

雄よりも約 1.8 倍高かった。終末相における消失半減期は雄では算出できなかつたが、雌で約 4 時間であった。同様に 12.5 mg/kg を単回経口投与すると、C<sub>max</sub> は雄及び雌においてそれぞれ投与後 5 時間及び 3 時間で認められ、雌の C<sub>max</sub> の方が雄の C<sub>max</sub> よりも約 1.5 倍高かった。12.5 mg/kg 投与での雌での AUC<sub>0-∞</sub> は雄の約 2.0 倍であり、終末相における消失半減期は雄で約 5 時間、雌で約 6 時間であった。また、投与後初期の時点から血漿中総放射能濃度と血漿中未変化体濃度に差が見られたことから、初回通過効果を含め、代謝クリアランスの関与が示唆されたとしている。本薬 5 mg/kg を単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、雄では算出できなかつたが、雌では 49.8% であった。12.5 mg 単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、雄及び雌でそれぞれ 76.6% 及び 87.6% であり、高用量時にバイオアベイラビリティが増加したことについては初回通過効果が飽和した可能性があるとしてされている。

雌雄ラットに本薬 20 mg/kg を単回静脈内投与し、LC/MS/MS 法にて未変化体血漿中濃度が測定された結果、終末相における消失半減期は雄で約 14 時間、雌で約 8 時間であり、雌における AUC<sub>0-∞</sub> は雄の約 1.6 倍であり、雄におけるクリアランス (25.2 mL/min/kg) は雌 (16.0 mL/min/kg) の約 1.6 倍であった。見かけの分布容積は雄及び雌でそれぞれ 10.4 L/kg 及び 8.01 L/kg であった。

雌雄ラットに本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、LC/MS/MS 法にて未変化体血漿中濃度が測定された結果、C<sub>max</sub> は雌雄とも投与後 2 時間後に認められ、雌の C<sub>max</sub> の方が雄の C<sub>max</sub> よりも約 1.1 倍高く、AUC<sub>0-∞</sub> は雌の方が雄よりも約 1.4 倍高かった。終末相の消失半減期は雌雄とも約 7 時間であった。同様に 20 mg/kg を単回経口投与すると、C<sub>max</sub> は雄及び雌においてそれぞれ投与後 2 時間及び 3 時間で認められ、雌の C<sub>max</sub> の方が雄の C<sub>max</sub> よりも約 1.5 倍高く、AUC<sub>0-∞</sub> は雌の方が雄よりも約 1.8 倍高かった。終末相の消失半減期は雌雄とも約 10 時間であった。本薬 5 mg/kg を単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、雄では 43.6%、雌では 39.2% であり、20 mg 単回経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、雄及び雌でそれぞれ 59.3% 及び 66.0% であった。

雄イヌに本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与した時、LC/MS/MS 法にて測定された未変化体血漿中濃度の終末相における消失半減期は約 8 時間であり、見かけの分布容積は 6.33 L/kg で、クリアランスは 16.1 mL/min/kg であった。雄イヌに <sup>14</sup>C 標識した本薬 5 mg/kg を投与した試験結果から、ラットと同様に血漿中総放射能濃度と血漿中未変化体濃度に差が見られ、循環血中に代謝物が存在することが示唆されたとしている。

雄イヌに <sup>14</sup>C 標識した本薬 5 mg/kg を単回経口投与すると、LC/MS/MS 法にて測定された未変化体血漿中濃度の C<sub>max</sub> は投与後 1~3 時間に認められ、終末相における消失半減期は約 7 時間であった。5 mg/kg の用量での経口投与による絶対バイオアベイラビリティは 63.9% であった。ラットと同様に、投与後初期の時点から血漿中総放射能濃度と血漿中未変化体濃度に差が見られたことから、初回通過効果の関与が示唆されたとしている。

雌雄ラットを用いた 1 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験において、血漿中未変化体濃度が HPLC/UV 法にて測定された結果、本薬 2 mg/kg/日を 28 日間投与した時、28 日目の C<sub>max</sub> は初回投与時と比較し雄で約 2.4 倍、雌で約 2.2 倍増加した。また、本薬 5 mg/kg/日を 177 日間投与した時、177 日目の C<sub>max</sub> は初回投与時と比較し雄で約 4.0 倍、雌で約 2.8 倍増加し、177 日目の AUC<sub>0-8</sub> は初回投与時と比較し雄で約 3.9 倍、雌で約 3.1 倍増加した。

雌雄イヌを用いた 1 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験において、血漿中未変化体濃度が HPLC/UV 法にて測定された結果、本薬 2 mg/kg/日を 29 日間投与した時、29 日目の C<sub>max</sub> は初回投与時と比較し雄で約 2.2 倍、雌で約 1.2 倍増加し、29 日目の AUC<sub>0-8</sub> は初回投与時と比較し雄で

約 2.3 倍、雌で約 1.5 倍増加した。また、本薬 5 mg/kg/日を 182 日間投与した時、182 日目の  $C_{max}$  は初回投与時と比較し雄で約 2.5 倍、雌で約 1.7 倍増加し、182 日目の  $AUC_{0-24}$  は初回投与時と比較し雄で約 1.4 倍、雌で約 1.5 倍増加した。

雌雄ラットを用いた 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験及び雌雄イヌを用いた 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験において、血漿中未変化体濃度が HPLC/UV 法にて測定された結果、177 日目におけるラットの 1、5 及び 15mg/kg 投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-8}$ 、並びに 29 日目におけるイヌの 2、10 及び 40mg/kg 投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-8}$  は用量に比例して直線的に増加した。回帰直線の傾きはラットにおいては雌の方が大きかったが、イヌにおいては性差は認められなかった。

雄イヌに本薬 100 mg を空腹時及び食後に投与し、本薬の体内動態に及ぼす食餌の影響が検討された結果 (HPLC/UV 法)、食後に  $C_{max}$  が増加する傾向が認められたが、 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、及び消失速度 ( $t_{1/2}$ ) には明らかな影響は認められず、本薬の吸収に食餌が影響を及ぼすことはない判断されている。

## (2) 分布

雄アルビノラット及び雄有色ラットに  $^{14}C$  標識した本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、組織内分布を定量的全身オートラジオグラフィにより検討された結果、ほとんどの組織で投与後 2 時間に最高放射能濃度を示し、代謝及び排泄器官 (肝臓、腎臓、肺、胃腸管)、並びに腺組織 (涙腺、唾液腺、副腎) で高い放射能が検出されたが、脳及び脊髄では放射能濃度は低かった。またほとんどの組織で 96 時間後においても放射能が存在し、濃度が定量された。有色ラットのメラニン含有組織 (眼球、有色皮膚) ではアルビノラットと比較し高い放射能が検出され、これらの組織の放射能濃度は投与後 96 時間までその周辺の組織よりも高濃度に持続した。メラニン含有組織以外は、アルビノラットと有色ラットで放射能の分布に明らかな差異は見られなかった。

妊娠ラット及び妊娠ウサギに  $^{14}C$  標識した本薬をそれぞれ 5 mg/kg 及び 5.3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの胎盤への移行性が検討された結果、ラットでは、投与後 4 時間における母動物の血漿中総放射能濃度は  $291 \pm 8$  ng eq./g、胎児組織中の総放射能濃度は  $112 \pm 4$  ng eq./g であり、母動物の血漿中総放射能濃度の 39% に相当する放射能が胎児組織中に検出された。また、ウサギでも、投与後 4 時間における母動物の血漿中総放射能濃度は  $199 \pm 29$  ng eq./g、胎児組織中の総放射能濃度は  $40 \pm 5$  ng eq./g であり、母動物の血漿中総放射能濃度の 21% に相当する放射能が胎児組織中に検出されたことから、本薬は胎盤移行することが示された。

$^{14}C$  標識した本薬のマウス、ラット、イヌ、ウサギ及びヒト血漿蛋白に対する *in vitro* 蛋白結合率が平衡透析法により検討された結果、いずれの動物種においても蛋白結合率は 90% 付近であり、添加した本薬の濃度に依らず、一定であった。さらに、ヒト血清アルブミン (以下、HSA) 及びヒト  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白 (以下  $\alpha_1$ -AGP) への結合を検討した結果、HSA への結合率は約 83% であり、 $\alpha_1$ -AGP への結合は添加した本薬濃度 (0.05~8  $\mu$ g/mL) の増加により飽和し、結合率は 69 (8  $\mu$ g/mL) ~83% (0.05  $\mu$ g/mL) であった。一方、 $\alpha_1$ -AGP の濃度が高い (3.2mg/mL) 場合は本薬の結合率は 96% まで増加した。また、HSA (生理的濃度; 40mg/mL) との共存下でのタンパク結合率は、 $\alpha_1$ -AGP の濃度が正常値 (0.8mg/mL) 及び低い (0.4mg/mL) 場合には、添加した本薬の濃度に依らず、HSA 単独での結合率 (87~90%) と有意差は認められなかったが、 $\alpha_1$ -AGP の濃度が高い (3.2mg/mL) 場合は結合率は 90~92% まで増加した。なお、進行性非小細胞肺癌患者を対象とした 1839IL/0016 試験において、血漿中  $\alpha_1$ -AGP 濃度が 3.2mg/mL 以上に増加した症例が 176 例中

4例認められている。

ラットに $^{14}\text{C}$ 標識した本薬を単回経口投与(5 mg/kg及び12.5 mg/kg)及び静脈内投与(5 mg/kg)したとき、雌雄とも、全ての投与群で血液中総放射能濃度が血漿中総放射能濃度より概ね高く、その濃度比(血液中:血漿中)は1:0.8であった。ヘマトクリット値を考慮したとき、ラットでは本薬及びその代謝物は血漿及び血球成分にほぼ同様に分布することが示唆された。一方、イヌに $^{14}\text{C}$ 標識した本薬を単回経口及び静脈内投与(ともに5 mg/kg)したとき、血液中総放射能濃度と血漿中総放射能濃度との比は1:1.6であった。ヘマトクリット値を考慮したとき、イヌでは本薬及びその代謝物は血球成分にほとんど分布しないことが示唆されたとしている。

### (3) 代謝

$^{14}\text{C}$ 標識した本薬をラット、イヌ及びヒト肝細胞とインキュベーションして、*in vitro*における本薬の代謝がHPLCにて検討された結果、ラット及びイヌ肝細胞において、本薬は多数の物質に代謝されることが示され、インキュベーション終了時点でラット及びイヌ肝細胞における未変化体は総放射能のそれぞれ55.4%及び27.9%であった。ラット及びイヌ肝細胞での代謝プロファイルは、ラットでみられた12成分中9成分がイヌで認められ、定性的に類似していた。インキュベーション終了時点でみられた主成分は両動物種で同一であり、ラットでは総放射能の14.1%、イヌでは総放射能の18.7%に相当した。3例の個体から得たヒト肝細胞においては、それぞれの代謝プロファイルに定性的及び定量的な個体間差が認められた。インキュベーション終了時点では、未変化体は3例のヒト肝細胞で総放射能の62.1%、81.3%及び34.3%であった。1例目では本薬を広範に代謝し、インキュベーション後に認められた3種の主代謝物はいずれも総放射能の10%以上に相当した。2例目ではこれらの成分のうち、1成分のみを生成したが、3例目ではこれら主代謝物の全てが生成されたが、生成量は少なかった。ヒト肝細胞で生成された主成分は全てラットあるいはイヌ肝細胞で生成が確認されたが、イヌまたはラットにおける代謝物プロファイルではみられなかった数種の少量の成分が生成された(それぞれ総放射能の1.3~1.7%に相当)。

$^{14}\text{C}$ 標識した本薬をヒト肝ミクロソームとインキュベーションして、*in vitro*における本薬の代謝がHPLCにて検討された結果、インキュベーション終了時において、未変化体は総放射能の約30%であり、3種の代謝物の生成が確認された。これらの代謝物を単離し、質量分析及びNMRにより検討したところ、2種の代謝物はM2及びM3であることが確認されたが、もう1種は試料量が少なく同定できなかった。

P-450アイソザイムの選択的阻害剤との共存下、 $^{14}\text{C}$ 標識した本薬をヒト肝ミクロソームとインキュベーションして、本薬の代謝に及ぼす影響が検討された結果、CYP3A4阻害剤であるケトコナゾールにより、ヒト肝ミクロソームで生成される3種の代謝物全ての生成が用量依存的に減少した。また、CYP2C19阻害剤であるオメプラゾールにより、M2及び未同定のピークの生成が阻害されることが示されたが、その阻害の程度はケトコナゾールによる阻害の程度より弱かった。CYP1A2阻害剤であるフラフィリン、CYP2C9阻害剤であるスルファフェナゾール及びCYP2D6阻害剤であるキニジンは、本薬の代謝に対し明確な阻害作用を示さなかった。

$^{14}\text{C}$ 標識した本薬をヒトP-450アイソザイム(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)を発現したヒトリンパ芽球とインキュベートして、*in vitro*における本薬の代謝がHPLCにて検討された結果、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19あるいはCYP2D6発現系とのインキュベ-

ションにより、本薬の代謝は確認されなかったが、CYP3A4 発現系では明らかな代謝が確認され、代謝プロファイルはヒト肝ミクロソームを用いたときの結果と定性的にも定量的にも類似していたとされている。

雌雄ラットに本薬 20 mg/kg を静脈内投与並びに 5 及び 20 mg/kg を経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、静脈内投与では M1~M5 が検出されたが、M1、M2 及び M3 が定量可能であった。また、5 mg/kg を経口投与したとき、代謝物は検出されなかったが、20 mg/kg では、M1~M5 が検出され、M1、M2、M3 及び M4 が定量可能であった。経口投与、静脈内投与ともに、各代謝物の未変化体に対する割合は 4% 以下であった。循環血中の主代謝物は M2 であり、次に M1 の濃度が高かった。雌雄で性差が見られ、雄ラットに比べ雌ラットの方が M1 の  $AUC_{0-t}$  は低く、M3 の  $AUC_{0-t}$  は高かった。

雄イヌに本薬 5 mg/kg を静脈内及び経口投与したときの未変化体及び代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、静脈内投与後、M1、M2 及び M3 が検出され、経口投与後 M1 及び M2 のみが検出された。経口投与、静脈内投与ともに、循環血中の主代謝物は M1 であり、 $C_{max}$  は M1 の方が未変化体より低かったが、 $t_{1/2}$  は M1 の方が長く、同程度の  $AUC_{0-t}$  を示した。

欧米人健康男性 6 例に  $^{14}C$  標識した本薬 50 mg を経口投与した試験 (1839IL/0003 試験； ) から得られたサンプルで代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、M1 のみが定量可能なレベルであり、M2~M5 は検出のみが可能であった。M1 の  $AUC_{0-t}$  には大きな個体間変動が認められた。 $AUC_{0-\infty}$  が算出可能であった 2 例では M1 の  $AUC_{0-\infty}$  が未変化体の  $AUC_{0-\infty}$  とほぼ同程度であった。

欧米人固形癌患者に本薬を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した試験 (1839IL/0005 試験； ) で、225mg (n=6) 及び 525 mg (n=9) 14 日間投与例から得られたサンプルで代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、225mg 投与例では M1~M4 が、525 mg 投与例では M1~M5 が定量可能であった。両用量において、血漿中 M1 濃度には大きな個体間変動が認められたが、概ね血漿中未変化体濃度と同程度であった。血漿中 M2 濃度は血漿中未変化体濃度よりも低く、さらに M3 及び M4 は低濃度であった。M5 は 525 mg 投与例の一部のサンプルでしか定量されなかった。

日本人固形癌患者に本薬を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した試験 (V-15-11 試験； ) で本薬 225mg 14 日間投与例から得られたサンプルで代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、M1~M5 の代謝物が定量可能であり、血漿中代謝プロファイルは概ね欧米人での結果と類似していた。

日本人及び欧米人の非小細胞肺癌患者を対象とした試験 (1839IL/0016 試験； ) で本薬 250mg 及び 500 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した後に採取したサンプルで代謝物濃度が LC/MS/MS 法にて分析された結果、M1 の  $AUC_{0-t}$  は未変化体の  $AUC_{0-t}$  とほぼ同じであった。M2 及び M3 の血漿中濃度はそれぞれ未変化体の約 3% 及び約 0.3% であり、M4 及び M5 は多くのサンプルで定量できなかった。

雌雄ラットに  $^{14}C$  標識した本薬 3.4 mg/kg を静脈内及び 5 mg/kg を経口投与し、糞抽出試料が TLC にて分析された結果、代謝物構成は経口投与時と静脈内投与時で類似していた。未変化体に該当する主放射能成分は、雄で総放射能の 56% (静脈内投与) 及び 66% (経口投与)、雌で 64% (静脈内投与) 及び 74% (経口投与) に相当し、2 番目に多い成分は、試料中総放射能の 8~15% に相

当し、総放射能の残りの成分は少なくとも6種類以上の微量成分(総放射能の8%未満)であった。

胆管カニューレを施した雄ラットに $^{14}\text{C}$ 標識した本薬 3.9 mg/kg を単回経口投与し、糞抽出試料が TLC 及び HPLC にて分析された結果、主成分は未変化体であり、排泄された総放射能の 52% であった。胆汁中総放射能(投与量の 28% に相当)の TLC 分析及び HPLC 分析の結果、未変化体は総放射能の 8~10% であった。HPLC 分析の結果、1 つの主成分が胆汁中総放射能の 41% に相当し、その他に 10 種以上の少量成分が確認されたが、主成分も含めいずれも同定するには至らなかった。また、 $\beta$ -グルクロニダーゼによる加水分解を検討した結果、抱合体は存在しないことが示された。また、胆管カニューレを施した雄ラットに $^{14}\text{C}$ 標識した本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、LC/MS にて分析した結果、胆汁中放射能は数種の成分から成り、未変化体は含まれないことが示された。胆汁中での主成分は M2 であり、胆汁中総放射能の 35% に相当していた。

雄イヌに $^{14}\text{C}$ 標識した本薬 5 mg/kg を静脈内及び経口投与したとき、投与量の 73~81% が糞中に排泄され、2% 未満が尿中に排泄された。糞抽出試料が TLC にて分析された結果、代謝物構成は投与経路による差はなく、糞中の総放射能の 14% が未変化体であり、2 種の代謝物がそれぞれ 45% 及び 20% 含まれていた。その他に、数種の少量成分(いずれも総放射能の 7% 以下)が認められた。また、雄イヌに $^{14}\text{C}$ 標識した本薬 5 mg/kg を静脈内投与並びに 5 及び 25 mg/kg を経口投与し、LC/MS にて分析された結果、血漿、尿及び糞中の代謝プロファイルは投与経路あるいは投与量によらず類似したプロファイルを示し、尿中代謝物構成は血漿中代謝物構成と同様であり、2 種の成分が認められた。1 成分は未変化体であり、もう 1 つの成分は、本薬の水酸化体と同一分子量の成分と M2 との混合成分であった。投与された放射能の大部分が糞中に排泄され、糞抽出物が LC/MS にて分析された結果、クロマトグラム上で約 44 分に観察されたピークは投与量の 35~37% に相当し 3 種の成分から成り、内 2 成分は未変化体及び水酸化体(推定)であり、第 3 の成分は 449 の分子量をもつ成分であり、これら 3 成分はいずれも N-プロポキシモルフォリン基での代謝によって生じたものであった。約 39 分に観察されたピークは投与量の 22~33% に相当し、M2、O-脱メチル体及び 553 の分子量をもつ抱合体と推測される成分から構成されていた。約 37 分に観察されたピーク(投与量の 8~12% に相当)には 2 種の代謝物が含まれており、暫定的に本薬の二水酸化体(推定)及びカルボキシプロピル体と同定された。約 30 分に観察されたピークは投与量の 4~8% に相当し、M3 であると同定された。

申請資料では、本薬のプロポキシ基の $^{14}\text{C}$ 標識体が用いられているが、ラットを用いた試験において、放射能の少量(~1.1%)が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄されたことから、プロポキシ基の近傍で一部代謝が生じていることが示唆されたとされている。そこで、雌雄ラットに本薬のフェニル基の $^{14}\text{C}$ 標識体 20 mg/kg を静脈内投与し、糞抽出試料が HPLC にて分析され、主成分(糞中総放射能の 45~60% に相当)は未変化体であり、M2 は約 9~17% であったとされている。また、尿中においては、未変化体と M2 とで総放射能の約 62~69% を占めていた。また、雄イヌに本薬のフェニル基の $^{14}\text{C}$ 標識体 10 mg/kg を静脈内投与及び 42 mg/kg を経口投与し、糞抽出試料を HPLC にて分析した結果、代謝物構成は投与経路による差はなかった。糞中の総放射能の 10~20% が未変化体であり、M2 が総放射能の 34~42% に相当していた。尿中代謝物構成に関しては、未変化体及び M2 が主成分であり、総放射能の 68~70% を占めていた。

本薬 0.002~5  $\mu\text{g/mL}$  の存在下、ヒト肝ミクロソームと P-450 アイソザイムの選択的基質とをインキュベーションして、ヒト肝ミクロソームにおける P-450 アイソザイム活性に及ぼす影響が検討された結果、本薬は CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 活性に対し、ほとんど阻害作用を示さな

った(10%以下)。CYP2C19及びCYP2D6活性に対しては阻害作用が示されたが、5 µg/mLにおいても、阻害率は50%以下であった。なお、ヒト臨床試験で得られているC<sub>max</sub>の最高値は2 µg/mL(500mg投与時)程度である。

雄ラットに本薬0、2、10及び40 mg/kg/日を14日間反復経口投与した時、体重増加、相対肝重量、総チトクロムP-450濃度、チトクロムCリダクターゼ活性、テストステロン水酸化酵素活性、エトキシマリンO-脱エチル化酵素活性及びペントキシレゾルフィンO-脱ペンチル化酵素活性には影響は認められなかったが、40 mg/kg/日群において、エトキシレゾルフィンO-脱エチル化酵素活性に1.7倍の増加が認められた。この変化は統計学的には有意であったが、増加の程度は陽性対照の3-メチルコランズレン投与群(109倍)と比較すると低く、生物学的に意味のある酵素誘導を示唆するものではないとされている。また、ラット及びイヌを用いた1ヶ月及び6ヶ月間反復投与毒性試験において、本薬のトキシコキネティクスが評価されているが、反復投与による血漿中未変化体濃度の減少はみられず、自己誘導はないとされている。

#### (4) 排泄

雌雄ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬3.4mg/及び5 mg/kgを単回静脈内及び経口投与したところ、投与経路に依らず、総放射能の93~102%が糞中に排泄され、尿中への放射能の排泄は投与量の3~5%であった。投与後24時間までの総排泄率は70%以上であったが、5日間を通じて排泄が持続し、5日目においても3~5%の放射能が屍体中に残存していた。投与後24時間までに総放射能の0.5~1.1%が呼気中に排泄されたことから、標識部位であるプロポキシ基で代謝を受け、放射標識した炭素が解離することが示唆されたとしている。雌雄ラットに本薬のフェニル基の<sup>14</sup>C標識体20 mg/kgを静脈内投与したところ、プロポキシ基を放射標識した場合と同様に、総放射能の89~99%が糞中に排泄され、尿中への排泄は総放射能の5%未満であり、7日目においても3~4%の放射能が屍体中に残存していた。投与後48時間まで採取した呼気中に放射能は定量されなかった。

雄イヌに<sup>14</sup>C標識した本薬5 mg/kgを単回静脈内及び経口投与したところ、投与経路に依らず、投与後7日目における総回収率は89~90%であり、総放射能の86%が糞中に排泄され、尿中への放射能の排泄は投与量の2~3%であった。雄イヌに本薬のフェニル基の<sup>14</sup>C標識体10 mg/kgを単回静脈内投与及び42 mg/kgを経口投与したところ、投与経路に依らず、投与後7日目における総回収率は78~86%であり、糞中排泄率は72~83%であった。

胆管カニューレを施した雄ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬3.9 mg/kgを単回経口投与したところ、投与後48時間までの総排泄率は97%であり、投与量の10.3%に相当する放射能が屍体中に残存していた。投与量の52%が糞中に排泄され、尿中には投与量の6%が排泄された。胆汁中には投与量の28%が排泄され、ほぼ投与後24時間までに排泄された。投与後24時間までの総排泄率は約70%であった。

胆管カニューレを施した雄ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬5 mg/kgを単回経口投与したところ、3日間で投与量の65.6%に相当する放射能が排泄された。胆汁に排泄された放射能は投与量の30.0%であり、糞便及び尿による排泄率はそれぞれ28.0%および7.5%であった。採取した胆汁には未変化体は検出されなかった。投与後0~24時間で得られた胆汁試料を、別の胆管カニューレを施した雄ラットの十二指腸内に1 mL/時で6時間注入したところ、投与量の91.5%に相当する放射能が3日間で排泄された。投与量の82.5%が糞便中に排泄され、胆汁及び尿による排泄率はそれぞれ5.2%及び3.7%であった。従って、本薬のラットにおける胆汁中排泄率と尿中排泄率の和から求めた吸収