

1. 被験物質及びその定量法……………添付資料へー1～6、12、14、18、22、参39、
参41、49～60、トー参17、参21

(1) 非標識化合物……………添付資料へー49～60、トー参21

1) 被験物質

ヒト及び動物実験で被験物質として用いたリザトリブタンは
で合成され
た。

2) 薬物濃度測定方法へ - 49～60、ト - 参 21

生体試料中のリザトリブタンは、液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー
(LC-MS/MS)又は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により定量した。定量法の概略を表へ
ー2に示す。

表へー2 生体試料中リザトリブタン濃度測定法 (1)

試料	種	前処理法	分析対象	定量範囲 (ng/mL)	例数	真度 (%)	精度 (%)	資料番号
血漿	ヒト	試料を濾過後 LC-MS/MS 分析	リザトリブタン	0.5 ~ 50 (日内変動)	4	-17.3 ~ -6.5	7.62 ~ 14.9	へ - 49
			N-脱メチル体	0.25 ~ 25 (日内変動)	4	-14.2 ~ -6.0	4.04 ~ 12.2	
		試料 ^{a)} を固相カ ラム(C2)で前 処理後 LC-MS/ MS 分析	リザトリブタン	0.502 ~ 50.2 (日内変動)	5	-8.9 ~ 4.4	4.1 ~ 11.4	へ - 50
				0.251 ~ 25.1 (日間変動) ^{b)}	3	-2.6 ~ 0.0	7.2 ~ 10.8	
			N-脱メチル体	0.251 ~ 25.1 (日内変動)	5	-12.3 ~ 8.3	3.7 ~ 11.4	
				0.251 ~ 25.1 (日間変動) ^{b)}	3	-7.2 ~ 2.4	8.2 ~ 9.4	
			リザトリブタン	0.5 ~ 50 (日内変動)	5	-3.9 ~ 8.5	2.0 ~ 5.1	へ - 55
				2 ~ 50 (日間変動)	10	-10.0 ~ 2.8	2.3 ~ 4.5	
			[¹⁴ C]- リザトリブタン	0.1 ~ 10 (日内変動)	5	-8.6 ~ 12.9	1.0 ~ 7.7	
				0.44 ~ 4.44 (日間変動)	10	-9.0 ~ -4.4	3.0 ~ 5.2	
			リザトリブタン	0.51 ~ 101 (日内変動)	4 ~ 5	-8.5 ~ 3.8	2.02 ~ 12.09	へ - 57
				1.01 ~ 50.5 (日間変動)	9 ~ 10	1.2 ~ 7.6	2.44 ~ 9.57	
			N-脱メチル体	0.2 ~ 40 (日内変動)	4 ~ 5	-7.5 ~ 8.9	2.27 ~ 6.98	
				0.4 ~ 20 (日間変動)	9 ~ 10	-3.9 ~ 12.5	3.96 ~ 6.38	
			[¹³ C ₂ , ¹⁵ N ₃]- リザトリブタン	0.1 ~ 20.2 (日内変動)	5	-2.0 ~ 3.5	1.53 ~ 8.54	
				0.2 ~ 10.1 (日間変動)	8 ~ 10	0.6 ~ 13.1	2.61 ~ 6.22	
			N-脱メチル体	0.2 ~ 40 (日内変動)	不明	-3.2 ~ 5.5	2.0 ~ 9.0	ト - 参 21
				0.4 ~ 20 (日間変動)	不明	-2.2 ~ 12.3	1.9 ~ 3.7	
	イヌ		リザトリブタン	0.1 ~ 100 (日内変動)	5	-6.5 ~ 11.8	0.6 ~ 17.4	へ - 56
				0.5 ~ 10 (日間変動)	5	-4.1 ~ 2.5	1.3 ~ 5.8	
			[¹³ C ₂ , ¹⁵ N ₃]- リザトリブタン	0.1 ~ 100 (日内変動)	5	-7.5 ~ 5.5	0.4 ~ 6.3	
				0.5 ~ 10 (日間変動)	5	-5.8 ~ 1.2	1.2 ~ 2.5	
	ヒト	試料 ^{a)} を固相カ ラムで前処理 後 LC-MS/MS 分 析	リザトリブタン	0.25 ~ 50 (日内変動)	5	1.6 ~ 9.2	4.7 ~ 6.4	へ - 59
			N-脱メチル体	0.05 ~ 10 (日内変動)	5	10.0 ~ 12.1	4.3 ~ 12.3	

a : 内部標準物質

を添加

b : n=5 の日内変動を 3 回実施

表へー2 生体試料中リザトリブタン濃度測定法 (2)

試料	種	前処理法	分析対象	定量範囲 (ng/mL)	例数	真度 (%)	精度 (%)	資料番号
尿	ヒト	試料 ^{a)} を濾過後 LC-MS/MS 分析	リザトリブタン	10 ~ 1000 (日内変動)	5	1.7 ~ 19.4	1.1 ~ 2.4	へ - 51
			N-脱メシル体	5 ~ 500 (日内変動)	5	2.5 ~ 10.6	1.7 ~ 4.2	
尿	ヒト	試料 ^{a)} を固相カラム(C2)で前 処理後 LC-MS/ MS 分析	リザトリブタン	5.02 ~ 502 (日内変動)	5	-2.0 ~ 5.0	2.4 ~ 9.1	へ - 52、53
				5.02 ~ 502 (日間変動) ^{b)}	3	-1.2 ~ 2.8	4.3 ~ 7.6	
			N-脱メシル体	2.51 ~ 251 (日内変動)	5	-8.9 ~ 10.1	3.5 ~ 16.9	
				2.51 ~ 251 (日間変動) ^{b)}	3	-0.8 ~ 3.6	5.6 ~ 15.3	
			リザトリブタン	5.05 ~ 2525 (日内変動)	4 ~ 5	-6.6 ~ -0.8	2.19 ~ 8.41	へ - 58
				10.1 ~ 1010 (日間変動)	9 ~ 10	0.9 ~ 4.4	1.08 ~ 7.14	
			N-脱メシル体	2 ~ 1000 (日内変動)	5	-6.0 ~ 4.8	2.57 ~ 6.61	
				4 ~ 400 (日間変動)	10	-1.3 ~ 3.4	3.45 ~ 7.75	
			[¹³ C ₂ , ¹⁵ N ₃]- リザトリブタン	1.01 ~ 505 (日内変動)	5	-6.3 ~ 1.2	1.51 ~ 6.09	
				2.02 ~ 202 (日間変動)	10	0.8 ~ 8.4	1.50 ~ 6.79	
		試料 ^{a)} を固相カラムで前処理 後 LC-MS/MS 分析	リザトリブタン	5 ~ 1000 (日内変動)	5	-8.9 ~ 0.0	4.7 ~ 7.4	へ - 54
			N-脱メシル体	1 ~ 200 (日内変動)	5	-7.2 ~ 6.3	6.4 ~ 11.2	
唾液	ヒト	試料を希釈後 HPLC 分析	リザトリブタン	1,000 ~ 80,000 (日内変動)	5	-1.3 ~ 2.4	0.8 ~ 3.4	へ - 60
				1,000 ~ 80,000 (日間変動)	3	1.0 ~ 4.8	3.2 ~ 6.2	

a : 内部標準物質

を添加

b : n = 5 の日内変動を 3 回実施

(2) 標識化合物 …………… 添付資料へー1～6、12、14、18、22、参39、参41、トー参17

1) 被験物質

[¹⁴C]リザトリプタン及び[¹³C₂, ¹⁵N₃]リザトリプタンの構造式を図へー2 に示す。外国臨床試験で、[¹⁴C]リザトリプタンは経口投与には比放射能 kBq/mg のものを、また、静脈内投与には kBq/mg のものを用いた。非臨床試験で[¹⁴C]リザトリプタンは比放射能 kBq/mg、放射化学的純度 %以上のものを用いた。

図へー2 [¹⁴C]リザトリプタン及び[¹³C₂, ¹⁵N₃]リザトリプタンの構造式

2) 薬物濃度測定方法

血漿、組織、尿、胆汁又は糞中の放射能は液体シンチレーションスペクトロメトリーで計測した。生体試料又はそのホモジネートを直接あるいは燃焼法又は組織溶解法により処理した後、シンチレータを加えて放射能を測定した。生体試料中に含まれる放射性の未変化体及び代謝物は、放射能検出による HPLC 法で分析した。生体試料又はその抽出物を HPLC で分離し、溶出液をシンチレータと混合し、放射能検出器でインライン測定した。

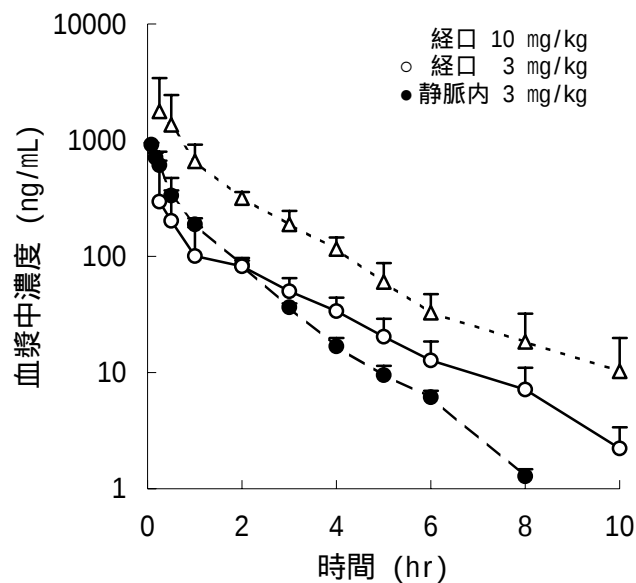
2. 動物における成績……………添付資料へー1～28、参39、トー14

(1) 吸収……………添付資料へー1、2、25～28

1) ラットにおける検討^{へー1、2、25、26}

単回投与時の血漿中動態^{へー1、2}

ラットにリザトリブタンを単回静脈内又は経口投与後リザトリブタンの血漿中濃度を測定した(図へー3)。3 mg/kg 静脈内投与後、血漿中濃度は二相性で低下し、終末相の半減期($t_{1/2}$)は65分であった。血漿クリアランス(CL_p)及び定常状態分布容積($V_{d,ss}$)は、それぞれ70.5 mL/min/kg 及び4.3 L/kg であった(表へー3)。リザトリブタンを3 及び10 mg/kg 経口投与したところ、それぞれ投与後71 及び26 分に最高血漿中濃度(C_{max})に到達した。10 mg/kg 投与時の C_{max} 及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は3 mg/kg に比べ投与量に比例するよりも大きく増加した。3 mg/kg 経口投与時の生物学的利用率(F)は64.0%であった。



図へー3 ラットにおけるリザトリブタン単回静脈内又は経口投与後の血漿中濃度推移
[投与量；静脈内：3 mg/kg (n=3)、経口：3, 10 mg/kg (n=4)、平均 + 標準偏差、
3 mg/kg 経口投与群は¹⁴C 標識体を投与し未変化体を測定]

表へー3 ラットにおけるリザトリブタン単回静脈内又は経口投与後の
薬物動態パラメータ

投与経路	静脈内	経口			
投与量 (mg/kg)	3	3 ^a		10	
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	708.8	453.6	± 275.8	2256.0	± 970.6
t _{1/2} (min)	65	102	± 32	103	
CL _p (mL/min/kg)	70.5	-		-	
V _{d,ss} (L/kg)	4.3	-		-	
C _{max} (ng/mL)	-	323.7	± 478.8	1803.4	± 1608.9
T _{max} (min)	-	71	± 57	26	± 23
F (%)	-	64.0	± 38.9	-	

- : 未測定、n=3~4、平均±標準偏差、a: ¹⁴C 標識体を投与し未変化体を測定

AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期、

CL_p: 血漿クリアランス、V_{d,ss}: 定常状態分布容積、

C_{max}: 最高血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間

F: 生物学的利用率

血漿中動態への肺の寄与^{へ-2}

肺における代謝がリザトリブタンの体内からの消失に寄与するかどうかを検討するため、ラットに [¹⁴C] リザトリブタン 3 mg/kg を単回頸静脈及び頸動脈内投与し、頸静脈から採血した。静脈内及び動脈内投与時の CL_p は、各々 94.4 ± 8.2 及び 105.3 ± 21.1 mL/min/kg であり、有意差はなかった。以上のことから、リザトリブタンの消失に肺は寄与しないと考えられる。

反復投与の影響（トキシコキネティクス）^{へ-25、26}

21 週間反復投与^{へ-25}

53 週間経口投与毒性試験において、雌雄ラットにリザトリブタン 10、50 及び 250 mg/kg/day を 1 日 1 回投与し、投与 21 週目の血漿中未変化体動態について検討した。雄ラットにおける C_{max} は、1.5 µg/mL (10 mg/kg/day) ~ 24.2 µg/mL (250 mg/kg/day) の範囲であった（表へー4）。雌ラットにおいては同様に 1.6 ~ 19.6 µg/mL であった。AUC の上昇は、10 ~ 250 mg/kg/day で用量増加に比例した増加を若干上回った。リザトリブタンの血漿中動態に性差は認められなかった。

表へー4 ラットにおけるリザトリブタン 21 週間反復経口投与後の
薬物動態パラメータ

性別	投与量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
雄	10	1.5	0.5	3.01
	50	5.8	1.0	20.11
	250	24.2	0.5	115.69
雌	10	1.6	0.5	3.11
	50	6.4	0.5	20.24
	250	19.6	2.0	105.23

n = 30、平均

) 4 週間反復投与へ - 26

14 週間の経口用量設定試験において、雌雄ラットにリザトリブタン 500、1000 及び 2000 mg/kg/day を 1 日 1 回投与し、投与 4 週目の血漿中未変化体動態について検討した。2000 mg/kg/day 投与群では多数の死亡例が発生したために、薬物投与 2 週目に検体を採取した。500、1000 及び 2000 mg/kg/day 投与後の平均 C_{max} は、雄において、各々 21.9、36.8 及び 42.1 μg/mL であり、雌においては、25.1、49.6 及び 51.3 μg/mL であった（表へー5）。雄及び雌ラットの平均 AUC は、500 mg/kg/day 投与群で 163 及び 215 μg·hr/mL、1000 mg/kg/day 投与群で 525 及び 424 μg·hr/mL であった。リザトリブタンの血漿中動態には性差は認められなかった。

表へー5 ラットにおけるリザトリブタン 4 週間反復経口投与後の
薬物動態パラメータ

性別	投与量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
雄	500	21.9	1	163
	1000	36.8	4	525
	2000 ^a	42.1	6	-
雌	500	25.1	2	215
	1000	49.6	4	424
	2000 ^a	51.3	0.33	-

- : 未検討、a : 投与 2 週目に採血、n = 4 ~ 10、平均

2) マウスにおける検討（反復投与トキシコキネティクス）へ - 27

雌雄マウスにリザトリブタン 25、125、250 及び 500 mg/kg/day を 1 日 1 回、29 日間経口投与し、最終投与後の未変化体の血漿中動態について検討した。C_{max} は、25 ~ 500 mg/kg/day の用量範囲では、非直線的に増大し、雄においては 5.3 から 38.1 μg/mL へ、雌においては 7.4 から 25.2 μg/mL へ増大した（表へー6）。しかし、全身曝露量は、用量にほぼ比例して上昇した。

表へー6 マウスにおけるリザトリブタン 29 日間反復経口投与後の
薬物動態パラメータ

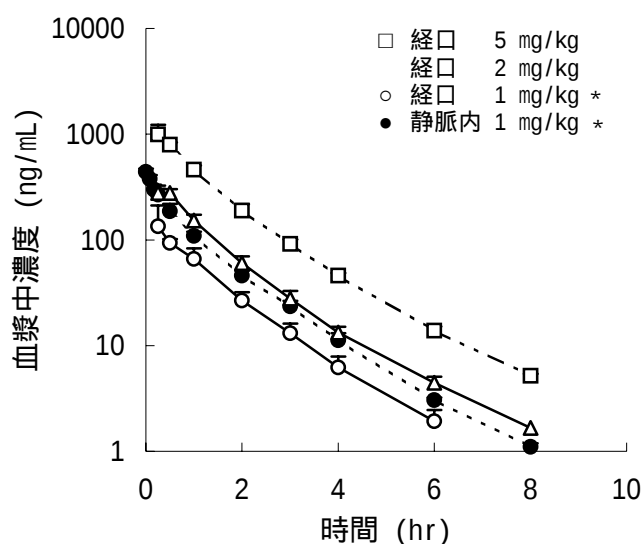
性別	投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
雄	25	5.3 (4.0)	54.72 (7.0)
	125	13.8	32.17
	250	31.0	74.21
	500	38.1	161.52
雌	25	7.4 (3.2)	72.28 (6.28)
	125	12.3	30.67
	250	18.8	69.95
	500	25.2	122.13

n = 2 ~ 4、平均値、括弧内のデータは 8 時間後の値を除いて得た。

3) イヌにおける検討^{へ-1, 2, 28}

単回投与時の血漿中動態^{へ-1, 2}

イヌにリザトリブタン 1 mg/kg を単回静脈内投与したところ、未変化体の血漿中濃度は二相性で低下し、終末相の $t_{1/2}$ は 72 分であった (図へー4)。 CL_p は 45.9 mL/min/kg であり、 $V_{d,ss}$ は 3.2 L/kg であった (表へー7)。1 mg/kg を経口投与した場合、 $T_{\max}$ 及び $C_{\max}$ は、それぞれ 26 分及び 151.5 ng/mL であった。F は 47.2% であった。投与量を 1、2 及び 5 mg/kg と増量すると、AUC 及び $C_{\max}$ は投与量に比例する増加を上回り、 $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 172.5、408.5 及び 1284.4 ng·hr/mL であった。



図へー4 イヌにおけるリザトリブタン単回静脈内又は経口投与後の血漿中濃度推移

[投与量；静脈内：1 mg/kg、経口：1、2、5 mg/kg、n = 4、平均 + 標準偏差]

*： $[^{14}\text{C}]$ リザトリブタンを投与した。

表へー7 イヌにおけるリザトリブタン単回静脈内又は経口投与後の薬物動態パラメータ

投与経路	静脈内	経 口			
投与量 (mg/kg)	1*	1*	2	5	
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	366.5 ± 40.1	172.5 ± 22.6	408.5 ± 41.2	1284.4 ± 121.2	
t _{1/2} (min)	72 ± 4	67 ± 5	70	76	
CL _p (mL/min/kg)	45.9 ± 5.5	-	-	-	
V _{d,ss} (L/kg)	3.2 ± 0.5	-	-	-	
C _{max} (ng/mL)	-	151.5 ± 44.7	300.4 ± 27.0	1008.5 ± 212.9	
T _{max} (min)	-	26 ± 23	23 ± 9	19 ± 8	
F (%)	-	47.2 ± 5.1	55.7	70.1	

* : [¹⁴C]リザトリブタンを投与した。

- : 未計算、n=4、平均±標準偏差

反復投与の影響 (トキシコキネティクス) ^{へ-28}

14 週間の経口投与毒性試験において、リザトリブタンを 0.2、1 及び 5 mg/kg/day を投与し、初回投与後及び薬物投与 13 週目の血漿中未変化体動態について検討した。初回経口投与後の C_{max} は、雄において、各々 18.5、120.4 及び 866.4 ng/mL、雌において 23.7、143.6 及び 969.6 ng/mL であった (表へー8)。リザトリブタンの全身曝露量は、0.2 から 5 mg/kg への用量増量に比例した増加を若干上回った。0.2、1 及び 5 mg/kg/day 投与後の AUC_{0-24 hr} は、雄において、18.3、178.8 及び 1271.4 ng・hr/mL、雌において、22.0、174.5 及び 1242.8 ng・hr/mL であった。13 週間投与後の C_{max} 及び AUC の値は、単回投与後の値と類似していたことから、薬物の蓄積がなかったことが示唆された。リザトリブタンの血漿中動態に性差は認められなかった。

表へー8 イヌにおけるリザトリブタン 13 週間反復経口投与時の薬物動態パラメータ

性別	投与量 (mg/kg/day)	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24 hr} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
雄	0.2*	1 日目	18.5 ± 2.2	0.75 ± 0.42	18.3 ± 2.8	-
		13 週目	23.8 ± 2.7	0.42 ± 0.09	18.1 ± 7.1	-
	1	1 日目	120.4 ± 15.3	0.50 ± 0.10	178.8 ± 17.8	0.88 ± 0.10
		13 週目	128.3 ± 15.8	0.50 ± 0.17	185.0 ± 20.7	0.91 ± 0.05
	5	1 日目	866.4 ± 7.4	0.42 ± 0.09	1271.4 ± 67.8	0.91 ± 0.05
		13 週目	849.6 ± 94.1	0.50 ± 0.17	1168.7 ± 99.5	0.93 ± 0.02
雌	0.2*	1 日目	23.7 ± 1.2	0.33 ± 0.00	22.0 ± 1.2	-
		13 週目	20.0 ± 3.3	0.44 ± 0.11	23.7 ± 4.1	-
	1	1 日目	143.6 ± 5.7	0.33 ± 0.00	174.5 ± 3.2	0.72 ± 0.01
		13 週目	143.1 ± 25.4	0.33 ± 0.00	160.4 ± 16.2	0.84 ± 0.05
	5	1 日目	969.6 ± 160.8	0.33 ± 0.00	1242.8 ± 186.0	0.76 ± 0.07
		13 週目	1002.3 ± 197.9	0.33 ± 0.00	1218.8 ± 124.1	0.88 ± 0.04

n=4、平均±標準誤差、* : n=3~4、- : 未計算

(2) 分布 添付資料へー1～7

1) 血漿蛋白への結合^{へ-2～4}

ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿蛋白への [¹⁴C] リザトリプタンの結合を測定した（表へー9）。いずれの種においても、濃度範囲 50～5000 ng/mL でリザトリプタンの血漿蛋白への結合率は低かった。結合率の平均値は、マウスで約19%、ウサギで約27%、ラットで約18%、イヌで約12%であり、ヒトでは約14%であった。

表へー9 マウス、ウサギ、ラット、イヌ及びヒト血漿における [¹⁴C] リザトリプタンの蛋白結合率

[¹⁴ C] リザトリプタン 濃度 (ng/mL)	結合率 (%)				
	マウス	ウサギ	ラット	イヌ	ヒト
50	20.5 ± 2.4	32.8 ± 4.1	13.4 ± 8.8	6.7 ± 6.4	13.8 ± 0.3
100	21.3 ± 6.7	28.2 ± 4.4	19.0 ± 2.1	9.7 ± 2.0	9.3 ± 2.5
500	18.4 ± 2.6	24.8 ± 0.1	21.7 ± 3.1	15.1 ± 1.6	12.8 ± 3.9
1000	17.9 ± 0.3	24.3 ± 1.7	20.0 ± 1.1	13.2 ± 2.9	16.6 ± 0.6
5000	19.2 ± 1.1	26.0 ± 2.2	17.8 ± 0.7	15.1 ± 1.3	19.5 ± 1.6

n = 3、平均 ± 標準偏差

2) 血液・血漿分配比^{へ-1、2、5}

[¹⁴C] リザトリプタンをラット、イヌ及びヒト血液とインキュベートし、血球への分布を検討した。添加濃度はラット及びイヌで 1 µg/mL、ヒトでは 50 ng/mL とした。本薬は赤血球に分布し、血液 / 血漿中濃度比は、ラット、イヌ及びヒトにおいて、それぞれ 1.35、1.19 及び 1.21 であった。

3) ラットにおける組織内分布^{へ-6}

雄ラットに [¹⁴C] リザトリプタン 3 mg/kg を単回静脈内又は経口投与した後の放射能の組織内濃度を測定した（表へー10）。静脈内投与後の血漿中放射能濃度は、静脈内投与 5 分後に最高濃度 1.28 µg/g を示した後減少し、投与 24 時間後には 0.014 µg/g となった。ほとんどの組織において、投与 5 分後に最高濃度を示した。放射能濃度の高かった組織は、投与 5 分後では腎臓及び肝臓、1 時間後では肝臓、腎臓、小腸及び副腎であった。組織中濃度は経時的に低下し、投与 24 時間後では、主として消化管、肝臓及び腎臓に他の組織よりも高い放射能が検出された。

表へー10 ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ リザトリプタン単回静脈内投与後の
臓器・組織内放射能濃度

組織	投与後時間			
	5 min	1 hr	4 hr	24 hr
放射能濃度 ($\mu\text{g eq.}/\text{g}$)				
脳	0.155	0.096	0.153	0.063
心臓	3.396	1.109	0.234	0.107
肝臓	12.033	6.224	3.143	1.394
肺臓	6.388	1.863	0.377	0.069
脾臓	5.409	1.398	0.205	0.050
腎臓	13.507	4.214	1.334	0.243
副腎	6.797	4.056	1.848	0.083
膵臓	3.901	1.261	0.262	0.045
大腸	3.199	2.204	0.844	0.724
小腸	3.693	4.121	2.457	0.179
盲腸	3.065	1.74	1.302	5.875
胃	4.362	2.107	0.415	0.117
脂肪	0.601	0.371	0.118	0.022
皮膚	1.304	1.023	0.180	0.022
筋肉	2.381	1.478	0.245	0.031
腸間膜リンパ節	3.049	0.960	0.207	0.039
精巣	0.408	0.536	0.445	0.030
赤血球	1.224	0.464	0.086	0.008
血漿	1.278	0.688	0.191	0.014
胃腸管内容物及び排泄物放射能 (投与量に対する割合 (%))				
大腸	0.012	0.343	1.201	1.725
小腸	2.120	9.430	11.050	0.740
盲腸	0.209	0.747	2.781	6.690
胃	0.223	1.296	0.162	0.406
尿	-	-	-	73.555
糞	-	-	-	2.177 ^a
内容物・排泄物 合計	2.564	11.817	15.195	85.293

- : 未測定、投与量 : 3 mg/kg、n = 3/群、a : n = 2、平均

経口投与後の分布パターンは、静脈内投与後のものと類似した (表へー11)。投与 1 時間後の放射能濃度が高い組織は、胃、副腎、小腸、肝臓及び腎臓であった。24 時間後の消化管及び肝臓における放射能濃度は他の組織よりも高かった。胃腸内容物及び排泄物中の放射能回収率は、24 時間後で投与量の約 96% であった。

表へー11 ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ リザトリプタン単回経口投与後の
臓器・組織内放射能濃度

組織	投与後時間 (hr)		
	1	4	24
放射能濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$)			
脳	0.216	0.028	0.257
心臓	1.191	0.318	0.275
肝臓	7.265	4.524	1.802
肺臓	2.348	0.546	0.080
脾臓	1.172	0.361	0.034
腎臓	4.664	1.550	0.279
副腎	8.492	2.803	0.129
膵臓	2.359	0.487	0.055
大腸	2.485	0.972	0.539
小腸	7.419	5.887	0.329
盲腸	2.324	1.444	3.915
胃	11.022	1.223	0.341
脂肪	0.523	0.170	0.092
皮膚	0.988	0.211	0.013
筋肉	0.912	0.242	0.009
腸間膜リンパ節	1.007	0.340	0.069
精巣	0.423	0.359	0.040
赤血球	0.397	0.128	0.009
血漿	0.677	0.253	0.019
胃腸管内容物及び排泄物放射能量 (投与量に対する割合 (%))			
大腸	0.073	0.069	1.764
小腸	18.280	25.634	1.567
盲腸	0.373	1.088	7.964
胃	3.716	0.099	1.247
尿	-	-	78.260
糞	-	-	5.017
内容物・排泄物 合計	22.442	26.891	95.819

- : 未測定、投与量 : 3 mg/kg、n = 3/群、平均

4) 胎盤通過性^{へー7}

ラットにリザトリプタン 2 又は 100 mg/kg/day を妊娠 6 から 20 日まで反復経口投与した後、母体及び胎児の血漿中未変化体濃度を測定した。100 mg/kg/day 投与群では、0.5 及び 2 時間の母体並びに胎児の平均血漿中濃度は、各々 5.85 及び 4.06 $\mu\text{g/mL}$ 並びに 1.15 及び 1.62 $\mu\text{g/mL}$ であった。0.5 及び 2 時間での、胎児 / 母体血漿中濃度比は、それぞれ 0.2 及び 0.4 であった。2 mg/kg/day 投与群では、母体の平均血漿中濃度は 0.5 及び 2 時間で、それぞれ 0.16 及び 0.03 $\mu\text{g/mL}$ であったが、胎児の平均血漿中濃度は定量限界以下であった (表へー12)。以上の結果から、リザトリプタンは胎盤を通過することが確認された。

表へー12 ラットにおけるリザトリプタン反復投与後(妊娠20日)の母体及び胎児の平均血漿中未変化体濃度の比較

投与量 (mg/kg/day)	投与後時間 (時間)	平均血漿中濃度 (µg/mL)		平均血漿中濃度比 胎児 / 母体
		母体	胎児	
2	0.5	0.16	0	0
	2	0.03	0	0
100	0.5	5.85	1.15	0.2
	2	4.06	1.62	0.4

投与期間：妊娠6～20日、n=29

定量限界以下(<0.1 µg/mL)は0として計算

5) 乳汁移行^{へー7}

ラットにリザトリプタン2又は100 mg/kg/dayを妊娠6日から分娩後14日まで反復経口投与したところ、リザトリプタンは乳汁に移行した。最終投与後2時間における乳汁及び血漿中未変化体濃度は、100 mg/kg投与時で各々、18.13及び2.82 µg/mLであり、2 mg/kg/day投与時では0.59 µg/mL及び定量限界以下であった。乳汁中濃度は血漿中濃度の約6倍であった(表へー13)。

表へー13 ラットにおけるリザトリプタン反復投与後(分娩後14日)の血漿中及び乳汁中の平均未変化体濃度の比較

投与量 (mg/kg/day)	平均血漿中濃度 (µg/mL)	平均乳汁中濃度 (µg/mL)	濃度比 乳汁中 / 血漿中
2	0	0.59	N.C.
100	2.82	18.13	6.43

定量限界以下(<0.1 µg/mL)は0として計算

N.C.: 計算不能, n=29

投与期間：妊娠6日～分娩後14日、採血及び採乳時間：最終投与後2時間

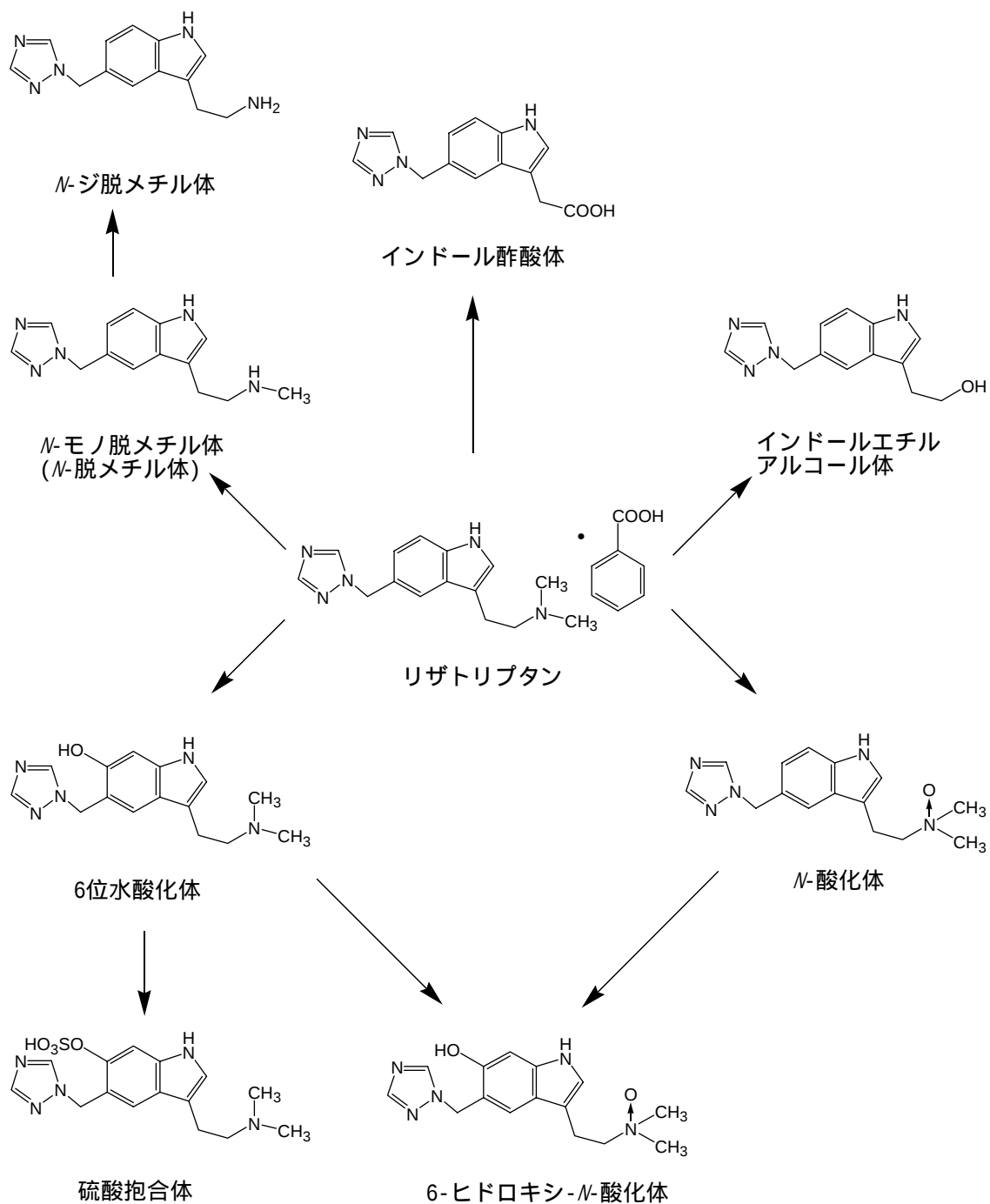
(3) 代謝 …………… 添付資料へー1、2、8～21、23、24、参39、トー14

1) 代謝経路^{へー1、20}

リザトリプタンのイヌ、ラット、マウス、ウサギ及びヒトにおける *in vivo*での推定代謝経路を図へー5に示す。リザトリプタンは、インドール環の水酸化により6位水酸化体が生成し、ジメチルアミノ基の酸化によりN-酸化体が生成した。ジメチルアミノ基の脱メチル化によりN-脱メチル体(N-モノ脱メチル体)及びN-ジ脱メチル体が生成し、酸化的脱アミノ反応によりインドール酢酸体又はインドールエチルアルコール体が生成した。6位水酸化体は、更に代謝され硫酸抱合体及び6-ヒドロキシ-N-酸化体が生成した。

2) 代謝物の 5-HT 受容体結合^{へ・8}

受容体結合実験によりリザトリプタンの代謝物と各種 5-HT 受容体との親和性について調べた。*N*-モノ脱メチル体及び *N*-ジ脱メチル体は、リザトリプタンと同様の結合特性が認められた。
(本概要書 300、301 頁)



図へー5 *In vivo*におけるリザトリプタンの推定代謝経路

3) *In vivo* の代謝^{へ-1、2、9-13、参39、ト-14}

リザトリプタンを単回又は反復経口投与した実験動物及びヒトにおける血漿及び尿中代謝物について検討した。ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びヒトにおいてリザトリプタンの代謝物の種類は類似していたが、各代謝物の生成量は種により異なった。

血漿中代謝物プロファイル^{へ-9-11、ト-14}

ラット、マウス、ウサギ^{へ-9-11}

単回投与^{へ-9}

[¹⁴C]リザトリプタン 3 mg/kg を単回経口投与した後のラット及びマウス血漿中には、未変化体の他に *N*-酸化体及びインドール酢酸体が検出された（表へ-14）。マウス血漿ではインドール酢酸体が大部分を占めた。

表へ-14 [¹⁴C]リザトリプタン単回経口投与後 1 時間のラット及びマウス血漿中代謝物

代謝物	ラット		マウス	
	雄	雌	雄	雌
<i>N</i> -酸化体	22.2	10.9	3.7	1.8
インドール酢酸体	37.6	51.6	80.8	92.0
未変化体	28.4	31.3	10.2	5.6

投与量：3 mg/kg、n = 3、回収された放射能に対する割合（％）

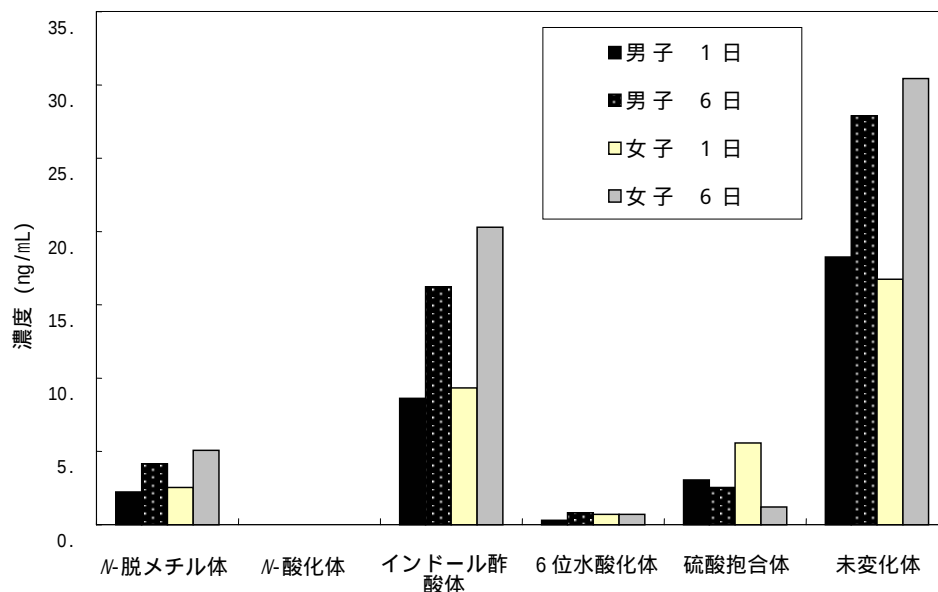
反復投与^{へ-10、11}

雌雄ラットにリザトリプタンを 10 及び 50 mg/kg/day で 27 週間並びに雌雄マウスに 25 及び 125 mg/kg/day で 5 週間反復経口投与した。投与後の血漿中には *N*-脱メチル体、*N*-酸化体、インドール酢酸体、インドールエチルアルコール体及び未変化体が存在した。

ウサギにリザトリプタン 50 mg/kg/day を 5 日間反復経口投与した後の血漿中代謝物を定性的に調べた。未変化体に加え *N*-脱メチル体及びインドール酢酸体が主代謝物であり、6 位水酸化体が微量存在した。

ヒト^{ト-14}

健常成人男女（外国人）にリザトリプタン 10 mg を単回及び反復経口投与（1 日 3 回、2 時間毎に 4 日間）後、血漿中の代謝物を調べた（図へ-6）。ヒト血漿において未変化体及びインドール酢酸体の両方が主として存在し、*N*-酸化体は微量代謝物であった。反復投与により代謝物組成は変動しなかった。



図へー6 リザトリプタン単回及び反復経口投与後のヒト血漿中代謝物

[投与量 10 mg (1 日目)、10 mg 1 日 3 回 (3~6 日目)、n=3、プール血漿]

尿中代謝物プロファイルへ - 9、12、13、参 39、ト - 14

) マウス、ラット及びイヌへ - 9、12、13

[^{14}C] リザトリプタンを単回経口投与したラット、マウス及びイヌの尿中代謝物の組成を表へー15 に示す。ラット及びマウス尿中では未変化体が最も多く存在し、主代謝物は *N*-酸化体及びインドール酢酸体であった。ラットでは更に *N*-脱メチル体、6 位水酸化体、硫酸抱合体及び 6-ヒドロキシ-*N*-酸化体が微量存在した。イヌにおいては *N*-酸化体、6-ヒドロキシ-*N*-酸化体及びインドール酢酸体がいずれも尿中放射能の約 20% 存在した。6 位水酸化体及びその硫酸抱合体並びに未変化体も少量存在し、*N*-脱メチル体は微量存在した。

) ヒトへ - 参 39、ト - 14

外国においてヒト尿中代謝物プロファイルの検討を行った。[^{14}C] リザトリプタン 10 mg を単回経口投与した後の健常成人尿中には、インドール酢酸体及び未変化体が主として存在した (表へー15)。*N*-酸化体、*N*-脱メチル体及び硫酸抱合体は、それぞれ尿中総放射能の 5% 未満であった。外国でリザトリプタン 10 mg を 2 時間毎に 1 日 3 回、4 日間反復経口投与した健常成人における尿中代謝物の組成は単回投与時と同様であった。

表へー15 $[^{14}\text{C}]$ リザトリプタン単回経口投与 0～24 時間後の尿中代謝物

放射活性 (%) の比較

代謝物	ラット (3 mg/kg)	マウス (3 mg/kg)	イヌ (1 mg/kg)	ヒト (10 mg)
<i>N</i> -酸化体	18.6	9.9	20.4	2.9
<i>N</i> -脱メチル体	4.3	-	2.3	4.5
6位水酸化体	1.4	-	8.0	-
硫酸抱合体	3.7	-	5.2	2.4
6-ヒドロキシ- <i>N</i> -酸化体	3.0	-	21.0	-
インドール酢酸体	12.7	24.1	19.9	63.6
リザトリプタン	33.0	51.1	7.8	17.5
資料番号	へ - 12、参13	へ - 9	へ - 12、参13	へ - 参44

- : データなし、ラット : n=4、マウス : n=5、イヌ : n=4、ヒト : n=6

種差へ - 1、9、ト - 14

ヒト及びマウスにおけるリザトリプタンの主代謝経路は、酸化的脱アミノ反応を経たインドール酢酸体の生成であった。イヌにおいては主として6位水酸化体及び*N*-酸化体が認められた。ヒトにおける*N*-酸化体の生成は各種実験動物よりも少なかった。活性代謝物である*N*-脱メチル体の生成は、いずれの種においても微量であった。

4) *In vitro* の代謝へ - 2、14～18、23、24

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞画分並びにラットの肺及び腎ミクロゾームを用いてリザトリプタンの *in vitro* における代謝を検討した。

種差の検討へ - 2、14～16

ラット、イヌ及びヒト肝ミクロゾームに NADPH を添加したときの $[^{14}\text{C}]$ リザトリプタンの代謝について検討した。ラット及びイヌ肝ミクロゾームでは*N*-酸化体及びインドール酢酸体が生成した。ヒト肝ミクロゾームではインドール酢酸体のみ生成した。ラット肺及び腎ミクロゾームでは、主として*N*-酸化体が生成した。

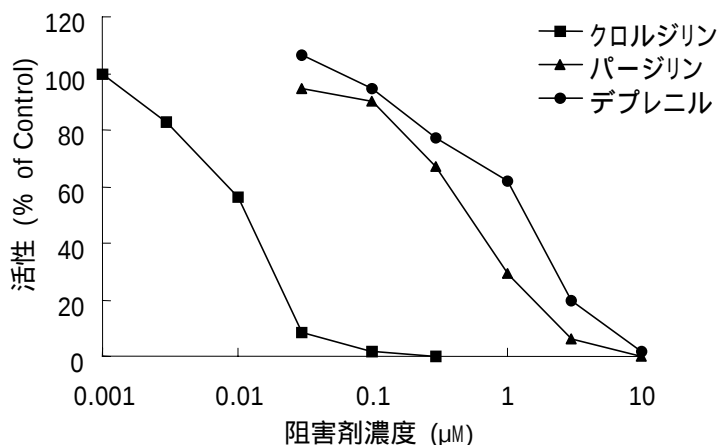
ヒトの肝スライスではインドール酢酸体のみが生成した。ヒト肝 S9 画分では主としてインドール酢酸体が生成し、インドールエチルアルコール体も微量生成した。これらの *in vitro* での結果は、リザトリプタンを投与したヒトではインドール酢酸体の生成が主代謝経路であること及びラット及びイヌ尿における*N*-酸化体の比率がヒトよりも多いことと矛盾しなかった。

ヒト肝における代謝^{へ-15-18、23、24}

代謝酵素の同定^{へ-15、16、23、24}

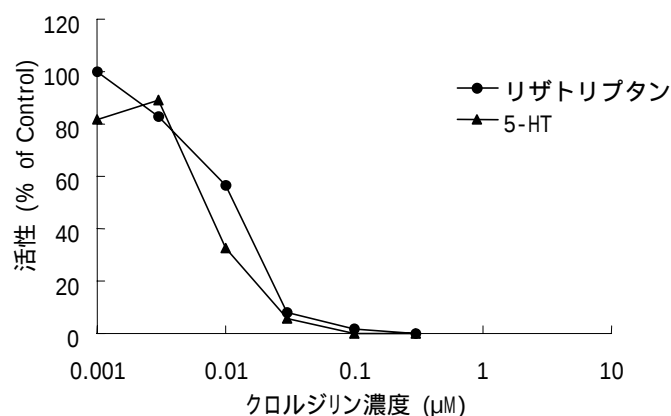
ヒト肝ミクロゾーム又は S9 画分によるリザトリプタンの *in vitro* 代謝では、酸化的脱アミノ反応を経たインドール酢酸体及びインドールエチルアルコール体のみが生成した。これらの代謝物は NADPH を必要としなかったため、チトクローム P-450 がリザトリプタンの酸化的脱アミノ反応に関与しないことが示唆された。

リザトリプタンの肝 S9 画分による代謝に及ぼす化学的阻害薬の影響について検討した。その結果、インドール酢酸体及びインドールエチルアルコール体の産生は、チトクローム P-450 によってではなく、A 型モノアミン酸化酵素 (MAO-A) によって触媒されることが示された。MAO-A 阻害薬であるクロルジリンは、リザトリプタンの代謝を強力に阻害した。MAO-B 阻害薬であるパージリン及びデプレニルは、非常に高濃度でのみリザトリプタンの代謝を阻害した (図へー7)。クロルジリンは、リザトリプタン及び MAO-A の選択的基質である 5-HT の代謝を同様の濃度依存性で阻害した (図へー8)。モクロベミド (MAO-A の阻害薬) は、リザトリプタンの代謝を阻害し、 IC_{50} は $1\ \mu\text{M}$ であった (表へー16)。チトクローム P-450 の阻害薬である SKF-525A 及びケトコナゾールは、それぞれ $100\ \mu\text{M}$ 及び $1\ \mu\text{M}$ の濃度でリザトリプタンの代謝を阻害しなかった。



図へー7 リザトリプタンのヒト肝 S9 画分による代謝に及ぼす MAO-A 又は MAO-B の化学的阻害薬の影響

リザトリプタン : $100\ \mu\text{M}$ 、ヒト肝 S9 濃度 : $6\ \text{mg protein/mL}$ 、
反応溶液量 : $0.5\ \text{mL}$ 、インキュベーション条件 : 37°C , 4 時間



図へー8 リザトリプタン及び 5-HT のヒト肝 S9 画分による代謝に及ぼすクロルジリンの影響

リザトリプタン：100 μM、5-HT：100 μM、ヒト肝 S9 濃度：6 mg protein/mL、
インキュベーション条件：リザトリプタン 37 °C、4 時間、5-HT 37 °C、20 分、反応溶液量：0.5 mL

表へー16 リザトリプタンのヒト肝 S9 画分による代謝に及ぼすモクロベミドの影響

阻害剤	阻害剤濃度 (μM)	活性 (% of Control)
モクロベミド	1	50
	10	11
	100	2

リザトリプタン：100 μM、ヒト肝 S9 濃度：6 mg protein/mL

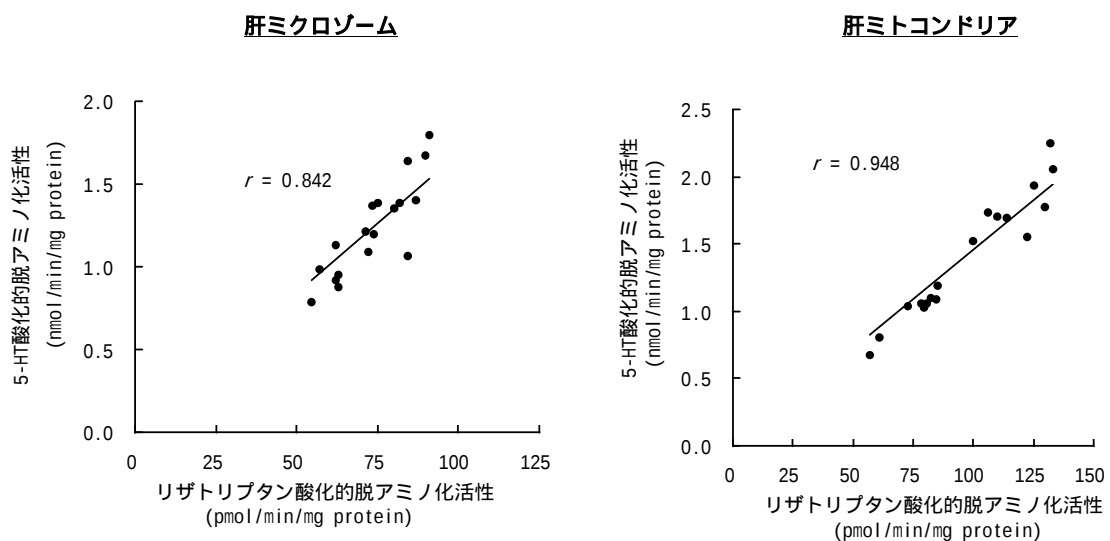
また、ヒト肝ミクロゾームを用いてリザトリプタンの酸化的脱アミノ反応に及ぼす MAO-A 阻害薬の影響を検討した。MAO-A の選択的阻害薬であるクロルジリン及び Ro 41-1049 の IC₅₀ はそれぞれ 2.8 nM 及び 15.7 nM であり、両阻害薬は低濃度で強力にリザトリプタンの反応を阻害することが確認された（表へー17）。

表へー17 リザトリプタンのヒト肝ミクロゾームによる代謝に及ぼす MAO 阻害剤の影響

阻害剤	IC ₅₀ (nM)
クロルジリン	2.80
Ro 41-1049	15.7

リザトリプタン濃度：200 μM、ヒト肝ミクロゾーム濃度：0.2 mg protein/mL、反応溶液量：0.5 mL、
インキュベーション条件：37 °C、40 分、クロルジリン濃度：0, 0.5, 1, 2, 5, 10 nM、
Ro 41-1049 濃度：0, 5, 20, 50, 100, 200 nM

また、日本人肝ミクロゾーム及びミトコンドリア（各 $n=18$ ）を用いて、リザトリプタンとセロトニンを基質として酸化的脱アミノ反応活性を相関分析したところ、その相関係数はそれぞれ $r=0.84$ 及び $r=0.95$ と非常に良好であった（図へー9）。一方、リザトリプタンのヒト発現系 MAO-A による代謝反応において、酸化的脱アミノ反応によるアルデヒド体の生成が認められた。これらの結果よりリザトリプタンの酸化的脱アミノ反応は主として MAO-A の関与によると推定される。

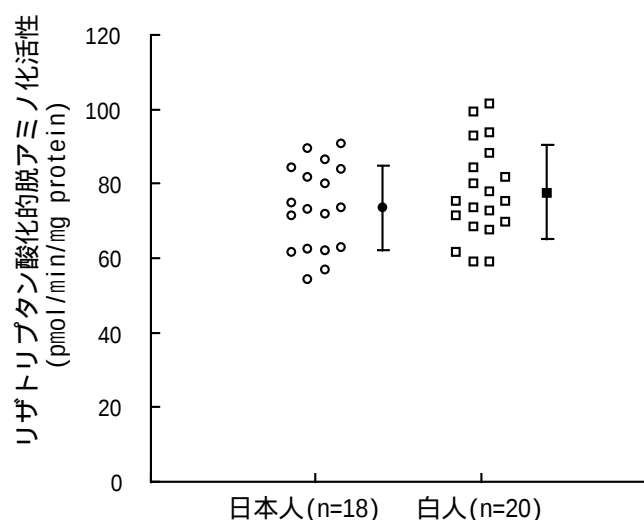


図へー9 日本人肝ミクロゾーム及び肝ミトコンドリアにおけるリザトリプタン及び 5-HT の酸化的脱アミノ化活性の相関 ($n=18$)

リザトリプタン濃度：50 μM 、反応溶液量：0.5 mL、ミクロゾーム及びミトコンドリア濃度：リザトリプタンを基質とした場合 0.2 mg protein/mL、5-HT を基質とした場合 0.02 mg protein/mL、インキュベーション条件：リザトリプタン 37 $^{\circ}\text{C}$ 、40 分、5-HT 37 $^{\circ}\text{C}$ 、20 分

代謝活性の人種差^{へ-23}

リザトリプタンの酸化的脱アミノ反応に関する人種差を、白人及び日本人の肝ミクロゾームを用いて *in vitro* で検討した。50 μM ~ 5 mM の基質濃度範囲で得られた活性値の速度論的解析結果より、本反応は一相性を示し、 K_m は白人及び日本人でそれぞれ 1.02 ± 0.17 mM 及び 1.29 ± 0.50 mM と、本反応に関与する代謝酵素のリザトリプタンに対する親和性に白人と日本人の間で有意な差は認められなかった（図へー10）。また、基質濃度 50 μM で、白人 ($n=20$) 及び日本人 ($n=18$) の肝ミクロゾームを用いて活性値の比較をしたところ、日本人の白人に対する酸化的脱アミノ反応活性の平均比は 0.95 であり、有意な差は認められなかった。



図ヘー10 日本人及び白人肝ミクロゾームにおけるリザトリプタンの酸化的脱アミノ化活性の比較

Mean $\pm$ S.D.、リザトリプタン濃度：50 μ M、肝ミクロゾーム濃度：0.2 mg protein/mL、
反応溶液量：0.5 mL、インキュベーション条件：37 $^{\circ}$ C, 40 分

） β 遮断薬による代謝阻害^{ヘー17}

リザトリプタンの酸化的脱アミノ化に対する β 遮断薬の影響を、*in vitro*でヒトの肝 S9 画分により検討した（表ヘー18）。プロプラノロールは、片頭痛の予防的治療に用いられるが、その代謝には MAO-A が関与する。リザトリプタンの酸化的脱アミノ反応は、プロプラノロール及びメトプロロールにより阻害された。阻害の程度はメトプロロールの方が弱かった。アテノロール、ナドロール及びチモロールは、リザトリプタンの酸化的脱アミノ反応を部分的に阻害した（< 20% 阻害）。リザトリプタンの代謝はプロプラノロールの *N*-デスイソプロピル代謝物、プロプラノロール及びメトプロロールにより拮抗阻害され、見かけの K_i 値は、それぞれ 9、68 及び 372 μ M であった。

表ヘー18 ヒト肝 S9 によるリザトリプタンの酸化的脱アミノ化に対する β 遮断薬の影響

阻害剤濃度 (μ M)	阻害活性（% of Control）				
	プロプラノロール	メトプロロール	アテノロール	ナドロール	チモロール
10	20.5	13.2	10.1	5.7	8.8
50	38.3	18.2	7.5	3.9	3.5
100	70.7	16.6	10.2	10.4	12.4
250	79.1	33.8	14.2	20.3	7.2

[14 C]リザトリプタン濃度：50 μ M、肝 S9 濃度：8 mg protein/mL、反応溶液量：1 mL、
インキュベーション条件：37 $^{\circ}$ C, 1 時間

）リザトリブタン及び脱メチル体の代謝の比較¹⁶

ヒト肝 S9 画分による *N*-モノ脱メチル体及び *N*-ジ脱メチル体の代謝について検討した。未変化体の代謝と同様に両脱メチル体は、NADPH 非依存的に酸化的脱アミノ反応による代謝物を生成した。*N*-モノ及び *N*-ジ脱メチル体の固有クリアランスは、リザトリブタンよりそれぞれ 6 及び 12 倍大きかった（表へー19）。酸化的脱アミノ反応の活性は、アミノ基のメチル基置換度のより低い類縁体において高いことが示された。*In vitro* の条件下で *N*-モノ及び *N*-ジ脱メチル体を検出できないのは、酸化的脱アミノ反応により *N*-モノ及び *N*-ジ脱メチル体が速やかに代謝されたためと考えられる。また、リザトリブタンの *N*-モノ脱メチル体及び *N*-ジ脱メチル体の阻害実験により、それらの代謝は MAO-A の関与によることが示された。

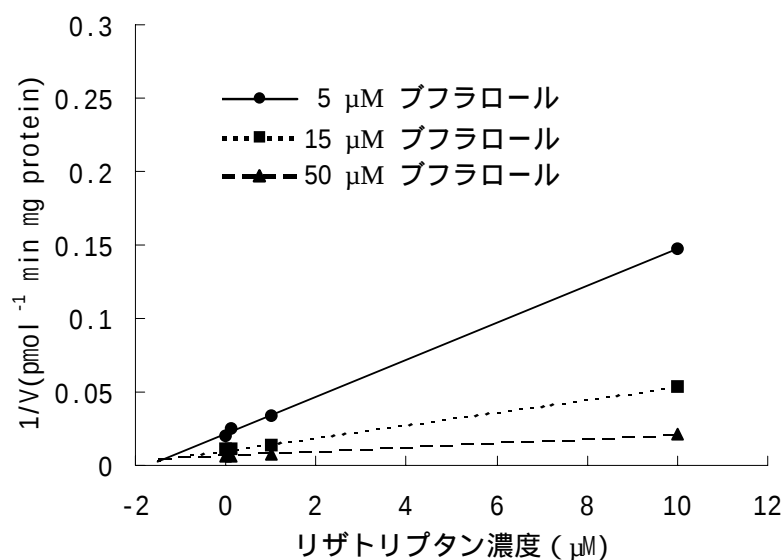
表へー19 ヒト肝 S9 画分によるリザトリブタン及び脱メチル体の代謝の比較

基質	K_m (mM)	V_{max} (nmol/min/mg protein)	固有クリアランス V_{max}/K_m (mL/min/mg protein $\times 10^3$)
リザトリブタン	1.2	0.15	0.13
<i>N</i> -モノ脱メチル体	0.86	0.67	0.78
<i>N</i> -ジ脱メチル体	0.51	0.77	1.51

肝 S9 濃度：6 mg protein/mL、反応溶液量：0.5 mL、
インキュベーション条件：リザトリブタン 37℃, 45 分、*N*-モノ脱メチル体及び *N*-ジ脱メチル体 37℃, 15 分、
基質濃度：0.02 ~ 2 mM

）CYP 分子種活性阻害能¹⁸

リザトリブタンがヒト肝 CYP 分子種阻害能を有するかどうか検討した。リザトリブタンは、10 μ M までの濃度で肝ミクロゾームのテストステロン 6 β -ヒドロキシラーゼ（CYP3A4/5 のマーカー）、フェナセチン *O*-デエチラーゼ（CYP1A2 のマーカー）、ジクロフェナク 4'-ヒドロキシラーゼ（CYP2C9 のマーカー）、*S*-メフェニトイン 4'-ヒドロキシラーゼ（CYP2C19 のマーカー）及びクロルゾキサゾン 6-ヒドロキシラーゼ（CYP2E1 のマーカー）の活性に実質的に影響しなかった。リザトリブタンは、(+)-ブフラロール-1'-ヒドロキシラーゼ（CYP2D6 のマーカー）の活性を阻害し、 K_i は 1400 nM であった（図へー11）。リザトリブタンは治療濃度（75 nM 以下）において一連の CYP 分子種を阻害しないと考えられる。



図へー11 ヒト肝ミクロゾームにおける(+)-ブフラロール-1'-ヒドロキシラーゼ活性に及ぼす
リザトリプタンの影響

リザトリプタン濃度：0.1, 1, 10 μM、肝ミクロゾーム濃度：0.25 mg protein/mL、反応溶液量：0.5 mL、
インキュベーション条件：37℃, 20分、(+)-ブフラロール濃度：5, 15, 50 μM

5) MAO-A 阻害薬併用時の動態変化^{19, 20)}

健常成人男女（外国人）において、リザトリプタン 10 mg を単回経口投与する前に、MAO-A の可逆的阻害薬であるモクロベミド 150 mg 又はプラセボを 1 日 3 回、4 日間経口投与し、血漿及び尿中のリザトリプタンの代謝物プロファイルを検討した。リザトリプタンの代謝物の種類にはモクロベミド併用の有無に関わらず性差は認められなかった。モクロベミド併用時の尿中主代謝物はインドール酢酸体であったが、その生成量は単独投与時に比べ低下し、尿中放射能の 50% 以下となった。モクロベミド併用時の未変化体の AUC は、単独投与時の 2.2 倍となり、*N*-脱メチル体では 5 倍になった。これらの結果から、ヒトにモクロベミドを投与した場合、リザトリプタンのインドール酢酸体への代謝及び *N*-モノ脱メチル体からの代謝が阻害されることが示唆された。併用時には尿中に *N*-ジ脱メチル体、6 位水酸化体及び *N*-酸化体も少量検出され、代謝経路が切り替わることが示唆された。

6) 肝薬物代謝酵素系に対する影響^{へ-21}

雌雄ラットにリザトリブタン 100 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し、肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響を検討した(表へ-20)。陽性対照群(フェノバルビタール投与群)では陰性対照群に比べて、雌雄ともに肝体重比重量及びエトキシトリフルオロメチルクマリン *O*-脱エチル化(EFCOD)活性は有意に上昇した。リザトリブタン投与群では、陰性対照群に比べて、EFCOD 活性は雄で 43%、雌で 23%有意に増加したが、肝体重比重量は変化しなかった。

表へ-20 ラットにおけるリザトリブタンの肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響

測定項目	性	陰性対照群	陽性対照群	リザトリブタン群
		(0.5% MC)	(PB、50 mg/kg)	(100 mg/kg)
体重 (g)	雄	210 ± 11	184 ± 5	206 ± 17
	雌	162 ± 13	160 ± 11	156 ± 2
肝体重比重量 (%)	雄	5.65 ± 0.22	6.52* ± 0.20	5.81 ± 0.52
	雌	5.56 ± 0.22	6.40* ± 0.42	5.38 ± 0.21
ミクロゾーム蛋白量 (mg/g 肝)	雄	36.60 ± 3.74	43.09* ± 1.39	39.59 ± 1.87
	雌	34.21 ± 2.15	39.40* ± 3.06	39.98* ± 2.22
EFCOD 活性 (pmol/min/mg 蛋白)	雄	678.00 ± 19.00	5278.89* ± 475.86	970.86* ± 109.68
	雌	955.62 ± 135.73	5049.05* ± 324.93	1173.47* ± 101.20

最終投与後 24 時間、PB：フェノバルビタール、*：有意差あり(p<0.05、vs.陰性対照群、t-検定)、n=4、平均±標準偏差

(4) 排泄 添付資料へ-2、22

1) ラットにおける検討^{へ-2、22}

尿及び糞中排泄^{へ-2}

ラットに [¹⁴C] リザトリブタン 3 mg/kg を単回静脈内又は経口投与した後の放射能の尿及び糞中排泄率を測定した(表へ-21)。静脈内投与後には、投与量の 58%が尿中に排泄され、23%が糞から回収されたことから、尿及び胆汁の両経路が未変化体及び代謝物の消失に関与することが示唆された。経口投与後には、投与量の 45%が尿中に、42%が糞中に排泄された。両投与経路における尿中排泄率の比から推定した経口投与による吸収率は、78%であった。いずれの投与経路でも、投与量の大部分は 24 時間以内に排泄された。

表へ-21 ラットにおける [¹⁴C] リザトリブタン単回投与後の放射能排泄率

投与経路	時間 (hr)	累積排泄率(投与量に対する%)		
		尿	糞	合計
静脈内	0~144	58 ± 9	23 ± 2	81 ± 10
経口	0~144	45 ± 4	42 ± 2	87 ± 6

投与量 3 mg/kg、n=4、平均±標準偏差

胆汁中排泄^{へ-22}

胆管カニュレーションを施したラットに [^{14}C] リザトリブタン 3 mg/kg を単回静脈内投与又は経口投与したところ、投与 24 時間後までの放射能の胆汁中排泄率は静脈内投与時に投与量の 14%、経口投与時に 19%であった。

2) イヌにおける検討^{へ-2、22}

尿及び糞中排泄^{へ-2}

イヌに [^{14}C] リザトリブタン 1 mg/kg を、単回静脈内又は経口投与した後 4 日以内に投与放射能量の 75%が尿中に、12～13%が糞中に排泄された（表へ-22）。いずれの投与経路でも、投与量の大部分は 24 時間以内に排泄された。経口及び静脈内投与時の放射能の尿中排泄率は一致し、リザトリブタンは完全に経口吸収されることが示された。

表へ-22 イヌにおける [^{14}C] リザトリブタン単回投与後の放射能排泄率

投与経路	時間 (hr)	累積排泄率（投与量に対する%）		
		尿	糞	合計
静脈内	0～96	75 ± 7	12 ± 2	87 ± 5
経口	0～96	75 ± 3	13 ± 1	88 ± 2

投与量：1 mg/kg、n = 4、平均 ± 標準偏差

胆汁中排泄^{へ-22}

胆管カニュレーションを施したイヌ（n = 2）に [^{14}C] リザトリブタン 1 mg/kg を単回静脈内投与したところ、投与 24 時間後までに投与放射能量の 3%が胆汁中に、81%が尿中に排泄された。