

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ブリストル・マイヤーズ株式会社

用語及び略語一覧

ADME	adsorption, distribution, metabolism, elimination	吸収、分布、代謝及び排泄
AUC(0-T)	area under the concentration vs. time curve from 0 to time of the last measurable concentration	0 時間から測定可能であった最終時点までの血漿中濃度曲線下面積
AUC(INT)	area under the concentration vs. time curve extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積
BDC	bile-duct-cannulated	胆管へのカニューレ挿入
BID	<i>bis in die</i> , twice a day (drug administration)	1 日 2 回（投与）
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリistol・マイヤーズ スクイブ社
BW	body weight	体重
C _B	blood concentration	血中濃度
CL	plasma clearance	血漿中濃度によるクリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
C _p	plasma concentration	血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
F	absolute bioavailability	絶対生物学的利用率
FMO	flavin containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ酵素
GIT	gastrointestinal tract	消化管
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCl	hydrochloric acid	塩酸
HH	human hepatocytes	ヒト肝細胞
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
hPXR	human pregnane X receptor	ヒトプレグナン X 受容体
IA	intra-arterial	動脈内（投与）
IC ₅₀	concentration required for 50% inhibition	50%阻害するのに必要な濃度

IV	Intravenous	静脈内（投与）
LC/MS	liquid chromatography with mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー
LC/MS/MS, LC/MS ⁿ	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	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
L/kg	liters per kilogram	単位キログラム当たりのリットル
LLQ	lower limit of quantitation	定量下限
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
M3a, M3b	monohydroxylated <i>N</i> -oxide metabolites of dasatinib	ダサチニブのモノヒドロキシ <i>N</i> -オキシド体
M4	<i>N</i> -dealkylated amine metabolite of dasatinib	ダサチニブの <i>N</i> -脱アルキル化アミン体（BMS-582691）
M5	piperazine <i>N</i> -oxide metabolite of dasatinib	ダサチニブのピペラジン環の <i>N</i> -オキシド体（BMS-606181）
M6	carboxylic acid metabolite of dasatinib	ダサチニブのカルボン酸体（BMS-573188）
M7	mono-oxidation product of M6	M6 のモノオキシド体
M8, M8a, M8b, M8c	glucuronide conjugates of dasatinib	ダサチニブのグルクロン酸抱合体
M9	dehydrogenated metabolite of dasatinib	ダサチニブの脱水素体
M13	sulfate conjugate of dasatinib	ダサチニブの硫酸抱合体
M14	piperazine ring-open metabolite of dasatinib	ダサチニブのピペラジン環の開環体
M15	bis-oxidation product of dasatinib	ダサチニブのビスオキシド体
M20	4-hydroxy-chloromethylphenyl metabolite of dasatinib	ダサチニブの4-ヒドロキシクロロメチルフェニル体（BMS-748730）
M21	sulfate conjugate of M20	M20 の硫酸抱合体
M22	mono-oxidation product of dasatinib	ダサチニブのモノオキシド体
M23, M23a, M23b	monohydroxylated products of M6	M6 のモノヒドロキシ体
M24	hydroxybenzyl metabolite of dasatinib	ダサチニブのヒドロキシベンジル体（BMS-749426）
M25	piperazine ring-open product of M4	M4 のピペラジン環の開環体
M26	taurine conjugate of M6	M6 のタウリン抱合体
M28a, M28b	hydroxylated metabolites of M4	M4 のヒドロキシ体
M29a, M29b, M29c	bis-hydroxylated metabolites of dasatinib	ダサチニブのビスヒドロキシ体

M30	sulfate conjugate of monohydroxylated M6	M6 のモノヒドロキシ体の硫酸抱合体
M31	sulfate conjugate of bis-hydroxylated dasatinib	ダサチニブのビスヒドロキシ体の硫酸抱合体
M34	monohydroxylated, <i>N</i> -oxide derivative of M6	M6 のモノヒドロキシ <i>N</i> -オキシド体
M35a, M35b	glucuronide conjugates of dehydrogenated dasatinib	ダサチニブの脱水素化体のグルクロン酸抱合体
M36	glucuronide conjugate of monohydroxylated M6	M6 のモノヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体
M37a, M37b	glucuronide conjugate of monohydroxylated dasatinib	ダサチニブのモノヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体
MH	monkey hepatocytes	サル肝細胞
MLM	monkey liver microsomes	サル肝ミクロソーム
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令リボ核酸
ng	nanogram	ナノグラム
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	p-glycoprotein	P 糖蛋白
PO	per os, oral	経口投与
RH	rat hepatocytes	ラット肝細胞
RLM	rat liver microsomes	ラット肝ミクロソーム
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	apparent terminal elimination half life	終末消失相半減期
TK	Toxicokinetic	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach Cmax	Cmax に到達する時間
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferase enzymes	ウリジンジホスフェートグルクロノシルトランスフェラーゼ
UV	ultraviolet detection	紫外線吸収検出器
Vss	steady state volume of distribution	定常状態における分布容積

目 次

1	まとめ	8
2	分析法	11
3	吸収	14
3.1	ダサチニブの <i>in vitro</i> 透過性の評価	14
3.2	マウス	14
3.3	ラット	15
3.4	ウサギ	17
3.5	イヌ	17
3.6	サル	17
4	分布	19
4.1	分布容積	19
4.2	組織内分布	19
4.3	蛋白結合及び血球への分配	20
4.4	胎盤及び乳汁移行	20
5	代謝（動物間の比較）	22
5.1	<i>In vivo</i> 代謝	22
5.1.1	ラット	29
5.1.2	サル	29
5.1.3	ヒト	30
5.2	<i>In vitro</i> 代謝	31
5.3	ヒトチトクローム P450 酵素の誘導あるいは阻害	32
6	排泄	35
6.1	ラット	35
6.2	サル	35
6.3	ヒト	36
7	薬物動態学的薬物相互作用	37
8	その他の薬物動態試験	38
9	考察及び結論	39
10	参考文献	41

表一覧

表 2-1:	トキシコキネティクス試験（GLP 適合）及び生殖発生毒性試験においてダサチニブの測定に用いたバリデートされた分析法の要約	13
表 3-1:	マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるダサチニブの薬物動態パラメータ	15
表 5-1:	ダサチニブと <i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 試験の試料から同定された代謝物の構造式	23
表 6-1:	ラット、サル及びヒトにおける [^{14}C]ダサチニブ投与後の放射能排泄率の要約	36

図一覧

図 2-1:	ダサチニブ及び $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブの化学構造	11
図 5-1:	<i>In vivo</i> におけるダサチニブの推定代謝経路	28

1 まとめ

ダサチニブ (BMS-354825) は、複数のチロシンキナーゼを強力に阻害する。ここでは、マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるダサチニブの薬物動態の試験成績を要約する。これら試験ではダサチニブの吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME) を評価した。また、毒性試験においては曝露を確認、検討し、GLP を適用した主要な毒性試験の評価のサポートとして、トキシコキネティクス (TK) を評価した。

GLP 適用トキシコキネティクス試験において、ラット、ウサギあるいはサルの血漿中ダサチニブ濃度をバリデートされた高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析 (LC/MS/MS) 法により測定した。このバリデートされた LC/MS/MS 法は高感度で、真度及び精度に優れた測定法であった。探索的試験で用いたその他の分析法には、LC/MS、LC/MSⁿ、LC/UV、液体シンチレーションカウンターあるいは液体クロマトグラフィー/ラジオクロマトグラフィー分析 (放射能測定用) などがある。

ダサチニブはマウス、ラット、イヌ及びサルに経口投与後、速やかに吸収された。単回経口投与後の生物学的利用率の平均値は 14~34% であった。ラット及びサルにおいて、ダサチニブの全身曝露量は投与量に依存し、明らかな性差は認められなかった。1 日 1 回の反復投与により顕著な蓄積は観察されなかった。Caco-2 細胞系におけるダサチニブの透過係数は約 102 nm/sec であり、これはヒトにおける経口吸収率が 50% 以上である薬物と同程度の値である。ダサチニブは Caco-2 細胞を用いた透過性試験において P 糖蛋白の基質であることが示されたが、P 糖蛋白ノックアウトマウスにおけるダサチニブの吸収は野生型マウスと類似していた。また、Caco-2 細胞による透過性試験の結果、ダサチニブに P 糖蛋白の阻害作用は認められなかったことから、P 糖蛋白の基質となる薬剤との併用により薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ダサチニブのマウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血清に対する蛋白結合率は高値を示した (> 91%)。また、BMS-582691 についてもヒト血清に対して高い結合率 (> 93%) を示した。100~500 ng/mL の濃度範囲で、ダサチニブ及び BMS-582691 の蛋白結合率は濃度に依存した変化を示さなかった。ダサチニブの血漿中濃度に対する血液中濃度比 (血液中濃度 $[C_{\text{血液}}]$ / 血漿中濃度 $[C_{\text{血漿}}]$) は 1.1 (ラット) ~ 1.8 (ヒト) であり、血球への分布が認められた。マウス、ラット、イヌ、及びサルにおける定常状態分布容積 (V_{ss}) の平均値はそれぞれの動物種の全身水分量より大きいことから、ダサチニブは血管外に広範囲にわたって分布すると考えられた。ラットに $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを経口投与後、放射能はラットの組織に広範囲にわたって分布した。投与した放射能に対して検出された放射能の割合が最も高かった組織は消化管及び肝臓であった。妊娠ラットに $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを単回経口投与後、放射能は胎盤を通過し、胎児にまで分布した。胎児組織中の放射能レベルは母動物組織よりも低かった。また、授乳期ラットに $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを単回経口投与後、放射能は乳汁中へ分泌された。

ヒトにおけるダサチニブの代謝経路はラットやサルと定性的に類似していた。ヒト、ラット及びサルの 3 種すべてから同定された代謝物は、クロロメチルフェニル環の水酸化体、ピペラジン環の *N*-酸化体、及びヒドロキシエチル部位の *N*-脱アルキル化体、ヒドロキシエチル部位のカルボン酸への酸化、ダサチニブのグルクロン酸及び硫酸抱合体、あるいは酸化代謝物であった。

ヒトの血漿中代謝物のプロファイルはサルと非常に類似しており、ヒトで認められたすべての代謝物はサルの血漿中にも存在した。ラット、サル及びヒト血漿中に存在する薬剤に関連した化合物のうち、最も多く存在したものは未変化体であった。

様々な動物種及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた *in vitro* 試験から得られた代謝プロファイルは *in vivo* から得られた代謝プロファイルと矛盾しないものであった。ダサチニブの酸化的代謝には CYP3A4、FMO3 及び未知の酸化還元酵素を含む多数の酵素が関与していた。酸化代謝物である M4、M20 及び M24 は、*in vitro* においてほとんどが CYP3A4 により生成されており、ヒトの *in vivo* ではダサチニブの投与量の 38% に相当する量であったことから、CYP3A4 はダサチニブの代謝クリアランスに大きく寄与する主要な代謝酵素であると考えられた。しかしながら、その他の酵素、すなわち FMO3 (フラビン含有モノオキシゲナーゼ酵素)、酸化還元酵素、及び UGTs (ウリジンジホスフェートグルクロノシルトランスフェラーゼ) のダサチニブの代謝への寄与の程度については、現在のところ不明である。

マウス、ラット、イヌ及びサルにおいてダサチニブの全身クリアランスは 25 (イヌ) ~ 62 mL/min/kg (マウス) の範囲であり、中程度から高度のクリアランスが示された。経口投与後の終末消失相半減期 ($t_{1/2}$) は 2 (マウス) ~ 5 時間 (イヌ) の範囲であった。ラット、サル及びヒトに [14 C]ダサチニブを経口投与後、ダサチニブ由来の放射能は主に糞便中に排泄 (> 76%) され、尿中への排泄は投与量の 7% 未満であった。胆管カニューレを挿入したラット及びサルに [14 C]ダサチニブを静脈内投与したとき、胆汁中に排泄された放射能は約 67% であり、尿中には約 10~12% が排泄された。更に、胆管カニューレ挿入サルについては、糞便中に約 14% が排泄されており、ダサチニブ及びその代謝物の腸管への分泌が示唆された。胆汁中排泄と同様に腸内分泌がヒトにおける糞便中への排泄に寄与している可能性がある。サルの胆汁中に存在した未変化体は投与量の 3% であり、尿中未変化体は 0.1% であった。ラットにおいてもサルと同様に、胆汁中及び尿中放射能の未変化体の画分はわずかであったことから、これら動物種でダサチニブの消失に大きく寄与しているのは代謝であると考えられた。

ダサチニブは初代ヒト肝細胞培養系において CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, あるいは CYP3A4 を誘導しなかった。また、これら知見と同様に、*in vitro* においてダサチニブは hPXR を活性化しなかった。したがって、ダサチニブが CYP 酵素を誘導し、薬物間相互作用を引き起こす可能性は低い。ダサチニブはヒト肝ミクロソームにおいて CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 及び 2E1 の酵素活性をほとんど阻害しないか、又は弱い阻害作用を示したが、CYP2C8 に対しては阻害作用を示し、CYP3A4 では時間依存型の阻害作用を示した。ヒト肝ミクロソームにおける CYP2C8 の競合阻害の K_i 値は 3.6 μ M (1757 ng/mL) であり、CYP3A4 の時間依存型阻害の K_i 値及び K_{inact} 値はそれぞれ 1.9 μ M (927 ng/mL) 及び 0.022 min⁻¹ であった。慢性骨髄性白血病 (CML) 患者に 70 mg を 1 日 2 回、反復投与したときの定常状態時の C_{max} は 0.12 μ M (57 ng/mL) であった。CYP2C8 阻害について、 C_{max}/K_i 比は 0.1 未満であり、CYP2C8 の基質となる薬剤とダサチニブとの併用による薬物間相互作用が発現する可能性は低い。*In vitro* における阻害パラメータ値と定常状態時の血漿中濃度から、ダサチニブは CYP3A4 に対して弱い阻害作用を示すと予測される。しかし、ダサチニブの CYP3A4 に対する阻害様式が時間依存型であることから、*in vivo* での CYP3A4 阻害の

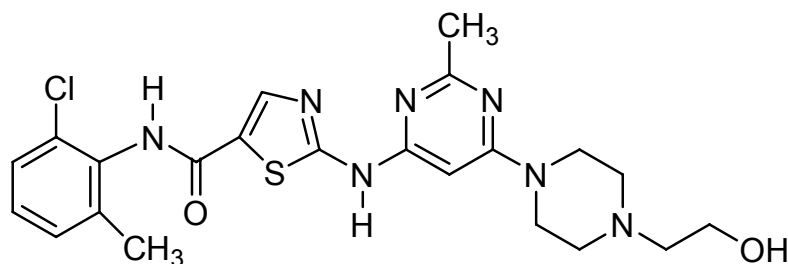
強さを評価することは困難であった。

以上のように、ヒトと比較したマウス、ラット、イヌ及びサルにおけるダサチニブの吸収、分布、代謝及び排泄のプロファイルから、ダサチニブとその代謝物の安全性を評価するのにこれら動物種は適当であったと考えられた。

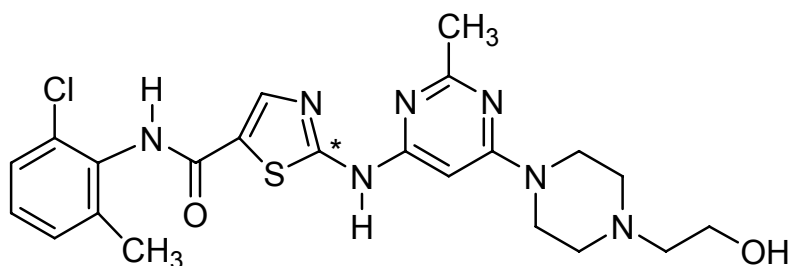
2 分析法

UV 検出器や質量分析計を連結した高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法を用いて試料中のダサチニブ (図 2-1) 濃度を測定した。

図 2-1: ダサチニブ及び ^{14}C ダサチニブの化学構造



ダサチニブ (BMS-354825)



^{14}C ダサチニブ (BMS-354825)

*: 標識位置を示す

トキシコキネティクス試験 (GLP 適合) 及び生殖発生毒性試験から得られた血漿試料のダサチニブ濃度を、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析 (LC/MS/MS) 法により定量した¹⁾²⁾³⁾ (表 2.6.5.2 薬物動態試験概要表)。探索的試験から得られた試料のダサチニブ及びその代謝物濃度については LC/MS、LC/MSⁿ、LC/UV、液体シンチレーションカウンタあるいは液体クロマトグラフィー/ラジオクロマトグラフィー分析 (放射能測定用) により定量した。ヒト血清蛋白結合試料についてはダサチニブとその活性代謝物である BMS-582691 (M4) を、バリデートされた LC/MS/MS 法⁴⁾ (表 2.6.5.2 薬物動態試験概要表) で測定した。

様々な動物種の試料の測定に関する個々のバリデートされた分析方法の詳細について、表 2-1 に示す。このバリデートされた分析法は、ダサチニブ及び BMS-582691 を測定するのに適した、高感度で、真度及び精度に優れた定量法であった (表 2.6.5.2 薬物動態試験概要表)。ひとつの試験で、同一動物種から得られた同じ生体試料種、分析物質については、同じ測定法を用いて定量した。固相抽出後にグラジエント溶出法 (移動相の組成を連続的に変化させる勾配溶出法) により逆相系 LC/MS/MS で定量したが、ヒト血清の透析試料を測定する際には、アイソクラティック

溶出法（一定組成の溶離液による均一濃度での溶出法）を採用した。抗凝固剤として EDTA を添加したラット、ウサギ及びサル血漿において、ダサチニブは少なくとも 24 時間、室温で安定であった。ラット血漿では、ダサチニブは-20℃で少なくとも 14 週間安定であり、ウサギ血漿では少なくとも 4 週間、サル血漿では少なくとも 17 週間安定であった。また、ダサチニブの凍結・融解繰り返し時の安定性については、ラット及びサル血漿で少なくとも 3 回までは安定であった¹⁾²⁾³⁾ (表 2.6.5.2 薬物動態試験概要表)。

[¹⁴C]ダサチニブ (図 2-1) による *in vivo* 試験では、血漿、尿及び胆汁試料を液体シンチレーターと混合し、液体シンチレーションカウンター (LSC) により総放射エネルギーを直接計測した。非妊娠及び妊娠ラットにおける血液、乳汁、糞便及び様々な組織・器官をホモジネートした試料については、可溶化剤を使用するか、燃焼により ¹⁴CO₂ を捕捉し、LSC により測定した。

ダサチニブの代謝を検討するために実施した [¹⁴C]ダサチニブによる *in vitro* 及び *in vivo* 試験で、代謝物の同定には LC/MSⁿ 分析法を用いた。ラジオクロマトグラフのプロファイルは、HPLC により分離、採取した画分を TopCount NTX 96-well 放射能検出器により測定した結果から、あるいは HPLC と連結した放射能検出器により測定した結果から得られた。化学的に合成した BMS-582691, BMS-606181 (M5) 及び BMS-573188 (M6)、並びに微生物を用いて生合成した BMS-748730 (M20) 及び BMS-749426 (M24) を標品とし、*in vitro* 及び *in vivo* 代謝物の同定に利用した。

ヒト肝細胞による誘導試験⁵⁾ (表 2.6.5.12-2 薬物動態試験概要表) 及びヒト肝ミクロソームによる阻害試験⁶⁾ (表 2.6.5.12-3 薬物動態試験概要表) に関しては、特異的なプローブ基質と共にインキュベーションした後、CYP 酵素の活性を測定した。一定時間インキュベーションした後、マーカーとなる代謝物を LC/MS/MS 法により定量した。また、誘導試験⁵⁾ (表 2.6.5.12-2 薬物動態試験概要表) において、CYP 酵素をコード化する mRNA レベルを TaqMan[®] 定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法により測定した。

Caco-2 透過試験で得られた試料のダサチニブ濃度を、UV 検出器を用いた高速液体クロマトグラフィーにより定量した⁷⁾。代謝反応様式の検討、及び血球への分配を検討する試験、及び探索的な薬物動態及び毒性試験から得られた試料については LC/MS/MS により分析した⁷⁾。初期の測定法と GLP 適用 LC/MS/MS 法をバリデーションし、個々の試験から得られた分析結果については、それぞれであらかじめ設定した条件に適合した場合にその結果を適用できることとした。このように、様々な試験で異なる分析法を採用しているが、算出された PK データの妥当性やその解釈について影響を及ぼすことはなかった。

表 2-1: トキシコキネティクス試験（GLP 適合）及び生殖発生毒性試験においてダサチニブの測定に用いたバリデートされた分析法の要約

動物種 ／ヒト	マトリックス (分析対象)	分析法	定量下限 (ng/mL)	定量上限 (ng/mL)	試験番号
ラット	血漿 (ダサチニブ ^b)	LC/MS/MS	2	2,000	Study DDBS008
ウサギ	血漿 (ダサチニブ)	LC/MS/MS	2	2,000	Study 930010742
サル	血漿 (ダサチニブ)	LC/MS/MS	2	2,000	Study DDBS007
ヒト	血清:透析緩衝液(1:1) (ダサチニブ、BMS-582691)	LC/MS/MS	1	1,000	Study 930011547

3 吸収

3.1 ダサチニブの *in vitro* 透過性の評価

Caco-2 細胞によるダサチニブの膜透過性を検討した⁷⁾ (表 2.6.5.16-1 薬物動態試験概要表)。50 μM (24.4 $\mu\text{g/mL}$) で頂端膜側から基底膜側へ (A $\rightarrow$ B) の平均透過係数は 102 nm/sec であり、ヒトでの経口吸収が良好 (> 50%) である化合物と同程度であった。B $\rightarrow$ A の向きの平均透過係数は 222 nm/sec であり、A $\rightarrow$ B の向きでの平均透過係数の約 2 倍であったことから、腸管側に排出するトランスポータの関与が示唆された。特異的な P 糖蛋白阻害剤である GF-120918 の存在下では、A $\rightarrow$ B の向きの透過係数が 161 nm/sec まで大きくなったが、B $\rightarrow$ A の向きでは 126 nm/sec まで小さくなったことから、ダサチニブは P 糖蛋白の基質である可能性がある⁷⁾。

Caco-2 細胞において、 $[^3\text{H}]$ -ジゴキシン (5 μM) をプローブ基質として用い、P 糖蛋白活性に対するダサチニブの影響について検討した⁷⁾ (表 2.6.5.16-2 薬物動態試験概要表)。ベラパミル (10 μM) を陽性対照として用いた。陽性対照のベラパミルはジゴキシンの Caco-2 細胞を介した透過を 59%阻害したが、ダサチニブ (1 及び 10 μM) による明らかな阻害はみられなかった。この結果から、ダサチニブは P 糖蛋白の阻害剤ではないと考えられ、P 糖蛋白の基質である薬剤との併用投与により薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3.2 マウス

マウスを用いて 2 つの薬物動態試験を実施した。1 つの試験ではダサチニブの薬物動態と生物学的利用率を検討した。もう 1 つの薬物動態試験では、P 糖蛋白ノックアウトマウスと野生型マウスを用いてダサチニブの経口吸収に及ぼす P 糖蛋白の影響を検討した。

マウスにおけるダサチニブの薬物動態パラメータを表 3-1 に示す⁷⁾ (表 2.6.5.3-1 薬物動態試験概要表)。ダサチニブをプロピレングリコール/水混合溶液 (1:1) に溶解し、10 mg/kg の投与量で雌ヌードマウスに静脈内投与したときの全身クリアランスは 61.7 mL/min/kg であり、定常状態分布容積は 4.2 L/kg であった。ダサチニブをプロピレングリコール/水混合溶液 (1:1) に溶解し、5 及び 15 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの雌ヌードマウスにおける絶対生物学的利用率の平均値は、それぞれ 17%及び 14%であった⁷⁾ (表 2.6.5.3-1 薬物動態試験概要表)。ダサチニブの血漿中濃度は、どちらの投与量でも投与後 2 時間付近で最高濃度に到達した。

ノックアウトマウス及び野生型マウスを用いて、ダサチニブを 50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.6) に溶解し、10 mg/kg 投与したときのダサチニブの経口吸収に対する P 糖蛋白の影響を検討した⁷⁾ (表 2.6.5.3-2 薬物動態試験概要表)。野生型マウスと P 糖蛋白ノックアウトマウスにおいて投与後 8 時間に消化管から得られたダサチニブは、それぞれ投与量の約 15 及び 14%であった。また、野生型マウスと比較してノックアウトマウスで全身曝露量 (C_{max} 及び AUC) の増加は認められなかった。これらの結果から、P 糖蛋白がダサチニブの経口吸収を制限している可能性は低いと考えられる。

表 3-1: マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるダサチニブの薬物動態パラメータ

動物種	投与 経路	投与量 (mg/kg)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	AUC(INT) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)	F (%)
マウス ^a	IV	10	-	-	2.7	0.9	61.7	4.2	-
	PO	5	0.051	2	0.22	2.5	-	-	17
	PO	15	0.16	2	0.58	2.0	-	-	14
ラット ^a	IA	10	-	-	6.8 $\pm$ 2.3	3.3 $\pm$ 0.9	26.4 $\pm$ 7.8	6.3 $\pm$ 2.2	-
	PO	10	0.24 $\pm$ 0.09	2.3 $\pm$ 3.3	1.9 $\pm$ 1.0	3.1 $\pm$ 0.3	-	-	27 $\pm$ 15
イヌ ^b	IV	1.2	-	-	0.82 $\pm$ 0.20	4.2 $\pm$ 2.0	25 $\pm$ 6.3	4.7 $\pm$ 0.8	-
	PO	3	0.14 $\pm$ 0.04	0.75 $\pm$ 0.25	0.68 $\pm$ 0.17	5.0 $\pm$ 1.8	-	-	34 $\pm$ 13
サル ^b	IV	2	-	-	0.98 $\pm$ 0.11	2.1 $\pm$ 0.1	34 $\pm$ 4.1	3.5 $\pm$ 0.1	-
	PO	5	0.17 $\pm$ 0.03	0.6 $\pm$ 0.1	0.37 $\pm$ 0.02	2.2 $\pm$ 0.4	-	-	15 $\pm$ 2

^a プロピレングリコール/水混合溶液 (1:1) により投与。

^b 50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液溶液 (pH 4.6) により投与。

出典: Study MAP005⁷⁾

3.3 ラット

雄 SD ラットを用いて 2 つの薬物動態試験を実施した。1 つの試験ではダサチニブの薬物動態と生物学的利用率を検討した。もう 1 つの薬物動態試験では、ダサチニブの経口生物学的利用率における肝通過の寄与を評価した。この他、胆管カニューレ挿入ラットを用いて排泄経路及び代謝を検討しているが、これは第 5 項 代謝及び第 6 項 排泄の項で言及する。また、単回及び反復投与毒性試験ではトキシコネティクスを評価した。

薬物動態パラメータを表 3-1 に示す⁷⁾(表 2.6.5.3-3 薬物動態試験概要表)。ダサチニブ 10 mg/kg を、プロピレングリコール/水混合溶液 (1:1) に溶解して絶食下で 10 分間動脈内投与したときの雄 SD ラットにおける全身クリアランスは 26.4 $\pm$ 7.8 mL/min/kg であり、定常状態分布容積は 6.3 $\pm$ 2.2 L/kg であった。ダサチニブをプロピレングリコール/水混合溶液 (1:1) に溶解し、10 mg/kg の投与量で絶食下单回経口投与したときの絶対経口生物学的利用率の平均値は約 27%であった⁷⁾(表 2.6.5.3-3 薬物動態試験概要表)。

また、雄 SD ラットに絶食下で 10 mg/kg を 30 分間門脈内に投与し、経口生物学的利用率に対する肝通過の寄与を評価した⁷⁾(表 2.6.5.3-3 薬物動態試験概要表)。門脈内投与時の AUC 値 (7.7 $\pm$ 2.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, n = 3) は、10 分間動脈内投与時 (6.8 $\pm$ 2.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, n = 3) と同程度であり、ダサチニブはラットにおいて肝通過による初回通過効果をあまり受けないものと考えられた。

14 日間反復投与探索毒性試験において、雌雄 SD ラットにおけるダサチニブの全身曝露量を評価した⁷⁾(表 2.6.5.4-1 薬物動態試験概要表)。ダサチニブを 50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.6) に溶解し、1, 15 及び 30 mg/kg の投与量で、1 日 1 回、1 群あたり雌雄各 3 匹に経口投与した。試

験 1 日目及び 14 日目の投与後 1, 2, 4, 8, 12 及び 24 時間に採血し、血漿中ダサチニブ濃度を LC/MS/MS 法により定量した⁷⁾。雌雄両ラットで 1 及び 14 日目の AUC は投与量の増加と共に増加した。1 日目において、1 及び 15 mg/kg の投与量で雌雄ラットの曝露量は類似していたが、30 mg/kg では雌ラットの方が大きい曝露量を示した。1 及び 15 mg/kg の投与量で雌雄ラットに 14 日間、1 日 1 回反復投与したとき、1 日目と比較して 14 日目の曝露量は減少した。30 mg/kg の投与量については、14 日間の試験期間中にラットが死亡したため、1 日目と 14 日目の曝露量の比較はできなかった。

1 ヶ月間反復投与毒性試験 (GLP 適合) において、ダサチニブを 80.0 mM クエン酸ナトリウム緩衝液 (pH 3.0~3.1) に溶解し、1, 15 及び 25 mg/kg の投与量で、1 群あたり雌雄各 15 匹に 4 サイクル経口投与した⁸⁾ (表 2.6.5.4-2 薬物動態試験概要表)。1 サイクルは 5 日間の連続投与と引き続いての 2 日間の休薬とした。合計の投与回数は個体あたり 20 回であった。試験 1 日目及び 26 日目の投与後 1, 2, 4, 8, 12 及び 24 時間 (1 匹当たり 2 時点) に採血し、血漿中ダサチニブ濃度を LC/MS/MS 法により定量した¹⁾。雌ラットのダサチニブの全身クリアランスは雄と類似していた。1 日目及び 26 日目において、Cmax 値は投与量比よりも小さな増加を示したが、AUC はほぼ投与量に比例して増加した。投与量が 15 及び 25 mg/kg では、雌雄の両方とも 26 日目の AUC 値は 1 日目よりも小さかった。

6 ヶ月間反復投与毒性試験 (GLP 適合) において、ダサチニブを 80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.6) に溶解し、1.5, 4 及び 15 mg/kg の投与量で 1 日 1 回、1 群あたり雌雄各 9 匹に経口投与した⁹⁾ (表 2.6.5.4-3 薬物動態試験概要表)。15 mg/kg/日は毒性発現用量であったため、8~16 週目に 10 mg/kg/日まで減量し、更に 17 週目には 8 mg/kg/日まで減量した。試験 1 日目、13 週目及び 26 週目の投与後 1, 2, 4, 8, 12 及び 24 時間 (1 匹当たり 2 時点) に採血し、血漿中ダサチニブ濃度を LC/MS/MS 法により定量した¹⁾。1.5~4 mg/kg/日の投与量で 26 週間、1 日 1 回投与したときの全身曝露量比は投与量比と同程度であった。最高用量で、ダサチニブの AUC は投与量比以上の増加を示した。Cmax は試験した投与量範囲で投与量に比例して増加した。また全身曝露量は雌雄ラットで類似していた。26 週間反復投与後、ダサチニブの全身曝露量の一貫した蓄積や減少は認められなかった。

生殖発生毒性試験において、妊娠 6~15 日にダサチニブを 80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液に溶解し、2.5, 5, 10 及び 20 mg/kg の投与量で 1 日 1 回、1 群あたり雌 SD ラット 10 匹に経口投与した¹⁰⁾ (表 2.6.5.4-4 薬物動態試験概要表)。妊娠 15 日の投与後 1, 4 及び 8 時間にラット 5 匹から血液試料を採取し、更に、それぞれの投与量での最終投与後 2, 6 及び 24 時間に残りのラット 5 匹から血液試料を採取した後、血漿中ダサチニブ濃度を LC/MS/MS 法により定量した¹⁾。妊娠ラットにおけるダサチニブの全身曝露量はほぼ投与量に比例して増加した。2.5~5 mg/kg/日の間で AUC はおよそ投与量に比例して増加したが、5~10 mg/kg/日の間では AUC は投与量比以上の増加を示した。10~20 mg/kg/日の間で、全身曝露量の増加は観察されなかった。ほとんどのサンプリングポイントで血漿中濃度の個体間変動は中程度であったが、5 mg/kg/日の投与群の投与後 4 時間の濃度については個体間変動が大きく、変動係数は 101%であった。

3.4 ウサギ

生殖発生毒性試験において、妊娠 7～19 日にダサチニブを 80 mM クエン酸ナトリウム緩衝溶液に溶解し、0.5, 2 及び 6 mg/kg/日の投与量で、雌ウサギ（ニュージーランド白色種）5 匹に経口投与した¹¹⁾（表 2.6.5.4-5 薬物動態試験概要表）。19 日目の投与後 0.5, 1, 2, 4, 8 及び 24 時間に血液試料を採取し、血漿中ダサチニブ濃度を LC/MS/MS 法により定量した³⁾。ウサギにおけるダサチニブの全身曝露量は投与量に依存して増加した。0.5～2 mg/kg/日及び 2～6 mg/kg/日の間で AUC はほぼ投与量に比例して増加した。

3.5 イヌ

雄ビーグル犬を用いて薬物動態試験を実施し、ダサチニブの薬物動態と絶対経口生物学的利用率を検討した。薬物動態パラメータを表 3-1 に示す⁷⁾（表 2.6.5.3-4 薬物動態試験概要表）。ダサチニブを 50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.6）に溶解し、3 mg/kg の投与量で雄ビーグル犬に絶食下で単回経口投与したときの絶対経口生物学的利用率の平均値は $34 \pm 13\%$ であった。また、絶食下で 1.2 mg/kg を 10 分間点滴静脈内投与したときのダサチニブの全身クリアランス及び定常状態分布容積は、それぞれ 25 ± 6.3 mL/min/kg 及び 4.7 ± 0.8 L/kg であった。

3.6 サル

カニクイザルを用いて 2 つの薬物動態試験を実施した。1 つの試験ではダサチニブの薬物動態と生物学的利用率を検討した。もう 1 つの薬物動態試験では、ダサチニブの遊離塩基あるいは塩酸塩のカプセル剤を投与し、ダサチニブの曝露量を溶液に溶解して投与したときと比較した。この他、胆管カニューレ挿入サルを用いて排泄経路及び代謝を検討した試験を実施しており、これは代謝（第 2.6.4.5 項）及び排泄（第 2.6.4.6 項）の項で言及する。また、単回及び反復投与毒性試験ではトキシコキネティクスを評価した。

生物学的利用率を検討した試験における薬物動態パラメータを表 3-1 に示す⁷⁾（表 2.6.5.3-5 薬物動態試験概要表）。カニクイザルに絶食下でダサチニブ 2 mg/kg を 10 分間点滴静脈内投与したときのダサチニブの全身クリアランス及び定常状態分布容積は、それぞれ 34 ± 4.1 mL/min/kg 及び 3.5 ± 0.1 L/kg であった。

カニクイザルにダサチニブを 50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.6）に溶解して、5 mg/kg の投与量で絶食下、単回経口投与したときの絶対経口生物学的利用率の平均値は $15 \pm 2\%$ であった。ダサチニブを遊離塩基として 4.7 mg/kg カプセルで投与したときの絶対経口生物学的利用率の平均値は $13 \pm 8\%$ で、塩酸塩として 4.9 mg/kg を投与したときには 10% であった⁷⁾（表 2.6.5.3-5 薬物動態試験概要表）。緩衝溶液による投与時と比較して、遊離塩基あるいは塩酸塩のカプセル剤では、曝露量がそれぞれ 19%及び 32%低下した。しかし、遊離塩基とその塩酸塩の間では、曝露量は同程度であった。

反復投与と探索毒性試験において、ダサチニブを 50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.2～4.6）に溶解し、1, 10, 15, 25 及び 62.5 mg/kg/日の投与量で 1 群あたり雌雄各 1 匹に経口投与した⁷⁾（表

2.6.5.4-6 薬物動態試験概要表)。1 日 1 回、5 日間の連続投与後に休薬を 2 日間とり、更に 5 日間投与する間歇投与（合計 10 回の投与）を行った。試験 1 日目及び 12 日目に採血し、血漿中ダサチニブ濃度を LC/MS/MS 法により定量した⁷⁾。雌雄サルのいずれも投与量の増加に伴って AUC は増加した。投与量が 1, 10, 15 及び 25 mg/kg/日では、雌サルの方が曝露量が小さかったが、62.5 mg/kg では雌サルの AUC の方が大きかった。また、投与量が 1, 10 及び 15 mg/kg/日で反復投与後の 12 日目の AUC が 1 日目と比較して低下した。高用量側の 25 及び 62.5 mg/kg/日については 12 日目前に試験を終了したため、1 日目と 12 日目の AUC について比較できなかった。

単回投与毒性試験（GLP 適合）において、ダサチニブを 80 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 3.2）に溶解し、15, 25 及び 45 mg/kg/日の投与量で 1 群あたりカニクイザル雌雄各 2 匹に単回経口投与した¹²⁾（表 2.6.5.3-5 薬物動態試験概要表）。投与後 1, 2, 4, 8, 12 及び 24 時間に採血し、血漿中ダサチニブ濃度を LC/MS/MS 法により定量した²⁾。投与量の増加に伴ってダサチニブの全身曝露量は増加した。15～45 mg/kg/日の間で AUC はほぼ投与量に比例して増加した。ダサチニブの全身曝露量は雌雄で類似していた。

1 ヶ月間歇投与毒性試験（GLP 適合）において、ダサチニブを 80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液（pH 3.0～3.1）に溶解し、1, 5 及び 15 mg/kg/日の投与量で 1 群あたりカニクイザル雌雄各 4 匹に 1 日 1 回、経口投与した¹³⁾（表 2.6.5.4-7 薬物動態試験概要表）。5 日間の連続投与後に休薬を 2 日間設け、1 サイクルとした。合計の投与回数は個体あたり 20 回であった。試験 1 日目及び 26 日目の投与後 1, 2, 4, 8, 12 及び 24 時間に採血し、血漿中ダサチニブ濃度を LC/MS/MS 法により定量した²⁾。1～15 mg/kg/日の間で AUC は投与量比以上に増加した。ダサチニブの全身曝露量は雌雄で類似していた。また、26 日目の AUC は 1 日目と同程度であり、間歇投与を行った 26 日間でダサチニブの蓄積は認められなかった。

カニクイザルの 9 ヶ月間反復投与毒性試験（GLP 適合）において、遊離塩基のダサチニブを 80 mM クエン酸ナトリウム緩衝溶液に溶解し、1 日 1 回、経口投与した¹⁴⁾（表 2.6.5.4-8 薬物動態試験概要表）。当初、投与量を 1, 3 及び 10 mg/kg/日とし、1 群あたりカニクイザル雌雄各 6 匹に経口投与したが、高投与量（10 mg/kg/日）での過度な毒性の発現により、高投与量では 7 日目に、その他の投与量群では 8 日目に投与を中断した。高投与量群に代わりの 2 匹を組み入れ、5 日間の連続投与後休薬を 2 日間設ける投与スケジュールで 15 日目に投与を再開した。その後、高投与量群については 83 日目（12 週目）に 4.5 mg/kg にまで投与量を減量し、中間の投与量群（3 mg/kg/日）については 190 日目（27 週目）に 2 mg/kg まで減量した。高投与群は、毒性の発現により 181 日目（26 週目）に試験を終了した。試験 1 日目、100 日目（15 週目）、195 日目（28 週目）及び 282 日目（41 週目）の投与後 1, 2, 4, 8, 12 及び 24 時間に採血し、血漿中ダサチニブ濃度を LC/MS/MS 法により定量した²⁾。サルにおけるダサチニブの全身曝露量は投与量の増加に伴って増加した。1 日目において、1～10 mg/kg の間で AUC は投与量比以上に増加したが、100, 195 及び 282 日目においてはダサチニブの全身曝露量はほぼ投与量に比例して増加した。ダサチニブの全身曝露量は雌雄で類似していた。ダサチニブの全身曝露量に、41 週間の反復投与による明らかな蓄積や低下は認められなかった。

4 分布

4.1 分布容積

表 3-1 に示すように、マウス、ラット、イヌ及びサルにおける定常状態分布容積の平均値は、それぞれ 4.2 L/kg (表 2.6.5.3-1 薬物動態試験概要表)、6.3 L/kg (表 2.6.5.3-3 薬物動態試験概要表)、4.7 L/kg (表 2.6.5.3-4 薬物動態試験概要表) 及び 3.5 L/kg (表 2.6.5.3-5 薬物動態試験概要表) であった⁷⁾。これらの値はそれぞれの動物種の全身水分量よりも大きく、これら動物種においてダサチニブが広範に血管外に分布していることが示唆された。

4.2 組織内分布

組織内分布において、 $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg/kg, 120 $\mu\text{Ci/kg}$) を pH 3.1 となるように調製した 14 mM 塩酸/50 mM クエン酸緩衝液 (1: 1.5) の溶液として 24 匹の雄 Long Evans ラットに経口投与した。放射能は様々な組織及び器官に広範に分布した¹⁵⁾ (表 2.6.5.5-1 及び表 2.6.5.5-2 薬物動態試験概要表)。眼で投与後 12 時間に最高放射能濃度に到達したのを除き、組織中放射能は投与後 1 又は 4 時間に最高濃度に到達した。

血中及び血漿中放射能濃度は投与後 4 時間に最高濃度に到達し、それぞれ 457 及び 438 ng eq./g であった¹⁵⁾ (表 2.6.5.5-2 薬物動態試験概要表)。血中濃度の定量が可能であったサンプリングポイントである投与後 1 及び 4 時間で、血液：血漿比は 1.0 であり、放射能の均等な分布が示唆された¹⁵⁾ (表 2.6.5.5-1 薬物動態試験概要表)。

検出された放射能の投与した放射能に対する割合が最も大きかった組織は、消化管及び肝臓であり、投与経路が経口であること、並びに主な排泄経路が糞便中であることと矛盾しない結果であった。投与後 1 及び 4 時間での血漿中濃度に対する組織中濃度の比は、大部分の組織で 1 以上であったが、脳、精巣及び骨については 1 よりも小さかった。投与後 168 時間では、22 組織中 4 組織 (副腎、眼、腎臓及び肝臓) のみから放射能を検出した。投与後 24 及び 168 時間まで組織及び消化管に残存した放射能は、それぞれ投与した放射能の 8.19 及び 0.01% であった¹⁵⁾。

雄雌の SD ラットに $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg/kg) を単回経口投与し、組織内分布をオートラジオグラフィで検討した¹⁶⁾。雄雌の SD ラットともに、消化管及び胆汁中に高い放射能が検出された (表 2.6.5.5-3 及び表 2.6.5.5-4 薬物動態試験概要表)。消化管における放射能が高かったことは、投与経路が経口であること、胆汁中へ排泄されること、並びに主な排泄経路が糞便中であることと矛盾しない結果であった。放射能の C_{max} が高かった組織は、副腎、肝臓、脾臓、腎皮質、腎髄質、腎臓、及び腸間膜リンパ節であった。一方、 C_{max} が定量下限未満であったのは、雄雌ラットの小脳、大脳、眼水晶体、髄質、嗅脳及び脊髄、並びに雄ラットの眼であった。また、雄ラットの精巣においてわずかに放射能が検出されたことから、放射能は血液—精巣関門を通過することが示唆された¹⁶⁾。組織中濃度に明らかな性差はみられなかった。SD ラットにおける組織内分布のプロファイルは、ほとんどすべてのサンプリングポイントで眼の放射能が定量下限未満であったことを除いて、Long Evans ラットと類似していた¹⁵⁾¹⁶⁾。更に、無色素皮膚における放射能の $t_{1/2}$ (3.3 時間) は有色素皮膚での $t_{1/2}$ (18.1 時間) と比べてかなり短かった¹⁵⁾。これらの結果から、

ダサチニブはメラニン色素に対して比較的高い親和性を示すと考えられるが、色素組織を有する動物種であるサル毒性試験において、臨床上問題となるような用量に関連した眼や皮膚に関する毒性所見は認められていない。

4.3 蛋白結合及び血球への分配

ダサチニブの蛋白結合率を動物及びヒトの血清を用いてダサチニブ濃度を 10 μ M (4880 ng/mL) として平衡透析法により検討した。血清中及び透析緩衝液中のダサチニブ濃度は LC/MS/MS 法により測定した⁷⁾。ダサチニブの蛋白結合率は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 91.8, 97.4, 95.8, 96.9 及び 93.9%であった⁷⁾ (表 2.6.5.6 薬物動態試験概要表)。また、ダサチニブと *N*-脱アルキル化体の代謝物 (BMS-582691) のヒト血清における蛋白結合率を検討するために、別途試験を実施した。この試験では、薬物濃度を 100 及び 500 ng/mL とした¹⁷⁾ (表 2.6.5.6 薬物動態試験概要表)。血清中及び透析緩衝液中のダサチニブ及び BMS-582691 濃度は LC/MS/MS 法により測定した⁴⁾¹⁸⁾。ダサチニブの蛋白結合率は、ダサチニブ濃度が 100 及び 500 ng/mL でそれぞれ 96.3%及び 96.4%であった。また、BMS-582691 の蛋白結合率は、BMS-582691 濃度が 100 及び 500 ng/mL で、それぞれ 93.7%及び 93.1%であった。この濃度範囲で、ダサチニブ及び BMS-582691 の蛋白結合率に濃度に依存した変化は認められなかった。ダサチニブ濃度を 10 μ M (4880 ng/mL) としたときのマウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血液における血球移行率を検討した⁷⁾ (表 2.6.5.8 薬物動態試験概要表)。30 分間インキュベーションした後の血漿中濃度に対する血液濃度の比 ($C_{\text{血液}}/C_{\text{血漿}}$) は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 1.2 ± 0.1 , 1.1 ± 0.2 , 1.3 ± 0.1 , 1.5 ± 0.1 及び 1.8 ± 0.1 であり、血球への分布が認められた。インキュベーション時間を 2 時間とした場合にも同様の結果が得られた。

4.4 胎盤及び乳汁移行

非妊娠、妊娠及び授乳期の雌 SD ラットに [^{14}C]ダサチニブ (10 mg/kg) を単回経口投与し、組織内分布と乳汁への移行を検討した¹⁶⁾。

単回経口投与後、[^{14}C]ダサチニブ由来の放射能は母動物及び胎児の組織に広く分布した (表 2.6.5.7-1 薬物動態試験概要表)。投与後 24 時間まで、採取したすべての組織で放射能が検出された。また、母動物の血液、大腦及び子宮、並びに胎児の腎及び肝臓を除いたすべての組織で投与後 72 時間まで放射能が検出された。[^{14}C]ダサチニブを単回経口投与した時、母動物における血液及び血漿中放射能の C_{max} はそれぞれ 102 及び 88.7 ng eq./g であり、投与後 8 時間に到達した。一方、胎児における血液中放射能の C_{max} は 39.5 ng eq./g であり、投与後 12 時間で到達した。母動物の組織中放射能の C_{max} は、肺、腎臓、肝臓及び胎盤で最も高く、大腦及び羊水で最も低かった。胎児の組織中放射能は、肝臓、屠殺体及び脳で最も高く、血液で最も低かった。これらの結果から、[^{14}C]ダサチニブ由来の放射能は、胎盤を通過することが示された。胎児の脳 (すべてのサンプリング時間) 及び血液 (投与後 24~72 時間) を除いて、胎児の組織中放射能濃度は母動物の同じ組織中濃度よりも低かった。妊娠 18 日に投与したラットにおいて、母動物の脳中から放射能が検出され、[^{14}C]ダサチニブ由来の放射能は血液-脳関門を通過することが示唆されたが、放

射能レベルは低かった。組織／母動物血漿の平均放射能濃度比は、母動物の羊水及び大脳、並びに投与後 4 時間までのすべての胎児組織を除き、すべての組織で 1 以上であった。また、投与後 24 時間では、大脳を除く定量可能な放射能レベルにあったすべての組織で、組織／母動物血漿の平均放射能濃度比が 1 以上であった（表 2.6.5.7-2 薬物動態試験概要表）。妊娠 18 日に投与した妊娠ラットのオートラジオグラフィーによる組織内分布の成績は、屠殺後に組織を採取して検討した成績と矛盾しなかった。また、放射能レベルは低いものの、 $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ由来の放射能が胎盤を通過することが示された（表 2.6.5.7-4 薬物動態試験概要表）。

$[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ由来の乳汁中放射能の C_{max} は 2070 ng eq./g であり、投与後 8 時間で到達した（表 2.6.5.7-5 及び-6 薬物動態試験概要表）。その後、乳汁中放射能濃度は徐々に低下し、投与後 72 時間には 0.563 ng eq./g まで低下した。このときの $t_{1/2}$ は 5.53 時間であった。乳汁及び血漿における AUC(INT)平均値はそれぞれ 25500 及び 1150 ng eq.·h/g であった。乳汁中／血漿中放射能濃度の平均値比は 2.36～37.2 であり、すべてのサンプリングポイントで 1 以上であった。

以上のように、 $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを妊娠ラットに単回経口投与した時、 $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ由来の放射能は胎盤を通過し、胎児にまで分布することが示され、全般的に胎児組織中放射能は母動物組織中放射能よりも低いレベルであった。また、授乳期のラットに $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを単回経口投与した時、放射能は乳汁中へ移行した。 $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ由来の放射能は血液－脳関門を通過することが示唆されたが、放射能レベルは低かった。

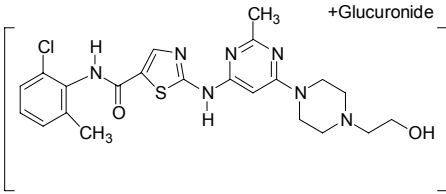
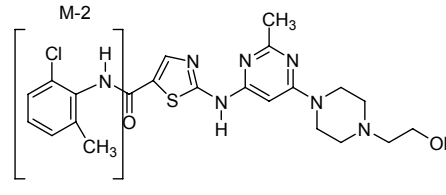
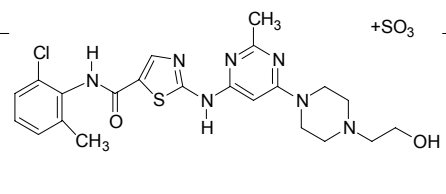
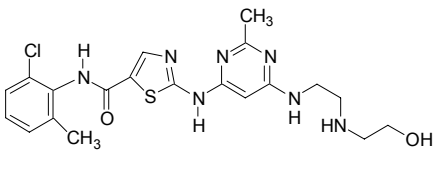
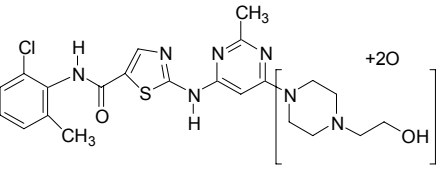
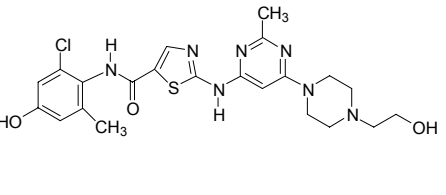
5 代謝（動物間の比較）

5.1 *In vivo* 代謝

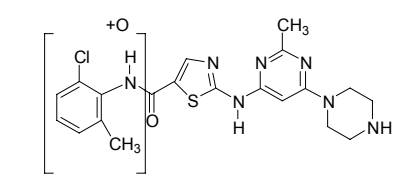
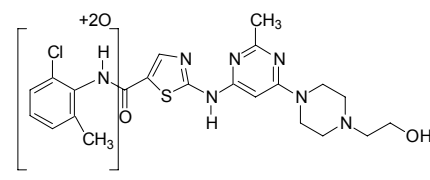
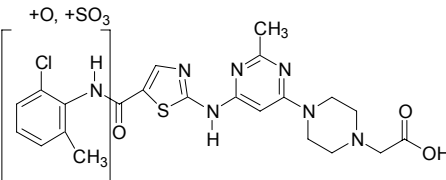
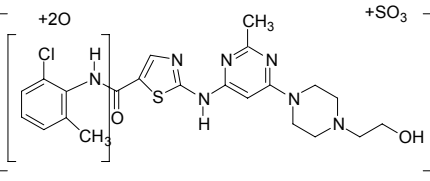
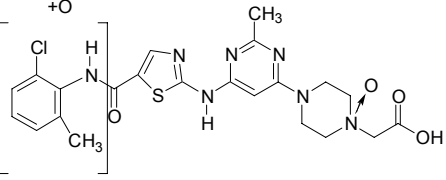
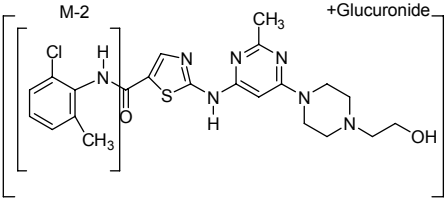
[¹⁴C]ダサチニブを用いて、ラット、サル及びヒトにおける経口投与時の代謝物を検討した¹⁹⁾（表 2.6.5.9-1 薬物動態試験概要表）。また、胆管カニューレ挿入ラットにおける経口投与及び静脈内投与時、並びに胆管カニューレ挿入サルにおける静脈内投与時の代謝物についても分析した¹⁹⁾²⁰⁾（表 2.6.5.9-2 薬物動態試験概要表）。これら代謝試験ではすべて雄を対象とし、血漿中、尿中、胆汁中及び糞便中代謝物のプロファイルは HPLC-ラジオクロマトグラフィーにより検討した。また、代謝物を LC/MSⁿ 及び NMR により同定した。加えて、HPLC での保持時間とマススペクトルのフラグメントのパターンを合成した標品と比較した。この結果、酸化による代謝物及び抱合体を含む合計で 29 種の代謝物がラット、サル及びヒトの *in vivo* 試料から検出された。酸化による代謝物として、ヒドロキシクロロメチルフェニル体 (M20, M24)、ヒドロキシエチル基が脱離する *N*-脱アルキル化体 (M4)、ピペラジン環の *N*-オキシド体 (M5)、及び側鎖アルコールのカルボン酸への酸化体 (M6)、親化合物の脱水素体 (M9) 及びこれら酸化経路の組み合わせによる代謝物 (M3a, M3b, M7, M14, M15, M22, M23a, M23b, M25 及び M34) が同定された。また、抱合体としては、親化合物であるダサチニブのグルクロン酸抱合体 (M8a, M8b, M8c) 及び硫酸抱合体 (M13)、モノヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体 (M37a, M37b) 及び硫酸抱合体 (M21)、M6 のタウリン抱合体 (M26)、M6 のモノヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体 (M36) 及び硫酸抱合体 (M30)、M9 のグルクロン酸抱合体 (M35a, M35b)、並びにビスヒドロキシ体の硫酸抱合体 (M31) が同定された。ダサチニブと動物及びヒトから同定された代謝物の構造式を、代謝経路を表 5-1 に示す¹⁹⁾²⁰⁾（表 2.6.5.11 薬物動態試験概要表）。5 種の主要な酸化代謝物 (M4, M5, M6, M20 及び M24) は標品を調製して検討した。標品の HPLC における保持時間とマススペクトルのフラグメントのパターンは、ラット、サル及びヒトで検出された対応する代謝物のものと一致した。

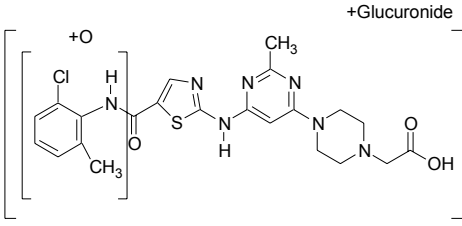
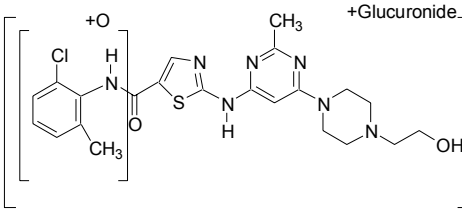
表 5-1: ダサチニブと *in vivo* 及び *in vitro* 試験の試料から同定された代謝物の構造式

代謝物	構造式 ^a	由来
ダサチニブ BMS-354825		ラット: RLM, RH, 血漿, 尿, 胆汁, 糞便 サル: MLM, MH, 血漿, 尿, 胆汁, 糞便 ヒト: HLM, HH, 血漿, 尿, 糞便
M3a, M3b ^b ダサチニブのモノヒドロキシ <i>N</i> -オキシド体		ラット: RLM, 尿 (未処置ラット) サル: MLM, 血漿, 尿, 胆汁 ヒト: HLM, 血漿, 尿
M4 BMS-582691 ダサチニブの <i>N</i> -脱アルキル化体		ラット: RLM, RH, 血漿, 尿, 胆汁, 糞便 サル: MLM, MH, 血漿, 尿 (未処置ラット), 胆汁, 糞便 ヒト: HLM, HH, 血漿, 尿, 糞便
M5 BMS-606181 ダサチニブのピペラジン環の <i>N</i> -オキシド体		ラット: RLM, RH, 血漿, 尿, 胆汁 サル: MLM, MH, 血漿, 尿, 胆汁 ヒト: HLM, HH, 血漿, 尿
M6 BMS-573188 ダサチニブのカルボン酸体		ラット: RLM, RH, 血漿, 尿, 胆汁, 糞便 サル: MLM, MH, 血漿, 尿, 胆汁, 糞便 ヒト: HLM, HH, 血漿, 尿, 糞便
M7 M6 のモノオキシド体		ラット: 尿 (未処置ラット), 糞便 (未処置ラット) サル: MLM, MH, 血漿, 尿, 胆汁, 糞便 ヒト: HH, 血漿, 尿

代謝物	構造式 ^a	由来
M8, M8a, M8b, M8c ^b ダサチニブのグルクロン酸抱合体		ラット: 血漿 (M8, BDC ラット), (M8c, 未処置ラット), 尿 (M8, BDC ラット), (M8a, M8b, 未処置ラット), 胆汁 (M8) サル: 血漿 (M8a, M8b), 尿 (M8a, M8b), 胆汁 (M8a, M8b) ヒト: 血漿 (M8a, M8b), 尿 (M8a)
M9 ダサチニブの脱水素体		サル: MLM, MH, 糞便 ヒト: HLM, 糞便
M13 ダサチニブの硫酸抱合体		ラット: 血漿
M14 ダサチニブのピペラジン環の開環反応による脱アルキル化体		ラット (BDC ラット): 血漿, 尿, 胆汁
M15 ダサチニブのビスオキシド体		ラット (BDC ラット): 胆汁
M20 BMS-748730 ダサチニブの 4-ヒドロキシクロロメチルフェニル体		ラット: RLM, RH, 尿, 糞便 サル: MLM, MH, 血漿, 尿, 胆汁, 糞便 ヒト: HLM, HH, 血漿, 尿, 糞便

代謝物	構造式 ^a	由来
M21 M20 の硫酸抱合体		ラット: RH, 尿 (未処置ラット), 胆汁 サル: MH, 血漿, 尿 (未処置サル), 胆汁 ヒト: HH, 血漿, 尿
M22 ダサチニブのモノオキシド体		ラット: 血漿 (BDC ラット), 胆汁
M23, M23a, M23b ^b M6 のモノヒドロキシ体		ラット: 胆汁, 糞便 サル: MLM, MH, 血漿, 胆汁, 糞便 ヒト: HH, 血漿, 糞便
M24 BMS-749426 ダサチニブのヒドロキシベンジル体		ラット: RLM, RH, 血漿 (BDC ラット), 尿 (BDC ラット), 胆汁, 糞便 サル: MLM, MH, 血漿, 尿, 胆汁, 糞便 ヒト: HLM, HH, 血漿, 尿, 糞便
M25 M4 のピペラジン環の開環体		ラット: 尿 (BDC ラット)
M26 M6 のタウリン抱合体		ラット: 胆汁

代謝物	構造式 ^a	由来
M28a, M28b ^b M4 のヒドロキシ体		サル: MLM, ヒト: HLM
M29a, M29b, M29c ^b ダサチニブのビスヒドロキシ体		サル: MLM ヒト: HLM
M30 M6 のモノヒドロキシ体の硫酸抱合体		サル: MH, 血漿, 胆汁 ヒト: HH, 血漿
M31 ダサチニブのビスヒドロキシ体の硫酸抱合体		サル: MH, 血漿, 胆汁 ヒト: 血漿
M34 M6 のモノヒドロキシN-オキシド体		サル: 血漿, 尿, 胆汁 ヒト: 血漿, 尿
M35a, M35b ^b M9 のグルクロン酸抱合体		サル: 血漿 (M35a), 胆汁 (M35a, M35b) ヒト: 血漿 (M35a), 尿 (M35a)

代謝物	構造式 ^a	由来
M36 M6 のモノヒドロキシ 体のグルクロン酸抱 合体		サル: 胆汁 ヒト: 尿
M37a, M37b^b ダサチニブのモノヒ ドロキシ体のグルク ロン酸抱合体		サル: 血漿, 胆汁 ヒト: 血漿, 尿

RH = ラット肝細胞, MH = サル肝細胞, HH = ヒト肝細胞, RLM = ラット肝ミクロソーム, MLM = サル肝ミクロソーム

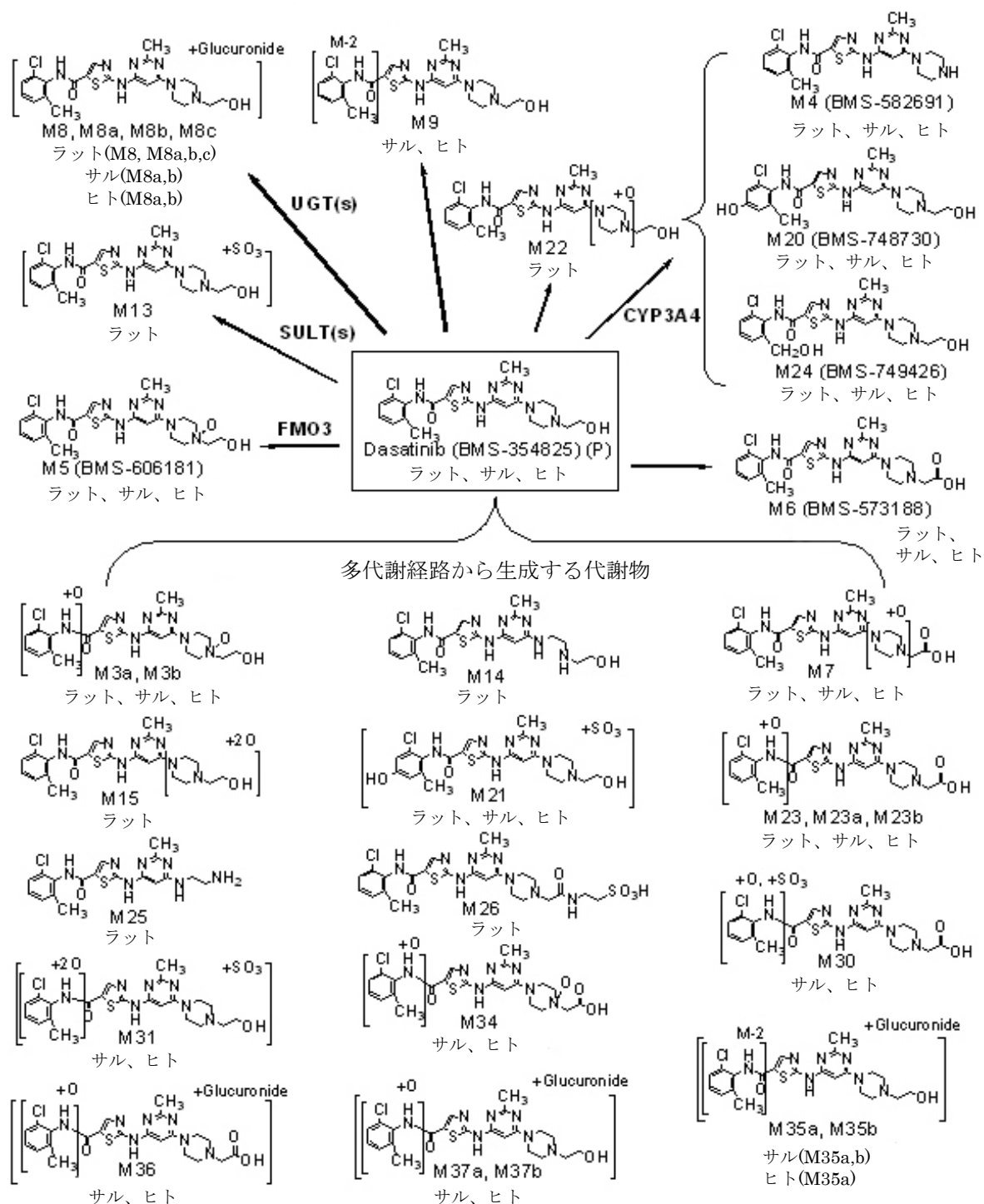
^a M4, M5 及び M6 の構造は、それぞれ BMS-582691, BMS-606181 及び BMS-573188 の合成標品と比較し、HPLC での保持時間及び LC/MS のフラグメントパターンから同定した¹⁹⁾²⁰⁾. M20 と M24 の構造は、HLM あるいは微生物による反応物から単離した BMS-748730 及び BMS-749426 と比較し、同定した¹⁹⁾²¹⁾. その他の代謝物については、ダサチニブ、M4, M5, M6, M20 及び M24 のマススペクトルにおけるフラグメントパターンと比較して推定した.

^b 代謝物 M3, M8, M23, M28, M29, M35 及び M37 について、記号 a, b 又は c はお互い異性体であることを示す. 官能基が付加される正確な位置については不明である.

出典: 表 2.6.5.9-1, 2.6.5.9-2, 2.6.5.10-1, 2.6.5.11

図 5-1: *In vivo* におけるダサチニブの推定代謝経路

主要な代謝経路と代謝物



代謝物 M28a, M28b, M29a, M29b 及び M29c は *in vitro* のみで検出され、上図では示していない。

出典: 表 2.6.5.11

5.1.1 ラット

SD ラットに $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを経口投与 (15 mg/kg, 80 $\mu\text{Ci/kg}$) したとき¹⁹⁾ (表 2.6.5.9-1 薬物動態試験概要表)、並びに SD ラット又はカニューレ挿入ラットに経口又は静脈内投与 (10 mg/kg, 60 $\mu\text{Ci/kg}$) したときのダサチニブの代謝について検討した²⁰⁾ (表 2.6.5.9-2 薬物動態試験概要表)。ラットに $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを経口又は静脈内投与したとき、投与後 1, 4 及び 8 時間の血漿中放射能は主に未変化体によるものであり、血漿中放射能の 34~55%を占めた。主な血漿中代謝物はピペラジン環の *N*-オキシド体である M5、ダサチニブのグルクロン酸抱合体である M8 及び M8c、ダサチニブの硫酸抱合体である M13 であった。わずかに検出されたラットの代謝物として、M4, M6, M14, M22 及び M24 が同定された。

ラットにおいて、胆汁中排泄はダサチニブ及び代謝物の消失に大きく寄与し、尿中排泄の薬剤消失への寄与はわずかであった (第 2.6.4.6 項 薬物動態試験の概要文)。未変化体は、経口投与時には投与量の 6%が胆汁中に排泄され、静脈内投与時には 11%が排泄された。主な胆汁中代謝物は、ピペラジン環の *N*-オキシド体である M5、ヒドロキシ体の硫酸抱合体である M21、グルクロン酸抱合体である M8、カルボン酸体である M6、*N*-脱アルキル化アミン体である M4 であった。わずかに検出された代謝物は、M14, M15, M22, M23, M24 及び M26 であった。カニューレを挿入していない SD ラットにダサチニブを経口投与したときの糞便中放射能は、主に未変化体によるものであり、投与量の 42%が未変化体として糞便中に排泄された。また、投与量の 13%及び 8%がそれぞれカルボン酸体 (M6) 及びヒドロキシ体 (M20) として糞便中に排泄されたが、その他の酸化代謝物である M4, M7, M23a, M23b 及び M24 はそれぞれ 4%未満であった。抱合体や *N*-オキシド化代謝物が検出されなかったことから、胆汁中にみられたこれらの代謝物は糞便として排泄される前に腸内で加水分解又は還元されることが示唆された。

投与経路に関係なく、尿中に排泄された放射能のうち、最も大きな割合を占めたのはピペラジン環の *N*-オキシド体である M5 であったが、それでも投与した放射エネルギーの 8%以下であった。尿中からは、この他にも未変化体、M3a, M3b, M4, M6, M7, M8a, M8b, M14, M20, M21, M24 及び M25 が検出されたが、いずれも 1%未満であった。

以上のように、ラットにおいて、ダサチニブは胆汁中及び尿中に排泄される前に非常に広範に代謝されることが示された。

5.1.2 サル

雄サルに $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを経口投与 (10 mg/kg) したとき¹⁹⁾ (表 2.6.5.9-1 薬物動態試験概要表)、並びにカニューレ挿入雄サルに 10 分間持続静脈内投与 (2 mg/kg) したときのダサチニブの代謝について検討した¹⁹⁾ (表 2.6.5.9-2 薬物動態試験概要表)。血漿中放射能のうち、未変化体が最も大きな割合を占め、投与後 4 時間で血漿中放射能の約 32%を占めた。19 種の代謝物がサルの血漿中から検出された。これら代謝物のうち、最も大きな割合を占めたのは、グルクロン酸抱合体の M8a 及び M6 のモノヒドロキシ体の硫酸抱合体である M30 であった。その他のサルの血漿中代謝物として、M3a, M3b, M4, M5, M6, M7, M8b, M20, M21, M23a, M23b, M24, M31, M34, M35a, M37a 及び M37b が同定された。

ラットと同様に、 $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを経口及び静脈内投与した放射能の大部分がそれぞれ糞便中又は胆汁中に排泄されたが、尿中への排泄は少なく、10%未満であった（第 2.6.4.6 項 薬物動態試験の概要文）。静脈内投与後、サル胆汁中に排泄された未変化体はわずかであり、投与量の約 3%であった。胆汁中から 21 種類の代謝物が同定された。サルにおける主な胆汁中代謝物は、モノヒドロキシ体の硫酸抱合体である M21、カルボン酸体である M6、M6 のモノオキシド体である M7、及び M6 のモノヒドロキシ体の硫酸抱合体である M30 であった。他に、投与量の 5%未満に相当する代謝物として、M3a, M3b, M4, M5, M8a, M8b, M20, M23a, M23b, M24, M31, M34, M35a, M35b, M36, M37a 及び M37b が検出された。カニューレを挿入していないサルに経口投与後の糞便中放射能は、主に未変化体によるものであり、投与量の 25%が未変化体として糞便中に排泄された。また、投与量の 14%及び 12%がそれぞれカルボン酸体（M6）及びヒドロキシ体（M20）として糞便中に排泄され、その他にも酸化代謝物である M4, M7, M9, M23a, M23b 及び M24 が検出された。ラットと同様に、糞便中から抱合体や *N*-オキシド化に関連した代謝物が検出されなかったことから、これら胆汁代謝物は糞便として排泄される前に腸内で加水分解又は還元されることが示唆された。

ラットと同様に、サルにおける主な尿中代謝物は、ピペラジン環の *N*-オキシド体である M5 であったが、その尿中への排泄率は投与量の 7%以下であった。この他にも未変化体、M3a, M3b, M4, M6, M7, M8a, M8b, M20, M21, M24 及び M34 が尿中から検出されたが、いずれも 1%未満であった。

以上のように、サルにおいて、ダサチニブは胆汁中及び尿中に排泄される前に非常に広範に代謝されることが示された。

5.1.3 ヒト

8 例の健康成人男子に $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを経口投与（100 mg, 120 μCi ）したときのダサチニブの代謝について検討した¹⁹⁾（表 2.6.5.9-1 薬物動態試験概要表）。ヒトにおけるダサチニブの代謝はラット及びサルと類似していた。血漿中放射能のうち、最も大きな割合を占めたのは未変化体であり、投与後 2 時間で血漿中放射能の約 26%を占めた。サル血漿から検出された 19 種の代謝物がヒトの血漿からも検出された。投与後 2 時間のヒト血漿からダサチニブのヒドロキシ体である M20、M20 の硫酸抱合体である M21、及び M6 のモノヒドロキシ体の硫酸抱合体である M30 が検出され、血漿中放射能に対する割合はそれぞれ 13, 10 及び 7%であった。この他にも M3a, M3b, M4, M5, M6, M7, M8a, M8b, M23a, M23b, M24, M31, M34, M35a, M37a 及び M37b が血漿中から検出されたが、いずれも血漿中放射能の 5%未満であった。

ラット及びサルで観察されたように、ヒトにおいても $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを経口投与した放射能の大部分が糞便中に排泄された。尿中への排泄は少なく、投与量の 4%未満であった（第 2.6.4.6 項 薬物動態試験の概要文）²⁹⁾。主な糞便中代謝物はダサチニブのヒドロキシ体である M20 であり、投与量の 31%が M20 として糞便中に排泄された。また、投与量の 19%が未変化体として糞便中に排泄され、その他にもサルの糞便中から検出された 6 種類の酸化代謝物（M4, M6, M9, M23a, M23b 及び M24）がヒトにおいても検出された。ラット及びサルと同様に、糞便中から抱合体や *N*-オキシド化に関連した代謝物が検出されなかった。ラットやサルの胆汁中には抱合体や *N*-オキ

シド化に関連した代謝物が認められ、これら胆汁代謝物は糞便として排泄される前に腸内で加水分解又は還元されていることが示されており、ヒトにおいても同様のことが起こり得ると考えられる。

更に、ラットやサルと同様に、ヒトにおける経口投与後の主な尿中代謝物は、ピペラジン環の *N*-オキシド体である M5 であったが、その尿中への排泄率は投与量の 1.4% であった。この他にも未変化体、M3a, M3b, M4, M6, M7, M8a, M20, M21, M24, M34, M35a, M36, M37a 及び M37b が尿中から検出されたが、いずれも投与量の 0.3% 以下であった。

以上のように、ラットやサルと同様に、ヒトにおいてもダサチニブは排泄される前に非常に広範に代謝されることが示された。

5.2 *In vitro* 代謝

[¹⁴C]ダサチニブを用いて、ラット、サル及びヒト肝ミクロソーム並びに肝細胞における *in vitro* 代謝を検討した²²⁾ (表 2.6.5.10-1 薬物動態試験概要表)。肝細胞系では、ダサチニブの代謝はサルが最も速く (3 時間の変換率 39%)、ヒト (22%) 及びラット (11%) の順であった。肝ミクロソームでも同様の傾向が認められ、サル、ヒト及びラット肝ミクロソームで 3 時間の変換率はそれぞれ 72, 65 及び 46% であった。

肝細胞における代謝プロファイルは、ラット、サル及びヒトの間で定性的に類似していた²²⁾。ラット、サル及びヒト肝細胞のインキュベーションにより、酸化代謝物と抱合体の両方が生成した。10 種類の代謝物 (M4~M7, M20, M21, M23a, M23b, M24 及び M30) がヒト肝細胞のインキュベーションにより生成し、サル肝細胞においてもこれら代謝物は検出された。ラット肝細胞においては M4~M6, M20, M21 及び M24 のみが検出された。

それぞれの動物種の肝細胞において観察された酸化代謝物は各動物種のミクロソームのインキュベーションによっても生成された²²⁾。合計で 16 種類の代謝物 (M3a, M3b, M4~M7, M9, M20, M23a, M23b, M24, M28a, M28b, M29a, M29b 及び M29c) がミクロソームのインキュベーションにより同定された。これらのうち、13 種類の代謝物が (M3a, M3b, M4~M6, M9, M20, M24, M28a, M28b, M29a, M29b 及び M29c) がヒト肝ミクロソームの系で検出され、これら代謝物はすべてサル肝ミクロソームでも検出された。ラット肝ミクロソームでは M3a, M3b, M4~M6, M20, 及び M24 のみが検出された。サル及びヒト肝ミクロソームにおいて、水酸化体である M20 及び M24 が最も生成量が多い代謝物であった。これらを合わせると、サル及びヒトにおける生成量は総放射エネルギーのそれぞれ 30% 及び 39% に相当した。一方、ラット肝ミクロソームでは、ピペラジン環の *N*-オキシド体である M5 が最も生成量が多い代謝物であり、総放射エネルギーの 37% であった。これらの結果は、サル及びヒトにおいて M20 及び M24 が主要な代謝物であるのに対し、ラットでは M5 が主要な代謝物であるという *in vivo* の成績と矛盾しない成績であった。

ダサチニブの代謝に寄与する多様な酵素を同定するための予備的な試験において、遺伝子組み換えヒト CYP 酵素を用い、ダサチニブ濃度を 1, 10 及び 100 µM としてインキュベーションした⁷⁾ (表 2.6.5.10-2 薬物動態試験概要表)。ヒト肝で観察される各 CYP 酵素の発現系において、ダサチニブの消失で表される代謝速度から、CYP3A4 がダサチニブの代謝に大きく寄与する主要な

代謝酵素として同定され、その他の酵素によっても代謝され得ると考えられた。ヒト ADME 試験の結果を基に、より詳細に代謝を検討するヒト肝ミクロソーム及び酵素発現系（CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 4A11 及び FMO3）における追加試験を実施した。試験には [^{14}C]ダサチニブを用い、主要な代謝物である M4, M5, M6, M20 及び M24 の生成に関与する酵素を同定した²¹⁾ (表 2.6.5.10-3 薬物動態試験概要表)。In vivo 試験において、ラット、サル及びヒトから複数のダサチニブのグルクロン酸抱合体が認められたが、ダサチニブのグルクロン酸抱合化に関与するウリジンジホスフェートグルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 酵素については同定されていない。酵素発現系において、[^{14}C]ダサチニブは CYP1A1, 1A2, 1B1, 3A5, 3A4 及び FMO3 により代謝され、M4, M5, M20 及び M24 を生成したが、CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 又は 4A11 による M4, M5, M20 及び M24 への代謝は認められなかった。ヒト肝における各 CYP 及び FMO3 酵素の相対的な存在量から、CYP3A4 が M4, M20 及び M24 を生成する主要な酵素であり、FMO3 が M5 を生成する主要な酵素と考えられた。この推定はヒト肝ミクロソームを用いた阻害試験の成績で、M4, M20 及び M24 の生成が CYP を全般的に阻害する 1-aminobenzotriazole 及び CYP3A4 を特異的に阻害するケトコナゾール、トレアンドマイシン及び抗 CYP3A4 抗体により阻害されたことから支持された²¹⁾。温度に敏感な FMO3 酵素を不活性化するが CYP 酵素の活性は維持する処置として、ヒト肝ミクロソーム又は FMO3 発現系を 45°C で 5 分間、インキュベートした。この処置により M5 の生成が阻害された。代謝物 M6 はいずれの発現系酵素においても検出されなかったが、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝 S9 のインキュベーションにより生成した。これらの知見から、ダサチニブの代謝による M6 の生成には酸化還元酵素が関与している可能性が示唆される。ヒト肝ミクロソームにおいて、M4, M5, M20 及び M24 の生成に濃度依存性が認められた。M4, M5, M20 及び M24 の生成はミカエリス・メンテン型の速度式で表現され、触媒効率 ($V_{\max}/K_m$) はそれぞれ 10.8, 14.2, 279, 及び 10.0 $\mu\text{L}/\text{mg protein}/\text{min}$ であった²¹⁾ (表 2.6.5.10-4 薬物動態試験概要表)。 $V_{\max}/K_m$ 比から、CYP3A4 は M4 や M24 と比べて M20 をかなり効率よく生成すると考えられた。この結果は、ヒトにおいて M20 がダサチニブの投与量の 31%を占めているのに対し、M4 及び M24 は、それぞれ投与量の 4.2%以下であることと矛盾しない成績であった¹⁹⁾ (表 2.6.5.9-1 薬物動態試験概要表)。

以上のように、in vitro と in vivo 試験の結果から、ラット、サル及びヒトにおいてダサチニブは多数の酸化代謝物及び抱合体へと代謝されることが示された。また、CYP3A4, FMO3 及び未同定の酸化還元酵素を含む多種の酵素がダサチニブの代謝に寄与している。ヒトにおいて、代謝物 M4, M20 及び M24 は合計で投与量の 38%に相当しており、CYP3A4 がダサチニブの代謝クリアランスに大きく寄与する主要な酵素であると考えられた。その他の酵素、すなわち FMO3、酸化還元酵素、及び UGTs のダサチニブの代謝への寄与の程度については、現在のところ不明である。

5.3 ヒトチトクローム P450 酵素の誘導あるいは阻害

初めに、in vitro でヒトプレグナン X レセプター (hPXR) 転写活性化試験法により、ダサチニブが CYP3A4 を誘導する可能性について評価した。ダサチニブの濃度は 0.1, 1, 10 及び 25 μM とし、リファンピシンを陽性対照として 0.1, 1, 5 及び 10 μM の濃度で検討した⁷⁾ (表 2.6.5.12-1 薬

物動態試験概要表)。試験に用いたダサチニブの濃度では、CYP3A4 の hPXR 依存性のトランス活性化を促進しなかったが、リファンピシンは濃度に依存して hPXR を 2~37 倍活性化した。これらの結果から、ダサチニブには hPXR の活性化を介した CYP3A4 の誘導作用がほとんどないと考えられた。

ダサチニブが肝 CYP 酵素 (CYP1A2, 2B6, 2C9 及び 3A4) を誘導する可能性について、更にヒト肝細胞による検討を加えた⁵⁾(表 2.6.5.12-2 薬物動態試験概要表)。この試験では、3 例のドナーから得られたヒト肝細胞の初代培養を用い、ダサチニブ濃度を 0.2, 1, 5 及び 25 μM とした。陽性対照である 3-methylcholanthrene (2 μM)、フェノバルビタール (1000 μM) 及びリファンピシン (10 μM) では陽性対照として適切に酵素活性と CYP mRNA 発現レベルが増加したが、ダサチニブでは明らかな酵素活性及び mRNA 発現の増加は認められなかった⁵⁾。これらの試験成績から、25 μM (約 12.2 $\mu\text{g/mL}$) までの濃度で、ダサチニブは CYP1A2, 2B6, 2C9 及び 3A4 の酵素活性を誘導しないと考えられた。試験した最高濃度は、ダサチニブ 70 mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与したときの CML 患者における C_{max} の 100 倍を超える値である²³⁾。これらの成績から、CYP1A2, 2B6, 2C9 又は 3A4 で主に代謝される併用薬剤の曝露量を低下させる可能性はかなり低いと考えられる。

0.1~50 μM (0.05~24.4 $\mu\text{g/mL}$) の濃度でダサチニブが肝 CYP 酵素 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4) を阻害する可能性について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した (表 2.6.5.12-3 及び 2.6.5.12-4 薬物動態試験概要表)。更に、ダサチニブが同じ濃度範囲で CYP 酵素に対し、時間依存的な代謝様式を示すかどうか評価した。ダサチニブは 50 μM までの濃度範囲で CYP1A2, 2B6, 2C19, 2D6 又は 2E1 を阻害しなかったが、CYP2A6, 2C8 及び 2C9 を阻害し、 IC_{50} 値それぞれ 35, 12 及び 50 μM であった。また、ダサチニブは CYP3A4 を阻害し、ミダゾラム及びテストステロンを基質とした場合の IC_{50} は、それぞれ 18 及び 10 μM であった。ダサチニブによる CYP2C8 の阻害について、競合阻害モデルで算出される K_i 値 (阻害定数) は 3.6 μM であった⁶⁾ (表 2.6.5.12-3 薬物動態試験概要表)。ダサチニブは CYP3A4 に対して時間依存的な阻害を示し、ミダゾラムをプローブ基質とした場合には、 K_i 値 (不活性化の最大速度定数の 1/2 の速度に達する濃度) 及び k_{inact} 値 (不活性化の最大速度定数) がそれぞれ 1.9 μM 及び 0.022 min^{-1} であった。その他の酵素については時間依存的な阻害を示す傾向は観察されなかった。今回のヒト肝ミクロソームにおける阻害試験の結果は、先に実施した個々の CYP 発現系による試験で、CYP1A2, 2C9, 2C19 及び 2D6 に対する IC_{50} 値が 32 μM 以上であったという成績と矛盾しない成績であった。また、ダサチニブは CYP3A4 を時間依存的に阻害すると考えられた⁷⁾。

ダサチニブによる CYP3A4 の時間依存型阻害の程度について K_i 値及び k_{inact} 値を算出し、時間依存型阻害を示すことが知られているジルチアゼムとエリスロマイシンと比較した²⁴⁾。ジルチアゼムの K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 2.8 μM 及び 0.013 min^{-1} であり、エリスロマイシンではそれぞれ 5.1 μM 及び 0.030 min^{-1} であった⁶⁾ (表 2.6.5.12-4 薬物動態試験概要表)。これらの成績から、*in vitro* において、ダサチニブはジルチアゼム及びエリスロマイシンと類似した阻害特性を有することが示された。

CML 患者において、ダサチニブ 70 mg を 1 日 2 回、反復投与したときの定常状態時の C_{max} 平均値が 0.12 μM (57 ng/mL, 変動係数 65%)²³⁾であり、 C_{max}/K_i 比は 0.1 未満となることから、CYP2C8

の基質となる薬剤との併用により薬物間相互作用が発現する可能性は低いと考えられた²⁵⁾。ダサチニブによる CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 及び 2E1 の阻害についても同様に、各酵素の IC₅₀ 値から、これら酵素の基質となる薬剤との併用により薬物間相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。また、*in vitro* での阻害パラメータと定常状態時のダサチニブの血漿中濃度から、ダサチニブによる CYP3A4 の阻害は弱いと考えられるが、時間依存型の阻害様式であるため、*in vivo* での阻害の強さを予測することは困難である。

6 排泄

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける静脈内投与後あるいは動脈内投与後（ラット）の全身クリアランスを検討した（表 2.6.5.3-1, -3, -4 及び-5 薬物動態試験概要表）。マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるダサチニブの全身クリアランスは 62, 26, 25 及び 34 mL/min/kg であった（表 3-1）。また、マウス、ラット、イヌ及びサルにおける経口投与時の終末消失相半減期は 2～5 時間であった。

6.1 ラット

マスバランス試験において、雄 SD ラットに $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ（15 mg/kg, 80 $\mu\text{Ci/kg}$ ）を 80 mM クエン酸緩衝液（pH 3.1）に溶解して単回経口投与したときの尿中及び糞便中放射能排泄量を検討した²⁶⁾（表 2.6.5.13 薬物動態試験概要表）。この試験では、ラット（3 匹）から様々な時間間隔で投与後 168 時間まで尿及び糞便を採取した。168 時間までに投与した放射能の 6.5%が尿中に排泄され、そのうち 0.7%が未変化体に相当した。投与した放射能の大部分（76.4%）は糞便中に排泄された。また、ケージを洗浄した際の残渣試料に含まれた放射能は 6.7%であった。投与後 168 時間後の屠殺動物に残存した平均放射エネルギーは投与した放射能の 0.31%であり、この時間までにはほぼ完全に放射能は排泄されていたと考えられた。放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間の放射能排泄率は 75%を超えていた。

カニューレ挿入ラット（雄）に $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ（10 mg/kg, 60 $\mu\text{Ci/kg}$ ）を 50 mM 酢酸緩衝液（pH 4.0）に溶解して単回で経口又は静脈内投与し（各処置に 2 匹）、尿中及び胆汁中放射能排泄量を検討した²⁰⁾（表 2.6.5.14 薬物動態試験概要表）。投与後 12 時間まで尿を採取した。経口及び静脈内投与後、投与した放射能のそれぞれ約 3.2%及び 12.0%が尿中に排泄され、胆汁中にはそれぞれ 35.8%及び 67.4%が排泄された。また、経口投与したラットの消化管に投与した放射能の 53%が残存していた。尿中及び胆汁中に排泄された放射能のうち未変化体は、それぞれ投与量の 0.7%未満及び 12%未満であった。このように、経口及び静脈内投与後の胆汁中放射能排泄率は尿中排泄率と比較して高いことから、ラットにおいて、胆汁中排泄はダサチニブとその代謝物の消失に大きく寄与し、主要な排泄経路であると考えられた。

6.2 サル

マスバランス試験において、3 匹の雄カニクイザルに $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ（10 mg/kg, 30 $\mu\text{Ci/kg}$ ）を 80 mM クエン酸緩衝液（pH 3.1）に溶解して単回経口投与したときの尿中及び糞便中放射能排泄量を検討した²⁷⁾（表 2.6.5.13 薬物動態試験概要表）。この試験では、様々な時間間隔で投与後 168 時間まで尿及び糞便を採取した。168 時間までに投与した放射能の 3.0%が尿中に排泄され、大部分（76.8%）は糞便中に排泄された。また、ケージを洗浄した際の残渣試料に含まれた放射能は 8.8%であり、これを含めた全体の放射能排泄率は 88.7%であった。放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間の放射能排泄率は約 80%であった。

カニューレ挿入カニクイザル（雄）に $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ（2 mg/kg, 30 $\mu\text{Ci/kg}$ ）を 80 mM クエン酸

緩衝液 (pH 3.1) に溶解して単回静脈内投与し (各処置に 3 匹)、尿中及び胆汁中放射能排泄量を検討した²⁸⁾ (表 2.6.5.14 薬物動態試験概要表)。投与後 72 時間まで尿、胆汁及び糞便を採取し、放射エネルギーを測定した結果、投与後 72 時間までの尿中、胆汁中及び糞便中放射能排泄率は、それぞれ 9.9%, 67.2%及び 13.7%であった。この結果から、サルにおいて胆汁中排泄はダサチニブとその代謝物の消失に大きく寄与する主要な排泄経路であることが示された。また、ダサチニブ及びその代謝物の腸管への分泌が示唆された。

6.3 ヒト

ADME 試験において、8 例の健康成人男子に^[14C]ダサチニブ (100 mg, 120 µCi) をクエン酸緩衝溶液で単回経口投与したときの尿中及び糞便中放射能排泄量を検討した²⁹⁾ (表 2.6.5.13 薬物動態試験概要表)。この試験では、様々な時間間隔で投与後 216 時間まで尿及び糞便を採取した。216 時間までに、投与した放射能の大部分 (85.3%) は糞便中に排泄された。一方、放射能の尿中排泄率は投与量のわずか 3.6%であり、未変化体は投与量の約 0.1%であった。

ラット、サル及びヒトにおける各採取試料における放射能排泄率を表 6-1 に示す。

表 6-1: ラット、サル及びヒトにおける^[14C]ダサチニブ投与後の放射能排泄率の要約

動物種	投与量 (投与経路)	試料採取 間隔	放射能の排泄率 (%)			
			尿	胆汁	糞便	合計
ラット	15 mg/kg (経口)	0-168 時間	6.5	NA	76.4	82.9 ^a
BDC ラット	10 mg/kg (経口)	0-12 時間	3.2	35.8	NC	39.0 ^b
	10 mg/kg (静注)	0-12 時間	12.0	67.4	NC	79.4
サル	10 mg/kg (経口)	0-168 時間	3.0	NA	76.8	79.8 ^c
BDC サル	2 mg/kg (静注)	0-72 時間	9.9	67.2	13.7	90.8
ヒト	100 mg (経口)	0-216 時間	3.6	NA	85.3	88.9

^a ケージを洗浄した際の残渣試料に含まれた放射能は 6.7%で、投与後 168 時間後の屠殺動物に残存した平均放射エネルギーは投与した放射能の 0.31%であり、これらを含めた排泄率の合計は 89.8%であった。

^b 経口投与後 12 時間でラットの消化管に投与した放射能の 53%が残存しており、これを含めた排泄率の合計は 92.0%であった。

^c 投与後 168 時間でケージを洗浄した際の残渣試料に含まれた放射能は 8.84%であり、これを含めた全体の放射能排泄率は 88.6%であった。

NA: 該当せず

NC: 採取せず

7 薬物動態学的薬物相互作用

非臨床試験において、薬物動態学的相互作用試験は実施していない。

8 その他の薬物動態試験

その他の非臨床薬物動態試験は実施していない。

9 考察及び結論

マウス、ラット、イヌ及びサルを含む複数の動物種における非臨床試験を実施し、*in vitro* 及び *in vivo* においてダサチニブの吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。また、主要な毒性試験（GLP 適合）の評価のサポートとして、TK を評価した。ラット及びサルが毒性試験の主要な動物種である。

TK 試験（GLP 適合）において、ラット、ウサギあるいはサルの血漿中ダサチニブ濃度をバリデートされた LC/MS/MS 法により測定した。このバリデートされた LC/MS/MS 法は高感度で、真度及び精度に優れた測定法であった。探索的試験ではその他に LC/MS、LC/MSⁿ、LC/UV、液体シンチレーションカウンタ又は液体クロマトグラフィー/ラジオクロマトグラフィー分析（放射能測定用）の分析法を用いた。

ダサチニブはマウス、ラット、イヌ及びサルに経口投与後、速やかに吸収された。単回経口投与後の生物学的利用率の平均値は 14～34%であった。ラット及びサルにおいて、ダサチニブの全身曝露量は投与量に依存し、明らかな性差は認められなかった。1 日 1 回の反復投与後に顕著な蓄積は観察されなかった。Caco-2 細胞系におけるダサチニブの透過係数は約 102 nm/sec であり、これはヒトにおける経口吸収が 50%以上である薬物と同程度の値である。ダサチニブは Caco-2 細胞を用いた透過性試験において P 糖蛋白の基質であることが示されたが、P 糖蛋白ノックアウトマウスにおけるダサチニブの吸収は野生型マウスと類似していた。また、Caco-2 細胞を用いた透過性分析の結果、ダサチニブは P 糖蛋白の阻害剤ではないことから、P 糖蛋白の基質となる薬剤との併用により薬物間相互作用を引き起こす可能性は低い。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血清に対するダサチニブの蛋白結合率は高かった (> 91%)。血漿中濃度に対する血液中濃度比は 1.1 (ラット) ～1.8 (ヒト) であり、血球への分布が認められた。マウス、ラット、イヌ、及びサルにおける定常状態分布容積 (V_{ss}) の平均値はそれぞれの動物種の全身水分量より大きいことから、ダサチニブは血管外に広範囲にわたって分布すると考えられた。ラットに [¹⁴C]ダサチニブを経口投与後、ダサチニブはラットの組織に広範囲にわたって分布した。投与量に対する組織中放射能の割合が最も高かった組織は消化管及び肝臓であった。妊娠ラットに [¹⁴C]ダサチニブを単回経口投与後、放射能は胎盤を通過し、胎児にまで分布した。胎児組織中の放射能レベルは母動物組織よりも低かった。また、授乳期ラットに [¹⁴C]ダサチニブを単回経口投与後、放射能は乳汁中へ分泌された。

ヒトにおけるダサチニブの代謝経路はラットやサルと定性的に類似していた。ヒト、ラット及びサルから同定された代謝物は、ヒドロキシクロロメチルフェニル体、ピペラジン環の N-オキシド体、及びヒドロキシエチル部位の N-脱アルキル化体、ヒドロキシエチル部位のカルボン酸への酸化、ダサチニブのグルクロン酸及び硫酸抱合体、又は酸化代謝物であった。ヒトの血漿中代謝物のプロファイルはサルと非常に類似しており、ヒトで認められたすべての代謝物はサルの血漿中にも存在した。ラット、サル及びヒトの血漿から検出された薬剤に関連する化合物のうち、最も多量に存在したものは未変化体であった。

種々の動物種及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた *in vitro* 試験から得られた代謝プロファイルは *in vivo* から得られたプロファイルと矛盾しないものであった。ダサチニブの酸化的

代謝には CYP3A4、FMO3 及び未同定の酸化還元酵素を含む多数の酵素が関与していた。酸化代謝物である M4、M20 及び M24 は、*in vitro* においてほとんどが CYP3A4 により生成されており、ヒトの *in vivo* ではダサチニブの投与量の 38% に相当する量であったことから、CYP3A4 はダサチニブの代謝クリアランスに大きく寄与する主要な代謝酵素であると考えられた。しかしながら、その他の酵素、すなわち FMO3、酸化還元酵素、及び UGTs のダサチニブの代謝への寄与の程度については、現在のところ不明である。

マウス、ラット、イヌ及びサルにおいてダサチニブの全身クリアランスは 25 (イヌ) ~ 62 mL/min/kg (マウス) の範囲であり、中程度から高値のクリアランスを示した。経口投与後の終末消失相 $t_{1/2}$ は 2 (マウス) ~ 5 時間 (イヌ) の範囲であった。ラット、サル及びヒトに [14 C]ダサチニブを経口投与後、ダサチニブ由来の放射能は主に糞便中に排泄 (> 76%) され、尿中への排泄は投与量の 7% 未満であった。胆管カニューレ挿入ラット及びサルに [14 C]ダサチニブを静脈内投与後、胆汁中に排泄された放射能は約 67% であり、尿中には約 10~12% が排泄された。更に、胆管カニューレ挿入サルでは、糞便中に約 14% が排泄されており、ダサチニブ及びその代謝物の腸管への分泌が示唆された。胆汁中排泄と同様に腸分泌がヒトにおける糞便中への排泄に寄与している可能性がある。サルの胆汁中には未変化体は投与量の 3% であり、尿中未変化体は 0.1% であった。ラットにおいてもサルと同様に、胆汁中及び尿中放射能の未変化体の画分はわずかであったことから、これら動物種でダサチニブの消失に大きく寄与しているのは代謝であると考えられた。また、ヒトにおいても代謝はダサチニブの消失に大きく寄与していた。

ダサチニブはヒト肝細胞において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、あるいは CYP3A4 を誘導しなかった。また、これら知見と同様に、*in vitro* においてダサチニブは hPXR を活性化しなかった。したがって、ダサチニブが CYP 酵素を誘導することによる薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。ダサチニブはヒトミクロソーム系で CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 及び 2E1 の酵素活性をほとんど阻害しなかったが、CYP2C8 に対しては阻害作用を示し、CYP3A4 では時間依存型の阻害作用を示した。ヒト肝ミクロソームにおいて、CYP2C8 の競合阻害の K_i 値は 3.6 μ M (1756 ng/mL) あり、CYP3A4 の時間依存型阻害の K_i 値及び K_{inact} 値はそれぞれ 1.9 μ M (927 ng/mL) 及び 0.022 min⁻¹ であった。慢性骨髄性白血病 (CML) 患者に 70 mg を 1 日 2 回、反復投与したときの定常状態時の C_{max} は約 0.12 μ M (57 ng/mL, 変動係数 65%) であった²³⁾。CYP2C8 阻害について、 C_{max}/K_i 比は 0.1 未満であり、CYP2C8 の基質となる薬剤とダサチニブとの併用による薬物間相互作用が発現する可能性は低い。*In vitro* における阻害パラメータ値と定常状態時の血漿中濃度からは、ダサチニブは CYP3A4 に対して弱い阻害作用を示すと予測される。しかし、CYP3A4 に対しては時間依存型の阻害様式であることから、*in vivo* での CYP3A4 阻害の強さを評価することは困難であった。

以上のように、ヒトと比較したマウス、ラット、イヌ及びサルにおけるダサチニブの吸収、分布、代謝及び排泄のプロファイルから、ダサチニブとその代謝物の安全性を評価するのにこれら動物種は適当であったと考えられた。

10 参考文献

- 1) [REDACTED]. Quantitative determination of BMS-354825 in rat K₃EDTA plasma by LC/MS/MS, Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.1-1 項)
- 2) [REDACTED]. Quantitative determination of BMS-354825 in monkey K₃EDTA plasma by LC/MS/MS, Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.1-3 項)
- 3) [REDACTED]. Quantitative determination of BMS-354825 in rabbit K₃EDTA plasma by LC/MS/MS, Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.1-2 項)
- 4) [REDACTED]. Partial Method Validation for the Quantitative Determination of BMS-354825 and BMS-582691 in 1:1 Human Serum/Dialysis Buffer by LC/MS/MS, Report. Advion BioServices. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.1-5 項)
- 5) [REDACTED]. *In Vitro* Assessment of BMS-354825 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes, Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.4-5 項)
- 6) [REDACTED]. *In Vitro* Evaluation of BMS-354825 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes, Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.4-6 項)
- 7) [REDACTED]. Preclinical Evaluation of the Pharmacokinetics and Metabolism of BMS-354825, Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.7-1 項)
- 8) [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]. BMS-354825: One-Month Intermittent Dose Oral Toxicity Study in Rats (Study No. DS02158), Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.3.2-3 項)
- 9) [REDACTED]. BMS-354825: Six-Month Oral Toxicity Study in Rats (DS03072), Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.3.2-4 項)
- 10) [REDACTED]. BMS-354825: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rats (Study DN04078), Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.3.5.2-1 項)
- 11) [REDACTED]. BMS-354825: Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rabbits (Study DN04080), Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.3.5.2-3 項)

- 12) [REDACTED], [REDACTED]. BMS-354825: Single-Dose Oral Toxicity Study in Monkeys (Study DS02147), Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.3.1-2 項)
- 13) [REDACTED], [REDACTED], Pearson RC. BMS-354825: One-Month Intermittent Dose Oral Toxicity Study in Monkeys (Study No. DS02159), Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.3.2-7 項)
- 14) [REDACTED], [REDACTED]. Nine Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys (DS03073), Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.3.2-8 項)
- 15) [REDACTED]. Tissue Distribution of Radioactivity in Male Long-Evans Rats Following Oral Administration of [^{14}C]BMS-354825 (Study No. MBA00038), Report. [REDACTED], 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.3-1 項)
- 16) [REDACTED]. Lacteal Excretion and Fetal Tissue Distribution of Radioactivity in Pregnant Female Sprague Dawley Rats and Tissue Distribution of Radioactivity in Male and Non-Pregnant Female Sprague Dawley Rats Following Oral Administration of [^{14}C]BMS-354825-08 (Study ID. [REDACTED] 6108-518), Report. [REDACTED], 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.3-3 項)
- 17) [REDACTED]. *In Vitro* Protein Binding Determination of BMS-582691 in Human Serum Using Equilibrium Dialysis, Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.3-2 項)
- 18) [REDACTED] and [REDACTED]. Determination of BMS-354825 and BMS-582691 in 1:1 Human Serum/Dialysis Buffer in an In Vitro Protein Binding Study. Advion Biosciences, Inc. Bionalytical Study Report 05264BTH_BPN.DOC. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.1-4 項)
- 19) [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]. Biotransformation of [^{14}C]Dasatinib (BMS-354825) in Rats, Monkeys, and Humans, Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.4-2 項)
- 20) [REDACTED], [REDACTED]. Biotransformation of [^{14}C] BMS-354825 after Intravenous and Oral Administration to Bile Duct Cannulated Rats, Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.4-1 項)
- 21) [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Christopher L. Identification of Enzymes Involved in the Oxidative Metabolism of [^{14}C]Dasatinib (BMS-354825), Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.4-4 項)
- 22) [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]. Biotransformation of [^{14}C]Dasatinib in Hepatocyte and Liver Microsomal Preparations from Rat, Monkey and Human, Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.4-3 項)

- 23) Ascending-Dose Studies in Chronic Myelogenous Leukemia Patients Resistant or Intolerant to Imatinib Mesylate - Preliminary Pharmacokinetic Data for Study CA180002 (as of [REDACTED], 20[REDACTED]), Report. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.3-29 項)
- 24) Zhou, S, Chan SY, Goh BC, Chan E, Duan W, Huang M, McLeod HL. Mechanism-Based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 by Therapeutic Drugs. Clin. Pharmacokinet. 2005;44(3):279-304. (第 4.3-32 項)
- 25) Bjornsson TD, Callaghan JT, Einhoff HJ et.al. Perspective: The Conduct of *In Vitro* and *In Vivo* Drug-Drug Interaction Studies: A Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) Perspective. Drug Metabolism and Disposition. 2003;31(7):815-832. (第 4.3-3 項)
- 26) [REDACTED]. Mass Balance of Radioactivity After Oral Administration of [¹⁴C]BMS-354825 to Male Rats (Study No. MBA00096), Report. [REDACTED], 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.5-1 項)
- 27) [REDACTED]. Pharmacokinetics of Radiolabeled BMS-354825 and Excretion of Radioactivity after Oral Administration of [¹⁴C]BMS-354825 to Male Cynomolgus Monkeys (Study No. MBA00097), Report. [REDACTED], 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.5-2 項)
- 28) [REDACTED]. Biliary Excretion of Radioactivity after Intravenous Administration of [¹⁴C]BMS-354825 to Male Cynomolgus Monkeys (Study No. MBA00127), Report. [REDACTED], 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 4.2.2.5-3 項)
- 29) [REDACTED]. [¹⁴C]BMS-354825: Total Radioactivity Analysis of Clinical Trial Samples for Clinical Protocol Number CA180019 (Study No. MBA00129), Report. [REDACTED], 20[REDACTED]. BMS Document Control No. [REDACTED]. (第 5.3.3.1-3 項)

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験概要表

ブリストル・マイヤーズ株式会社

目 次

2.6.5.1	薬物動態試験：一覧表.....	4
2.6.5.2	分析方法及びバリデーション試験.....	8
2.6.5.3	薬物動態試験：単回投与後の吸収.....	9
表 2.6.5.3-1:	薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス）	10
表 2.6.5.3-2:	薬物動態試験：単回投与後の吸収（野生型及びP糖蛋白ノックアウトマウス）	11
表 2.6.5.3-3:	薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）	12
表 2.6.5.3-4:	薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）	13
表 2.6.5.3-5:	薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）	14
表 2.6.5.3-6:	薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）	15
2.6.5.4	薬物動態試験：反復投与後の吸収.....	16
表 2.6.5.4-1:	反復投与後の吸収（ラット）	17
表 2.6.5.4-2:	反復投与後の吸収（ラット）	18
表 2.6.5.4-3:	反復投与後の吸収（ラット）	19
表 2.6.5.4-4:	反復投与後の吸収（ラット）	21
表 2.6.5.4-5:	反復投与後の吸収（ウサギ）	22
表 2.6.5.4-6:	反復投与後の吸収（サル）	23
表 2.6.5.4-7:	反復投与後の吸収（サル）	24
表 2.6.5.4-8:	反復投与後の吸収（サル）	25
2.6.5.5	薬物動態試験：分布	27
表 2.6.5.5-1:	組織内分布（Long-Evans ラット）	28
表 2.6.5.5-2:	組織内分布（Long-Evans ラット）	30
表 2.6.5.5-3:	組織内分布（SD ラット）	32
表 2.6.5.5-4:	組織内分布（SD ラット）	36
2.6.5.6	薬物動態試験：血清蛋白結合	39
2.6.5.7	薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験	40
表 2.6.5.7-1:	妊娠ラットにおける薬物動態試験	41
表 2.6.5.7-2:	妊娠ラットにおける薬物動態試験	43
表 2.6.5.7-3:	妊娠ラットにおける薬物動態試験	45
表 2.6.5.7-4:	妊娠ラットにおける薬物動態試験（全身オートラジオグラフィー）	47
表 2.6.5.7-5:	授乳期ラットにおける薬物動態試験	51
表 2.6.5.7-6:	授乳期ラットにおける薬物動態試験	52

2.6.5.8	その他の分布試験.....	53
2.6.5.9	薬物動態試験：IN VIVO での代謝.....	54
表 2.6.5.9-1:	In vivo における代謝（SD ラット、カニクイザル及びヒト）.....	55
表 2.6.5.9-2:	In vivo における代謝（胆管カニューレ挿入ラット及びカニクイザル）	57
2.6.5.10	薬物動態試験：IN VITRO での代謝.....	60
表 2.6.5.10-1:	In vitro における代謝.....	61
表 2.6.5.10-2:	In vitro における代謝（反応のフェノタイピング）.....	63
表 2.6.5.10-3:	In vitro における代謝（特定の代謝物の生成に寄与する酵素の同定）.....	64
表 2.6.5.10-4:	In vitro における代謝（ $V_{\max}$ 及び K_m の算出）.....	66
2.6.5.11	薬物動態試験：推定代謝経路.....	67
2.6.5.12	薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害.....	69
表 2.6.5.12-1:	薬物代謝酵素の誘導又は阻害作用の可能性の検討.....	70
表 2.6.5.12-2:	薬物代謝酵素の誘導及び阻害.....	71
表 2.6.5.12-3:	薬物代謝酵素の誘導及び阻害.....	73
表 2.6.5.12-4:	薬物代謝酵素の誘導及び阻害.....	75
2.6.5.13	薬物動態試験：排泄.....	76
2.6.5.14	薬物動態試験：胆汁中排泄.....	77
2.6.5.15	薬物動態試験：薬物間相互作用.....	78
2.6.5.16	薬物動態試験：その他.....	79
表 2.6.5.16-1:	Caco-2 透過性及び P 糖蛋白阻害.....	80
表 2.6.5.16-2:	ジゴキシンの透過性に対する影響.....	81

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

薬物動態試験の概要

治験薬: ダサチニブ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載場所
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験					
分析法バリデーション試験	ラット、ウサギ及びサル血漿、ヒト血清/透析緩衝液 (1:1)	該当せず	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study DDBS008 Study 930010742 Study DDBS007 Study 930011547	第 4.2.2.1-1 項 第 4.2.2.1-2 項 第 4.2.2.1-3 項 第 4.2.2.1-5 項
2.6.5.3 単回投与後の吸収					
単回投与	マウス	静脈内、経口	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
単回投与	P 糖蛋白ノックアウトマウス	経口	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
単回投与	ラット	動脈内、経口、門脈内	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
単回投与	イヌ	静脈内、経口	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
単回投与	サル	静脈内、経口	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
単回投与 (GLP 適用)	サル	経口	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study DS02147	第 4.2.3.1-2 項
2.6.5.4 反復投与後の吸収					
14 日間反復投与	ラット	経口	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
1 ヶ月間反復投与 (GLP 適合)	ラット	経口	社	Study DS02158	第 4.2.3.2-3 項
6 ヶ月間反復投与 (GLP 適合)	ラット	経口	社	Study DS03072	第 4.2.3.2-4 項
2 週間反復投与 (GLP 適合)	ラット	経口	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study DN04078	第 4.2.3.5.2-1 項
12 日間反復投与 (GLP 適合)	ウサギ	経口	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study DN04080	第 4.2.3.5.2-3 項

薬物動態試験の概要

治験薬: ダサチニブ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載場所
12 日間反復投与	サル	経口	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
1 ヶ月間反復投与 (GLP 適合)	サル	経口 (経鼻挿管)	社	Study DS02159	第 4.2.3.2-7 項
9 ヶ月間反復投与 (GLP 適合)	サル	経口	社	Study DS03073	第 4.2.3.2-8 項
2.6.5.5 分布					
放射能の組織内分布	ラット	経口 (単回)	社	Study MBA00038	第 4.2.2.3-1 項
全身オートラジオグラフィー	ラット	経口 (単回)	社	Study 6108-518	第 4.2.2.3-3 項
2.6.5.6 血清蛋白結合					
<i>In vitro</i> 血清蛋白結合	マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血清	<i>In vitro</i> インキュベーション	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study MAP005 Study 930011593	第 4.2.2.7-1 項 第 4.2.2.3-2 項
2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験					
放射能の胎盤通過及び乳汁への移行	ラット	経口 (単回)	社	Study 6108-518	第 4.2.2.3-3 項
全身オートラジオグラフィー	ラット	経口 (単回)	社	Study 6108-518	第 4.2.2.3-3 項
2.6.5.8 その他の分布試験					
血球への分布	マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血液	<i>In vitro</i> インキュベーション	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
2.6.5.9 <i>In vivo</i> での代謝					
ラット、サル及びヒトにおける代謝	ラット、サル、ヒト	経口 (単回)	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study 930011321	第 4.2.2.4-2 項
胆管カニューレ挿入 (BDC) ラット及びサルにおける代謝	BDC ラット、BDC サル	経口、静脈内 (単回)	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ 社	Study 930010531 Study 930011321	第 4.2.2.4-1 項 第 4.2.2.4-2 項

薬物動態試験の概要

治験薬: ダサチニブ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載場所
2.6.5.10 <i>In vitro</i> での代謝					
肝ミクロソーム及び肝細胞における代謝の比較	ラット、サル及びヒトの肝ミクロソーム並びに肝細胞	<i>In vitro</i> インキュベーション	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社	Study 930011324	第 4.2.2.4-3 項
酸化代謝に関与する酵素の同定	cDNA 発現系	<i>In vitro</i> インキュベーション	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
代謝物 M4, M5, M6, M20 及び M24 への代謝に関与する酵素の同定	ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝 S9、cDNA 発現系	<i>In vitro</i> インキュベーション	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社	Study 930011323	第 4.2.2.4-4 項
代謝物 M4, M5, M20 及び M24 への代謝における Km 及び Vmax 値の算出	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i> インキュベーション	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社	Study 930011323	第 4.2.2.4-4 項
2.6.5.11 推定代謝経路					
ダサチニブの <i>in vivo</i> 代謝経路の検討	ラット、サル、ヒト	経口、静脈内	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社	Study 930010531 Study 930011321	第 4.2.2.4-1 項 第 4.2.2.4-2 項
2.6.5.12 薬物代謝酵素の誘導/阻害					
hPXR 転写活性化アッセイによる CYP3A4 誘導の評価	HepG2/C3A 細胞	<i>In vitro</i> インキュベーション	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
ヒト肝初代培養細胞における CYP 酵素誘導作用の評価	肝細胞	<i>In vitro</i> インキュベーション	社	Study 930011325	第 4.2.2.4-5 項
ヒト肝ミクロソームにおける酵素阻害作用の評価	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i> インキュベーション	社	Study 930011322	第 4.2.2.4-6 項
ヒト肝ミクロソームによる CYP3A4 に対する時間依存性阻害作用の評価	ヒト肝ミクロソーム	<i>In vitro</i> インキュベーション	社	Study 930011322	第 4.2.2.4-6 項
2.6.5.13 排泄					
ラット、サル及びヒトにおける経口投与後の放射能のマスバランス	ラット、サル、ヒト	経口 (単回)	社	Study MBA00096 Study MBA00097 Study CA180-019 Total Radioactivity	第 4.2.2.5-1 項 第 4.2.2.5-2 項 第 5.3.3.1-3 項

薬物動態試験の概要

治験薬: ダサチニブ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載場所
2.6.5.14 胆汁中排泄					
胆管カニューレ挿入ラット（経口、静脈内投与）及びサル（静脈内投与）における放射能の胆汁中排泄	BDC ラット、BDC サル	経口、静脈内（単回）	██████ 社、 ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社	Study 930010531 Study MBA00127	第 4.2.2.4-1 項 第 4.2.2.5-3 項
2.6.5.15 薬物間相互作用					
該当なし					
2.6.5.16 その他					
Caco-2 細胞におけるダサチニブの透過性及び GF-120919（P 糖蛋白阻害剤）の影響	Caco-2 細胞	<i>In vitro</i> インキュベーション	ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
Caco-2 細胞におけるジゴキシンの透過性に対するダサチニブの影響	Caco-2 細胞	<i>In vitro</i> インキュベーション	ブリストル・マイヤーズ スクイブ 社	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

動物種	ラット	ウサギ	サル	ヒト	ヒト
マトリックス	血漿	血漿	血漿	(血清:透析緩衝液/1:1)	(血清:透析緩衝液/1:1)
被験物質	ダサチニブ	ダサチニブ	ダサチニブ	ダサチニブ	BMS-582691 (M4)
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
容量/量	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL
検量線範囲 回帰モデル	2-2000 ng/mL 二次式、重み=1/x	2-2000 ng/mL 二次式、重み=1/x	2-2000 ng/mL 二次式、重み=1/x	1-1000 ng/mL 二次式、重み=1/x ²	1-1000 ng/mL 二次式、重み=1/x ²
再現性 (% CV) 日内変動 日間変動	4.6%以内 ND	0.8%以内 ND	3.2%以内 3.2%以内	6.3%以内 ND	7.5%以内 ND
真度 (%Deviation)	± 13.9%以内	± 4.7%以内	± 5.2%以内	± 14.5%以内	± 11.5%以内
安定性 室温 -20°C 凍結・融解	24 時間 14 週間 3 サイクル	24 時間 4 週間 ND	24 時間 17 週間 3 サイクル	ND 18 日間 ND	ND 18 日間 ND
試験番号	Study DDBS008 (第 4.2.2.1-1 項)	Study 930010742 (第 4.2.2.1-2 項)	Study DDBS007 (第 4.2.2.1-3 項)	Study 930011547 (第 4.2.2.1-5 項)	Study 930011547 (第 4.2.2.1-5 項)
分析方法を使用した試験番号	Study DN04078 (第 4.2.3.5.2-1 項) Study DS02158 (第 4.2.3.2-3 項) Study DS03072 (第 4.2.3.2-4 項)	Study DN04080 (第 4.2.3.5.2-3 項)	Study DS02147 (第 4.2.3.1-2 項) Study DS02159 (第 4.2.3.2-7 項) Study DS03073 (第 4.2.3.2-8 項)	Study 930011593 (第 4.2.2.3-2 項) Study 930011548 (第 4.2.2.1-4 項)	Study 930011593 (第 4.2.2.3-2 項) Study 930011548 (第 4.2.2.1-4 項)

ND: 測定せず。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

表 2.6.5.3-1: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス）

試験名又は内容: マウスにおけるダサチニブの単回投与薬物動態試験

被験物質: ダサチニブ
GLP 適用: 不適

動物種 / 系統	ヌードマウス		
試験番号	Study MAP005		
記載場所	第 4.2.2.7-1 項		
性別（雄 / 雌） / 動物数	雌 / 15 匹 (1 ポイント当たり 3 匹)	雌 / 15 匹 (1 ポイント当たり 3 匹)	雌 / 15 匹 (1 ポイント当たり 3 匹)
給餌	自由摂取	自由摂取	自由摂取
溶媒 / 剤型	プロピレングリコール: 水 (1:1) / 溶液	プロピレングリコール: 水 (1:1) / 溶液	プロピレングリコール: 水 (1:1) / 溶液
投与方法	静脈内投与	経口投与	経口投与
投与量 (mg/kg)	10	5	15
試料（全血、血漿、血清等）	血清	血清	血清
分析（対象）物質	ダサチニブ	ダサチニブ	ダサチニブ
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ:			

投与量 (mg/kg)	10	5	15
パラメータ / 投与経路	静脈内	経口	経口
C _{max} (μg/mL)	–	0.051	0.16
AUC(0-24) (μg·h/mL)	2.7	0.22	0.58
T _{max} (h)	–	2	2
CL (mL/min/kg)	61.7	–	–
V _{ss} (L/kg)	4.2	–	–
t _{1/2} (h)	0.9	2.5	2.0
生物学的利用率 (%)	–	17	14

ダサチニブはマウスにおいて中程度のクリアランスを示す。経口生物学的利用率は約 14 及び 17%であり、5 及び 15 mg/kg の間で類似していた。

表 2.6.5.3-2: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（野生型及び P 糖蛋白ノックアウトマウス）

試験名又は内容: 野生型及び P 糖蛋白ノックアウトマウスにおける単回投与薬物動態試験

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統	マウス / FVB	
試験番号	Study MAP005	
記載場所	第 4.2.2.7-1 項	
性別（雄 / 雌） / 動物数	雄 / 3 匹 / ポイント	雄 / 3 匹 / ポイント
給餌	自由摂取	自由摂取
溶媒 / 剤型	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.6） / 溶液	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.6） / 溶液
投与方法	経口投与	経口投与
投与量（mg/kg）	10	10
試料（全血、血漿、血清等）	血清	血清
分析（対象）物質	ダサチニブ	ダサチニブ
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS

PK パラメータ:

投与量（mg/kg）	10（野生型）	10（P 糖蛋白ノックアウト）
パラメータ / 投与経路	経口	経口
C _{max} （μg/mL）	0.34	0.20
AUC(0-8)（μg·h/mL）	1.02	0.53
T _{max} （h）	0.25	0.25
8 時間後の胃腸内容物中ダサチニブ量 （投与量に対する%）	15.0 ± 4.5	14.2 ± 6.9

経口吸収は野生型と P 糖蛋白ノックアウトマウスで類似しており、P 糖蛋白はダサチニブの吸収に大きく寄与していないようであった。

表 2.6.5.3-3: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

試験名又は内容: ラットにおけるダサチニブの単回投与薬物動態試験

被験物質: ダサチニブ
GLP 適用: 不適

動物種 / 系統	SD ラット		
試験番号	Study MAP005		
記載場所	第 4.2.2.7-1 項		
性別（雄 / 雌） / 動物数	雄 / 3 匹	雄 / 3 匹	雄 / 3 匹
給餌	前夜～投与後 4 時間まで絶食	前夜～投与後 4 時間まで絶食	前夜～投与後 4 時間まで絶食
溶媒 / 剤型	プロピレングリコール：水 (1:1) / 溶液	プロピレングリコール：水 (1:1) / 溶液	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.6)
投与方法	10 分間動脈内投与	経口投与	30 分間門脈内投与
投与量 (mg/kg)	10	10	10
試料（全血、血漿、血清等）	血漿	血漿	血漿
分析（対象）物質	ダサチニブ	ダサチニブ	ダサチニブ
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ:			

投与量 (mg/kg)	10	10	10
パラメータ / 投与経路	動脈内	経口	門脈内
C _{max} (μg/mL)	—	0.24 ± 0.09	3.7 ± 0.6
AUC(0-24) (μg·h/mL)	6.8 ± 2.3	1.9 ± 1.0	7.7 ± 2.7
T _{max} (h)	—	2.3 ± 3.3	0.5 ± 0.0
CL (mL/min/kg)	26.4 ± 7.8	—	—
V _{ss} (L/kg)	6.3 ± 2.2	—	—
t _{1/2} (h)	3.3 ± 0.9	3.1 ± 0.3	6.7 ± 3.0
生物学的利用率 (%)	—	27 ± 15	114 ± 39
10 時間後までの尿中ダサチニブ排泄量 (投与量に対する%)	1.6 ± 0.5	0.2 ± 0.04	0.5 ± 0.2

ラットにおける全身クリアランスは中程度であった。動脈内投与時と比較して門脈投与時の全身曝露量に低下は認められず、初回通過効果はほとんど認められなかった。

表 2.6.5.3-4: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（イヌ）

試験名又は内容: イヌにおけるダサチニブの単回投与薬物動態試験

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統	ビーグル犬	
試験番号	Study MAP005	
記載場所	第 4.2.2.7-1 項	
性別（雄 / 雌） / 動物数	雄 / 3 匹	雄 / 3 匹
給餌	前夜～投与後 4 時間まで絶食	前夜～投与後 4 時間まで絶食
溶媒 / 剤型	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.6） / 溶液	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.6） / 溶液
投与方法	10 分間静脈内投与	経口投与
投与量（mg/kg）	1.2	3
試料（全血、血漿、血清等）	血漿	血漿
分析（対象）物質	ダサチニブ	ダサチニブ
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ:		

投与量（mg/kg）	1.2	3
パラメータ / 投与経路	静脈内	経口
C _{max} （μg/mL）	－	0.14 ± 0.04
AUC(0-24)（μg·h/mL）	0.82 ± 0.20	0.68 ± 0.17
T _{max} （h）	－	0.75 ± 0.25
CL（mL/min/kg）	25 ± 6.3	－
V _{ss} （L/kg）	4.7 ± 0.8	－
t _{1/2} （h）	4.2 ± 2.0	5.0 ± 1.8
生物学的利用率（%）	－	34 ± 13
24 時間後までの尿中ダサチニブ排泄量 （投与量に対する%）	0.7 ± 0.3	0.8

イヌにおける全身クリアランスは中程度であり、生物学的利用率は低～中程度であった。

表 2.6.5.3-5: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）

試験名又は内容: サルにおけるダサチニブの単回投与薬物動態試験

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統	カニクイザル			
試験番号	Study MAP005			
記載場所	第 4.2.2.7-1 項			
性別（雄 / 雌） / 動物数	雄 / 3 匹	雄 / 3 匹	雄 / 3 匹	雄 / 2 匹
給餌	前夜～投与後 4 時間まで絶食	前夜～投与後 4 時間まで絶食	前夜～投与後 4 時間まで絶食	前夜～投与後 4 時間まで絶食
溶媒 / 剤型	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.6) / 溶液	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.6) / 溶液	経口カプセル (遊離塩基)	経口カプセル (塩酸塩)
投与方法	静脈内投与	経口投与	経口投与	経口投与
試料（全血、血漿、血清等）	血漿	血漿	血漿	血漿
分析（対象）物質	ダサチニブ	ダサチニブ	ダサチニブ	ダサチニブ
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ:				

投与量	2 mg/kg (遊離塩基の溶液)	5 mg/kg (遊離塩基の溶液)	4.7 mg/kg (遊離塩基のカプセル)	4.9 mg/kg (塩酸塩のカプセル)
パラメータ / 投与経路	静脈内	経口	経口	経口
C _{max} (μg/mL)	—	0.17 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.08
AUC(0-24) (μg·h/mL)	0.98 ± 0.11	0.37 ± 0.02	0.30 ± 0.18	0.25
T _{max} (h)	—	0.6 ± 0.1	2.3 ± 1.6	3.4
CL (mL/min/kg)	34 ± 4.1	—	—	—
V _{ss} (L/kg)	3.5 ± 0.1	—	—	—
t _{1/2} (h)	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.4	—	—
生物学的利用率 (%)	—	15.2 ± 2.1	13 ± 8	10.3
24 時間後までの尿中ダサチニブ排泄量 (投与量に対する%)	0.7 ± 0.3	0.1 ± 0.1	0.04 ± 0.01	0.03

サルにおける全身クリアランスは中程度であった。ダサチニブのカプセル剤では、溶液による投与と比較して経口生物学的利用率がわずかに低かった。遊離塩基とその塩酸塩の間で曝露量は同程度であった。

表 2.6.5.3-6: 薬物動態試験：単回投与後の吸収（サル）

試験名又は内容: サルにおけるダサチニブの単回投与トキシコキネティクス試験

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 適

動物種 / 系統	カニクイザル		
試験番号	Study DS02147		
記載場所	第 4.2.3.1-2 項		
性別（雄 / 雌） / 動物数	雄 / 2 匹、雌 / 2 匹	雄 / 2 匹、雌 / 2 匹	雄 / 2 匹、雌 / 2 匹
給餌	一晩絶食	一晩絶食	一晩絶食
溶媒 / 剤型	80 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 3.2）	80 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 3.2）	80 mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH 3.2）
投与方法	経口投与	経口投与	経口投与
投与量 (mg/kg)	15	25	45
試料（全血、血漿、血清等）	血漿	血漿	血漿
分析（対象）物質	ダサチニブ	ダサチニブ	ダサチニブ
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS

PK パラメータ:

投与量 (mg/kg)	15		25		45	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	0.757	1.492	1.079	0.828	1.763	2.107
AUC(0-24) (µg·h/mL)	2.225	2.760	5.373	3.801	7.771	8.745
T _{max} (h)	1	1	1.5	1.5	1	2

サルにおける単回経口投与後の曝露量は用量に依存し、全身曝露量に明らかな性差は認められなかった。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

表 2.6.5.4-1: 反復投与後の吸収（ラット）

試験名又は内容: ラットの 14 日間探索毒性試験におけるダサチニブのトキシコキネティクスの検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統	SD ラット		
試験番号	Study MAP005		
記載場所	第 4.2.2.7-1 項		
性別（雄 / 雌） / 動物数	雄 / 3 匹、雌 / 3 匹	雄 / 3 匹、雌 / 3 匹	雄 / 3 匹、雌 / 3 匹
給餌	自由摂取	自由摂取	自由摂取
溶媒 / 剤型	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.6)	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.6)	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.6)
投与方法	経口投与	経口投与	経口投与
投与量 (mg/kg)	1	15	30
試料（全血、血漿、血清等）	血漿	血漿	血漿
分析（対象）物質	ダサチニブ	ダサチニブ	ダサチニブ
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS

PK パラメータ:

投与量 (mg/kg)		1		15		30	
パラメータ / 性別	試験日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	1 日目	0.03	0.02	0.17	0.28	0.26	0.68
	14 日目	0.01	0.01	0.07	0.09	-	-
AUC(0-24) (µg·h/mL)	1 日目	0.07	0.05	1.45	1.57	2.91	5.11
	14 日目	0.04	0.04	0.90	0.93	-	-
T _{max} (h)	1 日目	2	2	2	2	4	2
	14 日目	2	2	12	12	-	-

雌雄ラットのいずれも 1 及び 14 日目に AUC は投与量と共に増加した。1 及び 15 mg/kg で雌雄の曝露量は類似していたが、30 mg/kg では雌ラットの方が 1 日目の曝露量が大きかった。1 及び 15 mg/kg では 1 日目の曝露量と比較して反復投与 14 日目で雌雄とも曝露量が低下した。なお、14 日目までに動物が死亡したため、30 mg/kg では比較が出来なかった。

表 2.6.5.4-2: 反復投与後の吸収（ラット）

試験名又は内容: ラットの1ヵ月間歇経口投与毒性試験におけるダサチニブのトキシコキネティクスの検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 適

動物種 / 系統	SD ラット		
試験番号	Study DS02158		
記載場所	第 4.2.3.2-3 項		
性別（雄 / 雌） / 動物数	雄 / 15 匹, 雌 / 15 匹	雄 / 15 匹, 雌 / 15 匹	雄 / 15 匹, 雌 / 15 匹
給餌	自由摂取	自由摂取	自由摂取
溶媒 / 剤型	80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液	80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液	80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液
投与方法	経口投与	経口投与	経口投与
投与量	1 mg/kg/日を 5 日間連続投与後、2 日間休薬（4 サイクル）	15 mg/kg/日を 5 日間連続投与後、2 日間休薬（4 サイクル）	25 mg/kg/日を 5 日間連続投与後、2 日間休薬（4 サイクル）
試料（全血、血漿、血清等）	血漿	血漿	血漿
分析（対象）物質	ダサチニブ	ダサチニブ	ダサチニブ
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ:			

投与量 (mg/kg/日)		1		15		25	
パラメータ / 性別	試験日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax (ng/mL)	1 日目	7.9	9.8	96.1	88.4	102.1	184.2
	26 日目	6.6	13.4	57.7	51.8	49	63.8
AUC(0-24) (ng·h/mL)	1 日目	34	45	937	920	1315	1737
	26 日目	32	41	827	705	951	944
Tmax (h)	1 日目	4	4	8	8	8	4
	26 日目	4	2	8	2	4	4

雌ラットの曝露量は雄と類似していた。Cmax は投与量比より低い増加を示したが、1 及び 26 日目の AUC は概ね投与量に比例した。15 及び 25 mg/kg/日の投与量で、26 日目の AUC は雌雄いずれも 1 日目よりも小さかった。

表 2.6.5.4-3: 反復投与後の吸収（ラット）

試験名又は内容: ラットの6ヵ月間毒性試験におけるダサチニブのトキシコキネティクスの検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 適

動物種 / 系統

SD ラット

試験番号

Study DS03072

記載場所

第4.2.3.2-4 項

性別（雄 / 雌） / 動物数

1 投与量当たり雌雄各9匹

給餌

自由摂取

溶媒 / 剤型

80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液

投与方法

経口投与

投与量（mg/kg/日）

低、中用量群では投与量を1.5及び4 mg/kg/日とした。高用量では1～7週目に15 mg/kg/日、8～16週目に10 mg/kg/日、17週目からは8 mg/kg/日とした（15/10/8 mg/kg/日）。

試料（全血、血漿、血清等）

血漿

分析（対象）物質

ダサチニブ

分析方法

LC/MS/MS

PK パラメータ:

投与量（mg/kg）		1.5		4		15/10/8 ^a	
パラメータ / 性別	試験日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} （ng/mL）	1日目	11.9	11.2	39.8	34.7	116.1	92.3
	13週目	8.3	12.0	46.7	29.7	49.0	82.1
	26週目	15.8	24.6	29.8	52.9	120.3	109.6
AUC(0-T) ^b （ng/mL・h）	1日目	72.6	62.9	250.9	244.3	1335.2	1077.0
	13週目	48.2	114.2	241.0	194.1	564.2	972.6
	26週目	87.7	104.1	322.7	416.3	551.4	777.3

試験名又は内容: ラットの6ヵ月間毒性試験におけるダサチニブのトキシコキネティクスの検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 適

動物種 / 系統

SD ラット

投与量 (mg/kg)		1.5		4		15/10/8 ^a	
パラメータ / 性別	試験日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Tmax (h)	1 日目	4.0	4.0	4.0	4.0	8.0	4.0
	13 週目	4.0	2.0	2.0	4.0	8.0	2.0
	26 週目	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0

1.5~4 mg/kg/日でラットに26週間反復投与したときの全身曝露量はほぼ投与量に比例した。高用量でAUCは投与量比を若干上回る比率で増加した。Cmaxは試験した用量範囲で投与量に比例して増加した。全身曝露量に性差はみられなかった。26週間後の全身曝露量に一貫した蓄積や低下は認められなかった。

^a 高用量群では、1~7週目まで15 mg/kg/日、8~16週目まで10 mg/kg/日、17週目以降は8 mg/kg/日で投与した。

^b 0時間から投与後8~24時間までの間で定量可能であった時間までのAUC。

表 2.6.5.4-4: 反復投与後の吸収（ラット）

試験名又は内容: ラットでの生殖・発生毒性試験におけるダサチニブのトキシコキネティクスの検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 適

動物種 / 系統

ラット / CrI:CD[®] (SD) IGS BR

試験番号

Study DN04078

記載場所

第 4.2.3.5.2-1 項

性別（雄 / 雌） / 動物数

1 投与量当たり雌各 10 匹

給餌

自由摂取

溶媒 / 剤型

80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液

投与方法

経口投与

投与量（mg/kg/日）

妊娠 6～15 日に 2.5, 5, 10 又は 20 mg/kg を 1 日 1 回

試料（全血、血漿、血清等）

血漿

分析（対象）物質

ダサチニブ

分析方法

LC/MS/MS

PK パラメータ:

投与量（mg/kg/日）	2.5	5	10	20
パラメータ / 性別	雌	雌	雌	雌
C _{max} （ng/mL）	21.1	43.7	128.2	107.2
AUC(0-T) ^a （ng・h/mL）	105 ^b	239 ^b	1490	1270

妊娠ラットにおけるダサチニブの全身曝露量は投与量と相関した。2.5 と 5 mg/kg/日の間で AUC はほぼ投与量に比例して増加したが、5 と 10 mg/kg/日の間では AUC は投与量比以上に増加した。10 と 20 mg/kg/日の間で、全身曝露量に増加はみられなかった。

^a 0 時間から投与後 24 時間までの AUC。

^b 0 時間から投与後 8 時間までの AUC。

表 2.6.5.4-5: 反復投与後の吸収（ウサギ）

試験名又は内容: ウサギでの生殖・発生毒性試験におけるダサチニブのトキシコキネティクスの検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 適

動物種 / 系統 NZW ウサギ
 試験番号 Study DN04080
 記載場所 第 4.2.3.5.2-3 項
 性別（雄 / 雌） / 動物数 1 投与量当たり雌各 5 匹
 給餌 自由摂取
 溶媒 / 剤型 80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液
 投与方法 経口投与
 投与量（mg/kg/日） 妊娠 7～19 日に 0.5, 2 又は 6 mg/kg を 1 日 1 回
 試料（全血、血漿、血清等） 血漿
 分析（対象）物質 ダサチニブ
 分析方法 LC/MS/MS
 PK パラメータ:

投与量（mg/kg）		0.5	2	6
パラメータ / 性別	試験日	雌	雌	雌
C _{max} （ng/mL）	19 日目	14 ± 11	63 ± 16	227 ± 111
AUC(0-T)（ng・h/mL） ^a	19 日目	44 ± 35 ^b	248 ± 94	834 ± 213

妊娠ウサギにおける全身曝露量は投与量に相関した。0.5 と 2 mg/kg/日の間及び 2 と 6 mg/kg/日の間で AUC はほぼ投与量に比例して増加した。

^a 0 時間から投与後 24 時間までの AUC。^b 0 時間から投与後 8 時間までの AUC。

表 2.6.5.4-6: 反復投与後の吸収（サル）

試験名又は内容: サルでの間歇経口投与毒性試験におけるダサチニブのトキシコキネティクスの検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統 カニクイザル
 試験番号 Study MAP005
 記載場所 第 4.2.2.7-1 項
 性別（雄 / 雌） / 動物数 雄 / 1 匹、雌 / 1 匹
 給餌 自由摂取
 溶媒 / 剤型 50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液(pH 4.2-4.6)
 投与方法 経口投与
 投与量 1, 10, 15, 25 又は 62.5 mg/kg/日で 5 日間連続投与後、2 日間休薬を 2 サイクル
 試料（全血、血漿、血清等） 血漿
 分析（対象）物質 ダサチニブ
 分析方法 LC/MS/MS
 PK パラメータ:

投与量 (mg/kg/日)		1		10		15		25		62.5	
パラメータ / 性別	試験日	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/mL)	1 日目	0.01	0.02	0.43	0.36	0.57	0.36	0.92	1.1	2.28	2.84
	12 日目	ND ^a	ND ^a	0.16	0.15	0.07	0.51	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b
AUC(0-24) (µg·h/mL)	1 日目	0.08	0.03	1.32	0.83	1.65	1.31	7.09	4.72	8.47	10.62
	12 日目	ND ^a	ND ^a	0.76	0.49	0.64	0.96	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b

雌雄サルの全身曝露量は投与量の増加とともに増加した。1, 10, 15 及び 25 mg/kg/日で雌サルの方が低い曝露量を示したが、62.5 mg/kg/日では雌の方が高かった。1, 10 及び 15 mg/kg/日での反復投与後、雌雄ともに 1 日目と比較して 12 日目の曝露量の方が低かった。25 及び 62.5 mg/kg/日の高用量群については、毒性発現により 12 日目以前に試験を中止した。

^a 血漿中濃度が定量下限未満で算出できなかった。

^b 該当せず（12 日目以前に死亡したため）。

表 2.6.5.4-7: 反復投与後の吸収（サル）

試験名又は内容: サルでの 1 ヶ月間間歇経口投与毒性試験におけるダサチニブのトキシコキネティクスの検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 適

動物種 / 系統	カニクイザル		
試験番号	Study DS02159		
記載場所	第 4.2.3.2-7 項		
性別（雄 / 雌） / 動物数	雄 / 4 匹、雌 / 4 匹	雄 / 4 匹、雌 / 4 匹	雄 / 4 匹、雌 / 4 匹
給餌	自由摂取	自由摂取	自由摂取
溶媒 / 剤型	87.5 mM クエン酸ナトリウム 緩衝液	87.5 mM クエン酸ナトリウム 緩衝液	87.5 mM クエン酸ナトリウム 緩衝液
投与方法	経口投与（経鼻挿管）	経口投与（経鼻挿管）	経口投与（経鼻挿管）
投与量	1, 5 又は 15 mg/kg/日で 5 日連続投与後、2 日間休薬を 4 サイクル		
試料（全血、血漿、血清等）	血漿	血漿	血漿
分析（対象）物質	ダサチニブ	ダサチニブ	ダサチニブ
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ:			

投与量（mg/kg/日）		1		5		15	
パラメータ / 性別	試験日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Cmax（ $\mu\text{g/mL}$ ）	1 日目	0.020	0.011	0.091	0.093	0.480	0.399
	26 日目	0.012	0.008	0.050	0.064	0.154	0.374
AUC(0-24)（ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）	1 日目	0.036	0.017	0.206	0.221	1.162	1.053
	26 日目	0.034	0.016	0.181	0.280	0.774	0.976
Tmax（h）	1 日目	1.5	1	1.5	1	1	1.5
	26 日目	2	1.5	1.5	2	1.5	1.5

1 及び 15 mg/kg/日の間で、Cmax 及び AUC は投与量比以上に増加した。ダサチニブの全身曝露量に性差はみられなかった。雌雄共に 26 日目の AUC は 1 日目と同程度であり、26 日間間歇投与してもダサチニブは蓄積しないと考えられた。

表 2.6.5.4-8: 反復投与後の吸収（サル）

試験名又は内容: カニクイザルでの9ヵ月間経口投与毒性試験におけるダサチニブのトキシコキネティクスの検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 適

動物種 / 系統 カニクイザル
 試験番号 Study DS03073
 記載場所 第4.2.3.2-8 項
 性別（雄 / 雌） / 動物数 1 投与量当たり雌雄各 6 匹
 給餌 自由摂取
 溶媒 / 剤型 80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液
 投与方法 経口投与
 試料（全血、血漿、血清等） 血漿
 分析（対象）物質 ダサチニブ
 分析方法 LC/MS/MS
 PK パラメータ:

投与量 (mg/kg/日) ^a		1		3/2 ^b		10/6/4.5 ^c	
パラメータ / 性別	試験日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (ng/mL)	1 日目	16.4 ± 14.1	11.8 ± 9.6	50.2 ± 41.7	55.6 ± 23.7	291.1 ± 219.7	244.7 ± 97.6
	100 日目 (15 週目)	13.0 ± 9.1	17.5 ± 10.9	22.7 ± 5.7	47.4 ± 49.5	115.7 ± 85.4	68.9 ± 41.4
	195 日目 (28 週目)	11.8 ± 6.8	19.8 ± 14.1	21.0 ± 15.5	29.4 ± 5.0	ND ^f	ND ^f
	282 日目 (41 週目)	28.7 ± 9.9	31.3 ± 9.2	55.5 ± 14.6	52.4 ± 4.3	ND ^f	ND ^f
AUC(0-T) (ng·h/mL) ^d	1 日目	38.2 ± 27.9	26.3 ± 18.0	148.7 ± 59.6	130.5 ± 37.9	949.0 ± 431.1	755.2 ± 227.9
	100 日目 (15 週目)	36.5 ± 21.3	38.6 ± 18.1	107.3 ± 18.3	118.2 ± 75.6	315.9 ± 179.4	206.4 ± 87.3
	195 日目 (28 週目)	27.1 ± 13.7	36.0 ± 21.0	85.7 ± 57.2	79.1 ± 15.2	ND ^f	ND ^f
	282 日目 (41 週目)	56.2 ± 17.7	54.1 ± 14.6	146.3 ± 28.3	93.1 ± 16.9	ND ^f	ND ^f

試験名又は内容: カニクイザルでの9ヵ月間経口投与毒性試験におけるダサチニブのトキシコキネティクスの検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 適

動物種 / 系統

カニクイザル

投与量 (mg/kg/日) ^a		1		3/2 ^b		10/6/4.5 ^c	
パラメータ / 性別	試験日	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Tmax (h) ^e	1 日目	1.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 4.0)	1.5 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)
	100 日目 (15 週目)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)
	195 日目 (28 週目)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	ND ^f	ND ^f
	282 日目 (41 週目)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	ND ^f	ND ^f

ダサチニブの全身曝露量は投与量に相関した。1 及び 10 mg/kg/日の間で AUC は投与量比以上に増加した。しかし、100, 195 及び 282 日目では AUC は投与量にほぼ比例して増加した。全身曝露量に性差はみられなかった。41 週間の反復投与で、ダサチニブの曝露量に明らかな蓄積や低下はみられなかった。

^a 連日投与後、2 週目に入ったところで約 1 週間投与を中止し、その後 5 日間連続投与、2 日間休薬のスケジュールを開始した。

^b 毒性発現のため、190 日目 (27 週目) に中用量を 3 mg/kg から 2 mg/kg とした。

^c 毒性発現のため、15 日目 (3 週目) に高用量を 10 mg/kg から 6 mg/kg に変更し、次いで 83 日目 (12 週目) に 6 mg/kg から 4.5 mg/kg とした。

^d 0 時間から定量可能であった時間までの AUC。

^e 中央値 (最小, 最大)

^f 該当せず (毒性発現により高用量群は 26 週目に試験を中止したため)。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

表 2.6.5.5-1: 組織内分布 (Long-Evans ラット)

試験名又は内容: 雄 Long-Evans ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg base/kg, 120 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回投与後の放射能組織内分布試験
 ー組織: 血漿の放射能比の検討

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ
 GLP 適用: 不適

動物種 / 系統 ラット / Long-Evans
 試験番号 Study MBA00038
 記載場所 第 4.2.2.3-1 項
 性別 (雄 / 雌) / 動物数 雄 / 24 匹 (1 サンプルングポイント当たり 3 匹)
 給餌 投与前 9~12 時間から投与後 2~5 時間まで絶食
 溶媒 / 剤型 14 mM 塩酸: 50 mM クエン酸緩衝液 (1: 1.5) の混合溶液 (pH 3.1)
 投与方法 経口投与
 投与量 (mg/kg) 10 mg/kg (120 $\mu\text{Ci/kg}$)
 放射性核種 ^{14}C
 比活性 11.7 $\mu\text{Ci/mg}$
 採取時間 投与後 1, 4 時間
 分析方法 液体シンチレーションカウンター

組織 / 臓器	組織: 血漿中濃度比	
	1 時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差)	4 時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差)
副腎	8.17 $\pm$ 1.60	12.8 $\pm$ 2.25
血液	1.00 $\pm$ 0.0758	1.04 $\pm$ 0.0798
骨 (大腿骨)	NA	0.852 $\pm$ 0.0358
骨髄 (大腿骨)	2.88 $\pm$ 0.796	5.68 $\pm$ 0.353
脳	0.0530 $\pm$ 0.0918	0.0735 $\pm$ 0.000850
盲腸	1.84 $\pm$ 0.122	27.3 $\pm$ 11.6
眼球	5.78 $\pm$ 9.20	1.15 $\pm$ 0.763
心臓	1.69 $\pm$ 0.548	2.82 $\pm$ 0.206
大腸	1.53 $\pm$ 0.471	8.28 $\pm$ 5.63
小腸	613 $\pm$ 184	44.5 $\pm$ 25.9

試験名又は内容: 雄 Long-Evans ラットにおける ^{14}C ダサチニブ (10 mg base/kg, 120 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回投与後の放射能組織内分布試験
 ー組織: 血漿の放射能比の検討

被験物質: ^{14}C ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

ラット / Long-Evans

組織 / 臓器	組織: 血漿中濃度比	
	1 時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差)	4 時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差)
腎臓	10.3 $\pm$ 2.61	11.5 $\pm$ 1.55
肝臓	15.6 $\pm$ 2.90	19.2 $\pm$ 3.98
肺	5.40 $\pm$ 1.69	11.8 $\pm$ 1.77
骨格筋 (胸筋)	NA	1.81 $\pm$ 0.137
骨格筋 (太腿筋)	NA	1.57 $\pm$ 0.117
皮膚 (無色素)	NA	1.44 $\pm$ 0.605
皮膚 (有色素)	NA	1.23 $\pm$ 0.192
脾臓	5.13 $\pm$ 0.617	9.10 $\pm$ 0.811
胃	319 $\pm$ 168	34.1 $\pm$ 9.76
精巣	0.0990 $\pm$ 0.0936	0.301 $\pm$ 0.0811
甲状腺	3.89 $\pm$ 0.775	6.07 $\pm$ 2.38
膀胱	2.12 $\pm$ 1.30	5.76 $\pm$ 5.67

投与後 4 時間以降では血漿中放射能濃度が定量下限未満のため、投与後 4 時間後までの組織: 血漿中濃度比を報告した。

NA: 組織中の ^{14}C ダサチニブ由来の放射能濃度が定量下限未満であるため算出しなかった。

表 2.6.5.5-2: 組織内分布 (Long-Evans ラット)

試験名又は内容: 雄 Long-Evans ラットにおける [^{14}C]ダサチニブ (10 mg base/kg, 120 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回投与後の放射能組織内分布試験
 ー組織中濃度の検討

被験物質: [^{14}C]ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統 ラット / Long-Evans
 試験番号 Study MBA00038
 記載場所 第 4.2.2.3-1 項
 性別 (雄 / 雌) / 動物数 雄 / 24 匹 (1 サンプルングポイント当たり 3 匹)
 給餌 投与前 9~12 時間から投与後 2~5 時間まで絶食
 溶媒 / 剤型 14 mM 塩酸: 50 mM クエン酸緩衝液 (1: 1.5) の混合溶液 (pH 3.1)
 投与方法 経口投与
 投与量 (mg/kg) 10 mg/kg (120 $\mu\text{Ci/kg}$)
 放射性核種 ^{14}C
 比活性 11.7 $\mu\text{Ci/mg}$
 分析方法 液体シンチレーションカウンター

組織 / 臓器	濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差 ($\mu\text{g eq. /g}$)						
	1 時間	4 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間	168 時間
副腎	0.637 $\pm$ 0.172	5.65 $\pm$ 1.38	0.808 $\pm$ 0.133	0.425 $\pm$ 0.0628	0.154 $\pm$ 0.0502	0.131 $\pm$ 0.0656	0.0215 $\pm$ 0.0373
血液	0.0800 $\pm$ 0.0295	0.457 $\pm$ 0.0762	ND	ND	ND	ND	ND
骨 (大腿骨)	ND	0.375 $\pm$ 0.0653	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄 (大腿骨)	0.223 $\pm$ 0.0670	2.48 $\pm$ 0.214	0.196 $\pm$ 0.055	ND	ND	ND	ND
脳	0.00340 $\pm$ 0.00589	0.0323 $\pm$ 0.00471	0.0161 $\pm$ 0.00636	0.00691 $\pm$ 0.00603	ND	ND	ND
盲腸	0.144 $\pm$ 0.0344	11.8 $\pm$ 4.75	5.00 $\pm$ 1.79	0.788 $\pm$ 0.580	0.101 $\pm$ 0.0906	0.0216 $\pm$ 0.0375	ND
眼球	0.383 $\pm$ 0.604	0.535 $\pm$ 0.393	1.31 $\pm$ 0.712	0.837 $\pm$ 0.260	0.566 $\pm$ 0.353	0.690 $\pm$ 0.253	0.482 $\pm$ 0.185
心臓	0.136 $\pm$ 0.0625	1.24 $\pm$ 0.246	0.111 $\pm$ 0.0455	0.0295 $\pm$ 0.00339	0.00993 $\pm$ 0.00905	0.00383 $\pm$ 0.00664	ND
大腸	0.120 $\pm$ 0.0458	3.46 $\pm$ 1.90	1.69 $\pm$ 1.24	0.460 $\pm$ 0.267	0.0501 $\pm$ 0.0381	0.00680 $\pm$ 0.0118	ND
小腸	45.7 $\pm$ 3.55	19.6 $\pm$ 11.7	0.537 $\pm$ 0.342	0.319 $\pm$ 0.219	0.0133 $\pm$ 0.0128	0.0197 $\pm$ 0.0341	ND
腎臓	0.789 $\pm$ 0.175	5.12 $\pm$ 1.32	0.472 $\pm$ 0.144	0.172 $\pm$ 0.0352	0.0615 $\pm$ 0.0168	0.0343 $\pm$ 0.0129	0.00570 $\pm$ 0.00987

試験名又は内容: 雄 Long-Evans ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg base/kg, 120 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回投与後の放射能組織内分布試験
 ー組織中濃度の検討

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

ラット / Long-Evans

組織 / 臓器	濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差 ($\mu\text{g eq. /g}$)						
	1 時間	4 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間	168 時間
肝臓	1.25 $\pm$ 0.515	8.46 $\pm$ 2.13	0.541 $\pm$ 0.180	0.188 $\pm$ 0.0524	0.0858 $\pm$ 0.0322	0.0454 $\pm$ 0.0188	0.0110 $\pm$ 0.0110
肺	0.411 $\pm$ 0.0962	5.11 $\pm$ 0.0557	0.394 $\pm$ 0.253	0.0933 $\pm$ 0.0160	0.0196 $\pm$ 0.00699	0.00497 $\pm$ 0.00860	ND
血漿	0.0790 $\pm$ 0.0242	0.438 $\pm$ 0.0591	0.0145 $\pm$ 0.0251	ND	ND	ND	ND
骨格筋 (胸筋)	ND	0.790 $\pm$ 0.0821	ND	ND	ND	ND	ND
骨格筋 (太腿筋)	ND	0.687 $\pm$ 0.0678	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚 (無色素)	ND	0.606 $\pm$ 0.178	0.111 $\pm$ 0.0292	ND	ND	ND	ND
皮膚 (有色素)	ND	0.531 $\pm$ 0.0256	0.249 $\pm$ 0.0946	0.0829 $\pm$ 0.0856	0.0551 $\pm$ 0.0480	ND	ND
脾臓	0.398 $\pm$ 0.0875	4.02 $\pm$ 0.880	0.439 $\pm$ 0.192	0.0891 $\pm$ 0.0217	0.0324 $\pm$ 0.0163	0.0151 $\pm$ 0.0139	ND
胃	23.3 $\pm$ 8.78	15.3 $\pm$ 5.82	0.244 $\pm$ 0.142	0.143 $\pm$ 0.115	ND	ND	ND
精巣	0.00803 $\pm$ 0.00696	0.130 $\pm$ 0.0229	0.0473 $\pm$ 0.0146	0.0179 $\pm$ 0.00276	ND	0.0134 $\pm$ 0.0232	ND
甲状腺	0.296 $\pm$ 0.0301	2.69 $\pm$ 1.16	0.234 $\pm$ 0.0220	ND	ND	ND	ND
膀胱	0.166 $\pm$ 0.0943	2.73 $\pm$ 2.94	0.0920 $\pm$ 0.0176	0.0268 $\pm$ 0.00167	ND	ND	ND

ND: 組織中の $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ由来の放射能濃度が検出下限未満であった。

表 2.6.5.5-3: 組織内分布 (SD ラット)

試験名又は内容: 雌雄 SD ラットにおける ^{14}C ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の放射能組織内分布試験ー全身オートラジオグラフィー (組織中放射能濃度)

被験物質: ^{14}C ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統 SD ラット
 試験番号 Study ■■■ 6108-518
 記載場所 第 4.2.2.3-3 項
 性別 (雄 / 雌) / 動物数 雄 8 匹 / 雌 8 匹 (1 サンプルングポイント当たり各 1 匹)
 給餌 自由摂取
 溶媒 / 剤型 6 mM 塩酸
 投与方法 経口投与
 投与量 (mg/kg) 10 mg /kg (約 340 $\mu\text{Ci/kg}$)
 放射性核種 ^{14}C
 比活性 31.9 $\mu\text{Ci/mg}$

組織 / 臓器	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)													
	1 時間		4 時間		8 時間		12 時間		24 時間		96 時間		168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	0.506	0.948	1.81	1.31	2.47	2.13	1.51	0.945	0.443	0.384	0.912	0.0980	0.0370	0.0506
胆汁	1.41	2.21	12.6	4.48	8.38	5.10	2.63	1.30	0.545	0.469	ND	ND	ND	ND
血液	BLQ	0.0417	0.175	0.101	0.182	0.135	0.0482	0.0344	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
骨	BLQ	BLQ	0.0381	0.0313	0.0492	0.0436	BLQ	0.0388	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
骨髄	0.107	0.227	0.911	0.588	0.905	0.831	0.343	0.223	0.0904	0.109	ND	ND	ND	ND
盲腸	0.0901	0.141	0.610	0.308	0.747	0.676	0.461	0.761	0.355	0.685	ND	ND	ND	ND
盲腸内容物	BLQ	0.0343	42.5	42.5	115	80.7	126	70.1	33.8	30.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
小脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
大脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND

試験名又は内容: 雌雄 SD ラットにおける^[14C]ダサチニブ（10 mg base/kg、約 340 μCi/kg）単回経口投与後の放射能組織内分布試験－全身オートラジオグラフィー（組織中放射能濃度）

被験物質: ^[14C]ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

SD ラット

組織 / 臓器	放射能濃度 (μg eq./g)													
	1 時間		4 時間		8 時間		12 時間		24 時間		96 時間		168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳脊髄液	0.0503	0.0768	0.252	0.212	0.276	0.198	0.132	0.0595	0.0366	0.0407	ND	ND	ND	ND
横隔膜	0.0549	0.117	0.466	0.358	0.583	0.362	0.196	0.087	0.0679	0.0378	BLQ	ND	ND	ND
精巣上体	BLQ	NS	0.115	NS	0.106	NS	0.156	NS	0.0856	NS	ND	NS	ND	NS
食道内容物	17.5	21.9	30.0	18.7	5.22	0.661	0.0380	0.195	BLQ	0.0367	ND	ND	ND	ND
食道	0.295	0.281	0.746	0.403	0.637	0.437	0.208	0.0833	0.0606	0.0460	ND	ND	ND	ND
眼窩外涙腺	0.0881	0.179	0.885	0.580	1.08	0.706	0.699	0.205	0.124	0.144	BLQ	BLQ	ND	ND
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.415	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
脂肪（腹部）	0.0323	0.0407	0.141	0.0926	0.154	0.0720	0.0474	0.0308	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
脂肪（褐色）	0.103	0.151	0.601	0.419	0.794	0.536	0.285	0.108	0.0846	0.0706	BLQ	ND	ND	ND
脂肪（生殖器）	BLQ	BLQ	0.131	0.0963	0.0866	0.0632	BLQ	0.0366	0.0374	BLQ	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	0.0516	0.0973	0.470	0.324	0.727	0.661	0.784	0.278	0.239	0.175	ND	ND	ND	ND
眼窩内涙腺	0.0775	0.124	0.775	0.510	1.120	0.808	0.746	0.263	0.166	0.163	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.491	0.428	3.03	0.982	2.57	1.36	0.894	0.297	0.331	0.170	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
大腸内容物	BLQ	BLQ	BLQ	23.0	39.6	181	288 ^a	84.3	59.0	160	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
大腸	0.0708	0.104	0.575	0.331	0.782	1.03	0.417	0.176	0.475	0.715	ND	ND	ND	ND
肝臓	0.374	0.664	2.93	1.54	3.37	2.12	1.10	0.323	0.307	0.158	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
肺	0.116	0.240	0.991	0.609	1.08	0.981	0.402	0.195	0.0823	0.0936	ND	ND	ND	ND
リンパ節 (腸間膜)	0.102	0.208	1.30	0.997	1.22	1.52	1.29	0.338	0.234	0.135	ND	ND	ND	ND
髄質	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.0333	0.0578	0.263	0.165	0.322	0.230	0.112	0.0606	0.0352	0.0335	ND	ND	ND	ND

試験名又は内容: 雌雄 SD ラットにおける^[14C]ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 µCi/kg) 単回経口投与後の放射能組織内分布試験ー全身オートラジオグラフィー (組織中放射能濃度)

被験物質: ^[14C]ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

SD ラット

組織 / 臓器	放射能濃度 (µg eq./g)													
	1 時間		4 時間		8 時間		12 時間		24 時間		96 時間		168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
心筋	0.0581	0.118	0.569	0.341	0.611	0.459	0.211	0.0855	0.0673	0.0491	ND	BLQ	ND	ND
鼻甲介	BLQ	0.0429	0.240	0.0804	0.180	0.123	0.0738	0.437	BLQ	0.0439	ND	ND	ND	ND
嗅脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
卵巣	NS	0.0912	NS	0.268	NS	0.372	NS	0.133	NS	0.0689	NS	ND	NS	ND
膵臓	0.126	0.209	0.873	0.685	0.893	0.686	0.307	0.207	0.0792	0.0584	BLQ	BLQ	BLQ	ND
下垂体	0.100	0.212	1.01	0.771	1.17	0.729	0.518	0.210	0.105	0.0817	ND	ND	ND	ND
包皮腺	0.0533	NR	0.400	NR	0.814	0.734	0.396	0.460	0.497	0.0415	ND	NR	ND	ND
前立腺	0.0453	NS	0.375	NS	0.361	NS	0.176	NS	0.0774	NS	ND	NS	ND	NS
腎皮質	0.475	0.468	2.94	1.25	2.66	1.48	0.868	0.336	0.294	0.188	0.0329	BLQ	BLQ	BLQ
腎髄質	0.564	0.405	3.11	0.845	2.41	1.26	0.900	0.260	0.356	0.124	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
唾液腺	0.129	0.211	0.982	0.720	1.24	0.891	0.483	0.343	0.156	0.176	ND	ND	ND	ND
精囊	BLQ	NS	0.116	NS	0.161	NS	0.158	NS	0.0806	NS	BLQ	NS	ND	NS
皮膚	BLQ	0.0429	0.204	0.124	0.295	0.173	0.199	0.125	0.140	0.0984	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
小腸内容物	7.78	164 ^a	189 ^a	50.9	109	33.4	17.1	10.2	4.01	3.23	ND	ND	ND	ND
小腸	0.316	0.517	1.06	0.574	1.02	0.798	0.947	0.536	0.197	0.144	ND	ND	ND	ND
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND
脾臓	0.203	0.440	1.45	1.16	1.61	1.87	0.738	0.507	0.201	0.200	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胃	0.251	0.253	0.682	0.527	0.784	0.482	0.241	0.132	0.0856	0.0657	BLQ	BLQ	ND	ND
胃内容物	252 ^a	149 ^a	182	128	264 ^a	220 ^a	67.5	40.7	0.592	0.203	BLQ	BLQ	BLQ	ND
精巣	BLQ	NS	BLQ	NS	0.0402	NS	0.0337	NS	BLQ	NS	BLQ	NS	ND	NS
胸腺	BLQ	0.0553	0.262	0.246	0.491	0.430	0.311	0.182	0.104	0.106	ND	ND	ND	ND
甲状腺	0.116	0.149	1.07	0.509	0.908	0.761	0.463	0.188	0.109	0.0838	BLQ	BLQ	ND	ND

試験名又は内容: 雌雄 SD ラットにおける^[14C]ダサチニブ（10 mg base/kg、約 340 μCi/kg）単回経口投与後の放射能組織内分布試験ー全身オートラジオグラフィー（組織中放射能濃度）

被験物質: ^[14C]ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

SD ラット

組織 / 臓器	放射能濃度 (μg eq./g)													
	1 時間		4 時間		8 時間		12 時間		24 時間		96 時間		168 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
気管	BLQ	BLQ	0.283	0.128	0.170	0.155	0.158	0.0337	BLQ	0.0537	ND	ND	ND	ND
膀胱	0.162	NR	0.314	0.195	0.341	0.179	0.157	0.567	0.836	0.103	ND	ND	ND	ND
尿	1.39	NR	5.45	1.52	2.81	0.879	3.08	1.24	0.650	0.373	ND	NR	ND	ND
子宮	NS	0.081	NS	0.212	NS	0.305	NS	0.178	NS	0.123	NS	ND	NS	ND

投与前の試料から放射能は検出されていない。

BLQ: 定量下限（0.0307 μg eq./g）未満。

ND: バックグラウンド又は周辺の組織から識別できない組織のため検出できず。

NR: 断面に組織が含まれていないため示されず。

NS: 試料なし。

^a 5 切片/匹作成した試料のうち、1 つ以上の試料で定量上限（288 μg eq./g）を超える値を示した。

試験名又は内容: 雌雄 SD ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の放射能組織内分布試験－全身オートラジオグラフィー (薬物動態パラメータ)

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統	SD ラット
試験番号	Study [REDACTED] 6108-518
記載場所	第 4.2.2.3-3 項
性別（雄 / 雌） / 動物数	雄 8 匹 / 雌 8 匹（1 サンプルングポイント当たり各 1 匹）
給餌	自由摂取
溶媒 / 剤型	6 mM 塩酸
投与方法	経口投与
投与量（mg/kg）	10 mg/kg（約 340 μCi/kg）
放射性核種	¹⁴ C
比活性	31.9 μCi/mg

[illegible]

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ
GLP 適用: 不適

[illegible]

試験名又は内容: 雌雄 SD ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の放射能組織内分布試験－全身オートラジオグラフィー (薬物動態パラメータ)

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

SD ラット

組織 / 臓器	PK パラメータ									
	Cmax ($\mu\text{g eq./g}$)		Tmax (h)		$t_{1/2}$ (h)		AUC(0-T) ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$)		AUC(INF) ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
卵巣	NS	0.372	NS	8	NS	7.4	NS	4.09	NS	4.82
膵臓	0.893	0.686	8	8	4.86	4.85	9.81	7.57	10.4	7.97
下垂体	1.17	0.771	8	4	4.73	5.62	13.2	8.21	13.9	8.87
血漿	0.235	0.130	4	8	5.04	5.49	2.08	1.33	2.19	1.44
包皮腺	0.814	0.734	8	8	35.8	3.76	10.9	8.33	36.6	8.56
前立腺	0.375	NS	4	NS	7.72	NS	4.72	NS	5.58	NS
腎皮質	2.94	1.48	4	8	19.3	6.28	42.4	15.0	43.3	16.8
腎髄質	3.11	1.26	4	8	6.31	5.51	31.0	11.6	34.2	12.6
唾液腺	1.24	0.891	8	8	5.71	7.63	13.5	10.3	14.7	12.2
精囊	0.161	NS	8	NS	15.0	NS	2.86	NS	4.60	NS
皮膚	0.295	0.173	8	8	16.3	21.8	4.43	2.80	7.71	5.90
小腸	1.06	0.798	4	8	6.34	6.44	17.2	11.4	19.0	12.7
脊髄	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
脾臓	1.61	1.87	8	8	5.54	5.53	19.0	17.7	20.6	19.3
胃	0.784	0.527	8	4	5.48	6.35	8.47	5.73	9.14	6.33
精巣	0.0402	NS	8	NS	15.7	NS	0.309	NS	1.07	NS
胸腺	0.491	0.430	8	8	7.24	8.92	6.12	4.78	7.21	6.15
甲状腺	1.07	0.761	4	8	5.34	5.70	12.0	7.13	12.8	7.82
気管	0.283	0.155	4	8	9.51	16.5	2.13	1.72	4.30	3.00
膀胱	0.836	0.567	24	12	NC	4.88	9.06	6.65	NC	7.37
子宮	NS	0.305	NS	8	NS	13.7	NS	4.29	NS	6.71

NC: 算出できず。NS: 試料なし。AUC(0-T): 0 時間から定量可能であった時間までの AUC。AUC(INF): 0 時間から無限時間までの AUC。

2.6.5.6 薬物動態試験：血清蛋白結合

試験名又は内容: ダサチニブと *N*-脱アルキル化体 (BMS-582691) の血清蛋白結合の検討

被験物質: ダサチニブ及び BMS-582691

GLP 適用: 不適

試料: マウス、ラット、サル及びヒトのプール血清

測定対象物質、試験系及び方法: 平衡透析法 (37°C、4 時間) を用い、ダサチニブ及び BMS-582691 は LC/MS/MS で分析した。

動物種	濃度 / 化合物	蛋白結合率 (%) (平均値±標準偏差, n = 3 又は 4)	試験番号	記載場所
マウス	4880 ng/mL (10 µM) / ダサチニブ	91.8 ± 4.6 ^a	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
ラット	4880 ng/mL (10 µM) / ダサチニブ	97.4 ± 0.6	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
イヌ	4880 ng/mL (10 µM) / ダサチニブ	95.8 ± 1.1	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
サル	4880 ng/mL (10 µM) / ダサチニブ	96.9 ± 0.6	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
ヒト	4880 ng/mL (10 µM) / ダサチニブ	93.9 ± 5.4	Study MAP005	第 4.2.2.7-1 項
ヒト	100 ng/mL (0.20 µM) / ダサチニブ	96.3 ± 0.2	Study 930011593	第 4.2.2.3-2 項
			Study 930011548	第 4.2.2.1-4 項
	500 ng/mL (1.02 µM) / ダサチニブ	96.4 ± 0.3	Study 930011593	第 4.2.2.3-2 項
			Study 930011548	第 4.2.2.1-4 項
	100 ng/mL (0.23 µM) / BMS-582691	93.7 ± 0.9	Study 930011593	第 4.2.2.3-2 項
			Study 930011548	第 4.2.2.1-4 項
	500 ng/mL (1.13 µM) / BMS-582691	93.1 ± 0.3	Study 930011593	第 4.2.2.3-2 項
			Study 930011548	第 4.2.2.1-4 項

すべての動物種でダサチニブと BMS-582691 は比較的高い蛋白結合率を示した。100～500 ng/mL の濃度で、ダサチニブと BMS-582691 に濃度依存的な蛋白結合率の変化はみられなかった。ヒト血清蛋白結合率を検討した 2 つの試験成績で、試験間の誤差と考えられるわずかな差が認められた。

^a n = 10

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

表 2.6.5.7-1: 妊娠ラットにおける薬物動態試験

試験名又は内容: 妊娠 SD ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の胎児組織への放射能の分布－組織中放射能濃度

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ
GLP 適用: 不適

動物種 / 系統 SD ラット
試験番号 Study ■■■■ 6108-518
記載場所 第 4.2.2.3-3 項
性別 (雄 / 雌) / 動物数 雌 (妊娠) / 21 匹
給餌 自由摂取
溶媒 / 剤型 6 mM 塩酸
投与方法 経口投与
投与量 (mg/kg) 10 mg /kg (約 340 $\mu\text{Ci/kg}$)
放射性核種 ^{14}C
比活性 31.9 $\mu\text{Ci/mg}$
分析方法 液体シンチレーションカウンター

組織 / 臓器	濃度の平均値±標準偏差 ($\mu\text{g eq. /g}$)						
	1 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
羊水	0.001±0.00174	0.00372±0.00323	0.0218±0.0146	0.0226±0.0008	0.0158±0.0017	0.00984±0.00298	0.00452±0.00127
血液	0.0733±0.0287	0.0613±0.0348	0.102±0.001	0.0587±0.0037	0.0127±0.0007	0.00405±0.00049	0
大脳	0.00478±0.00137	0.00437±0.00385	0.0121±0.0035	0.00968±0.00102	0.00650±0.00117	0	0
心臓	0.231±0.063	0.188±0.099	0.322±0.007	0.181±0.022	0.0385±0.0063	0.00929±0.00225	0.00213±0.00369
腎臓	0.646±0.292	0.619±0.344	1.060±0.040	0.622±0.058	0.126±0.025	0.032±0.0068	0.0167±0.0056
肝臓	0.780±0.367	0.840±0.544	0.878±0.796	0.713±0.105	0.104±0.010	0.0384±0.0013	0.0179±0.0065
肺	0.508±0.220	0.569±0.303	1.350±0.330	0.772±0.121	0.115±0.021	0.0222±0.0049	0.00756±0.00260
卵巣	0.103±0.046	0.119±0.063	0.250±0.030	0.136±0.011	0.0557±0.0188	0.0123±0.0055	0.00419±0.00145
胎盤	0.161±0.065	0.192±0.088	0.551±0.215	0.380±0.037	0.206±0.032	0.0483±0.012	0.0235±0.0073
血漿	0.0655±0.0317	0.0569±0.0319	0.0887±0.0023	0.052±0.0028	0.0123±0.0006	0.00404±0.00068	0.00114±0.00099
子宮	0.109±0.063	0.117±0.057	0.271±0.057	0.180±0.026	0.0549±0.0093	0.0103±0.0016	0

試験名又は内容: 妊娠 SD ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の胎児組織への放射能の分布—組織中放射能濃度

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

SD ラット

組織 / 臓器	濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差 ($\mu\text{g eq. /g}$)						
	1 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
胎児血液	0.0129 $\pm$ 0.0087	0.0141 $\pm$ 0.0089	0.0382 $\pm$ 0.0154	0.0395 $\pm$ 0.0052	0.0262 $\pm$ 0.0063	0.00733 $\pm$ 0.00144	0.00237 $\pm$ 0.00190
胎児脳	0.00706 $\pm$ 0.00467	0.0129 $\pm$ 0.0073	0.0624 $\pm$ 0.0301	0.0531 $\pm$ 0.0075	0.0420 $\pm$ 0.0063	0.0113 $\pm$ 0.0021	0.00372 $\pm$ 0.00209
胎児腎臓	0.0164 $\pm$ 0.0256	0.00738 $\pm$ 0.0181	0.109 $\pm$ 0.027	0.0827 $\pm$ 0.0169	0.0426 $\pm$ 0.0092	0	0
胎児肝臓	0.0328 $\pm$ 0.0235	0.0384 $\pm$ 0.0236	0.112 $\pm$ 0.043	0.0907 $\pm$ 0.0126	0.0423 $\pm$ 0.0090	0.00154 $\pm$ 0.00377	0
胎児 (その他)	0.0149 $\pm$ 0.0107	0.0282 $\pm$ 0.0128	0.0856 $\pm$ 0.0307	0.0847 $\pm$ 0.0246	0.0480 $\pm$ 0.0090	0.0118 $\pm$ 0.0031	0.00249 $\pm$ 0.00389

母動物組織の各時間の平均値は 3 匹から、胎児組織については 6 匹から算出した。

表 2.6.5.7-2: 妊娠ラットにおける薬物動態試験

試験名又は内容: 妊娠 SD ラットにおける ^{14}C ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の胎児組織への放射能の分布—組織: 母動物血漿の放射能比

被験物質: ^{14}C ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統 SD ラット
 試験番号 Study [REDACTED] 6108-518
 記載場所 第 4.2.2.3-3 項
 性別 (雄 / 雌) / 動物数 雌 (妊娠) / 21 匹
 給餌 自由摂取
 溶媒 / 剤型 6 mM 塩酸
 投与方法 経口投与
 投与量 (mg/kg) 10 mg /kg (約 340 $\mu\text{Ci/kg}$)
 放射性核種 ^{14}C
 比活性 31.9 $\mu\text{Ci/mg}$
 分析方法 液体シンチレーションカウンター

組織 / 臓器	組織: 母動物血漿の放射能比													
	1 時間		4 時間		8 時間		12 時間		24 時間		48 時間		72 時間	
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
羊水	0.0295	NA	0.0748	NA	0.245	0.159	0.436	0.009	1.28	0.12	2.52	1.05	2.96	NA
血液	1.15	0.10	1.08	0.01	1.15	0.04	1.13	0.04	1.03	0.05	1.01	0.13	NA	NA
大脳	0.0778	0.0192	0.0870	NA	0.137	0.038	0.186	0.015	0.525	0.073	NA	NA	NA	NA
心臓	3.74	0.68	3.40	0.24	3.63	0.1	3.47	0.27	3.11	0.39	2.35	0.72	3.65	NA
腎臓	9.96	1.29	11.0	0.3	12.0	0.7	12.0	0.9	10.2	1.7	7.94	1.31	11.3	NA
肝臓	12.0	2.2	13.8	3.3	14.6	NA	13.7	1.5	8.41	0.53	9.72	2.07	12.4	NA
肺	7.88	1.05	10.6	2.1	15.2	3.4	14.8	1.6	9.29	1.30	5.51	0.92	5.10	NA
卵巣	1.60	0.17	2.19	0.33	2.81	0.34	2.62	0.06	4.48	1.35	3.23	1.97	2.94	NA
胎盤	2.53	0.32	3.66	0.77	6.20	2.31	7.30	0.31	16.7	2.4	12.3	4.4	16.0	NA
子宮	1.62	0.27	2.21	0.45	3.06	0.62	3.45	0.37	4.44	0.65	2.59	0.58	NA	NA

試験名又は内容: 妊娠 SD ラットにおける ^{14}C ダサチニブ（10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$ ）単回経口投与後の胎児組織への放射能の分布—組織: 母動物血漿の放射能比

被験物質: ^{14}C ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

SD ラット

組織 / 臓器	組織: 母動物血漿の放射能比													
	1 時間		4 時間		8 時間		12 時間		24 時間		48 時間		72 時間	
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
胎児血液	0.223	0.024	0.270	0.026	0.429	0.168	0.761	0.103	2.12	0.47	1.88	0.64	2.08	0.34
胎児脳	0.123	0.015	0.250	0.090	0.701	0.328	1.02	0.13	3.40	0.45	2.91	0.97	2.78	0.56
胎児腎臓	0.483	NA	0.631	NA	1.22	0.29	1.59	0.31	3.46	0.79	NA	NA	NA	NA
胎児肝臓	0.557	0.075	0.771	0.207	1.26	0.46	1.75	0.22	3.43	0.71	1.99	NA	NA	NA
胎児（その他）	0.252	0.042	0.558	0.187	0.965	0.335	1.62	0.42	3.89	0.65	3.02	1.08	4.35	NA

母動物組織の各時間の平均値は3匹から、胎児組織については6匹から算出した。

NA: 適用できず。

SD: 標準偏差。

表 2.6.5.7-3: 妊娠ラットにおける薬物動態試験

試験名又は内容: 妊娠 SD ラットにおける ^{14}C ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の胎児組織への放射能の分布－薬物動態パラメータ

被験物質: ^{14}C ダサチニブ
GLP 適用: 不適

動物種 / 系統 SD ラット
試験番号 Study ■■■■■ 6108-518
記載場所 第 4.2.2.3-3 項
性別 (雄 / 雌) / 動物数 雌 (妊娠) / 21 匹
給餌 自由摂取
溶媒 / 剤型 6 mM 塩酸
投与方法 経口投与
投与量 (mg/kg) 10 mg /kg (約 340 $\mu\text{Ci/kg}$)
放射性核種 ^{14}C
比活性 31.9 $\mu\text{Ci/mg}$
分析方法 液体シンチレーションカウンター

組織 / 臓器	PK パラメータ				
	Cmax ($\mu\text{g eq./g}$)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUC(0-T) ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$)	AUC(INF) ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$)
羊水	0.0226	12	26.6	0.858	1.030
血液	0.102	8	9.84	1.520	1.570
大脳	0.0121	8	18.5	0.190	0.363
心臓	0.322	8	11.5	4.800	4.830
腎臓	1.06	8	16.5	15.900	16.300
肝臓	0.878	8	18.9	16.700	17.200
肺	1.35	8	12.2	17.300	17.400
卵巣	0.25	8	12.9	4.060	4.140
胎盤	0.551	8	15.3	11.400	11.900
血漿	0.0887	8	14	1.430	1.460
子宮	0.271	8	8.88	4.260	4.400

試験名又は内容: 妊娠 SD ラットにおける ^{14}C ダサチニブ（10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$ ）単回経口投与後の胎児組織への放射能の分布－薬物動態パラメータ

被験物質: ^{14}C ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

SD ラット

組織 / 臓器	PK パラメータ				
	Cmax ($\mu\text{g eq./g}$)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC(0-T) ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$)	AUC(INF) ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$)
胎児血液	0.0395	12	13.8	1.220	1.270
胎児脳	0.0624	8	13.7	1.810	1.880
胎児腎臓	0.109	8	12.0	1.410	2.150
胎児肝臓	0.112	8	5.94	2.150	2.170
胎児（その他）	0.0856	8	11.2	2.330	2.370

AUC(0-T): 0 時間から定量可能であった時間までの AUC。

AUC(INF): 0 時間から無限時間までの AUC。

表 2.6.5.7-4: 妊娠ラットにおける薬物動態試験（全身オートラジオグラフィー）

試験名又は内容: 妊娠 SD ラットにおける ^{14}C ダサチニブ（10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$ ）単回経口投与後の胎児組織への放射能の分布－全身オートラジオグラフィー

被験物質: ^{14}C ダサチニブ
GLP 適用: 不適

動物種 / 系統 SD ラット
試験番号 Study █████ 6108-518
記載場所 第 4.2.2.3-3 項
性別（雄 / 雌） / 動物数 雌（妊娠） / 8 匹
給餌 自由摂取
溶媒 / 剤型 6 mM 塩酸
投与方法 経口投与
投与量（mg/kg） 10 mg /kg（約 340 $\mu\text{Ci/kg}$ ）
放射性核種 ^{14}C
比活性 31.9 $\mu\text{Ci/mg}$

組織 / 臓器	放射能濃度（ $\mu\text{g eq. /g}$ ）						
	1 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
副腎	1.040	1.030	1.020	1.120	0.421	0.165	0.100
羊水	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胆汁	4.320	2.460	1.530	1.390	0.767	ND	ND
血液	0.0730	0.0463	0.0373	0.0406	BLQ	BLQ	ND
骨	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
骨髄	0.349	0.416	0.315	0.371	0.114	0.0332	ND
盲腸	0.248	0.578	0.486	0.351	0.216	0.0580	ND
盲腸内容物	0.102	78.400	123.000	115.000	24.000	2.750	BLQ
小脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
大脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
脳脊髄液	0.0837	0.0810	0.0733	0.106	0.102	ND	ND
横隔膜	0.138	0.133	0.0998	0.116	0.0464	ND	ND

試験名又は内容: 妊娠 SD ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の胎児組織への放射能の分布－全身オートラジオグラフィ－

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

SD ラット

組織 / 臓器	放射能濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$)						
	1 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
食道内容物	8.470	0.552	0.757	0.333	0.334	0.0353	ND
食道	0.227	0.210	0.395	0.126	0.0546	BLQ	ND
眼窩外涙腺	0.261	0.399	0.627	0.373	0.209	0.0421	ND
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
脂肪 (腹部)	BLQ	0.041	0.0391	0.032	BLQ	ND	ND
脂肪 (褐色)	0.212	0.174	0.104	0.163	0.053	ND	ND
脂肪 (生殖器)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
胎児消化管	ND	ND	ND	ND	ND	0.0851	0.0616
胎児	BLQ	0.0324	0.060	0.0876	0.0527	BLQ	BLQ
ハーダー腺	0.163	0.327	0.339	0.519	0.169	BLQ	ND
眼窩内涙腺	0.250	0.347	0.481	0.625	0.177	BLQ	NR
腎臓	0.685	0.550	0.385	0.424	0.174	0.0353	BLQ
大腸内容物	0.0616	97.700	101.000	409.000 ^a	67.300	3.820	BLQ
大腸	0.236	0.300	0.475	0.759	0.272	0.212	ND
肝臓	0.959	0.633	0.444	0.432	0.150	0.0369	BLQ
肺	0.365	0.348	0.342	0.338	0.0955	BLQ	ND
リンパ節 (腸間膜)	0.202	0.363	0.689	0.570	0.155	BLQ	BLQ
乳房組織	0.317	0.680	0.823	1.080	0.621	0.201	0.0576
髄質	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND

試験名又は内容: 妊娠 SD ラットにおける ^{14}C ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の胎児組織への放射能の分布－全身オートラジオグラフィ－

被験物質: ^{14}C ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

SD ラット

組織 / 臓器	放射能濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$)						
	1 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
筋肉	0.0818	0.0946	0.0887	0.0891	0.0339	BLQ	ND
心筋	0.217	0.167	0.134	0.144	0.0515	BLQ	ND
鼻甲介	BLQ	0.0644	0.0447	0.0854	0.0334	BLQ	ND
嗅脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
卵巣	0.116	0.129	0.0858	0.111	0.0311	BLQ	ND
膵臓	0.374	0.334	0.226	0.304	0.0738	BLQ	BLQ
下垂体	0.413	0.307	0.277	0.264	0.071	ND	ND
胎盤	0.226	0.192	0.145	0.156	0.0947	BLQ	BLQ
包皮腺	0.314	0.525	0.526	0.475	0.311	0.225	NR
副腎皮質	0.785	0.666	0.464	0.491	0.208	0.0452	BLQ
腎髄質	0.614	0.472	0.325	0.378	0.154	0.0314	BLQ
唾液腺	0.424	0.591	0.431	0.802	0.211	0.0347	BLQ
皮膚	0.0542	0.0860	0.0698	0.184	0.0558	0.0326	BLQ
小腸内容物	182.000 ^a	21.300	23.300	14.100	20.300	0.953	BLQ
小腸	0.353	0.586	0.499	0.646	0.265	0.0823	ND
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
脾臓	0.665	0.881	0.738	0.838	0.229	0.0479	BLQ
胃	0.630	0.382	0.278	0.232	0.0824	0.0482	ND
胃内容物	127.000	137.000 ^a	89.600	56.400	2.330	0.902	BLQ
胸腺	0.136	0.272	0.273	0.364	0.123	BLQ	BLQ
甲状腺	0.307	0.250	0.211	0.210	0.103	BLQ	BLQ
気管	0.852	0.166	0.117	0.0641	0.0685	ND	ND

試験名又は内容: 妊娠 SD ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ（10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$ ）単回経口投与後の胎児組織への放射能の分布－全身オートラジオグラフィ－

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統

SD ラット

組織 / 臓器	放射能濃度 ($\mu\text{g eq. /g}$)						
	1 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
膀胱	0.137	0.0976	0.0738	0.124	0.0921	NR	NR
尿	0.0335	0.151	0.361	NR	0.252	NR	NR
子宮	0.130	0.157	0.104	0.159	0.114	BLQ	ND

投与前の試料から放射能は検出されていない。

BLQ: 定量下限（0.0307 $\mu\text{g eq. /g}$ ）未満。

ND: バックグラウンド又は周辺の組織から識別できない組織のため検出できず。

NR: 断面に組織が含まれていないため示されず。

NS: 試料なし。

^a 1 つ以上の試料で定量上限（288 $\mu\text{g eq. /g}$ ）を超える値を示した。

表 2.6.5.7-5: 授乳期ラットにおける薬物動態試験

試験名又は内容: 授乳期 SD ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の放射能の乳汁移行
ー乳汁、血液及び血漿中放射能濃度

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ
GLP 適用: 不適

動物種 / 系統 SD ラット
試験番号 Study ■■■ 6108-518
記載場所 第 4.2.2.3-3 項
性別 (雄 / 雌) / 動物数 雌 (出産後 8~9 日) / 21 匹
給餌 自由摂取
溶媒 / 剤型 6 mM 塩酸
投与方法 経口投与
投与量 (mg/kg) 10 mg /kg (約 340 $\mu\text{Ci/kg}$)
放射性核種 ^{14}C
比活性 31.9 $\mu\text{Ci/mg}$
分析方法 液体シンチレーションカウンター

試料	放射能濃度の平均値±標準偏差 ($\mu\text{g eq. /g}$)						
	1 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血液	0.090 ± 0.0743	0.0925 ± 0.0109	0.0653 ± 0.0123	0.0310 ± 0.0025	0.0115 ± 0.0057	0	0
乳汁	0.238 ± 0.207	1.270 ± 0.550	2.070 ± 0.510	1.010 ± 0.050	0.230 ± 0.059	0.00477 ± 0.00200	0.000563 ± 0.000975
血漿	0.0960 ± 0.0800	0.0864 ± 0.0100	0.0569 ± 0.0166	0.0280 ± 0.0041	0.0119 ± 0.0037	0	0

動物 3 匹から各平均値を算出した。

表 2.6.5.7-6: 授乳期ラットにおける薬物動態試験

試験名又は内容: 授乳期 SD ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ (10 mg base/kg、約 340 $\mu\text{Ci/kg}$) 単回経口投与後の放射能の乳汁移行
ー乳汁、血液及び血漿における薬物動態パラメータ

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統 SD ラット
試験番号 Study ■■■■■ 6108-518
記載場所 第 4.2.2.3-3 項
性別 (雄 / 雌) / 動物数 雌 (出産後 8~9 日) / 21 匹
給餌 自由摂取
溶媒 / 剤型 6 mM 塩酸
投与方法 経口投与
投与量 (mg/kg) 10 mg /kg (約 340 $\mu\text{Ci/kg}$)
放射性核種 ^{14}C
比活性 31.9 $\mu\text{Ci/mg}$
分析方法 液体シンチレーションカウンター

試料	PK パラメータ				
	Cmax ($\mu\text{g eq./g}$)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC(0-T) ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$)	AUC(INF) ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$)
血液	0.0925	4	6.76	1.080	1.190
乳汁	2.070	8	5.53	25.500	25.500
血漿	0.0960	1	7.56	1.020	1.150

2.6.5.8 その他の分布試験

試験名又は内容: 様々な動物種における血液: 血漿中濃度比の検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

動物種 / 系統: マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト

試験番号: Study MAP005

記載場所: 第 4.2.2.7-1 項

試料: 血液及び血漿

試験系及び方法: 血液にダサチニブを添加し、最終濃度を 10 μM (4.88 $\mu\text{g/mL}$) とした。37°C で 2 時間振とうしながらインキュベーションした。インキュベーション開始後 0.5 及び 2 時間に血液を分取し、残りの血液から遠心分離後に血漿を分取した。LC-MS/MS 法によりダサチニブを分析した。ダサチニブの血液中濃度 ($C_{\text{血液}}$) と血漿中濃度 ($C_{\text{血漿}}$) から、血漿に対する血液の分配比 ($C_{\text{血液}}/C_{\text{血漿}}$) を算出した。

動物種	血液 / 血漿のダサチニブの濃度比 ($C_{\text{血液}}/C_{\text{血漿}}$) (平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 3)	
	0.5 時間	2 時間
マウス	1.22 $\pm$ 0.12	1.34 $\pm$ 0.19
ラット	1.14 $\pm$ 0.15	1.27 $\pm$ 0.13
イヌ	1.32 $\pm$ 0.11	1.56 $\pm$ 0.10
サル	1.45 $\pm$ 0.06	1.47 $\pm$ 0.13
ヒト	1.76 $\pm$ 0.05	1.65 $\pm$ 0.19

2.6.5.9 薬物動態試験： *In vivo* での代謝

表 2.6.5.9-1: *In vivo* における代謝 (SD ラット、カニクイザル及びヒト)試験名又は内容: SD ラット、カニクイザル及びヒトにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブの代謝被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

GLP 適用: 不適

試験番号 Study 930011321

記載場所 第 4.2.2.4-2 項

動物種 / 系統 SD ラット

性別 (雄 / 雌) / 動物数 雄 / 3 匹

給餌 前夜～投与後 4 時間まで絶食

溶媒 / 剤型 80 mM クエン酸緩衝液 (pH 3.1)

投与方法 経口投与

投与量 15 mg/kg (80 $\mu\text{Ci/kg}$)放射性核種 ^{14}C 比活性 5.26 $\mu\text{Ci/mg}$

カニクイザル

雄 / 3 匹

前夜～投与後 4 時間まで絶食

80 mM クエン酸緩衝液 (pH 3.1)

経口投与

10 mg/kg (30 $\mu\text{Ci/kg}$) ^{14}C 3.17 $\mu\text{Ci/mg}$

ヒト

男性 8 例

投与前 10 時間から投与後 4 時間まで絶食

25 mM クエン酸

経口投与

100 mg (120 μCi) ^{14}C 1.3 $\mu\text{Ci/mg}$

代謝物 ^a	放射能の分布 (%) ^b								
	糞便 0-168 時間 (投与量に対する%)			尿 0-168 h (投与量に対する%)			血漿 ^d (血漿試料中の全放射能量に対する%)		
	ラット	サル	ヒト ^c	ラット	サル	ヒト ^c	ラット (4 時間後)	サル (4 時間後)	ヒト (2 時間後)
親化合物	41.6	24.7	19.1	0.7	0.6	0.1	52.8	32.1	25.5
M3a	- ^e	-	-	0.1	0.1	0.2	-	1.4	3.3
M3b	-	-	-				-		
M4	1.9	2.9	2.6	0.3	0.05	0.05	2.6	3.0	MS ^f
M5	-	-	-	3.4	1.1	1.4	18.7	2.6	4.5
M6	13.2	14.0	8.9	0.4	0.06	0.05	2.2	2.7	3.6
M7	0.8	0.4	-	0.02	0.3	0.08	-	2.1	3.3
M8a	-	-	-	0.06	0.04	0.2	-	12.8	3.4
M9	-	1.3	1.5	-	-	-	-	-	-
M8b	-	-	-	0.05	0.07	-	-	4.5	1.4
M23a	2.9	9.7	12.5	-	-	-	-		
M23b				-	-	-	-		
M8c	-	-	-	-	-	-	17.6	-	-
M13	-	-	-	-	-	-		-	-

試験名又は内容: SD ラット、カニクイザル及びヒトにおける^[14C]ダサチニブの代謝

被験物質: ^[14C]ダサチニブ

代謝物 ^a	放射能の分布 (%) ^b								
	糞便 0-168 時間 (投与量に対する%)			尿 0-168 h (投与量に対する%)			血漿 ^d (血漿試料中の全放射能量に対する%)		
	ラット	サル	ヒト ^c	ラット	サル	ヒト ^c	ラット (4 時間後)	サル (4 時間後)	ヒト (2 時間後)
M20	7.6	11.7	31.2	0.6	0.02	0.2	-	2.8	12.5
M21	-	-	-	0.1	0.08	0.3	-	4.7	9.5
M24	3.1	6.6	4.0	-	0.06	0.2	-	0.7	3.1
M30	-	-	-	-	-	-	-	9.7	6.9
M31	-	-	-	-	-	-	-	1.7	3.6
M34	-	-	-	-	0.1	0.08	-	1.4	1.1
M35a	-	-	-	-	-	0.2	-	MS ^f	3.6
M35b	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M36	-	-	-	-	-	0.2	-	-	-
M37a	-	-	-	-	-	0.1	-	3.7	4.1
M37b	-	-	-	-	-		-		
その他 ^g	5.3	5.5	5.5	0.72	0.4	0.2	6.1	14.1	10.6
合計	76.4	76.8	85.3	6.5	3.0	3.6	100	100	100

設定した時間に各動物 (n=3) 又はヒト (n=8) から得られた試料をブールした。代謝物の構造は LC/MS 分析におけるフラグメントのパターンを基に推定した。M4, M5, M6, M20 及び M24 と合成標準品である BMS-582691, BMS-606181, BMS-573188, BMS-748730 及び BMS-749426 における HPLC の保持時間及び MS のフラグメントパターンの比較から、代謝物の同定がより確実となった。

^a HPLC において、同時に溶出する代謝物の組み合わせがある (M3a と M3b、M8b と M23a 又は M23b、M8c と M13、M37a と M37b の 4 組)。表に示すように、ここでは同時に溶出する代謝物を合わせた全体の放射能量を報告した。

^b 尿中及び糞便中のダサチニブと代謝物の相対的な分布を投与量に対するパーセントで示し、血漿中のダサチニブと代謝物の相対的な分布については血漿試料中の全放射能量に対するパーセントで示した。

^c ヒト試験で、尿及び糞便は投与後 312 時間まで採取し、排泄率を検討した。ほとんどの放射能は投与後 168 時間までに排泄されているため、168 時間までの排泄率を報告した。

^d 抗凝固剤として EDTA を添加した血液から血漿を得た。

^e ダッシュ記号(-)はサンプル中から代謝物が検出されなかったことを意味する。

^f MS は、放射能としては検出されなかったが質量分析では検出された代謝物であることを示す。

^g 「その他」とは分析していない、又は同定していない放射能画分。

代謝物 ^{a,b}	放射能の分布 (%) ^c											
	胆汁 (投与量に対する%)			尿 (投与量に対する%)			血漿 ^d (血漿試料中の全放射エネルギーに対する%)					
	ラット 経口 (0-12 h)	ラット 静注 (0-12 h)	サル 静注 (0-72 h)	ラット 経口 (0-12 h)	ラット 静注 (0-12 h)	サル 静注 (0-72 h)	ラット 経口 1 h	ラット 経口 4 h	ラット 経口 8 h	ラット 静注 1 h	ラット 静注 4 h	ラット 静注 8 h
親化合物	5.7	11.2	3.2	0.3	0.7	0.1	41.6	48.0	34.4	55.5	37.6	35.7
M3a	- ^e	-	2.0	-	-	0.4	-	-	-	-	-	-
M3b	-	-		-	-		-	-	-	-	-	-
M4	6.7	14.1	0.5	0.3	1.0	-	1.7	1.2	0.6	1.2	1.7	1.2
M6			6.3			0.3						
M5	6.4	16.7	5.0	1.6	8.0	7.0	12.9	12.8	13.6	14.6	17.8	15.1
M7	-	-	8.3	-	-	0.9	-	-	-	-	-	-
M8	3.8	3.8	-	0.1	0.2	-	5.6	4.2	3.8	1.9	4.4	4.4
M22	0.4	0.9	-	-	-	-						

試験名又は内容: 胆管カニューレ挿入ラット及びカニクイザルにおける $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブの代謝
被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

[illegible]

試験名又は内容: 胆管カニューレ挿入ラット及びカニクイザルにおける^[14C]ダサチニブの代謝
被験物質: ^[14C]ダサチニブ

代謝物 ^{a,b}	放射能の分布 (%) ^c											
	胆汁 (% of Dose)			尿 (% of Dose)			血漿 ^d (% of Sample)					
	ラット 経口 (0-12 h)	ラット 静注 (0-12 h)	サル 静注 (0-168 h)	ラット 経口 (0-12 h)	ラット 静注 (0-12 h)	サル 静注 (0-168 h)	ラット 経口 1 h	ラット 経口 4 h	ラット 経口 8 h	ラット 静注 1 h	ラット 静注 4 h	ラット 静注 8 h
M37a	-	-	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M37b	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-
I	0.6	1.4	-	-	-	-	1.1	0.9	1.6	3.1	3.8	4.6
その他 ^g	4.7	7.2	6.7	0.6	1.5	0.5	29.8	23.8	35.6	19.3	26.4	31.4
合計	35.8 ^h	67.4	67.2	3.2	12.0	9.9	100	100	100	100	100	100

あらかじめ設定したサンプリングポイント又はサンプリング期間に採取した試料 (n=2 又は 3) をそれぞれの動物種でプールした。マススペクトルのフラグメントのパターンを基に代謝物の構造を決定した。また、M4, M5, M6, M20 及び M24 の HPLC における溶出時間及びマススペクトルのフラグメントのパターンを BMS-582691, BMS-606181, BMS-573188, BMS-748730 及び BMS-749426 の合成標準品とそれぞれ比較し、同定した。

^a HPLC において、ラットの試料中に同時に溶出する代謝物の組み合わせがある (M4 と M6、及び血漿サンプル中の M8 と M22)。表に示すように、ここでは同時に溶出する代謝物を合わせた全体の放射エネルギーを報告した。

^b HPLC において、サルの試料中に同時に溶出する代謝物の組み合わせがある (M3a と M3b, M8b と M23a 及び M23b, M37a と M37b) 及び血漿サンプル中の M8 と M22)。表に示すように、ここでは同時に溶出する代謝物を合わせた全体の放射エネルギーを報告した。

^c 胆汁中及び尿中のダサチニブと代謝物の相対的な分布を投与量に対するパーセントで示し、血漿中のダサチニブと代謝物の相対的な分布については血漿試料中の全放射エネルギーに対するパーセントで示した。

^d 未処置のラットから血液試料を採取した (1 サンプリングポイント当たり 2 匹)。抗凝固剤として EDTA を添加した血液から血漿を得た。胆管カニューレ挿入サルの血漿は分析せず。

^e ダッシュ記号(-)はサンプル中から代謝物が検出されなかったことを意味する。

^f MS は、放射能としては検出されなかったが質量分析では検出された代謝物であることを示す。

^g 「その他」とは分析していない、又は同定していない放射能画分。

^h 別途、ラットに経口投与後 12 時間の消化管から投与量の 53%の放射能が検出された。

2.6.5.10 薬物動態試験 : *In vitro* での代謝

表 2.6.5.10-1: *In vitro* における代謝試験名又は内容: SD ラット、カニクイザル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞における¹⁴C]ダサチニブの代謝被験物質: [¹⁴C]ダサチニブ

GLP 適用: 不適

試験番号 Study 930011324

記載場所 第 4.2.2.4-3 項

試験系 ミクロソーム: [¹⁴C]Dasatinib 20 µM (9.8 µg/mL)
肝細胞: [¹⁴C]Dasatinib 20 µM (9.8 µg/mL)時間 (h) ミクロソームのインキュベーション時間: 0.25 h
肝細胞のインキュベーション時間: 3 h

代謝物	放射能の分布 (試料中放射能量に対する%)					
	ミクロソーム			肝細胞		
	SD ラット	カニクイザル	ヒト	SD ラット	カニクイザル	ヒト
M3a, M3b ^a	1.4	6.0	2.9	ND	ND	ND
M4	1.8	5.8	4.0	1.6	3.7	1.0
M5	37.3	8.6	4.0	2.7	3.2	2.3
M6	0.7	2.1	1.6	4.9	6.5	9.2
M7	ND	0.8	ND	ND	2.1	1.6
M9	ND	3.2	1.1	ND	1.4	ND
M20, M24 ^a	4.5	30.0	39.2	1.1	4.5	2.6
M21	ND	ND	ND	0.8	6.9	2.2
M23a, M23b ^a	ND	1.2	ND	ND	1.1	0.6

試験名又は内容: SD ラット、カニクイザル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞における¹⁴C]ダサチニブの代謝

被験物質: ¹⁴C]ダサチニブ

代謝物	放射能の分布（試料中放射エネルギーに対する%）					
	ミクロソーム			肝細胞		
	SD ラット	カニクイザル	ヒト	SD ラット	カニクイザル	ヒト
M28a, M28b ^a	ND	2.8	1.7	ND	ND	ND
M29a, M29b ^a	ND	4.9	4.8	ND	ND	ND
M29c	ND	2.5	3.8	ND	ND	ND
M30	ND	ND	ND	ND	4.9	1.5
M31	ND	ND	ND	ND	0.8	ND
ダサチニブ	54.2	27.7	35.5	88.8	61.2	77.7
合計	99.9	95.6	98.6	99.9	96.3	98.7

ミクロソーム及び肝細胞による探索的検討をダサチニブ（非標識体）を用いて実施し、ダサチニブの代謝物を同定した（第 4.2.2.7-1 項）。なお、それら試験では代謝物の分布（%）については定量的に推定していないため、本概要表にデータは示していない。

ND: 検出されず。

^a クロマトグラフ上のピークの分離が十分でないため、同時に溶出した放射能の総量から算出した値を報告した。

表 2.6.5.10-2: *In vitro* における代謝（反応のフェノタイピング）

試験名又は内容: ダサチニブの酸化的代謝に寄与する主要な酵素の同定

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

試験番号 Study MAP005

記載場所 第 4.2.2.7-1 項

試験系 組換えヒト酵素発現系を用いた。37°Cでインキュベーションし、0 及び 30 分後に試料溶液を採取した後、ダサチニブ濃度を LC/MS/MS で測定した。

組換えヒト酵素	代謝速度 (pmol/min/pmol CYP)		
	ダサチニブ濃度		
	1 μ M (0.488 μ g/mL)	10 μ M (4.88 μ g/mL)	100 μ M (48.8 μ g/mL)
1A1	0.211	0.494	NR
1A2	0.007	0.302	3.239
2A6	0.043	0.574	3.278
2B6	0.062	0.203	NR
2C8	0.058	0.312	NR
2C9	0.068	0.775	2.253
2C19	0.041	0.279	6.176
2D6	0.026	0.545	1.580
2E1	0.113	0.119	0.407
3A4	0.232	2.708	4.460
3A5	0.023	0.305	1.247
4A11	0.126	0.362	8.372
FMO3	0.047	0.985	12.777
1B1	0.200	0.951	4.779

CYP1A1, 2A6, 1B1, 2B6, 2C8, 2C9, 2E1, 4A11 及び FMO3 といった多くの酵素でダサチニブは代謝されるようであったが、これら酵素の相対的な発現量の違いから、ダサチニブは主に CYP3A4 により代謝されたと考えられた。

NR: 報告なし。

表 2.6.5.10-3: *In vitro* における代謝（特定の代謝物の生成に寄与する酵素の同定）

試験名又は内容: ダサチニブから M4, M5, M6, M20 及び M24 への代謝に寄与する酵素の同定

被験物質: [¹⁴C]ダサチニブ

GLP 適用: 不適

試験番号 Study 930011323

記載場所 第 4.2.2.4-4 項

試験系 ヒト肝ミクロソーム (1 mg/mL)、ヒト肝 S9 (4 mg protein/mL)、cDNA 発現 CYP 酵素 (100 pmole/mL) 及び cDNA 発現 FMO3 (650 pmole/mL) を用いた。[¹⁴C]ダサチニブ濃度を 2 及び 20 µM とし、NADPH 及び NADH は 1.2 mM とした。

時間 (分) 30 分間、50 分間 (S9 のインキュベーション)

試験系	補助因子	[¹⁴ C]ダサチニブ濃度	ダサチニブと代謝物の相対的な放射能分布率 (%)					合計% ^a
			ダサチニブ	M4	M5	M6	M20/M24 ^b	
ヒト肝ミクロソーム (HLM)	NADPH	2 µM	25	3.7	6.8	ND	39.5	75
	NADPH	20 µM	62	2.3	5.5	1.1	14.5	84.5
HLM + 加温 ^c	NADPH	20 µM	70.3	3.2	1.8	ND	20.3	95.6
HLM + troleanomycin	NADPH	20 µM	89	ND	6.8	ND	2.2	98
CYP1A1	NADPH	2 µM	23	10.5	3.0	ND	6.2	42.7
	NADPH	20 µM	80	9.5	2.5	ND	1.3	93.3
CYP1A2	NADPH	2 µM	96	ND	0.8	ND	ND	96.8
	NADPH	20 µM	92	ND	5.4	ND	ND	97.4
CYP1B1	NADPH	2 µM	26	7.8	25.9	ND	4.4	64.1
	NADPH	20 µM	80	7.6	7.3	ND	1.0	95.9
CYP3A5	NADPH	2 µM	87	2.3	0.9	ND	5.1	95.3
	NADPH	20 µM	92	1.3	1.3	ND	2.5	97.1

試験名又は内容: ダサチニブから M4, M5, M6, M20 及び M24 への代謝に寄与する酵素の同定

被験物質: [¹⁴C]ダサチニブ

試験系	補助因子	[¹⁴ C]ダサチニブ濃度	ダサチニブと代謝物の相対的な放射能分布率 (%)					合計% ^a
			ダサチニブ	M4	M5	M6	M20/M24 ^b	
CYP3A4	NADPH	2 µM	2	ND	ND	ND	3.2	5.2
	NADPH	20 µM	19	3.6	1.8	ND	48	72.4
CYP3A4 + Ketoconazole	NADPH	2 µM	79	0.2	0.4	ND	7.8	87.4
	NADPH	20 µM	91	0.8	1.1	ND	5.4	98.3
FMO3, pH 7.5	NADPH	2 µM	18	ND	76.3	ND	ND	94.3
	NADPH	20 µM	51.5	ND	47.1	ND	ND	98.6
FMO3, pH 7.5, 加温 ^c	NADPH	20 µM	96	ND	2.4	ND	ND	98.4
S9	NADPH	20 µM	46	2.6	5.1	2.6	32	85.7
S9	NADH	20 µM	57	2.2	11.9	1.2	21.5	93.8

CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 4A11 についても [¹⁴C]ダサチニブ濃度を 2 及び 20 µM として検討した。95%以上がダサチニブで、代謝物は M5 のみかわずかに生成した (0.4~1.3%)。

ND: 検出されず。

^a すべての代謝物を検討していないので、放射能の合計は必ずしも 100%であるとは限らない。最初の代謝からさらに酸化的代謝を受けた二次的代謝物の存在が考えられる。例えば、CYP1A1 及び 1B1 を 2 µM のダサチニブとインキュベーションした場合に M20 より早く溶出する代謝物の放射能量は 14 及び 18%に相当しており、CYP3A4 を 2 及び 20 µM のダサチニブとインキュベーションした時には 91 及び 19%に相当した。ヒト肝ミクロソーム及び S9 のインキュベーション時にも検討した以外の代謝物が認められた。これらの二次的代謝物は低濃度側 (2 µM) で明らかに生成量が多かった。

^b M20 と M24 はクロマトグラム上の分離が困難であり、両方の代謝物を合わせた放射能量 (%) を報告した。

^c NADPH を添加せず 45℃で 5 分間試料をインキュベーションした。この操作により、FMO 反応は不活性の状態となる。

表 2.6.5.10-4: *In vitro* における代謝 ($V_{\max}$ 及び K_m の算出)

試験名又は内容: ヒト肝ミクロソームにおける M4, M5, M20 及び M24 生成の $V_{\max}$ 及び K_m の算出
 被験物質: ダサチニブ又は ^{14}C ダサチニブ
 GLP 適用: 不適

試験番号 Study 930011323

記載場所 第 4.2.2.4-4 項

試験系 ヒト肝ミクロソームを 0.15 mg /mL、ダサチニブ濃度を 0, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 及び 200 μM (0, 0.488, 0.976, 2.44, 4.88, 9.76, 24.4, 48.8 及び 97.6 $\mu\text{g/mL}$) と設定し、 K_m を算出した。 $V_{\max}$ については、ヒト肝ミクロソームを 0.15 mg /mL、 ^{14}C ダサチニブ濃度を 2, 10, 20 μM (0.976, 4.88, 9.76 $\mu\text{g/mL}$) と設定し、算出した。

時間 (分) 15 分間

代謝物	K_m (μM) ^a (平均値 $\pm$ 標準誤差)	$V_{\max}$ (pmol/mg protein/min) ^b (平均値 $\pm$ 標準偏差)	触媒効率 ($V_{\max}/K_m$)
M4	88.6 $\pm$ 34.5	958 $\pm$ 285	10.8
M5	79.9 $\pm$ 14.1	1133 $\pm$ 144	14.2
M20	1.14 $\pm$ 0.38	319 $\pm$ 14.0	279
M24	4.79 $\pm$ 1.34	48.0 $\pm$ 15.3	10.0

主に CYP3A4 による代謝で生成する M4, M20 及び M24 に関して、M4 及び M24 よりも M20 は高い触媒効率を示した。この結果は *in vivo* での成績と同様であった。ヒトにおいて生成した M20 は投与量の 31%であったが、M4 及び M24 はそれぞれ 4.2%未満であった。

^a ダサチニブの非標識体を添加し、インキュベートしたときの代謝物生成に関する K_m 値は、LC/MS/MS 測定における代謝物の内標準物質に対するピーク面積比をミカエリス・メンテン式に当てはめ、非線形回帰分析により算出した。

^b ^{14}C ダサチニブをインキュベートして得られた代謝物生成速度と既に算出した K_m 値を用いて、次式により $V_{\max}$ 値を算出した。

$$V = V_{\max} [S]/K_m + [S]$$

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路被験物質： [¹⁴C]ダサチニブ

GLP 適用： 不適

試験番号 Study 930010531, Study 930011321

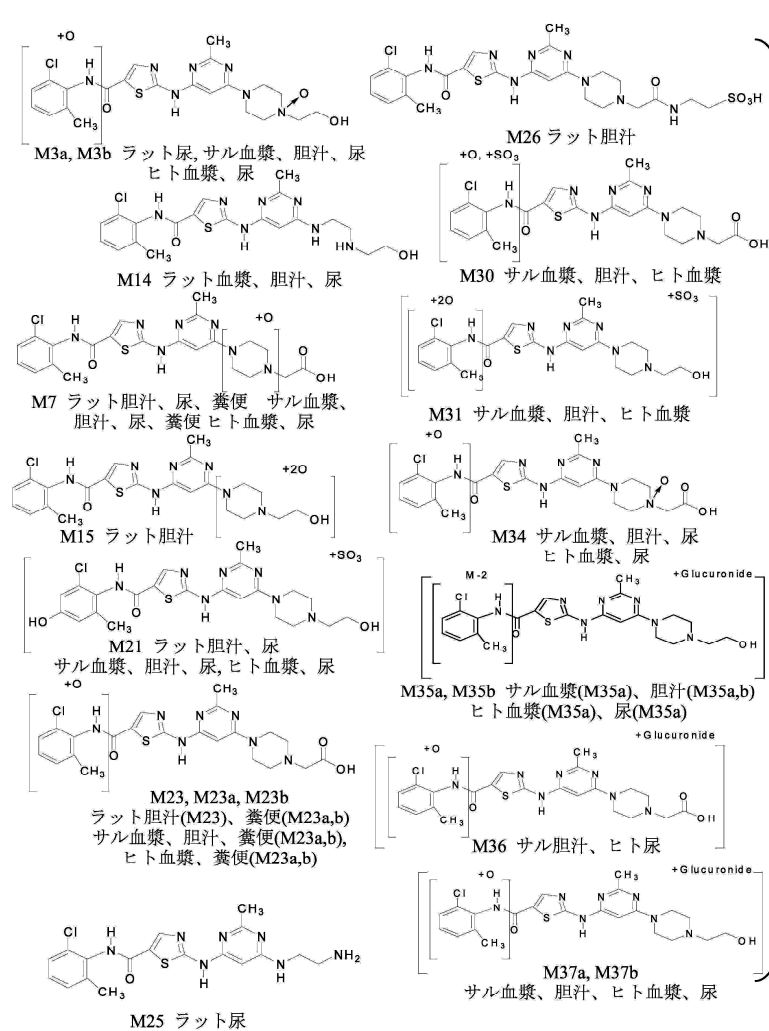
記載場所 第 4.2.2.4-1 項、第 4.2.2.4-2 項

ダサチニブの *in vivo* 代謝経路の推定に利用した試験成績

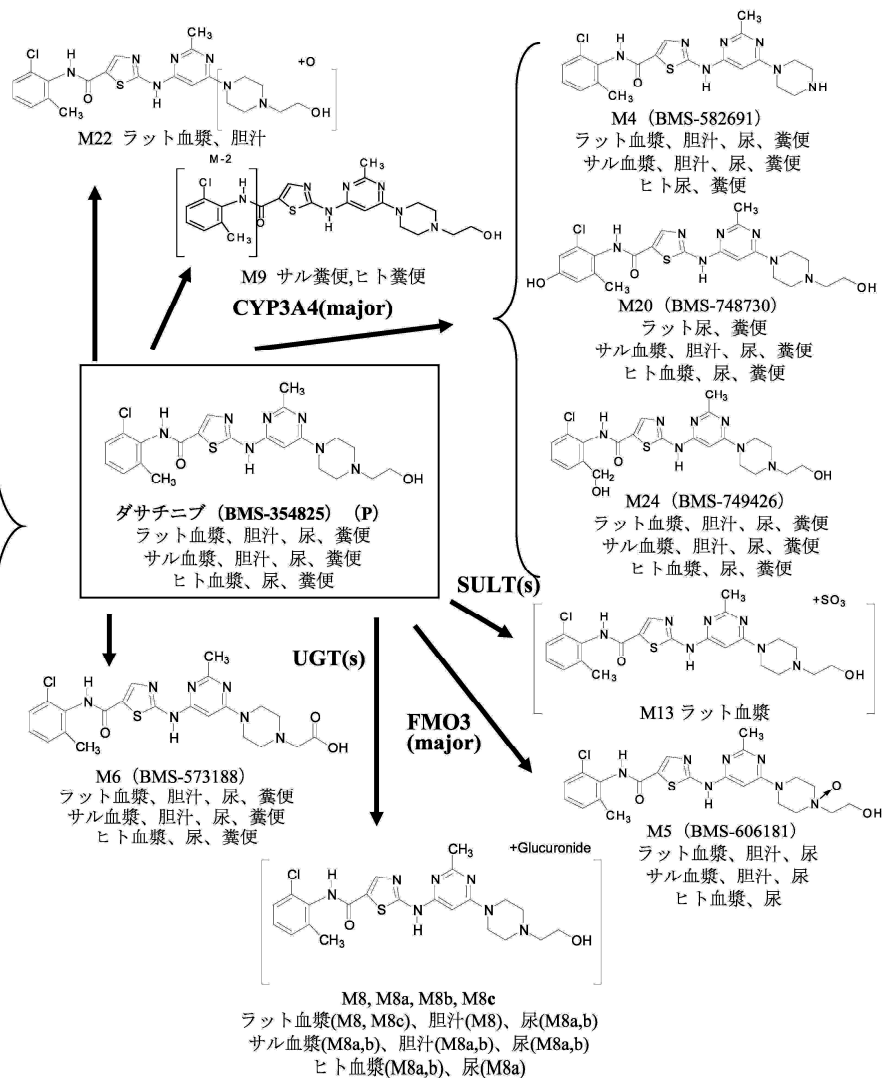
試験系	ラット（未処置）	胆管カニューレ挿入 ラット	サル（未処置）	胆管カニューレ挿入 サル	ヒト
概要表	2.6.5.9-1	2.6.5.9-2	2.6.5.9-1	2.6.5.9-2	2.6.5.9-1
試験番号	Study 930011321 （第 4.2.2.4-2 項）	Study 930010531 （第 4.2.2.4-1 項）	Study 930011321 （第 4.2.2.4-2 項）	Study 930011321 （第 4.2.2.4-2 項）	Study 930011321 （第 4.2.2.4-2 項）

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

多種多様な代謝経路を介して生成した代謝物



主要な代謝経路を介して生成した代謝物



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

表 2.6.5.12-1: 薬物代謝酵素の誘導又は阻害作用の可能性の検討

試験名又は内容: ダサチニブの hPXR 転写活性化アッセイにおける CYP3A4 誘導作用の検討
被験物質: ダサチニブ
GLP 適用: 不適用

試験番号 Study MAP005

記載場所 第 4.2.2.7-1 項

方法 ダサチニブ濃度 0, 0.1, 1, 10 及び 25 μ M における CYP3A4 の hPXR 依存型転写活性を測定した。

試験系 PXR 遺伝子アッセイ

インキュベーション時間 42 時間

濃度 ダサチニブ: 0, 0.1, 1, 10, 25 μM (0, 0.0488, 0.488, 4.88, 12.2 $\mu\text{g/mL}$)

リファンピシン（陽性対照）：0, 0.1, 1, 5, 10 μ M

分析方法 **Steady-Glo™ Firefly Luciferase Assay System**

結果:

リファンピシン（陽性対照）		ダサチニブ	
濃度（μM）	変化率（倍）	濃度（μM）	変化率（倍）
0	1	0	1
0.1	2	0.1	2
1	15	1	2
5	31	10	1
10	37	25	0.9

臨床で観察されたヒトにおける血漿中濃度は 2 μ M (976 ng/mL) 未満であることから、ダサチニブは hPXR を介して CYP3A4 を誘導することはないと考えられる。さらに、より包括的な試験として、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験を実施し、ダサチニブの CYP1A2, 2B6, 2C9 及び 3A4 に対する誘導作用を検討した。これらのヒト肝細胞を用いた試験成績については表 2.6.5.12-2 に示す。

表 2.6.5.12-2: 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

試験名又は内容: ヒト肝細胞の初代培養におけるダサチニブの CYP450 酵素誘導作用の検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

試験番号 Study 930011325

記載場所 第 4.2.2.4-5 項

方法 ヒト肝細胞の初代培養を用いて CYP1A2, 2B6, 2C9 及び 3A4 に対するダサチニブの誘導作用を検討した。3 例の女性ドナーの肝臓からヒト肝細胞を採取した。被験物質に 3 日間曝露させた後、ヒト肝細胞を回収し、ミクロソームを調製した。このミクロソームを CYP 酵素の基質とインキュベートし、酵素活性を評価した。さらに、CYP 酵素をコード化する mRNA のレベルについても TaqMan®定量的リアルタイム PCR 法により測定した。

試験系 ヒト肝細胞 (女性 3 例)

インキュベーション時間 培養液と被験物質を毎日補充しながら 3 日間

濃度 ダサチニブ 0.2, 1, 5, 25 µM (0.0976, 0.488, 2.44, 12.2 µg/mL)、対照: 0.1% DMSO

陽性対照: 3-methylcholanthrene 2 µM、フェノバルビタール 1000 µM、リファンピシン 10 µM

分析方法 1) 酵素活性- 1A2 (phenacetin O-deethylation)、2B6 (bupropion hydroxylation)、2C9 (diclofenac 4'-hydroxylation)、3A4 (testosterone 6β-hydroxylation)。酵素反応による生成物は LC/MS で定量した。
2) mRNA レベル- CYP1A2, 2B6, 2C9 及び 3A4 をコード化する mRNA レベルを TaqMan®定量的リアルタイム PCR 法により測定した。

被験物質	濃度	CYP 酵素活性 - 0.1% DMSO 対照と比較したときの変化率 (倍) ^a			
		1A2	2B6	2C9	3A4
DMSO 対照	0.1%	1	1	1	1
ダサチニブ	0.2 µM	1-2	0.8-1	0.7-1	0.6-1
ダサチニブ	1 µM	0.8-1	0.7-1	0.7-1	0.9-1
ダサチニブ	5 µM	0.9-1	0.7-1	0.9-1	1
ダサチニブ	25 µM	0.5-0.7	0.6-2	0.7-1	0.2-0.3 ^b
3-methylcholanthrene ^c	2 µM	15-20	2	1	0.6-0.9
フェノバルビタール ^c	1000 µM	2-3	8-13	1-3	3-5
リファンピシン ^c	10 µM	1-2	2-9	2	3-6

試験名又は内容: ヒト肝細胞の初代培養におけるダサチニブの CYP450 酵素誘導作用の検討

被験物質: ダサチニブ

被験物質	濃度	CYP 酵素の mRNA レベル- 変化率 (倍) ^a			
		1A2	2B6	2C9	3A4
DMSO 対照	0.1%	1	1	1	1
ダサチニブ	0.2 µM	0.9-1	0.7-0.8	0.7-1	0.7-1
ダサチニブ	1 µM	0.8-1	0.9-1	0.7-1	0.4-1
ダサチニブ	5 µM	0.4-2	0.6-1	0.6-1	0.7-1
ダサチニブ	25 µM	0.1-0.4	0.7-3	0.8	1-2
3-methylcholanthrene ^c	2 µM	72-385	0.9-3	1-3	0.5-1
フェノバルビタール ^c	1000 µM	ND	6-29	3-6	5-10
リファンピシン ^c	10 µM	ND	3-15	3-5	7-11

これらの結果から、ダサチニブは 25 µM (12.2 µg/mL) 以下で CYP1A2, 2B6, 2C9 及び 3A4 を誘導しないと考えられた。

ND: 検出せず。

^a それぞれの CYP 酵素に対するミクロソーム活性及び mRNA レベルは個々のドナーで別々に検討し、それぞれのドナーのそれぞれの酵素に対する変化率（対照である 0.1% DMSO 試料と比較した倍率）を算出した。3 例のドナーの値の範囲を報告した。

^b ダサチニブの最高濃度（25 µM）で、CYP3A4 酵素活性は対照である 0.1% DMSO 試料の約 3～5 倍低かったが、CYP3A4 をコード化する mRNA レベルに低下はみられず、酵素活性と mRNA レベルで一致した傾向はみられなかった。これらの結果は、ダサチニブが CYP3A4 の阻害剤であることを支持する阻害試験成績と同様の成績であった。

^c 陽性対照の被験物質。

表 2.6.5.12-3: 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

試験名又は内容:	ヒト肝ミクロソームにおけるダサチニブの CYP450 酵素阻害の検討	
	被験物質: ダサチニブ	
	GLP 適用: 不適	
試験番号	Study 930011322	
記載場所	第 4.2.2.4-6 項	
方法	ヒト肝ミクロソーム（15 例のドナーから得られたプール試料）においてダサチニブの CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 に対する阻害作用の可能性について検討した。ヒト肝ミクロソームをプローブ基質と共に異なる濃度のダサチニブ存在下でインキュベートした。酵素反応でプローブ基質から得られる特定の生成物を LC/MS で測定した。	
試験系	ヒト肝ミクロソーム（男女 15 例のドナーから得られたプール試料）	
インキュベーション時間	4 分間 (3A4-ミダゾラム); 5 分間 2A6; 7 分間 (3A4-テストステロン); 10 分間 2C8; 15 分間 2D6; 20 分間 2B6, 2C9, 2E1; 30 分間 1A2, 2C19	
濃度	ダサチニブ: 0.1, 1, 5, 20 及び 50 μM (0.0488, 0.488, 2.44, 9.76 及び 24.4 $\mu\text{g/mL}$) ; プローブ基質: フェナセチン 50 μM (1A2), Coumarin 1 μM (2A6), Bupropion 125 μM (2B6), パクリタキセル 5 μM (2C8), トルブタミド 140 μM (2C9), (S)-Mephenytoin 50 μM (2C19), Bufuralol 40 μM (2D6), クロルゾキサゾン 50 μM (2E1), ミダゾラム 5 μM (3A4), テストステロン 50 μM (3A4).	
分析方法	CYP 酵素をプローブ基質及び様々な濃度のダサチニブとインキュベートした後、酵素反応で生成する特定物質を LC/MS により定量した。	

CYP 酵素（追跡したプローブ基質の反応）	IC ₅₀ 及び K _i 値 (μM)	
	IC ₅₀ (μM)	K _i (μM)
CYP1A2（フェナセチンの <i>O</i> -deethylation）	>50	ND
CYP2A6（Coumarin の 7-hydroxylation）	35	ND
CYP2B6（Bupropion の hydroxylation）	>50	ND
CYP2C8（パクリタキセルの 6-hydroxylation）	12	3.6 ^a
CYP2C9（トルブタミドの hydroxylation）	50	ND
CYP2C19（(S)-Mephenytoin の 4'-hydroxylation）	>50	ND
CYP2D6（Bufuralol の 1'-hydroxylation）	>50	ND

試験名又は内容: ヒト肝ミクロソームにおけるダサチニブの CYP450 酵素阻害の検討

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

試験番号 Study 930011322

記載場所 第 4.2.2.4-6 項

CYP 酵素 (追跡したプローブ基質の反応)	IC ₅₀ 及び K _i 値 (μM)	
	IC ₅₀ (μM)	K _i (μM)
CYP2E1 (クロルゾキサゾンの 6-hydroxylation)	>50	ND
CYP3A4 (ミダゾラムの 1'-hydroxylation)	18 ^b	ND
CYP3A4 (テストステロンの 6β-hydroxylation)	10 ^b	ND

α-Naphthoflavone (1A2), ピロカルピン (2A6), Orphenadrine (2B6), Quercetin (2C8), Sulfaphenazole (2C9), Modafinil (2C19), キニジン(2D6), 4-Methylpyrazole (2E1), 及びケトコナゾール (3A4)といったそれぞれの酵素の阻害剤を陽性対照として用い、インキュベートした。

ND: K_i 値を算出せず。

^a ダサチニブは CYP2C8 の競合阻害剤であった。

^b ダサチニブは CYP3A4 に対して時間依存型の阻害を示した。ヒト肝ミクロソームをミダゾラムやテストステロンを添加前にダサチニブと共に 15 分間プレインキュベートしたとき、IC₅₀ 値はそれぞれ 4 及び 1.5 μM であった。ダサチニブの CYP3A4 阻害に関する時間依存性パラメータである K_i (不活性化の最大速度定数の 1/2 の速度に達する濃度) 及び k_{inact} (不活性化の最大速度定数) については表 2.6.5.12-4 に要約した。

表 2.6.5.12-4: 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

試験名又は内容:	ヒト肝ミクロソームにおけるダサチニブの時間依存型 CYP3A4 阻害の検討
	被験物質: ダサチニブ
	GLP 適用: 不適
試験番号	Study 930011322
記載場所	第 4.2.2.4-6 項
方法	ヒト肝ミクロソーム (15 例のドナーから得られたプール試料) においてダサチニブによる時間依存型の CYP3A4 阻害を検討した。ダサチニブあるいは陽性対照として用いた時間依存型阻害剤であるジルチアゼムやエリスロマイシンの存在下で様々な時間を設定し、ヒト肝ミクロソームをプレインキュベートした。プレインキュベーション後、ミダゾラムを添加し、CYP3A4 (ミダゾラムの 1'-hydroxylation) の活性を評価した。
試験系	ヒト肝ミクロソーム (男女 15 例のドナーから得られたプール試料)
インキュベーション時間	プレインキュベーション: ダサチニブ又はジルチアゼム存在下で 0, 5, 10, 15, 20 分間、エリスロマイシン存在下で 1, 5, 10, 15, 25 分間
濃度	基質 (ミダゾラム) 添加後のインキュベーション: 4 分間 試験に用いた阻害剤 - ダサチニブ: 0, 2, 5, 10 及び 25 μM (0, 0.976, 2.44, 4.88 及び 12.2 $\mu\text{g/mL}$) , ジルチアゼム: 0, 5, 10, 25, 50, 100 μM , エリスロマイシン: 0, 5, 10, 25, 50 μM マーカー基質 - ミダゾラム 10 μM
分析方法	試料中の 1'-hydroxymidazolam を LC/MS/MS で定量した。

阻害剤	K _I 及び k _{inact} 値 CYP3A4 (ミダゾラムの 1'-hydroxylation)	
	K _I (μM)	k _{inact} (min^{-1})
ダサチニブ	1.9	0.022
ジルチアゼム ^a	2.8	0.013
エリスロマイシン ^a	5.1	0.030

これらの結果から、ダサチニブはジルチアゼムやエリスロマイシンと同様の *in vitro* 阻害特性を有すると考えられた。

K_I 値 (不活性化の最大速度定数の 1/2 の速度に達する濃度) 及び k_{inact} 値 (不活性化の最大速度定数)

^a 時間依存型阻害剤であるジルチアゼムやエリスロマイシンを陽性対照として用い、インキュベートした。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

試験名又は内容: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを雄ラット、サル及びヒトに単回経口投与したときの放射能のマスバランス

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

GLP 適用: 不適

試験番号 Study MBA00096, Study MBA00097, Study CA180-019 Total Radioactivity

記載場所 第 4.2.2.5-1 項、第 4.2.2.5-2 項、第 5.3.3.1-3 項

動物種 / 系統	SD ラット	カニクイザル	ヒト
性別 (雄 / 雌) / 動物数	雄 / 3 匹	雄 / 3 匹	男性 / 8 例
給餌	前夜～投与後 4 時間まで絶食	前夜～投与後 4 時間まで絶食	投与前 10 時間～投与後 4 時間まで絶食
溶媒 / 剤型	80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液 (pH3.1)	80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液 (pH3.1)	25 mM クエン酸ナトリウム緩衝液 (pH3.1)
投与方法	経口投与	経口投与	経口投与
投与量	15 mg/kg (80 $\mu\text{Ci/kg}$)	10 mg/kg (30 $\mu\text{Ci/kg}$)	100 mg (120 μCi)
分析 (対象) 物質	^{14}C -総放射能	^{14}C -総放射能	^{14}C -総放射能
分析方法	液体シンチレーションカウンター	液体シンチレーションカウンター	液体シンチレーションカウンター
投与経路 / 時間	経口 / 0～168 時間	経口 / 0～168 時間	経口 / 0～216 時間
試験番号	Study MBA00096 (第 4.2.2.5-1 項)	Study MBA00097 (第 4.2.2.5-2 項)	Study CA180-019 Total Radioactivity (第 5.3.3.1-3 項)

動物種	時間間隔	投与量に対する放射能の排泄量 (%) (平均値 $\pm$ 標準偏差)		
		尿	糞便	合計
ラット	0～168 時間	6.45 $\pm$ 0.82	76.39 $\pm$ 8.45	82.84 $\pm$ 9.11 ^a
サル	0～168 時間	2.99 $\pm$ 1.55	76.82 $\pm$ 9.75	79.81 $\pm$ 11.3 ^b
ヒト	0～216 時間	3.58 $\pm$ 1.17	85.32 $\pm$ 17.28	88.90 $\pm$ 18.45

^a ラット試験において、この他にもケージを洗浄した際の残渣試料から 6.70%、投与後 168 時間後の屠殺動物から約 0.31%の放射エネルギーが検出されており、この試験で回収された最終的な総放射エネルギーは 89.8%であった。

^b サル試験において、この他にもケージを洗浄した際の残渣試料から約 8.84%の放射エネルギーが検出されており、この試験で回収された最終的な総放射エネルギーは 88.7%であった。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

試験名又は内容: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブを胆管カニューレ挿入 SD ラットに経口投与及び静脈内投与したとき、並びに胆管カニューレ挿入サルに静脈内投与したときの放射能の胆汁中排泄

被験物質: $[^{14}\text{C}]$ ダサチニブ

GLP 適用: 不適

試験番号 Study 930010531, Study MBA00127

記載場所 第 4.2.2.4-1 項、第 4.2.2.5-3 項

動物種 / 系統	ラット / Sprague Dawley, 胆管カニューレ挿入	サル / Cynomolgus, 胆管カニューレ挿入
性別 (雄 / 雌) / 動物数	投与群当たり雄 2 匹	雄 / 3 匹
給餌	前夜～試験終了まで絶食	前夜～投与後 4 時間まで絶食
溶媒 / 剤型	50 mM 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.0)	80 mM クエン酸ナトリウム緩衝液 (pH3.1)
投与方法	単回経口投与及び静脈内投与	単回静脈内投与
投与量	10 mg/kg (60 $\mu\text{Ci/kg}$)	2 mg/kg (30 $\mu\text{Ci/kg}$)
分析 (対象) 物質	^{14}C -総放射能	^{14}C -総放射能
分析方法	液体シンチレーションカウンター	液体シンチレーションカウンター
試料採取時間	0～12 時間	0～72 時間

動物種	投与経路	時間間隔	投与量に対する放射能の排泄量 (%) (平均値 $\pm$ 標準偏差) ^a				
			尿	胆汁	糞便	胃腸内容物	合計
ラット	経口	0-12 h	3.2	35.8	— ^b	53.0	92.0
	静脈内	0-12 h	12.0	67.4	— ^b	— ^b	79.4
サル	静脈内	0-72 h	9.89 $\pm$ 2.88	67.24 $\pm$ 16.40	13.67 $\pm$ 12.66	— ^b	90.80 $\pm$ 2.56

^a ラット試験では 1 群当たり 2 匹のため標準偏差を算出しなかった。

^b サンプルを採取又は分析しなかった。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物間相互作用

(該当試験なし)

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

表 2.6.5.16-1: Caco-2 透過性及び P 糖蛋白阻害

試験名又は内容: Caco-2 細胞におけるダサチニブの透過性及び GF-120918 (P 糖蛋白阻害剤) の影響

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

試験番号 Study MAP005

記載場所 第 4.2.2.7-1 項

方法 約 21 日間培養した Caco-2 細胞単層を用いて透過性試験を実施した。細胞の継代数は 50~80 であった。ダサチニブの濃度は 50 μ M に設定した。二方向性透過試験についても実施し、頂端膜側 (A) と基底膜側 (B) の両方で、P 糖蛋白の強力な阻害剤である GF-120918 の濃度を 4 μ M に設定した。

結果

透過係数 (nm/sec)

	A→B	B→A	A→B (GF-120918 存在下)	B→A (GF-120918 存在下)
ダサチニブ	102	222	161	126

これらの結果から、ダサチニブは十分な経口吸収が期待され、P 糖蛋白の基質である可能性が示唆された。

表 2.6.5.16-2: ジゴキシンの透過性に対する影響

試験名又は内容: Caco-2 細胞におけるジゴキシンの透過性に対するダサチニブの影響

被験物質: ダサチニブ

GLP 適用: 不適

試験番号 Study MAP005

記載場所 第 4.2.2.7-1 項

方法 約 21 日間培養した Caco-2 細胞単層を用いて透過性試験を実施した。細胞の継代数は 50～80 であった。 $[^3\text{H}]$ ジゴキシンの二方向性透過率をダサチニブなし、あるいはダサチニブ 1 及び 10 μM 存在下で検討した。P 糖蛋白阻害剤であるベラパミルを陽性対照として用いた。

結果

化合物	濃度 (μM)	対照との比較によるジゴキシンの透過に対する阻害率 (%)
ダサチニブ	1	10
	10	11
ベラパミル	10	59

ダサチニブは Caco-2 細胞において p-gp に対する阻害作用をほとんど示さなかった。ダサチニブによる透過阻害率 (10～11%) は、この分析法で一般的にみられる陰性対照の値と同程度である。