

※個々の用語・表現につき、[イトモ](#)検索で得られた対訳を最大 3 件まで提示します。

## 和文原稿

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤 600mg を空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す 3)。

##### 16.1.2 反復投与

NTRK1/2/3、ROS1 又は ALK 融合遺伝子陽性の固形癌成人患者を対象とした第 I 相試験 (STARTRK-1) において、癌患者に本剤 600mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す 4) (外国人データ)。投与 1 日目及び 14 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の幾何平均値 (%幾何変動係数) はそれぞれ 1.35 (47.0%) 及び 1.55 (49.1%)、M5 の蓄積率はそれぞれ 2.08 (81.7%) 及び 2.84 (93.1%) であり、中程度～高度のばらつきを示した。

#### 16.2 吸収

##### 16.2.1 食事の影響

健康成人男性 45 例に本剤 600mg を食後 (高脂肪、高カロリー食) に単回経口投与したとき、空腹時投与に対するエヌトレクチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 (食後投与/空腹時投与) [90%CI] は、それぞれ 1.06 [0.989, 1.15] 及び 1.15 [1.07, 1.24] であった 5) (外国人データ)。

#### 16.3 分布

エヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿蛋白結合率はいずれも 99% 以上であり、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった 6) (in vitro)。健康成人男性 6 例に 14C-エヌトレクチニブ 600mg を空腹時に単回経口投与したときの分布容積 ( $V_z/F$ ) は、961L であった 7) (外国人データ)。

#### 16.4 代謝

本剤は、肝臓において、主として CYP3A4 によって代謝され、エヌトレクチニブと同程度のキナーゼ阻害活性を示す M5 が生成する 8), 9) (in vitro)。[10.参照]

健康成人男性 6 例に 14C-エヌトレクチニブ 600mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの血漿中に主にエヌトレクチニブの未変化体、N-グルクロン酸抱合体及び M5 が検出された (血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 68.6、18.6 及び 11.5%) 7) (外国人データ)。

#### 16.5 排泄

健康成人男性 6 例に 14C-エヌトレクチニブ 600mg を単回経口投与したとき、投与後 312 時間までに糞中へ 82.9%、尿中へ 3.06% の放射能が排泄された。また、投与後 264 時間までに糞中へ排泄されたエヌトレクチニブの未変化体及び M5 の割合は、投与量に対してそれぞれ 35.7% 及び 22.1% であった 7) (外国人データ)。

### 16. 薬物動態

## 16.1 血中濃度

### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤 600mg を空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す 3)。

空腹時	
After single administration of 600 mg Drug A to healthy male subjects under fasted conditions, the mean C <sub>max</sub> value of Drug A was 30 µmol/L, with a corresponding median T <sub>max</sub> of 4.0 hours.	健康男性被験者に薬剤 A 600mg を空腹時に単回投与したとき、薬剤 A の C <sub>max</sub> 平均値は 30µmol/L で、それに対応する T <sub>max</sub> 中央値は 4.0 時間であった。
Drug A should be administered on an empty stomach (at least 2 hours before or at least 2 hours after a meal).	薬剤 A は空腹時に投与する(食事の 2 時間以上前又は食事から 2 時間以上経過後)。

主活性代謝物→主要 活性代謝物	
Drug A is the major active metabolite of Drug B and is a racemic mixture of the enantiomers ABC and DEF.	薬剤 A は薬剤 B の主要な活性代謝物で、鏡像異性体《エナンチオマー》である ABC と DEF のラセミ混合物である。
To measure steady-state plasma concentrations of mianserin and its major active metabolite, desmethylmianserin, and to analyze the effects of various clinical factors on these plasma concentrations, steady-state plasma concentrations of mianserin and desmethylmianserin were measured in 76 depressed patients, ages 20–70 years, receiving 30 mg/day mianserin at bedtime for 3 weeks with doses increased up to 60 mg/day if needed.	ミアンセリン及びその主要な活性代謝物であるデスメチルミアンセリンの定常状態における血漿中濃度を測定するとともに、それらの血漿中濃度に対する様々な臨床因子の影響を解析するため、20～70 歳のうつ病患者 76 例にミアンセリン 30mg/日(必要に応じて 60mg/日まで増量)を就寝時に 3 週間投与したときの定常状態におけるミアンセリン及びデスメチルミアンセリンの血漿中濃度を測定した。

血漿中濃度推移→血漿中濃度 推移	
There were no major differences between the plasma concentration–time profile after multiple-dose administration of Drug A in healthy adult subjects and the plasma concentration–time profile in patients with Parkinson’s disease on Drug A therapy.	健康成人被験者に薬剤 A を反復投与したときの血漿中濃度の経時的推移と薬剤 A で治療中のパーキンソン病患者における血漿中濃度の経時的推移の間に大きな差はなかった。
Following intravenous administration of Drug A to rats, the plasma concentrations of Drug A and its metabolites did not show a multiple peak pattern suggestive of enterohepatic circulation.	ラットに薬剤 A を静脈内投与したとき、薬剤 A 及びその代謝物の血漿中濃度は腸肝循環を示唆する多峰性《多相性》の推移を示さなかった。

### 16.1.2 反復投与

NTRK1/2/3、ROS1 又は ALK **融合遺伝子陽性**の固形癌成人患者を対象とした第 I 相試験 (STARTRK-1) において、癌患者に本剤 600mg を 1 日 1 回 14 日間**反復経口投与**したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す 4) (外国人データ)。投与 1 日目及び 14 日目の Cmax 及び AUC0-24 から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の**幾何平均値**(%幾何変動係数)はそれぞれ 1.35 (47.0%) 及び 1.55 (49.1%)、M5 の**蓄積率**はそれぞれ 2.08 (81.7%) 及び 2.84 (93.1%) であり、中程度～高度のばらつきを示した。

### 融合遺伝子陽性

Taking into account that the prognosis of NTRK fusion-positive solid tumors is very poor, Drug A may be administered with caution to pregnant women or women who may be pregnant if the expected therapeutic benefits outweigh the possible risks, on the premise that patients are fully informed of the potential risks to the fetus associated with Drug A.

NTRK **融合遺伝子陽性**の固形癌の予後は極めて不良であることを考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予想される治療上の有益性が想定される危険性を上回る場合、薬剤 A に伴う胎児への潜在的リスクについて患者に十分に説明するという前提で、薬剤 A を注意して投与することができる。

Taking also account of the safety profile of Drug A in the study, Drug A is positioned as a treatment option for patients with NTRK fusion-positive, advanced/recurrent solid tumors.

本試験における薬剤 A の安全性プロファイルも考慮すると、薬剤 A は NTRK **融合遺伝子陽性**の進行・再発固形癌の患者に対する治療選択肢と位置付けられる。

### 反復経口投与

Mean Cmax and AUC in Japanese patients treated with Drug A 500 mg were higher compared with those in non-Japanese patients treated with multiple oral doses of Drug A 1000 mg.

薬剤 A 500mg が投与された日本人患者における Cmax 及び AUC の平均値は、薬剤 A 1000mg が**反復経口投与**された外国人患者よりも高かった。

Multiple oral doses of Drug A were safe and well tolerated.

薬剤 A の**反復経口投与**は安全で、忍容性良好であった。

### 幾何平均値

Following two infusions of Drug A in patients with Disease A, geometric mean steady state volume of distribution after the second infusion of Drug A ranged from 2.0 to 2.5 L.

薬剤 A を疾患 A の患者に 2 回点滴静注したとき、薬剤 A の 2 回目点滴静注後の定常状態における分布容積の**幾何平均値**は 2.0～2.5L の範囲であった。

Following two infusions of Drug A in patients with Disease A, geometric mean values for Cmax ranged from 30 to 300 mg/L after the first infusion and from 40 to 400 mg/L after the second infusion.

薬剤 A を疾患 A の患者に 2 回点滴静注したとき、Cmax の**幾何平均値**は 1 回目の点滴静注後に 30～300mg/L、2 回目の点滴静注後に 40～400mg/L であった。

Geometric mean accumulation ratios ranged from 0.5 to 1.5 across the dose range of 0.5 to 20 mg/kg.

0.5～20mg/kg の用量範囲における蓄積率の**幾何平均値**は 0.5～1.5 の範囲であった。

### 変動係数

Based on the coefficient of variation, bioavailability of Formulation A in the fed state appeared to be more variable than in the fasted state.	変動係数を基準にすると、製剤Aのバイオアベイラビリティは食後のほうが空腹時よりもばらつきが大きいに思われた。
The lower limit of quantitation was 0.02 mg/liter with a coefficient of variation (CV) of < 10% at all concentrations.	定量下限は 0.02mg/L で、変動係数(CV)はすべての濃度において 10%未満であった。
Intersubject variability was relatively high, with coefficients of variation ranging from 40.0% to 60.0% for Cmax and from 45.0% to 55.0% for AUC.	被験者間のばらつきは比較的大きく、変動係数はCmaxで40.0～60.0%の範囲、AUCで45.0～55.0%の範囲であった。

<b>蓄積率</b>	
Geometric mean accumulation ratios ranged from 0.5 to 1.5 across the dose range of 0.5 to 20 mg/kg.	0.5～20mg/kg の用量範囲における蓄積率の幾何平均値は 0.5～1.5 の範囲であった。
The accumulation ratio calculated from plasma trough concentrations was approximately 1.	血漿中トラフ濃度から算出した蓄積率はおよそ 1 であった。
The accumulation ratios are not far from those theoretically predicted on the basis of the terminal half-life of the drug.	これらの蓄積率は本剤の終末相半減期に基づき理論的に予測される値から大きくかけ離れていない。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人男性 45 例に本剤 600mg を食後(高脂肪、高カロリー食)に単回経口投与したとき、空腹時投与に対するエヌトレクチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与)[90%CI]は、それぞれ 1.06[0.989、1.15] 及び 1.15[1.07、1.24]であった 5) (外国人データ)。

<b>食事の影響</b>	
In anticipation of a food effect, Drug A should be taken at least two hours after meals.	食事の影響が予想されるので、薬剤 A は食事の少なくとも 2 時間経過後に服用する。
It has been demonstrated that the food effect does not significantly differ across the doses when Drug A is administered at doses ranging from 20 to 50 mg.	薬剤 A を 20～50mg の用量範囲で投与したとき、食事の影響は用量間で大きく異なることが証明されている。

<b>高カロリー食</b>	
Administration of Drug A with a high-fat, high-calorie meal reduced the oral bioavailability of Drug A when compared to the fasted state with a decrease in Cmax and AUC of 50% and 30%, respectively.	薬剤 A を高脂肪・高カロリー食とともに投与したところ、空腹時と比較して薬剤 A 経口投与のバイオアベイラビリティが低下し、Cmax 及び AUC がそれぞれ 50% 及び 30% 低下した。
Administration of a single dose of Drug A with a high-fat, high-calorie meal resulted in a 70% and 10% decrease in Cmax and AUC, respectively, compared to fasted conditions.	薬剤 A を高脂肪・高カロリー食とともに単回投与した結果、空腹時と比較して Cmax 及び AUC がそれぞれ 70% 及び 10% 低下した。

食後投与	
The adjusted geometric mean ratios of Cmax and AUC of Drug A administered in the fed state to those in the fasted state were 1.1 and 1.0, respectively.	薬剤 A を食後投与したときの空腹時投与に対する Cmax 及び AUC の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 1.1 及び 1.0 であった。
The extent of exposure to Drug A was comparable when Drug A was given in fasting conditions or given after meals.	薬剤 A の曝露量は、薬剤 A を空腹時投与した場合も食後投与した場合も同等であった。
The geometric mean ratios (90% confidence interval) of fed conditions to fasting conditions for Cmax and AUC <sub>0-inf</sub> were 0.80 (0.70, 0.90) and 0.90 (0.80, 0.90), respectively.	食後投与の空腹時投与に対する Cmax 及び AUC <sub>0-inf</sub> の幾何平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 0.80 (0.70, 0.90) 及び 0.90 (0.80, 0.90) であった。

空腹時投与	
The time to maximum concentration (Tmax) was slower following administration with food than under fasting conditions.	最高濃度到達時間 (Tmax) は食事とともに投与したときのほうが空腹時投与よりも遅かった。
Following single-dose administration of Drug A tablets with a high-fat meal, mean Cmax was decreased by 50%, relative to fasted administration.	薬剤 A 錠を高脂肪食とともに単回投与したとき、Cmax 平均値は空腹時投与と比較して 50% 低下した。

### 16.3 分布

エヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿蛋白結合率はいずれも 99% 以上であり、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった 6) (in vitro)。健康成人男性 6 例に 14C-エヌトレクチニブ 600mg を空腹時に単回経口投与したときの分布容積 (V<sub>z</sub>/F) は、961L であった 7) (外国人データ)。

血漿蛋白結合率 → 血漿タンパク結合率	
Across the species investigated, the plasma protein binding for Drug A was consistently greater than 95%.	検討対象とした動物種において、薬剤 A の血漿タンパク結合率は常に 95% よりも高かった。
Metabolite A is highly bound to human plasma proteins (approximately 95% bound).	代謝物 A はヒト血漿タンパク質に高度に結合する (約 95%) 《血漿タンパク結合率》。
Results from ultracentrifugation experiments showed that Drug A was highly bound to plasma proteins with average values of 90.0% in rat and 95.0% in monkey.	超遠心分離試験で得られた結果により、薬剤 A は血漿タンパク結合率が高く、平均値はラットで 90.0%、サルで 95.0% であることが示された。

分布容積	
After intravenous dosing, the steady-state volume of distribution (V <sub>ss</sub> ) of Drug A was 80 L and the	静脈内投与後、薬剤 A の定常状態における分布容積 (V <sub>ss</sub> ) は 80L、終末相における分布容積 (V <sub>z</sub> ) は



volume of distribution in the terminal phase (Vz) was 300 L.	300L であった。
Drug A has a volume of distribution of approximately 1000 L.	薬剤 A の分布容積は約 1000L である。

#### 16.4 代謝

本剤は、肝臓において、主として CYP3A4 によって代謝され、エヌトレクチニブと同程度のキナーゼ阻害活性を示す M5 が生成する 8),9) (in vitro)。[10.参照]

健康成人男性 6 例に 14C-エヌトレクチニブ 600mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの血漿中に主にエヌトレクチニブの未変化体、N-グルクロン酸抱合体及び M5 が検出された(血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 68.6、18.6 及び 11.5%) 7) (外国人データ)。

阻害活性→阻害作用	
An IC50 for Drug A inhibitory activity in the hERG patch clamp assay could not be determined, however, at the maximum feasible concentration of 10 µM, no significant inhibition was observed.	hERG パッチクランプ試験における薬剤 A の阻害作用の IC50 を特定することはできなかったが、実現可能な最高濃度である 10µM において著しい阻害は認められなかった。
Inhibitory activity against the protease was detected in 20 of the 40 plasma samples obtained during the acute phase of the disease.	プロテアーゼに対する阻害作用は、本疾患の急性期に採取した血漿検体 40 個のうち 20 個で認められた。
Mianserin had virtually no inhibitory activity on [3H]-5-hydroxytryptamine uptake by rat platelets.	ミアンセリンは、ラット血小板による[3H]-5-ヒドロキシトリプタミン取り込みに対してほとんど阻害作用を示さなかった。

未変化体	
Approximately 35% to 50% of Drug A is excreted unchanged in the urine.	薬剤 A の約 35～50%が尿中に未変化体として排泄される。
Biliary excretion of unchanged Drug A was not observed in rat and was less than 5% in human.	薬剤 A 未変化体の胆汁中排泄はラットでは認められず、ヒトでは 5%未満であった。
Coadministration with cyclosporine increased the Cmax and AUC0-inf of unchanged Drug A by 1.5-fold and 2.0-fold, respectively, compared with oral administration of Drug A alone, whereas there were no major differences in the incidence of adverse events between Drug A with and without cyclosporine.	シクロスポリンとの併用投与により、薬剤 A 未変化体の Cmax 及び AUC0-inf が薬剤 A の単独経口投与と比較してそれぞれ 1.5 倍及び 2.0 倍高くなったが、一方で有害事象の発現率に薬剤 A とシクロスポリンの併用及び非併用の間で大きな差はなかった。

N-グルクロン酸抱合体→グルクロン酸抱合体	
In vitro studies have shown that the glucuronide metabolite of Drug A is a strong inhibitor of	in vitro 試験により、薬剤 A のグルクロン酸抱合体は CYP2C8 の強力な阻害薬であることが示されている。

CYP2C8.	
In urine, main metabolites detected up to 24 hours post-dose included Metabolite A (produced by sulfate conjugation of hydroxylated Drug A), Metabolite B (hydroxylated Drug A), and Metabolite C (4-O-β-glucuronidated Drug A).	投与 24 時間後までに尿中に検出された主要代謝物は代謝物 A(薬剤 A の水酸化体の硫酸抱合により生成)、代謝物 B(薬剤 A の水酸化体)、代謝物 C(薬剤 A の 4-O-β-グルクロン酸抱合体)であった。

<b>に対する割合</b>	
Fluorescence intensity in treated cells was expressed as percentage of that in paired untreated cells.	処理した細胞における蛍光強度は、対の未処理細胞における蛍光強度 <b>に対する割合</b> として表した。
Following administration of <sup>14</sup> C-labeled Drug A, plasma radioactivity, expressed as a percent of the administered dose, was present primarily as intact Drug A.	<sup>14</sup> C 標識薬剤 A の投与後、血漿中放射能を投与量 <b>に対する割合</b> として表したところ、主に薬剤 A 未変化体として存在していた。
The mean cumulative urinary excretion of Drug A and Metabolite A expressed as percent of total dose excreted during the period between the first dose and 96 hours after the last dose was 10.0% and 5.0%, respectively.	薬剤 A 及び代謝物 A の累積尿中排泄率の平均値は、初回投与と最終投与から 96 時間後の間に排泄された総投与量 <b>に対する割合</b> として表したとき、それぞれ 10.0% 及び 5.0% であった。

### 16.5 排泄

健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-エヌトレクチニブ 600mg を単回経口投与したとき、投与後 312 時間までに糞中へ 82.9%、尿中へ 3.06%の放射能が**排泄された**。また、投与後 264 時間までに**糞中へ排泄されたエヌトレクチニブの未変化体及び M5 の割合**は、投与量に対してそれぞれ 35.7%及び 22.1%であった 7) (外国人データ)。

A small amount of enterohepatic circulation (< 5% of the radioactivity excreted in bile) was observed.	少量の腸肝循環(胆汁中に <b>排泄された放射能の 5%未満</b> )が認められた。
After 100 µg of <sup>3</sup> H-labeled Drug A was administered intravenously, 50% of the amount administered was excreted in urine, and 30% was excreted in feces within 96 hours after the dose.	<sup>3</sup> H 標識薬剤 A 100µg を静脈内投与したところ、投与後 96 時間以内に投与量の 50%が尿中に <b>排泄され</b> 、30%が糞中に <b>排泄された</b> 。

<b>糞中</b>	
Approximately 50% and 10% of the total radioactivity was excreted in urine and feces, respectively, over a period of 10 days.	総放射能の約 50%及び 10%が 10 日間にそれぞれ尿中及び <b>糞中</b> に排泄された。
Approximately 70% of the dose of each drug was fecally excreted.	各薬剤の投与量の約 70%が <b>糞中</b> に排泄された《 <b>糞中排泄率</b> 》。
Drug A was excreted in urine and feces in the form of	薬剤 A は代謝物の形で尿及び <b>糞中</b> に排泄された。

metabolites.	
--------------	--

排泄されたエヌトレクチニブの未変化体及び M5 の割合→排泄 の割合	
Estimated oral absorption in rats was 60% based on proportions of dose excreted into urine following IV and PO doses of [ <sup>14</sup> C] Drug A.	ラットにおける推定経口吸収率は、[ <sup>14</sup> C]薬剤 A の静脈内投与後及び経口投与後に尿中排泄された投与量の割合に基づき 60%であった。
Excretion of unchanged Drug A in urine or bile was minor in rats, accounting for ≤ 15% of either intravenous or oral doses.	薬剤 A 未変化体の尿中排泄又は胆汁中排泄はラットにおいて少なく、その割合は静脈内投与量又は経口投与量の 15%以下であった。
Following a single intraduodenal dose of 2 mg/kg of <sup>14</sup> C-Drug A to rats with biliary fistula, the percent radioactivity excreted in bile, urine, and feces (including the content in the gastrointestinal tract) by 24 hours post-dose was 88.0%, 10.0%, and 2.0%, respectively.	胆管瘻形成ラットに <sup>14</sup> C 標識薬剤 A 2mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中、尿中、糞中(消化管内容物を含む)に排泄された放射能の割合はそれぞれ 88.0%、10.0%、2.0%であった。