目次

2.6.4. 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.3 吸収 9
2.6.4.4 分布 21
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 31
2.6.4.6 排泄 48
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 50
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 55
2.6.4.9 考察及び結論 61
2.6.4.10 図表 65
2.6.4.11 参考文献 65

薬物動態試験の概要文の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
α1-AGP	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24)}$	AUC from zero time to 24 hours	投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸移送ポンプ
CFR	corrected flux ratio	－（対照細胞における輸送比［刷子縁膜から基底膜への輸送に対する基底膜から刷子縁膜への輸送比率］で補正したトランスポーター発現細胞での輸送比）
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CL	total plasma clearance	（血漿基準の）全身クリアランス
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用，薬物動態学的薬物相互作用
EC_{50}	concentration causing half the maximal effect	50%効果濃度
eq.	equivalent	当量
E_{max}	maximum induction effect	最大誘導作用
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク質
HG	human γ-globulin	ヒト γ-グロブリン
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	－
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_I	half-maximal inhibitory concentration of the maximal inactivation rate constant	最大不活化速度定数下での 50%阻害濃度
K_i	inhibition constant at competitive inhibition	阻害定数（競合阻害の場合）
k_{inact}	maximal inactivation rate constant	最大不活化速度定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス定数，（酵素反応の）V_{max} の半分の値に対応する基質濃度
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
LC-MS(MS^n)	liquid chromatography coupled with mass spectrometry or multi-stage mass spectrometry	－
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MIST	metabolites in safety testing	－
MRHD	maximum recommended human dose	ヒトにおける最高臨床推奨用量
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
NADPH	reduced form of β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	pharmacokinetic, pharmacokinetics	薬物速度論，薬物動態，ファーマコキネティクス
R_B	blood to plasma concentration ratio	血液／血漿中濃度比
rCYP	recombinant human CYP	遺伝子組み換えヒトチトクローム P450
SD	Sprague Dawley	－（ラット系統名）
S9	9000×g supernatant of homogenate (subcellular fraction containing microsomes and cytosol)	ホモジネート 9000×g 上清（ミクロソーム及びサイトゾルを含む細胞内画分）
TDI	time dependent inhibition	時間依存的阻害作用
TLC	thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
TK	toxicokinetic, toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
$t_{1/2}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

－は該当なしを示す。

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

非臨床薬物動態試験の概略

レンボレキサントの薬物動態（PK）試験は，薬理試験及び毒性試験で用いられている動物種（系統）であるラット（Sprague Dawley［SD］）及びサル（カニクイ）を用いて実施した。反復投与時の薬物動態については，毒性試験時のトキシコキネティクス（TK）の結果を利用した。代謝については，肝細胞，遺伝子組換えヒトチトクローム P450（rCYP），肝ミクロソーム又は他の細胞内画分（S9）を用いた in vitro 試験系により評価した。チトクローム P450（CYP）誘導及び阻害作用は，それぞれヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した。トランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用は，それぞれトランスポーター発現細胞又は膜小胞を用いて評価した。

薬物動態試験には，被験物質として非標識レンボレキサントあるいは ^{14}C 標識レンボレキサントを用いた。本 2.6.4 項（薬物動態試験の概要文）では，全ての投与量及び濃度はフリー体として表示した。非標識のレンボレキサントを用いた場合，血漿中レンボレキサント濃度の定量には測定法バリデーションを施した液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた。^{14}C 標識レンボレキサントを用いた場合，放射能濃度の測定には外部標準線源法による液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いた。放射能濃度はレンボレキサント当量（ng eq./g or mL）として表示した。薬物動態パラメータは得られたデータから直接又はモデル非依存的解析法により算出した。

代謝物同定試験において，in vitro 又は in vivo 試験で構造が同定された代謝物には，M 番号（M1～M24）を付与した。また，in vivo の代謝同定試験で検出された代謝物には，代謝物の通し番号として接頭辞「mR」（ラット），「mM」（サル）及び「mH」（ヒト）が付された番号を割り当てた。

吸収

雄 SD ラット及び雄カニクイザルにレンボレキサントを単回静脈内及び経口投与後の血漿中 PK プロファイルを評価した。レンボレキサントは，ラット及びサルどちらの動物種においても，中程度から高い全身クリアランス（CL）を示し，定常状態における分布容積（V_{ss}）は中程度であった。単回静脈内投与後の最終消失半減期（$t_{1/2}$）はラット（0.3 及び 1 mg/kg）で 1.61 及び 1.64 時間，サル（0.3 及び 1 mg/kg）で 6.25 及び 5.16 時間であった。ラット（10，30 及び 100 mg/kg）に単回経口投与後の最高濃度（C_{max}）は 10～30 mg/kg において用量比を上回って増加し，30～100 mg/kg において用量比を下回る増加を示した。投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-inf})}$）は，検討した投与量の範囲（10～100 mg/kg）において，用量比を上回る増加を示した。ラットにおける絶対的バイオアベイラビリティ（F）は，投与量が 10，30 及び 100 mg/kg のときそれぞれ 2.5%，11.0%及び 22.6%であった。サルに単回経口投与後（1，3 及び 10 mg/kg）の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-inf})}$は，概ね用量に比例して増加した。サルにおける F は，投与量が 1，3 及び 10 mg/kg のときそれぞれ 19.8%，16.1%及び 23.4%であった。

M4，M9 及び M10 はヒト血漿中で比較的高暴露量の代謝物であり，ヒトオレキシン受容体に対してレンボレキサントと同程度の高い結合親和性を有することから，レンボレキサント及び

その代謝物（M4，M9 及び M10）の脳移行性をラット及びサルで評価した。ラットにレンボレキサントを単回経口投与（100 mg/kg）したときのレンボレキサントの脳脊髄液（CSF）／血漿中非結合型薬物濃度比は，投与後 2 時間以降において M4 又は M10 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比の約 2～4 倍高い値であり，M9 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比と同等であった。サルにレンボレキサントを単回経口投与（10 mg/kg）したときのレンボレキサントの CSF／血漿中非結合型薬物濃度比は，投与後 8 時間において M4 又は M9 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比の約 2 倍高い値であり，M10 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比と同等であった。

レンボレキサントを 1 日 1 回，4 週間反復経口投与（投与量：100，300 及び 1000 mg/kg）したときのマウス（CB6F1-nonTg rasH2，雌雄）におけるレンボレキサントの暴露量は，雄よりも雌の方が高く，C_{max} 及び投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-24)}$）における雌雄の差は 2.2 倍以内であった。雌雄ともに，C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は 100 から 1000 mg/kg において用量比を下回る増加を示した。

ラット（SD，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，4，13 及び 26 週間反復経口投与（投与量：30，100 及び 1000 mg/kg）したとき，30 から 100 mg/kg では，C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は雌雄ともに概して投与量比を上回る増加を示し（雌の C_{max} を除く），一方，100 から 1000 mg/kg では，C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は雌雄ともに用量比を下回る増加を示した。雌の暴露量は，雄の暴露量より高かった。雌雄ともに 4 週間の反復投与後の蓄積は観察されなかったが，13 又は 26 週間の反復投与後では，雄の 1000 mg/kg を除く雌雄全ての投与群で蓄積が観察された。

サル（カニクイ，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，4，13 及び 39 週間反復経口投与（投与量：30，100 及び 1000 mg/kg の 4 週間投与，20，100 及び 1000 mg/kg の 13 週間投与，10，100 及び 1000 mg/kg の 39 週間投与）したときの C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は，概して用量比を下回る増加を示した。C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$の顕著な性差は認められなかった。蓄積は各試験を通して観察された。

分布及び排泄

雄 SD ラット及び雄カニクイザルにそれぞれ 10 及び 3 mg/kg の[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与したとき，放射能は速やかに吸収され，体内に広く分布した。いずれの動物種においても，投与した放射能は，投与後 336 時間までにほとんどの組織からほぼ完全に消失し，主に糞中に排泄された。雄有色ラット(Brown Norway)に 10 mg/kg の[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与後，放射能は体内に広く分布した。メラニン含有組織（皮膚及び眼球）への顕著な放射能の残留は認められなかった。妊娠 13 及び 18 日の SD ラットに 10 mg/kg の[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与後，放射能の胎児移行性は低く，投与後 24 時間までの胎児の放射能は投与放射能に対して 0.01%以下であった。授乳期の SD ラットに 10 mg/kg の[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与後，放射能の乳汁への排泄が認められ，乳汁中放射能濃度は，$AUC_{(0-inf)}$比として血漿中放射能濃度より 3.06 倍高かった。

CD-1 マウス，SD ラット，カニクイザル及びヒトにおけるレンボレキサントの血漿中タンパク結合率（100，300 及び 1000 ng/mL）は，いずれの動物種においても同程度（値：マウスで 86.7%～87.1%，ラットで 78.4%～82.4%，サルで 82.4%～83.4%，ヒトで 87.4%～88.7%）であり，濃度依存的な変動は認められなかった。CD-1 マウス，SD ラット，カニクイザル及びヒトにお

けるレンボレキサントの代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿タンパク結合率を測定した（検討濃度：100，300 及び 1000 ng/mL）。M4 の血漿タンパク結合率は，マウスで 64.5%～66.3%，ラットで 53.1%～55.9%，サルで 63.1%～65.0%，ヒトで 74.3%～74.4%であった。M9 の血漿タンパク結合率は，マウスで 71.0%～74.4%，ラットで 74.3%～74.6%，サルで 74.2%～77.2%，ヒトで 85.3%～86.2%であった。M10 の血漿タンパク結合率は，マウスで 65.2%～68.4%，ラットで 61.3%～65.3%，サルで 84.3%～84.7，ヒトで 91.5%～92.0%であった。M4，M9 及び M10 の血漿タンパク結合率は，検討したいずれの動物種においても濃度依存的な変動は認められず，ヒトで最も高い結合率を示した。ヒト血漿において，レンボレキサントは，主にヒト血清アルブミン（HSA），低密度リポタンパク質（LDL）及び高密度リポタンパク質（HDL）に結合した。

CD-1 マウス，SD ラット，カニクイザル及びヒトにおけるレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の血液／血漿中濃度比（R_B）を測定した（検討濃度：100，300 及び 1000 ng/mL）。レンボレキサントの R_B 値は，マウスで 0.736～0.824，ラットで 0.940～0.964，サルで 0.816～0.879，ヒトで 0.610～0.656 であった。M4 の R_B 値は，マウスで 0.754～0.798，ラットで 1.02～1.06，サルで 0.731～0.759，ヒトで 0.650～0.705 であった。M9 の R_B 値は，マウスで 0.900～0.976，ラットで 1.13～1.20，サルで 0.885～0.945，ヒトで 0.738～0.766 であった。M10 の R_B 値は，マウスで 0.842～0.890，ラットで 0.930～0.958，サルで 0.689～0.765，ヒトで 0.562～0.616 であった。レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の R_B 値は，検討したいずれの動物種においても濃度依存的な変動は認められなかった。

代謝

レンボレキサントと肝ミクロソーム（CD-1 マウス，SD ラット，カニクイザル及びヒト）のインキュベーション結果から，レンボレキサントの主な代謝経路は酸化代謝であることが示唆された。肝ミクロソーム試料から 10 種類の代謝物が検出され，ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。代謝物の構造を代謝物標品と比較して同定したところ，M1，M3，M5，M7，M8 及び M9 は水酸化体，M2，M4 及び M10 は *N*-オキシド体，M6 は酸化体であった。10 種類の代謝物は，全て rCYP3A4 及び rCYP3A5 によって，レンボレキサントから生成された。

[^{14}C]レンボレキサントを SD ラット（10 mg/kg）に単回経口投与後のレンボレキサントの代謝プロファイルを検討した。ラットでは，血漿及び血球に含まれる放射能のうちレンボレキサントが占める割合は 5%以下であり，M9 が主な代謝物であった。ラットにおける主な代謝経路は酸化代謝であり，更なる酸化代謝，グルタチオン抱合あるいはその両方を受けた代謝物が認められた。妊娠ラット及び授乳期のラットに[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与した後の胎児（全身），胎児血漿及び母乳における主な放射性成分は，レンボレキサント及び M3 と M9 の共溶出であった。

[^{14}C]レンボレキサントをカニクイザル（3 mg/kg）に単回経口投与後のレンボレキサントの代謝プロファイルを検討した。サルでは，血漿及び血球中の主な成分は，レンボレキサント，M4，M13（レンボレキサントの二酸化体），M14（レンボレキサントの二酸化体）及び M16（M1 のグルクロン酸抱合体）であった。サルにおけるレンボレキサントの主な代謝経路は，ラットと同様に酸化代謝であり，それらが更なる酸化代謝，硫酸抱合及びグルクロン酸抱合された代謝物が検出された。

健康成人に 10 mg の用量で[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与した試験（外国 007 試験，マスバランス試験［E2006-A001-007，5.3.3.1.4］）で得られた血漿，尿及び糞中の代謝物を分析した。血漿中ではレンボレキサントが最も多く，総放射能の 26.5%を占めた。代謝物では，M10，M9，M4 及び M18（M3 のグルクロン酸抱合体）が主に検出され，総放射能の 6.0%～12.5%であり，M10 のみが薬物関連物質の総暴露量の 10%を超える代謝物であった。本試験において，検出された血漿中代謝物は，ラットあるいはサルにおいても認められ，ヒト特異的な血漿中代謝物は検出されなかった。本試験の代謝プロファイルから，ヒトにおけるレンボレキサントの主要代謝経路は酸化代謝であり，さらに酸化代謝，グルクロン酸抱合あるいはその両方を受けた代謝物が認められた。ヒトと動物（マウス，ラット及びサル）との間で，定常状態における M10 の血漿中暴露量を比較した結果，非臨床毒性試験における M10 の血漿中暴露量がヒトにおける最高臨床推奨用量（MRHD）である 10 mg レンボレキサント経口投与後の M10 血漿中暴露量よりも大きいことが示された。

レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の代謝に関与する CYP 分子種について rCYP を用いて in vitro で検討した結果，レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の CYP による代謝は，主に CYP3A が関与することが示された。また，CYP 阻害剤存在下又は非存在下におけるヒト凍結肝細胞を用いたレンボレキサントの in vitro 代謝検討から，レンボレキサントが主に CYP3A により代謝されること及び非 CYP 酵素はレンボレキサントの代謝に関与しないことが示された。

ヒト CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A）に対するレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の阻害作用について，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。レンボレキサントは CYP2A6 に対して可逆的な阻害を示し，50%阻害濃度（IC_{50}）は 7.8 μmol/L であった。CYP2C19 に対する阻害作用が次いで強く，IC_{50} は 24.6 μmol/L であった。その他の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2D6 及び CYP3A）に対するレンボレキサントの可逆的阻害作用の IC_{50} 値は 30 μmol/L 以上と推定された。M4，M9 及び M10 は，CYP を可逆的に阻害しないか，あるいは阻害してもその作用は弱く，いずれの分子種に対しても IC_{50} は 30 μmol/L 以上であった。レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）は，3 μmol/L 以上の濃度で CYP2E1 の活性化及び CYP3A に対する時間依存的な阻害作用（TDI）を示した。

レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用について，3 名のドナーから得たヒト凍結肝細胞のメッセンジャーRNA（mRNA）発現量を測定して評価した。レンボレキサント（0.3～80 μmol/L）及び代謝物（M4，M9 及び M10）（1～10 μmol/L）は CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA を濃度依存的に誘導した。また，レンボレキサントは 3 μmol/L 以上（最高評価濃度 80 μmol/L）で CYP1A2 の mRNA をわずかに誘導した。一方，代謝物（M4，M9 及び M10）は CYP1A2 の mRNA に対してほとんど誘導作用を示さなかった。

薬物動態学的薬物相互作用

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

臨床薬物相互作用試験（外国 004 試験［E2006-A001-004，5.3.3.4.1］，2.7.2.2.2.4.1 項参照）において，レンボレキサントを反復投与した際に，典型的な CYP3A 基質であるミダゾラムの血漿中暴露量に対して影響を与えなかったが，CYP2B6 基質である *S*-ブプロピオンの血漿中暴露量を 45.5%減少させた。したがって，レンボレキサントは MRHD（10 mg）では，CYP3A の阻害剤でも誘導剤でもないが，CYP2B6 を弱く誘導する可能性があると考えられた。さらに，MRHD（10 mg）での血漿中濃度を考慮すると，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）は，他の CYP 分子種の阻害や CYP1A2 の誘導による薬物間相互作用（DDI）を生じないと考えられた。

その他の薬物動態試験

In vitro にてレンボレキサント及び代謝物の各種トランスポーターに対する基質性並びに阻害作用を検討した。レンボレキサントは P 糖タンパク（P-gp）に対して弱い基質性を示し，代謝物 M4，M9，M10，M13，M14 及び M15 は P-gp の基質であった。レンボレキサント，M4，M9，M10，M13，M14 及び M15 は乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質ではなかった。レンボレキサント，M4，M9 及び M10 は有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった。レンボレキサントは有機アニオントランスポーター（OAT）1 に対して阻害作用を示さなかったが，P-gp，BCRP，胆汁酸移送ポンプ（BSEP），多剤・毒性化合物排出（MATE）1，MATE2-K，OATP1B1，OATP1B3，OAT3，有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び OCT2 に対して弱い阻害作用を示し，IC_{50} は 7.4 から 32.2 μmol/L であった。OCT2 以外では，レンボレキサントは代謝物（M4，M9 及び M10）より強い阻害作用を示した。なお，MRHD（10 mg）での血漿中濃度を考慮すると，レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）が，これらのトランスポーターの阻害作用に基づく DDI を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 血漿中レンボレキサント及びその代謝物の定量法

（添付資料 4.2.2.1.1［試験番号 16-558］，添付資料 4.2.2.1.2［試験番号 S10111］，添付資料 4.2.2.1.3［試験番号 T12019］，添付資料 4.2.2.1.4［試験番号 S10112］，添付資料 4.2.2.1.5［試験番号 T12020］，添付資料 4.2.2.1.6［試験番号 T13011］，添付資料 4.2.2.1.7［試験番号 T14046］，添付資料 4.2.2.1.8［試験番号 T12024］）

SD ラット及びカニクイザル血漿試料中レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の定量のため，LC-MS/MS 法による定量法のバリデーションを行った（4.2.2.1.1）。これらの血漿中濃度定量法バリデーション実施結果の詳細を 2.6.5.2 項（試験番号 16-558）に示した。いずれの動物種においても，検量線の濃度範囲は 0.3 から 300 ng/mL であり，条件を満たす直線性，回収率，真度及び精度が得られた。血漿中レンボレキサント及び代謝物の定量下限値は 0.3 ng/mL であった。レンボレキサント，M4，M9 及び M10 は，4°C で保存した注入試料中，–15°C 以下で保存した添加血漿試料中，又は 3 回の凍結融解サイクルで安定であった。

TK 試験の血漿中濃度定量法バリデーション実施結果の詳細を 2.6.5.2 項（試験番号 S10111，T12019，S10112，T12020，T13011，T14046，T12024）に示した。なお，一部の反復投与トキシコキネティクス試験（4.2.3.2.3）で実施されたマウス血漿中の代謝物 M10 の濃度測定については完全にバリデートされていない LC-MS/MS 法を用いて行われた。

2.6.4.2.2 放射性標識体の測定法

2.6.4.2.2.1 [^{14}C]レンボレキサント

（添付資料 4.2.2.1.9［試験番号 13-143-a｛参考｝］，添付資料 4.2.2.1.10［試験番号 13-143-b］，添付資料 4.2.2.1.11［試験番号 16-563｛参考｝］）

[^{14}C]レンボレキサントは，[redacted]で合成され（4.2.2.1.9），放射能標識体を要する各種非臨床試験で使用した。[^{14}C]レンボレキサントの構造式を図 2.6.4-1 に示す。[^{14}C]レンボレキサントの比放射能は [redacted] MBq/mg（[redacted] GBq/mmol）であり，放射化学的純度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法で 98.5%，薄層クロマトグラフィー（TLC）法で 99.6%以上であった（4.2.2.1.10）。一部の試験では精製した[^{14}C]レンボレキサントを使用したが，精製後の比放射能は [redacted] MBq/mg（[redacted] GBq/mmol）であり，放射化学的純度は HPLC 法で 98.5%，TLC2 法で 99.8%以上であった（4.2.2.1.11）。

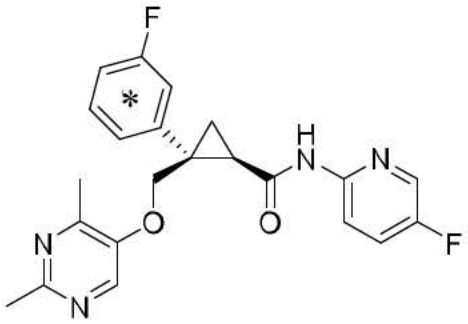


図 2.6.4-1 [^{14}C]レンボレキサントの構造

*:　Indicates the uniform labeled position with ^{14}C at the benzene ring.

2.6.4.2.2.2 放射活性の測定

血液，血漿，組織，尿，胆汁及び糞中の ^{14}C に由来する放射能濃度は，外部標準線源法により LSC で測定した。放射能濃度はレンボレキサント当量（ng eq./g or mL）として表示した。[^{14}C]レンボレキサントを投与した際の代謝物プロファイリングの際には，試料中の代謝物を HPLC で分離し，放射能を LSC，放射能検出器又は加速器質量分析計によって測定した。

2.6.4.3 吸収

本項（2.6.4.3 項）における全ての単回投与 PK 試験及び TK 試験において，投与量と濃度はフリー体として表示し，薬物動態パラメータを算出した。レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿中濃度は，バリデーションを施した LC-MS/MS 法で測定し，薬物動態パラメータは得られたデータから直接又はモデル非依存的解析法により算出した。^{14}C 標識体を用いた

場合，放射能量は LSC で測定し，放射能濃度はレンボレキサント当量として表示した。

2.6.4.3.1 ラット単回投与

2.6.4.3.1.1 ラットに単回投与したときの血漿中濃度推移

（添付資料 4.2.2.2.1［試験番号 16-561］，添付資料 4.2.3.1.2［試験番号 S10120］）

ラットにおけるレンボレキサント単回投与後のレンボレキサント及び代謝物の PK プロファイルを評価した（4.2.2.2.1）。雄 SD ラットにレンボレキサントを絶食下で単回静脈内（0.3 及び 1 mg/kg）又は単回経口（10，30 及び 100 mg/kg）投与し，投与後 72 時間までの血漿試料中のレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）濃度を測定した。レンボレキサントの PK パラメータ及び PK プロファイルを，それぞれ表 2.6.4-1 及び図 2.6.4-2 に示した。

レンボレキサントを 0.3 及び 1 mg/kg の用量で静脈内投与したとき，レンボレキサントの血漿中濃度は速やかに減少し，$t_{1/2}$ はそれぞれ 1.61 及び 1.64 時間であった。レンボレキサントは，ラットにおいて，中程度から高い CL（2730 及び 2870 mL/h/kg）を示し，V_{ss} は中程度（4.21 及び 3.40 L/kg）であった。レンボレキサントを単回経口投与（10，30 及び 100 mg/kg）した後，C_{max} は，10～30 mg/kg において用量比を上回って増加し，30～100 mg/kg において用量比を下回る増加を示した。$AUC_{(0\text{-}inf)}$は，検討した投与量の範囲（10～100 mg/kg）において用量比を上回る増加を示した。10，30 及び 100 mg/kg の用量で経口投与した時の F は，それぞれ 2.5%，11.0%及び 22.6%であり，これらの用量において，レンボレキサントの PK プロファイルは非線形性を示した。レンボレキサント単回投与後の M4，M9 及び M10 の PK パラメータを表 2.6.4-2 に示した。

表 2.6.4-1 雄ラットにレンボレキサントを単回静脈内及び経口投与したときのレンボレキサントの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	IV Administration		PO Administration		
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	50.0±32.6	452±324	964±180
t_{max} (h)	NA	NA	0.25 (0.25 – 1.00)	1.00 (1.00 – 2.00)	4.50 (1.00 – 8.00)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	109±10	351±40	86.4±37.8	1150±710	7960±1760
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	110±9	353±41	87.8±37.6	1160±710	7970±1750
$t_{1/2}$ (h)	1.61±0.17	1.64±0.19	1.49±0.26	2.65±1.16	2.24±0.13
$MRT_{(0\text{-}inf)}$ (h)	1.53±0.28	1.19±0.30	1.89±0.24	2.95±1.01	6.70±0.71
CL (mL/h/kg)	2730±240	2870±330	NA	NA	NA
V_{ss} (L/kg)	4.21±1.12	3.40±0.98	NA	NA	NA
F (%)	NA	NA	2.5	11.0	22.6

The mean and SD of 4 individual values are presented for the pharmacokinetic parameters except t_{max} and F. For t_{max}, the median and range for 4 individual values are presented. F values were calculated using the mean AUC values.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, CL = total plasma clearance, F = absolute bioavailability, IV = intravenous, $MRT_{(0\text{-}inf)}$ = mean residence time from zero time extrapolated to infinite time, NA = not applicable, PO = oral, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.
出典：添付資料 4.2.2.2.1 (16-561)

表 2.6.4-2 雄ラットにレンボレキサントを単回静脈内及び経口投与したときの代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態パラメータ

Metabolite	Pharmacokinetic Parameters	IV Administration		PO Administration		
		0.3 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
M4	C_{max} (ng/mL)	NA	NA	4.73±3.52	36.6±28.0	66.7±16.9
	t_{max} (h)	NA	NA	0.25 (0.25 – 1.00)	1.00 (1.00 – 2.00)	0.50 (0.25 – 1.00)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	NC	NC	5.11±2.93	88.1±52.1	448±199
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	NC	NC	5.74±2.78	92.4±49.8	506±247
	$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	0.682±0.336	1.33±1.28	2.14±0.54
M9	C_{max} (ng/mL)	NA	NA	182±79	623±306	1410±470
	t_{max} (h)	NA	NA	0.75 (0.25 – 1.00)	1.00 (1.00 – 2.00)	1.00 (1.00 – 1.00)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	6.34±1.11	25.0±16.7	353±130	1660±650	11,200±3400
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	8.02±1.36	26.4±16.8	357±133	1670±660	11,200±3400
	$t_{1/2}$ (h)	2.24±0.63	2.23±0.48	1.73±1.30	1.53±0.49	1.56±0.04
M10	C_{max} (ng/mL)	NA	NA	NC	1.63±1.19	3.05±0.39
	t_{max} (h)	NA	NA	NC	1.00 (1.00 – 2.00)	0.50 (0.25 – 1.00)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	NC	NC	NC	2.14±1.85	15.8±7.1
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	NC	NC	NC	NC	20.5[a] (13.0, 27.9)[b]
	$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	1.70[a] (1.77, 1.63)[b]

The mean and SD of 4 individual values are presented for the pharmacokinetic parameters except t_{max}. For t_{max}, the median and range for 4 individual values are presented.
$AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, IV = intravenous, NA = not applicable, NC = not calculated, PO = oral, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.
a: The mean of 2 individual values is presented.
b: Two individual values are presented in parentheses (Animal Nos.11 and 12, respectively).
出典：添付資料 4.2.2.2.1 (16-561)

拡張型単回経口投与毒性試験において，ラット（SD，雌雄）に単回経口投与（投与量：100，300 及び 1000 mg/kg）したときのレンボレキサントの TK プロファイルを評価した（4.2.3.1.2）。血漿試料は投与後 24 時間まで採取した。

表 2.6.4-3 に示すように，レンボレキサントの血漿中濃度はいずれの投与群においても投与後 1.5 から 24 時間で C_{max} に到達した。雄の C_{max} は全ての投与群で同等であったが，雌の C_{max} は 100 から 300 mg/kg で同等であり 300 から 1000 mg/kg では用量比を下回る増加を示した。$AUC_{(0-24)}$は，雌雄ともに 100 から 1000 mg/kg で用量比を下回る増加を示した。

表 2.6.4-3 ラットを用いた拡張型単回経口投与毒性試験におけるレンボレキサントの トキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Male			Female		
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
100	2460±363	1.5 (1 – 2)	11,028±1908	3312±535	2 (1 – 2)	19,672±2129
300	2720±592	6 (4 – 8)	28,639±7030	2948±1269	6 (2 – 24)	42,864±16,287
1000	3308±1363	6 (4 – 24)	47,016±24,772	7332±1114	24 (24 – 24)	95,753±23,348

C_{max} and $AUC_{(0-24)}$ are shown as the mean ±SD of 4 animals. t_{max} is shown as the median and range of 4 animals.
$AUC_{(0-24)}$ = AUC from zero time to 24 hours, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
出典：添付資料 4.2.3.1.2 (S10120)

2.6.4.3.1.2 ラットに単回経口投与したときの放射能濃度推移

（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 14-074］，添付資料 4.2.2.3.3［試験番号 14-188］）

雄 SD ラット及び有色ラット（Brown Norway）に[^{14}C]レンボレキサント（10 mg/kg）を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの血中放射能濃度推移を測定した（4.2.2.3.1，4.2.2.3.3）。血中放射能濃度の PK パラメータを表 2.6.4-7 に示す。

SD ラットでは，血液中放射能濃度は投与 0.83 時間後に最も高く（1085.6 ng eq./mL），その後二相性の消失を示して減少し，投与後 168 時間では検出限界未満になった。$t_{1/2}$ は 110 時間であり，血液中放射能の $AUC_{(0-inf)}$は 11,800 ng eq.·h/mL であった。

有色ラットでは，血液中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値（923.0 ng eq./mL）となり，その後二相性の消失を示して減少し，投与後 144 時間では検出限界未満になった。$t_{1/2}$ は 67.8 時間であり，血液中放射能の $AUC_{(0-inf)}$は 10,700 ng eq.·h/mL であった。

2.6.4.3.2 サル単回投与

2.6.4.3.2.1 サルに単回投与したときの血漿中濃度推移

（添付資料 4.2.2.2.2［試験番号 16-562］，添付資料 4.2.3.1.3［試験番号 S10118］）

サルにおけるレンボレキサント単回投与後のレンボレキサント及び代謝物の PK プロファイルを評価した（4.2.2.2.2）。雄カニクイザルにレンボレキサントを絶食下で単回静脈内（0.3 及び 1 mg/kg）又は単回経口（1，3 及び 10 mg/kg）投与し，投与後 72 時間までの血漿試料中のレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）濃度を測定した。レンボレキサントの PK パラメータ及び PK プロファイルを，それぞれ表 2.6.4-4 及び図 2.6.4-2 に示した。

レンボレキサントを 0.3 及び 1 mg/kg の用量で静脈内投与したとき，レンボレキサントの血漿中濃度は，それぞれ 6.25 及び 5.16 時間の $t_{1/2}$ で減少した。レンボレキサントは，サルにおいて，中程度の CL（1210 及び 1190 mL/h/kg）及び中程度の V_{ss}（4.73 及び 3.31 L/kg）を示した。レンボレキサントを単回経口投与（1，3 及び 10 mg/kg）した後，C_{max} 及び $AUC_{(0-inf)}$は用量公比の増加を示した。1，3 及び 10 mg/kg の用量で経口投与した時の F は，それぞれ 19.8%，16.1%及び 23.4%であり，これらの用量において，レンボレキサントの PK プロファイルは線形性を示した。また，レンボレキサントを単回経口投与した時の M4，M9 及び M10 の血漿中 PK プロファイルも 1～10 mg/kg において線形性を示した（表 2.6.4-5）。

表 2.6.4-4 雄サルにレンボレキサントを単回静脈内及び経口投与したときのレンボレキサントの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	IV Administration		PO Administration		
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	61.7±41.2	110±65	660±404
t_{max} (h)	NA	NA	1.50 (1.00 – 2.00)	1.00 (1.00 – 2.00)	1.50 (1.00 – 2.00)
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	244±34	840±90	166±61	411±194	2010±850
$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	251±30	852±97	169±62	420±200	2020±850
$t_{1/2}$ (h)	6.25±3.63	5.16±0.49	3.78±2.34	5.23±1.21	5.10±1.55
$MRT_{(0-inf)}$ (h)	3.78±1.88	2.82±1.03	3.81±1.47	4.74±1.01	4.22±1.32
CL (mL/h/kg)	1210±130	1190±130	NA	NA	NA
V_{ss} (L/kg)	4.73±2.58	3.31±1.17	NA	NA	NA
F (%)	NA	NA	19.8±7.0	16.1±7.0	23.4±8.5

The mean and SD of 4 individual values are presented for the pharmacokinetic parameters except t_{max}. For t_{max}, the median and range for 4 individual values are presented.
$AUC_{(0-inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0-t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, CL = total plasma clearance, F = absolute bioavailability, IV = intravenous, $MRT_{(0-inf)}$ = mean residence time from zero time extrapolated to infinite time, NA = not applicable, PO = oral, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life, V_{ss} = volume of distribution at steady state.
出典：添付資料 4.2.2.2.2 (16-562)

表 2.6.4-5 雄サルにレンボレキサントを単回静脈内及び経口投与したときの代謝物（M4，M9 及び M10）の薬物動態パラメータ

Metabolite	Pharmacokinetic Parameters	IV Administration		PO Administration		
		0.3 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
M4	C_{max} (ng/mL)	NA	NA	58.9±12.5	107±28	492±112
	t_{max} (h)	NA	NA	1.50 (1.00 – 2.00)	1.00 (1.00 – 2.00)	2.00 (1.00 – 2.00)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	33.1±6.6	167±48	149±21	356±99	1660±530
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	35.5±6.2	170±50	151±21	361±101	1670±520
	$t_{1/2}$ (h)	2.78±1.09	3.40±1.53	1.49±0.46	2.48±1.36	4.31±1.58
M9	C_{max} (ng/mL)	NA	NA	6.14±4.75	12.0±8.8	84.1±51.0
	t_{max} (h)	NA	NA	1.50 (1.00 – 2.00)	1.00 (1.00 – 2.00)	1.50 (1.00 – 2.00)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	2.87[a]	6.82±3.40	13.0±9.1	42.5±28.5	225±116
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	NC	8.85±3.33	22.0[a]	44.7±28.3	231±119
	$t_{1/2}$ (h)	NC	3.70±1.89	2.24[a]	2.74±1.28	5.13±1.71
M10	C_{max} (ng/mL)	NA	NA	12.6±5.1	17.9±5.7	65.3±20.9
	t_{max} (h)	NA	NA	1.50 (1.00 – 2.00)	1.50 (1.00 – 2.00)	2.00 (1.00 – 2.00)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	3.88±0.90	20.6±4.5	28.3±5.1	56.8±12.1	237±59
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	8.89±5.86	21.6±4.6	29.6±5.1	59.2±11.0	238±60
	$t_{1/2}$ (h)	7.64±9.67	1.80±0.39	1.23±0.15	1.74±0.60	1.95±1.19

The mean and SD of 4 individual values are presented for the pharmacokinetic parameters except t_{max}. For t_{max}, the median and range for 4 individual values are presented.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = AUC from zero time to time of last quantifiable concentration, IV = intravenous, NA = not applicable, NC = not calculated, PO = oral, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.
a: The mean of 2 individual values is presented.
出典：添付資料 4.2.2.2.2 (16-562)

雄 SD ラット　　雄カニクイザル

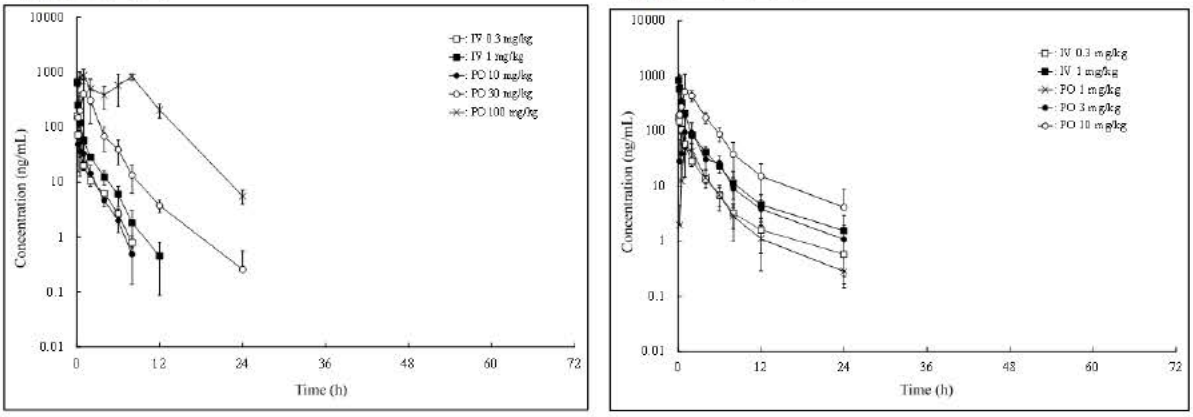


図 2.6.4-2 雄ラット及び雄サルにレンボレキサントを単回投与したときのレンボレキサントの血漿中濃度

Each point represents the mean ±SD of 4 animals.　IV = intravenous, PO = oral.
出典：添付資料 4.2.2.2.1 (16-561 [rats]) 及び 4.2.2.2.2 (16-562 [monkeys])

拡張型単回経口投与毒性試験において，サル（カニクイ，雌雄）に単回経口投与（投与量：100，300 及び 1000 mg/kg）したときのレンボレキサントの TK プロファイルを評価した（4.2.3.1.3）。血漿試料は投与後 24 時間まで採取した。

表 2.6.4-6 に示すように，レンボレキサントの血漿中濃度はいずれの投与群においても投与後 4 から 24 時間で C_{max} に到達した。C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ は，雌雄ともに 100 から 1000 mg/kg で用量比を下回る増加を示した。

表 2.6.4-6 サルを用いた拡張型単回経口投与毒性試験におけるレンボレキサントのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Male			Female		
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
100	3166±553	4 (2 – 4)	46,688±11,978	4298±1618	4 (4 – 4)	54,783±29,810
300	3839±1613	24 (4 – 24)	68,057±33,287	4488±1034	24 (4 – 24)	82,771±29,800
1000	5859±1851	24 (8 – 24)	96,718±25,167	4890±2121	24 (0.5 – 24)	85,200±39,271

C_{max} and $AUC_{(0-24)}$ presented are the mean ±SD of 3 animals (100 and 300 mg/kg) or 5 animals (1000 mg/kg).
t_{max} presented is the median and range of 3 animals (100 and 300 mg/kg) or 5 animals (1000 mg/kg).
$AUC_{(0-24)}$ = AUC from zero time to 24 hours, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
出典：添付資料 4.2.3.1.3 (S10118)

2.6.4.3.2.2 サルに単回経口投与したときの放射能濃度推移（添付資料 4.2.2.3.2［試験番号 14-075］）

雄カニクイザルに[^{14}C]レンボレキサント（3 mg/kg）を単回経口投与したときの投与後 336 時間までの血中放射能濃度推移を測定した（4.2.2.3.2）。血液，血漿及び血球中放射能濃度の PK パラメータを表 2.6.4-7 に示す。

血漿中放射能濃度は投与 1.8 時間後に最も高く（706.0 ng eq./mL）なり，その後三相性の消失を示して減少し，投与後 264 時間では検出限界未満になった。$t_{1/2}$ は 110 時間であり，血漿中放射能の $AUC_{(0\text{-}inf)}$は 6640 ng eq.·h/mL であった。血液中及び血球中放射能濃度推移は血漿中放射能濃度推移と同様であった。血液及び血球中放射能濃度は投与後 288 時間で検出限界未満になった。

表 2.6.4-7 雄ラット及び雄サルに[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与したときの血中放射能の薬物動態パラメータ

Species/Strain Dose	**Sample Matrix**	**C_{max} (ng eq./mL)**	**t_{max} (h)**	**$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng eq.·h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**
Rat/SD 10 mg/kg	Blood	1085.6±283.3	0.83±0.17	11,800±1300	110±10
Rat (Pigmented)/Brown Norway 10 mg/kg	Blood	923.0±61.4	1.00±0.00	10,700±800	67.8±7.8[a]
Monkey/Cynomolgus 3 mg/kg	Blood	608.9±105.4	1.8±1.1	9030±470	110±10
	Plasma	706.0±128.8	1.8±1.1	6640±700	110±0
	Blood Cells	529.2±127.2	1.2±0.4	11,900±1800	110±20

Concentrations of radioactivity were expressed as the equivalent of lemborexant (ng eq./mL). Each parameter is presented as the mean ±SEM of 3 animals.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = AUC from zero time extrapolated to infinite time, eq. = equivalent, SD = Sprague Dawley, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs, $t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.
a: 2.83±0.32 (day)
出典：添付資料 4.2.2.3.1 (14-074 [SD rats])，4.2.2.3.3 (14-188 [pigmented rats])及び 4.2.2.3.2 (14-075 [monkeys])

2.6.4.3.3 マウス反復投与

2.6.4.3.3.1 マウスにおける 4 週間反復投与トキシコキネティクス試験での血漿中濃度推移（添付資料 4.2.3.2.3［試験番号 K14035］）

マウス（CB6F1-nonTg rasH2，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，4 週間反復経口投与（投与量：100，300 及び 1000 mg/kg）したときの TK プロファイルを評価した（4.2.3.2.3）。結果を 2.6.5.4 項（試験番号 K14035）に示した。

雌の暴露量は雄より高く，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$の性差は 2.2 倍以内であった。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は，100 から 1000 mg/kg で用量比を下回る増加であった。

2.6.4.3.3.2 マウスにおける 4 週間反復投与トキシコキネティクス試験での M10 の血漿中濃度推移（添付資料 4.2.3.7.5.1［試験番号 DMPKT2014-007［参考］］）

マウス（CB6F1-nonTg rasH2，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，4 週間反復経口投与（投与量：100，300 及び 1000 mg/kg）したときの代謝物 M10 の TK プロファイルを評価した（4.2.3.7.5.1）。M10 の 28 日目の TK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$）を 2.6.6.8.3.1 項（表 2.6.6-20，試験番号 DMPKT2014-007）に示した。

M10 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は雌雄ともに 100 から 1000 mg/kg で用量比を下回る増加であった。雌の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は雄より高かった。

2.6.4.3.4 ラット反復投与

ラット（SD，雌雄）を用いた 1 日 1 回反復経口投与毒性試験（7 日間，4 週間，13 及び 26 週間）におけるレンボレキサントの TK プロファイルを評価した。また，ラット（SD，雌雄）を用いた 1 日 1 回反復経口投与トキシコキネティクス試験（4 週間）における代謝物（M4，M9 及び M10）の TK プロファイルを評価した。

2.6.4.3.4.1 ラットにおける 7 日間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.4 [試験番号 S10043 {参考}]）

ラット（SD，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，7 日間反復経口投与（投与量：100，300 及び 1000 mg/kg）したときのレンボレキサントの TK プロファイルを評価した（4.2.3.2.4）。結果を 2.6.5.4 項（試験番号 S10043）に示した。

C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は，雄より雌の方が 1.5 から 6.3 倍高かった。初日における C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は，雄では 100 から 300 mg/kg では用量比を上回る増加を示し，300 から 1000 mg/kg では用量比を下回る増加を示した。雌においては，100 から 1000 mg/kg で用量比を下回る増加を示した。7 日間の反復投与で，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は初日に比べて増加した。

2.6.4.3.4.2 ラットにおける 4 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.5 [試験番号 K11004]）

ラット（SD，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，4 週間反復経口投与（投与量：30，100 及び 1000 mg/kg）したときのレンボレキサントの TK プロファイルを評価した（4.2.3.2.5）。

表 2.6.4-8 に示すように，雌雄の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は 30 から 100 mg/kg で用量比を上回る増加を示した（雌の C_{max} を除く）。一方，雌雄の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は 100 から 1000 mg/kg で用量比を下回る増加であった。特に 30 mg/kg で C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$の性差が観察された（雌 > 雄）。4 週間の反復投与で C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$の明らかな変動は認められなかった。

表 2.6.4-8 ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験におけるレンボレキサントのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Day	Male			Female		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)
30	Day 1	351	1.5	824	1369	1	3301
	Day 8	380	1.5	1181	1409	1	3130
	Day 28	352	1.5	1541	1867	1	3981
100	Day 1	1762	1.5	11,094	2537	2	18,058
	Day 8	2235	1.5	11,987	4119	1	21,333
	Day 28	1792	1.5	13,206	4456	1	25,873
1000	Day 1	2973	6	38,084	3951	14	62,795
	Day 8	3727	6	44,857	8018	4	128,515
	Day 28	4222	8	51,901	7025	4	88,431

C_{max} and $AUC_{(0\text{-}24)}$ are shown as the mean of 4 animals.　t_{max} is shown as the median of 4 animals.
$AUC_{(0\text{-}24)}$ = AUC from zero time to 24 hours, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
出典：添付資料 4.2.3.2.5 (K11004)

2.6.4.3.4.3 ラットにおける 13 及び 26 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.8［試験番号 K12033］）

ラット（SD，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，13 及び 26 週間反復経口投与（投与量：30，100 及び 1000 mg/kg）したときのレンボレキサントの TK プロファイルを評価した（4.2.3.2.8）。

表 2.6.4-9 に示すように，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$の性差が観察され（雌 > 雄），それぞれ最大 2.9 倍及び 4.0 倍雌の方が高い暴露量を示した。雌の C_{max} を除き，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は 30 から 100 mg/kg で用量比を上回る増加を示した。また，100 から 1000 mg/kg では用量比を下回る増加を示した。この試験では雄の 1000 mg/kg を除き，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は反復投与で増加した。

表 2.6.4-9 ラットを用いた 13 及び 26 週間反復投与毒性試験におけるレンボレキサントのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Day	Male			Female		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL)
30	Day 1	371	1	609	955	1	1886
	Day 92	662	1.5	2195	1829	1	5207
	Day 183	690	2	2330	1543	1	5335
100	Day 1	1816	2.5	10,233	2711	1	16,661
	Day 92	2650	2	21,470	3667	1.5	21,971
	Day 183	2597	2	18,015	5230	2	26,486
1000	Day 1	4151	6	67,457	7461	24	115,969
	Day 92	4819	6	56,749	10,811	6	168,962
	Day 183	4798	8	60,697	13,906	8	240,344

C_{max} and $AUC_{(0\text{-}24)}$ are shown as the mean of 4 animals. t_{max} is shown as the median of 4 animals.
$AUC_{(0\text{-}24)}$ = AUC from zero time to 24 hours, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
出典：添付資料 4.2.3.2.8 (K12033)

2.6.4.3.4.4 ラットにおける 4 週間反復投与トキシコキネティクス試験での M4，M9 及び M10 の血漿中濃度推移（添付資料 4.2.3.7.5.2［試験番号 ES15364］）

ラット（SD，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，4 週間反復経口投与（投与量：雄で 30，100 及び 1000 mg/kg，雌で 10，100 及び 1000 mg/kg）したときのレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の TK プロファイルを評価した（4.2.3.7.5.2）。なお，ヒトにおいて，M10 のみが血漿中の薬物関連総暴露量の 10%以上を示す主要な代謝物であったが，薬理活性を有すると考えられた他の代謝物（M4 及び M9）の暴露量についても測定を行った。レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の 28 日目の TK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$）を 2.6.6.8.3.2 項（表 2.6.6-21，試験番号 ES15364）に示した。

レンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は，雌雄いずれも 100 mg/kg まで用量比に応じて増加したが，100 から 1000 mg/kg では用量比を下回る増加であった。また，100 から 1000 mg/kg の増加については，雌のほうが雄より高かった。代謝物の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は，1000 mg/kg まで用量に伴い増加した。レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24)}$は 100 から 1000 mg/kg において雌のほうが雄に比べて高かった（注：100 mg/kg の M4 を除く［雄 > 雌］）。

2.6.4.3.5 サル反復投与

サル（カニクイ，雌雄）を用いた 1 日 1 回反復経口投与毒性試験（4，13 及び 39 週間）におけるレンボレキサントの TK プロファイルを評価した。また，サル（カニクイ，雌雄）を用いた 1 日 1 回反復経口投与トキシコキネティクス試験（4 週間）における代謝物（M4，M9 及び M10）の TK プロファイルを評価した。

2.6.4.3.5.1 サルにおける 4 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.9［試験番号 SBL038-055］）

サル（カニクイ，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，4 週間反復経口投与（投与量：30，100 及び 1000 mg/kg）したときのレンボレキサントの TK プロファイルを評価した（4.2.3.2.9）。

表 2.6.4-10 に示すように，雌雄ともに 30 から 100 mg/kg で C_{max} は用量比を下回る増加であったが，$AUC_{(0-24)}$ は用量に応じて増加した。一方，100 及び 1000 mg/kg 投与群で，C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ はほぼ同程度であった。C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ に明らかな性差は観察されなかった。28 日目の 1000 mg/kg の $AUC_{(0-24)}$ を除き，雌雄の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ は反復投与で増加した。1000 mg/kg 群のうち 1 頭の雌で，7 日目に非常に高い血漿中濃度を示し，他の 3 頭の動物の平均より約 3.5 倍大きい $AUC_{(0-24)}$ を示す個体が認められた。このため，雌の 1000 mg/kg 群における 7 日目の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ で，他の群と比較して高い暴露量が認められた。7 日目のこの個体において，高い血漿濃度が認められた要因は明らかになっていない。

表 2.6.4-10 サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験におけるレンボレキサントのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Day	Male			Female		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
30	Day 1	2249	3	17,627	1995	2	10,537
	Day 7	3635	4	29,735	2774	4	19,230
	Day 28	3314	4	27,335	3031	2	18,192
100	Day 1	3312	6	43,734	3878	4	44,880
	Day 7	6289	4	85,738	4849	4	55,867
	Day 28	7165	4	70,446	8500	4	80,856
1000	Day 1	3362	8	64,655	3226	16	48,143
	Day 7	6590	6	106,448	7737	6	125,210
	Day 28	5611	8	88,409	3945	3	39,299

C_{max} and $AUC_{(0-24)}$ are shown as the mean of 4 animals.　t_{max} is shown as the median of 4 animals.
$AUC_{(0-24)}$ = AUC from zero time to 24 hours, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
出典：添付資料 4.2.3.2.9 (SBL038-055)

2.6.4.3.5.2 サルにおける 13 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス（添付資料 4.2.3.2.10［試験番号 SBL038-067］）

サル（カニクイ，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，13 週間反復経口投与（投与量：20，100 及び 1000 mg/kg）したときのレンボレキサントの TK プロファイルを評価した（4.2.3.2.10）。

表 2.6.4-11 に示すように，雌雄ともに 20 から 1000 mg/kg で C_{max} は用量比を下回る増加を示した。一方，$AUC_{(0-24)}$ は，雌雄ともに 20 から 100 mg/kg で用量比に応じて増加したが，100 から

1000 mg/kg では用量比を下回る増加を示した。C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$に性差は観察されなかった。反復投与によって，投与初日と比べ C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は増加した（注：雌の 56 日目及び 91 日目の 1000 mg/kg での $AUC_{(0-24)}$を除く［投与初日のほうが高い］）。

表 2.6.4-11 サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験におけるレンボレキサントの トキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Day	Male			Female		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
20	Day 1	1185	2	7805	1070	3	5299
	Day 28	2246	2	15,524	1761	4	11,628
	Day 56	2459	3	17,355	2476	3	14,667
	Day 91	2655	3	19,696	2171	2	12,795
100	Day 1	3354	6	56,623	2745	2	20,705
	Day 28	6444	2	74,099	8438	4	68,539
	Day 56[a]	6268	2	69,769	9978	4	80,375
	Day 91[a]	6680	2	72,183	6871	3	56,480
1000	Day 1	5906	8	103,650	3842	8	72,601
	Day 28	7223	6	111,759	6050	4	94,490
	Day 56	9473	5	165,788	4756	4	58,294
	Day 91	8660	4	132,720	4887	4	70,875

C_{max} and $AUC_{(0-24)}$ values represent the mean of 4 animals. t_{max} values represent the median of 4 animals.
$AUC_{(0-24)}$ = AUC from zero time to 24 hours, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
a: For males, n=3 as a result of the accidental death of 1 male on Day 41.
出典：添付資料 4.2.3.2.10 (SBL038-067)

2.6.4.3.5.3 サルにおける 39 週間反復投与毒性試験でのトキシコキネティクス （添付資料 4.2.3.2.11［試験番号 6700074］）

サル（カニクイ，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，39 週間反復経口投与（投与量：10，100 及び 1000 mg/kg）したときのレンボレキサントの TK プロファイルを評価した（4.2.3.2.11）。

表 2.6.4-12 に示すように，レンボレキサントの暴露量は用量比を下回る増加を示した。269 日目の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は概して初日の値より高かったが，一部の動物では増加がみられなかった。C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$に性差は観察されなかった。

表 2.6.4-12 サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験におけるレンボレキサントの トキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Day	Male			Female		
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ (ng·h/mL)
10	Day 1	584	1	2850	506	1.5	2650
	Day 85	1280	1	6670	763	1.5	4370
	Day 269	960	1	5510	1160	1	4970
100	Day 1	1880	1	28,000	3780	2	34,600
	Day 85	5580	1.5	48,000	6600	1.5	54,800
	Day 269	6930	1.5	82,900	8660	1	82,800
1000	Day 1	4250	8	70,700	3640	8	53,500
	Day 85	5480	3	75,900	4590	3	56,500
	Day 269	9620	8	155,000	6930	4	98,200

C_{max} and $AUC_{(0-24)}$ are shown as the mean of 4 animals. t_{max} is shown as the median of 4 animals.
$AUC_{(0-24)}$ = AUC from zero time to 24 hours, t_{max} = time at which the highest drug concentration occurs.
出典：添付資料 4.2.3.2.11 (6700074)

2.6.4.3.5.4 サルにおける 4 週間反復投与トキシコキネティクス試験での M4，M9 及び M10 の血漿中濃度推移

（添付資料 4.2.3.7.5.3［試験番号 ES15365］）

サル（カニクイ，雌雄）にレンボレキサントを 1 日 1 回，4 週間反復経口投与（投与量：10，100 及び 1000 mg/kg）したときのレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の TK プロファイルを評価した（4.2.3.7.5.3）。ラットと同様に，サルにおいても M10 に加え，M4 及び M9 についても濃度測定を行った。レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の 28 日目の TK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）を 2.6.6.8.3.3 項（表 2.6.6-22，試験番号 ES15365）に示した。

レンボレキサントの C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は，10 から 100 mg/kg において用量比に応じて増加したが，100 及び 1000 mg/kg では同等であった。M4，M9 及び M10 の TK パラメータにおいてもレンボレキサントと同様の傾向が見られた。レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$には，顕著な性差はなかった。

2.6.4.3.6 レンボレキサントの吸収に対する食事の影響

レンボレキサントの吸収に対する食事の影響を評価する非臨床試験は行われていない。臨床試験では，外国 008 試験（E2006-A001-008［5.3.3.4.2］）でレンボレキサントの吸収に対する高脂肪食の効果を評価した（2.7.1.2.3 項参照）。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラット及びサルにおける CSF／血漿中非結合型薬物濃度比

（添付資料 4.2.2.2.1［試験番号 16-561］，添付資料 4.2.2.2.2［試験番号 16-562］）

雄 SD ラットにレンボレキサントを単回経口投与（100 mg/kg）したときのレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比を評価した（4.2.2.2.1，表 2.6.4-13）。

レンボレキサント，M4，M9 及び M10 は速やかにラット脳に分布し，定常状態（投与後 2 から 8 時間）におけるレンボレキサントの CSF／血漿中非結合型薬物濃度比は，M4 及び M10 の

CSF／血漿中非結合型薬物濃度比の約 2～4 倍高い値であり，M9 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比と同程度であった。これらの結果から，ラットにおいて M4 及び M10 の脳移行性は，レンボレキサントより低いことが示唆された。

表 2.6.4-13 雄ラットにレンボレキサントを単回経口投与したときのレンボレキサント及びその代謝物の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比

Time (h)	CSF to Unbound Plasma Concentration Ratio			
	Lemborexant	M4	M9	M10
1	0.442±0.101	0.166±0.040	0.385±0.066	0.219±0.033
2	0.533±0.163	0.160±0.023	0.442±0.104	0.228±0.063
4	0.513±0.114	0.143±0.039	0.429±0.127	0.212±0.063
8	0.558±0.158	0.147±0.023	0.431±0.081	0.216±0.029

Lemborexant was administered orally at 100 mg/kg to rats. The mean ±SD of 4 individual values are presented. The CSF to unbound plasma concentration ratio was calculated from plasma and CSF concentrations and plasma protein binding of analytes (lemborexant: 80.5%, M4: 54.9%, M9: 74.5%, and M10: 63.7%).
CSF = cerebrospinal fluid.
出典：添付資料 4.2.2.2.1 (16-561)

雄カニクイザルにレンボレキサントを単回経口投与（10 mg/kg）したときのレンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比を評価した（4.2.2.2.2，表 2.6.4-14）。

レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の脳への分布は投与後 2 時間でほぼ定常状態に達した。投与後 8 時間におけるレンボレキサントの CSF／血漿中非結合型薬物濃度比は，M4 及び M9 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比の約 2 倍高い値であり，M10 の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比と同程度であった。これらの結果から，サルにおいて M4 及び M9 の脳移行性は，レンボレキサントより低いことが示唆された。

表 2.6.4-14 雄サルにレンボレキサントを単回経口投与したときのレンボレキサント及びその代謝物の CSF／血漿中非結合型薬物濃度比

Time (h)	CSF to Unbound Plasma Concentration Ratio			
	Lemborexant	M4	M9	M10
1	0.142±0.040	0.124±0.017	0.197±0.079	0.262±0.045
2	0.493±0.087	0.419±0.168	0.824±0.263	0.730±0.264
4	0.771±0.153	0.509±0.108	0.752±0.280	0.632±0.125
8	1.08±0.15	0.465±0.052	0.570±0.173	0.947±0.073

Lemborexant was administered orally at 10 mg/kg to monkeys. The mean ±SD of 4 individual values are presented. The CSF to unbound plasma concentration ratio was calculated from plasma and CSF concentrations and plasma protein binding of analytes (lemborexant: 83.1%, M4: 63.9%, M9: 75.5%, and M10: 84.5%).
CSF = cerebrospinal fluid.
出典：添付資料 4.2.2.2.2 (16-562)

2.6.4.4.2 組織分布

2.6.4.4.2.1 ラットに単回経口投与したときの組織中放射能濃度

（添付資料 4.2.2.3.1［試験番号 14-074］，添付資料 4.2.2.3.3［試験番号 14-188］）

雄 SD ラットに[^{14}C]レンボレキサント（10 mg/kg）を単回経口投与したときの放射能の組織分布を評価した（4.2.2.3.1）。表 2.6.4-15 に SD ラットでの放射能の組織分布を示す。

盲腸及び大腸を除く全ての組織において，放射能濃度は最初の採取時点である投与後 1 時間で最も高い値を示した。盲腸及び大腸では，投与後 8 時間で最も高い値を示した。

投与後 1 時間において，胃で最も高い放射能濃度を示し，血漿中放射能濃度の 50.19 倍であった。坐骨神経，腹部大動脈，血球，腸間膜リンパ節，膵臓，腎皮質，副腎，腎臓，ハーダー腺，脂肪，褐色脂肪，小腸及び肝臓の放射能濃度は，血漿中放射能濃度の 2.09 から 25.31 倍であった。眼球，小脳，大脳，延髄及び脊髄の放射能濃度は，血漿中放射能濃度の 0.27 から 0.45 倍であり，その他の組織中の放射能濃度は血漿中放射能濃度と同等であった。これらの結果から，[^{14}C]レンボレキサントは組織内に速やかに広く分布し，肝臓に最も高く放射能が分布することが示された（投与放射能量の 4.85%）。

投与後 24 時間において，全ての組織で放射能濃度は速やかに減少し最高値の 8%以下となった。投与後 336 時間では，全ての組織で放射能濃度は最高値の 1%以下又は検出限界未満となった。

表 2.6.4-15 雄ラット（白色［SD］）に[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与したときの組織中放射能濃度

Tissue/Organ	Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL) at a Dose of 10 mg/kg				
	1 h	8 h	24 h	168 h	336 h
Blood	970.1±52.1	331.8±19.4	41.8±7.9	15.4±0.1	BLQ
Plasma	696.9±137.6	317.9±18.7	36.9±5.7	9.9±1.3	BLQ
Blood cells	1456.6±37.5	311.1±19.4	45.8±6.6	27.2±6.0	BLQ
Cerebrum	222.8±87.2	49.1±3.8	BLQ	BLQ	—
Cerebellum	218.1±83.3	37.9±2.8	12.4±2.2	5.5±1.5	BLQ
Pituitary gland	1008.3±278.9	214.2±27.4	BLQ	BLQ	—
Medulla oblongata	268.2±99.5	42.8±4.0	17.1±2.7	4.7±2.4	BLQ
Spinal cord	335.2±129.3	47.2±5.1	16.6±2.6	5.6±0.4	BLQ
Eyeball	195.9±61.2	47.6±4.5	16.5±2.7	5.1±0.9	BLQ
Harderian gland	3139.5±1333.7	316.9±40.7	121.6±11.8	16.8±3.6	2.9±1.5
Mesenteric lymph node	1606.6±213.6	180.4±25.2	38.3±3.8	19.9±7.1	BLQ
Submaxillary gland	1097.6±325.7	216.7±42.8	35.8±6.3	5.8±1.2	BLQ
Thyroid gland	1318.4±296.4	443.3±65.5	74.2±37.2	BLQ	—
Trachea	996.5±447.9	151.2±9.2	34.5±5.1	17.7±0.6	BLQ
Heart	1098.8±334.5	156.4±14.0	30.9±6.4	7.0±1.6	2.0±0.5
Lung	1075.5±286.4	234.4±21.7	35.5±7.0	8.2±1.7	3.1±0.4
Thymus	561.2±239.7	89.7±8.4	18.6±3.6	4.4±0.6	BLQ
Fat	3640.9±1424.6	818.7±105.9	204.0±30.2	20.3±3.4	BLQ
Brown fat	6675.7±3707.4	352.3±67.3	85.5±7.3	11.1±1.3	5.8±0.5
Skin	1221.0±564.2	153.4±17.7	32.8±3.1	7.2±1.2	1.9±1.0
Skeletal muscle	588.5±149.4	79.3±10.0	22.2±4.0	8.6±3.5	3.2±1.8
Sciatic nerve	1643.2±880.7	176.1±22.2	41.5±5.6	BLQ	—
Bone marrow	759.9±198.9	139.0±10.0	27.3±5.6	BLQ	—
Testis	438.7±122.7	76.9±7.2	19.2±4.0	4.0±0.9	1.1±0.1
Seminal vesicle	616.1±161.8	115.4±28.8	35.3±12.5	4.5±1.2	1.2±0.6
Abdominal aorta	1504.5±389.9	197.0±42.1	41.9±21.0	BLQ	—
Inferior vena cava	1396.4±550.9	158.3±15.8	42.5±21.7	BLQ	—
Prostate gland	830.0±284.7	178.0±38.7	47.4±12.8	4.9±0.6	BLQ
Urinary bladder	757.3±153.8	592.9±188.2	54.3±8.4	11.4±6.2	BLQ
Spleen	784.7±201.0	133.7±16.1	32.3±6.5	10.1±1.4	4.7±1.3
Pancreas	1965.5±623.0	199.0±39.6	35.2±6.2	5.6±1.5	2.1±0.2
Adrenal gland	2590.2±804.1	316.4±22.3	64.0±12.7	21.5±1.1	BLQ
Kidney	2480.7±386.8	839.8±50.1	109.0±18.9	37.3±1.7	BLQ
Renal cortex	1648.6±450.5	713.1±76.4	100.2±17.9	22.5±5.4	BLQ
Renal medulla	908.1±271.2	746.9±13.5	62.6±8.5	14.8±7.4	BLQ
Liver	17,128.9±1998.8	4331.5±215.5	874.6±69.1	189.3±23.7	49.3±2.5
Stomach	32,733.1±175.0	237.5±50.1	39.0±7.5	5.1±1.0	1.4±0.3
Small intestine	12,145.5±673.3	1422.1±130.0	67.2±3.4	5.4±1.0	2.1±0.3
Cecum	1055.9±180.3	44,456.8±3493.0	277.7±50.2	7.1±1.6	2.9±0.4
Large intestine	1154.5±167.4	3037.8±895.3	138.1±31.2	4.5±0.9	2.4±0.1

Concentration of radioactivity was expressed as the equivalent of lemborexant (ng eq./g or mL). Values represent the mean ±SEM of 3 animals.
— = not collected, BLQ = below the limit of quantification, eq. = equivalent, SD = Sprague Dawley.
出典：添付資料 4.2.2.3.1 (14-074)

雄有色（Brown Norway）ラットに[^{14}C]レンボレキサント（10 mg/kg）を単回経口投与したときの放射能の組織分布について評価した（4.2.2.3.3）。有色ラットでの放射能の組織分布を表 2.6.4-16 に示し，組織中放射能の最終消失半減期を表 2.6.4-17 に示した。

投与後，放射能は組織に広く分布し，全ての組織で放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示した。投与後 1 時間において，評価臓器のうち，肝臓で最も高い放射能濃度を示し，血漿中放射能濃度の 23.93 倍であった。血球，腎皮質及び腎臓における放射能濃度は，血漿中放射能濃度の 2.10 から 3.35 倍であった。大脳及び小脳における放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.30 倍であり，その他の組織中の放射能濃度は血漿中の放射能濃度と同等であった。最も高い放射能分布が肝臓で認められた（投与放射能量の 3.93%）。

投与後 24 時間までに，全ての組織において放射能濃度は速やかに消失し，最高値の 9%以下に低下した。肺及び脾臓を除く全ての組織において，放射能濃度は投与後 336 又は 672 時間で検出限界未満となった。放射能の $t_{1/2}$ は，血球で 179 時間（7.46 日），眼球で 108 時間（4.50 日），心臓で 75.4 時間（3.14 日），皮膚で 77.1 時間（3.21 日），骨格筋で 94.6 時間（3.94 日），腎臓で 133 時間（5.54 日），腎皮質で 95.0 時間（3.96 日）及び肝臓で 77.6 時間（3.23 日）であった。

肺及び脾臓では投与後 672 時間においても放射能が低い濃度で検出され，比較的緩やかに消失した。肺及び脾臓の放射能の $t_{1/2}$ は，それぞれ 1330 時間（55.4 日）及び 2210 時間（92.1 日）であった。メラニン含有組織（皮膚及び眼球）への放射能の蓄積は認められなかった。

表 2.6.4-16 雄ラット（有色［Brown Norway］）に[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与したときの組織中放射能濃度

Tissue/Organ	Concentration of Radioactivity (ng eq./g or mL) at a Dose of 10 mg/kg							
	1 h	24 h	168 h	336 h	672 h	1344 h	2016 h	2688 h
Blood	1134.9±158.4	56.6±2.3	17.7±0.4	7.8±4.1	BLQ	—	—	—
Plasma	712.6±133.4	52.2±1.9	BLQ	—	—	—	—	—
Blood cells	1460.8±182.3	52.4±2.5	27.3±1.7	15.6±0.6	BLQ	—	—	—
Cerebrum	219.3±51.2	BLQ	BLQ	—	—	—	—	—
Cerebellum	217.1±44.8	18.1±1.9	1.9±1.0	BLQ	—	—	—	—
Eyeball	475.3±99.9	43.6±1.5	10.8±0.3	5.8±0.8	BLQ	—	—	—
Heart	1087.5±257.1	37.8±1.4	6.4±0.2	2.1±0.0	BLQ	—	—	—
Lung	1019.2±220.9	45.4±1.6	7.5±0.2	3.3±0.1	1.9±0.2	1.5±0.1	2.3±0.4	BLQ
Skin	945.7±272.1	39.1±2.0	6.3±0.8	2.3±0.1	BLQ	—	—	—
Skeletal muscle	652.1±139.7	31.1±1.7	7.2±0.1	3.1±0.2	BLQ	—	—	—
Spleen	826.8±152.2	37.4±1.1	10.2±0.3	7.9±0.2	10.2±0.1	12.0±0.4	5.8±0.7	4.1±0.1
Kidney	2381.8±425.5	137.5±5.7	37.7±1.2	26.3±0.4	BLQ	—	—	—
Renal cortex	2150.0±374.6	161.0±5.1	25.5±3.5	15.9±0.8	BLQ	—	—	—
Renal medulla	1321.4±150.7	115.5±11.9	BLQ	—	—	—	—	—
Liver	17,001.7±3058.0	1203.7±81.3	213.3±7.2	72.6±4.2	BLQ	—	—	—

Concentration of radioactivity was expressed as the equivalent of lemborexant (ng eq./g or mL). Values represent the mean ±SEM of 3 animals.
— = not collected, BLQ = below the limit of quantification, eq. = equivalent.
出典：添付資料 4.2.2.3.3 (14-188)

表 2.6.4-17 雄ラット（有色［Brown Norway］）に[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与したときの組織中放射能の最終消失半減期

Tissue/Organ	Terminal Elimination Phase Half-lives of Radioactivity in Tissues at a Dose of 10 mg/kg	
	$t_{1/2}$ (h)	$t_{1/2}$ (day)
Blood cells	179	7.46
Eyeball	108	4.50
Heart	75.4	3.14
Lung	1330	55.4
Skin	77.1	3.21
Skeletal muscle	94.6	3.94
Spleen	2210	92.1
Kidney	133	5.54
Renal cortex	95.0	3.96
Liver	77.6	3.23

Time points used for calculation of terminal elimination phase half-life values were as follows: Tissues except the lung and spleen: 24 to 336 hours; lung: 168 to 2016 hours; spleen: 168 to 2688 hours.
$t_{1/2}$ = terminal elimination phase half-life.
出典：添付資料 4.2.2.3.3 (14-188)

2.6.4.4.2.2 サルに単回経口投与したときの組織中放射能濃度

（添付資料 4.2.2.3.2［試験番号 14-075］）

雄カニクイザルに[^{14}C]レンボレキサント（3 mg/kg）を単回経口投与したときの放射能の組織分布を評価した（4.2.2.3.2）。表 2.6.4-18 にカニクイザルでの投与後 336 時間における放射能の組織分布を示す。

胆嚢胆汁中で最も高い放射能濃度（796.9 ng eq./g）が観察された。臓器重量と放射能濃度から，肝臓で最も高い放射能分布が観察された（投与放射能量の 0.14%）。脂肪，皮膚，骨格筋及び胆嚢胆汁への分布は，それぞれ投与放射能量の 0.05%，0.02%，0.02%及び 0.01%であり，また，その他の組織では非常に低かった（表 2.6.4-18 で 0.00%又は NC［放射能の検出がないために計算されず］と表示）。

表 2.6.4-18 雄サルに[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与したときの組織中放射能濃度

Tissue/Organ		Concentration of Radioactivity at 336 hours at a Dose of 3 mg/kg (ng eq./g or mL)	Distribution (% of the dose)
Blood		BLQ	NC
Plasma		—	NA
Blood cells		BLQ	NA
Cerebral cortex		BLQ	NC
Cerebral medulla		BLQ	NC
Cerebellum		BLQ	NC
Pituitary gland		BLQ	NC
Medulla oblongata		0.4±0.2	0.00±0.00
Spinal cord		0.3±0.2	NA
Eyes	Cornea	BLQ	NC
	Aqueous humor	BLQ	NC
	Iris	45.4±4.3	0.00±0.00
	Ciliary body	13.6±1.7	0.00±0.00
	Lens	1.3±0.7	0.00±0.00
	Vitreous body	0.1±0.1	0.00±0.00
	Retina	0.7±0.5	0.00±0.00
	Choroid	15.9±2.3	0.00±0.00
	Sclera	BLQ	NC
	Optic nerve	BLQ	NA
Mesenteric lymph node		6.3±1.1	NA
Submaxillary gland		1.4±0.1	0.00±0.00
Thyroid gland		3.2±0.2	0.00±0.00
Trachea		1.7±0.3	0.00±0.00
Heart		27.0±7.6	0.00±0.00
Lung		11.2±1.0	0.00±0.00
Gallbladder		62.1±18.7	0.00±0.00
Thymus		1.9±0.3	0.00±0.00
Fat		18.8±1.9	0.05±0.01
Brown fat		8.0±1.2	NA
Skin		6.8±0.9	0.02±0.00
Skeletal muscle		1.2±0.0	0.02±0.00
Sciatic nerve		2.0±0.1	NA
Bone marrow		5.8±0.5	NA
Testis		1.5±0.1	0.00±0.00
Abdominal aorta		BLQ	NA
Inferior vena cava		4.5±2.7	NA
Prostate gland		1.6±0.9	0.00±0.00
Urinary bladder		BLQ	NC
Spleen		BLQ	NC
Pancreas		8.3±3.3	0.00±0.00
Adrenal gland		4.3±0.3	0.00±0.00
Kidney		18.7±1.2	0.00±0.00
Renal cortex		18.3±2.2	NA
Renal medulla		11.3±0.7	NA
Liver		245.3±10.2	0.14±0.01

（次ページに続く）

表 2.6.4-18 雄サルに[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与したときの組織中放射能濃度（続き）

Tissue/Organ	Concentration of Radioactivity at 336 hours at a Dose of 3 mg/kg (ng eq./g or mL)	Distribution (% of the dose)
Stomach	1.9±1.0	0.00±0.00
Small intestine	11.0±2.2	0.00±0.00
Cecum	17.5±1.5	0.00±0.00
Large intestine	9.3±3.7	0.00±0.00
Urine in urinary bladder	11.1±1.6	0.00±0.00
Bile in gallbladder	796.9±83.6	0.01±0.00

Concentration of radioactivity was expressed as the equivalent of lemborexant (ng eq./g or mL). Values represent the mean ±SEM of 3 animals.
— = not collected, BLQ = below the limit of quantification, eq. = equivalent, NA = not applicable, NC = not calculated.
出典：添付資料 4.2.2.3.2 (14-075)

2.6.4.4.3 血漿タンパク結合率

（添付資料 5.3.2.1.1［試験番号 12-304］，添付資料 5.3.2.1.2［試験番号 16-559］，添付資料 5.3.2.1.3［試験番号 DMPKT2017-003］）

雄 CD-1 マウス，雄 SD ラット，雄カニクイザル及びヒト（男性）の絶食下血漿を用いて，レンボレキサント及び代謝物（M4，M9 及び M10）の in vitro 血漿タンパク結合率を平衡透析法で測定した（5.3.2.1.1 及び 5.3.2.1.2）。100，300 及び 1000 ng/mL の評価濃度に調製した血漿試料をリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）に対して所定の時間 37°C で透析した。

表 2.6.4-19 に示すように，レンボレキサントの血漿タンパク結合率は，マウスで 86.7%～87.1%，ラットで 78.4%～82.4%，サルで 82.4%～83.4%，ヒトで 87.4%～88.7%であった。検討したいずれの動物種でも，濃度依存的な変化は認められなかった。

M4 の血漿タンパク結合率は，マウスで 64.5%～66.3%，ラットで 53.1%～55.9%，サルで 63.1%～65.0%，ヒトで 74.3%～74.4%であった。M9 の血漿タンパク結合率は，マウスで 71.0%～74.4%，ラットで 74.3%～74.6%，サルで 74.2%～77.2%，ヒトで 85.3%～86.2%であった。M10 の血漿タンパク結合率は，マウスで 65.2%～68.4%，ラットで 61.3%～65.3%，サルで 84.3%～84.7，ヒトで 91.5%～92.0%であった。M4，M9 及び M10 の血漿タンパク結合率は，ヒトで最も高い結合率を示し，いずれの動物種においても濃度依存的な変化は認められなかった。

表 2.6.4-19 レンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の血漿タンパク結合率（in vitro）

Data Source	Matrix (Plasma)	Compound	Protein Binding (%) Concentration		
			100 ng/mL	300 ng/mL	1000 ng/mL
5.3.2.1.1 (12-304)	Mouse	Lemborexant	87.1	86.8	86.7
	Rat		82.4	80.6	78.4
	Monkey		83.4	83.4	82.4
	Human		88.7	88.4	87.4
5.3.2.1.2 (16-559)	Mouse	M4	66.1	66.3	64.5
	Rat		55.7	53.1	55.9
	Monkey		63.1	63.5	65.0
	Human		74.3	74.4	74.4
	Mouse	M9	74.4	73.4	71.0
	Rat		74.5	74.3	74.6
	Monkey		77.2	74.2	75.1
	Human		85.7	86.2	85.3
	Mouse	M10	65.2	68.4	67.5
	Rat		61.3	65.3	64.5
	Monkey		84.4	84.7	84.3
	Human		91.5	91.9	92.0

Each value represents the mean of 3 determinations. Pooled blank plasma was used in mice, and individual blank plasma was used in rats, monkeys, and humans. In all animal species, sex was male.

ヒト血漿中でレンボレキサントが結合するタンパク質を評価するため，生理的血漿中濃度における HSA，α1-酸性糖タンパク（α1-AGP），ヒト γ-グロブリン（HG），LDL 及び HDL へのレンボレキサントの結合率を平衡透析法で測定した（5.3.2.1.3）。

表 2.6.4-20 に示すように，100，300 及び 1000 ng/mL の評価濃度でのレンボレキサントの各タンパクへの結合率は，HSA で 73.2%～74.0%，α1-AGP で 9.3%～13.1%，HG で 6.0%～9.4%，LDL で 77.9%～78.9%，HDL で 70.3%～70.6%であった。検討した血漿タンパク質において，結合率の濃度依存的な変化は認められなかった。これらの結果より，レンボレキサントは，ヒト血漿中で主に HSA，LDL 及び HDL に結合すること，また，ヒトにおけるレンボレキサントの血漿タンパク結合率に対する α1-AGP 及び HG の寄与がわずかであることが示唆された。

表 2.6.4-20 レンボレキサントのヒト血漿中タンパク質への結合率（in vitro）

Spiked Concentration (ng/mL)	Protein Binding (%)				
	HSA	α1-AGP	HG	LDL	HDL
100	73.2	13.1	9.4	78.6	70.6
300	73.5	10.3	7.4	78.9	70.3
1000	74.0	9.3	6.0	77.9	70.6

Each value represents the mean of 3 samples. Incubation was conducted for 24 hours at 37 °C. The binding of lemborexant to HSA, α1-AGP, HG, LDL, and HDL was determined at physiological concentrations of each plasma protein (40, 1.0, 15, 3.5, and 4.0 mg/mL, respectively).
α1-AGP = α1-acid glycoprotein, HDL = high-density lipoprotein, HG = human γ-globulin, HSA = human serum albumin, LDL = low-density lipoprotein.
出典：添付資料 5.3.2.1.3 (DMPKT2017-003)

2.6.4.4.4 血球移行性

（添付資料 5.3.2.3.1［試験番号 16-560］）

CD-1 マウス，SD ラット，カニクイザル及びヒトにおけるレンボレキサント及びその代謝物（M4，M9 及び M10）の in vitro における R_B 値を評価した（5.3.2.3.1）。100，300 及び 1000 ng/mL の評価濃度に調製した血液試料を用い，37°C で 30 分間インキュベーションすることで，R_B 値を測定した。

表 2.6.4-21 に結果を示した。レンボレキサントの R_B 値は，マウスで 0.736～0.824，ラットで 0.940～0.964，サルで 0.816～0.879，ヒトで 0.610～0.656 であった。M4 の R_B 値は，マウスで 0.754～0.798，ラットで 1.02～1.06，サルで 0.731～0.759，ヒトで 0.650～0.705 であった。M9 の R_B 値は，マウスで 0.900～0.976，ラットで 1.13～1.20，サルで 0.885～0.945，ヒトで 0.738～0.766 であった。M10 の R_B 値は，マウスで 0.842～0.890，ラットで 0.930～0.958，サルで 0.689～0.765，ヒトで 0.562～0.616 であった。レンボレキサント，M4，M9 及び M10 の R_B 値は，検討したいずれの動物種においても濃度依存的な変化は認められなかった。

表 2.6.4-21 レンボレキサント及びその代謝物の血球移行（in vitro）

Species	Compound	R_B Concentration (ng/mL)		
		100	300	1000
Mouse	Lemborexant	0.824	0.736	0.766
Rat		0.964	0.941	0.940
Monkey		0.879	0.859	0.816
Human		0.643	0.656	0.610
Mouse	M4	0.798	0.754	0.776
Rat		1.06	1.02	1.03
Monkey		0.759	0.731	0.745
Human		0.705	0.650	0.697
Mouse	M9	0.976	0.900	0.961
Rat		1.13	1.20	1.17
Monkey		0.945	0.886	0.885
Human		0.766	0.742	0.738
Mouse	M10	0.886	0.842	0.890
Rat		0.958	0.930	0.955
Monkey		0.765	0.689	0.700
Human		0.616	0.567	0.562

Each value represents the mean of 3 determinations. Pooled blank blood was used in mice, and individual blank blood was used in rats, monkeys, and humans.
R_B = blood to plasma concentration ratio.
出典：添付資料 5.3.2.3.1 (16-560)

2.6.4.4.5 胎盤通過

（添付資料 4.2.2.3.4［試験番号 AE-7524-G］）

妊娠 13 及び 18 日の SD ラットに[^{14}C]レンボレキサントを単回経口投与（10 mg/kg）したときの放射能の胎盤通過を評価した（4.2.2.3.4）。結果を 2.6.5.7 項（試験番号 AE-7524-G）に示した。

投与後 24 時間までのラット母体血漿中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比は，妊娠 13 日で 0.19～0.34，妊娠 18 日で 0.36～0.60 であった。また，妊娠 13 及び 18 日における各胎児へ

の分布放射能は，投与放射能に対して 0.01%以下であり，[^{14}C]レンボレキサント投与後における放射能の胎児移行性は低いことが示された。代謝物分析の結果，胎児，胎児血漿（妊娠 18 日に投与されたラットのみ）及び母体血漿中の主要放射能成分は，レンボレキサント及び M3 と M9 の共溶出であり，レンボレキサント，M3 及び M9 の胎児への移行が示唆された。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1 生体試料中の代謝物の構造と定量

非標識レンボレキサント及び[^{14}C]レンボレキサントを用いた in vitro 及び in vivo 代謝試験を実施し，レンボレキサントの代謝物プロファイルを評価した。図 2.6.4-3 及び図 2.6.4-4 に in vitro 及び in vivo におけるレンボレキサントの推定代謝経路をそれぞれ示す。

2.6.4.5.1.1 代謝物の分析（in vitro）

（添付資料 5.3.2.2.1 [試験番号 C12062]）

CD-1 マウス，SD ラット，カニクイザル及びヒトの肝ミクロソーム（タンパク濃度：2 mg/mL）を用いて，レンボレキサントの in vitro 代謝物プロファイルを評価した（5.3.2.2.1）。また，酵素源として，rCYP3A4 及び rCYP3A5（CYP 含有量：10 pmol/mL）も用いた。レンボレキサント（最終濃度 50 µmol/L）を還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下 37 °C で所定の時間インキュベートした後，生成された代謝物を LC-MS(MS^n)で分析し，代謝物標品と比較することで，構造を同定した。

本試験により得られたレンボレキサントの in vitro 代謝物プロファイルを表 2.6.4-22 に示す。10 種類の代謝物がマウス，ラット，サル及びヒトの肝ミクロソームで検出され，またこれら全ての代謝物が rCYP3A4 及び rCYP3A5 によって，レンボレキサントから生成することが確認された。LC-MS(MS^n)による分析から，代謝物は全て酸化代謝物であることが示唆された。M1，M3，M5，M7，M8 及び M9 は水酸化体，M2，M4 及び M10 は *N*-オキシド体，M6 は酸化体であった。ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。