

- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した ¹⁴C 標識体 (1 及び 30 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株と非発現細胞株との間で、¹⁴C 標識体の取込み量に明確な差異は認められなかった。
- ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した M2 (10 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、M2 の efflux ratio は①P-gp 阻害剤 (ベラパミル 30 µmol/L) 及び②BCRP 阻害剤 (Ko143 1.0 µmol/L) の存在下において、それぞれ①1.8 及び②10.2、P-gp 阻害剤及び BCRP 阻害剤の非存在下において 12.4 であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した M2 (1 及び 10 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株と OATP1B1 及び OATP1B3 非発現細胞株との間で、M2 の取込み量に明確な差異は認められなかった。

また、申請者は、以下の検討結果から、本薬による P-gp、BCRP 及び MATE1 の阻害、並びに M2 による MATE1 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 P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株及びヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁴⁾の輸送に対する本薬(P-gp では 3.9~13 µmol/L、BCRP では 13~39 µmol/L) 又は M2 (P-gp では 10~30 µmol/L、BCRP では 30~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。検討された最高濃度を超える濃度では密着結合を維持できなかったことから、本薬の P-gp 及び BCRP に対する IC₅₀ 値は算出できなかったものの、本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 (953 µmol/L) 等を考慮すると、消化管の P-gp 及び BCRP を阻害する可能性はある²⁵⁾。
- OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させたヒト HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁶⁾の輸送に対する本薬及び M2 (いずれも 0.3~30 µmol/L²⁷⁾) の阻害作用が検討された。その結果、①本薬及び②M2 は OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K 基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ、①0.888、5.53、14.6、6.43、0.0870 及び 5.99 µmol/L、並びに②0.332、3.85、18.6、7.43、0.0287 及び 6.76 µmol/L であった。

4.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、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

²⁴⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれ ³H 標識したジゴキシン (1 µmol/L) 及び ³H 標識したプラゾシン (1 µmol/L) が用いられた。

²⁵⁾ *in vitro* 試験において検討された最高濃度を本薬の P-gp 及び BCRP に対する IC₅₀ 値 (それぞれ 13 及び 39 µmol/L) とし、臨床使用時における薬物動態学的相互作用のリスクが評価された。

²⁶⁾ OAT1 及び OAT3 の基質として、それぞれ ³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1 µmol/L) 及び ³H 標識したエストロン硫酸抱合体 (0.05 µmol/L)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として ³H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド (0.05 µmol/L)、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ¹⁴C 標識したメトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

²⁷⁾ MATE1 の検討は 0.01~1 µmol/L で行われた。

in vitro 試験の結果から、本薬の臨床使用時に下記の代謝酵素及びトランスポーターの阻害又は誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された（4.5.1、4.5.2 及び 4.5.3 参照）ものの、国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）において本薬と当該代謝酵素又はトランスポーターの基質との併用による安全性上の特段の懸念は示唆されていないこと等を考慮すると、当該基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

- 本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導
- 本薬による CYP3A、CYP4F12、P-gp、BCRP 及び MATE1 の阻害、並びに M2 による MATE1 の阻害

また、*in vitro* 試験の結果から、本薬及び M2 は P-gp の基質であることが示された（4.5.3 参照）ものの、国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）において P-gp 阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は示唆されていないこと等を考慮すると、P-gp 阻害剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

なお、本薬の代謝には CYP4F12 が関与するものの（4.3.1 参照）、CYP4F12 の典型的な阻害剤及び誘導剤は明らかになっていないことを考慮すると、CYP4F12 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬及び M2 の薬物動態学的相互作用に関する上記の *in vitro* 試験の結果等は本薬の適正使用のために重要と考えることから、現時点で得られている情報について添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き関連する情報を収集し、有益な情報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。

5. 毒性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、本薬の投与量及び濃度はコハク酸塩量として記載する。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、ラット（CTD 4.2.3.2.1）及びイヌ（CTD 4.2.3.2.4）を用いた 2 週間反復経口投与毒性試験の結果に基づき、本薬の概略の致死量及び急性毒性が評価された。いずれの動物種においても最高用量まで死亡例は認められず、概略の致死量は、ラット及びイヌでそれぞれ 300 mg/kg²⁸⁾ 超及び 30 mg/kg²⁸⁾ 超と判断された。ラットでは急性毒性は認められず、イヌでは主な急性毒性として、30 mg/kg²⁸⁾ の投与で嘔吐、粘液便及び水様便が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験が実施された（表 13）。その結果、ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、全身毒性に伴う死亡例、全身器官・組織の石灰沈着、骨吸収増加、骨軟骨異形成、血中無機リン・ALP 上昇、角膜上皮萎縮・混濁、被毛伸長異常及び肢・舌重層上皮萎縮が認められた。また、ラットで血中カルシウム上昇、切歯異形成及び乳腺萎縮、イヌで小腸・大

²⁸⁾ 遊離塩基換算量

腸粘膜変性/壊死、動脈フィブリノイド壊死、歯肉・食道粘膜上皮・爪床・肉球・舌重層上皮萎縮、皮膚表皮萎縮、唾液腺・涙腺・乳腺上皮萎縮、胃粘膜・膵臓導管・腎臓尿細管・精巣上体上皮空胞化、並びに空胞化に関連する腎機能パラメータ異常及び胃粘膜分泌亢進が認められた。

申請者は、ラットにおける切歯異形成について、FGFR が歯の形成に関与すること（Development 2010; 137:3743-52）から、本薬のFGFR 阻害作用に起因した可能性があるものの、切歯伸長が生涯を通じて生じるラット特有の変化であると考える旨を説明している。

①ラット及び②イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験における無毒性量は①0.6 mg/kg/日及び②0.5 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与したときの本薬の AUC_{24h} は①34.1 ng・h/mL（雄）及び67.9 ng・h/mL（雌）並びに②408 ng・h/mL（雄）及び379 ng・h/mL（雌）であり、いずれも臨床曝露量²⁹⁾の1倍未満であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週間 + 回復 4 週間	0 ^{*1} 、2、7、27	<p>死亡例 27：1/10（雌） 体重・摂餌量低値、敗血症、被毛伸長異常、削瘦、大動脈黄白色結節、心臓黄白変色域、胸腺小型化、肢腫脹、脊椎白色域、大腿骨・胸骨軟骨異形成、大腿骨限局性骨吸収増加、切歯異形成、眼角膜上皮萎縮、舌重層上皮萎縮、肢扁平上皮萎縮、胃・腎臓・心臓・大動脈・脊椎・食道・大腸石灰沈着</p> <p>生存例 ≥2：血中無機リン高値、眼角膜石灰沈着（雌雄） ≥7：角膜混濁、切歯異形成、眼角膜上皮萎縮（雌雄）、肢扁平上皮萎縮（雄）、腎臓石灰沈着（雌） 27：被毛伸長異常、指腫脹、体重・体重増加量・摂餌量低値、血小板数・網状赤血球数高値、血中カルシウム・AST・ALP 高値、血中総タンパク・アルブミン・A/G 比低値、胃腺胃赤色巣、肢腫脹、脊椎白色域、大腿骨・胸骨軟骨異形成、大腿骨限局性骨吸収増加、舌重層上皮萎縮、胃・心臓・大動脈・肢・脊椎・食道・舌動脈石灰沈着（雌雄）、腎臓・肺・十二指腸石灰沈着（雄）、歩行異常、削瘦、大動脈白色化・白色巣、肋骨肥厚、関節クリーム状・粒状物質、肢出血、脊椎変形、肋骨軟骨異形成、肢扁平上皮萎縮、肢関節石灰沈着（雌）</p> <p>回復期間終了後^{*2} ≥7：角膜混濁、切歯異形成・遠位遺残（雌雄）、眼角膜・胃石灰沈着（雄）、腎臓石灰沈着（雌） 27：切歯白色化、肢腫脹、脊椎白色域、大動脈・肢・脊椎・脊椎・舌動脈石灰沈着（雌雄）、腎臓石灰沈着（雄）、大動脈白色化・白色巣、関節クリーム状、大腿骨限局性骨吸収増加、眼角膜・胃・心臓動脈・膵臓動脈・関節・腸間膜動脈石灰沈着（雌）</p>	—	4.2.3.2.2
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13 週間	0 ^{*1} 、0.6、2、5	<p>≥2：血中無機リン高値、切歯異形成（雄）、血中総タンパク・アルブミン・グロブリン低値（雌） 5：歯変色・破損・喪失・過成長、爪伸長、体重増加量・摂餌量低値、角膜混濁、肺変色巣、胸骨・脊椎軟骨異形成、眼角膜上皮・舌・肢重層上皮萎縮（雌雄）、尾硬結、血中カルシウム・総コレステロール高値、血中アルブミン低値、</p>	0.6	4.2.3.2.3

²⁹⁾ 国内第 I 相試験（101 試験）において、進行固形癌患者に本薬 140 mg を QD 経口投与した際の第 8 日目における本薬の AUC_{24h} の平均値（4,800 ng・h/mL）（6.2.1.1 参照）

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				脊椎変形、大腿骨骨軟骨異形成、乳腺萎縮、気管・腎臓乳頭・大動脈・眼角膜・脊椎石灰沈着（雄）、血中無機リン高値、血中 A/G 比低値、血中 ALP 高値、切歯異形成（雌）		
雌雄イヌ（ビーグル）	経口	4 週間 + 回復 4 週間	0*1、1.5、5.4、27	<p>死亡及び途中剖検例*3 27：死亡 1/3 例、途中剖検例 2/3 例（雄）、途中剖検例 3/3 例（雌）</p> <p>軟・粘液・水様便、便中赤色物質、歩行異常、嘔吐、流涎、被毛粗造、活動性低下、体重・摂餌量低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、単球数・大型非染色細胞数高値、網状赤血球数低値、APTT 高値、血中 ALP・尿素窒素・クレアチニン・総タンパク・グロブリン・総コレステロール・無機リン高値、血中ナトリウム・クロール低値、尿中タンパク高値、腎臓重量高値、大腿骨骨吸収増加、胸骨・歯槽骨骨軟骨異形成、歯槽骨骨吸収増加、胃粘液分泌増加、胃壁細胞空胞化、心臓石灰沈着、胆嚢動脈フィブリノイド壊死、舌動脈石灰沈着、舌重層上皮萎縮、舌下腺石灰沈着、眼角膜上皮萎縮、歯肉粘膜上皮萎縮、食道粘膜上皮萎縮、唾液腺腺房萎縮、小腸・大腸粘膜上皮変性/壊死、大腸びらん、膵臓導管上皮空胞化（雌雄）、横臥位*4、便中黒緑物質、爪剥がれ、白血球数*4・好中球数*4、リンパ球数*4 低値、血中 AST*4・総ビリルビン*4・トリグリセリド*4 高値、血中アルブミン低値、尿中ビリルビン高値、心臓隆起部位、肺暗赤色部位*4、胃暗赤色巣、大腸暗赤色化*4・暗赤色内容物、総胆管拡張、胸骨骨吸収増加、胃動脈フィブリノイド壊死、大動脈石灰沈着、肝臓・膀胱動脈フィブリノイド壊死*4、腎臓出血、腎臓尿管上皮空胞化*4、脾臓・肺出血*4、肺石灰沈着、皮膚表皮萎縮*4、涙腺腺房萎縮*4、精巣上体上皮空胞化（雄）、尿 pH 低値、血小板数高値、大腸暗赤色化、胆嚢拡張、大腿骨骨軟骨異形成、肝臓動脈フィブリノイド壊死、腎臓尿管上皮空胞化、皮膚表皮萎縮、涙腺腺房萎縮、乳腺萎縮（雌）</p> <p>生存例 ≥1.5：胃粘液分泌増加（雌雄）、大腿骨骨軟骨異形成（雄） 5.4：軟・粘液・水様便、爪剥がれ・出血、頭足被毛伸長・粗造、体重・摂餌量低値、網状赤血球数低値、血中無機リン高値、大腿骨骨吸収増加、胸骨・歯槽骨骨軟骨異形成、歯槽骨骨吸収増加、心臓石灰沈着、舌重層上皮萎縮、眼角膜上皮萎縮、歯肉・食道粘膜上皮萎縮、肉球重層上皮萎縮、唾液腺・涙腺腺房萎縮（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、心臓左心室心筋表面暗赤色部位、爪欠損、胸骨骨吸収増加、心臓出血、大動脈石灰沈着、膀胱動脈フィブリノイド壊死（雄）、肺暗赤色部位、肝臓動脈フィブリノイド壊死、乳腺萎縮、小腸粘膜上皮変性/壊死（雌）</p> <p>回復期間終了後*2 ≥5.4：被毛伸長、歯槽骨骨軟骨異形成、大動脈石灰沈着（雌雄）、胸骨骨軟骨異形成（雌） 27：心臓石灰沈着（雌雄）、胸骨骨軟骨異形成（雄） 5.4：大腿骨骨軟骨異形成（雄）</p>	1.5 未満	4.2.3.2.5
雌雄イヌ（ビーグル）	経口	13 週間	0*1、0.5、1、2	<p>≥1：無機リン高値（雌雄） 2：被毛伸長・粗剛、爪床・舌重層上皮萎縮、（雌雄）、眼角膜上皮萎縮（雌）</p>	0.5	4.2.3.2.6

*1：0.1 mol/L HCl、*2：回復性の乏しい所見のみ記載、*3：一般状態の悪化に伴い、全個体を投与 14 日目に剖検、*4：瀕死期個体のみ認められた所見

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒトリンパ芽球 TK6 細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施され（表 14）、遺伝毒性は認められなかった。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
in vitro	Ames 試験	S9-	0 ^{*1} 、2.29、6.86、20.6、61.7、185、556 ^{*2} µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1	
		S9+	0 ^{*1} 、2.29、6.86、20.6、61.7、185、556 ^{*2} 、1,667 ^{*2} µg/plate	陰性		
	染色体異常 試験	ヒトリンパ芽球 TK6 細胞	S9- (4 時間)	0 ^{*1} 、9、10、11 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9+ (4 時間)	0 ^{*1} 、30、35、40 µg/mL	陰性	
			S9- (24 時間)	0 ^{*1} 、4、5、7 µg/mL	陰性	
	in vivo	小核試験	雄ラット (Sprague Dawley)、 2 日間、強制経口、 末梢血	/	0 ^{*3} 、30、100、300、600 mg/kg	陰性

*1：DMSO、*2：TA98 のみ評価、*3：0.1 mol/L HCl

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 15）。胚・胎児に対する主な毒性所見として、着床後胚吸収率上昇、外表、内臓及び骨格奇形、並びに骨格変異が認められた。

申請者は、上記の試験成績を踏まえ、①妊娠可能な女性及び男性には本薬投与中及び投与終了後 6 日間³⁰⁾ 適切な避妊を行うよう指導する旨、②妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する旨、並びに③授乳婦には本薬のヒト乳汁中へ移行する可能性があること（4.4.2 参照）を踏まえ、授乳をしないことが望ましい旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する旨を説明している。

³⁰⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本薬を申請用法・用量でヒトへ投与した際の半減期（本薬：11.9～22.7 時間、M2：12.1～28.0 時間）の 5 倍（28×5=140 時間）に相当する期間に基づき設定された。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 7 日～17 日 (1 回 / 日) 帝王切開：妊娠 20 日	0 ^{*1} 、0.6、2、5	母動物なし 胚・胎児 ≥2：後食道鎖骨下動脈 ^{*2} 、 5：体重低値、着床後吸収胚増加、四肢一側形成不全 ^{*2} 、指減少 ^{*2} 、尾先端鈍・小型化 ^{*2} 、側脳室拡張 ^{*2} 、胸腺小型 ^{*2} 、心室中隔欠損 ^{*2} 、右側大動脈弓 ^{*2} 、腎臓欠損 ^{*2} ・腎盂拡張 ^{*2} 、肋骨欠損 ^{*2} 、短肋骨 ^{*2} 、胸椎椎弓欠損 ^{*2} 、腰椎増加 ^{*3} 、胸椎二分割 ^{*3} ・ダンベル型骨化 ^{*3} 発生頻度上昇、骨化仙椎・尾椎数減少 ^{*3}	母動物 (一般毒性)：－ 胚・胎児：－	4.2.3.5.2.1

*1：0.1 mol/L HCl、*2：奇形所見、*3：変異所見

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

本薬は、290～700 nm の波長で紫外線吸収極大を示し、UVB 領域において光吸収が認められ、当該波長内の最大吸収波長時のモル吸光度係数は 14,600 L/mol・cm であることから、マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施された (表 16)。申請者は、光毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本薬の光毒性の懸念は低いと考える旨を説明している。

表 16 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (BALB/c 3T3)	0 [*] 、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 及び 100 µg/mL UVA (5 J/cm ²) を照射	PIF: 0.787、MPE: 0.007 光毒性なし	4.2.3.7.7.1

* : DMSO

5.6.2 不純物の安全性評価

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインの安全性確認の閾値を超える不純物 (不純物A* 不純物B* 及び不純物C^{*31)} について、(Q) SAR モデルを用いた潜在的な変異原性が評価され、変異原性は認められなかった。また、ラット (CTD 4.2.3.2.3) 及びイヌ (CTD 4.2.3.2.5) を用いた 13 週間反復投与毒性試験、並びにラットを用いた小核試験 (CTD 4.2.3.3.2.1) は当該不純物を含む原薬を用いて実施され、本薬の申請用法・用量で投与した際の不純物の曝露量を超える条件下において、不純物に起因すると考えられる毒性所見は認められなかった。

5.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、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

³¹⁾ 代謝物 M2 と同構造

5.R.1 異所性石灰化及び骨・軟骨形成異常について

申請者は、ラット及びイヌにおいて臨床曝露量²⁹⁾未満に相当する用量から認められた血中無機リン高値及び電解質パラメータ異常と関連する全身の器官・組織における異所性石灰化及び骨・軟骨形成異常、並びに当該毒性所見に関するヒトにおける安全性について、以下のように説明している。

FGFRのリガンドであるFGF23は、リンの再吸収を抑制することで血中無機リン及びカルシウムバランス調節している(Mol Endocrinol 2010; 24: 2050-64、Cytokine Growth Factor Rev 2012; 23: 37-46等)ことから、当該毒性所見は、本薬のFGFR阻害作用により生じる血中無機リン高値に起因すると考える。本薬の臨床試験における異所性石灰化及び骨・軟骨形成異常に関連する有害事象として、高リン血症、関節痛等が認められており(7.2.2参照)、高リン血症が持続する場合には、異所性石灰化等が発現する可能性があるが、高リン血症は可逆的であり、本薬の休薬・減量等により管理可能と考える。以上より、添付文書において高リン血症に関する用量調節基準を設定するとともに、管理法について注意喚起する等の安全性確保の方策を講じることで、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

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。なお、当該毒性所見に関するヒトにおける安全性については、臨床試験における高リン血症等の発現状況を踏まえ、「7.R.3.3 高リン血症」の項で議論する。

5.R.2 その他の全身毒性について

申請者は、ラット又はイヌにおいて臨床曝露量²⁹⁾未満に相当する用量から認められた角膜上皮萎縮・混濁、全身の上皮系諸組織における萎縮性病変、胃・小腸・大腸粘膜の変性・壊死、並びに細動脈のフィブリノイド壊死及び限局性出血に関するヒトにおける安全性について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえると、上記の毒性所見はいずれも本薬のFGFR阻害作用に関連すると考えられる。臨床試験において、関連する有害事象として、眼障害(7.R.3.5参照)、爪障害(7.R.3.6参照)、皮膚障害(7.R.3.7参照)、消化管障害(7.R.3.8③参照)及び出血(7.R.3.8④参照)が認められているものの、休薬・減量等の適切な処置により管理可能であったことから忍容可能と考える。

- FGFR2阻害作用により、上皮系組織に対して萎縮性的変化が誘発される可能性があること(Science 1994; 266: 819-22)
- FGFの細胞活性化シグナルは、胃・腸管において上皮の細胞増殖・再生、前駆細胞の維持、粘液分泌細胞分化等に関与し(Int J Oncol 2006; 29: 163-8、Prog Mol Biol Transl Sci 2010; 96: 93-115、Dev Biol 2007 1; 303: 295-310)、FGFR阻害作用は消化管粘膜の増殖・分化に対して悪影響を及ぼす可能性があること
- FGFはVEGF同様に血管新生を促進する因子であり(Trends Pharmacol Sci 2001; 22: 201-7)、FGFR阻害作用は血管系の細胞に対して悪影響を及ぼす可能性があること

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。なお、ヒトにおける角膜、上皮系組織、消化管及び血管系への影響については、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、「7.R.3.5 眼障害(網膜障害を除く)」、「7.R.3.6 爪障害」、「7.R.3.7 皮膚障害(爪障害を除く)」、「7.R.3.8③ 消化管障害」及び「7.R.3.8④ 出血」の項で議論する。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の██████として、██████及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 17)。なお、市販予定製剤は 35 mg 錠 (██████) である。

表 17 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含有する██████	海外第 I 相試験 (002 試験)
(██████ mg)	国内第 I 相試験 (101 試験)
(██████ mg)	国内第 I 相試験 (101 試験)
錠剤 (██████) (35 mg)	国内第 I 相試験 (003 試験)、国際共同第 II 相試験 (201 試験)

ヒト血漿中における①本薬及び②M2 (脱アルキル化体) の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: ①0.0250、0.250 又は 1.00 ng/mL³²⁾、及び②0.0250 又は 0.500 ng/mL³³⁾)。

6.1.1 国内試験

6.1.1.1 国内第 I 相試験のパート A (CTD 5.3.3.4.1 : 003 試験<2020 年 10 月~2021 年 3 月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、本薬及び M2 の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験³⁴⁾ が実施された。用法・用量は、本薬 35 mg を空腹時³⁵⁾ 又は高脂肪食³⁶⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 5 日間とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における①本薬及び②M2 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.672 [0.567, 0.797] 及び 0.771 [0.699, 0.851]、並びに②0.532 [0.467, 0.606] 及び 0.702 [0.646, 0.763] であった。

6.1.1.2 国内第 I 相試験のパート B (CTD 5.3.3.4.1 : 003 試験<2020 年 10 月~2021 年 3 月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、プロトンポンプ阻害剤 (ラベプラゾール) が本薬及び M2 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 11 日目に本薬 35 mg を単回経口投与し、第 7~11 日目にラベプラゾール 20 mg を QD 経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するラベプラゾール併用時投与時における①本薬及び②M2 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.07 [0.917, 1.25] 及び 1.08 [0.995, 1.17]、並びに②1.09 [0.964, 1.24] 及び 1.18 [1.10, 1.27] であった。

³²⁾ ①002 試験、②003 試験、③101 試験及び④201 試験では、それぞれ定量下限①0.250 ng/mL、②0.0250 ng/mL、③0.250 及び 1.00 ng/mL、並びに④0.250 ng/mL の測定法が用いられた。

³³⁾ 002 試験、101 試験及び 201 試験では定量下限 0.500 ng/mL の測定法が、003 試験では定量下限 0.0250 ng/mL の測定法が用いられた。

³⁴⁾ 計画時は本薬及び M2 の PK に及ぼす低脂肪食の影響も検討する予定とされていたが、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の点推定値が事前に規定した基準 (0.5 未満又は 2.0 超) に該当しなかったため、実施されなかった。

³⁵⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

³⁶⁾ 総熱量 800~1,000 kcal のうち、脂質を 50%含む。

以上より、申請者は、プロトンポンプ阻害剤との併用は本薬及び M2 の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、プロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 101 試験<2014 年 10 月~2021 年 9 月>)

進行固形癌患者 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目に本薬 1~180 mg を空腹時³⁷⁾ に単回経口投与した後、第 8~10 日目より同一用量を空腹時³⁸⁾ に QD 経口投与することとされ、本薬及び M2 の血漿中濃度³⁹⁾ が検討された。

本薬及び M2 の PK パラメータは表 18 のとおりであった。なお、本薬 1 mg 及び 2 mg 投与では、1 例⁴⁰⁾ を除き、すべて定量下限未満であった。本薬 16~180 mg を QD 経口投与した際の本薬及び M2 の蓄積率⁴¹⁾ は、それぞれ 1.17~2.28 及び 1.19~2.35 であり、本薬 140 mg 以上では蓄積率が高くなる傾向が認められた (本薬 140 mg 以上を QD 経口投与した際の本薬及び M2 の蓄積率はそれぞれ、1.97 以上及び 2.12 以上)。

³⁷⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 2 時間絶食する。

³⁸⁾ 反復投与開始日は 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 2 時間絶食する。次回以降は、朝食後 2 時間以上経過した際に投与し、投与後 1 時間絶食する。

³⁹⁾ 血漿中 M2 濃度は本薬 4 mg 以上の用量で検討された。

⁴⁰⁾ 本薬 1 mg を 8 日間反復投与した際の C_{max} は 1.65 ng/mL であった。

⁴¹⁾ 単回投与時 (第 1 日目) の AUC_{24h} に対する反復投与開始から 8 日目の AUC_{24h} の比

表 18 本薬及び M2 の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * ² (h)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	M/P ratio* ³ (%)
4	1	本薬	2	0.67, 2.41	1.00, 2.02	5.71* ⁴	1.84* ⁴	—
		M2	2	1.47, 2.68	1.98, 5.02	—	—	—
	8* ¹	本薬	2	0.98, 1.29	0.98, 1.00	—	—	—
		M2	2	1.52, 2.19	0.98, 3.02	—	—	—
8	1	本薬	2	2.80, 2.98	2.92, 3.00	19.8* ⁴	—	—
		M2	2	1.47, 1.97	2.92, 5.00	—	—	—
	8* ¹	本薬	2	2.58, 7.97	0.98, 2.08	34.4, 60.6	—	—
		M2	2	2.32, 10.3	1.97, 3.12	34.3, 69.6	—	108, 124
16	1	本薬	2	5.03, 14.5	1.02, 3.00	40.6, 74.7	6.91, 16.9	—
		M2	2	4.20, 20.6	3.00, 3.05	43.0, 147	7.62, 16.6	119, 222
	8* ¹	本薬	2	8.50, 25.6	1.00, 1.03	48.2, 199	—	—
		M2	2	5.29, 28.5	1.97, 2.07	42.7, 299	—	95.8, 162
30	1	本薬	2	13.4, 42.8	0.93, 5.15	125, 214	21.2, 24.1	—
		M2	2	10.1, 28.3	2.02, 5.15	141, 238	20.7, 22.3	132, 138
	8* ¹	本薬	2	9.67, 17.0	3.00, 4.97	106, 230	—	—
		M2	2	11.0, 13.8	1.97, 5.00	129, 258	—	121, 132
60	1	本薬	3	38.7±4.69	3.00 (2.97, 4.98)	352±111	21.0±5.50	—
		M2	3	35.1±19.1	4.98 (3.00, 5.07)	397±203	23.1±5.66	138±74.0
	8* ¹	本薬	1	39.4	3.00	422	—	—
		M2	1	53.3	3.00	704	—	180
100	1	本薬	3	85.9±30.8	4.95 (2.97, 5.10)	851±394	15.2±1.84	—
		M2	3	38.4±4.36	4.95 (2.97, 5.10)	463±107	20.0±0.794	73.3±22.1
	8* ¹	本薬	3	116±3.79	2.97 (2.03, 5.00)	1,380±471	—	—
		M2	3	55.4±14.5	5.00 (4.98, 5.05)	805±195	—	67.5±23.8
140	1	本薬	3	227±118	4.88 (3.00, 5.08)	2,460±1,580	18.3±5.13	—
		M2	3	63.8±36.1	5.00 (4.88, 5.08)	741±290	26.0±8.52	65.2±63.1
	8* ¹	本薬	3	372±173	5.00 (2.98, 5.08)	4,800±3,480	—	—
		M2	3	106±51.8	5.00 (2.98, 5.08)	1,620±460	—	51.1±39.2
180	1	本薬	2	110, 177	1.95, 5.00	1,260, 2,470	15.2, 27.1	—
		M2	2	26.8, 62.7	5.00, 5.02	361, 1,040	24.7, 31.2	37.3, 60.6
	8* ¹	本薬	3	337±60.3	5.00 (3.05, 5.08)	3,940±775	—	—
		M2	3	98.0±39.5	5.00 (3.05, 5.08)	1,500±686	—	39.5±12.5

平均値±標準偏差 (1 又は 2 例の場合は個別値)、—: 算出せず、*1: 反復投与開始から 8 日目、*2: 中央値 (最小値、最大値)、*3: AUC_{inf}に基づき算出した本薬に対する M2 の曝露量の比、*4: 1 例

本薬の曝露量は用量比を上回る増加を示し、また、本薬に対する M2 の曝露量の比は用量の増加に伴い小さくなる傾向を示した。申請者は、当該傾向について、用量の増加に伴い CYP4F12 による本薬の代謝が飽和したことが要因である可能性が考えられる一方、PPK 解析において本薬の用量は CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.6 参照) を踏まえると、本薬の PK は概ね線形であるとする旨を説明している。

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1: 002 試験<2020 年 9 月~2020 年 10 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 35 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度が検討された。

投与 48 時間後までの血漿中において、主に未変化体、M2 及び M9⁴²⁾ (M2 の酸化誘導体) が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 30.9、20.6 及び 12.3%)。

投与 672 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 5.84 及び 79.7%であった。投与 672 時間後までの尿及び糞中における未変化体の割合 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 2.05 及び 32.08%であった。また、尿及び糞中における主な代謝物として M2 が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 2.55 及び 30.53%)。

6.2.3 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 003 試験<2020 年 10 月~2021 年 3 月>)

本薬とリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) を併用したときの薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験が実施された (表 19)。

表 19 併用薬が本薬及び M2 の PK に及ぼす影響 (本薬の被相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の 用法・用量	併用薬	併用薬の 用法・用量	例数 (併用時/ 非併用時)	測定対象	幾何平均値の比 [90%CI] (併用時/非併用時)	
						C _{max}	AUC _{inf}
003 試験 パート C	第 1 及び 13 日 目に 35 mg QD 経口投与	リファン ピシン	第 7~18 日目 に 600 mg QD 経口投与	14/14	本薬	1.02 [0.873, 1.19]	0.841 [0.739, 0.958]
					M2	1.25 [1.05, 1.49]	0.878 [0.757, 1.02]

申請者は、上記の結果等に基づき、以下のように説明している。

- 本薬と CYP3A 誘導剤との併用により本薬及び M2 の曝露量が低下する可能性は低いと考えることから、CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。
- 上記の試験成績より、本薬の代謝に対する CYP3A の寄与は小さいと考えられることから、CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

6.2.4 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (002 試験) の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること (6.2.2.1 参照)
- PPK 解析の結果、eGFR は本薬及び M2 の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.6 参照)
- 国内第 I 相試験 (101 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (201 試験) において、腎機能⁴³⁾ が正常な患者 (38 例)、並びに軽度 (30 例) 及び中等度 (14 例) の腎機能障害を有する患者における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③本薬の投与中止に至った有害事象、④本薬の休薬に至った有害事象及び⑤本薬の減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①2.6、3.3 及び 14.3%、②31.6、30.0 及び 42.9%、③5.3、6.7 及び 21.4%、④42.1、56.7 及び 50.0%、並びに⑤50.0、53.3 及び 50.0%で

⁴²⁾ (R) -M9 及び (S) -M9

⁴³⁾ CrCL (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度の腎機能障害と分類された。

あった。腎機能が正常な患者と比較して中等度の腎機能障害を有する患者で、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象等の発現割合が増加する傾向が認められたものの、本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないこと⁴⁴⁾を踏まえると、有害事象の発現割合の差異は腎機能の悪化に起因したものではないと考えられ、腎機能障害を有する患者においても申請用法・用量は忍容可能であると考えること

6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）のデータに基づき、血漿中本薬濃度と Δ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、定常状態（第 8 日目）における本薬の C_{max} の幾何平均値（112.6 ng/mL）での Δ QTcF [90%CI] は 8.49 [4.63, 12.35] ms と予測された。

申請者は、 Δ QTcF の予測値の 90%CI の上限は 10 ms をわずかに超えたものの、臨床試験における心電図異常に関連する有害事象の発現状況（7.2.1 及び 7.2.2 参照）を考慮すると、本薬を申請用法・用量で投与した際に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.6 PPK 解析

国内第Ⅰ相試験（101 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）で得られた本薬及び M2 の PK データ（本薬：93 例、1,154 測定時点、M2：93 例、1,150 測定時点）⁴⁵⁾に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5 以降）。なお、本薬の PK は、0 次及び 1 次吸収過程、並びに線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。また、M2 の PK は、ラグタイムのある 0 次及び 1 次生成過程、並びに線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬及び M2 の①CL/F、② V_2/F 及び V_3/F に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、eGFR、投与量、年齢群（65 歳未満又は 65 歳以上）、性別、人種、がん種、ECOG PS 及び胃酸分泌抑制剤との併用、並びに②年齢、体重、アルブミン及び性別が検討された。その結果、本薬の CL/F、 V_2/F 及び V_3/F に対する有意な共変量は選択されなかった。また、M2 の CL/F に対する有意な共変量としてがん種が選択され、 V_2/F 及び V_3/F に対する有意な共変量は選択されなかった。

⁴⁴⁾ 腎機能が正常な患者、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者における、本薬との因果関係が否定できない①死亡に至った有害事象及び②重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ①いずれも 0%、②7.9、6.7 及び 7.1%であった。

⁴⁵⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値、最大値））又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。体重：60 (40, 99) kg、性別：男性 49 例、女性 44 例、年齢：58 (33, 80) 歳、人種：日本人 57 例、中国人 36 例、AST：28 (11, 149) IU/L、ALT：19 (5, 106) IU/L、総ビリルビン：10.3 (3.4, 27.8) μ mol/L、アルブミン：40.0 (25.0, 50.7) g/L、eGFR：95 (51, 206) mL/min/1.73 m²、がん種：固形癌 14 例（101 試験の用量漸増パートに組み入れられた固形癌患者）、胆管癌 69 例、胃癌 10 例、ECOG PS：Score 0 48 例、Score 1 45 例、胃酸分泌抑制剤併用の有無：あり 32 例、なし 61 例

6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）の結果に基づき、本薬及び M2 の曝露量⁴⁶⁾（本薬及び M2 の AUC_{ss} の和）と奏効及び PFS との関連について検討された。その結果、本薬及び M2 の曝露量と奏効及び PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

国内第Ⅰ相試験（101 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）の結果に基づき、本薬又は M2 の曝露量⁴⁶⁾（C_{max,ss} 又は AUC_{ss}）と有害事象⁴⁷⁾との関連について検討された。その結果、高リン血症の Grade が高いほど、本薬及び M2 の曝露量（C_{max,ss} 及び AUC_{ss}）が高い傾向が認められた。その他の有害事象については、本薬又は M2 の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8 PK の国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬及び M2 の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国際共同第Ⅱ相試験（201 試験）において、日本人患者と外国人患者との間で第 1～3 サイクル⁴⁸⁾の各時点における本薬及び M2 の C_{trough} に明確な差異は認められなかったこと（図 2）

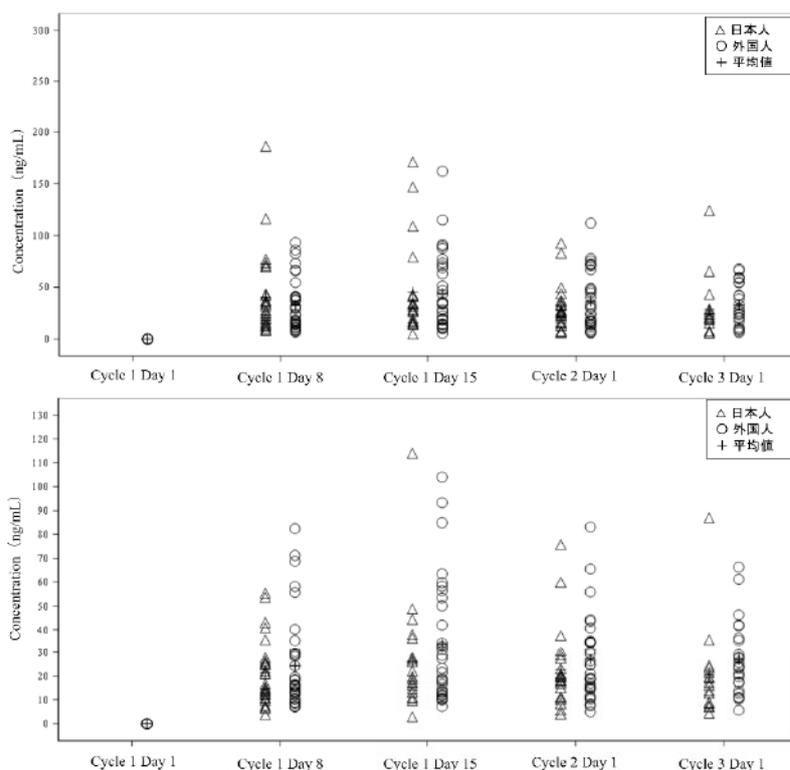


図 2 本薬及び M2 の C_{trough}
(上図：本薬、下図：M2)

46) PPK 解析（6.2.6 参照）により推定された。

47) 高リン血症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、口内炎及び爪囲炎

48) 28 日間を 1 サイクルとした。

- PPK 解析の結果、人種は本薬及びM2のCL/Fに対する有意な共変量として選択されず(6.2.6 参照)、国内第 I 相試験 (101 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (201 試験) の日本人胆管癌患者と国際共同第 II 相試験 (201 試験) の外国人胆管癌患者との間で、本薬 140 mg を空腹時に QD 経口投与した際の定常状態の本薬及び M2 の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと (表 20)

表 20 本薬及び M2 の PK パラメータ (推定値)

測定対象	対象患者	例数	C _{max,ss} * (ng/mL)	AUC _{ss} * (ng·h/mL)
本薬	日本人患者	34	132±97.1	1,710±1,240
	外国人患者	35	129±81.0	1,690±962
M2	日本人患者	34	71.4±43.8	1,100±712
	外国人患者	35	87.0±62.2	1,370±970

平均値±標準偏差、* : M2 の C_{max,ss} 及び AUC_{ss} は分子量に基づき未変化体換算した濃度を用いて推定

6.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、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 食事の影響について

申請者は、食事と本薬投与とのタイミングについて、以下のように説明している。

本薬 140 mg を空腹時 (服用前 2 時間以上及び服用後 1 時間以上は絶食する) に QD 経口投与することと規定された国際共同第 II 相試験 (201 試験) において、本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。国内第 I 相試験 (003 試験) のパート A の結果、本薬及び M2 の曝露量は空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で低下することが示唆されたこと (6.1.1.1 参照) 等から、用法・用量に関連する注意の項において、高脂肪食後の投与を避ける旨を注意喚起することが適切と考える。一方で、下記の点を考慮すると、用法・用量において食事と本薬投与とのタイミングを規定する必要はないと考える。

- 本薬及び M2 の曝露量と有効性との間に明確な関連は認められていないこと (6.2.7.1 参照)
- 低脂肪食が本薬及び M2 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、低脂肪食が本薬及び M2 の PK に及ぼす影響は高脂肪食と比べて小さいと考えられること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬 140 mg を空腹時 (服用前 2 時間以上及び服用後 1 時間以上は絶食する) に QD 経口投与することと規定された国際共同第 II 相試験 (201 試験) において、本薬の臨床的有用性が示されており (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、下記の点を考慮すると、本薬は空腹時に投与することが適切であると考えられる。

- 国内第 I 相試験 (003 試験) のパート A の結果、本薬及び M2 の曝露量は空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で低下したこと
- 本薬及び M2 の曝露量と有効性との関連 (6.2.7.1 参照) は、本薬 140 mg を空腹時に QD 経口投与したデータに基づき検討されていること等から、本薬 140 mg を食後に QD 経口投与した場合の曝露量の低下による有効性への影響は不明であること
- 低脂肪食が本薬及び M2 の PK に及ぼす影響を検討した臨床試験成績はないことから、当該影響の程度は不明であること

したがって、用法・用量において、本薬は空腹時に投与する旨を明記した上で、用法・用量に関連する注意の項において、食事の1時間前から食後2時間までの間は本薬の投与を避ける旨を注意喚起する必要があると判断した（7.R.5.1 参照）。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

- 下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。
 - PPK 解析において、AST、ALT、総ビリルビン及びアルブミンは本薬及び M2 の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.6 参照）
 - 国内第 I 相試験（101 試験）及び国際共同第 II 相試験（201 試験）において、肝機能⁴⁹⁾ が正常な患者（52 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（30 例）における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③本薬の投与中止に至った有害事象、④本薬の休薬に至った有害事象及び⑤本薬の減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①1.9 及び 10.0%、②23.1 及び 50.0%、③3.8 及び 16.7%、④42.3 及び 60.0%、並びに⑤61.5 及び 33.3%であった。肝機能が正常な患者と比べて軽度の肝機能障害を有する患者で、上記の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないこと（①いずれも 0%、並びに②9.6 及び 3.3%）を踏まえると、有害事象の発現割合の差異は肝機能の悪化に起因したものではないと考えられ、軽度の肝機能障害を有する患者においても申請用法・用量は忍容可能であると考えること
- 中等度以上の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないものの、本薬は主に肝代謝により消失すること（6.2.2.1 参照）から、当該患者に対する本薬の投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する。

なお、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験が実施中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、①本薬は主に肝代謝により消失すること、及び②軽度も含めて肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は限られていることから、肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与する際には、肝機能障害の重症度によらず注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

⁴⁹⁾ AST 及び総ビリルビンが基準値の上限以下では正常、①総ビリルビンが基準値の上限を超過し、かつ、基準値の上限の 1.5 倍未満、又は②AST が基準値の上限を超過した場合に軽度の肝機能障害と分類された。