2.6.4　薬物動態試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 3
略号一覧 4
1 まとめ 5
1.1 吸収 6
1.2 分布 6
1.3 代謝 7
1.4 排泄 7
2 分析法 8
2.1 同位体標識化合物 8
2.2 放射能の測定 8
2.3 セリチニブ濃度の測定 8
2.4 代謝物の同定及び構造解析 9
3 吸収 9
4 分布 13
4.1 組織分布 13
4.2 蛋白結合及び血球移行 13
4.3 胎盤通過性 14
5 代謝（動物種間の比較） 14
5.1 *In vitro* 代謝 14
5.2 *In vivo* 代謝 15
6 排泄 18
6.1 尿，糞，及び胆汁中への排泄 18
7 薬物動態学的薬物相互作用 18
8 その他の薬物動態試験 19
9 考察及び結論 19
10 参考文献 20

表 一 覧

Table 1-1 セリチニブの非臨床薬物動態試験，TK 試験，臨床試験の一覧 5
Table 2-1 非臨床薬物動態試験で用いた主な血漿中セリチニブ濃度測定法 9
Table 2-2 バリデートされた血漿中セリチニブ濃度測定法 9
Table 3-1 単回投与試験又は TK 試験で得られた吸収に関する薬物動態パラメータ 10

Table 3-2 セリチニブを経口投与後の未変化体濃度の Cmax, AUC 11
Table 3-3 セリチニブの経口バイオアベイラビリティ 12
Table 3-4 セリチニブを静脈内投与後の PK パラメータ 12
Table 5-1 ラット，サル又はヒトに経口投与後に認められた代謝物 15
Table 5-2 ラット，サル又はヒトに経口投与後の血漿中未変化体／代謝物の AUC% 17
Table 5-3 ラット，サル又はヒトに経口投与後の糞中未変化体／代謝物排泄率 17
Table 6-1 ^{14}C-セリチニブを経口投与後の放射能及び未変化体排泄率 18

図 一 覧

Figure 2-1 $^{13}C_6$-又は ^{14}C-セリチニブの化学構造式 8
Figure 5-1 セリチニブの推定代謝経路 16

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug concentration	最高薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach the maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間
Vss	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

1 まとめ

マウス（Balb/C），ラット（HanWistar｛アルビノ｝又は Long Evans｛有色｝），イヌ（ビーグル），及びサル（カニクイザル）におけるセリチニブの吸収，分布，代謝，及び排泄（ADME）について，^{14}C-標識又は非標識セリチニブを用いて *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。

マウス及びラットは自由飲食下で，イヌ及びサルは 1 日 1 回の食事及び自由飲水下で，代謝ケージ内で飼育され，Table 1-1に示す用量のセリチニブを経口又は静脈内投与された。ヒトにおける ADME 試験の結果は[2.7.2-2.2.1 項]に示したが，比較のために本項にも記載した。

ラット，サル，及びヒトに ^{14}C-セリチニブを投与後，血漿，尿，及び糞を採取し，一部のラットにおいて胆汁を採取し，排泄及び代謝プロファイルを検討した[4.2.2.2-2-DMPK R0900773a], [4.2.2.2-5-DMPK R1200422], [5.3.3.1-1-CLDK378A2105]。有色及びアルビノラットにおける放射能の組織分布について定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）を用いて検討し[Table 2.6.5.5A-DMPK R0900773b], [Table 2.6.5.5B- DMPK R0900773b]，未変化体の肝臓，肺，骨髄，心臓，及び脾臓中の組織分布についてトキシコキネティクス（TK）試験で検討した[Table 2.6.5.5C-PCS-R0970057-01]。ラット，イヌ，サル，及びヒト *in vitro* 血漿蛋白結合率は，超遠心法により検討した[Table 2.6.5.6-DMPK R0900777]。

Table 1-1 セリチニブの非臨床薬物動態試験，TK 試験，臨床試験の一覧

動物種	核種	用量 (mg/kg)	投与溶媒	投与経路	投与期間	試験番号
マウス	非標識	20	溶液	p.o.	単回	RD-2008-50924
	非標識	5	溶液	i.v.	単回	RD-2008-50924
ラット	^{14}C	25	懸濁液	p.o.	単回	0900773
	^{14}C	25[a]	懸濁液	p.o.	単回	0900773
	非標識	25[b]	懸濁液	p.o.	反復	0970057
	非標識	50[b]	懸濁液	p.o.	反復	0970057
	非標識	100[b,c]	懸濁液	p.o.	反復	0970057
	非標識	3	懸濁液	p.o.	反復	1270164
	非標識	10	懸濁液	p.o.	反復	1270164
	非標識	30	懸濁液	p.o.	反復	1270164
	^{14}C	10	溶液	i.v.	単回	0900773
	^{14}C	10[a]	溶液	i.v.	単回	0900773
イヌ	非標識	20	懸濁液	p.o.	単回	0700555
	非標識	5	溶液	i.v.	単回	0700555
	非標識	5	溶液	i.v.	単回	0700555
サル	^{14}C	30	懸濁液	p.o.	単回	1200422
	非標識	60	懸濁液	p.o.	単回	0800227
	非標識	3	懸濁液	p.o.	反復	1270165
	非標識	10	懸濁液	p.o.	反復	1270165
	非標識	30	懸濁液	p.o.	反復	1270165

動物種	核種	用量 (mg/kg)	投与溶媒	投与経路	投与期間	試験番号
	^{14}C	10	溶液	i.v.	単回	1200422
	非標識	5	溶液	i.v.	単回	0800227
ヒト	^{14}C	9.14[d]	カプセル	p.o.	単回	CLDK378A2105
	非標識	10.9[e]	カプセル	p.o.	反復	CLDK378X2101

a) 有色及びアルビノラットにおける組織分布，全身オートラジオグラフィー

b) アルビノラット 4 週間パイロット TK 試験での組織分布

c) 月・木・土曜日に投与

d) 試験に参加した健康成人被験者 6 名の平均体重 82.05 kg 及び投与量 750 mg から算出

e) 平均体重 68.8 kg 及び投与量 750 mg から算出

1.1 吸収

セリチニブを経口投与したときの吸収率はラットで 37%，サルで 40%以上，ヒトで 25%以上と推定された。ラット，サル，及びヒトにおける吸収は遅く，Tmax は 6～24 時間であった。経口バイオアベイラビリティは，マウス，ラット，及びサルで 40%～60%であったのに対して，イヌではほぼ 100%であったが，イヌでは食後投与のために吸収率が増加した可能性が考えられる。

13 週間反復投与 TK 試験の結果から，ラット及びサルにセリチニブを投与後の Cmax 及び AUC は，用量比をやや上回る増加を示した[Table 2.6.7.3]。いずれの動物種においても顕著な性差は認められなかった。1 日 1 回反復投与後の 73 日目において，投与 1 日目と比較してラットでは顕著な AUC の増加は認められなかったが，サルでは最大 2.7 倍の増加が認められた。ヒトにおいて，セリチニブを単回投与後の Cmax 及び AUC は 50～750 mg/day の範囲で用量依存的な増加を示したが，反復投与後では用量比を上回る増加を示し，750 mg/day を 3 週間投与後の AUC の累積比は 6.2 であった[2.7.2-2.3.1 項]。

静脈内投与後の全身クリアランスは，マウスで 1.6 L/h/kg，ラットで 1.49 L/h/kg，イヌで 0.552 L/h/kg，サルで 0.366～0.78 L/h/kg であった。マウス，ラット，イヌ，及びサルにおける定常状態分布容積は 6.5～20 L/kg と高く，半減期は 6.2～29 時間と長かった。ヒトに 400～750 mg を単回経口投与後の半減期も同様に 41.2 時間と長かった。

1.2 分布

定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）による検討から，ラットに ^{14}C-セリチニブを単回経口投与したとき，ほとんどの組織中の放射能濃度は血液中より高かった。高濃度に分布した組織は，腸管壁，脳下垂体，ブドウ膜，胆汁，副腎皮質，ハーダー氏腺，肝臓，脾臓，リンパ節，肺，腎臓，甲状腺，骨髄，副腎髄質，膵臓，胸腺，及び唾液腺であった。脳に対する移行性は他の組織に比べて低いものの，セリチニブ又は代謝物が血液脳関門を通過することが示唆された。精巣に対する移行性もみられた。投与 168 時間後においても，分泌腺（脳下垂体，ハーダー氏腺），及びブドウ膜に比較的高濃度の分布が認められ，肝臓，精巣，精巣上体，腎臓，皮膚，及

び脾臓で放射能濃度が定量可能であった。脳下垂体，ハーダー氏腺，ブドウ膜における組織／血液中放射能濃度比は，血液中放射能濃度が定量可能であった投与後 24 時間まで経時的に増加した。ブドウ膜などのメラニン含有組織に対する特異的な結合も認められた。

4 週間パイロット毒性試験における検討から，組織／血漿中の未変化体の AUC 比は約 70 倍（骨髄），30 倍（心臓），110 倍（肝臓），180 倍（肺），及び 115 倍（脾臓）であり，未変化体濃度は血漿中に比べて組織中で高かった。

妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた毒性試験における検討から，ラット及びウサギのいずれにおいても，胎児の血漿中未変化体濃度は母動物の 1/10～1/20 であった。

セリチニブの血液／血漿濃度比は 50～10000 ng/mL の範囲では濃度によらず一定であり，サル（2.59），ラット（1.72），イヌ（1.38），ヒト（1.35）の順に高かった。血球移行率は 0.582～0.777 であり，検討した動物種では血漿よりも血球に分布しやすかった。

1.3 代謝

ラット，サル，及びヒトにおけるセリチニブの代謝について検討した。セリチニブの主な一次代謝物は，一酸化体，O-脱アルキル化体，S-脱アルキル化体，及び N-ホルミル化体であった。さらに，二次代謝物として二酸化体，グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体，脱水素体が認められ，O-脱アルキル化体に対するチオール付加体もみられた。

セリチニブを経口又は静脈内投与したラットの血漿中には未変化体のみが認められ，代謝物は認められなかった。サルの血漿中には主に未変化体が認められたが（総 AUC の 84.4%），代謝物が 9 種類認められ，各代謝物の割合は最大で総 AUC の 3.6%であった。ヒトの血漿中に主に認められたのは未変化体であり（総 AUC の 81.6%），11 種類の代謝物が認められたが，各代謝物の割合は最大で総 AUC の 2.3%であった。11 種の代謝物のうち 5 種類はラット及びサルの血漿中で認められなかったが，そのうち 2 種類はラット及びサルの糞中に認められた。

いずれの動物種においても，投与されたセリチニブの 60%～80%が未変化体として糞中に排泄された。糞中に排泄された代謝物は投与量の 8.7%以下であった。尿中にはほとんど排泄されなかったため，尿中の代謝物パターンは検討できなかった。

代謝物の生成パターンは *in vitro* と *in vivo* で概ね類似していたが，3 種類の代謝物が *in vitro* 系のみで認められた。

1.4 排泄

ラット，サル又はヒトに ^{14}C-セリチニブを経口投与したとき，いずれの動物種においても投与された放射能は主に糞中に排泄され（91.0%～101%），尿中にはほとんど排泄されなかった。胆管カニュレーション処置したラットでは，静脈内投与後の放射能の 65%が胆汁中，30%が糞中に排泄され，尿中に排泄されたのは 1%以下であった。このことから，セリチニブの排泄には，胆汁を介する排泄と腸管への分泌の両方が関与していることが示唆された。胆管カニュレーション

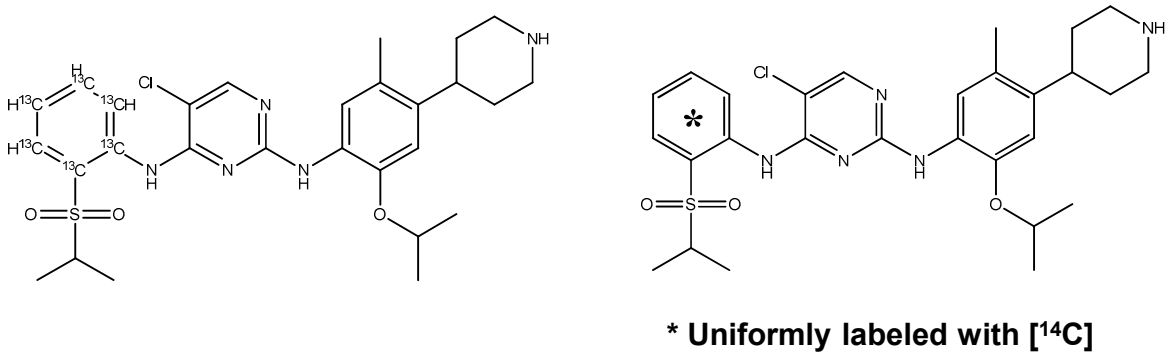
処置したラットに経口投与したときの胆汁中，糞中，尿中排泄率は，それぞれ 24%，65%，1%であった。

2 分析法

2.1 同位体標識化合物

放射性標識 ^{14}C-セリチニブ及び安定同位体 $^{13}C_6$-セリチニブは，ノバルティス ファーマ社の同位体研究所（バーゼル，スイス）において合成された[4.2.2.1-1-DMPK R0800368a], [4.2.2.1-2-DMPK R1200395], [4.2.2.1-3-DMPK R0800367-01]。各標識体の化学構造式をFigure 2-1に示す。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した化学的純度は，いずれも 99%以上であった。放射能検出器付 HPLC で測定した ^{14}C-セリチニブの放射化学的純度は 98.5%以上であった。

Figure 2-1 $^{13}C_6$-又は ^{14}C-セリチニブの化学構造式



*** Uniformly labeled with [^{14}C]**

2.2 放射能の測定

試料中の放射能は，溶液を直接，又はホモジネート後にサンプルオキシダイザーで燃焼後，又は溶解剤で溶解後に，シンチレーターを加えて，液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定した。代謝物プロファイル検討試験では，HPLC カラムからの溶出液中放射能を，インライン検出器で分析，又は分画してマイクロプレートシンチレーションカウンターにより測定した。

2.3 セリチニブ濃度の測定

動物及びヒト血漿中のセリチニブ濃度は，液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。非臨床薬物動態試験で用いた血漿中セリチニブの濃度測定法をTable 2-1に，トキシコキネティクス試験で用いたバリデートされた濃度測定法をTable 2-2に示す。動物及びヒトに ^{14}C-セリチニブを投与後の血漿，尿，糞，及び胆汁中の未変化体濃度は，放射能検出器付 HPLC を用いて定量した。

セリチニブはマウス血漿中で 28 日間（-85°C），ラット血漿中で 195 日間（≤-65°C），ウサギ血漿中で 111 日間（-85°C），サル血漿中で 190 日間（≤-65°C）の安定性が確認された。

Table 2-1 非臨床薬物動態試験で用いた主な血漿中セリチニブ濃度測定法

動物種	測定法	定量下限	内部標準物質	Source
マウス	LC-MS/MS	1 ng/mL	LDM912	4.2.2.2-1-RD-2008-50924
ラット	LC-MS/MS	1 ng/mL	$^{13}C_6$-ceritinib	4.2.2.2-2-DMPK R0900773a
イヌ	LC-MS/MS	5 ng/mL	Gliburide	4.2.2.2-3-DMPK R0700555-01
イヌ	LC-MS/MS	2.5 ng/mL	Gliburide	4.2.2.2-4-DMPK R0700555B
サル	LC-MS/MS	10 ng/mL	$^{13}C_6$-ceritinib	4.2.2.2-5-DMPK R1200422

Table 2-2 バリデートされた血漿中セリチニブ濃度測定法

動物種	測定法	定量下限	内部標準物質	Source
マウス	LC-MS/MS	1 ng/mL	$^{13}C_6$-ceritinib	Table 2.6.5.2A-DMPK R1300097
ラット	LC-MS/MS	1 ng/mL	$^{13}C_6$-ceritinib	Table 2.6.5.2B-DMPK R0900827, Table 2.6.5.2B-DMPK R0900827-01
ウサギ	LC-MS/MS	1 ng/mL	$^{13}C_6$-ceritinib	Table 2.6.5.2C-DMPK R1300552
サル	LC-MS/MS	1 ng/mL	$^{13}C_6$-ceritinib	Table 2.6.5.2D-DMPK R0900827a, Table 2.6.5.2D-DMPK R0900827a-01

2.4 代謝物の同定及び構造解析

ラット，サル又はヒトに ^{14}C-セリチニブを投与後の代謝物は，放射能検出器付 HPLC を用いて定量した。代謝物の同定は LC-MS/MS 法による構造解析及び非標識の標準化合物との比較により実施した [Table 2.6.5.9A-DMPK R0900773a], [Table 2.6.5.9B-DMPK R1200422], [5.3.3.1-1-CLDK378A2105]。

3 吸収

^{14}C 標識又は非標識セリチニブを投与したときの吸収に関するパラメータをTable 3-1に示す。経口投与後のセリチニブの吸収は遅く，単回投与後のラット，サル，及びヒトの血漿中 Tmax は 6～24 時間であった。ラット及びサルにおける吸収率は，それぞれ 37%及び 40%以上であり，ヒトにおいては 25%以上と推定された。

Table 3-1 単回投与試験又は TK 試験で得られた吸収に関する薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg/day)	Tmax (h) 放射能	Tmax (h) 未変化体	吸収率 (%) [a]	Source
マウス	20 [b]		7		Table 2.6.5.3A-RD-2008-50924
ラット	25 [b]	12	12	37	Table 2.6.5.3A-DMPK R0900773a
	3 [c]		7(雄), 10(雌)		4.2.3.2-5-1270164-Table 4-7
	10 [c]		5(雄), 7(雌)		4.2.3.2-5-1270164-Table 4-7
	30 [c]		5(雄), 5(雌)		4.2.3.2-5-1270164-Table 4-7
イヌ	20 [b]		8		Table 2.6.5.3A-DMPK R0700555-01
サル	30 [b]	7～24	7～24	≥40	Table 2.6.5.3A-DMPK R1200422
	60 [b]		13 ± 9.2		Table 2.6.5.3A-DMPK R0800227-01
	3 [c]		3～7(雄), 3～5(雌)		4.2.3.2-9-1270165-Appendix 5-Table 4-1
	10 [c]		3(雄), 3～7(雌)		4.2.3.2-9-1270165-Appendix 5-Table 4-2
	30 [c]		5～10(雄), 5～7(雌)		4.2.3.2-9-1270165-Appendix 5-Table 4-3
ヒト	750 mg/body	6～10	6～12	≥25	5.3.3.1-1-CLDK378A2105-Table 11-4, Table 11-6

a) 経口及び静脈内投与後の血漿中放射能濃度 AUC の比較又は放射能の排泄率からの推定値

b) 単回投与

c) 13 週間反復投与試験の Day 73

各動物種における用量と曝露量の関係性について比較するため，用量別の Cmax，AUC 及び用量で標準化した Cmax，AUC をTable 3-2に示す。

ラット 13 週間反復投与 TK 試験において，3～30 mg/kg の用量範囲での投与 1 日目（単回投与後）の曝露量は，わずかに用量比を上回る増加を示した。反復投与 73 日目の曝露量は，3～10 mg/kg ではわずかに用量比を上回る増加を示したが，10～30 mg/kg では用量比に従った増加であった。曝露量に顕著な性差はみられなかった。投与 1 日目に対する投与 73 日目の AUC の比は 1.1～1.8 であり，性別及び用量によらず反復投与による影響は大きくなかった[4.2.3.2-5-1270164-Appendix 5-Table 2-4]。ラット 26 週間反復投与 TK 試験において，3～20 mg/kg の用量範囲で投与したときも，13 週間反復投与時と同様の結果であった[2.6.6-3.6 項]。

サル 13 週間反復投与 TK 試験において，3～30 mg/kg の用量範囲での投与 1 日目（単回投与後）の曝露量はわずかに用量比を上回る増加を示し，反復投与 73 日目の曝露量は用量比を上回る増加を示した。曝露量に顕著な性差はみられなかった。投与 1 日目に対する投与 73 日目の AUC の比は用量増加に伴って増加する傾向がみられ，最高用量（30 mg/kg/day）における比は最大 2.7 倍であった[4.2.3.2-9-1270165-Appendix 5-Table 2-3]。サル 39 週間反復投与 TK 試験において，3～30 mg/kg の用量範囲で投与したときも，13 週間反復投与時と同様の結果であった[2.6.6-3.10 項]。

ヒトにおいて，50～750 mg を単回投与後の Cmax 及び AUC は用量比に従った増加を示した[2.7.2-Figure 3-1]。

バイオアベイラビリティは，マウスで 55%，ラットで 48%，サルで 43%～58%であった（Table 3-3）。これらの動物種に比べてイヌではほぼ 100%と高かったが，食事の影響により他の動物よりも高くなっている可能性が考えられる。

単回静脈内投与後の血漿中未変化体濃度の半減期はマウスで 6.2 時間，ラットで 9.7 時間，イヌで 21 時間，サルで 14.5～29 時間であり，ヒトでは 41.2 時間であった（Table 3-4）。静脈内投与後の全身クリアランスは，マウスで 1.6 L/h/kg，ラットで 1.49 L/h/kg，イヌで 0.552 L/h/kg，サルで 0.366～0.78 L/h/kg であった。定常状態分布容積はマウスで 9.7 L/kg，ラットで 19.9 L/kg，イヌで 13.5 L/kg，サルで 6.53～13.5 L/kg であった。

Table 3-2　セリチニブを経口投与後の未変化体濃度の Cmax, AUC

動物種	用量 (mg/kg/day)	Day	性	Cmax (ng/mL)	AUC [a] (ng·h/mL)	Cmax/用量 (ng/mL)/(mg/kg)	AUC/用量 (ng·h/mL)/(mg/kg)	Source
マウス	20	単回	雄	388 [b]	5750 [b]	19.4	289	Table 2.6.5.3A-RD-2008-50924
ラット	25	単回	雄	363	8330	14.5	333	Table 2.6.5.3A-DMPK R0900773a
	3	1	雄	91.3	1330	30.4	445	4.2.3.2-5-1270164-Table 4-7
			雌	67.1	955	22.4	318	
	3	73	雄	126	2010	42.0	670	
			雌	115	1720	38.3	574	
	10	1	雄	490	7270	49.0	727	
			雌	382	6160	38.2	616	
	10	73	雄	633	10200	63.3	1020	
			雌	720	9790	72.0	979	
	30	1	雄	1720	26900	57.3	898	
			雌	1470	22100	49.0	735	
	30	73	雄	1710	29600	57.0	986	
			雌	1970	31100	65.7	1040	
イヌ	20	単回	雄	1060	37900	53.0	1900	Table 2.6.5.3A-DMPK R0700555-01
サル	30	単回	雄	881	35500	29.4	1183	Table 2.6.5.3A-DMPK R1200422
	60	単回	雄	947	45100	15.8	752	Table 2.6.5.3A-DMPK R0800227-01
	3	1	雄	39.3	591	13.1	197	4.2.3.2-9-1270165-Table 4-4
			雌	27.3	378	9.11	126	
	3	73	雄	35.7	453	11.9	151	
			雌	31.0	363	10.3	121	
	10	1	雄	178	2550	17.8	255	
			雌	107	1650	10.7	165	
	10	73	雄	260	3700	26.0	370	
			雌	271	3740	27.1	374	

動物種	用量 (mg/kg/day)	Day	性	Cmax (ng/mL)	AUC [a] (ng·h/mL)	Cmax/用量 (ng/mL)/(mg/kg)	AUC/用量 (ng·h/mL)/(mg/kg)	Source
	30	1	雄	636	11000	21.2	366	
			雌	547	9110	18.3	304	
	30	73	雄	1570	29900	52.2	995	
			雌	1180	19000	39.4	635	
ヒト	9.14 [c]	単回	男	228	11200	24.9 [c]	1230 [c]	5.3.3.1-1-CLDK378A2105-Table 11-6
	10.9 [d]	21	男女	1100	23800	101	2183	5.3.5.2-3-CLDK378X2101-Table 11-27

a) 単回投与では AUClast，反復投与では AUC0-24h を記載

b) 分子量 558.2 を用いて，単位を変換

c) 平均体重 82.05 kg 及び投与量 750 mg から算出

d) 平均体重 68.8 kg 及び投与量 750 mg から算出

Table 3-3 セリチニブの経口バイオアベイラビリティ

動物種	用量 (mg/kg)	バイオアベイラビリティ (%)	Source
マウス	20	54.6	Table 2.6.5.3A-RD-2008-50924
ラット	25	48.3	Table 2.6.5.3A-DMPK R0900773a
イヌ	20	119	Table 2.6.5.3A-DMPK R0700555-01
サル	30	43	Table 2.6.5.3A-DMPK R1200422
	60	58	Table 2.6.5.3A-DMPK R0800227-01

Table 3-4 セリチニブを静脈内投与後の PK パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	CL (L/h/kg)	Vss (L/kg)	T1/2 (h)	Source
マウス	5	1.60 ± 0.132	9.7 ± 0.6	6.2 ± 0.5	Table 2.6.5.3C-RD-2008-50924
ラット	10	1.49 ± 0.342	19.9 ± 0.49	9.7 ± 1.2	Table 2.6.5.3C-DMPK R0900773a
イヌ	5	0.552	13.5	21	Table 2.6.5.3C-DMPK R0700555-01
サル	10	0.366	6.53	14.5	Table 2.6.5.3C-DMPK R1200422
	5	0.78	13.5	29	Table 2.6.5.3C-DMPK R0800227-01
ヒト [a, b]	9.14（経口）	1.15 ± 0.728	63.7 ± 32.9	41.2 ± 6.44	5.3.3.1-1-CLDK378A2105-Table 11-6

a) 平均体重 82.05 kg 及び投与量 750 mg から算出

b) CL/F 及び Vss/F を記載

4 分布

4.1 組織分布

定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）又は 4 週間パイロット毒性試験により，ラットにおける組織分布について検討した[Table 2.6.5.5A-DMPK R0900773b], [Table 2.6.5.5B-DMPK R0900773b], [Table 2.6.5.5C-PCS-R0970057-01]。

有色雄ラット（Long Evans Hooded）に ^{14}C-セリチニブを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，ほとんどの組織中の放射能濃度は血液中より高かった[Table 2.6.5.5B-DMPK R0900773b]。組織中と血液中の放射能濃度の AUC 比（組織中 AUC／血液中 AUC）は，腸管壁（413），脳下垂体（211），ブドウ膜（176），胆汁（155），副腎皮質（72.4），ハーダー氏腺（62.8），肝臓（52.6），脾臓（47.6），リンパ節（45.1），肺（37.2），腎臓（12.9～32.8），甲状腺（30.3），骨髄（28），副腎髄質（26.5），膵臓（24.6），胸腺（21.3），及び唾液腺（20.2）の順に高かった。脳と血液の AUC 比は 0.148 であり，他の組織に比べて移行性は低いものの，セリチニブ又は代謝物が血液脳関門を通過することが示唆された。投与後 168 時間において放射能濃度が定量可能であった組織は，脳下垂体，ハーダー氏腺，肝臓，精巣，精巣上体，腎臓，皮膚，及び脾臓であった。脳下垂体，ハーダー氏腺，ブドウ膜における組織／血液中放射能濃度比は，血液中放射能濃度が定量可能であった投与後 24 時間まで経時的に増加した。精巣中と血液中の放射能濃度の Cmax 比は 0.223 であり，精巣に移行することが示された。投与後 168 時間におけるブドウ膜中の放射能濃度は，アルビノラット（HanWistar）で測定不能であったが，有色ラット（Long Evans Hooded）で 8160 ngEq/g であったことから，セリチニブ又は代謝物がブドウ膜のメラニンに結合することが示された。

また，4 週間パイロット毒性試験において，アルビノラット（HanWistar）に 25 又は 50 mg/kg を 1 日 1 回，及び 100 mg/kg を週 3 回（月・木・土曜日）投与したときの，骨髄，心臓，肝臓，肺，及び脾臓中の未変化体濃度について検討した[Table 2.6.5.5C-PCS-R0970057-01]。組織／血漿中 AUC 比は約 70 倍（骨髄），30 倍（心臓），110 倍（肝臓），180 倍（肺），及び 115 倍（脾臓）であり，血漿中に比べて組織中濃度が高かった。4 週間パイロット毒性試験で得られた未変化体の組織／血漿中濃度比は，QWBA で得られた放射能の組織／血液中濃度比よりも高いことから，未変化体と代謝物の分布パターンは異なる可能性が示唆された。

4.2 蛋白結合及び血球移行

ラット，イヌ，サル，及びヒトの *in vitro* 血球移行性及び血漿蛋白結合率を 50～10000 ng/mL の濃度範囲で検討した[Table 2.6.5.6-DMPK R0900777]。

セリチニブの血液／血漿濃度比は 50～10000 ng/mL の範囲では濃度によらず一定であり，サル（2.59），ラット（1.72），イヌ（1.38），ヒト（1.35）の順に高かった。血球移行率はサル（0.777），イヌ（0.676），ラット（0.671），ヒト（0.582）であり，検討した動物種では血漿よりも血球に分布しやすいことが示された。

50～10000 ng/mL の範囲における血漿蛋白結合率は濃度によらず高く，98.5%（イヌ），98.3%（ラット），97.2%（ヒト），94.6%（サル）であった。ヒトにおける血清中蛋白結合率は 97.6%～98.6%であり，血漿中蛋白結合率と同程度であったことから，抗凝固薬として用いたヘパリンは蛋白結合に影響しないことが示された。

4.3 胎盤通過性

妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた毒性試験において，母動物及び胎児の血漿中濃度を測定し，胎盤通過性について検討した[Table 2.6.7.13A-1370073], [Table 2.6.7.13B-1370072]。

妊娠ラットにセリチニブ 10 又は 50 mg/kg/day を経口投与したとき，妊娠 16 日目における投与 3 時間後の母動物の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 137 又は 648 ng/mL であり，妊娠 17 日目における投与 3 時間後の胎児血漿中未変化体濃度はそれぞれ 9.23 又は 61.2 ng/mL であった。妊娠ウサギにセリチニブ 2，10 又は 25 mg/kg/day を経口投与したとき，妊娠 19 日目における投与 3 時間後の母動物の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 23.7，123 又は 528 ng/mL であり，妊娠 20 日目における投与 3 時間後の胎児血漿中未変化体濃度はそれぞれ 1.58，6.50 又は 41.2 ng/mL であった。ラット及びウサギのいずれにおいても，胎児の血漿中未変化体濃度は母動物の 1/10～1/20 であった。

5 代謝（動物種間の比較）

5.1 *In vitro* 代謝

ラット，サル，ヒトの肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いて，*in vitro* 代謝について検討した[Table 2.6.5.10A-DMPK R1000033], [5.3.2.2-3-DMPK R0900839]。ラット肝細胞を用いてセリチニブをインキュベートしたとき，代謝物の生成は認められなかった。代謝物の生成パターンは *in vitro* と *in vivo* で類似していたが，M37.3（スルフォニルプロピル基脱離体）はヒト及びサル肝細胞，M25.7（水酸化体のグルクロン酸抱合体）はサル肝細胞，M27.5（水酸化体）はヒト及びサル肝細胞，ヒト肝ミクロソームの *in vitro* 系のみで生成が認められた。

蛋白に対する共有結合性について，蛋白と共有結合することが報告されている L746530 を陽性対照として，ラット及びヒトの肝細胞又は肝ミクロソームを ^{14}C-セリチニブとインキュベートしたときの抽出物の回収量を測定することにより検討した[Table 2.6.5.10B-DMPK R1000487]（Chauret et al. 1995）。NADPH を添加した肝ミクロソームとインキュベートしたとき，抽出物に回収されなかった放射能量は，陽性対照として用いた L746530 に比べてセリチニブでは 1/12（ヒト）又は 1/34（ラット）であった。また，肝細胞と 4 時間インキュベートしたときの抽出物に回収されなかった放射能量は，L746530 に比べてセリチニブでは 43%（ヒト）又は 34%（ラット）低かった。

5.2 *In vivo* 代謝

^{14}C-セリチニブをラット，サル，及びヒトに投与後の代謝物について検討した[Table 2.6.5.9A-DMPK R0900773a], [Table 2.6.5.9B-DMPK R1200422], [5.3.3.1-1-CLDK378A2105]。血漿及び排泄物中にみられた代謝物をTable 5-1に，推定代謝経路をFigure 5-1に示す。

In vivo で認められたセリチニブの主な一次代謝物は，一酸化体（M33.4, M34.5, M35.8, M46.6），O-脱アルキル化体（M32.9），S-脱アルキル化体（M21.6），及び N-ホルミル化体（M52.0）であった。さらに，二次代謝物として二酸化体，グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体，脱水素体が認められ，O-脱アルキル化体に対するチオール付加体もみられた。

ラット，サル，及びヒトにおける血漿中の未変化体及び代謝物曝露量をTable 5-2に示す。ラットの血漿中には未変化体のみが認められ，代謝物は認められなかった。サルの血漿中には主に未変化体が認められたが（総 AUC の 84.4%），代謝物も 9 種類認められ，各代謝物の割合は最大で総 AUC の 3.6%であった。ヒトの血漿中においても主に認められたのは未変化体であり（総 AUC の 81.6%），11 種類の代謝物が認められ，各代謝物の割合は最大で総 AUC の 2.3%であった。11 種の代謝物のうち M23.6，M35.8，M46.6，M48.8，及び M52.0 はラット及びサルの血漿中で認められなかったが，M23.6 及び M35.8 についてはラット及びサルの糞中に認められた。M46.6，M48.8，及び M52.0 の血漿中の AUC%は 2.0%以下であった。

ラット，サル，及びヒトにおける糞中の未変化体及び代謝物の排泄率をTable 5-3に示す。

ラット及びサルにおいて，投与された ^{14}C-セリチニブの 80.4%（ラット）及び 60.2%（サル）が糞中に未変化体として排泄された。最も多く認められた代謝物は，M35.8（サルで 8.7%）であり，M33.4 も比較的多かったが（ラットで 6.13%，サルで 5.90%），それ以外の代謝物は 3.5%以下であった。

ヒトにおいても，ラット及びサルと同様に投与された ^{14}C-セリチニブの 68.0%が糞中に未変化体として排泄された。糞中の代謝物の排泄率は 23%であり，最も多かったのは M35.8（6.5%）で，それ以外の代謝物の排泄率は 3.9%以下であった。

ラット，サル，及びヒトのいずれについても，投与された ^{14}C-セリチニブ由来の放射能はほとんど尿中に排泄されなかったため，尿中の代謝物パターンは検討できなかった。

Table 5-1 ラット，サル又はヒトに経口投与後に認められた代謝物

代謝物	ラット	サル	ヒト
未変化体	P, F, B	P, F	P, F
M21.6	F, B	P, F	-
M23.6	F, B	F	P, F
M26.9	B	P	P
M27.6	B	P, F	P
M29.5	F, B	F	-
M30.4	-	F	F

代謝物	ラット	サル	ヒト
M30.6	F	F	-
M32.9	F, B	P, F	P, F
M33.4	F, B	P, F	P, F
M34.5	-	P, F	P, F
M35.8	F, B	P, F	P, F
M36.8	F, B	-	-
M43.1	-	P, F	-
M46.1	-	P, F	P, F
M46.6	-	-	P, F
M48.8	-	-	P, F
M52.0	-	-	P, F

P，F，B はそれぞれ血漿，糞，胆汁中に代謝物が認められた，「-」は代謝物が認められなかったことを示す。
尿中には ^{14}C-セリチニブ投与後の標識化合物がほとんど排泄されなかったため，尿中代謝物は評価していない。

Figure 5-1　　セリチニブの推定代謝経路

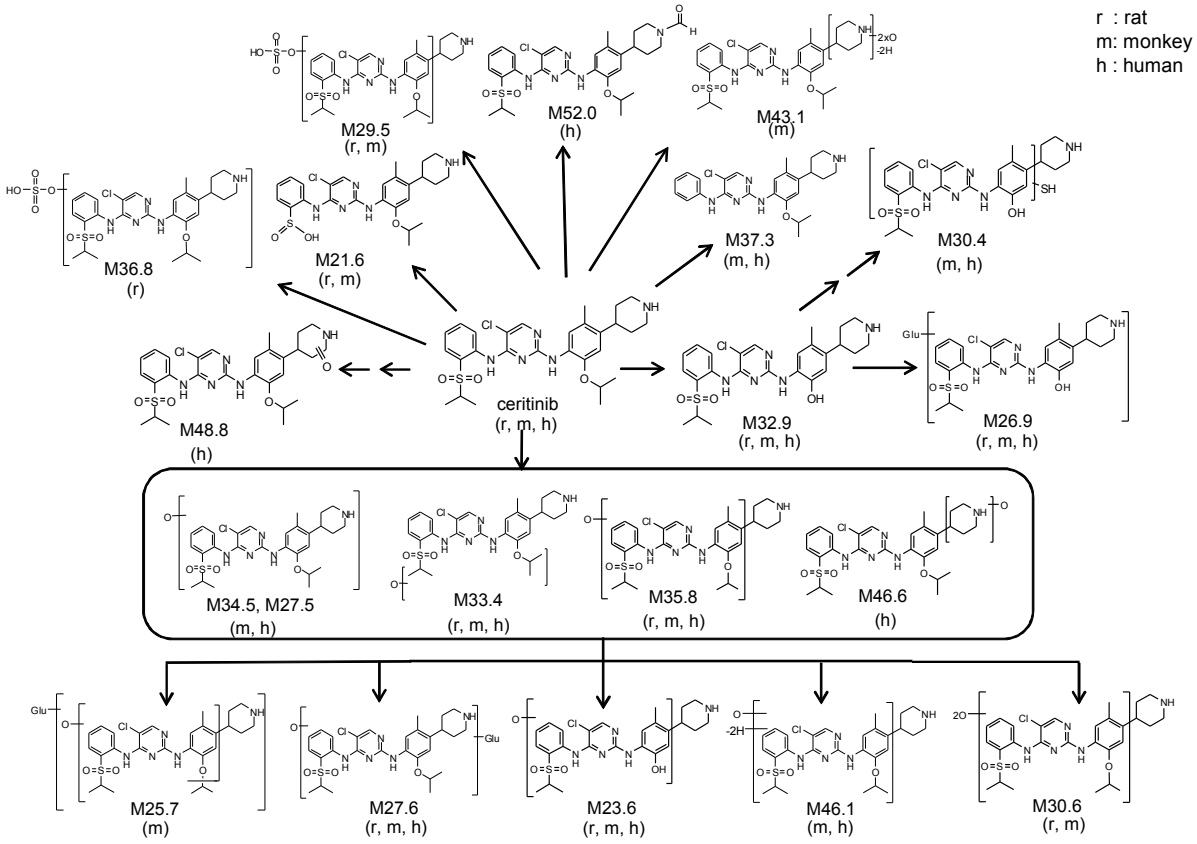


Table 5-2 ラット，サル又はヒトに経口投与後の血漿中未変化体／代謝物の AUC%

代謝物	AUC%：放射性化合物の総 AUC に対する未変化体／代謝物の割合		
	ラット	サル	ヒト
未変化体	100	84.4	81.6
M21.6	-	3.60	-
M23.6	-	-	1.2
M26.9	-	2.20	1.1
M27.6	-	2.50	1.4
M32.9	-	0.40	1.9
M33.4	-	1.60	1.6
M34.5	-	0.50	1.9
M35.8	-	-	1.8
M43.1	-	1.80	-
M46.1	-	3.10	2.3
M46.6	-	-	1.7
M48.8	-	-	1.7
M52.0	-	-	2.0

Source: Table 2.6.5.9A-DMPK R0900773a, Table 2.6.5.9B-DMPK R1200422, 5.3.3.1-1-CLDK378A2105

- 検出不能

M35.8 は LC-MS/MS 測定のみでわずかに検出された。

Table 5-3 ラット，サル又はヒトに経口投与後の糞中未変化体／代謝物排泄率

代謝物	糞中排泄率（% of dose）		
	ラット	サル	ヒト
未変化体	80.4	60.2	68.0
M21.6	1.42	2.70	-
M23.6	1.44	2.20	3.9
M29.5	1.57	0.80	-
M30.4	-	3.40	2.1
M30.6	1.43	0.60	-
M32.9	2.89	2.70	1.8
M33.4	6.13	5.90	1.4
M34.5	-	0.40	1.2
M35.8	3.46	8.70	6.5
M36.8	1.86	-	-
M46.1	-	0.40	1.6
M46.6	-	-	1.1
M48.8	-	-	1.4
M52.0	-	-	2.2

Source: Table 2.6.5.9A-DMPK R0900773a, Table 2.6.5.9B-DMPK R1200422, 5.3.3.1-1-CLDK378A2105

- 検出不能

6 排泄

6.1 尿，糞，及び胆汁中への排泄

ラット，サル又はヒトに ^{14}C-セリチニブを経口投与したときの尿糞中放射能及び未変化体排泄率をTable 6-1に示す。検討したいずれの動物種においても，投与された放射能は主に糞中に排泄され（91.0%～101%），尿中にはほとんど排泄されなかった。一方，24 時間までの放射能の糞中排泄率は 18.4%～33.2%であり，排泄速度は緩徐であった。糞中には主に未変化体として排泄され（60.2%～80.4%），代謝物として排泄されたのは最大でも 8.7%であった（Table 5-3）。

胆管カニュレーション処置したラットに ^{14}C-セリチニブを静脈内投与したとき，投与された放射能の 65%は胆汁中に排泄され，30%は糞中に排泄された[Table 2.6.5.14-DMPK R0900773a]。このことから，セリチニブの排泄には，胆汁を介する排泄と腸管への分泌の両方が関与していることが示唆された。尿中への排泄率はほとんど認められなかった（0.62%）。胆管カニュレーション処置したラットに ^{14}C-セリチニブを経口投与した場合には，65.0%が糞中に，24.3%が胆汁中に排泄された。

Table 6-1 ^{14}C-セリチニブを経口投与後の放射能及び未変化体排泄率

動物種	用量（mg/kg）	糞中排泄率（%）			尿中排泄率（%）		
		放射能		未変化体	放射能		未変化体
		0-24 h	0-168 h [a]	0-72 h	0-24 h	0-168 h	0-72 h
ラット	25	33.2	101	80.4	0.0498	0.180	-
サル	30	18.4	92.3	60.2	0.41	0.71	-
ヒト [b]	9.14	20.9	91.0	68	0.510	1.2	-

Source: 2.6.5.13A-DMPK R0900773a, Table 2.6.5.9A-DMPK R0900773a, Table 2.6.5.13B-DMPK R1200422, Table 2.6.5.9B-DMPK R1200422, 5.3.3.1-1-CLDK378A2105

a) ヒトは 0-384 h

b) 平均体重 82.05 kg 及び投与量 750 mg から算出

7 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト試料を用いた *in vitro* 薬物相互作用試験の結果の詳細は[2.7.2 臨床薬理試験]に記載した。主な結果は以下のとおりである。

- 肝ミクロソーム系において，セリチニブの酸化的代謝には CYP3A が主に関与する。
- セリチニブは *in vivo* において CYP2A6，CYP2C9 を可逆的に，CYP3A を可逆的及び時間依存的に阻害する可能性があり，CYP2E1 についても阻害する可能性を否定できない。CYP2A6 及び CYP2E1 については，これらの基質となる薬剤を併用する可能性は低いことから，臨床上のリスクは低いと考えられる。

- セリチニブは CYP3A4 の誘導能を有するが，一方で CYP3A を時間依存的に阻害し，実際にヒトに反復投与時には本薬のクリアランスの低下が認められていることから，臨床で CYP3A の誘導効果が表れる可能性は低い。
- セリチニブの受動的膜透過性は低い。
- セリチニブは P-gp の基質であるが，肝取り込みトランスポーターである OCT1，OAT2，OATP1B1，及び OATP2B1 の基質である可能性は低い。
- *In vitro* での IC50 値から，セリチニブを臨床用量である 1 日 1 回 750 mg 投与したときに，消化管における排出トランスポーター（BCRP，P-gp，MRP2），肝取り込みトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3），腎取り込みトランスポーター（OAT1，OAT3，OCT1，OCT2）の基質となる併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

8 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

9 考察及び結論

ラット及びサルのバイオアベイラビリティはそれぞれ 48%及び 43%～58%であり，経口吸収率はそれぞれ 37%及び 40%以上と推定された。ヒトにおける経口吸収率は 25%以上と推定され，セリチニブは中等度の経口吸収性を示すと考えられた。ラット及びサルにおいて，曝露量は用量比を上回って増加する傾向がみられたが，顕著な性差は認められなかった。1 日 1 回反復投与後 73 日目の AUC は，ラットでは顕著な蓄積はみられなかったが，サルでは最大約 2.7 倍に増加した。ヒトにおける 3 週間投与後の AUC は，投与 1 日目に比べて 6.2 倍に増加した。

血漿蛋白結合率は 94.6%～98.5%であり，検討したいずれの動物種でも高かった。^{14}C-標識体を投与後の放射能は，腸管壁，脳下垂体，ブドウ膜，胆汁，副腎皮質，ハーダー氏腺，肝臓，脾臓，リンパ節，肺，腎臓，甲状腺，骨髄，副腎髄質，膵臓，胸腺，及び唾液腺に高濃度に分布した。精巣に対する移行性もみられ，ブドウ膜などのメラニン含有組織に対する特異的な結合も認められた。脳への移行性は他の組織に比べて低いものの，セリチニブ又は代謝物が血液脳関門を通過することが示唆された。

ラット，サル又はヒトにセリチニブを経口投与したときの血漿中に最も多く認められたのは未変化体であり，セリチニブ関連物質の AUC（総 AUC）の 82%～100%であった（Table 5-2）。ラットの血漿中には代謝物は認められず，サル及びヒトの血漿中に総 AUC の 3.6%を超える代謝物は認められなかった。ヒトの血漿中のみで認められた代謝物は 5 種類存在したが，いずれも総 AUC の 2.0%以下とわずかであった。糞中に主に認められたのも未変化体であり，投与量の 60%～80%であった。糞中に認められた代謝物は最大で投与量の 8.7%であった。

ラット，サル又はヒトに ^{14}C-セリチニブを経口投与したとき，放射能は主に糞中に排泄され，糞中排泄率は約 90%～100%であった。放射能の尿中排泄率は 1.3%以下であり，ほとんど尿中には排泄されなかった。

セリチニブは *in vivo* において CYP2A6，CYP2C9 を可逆的に，CYP3A を可逆的及び時間依存的に阻害する可能性があり，CYP2E1 についても阻害する可能性を否定できない。セリチニブは CYP3A4 の誘導能を有するが，一方で CYP3A を時間依存的に阻害し，実際にヒトに反復投与時に本薬のクリアランスの低下が認められていることから，臨床で CYP3A の誘導効果が表れる可能性は低い。

セリチニブの受動的膜透過性は低く，P-gp の基質である。肝取り込みトランスポーターである OCT1，OAT2，OATP1B1，及び OATP2B1 の基質である可能性は低い。*In vitro* での IC50 値から，セリチニブを臨床用量である 1 日 1 回 750 mg 投与したときに，消化管における排出トランスポーター（BCRP，P-gp，MRP2），肝取り込みトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3），腎取り込みトランスポーター（OAT1，OAT3，OCT1，OCT2）の基質となる併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

10 参考文献

[Chauret N, Nicoll-Griffith D, Friesen R, et al. (1995)] Microsomal metabolism of the 5-lipoxygenase inhibitors L-746,530 and L-739,010 to reactive intermediates that covalently bind to protein: the role of the 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octanyl moiety. Drug Metab Dispos; 23(12): 1325-34.

2.6.5　薬物動態試験概要表

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧 4
2.6.5.2A　薬物動態試験：分析方法 5
2.6.5.2B　薬物動態試験：分析方法 6
2.6.5.2C　薬物動態試験：分析方法 7
2.6.5.2D　薬物動態試験：分析方法 8
2.6.5.3A　薬物動態試験：単回経口投与（未変化体） 9
2.6.5.3B　薬物動態試験：単回経口投与（総放射能） 10
2.6.5.3C　薬物動態試験：単回静脈内投与（未変化体） 11
2.6.5.3D　薬物動態試験：単回静脈内投与（総放射能） 13
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与 14
2.6.5.5A　薬物動態試験：分布（ラット静脈内投与，総放射能） 15
2.6.5.5B　薬物動態試験：分布（ラット経口投与，総放射能） 17
2.6.5.5C　薬物動態試験：分布（ラット経口投与，未変化体） 19
2.6.5.6　薬物動態試験：蛋白結合 21
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠動物における試験 23
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 24
2.6.5.9A　薬物動態試験：*in vivo* における代謝（ラット） 25
2.6.5.9B　薬物動態試験：*in vivo* における代謝（サル） 27
2.6.5.10A　薬物動態試験：*in vitro* における代謝（肝細胞） 29
2.6.5.10B　薬物動態試験：*in vitro* における代謝（ミクロソーム，肝細胞からの抽出回収率） 30
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 32
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 33
2.6.5.13A　薬物動態試験：累積排泄（ラット） 34
2.6.5.13B　薬物動態試験：累積排泄（サル） 35
2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄（ラット） 36
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 38
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 39

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUCinf	area under the drug concentration-time curve from time 0 to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿した薬物濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the drug concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration sampling time	0 時間から最終定量可能時点まで外挿した薬物濃度-時間曲線下面積
BLQ	below lower limit of quantification	定量下限未満
CL	clearance	クリアランス
Cmax	maximum drug concentration	最高薬物濃度
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GSH	reduced glutathione	還元型グルタチオン
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析
LLOD	lower limit of detection	検出下限
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOD	limit of detection	検出限界
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MC	methyl cellulose	メチルセルロース
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
QC	quality control	品質管理
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
T1/2	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tlast	time of last quantifiable concentration	最終定量可能時点
Tmax	time to reach the maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間
UDPGA	uridine diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジンジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ
Vss	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧

Type of study	Test system or species / strain	Method of admin.	Duration of dosing	Concentrations or doses	GLP compliance	Testing facility	Report number	Location
Absorption: absolute bioavailability in plasma	Mouse	i.v. p.o.	single	i.v. : 5 mg/kg p.o. : 20 mg/kg	Not required	Novartis US	[RD-2008-50924]	4.2.2.2-1
Absorption, Metabolism, and Excretion	Rat, Han:Wist, bile duct intact and bile duct cannulated	i.v. p.o.	single	i.v. : 10 mg/kg p.o. : 25 mg/kg	Not required	Novartis US	[DMPK R0900773a]	4.2.2.2-2
Absorption: absolute bioavailability in plasma	Dog	i.v. p.o.	single	i.v. : 5 mg/kg p.o. : 20 mg/kg	Not required	Novartis US	[DMPK R0700555-01]	4.2.2.2-3
Absorption: pharmacokinetics in blood	Dog	i.v.	single	i.v. : 5 mg/kg	Not required	Novartis US	[DMPK R0700555b]	4.2.2.2-4
Absorption, Metabolism, and Excretion	Monkey	i.v. p.o.	single	i.v. : 10 mg/kg p.o. : 30 mg/kg	Not required	Novartis US	[DMPK R1200422]	4.2.2.2-5
Absorption: absolute bioavailability in plasma	Monkey	i.v. p.o.	single	i.v. : 5 mg/kg p.o. : 60 mg/kg	Not required	Novartis US	[DMPK R0800227-01]	4.2.2.2-6
Distribution	Rat, LEH (pigmented) and one Han:Wist (albino)	i.v. p.o.	single	i.v. : 10 mg/kg p.o. : 25 mg/kg	Not required	Novartis US	[DMPK R0900773b]	4.2.2.3-2
Distribution	Rat, Han:Wist	p.o.	daily for 4 weeks daily for 4 weeks cyclic (Mon, Tues, Sat for 4 weeks)	25 mg/kg/day 50 mg/kg/day 100 mg/kg/day	No	Novartis US	[PCS-R0970057-01]	4.2.3.2-3
Distribution: Blood distribution and plasma protein binding	Rat, Dog, Monkey, and Human	*in vitro*	-	50-10000 ng/mL	Not required	Novartis US	[DMPK R0900777]	4.2.2.3-1
Metabolism	Rat, Monkey, and Human hepatocytes	*in vitro*	-	2.5-12.5 µmol/L	Not required	Novartis US	[DMPK R1000033]	4.2.2.4-1
Metabolism : Covalent binding	Rat and Human liver microsomes; Rat and Human hepatocytes	*in vitro*	-	10 µmol/L	Not required	Novartis US	[DMPK R1000487]	4.2.2.4-2

2.6.5.2A 薬物動態試験：分析方法

Test article: ceritinib

Study title:	Validation of a method for the quantitative determination of LDK378 in mouse plasma by LC-MS/MS Method validation report
GLP compliance:	Not required
Report number:	[DMPK R1300097]
Location in CTD:	4.2.2.1-8
Species, Matrix:	mouse, Plasma
Method description:	Protein precipitation with acetonitrile containing formic acid followed by LC-MS/MS analysis
Substance analyzed:	Ceritinib
Internal Standard:	[$^{13}C_6$] ceritinib
Results:	
Assay Range	1.00(LLOQ) ~ 1000 ng/mL using 0.01 mL of mouse plasma
Intra and inter-day accuracy and precision	Within the acceptance criteria: mean bias within ± 15% (± 20% at LLOQ) of the nominal values; precision of ≤15% (≤20% at LLOQ)
Stability	Extracted Sample: 96 hours at 8 ± 5°C QC sample: 3 freeze-thaw cycles at -25 ± 5°C or -85 ± 10°C; 28 days at -25 ± 5°C or -85 ± 10°C Incurred samples: 34 days at -85 ± 10°C

2.6.5.2B 薬物動態試験：分析方法

Test article: ceritinib

Study title:	Quantitative determination of LDK378 and LEH621 in rat plasma by LC-MS/MS Method validation report	Quantitative determination of LDK378 and LEH621 in rat plasma by LC-MS/MS Amendment no. 1
GLP compliance:	Not required	Not required
Report number:	[DMPK R0900827]	[DMPK R0900827-01]
Location in CTD:	4.2.2.1-4	4.2.2.1-5
Species, Matrix:	Rat, Plasma	
Method description:	Protein precipitation followed by extraction of the supernatant on solid phase extraction plate, and LC-MS/MS analysis	
Substance analyzed:	Ceritinib	
Internal Standard:	[$^{13}C_6$] ceritinib	
Results:		
Assay Range	1.00(LLOQ) ~ 500 ng/mL using 0.1 mL of rat plasma	
Intra and inter-day accuracy and precision	Within the acceptance criteria: mean bias within ± 15% (± 20% at LLOQ) of the nominal values; precision of ≤15% (≤20% at LLOQ)	
Stability	Stock solution: 14 days at 2 ~ 8°C; 96 hours at room temperature Extracted Sample: 3 days at 10°C QC sample: 3 freeze-thaw cycles at -18°C or ≤-65°C; 24 hours at room temperature; 25 days at -18°C; 195 days at ≤-65°C Incurred samples: 193 days at ≤-65°C	

2.6.5.2C 薬物動態試験：分析方法

Test article: ceritinib

Study title:	Validation of a method for the quantitative determination of LDK378 in rabbit plasma by LC-MS/MS Method validation report
GLP compliance:	Not required
Report number:	[DMPK R1300552]
Location in CTD:	4.2.2.1-9
Species, Matrix:	Rabbit, Plasma
Method description:	Protein precipitation with acetonitrile containing formic acid followed by LC-MS/MS analysis
Substance analyzed:	Ceritinib
Internal Standard:	[$^{13}C_6$] ceritinib
Results:	
Assay Range	1.00(LLOQ) ~ 1000 ng/mL using 0.01 mL of rabbit plasma
Intra and inter-day accuracy and precision	Within the acceptance criteria: mean bias within ± 15% (± 20% at LLOQ) of the nominal values; precision of ≤15% (≤20% at LLOQ)
Stability	Extracted Sample: 93.5 hours at 8 ± 5°C QC sample: 3 freeze-thaw cycles at -25 ± 5°C or -85 ± 10°C; 111 days at -25 ± 5°C or -85 ± 10°C Incurred samples: ≥100 days at -85 ± 10°C

2.6.5.2D 薬物動態試験：分析方法

Test article: ceritinib

Study title:	Quantitative determination of LDK378 and LEH621 in monkey plasma by LC-MS/MS Method validation report	Quantitative determination of LDK378 and LEH621 in monkey plasma by LC-MS/MS Amendment no. 1
GLP compliance:	Not required	Not required
Report number:	[DMPK R0900827a]	[DMPK R0900827a-01]
Location in CTD:	4.2.2.1-6	4.2.2.1-7
Species, Matrix:	Monkey, Plasma	
Method description:	Protein precipitation followed by extraction of the supernatant on solid phase extraction plate, and LC-MS/MS analysis	
Substance analyzed:	Ceritinib and LEH621	
Internal Standard:	[$^{13}C_6$] ceritinib	
Results:		
Assay Range	1.00(LLOQ) ~ 500 ng/mL using 0.1 mL of monkey plasma	
Intra and inter-day accuracy and precision	Within the acceptance criteria: mean bias within ± 15% (± 20% at LLOQ) of the nominal values; precision of ≤15% (≤20% at LLOQ)	
Stability	Extracted Sample: 3 days at 10°C QC sample: 3 freeze-thaw cycles at -18°C or ≤-65°C; 24 hours at room temperature; 190 days at ≤-65°C Incurred samples: 63 days at ≤-65°C	

2.6.5.3A 薬物動態試験：単回経口投与（未変化体）

Test article: ceritinib or [^{14}C]ceritinib

	Mouse	Rat	Dog	Monkey	Monkey
Report number:	[RD-2008-50924]	[DMPK R0900773a]	[DMPK R0700555-01]	[DMPK R1200422]	[DMPK R0800227-01]
GLP compliance:	Not required	Not required	Not required	Not required	Not required
Location in CTD:	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2	4.2.2.2-3	4.2.2.2-5	4.2.2.2-6
Gender / Number of animals:	Male / 3 (Balb/C)	Male / 2 (Han:Wist)	Male / 2 (Beagle)[b]	Male / 3 (Cynomolgus monkeys)	Male / 3 (Cynomolgus monkeys)
Feeding condition:	Water and food available *ad libitum*	Water and food available *ad libitum*	Dogs were dosed in the fed state; water *ad libitum*	Fasted overnight before dosing; water *ad libitum*	Fasted overnight before dosing; water *ad libitum*
Vehicle / Formulation:	Solution / 75% PEG300 and 25% of 5% dextrose in distilled water	Suspension / 0.5% MC	Suspension / 0.5% MC	Suspension / 0.5% MC	Suspension / 0.5% MC
Method of Administration:	p.o. / gavage	p.o. / gavage	p.o. / gavage	p.o. / gavage	p.o. / gavage
Dose:	20 mg/kg	25 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	ceritinib	ceritinib	ceritinib	ceritinib	ceritinib
Assay:	LC-MS/MS (LLOQ: 1 ng/mL)	LC-MS/MS (LLOQ: 1 ng/mL)	LC-MS/MS (LLOQ: 5 ng/mL)	LC-MS/MS (LLOQ: 10 ng/mL)	LC-MS/MS (LLOQ: 1 ng/mL)
PK parameters:	mean ± SD	mean	mean	mean ± SD	mean ± SD
Tmax	7.0 h	12 h	8.0 h	18.3 ± 9.81 h(range 7-24)	13 ± 9.2 h
Cmax	695 ± 31 nmol/L	363 ng/mL	1060 ng/mL	881 ± 12.5 ng/mL	947 ± 140 ng/mL
AUClast	10330 ± 963 nmol·h/L	8330 ng·h/mL	37900 ng·h/mL	35500 ± 3520 ng·h/mL	45100 ± 8840 ng·h/mL
AUCinf	12300 ± 981 nmol·h/L	8390 ng·h/mL	81100 ng·h/mL	35800 ± 3460 ng·h/mL	45300 ± 8860 ng·h/mL
Tlast	24 h	range: 72-96 h	48 h	96 h	144 h
T1/2	NR	13.2 h	50 h	12.1 ± 2.05 h	16 ± 0.61 h
Bioavailability	54.6 ± 4.4%	48.3%	119% [a]	43.0 ± 4.17%	58% [a]

NR: not reported

a) Calculated using AUClast

b) Three dogs were dosed in the fed and fasted states; emesis was observed (n=1 fed, n=3 fasted). This data was not reported as the exposure is unreliable.

2.6.5.3B 薬物動態試験：単回経口投与（総放射能）

Test article: [^{14}C]ceritinib

	Rat		Monkey	
Report number:	[DMPK R0900773a]		[DMPK R1200422]	
GLP compliance:	Not required		Not required	
Location in CTD:	4.2.2.2-2		4.2.2.2-5	
Gender / Number of animals:	Male / 2 (Han:Wist)		Male / 3 (Cynomolgus monkeys)	
Feeding condition:	Water and food available *ad libitum*		Fasted overnight before dosing; water *ad libitum*	
Vehicle / Formulation:	Suspension / 0.5% MC		Suspension / 0.5% MC	
Method of Administration:	p.o. / gavage		p.o. / gavage	
Dose:	25 mg/kg		30 mg/kg	
Sample:	Blood	Plasma	Blood	Plasma
Analyte:	Radioactivity - ^{14}C	Radioactivity - ^{14}C	Radioactivity - ^{14}C	Radioactivity - ^{14}C
Assay:	LSC (LOD = 0.563 ngEq/mL)	LSC (LOD = 0.563 ngEq/mL)	LSC (LOD = 55 ngEq/mL)	LSC (LOD = 55 ngEq/mL)
PK parameters:	mean	mean	mean ± SD	mean ± SD
Tmax	10.0 h	12.0 h	13.7 ± 9.1 h (range 7-24)	18.3 ± 9.81 h (range 7-24)
Cmax	820 ngEq/mL	367 ngEq/mL	1020 ± 127 ngEq/mL	499 ± 19.1 ngEq/mL
AUClast	19900 ngEq·h/mL	8320 ngEq·h/mL	40900 ± 10000 ngEq·h/mL	20400 ± 2070 ngEq·h/mL
Tlast	72.0 h	48.0 h	range: 72-168 h	72 h
AUCinf	20400 ngEq·h/mL	9470 ngEq·h/mL	43000 ± 10400 ngEq·h/mL	22600 ± 2460 ngEq·h/mL
Terminal T1/2	12.7 h	13.8 h	15.7 ± 1.7 h	19.2 ± 4.08 h
Absorption	39.6% based on AUClast of radioactivity in blood	37.1%, based on AUClast of radioactivity in plasma	>40% based on unchanged ceritinib percentage in feces	>40% based on unchanged ceritinib percentage in feces

2.6.5.3C 薬物動態試験：単回静脈内投与（未変化体）

Test article: ceritinib

	Mouse	Rat	Dog
Report number:	[RD-2008-50924]	[DMPK R0900773a]	[DMPK R0700555-01]
GLP compliance:	Not required	Not required	Not required
Location in CTD:	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2	4.2.2.2-3
Gender / Number of animals:	Male / 3 (Balb/C)	Male / 3 (Han:Wist)	Male / 2 (Beagle)
Feeding condition:	Water and food available *ad libitum*	Water and food available *ad libitum*	Fasted overnight prior to dosing; water *ad libitum*
Vehicle / Formulation:	Solution / 75% PEG300 and 25% of 5% dextrose in distilled water	Solution / 30% propylene glycol, 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline, adjusted to pH 4.0	Solution / 30% propylene glycol / 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline
Method of Administration:	i.v. bolus	i.v. bolus	i.v. bolus
Dose:	5 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	ceritinib	ceritinib	ceritinib
Assay:	LC-MS/MS (LLOQ : 1 ng/mL)	LC-MS/MS (LLOQ : 1 ng/mL)	LC-MS/MS (LLOQ : 5 ng/mL)
PK parameters:	mean ± SD	mean ± SD	mean
Tmax	0.03 h [a]	0.083 h [b]	0.083 h [b]
Cmax	1750 ± 509 nmol/L [a]	975 ± 139 ng/mL [b]	1300 ng/mL [b]
AUClast	5370 ± 379 nmol·h/L	6890 ± 1510 ng·h/mL	7960 ng·h/mL
Tlast	24 h	range: 48.0 - 96.0 h	48 h
AUCinf	5630 ± 441 nmol·h/L	6950 ± 1470 ng·h/mL	10100 ng·h/mL
T1/2	6.2 ± 0.5 h	9.7 ± 1.2 h	21 h
CL	26.6 ± 2.2 mL/min/kg	1.49 ± 0.342 L/h/kg	9.2 mL/min/kg
Vss	9.7 ± 0.6 L/kg	19.9 ± 0.49 L/kg	13.5 L/kg

a) 0.03 h was the first sampling time.

b) 0.083 h was the first sampling time.

	Dog [a]	Monkey	Monkey
Report number:	[DMPK R0700555b]	[DMPK R1200422]	[DMPK R0800227-01]
GLP compliance:	Not required	Not required	Not required
Location in CTD:	4.2.2.2-4	4.2.2.2-5	4.2.2.2-6
Gender / Number of animals:	Male / 2 (Beagle)	Male / 2 (Cynomolgus monkeys)	Male / 2 (Cynomolgus monkeys)
Feeding condition:	Fasted overnight prior to dosing; water *ad libitum*	Fasted overnight before dosing; water *ad libitum*	Fasted overnight before dosing; water *ad libitum*
Vehicle / Formulation:	Solution / 30% propylene glycol, 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline	Solution / 30% propylene glycol, 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline, adjusted to pH 4.0	Solution / 30% propylene glycol, 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline, adjusted to pH 4.0
Method of Administration:	i.v. bolus	i.v., slow bolus	i.v. bolus
Dose:	5 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg
Sample:	Blood	Plasma	Plasma
Analyte:	ceritinib	ceritinib	ceritinib
Assay:	LC-MS/MS (LLOQ : 2.5 ng/mL)	LC-MS/MS (LLOQ : 10 ng/mL)	LC-MS/MS (LLOQ : 1 ng/mL)
PK parameters:	mean	mean	mean
Tmax	0.083 h [b]	0.083 h [b]	0.083 h [b]
Cmax	1610 ng/mL [b]	3190 ng/mL [b]	1410 ng/mL [b]
AUClast	9090 ng·h/mL	27400 ng·h/mL	6450 ng·h/mL
Tlast	48 h	range: 72-96 h	144 h
AUCinf	11600 ng·h/mL	27800 ng·h/mL	6530 ng·h/mL
T1/2	21.1 h	14.5 h	29 h
CL	7.5 mL/min/kg	0.366 L/h/kg	0.78 L/h/kg
Vss	11.9 L/kg	6.53 L/kg	13.5 L/kg

a) Blood distribution of ceritinib was also investigated in dogs at all the timepoints. In general, ceritinib distributed more into blood cell than plasma with blood:plasma ratio of 1.37 to 1.07, respectively, in two dogs. The fraction of compound distributed to blood cells were 36.2% and 46.3% in dog 1 and dog 2, respectively.

b) 0.083 h was the first sampling time.

2.6.5.3D 薬物動態試験：単回静脈内投与（総放射能）

Test article: [^{14}C]ceritinib

	Rat		Monkey	
Report number:	[DMPK R0900773a]		[DMPK R1200422]	
GLP compliance:	Not required		Not required	
Location in CTD:	4.2.2.2-2		4.2.2.2-5	
Gender / Number of animals:	Male / 3 (Han:Wist)		Male / 2 (Cynomolgus monkeys)	
Feeding condition:	Water and food available *ad libitum*		Fasted overnight before dosing; water *ad libitum*	
Vehicle / Formulation:	Solution / 30% propylene glycol, 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline, adjusted to pH 4.0		Solution / 30% propylene glycol, 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline, adjusted to pH 4.0	
Method of Administration:	i.v. bolus		i.v., slow bolus	
Dose:	10 mg/kg		10 mg/kg	
Sample:	Blood	Plasma	Blood	Plasma
Analyte:	Radioactivity - ^{14}C	Radioactivity - ^{14}C	Radioactivity - ^{14}C	Radioactivity - ^{14}C
Assay:	LSC (LOD : 0.225 ngEq/mL)	LSC (LOD : 0.225 ngEq/mL)	LSC (LOD : 17.4 ngEq/mL)	LSC (LOD : 17.4 ngEq/mL)
PK parameters:	mean ± SD	mean ± SD	mean	mean
Tmax	0.083 h [a]	0.083 h [a]	0.083 h [a]	0.083 h [a]
Cmax	2800 ± 153 ngEq/mL [a]	2030 ± 242 ngEq/mL [a]	5520 ngEq/mL [a]	4090 ngEq/mL [a]
AUClast	20100 ± 3440 ngEq·h/mL	9750 ± 2020 ngEq·h/mL	52900 ngEq·h/mL	43400 ngEq·h/mL
Tlast	96.0 h	range: 48-72 h	168 h	168 h
AUCinf	20600 ± 3350 ngEq·h/mL	10200 ± 2150 ngEq·h/mL	56400 ngEq·h/mL	47800 ngEq·h/mL
Apparent terminal T1/2	20.7 ± 4.3 h	15.4 ± 4.0 h	61.8 h	72.1 h

a) 0.083 h was the first sampling time

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与

該当する試験は実施していない。

2.6.5.5A 薬物動態試験：分布（ラット静脈内投与，総放射能）

Test article: [^{14}C]ceritinib

Study title:	Tissue distribution following a single oral or intravenous dose of [^{14}C]LDK378 in the rat
GLP compliance:	Not required
Report number:	[DMPK R0900773b]
Location in CTD:	4.2.2.3-2
Species:	Rat , Long Evans Hooded(LEH) , pigmented
Gender / Number of animals:	Male / 1 rat
Feeding condition:	Water and food available *ad libitum*
Vehicle / Formulation:	Solution / 30% propylene glycol, 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline, adjusted to pH 4.0
Method of administration:	i.v. / bolus
Dose:	10 mg/kg
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	20 µCi/mg
Analyte (unit) / Assay:	Radioactivity(ngEq/g), QWBA
Sampling time:	0.25 h

Tissues/organs	Concentration (ngEq/g) after 10 mg/kg i.v. dose 0.25 h (LEH)	Ratio (tissue-to-blood) 0.25 h (LEH)
Adrenal cortex	48700	34.3
Adrenal medulla	14600	10.3
Bile	48800	34.4
Blood	1420	1.00
Bone marrow	9220	6.50
Bone mineral	1170	0.824
Brain	137	0.096
Brown fat	11500	8.12
Colon wall	5450	3.84
Epididymis	859	0.61

Tissues/organs	Concentration (ngEq/g) after 10 mg/kg i.v. dose 0.25 h (LEH)	Ratio (tissue-to-blood) 0.25 h (LEH)
Esophagus	5040	3.55
Eye	51.1	0.04
Harderian gland	5040	3.55
Heart	18000	12.7
Kidney cortex	23700	16.7
Kidney medulla	19800	14.0
Kidney pelvis	10800	7.58
Liver	29500	20.8
Lung	23300	16.4
Lymph node	8720	6.14
Muscle	11700	8.24
Pancreas	14200	9.98
Pituitary gland	15000	10.6
Salivary gland	8740	6.16
Skin	1120	0.79
Small intestine wall	6980	4.92
Spinal cord	119	0.084
Stomach cutaneous	1820	1.280
Stomach glandular	6590	4.64
Testis	263	0.19
Thymus	3860	2.72
Thyroid gland	35100	24.7
Uveal tract	8600	6.06
White fat	695	0.49

LEH = Long Evans Hooded pigmented rats

LLOD = 6.47 ngEq/g, LLOQ = 12.9 ngEq/g.

2.6.5.5B 薬物動態試験：分布（ラット経口投与，総放射能）

Test article: [^{14}C]ceritinib

Study title:	Tissue distribution following a single oral or intravenous dose of [^{14}C]LDK378 in the rat
GLP compliance:	Not required
Report number:	[DMPK R0900773b]
Location in CTD:	4.2.2.3-2
Species:	Rat, LEH (pigmented) and Han:Wist (albino)
Gender / Number of animals:	Male / 6 LEH, 1 Han:Wist
Feeding condition:	Water and food available *ad libitum*
Vehicle / Formulation:	Suspension / 0.5% MC
Method of administration:	p.o. / gavage
Dose:	25 mg/kg
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	8 µCi/mg
Analyte (unit) / Assay:	Radioactivity (ngEq/g), QWBA
Sampling time:	LEH: 1, 4, 8, 24, 72, 168h post-dose, Han:Wist: 168h post-dose

Tissues/organs	Concentration ngEq/g after 25 mg/kg p.o. dose						
	1 h (LEH)	4 h (LEH)	8 h (LEH)	24 h (LEH)	72 h (LEH)	168 h (LEH)	168 h (HW)
Adrenal cortex	1870	37000	11000	4100	41.4	NM	NM
Adrenal medulla	890	21000	2100	1300	48.1	NM	NM
Bile	NM	74000	29000	11000	NM	NM	NM
Blood	63.4	600	220	48.0	NM	NM	NM
Bone marrow	198	7600	3000	2700	23.3	NM	NM
Bone mineral	41.1	1800	240	160	NM	NM	NM
Brain	29.8	42.0	20.0	13.0	NM	NM	NM
Brown fat	244	4100	1300	460	NM	NM	NM
Colon wall	336	3300	370000	1600	NM	NM	NM
Epididymis	52.8	420	100	150	31.5	68.0	57.7

Tissues/organs	Concentration ngEq/g after 25 mg/kg p.o. dose						
	1 h (LEH)	4 h (LEH)	8 h (LEH)	24 h (LEH)	72 h (LEH)	168 h (LEH)	168 h (HW)
Esophagus	829	5300	2200	380	157	NM	NM
Eye	BLQ	13.0	BLQ	22.0	BLQ	NM	NM
Harderian gland	31.5	1700	1800	2600	1060	2990	NM
Heart	449	7700	2000	350	10.2	NM	NM
Kidney cortex	693	17000	6400	1300	20.3	28.3	NM
Kidney medulla	887	16000	5400	1600	22.2	29.1	NM
Kidney pelvis	389	6600	2400	520	16.6	23.8	NM
Liver	2720	33000	8100	1800	78.7	130	51.3
Lung	607	18000	5900	2100	28.9	21.2	NM
Lymph node	200	19000	2900	4100	183.0	NM	NM
Muscle	181	3300	1100	240	NM	NM	NM
Pancreas	388	13000	4000	1300	6.6	NM	NM
Pituitary gland	229	14000	6600	15000	1810	2590	NM
Salivary gland	208	9700	3500	1700	NM	NM	NM
Seminal vesicles	85.8	540	160	190	NM	NM	NM
Skin	67.3	990	470	730	65.8	24.4	NM
Small intestine wall	164000	490000	11000	730	NM	NM	NM
Spinal cord	BLQ	38.0	BLQ	14.0	NM	NM	NM
Spleen	1040	27000	6400	2500	42.3	41.6	NM
Stomach cutaneous	NM	NM	5500	280	NM	NM	NM
Stomach glandular	13400	5200	1900	310	NM	NM	NM
Testis	22.7	120	44.0	92.0	45.8	134	51.6
Thymus	120	4300	1400	2400	86.7	NM	NM
Thyroid gland	843	18000	7300	1200	NM	NM	NM
Uveal tract	108	6500	1100	8500	2880	8160	NM
White fat	22.7	800	220	18.0	NM	NM	NM
LLOD (ngEq/g)	14.2	7.93	10.5	4.92	3.80	8.02	23.7
LLOQ (ngEq/g)	28.4	15.9	21.0	9.85	7.61	16.0	47.3

NM = not measured, tissue concentration not distinguishable from surrounding tissues and/or background. BLQ = below lower limit of quantification

2.6.5.5C 薬物動態試験：分布（ラット経口投与，未変化体）

Test article: ceritinib

Study title:	4-week exploratory oral (gavage) pilot toxicity study in male rats with a 4-week recovery period		
GLP compliance:	No		
Report number:	[PCS-R0970057-01]		
Location in CTD:	4.2.3.2-3		
Gender / Number of animals:	Male (Han:Wist) / 10	Male (Han:Wist) / 10	Male (Han:Wist) / 10
Feeding condition:	Water and food available *ad libitum*	Water and food available *ad libitum*	Water and food available *ad libitum*
Vehicle / Formulation:	Suspension / 0.5% MC	Suspension / 0.5% MC	Suspension / 0.5% MC
Method of administration:	p.o. / gavage	p.o. / gavage	p.o. / gavage
Dose (mg/kg/day):	25, daily dosing	50, daily dosing	100, cyclic dosing
Study Day:	1	1	1
Analyte / Assay:	ceritinib / LC-MS/MS	ceritinib / LC-MS/MS	ceritinib / LC-MS/MS
	LC-MS/MS (LLOQ: 200 ng/mL)	LC-MS/MS (LLOQ: 200 ng/mL)	LC-MS/MS (LLOQ: 200 ng/mL)

Sample:	Dose (mg/kg/day)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmax / Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	AUC0-96h (ng·h/mL)	AUC0-96h / Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	Overall tissue to plasma ratio:
Bone marrow	25	8.0	45950	1840	2070000	82800	~70-fold higher than plasma
LLOQ: 200 ng/mL	50	24.0	61650	1230	2820000	56400	
	100	24.0	87250	873	6510000	65100	
Heart	25	8.0	29350	1170	890000	35600	~30-fold higher than plasma
LLOQ: 10 ng/mL	50	8.0	40250	805	1510000	30100	
	100	8.0	91500	915	2860000	28600	
Liver	25	8.0	121600	4860	3280000	131000	~110-fold higher than plasma
LLOQ: 10 ng/mL	50	8.0	202500	4050	5830000	117000	
	100	3.0	193000	1930	8530000	85300	
Lung	25	24.0	81400	3260	2910000	116000	~180-fold higher than plasma
LLOQ: 20 ng/mL	50	24.0	82800	1660	4120000	82300	
	100	72.0	850500	8510	34400000	344000	

Sample:	Dose (mg/kg/day)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmax / Dose (ng/mL)/(mg/kg/day)	AUC0-96h (ng·h/mL)	AUC0-96h / Dose (ng·h/mL)/(mg/kg/day)	Overall tissue to plasma ratio:
Spleen	25	8.0	90500	3620	3120000	125000	~115-fold higher than plasma
LLOQ: 10 ng/mL	50	8.0	138500	2770	6390000	128000	
	100	72.0	125400	1250	9530000	95300	

TK parameters are represented as mean.

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

Test article: [^{14}C]ceritinib

Study title:	In vitro distribution of ^{14}C-labeled LDK378 to blood cells, serum and plasma proteins in the rat, dog, monkey and human
GLP compliance:	Not required
Report number:	[DMPK R0900777]
Location in CTD:	4.2.2.3-1
Study system:	Rat, dog, monkey and human blood, plasma and/or serum
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	200 μCi/mg, radiochemical purity >99%
Method:	Ultracentrifugation - plasma protein binding; Centrifugation - blood distribution
Analyte / Assay:	Radioactivity / LSC

Species:	Concentration tested (ng/mL)	Bound fraction in plasma (mean ± SD, n = 3)	Fraction distributed to red blood cells (mean ± SD, n = 3)	Blood-to-Plasma concentration ratio (mean ± SD, n = 3)
Rat[a]	50	0.979 ± 0.002	0.688 ± 0.004	1.80 ± 0.023
	100	0.981 ± 0.003	0.677 ± 0.024	1.75 ± 0.127
	500	0.984 ± 0.000	0.649 ± 0.037	1.62 ± 0.175
	1000	0.985 ± 0.001	0.641 ± 0.013	1.57 ± 0.057
	10000	0.984 ± 0.001	0.653 ± 0.013	1.63 ± 0.064
	Average	**0.983 ± 0.003**	**0.671 ± 0.028**	**1.72 ± 0.137**
Dog[a]	50	0.988 ± 0.0005	0.666 ± 0.016	1.34 ± 0.062
	100	0.988 ± 0.0029	0.656 ± 0.003	1.30 ± 0.013
	500	0.983 ± 0.0021	0.670 ± 0.004	1.35 ± 0.015
	1000	0.983 ± 0.0013	0.670 ± 0.007	1.35 ± 0.030
	10000	0.984 ± 0.0008	0.716 ± 0.011	1.57 ± 0.060
	Average	**0.985 ± 0.0027**	**0.676 ± 0.023**	**1.38 ± 0.106**
Monkey[a]	50	0.944 ± 0.005	0.787 ± 0.011	2.71 ± 0.135
	100	0.945 ± 0.009	0.782 ± 0.002	2.64 ± 0.022
	500	0.945 ± 0.004	0.778 ± 0.015	2.61 ± 0.181

Species:	Concentration tested (ng/mL)	Bound fraction in plasma (mean ± SD, n = 3)	Fraction distributed to red blood cells (mean ± SD, n = 3)	Blood-to-Plasma concentration ratio (mean ± SD, n = 3)
	1000	0.944 ± 0.002	0.775 ± 0.005	2.56 ± 0.063
	10000	0.952 ± 0.002	0.764 ± 0.004	2.45 ± 0.042
	Average	**0.946 ± 0.005**	**0.777 ± 0.011**	**2.59 ± 0.128**
Human[bc]	50	0.988 ± 0.005	0.582 ± 0.035	1.35 ± 0.150
	100	0.966 ± 0.024	0.591 ± 0.037	1.38 ± 0.203
	500	0.972 ± 0.014	0.586 ± 0.055	1.38 ± 0.285
	1000	0.968 ± 0.020	0.581 ± 0.053	1.35 ± 0.212
	10000	0.967 ± 0.018	0.569 ± 0.048	1.32 ± 0.222
	Average	**0.972 ± 0.017**	**0.582 ± 0.040**	**1.35 ± 0.186**

a) Pooled plasma (n ≥ 3), and protein binding data obtained from triplicate analyses

b) Mean data obtained from the three individual human subjects

c) Binding of [^{14}C] ceritinib to human serum proteins was tested at 100 and 10000 ng/mL concentrations. The bound fraction in serum was 0.976 (100 ng/mL) and 0.986 (10000 ng/mL). The serum protein binding was similar to plasma, indicating that the anticoagulant, heparin, did not significantly affect the protein binding of ceritinib.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.9A 薬物動態試験：*in vivo* における代謝（ラット）

Test article: [^{14}C]ceritinib

Study title:	Absorption, metabolism and excretion of LDK378 in intact and bile duct-cannulated rats following an intravenous or oral dose of [^{14}C]LDK378	
GLP compliance:	Not required	
Report number:	[DMPK R0900773a]	
Location in CTD:	4.2.2.2-2	
Species:	Rat/Han Wistar	
Gender / Number of animals:	Male/6	
Feeding condition:	Free access to food	
Method of administration:	i.v.	p.o.
Vehicle / Formulation:	Solution (5 mg/mL) in 30% propylene glycol/5% solutol buffer in phosphate buffered saline, adjusted to pH 4	Suspension (2.5 mg/mL) 0.5% methylcellulose in deionized water
Dose:	10 mg/kg	25 mg/kg
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity:	20 µCi/mg, radiochemical purity >98%	8 µCi/mg, radiochemical purity >98%
Analyte (unit) / Assay:	Radioactivity (ngEq/mL) / LSC or off-line radioactivity detection	Radioactivity (ngEq/mL) / LSC or off-line radioactivity detection

Metabolite	Intact animals (% of dose)		Bile duct-cannulated animals (% of dose)			
	i.v.	p.o.	i.v.		p.o.	
	Feces(0-72 h)	Feces(0-72 h)	Feces(0-72 h)	Bile(0-72 h)	Feces(0-72 h)	Bile(0-72 h)
M21.6	1.62	1.42	3.75	-	4.54	1.71
M23.6	1.74	1.44	4.56	-	5.88	0.84
M26.9	-	-	-	-	-	1.52
M29.5	1.81	1.57	2.69	1.75	-	1.31
M30.6	-	1.43	-	-	-	-
M32.9	3.26	2.89	-	1.09	-	0.72
M33.4	7.20	6.13	-	3.26	2.82	1.46
M35.8	3.89	3.46	-	0.83	-	0.52
M36.8	4.35	1.86	-	4.44	-	2.95

Metabolite	Intact animals (% of dose)		Bile duct-cannulated animals (% of dose)			
	i.v.	p.o.	i.v.		p.o.	
	Feces(0-72 h)	Feces(0-72 h)	Feces(0-72 h)	Bile(0-72 h)	Feces(0-72 h)	Bile(0-72 h)
Ceritinib	82.7	80.4	12.1	34.9	51.8	9.19

Results: There were no metabolites of ceritinib detected in the plasma of rats following either intravenous or oral dosing.

Note: Metabolite M27.6 was detected by mass spectrometry only.

The structural assignment is based on the most recent data from [DMPK R1200422] and/or [CLDK378A2105] and differs slightly from the assignment in the original report [DMPK R0900773a].

Due to the low amounts of radioactivity recovered in urine, this matrix was not profiled for radioactivity.

2.6.5.9B 薬物動態試験：*in vivo* における代謝（サル）

Test article: [^{14}C]ceritinib

Study title:	Absorption, metabolism and excretion of LDK378 in the monkey following an intravenous or oral dose of [^{14}C]LDK378	
GLP compliance:	Not required	
Report number:	[DMPK R1200422]	
Location in CTD:	4.2.2.2-5	
Species:	Monkey/Cynomolgus	
Gender / Number of animals:	Male/5	
Feeding condition:	Fasted overnight before dosing	
Method of administration:	i.v.	p.o.
Vehicle / Formulation:	Solution (5 mg/mL) in 30% propylene glycol/5% solutol buffer in phosphate buffered saline	Suspension (6 mg/mL) in 0.5% methylcellulose in deionized water
Dose:	10 mg/kg	30 mg/kg
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity:	4.97 µCi/mg, radiochemical purity >96%	1.67 µCi/mg, radiochemical purity >96%
Analyte (unit) / Assay:	Radioactivity (ngEq/mL) / LSC or off-line radioactivity detection	Radioactivity (ngEq/mL) / LSC or off-line radioactivity detection

Metabolite	Plasma exposures % AUC (0-24h) in plasma		Feces % of dose in feces (0-96h)	
	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.
M21.6	1.40	3.60	1.80	2.70
M23.6	-	-	2.80	2.20
M26.9	0.10	2.20	-	-
M27.6	1.80	2.50	-	-
M29.5	-	-	0.70	0.80
M30.4	-	-	6.40	3.40
M30.6	-	-	0.30	0.60
M32.9	0.60	0.40	3.70	2.70
M33.4	1.20	1.60	10.9	5.90

Metabolite	Plasma exposures % AUC (0-24h) in plasma		Feces % of dose in feces (0-96h)	
	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.
M34.5	0.50	0.50	0.90	0.40
M35.8	-	-	17.9	8.70
M43.1	1.60	1.80	-	-
M46.1	3.00	3.10	0.30	0.40
Ceritinib	89.9	84.4	55.1	60.2
Total	100	100	100	88.1

Note: Metabolite M35.8 in plasma was detected by mass spectrometry only. Metabolite M27.6 and M43.1 in feces were detected by mass spectrometry only.
Due to the low amounts of radioactivity recovered in urine, this matrix was not profiled for radioactivity.

2.6.5.10A 薬物動態試験：*in vitro* における代謝（肝細胞）

Test article: [^{14}C]ceritinib

Study title:	Preliminary in vitro metabolism of [^{14}C]LDK378 in human, monkey and rat hepatocytes
GLP compliance:	Not required
Report number:	[DMPK R1000033]
Location in CTD:	4.2.2.4-1
Study system:	Fresh rat, monkey, and human hepatocyte suspensions purchased from CellzDirect (Pittsboro, NC)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	100 µCi/mg, radiochemical purity 99%
Method:	Ultracentrifugation - plasma protein binding; Centrifugation - blood distribution
Analyte / Assay:	Radioactivity / LSC or HPLC with radioactivity detection. Metabolite structure elucidation by LC-MS/MS

Species	% of radioactivity in sample (assuming that at 0 hours: unchanged ceritinib = 100%)											
	Monkey						Human					
Initial Conc.	2.5 µmol/L			12.5 µmol/L			2.5 µmol/L			12.5 µmol/L		
Time	1 h	4 h	24 h	1 h	4 h	24 h	1 h	4 h	24 h	1 h	4 h	24 h
M21.6	0.81	2.37	7.11	0.34	1.12	4.05	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M23.6	0.95	2.13	4.42	0.56	1.21	1.81	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M25.7	ND	2.2	11.5	ND	1.56	8.11	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M27.5/M27.6	8.67	13.4	25	3.11	5.32	9.31	1.28	3.11	8.94	ND	ND	2.96
M29.5	ND	1.46	5.23	0.41	1.81	5.82	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M32.9	0.58	7.15	8.77	0.53	6.12	5.41	1.35	1.46	2.62	ND	ND	3.93
M33.4	3.58	ND	ND	3.09	ND	ND	1.14	1.26	1.38	4.47	4.26	0.67
M35.8	ND	ND	2.15	ND	ND	0.87	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M37.3	ND	ND	2.5	ND	ND	1.4	ND	ND	2.28	ND	ND	1.65
Ceritinib	83.8	69.1	32	89.3	80.6	61.9	91.8	89.9	81.4	95.5	95.7	90.8

ND: Metabolite not detected, Metabolites M27.5 and M27.6 co-eluted under the chromatographic conditions used in this study.

The structural assignment is based on the most recent data from [DMPK R1200422] and/or [CLDK378A2105] and differs slightly from the assignment in the original report [DMPK R1000033].

Note: There were no metabolites detected from incubations with rat hepatocytes.

2.6.5.10B 薬物動態試験：*in vitro* における代謝（ミクロソーム，肝細胞からの抽出回収率）

Test article: [^{14}C]ceritinib

Study title:	In vitro assessment of covalent protein binding potential for LDK378 in rat and human liver microsomes and hepatocytes
GLP compliance:	Not required
Report number:	[DMPK R1000487]
Location in CTD:	4.2.2.4-2
Study system:	·Pooled human liver microsomes (Lot #82087, n= 50 donors, mixed gender) from BD Biosciences (Bedford, MA) ·Pooled Sprague-Dawley rat liver microsomes (male, R1000/0910175-IGS) from XenoTech (Lenexa, KS). ·Cryopreserved human and rat hepatocytes from In Vitro Technologies (Baltimore, MD).
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	200 µCi/mg, radiochemical purity >99% for [^{14}C]ceritinib, 101 µCi/mg, radiochemical purity >99% for [^{14}C] L746530 (positive control)
Method:	Ultracentrifugation - plasma protein binding; Centrifugation - blood distribution
Analyte / Assay:	Radioactivity / LSC

Non-extractable drug equivalents following incubations in rat and human liver microsomes (pmol/mg protein)

Cofactors added to incubation	GSH	NADPH	NADPH + UDPGA	NADPH + UDPGA + GSH
Ceritinib				
Rat	10.0 ± 1.2	21.2 ± 1.3	21.4 ± 0.9	15.0 ± 1.9
Human	10.4 ± 1.3	20.5 ± 0.5	12.3 ± 10.7	11.3 ± 0.9
L746530				
Rat	64.4 ± 1.7	715.9 ± 35.7	579.8 ± 35.0	590.0 ± 49.5
Human	52.8 ± 2.6	254.3 ± 5.2	245.0 ± 24.1	354.1 ± 33.8

·The incubations were performed at 37°C for 60 min.

·The reactions were initiated by adding microsomes after a 3 min preincubation, terminated by the addition of acetone.

·Acetonitrile was used to precipitate the proteins.

·Extraction of radioactivity from precipitated proteins was performed using a Brandel cell/membrane harvester (Brandel, Gaithersburg, MD)

·Protein content was determined using the BCA reagent (Pierce, Rockford, IL)

Non-extractable drug equivalents following incubations in rat and human hepatocytes (pmol/mg tissue)				
Incubation time	0.083 h	0.5 h	1 h	4 h
Ceritinib				
Rat	11.59 ± 0.25	34.73 ± 1.83	45.62 ± 6.72	65.17 ± 3.46
Human	11.32 ± 0.75	30.13 ± 0.07	53.95 ± 1.80	75.11 ± 6.11
L746530				
Rat	18.00 ± 0.14	49.29 ± 2.38	75.91 ± 4.60	114.25 ± 1.88
Human	18.61 ± 0.94	55.95 ± 0.05	73.22 ± 7.53	113.06 ± 8.16

·The incubations were performed at 37°C.

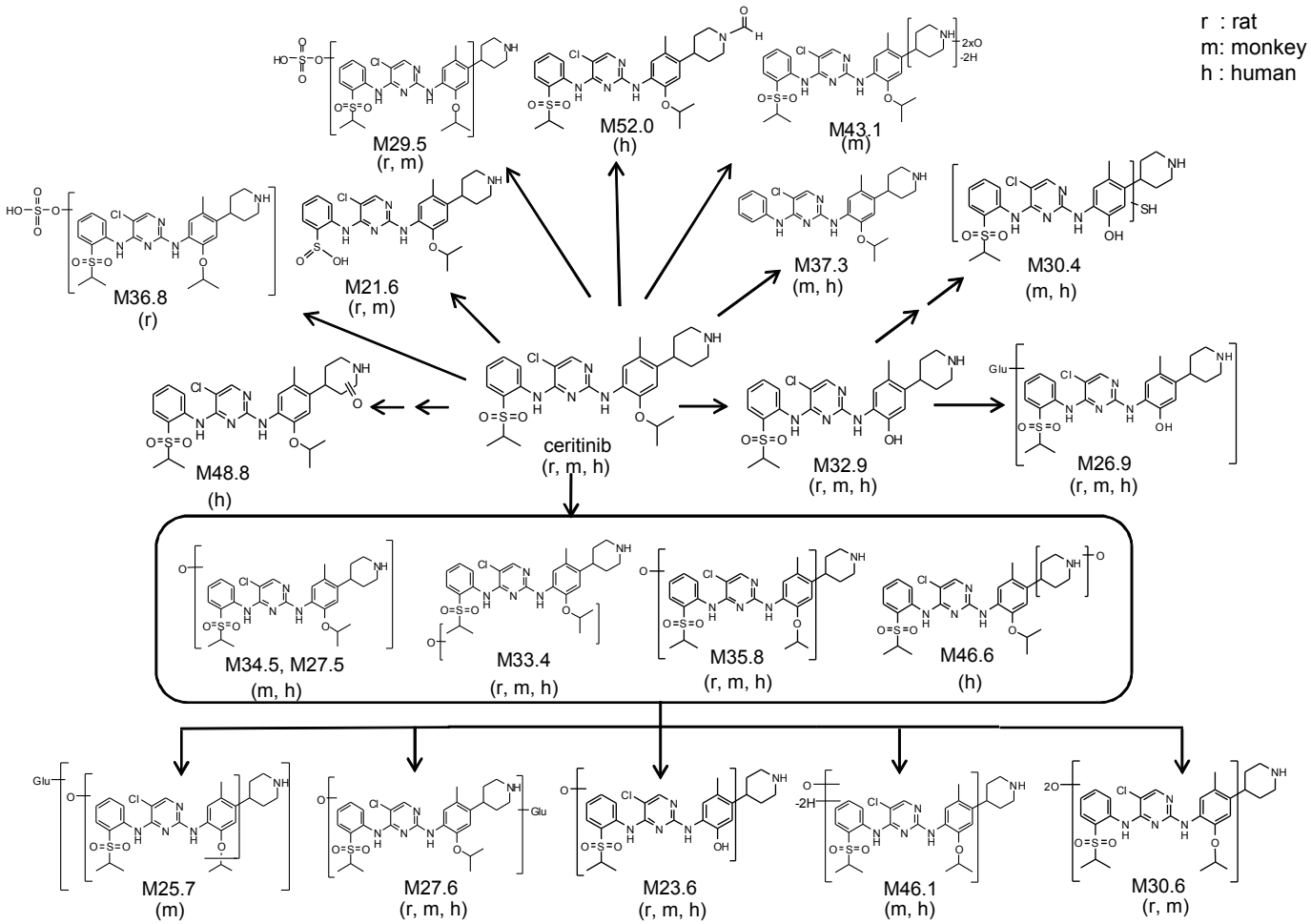
·The reactions were terminated by the addition of acetone: acetonitrile (50:50, v/v).

·After the reactions were terminated, sonication was performed to disrupt the cells. Protein precipitation was completed by vortexing the disrupted cell mixture for 10 min followed by 30 minutes of standing at room temperature.

·Extraction of radioactivity from precipitated proteins was performed using a Brandel cell/membrane harvester (Brandel, Gaithersburg, MD).

Note: [^{14}C]L746530 served as a positive control for non-extractable radioactivity in these experiments .

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

ヒト試料のみを用いた *in vitro* 試験は [2.7.2-2.1 項]に記載した。

2.6.5.13A 薬物動態試験：累積排泄（ラット）

Test article: [^{14}C]ceritinib

Study title:	Absorption, metabolism and excretion of LDK378 in intact and bile duct-cannulated rats following an intravenous or oral dose of [^{14}C]LDK378	
GLP compliance:	Not required	
Report number:	[DMPK R0900773a]	
Location in CTD:	4.2.2.2-2	
Gender / Number of animals:	Male / 2 Han:Wist rats	Male / 3 Han:Wist rats
Feeding condition:	Water and food available *ad libitum*	Water and food available *ad libitum*
Vehicle / Formulation:	Suspension / 0.5% MC	Solution / 30% propylene glycol, 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline, adjusted to pH 4.0
Method of administration:	p.o. / gavage	i.v. / bolus
Dose:	25 mg/kg	10 mg/kg
Specific activity:	8 µCi/mg	20 µCi/mg
Analyte / Radionuclide:	Radioactivity / ^{14}C	Radioactivity / ^{14}C
Assay:	LSC or LSC after solubilization	LSC or LSC after solubilization

	% of dose (mean) , p.o. (bile duct intact)		% of dose (mean ± SD) , i.v. (bile duct intact)	
Interval (h)	Urine	Feces	Urine	Feces
0-24	0.0498	33.2	0.128 ± 0.114	43.2 ± 8.14
24-48	0.0851	49.2	0.053 ± 0.040	44.4 ± 4.06
48-72	0.0211	15.4	0.021 ± 0.016	11.9 ± 8.79
72-96	0.0098	2.1	0.015 ± 0.002	4.38 ± 2.99
96-168	0.0138	0.7	0.024 ± 0.007	2.60 ± 2.71
Subtotal: 0-168	0.180	100.6	0.241 ± 0.174	107 ± 7.8
Cage wash (%):	0.202		0.795 ± 0.874	
Carcass:	NA		NA	
Total recovery (%):	**101**		**108 ± 6.84**	

2.6.5.13B 薬物動態試験：累積排泄（サル）

Test article: [^{14}C]ceritinib

Study title:	Absorption, metabolism, and excretion of LDK378 in the monkey following an intravenous or oral dose of [^{14}C]LDK378	
GLP compliance:	Not required	
Report number:	[DMPK R1200422]	
Location in CTD:	4.2.2.2-5	
Gender / Number of animals:	Male / 3 (Cynomolgus monkeys)	Male / 2 (Cynomolgus monkeys)
Feeding condition:	Fasted overnight before dosing; water available *ad libitum*	Fasted overnight before dosing; water available *ad libitum*
Vehicle / Formulation:	Suspension / 0.5% MC	Solution / 30% propylene glycol, 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline, adjusted to pH 4.0
Method of administration:	p.o. / gavage	i.v., slow bolus
Dose:	30 mg/kg	10 mg/kg
Specific activity:	1.67 µCi/mg	4.97 µCi/mg
Analyte / Radionuclide:	Radioactivity / ^{14}C	Radioactivity / ^{14}C
Assay:	LSC or LSC after solubilization	LSC or LSC after solubilization

	% of dose (mean ± SD) , p.o.		% of dose (mean) , i.v.	
Interval (h)	Urine	Feces	Urine	Feces
0-24	0.41 ± 0.43	18.4 ± 0.95	0.28	25.5
24-48	0.15 ± 0.04	39.8 ± 8.62	0.15	36.3
48-72	0.06 ± 0.01	19.0 ± 13.7	0.07	29.4
72-96	0.06 ± 0.02	10.8 ± 5.01	0.05	9.64
96-168	0.03 ± 0.01	4.25 ± 1.17	0.04	3.99
Subtotal: 0-168	0.71 ± 0.45	92.3 ± 6.94	0.59	105
Cage wash (%):	8.50 ± 2.43		1.08	
Total recovery (%):	**98.8 ± 4.18**		**106**	

Absorption:
Bioavailability was calculated to be 43% in monkeys, since 60.2% of parent LDK378 was recovered in feces after oral dosing, the overall absorption was estimated to be ≥ 40-43%.

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄（ラット）

Test article: [^{14}C]ceritinib

Study title:	Absorption, metabolism and excretion of LDK378 in intact and bile duct-cannulated rats following an intravenous or oral dose of [^{14}C]LDK378	
GLP compliance:	Not required	
Report number:	[DMPK R0900773a]	
Location in CTD:	4.2.2.2-2	
Gender / Number of animals:	Male / 3 Han:Wist rats	Male / 2 Han:Wist rats
Feeding condition:	Water and food available *ad libitum*	Water and food available *ad libitum*
Vehicle / Formulation:	Suspension / 0.5% MC	Solution / 30% propylene glycol, 5% Solutol buffer in phosphate buffered saline, adjusted to pH 4.0
Method of administration:	p.o. / gavage	i.v. / bolus
Dose:	25 mg/kg	10 mg/kg
Specific activity:	8 µCi/mg	20 µCi/mg
Analyte / Radionuclide:	Radioactivity / ^{14}C	Radioactivity / ^{14}C
Assay:	LSC or LSC after solubilization	LSC or LSC after solubilization

	% of dose (mean ± SD) , p.o. (bile duct cannulated)			
Interval (h)	Urine	Feces	Interval (h)	Bile
0-24	0.59 ± 0.644	27.6 ± 20.1	0-1	0.08 ± 0.0754
24-48	0.2 ± 0.0797	29.1 ± 15.2	1-2	0.205 ± 0.183
48-72	0.263 ± 0.339	8.27 ± 7.43	2-4	0.622 ± 0.671
0-72 (subtotal)	1.05 ± 1.03	65.0 ± 17.0	4-8	1.26 ± 1.14
			8-24	9.02 ± 2.16
			24-48	9.43 ± 3.64
			48-72	3.67 ± 2.05
			0-72 (subtotal)	24.3 ± 8.51
Cage wash (%)	0.0372 ± 0.0294			
Carcass	NA			
Total Recovery (%)	**90.4 ± 17.2**			

	% of dose (mean) , i.v. (bile duct cannulated)			
Interval (h)	Urine	Feces	Interval (h)	Bile
0-24	0.41	10.2	0-1	1.18
24-48	0.15	13.6	1-2	1.81
48-72	0.07	5.93	2-4	3.23
0-72 (subtotal)	0.62	29.8	4-8	3.90
			8-24	19.6
			24-48	23.6
			48-72	12.1
			0-72 (subtotal)	65.4
Cage wash (%)	0.032			
Carcass	NA			
Total Recovery (%)	**95.8**			
Absorption estimated to be 38.4 ± 12.3% based on radioactivity recovery in the urine and bile				

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

ヒト試料のみを用いた *in vitro* 試験は[2.7.2-2.1 項]に記載した。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。