

外国人健康成人男性（PK評価例6例）に¹⁴C標識した本薬50mg（約100 μ Ci）を単回経口投与し、マスバランスが検討された。投与放射能の大部分（61.4%）は投与後7日までに排泄され、投与後21日までに投与放射能の61%が糞中、16%が尿中に排泄された。血漿、尿及び糞中には主に本薬が検出され、次いでSU012662が検出された。プールした試料中の総放射能に対する本薬及びSU012662の割合は、血漿では各々71.0及び20.5%（計91.5%）、尿では各々41.5及び44.9%（計86.4%）、糞では各々26.4及び47.4%（計73.8%）であった。血漿中放射能に対する全血中及び赤血球中放射能の比（平均値）が各々1.18～1.91及び1.41～2.51であったことから、本薬及び代謝物の赤血球への移行が示唆されたと申請者は説明している。

なお、参考資料として、外国人健康成人に本薬 50mg（XXXXXXXXXX）の粉末をリンゴジュースに溶解）を単回経口投与した際の PK データ（試験番号 248-ONC-0511-001）が提出されているが、当該試験成績の記載は省略する。

2) 癌患者

(1) 国内第 I / II 相試験（試験番号 A6181045、公表論文なし、実施期間：2005 年 1 月～実施中（データカットオフ日：20XXXX年XX月XX日）、評価資料）

メシル酸イマチニブ（以下、イマチニブ）治療歴のある日本人GIST患者48例に、本薬を1日1回、4週間投与後、2週間休薬するスケジュール（以下、「4/2スケジュール」と表記し、他の投与期間及び休薬期間も同様に記載する。）で反復経口投与したときのPKが検討された。用量は、第 I 相部分（PK評価例12例）では25、50又は75mg（75mg群の全例が途中で投与中止された。）とし、第 II 相部分[PK評価例30例（第 I 相部分の6例含む）]では第 I 相部分で求めた推定推奨用量である50mgを開始用量とした。第 I 相部分では、第1サイクルの投与初日及び28日目にPK測定用の採血を行い、第 II 相部分では、第4サイクルまでの所定日の投与前血漿中濃度を測定した。

本薬及びSU012662は各々投与後6～10時間及び2.5～10時間にC_{max}に達し、投与初日（25～75mg）及び28日目（25又は50mg）の本薬、SU012662及び総薬物（本薬及びSU012662の合計）のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、用量に概ね比例して増加した。

第1サイクルにおける本薬のPKパラメータ

PKパラメータ	25mg (n=3)	50mg (n=6)	75mg (n=3)
1日目			
C _{max} (ng/mL)	12.1±4.9	22.8±6.4	32.3±20.8
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	199±89	374±69	508±259
T _{max} (h) ^{a)}	6 (4, 8)	7 (6, 24)	8 (4, 10)
28日目			
C _{max} (ng/mL)	39.5±25.0	69.3±18.9	NA
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	858±600	1406±364	NA
C _{trough} (ng/mL)	33.5±24.4	52.3±19.0	NA
T _{max} (h) ^{a)}	10 (6, 10)	6 (1, 24)	NA
CL/F (L/h)	43.1±32.8	38.1±11.6	NA
サイクル内蓄積比 (28日目/1日目)			
C _{max}	3.32±2.17	3.10±0.77	NA
AUC ₀₋₂₄	4.31±2.65	3.76±0.82	NA

算術平均値±標準偏差、NA：該当なし（全例が途中で投与を中止したため、28日目のPKパラメータは得られていない）。a) 中央値（範囲）

第1サイクルでの本薬、SU012662及び総薬物のサイクル内蓄積比（28日目のAUC₀₋₂₄/初日のAUC₀₋₂₄）は各々約4、11及び5であった。また、本薬25又は50mg反復投与時のSU012662のAUC₀₋₂₄は、本薬のAUC₀₋₂₄の48.5%であった。本薬50mg投与時の本薬、SU012662及び総薬物の血漿中濃度は、いずれも投与14日目までに定常状態にほぼ達し、第1～4サイクルの投与14及び28日目における本薬、SU012662及び総薬物のC_{trough}（平均値）は、各々44.5～58.9ng/mL、19.9～27.7ng/mL及び66.0～86.4ng/mLであった。総薬物のC_{trough}は、非臨床試験結果から推定された有効血漿中濃度（>50ng/mL）に投与7日目までに達しており、その後の投与期間中も維持されていた。なお、投与サイクルを繰り返しても、血漿中濃度の更なる蓄積はないことが示唆された。

(2) 海外第I/II相試験（試験番号 RTKC-0511-013、公表論文なし、実施期間：2002年3月～2004年7月、評価資料）

イマチニブに抵抗性又は不応性の外国人GIST患者に、本薬を1日1回、2/2、4/2又は2/1スケジュールで反復投与したときのPKが検討された。用量は、2/2スケジュールでは25、50又は75mg、4/2及び2/1スケジュールでは50mgであった。

4/2スケジュールでは、最終投与日のC_{max}及びAUC₀₋₂₄に、第1サイクルと第2サイクル間で有意差（p<0.05）はなく、サイクル間蓄積比は本薬、SU012662及び総薬物はいずれもほぼ1であった。また、本薬50mg投与時の第1～3サイクルの投与14及び28日目における本薬、SU012662及び総薬物のC_{trough}（平均値）は、各々37.3～53.6ng/mL、14.8～22.3ng/mL及び56.1～75.9ng/mLであった。

なお、2/2及び2/1スケジュールは申請用法ではないため、結果の記載は省略する。

GIST患者を対象とした上記2つの試験と、参考資料として提出された固形癌患者を対象に申請用法・用量（1日1回50mg、4/2スケジュール）を含む検討がなされた2つの臨床試験（試験番号248-ONC-0511-002、RTKC-0511-005）のPKパラメータを下表に示す。

本薬 50mg 経口投与初日の PK パラメータ

PKパラメータ	A6181045試験 n=6	RTKC-0511-013試験 n=7	248-ONC-0511-002試験 n=9	RTKC-0511-005試験 n=15
本薬				
C _{max} (ng/mL)	22.8 (28.1)	26.0 (34)	27.7 (51)	28.9 (36)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	374 (18.4)	331 (20)	420 (50)	430 (35)
T _{max} (h) *	7 (6, 24)	6 (4, 8)	5 (3, 10)	5.1 (2.9, 8.3)
SU012662				
C _{max} (ng/mL)	4.13 (22.6)	4.27 (73)	4.12 (54)	6.00 (58)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	70.0 (20.6)	55.7 (51)	63.6 (53)	98.4 (58)
T _{max} (h) *	9 (6, 24)	4.2 (4, 6)	5 (3, 8)	5.4 (2.9, 12.1)
総薬物				
C _{max} (ng/mL)	26.7 (27.6)	30.3 (38)	31.5 (51)	34.6 (37)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	444 (18.6)	387 (23)	483 (49)	532 (35)
T _{max} (h) *	7 (6, 24.0)	4.2 (4, 6)	7 (3, 10)	5 (3, 8)

算術平均値（変動係数）、*：中央値（範囲）

(3) 国内第II相試験（試験番号 A6181072、公表論文なし、実施期間：2005年12月～実施中、（承認申請時のデータカットオフ日：2007年2月19日）、評価資料）

日本人腎細胞癌患者を対象に、スケジュール4/2で本薬50mgを1日1回反復投与したときの

C_{trough} が測定された。第1～3サイクル（投与14及び28日目）における各時点の平均 C_{trough} の範囲（最小値～最大値）は、本薬、SU012662及び総薬物で各々58.4～89.1ng/mL、26.8～39.2ng/mL及び90.3～128ng/mLであった。

(4) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 RTKC-0511-014、公表論文なし、実施期間：2003年1月～2004年8月、評価資料）

外国人腎細胞癌患者を対象に、スケジュール4/2で本薬50mgを1日1回反復投与したときの C_{trough} は、本薬は約7～14日目、SU012662は約14～28日目までに概ね定常状態に達した。第1～4サイクル（投与7及び28日目）における各時点の平均 C_{trough} の範囲（最小値～最大値）は、本薬、SU012662及び総薬物で各々52.9～84.2ng/mL、16.4～40.5ng/mL及び69.2～122ng/mLであった。

また、参考資料として提出された、外国人急性骨髄性白血病患者を対象に本薬を単回投与した試験（試験番号248-ONC-0511-006）において、本薬の標的分子の一つであるFLT3のリン酸化の阻害と総薬物の C_{max} との関係が検討された結果、FLT3のリン酸化阻害はPKに依存することが示された（Clin Cancer Res 2003; 9: 5465-5476）。

なお、参考資料として提出された申請用法・用量以外の用法・用量で実施された臨床試験（試験番号RTKC-0511-016、RTKC-0511-018）成績については、記載を省略する。

3) 肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（試験番号 A6181079、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料）

外国人健康成人（肝機能正常者、PK評価例7例）、軽度（Child-Pugh A、同8例）及び中等度（Child-Pugh B、同8例）の肝機能障害を有する被験者を対象に、本薬50mgを単回投与したときのPKが評価された〔肝機能正常群の被験者は、年齢（±5歳）、体重（±10kg）及び性別について、肝機能障害群の被験者と対応している。〕。その結果、軽度又は中等度肝機能障害群における本薬及びSU012662の血漿中濃度推移は肝機能正常群と同様であり、肝機能障害群における本薬、SU012662及び総薬物の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} に、肝機能正常者群との差はみられなかった。したがって、軽度又は中程度肝機能障害患者は肝機能正常患者と同じ開始用量で投与可能である、と申請者は考察している。

4) 薬物相互作用試験

(1) 本薬とケトコナゾールの薬物相互作用試験（試験番号RTKC-0511-009、公表論文なし、実施期間：20■年■月～■月、評価資料）

白人（PK評価例12例）及びアジア人（PK評価例14例：中国人11例、インド人3例）の健康成人男性を対象に、本薬のPKに及ぼすCYP3A4阻害剤（ケトコナゾール）の影響を評価するクロスオーバー試験が実施された。本薬を単独又はケトコナゾールと併用投与（ケトコナゾール：400mgを1日1回7日間投与、本薬：10mgを3日目に単回投与）した。

ケトコナゾール併用時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は単独投与時と比べて上昇したが、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ には殆ど差がみられなかった。一方、SU012662の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ケトコナゾール併用により低下し、 T_{max} の遅延がみられたが、 $t_{1/2}$ には殆ど差はみられなかった。また、アジア人における本薬及びSU012662の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、本薬単独及びケトコナゾール併用投与時のいずれも白人より高値を示した。

本薬単独又はケトコナゾール併用投与時の PK パラメータ

PKパラメータ	本薬			SU012662		
	単独	併用	比 (併用/単独) ^{a)}	単独	併用	比 (併用/単独) ^{a)}
全評価例 (n=26)						
C _{max} (ng/mL)	4.64	7.39	1.59 (1.52, 1.67)	0.58	0.41	0.71 (0.64, 0.79)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	250	434	1.74 (1.65, 1.83)	73.2	64.5	0.88 (0.82, 0.95)
t _{1/2} (h)	41.5	43.0	1.04 (0.98, 1.09)	80.9	87.9	1.09 (1.01, 1.17)
T _{max} (h) ^{b)}	8.00	7.00	NC	8.00	30.0	NC
白人 (n=12)						
C _{max} (ng/mL)	4.23	6.84	1.62 (1.53, 1.71)	0.55	0.43	0.77 (0.66, 0.89)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	208	383	1.84 (1.71, 1.98)	60.9	58.6	0.96 (0.85, 1.09)
t _{1/2} (h)	40.6	42.9	1.06 (0.98, 1.14)	81.3	81.1	1.00 (0.88, 1.12)
T _{max} (h) ^{c)}	7.92	7.17	NC	9.17	23.3	NC
アジア人 (n=14)						
C _{max} (ng/mL)	5.10	7.98	1.57 (1.46, 1.68)	0.60	0.40	0.67 (0.58, 0.76)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	298	494	1.68 (1.55, 1.77)	87.5	71.6	0.82 (0.75, 0.89)
t _{1/2} (h)	42.4	43.1	1.02 (0.94, 1.10)	81.0	94.8	1.17 (1.07, 1.28)
T _{max} (h) ^{c)}	8.93	8.57	NC	23.3	41.1	NC

NC : 算出せず、a) : 幾何平均値の比、b) : 中央値、c) : 算術平均値

申請者は、本試験成績を以下のように考察している。

- ・ ケトコナゾールが本薬のt_{1/2}に影響を及ぼさなかったことから、ケトコナゾールは本薬の全身クリアランスよりも初回通過代謝に影響する可能性が高い。
- ・ 本薬よりSU012662の曝露量においてケトコナゾール併用投与の影響が小さかったことは、CYP3A4が本薬の代謝によるSU012662の生成のみならず、SU012662の代謝にも関与することから予想された。
- ・ アジア人の体重 (68.3kg) が白人 (81.1kg) より低く、体重あたりの本薬用量が白人よりアジア人で高かったことが曝露量の差の一因である。

(2) 本薬とリファンピシンの薬物相互作用試験 (試験番号 A6181001、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料)

白人 (PK評価例13例) 及び外国在住の日本人 (日本人の両親を持ち、日本で生まれ、アジア以外の国での生活が5年以内の者、PK評価例12例) 健康成人男性を対象に、本薬単回投与時のPKに及ぼすCYP3A4誘導剤 (リファンピシン) の影響を評価するクロスオーバー試験が実施された。本薬を単独又はリファンピシンと併用投与 (リファンピシン：600mgを1日1回17日間投与、本薬：8日目に50mgを単回投与) した。

リファンピシン併用時の本薬のC_{max}、AUC_{0-last}及びAUC_{0-∞}は単独投与時と比べて減少し、t_{1/2}は短縮したが、T_{max}は殆ど変化しなかった (下表)。一方、SU012662のC_{max}、AUC_{0-last}及びAUC_{0-∞}はリファンピシン併用投与により上昇し、t_{1/2}は短縮したが、T_{max}に影響はみられなかった。また、本薬単独及びリファンピシン併用投与時のいずれも、日本人と白人における本薬のAUC_{0-last}及びAUC_{0-∞}は同程度であったが、SU012662の曝露量は白人より日本人で高い傾向がみられた。なお、本薬及びSU012662のAUC_{0-∞}及びC_{max}の各被験者の分布は、両民族間で概ね重なった。

本薬単独又はリファンピシン併用投与時の PK パラメータ

PKパラメータ	本薬			SU012662		
	単独	併用	比 (併用/単独) ^{a)}	単独	併用	比 (併用/単独) ^{a)}
全評価例 (n=25)						
C _{max} (ng/mL)	29.5	13.0	0.44 (0.42, 0.47)	6.00	14.2	2.37 (2.24, 2.52)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1294	278	0.21 (0.20, 0.22)	591	747	1.27 (1.20, 1.33)
t _{1/2} (h)	47.6	15.1	0.32 (0.30, 0.34)	76.6	59.9	0.78 (0.74, 0.83)
T _{max} (h) ^{b)}	8.00	7.00	NC	7.00	7.00	NC
白人 (n=13)						
C _{max} (ng/mL)	26.7	12.5	0.47 (0.44, 0.50)	5.09	12.4	2.44 (2.23, 2.66)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1232	276	0.22 (0.21, 0.24)	516	658	1.28 (1.18, 1.37)
t _{1/2} (h)	46.9	15.5	0.33 (0.31, 0.36)	79.3	60.0	0.76 (0.71, 0.81)
T _{max} (h) ^{b)}	8.00	8.00	NC	7.00	4.00	NC
日本人 (n=12)						
C _{max} (ng/mL)	32.6	13.6	0.42 (0.39, 0.45)	7.08	16.3	2.31 (2.11, 2.52)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1362	279	0.21 (0.19, 0.22)	676	845	1.25 (1.14, 1.37)
t _{1/2} (h)	48.1	14.5	0.30 (0.27, 0.34)	73.8	59.5	0.81 (0.73, 0.90)
T _{max} (h) ^{b)}	7.50	7.00	NC	8.00	7.00	NC

NC : 算出せず、a) : 幾何平均値の比 (90%信頼区間)、b) : 中央値

申請者は、本試験成績を以下のように考察している。

- ・ 本薬より SU012662 の曝露量において AUC_{0-last} 及び AUC_{0-∞} への影響が小さかった理由は、両薬物がともに CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 誘導により、SU012662 の生成だけでなく代謝も増大したことによる。
- ・ 日本人 (66.2kg) と白人 (82.5kg) の体重差が、本薬及び SU012662 の曝露量の両民族間の見かけ上の違いの一因である。
- ・ 本薬及び SU012662 の PK に対するリファンピシンの影響の程度は両民族で同様であった。
- ・ 各 PK パラメータを体重当たりの用量で標準化したとき、両民族間での本薬の C_{max}、SU012662 の AUC_{0-∞} 及び C_{max} の差は、標準化前と比べて減少したが、完全にはなくならなかった。

以上より、CYP3A4の強力な阻害剤と併用する場合は、忍容性を注意深く観察しながら、本薬の用量を12.5mg毎に減量し、また、CYP3A4の強力な誘導剤と併用する場合は、忍容性を注意深く観察しながら、本薬の用量を12.5mg毎に漸増する必要がある、と申請者は考察している。なお、リファンピシン併用時の総薬物のAUCは本薬50mg単独投与時の54%であったため、単独投与時と同一のAUC値を得るためには本薬用量を最大92.6mg (50mg/54%)まで増量する必要があると推察されたことから、申請製剤 (12.5mgカプセル) で当該用量に最も近く調整可能な用量である87.5mgを、CYP3A4誘導剤併用時の増量上限と設定した。

5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

健康成人及び癌患者 (全590例) を対象とした臨床試験 (国内1試験、海外13試験) を基に NONMEMによる PPK解析が実施され、本薬及びSU012662のPKに影響を及ぼす共変量 (年齢、体重、性別、民族、PS、癌種、CL_{cr}) が検討された。本薬及びSU012662のPKは1次吸収を伴う2コンパートメントモデルで記述した (最終モデルは下表)。また、海外第II相及び第III相試験では、日本人を「アジア人」としてデータ収集したため、A6181001試験及びA6181045

試験の日本人（各12例）を「アジア人」に含めて解析した。なお、最終モデルから推定された本薬及びSU012662のCL/Fの個体間変動は、日本人と他のアジア人で類似したことから、日本人を「アジア人」に含めたと申請者は説明している。

本薬	CL/F = 51.8 (1-0.0876×性別)(1-0.130×人種)(1-0.285×癌腫)(1-0.269×癌腫')(1-0.258×癌腫'')
	性別：女性=1, 男性=0、人種：アジア人=1, 非アジア人=0、癌腫：GIST=1, その他=0、癌腫'：固形癌=1, その他=0、癌腫''：腎細胞癌=1, その他=0
SU012662	CL/F = 29.6 (体重/77.2) ^{0.296} (1-0.274×性別)(1-0.123×人種)(1-0.0625×ECOG PS)(1-0.224×癌腫)(1-0.287×癌腫')(1-0.257×癌腫'')
	性別：女性=1, 男性=0、人種：アジア人=1, 非アジア人=0、ECOG PS：PS≥2=1, その他=0、癌腫：GIST=1, その他=0、癌腫'：固形癌=1, その他=0、癌腫''：腎細胞癌=1, その他=0
本薬	Vd/F = 2030 (体重/77.2) ^{0.459}
SU012662	Vd/F = 3080 (体重/77.2) ^{0.510} (1-0.241×性別)
	性別：女性=1, 男性=0

検討された共変量のうち、本薬のCL/Fに対しては性別、人種及び癌種、Vd/Fに対しては体重が有意な共変量であり（p<0.01）、SU012662のCL/Fに対しては性別、人種、癌種、体重及びECOG PSが、Vd/Fに対しては体重及び性別が有意な共変量であった。年齢及びCL_{cr}と本薬又はSU012662のCL/Fとの関連性はみられなかった。本薬及びSU012662のCL/F及びVd/Fに対する各共変量の影響を下表に示す。

共変量	影響
性別	女性における本薬及びSU012662のCL/Fは、男性より各々9%及び26%低く、SU012662のVd/Fは24%低かった。
体重	本薬のVd/Fは、体重77kg（解析データセットの中央値）の被験者と比べて、体重が軽い（40kg）場合は26%低く、体重が重い（100kg）場合は13%高かった。SU012662のCL/F及びVd/Fは、体重77kgの被験者と比べて、40kgの場合は各々18%及び28%低く、100kgの場合は各々8%及び14%高かった。
人種	アジア人における本薬及びSU012662のCL/Fは、非アジア人（主に白人）と比べて各々13%及び12%低かった。
癌種	本薬及びSU012662のCL/Fは、健康成人と比べて、GIST患者で各々29%及び22%、腎細胞癌患者でいずれも26%、他の固形癌患者で各々27%及び29%低かった。
ECOG PS	ECOG PSが2以上の場合、SU012662のCL/Fは7%低かった。

本薬及びSU012662の曝露量に影響を及ぼすことが示された共変量（アジア人、体重、女性、ECOG PS 2以上）の特性を有する患者に本薬50mgを反復投与した際の定常状態のAUC_{ss}及びC_{max}を推定した。GIST患者とその他の固形癌患者におけるPKは腎細胞癌患者と類似していたため、ECOG PSが1以下で77kgの白人腎細胞癌男性患者の曝露量（中央値）と比較した結果を下表に示す。AUC_{ss}及びC_{max}に対する単一の共変量の影響は2～17%であり、白人男性患者の個体間変動（約30%）より小さく、また、下表のいずれの患者集団においても、本薬のAUC_{ss}の分布（5～95%）は概ね重なった。

	本薬		総薬物	
	AUC _{ss}	C _{max}	AUC _{ss}	C _{max}
アジア人	15%	15%	15%	15%
女性	10%	9%	17%	17%
ECOG PS ≥2	0%	0%	2%	2%
体重 40kg	0%	3%	6%	9%
体重 100kg	0%	-1%	-2%	-2%
アジア人女性	26%	24%	34%	33%
40kg 女性	10%	12%	25%	27%

なお、体重、性別、ECOG PS 及び年齢を内因性要因として層別した安全性解析の結果、各患者集団の安全性に大きな差はみられなかったため、当該要因に基づく用量調節の必要はないと申請者は説明している。

6) 日本人と外国人の PK に関する考察

本薬50mg単回投与時のPKについて、日本人と外国人（白人）との同一試験内での比較・考察は、「4）（2）本薬とリファンピシンの薬物相互作用試験（A6181001試験）」の項に記載した。

GIST患者に本薬を申請用法・用量で投与した際（A6181045試験、RTKC-0511-013試験）、投与初日及び28日目の本薬及び総薬物の C_{max} 及び AUC_{0-24} 、並びにSU012662の C_{max} には、日本人と外国人で大きな差はなく、本薬、SU012662及び総薬物のサイクル内蓄積比は両民族で同様であった（下表）。また、日本人におけるSU012662の AUC_{0-24} は外国人より高い傾向がみられたが、単回及び反復投与時の各患者における本薬及びSU012662の C_{max} 及び AUC_{0-24} の分布、並びに投与14及び28日目の C_{trough} （平均値）の範囲は両民族で概ね重なっている。

PK パラメータ	初日		28 日目	
	日本人 (n=6)	外国人 (n=7)	日本人 (n=6)	外国人 (n=5)
本薬				
C_{max} (ng/mL)	22.8±6.4	26.0±8.7	69.3±18.9	68.5±16.9
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	374±69	331±66	1406±364	1262±320
$T_{max}^a)$ (h)	7.0 (6.0, 24)	6.0 (4.0, 8.0)	6 (1.0, 24)	4.1 (0.0, 8.0)
サイクル内蓄積比	NA	NA	3.76±0.82	3.82±0.58
SU012662				
C_{max} (ng/mL)	4.13±0.93	4.27±3.13	38.8±16.0	37.8±25.4
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	70.0±14.4	55.7±28.7	772±358	667±457
$T_{max}^a)$ (h)	9.0 (6.0, 24)	4.2 (4.0, 6.0)	2.5 (0.0, 48)	6.0 (1.0, 8.1)
サイクル内蓄積比	NA	NA	10.6±3.5	11.1±3.7
総薬物				
C_{max} (ng/mL)	26.7±7.8	30.3±8.5	105±35	104±34
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	444±82	387±90	2178±702	1929±759
$T_{max}^a)$ (h)	7.0 (6.0, 24)	4.2 (4.0, 6.0)	6.0 (0.0, 24)	6.0 (1.0, 8.1)
サイクル内蓄積比	NA	NA	4.85±1.20	4.87±1.06

算術平均値±標準偏差、NA：該当なし、a)：中央値（範囲）

また、腎細胞癌患者に本薬を申請用法・用量で投与した際の投与14及び28日目の C_{trough} （平均値）の範囲は、日本人と外国人で重なっていた。

日本人の体重は白人より低い傾向があったが、PPK解析の結果、体重が影響を及ぼしたのはSU012662のCL/Fのみであり、また、SU012662の総薬物に対する割合は23～37%程度であることから、体重は総薬物の曝露量に大きく影響しないと考えられる。したがって、体重は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

<機構における審査の概要>

1) 日本人と外国人の PK

申請者は、本薬及びSU012662の曝露量を体重あたりの投与量で標準化することで、日本人と外国人における差は小さくなるものの、標準化後も日本人における曝露量の方が高いと説明している（「4.2.4）薬物相互作用試験」の項参照）。

機構は、日本人と外国人における本薬及びSU012662の曝露量の差異について、体重以外の要因を考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

日本人と外国人における本薬及びSU012662の曝露量の差異に関して、体重以外の影響要因は明確ではないが、最も可能性が高い要因として、本薬及びSU012662の代謝酵素であるCYP3A4の活性が考えられる。CYP3A4による代謝には大きな個体間変動の存在が知られており、CYP3A4で代謝される薬剤のPKの民族差について一貫した結果は得られていないが（*Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-850、*J Clin Pharmacol.* 2004; 44 :1083-1105）、基質によっては、日本人を含むアジア人の曝露量が白人よりも高いこと、及びアジア人におけるCYP3A4活性が白人よりも低いことを示唆する結果が得られている。本薬においても日本人におけるCYP3A4による代謝活性が白人よりも低い可能性が考えられ、日本人における本薬及びSU012662の曝露量が外国人より高かった要因の一つとして、CYP3A4活性の差が想定される。

機構は、日本人と外国人における本薬及び SU012662 の曝露量の差異の一因として、CYP3A4 活性の違いが想定されるものの、推測の域に留まるものであり、体重以外の要因は明確ではないと考える。

また、PPK 解析により、体重、性別、人種等が本薬及び SU012662 の PK に影響を及ぼす可能性のある共変量として見出され、当該共変量を同時に複数有する場合、本薬及び SU012662 の PK への影響がより大きいことが示されている（「4.2.5 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照）。

機構は、①低体重の日本人女性に本薬 50mg を反復投与した際の本薬及び SU012662 の AUC 及び C_{max} が、PPK 解析における「標準的な患者」に比べてどの程度の差異が予想されるのか示し、②当該患者層における本薬及び SU012662 の曝露量の上昇が本薬投与後の安全性に及ぼす影響について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

40kg のアジア人女性における本薬 50mg 反復投与時の本薬及び総薬物の推定曝露量を「標準的な患者 (ECOG PS が 1 以下で、体重 77kg の白人腎細胞癌男性患者)」と比較した結果、「標準的な患者」に対して 40kg のアジア人女性では本薬の AUC_{ss} 及び C_{max} は各々 26 及び 27%、総薬物の AUC_{ss} 及び C_{max} は各々 43 及び 45% 増加すると推定された。ただし、PPK 解析に用いたデータセットに当該患者層の被験者が含まれていなかったため、本結果はあくまで外挿に過ぎず、推定結果に不確実な点があることは否定できない。

次に、推定された曝露量の上昇が安全性に及ぼす影響を評価した。国内併合解析集団 [A6181045 試験、A6181072 試験 (データカットオフ日: 2007 年 2 月 19 日までのデータ)] 81 例及び海外併合解析集団 (RTKC-0511-013 試験、A6181004 試験、RTKC-0511-014 試験、A6181006 試験、248-ONC-011-002 試験、RTKC-0511-005 試験) 450 例の安全性データからは、低体重アジア人女性 (国内 10 例、海外 1 例) における安全性成績に特記すべき点は認められなかった。

以上より、低体重アジア人女性において推定された本薬及び SU012662 の曝露量の上昇は、本薬投与後の安全性に影響を及ぼさないと推察された。

機構は、以下のように考える。

低体重日本人 (アジア人) 女性における本薬及び総薬物の曝露量を厳密に推定することが困難な状況は理解するものの、当該患者層のように、本薬及び SU012662 の PK に影響

を及ぼす可能性のある共変量を複数有する患者集団においては、本薬及び SU012662 の曝露量がより上昇する可能性があると考え。国内外の臨床試験では、低体重アジア人女性における安全性に、他の患者と比べて明らかな差異は認められていないが、低体重アジア人女性に該当する被験者は極めて限られていることから、当該患者層等の本薬及び総薬物の曝露量が上昇する可能性のある患者へ投与する際には、有害事象の発現に特に留意する必要があると考える。

2) 開始用量及び調節用量

申請者は、CYP3A4阻害剤併用例において、忍容性を確認しながら減量する旨の注意喚起を行うこととしている。一方、日本人GIST患者に申請用法にて本薬75mgを投与した場合、2/2例にDLT (Grade 3の疲労、食欲不振、低リン酸血症及び皮膚反応 1例、Grade 3の血小板数減少 (血小板輸血を必要とする) 及びAST (GOT) 増加 1例) が発現しており (A6181045 試験)、申請用量 (50mg) を超えた用量 (曝露量) での忍容性は認められておらず、使用経験も極めて少ないと考えられる。

機構は、上記を踏まえ、CYP3A4阻害剤併用例に対する開始用量の適切性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬と CYP3A4 の強力な阻害剤 (ケトコナゾール) を併用投与した場合、本薬と SU012662 を合わせた総薬物の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は平均で各々 51 及び 49% 上昇したことから (「4.2.4 薬物相互作用試験」の項参照)、本薬と CYP3A4 の強力な阻害剤を併用せざるを得ない場合は、忍容性を注意深く観察しながら、本薬を減量する必要があるが、CYP3A4 阻害の程度によって血漿中濃度上昇の度合いは異なり、PK に比較的大きな個体間変動が認められたことから、CYP3A4 阻害剤併用例に必要な減量幅は各患者の忍容性に基いて判断されるべきであると考え。

以上より、本薬の開始用量に関しては、CYP3A4 の強力な阻害剤と併用する場合も 50mg とし、各患者の忍容性に基いて減量するよう添付文書案に記載した。しかし、投与開始直後から血漿中薬物濃度が上昇する可能性は否定できず、また、日本人患者において申請用量を超えた用量 (曝露量) での使用経験は極めて少ないことから、安全性を考慮し、CYP3A4 の強力な阻害剤を併用する際の本薬の開始用量として 37.5mg も選択できるよう、添付文書案中の用法・用量に関連する使用上の注意の項の記載を以下のように変更する。

<変更前>

強力な CYP3A4 阻害剤を併用している患者においては、忍容性を注意深く観察しながら本剤の用量を 12.5mg ずつ減量すること。

<変更後 (下線部: 変更箇所) >

強力な CYP3A4 阻害剤を併用している患者においては、1日1回 37.5mg への減量を考慮すること。また、忍容性を注意深く観察しながら投与すること。

機構は、以下のように考える。

これまでに得られた臨床試験成績からは、CYP3A4 阻害剤併用例において開始用量を変更した場合の有効性及び安全性は検討されていない。CYP3A4 阻害剤併用例に申請用量にて投与を開始した場合、本薬及び SU012662 の曝露量は日本人患者における忍容性及び安全性が十分には確認されていないレベルに達する可能性が考えられる。したがって、CYP3A4 阻害剤併用時に 50mg から 37.5mg の減量を考慮することは理解できるものの、「併

用時 37.5mg で投与すれば安全である」との誤解を招く可能性もあり、CYP3A4 阻害剤併用時に安全性の観点から投与量を減量することを考慮すること、加えて、CYP3A4 阻害剤を併用する各患者における忍容性を特に慎重に評価し必要に応じて速やかに適切な措置を講じる必要がある旨の注意喚起をする必要があると考える。

また、申請者は、申請時点では、薬物動態学的相互作用を検討した試験 (RTKC-0511-009 試験、A6181001 試験) 成績より、CYP3A4 の強力な阻害剤又は誘導剤と本薬を併用する場合には、本薬用量を 12.5mg ずつ各々減量又は増量する必要があると説明していた (「4.2.4 薬物相互作用試験」の項参照)。しかし、CYP3A4 の強力な阻害剤を併用する場合には、上記のとおり、12.5mg ずつ減量することを明記せず、37.5mg への減量を考慮すること及び忍容性を注意深く観察しながら投与することを注意喚起するよう変更すると説明している。

機構は、CYP3A4 の誘導剤と併用する際の本薬用量の増量幅として、12.5mg が適切であるとする臨床薬理学的根拠を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬 50mg をリファンピシンと併用投与した場合、総薬物の $AUC_{0-\infty}$ は単独投与時の 54% に低下したことから (「4.2.4 薬物相互作用試験」の項参照)、本薬を増量する場合は考えられる。しかし、CYP3A4 誘導の程度によって血漿中濃度低下の度合いは異なり、本薬投与後の PK に比較的大きな個体間変動が認められたことから、各患者における必要な増量幅は異なると考えられ、急激な増量により安全性上の問題が生じる可能性は否定できない。したがって、各患者の忍容性を注意深く観察しながら、最小剤型であり (機構注：国内申請製剤は 12.5mg カプセルのみである。)、本薬の用量を申請用量である 50mg の 1/4 にあたる用量の 12.5mg ずつ増量することは妥当と考える。

機構は、CYP3A4 の誘導剤と併用する際の本薬用量の増量幅として 12.5mg を設定する臨床薬理学的根拠について、明確な説明はなされておらず、本薬の増量幅は主に製剤規格上の理由によって設定されたと理解した。

なお、国内外の臨床試験において得られた有効性及び安全性に関する試験成績を含めた用法・用量の設定に関する審査の概要は「4.3 臨床的有效性及び安全性に関する資料」の項に記載する。

3) 曝露と有効性及び安全性との関係

機構は、本薬及びSU012662の曝露量と有効性又は安全性との関係について、各々説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外臨床試験データを用い、PPK モデルにより、各患者での本薬、SU012662 及び総薬物の曝露量 (AUC_{SS} 、 C_{trough}) を推定し、曝露量-反応のモデルを構築した。奏効率と曝露量との解析にはロジスティック回帰を、TTP、PFS 及び OS と AUC との関係については Kaplan-Meier 解析を行った。また、有害事象 (絶対好中球数、血圧等) と曝露量との関係については線形回帰を、疲労と曝露量との解析にはロジスティック回帰を用いた。

解析に用いた大多数の患者の 1 日投与量は 50 mg であり、利用可能な曝露量の範囲は限られていたため、探索的な本検討結果からは曝露量と有効性又は安全性とを関連付けることは困難であった。

機構は、本薬及び SU012662 の曝露量と有効性又は安全性との関係は、現時点で明確ではなく、本薬の用量調節の意義を裏付ける臨床薬理学的知見については、今後も情報収集等を継続的に行う必要があると考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、国内第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 8 試験（単回投与試験 7 試験、反復投与試験 1 試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 2 試験、海外第Ⅲ相試験 2 試験の計 15 試験が提出された。また、参考資料として海外試験 7 試験の成績が提出された。

《評価資料》

地域	試験番号	相	対象	本薬の用法・用量	登録例数	主な評価項目
国内	A6181045 (第Ⅰ相部分)	Ⅰ/Ⅱ	GIST(イマチニブ治療歴あり)	25mg、50mg、75mg (25mg×3) 4/2 スケジュール (4 週間投薬/後 2 週間休薬)	12	PK 安全性 有効性
	A6181045 (第Ⅱ相部分)			50mg (37.5 及び 25mg まで減量可)、25mg、75mg 4/2 スケジュール	36	
	A6181072	Ⅱ	転移性腎細胞癌(サイトカイン治療歴あり、なし)	50mg (37.5 及び 25mg まで減量可) 4/2 スケジュール	51	PK 安全性 有効性
海外	RTKC-0511-013	Ⅰ/Ⅱ	GIST(イマチニブ治療に不応又は無効)	2/1 スケジュール、4/2 スケジュール: 50mg 2/2 スケジュール: 25mg、50mg、75mg	97	PK 安全性 有効性
	RTKC-0511-014	Ⅱ	転移性腎細胞癌(サイトカイン治療が無効又は不応)	50mg (各サイクル終了後に必要に応じて 25~75mg の用量範囲で 12.5mg ずつ増減可) 4/2 スケジュール	63	PK 安全性 有効性
	A6181006		転移性腎細胞癌患者(サイトカイン治療抵抗性)	50mg (37.5 及び 25mg まで減量可) 4/2 スケジュール	106	安全性 有効性
	A6181004	Ⅲ	GIST(イマチニブ治療に抵抗性又は不応)	本薬: 50mg (37.5 及び 25mg まで減量可) プラセボ 4/2 スケジュール	312	有効性 安全性
	A6181034		転移性腎細胞癌	本薬: 50 mg (37.5 及び 25mg まで減量可) 4/2 スケジュール IFN-α: 週 3 回 6 週間皮下注射 (1 週目; 3 MU、2 週目; 6 MU、3~6 週目; 9 MU)	750	有効性 安全性
	A6181032	Ⅰ	健康成人	海外市販用製剤: 50mg (空腹時及び食後) 単回投与	16	PK
	A6181033			臨床試験用製剤: 50mg 市販用製剤: 50mg、12.5 mg×4 単回投与	25	PK
	A6181046			臨床試験用製剤: 12.5mg 市販用製剤: 12.5mg 単回投与	16	
	A6181031			健康成人男性	50mg、単回投与	8
	A6181079	肝機能正常者及び肝機能障害者	50mg、単回投与	24	PK	
	RTKC-0511-009	健康成人男性	投与 A: 1 日目に本薬 10mg 単回投与 投与 B: ケトコナゾール 400mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、その 3 日目に本薬 10mg 単回投与	27	PK	
	A6181001	健康成人	投与 A: 本薬 50mg 単回投与 投与 B: リファンピシン 600mg 17 日間反復経口投与中の 8 日目に本薬 50mg を単回併用投与	28	PK	
	A6181005	進行固形癌	1 日目にモキシフロキサシン 400mg 単回投与、2 日目にプラセボ単回投与、3~9 日目に本薬 (3 日目及び 9 日目は負荷投与量 150mg、4~8 日目は維持量 50 mg) を反復投与	48	心電図	