2.6.4 薬物動態試験の概要文

カプレルサ®錠 100 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
1　まとめ 7
2　分析法 9
2.1　非臨床試験における血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度の測定法 11
2.2　臨床試験における血漿中バンデタニブ濃度の測定法 11
2.3　ヒト血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度測定法 11
2.4　ヒト血漿限外濾過液及び尿中薬物濃度測定法 12
2.5　生体試料中での長期凍結保存安定性 12
2.6　併用投与された薬物の測定法 13
2.7　標識体 13
3　吸収 13
3.1　単回投与 13
3.1.1　ラット単回投与 13
3.1.2　イヌ単回投与 16
3.2　反復投与 18
3.2.1　ラット反復経口投与 18
3.2.2　ラット反復静脈内投与 19
3.2.3　イヌ反復経口投与 19
3.2.4　イヌ反復静脈内投与 21
3.2.5　動物及びヒトにおける曝露量の比較 21
4　分布 23
4.1　蛋白結合 23
4.2　血球移行性 24

4.3 組織内分布 24
4.4 トランスポーター 27
4.4.1 P-gp、 BCRP 及び MRP1 27
4.4.2 有機カチオントランスポーター2（OCT2） 29
5 代謝（動物種間の比較） 30
5.1 *In vitro* における代謝 30
5.1.1 ラット、イヌ及びヒトの肝細胞 30
5.2 *In vivo* における代謝 30
5.2.1 マウス 31
5.2.2 ラット 32
5.2.3 イヌ 34
5.2.4 ヒト 35
5.3 酵素阻害作用 36
5.4 酵素誘導作用 37
5.4.1 ラット 37
5.4.2 ヒト (*in vitro*) 37
5.5 代謝に関与する酵素の同定 37
5.5.1 チトクローム P450（CYP）による代謝 37
5.5.2 フラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）による代謝 38
5.5.3 UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT) 39
5.6 代謝のまとめ 39
6 排泄 40
6.1 マウス 41
6.2 ラット 41
6.3 イヌ 42
6.4 ヒト 42
6.5 乳汁中排泄 43
7 薬物動態学的薬物相互作用 43
8 その他の非臨床薬物動態試験 44

9 考察及び結論 44

10 図表 46

11 参考文献 47

表目次

表 1 バンデタニブ及び代謝物の分析法の要約 10
表 2 長期凍結保存安定性 12
表 3 ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 KKR007 及び KPR056） 14
表 4 雌雄ラットにバンデタニブ又は[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ（試験 KKR007、KPR056 及び KMR080） 15
表 5 雄イヌにバンデタニブ又は[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内及び経口投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ (試験 KKD005 及び試験 KPD057) 17
表 6 ラット、イヌ及びヒトにおけるバンデタニブの定常状態における $AUC_{(0-24)}$（ng·h/mL）の比較 22
表 7 ラット、イヌ及びヒトにおけるバンデタニブの定常状態における C_{max}（ng/mL）の比較 23
表 8 バンデタニブの血漿蛋白結合率 （平均値±標準誤差） 24
表 9 雌雄マウスの尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量結果（投与量に対する%）（試験 KMM068） 32
表 10 雌雄ラットの尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量結果（投与量に対する%） （試験 KMR038） 32
表 11 胆管カニュレーションを施した雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したときの尿、胆汁及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量結果（投与量に対する%） （試験 KMR013） 34
表 12 雌イヌの尿及び糞中におけるバンデタニブ及び代謝物の定量結果（投与量に対する%） （試験 KMD037） 34
表 13 ラット、イヌ及びヒトにおける *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量の比較 40
表 14 [^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内又は経口投与後の放射能の排泄率（投与量に対する%） 40

図目次

図 1 [^{14}C]-バンデタニブの構造式及び ^{14}C 標識位置 13
図 2 雌雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 7.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与後の血漿中バンデタニブ濃度の平均値（試験 KPR056） 14

図 3　雌雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与後の血漿中バンデタニブ濃度の平均値（試験 KPR056）.....16
図 4　雄イヌにバンデタニブを単回静脈内（7.5 mg/kg）及び経口投与（20 mg/kg）したときの血漿中バンデタニブ濃度の平均値（静脈内投与 n=3、経口投与 n=4、試験 KPD057）.....17
図 5　ラットにおける用量と定常状態における $AUC_{(0-24)}$の関係.....19
図 6　イヌにおける用量と定常状態における $AUC_{(0-24)}$ の関係.....20
図 7　用量と定常状態の $AUC_{(0-24)}$ との関係.....22
図 8　ヒト大腸癌株を移植した雌ヌードマウスに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの投与後 8 時間における全身オートラジオグラム.....25
図 9　ヒト大腸癌細胞株を移植した雌ヌードマウスに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の血漿中及び腫瘍中バンデタニブ、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体濃度推移 (試験 KMM063).....26
図 10　有色雄ラットに [^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの投与後 24 時間における全身オートラジオグラム.....27
図 11　バンデタニブの代謝物の構造.....31
図 12　雄ラットにバンデタニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度推移 (平均、試験 KPR056).....33
図 13　雄イヌにバンデタニブを単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度推移（平均、試験 KPD057）.....35
図 14　授乳期の雌ラットに、[^{14}C]-バンデタニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁及び血液中の放射能の濃度推移（平均値±標準誤差、n=3/時点、24 時間のみ n=6）.....43

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AGP	酸性糖蛋白
AUC	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	投与後 0 時間から時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク質
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
FMO	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HSA	ヒト血清アルブミン
HUVEC	ヒト臍帯静脈血管内皮細胞
IC_{50}	50%抑制に必要な薬物濃度
IV	静脈内
K_i	阻害定数
MTC	甲状腺髄様癌
MRP1	多剤耐性タンパク質 1
MS/MS	タンデム型質量分析
OCT2	有機カチオントランスポーター2
Pgp	P-糖タンパク質
PhIP	2-アミノ-1-メチル-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
PUF	血漿限外濾過液
QT (QTc)	心電図上の Q 波と T 波の間隔（心拍数により補正）
$t_{½}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UGT	ウリジン二リン酸グルクロノシル転移酵素
VEGF	血管内皮増殖因子
w/v	質量/容積
ZD6474	バンデタニブ
試験 57	D4200C00057 試験
試験 98	D4200C00098 試験

1 まとめ

バンデタニブの非臨床薬物動態試験成績を吸収、分布、代謝及び排泄の順に以下に要約する。また、表を 2.6.5 薬物動態試験概要表に示す。なお、 非臨床薬物動態試験番号には、D6474 が前についている（例：D6474 KKR007）が、本項では削除した。

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿及びヒトの尿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度、並びにヒトの血漿限外濾過液中バンデタニブ及び代謝物濃度は、タンデム型質量分析による高速液体クロマトグラフィー（HPLC-MS/MS）法を用いて測定した。

バンデタニブの主要な毒性試験で用いたラット及びイヌに本薬を経口及び静脈内投与したときの薬物動態を評価した。毒性試験におけるトキシコキネティクスを検討し、曝露量、用量比例性及び蓄積性を評価した。また、これらの動物種及びヒトの血漿を用いた蛋白結合試験、並びにマウス及びラットにおける組織内分布試験（定量的全身オートラジオグラフィー）を実施した。*In vitro* 試験で本薬の膜輸送への P-糖タンパク質（Pgp）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、多剤耐性タンパク質（MRP1）及び有機カチオントランスポーター 2（OCT2）の関与、及びこれらのトランスポーターに対する本薬の影響について検討した。マウス、ラット及びイヌにおける本薬の排泄を検討した。また、ラットにおいて、本薬の呼気、胆汁及び乳汁中排泄についても検討した。

非臨床薬物動態試験及び毒性試験には、0.5％ w/v ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.1% w/v 水溶性ポリソルベート 80 の懸濁液を用いた。また、非臨床薬物動態試験には、原則毒性試験に用いた動物種及び系統を用いた。なお、組織内分布試験では有色ラット及びヒト腫瘍移植マウスを用いたが、これらの動物は毒性試験に用いられていない。

主要な毒性試験において用いたラット及びイヌにおいて、バンデタニブを経口投与したときの生物学的利用率は高かった。雌雄ラットに 5 mg/kg の用量で経口投与したときの生物学的利用率は 90%より高かった。雌ラットに 10 mg/kg の用量で経口投与したときの生物学的利用率は 90%より高かったが、雄ラットでは約 55%と低かった。30 mg/kg の用量で経口投与したときの生物学的利用率は 72～78%であった。また、イヌに 20 mg/kg の用量で経口投与したときの生物学的利用率は約 56%であった。

ラット及びイヌにおいて本薬の吸収は緩徐で、概して投与後 2～8 時間に最高血漿中濃度に達した。毒性試験においてラット及びイヌに高用量を経口投与したとき t_{max} の遅延が示唆された。ラット及びイヌにおいて、本薬の見かけの分布容積は大きく、ラットでは約 27 L/kg、イヌは 44 L/kg であった。本薬のクリアランスはラット及びイヌいずれにおいても高く、ラットでは約 15 mL/min/kg で、ラットにおける肝血流量の約 37%に相当した。また、イヌでは本薬のクリアランスは約 35 mL/min/kg であり、イヌにおける肝血流量より高値であった。

ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験における本薬の曝露量は用量の増加に伴って増加した。ラットの 6 カ月間反復経口投与毒性試験において低用量（1、5 及び 10 mg/kg/日）を反復経口投与したとき本薬の曝露量（$AUC_{(0-24)}$）は用量にほぼ比例して増加した。しかし、ラットの 1 カ月間反復経口投与毒性試験において高用量（25 及び 75mg/kg/日）を反復投与したとき 2 用量間で $AUC_{(0-24)}$を比較した結果、$AUC_{(0-24)}$の増加は用量の増加に比べて少なかった。

イヌの 1 カ月間反復経口投与毒性試験においてバンデタニブを 5 及び 15 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）は用量にほぼ比例して増加した。イヌの 9 カ月間反復経口投与毒性試験においてバンデタニブを 1、5 及び 15 mg/kg/日の用量で反復経口投与後の曝露量は 1 mg/kg/日及び 5 mg/kg/日では、用量の増加に伴って増加したが、5 mg/kg/日と 15 mg/kg/日では曝露量の増加は用量の増加に比べて少なかった。

ラットの 6 カ月間反復経口投与毒性試験においてバンデタニブを 5 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、曝露量は 6 カ月で初回投与したときの値の約 3 倍に増加した。イヌの 9 カ月間反

復経口投与毒性試験においてバンデタニブを 5 mg/kg/日の用量で、6 及び 9 カ月反復経口投与後の曝露量は初回投与したときの値に比べ 1.2～1.5 倍増加した。ラット及びイヌにおいて本薬を 1 日 1 回反復投与したとき、本薬を単回投与したときの曝露量（$AUC_{(0-24)}$及び C_{max}）に対する反復投与後の値の比から求めた累積係数は、単回投与したときの終末相の消失半減期（ラットでは約 30 時間、イヌでは約 21 時間）から予想される累積係数と概ね同程度であった。ラット及びイヌにおいて本薬を反復投与したとき、本薬の代謝酵素を自己誘導することによる曝露量の減少は認められなかった。

ラットの 1 カ月間反復経口投与毒性試験において、定常状態の血漿中濃度に性差が認められ、雌では雄に比べ曝露量が高値を示した。ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験においても曝露量に若干性差が認められ、5 mg/kg 群における $AUC_{(0-24)}$ は雌ラットに比べて雄ラットの方が高値であったが、その他の群では雌ラットの $AUC_{(0-24)}$ は雄ラットに比べ高値を示した。ラットでは雌における曝露量は雄よりも高かったが、これはラットの酸化酵素の発現に性差があるためと推察される（Skett 1988）。なお、イヌでは曝露量に性差は認められなかった。

In vitro 試験から本薬の血漿蛋白結合率は、83%（ラット）から 90%（ヒト）までの範囲であり、本薬はヒト血清アルブミン及びヒトα_1-酸性糖蛋白（α_1-AGP）の両方に結合することが示された。ラット及びマウスに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、放射能は広範囲の組織に分布した。概して組織中放射能濃度は血液中の値に比して高値を示したことは、ラット及びイヌにおける本薬の見かけの分布容積が大きな値を示したことと一致した。本薬及び代謝物は中枢神経系に移行することが示された。また、眼球色素層及び有色皮膚等のメラニン色素含有組織への高い放射能の持続的な分布が認められたことから、本薬あるいは代謝物のメラニンに対する親和性が示唆された。なお、本薬は塩基性薬物であり、一般的に塩基性薬物はメラニンに結合することが知られている。眼球色素層及び有色皮膚において高い放射能の分布が認められたが、当該組織において必ずしも毒性を予見するものではないとの報告がある（Ings 1984）。ラットにおける 6 カ月間反復経口投与毒性試験及びイヌにおける 9 カ月間反復経口投与毒性試験において、本薬を反復経口投与したとき、本薬投与に関連した眼科学的所見は観察されなかった。

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞とバンデタニブをインキュベートして、*in vitro* におけるバンデタニブの代謝を検討した結果、バンデタニブはほとんど代謝されなかった。また、ラット、イヌ及びヒトから採取した試料中に、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体が、マウスから採取した試料中に、*N*-脱メチル体が検出された。*N*-脱メチル体は未変化体と同程度の薬理学的作用を示したが、*N*-オキシド体の増殖因子刺激下でのヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）の増殖に対する阻害作用はバンデタニブ の約 1/50 であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体が、ラット、イヌ及びヒトの血漿中において認められた。ヒト肝ミクロソームと選択的選択的 CYP 阻害剤及びヒト CYP 発現系を用いた *in vitro* 代謝試験において、*N*-脱メチル体は主に CYP3A4 により生成し、*N*-オキシド体はフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1 及び FMO3）により生成されることが示唆された。マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、糞中主要成分はバンデタニブであった。また、ラットの胆汁中放射能の大部分は *N*-オキシド体であった。したがって、腸肝循環試験において胆汁を十二指腸内に投与された動物は、大部分は *N*-オキシド体を投与されたものと推察されるが、糞中には主にバンデタニブが認められたことから、*N*-オキシド体は腸内でバンデタニブに還元されることが示唆された。

健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したとき、バンデタニブの血漿中濃度の消失半減期が約 10 日と長く、経口投与した[^{14}C]-バンデタニブの用量が低かったことから、生体試料中の放射能濃度が低く、血漿、尿及び糞便中 *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の濃度を定量することはできなかった。したがって、バンデタニブのクリアランスに及ぼす CYP3A4（*N*-脱メチル体を生成）及び FMO（*N*-オキシド体を生成）の相対的寄与率を求めることはできなかった。

尿中及び糞便中抽出物には、バンデタニブのグルクロン酸抱合体が微量認められたが、グルクロン酸の抱合位置は不明であった。

ラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、呼気中には放射能が排泄されなかったことから、分子の代謝的に安定な位置が標識されていたことが示唆された。マウス、ラット及びイヌにおいて、[^{14}C]-バンデタニブを経口又は静脈内投与したとき、いずれの動物種においても、放射能の尿中排泄率は僅かであり、放射能の大部分は糞中から排泄された。また、いずれの動物種においても試験期間の終了時までの総放射能の回収率が低かったことは、バンデタニブの血漿中濃度推移における終末相の消失半減期が長いことと一致した。また、胆管カニュレーションを施したラットに バンデタニブを経口投与したとき、投与量の 26.9%が胆汁中に排泄され、胆汁中放射能の大部分は *N*-オキシド体であった。得られた胆汁を別の胆管カニュレーションを施したラットの十二指腸内に投与したところ、放射能の約 14%が胆汁及び尿中に排泄されたことから、本薬及び代謝物の一部は腸肝循環することが示唆された。授乳期の雌ラットにおいて、[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、血液中放射能濃度に比べ、乳汁中の放射能濃度は 4～10 倍高かった。また、授乳期の雌ラットにバンデタニブを経口投与したとき、新生児の血液中にバンデタニブが検出された。

バンデタニブはCYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19及び3A4活性に対して明らかな阻害作用を示さなかった。しかし、バンデタニブはCYP2D6活性に対して阻害作用を示し、IC_{50}及びK_i値はそれぞれ 25 及び 13 μg/mLであった。日本人甲状腺髄様癌（MTC）患者においてバンデタニブを300 mgの用量で1日1回反復経口投与したときの定常状態における最高血漿中薬物濃度は、約1.3 μg/mLであった（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.1項参照）ことから、バンデタニブがCYP2D6による薬物の代謝クリアランスに影響を及ぼす可能性は低いと推察された。*N*-脱メチル体はCYPアイソザイム（CYP 1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4）活性に対してほとんど阻害作用を示さなかった（IC_{50}値：>4.75 μg/mL）。NADPHの存在下、バンデタニブ 又は*N*-脱メチル体を肝ミクロソームとプレインキュベートした後に、各種CYPアイソザイムの選択的基質とインキュベートしたとき、バンデタニブ 及び*N*-脱メチル体はCYPアイソザイム活性に対して阻害作用を示さなかった。このことから、バンデタニブ 及び*N*-脱メチル体にはCYPアイソザイム活性に対して時間依存的な阻害作用はないことが示唆された。

ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験において、バンデタニブにより肝臓の総チトクローム P450 レベル及び各種 CYP アイソザイム（CYP1A、2B 及び 3A）活性に変化は認められなかったことから、バンデタニブには生物学的意義のある酵素誘導作用はないと考えられた。

ヒト肝細胞培養系を用いた試験において、バンデタニブは CYP1A2、2C9 及び 3A4 を誘導した。誘導作用はバンデタニブ濃度が 0.95 μg/mL のとき最大で、CYP1A2 では 3 倍（陽性対照の β-ナフトフラボンの誘導に対する割合は最大 28%）、CYP2C9 では 2.3 倍（陽性対照のリファンピシンの誘導に対する割合は最大 38%）、CYP3A4 では 17.2 倍（陽性対照のリファンピシンの誘導に対する割合は最大 33%）であった。高用量では誘導作用は小さかったが、この原因として本薬による細胞毒性の可能性が推察された。

2 分析法

試料中の放射能の測定は、液体シンチレーションカウンター法を用いた。種々の動物及びヒトの血漿及び組織中のバンデタニブ及び代謝物濃度測定法、並びにそれらの方法におけるバンデタニブ及び代謝物の定量下限及び上限を表 1 に示す。

種々の動物及びヒトにおける生体試料分析では被験物質を種々の方法により抽出した後に HPLC-MS/MS 法にて分離、検出した。その後、重水素で標識された[^{13}C, d_3]-バンデタニブを内標

準物質として用いる方法に改良した。測定施設間における分析法のクロスバリデーションを実施した。バリデーション及びクロスバリデーション試験における分析精度及び真度は関連する報告書に記載されている。

表 1　　バンデタニブ及び代謝物の分析法の要約

動物種	試料	分析対象	定量範囲[#]（ng/mL）	試験番号	精度（%）	真度（%）	施設名
マウス	血漿	バンデタニブ	5～1000	KPV065	5.6～10.5	95.6～101	[redacted]
マウス	血漿	*N*-脱メチル体	1～200	KPV065	5.4～11.4	87.9～118	[redacted]
マウス	血漿	*N*-オキシド体	1～200	KPV065	7.0～12.5	109～116	[redacted]
マウス	組織	バンデタニブ	5～1000	KPV076	3.9～35.4[##]	ND[##]	[redacted]
マウス	組織	*N*-脱メチル体	5～1000	KPV076	2.7～37.4[##]	ND[##]	[redacted]
マウス	組織	*N*-オキシド体	5～1000	KPV076	2.8～46.8[##]	ND[##]	[redacted]
ラット	血漿	バンデタニブ	5～1000	KPV033	1.2～5.9**	102～110	AstraZeneca
ラット	血漿	バンデタニブ	5～1000	KPV061	3.0～6.9	110～113	[redacted]
ラット	血漿	*N*-脱メチル体	1～200	KPV061	8.3～13.7	99.1～116	[redacted]
ラット	血漿	*N*-オキシド体	1～200	KPV061	8.4～11.9	100～116	[redacted]
イヌ	血漿	バンデタニブ	5～500	KPV003	6.0～8.9*	98.6～110*	AstraZeneca
イヌ	血漿	バンデタニブ	5～1000	KPV033	4.1～13.9	98.2～107	AstraZeneca
イヌ	血漿	バンデタニブ	5～1000	KPV064	5.5～10.6	106～117	[redacted]
イヌ	血漿	*N*-脱メチル体	1～200	KPV064	7.5～13.9	94.8～107	[redacted]
イヌ	血漿	*N*-オキシド体	1～200	KPV064	6.6～11.7	109～115	[redacted]
ヒト	血漿	バンデタニブ	1～100	KPV011	8.4～11.6	104～118	AstraZeneca
ヒト	血漿	バンデタニブ	5～1000	KPV027	7.6～16.8	106～111	AstraZeneca
ヒト	血漿	バンデタニブ	5～1000	KPV032	3.2～5.9	98.1～108	[redacted]
ヒト	血漿	バンデタニブ	5～1000	KPV055	2.6～9.0	109～116	[redacted]
ヒト	血漿	*N*-脱メチル体	1～200	KPV055	6.8～17.8	99.7～112	[redacted]
ヒト	血漿	*N*-オキシド体	1～200	KPV055	5.4～11.6	103～113	[redacted]
ヒト	血漿	バンデタニブ	5～1000	KPV084	3.6～12.8	92.0～109	[redacted]

[*] イヌの血漿における精度及び真度のみ、[**] 測定内の精度、[#] 測定濃度範囲
[##] 検量線及び QC サンプルは抽出を行わなかったため、測定精度は組織からの抽出率に基づいて評価した。また、組織における真度は評価しなかった。ND：算出せず

2.1 非臨床試験における血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度の測定法

ラット及びイヌにおける血漿中バンデタニブ濃度の測定を目的として、HPLC-MS/MS 法を確立した（試験 KPV003）。HPLC-MS/MS 法はラット及びイヌにおけるバンデタニブの主要な毒性試験の評価の一環として、トキシコキネティクスの検討に用いた。

また、マウス（試験 KPV065）、ラット（試験 KPV061）及びイヌ（試験 KPV064）における血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度の測定を目的として、HPLC-MS/MS 法を変更した。これらの測定法は非臨床薬物動態試験において用いた。

2.2 臨床試験における血漿中バンデタニブ濃度の測定法

臨床試験におけるヒト血漿中バンデタニブ濃度の測定は、いずれも HPLC-MS/MS 法を用いた。その後、ヒト血漿中バンデタニブ濃度の測定法は、重水素で標識された[^{13}C, d_3]- バンデタニブを内標準物質に用いる方法に変更された。また、バンデタニブの開発の途中で測定施設が変更された際には、測定法を立ち上げた後にクロスバリデーションを行った。

臨床試験（試験 D4200C00001 及び TVE-15-11）におけるヒト血漿中バンデタニブ濃度は、液-液抽出後に、バンデタニブの類縁体を内標準物質に用いた HPLC-MS/MS 法（試験 KPV011）を用いて測定した。本測定法の定量範囲は 1~100 ng/mL、精度は 15%以内であった。その後、測定施設を [redacted] に変更するに際し、本測定法は、重水素で標識された[^{13}C, d_3]- バンデタニブを内標準物質に用いる方法に変更された。本測定法の定量範囲は 5～1000 ng/mL、真度は 106～111%、精度は 16.8%以内であった（試験 KPV027）。

2.3 ヒト血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度測定法

除タンパクを用いた血漿中バンデタニブ、 *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度の同時測定法が [redacted] において開発され、そのバリデーションが実施された（試験 KPV055）。血漿中バンデタニブ濃度測定法の定量範囲は 5~1000 ng/mL であった。血漿中 *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度測定法の定量範囲は 1~200 ng/mL であった。その後、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体はバンデタニブ濃度に比べて低いことが示されたため、本測定法より高感度な測定法が開発された。[redacted]において開発された血漿中バンデタニブ濃度測定法と他の測定施設（[redacted]）における測定法との間でクロスバリデーションを実施した（試験 KPV072）。同時測定法は精度、真度及び選択性の判定基準は満たしていたが、すべての場合において特異性の判定基準を満たさなかった。この原因として、微量の不純物が被験物質中に混入したために、バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の定量を相互に妨害したと考えられた。ヒト血漿試料をバンデタニブ及びその代謝物の同時測定法及び各分析物の個別の測定法を用いて、血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度を測定したとき、2 つの測定法の結果は同様であった。したがって、同時測定法は特異性の判定基準を満たさなかったが、得られた測定結果に影響は認められなかった（試験 KPV098）。

2.4 ヒト血漿限外濾過液及び尿中薬物濃度測定法

固相抽出を用いた血漿限外濾過液（PUF）中バンデタニブ及び *N*-脱メチル体濃度測定法が開発され、バリデーションが実施された（試験 KPV062）。本測定法の定量範囲はいずれの被験物質も 1~200 ng/mL であった。バリデーション結果を踏まえ、本測定法を用いて *N*-オキシド体濃度の測定は行わなかった。

また、希釈による尿中バンデタニブ濃度測定法が開発され、バリデーションが実施された（試験 KPV031）。本測定法の定量範囲は 100~50000 ng/mL であった。

さらに、尿中バンデタニブ、 *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度測定法が開発され、バリデーションが実施されている（試験 KPV077）。本測定法の定量範囲は 10~10000 ng/mL であった。

2.5 生体試料中での長期凍結保存安定性

血漿、PUF 及び尿中のバンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の長期凍結保存安定性試験の結果を表 2 に示した。

バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体はラット、イヌ、マウス及びヒト血漿中で -20℃にて 12 カ月間まで安定であることを確認した。また、ヒトにバンデタニブを経口投与後に得られた、血漿試料中でバンデタニブは-20℃にて 8～10 カ月間安定であることを確認した。さらに、ヒト PUF 中のバンデタニブ、*N*-脱メチル体の-70℃における 12 カ月間までの安定性を確認した。

表 2　長期凍結保存安定性

動物種	試料	分析物	保存温度	安定性 (月)	試験番号	バリデーション 試験番号	施設名
ラット	血漿	バンデタニブ	-20°C	12	KKI004	KPV003	AZ
ラット/イヌ/マウス	血漿	バンデタニブ	-20°C、-70°C	12	KKI059	KPV061/ KPV064/ KPV65*	[redacted]
ラット/イヌ/マウス	血漿	*N*-脱メチル体	-20°C、-70°C	12	KKI059	KPV061/ KPV064/ KPV065*	[redacted]
ラット/イヌ/マウス	血漿	*N*-オキシド体	-20°C、-70°C	12	KKI059	KPV061/ KPV064/ KPV065*	[redacted]
ヒト	血漿	バンデタニブ	-20°C	3	KKI004	KPV027	AZ
ヒト	血漿	バンデタニブ	-20°C、-80°C	12	KKI029	KPV027	AZ
ヒト	血漿	バンデタニブ	-20°C、-70°C	12	KKI060	KPV055	[redacted]
ヒト	血漿	*N*-脱メチル体	-20°C、-70°C	12	KKI060	KPV055	[redacted]
ヒト	血漿	*N*-オキシド体	-20°C、-70°C	12	KKI060	KPV055	[redacted]
ヒト	PUF	バンデタニブ	-70°C	12	KKI060	KPV062	[redacted]
ヒト	PUF	*N*-脱メチル体	-70°C	12	KKI060	KPV062	[redacted]
ヒト	尿	バンデタニブ	-20°C	12	KKI034	KPV031	[redacted]
ヒト#	血漿	バンデタニブ	-20°C	約 8～10	KKI097	D4200C00002	[redacted]

* マウス KPV065、ラット KPV061、 イヌ KPV064、PUF ヒト血漿限外濾過液
\# 患者にバンデタニブを経口投与後に得られた、ヒト血漿中におけるバンデタニブの安定性を評価した。

2.6 併用投与された薬物の測定法

併用投与された薬物（オンダンセトロン）濃度の測定はバリデーションされた測定法を用いた（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.4.1.4.1 項参照）。

2.7 標識体

バンデタニブのフェニル環を ^{14}C で標識した化合物を非臨床薬物動態試験で使用した。[^{14}C]-バンデタニブの構造式及び標識位置について以下に示す。

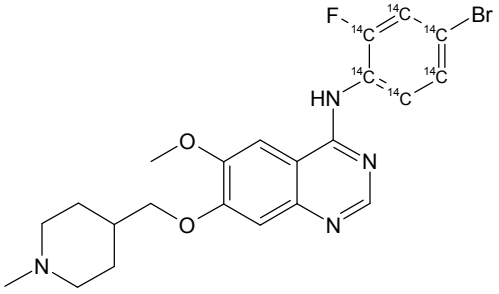


図 1 [^{14}C]-バンデタニブの構造式及び ^{14}C 標識位置

3 吸収

ラット（試験 KKR007）及びイヌ（試験 KKD005）に[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内投与及び経口投与し、バンデタニブの体内動態を検討した。また、ラット（試験 KPR056）及びイヌ（試験 KPD057）に[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内投与及び経口投与し、バンデタニブ 、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態を検討した。さらに、主要な毒性試験において、ラット及びイヌにバンデタニブを反復経口投与して、トキシコキネティクスを検討した。主要な反復投与毒性試験の実施時においては、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の測定法は開発されておらず、これらの代謝物のトキシコキネティクスデータは得られていない。

3.1 単回投与

3.1.1 ラット単回投与

雌雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 5 及び 7.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与及び 5 及び 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータをそれぞれ表 3 及び表 4 に示した。また、バンデタニブの平均血漿中濃度推移を図 2（静脈内）及び図 3（経口）に示した（試験 KPR056）。

ラットに[^{14}C]-バンデタニブを静脈内投与したとき、血漿中バンデタニブ濃度は雌雄ラットいずれにおいても急速に低下した後、緩徐な低下を示し、終末相における消失半減期は雄では約 16

時間、雌では約 31 時間であった。本薬の雄ラットにおけるクリアランス（23.4 mL/min/kg）は雌ラットの値（13.6 mL/min/kg）の約 2 倍であり、雌ラットにおける本薬の曝露量（AUC）は、雄ラットの 1.7 倍であった。本薬は雌雄ラットいずれにおいても広範囲に分布し、見かけの分布容積は雄で 28.6 L/kg、雌では 31.8 L/kg であった。

ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 5 及び 30 mg/kg の用量で経口投与したとき、概ね投与後 3～5 時間に最高血漿中濃度が認められた。本薬の曝露量（AUC）には性差が認められ、5 及び 30 mg/kg 経口投与したとき、雌では雄よりもそれぞれ 1.7 及び 1.5 倍高値であった。 [^{14}C]-バンデタニブを 5 mg/kg の用量で経口投与したときの絶対生物学的利用率は雄ラットでは約 92%、雌ラットでは約 93%であった。ラットに [^{14}C]-バンデタニブを 30 mg/kg の用量で経口投与したときの絶対生物学的利用率は 5 mg/kg 投与したときの値に比して低く、雄ラットでは約 72%、雌ラットでは約 78%であった。

表 3　ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 KKR007 及び KPR056）

試験	KKR007	KKR007	KPR056	KPR056
性別	雄	雌	雄	雌
用量 (mg/kg)	5	5	7.5	7.5
AUC (ng·h/mL)	3560	6150	7297	9103
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	2920*	3780*	7029**	8841***
$t_{½}$ (時間)	15.6	31.0	28.3	30.4
クリアランス (mL/min/kg)	23.4	13.6	17.1	13.7
定常状態の分布容積 (L/kg)	28.6	31.8	27.2	27.9

* $AUC_{0\text{-}36}$、** $AUC_{0\text{-}120}$、*** $AUC_{0\text{-}144}$、パラメータ値は平均血漿中薬物濃度（1 時点 n=3）を用いて算出した

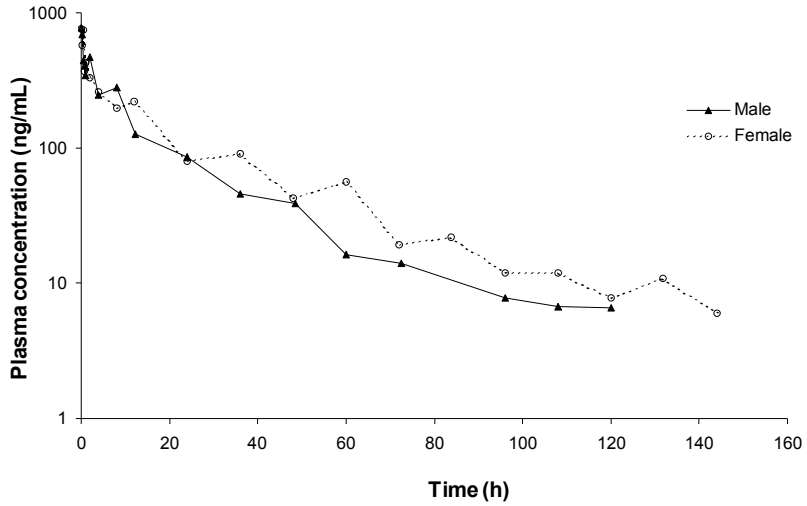


図 2　雌雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 7.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与後の血漿中バンデタニブ濃度の平均値（試験 KPR056）

ラットにバンデタニブを静脈内（7.5 mg/kg）及び経口投与（10 mg/kg）したとき、バンデタニブ 、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の体内動態を検討した（試験 KPR056、表 4、代謝物の体内動態は 2.6.4.5.2.2 項参照）。バンデタニブの雌ラットにおけるクリアランス（13.7 mL/min/kg）は、試験 KKR007 の結果と同程度であったが、雄ラットにおけるクリアランス（17.1 mL/min/kg）は、試験 KKR007 の結果に比して低かった。このクリアランスの差の原因として、試験 KPR056 において、より長期にわたり血漿中濃度の測定を行った結果、より正確なクリアランスの推定ができた可能性が考えられる。雌雄ラットにおけるクリアランスは約 15 mL/min/kg であり、これはラットにおける肝血流量（Boxenbaum 1980）の約 37%に相当する。本薬は雌雄ラットいずれにおいても広範囲に分布し、見かけの分布容積は約 27.5 L/kg であり、試験 KKR007 の成績と同程度であった。本薬の絶対生物学的利用率は雄ラットでは 54.5%、雌ラットでは 94.6%で、雄より雌で高値を示した。

雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブ（10 mg/kg）を経口投与したときのバンデタニブの体内動態を検討した（試験 KMR080、表 4 参照）。その結果は、試験 KKR007 及び KPR056 におけるバンデタニブの体内動態とほぼ同様の結果であった。

表 4　雌雄ラットにバンデタニブ又は[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ（試験 KKR007、KPR056 及び KMR080）

試験	KKR007	KKR007	KPR056	KPR056	KMR080	KKR007	KKR007
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
用量 (mg/kg)	5	5	10	10	10	30	30
AUC (ng·h/mL)	3530	6110	5298	11481	10520	17900	26100
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	2680*	3520*	5083	11091	9666	12600*	17700*
$t_{½}$ (h)	19.6	25.3	22.9	35.2	19.3	19.6	20.3
C_{max} (ng/mL)	142	175	326	368	318	1050	800
t_{max} (h)	3.0	4.0	2.0	4.0	6.0	5.0	4.0
生物学的利用率 (%)	91.8	93.1	54.5	94.6	ND	71.9	78.0

ND ： 算出せず、パラメータ値は各時点 3 匹の平均血漿中濃度より算出、* $AUC_{(0\text{-}36)}$

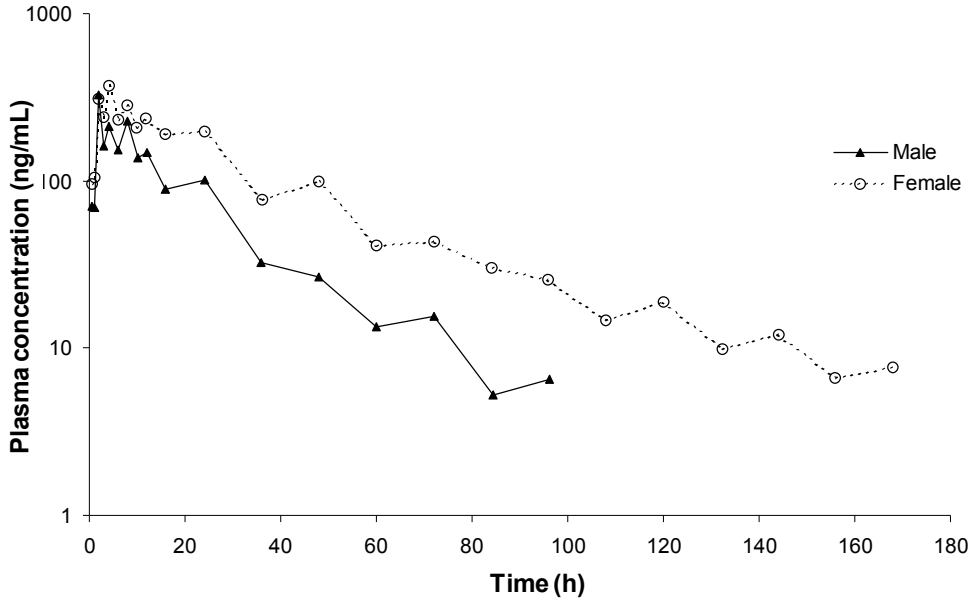


図 3　　雌雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与後の血漿中バンデタニブ濃度の平均値（試験 KPR056）

3.1.2　　イヌ単回投与

試験 KKD005 では雄イヌに[^{14}C]-バンデタニブを 5 mg/kg の用量で単回静脈内及び経口投与したときのバンデタニブの体内動態を検討した（表 5 参照）が、採血ポイントの問題で血漿中バンデタニブ濃度推移を十分に評価できなかった。試験 KPD057 においては高用量を用いたことに加え、より長期間にわたり血漿中濃度を測定したことにより血漿中バンデタニブ濃度推移を十分に評価でき、本薬の絶対生物学的利用率、クリアランス及び分布容積は、試験 KPD057 の結果の方がより正確であると考えられる（表 5 参照）。試験 KPD057 においてバンデタニブを単回静脈内（7.5 mg/kg）及び経口投与（20 mg/kg）したときの血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度を測定した（2.6.4.5.2.3 項参照）。雄イヌにバンデタニブを 20 mg/kg の用量で経口投与したとき、バンデタニブの吸収が遅延し、投与後 3～4 時間に最高血漿中バンデタニブ濃度が認められた。イヌにおいてバンデタニブの絶対生物学的利用率は約 56%であった。イヌにおいてバンデタニブは広範囲に分布し、見かけの分布容積は約 44 L/kg であった。バンデタニブのクリアランスは約 34.7 mL/min/kg であり、これはイヌにおける肝血流量（Boxenbaum 1980）より高値であった。バンデタニブの絶対生物学的利用率は概ね高かったこと、またクリアランスが肝血流量より高値であったことから、バンデタニブのクリアランスに肝外クリアランスが大きく寄与する可能性が推察された。

表 5　雄イヌにバンデタニブ又は[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内及び経口投与したときのバンデタニブの薬物動態パラメータ (試験 KKD005 及び試験 KPD057)

試験	KKD005	KKD005	KPD057	KPD057
投与経路	静脈内	経口	静脈内	経口
用量 (mg/kg)	5	5	7.5	20
C_{max} (ng/mL)	-	28	-	267
t_{max} (h)	-	4～6	-	3～4
AUC (ng·h/mL)	999	NC	3222	4930
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (ng·h/mL)	718	235	-	-
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	-	-	2900	4355
$t_{½}$ (h)	8.27	NC	20.8	22.1
生物学的利用率 (%)	-	33.1[#]	-	56.4
クリアランス(mL/min/kg)	85.5	-	34.7	-
分布容積 (L/kg)	45.1	-	43.6	-

NC：算出せず、[#]：生物学的利用率は経口及び静脈内投与後の $AUC_{0\text{-}12}$ に基づいて算出、
パラメータ値は平均値（n=3～4）、t_{max} は範囲、- ：該当せず

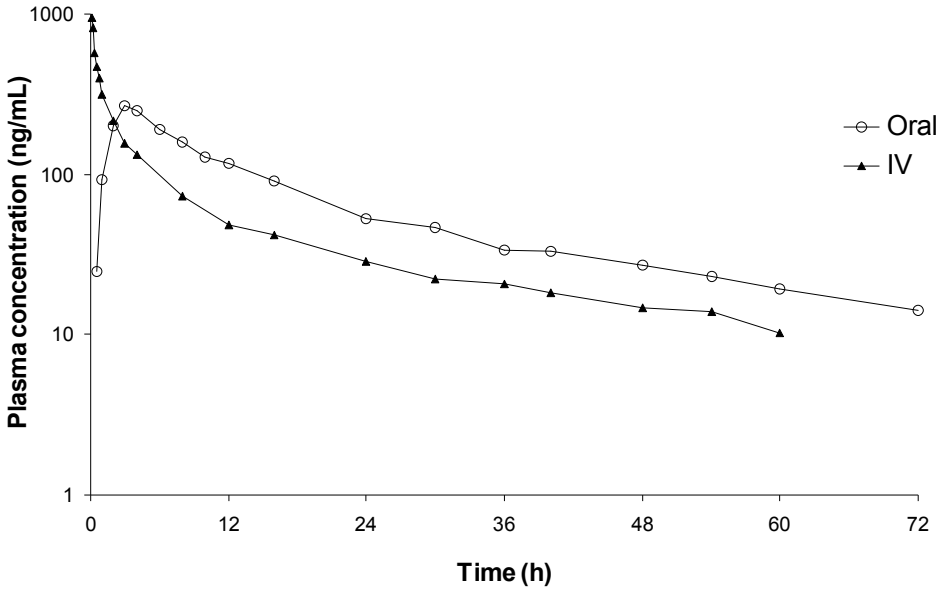


図 4　雄イヌにバンデタニブを単回静脈内（7.5 mg/kg）及び経口投与（20 mg/kg）したときの血漿中バンデタニブ濃度の平均値（静脈内投与 n=3、経口投与 n=4、試験 KPD057）

イヌにバンデタニブ又は[^{14}C]-バンデタニブを単回投与したときのバンデタニブの体内動態を検討した試験に加えて、試験 PH/E/9224/WMB/5 において、第 I 相試験用製剤の 200 mg 錠 2 錠及び海外の前期第Ⅱ相試験用製剤の 400 mg 錠 1 錠をイヌに絶食下で単回経口投与して相対的生物学的利用率を評価した。その結果、バンデタニブの AUC は第 I 相試験用製剤の 200 mg 錠 2 錠及び海外の前期第Ⅱ相試験用製剤の 400 mg 錠 1 錠との間で統計学的な有意差を示さなかったことか

ら、2 製剤の生物学的利用率は同程度であることが示唆された。また、2 製剤間で C_{max} 及び t_{max} においても統計学的な有意差を示さなかったことから、2 製剤の吸収速度は同程度であることが示唆された。

試験 PH/9719/WMB/1 において、海外の前期第Ⅱ相試験用製剤の 300 mg 錠 1 錠及び後期第Ⅱ相試験用製剤の 300 mg 錠 1 錠をイヌに絶食下で単回経口投与して相対的生物学的利用率を評価した。その結果、バンデタニブの AUC は海外の前期第Ⅱ相試験用製剤の 300 mg 錠 1 錠及び後期第Ⅱ相試験用製剤の 300 mg 錠 1 錠との間で統計学的な有意差を示さなかったことから、2 製剤の生物学的利用率は同程度であることが示唆された。また、2 製剤間の C_{max} 及び t_{max} においても統計学的な有意差を示さなかったことから、2 製剤の吸収速度は同程度であることが示唆された。

3.2 反復投与

3.2.1 ラット反復経口投与

主要な毒性試験において、ラットにバンデタニブを 1 カ月間（試験 TAR2937）及び 6 カ月間（試験 TPR2939）にわたり 1 日 1 回反復経口投与したときのトキシコキネティクスを検討した。

ラットの 1 カ月間反復経口投与毒性試験（試験 TAR2937）においてバンデタニブを 5、25 及び 75 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与した。5 mg/kg/日投与群ではバンデタニブの初回投与時の血漿中濃度データが得られた。25 mg/kg/日投与群では 28 日間反復投与後の血漿中濃度データが得られた。また、75 mg/kg/日投与群では忍容性が認められず、全てラットを早期切迫屠殺したため、23 日間反復投与後の血漿中濃度データが得られた。全ての用量群においてバンデタニブへの曝露が認められた。

ラットにバンデタニブを 25 及び 75 mg/kg/日の用量で反復経口投与後の血漿中濃度推移は投与後 8 時間に C_{max} を示したことから、吸収が遅く、持続することが示唆された。その後、血漿中濃度推移は緩徐な消失を示した。血漿中濃度推移の終末相におけるデータが不十分であったため、終末相の消失半減期を算出することができなかった。

ラットにバンデタニブを 25 及び 75 mg/kg/日の用量で反復投与後の 2 用量間における $AUC_{(0\text{-}24)}$ を比較した結果、$AUC_{(0\text{-}24)}$の増加は用量の増加に比べて少なかった。すなわち、用量を 3 倍に増加したとき（25~75 mg/kg/日）、$AUC_{(0\text{-}24)}$は雄ラットでは 1.8 倍に増加し、雌ラットでは 1.3 倍に増加した（図 5 参照）。定常状態の血漿中濃度に若干性差が認められ、雌ラットの方が雄ラットに比べ概して高値を示した。

ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験（試験 TPR2939）においてバンデタニブを 1、5 及び 10 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回反復経口投与した。5 mg/kg/日投与群では、初回投与及び 26 週間反復投与後の血漿中濃度データが得られた。また、1 及び 10 mg/kg/日投与群では、26 週間反復投与後の血漿中濃度データが得られた。初回投与及び 26 週間反復投与後ともに、いずれの用量（初回投与後は 5 mg/kg/日投与群のみで評価）においてもバンデタニブの曝露が認められた。曝露量に若干性差が認められ、5 mg/kg 群における $AUC_{(0\text{-}24)}$ は雌ラットに比べて雄ラットの方が高値であったが、その他の群では雌ラットの $AUC_{(0\text{-}24)}$ は雄ラットに比べ高値を示した。

ラットにバンデタニブを 5 mg/kg/日の用量で反復経口投与したときの初回投与時の血漿中濃度推移は 24 時間を通じて増加傾向が認められた。また、ラットにバンデタニブを 26 週間反復経口投与したときの血漿中濃度は投与後 2～8 時間に C_{max} に到達したことから、吸収が遅く、持続することが示唆された。26 週間反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は用量にほぼ比例して増加した。

すなわち、用量を 5 倍に増加したとき（1～5 mg/kg/日）C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は 5 ~ 6 倍に増加した。また、用量を 2 倍に増加したとき（5～10 mg/kg/日）C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は約 2 倍に増加した（図 5 参照）。5 mg/kg/日投与群では、$AUC_{(0-24)}$は 26 週間で初回投与時の値の約 3 倍に増加し、単回投与したときの終末相の消失半減期（約 30 時間）から予想される累積係数（約 2.3 倍）と同程度であった。

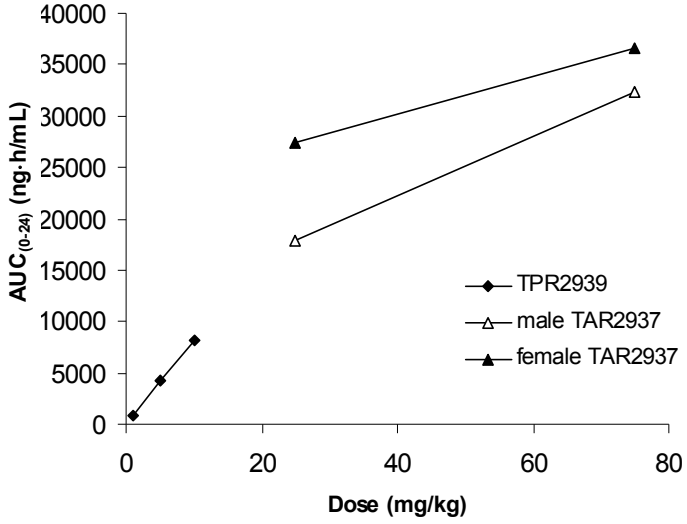


図 5　　ラットにおける用量と定常状態における $AUC_{(0-24)}$の関係

3.2.2　　ラット反復静脈内投与

ラットの 2 週間反復静脈内投与毒性試験（試験 0266AR）においてバンデタニブを 2.5、10 及び 17.5 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 8 日間反復静脈内投与後のトキシコキネティクスを検討した。静脈内投与後 5 分の血漿中バンデタニブ濃度は予想した値より高かった。この原因として、尾静脈からの血液採取したときに投与部位（尾部）からバンデタニブが混入した可能性が考えられたため、薬物動態パラメータの算出には用いなかった。ラットにバンデタニブを反復静脈内投与後の血漿中バンデタニブ濃度に明らかな性差は認められなかった。2.5、10 及び 17.5 mg/kg/日の用量での累積係数は、それぞれ 1.7、1.5 及び 1.2 倍であった。初回投与時の $AUC_{(0.667-24)}$は用量にほぼ比例して増加したが、反復投与 8 日目における値の増加は用量の増加に比べて小さかった。

3.2.3　　イヌ反復経口投与

イヌの 1 カ月間反復経口投与毒性試験においてバンデタニブを 5、15 及び 40 mg/kg/日の用量で反復経口投与したときのトキシコキネティクスを検討した（試験 TAD1042）。初回投与後の血漿中濃度データが 5 mg/kg/日において得られた。また、29 日間反復投与後の血漿中濃度データが 5 及び 15 mg/kg/日において得られた。なお、最高用量（40 mg/kg/日）では毒性により動物を途中屠殺したため、トキシコキネティクス用の試料は得られなかった。

イヌにバンデタニブを 5 mg/kg/日の用量で初回経口投与したときの血漿中濃度推移は比較的なだらかで、投与後 4～8 時間に C_{max} に到達した。また、イヌにバンデタニブを 5 及び 15 mg/kg/日の用量で 1 カ月間反復経口投与したとき、投与後 1～6 時間に C_{max} に到達したことから、吸収が遅く、持続することが示唆された。各用量において血漿中濃度は最高値に到達した後、緩徐に消失した。5 mg/kg/日の用量で 1 カ月間反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は初回投与の値に比べてそれぞれ約 1.2 倍及び 1.1 倍高値を示したことから、反復投与後の蓄積は僅かであることが示唆された。また、5 mg/kg/日及び 15 mg/kg/日では、反復投与後の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ は用量にほぼ比例して増加した（図 6 参照）。すなわち、用量を 3 倍に増加したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$はそれぞれ 2.9 倍及び 3.5 倍に増加した。

イヌの 9 カ月間反復経口投与毒性試験においてバンデタニブを 1、5 及び 20/15 mg/kg/日の用量で反復経口投与したときのトキシコキネティクスを検討した（試験 TPD1043）。初回投与後及び 6 カ月間反復経口投与後の血漿中濃度データが 5 mg/kg/日において得られた。また、9 カ月間反復投与後の血漿中濃度データが 1、5 及び 20/15 mg/kg/日において得られた。なお、最高用量（20/15 mg/kg/日）では 6 カ月間反復経口投与したとき副作用が認められたため、20 mg/kg/日から 15 mg/kg/日に減量して 9 カ月まで反復経口投与した。

5 mg/kg/日において初回投与後及び 6 カ月間反復経口投与後、1、5 及び 20/15 mg/kg/日において 9 カ月間反復投与後の血漿中濃度が認められた。本試験において、曝露量に性差は認められなかった。イヌにバンデタニブを反復経口投与したとき、いずれの用量においても吸収は概して遅く、血漿中バンデタニブ濃度は大部分の動物において投与後 4～8 時間に C_{max} に到達した。5 mg/kg/日投与群において 9 カ月間反復投与したとき、6 及び 9 カ月間反復経口投与後の曝露量は初回投与したときの値に比してそれぞれ 1.5 倍及び 1.2 倍に増加した。9 カ月間反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は 1 及び 5 mg/kg/日では、用量の増加に比例して増加した。すなわち、用量を 5 倍に増加したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は約 5 倍に増加した。しかし、5 及び 15 mg/kg/日では曝露量の増加は用量の増加に比べて少なかった。すなわち、用量を 3 倍に増加したとき、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は約 2～2.5 倍に増加した（図 6 参照）。

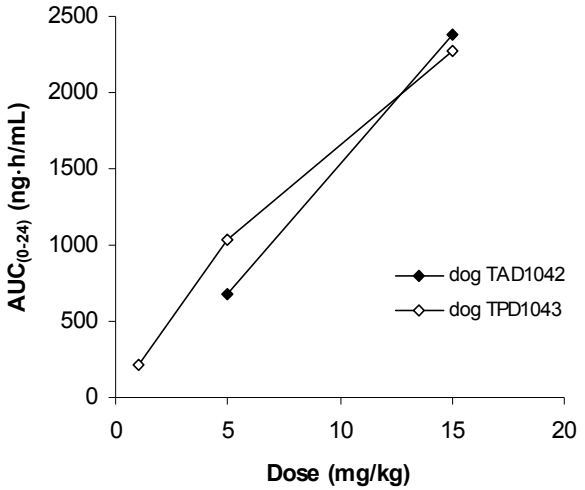


図 6　　イヌにおける用量と定常状態における $AUC_{(0-24)}$ の関係

3.2.4 イヌ反復静脈内投与

イヌの 10 日間反復静脈内投与毒性試験（試験 0142AD）においてバンデタニブを 4.75、9.5 及び 19 mg/kg/日の用量で 15 分かけて 1 日 1 回 10 日間反復静脈内投与したとき及びイヌの 2 週間反復静脈内投与毒性試験（試験 0143AD）においてバンデタニブを 2.5、7.0 及び 16.5 mg/kg/日の用量で 15 分かけて 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスを検討した。

いずれの試験においても、バンデタニブを反復静脈内投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は用量にほぼ比例して増加した。また、いずれの試験においても、バンデタニブを反復静脈内投与したときの累積係数は、2 倍未満であった。イヌにバンデタニブを反復静脈内投与後の定常状態の曝露量は反復経口投与後の値に比して高かった。すなわち、最高用量（19 mg/kg）を反復静脈内投与後の定常状態の $AUC_{(0-24)}$ 及び C_{max} は 15 mg/kg を反復経口投与後の値に比して、それぞれ約 4 倍及び約 20 倍高かった（表 6 及び表 7、経口投与に対する静脈内投与の用量比は約 1.3 倍）。

3.2.5 動物及びヒトにおける曝露量の比較

動物及びヒト（患者）におけるバンデタニブの定常状態における $AUC_{(0-24)}$及び C_{max} を、それぞれ表 6 及び表 7 に示した。動物とヒトの曝露量を比較した結果、日本人 MTC 患者にバンデタニブを 300 mg/日の用量で反復経口投与したときの定常状態における $AUC_{(0-24)}$は平均で 28448 ng·h/mL（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.1 参照）で、ラットの 6 カ月間反復経口投与毒性試験における最高用量（10 mg/kg/日）における値（8114 ng·h/mL）、イヌの 9 カ月間反復経口投与毒性試験における最高用量（15 mg/kg/日）における値（2380 及び 2273 ng·h/mL）よりも高かった。

なお、ヒトにおける蛋白結合率は約 90%であり、ラット（約 83%）及びイヌ（約 87%）より高値であることから、血漿中非結合型バンデタニブ濃度に基づいて比較すると、上述の動物及びヒトの $AUC_{(0-24)}$の差は若干小さくなると考えられる。

イヌにおいて、バンデタニブ（19 mg/kg/日）を静脈内投与したときの定常状態の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は、バンデタニブ（15 mg/kg/日）を反復経口投与したときの値に比べてそれぞれ約 20 倍及び約 4 倍高値を示した。ラットに静脈内投与したときの曝露量は、尾静脈から血液採取したときにバンデタニブの投与部位（尾部）からバンデタニブが混入した可能性が考えられたため、経口投与したときの値と比較することは適切ではないと考えられた。投与後 5 分の血漿中薬物濃度は明らかにバンデタニブが混入した可能性が考えられたため、薬物動態パラメータの算出から除外した。

表 6　　ラット、イヌ及びヒトにおけるバンデタニブの定常状態における $AUC_{(0-24)}$（ng·h/mL）の比較

用量 (mg/kg/日)	ラット 経口投与 $AUC_{(0-24)}$	イヌ 経口投与 $AUC_{(0-24)}$	ヒト 経口投与 AUC_{ss}	ラット 静脈内投与 $AUC_{(0.667-24)}$	イヌ 静脈内投与 $AUC_{(0-24)}$
1	799 [a]	218 [d]	-	-	-
2.5	-	-	-	2350[e]	1010 [f]
4.75	-	-	-	-	2310 [g]
5	4257 [a]	678 [c],1035 [d]	28448	-	-
7	-	-	-	-	2100 [f]
9.5	-	-	-	-	4000 [g]
10	8114 [a]	-	-	7450 [e]	-
15	-	2380 [c], 2273 [d]	-	-	-
16.5	-	-	-	-	6410 [f]
17.6	-	-	-	12000 [e]	
19	-	-	-	-	9410 [g]
25	22685 [b]	-	-	-	-
75	34448 [b]	-	-	-	-

* ：ヒトの体重を 60 kg と仮定したとき、5 mg/kg /日は 300 mg/日、D4200C00098 試験（試験 98、用量：300 mg) における AUC_{ss} データ
[a]：試験 TPR2939（6 カ月間反復投与毒性試験）、[b]：試験 TAR2937（1 カ月間反復投与毒性試験）
[c]：試験 TAD1042（1 カ月間反復投与毒性試験、高用量 40 mg/kg/日における AUC データなし）
[d]：試験 TPD1043（9 カ月間反復投与毒性試験）、[e]：試験 0266AR （2 週間反復投与毒性試験）
[f]：試験 0143AD（2 週間反復投与毒性試験）、[g]：試験 0142AD （10 日間反復投与毒性試験）

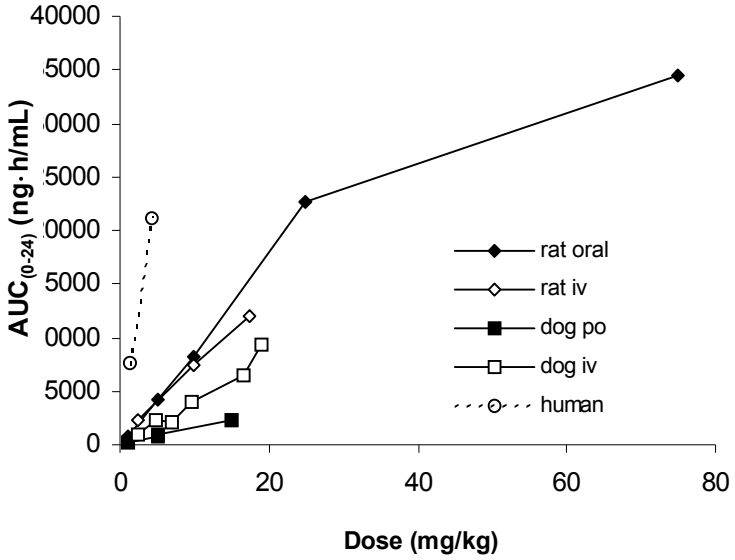


図 7　　用量と定常状態の $AUC_{(0-24)}$ との関係

表 7　ラット、イヌ及びヒトにおけるバンデタニブの定常状態における C_{max}（ng/mL）の比較

用量 (mg/kg/日)	ラット 経口投与 C_{max}	イヌ 経口投与 C_{max}	ヒト 経口投与 $C_{ss,max}$ *	ラット 静脈内投与 C_{max} **	イヌ 静脈内投与 C_{max}
1	39.6 [a]	11.7 [d]	-	-	-
2.5	-	-	-	254 [e]	312 [f]
4.75	-	-	-	-	648 [g]
5	225 [a]	54.3 [c], 61.4 [d]	1315	-	-
7	-	-	-	-	684 [f]
9.5	-	-	-	-	1450 [g]
10	427 [a]	-	-	603 [e]	-
15	-	156 [c], 160 [d]	-	-	-
16.5	-	-	-	-	2210 [f]
17.5	-	-	-	960 [e]	
19	-	-	-	-	3230 [g]
25	1213 [b]	-	-	-	-
75	1853 [b]	-		-	-

*ヒトの体重を 60 kg と仮定したとき 5 mg/kg/日は 300 mg/日に相当、試験 98（300 mg）における $C_{ss,max}$ データ
**　投与後 40 分の平均血漿中濃度、[a]：試験 TPR2939（6 カ月間反復投与毒性試験）、[b]：試験 TAR2937（1 カ月間反復投与毒性試験）、[c]：試験 TAD1042（1 カ月間反復投与毒性試験、高用量 40 mg/kg/日における AUC データなし）、[d]：試験 TPD1043（9 カ月間反復投与毒性試験）、[e]：試験験 0266AR （2 週間反復投与毒性試験）
[f]：試験 0143AD（2 週間反復投与毒性試験）、[g]：試験 0142AD（10 日間反復投与毒性試験）
試験 TAR2937 では定常状態の血漿中濃度に若干性差が認められたが、表中には雌雄ラットの平均値を示した。

4　分布

4.1　蛋白結合

[^{14}C]-バンデタニブ（0.05～6 μg/mL）のマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿蛋白並びにヒト血清アルブミン及びヒトα_1-AGP との結合率を平衡透析法を用いて検討した（試験 KPJ010、表 8）。

バンデタニブの血漿蛋白結合率はマウス及びヒトで最も高く（約 90%）、ラットで最も低かった（約 83%）。いずれの動物種においても蛋白結合率はバンデタニブの濃度に依存しなかった。マウス、ラット及びヒトにおいて血漿蛋白結合率には性差は認められなかった。雌イヌにおける血漿蛋白結合率は雄イヌに比べて約 4%高い値を示したが、この差は生物学的に意義のあるものではないと考えられる。バンデタニブはヒト血清アルブミン及びヒトα_1-AGP に結合した。α_1-AGP との結合率は高濃度で低下したことから、飽和することが示唆された。

表 8　　バンデタニブの血漿蛋白結合率 （平均値±標準誤差）

動物種	性別	薬物濃度 (μg/mL)	結合率（%）
マウス	雄	0.05～6	90.1 ± 0.29
マウス	雌	0.05～6	90.1 ± 0.25
ラット	雄	0.05～6	83.8 ± 0.30
ラット	雌	0.05～6	83.1 ± 0.23
ウサギ	雌	0.05～6	87.9 ± 0.05
イヌ	雄	0.05～6	84.7 ± 0.27
イヌ	雌	0.05～6	88.5 ± 0.18
ヒト	男性	0.05～6	90.4 ± 0.13
ヒト	女性	0.05～6	89.5 ± 0.25
HSA (40 mg/mL)	NA	0.05～6	76.2 ± 0.39
HSA + α_1-AGP (0.4 mg/mL)	NA	0.05～6	77.4 ± 0.36
α_1-AGP (0.4 mg/mL)	NA	0.05～6	39.3～76.9
α_1-AGP (0.8 mg/mL)	NA	0.05～6	72.4～90.5
α_1-AGP (1.6 mg/mL)	NA	0.05～6	87.4～94.5

HSA ：ヒト血清アルブミン、 α_1-AGP： α_1-酸性糖蛋白、 NA：適用せず

4.2　　血球移行性

ラット（試験KKR007）、イヌ（試験KKD005）及びヒト（試験D4200C00025）に[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したときの血液及び血漿中における放射能濃度を測定した。

ラット及びイヌにおいて、血液中放射能濃度と血漿中の値の比は約 1：0.6 であり、放射能濃度は血漿中に比較して血液中で高いことから、血球中への放射能の移行が示唆された。また、ヒトでは血液中放射能濃度と血漿中の値の比は投与後 6 時間では約 1：1.13 であり、投与後 72 時間では、約 1：0.84 であった。したがって、ヒトにおいても血球中への放射能の移行が認められたが、ラット及びイヌに比べて放射能の血球中への移行性は低いことが示唆された。

4.3　　組織内分布

ヒト大腸癌細胞株 LoVo を皮下移植した雌ヌードマウスに、[^{14}C]-バンデタニブを 50 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の組織内分布を、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）にて経時的に測定した（試験 KMM063）。血漿中及び腫瘍中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度の測定は、HPLC-MS/MS 法を用いた。

経口投与後、放射能は広範囲の組織に分布した（図 8）。大部分の組織において最高組織中放射能濃度は投与後概して 8 時間に認められた。腫瘍中放射能濃度は投与後 8 時間において最高値に達した後、緩徐な低下を示し、投与後 144 時間においても放射能が認められた。腫瘍内での放射能の分布は均一であり、投与後 8～144 時間において血液中放射能濃度よりも腫瘍中放射能濃度の方が 18～38 倍高い値を示した。血液中放射能濃度に対する腫瘍中放射能濃度の比は、全ての測定時点においてその他の大部分の組織における値より低かったことから、バンデタニブ及び代謝物は腫瘍に選択的には分布しないことが示唆された。

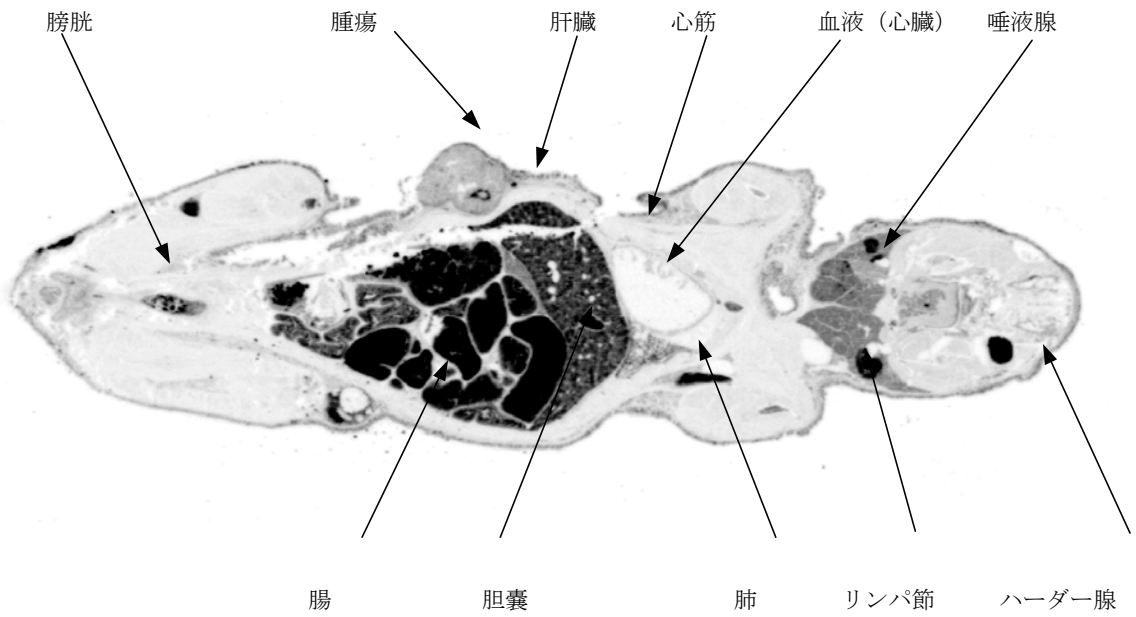


図 8　　ヒト大腸癌株を移植した雌ヌードマウスに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの投与後 8 時間における全身オートラジオグラム

投与後 12 時間に血漿中バンデタニブ濃度は最高値（2590 ng/mL）に到達した（図 9 参照）。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度は定量下限（1.0 ng/mL）以上の値を示したが、血漿中バンデタニブ濃度の 5%未満であった。腫瘍中バンデタニブ及び *N*-オキシド体濃度は定量下限（5.0 ng/mL）以上の値を示したが、腫瘍中 *N*-脱メチル体濃度は定量下限（5.0 ng/mL）未満であった。腫瘍中における *N*-オキシド体濃度はバンデタニブ濃度の概ね 11～27%であった。腫瘍中バンデタニブ濃度に対する *N*-オキシド体濃度の比は、血漿中の値より高い値を示したが、*N*-オキシド体の薬理学的活性（KDR 阻害活性）はバンデタニブと比較して弱く（薬理試験の概要文 2.6.2.2.3 項参照）、ヒト大腸癌細胞株移植ヌードマウスモデルにおける薬理学的活性は主にバンデタニブの寄与によると考えられる。

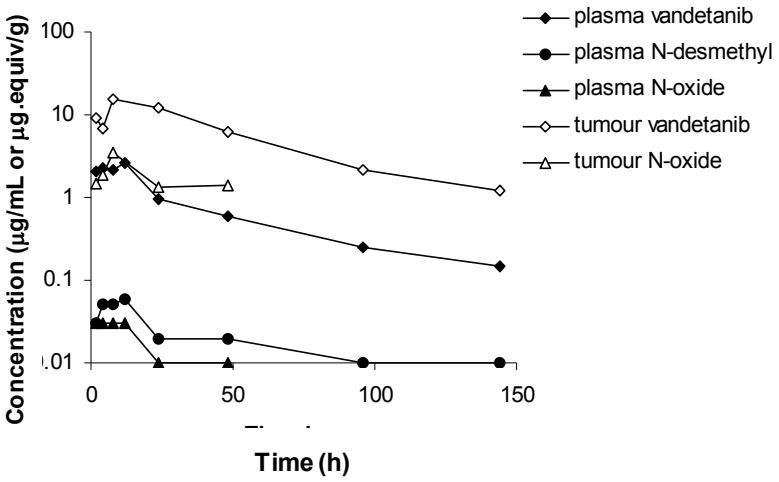


図 9　ヒト大腸癌細胞株を移植した雌ヌードマウスに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の血漿中及び腫瘍中バンデタニブ、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体濃度推移 (試験 KMM063)

有色及び白色雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 5 mg/kg の用量で単回経口投与した後、放射能の組織内分布を QWBA を用いて検討した（図 10、試験 KMR014）。有色及び白色ラットともに放射能は速やかに広範囲の組織に分布し、血液中放射能濃度より高い放射能濃度が大部分の組織に認められた。また、脳及び脊髄における放射能濃度は血液中の値に比較して概ね 3～5 倍高い値を示したことから、本薬及び代謝物は中枢神経系へ移行することが示唆された。

投与 168 時間後では、有色及び白色雄ラットの精巣等において高い放射能の分布が認められた。投与 336 時間後では、有色雄ラットのみ評価を行ったが、大部分の組織で放射能は検出されなかった。ただし、眼球色素層、有色皮膚及び被毛、ハーダー腺、腎皮質、脾臓、精巣及び眼球において放射能が認められた。

組織中放射能濃度と血液中の値の比から、組織は概して 3 つのグループに分けることができると考えられた。1）組織中放射能濃度と血液中の値の比がほぼ一定であり、血液との間の分布が速やかに平衡に達すると考えられる組織（脳及び心筋等）。2）血液中放射能濃度に対する組織の値の比が時間とともに増加することから、放射能の緩徐な分布が示唆される組織（副腎皮質、副腎髄質、腎臓及び精巣等）。3）組織中放射能濃度が時間とともに増加することから、放射能の緩徐な分布及び結合が考えられる組織（眼球色素層、有色皮膚及び被毛等）。組織中放射能濃度は概して血液中放射能濃度より高い値を示したことは、バンデタニブが脂溶性の弱塩基であることと一致した。

眼球色素層、有色皮膚及び被毛において、高い放射能の分布が認められたことから、本薬あるいは代謝物のメラニン親和性が示唆された。また、有色ラットのメラニン色素を含有する組織では、白色ラットの同じ組織に比べて放射能が持続的に分布した。メラニン親和性は多くの塩基性化合物に共通の特性であり、直接的に毒性を予見するものではないとの報告がある（Ings 1984）。

なお、眼球及び精巣において高い放射能の分布が認められたが、ラットにおける 6 カ月間反復投与毒性試験及びイヌにおける 9 カ月間反復投与毒性試験において、雄ラット及び雄イヌに各々 1、5 及び 20/10 mg/kg/日及び 1、5 及び 20 mg/kg/日の用量で反復経口投与した時、眼球及び精巣

に病理組織学的な変化は認められず、また、眼科学検査においても異常は認められなかった（試験 TPR2939 及び試験 TPD1043、それぞれ毒性試験の概要文 2.6.6.3.2 項及び 2.6.6.3.6 項参照）。

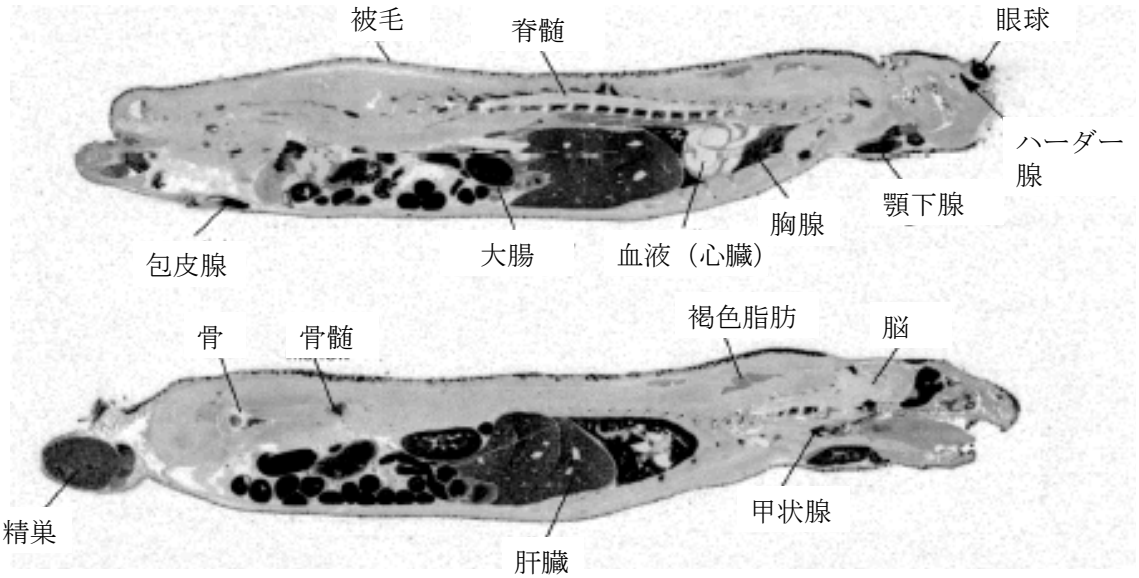


図 10　有色雄ラットに [^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの投与後 24 時間における全身オートラジオグラム

白色雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与した後、肺、肝臓、精巣、腎臓及び血漿中放射能濃度を液体シンチレーションカウンター法を用いて測定した。また、種々の臓器及び血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度を HPLC-MS/MS 法を用いて測定した（試験 KMR080）。本試験では、バンデタニブ濃度に対する *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度の比が、血漿中及び組織中で変化するかを検討した。

放射能は検討した組織に分布した。血漿中放射能濃度はバンデタニブ濃度と同程度であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度はバンデタニブ濃度に比して低い値を示し、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の $AUC_{(0\text{-}t)}$はバンデタニブの値のそれぞれ 4%及び 1%であった。また、組織中バンデタニブ濃度も *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度に比して高い値を示した。本試験においてバンデタニブに対する *N*-脱メチル体又は *N*-オキシド体の濃度比は血漿中と組織中で明らかな差は認められなかった。

4.4　トランスポーター

4.4.1　P-gp、 BCRP 及び MRP1

ヒトの P-糖タンパク質（Pgp、MDR1）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）及び多剤耐性関連タンパク質 1（MRP1）のトランスポーター遺伝子を導入したイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来の MDCKII 細胞単層膜を用いて、バンデタニブ濃度 0.475、4.75、11.875 及び 23.75 μg/mL において、バンデタニブの膜輸送へのトランスポーターの関与及びバンデタニブの種々トランスポーターに対する阻害作用について検討した（試験 KMN070）。また、別の試験で種々トランスポーターを高度に

発現した単離膜を用いて、種々トランスポーターに由来する ATPase 活性に及ぼすバンデタニブの影響を検討した。さらに、別の試験で種々トランスポーター遺伝子を導入した MDCKII 細胞単層膜を用いて、種々トランスポーターの選択的な基質の膜輸送に及ぼすバンデタニブの阻害作用を検討した（試験 KMN096）。

バンデタニブのトランスポーター非発現 MDCK II 細胞単層膜に対する細胞毒性を検討した。その結果、バンデタニブとトランスポーター非発現 MDCKII 細胞単層膜を 2 時間インキュベートしたとき、最初に実施した検討では、バンデタニブ濃度 23.8 μg/mL において細胞毒性が認められたが、次いで実施した検討においては、バンデタニブ濃度 47.5 μg/mL まで細胞毒性は認められなかった。

Pgp のトランスポーター遺伝子を導入した MDCKII-MDR1 細胞系において、吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比（efflux ratio）を算出し、Pgp 非発現 MDCKII 細胞系で得られた値で補正したところ、Pgp の代表的な基質であるビンブラスチンでは 15.3 であったが、バンデタニブでは 0.75～1.13 であった。したがって、バンデタニブは Pgp の基質ではないことが示された。

また、Pgp に由来する ATPase 活性に及ぼすバンデタニブ（濃度範囲 0～47.5 μg/mL）の影響を検討した結果、バンデタニブは高濃度側（15.7 及び 47.5 μg/mL）においてのみ Pgp に由来する ATPase 活性を増加させたことから、バンデタニブの Pgp に対する親和性は低いことが示された。さらに、Pgp の代表的な基質である[^{3}H]-ジゴキシンを用いた試験において、バンデタニブは Pgp を若干阻害（IC_{50}：8.7 μg/mL）することが示された。本試験結果は Caco-2 細胞単層膜を用いた他の試験（試験 02-ASTR-UK.P01R1）において、バンデタニブは分泌方向の膜透過性が低く、吸収方向の膜透過性が高い結果と一致した。

BCRP のトランスポーター遺伝子を導入した MDCKII-BCRP 細胞系において、BCRP の代表的な基質であるシメチジンの補正した efflux ratio は 13.9 であったが、バンデタニブの値は 0.66～1.15 であり、バンデタニブは BCRP の基質ではないことが示された。また、BCRP に由来する ATPase 活性に及ぼすバンデタニブ（濃度範囲 0～47.5 μg/mL）の影響を検討した結果、バンデタニブは BCRP の基質ではないことが示された。さらに、MDCKII-BCRP 細胞系において[^{14}C]-PhIP を用いた試験において、バンデタニブは BCRP を若干阻害（IC_{50} ：11.9 μg/mL）することが示された。

バンデタニブは Pgp 及び BCRP の基質ではないことが示されたが、このことはラット及びマウスの分布試験において、本薬及び代謝物は脳及び脊髄に移行することが示唆された結果と一致した（2.6.4.4.3 項参照）。

MRP1 のトランスポーター遺伝子を導入した MDCKII-MRP1 細胞系における補正した efflux ratio から、バンデタニブは MRP1 の基質ではないことが示された。

MDCK II-MRP1 細胞系において、バンデタニブの分泌方向の膜透過性は認められなかった。さらに、MDCK II-MRP1 細胞系において MRP1 の代表的な阻害剤である MK571 は、バンデタニブの分泌方向の膜透過に影響を及ぼさなかった。

MRP1 に由来する ATPase 活性に及ぼすバンデタニブ（濃度範囲 0～47.5 μg/mL）の影響を検討した結果、バンデタニブは MRP1 に由来する ATPase 活性を増加させなかったことから、バンデタニブは MRP1 の基質ではないことが示された。MRP1 の代表的な基質であるエタクリン酸のグルタチオン酸抱合体を用いた試験において、バンデタニブ（濃度範囲 0.024～47.5 μg/mL）は MRP1 に由来する ATPase 活性を阻害することが示された。また、MRP1 の別の代表的な基質である *N*-エチルマレイミドのグルタチオン酸抱合体を用いた試験において、バンデタニブは最高濃度（47.5 μg/mL）においてのみ MRP1 に由来する ATPase 活性を阻害した。

これらの試験結果から、バンデタニブは MRP1 を若干阻害することが示唆されたが、試験結果には大きなバラツキが認められたことから、現時点ではバンデタニブは MRP1 を阻害するか結論に至っていない。

バンデタニブは Pgp、BCRP 及び MRP1 の基質ではないことが示されたことから、ヒトでこれらのトランスポーターの基質及び阻害剤を併用投与したとき、バンデタニブの吸収、分布及び排泄が影響を受ける可能性は低いと考えられる。また、バンデタニブは Pgp (IC_{50} ：8.7 μg/mL)及び BCRP（IC_{50} ：11.9 μg/mL）を阻害することが示されたが、日本人 MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} は約 1.3 μg/mL であり、Pgp 及び BCRP の IC_{50} 値は臨床試験において認められた血漿中濃度よりも高いことから、臨床においてこれらのトランスポーターの基質である薬物の膜透過を阻害することにより薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

4.4.2 有機カチオントランスポーター2（OCT2）

試験 D4200C00021（個々の試験のまとめ 2.7.6.2.15.2.4 項参照）において、健康被験者を対象にバンデタニブを単回経口投与したとき血清クレアチニンの軽度の増加が認められた。また、試験 D4200C00022（個々の試験のまとめ 2.7.6.2.16.2.3 項参照）において、軽度、中等度又は重度の腎機能障害者及び健康被験者にバンデタニブを単回経口投与したとき、健康被験者に比して腎機能障害者においては血清クレアチニンのより大きな増加が認められた。この原因を検討するために、試験 KMX083 において、有機カチオントランスポーター 2（OCT2）の遺伝子を導入したヒト胎児腎細胞（HEK293-OCT2 細胞）の単層膜を用いて、腎臓の近位尿細管細胞に発現しクレアチニンの排泄に関わるトランスポーターである OCT2 がバンデタニブの膜輸送に関与するか、又は OCT2 に及ぼすバンデタニブの影響を検討した。その結果、バンデタニブは OCT2 の基質ではなかったが、OCT2 に対する阻害作用を有することが示された。

また、[^{14}C]-バンデタニブの HEK293-OCT2 細胞への取り込みは時間経過とともに増加したが、未処置の HEK293 細胞への取り込みも確認されたことから、バンデタニブは OCT2 以外のトランスポーターの基質である可能性が示唆された。HEK-OCT2 細胞への[^{14}C]-バンデタニブの蓄積はバンデタニブ濃度 500 μM（=238 μg/mL）まで濃度に比例して増加し、飽和は認められなかった。OCT2 の代表的な阻害剤（MPP^+）により、バンデタニブの HEK-OCT2 細胞への蓄積は影響を受けなかったことから、[^{14}C]-バンデタニブの HEK-OCT2 細胞への蓄積は OCT2 によらないことが示された。

バンデタニブは OCT2 の選択的な基質である[^{14}C]-クレアチニンの HEK-OCT2 細胞への取り込みを阻害したことから、OCT2 に対する阻害作用を有することが示された（平均 IC_{50} 値は約 2.1 μg/mL）。なお、日本人 MTC 患者にバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} は約 1.3 μg/mL であった（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.1 項参照）。したがって、本薬は OCT2 を阻害することによりクレアチニンの腎排泄を低下させるため、本薬により血清クレアチニンの増加する可能性が考えられる。

5 代謝（動物種間の比較）

5.1 *In vitro* における代謝

5.1.1 ラット、イヌ及びヒトの肝細胞

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と[^{14}C]-バンデタニブ（2.4 μg/mL）をインキュベートして、*in vitro* におけるバンデタニブの代謝を検討した（KMN008）。ラット及びイヌ肝細胞とのインキュベーションから得られた試料の放射能検出器付き HPLC による分析結果から、ラット及びイヌ肝細胞ではバンデタニブがほとんど代謝されないことが示唆された。ラット肝細胞では 3 時間のインキュベーションにより、2 成分が生成したが、それぞれ総放射能の約 6.92%と 1.13%であった。また、ヒト肝細胞のインキュベーションでは、反応液中に代謝物は検出されなかった。本試験において代謝物は同定されなかった。

試験 KMN012 において、バンデタニブとその代謝物との分離を改良した HPLC 条件を用い、試験 KMN008 において、ラット及びヒトの肝細胞と[^{14}C]-バンデタニブとのインキュベーションから得られた試料を再測定した。その結果、*N*-オキシド体がヒトの代謝物として検出された。更に、試験 KMX021 において、[^{14}C]-バンデタニブとヒト肝ミクロソーム又は凍結保存されたヒト肝細胞とのインキュベーションにおいても、バンデタニブの代謝は遅く、代謝物は認められなかった。

バンデタニブとヒトの肝細胞とのインキュベーションにより、バンデタニブから代謝物の生成はほとんど認められなかった。バンデタニブのヒト肝細胞での代謝は緩徐であり代謝物の生成がほとんど確認できなかったが、このことはヒトにおける血漿中バンデタニブ濃度の終末相の消失半減期が長いことと一致した。

5.2 *In vivo* における代謝

マウス、ラット、イヌ及びヒトに[^{14}C]-バンデタニブを用いて、バンデタニブの *in vivo* 代謝を検討した。ラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、呼気中には放射能が排泄されなかったことから、分子の代謝的安定な位置が標識されていたことが示唆された。バンデタニブの代謝物の構造を図 11 に示した。

尿及び糞中代謝物を定量し、各々の代謝物の投与量に対する%を動物種毎に表 9～表 12 に示した。尿糞中からの放射能の回収が不完全であり、抽出操作時の放射能の損失及び微量の代謝物を除外したため、未変化体及び代謝物の定量値の合計は 100%未満であった。

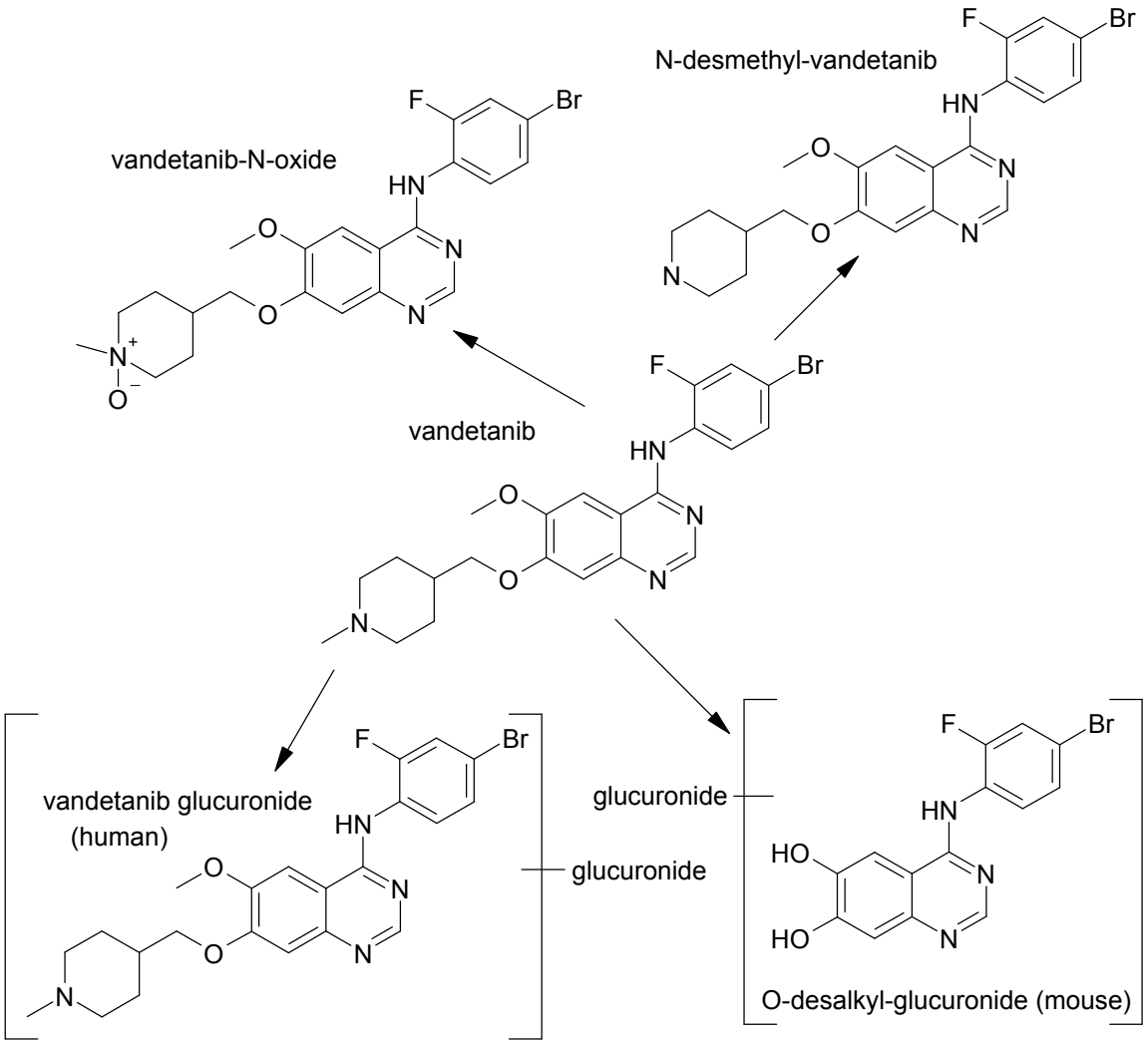


図 11　　バンデタニブの代謝物の構造

5.2.1　　マウス

試験 KMM068 において、雌雄マウスに[^{14}C]-バンデタニブを 50 mg/kg の用量で単回経口投与した。尿及び糞中代謝物の分析を放射能検出器付き HPLC 及び TLC を用いて行った。血液中代謝物の分析のための血液試料は採取されなかった。代謝物の同定は HPLC-MS を用いて、標準物質との比較により行った。

尿中には 8 種類の成分が検出されたが、主要な成分のみを定量した（表 9）。2 種類の主要な成分は未変化体及び *N*-オキシド体であった。また、2 種類の微量な成分は *N*-脱メチル体及び *O*-脱アルキル体のグルクロン酸抱合体であった。残りの微量な放射能成分は臭素原子を含んでおらず、現時点では未同定である。マウスの糞抽出物には 3 種類の成分が検出された。主要な成分は未変化体及び *N*-脱メチル体であった。残りの 1 種類の微量な極性成分は臭素原子を含んでおらず、投与した放射能の約 0.8%で、現時点では未同定である。

表 9　雌雄マウスの尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量結果（投与量に対する%）（試験 KMM068）

	尿 雄	糞 雄	尿 雌	糞 雌
バンデタニブ	3.36	42.41	2.09	46.89
N-脱メチル体	0.52	6.19	0.40	3.71
N-オキシド体	2.68	ND	3.65	ND
O-脱アルキル体のグルクロン酸抱合体	0.18	ND	0.76	ND

ND:　検出できず

5.2.2　ラット

試験 KMR006 において、雌雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 5 mg/kg の用量で単回静脈内あるいは経口投与した。本試験においては代謝物の同定は実施しなかったため、同定を行った試験 KMR038 の成績を本項に主に記載する。

試験 KMR038 において、雌雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 5 mg/kg の用量で単回静脈内あるいは経口投与した後、血漿、尿及び糞中の代謝物を定量した。なお、試験 KMR006 で呼気中には放射能が排泄されなかったことから、分子の代謝的安定な位置が標識されていたことが示唆された。表 10 にラットに [^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内あるいは経口投与したとき、尿及び糞中のバンデタニブ及び代謝物を定量した結果を示す。ラットから得られた尿及び糞を HPLC-MS により分析した結果、ラットの尿中の主要な成分は *N*-オキシド体であり、少量ながら未変化体及び *N*-脱メチル体も検出された。一方、ラットの糞中の主要な成分は未変化体で、少量ながら *N*-脱メチル体も検出された。

表 10　雌雄ラットの尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量結果（投与量に対する%）（試験 KMR038）

		尿 雄	糞 雄	尿 雌	糞 雌
経口投与	バンデタニブ	0.6	59.4	0.7	59.8
	N-脱メチル体	0.2	6.5	0.1	2.5
	N-オキシド体	2.9	ND	2.9	ND
静脈内投与	バンデタニブ	0.7	39.8	0.3	53.2
	N-脱メチル体	0.2	6.3	0.04	3.2
	N-オキシド体	3.7	ND	2.9	ND

ND ： 検出できず

雌雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 5 mg/kg の用量で静脈内あるいは経口投与し、投与後 3、8 及び 24 時間に採血した血漿試料を HPLC-MS により分析した。その結果、未変化体は投与後 24 時間まで血漿中の主要成分であった。また、*N*-オキシド体は投与後 8 時間まで血漿中に検出された。その後、別の試験（試験 KPR056、図 12 参照）において、雌雄ラットにバンデタニブを静脈内あるいは経口投与（それぞれ 7.5 及び 10 mg/kg）したとき得られた血漿試料を HPLC-

MS/MS により分析した。その結果、投与経路及び性別によらず、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の $AUC_{(0\text{-}t)}$はバンデタニブの値に対して 5%未満であった。また、*N*-オキシド体の生成速度は *N*-脱メチル体に比べて早かった。バンデタニブと *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の血漿中濃度推移を比較した結果、2 種類の代謝物の血漿中からの消失はバンデタニブに比べて速いことが示唆された。

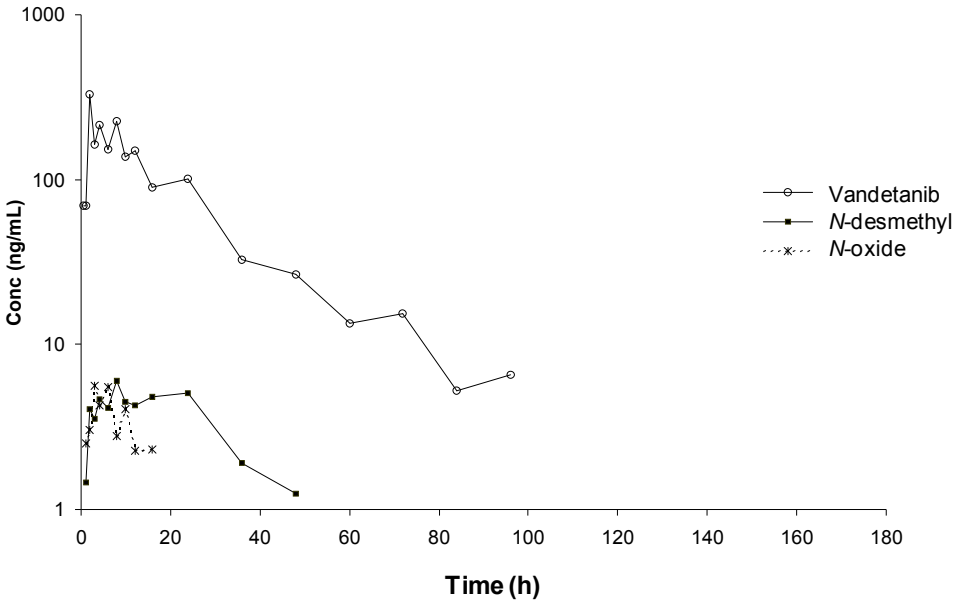


図 12　雄ラットにバンデタニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度推移 (平均、試験 KPR056)

胆管カニュレーションを施した雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 5 mg/kg の用量で経口投与し、放射能の胆汁中排泄を検討した（試験 KMR013、表 11 参照）。さらに、これらの動物から採取した胆汁を別の胆管カニュレーションを施した雄ラットに十二指腸内投与して、腸肝循環を検討した。

胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、胆汁中排泄された放射能の約 87%（投与量の約 23%）は *N*-オキシド体であった。バンデタニブは尿及び糞中（それぞれ投与量の 17.3%及び 12.4%）において認められたが、胆汁中には微量しか認められなかった（投与量の 0.58%）。また、*N*-脱メチル体は尿及び糞中（それぞれ投与量の 2.25%及び 1.50%）において微量しか認められず、胆汁中には認められなかった。さらに、胆汁中には 6 種類の未同定の微量の成分が検出された。

表 11　胆管カニュレーションを施した雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したときの尿、胆汁及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量結果（投与量に対する%）（試験 KMR013）

	尿	糞	胆汁
バンデタニブ	17.3	12.4	0.58
N-脱メチル体	2.25	1.50	ND
N-オキシド体	5.41	0.15	23.4

ND：検出できず

上記胆管カニュレーションを施したラットより採取した胆汁を、別の胆管カニュレーションを施したラットの十二指腸内に投与したところ、投与された放射能の約 7%が胆汁中に、約 7%が尿中に排泄されたことから、本薬及び代謝物の一部は再吸収されることが示唆された。なお、十二指腸内に投与された動物は、大部分は *N*-オキシド体を投与されたものと推察される。十二指腸内に投与されたラットから得られた胆汁中には 2 種類の主要な成分が検出された。これらの成分は未同定であるが、バンデタニブ及び *N*-オキシド体ではないものと推察された。

ラットにバンデタニブを静脈内投与したとき、未変化のバンデタニブが主に糞中排泄された。さらに、腸肝循環試験において胆汁中の主成分は *N*-オキシド体であり、その胆汁を十二指腸内に投与された動物は、大部分は *N*-オキシド体を投与されたものと推察されるが、糞中には主にバンデタニブが認められたことから、*N*-オキシド体は腸内でバンデタニブに還元されることが示唆された。

5.2.3　イヌ

試験 KKD005 及び試験 KMD037 において、雌雄イヌに[^{14}C]-バンデタニブを 5 mg/kg の用量で単回静脈内あるいは経口投与したのち、血漿、尿及び糞中の代謝物を定量した。代謝物の同定を行った試験 KMD037 の結果を表 12 に示す。イヌの尿中には５つの成分が認められた。尿中において主要成分は *N*-オキシド体で、次いでバンデタニブの量が多く、*N*-脱メチル体は少量しか認められなかった。また、未同定の 2 つの成分が微量認められた。これらの２成分は、放射能標識は残存していたが、臭素原子は認められなかった。イヌの糞中において主要成分は未変化のバンデタニブであり、*N*-脱メチル体も少量認められた。

表 12　雌イヌの尿及び糞中におけるバンデタニブ及び代謝物の定量結果（投与量に対する%）（試験 KMD037）

		尿	糞
経口投与	バンデタニブ	1.9	51.6
	N-脱メチル体	0.2	5.9
	N-オキシド体	2.5	ND
静脈内投与	バンデタニブ	1.2	55.9
	N-脱メチル体	0.2	5.6
	N-オキシド体	3.4	ND

ND：検出できず

試験 KMD037 において、血漿試料を放射能検出器付き HPLC 及び HPLC-MS により分析したところ、バンデタニブと *N*-オキシド体との濃度比は投与後 12 時間までほぼ一定であった。また、別の試験において（試験 KPD057、図 13 参照）、雄イヌにバンデタニブを静脈内及び経口投与（それぞれ 7.5 及び 20 mg/kg）したとき得られた血漿試料中のバンデタニブ（表 5 参照）及び *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体を HPLC-MS/MS により定量した。その結果、*N*-オキシド体の曝露量（$AUC_{(0\text{-}t)}$）はバンデタニブの値に対して静脈内投与後では約 17%、経口投与後では約 24%であった。また、バンデタニブと *N*-オキシド体の血漿中濃度推移を比較した結果、*N*-オキシド体の血漿中からの消失半減期はバンデタニブの値に比べてほぼ同程度であることが示唆された（約 20 時間）。さらに、*N*-脱メチル体の $AUC_{(0\text{-}t)}$はバンデタニブの値に対して静脈内投与後では約 17%、経口投与後では約 51%であった。また、バンデタニブと *N*-脱メチル体の血漿中濃度推移を比較した結果、*N*-脱メチル体の血漿中からの消失はバンデタニブに比べて遅いことが示唆された。

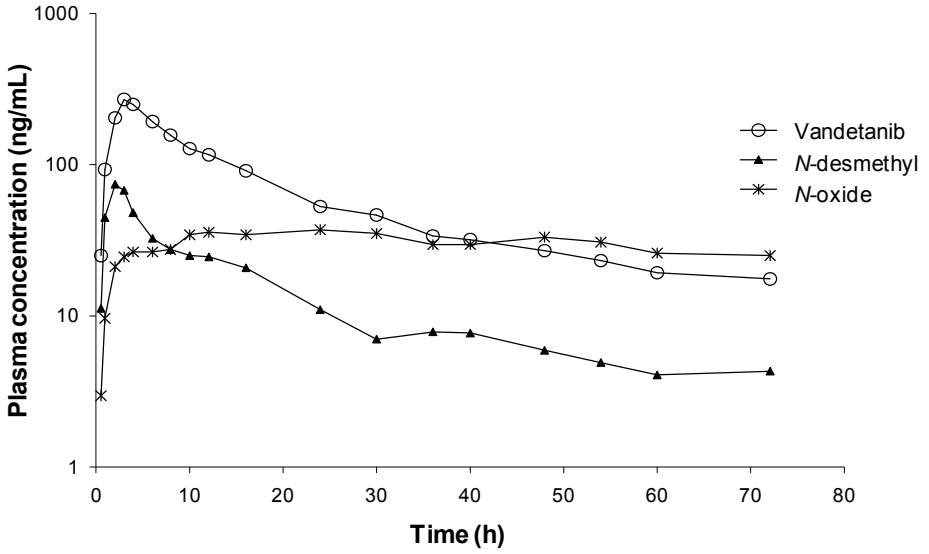


図 13　雄イヌにバンデタニブを単回経口投与したときの血漿中バンデタニブ、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度推移（平均、試験 KPD057）

5.2.4　ヒト

試験 D4200C00025（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.10 項参照）において、健康男性被験者 4 例に[^{14}C]-バンデタニブを 800 mg （約 60 μCi、2.22 MBq） の用量で単回経口投与したのち、血漿中バンデタニブ濃度及び総放射能濃度、並びに尿中及び糞便中放射能濃度を測定した。

投与後 21 日間で糞便及び尿中にはそれぞれ投与した放射能の約 44%及び 25%が排泄された。血漿中バンデタニブ濃度の終末相の消失半減期が長く、[^{14}C]-バンデタニブの用量が低かったことから生体試料中の放射能濃度が低く、放射能分析法により血漿、尿及び糞便中の代謝物を定量することは出来なかった。このことから、ヒトにおけるバンデタニブの代謝クリアランスに対してどの代謝物への経路が主に寄与するのか不明であった。

また、健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後 6 時間及び 24 時間の血漿試料を採取し、除タンパクした後に HPLC-MS により分析した。その結果、全ての被験者（4 例）にお

いて、いずれの時点の血漿中にもバンデタニブ及び *N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体が検出された。また、尿、糞便抽出物を HPLC-MS により分析した結果、バンデタニブのグルクロン酸抱合体が検出されたが、血漿中にはグルクロン酸抱合体は検出されなかった。試験 D4200C00016 及び D4200C00026（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.5.6 項及び 2.7.2.2.1.5.11 項参照）において、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体の体内動態を検討した。

尿抽出物を HPLC-MS により分析した結果、バンデタニブ、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体、並びに微量なグルクロン酸抱合体が検出された。なお、グルクロン酸抱合体は HPLC-MS/MS によりその構造を確認したが、グルクロン酸の抱合位置は不明であった。

糞便抽出物を HPLC-MS により分析した結果、全ての試料中にバンデタニブ及び *N*-脱メチル体が検出された。全ての被験者において、[^{14}C]-バンデタニブを経口投与後 0～3 日目の糞便試料中に *N*-オキシド体が検出された。しかし、4 日目以降は 2 例の被験者において糞便試料中に *N*-オキシド体は検出されなかった。HPLC-MS/MS により分析したところ、3 例の被験者において全ての糞便試料中にバンデタニブのグルクロン酸抱合体が検出されたが、 1 例の被験者において糞便試料中にグルクロン酸抱合体は検出されなかった。

糞便抽出物を TLC により分析した結果、2 種類の主要な成分（バンデタニブ及び *N*-脱メチル体）が検出された。*N*-脱メチル体はバンデタニブに対して約 1/5 の割合で認められた。また、微量の *N*-オキシド体が 4 例中 1 例の 1 検体（投与後 3～9 日の試料）においてのみ認められた。しかし、TLC により分析した結果ではバンデタニブのグルクロン酸抱合体は認められず、当該微量代謝物は高感度の HPLC-MS 又は HPLC-MS/MS によってのみ検出可能であった。

5.3 酵素阻害作用

バンデタニブ（濃度範囲：0.025～100 μg/mL）の存在下、ヒト肝ミクロソームと CYP アイソザイム CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の選択的基質とをインキュベーションして、バンデタニブの CYP アイソザイム活性に及ぼす影響を検討した（試験 KMX020 及び試験 KMX054）。CYP3A4 の選択的基質としては、テストステロン及びミダゾラムを用いた（Kenworthy et al 1999）。

CYP1A2、2A6、2C9、2C19及び3A4では、IC_{50}が検討した最高バンデタニブ濃度（100 μg/mL）より高いためK_i値は算出できなかった。しかし、CYP2D6ではIC_{50}及びK_i値は各々25.3及び12.6 μg/mLであった。また、CYP2C8ではバンデタニブ濃度25 μg/mLまでは阻害作用を示さなかったが、100 μg/mLにおいてCYP2C8活性を57%減少させた。なお、日本人MTC患者にバンデタニブを300 mgの用量で反復経口投与した後の定常状態における最高血漿中バンデタニブ濃度は約 1.3 μg/mL（臨床薬理試験2.7.2.2.1.6.1参照）であったことから、併用薬のCYPを介した代謝を阻害することにより薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

また、試験 KMX095 において、NADPH の存在下、バンデタニブ又は *N*-脱メチル体と肝ミクロソームをプレインキュベーションした後に種々の CYP アイソザイム CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 、2E1 及び 3A4/5 の選択的基質とインキュベーションしたところ、各 CYP アイソザイムに対する阻害作用は認められなかった。したがって、バンデタニブ及び *N*-脱メチル体は CYP アイソザイムに対して時間依存的な阻害作用はないことが示唆された。*N*-脱メチル体は大部分の CYP アイソザイム活性に対して阻害作用を示さなかったが、CYP2C19 及び 2D6 に対しては僅かながら阻害作用を示した。検討した全ての CYP アイソザイムに対して *N*-脱メチル体の阻害作用は弱く、IC_{50} は検討した最高 *N*-脱メチル体濃度（10 μM）より高いものと考えられた。

5.4 酵素誘導作用

5.4.1 ラット

ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験（TAR2937）において、雌雄ラットにバンデタニブを 5、25 及び 75 mg/kg/日の用量で 28 日間（最高用量群では 23 日間）反復経口投与した後、肝臓を摘出し肝ミクロソームを調製し、総蛋白量及び総チトクローム P450 含量を測定した。また、バンデタニブの CYP アイソザイム（CYP1A、2B 及び 3A）活性に対する誘導作用を検討した。

いずれの用量群においても、個々の CYP アイソザイム活性に統計学的に有意な変化が認められたが、これらの変化は陽性対照群と比べて小さく、生物学的意義はないと考えられた。

5.4.2 ヒト (*in vitro*)

3例のドナーから得た新鮮ヒト肝細胞培養系を用いた試験（KMX067）において、バンデタニブ（濃度範囲： 0.24～11.9 μg/mL）とヒト肝細胞、及びCYP1A2、2C9 及び 3A4の選択的基質とをインキュベーションして、これらのCYPアイソザイム活性に対するバンデタニブの誘導作用を検討した。また、ウェスタンブロット法によりこれらのCYPアイソザイムの免疫反応性タンパク量を測定した。

細胞毒性試験（MTT法）を用いてバンデタニブの細胞毒性の評価を行った結果、バンデタニブ濃度が7.1 μg/mL以上で肝細胞の生存率に減少が認められた。ヒト肝細胞培養系を用いた試験において、3例の肝細胞の全てでバンデタニブ濃度 0.24 及び 0.95 μg/mLにおいてCYP1A2、2C9、3A4活性の誘導が認められた。誘導作用はバンデタニブ濃度が0.95 μg/mLのとき最大で、CYP1A2では3.0倍（陽性対照のβ-ナフトフラボンに対する割合は最大28%）、CYP2C9では2.3倍（陽性対照のリファンピシンに対する割合は最大38%）、CYP3A4では17.2倍（陽性対照のリファンピシンに対する割合は最大33%）であった。

4.75 μg/mL以上の濃度ではCYPアイソザイム活性は溶媒対照での値よりも低いか増加しても、その誘導作用はバンデタニブ濃度 0.95 μg/mLにおける誘導作用よりも小さかった。

細胞毒性がみられた高濃度ではCYPアイソザイム酵素活性に対する誘導作用は小さかった。この酵素活性変化はウェスタンブロット法による免疫反応性タンパクの定量からも確認された。すなわち、バンデタニブが低濃度においてCYP1A2、2C9、3A4に関連するタンパク濃度の増加が認められたが、細胞毒性の認められた高濃度ではタンパク濃度は減少した。

米国食品医薬品局は開発品がCYPアイソザイム酵素活性を陽性対照に対して40%以上増加させる場合には*in vitro*における酵素誘導剤と判断し、臨床試験による確認を行うことを推奨している(FDA 2006)。本試験においてバンデタニブのCYPアイソザイム活性に対する誘導作用は陽性対照に対して40%未満であった。

5.5 代謝に関与する酵素の同定

5.5.1 チトクローム P450（CYP）による代謝

試験 KMX038 において、バンデタニブをヒト肝ミクロソームと CYP アイソザイムの選択的阻害剤の存在下及び非存在下でインキュベーションして、バンデタニブから *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体への代謝に関与する CYP アイソザイムを検討した。また、ヒト CYP 発現系を用いた

試験において、バンデタニブの代謝に関与する CYP アイソザイム（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）を検討した。

N-脱メチル体の生成は CYP3A4 の選択的阻害剤であるケトコナゾールにより阻害されたことから脱メチル化には CYP3A4 が関与することが示唆された。また、ヒト CYP 発現系を用いた試験において、CYP3A4 により *N*-脱メチル体が生成されることが確認された。また、*N*-脱メチル体の生成は、スルファフェナゾール（CYP2C9 阻害剤）及びオメプラゾール（CYP2C19 阻害剤）によりわずかに阻害された。しかしながら、ヒト CYP 発現系を用いた試験において、CYP2C9 及び 2C19 により *N*-脱メチル体はほとんど生成されないことが確認された。ヒト CYP 発現系を用いた試験において、CYP2D6 により *N*-脱メチル体はわずかに生成されることが確認されたが、*N*-脱メチル体の生成はキニジン（CYP2D6 阻害剤）によりほとんど阻害されないことが確認された。したがって、CYP2C9、2C19 及び 2D6 により *N*-脱メチル体が生成される可能性は低いと考えられる。

また、ヒト CYP 発現系を用いた試験において、いずれの CYP アイソザイムにおいても *N*-オキシド体は生成されないことが確認された。

バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝における CYP の関与をアミノベンゾトリアゾール（CYP の非選択的阻害剤）を用いて検討した。その結果、本阻害剤により *N*-脱メチル体の生成は明らかに阻害されたが、*N*-オキシド体の生成はほとんど影響を受けないことが確認された。

したがって、バンデタニブから *N*-脱メチル体への代謝には主に CYP3A4 が関与することが確認された。また、バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝には CYP は関与しないことが確認された。

5.5.2 フラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）による代謝

試験 KMX046 において、バンデタニブとヒト肝ミクロソームを種々の条件下でインキュベーションして、バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝に関与する酵素を検討した。また、バンデタニブをヒト肝ミクロソームとフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）の化学的阻害剤であるメチマゾールの存在下及び非存在下でインキュベーションして、バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝に FMO が関与するか否かを評価した。さらに、ヒト FMO 発現系を用いた試験において、バンデタニブから *N*-オキシド体への代謝に関与する FMO （FMO1、FMO3 及び FMO5）を検討した。

バンデタニブをヒト肝ミクロソームと NADPH の非存在下、45℃でプレインキュベーションしたとき、*N*-オキシド体の生成は、37℃でプレインキュベーションした対照群に比べて減少したが、*N*-脱メチル体の生成はほとんど影響を受けないことが確認された。また、バンデタニブをヒト肝ミクロソームと NADPH の存在下、45℃でプレインキュベーションしたとき、NADPH の非存在下に比べて *N*-オキシド体の生成は明らかに増加したが、*N*-脱メチル体の生成はほとんど影響を受けないことが確認された。このことから FMO により *N*-オキシド体が生成されることが確認された。

またバンデタニブをヒト肝ミクロソームと FMO の化学的阻害剤であるメチマゾール存在下及び非存在下でインキュベーションしたとき、メチマゾールは *N*-オキシド体の生成を濃度依存的に阻害することが確認された。さらに、FMO 発現系を用いた試験において、FMO1 及び FMO3 により *N*-オキシド体が生成され、*N*-脱メチル体は生成されないことが確認された。

したがって、*N*-オキシド体は FMO1 及び FMO3 により生成されることが確認された。FMO1 は成人の腎臓及び腸、FMO3 は肝臓における主要な FMO のアイソザイムである（Cashman and

Zhang 2006）。また、同論文にて FMO1 は遺伝子多型があることが報告されている。FMO1 及び FMO3 の発現量には個体間変動が大きい。したがって、本薬のヒトにおける曝露量の変動要因に FMO1 及び FMO3 の発現量の個体間変動が関与している可能性が考えられる。

5.5.3 UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)

臨床試験 D4200C00025 において、健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの代謝を検討した。尿及び糞便中にはバンデタニブのグルクロン酸抱合体が微量認められた。また、試験 KMN091 において、組み換えバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させて、ヒト肝のグルクロン酸転移酵素のアイソザイム（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B4、2B7、2B15 及び 2B17）を発現させた Supersomes™を用いて、バンデタニブのグルクロン酸抱合体の生成に関わるヒト UGT アイソザイムの同定を行った。

[^{14}C]-バンデタニブを UGT アイソザイム発現系とインキュベートし、反応液を LC-MS/MS によって分析したところバンデタニブのグルクロン酸抱合体は検出されなかった。この結果は、ヒトの尿及び糞便中にバンデタニブのグルクロン酸抱合体が微量しか認められなかったことと一致した。したがって、バンデタニブの UGT による代謝は主要な代謝経路ではないことが示唆された。ヒト UGT アイソザイム発現系では、バンデタニブのグルクロン酸抱合体が生成しなかったため、ヒトの尿及び糞便中において認められたバンデタニブのグルクロン酸抱合体の抱合部位及び関与するアイソザイムを特定できなかった。

5.6 代謝のまとめ

バンデタニブの代謝物は、主にヒト及び動物において認められた *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体、並びにヒトにおいて認められたバンデタニブのグルクロン酸抱合体であった。さらに、マウスにおいては上記代謝物以外に微量な代謝物（バンデタニブの *O*-脱アルキル体のグルクロン酸抱合体等）が認められた。マウスにヒトの癌を異種移植したモデルにおいて、これら微量代謝物がバンデタニブの抗腫瘍活性に寄与した可能性は低いと考えられた。

In vitro 代謝試験において、*N*-脱メチル体は CYP3A4 により生成し、*N*-オキシド体は FMO1 及び FMO3 により生成されることが確認された。ヒト尿及び糞便中代謝物を定量することができなかったため、バンデタニブの代謝における、これらの代謝経路の寄与を評価することはできなかった。

毒性試験で用いたラット及びイヌにおいてバンデタニブをそれぞれ 10 及び 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中代謝物濃度を測定し曝露量を検討した結果、これらの動物種の血漿中に *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体が存在することが確認された（表 13 参照）。D4200C00057 試験（試験 57）において、ヒトにおける代謝物の曝露量を推定した結果、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量はバンデタニブの値に対してそれぞれ 14.1%及び 1.8%であった。これらの存在比を用いて試験 57 において、母集団薬物動態解析により推定した定常状態におけるバンデタニブの C_{max} 及び AUC_{ss} の値を用いて *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の C_{max} 及び AUC_{ss} の値を算出した結果を表 13 に示す。

イヌにバンデタニブを 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの *N*-脱メチル体の C_{max} は、ヒトにバンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの値の約 1/3 であり、ラット

に 10 mg/kg の用量でバンデタニブを単回経口投与したときの値は更に低かった。イヌの *N*-オキシド体の C_{max} はヒトの値に比して約 5 倍高値であり、ラットの *N*-オキシド体の C_{max} はヒトの値に比して約 1/2 であった。

ラット及びイヌにバンデタニブを単回経口投与したときの代謝物の体内動態から、ラット及びイヌにバンデタニブを反復経口投与したときの定常状態の血漿中代謝物濃度が単回投与時の値に比して高くなるものと推定された。

表 13　ラット、イヌ及びヒトにおける *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の曝露量の比較

パラメータ (単位)	ラット *N*-脱メチル体	ラット *N*-オキシド体	イヌ *N*-脱メチル体	イヌ *N*-オキシド体	ヒト *N*-脱メチル体	ヒト *N*-オキシド体
C_{max}, $C_{ss,max}$ (ng/mL)	5.22[b]	7.11[b]	46.0	76.8	130	16.5
AUC[a] (ng·h/mL)	152[b]	119[b]	2286	1036	2990	382
用量 (mg/kg)	10	10	20	20	5[c]	5[c]

a. ラット：単回投与時の $AUC_{(0\text{-}60)}$、イヌ：単回投与時の $AUC_{(0\text{-}72)}$、ヒト：定常状態における AUC_{ss}
b. 雄ラット及び雌ラットの平均値
c. ヒトにおける投与量は体重 60 kg で換算した。5 mg/kg ＝ 300 mg/日

ラット及びイヌにおける、尿及び糞中の代謝物を同定した結果、ヒトにおいて認められた代謝物が概ねラット及びイヌにおいても認められた。ヒトにおいてバンデタニブのグルクロン酸抱合体が微量認められたものの、バンデタニブのグルクロン酸抱合体はラット及びイヌにおいて認められなかった。しかしながら、ヒトにおいて認められたグルクロン酸抱合体は微量であり、薬理活性を示す可能性は低いことから、ヒトにおいて毒性を生じる可能性は低いと考えられた。

6　排泄

[^{14}C]-バンデタニブを雌雄マウス、雌雄ラット、胆管カニュレーションを施した雄ラット及び雌雄イヌに静脈内あるいは経口投与したとき、並びにヒトに経口投与したときの放射能の排泄経路及び排泄速度を評価した。放射能の排泄率をヒトの結果とともに表 14 に示した。

表 14　[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内又は経口投与後の放射能の排泄率（投与量に対する%）

動物種 (性)	投与経路	合計	尿	糞	胆汁	屠体	試験
マウス (雄)	経口	82.87	10.06	55.12	NA	10.21	KMM068
マウス (雌)	経口	83.38	9.44	62.90	NA	2.81	KMM068
ラット (雄)	経口	88.56	8.18	70.03	NA	4.69	KMR006
ラット (雌)	経口	88.03	7.57	66.29	NA	7.86	KMR006
ラット (雄)	静脈内	91.70	12.17	69.49	NA	6.45	KMR006
ラット (雌)	静脈内	81.41	9.42	58.22	NA	6.95	KMR006
ラット BCC (雄)	経口	73.8	20.9	20.8	26.9	NA	KMR013
ラット BCC (雄)	ID	85.8	4.78	72.2	6.96	NA	KMR013

表 14 [^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内又は経口投与後の放射能の排泄率（投与量に対する%）

動物種 (性)	投与経路	合計	尿	糞	胆汁	屠体	試験
ラット (雄)	経口	91.1	5.3	82.4	NA	2.0	KMR038
ラット (雌)	経口	94.2	6.0	84.4	NA	1.7	KMR038
ラット (雄)	静脈内	66.4	6.2	57.5	NA	1.5	KMR038
ラット (雌)	静脈内	81.7	4.9	72.7	NA	1.9	KMR038
イヌ (雄)	経口	90.21	4.37	84.62	NA	NA	KKD005
イヌ (雄)	静脈内	90.02	7.99	80.92	NA	NA	KKD005
イヌ (雌)	経口	73.65	6.64	65.56	NA	NA	KMD037
イヌ (雌)	静脈内	77.38	6.69	69.59	NA	NA	KMD037
ヒト	経口	69.29	25.19	44.11	NA	NA	D4200C00025

NA：適用せず、ID：胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与後、得られた胆汁を別の胆管カニュレーションを施したラットの十二指腸内に投与した

6.1 マウス

雌雄マウスに[^{14}C]-バンデタニブを 50 mg/kg の用量で単回経口投与したのち、尿及び糞を投与後 7 日間採取した（試験 KMM068）。雌雄マウスともに放射能回収率の平均値は約 83%であった。マウスにおいて放射能回収率が低い原因は不明である。ラットの代謝・排泄試験

（試験 KMR006）において[^{14}C]-バンデタニブを経口投与後、呼気中には放射能が排泄されなかったことから、回収率が低い原因として放射能が $^{14}CO_2$ として消失した可能性は低いと考えられる。マウスに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与後の放射能の排泄は緩徐で、投与後 168 時間まで持続した。投与後 168 時間において雌雄マウスの屠体中にそれぞれ投与した放射能の 3%及び 10%が残存した。投与した放射能の主要排泄経路は糞中であり、雄マウスでは 55%、雌マウスでは 63%が糞中排泄され、尿中排泄は雌雄マウスにおいて約 9～10%であった。マウスでは経口投与後の放射能排泄率しか検討しなかったため、未吸収の放射能が糞中に含まれることから、胆汁中排泄を介した糞中排泄率を評価することはできなかった。

6.2 ラット

ラットにおける 2 つの代謝・排泄試験（試験 KMR006 及び 試験 KMR038）を実施した。試験 KMR038 は基本的に試験 KMR006 の追加試験で、投与された放射能の回収率を改善すること及び代謝物の同定を目的とした試験である。いずれの試験においても、雌雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口及び静脈内投与した。

試験 KMR006 において投与 5 日後までの放射能の回収率は概して低かった（約 81～92%）。試験 KMR038 において投与 7 日後までの放射能の回収率も概して低く、雄ラットに静脈内投与したときの値は約 66%で最も低く、雌ラットに経口投与したときの値は約 94%で最も高かった。なお、試験 KMR006 において、ラットに経口投与後、呼気中には放射能は排泄されなかった。また、静脈内投与及び経口投与ともに投与 7 日後に投与量の約 2%が屠体中に残存していた。放射能の回収が不完全である原因として、ケージの洗浄液を全ての試験において測定したが、代謝ケージの表面から放射能を完全に回収できなかった可能性が推察された。

ラットにおいて、静脈内投与及び経口投与後のいずれの場合にも、放射能の大部分は糞中から排泄された。したがって、本薬及び代謝物の主要排泄経路は胆汁中排泄であることが示唆された。また、放射能の尿中排泄率は投与量の僅か 5～12%であったことから、静脈内投与後の尿中放射能排泄率に対する経口投与後の値の比から吸収率を推定することは適切ではないと考えられた。試験 KMR038 において、本薬及び代謝物に由来する放射能の排泄は緩徐で投与後 7 日においても排泄が持続した。試験 KMR006 において、投与 5 日後に投与量の約 6.5%が屠体中に残存し、試験 KMR038 においても投与 7 日後に投与量の約 2%が屠体中に残存していた。

試験 KMR013 において、胆管カニュレーションを施した雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを 5 mg/kg の用量で単回経口投与後 3 日まで胆汁、尿及び糞を採取した。また、得られた胆汁を別の胆管カニュレーションを施したラットの十二指腸内に投与（1 mL/時間の投与速度で 6 時間）し、投与後 3 日まで胆汁、尿及び糞を採取した。胆管カニュレーションを施した雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、胆汁及び尿中にそれぞれ投与した放射能の 26.9%及び 20.9%が排泄された。また、糞中排泄率は 20.8%で放射能の回収率は 73.8%であった。投与量の 26.9%が胆汁中に排泄されたことから、本薬及び代謝物の主要排泄経路は胆汁であることが示唆された。胆管カニュレーションを施した雄ラットにおける尿中放射能排泄率は、無処置のラットの値（5～8%）に比して高値（20.9%）を示した。

6.3 イヌ

イヌにおける2つの代謝・排泄試験（試験KKD005 及び 試験KMD037）を実施した。なお、試験KKD005においては代謝物の同定は行わなかったが、試験KMD037は代謝物の同定を目的とした試験である。試験KKD005において、雄イヌに[^{14}C]-バンデタニブを5 mg/kgの用量で単回経口及び静脈内投与後5日まで尿及び糞を採取した。試験KMD037において、雌イヌに[^{14}C]-バンデタニブを5 mg/kgの用量で単回静脈内投与及び経口投与後7日まで尿及び糞を採取した。

試験 KKD005 において、イヌでは[^{14}C]-バンデタニブを静脈内投与及び経口投与後、いずれの場合にも放射能の回収率は約 90%であった。イヌに静脈内及び経口投与後それぞれ、投与した放射能の約 81%及び約 85%が糞中に排泄され、尿中排泄率は 8%未満であった。試験 KMD037 において、イヌに[^{14}C]-バンデタニブを静脈内投与及び経口投与後、放射能の回収率はそれぞれ約 77%及び約 74%であり、試験 KKD005 に比して低値であった。イヌにおいて、静脈内投与及び経口投与後のいずれの場合にも、放射能の尿中排泄率は投与量の僅かであり（7%未満、放射能の大部分（66～70%）は糞中排泄された。したがって、イヌにおいて本薬及び代謝物の主要排泄経路は胆汁であることが示唆された。イヌにおいて本薬及び代謝物の排泄は緩徐で投与後 7 日においても排泄が持続した。

6.4 ヒト

臨床試験 D4200C00025 において、健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したとき、投与後 21 日までの放射能の回収率は約 69%であった。尿及び糞便中にはそれぞれ投与した放射能の約 25%及び 44%が排泄された。投与後 21 日までの放射能の回収率が 69%と低かったが、これはバンデタニブの終末相の消失半減期が長いこと及び投与後 21 日に採取した糞便中にも放射能の存在が確認されたことと合致している結果であった。放射能の消失経路から腎排泄及び肝排泄のいずれもバンデタニブの消失に大きく寄与することが示唆された。

6.5 乳汁中排泄

分娩後 14 日目の授乳期の雌ラットに、[^{14}C]-バンデタニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに得られた血液及び乳汁中の放射能濃度を測定し、バンデタニブの乳汁中排泄を評価した（試験 KMR071、図 14 参照）。投与後 2 時間以降の乳汁中放射能濃度は血液中濃度に比べて 4～10 倍の高い濃度で推移した。乳汁中にはバンデタニブ並びに微量の *N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体が検出された。

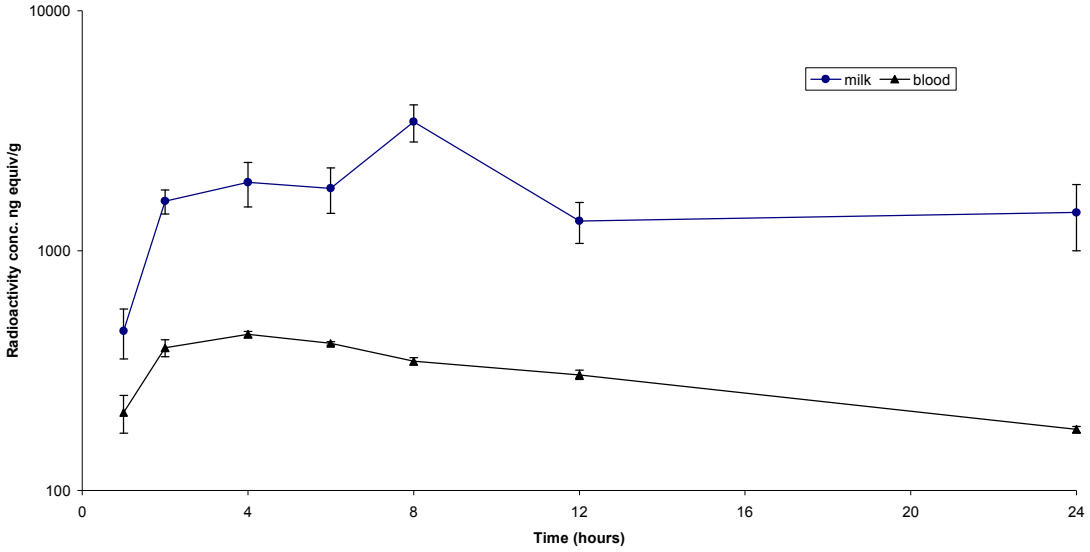


図 14 授乳期の雌ラットに、[^{14}C]-バンデタニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁及び血液中の放射能の濃度推移（平均値±標準誤差、n=3/時点、24 時間のみ n=6）

試験 KMR071 においてバンデタニブ及び *N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体が授乳期の雌ラットの乳汁中に検出されたが、このことは試験 1107WR において、分娩後 8 日目の授乳期の雌ラットにバンデタニブを経口投与したとき、新生児ラットの血液中にバンデタニブが検出されたことと一貫していた。授乳期の雌ラットにバンデタニブを経口投与したとき、投与 8 時間の新生児ラットにおける血漿中バンデタニブ濃度は母動物の C_{max} の 12～18%であった。

7 薬物動態学的薬物相互作用

試験 0257SD 及び試験 0258SD において、イヌにバンデタニブ及びオンダンセトロンを併用投与したときの QTc 延長に及ぼす影響を評価した（薬理試験の概要文 2.6.2.4.2.3.2 参照）。これらの 2 試験は薬物動態学的相互作用の検討を意図した試験デザインにはなっていないが、イヌにバンデタニブ及びオンダンセトロンを併用投与したとき、明らかな薬物動態学的相互作用は認められなかった。

8 その他の非臨床薬物動態試験

該当項目なし。

9 考察及び結論

主要な毒性試験で用いた動物種であるラット及びイヌ、非臨床薬理試験で用いた動物種であるマウスを用いて薬物動態試験を実施した。さらに、これらの動物種及びヒト由来の組織を用いて、*in vitro* 試験（バンデタニブの体内動態に関与する酵素及びトランスポーターの同定、並びにそれらを介した薬物相互作用）を実施した。

ラット及びイヌにおいて、バンデタニブを経口投与後の生物学的利用率は概ね高かった。ラット及びイヌにバンデタニブを経口投与したときの血漿中濃度推移から、吸収が持続することが示された。ラット及びイヌに経口投与したとき、曝露量は用量の増加に伴って増加した。また、ラット及びイヌにおいて本薬を 1 日 1 回反復投与したとき、本薬を単回投与したときの曝露量に対する反復投与後の値の比から求めた累積係数は、単回投与したときの終末相の消失半減期から予想される値と同様であった。ラットにおいてバンデタニブを 6 カ月間反復経口投与したとき曝露量は初回投与したときの値の約 3 倍に増加し、明らかな蓄積が認められた。イヌにバンデタニブを反復経口投与したとき 6 カ月又は 9 カ月時点での曝露量は初回投与したときの値に比して 1.2～1.5 倍の増加が認められたことから、イヌにおける蓄積はラットに比べて少ないことが示唆された。しかしながら、毒性試験における曝露量は標的臓器における毒性を評価するためには十分であったと考えられた。しかし、ラットの 6 カ月間及びイヌの 9 カ月間反復経口投与毒性試験において忍容性が認められた曝露量とヒトにおいて忍容性が認められた曝露量を比較した結果、ヒトでの曝露量は動物に比べて概して高値を示した。

ラットにおいて曝露量に性差が認められ、雌では雄に比べ高値を示した。ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験では曝露量に統計学的に有意な性差が認められた。ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験においては曝露量に若干性差が認められ、5 mg/kg 群における $AUC_{(0\text{-}24)}$ は雌ラットに比べて雄ラットの方が高値であったが、その他の群では雌ラットの $AUC_{(0\text{-}24)}$ は雄ラットに比べ高値を示した。ラットにおいて曝露量に性差が認められたが、この原因としてはラットの代謝酵素活性に性差があるためと推察される（Skett 1988）。ラットにおける曝露量の性差は、全ての試験において一貫した結果は得られなかったため、ヒトにおける曝露量との比較には雌雄ラットの値の平均値を用いた。イヌにおいては曝露量に性差は認められなかった。

マウス及びラットにおいて、バンデタニブ及びその代謝物由来の放射能は広範囲の組織に分布し、概して組織中放射能濃度は血液中濃度より高い値を示した。このような組織分布は一般的に脂溶性の弱塩基性薬物において認められている。また、脳及び脊髄への放射能の分布が認められたことから、また、本薬又は代謝物は中枢神経系へ移行することが示唆された。このことは、本薬は Pgp 及び BCRP の基質ではないことと一致した。本薬又は代謝物はヒトにおいても中枢神経系へ移行すると推察される。有色ラットにおいて本薬又は代謝物のメラニン親和性が示唆されたが、メラニン親和性は一般的に脂溶性の弱塩基性薬物において認められている。メラニン親和性は多くの塩基性化合物に共通の性質であり、必ずしも毒性を引き起こすものではない（Ings 1984）。

クレアチニンの腎排泄に関わるトランスポーターである OCT2 に及ぼす本薬の影響を検討した結果、バンデタニブは、OCT2 の基質ではないが、OCT2 に対する阻害作用を有することが示された。臨床試験において血漿中クレアチニン濃度の増加が認められた原因として、バンデタニブにより OCT2 が阻害された結果、クレアチニンの腎排泄が低下した可能性が考えられた。また、臨床において、バンデタニブを OCT2 の基質と併用投与したとき、併用薬の OCT2 を介した膜輸送を阻害することにより薬物相互作用を生じる可能性が考えられる。

ラット、イヌ及びヒト肝細胞又は肝ミクロソームを用いて、バンデタニブの代謝を検討した結果、*N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体が検出された。これらの代謝物の増殖阻害作用を増殖因子刺激による HUVEC 増殖系を用いて検討した。*N*-脱メチル体はバンデタニブと同様の VEGF 酵素阻害作用及び VEGF 刺激による増殖の阻害作用と選択性を示した。これに対し、*N*-オキシド体は単離した VEGF 酵素阻害試験ではバンデタニブの約 1/5 の阻害作用を示し、各種増殖因子刺激下での HUVEC 増殖に及ぼす作用はバンデタニブの約 1/50 であった（薬理試験の概要文 2.6.2.2.3 項参照）。このことから、*N*-オキシド体はバンデタニブと同程度には細胞膜を透過することができないことが示唆された。

健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与し、尿及び糞便中の代謝物の分析を試みたが、試料中の放射能濃度が低く、放射能分析法により尿及び糞便中 *N*-オキシド体及び *N*-脱メチル体の濃度を測定できなかった。したがって、バンデタニブのクリアランスに及ぼす CYP3A4（*N*-脱メチル体を生成）及び FMO（*N*-オキシド体を生成）の寄与率を求めることはできなかった。しかしながら、これら CYP3A4 及び FMO によるバンデタニブの代謝経路はヒトにおける代謝クリアランスの大部分を占めると考えられる。

試験 57 において、ヒトにおける血漿中バンデタニブ濃度に対する血漿中 *N*-脱メチル体濃度の割合は概して約 14%、血漿中 *N*-オキシド体濃度では約 2%であった。*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体は毒性試験において用いたラット及びイヌから採取した血漿中においても検出された。したがって、毒性試験において用いたラット及びイヌは、ヒトで認められた主要代謝物である *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体にも曝露したと考えられた。

主要な毒性試験を実施した時点では、ラット及びイヌにおける血漿中 *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度測定法は開発されていなかった。そのため、反復投与毒性試験において、血漿中 *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体濃度は測定されなかった。ラットにおける単回投与試験において、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の $AUC_{(0\text{-}t)}$はバンデタニブの値に対して 5%未満であった。また、*N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体の消失半減期はバンデタニブより短いものと推定された。イヌにおける *N*-オキシド体の $AUC_{(0\text{-}t)}$はバンデタニブよりの値に対して約 24%であった。また、*N*-脱メチル体の $AUC_{(0\text{-}t)}$はバンデタニブの値に対して約 52%であった。*N*-脱メチル体の血漿中からの消失はバンデタニブに比べて遅いことが示唆された。したがって、イヌにバンデタニブを反復経口投与したとき、血漿中 *N*-脱メチル体濃度の蓄積がバンデタニブに比して大きい可能性が考えられた。ラット及びイヌにバンデタニブを単回投与したときの血漿中代謝物濃度を用いて、毒性試験において用いた用量をラット及びイヌに反復投与したときの血漿中代謝物濃度を外挿した。その結果、ヒトにバンデタニブを 300 mg の用量で反復経口投与したときの血漿中代謝物濃度に比して毒性試験におけるラット及びイヌの血漿中代謝物濃度が高値を示すと考えられた。

N-脱メチル体は主に CYP3A4 により生成し、*N*-オキシド体は FMO1 及び FMO3 により生成されることが示唆された。この情報に基づき臨床薬理試験の計画を策定した。CYP3A4 はヒト CYP アイソザイムのうち主要な酵素であり、その発現量には大きな個体間変動が認められており、臨床における薬物の曝露量の個体差に関与すると考えられる。 FMO1 は腎臓、FMO3 は肝臓における主要な FMO アイソザイムである。また、FMO1 及び FMO3 の発現量は個体間変動が大きいこ

とが報告されている（Cashman and Zhang 2006）。したがって、本薬のヒトにおける曝露量の変動要因に FMO1 及び FMO3 の発現量の個体間変動が関与している可能性が考えられる。

ヒトの尿及び糞便中にバンデタニブのグルクロン酸抱合体が検出されたが、生成量は微量であった。グルクロン酸の抱合位置は不明であり、代謝に関与するグルクロン酸転移酵素のアイソザイムは特定されていない。バンデタニブのグルクロン酸抱合体はヒト血漿中には検出されず、ラット及びイヌの血漿、尿及び糞中においても検出されなかった。ヒトの尿及び糞便中にバンデタニブのグルクロン酸抱合体が微量検出されたが、血漿中には検出されなかったこと、グルクロン酸抱合体に薬理作用がある可能性は低いと考えられることから、バンデタニブ投与時に示される薬理作用及び毒性にグルクロン酸抱合体が寄与する可能性は低いと考えられた。

バンデタニブは CYP2D6 活性に対して弱い阻害作用を示した（IC_{50} 及び K_i 値は各々25 及び 13 μg/mL）。また、CYP2C8 では、バンデタニブは 25 μg/mL までは阻害作用を示さなかったが、100 μg/mL において CYP2C8 活性を 57% 減少させた。なお、バンデタニブを 300 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した後の定常状態における C_{max} は約 1.3 μg/mL であった（臨床薬理試験 2.7.2.2.1.6.1 項参照）。薬物相互作用の可能性を定常状態における C_{max}（I）を CYP2D6 及び CYP2C8 の K_i 値で除した I/K_i 値を用いて評価したところ、I/K_i 値は CYP2D6、CYP2C8 ともに 0.1（1.3/13＝0.1）以下であったことから、併用薬の CYP を介した代謝を阻害することにより薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。したがって、バンデタニブの CYP 阻害作用を評価するための臨床における薬物相互作用試験は実施していない。

ヒト肝細胞培養系を用いた試験において、バンデタニブはCYP1A2、2C9、3A4を誘導した。観測された最大の誘導作用においても陽性対照に対する割合は40%未満であった。

ラット、イヌ及びヒトにおいて[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、いずれの動物種及びヒトにおいても、放射能の大部分は糞中に排泄された。また、いずれの動物種及びヒトにおいても試験期間の終了時までの放射能の回収率が不完全であったことは、バンデタニブの血漿中濃度の消失半減期が長いことと一致した。

また、胆管カニュレーションを施したラットに バンデタニブを経口投与したとき、胆汁中に排泄された放射能の大部分は *N*-オキシド体であったが、糞中には主にバンデタニブが認められたことから、*N*-オキシド体は腸内でバンデタニブに還元されることが示唆された。イヌ及びヒトにバンデタニブを経口投与したときにおいてもラットと同様に、胆汁中に排泄された *N*-オキシド体は腸内でバンデタニブに還元されると考えられる。

授乳期の雌ラットにおいて、[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したとき、投与された放射能は乳汁中に排泄され、新生児の血液中に放射能が検出された。したがって、ヒトにおいてもラットと同様にバンデタニブ及び代謝物は乳汁中に排泄されると考えられる。

10 図表

図表は本文中に含めた。

11 参考文献

Boxenbaum 1980

Boxenbaum H. Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow, and antipyrine intrinsic clearance: extrapolation of data to benzodiazepines and phenytoin. Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics, 1980; 8 (2): 165-76.

Cashman and Zhang 2006

Cashman JR, Zhang J. Human flavin-containing monooxygenases. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2006. 46: 65-100.

FDA 2006

FDA draft guidance for industry: Drug interaction studies - study design, data analysis, and implications for dosing and labeling 2006.

Ings 1984

Ings RMJ The melanin binding of drugs and its implications. Drug metabolism reviews 1984; 15 (5&6): 1183-212.

Kenworthy et al 1999

Kenworthy KE, Bloomer JC, Clarke SE and Houston JB. CYP3A4 drug interactions: correlation of 10 *in vitro* probe substrates. British Journal of Clinical Pharmacology. 1999; 48 (5): 716-27.

Skett 1988

Skett P, Biochemical basis of sex differences in drug metabolism. Pharmacology & Therapeutics. 1988;38 (3):269-304.

2.6.5 薬物動態試験概要表

カプレルサ®錠 100 mg

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1. 薬物動態試験：一覧表 5
1.1 薬物動態試験一覧表 5
1.2 薬物動態試験：実施施設一覧表 7
2. 分析法 8
3. 薬物動態試験：吸収 9
3.1 ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ 9
3.2 ラットにバンデタニブを単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ 11
3.3 ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 13
3.4 イヌに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ 14
3.5 イヌにバンデタニブを単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ 15
3.6 イヌにバンデタニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 16
3.7 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表 17
4. 薬物動態試験：分布 18
4.1 雌ヌードマウスに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの放射能の組織内分布 18
4.2 雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの放射能の組織内分布 20
4.3 雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの放射能の組織内分布 21
5. 薬物動態試験：血漿タンパク結合率 22
6. 薬物動態試験：授乳期ラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したときの乳汁及び血液中の放射能濃度 23
7. 薬物動態試験：その他の分布試験 24
7.1 バンデタニブの膜輸送への種々トランスポーターの関与 24
7.2 有機カチオントランスポーター 2（OCT2）に及ぼすバンデタニブの影響 26

7.3 種々トランスポーターの選択的な基質の膜輸送に及ぼすバンデタニブの影響 27
7.4 ラット、イヌ及びヒトに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの放射能の血球移行性 29
8. 薬物動態試験：*in vivo* における代謝 30
8.1 マウスに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量 30
8.2 ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内あるいは経口投与したときの、尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量 31
8.3 胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの尿、糞及び胆汁中バンデタニブ及び代謝物の定量、及び得られた胆汁を別の胆管カニュレーションを施したラットに十二指腸内投与したときの尿、糞及び胆汁中バンデタニブ及び代謝物の定量 32
8.4 イヌに[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内あるいは経口投与したときの尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量 34
8.5 ヒトに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量 35
8.6 ヒトに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの尿中バンデタニブ及び代謝物の定量 36
9. 薬物動態試験：*in vitro* における代謝 37
9.1 ラット、イヌ及びヒトの肝細胞 37
9.2 ラット尿、イヌ尿、ラット及びヒトの肝細胞 38
9.3 ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞 39
9.4 バンデタニブの代謝に関与する酵素の同定（UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼによる代謝） 40
10. 薬物動態試験：バンデタニブからバンデタニブの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体への代謝に関与する酵素の同定 41
10.1 チトクローム P450 による代謝 41
10.2 フラビン含有モノオキシゲナーゼによる代謝 43
11. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害及び誘導 44
11.1 *In vitro* 試験におけるバンデタニブの CYP アイソザイム活性に及ぼす阻害作用 44
11.2 *In vitro* 試験における *N*-脱メチル体の CYP アイソザイム活性に及ぼす阻害作用 45
11.3 *In vitro* 試験おけるバンデタニブの CYP アイソザイム活性に及ぼす誘導作用 46
12. 薬物動態試験：排泄 47

12.1 マウスに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の放射能の排泄率 47
12.2 ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口及び静脈内投与後の放射能の排泄率 48
12.3 イヌに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の放射能の排泄率 49
12.4 健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の放射能の排泄率 50
12.5 薬物動態試験：胆管カニュレーションを施した雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の放射能の排泄率 51
13. 薬物動態学的薬物相互作用 52
14. その他の非臨床薬物動態試験 52

1. 薬物動態試験：一覧表

1.1 薬物動態試験一覧表

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility[a]	GLP	Report number	Location in CTD
Absorption						
Absorption, distribution	Rat	p.o., i.v.	AZAP	Y	KKR007	4.2.2.2.1
Absorption, metabolism	Rat	p.o., i.v.	AZAP	N	KPR056	4.2.2.2.2
Absorption, distribution	Rat	p.o.	AZAP	N	KMR080	4.2.2.2.5
Absorption, distribution, metabolism, excretion	Dog	p.o., i.v.	[redacted]	Y	KKD005	4.2.2.2.3
Absorption, metabolism	Dog	p.o., i.v.	AZAP	N	KPD057	4.2.2.2.4
Absorption	Dog	p.o.	AZAP	N	PH/E/9224/WMB/5	4.2.2.2.6
Absorption	Dog	p.o.	AZAP	N	PH/9719/WMB/1	4.2.2.2.7
Distribution						
Distribution	Mouse, rat, rabbit, dog, human	*In vitro*	AZAP	Y	KPJ010	4.2.2.3.1
Distribution	Pgp, BCRP & MRP1 in MDCK II cells	*In vitro*	[redacted]	N	KMN070	4.2.2.3.2
Distribution	Pgp, BCRP & MRP1 in MDCK II cells	*In vitro*	[redacted]	Y	KMN096	4.2.2.3.3
Distribution	OCT2 in human embryonic kidney 293 cells	*In vitro*	[redacted]	N	KMX083	4.2.2.3.4
Distribution	Mouse (bearing Lovo xenograft)	p.o.	AZAP	N	KMM063	4.2.2.3.5
Distribution	Rat (pigmented & albino)	p.o.	[redacted]	Y	KMR014	4.2.2.3.6
Metabolism						
Metabolism	Rat, dog, human hepatocytes	*In vitro*	AZAP	Y	KMN008	4.2.2.4.1
Metabolism	Rat, dog	*In vitro*	AZAP	N	KMN012	4.2.2.4.2
Metabolism	Human microsomes	*In vitro*	[redacted]	Y	KMX020	4.2.2.4.3
Metabolism	Human microsomes & hepatocytes	*In vitro*	[redacted]	N	KMX021	4.2.2.4.4
Metabolism	Human microsomes	*In vitro*	AZAP	N	KMX038	4.2.2.4.5

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility[a]	GLP	Report number	Location in CTD
Metabolism	Human microsomes	*In vitro*	AZAP	N	KMX046	4.2.2.4.6
Metabolism	Human microsomes	*In vitro*	[redacted]	Y	KMX054	4.2.2.4.7
Metabolism	Human hepatocyes	*In vitro*	[redacted]	N	KMX067	4.2.2.4.8
Metabolism	Supersomes	*In vitro*	[redacted]	N	KMN091	4.2.2.4.13
Metabolism	Human microsomes	*In vitro*	[redacted]	N	KMX095	4.2.2.4.9
Metabolism, excretion	Mouse	p.o.	AZAP	N	KMM068	4.2.2.4.10
Metabolism, excretion	Rat	p.o., i.v.	AZAP	Y	KMR006	4.2.2.5.1
Metabolism, excretion	Rat	p.o., i.v.	AZAP	N	KMR038	4.2.2.4.11
Metabolism, excretion	Bile duct cannulated rat	p.o., i.d.	[redacted]	Y	KMR013	4.2.2.5.2
Metabolism, excretion	Dog	p.o., i.v.	AZAP	N	KMD037	4.2.2.4.12
Distribution, metabolism excretion	Human	p.o.	[redacted]	N	D4200C00025	5.3.1.1.2
Metabolism	Human	p.o.	[redacted]	N	KMN094	4.2.2.4.14
Excretion						
Excretion	Lactating rat	p.o.	AZAP	Y	KMR071	4.2.2.5.3
Pharmacokinetic drug interactions						
	No studies					
Other						
	No studies					

[a] Full names and addresses of each testing facility are included in the secton 1.2. I.d. = intraduodenal

1.2 薬物動態試験：実施施設一覧表

Abbreviation	Full name	Full address
[redacted]	[redacted]	[redacted] UK
AZAP	AstraZeneca Alderley Park	Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, UK
[redacted]	[redacted]	[redacted] UK
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA
[redacted]	[redacted]	[redacted] UK
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA
[redacted]	[redacted]	[redacted] The Netherlands
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA
[redacted]	[redacted]	[redacted] Japan
[redacted]	[redacted]	[redacted] The Netherlands

2. 分析法

薬物動態試験の概要文 2.6.4.2 項の表 1 参照

3. 薬物動態試験：吸収

3.1 ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

Test article: Vandetanib　　Location in CTD: 4.2.2.2.1　　Study number: KKR007

Species	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat
Number of animals; sex	35: M	35: F	35: M	34: F	45: M	45: F
Feeding condition	Fed	Fed	Fed	Fed	Fed	Fed
Vehicle/ formulation	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	Hydroxypropyl β-cyclodextrin (45% w/v) in pH7 Sorenson's buffer	Hydroxypropyl β-cyclodextrin (45% w/v) in pH7 Sorenson's buffer
Route	p.o.	p.o.	p.o.	p.o.	i.v.	i.v.
Method of administration	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	i.v. bolus	i.v. bolus
Duration of treatment	Single	Single	Single	Single	Single	Single
Dose (mg/kg)	5	5	30	30	5	5
Radionuclide	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C
Radioactive dose (μCi/kg)	110.5	110.5	588	588	110.5	110.5
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	vandetanib	vandetanib	vandetanib	vandetanib	vandetanib	vandetanib
Assay	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS

Species	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat
PK parameters (Mean)						
t_{max} (h)	3	4	5	4	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	142	175	1050	800	NA	NA
AUC (ng·h/mL)	3530	6110	17900	26100	3560	6150
$AUC_{(0-36)}$ (ng·h/mL)	2680	3520	12600	17700	2920	3780
$t_{½}$ (h)	19.6	25.3	19.6	20.3	15.6	31.0
F (%)	91.8	93.1	71.9	78.0	NA	NA
CL(mL/min/kg)	NA	NA	NA	NA	23.4	13.6
Vd_{ss} (L/kg)	NA	NA	NA	NA	28.6	31.8

NA: not applicable, HPMC: hydroxypropyl methylcellulose, F: Bioavailability, CL: Clearance, Vd_{ss} : apparent volume of distribution at steady state

3.2 ラットにバンデタニブを単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.2.2 Study number: KPR056

Species	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat
p.o.						
Number of animals; sex	33 M	33 M	33 M	36 F	36 F	36 F
Feeding condition	Fed	Fed	Fed	Fed	Fed	Fed
Vehicle/ formulation	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80
Method of administration	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg/kg)	10	10	10	10	10	10
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	Vandetanib	*N*-desmethyl	*N*-oxide	Vandetanib	*N*-desmethyl	*N*-oxide
Analtical method	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK parameters (Mean)						
t_{max} (h)	2	8	3	4	4	3
C_{max} (ng/mL)	326	6.03	5.66	368	4.41	8.56
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	5083	168	53.8	11091	136	185
F (%)	54.5	NC	NC	94.6	NC	NC
$t_{½}$ (h)	22.9	NC	NC	35.2	NC	NC
i.v.						
Number of animals; sex	30 M	30 M	30 M	36 F	36 F	36 F
Feeding condition	Fed	Fed	Fed	Fed	Fed	Fed

Species	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat
Vehicle/ formulation	15% w/v hydroxypropyl-ß-cyclodextrin, 1.6% mannitol in water	15% w/v hydroxypropyl-ß-cyclodextrin, 1.6% mannitol in water	15% w/v hydroxypropyl-ß-cyclodextrin, 1.6% mannitol in water	15% w/v hydroxypropyl-ß-cyclodextrin, 1.6% mannitol in water	15% w/v hydroxypropyl-ß-cyclodextrin, 1.6% mannitol in water	15% w/v hydroxypropyl-ß-cyclodextrin, 1.6% mannitol in water
Method of administration	i.v. 4 minute Infusion	i.v. 4 minute Infusion	i.v. 4 minute Infusion	i.v. 4 minute Infusion	i.v. 4 minute Infusion	i.v. 4 minute Infusion
Dose (mg/kg)	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	Vandetanib	*N*-desmethyl	*N*-oxide	Vandetanib	*N*-desmethyl	*N*-oxide
Analtical method	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK parameters (Mean)						
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	7029	311	126	8841	126	152
$t_{½}$ (h)	28.3	NC	NC	30.4	NC	NC
Vd_{ss} (L/kg)	27.2	NC	NC	27.9	NC	NC
CL (mL/min/kg)	17.1	NC	NC	13.7	NC	NC

NC: not calculated, HPMC: hydroxypropyl methylcellulose, CL: Clearance, Vd_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

3.3 ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.2.5 Study number: KMR080

Species	Rat	Rat	Rat
Number of animals; sex	21 M	21 M	21 M
Feeding condition	Fed	Fed	Fed
Vehicle formulation	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80
Method of administration	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg/kg)	10	10	10
Radionuclide	^{14}C	^{14}C	^{14}C
Radioactive dose (μCi/kg)	200	200	200
Sample	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	Vandetanib	*N*-desmethyl	*N*-oxide
Assay	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK parameters (Mean)			
C_{max} (ng/mL)	318	11.4	6.56
t_{max} (h)	6	12	6
AUC (ng·h/mL)	10520	465	174
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	9666	405	100
$t_{½}$ (h)	19.3	22.3	NC

NC: not calculated, HPMC: hydroxypropyl methylcellulose

3.4 イヌに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.2.3 Study number: KKD005

Species	Dog	Dog
Number of animals; sex	3 M	3 M
Feeding condition	Fasted	Fasted
Vehicle/formulation	0.5% w/v HPMC containing 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	45% w/v hydroxypropyl-β-cylodextrin in pH7 Sorenson's buffer
Route	p.o.	i.v.
Method of administration	Oral gavage	30-second i.v. bolus into cannulated cephalic vein
Dose (mg/kg)	5	5
Sample	Plasma	Plasma
Analyte	Vandetanib	Vandetanib
Assay	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
Radionuclide	^{14}C	^{14}C
Radioactive dose (μCi/kg)	37.42	38.32
PK parameters (Mean, t_{max}: range)		
t_{max} (h)	4-6	0.083
C_{max} (ng/mL)	28	297
AUC (ng·h/mL)	NC	999
$AUC_{(0-12)}$ (ng·h/mL)	235	718
$t_{½}$ (h)	NC	8.27
F (%)	33.1	NA
CL (mL/min/kg)	NA	85.5
Vd_{ss} (L/kg)	NA	45.1

NA: not applicable, NC: not calculated, HPMC: hydroxypropyl methylcellulose, F: Bioavailability, CL: Clearance, Vd_{ss} : apparent volume of distribution at steady state

3.5 イヌにバンデタニブを単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.2.4 Study number: KPD057

Species	Dog	Dog	Dog	Dog	Dog	Dog
Number of animals; sex	4 M	4 M	4 M	4 M*	4 M*	4 M*
Feeding condition	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/formulation	0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	15% w/v hydroxypropyl-ß-cyclodextrin with 1.6% w/v mannitol	15% w/v hydroxypropyl-ß-cyclodextrin with 1.6% w/v mannitol	15% w/v hydroxypropyl-ß-cyclodextrin with 1.6% w/v mannitol
Method of administration	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	i.v. 15 minute Infusion	i.v. 15 minute Infusion	i.v. 15 minute Infusion
Dose (mg/kg)	20	20	20	7.5	7.5	7.5
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	Vandetanib	*N*-desmethyl	*N*-oxide	Vandetanib	*N*-desmethyl	*N*-oxide
Analtical method	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK parameters (Mean)						
t_{max} (h)	3.25	38.5	2.25	NA	34.0	0.39
C_{max} (ng/mL)	267	46.0	76.8	NA	11.5	78.5
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	4355	2286	1036	2900	503	485
F (%)	56.4	NC	NC	NA	NA	NA
$t_{½}$ (h)	22.1	NC	20.5	20.8	NC	21.7
CL (mL/min/kg)	NA	NA	NA	34.7	NC	NC
Vd_{ss} (L/kg)	NA	NA	NA	43.6	NA	NA

NA: not applicable, NC: not calculated, * : results following IV dose based on results from 3 animals, HPMC: hydroxypropyl methylcellulose, F: Bioavailability, CL: Clearance, Vd_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

3.6 イヌにバンデタニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.2.6 Study number: PH/E/9224/WMB/5
Location in CTD: 4.2.2.2.7 Study number: PH/9719/WMB/1

Species Study	Dog PH/E/9224/WMB/5	Dog PH/E/9224/WMB/5	Dog PH/9719/WMB/1	Dog PH/9719/WMB/1
Number of animals; sex	12 M	12 M	12 M	12 M
Feeding condition	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/formulation	Western Phase 2a tablet	Phase 1 tablet	Western Phase 2b tablet	Western Phase 2a tablet
Method of administration	p.o.	p.o.	p.o.	p.o.
Dose (mg/kg)	400	2 x 200	300	300
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	Vandetanib	Vandetanib	Vandetanib	Vandetanib
Analytical method	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK parameters (Mean)				
t_{max} (h)	7.0	6.0	5.57	6.57
C_{max} (ng/mL)	177.58	194.83	139.62	155.85
$AUC_{(0\text{-}10)}$ (ng·h/mL)	1184.6	1314.0	925.4	1070.5
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (ng·h/mL)	1429.8	1567.8	1152.3	1305.8
$AUC_{(0\text{-}18)}$ (ng·h/mL)	2078.4	2073.9	1746.8	1909.9
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)	2659.3	2654.8	2224.8	2398.4
$AUC_{(0\text{-}48)}$ (ng·h/mL)	NA	NA	3503.6	3639.3
AUC (ng·h/mL)	NA	NA	4480.8	4601.6

NA: not applicable

3.7 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表

Test article: Vandetanib（ZD6474） Location in CTD: 2.6.7.3

Dose (mg/kg/day)	Rat oral[#] AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Dog oral AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Mouse oral AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Human oral[##] AUC_{ss} (ng·h/mL)	Rat intravenous $AUC_{0.667-24}$ (ng·h/mL)	Dog intravenous AUC_{0-24} (ng·h/mL)
1	799[a]	218[d]	-	-	-	-
2.5	-	-	-	-	2350[e]	1010[f]
3	-	-	9620[i]	-	-	-
4.75	-	-	-	-	-	2310[g]
5	4257[a]	678[c], 1035[d]	-	28448	-	-
7	-	-	-	-	-	2100[f]
9.5	-	-	-	-	-	4000[g]
10	8114[a]	-	27860[h], 37400[i], 20097[j]	-	7450[e]	-
15	-	2380[c], 2273[d]	-	-	-	-
16.5	-	-	-	-	-	6410[f]
17.5	-	-	-	-	12000[e]	-
19	-	-	-	-	-	9410[g]
25	22685[b]	-	-	-	-	-
30	-	-	73010 [h], 78700 [i]	-	-	-
75	34448[b]	-	-	-	-	-
100	-	-	140650[h]	-	-	-
300	-	-	285425[j]	-	-	-

[#] Although there was a small sex difference in the plasma concentration in the one month rat oral study (TAR2937), for reasons of clarity the data are presented for combined sexes in this table [##] human doses assume 60 kg subject 5.0 mg/kg/day ~ 300 mg/day [a] TPR2939 six month study [b] TAR2937 one month study [c] TAD1042 one month study (no exposure data at high dose 40 mg/kg/day) [d] TPD1043 nine month study [e] 0266AR 14 day study [f] 0143AD 14 day study [g] 0142AD 10 day study [h] 0858HM 1 month study [i] 0862CM carcinogenicity study [j] 0871DM 7 days study (Data of day4)

4. 薬物動態試験：分布

4.1 雌ヌードマウスに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの放射能の組織内分布

Test article: Vandetanib | Location in CTD: 4.2.2.3.5 | Study number: KMM063

Species	Nude mouse
Number of animals; sex	40 F
Feeding condition	Fed
Vehicle/formulation	Suspension in 0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80
Route & method of administration	p.o. , oral gavage
Duration of treatment	Single dose
Dose (mg/kg)	50
Radionuclide	^{14}C
Radioactive dose (µCi/kg)	500
Study type	QWBA
Sampling time (hours)	2, 4, 8, 12, 24, 48, 96, 144

Tissue concentration by QWBA (µg.equiv/g)

Tissue/organ	2h	4h	8h	12h	24h	48h	96h	144h
Tumour	24.6	16.2	54.5	43.5	31.8	18.7	4.4	1.1
Blood	3.8	12.6	2.9	1.5	1.0	0.5	0.2	0.1
Brain	10.0	11.2	12.1	13.0	6.8	3.2	1.2	0.5
Kidney	75.3	81.7	84.0	73.9	69.2	41.9	26.8	6.0
Liver	117.8	107.7	101.6	81.8	56.9	37.1	15.9	3.1
Lung	43.1	53.9	65.2	133.3	43.2	31.6	10.7	1.9

HPMC: hydroxypropyl methylcellulose

Additional information: results from selected tissues from pigmented animals only presented. For concentrations in all tissues in pigmented and albino rats see study report.

Plasma and tumour concentrations by HPLC-MS/MS						
Time (h)	Plasma vandetanib (μg/mL)	Plasma *N*-desmethyl (μg/mL)	Plasma *N*-oxide (μg/mL)	Tumour vandetanib (μg/g)	Tumour *N*-desmethyl (μg/g)	Tumour *N*-oxide (μg/g)
2	2.03	0.03	0.03	8.91	NQ	1.45
4	2.23	0.05	0.03	6.90	NQ	1.89
8	2.16	0.05	0.03	15.6	NQ	3.43
12	2.59	0.06	0.03	NR	NR	NR
24	0.96	0.02	0.01	12.3	NQ	1.31
48	0.60	0.02	0.01	6.20	NQ	1.43
96	0.25	0.01	0.00	2.15	NQ	NQ
144	0.15	0.01	0.00	1.19	NQ	NQ

NR: no result, NQ: non quantifiable, below assay lower limit of quantification

4.2 雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの放射能の組織内分布

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.3.6 Study number: KMR014

Species	Rat - Hooded Lister Hsd:CD	Rat – Sprague Dawley Albino
Number of animals; sex	6 M	4 M
Feeding condition	Fed	Fed
Vehicle/formulation	Hydroxypropyl cyclodextrin (22.5%) in pH7 Sorenson's buffer	Hydroxypropyl cyclodextrin (22.5%) in pH7 Sorenson's buffer
Method of administration	p.o.	p.o.
Duration of treatment	Single	Single
Dose (mg/kg)	5	5
Radionuclide	^{14}C	^{14}C
Radioactive dose (µCi/kg)	258.5	252.3
Study type	QWBA	QWBA
Sampling time (hours)	2, 6, 24, 72, 168, 336	2, 24, 72, 168

Tissue concentrations (ng.equiv/g)

Tissue/organ	2h	6h	24h	72h	168h	336h
Blood	155	259	132	21.2	3.80	bld
Brain	849	1210	785	127	17.4	bld
Eye (whole)	68.7	111	nd	454	252	952
Kidney (cortex)	9771	11793	9594	967	176	54.4
Liver	9481	8941	6169	799	105	bld
Pigmented fur/skin	720	2583	3893	2573	15402	6669
Testes	494	1426	5213	3726	1070	280

nd: not detected, bld: below limit of detection
Additional information: results from selected tissues from pigmented animals only presented. For concentrations in all tissues in pigmented and albino rats see study report.

4.3 雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの放射能の組織内分布

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.2.5 Study number: KMR080

Species	Rat
Number of animals; sex	21 M
Feeding condition	Fed
Vehicle/formulation	Suspension in 0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80
Route & method of administration	p.o., oral gavage
Duration of treatment	Single dose
Dose (mg/kg)	10
Radionuclide	^{14}C
Radioactive dose (µCi/kg)	200
Study type	QTD
Sampling time (hours)	1, 2, 6, 12, 24, 48, 72

	Plasma and tissue radioactivity concentrations µg.equiv/g						
Time (h)	Plasma	Heart	Liver	Kidney	Lung	Brain	Testes
1	0.33	1.98	20.2	7.47	14.3	0.44	0.22
2	0.29	2.51	22.8	12.1	38.6	0.84	0.57
6	0.35	4.34	24.4	22.8	41.1	2.39	3.55
12	0.24	4.01	20.4	19.1	47.0	1.98	6.24
24	0.12	2.16	10.2	11.9	24.0	1.14	7.39
48	0.07	1.11	5.79	6.16	10.4	2.12	7.46
72	0.04	0.50	3.02	2.73	4.85	0.24	5.91

HPMC: hydroxypropyl methylcellulose

5. 薬物動態試験：血漿タンパク結合率

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.3.1 Study number: KPJ010

Study system		*In vitro*	
Target entity, test system and method		Protein binding, plasma, equilibrium dialysis	
Species		Mouse, rat, rabbit, dog, human	
Radionuclide		^{14}C	
Substance analysed		^{14}C	
Species	**Sex**	**Concentration (μg/mL)**	**% bound (Mean±SE)**
Mouse	Male	0.05-6	90.1 ± 0.29
Mouse	Female	0.05-6	90.1 ± 0.25
Rat	Male	0.05-6	83.8 ± 0.30
Rat	Female	0.05-6	83.1 ± 0.23
Rabbit	Female	0.05-6	87.9 ± 0.05
Dog	Male	0.05-6	84.7 ± 0.27
Dog	Female	0.05-6	88.5 ± 0.18
Human	Male	0.05-6	90.4 ± 0.13
Human	Female	0.05-6	89.5 ± 0.25
HSA (40 mg/mL)	NA	0.05-6	76.2 ± 0.39
HSA(40 mg/mL) + α_1-AGP (0.4 mg/mL)	NA	0.05-6	77.4 ± 0.36
α_1-AGP (0.4 mg/mL)	NA	0.05-6	39.3-76.9
α_1-AGP (0.8 mg/mL)	NA	0.05-6	72.4-90.5
α_1-AGP (1.6 mg/mL)	NA	0.05-6	87.4-94.5

HAS: human serum albumin
α_1-AGP: α_1-acid glycoprotein
NA: not applicable
SE: standard error

6. 薬物動態試験：授乳期ラットに[^{14}C]-バンデタニブを経口投与したときの乳汁及び血液中の放射能濃度

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.5.3 Study number: KMR071

Species	Rat		
Lactating day post partum/number of animals/sex	14 /6 F		
Feeding condition	Fed		
Vehicle/formulation	Suspension in 0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80		
Route & method of administration	p.o., oral gavage		
Dose (mg/kg)	10		
Analyte	^{14}C		
Assay	Liquid scintillation counting		
Time (h)	Milk (Concentration of radioactivity, ng.equiv/g)	Blood (Concentration of radioactivity, ng.equiv/g)	Ratio milk : blood
1	463 ± 108	211 ± 37.8	2.19:1
2	1610 ± 184	394 ± 32.1	4.09:1
4	1929 ± 406	448 ± 12.4	4.31:1
6	1822 ± 391	411 ± 6.67	4.43:1
8	3447 ± 608	346 ± 12.1	9.97:1
12	1330 ± 259	304 ± 13.2	4.38:1
24[a]	1443 ± 445	180 ± 5.19	8.03:1

[a]: Each value represents the mean ± SE obtained from 3 animals except [a] where 6 were used to calculate the result, HPMC: hydroxypropyl methylcellulose

7. 薬物動態試験：その他の分布試験

7.1 バンデタニブの膜輸送への種々トランスポーターの関与

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.3.2 Study number: KMN070

Method: Examination of the bi-directional transport of vandetanib through MDR1(pgp)-transfected MDCKII cells and control MDCKII cells

	MDCKII-control			MDCKII-MDR1			
Vandetanib concentration	P_{app} a-b ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a/a-b	P_{app} a-b ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a/a-b	Corrected efflux ratio
1 μM	4.56	8.69	1.91	3.65	7.87	2.15	1.13
10 μM	9.60	9.84	1.02	5.65	11.45	2.03	1.06
25 μM	10.04	9.94	0.99	6.13	11.54	1.88	0.99
50 μM	15.79	14.94	0.95	10.55	15.17	1.44	0.75

Each value represents the mean

Method: Examination of effect of verapamil on the bi-directional transport of vandetanib through MDR1-transfected MDCKII cells

Vandetinib concentration	P_{app} b-a ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a + verapamil** ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	% of P_{app} without verapamil
1 μM	8.69	8.34	96.0
10 μM	9.84	9.05	92.0
25 μM	9.94	10.11	101.7
50 μM	14.94	13.48	90.2

Each value represents the mean

Method: Examination of the bi-directional transport of vandetanib through BCRP-transfected MDCKII cells and control MDCKII cells

	MDCKII-control			MDCKII-BCRP			
Vandetanib concentration	P_{app} a-b ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a/a-b	P_{app} a-b ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a/a-b	Corrected efflux ratio
1 μM	4.56	8.69	1.91	4.65	10.18	2.19	1.15

Method: Examination of the bi-directional transport of vandetanib through BCRP-transfected MDCKII cells and control MDCKII cells

	MDCKII-control			MDCKII-BCRP			
Vandetanib concentration	P_{app} a-b ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a/a-b	P_{app} a-b ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a/a-b	Corrected efflux ratio
10 μM	9.60	9.84	1.02	9.72	12.31	1.27	0.66
25 μM	10.04	9.94	0.99	9.77	15.02	1.54	0.81
50 μM	15.79	14.94	0.95	14.33	18.08	1.26	0.66

Each value represents the mean

Method: Examination of effect of Ko143 on the bi-directional transport of vandetanib through BCRP-transfected MDCKII cells

Vandetinib concentration	P_{app} b-a ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a + Ko143** ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	% of P_{app} without Ko143
1 μM	10.18	6.09	59.8
10 μM	12.31	10.75	87.3
25 μM	15.02	13.55	90.2
50 μM	18.08	26.97	149.2

Each value represents the mean

Method: Examination of the bi-directional transport of vandetanib through MRP1-transfected MDCKII cells and control MDCKII cells

	MDCKII-MRP1		MDCKII-MRP1 + MK571**		MDCKII-control		MDCKII-control + MK571**	
Time (mins)	Apical (radioactivity cpm)	Basolateral (radioactivity cpm)	Apical (radioactivity cpm)	Basolateral (radioactivity cpm)	Apical (radioactivity cpm)	Basolateral (radioactivity cpm)	Apical (radioactivity cpm)	Basolateral (radioactivity cpm)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	32522	57670	37818	54796	39696	71931	38245	53923
25	45003	93611	54059	109603	49272	111152	51859	101482
45	51176	103245	78750	159558	54357	117021	82089	148387
90	72883	190094	103392	250470	82532	192491	123488	291075
120	94748	247123	134410	325611	107292	250238	160535	378398

P_{app}: apparent permeability, Each value represents the mean
a-b: apical to basolateral
b-a: basolateral to apical
**: verapamil = 50 μM, Ko143 = 5 μM, MK571 = 25μM

7.2 有機カチオントランスポーター 2（OCT2）に及ぼすバンデタニブの影響

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.3.4 Study number: KMX083

Method: Examination of the cellular uptake of vandetanib into hOCT2 and vector transfected HEK293 cells

Vandetanib (mM)	hOCT2 transfected cells Uptake (nmol/mg protein/min)	hOCT2 transfected cells Uptake with 5mM MPP (nmol/mg protein/min)	Vector cells Uptake (nmol/mg protein/min)	Vector cells Uptake with 5mM MPP (nmol/mg protein/min)
0.001	0.037379		0.032262	
0.005	0.38037	0.32316	0.367	0.33168
0.01	0.6729		0.62405	
0.02	1.3818		1.2586	
0.05	3.5691	2.908	3.9012	2.8154
0.1	6.0311		5.0685	
0.2	11.008		10.353	
0.5	20.52	20.69	19.499	18.813

Method: Examination of the inhibition of creatinine uptake into hOCT2 HEK293 cells by vandetanib

Vandetanib (μM)	% uptake
0	100
0.1	96.516
0.3	83.402
1	69.377
3	49.362
10	38.563
30	26.166
100	13.415

7.3 種々トランスポーターの選択的な基質の膜輸送に及ぼすバンデタニブの影響

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.3.3 Study number: KMN096

The effect of vandetanib on the permeability of the model substrate [^{3}H]-digoxin across MDCKII-MDR1 cell monolayers

Vandetanib concentration (μM)	P_{app} a-b ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	Efflux ratio P_{app} b-a/a-b	Corrected efflux ratio	P_{app} b-a (% of control)
0	0.41	15.5	37.9	6.59	100
0.1	0.74	16.3	21.9	3.24	105
0.3	1.23	15.9	12.9	1.54	103
1	1.38	16.0	11.6	1.59	103
2	2.61	17.5	6.71	0.98	113
5	0.54	13.7	25.5	6.75	88.5
10	0.66	12.6	19.0	5.56	81.4
33	1.67	9.81	5.89	4.60	63.4
100	3.88	6.83	1.76	1.92	44.1

Each value represents the mean

The effect of vandetanib on the permeability of the model substrate [^{14}C]-PhIP across MDCKII-BCRP cell monolayers

Vandetanib concentration (μM)	P_{app} a-b ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	P_{app} b-a ($cm \cdot 10^{-6}$/sec)	Efflux ratio P_{app} b-a/a-b	Corrected efflux ratio	P_{app} b-a (% of control)
0	3.06	60.2	19.6	18.0	100
0.1	1.65	64.8	39.4	44.8	108
0.3	1.77	57.4	32.4	32.0	95.3
1	1.93	54.7	28.3	29.3	90.9
2	2.68	57.2	21.3	22.6	95.0
5	2.81	60.1	21.4	23.4	99.8
10	3.98	52.7	13.3	13.4	87.6
33	11.6	37.3	3.22	3.25	62.0
100	20.9	26.4	1.26	1.34	43.8

Each value represents the mean

The effect of vandetanib on the directional efflux of the model substrate calcein from MDCKII-MRP1 cell monolayers

Vandetanib concentration (μM)	Calcein apical side (relative fluorescence units/monolayer)	Calcein basolateral side (relative fluorescence units/monolayer)	Ratio basolateral efflux/apical efflux	Efflux to basolateral side (% of control)
0	385	7259	18.9	100
0.1	874	4109	4.70	56.6
0.3	299	3448	11.5	47.5
1	505	3381	6.69	46.6
2	454	3537	7.79	48.7
5	924	5725	6.20	78.9
10	582	4402	7.57	60.6
33	519	3643	7.02	50.2
100	438	3892	8.88	53.6

Each value represents the mean

7.4 ラット、イヌ及びヒトに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの放射能の血球移行性

Test article: Vandetanib

Location in CTD: 4.2.2.2.1 Study number: KKR007
Location in CTD: 4.2.2.2.3 Study number: KKD005
Location in CTD: 5.3.1.1.2 Study number: D4200C00025

Whole blood : plasma ratio of total radioactivity

Timepoint (hours)	Rat male (5 mg/kg p.o.)	Dog (5 mg/kg p.o.)	Human (800 mg p.o.)
1	1.41 : 1	1.43 : 1	NA
6	1.63 : 1	1.88 : 1	0.88 : 1
12	1.48 : 1	1.83 : 1	1.08 : 1
24	1.50 : 1	1.79 : 1	1.10 : 1 [a]
72	NA	NA	1.19 : 1 [a]

[a]: results in whole blood less than 2x background limit of detection (400 ng.equiv/mL) but greater than 3 times the standard deviation of the background limit of detection (120 ng.equiv/mL) for blood.
NA: not available.

8. 薬物動態試験：*in vivo* における代謝

8.1 マウスに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量

Test article: Vandetanib　　Location in CTD: 4.2.2.4.10　　Study number: KMM068

Species	Mouse							
Number of animals; Male or female	9 M & 9 F							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/formulation	Suspension in 0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80							
Route of administration	p.o.							
Method of administration	Oral gavage							
Dose (mg/kg)	50							
Radionuclide	^{14}C							
Specific activity (μCi/mg)	10.27							
Analyte	^{14}C							
Analytical method(s)	HPLC with radiochemical detection (RAD)							
Component (Rt mins)	Urine (0-72h)				Faeces (0-168h)			
	% Sample		% Dose		% Sample		% Dose	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Unknown (2 mins)	1.32	1.70	-	-	1.46	1.27	0.82	0.71
Unknown (4 mins)	1.95	2.64	-	-	-	-	-	-
Unknown (5 mins)	2.39	2.42	-	-	-	-	-	-
O-desalkyl-gluc (10 mins)	2.31	9.51	0.18	0.76	-	-	-	-
N-desmethyl (14 mins)	6.53	5.01	0.52	0.40	11.05	6.62	6.19	3.71
Vandetanib (15 mins)	42.01	26.07	3.36	2.09	75.74	83.72	42.41	46.89
N-oxide (23 mins)	33.50	45.68	2.68	3.65	-	-	-	-
Unknown (33 mins)	5.19	ND	-	-	-	-	-	-

ND: not detected, Rt: HPLC retention time, *O*-desalkyl-gluc: *O*-desalkyl-glucuronide, Each value represents the mean.

8.2 ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内あるいは経口投与したときの、尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.4.11 Study number: KMR038

Species	Rat (dose = 5mg/kg)							
	Male		Female		Male		Female	
Component	% sample radioactivity	% dose	% sample radioactivity	% dose	% sample radioactivity	% dose	% sample radioactivity	% dose
	Urine p.o. (0-48h)				Faeces p.o. (0-120h)			
N-desmethyl	3.5	0.2	1.8	0.1	8.0	6.5	3.0	2.5
Vandetanib	13.9	0.6	16.1	0.7	73.2	59.4	73.1	59.8
N-oxide	65.7	2.9	64.7	2.9	-	-	-	-
	Urine i.v. (0-48h)				Faeces i.v. (0-120h)			
N-desmethyl	3.9	0.2	1.2	0.04	11.2	6.3	4.6	3.2
Vandetanib	14.2	0.7	9.0	0.3	71.1	39.8	76.5	53.2
N-oxide	70.7	3.7	78.2	2.9	-	-	-	-

Metabolite profiling data presented from study KMR038. Metabolite profiling was also performed in study KMR006 but did not include assignment to specific metabolites.

8.3 胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの尿、糞及び胆汁中バンデタニブ及び代謝物の定量、及び得られた胆汁を別の胆管カニュレーションを施したラットに十二指腸内投与したときの尿、糞及び胆汁中バンデタニブ及び代謝物の定量

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.5.2 Study number: KMR013

Species	Rat (Bile duct cannulated)			Rat (Bile duct cannulated)		
Number of animals; sex	6 M			6 M		
Feeding condition	Fed			Fed		
Vehicle/formulation	22.5% hydroxypropyl β–cyclodextrin in pH7 Sorenson's phosphate buffer			Rat bile from BDC rats dosed at 5 mg/kg [^{14}C]-vandetanib		
Method of administration	Oral gavage			Intra-duodenal infusion		
Dose (mg/kg)	5			NA		
Dose (μCi)	77-87			4.1-4.3		
Radionuclide	^{14}C			^{14}C		
Specific activity (μCi/mg)	60.3			60.3		
Analytical method	HPLC-RAD-MS			HPLC-RAD-MS		
Data expressed as % of dose	^{14}C-vandetanib dose			Bile from dosed rat dosed		
Component	Urine	Faeces	Bile	Urine	Faeces	Bile
Unknown (4.4 mins)	0.42	0.30	0.51	0.33	1.11	0.06
Unknown (7.6 mins)	-	-	-	-	1.11	-
Unknown (8.3 mins)	-	-	-	-	1.11	-
Unknown (9.3 mins)	-	-	-	-	1.11	-
Unknown (11.6 mins)	-	-	-	0.17	1.11	-
Unknown (13.6 mins)	-	-	-	-	3.33	-
N-oxide	5.41	0.15	23.4	3.16	-	-
N-desmethyl	2.25	1.50	-	0.27	4.44	-
Vandetanib	17.3	12.4	0.58	1.70	42.2	-
Unknown (19.4 mins)	0.35	-	1.15	1.07	-	0.13

Species	Rat (Bile duct cannulated)			Rat (Bile duct cannulated)		
Unknown (21.3 mins)	0.14	1.95	0.77	-	3.33	5.38
Unknown (23.4 mins)	-	2.99	0.32	-	2.22	1.39
Unknown (28.9 mins)	-	-	-	-	2.22	-
Unknown (33.4 mins)	-	-	-	-	2.22	-
Unknown (35.0 mins)	0.28	1.50	0.13	-	6.66	-

HPLC-RAD-MS: high performance liquid chromatography-radiochemical-mass spectrometry

8.4 イヌに[^{14}C]-バンデタニブを単回静脈内あるいは経口投与したときの尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量

Test article: Vandetanib | Location in CTD: 4.2.2.2.3 | Study number: KKD005
Location in CTD: 4.2.2.4.12 | Study number: KMD037

Species	Dog	Dog	Dog	Dog
Number of animals; sex	3 M	3 M	3 F	3 F
Feeding condition	Fasted	Fasted	Fed	Fed
Vehicle/formulation	0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	45% w/v hydroxyl-propyl β-cyclodextrin in pH7 Sorenson's buffer	0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	45% w/v hydroxyl-propyl β-cyclodextrin in pH7 Sorenson's buffer
Route of administration	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.
Method of administration	Oral gavage	Bolus	Oral gavage	Bolus
Dose (mg/kg)	5	5	5	5
Radionuclide	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C
Specific activity (μCi/mg)	8.1	8.1	9.61	10.4
Analytical method(s)	HPLC-UV	HPLC-UV	HPLC-UV	HPLC-UV
Study number	KKD005	KKD005	KMD037	KMD037

Component	% sample radioactivity	% dose	% sample radioactivity	% dose	% sample radioactivity	% dose	% sample radioactivity	% dose
KKD005	Urine p.o. (0-6h)		Urine i.v. (0-6h**)		Faeces p.o. (0-120h)		Faeces i.v. (0-120h)	
A (23 min)	ND	NA	ND	NA	18.9	12.7	18.1	10.9
B* (25 min)	94.2	1.1	97.3	3.0	81.1	54.4	81.9	50.7
KMD037	Urine p.o. (0-48h)		Urine i.v. (0-48h)		Faeces p.o. (0-120h)		Faeces i.v. (0-120h)	
Vandetanib	35.4	1.9	22.0	1.2	81.1	51.6	81.7	55.9
N-oxide	47.3	2.5	63.3	3.4	ND	NA	ND	NA
N-desmethyl	4.4	0.2	2.7	0.2	8.4	5.9	8.3	5.6

* : co-chromatographed with vandetanib, **: 6-12h sample used for one animal as no 0-6h sample produced, NA: not available, ND: not detected,
HPMC: hydroxypropyl methylcellulose

8.5 ヒトに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中バンデタニブ及び代謝物の定量

Test article: Vandetanib Location in CTD: 5.3.1.1.2 Study number: D4200C00025

Species	Human
Number, sex	4, male
Route	p.o.
Vehicle	aqueous solution
Specific activity	60 μCi
Duration	single dose
Dose	800 mg
Radionuclide	^{14}C
Study type	Excretion balance

Plasma:

Vandetanib, *N*-desmethyl-vandetanib and vandetanib-*N*-oxide were detected in 6 and 24h samples from all subjects by HPLC-MS. Vandetanib glucuronide was not detected in plasma.

Urine:

Vandetanib, *N*-desmethyl-vandetanib and vandetanib-*N*-oxide were detected in 0-3, 3-9, 9-15 and 15-21 day samples from all subjects. Vandetanib-glucuronide was detected in all samples except subject 1, 9-15 and 15-21day but generally at trace levels.

Faeces:

Vandetanib and *N*-desmethyl-vandetanib were detected in 0-3, 3-9, 9-15 and 15-21 day samples from all subjects. Vandetanib-*N*-oxide was detected in all samples for subjects 2 and 4 but only the 0-3h samples for subjects 1 and 3. Vandetanib-glucuronide was detected in samples from subjects 2-4 but not 1. Using TLC, vandetanib and *N*-desmethyl-vandetanib were present in 0-3, 3-10, 10-15 and 15-21 day samples in a ratio of ~5:1.

8.6 ヒトに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与したときの尿中バンデタニブ及び代謝物の定量

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.4.14 Study number: KMN094

This study determined concentrations of vandetanib, *N*-desmethyl-vandetanib and vandetanib-*N*-oxide in urine samples from human study D4200C00025 using a specific HPLC-MS/MS method. Concentrations were determined in urine samples outside the established storage stability window. See 2.6.5.8.5 for clinical study details.

Day	Urine vandetanib (ng/mL)	Urine *N*-oxide (ng/mL)	Urine *N*-desmethyl (ng/mL)
Day 0	NQ	NQ	NQ
Day 1	2385	1861	124
Day 2	2522	1267	95
Day 3	1890	889	79
Day 4	1750	748	81
Day 5	756	277	46
Day 6	1324	344	51
Day 7	908	350	43
Day 8	643	201	47
Day 9	718	262	29
Day 10	760	292	59
Day 11	496	246	37

NQ: not quantifiable, Each value represents the mean.

9. 薬物動態試験：*in vitro* における代謝

9.1 ラット、イヌ及びヒトの肝細胞

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.4.1 Study number: KMN008

Study system: Rat, dog and human hepatocytes

Vandetanib was incubated at a concentration of 5 μM (2.38 μg/mL) with fresh hepatocytes from rat, dog and human and samples were profiled by HPLC with radiochemical detection.

	Metabolite Rrt ~0.88	Metabolite Rrt ~1.37
Rat	6.92 %	1.13%
Dog	0.99%	ND
Human	ND	ND

ND: not detected
Rrt: relative retention time

9.2　　ラット尿、イヌ尿、ラット及びヒトの肝細胞

Test article: Vandetanib　　Location in CTD: 4.2.2.4.2　　Study number: KMN012

Study system: Metabolite profiles in samples of rat urine (from KMR006), dog urine (from KKD005), rat and human hepatocytes (from KMN008) were generated and compared using an improved high performance liquid chromatography (HPLC) method with radiochemical detection.

	Percentage chromatogram radioactivity associated with component peak			
Mean retention time (minutes)	14.3	15.1 *	18.9	29.0
Rat urine (i.v., 0-6h, n=1)	3.9	53.0	36.1	2.2
Dog urine (p.o., 0-6h, n=3)	ND	17.2	62.6	ND
Dog urine (i.v., 0-6h[a], n=3)	ND	36.7	43.7	ND
Rat hepatocytes	4.6	79.4	4.6	3.1
Human hepatocytes	1.6	86.9	2.5	2.1

[a]: 6-12h sample used for one animal as it did not produce a 0-6h sample, *: co-chromatographed with vandetanib, ND: not detected.

9.3　　ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞

Test article: Vandetanib　　Location in CTD: 4.2.2.4.4　　Study number: KMX021

Study system: [^{14}C]-vandetanib was incubated with human liver microsomes and cryopreserved human hepatocytes to generate metabolic profiles.

Results: A number of minor components were formed in incubations but these were also present in control incubations indicating that they were not of metabolic origin. A shoulder appeared on the vandetanib peak that could not be separately quantified from parent compound. This component may have been of metabolic origin but this was not confirmed in this study.

9.4 バンデタニブの代謝に関与する酵素の同定（UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼによる代謝）

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.4.13 Study number: KMN091

Study system: [^{14}C]-vandetanib was incubated with nine different expressed human hepatic UGT enzymes prepared from baculovirus-infected insect cells ('Supersomes™') expressing individual human hepatic UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 and UGT2B17, together with UGT Control Supersomes™. Following incubation, metabolites of [^{14}C]-vandetanib were quantified using a HPLC method with radiochemical detection (HPLC-RAD).

Results: Based on radiochromatography, metabolism of vandetanib by UGT's was very limited with the formation of two minor metabolites. Metabolite 1 formation was catalysed by UGT1A1, 1A3 and 1A9 enzymes and metabolite 2 formation was catalysed by UGT1A4 and UGT1A9. No other UGT enzymes produced any peaks that were not present in the UGT controls. No glucuronide conjugates of vandetanib were detected by LC/MS or DDMS (Data dependent mass spectrometry) analysis of the UGT samples 1A1, 1A4 or 1A3. A metabolite corresponding to the neutral loss of 14.0110 Da from the ion associated with the $[M+H]^+$ form of vandetanib was identified in samples 1A1 and 1A4. This was consistent with de-methylation.

10. 薬物動態試験：バンデタニブからバンデタニブの *N*-脱メチル体及び *N*-オキシド体への代謝に関与する酵素の同定

10.1 チトクローム P450 による代謝

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.4.5 Study number: KMX038

Type of study: ***in vitro***

Method: Vandetanib (2 μM) was incubated with human liver microsomes in the presence and absence of selective CYP inhibitors and also with insect cells heterologously expressing CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5. Metabolite profiles were generated by HPLC with radiochemical detection.

P450	Selective chemical inhibitor	Inhibitor concentration (μM)	Rate of *N*-desmethyl formation (pmol/min/mg protein)	% of control	Rate of *N*-oxide formation (pmol/min/mg protein)	% of control
	Control	0	3.66	100	8.34	100
1A2	Furafylline	1	3.69	101	8.06	96.6
		5	3.65	99.9	7.56	90.7
		25	3.02	82.7	6.43	77.2
2C9	Sulphaphenazole	1	4.22	115	8.83	106
		5	3.30	90.2	7.16	85.8
		25	2.86	78.1	5.74	68.8
2C19	Omeprazole	6	1.95	53.3	7.22	86.6
		12	2.21	60.5	9.85	118
		20	2.00	54.6	9.78	117
2D6	Quinidine	0.05	3.77	103	8.44	101
		0.1	3.69	101	7.12	85.4
		1	3.61	98.7	7.68	92.1
3A	ketoconazole	0.04	1.42	38.7	7.65	91.7
		0.1	0.739	20.2	8.38	100
		1	0.258	7.05	8.74	105

Vandetanib (2 μM) was also incubated with heterologously expressed CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5.
Some formation of *N*-desmethyl by 3A4, small amount by 2D6. None of the CYPs produced *N*-oxide.

Type of study: *in vitro*

Method: Vandetanib (2 μM) was incubated with human liver microsomes in the presence and absence of the general CYP inhibitor aminobenzotriazole. Metabolite profiles were generated by HPLC with radiochemical detection.

Aminobenzotriazole concentration (mM)	*N*-desmethyl Formation rate (pmol/min/mg protein)	% of control	*N*-oxide Formation rate (pmol/min/mg protein)	% of control
0	2.55	100	16.1	100
0.1	0.281	11.0	14.3	88.5
1	0.231	9.06	14.1	87.1
10	0.215	8.44	12.1	74.8

10.2　フラビン含有モノオキシゲナーゼによる代謝

Test article: Vandetanib　Location in CTD: 4.2.2.4.6　Study number: KMX046

Type of study: *in vitro*

Method: Vandetanib at 2 μM human liver microsomes (HLM) using different conditions. Metabolite profiles were generated by HPLC-MS.

Condition	Rate of *N*-desmethyl formation (pmol/min/mg protein)	% of control	Rate of *N*-oxide formation (pmol/min/mg protein)	% of control
A - 37°C + HLM + vandetanib	3.51	100	6.98	100
B - 45°C + HLM + vandetanib	3.87	110	5.07	72.6
C - 37°C + HLM + NADPH	3.23	92.0	18.1	260
D - 45°C + HLM + NADPH	3.27	93.2	16.4	235
E - 37°C + vandetanib + NADPH	3.93	88.0	19.3	231
A2 - 37°C + HLM + vandetanib	4.47	100	8.35	100

Additional information: Vandetanib was also incubated with heterologously expressed human FMO1, FMO3 and FMO5. FMO1 and FMO3 metabolised vandetanib to *N*-oxide, FMO5 did not. Vandetanib was also incubated with human liver microsomes in the presence and absence of the FMO inhibitor methimazole. Methimazole reduced metabolism of vandetanib providing additional support that FMOs are involved in the metabolism of vandetanib to *N*-oxide. % control expressed relative to A for B-D and E expressed relative to A2.

11. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害及び誘導

11.1 *In vitro* 試験におけるバンデタニブの CYP アイソザイム活性に及ぼす阻害作用

Test article: Vandetanib

Location in CTD: 4.2.2.4.3 Study number: KMX020
Location in CTD: 4.2.2.4.7 Study number: KMX054

Type of study: *In vitro* CYP inhibition

Method: The potential for vandetanib (0.025-100 μg/mL) to inhibit cytochrome P450 enzymes was assessed by incubation of human hepatic microsomes with selective CYP substrates.

Study	Isozyme	IC_{50} (μg/mL)	K_i (μg/mL)	% activity remaining in presence of model inhibitor
KMX020	CYP1A2	>100	NC	15.1
	CYP2C9	>100	NC	21.0
	CYP2C19	>100	NC	50.9
	CYP2D6	25.3	12.6	14.0
	CYP3A4 (testosterone)	>100	NC	15.9
	CYP3A4 (midazolam)	>100	NC	16.1
KMX054	CYP2A6	>100	NC	31.2
	CYP2C8	>25	NC	40.4

NC: not calculated

11.2 *In vitro* 試験における *N*-脱メチル体の CYP アイソザイム活性に及ぼす阻害作用

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.4.9 Study number: KMX095

Type of study: *In vitro* CYP inhibition

Method: The potential for *N*-desmethyl-vandetanib (0.03-10 μM) to inhibit cytochrome P450 enzymes was assessed by incubation of human hepatic microsomes with selective CYP substrates. In addition, the potential for vandetanib and *N*-desmethyl-vandetanib to act as time dependent CYP inhibitors was assessed.

Isozyme	IC_{50} (μM)	K_i (μM)	Model inhibitor % activity remaining
CYP1A2	>10	NC	27.7
CYP2A6	>10	NC	7.9
CYP2B6	>10	NC	40.5
CYP2C8	>10	NC	79.6
CYP2C9	>10	NC	27.8
CYP2C19	>10	NC	31.8
CYP2D6	>10	NC	21.9
CYP2E1	>10	NC	31.9
CYP3A4/5 (midazolam)	>10	NC	12.0
CYP3A4/5 (testosterone)	>10	NC	24.4

NC: not calculated

11.3 *In vitro* 試験おけるバンデタニブの CYP アイソザイム活性に及ぼす誘導作用

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.4.8 Study number: KMX067

Type of study: *in vitro* CYP induction

Method: the potential for vandetanib (0.5-25 μM) to induce CYP1A2, 2C9 and 3A4 was assessed in human hepatocytes using selective CYP substrate assays.

	1A2		2C9		3A4	
Vandetanib (μM)	Fold induction	% of positive control	Fold induction	% of positive control	Fold induction	% of positive control
0.5	1.87	3.41	1.73	11.0	4.75	11.1
2	2.67	6.74	2.07	24.8	9.04	24.9
10	1.80	3.76	1.05	6.96	3.16	15.4
15	1.25	NA	0.539	NA	2.68	1.95
25	0.277	NA	0.369	NA	0.370	NA
Reference inducer	19.0	NA	7.57	NA	37.4	NA

Positive control inducers = 1A2 - β-naphthoflavone 20μM, 2C9 and 3A4 – rifampicin 20μM
NA not applicable

12. 薬物動態試験：排泄

12.1 マウスに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の放射能の排泄率

Test article: Vandetanib Location in CTD: 4.2.2.4.10 Study number: KMM068

Species	Mouse
Number of animals; Male or female	9 M & 9 F
Feeding condition;	Fed
Vehicle/formulation;	Suspension in 0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80
Route of administration;	p.o.
Method of administration;	Oral gavage
Dose (mg/kg);	50
Radionuclide;	^{14}C
Specific activity (μCi/mg);	10.27
Analyte	^{14}C
Analytical method(s);	LSC

	Percentage of dose recovered (%, Mean)				
Sex	Urine	Faeces	Carcass	Cagewash	Total
Male	10.06	55.12	10.21	7.48	82.87
Female[a]	9.44	62.90	2.81	8.24	83.38

[a] Results are mean of six animals. One of the 3 joint-housed animals died within 24h of dosing. HPMC: hydroxypropyl methylcellulose, LSC: liquid scintillation counting

12.2 ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口及び静脈内投与後の放射能の排泄率

Test article: Vandetanib

Location in CTD: 4.2.2.5.1 Study number: KMR006

Location in CTD: 4.2.2.4.11 Study number: KMR038

Species	Rat	Rat	Rat	Rat
Number of animals; sex	3 M & 3 F	3 M & 3 F	3 M & 3 F	3 M & 3 F
Feeding condition	Fed	Fed	Fed	Fed
Vehicle/formulation	45% w/v hydroxypropyl β-cyclodextrin in pH7 Sorenson's buffer	22.5% w/v hydroxypropyl β-cyclodextrin in pH7 Sorenson's buffer	0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v polysorbate 80	0.5% w/v hydroxypropyl β-cyclodextrin in pH7 Sorenson's buffer
Route of administration	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.
Method of administration	Oral gavage	Bolus	Oral gavage	Bolus
Dose (mg/kg)	5	5	5	5
Radionuclide	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C
Specific activity (μCi/mg)	22.1	22.1	19.24	18.49
Analytical method(s)	LSC	LSC	LSC	LSC
Study number	KMR006	KMR006	KMR038	KMR038

			Percentage of dose recovered (%, Mean)					
Study	Dose route	Sex	Urine	Faeces	Cagewash	Expired air	Carcass	Total
KMR006	p.o.	Male	8.18	70.03	5.67	ND	4.69	88.56
		Female	7.57	66.29	6.31	ND	7.86	88.03
	i.v.	Male	12.17	69.49	3.59	NA	6.45	91.70
		Female	9.42	58.22	6.81	NA	6.95	81.41
KMR038	p.o.	Male	5.3	82.4	1.4	NA	2.0	91.1
		Female	6.0	84.4	2.2	NA	1.7	94.2
	i.v.	Male	6.2	57.5	1.2	NA	1.5	66.4
		Female	4.9	72.7	2.3	NA	1.9	81.7

ND: not detected, NA: not applicable, HPMC: hydroxypropyl methylcellulose, LSC: liquid scintillation counting

12.3　イヌに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の放射能の排泄率

Test article: Vandetanib　　Location in CTD: 4.2.2.2.3　　Study number: KKD005
Location in CTD: 4.2.2.4.12　　Study number: KMD037

Species	Dog	Dog	Dog	Dog
Number of animals; sex	3 M	3 M	3 M	3 M
Feeding condition	Fasted	Fasted	Fed	Fed
Vehicle/formulation	0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	45% w/v hydroxyl-propyl β-cyclodextrin in pH7 Sorenson's buffer	0.5% w/v HPMC in 0.1% w/v aqueous polysorbate 80	45% w/v hydroxyl-propyl β-cyclodextrin in pH7 Sorenson's buffer
Route of administration	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.
Method of administration	Oral gavage	Bolus	Oral gavage	Infusion
Dose (mg/kg)	5	5	5	5
Radionuclide	^{14}C	^{14}C	^{14}C	^{14}C
Specific activity (μCi/mg)	8.1	8.1	9.61	10.4
Analytical method(s)	LSC	LSC	LSC	LSC
Study number	KKD005	KKD005	KMD037	KMD037

			Percentage of dose recovered (%, Mean)			
Study	Dose route		Urine	Faeces	Cagewash	Total
KKD005	p.o.	0-24	3.30	66.89	NA	
		0-120	4.37	84.62	1.22	90.21
	i.v.	0-24	6.06	45.57	NA	
		0-120	7.99	80.92	1.12	90.02
KMD037	p.o.	0-24	4.09	39.01	0.34	
		0-168	6.64	65.56	1.46	73.65
	i.v.	0-24	4.08	NR	0.18	
		0-168	6.69	69.59	1.11	77.38

NR:　not reported, only 1 of 3 dogs produced faeces in the 0-24 hour period. HPMC: hydroxypropyl methylcellulose, LSC: liquid scintillation counting, NA: not available

12.4 健康男性被験者に[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の放射能の排泄率

Test article: Vandetanib Location in CTD: 5.3.1.1.2 Study number: D4200C00025

Type of study: excretion balance in human subjects – see 2.6.5.8.5 for dosing details

	Percentage of dose recovered (%, Mean)		
Collection period (hours)	Urine	Faeces	Total
0-24	3.29	2.75	6.04
24-48	2.56	3.90	6.46
48-72	2.07	6.27	8.34
72-96	1.71	4.61	6.33
96-120	1.58	2.72	4.30
120-144	1.16	2.45	3.60
144-168	1.21	2.16	3.37
168-192	1.11	2.00	3.11
192-216	1.03	1.82	2.85
216-240	1.03	1.66	2.69
240-264	0.94	1.80	2.74
264-288	0.98	1.53	2.52
0-504	25.19	44.11	69.29

Samples were collected out to 504 hours and analysed. Daily data only presented to 288 hours.

12.5 薬物動態試験：胆管カニュレーションを施した雄ラットに[^{14}C]-バンデタニブを単回経口投与後の放射能の排泄率

Test article: Vandetanib | Location in CTD: 4.2.2.5.2 | Study number: KMR013

Species	Rat (bile duct cannulated)	Rat (bile duct cannulated)
Number of animals; sex	6 M	6 M
Feeding condition	Fed	Fed
Vehicle/formulation	22.5% w/v hydroxypropyl β–cyclodextrin in pH7 Sorenson's phosphate buffer	Rat bile from BDC rats dosed at 5 mg/kg [^{14}C]-vandetanib
Method of administration	Oral gavage	Intraduodenal
Dose (mg/kg)	5	NA
Dose (μCi)	77-87	4.1-4.3
Radionuclide	^{14}C	^{14}C
Specific activity (μCi/mg)	60.3	60.3
Analytical method	LSC, LC-RAD-MS	LSC, LC-RAD-MS

		Percentage of dose recovered (%, Mean)				
Dose	Time period	Urine	Faeces	Cagewash	Bile	Total
Vandetanib (n=5)	0-24	12.7	4.58	2.76	18.4	38.5
	0-72	20.9	20.8	5.26	26.9	73.8
Bile (n=6)	0-24	2.66	52.4	0.75	4.18	60.0
	0-72	4.78*	72.2*	1.91*	6.96*	85.8*

* n =5, LSC: liquid scintillation counting, LC-RAD-MS: liquid chromatography-radiochemical-mass spectrometry

13. 薬物動態学的薬物相互作用

該当項目なし

14. その他の非臨床薬物動態試験

該当項目なし