2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

レンバチニブメシル酸塩（以下本薬）は，経口投与で有効性を示すマルチキナーゼ阻害剤であり，血管内皮増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR1～3）をはじめ，線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR1～4），血小板由来増殖因子受容体の一つ PDGFRα，KIT，RET などの腫瘍血管新生あるいは腫瘍の悪性形質に関与する受容体型チロシンキナーゼ（RTK）に対する選択的な阻害活性を有する。VEGFR1～3 に加え FGFR1～4 も阻害することは，市販されている既存のマルチキナーゼ阻害剤のなかでの本薬の大きな特徴である（Stjepanovic and Capdevila, 2014; Wu, et al., 2016; Eso and Marusawa, 2018）。VEGFR2-レンバチニブ複合体及び FGFR1-レンバチニブ複合体の X 線結晶構造解析から，本薬の標的 RTK への結合様式は他の市販されているマルチキナーゼ阻害剤とは異なることが示されている（Okamoto, et al., 2015; Wu, et al., 2016; Matsuki, et al., 2018）。レンバチニブメシル酸塩は主として VEGF 受容体（VEGFR）シグナル及び FGF 受容体（FGFR）シグナルの阻害による腫瘍血管新生阻害作用に基づき，様々ながん腫に対し抗腫瘍効果を発揮する（Tohyama, et al., 2014; Yamamoto, et al., 2014; Matsuki, et al., 2017; Matsuki, et al., 2018）。加えて本薬は，腫瘍免疫に対し抑制的に働く腫瘍関連マクロファージ（TAM）のポピュレーションを減少させ，一方でがん細胞の直接攻撃を担う活性化細胞傷害性 T 細胞のポピュレーションを増加させるという，宿主の腫瘍免疫バランスを抗腫瘍免疫の方向に調節する作用を有することも明らかになり（Kimura, et al., 2018; Kato, et al., 2019），この免疫調節作用もまた本薬の抗腫瘍効果に寄与していると考えられる。

本薬は国内で 2015 年 3 月に「根治切除不能な甲状腺癌」，2018 年 3 月に「切除不能な肝細胞癌」の効能又は効果で承認を取得している。海外においても米国，欧州，韓国，中国を含む多くの国で承認され，使用されている。本申請は，レンバチニブメシル酸塩の医薬品製造販売承認事項に効能又は効果として「切除不能な胸腺癌」を追加するための一変申請である。

切除不能な胸腺癌の 2 次治療は未だ標準治療が確立しておらず，抗腫瘍効果の高い新たな治療選択肢が求められている。胸腺癌を含む悪性度の高い胸腺腫瘍において，VEGF や VEGFR が高発現しており，腫瘍の浸潤や増殖に関与していること（Lattanzio, et al., 2014），胸腺癌において VEGF の発現と予後不良が相関していること（Karube, et al., 2016），胸腺癌患者の血清中で VEGF 及び FGF が健常人との比較で有意に高値であること（Sasaki, et al., 2001）が報告されている。したがって，VEGFR シグナル及び FGFR シグナルを阻害する本薬が胸腺癌に対して抗腫瘍効果を示すことが期待される。

本申請パッケージの非臨床試験では，胸腺癌細胞株 Ty-82 の無胸腺マウス皮下移植モデルにおける本薬の抗腫瘍効果を報告する。

参考文献

Eso Y, Marusawa H. Novel approaches for molecular targeted therapy against hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2018;48(8):597–607.

Karube Y, Kobayashi S, Maeda S, Sado T, Ishihama H, Chida M. Tumor-related Gene Expression Levels in Thymic Carcinoma and Type B3 Thymoma. J Cardiothorac Surg. 2016;11(1):85.

Kato Y, Tabata K, Kimura T, Yachie-Kinoshita A, Ozawa Y, Yamada K, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates $CD8^+$ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. PLoS One. 2019;14(2):e0212513.

Kimura T, Kato Y, Ozawa Y, Kodama K, Ito J, Ichikawa K, et al. Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model. Cancer Sci. 2018;109(12):3993–4002.

Lattanzio R, La Sorda R, Facciolo F, Sioletic S, Lauriola L, Martucci R, et al. Thymic epithelial tumors express vascular endothelial growth factors and their receptors as potential targets of antiangiogenic therapy: A Tissue Micro Array-Based Multicenter Study Lung Cancer 2014;85(2):191–6.

Matsuki M, Adachi Y, Ozawa Y, Kimura T, Hoshi T, Okamoto K, et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus Cancer Sci. 2017;108(4):763–71.

Matsuki M, Hoshi T, Yamamoto Y, Ikemori-Kawada M, Minoshima Y, Funahashi Y, et al. Lenvatinib inhibits angiogenesis and tumor fibroblast growth factor signaling pathways in human hepatocellular carcinoma models. Cancer Med. 2018;7(6):2641–53.

Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Jestel A, von König K, Funahashi Y, Matsushima T, et al. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization. ACS Med Chem Lett. 2015;6(1):89–94.

Sasaki H, Yukiue H, Kobayashi Y, Nakashima Y, Moriyama S, Kaji M, et al. Elevated serum vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor levels in patients with thymic epithelial neoplasms. Surg Today. 2001;31(11):1038–40.

Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. Biologics:Targets and Therapy. 2014;8:129–39.

Tohyama O, Matsui J, Kodama K, Hata-Sugi N, Kimura T, Okamoto K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. J Thyroid Res. 2014;2014:638747.

Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. Drug Discov Today. 2016;21(1):5–10.

Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell. 2014;6:18.

目次

2.6.2. 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3 副次的薬理試験 4
2.6.2.4 安全性薬理試験 4
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.6.2.6 考察及び結論 5
2.6.2.7 図表 6
2.6.2.8 参考文献 6

薬理試験の概要文の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
dT/C	change in treatment / change in control	処理群での変化 / 対照群での変化
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
RBW	relative body weight	比体重
RTK	receptor tyrosine kinase	受容体型チロシンキナーゼ
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

2.6.2. 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

レンバチニブメシル酸塩（本薬）は，経口投与で有効性を示すマルチキナーゼ阻害剤であり，血管内皮増殖因子(VEGF)受容体（VEGFR1～3）をはじめ，線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR1～4），血小板由来増殖因子受容体の一つ PDGFRα，KIT，RET などの腫瘍血管新生あるいは腫瘍の悪性形質に関与する受容体型チロシンキナーゼ（RTK）に対する選択的な阻害活性を有する。VEGFR2-レンバチニブ複合体及び FGFR1-レンバチニブ複合体の X 線結晶構造解析から，本薬の VEGFR2 への結合様式は他の市販されているマルチキナーゼ阻害剤とは異なることが示されている。本薬は主として VEGF 受容体（VEGFR）シグナル及び FGF 受容体（FGFR）シグナルの阻害による腫瘍血管新生阻害作用に基づき，様々ながん腫に対し抗腫瘍効果を発揮する。本薬は国内で 2015 年 3 月に「根治切除不能な甲状腺癌」，2018 年 3 月に「切除不能な肝細胞癌」の効能又は効果で承認を取得している。海外においても米国，欧州，韓国，中国を含む多くの国で承認され，使用されている。

レンバチニブメシル酸塩の胸腺癌に対する効力を裏付ける薬理試験として以下の in vivo 試験が実施された。

効力を裏付ける試験；

- 胸腺癌細胞株 Ty-82 移植モデルにおける抗腫瘍効果（in vivo）

レンバチニブメシル酸塩の 1 日 1 回 28 日間の経口投与（10，30，100 mg/kg）はヒト胸腺癌細胞株 Ty-82 の無胸腺マウス移植モデルにおいて，全ての用量で顕著な体重減少を伴わずに腫瘍増殖抑制効果を示し，胸腺癌に対する本薬の有効性が示唆された。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の一覧表は 2.6.3.1 項に記載した。

2.6.2.2.1 ヒト胸腺癌細胞株 Ty-82 移植モデルにおける抗腫瘍効果（添付資料 4.2.1.1.1 ［試験番号 M[redacted]004]）

本試験では，レンバチニブメシル酸塩のヒト胸腺癌細胞株 Ty-82（Kuzume, et al., 1992）に対する腫瘍増殖抑制作用を，無胸腺マウス移植モデルを用いて検討した。Corning® Matrigel®に懸濁した Ty-82 を 6 週齢の雌無胸腺マウスに皮下移植し，移植後 8 日目（平均腫瘍体積 121 mm^3，Day 1）に各群 8 匹とし，媒体対照（3 mmol/L HCl）あるいはレンバチニブメシル酸塩（10，30 及び 100 mg/kg）の 1 日 1 回計 28 日間（Day 1～28）の経口投与を開始した。腫瘍体積及び体重は週に 2 回測定を行った。腫瘍体積は「腫瘍体積（mm^3）= 長径 (mm) × (短径 [mm])^2 × 1/2」によって算出した。比体重（RBW）は，個々のマウスにおいて「個体の比体重 = 測定日の体重 / Day 1 の体重」を求め，投与群の平均 RBW が 0.8 を下回る（<0.8）場合顕著な体重減少とした。

図 2.6.2-1A に示すように，Ty-82 の無胸腺マウス皮下移植モデルにおいて，本薬の 1 日 1 回 28 日間の経口投与（10，30，100 mg/kg）は全ての用量で腫瘍増殖抑制効果を示し，Day 29 におけ

る腫瘍体積の処理群 / 対照群比（dT/C [%] = 処理群の Day 1 からの変化 / 対照群の Day 1 からの変化 × 100）は，各用量で 51%，22%，12%であった。

100 mg/kg 投与群の 8 例中 1 例で RBW の最小値 0.73（Day 29）を記録したが，これ以外の全ての個体で RBW が 0.8 を下回ることはなかった。投与群の平均 RBW はいずれも 0.9 以上であり（図 2.6.2-1B），忍容性は良好であった。以上，非臨床モデルにより本薬が胸腺癌に対しても有用であることが示唆された。

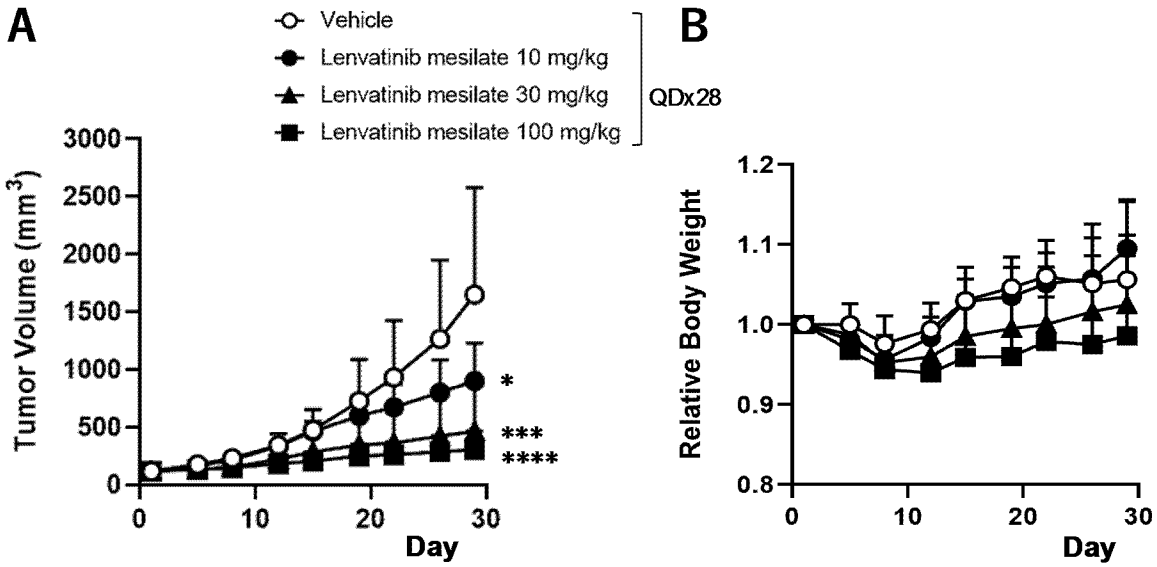


図 2.6.2-1　ヒト胸腺癌細胞株 Ty-82 移植モデルにおける抗腫瘍効果と体重変化

A：腫瘍体積変化
B：マウス体重変化
各値は 8 例のマウスの平均値+標準偏差を示す。QD×28＝1 日 1 回 28 日間投与
* P<0.05, *** P<0.001, **** P<0.0001,（媒体対照群との比較）Dunnett 多重比較検定.
データ引用元; 試験番号 M[redacted]004

2.6.2.3 副次的薬理試験

新たな副次的薬理試験は実施していない

2.6.2.4 安全性薬理試験

新たな安全性薬理試験は実施していない

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない

2.6.2.6 考察及び結論

レンバチニブメシル酸塩（本薬）は，エーザイ筑波研究所で創製された経口投与で有効性を示すマルチキナーゼ阻害剤であり，VEGFR1～3，FGFR1～4 をはじめ，PDGFRα，KIT，RET などの腫瘍血管新生あるいは腫瘍の悪性形質に関与する RTK に対する選択的な阻害活性を有する。VEGFR1～3 に加え FGFR1～4 も阻害することは，市販されている既存のマルチキナーゼ阻害剤のなかでの本薬の大きな特徴である（Stjepanovic and Capdevila, 2014; Wu, et al., 2016; Eso and Marusawa, 2018）。VEGFR2-レンバチニブ複合体及び FGFR1-レンバチニブ複合体の X 線結晶構造解析から，本薬の標的 RTK への結合様式（Type V）は他の市販されているマルチキナーゼ阻害剤とは異なることが示されている（Okamoto, et al., 2015; Wu, et al., 2016; Matsuki, et al., 2018）。

VEGFR は，血管内皮細胞等で発現し，間質細胞及びがん細胞等から分泌される VEGF の刺激で惹起される VEGFR シグナルは生理的あるいは腫瘍組織等における病的な血管新生及びリンパ管新生に重要な役割を担っている（Ferrara, et al., 2003; Ellis and Hicklin, 2008; Laakkonen, et al., 2007; Tammela and Aliato, 2010）。FGFR もまた血管内皮細等で発現しており，がん細胞等から分泌される FGF の刺激で惹起される FGFR シグナルは，VEGFR シグナルと協働して血管新生を促進する（Cross and Claesson-Welsh, 2001; Lieu, et al., 2011; Limaverde-Sousa, et al., 2014）。VEGFR 阻害剤に耐性化した腫瘍組織では代償的に FGFR シグナルが亢進する例も報告されている（Hojjat-Farsangi, 2014; Ichikawa, et al., 2020）。FGFR シグナルは様々な腫瘍の増殖にも寄与している（Turner and Grose, 2010）。近年，血管新生に関わるシグナルは腫瘍微小環境において免疫担当細胞の比率や機能を調節し，腫瘍免疫に対し抑制的な役割を有していることも報告されている（Yang, et al., 2018; Ye, et al., 2014; Takase, et al., 2016）。

本薬は主として VEGFR シグナル及び FGFR シグナルの阻害による腫瘍血管新生阻害作用に基づき，様々ながん腫に対し抗腫瘍効果を発揮する（Thoyama, et al., 2014; Yamamoto, et al., 2014; Matsuki, et al., 2017; Matsuki, et al., 2018）。加えて本薬は，腫瘍免疫に対し抑制的に働く腫瘍関連マクロファージ（TAM）のポピュレーションを減少させ，一方でがん細胞の直接攻撃を担う活性化細胞傷害性 T 細胞のポピュレーションを増加させるという，宿主の腫瘍免疫バランスを抗腫瘍免疫の方向に調節する作用を有することも明らかになり（Kimura, et al., 2018; Kato, et al., 2019），この免疫調節作用もまた本薬の抗腫瘍効果に寄与していると考えられる。

切除不能な胸腺癌の 2 次治療は未だ標準治療が確立しておらず，抗腫瘍効果の高い新たな治療選択肢が求められている。胸腺癌を含む悪性度の高い胸腺腫瘍において，VEGF や VEGFR が高発現しており，腫瘍の浸潤や増殖に関与していること（Lattanzio et al., 2014），胸腺癌において VEGF の発現と予後不良が相関していること（Karube, et al., 2016），胸腺癌患者の血清中で VEGF 及び FGF が健常人との比較で有意に高値であること（Sasaki, et al., 2001）が報告されている。したがって，VEGFR シグナル及び FGFR シグナルを阻害する本薬が胸腺癌に対して抗腫瘍効果を示すことが期待される。

胸腺癌細胞株 Ty-82 の無胸腺マウス皮下移植モデルにおいて，本薬（メシル酸塩として 10,

30，100 mg/kg）の 1 日 1 回 28 日間の経口投与は全ての用量で有意な腫瘍増殖抑制効果を示し，忍容性は良好であった。この非臨床成績は本薬が胸腺癌に対し有効な治療薬となる可能性を裏付けている。

2.6.2.7 図表

薬理試験の概要文中の図表は，本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. Trends Pharmacol Sci. 2001:22(4):201–7.

Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. Nat Rev Cancer. 2008;8(8):579–91.

Eso Y, Marusawa H. Novel approaches for molecular targeted therapy against hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2018;48(8):597–607.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669–76.

Hojjat-Farsangi M. Small-molecule inhibitors of the receptor tyrosine kinases: promising tools for targeted cancer therapies. Int J Mol Sci. 2014;15(8):13768–801.

Ichikawa K, Watanabe Miyano S, Minoshima Y, Matsui J, Funahashi Y. Activated FGF2 signaling pathway in tumor vasculature is essential for acquired resistance to anti-VEGF therapy. Sci Rep. 2020;10(1):2939.

Karube Y, Kobayashi S, Maeda S, Sado T, Ishihama H, Chida M. Tumor-related Gene Expression Levels in Thymic Carcinoma and Type B3 Thymoma. J Cardiothorac Surg. 2016;11(1):85.

Kato Y, Tabata K, Kimura T, Yachie-Kinoshita A, Ozawa Y, Yamada K, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates $CD8^+$ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. PLoS One. 2019;14(2):e0212513.

Kimura T, Kato Y, Ozawa Y, Kodama K, Ito J, Ichikawa K, et al. Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model. Cancer Sci. 2018;109(12):3993–4002.

Kuzume T, Kubonishi I, Takeuchi S, Takeuchi T, Iwata J, Sonobe H, at al. Establish and Characterization of a Thymic Carcinoma Cell Line (Ty-82) Carring t (15;19)(q15;p13) Chromosome Abnormality. Int.J.Cancer. 1992;50:259–64.

Laakkonen P, Waltari M, Holopainen T, Takahashi T, Pytowski B, Steiner P, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 is involved in tumor angiogenesis and growth. Cancer Res. 2007;67(2):593–9.

Lattanzio R, La Sorda R, Facciolo F, Sioletic S, Lauriola L, Martucci R, et al. Thymic epithelial tumors

express vascular endothelial growth factors and their receptors as potential targets of antiangiogenic therapy: A Tissue Micro Array-Based Multicenter Study Lung Cancer 2014;85(2):191–6.

Lieu C, Heymach J, Overman M, Tran H, Kopetz S. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis. Clin Cancer Res. 2011;17(19):6130–9.

Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG. Antiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents. Cancer Treat Rev. 2014;40(4):548–57.

Matsuki M, Adachi Y, Ozawa Y, Kimura T, Hoshi T, Okamoto K, et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus Cancer Sci. 2017;108(4):763–71.

Matsuki M, Hoshi T, Yamamoto Y, Ikemori-Kawada M, Minoshima Y, Funahashi Y, et al. Lenvatinib inhibits angiogenesis and tumor fibroblast growth factor signaling pathways in human hepatocellular carcinoma models. Cancer Med. 2018;7(6):2641–53.

Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Jestel A, von König K, Funahashi Y, Matsushima T, et al. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization. ACS Med Chem Lett. 2015;6(1):89–94.

Sasaki H, Yukiue H, Kobayashi Y, Nakashima Y, Moriyama S, Kaji M, et al. Elevated serum vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor levels in patients with thymic epithelial neoplasms. Surg Today. 2001;31(11):1038–40.

Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. Biologics:Targets and Therapy. 2014;8:129–39.

Takase N, Koma Y, Urakawa N, Nishio M, Arai N, Akiyama H, et al. NCAM- and FGF-2-mediated FGFR1 signaling in the tumor microenvironment of esophageal cancer regulates the survival and migration of tumor-associated macrophages and cancer cells. Cancer Lett. 2016;380(1):47–58.

Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. Cell. 2010;140(4):460–76.

Tohyama O, Matsui J, Kodama K, Hata-Sugi N, Kimura T, Okamoto K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (E7080): An angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. J Thyroid Res. 2014;2014:638747.

Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signaling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10(2):116–29.

Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. Drug Discov Today. 2016;21(1):5–10.

Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. Vasc Cell. 2014;6:18.

Yang J, Yan J, Liu B. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity. Front Immunol. 2018;9:978.

Ye T, Wei X, Yin T, Xia Y, Li D, Shao B, et al. Inhibition of FGFR signaling by PD173074 improves antitumor immunity and impairs breast cancer metastasis. Breast Cancer Res Treat. 2014;143(3):435–46.

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 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 3
2.6.3.4 安全性薬理試験 3
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 3

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：レンバチニブ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
効力を裏付ける試験					
胸腺癌移植モデルにおける抗腫瘍効果	マウス／CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj（BALB/c-nu）雌 ヒト／Ty-82（胸腺癌細胞株）	PO	Eisai Co., Ltd	M[redacted]004	4.2.1.1.1

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被検物質：レンビマ

試験の種類	方法	種/ ストレイン	投与方法.	用量	結果	試験番号. (Section)
胸腺癌移植モデルにおける抗腫瘍効果	胸腺癌移植モデルはヒト胸腺癌細胞株を無胸腺マウスに皮下移植して作製した。移植 8 日後（Day 1）に薬剤投与を開始し，腫瘍体積及び体重は週に 2 回測定した。	マウス／CAnN.Cg-*Foxn1*^{nu}/CrlCrlj（BALB/c-nu）雌 1 群 8 例 ヒト／Ty-82（胸腺癌細胞株）	PO	Lenvatinib 10, 30, 100 mg/kg, QD×28	レンバチニブは全ての用量で腫瘍増殖抑制効果を示し，Day 29 における腫瘍体積の dT/C 値は 10，30，100 mg/kg の各用量で 51%，22%，12%であった。投与群の平均比体重はいずれも 0.9 以上であり，忍容性は良好であった。	M[redacted]004 (4.2.1.1.1)

dT/C = 処理群での変化 / 対照群での変化，PO = oral, QD = 1 日 1 回

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当なし

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし