

目次

2.6.4. 薬物動態試験の概要文	4
2.6.4.1 まとめ	4
2.6.4.2 分析法	7
2.6.4.3 吸収	7
2.6.4.4 分布	20
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）	22
2.6.4.6 排泄	33
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用	34
2.6.4.8 その他の薬物動態試験	34
2.6.4.9 考察及び結論	40
2.6.4.10 図表	43
2.6.4.11 参考文献	50

薬物動態試験の概要文の略号一覧表

略号	省略していない表現 (英語)	省略していない表現 (日本語)
AhR	aromatic hydrocarbon receptor	—
AO	aldehyde oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-inf)	area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
AUC ₍₀₋₂₄₎	area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours	投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _R	area under the concentration-time curve ratio of substrate in the absence and presence of inhibitor	阻害剤の非存在下又は存在下での基質の濃度-時間曲線下面積の比
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸移送ポンプ
CB	chlorobenzene	クロルベンゼン
CL _p	total plasma clearance	総血漿クリアランス
CAR	constitutive androstane receptor	—
C _{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
dpm	disintegrations per minute	—
DMSO	dimethyl sulfoxide	—
eq.	equivalent	当量
E ₁ S	estrone sulfate	—
E ₂ 17βG	β-estradiol 17-(β-D-glucuronide)	—
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IV	intravenous	静脈内, 静脈内投与
[I] ₁	maximum plasma concentration at steady state	(阻害剤の) 定常状態下における最高血漿中濃度
[I] ₂	concentration in intestine	(阻害剤の) 消化管内濃度
K _I	half-maximal inhibitory concentration of the maximal inactivation rate constant	最大不活化速度定数下での 50%阻害濃度
K _i	inhibition constant at competitive inhibition	阻害定数 (競合阻害の場合)
K _i '	inhibition constant at uncompetitive inhibition	阻害定数 (不競合阻害の場合)
k _{inact}	maximal inactivation rate constant	最大不活化速度定数
K _m	substrate concentration indicated the half of V _{max}	(酵素反応の) V _{max} の半分の値に対応する基質濃度
k _{obs}	apparent first-order rate constant for inactivation	—
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 with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LC-MS(MS ⁿ)	liquid chromatography coupled with mass	—

	spectrometry or multi-stage mass spectrometry	
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
2-ME	2-mercaptoethanol	2-メルカプトエタノール
<i>m/z</i>	mass-to-charge ratio of protonated ion	—
NA	not applicable	該当せず
NADPH	reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	not calculated	算出せず
ND	not detected	検出せず
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NT	not tested	検討せず
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAH	<i>p</i> -aminohippuric acid	—
Papp	apparent permeability coefficient	—
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク, MDR1 発現タンパク
PND	postnatal day	—
PO	oral	経口, 経口投与
PXR	pregnane X receptor	—
Rb	blood to plasma concentration ratio	血液/血漿中濃度比
RBCs	red blood cells	赤血球
rCYP	recombinant human CYP	遺伝子組み換えヒト CYP
SD	Sprague Dawley	— (ラット系統名)
S9	9000×g supernatant of homogenate (subcellular fraction containing microsomes and cytosol)	ホモジネート 9000×g 上清 (ミクロソーム及びサイトゾルを含む細胞画分)
<i>t</i> _{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
<i>t</i> _{1/2}	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
TCA	taurocholic acid	—
TEA	tetraethylammonium	—
TLC	thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet	紫外線
<i>V</i> _{max}	maximum velocity of enzyme reaction	(酵素) 反応の最大速度
<i>V</i> _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

非臨床薬物動態試験の概略

レンバチニブの薬物動態試験は、薬理試験及び毒性試験で用いられている動物種（系統）であるマウス（BALB/c AnNCrj-nu/nu）、ラット（Sprague Dawley [SD]）、イヌ（ビーグル）及びサル（カニクイ）を用いて実施した。代謝については、肝細胞、遺伝子組換え代謝酵素、肝ミクロソーム又は他の肝細胞内画分を用いた *in vitro* 試験系により検討した。

薬物動態試験には、被験物質として非標識のレンバチニブメシル酸塩あるいは ^{14}C 標識したレンバチニブメシル酸塩を用いた。本 2.6.4 項（薬物動態試験の概要文）では、全ての投与量及び濃度はレンバチニブメシル酸塩として表示した。非標識のレンバチニブメシル酸塩を用いた場合、血漿中レンバチニブメシル酸塩濃度の定量には高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた。 ^{14}C 標識したレンバチニブメシル酸塩を用いた場合、放射能濃度の測定には外部標準線源法による液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いた。本 2.6.4 項（薬物動態試験の概要文）では、放射能の濃度はレンバチニブメシル酸塩当量（ $\mu\text{g eq./mL}$ or g ）として表示した。薬物動態パラメータはこれらの濃度値を用いて計算した。

吸収

レンバチニブメシル酸塩をマウス、ラット、イヌ及びサルに静脈内投与した際の血漿基準の全身クリアランスは低く（100.2～368.3 mL/h/kg）、分布容積は小から中程度（391.5～1610.0 mL/kg）であった。レンバチニブメシル酸塩を溶液として投与量 3 mg/kg で経口投与した後、レンバチニブの吸収は速やかであった。絶対的バイオアベイラビリティはマウスで 64.4%、ラットで 68.7%、イヌで 70.4%及びサルで 78.4%であり、いずれの動物種においても良好であった。

反復投与と毒性試験を実施し、雌雄のラット、イヌ及びサルに 1 日 1 回投与で、それぞれ 26 週間、4 週間及び 39 週間経口投与した際に、血漿中レンバチニブ濃度に蓄積性は認められなかった。ラットにおいて比較的高投与量（ ≥ 15 mg/kg）の反復投与で暴露量が減少したことを除いて、レンバチニブの血漿中暴露量はいずれの動物種においても反復投与の影響を受けなかった。いずれの動物種においても、ほとんどの試験にて雌雄の血漿中暴露量は類似していた。

ラットの血漿中暴露量は 10 mg/kg 以上の高投与量で投与用量比以下の増加を示した。一方、サルの血漿中暴露量は 0.1 から 3 mg/kg の低投与量域で投与用量比以上の増加を示した。

ラットに、キノリン環に ^{14}C 標識した（ ^{14}C ）レンバチニブメシル酸塩を単回経口投与（3 mg/kg）したときの累積排泄率の結果から、ラットにおけるレンバチニブの見かけの経口吸収性は少なくとも 65%であると推察された。サルに、クロロベンゼン環に ^{14}C 標識した（ ^{14}C ）CB- レンバチニブメシル酸塩を単回経口投与（3 mg/kg）したときの尿中排泄率から、サルでの消化管からの見かけの吸収は投与量の約 80%であることが示唆された。

分布

ラットに ^{14}C レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの血液中放射能濃度は、投与後 0.5 時間に最高濃度（ $[\text{C}_{\text{max}}]$, 3.1007 $\mu\text{g eq./mL}$ ）に達した後、最終相の消失半減期は 1.90 日であった。ほとんどの組織において投与後 0.5 時間で最高放射能濃度を示し、小腸、肝臓、副腎及び胃では血漿中放射能濃度の 1.19 から 2.59 倍高い値であった。組織中放射能濃度は、血液中放射能濃度と同様の消失半減期で消失した。

サルに ^{14}C レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後 4 時間で C_{max} (0.6821 $\mu\text{g eq./mL}$) に達した後三相性に推移し、最終相の消失半減期は 3.43 日であった。血液中及び血球中放射能の濃度-時間下面積（AUC）及び消失半減期は血漿中放射能濃度の AUC 及び消失半減期と類似していた。ほとんどの組織において最初の試料

採取時点である投与後 4 時間に最高放射能濃度を示しており、血漿中放射能濃度よりも高かった。投与後 4 時間の肝臓及び胆嚢胆汁中放射能濃度は、それぞれ投与放射量の 10.77%及び 9.04%であった。ほとんどの組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様の推移を示したが、メラニン含有組織の放射能濃度の消失は緩やかであり、これはメラニンとの強い結合に由来すると思われた。サルに ^{14}C CB-レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後 2.0 時間で C_{\max} に達した後三相性に推移し、最終相の消失半減期は 3.70 日であった。組織中放射能濃度は、最初の試料採取時点である投与後 2 時間で最高値に達した。肝臓、胆嚢及び腎臓中の放射能濃度は高濃度を示し、時間経過とともに消失した。一方、メラニン含有組織の放射能濃度の消失は緩やかであり、 ^{14}C レンバチニブ投与時と同様であった。

妊娠 13 及び 18 日目のラットに ^{14}C レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの放射能の胎盤通過性は非常に低かった。授乳期ラットに ^{14}C レンバチニブを投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 2 倍高い値で推移し、血漿中放射能濃度推移と同様の半減期で消失した。乳汁及び血漿中の放射能は主として未変化体のレンバチニブであった。

レンバチニブ（血漿中濃度範囲：0.3~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [メシル酸塩]）の *in vitro* における血漿タンパク結合率はヒトで 97.87%~98.62%であり、次いでラット、マウス、サル及びイヌの順に高かった。ヒトでは主にアルブミンと結合していた。レンバチニブ（血液中濃度範囲：0.1~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [メシル酸塩]）の *in vitro* での血液/血漿濃度比は、ヒトで 0.589~0.608 と一定であった。一方、動物では濃度が高くなると血液/血漿濃度比は低下した。

代謝

ヒト肝ミクロソームにおいて、レンバチニブの脱メチル体が主代謝物と同定された。この脱メチル体代謝物はマウス、ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソームとのインキュベーション後にも認められた。

ラット及びサルに ^{14}C レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの血漿、組織、尿、糞及び胆汁試料中に約 50 個の代謝物が認められた。血漿試料においてメタノールで抽出された放射能のほとんどは未変化体のレンバチニブであり、酸化代謝がレンバチニブの主代謝経路の一つであった。また、主代謝経路として非酵素的な *O*-アリアル基の脱離を伴うキノリン部位のグルタチオン抱合及び生体高分子への結合物生成が明らかとなった。グルタチオン抱合体から順次多くの代謝物が生成した。

^{14}C CB-レンバチニブを投与後の主代謝経路として、酸化代謝に加えて、キノリン環 4 位の *O*-アリアル基の脱離反応及びそれに引き続くクロロベンゼン部位のさらなる代謝が認められた。

In vitro の検討からアルデヒドオキダーゼもレンバチニブ及びその代謝物の代謝に関与することが明らかとなった。レンバチニブ（濃度範囲：0.005~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [メシル酸塩]）のチトクローム P450 (CYP) 依存的な代謝の 80%以上は CYP3A4 によるものであった。

ヒト肝ミクロソームを用いた競合阻害試験において、レンバチニブは CYP2C8 に対して阻害能を示し、その 50%阻害濃度 (IC_{50}) 値は 10.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ であったが、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害能は弱く (IC_{50} 値 >100 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2A6 及び CYP2E1 に対する阻害能は認められなかった。ミダゾラムから 1'-ヒドロキシミダゾラムへの生成活性 (CYP3A 活性) に対するインキュベーション時間依存的な阻害が認められた。

ヒト培養肝細胞において、レンバチニブ処理 (3 $\mu\text{mol}/\text{L}$) による CYP3A 酵素活性及び CYP3A4 の mRNA 発現のわずかな上昇傾向を認めたが、CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 及び CYP2C9 の酵素活性並びに mRNA 発現への影響は認めなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討で、レンバチニブは UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT)

1A1 及び UGT1A4 を阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 10.6 及び 14.0 µmol/L であった。UGT1A6, UGT1A9 及び UGT2B7 に対するレンバチニブの阻害作用はほとんど無いことが示された (IC₅₀ 値 >30 µmol/L)。

培養ヒト肝細胞において、レンバチニブ処理 (3 µmol/L) は、UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 及び UGT2B7 の酵素活性並びに mRNA 発現を誘導しなかった。

ヒト肝サイトゾル画分において、レンバチニブはアルデヒドオキシダーゼ活性を阻害しなかった (IC₅₀ 値 >100 µmol/L)。

排泄

ラットに [¹⁴C]レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの投与後 168 時間までの尿及び糞中への累積排泄率は、投与放射能のそれぞれ 12.2%及び 87.2%であり、総排泄率は 99.4%であった。総胆管にカニューレを施したラットに [¹⁴C]レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの投与後 48 時間までの胆汁及び尿中への放射能の排泄率はそれぞれ 41.6%及び 18.1%であることから、胆汁排泄を介した糞中への排泄が主たる排泄経路であることが示された。

サルに [¹⁴C]レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 17.2%及び 72.8%であり、総排泄率は 90.0%であった。サルに [¹⁴C]CB-レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 79.9%及び 13.6%であり、総排泄率は 93.5%であった。

薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 評価系によるヒト代謝酵素誘導及び阻害については代謝の項に示し、トランスポーターに対する基質認識性及び阻害活性についてはその他の薬物動態試験の項に示した。

その他の薬物動態試験

レンバチニブは P 糖タンパク (P-gp = MDR1) 及び乳癌耐性タンパク (BCRP) の基質であった。P-gp 及び BCRP を介する輸送活性に対する阻害はほとんど無いことが示された (IC₅₀ 値 >30 µmol/L)。

レンバチニブは有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT3, 有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3, 有機カチオントランスポーター (OCT) 1, OCT2 及び胆汁酸移送ポンプ (BSEP) の基質ではなかった。レンバチニブは OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 及び BSEP に対して阻害効果を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 7.36, 4.11, 14.9, 10.8, 7.29 及び 14.2 µmol/L であった。一方、OATP1B3 に対する阻害効果はほとんど無いことが示された (IC₅₀ 値 >30 µmol/L)。培養ヒト肝細胞において、レンバチニブ処理 (3 µmol/L) は、P-gp の mRNA 発現に対して誘導能を示さなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 血漿中レンバチニブの定量法

紫外線 (UV) 検出を用いた HPLC 法による血漿試料中レンバチニブの定量方法は、マウス血漿 (4.2.2.1.1 [試験番号 JCL023471]), ラット血漿 (4.2.2.1.2 [試験番号 JCL023451]), イヌ血漿 (4.2.2.1.3 [試験番号 JCL023461]) 及びサル血漿 (4.2.2.1.4 [試験番号 TKV0303]) について確立した。これらの定量法バリデーション試験では、血漿中レンバチニブ濃度はメシル酸塩として表示した。いずれの動物種の血漿の定量方法においても、検量線の濃度範囲は 0.005 から 100 µg/mL であり、十分な直線性、回収率、正確度及び精度が得られた。マウス、ラット及びイヌ血漿を用いた際、レンバチニブは HPLC 注入試料中 4°C 下で 7 日間、添加血漿試料中 -15°C 以下で 28 日間、3 回の凍結融解サイクルで安定であった。サル血漿を用いた際、レンバチニブは HPLC 注入試料中 2~8°C で 7 日間、添加血漿試料中 -15°C 以下で 6 週間、3 回の凍結融解サイクルで安定であった。血漿中濃度定量法バリデーション実施結果の詳細は 2.6.5.2 項に示した。

2.6.4.2.2 放射性標識化合物

2.6.4.2.2.1 [¹⁴C]レンバチニブメシル酸塩

(添付資料 4.2.2.1.5 [試験番号 CFQ14045])

[¹⁴C]レンバチニブメシル酸塩は、英国の [REDACTED] (現在: [REDACTED], 英国) で合成され、放射能標識体を要する各種試験で使用した。[¹⁴C]レンバチニブメシル酸塩の比放射能は [REDACTED] MBq/mg ([REDACTED] GBq/mmol) であり、放射化学的純度は薄層クロマトグラフィー (TLC) 法で 99.2%, HPLC 法で 98.2%であった。

2.6.4.2.2.2 [¹⁴C]CB-レンバチニブメシル酸塩

(添付資料 4.2.2.1.6 [試験番号 CP-3896])

[¹⁴C]CB-レンバチニブメシル酸塩は、[REDACTED] (日本) で合成され、放射能標識体を要する各種試験で使用した。[¹⁴C]CB-レンバチニブメシル酸塩の比放射能は [REDACTED] MBq/mg であり、放射化学的純度は、TLC 法で 98.5%, HPLC 法で 97.9%であった。

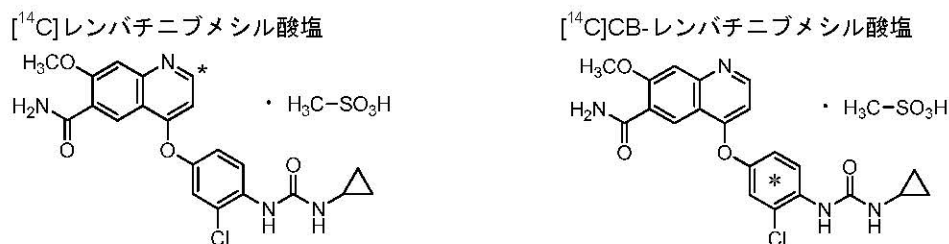


図 2.6.4-1 [¹⁴C]レンバチニブメシル酸塩及び[¹⁴C]CB-レンバチニブメシル酸塩の構造式
In left panel, * indicates the ¹⁴C labeled position. In right panel, * indicates the uniform labeled position with ¹⁴C at the benzene ring. CB = chlorobenzene.

2.6.4.2.2.3 放射活性の測定

血液、血漿、組織、尿、胆汁及び糞中の ¹⁴C に由来する放射能濃度は、外部標準線源法により LSC で測定した。放射能濃度はレンバチニブメシル酸塩当量 (µg eq./mL or g) として表示した。

2.6.4.3 吸収

本項 (2.6.4.3 項) における全ての単回投与薬物動態試験及び反復投与トキシコキネティクス試験において、投与量と濃度はレンバチニブメシル酸塩として表示し、薬物動態パラメータを

算出した。レンバチニブの血漿中濃度は、レンバチニブメシル酸塩濃度として HPLC-UV 法で測定し、薬物動態パラメータは得られたデータから直接又はモデル非依存的解析法により算出した。¹⁴C 標識体を用いた場合、放射エネルギーは LSC で測定し、放射能濃度はレンバチニブメシル酸塩当量として表示した。

2.6.4.3.1 マウスに単回投与したときのレンバチニブの血漿中濃度推移

(添付資料 4.2.2.2.1 [試験番号 B-014])

マウス (BALB/c AnNCrj-nu/nu, 雌) にレンバチニブを単回経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態特性を検討した。レンバチニブメシル酸塩をマウスに単回経口投与 (投与量 3, 10 及び 30 mg/kg) 又は単回静脈内投与 (投与量 3 mg/kg) し、投与後 24 時間までの血漿試料を採取した。

レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度は、[図 2.6.4-2](#) 及び表 [2.6.4-1](#) に示すように、最終相の半減期が 2.05 時間で消失した。総血漿クリアランス (CL_p) 及び定常状態の分布容積 (V_{ss}) は、それぞれ 345.4 mL/h/kg 及び 714.3 mL/kg であった。レンバチニブメシル酸塩を単回経口投与 (投与量 3, 10 及び 30 mg/kg) したときの最高濃度到達時間 (t_{max}) は 0.5 から 1 時間であり、消失半減期は 1.74 から 2.09 時間であった。投与量 3 mg/kg における絶対的バイオアベイラビリティは 64.4% であった。

2.6.4.3.2 ラット単回投与

2.6.4.3.2.1 ラットに単回投与したときのレンバチニブの血漿中濃度推移

(添付資料 4.2.2.2.2 [試験番号 B-015])

ラット (SD, 雄) にレンバチニブを単回経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態特性を検討した。レンバチニブメシル酸塩をラットに絶食下で単回経口投与 (投与量 3, 10 及び 30 mg/kg) 又は単回静脈内投与 (投与量 3 mg/kg) し、投与後 24 時間までの血漿試料を採取した。

レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度は、[図 2.6.4-2](#) 及び表 [2.6.4-1](#) に示すように、最終相の半減期が 3.65 時間で消失した。 CL_p 及び V_{ss} は、それぞれ 100.2 mL/h/kg 及び 391.5 mL/kg であった。レンバチニブメシル酸塩を単回経口投与 (投与量 3, 10 及び 30 mg/kg) したときの t_{max} は 0.5 から 1 時間であり、消失半減期は 3.61 から 5.27 時間であった。投与量 3 mg/kg における絶対的バイオアベイラビリティは 68.7% であった。 C_{max} 及び投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{(0-inf)}$) は投与量 3 から 10 mg/kg において投与用量に比例して増加したが、投与量 10 から 30 mg/kg では投与用量比よりも低い増加を示した ([図 2.6.4-8](#))。

2.6.4.3.2.2 ラットに単回経口投与したときの放射能濃度推移

(添付資料 4.2.2.2.5 [試験番号 AE-4150-G])

ラット (SD, 雄) に [¹⁴C]レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回経口投与したときの投与後 168 時間までの血液試料を採取し、薬物動態を検討した。

血液中放射能濃度の薬物動態パラメータを表 [2.6.4-2](#) に示した。血液中放射能濃度の t_{max} 及び C_{max} は、それぞれ 0.5 時間及び 3.1007 $\mu\text{g eq./mL}$ であった。血液中放射能濃度は三相性に消失し、見かけの半減期は、第一相が 4.50 時間、第二相が 13.6 時間であり、最終相の第三相は 1.90 日であった。 $AUC_{(0-inf)}$ は 25.34 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。

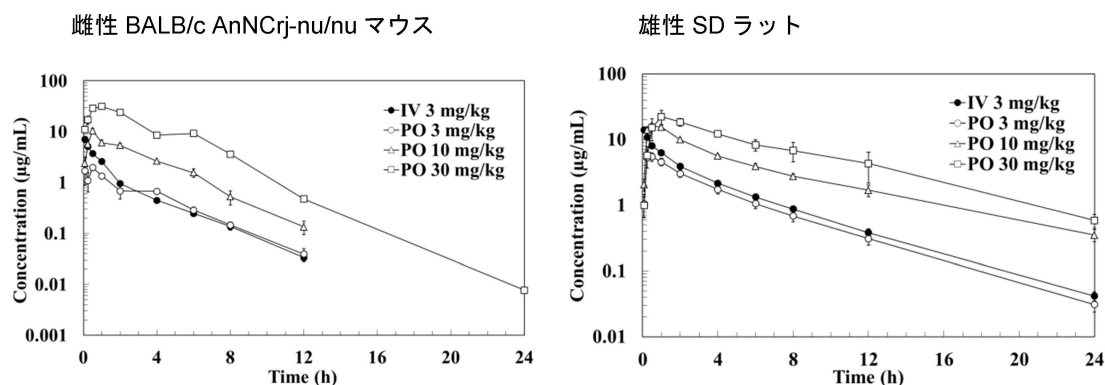


図 2.6.4-2 雌性 BALB/c AnNCrj-nu/nu マウス及び雄性 SD ラットにレンバチニブメシル酸塩を単回投与したときの血漿中濃度

Each point represents the mean \pm SEM of 3 animals in mice and 4 animals in rats. Lenvatinib mesilate was administered as solution in all administration groups. Plasma concentrations of lenvatinib were expressed as the mesilate salt. ●: 3 mg/kg IV; ○: 3 mg/kg PO; △: 10 mg/kg PO; □: 30 mg/kg PO. IV = intravenous, PO = oral, SD = Sprague Dawley. Data are from 4.2.2.2.1 (Study No. B-014 [mice]) and 4.2.2.2.2 (Study No. B-015 [rats]).

2.6.4.3.3 イヌに単回投与したときのレンバチニブの血漿中濃度推移

(添付資料 4.2.2.2.3 [試験番号 E-016])

イヌ (ビーグル, 雄) にレンバチニブを単回経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態特性を検討した。レンバチニブメシル酸塩をイヌに絶食下で単回経口投与 (投与量 3 mg/kg) 又は単回静脈内投与 (投与量 3 mg/kg) し, 投与後 24 時間までの血漿試料を採取した。

レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度は, 図 2.6.4-3 及び表 2.6.4-1 に示すように, 半減期が 5.27 時間で消失した。CL_p 及び V_{ss} は, それぞれ 368.3 mL/h/kg 及び 1610.0 mL/kg であった。レンバチニブメシル酸塩を単回経口投与 (投与量 3 mg/kg) したときの t_{max} 及び消失半減期は, それぞれ 2 時間及び 4.76 時間であった。投与量 3 mg/kg における絶対的バイオアベイラビリティは 70.4% であった。

2.6.4.3.4 サル単回投与

2.6.4.3.4.1 サルに単回投与したときのレンバチニブの血漿中濃度推移

(添付資料 4.2.2.2.4 [試験番号 E-003])

サル (カニクイ, 雄) にレンバチニブを単回経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態特性を検討した。レンバチニブメシル酸塩をサルに絶食下で単回経口投与 (投与量 3 mg/kg) 又は単回静脈内投与 (投与量 3 mg/kg) し, 投与後 24 時間までの血漿試料を採取した。

レンバチニブメシル酸塩を投与量 3 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度は, 図 2.6.4-3 及び表 2.6.4-1 に示すように, 半減期が 4.28 時間で消失した。CL_p 及び V_{ss} は, それぞれ 237.7 mL/h/kg 及び 793.7 mL/kg であった。レンバチニブメシル酸塩を単回経口投与 (投与量 3 mg/kg) したときの t_{max} 及び消失半減期は, それぞれ 2 時間及び 4.07 時間であった。投与量 3 mg/kg における絶対的バイオアベイラビリティは 78.4% であった。