目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 背景 4
2.4.1.2 非臨床試験計画 4
2.4.2 薬理試験 8
2.4.2.1 ラゼルチニブ 8
2.4.2.2 ラゼルチニブとアミバンタマブの併用 11
2.4.3 薬物動態試験 11
2.4.3.1 ラゼルチニブ 11
2.4.4 毒性試験 19
2.4.4.1 ラゼルチニブ 19
2.4.4.2 ラゼルチニブとアミバンタマブの併用 30
2.4.5 総括及び結論 31
2.4.5.1 薬理試験 31
2.4.5.2 薬物動態試験 32
2.4.5.3 毒性試験 33
2.4.5.4 全体的な結論 36
2.4.6 参考文献 36

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
5-HT	セロトニン（5-hydroxytryptamine）
Akt	プロテインキナーゼ B（protein kinase B）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AME	吸収，代謝及び排泄（absorption, metabolism and excretion）
ASBT	頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（apical sodium-dependent bile acid transporter）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
ATP	アデノシン三リン酸（adenosine triphosphate）
AUC	濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve）
AUC_{24h}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 24 hours）
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable concentration）
BCOP	ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性（bovine corneal opacity and permeability）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ（bile-salt export pump）
Caco-2	ヒト上皮結腸腺癌由来（human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line）
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（Chinese hamster ovary）
C_{max}	最高濃度（maximum observed concentration）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DDI	薬物相互作用（drug-drug interactions）
EGFR	上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
Erk	細胞外シグナル制御キナーゼ（extracellular signal-regulated kinase）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
GSH	グルタチオン（glutathione）
GST	グルタチオン *S*-転移酵素（glutathione *S*-transferase）
Her2	ヒト上皮成長因子受容体 2 型（human epidermal growth factor receptor type 2）
Her4	ヒト上皮成長因子受容体 4 型（human epidermal growth factor receptor type 4）
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（human ether-à-go-go-related gene）
HGF	肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor）
HNSTD	重篤な毒性が発現しない最高用量（highest non-severely toxic dose）
IC_{50}	50%阻害濃度（half maximal inhibitory concentration）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
JNJ-73841937	ラゼルチニブの別名（lazertinib）
MATE	多剤・毒性化合物排出タンパク質（multidrug and toxin extrusion protein）
MDR	多剤耐性タンパク質（multidrug resistance protein）
MET	間葉上皮移行因子（mesenchymal-epithelial transition factor）
MHLW	厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare）
MRP	多剤耐性関連タンパク質（multidrug resistance-associated protein）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NOAEL	無毒性量（no-observed-adverse-effect level）
NSCLC	非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）
OAT	有機アニオントランスポーター（organic anion transporter）

略号又は略称	名称及び内容
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）
OCT	有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）
p-AKT	リン酸化 AKT（phosphorylated AKT [protein kinase B]）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetic）
p-ERK	リン酸化 ERK（phosphorylated ERK[extracellular signal-regulated kinase]）
P-gp	P-糖タンパク質（P-glycoprotein）
STD_{10}	供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する用量（severely toxic dose in 10% of animals）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
TK	トキシコキネティクス（toxicokinetic(s)）
TKI	チロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor）
TnI	トロポニン I（troponin I）
UGT	ウリジン 5’-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine 5’-diphospho-glucuronosyltransferase）
UN GHS	国連 GHS 文書（United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals）
VTE	静脈血栓塞栓症（venous thrombotic embolism）
YH25448	ラゼルチニブ遊離塩基（lazertinib free base），別称：[redacted]-1480，SKI-G-1480
YH25448A	ラゼルチニブメシル酸塩（lazertinib mesylate）

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 背景

ラゼルチニブ（別名，JNJ-73841937）は上皮成長因子受容体（EGFR）に遺伝子変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）の治療薬であり，成人での推奨用量を 1 日 1 回 240 mg として開発が進められている。ラゼルチニブはエクソン 19 の欠失及び L858R 置換の両活性化変異，並びに T790M 置換の耐性変異を標的とする，変異体選択的かつ不可逆的作用を有する強力な第 3 世代の経口 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である。ラゼルチニブは EGFR 変異を有する NSCLC の治療のために，EGFR 及び間葉上皮移行因子（MET）を標的とする二重特異性抗体であるアミバンタマブ（JNJ-61186372）との併用での開発が進められている。

アミバンタマブはエクソン 20 挿入変異を有する進行性 NSCLC 成人患者の白金製剤による治療後の治療薬として，米国（2021 年 5 月，迅速承認）及び欧州（2021 年 12 月，条件付承認）を含む本邦以外の数カ国で承認されている。本邦ではエクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発 NSCLC の治療薬として，2023 年 11 月に製造販売承認申請を行った。

ラゼルチニブ及びアミバンタマブは，それぞれ EGFR の細胞内活性部位及び細胞外リガンド結合ドメインを標的とし，異なる作用機序を有していることから，併用療法により各薬剤単独よりも EGFR 経路を強力に阻害する可能性がある。

2.4.1.2 非臨床試験計画

2.4.1.2.1 ラゼルチニブ

ラゼルチニブの非臨床試験は，臨床における適応症（EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC），投与経路（経口）及び投与レジメンを参考にして設定した。各試験は，医薬品規制調和国際会議（ICH）M3(R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」，ICH S2(R1)「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」，ICH S3A「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的曝露の評価）に関するガイダンス」，ICH S5(R3)「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」，ICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン」，ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」及びその他の関連するガイドラインに従って実施した。

全ての非臨床試験は，科学的原則に従って適切に実施した。重要な非臨床安全性試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP），21 連邦規則集（CFR），Part 58 及び／又は経済協力開発機構（OECD）-GLP 原則を遵守して，欧州連合加盟国，OECD 加盟国の国内 GLP モニタリングプログラムの参加試験施設，又は当該試験実施時期にデータ相互受入れ制度に完全に準拠した試験施設において実施した。

GLP 適用状況及び試験実施施設を含む非臨床試験の概要表を，薬理試験では【2.6.3.1】，薬物動態試験では【2.6.5.1】，毒性試験では【2.6.7.1】に示す。

非臨床安全性薬理試験，薬物動態試験及び反復投与毒性試験の動物種として，げっ歯類には Sprague-Dawley ラット，非げっ歯類にはビーグル犬を選択した。低分子医薬品の非臨床安全性評価で汎用されている動物種であり（Prior 2020），ラゼルチニブの代謝プロファイルがヒトと類

似していることから，ラット及びイヌを選択した。ラット及びイヌでは，EGFR 発現組織で毒性が認められていることから，いずれも薬理学的に適切な動物種と考える。

開発初期に実施した非臨床試験では，ラゼルチニブ遊離塩基（YH25448，[redacted]-1480，SKI-G-1480）を用いた。13 週間反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験を含む開発後期の多くの毒性試験，並びに臨床試験では，水溶性を高めたラゼルチニブメシル酸塩（YH25448A）を用いた。ラゼルチニブの遊離塩基及びメシル酸塩を同用量で経口投与した動物では，投与媒体にかかわらず，いずれも同程度の曝露量を示すことが確認されている【2.6.4.3.2，2.6.4.3.3】。本概要では遊離塩基及びメシル酸塩の両方をラゼルチニブと記載した。

ラゼルチニブの曝露量比は，臨床推奨用量（1 日 1 回 240 mg）を経口投与した第 I/II 相試験 73841937NSC2001（5.3.4.2.1）の定常状態におけるヒト曝露量［血漿中の最高濃度（C_{max}）：517.15 ng/mL 及び濃度－時間曲線下面積（AUC）：6,541.96 ng·h/mL］を使用して算出した。非結合型 C_{max}：9.3 nmol/L は，遊離塩基の分子量：554.66，血漿中の非結合型分率（ICH E14/S7B Q&As「QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」に関する Q&A，に従い，1%未満と判断できるため【2.6.4.4.2.1】，1%と設定）を用いて算出した。

薬理試験

種々の *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床薬理試験により，ラゼルチニブの薬理学的特徴を明らかにした。*In vitro* 薬理試験では，主に NSCLC 細胞株を用いたキナーゼアッセイ，増殖アッセイ及びアポトーシスアッセイにおけるラゼルチニブの活性を評価した。また，ラゼルチニブの潜在的なオフターゲット作用について，*in vitro* での受容体結合試験，細胞及び組織機能試験において検討した。*In vivo* 薬理試験では，NSCLC 異種移植マウスモデルにおいて抗腫瘍作用を評価した。

ICH S7A（「安全性薬理試験ガイドライン」）及び S7B（「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価」）ガイドラインで推奨されている安全性薬理試験を実施し，心血管系，呼吸系及び中枢神経系に及ぼすラゼルチニブの影響を評価した。心血管への安全性は，*in vitro* のヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）アッセイ，摘出灌流ウサギ心臓標本を用いた試験及びテレメトリー装着覚醒イヌ単回経口投与試験で評価した。中枢神経系（Irwin の変法）及び呼吸系の安全性は，ラット単回経口投与試験で評価した。さらに，ラット及びイヌにおける 4 週及び 13 週反復経口投与毒性試験に安全性薬理の評価を組み入れ，評価した。

薬物動態試験

ラゼルチニブの吸収，分布，代謝及び排泄プロファイル，並びに臨床上重要な薬物動態学的薬物相互作用（DDI）の可能性を明らかにするために，一連の非臨床薬物動態試験を実施した。また，反復投与毒性試験の一環としてトキシコキネティクス（TK）を評価した。さらに，代謝及び排泄における種差を評価するために，*in vitro* 及び *in vivo* 試験で得られたヒトのサンプルを安全性評価のための動物種である Sprague-Dawley ラット及びビーグル犬のサンプルと比較した。放射性標識体を用いた試験は，ピラゾール基又は 2-プロペンアミド基に標識した ^{14}C-ラゼルチニブを用いて実施した。

毒性試験

ラゼルチニブの包括的な非臨床毒性試験を実施した。

Sprague-Dawley ラットを用いた単回投与毒性試験，並びに Sprague-Dawley ラット及びビーグル犬を用いた反復投与毒性試験（最長 13 週間）により，経口投与（臨床経路）における毒性を評価した。重要な毒性試験では，ラゼルチニブの毒性変化の可逆性及び遅発毒性を評価するために，4 週間反復投与毒性試験では 2 週間，13 週間反復投与毒性試験では 8 週間の回復性試験を設定した。さらに，ラットを用いた単回投与毒性試験では，静脈内投与による毒性についても評価した。

遺伝毒性は，ICH S2(R1)に従った標準的組み合わせによる *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験により評価した。*In vitro* 試験として，復帰突然変異試験及び染色体異常試験，*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験を実施した。

生殖発生毒性は，Sprague-Dawley ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験，ラット及びニュージーランドホワイト（NZW）ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験により評価した。ラット及びウサギは，いずれも生殖発生毒性試験の動物種として認められている（ICH S5(R3)）。

がん原性試験及び出生前及び出生後の発生，並びに母体の機能に関する試験は，ICH S9 ガイドラインにおいて，「進行がん患者の治療を目的とした医薬品の製造販売承認申請には必要ない」とされていることから実施しなかった。

ラゼルチニブの　不純物A*　及び　不純物B*　の安全性は，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験で評価した。ラゼルチニブ　不純物A*　は，製造工程で生成が確認されたラゼルチニブの不純物である【2.3.S.3.2】。ラゼルチニブ　不純物B*　の生成は確認されていないが，製造工程で[redacted]により生成する可能性がある不純物である【2.3.S.3.2】。光毒性は，*in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験により評価した。労働者の安全性の観点から，皮膚感作性及び眼刺激性を *in vitro* 試験により評価した。毒性試験による安全性評価が必要なヒト代謝物は認められなかったため，代謝物の毒性試験は実施しなかった［ICH M3(R2)，米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス「Safety Testing of Drug Metabolites. Guidance for Industry. March 2020」（以下 FDA 2020b）］。

毒性試験一覧を表 2.4.1-1 に示す。

表 2.4.1-1 ラゼルチニブの毒性試験一覧

Type of Study	Test Article	Species	Route	Duration of Dosing	GLP	Study Number
Single-Dose Toxicity						
	YH25448	Rat	Oral	Single dose	Yes	8333717
	YH25448	Rat	IV	Single dose	Yes	G115165
Repeat-Dose Toxicity						
	YH25448	Rat	Oral	1 week	No	RDTE[redacted]112
	YH25448	Rat	Oral	2 weeks	No	8333730
	YH25448	Rat	Oral	4 weeks + 2-week recovery	Yes	8333736
	YH25448A	Rat	Oral	4 weeks	Yes	B[redacted]433 [a]
	YH25448A	Rat	Oral	13 weeks + 8-week recovery	Yes	8351378
	[redacted]-1480	Dog	Oral	1 week	No	59503-[redacted]-213
	YH25448	Dog	Oral	3 days DES, 2 weeks	Yes	8333735
	YH25448	Dog	Oral	4 weeks + 2-week recovery	Yes	8333737
	YH25448A	Dog	Oral	13 weeks + 8-week recovery	Yes	8351379
Genotoxicity						
Ames test	YH25448	Bacteria	*In vitro*	NA	Yes	G115167
Mammalian CA	YH25448	CHL	*In vitro*	NA	Yes	G115168
Micronucleus test	YH25448	Rat	Oral	2 days	Yes	8333716
Reproductive and Developmental Toxicity						
FEED toxicity	YH25448A	Rat	Oral	Male: 10 weeks, Female: 15 days	Yes	8383615
DRF EFD toxicity	YH25448A	Rat	Oral	GD 6 to 17	No	8383616
EFD toxicity	YH25448A	Rat	Oral	GD 6 to 17	Yes	8383617
DRF EFD toxicity	YH25448A	Rabbit	Oral	GD 7 to 19	No	8383618
EFD toxicity	YH25448A	Rabbit	Oral	GD 7 to 19	Yes	8383620
Other Toxicity						
Qualification	JNJ-73841937 (±不純物A*)	Rat	Oral	4 weeks	Yes	TOX14158
Qualification	JNJ-73841937 (±不純物B*)	Rat	Oral	4 weeks	Yes	TOX16062
Phototoxicity	YH25448	3T3 cell	*In vitro*	NA	Yes	B[redacted]722
Phototoxicity	JNJ-73841937	Rat	Oral	6 days	Yes	TOX13829
LLNA	JNJ-73841937	Mouse	Topical	3 days	Yes	TOX13820
BCOP test	JNJ-73841937	bovine cornea	*In vitro*	4 hours	Yes	TOX13821

[a] This was a bridging study to support formulation change from lazertinib as the free base to the mesylate salt.

BCOP = bovine corneal opacity and permeability; CA = chromosome aberration test; CHL = Chinese hamster lung; DES = dose-escalating study; DRF = dose-range finding; EFD = embryo-fetal development; FEED = fertility and early embryonic development; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; [redacted]-1480 = lazertinib free base; IV = intravenous; JNJ-73841937 = lazertinib mesylate; LLNA = local lymph node assay; NA = not applicable; YH25448 = lazertinib free base; YH25448A = lazertinib mesylate

2.4.1.2.2 ラゼルチニブとアミバンタマブとの併用

ラゼルチニブとアミバンタマブの併用による EGFR 変異陽性 NSCLC の治療の裏付けのために，NSCLC 移植動物モデルを用いた 2 つの非臨床薬理試験により併用投与による有効性及び薬物動態学的 DDI を評価した。

ICH S9 ガイドラインでは，「個々の医薬品について十分な毒性評価が行われ，進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬及び既にヒトでの毒性プロファイルが明らかな場合には併用投与の安全性を評価する毒性試験は必要ではない」とされている。各単剤の非臨床及び臨床プロファイルは十分に評価されているため，ラゼルチニブとアミバンタマブとの併用投与毒性試験は実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 ラゼルチニブ

2.4.2.1.1 効力を裏付ける試験

以下に示すように，ラゼルチニブの薬効薬理と有効性を評価するために，広範な試験を実施した。

2.4.2.1.1.1 キナーゼに対する *in vitro* 結合及び選択性試験

ラゼルチニブは，EGFR の単一変異（del19，L858R 又は T790M）及び二重変異（L858R/T790M 又は del19/T790M）キナーゼを強力に阻害した【2.6.2.2.1.1】。ラゼルチニブの EGFR への結合特性を明らかにするために，ラゼルチニブを EGFR L858R/T790M と種々のアデノシン三リン酸（ATP）濃度及びインキュベーション時間で反応させた【2.6.2.2.1.2】。ATP 濃度の増加はラゼルチニブの 50%阻害濃度（IC_{50}）に顕著な影響を及ぼさなかった。しかしながら，検討した全ての ATP 濃度（10，100 及び 1,000 µmol/L）において，ラゼルチニブの IC_{50} 値はインキュベーション時間に依存して低下したことから，ラゼルチニブが不可逆的阻害薬であることが示唆された。また，ラゼルチニブは EGFR 結晶構造の 797 位のシステイン残基に共有結合することが示され，ラゼルチニブが不可逆的阻害薬であることが裏付けられた（Yun 2019）。

[redacted]（[redacted]，英国）を用いて，キナーゼパネル 304 種に対するラゼルチニブの選択性を，1,000 nmol/L のラゼルチニブ及び各キナーゼのミカエリス定数（K_m）に相当する ATP 濃度において評価した。50%以上阻害された 16 種のキナーゼの中に 4 種の変異 EGFR キナーゼが含まれた。ラゼルチニブは野生型 EGFR よりも EGFR T790M/L858R 変異体に対して 38 倍高い選択性を示した。さらに，ErbB ファミリーの他のメンバーであるヒト上皮成長因子受容体 2 型（Her2）及び 4 型（Her4）に対する，ラゼルチニブの作用選択性を検討した。ラゼルチニブは，EGFR L858R/T790M 二重変異体に対する IC_{50} 値との比較で，Her2 及び Her4 よりも，それぞれ 275 倍及び 98 倍高い選択性を示した【2.6.2.2.1.3】。

2.4.2.1.1.2 細胞を用いた *in vitro* 薬理試験

種々の EGFR 変異を有するヒト NSCLC 細胞株を，ラゼルチニブとインキュベートし，細胞増殖に対する作用を検討した【2.6.2.2.1.4】。前述のキナーゼアッセイで示された選択性と活性に一致して，ラゼルチニブは変異型 EGFR を有する PC9（del19）及び H1975（L858R/T790M）細胞株の両方で細胞増殖を阻害したが，野生型 EGFR を有する H2073 細胞ではその作用ははるかに弱かった。これらの結果から，ラゼルチニブは変異型 EGFR を発現する NSCLC 細胞に対して，より強力かつ選択的に細胞増殖を阻害することが示された。

ラゼルチニブの NSCLC 細胞に対する抗腫瘍活性と薬力学的作用との相関を検討するために，EGFR リン酸化の阻害をウェスタンブロット法により評価した【2.6.2.2.1.5】。ラゼルチニブは PC9 及び H1975 細胞の変異 EGFR のリン酸化を強力に阻害したが，H2073 細胞の野生型 EGFR のリン酸化をほとんど阻害しなかった。ラゼルチニブの変異 EGFR への選択性は，野生型 EGFR と比較して 88～118 倍高かった。リン酸化 AKT（p-AKT）及びリン酸化 ERK（p-ERK）等の下流シグナル因子の阻害も，ラゼルチニブによる EGFR リン酸化阻害の程度とよく一致した

【2.6.2.2.1.5】。さらに，ラゼルチニブの抗腫瘍作用の機序を解明するため，EGFR 阻害によって誘導される細胞死シグナル伝達について検討した。これらのアッセイにより，ラゼルチニブは，EGFR del19 及び L858/T790M のいずれの変異に対しても，カスパーゼ-3/7 の活性化及び Bim EL 誘導等の機序を介した，強いアポトーシス誘導物質であることが示された【2.6.2.2.1.6】。

2.4.2.1.1.3 *In vivo* 薬理試験

頭蓋内転移マウスモデル【2.6.2.2.2.5】を含む EGFR del19【2.6.2.2.2.1】及び L858R 変異【2.6.2.2.2.2，2.6.2.2.2.3】異種及び同種移植モデルにおいて，ラゼルチニブは強力な抗腫瘍活性を示したが，野生型 EGFR を有するモデル【2.6.2.2.2.4】では効力が大幅に低下した。*In vitro* の結果と同様に，異種移植モデルにおいても，ラゼルチニブは EGFR と下流タンパク質である細胞外シグナル制御キナーゼ（Erk）及びプロテインキナーゼ B（Akt）の両方のリン酸化を阻害した【2.6.2.2.2.3】。

2.4.2.1.2 副次的薬理試験

ラゼルチニブは，キナーゼパネルアッセイ（2.4.2.1.1.1），放射性リガンド結合アッセイ，並びに細胞及び組織での機能アッセイにより，臨床推奨用量（1 日 1 回 240 mg）での非結合型 C_{max}（9.3 nmol/L）においては，オフターゲット毒性が起こる可能性は低いことが示された。

膜貫通受容体，可溶性受容体，イオンチャネル及びモノアミントランスポーターを含む 80 種の標的についての作用を検討し，ラゼルチニブは，セロトニン（5-HT）トランスポーター（アンタゴニスト放射性リガンド）及び $5HT_{2B}$ 受容体（アゴニスト放射性リガンド）アッセイにおいてのみ 50%を超える阻害活性を示し，その IC_{50} 値はそれぞれ 40 nmol/L 及び 180 nmol/L であった。

フォローアップ試験として実施したラットの脳シナプトソームを用いた 5-HT 取り込み試験において，ラゼルチニブの IC_{50} が 110 nmol/L であったことから，臨床推奨用量（非結合型 C_{max} = 9.3 nmol/L）においては，5-HT トランスポーターが阻害される可能性は低いことが示唆された。$5\text{-}HT_{2B}$ 受容体のフォローアップ試験において，$5\text{-}HT_{2B}$ 受容体結合親和性が機能的な影響をもたらさないことが示された。ラゼルチニブは 500 nmol/L までの濃度で，チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた機能的アゴニスト又はアンタゴニストアッセイで，イノシトール 1-リン酸（IP1）レベルに顕著な影響を与えず，また，摘出ラット胃底標本の収縮に対して，アゴニスト又はアンタゴニスト作用を示さなかった【2.6.2.3.1】。

2.4.2.1.3 安全性薬理試験

中枢神経系，心血管系及び呼吸系に及ぼすラゼルチニブの影響を評価するために，*in vitro* 及び *in vivo* で安全性薬理試験及び毒性試験を実施した。

2.4.2.1.3.1 心血管系

ラゼルチニブは hERG カリウムチャネル電流を濃度依存的に減少させた。臨床推奨用量における曝露量に対する安全域からは，リスクは示唆されなかった。hERG チャネル電流に対するラゼ

ルチニブの IC_{50} は，5.3 ± 2.0 μmol/L であり，これは，臨床推奨用量おける非結合型 C_{max}（9.3 nmol/L）の 570 倍であった。摘出ウサギ心臓標本において，ラゼルチニブは 10 μmol/L の濃度まで催不整脈作用のリスクは認められず，臨床推奨用量における非結合型の血漿曝露よりもはるかに高い（>3,000 倍）30 μmol/L までのラゼルチニブの濃度で，心電図又は電気生理学的に顕著な変化は見られず，催不整脈作用のリスクは低かった【2.6.2.4.1.1，2.6.2.4.1.2】。

テレメトリー装着覚醒イヌを用いた心血管試験において，ラゼルチニブは 20 mg/kg までの用量（試験された最高用量）で，心電図（PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTc 間隔）及び血行力学的パラメータ（心拍数，収縮期，拡張期及び平均動脈圧，脈圧）に質的及び量的な変化を引き起こさなかった【2.6.2.4.1.3】。イヌの 4 週間反復投与毒性試験の初回投与時の TK に基づくと，雄/雌イヌの 20 mg/kg での曝露量は，臨床推奨用量での曝露量との比較で，C_{max} は 2.9 倍/3.5 倍，AUC は 3.5 倍/2.8 倍であった（2.4.3.1.1）。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 2 週間回復性試験では，瀕死のため Day 23 に早期安楽死させた高用量（20 mg/kg/日）群の雄 1 例を除き，Day 22 の心電図検査で所見は認められなかった。早期安楽死させた動物では心室性期外収縮が頻回認められたが，不整脈の発現機序は不明であった。早期安楽死させた動物を含め，主試験群の高用量（20 mg/kg/日）群の雄 3 例中 2 例で心毒性が観察された（2.4.4.1.1.1(2)），【2.6.6.3.2.3】。

イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験では，高用量（8 mg/kg/日）群においてもラゼルチニブに関連した心血管系への影響（不整脈，異常波形，並びに PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTc 間隔，RR 間隔及び心拍数の変化）は認められなかった【2.6.6.3.2.4】。同群の Week 13 の曝露量（2.4.3.1.1）を臨床推奨用量（1 日 1 回 240 mg）におけるヒト曝露量と比較すると，C_{max} は雄で 1.9 倍，雌で 1.7 倍，AUC は雄で 2.2 倍，雌で 1.8 倍であった。なお，13 週間反復投与毒性試験では 4 週間反復投与毒性試験でみられたような心毒性は認められなかった。

以上のとおり，hERG 試験，ウサギの摘出心臓及びイヌを用いた心血管系の安全性薬理試験では，ラゼルチニブに関連した心電図の変化，電気生理学的変化，及び血行力学パラメータの変化は認められなかった。イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験の高用量（20 mg/kg/日）群の雄 1 例の瀕死例で，高曝露量に関連すると考えられる心毒性を示唆する病理組織学的変化がみられたが，4 週間反復投与毒性試験における他の動物及び 13 週間反復投与毒性試験の全ての動物において心電図の異常は認められなかった。イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，高用量（8 mg/kg/日）群においても心臓の病理組織学的変化は認められなかった。

2.4.2.1.3.2 呼吸系

雄ラット単回強制経口投与試験において，ラゼルチニブは 100 mg/kg までの用量で，投与後 48 時間まで評価した呼吸パラメータ（一回換気量，呼吸数及び分時換気量）に影響を与えなかった【2.6.2.4.2.1】。ラット及びイヌを用いた 4 週間及び 13 週間の反復経口投与毒性試験において，ラットでは最高 100/75 mg/kg/日，イヌでは 20 mg/kg/日までの用量では，ラゼルチニブに関連した呼吸パラメータの変化は認められなかった【2.6.2.4.4】。

以上のとおり，ラット及びイヌを用いた呼吸系に関する安全性薬理試験では，ラゼルチニブに関連した呼吸系パラメータの変化は認められなかった。反復投与毒性試験の病理組織学的検査で

は，ラゼルチニブに関連した肺の変化が認められたものの，いずれも可逆的で用量依存性がみられない変化であり，一般状態の観察において呼吸機能の異常は認められなかった。

2.4.2.1.3.3 中枢神経系

雄ラットを用いた単回投与での中枢神経系の安全性薬理試験【2.6.2.4.3.1】，並びに 4 週間及び 13 週間のラット及びイヌの経口毒性試験【2.6.7.7A，2.6.7.7B，2.6.7.7C 及び 2.6.7.7D】において，一般状態観察及び病理組織に基づく評価で，ラゼルチニブに関連した神経学的変化は認められなかった。

2.4.2.2 ラゼルチニブとアミバンタマブの併用

臨床では，受容体又はリガンドの過剰発現による MET シグナル伝達の活性化が，第 3 世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）に対する耐性をもたらすことが示されている（Leonetti 2019; Raghav 2012）。そこで，ラゼルチニブと二重特異性 EGFR/MET 抗体アミバンタマブの併用投与試験を実施した【2.6.2.2.2.6】。

EGFR TKI に感受性のある NSCLC 異種移植モデル又は EGFR TKI 耐性を誘導する肝細胞増殖因子（HGF）の過剰発現モデルにおいて，ラゼルチニブとアミバンタマブの併用投与は，いずれの単独投与と比較して，持続的かつ完全な腫瘍退縮や生存期間の延長など，優れた抗腫瘍活性を示した。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 ラゼルチニブ

2.4.3.1.1 吸収

ラゼルチニブはヒト上皮結腸腺癌由来（Caco-2）細胞単層膜において中程度の透過性を示し，マウス，ラット及びイヌに単回経口投与後，速やかに吸収された【2.6.4.3.1】。ラゼルチニブの経口バイオアベイラビリティは中程度から高値を示した（ラットでは約 34%～67%，イヌでは約 58%～78%）。また，ラゼルチニブの曝露量に顕著な食餌の影響は認められず，ヒトにおいてもラゼルチニブの曝露量に対して臨床上意味のある食事の影響は認められなかった（Huh 2023, 5.3.1.1.1）。マウス，ラット及びイヌに単回静脈内投与後，ラゼルチニブの全身クリアランスはマウスで低く，ラット及びイヌで中程度であった。定常状態におけるみかけの分布容積はマウスでは約 4.7～8.7 L/kg，ラットでは約 10.4～17.2 L/kg，イヌでは約 2.9～3.7 L/kg であった。消失半減期（$t_{1/2}$）はマウスでは 4.7～7.4 時間，ラットでは 6.2～8.7 時間，イヌでは 7.2～7.4 時間であった【2.6.4.3.2】。

ラゼルチニブの全身曝露量は，ラット及びイヌを用いた最大 13 週間の毒性試験，並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する毒性試験において 1 日 1 回反復経口投与後，用量の増加とともに増加した。血漿中における最高濃度到達時間はラットでは 2.0～8.0 時間，ウサギでは 1.0～2.0 時間，イヌでは 1.0～3.0 時間であり，ヒトでも同程度であった（単回投与後及び反復

投与後の定常状態で 2～4 時間；5.3.4.2.1）。ラゼルチニブの曝露量に顕著な性差は認められなかった。また，ラット及びイヌを用いた毒性試験において 1 日 1 回反復経口投与後の累積は限定的であった【2.6.4.3.3】。ラット及びイヌを用いた 4 週間及び 13 週間毒性試験におけるラゼルチニブの曝露量を表 2.4.3-1 に示す。

全体的に，ラゼルチニブの非臨床安全性評価を裏付ける毒性試験において全身曝露が確認された。

表 2.4.3-1 ラット，イヌ及びヒトにおけるラゼルチニブの曝露量

Study Day/Week	Lazertinib Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{24h} (ng·h/mL)	
		M	F	M	F
Rat, 4-Week Oral Toxicology GLP Study (4.2.2.2.17; 5-6 rats/sex/group; 3 rats/timepoint)					
Day 1	25	591	726	7,070	9,330
	50	984	785	13,700	14,800
	100	1,270	1,080	23,000	23,300
Day 28	25 [a]	345	477	4,500	6,670
	50	1,290	1,290	20,200	21,900
	100/75 [b]	1,410	1,800	24,900	33,200
Rat, 13-Week Oral Toxicology GLP Study (4.2.2.2.18; 5-6 rats/sex/group; 3 rats/timepoint)					
Day 1	12.5	319	413	3,910	5,220
	25	618	575	7,800	9,150
	50	869	962	11,800	17,000
Day 86	12.5	449	730	5,980	9,280
	25 [a]	835	1,210	11,600	17,500
	50	1,570	1,990	26,400	33,800
Dog, 4-Week Oral Toxicology GLP Study (4.2.2.2.22; 3-5 dogs/sex/group) [c, d]					
Day 1	5	734 ± 330	1,010 ± 309	5,690 ± 756	8,530 ± 3,780
	10	1,450 ± 255	1,390 ± 738	15,000 ± 2,590	14,700 ± 3,590
	20	1,520 ± 168	1,790 ± 284	22,700 ± 2,230	18,200 ± 1,150
Day 26	5	716 ± 184	625 ± 78.4	7,940 ± 272	6,400 ± 1,010
	10	1,180 ± 164	829 ± 165	11,700 ± 963	9,690 ± 2,790
	20	2,400 ± 1,280	1,280 ± 226	31,500 ± 11,900	14,900 ± 1,300
Dog, 13-Week Oral Toxicology GLP Study (4.2.2.2.23; 3-5 dogs/sex/group) [d]					
Day 1	2	540 ± 46.5	376 ± 102	2,960 ± 112	2,180 ± 273
	4	654 ± 460	625 ± 96.1	4,610 ± 2,220	4,310 ± 371
	8	1,350 ± 364	805 ± 207	10,300 ± 1,630	9,330 ± 1,620
Day 85	2 [e]	280 ± 23.4	219 ± 29.6	3,380 ± 837	2,400 ± 434
	4	520 ± 172	520 ± 56.6	5,780 ± 1,720	5,500 ± 1,020
	8	975 ± 176	897 ± 257	14,600 ± 2,080	11,700 ± 1,180
Human Exposure (Patients with EGFR mutation positive advanced NSCLC, dosed for 15 days at the recommended dose of 240 mg daily from the Phase 1/2 study [5.3.4.2.1; see Table 11.1.2.3])					
	240 mg/day	517.15 [f]		6541.96 [f]	

Data represents the arithmetic mean exposure values.

[a] NOAEL for both males and females
[b] Beginning on Day 21 of the dosing phase, animals in the 100 mg/kg/day group were dosed at 75 mg/kg/day.
[c] NOAEL could not be determined due to some adverse findings observed at ≥5 mg/kg/day.
[d] Mean ± SD
[e] NOAEL for females only. A NOAEL was not established in males.
[f] Exposure value at steady state

AUC_{24h} = area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; EGFR = epidermal growth factor receptor; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; NSCLC = non-small cell lung cancer; SD = standard deviation

毒性試験において，M7（*N*-脱メチル体）の曝露が認められた。M7 はラゼルチニブと比較して活性は低いものの，*in vitro* において薬理学的活性を示し【2.6.2.2.1.4】，イヌの血漿中に多く存

在した（M7／未変化体曝露量比は約 0.55～0.60）【2.6.4.3.3.2(4)】。しかしながら，ヒトの血漿中では少なかったことから（定常状態における M7／未変化体曝露量比は 0.02～0.04；5.3.4.2.1），M7 は臨床上の活性に寄与しないと考えられ，M7 に関して更なる評価は実施しなかった。

ヒトにおけるラゼルチニブの主要な血中代謝物はラゼルチニブの 2-プロペンアミド基（EGFR に対する重要な不可逆的結合部分）のグルタチオン（GSH）抱合及びその後のシステイニルグリシン及びシステイン抱合体への GSH 異化代謝により生成した。また，一般に GSH 抱合のような第 II 相抱合反応は化合物の水溶性を高め，薬理学的に不活性にすることが知られており，更なる安全性評価の必要はない（FDA 2020b，ICH M3(R2)）。したがって，ラゼルチニブの GSH 関連代謝物は不活性であると予想されることから，これらの GSH 関連代謝物について定量的な種間比較は行わなかった。なお，これらの代謝物はラット及びイヌの血中にも認められ，ヒトを含む 3 種全ての糞中で同定された代謝物の大部分を占めた（2.4.3.1.3.1）。

2.4.3.1.2 分布

マウス，ラット，イヌ及びヒトにおいて，臨床に関連する濃度でラゼルチニブの *in vitro* 血漿タンパク結合率は高く（99%以上），同程度であった（表 2.4.3-2）。また，*in vitro* で認められた血漿タンパク結合率は，中等度の肝機能障害又は正常な肝機能を有する被験者を対象とした単回投与臨床試験の *in vivo* サンプルで認められた血漿タンパク結合率（約 99.2%）と同程度であった【2.6.4.4.2.1】。ヒトの血漿中において，ラゼルチニブはヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパク質と結合し，0.3～3 μmol/L（166～1,660 ng/mL）の範囲で結合率に濃度依存性は認められなかった【2.6.4.4.2.2】。これらの濃度は臨床における濃度（ヒトにラゼルチニブを 240 mg の用量で反復投与後の血漿中 C_{max} は約 1 μmol/L）及び毒性試験で認められた C_{max}（表 2.4.3-1）を反映している。

ラゼルチニブの *in vitro* 血球移行は，種にかかわらず限定的であった（表 2.4.3-2）【2.6.4.4.2.3】。

表 2.4.3-2 ラゼルチニブの *in vitro* 血漿タンパク結合率及び血球移行（平均値±標準偏差）

Species	Plasma Protein Binding		Blood-to-Plasma Ratio
	% Bound	% Free	
Mouse	99.1 ± 0.0627	0.9 ± 0.0627	0.991 ±0.0833
Rat	99.0 ± 0.140	1.0 ± 0.140	0.955 ± 0.0351
Dog	99.5 ± 0.0526	0.5 ± 0.0526	1.42 ± 0.286
Human	99.1 ± 0.0843	0.9 ± 0.0843	1.15 ± 0.0116

Source: 4.2.2.3.7; Plasma protein binding for 1 μmol/L lazertinib. The mean recovery was 86.2% to 94.8%.
Source: 4.2.2.3.11; Blood cell distribution for 0.5 μmol/L lazertinib.

雄有色ラットに ^{14}C-ラゼルチニブを経口投与した定量的全身オートラジオグラフィー試験において，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射能の血液中濃度は血漿中と比較して高く，投与後の時間が経過した時点で特に顕著であった。放射能は脳［0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）の脳／血漿比は 1.7］を含む組織に広範に分布した。放射能の C_{max} はブドウ膜で最も高く，次いで胃，小腸，肝臓，ハーダー腺，肺及び眼で高かった【2.6.4.4.1.2(1)】。放射

能濃度は白色皮膚と比較して有色皮膚の方が高かったことからメラニン結合が示唆されたものの，組織内放射能濃度は投与後の時間経過に伴い減少したことから可逆的であると考えられる。最終評価時点である投与 336 時間後でも血液及びほとんどの組織では放射能は検出可能であり，これはタンパク質との共有結合によるものと考えられる（2.4.3.1.3.3）。

動物に経口投与後，ラゼルチニブの脳及び脳脊髄液への分布が認められた。げっ歯類における脳及び血漿中濃度はおおむね平行に推移しており，能動的な脳への取込み及び脳からの排出の影響はないことが示唆された。脳／血漿中曝露量（AUC）比はマウスでは 0.6～0.9，ラットでは 4.0 であった【2.6.4.4.1.1(1)，2.6.4.4.1.1(2)，2.6.4.4.1.2(2)】。

上述した放射能の広範な組織分布と一致して，ヒト NSCLC のマウス皮下及び頭蓋内腫瘍モデルでは，ラゼルチニブの腫瘍内曝露量も全身曝露量と比較して高かった【2.6.4.4.1.1(2)，2.6.4.4.1.1(3)】。H1975 NSCLC 細胞をヌードマウスの脳に移植した脳転移モデルにおいて，ラゼルチニブは腫瘍増殖を顕著かつ用量依存的に阻害した（Yun 2019）。また，進行性の EGFR 変異を有する前治療歴のない NSCLC 患者に，ラゼルチニブを 240 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したとき，脳転移を含む持続的な抗腫瘍効果が認められた（Cho 2023a）。

なお，妊娠動物を用いた組織分布試験は実施しておらず，ラゼルチニブの胎児への移行及び乳汁中排泄は不明である。

2.4.3.1.3 代謝

2.4.3.1.3.1 種間比較

ラット，イヌ及びヒトの肝細胞，並びに経口投与後の血液，血漿及び排泄物サンプルを用い，^{14}C-ラゼルチニブの *in vitro* 及び *in vivo* 代謝を検討した【2.6.4.5】。

3 種全ての肝細胞において，ラゼルチニブの 2-プロペンアミド基の GSH 抱合が主要な代謝経路であり，ヒト組換えグルタチオン *S*-転移酵素（GST）を用いた試験において，ラゼルチニブの GSH 抱合は主に GST M1-1 により触媒された。また，非酵素的な GSH 抱合も一部認められた。酸化的代謝も一部関与し，ヒト肝細胞では主にチトクローム P450（CYP）3A4 により触媒された（肝細胞における全代謝クリアランスの約 21%）。

経口投与後，ラゼルチニブは複数の経路を介して著しく代謝され，主に糞中に排泄された。全ての種において，ラゼルチニブの 2-プロペンアミド基の GSH 抱合が主要な代謝経路であった。ヒトでは未変化体が主要な血中薬物関連物質であり，主要な代謝物と未変化体の経時的推移は類似していた。主要な血中代謝物は GSH 抱合体の異化代謝物（M12：2-プロペンアミド基のシステイニルグリシン抱合体，M14：2-プロペンアミド基のシステイン抱合体）であった。^{14}C-ラゼルチニブを投与した健康被験者とラゼルチニブを反復投与した患者との間でも血中代謝プロファイルに顕著な違いは認められなかった。M12 は患者の血漿中で総薬物関連物質の 10%を超える唯一の代謝物であった【2.6.4.5.4.3(2)】。GSH 関連代謝物はラット及びイヌの血中にも認められ，3 種全ての糞中で同定された代謝物の大部分を占めた。ラゼルチニブは 2-プロペンアミド基を介して EGFR に共有結合することが知られている（Yun 2019）。したがって，2-プロペンアミド基の GSH 抱合に関連するラゼルチニブの代謝物は EGFR と結合することができず，不活性であると予想される。また，一般に GSH 抱合のような第 II 相抱合反応は化合物の水溶性を高め，薬理学

的に不活性にすることが知られており，更なる安全性評価の必要はない（FDA 2020b, ICH M3(R2)）。

以上のように，*in vitro* 及び *in vivo* におけるラゼルチニブの定性的な代謝プロファイルは種間で類似していた。また，ヒトにおける全ての *in vitro* 代謝物はラット及び／又はイヌでも生成したことから，ラット及びイヌは安全性評価に適した動物種であると考えられた（表 2.4.3-3）。

表 2.4.3-3 肝細胞における ^{14}C-ラゼルチニブの代謝に関する種間比較

Metabolite		Rat	Dog	Human
Parent	Lazertinib	√	√	√
M3	Addition of one oxygen and sulfation	-	√	√
M7	– CH_3 (*N*-demethylation)	√	√	- -
M9	– CH_3 + GSH	√	√	√
M10	– 2H + GSH	√	√	√
M11	+ GSH	√	√	√
M12	+ Cysteinylglycine	-	√	√
M14	+ Cysteine	-	√	√
M15	– C_3H_6O	√	-	√
M16	– C_3H_2O	√	-	√
M17	– 2H	√	-	√
M18	Dimerization, – 4H	√	-	√
M19	Loss of the morpholine and formation of a phenol combined with glucuronidation	√	√	√

- = not detected
- - = detected but not confirmed to be a metabolite in this experiment
√ = identified as a metabolite

Source: 4.2.2.4.6

2.4.3.1.3.2 ラゼルチニブの代謝に及ぼす *GSTM1* 遺伝子型の影響

臨床試験（5.3.1.1.1）において，非 Null *GSTM1* 遺伝子型（*GSTM1* *A/*A，*A/*B，*B/*B）の被験者と比較して Null *GSTM1* 遺伝子型（GSTM1 酵素活性が完全に欠如；*GSTM1* *0/*0）の方がラゼルチニブの全身曝露量が高かった（2 倍以内）ことから，ラゼルチニブ及びその代謝物の全身曝露量に及ぼす *GSTM1* 遺伝子の影響を ^{14}C-ラゼルチニブを用いたヒトにおける吸収，代謝及び排泄（AME）試験（5.3.3.1.1）で評価した。*GSTM1* 遺伝子型の違いはラゼルチニブ及びその代謝物の全身曝露量にわずかに影響を及ぼした。また，全体的に代謝物／未変化体比は Null *GSTM1* 遺伝子型と比較して非 Null GSTM1 遺伝子型の方が高かった（1.16 倍）。抽出された総薬物関連物質における未変化体の割合は，血液中では非 Null *GSTM1* 遺伝子型で 37.1%，Null *GSTM1* 遺伝子型で 57.1%，血漿中では非 Null *GSTM1* 遺伝子型で 41.0%，Null *GSTM1* 遺伝子型で 49.3%であり，非 Null *GSTM1* 遺伝子型と比較して Null *GSTM1* 遺伝子型の方が高かった（2 倍以内）。排泄物中代謝物の量は両遺伝子型で大きく異ならなかった【2.6.4.5.4.3(1)】。

2.4.3.1.3.3 共有結合

他の TKI（イブルチニブなど）と同様に，EGFR TKI（オシメルチニブ及び furmonertinib など）は血液及び血漿中タンパク性成分と共有結合するため，ヒトにおける放射性標識体を用いた AME 試験では放射能の消失半減期が長いことが示されている（Dickinson 2016; Liu 2020; Meng 2022; Scheers 2015）。血液及び血漿を用いて *in vitro* でインキュベーションしたときの結果

からも，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質の時間依存的な共有結合が示された【2.6.4.5.3.1】。また，他の TKI と同様に，^{14}C-ラゼルチニブを用いた *in vivo* 試験で得られた血液，血漿及び糞サンプルから放射能の多くが抽出できなかったが【2.6.4.5.4】，これは ^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質の共有結合によるものと考えられ，ヒトにおける ^{14}C-ラゼルチニブ由来放射能の $t_{1/2}$（240 時間）が未変化体の $t_{1/2}$（70.4 時間）と比較して長い原因となった（5.3.3.1.1）。

2.4.3.1.4 排泄

ラット（無処置及び胆管カニューレ処置）及びイヌに ^{14}C-ラゼルチニブを経口投与し，排泄プロファイルを評価した【2.6.4.6】。

ラット及びイヌに ^{14}C-ラゼルチニブを経口投与後，代謝物の糞中排泄（胆管カニューレ処置したラットでは胆汁中排泄）が主要な消失経路であった。無処置及び胆管カニューレ処置したラットでは，用量の約 10%が未変化体として糞中に認められ，胆汁中にはほとんど認められなかった。イヌでは，用量の約 1%～2%が未変化体として糞中に認められた。両種とも ^{14}C-ラゼルチニブ由来放射能の腎排泄の寄与は小さく，未変化体は尿中にほとんど認められなかった（用量の 5%以下）。

ヒトにおける AME 試験（5.3.3.1.1）では，*GSTM1* 遺伝子型にかかわらず類似した排泄プロファイルが認められた（表 2.4.3-4）。

表 2.4.3-4 ^{14}C-ラゼルチニブを単回経口投与後の放射能の排泄（用量に対する割合）

Species	Dose	Bile (%)	Urine (%)	Feces (%)	Total (%)
Rat (BDC) [a, +]	10 mg/kg	55.2-65.9	3.42-5.56	11.9-34.4	98.8-99.8
Rat [b]	10 mg/kg	-	3.09-3.87	95.9-110.2	100.9-114.2
Rat (BDC) [c]	10 mg/kg	43.4; 57.4	2.02; 2.94	32.4; 45.8	91.2; 92.7
Rat [c]	10 mg/kg	-	3.19; 3.39	80.8; 82.3	92.7; 94.6
Dog [d, #]	5 mg/kg	-	3.75; 4.53	68.4; 81.7	72.2; 86.2
Human [e, #]	240 mg	-	1.90-5.10	82.2-92.4	86.2-94.3
Human (Non-Null) [f, #]	240 mg	-	1.90-3.30	83.4-92.4	86.2-94.3
Human (Null) [g, #]	240 mg	-	4.00-5.10	82.2-87.0	86.4-91.0

[a] 4.2.2.5.1; Collection interval of 0-48 hours. Range of individual values for 5 M.
[b] 4.2.2.5.1; Collection interval of 0-168 hours. Range of individual values for 3 M.
[c] 4.2.2.5.2; Collection interval of 0-48 hours. Individual values for 2 M.
[d] 4.2.2.5.3; Collection interval of 0-96 hours. Individual values for 2 M. Since the recovery of total radioactivity after 96 hours of urine and feces collection was still incomplete, one additional collection of urine and feces was performed (216-240 hours). These samples contained a minimal amount of radioactivity (≤0.10% and ≤0.14% of the dose for dog 1 and dog 2, respectively).
[e] 5.3.3.1.1; Collection interval of 0-696 hours. Range of individual values for 8 subjects: 4 subjects with Non-Null *GSTM1* phenotype and 4 subjects with Null *GSTM1* phenotype.
[f] 5.3.3.1.1; Collection interval of 0-528 hours. Range of individual values for 4 subjects with Non-Null *GSTM1* phenotype; genotyped as *A/*A, *A/*B, *B/*B
[g] 5.3.3.1.1; Collection interval of 0-696 hours. Range of individual values for 4 subjects with Null *GSTM1* phenotype; genotyped as *0/*0
[+] Total recovery (0-48 hours) excluding carcass samples ranged 82.6% to 93.9% of the dose.
[#] Total recovery of radioactivity in urine and feces only

- = not applicable; BDC = bile-duct cannulated; M = male

2.4.3.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

ラゼルチニブが主要なヒト代謝酵素及びトランスポーターを介して DDI を起こす可能性を *in vitro* で評価した【2.6.4.7】。

ラゼルチニブが被相互作用薬となる可能性

In vitro におけるラゼルチニブの主要な代謝経路は主に GST M1-1 による直接的な GSH 抱合であり，酸化的代謝（主に CYP3A4 による）は比較的寄与が小さかった（肝細胞における全代謝クリアランスの約 21%）。

- ヒトでは，ラゼルチニブの全身曝露量は *GSTM1* 遺伝子型の影響を受けた（5.3.4.2.1，5.3.3.1.1）。ラゼルチニブを 240 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態における AUC，C_{max} 及びトラフ濃度は，非 Null *GSTM1* 遺伝子型患者（すなわち，機能性 GSTM1 を有する患者）と Null *GSTM1* 遺伝子型患者の差が 2 倍以内であり（5.3.4.2.1），*GSTM1* 遺伝子型がラゼルチニブの曝露量にわずかに影響することが示された。
- 健康被験者に強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンを 600 mg の用量で 1 日 1 回反復投与後，ラゼルチニブを 240 mg の用量で併用投与したとき，ラゼルチニブの血漿中 C_{max} 及び AUC_{last} は著しく減少し，リファンピシン投与前に認められた値のそれぞれ 28.16%及び 16.24%となった（5.3.3.4.1）。また，生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションにより，患者に中程度の CYP3A4 誘導薬であるエファビレンツを 600 mg の用量で 1 日 1 回反復投与後，ラゼルチニブを 240 mg の用量で併用投与したとき，AUC は約 50%減少することが予測された（5.3.5.4.5）。
- 強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 1 回反復投与後，ラゼルチニブを 160 mg の用量で併用投与したとき，*in vitro* で示された CYP3A4 による代謝クリアランスの寄与と一致して，ラゼルチニブの血漿中 C_{max} 及び AUC_{last} は臨床上重要ではない程度に増加した（それぞれ 18.7%及び 45.6%）（5.3.3.4.1）。

In vitro において，ラゼルチニブは多剤耐性タンパク質（MDR）1［P-糖タンパク質（P-gp）］を除くいずれのトランスポーターの基質でもないことが示された。一方，Caco-2 細胞単層膜における efflux ratio は 2 未満であり，動物において脳移行性が認められた。また，ヒトにラゼルチニブを 20～320 mg の用量範囲で経口投与後，ラゼルチニブの曝露量はおおむね用量に比例して増加した（5.3.4.2.1）。これらのことから，消化管吸収に関する能動輸送は臨床上重要ではないと考えられる。このことは，イトラコナゾール［MDR1（P-gp）及び CYP3A4 阻害薬］の併用投与でラゼルチニブの C_{max} に臨床上重要な影響が認められなかった（5.3.3.4.1）ことからも裏付けられた。

ラゼルチニブが相互作用薬となる可能性

臨床に関連する濃度で，ラゼルチニブは CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないと予想される。また，ヒト酵素である CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A6 及び UGT2B7，並びにヒトトランスポーターである頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター（ASBT），胆汁酸塩排出ポン

プ（BSEP），多剤・毒性化合物排出タンパク質（MATE）1，MATE2-K，多剤耐性関連タンパク質（MRP）2，MRP4，有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，有機カチオントランスポーター（OCT）2 及び MDR1（P-gp）を阻害しないと予想される。

ベーシックモデル［FDA ガイドライン「In Vitro Drug Interaction Studies‐Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions，2020 年 1 月」（以下，FDA 2020a），国内（厚生労働省：MHLW）ガイドライン「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン，薬生薬審発 0723 第 4 号，平成 30 年 7 月 23 日」（以下，MHLW 2018）］に基づくと，*in vitro* 酵素及びトランスポーター阻害試験結果から，ヒトに推奨用量（240 mg）を 1 日 1 回反復投与後の定常状態における C_{max}（約 517 ng/mL）及び保守的に推定した消化管内濃度でラゼルチニブは CYP3A4，UGT1A1，OCT1 及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）を阻害する可能性が示唆された。

- CYP3A4 阻害による臨床上の影響は，ミダゾラムを高感度プローブ基質として用いた臨床 DDI 試験（5.3.3.4.2；健康成人にラゼルチニブを 160 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復投与）で評価した。ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ約 39%及び 47%増加した。患者では用量及び曝露量が高いため，PBPK モデルを用いたシミュレーションを行った結果，ラゼルチニブを 240 mg の用量で患者に 1 日 1 回反復投与したとき，ミダゾラムの曝露量は中程度（AUC 比は非 Null *GSTM1* 遺伝子型患者で 2.36 倍，Null *GSTM1* 遺伝子型患者で 3.58 倍）増加することが予測された（5.3.5.4.5）。
- 臨床 DDI 試験（5.3.3.4.2）において，ラゼルチニブを 160 mg の用量で併用投与したとき，BCRP の高感度プローブ基質であるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ約 124%及び 102%増加した。
- 臨床 DDI 試験（5.3.3.4.2）において，ラゼルチニブとメトホルミンとの顕著な DDI は認められなかったことから，ラゼルチニブは OCT1 の臨床上重要な阻害薬ではないことが示唆された。
- UGT1A1 阻害に関する *in vitro* 試験結果は，臨床試験において間接ビリルビン濃度に影響が認められなかったこと（5.3.3.4.2），及び PBPK モデルにより UGT1A1 基質であるラルテグラビルの曝露量に影響が認められないと予測されたこと（5.3.5.4.5）に基づくと，臨床上重要ではないと考えられる。

ヒトに ^{14}C-ラゼルチニブを 240 mg の用量で単回投与した AME 試験（5.3.3.1.1）において，主要な（抽出された総薬物関連物質の 10%以上）血中代謝物である M12 及び M14 は GSH 抱合及びその後の GSH 異化代謝により生成した。これらの GSH 関連代謝物は極性が高く，ラゼルチニブと比較して血中曝露量（AUC）は低かったことから，これらの代謝物が酵素及びトランスポーターを介して臨床上重要な DDI を起こす可能性は低いと予想される。したがって，M12 及び M14 を用いた *in vitro* DDI 試験は必要とされず（EMA ガイドライン「Guideline on the investigation of drug interactions，2012 年 6 月」，FDA 2020a，MHLW 2018），実施しなかった。

2.4.3.1.6 ラゼルチニブとアミバンタマブの併用投与

低分子化合物とモノクローナル抗体の消失機序は異なるため，一般に，これらの間で DDI が起こるリスクは低いと考えられる。実際，H1975-HGF 担癌マウスにラゼルチニブをアミバンタマブと最大 15 日間併用投与後，薬物動態学的 DDI は認められなかった【2.6.2.2.2.6】。また，ヒトにおいても薬物動態学的 DDI は認められなかった（5.3.3.5.1，5.3.3.5.2）。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 ラゼルチニブ

2.4.4.1.1 単回及び反復投与毒性試験

ラゼルチニブの急性毒性は，Sprague-Dawley ラットを用いた経口及び静脈内投与による単回投与毒性試験により評価した。反復経口投与毒性は，Sprague-Dawley ラット及びビーグル犬を用いた 1，2，4 及び 13 週間反復投与毒性試験により評価した。4 週間までの反復投与毒性試験ではラゼルチニブ遊離塩基を使用し，ラットを用いた 4 週間反復投与ブリッジング試験，ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験ではラゼルチニブメシル酸塩を使用した。

2.4.4.1.1.1 毒性変化の要約

(1) ラットにおける変化

ラットを用いた単回経口投与毒性試験では，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，200，600 及び 2,000 mg/kg の用量で投与した。2,000 mg/kg 群では，全例に瀕死状態［体重減少及び一般状態不良（円背位，削痩，粘液便）］が認められたため早期安楽死させた。剖検では瀕死の原因を特定することはできなかった。病理組織学的検査は実施しなかった。600 mg/kg 群では良好な忍容性が認められたことから，最大耐量（MTD）は 600 mg/kg と考えられた【2.6.6.2.1】。

ラットの単回静脈内投与毒性試験では，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，20，40 及び 80 mg/kg の用量で投与した。20 mg/kg 群では良好な忍容性が認められた。投与液の分析の結果，40 及び 80 mg/kg 群の投与液は目標濃度の 56.4%及び 6.1%であったため，同群の毒性は正確に評価できないと判断した。投与液濃度の逸脱の原因は，投与液中のラゼルチニブ沈殿物を濾過により除去したためと考えられた【2.6.6.2.2】。

ラットを用いた 1 週間反復経口投与用量設定試験では，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，62.5，125 及び 250 mg/kg/日の用量で雄ラットに 1 週間連日投与した。瀕死・死亡は認められなかった。125 mg/kg/日以上の群で鼻周囲／顔面の赤色汚れ，250 mg/kg/日群で半眼，円背位，活動性低下，粘液便，下痢及び削痩が認められた。250 mg/kg/日群では，ラゼルチニブに関連した体重及び摂餌量の減少が認められた。血液学的検査では，250 mg/kg/日群で白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット及び血小板数の増加（2 倍未満）が認められた。血液生化学的検査では，250 mg/kg/日群で総ビリルビン，血液尿素窒素及びクレアチニンの増加（3 倍未満）が認められた。剖検では，62.5 mg/kg/日群の腎臓で表面粗ぞう，淡色化及び弾性低下，脾臓の小型化，125 mg/kg/日群の腎臓で表面粗ぞう，淡色化及び腫大，脾臓で暗色化，250 mg/kg/日群で腎臓，脾

臓，心臓及び胸腺の小型化，腎臓で表面粗ぞう及び暗色化，肝臓の淡色化，脾臓で表面粗ぞう，暗色化及び淡色化，肝臓で表面粗ぞう，暗色化及び淡色化，副腎の腫大が認められた。器官重量の変化として，250 mg/kg/日群で腎臓，脾臓，心臓及び胸腺重量の減少，副腎及び精巣重量の増加が認められた。62.5 及び 125 mg/kg/日群で毒性変化が認められなかったことから，本試験の MTD は 125 mg/kg/日と 250 mg/kg/日の間と考えられた【2.6.6.3.1.1】。

ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験では，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，50，100 及び 150 mg/kg/日の用量で 2 週間連日投与した。150 mg/kg/日群では，ラゼルチニブに関連した体重及び摂餌量の顕著な減少がみられたため Day 8 に安楽死させた。一般状態の変化として，削痩，円背位，脱水，自発運動低下，立毛，全身蒼白，半眼，水様便及び被毛の変色が認められた。50 及び 100 mg/kg/日群では，瀕死・死亡は認められなかった。ラゼルチニブに関連した主な変化は 50 mg/kg/日以上の群でみられ，摂餌量減少，脱水及び肝細胞の変化に伴うものであった。摂餌量減少の影響として，総タンパク質，アルブミン及びアルブミン／グロブリン比の減少，雄のアルカリホスファターゼ（ALP）及びカルシウムの減少がみられ，おそらく摂餌量減少の二次的変化である軽度の脱水に関連した変化として血液尿素窒素，無機リン及び赤血球系パラメータの増加が認められた。肝臓への影響を示唆する変化として，100 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加が認められた。器官重量の変化として，100 mg/kg/日群の雄の副腎重量の減少，50 及び 100 mg/kg/日群の雌の心臓重量の減少，並びに 50 mg/kg/日群の雌の甲状腺／上皮小体重量の減少，100 mg/kg/日群の雄の甲状腺／上皮小体重量の増加が認められた。器官重量の変化に関連した臨床検査値及び剖検の異常は認められなかった。以上のことから，MTD は 100 mg/kg/日と考えられた【2.6.6.3.1.2】。

ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験では，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，25，50 及び 100/75 mg/kg/日の用量で 4 週間連日投与した。100 mg/kg/日群では重篤な皮膚病変がみられたため，Day 21 から 75 mg/kg/日に減量した。100 mg/kg/日群では雌 2 例（主試験群の雌 1 例，TK 試験群の雌 1 例）を瀕死のため安楽死させた。両動物で削痩及び円背位，主試験用動物で半眼，立毛，脱水，黒色便，鼻周囲の汚れ（ポルフィリン），後肢痂疲，TK 試験用動物で前肢被毛赤色化及び体重減少が認められた。100/75 mg/kg/日群の生存例では，体重及び摂餌量の減少がみられたが，休薬による回復が認められた。50 mg/kg/日以上の群で十二指腸の絨毛の鈍化／融合，100/75 mg/kg/日群の雄で肝臓の単細胞壊死，精巣の精細管変性，雌で腎臓の腎乳頭壊死が認められ，いずれも毒性変化と考えられた。以上のことから，供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する用量（STD_{10}）は 100/75 mg/kg/日，重篤な毒性が発現しない最高用量（HNSTD）は 50 mg/kg/日，無毒性量（NOAEL）は 25 mg/kg/日と考えられた【2.6.6.3.1.3】。

ラゼルチニブ遊離塩基とラゼルチニブメシル酸塩の塩違いによる毒性プロファイルの差異について検討する目的で，ラットを用いた 4 週間反復経口投与ブリッジング試験を実施した。ラゼルチニブメシル酸塩を 0，25 及び 50 mg/kg/日の用量でラットに 4 週間連日投与した結果，25 mg/kg/日群では投与に関連した毒性変化は認められなかった。50 mg/kg/日群の雌で摂餌量減少によると考えられる有意な体重減少が一過性にみられ，雌雄で赤血球系パラメータの有意な減少，白血球数及び好中球数の増加が認められた。肝臓（クッパー細胞肥大／ALT 及び AST の増加を伴う単細胞壊死），皮膚（毛包変性及び肉芽腫性炎症）及び卵巣（黄体数減少，閉鎖卵胞増

加）及び腟（上皮の粘液細胞化／萎縮）の病理組織学的変化は毒性と考えられた。したがって，ラゼルチニブメシル酸塩を被験物質とした本試験の NOAEL は 25 mg/kg/日，MTD は 50 mg/kg/日と考えられ，塩の違いによる毒性プロファイルへの影響は認められなかった【2.6.6.3.1.4】。

ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験では，ラゼルチニブメシル酸塩を 0，12.5，25 及び 50 mg/kg/日の用量で 13 週間連日投与した。50 mg/kg/日群では，Day 59 に雌 2 例の死亡が確認され，Day 85 に雌 1 例を瀕死のため安楽死させた。死亡・瀕死例の一般状態の変化として，眼窩周囲の腫脹，流涎過多，鼻周囲皮膚褐色化，脱毛，粗毛，眼窩周囲被毛赤色化が認められた。病理組織学的検査では瀕死・死亡の原因は特定できなかった。生存例の一般状態の変化として，50 mg/kg/日群で流涎過多，脱毛，痂疲及び粗毛，50 mg/kg/日群の雌で鼻周囲被毛赤色化，鼻周囲皮膚の褐色又は赤色化が認められた。50 mg/kg/日群の雄及び 12.5 mg/kg/日以上の群の雌で体重増加量の減少，25 mg/kg/日以上の群の雌で摂餌量の減少が認められた。病理組織学的検査では，12.5 mg/kg/日以上の群の直腸で肛門周囲皮脂腺の変性／壊死，25 mg/kg/日以上の群の肺で肺胞マクロファージ浸潤，皮膚／皮下組織で肉芽腫性炎症又は毛包変性，雌で腟の萎縮，50 mg/kg/日群で眼の角膜萎縮，肝臓のクッパー細胞肥大／過形成，十二指腸の絨毛の鈍化／融合，下顎リンパ節のリンパ球過形成，雌で卵巣の黄体減少及び子宮の萎縮，雌 1 例で腎臓の腎乳頭壊死が認められた。回復期間終了時の病理組織学的検査では，眼（角膜萎縮），肺（肺胞マクロファージ浸潤），直腸（肛門周囲皮脂腺の変性／壊死），皮膚／皮下組織（肉芽腫性炎症又は毛包変性），卵巣（黄体減少）に所見が認められたが，発現頻度及び重篤度は低下した。以上のことから，本試験の NOAEL は 25 mg/kg/日と考えられた【2.6.6.3.1.5】。

(2) イヌにおける変化

イヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験では，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，15，30 及び 50 mg/kg/日の用量で連日投与した。30 及び 50 mg/kg/日群では忍容性がみられず，30 mg/kg/日群の雌 1 例，50 mg/kg/日群の全例を Day 7 に早期安楽死させた。瀕死例の一般状態の変化として，活動性低下，半眼，結膜の発赤及び腹臥位がみられ，体重及び摂餌量の減少が認められた。これらの動物の剖検では結膜の赤色化，結腸又は直腸の赤色化が認められた。生存例の血液学的検査では，赤血球系パラメータ，網状赤血球数及び白血球数の減少，血液凝固系検査ではフィブリノゲンの増加，血液生化学的検査ではアルブミン及びアルブミン／グロブリン（A/G）比の減少，グロブリンの増加が認められたが，いずれも軽度から中等度で，用量依存性の認められない少数例における変化であることから毒性ではないと判断した。生存例の剖検で異常は認められなかった。病理組織学的検査は実施しなかった。以上のことから，本試験の MTD は 15 mg/kg/日と考えられた【2.6.6.3.2.2】。

イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験では，ラゼルチニブ遊離塩基を 0，5，10 及び 20 mg/kg/日の用量で 4 週間連日投与した。雌では，全ての用量で良好な忍容性が認められた。雄では，20 mg/kg/日群の 1 例を瀕死のため Day 23 に早期安楽死させた。この例では，一般状態の変化として，活動性低下，身震い，脱水，体温上昇及び腹臥位がみられ，Day 22 の心電図検査で心室性期外収縮が頻回認められたが，原因は不明であった。さらに，トロポニン I（TnI）の顕著な増加がみられ，病理組織学的検査では心筋の変性及び壊死が認められ

た。生存例の一般状態の変化として，20 mg/kg/日群の雄及び 10 mg/kg/日群の雌で流涎過多，20 mg/kg/日群の雄及び 5 又は 10 mg/kg/日群の雌で投与時に異常発声，10 又は 20 mg/kg/日群の雌で水様便の発現頻度の増加がみられたが，いずれも軽度であることから毒性変化ではないと考えられた。20 mg/kg/日群の雄では顕著な体重減少及び摂餌量の減少が認められた。眼科学的検査及び心電図検査で異常は認められなかった。血液学的検査では，20 mg/kg/日群で赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット）の減少が認められた。血液凝固系検査では，20 mg/kg/日群の雄でフィブリノゲンの増加が認められた。血液生化学的検査では，5 mg/kg/日以上の群でアルブミンの減少，雄でグロブリンの増加，雌で総タンパク質の減少，5 mg/kg/日以上の群の雄及び 20 mg/kg/日群の雌で A/G 比の減少，20 mg/kg/日群でカルシウムの減少が認められた。さらに，20 mg/kg/日群の雄 1 例で TnI，AST 及び ALT の増加が認められた。器官重量の変化として，10 mg/kg/日以上の群の雄で胸腺重量の減少，20 mg/kg/日群の雄で精巣，精巣上体及び前立腺重量の減少が認められた。剖検では，20 mg/kg/日群の雄 1 例で心臓の赤色化が認められた。病理組織学的検査では，20 mg/kg/日群の雄 2 例（瀕死例及び生存例各 1 例）の心臓で主に右心室において心筋の変性／壊死，血管の変性／壊死及び炎症，混合細胞性炎症，線維化，血栓及び出血がみられた。心毒性の原因は明らかではないが，心毒性が認められた生存雄 1 例における Week 4 の曝露量は他の動物に比較して高値を示したことから，高曝露量が心毒性の一因である可能性が考えられた。Week 4 における心毒性がみられた雄の 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24h}）は 46,000 ng·h/mL であり，20 mg/kg/日群の他の雄 3 例の平均 AUC_{24h} は 26,633 ng·h/mL，雌の平均 AUC_{24h} は 14,900 ng·h/mL であった。また，心毒性が認められた生存例の雄 1 例における Week 4 の曝露量（AUC_{24h}）は，臨床推奨用量（1 日 1 回 240 mg）におけるヒト曝露量の 7 倍であった。病理組織学的検査では，5 mg/kg/日以上の群の眼で角膜上皮萎縮，食道で上皮萎縮，骨髄（大腿骨・胸骨）で造血亢進，肝臓で単核細胞浸潤，雄の精巣で精細管変性，10 mg/kg/日以上の群でリンパ系組織（下顎リンパ節，腸間膜リンパ節，GALT／パイエル板，胸腺）でリンパ球減少，雄の精巣上体で混合細胞性炎症，管腔内に細胞残屑及び精子数減少並びに前立腺の分泌低下，20 mg/kg/日群の十二指腸で絨毛の鈍化／融合及び上皮過形成，皮膚／皮下組織で表皮萎縮，雌の腎臓で腎盂の炎症が認められた。回復期間終了時には骨髄（大腿骨・胸骨），精巣，精巣上体及び前立腺の変化がみられたが，いずれの変化においても回復傾向が認められた。心臓及び血管の病理組織学的変化は認められなかった。以上のことから，本試験では NOAEL を特定することはできなかったが，HNSTD は雄で 10 mg/kg/日，雌で 20 mg/kg/日と考えられた【2.6.6.3.2.3】。

イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験では，ラゼルチニブメシル酸塩を 0，2，4 及び 8 mg/kg/日の用量で 13 週間連日投与した。8 mg/kg/日群の雄 1 例を Day 70 に瀕死のため安楽死させた。瀕死の原因は，ラゼルチニブに関連した肺及びリンパ節の炎症と考えられた。剖検では，肺の変色及び縦隔リンパ節の大型化がみられ，関連する病理組織学的変化として肺で炎症及び II 型肺胞上皮細胞の過形成，縦隔リンパ節の炎症及び過形成が認められた。生存例の一般状態，体重及び摂餌量への影響はみられず，眼科学的検査及び心電図検査で異常は認められなかった。病理組織学的検査では，2 mg/kg/日群の腎臓で腎乳頭の炎症（雄 1 例），4 mg/kg/日群の食道で上皮萎縮（雄），肺で慢性活動性炎症及び II 型肺胞上皮細胞過形成（雌 1 例），8 mg/kg/日群の食道で上皮萎縮（雄），膵臓でチモーゲン顆粒の減少，肝臓で白血球増加

（雄），肺で慢性活動性炎症及びII型肺胞上皮細胞過形成（雄1例），慢性炎症（雌），空腸で絨毛鈍化／融合及びびらん／潰瘍（雌），腎臓で尿細管癌（雌1例）が認められた。回復期間終了時には，8 mg/kg/日群の雌1例の肺でみられた炎症及びII型肺胞上皮細胞過形成を除き，いずれの変化においても回復が確認された。8 mg/kg/日群の雌5例中1例でみられた腎尿細管癌は自然発生性変化と考えられた。4週間反復投与毒性試験で認められた心電図の異常，TnIの変化及び心臓の病理組織学的変化は本試験では認められなかった。以上のことから，本試験のNOAELは雄では特定できず，雌では2 mg/kg/日であり，HNSTDは雄で4 mg/kg/日，雌は8 mg/kg/日と考えられた【2.6.6.3.2.4】。

2.4.4.1.2 反復投与毒性試験における安全域

反復投与毒性試験における曝露量（AUC）を，臨床推奨用量（1日1回240 mg）におけるヒト曝露量と比較した（表 2.4.4-1）。なお，非日本人と日本人の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められていない【2.7.2.3.1.4】。

表 2.4.4-1 反復投与毒性試験における曝露量比

Species	GLP Study	Dose (mg/kg/day)	AUC (ng·h/mL)	Exposure Multiple [a]	Study Number
		M / F	M / F	M / F	
Rat	4-week	50 (HNSTD)	20,200 / 21,900	3.1 / 3.3	8333736
Rat	13-week	25 (NOAEL)	11,600 / 17,500	1.8 / 2.7	8351378
Dog	4-week	10 / 20 (HNSTD)	11,700 / 14,900	1.8 / 2.3	8333737
Dog	13-week	4 / 8 (HNSTD)	5,780 / 11,700	0.9 / 1.8	8351379

[a] Exposure multiples were calculated using the steady-state AUC_{24h} of 6,541.96 ng·h/mL for patients with EGFR-mutation positive advanced NSCLC dosed for 15 days at the recommended dose of 240 mg once daily in the Phase I/II study 73841937NSC2001 (5.3.4.2.1) and AUC_{24h} values on Day 28 in a 4-week rat, Day 26 in a 4-week dog, and Week 13 in 13-week rat and dog GLP studies.

AUC_{24h} = area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 24 hours (after the last dose); F = female; HNSTD = Highest Non-Severely Toxic Dose; M = male; NOAEL = no-observed-adverse-effect level

2.4.4.1.3 毒性変化についての考察

EGFRは，複数の上皮由来組織での発現が知られている。EGFR TKIは上皮系細胞を含む広範な器官及び組織に対して影響を示し，その変化としては軽度の上皮萎縮，変性性びらん，炎症及び壊死が報告されている（Guggina 2017; Izzedine 2017; Qian 2020; Basti 2007; Sakao 2012; Bowen 2013; Yang 2012）。ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験で認められたほとんどの変化は，ラゼルチニブによるEGFR阻害又はその二次的変化によるものであった。ラゼルチニブ投与により上皮系細胞を含む広範な器官及び組織に対する影響が認められ，ラットでは眼，皮膚，肝臓，肺，腎臓，十二指腸，骨髄，精巣，卵巣及び腟，イヌでは皮膚，眼，心臓，肺，食道，空腸，腎臓及び精巣における変化が確認された。ほとんどの変化において，休薬による回復又は回復傾向が認められた。

2.4.4.1.3.1 皮膚に対する影響

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，100 mg/kg/日の雌で皮膚病変（痂疲，脱毛，毛包変性，表皮肥厚，びらん／潰瘍，表皮表面滲出液，混合細胞性炎症）の発現頻度の増加が認められた。同様の変化は低頻度ではあるが，100 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日の雌でも認められた。100 mg/kg/日群の雌の皮膚病変は毒性変化と考えられ，Day 21 から同群の用量を 75 mg/kg/日に減量した【2.6.6.3.1.3】。

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，50 mg/kg/日群で脱毛，痂疲及び粗毛，雌で鼻周囲被毛赤色化，鼻周囲皮膚の褐色又は赤色化が認められた。回復期間終了時にも粗毛及び脱毛は認められたが，皮膚の変色は消失した【2.6.6.3.1.5】。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，20 mg/kg/日群で皮膚／皮下組織の表皮萎縮がみられたが，回復期間終了時には認められなかった【2.6.6.3.2.3】。

有色ラットを用いた光毒性試験では，全ての用量群で紫外線照射前に皮膚の変化が用量依存的にみられ，高用量（75 mg/kg/日）群で特に顕著な変化（グレード 1～2 の皮膚の落屑，赤色化，痂疲）が認められた【2.6.6.8.2.2】。

以上のとおり，皮膚病変はラット及びイヌの高用量群で認められ，休薬による回復又は回復傾向が確認された。ヒト被験者では皮膚発疹が認められ，ラゼルチニブの有害事象として報告されている（Dhillon 2021）。しかしながら，皮膚毒性は他の EGFR TKI でも報告されている一般的な有害事象であり，臨床ではおおむね管理可能である（Guggina 2017）。

2.4.4.1.3.2 心臓に対する影響

ウサギの摘出心臓及びイヌを用いた心血管系の安全性薬理試験では，ラゼルチニブに関連した心電図の変化，電気生理学的変化及び血行動態の変化は認められなかった（2.4.2.1.3）。

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，50 mg/kg/日以上の群の雌で心臓重量の減少がみられたが，休薬による回復が認められた。剖検及び病理組織学的検査で異常は認められなかった【2.6.6.3.1.3】。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，20 mg/kg/日群の雄 2 例（瀕死例及び生存例各 1 例）の心臓で心筋の変性／壊死，血管の変性／壊死及び炎症，混合細胞性炎症，線維化，血栓，及び出血が認められた。瀕死のため Day 23 に早期安楽死させた 20 mg/kg/日群の雄 1 例では，Day 22 の心電図検査で心室性期外収縮が頻回観察され，TnI の顕著な増加が認められた【2.6.6.3.2.3】。

心毒性が認められた生存例の雄 1 例における Week 4 の曝露量は他の動物に比較して高値を示したことから，高曝露量が心毒性の一因である可能性が考えられた。Week 4 における心毒性がみられた雄の AUC_{24h} は 46,000 ng·h/mL であり，20 mg/kg/日群の他の雄 3 例の平均 AUC_{24h} は 26,633 ng·h/mL，雌の平均 AUC_{24h} は 14,900 ng·h/mL であった。心毒性が認められた個体の曝露量（AUC_{24h}）は，臨床推奨用量（1 日 1 回 240 mg）におけるヒト曝露量の 7 倍であった【2.6.6.3.2.3】。

イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，高用量（8 mg/kg/日）群においても心毒性は確認されず，ヒト曝露量との比較で約 2 倍の安全域が認められた【2.6.6.3.2.4】。

以上のとおり，心毒性はイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験の高曝露量を示した高用量群の雄 3 例中 2 例のみでみられ，回復期間終了時及び 13 週間反復投与毒性試験の高用量（8 mg/kg/日）群では認められなかった。さらに，これまでの臨床データでは，ラゼルチニブを投与された患者における明らかな心毒性は報告されていない（Dhillon 2021; Haddish-Berhane 2021）。したがって，患者における心毒性のリスクは低いと考えられた。

2.4.4.1.3.3 肺に対する影響

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，25 及び 50 mg/kg/日群で軽微から軽度の肺胞マクロファージ浸潤がみられた。回復期間終了時には発現頻度及び重症度の低下が認められ，雄では回復傾向，雌では回復が確認された【2.6.6.3.1.5】。

イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，瀕死のため Day 70 に安楽死させた 8 mg/kg/日群の雄 1 例に剖検で肺の変色が認められた。8 mg/kg/日群の雄 1 例及び 4 mg/kg/日群の雌 1 例で肺の炎症及び II 型肺胞上皮細胞の過形成，8 mg/kg/日群の雌 1 例で肺の炎症が認められた。8 週間の回復期間終了時に雄では回復したが，8 mg/kg/日群の雌 1 例で肺の炎症及び肺胞上皮過形成が認められた【2.6.6.3.2.4】。

以上のとおり，イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験の雄 1 例及び雌 2 例のみで肺の変化がみられ，休薬により雄では回復したが，雌では回復期間終了時にも認められた。ラットの変化では休薬による回復傾向又は回復が認められた。

2.4.4.1.3.4 肝臓に対する影響

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，50 mg/kg/日以上の群の雄の肝臓でクッパー細胞肥大，100/75 mg/kg/日群で髄外造血亢進，雄の肝臓で単細胞壊死が認められた。回復期間終了時には，100 / 75 mg/kg/日群の雄でクッパー細胞肥大及び肝細胞の単細胞壊死の発現頻度及び重篤度の低下がみられ，投与期間終了時にはみられなかった小葉中心性肝細胞空胞化が認められた。25 mg/kg/日以上の群で AST の増加，雌で ALT の増加がみられ，病理組織学的変化（肝臓の単細胞壊死）に関連する変化と考えられた。これらの変化では休薬による回復が認められた【2.6.6.3.1.3】。

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，12.5 mg/kg/日以上の群の雄で ALT 及び AST の増加，25 mg/kg/日以上の群の雌で AST の増加がみられ，50 mg/kg/日群の肝臓でクッパー細胞肥大／過形成が認められ，肝細胞障害が示唆された。回復期間終了時には AST 及び ALT の増加がみられたが，肝臓の病理組織学的変化は認められず，肝臓に対する影響は軽度であると考えられた【2.6.6.3.1.5】。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，5 mg/kg/日以上の群の肝臓で単核細胞浸潤が認められた。イヌを用いた反復投与毒性試験では肝酵素の変動は認められなかった【2.6.6.3.2.3】。

これまでの臨床データでは，AST 及び ALT 上昇が報告されているが，臨床ではおおむね管理可能であり許容できる事象である。

2.4.4.1.3.5 腎臓に対する影響

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，瀕死により Day 16 に安楽死させた 100 mg/kg/日群の雌 1 例で，腎臓の尿細管拡張及び腎乳頭壊死が認められたが，死因は特定できなかった。生存例では，100/75 mg/kg/日群の雌で腎臓重量の増加がみられ，雌雄の腎臓で尿細管拡張，雌で腎乳頭壊死が認められた。関連する臨床検査値の変動として，血液生化学的検査では，25 mg/kg/日以上の群の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌で無機リンの増加，50 mg/kg/日以上の群で血液尿素窒素及びカリウムの増加，雌でクレアチニンの増加がみられた。尿検査では，50 mg/kg/日以上の群で，尿量の減少及び尿比重の増加，並びに潜血，白血球，赤血球，タンパク質及びビリルビンの発現頻度及び重症度の増加，100/75 mg/kg/日の雄で尿 pH の減少が認められた。尿中ビリルビンの発現頻度の増加から溶血が示唆され，赤血球系パラメータの減少，骨髄の造血亢進及び肝臓の髄外造血亢進に関連した変化と考えられた。尿量及び尿比重の変化から脱水が示唆された。いずれの変化においても休薬による回復が認められた【2.6.6.3.1.3】。

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，50 mg/kg/日群の雌 3 例に瀕死・死亡が認められた。これらの 3 例中 1 例では腎臓の腎乳頭壊死がみられた。50 mg/kg/日群の雄及び 25 mg/kg/日以上の群の雌で血液尿素窒素の増加，50 mg/kg/日群でリンの増加，12.5 mg/kg/日以上の群でカリウムの増加がみられ，腎臓における軽度の変化が示唆されたが，50 mg/kg/日群の雌 1 例でみられた腎乳頭壊死を除き関連する病理組織学的変化は認められなかった。25 mg/kg/日群の雌で尿比重及び尿中タンパク質の増加，並びに血液尿素窒素の増加が認められ腎前性の脱水が示唆された。25 mg/kg/日群では赤血球破壊を示唆する尿中ビリルビンの増加，雌で尿中タンパク質の増加が認められた。いずれの変化においても，休薬による回復が認められた【2.6.6.3.1.5】。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，20 mg/kg/日群の雌 3 例中 2 例の腎臓で腎盂の炎症が認められたが，尿又は腎臓に関連するその他の変化は認められなかった。回復期間終了時に同様の変化はみられず，休薬による回復が確認された【2.6.6.3.2.3】。

イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，8 mg/kg/日群の雌 1 例の腎臓で尿細管癌が片側性に認められた。腎尿細管癌はイヌでは一般的な原発性腎臓腫瘍であり，2 歳未満のイヌでの発現が報告されており（Maxie 2007），研究施設における若齢ビーグル犬の自然発生病変として報告されている（Hottendorf 1974）。したがって，腎尿細管癌は自然発生性変化と考えられた【2.6.6.3.2.4】。

以上のとおり，ラット及びイヌでみられた腎臓に対する影響はいずれも可逆的変化であった。これまでの臨床データでは，腎臓における明らかな有害事象は報告されていない（Dhillon 2021）。

2.4.4.1.3.6 眼に対する影響

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では，眼科学的検査で異常は認められなかった【2.6.6.3.1，2.6.6.3.2】。

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，50 mg/kg/日以上の群で眼の角膜上皮萎縮がみられ，2 週間の回復期間終了時にも 100/75 mg/kg/日群の雌で同様の変化が認められた【2.6.6.3.1.3】。

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，50 mg/kg/日群の瀕死・死亡例で眼の角膜びらん／潰瘍，眼瞼の滲出液を伴う表皮びらん／潰瘍又は過形成及び慢性活動性炎症がみられ，50 mg/kg/日群の生存例で角膜萎縮が認められた。回復期間終了時にも角膜萎縮がみられたが，回復傾向が認められた【2.6.6.3.1.5】。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，5 mg/kg/日以上の群で眼の角膜上皮萎縮がみられたが，回復期間終了時には認められなかった【2.6.6.3.2.3】。イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，高用量（8 mg/kg/日）群においても角膜の萎縮は認められなかった【2.6.6.3.2.4】。

以上のとおり，ラットでは高用量群で眼への影響がみられ，休薬による回復が確認されないか，又は回復傾向が認められた。イヌにおける角膜の変化では，休薬による回復が認められた。

2.4.4.1.3.7 消化器系に対する影響

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，50 mg/kg/日以上の群で十二指腸の絨毛の鈍化／融合がみられ，2 週間の回復期間終了時には雌では発現頻度の低下が認められた【2.6.6.3.1.3】。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の 50 mg/kg/日以上の群及びイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験の 20 mg/kg/日以上の群でも同様の変化がみられたが，いずれも 8 週間又は 2 週間の休薬による回復が確認された【2.6.6.3.1.5，2.6.6.3.2.3】。

イヌを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験では，水様便がみられ，食道の上皮萎縮の発現頻度の増加が認められたが，いずれも軽微から軽度の変化であった。4 週間反復投与毒性試験では 2 週間の休薬中に水様便はみられたが，回復期間終了時には病理組織学的変化の回復が認められた。イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，8 mg/kg/日群の雌 1 例で空腸絨毛の鈍化／融合及びびらん／潰瘍が認められた【2.6.6.3.2.3，2.6.6.3.2.4】。

これまでの臨床データでは，ラゼルチニブの比較的発現頻度の高い有害事象として，下痢，便秘及び口内炎が報告されている（Dhillon 2021）。

2.4.4.1.3.8 生殖器系に対する影響

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，器官重量の変化として，100/75 mg/kg/日群で精巣上体重量の減少，50 mg/kg/日以上の群で卵巣及び子宮重量の減少がみられた。病理組織学的検査では，50 mg/kg/日以上の群の精巣上体で管腔内細胞残屑，卵巣で黄体減少，子宮／腟の萎縮，100/75 mg/kg/日群の精巣で精細管変性が認められた。2 週間の回復期間期間終了時には精巣の精細管変性及び精巣上体の管腔内細胞残屑がみられ，投与期間終了時には確認されなかった精巣上体の精子数減少が認められた。精巣上体重量の減少，卵巣重量の減少，黄体減少及び子宮／腟の萎縮については，休薬による回復が確認された【2.6.6.3.1.3】。

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，50 mg/kg/日以上の群の卵巣で黄体減少，子宮／腟の萎縮が認められた。8 週間の回復期間終了時には子宮／腟の萎縮は認められなかった。卵巣の黄体減少はみられたが，休薬による回復傾向が認められた【2.6.6.3.1.5】。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，5 mg/kg/日以上の群の雄の精巣で精細管変性，10 mg/kg/日以上の群の雄の精巣上体で混合細胞性炎症，管腔内細胞残屑及び精子数減少，前立腺

の分泌低下が認められた。回復期間終了時には，休薬による回復傾向が認められた【2.6.6.3.2.3】。

2.4.4.1.3.9 造血系に対する影響

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では，臨床検査値の変動として，再生反応（網状赤血球数の増加）を伴う赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット），平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の減少，並びに好中球数，単球数及び血小板数の増加などがみられ，アルブミン及び A/G 比の減少，グロブリンの増加が認められた。これらの変動は，失血及び溶血によるものと考えられた。赤血球系パラメータの変化については，休薬による回復又は回復傾向が認められた【2.6.6.3.1.3，2.6.6.3.1.5，2.6.6.3.2.3，2.6.6.3.2.4】。

2.4.4.1.4 遺伝毒性試験

標準的組み合わせによる遺伝毒性試験において，ラゼルチニブの遺伝毒性は認められなかった。*In vitro* 試験では，細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験において，ラゼルチニブは陰性を示した。ラットを用いた *in vivo* 小核試験では，ラゼルチニブを 2000 mg/kg/日までの用量で 2 日間経口投与した結果，陰性であった【2.6.6.4】。

2.4.4.1.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた雌雄受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験【2.6.6.6.1.1】では，高用量（30 mg/kg/日）群においても雌雄の受胎率への影響は認められなかった。30 mg/kg/日群では，早期吸収増加による着床後胚損失率の増加，妊娠 13 日に生存胎児数の減少が認められた。雌雄ラットの受胎能及び初期胚発生に対する NOAEL（15 mg/kg/日）における曝露量は，臨床用量（1 日 1 回 240 mg）におけるヒト曝露量（6,541.96 ng·h/mL）と同程度と考えられた。なお，ラットの曝露量は反復投与毒性試験の 12.5 mg/kg/日群の曝露量から推定しており，受胎能試験の用量（15 mg/kg/日）に比べ若干低い用量である。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の 12.5 mg/kg/日群における雌雄合計の AUC_{24h} は，Day 1 が 4,560 ng·h/mL，Day 86 が 7,630 ng·h/mL であった【2.6.6.3.1.5】。ラットにおける 30 mg/kg/日を体表面積換算すると，臨床推奨用量（1 日 1 回 240 mg）の近似値となる。

反復投与毒性試験では，雌雄生殖器系組織で病理組織学的変化が認められた（2.4.4.1.3.8）。

ラゼルチニブの発生毒性について，ラット及びウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験により評価した【2.6.6.6.2】。ラットでは，60 mg/kg/日群で母動物毒性（体重及び摂餌量の減少）を示す用量で胎児体重の減少が認められた。摂餌制限が胎児の成長に影響を及ぼすことが知られていることから（Nitzsche 2017），母動物毒性による胎児体重への影響と考えられるが，EGFR 阻害に起因する可能性を否定することはできなかった。ラットにおける母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に対する NOAEL は 30 mg/kg/日と考えられた。ウサギでは，明らかな

母動物毒性（体重及び摂餌量の減少）がみられた高用量（45 mg/kg/日）群においても胚・胎児発生への影響は認められなかった。したがって，ウサギにおける母動物の一般毒性に対するNOAELは25 mg/kg/日，胎児の発生毒性に対するNOAELは45 mg/kg/日と考えられた。胚・胎児発生に関する試験における曝露量（AUC_{24h}）を，臨床推奨用量（1日1回240 mg）におけるヒト曝露量と比較した（表2.4.4-2）。

表2.4.4-2 胚・胎児発生に関する試験における曝露量比

Species	Dose (mg/kg/day)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	Exposure Multiple [a]	Study Number
Rat	60 (LOAEL)	28,000	4.3	8383617
	30 (NOAEL)	11,100	1.7	
Rabbit	45 (NOAEL)	3,240	0.5	8383620

[a] Exposure multiples were calculated using the steady-state AUC_{24h} of 6,541.96 ng·h/mL at the 240 mg once daily recommended human dose in the Phase I/II study 73841937NSC2001 (5.3.4.2.1) and AUC_{24h} on GD 17 in the rat and GD 19 in the rabbit embryo-fetal development GLP studies.

AUC_{24h} = area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 24 hours (after the last dose); LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level; NOAEL = no-observed-adverse-effect level

ラゼルチニブの生殖発生毒性試験の結果は，EGFR阻害による既知の変化と一致していた。発生過程でEGFRは広範な組織に発現しており，胚発生及び生殖におけるEGFRの関与については公表文献に詳述されている（Adamson 1990）。EGFRは上皮系，間葉系及び内胚葉系由来組織に発現し，分化，増殖及び成長に関与している。妊娠初期又は器官形成期におけるEGFRシグナル伝達の阻害は，胚致死を誘発する可能性がある。EGFRノックアウトマウス又はEGFR変異マウスでは，系統により異なるが，妊娠中期，出生時，又は生後20日までに胎児又は出生児が死亡した（Sibilia 1998）。既承認の低分子EGFR阻害剤のラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では，ヒトと同程度又はわずかに上回る血漿中薬物濃度で胚・胎児死亡，胎児体重の減少及び胎児奇形が報告されている。

以上のとおり，ラゼルチニブの生殖発生毒性試験で認められた変化は，EGFR阻害による既知のクラスエフェクトに一致していた。雌雄ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験では，体表面積換算すると臨床推奨用量（1日1回240 mg）の近似用量である30 mg/kg/日で，早期吸収増加による着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。雌雄の受胎率への影響は認められなかった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，60 mg/kg/日群で母動物毒性に関連した胎児体重の減少が認められ，同群の曝露量を臨床推奨用量におけるヒト曝露量と比較すると約4倍であった。ウサギでは，明らかな母動物毒性がみられた高用量（45 mg/kg/日）群においても胚・胎児発生に対する毒性変化は認められず，同群の曝露量（AUC）は予定臨床用量におけるヒト曝露量を下回る値であった。ラゼルチニブを妊婦に投与した場合，胎児に影響を及ぼす可能性が考えられる。妊娠可能な女性には，胎児に対するラゼルチニブの潜在的リスクを説明し，効果的な避妊を実施しなければならない。女性における治療による利益が胎児に対する潜在的リスクを上回る場合を除いて，妊娠中のラゼルチニブの使用を避けるべきである。ラゼルチニブは低分子であるため，胎盤及び乳汁への移行を否定できないことから，ラゼルチニブの発生毒性に関する潜在的リスクについて添付文書に記載し，注意喚起を行う。

2.4.4.1.6 局所刺激性試験

ラゼルチニブの予定臨床投与経路は経口投与であるため，局所刺激性試験は実施しなかった。

2.4.4.1.7 その他の毒性試験

2.4.4.1.7.1 不純物の安全性評価

2 試験のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施し，不純物の安全性について評価した。最初の試験では製造工程で生成が確認された分解不純物であるラゼルチニブの 不純物A* を評価した。次の試験では，製造中の[redacted]した場合の安全性を確認するために，ラゼルチニブの 不純物B* を評価した。ラゼルチニブメシル酸塩を 25 mg/kg/日（ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験の NOAEL）の用量で， 不純物A* の添加群（含有量：[redacted]%，用量：[redacted] mg/kg）及び非添加群，又は 不純物B* の添加群（含有量：[redacted]%，用量：[redacted] mg/kg）又は非添加群を設定し反復経口投与した結果，いずれも良好な忍容性がみられ，ラゼルチニブの毒性プロファイルに対する不純物添加の影響は認められなかった【2.6.6.8.1】。両試験の NOAEL は 25 mg/kg/日と考えられることから，各不純物用量（ 不純物A* ：[redacted] mg/kg， 不純物B* ：[redacted] mg/kg）及び非臨床推奨用量の 5.8 mg/kg（ラゼルチニブメシル酸塩換算で 289 mg をヒト体重 50 kg として算出）から， 不純物A* では[redacted]%， 不純物B* では[redacted]%までのヒトでの安全性が確認されたものと考えられた。

2.4.4.1.7.2 光毒性試験

BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験及び有色ラットを用いた 6 日間反復経口投与による *in vivo* 光毒性試験（用量：MTD である 50 mg/kg/日まで）において，ラゼルチニブの光毒性は認められなかった【2.6.6.8.2】。

2.4.4.1.7.3 皮膚感作性試験・眼刺激性試験

ラゼルチニブメシル酸塩は，マウスを用いた局所リンパ節アッセイでは皮膚感作性物質として分類され，ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性（BCOP）試験では，*in vitro* 刺激性スコア（IVIS）による眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性に関する国連 GHS 文書（UN GHS）分類により「単独では予測不能」と分類された【2.6.6.8.3】。

2.4.4.2 ラゼルチニブとアミバンタマブの併用

各単剤の非臨床及び臨床プロファイルは十分に評価されていることから，ICH S9 ガイドラインに従ってラゼルチニブとアミバンタマブとの併用投与毒性試験は実施しなかった。

ラゼルチニブは低分子の EGFR TKI であり，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における毒性変化は EGFR 阻害によるものと一致していた。ラットでは皮膚，眼，肝臓，肺，腎臓，十二指腸，骨髄，精巣，卵巣及び膣，イヌでは皮膚，眼，心臓，肺，食道，空腸，腎臓及び精巣で，炎症，上皮萎縮及び壊死が認められた。遺伝毒性は認められなかった。ラットにおける発生

毒性として，臨床推奨用量（1 日 1 回 240 mg）の近似用量で胎児体重の減少及び胚致死が認められた。

アミバンタマブは，EGFR 及び MET を標的とする二重特異性抗体である。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で標的器官毒性は認められなかった。ICH S6(R1)に従い，遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施しなかった。しかしながら，ノックアウトマウスのデータ，並びに低分子及び高分子薬の胚・胎児発生に関する試験の結果による証拠の重み付け（weight of evidence）アプローチに基づくと，EGFR 及び MET 経路の阻害により発生毒性（胚・胎児死亡，奇形，出生後死亡等）が発現する可能性が考えられた。

以上のとおり，ラゼルチニブ及びアミバンタマブの反復投与毒性試験では重複する標的器官毒性は認められなかった。ラゼルチニブ及びアミバンタマブともに発生毒性の潜在的リスクが示唆されたことから，これらのリスクについては各薬剤の添付文書に記載し，注意喚起する。

これまでの併用療法の臨床安全性データから，ラゼルチニブ又はアミバンタマブの単剤投与に比較して，アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与による主な有害事象として静脈血栓塞栓症（VTE）の増加が特定されている（Passaro 2024; Girard 2023; Cho 2023b）。VTE は他の既承認 EGRF TKI でも報告されている（Petrelli 2012; 2022）。アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与時の「静脈血栓塞栓症」の発現について添付文書の警告及び重要な基本的注意等の項に記載することで，発現に関する警告並びに予防，早期発見及び早期治療に繋がる注意喚起を行う予定である。最新のガイドライン等を参考に，予防，早期発見及び早期治療を行い，また，リスク管理計画において重要な特定されたリスクとして設定し，通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動に加えて，追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査及び特定使用成績調査，並びに追加のリスク最小化活動として市販直後調査を実施することで，「静脈血栓塞栓症」は管理可能と考える【2.5.6.3】。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理試験

ラゼルチニブ

非臨床薬理試験において，変異型 EGFR に対するラゼルチニブの強力な *in vitro* 活性及び高い選択性が示され，これらが EGFR 変異陽性細胞株及び動物モデルにおける NSCLC への強力な *in vivo* 抗腫瘍効果につながることを示した。

In vitro 試験において，ラゼルチニブは一次変異（del19 及び L858R）又は二次耐性変異（del19/T790M 及び L858R/T790M）を有する細胞株における EGFR のリン酸化を阻害し，その作用は野生型 EGFR 対する作用と比較して選択的であることを示した。同様に，ラゼルチニブは，頭蓋内疾患モデルを含む EGFR 変異腫瘍の異種移植モデルにおいて強力に腫瘍増殖を抑制するが，野生型 EGFR モデルでは有効性が低下した。

放射性リガンド結合，細胞及び組織機能アッセイで検討において，ラゼルチニブはオフターゲット毒性の可能性が低いことが示された。5-HT トランスポーター及び 5-HT_{2B} 受容体のみにオフターゲット毒性を生じる可能性が示唆されたが，臨床推奨用量（1 日 1 回 240 mg）での非結合型の C_{max}（9.3 nmol/L）では，その可能性は低い。ラゼルチニブは，受容体結合アッセイ及び

5-HT 取り込みアッセイにおいて 5-HT トランスポーターを阻害したが，それぞれの IC_{50} 値（40 及び 110 nmol/L）は非結合体のヒト C_{max} の 4.3 倍及び 11.8 倍であった。受容体結合アッセイにおいて，ラゼルチニブは 5-HT_{2B} 受容体に対するリガンド結合を阻害したが，IC_{50} 値（180 nmol/L）は非結合体のヒト C_{max} の 19.4 倍であった。さらに，5-HT_{2B} 受容体関連の細胞あるいは組織を用いたバイオアッセイにおいて，非結合体のヒト C_{max} の 53.8 倍である最高濃度 500 nmol/L まで，ラゼルチニブは生物学的に意義のあるアゴニスト又はアンタゴニストの機能活性は示さなかった。

標準的な安全性薬理試験において，ラゼルチニブは心血管系，呼吸系又は中枢神経系に対して，ラゼルチニブ投与による生物学的に意義のある影響は認められなかった。hERG アッセイにおけるラゼルチニブの IC_{50}（5.3 µmol/L）は，臨床推奨用量 240 mg における非結合体の C_{max}（9.3 nmol/L）の 570 倍であり，臨床推奨用量における曝露量に比べて十分に高かった。摘出ウサギ心臓標本において，臨床推奨用量 240 mg の非結合体の血漿中曝露の 3,000 倍以上となる最高 30 µmol/L のラゼルチニブの曝露で，心電図及び電気生理学的に顕著な変化は観察されなかった。テレメトリー装置を装着したイヌにおいて，最高 20 mg/kg の単回経口投与後に心電図，血圧及び，心拍数の異常所見は見られなかった。ラットの呼吸パラメータ及び神経学的パラメータに対して，最高 100 mg/kg の単回経口投与で生物学的に意義のある悪影響は認められなかった。4 週間の反復投与毒性試験における単回投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は，イヌでは 20 mg/kg/日，ラットでは 100 mg/kg/日で臨床推奨用量 240 mg の曝露量の 2 倍から 4 倍であった（517.15 ng/mL 及び 6,541.96 ng·h/mL）。

<u>ラゼルチニブとアミバンタマブの併用投与</u>

ラゼルチニブと EGFR/MET 二重特異性抗体アミバンタマブとの併用投与を検討し，いずれの単独投与と比較して統計学的に優れた有効性を示した。

2.4.5.2 薬物動態試験

<u>ラゼルチニブ</u>

ラゼルチニブは中程度の透過性を示し，マウス，ラット及びイヌに経口投与後，速やかに吸収された。また，ラゼルチニブは中程度から高い経口バイオアベイラビリティを示し，ラゼルチニブの曝露量に顕著な食餌の影響は認められなかった。さらに，ラット及びイヌを用いた 4 週間及び 13 週間毒性試験（GLP）において，ラゼルチニブの曝露量に顕著な性差は認められず，累積は限定的（2.1 倍以下）であった。ラゼルチニブは中枢神経系を含む組織に広範に分布した。マウス，ラット，イヌ及びヒトにおいて，ラゼルチニブの *in vitro* 血漿タンパク結合率は高く（99% 以上），同程度であった。ヒトの血漿中において，ラゼルチニブはヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパク質と結合した。

他の TKI と同様に，^{14}C-ラゼルチニブを用いた *in vivo* 試験では血液及び血漿中放射能の多くが抽出できなかったが，これは ^{14}C-ラゼルチニブ由来放射性物質が血液及び血漿成分と共有結合していることによるものと考えられ，^{14}C-ラゼルチニブ由来放射能の $t_{1/2}$ が未変化体の $t_{1/2}$ と比較して長い原因となった。抽出された総薬物関連物質に基づくと，ラット，イヌ及びヒトに ^{14}C-ラゼ

ルチニブを単回経口投与後，ラゼルチニブは複数の経路を介して著しく代謝されて主に糞中に排泄された。腎排泄は全ての種で寄与が小さかった。ラゼルチニブの定性的な代謝プロファイルは，種間で類似していた。また，健康被験者と患者との間でも血中代謝プロファイルに顕著な違いは認められなかった。ヒトにおける全ての *in vitro* 代謝物はラット及び／又はイヌでも生成したことから，ラット及びイヌは安全性評価に適した動物種であることが示された。主要な血中代謝物は 2-プロペンアミド基（薬理学的標的受容体である EGFR の結合部分）の GSH 抱合（第 II 相代謝）及びその後の GSH 異化代謝を介して生成されることから，これらの代謝物に薬理学的活性はなく，安全性及び DDI の懸念もないと考えられる。

ラゼルチニブの GSH 抱合は主に GST M1-1 によって触媒された。*GSTM1* 遺伝子型は患者におけるラゼルチニブの曝露量にわずかに（2 倍以内）影響することが示された。非 Null *GSTM1* 遺伝子型及び Null *GSTM1* 遺伝子型とも，未変化体が主要な血中薬物関連物質であった。

酸化的代謝は主に CYP3A4 により触媒された（肝細胞における全代謝クリアランスの約 21%）。健康被験者を対象として，イトラコナゾール［CYP3A4 及び MDR1（P-gp）の強い阻害薬］及びリファンピシン［CYP3A4 の強い誘導薬，MDR1（P-gp）の誘導及び阻害薬，並びに BCRP の阻害薬］の併用投与がラゼルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。イトラコナゾールを併用投与したとき，*in vitro* で示された CYP3A4 による代謝クリアランスのマイナーな寄与と一致して，ラゼルチニブの血漿中曝露量は臨床上重要ではない程度に増加した。一方，リファンピシンを併用投与したとき，ラゼルチニブの血漿中曝露量は著しく減少した。

ベーシックモデルに基づくと，*in vitro* 酵素及びトランスポーター阻害試験結果から，臨床推奨用量（240 mg）を 1 日 1 回反復投与後の定常状態における C_{max}（約 517 ng/mL）及び保守的に推定した消化管内濃度でラゼルチニブは CYP3A4，UGT1A1，OCT1 及び BCRP を阻害する可能性が示唆された。これらの DDI の可能性を臨床 DDI 試験及び PBPK モデルで検討した結果，ラゼルチニブは CYP3A4 及び BCRP に対して臨床上意味のある阻害作用を示す可能性がある。

<u>ラゼルチニブとアミバンタマブの併用投与</u>

H1975-HGF 担癌マウスを用いた薬理試験において，併用投与されたラゼルチニブとアミバンタマブに薬物動態学的 DDI は認められなかった。

2.4.5.3 毒性試験

<u>ラゼルチニブ</u>

ラゼルチニブの毒性は，ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験及び可逆性評価を含む 13 週間までの反復投与毒性試験，*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験，ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，並びに *in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験により評価した。重要な安全性評価の供試動物種には，ラゼルチニブの代謝及び排泄プロファイルがヒトと類似しており，EGFR 発現組織での毒性発現を示す薬理学的に適切なラット及びイヌを選択した。さらに，不純物の安全性については反復投与毒性試験により評価した。労働者の安全性サポートとして，皮膚感作性及び眼刺激性試験を実施した。

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験における主な変化は，ラゼルチニブによるEGFR 阻害作用又はその二次的変化と一致するものであった。上皮系細胞を含む広範な器官及び組織（皮膚，眼，肝臓，腎臓，消化管，心臓，肺，卵巣，腟，精巣等）で，軽度の上皮萎縮，変性性びらん，炎症及び壊死が認められ，ラゼルチニブの毒性標的器官と考えられた。

皮膚病変として，ラットでは痂疲，毛包変性，表皮肥厚，びらん／潰瘍，表皮表面滲出液，脱毛及び粗毛，イヌでは皮膚／皮下組織の表皮萎縮が認められた。ほとんどの皮膚病変には休薬による回復又は回復傾向が認められた。ヒトでは皮膚病変がラゼルチニブの有害事象として報告されており（Dhillon 2021），皮膚発疹，そう痒，乾燥皮膚，脱毛，爪疾患，蕁麻疹及び皮膚剥脱等が認められている。他の EGFR TKI でも皮膚病変が惹起されるが，臨床で適切に管理されている（Guggina 2017）。

消化管への影響として，ラットでは十二指腸で絨毛の鈍化／融合，イヌでは水様便，食道で上皮萎縮，空腸で絨毛の鈍化／融合，びらん／潰瘍が認められた。ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験でみられた十二指腸の変化を除いて，いずれも休薬による回復が認められた。ラゼルチニブは，ヒト被験者における比較的発現頻度の高い有害事象として，下痢，便秘，口内炎が報告されている（Dhillon 2021）。ゲフチニブ，エルロチニブ，アファチニブ，オシメルチニブ等の他の EGFR TKI においても下痢の発現が報告されている（Aw 2018）。

肝臓への影響として，ラットでは ALT 及び AST の増加，髄外造血亢進，単細胞壊死，クッパー細胞の肥大及び空胞化，イヌでは単核細胞浸潤がみられ，いずれの変化においても休薬による回復又は回復傾向が認められた。ヒト被験者では AST 及び ALT の上昇が報告されている。さらに，他の EGFR TKI における既知の変化として肝障害が報告されており，臨床ではおおむね管理が可能であり許容できる事象である（Qian 2020）。

腎臓への影響として，ラットでは血液尿素窒素，クレアチニン，無機リン及びカリウムの増加，尿量の減少，尿潜血及び尿中ビリルビンの発現頻度増加，腎臓重量の増加，尿細管拡張，腎乳頭壊死，イヌでは腎盂の炎症が認められた。これらは on-target effect と考えられるが，いずれも高用量群で発現し広い安全域が認められている。これまでの臨床データでは，ラゼルチニブの腎臓への影響は報告されていない（Dhillon 2021）。他の EGFR TKI では，ゲフチニブで体液貯留増加，アファチニブで低カリウム血症が報告されている（Cosmai 2015）。EGFR TKI による腎臓への影響は稀な非重篤の事象であり，発現した場合も臨床でおおむね管理が可能と考えられる。

眼への影響として，ラットでは角膜上皮萎縮，滲出液又は過形成を伴う角膜のびらん／潰瘍，眼瞼の滲出液を伴う表皮びらん／潰瘍又は過形成及び慢性活動性炎症，イヌでは角膜上皮の萎縮が認められ，ラットでは回復期間終了時にも確認されたが，イヌでは回復が認められた。これらは EGFR 阻害に関連した変化と考えられた。アファチニブ，エルロチニブ，ゲフチニブ等の EGFR TKI では，結膜炎，眼瞼炎，ドライアイ症候群，毛包腫，角膜炎，ぶどう膜炎，角膜の菲薄化及びびらん等の有害事象が報告されている（Davis 2016）。

ラットの生殖器系への影響として，精巣上体重量，卵巣重量，子宮重量の減少，精巣の精細管変性，精巣上体の管腔内細胞残屑，前立腺の分泌低下，卵巣の黄体減少，子宮及び腟の萎縮が認められた。雌雄生殖器系における同様の変化は他の低分子 EGFR 阻害剤の非臨床試験で認められており，薬理作用（EGFR 阻害）による変化であることが示唆された。EGF シグナル伝達は，エ

ストラジオールによる子宮上皮及び膣上皮の成長及び増殖に関与していると考えられている（Levin 2003; Nelson 1991）。G タンパク質共役型受容体と EGFR のクロストークは，精巣及び卵巣におけるステロイド産生の調節に関与しており（Light 2013），さらに，卵母細胞の成熟及び排卵にも関与している（Hseih 2011）。

造血系への影響として，再生反応（網状赤血球数の増加）を伴う赤血球系パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン及びヘマトクリット），MCH 及び MCHC の減少，好中球数，単球数及び血小板数の増加がみられ，アルブミン及び A/G 比の減少，グロブリンの増加が認められた。これらの変動は，失血，溶血及び炎症によるものと考えられた。赤血球系パラメータの変化については，休薬による回復又は回復傾向が認められた。

低分子キナーゼ阻害剤による心毒性はオンターゲット及びオフターゲットキナーゼ阻害により発現すると考えられる。低分子 TKI においても多くの既承認薬（クリゾチニブ，スニチニブ，ニロチニブ，ポナチニブ，イマチニブ）で，その臨床使用において心臓関連の有害事象がみられている（Force 2011; Oyakawa 2018; Singh 2020; Stevens 2015）。TKI により誘発される心血管系の副作用は多岐にわたり，心不全，左室機能不全，伝導異常，QT 延長，急性冠症候群，心筋損傷，動脈血栓症及び高血圧などが報告されている。イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験の高用量（20 mg/kg/日）群の雄 2 例で認められた心毒性の機序は不明であるが，心毒性が認められた生存例の雄 1 例における Week 4 の曝露量は他の動物に比較して高値を示したことから，高曝露量が心毒性の一因である可能性が考えられた。しかし，イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験では 8 mg/kg/日までの用量の長期間投与により，心臓の病理組織学的変化，TnI の変化，並びに QT 間隔，QTc 間隔及び心拍数の変化は認められなかった。なお，8 mg/kg/日群の曝露量は臨床推奨用量における曝露量の約 2 倍であった。

以上のとおり，ラゼルチニブによるほとんどの変化は，EGFR 阻害又はその二次的変化と考えられた。

標準的組み合わせによる遺伝毒性試験において，ラゼルチニブの遺伝毒性は認められなかった。*In vitro* 復帰突然変異試験及び染色体異常試験，並びにラットを用いた *in vivo* 小核試験は，いずれも陰性であった。

ラットを用いた雌雄受胎能及び初期胚発生に関する試験では，雌雄の受胎率への影響はみられなかったが，30 mg/kg/日群で早期吸収による着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。ラットにおける 30 mg/kg/日は，体表面積換算すると臨床推奨用量（1 日 1 回 240 mg）の近似値となる用量である。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，60 mg/kg/日群で母動物毒性（体重及び摂餌量の減少）に関連した胎児体重の減少が認められた。60 mg/kg/日群の曝露量は，臨床推奨用量におけるヒト曝露量（AUC）の約 4 倍に相当する。これらの変化は，EGFR 阻害による既知のクラスエフェクトに一致していた。妊娠中の患者へのラゼルチニブの投与により，胎児毒性が生じる可能性が考えられる。

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験による不純物の安全性評価では，ラゼルチニブの　不純物A*　及び　不純物B*　はラゼルチニブの毒性プロファイルに影響しなかった。

In vitro 及び *in vivo* 光毒性試験で，ラゼルチニブの光毒性は認められなかった。

ラゼルチニブメシル酸塩は，マウスを用いた局所リンパ節アッセイでは皮膚感作性物質として分類され，BCOP 試験法では IVIS による眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性に関する UN GHS 分類により「単独では予測不能」に分類された。

ラゼルチニブとアミバンタマブの併用

これまでに実施したラゼルチニブ及びアミバンタマブの各単剤の非臨床試験において重複する毒性は認められず，ICH S9 ガイドラインに従い併用毒性試験は実施しなかった。アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与により VTE の発現割合の増加が認められたが，アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与時のリスクは，国内添付文書への記載及びリスク管理計画の遂行により管理可能と考える。

2.4.5.4 全体的な結論

以上の非臨床薬理，薬物動態及び毒性試験成績から，ラゼルチニブは単独又はアミバンタマブとの併用において，EGFR 変異 NSCLC 成人患者に対する有効な治療となりうることが示唆され，想定される安全性リスクは進行がん患者において許容可能であると考えられた。

2.4.6 参考文献

Adamson ED, Developmental activities of the epidermal growth factor receptor. Curr Top Dev Biol. 1990;24:1-29.

Aw DC, et al. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. Asia Pac J Clin Oncol. 2018;14(1):23-31.

Basti S. Ocular toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors and their management. Cancer Nurs. 2007;30(4 Suppl 1):S10-6.

Bowen JM. Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients. Curr Opin Support Palliat Care. 2013;7:162-7.

Cho BC (2023a), et al. Lazertinib versus gefitinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: Results from LASER301. J Clin Oncol. 2023;41:4208-17.

Cho BC (2023b), et al. Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial. Ann Oncol. 2023;34(S2):S1306.

Cosmai L, et al. Renal toxicity of anticancer agents targeting HER2 and EGFR. J Nephrol. 2015;28:647-57.

Davis ME. Ocular toxicity of tyrosine kinase inhibitors. Oncol Nurs Forum. 2016;43(2):235-43.

Dhillon S. Lazertinib: First Approval. Drugs. 2021;81(9):1107-13.

Dickinson PA, et al. Metabolic disposition of osimertinib in rats, dogs, and humans: Insights into a drug designed to bind covalently to a cysteine residue of epidermal growth factor receptor. Drug Metab Dispos. 2016;44(8):1201-12.

Force T, et al. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(2):111-26.

Girard N, et al. Risk factors for venous thromboembolism (VTE) among patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving amivantamab plus lazertinib versus either agent alone. J Clin Oncol. 2023;41(Suppl):9137.

Guggina LM, et al. EGFR inhibitors and cutaneous complications: A practical approach to management. Oncol Ther. 2017;5:135-48.

Haddish-Berhane N, et al. Cardiac safety assessment of lazertinib in patients with EGFR mutation positive advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2021;16(3 Suppl):S677-8.

Hottendorf GH, et al. Lesions of spontaneous subclinical disease in beagle dogs. Veterinary Path. 1974;11:240-58.

Hsieh M, et al. Genetic dissection of epidermal growth factor receptor signaling during luteinizing hormone-induced oocyte maturation. PLoS One. 2011;6(6):e21574.

Huh KY, et al. Effects of food and race on the pharmacokinetics of lazertinib in healthy subjects and patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2023;175:112-20.

Izzedine H, et al. Adverse kidney effects of epidermal growth factor receptor inhibitors. Nephrol Dial Transplant. 2017 Jul 1;32(7):1089-97.

Leonetti A, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Br J Cancer. 2019;121(9):725-37.

Levin ER. Bidirectional signaling between the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor. Mol Endocrinol. 2003;17(3):309-417.

Light A, et al. Membrane receptor cross talk in steroidogenesis: recent insights and clinical implications. Steroids. 2013;78(6):633-8.

Liu X, et al. Characterization of covalent binding of tyrosine kinase inhibitors to plasma proteins. Drug Metab Pharmacokinet. 2020;35(5):456-65.

Maxie MG. et al. Chapter 4. Urinary system. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy, Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol. 2. 5th ed. Saunders Elsevier; 2007:498-500.

Meng J, et al. Metabolic disposition of the EGFR covalent inhibitor furmonertinib in humans. Acta Pharmacol Sin. 2022;43(2):494-503.

Nelson KG, et al. Epidermal growth factor replaces estrogen in the stimulation of female genital-tract growth and differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(1):21-5.

Nitzsche D, Effect of maternal feed restriction on prenatal development in rats and rabbits - A review of published data. Regul Toxicol Pharmacol. 2017;90:95-103.

Oyakawa T, et al. Crizotinib-induced simultaneous multiple cardiac toxicities. Invest New Drugs. 2018;36:949-51.

Passaro A, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: Primary results from the phase 3 MARIPOSA-2 study. Ann Oncol. 2024;35(1):77-90.

Petrelli F, et al. Osimertinib-related venous thromoboembolism in non small luncancer. Throm Res. 2022;210:63-6.

Petrelli F, et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: A meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Oncol. 2012;23(7):1672-9.

Prior H, et al. Justification for species selection for pharmaceutical toxicity studies. Tox Res. 2020;9:758-70.

Qian J, et al. Tyrosine kinase inhibitor-related hepatotoxicity in patients with advanced lung adenocarcinoma: A real-world retrospective study. Cancer Manag Res. 2020;12:3293-9.

Raghav KP, et al. Role of HGF/MET axis in resistance of lung cancer to contemporary management. Transl Lung Cancer Res. 2012;1(3):179-93.

Sakao S, et al. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Oncol Lett. 2012;4(5):865-7.

Scheers E, et al. Absorption, metabolism, and excretion of oral ^{14}C radiolabeled ibrutinib: An open-label, phase I, single-dose study in healthy men. Drug Metab Dispos. 2015;43(2):289-97.

Sibilia M, et al. A strain-independent postnatal neurodegeneration in mice lacking the EGF receptor. EMBO J. 1998;17(3):719-31.

Singh AP, et al. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. Int J Cardiol. 2020;316:214-21.

Stevens PL, et al. Cardiotoxicity due to chemotherapy: the role of biomarkers. Curr Cardiol Rep. 2015;17(7):603.

Yang B, et al. Tyrosine kinase inhibitor (TKI)-induced cardiotoxicity: approaches to narrow the gaps between preclinical safety evaluation and clinical outcome. J Appl Toxicol. 2012;32(12):945-51.

Yun J, et al. YH25448, an irreversible EGFR-TKI with potent intracranial activity in EGFR mutant non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2019; 25:2575-87.