

**アレセンサカプセル20 mg
アレセンサカプセル40 mg
(アレクチニブ塩酸塩)**

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.6. 非臨床試験の概要文及び概要表

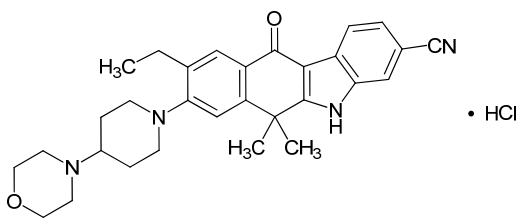
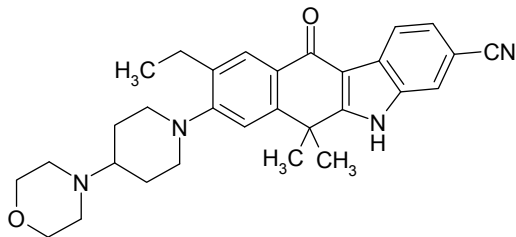
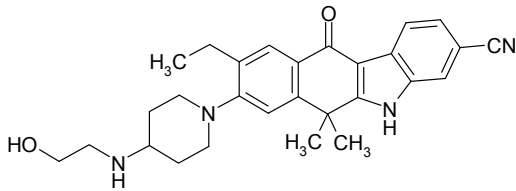
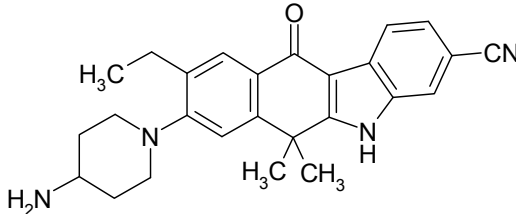
2.6.4 薬物動態試験の概要文

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
α_1 -AGP	α_1 -Acid glycoprotein	α_1 -酸性糖蛋白
AUC _{0-24h}	Area under the plasma concentration–time curve from 0 to 24 h	0から24時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration–time curve from time zero to extrapolated infinity	0から無限時間までを外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
CL	Total clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
eq	Equivalent of [¹⁴ C]Alectinib	[¹⁴ C]アレクチニブ当量
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC ₅₀	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
K _i	Inhibitor concentration producing $k_{obs}=k_{inact}/2$	k_{obs} が k_{inact} の1/2となるときの阻害剤濃度
K _i	Inhibition constant	阻害定数
k_{inact}	Maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
k_{obs}	Apparent inactivation rate constant	見かけの不活性化速度定数
LC–MS	Liquid chromatography–mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC–MS/MS	Liquid chromatography–tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィ
Radio–HPLC	High performance liquid chromatography–radioactivity detection	高速液体クロマトグラフィー放射能検出
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T/P	Ratio of tissue/plasma concentration	組織/血漿濃度比
T _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
V _{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積

アレクチニブ塩酸塩関連物質の名称一覧

名称	化学構造式	化学名
アレクチニブ塩酸塩 (被験物質： CH5424802-002)		9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[<i>b</i>]carbazole-3-carbonitrile monohydrochloride
アレクチニブ (被験物質の遊離塩基： CH5424802-000)		9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[<i>b</i>]carbazole-3-carbonitrile
CH5468924-000 (代謝物：M-4)		9-Ethyl-8-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]piperidin-1-yl}-6,6-dimethyl-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[<i>b</i>]carbazole-3-carbonitrile
CH5507197-000 (代謝物：M-6)		8-(4-Aminopiperidin-1-yl)-9-ethyl-6,6-dimethyl-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[<i>b</i>]carbazole-3-carbonitrile

目次

	頁
2.6.4 薬物動態試験の概要文.....	5
2.6.4.1 まとめ.....	5
2.6.4.2 分析法.....	7
2.6.4.2.1 非放射性被験物質.....	7
2.6.4.2.2 放射性被験物質.....	7
2.6.4.3 吸収.....	8
2.6.4.3.1 単回投与後の血漿中未変化体濃度.....	8
2.6.4.3.2 反復投与後の血漿中未変化体濃度.....	11
2.6.4.3.3 ラットにおける腸肝循環.....	13
2.6.4.4 分布.....	13
2.6.4.4.1 組織分布.....	13
2.6.4.4.2 <i>In vitro</i> 血漿蛋白結合.....	16
2.6.4.4.3 <i>In vitro</i> 血球移行.....	16
2.6.4.4.4 妊娠動物における試験.....	16
2.6.4.5 代謝.....	17
2.6.4.5.1 ヒト推定代謝経路.....	17
2.6.4.5.2 <i>In vitro</i> 代謝.....	18
2.6.4.5.3 <i>In vivo</i> 代謝.....	20
2.6.4.6 排泄.....	22
2.6.4.6.1 ラット単回経口投与後の尿及び糞中排泄.....	22
2.6.4.6.2 ラット単回静脈内投与後の尿、糞及び胆汁中排泄.....	22
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用.....	23
2.6.4.7.1 ヒト CYP 代謝酵素に対する <i>in vitro</i> 誘導能.....	23
2.6.4.7.2 ヒト CYP 代謝酵素に対する <i>in vitro</i> 阻害能.....	23
2.6.4.7.3 膜透過性及びトランスポーターを介した <i>in vitro</i> 輸送.....	24
2.6.4.8 その他の薬物動態試験.....	24
2.6.4.9 考察及び結論.....	24
2.6.4.10 図表.....	27
2.6.4.11 参考文献.....	27

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

アレクチニブ塩酸塩（以下、本薬）の非臨床における吸収、分布、代謝及び排泄試験は主として非臨床毒性試験と同種、同系統の RccHan™: WIST ラット及びカニクイザルを用い、*in vitro* 及び *in vivo*（経口及び静脈内投与）で評価した。ヒトにおける血漿蛋白結合、血球移行、代謝及び薬物相互作用は、ヒト由来試料を用いて *in vitro* で評価した。なお、各試験の用量は本薬遊離塩基の重量表示とした。

- 分析法

ラット、ウサギ及びカニクイザルの血漿中未変化体は、血漿を有機溶媒で除蛋白した後の上清を用いて、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS/MS）により本薬遊離塩基濃度として定量した（定量範囲は1～250 ng/mL）。ラット及びカニクイザルの血漿中 CH5468924-000（以下、M-4）及び CH5507197-000（以下、M-6）濃度は、除蛋白後の血漿上清を用いて LC-MS/MS にて定量した。定量範囲は1～3000 ng/mL（ラット）及び1～1000 ng/mL（カニクイザル）である。

- 吸収

雄ラット（絶食）に本薬の溶液を1 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態（PK）を評価した。経口投与時の血漿中未変化体濃度は投与後8.0時間で C_{max} に達し、終末相における消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は32.1時間であった。この用量におけるラットでのバイオアベイラビリティ（F）は88.6%であり、本薬の消化管吸収は高かった。静脈内投与時の全身クリアランス（CL）は11.0 mL/min/kg と小さく、終末相における $t_{1/2}$ は24.4時間であった。定常状態における分布容積（ V_{ss} ）は13.3 L/kg と大きく、組織分布試験において薬物関連物質が生体内に高濃度・広範囲に分布したと一致していた。

雌雄のラット（用量：3, 9, 27 mg/kg/日）及びカニクイザル（用量：1.3, 4, 12 mg/kg/日）に本薬の懸濁液を1日1回反復経口投与したときの初回及び反復投与時の血漿中未変化体濃度は、13週間毒性試験（GLP 試験）におけるトキシコキネティクス（TK）試験で評価した。ラットにおける曝露（ C_{max} 及び AUC_{0-24h} ）は、最終投与時の高用量（27 mg/kg/日）を除き用量に比例して増加した。最終投与時の高用量では用量増加を下回る曝露が得られた。カニクイザルにおける曝露も、低中用量（1.3, 4 mg/kg/日）では用量に比例して増加したが、初回及び最終投与時の高用量（12 mg/kg/日）では用量増加を下回る曝露を示した。投与28回目以降から91回目投与までの投与前血漿中濃度（トラフ値）に明らかな増加が認められなかったことから、本薬は顕著な蓄積性を示さず投与28回目までに定常状態に達すると考えられた。雌ラットでは雄より若干高い曝露を示したが、カニクイザルの曝露には明らかな雌雄差は認められなかった。また、ラットにおいては血漿中代謝物 M-4及び M-6の曝露が雄で若干高かった。この原因は、ヒト推定主代謝酵素であるチトクローム P450（CYP）3A のラットサブファミリーにおける発現量及び代謝活性の雌雄差と推察された。

本薬遊離塩基の放射性標識体（ $[^{14}C]$ アレクチニブ）をラットに静脈内投与した場合、放射能は主として胆汁中に排泄された。胆汁を介して消化管に排泄された放射能の再吸収は極めて低かったことから、本薬の消化管吸収に腸肝循環はほとんど寄与しないことが示唆された。なお、胆汁中放射能のほとんどは代謝物由来であったことから、本薬の代謝物は消化管からほとんど吸収されないと考えられた。

- 分布

雄の白色ラットに $[^{14}C]$ アレクチニブを1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織移行性

は高く、眼球、脊髄、小脳及び大脳以外の組織における放射能は最高血漿中放射能より高い値まで到達した。脳においては、最高濃度到達時間 (T_{max} , 投与後8~12時間) の組織/血漿濃度比 (T/P) は0.6~0.9を示し、投与後24時間までの放射能は血漿と同程度の値 (T/P: 0.5~1.5) で推移したこと、及びラット血漿中における薬物関連物質は主として未変化体であったことから、本薬は血液脳関門を透過すると考えられた。雄の有色ラットに $[^{14}C]$ アレクチニブを10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布では、メラニン含有組織のブドウ膜及び有色皮膚に放射能が検出され、薬物関連物質のメラニンへの高い親和性が示唆された。ブドウ膜及び眼球を除くほとんどの組織では、放射能の消失パターンは白色ラットと類似していた。

マウス、ラット、カニクイザル及びヒトの *in vitro* 血漿蛋白結合率はいずれの種でも99%を超える高値を示した。ヒト血漿では主としてヒト血清アルブミン (HSA) に結合しており、 α_1 -酸性糖蛋白 (α_1 -AGP) にはほとんど結合しなかった。マウス、ラット、カニクイザル及びヒトの *in vitro* 血球移行率は53.4~86.6%と種差が認められた。なお、高濃度の血液 (10000 ng/mL) では血球移行率の低下が認められたが、臨床血漿中未変化体濃度から、血球移行率の低下が曝露の非線形性の要因となる可能性は低いと推定された。

妊娠17日目のラットに $[^{14}C]$ アレクチニブを単回経口投与したときの母動物組織への放射能移行性は高く、放射能分布は雄ラット (白色) と類似していた。雌及び妊娠時に特有な組織 (乳腺、卵巣、子宮、胎盤、羊水及び胎膜) における放射能は、羊水を除き血漿中放射能より高い値を示した。胎児組織に検出された放射能は母動物の血漿中放射能より高い値を示した。

- 代謝

$[^{14}C]$ アレクチニブの凍結肝細胞を用いた未変化体の代謝安定性は、マウス > イヌ > ラット、ヒト > カニクイザルの順で高かった。 $[^{14}C]$ アレクチニブの *in vitro* 代謝物プロファイルは種によらず類似しており、ヒト肝細胞で検出された代謝物は評価した動物種の肝細胞でも認められた。主要肝代謝物はモルフォリン環の開環及び脱アルキル化した代謝物 M-4として検出された。ヒトの肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた代謝関与酵素の評価から、本薬は CYPにより代謝されることが確認され、肝臓における主要代謝酵素は CYP3A4であることが示唆された (CYP3A 代謝の寄与率: $\geq 47\%$)。また、発現系ヒト CYP を用いた評価では、主要代謝酵素として CYP3A4が確認された他、M-4及び M-6の生成に CYP1A1, 2A6, 2B6, 2C8/9/19, 2D6, 3A5 及び4A11の関与も示された。

雄ラットに $[^{14}C]$ アレクチニブを1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿には主として未変化体が存在し、尿及び糞中の主要代謝物は *in vitro* 代謝物と同様に M-4であった。雄ラットに $[^{14}C]$ アレクチニブを1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの胆汁中には主要代謝物として M-4が検出され、未変化体の割合はわずかであった。なお、胆汁中薬物関連物質にグルクロン酸抱合体の存在は示唆されなかった。雌雄ラットの13週間反復経口投与 (27 mg/kg/日) において、M-4の曝露 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) は雄で若干高い値を示した。一方、雌雄カニクイザルの13週間反復経口投与 (12 mg/kg/日) においては、M-4の曝露に雌雄差は認められなかった。本薬の13週間反復経口投与毒性試験の高用量 (ラット: 27 mg/kg/日, カニクイザル: 12 mg/kg/日) における M-4の曝露は、臨床推奨用量 (300 mg/回, 1日2回, 連日経口投与) でのヒトにおける M-4曝露の22.4~39.9%であると見積もられた。

- 排泄

雄ラットに $[^{14}C]$ アレクチニブを単回経口投与したときの放射能排泄は比較的緩慢であり、ほとんどが糞中に排泄された。投与後168時間までの糞及び尿中の排泄率はそれぞれ投与量の95.7%及び0.5%であった。投与後168時間でカーカスに残存した放射能は2.9%であり、ケージ洗浄液を含め放射能回収率は99.4%であった。雄ラットに $[^{14}C]$ アレクチニブを単回静脈内投与後、48時間までに尿、糞及び胆汁中に排泄された放射能は投与量のそれぞれ2.0, 10.3及び42.5%であった。吸収された本薬及びその代謝物は主として胆汁を介して糞中に排泄されるこ

とが示された。

- 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト主要 CYP 分子種及びトランスポーターに対する本薬の薬物相互作用を *in vitro* で評価した。CYP3A4、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）に対する阻害に関して、臨床で基質となる薬物の血漿中濃度を増加させる可能性が示唆された。また、本薬は CYP3A4代謝の寄与が比較的高いことが示唆され、CYP3A4の誘導剤及び阻害剤の併用は本薬の血漿中濃度を変動させる可能性が推察された。一方、*in vitro* で確認された CYP1A2、2B6及び3A4に対する酵素誘導並びに CYP2C8に対する阻害に関しては、臨床における血漿中非結合型未変化体濃度から推察すると本薬は顕著な臨床薬物相互作用を示さないと判断された。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 非放射性被験物質

(1) 使用物質

本薬を各試験における非放射性被験物質として使用した。なお、各試験の用量は本薬遊離塩基の重量表示とし、血漿中未変化体濃度は本薬遊離塩基濃度として定量した。

(2) 分析法

(資料番号4.2.2.1-1～4.2.2.1-7)

ラットを用いた PK 試験における血漿中未変化体濃度は、除蛋白後の上清を用いてバリデートされた LC-MS/MS にて測定した（4.2.2.1-1）。ラット（4.2.2.1-1）、ウサギ（4.2.2.1-3）及びカンクイザル（4.2.2.1-4）を用いた反復投与毒性試験の TK 試験における血漿中未変化体濃度は、除蛋白後の上清を用いてバリデートされた LC-MS/MS にて GLP 試験下で測定した。各動物種の血漿10 µL を用いたときの定量範囲は1～250 ng/mL であり、日内及び日間再現性の精度及び真度は±15%以内（定量下限は±20%以内）の判定基準を満たした（表 2.6.4.2.1-1）。血漿中未変化体の保存安定性（-80℃ 保存）は少なくとも93日間（ラット、4.2.2.1-2）、65日間（ウサギ、4.2.2.1-3）及び33日間（カンクイザル、4.2.2.1-5）まで、凍結融解安定性は5回まで確認された。血漿中未変化体濃度の測定は安定性が確認されている条件下で実施し、測定値の信頼性は検量線用標準試料及び QC（quality control）試料により保証した。

ラット及びカンクイザルの血漿中 M-4及び M-6濃度は、除蛋白後の血漿上清を用いて LC-MS/MS にて定量した（ラット定量範囲：1～3000 ng/mL、4.2.2.1-6、カンクイザル定量範囲：1～1000 ng/mL、4.2.2.1-7）。

表 2.6.4.2.1-1 未変化体の定量法バリデーション

Species	Quantification range (ng/mL)	Intra-assay reproducibility		Inter-assay reproducibility	
		Accuracy (%)	Precision (%)	Accuracy (%)	Precision (%)
Rat	1～250	-8.2～12.6	1.7～11.9	-8.1～0.8	7.0～9.2
Rabbit	1～250	-3.6～4.1	0.8～3.1	1.1～3.4	1.9～4.6
Cynomolgus monkey	1～250	7.8～9.9	1.3～12.2	5.4～6.9	2.1～8.1

2.6.4.2.2 放射性被験物質

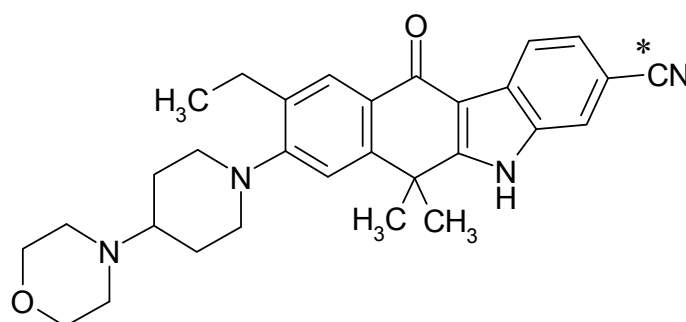
(1) 使用物質

放射性同位体¹⁴C で標識されたアレクチニブを放射性被験物質（[¹⁴C]アレクチニブ）として使用した（図 2.6.4.2.2-1）。[¹⁴C]アレクチニブの比放射能は4.5 MBq/mg、放射化学的純度は95%以上であった。

(2) 分析法

生体試料（血液、血漿、尿、糞及び胆汁）中の放射能は、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定し、クエンチングは外部標準線源法により補正した。組織内放射能の測定には定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）を使用した。薬物由来の放射能濃度は、 $[^{14}\text{C}]$ アレクチニブ当量（ng eq/mL 又は ng eq/g）として表示した。 $[^{14}\text{C}]$ アレクチニブの代謝物プロファイルは逆相カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー放射能検出（Radio-HPLC）により分析した。代謝物の存在比はラジオクロマトグラム上のピーク面積の割合から算出した。

図 2.6.4.2.2-1 $[^{14}\text{C}]$ アレクチニブの標識位置



Asterisk represents ^{14}C -labeled position.

2.6.4.3 吸収

雄ラットにおける PK パラメータは本薬を単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度から評価した。雌雄のラット及びカニクイザルにおける単回（初回）並びに反復経口投与時の評価は、13週間反復投与毒性試験における TK データ（GLP 試験データ）を使用した。

2.6.4.3.1 単回投与後の血漿中未変化体濃度

(1) ラット

（資料番号4.2.2.2-1, 4.2.3.2-3）

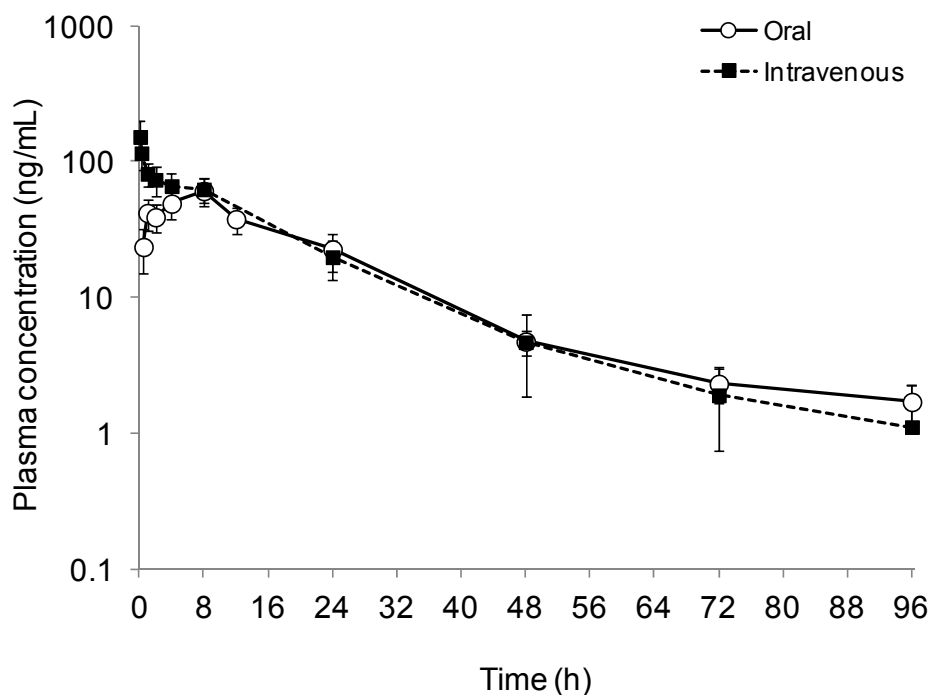
雄ラット（絶食）に本薬の溶液を1 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び PK パラメータを図 2.6.4.3.1-1及び表 2.6.4.3.1-1に示す（4.2.2.2-1）。

経口投与後の血漿における未変化体の $T_{\max}$ は8.0時間であり、その後血漿中未変化体濃度は32.1時間の終末相 $t_{1/2}$ で低下した。ラットにおける F は88.6%であった。静脈内投与時の CL は11.0 mL/min/kg, V_{ss} は13.3 L/kg, 終末相 $t_{1/2}$ は24.4時間であった。

雌雄ラット（非絶食）の13週間反復経口投与毒性試験（低用量：3 mg/kg/日，中用量：9 mg/kg/日，高用量：27 mg/kg/日）において、本薬の懸濁液を初回投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び TK パラメータを図 2.6.4.3.1-2及び表 2.6.4.3.1-2に示す（4.2.3.2-3）。

初回投与時の血漿中未変化体濃度は3.3～9.3時間で $C_{\max}$ に達した。評価した用量範囲における曝露（ $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）は、雌雄それぞれでほぼ用量依存的に増加した。雌ラットの $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は雄ラットより若干高く、それぞれ1.1～1.3及び1.2～1.5倍を示した。

図 2.6.4.3.1-1 雄ラット（絶食）単回経口及び静脈内投与時の血漿中未変化体濃度推移



用量：1 mg/kg（溶液），各時点の濃度は3例の平均±標準偏差で表示

(4.2.2.2-1 Figure 1を改変)

表 2.6.4.3.1-1 雄ラット（絶食）単回経口及び静脈内投与時の PK パラメータ

PK parameter	Oral	Intravenous
T_{max} (h)	8.0 ± 0.0	NA
C_{max} (ng/mL)	60.9 ± 14.0	NA
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1400 ± 320	1580 ± 450
V_{ss} (L/kg)	NA	13.3 ± 4.3
CL (mL/min/kg)	NA	11.0 ± 2.8
$t_{1/2}$ (h)	32.1 ± 4.9	24.4 ± 10.9
F (%)	88.6	NA

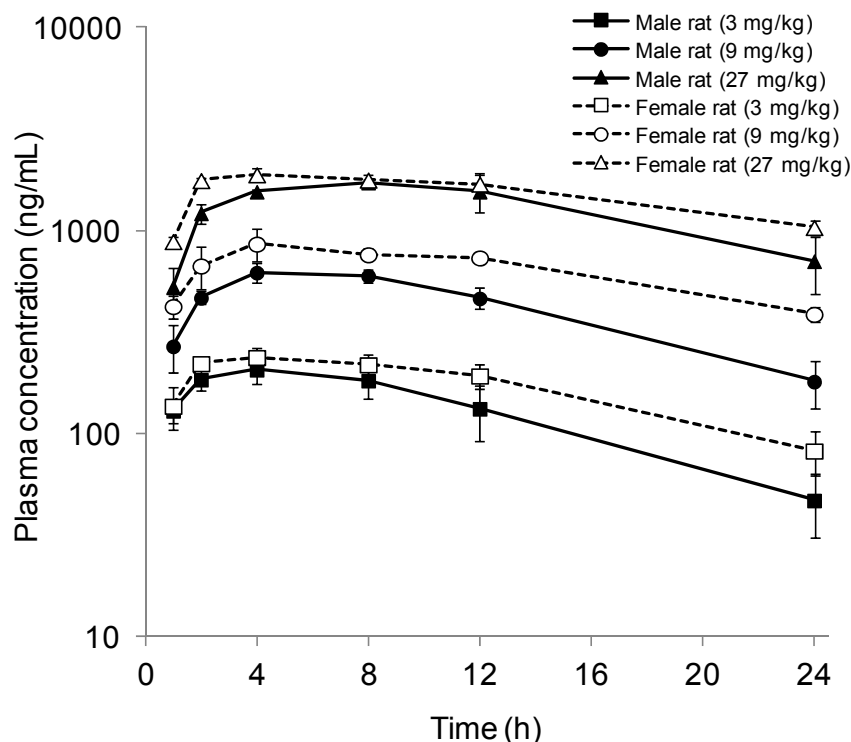
用量：1 mg/kg（溶液），F 以外のパラメータ値は3例の平均±標準偏差で表示，

NA: 非適用， AUC_{inf} ：0から無限時間までを外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積，

$F = (\text{経口投与時の平均 } AUC_{inf}/\text{用量}) / (\text{静脈内投与時の平均 } AUC_{inf}/\text{用量}) \times 100$

(4.2.2.2-1 Table 1を改変)

図 2.6.4.3.1-2 ラット（非絶食）の13週間反復経口投与における初回投与時の血漿中未変化体濃度推移



懸濁液投与，各時点の濃度は3例の平均±標準偏差で表示

(4.2.3.2-3 Appendix 3 Figure 3を改変)

表 2.6.4.3.1-2 ラット（非絶食）の13週間反復経口投与における初回投与時の TK パラメータ

Dose (mg/kg/day)	Gender / n	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
3	Male / 3	3.3 ± 1.2	208 ± 30 (69)	3010 ± 660 (1000)
	Female / 3	4.0 ± 0.0	238 ± 26 (79)	4000 ± 490 (1300)
9	Male / 3	6.7 ± 2.3	649 ± 45 (72)	9770 ± 720 (1100)
	Female / 3	5.3 ± 2.3	872 ± 149 (97)	15100 ± 700 (1700)
27	Male / 3	9.3 ± 2.3	1780 ± 130 (66)	30000 ± 4000 (1100)
	Female / 3	6.7 ± 4.6	1960 ± 30 (73)	35800 ± 1800 (1300)

懸濁液投与，n：動物数，パラメータ値は3例の平均±標準偏差で表示，括弧内は単位用量当たりの値（平均）を表示

(4.2.3.2-3 Appendix 3 Table 1及び Table 2を改変)

(2) カニクイザル

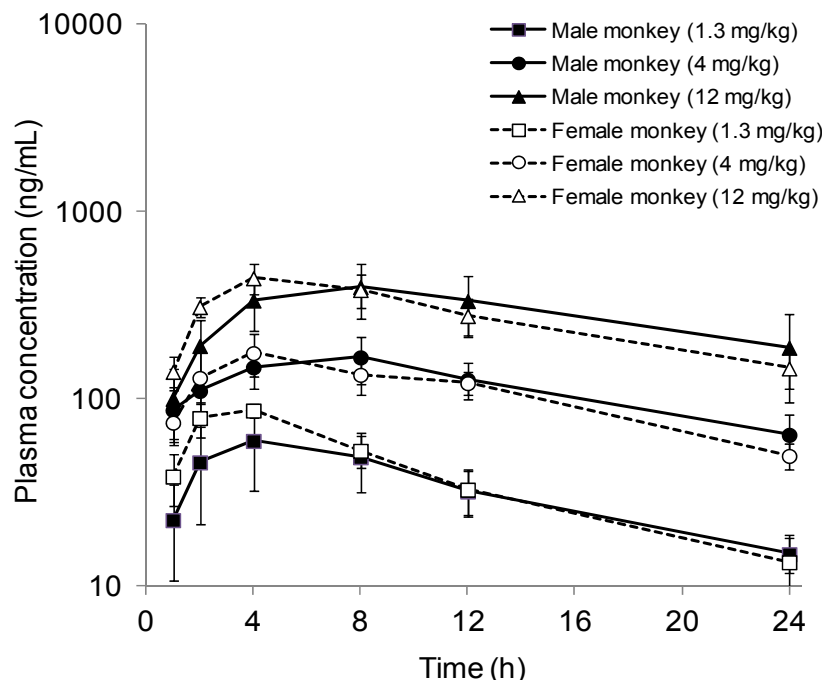
(資料番号4.2.3.2-7)

雌雄カニクイザルの13週間反復経口投与毒性試験（低用量：1.3 mg/kg/日，中用量：4 mg/kg/日，高用量：12 mg/kg/日）において，本薬の懸濁液を初回投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び TK パラメータを図 2.6.4.3.1-3及び表 2.6.4.3.1-3に示す。

初回投与時の血漿中未変化体濃度は3.3～8.0時間で C_{max} に達した。評価した用量範囲において，低・中用量では用量増加にほぼ比例した曝露増加が認められたが，高用量の曝露増加は用量増加比を下回った。低用量における雌の C_{max} は雄の1.5倍を示したが，AUC_{0-24h} は雄と同程度（雄の1.2倍）であった。中・高用量における曝露は雌雄ともに同程度（雌/雄比：0.9～1.1）であった。ラットの単位用量当たりの曝露（C_{max}/用量及び AUC_{0-24h}/用量）はカニクイザルよ

り若干高く、同程度の用量（ラット：3 mg/kg 及びカニクイザル：4 mg/kg）における曝露比（ラット/カニクイザル比）は雄で1.5～1.6及び雌で1.8～2.1であった。

図 2.6.4.3.1-3 カニクイザルの13週間反復経口投与における初回投与時の血漿中未変化体濃度推移



懸濁液投与，各時点の濃度は平均±標準偏差（低用量：3例，中・高用量：5例）で表示

(4.2.3.2-7 Figure 3を改変)

表 2.6.4.3.1-3 カニクイザルの13週間反復経口投与における初回投与時の TK パラメータ

Dose (mg/kg/day)	Gender / n	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1.3	Male / 3	5.3 ± 2.3	59.8 ± 26.9 (46)	792 ± 274 (610)
	Female / 3	3.3 ± 1.2	87.5 ± 8.2 (67)	942 ± 133 (720)
4	Male / 5	6.8 ± 2.7	170 ± 42 (43)	2700 ± 530 (680)
	Female / 5	4.0 ± 0.0	175 ± 45 (44)	2520 ± 420 (630)
12	Male / 5	8.0 ± 0.0	394 ± 129 (33)	6640 ± 2370 (550)
	Female / 5	4.0 ± 0.0	439 ± 82 (37)	6410 ± 1170 (530)

懸濁液投与，n：動物数，パラメータ値は平均±標準偏差で表示，括弧内は単位用量当たりの値（平均）を表示

(4.2.3.2-7 Table 14を改変)

2.6.4.3.2 反復投与後の血漿中未変化体濃度

ラット4週間（4.2.3.2-2）及び13週間（4.2.3.2-3）反復投与毒性試験並びにカニクイザル2週間（4.2.3.2-4），4週間（4.2.3.2-6）及び13週間（4.2.3.2-7）反復投与毒性試験において TK 評価を行っている。全ての用量群で定常状態に達した13週間試験の成績を用いて反復投与時薬物動態を評価した。

(1) ラット

(資料番号4.2.3.2-3)

雌雄ラット（非絶食）の13週間反復経口投与毒性試験（低用量：3 mg/kg/日，中用量：

9 mg/kg/日, 高用量: 27 mg/kg/日) において, 本薬 (懸濁液) の最終投与時 (91回目投与時) の TK パラメータ及び血漿中トラフ濃度を表 2.6.4.3.2-1及び表 2.6.4.3.2-2に示す。

血漿中未変化体濃度のトラフ値は投与28回目以降において明らかな増加は認められなかった。最終投与時の曝露は, 低・中用量では初回投与時の1.7~2.2倍, 高用量では1.0~1.2倍であった。最終投与時において, 低・中用量では用量増加にほぼ比例した曝露増加が認められたが, 高用量の曝露増加は用量増加比を下回った。最終投与時における雌の曝露は初回投与時と同様に雄より若干高い値 (雌/雄比: 1.2~1.7) を示した。

表 2.6.4.3.2-1 ラット (非絶食) の13週間反復経口投与における最終投与時の TK パラメータ

Dose (mg/kg/day)	Gender / n	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
3	Male / 3	4.0 ± 0.0	370 ± 82	5100 ± 1410
	Female / 3	2.7 ± 1.2	524 ± 114	8450 ± 750
9	Male / 3	5.3 ± 2.3	1250 ± 380	18600 ± 5700
	Female / 3	3.3 ± 1.2	1520 ± 190	25800 ± 1900
27	Male / 3	9.3 ± 2.3	1840 ± 160	35300 ± 3300
	Female / 3	8.0 ± 4.0	2170 ± 90	41100 ± 2100

懸濁液投与, n: 動物数, パラメータ値は3例の平均±標準偏差で表示

(4.2.3.2-3 Appendix 3 Table 5及び Table 6を改変)

表 2.6.4.3.2-2 ラット (非絶食) の13週間反復経口投与における血漿中トラフ濃度

Gender	Dose (mg/kg/day)	2 nd dosing	28 th dosing	56 th dosing	91 st (last) dosing
Male	3	47.0 ± 16.4	90.5 ± 24.4	104 ± 31	107 ± 26
	9	181 ± 47	323 ± 23	356 ± 69	363 ± 102
	27	709 ± 224	1200 ± 100	1070 ± 90	960 ± 134
Female	3	82.4 ± 20.6	190 ± 35	233 ± 56	214 ± 36
	9	388 ± 32	834 ± 59	877 ± 135	722 ± 86
	27	1040 ± 90	1340 ± 290	1560 ± 300	1200 ± 170

血漿中トラフ濃度: 投与前血漿中濃度, 各濃度は3例の平均±標準偏差で表示

(4.2.3.2-3 Appendix 3 Table 1~Table 6を改変)

(2) カニクイザル

(資料番号4.2.3.2-7)

雌雄カニクイザル13週間反復経口投与毒性試験 (低用量: 1.3 mg/kg/日, 中用量: 4 mg/kg/日, 高用量: 12 mg/kg/日) において, 本薬 (懸濁液) の最終投与時 (91回目投与時) の TK パラメータ及び血漿中トラフ濃度を表 2.6.4.3.2-3及び表 2.6.4.3.2-4に示す。

血漿中未変化体濃度のトラフ値は投与28回目以降において明らかな増加は認められなかった。最終投与時の曝露は初回投与時の1.1~1.4倍であった。最終投与時において, 低・中用量では用量増加にほぼ比例した曝露増加が認められたが, 高用量の曝露増加は用量増加比を下回った。最終投与時における雌の曝露は雄と同程度 (雌/雄比: 0.8~1.2) の値を示した。

表 2.6.4.3.2-3 カニクイザルの13週間反復経口投与における最終投与時の TK パラメータ

Dose (mg/kg/day)	Gender / n	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1.3	Male / 2	2.0	83.4	894
	Female / 3	3.3 ± 1.2	94.3 ± 26.0	1030 ± 60
4	Male / 5	2.4 ± 0.9	243 ± 33	3610 ± 580
	Female / 5	3.2 ± 1.1	189 ± 51	2810 ± 1040
12	Male / 5	4.4 ± 2.2	461 ± 134	7060 ± 2530
	Female / 5	4.4 ± 2.2	463 ± 60	6920 ± 1680

n : 動物数, パラメータ値は平均±標準偏差又は平均で表示

(4.2.3.2-7 Table 17を改変)

表 2.6.4.3.2-4 カニクイザルの13週間反復経口投与における血漿中トラフ濃度

Gender	Dose (mg/kg/day)	2 nd dosing	28 th dosing	56 th dosing	91 st (last) dosing
Male	1.3 (n=2 or 3)	14.8 ± 3.2	23.1 ± 9.2	21.9 ± 11.5	13.8
	4 (n=5)	64.1 ± 17.3	120 ± 38	128 ± 29	96.1 ± 35.5
	12 (n=5)	187 ± 92	253 ± 72	183 ± 52	193 ± 82
Female	1.3 (n=3)	13.4 ± 5.1	24.5 ± 10.6	18.5 ± 4.4	16.5 ± 5.3
	4 (n=5)	49.5 ± 8.0	83.3 ± 31.2	68.8 ± 36.5	63.2 ± 40.8
	12 (n=5)	145 ± 33	234 ± 120	199 ± 92	188 ± 94

n : 動物数, 血漿中トラフ濃度 : 投与前血漿中濃度, 各濃度は平均±標準偏差又は平均で表示

(4.2.3.2-7 Table 14～Table 17を改変)

2.6.4.3.3 ラットにおける腸肝循環

(資料番号4.2.2.2-2)

胆管カニューレションを施した雄ラットに¹⁴C]アレクチニブを静脈内投与し, 投与後24時間までに排泄された胆汁を別の雄ラットの十二指腸内に投与したときの吸収 (腸肝循環) を尿, 糞及び胆汁中の放射能から評価した。

胆管カニューレから採取した胆汁を十二指腸内投与された動物において, 投与48時間後までに胆汁及び糞中に排泄された放射能は投与放射能のそれぞれ3.0%及び76.3%であり, 尿中放射能は検出限界未満であった。糞中放射能が高く, 再吸収されたと判断される尿及び胆汁中放射能はわずかししか検出されなかったことから, ラットにおける腸肝循環の寄与は極めて低いことが示された。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布

(1) 白色ラット単回経口投与後の組織分布

(資料番号4.2.2.3-1)

雄の白色ラットに¹⁴C]アレクチニブを1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布を, QWBA を用いて投与後168時間まで評価した。表 2.6.4.4.1-1に血漿, 血液及びいくつかの代表的な組織の放射能濃度並びに t_{1/2}を示す。図 2.6.4.4.1-1には投与後12時間における全身オートラジオグラムを示す。

血漿中放射能濃度は投与後4時間に C_{max} (68.9 ng eq/g) を示し, 血漿からの放射能の消失は緩慢で投与後168時間まで放射能 (0.923 ng eq/g) が検出された。組織中放射能は投与後4時間までに広範囲に分布し, 評価したほとんどの組織の放射能は投与後8～12時間で最高濃度に達した。眼球, 脊髄, 小脳及び大脳以外の組織における放射能は最高血漿中放射能より高い濃度

まで到達した。消化管内容物以外で特に高い放射能を示した組織は、副腎（8960 ng eq/g）、ハーダー腺（4790 ng eq/g）、肺（3590 ng eq/g）、褐色脂肪（2590 ng eq/g）及び肝臓（2100 ng eq/g）であった（T/P はそれぞれ180, 340, 62, 52及び42）。脳（大脳及び小脳）における放射能は他の組織に比べて低かったが、 $T_{\max}$ （投与後8～12時間）における T/P は0.6～0.9を示し、投与後24時間までの放射能は血漿と同程度の値で推移した（T/P：0.5～1.5）。投与後168時間で放射能が検出された組織は、副腎（275 ng eq/g）、肝臓（120 ng eq/g）、ハーダー腺（75.8 ng eq/g）、腎臓（55.7 ng eq/g）及び褐色脂肪（55.3 ng eq/g）であったが、これらの組織の放射能は最高値を示したときの放射能の1.6～5.7%まで低下していた。放射能の消失が血漿の $t_{1/2}$ （41.6時間）より長かった組織は、血液、腎臓、皮膚及び副腎（42.9～56.0時間）であった。

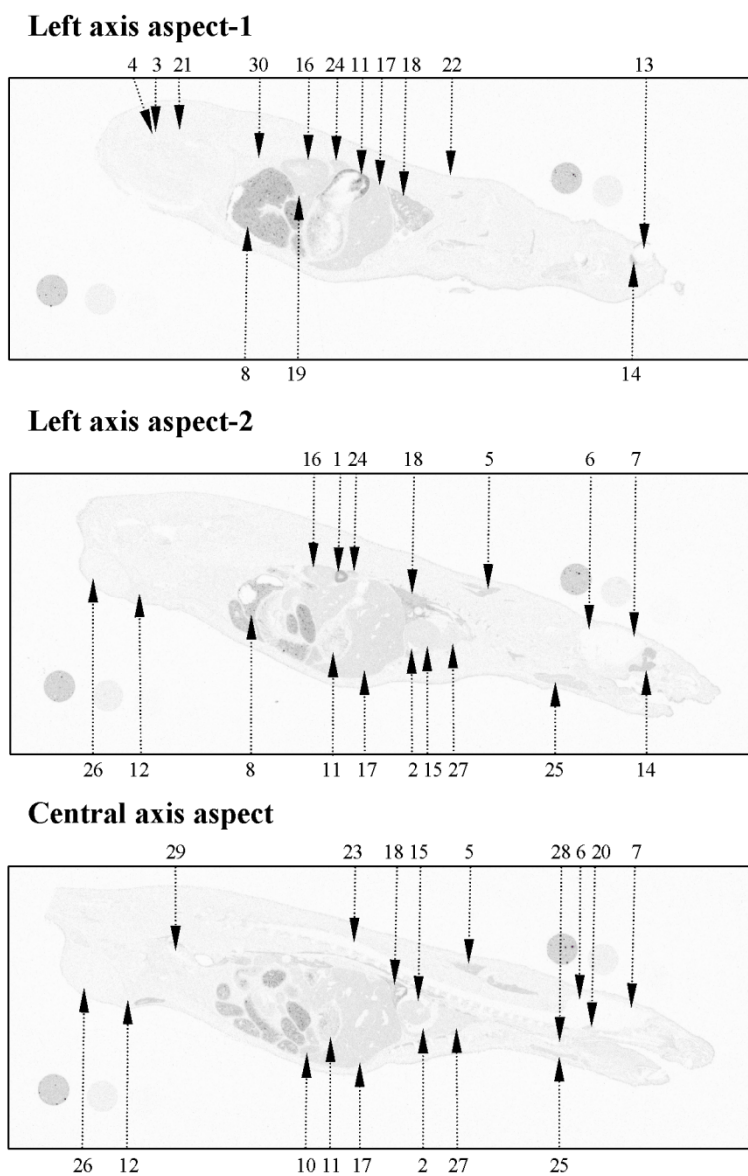
表 2.6.4.4.1-1 白色ラット単回経口投与時の組織中放射能濃度及び $t_{1/2}$

Tissue	Concentration (ng eq/g)								$t_{1/2}$ (h)
	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	
Plasma	68.9	50.0	57.8	13.9	6.85	4.05	1.72	0.923	41.6
Blood	136 (2.0)	139 (2.8)	202 (3.5)	55.2 (4.0)	15.3 (2.2)	10.2 (2.5)	6.14 (3.6)	ND (NC)	56.0
Cerebrum	36.6 (0.5)	46.9 (0.9)	41.1 (0.7)	21.4 (1.5)	9.70 (1.4)	7.38 (1.8)	ND (NC)	ND (NC)	23.1
Cerebellum	35.0 (0.5)	29.4 (0.6)	36.6 (0.6)	14.8 (1.1)	7.82 (1.1)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	17.1
Spinal cord	39.2 (0.6)	38.6 (0.8)	46.6 (0.8)	21.4 (1.5)	9.46 (1.4)	1.74 (0.4)	ND (NC)	ND (NC)	13.2
Eyeball	4.05 (0.06)	2.85 (0.06)	2.98 (0.05)	28.4 (2.0)	ND (NC)	ND (NC)	6.02 (3.5)	ND (NC)	NC
Harderian gland	1010 (15)	3210 (64)	4000 (69)	4790 (340)	2600 (380)	1610 (400)	218 (130)	75.8 (82)	23.0
Lung	1580 (23)	2820 (56)	3590 (62)	841 (61)	202 (29)	169 (42)	63.7 (37)	ND (NC)	41.6
Liver	1390 (20)	2100 (42)	1870 (32)	817 (59)	389 (57)	225 (56)	127 (74)	120 (130)	38.0
Kidney	1050 (15)	1440 (29)	1370 (24)	851 (61)	336 (49)	205 (51)	97.8 (57)	55.7 (60)	51.1
Adrenal gland	3930 (57)	8960 (180)	7690 (130)	5370 (390)	1860 (270)	1240 (310)	508 (300)	275 (300)	42.9
Brown adipose tissue	1100 (16)	2590 (52)	2540 (44)	1410 (100)	590 (86)	346 (85)	137 (80)	55.3 (60)	36.3
Skin	214 (3.1)	314 (6.8)	682 (12)	595 (43)	278 (41)	174 (43)	97.0 (56)	ND (NC)	48.6

用量：1 mg/kg，組織中放射能濃度：n = 1/時点，血漿中濃度は LSC で測定，
ND：検出限界未満，NC：算出不能，
括弧内の数値は各時点における T/P を表示

(4.2.2.3-1 Table 6及び Table 7を改変)

図 2.6.4.4.1-1 白色ラット単回経口投与後12時間における全身オートラジオグラム



Dose : 1 mg/kg

- | | | |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 1. Adrenal gland | 11. Stomach (contents) | 21. Skeletal muscle |
| 2. Blood | 12. Epididymis | 22. Skin |
| 3. Bone (femur) | 13. Eyeball | 23. Spinal cord |
| 4. Bone marrow | 14. Harderian gland | 24. Spleen |
| 5. Brown adipose tissue | 15. Heart | 25. Submaxillary gland |
| 6. Cerebellum | 16. Kidney | 26. Testis |
| 7. Cerebrum | 17. Liver | 27. Thymus |
| 8. Cecum (contents) | 18. Lung | 28. Thyroid gland |
| 9. Large intestine (contents) | 19. Pancreas | 29. Vesicular gland |
| 10. Small intestine (contents) | 20. Pituitary gland | 30. White adipose tissue |

(4.2.2.3-1 Figure 4)

(2) 有色ラット単回経口投与後の組織分布

(資料番号4.2.2.3-2)

雄の有色ラットに $[^{14}\text{C}]$ アレクチニブを10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布

を，QWBA を用いて投与後12～504時間まで評価した。

有色ラットにおける血漿中放射能は，投与後12時間に $C_{\max}$ (503 ng eq/g) を示し，白色ラットの血漿中放射能と同様の $t_{1/2}$ (有色では49.5時間，白色では41.6 時間) で消失した。組織中放射能は，投与後12又は24時間で最高濃度を示し，白色ラットと同様に広範囲に分布した。評価したほとんどの組織は血漿より高い放射能に達し，最も高い放射能が検出された組織はメラニン含有組織のブドウ膜であった。ブドウ膜の放射能は投与後24時間で最高濃度66900 ng eq/g (T/P : 320) を示し，投与後504時間においても最高濃度の54.6%に相当する放射能 (36500 ng eq/g) が検出された。なお，眼球の放射能は投与後12時間で最高濃度699 ng eq/g (T/P : 1.4) を示し，投与後504時間における放射能 (143 ng eq/g) は最高濃度の20.5%まで低下していた。皮膚における放射能も有色部 (最高濃度：2870 ng eq/g) は非有色部 (最高濃度：2310 ng eq/g) より高く推移し，有色部における放射能の $t_{1/2}$ は1.5倍長かった。ブドウ膜及び眼球を除くほとんどの組織の放射能消失パターンは，投与後168時間までは白色ラットと類似していた。投与後168時間以降における放射能消失は多くの組織で緩慢であり，評価した34組織中22組織において投与後504時間に放射能が検出された。ブドウ膜及び眼球を除き投与後504時間に検出された放射能 (105～1950 ng eq/g) は，各組織の最高濃度の0.7～13.6%まで低下していた。

2.6.4.4.2 *In vitro* 血漿蛋白結合

(資料番号4.2.2.3-3, 4.2.2.3-4)

[14 C]アレクチニブのマウス，ラット，カンクイザル及びヒト血漿における *in vitro* 蛋白結合率 (4.2.2.3-3) 及びヒト血漿結合蛋白 (4.2.2.3-4) を平衡透析法で評価した。ヒト血漿結合蛋白については，HSA (40 mg/mL) 及び α_1 -AGP (1 mg/mL) を用いて評価した。

[14 C]アレクチニブ (評価濃度：100, 1000及び10000 ng/mL, マウスは1000 ng/mL) の血漿蛋白結合率は種及び濃度によらず99.4～99.7%と高い値を示した。[14 C]アレクチニブ (評価濃度：100, 300及び1000 ng/mL) の HSA への結合率は濃度によらず97%を示したが， α_1 -AGP への結合率はいずれの濃度でも低く (結合率: $\leq 4.9\%$)，ヒト血漿における主結合蛋白はアルブミンであることが示唆された。

2.6.4.4.3 *In vitro* 血球移行

(資料番号4.2.2.3-3)

[14 C]アレクチニブ (評価濃度：100, 1000及び10000 ng/mL, マウスは1000 ng/mL) のマウス，ラット，カンクイザル及びヒト血液中における血球移行を *in vitro* で評価した。

評価した種の中でマウスの血球移行率 (53.4%) が最も低い値を示した。ラット，カンクイザル及びヒトの血球移行率は100～1000 ng/mL の濃度範囲では種ごとにほぼ一定値を示し，それぞれ72.8, 84.9～86.6及び80.3～82.2%であった。10000 ng/mL における血球移行は，ラット，カンクイザル及びヒトでそれぞれ60.0, 68.4及び59.8%に低下した。

2.6.4.4.4 妊娠動物における試験

(資料番号4.2.2.3-5)

妊娠17日目の白色ラットに[14 C]アレクチニブを1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布を，QWBA を用いて投与後72時間まで評価した。母動物の血漿，雌及び妊娠時に特有な組織，及び胎児 (全身) における放射能を表 2.6.4.4.4-1に示す。

母動物の血漿中放射能は投与後4時間に最高値 (107 ng eq/g) を示し，血漿中放射能の $t_{1/2}$ は24.3時間であった。組織中放射能は投与後4又は8時間に最高値を示し， $t_{1/2}$ は19.6～50.8時間であった。雄の白色ラットと同様に脳及び眼球を除いた組織は血漿より高い放射能を示した。特に高い放射能を示した組織は，副腎 (7310 ng eq/g)，肺 (5600 ng eq/g) 及び肝臓

(2620 ng eq/g) であり、T/P はそれぞれ、72、55及び26であった。母動物における放射能分布は、雄より若干高い放射能分布を示した。雌及び妊娠時に特有な組織（乳腺、卵巣、子宮、胎盤、羊水及び胎膜）における放射能は、羊水を除き血漿中放射能より高い値（3.7～21倍）を示した。

胎児の脳、心臓、肺、肝臓、腎臓及び消化管における放射能は、投与後4又は8時間に最高値を示した後、経時的に減少した。胎児組織の放射能は投与後48時間まで母動物の血漿中放射能より高い値（1.2～5.8倍）を示した。

表 2.6.4.4.4-1 妊娠ラット単回経口投与時の組織中放射能濃度及び $t_{1/2}$

Tissue	Concentration (ng eq/g)					$t_{1/2}$ (h)
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	
Plasma	107	101	46.4	31.6	14.3	24.3
Mammary gland	750	1030	808	522	306	34.3
	(7.0)	(10)	(17)	(17)	(21)	
Ovary	549	1060	537	646	279	50.8
	(5.1)	(11)	(12)	(20)	(20)	
Uterus	405	521	359	285	169	44.2
	(3.8)	(5.2)	(7.7)	(9.0)	(12)	
Placenta	401	568	291	150	53.5	19.6
	(3.8)	(5.6)	(6.3)	(4.8)	(3.7)	
Amniotic fluid	58.4	38.4	38.3	18.7	BLQ	36.6
	(0.6)	(0.4)	(0.8)	(0.6)	(NC)	
Fetal membrane	583	555	463	347	175	39.4
	(5.5)	(5.5)	(10)	(11)	(12)	
Fetus (whole-body)	227	295	207	110	41.2	20.6
	(2.1)	(2.9)	(4.5)	(3.5)	(2.9)	

用量：1 mg/kg，組織中放射能濃度：n = 1/時点，血漿中濃度は LSC で測定，
BLQ：定量下限（7.96 ng eq/g）未満，NC：算出不能，
括弧内の数値は各時点における T/P を表示

(4.2.2.3-5 Table 1を改変)

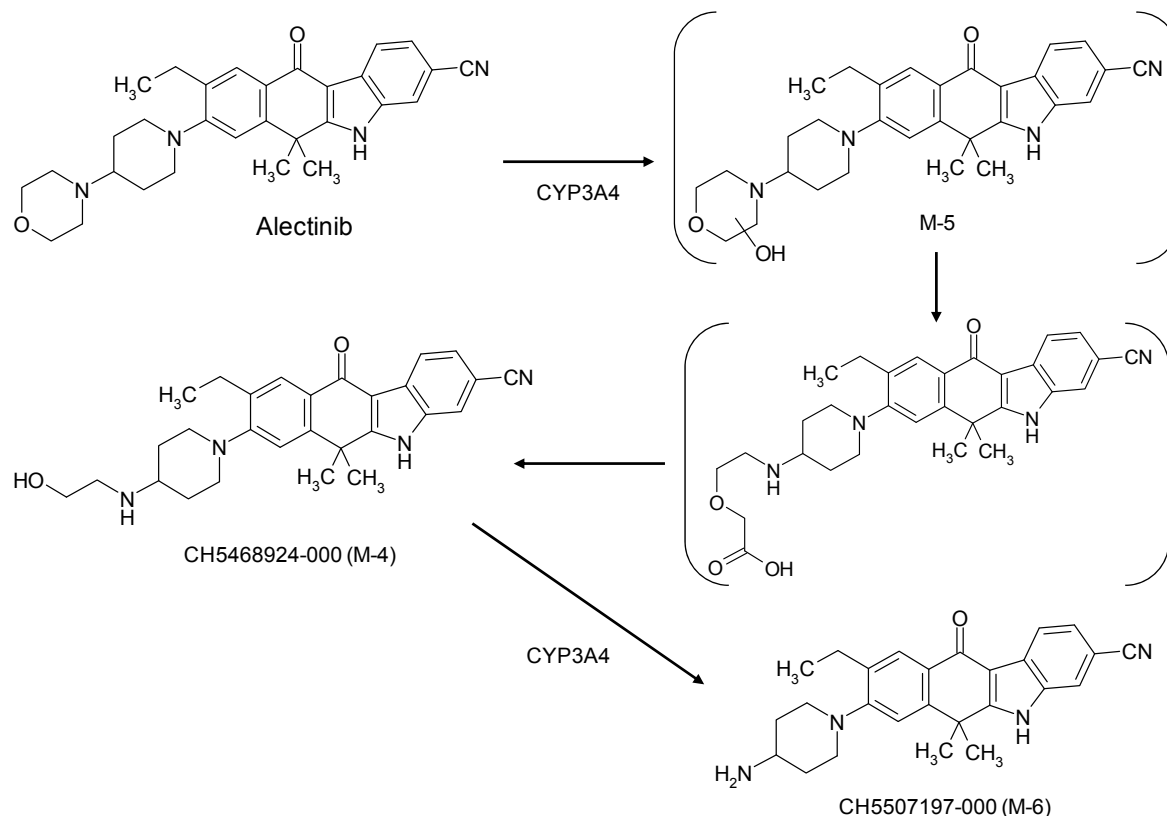
2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 ヒト推定代謝経路

ヒト肝細胞，ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒト CYP ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝の結果から推定される本薬のヒト代謝経路を図 2.6.4.5.1-1に示す。

本薬は主として、CYP3A4により代謝されて主要代謝物 M-4を生成することが示唆された。M-4生成の推定代謝経路として、モルフォリン環が水酸化した代謝物 M-5，モルフォリン環の開環及び更に水酸化した代謝物 M-1を経由し，脱アルキル化される経路が考えられた。M-4の生成には，その他複数の CYP 分子種も関与していることが示された。代謝物 M-6は，M-4が CYP3A4及びその他複数の CYP 分子種により水酸化され，脱アルキル化により生成される可能性が考えられた。その他の代謝物として，M-2，M-3，M-9及び M-10が *in vitro* 試験で検出され，これらの生成には CYP3A4及びその他複数の CYP 分子種が関与していた。代謝物 M-7及び M-8は評価した CYP 分子種以外の肝代謝酵素により生成されることが示された。

図 2.6.4.5.1-1 ヒト推定代謝経路



ヒト発現系 CYP では M-4 及び M-6 の生成に CYP1A1, 2A6, 2B6, 2C8/9/19, 2D6, 3A5 及び 4A11 も関与
括弧内の代謝物は推定中間体として記載

2.6.4.5.2 In vitro 代謝

(1) 肝細胞における代謝

(資料番号 4.2.2.4-1)

マウス、ラット、イヌ、カンクイザル及びヒトの凍結肝細胞から調製した肝細胞懸濁液中で [^{14}C]アレクチニブ ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 1 及び 4 時間反応させたときの薬物関連物質の放射能を Radio-HPLC で分析し、代謝物プロファイルを評価した。生成した代謝物は液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) 及び LC-MS/MS により構造を推定した。表 2.6.4.5.2-1 に反応 4 時間における未変化体及び主な代謝物の存在比を示す。

肝細胞懸濁液中で 4 時間反応させたときの未変化体の代謝安定性はマウス>イヌ>ラット、ヒト>カンクイザルの順で高く、未変化体残存率はそれぞれ、89.9, 85.9, 68.0, 66.8 及び 47.5% であった。生成した代謝物の種類は種によらず類似しており、ヒト肝細胞で検出された代謝物ピークは非臨床毒性試験に使用したラット及びカンクイザルの肝細胞においても検出された。反応液中代謝物として、M-1 (モルフォリン環の開環及び水酸化)、M-3 (脱メチル化及び水酸化)、M-4 (モルフォリン環の開環及び脱アルキル化)、M-5 (モルフォリン環の水酸化)、M-6 (モルフォリン環の開環及び脱アルキル化)、M-7, M-8, M-9 及び M-10 が検出された。肝細胞における主要代謝物は種によらず M-4 であり、反応 4 時間における M-4 の割合は薬物関連物質のそれぞれ 4.5 (マウス)、20.0 (ラット)、10.8 (イヌ)、18.8 (カンクイザル) 及び 13.5% (ヒト) を占めていた。その他の代謝物は、カンクイザルにおける M-1 (10.9%) が最も高い割合を示した。

表 2.6.4.5.2-1 凍結肝細胞懸濁液中で ^{14}C アレクチニブを4時間反応させたときの未変化体及び主要代謝物の割合 (%)

Drug-related material	Mouse	Rat	Dog	Monkey	Human
M-1	4.2	7.4	3.7	10.9	8.6
M-4	4.5	20.0	10.8	18.8	13.5
M-6	1.4	0.9	0.2	8.5	4.3
Alectinib	89.9	68.0	85.9	47.5	66.8

(表 2.6.5.11-1を改変)

(2) 発現系ヒト CYP における代謝関与酵素

(資料番号4.2.2.4-2)

13種の発現系ヒト CYP ミクロソーム (1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5及び4A11) をそれぞれ ^{14}C アレクチニブ (10 $\mu\text{mol/L}$) と37°C で1時間反応させたときの薬物関連物質の放射能を Radio-HPLC で分析し、本薬の代謝に関与する CYP 分子種を評価した。

^{14}C アレクチニブの代謝に関与する主要ヒト CYP 分子種は CYP3A4であり、反応1時間における未変化体残存率は46.7%を示した。CYP3A4により生成された主要代謝物は肝細胞における主要代謝物と同様に M-4であり、薬物関連物質の28.1%を占めた。その他の CYP3A4代謝物として、M-1 (2.8%), M-2 (1.6%), M-3 (3.6%), M-5 (3.2%), M-6 (5.2%), M-9 (1.5%) 及び M-10 (1.8%) が検出された。代謝物 M-2はヒト肝細胞では検出されず、肝細胞で検出された代謝物 M-7及び M-8は発現系ヒト CYP では検出されなかった。他の CYP 分子種における未変化体残存率は91.0~95.9%であり、代謝物の生成率は10%未満であった。肝細胞の主要代謝物 M-4は、CYP1A2, 2C18及び2E1以外の評価した分子種において主要代謝物として検出された。

(3) ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞における代謝関与酵素

(資料番号4.2.2.4-3, 4.2.2.4-4)

補酵素 (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸: NADPH) 存在下又は非存在下のヒト肝ミクロソーム中で ^{14}C アレクチニブ (10 $\mu\text{mol/L}$) を37°C, 15分間反応させた後、反応液中の薬物関連物質の放射能を Radio-HPLC で分析し、本薬のヒト肝ミクロソームにおける代謝の NADPH 依存性を評価した。本薬は NADPH 存在下のミクロソームでのみ代謝された (未変化体残存率: 86.5%)。主代謝物は M-4 (4.1%) であり、その他の代謝物として M-1 (0.4%), M-2 (0.1%), M-3 (1.3%), M-5 (1.4%), M-6 (1.4%), M-7 (0.1%) M-8 (1.4%) M-9 (2.2%) 及び M-10 (0.2%) が検出された。

^{14}C アレクチニブ (10 $\mu\text{mol/L}$) を CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6又は3A4/5に特異的な阻害剤とともにヒト肝ミクロソーム中で15分間反応させた。反応液中薬物関連物質の放射能を Radio-HPLC で分析し、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬の代謝に関与する CYP を評価した。CYP3A4/5阻害剤のケトコナゾール (0.5 $\mu\text{mol/L}$) 共存下の反応液中において本薬の代謝は97%阻害され、CYP1A2, 2C9, 2C19又は2D6の阻害剤共存下での代謝阻害はそれぞれ0.0, 9.1, 7.6 及び6.6%であった。別の試験では、 ^{14}C アレクチニブ (2 $\mu\text{mol/L}$) をベンジルイミダゾール (非特異的 CYP 阻害剤) 又はケトコナゾールとともにヒト肝ミクロソーム中で37°C, 30分間反応させ、本薬の代謝関与酵素を評価した。ベンジルイミダゾール (1000 $\mu\text{mol/L}$) 及びケトコナゾール (1 $\mu\text{mol/L}$) 共存下における本薬の代謝阻害はそれぞれ93及び78%であった。

また、 ^{14}C アレクチニブ (2 $\mu\text{mol/L}$) をベンジルイミダゾール又はケトコナゾール共存下のヒト肝細胞懸濁液 (凍結肝細胞から調製) 中で37°C, 60分間反応させ、本薬のヒト肝細胞における代謝関与酵素を評価した。ベンジルイミダゾール (1000 $\mu\text{mol/L}$) 共存下において本薬

の代謝はほぼ完全に阻害された。CYP3A 活性の指標としてテストステロンを基質とした場合、10 $\mu\text{mol/L}$ のケトコナゾール共存下で肝細胞の CYP3A 活性はほぼ完全に阻害された（阻害率：97%）。同濃度のケトコナゾール共存下において、本薬の代謝は47%阻害された。

2.6.4.5.3 *In vivo* 代謝

(1) ラット単回経口投与後の血漿、尿及び糞中代謝物プロファイル

(資料番号4.2.2.4-5)

雄ラットに ^{14}C アレクチニブを1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿、尿及び糞における薬物関連物質の放射能を Radio-HPLC で分析し、血漿、尿及び糞中代謝物プロファイルの評価した。

投与後2, 4, 8, 12及び24時間に採取した血漿において、未変化体の割合は各血漿中薬物関連物質のそれぞれ89.6, 92.1, 90.7, 88.3及び72.6%, 代謝物の割合はそれぞれ6.3, 5.6, 5.4, 7.9及び14.0%を示した。*In vitro* 代謝における主要代謝物 M-4は、投与後24時間の血漿にのみわずかに検出された（1.5%）。複数の未知代謝物が投与後24時間の血漿に検出されたが、それらの割合は薬物関連物質の1.0～4.1%（未変化体の1.4～5.6%）であった。

尿中主要代謝物として M-4が検出された。投与後0～24及び24～48時間に尿中排泄された M-4は薬物関連物質のそれぞれ48.1及び63.3%, 未変化体はそれぞれ8.1及び6.5%を占めていた。代謝物 M-4, 未変化体及びその他各代謝物の尿中排泄率はいずれも投与量の0.1%以下であった。

糞中においても主要代謝物として M-4が検出された。投与後0～24及び24～48時間に糞中排泄された M-4は薬物関連物質のそれぞれ22.1及び39.3%を占め、投与量に対する割合はいずれも約10%であった。同時間に排泄された糞中未変化体は薬物関連物質のそれぞれ51.8及び30.2%を占め、それぞれ投与量の26.9及び8.0%であった。その他の代謝物の糞中排泄率は投与量の0.4～6.5%であった。

(2) ラット単回静脈内投与後の胆汁中代謝物プロファイル

(資料番号4.2.2.2-2)

雄ラット（胆管カニュレーション手術）に ^{14}C アレクチニブを1 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、24時間までに排泄された胆汁における薬物関連物質の放射能を Radio-HPLC で分析し、胆汁中代謝物プロファイルの評価した。

静脈内投与後のラット胆汁中代謝物プロファイルは経口投与時のラット糞中代謝物プロファイルと質的に類似していた。胆汁中主要代謝物は M-4であり、薬物関連物質の40.6%（投与量の12.8%）を占めていた。胆汁中未変化体は薬物関連物質のわずか4.0%（投与量の1.3%）であった。胆汁中代謝物 BM-1, BM-2, BM-3及び BM-4はラット肝細胞の M-1及び糞中代謝物の FM-1に相当する保持時間に検出された代謝物であり、それらの代謝物は薬物関連物質のそれぞれ5.7, 19.2, 21.4及び2.0%であった。その他の各代謝物は薬物関連物質の2.4%以下であった。胆汁中代謝物を β -グルクロニダーゼで処理したときの代謝物プロファイルを調べた結果、薬物関連物質にグルクロン酸抱合体の存在は示唆されなかった。

(3) ラット反復経口投与後の血漿中代謝物 M-4及び M-6の曝露

(資料番号4.2.2.1-6)

本薬（懸濁液）の雌雄ラット13週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）において得られた血漿（凍結保存、用量：最高用量の27 mg/kg/日）を用いて、血漿中 M-4及び M-6濃度を LC-MS/MS にて定量し、各代謝物の曝露を評価した。初回及び最終（91回）投与時の曝露（ C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）を表 2.6.4.5.3-1に、血漿中トラフ濃度を表 2.6.4.5.3-2に示す。

雌雄ラットにおける血漿中 M-4の曝露は31.3～94.9 ng/mL（ C_{max} ）及び539～1830 ng·h/mL（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）であった。一方、M-6の曝露は3.03～6.45 ng/mL（ C_{max} ）及び49.3～118 ng·h/mL

(AUC_{0-24h}) であり、M-4暴露の6.4～11.0%であった。M-4及び M-6の曝露は雄で高く、雌の1.4～2.0倍を示した。投与28回目以降の血漿中トラフ値に顕著な増加は認められず、最終投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は初回投与時の1.7～2.0 (M-4) 及び1.1～1.7倍 (M-6) であった。

表 2.6.4.5.3-1 ラット13週間反復経口投与における M-4及び M-6の曝露

Dosing No.	Gender	Metabolite	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1 st	Male	M-4	55.3 ± 13.1	934 ± 167
		M-6	6.07 ± 3.78	90.8 ± 32.0
	Female	M-4	31.3 ± 5.2	593 ± 112
		M-6	3.03 ± 0.31	49.3 ± 13.8
91 st (last)	Male	M-4	94.9 ± 9.1	1830 ± 140
		M-6	6.45 ± 1.02	118 ± 13
	Female	M-4	58.9 ± 7.4	1060 ± 180
		M-6	4.50 ± 0.73	84.9 ± 15.0

パラメータ値は3例の平均±標準偏差で表示 (4.2.2.1-6 Table 10及び Table 11を改変)

表 2.6.4.5.3-2 ラット13週間反復経口投与における M-4及び M-6の血漿中トラフ濃度

Gender	Metabolite	Dosing No.			
		2 nd	28 th	56 th	91 st (last)
Male	M-4	31.0 ± 1.6	75.7 ± 8.0	60.1 ± 7.9	59.0 ± 5.1
	M-6	4.15 ± 0.79	5.49 ± 0.91	5.18 ± 1.35	4.25 ± 1.48
Female	M-4	24.8 ± 6.3	41.2 ± 12.2	47.2 ± 12.6	43.9 ± 12.9
	M-6	2.27 ± 0.97	3.23 ± 1.51	3.78 ± 1.16	3.63 ± 0.82

血漿中トラフ濃度 (ng/mL) : 投与前血漿中濃度, 各濃度は3例の平均±標準偏差で表示

(4.2.2.1-6 Table 4～Table 9を改変)

(4) カニクイザル反復経口投与後の血漿中代謝物 M-4及び M-6の曝露

(資料番号4.2.2.1-7)

本薬（懸濁液）の雌雄カニクイザル13週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）において得られた血漿（凍結保存，用量：最高用量の12 mg/kg/日）を用いて，血漿中 M-4及び M-6濃度を LC-MS/MS にて定量し，各代謝物の曝露を評価した。初回及び最終（91回）投与時の曝露（ C_{max} 及び AUC_{0-24h} ）を表 2.6.4.5.3-3に，血漿中トラフ濃度を表 2.6.4.5.3-4に示す。

雌雄カニクイザルにおける血漿中 M-4の曝露は，45.8～107 ng/mL (C_{max}) 及び778～1890 ng·h/mL (AUC_{0-24h}) であった。一方，M-6の曝露は，2.89～10.4 ng/mL (C_{max}) 及び51.5～192 ng·h/mL (AUC_{0-24h}) であり，M-4暴露の6.3～10.2%であった。M-4及び M-6の曝露に明らかな雌雄差は認められなかった。投与28回目以降の血漿中トラフ値に顕著な増加は認められず，最終投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は初回投与時の1.9～2.4 (M-4) 及び2.1～3.7倍 (M-6) であった。

表 2.6.4.5.3-3 カニクイザル13週間反復経口投与における M-4及び M-6の曝露

Dosing No.	Gender	Metabolite	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
1 st	Male	M-4	45.8 ± 20.1	778 ± 377
		M-6	2.89 ± 1.26	51.5 ± 28.2
	Female	M-4	49.1 ± 16.7	795 ± 283
		M-6	4.30 ± 0.51	59.7 ± 17.4
91 st (last)	Male	M-4	107 ± 22	1890 ± 680
		M-6	10.4 ± 4.2	192 ± 91
	Female	M-4	98.5 ± 25.2	1530 ± 290
		M-6	9.10 ± 2.46	146 ± 39

パラメータ値は5例の平均±標準偏差で表示

(4.2.2.1-7 Table 10及び Table 11を改変)

表 2.6.4.5.3-4 カニクイザル13週間反復経口投与における M-4及び M-6の血漿中トラフ濃度

Gender	Metabolite	Dosing No.			
		2 nd	28 th	56 th	91 st (last)
Male	M-4	27.2 ± 15.2	76.1 ± 25.1	80.4 ± 38.9	56.5 ± 25.5
	M-6	2.24 ± 1.66	7.61 ± 3.24	9.00 ± 6.35	5.61 ± 2.46
Female	M-4	21.3 ± 6.9	65.9 ± 14.0	55.2 ± 10.9	45.8 ± 7.8
	M-6	1.69 ± 1.59	6.85 ± 2.76	5.23 ± 2.04	4.66 ± 0.47

血漿中トラフ濃度 (ng/mL) : 投与前血漿中濃度, 各濃度は5例の平均±標準偏差で表示

(4.2.2.1-7 Table 4~Table 9を改変)

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラット単回経口投与後の尿及び糞中排泄

(資料番号4.2.2.4-5)

雄ラットに¹⁴C]アレクチニブを 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿及び糞における 168 時間までの放射能排泄を評価した。

薬物関連物質の主要排泄経路は糞中であり, その排泄は 168 時間においても確認された。投与後 24, 48, 72, 96 及び 168 時間までの糞中累積排泄率は投与量のそれぞれ 51.9, 78.5, 87.2, 91.3 及び 95.7%を占めていた。尿中排泄は投与後 96 時間以内でほぼ完了し, 投与後 168 時間までの尿中累積排泄率は投与量の 0.5%であった。投与後 168 時間のカーカス中に残存していた薬物関連物質は投与量の 2.9%を示した。尿, 糞, 代謝ケージ洗浄液及びカーカスから回収された薬物関連物質の放射能は 99.4%であった。

2.6.4.6.2 ラット単回静脈内投与後の尿, 糞及び胆汁中排泄

(資料番号4.2.2.2-2)

雄ラット (胆管カニュレーション施術) に¹⁴C]アレクチニブを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿, 糞中及び胆汁中における 48 時間までの放射能排泄を評価した。

薬物関連物質の胆汁中排泄は投与後 24 及び 48 時間でそれぞれ投与量の 31.5 及び 42.5%であった。投与後 48 時間までの尿及び糞中に排泄された薬物関連物質はそれぞれ投与量の 2.0 及び 10.3%であり, 生体内の薬物関連物質は主として胆汁を介して糞中に排泄されることが示された。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 ヒト CYP 代謝酵素に対する *in vitro* 誘導能

(資料番号4.2.2.6-1)

凍結ヒト肝細胞（3ドナー）を用いて、本薬（0.01, 0.1及び1 $\mu\text{mol/L}$ ）を72時間曝露したときの CYP1A2, 2B6及び3A4の酵素誘導能を、mRNA 発現量を指標として *in vitro* で評価した。

CYP1A2に関しては、1 $\mu\text{mol/L}$ までの曝露濃度では誘導倍率が0.9～2.0倍（陽性対照誘導能の2.6%以下）であり、*in vitro* 誘導能は弱かった。CYP2B6及び3A4に関しても、0.1 $\mu\text{mol/L}$ までの曝露濃度では誘導倍率がそれぞれ1.2以下及び1.4以下（陽性対照誘導能のそれぞれ ≤ 2.1 及び $\leq 0.7\%$ ）であり、*in vitro* 誘導能は弱かった。しかし、曝露濃度1 $\mu\text{mol/L}$ では誘導倍率が1.5～3.1（CYP2B6, 陽性対照誘導能の2.2～25.8%）及び2.5～3.9倍（CYP3A4, 陽性対照誘導能の4.9～11.5%）であり、本薬の CYP2B6及び3A4に対する *in vitro* 誘導能が確認された。

2.6.4.7.2 ヒト CYP 代謝酵素に対する *in vitro* 阻害能

(資料番号4.2.2.6-2, 4.2.2.6-3)

ヒト肝ミクロソーム（0.2 mg protein/mL）を用いて、CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6及び3A4の酵素活性に対する本薬（0.1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害能を *in vitro* で評価した。表 2.6.4.7.2-1に本薬の IC_{50} 及び10 $\mu\text{mol/L}$ （= 4826 ng/mL）の濃度における阻害を示す。

表 2.6.4.7.2-1 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 活性阻害

CYP isoform	Pre-incubation time (min)	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	Inhibition (%) at 10 $\mu\text{mol/L}$ Alectinib
CYP1A2	0	> 10	13.0
	30	> 10	11.4
CYP2B6	0	> 10	30.8
	30	> 10	31.3
CYP2C8	0	3.87	71.3
	30	6.81	59.7
CYP2C9	0	> 10	23.8
	30	> 10	27.3
CYP2C19	0	> 10	28.9
	30	> 10	29.8
CYP2D6	0	> 10	12.7
	30	> 10	5.4
CYP3A4	0	> 10 ^{*1}	37.0 ^{*1}
	30	6.07 ^{*1}	62.4 ^{*1}
	0	> 10 ^{*2}	29.5 ^{*2}
	30	7.46 ^{*2}	57.1 ^{*2}

*1: ミダゾラムを基質としたときの値, *2: テストステロンを基質としたときの値

(4.2.2.6-2 Table 2及び Table 3を改変)

プレインキュベーションなしの *in vitro* 酵素反応において、本薬は CYP2C8に対して阻害作用を示し（ IC_{50} : 3.87 $\mu\text{mol/L}$ ），10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度では CYP2C8を71.3%阻害した。本薬による CYP2C8の阻害様式は競合であることがモデル解析から示され、その阻害定数（ K_i ）は1.98 $\mu\text{mol/L}$ と算出された。

ヒト肝ミクロソームを30分間プレインキュベーションしたときの CYP3A4に対する本薬の IC_{50} （6.07～7.46 $\mu\text{mol/L}$ ）は、プレインキュベーションなしの IC_{50} （> 10 $\mu\text{mol/L}$ ）より低下し、

本薬による CYP3A4の時間依存的阻害が確認された。本薬の CYP3A4に対する最大不活性化速度定数 (k_{inact}) は 0.0624 min^{-1} 、見かけの不活性化速度定数 (k_{obs}) が k_{inact} の1/2となるときの阻害剤濃度 (K_i) は $60 \mu\text{mol/L}$ 以上と算出された。

評価したその他の CYP 分子種 (1A2, 2B6, 2C9, 2C19及び2D6) に対しては、本薬による顕著な競合阻害は認められず ($\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{mol/L}$)、時間依存的阻害も示されなかった。

2.6.4.7.3 膜透過性及びトランスポーターを介した *in vitro* 輸送

(1) 膜透過性及びヒト排泄トランスポーターを介した *in vitro* 輸送及び基質輸送阻害：P-gp

(資料番号4.2.2.6-4, 4.2.2.6-6)

Caco-2細胞を用いて、アレクチニブ ($10 \mu\text{mol/L}$) の膜透過性を調べた結果、 P_{app} は $1.88 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ であることから、膜透過性は中程度以上と考えられた。また、Caco-2細胞を用いて、P-gp を介した [^{14}C]アレクチニブ ($0.3, 1 \mu\text{mol/L}$) の輸送を評価した。P-gp の典型基質であるジゴキシン ($1 \mu\text{mol/L}$) の Caco-2細胞における efflux ratio ($P_{\text{app, Basal to Apical}} / P_{\text{app, Apical to Basal}}$) は 8.01であったのに対し、本薬の efflux ratio は濃度によらず2未満を示した (0.924 及び 1.32)。本薬は P-gp に基質としてほとんど認識されないことが示唆された。

Caco-2細胞を用いて、ジゴキシン ($1 \mu\text{mol/L}$) の P-gp を介した輸送に対する本薬 ($0.03 \sim 3 \mu\text{mol/L}$) の影響を *in vitro* で評価した。ジゴキシンの Caco-2細胞における efflux ratio は濃度依存的に低下し、本薬による P-gp の輸送阻害 (IC_{50} : $1.13 \mu\text{mol/L}$) が確認された。

(2) ヒト排泄トランスポーターを介した *in vitro* 輸送及び基質輸送阻害：BCRP

(資料番号4.2.2.6-5)

ヒト BCRP 発現細胞を用いて、BCRP を介した [^{14}C]アレクチニブ ($0.3, 1, 3 \mu\text{mol/L}$) の輸送を *in vitro* で評価した。BCRP の典型基質であるプラゾシン (10 nmol/L) のヒト BCRP 発現細胞における efflux ratio (ホスト細胞の efflux ratio で補正した値) は 4.77 であったのに対し、本薬の efflux ratio は濃度によらず2未満を示した ($1.13 \sim 1.62$)。本薬は BCRP に基質としてほとんど認識されないことが示唆された。

ヒト BCRP 発現細胞を用いて、プラゾシン (10 nmol/L) の BCRP を介した輸送に対する本薬 ($0.01 \sim 3 \mu\text{mol/L}$) の影響を *in vitro* で評価した。プラゾシンの BCRP 発現細胞における efflux ratio (ホスト細胞の efflux ratio で補正した値) は濃度依存的に低下し、本薬による BCRP の輸送阻害 (IC_{50} : $0.103 \mu\text{mol/L}$) が確認された。

(3) ヒト取込みトランスポーターを介した *in vitro* 基質輸送阻害：OATP1B1, OAT1, OAT3及びOCT2

(資料番号4.2.2.6-5)

ヒト OATP1B1, OAT1, OAT3又は OCT2をそれぞれ発現した細胞を用いて、各取込みトランスポーターを介した輸送に対する本薬 ($3 \mu\text{mol/L}$) の影響を *in vitro* で評価した。

典型基質の取込みトランスポーター発現細胞における取り込み量は本薬の有無に関わらずほとんど変化しなかった。本薬存在下における OATP1B1, OAT1, OAT3及び OCT2を介した基質取込みは本薬非存在下のそれぞれ $96.7, 106.2, 92.3$ 及び 106.3% であり、本薬による OATP1B1, OAT1, OAT3及び OCT2の輸送阻害は示されなかった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

本薬の吸収、分布、代謝及び排泄は主として、非臨床毒性試験に使用したラット及びカニク

イザルを用いて評価した。ヒトにおける血漿蛋白結合，血球移行，代謝及び薬物相互作用に関しては，ヒト由来試料を用いて *in vitro* で評価した。

ラットに本薬を1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの消化管吸収性は高く（F：88.6%），血漿中未変化体の終末相 $t_{1/2}$ は32.1時間と比較的長かった。静脈内投与時の終末相 $t_{1/2}$ は24.4時間であり，CL（11.0 mL/min/kg）はラット肝血流量（55.2 mL/min/kg¹⁾）の約20%と低かった。 V_{ss} （13.3 L/kg）は体液量（0.668 L/kg¹⁾）の約20倍であり，薬物関連物質が組織中に速やかに高濃度・広範囲に分布したことと一致した。

ラット13週間反復経口投与（1日1回投与）時の低・中用量（3及び9 mg/kg/日）において，用量に比例した曝露増加が確認された。投与28回目以降の血漿中濃度のトラフ値に明らかな増加が認められなかったことから，ラット反復投与時の血漿中濃度は定常状態に達したと考えられた。カニクイザル13週間反復経口投与（1日1回投与）時の曝露も低・中用量（1.3及び4 mg/kg/日）で用量に比例した増加が確認された。投与28回目以降の血漿中濃度のトラフ値に明らかな増加は認められず，カニクイザルの反復投与においても血漿中濃度は定常状態に達したと考えられた。

雌ラットにおける未変化体の曝露は雄ラットより若干高い値（1.1～1.7倍）を示し，また，血漿中代謝物 M-4及び M-6の曝露は雄ラットで若干高い値を示した。本薬のヒトにおける主要代謝酵素は CYP3A4であることが示唆されており，ラットにおける代謝も CYP3A サブファミリーの関与が推定された。ラット CYP3A サブファミリーの中で CYP3A1/23及び3A2に関しては，肝臓の発現量及び酵素活性が雄で高いことが報告されている²⁾。ラットの曝露に認められた若干の雌雄差（雌>雄）は，これらの CYP3A サブファミリーの雌雄差が関与している可能性が考えられた。雌雄カニクイザルの未変化体曝露の雌/雄比は0.8～1.5であり，血漿中 M-4及び M-6の曝露も雌雄で同程度であったことから，カニクイザルでは明らかな曝露の雌雄差はないと考えられた。

ラットにおける腸肝循環の寄与は低いことが示唆された。ラットの静脈内投与後の胆汁における薬物関連物質はほとんどが代謝物（未変化体の組成：4%，主代謝物 M-4の組成：40.6%）であったことから，本薬代謝物の消化管吸収性は低いと考えられた。

白色ラットに放射能（¹⁴C）標識した本薬（1 mg/kg）を経口投与したときの生体内薬物関連物質は，眼球，脊髄，小脳及び大脳以外の組織では最高血漿中濃度より高い濃度まで到達し，投与後72時間でも多くの組織に検出されたことから，薬物関連物質の全身組織への移行性及び滞留性は高いと考えられた。脳における薬物関連物質の濃度は他の組織に比べて低かったが， T_{max} （投与後8～12時間）の T/P は0.6～0.9を示し，投与後24時間までの放射能は血漿と同程度の値（T/P：0.5～1.5）で推移したこと，及びラット血漿中における薬物関連物質は主として未変化体であったことから，本薬は血液脳関門を透過すると考えられた。有色ラットに放射能（¹⁴C）標識した本薬（10 mg/kg）を経口投与したときの薬物関連物質の組織分布は，メラニン含有組織のブドウ膜で常に最高濃度を示したこと，及び有色皮膚においても非有色皮膚より薬物関連物質濃度が高く推移したことから，薬物関連物質のメラニンへの高い親和性が示唆された。ブドウ膜及び有色皮膚を除いた白色及び有色ラットの多くの組織では，投与後168時間までの薬物関連物質の消失パターンは類似していること，及び投与後168時間までの単位用量あたりの曝露は白色及び有色ラット間で顕著な差がないことから，メラニン含有組織以外の有色ラットにおける薬物関連物質の滞留性は高く，白色ラットと類似していると推察された。

本薬の血漿蛋白結合率は10000 ng/mL までの濃度において，種（ラット，カニクイザル及びヒト）によらず非常に高い値（> 99%）を示した。ヒト血漿中における主結合蛋白は HSA であり， α_1 -AGP への結合率は低いことが示されたことから，血漿中 α_1 -AGP 濃度の変動³⁾による本薬曝露の個体内及び個体間差への影響は低いと考えられた。ヒトにおける本薬の血球移行率は，血液中濃度が1000 ng/mL までは一定値（約80%）を示したが，10000 ng/Lm では低下が認められた（血球移行率：約60%，血球中濃度：約12000 ng/mL）。ヒトの血球中飽和濃度を約12000 ng/mL とした場合，血漿中濃度が約3000 ng/mL 以上で血球移行率が低下すると計算され

た。臨床推奨用量（300 mg/回，1日2回，連日経口投与）での定常状態（22日目）における平均 $C_{\max}$ が575 ng/mL（表 2.7.2.2.2.1.1-1）であることを考慮すると，血球移行率の低下が曝露の非線形性の要因となる可能性は低いと考えられた。

妊娠ラットにおける薬物関連物質の組織分布も雄の白色ラットと同様に，脳及び眼球を除く組織で高い移行性が確認された。組織分布においても雌で若干高い組織中濃度となる傾向が認められ，ラット血漿中未変化体濃度に若干の雌雄差（雄<雌）が認められたことと一致した，雌及び妊娠時に特有な組織（乳腺，卵巣，子宮，胎盤，羊水及び胎膜）及び胎児にも薬物関連物質が移行することが確認された。

本薬の肝細胞における代謝物の質的なプロファイルはマウス，ラット，イヌ，カンクイザル及びヒトで類似していた。ヒトにおける主代謝経路は代謝物 M-4（モルフォリン環の開環及び脱アルキル化）の生成であると推定された。ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた代謝関与酵素の評価から，本薬は CYP により代謝されることが確認され，肝臓における主要代謝酵素は CYP3A4であることが示唆された（CYP3A 代謝の寄与率： $\geq 47\%$ ）。また，発現系ヒト CYP を用いた評価では，主要代謝酵素として CYP3A4が確認された他，M-4及び M-6の生成に CYP1A1，2A6，2B6，2C8/9/19，2D6，3A5 及び4A11の関与も示された。

ラットに $[^{14}\text{C}]$ アレクチニブを経口投与したときの血漿では主として未変化体が検出されたが，ラット静脈内投与時の胆汁（主排泄経路）には M-4（40.6%）が主代謝物として認められたことから，*in vitro* 及び *in vivo* ともに M-4が主代謝物であることが推察された。ラット及びカンクイザルに本薬を1日1回反復経口投与したときの血漿中 M-4濃度は，投与28回目以降の血漿中トラフ濃度に顕著な変動が認められなかったことから，定常状態に達すると考えられた。本薬の13週間反復経口投与毒性試験の高用量（ラット：27 mg/kg/日，カンクイザル：12 mg/kg/日）での最終投与時（定常状態）における M-4の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は1060～1890 ng・h/mL であり，これは臨床推奨用量（300 mg/回，1日2回，連日経口投与）でのヒト定常状態における M-4曝露（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 推定値：4740 ng・h/mL⁴⁾）の22.4～39.9%であると見積もられた。

ラットにおける薬物関連物質の排泄は，ほとんどが胆汁を介した糞中であることが示された。薬物関連物質の体内からの排泄は緩慢であり，投与後168時間でも確認されたことは，組織滞留性が高いことと一致していた。

本薬の酵素誘導能に関して，臨床推奨用量における非結合型薬物の血漿中濃度から臨床薬物相互作用の可能性を考察した。本用量での患者の定常状態における平均 $C_{\max}$ は575 ng/mL であり，血漿蛋白結合率（ $> 99\%$ ）から算出される非結合型未変化体の $C_{\max}$ は5.75 ng/mL 未満と考えられた。一方，*in vitro* 酵素誘導試験の最大曝露（1 $\mu\text{mol/L}$ = 483 ng/mL）における非結合型未変化体の濃度範囲は2.5～200 ng/mL であった。CYP1A2に関しては *in vitro* 誘導倍率が2.0倍以下（陽性対照誘導能の2.6%以下）であったことから，臨床薬物相互作用が起こる可能性は低いと判断された。CYP2B6及び3A4に関しては最大曝露濃度（1 $\mu\text{mol/L}$ ）において，誘導倍率がそれぞれ，1.5～3.1（陽性対照誘導能の2.2～25.8%）及び2.5～3.9倍（陽性対照誘導能の4.9～11.5%）の *in vitro* 誘導能が確認されたが，非結合型未変化体の *in vitro* 及び *in vivo* における濃度差を考慮すると，臨床薬物相互作用の程度は顕著ではないと判断された。

In vitro 試験で認められた本薬の CYP2C8に対する競合阻害（ K_i = 1.98 $\mu\text{mol/L}$ ，956 ng/mL）に関しては，血漿中非結合型分率が1%未満と極めて低いことから，臨床推奨用量（ヒト定常状態における平均 $C_{\max}$ = 575 ng/mL）において CYP2C8の競合阻害に起因する臨床薬物相互作用は顕著ではないと推察された。一方，CYP3A4に関しては代謝に依存した阻害（ k_{inact} = 0.0624 min^{-1} ， $K_i \geq 60 \mu\text{mol/L}$ ）が示唆され，CYP3A4の基質となる薬物を併用したときに併用薬の血漿中濃度を増加させる可能性が推察された。また，本薬は CYP3A4代謝の寄与が比較的高いことが示唆され，CYP3A4の誘導剤及び阻害剤の併用は本薬の血漿中濃度を変動させる可能性が推察された。

ヒト排泄トランスポーター（P-gp 及び BCRP）を介した薬物輸送の本薬による阻害が *in vitro* で示された。本薬の P-gp 及び BCRP に対する IC_{50} がそれぞれ1.13 $\mu\text{mol/L}$ （545 ng/mL）及び

0.103 $\mu\text{mol/L}$ (50 ng/mL) と低いこと、及び本薬は臨床推奨用量が1回300 mg であり消化管内薬物濃度が高くなることが予想されることから、それらの基質となる薬物を併用したときに併用薬の血漿中濃度を増加させる可能性が推察された。一方、ヒト取り込みトランスポーターである OATP1B1, OAT1, OAT3 及び OCT2 を介した各特異的基質の輸送に対して、本薬 (3 $\mu\text{mol/L}$) の輸送阻害はほとんど認められず、臨床薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

- 1) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res.* 1993; 10:1093–5.
- 2) Aiba T, Yoshinaga M, Ishida K, Takehara Y, Hashimoto Y. Intestinal expression and metabolic activity of the CYP3A subfamily in female rats. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28:311–5.
- 3) 小田切優樹. 薬物の血清タンパク結合に関する研究. *Yakugaku Zasshi* 2009;129:413–25.
- 4) ██████████. AF-001JP 薬物動態解析報告書 (AUC₀₋₂₄予測), Version. 1.0. 中外製薬株式会社 社内報告書, 20██████.

**アレセンサカプセル20 mg
アレセンサカプセル40 mg
(アレクチニブ塩酸塩)**

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.6. 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験概要表

略語一覧

略語	英名	和名
α_1 -AGP	α_1 -Acid glycoprotein	α_1 -酸性糖蛋白
AUC _{0-24h}	Area under the plasma concentration–time curve from time zero to 24 h	0から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-96h}	Area under the plasma concentration–time curve from time zero to 96 h	0から96時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration–time curve from time zero to extrapolated infinity	0から無限時間までを外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
CL	Total clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMA	N, N-dimethylacetamide	N, N-ジメチルアセトアミド
eq	Equivalent of [¹⁴ C]Alectinib	[¹⁴ C]アレクチニブ当量
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HP- β -CD	Hydroxypropyl β -cyclodextrin	ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
[I]	Concentration of inhibitor	阻害剤濃度
IC ₅₀	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
i.d.	Intraduodenal	十二指腸内
i.v.	Intravenous	静脈内
K _i	Inhibitor concentration producing $k_{\text{obs}}=k_{\text{inact}}/2$	k_{obs} が k_{inact} の1/2となるときの阻害剤濃度
K _i	Inhibition constant	阻害定数
k _{inact}	Maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
k _m	Michaelis constant	ミカエリス定数
k _{obs}	Apparent inactivation rate constant	見かけの不活性化速度定数
LC–MS	Liquid chromatography–mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC–MS/MS	Liquid chromatography–tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LC–RID/MS	Liquid chromatography–radioisotope detector–mass spectrometry	液体クロマトグラフィー放射能検出質量分析
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MS	Mass spectrometry	質量分析
MsOH	Methanesulfonic acid (Mesylic acid)	メタンスルホン酸（メシル酸）
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド

略語	英名	和名
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P_{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
p.o.	Oral (<i>per os</i>)	経口
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィ
Radio-HPLC	High performance liquid chromatography-radioactivity detection	高速液体クロマトグラフィー放射能検出
rhCYP	Recombinant human CYP	発現系ヒト CYP
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
[S]	Concentration of substrate	基質濃度
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T/P	Ratio of tissue/plasma concentration	組織/血漿濃度比
T_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
v	Metabolic velocity (Metabolic activity)	代謝速度 (代謝活性)
V_{max}	Maximum metabolic velocity (Maximum metabolic activity)	最大代謝速度 (最大代謝活性)
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積

目次

	頁
2.6.5 薬物動態試験概要表.....	5
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表.....	5
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験.....	8
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与.....	10
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与.....	12
2.6.5.5 薬物動態試験：吸収：腸肝循環.....	20
2.6.5.6 薬物動態試験：分布：組織分布.....	22
2.6.5.7 薬物動態試験：分布：蛋白結合.....	32
2.6.5.8 薬物動態試験：分布：妊娠又は授乳動物における試験.....	35
2.6.5.9 薬物動態試験：分布：その他の分布試験.....	39
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路.....	40
2.6.5.11 薬物動態試験：代謝： <i>In Vitro</i>	41
2.6.5.12 薬物動態試験：代謝： <i>In Vivo</i>	53
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄：尿・糞中排泄.....	64
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中排泄.....	66
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用：薬物代謝酵素の誘導/阻害.....	68
2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用：薬物輸送.....	78
2.6.5.17 その他の薬物動態試験.....	86

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Absorption					
Single Dose PK	Rat (male, fasted)	i.v. (1 mg/kg as a free base, solution of Alectinib Hydrochloride) p.o. (1 mg/kg as a free base solution of Alectinib Hydrochloride)	████████████████████	ADM-0065	4.2.2.2-1
Repeated Doses TK (13-week GLP toxicity study)	Rat (male, female)	p.o. (3, 9, 27 mg/kg/day as a free base for 13 weeks, suspension of Alectinib Hydrochloride)	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. ████████████████████	TOX-0026	4.2.3.2-3
	Cynomolgus monkey (male, female)	p.o. (1.3, 4, 12 mg/kg/day as a free base for 13 weeks, suspension of Alectinib Hydrochloride)	████████████████████	TOX-0027	4.2.3.2-7
Enterohepatic circulation	Rat (male, bile duct-cannulated)	i.d. (1.96 µg eq/8.77 kBq/1 mL/rat) Pooled bile (collected bile up to 24 h after i.v. dose of [¹⁴ C]Alectinib to rats)	████████████████████	ADM-0064	4.2.2.2-2
Distribution					
Tissue Distribution (QWBA)	Rat (male, albino)	p.o. (1 mg/kg, solution of [¹⁴ C]Alectinib)	████████████████████	ADM-0149	4.2.2.3-1
	Rat (male, pigmented)	p.o. (10 mg/kg, solution of [¹⁴ C]Alectinib)	████████████████████	ADM-0005	4.2.2.3-2
<i>In Vitro</i> Protein Binding	Mouse, rat, cynomolgus monkey, human plasma	<i>In vitro</i> (100, 1000, 10000 ng/mL, [¹⁴ C]Alectinib)	████████████████████	ADM-0150	4.2.2.3-3
	Human HSA, α ₁ -AGP	<i>In vitro</i> (100, 300, 1000 ng/mL, [¹⁴ C]Alectinib)	████████████████████	ADM-0067	4.2.2.3-4

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧（続）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
<i>In Vitro</i> Blood Cells Partitioning	Mouse, rat, monkey, human blood	<i>In vitro</i> (100, 1000, 10000 ng/mL, [¹⁴ C]Alectinib)		ADM-0150	4.2.2.3-3
Feto-Placental Transfer (QWBA)	Rat (female, pregnant)	p.o. (1 mg/kg, solution of [¹⁴ C]Alectinib)		ADM-0063	4.2.2.3-5
Metabolism					
<i>In Vitro</i> Metabolite Profile	Mouse, rat, dog, monkey, human hepatocytes,	<i>In vitro</i> (10 µmol/L, [¹⁴ C]Alectinib)		ADM-0148	4.2.2.4-1
<i>In Vitro</i> Metabolizing Enzyme	Recombinant human CYP microsomes (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 4A11)	<i>In vitro</i> (10 µmol/L, [¹⁴ C]Alectinib)		ADM-0151	4.2.2.4-2
	Human liver microsomes with the specific inhibitor for CYP (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4/5)	<i>In vitro</i> (10 µmol/L, [¹⁴ C]Alectinib)		ADM-0066	4.2.2.4-3
	Human hepatocytes and liver microsomes with CYP 3A4/5 inhibitor or pan-CYP inhibitor	<i>In vitro</i> (2 µmol/L, [¹⁴ C]Alectinib)	Basel	1056535	4.2.2.4-4
<i>In Vivo</i> Metabolite Profile	Rat (male) plasma, urine, feces	p.o. (1 mg/kg, solution of [¹⁴ C]Alectinib)		ADM-0147	4.2.2.4-5
	Rat (male, bile duct-cannulated) bile	i.v. (1 mg/kg, solution of [¹⁴ C]Alectinib)		ADM-0064	4.2.2.2-2
	Rat (male, female) plasma (concentration of metabolite M-4 and M-6)	p.o. (27 mg/kg/day as a free base for 13 weeks, suspension of Alectinib Hydrochloride)	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	ADM-0042	4.2.2.1-6

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧 (続)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
	Cynomolgus monkey (male, female) plasma (concentration of metabolite M-4 and M-6)	p.o. (12 mg/kg/day as a free base for 13 weeks, suspension of Alectinib Hydrochloride)	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	ADM-0043	4.2.2.1-7
Excretion					
Excretion into Urine and Feces	Rat (male)	p.o. (1 mg/kg, solution of [¹⁴ C]Alectinib)		ADM-0147	4.2.2.4-5
Excretion into Bile	Rat (male, bile duct-cannulated) urine, feces, bile	i.v. (1 mg/kg, solution of [¹⁴ C]Alectinib)		ADM-0064	4.2.2.2-2
Drug-Drug Interaction					
<i>In Vitro</i> Enzyme Induction	Human hepatocytes (CYP1A2, 2B6, 3A4)	<i>In vitro</i> (0.01, 0.1, 1, 10 μmol/L, Alectinib Hydrochloride)		ADM-0082	4.2.2.6-1
<i>In Vitro</i> Enzyme Inhibition	Human liver microsomes (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)	<i>In vitro</i> (0.1 to 60 μmol/L, Alectinib Hydrochloride)		ADM-0146	4.2.2.6-2
				ADM-0019	4.2.2.6-3
<i>In vitro</i> Permeability	Caco-2 cells	<i>In vitro</i> (10 μmol/L, Alectinib Hydrochloride)	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	ADM-0017	4.2.2.6-6
<i>In Vitro</i> Transport (Sensitivity as a substrate and inhibition)	Caco-2 cells (human P-gp)	<i>In vitro</i> (0.03 to 3 μmol/L, [¹⁴ C]Alectinib or Alectinib Hydrochloride)	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	ADM-0084	4.2.2.6-4
	Human BCRP expressing MDCK cells	<i>In vitro</i> (0.01 to 3 μmol/L, [¹⁴ C]Alectinib or Alectinib Hydrochloride)		ADM-0085	4.2.2.6-5
<i>In Vitro</i> Transport (Inhibition)	Human OATP1B1, OAT1, OAT3 or OCT2 expressing HEK293 cells	<i>In vitro</i> (3 μmol/L, Alectinib Hydrochloride)		ADM-0085	4.2.2.6-5

2. 6. 5. 2 分析方法及びバリデーション試験

表 2. 6. 5. 2-1 分析方法及びバリデーション試験結果

Assay method validation of Alectinib in plasma, Assay: LC-MS/MS

Species	Range of Quantification	Intra-Assay Accuracy ^{*1} (%)	Intra-Assay Precision ^{*2} (%)	Inter-Assay Accuracy ^{*1} (%)	Inter-Assay Precision ^{*2} (%)	Study No.	Location in CTD
Rat	1 to 250 ng/mL	-8.2 to 12.6	1.7 to 11.9	-8.1 to 0.8	7.0 to 9.2	TOX-0128	4.2.2.1-1
						TOX-0130	4.2.2.1-2
Rabbit	1 to 250 ng/mL	-3.6 to 4.1	0.8 to 3.1	1.1 to 3.4	1.9 to 4.6	TOX-0030	4.2.2.1-3
Cynomolgus monkey	1 to 250 ng/mL	7.8 to 9.9	1.3 to 12.2	5.4 to 6.9	2.1 to 8.1	TOX-0129	4.2.2.1-4
						TOX-0131	4.2.2.1-5

*1: (Mean value of the concentration determined in reproducibility samples – Nominal concentration) / Nominal concentration × 100

*2: Standard deviation / Mean concentration determined in reproducibility samples × 100

表 2.6.5.2-1 分析方法及びバリデーション試験結果 (続)

Quality control in the assay of metabolite M-4 and M-6 in rat and cynomolgus monkey plasma, Assay: LC-MS/MS

Sample	Nominal conc. (ng/mL)	Accuracy*1 (%)			
		Rat, Study No.: ADM-0042		Cynomolgus monkey, Study No.: ADM-0043	
		Location in CTD: 4.2.2.1-6		Location in CTD: 4.2.2.1-7	
		M-4	M-6	M-4	M-6
Calibration standard	1	0.1	-1.6	0.0	0.7
	3	-1.2	2.9	-25.8 (Not used)	-23.8 (Not used)
	10	-0.1	3.9	0.5	-10.6
	30	8.5	7.9	-2.4	8.6
	100	0.4	-1.2	-0.4	2.8
	300	1.1	-3.3	0.8	2.9
	1000	-3.5	-8.1	1.5	-4.5
	3000	5.2	-0.6	NT	NT
QC sample	10	0.0	-1.3	-3.5	29.9
	100	-7.6	-8.8	0.2	0.1
	1000	-3.7	-3.3	-1.1	4.2
	10	-1.6	4.7	-1.9	2.1
	100	20.2	11.3	-3.7	-5.3
	1000	-5.0	-5.2	6.7	9.8
	10	NT	NT	-5.6	6.0
	100	NT	NT	231.4	239.4
	1000	NT	NT	3.6	12.5

*1: (Mean value of the concentration determined in reproducibility samples - Nominal concentration) / Nominal concentration × 100; NT: Not tested

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

表 2.6.5.3-1 ラット単回経口又は静脈内投与

被験物質：Alectinib Hydrochloride

記載箇所：4.2.2.2-1

試験番号：ADM-0065

Species / Strain:	Rat / RccHan TM : WIST
Gender / Number of animals:	Male / 3
Feeding condition:	Fasted from the evening of the day before dosing to 4 h after dosing
Formulation / Vehicle:	p.o.: Solution / % HP-β-CD/ mol/L MsOH/ mol/L HCl i.v.: Solution / DMA: mol/L HCl: % HP-β-CD = 10:2:88
Method of administration:	p.o. i.v.
Dose:	1 mg/kg as a free base
Sample:	Plasma
Sampling time:	p.o.: 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 and 96 h after dosing i.v.: 0.083, 0.25, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 and 96 h after dosing
Analytical method:	LC-MS/MS

表 2.6.5.3-1 ラット単回経口又は静脈内投与（続）

PK parameters for Alectinib

Parameter	p.o.	i.v.
T _{max} (h)	8.0 ± 0.0	NA
C _{max} (ng/mL)	60.9 ± 14.0	(C ₀ : 175 ± 59)
AUC _{0-96h} (ng·h/mL)	1320 ± 280	1530 ± 410
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1400 ± 320	1580 ± 450
MRT (h)	27.6 ± 3.6	20.4 ± 5.3
V _{ss} (L/kg)	NA	13.3 ± 4.3
CL (mL/min/kg)	NA	11.0 ± 2.8
t _{1/2} (h)	32.1 ± 4.9	24.4 ± 10.9
F (%)	88.6	NA

Dose: 1 mg/kg

The value of each parameter represents mean ± SD or mean of 3 animals.

C₀: Extrapolated plasma concentration at time 0 after administration

NA: Not applicable

F = (Mean of AUC_{inf, p.o.}/dose) / (Mean of AUC_{inf, i.v.}/dose) × 100

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

表 2.6.5.4-1 ラット13週間反復経口投与

被験物質：Alectinib Hydrochloride
(Suspension product)

記載箇所：4.2.3.2-3

試験番号：TOX-0026

Species / Strain:	Rat / RccHan™: WIST
Gender / Number of animals:	Male / 3, Female / 3
Feeding condition:	Fed <i>ad libitum</i>
Formulation/ Vehicle:	Suspension / % HPMC / mol/L HCl
Method of administration:	p.o., once a day for 13 weeks
Dose:	3, 9 and 27 mg/kg/day as a free base
Sample:	Plasma
Sampling time:	1 st dosing: 1, 2, 4, 8, 12 and 24 h after dosing 28 th and 56 th dosing: Before dosing 91 st (last) dosing: Before dosing, and 1, 2, 4, 8, 12 and 24 h after dosing
Analytical method:	LC-MS/MS

表 2. 6. 5. 4-1 ラット13週間反復経口投与（続）

TK parameters for Alectinib

Dose (mg/kg/day)		3		9		27	
		1 st dosing	91 st (last) dosing	1 st dosing	91 st (last) dosing	1 st dosing	91 st (last) dosing
T _{max} (h)	Male	3.3 ± 1.2	4.0 ± 0.0	6.7 ± 2.3	5.3 ± 2.3	9.3 ± 2.3	9.3 ± 2.3
	Female	4.0 ± 0.0	2.7 ± 1.2	5.3 ± 2.3	3.3 ± 1.2	6.7 ± 4.6	8.0 ± 4.0
C _{max} (ng/mL)	Male	208 ± 30	370 ± 82	649 ± 45	1250 ± 380	1780 ± 130	1840 ± 160
	Female	238 ± 26	524 ± 114	872 ± 149	1520 ± 190	1960 ± 30	2170 ± 90
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	Male	3010 ± 660	5100 ± 1410	9770 ± 720	18600 ± 5700	30000 ± 4000	35300 ± 3300
	Female	4000 ± 490	8450 ± 750	15100 ± 700	25800 ± 1900	35800 ± 1800	41100 ± 2100

The value of each parameter represents mean ± SD of 3 animals.

表 2.6.5.4-1 ラット13週間反復経口投与（続）

Comparison of TK parameters

Dose (mg/kg/day)			3 (1.0) ^{*1}		9 (3.0) ^{*1}		27 (9.0) ^{*1}	
			1 st dosing	91 st (last) dosing	1 st dosing	91 st (last) dosing	1 st dosing	91 st (last) dosing
C _{max}	Accumulation factor ^{*2}	Male	1.0	1.8	1.0	1.9	1.0	1.0
		Female	1.0	2.2	1.0	1.7	1.0	1.1
	Dose proportionality ^{*3}	Male	1.0	1.0	3.1 (1.0) ^{*5}	3.4 (1.1) ^{*5}	8.6 (1.0) ^{*5}	5.0 (0.6) ^{*5}
		Female	1.0	1.0	3.7 (1.2) ^{*5}	2.9 (1.0) ^{*5}	8.2 (0.9) ^{*5}	4.1 (0.5) ^{*5}
	Gender factor ^{*4}	Male	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Female	1.1	1.4	1.3	1.2	1.1	1.2
AUC _{0-24h}	Accumulation factor ^{*2}	Male	1.0	1.7	1.0	1.9	1.0	1.2
		Female	1.0	2.1	1.0	1.7	1.0	1.1
	Dose proportionality ^{*3}	Male	1.0	1.0	3.2 (1.1) ^{*5}	3.6 (1.2) ^{*5}	10.0 (1.1) ^{*5}	6.9 (0.8) ^{*5}
		Female	1.0	1.0	3.8 (1.3) ^{*5}	3.1 (1.0) ^{*5}	9.0 (1.0) ^{*5}	4.9 (0.5) ^{*5}
	Gender factor ^{*4}	Male	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Female	1.3	1.7	1.5	1.4	1.2	1.2

*1: Dose ratio

*2: Mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) at the last dosing / mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) at the first dosing*3: Mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) of each dosing group / mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) of the lowest dosing group (3 mg/kg/day)*4: Mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) for female / mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) for male

*5: Dose proportionality / dose ratio

表 2. 6. 5. 4-1 ラット13週間反復経口投与（続）

Trough value^{*1} of plasma concentration of Alectinib (ng/mL)

Gender	Dose (mg/kg/day)	2 nd dosing	28 th dosing	56 th dosing	91 st (last) dosing
Male	3	47.0 ± 16.4	90.5 ± 24.4	104 ± 31	107 ± 26
	9	181 ± 47	323 ± 23	356 ± 69	363 ± 102
	27	709 ± 224	1200 ± 100	1070 ± 90	960 ± 134
Female	3	82.4 ± 20.6	190 ± 35	233 ± 56	214 ± 36
	9	388 ± 32	834 ± 59	877 ± 135	722 ± 86
	27	1040 ± 90	1340 ± 290	1560 ± 300	1200 ± 170

Each concentration represents mean ± SD of 3 animals.

*1: Plasma concentration before dosing

表 2.6.5.4-2 カニクイザル13週間反復経口投与

	被験物質 : Alectinib Hydrochloride (Suspension product) 記載箇所 : 4.2.3.2-7 試験番号 : TOX-0027
Species / Strain:	Monkey / Cynomolgus
Gender / Number of animals:	Male / 2 or 3, Female / 3 for 1.3 mg/kg/day Male / 5, Female / 5 for 4 and 12 mg/kg/day
Feeding condition:	Treatment period: given just after dosing once a day Other period: given in the morning once a day
Formulation / Vehicle:	Suspension / % HPMC / mol/L HCl
Method of administration:	p.o., once a day for 13 weeks
Dose:	1.3, 4 and 12 mg/kg/day as a free base
Sample:	Plasma
Sampling time:	1 st dosing: 1, 2, 4, 8, 12 and 24 h after dosing 28 th and 56 th dosing: Before dosing 91 st (last) dosing: Before dosing, and 1, 2, 4, 8, 12 and 24 h after dosing
Analytical method:	LC-MS/MS

表 2.6.5.4-2 カニクイザル13週間反復経口投与（続）

TK parameters for Alectinib

Dose (mg/kg/day)		1.3 (n=3)*		4 (n=5) *		12 (n=5) *	
		1 st dosing	91 st (last) dosing	1 st dosing	91 st (last) dosing	1 st dosing	91 st (last) dosing
T _{max} (h)	Male	5.3 ± 2.3	2.0 (n=2)*	6.8 ± 2.7	2.4 ± 0.9	8.0 ± 0.0	4.4 ± 2.2
	Female	3.3 ± 1.2	3.3 ± 1.2	4.0 ± 0.0	3.2 ± 1.1	4.0 ± 0.0	4.4 ± 2.2
C _{max} (ng/mL)	Male	59.8 ± 26.9	83.4 (n=2)*	170 ± 42	243 ± 33	394 ± 129	461 ± 134
	Female	87.5 ± 8.2	94.3 ± 26.0	175 ± 45	189 ± 51	439 ± 82	463 ± 60
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	Male	792 ± 274	894 (n=2) *	2700 ± 530	3610 ± 580	6640 ± 2370	7060 ± 2530
	Female	942 ± 133	1030 ± 60	2520 ± 420	2810 ± 1040	6410 ± 1170	6920 ± 1680

The value of each parameter represents mean ± SD or mean.

*: The number of animals

表 2.6.5.4-2 カニクイザル13週間反復経口投与（続）

Comparison of TK parameters

Dose (mg/kg/day)			1.3 (1.0 ^{*1})		4 (3.1 ^{*1})		12 (9.2 ^{*1})	
			1 st dosing	91 st (last) dosing	1 st dosing	91 st (last) dosing	1 st dosing	91 st (last) dosing
C _{max}	Accumulation factor ^{*2}	Male	1.0	1.4	1.0	1.4	1.0	1.2
		Female	1.0	1.1	1.0	1.1	1.0	1.1
	Dose proportionality ^{*3}	Male	1.0	1.0	2.8 (0.9 ^{*5})	2.9 (0.9 ^{*5})	6.6 (0.7 ^{*5})	5.5 (0.6 ^{*5})
		Female	1.0	1.0	2.0 (0.6 ^{*5})	2.0 (0.6 ^{*5})	5.0 (0.5 ^{*5})	4.9 (0.5 ^{*5})
	Gender factor ^{*4}	Male	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Female	1.5	1.1	1.0	0.8	1.1	1.0
AUC _{0-24h}	Accumulation factor ^{*2}	Male	1.0	1.1	1.0	1.3	1.0	1.1
		Female	1.0	1.1	1.0	1.1	1.0	1.1
	Dose proportionality ^{*3}	Male	1.0	1.0	3.4 (1.1 ^{*5})	4.0 (1.3 ^{*5})	8.4 (0.9 ^{*5})	7.9 (0.9 ^{*5})
		Female	1.0	1.0	2.7 (0.9 ^{*5})	2.7 (0.9 ^{*5})	6.8 (0.7 ^{*5})	6.7 (0.7 ^{*5})
	Gender factor ^{*4}	Male	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Female	1.2	1.2	0.9	0.8	1.0	1.0

*1: Dose ratio

*2: Mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) at the last dosing / mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) at the first dosing

*3: Mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) of each dosing group / mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) of the lowest dosing group (1.3 mg/kg/day)

*4: Mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) for female / mean of C_{max} (or AUC_{0-24h}) for male

*5: Dose proportionality / dose ratio

表 2.6.5.4-2 カニクイザル13週間反復経口投与（続）

Trough value ^{*1} of plasma concentration of Alectinib (ng/mL)					
Gender	Dose (mg/kg/day)	2 nd dosing	28 th dosing	56 th dosing	91 st (last) dosing
Male	1.3 (n=3) ^{*2}	14.8 ± 3.2	23.1 ± 9.2	21.9 ± 11.5	13.8 (n=2) ^{*2}
	4 (n=5) ^{*2}	64.1 ± 17.3	120 ± 38	128 ± 29	96.1 ± 35.5
	12 (n=5) ^{*2}	187 ± 92	253 ± 72	183 ± 52	193 ± 82
Female	1.3 (n=3) ^{*2}	13.4 ± 5.1	24.5 ± 10.6	18.5 ± 4.4	16.5 ± 5.3
	4 (n=5) ^{*2}	49.5 ± 8.0	83.3 ± 31.2	68.8 ± 36.5	63.2 ± 40.8
	12 (n=5) ^{*2}	145 ± 33	234 ± 120	199 ± 92	188 ± 94

Each concentration represents mean ± SD or mean.

*1: Plasma concentration before dosing

*2: The number of animals

2. 6. 5. 5 薬物動態試験：吸収：腸肝循環

表 2. 6. 5. 5-1 ラット腸肝循環

被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.2-2

試験番号：ADM-0064

Species / Strain:	Rat (bile duct-cannulated) / RccHan™: WIST
Gender / Number of animals:	Male / 3
Feeding condition:	Fed <i>ad libitum</i>
Formulation / Vehicle:	Pooled bile collected up to 24 h after i.v. dosing of [¹⁴ C]Alectinib to bile duct-cannulated rats
Method of administration:	i.d.
Dose :	1.96 µg eq/8.77 kBq/1 mL/rat
Sample:	Bile, urine and feces
Sampling time:	Bile: 0-2, 2-4, 4-8, 8-24 and 24-48 h after i.d. dosing Urine and feces: 0-24 and 24-48 h after i.d. dosing
Analytical method:	LSC

表 2. 6. 5. 5-1 ラット腸肝循環 (続)

Radioactivity excretion in the rat bile, urine and feces after i.d. dosing of the rat bile collected up to 24 h after i.v. dosing of [^{14}C]Alectinib

Time (h)	% of dose					Total
	Bile	Urine	Feces	Cage washing		
				In methanol/water	In methanol	
0–2	0.2 ± 0.1	NA	NA	NA	NA	NA
0–4	0.4 ± 0.1	NA	NA	NA	NA	NA
0–8	1.1 ± 0.2	NA	NA	NA	NA	NA
0–24	2.4 ± 0.4	ND	38.4 ± 24.9	ND	NA	40.8 ± 25.2
0–48	3.0 ± 0.6	ND	76.3 ± 13.8	ND	ND	79.3 ± 14.3

Each result represents mean $\pm$ SD of 3 animals.

ND: Not detected

NA: Not applicable

2. 6. 5. 6 薬物動態試験：分布：組織分布

表 2. 6. 5. 6-1 白色ラット単回経口投与後の組織中濃度

被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.3-1

試験番号：ADM-0149

Species / Strain:	Rat / RccHan™: WIST
Gender / Number of animals:	Male / 1/time point
Feeding condition:	Fed <i>ad libitum</i>
Formulation / Vehicle:	Solution / % HP-β-CD/ mol/L MsOH/ mol/L HCl
Method of administration:	p.o.
Dose:	1 mg/4.5 MBq/kg
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.5 MBq/mg / 97.7 - 98.0%
Sample:	Whole-body thin sections (tissues), plasma
Sampling time :	4, 8, 12, 24, 48, 72, 120 and 168 h after dosing
Analytical method:	QWBA (LSC for concentration in plasma)

表 2.6.5.6-1 白色ラット単回経口投与後の組織中濃度（続）

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the elimination half-life

Tissue	Time after administration								t _{1/2} (h)
	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	
Plasma	68.9	50.0	57.8	13.9	6.85	4.05	1.72	0.923	41.6
Blood	136 (2.0)	139 (2.8)	202 (3.5)	55.2 (4.0)	15.3 (2.2)	10.2 (2.5)	6.14 (3.6)	ND (NC)	56.0
Cerebrum	36.6 (0.5)	46.9 (0.9)	41.1 (0.7)	21.4 (1.5)	9.70 (1.4)	7.38 (1.8)	ND (NC)	ND (NC)	23.1
Cerebellum	35.0 (0.5)	29.4 (0.6)	36.6 (0.6)	14.8 (1.1)	7.82 (1.1)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	17.1
Pituitary gland	1030 (15)	722 (14)	1240 (21)	558 (40)	357 (52)	201 (50)	ND (NC)	ND (NC)	32.6
Spinal cord	39.2 (0.6)	38.6 (0.8)	46.6 (0.8)	21.4 (1.5)	9.46 (1.4)	1.74 (0.4)	ND (NC)	ND (NC)	13.2
Eyeball	4.05 (0.06)	2.85 (0.06)	2.98 (0.05)	28.4 (2.0)	ND (NC)	ND (NC)	6.02 (3.5)	ND (NC)	NC
Harderian gland	1010 (15)	3210 (64)	4000 (69)	4790 (340)	2600 (380)	1610 (400)	218 (130)	75.8 (82)	23.0
Submaxillary gland	1370 (20)	1380 (28)	1500 (26)	821 (59)	376 (55)	245 (60)	96.5 (56)	ND (NC)	36.6

表 2.6.5.6-1 白色ラット単回経口投与後の組織中濃度 (続)

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the elimination half-life

Tissue	Time after administration								t _{1/2} (h)
	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	
Thyroid gland	1880 (27)	1410 (28)	1100 (19)	733 (53)	339 (49)	226 (56)	222 (130)	ND (NC)	36.8
Thymus	623 (9.0)	800 (16)	922 (16)	502 (36)	233 (34)	124 (31)	ND (NC)	ND (NC)	23.8
Heart	856 (12)	1260 (25)	1270 (22)	651 (47)	267 (39)	133 (33)	66.2 (38)	ND (NC)	37.1
Lung	1580 (23)	2820 (56)	3590 (62)	841 (61)	202 (29)	169 (42)	63.7 (37)	ND (NC)	41.6
Liver	1390 (20)	2100 (42)	1870 (32)	817 (59)	389 (57)	225 (56)	127 (74)	120 (130)	38.0
Kidney	1050 (15)	1440 (29)	1370 (24)	851 (61)	336 (49)	205 (51)	97.8 (57)	55.7 (60)	51.1
Adrenal gland	3930 (57)	8960 (180)	7690 (130)	5370 (390)	1860 (270)	1240 (310)	508 (300)	275 (300)	42.9
Pancreas	1100 (16)	1550 (31)	1490 (26)	610 (44)	287 (42)	192 (47)	ND (NC)	ND (NC)	28.8
Spleen	1180 (17)	1780 (36)	1630 (28)	841 (61)	402 (59)	290 (72)	265 (150)	ND (NC)	39.1

表 2.6.5.6-1 白色ラット単回経口投与後の組織中濃度 (続)

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the elimination half-life

Tissue	Time after administration								t _{1/2} (h)
	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	
Brown adipose tissue	1100 (16)	2590 (52)	2540 (44)	1410 (100)	590 (86)	346 (85)	137 (80)	55.3 (60)	36.3
White adipose tissue	63.4 (0.9)	368 (7.4)	388 (6.7)	142 (10)	76.5 (11)	NS (NC)	ND (NC)	ND (NC)	16.4
Bone (femur)	35.0 (0.5)	110 (2.2)	169 (2.9)	16.6 (1.2)	15.2 (2.2)	19.1 (4.7)	ND (NC)	ND (NC)	NC
Bone marrow	693 (10)	820 (16)	624 (11)	505 (36)	215 (31)	157 (39)	ND (NC)	ND (NC)	26.7
Skin	214 (3.1)	314 (6.8)	682 (12)	595 (43)	278 (41)	174 (43)	97.0 (56)	ND (NC)	48.6
Skeletal muscle	396 (5.8)	446 (8.9)	404 (7.0)	164 (12)	64.9 (9.5)	38.4 (9.5)	ND (NC)	ND (NC)	22.9
Testis	91.6 (1.3)	156 (3.1)	219 (3.8)	120 (8.6)	40.9 (6.0)	19.4 (4.8)	5.72 (3.3)	ND (NC)	25.6
Epididymis	145 (2.1)	256 (5.1)	402 (7.0)	181 (13)	NS (NC)	NS (NC)	ND (NC)	ND (NC)	NC
Vesicular gland	NS (NC)	NS (NC)	80.3 (1.4)	24.0 (1.7)	NS (NC)	NS (NC)	ND (NC)	ND (NC)	NC

表 2.6.5.6-1 白色ラット単回経口投与後の組織中濃度 (続)

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the elimination half-life

Tissue	Time after administration								t _{1/2} (h)
	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	
Stomach	628 (9.1)	813 (16)	560 (9.7)	178 (13)	89.4 (13)	NS (NC)	ND (NC)	ND (NC)	12.8
Small intestine	738 (11)	660 (13)	425 (7.4)	380 (27)	NS (NC)	NS (NC)	ND (NC)	ND (NC)	20.7
Large intestine	69.2 (1.0)	NP (NC)	1610 (28)	594 (43)	169 (25)	NS (NC)	ND (NC)	NP (NC)	11.3
Stomach (contents)	16700 (240)	7400 (150)	1760 (30)	299 (22)	110 (16)	75.9 (19)	27.7 (16)	ND (NC)	NA
Small intestine (contents)	5380 (78)	5040 (100)	1960 (34)	2010 (140)	441 (64)	227 (56)	123 (72)	ND (NC)	NA
Cecum (contents)	8530 (120)	10200 (200)	6380 (110)	2320 (170)	722 (110)	418 (100)	166 (97)	ND (NC)	NA
Large intestine (contents)	6.21 (0.09)	NP (NC)	NP (NC)	NP (NC)	1450 (210)	1040 (260)	244 (140)	NP (NC)	NA

The value in parenthesis represents the ratio of concentration in tissue relative to plasma (T/P ratio).

ND: Not detected, NS: Not specified, NP: Not presented, NA: Not applicable,

NC: Not calculated (owing to ND, NS or NP for radioactivity concentration, or owing to lack of sampling points at the elimination phase for t_{1/2})

表 2.6.5.6-2 有色ラット単回経口投与後の組織中濃度

被験物質：[¹⁴C]Alectinib

Alectinib Hydrochloride

記載箇所：4.2.2.3-2

試験番号：ADM-0005

Species / Strain:	Rat / Iar: Long-Evans (partially pigmented)
Gender / Number of animals:	Male / 1/time point
Feeding condition:	Fed <i>ad libitum</i>
Formulation / Vehicle:	Solution / % HP-β-CD/ mol/L MsOH/ mol/L HCl
Method of administration:	p.o.
Dose:	10 mg/4.48 MBq/kg
Radionuclide / Specific activity / Purity:	[¹⁴ C]Alectinib: ¹⁴ C / 4.48 MBq/mg / 95.2% (Specific activity in the formulation: 0.442 MBq/mg)
Sample:	Whole-body thin sections (tissues), plasma
Sampling time :	12, 24, 48, 72, 120, 168, 336 and 504 h after dosing
Analytical method:	QWBA (LSC for concentration in plasma)

表 2.6.5.6-2 有色ラット単回経口投与後の組織中濃度（続）

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the pharmacokinetic parameter

Tissue	Time after administration								$t_{1/2}$	$t_{1/2}$ (168 h)	$AUC_{0-168\text{ h}}$	AUC_{0-t}	AUC_{inf}
	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	336 h	504 h	(h)	(h)	(ng eq•h/g)	(ng eq•h/g)	(ng eq•h/g)
Plasma	503	209	52.3	41.6	ND	10.1	ND	ND	49.5	49.5	13000	13000	13700
Blood	1360 (2.7)	601 (2.9)	150 (2.9)	116 (2.8)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	16.6	16.6	NA	30300	33100
Cerebrum	498 (1.0)	268 (1.3)	BLQ (NC)	106 (2.6)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	29.0	29.0	NA	15800	NA
Cerebellum	472 (0.9)	242 (1.2)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NC	NC	NA	6960	NC
Pituitary gland	15200 (30)	6750 (32)	1780 (34)	1650 (40)	1540 (NC)	964 (95)	1030 (NC)	966 (NC)	NC	144	482000	817000	NC
Spinal cord	540 (1.1)	245 (1.2)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	NC	NC	NA	7720	NC
Uvea	59100 (120)	66900 (320)	59000 (1100)	61100 (1500)	36300 (NC)	34000 (3400)	34500 (NC)	36500 (NC)	NC	114	8030000	19700000	NC
Eyeball	699 (1.4)	458 (2.2)	483 (9.2)	555 (13)	171 (NC)	195 (19)	224 (NC)	143 (NC)	NC	NC	59200	125000	NC
Harderian gland	39700 (79)	45600 (220)	15900 (300)	12900 (310)	4160 (NC)	1760 (170)	749 (NC)	341 (NC)	142	33.4	2280000	2560000	2630000

表 2.6.5.6-2 有色ラット単回経口投与後の組織中濃度（続）

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the pharmacokinetic parameter

Tissue	Time after administration								$t_{1/2}$	$t_{1/2}$ (168 h)	$AUC_{0-168\text{ h}}$	AUC_{0-t}	AUC_{inf}
	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	336 h	504 h	(h)	(h)	(ng eq•h/g)	(ng eq•h/g)	(ng eq•h/g)
Submaxillary gland	10200 (20)	5200 (25)	1320 (25)	1230 (30)	506 (NC)	402 (40)	324 (NC)	231 (NC)	420	62.9	310000	417000	NA
Thyroid gland	8280 (16)	5090 (24)	2300 (44)	2000 (48)	998 (NC)	781 (77)	657 (NC)	487 (NC)	493	71.7	376000	592000	NA
Thymus	5190 (10)	2650 (13)	944 (18)	830 (20)	463 (NC)	339 (34)	257 (NC)	152 (NC)	290	76.9	187000	270000	334000
Heart	6330 (13)	2970 (14)	1110 (21)	953 (23)	477 (NC)	380 (38)	368 (NC)	281 (NC)	600	72.4	215000	332000	NA
Lung	23600 (47)	10500 (50)	2680 (51)	1970 (47)	1160 (NC)	1030 (100)	724 (NC)	600 (NC)	401	85.4	654000	911000	NA
Liver	15900 (32)	7590 (36)	2450 (47)	1780 (43)	1070 (NC)	717 (71)	310 (NC)	196 (NC)	180	73.2	499000	622000	673000
Kidney	8170 (16)	4580 (22)	1340 (26)	1080 (26)	516 (NC)	469 (46)	214 (NC)	134 (NC)	189	73.6	276000	359000	396000
Adrenal gland	16300 (32)	11500 (55)	6040 (120)	4700 (110)	1860 (NC)	1520 (150)	1300 (NC)	1950 (NC)	NC	45.0	823000	1330000	NC
Pancreas	10600 (21)	5170 (25)	1410 (27)	1080 (26)	531 (NC)	420 (42)	294 (NC)	132 (NC)	202	65.8	313000	407000	445000

表 2.6.5.6-2 有色ラット単回経口投与後の組織中濃度 (続)

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the pharmacokinetic parameter

Tissue	Time after administration								$t_{1/2}$	$t_{1/2}$ (168 h)	$AUC_{0-168\text{ h}}$	AUC_{0-t}	AUC_{inf}
	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	336 h	504 h	(h)	(h)	(ng eq•h/g)	(ng eq•h/g)	(ng eq•h/g)
Spleen	9740 (19)	5830 (28)	2650 (51)	2830 (68)	1720 (NC)	1930 (190)	1940 (NC)	1320 (NC)	NC	NC	507000	1100000	NC
Brown adipose tissue	8100 (16)	4450 (21)	2430 (46)	1550 (37)	882 (NC)	585 (58)	371 (NC)	414 (NC)	NC	68.3	340000	485000	NC
White adipose tissue	3590 (7.1)	1780 (8.5)	502 (9.6)	251 (6.0)	165 (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	47.8	47.8	NA	95300	107000
Bone (femur)	997 (2.0)	578 (2.8)	161 (3.1)	309 (7.4)	113 (NC)	122 (12)	113 (NC)	BLQ (NC)	NC	NC	43500	63200	NC
Bone marrow (femur)	5810 (12)	3170 (15)	1250 (24)	908 (22)	421 (NC)	487 (48)	393 (NC)	211 (NC)	279	NC	215000	337000	NA
Skin (pigmented)	2870 (5.7)	1360 (6.5)	1260 (24)	865 (21)	399 (NC)	524 (52)	161 (NC)	157 (NC)	193	NC	149000	227000	271000
Skin (non-pigmented)	2310 (4.6)	1190 (5.7)	636 (12)	701 (17)	392 (NC)	233 (23)	117 (NC)	BLQ (NC)	133	60.4	112000	140000	162000
Skeletal muscle	4380 (8.7)	1680 (8.0)	457 (8.7)	321 (7.7)	182 (NC)	146 (14)	124 (NC)	BLQ (NC)	443	72.4	111000	134000	NA
Testis	2130 (4.2)	1480 (7.1)	364 (7.0)	267 (6.4)	157 (NC)	137 (14)	127 (NC)	105 (NC)	876	83.7	77800	119000	NA

表 2.6.5.6-2 有色ラット単回経口投与後の組織中濃度 (続)

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the pharmacokinetic parameter

Tissue	Time after administration								$t_{1/2}$ (h)	$t_{1/2}$ (168 h) (h)	$AUC_{0-168\text{ h}}$ (ng eq•h/g)	AUC_{0-t} (ng eq•h/g)	AUC_{inf} (ng eq•h/g)
	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	336 h	504 h					
Epididymis	3100 (6.2)	1520 (7.3)	707 (14)	298 (7.2)	214 (NC)	221 (22)	156 (NC)	BLQ (NC)	NC	NC	105000	136000	NC
Vesicular gland	908 (1.8)	443 (2.1)	121 (2.3)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	12.4	12.4	NA	19200	21300
Prostate	2750 (5.5)	1990 (9.5)	490 (9.4)	509 (12)	445 (NC)	113 (11)	110 (NC)	125 (NC)	NC	44.2	117000	155000	NC
Stomach	4300 (8.6)	1820 (8.7)	802 (15)	730 (18)	486 (NC)	411 (41)	180 (NC)	200 (NC)	NC	117	159000	238000	NC
Small intestine	7190 (14)	3840 (18)	1470 (28)	537 (13)	371 (NC)	334 (33)	230 (NC)	243 (NC)	NC	140	227000	314000	NC
Large intestine	6090 (12)	2690 (13)	1050 (20)	1010 (24)	427 (NC)	133 (13)	193 (NC)	127 (NC)	NC	32.8	198000	251000	NC
Bladder	2600 (5.2)	1420 (6.8)	638 (12)	532 (13)	259 (NC)	158 (16)	220 (NC)	BLQ (NC)	NC	57.2	104000	136000	NC
Urine in bladder	953 (1.9)	299 (1.4)	121 (2.3)	98.3 (2.4)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	BLQ (NC)	29.9	29.9	NA	19800	24100

The value in parenthesis represents the ratio of concentration in tissue relative to plasma (T/P ratio).

The $t_{1/2}$ was not calculated for the tissue in which the elimination phase did not decrease at the last three consecutive time points or more.

The $t_{1/2}$ (168 h) and $AUC_{0-168\text{ h}}$ were calculated using the concentrations determined by 168 h after administration.

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 97.9 ng eq/g)

ND: Not detected (< 10.1 ng eq/g); NC: Not calculated; NA: Not applicable

2.6.5.7 薬物動態試験：分布：蛋白結合

表 2.6.5.7-1 *In vitro* 血漿蛋白結合被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.3-3

試験番号：ADM-0150

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Plasma from mice, rats, cynomolgus monkeys and healthy volunteers
Test system:	Equilibrium dialysis
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.5 MBq/mg / 97.7 - 98.0%
Analytical method:	LSC

Plasma Protein Binding (%)				
Concentration of [¹⁴ C]Alectinib (ng/mL)	Mouse	Rat	Cynomolgus monkey	Human
100	NT	99.5 ± 0.1	99.6 ± 0.0	99.6 ± 0.1
1000	99.4 ± 0.1	99.5 ± 0.1	99.6 ± 0.0	99.7 ± 0.0
10000	NT	99.6 ± 0.0	99.6 ± 0.0	99.7 ± 0.0

Each result represents mean ± SD of 3 samples.

NT: Not tested

表 2.6.5.7-2 *In vitro* ヒト血漿中結合蛋白被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.3-4

試験番号：ADM-0067

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Human serum albumin (HSA, 40 mg/mL), human α_1 -acidic glycoprotein (α_1 -AGP, 1 mg/mL)
Test system:	Equilibrium dialysis
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.48 MBq/mg / 96.8 - 97.0%
Analytical method:	LSC

Protein Binding (%)		
Concentration of [¹⁴ C]Alectinib (ng/mL)	HSA	α_1 -AGP
100	97.0 ± 0.0	4.9 ± 4.5
300	97.0 ± 0.0	2.5 ± 1.5
1000	96.9 ± 0.1	Not estimated*

Each result represents mean ± SD of 3 samples.

*: The protein binding ratio was not estimated owing to incomplete dissolution of [¹⁴C]Alectinib.

表 2.6.5.7-3 *In vitro* 血球移行被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.3-3

試験番号：ADM-0150

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Blood and plasma from mice, rats, cynomolgus monkeys and healthy volunteers
Test system:	Centrifugation
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.5 MBq/mg / 97.7 - 98.0%
Analytical method:	LSC

Distribution in blood cells (%)

Concentration of [¹⁴ C]Alectinib (ng/mL)	Mouse	Rat	Cynomolgus monkey	Human
100	NT	72.8 ± 0.5	86.6 ± 0.6	82.2 ± 0.6
1000	53.4 ± 1.9	72.8 ± 0.3	84.9 ± 0.2	80.3 ± 0.2
10000	NT	60.0 ± 0.1	68.4 ± 0.2	59.8 ± 0.4

Blood/Plasma concentration ration (R_B)

Concentration of [¹⁴ C]Alectinib (ng/mL)	Mouse	Rat	Cynomolgus monkey	Human
100	NT	2.06 ± 0.04	3.95 ± 0.17	2.92 ± 0.10
1000	1.11 ± 0.05	2.06 ± 0.02	3.52 ± 0.03	2.64 ± 0.03
10000	NT	1.40 ± 0.00	1.68 ± 0.01	1.29 ± 0.01

Each result represents mean ± SD of 3 samples.

NT: Not tested

2.6.5.8 薬物動態試験：分布：妊娠又は授乳動物における試験

表 2.6.5.8-1 妊娠雌ラット単回経口投与後の組織中濃度及び胎盤・胎児移行

被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.3-5

試験番号：ADM-0063

Species / Strain:	Rat / RccHan™: WIST
Gender / Number of animals:	Female (Pregnant) / 1/time point
Feeding condition:	Fed <i>ad libitum</i>
Formulation / Vehicle:	Solution / % HP-β-CD/ mol/L MsOH/ mol/L HCl
Method of administration:	p.o.
Dose:	1 mg/4.48 MBq/kg
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.48 MBq/mg / 96.8 - 97.0%
Sample:	Whole-body thin sections (tissues), plasma
Sampling time:	4, 8, 24, 48 and 72 h after dosing
Analytical method:	QWBA (LSC for concentration in plasma)

表 2.6.5.8-1 妊娠雌ラット単回経口投与後の組織中濃度及び胎盤・胎児移行（続）

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the elimination half-life

Tissue	Time after administration					t _{1/2} (h)
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	
Plasma	107	101	46.4	31.6	14.3	24.3
Blood	661 (6.2)	573 (5.7)	137 (3.0)	119 (3.8)	40.5 (2.8)	19.0
Brain	52.2 (0.5)	76.5 (0.8)	42.6 (0.9)	19.5 (0.6)	BLQ (NC)	NC
Eyeball	14.5 (0.1)	44.8 (0.4)	8.44 (0.2)	20.9 (0.7)	BLQ (NC)	NC
Heart	1670 (16)	1880 (19)	1390 (30)	1050 (33)	505 (35)	32.9
Lung	4090 (38)	5600 (55)	1890 (41)	974 (31)	601 (42)	29.0
Liver	2050 (19)	2620 (26)	1580 (34)	994 (31)	621 (43)	35.6
Adrenal gland	6820 (64)	7310 (72)	5620 (121)	6000 (190)	2570 (180)	42.5
Kidney	1730 (16)	1600 (16)	1620 (35)	1410 (45)	566 (40)	31.6

表 2.6.5.8-1 妊娠雌ラット単回経口投与後の組織中濃度及び胎盤・胎児移行（続）

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the elimination half-life

Tissue	Time after administration					t _{1/2} (h)
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	
Mammary gland	750 (7.0)	1030 (10)	808 (17)	522 (17)	306 (21)	34.3
Ovary	549 (5.1)	1060 (11)	537 (12)	646 (20)	279 (20)	50.8
Uterus	405 (3.8)	521 (5.2)	359 (7.7)	285 (9.0)	169 (12)	44.2
Placenta	401 (3.8)	568 (5.6)	291 (6.3)	150 (4.8)	53.5 (3.7)	19.6
Amniotic fluid	58.4 (0.6)	38.4 (0.4)	38.3 (0.8)	18.7 (0.6)	BLQ (NC)	36.6
Fetal membrane	583 (5.5)	555 (5.5)	463 (10)	347 (11)	175 (12)	39.4

表 2.6.5.8-1 妊娠雌ラット単回経口投与後の組織中濃度及び胎盤・胎児移行（続）

Radioactivity concentration (ng eq/g) and the elimination half-life

Tissue	Time after administration					t _{1/2} (h)
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	
Fetus (whole-body)	227 (2.1)	295 (2.9)	207 (4.5)	110 (3.5)	41.2 (2.9)	20.6
Fetal brain	129 (1.2)	198 (2.0)	64.2 (1.4)	40.9 (1.3)	BLQ (NC)	NC
Fetal heart	221 (2.1)	480 (4.8)	88.1 (1.9)	86.4 (2.7)	NS (NC)	NC
Fetal lung	275 (2.6)	256 (2.5)	104 (2.2)	136 (4.3)	68.3 (4.8)	42.2
Fetal liver	398 (3.7)	487 (4.8)	226 (4.9)	183 (5.8)	69.0 (4.8)	28.0
Fetal kidney	373 (3.5)	261 (2.6)	145 (3.1)	90.8 (2.9)	15.7 (1.1)	16.7
Fetal gastro-intestinal tract	316 (3.0)	264 (2.6)	102 (2.2)	163 (5.2)	159 (11)	186.4

The value in parenthesis represents the ratio of concentration in tissue relative to plasma (T/P ratio)

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 7.96 ng eq/g)

NS: Not specified

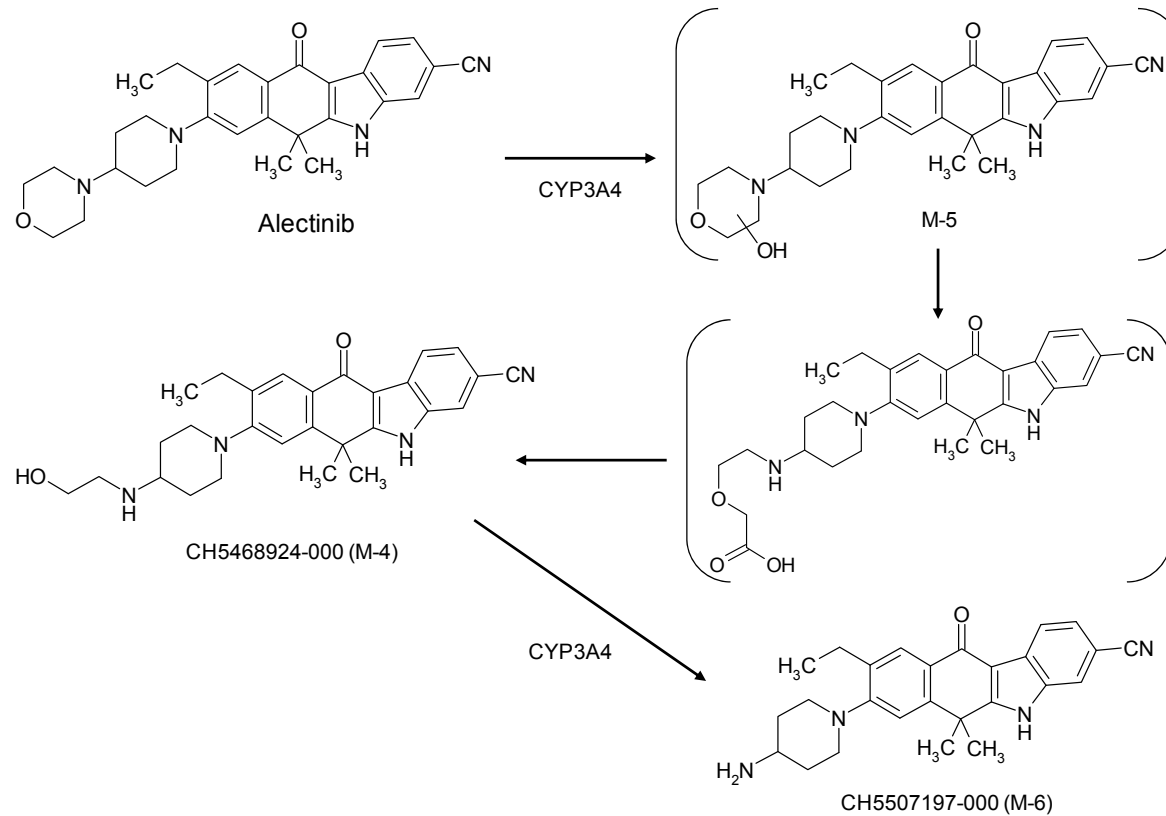
NC: Not calculated (owing to BLQ, NS or lack of sampling points at the elimination phase for t_{1/2})

2.6.5.9 薬物動態試験：分布：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路

表 2.6.5.10-1 ヒト推定代謝経路



Minor metabolizing enzymes involving formation of M-4 and M-6 metabolites in rhCYPs: CYP1A1, 2A6, 2B6, 2C8/9/19, 2D6, 3A5 and 4A11

The structure in parenthesis was proposed as an intermediate.

2. 6. 5. 11 薬物動態試験：代謝：In Vitro

表 2. 6. 5. 11-1 凍結肝細胞を用いた代謝物プロファイル

被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.4-1

試験番号：ADM-0148

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Cryopreserved mouse (ICR/CD-1), rat (wistar), dog (beagle), monkey (cynomolgus) and human hepatocytes
Test system:	Hepatocytes suspension (1×10^6 cells/mL) containing 10 μ mol/L [¹⁴ C]Alectinib were incubated at 37°C for 1 or 4 h in CO ₂ incubator.
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.5 MBq/mg / 97.7- 98.0%
Analytical method:	Radio-HPLC, LC-MS, LC-MS/MS, LSC

表 2.6.5.11-1 凍結肝細胞を用いた代謝物プロファイル (続)

Concentration of drug-related material in reaction mixture ($\mu\text{mol/L}$)

Drug-related material	Mouse		Rat		Dog		Monkey		Human	
	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*
M-1	0.20	0.42	0.22	0.72	0.11	0.37	0.54	1.06	0.25	0.84
M-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M-3	0.03	0.04	0.02	0.04	0.02	ND	0.22	0.27	0.09	0.19
M-4 (CH5468924-000)	0.21	0.44	0.73	1.94	0.42	1.06	0.87	1.83	0.44	1.32
M-5	0.03	0.02	0.06	0.07	0.10	0.09	0.10	0.10	0.09	0.13
M-6 (CH5507197-000)	0.06	0.14	0.05	0.09	0.01	0.02	0.61	0.83	0.19	0.42
Parent (Alectinib)	9.38	8.81	8.38	6.59	9.30	8.40	6.15	4.63	8.59	6.51
	(Initial: 9.80)		(Initial: 9.69)		(Initial: 9.78)		(Initial: 9.74)		(Initial: 9.75)	
M-7	0.06	0.04	0.12	0.05	0.02	0.01	0.13	0.09	0.05	0.04
M-8	0.01	0.01	0.10	0.12	0.01	0.00	0.38	0.36	0.06	0.17
M-9	0.01	0.04	0.18	0.17	0.01	0.01	0.69	0.47	0.15	0.26
M-10	ND	0.00	0.02	0.06	0.01	0.01	0.11	0.13	0.04	0.08

*: Incubation time

The value of 0.00 represents that the radioactivity in reaction mixture is $> \text{ND}$ to $< 0.005 \mu\text{mol/L}$ ND: Not detected (< 3 -fold radioactivity of the background)

表 2.6.5.11-1 凍結肝細胞を用いた代謝物プロファイル (続)

Composition of drug-related material in reaction mixture (% of initial parent content)

Drug-related material	Mouse		Rat		Dog		Monkey		Human	
	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*
M-1	2.0	4.2	2.2	7.4	1.1	3.7	5.5	10.9	2.5	8.6
M-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M-3	0.3	0.4	0.2	0.4	0.2	ND	2.2	2.7	0.9	1.9
M-4 (CH5468924-000)	2.1	4.5	7.5	20.0	4.2	10.8	8.9	18.8	4.5	13.5
M-5	0.3	0.2	0.6	0.7	1.0	0.9	1.0	1.0	0.9	1.3
M-6 (CH5507197-000)	0.6	1.4	0.5	0.9	0.1	0.2	6.2	8.5	1.9	4.3
Parent (Alectinib)	95.7	89.9	86.5	68.0	95.1	85.9	63.1	47.5	88.1	66.8
M-7	0.6	0.4	1.2	0.5	0.2	0.1	1.3	0.9	0.5	0.4
M-8	0.1	0.1	1.0	1.2	0.1	0.0	3.9	3.7	0.6	1.7
M-9	0.1	0.4	1.8	1.8	0.1	0.1	7.1	4.8	1.5	2.6
M-10	ND	0.0	0.2	0.6	0.1	0.1	1.1	1.3	0.4	0.8
Recovery	102	101	102	101	102	102	100	100	102	102

This table was modified from the data in appendix 17 – 22 in 4.2.2.4-3 (Study No.: ADM-0148).

Composition = Concentration of drug-related material / initial concentration of parent compound × 100

Recovery: Total content (%) of M-1 to M-10 and parent compound

*: Incubation time

The value of 0.0 represents that the radioactivity in reaction mixture is > ND to < 0.005 µmol/L.

ND: Not detected (< 3-fold radioactivity of the background)

表 2.6.5.11-1 凍結肝細胞を用いた代謝物プロファイル (続)

Ratio to parent compound in reaction mixture (% of residual parent content)

Drug-related material	Mouse		Rat		Dog		Monkey		Human	
	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*	1 h*	4 h*
M-1	2.1	4.7	2.6	10.8	1.1	4.3	8.8	22.9	2.9	12.8
M-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M-3	0.3	0.4	0.2	0.5	0.2	ND	3.5	5.7	1.0	2.8
M-4 (CH5468924-000)	2.2	5.0	8.7	29.4	4.5	12.6	14.1	39.5	5.1	20.3
M-5	0.3	0.2	0.7	1.1	1.0	1.1	1.5	2.2	1.0	1.9
M-6 (CH5507197-000)	0.6	1.6	0.5	1.3	0.1	0.2	9.8	17.9	2.2	6.5
Parent (Alectinib)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
M-7	0.6	0.4	1.4	0.8	0.2	0.1	2.0	1.8	0.5	0.5
M-8	0.1	0.1	1.2	1.7	0.1	0.0	6.1	7.8	0.7	2.6
M-9	0.1	0.4	2.1	2.6	0.1	0.1	11.2	10.0	1.7	3.9
M-10	ND	0.0	0.2	0.8	0.1	0.1	1.7	2.7	0.4	1.2

This data was calculated using the values in previous table.

*: Incubation time

The value of 0.0 represents that the radioactivity in reaction mixture is > ND to < 0.005 µmol/L.

ND: Not detected (< 3-fold radioactivity of the background)

表 2.6.5.11-2 発現系ヒト CYP を用いた代謝関与酵素

被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.4-2

試験番号：ADM-0151

Study system:

In vitro

Target entity:

Recombinant human CYP (rhCYP) microsomes

(CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5 and 4A11)

Test system:

rhCYP suspension (100 nmol/L CYP and 1.4 mg protein/mL) containing 10 μmol/L [¹⁴C]Alectinib and NADPH generating system were incubated at 37°C for 60 min.

Radionuclide / Specific activity / Purity:

¹⁴C / 4.5 MBq/mg / 97.7- 98.0%

Analytical method:

Radio-HPLC, LSC

表 2.6.5.11-2 発現系ヒト CYP を用いた代謝関与酵素 (続)

Concentration of drug-related material in reaction mixture (μmol/L)													
Drug-related material	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C18	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	4A11
M-1	0.05	0.04	ND	0.03	ND	ND	ND	ND	0.04	ND	0.28	0.03	ND
M-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.16	ND	ND
M-3	0.09	0.07	0.07	0.08	0.15	0.08	0.07	ND	0.08	ND	0.36	0.13	0.06
M-4 (CH5468924-000)	0.17	ND	0.16	0.16	0.27	0.15	ND	0.15	0.17	ND	2.80	0.29	0.17
M-5	0.04	ND	ND	0.02	0.18	ND	0.04	0.02	0.04	0.02	0.32	0.06	0.30
M-6 (CH5507197-000)	0.04	ND	0.03	ND	0.04	ND	ND	0.03	ND	ND	0.52	0.04	ND
Parent (Alectinib)	9.40 (9.84)	9.55 (9.99)	9.54 (10.2)	9.52 (10.2)	9.21 (10.1)	9.52 (10.0)	9.59 (10.2)	9.57 (10.2)	9.47 (9.88)	9.62 (10.1)	4.66 (9.97)	9.28 (10.2)	9.26 (9.80)
M-7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M-8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M-9	0.02	0.01	ND	ND	0.02	ND	0.01	ND	0.02	ND	0.15	0.02	ND
M-10	0.01	ND	ND	0.01	0.02	ND	ND	ND	0.00	ND	0.18	0.01	0.01

The value in parenthesis represents initial concentration of parent compound.

The value of 0.00 represents that the radioactivity in reaction mixture is > ND to < 0.005 μmol/L.

ND: Not detected (< 3-fold radioactivity of the background)

表 2.6.5.11-2 発現系ヒト CYP を用いた代謝関与酵素 (続)

Composition of drug-related material in reaction mixture (% of initial parent content)

Drug-related material	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C18	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	4A11
M-1	0.5	0.4	ND	0.3	ND	ND	ND	ND	0.4	ND	2.8	0.3	ND
M-2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.6	ND	ND
M-3	0.9	0.7	0.6	0.7	1.4	0.8	0.6	ND	0.8	ND	3.6	1.2	0.6
M-4 (CH5468924-000)	1.7	ND	1.5	1.5	2.6	1.4	ND	1.4	1.7	ND	28.1	2.8	1.7
M-5	0.4	ND	ND	0.2	1.8	ND	0.4	0.1	0.4	0.2	3.2	0.5	3.0
M-6 (CH5507197-000)	0.4	ND	0.2	ND	0.3	ND	ND	0.2	ND	ND	5.2	0.3	ND
Parent (Alectinib)	95.6	95.6	94.0	93.8	91.2	95.1	94.5	94.3	95.9	95.7	46.7	91.0	94.5
M-7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M-8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M-9	0.2	0.1	ND	ND	0.1	ND	0.1	ND	0.2	ND	1.5	0.2	ND
M-10	0.1	ND	ND	0.0	0.1	ND	ND	ND	0.0	ND	1.8	0.1	0.1
Recovery	99.7	96.8	96.4	96.6	97.7	97.3	95.6	96.1	99.2	95.9	94.4	96.5	99.9

This table was modified from the data in table 1, 2 and appendix 3 in 4.2.2.4-2 (Study No.: ADM-0151).

Composition = Concentration of drug-related material / initial concentration of parent compound × 100

Recovery: Total content (%) of M-1 to M-10 and parent compound

The value of 0.0 represents that the radioactivity in reaction mixture is > ND to < 0.005 µmol/L.

ND: Not detected (< 3-fold radioactivity of the background)

表 2.6.5.11-3 ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP 代謝関与酵素被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.4-3

試験番号：ADM-0066

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Human liver microsomes
Test system:	(1) NADPH dependent metabolism Human liver microsomes suspension (0.5 mg protein/mL) containing 10 µmol/L [¹⁴ C]Alectinib was incubated with or without NADPH generating system at 37°C for 15 min. (2) Metabolism in the specific inhibitor for CYP isoform Human liver microsomes suspension (0.5 mg protein/mL) containing 10 µmol/L [¹⁴ C]Alectinib and NADPH generating system was incubated with or without specific inhibitor for each CYP isoform at 37°C for 15 min.
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.48 MBq/mg / 96.8- 97.0%
Inhibitor:	CYP1A2: α-Naphthoflavone (0.2 µmol/L) CYP2C9: Sulfaphenazole (10 µmol/L) CYP2C19: (S)-(+)-N-3-Benzylrivanol (1 µmol/L) CYP2D6: Quinidine (1 µmol/L) CYP3A4/5: Ketoconazole (0.5 µmol/L)
Analytical method:	Radio-HPLC, LSC

表 2.6.5.11-3 ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP 代謝関与酵素 (続)

(1) NADPH dependent metabolism: Composition of drug-related material in reaction mixture (% of peak area)

Drug-related material	Without NADPH	With NADPH
M-1	0.0	0.4
M-2	0.0	0.1
M-3	0.1	1.3
M-4 (CH5468924-000)	0.2	4.1
M-5	0.0	1.4
M-6 (CH5507197-000)	0.0	1.4
Parent (Alectinib)	98.8	86.5
M-7	0.0	0.1
M-8	0.0	1.4
M-9	0.0	2.2
M-10	0.0	0.2

The value of 0.0 represents that the radioactivity in reaction mixture is > lower limit of detection to < 0.005 $\mu\text{mol/L}$.

Lower limit of detection: 3-fold radioactivity of the background

表 2.6.5.11-3 ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP 代謝関与酵素 (続)

(2) Metabolism in the specific inhibitor for CYP isoform: Composition of drug-related material in reaction mixture (% of peak area)

Drug-related material	Inhibitor for CYP isoform						
	Without inhibitor		α -Naphthoflavone (CYP1A2)	Sulfaphenazole (CYP2C9)	(S)-(+)-N-3- Benzylrivanol (CYP2C19)	Quinidine (CYP2D6)	Ketoconazole (CYP3A4/5)
	(0 min*)	(15 min*)					
M-1	0.2	0.7	0.4 (NC)	0.4 (NC)	0.3 (NC)	0.3 (NC)	0.2 (NC)
M-2	ND	0.0	0.1 (NC)	0.1 (NC)	0.1 (NC)	0.1 (NC)	0.0 (NC)
M-3	0.2	1.6	1.6 (3.6)	1.4 (14.3)	1.5 (7.2)	1.8 (0.0)	0.2 (100.0)
M-4 (CH5468924-000)	0.3	4.5	4.6 (1.2)	4.3 (4.8)	4.3 (4.8)	4.1 (10.8)	0.4 (97.6)
M-5	0.1	1.3	1.4 (0.0)	1.3 (8.4)	1.2 (8.3)	1.4 (0.0)	0.3 (87.5)
M-6 (CH5507197-000)	0.1	1.5	1.4 (10.7)	1.1 (28.6)	1.2 (25.0)	1.1 (28.6)	0.0 (100.0)
Parent (Alectinib)	97.9	88.2	88.0 (0.0)	89.1 (9.1)	89.0 (7.6)	88.9 (6.6)	97.6 (97.0)
M-7	0.0	0.0	0.1 (NC)	0.0 (NC)	0.0 (NC)	0.1 (NC)	0.0 (NC)
M-8	0.1	0.6	0.7 (NC)	0.6 (NC)	0.7 (NC)	0.7 (NC)	0.1 (NC)
M-9	0.1	0.5	0.4 (NC)	0.1 (NC)	0.3 (NC)	0.4 (NC)	0.0 (NC)
M-10	0.0	0.1	0.1 (NC)	0.0 (NC)	0.0 (NC)	0.0 (NC)	ND (NC)

*: Incubation time

The value in parenthesis represents inhibition rate (%).

The inhibition ratio was determined for Alectinib and the metabolites showing 1% or more of peak area percentage on the radiochromatogram in the reaction mixture incubated for 15 min without inhibitor.

ND: Not detected

NC: Not calculated

表 2.6.5.11-4 ヒト肝細胞及び肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP 代謝関与酵素被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.4-4

試験番号：1056535

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Human hepatocytes, Human liver microsomes
Test system:	Hepatocytes suspension (1×10^6 cells/mL) containing 2 μ mol/L [¹⁴ C]Alectinib with CYP3A inhibitor at 0, 1, 10 and 100 μ mol/L or pan-CYP inhibitor at 1000 μ mol/L were incubated at 37°C for 60 min. Human liver microsomes (1 mg protein/mL) containing 2 μ mol/L [¹⁴ C]Alectinib with CYP3A inhibitor at 0, 0.05, 0.1, 0.5 and 1 μ mol/L or pan-CYP inhibitor at 1000 μ mol/L were incubated at 37°C for 30 min.
Radionuclide /Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.5 MBq/mg / 97.4%
Inhibitor:	CYP3A: Ketoconazole Pan-CYP: Benzylimidazole
Analytical method:	Radio-HPLC

表 2.6.5.11-4 ヒト肝細胞及び肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP 代謝関与酵素 (続)

Hepatocytes

Inhibition of Alectinib metabolism (%)			Inhibition of Testosterone metabolism (%)	
Benzylimidazole (1000 µmol/L)	Ketoconazole (1 µmol/L)	Ketoconazole (10 µmol/L)	Ketoconazole (100 µmol/L)	Ketoconazole (10 µmol/L)
99	43	47	85	97

Liver microsomes

Inhibition of Alectinib metabolism (%)		Inhibition of Testosterone metabolism (%)
Benzylimidazole (1000 µmol/L)	Ketoconazole (1 µmol/L)	Ketoconazole (1 µmol/L)
93	78	83

Testosterone: Typical substrate for CYP3A (concentration: 100 µmol/L)

2. 6. 5. 12 薬物動態試験：代謝：In Vivo

表 2. 6. 5. 12-1 ラット単回経口投与後の血漿・尿・糞中代謝物プロファイル

被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.4-5

試験番号：ADM-0147

Species / Strain:	Rat / RccHan™: WIST
Gender / Number of animals:	Male / 2 (plasma), 3 (urine, feces)
Feeding condition:	Fed ad libitum
Formulation / Vehicle:	Solution / % HP-β-CD/ mol/L MsOH/ mol/L HCl
Method of administration:	p.o.
Dose:	1 mg/4.5 MBq/kg
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.5 MBq/mg / 97.7 - 97.9%
Sample:	Plasma, urine and feces
Sampling time :	Metabolite profile in plasma: 2, 4, 8, 12 and 24 h after dosing Urine and feces: 0-24 and 24-48 h after dosing
Analytical method:	Radio-HPLC, LSC

表 2.6.5.12-1 ラット単回経口投与後の血漿・尿・糞中代謝物プロファイル (続)

Composition of drug-related material in plasma (% of radioactivity, pooled sample of n=2)

Drug-related material	Time after administration				
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
PM-1	ND	ND	ND	ND	2.9 (0.5)
PM-2	ND	ND	ND	ND	1.0 (0.2)
PM-3	ND	ND	ND	ND	1.0 (0.2)
PM-4	ND	ND	ND	ND	1.5 (0.2)
PM-5 (CH5468924-000)	ND	ND	ND	ND	1.5 (0.2)
PM-6	ND	ND	ND	ND	1.0 (0.2)
PM-7	ND	ND	1.7 (1.0)	ND	ND
Parent (Alectinib)	89.6 (28.5)	92.1 (45.0)	90.7 (53.5)	88.3 (35.4)	72.6 (11.8)
PM-8	ND	ND	ND	ND	1.0 (0.2)
Others	6.3 (2.0)	5.6 (2.7)	3.7 (2.2)	7.9 (3.2)	4.1 (0.7)
Total metabolite	6.3	5.6	5.4	7.9	14.0
Recovery	95.9 (31.8)	97.7 (48.9)	96.1 (59.0)	96.2 (40.1)	86.6 (16.2)

Dose: 1 mg/kg

The value in parenthesis represents concentration (ng eq/mL) in plasma.

Detection of radioactive peaks was defined as more than 3-fold height of the background.

ND: Not detected (< 1.0% of peak area on the radiochromatogram)

表 2.6.5.12-1 ラット単回経口投与後の血漿・尿・糞中代謝物プロファイル (続)

% of parent compound in plasma at each sampling point (pooled sample of n=2)

Drug-related material	Time after administration				
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
PM-1	ND	ND	ND	ND	4.0
PM-2	ND	ND	ND	ND	1.4
PM-3	ND	ND	ND	ND	1.4
PM-4	ND	ND	ND	ND	2.1
PM-5(CH5468924-000)	ND	ND	ND	ND	2.1
PM-6	ND	ND	ND	ND	1.4
PM-7	ND	ND	1.9	ND	ND
Parent (Alectinib)	100	100	100	100	100
PM-8	ND	ND	ND	ND	1.4
Others	7.0	6.1	4.1	8.9	5.6

Dose: 1 mg/kg

Detection of radioactive peaks was defined as more than 3-fold height of the background.

ND: Not detected (< 1.0% of peak area on the radiochromatogram)

表 2.6.5.12-1 ラット単回経口投与後の血漿・尿・糞中代謝物プロファイル (続)

Composition of drug-related material in urine (% of radioactivity, pooled sample of n=3)

Drug-related material	Time after administration	
	0 - 24 h	24 - 48 h
UM-1	40.0 (0.1)	22.7 (< 0.1)
UM-2 (CH5468924-000)	48.1 (0.1)	63.3 (0.1)
Parent (Alectinib)	8.1 (< 0.1)	6.5 (< 0.1)
Others	1.2 (< 0.1)	2.3 (< 0.1)
Total	97.4 (0.2)	94.8 (0.2)

Dose: 1 mg/kg

The value in parenthesis represents % of dose.

Detection of radioactive peaks was defined as more than 3-fold height of the background.

表 2.6.5.12-1 ラット単回経口投与後の血漿・尿・糞中代謝物プロファイル (続)

Composition of drug-related material in feces (% of radioactivity, pooled sample of n=3)

Drug-related material	Time after administration	
	0 - 24 h	24 - 48 h
FM-1	12.6 (6.5)	13.6 (3.6)
FM-2	2.0 (1.0)	1.4 (0.4)
FM-3 (CH5468924-000)	22.1 (11.5)	39.3 (10.5)
FM-4 (CH5507197-000)	1.3 (0.7)	1.9 (0.5)
FM-5	ND	1.4 (0.4)
Parent (Alectinib)	51.8 (26.9)	30.2 (8.0)
Others	2.6 (1.3)	1.9 (0.5)
Total	92.4 (51.9)	89.7 (26.6)

Dose: 1 mg/kg

The value in parenthesis represents % of dose.

Detection of radioactive peaks was defined as more than 3-fold height of the background.

ND: Not detected (< 1.0% of peak area on the radiochromatogram)

表 2.6.5.12-2 ラット単回静脈内投与後の胆汁中代謝物プロファイル

被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.2-2

試験番号：ADM-0064

Species / strain:	Rat (bile duct-cannulated) / RccHan TM : WIST
Gender / Number of animals:	Male / 4
Feeding condition:	Fed <i>ad libitum</i>
Formulation / Vehicle:	Solution / DMA: mol/L HCl: % HP-β-CD = 10:2:88
Method of administration:	i.v.
Dose:	1 mg/4.48 MBq/kg
Radionuclide / Specific Activity / Purity:	¹⁴ C / 4.48 MBq/mg / 96.8 - 97.0%
Sample:	Pooled bile
Sampling time:	0 – 24 h after dosing
Analytical method:	Radio-HPLC, LC-RID/MS

表 2.6.5.12-2 ラット単回静脈内投与後の胆汁中代謝物プロファイル (続)

Composition of drug-related material in bile (% of radioactivity, pooled sample of n=4)

Drug-related material	Time after administration
	0-24 h
BM-1	5.7 (1.8)
BM-2	19.2 (6.0)
BM-3	21.4 (6.7)
BM-4	2.0 (0.6)
BM-5 (CH5468924-000)	40.6 (12.8)
BM-6 (CH5507197-000)	2.4 (0.8)
Parent (Alectinib)	4.0 (1.3)
Others	4.7 (1.5)
Total	100 (31.5)

Dose: 1 mg/kg

The value in parenthesis represents % of dose.

表 2.6.5.12-3 ラット反復経口投与後の血漿中代謝物 M-4及び M-6の曝露

被験物質：Alectinib Hydrochloride
(Suspension product)

記載箇所：4.2.2.1-6

試験番号：ADM-0042

Species / Strain:	Rat / RccHan™:WIST
Gender / Number of animals:	Male / 3, Female / 3
Feeding condition:	Fed <i>ad libitum</i>
Formulation/ Vehicle:	Suspension / % HPMC / mol/L HCl
Method of administration:	p.o., once a day for 13 weeks
Dose:	27 mg/kg/day as a free base
Sample:	Plasma (Stored samples from 13-week GLP toxicity study [4.2.3.2-3], Storage condition: in a freezer set at -80°C, Storage duration: 15 20 to 23 20)
Sampling time:	1 st dosing: 1, 2, 4, 8, 12 and 24 h after dosing 28 th and 56 th dosing: Before dosing 91 st (last) dosing: Before dosing, and 1, 2, 4, 8, 12 and 24 h after dosing
Analytical method:	LC-MS/MS

表 2.6.5.12-3 ラット反復経口投与後の血漿中代謝物 M-4及び M-6の曝露 (続)

Metabolite M-4 and M-6 exposure in rat plasma after repeated oral administration

Dosing No.	Gender	Metabolite	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1 st	Male	M-4	55.3 ± 13.1	934 ± 167
		M-6	6.07 ± 3.78	90.8 ± 32.0
	Female	M-4	31.3 ± 5.2	593 ± 112
		M-6	3.03 ± 0.31	49.3 ± 13.8
91 st (last)	Male	M-4	94.9 ± 9.1	1830 ± 140
		M-6	6.45 ± 1.02	118 ± 13
	Female	M-4	58.9 ± 7.4	1060 ± 180
		M-6	4.50 ± 0.73	84.9 ± 15.0

Dose: 27 mg/kg/day

The value of each parameter represents mean ± SD of 3 animals.

M-4: CH5468924-000, M-6: CH5507197-000

Metabolite M-4 and M-6 concentration at the trough point in rat plasma after repeated oral administration

Gender	Metabolite	Dosing No.			
		2 nd	28 th	56 th	91 st (last)
Male	M-4 (ng/mL)	31.0 ± 1.6	75.7 ± 8.0	60.1 ± 7.9	59.0 ± 5.1
	M-6 (ng/mL)	4.15 ± 0.79	5.49 ± 0.91	5.18 ± 1.35	4.25 ± 1.48
Female	M-4 (ng/nL)	24.8 ± 6.3	41.2 ± 12.2	47.2 ± 12.6	43.9 ± 12.9
	M-6 (ng/mL)	2.27 ± 0.97	3.23 ± 1.51	3.78 ± 1.16	3.63 ± 0.82

Dose: 27 mg/kg/day

Trough point: Time point just before dosing

Plasma concentration of time point represents mean ± SD of 3 animals.

表 2.6.5.12-4 カニクイザル反復経口投与後の血漿中代謝物 M-4及び M-6の曝露

被験物質：Alectinib Hydrochloride
(Suspension product)

記載箇所：4.2.2.1-7

試験番号：ADM-0043

Species / Strain:	Monkey / Cynomolgus
Gender / Number of animals:	Male / 5, Female / 5
Feeding condition:	Treatment period: given just after dosing once a day Other period: given in the morning once a day
Formulation/ Vehicle:	Suspension / % HPMC / mol/L HCl
Method of administration:	p.o., once a day for 13 weeks
Dose:	12 mg/kg/day as a free base
Sample:	Plasma (Stored samples from 13-week GLP toxicity study [4.2.3.2-7], Storage condition: in a freezer set at -80°C, Storage duration: 8 20 to 23 20)
Sampling time:	1 st dosing: 1, 2, 4, 8, 12 and 24 h after dosing 28 th and 56 th dosing: Before dosing 91 st (last) dosing: Before dosing, and 1, 2, 4, 8, 12 and 24 h after dosing
Analytical method:	LC-MS/MS

表 2.6.5.12-4 カニクイザル反復経口投与後の血漿中代謝物 M-4及び M-6の曝露 (続)

Metabolite M-4 and M-6 exposure in cynomolgus monkey plasma after repeated oral administration

Dosing No.	Gender	Metabolite	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1 st	Male	M-4	45.8 ± 20.1	778 ± 377
		M-6	2.89 ± 1.26	51.5 ± 28.2
	Female	M-4	49.1 ± 16.7	795 ± 283
		M-6	4.30 ± 0.51	59.7 ± 17.4
91 st (last)	Male	M-4	107 ± 22	1890 ± 680
		M-6	10.4 ± 4.2	192 ± 91
	Female	M-4	98.5 ± 25.2	1530 ± 290
		M-6	9.10 ± 2.46	146 ± 39

Dose: 12 mg/kg/day

The value of each parameter represents mean ± SD of 5 animals.

M-4: CH5468924-000, M-6: CH5507197-000

Metabolite M-4 and M-6 concentrations at the trough point in cynomolgus monkey after repeated oral administration

Gender	Metabolite	Dosing No.			
		2 nd	28 th	56 th	91 st (last)
Male	M-4 (ng/mL)	27.2 ± 15.2	76.1 ± 25.1	80.4 ± 38.9	56.5 ± 25.5
	M-6 (ng/mL)	2.24 ± 1.66	7.61 ± 3.24	9.00 ± 6.35	5.61 ± 2.46
Female	M-4 (ng/mL)	21.3 ± 6.9	65.9 ± 14.0	55.2 ± 10.9	45.8 ± 7.8
	M-6 (ng/mL)	1.69 ± 1.59	6.85 ± 2.76	5.23 ± 2.04	4.66 ± 0.47

Dose: 12 mg/kg/day

Trough point: Time point just before dosing

Plasma concentration of time point represents mean ± SD of 5 animals.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄：尿・糞中排泄

表 2.6.5.13-1 ラット単回経口投与後の尿，糞中排泄

被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.4-5

試験番号：ADM-0147

Species / Strain:	Rat / RccHan™: WIST
Gender / Number of animals:	Male / 3
Feeding condition:	Fed <i>ad libitum</i>
Formulation / Vehicle:	Solution / % HP-β-CD/ mol/L MsOH/ mol/L HCl
Method of administration:	p.o.
Dose:	1 mg/4.5 MBq/kg
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.5 MBq/mg / 97.7 - 97.9%
Sample:	Urine, feces, carcass and cage washing samples Urine and feces: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144 and 144-168 h after dosing
Sampling time:	Carcass: 168 h after dosing Cage washing: 24, 48, 72, 96, 120, 144 and 168 h after dosing
Analytical method:	LSC

表 2.6.5.13-1 ラット単回経口投与後の尿，糞中排泄（続）

Time (h)	Cumulative excretion of radioactivity (% of dose)				Carcass	Total (recovery)
	Urine	Feces	Cage washing			
			(methanol/water)	(methanol)		
0– 24	0.2 ± 0.0	51.9 ± 6.0	0.1 ± 0.1			52.2 ± 6.0
0– 48	0.4 ± 0.1	78.5 ± 2.5	0.2 ± 0.1			79.1 ± 2.6
0– 72	0.4 ± 0.1	87.2 ± 1.1	0.2 ± 0.1			87.9 ± 1.2
0– 96	0.5 ± 0.1	91.3 ± 1.0	0.2 ± 0.2	NA	NA	91.9 ± 1.2
0–120	0.5 ± 0.1	93.6 ± 0.7	0.2 ± 0.2			94.3 ± 0.6
0–144	0.5 ± 0.1	94.8 ± 0.7	0.2 ± 0.2			95.6 ± 0.7
0–168	0.5 ± 0.1	95.7 ± 0.7	0.3 ± 0.2			96.4 ± 0.6
Material balance at 168 h	0.5 ± 0.1	95.7 ± 0.7	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.0	2.9 ± 0.1	99.4 ± 0.8

Each result represents mean ± SD of 3 animals.
NA: Not applicable

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中排泄

表 2.6.5.14-1 ラット単回静脈内投与後の胆汁中排泄

被験物質：[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.2-2

試験番号：ADM-0064

Species / Strain:	Rat (bile duct-cannulated) / RccHan™: WIST
Gender / Number of animals:	Male / 4
Feeding condition:	Fed <i>ad libitum</i>
Formulation / Vehicle:	Solution / DMA: mol/L HCl: % HP-β-CD = 10:2:88
Method of administration:	i.v.
Dose:	1 mg/4.48 MBq/kg
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.48 MBq/mg / 96.8 - 97.0%
Sample:	Bile, urine, feces and cage washing samples Bile: 0–2, 2–4, 4–8, 8–24 and 24–48 h after dosing
Sampling time:	Urine and feces: 0–24 h and 24–48 h after dosing Cage washing: 24 and 48 h after dosing
Analytical method:	LSC

表 2.6.5.14-1 ラット単回静脈内投与後の胆汁中排泄（続）

Time (h)	Cumulative excretion of radioactivity (% of dose)					
	Bile	Urine	Feces	Cage washing		Total (recovery)
				(methanol/water)	(methanol)	
0-2	3.8 ± 0.9	NA	NA	NA	NA	NA
0-4	6.6 ± 2.0					
0-8	12.8 ± 4.1					
0-24	31.5 ± 7.7	2.0 ± 0.2	7.9 ± 3.6	0.1 ± 0.0	NA	41.5 ± 10.5
0-48	42.5 ± 7.1	2.0 ± 0.1	10.3 ± 4.3	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	54.9 ± 8.8

Each result represents mean ± SD of 4 animals.

NA: Not applicable

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用：薬物代謝酵素の誘導/阻害

表 2.6.5.15-1 凍結ヒト肝細胞における *in vitro* CYP 酵素誘導

被験物質：Alectinib Hydrochloride

[¹⁴C]Alectinib

記載箇所：4.2.2.6-1

試験番号：ADM-0082

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Cryopreserved human hepatocytes (Individual, 3 donors)
Test system:	Hepatocytes were exposed to Alectinib (0.01, 0.1, 1 and 10 µmol/L), control inducers or vehicle (DMSO) for 72 h in CO ₂ incubator (37°C). Enzyme activity and gene expression (mRNA level) of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 in hepatocytes were evaluated. Protein binding of [¹⁴ C]Alectinib in exposure medium was evaluated using equilibrium dialysis.
Radionuclide / Specific activity / Purity:	¹⁴ C / 4.48 MBq/mg / 98.5%
Inducer:	CYP1A2: Omeprazole (50 µmol/L) CYP2B6: Phenobarbital (1000 µmol/L) CYP3A4: Rifampicin (10 µmol/L)
Substrate:	CYP1A2: Phenacetin CYP2B6: Bupropion CYP3A4: Testosterone
Analytical method:	Enzyme activity and Alectinib concentration: LC-MS/MS mRNA: RT-PCR Protein binding: LSC

表 2.6.5.15-1 凍結ヒト肝細胞における *in vitro* CYP 酵素誘導 (続)

Enzyme induction for CYP1A2

Hepatocytes	Test inducer	Initial concentration of test inducer ($\mu\text{mol/L}$, nominal)	Enzyme activity		mRNA	
			Fold induction over negative control	% of positive control	Fold induction over negative control	% of positive control
Hu1319	DMSO (vehicle, negative control)	NA	(1)	NA	(1)	NA
	Alectinib	0.01	1.5	2.1	1.0	0.0
		0.1	1.6	2.5	0.9	-0.1
		1	1.7	2.9	1.1	0.2
	Omeprazole (positive control)	50	24.8	(100)	64.4	(100)
Hu4197	DMSO (vehicle, negative control)	NA	(1)	NA	(1)	NA
	Alectinib	0.01	1.0	0.2	1.0	0.1
		0.1	1.2	4.3	1.1	0.4
		1	1.1	2.8	1.9	2.6
	Omeprazole (positive control)	50	6.1	(100)	36.9	(100)
Hu8084	DMSO (vehicle, negative control)	NA	(1)	NA	(1)	NA
	Alectinib	0.01	1.1	0.8	1.1	0.1
		0.1	1.1	0.6	1.1	0.2
		1	2.0	5.8	2.0	1.8
	Omeprazole (positive control)	50	17.6	(100)	58.1	(100)

Induction for 10 $\mu\text{mol/L}$ exposure of Alectinib could not be appropriately evaluated owing to insolubility in the exposure medium.

Data represents mean value of duplicate samples.

NA: Not applicable

表 2.6.5.15-1 凍結ヒト肝細胞における *in vitro* CYP 酵素誘導 (続)

Enzyme induction for CYP2B6

Hepatocytes	Test inducer	Initial concentration of test inducer ($\mu\text{mol/L}$, nominal)	Enzyme activity		mRNA	
			Fold induction over negative control	% of positive control	Fold induction over negative control	% of positive control
Hu1319	DMSO (vehicle, negative control)	NA	(1)	NA	(1)	NA
	Alectinib	0.01	1.4	9.1	1.0	0.0
		0.1	1.5	10.1	0.9	-0.4
		1	1.7	14.6	1.5	3.3
	Phenobarbital (positive control)	1000	5.8	(100)	16.9	(100)
Hu4197	DMSO (vehicle, negative control)	NA	(1)	NA	(1)	NA
	Alectinib	0.01	1.1	3.9	1.1	0.7
		0.1	1.1	4.3	1.2	2.1
		1	1.5	19.8	3.1	25.8
	Phenobarbital (positive control)	1000	3.5	(100)	9.3	(100)
Hu8084	DMSO (vehicle, negative control)	NA	(1)	NA	(1)	NA
	Alectinib	0.01	1.2	1.3	1.0	-0.1
		0.1	1.4	2.9	1.0	0.1
		1	1.9	6.6	1.7	2.2
	Phenobarbital (positive control)	1000	15.2	(100)	34.9	(100)

Induction for 10 $\mu\text{mol/L}$ exposure of Alectinib could not be appropriately evaluated owing to insolubility in the exposure medium.

Data represents mean value of duplicate samples.

NA: Not applicable

表 2.6.5.15-1 凍結ヒト肝細胞における *in vitro* CYP 酵素誘導 (続)

Enzyme induction for CYP3A4						
Hepatocytes	Test inducer	Initial concentration of test inducer ($\mu\text{mol/L}$, nominal)	Enzyme activity		mRNA	
			Fold induction over negative control	% of positive control	Fold induction over negative control	% of positive control
Hu1319	DMSO (vehicle, negative control)	NA	(1)	NA	(1)	NA
		0.01	1.3	6.5	1.0	-0.1
		0.1	1.4	9.0	0.9	-0.3
		1	1.7	16.5	2.5	5.1
	Rifampicin (positive control)	10	5.3	(100)	31.0	(100)
Hu4197	DMSO (vehicle, negative control)	NA	(1)	NA	(1)	NA
		0.01	1.2	3.2	0.9	-0.4
		0.1	1.5	7.2	1.1	0.5
		1	1.8	11.4	3.8	11.5
	Rifampicin (positive control)	10	8.1	(100)	24.9	(100)
Hu8084	DMSO (vehicle, negative control)	NA	(1)	NA	(1)	NA
		0.01	1.1	1.3	1.1	0.2
		0.1	1.2	2.3	1.4	0.7
		1	2.1	13.0	3.9	4.9
	Rifampicin (positive control)	10	9.7	(100)	60.5	(100)

Induction for 10 $\mu\text{mol/L}$ exposure of Alectinib could not be appropriately evaluated owing to insolubility in the exposure medium.

Data represents mean value of duplicate samples.

NA: Not applicable

表 2.6.5.15-1 凍結ヒト肝細胞における *in vitro* CYP 酵素誘導 (続)

Alectinib concentration and protein binding in the exposure medium

Nominal	Alectinib concentration (μmol/L)			Protein binding (%)
	After preparation	Just after medium change at 48 h	At the end of exposure during 48 to 72 h	
0.01	0.00753 (Unbound: 1.8 ng/mL)	0.00247 to 0.00323 (Unbound: 0.6 to 0.8 ng/mL)	BLQQ	53.8
0.1	0.0762 to 0.0780 (Unbound: 18 to 19 ng/mL)	0.0390 to 0.0418 (Unbound: 9.4 to 10 ng/mL)	≤ 0.00162 (Unbound: ≤ 0.4 ng/mL)	45.4
1	0.807 to 0.814 (Unbound: 200 ng/mL)	0.0756 to 0.153 (Unbound: 18 to 37 ng/mL)	0.0105 to 0.0360 (Unbound: 2.5 to 8.7 ng/mL)	53.5

Data for 10 μmol/L exposure of Alectinib could not be appropriately evaluated owing to insolubility in the exposure medium.

Unbound: The unbound fraction concentration of Alectinib in the case of 50% protein binding

Total Alectinib concentrations after preparation of the exposure mediums were represent as the values measured by LSC using [¹⁴C]Alectinib-spiked exposure mediums.

Total Alectinib concentrations in the other exposure mediums were determined by LC-MS/MS.

表 2.6.5.15-2 ヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* CYP 酵素阻害

被験物質：Alectinib Hydrochloride

記載箇所：4.2.2.6-2, 4.2.2.6-3

試験番号：ADM-0146, ADM-0019

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Human liver microsomes
Test system:	1) Method 1 (without pre-incubation): The reaction mixture containing 0.2 mg protein/mL human liver microsomes, NADPH-generating system, substrate and inhibitor was incubated at 37°C for 2 to 30 min. 2) Method 2 (with pre-incubation): The reaction mixture containing 0.2 mg protein/mL human liver microsomes, NADPH-generating system and inhibitor was pre-incubated at 37°C for 30 min, and then the reaction mixture was incubated with substrate at 37°C for 2 to 30 min. 3) Method 3 (with pre-incubation and dilution): The solution containing 2 mg protein/mL human liver microsomes, NADPH-generating system and inhibitor was pre-incubated at 37°C for 0, 4, 8, 12, 20 or 30 min, and then was diluted to 10-fold with the solution containing NADPH-generating system and substrate to prepare the reaction mixture. The reaction mixture was incubated with at 37°C for 5 min.
Analytical method:	LC-MS/MS (for each metabolite of the substrate)

表 2.6.5.15-2 ヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* CYP 酵素阻害 (続)

Inhibition of Alectinib for each CYP enzyme activity in human liver microsomes

Enzyme	Substrate	Pre-incubation (min)	IC ₅₀ (μmol/L)	% inhibition with 10 μmol/L Alectinib	Control inhibitor	% inhibition of control inhibitor
CYP1A2	Phenacetin (30 μmol/L, 30 min) ^{*1}	0	> 10	13.0	α-Naphthoflavone (0.2 μmol/L)	92.9
					Furafylline (0.3 μmol/L)	19.9
		30	> 10	11.4	Furafylline (0.3 μmol/L)	49.1
CYP2B6	Bupropion (100 μmol/L, 30 min) ^{*1}	0	> 10	30.8	Ticlopidine (1 μmol/L)	84.0
					Ticlopidine (0.1 μmol/L)	34.1
		30	> 10	31.3	Ticlopidine (0.1 μmol/L)	57.5
CYP2C8	Amodiaquine (2 μmol/L, 2 min) ^{*1}	0	3.87	71.3	Montelukast (3 μmol/L)	93.5
					Gemfibrozil 1-O-β-glucuronide (10 μmol/L)	21.2
		30	6.81	59.7	Gemfibrozil 1-O-β-glucuronide (10 μmol/L)	63.3
CYP2C9	Diclofenac (5 μmol/L, 5 min) ^{*1}	0	> 10	23.8	Sulfaphenazole (5 μmol/L)	88.8
					Tienilic acid (1 μmol/L)	30.4
		30	> 10	27.3	Tienilic acid (1 μmol/L)	81.2
CYP2C19	(S)-Mephenytoin (20 μmol/L, 30 min) ^{*1}	0	> 10	28.9	Tranlycypromine (25 μmol/L)	81.9
					S-Fluoxetine (10 μmol/L)	54.5
		30	> 10	29.8	S-Fluoxetine (10 μmol/L)	73.0
CYP2D6	Bufuralol (10 μmol/L, 20 min) ^{*1}	0	> 10	12.7	Quinidine (1 μmol/L)	87.2
					Paroxetine (0.3 μmol/L)	23.3
		30	> 10	5.4	Paroxetine (0.3 μmol/L)	72.5

表 2.6.5.15-2 ヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* CYP 酵素阻害 (続)

Inhibition of Alectinib for each CYP enzyme activity in human liver microsomes

Enzyme	Substrate	Pre-incubation (min)	IC ₅₀ (μmol/L)	% inhibition with 10 μmol/L Alectinib	Control inhibitor	% inhibition of control inhibitor
CYP3A4	Midazolam (5 μmol/L, 5 min) ^{*1}	0	> 10	37.0	Ketoconazole (0.5 μmol/L)	95.2
					Troleandomycin (1 μmol/L)	33.6
		30	6.07	62.4	Troleandomycin (1 μmol/L)	69.3
	Testosterone (50 μmol/L, 10 min) ^{*1}	0	> 10	29.5	Ketoconazole (0.5 μmol/L)	95.2
					Troleandomycin (1 μmol/L)	12.4
		30	7.46	57.1	Troleandomycin (1 μmol/L)	59.4

The method 1 and the method 2 (see test system) were used in this experiment.

Initial concentration of Alectinib (inhibitor) in the reaction mixture with substrate: 0, 0.1, 1 and 10 μmol/L (10 μmol/L = 4826 ng/mL)

Concentration of human liver microsomes in the reaction mixture with substrate: 0.2 mg protein/mL

*1: Concentration of substrate and reaction time with substrate

表 2.6.5.15-2 ヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* CYP 酵素阻害 (続)

Enzyme kinetic parameters and inhibition constant of CYP2C8 enzyme activity in human liver microsomes

Inhibitor	$V_{\max}$ (nmol/mg protein/min)	K_m (μ mol/L)	K_i (μ mol/L)	Inhibition model
Alectinib	2.18	1.74	1.98	Competitive

The method 1 (see test system) was used in this experiment.

Substrate: Amodiaquine

Initial concentration of inhibitor in the reaction mixture: 0, 1, 3 and 9 μ mol/L

Concentration of human liver microsomes in the reaction mixture: 0.2 mg protein/mL

Competitive inhibition model: $1/v = K_m/(V_{\max} \times [S] \times K_i) \times [I] + K_m/(V_{\max} \times [S]) + 1/V_{\max}$ v : Metabolic velocity $V_{\max}$: Maximum metabolic velocity K_m : Michaelis constant K_i : Inhibition constant

[S]: Concentration of substrate

[I]: Concentration of inhibitor

表 2.6.5.15-2 ヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* CYP 酵素阻害 (続)

Time-dependent inhibition and inactivation parameters of CYP3A4 activity for Alectinib in human liver microsomes

Inhibitor	Concentration of inhibitor (μmol/L)	k_{obs} (min ⁻¹)	k_{inact} (min ⁻¹)	K_{I} (μmol/L)	$k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$ ratio (min ⁻¹ •(μmol/L) ⁻¹)	% loss of initial enzyme activity with longest tested pre-incubation (30 min)
Alectinib	3.75 ^{*1} (0.375 ^{*2})	0.000892				5.9
	7.5 ^{*1} (0.75 ^{*2})	0.00115				6.7
	15 ^{*1} (1.5 ^{*2})	0.00261	0.0624	≥ 60	≤ 0.00104	10.1
	30 ^{*1} (3 ^{*2})	0.00496				19.9
	60 ^{*1} (6 ^{*2})	0.0102				35.6

The method 3 (see test system) was used in this inhibition experiment.

Substrate: Midazolam

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{inact}} \times [\text{I}] / (K_{\text{I}} + [\text{I}])$$

 k_{obs} : Apparent inactivation rate constant k_{inact} : Maximum inactivation rate constant

[I]: Concentration of inhibitor

 K_{I} : Inhibitor concentration producing $k_{\text{obs}} = k_{\text{inact}}/2$

*1: Concentration of inhibitor at pre-incubation (Human liver microsomes: 2 mg protein/mL)

*2: Concentration of inhibitor at reaction with substrate (Human liver microsomes: 0.2 mg protein/mL)

2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用：薬物輸送

表 2.6.5.16-1 膜透過性：Caco-2

被験物質：Alectinib Hydrochloride

記載箇所：4.2.2.6-6

試験番号：ADM-0017

Study System : *In vitro*
Target entity : Caco-2 cells
Test system : Permeability of Alectinib (10 μ mol/L) was evaluated using Caco-2 cells.
Analytical method : LC-MS/MS
Paracellular marker: Lucifer Yellow (0.5 mg/mL)

Caco-2 Permeability of Alectinib	
	$P_{app} \times 10^{-6}$ (cm/sec)
Alectinib	1.88 ± 0.23
Lucifer Yellow	0.15 ± 0.03

Mean $\pm$ SD of 3 wells

表 2.6.5.16-2 ヒト排泄トランスポーターを介した *in vitro* 輸送及び基質輸送阻害：P-gp被験物質：[¹⁴C]Alectinib

Alectinib Hydrochloride

記載箇所：4.2.2.6-4

試験番号：ADM-0084

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Caco-2 cells (endogenously expressing the P-gp)
Test system:	1) Sensitivity as a P-gp substrate The P-gp transport of [¹⁴ C]Alectinib (0.3 and 1 µmol/L) was evaluated using Caco-2 cells. 2) Inhibition potential on P-gp transport Inhibition potential of Alectinib (0.03, 0.1, 0.3, 1 and 3 µmol/L) on the P-gp transport was evaluated using Caco-2 cells.
Radionuclide / Specific Activity :	¹⁴ C / 4.48 MBq/mg / 96.8 - 97.0%
Substrate:	[³ H]Digoxin (1 µmol/L)
Inhibitor:	Verapamil (100 µmol/L)
Radionuclide / Specific Activity :	¹⁴ C / 4.48 MBq/mg / 96.8 - 97.0%
Analytical method:	LSC

表 2.6.5.16-2 ヒト排泄トランスポーターを介した *in vitro* 輸送及び基質輸送阻害：P-gp（続）

Sensitivity as a P-gp substrate

Substrate	Inhibitor	P _{app} (10 ⁻⁶ cm/s)		Efflux ratio (ER)
		Apical to Basal	Basal to Apical	
[³ H]Digoxin (1 μmol/L)	None	1.91 ± 0.05	15.3 ± 0.6	8.01
	Verapamil (100 μmol/L)	5.15 ± 0.15	6.07 ± 0.22	1.18
[¹⁴ C]Alectinib	0.3 μmol/L	4.48 (n=2)	4.14 ± 0.28	0.924
	1 μmol/L	3.80 ± 0.55	5.00 ± 0.69	1.32

The value of P_{app} represents mean ± SD of triplicate samples or mean of duplicate.ER = P_{app, Basal to Apical} / P_{app, Apical to Basal}

表 2.6.5.16-2 ヒト排泄トランスポーターを介した *in vitro* 輸送及び基質輸送阻害：P-gp（続）Inhibition potential on P-gp transport of [³H]Digoxin (1 μmol/L)

Inhibitor	P _{app} (10 ⁻⁶ cm/s)		Efflux ratio (ER)	% of control	IC ₅₀ (μmol/L)
	Apical to Basal	Basal to Apical			
Vehicle (control)	1.81 ± 0.32	13.8 ± 1.1	7.62	NA	NA
Verapamil (100 μmol/L)	4.01 (n=2)	5.02 ± 0.08	1.25	NA	NA
Alectinib	0.03 μmol/L	1.79 ± 0.06	13.9 ± 1.2	7.76	102
	0.1 μmol/L	1.74 ± 0.25	13.2 ± 0.6	7.59	99.5
	0.3 μmol/L	1.91 ± 0.09	12.5 ± 1.0	6.56	83.3
	1 μmol/L	2.58 ± 0.16	12.4 ± 0.5	4.82	56.0
	3 μmol/L	3.31 ± 0.19	8.91 ± 0.25	2.70	22.7

The value of P_{app} represents mean ± SD of triplicate samples or mean of duplicate.ER = P_{app, Basal to Apical} / P_{app, Apical to Basal}

% of control = (ER of Alectinib – ER of verapamil) / (ER of vehicle – ER of verapamil) × 100

NA: Not applicable

表 2.6.5.16-3 ヒト排泄トランスポーターを介した *in vitro* 輸送及び基質輸送阻害：BCRP被験物質：[¹⁴C]Alectinib

Alectinib Hydrochloride

記載箇所：4.2.2.6-5

試験番号：ADM-0085

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Human BCRP expressing cells (Host cells: MDCK cells)
Test system:	1) Sensitivity as a BCRP substrate The BCRP transport of [¹⁴ C]Alectinib (0.3, 1 and 3 µmol/L) was evaluated using human BCRP expressing cells. 2) Inhibition potential on human BCRP transport Inhibition potential of Alectinib (0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 and 3 µmol/L) on the BCRP transport was evaluated using human BCRP expressing cells.
Radionuclide / Specific Activity:	¹⁴ C / 4.48 MBq/mg / 96.8 - 97.0%
Substrate:	[³ H]Prazosin (10 nmol/L)
Inhibitor:	Ko143 (0.1 µmol/L)
Analytical method:	LSC

表 2.6.5.16-3 ヒト排泄トランスポーターを介した *in vitro* 輸送及び基質輸送阻害：BCRP（続）

Sensitivity as a BCRP substrate

Substrate		Inhibitor	P _{app} (10 ⁻⁶ cm/s)		Efflux ratio (ER)		Corrected ER
			in human BCRP expressing cells		Control cells (Host cells)	Human BCRP expressing cells	
			Apical to Basal	Basal to Apical			
[³ H]Prazosin	10 nmol/L	None	5.66 ± 1.25	27.3 ± 4.6	1.01	4.82	4.77
		Ko143 (0.1 μmol/L)	14.5 ± 3.9	14.6 ± 1.5	1.10	1.01	0.918
	0.3 μmol/L	None	2.86 (n=2)	5.41 ± 0.83	1.58	1.89	1.20
[¹⁴ C]Alectinib	1 μmol/L	None	3.22 ± 0.41	5.63 ± 0.55	1.08	1.75	1.62
	3 μmol/L	None	3.59 ± 0.38	4.20 ± 0.23	1.04	1.17	1.13

The value of P_{app} represents mean ± SD of triplicate samples or mean of duplicate..ER = P_{app, Basal to Apical} / P_{app, Apical to Basal}

Corrected ER = ER in human BCRP expressing cells/ ER in control cells (host cells)

表 2.6.5.16-3 ヒト排泄トランスポーターを介した *in vitro* 輸送及び基質輸送阻害：BCRP（続）Inhibition potential on BCRP transport of [³H]Prazosin (10 nmol/L)

Inhibitor	P _{app} (10 ⁻⁶ cm/s)		Efflux ratio (ER)		Corrected ER	% of control	Ratio to control	IC ₅₀ (μmol/L)
	in human BCRP expressing cells		Host cells (Control cells)	Human BCRP expressing cells				
	Apical to Basal	Basal to Apical						
Vehicle (control)	6.19 ± 1.23	30.3 ± 1.1	1.17	4.89	4.18	NA	1.00	NA
Ko143 (0.1 μmol/L)	13.3 ± 0.8	17.7 ± 0.2	1.31	1.33	1.02	(0)	0.244	NA
Alectinib	0.01 μmol/L	5.83 ± 0.42	26.4 ± 3.2	1.15	4.53	3.94	92.4	0.103
	0.03 μmol/L	6.36 ± 0.25	26.9 ± 1.8	1.21	4.23	3.50	78.5	
	0.1 μmol/L	8.51 ± 0.92	25.0 ± 1.8	1.21	2.94	2.43	44.6	
	0.3 μmol/L	10.9 ± 0.2	23.6 ± 0.6	1.21	2.17	1.79	24.4	
	1 μmol/L	12.8 ± 0.9	16.6 ± 1.3	1.09	1.30	1.19	5.4	
	3 μmol/L	13.9 ± 0.7	12.7 ± 1.4	1.00	0.914	0.914	-3.4	

The value of P_{app} represents mean ± SD of triplicate samples.ER = P_{app, Basal to Apical} / P_{app, Apical to Basal}

% of control = (Corrected ER of inhibitor – Corrected ER of Ko143) / (Corrected ER of vehicle – Corrected ER of Ko143) × 100

Ratio to control = Corrected ER of inhibitor / Corrected ER of vehicle

NA: Not applicable

表 2.6.5.16-4 ヒト取り込みトランスポーターを介した *in vitro* 基質輸送阻害：OATP1B1, OAT1, OAT3及び OCT2

被験物質：Alectinib Hydrochloride

記載箇所：4.2.2.6-5

試験番号：ADM-0085

Study system:	<i>In vitro</i>
Target entity:	Human OATP1B1, OAT1, OAT3 or OCT2 expressing cells (Host cells: HEK293 cells)
Test system:	Inhibition potential of Alectinib (3 µmol/L) on the OATP1B1, OAT1, OAT3 and OCT2 uptake was evaluated using each human transporter expressing cells.
Substrate:	OATP1B1: [³ H]Estradiol 17β-D-glucuronide (0.1 µmol/L) OAT1: [³ H]p-Aminohippuric acid (1 µmol/L) OAT3: [³ H]Estrone 3-sulfate (0.05 µmol/L) OCT2: [¹⁴ C]Metformin (5 µmol/L)
Inhibitor:	OATP1B1: Rifampicin (30 µmol/L) OAT1 and OAT3: Probenecid (1000 µmol/L) OCT2: Quinidine (300 µmol/L)
Analytical method:	LSC

Inhibition potential on OATP1B1, OAT1, OAT3 and OCT2 uptake of each typical substrate

Inhibitor	Uptake activity (%)			
	OATP1B1	OAT1	OAT3	OCT2
Vehicle (control)	100	100	100	100
Rifampicin, Probenecid or Quinidine	16.3 (83.7)	1.5 (98.5)	6.9 (93.1)	1.1 (98.9)
Alectinib (3 µmol/L)	96.7 (3.3)	106.2 (−6.2)	92.3 (7.7)	106.3 (−6.3)

The value in parenthesis represents inhibition rate (%).

2.6.5.17 その他の薬物動態試験

該当なし