

ないと考えられたが、CYP3A4を阻害又は誘導する薬剤との併用において、本薬及びSU012662の代謝クリアランスが変化する可能性があるとして申請者は考察している。

(3) トランスポーター

P-gpを過剰発現させたMDCK細胞における、本薬（0.2～10 μ mol/L）及びSU012662（1～5 μ mol/L）の流出比（ $P_{app\ B\rightarrow A}/P_{app\ A\rightarrow B}$ ）は、本薬では濃度依存的に3.02～1.7まで低下し、SU012662では濃度に依存せず9.3～10.5であった。また、本薬及びSU012662のP-gp ATPase活性化作用のKm値は各々20及び40 μ mol/Lであった。以上より、本薬及びSU012662はP-gp基質となるものの、親和性は高くないこと及びP-gpによる本薬の排出は濃度の上昇によって飽和することが示された。

また、Breast cancer resistant protein (BCRP) を過剰発現させたMDCK細胞における本薬（0.2～10 μ mol/L）及びSU012662（1～5 μ mol/L）の流出比（本薬：1.8～1.9、SU012662：3.7～4.1）から、本薬はBCRP基質とならないことが、SU012662はBCRP基質となることが示された。

一方、Caco-2細胞における本薬及びSU012662（ともに1 μ mol/L）の見かけの流出比は、P-gp阻害剤であるベラパミル（100 μ mol/L）及びビンブラスチン（100 μ mol/L）によって、本薬では69及び40%低下し、SU012662では91.8及び81.7%低下した。また、HCT-8細胞において、本薬（0.1～10 μ mol/L）のローダミン123輸送阻害能（IC₅₀値：39 μ mol/L）は、P-gp阻害能を有するシクロスポリン（IC₅₀値：0.7 μ mol/L）より顕著に弱く、また、HCT-8細胞における本薬（0.1～5 μ mol/L）の膜透過性にシクロスポリンは殆ど影響しなかった。

以上の*in vitro*検討結果及び一連の非臨床PK試験（吸収、分布）において、本薬のBAは概して50%以上であること、本薬及びSU012662は中枢神経系を含む組織に広く分布することから、本薬及びSU012662のPKへのP-gp、BCRP等の排出トランスポーターの寄与は大きくないと考えられ、当該排出トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用の生じる可能性は低いと考えられた。

6) 活性代謝物SU012662を投与した試験

ラットにSU012662を5mg/kg単回静脈内投与した際、血漿中SU012662濃度は二相性に低下し、 $t_{1/2(6-24h)}$ は4.8時間、CLは4.6mL/min/kg、Vdは1.8L/kg、AUC_{0- ∞} は18832ng \cdot h/mLであった。また、SU012662を20mg/kg単回経口投与した際、血漿中SU012662濃度は投与後3～6時間にC_{max}に達し、AUC_{0- ∞} は8748ng \cdot h/mLであった。SU012662のBAは11.6%であった。

雄性サルにSU012662を2.8mg/kg単回静脈内投与した際、血漿中SU012662濃度は二相性に低下し、 $t_{1/2(72-120h)}$ は25時間、CLは28mL/min/kg、Vdは60L/kg、AUC_{0- ∞} は1778ng \cdot h/mLであった。

<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から、ラットにおける本薬のPKの性差の要因については明確ではないものの、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察を概ね受け入れられると判断した。

1) ラットにおける本薬及び代謝物の曝露量の性差

申請者は、ラットにおける本薬及び代謝物SU012662の曝露量の性差は、CYP分子種の性差に起因すると考察している（「3.2.1 吸収」の項参照）。

機構は、ラットにおける性差が想定されるCYP分子種での本薬の代謝を検討した試験成

績を提示するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ラットにおいて本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定は行っていない。しかし、ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、SU012662 への代謝は主に CYP3A4 を介することが示されたことから（「3.2.3 代謝」の項参照）、ラットにおいても SU012662 への代謝は主に CYP 分子種を介すると考えられる。ラットでは主に CYP 分子種で代謝される薬物の血漿中濃度に性差が認められることがあり、性差の原因に関して以下の知見が報告されている（Drug Metab Rev 1998; 30: 441-498）。

- ・ ラットでは多くの薬物で血漿中濃度に性差がみられ、概して血漿中濃度は雄より雌で高値を示す傾向があり、P450 分子種の性差が原因となっている場合が多い。
- ・ 薬物の血漿中からの消失(代謝)が雄と比べて雌で緩やかである原因の一つとして、雌ラットにおける総 P450 量が雄と比べて 10~30%少ないことが挙げられる。しかし、薬物代謝に性差がみられる多くの例では、血漿中濃度に 2~20 倍の差がみられ、薬物代謝に関与する P450 分子種が雌雄で大きく異なることを示唆している。
- ・ ラットでは雌雄に特有の P450 分子種(雄では CYP2C11 及び 2C18、雌では CYP2C12 及び 2C19) が同定されており、雄における主要な P450 分子種は CYP2A2、3A2 及び 2C13 であり、雌では CYP2C7 及び 2A1 である。

以上より、ラットにおいて性差の認められる CYP 分子種のいずれかが本薬から SU012662 への代謝に関与していると考えられた。

機構は、ラットにおける血漿中本薬濃度推移の性差の原因に関して、雌雄のラットで本薬の代謝に関与する具体的な CYP 分子種は明らかにされておらず、ラットにおける本薬及び代謝物 SU012662 の曝露量の性差は、CYP 分子種の性差に起因するとする申請者の考察は憶測の域であると考えられる。

なお、サルにおける本薬の PK はほぼ線形であると申請者は考察しているが（「3.2.1 吸収」の項参照）、提示された試験成績からは、サルにおける本薬の PK がほぼ線形であると考察することは困難であると機構は考える。

2) 組織分布について

機構は、本薬又は代謝物が眼（ブドウ膜）及び有色皮膚に比較的長期間残留することが示されていることから、反復投与時の組織分布を検討する必要性について見解を示すよう求め、申請者は以下のように回答した。

ラットに ¹⁴C 標識した本薬単回経口投与後の眼及び皮膚への放射能の残留は、有色ラットでみられ、本薬又はその代謝物のメラニン親和性に基づくと考えられた。

光毒性を有する薬剤も含め、いくつかの薬剤の眼組織（メラニン含有組織を含む）への分布は眼障害の一因となると考えられている（Dermatotoxicology. 6th ed. Boca Raton, CRC Press; 2004, 449-470）。しかし、メラニン含有組織への残留性は多くの塩基性薬剤で観察され、必ずしも毒性所見を伴わない（Regul Toxicol Pharmacol 1998; 28: 124-132）。有色ラットの分布試験成績は、本薬反復投与時に眼（ブドウ膜）及び有色皮膚への本薬又は代謝物の蓄積を示唆するが（組織中濃度の性差については、詳細に検討しておらず原因は不明）、サル 9 カ月間反復投与毒性試験において眼科学的検査で異常所見はみられず、眼に関する病

理組織学的所見に異常は認められなかった。さらに、サル 9 カ月反復投与毒性試験及び 8 週間回復試験において、最高用量群 (6mg/kg/day) で皮膚の黄色化が認められたが、休薬後に回復する可逆性変化であった。また、本薬は光毒性を有さないことが示されている (「3.3 毒性試験に関する資料」の項参照)。したがって、有色ラットに反復投与後の組織分布を検討する試験は実施しなかった。

また、機構は、申請用法 (4 週間投与後 2 週間休薬) にて本薬を投与した際に、メラニン含有組織に本薬又は代謝物が蓄積する可能性、及び休薬後に当該組織から本薬又は代謝物が消失する程度について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットの全身オートラジオグラムによる眼 (ブドウ膜) 及び有色皮膚の放射能濃度測定値は 1 時点 1 匹での検討であり、放射能濃度推移に一定の傾向がみられなかったことから、組織における $t_{1/2}$ を算出できず、反復投与時の蓄積の程度を推定することは困難である。ただし、同一動物から採取した眼の液体シンチレーション計測法による測定結果では、放射能濃度は経時的に低下しており、申請用法で眼 (ブドウ膜) に蓄積すると考えられる本薬又はその代謝物は、休薬期間中に完全に消失しないものの、眼から非常に緩徐に消失していくと考えられる。一方、有色皮膚については、放射能濃度が投与後 336 時間には定量下限値未満まで低下したことから、申請用法において、眼と比べて有色皮膚への本薬又はその代謝物の蓄積の程度は少なく、消失は速やかであると考えられる。

さらに、機構は、国内外の臨床試験について、薬物濃度と眼科学的異常との関係、及び薬物濃度と重篤な皮膚障害との関係を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

Grade 3 以上の眼に関する有害事象は、国内試験では認められず、海外試験においても霧視の 1 件 (Grade 3) のみであった。国内試験において報告された眼に関する有害事象 (2% 以上のもの) は、眼瞼浮腫 (16.0%)、結膜炎 (7.4%)、眼脂 (3.7%)、眼瞼紅斑 (3.7%) であったが、海外試験における眼に関する有害事象の発現率はいずれも 2% 以下であり、民族のうち内訳は白人 51 例、アジア人 3 例、黒人 2 例、不明 4 例であった。

重篤な皮膚障害に関しては、国内及び海外試験でいずれも Grade 3 の事象が各々 1 件 (手掌・足底発赤知覚不全症候群) 及び 3 例 3 件 (皮膚病変、発疹、紫斑。いずれも白人) 報告された。

眼に関する有害事象 (全 Grade) が報告された患者における、有害事象発現サイクルでの本薬と SU012662 の総薬物濃度のトラフ値の平均は、国内及び海外試験で各々 102ng/mL 及び 100ng/mL であり、いずれの値も本薬 50mg を申請用法で反復投与した際の定常状態における総薬物トラフ濃度の平均値の範囲 (各々 66.0~130ng/mL 及び 56.1~122ng/mL) 内であり、当該有害事象発現例において総薬物濃度が上昇する傾向はなかった。また、眼に関する有害事象において、Grade の上昇 (Grade 1 から 3 まで) に伴った総薬物濃度の上昇も認められなかった。なお、海外試験において重篤な皮膚障害発現例における総薬物トラフ濃度も上述の平均値の範囲内であった。

以上より、臨床試験において報告された眼に関する有害事象及び重篤な皮膚障害と薬物濃度とが関連している可能性は低いと考える。

機構は、本薬を申請用法でヒトに投与した場合には、本薬又はその代謝物が眼及び皮膚組織中に長期間分布する可能性があり、当該組織における有害事象の発現には留意する必要があるものの、臨床試験において報告された眼及び皮膚に関する有害事象と本薬又は代

謝物の薬物濃度とが関連している可能性は低いと考えられ、以上の申請者の回答を概ね了承した。

機構は、副腎は比較的高濃度で本薬の分布が認められている組織であり、また毒性試験において副腎に毒性所見が認められていることから（「3.3 毒性試験に関する資料」の項参照）、本薬の臨床使用においては、副腎への影響について注意する必要があると考える。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された試験成績の概要>

1) 単回投与毒性

経口投与は、マウス（0、50、150、300及び500mg/kg）、ラット（0、50、150、300、500、1000及び2000mg/kg）、イヌ（50、250及び500mg/kg）及びサル（50、150、300、600及び1200mg/kgを8日間以上の間隔をおいて漸増投与）で実施された。死亡動物はラットのみ1000mg/kg以上で投与後3～9日に認められ、各動物種における概略の致死量は各々マウス500mg/kg以上、ラット500～1000mg/kg、イヌ500mg/kg以上及びサル1200mg/kg以上と判断されている。なお、サルにおけるトキシコキネティクスの結果、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の増加は300～1200mg/kgの範囲では用量に比例せず、300mg/kg以上では曝露量の上昇は認められなかったことから、高用量の経口投与では本薬の吸収が飽和すると申請者は考察している。

静脈内投与はサルでのみ実施され、本薬50mg/kgを胃内投与1週間後に2mg/kgを静脈内投与したが、死亡は認められていない。

2) 反復投与毒性

反復投与の予備検討には単回投与と同じ動物種が用いられていたが、イヌにおける本薬の代謝プロファイルが他の動物種よりヒトへの外挿性が低いとされ（「3.2薬物動態試験に関する資料 3) 代謝」の項参照）、本薬の反復投与毒性はラット及びサルで検討されている。

(1) ラット

2週間連日経口投与試験（0、5、15、45mg/kg/日、1群あたり雌雄各10匹ずつ）では、45mg/kg群の雄2例及び雌7例が投与9日以降に死亡し、死因は全身状態の悪化、骨髄抑制及び副腎壊死と考えられている。

4週間連日経口投与試験（0、2.5、5、15mg/kg/日）、3カ月間連日経口投与試験（0、1.5、5、15mg/kg/日）、6カ月間反復経口投与試験（0、0.3、1.5、6mg/kg/日を4週間連日投与後、1週間休薬を1サイクルとし、これを5サイクル繰り返す。）が実施され、死亡（切迫殺）例は、3カ月間連日経口投与では15mg/kg群で、6カ月間反復経口投与では対照を含む全投与群に認められている。なお、6カ月間反復経口投与試験で認められた対照群、0.3及び1.5mg/kg群での死亡は、投与との関連性は低いとされている。

本薬の長期投与試験で認められた主な所見は、血液学的・血液生化学的検査では赤血球数・白血球数の減少、網赤血球数及びBUN、ALTの増加、切歯破損であり、歯に対する影響は3カ月連日経口投与では5mg/kg以上の投与群で投与開始5週以降に、6カ月投与では6mg/kg群のみで認められている。

また、病理組織学的検査では副腎（うっ血・壊死・梗塞）、骨・骨髄（骨端軟骨板肥厚・萎縮）、消化管（炎症）、胸腺及び腸間膜リンパ節等（リンパ球数減少）、腎臓（糸球体硝子様変性）、脾臓（腺房の萎縮・脱顆粒）、顎下腺及び耳下腺（腺房細胞変性）、下垂体前葉（壊

死・好塩基性細胞肥大)等であった。本薬の無毒性量は2週間連日経口投与では5mg/kg/日、4週間連日経口投与では2.5mg/kg/日、3カ月連日経口投与では1.5mg/kg/日、6カ月反復経口投与では0.3mg/kg/日と判断されている。

また、4週間連日経口投与試験、3カ月連日経口投与試験及び6カ月間反復経口投与試験では、休薬群として各々最終投与後4週間、6週間及び8週間の休薬が行われた。これらの休薬群では、赤血球数や骨髓萎縮等は休薬により完全に回復していない例も認められたが、高用量群で認められた骨髓萎縮等の所見は休薬により程度が改善していること等から、休薬により毒性の回復傾向は認められると判断されている。ただし、4週間連日経口投与試験の休薬期間中(2週目以降)に、切歯の破損が15mg/kg群の全例及び5mg/kg群の雌のみで認められ、病理組織学的には切歯の象牙質及びその隣接歯髄の変性・壊死が認められている。なお、切歯破損に伴い体重及び摂餌量の減少が生じたが、固形飼料を粉末飼料に替えることにより体重と摂餌量は回復している。

本薬の活性代謝物SU012662 30、80及び240mg/kg/日を14日間連日経口投与、又は本薬30及び60mg/kg/日を14日間隔日経口投与、若しくは本薬30mg/kg/日を14日間連日経口投与し、本薬とSU012662の毒性及び本薬の連日投与と隔日投与での毒性が比較された。

SU012662の240mg/kg群では、全身状態の顕著な悪化及び投与2週に死亡例が認められている。血液及び血液生化学的検査や病理組織学的検査の結果から、本薬30mg/kgの連日投与では同用量の隔日投与よりも強い毒性が発現している。また、SU012662の30及び80mg/kg群では、本薬の30mg/kg群より毒性は低いとされている。

連日及び隔日投与後の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は同程度で、隔日投与による30及び60mg/kg群では、本薬の C_{max} の増加は用量の増加比を下回っていた。しかし、 AUC_{0-24} は用量にほぼ比例して増加していた。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌で雄よりも高値を示したが、SU012662の C_{max} 及び AUC_{0-24} では、雄が雌よりも高値を示し、ラットでは本薬の代謝に性差が認められた。雄ラットにおける代謝物と未変化体の AUC_{0-24} 比(代謝物/未変化体)は、雌ラットの3~4倍高値であった。

SU012662を連日経口投与した場合の C_{max} 及び AUC_{0-24} には明らかな性差は認められず、SU012662の C_{max} の増加は、概して用量比の増加を下回っていた。

本薬の30mg/kgとSU012662の30mg/kg投与時の血漿中SU012662濃度を比較すると、雄では本薬経口投与時の血漿中SU012662濃度の方がSU012662経口投与時の濃度よりも顕著に高く、雌ではいずれの投与でも血漿中SU012662濃度はほぼ同程度であった。

(2) サル

2週間連日経口投与試験(0、5、15、45mg/kg/日)、13週間連日経口投与試験(0、2、6、20mg/kg/日。ただし、20mg/kg群で死亡を含む顕著な毒性が発現したため、投与29日以降12mg/kgに減量及び投与34~42日の間は投与を中断した。投与再開後、投与67日に投与を中止し、一部は以降6週間休薬した。)、9カ月間反復経口投与試験(0、0.3、1.5、6mg/kg/日を4週間連続投与後、1週間休薬を1サイクルとし、これを8サイクル繰り返す。ただし、6mg/kg群では死亡例(雄3例)及び顕著な毒性症状がみられたため、5サイクル(投与開始168日後)で投与を中止した。投与中止後に剖検した個体以外は8週間の休薬試験に供した。)が実施された。

本薬による死亡(切迫殺)は、13週間連日経口投与試験では20mg/kg群(12mg/kg減量群)に、また9カ月間反復経口投与試験では6mg/kg群に認められている。

本薬による主な所見として、摂餌量及び体重減少、下痢、嘔吐、脱水症状、口腔変色等の一般状態の変化、眼科学的検査では結膜潰瘍・充血等、心電図検査においてQTc間隔延長、心拍数減少、心エコー検査において前負荷及び収縮性の低下を伴う心機能の低下、血液学的・血液生化学的検査では赤血球数、ヘモグロビンの減少、ALT、AST、クレアチンキナーゼの増加等が認められている。剖検では、胸腺、脾臓、卵巣、子宮重量の減少、副腎重量増加等の変化、副腎の変色・腫大、胃、肝臓、肺、口腔等の出血（赤色巣）等が認められている。また、病理組織学的検査では、副腎の皮質うっ血・出血、口腔・舌の壊死・びらん・潰瘍形成、胃・回腸・肝臓・胆嚢の出血、腎臓のメサンギウム基質増加、骨髄の骨髄細胞減少・萎縮・赤血球生成低下・成熟顆粒球減少、脛骨の骨端軟骨異形成・壊死、脳の脈絡叢のリンパ球性炎症、胸腺・脾臓及びリンパ節・パイエル板等リンパ組織のリンパ球減少・リンパ組織萎縮、膵臓の腺房脱顆粒、唾液腺の腺房脱顆粒、甲状腺の急性炎症、膣・子宮頸部の上皮の萎縮、卵巣の発達卵胞の減少、子宮の内膜萎縮等の所見が認められている。本薬の無毒性量は、2週間連日経口投与では5mg/kg/日、13週間連日経口投与では雄2mg/kg/日、雌2mg/kg/日未満（膵臓腺房細胞の脱顆粒、骨端軟骨板の異形成や子宮内膜萎縮が認められたため求められていない）、9カ月間反復経口投与では1.5mg/kg/日と判断されている。

13週間連日経口投与試験では6週間、9カ月間反復経口投与試験では8週間の休薬が行われたが、子宮、卵巣重量の減少は休薬によっても完全には回復していない。

3) 遺伝毒性

遺伝毒性は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びラットを用いた小核試験で検討されている。

染色体異常試験で倍数体の増加がS9非存在下では12µg/mL、S9存在下では12µg/mL以上の濃度で認められたが、いずれの条件でも染色体構造異常は認められなかった。また、他の遺伝毒性試験は全て陰性の結果であった。

4) がん原性

本薬の対象患者は「対象の患者集団で長期の延命が望めない場合」（医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて（平成11年11月1日医薬審第1607号））に該当するとされ、がん原性試験は実施されていない。

5) 生殖発生毒性

ラット胚・胎児発生に関する試験結果より、奇形を含む明らかな胚・胎児への影響が認められたことから、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット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実施されていない。

(1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬を0、0.5、1.5、5mg/kg/日経口投与した雌と薬剤未投与の雄、本薬0、1、3、10mg/kg/日経口投与した雄と薬剤未投与の雌を交配して実施されている。

雄では10mg/kg群でのみ死亡が認められている。雌の投薬群では平均黄体数、平均着床前死亡率、平均吸収胚数の増加が認められ、雄の投薬群で体重、摂餌量減少、肛門生殖器周囲の汚れなど一般状態の変化、剖検で諸器官の黄色化、副腎の腫大、精巢の小型化や軟化が認められ、交尾した雌で平均生存胚数の減少が認められている。無毒性量は雄につい

ては一般毒性と生殖能はともに 3mg/kg/日、雌について一般毒性は 5mg/kg/日、生殖能は 1.5mg/kg/日と判断されている。

(2) ラット胚・胎児発生に関する試験

雌に本薬0、0.3、1.5、3mg/kg/日が経口投与されたが、中間結果において3mg/kg群では母動物及び胎児発生への影響が認められなかったため、5mg/kg群が追加実施された。5mg/kg群では、平均生存胎児数の減少、平均早期吸収胚数と平均着床後死亡率の増加、平均胎児体重の減少、胎児の骨格異常（胸椎の半椎体、椎体配列異常、胸椎の椎弓配列異常、腰椎の椎弓欠損、椎弓配列異常）、骨格変異、異常胎児数等の増加が5mg/kg群で認められた。無毒性量は雌の一般毒性と生殖能はともに5mg/kg/日、胚・胎児発生に関しては3mg/kg/日と判断されている。

6) 局所刺激性

本薬の臨床適用経路は経口投与のため、局所刺激性試験は実施されていない。

7) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、反復投与毒性試験で認められた臓器への影響、薬理作用に関連した試験が実施されている。

(1) 骨髄への影響に関する試験

ラットに本薬（0、15、45mg/kg/日）を7日間連日経口投与し、骨髄変化の発現時期とその推移、細胞の種類、回復性、骨髄抑制の機序について検討されている。

骨髄の組織学的変化は投与3日以降から発生し、骨髄低形成及びうっ血・出血が認められた。骨髄の変化は胸骨、脛骨及び椎骨のいずれにも認められたが、変化の程度には部位（骨の種類）によって違いがみられている。骨髄低形成及びうっ血・出血は、休薬3日にも認められている。白血球数、未熟網赤血球分画、血小板数及び網赤血球数の減少、骨髄フローサイトメトリーで骨髄細胞の減少等が認められた。また、S期及びG2/M期細胞比率の減少が認められ、休薬期間に赤芽球系細胞の過形成が認められたことから、本薬は増殖過程にある細胞の数を減少（又は増殖停止）させることにより、骨髄細胞数（主に赤芽球系細胞）を減少させると申請者は考察している。また、定量的リアルタイムPCR(RT-PCR)による、副腎、骨髄及び肝臓組織中の遺伝子発現解析が行われ、副腎組織中で mRNA の変動、すなわち Kdr (VEGFR-2、III型受容体チロシンキナーゼ) 及び Csf1R (マクロファージコロニー刺激因子受容体) の減少、Prok1 (EG-VEGF、内分泌腺由来血管内皮増殖因子) の mRNA の増加が認められ、申請者は、Prok1 は腺組織の低酸素状態で誘導されることが報告されていることから、副腎の血管障害及び低酸素状態の可能性を推察している。

(2) 副腎機能への影響

ラットに本薬（0、15、45mg/kg）を2週間連日経口投与し、ラット2週間連日経口投与試験（「2 反復投与毒性」の項参照）で認められた副腎の組織学的変化と副腎関連ホルモン（ACTH、アルドステロン及びコルチコステロン）の血中濃度との関連性が検討された。

投与2日からコルチコステロン及びアルドステロンの減少、副腎皮質の細胞肥大が認められ、投与4日には下垂体前葉細胞肥大、投与7日には下垂体前葉巣状壊死、副腎の細胞変性・壊死が認められた。電子顕微鏡検査では、副腎皮質における初期変化として毛細血

管の脈管構造（微小血管系）に変化が生じ、この毛細血管の変化は実質の障害（皮質細胞壊死）に先行して起こることが示唆された。束状帯の微小血管の損傷を示す所見として、血管周囲の拡張及び血管の変性並びにこれらに関連した血管内皮の断裂（連続性の喪失）及び赤血球の血管外遊出が認められている。

以上より、血中ホルモン濃度の変化は、肉眼的変化に先行し、軽微な組織学的変化と同時期に認められたことから、副腎変化のバイオマーカーになる可能性があるとして申請者は考察している。

(3) 心血管系への影響

サルに本薬 45mg/kg/日を 2 週間連日経口投与又は 12mg/kg/日（死亡を含む毒性発現のため投与 16 日以降は 6mg/kg へ変更した。）を 4 週間連日経口投与した際、心電図検査において振幅減少や QT/QTc 間隔延長が、経胸壁心エコー検査において右室及び左室機能不全、収縮期及び拡張期血圧低下が認められた。また、血液生化学検査では、総クレアチンキナーゼ、骨格筋型クレアチンキナーゼアイソザイム、AST、筋細胞タンパク（トロポニン I 及び T）増加が認められ、病理組織学的検査では骨格筋の筋繊維萎縮・間質細胞増加、心筋変性、心臓の軟化等が認められた。なお、心臓の器質的变化は、本薬の直接的な影響も否定できないものの、嘔吐・下痢による血管容積の減少・脱水又は心室前負荷は、非代償性の体液量の減少による機能不全や心筋に関連した諸要因による心機能の抑制が加わった影響が大きく関与していると申請者は考察している。

(4) 皮膚創傷治癒への影響

マウスに本薬（40、80mg/kg/日）を 6 日間連日投与後、切開創を作り縫合し、その後も同じ用量を計 34 日間投与し、本薬の創傷治癒に及ぼす影響が検討された。

40mg/kg 群では創傷部皮膚の抗張力は対照と同程度であったが、80mg/kg 群では抗張力の低下が認められている。

(5) その他の試験

マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され、結果は陰性であった。

ウサギを用いた皮膚刺激及び眼刺激性試験が実施され、皮膚に対する刺激性はなく、眼に対して軽度であるが一過性の刺激性が認められている。

<機構における審査の概略>

毒性試験において、副腎に対する影響が認められ、この影響により死亡動物が認められているが、本薬の副腎皮質に対する影響の発現機序は不明であると申請者は説明している。

一方、サルにおいて 9 カ月間反復経口投与試験の 5 サイクル（6 カ月間）投与で 6mg/kg 群において副腎出血が認められ、この時の曝露量（1485ng・h/mL）は、臨床投与量で得られる曝露量を下回っていた。本薬の臨床試験においては、ACTH 刺激試験、副腎機能不全の有害事象に対するモニタリング及び画像診断が行われたが、臨床的に問題となる副腎の異常は報告されていない。

機構は、申請者は本薬の副腎に対する影響の発現機序を解明できていないと考える。非臨床及び臨床試験において、各種の検討を実施し、臨床試験において、副腎に対する影響が認められる結果は得られていないことから、直ちに大きな問題とはならないと考えるものの、非臨床で認められた所見の発現機序については今後も文献調査を含めて情報収集を

行い、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。さらに、副腎機能に関する情報は製造販売後も収集する必要があると考える。

機構は、反復投与試験において認められた、口腔の潰瘍、舌の潰瘍、扁平上皮の萎縮、消化管・肝臓・胆嚢等の出血、膵臓・唾液腺の腺房脱顆粒等、消化器に対する所見について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬投与による消化器関連所見に関する発現機序は、現時点では明らかになっていない。本薬の臨床試験では、膵臓及び唾液腺に関連のある生化学的検査値異常としてリパーゼ増加及び血中アミラーゼ増加が報告されており、消化管の変化に関連する事象として下痢、口内炎、粘膜の炎症及び舌痛が認められていることから、これらの事象の発現に関して、慎重に観察を行うことが必要であり、添付文書では重大な副作用として出血、消化管穿孔、急性膵炎を記載し、また下痢その他の関連副作用が認められた場合には必要に応じ減量、投与中止等の適切な処置を行うよう、注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床使用においては、消化管に関連した所見について注意深い観察を行い、必要に応じて減量、投与中止等の適切な処置を行う必要がある。発現機序に関しては更なる検討と情報収集を行い適切に医療現場に提供する必要がある。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬の PK に関しては、主代謝物の SU012662 が本薬と同様の薬理学的特性を有することが示唆されたことから（「3.1 薬理試験に関する資料」の項参照）、本薬及び SU012662 に加えて、両化合物濃度を合わせた総薬物の血漿中濃度について解析がなされた。

1) 海外第 I 相試験（試験番号 A6181032、公表論文なし、実施期間：20■年■月～■月）

外国人健康成人16例を対象に、本薬のバイオアベイラビリティ（BA）に及ぼす食事の影響を検討するクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、空腹時又は高脂肪食（総カロリー：800～1000kcal、タンパク質：150kcal、脂肪：500～600kcal）摂取後に本薬50mg（海外市販用50mgカプセル）を単回経口投与することとされた。

本薬の C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（食後／空腹時）の90%信頼区間 [%] は各々 [97, 111]、[108, 116] 及び [108, 116] であり、生物学的同等性の範囲（80～125%）内であった。また、食後投与におけるSU012662の C_{max} （幾何平均値）は空腹時投与の77%に低下し、 T_{max} は約2時間（ T_{max} の差の中央値）遅延したが、 AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比（食後／空腹時）の90%信頼区間はともに89～96%であり、生物学的同等性の範囲内であった。本薬及びSU012662の他のPKパラメータも空腹時投与と食後投与で類似した。

2) 海外第 I 相試験（試験番号 A6181033、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月）

外国人健康成人 23 例を対象に、本薬の海外市販用 50mg カプセルと臨床試験用 50mg カプセルとの生物学的同等性、及び国内市販用 12.5mg カプセル（4 カプセル）と臨床試験用 50mg カプセル（1 カプセル）との生物学的同等性を検討する 3 期クロスオーバー試験が実

施された。本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比 (市販用 50mg 製剤/臨床試験用 50mg 製剤、又は市販用 12.5mg 製剤/臨床試験用 50mg 製剤) の 90%信頼区間は、生物学的同等性の範囲内であった (下表)。

PKパラメータ	臨床試験用50mg製剤 (A) n=23	市販用50mg製剤 (B) n=22	市販用12.5mg製剤 (C) n=23	比 (B/A) ^{a)}	比 (C/A) ^{a)}
本薬					
C_{max} (ng/mL)	29.9 (26.1, 34.3)	29.4 (25.7, 33.8)	29.9 (26.3, 34.0)	98 (94, 102)	100 (96, 104)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1519 (1334, 1730)	1508 (1307, 1740)	1501 (1323, 1703)	99 (95, 104)	100 (95, 104)
$t_{1/2}$ (h)	50.7 (46.3, 55.5)	50.7 (45.7, 56.2)	50.8 (46.4, 55.7)	100 (96, 104)	101 (97, 105)
CL/F (L/h)	32.9 (28.9, 37.5)	33.2 (28.7, 38.3)	33.3 (29.4, 37.8)	101 (96, 106)	101 (96, 105)
T_{max} (h) ^{b)}	8.00 (8.00, 12.0)	8.00 (8.00, 12.0)	8.00 (8.00, 12.0)	0.00 (-4.00, 4.00) ^{c)}	0.00 (0.00, 4.00) ^{c)}
SU012662					
C_{max} (ng/mL)	5.73 (4.83, 6.80)	5.39 (4.51, 6.45)	5.74 (4.84, 6.79)	93 (88, 98)	98 (93, 104)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	684 (600, 781)	651 (564, 751)	677 (584, 785)	94 (90, 99)	98 (93, 102)
$t_{1/2}$ (h)	87.3 (81.6, 93.5)	89.4 (83.0, 96.3)	87.4 (82.3, 92.8)	102 (100, 105)	100 (97, 102)
T_{max} (h) ^{b)}	8.00 (4.00, 36.0)	8.00 (2.00, 36.0)	8.00 (4.00, 36.0)	0.00 (-28.0, 24.0) ^{c)}	0.00 (-32.0, 28.0) ^{c)}

幾何平均値 (95%信頼区間)、a) : 幾何平均値の比 (90%信頼区間)、b) : 中央値 (範囲)、c) : Hauschke、Steinijans及びDilettiの比較手順による T_{max} の差の中央値 (範囲)

3) 海外第 I 相試験 (試験番号A6181046、公表論文なし、実施期間 : 20■■年■■月~■■月)

外国人健康成人 16 例を対象に、本薬 12.5mg の臨床試験用製剤と市販用製剤の生物学的同等性を検討するクロスオーバー試験が実施された。その結果、本薬及び SU012662 の AUC_{0-last} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、CL/F 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値の比 (市販用製剤/臨床試験用製剤) の 90%信頼区間は、生物学的同等性の範囲内であり、 T_{max} (中央値とその範囲) も製剤間で類似した。

4) 申請者による考察

経口投与後の本薬の吸収は比較的緩徐 (T_{max} 中央値: 6~12時間) であり、Caco-2細胞における膜透過性が中程度である結果 (「3.2 薬物動態試験に関する資料」の項参照) と一致した。溶出試験条件下で本薬は迅速かつほぼ完全に溶解することを考慮すると、本薬の吸収に影響を及ぼす主な要因は腸管における膜透過性であり、製剤からの溶出性ではないと申請者は考察している。

また、生物学的同等性試験成績より、市販用又は臨床試験用の製剤間で異なる、有効成分の粒子径及び処方 (配合比) が本薬の PK に影響しないことが示唆されたと申請者は説明している。

<機構における審査の概要>

本薬の PK に及ぼす消化管内 pH の影響

本薬の溶解度は中性付近で急激に低下するため (「2 品質に関する資料」の項参照)、低胃酸状態にある患者において本薬の吸収が低下する可能性が考えられる。

機構は、①無酸症患者や薬剤により低胃酸状態にある患者における本薬のPKに関する知見の有無、②当該患者層に対する本薬投与時の注意喚起の必要性、③当該患者層においてPKを検討する予定の有無について、各々見解を求め、申請者は以下のように回答した。

無酸症患者や低胃酸状態にある患者における本薬の PK の検討を目的とした試験は実施していない。しかし、日本人 GIST 患者を対象とした臨床試験 (A6181045 試験) 成績につ

いて、本薬 50mg を単回及び反復投与したときの PK パラメータを、プロトンポンプ阻害剤 (PPI、ラベプラゾール) 又は H₂ 受容体拮抗剤 (ファモチジン又はニザチジン) 併用時と非併用時に分けて集計した結果、PPI 又は H₂ 受容体拮抗剤併用による本薬、SU012662 及び総薬物 (本薬と SU012662 濃度の合計) の C_{max}、AUC₀₋₂₄、定常状態のトラフ濃度 (C_{trough}) 及び T_{max} の変化はみられなかった (下表)。また、本薬、SU012662 及び総薬物の C_{trough} の分布は、ラベプラゾール、ファモチジン又はニザチジン併用時 (8 例、34 ポイント) と非併用時 (25 例、100 ポイント) でほぼ重なった。

PK パラメータ	初日		28 日目	
	併用時	非併用時	併用時	非併用時
本薬				
C _{max} (ng/mL)	21.6±6.9	24.0±7.1	68.9±18.4	69.7±23.5
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	354±77	394±69	1434±391	1377±420
C _{trough} (ng/mL)	NA	NA	58.0±23.5	46.7±16.0
T _{max} (h) ^{a)}	10.0 (8.0, 24)	6.0 (6.0, 6.0)	4.0 (1.0, 10)	8.0 (2.0, 24)
SU012662				
C _{max} (ng/mL)	4.11±1.19	4.15±0.87	39.8±20.1	37.7±15.1
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	68.0±17.9	72.0±13.6	827±475	717±294
C _{trough} (ng/mL)	NA	NA	38.1±18.4	26.7±11.2
T _{max} (h) ^{a)}	10.0 (8.0, 24)	6.0 (6.0, 24)	0.0 (0.0, 4.0)	8.0 (1.0, 48)
総薬物				
C _{max} (ng/mL)	25.7±7.8	27.8±8.5	107±40	104±39
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	422±94	466±83	2261±856	2094±690
C _{trough} (ng/mL)	NA	NA	96.0±40.6	73.3±24.3
T _{max} (h) ^{a)}	10.0 (8.0, 24)	6.0 (6.0, 6.0)	4.0 (0.0, 10)	8.0 (1.0, 24)

算術平均値±標準偏差、N=3、NA: 該当なし、a) 中央値 (範囲)

なお、海外臨床試験成績について同様に解析した結果、本薬、SU012662 及び総薬物の PK パラメータは、個体間変動が大きいものの、PPI 又は H₂ 受容体拮抗剤併用例と非併用例とで大きな違いは認められなかった。

以上より、PPI 又は H₂ 受容体拮抗剤により低胃酸状態にあると考えられる GIST 患者において本薬の PK に変化はないと考えられ、当該患者層に対する注意喚起の必要はないと考えている。また、当該患者層における本薬の PK を検討する予定はない。

機構は、無酸症患者や低胃酸状態にある患者における本薬の PK の検討を目的とした試験成績は得られていないものの、国内外の臨床試験を解析した結果からは、PPI 又は H₂ 受容体拮抗剤併用により低胃酸状態にある患者において、PK パラメータが著しく低下する可能性は低いと考え、回答を了承した。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

健康成人 (海外試験) 及び癌患者における本薬の PK は、単独投与時及び CYP3A4 阻害剤又は誘導剤併用投与時について検討された。

1) 健康成人

海外第 I 相試験 (試験番号 A6181031、公表論文なし、実施期間: 20 年 月 月 ~ 月、評価資料)