



スニチニブリンゴ酸塩カプセル 12.5mg、XXXXXXXXXXを除いた 12.5mg カプセル  
及びXXXX倍量のXXXXXXXXXXを含む 12.5mg カプセルの溶出曲線

機構は、50mg カプセルを用いた場合は「XXXXXXXXXX倍量のカプセル」が判定基準を満たさず「XXXXXXXXXXを除いたカプセル剤」は判定基準を満たしていたが、12.5mg カプセルでは「XXXX倍量のカプセル」が判定基準を満たさず「XXXXXXXXXXを除いたカプセル剤」が判定基準を満たしていることを踏まえ、50mg カプセルと 12.5mg カプセルの意図的に製剤処方を変更した製剤処方間の溶出プロファイルで相違が認められた理由について考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。

12.5mg 及び 50mg カプセルに配合する成分は同一だが、配合割合が異なることから、処方を意図的に変更した場合、その影響が同様に現れなかったものと推察される。一般的に速放性の経口固形製剤からの薬物放出は、製剤中への水の侵入、続いて顆粒の崩壊を経て起こる。本製剤では、XXXXとして配合するXXXXXXXXXXが水を製剤中に侵入させる役割を果たし、XXXXとして配合するXXXXXXXXXXが顆粒の速やかな崩壊を促進している。本製剤においてXXXXとして使用しているXXXXXXXXXXはXXXXのため、XXXXがXXXXになるとXXXXXXXXXXをXXXXことがある。本製剤においても、配合量のXXXX倍のXXXXXXXXXXを含むカプセル剤では溶出のXXXXが認められ、配合割合XXXX%の 50mg カプセルでは配合割合XXXX%の 12.5mg カプセルに比べて、より大きな影響を受けたものと考えられる。更に、50mg カプセルではXXXXXXXXXXの配合割合が 12.5mg カプセルに比べXXXXため、処方変更による差がより顕著に現れたものと考えられる。XXXXXXXXXXを含まないカプセル剤においても、溶出のXXXXが認められ、処方変更の影響はXXXXmg カプセルにおいてより大きく認められた。この原因はXXXXXXXXXXの配合割合の異なる処方から物理的性質の異なる顆粒がXXXXXXXXXX工程を経て製されたことに起因するものと推定される。すなわち、顆粒にはXXXXが含まれていないことから、顆粒の物理的性質に依存して薬物放出が起こり、その結果、放出速度に差が生じたものと推察される。

機構は、①本製剤は溶出性の良好な薬剤であること、②本薬のヒトでの血漿中濃度は溶出過程よりも吸収過程に大きく影響を受けると考えられること、③本製剤の溶出性に影響

を及ぼすと考えられる製造工程、原薬の粒子径は別途管理されていること、等を踏まえ、現行の判定基準（「 $\square$ 分後の溶出率は $Q=\square\%$ （水準S1では $\square\%$ 溶出率に相当）」）は製剤の品質（溶出性）を日常的に管理する上で大きな問題はないと判断した。

### (3) 12.5mg カプセル以外の製剤開発について

機構は、海外では 25mg カプセル及び 50mg カプセルも市販されていることを踏まえ、本邦における 12.5mg 以外の含量製剤の開発予定について尋ね、申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験より、本薬の 1 日投与量として 50mg、37.5mg 及び 25mg が使用される可能性が高いと考えているが、12.5mg カプセルはこれらの投与量において対応可能である。また、同一成分で複数の含量規格のある医薬品は取り間違いの原因となる可能性から、国内では複数の含量規格製剤の納入が困難な医療機関もある。以上より、現状では国内において 25mg カプセル及び 50mg カプセルの開発は考えていないが、国内医療現場から強い要望があった場合は、両製剤の申請を検討する予定である。

機構は、回答を了承した。

## 3. 非臨床に関する資料

### 3.1 薬理試験に関する資料

#### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験、並びに安全性薬理試験に関して各 7 つの報告書が各々評価資料として、また効力を裏付ける試験に関して 1 つの報告書が参考資料として提出された。なお、薬力学的相互作用に関する報告書は提出されていない。

#### 1) 効力を裏付ける試験

##### (1) 各種キナーゼ活性に対する阻害作用

*in vitro* :

##### 無細胞系でのキナーゼ阻害活性（報告書SU011248-Pharm-001）

本薬は血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）- $\beta$ の各受容体型チロシンキナーゼ（RTK）に対してnmol/L単位の低濃度で阻害作用を示した（下表）。

さらに、複数の実験（80種以上の様々なRTK、チロシンキナーゼ及びセリン-スレオニンキナーゼに関する検討）の結果をまとめてRTKに対する本薬の阻害効果について考察された。検討したRTKのうち、ホスホリラーゼキナーゼ（PHK）及びグリア細胞株由来神経栄養因子受容体（RET）キナーゼでも本薬による阻害がみられたが、上記4つのRTKに対しては、検討した大部分のキナーゼよりも50～100倍以上本薬の阻害効果が高いことが示されたと申請者は説明している。

また、本薬の主代謝物であるSU012662も、RTKに対して阻害作用を示した（下表）。

本薬の各キナーゼに対する阻害作用		SU012662の各キナーゼに対する阻害作用	
無細胞系	Ki値 (μmol/L)	無細胞系	Ki値 (μmol/L)
VEGFR-1 (FLT1)	0.002	VEGFR-2 (FLK1/KDR)	0.02 (FLK1)
VEGFR-2 (FLK1/KDR)	0.009 (FLK1)	PDGFR-β	0.002
VEGFR-3 (FLT4)	0.017		
PDGFR-β	0.008		
RET (C634W)	0.083		
FGFR-1	0.83		

### 細胞系でのキナーゼ阻害活性（報告書SU011248-Pharm-001、-004）

#### i) VEGFR-2及びPDGFR-βに対する阻害作用

VEGFR-2（マウスFLK1及びヒトKDR）及びPDGFR-βを発現するように改変したNIH3T3細胞及びブタ大動脈内皮（PAE）細胞において、VEGF165及びPDGF-BB刺激によるVEGFR-2及びPDGFR-βのリン酸化の阻害作用が検討され、本薬は、VEGFR-2（マウスFLK1及びヒトKDR）及びPDGFR-βのリン酸化を阻害した（IC<sub>50</sub>値：NIH3T3細胞ではいずれも10nmol/L、PAE細胞では各々4及び3 nmol/L）。なお、SU012662も、PDGFRに対して阻害作用を示した（IC<sub>50</sub>値：10nmol/L）。

#### ii) KITに対する阻害作用

幹細胞因子受容体（KIT）を発現するヒト小細胞肺癌細胞株NCI-H526において、KITリガンドである幹細胞因子（SCF）刺激によるKITのリン酸化阻害作用が検討され、本薬は、野生型KITのリン酸化を阻害した（IC<sub>50</sub>値：約1～10nmol/L）。また、本薬及びSU012662は、KITを発現するように改変したPAE細胞においてもSCF刺激によるKITのリン酸化を阻害した（IC<sub>50</sub>値：各々13及び20nmol/L）。

#### iii) FLT3、RET、及びCSF-1Rに対する阻害作用

本薬は、野生型fms様チロシンキナーゼ3（FLT3）を発現する急性骨髄性白血病（AML）細胞株RS4;11又はOS-AML5において、FLTリガンド（FL）によるFLT3のリン酸化をいずれも約250nmol/LのIC<sub>50</sub>値で阻害し、FLT3-ITD（遺伝子塩基配列の一部が重複する変異（internal tandem duplication：ITD）を起こしたものを）を発現するAML細胞（MV4;11）において、リガンド非存在下でのFLT3のリン酸化を約50nmol/LのIC<sub>50</sub>値で阻害した。

本薬は、ヒト甲状腺髄様細胞株TTにおいて恒常的に活性化している変異型グリア細胞株由来神経栄養因子受容体（RET）（RET C634W）のリン酸化を約50nmol/LのIC<sub>50</sub>値で阻害した。

本薬は、コロニー刺激因子-1受容体（CSF-1R）を高発現するように改変したNIH3T3細胞において、CSF-1Rリン酸化を0.05～0.1μmol/LのIC<sub>50</sub>値で阻害した。

本薬の各キナーゼに対する阻害活性	
細胞系	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)
VEGFR-2 (FLK1/KDR)	0.01 (FLK1)
	0.004 (KDR)
PDGFR-β	0.01、0.003
KIT	0.001-0.01、0.013
FLT3	0.25
FLT3-ITD	0.05
CSF-1R	0.05-0.1
RET (C634W)	0.05
IR	>3.0

*in vivo* :

i) VEGFR-2及びPDGFR-βリン酸化阻害作用 (報告書SU011248-Pharm-002)

活性化VEGFR-2及びPDGFR-βを各々発現するヒト神経膠芽腫細胞株SF767T及びヒトメラノーマ細胞株A375を各々皮下移植したマウスに、本薬5、20、40又は80mg/kgを単回経口投与し、腫瘍組織における本薬のVEGFR-2又はPDGFR-βリン酸化阻害作用の経時的推移が、チロシンリン酸化された各RTKの抗体を用いたウエスタンブロット法にて検討された (下表)。

RTKリン酸化阻害作用の投与量及び時間による変化

投与量 (mg/kg)	作用の持続時間		
	RTK (VEGFR-2、PDGFR-β) リン酸化阻害		
	投与後時間		
	8時間	12時間	24時間
5	×	×	×
20	○	△	×
40	○	○	×
80	○	○	○

○ : 阻害あり、△ : 阻害軽度、× : 阻害なし

ii) KITリン酸化阻害作用 (報告書SU011248-Pharm-002)

ヒト小細胞肺癌細胞株NCI-H526皮下移植マウスに、腫瘍が300~500mm<sup>3</sup>に達した時点より、本薬40又は80mg/kg/日を30日間連続経口投与し、腫瘍組織における本薬のKITリン酸化阻害作用について、チロシンリン酸化されたKITの抗体を用い、ウエスタンブロット法にて検討された。

本薬は、40及び80mg/kg/日の各用量で最終投与後4時間 (C<sub>max</sub>時点) における腫瘍細胞中のKITリン酸化をほぼ完全に抑制した。また、本試験では、チロシンリン酸化されたPDGFR-βの抗体を用いて腫瘍組織における本薬のPDGFR-βリン酸化阻害作用についても併せて検討され、本薬は、いずれの用量においてもPDGFR-βをほぼ完全に阻害した。申請者は、ヒト神経膠芽腫細胞株SF767T及びヒトメラノーマ細胞株A375移植マウスの腫瘍細胞において、本薬によるVEGFR-2及びPDGFR-βのリン酸化阻害能に大きな違いが認められなかったこと (「*in vivo* : i) VEGFR-2及びPDGFR-βリン酸化阻害作用」の項参照) を踏まえ、本薬のKIT阻害作用の用量反応及びPK/PDはVEGFR-2及びPDGFR-βのそれらと同様であると説明している。

iii) FLT3リン酸化阻害作用 (報告書SU011248-Pharm-002)

活性化されたFLT3-ITDを発現している急性骨髄性白血病 (AML) 細胞株MV4;11皮下移植

マウスに本薬1、5又は20mg/kgを単回経口投与し、腫瘍組織におけるFLT3リン酸化に対する本薬の阻害作用が検討された。20mg/kg群では、投与後2時間以内にFLT3のリン酸化は検出下限未満まで阻害され、部分的な阻害は投与後48時間時点でも観察された。また、5mg/kg群では、投与後2時間にFLT3のリン酸化阻害が観察されたが、20mg/kg群に比べて阻害の程度は弱く、阻害の持続時間も短かった。一方、1mg/kg群ではFLT3のリン酸化阻害はごく軽度であった。

## (2) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響 (報告書 SU011248-Pharm-001)

### *in vitro* :

ヒト臍帯静脈内皮細胞において、本薬はVEGF-A刺激による細胞増殖を阻害し、IC<sub>50</sub>値は4nmol/Lであった。

PDGFR-β又はPDGFR-αを過剰発現させた改変NIH3T3細胞において、本薬はPDGF-BB又はPDGF-AA刺激による細胞増殖を阻害し、IC<sub>50</sub>値は各々39及び69nmol/Lであった。

ヒト小細胞肺癌細胞株 NCI-H526 及び AML 細胞株 MO7E において、本薬は、SCF 刺激による細胞増殖を阻害し、IC<sub>50</sub> 値は各々2 及び 7nmol/L であった。

野生型 FLT3 を発現した AML 細胞株 OS-AML5 において、本薬は FL 刺激による細胞増殖を阻害した (IC<sub>50</sub> 値 : 10nmol/L) 。 FLT3-ITD を発現した AML 細胞株 MV4;11 において、本薬はリガンド非存在下における細胞増殖を阻害した (IC<sub>50</sub> 値 : 1~100nmol/L) 。

変異型 RET (RET C634W) を恒常的に活性化しているヒト甲状腺髄様細胞株 TT において、本薬は細胞増殖を阻害した (IC<sub>50</sub> 値 : 50nmol/L) 。

なお、SU012662は、ヒト臍帯静脈内皮細胞、PDGFR-β及びPDGFR-αを過剰発現させた改変NIH3T3細胞において、VEGF-A、PDGF-BB及びPDGF-AA刺激による細胞増殖を抑制した (IC<sub>50</sub>値 : 20 (KDR)、76及び100nmol/L) 。

本薬による腫瘍増殖抑制作用	
細胞系	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)
VEGFR-2 (FLK1/KDR)	0.004 (KDR)
PDGFR-β	0.039
PDGFR-α	0.069
KIT	0.002、0.007
FLT3	0.01
FLT3-ITD	0.001-0.01
RET (C634W)	0.05
FGFR-1	0.88

### ヒトGIST細胞株に対する作用 (参考資料 : SU011248-Pharm-R01)

*in vitro*において、ヒトGIST由来細胞株GIST-T1に対する本薬のリン酸化阻害作用及び腫瘍増殖抑制作用が検討された。

本薬20及び40nmol/Lで48時間処理したGIST-T1では、KITのリン酸化は各々40及び70%阻害された。また、本薬及びイマチニブはGIST-T1の増殖を阻害し、そのIC<sub>50</sub>は各々40nmol/L及び800nmol/Lであった。さらに、本薬はGIST-T1のコロニー形成も阻害し、IC<sub>50</sub>値は1nmol/L

であった。本薬のGIST-T1に対するアポトーシス誘導能についてカスパーゼ-3活性を指標に検討した結果、20nmol/L以上の濃度でカスパーゼ-3活性を有意に増加させ、GIST-T1のアポトーシスを誘導することが示された。

**in vivo :**

**i) ヒト腎細胞癌株に対する作用 (報告書SU011248-Pharm-003)**

ヒト腎細胞癌株786-O皮下移植マウスに、腫瘍容積が300mm<sup>3</sup>に達した時点より本薬80mg/kg/日を15日間、又は600mm<sup>3</sup>に達した時点より本薬40mg/kg/日を14日間経口投与し、本薬の腫瘍増殖抑制効果(腫瘍退縮率)が検討された。本薬の忍容性は良好であり、下式より算出された腫瘍退縮率は60%及び46%であった。

腫瘍退縮率:  $[1 - (\text{投与終了時の腫瘍容積} / \text{投与開始時の腫瘍容積})] \times 100$

**ii) KIT陽性ヒトAML細胞株に対する作用 (報告書SU011248-Pharm-003)**

KIT陽性ヒトAML細胞株MO7Eをマウスに骨髄移植し、移植後9日より本薬40mg/kgを後肢麻痺が発現するまで1日1回連日経口投与し、一般症状及び生存に及ぼす本薬の影響が検討された。本薬投与により、後肢麻痺の有意な発生までの期間延長(50%のマウスで後肢麻痺が認められるまでの期間; 対照群: 71日、本薬群: 104日)が認められた(機構注: 機構の照会に対する回答中で、本試験では、後肢麻痺が認められた時点で安楽死させていることから、後肢麻痺の発生までの期間は生存期間と結果として同義になると申請者より説明されている。)

なお、今回の承認申請においては、ヒト結腸癌細胞株Colo-205及びHT-29、ヒト扁平上皮癌細胞株A431、ヒトメラノーマ細胞株A375、WM-266-4、ヒト小細胞肺癌細胞株NCI-H526及びNCI-H82、ヒト肺癌細胞株NCI-H226、ヒト非小細胞肺癌細胞株NCI-H460、ヒト神経膠芽腫細胞株SF763T、ラット神経膠芽腫細胞株C6、Lewis肺癌を各々皮下移植したマウス、トランスジェニックマウスモデル(MMTV-v-Ha-ras(乳癌)及びRIP1TAG2(脾島細胞癌))、ラットDMBA誘発乳癌モデル、マウスAMLモデル及びマウス転移モデルにおける本薬の腫瘍増殖抑制効果に関する検討成績が併せて提出されているが、申請適応とは異なる癌腫のため、これらの試験成績の記載は省略する。

**(3) 本薬の用法・用量について**

**in vivo :**

**i) 皮膚血管透過性に対する阻害作用 (報告書SU011248-Pharm-002)**

VEGFは血管新生とともに血管透過性に関与していることから、マウスに本薬5、20、40及び80mg/kgを単回経口投与し、血液から皮膚組織へ漏出する蛍光色素量を指標として、VEGF-Aによる血管透過性亢進に対する本薬の阻害作用の経時的推移が検討された(下表)。その結果、VEGF-Aにより誘発される血管透過性亢進に対する本薬の阻害作用は、*in vivo*においてVEGFR-2及びPDGFR-βのリン酸化阻害作用が認められた用量及び阻害持続時間と類似していた(「3.1.1 (1) *in vivo*: i) VEGFR-2及びPDGFR-βリン酸化阻害作用」の項参照)。これらの結果から、本薬はVEGFR-2のリン酸化阻害により血管透過性の亢進も阻害することが示唆されたと申請者は説明している。

VEGF誘発血管透過性亢進の阻害作用

用量 (mg/kg)	血管透過性阻害 (%)			
	投与後時間			
	8時間	12時間	16時間	24時間
5	0	0	0	0
20	93	0	0	4
40	97	96	0	0
80	95	85	94	98

ii) VEGFR-2及びPDGFR-βのリン酸化を阻害する血漿中薬物濃度の検討 (報告書SU011248-Pharm-002)

*in vivo*において、本薬によるVEGFR-2及びPDGFR-βのリン酸化阻害作用、並びにVEGF刺激による血管透過性阻害作用の用量依存性及び持続時間について検討された試験 (「3.1.1)

(3) *in vitro*: i) 皮膚血管透過性に対する阻害作用」の項参照)において、マウスの血漿検体中の本薬及びSU012662の濃度が測定され、VEGFR-2及びPDGFR-βのリン酸化阻害に必要な最低血漿中薬物濃度 (本薬+SU012662) が検討された (機構注: SU012662はVEGFR2とPDGFR-βに対して本薬と同程度の阻害能を示すことから、本薬とSU012662を併せた血漿中濃度をPK/PD解析に用いたと申請者は説明している。)

その結果、血漿中薬物濃度 (本薬+SU012662) が50ng/mL以上の時にVEGFR-2及びPDGFR-βのリン酸化並びに血管透過性に、十分な阻害が生じることが示唆されたと申請者は説明している。なお、マウスにおける本薬及びSU012662の血漿タンパク結合率が各々約95%及び96%であることを考慮すると、両者を合わせた薬物濃度が50ng/mLの際の遊離型濃度 (本薬+SU012662) は約2.5ng/mL (約7nmol/L) である。

iii) 腫瘍増殖抑制効果の用量依存性 (報告書SU011248-Pharm-003、LL-e11)

ヒト扁平上皮癌細胞株A431、ヒト結腸癌細胞株Colo205、ラット神経膠腫細胞株C6等の皮下移植マウスに、本薬20、40及び80mg/kgを1日1回経口投与した際の腫瘍増殖抑制効果の用量反応が検討された。その結果、本薬20mg/kg群に比して40mg/kg群で高い腫瘍増殖抑制効果が認められたものの、40mg/kg群ではほぼ最大の腫瘍増殖抑制効果が得られており、80mg/kg群において40mg/kg群と比して有効性の増大は殆ど認められなかったと申請者は説明している。

iv) 投与スケジュールの検討 (報告書SU011248-Pharm-003)

本薬の腫瘍増殖抑制効果がC<sub>max</sub>に依存するか否かを評価するために、ヒト結腸癌細胞株Colo205皮下移植マウスに、本薬を下表の投与スケジュールで経口投与し、腫瘍増殖抑制効果への影響が検討された。

1) Colo205皮下移植マウスにおける本薬の投与スケジュールの検討

投与量 (mg/kg)	投与スケジュール	腫瘍増殖阻害 (%)	p値
160	週1回	17	NS
	週2回	52	NS
	1日1回	91	0.039
80	週1回	0	NS
	週2回	19	NS
	1日1回	84	0.028
40	週2回	36	NS

## 2) Colo205皮下移植マウスにおける本薬の投与スケジュールの検討

投与量 (mg/kg)	投与スケジュール	腫瘍増殖阻害 (%)	p値
80	1日1回	68	0.003
40	1日1回	60	0.004
	1日2回	78	0.009
20	1日2回	64	0.006
	1日1回	29	NS

1) 腫瘍容積が400mm<sup>3</sup>に達した時点より投与開始し、33日目に試験を終了した。

2) 腫瘍容積が250mm<sup>3</sup>に達した時点より投与開始し、35日目に試験を終了した。

NS: 有意差なし (試験最終日の時点で $p > 0.05$ )、p値: 最終日の腫瘍容積を対照群と本薬群で比較し、Studentの両側t検定により求めた。

上記の検討の結果、申請者により、以下の考察がなされている。

本薬160mg/kgを週1回又は週2回 (総投与量320mg/kg/週) のいずれの条件で投与しても、薬剤未投与の対照群に比して有意な腫瘍増殖阻害は認められなかった。一方、本薬40mg/kgを1日1回投与又は20mg/kgを1日2回投与した場合には (いずれも総投与量280mg/kg/週)、対照群に比して有意な腫瘍増殖阻害が認められた。また、本薬20mg/kgを1日2回投与したときの腫瘍増殖阻害率は、40又は80mg/kgの1日1回投与時と同程度であった。以上より、本薬が有効性を示すためには、高いC<sub>max</sub>を得るよりも、血漿中濃度を一定レベル以上に維持することが重要である。

### 腫瘍増殖抑制効果の発現に必要な血漿中濃度に関する考察

これまでの検討結果を基に、申請者は、以下の旨を説明している。

- 40及び80mg/kg/日では、ほぼ同様の腫瘍増殖阻害が示されており (「3.1.1 (3) *in vivo* iii) 腫瘍増殖抑制効果の用量依存性」の項参照)、また、40mg/kg/日では腫瘍内のVEGFR-2及びPDGFR-βに対するほぼ完全な阻害作用は投与間隔の半分 (12時間) にわたり持続し、80mg/kg/日では投与間隔全体 (24時間) を通して持続した (「3.1.1 (1) *in vivo* i) VEGFR-2及びPDGFR-βリン酸化阻害作用」の項参照)。
- 血漿中薬物濃度 (本薬+SU012662) が50ng/mL以上になる用量及び時点においてVEGFR-2及びPDGFR-βのリン酸化並びに血管透過性に、十分な阻害が生じることが示唆された (「3.1.1 (3) *in vivo* ii) VEGFR-2及びPDGFR-βのリン酸化を阻害する血漿中薬物濃度の検討」の項参照)。

以上より、本薬による十分な腫瘍増殖抑制効果を得るためには、血漿中薬物濃度が連日投与における投与間隔の半分以上の期間にわたって50ng/mL (遊離型の本薬+SU012662濃度として約7nmol/L) 以上に保たれてRTKを阻害する必要があると考えられる。

なお、国内臨床試験 (A6181045試験) において、日本人GIST患者に本薬50mgを1日1回反復投与したときの投与28日目に於けるC<sub>max</sub> (本薬+SU012662) の平均値は105ng/mL (遊離型の血漿中濃度にして17nmol/L) であり、ヒトにおいても上述の血漿中濃度に到達していることが示されている。

## 2) 作用機序

*in vivo* :

### (1) 血管新生阻害作用 (報告書SU011248-Pharm-003)

神経膠芽腫細胞株SF763T及びC6、ヒト腎細胞癌細胞株786-O、黒色腫細胞株WM-266-4、



肺癌細胞株NCI-H226皮下移植マウスに、腫瘍容積が300～400mm<sup>3</sup>に達した時点より本薬40mg/kgを連日経口投与し、摘出腫瘍組織におけるCD31陽性微小血管の免疫組織化学的染色を指標として本薬の血管新生阻害作用が検討された。その結果、本薬により、神経膠芽腫株C6以外の腫瘍細胞株移植マウスにおいて血管新生の阻害が認められた(阻害率:38～89%)。なお、本検討に用いられた腫瘍細胞株の皮下移植マウスにおいては、本薬投与による腫瘍の増殖抑制が認められており(「3.1.1 (2) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響」の項参照)、本試験ではPDGFR-βの発現が認められるC6皮下移植マウスでは、微小血管密度の減少は認められなかったものの、別途実施された試験では本薬により腫瘍増殖の抑制が認められたことから、本薬の腫瘍増殖阻害には血管新生阻害以外の機序も関与していると申請者は考察している。

### (2) 腫瘍細胞に対するアポトーシス誘導作用 (報告書SU011248-Pharm-003)

本薬により、腫瘍細胞増殖抑制が認められた神経膠芽腫細胞株 SF763T 皮下移植マウスより腫瘍組織を摘出し、組織中の Ki67 抗原を免疫組織化学的染色し、Ki67 陽性細胞数に基づく分裂指数を指標として細胞増殖能を評価したところ、試験 13 日目における本薬80mg/kg/日群の Ki67 陽性細胞の割合 (8.0±2.3%) は対照群 (16.1±5.4%) の約 50%であった。

また、ヒト結腸癌細胞株Colo205をマウスに皮下移植し、腫瘍容積が約500mm<sup>3</sup>に達した時点より、本薬10、40又は80mg/kgが単回経口投与された。投与後24時間に腫瘍を摘出し、抗カスパーゼ3抗体を用いた免疫染色を行った結果、アポトーシス誘導は用量依存的に認められた。

以上から申請者は、本薬は増殖している腫瘍細胞数を減少させ、腫瘍退縮を進めていると考察している。

### (3) 腫瘍内における細胞減少作用 (報告書SU011248-Pharm-003)

ルシフェラーゼを発現させた前立腺癌細胞株PC-3M-lucをマウスに皮下移植し、腫瘍容積が300mm<sup>3</sup>に達した時点より、本薬40mg/kg/日を30日間経口投与し、腫瘍細胞の生存率が検討された。腫瘍径測定の結果、本薬により、腫瘍の増殖は完全に阻害されるものの、腫瘍容積の減少は認められなかった。しかし、光子放出の測定の結果、本薬群では、投与開始時と比較して投与終了時には光子放出の減少が認められ、生存する腫瘍細胞数の減少が示された。

以上の (1) から (3) の結果より、本薬は複数のRTKを同時に阻害することにより、複数の作用機序を介して(腫瘍における血管新生の阻害、腫瘍細胞の分裂の阻害、アポトーシスの誘導、生存腫瘍細胞数の減少)、腫瘍増殖抑制効果を示すと申請者は考察している。

## 3) 副次的薬理試験

### (1) KITによる体毛色素沈着に対する*in vivo*阻害作用 (報告書SU011248-Pharm-002)

KITが体毛の色素沈着の制御に関与していることから (J Invest Dermatol 1993; 100: 176S-185S)、有色マウスに本薬5、20、40又は80mg/kg/日を28日間経口投与し、脱毛後に新たに成長した体毛の色素沈着の阻害作用が検討された。その結果、5及び20mg/kg/日群では被毛の色に目視観察で識別可能な影響は認められなかったが、本薬80mg/kg/日群では脱毛後に新たに成長した被毛に白色化が認められ、40mg/kg/日群でも被毛に中等度の灰化が認められた。また、一部のマウスを投与終了後に再度脱毛したところ、色素が完全に沈着した体

毛が成長してきたことから、本薬の体毛色素沈着阻害作用は可逆性であると考察されている。

**(2) 本薬が阻害するとされているRTK以外の受容体等に対する影響（報告書 1030851、SU011248-Pharm-002）**

69種の標準的な受容体、酵素又はイオンチャネルに対する本薬の影響が、放射性リガンド結合阻害試験により検討された。本薬は、いくつかの受容体結合を $\mu\text{mol/L}$ 程度の濃度で阻害し、最も強い活性阻害はヒトセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体で認められた（K<sub>i</sub>値：26.2nmol/L、IC<sub>50</sub>値：91.8nmol/L）。しかしながら、日本人GIST患者に本薬50mgを1日1回反復投与したときの投与28日目における本薬のC<sub>max</sub>は69.3ng/mL（血漿中の遊離型濃度では7nmol/L）であり、臨床使用において本試験で認められた本薬が阻害するとされているRTK以外の受容体に対する阻害作用と関連した作用が発現する可能性は低いと申請者は考察している。

**(3) 本薬が阻害するとされているRTK以外のキナーゼの機能に対する作用（報告書 SU011248-Pharm-001、005）**

本薬は、*in vitro*無細胞系の試験系において、ホスホリラーゼキナーゼ（PHK）及びインスリン受容体（IR）キナーゼの活性を各々33及び340nmol/LのIC<sub>50</sub>値で阻害した（「1）（1）*in vitro*：無細胞系でのキナーゼ阻害活性」の項参照）。PHKはグリコーゲンホスホリラーゼを活性化して肝及び筋肉でのグリコーゲン分解を促進するため、PHKの不活化は主に骨格筋又は肝においてグリコーゲン蓄積症を引き起こすこと、及びIRはグルコースの恒常性維持に重要な役割を担っていることから、本薬のPHK及びIRの機能に対する作用が細胞を用いて検討された。本薬は、PHKによるグリコーゲン分解を10,000nmol/Lで21～35%阻害したのみであり（陽性対照（CP-316819及びプロトタイプPHK阻害剤）のIC<sub>50</sub>値は各々700及び1,800nmol/L）、また、IRのリン酸化を3,000nmol/Lの濃度でも阻害しなかったことから、本薬は、VEGFR-1等に対して薬理作用を発現する濃度では、PHK及びIRを介した細胞の機能に影響を及ぼさないと申請者は考察している。

**4) 安全性薬理試験**

**(1) 心血管系（報告書 20-0339）**

無麻酔カニクイザル（雌雄各2匹）に本薬5、15、50及び150mg/kgを1週間以上の間隔で単回経口投与し、心電図、血圧、心拍数及び体温への影響が検討された。本薬50mg/kg以上では、血圧の上昇及びQT（QTc）間隔の延長が認められ、これらの所見は特に投与8～18時間後に顕著に認められた。すなわち、本薬50mg/kg群において、対照群と比較して血圧は20～25mmHg上昇し（投与16～20時間後）、QTc間隔は最大で72ms延長し（投与16時間後）、本薬150mg/kg群において、QTc間隔は最大で77ms延長した（投与14時間後）。これらの所見は、投与後24時間以内に回復した。他の検討項目について、本薬による影響は認められなかった。なお、投与後から数時間に渡り認められた血圧上昇及び心拍数増加は、嘔吐に起因するものと申請者は考察している。

**(2) hERGチャネル（報告書 1127.TVH、0122.TVH（非GLP試験））**

*In vitro*において、ヒト胎児腎臓由来HEK293細胞に発現させたhERGチャネルを介するK<sup>+</sup>電流に及ぼす本薬（10、100、300及び1,000nmol/L）の影響が*in vitro*パッチクランプ法により検討され、本薬はhERG電流を濃度依存的に抑制した（IC<sub>50</sub>値：266nmol/L）。

また、非GLP試験として、HEK293細胞に発現させたhERGチャネルを介するK<sup>+</sup>電流に

及ぼす SU012662 (1、5、10 及び 30 $\mu$ mol/L) の影響が検討され、SU012662 は hERG 電流を濃度依存的に抑制した (IC<sub>50</sub> 値 : 4,100nmol/L)。

### (3) イヌプルキンエ線維 (報告書 20■0612P、20■-0073 (非GLP試験))

イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす本薬 (10、100、1,000及び10,000nmol/L) の影響が検討された。本薬1,000nmol/Lでは、20ppm刺激により活動電位持続時間 (APD<sub>90</sub>) がわずかに延長され、本薬10,000nmol/Lでは20ppm刺激及び60ppm刺激によりAPD<sub>70</sub>及びAPD<sub>90</sub>は有意に延長された。これらの作用は、低頻度刺激において顕著にみられており、逆頻度依存性が示唆された。また、いずれの濃度でも早期後脱分極は認められなかった。

また、非GLP試験として、SU012662 (100、1,000、10,000及び30,000nmol/L) のイヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響が検討された。SU012662 10,000及び30,000nmol/Lでは、0.5、1及び2Hz (30、60及び120ppmに相当) の刺激によりAPD<sub>50</sub> (最大で54及び83ms) 及びAPD<sub>90</sub> (最大で28及び47ms) を対照と比較して短縮させた。なお、これらのAPDの変化に刺激頻度依存性はみられなかった。

さらに、SU012662は30,000nmol/Lで1及び2Hzにおける最大脱分極速度 (V<sub>max</sub>) 及び活動電位のオーバーシュートを有意に低下させ、10,000nmol/Lでは2HzにおけるV<sub>max</sub>を有意に低下させた。このSU012662によるV<sub>max</sub>低下作用は刺激頻度依存的であった。また、SU012662は30,000nmol/Lでは2Hzにおける膜電位を6mV脱分極させた。

### (4) 中枢神経系 (報告書 20■-0325)

無麻酔ラット (各群雌雄5匹) に本薬20、100及び500mg/kgを単回経口投与し、一般状態及び行動 (Irwin法) 並びに体温に及ぼす影響が検討された。本薬は、500mg/kgまでの用量で雌雄ラットの一般状態及び行動並びに体温に影響を及ぼさなかった。

### (5) 呼吸器系 (報告書 20■-0494)

無麻酔・無拘束ラット (各群8匹) に本薬20、100及び500mg/kgを単回経口投与し、呼吸器系 (呼吸数、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気時間、呼気時間、緩和時間、1回換気量、1分間換気量、呼吸抵抗指数) に及ぼす影響が検討された。本薬は、500mg/kg群で1回換気量が軽度かつ一過性に増加した以外、他の呼吸器系パラメータに対して影響を及ぼさなかった。なお、500mg/kg群の1回換気量は投与30分後に最大の増加を示し、この時の増加率は対照群の5%に対して約30%であったが、投与2時間後には投与前値に回復した。

## <機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討より腎細胞癌及びGISTに対する本薬の腫瘍増殖抑制は期待できるものと判断した。しかしながら、現時点において、本薬による作用機序の詳細については不明な点があること、本薬の有効性を予見し得るバイオマーカーに関する情報は得られていないこと、また、本薬の耐性獲得機序解明は途上であることから、今後更なる検討が必要と考える。また、機構は、本薬にはQT/QTc間隔延長が認められており、本薬の臨床使用においては当該事象の発現に注意する必要があると考える。

### 1) 作用機序について

機構は、本薬の薬効と腫瘍における各RTK (本薬の標的と申請者が説明している VEGFR、