2.7.1.2.1.6.3.5　結晶含有率が異なる 3 ロットでの溶出挙動の比較（水, 50 rpm）

水を用いて，パドル回転数 50 rpm で試験した時の 10 mg カプセル間の溶出挙動を比較した結果を表 2.7.1 -41 に，平均溶出率の曲線を図 2.7.1 -22 に示す。試験の結果，結晶含有率が [redacted]%の標準製剤と，結晶含有率 [redacted]%及び [redacted]の試験製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

表 2.7.1 -41 結晶含有率の異なる 3 ロットの溶出挙動の類似性評価（5）

試験液：水，パドル回転数：50 rpm

標準製剤 （結晶含有率）	試験製剤 （結晶含有率）	判定基準	試験結果	判定
Lot No. [redacted] ([redacted]%)	Lot No. [redacted] ([redacted]%)	（平均溶出率） 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 53 以上である。	[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% (差：[redacted]%) [redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% (差：[redacted]%)	[redacted]
	Lot No. [redacted] ([redacted]%)		[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% (差：[redacted]%) [redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% (差：[redacted]%)	[redacted]

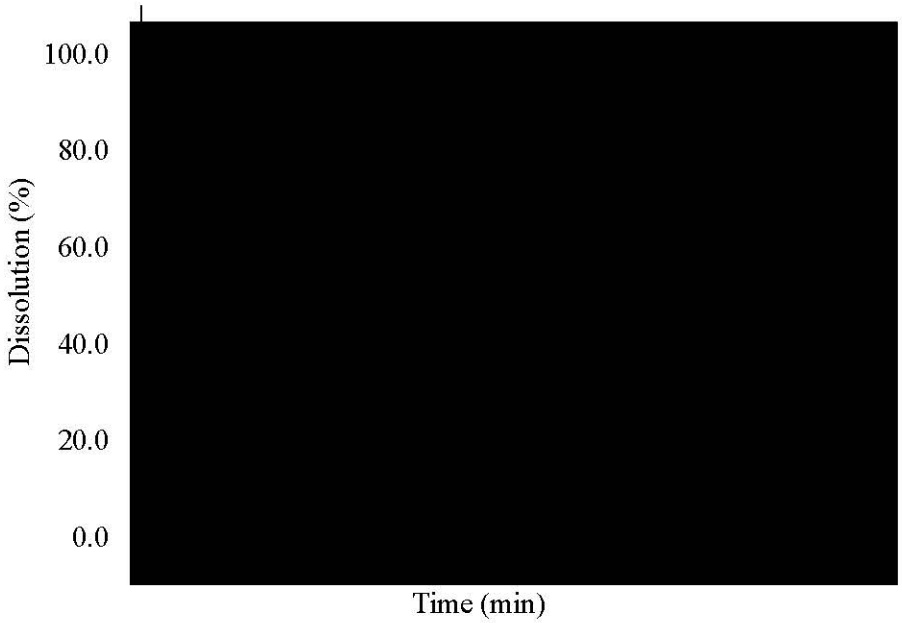

図 2.7.1 -22 結晶含有率の異なる 3 ロットの平均溶出曲線（5）

試験液：水，パドル回転数：50 rpm

2.7.1.2.2　ヒト生物学的同等性試験

2.7.1.2.2.1　カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティ比較試験（外国 001 試験）

本試験は，外国人健康男性 20 例を対象に単施設，単回投与，オープン，無作為化，2 期クロスオーバー法で絶食下実施した。

レンバチニブ 10 mg のカプセル剤及び錠剤を絶食下単回経口投与したときのレンバチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1 -23 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1 -42 に示す。また，両製剤投与時のバイオアベイラビリティを比較した結果を表 2.7.1 -43 に示す。

カプセル剤及び錠剤投与時の投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）はそれぞれ 1410±314 ng•h/mL（平均値±標準偏差，以下同様）及び 1550±309 ng•h/mL，投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}t)}$）はそれぞれ 1390±305 ng•h/mL 及び 1540±306 ng•h/mL であり，カプセル剤では錠剤投与に比べ減少した。また，カプセル剤及び錠剤投与時の最高血漿中濃度（C_{max}）は，それぞれ 145±37.4 ng/mL 及び 166±42.5 ng/mL であり，カプセル剤では錠剤投与に比べ低下した。カプセル剤及び錠剤投与時の最終消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ 27.6±7.55 時間及び 29.1±11.1 時間で，また，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値はいずれの製剤も投与後 2 時間であり，両製剤で同様であった。両製剤の C_{max} 及び AUC のばらつきは小さく，変動係数は 26%未満であった。

カプセル剤及び錠剤投与時の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 139 ng/mL 及び 161 ng/mL であり，カプセル剤では錠剤投与に比べ約 14%減少した。カプセル剤及び錠剤投与時の $AUC_{(0\text{-}t)}$の幾何平均値はそれぞれ 1360 ng•h/mL 及び 1500 ng•h/mL，$AUC_{(0\text{-}inf)}$はそれぞれ 1380 ng•h/mL 及び 1520 ng•h/mL であり，カプセル剤では錠剤投与に比べ約 10%低下した。

カプセル剤の錠剤に対する幾何平均値の比（カプセル剤／錠剤）とその 90%信頼区間は，$AUC_{(0\text{-}inf)}$では 0.903（0.864～0.945），$AUC_{(0\text{-}t)}$では 0.903（0.863～0.945）で，比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。一方，C_{max} では 0.864（0.798～0.934）であり，比の 90%信頼区間の下限は 0.80～1.25 のわずかに範囲外であった。

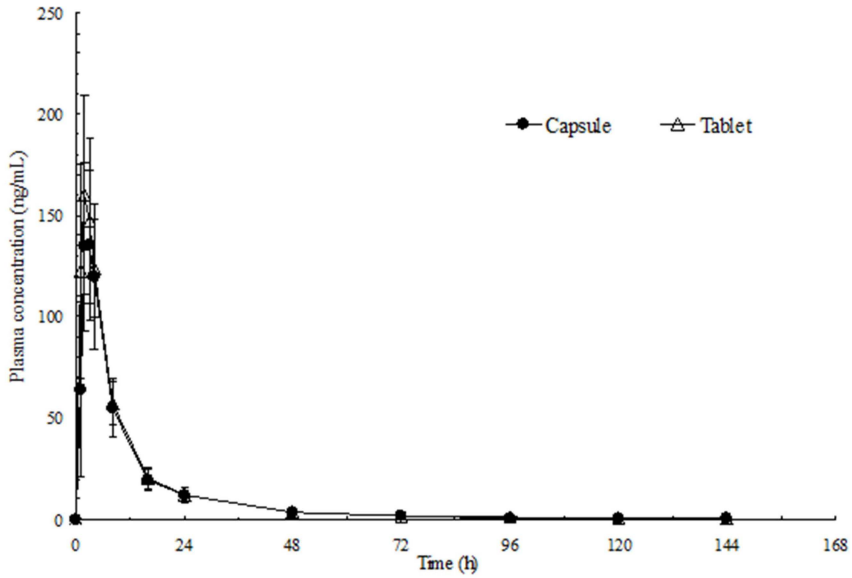

図 2.7.1 -23 10 mg のカプセル剤及び錠剤を絶食下単回経口投与したときの平均血漿中レンバチニブ濃度推移（外国 001 試験，薬物動態解析対象集団）

図中のポイントは平均値±標準偏差を示す。

（図 2.7.6.1-1 を引用）

表 2.7.1 -42 10 mg のカプセル剤及び錠剤を絶食下単回経口投与したときのレンバチニブの薬物動態パラメータ（外国 001 試験，薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	10 mg カプセル (N=20)	10 mg 錠 (N=19[a])
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（ng•h/mL）	1410±314[b]	1550±309
$AUC_{(0\text{-}t)}$（ng•h/mL）	1390±305	1540±306
C_{max}（ng/mL）	145±37.4	166±42.5
t_{max}（h）[c]	2.0 (2, 4)	2.0 (1, 4)
$t_{1/2}$（h）	27.6±7.55[b]	29.1±11.1

平均値±標準偏差

a: 薬物動態解析対象集団のうち，中止例 1 例（被験者番号 10019030）を除く。

b: n=19（1 例［被験者番号 10019030］のレンバチニブ 10 mg カプセル剤投与後 48～144 時間の濃度の記録がないためパラメータが算出できず）

c: 中央値（最小値, 最大値）

（表 2.7.6.1-3 を引用）

表 2.7.1 -43 10 mg のカプセル剤及び錠剤を絶食下単回経口投与したときのレンバチニブのバイオアベイラビリティの比較（外国 001 試験，薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	幾何平均値		幾何平均値の比 (90%信頼区間) カプセル剤／錠剤
	10 mg カプセル (N=20)	10 mg 錠 (N=19[a])	
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（ng•h/mL）	1380[b]	1520	0.903 (0.864, 0.945)
$AUC_{(0\text{-}t)}$（ng•h/mL）	1360	1500	0.903 (0.863, 0.945)
C_{max}（ng/mL）	139	161	0.864 (0.798, 0.934)

幾何平均値は最小二乗法により算出した。

a: 薬物動態解析対象集団のうち，中止例 1 例（被験者番号 10019030）を除く。

b: n=19（1 例［被験者番号 10019030］のレンバチニブ 10 mg カプセル投与後 48～144 時間の濃度の記録がないためパラメータが算出できず）

（表 2.7.6.1-4 を引用）

2.7.1.2.2.2 結晶含有率の異なる製剤間の生物学的同等性試験（外国 008 試験）

本試験は，外国人健康男性 60 例を対象に単施設，単回投与，オープン，無作為化，3 期クロスオーバー法で絶食下実施した。

結晶含有率の異なる 3 種のレンバチニブ 10 mg カプセルをクロスオーバー法で単回経口投与し，各製剤のバイオアベイラビリティを比較した。臨床試験で使用されたカプセル中の結晶含有率は [redacted]%であったことから，結晶含有率が [redacted]%のカプセル剤を標準製剤とし，標準製剤に比べて結晶含有率の高い製剤（[redacted]%）及び低い製剤（[redacted]）を試験製剤として評価を行った。

表 2.7.1 -44 及び表 2.7.1 -45 に示すように，標準製剤に比べて結晶含有率が少ない試験製剤及び多い試験製剤においても，各 PK パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内にあり，標準製剤に対して生物学的同等性が示された。

表 2.7.1 -44 結晶含有率の低い製剤（結晶含有率：[redacted]，試験製剤）と臨床試験で用いた製剤（結晶含有率：[redacted]%，標準製剤）とのバイオアベイラビリティの比較（外国 008 試験，薬物動態解析対象集団）

	例数		幾何平均値		幾何平均値の比
パラメータ（単位）	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤	（90%信頼区間）
C_{max} (ng/mL)	58	58	95.9	97.1	0.987 (0.886, 1.10)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	58	58	1010	1010	1.01 (0.948, 1.07)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	58	58	1030	1030	1.01 (0.953, 1.07)

幾何平均値は最小二乗法により算出した。

（表 2.7.6.2-3 を引用）

表 2.7.1 -45 結晶含有率の高い製剤（結晶含有率：[redacted]%，試験製剤）と臨床試験で用いた製剤（結晶含有率：[redacted]%，標準製剤）とのバイオアベイラビリティの比較（外国 008 試験，薬物動態解析対象集団）

	例数		幾何平均値		幾何平均値の比
パラメータ（単位）	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤	（90%信頼区間）
C_{max} (ng/mL)	59	59	88.0	97.1	0.906 (0.835, 0.984)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	59	59	967	1010	0.960 (0.921, 1.00)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	57	57	996	1030	0.965 (0.925, 1.01)

幾何平均値は最小二乗法により算出した。

（表 2.7.6.2-4 を引用）

2.7.1.2.3 食事の影響試験

2.7.1.2.3.1 食事の影響の検討（外国 101 試験）

本試験は，多施設共同，オープン，非無作為化，用量漸増試験の，標準的治療で効果がなかったか，他に適切な治療法がない，外国人固形がん又はリンパ腫患者における MTD を決定するための試験である。本試験の副次的目的として，レンバチニブの薬物動態に対する高脂肪食の影響を検討した。11 例の被験者に MTD である 25 mg を 1 日 1 回経口投与し，定常状態における食事効果を検討した。本試験では錠剤を使用した。

レンバチニブの薬物動態に対する高脂肪食の影響を探索的に検討した。表 2.7.1 -46 に，絶食下及び高脂肪食摂取後にレンバチニブを投与した際の薬物動態パラメータを示し，さらにバイオアベイラビリティを比較した結果を示す。

t_{max} の中央値は，絶食下投与では 2.03 時間，食後投与では 4.98 時間であり，食後投与で遅延が認められた。C_{max} 及び投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-24h)}$）の幾何平均値は絶食下投与と比較して食後投与で同様であった。

食後投与の絶食下投与に対する幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）とその 90%信頼区間は，$AUC_{(0-24h)}$では 1.00（0.83～1.20）で，比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。一方，C_{max} では 0.98（0.73～1.31）であり，0.80～1.25 の範囲をわ

ずかに超えていた。

表 2.7.1 -46 薬物動態パラメータ（外国 101 試験，食事の影響の検討解析対象集団）

パラメータ（単位）	食後 (N=11)	絶食下 (N=11)	幾何平均値		幾何平均値の比（食後/絶食）	幾何平均値の比の 90%信頼区間	*P* 値 [a]
			食後	絶食下			
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)			3720	3720	1.00	0.83, 1.20	
平均値	3850	4040					
標準偏差	993	1570					
C_{max} (ng/mL)			486	496	0.98	0.73, 1.31	
平均値	509	544					
標準偏差	166	249					
t_{max} (h)							
中央値	4.98	2.03					0.0146
最小値	2.00	1.00					
最大値	5.07	3.07					

a: Wilcoxon の符号付検定
幾何平均値は最小二乗法により算出した。

（表 2.7.6.4-12 を引用）

2.7.1.2.3.2 食事の影響の検討（外国 003 試験）

本試験は，外国人健康成人 16 例を対象に無作為化，単回投与，オープン，2 期クロスオーバー法で実施した。それぞれの期において，被験者は絶食下及び高脂肪食摂取後に 10 mg のレンバチニブカプセルを服用した。

申請製剤である開発後期用カプセル製剤 10 mg を絶食下及び食後に単回経口投与したときのレンバチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1 -24 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1 -47 に示す。また，レンバチニブを絶食下及び食後に投与したときのバイオアベイラビリティを比較した結果を表 2.7.1 -48 に示す。

t_{max} の中央値は，絶食下投与では 2 時間，食後投与では 4 時間であり，食後投与で遅延が認められた。C_{max} の幾何平均値は絶食下投与と比較して食後投与で 5%低下した。AUC 及び $t_{1/2}$ は絶食下投与及び食後投与で同様であった。

食後投与の絶食下投与に対する幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）とその 90%信頼区間は，$AUC_{(0\text{-}inf)}$では 1.06（0.957～1.18），$AUC_{(0\text{-}t)}$では 1.04（0.923～1.17）で，比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。一方，C_{max} では 0.955（0.721～1.26）であり，90%信頼区間の範囲をわずかに超えたが，その差は臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。

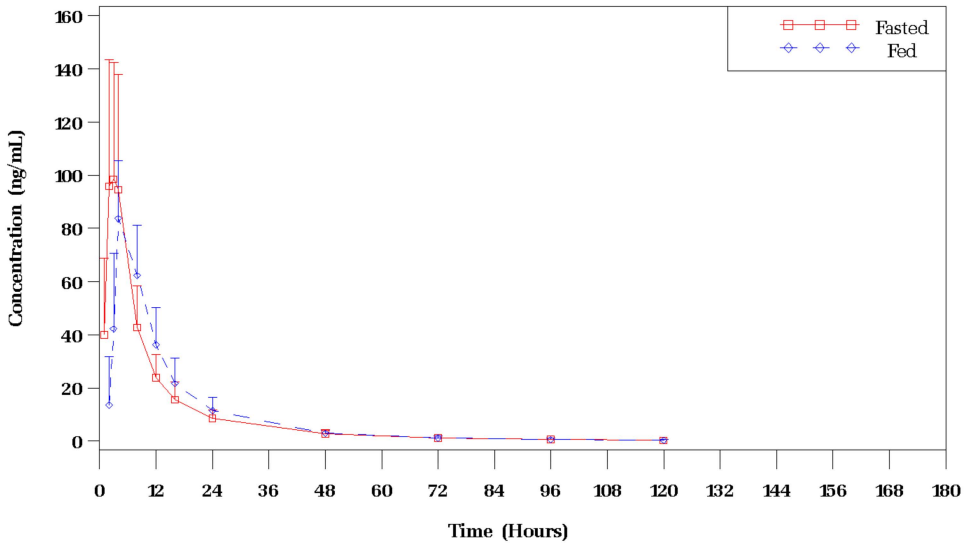

図 2.7.1 -24 10 mg カプセルを絶食下及び食後に単回経口投与したときの平均血漿中レンバチニブ濃度推移（外国 003 試験，薬物動態解析対象集団）

図中のポイントは平均値 ＋ 標準偏差を示す。
□（絶食下）：15 例（薬物動態解析対象集団のうち，中止例 1 例を除く）
◇（食後）：16 例

（図 2.7.6.3-1 を引用）

表 2.7.1 -47 10 mg カプセルを絶食下及び食後に単回経口投与したときのレンバチニブの薬物動態パラメータ（外国 003 試験，薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	絶食下 (N=15[a])	食後 (N=16)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（ng•h/mL）	1060±353[b]	1060±265
$AUC_{(0\text{-}t)}$（ng•h/mL）	1050±341	1050±265
C_{max}（ng/mL）	104±45.2	89.7±18.5
$t_{1/2}$（h）	24.7±9.21[b]	20.6±8.82
t_{max}（h）[c]	2.02 (2.00, 4.02)	4.02 (4.00, 8.02)

平均値±標準偏差
a:　薬物動態解析対象集団のうち，中止例 1 例を除く。
b:　n=14（絶食下投与を行った 15 例のうち，消失速度定数が算出できなかった 1 例を除く）
c:　中央値（最小値, 最大値）

（表 2.7.6.3-3 を引用）

表 2.7.1 -48 10 mg カプセルを絶食下及び食後に単回経口投与したときのレンバチニブのバイオアベイラビリティの比較（外国 003 試験，薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	幾何平均値		幾何平均値の比 (90%信頼区間) 食後／絶食下
	食後 (N=16)	絶食下 (N=15[a])	
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（ng•h/mL）	1030	970[b]	1.06 (0.957, 1.18)
$AUC_{(0\text{-}t)}$（ng•h/mL）	1020	982	1.04 (0.923, 1.17)
C_{max}（ng/mL）	88.0	92.2	0.955 (0.721, 1.26)

幾何平均値は最小二乗法により算出した。
a:　薬物動態解析対象集団のうち，中止例 1 例を除く。
b:　n=14（絶食下投与を行った 15 例のうち，消失速度定数が算出できなかった 1 例を除く）

（表 2.7.6.3-4 を引用）

2.7.1.3 全試験を通じた結果の比較と解析

2.7.1.3.1 10 mg カプセルと 4 mg カプセルの生物学的同等性

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき，10 mg カプセルと 4 mg カプセルの溶出挙動を比較した。その結果，いずれの試験液においても溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから，10 mg カプセルと 4 mg カプセルの溶出挙動は同等であることが確認された。したがって，10 mg カプセルと 4 mg カプセルは生物学的に同等であると判断した。

2.7.1.3.2 4 mg カプセルと 1 mg カプセルの生物学的同等性

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき，4 mg カプセルと 1 mg カプセルの溶出挙動を比較した。その結果，いずれの試験液においても溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから，4 mg カプセルと 1 mg カプセルの溶出挙動は同等であることが確認された。したがって，4 mg カプセルと 1 mg カプセルは生物学的に同等であると判断した。

2.7.1.3.3 10 mg 錠と 4 mg 錠の生物学的同等性

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき，10 mg 錠と 4 mg 錠の溶出挙動を比較した。その結果，10 mg 錠と 4 mg 錠の溶出挙動は同等であることが確認された。したがって，10 mg 錠と 4 mg 錠は生物学的に同等であると判断した。

2.7.1.3.4 0.1 mg 錠と 1 mg 錠の臨床試験出荷時の溶出試験

0.1 mg 錠と 1 mg 錠は，臨床試験出荷時の溶出試験において，申請規格として設定している判定基準（[redacted] 分間の Q 値は [redacted]%である）に適合した。

2.7.1.3.5 剤形が異なる製剤間（10 mg 錠と 10 mg カプセル）のバイオアベイラビリティ比較

10 mg のカプセル剤及び錠剤を絶食下単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを比較した。

カプセル剤の錠剤に対する幾何平均値の比（カプセル剤／錠剤）とその 90%信頼区間は，$AUC_{(0\text{-}inf)}$では 0.903（0.864～0.945），$AUC_{(0\text{-}t)}$では 0.903（0.863～0.945）で，比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。一方，C_{max}では 0.864（0.798～0.934）であり，比の 90%信頼区間の下限は 0.80～1.25 のわずかに範囲外であった。C_{max}に関しては，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの基準を下回ったが，AUC に関しては基準内にあったことから，開発後期に使用する製剤を錠剤からカプセル剤に変更することは可能であると判断した。

2.7.1.3.6 製剤中原薬の結晶含有率の異なる製剤の生物学的同等性試験

結晶含有率の異なる 3 種の 10 mg カプセル（[redacted]%）のバイオアベイラビリティを比較したところ，標準製剤に比べて結晶含有率が多い試験製剤及び少ない試験製剤においても，C_{max}及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内にあり，標準製剤に対して生物学的同等性が示された。

2.7.1.3.7 薬物動態に及ぼす食事の影響

開発初期用及び開発中期用製剤（錠剤）並びに申請製剤である（カプセル剤）のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討した結果，いずれの試験においても食後投与の絶食下投与に対する幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）の 90%信頼区間は，AUC では 0.80～1.25 の範囲内であり，C_{max}では 0.80～1.25 の範囲をわずかに超えていた。しかしながら，その差は臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。

2.7.1.4 付録

付録 1 バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の要約

Study No.（LLOQ）	レンバチニブ投与量（mg）	投与方法	C_{max} or $C_{ss,max}$ (ng/mL) 平均値±標準偏差	t_{max} or $t_{ss,max}$ (h) 中央値（最小値，最大値）	$AUC_{(0\text{-}t)}$ or $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL) 平均値±標準偏差	$AUC_{(0\text{-}t)}$ or$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ 算出に用いた最終時間（h）	最終サンプリング時間（h）	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL) 平均値±標準偏差	$t_{1/2}$ (h) 平均値±標準偏差	CL/F or CL_{ss}/F (L/h) 平均値±標準偏差	V_z/F or $V_{z,ss}$/F (L) 平均値±標準偏差
カプセル剤と錠剤のバイオアベイラビリティ比較試験											
外国 001 試験 (0.25 ng/mL)	10 (N=20)	カプセル剤単回経口投与	145±37.4	2.0 (2, 4)	1390±305	168	168	1410±314 (n=19)	27.6±7.55 (n=19)	–	–
	10 (N=19)	錠剤単回経口投与	166±42.5	2.0 (1, 4)	1540±306			1550±309	29.1±11.1	–	–
結晶含有率の異なる製剤間の生物学同等性試験											
外国 008 試験 (0.25 ng/mL)	10 (N=59)	カプセル剤（結晶含有率[redacted]）単回経口投与	109±43.7	3.00 (1.00, 12.0)	1090±397	120	120	1110±405	24.1±6.88	–	–
	10 (N=59)	カプセル剤（結晶含有率[redacted]%）単回経口投与	107±44.5	3.00 (1.00, 12.0)	1070±389			1090±397	24.2±6.23	–	–
	10 (N=59)	カプセル剤（結晶含有率[redacted]%）単回経口投与	99.5±45.5	3.00 (2.00, 12.0)	1030±392			1060±402 (n=57)	23.5±6.61	–	–
固形がん又はリンパ腫患者における食事効果試験（錠剤使用）											
外国 101 試験 (0.08 ng/mL)	25 (N=11)	錠剤反復経口投与，絶食下	544±249	2.03 (1.00, 3.07)	4040±1570	24	24	–	–	–	–
	25 (N=11)	錠剤反復経口投与，食後	509±166	4.98 (2.00, 5.07)	3850±993			–	–	–	–

付録 1 バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の要約（続き）

Study No. （LLOQ）	レンバチニブ投与量 (mg)	投与方法	C_{max} or $C_{ss,max}$ (ng/mL) 平均値±標準偏差	t_{max} or $t_{ss,max}$ (h) 中央値 （最小値，最大値）	$AUC_{(0\text{-}t)}$ or $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ (ng•h/mL) 平均値±標準偏差	$AUC_{(0\text{-}t)}$ or$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ 算出に用いた最終時間（h）	最終サンプリング時間（h）	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL) 平均値±標準偏差	$t_{1/2}$ (h) 平均値±標準偏差	CL/F or CL_{ss}/F (L/h) 平均値±標準偏差	V_z/F or $V_{z,ss}/F$ (L) 平均値±標準偏差
健康成人における食事効果試験（カプセル剤使用）											
外国 003 試験 (0.25 ng/mL)	10 (N=15)	カプセル剤単回経口投与，絶食下	104±45.2	2.02 (2.00, 4.02)	1050±341	168	168	1060±353 (n=14)	24.7±9.21 (n=14)	–	–
	10 (N=16)	カプセル剤単回経口投与，食後	89.7±18.5	4.02 (4.00, 8.02)	1050±265			1060±265	20.6±8.82	–	–

目次

2.7.2. 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 4
2.7.2.1.2 臨床薬物動態試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 8
2.7.2.2.2 臨床薬物動態試験 15
2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態 15
2.7.2.2.2.2 がん患者における薬物動態 15
2.7.2.2.2.3 特別な集団における薬物動態 33
2.7.2.2.2.4 薬力学的効果 44
2.7.2.2.2.5 母集団薬物動態解析 46
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 63
2.7.2.3.1 臨床薬物動態試験 63
2.7.2.3.1.1 用量比例性 63
2.7.2.3.1.2 累積 63
2.7.2.3.2 吸収・分布・代謝･排泄 64
2.7.2.3.2.1 吸収 64
2.7.2.3.2.2 分布 65
2.7.2.3.2.3 代謝 65
2.7.2.3.2.4 排泄 66
2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 67
2.7.2.3.3.1 体重 67
2.7.2.3.3.2 性別 67
2.7.2.3.3.3 年齢 67
2.7.2.3.3.4 薬物動態に関する民族間の比較 67
2.7.2.3.4 特別な集団における薬物動態 68
2.7.2.3.4.1 肝機能障害を有する被験者における薬物動態 68
2.7.2.3.4.2 腎機能障害を有する被験者における薬物動態 68
2.7.2.3.5 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 69
2.7.2.3.5.1 ケトコナゾールとの併用 69
2.7.2.3.5.2 リファンピシンとの併用 70
2.7.2.3.6 QT/QTc 間隔への影響 70
2.7.2.3.7 レンバチニブの暴露量と有害事象，反応性及び効果の関係 71
2.7.2.3.7.1 レンバチニブの暴露量と有害事象及び反応性の関係 71
2.7.2.3.7.2 レンバチニブの暴露量と効果の関係 71
2.7.2.4 付録 72

臨床薬理試験の略号一覧表

略号・略称	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
Ae	amount of unchanged drug excreted in urine	尿中未変化体総排泄量
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AO	aldehyde oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	anaplastic thyroid cancer	甲状腺未分化癌
AUC	area under the plasma concentration–time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	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血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}xh)}$	area under the concentration-time curve from zero time to fixed time point x	投与時から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}\tau)}$	area under the concentration-time curve over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	twice daily	1 日 2 回投与
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸移送ポンプ
CL	total clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total clearance following oral administration	みかけのクリアランス
CL_{ss}/F	apparent total clearance at steady state	定常状態におけるみかけのクリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{end}	plasma concentration at the end of infusion	投与終了直後の血漿中濃度
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
$C_{ss,max}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
CV	coefficient of variation	変動係数
DTC	differentiated thyroid cancer	甲状腺分化癌
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
F_e	fraction of the dose excreted unchanged	未変化体排泄率
HR	heart rate	心拍数
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_i	inhibition constant	阻害定数

略号・略称	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MTC	medullary thyroid cancer	甲状腺髄様癌
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
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
PK/PD	pharmacokinetic/pharmacodynamic	薬物動態／薬力学
PPK/PD	population pharmacokinetic/ pharmacodynamic	母集団薬物動態／薬力学
PS	performance status	一般状態
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク，MDR1 発現タンパク
QD	once a day	1 日 1 回投与
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT 間隔
R_{ac}	accumulation index	累積係数
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）
$t_{1/2}$	terminal phase half-life	最終消失半減期
$t_{1/2,ss}$	half-life at steady state	定常状態における消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高血漿中濃度到達時間
TCA	trichloroacetic acid	トリクロロ酢酸
UGT	uridine 5′-diphospho-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
V_z/F	apparent volume of distribution at terminal phase	最終消失相のみかけの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
V_{ss}/F	apparent volume of distribution at steady state	定常状態におけるみかけの分布容積

2.7.2. 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いたレンバチニブの in vitro 薬物動態に関する試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。In vitro 試験では，タンパク結合，血球移行性，代謝物の構造決定，代謝酵素の同定，代謝酵素の誘導と阻害及びトランスポーターによる輸送と阻害試験を実施した。これら試験の結果概要については 2.7.2.2.1 項に記述した。また個々の試験の詳細については，2.6.4 項及び 2.6.5 項に示した。なお，代謝物に関しては，報告書ごとに名称が異なっていることから，統一した名称を示し，その後ろに付した（ ）内に報告書ごとの名称を示す。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧表

試験の種類	試験番号 （CTD 箇所）	試験表題
タンパク結合及び血球移行性	B[redacted]009 (添付資料 5.3.2.1.1)	E7080: Protein Binding of E7080 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma
	B[redacted]011 (添付資料 5.3.2.1.2)	E7080: Binding of E7080 to Human Serum Alubumin (HSA), Human γ-Globulin (HG), and Human α_1-Acid-Glycoprotein (α_1-AGP)
	AE-6948 (添付資料 5.3.2.3.1)	E7080: Transfer Ratio of ^{14}C-E7080 to Blood Cell (in vitro)
代謝及び代謝酵素の同定	B[redacted]025 (添付資料 5.3.2.2.1)	E7080: Structural Analysis of E7080 Metabolites Produced by Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes
	B[redacted]026 (添付資料 5.3.2.2.2)	E7080: In vitro metabolism of E7080 - Estimation of human CYP isoforms involved in E7080 metabolism -
	PK-Test-0081 (添付資料 5.3.2.2.3)	E7080: Identification of Human Cytochrome P450 Isoenzymes Involved in the Metabolism of E7080
	DMPKT20[redacted]-015 (添付資料 5.3.2.2.12)	E7080: Estimation of Non-CYP Enzyme Involved in E7080 Metabolism and Its Metabolites Determination
酵素誘導及び阻害	XT[redacted]3020 (添付資料 5.3.2.2.8)	In vitro Evaluation of E7080 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes
	XT[redacted]3078 (添付資料 5.3.2.2.11)	In Vitro Evaluation of E7080 as an Inducer of Cytochrome P450 (CYP) and UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Expression in Cultured Human Hepatocytes
	B[redacted]023 (添付資料 5.3.2.2.4)	E7080: Kinetic and Inhibition Studies Using Human Liver Microsomes with E7080
	PK-Test-0072 (添付資料 5.3.2.2.5)	E7080 : Inhibition Study on the Formation of 6α-Hydroxypaclitaxel from Paclitaxel (CYP2C8) and 6β-Hydroxytestosterone from Testosterone (CYP3A4) in Human Liver Microsomes with E7080
	PK-Test-0040 (添付資料 5.3.2.2.6)	E7080: Time- and Concentration-Dependent Effects of E7080 on the Formation of 1'-Hydroxymidazolam from Midazolam (CYP3A4) in Human Liver Microsomes
	PK-Test-0079 (添付資料 5.3.2.2.7)	E7080: Time-Dependent Inhibition Study of CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 2E1 in Human Liver Microsomes with E7080
	XT[redacted]5084 (添付資料 5.3.2.2.9)	In Vitro Evaluation of E7080 as an Inhibitor of UDP-glucuronosyltransferase Enzymes in Human Liver Microsomes
	DMPKT20[redacted]-004 (添付資料 5.3.2.2.10)	Inhibitory Effects of E7080 and Its Metabolites on Aldehyde Oxidase Activity Using Human Liver Cytosol

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧表（続き）

試験の種類	試験番号 （CTD 箇所）	試験表題
トランスポーターによる輸送及び阻害	GE-0556-G (添付資料 5.3.2.3.2)	Transcellular Transport of E7080 Using Human MDR1 Expressing Cells: Involvement of Human MDR1 in Membrane Permeation
	GE-0791-G (添付資料 5.3.2.3.3)	Transporter Study of E7080 Using OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, and BCRP Expressing Cells
	GE-0942-G (添付資料 5.3.2.3.4)	Transporter Study of E7080 Using OCT1 Expressing Cells and BSEP Expressing Vesicles: Evaluation of E7080 as Substrates and Inhibitors of OCT1 and BSEP

2.7.2.1.2 臨床薬物動態試験

レンバチニブについて，国内 3 試験，外国 11 試験の計 14 試験の臨床薬理試験及び第 1 相試験で薬物動態及び薬力学的評価を行った。臨床薬物動態試験の一覧を表 2.7.2-2 に示した。

国内では，本薬の日本人がん患者における安全性・忍容性・薬物動態を検討する試験（国内 103 試験及び国内 105 試験）及び非小細胞肺癌患者における本薬とカルボプラチン，パクリタキセル併用における安全性・忍容性・薬物動態を検討する試験（国内 110 試験）を実施した。外国では，がん患者を対象として本薬の安全性・忍容性・薬物動態を検討する試験（外国 101 試験及び外国 102 試験），放射性標識体を用いた代謝・排泄を検討する試験（外国 104 試験）を実施した。また，外国において薬物動態に及ぼす食事の影響（外国 003 試験），肝機能障害（外国 006 試験）及び腎機能障害（外国 005 試験）の影響，薬物間相互作用（外国 004 試験［ケトコナゾールとの併用］，外国 007 試験［リファンピシンとの併用試験］），心血管系の安全性に対する影響（外国 002 試験［QT 間隔への影響］）を検討する試験を実施した。また，外国において，初期開発製剤（錠剤）と後期開発製剤・申請製剤（カプセル剤）とのバイオアベイラビリティ（BA）の比較試験（外国 001 試験）及び結晶含有率の異なる製剤間の生物学的同等性（BE）試験（外国 008 試験）を実施した。薬物動態に及ぼす食事の影響，初期開発製剤と後期開発製剤の BA 比較試験及び結晶含有率の異なる製剤間の BE 試験については，2.7.1 項にて論述する。

また，がん患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験（外国 201 試験，国内 208 試験及び国際共同 303 試験）において，血漿中レンバチニブ濃度を測定し，臨床薬理試験及び第 1 相試験（外国 101 試験，外国 102 試験，国内 103 試験，国内 105 試験，外国 001 試験，外国 002 試験，外国 003 試験，外国 004 試験，外国 005 試験，外国 006 試験，外国 007 試験及び外国 008 試験）の結果と統合した母集団薬物動態（PPK）解析により，血漿中レンバチニブの薬物動態及び薬物濃度と有効性・安全性との関係を検討した。

表 2.7.2-2 臨床薬物動態試験の一覧表

試験		投与	被験者	試験の目的	投与量	試験番号 （試験報告書を添付した場所）	PPK	評価 / 参考
臨床薬物動態試験	外国	単回	健康成人	カプセル剤及び錠剤のバイオアベイラビリティ比較	10 mg	E7080-A001-001 （添付資料 5.3.1.2.1）	○	評価
				結晶含有率の異なる製剤間の生物学的同等性	10 mg	E7080-A001-008 （添付資料 5.3.1.2.2）	○	評価
				バイオアベイラビリティに対する食事の影響	10 mg	E7080-A001-003 （添付資料 5.3.1.1.1）	○	評価
	外国	単回	固形がん患者	マスバランス	24 mg (約 3.7 MBq)	E7080-E044-104 （添付資料 5.3.3.2.5）		評価
	外国	反復	固形がん又はリンパ腫患者	最大耐量（MTD），安全性，薬物動態	0.2~32 mg, QD 25 mg （食事の影響）	E7080-E044-101 （添付資料 5.3.3.2.4）	○	評価
			固形がん又はメラノーマ患者	MTD，安全性，薬物動態	0.1~12 mg, BID	E7080-A001-102 （添付資料 5.3.3.2.6 及び 5.3.3.2.7）	○	参考
	国内	反復	固形がん患者	MTD，安全性，薬物動態	0.5~20 mg, BID （3 週サイクル，2 週間投与，1 週間休薬）	E7080-J081-103 （添付資料 5.3.3.2.1）	○	評価
				忍容性，安全性，薬物動態	20, 24 mg, QD	E7080-J081-105 （添付資料 5.3.3.2.3）	○	評価
			進行・転移性（IIIB/IV 期）の非小細胞肺癌患者	MTD，安全性，薬物動態	4, 6 mg, BID パクリタキセル (200 mg/m^2) カルボプラチン （AUC6）	E7080-J081-110 （添付資料 5.3.3.2.2）		参考
特別な集団	外国	単回	肝機能正常及び障害を有する被験者	肝機能障害を有する被験者における薬物動態	10 mg （高度肝機能障害被験者には 5 mg）	E7080-A001-006 （添付資料 5.3.3.3.1）	○	評価
			腎機能正常及び障害を有する被験者	腎機能障害を有する被験者における薬物動態	24 mg	E7080-A001-005 （添付資料 5.3.3.3.2）	○	評価
薬物相互作用	外国	単回	健康成人	ケトコナゾール併用時の薬物動態	5 mg	E7080-A001-004 （添付資料 5.3.3.4.1）	○	評価
			健康成人	リファンピシン併用時の薬物動態	24 mg	E7080-A001-007 （添付資料 5.3.3.4.2）	○	評価
薬力学的効果	外国	単回	健康成人	QT/QTc，薬物動態	32 mg	E7080-A001-002 （添付資料 5.3.4.1.1）	○	評価

QD: 1 日 1 回投与，BID: 1 日 2 回投与，評価: 評価資料，参考: 参考資料，○: PPK 解析にデータを利用

表 2.7.2-2 臨床薬物動態試験の一覧表（続き）

試験		投与	被験者	試験の目的	投与量	試験番号 （試験報告書を添付した場所）	PPK	評価 / 参考
第 2 相	外国	反復	甲状腺髄様癌又は ^{131}I 難治性の甲状腺分化癌患者	安全性，薬物動態，有効性	24 mg, QD	E7080-G000-201 （添付資料 5.3.5.2.1）	○	評価
	国内	反復	進行性甲状腺癌（甲状腺分化癌，甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌）	安全性，薬物動態，有効性	24 mg, QD	E7080-J081-208 （添付資料 5.3.5.2.2）	○	評価
第 3 相	国際共同	反復	^{131}I 難治性の甲状腺分化癌患者	有効性，安全性，薬物動態	24 mg, QD	E7080-G000-303 （添付資料 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2）	○	評価

QD: 1 日 1 回投与，BID: 1 日 2 回投与，評価: 評価資料，参考: 参考資料，○: PPK 解析にデータを利用

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要を表 2.7.2-3 に示した。個々の試験の詳細については，2.6.4 項及び 2.6.5 項に示した。

タンパク結合及び血球移行性

レンバチニブ（濃度範囲：0.3～30 μg/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（試験番号：B[redacted]009）。ヒトでは主にアルブミンと結合していた（試験番号：B[redacted]011）。

レンバチニブの in vitro 血液/血漿濃度比はレンバチニブ濃度：0.1～10 μg/mL（メシル酸塩）において，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（試験番号：AE-6948-G）。

代謝及び代謝酵素の同定

ヒト肝ミクロソームを用いたレンバチニブの代謝試験では，8 個の代謝物（me88 [M1]から me119 [M8]）が検出された。me114 (= M2)（脱メチル体）はヒト肝ミクロソームでの主代謝物であり，マウス，ラット，イヌ及びサルの肝ミクロソームにおいても検出された。me88 (M1), me114 (M2)及び me107 (M3)はチトクローム P450（CYP）により生成され（試験番号：B[redacted]025），CYP3A4 はヒト肝ミクロソームにおける CYP 依存的代謝の 80%以上を占めた（試験番号：B[redacted]026 及び PK-Test-0081）。

me118 (M2′) 及び me115 (M3′) はヒト糞中の主代謝物であり，それぞれ me114 (M2) 及びレンバチニブから生成されており，ヒト及びサルの肝のホモジネート 9000×g 上清（S9）画分での検討からアルデヒドオキシダーゼ（AO）による代謝生成物であることが明らかとなった（試験番号：DMPKT20[redacted]-015）。

酵素阻害及び誘導

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 50%阻害濃度（IC_{50}）値が 10.1 μmol/L の阻害能を有するが，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害能は弱く，CYP2A6 及び CYP2E1 に対する阻害能は認められなかった（試験番号：B[redacted]023 及び PK-Test-0072）。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（試験番号：PK-Test-0040）。

ヒト培養肝細胞において，レンバチニブ 3 μmol/L 処理による 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 の酵素活性及び mRNA 発現への影響は認めなかった（試験番号：XT[redacted]3020 及び XT[redacted]3078）。

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 を直接的に阻害し，その IC_{50} 値はそれぞれ 10.6 及び 14.0 μmol/L であった。UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B6 に対するレンバチニブの直接的阻害はわずかかあるいは無いことが示された（IC_{50} 値 >30 μmol/L）（試験番号：XT[redacted]5084）。

培養ヒト肝細胞において，レンバチニブ 3 μmol/L 処理は，UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 酵素活性及びメッセンジャーRNA（mRNA）発現を誘導しなかった（試験番号：XT[redacted]3078）。

トランスポーターによる輸送及び阻害

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 を介するトランスポート活性に対する阻害活性はわずかかあるいは無いこ

とが示された（IC_{50} 値 >30 μmol/L）（試験番号：GE-0556-G 及び GE-0791-G）。

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 IC_{50} 値はそれぞれ 7.36，4.11，14.9，10.8，7.29 及び 14.2 μmol/L であり，OATP1B3 に対する阻害効果はわずかかあるいは無いことが示された（IC_{50} 値 >30 μmol/L）（試験番号：GE-0791-G 及び GE-0942-G）。

その他のヒト生体試料を用いた in vitro 試験

培養ヒト肝細胞において，レンバチニブ 3 μmol/L 処理は，P-gp の mRNA 発現に対して誘導能を示さなかった（試験番号：XT[redacted]3020）。ヒト肝サイトゾル画分において，レンバチニブは AO 活性を阻害しなかった（IC_{50} >100 μmol/L）（試験番号：DMPKT20[redacted]-004）。

表 2.7.2-3 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要表

試験番号	試験の目的	被験物質	試験系	実験方法	結果
B[redacted]009 (添付資料 5.3.2.1.1)	血漿タンパク結合率	レンバチニブメシル酸塩	マウス，ラット，イヌ，サル，ヒト血漿	平衡透析法を用い，37℃で72時間インキュベーション	レンバチニブ（濃度範囲：0.3～30 μg/mL［メシル酸塩］）の血漿タンパク結合率は，ヒトで97.87%～98.62%であり，検討した動物種において最も高く，次いでラット（97.70%～98.20%），マウス（96.28%～96.92%），サル（95.90%～96.17%），イヌ（89.71%～91.75%）の順に高かった。
B[redacted]011 (添付資料 5.3.2.1.2)	血清タンパク質への結合率	レンバチニブメシル酸塩	ヒト血清タンパク質	平衡透析法を用い，37℃で72時間インキュベーション	ヒト血漿において，レンバチニブは主としてアルブミンに結合し，α1-酸性糖タンパク質及びγ-グロブリンの寄与は低かった。検討した添加最低濃度（0.3 μg/mL［メシル酸塩］）の結果から，アルブミン，α1-酸性糖タンパク質及びγ-グロブリンのタンパク結合への寄与度はそれぞれ93.2%，6.1%及び0.7%と算出された。
AE-6948-G (添付資料 5.3.2.3.1)	血液/血漿濃度比	^{14}C-レンバチニブメシル酸塩	マウス，ラット，イヌ，サル，ヒト血液	37℃で30分間インキュベーション	^{14}C-レンバチニブの血液/血漿濃度比に動物種差が認められ，イヌで最も高く，次いでサル，マウス，ラットの順であり，ヒトで最も低かった。動物において血液/血漿濃度比は血液中添加濃度が高くなるにつれ低下したが，ヒトの血液/血漿濃度比は添加濃度による変化を認めず，0.589～0.608と一定であった。
B[redacted]025 (添付資料 5.3.2.2.1)	肝ミクロソームにおける代謝	レンバチニブメシル酸塩	マウス，ラット，イヌ，サル，ヒト肝ミクロソーム-再構成系	37℃で60分間インキュベーションし，LC-MS/MSで分析	8個の代謝物（me88 [M1]，me114 [M2]，me107 [M3]，me105 [M4]，me37 [M5]，me103 [M6]，me110 [M7]及びme119 [M8]）がヒト肝ミクロソーム並びに少なくとも1種の動物種において認められた。me88 (M1)，me114 (M2)及びme107 (M3)は，それぞれレンバチニブの脱シクロプロピル体，脱メチル体及び*N*-オキシド体と同定された。 6個の代謝物（me88 [M1]，me114 [M2]，me107 [M3]，me105 [M4]，me37 [M5]及びme110 [M7]）は，検討したいずれの動物種に共通して認められた。me103 (M6)とme119 (M8)はサルとヒト肝ミクロソームでのみ認められ，マウス，ラット及びイヌの肝ミクロソームでは認められなかった。 ヒト肝ミクロソームにおける主代謝物はレンバチニブの脱メチル体me114（M2）であった。
B[redacted]026 (添付資料 5.3.2.2.2)	代謝に関与するCYP分子種の同定	レンバチニブメシル酸塩	遺伝子組み換えヒトCYP-再構成系	37℃で60分間インキュベーションし，HPLCで分析	レンバチニブの代謝への各CYP分子種の寄与率(%)を検討した（試験番号PK-Test-0081 [濃度幅：5～20 ng/mL]及び試験番号B[redacted]026 [濃度幅：0.1～10 μg/mL]，濃度はいずれもメシル酸塩として）。レンバチニブのCYP依存的な代謝における寄与率はCYP3A4が最も高く（80%以上），次いでCYP1A2（2.4%～7.6%），CYP2B6（3.0%～6.7%）であった。
PK-Test-0081 (添付資料 5.3.2.2.3)	代謝に関与するCYP分子種の同定	レンバチニブメシル酸塩	遺伝子組み換えヒトCYP-再構成系	37℃で60分間インキュベーションし，LC-MS/MSで分析	

表 2.7.2-3 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要表（続き）

試験番号	試験の目的	被験物質	試験系	実験方法	結果
DMPKT20[redacted]-015 (添付資料 5.3.2.2.12)	CYP 以外の酵素による代謝の見積もり	レンバチニブメシル酸塩	ラット，イヌ，サル，ヒト肝 S9 画分-再構成系	37℃で 2 時間インキュベーションし，LC-MS/MS で分析	ラット，イヌ，サル及びヒトの肝 S9 画分を用い，me88 (M1)，me114 (M2)，me107 (M3)，me115 (M3′)及び me118 (M2′)の生成に関与する CYP 及び非 CYP 酵素の推定を検討した。 ヒトの肝 S9 画分にて，ケトコナゾールの添加により，me88 (M1)，me114 (M2)及び me107 (M3)の生成に対して阻害が認められたことから，me88 (M1)，me114 (M2)及び me107 (M3)の生成の責任酵素は CYPs であると考えられた。なお，メチマゾールにより me114 (M2)及び me107 (M3)の生成が阻害を受けていることから，me114 (M2)及び me107 (M3)の生成へのフラビンモノオキシゲナーゼの関与は否定できなかった。me115 (M3′)はレンバチニブから NADPH 非依存的にサル及びヒト肝 S9 画分で生成した。AO 阻害剤であるラロキシフェン及びメナジオン添加によりヒト及びサル肝 S9 画分で me115 (M3′)の生成に対する明らかな阻害が認められたことから，me115 (M3′)はレンバチニブの AO 代謝により生成することが示された。代謝物 me118 (M2′)はサル及びヒトの肝 S9 画分でのみ認められた。me118 (M2′)は me114 (M2)から生成しており me107 (M3)及び me115 (M3′)からは生成しなかった。また。ラロキシフェン及びメナジオン添加により me118 (M2′)の生成は阻害されたことから，me118 (M2′)は，レンバチニブの CYP 代謝で me114 (M2)が生成した後に AO 代謝を受けて生成することが示された。
XT[redacted]3020 (添付資料 5.3.2.2.8)	CYP 及び P-gp の誘導	レンバチニブメシル酸塩	ヒト初代培養肝細胞	37℃で 3 日間インキュベーションし，酵素活性又は mRNA 発現量を測定	レンバチニブは濃度 3 µmol/L まで CYP1A2 又は CYP2C9 の酵素活性を増加させず，CYP1A1，CYP1A2 及び CYP2C9 の mRNA 発現レベルに変化を認めなかった。レンバチニブは濃度 3 µmol/L で CYP3A 酵素活性を 1.54 倍増加させ，mRNA 発現レベルは 1.65 倍させたが，これらの増加は濃度依存的ではなかった。P-gp の mRNA 発現レベルはレンバチニブ濃度 3 µmol/L までにおいて変化を認めなかった。 結論として，初代培養ヒト肝細胞のレンバチニブ濃度 3 µmol/L までの処理により，CYP3A をわずかに誘導する傾向を示したが，CYP1A1，CYP1A2，CYP2C9 及び P-gp の誘導は認められなかった。
XT[redacted]3078 (添付資料 5.3.2.2.11)	CYP 及び UGT の誘導	レンバチニブメシル酸塩	ヒト初代培養肝細胞	37℃で 3 日間インキュベーションし，酵素活性及び mRNA 発現量を測定	レンバチニブ濃度 3 µmol/L までの処理では，CYP2B6，UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 の酵素活性及びそれらの mRNA 発現は，ほとんど変化を受けなかった（2 倍未満の増加）。 結論として，初代培養新鮮ヒト肝細胞のレンバチニブ濃度 3 µmol/L までの処理により，CYP2B6，UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 の酵素活性並びに mRNA 発現の誘導は認められなかった。

表 2.7.2-3 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要表（続き）

試験番号	試験の目的	被験物質	試験系	実験方法	結果
B[redacted]023 (添付資料 5.3.2.2.4)	CYP の阻害	レンバチニブメシル酸塩	ヒト肝ミクロソーム-再構成系	各 CYP 分子種の特異的基質を用いて 37°C で 5～60 分間インキュベーション	レンバチニブによる CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A（ニフェジピンの酸化反応）の酵素活性への阻害は弱かった。ミダゾラム 1′-水酸化活性に基づく CYP3A 活性は，レンバチニブ 100 μmol/L によって 56.6%の阻害が認められ，阻害定数 K_i 及び K_i' はそれぞれ 106.4 μmol/L 及び 57.0 μmol/L であった。レンバチニブは CYP2A6 及び CYP2E1 に対して阻害作用を示さなかった。
PK-Test-0072 (添付資料 5.3.2.2.5)	CYP2C8 及び CYP3A の阻害	レンバチニブメシル酸塩	ヒト肝ミクロソーム-再構成系	CYP2C8 又は CYP3A の特異的基質を用いて 37°C で 5 分間インキュベーション	レンバチニブ（最高濃度 100 μmol/L まで）のパクリタキセル 6α-水酸化（CYP2C8）及びテストステロン 6β-水酸化（CYP3A）活性への阻害を検討した。ヒト肝ミクロソームにおいて，レンバチニブは CYP2C8 に対して阻害効果（IC_{50}：10.1 μmol/L）を示したが，CYP3A に対する阻害効果は弱かった（IC_{50}：約 100 μmol/L）。
PK-Test-0040 (添付資料 5.3.2.2.6)	CYP3A の阻害 （時間依存性）	レンバチニブメシル酸塩	ヒト肝ミクロソーム-再構成系	CYP3A の特異的基質を用いて 37°C で 30 分間インキュベーション	ミダゾラム 1′-水酸化体の生成（CYP3A）に対して，レンバチニブによる時間依存的な阻害が認められた。阻害定数 k_{inact} 及び K_I 値はそれぞれ 0.0835 min^{-1} 及び 72.266 μmol/L と算出された。
PK-Test-0079 (添付資料 5.3.2.2.7)	CYP の阻害 （時間依存性）	レンバチニブメシル酸塩	ヒト肝ミクロソーム-再構成系	各 CYP 分子種の特異的基質を用いて 37°C で 30 分間インキュベーション	レンバチニブによる CYP1A2，CYP2A6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP2E1 に対する時間依存的な阻害効果は認められなかった。レンバチニブは CYP2B6 に対して弱い時間依存的な阻害を認めたが，濃度 10 μmol/L 以下では阻害効果は検出されなかった。
XT[redacted]5084 (添付資料 5.3.2.2.9)	UGT の阻害	レンバチニブメシル酸塩	ヒト肝ミクロソーム	各 UGT 分子種の特異的基質を用いて 37°C で 5 分間インキュベーション	レンバチニブは UGT1A1 及び UGT1A4 を阻害し，その IC_{50} 値はそれぞれ 10.6 及び 14.0 μmol/L であった。レンバチニブは UGT1A9 に対して 30 μmol/L で 31.9%と弱い阻害を示し，IC_{50} 値は 30 μmol/L より高値であった。レンバチニブの UGT1A6 及び UGT2B7 に対する阻害は認められなかった。
DMPKT20[redacted]-004 (添付資料 5.3.2.2.10)	アルデヒドオキシダーゼ活性に対する阻害	レンバチニブメシル酸塩	ヒト肝サイトゾル画分	アルデヒドオキシダーゼの基質を用いて 37°C で所定時間インキュベーション	レンバチニブ，me88 (M1)，me118 (M2′)及び me37 (M5)のアルデヒドオキシダーゼに対する IC_{50} 値は 100 μmol/L よりも大きく，me115 (M3′)の IC_{50} 値は 50 μmol/L よりも大きかった。me114 (M2)，me107 (M3)及びラロキシフェンのアルデヒドオキシダーゼ（陽性対照）に対する IC_{50} 値はそれぞれ 11.57，30.78 及び 0.003475 μmol/L であった。

表 2.7.2-3 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要表（続き）

試験番号	試験の目的	被験物質	試験系	実験方法	結果
GE-0556-G (添付資料 5.3.2.3.2)	P-gp による輸送及び阻害作用	輸送：^{14}C-レンバチニブメシル酸塩 阻害：レンバチニブメシル酸塩	P-gp 発現 LLC-PK1 細胞	37℃ で所定時間インキュベーションし，^{14}C-レンバチニブの P-gp による輸送及び P-gp を介した[^{3}H]ジゴキシンの輸送に対するレンバチニブの阻害作用を検討	P-gp 発現 LLC-PK1 細胞における ^{14}C-レンバチニブの膜透過クリアランス比は，濃度 1，3 及び 10 μmol/L でそれぞれ 10.91，10.18 及び 7.95 であり，レンバチニブは P-gp の基質であることが示された。 レンバチニブの P-gp を介した[^{3}H]ジゴキシンの輸送に対する阻害能は弱く，IC_{50}値は 30 μmol/L よりも高値であった。
GE-0791-G (添付資料 5.3.2.3.3)	BCRP， OAT1， OAT3， OCT2， OATP1B1， OATP1B3 による輸送及び阻害作用	輸送：^{14}C-レンバチニブメシル酸塩 阻害：レンバチニブメシル酸塩	BCRP 発現 LLC-PK1 細胞 OAT1，OAT3 又は,OCT2 発現 S2 細胞 OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞	37℃ で所定時間インキュベーションし，^{14}C-レンバチニブの各トランスポーターによる輸送及び各トランスポーターを介した典型的基質の輸送に対するレンバチニブの阻害作用を検討	BCRP 発現 LLC-PK1 細胞及びコントロール細胞における ^{14}C-レンバチニブ（1 μmol/L）の排出比はそれぞれ 8.4 及び 1.4 であり，レンバチニブは BCRP の基質であることが示唆された。 レンバチニブの BCRP を介した[^{3}H]プラゾシンの輸送に対する阻害能は弱く，IC_{50}値は 30 μmol/L よりも高値であった。 各特異的なトランスポーター発現細胞への ^{14}C–レンバチニブの取り込みは，各対応するコントロール細胞での取り込みと比較して同程度であり，レンバチニブは OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。 レンバチニブは OAT1，OAT3，OCT2 及び OATP1B1 に対して濃度依存的な阻害効果を示し，IC_{50}値はそれぞれ 7.36，4.11，10.8 及び 7.29 μmol/L であった。レンバチニブの OATP1B3 に対する阻害効果はほとんど認められなかった（IC_{50}値 >30 μmol/L）。

表 2.7.2-3 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要表（続き）

試験番号	試験の目的	被験物質	試験系	実験方法	結果
GE-0942-G (添付資料 5.3.2.3.4)	OCT1 及び BSEP による輸送及び阻害作用	輸送：^{14}C-レンバチニブメシル酸塩 阻害：レンバチニブメシル酸塩	OCT1 発現 HEK293 細胞 BSEP 発現膜小胞系	37℃ で所定時間インキュベーションし，^{14}C-レンバチニブの OCT1 及び BSEP による輸送及び OCT1 及び BSEP を介した典型的基質の輸送に対するレンバチニブの阻害作用を検討	各トランスポーターを発現した in vitro 系における ^{14}C-レンバチニブの取り込みは，各コントロールにおける取り込みと同程度であり，レンバチニブは OCT1 及び BSEP の基質ではないことが示された。 レンバチニブは OCT1 及び BSEP を介する放射能標識した各典型基質の取り込みを濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 14.9 及び 14.2 μmol/L であった。

AO = aldehyde oxidase, BCRP = breast cancer resistance protein, BSEP = bile salt export pump, CYP = cytochrome P450, HPLC = high performance liquid chromatography, IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration, K_I = half-maximal inhibitory concentration of the maximal inactivation rate constant, k_{inact} = maximal inactivation rate constant, LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry, mRNA = messenger RNA, NADPH = reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, OAT = organic anion transporter, OATP = organic anion transporting polypeptide, OCT = organic cation transporter, P-gp = P-glycoprotein, S9 = 9000×g supernatant of homogenate (subcellular fraction containing microsomes and cytosol), UGT = uridine 5′-diphospho-glucuronosyltransferase.

2.7.2.2.2 臨床薬物動態試験

国内 3 試験，外国 11 試験の計 14 試験の臨床薬理試験及び臨床第 1 相試験で薬物動態及び薬力学的評価を行った。これら 14 試験を表 2.7.2-2 に示した。安全性に関するデータは，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態

2.7.2.2.2.1.1 レンバチニブを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態

2.7.2.2.2.1.1.1 健康成人を対象とした錠剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティ比較試験（外国 001 試験）

健康成人を対象にレンバチニブの 10 mg 旧製剤（錠剤）と 10 mg 新製剤（カプセル剤）のバイオアベイラビリティを比較した。両製剤のバイオアベイラビリティの違いは，錠剤からカプセル剤への変更が可能なレベルであることを確認した。

2.7.1.2.2.1 項に本試験の詳細を示す。

2.7.2.2.2.1.1.2 健康成人を対象とした結晶含有率が異なるカプセル剤の生物学的同等性試験（外国 008 試験）

健康成人を対象に結晶含有率の異なるレンバチニブ 10 mg カプセル間の生物学的同等性を検証した。国際共同 303 試験で用いた製剤と，国際共同 303 試験に用いた製剤よりも結晶含有率の少ない製剤及び結晶含有率の多い製剤は生物学的に同等であることが示された。

2.7.1.2.2.2 項に本試験の詳細を示す。

2.7.2.2.2.1.1.3 健康成人を対象とした食事の影響の検討試験（外国 003 試験）

レンバチニブ 10 mg カプセル剤の薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食）の影響について評価した。その結果，食事による薬物動態への影響は小さく，臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。

2.7.1.2.3.2 項に本試験の詳細を示す。

2.7.2.2.2.2 がん患者における薬物動態

2.7.2.2.2.2.1 レンバチニブをがん患者に単回経口投与したときの薬物動態

2.7.2.2.2.2.1.1 がん患者を対象としたマスバランス試験（外国 104 試験）

2.7.2.2.2.2.1.1.1 血漿及び血液中の薬物濃度推移

6 例の固形がん患者に，^{14}C-レンバチニブ 24 mg（約 3.7 MBq）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-4 に示した。

血漿中並びに血液中の総放射能及びレンバチニブ濃度は，投与後 1.5～2.0 時間で最高濃度に到達した。血漿中に対し血液中の総放射能及びレンバチニブ濃度は，平均の AUC 比でそれぞれ約 29%及び約 36%低かった。血漿中及び血液中総放射能のうち未変化体の占める割合は，平均の AUC 比でそれぞれ 60%及び 64%であった。検討した代謝物（me88［M1］，me114［M2］，me107［M3］及び me37［M5］）の血漿中濃度は総じて定量下限値未満であり，このうち me114（M2）（n=6）及び me37（M5）（n=1）についてはピークが認められたが，その濃度はいずれも未変化体の最高血漿中濃度の 700 分の 1 程度と極めて低かった。

表 2.7.2-4 ^{14}C-レンバチニブ 24 mg を単回経口投与したときの
血漿中並びに血液中の放射能及びレンバチニブの薬物動態パラメータの要約
（外国 104 試験，薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	放射能		レンバチニブ	
	血液 (N=6)	血漿 (N=6)	血液 (N=6)	血漿 (N=6)
C_{max}（ng/mL）[a]	330±100	508±149	267±106	460±180
t_{max}（h）	1.51 (0.95, 2.12)	1.51 (0.95, 2.12)	2.04 (0.95, 4.02)	2.01 (0.95, 2.12)
$AUC_{(0-24h)}$（ng•h/mL）[a]	3140±1060	4480±1700	2020±742	3190±1440
$AUC_{(0-t)}$（ng•h/mL）[a]	3890±1710	5760±2590	2390±922	3770±1770
$AUC_{(0-inf)}$（ng•h/mL）[a]	4160±2150[c]	6270±2630	1640[d]	3800±1790
$t_{1/2}$（h）	11.2[c]	18.9±7.77	11.8[d]	35.4±8.20
CL/F（L/h）	–	–	16.4[d]	7.38±3.51
V_z/F（L）	–	–	282[d]	354±132
$AUC_{(0-24h)\ 血液}/AUC_{(0-24h)\ 血漿}$	0.709±0.0616		0.649±0.0880	
$AUC_{\ レンバチニブ}/AUC_{\ 放射能}$[b]	–		0.639±0.0607	0.603±0.0637

平均値±標準偏差，t_{max} は中央値（最小値，最大値）
血液及び血漿の下の（　）の N は被験者数を示す。
a: 放射能のパラメータの単位は ng eq/mL（C_{max}）若しくは ng eq•h/mL（AUC）
b: 血液は $AUC_{(0-24h)}$，血漿は $AUC_{(0-inf)}$を基に算出した。
c: n=4
d: n=2

（表 2.7.6.9-3 を引用）

2.7.2.2.2.2.1.1.2 尿糞中への排泄

^{14}C-レンバチニブ 24 mg を単回経口投与した際，投与後 10 日までに投与した放射能の 64%が糞中，25%が尿中に排泄され，尿糞中への回収率は，投与量の約 89%であった。このうち，尿糞中に排泄された未変化体及び in vitro 代謝で認められた既知代謝物（me88［M1］，me114［M2］，me107［M3］及び me37［M5］）の合計は，投与量の 8%未満であった。一方，未変化体及びこれら代謝物のほかに，複数のクロマトグラムのピークが確認された。これらピークを含めた回収率は，投与量の約 57%であった。

2.7.2.2.2.2.1.1.3 代謝物の検討

本試験で得られた投与後 168 時間までの血漿，尿及び糞サンプルを用いて代謝物探索を行った（添付資料 5.3.2.3.5）。投与後 24 時間まで収集した血漿サンプルをメタノールで抽出し，抽出された放射能をラジオクロマトグラムで分析したところ，レンバチニブは平均 97%の主なピークであった。レンバチニブの投与後 24 時間までの平均血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-24h)}$）は，総放射能の $AUC_{(0-24h)}$の 55%であった。血漿中の主代謝物はレンバチニブの脱メチル体（me114［M2］）のグルクロン酸抱合体（me86）であり，レンバチニブのピーク面積の 2.7%（範囲 0%～11%），ラジオクロマトグラム中の総放射能の 2.5%を占めた。本代謝物の平均 $AUC_{(0-24h)}$はレンバチニブの $AUC_{(0-24h)}$の 3.21%であり，総放射能の $AUC_{(0-24h)}$の 1.78%であった。

尿サンプル中，レンバチニブ以外に少なくとも 10 個のピークが検出された（表 2.7.2-5）。投与量の平均 6.1%は代謝物の構造を推定できなかった。

糞サンプル中の放射能の 59%（投与した放射能の 39%）が抽出され，41%（投与した放射能の 26%）がペレット中に残存した。抽出した放射能中にはレンバチニブ以外に少なくとも 5 つのピークが認められ，主な代謝物はレンバチニブのキノロン体であり，M2 のキノロン体がそれに次いだ（表 2.7.2-5）。糞サンプルをメタノール抽出後の残渣を 2-メルカプトエタノール（2-ME）処理したところレンバチニブキノリン部位のシステイン付加体及び 2-ME 付加体並びに M2 キノリン部位の 2-ME 付加体と思われる放射能ピークが検出された（添付資料 5.3.2.3.7）。

表 2.7.2-5 尿糞中に確認された未変化体及び代謝物

代謝物	推定構造	投与量に対する割合 (%)	
		尿	糞
		23	65
me10 (Met1)	レンバチニブのキノリン環 4 位のシステイン付加体	6.8	–
me29 (Met2)	構造推定できず	0.78	–
me30 (Met3)	構造推定できず	0.99	–
me31 (Met4)	構造推定できず	–	3.4
me46 (Met5)	構造推定できず	3.7	–
me70 (Met6)	構造推定できず	0.68	–
me78 (Met7)	N-シクロプロピルホルムアミドの部分構造を持たない me104 のグルクロン酸抱合体	0.98	–
me93 (Met8)	酸化されたレンバチニブのグルクロン酸抱合体	0.44	–
me86 (Met9)	me114（M2）のグルクロン酸抱合体	1.8	–
me111 (Met10)	レンバチニブの 2 個の酸素添加体（+32）	–	2.8
me115 (Met11)	レンバチニブのキノロン体	0.49	16
me118 (Met12)	me114（M2）のキノロン体	–	11
me114 (Met13)	レンバチニブの脱メチル体	0.13	4.3
レンバチニブ		0.38	2.5
合計		17	40

構造式は図 2.7.2-21 を参照

2.7.2.2.2.2.2 レンバチニブをがん患者に反復経口投与したときの薬物動態

2.7.2.2.2.2.2.1 固形がん又はリンパ腫患者を対象としたオープン用量漸増試験（外国 101 試験）

固形がん患者 81 例を対象に，レンバチニブ 0.2～32 mg を 4 週間 1 サイクルとして，1 日 1 回反復経口投与した際の薬物動態について検討した。また，11 例の固形がん患者に対して，Day 15 及び Day 22 にレンバチニブ 25 mg を絶食下あるいは高脂肪食摂食下に投与し，定常状態におけるレンバチニブの薬物動態に対する食事の影響を検討した。

2.7.2.2.2.2.2.1.1 血漿中レンバチニブ濃度の薬物動態

レンバチニブを Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 に経口投与した際の Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 の薬物動態パラメータは，表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-7 に示した。

レンバチニブ投与後，血漿中濃度は緩やかに増加し，おおよそ投与後 1～3 時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。C_{max} に達した後，急激な分布相，それに引き続く緩やかな分布及び消失相がみられた。Cycle 1 Day 1 の C_{max} の平均値±標準偏差は，0.753±0.218 ng/mL （0.2 mg 投与群）から 650±238 ng/mL（32 mg 投与群）であり，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は投与量間でほぼ同様で，1.5～6.4 時間であった。一方，Cycle 1 Day 1 の $AUC_{(0\text{-}24h)}$ の平均値±標準偏差は，14.3±4.50 ng•h/mL（0.2 mg 投与群）から 4600±1890 ng•h/mL（32 mg 投与群）であった。単回投与（Cycle 1 Day 1）における半減期は，0.8～3.2 mg の投与間で 10.7～18.2 時間であった。6.4～32 mg の投与量では，半減期はほぼ一定であり，5.55（32 mg 投与群）～8.08 時間（6.4 mg 投与群）であった。本試験では採血時間が 24 時間までと短かったため，計算された半減期は分布相の半減期であり，最終消失相の半減期ではないと考えられた。みかけのクリアランス（CL/F）は，12.5 mg 投与群（9.53 L/h）を除いて，0.8～32 mg 投与群でほぼ類似しており，4.23（3.2 mg 投与群）～8.83 L/h（32 mg 投与群）であった。みかけの分布容積（V_z/F）の平均値は，55.3～163 L であった。

Cycle 1 でみられたように，Cycle 2 Day 1（Cycle 1 Day 1 から反復投与として 29 日目）の

$AUC_{(0\text{-}24h)}$及び C_{max} は，レンバチニブの投与量に伴って増加した。C_{max} の平均値±標準偏差は，2.39 ng/mL （0.2 mg 投与群）から 562±121 ng/mL (32 mg 投与群)であった。t_{max} の中央値は，0.8 mg 投与群（13.5 時間）を除き，投与量間でほぼ同様で，1.5～3.0 時間であった。一方，Cycle 2 Day 1 の $AUC_{(0\text{-}24h)}$の平均値±標準偏差は，43.3 ng•h/mL（0.2 mg 投与群）から 4220±1120 ng•h/mL（25 mg 投与群）であった。半減期の平均値は，低投与量（0.2～1.6 mg）で投与量が増加するにつれて減少し，高投与量（3.2～32 mg）では一定であった。V_z/F の平均値は，51.5～209 L であった。累積係数（R_{ac}）の平均値は，低投与量（0.2～1.6 mg）で大きく（1.95～3.21），高投与量（3.2～32 mg）ではほぼ一定であった（0.96～1.56）。ピーク-トラフ濃度変動（PTF_{ratio}）の平均値は，投与量の増加に伴い，増加する傾向にあった（57.1%～311%）。

表 2.7.2-6 レンバチニブ 0.2～32 mg を Cycle 1 Day 1 に経口投与した際の薬物動態パラメータの要約表
（外国 101 試験，薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	投与群											
	0.2 mg QD (N=4)	0.4 mg QD (N=4)	0.8 mg QD (N=4)	1.6 mg QD (N=3)	3.2 mg QD (N=3)	6.4 mg QD (N=3)	12 mg QD (N=11)	12.5 mg QD (N=9)	16 mg QD (N=6)	20 mg QD (N=3)	25 mg QD (N=24)	32 mg QD (N=7)
C_{max} (ng/mL)	0.753 ±0.218	1.74 ±0.692	4.26 ±1.75	21.0 ±11.7	49.9 ±16.0	127 ±91.3	260 ±108	209 ±112	375 ±158	409 ±106	631 ±234	650 ±238
t_{max} (h)	5.00 (2.12, 5.00)	6.41 (2.50, 7.83)	2.77 (2.50, 5.02)	3.07 (1.02, 7.83)	2.50 (2.00, 24.17)	2.00 (1.00, 3.07)	2.53 (0.98, 5.05)	2.03 (1.00, 3.00)	2.12 (2.00, 2.97)	3.00 (1.58, 3.02)	1.53 (0.98, 3.00)	2.12 (1.00, 7.13)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	14.3 ±4.50	30.2 ±14.5[a]	61.9 ±17.2	221 ±130	660 ±209	1170 ±799	1660 ±555	1540 ±877	3250 ±1830	3710 ±2060	4070 ±1670	4600 ±1890
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	–	–	124[b]	377[b]	780[b]	1340 ±895	1900 ±467[c]	1690 ±1010	3680 ±2210	4240 ±2600	4410 ±1950[d]	4380 ±1700[e]
$t_{1/2}$ (h)	–	–	18.2[b]	10.7[b]	12.8[b]	8.08 ±0.749	5.98 ±0.484[c]	6.57 ±0.955	7.12 ±1.09	6.96 ±1.23	5.85 ±1.02[d]	5.55 ±0.599[e]
CL/F (L/h)	–	–	6.56[b]	6.47[b]	4.23[b]	8.19 ±7.92	6.61 ±1.34[c]	9.53 ±4.31	6.16 ±4.24	5.98 ±3.24	6.86 ±3.35[d]	8.83 ±5.06[e]
V_z/F (L)	–	–	163[b]	65.8[b]	80.4[b]	97.2 ±95.4	57.0 ±11.9[c]	88.1 ±38.2	58.4 ±32.3	56.4 ±22.9	55. 3 ±22.4[d]	68.1 ±32.5[e]

表中の各値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す。
投与量の下の（　）の N は被験者数を示す。
a:　n=3, b:　n=2, c:　n=10, d:　n=23, e:　n=6

（表 2.7.6.4-8 を引用）

表 2.7.2-7 レンバチニブ 0.2～32 mg を Cycle 2 Day 1 に経口投与した際の薬物動態パラメータの要約表
（外国 101 試験，薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	投与群											
	0.2 mg QD (N=2)	0.4 mg QD (N=3)	0.8 mg QD (N=2)	1.6 mg QD (N=3)	3.2 mg QD (N=3)	6.4 mg QD (N=3)	12 mg QD (N=8)	12.5 mg QD (N=7)	16 mg QD (N=6)	20 mg QD (N=1)	25 mg QD (N=4)	32 mg QD (N=4)
C_{max} (ng/mL)	2.39	5.48 ±1.60	9.61	36.5 ±10.9	92.1 ±29.0	197 ±137	291 ±146	187 ±86.4	369 ±149	239	545 ±183	562 ±121
t_{max} (h)	2.23 (1.95, 2.50)	3.00 (2.00, 3.04)	13.48 (3.00, 23.95)	3.00 (1.00, 3.08)	2.50 (1.50, 2.52)	2.00 (1.76, 2.55)	1.54 (0.97, 4.98)	2.00 (1.03, 2.53)	2.54 (0.98, 3.05)	3.00 (3.00, 3.00)	2.84 (1.33, 4.92)	1.50 (1.00, 2.00)
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng•h/mL)	43.3	85.5 ±37.1	199[b]	423 ±271	931 ±180	1690 ±1170	2050 ±790	1420 ±698	2950 ±1290	1930	4220 ±1120	4020 ±899
$t_{1/2}$ (h)	29.5	26.4 ±8.04	20.8[b]	10.8 ±5.55	9.97 ±1.29	8.33 ±0.517	6.94 ±1.17	6.83 ±1.02	6.94 ±0.931	8.09	6.03 ±0.704	6.68 ±0.522
CL/F (L/h)	4.71	5.20 ±1.80	4.02[b]	5.35 ±3.94	3.53 ±0.747	5.56 ±4.20	6.90 ±3.36	10.1 ±3.32	6.44 ±3.67	10.3	6.38 ±2.30	7.98 ±2.76
V_z/F (L)	206	209 ±115	121[b]	65.4 ±24.9	51.5 ±16.8	67.7 ±51.9	70.9 ±40.4	100 ±37.8	60.7 ±26.8	121	57.1 ±28.6	76.6 ±26.0
R_{ac}	3.11	2.82[a]	3.21[b]	1.95 ±0.906	1.47 ±0.268	1.56 ±0.390	1.25 ±0.255	1.21 ±0.178	1.02 ±0.372	0.960	1.28 ±0.117	1.12 ±0.400
PTF ratio	57.1	91.9 ±22.5	75.2[b]	233 ±217	191 ±36.3	249 ±6.00	266 ±99.6	288 ±64.9	287 ±36.4	291	287 ±52.5	311 ±35.7

表中の各値は平均値±標準偏差を示す。ただし t_{max} は中央値（最小値, 最大値）を示す。
投与量の下の（　）の N は被験者数を示す。
a:　n=2, b:　n=1
R_{ac}=$AUC_{(0\text{-}24h)}$ at Cycle 2 Day 1/$AUC_{(0\text{-}24h)}$ at Cycle 1 Day 1

（表 2.7.6.4-9 を引用）

2.7.2.2.2.2.2.1.2 尿中レンバチニブの薬物動態

Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 1 にレンバチニブを投与した後，0～8 時間，8～16 時間，16～24 時間の間隔で蓄尿した。反復投与後のレンバチニブの未変化体排泄率（F_e）は 0.53%～1.24%，腎クリアランス（CL_R）は 0.022～0.069 L/h であり，尿中排泄はレンバチニブの主な排泄経路ではなく，投与量が高いほど高値を示すといった一定の傾向はみられなかった。

2.7.2.2.2.2.2.1.3 薬物動態パラメータの用量比例性

単回投与後及び反復投与後の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$）について，用量比例性の検討を行った。単回投与後及び反復投与後の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$）は，投与量の増加に伴って比例的に増加した。

2.7.2.2.2.2.2.1.4 食事の効果

レンバチニブの薬物動態に対する高脂肪食の影響を探索的に検討した。

2.7.1.2.3.1 項に詳細を示す。

2.7.2.2.2.2.2.2 固形がん患者を対象としたオープン用量漸増試験（国内 103 試験）

固形がん患者 27 例を対象に，Cycle 0 においてレンバチニブ 0.5～20 mg を単回経口投与した際の薬物動態について検討を行った（0.5，1，2，4，9，13，16 mg 1 日 2 回投与［BID］群は各 3 例，6 mg BID 群は 4 例，20 mg BID 群は 2 例）。さらに，同一被験者において Cycle 0 における単回投与後，7～9 日間の休薬を経て，Cycle 1 にてレンバチニブ 0.5～20 mg を朝・夜の 1 日 2 回 14 日間反復経口投与（1 日 2 回 13 日間投与及び Day 14 の朝投与）した際の薬物動態についても検討した。なおレンバチニブは，初回投与時及び Cycle 1 Day 14 の朝投与は絶食下にて，その他は食後 1 時間以上後に投与された。

2.7.2.2.2.2.2.2.1 血漿中レンバチニブ濃度の薬物動態

レンバチニブを単回経口投与した際の投与後 168 時間までの平均血漿中レンバチニブ濃度推移（平均値）の片対数表示を図 2.7.2-1 に示した。レンバチニブを 1 日 2 回 14 日間反復経口投与した際の投与後 168 時間までの平均血漿中レンバチニブ濃度推移（平均値）の片対数表示を図 2.7.2-2 に示した。

ノンコンパートメント解析（NCA）による薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-8（単回投与後）及び表 2.7.2-9（反復投与後）に示した。