

## 審議結果報告書

令和6年8月16日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] タスフィゴ錠35mg  
[一般名] タスルグラチニブコハク酸塩  
[申請者名] エーザイ株式会社  
[申請年月日] 令和5年12月18日

### [審議結果]

令和6年8月2日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

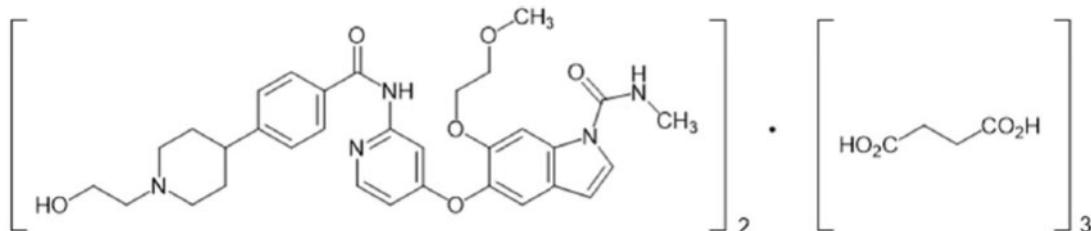
## 審査報告書

令和 6 年 7 月 19 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] タスフィゴ錠 35 mg  
[一 般 名] タスルグラチニブコハク酸塩  
[申 請 者] エーザイ株式会社  
[申 請 年 月 日] 令和 5 年 12 月 18 日  
[剤 形・含 量] 1錠中にタスルグラチニブコハク酸塩 45.5 mg (タスルグラチニブとして 35 mg) を含有する錠剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化 学 構 造]



分子式： (C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>)<sub>2</sub> • (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)<sub>3</sub>

分子量： 1529.60

化学名：

(日本名) 5-[2-(4-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]ベンゾイル}アミノ)ピリジン-4-イル]オキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-1H-インドール-1-カルボキシアミド セスキコハク酸塩

(英 名) 5-[2-(4-[1-(2-Hydroxyethyl)piperidin-4-yl]benzoyl}amino)pyridin-4-yl]oxy-6-(2-methoxyethoxy)-N-methyl-1H-indole-1-carboxamide sesquisuccinate

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3 薬）第 503 号、令和 3 年 2 月 19 日付け薬生薬審発 0219 第 1 号）  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### 審査結果

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、高リン血症、網膜剥離、眼障害（網膜剥離を除く）、爪障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

がん化学療法後に増悪した *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

[用法及び用量]

通常、成人には、タスルグラチニブとして 1 日 1 回 140 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告（1）

令和6年6月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	タスフィゴ錠 35 mg
[一般名]	タスルグラチニブコハク酸塩
[申請者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	令和5年12月18日
[剤形・含量]	1錠中にタスルグラチニブコハク酸塩 45.5 mg（タスルグラチニブとして 35 mg）を含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

がん化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌

## [申請時の用法・用量]

通常、成人には、タスルグラチニブとして1日1回 140 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	31
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	57
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	57

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

受容体型チロシンキナーゼである FGFR2 は、FGF リガンドと結合し、二量体を形成することにより活性化され、MAPK 経路等の下流のシグナル伝達経路の活性化を介して、細胞の増殖、生存等に関与すると考えられている (Cancer Discov 2013;3: 264-79、Mol Cancer Res 2010; 8: 1439-52 等)。また、*FGFR2* 遺伝子と他の遺伝子との融合が認められる腫瘍細胞では、リガンド非依存的に FGFR2 が二量体を形成することにより、下流のシグナル伝達経路が恒常的に活性化され、細胞の増殖が促進されると考えられている (Nat Rev Cancer 2017; 17: 318-32、Int J Mol Sci 2020 ; 21: 6856)。

本薬は、申請者により創製された、FGFR 対する阻害作用を有する低分子化合物であり、*FGFR2* のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、*FGFR2* 融合遺伝子を有する腫瘍細胞の増殖を抑制と考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

申請者により、2014 年 10 月から進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験（101 試験）が実施された。その後、申請者により、2020 年 1 月から化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆管癌（肝内胆管癌又は肝門部胆管癌）患者を対象とした国際共同第 II 相試験（201 試験）が実施された。

なお、2024 年 4 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、2020 年 1 月から国際共同第 II 相試験（201 試験）への患者登録が開始された。

今般、201 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、2021 年 2 月に「*FGFR2* 融合遺伝子を有する切除不能な胆道癌」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R3 薬）第 503 号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、酸解離定数、分配係数、pH、融点、熱分析、吸湿性及び結晶多形について検討された。

原薬の化学構造は、元素分析、UV-VIS、IR、NMR (<sup>1</sup>H-及び <sup>13</sup>C-NMR)、MS 及び単結晶 X 線回折により確認された。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
含量（有効成分及びコハク酸）	■、規格及び試験方法
類縁物質	■、規格及び試験方法
残留溶媒及び残留アミン	■、規格及び試験方法
粒度	■、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

重要工程として、■工程が設定されている。また、重要中間体として、■、■、■及び■が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（GC））、水分、粒度、微生物限度及び定量法（原薬（HPLC）及びコハク酸（HPLC））が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	ロットスケール	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	5°C	—	ポリエチレン袋 + アルミニウムラミネート袋	24 カ月
加速試験		25°C	60%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン袋に入れ、これをアルミニウムラミネート袋に入れて 5°C で保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 45.5 mg (タスルグラチニブとして 35.0 mg) を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ ■が添加剤として含まれる。

## 2.2.2 製造方法

製剤は、■、■、■、■、■、■、打錠、コーティング、■・充てん・包装・表示、保管及び試験からなる工程により製造される。連続生産技術が利用されており、■から■までが統合されたシステムで稼働している。また、■、■及び■の工程は■によって連続化されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の検討及び製造工程パラメータの許容範囲の検討
- ■への RTRT の適用

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	■、規格及び試験方法
類縁物質	■、規格及び試験方法
含量均一性	■、規格及び試験方法
溶出性	■、規格及び試験方法

重要工程は■工程とされ、■、■、■、■及び■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

## 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及びHPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（UV-VIS））、溶出性（UV-VIS）、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

■について、工程内試験として実施される RTRT（■に対して■により実施）が製剤の出荷判定試験として設定されている。なお、RTRT が出荷判定試験に適用できない場合には、予め定められた適合性基準及び実施手順に基づいて規格試験が実施され、出荷判定が行われる。

## 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25°C	60%RH	PTP（ポリ塩化ビニル/ アルミニウム）	24 カ月
		30°C	75%RH		
		40°C	75%RH		
加速試験					6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/アルミニウム）に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬及び本薬の代謝物の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で記載する。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 FGFRに対する結合性（CTD 4.2.1.1.4）

ヒト FGFR1 に対する本薬の結合部位が、FGFR1（組換えタンパク）及び本薬の共結晶を用いた X 線結晶構造解析により検討された。その結果、本薬は、主に FGFR1 の ATP 結合部位及びアロステリック部位に結合することが示唆された。

#### 3.1.2 FGFR 等のキナーゼ活性に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.7）

ヒト FGFR1～4 及び VEGFR2（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、移動度シフト法により検討された。その結果、FGFR1～4 及び VEGFR2 に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 FGFR1～4 及び VEGFR2 に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
FGFR1	0.891±0.0606
FGFR2	0.557±0.0257
FGFR3	1.76±0.0309
FGFR4	124±7.54
VEGFR2	18.2±0.546

平均値±標準偏差、n=3

141 種類のヒトキナーゼ（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、移動度シフト法により検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値が 20 nmol/L 以下のキナーゼは、表 6 のとおりであった。

表 6 FGFR 等に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
FGFR1	1.12	RET	4.13
FGFR2	0.412	RET <sup>G691S *3</sup>	4.72
FGFR3	1.42	RET <sup>M918T *4</sup>	15.5
FGFR3 <sup>K650E *1</sup>	5.51	RET <sup>S891A *5</sup>	1.85
FGFR3 <sup>K650M *2</sup>	18.4	RET <sup>Y791F *6</sup>	5.37
DDR1	7.27	VEGFR1	7.13
DDR2	4.84	VEGFR2	19.8

n=1、\*1: 650 番目のリシンがグルタミン酸に置換、\*2: 650 番目のリシンがメチオニンに置換、\*3: 691 番目のグリシンがセリンに置換、\*4: 918 番目のメチオニンがトレオニンに置換、\*5: 891 番目のセリンがアラニンに置換、\*6: 791 番目のチロシンがフェニルアラニンに置換

ヒト FGFR1～4 及び VEGFR2（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の代謝物である M2 及び (R) -M9 (4.3.1、4.5.1 及び 6.2.2.1 参照) の阻害作用が、移動度シフト法により検討された。その結果、各種 FGFR 等に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は、表 7 のとおりであった。

表7 ヒト FGFR1~4 及び VEGFR2 に対する本薬の代謝物の阻害作用

本薬の代謝物	キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
M2	FGFR1	0.946±0.136
	FGFR2	0.369±0.0327
	FGFR3	1.40±0.104
	FGFR4	92.5±15.9
	VEGFR2	16.3±1.84
(R) -M9	FGFR1	2.76±0.322
	FGFR2	0.950±0.0534
	FGFR3	3.10±0.0392
	FGFR4	136±2.03
	VEGFR2	42.3±3.71

平均値±標準偏差、n=3

FGFR2 遺伝子増幅を有するヒト胃癌由来 SNU-16 細胞株を用いて、FGFR の自己リン酸化に対する本薬の阻害作用がウエスタンプロット法により検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値 (n=3、平均値±標準偏差) は、1.34±0.647 nmol/L であった。

### 3.1.3 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

#### 3.1.3.1 胆管癌由来細胞

##### 3.1.3.1.1 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.15)

FGFR2-BICC1 融合遺伝子<sup>10)</sup> を有する胆管癌患者由来 CC6204 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (6又は7例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 193 mm<sup>3</sup>に達した時点を試験開始日 (第 0 日) として、第 0~14 日目に本薬 3.8、12 又は 38 mg/kg が QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 14 日日において、対照 (蒸留水) 群と比較して、本薬 12 及び 38 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

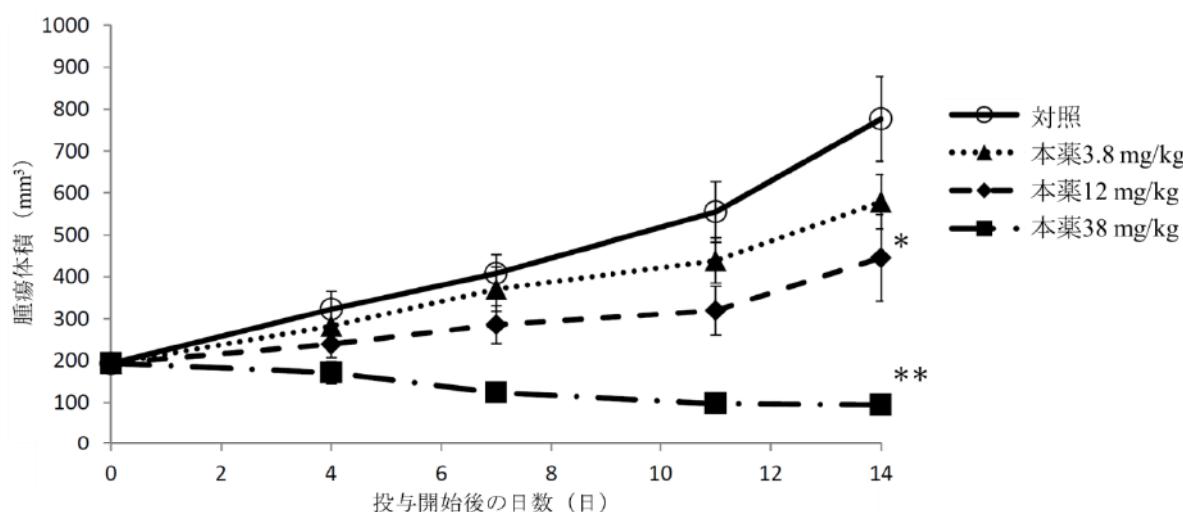


図1 CC6204 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用  
n=6又は7、平均値±標準誤差、\*: 対照群に対して p<0.05、\*\*: 対照群に対して p<0.001  
(Dunnett の多重比較検定)

<sup>10)</sup> FGFR2 遺伝子のエクソン 17 と BICC1 遺伝子のエクソン 10 が融合

### 3.1.3.2 胆管癌以外の悪性腫瘍由来細胞株等

#### 3.1.3.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9)

塩基性 FGF 又は VEGF 存在下における、HUVEC に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値 (n=3、平均値±標準偏差) は、塩基性 FGF 及び VEGF 存在下で、それぞれ 21.5±1.32 及び 284±23.5 nmol/L であった。

FGFR 遺伝子異常を有する 4 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は表 8 のとおりであった。

表 8 各種細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	FGFR 遺伝子異常	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
SNU-16	胃癌	FGFR2 遺伝子増幅	5.74±0.844
NCI-H1581	非小細胞肺癌	FGFR1 遺伝子増幅	7.24±0.961
AN3 CA	子宮内膜癌	FGFR2 遺伝子変異 (K310R 及び N549K <sup>*1</sup> )	17.3±5.25
RT112/84	膀胱癌	FGFR3-TACC3 融合遺伝子 <sup>*2</sup>	34.4±3.62

平均値±標準偏差、n=3、\*1 : 310 番目のリシンがアルギニンに置換及び 549 番目のアスパラギンがリシンに置換、\*2 : FGFR3 遺伝子のエクソン 18 と TACC3 遺伝子のエクソン 11 が融合

各種 FGFR2 融合遺伝子を導入したマウス胎児線維芽細胞由来 NIH/3T3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、IC<sub>50</sub> 値は表 9 のとおりであった。

表 9 NIH/3T3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

導入した FGFR 融合遺伝子	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
FGFR2-AHCYL1 <sup>*1</sup>	0.918、0.662
FGFR2-BICC1 type1 <sup>*2</sup>	1.87、3.17
FGFR2-BICC1 type2 <sup>*3</sup>	16.2、16.1
FGFR2-TXLNA <sup>*4</sup>	4.26、1.20
FGFR2-KCTD1 <sup>*5</sup>	0.845、5.01

n=2 (個別値) 、\*1 : FGFR2 遺伝子のエクソン 17 と AHCYL1 遺伝子のエクソン 5 が融合、\*2 : FGFR2 遺伝子のエクソン 17 と BICC1 遺伝子のエクソン 3 が融合、\*3 : FGFR2 遺伝子のエクソン 17 と BICC1 遺伝子のエクソン 18 が融合、\*4 : FGFR2 遺伝子のエクソン 17 と TXLNA 遺伝子のエクソン 6 が融合、\*5 : FGFR2 遺伝子のエクソン 17 と KCTD1 遺伝子のエクソン 2 が融合

#### 3.1.3.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.11、4.2.1.1.12)

SNU-16 又は NCI-H1581 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。一定の腫瘍体積 (SNU-16 細胞株 : 158.8~210.3 mm<sup>3</sup>、NCI-H1581 細胞株 : 118.6~176.5 mm<sup>3</sup>) に達した日を試験開始日 (第 1 日) とし、第 1~14 日目に本薬 4.8、9.6、19 又は 38 mg/kg が QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 15 日目における腫瘍体積及び T/C<sup>11)</sup> は表 10 のとおりであった。

<sup>11)</sup> T/C (%) = [ { (本薬群の第 15 日目における腫瘍体積) - (本薬群の第 1 日目における腫瘍体積) } / { (対照 (蒸留水) 群の第 15 日目における平均腫瘍体積) - (対照 (蒸留水) 群の第 1 日目における平均腫瘍体積) } ] × 100

表 10 各種細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	用量 (mg/kg)	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )	T/C (%)
SNU-16	4.8	645.3±146.1 <sup>*1</sup>	50.8±16.9 <sup>*1</sup>
	9.6	416.0±138.9 <sup>*2</sup>	25.8±15.0 <sup>*2</sup>
	19	300.1±47.0 <sup>*2</sup>	13.0±4.45 <sup>*2</sup>
	38	179.5±31.3 <sup>*2</sup>	-0.0201±3.43 <sup>*2</sup>
NCI-H1581	4.8	710.6±277.6 <sup>*2</sup>	36.5±17.6 <sup>*2</sup>
	9.6	415.5±97.9 <sup>*2</sup>	17.4±6.49 <sup>*2</sup>
	19	224.3±62.8 <sup>*2</sup>	5.07±3.29 <sup>*2</sup>
	38	151.8±23.2 <sup>*2</sup>	0.447±0.876 <sup>*2</sup>

平均値±標準偏差、n=6、\*1：対照群に対してp<0.001 (Dunnett の多重比較検定)、\*2：対照群に対してp<0.0001 (Dunnett の多重比較検定)

FGFR2-KCTD1 融合遺伝子を導入した NIH/3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 129 mm<sup>3</sup> に達した日を試験開始日 (第 1 日) とし、第 1~7 日目に本薬 4.8、9.6、19 又は 38 mg/kg が QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 8 日目において、対照 (10 mmol/L HCl) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (本薬 4.8 mg/kg 群:p<0.001、本薬 9.6、19 及び 38 mg/kg 群:p<0.0001、いずれも Dunnett の多重比較検定)。

### 3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2.1)

86 種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する本薬の阻害作用が、放射性標識したリガンドを用いて検討された。その結果、本薬 10 μmol/L で 50%以上の阻害作用が認められた受容体等はベンゾジアゼピン受容体、ドパミン D1 受容体、5-HT<sub>1B</sub> 受容体、シグマ受容体及びナトリウムイオンチャネルであった。なお、上記の受容体等のうち、シグマ受容体に対しては、本薬 1.0 μmol/L においても 50%以上の阻害作用が認められ、阻害率は 54.5%であった。

### 3.3 安全性薬理試験

#### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラット (6 例/群) を用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 (5.2 参照)において、本薬 1.5、5.4 又は 21 mg/kg を QD 経口投与した際の中中枢神経系に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

#### 3.3.2 心血管系に及ぼす影響

##### 3.3.2.1 hERG カリウム電流に対する影響 (CTD 4.2.1.3.1)

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 3、10 及び 30 μmol/L の影響が検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 29.4 μmol/L 超<sup>12)</sup> であった。

<sup>12)</sup> 本薬 30 μmol/L 添加時 (灌流液中の濃度の実測値 : 29.4 μmol/L) における hERG カリウム電流の阻害率は 50%未満であったため、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 29.4 μmol/L 超と判断された。

### 3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に対する影響（CTD 4.2.1.3.2）

イヌ（3例）に本薬30、100及び300mg/kgが順次単回経口投与され、心拍数、血圧及び心電図（PR、QRS及びQTc間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬300mg/kg投与により、心拍数の上昇、PR間隔の短縮及びQTc間隔の延長が認められた。

イヌ（3又は5例/群）を用いた4週間反復経口投与毒性試験（5.2参照）において、本薬1.2、4.1又は21mg/kgをQD経口投与した際の心拍数及び心電図に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

申請者は、本薬300mg/kg投与時に認められた上記の所見について、イヌにおける本薬300mg/kg投与時の血漿中非結合形本薬のC<sub>max</sub>（86.5ng/mL）が、本薬の臨床推奨用量における血漿中非結合形本薬のC<sub>max</sub>（23.4ng/mL）<sup>13)</sup>を上回る値であったことを考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

### 3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

ラット（6例/群）を用いた4週間反復経口投与毒性試験（5.2参照）において、本薬1.5、5.4又は21mg/kgをQD経口投与した際の呼吸数、1回換気量並びに分時換気量に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及びFGFR2融合遺伝子陽性の胆道癌に対する有効性について、以下のように説明している。

FGFR ファミリータンパク (FGFR1~3) はいずれも FGF リガンドと結合し、下流のシグナル伝達分子 (PI3K/AKT、MAPK 等) を介して、細胞の増殖等に関与することが報告されている (Cancer Discov 2013;3: 264-79、Mol Cancer Res 2010; 8: 1439-52 等)。

FGFR 遺伝子が他の遺伝子と融合することにより、MAPK 経路等の下流のシグナル伝達経路を恒常的に活性化する FGFR 融合タンパクが産生される (Nat Rev Cancer 2017; 17: 318-32、Int J Mol Sci 2020; 21: 6856)。加えて、下記の点等により、FGFR 融合遺伝子は腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であることが示唆されると考える。

- Cre リコンビナーゼによって FGFR3-TACC3 融合遺伝子が発現誘導されるコンディショナルノックインマウスにおいて、CMV 由来のプロモーター下で Cre リコンビナーゼの発現が誘導されるアデノウイルスベクターの気管内投与後に肺腺癌の形成が認められたこと (Oncogene 2018; 37: 6096-104)

本薬は、FGFR1~3 のキナーゼ活性を阻害し（3.1.2参照）、下流のシグナル伝達分子 (ERK、AKT 等) のリン酸化を阻害することにより（Mol Cancer Ther 2016; 15: 2630-9）、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。また、FGFR 融合遺伝子による発癌の機序に加えて、本薬は FGFR2-BICC1 融合遺伝子を有する

<sup>13)</sup> 国内第I相試験（101試験）において、日本人患者に本薬140mgをQD経口投与した際の第8日目における本薬のC<sub>max</sub>（372ng/mL）（6.2.1.1参照）及び血漿タンパク結合率（93.7%）（4.2.2参照）に基づき算出された。

胆管癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.3.1 参照）等を考慮すると、*FGFR2* 融合遺伝子陽性の胆道癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の *FGFR* 阻害剤であるペミガチニブ及びフチバチニブとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬、ペミガチニブ及びフチバチニブはいずれも *FGFR1*～*3* のキナーゼ活性を阻害する点は同一であるが、下記の点で異なる。

- フチバチニブと比較して、本薬及びペミガチニブは *FGFR4* に対する阻害活性は弱いこと（PLoS One 2020; 15: e0231877、Cancer Res 2020; 80: 4986-97、Mol Cancer Ther 2016; 15: 2630-9）
- フチバチニブは *FGFR* の ATP 結合部位と共有結合し、ペミガチニブは *FGFR* の ATP 結合部位に非共有結合する（ChemMedChem 2019; 14: 494-500、Commun Chem 2022; 5: 100）一方で、本薬は、*FGFR* の ATP 結合部位に非共有結合することに加え、アロステリック部位にも非共有結合すること（3.1.1 参照）

加えて、本薬は、ペミガチニブにおいて耐性獲得変異として報告されている *FGFR2* の N549K/H 変異<sup>14)</sup>（Cancer Discov 2021; 11: 326-39）を導入した NIH/3T3 細胞株に対し、増殖抑制作用を示した（NPJ Precis Oncol 2021; 5: 66）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、本薬とペミガチニブ及びフチバチニブとの間の薬理学的特性の異同を含め、本薬の薬理学的特性に関する知見については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量並びに本薬及び M2 の濃度は遊離塩基換算量で記載する。

動物における本薬の PK は、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

イヌ血漿中における本薬及び M2 の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限はそれぞれ 1 ng/mL 及び 0.05 ng/mL）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィー法により行われた（定量下限：13.5 ng Eq./g）。

<sup>14)</sup> 549 番目のアスパラギンがリシン又はヒスチジンに置換。

## 4.1 吸収

### 4.1.1 単回投与

雄性イヌに本薬 1.5 mg/kg<sup>15)</sup> を単回静脈内投与、又は本薬 1.5、5.4 若しくは 27 mg/kg<sup>15)</sup> を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 11）。経口投与時における本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

表 11 本薬の PK パラメータ（雄性イヌ、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	F <sup>*2</sup> (%)
静脈内	1.5	3	—	—	1,237.2±34.5	7.79±0.21	—
経口	1.5	3	73.2±4.33	3.33 (2, 4)	793.5±95.2	5.66±0.08	65.3
	5.4	5	219±17.1	2.40 (2, 4)	2,797.0±141.7	6.64±0.51	63.9
	27	5	1,010±108	1.30 (0.5, 2)	13,144.6±1,510.9	8.58±0.90	60.1

平均値±標準誤差、\*1：中央値（最小値、最大値）、\*2：AUC<sub>inf</sub> の平均値に基づき算出した絶対的 BA、—：算出せず

### 4.1.2 反復投与

雌雄イヌに本薬 0.5、1 又は 2 mg/kg<sup>15)</sup> を QD 13 週間反復経口投与し、本薬及び M2 の血漿中濃度が検討された（表 12）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加し、反復投与により本薬の曝露量が増加する傾向は認められなかった。

表 12 本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、13 週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)		t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)		AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.5	本薬	22.3±2.63	28.3±3.46	4 (4, 8)	4 (2, 4)	312±4.73	321±4.62
		M2	0.181±0.0182	0.261±0.120	2 (2, 4)	2 (2, 2)	1.49±0.182	2.22±0.975
	1	本薬	44.1±5.35	51.0±11.6	8 (2, 8)	4 (2, 4)	661±78.0	697±41.4
		M2	0.368±0.199	0.572±0.236	2 (2, 2)	2 (2, 4)	4.39±1.38	7.32±3.21
91	2	本薬	86.5±23.9	96.0±4.80	4 (2, 8)	4 (4, 4)	1,230±403	1,170±176
		M2	0.957±0.209	0.795±0.0277	2 (2, 4)	4 (2, 4)	11.1±5.33	8.68±3.44
	0.5	本薬	32.9±3.00	30.6±6.98	4 (4, 4)	4 (4, 4)	408±9.87	379±35.4
		M2	0.236±0.0610	0.205±0.0487	2 (2, 2)	4 (2, 4)	1.89±0.179	2.45±0.256
	1	本薬	64.4±10.2	69.1±17.1	4 (2, 8)	4 (2, 4)	844±62.6	932±135
		M2	0.413±0.124	0.624±0.346	2 (2, 4)	4 (4, 4)	5.73±1.87	7.51±3.31
	2	本薬	143±49.2	101±6.01	2 (2, 4)	4 (4, 8)	1,370±512	1,470±251
		M2	0.960±0.351	0.830±0.0799	2 (2, 2)	4 (2, 8)	8.41±3.50	10.0±3.18

平均値±標準偏差、n=3、\*：中央値（最小値、最大値）

### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

本薬の *in vitro* における膜透過性については検討されていない。申請者は、ヒトに本薬を経口投与した際の本薬の吸収率（68%<sup>16)</sup>）等を考慮すると、本薬の膜透過性は中程度であると考える旨を説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに <sup>14</sup>C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラット及びアルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大

<sup>15)</sup> タスルグラチニブコハク酸塩としての投与量

<sup>16)</sup> ヒトにおける未変化体の糞中排泄率（32%）（6.2.2.1 参照）に基づき推定された。

部分の組織における放射能濃度は投与 4～12 時間後に最高値を示した。アルビノラットにおいて、①胆管、②腎臓（内側及び外側の皮質）、③肝臓、④副腎（皮質及び髓質）、⑤脾臓、⑥甲状腺及び⑦下垂体における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ①1,910、②2,100（内側）及び 1,030（外側）、③1,750、④1,520（皮質）及び 1,120（髓質）、⑤1,030、⑥1,450 並びに⑦1,190 ng Eq./g）は、血液中放射能濃度の最大値（84.0 ng Eq./g）と比較して特に高値を示した。有色ラットにおける放射能の組織分布は、有色皮膚及びブドウ膜を除き、アルビノラットと概ね同様であり、アルビノラットと比較して各組織における放射能濃度は低かった。アルビノラットでは、大部分の組織における放射能濃度は投与 168 時間までに定量下限未満となった一方で、有色ラットでは、大動脈壁、髓膜、有色皮膚及びブドウ膜・網膜で投与 672 時間後においても放射能が検出された。

申請者は、当該結果から、本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、本薬又は本薬の代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する毒性所見は認められなかったこと（5.2 参照）等から、本薬の臨床使用時に、本薬又は代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。なお、眼及び皮膚における本薬の安全性については、「7.R.3.4 網膜障害」、「7.R.3.5 眼障害（網膜障害を除く）」及び「7.R.3.7 皮膚障害」の項に記載する。

#### 4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬（100～3,000 ng/mL）を 4°C（マウス及びラット）又は 37°C（イヌ及びヒト）で 48 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 96.8～97.1、96.7～96.9、91.6～92.6 及び 93.2～94.3% であった。

ヒトの血漿と M2（30～1,000 ng/mL）を 37°C で 48 時間インキュベートし、平衡透析法により、M2 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ヒトにおける M2 の血漿タンパク結合率は 89.3～90.5% であった。

ヒト血清アルブミン（40 mg/mL）、ヒト  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク（1 mg/mL）又はヒト  $\gamma$ -グロブリン（12 mg/mL）と本薬又は M2（いずれも 30～300 ng/mL）を 37°C で 24 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬及び M2 のヒト血清アルブミン、ヒト  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク及びヒト  $\gamma$ -グロブリンへの結合が検討された。その結果、①本薬及び②M2 のヒト血清アルブミン、ヒト  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク及びヒト  $\gamma$ -グロブリンへの結合率は、それぞれ①71.1～72.4、30.9～37.3 及び 36.5～39.0%、並びに②73.5～74.8、45.0～51.7 及び 42.6～45.9% であった。以上より、申請者は、ヒト血漿中において、本薬及び M2 は主に血清アルブミンに結合する旨を説明している。

#### 4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液と本薬又は M2（いずれも 30～300 ng/mL）を 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬及び M2 の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける①本薬及び②M2 の血液/血漿中濃度比は、それぞれ、①1.23～1.29、0.952～1.02、0.929～0.966 及び 1.06～1.14、並びに②1.14～1.30、1.12～1.16、0.992～1.01 及び 1.14～1.16 であった。

#### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において催奇形性が認められたこと（5.5 参照）を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と本薬（5 μmol/L）を37°Cで1～4時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝細胞における代謝物として、M1（N-酸化体）、M2（脱アルキル化体）、M3（カルボキシル化体）、M4（酸化体）及びM5（加水分解体）が検出された。

申請者は、以下の検討結果から、ヒトにおける本薬の代謝には主にCYP3A4及び4F12が関与し、本薬の代謝のうちM2への代謝には主にCYP4F12が関与すると考える旨、M2の代謝には主にCYP2J2、3A4及び4F12が関与すると考える旨を説明している。なお、CYP3Aを介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒトCYP分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2J2、3A4、3A5及び4F12）と本薬（1 μmol/L）をNADPH存在下において37°Cで30分間（CYP4F12は15分間）インキュベートし、本薬の代謝に関与するCYP分子種が検討された。その結果、本薬の残存率は、CYP2J2、3A4及び4F12存在下でそれぞれ76.3、10.9及び43.9%であり、検討された他のCYP分子種の存在下における本薬の残存率は85.2%以上であった。
- 遺伝子組換えヒトCYP分子種（2J2、3A4及び4F12）と本薬（1 μmol/L）をNADPH存在下において37°Cで15分間（CYP4F12は5分間）インキュベートし、本薬からM2への代謝に関与するCYP分子種が検討された。その結果、M2の生成速度は、CYP2J2、3A4及び4F12存在下でそれぞれ0.0954、0.0116及び3.15 pmol/min/pmol CYPであった。
- 遺伝子組換えヒトCYP分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2J2、3A4、3A5及び4F12）とM2（0.1 μg/mL）をNADPH存在下において37°Cで30分間インキュベートし、M2の代謝に関与するCYP分子種が検討された。その結果、M2の残存率は、CYP2J2、3A4及び4F12存在下でそれぞれ68.4、49.5及び53.5%であり、検討された他のCYP分子種の存在下における本薬の残存率は91.7%以上であった。

#### 4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに<sup>14</sup>C標識体3 mg/kgを単回経口投与し、本薬の血漿、尿、胆汁及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与6時間後までの血漿中には、主に未変化体及びM7（脱メチル化体）が認められた（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ19.2及び13.6%）。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与後24時間までの尿中には、主にM6（加水分解体）の+2O+2H体及びM7が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ0.30及び0.74%）。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与後24時間までの胆汁中には、主にM3の脱メチル体及びM7が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ5.62及び6.68%）。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体、M3 の脱メチル体、M7、M7 の+O-2H 体及び M7 のジカルボン酸代謝物が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ 13.6、8.63、11.1、14.5 及び 8.12%）。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、本薬の尿、胆汁及び糞中排泄率が検討された。その結果、胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 4.02 及び 96.3% であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに投与した際の投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 34.8、17.8 及び 38.0% であった。

##### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（pKa 値：4.1 及び 8.8、log P 値：4.0）等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

#### 4.5 薬物動態学的相互作用

##### 4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP3A 及び 4F12 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.3～100 μmol/L）、M2（0.3～100 μmol/L）又は（R）-M9（M2 の酸化誘導体）（0.1～10 μmol/L）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質<sup>17)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬、M2 及び（R）-M9 の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 95.0 及び 16.4 μmol/L<sup>18)</sup> であった。また、M2 は CYP2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 77.5、93.0、82.0 及び 22.1 μmol/L<sup>19)</sup> であった。一方、その他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び M2 は明確な阻害作用を示さなかった。また、（R）-M9 は検討されたいずれの CYP 分子種に対しても明確な阻害作用は示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.3～100 μmol/L）、M2（0.3～100 μmol/L）又は（R）-M9（1～10 μmol/L）を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質<sup>20)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬、M2 及び（R）-M9 の時間依

<sup>17)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びブフラロール、CYP3A の基質としてテストステロン、ミダゾラム及びニフェジピン（（R）-M9 の検討ではミダゾラム及びテストステロン）が用いられた。

<sup>18)</sup> CYP3A に対する IC<sub>50</sub> 値は CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の値。なお、ニフェジピン又はテストステロンを用いた際の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 27.9 及び 48.0 μmol/L であった。

<sup>19)</sup> CYP3A に対する IC<sub>50</sub> 値は CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の値。なお、ニフェジピン又はテストステロンを用いた際の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ、31.6 及び 62.4 μmol/L であった。

<sup>20)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれ、フェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びブフラロール、CYP3A の基質としてテストステロン、ミダゾラム及びニフェジピン（（R）-M9 の検討はミダゾラムのみ）が用いられた。

- 存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬、M2 及び (R) -M9 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (2J2 及び 4F12) と本薬又は M2 (いずれも 0.03~30 μmol/L) を CYP 分子種 (2J2 及び 4F12) の基質<sup>21)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び M2 の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP4F12 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 0.446 μmol/L であった。一方、本薬は CYP2J2 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、M2 は CYP2J2 及び 4F12 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 25.1 及び 0.827 μmol/L であった。
  - 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (2J2 及び 4F12) と本薬又は M2 (いずれも 10 μmol/L) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (2J2 及び 4F12) の基質<sup>21)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び M2 の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬及び M2 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

#### 4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。

- ヒト凍結肝細胞と本薬 (0.3~3 μmol/L) を 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ溶媒対照の最大 10.72、4.47 及び 10.50 倍であり、陽性対照<sup>22)</sup> の 11.6、26.3 及び 10.9%以下であった。
- ヒト凍結肝細胞と M2 (0.3~10 μmol/L) を 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、M2 による CYP1A2 及び 2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ溶媒対照の最大 1.44、1.91 及び 2.96 倍であり、いずれも陽性対照<sup>22)</sup> の 20%未満であった。

#### 4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果から、本薬及び M2 は P-gp の基質であることが示された。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した <sup>14</sup>C 標識体 (1 ~10 μmol/L<sup>23)</sup>) の輸送が検討された。その結果、P-gp 非発現細胞株に対する P-gp 発現細胞株における <sup>14</sup>C 標識体の efflux ratio の比は、P-gp 阻害剤 (ベラパミル 30 μmol/L) 存在下及び非存在下において、それぞれ 3.50 及び 12.58~16.61 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した <sup>14</sup>C 標識体 (1 μmol/L) の輸送が検討された。その結果、BCRP 非発現細胞株に対する BCRP 発現細胞株における <sup>14</sup>C 標識体の efflux ratio の比は、1.00~1.07 であった。

<sup>21)</sup> CYP2J2 及び 4F12 の基質としてテルフェナジンが用いられた。

<sup>22)</sup> CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 μmol/L)、フェノバルビタール (750 μmol/L) 及びリファンピシン (20 μmol/L) が用いられた。

<sup>23)</sup> P-gp 阻害剤存在下の検討は <sup>14</sup>C 標識体 3 μmol/L で行われた。