS により、代謝経路として水酸化及びグルクロン酸抱合の両経路が存在することが示された。推定代謝物構造を図 2.6.4.5-2 に示す。

表 2.6.4.5-6　マウス及びラットにおける XL184 経口投与後の *in vivo* での XL184 代謝物の相対生成割合

血漿	時間	M1[a] (%)	M2 (%)	M3 (%)	M4 (%)	M5 (%)	M7 (%)	M8 (%)	M9 (%)	XL184 (%)
マウス[b]	0.5	3.04	0.54	0.27	0.43	8.46	0.65	0.42	3.75	82.4
	1	4.23	0.61	0.28	0.45	9.87	0.84	0.78	4.30	78.6
	2	5.14	0.38	0.37	1.02	16.5	1.43	1.37	7.72	66.0
	4	5.85	0.49	0.35	1.16	15.1	1.41	1.29	8.22	66.1
ラット[c]	0.5	0.82	0.64	0.54	0	0.83	0	0	1.45	95.7
	1	2.25	0.79	0.44	0.64	1.99	0.35	0.35	3.23	90.0
	2	2.37	0.81	0.44	2.23	1.34	0.15	0.79	2.41	89.5
	4	2.51	1.00	0.49	2.39	0.72	0.03	0.86	2.22	89.8

a：代謝物の相対生成割合は未変化体及び代謝物が同じ UV 吸光係数を有すると仮定した上で推定した。
b：用量 100 mg/kg
c：用量 300 mg/kg

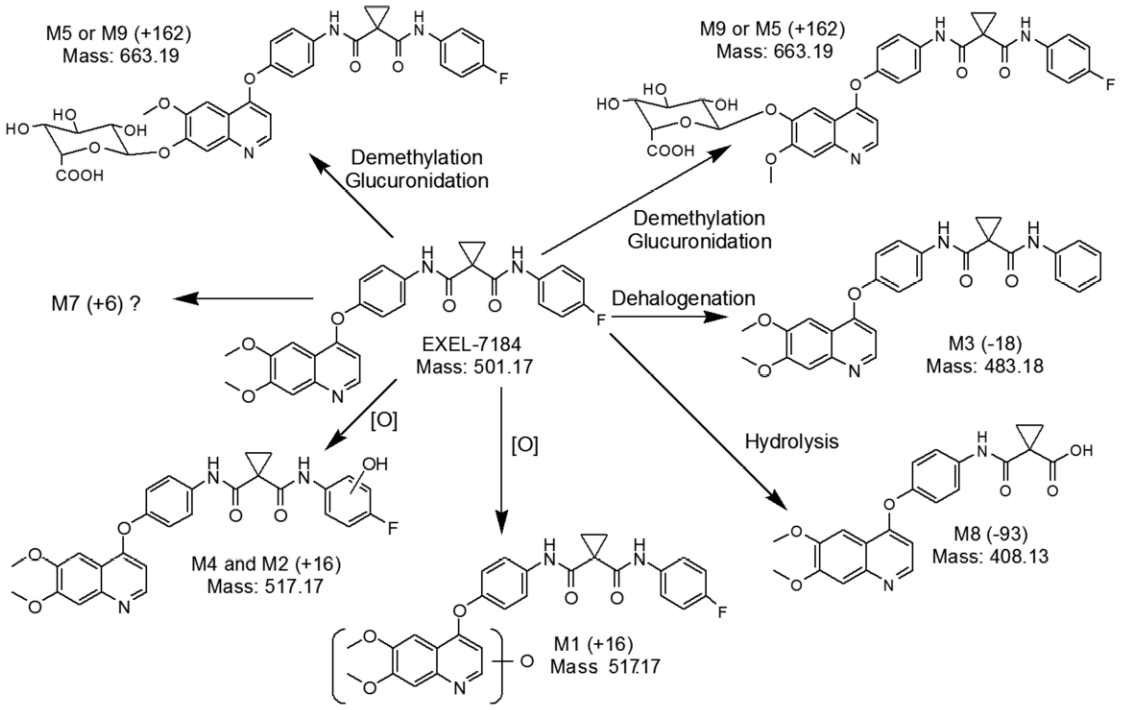


図 2.6.4.5-2　マウス及びラット血漿における XL184（EXEL-7184）の推定代謝物

rasH2（野生型）マウス及び CD-1 マウスを用いた 5 日間反復投与トキシコキネティクス試験において、XL184 及び XL184 の主な代謝物 5 種（EXEL-5162、EXEL-1646、EXEL-5366、EXEL-1644 及び p-FA）を測定し、トキシコキネティス解析を実施した。この試験において測定した代謝物を図 2.6.4.5-3 に示す。

この試験では、rasH2 マウス及び CD-1 マウス（n=8/性別/用量/系統）に、XL184 を 10、30 又は 100 mg/kg/day（rasH2）若しくは 30 mg/kg/day（CD-1）の用量で 1 日 1 回連続 5 日間投与した。

雄及び雌 rasH2 マウスにおいて、XL184 の AUC が総薬物関連 AUC（XL184 並びに代謝物 EXEL-5162、EXEL-1646、EXEL-5366、EXEL-1644 及び p-FA の合計 AUC）に占める割合は、それぞれ 94.1%及び 91.7%であった（表 2.6.4.5-7）。このことから rasH2 マウスにおいては

XL184 が代謝を受ける割合は低いと考えられた。XL184 の $AUC_{0.5\text{-last}}$ は雄と雌でほぼ同程度であった。$AUC_{0.5\text{-last}}$ が総薬物関連 AUC の 10%を上回る代謝物はなかった。主な代謝物は雌雄ともに EXEL-5162 であった。rasH2 マウスと比べて、CD-1 マウスは同等の代謝プロファイルを示したが、同投与量における $AUC_{0.5\text{-last}}$ は、XL184 については 2 分の 1 から 3 分の 1 と低く、主な代謝物については同程度又は 2 分の 1 から 3 分の 1 と低かった。p-FA の血漿中濃度は、rasH2 マウスに 10 mg/kg で投与した場合、定量下限未満であった。

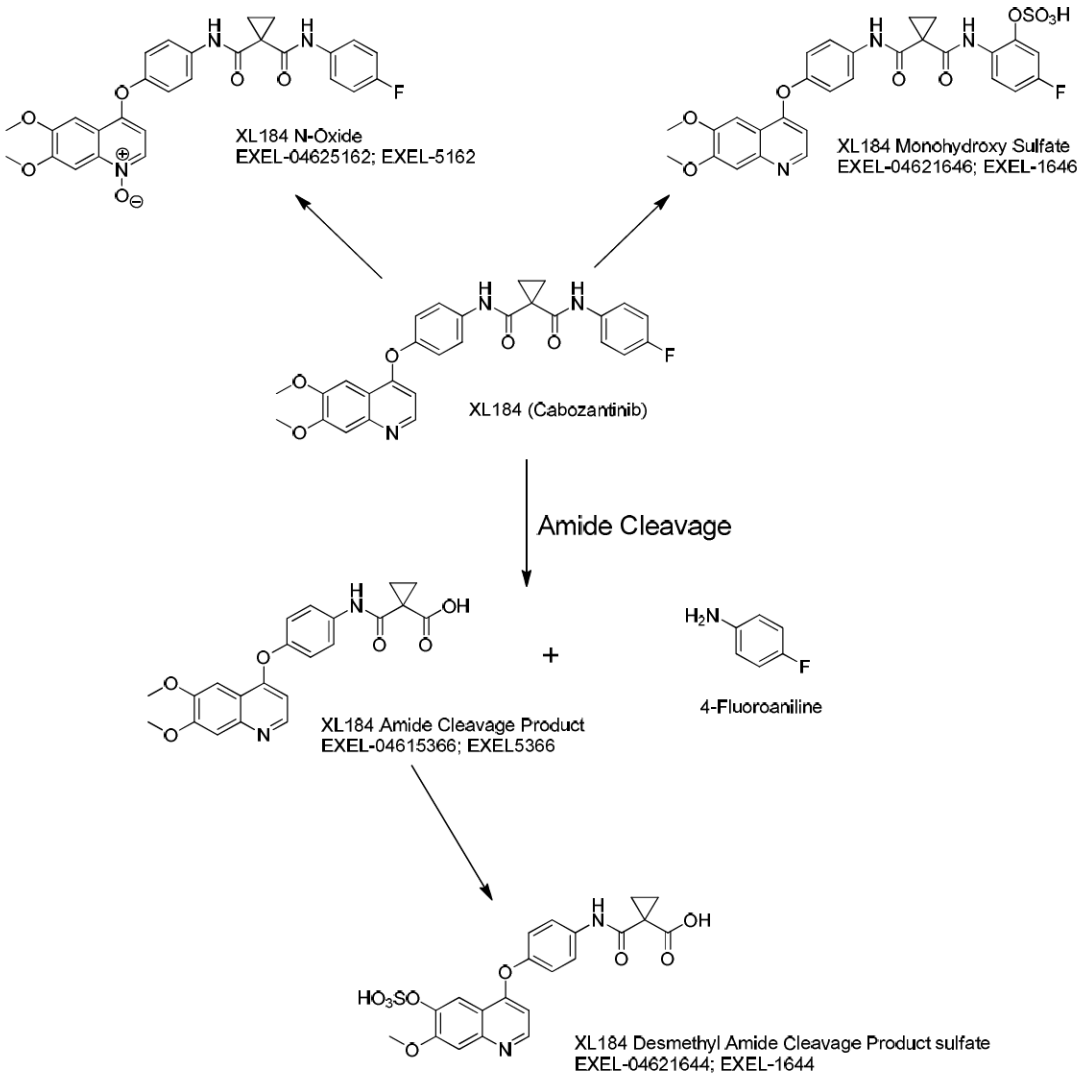


図 2.6.4.5-3　XL184 の推定代謝経路（4.2.2.4-7 で測定された代謝物）

表 2.6.4.5-7　rasH2 マウスにおいて XL184 を 10 mg/kg/day で 5 日間投与した時の XL184 及びその代謝物の AUC

	測定対象物	$AUC_{(0.5\text{-last})}$ (ng·hr/mL)	XL184 の AUC に対する割合（%）[a]	総薬物関連 AUC に対する割合（%）[b]
雌マウス	XL184	20,800	100	91.7
	EXEL-5162	1,060	5.1	4.7
	EXEL-1646	181	0.9	0.8
	EXEL-5366	582	2.8	2.6
	EXEL-1644	49.5	0.2	0.2
	p-FA	0[c]	—	—
雄マウス	XL184	31,000	100	94.1
	EXEL-5162	901	2.9	2.7
	EXEL-1646	47.3	0.2	0.1
	EXEL-5366	732	2.4	2.2
	EXEL-1644	254	0.8	0.8
	p-FA	0[c]	—	—

a：測定対象物の AUC/XL184 の AUC
b：測定対象物の AUC/ XL184+代謝物の総 AUC
c：定量下限未満

（2）ラット

：添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）、4.2.2.4-7（参考）、-8（評価）

XL184 を 300 mg/kg の用量で経口投与した雄 CD ラット由来の血漿を用いて、探索的な代謝物プロファイリングを実施した。マウス血漿中に検出された 7 種代謝物（M1、M2、M3、M4、M5、M8 及び M9）がラットの血漿中にも検出された（表 2.6.4.5-6）。代謝物 M1、M4 及び M9 の量が最も多かった。マウスと同様、代謝物 M2、M3、M5、M8 及び M9 は *in vitro* 試料では検出されていないため、*in vivo* 試料に特有の代謝物であった。代謝物 M10 及び M11 は、ラットでは *in vivo* で検出されなかった。*In vivo* 代謝物の合計は総濃度（XL184 及び代謝物の合計）に対して約 10%を占めており、総濃度の 4%を超える単一の代謝物はみられなかった。LC/MS/MS により、代謝経路として水酸化及びグルクロン酸抱合の両経路が存在することが示された。推定代謝物構造を図 2.6.4.5-2 に示す。

5 日間反復投与トキシコキネティクス試験において、XL184 を SD ラット（n=9/性別）に 10 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 5 日間経口投与した。この試験において測定した代謝物を図 2.6.4.5-3 に示す。

雄及び雌ラットにおいて、XL184 の AUC が総薬物関連 AUC に占める割合は、それぞれ 88.7%及び 96.8%であった（表 2.6.4.5-8）。このことからラットにおいては XL184 が代謝を受ける割合は低いと考えられた。XL184 の $AUC_{0.5\text{-last}}$ は雌雄で顕著な差は認められなかった。$AUC_{0.5\text{-last}}$ が総薬物関連 AUC の 10%を上回った代謝物はなかった。雌雄で代謝物プロファイルにほとんど差がなかったが、EXEL-1646 については総薬物関連 AUC に対して雄及び雌ラットでそれぞれ 8.3%と 1.8%と約 4.6 倍の差があった。p-FA の血漿中濃度は定量下限未満であった。

表 2.6.4.5-8　XL184 10 mg/kg/day で SD ラットに投与した時の XL184 及びその代謝物の AUC

	測定対象物	$AUC_{(0.5\text{-last})}$ (ng·hr/mL)	XL184 の AUC に対する割合（%）[a]	総薬物関連 AUC に対する割合（%）[b]
雌ラット	XL184	396,000	100	96.8
	EXEL-5162	4,520	1.1	1.1
	EXEL-1646	7,340	1.9	1.8
	EXEL-5366	973	0.3	0.2
	EXEL-1644	88.7	<0.1	<0.1
	p-FA	ND	—	—
雄ラット	XL184	232,000	100	88.7
	EXEL-5162	6,750	2.9	2.6
	EXEL-1646	21,700	9.4	8.3
	EXEL-5366	897	0.4	0.3
	EXEL-1644	155	<0.1	<0.1
	p-FA	ND	—	—

a：測定対象物の AUC/XL184 の AUC
b：測定対象物の AUC/ XL184+代謝物の総 AUC
ND：検出されなかった

XL184 及び EXEL-1646 の小腸からの吸収を SD ラット（n=4）において評価した。

XL184 を遊離塩基重量として 50 mg/kg の用量でラットの十二指腸内に単回投与した時、XL184 の吸収は良好であり、終末相の消失半減期（$t_{1/2,z}$）は 25 時間、t_{max} は 4 時間であった。EXEL-1646 は、XL184 の十二指腸内投与後に血漿中にもみられ、t_{max} は 16 時間であったが、EXEL-1646 の $t_{1/2,z}$ は、十分な採血ができなかったため算出できなかった。XL184 の小腸内投与後に、EXEL-1646 の $AUC_{0\text{-last}}$ は XL184 の $AUC_{0\text{-last}}$ よりも低く、割合にして（EXEL-1646 の $AUC_{0\text{-last}}$/XL184 の $AUC_{0\text{-last}}$）2%～5%であった。EXEL-1646 の前駆体である EXEL-5526 の血漿中濃度は、ほとんどの時点で定量下限以下であった。EXEL-1646 を 50 mg/kg の用量でラットの十二指腸内に単回投与した時、EXEL-1646 の吸収は良好であり、EXEL-1646 の t_{max} は 4 時間でみられ、$t_{1/2,z}$ は 10 時間であった。しかし、EXEL-5526 の血漿中濃度は定量下限以下であった。

これらのデータから、胆汁中に排泄された XL184 は小腸で再吸収されると考えられ、その後代謝されて硫酸抱合体である EXEL-1646 になることが示唆される。また、胆汁中に排泄された EXEL-1646 も小腸で再吸収されると考えられる。

（3）イヌ

：添付資料番号 4.2.2.4-9（評価）、-10（評価）

イヌにおける XL184 の代謝物の濃度測定を、GLP 適用 6 ヵ月間慢性毒性試験（4.2.3.2-10）の血漿を用いて実施した。20 mg/kg/day の用量で初回投与後に、イヌ（n=6/性別）から採取した血漿を解析した。XL184 及び選択した代謝物の構造を図 2.6.4.5-4 に示す。

イヌにおける XL184 の AUC_{last} の割合は総薬物関連 AUC（XL184 及び代謝物の AUC_{last} の合計）の 93%を超えた。イヌにおける代謝物 EXEL-5162（M1）、EXEL-1646（M4）及び EXEL-5366（M8）の血漿中濃度は XL184 よりも低かった。XL184 の AUC に対する代謝物 AUC の割合の平均値は、EXEL-5162 で 4.08%、EXEL-1646 で 0.24%、EXEL-5366 で 2.03%、p-FA で 0.09%であった。

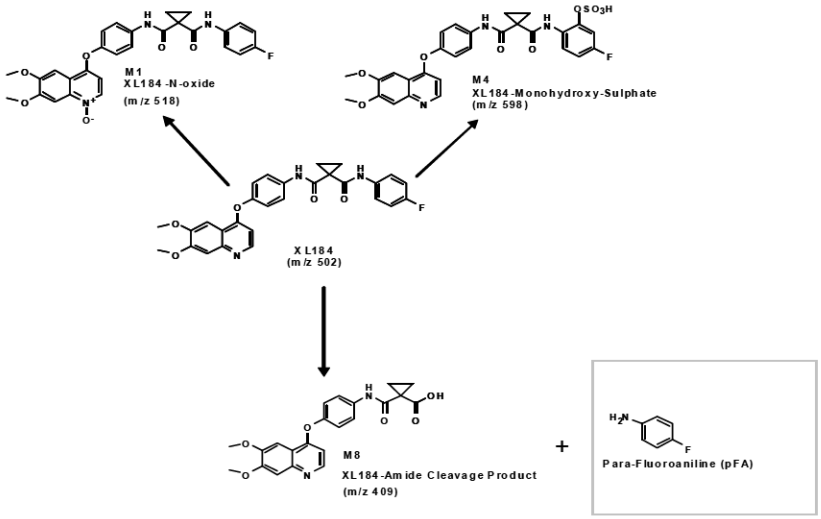


図 2.6.4.5-4　イヌの血漿中に検出される XL184 の代謝物構造

[^{14}C]XL184 を遊離塩基重量として 100 mg/kg の用量で BDI 及び BDC イヌに単回経口投与した後に、血漿、胆汁及び糞試料について[^{14}C]XL184 代謝物プロファイリングを行った。投与後 168 時間までの適切な時間に全血サンプルを採取し、投与後 168 時間までの尿、胆汁、糞試料を回収した。全血、血漿、尿、胆汁及び糞（燃焼後）の放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。血漿、尿、胆汁及び糞ホモジネートの選択した試料をプールして、XL184 の代謝物プロファイリングを行い、LC/MS/MS により代謝物を推定した。

イヌにおける推定代謝経路及び推定代謝物構造を図 2.6.4.5-5 に示す。[^{14}C]XL184 は第 I 相及び第 II 相代謝経路の両方を介して代謝されると考えられた。評価した代謝物は、酸化、脱メチル化、酸化的脱フッ素、アミド結合の加水分解、硫酸抱合、グルクロン酸抱合、タウリン抱合、グルタチオン並びにアセチルシステイン抱合、メチル化及び酸化的脱アルキル化を受けた代謝物であった。主な代謝経路は酸化的脱フッ素であった。これらの結果から、イヌにおける[^{14}C]XL184 の排泄には複数の代謝経路が存在することが示唆される。

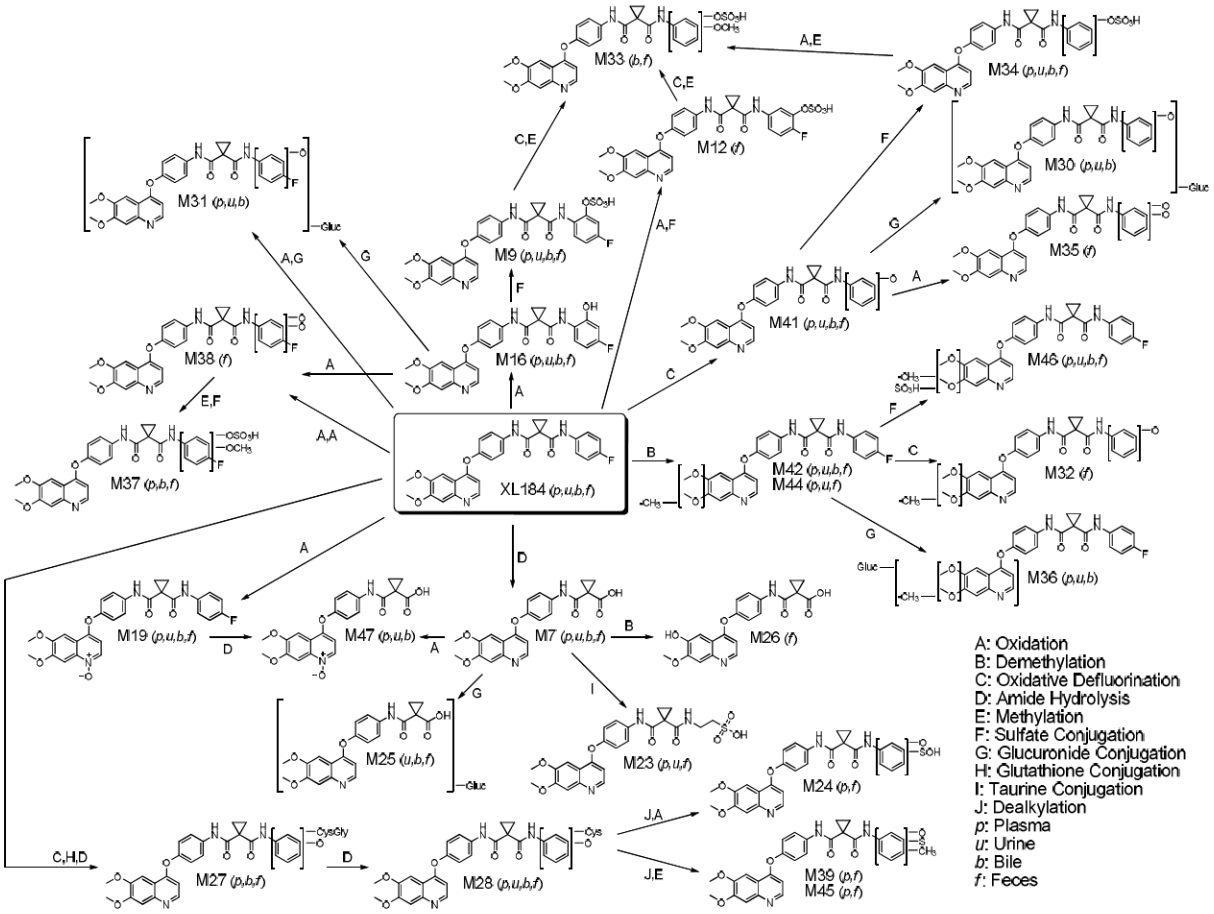


図 2.6.4.5-5　[^{14}C]XL184 を 100 mg/kg の用量で BDI 及び BDC イヌに単回経口投与した時の血漿、尿、胆汁及び糞に検出される XL184 の推定代謝物構造と推定代謝経路

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラット

：添付資料番号 4.2.2.4-8（評価）、4.2.2.5-1（参考）

[^{14}C]XL184 を遊離塩基重量として 10 mg/kg の用量で雌雄ラット（n=27/性別）に経口投与後の尿及び糞中の総放射能の排泄量並びに血漿中放射能濃度を評価した。投与後、168 時間までの尿、糞、血液試料を採取した。

[^{14}C]XL184 を投与したラットにおける XL184 由来の放射能は、雌雄で主に糞から排泄された。投与 168 時間後までの投与放射能の回収率は、雄では糞中に 85.64%、尿中に 9.06%、ケージ洗浄液中に 0.72%であり、雌では糞中に 82.05%、尿中に 11.81%及びケージ洗浄液中に 1.28%であった。投与 168 時間後に採取されたケージ内残留物試料及び死体残留物には、雌雄において投与放射能量の 1%未満が含まれた。投与 168 時間後までの投与放射能量の総回収率は、雄で 95.84%及び雌で 96.21%であった。最高血漿中放射能濃度は、雄及び雌（それぞれ 19,300 及び 24,200 ng equiv/g）で投与 4 時間後にみられた（表 2.6.4.6-1）。雄における血漿中の放射能濃度は、投与 72 時間後までに 188 ng equiv/g に低下し、投与後 96 時間までに定量下限（53.2 ng equiv/g）未満に低下した。雌では、血漿中の放射能濃度は投与 120 時間後までに 158 ng equiv/g に低下し、更に投与後 144 時間までに定量下限未満に低下した。雄及び

雌において総放射能量の$AUC_{0\text{-}inf}$に対するXL184の$AUC_{0\text{-}inf}$の割合はそれぞれ77.5%及び81%であった。

表 2.6.4.6-1　[^{14}C]XL184（遊離塩基重量として 10 mg/kg）を雌雄 SD ラットに経口投与した時の血漿中放射能量及び XL184 濃度

	雄				雌			
	総放射能量		XL184		総放射能量		XL184	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
C_{max} (ng/mL)	19,273	1,720	11,657	3,844.7	24,160	2,976	17,100	2,051.8
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	223,223	23,237	168,884	36,613.5	496,384	80,226	399,473	624,262.7
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	223,986	23,455	173,589	33,628.4	499,423	80,814	404,618	62,104.3
t_{max} (hr)	4.00	0.00	4.67	1.16	4.00	0.00	3.33	1.16
$t_{1/2}$ (hr)	11.10	0.93	11.57	1.27	17.33	2.34	16.27	9.25

[^{14}C]XL184 を遊離塩基重量として 50 mg/kg の用量で雄 BDI 及び BDC SD ラットに経口投与した後に、[^{14}C]XL184 由来放射能の薬物動態及び放射能の排泄プロファイルを検討した。投与後 120 時間までの適切な時間に全血サンプルを採取し、投与後 120 時間までの尿、胆汁、糞試料を回収した。全血、血漿、尿、胆汁及び糞（燃焼後）の放射能濃度を LSC で測定した。血漿、尿、胆汁及び糞ホモジネートの選択した試料をプールし、XL184 の代謝物についてプロファイリングを行った。選択した代謝物についてマトリックス間で比較し、その同一性を LC/MS/MS により確認した。

[^{14}C]XL184 単回投与後の回収率を表 2.6.4.6-2 に示す。

表 2.6.4.6-2　[^{14}C]XL184 を BDI 及び BDC SD ラットに経口投与後の糞、尿及び胆汁における回収率

投与群	総回収率 (%± SD)	糞（%± SD）	尿（%± SD）	胆汁（%± SD）	ケージ洗浄液 (%± SD)
1 (BDI)	92.5 ± 1.30	84.6 ± 4.65	2.44 ± 0.261	NA	0.880 ± 0.203
2 (BDC)	91.6 ± 1.89	45.8 ± 6.95	7.44 ± 4.63	29.1 ± 5.48	1.69 ± 1.06

BDI 及び BDC ラットの両方において、経口投与後に、放射能の大部分は糞中に排泄された。放射能は比較的速やかに排泄され、BDI 及び BDC ラットにおいて投与 48 時間後までに回収された投与放射能の割合の平均値はそれぞれ 71%及び 64%であった。経口投与後に、胆汁中の回収率は投与量の約 29%であったことから、ラットにおいて吸収された[^{14}C]XL184 由来放射能の排泄には胆汁排泄が主な役割を果たしていることが示唆される。腎排泄量は極めて少なく、尿中の平均総放射能回収率は 8%未満であった。

血漿中には脱メチル化及びグルクロン酸抱合体である M36 及び別の脱メチル化及びグルクロン酸抱合体（未同定）が極めて低濃度で存在した。尿中及び胆汁中には、M36、M31 及びその他未同定の 2 種のグルクロン酸抱合体が検出された。推定代謝経路は図 2.6.4.5-5 に示す。

2.6.4.6.2 イヌ

：添付資料番号 4.2.2.4-10（評価）

[^{14}C]XL184 を遊離塩基重量として 100 mg/kg の用量で単回経口投与した BDI 及び BDC イヌ（雄）において、[^{14}C]XL184 由来放射能の薬物動態及び放射能の排泄プロファイルを検討した。投与後 168 時間までの適切な時間に全血サンプルを採取し、投与後 168 時間までの尿、胆汁、糞試料を回収した。全血、血漿、尿、胆汁及び糞（燃焼後）中の放射能濃度を LSC により測定した。

[^{14}C]XL184 単回投与後の回収率を表 2.6.4.6-3 に示す。

表 2.6.4.6-3　[^{14}C]XL184 を BDI 及び BDC イヌに経口投与後の糞、尿及び胆汁中の放射能回収率

投与群	総回収率（%± SD）	糞（%± SD）	尿（%± SD）	胆汁（%± SD）	ケージ洗浄液（%± SD）
1 (BDI)	92.6 ± 1.08	86.2 ± 4.37	1.88 ± 1.39	NA	1.91 ± 1.33
2 (BDC)	91.7 ± 4.29	73.3 ± 4.96	0.679 ± 0.264	14.5 ± 7.71	1.10 ± 1.28

投与後 168 時間までの試料を回収

放射能の排泄プロファイルは BDI イヌと BDC イヌで同様であり、大部分の放射能は糞中に回収された。放射能は迅速に排泄され、BDI イヌ及び BDC イヌにおいて投与放射能量のそれぞれ約 77%及び 88%が投与 48 時間後までに回収された。腎排泄量は極めて少なく、投与放射能量のうち尿中に回収されたのは平均で合計 2%未満であった。経口投与後に胆汁中に平均で投与量の約 15%が回収されたことから、イヌにおいては吸収された[^{14}C]XL184 由来放射能の排泄に胆汁排泄が主な役割を果たしていることが示唆される。イヌの血漿、糞、尿及び胆汁中の XL184 の推定代謝経路及び推定代謝物構造を図 2.6.4.5-5 に示す。

血漿中に検出された主な放射能成分は XL184 であり、BDI イヌ及び BDC イヌにおける総血漿中放射能量のそれぞれ約 92%及び 94%を占めた。血漿中に検出された少量の代謝物（それぞれ総血漿中放射能量の 3.4%未満）は、M20（未同定）、M7（EXEL-5366、アミド結合の加水分解）、M34（酸化的脱フッ素及び硫酸抱合）、M36（脱メチル化及びグルクロン酸抱合）、M37（酸化、メチル化及び硫酸抱合）、M9（EXEL-1646、一水酸化及び硫酸抱合）、M41（酸化的脱フッ素）、M16（EXEL-5526、一水酸化）及び M19（EXEL-5162、*N*-オキシド）であった。

尿中に検出された放射能の主ピークは、M20 及び M7/M34/M36（同じ溶出時間）であり、平均で投与放射能量のそれぞれ 0.409%及び 0.390%であった。その他検出された代謝物は全て微量であり、投与放射能量のそれぞれ 0.1%未満であった。

BDC イヌ由来の胆汁中に検出された放射能の主ピークは、M25（アミド結合加水分解及びグルクロン酸抱合）/M27（酸化的脱フッ素及びアセチルシステイン抱合）/M28（酸化的脱フッ素及びシステイン抱合）/M30（酸化的脱フッ素及びグルクロン酸抱合）、M7/M33（酸化的脱フッ素、メチル化及び硫酸化）/M34/M36/M37、M9 及び M46（脱メチル化及び硫酸抱合）/M47（アミド結合加水分解及び*N*-オキシド）であった。これらは投与放射能のそれぞれ 5.43%、2.20%、2.36%及び 1.37%を占めた。その他検出された代謝物は全て微量であり、投与放射能量のそれぞれ 1%未満であった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 In vitro での薬物トランスポーターとの相互作用（XL184）

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）、4.2.2.6-1（参考）、-2（評価）、-3（参考）、-4（参考）

XL184 が OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP、MRP2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP などのトランスポーターの基質及び阻害剤であるかを *in vitro* で評価した。評価には CHO 細胞由来の発現細胞（OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3）、Caco-2 細胞（P-gp 及び BCRP）、トランスポーター発現膜ベシクル（BSEP 及び MRP2）並びに MDCK-II 細胞由来の発現細胞（OAT3、MATE1 及び MATE2-K）を用いて実施した。

これらの試験の結果から、XL184 は MRP2 の基質である可能性はあるが、評価された他のトランスポーターの基質ではないことが示された。XL184 は MATE1 及び MATE2-K に対する強い阻害作用（IC_{50} 値はそれぞれ 5.94 及び 3.12 µmol/L）を示したが、OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP（IC_{50} 値>15 µmol/L）並びに MRP2 及び BCRP（IC_{50} 値>50 µmol/L）に対しては顕著な阻害はみられなかった。CHO 細胞由来の発現細胞（添加濃度：5 及び 15 µmol/L）において OAT3 阻害作用（5 µmol/L で>50%）を示したが、濃度依存的ではなかった。OAT3 の IC_{50} 値は MDCK 細胞由来の発現系（添加濃度：0.1～20 µmol/L）において 20 µmol/L 以上であった。P-gp については、MDCK-II 細胞を用いた探索的試験での IC_{50} 値（7.0 µmol/L）及び Caco-2 細胞を用いた試験での IC_{50} 値（>50 µmol/L）は、Caco-2 細胞を用いた別の探索的試験における IC_{50} 値である 0.5 µmol/L と比較して高かった。この P-gp に報告された低い IC_{50} 値（0.5 µmol/L）は、インキュベーション前の XL184 濃度（範囲：3～12 µmol/L）ではなくインキュベーション後に測定された XL184 濃度であり、インキュベーション中の薬剤の濃度低下を反映している可能性がある。これらの試験から得られた XL184 のトランスポーター試験の最終的な結果を表 2.6.4.7-1 に要約する。

表 2.6.4.7-1　薬物トランスポーターの基質及び阻害剤としての XL184 及び EXEL-1644 の in vitro 評価

トランスポーター	基質		阻害(IC_{50} 値、µmol/L)	
	XL184	EXEL-1644	XL184[a]	EXEL-1644[b]
BCRP	-[d]	+[h]	>50[d]	>250[i]
BSEP	-[d]	-[h]	>15[d]	50[g]
MRP2	+[d]	+[h]	>50[d]	78.5[g]
P-gp	-[c]	+/-[h]	7.0[c]、>50[d]	>250[g]
OAT1	-[d]	-[h]	>15[d]	4.3[f]
OAT3	-[d]	+[h]	>20[e]	4.3[f]
OCT1	-[d]	-[h]	>15[d]	>250[g]
OCT2	-[d]	-[h]	>15[d]	>250[g]
OATP1B1	-[d]	+[h]	>15[d]	6.1[f]
OATP1B3	-[d]	+[h]	>15[d]	20.6[g]
MATE1	ND	ND	5.94[e]	16.7[g]
MATE2K	ND	ND	3.12[e]	65.3[g]

ND：測定せず

a：試験を行った濃度：5 及び 50 µmol/L（BCRP、MRP2、P-gp）；5 及び 15 µmol/L（OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP）；0.1-20 µmol/L（MATE1、MATE2K）

b：試験を行った濃度範囲：1～250 µmol/L 又は 0.1～20 µmol/L

c：4.2.2.2-1, d：4.2.2.6-2, e：4.2.2.6-4, f：4.2.2.6-5, g：4.2.2.6-6, h：4.2.2.6-7, i：4.2.2.6-8

2.6.4.7.2 In vitro での薬物トランスポーターとの相互作用（EXEL-1644）

：添付資料番号、4.2.2.6-5（参考）、-6（参考）、-7（参考）、-8（参考）

代謝物 EXEL-1644 が、ヒト薬物トランスポーターの基質及び阻害剤であるかを *in vitro* で評価した。評価を行った薬物トランスポーターは、(1) MDCK-II 細胞を用いた OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2K、(2) MDCK-MDR1 細胞を用いた P-gp、(3) Caco-2 細胞を用いた BCRP 並びに (4) トランスポーター発現膜ベシクルを用いた BCRP、MRP2 及び BSEP であった。

EXEL-1644 は OAT3、OATP1B1、OATP1B3、BCRP 及び MRP2 の基質であるが、OAT1、OCT1、OCT2 又は BSEP の基質ではないと考えられた。測定法の検出限界のため、EXEL-1644 が P-gp の基質であるかどうかは明らかにされなかった。初期のトランスポーター阻害試験において、EXEL-1644（10 µmol/L）は OAT1、OAT3、OCT2 及び OATP1B1 の典型基質の輸送をそれぞれ 83.4%、89.9%、26.7%及び 67.7%阻害した。BSEP 及び MRP2 については、阻害率は低いものの統計学的に有意な阻害がみられた（それぞれ 10.9%及び 6.37%）。BCRP、P-gp、MATE1、MATE2-K、OCT1 及び OATP1B3 の典型基質の輸送に対しては、阻害作用は認められなかった。

後続のトランスポーター阻害試験において、OAT1、OAT3 及び OATP1B1 に対する EXEL-1644 の IC_{50} 値はそれぞれ 4.27、4.33 及び 6.06 µmol/L と算出された。更に別のトランスポーター阻害アッセイにおいて、EXEL-1644（濃度範囲：1～250 µmol/L）による OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、BSEP 及び MRP2 の最高濃度における阻害率はそれぞれ 19.3%、27.3%、93.0%、84.5%、73.6%、43.0%、4.20%、78.1%及び 77.5%であることが示された。OCT1、OCT2、BCRP 及び P-gp については十分な阻害がみられなかったため、これらのトランスポーターについては IC_{50} 値が決定できなかった。OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BSEP 及び MRP2 の IC_{50} 値はそれぞれ 20.6、16.7、65.3、50.0 及び 78.5 µmol/L であった。これらの EXEL-1644 に関する薬物トランスポーター基質及び阻害評価の結果を表 2.6.4.7-1 に示す。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

マウス、ラット及びイヌにおいて XL184 の単回経口投与後の薬物動態の特徴について検討した。

イヌにおいて、XL184 単回経口投与後（懸濁剤又はカプセル剤）の XL184 の血漿中動態について評価した。絶対的 BA は 50.6%～54.8%、$t_{1/2}$ は 5.5～6.6 時間、t_{max} は 2～3 時間であった。絶食条件（胃 pH 7.08）と比べて、ペンタガストリン又はファモチジンのいずれかの前投与は胃 pH を変化させた（それぞれ 4.49 及び 8.16）が、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の変動は小さく、$t_{1/2}$（7.1～7.6 時間）又は t_{max}（2.27～3.27 時間）のいずれにも明らかな影響は及ぼさなかった。イヌにおいて錠剤の単回投与時の AUC はカプセル剤の単回投与時の AUC と同程度であった。また、XL184 の結晶型が異なった場合でも XL184 の血漿中動態に顕著な差は認められなかった。

XL184 の反復投与後の薬物動態の特性を、マウスを用いた GLP 適用下 4 週間反復投与毒性試験並びにラット及びイヌを用いた GLP 適用下 14 日間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験により評価した。XL184 のがん原性試験（4.2.3.4.1-1）で用いられているトランスジェニック系統である rasH2 マウスにおいて、XL184 の曝露量（AUC_{0-24}）は用量の増量（5.0～50.0 mg/kg/day）に伴い用量比以下あるいは概ね用量に比例して増加した。顕著な蓄積又は性差はみられなかった。ラットにおいて、XL184 の曝露量（AUC_{0-24}）は 0.1～15 mg/kg/day の用量範囲で概ね用量に比例して増加した。雌ラットの曝露量は雄ラットよりもわずかに高いものの、その比は 2 倍未満であった。ラットの反復投与においては血漿中への薬物の中程度の蓄積が認められた（投与 178 日後の AUC_{0-24} 値：初回投与後に対し 3.6～4.3 倍）。イヌにおける曝露量の増加量は、0.2～5.0 mg/kg/day の用量範囲で概ね用量比を下回り、10 ～100 mg/kg/day の用量範囲では用量比を上回った。投与期間 14～180 日後の血漿中薬物蓄積はみられなかった（2 倍未満）。イヌにおいて血漿中曝露量に性差はみられなかった。初回投与後の曝露量は用量 1 及び 5 mg/kg/day においてラットの方がイヌよりも 7～9 倍高かった。

XL184 を 0.3、1 及び 2 mg/kg/day の用量で幼若ラットに生後 12 日又は 21 日から生後 70 日まで経口投与した際に、血漿中曝露量は用量に比例して増加し、反復投与による顕著な蓄積はみられなかった。幼若ラットにおける血漿中曝露量は成獣ラットに比べて投与初期（生後 12 日又は 21 日）に約 2 倍であったが、2 あるいは 3 週間の 1 日 1 回投与により成獣ラットの曝露量と同等となった。これらの結果から、XL184 のクリアランスは幼若ラットでは低く、幼若ラットが成熟して成獣になるにつれて漸増することが示唆される。

代謝物 EXEL-1644 を 3、10 又は 30 mg/kg/day の用量で成獣ラットに皮下投与した場合、単回投与後の AUC_{0-24} はほぼ用量に比例して増加し、1 日 1 回反復投与後に顕著な蓄積はみられないことが示された。

XL184（1 µmol/L）のマウス、ラット及びヒト血漿蛋白結合率は 99.9%を超えた。マウス（30 又は 100 mg/kg）及びラット（100 又は 300 mg/kg）に単回経口投与後に採取した血液試料を用いて測定した XL184 の血漿蛋白結合率は 99.3%以上であった。EXEL-1644（125～500 µmol/L）のマウス、ラット及びヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 96.937%～98.793%、99.729%～99.966%及び 99.950%～99.996%の範囲となり、また濃度依存的で、EXEL-1644 濃度が増加するにつれて血漿蛋白結合率は低下した。

[^{14}C]XL184 を雄白色ラット及び雄有色ラットに単回経口投与した時の XL184 由来放射能は各組織に速やかに分布し、組織中放射能の C_{max} はほとんどの組織においてそれぞれ投与 1 時間及び 2 時間後にみられた。血液中の最高放射能濃度は投与 2 時間後にみられ、投与後 5 日目まで検出可能であった。投与後 2 時間に C_{max} に達した組織の中で高い放射能濃度が認められたのは、肝臓、副腎、白色及び褐色脂肪並びに胃で、投与後 4 時間では小腸で、投与後 8 時間ではハーダー腺で、投与後 24 時間では眼球血管膜及び眼全体であった。中枢神経組織は最高放射能濃度が全ての組織の中で最も低かった。白色ラットと有色ラットは、放射能の分布パターンは同様であったが、有色ラットの眼組織にみられた放射能濃度は白色ラットと比べて大幅に高かった。

ヒト肝ミクロソームを用いて XL184 による CYP 阻害を評価した結果、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 酵素活性を阻害し、Ki_{app} 値としてそれぞれ 4.6、10.4 及び 28.8 µmol/L が算出

された。また、代謝物 EXEL-1644 も、*in vitro* で分子種 CYP2C8 を最も強く阻害した（Ki_{app} = 1.1 μmol/L）。

XL184 曝露後の新鮮ヒト肝細胞中の CYP 誘導を 2 試験において評価した。探索的な試験では CYP 分子種特異的 mRNA 量のみを測定し、最終的な試験では CYP 分子種の mRNA 量と関連する CYP 分子種の酵素活性の両方を測定した。最終的な試験では、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 について、XL184 の曝露（20 μmol/L を 1 日 1 回 3 日間）により酵素活性の増加（補正陽性対照値の 10%以下）はほとんどみられなかった。一方で CYP3A4 のみにおいて mRNA 量の増加（補正陽性対照値の 40%未満）が認められた。mRNA 量のみを測定した探索的な試験では、XL184 の曝露（10～30 μmol/L）により CYP1A2 の mRNA 量は最大 2～5 倍（陽性対照である β-NF の約 30%）、CYP3A4 の mRNA 量は各ロットで最大 7 及び 55 倍（それぞれ陽性対照であるリファンピシンの約 90%及び 8%）及び CYP1A1 の mRNA 量は最大 20 倍（陽性対照である β-NF の約 67%～100%）増加した。XL184（30 μmol/L）に曝露した新鮮ヒト肝細胞では CYP2C8、CYP2C9 又は CYP2C19 の mRNA 量の増加はみられなかった。また、XL184（30 μmol/L）は HepG2 hPXR-3A4 細胞においても CYP3A4 の mRNA 誘導を示さなかった。

CYP3A4 の中和抗体は、ヒト肝ミクロソームによる NADPH 存在下の XL184 代謝物生成を 80%超阻害した。対照的に、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 の中和抗体は XL184 代謝物生成に影響を及ぼさなかった。CYP2C9 の中和抗体が XL184 の代謝物生成をわずかに阻害した（20%未満の減少）。ヒト CYP 発現系を用いた試験では、XL184 の代謝は CYP3A4 でのみで進行し、CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 ではみられなかった。XL184 は CYP3A4 及び弱いながら CYP2C9 の基質であると考えられる。

In vitro における XL184 の代謝プロファイリングにより、NADPH 存在下のヒト肝ミクロソームにおいて生成される 3 種の代謝物（M1、M4 及び M6）が、マウス及びラット肝ミクロソームでも生成されることが示された。マウス肝ミクロソームでは更に 2 種の代謝物（M10 及び M11）が生成された。また、NADPH 非存在下ではピークはみられなかった。マウス、ラット及びヒト肝ミクロソームによる XL184 の全代謝量は低かった（4 時間のインキュベーション後の XL184 の総代謝率はそれぞれ約 12%、5%及び 24%）。これらの結果から、XL184 は *in vitro* で大きく代謝されないことが示された。これらの代謝物の正確な構造同定は行わなかったが、LC/MS/MS 検出の m/z 値から、これらの XL184 代謝物は酸化又は脱水素代謝物である可能性が示唆された。マウス及びラットの肝細胞では少量（代謝率 1%未満）ながらグルクロン酸抱合体も検出されているが、ヒト肝細胞では検出されていない。複数の SULT 分子種が、*in vitro* で代謝物の硫酸抱合体である EXEL-1646 及び EXEL-1644 を生成に関与することが示された。

XL184 の *in vivo* での代謝物プロファイリングにより、マウス及びラットでは、XL184 の単回経口投与後、血漿中にそれぞれ 8 及び 7 種類の代謝物が存在することが示された。マウス血漿中に最も多く認められた代謝物は、脱メチル化及びグルクロン酸抱合による代謝物と推定され、ラット血漿中に最も多く認められた 2 種類の代謝物は、脱メチル化及びグルクロン酸抱合による代謝物並びに酸化による代謝物と推定された。代謝物の正確な構造決定は行われなかった。全般的に、XL184 の代謝物の曝露量は少ない（XL184 及び代謝物の総濃度に対

する割合はマウス及びラットでそれぞれ 34%及び 10%）と考えられた。イヌにおいて XL184 は第 I 相代謝及び第 II 相代謝の両経路を介して代謝を受けることが示唆された。評価した代謝物は、酸化、脱メチル化、酸化的脱フッ素、アミド結合の加水分解、硫酸抱合、グルクロン酸抱合、タウリン抱合、グルタチオン並びにアセチルシステイン抱合、メチル化及び酸化的脱アルキル化を受けた代謝物であった。主な代謝経路は酸化的脱フッ素であった。

ヒト血漿中に認められた XL184 の 4 種類の主要な代謝物（EXEL-5162、EXEL-1646、EXEL-5366 及び EXEL-1644）を、XL184 を経口投与したマウス、ラット及びイヌ由来の血漿を用いて LC/MS/MS により定量した。マウス、ラット及びイヌでは XL184 を経口投与後のこれら 4 代謝物の曝露量は低く、XL184 の AUC に対する代謝物の AUC の割合は、EXEL-5162 で 1.1%～5.1%、EXEL-1646 で 0.2%～9.4%、EXEL-5366 で 0.3%～2.8%、EXEL-1644（マウス及びラット血漿中でのみ評価）で 0.1%未満～0.8%であった。代謝物である p-FA は、イヌ血漿中でのみ低濃度（0.09%）で検出され、マウス及びラット血漿中では定量下限未満であった。

[^{14}C]XL184 を投与した雄及び雌ラットにおける XL184 由来放射能の排泄は主に糞にみられた。投与 168 時間後までの投与放射能量の回収率は、雄において糞中に 85.64%、尿中に 9.06%及びケージ洗浄液中に 0.72%であり、雌において糞中に 82.05%、尿中に 11.81%及びケージ洗浄液中に 1.28%であった。[^{14}C]XL184 を BDC ラット及びイヌに単回経口投与した時、胆汁中に回収された放射能は、投与放射能量のそれぞれ 29.1%及び 14.5%であり、胆汁排泄が XL184 の重要な排泄経路であると考えられた。

XL184 及び代謝物 EXEL-1644 がトランスポーターの基質又は阻害剤となるかを *in vitro* で評価した。XL184 は MRP2 の基質である可能性はあるが、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、BSEP 及び P-gp の基質ではなかった。XL184 は OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP（IC_{50} 値>15 µmol/L）並びに BCRP 及び MRP2（IC_{50} 値>50 µmol/L）に対する阻害は弱かったが、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用は認められた（IC_{50} 値 5.94 及び 3.12 µmol/L）。XL184 は CHO 細胞由来の発現細胞（添加濃度：5 及び 15 µmol/L）において OAT3 の阻害（5 µmol/L で>50%）を示したが、濃度依存的ではなかった。OAT3 の IC_{50} 値は MDCK 細胞由来の発現系（添加濃度：0.1～20 µmol/L）において 20 µmol/L 以上であった。P-gp については、MDCK-II 細胞由来の発現系を用いた試験で IC_{50} 値は 7.0 µmol/L と算出されたが、Caco-2 細胞を用いた試験では 50 µmol/L 以上であった。

代謝物 EXEL-1644 は OAT3、OATP1B1、OATP1B3、BCRP 及び MRP2 の基質であるが、OAT1、OCT1、OCT2 及び BSEP の基質ではないと考えられる。EXEL-1644 が P-gp の基質であるかどうかについては決定的な結果が得られていない。EXEL-1644 により、OAT1、OAT3 及び OATP1B1 に対して強い阻害（IC_{50} 値の範囲：4.3～6.1 µmol/L）が並びに BSEP、MRP2、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K に対して弱い阻害（IC_{50} 値の範囲：16.7～78.5 µmol/L）がみられたが、BCRP、P-gp、OCT1 及び OCT2 に対する明らかな阻害はみられなかった（IC_{50} 値>250 µmol/L）。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献一覧

該当なし。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 6
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 13
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 29
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 31
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 34
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 36
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 37
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 41
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 47
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 52
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 58
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 59
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 60
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 68

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

薬物動態試験の一覧表　　被験物質：XL184, EXEL-1644

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	添付資料番号	区分
Bioanalytical method					
LC/MS/MS	Rat plasma		[redacted]	4.2.2.1-1	Reference
LC/MS/MS	Dog plasma			4.2.2.1-2	Reference
LC/MS/MS	Dog plasma		Exelixis, Inc.	4.2.2.1-3	Reference
LC/MS/MS	Dog plasma		[redacted]	4.2.2.1-4	Reference
LC/MS/MS	Dog plasma		Exelixis, Inc.	4.2.2.1-5	Reference
LC/MS/MS	Mouse plasma		[redacted]	4.2.2.1-6	Reference
LC/MS/MS	Rat plasma			4.2.2.1-7	Reference
LC/MS/MS	Rat plasma		Exelixis, Inc.	4.2.2.1-8	Reference
LC/MS/MS	Rat plasma		Exelixis, Inc.	4.2.2.1-9	Reference
LC/MS/MS	Rat plasma		Exelixis, Inc.	4.2.2.1-10	Reference
Absorption					
Cell permeability	MDCK cells	*In vitro*	Exelixis, Inc.	4.2.2.2-1	Reference
Single dose	Dog	Oral	[redacted]	4.2.2.2-2	Reference
Single dose	Dog	Oral, IV		4.2.2.2-3	Reference
Single dose	Dog	Oral, IV		4.2.2.2-4	Reference
Single dose	Dog	Oral		4.2.2.2-5	Reference
Single dose	Dog	Oral		4.2.2.2-6	Reference
Single dose	Dog	Oral		4.2.2.2-7	Reference
Single dose	Dog	Oral		4.2.2.2-8	Reference
Multiple dose	Mouse	Oral		4.2.3.2-1	Pivotal
Multiple dose	Rat	Oral		4.2.3.2-4	Pivotal
Multiple dose	Rat	Oral		4.2.3.5.4-1	Reference
Multiple dose	Rat	Oral		4.2.3.5.4-2	Pivotal
Multiple dose	Rat	Oral		4.2.3.5.3-2	Pivotal
Multiple dose	Rat	Oral		4.2.3.2-6	Pivotal
Multiple dose	Rat	Subcutaneous		4.2.3.7.5-1	Pivotal
Multiple dose	Dog	Oral		4.2.3.2-8	Pivotal
Multiple dose	Dog	Oral		4.2.3.2-9	Pivotal

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

薬物動態試験の一覧表　　被験物質：XL184, EXEL-1644

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	添付資料番号	区分
Distribution					
Plasma protein binding (XL-184)	mouse, rat, human	*In vitro*	Exelixis, Inc.	4.2.2.3-1	Reference
Plasma protein binding (EXEL-1644)	mouse, rat, human	*In vitro*	[redacted]	4.2.2.3-2	Pivotal
Plasma protein binding	Mouse, Rat	Oral	Exelixis, Inc.	4.2.2.3-1	Reference
Tissue distribution	Rat (SD, Long Evans)	Oral	[redacted]	4.2.2.3-3	Reference
Placental transfer	Rat	Oral		4.2.3.5.2-2	Pivotal
Placental transfer	Rabbit	Oral		4.2.3.5.2-4	Pivotal
Metabolism					
CYP inhibition (XL-184)	CYP expressed microsomes, Human hepatic microsomes	*In vitro*	Exelixis, Inc.	4.2.2.2-1	Reference
CYP inhibition (XL-184)	Human hepatic microsomes	*In vitro*	[redacted]	4.2.2.4-1	Pivotal
CYP inhibition (XL-184)	Human hepatic microsomes	*In vitro*		4.2.2.4-2	Pivotal
CYP inhibition (EXEL-1644)	Human hepatic microsomes	*In vitro*		4.2.2.4-3	Pivotal
CYP induction	HepG2, Human hepatocyte	*In vitro*	Exelixis, Inc.	4.2.2.2-1	Reference
CYP induction	Human hepatocyte	*In vitro*	[redacted]	4.2.2.4-4	Pivotal
In vitro metabolism	Mouse, Rat, Dog and Human hepatic microsomes	*In vitro*	Exelixis, Inc.	4.2.2.2-1	Reference
CYP phenotyping	Human hepatic microsomes	*In vitro*	Exelixis, Inc.	4.2.2.2-1	Reference
	Human hepatic microsomes, CYP expressed microsomes	*In vitro*	[redacted]	4.2.2.4-5	Pivotal
SULT phenotyping	SULT expressed systems	*In vitro*		4.2.2.4-6	Pivotal
Metabolites in hepatic microsomal fractions	Mouse, rat, human hepatic microsome	*In vitro*	Exelixis, Inc.	4.2.2.3-1	Reference
Metabolites in plasma	Mouse, rat	Oral	Exelixis, Inc.	4.2.2.3-1	Reference
Metabolites in plasma	Mouse, rat	Oral	[redacted]	4.2.2.4-7	Reference
Metabolites in plasma	Rat	Oral, intraduodenal		4.2.2.4-8	Pivotal
Metabolites in plasma	Dog	Oral	Exelixis, Inc.	4.2.2.4-9	Pivotal
Metabolites in plasma, urine, bile and feces	Dog	Oral	[redacted]	4.2.2.4-10	Pivotal

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

薬物動態試験の一覧表　　被験物質：XL184, EXEL-1644

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	添付資料番号	区分
Excretion					
Excretion	Rat	Oral	[redacted]	4.2.2.5-1	Reference
Excretion	Rat	Oral, intraduodenal		4.2.2.4-8	Pivotal
Excretion	Dog	Oral		4.2.2.4-10	Pivotal
Drug-drug interaction					
Transporter interaction (XL184)	MDR1 expressed cells	*In vitro*	Exelixis, Inc.	4.2.2.2-1	Reference
Transporter interaction (XL184)	Caco-2 cells	*In vitro*	[redacted]	4.2.2.6-1	Reference
Transporter interaction (XL184)	Transporter expressed cells, Transporter expressed vesicles Caco-2 cells	*In vitro*		4.2.2.6-2	Pivotal
Transporter interaction (XL184)	Transporter expressed cells	*In vitro*		4.2.2.6-3	Reference
Transporter interaction (XL184)	Transporter expressed cells	*In vitro*		4.2.2.6-4	Reference
Transporter interaction (EXEL-1644)	Transporter expressed cells, Transporter expressed vesicles Caco-2 cells	*In vitro*		4.2.2.6-5	Reference
Transporter interaction (EXEL-1644)	Transporter expressed cells, Transporter expressed vesicles Caco-2 cells	*In vitro*		4.2.2.6-6	Reference
Transporter interaction (EXEL-1644)	Transporter expressed cells, Transporter expressed vesicles Caco-2 cells	*In vitro*		4.2.2.6-7	Reference
Transporter interaction (EXEL-1644)	Transporter expressed vesicles	*In vitro*		4.2.2.6-8	Reference