

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ったが、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_{max}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_{max}の方が雄のC_{max}よりも約1.5倍高かった。12.5 mg/kg投与での雌でのAUC_{0-∞}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ったが、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_{0-∞}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_{max}は雌雄とも投与後2時間後に認められ、雌のC_{max}の方が雄のC_{max}よりも約1.1倍高く、AUC_{0-∞}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_{max}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_{max}の方が雄のC_{max}よりも約1.5倍高く、AUC_{0-∞}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¹⁴C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¹⁴C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_{max}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_{max}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_{max}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AUC₀₋₈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_{max}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AUC₀₋₈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 ± 8 ng eq./g、胎児組織中の総放射能濃度は 112 ± 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 ± 29 ng eq./g、胎児組織中の総放射能濃度は 40 ± 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 α_1 -酸性糖蛋白 (以下 α_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、 α_1 -AGP への結合は添加した本薬濃度 ($0.05 \sim 8 \mu\text{g/mL}$) の増加により飽和し、結合率は $69 (8 \mu\text{g/mL}) \sim 83% (0.05 \mu\text{g/mL})$ であった。一方、 α_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、 α_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 ($87 \sim 90\%$) と有意差は認められなかったが、 α_1 -AGP の濃度が高い (3.2mg/mL) 場合は結合率は $90 \sim 92\%$ 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、血清中 α_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¹⁴C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¹⁴C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

¹⁴C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)。

¹⁴C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。これらの代謝物を草離し、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、¹⁴C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。

¹⁴C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-

シオンにより、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-} が算出可能であった 2 例では M1 の AUC_{0-} が未変化体の AUC_{0-} 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¹⁴C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、β-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¹⁴C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¹⁴C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29%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¹⁴C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¹⁴C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¹⁴CO₂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¹⁴C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¹⁴C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 µg/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