

アボルブ カプセル 0.5mg

製造販売承認申請書添付資料

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

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

2.6.5. 薬物動態試験概要表

グラクソ・スミスクライン株式会社

非臨床概要 薬物動態試験の目次

	項目 - 頁
2.6.4. 薬物動態試験の概要文.....	2.6.4 - p. 1
2.6.4.1. まとめ.....	2.6.4 - p. 1
2.6.4.2. 分析法.....	2.6.4 - p. 2
2.6.4.2.1. 被験物質	2.6.4 - p. 2
2.6.4.2.2. 分析法	2.6.4 - p. 3
2.6.4.3. 吸収	2.6.4 - p. 4
2.6.4.3.1. マウス	2.6.4 - p. 4
2.6.4.3.1.1. 経口投与	2.6.4 - p. 4
2.6.4.3.1.1.1. 単回投与	2.6.4 - p. 4
2.6.4.3.1.1.2. 反復投与	2.6.4 - p. 5
2.6.4.3.2. ラット	2.6.4 - p. 6
2.6.4.3.2.1. 経口投与	2.6.4 - p. 6
2.6.4.3.2.1.1. 単回投与	2.6.4 - p. 6
2.6.4.3.2.1.2. 反復投与	2.6.4 - p. 8
2.6.4.3.2.2. 静脈内投与	2.6.4 - p. 10
2.6.4.3.2.2.1. 単回投与	2.6.4 - p. 10
2.6.4.3.3. ウサギ	2.6.4 - p. 11
2.6.4.3.3.1. 経皮投与	2.6.4 - p. 11
2.6.4.3.3.1.1. 単回投与	2.6.4 - p. 11
2.6.4.3.4. イヌ	2.6.4 - p. 12
2.6.4.3.4.1. 経口投与	2.6.4 - p. 12
2.6.4.3.4.1.1. 単回投与	2.6.4 - p. 12
2.6.4.3.4.1.2. 反復投与	2.6.4 - p. 13
2.6.4.3.4.2. 静脈内投与	2.6.4 - p. 14
2.6.4.3.4.2.1. 単回投与	2.6.4 - p. 14
2.6.4.3.5. サル	2.6.4 - p. 15
2.6.4.3.5.1. 静脈内投与	2.6.4 - p. 15
2.6.4.3.5.1.1. 反復投与	2.6.4 - p. 15
2.6.4.4. 分布	2.6.4 - p. 16
2.6.4.4.1. 組織分布	2.6.4 - p. 16
2.6.4.4.1.1. マウス	2.6.4 - p. 16
2.6.4.4.1.2. ラット	2.6.4 - p. 20
2.6.4.4.2. 血漿蛋白結合および血球移行	2.6.4 - p. 20
2.6.4.4.2.1. 血漿蛋白結合	2.6.4 - p. 20
2.6.4.4.2.2. 血球移行	2.6.4 - p. 20

2.6.4.5. 代謝	2.6.4 - p. 21
2.6.4.5.1. 推定代謝経路	2.6.4 - p. 22
2.6.4.5.2. In vivo試験	2.6.4 - p. 23
2.6.4.5.2.1. マウス	2.6.4 - p. 23
2.6.4.5.2.1.1. 経口投与後の代謝物分析	2.6.4 - p. 23
2.6.4.5.2.1.1.1. 反復投与	2.6.4 - p. 23
2.6.4.5.2.2. ラット	2.6.4 - p. 23
2.6.4.5.2.2.1. 経口投与後の代謝物分析	2.6.4 - p. 23
2.6.4.5.2.2.1.1. 単回投与	2.6.4 - p. 23
2.6.4.5.2.2.1.2. 反復投与	2.6.4 - p. 24
2.6.4.5.2.2.2. 静脈内投与後の代謝物分析	2.6.4 - p. 24
2.6.4.5.2.2.2.1. 単回投与	2.6.4 - p. 24
2.6.4.5.2.3. イヌ	2.6.4 - p. 25
2.6.4.5.2.3.1. 経口投与後の代謝物分析	2.6.4 - p. 25
2.6.4.5.2.3.1.1. 単回投与	2.6.4 - p. 25
2.6.4.5.2.3.1.2. 反復投与	2.6.4 - p. 25
2.6.4.5.2.3.2. 静脈内投与後の代謝物分析	2.6.4 - p. 25
2.6.4.5.2.3.2.1. 単回投与	2.6.4 - p. 25
2.6.4.5.2.4. 動物およびヒトでの代謝物の比較	2.6.4 - p. 26
2.6.4.5.2.5. 肝薬物代謝酵素に及ぼす影響	2.6.4 - p. 27
2.6.4.5.2.5.1. ラット	2.6.4 - p. 27
2.6.4.5.2.5.2. イヌ	2.6.4 - p. 27
2.6.4.6. 排泄	2.6.4 - p. 28
2.6.4.6.1. 尿糞中排泄	2.6.4 - p. 28
2.6.4.6.1.1. ラット	2.6.4 - p. 28
2.6.4.6.1.2. イヌ	2.6.4 - p. 29
2.6.4.6.1.2.1. 経口投与	2.6.4 - p. 29
2.6.4.6.1.2.2. 静脈内投与	2.6.4 - p. 30
2.6.4.6.2. 胆汁中排泄	2.6.4 - p. 30
2.6.4.6.2.1. ラット	2.6.4 - p. 30
2.6.4.6.2.2. イヌ	2.6.4 - p. 30
2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用	2.6.4 - p. 31
2.6.4.7.1. In vivo試験	2.6.4 - p. 31
2.6.4.8. その他の薬物動態試験	2.6.4 - p. 31
2.6.4.9. 考察および結論	2.6.4 - p. 31
2.6.4.10. 図表	2.6.4 - p. 34
2.6.4.11. 参考文献	2.6.4 - p. 34

2.6.5. 薬物動態試験概要表	2.6.5 - p. 1
2.6.5.1. 一覧表	2.6.5 - p. 1
2.6.5.2. 分析方法およびバリデーション試験	2.6.5 - p. 4
2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収	2.6.5 - p. 5
2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収	2.6.5 - p. 12
2.6.5.5. 薬物動態試験：分布	2.6.5 - p. 18
2.6.5.5.1. マウス	2.6.5 - p. 18
2.6.5.5.2. ラット	2.6.5 - p. 21
2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合	2.6.5 - p. 24
2.6.5.6.1. 蛋白結合	2.6.5 - p. 24
2.6.5.6.2. 血球移行	2.6.5 - p. 25
2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験	2.6.5 - p. 25
2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験	2.6.5 - p. 25
2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivoにおける代謝	2.6.5 - p. 26
2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitroにおける代謝	2.6.5 - p. 34
2.6.5.11. 薬物動態試験：推定代謝経路	2.6.5 - p. 35
2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害	2.6.5 - p. 36
2.6.5.12.1. ラット	2.6.5 - p. 36
2.6.5.12.2. イヌ	2.6.5 - p. 38
2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄	2.6.5 - p. 39
2.6.5.13.1. ラット	2.6.5 - p. 39
2.6.5.13.2. イヌ	2.6.5 - p. 40
2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄	2.6.5 - p. 41
2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物相互作用	2.6.5 - p. 42
2.6.5.16. 薬物動態試験：その他	2.6.5 - p. 42

2.6.4 および 2.6.5 の略号等一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
AUC	Area under the concentration-time curve (血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積)
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from 0 time extrapolated to infinity time (投与後 0 時間から無限大時間までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積)
BLQ	Below limit of quantification（定量限界未満）
BPH	Benign prostatic hypertrophy（前立腺肥大症）
CL	Systemic Clearance（クリアランス）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
C ₂₄	Concentration at 24 hours after dosing（投与 24 時間後の血漿（血清）中濃度）
C _{max}	Maximum observed drug concentration in blood（最高血漿（血清）中濃度）
C _{ss}	Concentration at steady state（定常状態における血漿（血清）中濃度）
F	Bioavailability（バイオアベイラビリティ）
HPLC	High Performance Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフ法）
HPLC/MS	高速液体クロマトグラフ－質量分析法
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）
LSC	液体シンチレーションカウンター
MRT	Mean Residual Time（平均滞留時間）
NMR	Nuclear Magnetic Resonance（核磁気共鳴）
PEG400	Polyethylene glycol 400（ポリエチレングリコール 400/マクロゴール 400）
PK	Pharmacokinetics
radio-HPLC	放射能検出器を付した高速液体クロマトグラフ法
REDC	NADPH チトクローム P450 還元酵素
t _{1/2}	Apparent half life on terminal phase（消失半減期）
Tween	Tween80
t _{max}	Time to maximum observed drug concentrations in blood (最高血漿（血清）中濃度到達時間)
Vd _{ss}	Volume of Distribution at Steady state（定常状態における分布容積）

2.6.4 および 2.6.5 の略号等一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
AUC	Area under the concentration-time curve （血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積）
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from 0 time extrapolated to infinity time （投与後 0 時間から無限大時間までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積）
BLQ	Below limit of quantification（定量限界未満）
BPH	Benign prostatic hypertrophy（前立腺肥大症）
CL	Systemic Clearance（クリアランス）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
C ₂₄	Concentration at 24 hours after dosing（投与 24 時間後の血漿（血清）中濃度）
C _{max}	Maximum observed drug concentration in blood（最高血漿（血清）中濃度）
C _{ss}	Concentration at steady state（定常状態における血漿（血清）中濃度）
F	Bioavailability（バイオアベイラビリティ）
HPLC	High Performance Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフ法）
HPLC/MS	高速液体クロマトグラフ－質量分析法
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）
LSC	液体シンチレーションカウンター
MRT	Mean Residual Time（平均滞留時間）
NMR	Nuclear Magnetic Resonance（核磁気共鳴）
PEG400	Polyethylene glycol 400（ポリエチレングリコール 400/マクロゴール 400）
PK	Pharmacokinetics
radio-HPLC	放射能検出器を付した高速液体クロマトグラフ法
REDC	NADPH チトクローム P450 還元酵素
t _{1/2}	Apparent half life on terminal phase（消失半減期）
Tween	Tween80
t _{max}	Time to maximum observed drug concentrations in blood （最高血漿（血清）中濃度到達時間）
Vd _{ss}	Volume of Distribution at Steady state（定常状態における分布容積）

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1. まとめ

デュタステリドの薬物動態試験を毒性試験で用いたマウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルで実施した。動物は、B6C3F1 マウス、Han Wistar ラット、New Zealand White ウサギ、ビーグル犬およびアカゲザルを使用した。非臨床薬物動態試験での投与経路は臨床投与経路である経口とし、一部の試験では静脈内および経皮投与も実施した。なお、投与媒体は特に記載しない限り、0.1～0.5% Tween80/ポリエチレングリコール 400 (Tween/PEG400) または 0.5% ハイドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を使用した。

吸 収

マウスに本薬の 1～500mg/kg、ラットに 2～500mg/kg、イヌに 0.5～50mg/kg を単回経口投与したときの血清中未変化体の $t_{\max}$ はマウスで 8～12 時間、ラットで 7.49～31.2 時間、イヌで 4.0～8.7 時間であり、 $t_{1/2}$ はマウスで 42.5～62.6 時間、ラットで 15.8～35.9 時間、イヌで 52.3～151 時間であったことから、本薬の吸収および消失は緩やかであると考えられた。ラットに 2mg/kg、イヌに 0.5mg/kg を経口投与したときのバイオアベイラビリティ (F) はそれぞれ 58 および 2.38% であったが、ラットに 500mg/kg、イヌに 50mg/kg を経口投与したときの F はそれぞれ 7 および 0.8% と投与量増加に伴い低下した。

ラットに 1mg/kg、イヌに 0.1mg/kg を単回静脈内投与したときの血清クリアランス (CL) はそれぞれ 348 および 5.00mL/hr/kg、分布容積 (V_{dss}) はそれぞれ 6055 および 639mL/kg であった。また、マウスに 1～500mg/kg/日を 82 日間、ラットに 0.5～500mg/kg/日を 30～90 日間、イヌに 0.5～50mg/kg/日を 26 週間経口投与したときの血清中未変化体濃度は投与量増加の割合を下回って増加した。いずれの動物種でも低いクリアランスおよび長い半減期に起因した蓄積性が確認された。雌ラットの曝露量は雄よりも高く、性差がみられたが、マウスおよびイヌで性差は確認されなかった。

ウサギに 0.1～40mg/kg を単回経皮投与したときの血清中には未変化体が検出されたことから、本薬はヒトでも皮膚を介して体内に吸収されると考えられた。

分 布

有色マウスに ^{14}C -標識体の 3.3mg/kg/日を単回および 7 日間経口投与したときの放射能は広く組織に分布した。単回経口投与後の放射能は大部分の組織で投与 8 時間後に最大となり、その後、緩やかに体内から消失した。反復経口投与後の組織内放射能は副腎髄質および消化管内容物などで単回投与よりも低くなり、ほとんどの組織で単回投与の約 4 倍以内であったが、精巣、骨、水晶体およびブドウ膜の一部の時点では 6 倍以上であった。ラットに ^3H -標識体を単回経口投与したときの放射能はマウスと同様に広く組織に分布したが、投与 14 日後にはいずれの組織においても放射能は検出されなかった。

ラット、イヌおよびヒトでの血漿蛋白結合率はいずれも 99.5% 超であった。また、雄ラットを除いて、本薬は血球中よりも血漿中に分布した。

代 謝

ラットおよびイヌに単回経口投与したときの血清および糞中にはおもに未変化体が検出された。反復投与後のヒト糞中にはおもに 4 種類の代謝物が確認されたことから、動物でも反復投与後の代謝物を検討した。その結果、ラットでもヒト糞中に検出された 4 種類の代謝物が確認された。マウス、ラットおよびイヌの血清中にはヒト血清中と同様にアニリン環の 4' 位が水酸化された 4'-水酸化体がおもに確認され、ラット血清中ではステロイド環の 6 位が水酸化された 6-水酸化体、マウス、ラットおよびイヌの血清中にはステロイド環の 1,2 位が水素化された 1,2-二水素化体、アニリン環の 4' 位およびステロイド環の 6 位が水酸化された 6,4'-二水酸化体もわずかに検出された。したがって、本薬の代謝に種差はないものと考えられた。

雌ラットに 30mg/kg/日、雄ラットに 500mg/kg/日、雌雄イヌに 50mg/kg/日までを 26 週間経口投与したときの肝薬物代謝酵素に誘導はみられなかった。

排 泄

ラットに ^{14}C -標識体の 10mg/kg および ^3H -標識体の 13mg/kg、イヌに ^{14}C -標識体の 0.5 および 50mg/kg を単回経口投与したときの放射能は大部分（それぞれ約 75 および 79～86%）が糞中に排泄され、放射能の主排泄経路は糞であることが示された。

胆管カニュレーション処置したラットに ^{14}C -標識体の 1mg/kg、イヌに 0.1mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能は胆汁中にそれぞれ 32.2 および 24.2%排泄された。また、胆管カニュレーション処置したラットおよびイヌに静脈内投与したときの糞中にそれぞれ 28.0 および 65.6%の放射能が検出されたことから、放射能は消化管分泌すると考えられた。

薬物動態学的薬物相互作用

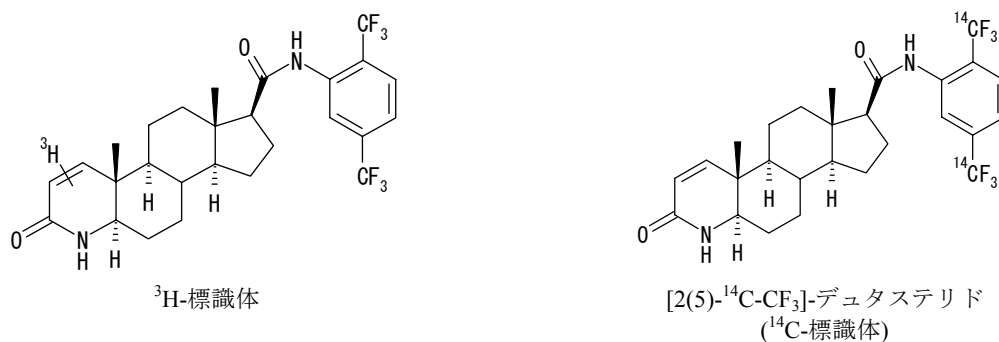
イヌにデュタステリドとカルシウムチャネル遮断薬であるベラパミルを併用投与した際にデュタステリドの薬物動態は併用による影響を受けなかった。

2.6.4.2. 分析法

2.6.4.2.1. 被験物質

4.2.2.4.4, 4.2.2.2.19

本薬の非臨床薬物動態試験では、ステロイド A 環の 1 および 2 位を ^3H またはアニリン環のトリフルオロメチル基を ^{14}C で標識したデュタステリドを使用した（図 2.6.4-1）。なお、開発初期の排泄試験には ^3H -標識体を使用したのが、放射能の回収率が低く、ステロイド A 環から ^3H が脱離すると考えられたこと（2.6.4.6.1.1 参照）から、 ^{14}C -標識体を用いて試験の一部を再度実施した。本試験で使用した標識体の比活性および放射化学的純度を表 2.6.4-1 に示した。

図 2.6.4-1 ³H-および ¹⁴C-標識体の化学構造

4.2.2.4.4 の 3.3 項および 4.2.2.2.19 の 2 項より作成

表 2.6.4-1 ¹⁴C-および ³H 標識体の比活性および放射化学的純度

標識核種	バッチ No.	比活性 (MBq/mg)	放射化学的純度 (%)	資料番号
³ H	U4551/112/1	903	99.0	4.2.2.3.2
	U5060/33/1	897	99.5	4.2.2.3.3
	U4221/95/1	689	97	4.2.2.4.4, 4.2.2.5.1
¹⁴ C	U13189/45/1	2.26	>99	4.2.2.4.7, 4.2.2.4.8
	U13189/109/1	2.14	>99	4.2.2.2.19, 4.2.2.3.1, 4.2.2.4.10, 4.2.2.5.5
	U5068/130/2	2.00	99	4.2.2.2.5, 4.2.2.2.14, 4.2.2.2.15, 4.2.2.4.3, 4.2.2.5.2, 4.2.2.5.4

2.6.4.2.2. 分析法

4.2.2.1.1～4.2.2.1.12, 4.2.2.4.4, 4.2.2.4.6, 4.2.2.4.8

動物およびヒトでの血清中未変化体濃度は、UV 検出器または MS 検出器を装備した HPLC 法（定量範囲：UV 検出器 25～20000ng/mL、MS 検出器 0.1～500ng/mL）で測定した（2.6.5.2 参照）。血清中代謝物の 4'-水酸化体濃度は、HPLC/MS/MS 法（定量範囲：0.1～100ng/mL）で測定した。

ラットおよびイヌでの放射性代謝物は radio-HPLC 法で、マウス、ラットおよびイヌでの代謝物をヒトと比較する試験では ¹⁹F-NMR 法、¹H-NMR 法、HPLC/MS 法および HPLC/MS/MS 法で測定した。

なお、本薬を－30℃で保存した際にはマウスおよびラット血清中で 1 年間以上、4'-水酸化体を－70℃で保存した際にはマウスおよびイヌ血清中で 2 ヶ月間以上、ラット血清中で 5 ヶ月間以上安定であった。

2.6.4.3. 吸収

マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルに本薬を単回経口および静脈内投与、ならびに本薬を最大 26 週間経口投与したときの薬物動態について検討した（表 2.6.4-2）。また、サルに 7 日間静脈内投与したときの薬物動態についても検討した。

表 2.6.4-2 デュタステリドの薬物動態試験一覧（吸収）

動物種/系統	試験の種類	投与方法	性別	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	資料番号
B6C3F1 マウス	単回投与	経口	♂ ♀	1, 10, 100, 200, 500	単回	4.2.2.2.1/ref
	反復投与	経口	♂ ♀	1, 10, 100, 200, 500	82 日間	4.2.2.2.1/ref
		経口	♂	0.5, 250	60 日間	4.2.2.2.2
Han Wistar ラット	単回投与	静脈内	♂	1	単回	4.2.2.2.11
		経口	♂	2, 500	単回	4.2.2.2.3
		経口	♂	10	単回	4.2.2.2.4
		経口	♂	10	単回	4.2.2.2.5
		経口	♂	50	単回	4.2.2.2.6
	反復投与	経口	♂	2, 500	8 日間	4.2.2.2.7
			♀	2, 100		
		経口	♂	2, 500	30 日間	4.2.2.2.8
			♀	2, 100		
		経口	♂	0.5, 50	60 日間	4.2.2.2.9
New Zealand White ウサギ	単回投与	経皮	♂ ♀	2000	単回	4.2.2.2.12
		経皮	♂	0.1, 2, 20, 40	単回	4.2.2.2.13
ビーグル犬	単回投与	静脈内	♂	0.1	単回	4.2.2.2.14
		経口	♂	0.5, 50		
		静脈内	♂	0.1	単回	4.2.2.2.15
		経口	♂	0.5, 50		
		経口	♂	5	単回	4.2.2.2.16
		静脈内	♂	0.1	単回	4.2.2.2.19
		静脈内	♂	0.1	単回	4.2.2.2.20
	反復投与	経口	♂ ♀	0.5, 5, 50	26 週間	4.2.2.2.17
		経口	♂	0.5, 10	60 日間	4.2.2.2.18
アカゲザル	反復投与	静脈内	♂ ♀	3mg/動物/日	7 日間	4.2.2.2.21

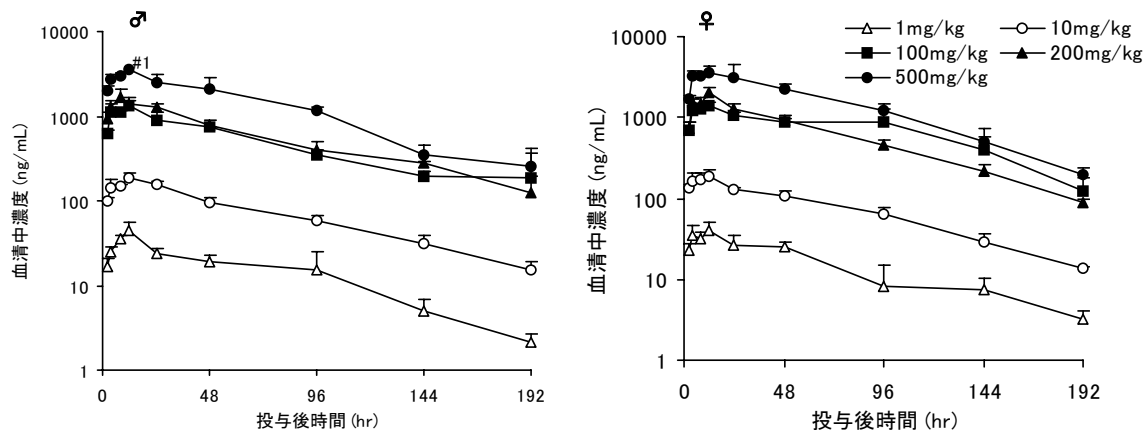
2.6.4.3.1. マウス**2.6.4.3.1.1. 経口投与****2.6.4.3.1.1.1. 単回投与**

4.2.2.2.1/ref

雌雄マウスに本薬の 1、10、100、200 および 500mg/kg/日を 82 日間経口投与したときの投与 1 日の血清中未変化体の薬物動態について検討した（2.6.5.3 参照）。

いずれの投与量群でも本薬の曝露が確認され、血清中未変化体の $t_{\max}$ は 8～12 時間、 $t_{1/2}$ は 42.5～62.6 時間であった（表 2.6.4-3）。また、曝露量は投与量増加の割合を下回って増加し、各投与量群での曝露量は雌雄で同程度であった（表 2.6.4-3 および図 2.6.4-2）。

以上のことから、マウスでの本薬の吸収および消失は緩やかであると考えられた。また、マウスでの本薬の曝露量に性差はないと考えられた。



平均値+標準偏差 (n=3/時点, #1 : n=2/時点)

図 2.6.4-2 マウスに本薬を単回経口投与したときの血清中濃度推移

4.2.2.2.1/ref の Appendix 8 の Appendix 1 より作成

表 2.6.4-3 マウスに本薬を単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータ

4.2.2.2.1/ref の Appendix 8 の表 1 および Appendix 1 より作成

投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
1	♂	43.8 ± 12.8	12 ± 0	2897	47.5
	♀	40.3 ± 11.5	12 ± 0	3080	55.5
10	♂	186 ± 28.3	12 ± 0	14794	52.0
	♀	185 ± 40.7	12 ± 0	14693	51.5
100	♂	1311 ± 390	12 ± 0	109008	62.6
	♀	1436 ± 139	12 ± 0	135328	57.8
200	♂	1703 ± 386	8 ± 0	119889	51.6
	♀	2060 ± 299	12 ± 0	125194	43.8
500	♂	3631 ^{#1}	12 ^{#1}	270259	47.1
	♀	3620 ± 631	12 ± 0	288725	42.5

平均値±標準偏差 (n=3/時点、#1 : n=2/時点)

2.6.4.3.1.1.2. 反復投与

4.2.2.2.1/ref および 4.2.2.2.2

雌雄マウスに本薬の 1、10、100、200 および 500mg/kg/日を 82 日間経口投与したときの投与 24 時間後の血清中未変化体濃度 (C₂₄) について検討した (2.6.5.4 参照)。

いずれの投与量群でも C₂₄は投与 26 日の方が投与 1 日より増加した (表 2.6.4-4)。また、いずれの投与量群でも投与 82 日の C₂₄は投与 1 日の約 3 倍以上に増加した。

以上のことから、マウスに反復投与したときの血清中未変化体は蓄積性を示すと考えられた。

表 2.6.4-4 マウスに本薬を反復経口投与したときの投与 24 時間後の血清中未変化体濃度

4.2.2.2.1/ref の Appendix 8 の表 2 および Appendix 1 より作成

投与量 (mg/kg/日)	性別	C ₂₄ (ng/mL)			
		投与 1 日 ^{#1}	投与 26 日	投与 54 日	投与 82 日
1	♂	23.9 ± 3.31	82.6 ± 3.97	134 ± 15.1	187 ± 33.2
	♀	26.9 ± 7.62	79.7 ± 2.33	132 ± 7.89	187 ± 45.9
10	♂	158 ± 10.4	886 ± 3.97 ^{#1}	1013 ± 86.5	1382 ± 243
	♀	127 ± 8.50	799 ± 65.7	997 ± 73.4	1322 ± 76.9
100	♂	888 ± 209	3374 ± 885	4336 ± 765	4484 ± 773
	♀	1039 ± 141	3784 ± 277	4398 ± 370	5503 ± 891
200	♂	1281 ± 147	4575 ± 257	5555 ± 749	6740 ± 410 ^{#1}
	♀	1290 ± 157	6138 ± 973	5879 ± 586 ^{#1}	6334 ± 563
500	♂	2480 ± 585	6304 ± 871	7669 ± 476	7107 ± 735 ^{#1}
	♀	3072 ± 1376	7372 ± 417	8951 ± 670	10902 ± 3345

平均値 ± 標準偏差 (n=4/時点、#1 : n=3/時点)

雄マウスに本薬の 0.5 および 250mg/kg/日を 60 日間経口投与したときの血清中未変化体の C₂₄を検討した (2.6.5.4 参照)。

0.5mg/kg/日群の投与 7 日の C₂₄ (191ng/mL) は投与期間の延長に伴い増加し、投与 30 および 31 日には一定となった (表 2.6.4-5)。また、250mg/kg/日群の C₂₄は投与 7~8 日には一定となった。

以上のことから、マウスでの血清中未変化体濃度は 0.5mg/kg/日群では投与 31 日に、250mg/kg/日群では投与 8 日に定常状態に達したと考えられた。

表 2.6.4-5 雄マウスに本薬を反復経口投与したときの血清中未変化体濃度

4.2.2.2.2 の 4.2 項より作成

投与量 (mg/kg/日)	C ₂₄ (ng/mL)					
	投与 7 日	投与 8 日	投与 30 日	投与 31 日	投与 59 日	投与 60 日
0.5	191 ± 36.5	156 ± 39.7	224 ± 22.2	282 ± 40.1	293 ± 45.6	254 ± 18.5
250	12088 ^{#1}	9685 ^{#1}	11624 ± 776	10642 ± 383	11254 ± 1895	12683 ± 1793

平均値 ± 標準偏差 (n=3/時点、#1 : n=2/時点)

2.6.4.3.2. ラット

2.6.4.3.2.1. 経口投与

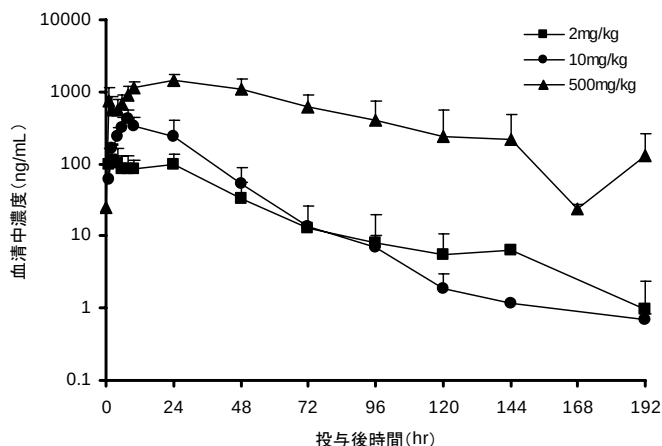
2.6.4.3.2.1.1. 単回投与

4.2.2.2.3~4.2.2.2.6

雄ラットに本薬の 2 および 500mg/kg、³H-標識体の 10mg/kg を単回経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態について検討した (2.6.5.3 参照)。

血清中未変化体濃度推移を図 2.6.4-3 に示した。曝露量は投与量増加に伴い増加した (表 2.6.4-6)。t_{max}、t_{1/2} および MRT は 2mg/kg 群ではそれぞれ約 7.5、15.8 および 27 時間であったが、500mg/kg 群ではそれぞれ約 36、31 および 60 時間と投与量増加に伴い延長した。一方、F は 2mg/kg 群では 58%、10mg/kg 群では 33%、500mg/kg 群では 7%と投与量増加に伴い低下した。

以上のことから、ラットでの本薬の吸収および消失は緩やかであると考えられた。また、500mg/kg 群の F が 2mg/kg 群に比べて低下した理由は、本薬が難水溶性化合物（2.3.S.1.3 参照）であり、高用量群では消化管内で完全に溶解しなかったことに起因すると考えられた。



平均値±標準偏差 (n=4)

**図 2.6.4-3 雄ラットに本薬または ^3H -標識体を単回経口投与したときの
血清中未変化体濃度推移**

4.2.2.2.3 の Appendix 1 および 4.2.2.2.4 の Appendix 1 より作成

**表 2.6.4-6 雄ラットに本薬または ^3H -標識体を単回経口投与したときの
血清中未変化体の薬物動態パラメータ**

4.2.2.2.4 の要約より作成

投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	F (%)
2	150 ± 30.2	7.49 ± 11.6	4200 ± 1895	15.8 ± 7.58	27.2 ± 15.6	58 ± 25
10†	417 ± 137	7.49 ± 0.99	11588 ± 4432	21.5 ± 3.05	22.3 ± 5.91	33 ± 12
500	1458 ± 288	31.2 ± 12.6	116432 ± 49336	35.9 ± 21.5	60.2 ± 34.0	7 ± 3

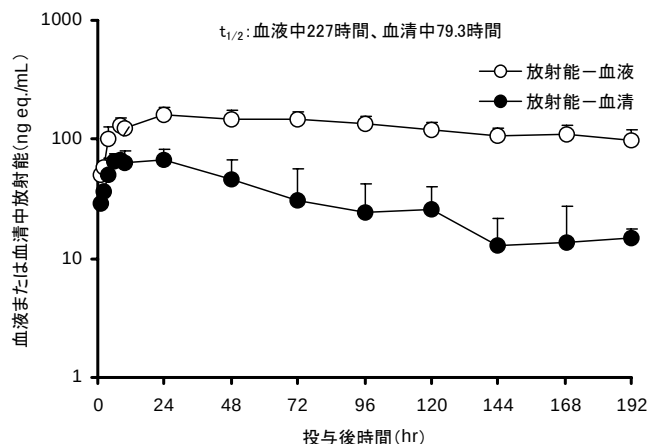
平均値±標準偏差 (n=4)

†: ^3H -標識体を投与

雄ラットに ^{14}C -標識体の 10mg/kg を単回経口投与したときの血液および血清中放射能の薬物動態について検討した（2.6.5.3 参照）。

血液中放射能の $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 165ng eq./mL および 56627ng eq.·hr/mL と血清中の $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ （それぞれ 74.2ng eq./mL および 7792ng eq.·hr/mL）よりも高く、血液中放射能の $t_{1/2}$ は 227 時間、血清中放射能では 79.3 時間であった（図 2.6.4-4）。

以上のことから、血液中放射能は血清よりも高いことが示され、血液中の放射能が血球中へ移行する（2.6.4.4.2.2 参照）と考えられた。また、血清中放射能の $t_{1/2}$ が血清中未変化体の $t_{1/2}$ （21.5 時間）よりも長かったことから、未変化体よりも消失速度が緩やかな代謝物が存在すると考えられた。



平均値+標準偏差 (n=4)

図 2.6.4-4 雄ラットに ^{14}C -標識体の 10mg/kg を単回経口投与したときの血液および血清中放射能推移

4.2.2.2.5 の Appendix 2.1 より作成

自由摂餌（摂餌群）または一夜絶食した（絶食群）雄ラットに本薬の 50mg/kg を単回経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態について検討した（2.6.5.3 参照）。

摂餌群および絶食群の $C_{\max}$ はそれぞれ 461 および 454ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 20391 および 24669ng・hr/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 26 および 28 時間であった。

以上のことから、ラットでの本薬の曝露量および $t_{1/2}$ に摂餌の影響はないと考えられた。

2.6.4.3.2.1.2. 反復投与

4.2.2.2.7～4.2.2.2.10

異なる 2 種類の媒体（Tween/PEG400 および HPMC）を用いて、雄ラットに本薬の 2 および 500mg/kg/日、雌ラットに本薬の 2 および 100mg/kg/日をそれぞれ 8 日間経口投与したときの血清中未変化体濃度について検討した（2.6.5.4 参照）。

2mg/kg/日の $C_{\max}$ は Tween/PEG400 群の方が HPMC 群よりも高かったが、100 および 500mg/kg/日の $C_{\max}$ は Tween/PEG400 群と HPMC 群で同程度であった。このことから、ラットでの本薬の曝露量に媒体による影響はないと考えられた。

また、雄ラットに 2 および 500mg/kg/日、雌ラットに 2 および 100mg/kg/日を 30 日間経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態について検討した（2.6.5.4 参照）。

反復経口投与後の曝露量は投与量増加の割合を下回って増加した（表 2.6.4-7）。2mg/kg/日群の雌の曝露量は雄よりも大きく、雌の $t_{1/2}$ および MRT は雄よりも大きかった。

以上のことから、ラットでの本薬の吸収は高投与量群で低下する可能性が示された。また、本薬はチトクローム P450（CYP）3A で代謝されること（2.7.2.2.1.3 参照）、ラットの CYP3A 活性は雌よりも雄の方が高いこと[Mahnke, 1997, Strotkamp, 1993; Roos, 1993]から、雌での曝露量が雄よりも高くなったと考えられた。

表 2.6.4-7 ラットに本薬を 30 日間経口投与したときの薬物動態学的パラメータ

4.2.2.2.8 の表 1 および Appendix 1 より作成

投与量 (mg/kg/日)	性別	C ₂₄ (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	MRT (hr)
2	♂	232 ± 75.5	3.01 ± 2.73	14970 ± 4922	22.9 ± 2.83	27.9 ± 5.29
	♀	1471 ± 369	6.19 ± 3.46	240649 ± 42782	93.8 ± 7.25	135 ± 4.92
100	♀	18025 ± 2383	21.6 ± 1.82	1960390 ± 396312	67.5 ± 16.3	95.4 ± 33.1
500	♂	3033 ± 1251	3.71 ± 2.56	279424 ± 24840	28.7 ± 2.92	43.8 ± 7.46

平均値±標準偏差 (n=3~4)

雄ラットに本薬の 0.5 および 50mg/kg/日を 60 日間経口投与したときの C₂₄について検討した (2.6.5.4 参照)。

投与 7 日の C₂₄は 0.5mg/kg/日群で 30.9ng/mL、50mg/kg/日群で 1537ng/mL であり、投与 60 日まで投与期間を通じて一定であった (表 2.6.4-8)。

以上のことから、ラットでの血清中未変化体濃度は 0.5 および 50mg/kg/日群ともに投与 8 日には定常状態に達したと考えられた。

表 2.6.4-8 雄ラットに本薬を 60 日間経口投与したときの投与 24 時間後の血清中未変化体濃度

4.2.2.2.9 の 6.2 項より作成

投与量 (mg/kg/日)	C ₂₄ (ng/mL)					
	投与 7 日	投与 8 日	投与 30 日	投与 31 日	投与 59 日	投与 60 日
0.5	30.9 ± 7.93	27.5 ± 2.17	23.6 ± 2.15	24.5 ± 9.89	30.4 ± 12.6	31.1 ± 11.2
50	1537 ± 831	1322 ± 505	1281 ± 619	1212 ± 609	1798 ± 875	1491 ± 721

平均値±標準偏差 (n=3)

雌雄ラットに本薬の 0.5 および 50/250mg/kg/日を 90 日間経口投与したときの血清中の未変化体および 4'-水酸化体の薬物動態について検討した (2.6.5.4 参照)。

投与 1 日の未変化体の曝露量はいずれの投与量群でも雌雄で同程度であり、4'-水酸化体濃度は 0.5mg/kg/日群では定量限界 (0.1ng/mL) 未満であった (表 2.6.4-9)。投与 90 日の未変化体および 4'-水酸化体濃度は投与量増加の割合を下回って増加し、曝露量の増加は雌の方が雄よりも大きかった。また、投与 90 日の 50/250mg/kg/日群の 4'-水酸化体の曝露量は投与 1 日より大きかった。

以上のことから、ラットに反復経口投与後の血清中には未変化体よりも低い濃度で 4'-水酸化体が存在することが示された。なお、雄ラットでの 4'-水酸化体の曝露量は、ヒトでの定常状態の曝露量 (5.9ng/mL) と同程度であった (2.7.2.2.2.1.4 参照)。

表 2.6.4-9 ラットに本薬を 90 日間反復経口投与したときの薬物動態学的パラメータ

4.2.2.2.10 の表 2~5 より作成

測定対象	性別	投与量 (mg/kg/日)	投与日 (日)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
未変化体	♂	0.5	1	33.6 ± 10.7	4	456	13.8
			90	45.3 ± 8.12	9	1755	30.9
		50/250 ^{#1}	1	1241 ± 154	6	18399	16.1
			90	3780 ± 1637	6	187990	29.1
	♀	0.5	1	31.4 ± 6.38	9	562	37.7
			90	280 ± 74.7	12	25900	85.8
		50	1	1743 ± 534	9	30590	ND
			90	14073 ± 4910	2	1623186	58.9
4'-水酸化体	♂	0.5	1	NC	NC	NC	NC
			90	NC	NC	NC	NC
		50/250 ^{#1}	1	1.55 ± 0.97	9	24.5	19.4
			90	6.09 ± 3.93	6	321	24.5
	♀	0.5	1	NC	NC	NC	NC
			90	0.36 ± 0.28	1	18.0	120
		50	1	0.97 ± 0.30	9	16.1	ND
			90	20.0 ± 7.75	0.5	2457	76.1

平均値±標準偏差 (n=5/時点)

NC：算出せず、ND：測定せず、#1：投与 36 日に 50mg/kg/日から 250mg/kg/日に増量した

2.6.4.3.2.2. 静脈内投与**2.6.4.3.2.2.1. 単回投与**

4.2.2.2.11

雄ラット（無処置および胆管カニュレーション処置）に ¹⁴C-標識体の 1mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中未変化体および放射能の薬物動態について検討した（2.6.5.3 参照）。

無処置群での血清中未変化体の AUC_{0-∞} は 3153ng・hr/mL、t_{1/2} は 16.3 時間であった（表 2.6.4-10）。CL は 348mL/hr/kg と肝血流量（3310mL/hr/kg）[Davies, 1993] よりも小さく、Vd_{ss} は 6055mL/kg と総体液量（668mL/kg）[Davies, 1993] よりも大きかった。胆管カニュレーション処置群での t_{1/2} は 17.0 時間と無処置群と同程度であり、放射能の C_{max} および AUC_{0-∞} はそれぞれ 368ng eq./mL および 8702ng eq.・hr/mL と未変化体（339ng/mL および 7353ng・hr/mL）と同程度であった。

以上のことから、ラットに単回静脈内投与したとき、本薬は体内に広く分布し、緩やかに消失すると考えられた。また、胆管カニュレーション処置したラットの t_{1/2} が無処置群と同程度であったことから、腸肝循環の寄与は小さいと考えられた。さらに、放射能の曝露量が未変化体と同程度であったことから、血清中放射能は大部分が未変化体であると考えられた。

**表 2.6.4-10 雄ラットに ^{14}C -標識体の 1mg/kg を単回静脈内投与したときの
薬物動態学的パラメータ**

4.2.2.2.11 の表 4 および表 5 より作成

測定薬物	胆管カニュレーション	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	MRT (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{dss} (mL/kg)
未変化体	無処置	294 ± 49.4	16.3 ± 0.82	3153 ± 495	17.7 ± 1.91	348 ± 67.2	6055 ± 588
未変化体	処置	339 ± 55.1	17.0 ± 1.39	7353 ± 2234	23.7 ± 1.51	134 ± 33.6	3148 ± 629
放射能		368 ± 65 ^{#1}	NC	8702 ± 2623 ^{#1}	NC	NC	NC

平均値 ± 標準偏差 (n=3~4)

NC : 算出せず

#1 : $C_{\max}$ (ng eq./mL)、 $AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)

2.6.4.3.3. ウサギ

2.6.4.3.3.1. 経皮投与

2.6.4.3.3.1.1. 単回投与

4.2.2.2.12 および 4.2.2.2.13

本薬の皮膚からの吸収を評価するために、雌雄ウサギの背部に 2000mg/kg (約 0.05g/cm²) を 24 時間経皮投与したときの血清中未変化体濃度について検討した (2.6.5.3 参照)。

雌雄の血清中にはいずれも未変化体が検出され、未変化体濃度は雌雄で同程度であった (表 2.6.4-11)。

**表 2.6.4-11 ウサギに本薬の 2000mg/kg を 24 時間経皮投与したときの
血清中濃度 (ng/mL)**

4.2.2.2.12 の Appendix 2 より作成

性別	投与 1 日後	投与 2 日後	投与 7 日後	投与 14 日後
♂	2.07 ± 0.64	166 ± 89	9.93 ± 13.3	1.28
♀	1.79 ± 1.10	188 ± 32	5.17 ± 4.92	0.80

平均値 ± 標準偏差 (n=1~5)

雄ウサギに 0.1、2、20 および 40mg/kg を約 8 時間経皮投与したときの血清中未変化体の薬物動態について検討した (2.6.5.3 参照)。

いずれの投与量群でも血清中に未変化体が確認された。2~40mg/kg 群の曝露量は投与量増加の割合にほぼ比例して増加し、投与 24~48 時間後に最高濃度を示した (表 2.6.4-12)。

以上のことから、ウサギに本薬を経皮投与したときの血清中には未変化体が存在することが示された。したがって、本薬はヒトでも皮膚を介して体内に吸収される可能性があると考えられた。

表 2.6.4-12 雄ウサギに本薬を単回経皮投与したときの薬物動態学的パラメータ

4.2.2.2.13 の Appendix 2 の表 1 および Appendix より作成

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
0.1	2.00 ± 1.32	12	NC	NC
2	49.7 ± 20.7	24~48	2704 ± 936	19.5 ± 5.40
20	295 ± 117	24~48	18981 ± 9725	87.4 ± 23.5
40	560 ± 277	24~48	40506 ± 21227	79.8 ± 19.6

平均値±標準偏差 (n=4)

t_{max} : 範囲、NC : 算出せず

2.6.4.3.4. イヌ

2.6.4.3.4.1. 経口投与

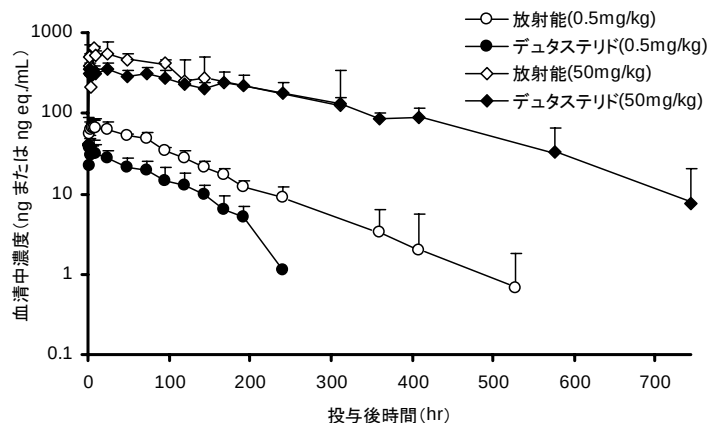
2.6.4.3.4.1.1. 単回投与

4.2.2.2.14~4.2.2.2.16

雄イヌに ¹⁴C-標識体の 0.5 および 50mg/kg を単回経口投与したときの血清中未変化体および放射能の薬物動態について検討した (2.6.5.3 参照)。

曝露量は投与量増加の割合を下回って増加した (図 2.6.4-5)。0.5mg/kg 群の未変化体の t_{max}、t_{1/2} および MRT はそれぞれ 4.0、52.3 および 88.7 時間、50mg/kg 群ではそれぞれ 8.7、151 および 242 時間と投与量増加に伴い延長した (表 2.6.4-13)。一方、F は 0.5mg/kg 群で 2.38%、50mg/kg 群で 0.80%と投与量増加に伴い低下した。さらに、放射能の AUC_{0-∞} は未変化体よりも大きいことが示された。

以上のことから、イヌでの本薬の吸収および消失は緩やかであると考えられた。また、50mg/kg 群の F が 0.5mg/kg 群に比べて低下した理由は、本薬が難水溶性化合物 (2.3.S.1.3 参照) であり、高用量群では消化管内で完全に溶解しなかったことに起因すると考えられた。さらに、放射能の AUC が未変化体よりも大きかったことから、血清中放射能の一部は代謝物であると考えられた。



平均値+標準偏差 (n=3)

図 2.6.4-5 雄イヌに ¹⁴C-標識体を単回経口投与したときの
血清中の放射能および未変化体濃度推移

4.2.2.2.14 の Appendix 1 ならびに 4.2.2.2.15 の表 A2 および表 A3 より作成

表 2.6.4-13 雄イヌに ^{14}C -標識体を単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータ

4.2.2.2.14 の Appendix 2 ならびに 4.2.2.2.15 の表 A8 および表 A9 より作成

投与量 (mg/kg)	測定薬物	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	F (%)
0.5	未変化体	41.6 ± 21.0	4.00 ± 3.46	3461 ± 1365	52.3 ± 5.38	88.7 ± 2.62	2.38 ± 0.93
	放射能	$70.3 \pm 17.0^{\#1}$	12.7 ± 9.9	$9046 \pm 1393^{\#1}$	114 ± 34	131 ± 11	7.2 ± 1.1
50	未変化体	448 ± 67.9	8.7 ± 13.3	100414 ± 20036	151 ± 16.6	242 ± 21.5	0.80 ± 0.16
	放射能	$702 \pm 90^{\#1}$	13.3 ± 9.2	$154077 \pm 11651^{\#1}$	178 ± 48	328 ± 87	1.4 ± 0.2

平均値±標準偏差 (n=3)

#1 : $C_{\max}$ (ng eq./mL)、 $AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)

摂餌および絶食下の雄イヌに本薬の 5mg/kg をそれぞれ単回経口投与したときの薬物動態について検討した (2.6.5.3 参照)。

摂餌群および絶食群の $C_{\max}$ はそれぞれ 144 および 177ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 39875 および 48147ng·hr/mL であり、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 200 および 218 時間であった。

以上のことから、イヌでの本薬の曝露量および $t_{1/2}$ に摂餌の影響はないと考えられた。

2.6.4.3.4.1.2. 反復投与

4.2.2.2.17 および 4.2.2.2.18

雌雄イヌに本薬の 1、10 および 100mg/kg/日を 7 日間経口投与し、そののちにそれぞれ 0.5、5 および 50mg/kg/日を 26 週間経口投与したときの血清中未変化体濃度について検討した (2.6.5.4 参照)。

定常状態での血清中未変化体濃度は 0.5 および 5mg/kg/日群では投与量増加にほぼ比例して、5 および 50mg/kg/日群では投与量増加の割合を下回って増加した (表 2.6.4-14)。また、雌雄での血清中未変化体は同程度であった。

以上のことから、イヌに本薬を反復経口投与後の血清中未変化体濃度は投与量増加に伴い増加することが示された。また、イヌの血清中未変化体濃度に性差はないと考えられた。

表 2.6.4-14 イヌに本薬を 26 週間経口投与したときの定常状態における血清中未変化体濃度

4.2.2.2.17 の Appendix 13 の表 2 より作成

投与量 (mg/kg/日)	C_{ss} (ng/mL)	
	♂	♀
0.5	899 ± 170	1000 ± 70
5	10119 ± 1345	7278 ± 912
50	12618 ± 1671	14063 ± 2491

平均値±標準偏差 (n=4)

雄イヌに本薬の 0.5 および 10mg/kg/日を 60 日間経口投与したときの C_{24} を測定した (2.6.5.4 参照)。

投与 30 および 31 日の C_{24} は、0.5mg/kg/日群ではそれぞれ 2415 および 2517ng/mL、10mg/kg/日群ではそれぞれ 20381 および 21316ng/mL であった (表 2.6.4-15)。

以上のことから、イヌでの血清中未変化体濃度は 0.5 および 10mg/kg/日群ともに投与 30 日には定常状態に達したと考えられた。

表 2.6.4-15 雄イヌに本薬を反復経口投与したときの血清中未変化体濃度

4.2.2.2.18 の 5.2 項より作成

投与量 (mg/kg/日)	C ₂₄ (ng/mL)					
	投与 7 日	投与 8 日	投与 30 日	投与 31 日	投与 59 日	投与 60 日
0.5	1349±355	1513±399	2415±832	2517±848	2417±497	2342±644
10	8211±523	9501±1285	20381±3195	21316±3229	19246±2876	19729±1865

平均値±標準偏差 (n=3)

2.6.4.3.4.2. 静脈内投与

2.6.4.3.4.2.1. 単回投与

4.2.2.2.19 および 4.2.2.2.20

雄イヌ（無処置および胆管カニュレーション処置）に ¹⁴C-標識体の 0.1mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中未変化体および放射能の薬物動態について検討した（2.6.5.3 参照）。

無処置群での血清中未変化体の AUC_{0-∞} は 15421ng・hr/mL、t_{1/2} は 39.5 時間であった（表 2.6.4-16）。CL は 5.00mL/hr/kg と肝血流量（1850mL/hr/kg）[Davies, 1993] よりも小さく、Vd_{ss} は 639mL/kg と総体液量（604mL/kg）[Davies, 1993] と同程度であった。また、胆管カニュレーション処置群での血清中未変化体の t_{1/2} は 35.2 時間と無処置群と同程度であり、放射能の AUC_{0-∞} は 21337ng eq・hr/mL と未変化体（14857ng・hr/mL）の約 1.4 倍であった。

以上のことから、イヌに単回静脈内投与したとき、本薬は体内に広く分布し、緩やかに消失すると考えられた。また、血清中未変化体の t_{1/2} は処置群と無処置群で同程度であったことから、本薬の腸肝循環の寄与は小さいと考えられた。さらに、処置群での放射能の AUC が未変化体よりも大きかったことから、血清中放射能の一部は代謝物であると考えられた。

表 2.6.4-16 雄イヌに ¹⁴C-標識体の 0.1mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態学的パラメータ

4.2.2.2.19 の要約より作成

胆管カニュレーション	測定薬物	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/hr/kg)	Vd _{ss} (mL/kg)
無処置	未変化体	181±19.1	0.08±0.00	15421±1427	39.5±13.5	5.00±0.50	639±72.2
処置	未変化体	253±54.3	0.08±0.00	14857±2171	35.2±3.79	6.15±0.94	695±199
	放射能	303±43.6 ^{#1}	0.08±0.00	21337±4625 ^{#1}	NC	NC	NC

平均値±標準偏差 (n=3~4)

NC：算出せず

#1：C_{max} (ng eq./mL)、AUC_{0-∞} (ng eq・hr/mL)

2.6.4.3.5. サル

2.6.4.3.5.1. 静脈内投与

2.6.4.3.5.1.1. 反復投与

4.2.2.2.21

雌雄サルに本薬の 3mg/動物/日を 7 日間静脈内投与したときの血清中未変化体の薬物動態について検討した (2.6.5.4 参照)。

投与 1 日の雌雄の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 6320 および 3724 ng・hr/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 37.3 および 25.9 時間であった (表 2.6.4-17)。雌雄の CL はそれぞれ 534 および 830 mL/hr と肝血流量 (13080 mL/hr) [Davies, 1993] よりも小さく、 Vd_{ss} はそれぞれ 25720 および 29553 mL と総体液量 (3465 mL) [Davies, 1993] よりも大きかった。また、投与 7 日の曝露量は投与 1 日より大きかった。

以上のことから、サルに反復静脈内投与したとき、本薬は体内に広く分布し、緩やかに消失すると考えられた。また、反復投与後の曝露量が単回投与よりも大きかったことから、本薬は蓄積性を示すと考えられた。なお、雌サルの曝露量は雄よりも高かったが、雌雄の体重の違い (雄 : 約 10.4 kg、雌 : 約 7.5 kg) に起因すると考えられた。

**表 2.6.4-17 サルに本薬の 3mg/動物/日を反復静脈内投与したときの
薬物動態学的パラメータ**

4.2.2.2.21 の要約より作成

性別	投与日 (日)	C_{max} (ng/mL)	$AUC^{#1}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr)	Vd_{ss} (mL)
♂	1	164 ± 39.7	3724 ± 743	25.9 ± 7.90	830 ± 186	29553 ± 4346
	7	367 ± 12.5	5805 ± 485	69.1 ± 16.9	519 ± 44.7	48902 ± 17727
♀	1	246 ± 45.5	6320 ± 2317	37.3 ± 14.9	534 ± 243	25720 ± 5444
	7	475 ± 56.8	7400 ± 1976	69.0 ± 40.7	425 ± 111	44841 ± 26323

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

#1 : $AUC_{0-\infty}$ (投与 1 日) または AUC_{0-24} (投与 7 日)

2.6.4.4. 分布

マウスに ^{14}C -標識体を単回および7日間経口投与、ラットに ^3H -標識体を単回経口投与したときの組織内放射能分布について検討した（表 2.6.4-18）。また、動物およびヒトでの本薬の血漿蛋白結合および血球移行についても検討した。

表 2.6.4-18 デュタステリドの薬物動態試験一覧（分布）

動物種/系統など	試験の種類	投与方法	性別	投与量 (mg/kg)	投与期間	資料番号
B6C3F1 マウス	組織内分布	経口	♂	3.3	7日間	4.2.2.3.1
Han Wistar ラット		経口	♂	2	単回	4.2.2.3.2
ラット	血漿蛋白結合 および血球移行	in vitro	♂♀	11.3~16000 ng/mL	-	4.2.2.3.3
イヌ			♂			
ヒト			男性			

-: 該当せず

2.6.4.4.1. 組織分布**2.6.4.4.1.1. マウス****4.2.2.3.1**

雄有色マウスに ^{14}C -標識体の 3.3mg/kg/日を単回および7日間経口投与したときの組織内放射能分布について全身オートラジオグラフィーで検討した（2.6.5.5.1 参照）。

放射能は体内に吸収されたのちに広く組織に分布した（表 2.6.4-19）。組織内放射能は大部分が最初の測定時点（投与 8 時間後）で最大となり、その後、体内から緩やかに消失した。投与 336 時間後の組織内放射能は大部分が定量可能であった。単回投与後の組織内放射能の分布特性は反復投与（表 2.6.4-20）と類似しており、反復投与後の組織内放射能は副腎髄質および消化管内容物などで単回投与よりも低くなり、ほとんどの組織で単回投与の約 4 倍以内であったが、精巣、骨、水晶体およびブドウ膜の一部の時点では 6 倍以上であった（表 2.6.4-21）。また、組織内放射能は大部分が血液中よりも高く、副腎皮質、肝臓および鼻粘膜での放射能は他の組織よりも高かった。投与 8 および 24 時間後のハーダー腺、睪臓、胆嚢内容物、脂肪組織および消化管での放射能は高かったが、その後、精巣上体および膀胱壁で高かった。

以上により、マウスに単回および反復経口投与したときの放射能は広く組織に分布することが示された。放射能は胆嚢内容物で高く、投与 336 時間後でも検出されたことから、放射能は胆汁を介して緩やかに体外に排泄されと考えられた。

表 2.6.4-19 雄マウスに ^{14}C -標識体を単回経口投与したときの組織内放射能分布

4.2.2.3.1 の Appendix 4~7 より作成

組織	組織内濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
	投与 8 時間後	投与 24 時間後	投与 168 時間後	投与 336 時間後
血液	0.44 $\pm$ 0.06	0.31 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.05	BLQ
膀胱壁	1.41 $\pm$ 0.27	1.20	0.48 $\pm$ 0.35	0.21 $\pm$ 0.12
胆嚢内容物	4.94 $\pm$ 1.69	5.48	0.58 $\pm$ 0.44	0.09 $\pm$ 0.04
腎皮質	2.75 $\pm$ 0.29	2.41 $\pm$ 0.16	0.39 $\pm$ 0.32	0.09 $\pm$ 0.01
腎髄質	1.90 $\pm$ 0.26	1.61 $\pm$ 0.16	0.30 $\pm$ 0.29	0.03 $\pm$ 0.01
肝臓	3.51 $\pm$ 0.22	2.60 $\pm$ 0.22	0.64 $\pm$ 0.51	0.19 $\pm$ 0.01
脳	1.95 $\pm$ 0.26	1.35 $\pm$ 0.11	0.26 $\pm$ 0.24	0.06 $\pm$ <0.01
松果体	1.86	1.04	BLQ	0.06
脊髄	2.29 $\pm$ 0.37	1.75 $\pm$ 0.17	0.33 $\pm$ 0.32	0.10 $\pm$ 0.01
副腎皮質	9.79 $\pm$ 1.04	9.91 $\pm$ 1.00	5.94 $\pm$ 1.74	4.85 $\pm$ 0.51
副腎髄質 ^{#1}	11.79 $\pm$ 0.50	9.15 $\pm$ 2.31	7.86 $\pm$ 5.95	2.45 $\pm$ 1.51
下垂体	1.89 $\pm$ 0.39	1.70 $\pm$ 0.43	0.16	0.09 $\pm$ 0.05
胸腺	1.03 $\pm$ 0.14	0.84 $\pm$ 0.05	0.12 $\pm$ 0.11	BLQ
甲状腺	1.58 $\pm$ 0.29	1.40 $\pm$ 0.16	0.47 $\pm$ 0.47	0.09 $\pm$ <0.01
ハーパー腺	3.60	3.01 $\pm$ 0.41	0.45 $\pm$ 0.39	0.06 $\pm$ 0.02
褐色脂肪	3.02 $\pm$ 0.37	2.44 $\pm$ 0.17	0.36 $\pm$ 0.30	0.04 $\pm$ <0.01
鼠径部脂肪	3.13 $\pm$ 0.66	2.37 $\pm$ 0.17	0.36 $\pm$ 0.33	0.06 $\pm$ 0.03
精巣上部	2.12 $\pm$ 0.62	2.40 $\pm$ 0.56	1.30 $\pm$ 0.60	0.97 $\pm$ 0.11
包皮腺	2.49 $\pm$ 1.08	2.81 $\pm$ 0.31	0.41 $\pm$ 0.42	0.08 $\pm$ 0.02
前立腺	1.71 $\pm$ 0.22	1.29	0.27 $\pm$ 0.18	0.09 $\pm$ 0.10
精囊	0.74 $\pm$ 0.24	0.51 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.07	0.01 $\pm$ 0.01
精巣	1.34 $\pm$ 0.26	0.90 $\pm$ 0.12	0.15 $\pm$ 0.13	0.01 $\pm$ 0.02
筋肉	0.79 $\pm$ 0.08	0.63 $\pm$ 0.11	0.10 $\pm$ 0.10	BLQ
心筋	1.93 $\pm$ 0.28	1.32 $\pm$ 0.09	0.21 $\pm$ 0.19	0.03 $\pm$ <0.01
骨	0.36 $\pm$ 0.18	0.27 $\pm$ 0.12	0.02 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.02
骨髓	0.97 $\pm$ 0.11	0.79 $\pm$ 0.12	0.11 $\pm$ 0.10	BLQ
水晶体	0.12	0.13 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.08	0.06
ブドウ膜	1.03 $\pm$ 0.17	1.13 $\pm$ 0.11	0.29 $\pm$ 0.30	0.06 $\pm$ 0.01
肺	0.84 $\pm$ 0.34	0.50 $\pm$ 0.22	0.11 $\pm$ 0.13	BLQ
鼻粘膜	3.47 $\pm$ 1.30	2.73 $\pm$ 0.64	1.78 $\pm$ 1.05	1.93 $\pm$ 0.21
脾臓	3.56 $\pm$ 0.29	2.58 $\pm$ 0.31	0.50 $\pm$ 0.42	0.08 $\pm$ 0.01
皮膚	0.58 $\pm$ 0.19	0.58 $\pm$ 0.09	0.06 $\pm$ 0.06	BLQ
脾臓	1.41 $\pm$ 0.08	1.07	0.15 $\pm$ 0.14	BLQ
胃粘膜	1.95 $\pm$ 0.66*	1.97 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.28	0.04 $\pm$ 0.01
小腸粘膜	2.46 $\pm$ 0.31	1.78 $\pm$ 0.14	0.30 $\pm$ 0.25	0.03 $\pm$ <0.01
盲腸粘膜	2.68 $\pm$ 1.10*	1.46 $\pm$ 0.21	0.16 $\pm$ 0.10	BLQ
大腸粘膜	2.22 $\pm$ 0.76*	2.05 $\pm$ 0.52	0.26 $\pm$ 0.19	0.04 $\pm$ <0.01
直腸粘膜	1.57*	1.50	0.25 $\pm$ 0.20	0.05
胃内容物	5.68 $\pm$ 4.61	1.63 $\pm$ 0.58	0.15 $\pm$ 0.11	0.02 $\pm$ 0.01
小腸内容物	6.38 $\pm$ 2.68	2.52 $\pm$ 0.42	0.32 $\pm$ 0.27	0.04 $\pm$ 0.01
盲腸内容物	11.06 $\pm$ 0.39	2.11 $\pm$ 0.25	0.37 $\pm$ 0.28	0.06
大腸内容物	12.44 $\pm$ 10.31	2.28 $\pm$ 0.14	0.73 $\pm$ 0.65	0.08 $\pm$ 0.01
直腸内容物	11.86	1.57	0.66	0.08

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=1~3/時点)BLQ : 定量下限 (0.02 $\mu\text{g eq./g}$) 未満、組織内放射能の詳細は 2.6.5.5.1 参照、* : フレーヤーによる影響あり

#1 : 副腎髄質の放射能は皮質よりも低かったが、画像処理システムでは髄質の方が高く算出された (副腎の放射能も高く算出された可能性がある)。

表 2.6.4-20 雄マウスに ^{14}C -標識体を 7 日間経口投与したときの組織内放射能分布

4.2.2.3.1 の Appendix 8~11 より作成

組織	組織内濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
	投与 8 時間後	投与 24 時間後	投与 168 時間後	投与 336 時間後
血液	1.14 $\pm$ 0.16	0.83 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.02	BLQ
膀胱壁	3.58 $\pm$ 0.22	2.57 $\pm$ 0.17	0.51 $\pm$ 0.28	0.25
胆嚢内容物	10.25	17.29 $\pm$ 11.12	1.78 $\pm$ 0.97	0.26 $\pm$ 0.12
腎皮質	7.61 $\pm$ 0.73	5.47 $\pm$ 0.26	0.93 $\pm$ 0.18	0.17 $\pm$ 0.05
腎髄質	4.65 $\pm$ 0.44	4.13 $\pm$ 1.15	0.57 $\pm$ 0.10	0.09 $\pm$ 0.03
肝臓	9.16 $\pm$ 0.58	6.88 $\pm$ 0.92	1.37 $\pm$ 0.10	0.40 $\pm$ 0.04
脳	5.15 $\pm$ 0.31	3.79 $\pm$ 0.39	0.66 $\pm$ 0.09	0.25 $\pm$ 0.03
松果体	NS	3.26	0.58 $\pm$ 0.17	0.12
脊髄	6.04 $\pm$ 0.15	4.64 $\pm$ 0.41	0.93 $\pm$ 0.14	0.38 $\pm$ 0.08
副腎皮質	24.75 $\pm$ 1.43	26.76 $\pm$ 2.30	11.57 $\pm$ 0.79	6.45 $\pm$ 2.23
副腎髄質	8.87 ^{#1}	5.84 $\pm$ 0.91	6.86 ^{#1}	2.94 $\pm$ 1.67
下垂体	5.85 $\pm$ 0.52	3.83 $\pm$ 1.34	0.55 $\pm$ 0.09	0.15
胸腺	2.83 $\pm$ 0.04	2.05 $\pm$ 0.17	0.27 $\pm$ 0.06	0.02 $\pm$ 0.04
甲状腺	6.13 $\pm$ 0.79	5.57 $\pm$ 0.73	1.33 $\pm$ 0.11	0.26 $\pm$ 0.07
ハーダー腺	9.32 $\pm$ 0.67	7.36 $\pm$ 0.83	1.01 $\pm$ 0.30	0.13 $\pm$ 0.03
褐色脂肪	7.99 $\pm$ 0.86	5.54 $\pm$ 0.42	0.79 $\pm$ 0.13	0.11 $\pm$ 0.04
鼠径部脂肪	7.31 $\pm$ 0.36	6.11 $\pm$ 0.22	0.83 $\pm$ 0.31	0.14 $\pm$ 0.06
精巣上部	6.24 $\pm$ 1.33	4.99 $\pm$ 1.12	1.90 $\pm$ 0.55	1.16 $\pm$ 0.48
包皮腺	7.85 $\pm$ 1.18	7.81	0.97 $\pm$ 0.08	0.19 $\pm$ 0.05
前立腺	4.79 $\pm$ 1.19	4.03	0.41 $\pm$ 0.18	0.19 $\pm$ 0.05
精囊	2.95 $\pm$ 1.06	1.57 $\pm$ 0.46	0.23 $\pm$ 0.13	0.02 $\pm$ 0.03
精巣	3.08 $\pm$ 0.17	2.45 $\pm$ 0.19	0.34 $\pm$ 0.09	0.07 $\pm$ 0.02
筋肉	2.18 $\pm$ 0.60	1.75 $\pm$ 0.31	0.23 $\pm$ 0.06	0.02 $\pm$ 0.03
心筋	4.66 $\pm$ 0.29	3.77 $\pm$ 0.44	0.54 $\pm$ 0.08	0.11 $\pm$ 0.03
骨	1.10 $\pm$ 0.15	0.86 $\pm$ 0.38	0.13 $\pm$ 0.04	0.02 $\pm$ 0.04
骨髓	2.39 $\pm$ 0.57	1.82 $\pm$ 0.36	0.27 $\pm$ 0.05	0.02 $\pm$ 0.04
水晶体	0.76 $\pm$ 0.20	0.79 $\pm$ 0.15	0.27 $\pm$ 0.07	0.10
ブドウ膜	3.60 $\pm$ 0.16	2.75 $\pm$ 0.40	0.72 $\pm$ 0.13	0.45 $\pm$ 0.28
肺	2.25 $\pm$ 0.48	1.59 $\pm$ 0.61	0.14 $\pm$ 0.03	0.04 $\pm$ 0.04
鼻粘膜	5.03	5.89 $\pm$ 2.32	5.00	1.83
脾臓	8.87 $\pm$ 1.11	7.78 $\pm$ 0.61	1.21 $\pm$ 0.13	0.23 $\pm$ 0.09
皮膚	1.56 $\pm$ 0.15	1.09 $\pm$ 0.22	0.16 $\pm$ 0.06	0.03 $\pm$ 0.05
脾臓	3.32 $\pm$ 0.34	2.59	0.36 $\pm$ 0.07	0.06 $\pm$ 0.01
胃粘膜	6.63 $\pm$ 0.52	4.28 $\pm$ 0.20	0.60 $\pm$ 0.14	0.10 $\pm$ 0.03
小腸粘膜	4.83 $\pm$ 0.87	4.41 $\pm$ 0.89	0.67 $\pm$ 0.13	0.10 $\pm$ 0.05
盲腸粘膜	4.54 $\pm$ 1.88	3.46 $\pm$ 0.80	0.62 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.03
大腸粘膜	5.75 $\pm$ 1.45	4.95 $\pm$ 0.59	1.04 $\pm$ 0.19	0.17 $\pm$ 0.02
直腸粘膜	4.58	4.12	0.38 $\pm$ 0.06	0.04 $\pm$ 0.03
胃内容物	1.72 $\pm$ 2.85	3.43 $\pm$ 1.73	0.47 $\pm$ 0.08	0.08 $\pm$ 0.02
小腸内容物	3.29 $\pm$ 0.45	4.82 $\pm$ 0.53	0.81 $\pm$ 0.13	0.10 $\pm$ 0.04
盲腸内容物	5.42 $\pm$ 0.18	5.22 $\pm$ 0.79	0.91 $\pm$ 0.27	0.12 $\pm$ 0.03
大腸内容物	5.63 $\pm$ 4.14	7.89 $\pm$ 1.20	1.76 $\pm$ 0.30	0.24 $\pm$ 0.10
直腸内容物	5.48	6.77	1.36	0.17

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=1~3/時点)BLQ : 定量下限 (0.05 $\mu\text{g eq./g}$) 未満、NS : 切片に該当組織なし、組織内放射能の詳細は 2.6.5.5.1 参照

#1 : 副腎髄質の放射能は、皮質濃度より高濃度となった測定値を除いて算出した。

表 2.6.4-21 雄マウスに ^{14}C -標識体を単回および反復投与したときの組織内放射能比

4.2.2.3.1 の Appendix 4~11 より作成

組織	反復投与／単回投与後の組織内濃度比			
	投与 8 時間後	投与 24 時間後	投与 168 時間後	投与 336 時間後
血液	2.59	2.68	2.40	NC
膀胱壁	2.54	2.14	1.06	1.19
胆嚢内容物	2.07	3.16	3.07	2.89
腎皮質	2.77	2.27	2.38	1.89
腎髄質	2.45	2.57	1.90	3.00
肝臓	2.61	2.65	2.14	2.11
脳	2.64	2.81	2.54	4.17
松果体	NC	3.13	NC	2.00
脊髄	2.64	2.65	2.82	3.80
副腎皮質	2.53	2.70	1.95	1.33
副腎髄質	0.75	0.64	0.87	1.20
下垂体	3.10	2.25	3.44	1.67
胸腺	2.75	2.44	2.25	NC
甲状腺	3.88	3.98	2.83	2.89
ハーダー腺	2.59	2.45	2.24	2.17
褐色脂肪	2.65	2.27	2.19	2.75
鼠径部脂肪	2.34	2.58	2.31	2.33
精巣上体	2.94	2.08	1.46	1.20
包皮腺	3.15	2.78	2.37	2.38
前立腺	2.80	3.12	1.52	2.11
精囊	3.99	3.08	2.88	2.00
精巣	2.30	2.72	2.27	7.00
筋肉	2.76	2.78	2.30	NC
心筋	2.41	2.86	2.57	3.67
骨	3.06	3.19	6.50	1.00
骨髄	2.46	2.30	2.45	NC
水晶体	6.33	6.08	3.38	1.67
ブドウ膜	3.50	2.43	2.48	7.50
肺	2.68	3.18	1.27	NC
鼻粘膜	1.45	2.16	2.81	0.95
脾臓	2.49	3.02	2.42	2.88
皮膚	2.69	1.88	2.67	NC
脾臓	2.35	2.42	2.40	NC
胃粘膜	3.40	2.17	2.07	2.50
小腸粘膜	1.96	2.48	2.23	3.33
盲腸粘膜	1.69	2.37	3.88	NC
大腸粘膜	2.59	2.41	4.00	4.25
直腸粘膜	2.92	2.75	1.52	0.80
胃内容物	0.30	2.10	3.13	4.00
小腸内容物	0.52	1.91	2.53	2.50
盲腸内容物	0.49	2.47	2.46	2.00
大腸内容物	0.45	3.46	2.41	3.00
直腸内容物	0.46	4.31	2.06	2.13

太字は組織内放射能比が 1 未満または 6 以上の場合を示す

NC：算出できず（一方が定量下限未満または切片に該当組織なし）

2.6.4.4.1.2. ラット

4.2.2.3.2

雄ラットに ^3H -標識体の 2mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能分布について全身オートラジオグラフィーで検討した (2.6.5.5.2 参照)。

放射能は体内に吸収されたのちに広く組織に分布し、投与 3～6 時間後には消化管内容物および副腎で高かった。投与 6～24 時間後の組織内放射能は一定であったが、投与 14 日後にはいずれの組織でも検出できなかった。

以上のことから、ラットに単回経口投与後の放射能は緩やかに体内に吸収され、組織に広く分布すると考えられた。

2.6.4.4.2. 血漿蛋白結合および血球移行

2.6.4.4.2.1. 血漿蛋白結合

4.2.2.3.3

雌雄ラット、雄イヌおよびヒト (男性) の血漿に ^3H -標識体の 24.4～16000ng/mL を添加し、37°C で 90 分間インキュベートしたときの放射能の *in vitro* 血漿蛋白結合率を限外ろ過法で検討した (2.6.5.6.1 参照)。

雌雄ラット、雄イヌおよびヒト (男性) での血漿蛋白結合率はいずれの濃度でも 99.5% 超であった。

以上のことから、ラット、イヌおよびヒトでの本薬の血漿蛋白結合率は高いと考えられた。なお、本薬のヒト血清アルブミンとの結合率は 99.0%、 α_1 -酸性糖蛋白との結合率は 96.6% であり、これらの蛋白質に対する結合率は蛋白質の種類ではなく濃度に依存すること (2.7.2.2.1.1 参照) が明らかとなっている。

2.6.4.4.2.2. 血球移行

4.2.2.3.3

雌雄ラット、雄イヌおよびヒト (男性) の血液に ^3H -標識体の 11.3～16000ng/mL を添加し、37°C で 90 分間インキュベートしたときの放射能の *in vitro* 血球移行を血液／血漿比より検討した (2.6.5.6.2 参照)。

雌ラット、雄イヌおよびヒト (男性) で放射能は血球中よりも血漿中に分布した (表 2.6.4-22)。一方、雄ラットで放射能は血漿中よりも血球中に分布した (血液／血漿比 ≥ 1.38)。

以上のことから、雌ラット、雄イヌおよびヒト (男性) で本薬は血球中に移行しないと考えられた。なお、雄ラットで放射能が血漿中よりも血球中に分布した理由は不明である。

表 2.6.4-22 ラット、イヌおよびヒトにおける *in vitro* 血球移行性

4.2.2.3.3 の表 2 より作成

添加濃度 (ng/mL)		血液/血漿比				
		11.3	147	1590	4990	16000
ラット	♂	1.61 ± 0.03	1.70 ± 0.05	1.57 ± 0.04	1.38 ± 0.01	1.39 ± 0.06
	♀	0.81 ± 0.03	0.83 ± 0.04	0.83 ± 0.06	0.80 ± 0.04	0.81 ± 0.03
イヌ	♂	0.95 ± 0.02	1.05 ± 0.06	0.93 ± 0.05	0.94 ± 0.01	0.91 ± 0.08
ヒト	♂	0.67 ± 0.05	0.74 ± 0.05	0.69 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.70 ± 0.02

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

2.6.4.5. 代謝

マウス、ラット、イヌおよびヒトでの *in vivo* 代謝、ラットおよびイヌでの反復投与後の肝 CYP に及ぼす影響について検討した（表 2.6.4-23）。

表 2.6.4-23 デュタステリドの薬物動態試験（代謝）一覧

動物種/系統	試験の種類	投与方法	性別	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	資料番号
B6C3F1 マウス	代謝 分析	経口	♂	0.5, 250	60 日間, 104 週間	4.2.2.4.1
Han Wistar ラット		経口	♂♀	6.3, 7.5, 15, 50, 53	60 日間, 104 週間	
ビーグル犬		経口	♂	0.5, 10	60 日間	
ヒト		経口	♂	0.5mg/日	6〜24 ヲ月間	
B6C3F1 マウス		経口	♂	0.5, 250	60 日間	4.2.2.4.2
Han Wistar ラット		経口	♂	10	単回	4.2.2.4.3
Han Wistar ラット		経口	♂	13	単回	4.2.2.4.4
Han Wistar ラット		経口	♂	0.5, 50	60 日間	4.2.2.4.5
B6C3F1 マウス		経口	♂	0.5, 250	68 および 84 週間	4.2.2.4.6
Han Wistar ラット		経口	♂	0.5, 50	89 および 104 週間	
ビーグル犬		経口	♂	0.5, 10	60 日間	
ヒト		経口	♂	0.5mg/日	6 ヲ月間	
Han Wistar ラット		静脈内	♂	1	単回	4.2.2.4.7
ビーグル犬		経口	♂	0.5	単回	4.2.2.4.8
ビーグル犬		経口	♂	0.5, 10	60 日間	4.2.2.4.9
ビーグル犬		静脈内	♂	0.1	単回	4.2.2.4.10
ラット		経口	♂♀	15, 50, 53, 250	90 日間, 104 週間	4.2.2.4.11
ヒト		経口	♂	0.5mg/日	24 ヲ月間	
ヒト		経口	♂	0.5mg/日	12 ヲ月間	4.2.2.4.12
Han Wistar ラット	酵素 誘導	経口	♂	2, 10, 500	32 日間	4.2.2.4.13
			♀	2, 10, 100		
Han Wistar ラット		経口	♂	10, 50, 500	26 週間	4.2.2.4.14
			♀	2.5, 12.5, 30		
ビーグル犬		経口	♂♀	0.5, 5, 50	26 週間	4.2.2.4.15

2.6.4.5.1. 推定代謝経路

マウス、ラット、イヌおよびヒトにおける本薬の推定代謝経路を図 2.6.4-6 に示した(2.6.5.11 参照)。

マウス、ラット、イヌおよびヒトでの *in vivo* 代謝試験の結果から、本薬はおもにアニリン環の 4'位およびステロイド環の 6 または 15 位が水酸化されることが示された。また、ステロイド環の 1 および 2 位の水素化も確認された。さらに、これらの血清中代謝物の定性的な比較により、主代謝経路は 4'-水酸化、6-水酸化および 1,2-二水素化と考えられた。このことから、本薬の代謝経路は動物およびヒトで同じであると考えられた。

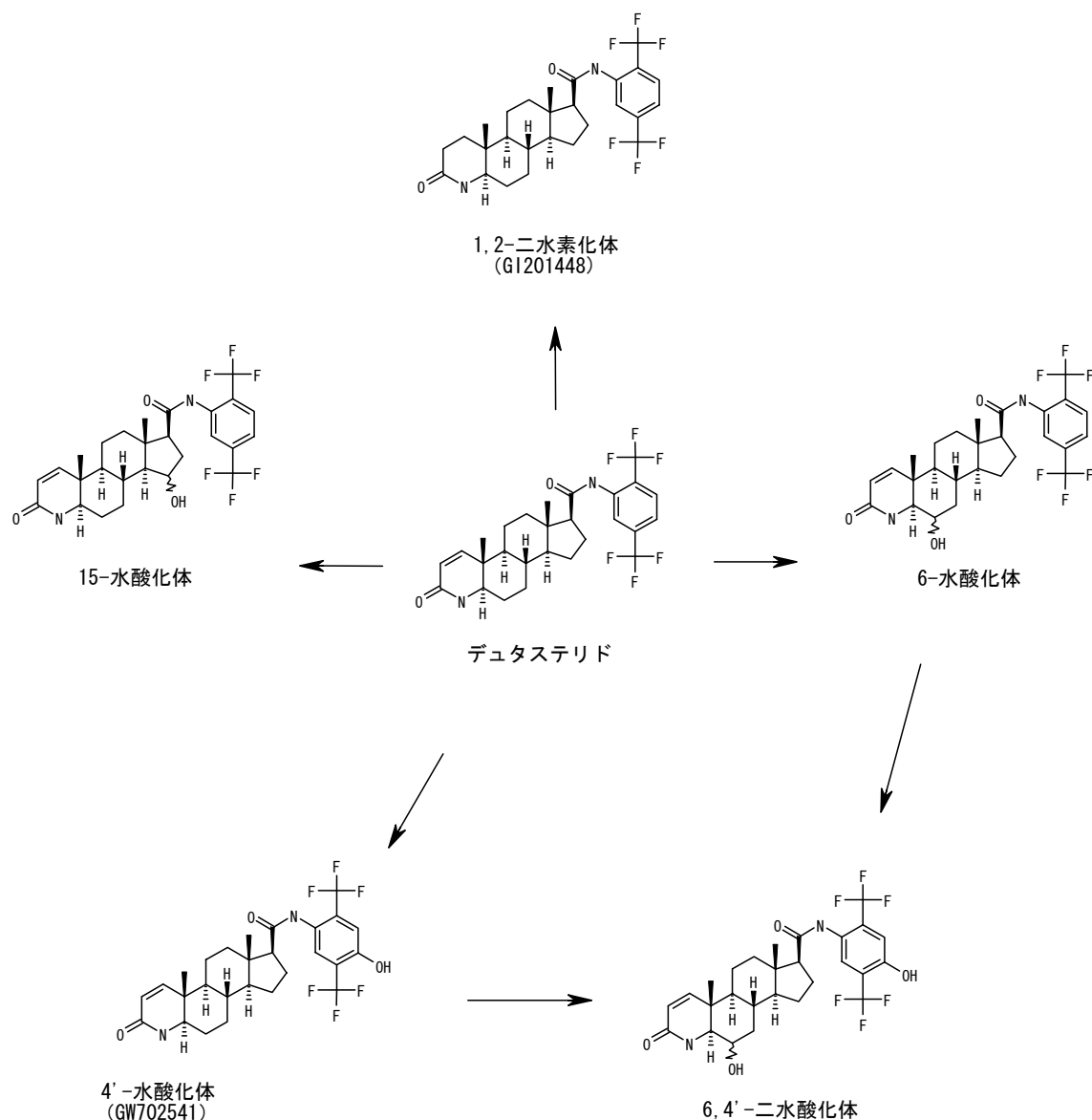


図 2.6.4-6 本薬の推定代謝経路（血清）

2.6.4.5.2. In vivo 試験

マウス、ラットおよびイヌに本薬を単回または反復投与したときの *in vivo* 代謝について検討した。ヒト肝ミクロソームでの *in vitro* 試験（2.7.2.2.1.3 参照）において、本薬はほとんど代謝されなかったが、ヒトに反復投与後の血清および糞中に代謝物が検出されたこと

（2.7.2.2.1.4 参照）から、マウス、ラットおよびイヌでの反復投与後の代謝物を検討した。なお、ラット糞中代謝物（13 種類）は単離・精製後に HPLC/MS 法での標準品として使用するとともに、動物およびヒトの糞中代謝物の相同性を ^{19}F -NMR 法で確認した。

2.6.4.5.2.1. マウス

2.6.4.5.2.1.1. 経口投与後の代謝物分析

2.6.4.5.2.1.1.1. 反復投与

4.2.2.4.1 および 4.2.2.4.2

雄マウスに本薬の 0.5 および 250mg/kg/日を 60 日～104 週間経口投与したときの血清中の未変化体および 4'-水酸化体濃度を LC/MS/MS 法で測定し、糞中代謝物を ^{19}F -NMR 法および HPLC/MS 法で検討した（2.6.5.9 参照）。

60 日間投与後の血清中未変化体濃度は 0.5 および 250mg/kg 群でそれぞれ 273 および 11969ng/mL、4'-水酸化体濃度はそれぞれ 0.12 および 6.57ng/mL であった。糞中にはおもに未変化体が検出され、2 種類の代謝物が 10%以上（試料中に対する割合）検出された。また、250mg/kg/日を 104 週間経口投与したときの血清中には 1,2-二水素化体および 6,4'-二水酸化体がわずかに検出された。

以上のことから、マウスに反復経口投与後の血清中には未変化体よりも低い濃度で 4'-水酸化体、1,2-二水素化体および 6,4'-二水酸化体が存在すると考えられた。

2.6.4.5.2.2. ラット

2.6.4.5.2.2.1. 経口投与後の代謝物分析

2.6.4.5.2.2.1.1. 単回投与

4.2.2.4.3 および 4.2.2.4.4

雄ラットに ^{14}C -標識体の 10mg/kg または ^3H -標識体の 13mg/kg を単回経口投与したときの糞中代謝物について radio-HPLC 法で検討した（2.6.5.9 参照）。

^{14}C -標識体を投与したときの糞中にはおもに未変化体が存在したが、8 種類の代謝物も検出された。未変化体および代謝物の合計（72.2%）は糞中排泄率（75.4%）と同程度であった（2.6.4.6.1.1 参照）。また、 ^3H -標識体を単回経口投与したときの放射能の尿中排泄率は 0.76%とわずかであった（2.6.5.9 参照）。糞中には投与量の 74.6%が排泄され、主成分は未変化体であったが、未変化体よりも極性の高い代謝物（3 種類）もわずかに検出された。

以上のことから、ラットに単回経口投与後の糞中には未変化体の他に代謝物もわずかに存在すると考えられた。なお、ラットに本薬の 0.5 および 50/250mg/kg/日を 90 日間経口投与したときの投与 1 日の血清中には未変化体よりも低い濃度で 4'-水酸化体が検出された（2.6.4.3.2.1.2 参照）。

2.6.4.5.2.2.1.2. 反復投与

4.2.2.4.5 および 4.2.2.4.6

雄ラットに本薬の 0.5 および 50mg/kg/日を 60 日～104 週間経口投与したときの糞中代謝物を HPLC 法で分取し、¹H-NMR 法、¹⁹F-NMR 法および HPLC/MS/MS 法で検討した（2.6.5.9 参照）。

60 日間経口投与後の糞中にはおもに未変化体が存在したが、¹H-NMR 法、¹⁹F-NMR 法および HPLC/MS/MS 法で 13 種類の代謝物が検出された（表 2.6.4-24）。また、ラット糞中の 4 種類の主代謝物はヒト糞中で存在が確認された 4 種類の主代謝物と構造が一致した。さらに、89 および 104 週間経口投与したときの血清中には 4'-水酸化体、6,4'-二水酸化体、6-水酸化体、15-水酸化体および 1,2-二水素化体が検出された。

以上のことから、ラットに反復経口投与後の糞中には未変化体の他に多種類の代謝物が確認され、血清中には未変化体の他に水酸化体および二水素化体などの代謝物が存在すると考えられた。また、ラットで検出された 4 種類の主代謝物はヒト糞中の代謝物と同じであったことから、ラットの主代謝経路はヒトと同じであると考えられた。

表 2.6.4-24 雄ラットに 60 日間投与したときの糞中代謝物

4.2.2.4.6 の Table1 より作成

代謝物	試料中の割合 (%)
6α,4'-二水酸化 1,2-二水素化体	26
6α,4'-二水酸化体	10
6α,15α,4'-三水酸化 1,2-二水素化体	9
15α,4'-二水酸化 1,2-二水素化体	7
6α,15α,4'-三水酸化体	5
15α,4'-二水酸化体	5
4'-水酸化体	2.7
15α-水酸化体	1.8
6β-水酸化体	1.5
15α-水酸化 1,2-二水素化体	0.7
6β-水酸化 1,2-二水素化体	0.7
4'-水酸化体 1,2-二水素化体	0.6
1,2-二水素化体	0.3

2.6.4.5.2.2.2. 静脈内投与後の代謝物分析

2.6.4.5.2.2.2.1. 単回投与

4.2.2.4.7

雄ラット（胆管カニキュレーション処置）に ¹⁴C-標識体の 1mg/kg を単回静脈内投与したときの胆汁および糞中代謝物について radio-HPLC 法で検討した（2.6.5.9 参照）。

放射能の胆汁中排泄率は投与 0～5 時間後で約 6%（投与量に対する割合）、投与 0～120 時間後で約 32%であり、未変化体はそれぞれ約 10 および 21%（試料中放射能に対する割合）であった。胆汁中には 4 種類以上の代謝物が検出され、投与 0～5 時間後では約 4～25%、投与 0～120 時間後では約 9～26%であった。糞中には投与量の約 28%が回収され、主成分は

未変化体（試料中放射能の約 54%）であったが、3 種類の代謝物（約 12～19%）も検出された。なお、1,2-二水素化体は胆汁中には検出されず、糞中で存在が確認された。

以上のことから、ラットに単回静脈内投与後の胆汁中にはおもに代謝物が排泄されと考えられた。

2.6.4.5.2.3. イヌ

2.6.4.5.2.3.1. 経口投与後の代謝物分析

2.6.4.5.2.3.1.1. 単回投与

4.2.2.4.8

雄イヌに ^{14}C -標識体の 0.5mg/kg を単回経口投与したときの血清および糞中代謝物について radio-HPLC 法で検討した（2.6.5.9 参照）。

血清中放射能の 90%以上は未変化体であり、その他に 1 種類の代謝物が検出された。放射能の糞中排泄率は 66.7%であり、主成分は未変化体（試料中放射能の 86.7%）であった。糞中には血清と同様に未変化体よりも極性が高い代謝物が 1 種類（13.0%）検出され、MS 法により未変化体よりも 16 質量大きいことが確認された。

以上より、イヌに単回経口投与したときの血清中にはおもに未変化体が存在することが示された。また、糞中に検出された未変化体よりも 16 質量大きい代謝物は 1 酸素原子付加体であると考えられた。

2.6.4.5.2.3.1.2. 反復投与

4.2.2.4.1 および 4.2.2.4.9

雄イヌに本薬の 0.5 および 10mg/kg/日を 60 日間経口投与したときの血清および糞中の代謝物について ^{19}F -NMR 法および HPLC/MS/MS 法で検討した（2.6.5.4 および 2.6.5.9 参照）。

血清中にはおもに未変化体が高濃度（0.5 および 10mg/kg/日群でそれぞれ 2380 および 19488ng/mL）、4'-水酸化体が低濃度（それぞれ 0.17 および 2.04ng/mL）検出され、6,4'-二水酸化体および 1,2-二水素化体も確認された。また、糞中には未変化体および 2 種類の代謝物が検出された。

以上より、イヌに反復経口投与したときの血清中にはおもに未変化体および 4'-水酸化体（低濃度）が存在することが示された。また、イヌの血清中にはヒトの血清中で検出された代謝物が確認されたことから、イヌの主代謝経路はヒトと同じであると考えられた。

2.6.4.5.2.3.2. 静脈内投与後の代謝物分析

2.6.4.5.2.3.2.1. 単回投与

4.2.2.4.10

雄イヌ（胆管カニュレーション処置）に ^{14}C -標識体の 0.1mg/kg を単回静脈内投与したときの胆汁および糞中代謝物について radio-HPLC 法で検討した（2.6.5.9 参照）。

放射能の胆汁中排泄率は投与 0～6 時間後で約 1%（投与量に対する割合）、投与 6～168 時間後で約 12%であり、それぞれ試料中放射能の約 66 および 36%が未変化体であった。胆

汁中には4種類以上の未変化体よりも高い極性の代謝物が検出された（投与0～6時間後：約3～14%、投与6～168時間後：約3～30%）。放射能の糞中排泄率は約29%であり、主成分は未変化体（試料中放射能の約77%）であったが、4種類の代謝物（約3～14%）も検出された。そのうちの1種類は胆汁中代謝物と一致し、主成分（試料中放射能の14%）は単回経口投与後の糞中代謝物と同じであった。

以上のことから、イヌに単回静脈内投与後の胆汁中には未変化体および代謝物が排泄され则认为られた。

2.6.4.5.2.4. 動物およびヒトでの代謝物の比較

4.2.2.4.1, 4.2.2.4.2, 4.2.2.4.5, 4.2.2.4.6, 4.2.2.4.9, 4.2.2.4.11 および 4.2.2.4.12

マウス、ラット、イヌおよびヒトでの反復投与後の糞中代謝物を¹⁹F-NMRで検討した結果、ラット糞中で検出された代謝物はヒトでも存在が確認され、マウスおよびイヌの糞中代謝物はラットでも存在が確認された。マウス、ラット、イヌおよびヒトでの血清および糞中代謝物を¹H-NMR法およびHPLC/MS法で検討した結果を表2.6.4-25に示した。なお、6および15位の水酸化体の絶対配置は不明である。

定常状態でのマウス、ラット、イヌおよびヒトの血清中主代謝物は4'-水酸化体であり、ラットではヒトで存在が確認された6-水酸化体、マウス、ラットおよびイヌでは6,4'-二水酸化体、1,2-二水酸化体もわずかに検出された。また、ヒト糞中に4'-および6-水酸化体もわずかに検出されたが、これらの代謝物はラット糞中にも存在が確認された。

表 2.6.4-25 定常状態での動物およびヒト代謝物の比較

4.2.2.4.1, 4.2.2.4.2, 4.2.2.4.5, 4.2.2.4.6, 4.2.2.4.9, 4.2.2.4.11 および 4.2.2.4.12 より作成

試料 代謝物	血清				糞			
	マウス	ラット	イヌ	ヒト	マウス	ラット	イヌ	ヒト
4'-水酸化体	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓✓	NA	✓✓	NA	✓
6,4'-二水酸化体	✓	✓	✓	✓✓	NA	✓✓✓	NA	-
6-水酸化体	-	✓	-	✓✓✓	NA	✓✓	NA	✓
1,2-二水酸化体	✓	✓	✓	✓✓✓	-	✓#	-	-
6,15,4'-三水酸化体	-	-	-	-	NA	✓#	NA	-
6,15,4'-三水酸化 1,2-二水酸化体	-	-	-	-	NA	✓✓	NA	-
15,4'-二水酸化体	-	-	-	-	NA	✓✓	NA	-
15,4'-二水酸化 1,2-二水酸化体	-	-	-	-	NA	✓✓	NA	-
6,4'-二水酸化 1,2-二水酸化体	-	-	-	-	NA	✓✓✓	NA	-
15-水酸化体	-	✓	-	✓✓	NA	✓✓	NA	-
15-水酸化 1,2-二水酸化体	NA	NA	NA	NA	NA	✓	NA	-
4'-水酸化 1,2-二水酸化体	-	-	-	-	NA	✓	NA	-
6-水酸化 1,2-二水酸化体	NA	NA	NA	NA	NA	✓	NA	-
他の一水酸化体	-	-	-	-	-	NA	-	NA

✓✓✓：おもな成分、✓✓：微量成分、✓：検出を確認した成分（定量不可）、#：推定、NA：分析せず
-：検出されず

2.6.4.5.2.5. 肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

2.6.4.5.2.5.1. ラット

4.2.2.4.13 および 4.2.2.4.14

雌雄ラットに本薬の 2、10、100（雌）および 500（雄）mg/kg/日を 32 日間、雄に 10、50 および 500mg/kg/日、雌に 2.5、12.5 および 30mg/kg/日を 26 週間経口投与したときの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響について検討した（2.6.5.12.1 参照）。

32 日間投与後の雄の 2mg/kg/日群の総 CYP 含量、500mg/kg/日群の CYP2B 活性および NADPH チトクローム P450 還元酵素（REDC）活性がわずかに（媒体群の 1.3～1.5 倍）に増加した。雌の 100mg/kg/日群の CYP3A 活性が媒体群の最大 2.4 倍増加したが、影響がみられた投与量はヒト（50kg）での臨床投与量（0.5mg/日）の約 10000 倍であった。また、雌雄の CYP1A 活性、雄の CYP3A 活性、雌の総 CYP 含量、CYP2B 活性および REDC 活性に変化はみられなかった（表 2.6.4-26）。

26 週間投与後の雌の 2.5mg/kg/日群では CYP 含量が媒体群の 1.3 倍に増加し、12.5mg/kg/日群では CYP1A 活性が媒体群の 74%に低下した。雌雄の CYP2B 活性および REDC 活性、雄の総 CYP 含量および CYP1A 活性、雌の CYP3A 活性に変化は認められなかった。また、雄の CYP3A 活性が媒体群の 74～82%となったが、投与量との間に相関は認められなかった。

以上のことから、本薬はラット肝 CYP 酵素を誘導する可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4-26 雌雄ラットに 32 日または 26 週間経口投与したときの肝 CYP に及ぼす影響

4.2.2.4.13 の Table1 および 4.2.2.4.14 の Table1 より作成

投与期間	性別	投与量 (mg/kg/日)	媒体群の肝酵素含量および活性に対する比				
			総 CYP 含量	CYP1A 活性	CYP2B 活性	REDC 活性	CYP3A 活性
32 日間	♂	2	1.5*	1.0	1.0	1.0	1.2
		10	1.2	0.91	0.88	1.1	0.85
		500	1.3	1.0	1.5*	1.3*	0.91
	♀	2	1.1	0.71	0.75	1.1	1.0
		10	1.1	0.88	0.90	0.97	1.5
		100	1.2	1.3	1.4	1.2	2.4*
26 週間	♂	10	1.0	0.88	0.77	1.0	0.82
		50	0.90	0.81	0.86	1.0	0.74
		500	1.1	0.94	1.0	1.0	0.80
	♀	2.5	1.3*	1.0	1.2	1.1	1.0
		12.5	1.2	0.74*	0.88	1.2	1.4
		30	1.1	0.95	1.1	1.2	1.1

平均値 (n=3～4)

CYP1A：エトキシレゾルフィン O-脱エチル化、CYP2B：ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化

REDC：NADPH チトクローム P450 還元酵素、CYP3A：テストステロン 6β 水酸化

*：p<0.05 vs 媒体群（Dunnett's test）

2.6.4.5.2.5.2. イヌ

4.2.2.4.15

雌雄イヌに本薬の 0.5、5 および 50mg/kg/日を 26 週間経口投与したときの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響について検討した（2.6.5.12.2 参照）。

雌雄の 50mg/kg/日群の CYP3A 活性が投与量増加に伴い媒体群の 65～87%となったが、影響がみられた投与量はヒト（50kg）での臨床投与量（0.5mg/日）の約 5000 倍であった。ま

た、総 CYP 含量、CYP1A 活性、CYP2B 活性および REDC 活性に影響は認められなかった（表 2.6.4-27）。

以上のことから、本薬はイヌ肝 CYP 酵素を誘導しないと考えられた。

表 2.6.4-27 雌雄イヌに 26 週間経口投与したときの肝代謝酵素に及ぼす影響

4.2.2.4.15 の Table1 より作成

性別	投与量 (mg/kg/日)	媒体群の肝酵素含量および活性に対する比				
		総 CYP 含量	CYP1A 活性	CYP2B 活性	REDC 活性	CYP3A 活性
♂	0.5	0.92	1.3	1.1	1.0	1.2
	5	0.94	1.5	1.4	1.3	0.95
	50	1.1	1.2	1.2	1.1	0.87
♀	0.5	0.98	1.4	0.92	0.97	0.87
	5	1.2	1.5	1.1	1.0	0.82
	50	1.3	1.7	1.2	0.92	0.65*

平均値 (n=3~4)

CYP1A：エトキシレゾルフィン O-脱エチル化、CYP2B：ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化

REDC：NADPH チトクローム P450 還元酵素、CYP3A：テストステロン 6β 水酸化

*：p<0.05 vs 媒体群（Dunnett's test）

2.6.4.6. 排泄

ラットに ^3H -または ^{14}C -標識体を単回経口投与、イヌに ^{14}C -標識体を単回経口または静脈内投与したときの放射能の尿糞中排泄について検討した（表 2.6.4-28）。また、胆管カニューレション処置したラットおよびイヌに ^{14}C -標識体を単回静脈内投与したときの放射能の胆汁中排泄についても検討した。

表 2.6.4-28 デュタステリドの薬物動態試験（排泄）一覧

動物種/系統	試験の種類	投与方法	性別	投与量 (mg/kg)	投与期間	資料番号
Han Wistar ラット	尿糞中排泄	経口	♂	13	単回	4.2.2.5.1
				10	単回	4.2.2.5.2
ビーグル犬	胆汁中排泄	経口	♂	0.5, 50	単回	4.2.2.5.4
		静脈内		0.1		
Han Wistar ラット		静脈内	♂	1	単回	4.2.2.5.3
ビーグル犬		静脈内	♂	0.1	単回	4.2.2.5.5

2.6.4.6.1. 尿糞中排泄

2.6.4.6.1.1. ラット

4.2.2.5.1 および 4.2.2.5.2

雄ラットに ^3H -標識体の 13mg/kg、 ^{14}C -標識体の 10mg/kg をそれぞれ単回経口投与したときの放射能の尿糞中排泄率を算出し、ラットにおける放射能の排泄速度および排泄経路について検討した（2.6.5.13.1 参照）。

^3H -標識体を投与したときの投与 168 時間後までの糞中には放射能が 74.6%、尿中には 0.76%排泄された。また、総回収率が 76.3%と低く、死体中放射能も 0.93%であったことから、体内で ^3H -標識体から ^3H が脱離する可能性があると考えられ、 ^{14}C -標識体で試験を再度実施した。 ^{14}C -標識体を投与したときの放射能は投与 96 時間後までの糞中に 70%以上が排

泄された（表 2.6.4-29）。投与 192 時間後までの放射能の尿中排泄率は投与量の 0.4%未満とわずかであり、放射能の総回収率は約 98%であった。

以上のことから、ラットに単回経口投与後の放射能の排泄速度は緩やかであり、主排泄経路は糞であると考えられた。

表 2.6.4-29 雄ラットに ^{14}C -標識体を単回経口投与したときの放射能の尿糞中排泄

4.2.2.5.2 の Table 1 および 2 より作成

試料	採取時間 (hr)	投与量に対する割合 (%)
尿	0～192	0.39 ± 0.09
糞	0～6	0.00 ± 0.00
	0～24	37.2 ± 5.7
	0～96	70.6 ± 2.2
	0～192	75.4 ± 2.6
ケージ洗液	0～192	22.0 ± 1.8
合計	0～192	97.7 ± 2.9

平均値±標準偏差 (n=4)

2.6.4.6.1.2. イヌ

2.6.4.6.1.2.1. 経口投与

4.2.2.5.4

雄イヌに ^{14}C -標識体の 0.5 および 50mg/kg を単回経口投与したときの放射能の尿糞中排泄率を算出し、イヌにおける放射能の排泄速度および排泄経路について検討した（2.6.5.13.2 参照）。

いずれの投与量群でも投与 14 日後までの放射能の尿中排泄は 2%未満とわずかであった（表 2.6.4-30）。放射能は投与 1 日後の糞中に 0.5mg/kg 群では 61.8%、50mg/kg 群では 64.0%が排泄された。また、放射能は投与 15 日後には 0.5mg/kg 群で 79.2%、50mg/kg 群で 86.3%が糞中に排泄され、総回収率は 87%以下であった。

以上のことから、イヌに単回経口投与したときの放射能の排泄速度は緩やかであり、主排泄経路は糞であると考えられた。また、イヌの投与 15 日後には一部（最大約 13%）の放射能が体内に残存していると考えられた。

表 2.6.4-30 雄イヌに ^{14}C -標識体を単回経口投与したときの放射能の尿糞中排泄

4.2.2.5.4 の Table5～7 より作成

試料	採取時間 (日)	投与量に対する割合 (%)	
		0.5mg/kg	50mg/kg
尿	0～14	1.83 ± 3.58	0.07 ± 0.08
糞	0～0.25	0.00 ± 0.00	0.10 ± 0.21
	0～1	61.8 ± 8.94	64.0 ± 24.8
	0～15	79.2 ± 6.00	86.3 ± 5.93
ケージ洗液 ^{#1}	15	0.65	0.14
合計	0～15	81.6	86.5

平均値±標準偏差 (n=4)

#1：投与 15 日後の尿を含む

2.6.4.6.1.2.2. 静脈内投与

4.2.2.5.4 および 4.2.2.5.5

雄イヌに ^{14}C -標識体の 0.1mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の尿糞中排泄率を算出し、イヌにおける放射能の排泄速度および排泄経路について検討した（2.6.5.13.2 参照）。

投与 14 日後の放射能の尿中排泄率は投与量の 1%未満とわずかであった（表 2.6.4-31）。投与 1 日後の放射能の糞中排泄率は 3.11%と低かったが、投与 7 および 15 日後ではそれぞれ 32.4 および 62.4%と緩やかに増加した。また、投与 15 日後の放射能の総回収率は 63.4%であった。

表 2.6.4-31 雄イヌに ^{14}C -標識体を単回静脈内投与したときの放射能の尿糞中排泄

4.2.2.5.4 の Table5～7 より作成

試料	採取時間 (日)	投与量に対する割合 (%)
尿	0～14	0.61 ± 0.23
	0～0.25	0.00 ± 0.00
糞	0～1	3.11 ± 0.37
	0～7	32.4 ± 5.03
	0～15	62.4 ± 7.33
	15	0.45
ケージ洗液 ^{#1}	15	0.45
合計	0～15	63.4

平均値±標準偏差 (n=4)

#1：投与 15 日後の尿を含む

2.6.4.6.2. 胆汁中排泄

2.6.4.6.2.1. ラット

4.2.2.5.3

胆管カニュレーション処置した雄ラットに ^{14}C -標識体の 1mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の尿糞および胆汁中排泄率を算出し、ラットにおける放射能の排泄速度および排泄経路について検討した（2.6.5.14 参照）。

投与 120 時間後までに放射能は胆汁中に 32.2%、糞中に 28.0%、尿中に 4.27%が排泄された。

以上のことから、ラットに単回静脈内投与後の放射能のおもな排泄経路は胆汁であると考えられた。また、胆管カニュレーション処置ラットでの静脈内投与後の糞中に放射能が検出されたことから、放射能は消化管分泌すると考えられた。

2.6.4.6.2.2. イヌ

4.2.2.5.5

胆管カニュレーション処置した雄イヌに ^{14}C -標識体の 0.1mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 552 時間後までの放射能の尿糞および投与 504 時間後までの放射能の胆汁中排泄を検討した（2.6.5.14 参照）。

放射能は胆汁中に 24.2%、糞中に 65.6%排泄された。また、放射能の尿中排泄率は 1%未満とわずかであった。

以上のことから、イヌでの単回静脈内投与後の放射能は消化管分泌または胆汁排泄により緩やかに体外に排泄されたと考えられた。

2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用

イヌに本薬とベラパミルを併用投与したときの薬物動態学的薬物相互作用を検討した。薬物動態試験（薬物相互作用）の一覧を表 2.6.4-32 に示した。

表 2.6.4-32 デュタステリドの薬物動態試験（薬物相互作用）一覧

動物種/系統	試験の種類	投与方法	性別	投与量 (mg/kg)	投与期間	資料番号
ビーグル犬	ベラパミルとの相互作用	静脈内	♂	0.1	単回	4.2.2.6.1

2.6.4.7.1. In vivo 試験

4.2.2.6.1

本薬と CYP3A および P-糖蛋白質（Pgp）の基質[Engman, 2003; Eagling, 1999]であるベラパミル（カルシウムチャネル遮断薬）を併用投与したときの薬物動態学的薬物相互作用を検討した。雄イヌの試験 1 および 30 日に本薬の 0.1mg/kg を静脈内投与した。試験 28 日からベラパミルの 5mg/kg を 3 日間経口投与し、血清中デュタステリドの薬物動態を検討した

（2.6.5.15 参照）。なお、試験はクロスオーバーで実施した。

本薬の薬物動態はベラパミルの併用による影響を受けなかった（表 2.6.4-33）。

以上のことから、臨床で本薬と CYP3A および Pgp の基質を併用投与した際に薬物動態学的薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。

表 2.6.4-33 雄イヌに本薬（0.1mg/kg）とベラパミル（5mg/kg）を併用投与したときの血清中デュタステリドの薬物動態学的パラメータ

4.2.2.6.1 の要約より作成

投与群	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	MRT (hr)	CL _s (mL/hr/kg)	Vd _{ss} (mL/kg)
単独	181 ± 19.1	15421 ± 1427	39.5 ± 13.5	129 ± 19.0	5.00 ± 0.50	639 ± 72.2
ベラパミル併用	184 ± 7.80	17063 ± 2374	27.2 ± 5.10	125 ± 28.3	5.27 ± 0.66	643 ± 61.5

平均値 ± 標準偏差 (n=4)

2.6.4.8. その他の薬物動態試験

その他に薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9. 考察および結論

デュタステリドの薬物動態試験は毒性試験で用いたマウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルを用いて実施した。動物は、B6C3F1 マウス、Han Wistar ラット、New Zealand White ウサギ、ビーグル犬およびアカゲザルを使用した。非臨床薬物動態試験での投与経路は臨床投与経路である経口とし、一部の試験では静脈内および経皮投与も実施した。

吸 収

マウスに 1～500mg/kg、ラットに 2～500mg/kg およびイヌに 0.5～50mg/kg を単回経口投与したときの血清中未変化体の $t_{\max}$ は、マウスで 8～12 時間、ラットで 7.49～31.2 時間、イヌで 4.0～8.7 時間であり、 $t_{1/2}$ はマウスで 42.5～62.6 時間、ラットで 15.8～35.9 時間、イヌで 52.3～151 時間であったことから、本薬の吸収および消失は緩やかであると考えられた。ラットに 2mg/kg、イヌに 0.5mg/kg を経口投与したときの F はそれぞれ 58 および 2.38% であったが、ラットに 500mg/kg、イヌに 50mg/kg を経口投与したときの F はそれぞれ 7 および 0.8% となった。ラットおよびイヌでの高用量群の F が低用量群に比べて低下した理由は本薬が難水溶性化合物 (2.3.S.1.3 参照) であり、高用量群では消化管内で完全に溶解しなかったことに起因すると考えられた。

また、マウスに 1～500mg/kg/日を 82 日間、ラットに 0.5～500mg/kg/日を 30～90 日間、イヌに 0.5～50mg/kg/日を 26 週間経口投与したときの血清中未変化体濃度は、いずれも投与量増加の割合を下回って増加し、薬物動態の非線型が確認されたが、本薬が難水溶性化合物 (2.3.S.1.3 参照) であり、高用量群では消化管内で完全に溶解しなかったことに起因すると考えられた。雄マウスに 0.5 および 250mg/kg/日、雄ラットに 0.5 および 50mg/kg/日、雄イヌに 0.5 および 10mg/kg/日を反復経口投与したときの血清中未変化体濃度は、投与 8～31 日に定常状態に達した。これらの動物種での薬物動態はいずれも類似した特徴を示しており、低い血清クリアランスおよび長い半減期に起因した反復投与による蓄積性が確認された。なお、ヒトに 0.5mg を反復経口投与したときの定常状態における $t_{1/2}$ は 3.4 週間と長いこと

(2.7.2.2.2.1 参照) が確認されている。マウスおよびイヌでの血清中未変化体濃度は雌雄で同程度であったが、雌ラットでの血清中未変化体濃度は雄よりも高く、性差が確認された。本薬は CYP3A で代謝されること (2.7.2.2.1.3 参照)、ラットの CYP3A 活性は雌よりも雄の方が高いこと [Mahnke, 1997; Strotkamp, 1993; Roos, 1993] から、雌での曝露量が雄よりも高くなったと考えられた。

ラットに 1mg/kg、イヌに 0.1mg/kg をそれぞれ単回静脈内投与したときの CL はそれぞれ 348 および 5.00mL/hr/kg といずれも肝血流量よりも小さく、 $V_{d_{ss}}$ はそれぞれ 6055 および 639mL/kg と総体液量よりも大きかったことから、本薬は組織へ広く分布すると考えられた。また、雌雄サルに 3mg/動物を単回静脈内投与したときの CL は 534～830mL/hr と肝血流量よりも小さく、 $V_{d_{ss}}$ は 25720～29553mL と総体液量よりも大きかったことから、本薬はサルでもラットおよびイヌと同様に組織へ広く分布すると考えられた。また、ウサギに 0.1～40mg/kg を経皮投与したときの血清中に未変化体が検出されたことから、本薬はヒトでも皮膚を介して体内に吸収されると考えられた。

分 布

有色マウスに ^{14}C -標識体の 3.3mg/kg/日を単回および 7 日間経口投与したときの放射能は広く組織に分布した。単回経口投与後の組織内放射能は投与 8 時間後に最大となり、その後、体内から緩やかに消失した。反復経口投与後の組織内放射能の分布特性は単回投与と類似しており、反復投与後の組織内放射能は副腎髄質および消化管内容物などで単回投与よりも低くなり、ほとんどの組織で単回投与の約 4 倍以内であったが、精巣、骨、水晶体およびブド

ウ膜の一部の時点では6倍以上であった。ラットに³H-標識体の2mg/kgを単回経口投与したときの放射能はマウスと同様に広く組織に分布したが、投与14日後にはいずれの組織においても検出されなかった。

ラット、イヌおよびヒトでの本薬の血漿蛋白結合率はいずれも99.5%超であった。本薬のヒト血清との結合率は99.8%、 α_1 -酸性糖蛋白との結合率は96.6%であり、これらの蛋白質に対する結合率は蛋白質の種類ではなく濃度に依存すること(2.7.2.2.1.1 参照)が明らかとなっている。また、本薬は雌ラット、雄イヌおよびヒト(男性)では血球中よりも血漿中に分布したが、雄ラットでは血漿中よりも血球中に分布した。この原因は不明であるが、血液中での分布の違いがラットでの血清中未変化体濃度の性差に寄与している可能性もあると考えられた。なお、本申請の適応症はBPHであり、男性のみの適用であること、女性に対しては禁忌であることから、動物での胎盤・胎児への移行試験は実施しなかった。

代 謝

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、本薬はほとんど代謝されなかった(2.7.2.2.1.3 参照)。ラットおよびイヌでの単回経口投与後の血清および糞中にはおもに未変化体が検出されたが、代謝物の存在もわずかに確認された。反復経口投与後のヒト糞中には4種類の主代謝物(このうちの2種類は4'-水酸化体および6-水酸化体)、その他に6種類の代謝物(未同定)が少量検出された(2.7.2.2.2.1.4 参照)。動物およびヒトの定常状態における代謝物を分析した結果、ヒト血清中には3種類の主代謝物(4'-水酸化体、6-水酸化体および1,2-水素化体)および2種類のマイナーな代謝物(6,4'-二水酸化体および15-水酸化体)が検出された。ヒトおよび動物の血清中には4'-水酸化体がもっとも多く、ラットでは6-水酸化体、マウス、ラットおよびイヌでは6,4'-二水酸化体および1,2-二水素化体もわずかに検出された。また、血清中代謝物の定性的な比較により、本薬の代謝経路は動物およびヒトで同じであると考えられた。

雌ラットに100mg/kg/日を32日間反復経口投与したときのCYP3A活性が媒体群に比べて2.4倍増加したが、影響がみられた投与量は臨床投与量(0.01mg/kg)の約10000倍であったこと、雌雄ラットに2.5~500mg/kg/日を26週間投与したときにはCYP3A活性に影響はみられなかったこと、雌雄イヌに0.5~50mg/kg/日を26週間投与したときにはCYP活性に誘導はみられなかったことから、本薬が臨床用量(0.5mg/日)でヒトの肝薬物代謝酵素を誘導する可能性は低いと考えられた。

排 泄

開発初期での本薬の排泄試験は³H-標識体で実施したが、ラットに³H-標識体の13mg/kgを単回経口投与したときの放射能の総回収率が約76%と低く、その原因としてステロイドA環からの³Hの脱離が考えられたことから、¹⁴C-標識体で再度試験を実施した。

ラットに¹⁴C-標識体の10mg/kg、イヌに0.5および50mg/kgをそれぞれ単回経口投与したときの放射能はおもに糞中に緩やかに排泄され、尿中への排泄はわずかであった。胆管カニュレーション処置したラットに1mg/kgを単回静脈内投与したときの放射能は胆汁中に約32%、糞中に約28%排泄された。胆管カニュレーション処置したイヌに0.1mg/kgを単回静

脈内投与したときの放射能のおもな排泄経路は糞（投与量の約 65.6%）であり、胆汁中には約 24.2%排泄された。これらの動物での静脈内投与後の糞中に放射能が確認されたことから、放射能は消化管分泌すると考えられた。また、ヒトの定常状態における主排泄経路は動物と同様に糞であり、尿中への排泄はわずかであること（2.7.2.2.2.1.4 参照）が確認された。胆管カニュレーション処置したラットおよびイヌでの単回静脈内投与後の薬物動態は、無処置動物と同様であったことから、体内動態に及ぼす腸肝循環の寄与は少ないと考えられた。なお、本申請の適応症は BPH であり、男性のみの適用であること、女性に対しては禁忌であることから、胎盤・胎児への移行試験と同様に授乳動物での乳汁移行試験は実施しなかった。

薬物動態学的薬物相互作用

イヌに本薬とベラパミルを併用投与したときの本薬の薬物動態は併用による影響を受けなかったことから、ヒトで本薬はベラパミルと薬物動態学的薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えられた。また、ベラパミルは CYP3A および Pgp の基質であることから、本薬と CYP3A および Pgp の基質との間で薬物動態学的薬物相互作用が発現する可能性も低いと考えられた。

結 論

ラット、イヌおよびサルでデュタステリドの薬物動態を検討した結果、本薬のクリアランスが低いことおよび分布容積が大きいことが示された。動物およびヒトでの血清中未変化体の半減期は長く、反復投与後の血清中未変化体は蓄積性示すと考えられた。ラットの血清中未変化体濃度に性差がみられたが、他の動物種では性差は確認されなかった。本薬は広く全身に分布し、放射能の組織内分布は反復投与により変化しなかった。動物での本薬の主代謝経路は 4'-水酸化体、6-水酸化体、6,4'-二水酸化体および 1,2-二水素化体の生成であり、これらの代謝物はヒトでも存在が確認された。また、ラットおよびイヌでの本薬の排泄速度が緩やかであること、主排泄経路は糞であることが示された。これらのことから、非臨床薬物動態試験に用いた動物での本薬の吸収、分布、代謝および排泄はヒトと類似していると考えられた。

2.6.4.10. 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.4.11. 参考文献

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res.* 1993;10:1093-5.

Eagling VA, Profit L, Back DJ. Inhibition of the CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein-mediated transport of the HIV-1 protease inhibitor saquinavir by grapefruit juice components. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:543-52.

Engman H, Tannergren C, Artursson P, Lennernäs H. Enantioselective transport and CYP3A4-mediated metabolism of R/S-verapamil in Caco-2 cell monolayers. *Eur J Pharm Sci.* 2003;19:57-65.

Mahnke A, Strotkamp D, Roos PH et al. Expression and inducibility of cytochrome P450 3A9 (CYP3A9) and other members of the CYP3A subfamily in rat liver. *Arch Biochem Biophys.* 1997;337:62-8.

Roos PH, Golub-Ciosk B, Kallweit P et al. Formation of ligand and metabolite complexes as a means for selective quantitation of cytochrome P450 isozymes. *Biochem Pharmacol.* 1993;45:2239-50.

Strotkamp D, Roos P, Hanstein WG. Possible existence of a CYP3A protein in liver microsomes from female rats. *Biol Chem Hoppe-Seyler.* 1993;374:1093-8.

2.6.5. 薬物動態試験概要表

2.6.5.1. 一覧表

被験物質：デュタステリド

試験の種類		動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	実施施設	GLP 適用	報告書番号	資料番号
吸収	単回投与	B6C3F1 マウス	経口	1, 10, 100, 200, 500	GSK	非適	UTX/95/009v2	4.2.2.2.1/ref
		Han Wistar ラット	経口	2, 500	GSK	非適	UDM/94/042v2	4.2.2.2.3
			経口	10	GSK	非適	UDM/94/062	4.2.2.2.4
			経口	10	GSK	非適	UDM/95/021	4.2.2.2.5
			経口	50	GSK	非適	UTX/96/130	4.2.2.2.6
			静脈内	1	GSK	非適	RD1999/02687/00	4.2.2.2.11
		New Zealand White ウサギ	経皮	2000	GSK	適	UTX/95/105	4.2.2.2.12
			経皮	0.1, 2, 20, 40	GSK	適	UTX/96/127	4.2.2.2.13
		ビーグル犬	静脈内	0.1	GSK	非適	UDM/95/027v2	4.2.2.2.14
			経口	0.5, 50		非適	UDM/95/028	4.2.2.2.15
			経口	0.1		非適	UDM/95/028	4.2.2.2.15
			経口	0.5, 50		非適	UDM/95/028	4.2.2.2.15
			経口	5	GSK	非適	UTX/96/129	4.2.2.2.16
			静脈内	0.1		非適	RD2000/01106/00	4.2.2.2.19
			静脈内	0.1	GSK	非適	RD1999/01859/00	4.2.2.2.20
	反復投与	B6C3F1 マウス	経口	1, 10, 100, 200, 500	GSK	非適	UTX/95/009v2	4.2.2.2.1/ref
			経口	0.5, 250	GSK	適	RD2000/00263/00	4.2.2.2.2
		Han Wistar ラット	経口	雄：2, 500 雌：2, 100	GSK	非適	UTX/95/125	4.2.2.2.7
			経口	雄：2, 500 雌：2, 100	GSK	非適	UDM/94/061	4.2.2.2.8
			経口	0.5, 50	GSK	適	RD2000/00262/00	4.2.2.2.9
			経口	0.5, 50/250	GSK	適	RD2001/00343/01	4.2.2.2.10
		ビーグル犬	経口	0.5, 5, 50	GSK	非適	UTX/95/108	4.2.2.2.17
			経口	0.5, 10	GSK	適	RD2000/00205/00	4.2.2.2.18
		アカゲザル	静脈内	3mg/動物/日	GSK	非適	RD1999/00963/00	4.2.2.2.21

GSK : GlaxoSmithKline (米国)、 : (米国)、 : (米国)、 : (英国)

2.6.5.1. 一覧表 (続き)

被験物質：デュタステリド

試験の種類		動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	実施施設	GLP 適用	報告書番号	資料番号
分布	組織内分布	B6C3F1 マウス	経口	3.3	■	非適	RD2000/00616/01	4.2.2.3.1
		Han Wistar ラット	経口	2	GSK	非適	UDM/94/046	4.2.2.3.2
	血漿蛋白結合 および血球移行	ラット, イヌ ヒト	<i>in vitro</i>	11.3~16000ng/mL	GSK	非適	UDM/94/057	4.2.2.3.3
代謝	代謝分析	B6C3F1 マウス	経口	0.5, 250	GSK	非適	RD2001/00641/00	4.2.2.4.1
		Han Wistar ラット	経口	6.3, 7.5, 15, 50, 53				
		ビーグル犬	経口	0.5, 10				
		ヒト	経口	0.5mg/日				
		B6C3F1 マウス	経口	0.5, 250	GSK	非適	RD2000/00263//00	4.2.2.4.2
		Han Wistar ラット	経口	10	GSK	非適	UDM/95/026	4.2.2.4.3
		ラット	経口	13	GSK	非適	UDM/94/040	4.2.2.4.4
		Han Wistar ラット	経口 60 日間	0.5, 50	GSK	非適	RD2000/00262/00	4.2.2.4.5
		マウス	経口	0.5, 250	GSK (英国)	非適	WD2001/00204/00	4.2.2.4.6
		ラット	経口	0.5, 50				
		イヌ	経口	0.5, 10				
		ヒト	経口	0.5mg/日				
		Han Wistar ラット	静脈内	1	GSK	非適	RD1999/02687/00	4.2.2.4.7
		ビーグル犬	経口	0.5	GSK	非適	RD1999/02637/00	4.2.2.4.8
			経口	0.5, 10	GSK	非適	RD2000/00205/00	4.2.2.4.9
			静脈内	0.1	■	非適	RD2000/01106/00	4.2.2.4.10
		ラット	経口	15, 50, 53, 250	GSK	非適	RD2001/00969/01	4.2.2.4.11
		ヒト	経口	0.5mg/日				
		ヒト	経口	0.5mg/日	GSK	非適	RM2000/00020/00	4.2.2.4.12

GSK : GlaxoSmithKline (米国)、 ■ : ■ (英国)

2.6.5.1. 一覧表（続き）

被験物質：デュタステリド

試験の種類		動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	実施施設	GLP 適用	報告書番号	資料番号
代謝	酵素誘導	Han Wistar ラット	経口	雄：2, 10, 500 雌：2, 10, 100	GSK	非適	UDM/94/059	4.2.2.4.13
			経口	雄：10, 50, 500 雌：2.5, 12.5, 30	GSK	非適	UDM/95/034	4.2.2.4.14
		イヌ	経口	0.5, 5, 50	GSK	非適	UDM/95/031	4.2.2.4.15
排泄	尿糞中排泄	Han Wistar ラット	経口	13	GSK	非適	UDM/94/041	4.2.2.5.1
			経口	10	GSK	非適	UDM/95/021	4.2.2.5.2
		ビーグル犬	静脈内 経口	0.1, 0.5, 50	■	非適	UDM/95/028	4.2.2.5.4
	胆汁中排泄	Han Wistar ラット	静脈内	1	GSK	非適	RD1999/02687/00	4.2.2.5.3
		ビーグル犬	静脈内	0.1	■	非適	RD2000/01106/00	4.2.2.5.5
薬物相互作用	ベラパミル	ビーグル犬	静脈内	0.1	GSK	非適	RD1999/01859/00	4.2.2.6.1

GSK：GlaxoSmithKline（米国）、■：（米国）、■：（米国）

2.6.5.2. 分析方法およびバリデーション試験

被験物質：デュタステリド

資料番号：	4.2.2.1.1		4.2.2.1.2	4.2.2.1.3	4.2.2.1.4	4.2.2.1.5	4.2.2.1.6	4.2.2.1.7
報告書番号：	RD2000/00287/00		UDM/94/052	WBP/94/075	UDM/94/033	RD1997/04436/00	RD1999/01056/00	RD1999/02360/00
測定薬物：	デュタステリド		デュタステリド	デュタステリド	デュタステリド	デュタステリド	デュタステリド	デュタステリド
動物種および血清：	マウス血清	ラット血清	ラット血清	ヒト, マーモセット, イヌ血清	ラット血清	ラット血清	サル血清	サル血清
測定方法：	HPLC/UV		HPLC/UV	HPLC/UV	HPLC/MS	HPLC/MS	HPLC/MS	HPLC/MS/MS
定量範囲：	50～20000ng/mL		25～20000ng/mL	50～5000ng/mL	0.5～500ng/mL	0.5～500ng/mL	0.1～200ng/mL	0.1～200ng/mL
直線性：	-	-	≥ 0.998	≥ 0.998	≥ 0.990	≥ 0.999	-	0.997
精度 (CV%)：	≤ 7.8%	≤ 8.3%	≤ 11.4%	≤ 9.7%	≤ 6.8%	-	≤ 14.3%	≤ 8.9%
日内変動	-	-	≤ 10.1%	≤ 11.9%	≤ 6.8%	-	-	≤ 7.9%
日間変動	-	-	≤ 10.1%	≤ 11.9%	≤ 6.8%	-	-	≤ 7.9%
真度 (bias%)：	≤ ±14.1%	≤ ±6.0%	≤ ±8.4%	≤ ±11.6%	≤ ±3.5%	≤ ±7.33%	+13.0%	≤ ±4.1%
回収率：	-	≥ 80% ^{#1}	≥ 80%	≥ 83%	86.3%	-	-	-
特異性：	内因性夾雑物 による妨害なし		内因性夾雑物 による妨害なし	妨害ピークなし	妨害ピークなし	-	内因性夾雑物 による妨害なし	内因性夾雑物 による妨害なし

資料番号：	4.2.2.1.8		4.2.2.1.9	4.2.2.1.10	4.2.2.1.11	4.2.2.1.12
報告書番号：	RD2001/00807/00		RD2001/00658/00	WD1998/00509/00	RD2001/00747/00	RD2001/00659/00
測定薬物：	デュタステリド	4'-水酸化体	4'-水酸化体	デュタステリド	4'-水酸化体	4'-水酸化体
動物種および血清：	ラット血清	ラット血清	マウス血清	ウサギ血清	ラット血清	イヌ血清
測定方法：	HPLC/MS/MS	HPLC/MS/MS	HPLC/MS/MS	HPLC/MS/MS	HPLC/MS/MS	HPLC/MS/MS
定量範囲：	0.1～100ng/mL	0.1～100ng/mL	0.1～100ng/mL	0.25～200ng/mL	0.1～100ng/mL	0.1～100ng/mL
直線性：	-	-	-	≥ 0.997	-	-
精度 (CV%)：	≤ 14.2%	≤ 5.2%	≤ 5.3%	≤ 13.4%	≤ 13.9%	≤ 6.5%
日内変動	-	-	-	-	-	-
日間変動	-	-	-	-	-	-
真度 (% bias)：	≤ ±13.0%	≤ ±13.7%	≤ ±11.8%	≤ ±5.2%	≤ ±18.5%	≤ ±6.1%
回収率：	-	-	-	-	-	-
特異性：	内因性夾雑物 による妨害なし	内因性夾雑物 による妨害なし	不純物は 確認されず	内因性夾雑物 による妨害なし	不純物は 確認されず	不純物は 確認されず

#1：4.2.2.1.2 参照、-：算出せずまたは該当せず

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.2.1/ref
動物種 (系統)：マウス (B6C3F1)
性別 (♂/♀)／動物数：♂ ♀/3 (各時点)
給餌：摂餌
媒体／投与形態：0.5% w/w HPMC／懸濁液
投与方法：経口
投与量 (mg/kg)：1, 10, 100, 200, 500
試料：血清
定量物質：デュタステリド
定量法：HPLC/UV

PK パラメータ	1mg/kg		10mg/kg		100mg/kg		200mg/kg		500mg/kg	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
C _{max} (ng/mL)	43.8 ± 12.8	40.3 ± 11.5	186 ± 28.3	185 ± 40.7	1311 ± 390	1436 ± 139	1703 ± 386	2060 ± 299	3631 ± 184 ^{#1}	3620 ± 631
t _{max} (hr)	12 ± 0	12 ± 0	12 ± 0	12 ± 0	12 ± 0	12 ± 0	8 ± 0	12 ± 0	12 ^{#1}	12 ± 0
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	2897	3080	14794	14693	109008	135328	119889	125194	270259	288725
t _{1/2} (hr)	47.5	55.5	52.0	51.5	62.6	57.8	51.6	43.8	47.1	42.5

平均値±標準偏差 (n=3/時点、#1：n=2/時点)

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.2.3
動物種 (系統)： ラット (Han Wistar)
性別 (♂/♀)／動物数： ♂/4
給餌： 摂餌
媒体／投与形態： PEG400-0.1% w/v Tween 80／溶液または懸濁液
投与方法： 経口
投与量 (mg/kg)： 2, 500
試料： 血清
定量物質： デュタステリド
定量法： HPLC/UV, MS

4.2.2.2.4
ラット (Han Wistar)
♂/4
摂餌
PEG400-0.1% w/v Tween 80／溶液
経口
10 (³H-標識体)
血清
デュタステリド
HPLC/UV, MS

資料番号	4.2.2.2.3		4.2.2.2.4
PK パラメータ	2mg/kg	500mg/kg	10mg/kg
C _{max} (ng/mL)	150 ± 30.2	1458 ± 288	417 ± 137
t _{max} (hr)	7.49 ± 11.6	31.2 ± 12.6	7.49 ± 0.99
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	4200 ± 1895	116432 ± 49336	11588 ± 4432
t _{1/2} (hr)	15.8 ± 7.58	35.9 ± 21.5	21.5 ± 3.05
MRT (hr)	27.2 ± 15.6	60.2 ± 34.0	22.3 ± 5.91
F (%)	58 ± 25	7 ± 3	33 ± 12

平均値±標準偏差 (n=4)

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号：	4.2.2.2.5	4.2.2.2.6
動物種 (系統)：	ラット (Han Wistar)	ラット (Han Wistar)
性別 (♂/♀)／動物数：	♂/4	♂/12
給餌：	摂餌	摂餌, 絶食
媒体／投与形態：	PEG400-0.1% w/v Tween 80／溶液	0.5% w/w HPMC／懸濁液
投与方法：	経口	経口
投与量 (mg/kg)：	10	50
放射性核種：	¹⁴ C	-
比放射能 (MBq/mg)：	2.00	-
試料：	血液, 血清	血清
定量物質：	放射能	デュタステリド
定量法：	LSC	HPLC/UV, MS

資料番号	4.2.2.2.5		4.2.2.2.6	
PK パラメータ	血液	血清	摂餌	絶食
C _{max} (ng/mL)	165 ± 23.9 ^{#1}	74.2 ± 20.4 ^{#1}	461 ± 44.6	454 ± 97.8
t _{max} (hr)	36.0 ± 24.0	15.5 ± 9.89	NC	NC
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	56627 ± 9622 ^{#2}	7792 ± 1801 ^{#2}	20391	24669
t _{1/2} (hr)	227 ± 55.3	79.3 ± 21.3	26	28

平均値±標準偏差

#1：ng eq./mL、#2：ng eq.·hr/mL、NC：算出せず

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.2.11
動物種 (系統)：ラット (Han Wistar)
性別 (♂/♀)／動物数：♂/4
給餌：絶食
媒体／投与形態：30% w/v sulfobutyl ether β -cyclodextrin／溶液
投与方法：静脈内
投与量 (mg/kg)：1
放射性核種： ^{14}C
比放射能 (MBq/mg)：2.26
試料：血清
定量物質：デュタステリド, 放射能
定量法：HPLC/MS, LSC

PK パラメータ	デュタステリド		放射能
	無処置	BDC	BDC
$C_{\max}$ (ng/mL)	294 $\pm$ 49.4	339 $\pm$ 55.1	368 $\pm$ 65 ^{#1}
$t_{\max}$ (hr)	NC	NC	NC
$AUC_{0-\infty}$ (ng $\cdot$ hr/mL)	3153 $\pm$ 495	7353 $\pm$ 2234 ^{#3}	8702 $\pm$ 2623 ^{#2, #3}
$t_{1/2}$ (hr)	16.3 $\pm$ 0.82	17.0 $\pm$ 1.39 ^{#3}	NC
MRT (hr)	17.7 $\pm$ 1.91	23.7 $\pm$ 1.51 ^{#3}	NC
CL_s (mL/hr/kg)	348 $\pm$ 67.2	134 $\pm$ 33.6 ^{#3}	NC
Vd_{ss} (mL/kg)	6055 $\pm$ 588	3148 $\pm$ 629 ^{#3}	NC

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=4)
#1 : ng eq./mL、#2 : ng eq. $\cdot$ hr/mL、#3 : n=3、BDC : 胆管カニュレーション処置、NC : 算出せず

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号：	4.2.2.2.12	4.2.2.2.13
動物種 (系統)：	ウサギ (New Zealand White)	ウサギ (New Zealand White)
性別 (♂/♀)／動物数：	♂ ♀/5	♂/4
給餌：	摂餌	摂餌
媒体／投与形態：	蒸留水	Capmul® MCM／溶液
投与方法：	24 時間塗布	8 時間塗布
投与量 (mg/kg)：	2000 (約 0.05g/cm ²)	0.1, 2, 20, 40
試料：	血清	血清
定量物質：	デュタステリド	デュタステリド
定量法：	HPLC/MS	HPLC/MS

資料番号	4.2.2.2.12							
PK パラメータ	塗布 1 日		塗布 2 日		塗布 7 日		塗布 14 日	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
濃度 (ng/mL)	2.07 ± 0.64 ^{#1}	1.79 ± 1.10	166 ± 89 ^{#1}	188 ± 32	9.93 ± 13.3	5.17 ± 4.92	1.28 ^{#2}	0.80 ^{#3}

平均値±標準偏差 (n=5、#1：n=4、#2：n=2、#3：n=1)

資料番号	4.2.2.2.13			
PK パラメータ	投与量 (mg/kg)			
	0.1	2	20	40
C _{max} (ng/mL)	2.00 ± 1.32	49.7 ± 20.7	295 ± 117	560 ± 277
t _{max} (hr)	12	24～48	24～48	24～48
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	NC	2704 ± 936	18981 ± 9725	40506 ± 21227
t _{1/2} (hr)	NC	19.5 ± 5.40	87.4 ± 23.5	79.8 ± 19.6

平均値±標準偏差 (n=4)

t_{max}：範囲、NC：算出せず

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

資料番号： 4.2.2.2.14
 動物種 (系統)： ビーグル犬
 性別 (♂/♀)／動物数： 静脈内：♂/4, 経口：♂/3
 給餌： 摂餌
 媒体／投与形態： 静脈内：40% w/v Molecusol／溶液
 経口：0.5% w/w HPMC／懸濁液
 投与方法： 経口, 静脈内
 投与量 (mg/kg)： 経口：0.5, 50, 静脈内：0.1
 放射性核種： ^{14}C
 比放射能 (MBq/mg)： 2.00
 試料： 血清
 定量物質： デュタステリド
 定量法： HPLC/MS, HPLC/UV

4.2.2.2.15
 ビーグル犬
 ♂/4
 摂餌
 静脈内：40% w/v Molecusol／溶液
 経口：0.5% w/w HPMC／懸濁液
 静脈内, 経口
 経口：0.5, 50, 静脈内：0.1
 ^{14}C
 2.00
 血清
 放射能
 LSC

被験物質：デュタステリド
 4.2.2.2.16
 ビーグル犬
 ♂/4
 摂餌, 絶食
 0.5% w/w HPMC／懸濁液
 経口
 5
 -
 -
 血清
 デュタステリド
 HPLC/UV および MS

資料番号	4.2.2.2.14			4.2.2.2.15			4.2.2.2.16	
	経口		静脈内	経口		静脈内	摂餌	絶食
	0.5mg/kg	50mg/kg	0.1mg/kg	0.5mg/kg	50mg/kg	0.1mg/kg		
$C_{\max}$ (ng eq./mL)	41.6 ± 21.0	448 ± 67.9	249 ± 110	70.3 ± 17.0	702 ± 90	119 ± 44.1	144 ± 45 ^{#1}	177 ± 97 ^{#1}
$t_{\max}$ (hr)	4.00 ± 3.46	8.7 ± 13.3	-	12.7 ± 9.9	13.3 ± 9.2	-	-	-
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.・hr/mL)	3461 ± 1365	100414 ± 20036	21224 ± 9161	9046 ± 1393	154077 ± 11651	19066 ± 8291	39875 ± 26466 ^{#2}	48147 ± 26836 ^{#2}
$t_{1/2}$ (hr)	52.3 ± 5.38	151 ± 16.6	61.0 ± 22.4	114 ± 34	178 ± 48	348 ± 65	200 ± 62	218 ± 80
MRT (hr)	88.7 ± 2.62	242 ± 21.5	-	131 ± 11	328 ± 87	322 ± 32	-	-
CL_s (mL/hr/kg)	-	-	4.62 ± 1.72	680 ± 117 (mL/hr)	3414 ± 456 (mL/hr)	53.4 ± 18.0 (mL/hr)	-	-
Vd_{ss} (mL/kg)	-	-	696 ± 271	-	-	16.9 ± 4.6 (L)	-	-
F (%)	2.38 ± 0.93	0.80 ± 0.16	-	7.2 ± 1.1	1.4 ± 0.2	-	-	-

平均値±標準偏差 (n=3~4)

#1 : ng/mL、#2 : ng・hr/mL、- : 算出せずまたは該当せず

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

			被験物質：デュタステリド	
資料番号：	4.2.2.2.19	4.2.2.2.20	5.3.1.2.1	
動物種 (系統)：	ビーグル犬 ^{#1}	ビーグル犬	日本人健康成人男性	
性別 (♂/♀)／動物数：	♂/3～4	♂/4	♂/6	
給餌：	摂餌	摂餌	絶食	
媒体／投与形態：	30% w/v sulfobutyl ether β-cyclodextrin, 40% w/v hydroxypropyl β-cyclodextrin, methyl sulfoxide／溶液	40% w/v 2-hydroxypropyl β-cyclodextrin／溶液	ソフトゼラチンカプセル	
投与方法：	静脈内	静脈内	経口	
投与量 (mg/kg)：	0.1	0.1	1.0mg	
放射性核種：	¹⁴ C	-	-	
比放射能 (MBq/mg)：	2.14	-	-	
試料：	血清	血清	血漿	
定量物質：	デュタステリド, 放射能	デュタステリド	デュタステリド	
定量法：	HPLC/MS/MS, LSC	HPLC/MS	HPLC/MS	

資料番号	4.2.2.2.19		4.2.2.2.20	5.3.1.2.1
PK パラメータ	デュタステリド	放射能	デュタステリド	デュタステリド
C _{max} (ng/mL)	253 ± 54.3	303 ± 43.6 ^{#2}	181 ± 19.1	7.82 ± 1.37
t _{max} (hr)	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	-	2.33 ± 0.52
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	14857 ± 2171	21337 ± 4625 ^{#3}	15421 ± 1427	459.9 ± 219.2
t _{1/2} (hr)	35.2 ± 3.79	-	39.5 ± 13.5	89.43 ± 27.55
MRT (hr)	-	-	129 ± 19.0	-
CL _s (mL/hr/kg)	6.15 ± 0.94	-	5.00 ± 0.50	-
Vd _{ss} (mL/kg)	695 ± 199	-	639 ± 72.2	298.0 ± 94.0 ^{#4}

平均値±標準偏差

#1：BDC、#2：ng eq./mL、#3：ng eq.・hr/mL、#4：Vd/F (L)、-：算出せずまたは該当せず

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.2.1/ref
 動物種(系統)： マウス (B6C3F1)
 性別 (♂/♀)／動物数： ♂♀/4 (各時点)
 給餌： 摂餌
 媒体／投与形態： 0.5% w/w HPMC／懸濁液
 投与方法： 経口
 投与量 (mg/kg/日)： 1, 10, 100, 200, 500
 投与期間： 82 日間
 試料： 血清
 定量物質 デュタステリド
 定量または定性分析法 HPLC/UV

4.2.2.2.2, (4.2.2.4.2)
 マウス (B6C3F1)
 ♂/3 (各時点)
 摂餌
 0.5% w/w HPMC／懸濁液
 経口
 0.5, 250
 60 日間
 血清, (血清および糞)
 デュタステリド, (デュタステリド、6, 4'-二水酸化体、1, 2-二水素化体)
 HPLC/MS, (¹⁹F-NMR)

資料番号		4.2.2.2.1/ref									
投与量 (mg/kg)		1		10		100		200		500	
性別		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
C ₂₄ (ng/mL)	1 日	23.9 ± 3.31 ^{#1}	26.9 ± 7.62 ^{#1}	158 ± 10.4 ^{#1}	127 ± 8.50 ^{#1}	888 ± 209 ^{#1}	1039 ± 141 ^{#1}	1281 ± 147 ^{#1}	1290 ± 157 ^{#1}	2480 ± 585 ^{#1}	3072 ± 1376 ^{#1}
	26 日	82.6 ± 3.97	79.7 ± 2.33	886 ± 3.97 ^{#1}	799 ± 65.7	3374 ± 885	3784 ± 227	4575 ± 257	6138 ± 973	6304 ± 871	7372 ± 417
	54 日	134 ± 15.1	132 ± 7.89	1013 ± 86.5	997 ± 73.4	4336 ± 765	4398 ± 370	5555 ± 749	5879 ± 586 ^{#1}	7669 ± 476	8951 ± 670
	82 日	187 ± 33.2	187 ± 45.9	1382 ± 243	1322 ± 76.9	4484 ± 773	5503 ± 891	6740 ± 410 ^{#1}	6334 ± 563	7107 ± 735 ^{#1}	10902 ± 3345

平均値 ± 標準偏差 (n=4/時点、#1：n=3/時点)

資料番号		4.2.2.2.2	
投与量 (mg/kg)		0.5	250
C ₂₄ (ng/mL)	7 日	191 ± 36.5	12088 ^{#1}
	8 日	156 ± 39.7	9685 ^{#1}
	30 日	224 ± 22.2	11624 ± 776
	31 日	282 ± 40.1	10642 ± 383
	59 日	293 ± 45.6	11254 ± 1895
	60 日	254 ± 18.5	12683 ± 1793

平均値 ± 標準偏差 (n=3/時点、#1：n=2/時点)

追記：

糞中にはおもに未変化体が検出され、2 種類の代謝物も 10%以上（試料中に対する割合）検出された。

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.2.7
動物種(系統)： ラット (Han Wistar)
性別 (♂/♀)／動物数： ♂♀/4
給餌： 摂餌
媒体／投与形態： PEG400-0.1% w/v Tween80／懸濁液 (2mg/kg/日は溶液), 0.5% HPMC／懸濁液
投与方法： 経口
投与量 (mg/kg/日)： 2, 100, 500
投与期間： 8 日間
試料： 血清
定量物質： デュタステリド
定量法： HPLC/UV

媒体		PEG400-0.1% w/v Tween80				0.5% HPMC			
投与量 (mg/kg/日)		2		100	500	2		100	500
性別		♂	♀	♀	♂	♂	♀	♀	♂
C _{max} (ng/mL)	1 日	262 ± 23	200 ± 15	1745 ± 944	2407 ± 717	23.4 ± 6.9	18.8 ± 15.5	1141 ± 340	1829 ± 542
	8 日	655 ± 172	1553 ± 301	8935 ± 1867	10402 ± 7038	92.0 ± 34.8	143 ± 37	6732 ± 1468	5573 ± 2594

平均値±標準偏差 (n=3～4)

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.2.8
 動物種 (系統)： ラット (Han Wistar)
 性別 (♂/♀)/動物数： ♂/3, ♀/4
 給餌： 摂餌
 媒体/投与形態： PEG400-0.1% w/v Tween 80/溶液または懸濁液
 投与方法： 経口
 投与量 (mg/kg/日)： 2, 100, 500
 投与期間： 30 日間
 試料： 血清

定量物質： デュタステリド

定量または定性分析法： HPLC/UV, HPLC/MS

4.2.2.2.9, (4.2.2.4.5)
 ラット (Han Wistar)
 ♂/3
 摂餌
 0.5% w/w HPMC/懸濁液
 経口
 0.5, 50
 60 日間
 血清, (血清および糞)
 デュタステリド, (デュタステリド、4'-水酸化体、6, 4'-二水酸化体、1, 2-二水素化体)
 HPLC/MS, (¹⁹F-NMR および HPLC/MS)

資料番号		4.2.2.2.8				4.2.2.2.9	
投与量 (mg/kg/日)		2		100	500	0.5	50
性別		♂	♀	♀	♂	♂	♂
C _{max} (ng/mL)	30 日	492 ± 182	1899 ± 476	18025 ± 2383	6206 ± 2519	NC	NC
C ₂₄ (ng/mL)	7 日	NC	NC	NC	NC	30.9 ± 7.93	1537 ± 831
	8 日	NC	NC	NC	NC	27.5 ± 2.17	1322 ± 505
	30 日	232 ± 75.5	1471 ± 369	18025 ± 2383	3033 ± 1251	23.6 ± 2.15	1281 ± 619
	31 日	NC	NC	NC	NC	24.5 ± 9.89	1212 ± 609
	59 日	NC	NC	NC	NC	30.4 ± 12.6	1798 ± 875
	60 日	NC	NC	NC	NC	31.1 ± 11.2	1491 ± 721
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	30 日	14970 ± 4922	240649 ± 42782	1960390 ± 396312	279424 ± 24840	NC	NC
t _{max} (hr)	30 日	3.01 ± 2.73	6.19 ± 3.46	21.6 ± 1.82	3.71 ± 2.56	NC	NC
t _{1/2} (hr)	30 日	22.9 ± 2.83	93.8 ± 7.25	67.5 ± 16.3	28.7 ± 2.92	NC	NC
MRT (hr)	30 日	27.9 ± 5.29	135 ± 4.92	95.4 ± 33.1	43.8 ± 7.46	NC	NC

平均値 ± 標準偏差 (n=3~4)

NC：算出せず

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.2.10
 動物種 (系統)： ラット (Han Wistar)
 性別 (♂/♀)／動物数： ♂♀/5 (各時点)
 給餌： 摂餌
 媒体／投与形態： 0.5% w/v HPMC／懸濁液
 投与方法： 経口
 投与量 (mg/kg/日)： 0.5, 50/250^{#1}
 投与期間： 90 日間
 試料： 血清
 定量物質： デュタステリド, 4'-水酸化体
 定量法： HPLC/MS/MS

定量物質	デュタステリド								4'-水酸化体							
性別	♂				♀				♂				♀			
投与量 (mg/kg/日)	0.5		50/250 ^{#1}		0.5		50		0.5		50/250 ^{#1}		0.5		50	
投与期間 (日)	1	90	1	90	1	90	1	90	1	90	1	90	1	90	1	90
C _{max} (ng/mL)	33.6 ± 10.7	45.3 ± 8.12	1241 ± 154	3780 ± 1637	31.4 ± 6.38	280 ± 74.7	1743 ± 534	14073 ± 4910	NC	NC	1.55 ± 0.97	6.09 ± 3.93	NC	0.36 ± 0.28	0.97 ± 0.30	20.0 ± 7.75
t _{max} (hr)	4	9	6	6	9	12	9	2	NC	NC	9	6	NC	1	9	0.5
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	456	1755	18399	187990	562	25900	30590	1623186	NC	NC	24.5	321	NC	18.0	16.1	2457
t _{1/2} (hr)	13.8	30.9	16.1	29.1	37.7	85.8	ND	58.9	NC	NC	19.4	24.5	NC	120	ND	76.1

平均値±標準偏差 (n=5/時点)

#1：雄では投与 36 日目に投与量を 50mg/kg/日から 250mg/kg/日に増量した、NC：算出せず、ND：測定せず

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号：	4.2.2.2.17	4.2.2.2.18, (4.2.2.4.9)
動物種 (系統)：	イヌ (Beagle)	イヌ (Beagle)
性別 (♂/♀)／動物数：	♂ ♀/4	♂/3
給餌：	摂餌	摂餌
媒体／投与形態：	0.5% w/v HPMC／懸濁液	0.5% w/v HPMC／懸濁液
投与方法：	経口	経口
投与量 (mg/kg/日)：	0.5, 5, 50 (投与 1 週目：1, 10, 100mg/kg/日)	0.5, 10
投与期間：	26 週間	60 日間
試料：	血清	血清, (血清および糞)
定量物質：	デュタステリド	デュタステリド, (デュタステリド、6, 4'-二水酸化体、1, 2-二水素化体)
定量または定性分析法：	HPLC/UV	HPLC/MS, (¹⁹ F-NMR)

資料番号	4.2.2.2.17					
投与量 (mg/kg/日)	0.5		5		50	
条件	♂	♀	♂	♀	♂	♀
C _{ss} (ng/mL)	899 ± 170	1000 ± 70	10119 ± 1345	7278 ± 912	12618 ± 1671	14063 ± 2494

平均値±標準偏差 (n=4)

資料番号	4.2.2.2.18	
採血日	C ₂₄ (ng/mL)	
	0.5mg/kg/日	10mg/kg/日
7 日	1349 ± 355	8211 ± 523
8 日	1513 ± 399	9501 ± 1285
30 日	2415 ± 832	20381 ± 3195
31 日	2517 ± 848	21316 ± 3229
59 日	2417 ± 497	19246 ± 2876
60 日	2342 ± 644	19729 ± 1865

平均値±標準偏差 (n=3)

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

資料番号： 4.2.2.2.21
動物種 (系統)： アカゲザル
性別 (♂/♀)／動物数： ♂♀/3
給餌： 摂餌
媒体／投与形態： 30% w/v sulfobutyl ether-β-cyclodextrin／溶液
投与方法： 静脈内
投与量 (mg/動物/日)： 3
投与期間： 7 日間
試料： 血清
定量物質： デュタステリド
定量法： HPLC/MS

被験物質：デュタステリド

5.3.5.1.1
日本人前立腺肥大症患者
♂/65
摂餌
ソフトゼラチンカプセル
経口
0.5mg/日
24 週
血清
デュタステリド
HPLC/MS/MS

資料番号	4.2.2.2.21				5.3.5.1.1
性別	♂ (n=3)		♀ (n=3)		♂ (n=65)
投与日	1 日	7 日	1 日	7 日	24 週
C _{max} (ng/mL)	164 ± 39.7	367 ± 12.5	246 ± 45.5	475 ± 56.8	44.82 ± 17.91 ^{#2}
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	3724 ± 743 ^{#1}	5805 ± 485	6320 ± 2317	7400 ± 1976	-
t _{1/2} (hr)	25.9 ± 7.90	69.1 ± 16.9	37.3 ± 14.9	69.0 ± 40.7	-
CL (mL/hr)	830 ± 186	519 ± 44.7	534 ± 243	425 ± 111	-
Vd _{ss} (mL)	29553 ± 4346	48902 ± 17727	25720 ± 5444	44841 ± 26323	-

平均値±標準偏差

#1：AUC_{0-∞}、#2：C_{ss}、-：該当せず

2.6.5.5. 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1. マウス

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.3.1
 動物種 (系統)：有色マウス (B6C3F1/CrIBR)
 性別 (♂/♀)／動物数：♂/3 (各測定時)
 媒体／投与形態：0.5% w/v HPMC／懸濁液
 投与方法：経口
 投与量 (mg/kg)：3.3
 放射性核種：¹⁴C
 比放射能 (MBq/mg)：2.14
 測定時間：8, 24, 168, 336 時間

組織／臓器	組織内濃度 (μg eq./g)							
	単回投与				7 日間投与			
	8 時間	24 時間	168 時間	336 時間	8 時間	24 時間	168 時間	336 時間
血液	0.44 ± 0.06	0.31 ± 0.03	0.05 ± 0.05	BLQ	1.14 ± 0.16	0.83 ± 0.03	0.12 ± 0.02	BLQ
大動脈	1.21 ± 0.15	0.65 ± 0.13	0.12 ± 0.15	0.01 ± 0.01	2.45 ± 0.15	1.49 ± 0.15	0.25 ± 0.03	0.03 ± 0.05
下顎リンパ節	1.38 ± 0.28	1.47 ± 0.24	0.19 ± 0.17	0.04 ± 0.02	4.18 ± 0.49	2.53 ± 0.15	0.48 ± 0.04	0.06 ^{#1}
膀胱壁	1.41 ± 0.27	1.20 ^{#1}	0.48 ± 0.35	0.21 ± 0.12	3.58 ± 0.22	2.57 ± 0.17	0.51 ± 0.28	0.25 ^{#1}
胆嚢内容物	4.94 ± 1.69	5.48 ^{#1}	0.58 ± 0.44	0.09 ± 0.04	10.25 ^{#1}	17.29 ± 11.12	1.78 ± 0.97	0.26 ± 0.12
腎皮質	2.75 ± 0.29	2.41 ± 0.16	0.39 ± 0.32	0.09 ± 0.01	7.61 ± 0.73	5.47 ± 0.26	0.93 ± 0.18	0.17 ± 0.05
腎髄質	1.90 ± 0.26	1.61 ± 0.16	0.30 ± 0.29	0.03 ± 0.01	4.65 ± 0.44	4.13 ± 1.15	0.57 ± 0.10	0.09 ± 0.03
腎錐体	1.82 ± 0.48	1.09 ± 0.29	0.10 ^{#1}	0.03 ± 0.01	3.02 ± 0.91	2.79 ^{#1}	0.33 ± 0.03	0.08 ± 0.03
膀胱内容物	0.57 ± 0.03	0.87 ^{#1}	0.08 ± 0.09	BLQ	1.72 ± 0.26	0.72 ± 0.53	0.19 ± 0.06	BLQ
肝臓	3.51 ± 0.22	2.60 ± 0.22	0.64 ± 0.51	0.19 ± 0.01	9.16 ± 0.58	6.88 ± 0.92	1.37 ± 0.10	0.40 ± 0.04
脳	1.95 ± 0.26	1.35 ± 0.11	0.26 ± 0.24	0.06 ± <0.01	5.15 ± 0.31	3.79 ± 0.39	0.66 ± 0.09	0.25 ± 0.03
松果体	1.86 ^{#1}	1.04 ^{#1}	BLQ	0.06 ^{#3}	NS	3.26 ^{#3}	0.58 ± 0.17	0.12 ^{#1}
脊髄	2.29 ± 0.37	1.75 ± 0.17	0.33 ± 0.32	0.10 ± 0.01	6.04 ± 0.15	4.64 ± 0.41	0.93 ± 0.14	0.38 ± 0.08

(続く)

2.6.5.5.1. マウス（続き）

被験物質：デュタステリド

組織／臓器	組織内濃度 (μg eq./g)							
	単回投与				7日間投与			
	8時間	24時間	168時間	336時間	8時間	24時間	168時間	336時間
副腎皮質	9.79 ± 1.04	9.91 ± 1.00	5.94 ± 1.74	4.85 ± 0.51	24.75 ± 1.43	26.76 ± 2.30	11.57 ± 0.79	6.45 ± 2.23
副腎髄質	11.79 ± 0.50 ^{#2}	9.15 ± 2.31 ^{#2}	7.86 ± 5.95 ^{#2}	2.45 ± 1.51 ^{#2}	8.87 ^{#1, #2}	5.84 ± 0.91	6.86 ^{#5}	2.94 ± 1.67
副腎	10.80 ± 2.14 ^{#2}	9.54 ± 0.34 ^{#2}	5.53 ± 1.09 ^{#2}	4.48 ± 0.63 ^{#2}	22.09 ± 1.08 ^{#2}	24.03 ± 3.13	8.97 ± 0.34 ^{#2}	6.62 ± 1.46
下垂体	1.89 ± 0.39	1.70 ± 0.43	0.16 ^{#1}	0.09 ± 0.05	5.85 ± 0.52	3.83 ± 1.34	0.55 ± 0.09	0.15 ^{#1}
胸腺	1.03 ± 0.14	0.84 ± 0.05	0.12 ± 0.11	BLQ	2.83 ± 0.04	2.05 ± 0.17	0.27 ± 0.06	0.02 ± 0.04
甲状腺	1.58 ± 0.29	1.40 ± 0.16	0.47 ± 0.47	0.09 ± <0.01	6.13 ± 0.79	5.57 ± 0.73	1.33 ± 0.11	0.26 ± 0.07
眼窩外涙腺	1.61 ^{#1}	1.69 ± 0.12	0.29 ± 0.27	0.05 ± 0.01	5.90 ± 0.59	3.75 ± 1.35	0.73 ± 0.11	0.13 ± 0.05
眼窩内涙腺	1.25 ± 0.57	1.54 ± 0.12	0.15 ^{#1}	0.04 ± <0.01	4.70 ± 0.67	3.99 ^{#1}	0.60 ± 0.05	0.11 ± 0.02
ハーダー腺	3.60 ^{#1}	3.01 ± 0.41	0.45 ± 0.39	0.06 ± 0.02	9.32 ± 0.67	7.36 ± 0.83	1.01 ± 0.30	0.13 ± 0.03
唾液腺	2.04 ± 0.51	1.53 ± 0.13	0.28 ± 0.27	0.05 ± 0.01	5.32 ± 0.24	4.23 ± 0.63	0.76 ± 0.12	0.12 ± 0.03
褐色脂肪	3.02 ± 0.37	2.44 ± 0.17	0.36 ± 0.30	0.04 ± <0.01	7.99 ± 0.86	5.54 ± 0.42	0.79 ± 0.13	0.11 ± 0.04
鼠径部脂肪	3.13 ± 0.66	2.37 ± 0.17	0.36 ± 0.33	0.06 ± 0.03	7.31 ± 0.36	6.11 ± 0.22	0.83 ± 0.31	0.14 ± 0.06
腎周囲脂肪	2.96 ± 0.36	2.56 ± 0.36	0.30 ± 0.26	0.06 ± 0.03	8.06 ± 1.04	5.21 ± 0.84	0.89 ± 0.22	0.14 ± 0.02
尿道球腺	1.98 ^{#3}	1.60 ± 0.38	0.26 ± 0.23	0.07 ± 0.02	4.45 ± 1.08	4.01 ± 0.42	0.58 ± 0.13	0.11 ^{#1}
精巣上体	2.12 ± 0.62	2.40 ± 0.56	1.30 ± 0.60	0.97 ± 0.11	6.24 ± 1.33	4.99 ± 1.12	1.90 ± 0.55	1.16 ± 0.48
包皮腺	2.49 ± 1.08	2.81 ± 0.31	0.41 ± 0.42	0.08 ± 0.02	7.85 ± 1.18	7.81 ^{#1}	0.97 ± 0.08	0.19 ± 0.05
前立腺	1.71 ± 0.22	1.29 ^{#1}	0.27 ± 0.18	0.09 ± 0.10	4.79 ± 1.19	4.03 ^{#1}	0.41 ± 0.18	0.19 ± 0.05
精囊	0.74 ± 0.24	0.51 ± 0.04	0.08 ± 0.07	0.01 ± 0.01	2.95 ± 1.06	1.57 ± 0.46	0.23 ± 0.13	0.02 ± 0.03
精巣	1.34 ± 0.26	0.90 ± 0.12	0.15 ± 0.13	0.01 ± 0.02	3.08 ± 0.17	2.45 ± 0.19	0.34 ± 0.09	0.07 ± 0.02
筋肉	0.79 ± 0.08	0.63 ± 0.11	0.10 ± 0.10	BLQ	2.18 ± 0.60	1.75 ± 0.31	0.23 ± 0.06	0.02 ± 0.03
心筋	1.93 ± 0.28	1.32 ± 0.09	0.21 ± 0.19	0.03 ± <0.01	4.66 ± 0.29	3.77 ± 0.44	0.54 ± 0.08	0.11 ± 0.03
舌	1.60 ± 0.32	1.13 ± 0.10	0.17 ± 0.17	BLQ	4.34 ^{#1}	3.03 ± 0.34	0.44 ± 0.08	0.07 ± 0.02
骨	0.36 ± 0.18	0.27 ± 0.12	0.02 ± 0.03	0.02 ± 0.02	1.10 ± 0.15	0.86 ± 0.38	0.13 ± 0.04	0.02 ± 0.04
骨髓	0.97 ± 0.11	0.79 ± 0.12	0.11 ± 0.10	BLQ	2.39 ± 0.57	1.82 ± 0.36	0.27 ± 0.05	0.02 ± 0.04
水晶体	0.12 ^{#1}	0.13 ± 0.02	0.08 ± 0.08	0.06 ^{#1}	0.76 ± 0.20	0.79 ± 0.15	0.27 ± 0.07	0.10 ^{#1}

(続く)

2.6.5.5.1. マウス（続き）

被験物質：デュタステリド

組織／臓器	組織内濃度 (μg eq./g)							
	単回投与				7日間投与			
	8時間	24時間	168時間	336時間	8時間	24時間	168時間	336時間
ブドウ膜	1.03 ± 0.17	1.13 ± 0.11	0.29 ± 0.30	0.06 ± 0.01	3.60 ± 0.16	2.75 ± 0.40	0.72 ± 0.13	0.45 ± 0.28
肺	0.84 ± 0.34	0.50 ± 0.22	0.11 ± 0.13	BLQ	2.25 ± 0.48	1.59 ± 0.61	0.14 ± 0.03	0.04 ± 0.04
鼻粘膜	3.47 ± 1.30	2.73 ± 0.64	1.78 ± 1.05	1.93 ± 0.21	5.03 ^{#1}	5.89 ± 2.32	5.00 ^{#1}	1.83 ^{#1}
食道	0.46 ± 0.31	0.47 ± 0.13	BLQ	BLQ	1.94 ± 0.58	1.84 ± 0.16	0.12 ± 0.03	BLQ
膵臓	3.56 ± 0.29	2.58 ± 0.31	0.50 ± 0.42	0.08 ± 0.01	8.87 ± 1.11	7.78 ± 0.61	1.21 ± 0.13	0.23 ± 0.09
皮膚	0.58 ± 0.19	0.58 ± 0.09	0.06 ± 0.06	BLQ	1.56 ± 0.15	1.09 ± 0.22	0.16 ± 0.06	0.03 ± 0.05
脾臓	1.41 ± 0.08	1.07 ^{#1}	0.15 ± 0.14	BLQ	3.32 ± 0.34	2.59 ^{#1}	0.36 ± 0.07	0.06 ± 0.01
歯髄	0.43 ± 0.10	0.44 ± 0.18	0.10 ^{#1}	0.01 ^{#1}	1.96 ± 0.29	1.73 ± 0.27	0.15 ± 0.07	0.04 ± 0.06
胃粘膜	1.95 ± 0.66 ^{#4}	1.97 ± 0.06	0.29 ± 0.28	0.04 ± 0.01	6.63 ± 0.52	4.28 ± 0.20	0.60 ± 0.14	0.10 ± 0.03
小腸粘膜	2.46 ± 0.31	1.78 ± 0.14	0.30 ± 0.25	0.03 ± <0.01	4.83 ± 0.87	4.41 ± 0.89	0.67 ± 0.13	0.10 ± 0.05
盲腸粘膜	2.68 ± 1.10 ^{#4}	1.46 ± 0.21	0.16 ± 0.10	BLQ	4.54 ± 1.88	3.46 ± 0.80	0.62 ± 0.02	0.07 ± 0.03
大腸粘膜	2.22 ± 0.76 ^{#4}	2.05 ± 0.52	0.26 ± 0.19	0.04 ± <0.01	5.75 ± 1.45	4.95 ± 0.59	1.04 ± 0.19	0.17 ± 0.02
直腸粘膜	1.57 ^{#1, #4}	1.50 ^{#1}	0.25 ± 0.20	0.05 ^{#1}	4.58 ^{#1}	4.12 ^{#1}	0.38 ± 0.06	0.04 ± 0.03
胃内容物	5.68 ± 4.61	1.63 ± 0.58	0.15 ± 0.11	0.02 ± 0.01	1.72 ± 2.85	3.43 ± 1.73	0.47 ± 0.08	0.08 ± 0.02
小腸内容物	6.38 ± 2.68	2.52 ± 0.42	0.32 ± 0.27	0.04 ± 0.01	3.29 ± 0.45	4.82 ± 0.53	0.81 ± 0.13	0.10 ± 0.04
盲腸内容物	11.06 ± 0.39	2.11 ± 0.25	0.37 ± 0.28	0.06 ^{#1}	5.42 ± 0.18	5.22 ± 0.79	0.91 ± 0.27	0.12 ± 0.03
大腸内容物	12.44 ± 10.31	2.28 ± 0.14	0.73 ± 0.65	0.08 ± 0.01	5.63 ± 4.14	7.89 ± 1.20	1.76 ± 0.30	0.24 ± 0.10
直腸内容物	11.86 ^{#3}	1.57 ^{#1}	0.66 ^{#1}	0.08 ^{#1}	5.48 ^{#1}	6.77 ^{#1}	1.36 ^{#1}	0.17 ^{#1}

平均値±標準偏差 (n=3)

定量上限：単回投与；25.74 または 19.52 μg eq./g、反復投与；51.91 または 51.30 μg eq./g

定量下限：単回投与；0.02 μg eq./g、反復投与；0.05 μg eq./g

#1：n=2、#2：副腎髄質の放射能は皮質よりも低かったが、画像処理システムでは髄質の方が高く算出された。その結果、副腎の濃度も高く算出された可能性がある。

#3：n=1、#4：1匹以上の動物でフレアーの影響を受けた。#5：n=1、副腎髄質の放射能は皮質よりも低かったが、画像処理システムでは髄質の方が高く算出された。

その結果、副腎の濃度も高く算出された可能性がある。副腎髄質は画像上のコントラストの問題により副腎皮質より高い値の場合は除いた。

BLQ：定量下限未満、NS：組織なし

2.6.5.5.2. ラット

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.3.2
 動物種 (系統)：ラット (Han Wistar)
 性別 (♂/♀)／動物数：♂/3 (各測定時)
 媒体／投与形態：PEG400-0.1% w/v Tween 80／溶液または懸濁液
 投与方法：経口
 投与量 (mg/kg)：2
 放射性核種：³H
 比放射能 (MBq/mg)：0.903
 測定時間：3, 6, 16, 24 時間, 7 および 14 日

組織／臓器	組織内濃度 (pmol eq./mg)					
	2mg/kg					
	3 時間	6 時間	16 時間	24 時間	7 日	14 日
副腎	38.9 ± 18.4	119 ± 61.3	156 ± 54.6	98.6 ± 16.6	BLQ	BLQ
膀胱	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ ^{#1}	ND
血液	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
骨	BLQ ^{#2}	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
骨髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
脳	BLQ	BLQ	12.5 ± 3.25	BLQ	ND	ND
尿道球腺	ND	22.3 ± 9.04	21.1 ± 4.85	20.5 ± 3.5	BLQ	ND
盲腸	BLQ	48.6 ^{#2}	ND	ND	ND	ND
盲腸内容物	BLQ	643 ± 404	184 ± 31.6	122 ± 25.2	BLQ	ND
大腸	BLQ	BLQ	BLQ	8.77 ^{#2}	ND	ND
大腸内容物	BLQ	BLQ	244 ^{#2}	150 ± 45.7	BLQ	BLQ
精巣上体	BLQ	BLQ	22.0 ± 11.4	BLQ	BLQ ^{#2}	BLQ
食道	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND

(続く)

2.6.5.5.2. ラット（続き）

被験物質：デュタステリド

組織／臓器	組織内濃度 (pmol eq./mg)					
	2mg/kg					
	3 時間	6 時間	16 時間	24 時間	7 日	14 日
脂肪（腹部）	BLQ ^{#2}	BLQ	BLQ	BLQ	58.8 ^{#1}	ND
脂肪（腎周囲）	BLQ ^{#2}	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND
脂肪	179 ^{#1}	44.0 ^{#2}	93.5 ± 11.7	73.8 ± 12.1	BLQ	ND
ハーダー腺	BLQ	24.7 ± 8.86	28.6 ± 14.5	28.4 ± 5.97	BLQ	ND
心臓	BLQ	20.4 ± 10.6	19.9 ± 4.07	17.0 ± 5.15	BLQ ^{#1}	ND
腎臓	BLQ	19.2 ± 6.36	18.5 ± 1.36	16.7 ± 3.57	BLQ ^{#1}	ND
肝臓	BLQ	33.7 ± 8.36	35.5 ± 2.34	29.7 ± 6.38	BLQ	BLQ
肺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
リンパ節	ND	18.8 ^{#2}	16.1 ^{#1}	24.7 ^{#1}	ND	ND
筋肉	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
膵臓	BLQ	21.1 ± 12.5	24.8 ± 10.6	20.5 ± 7.68	ND	ND
下垂体	BLQ	BLQ	15.2 ± 3.61	10.9 ± 0.84	ND	ND
包皮腺	ND	31.3 ± 6.23	34.7 ± 4.17	34.2 ± 16.3	BLQ	ND
松果体	ND	ND	ND	24.3	ND	ND
前立腺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND
直腸	BLQ	BLQ	19.6 ^{#2}	3.89 ^{#1}	ND	ND
唾液腺	BLQ	BLQ	32.6 ± 0.96	28.2 ± 2.06	BLQ ^{#2}	BLQ
精囊	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
皮膚	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ ^{#1}	ND
小腸	590 ± 166.5	39.5 ± 27.2	20.4 ± 0.30	15.2 ± 3.05	BLQ ^{#1}	ND
小腸内容物	2200 ± 1290 ^{#3}	BLQ	BLQ	56.0 ± 3.11	BLQ ^{#1}	ND
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	BLQ
脾臓	BLQ	BLQ	14.0 ± 1.23	13.1 ± 3.38	ND	ND
胃	BLQ	135	BLQ	30.7 ± 13.7	ND	ND
胃内容物	2110 ± 2040 ^{#3}	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ ^{#1}	ND

（続く）

2.6.5.5.2. ラット（続き）

被験物質：デュタステリド

組織／臓器	組織内濃度 (pmol eq./mg)					
	2mg/kg					
	3 時間	6 時間	16 時間	24 時間	7 日	14 日
精巣	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ ^{#2}	ND	ND
胸腺	BLQ	BLQ	BLQ	10.9 ± 3.01	ND	ND
甲状腺	BLQ	23.9 ± 9.15	21.6 ± 3.31	24.2 ± 5.85	ND	ND
歯髄	ND	BLQ ^{#2}	BLQ	BLQ	ND	ND
輸精管	ND	BLQ ^{#2}	BLQ	27.6 ± 11.4	BLQ ^{#1}	ND

平均値±標準偏差（n=3）
#1：n=1、#2：n=2、#3：定量上限（1540 pmol eq./mg）の 20%以上高値の値を含む
BLQ：定量下限未満、ND：検出されず

2.6.5.6. 薬物動態試験:蛋白結合

2.6.5.6.1. 蛋白結合

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.3.3
試験系：*In vitro*
測定対象物質、測定系および方法：³H-デュタステリドを添加した血漿を 37°C で 90 分間インキュベートし、限外ろ過後に LSC で放射能を計測した。

性別および動物種	結合率 (%)				
	16000ng/mL	5000ng/mL	1600ng/mL	160ng/mL	24.4ng/mL
雄ラット	>99.5	>99.5	>99.5	>99.5	>99.5
雌ラット	>99.5	>99.5	>99.5	>99.5	>99.5
雄イヌ	>99.5	>99.5	>99.5	>99.5	>99.5
雄マーモセット	>99.5	>99.5	>99.5	>99.5	>99.5
雌マーモセット	>99.5	ND	>99.5	ND	NC
ヒト (男性)	>99.5	>99.5	>99.5	>99.5	>99.5
緩衝液	98.7 ± 0.15	97.1 ± 0.17	79.5 ± 5.69	86.6 ± 8.76	88.2 ± 2.15

平均値、緩衝液のみ平均値±標準偏差 (n=3)
ND：測定せず、NC：算出せず

2.6.5.6.2. 血球移行

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.3.3

試験系：*In vitro*測定対象物質、測定系および方法：³H-デュタステリドを添加した血漿を 37°C で 90 分間インキュベートし、遠心分離後に LSC で放射能を計測した。

性別および動物種	血液/血漿比				
	16000ng/mL	4990ng/mL	1590ng/mL	147ng/mL	11.3ng/mL
雄ラット	1.39 ± 0.06	1.38 ± 0.01	1.57 ± 0.04	1.70 ± 0.05	1.61 ± 0.03
雌ラット	0.81 ± 0.03	0.80 ± 0.04	0.83 ± 0.06	0.83 ± 0.04	0.81 ± 0.03
雄イヌ	0.91 ± 0.08	0.94 ± 0.01	0.93 ± 0.05	1.05 ± 0.06	0.95 ± 0.02
雄マーモセット	0.55	0.53 ^{#1}	0.55 ^{#2}	0.55 ^{#3}	0.52 ^{#4}
雌マーモセット	0.67	0.66 ^{#1}	0.66 ^{#2}	0.66 ^{#3}	0.62 ^{#4}
ヒト（男性）	0.70 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.69 ± 0.02	0.74 ± 0.05	0.67 ± 0.05

平均値（n=3、マーモセット n=2）

添加濃度 #1：5000ng/mL、#2：1600ng/mL、#3：160ng/mL、#4：24.4ng/mL

2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験

実施せず

2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験

実施せず

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.4.1
動物種 (系統)：マウス (B6C3F1), ラット (Han Wistar), イヌ (Beagle), ヒト
性別 (♂/♀)／動物数：マウス：♂/3, ♂/10, ラット：♂/3, ♀/2, イヌ：♂/3, ヒト：♂
投与方法：経口
投与量 (mg/kg)：マウス：0.5, 250, ラット：6.3, 7.5, 15, 50, 53, イヌ：0.5, 10, ヒト：0.5
試料：血清
測定法：HPLC/MS/MS

動物	マウス			ラット					イヌ		ヒト	
投与量 (mg/kg/日)	0.5	250		50	7.5	53	6.3	15	0.5	10	0.5mg	
性別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♂	♂	♂	♂
投与期間	60 日間	60 日間	104 週間	60 日間	104 週間	104 週間	104 週間	104 週間	60 日間	60 日間	6 ヲ月間	6~ 24 ヲ月間
C _{ss} (ng/mL)												
デュタステリド	273 ± 37.7	11969 ± 1826	8709 ± 646	1645 ± 737	3113 ± 2090	6338 ± 3623	3686 ± 345	7308 ± 1819	2380 ± 516	19488 ± 2184	39.4 ± 14.6	36.9 ± 18.1
4'-水酸化体	0.12 ± 0.03	6.57 ± 0.96	3.30 ± 1.72	2.39 ± 0.28	3.19 ± 2.41	9.10 ± 5.98	4.13 ± 2.88	21.5 ± 4.19	0.17 ± 0.07	2.04 ± 0.66	7.92 ± 5.79	6.99 ± 4.79

平均値±標準偏差 (n=3)

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.4.3
 動物種 (系統)： ラット (Han Wistar)
 性別 (♂/♀)／動物数： ♂/4
 媒体／投与形態： PEG400-0.1% w/v Tween 80／溶液
 投与方法： 経口
 投与量 (mg/kg)： 10
 投与薬物： デュタステリド
 放射性核種： ^{14}C
 比放射能 (MBq/mg)： 2.00
 試料： 尿、糞
 測定法： radio-HPLC

試料	採取時間 (hr)	投与放射能に対する割合 (%)									
		総排泄率	未変化体 (39.9) ^{#1}	I (29.5)	II (31.0)	III (32.4)	IV (33.4)	V (34.6)	VI (35.0)	VII (36.3)	VIII ^{#2} (40.6)
糞	6～192	75.4 ± 2.6	57.8 ± 12.8	0.5 ± 1.0	0.7 ± 0.9	9.2 ± 3.5	ND	1.4 ± 1.0	0.0 ± 0.05	2.6 ± 1.7	ND
尿	0～192	0.39 ± 0.09	-	-	-	-	-	-	-	-	-

平均値 ± 標準偏差 (n=4)

#1：保持時間 (min)、#2：GI201448、ND：検出されず、-：実施せず

追記：

本試験の代謝物番号は他の in vivo 代謝試験における代謝物の番号と一致していない。

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.4.4
 動物種 (系統)：ラット (Han Wistar)
 性別 (♂/♀)／動物数：♂/4
 媒体／投与形態：PEG400-0.1% w/v Tween 80／溶液
 投与方法：経口
 投与量 (mg/kg)：13
 投与薬物：デュタステリド
 放射性核種：³H
 比放射能 (MBq/mg)：689
 試料：尿, 糞
 測定法：radio-HPLC, HPLC/UV, LSC

試料	採取時間 (hr)	排泄率 (%)	試料中放射能に対する割合 (%)			
			未変化体 (29.7) ^{#1}	I (15)	II (22)	III (28)
糞	0～168	74.6 ± 6.41	49.2 ± 11.8	12.7 ^{#2}	5.4 ± 2.2	14.6 ^{#2}
尿	0～168	0.76 ± 0.43	-	-	-	-

平均値 ± 標準偏差 (n=4)

#1：保持時間 (min)、#2：n=1、-：実施せず

追記：

本試験の代謝物番号は他の *in vivo* 代謝試験における代謝物の番号と一致していない。

尿中排泄率 (1%未満) が低かったことから、尿中代謝物は定量しなかった。

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.4.6
 動物種 (系統)／性別 (♂/♀)： マウス (B6C3F1、♂), ラット (Han Wistar、♂), ビーグル犬(♂), ヒト(男性)
 投与方法： 経口
 投与量 (mg/kg)： マウス：0.5, 250, ラット：50, イヌ：10, ヒト：0.5mg/日
 投与期間： マウス：68 および 84 週間, ラット：89 および 104 週間, イヌ：60 日間, ヒト：6～24 ヶ月間
 測定法： HPLC, HPLC/MS, HPLC/MS/MS, ¹H-NMR, ¹⁹F-NMR

試料 動物	血清				糞	
	マウス	ラット	イヌ	ヒト	ラット [#]	ヒト
未変化体	√	√	√	√	√(8.3)	√
6α, 4'-二水酸化 1, 2-二水素体	ND	ND	ND	ND	√(26)	ND
6α, 4'-二水酸化体	√	√	√	√	√(10)	ND
6α, 15α, 4'-三水酸化 1, 2-二水素体	ND	ND	ND	ND	√(9)	ND
15α, 4'-二水酸化 1, 2-二水素体	ND	ND	ND	ND	√(7)	ND
6α, 15α, 4'-三水酸化体	ND	ND	ND	ND	√(5)	ND
15α, 4'-二水酸化体	ND	ND	ND	ND	√(5)	ND
4'-水酸化体	ND	√	ND	√	√(2.7)	√
15α-水酸化体	ND	√	ND	ND	√(1.8)	ND
6β-水酸化体	ND	√	ND	ND	√(1.5)	√
15α-水酸化 1, 2-二水素体	ND	ND	ND	ND	√(0.7)	ND
6β-水酸化 1, 2-二水素体	ND	ND	ND	ND	√(0.7)	ND
4'-水酸化 1, 2-二水素体	ND	ND	ND	ND	√(0.6)	ND
1, 2-二水素化体	ND	ND	ND	ND	√(0.3)	ND

#：括弧内は糞中に存在する割合（%、¹⁹F-NMR による推定値）を示す、ND：検出されず

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.4.7
動物種 (系統)：ラット (Han Wistar)
性別 (♂/♀)／動物数：♂/3
媒体／投与形態：30% w/v sulfobutyl ether β-cyclodextrin／溶液
投与方法：静脈内
投与量 (mg/kg)：1
投与薬物：デュタステリド
放射性核種：¹⁴C
比放射能 (MBq/mg)：2.26
試料：尿, 糞, 胆汁および血清
測定法：radio-HPLC, HPLC/MS

試料 (例数)	採取時間 (hr)	排泄率 ^{#1} (%)	試料中放射能に対する割合 (%)									
			未変化体 (39.6) ^{#2}	I (22.0)	II (23.1)	III (24.0)	IV (26.6)	V (27.3)	VI (29.7)	VII (34.6)	VIII (36.2)	IX ^{#3} (40.2)
胆汁 (2)	0～5	6.01	9.9	3.9	11.4	19.5	24.7	ND	18.4	12.5	ND	ND
	0～120	32.2	21.2	ND ^{#4}	8.8 ^{#4}	22.0	25.7	ND	ND ^{#4}	22.3	ND	ND
糞 (2)	0～120	28.1	54.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	11.6	19.2	14.9
尿 (1)	0～5	1.93	100	ND	ND	trace	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血清 (1)	0～24	-	100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

平均値

#1：投与量に対する割合、#2：保持時間（min）、#3：GI201448、#4：少なくとも1例が痕跡量であった、ND：検出されず、trace：痕跡量

追記：

構造解析が十分になされていないため、本試験の代謝物番号は他の in vivo 代謝試験における代謝物の番号と一致していない。

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.4.8
 動物種 (系統)： ビーグル犬
 性別 (♂/♀)／動物数： ♂/3
 給餌： 摂餌
 媒体／投与形態： 0.5% w/v HPMC／懸濁液
 投与方法： 経口
 投与量 (mg/kg)： 0.5
 投与薬物： デュタステリド
 放射性核種： ^{14}C
 比放射能 (MBq/mg)： 2.26
 試料： 血清, 糞
 測定法： radio-HPLC, HPLC/MS/MS

試料	採取時間 (hr)	排泄率 ^{#1} (%)	試料中放射能に対する割合 (%)	
			未変化体 (39.6) ^{#2}	代謝物 (36.2) ^{#2}
血清	1, 8, 72	-	≥90	5.2～10.0
糞	0～144	66.70 ± 4.88	86.7	13.0

平均値±標準偏差 (n=3)

#1：投与放射能に対する割合、#2：保持時間 (min)、-：実施せず

追記：

代謝物の質量数は未変化体よりも 16 質量大きかった。また、尿中排泄率（2%未満）が低かったことから、尿中代謝物は定量しなかった。

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.4.10
 動物種 (系統)：ビーグル犬
 性別 (♂/♀)／動物数：♂/3
 給餌：摂餌
 媒体／投与形態：30% w/v sulfobutyl ether β -cyclodextrin, 40% w/v hydroxypropyl β -cyclodextrin, methylsulfoxide／溶液
 投与方法：静脈内
 投与量 (mg/kg)：0.1
 投与薬物：デュタステリド
 放射性核種： ^{14}C
 比放射能 (MBq/mg)：2.14
 試料：糞, 胆汁
 測定法：radio-HPLC

試料	採取時間 (hr)	排泄率 ^{#1} (%)	試料中放射能に対する割合 (%)									
			未変化体 (39.4) ^{#2}	I (26.2)	II (27.5)	III (28.1)	IV (29.1)	V (33.3)	VI (34.1)	VII (34.4)	VIII ^{#3} (36.0)	IX ^{#4} (40.1)
胆汁	0～6	1.01 ± 0.10	65.7 ± 30.5	14.2 ± 13.4	8.17 ± 8.99	3.37 ± 5.83	8.53 ± 14.8	ND	ND	ND	ND	ND
	6～168	12.42 ± 1.24	35.9 ± 23.3	15.9 ± 5.82	ND	29.8 ± 5.06	ND	3.53 ± 6.12	ND	14.8 ± 13.6	ND	ND
糞	0～144	28.72 ± 11.48	76.5 ± 10.2	ND	ND	ND	ND	ND	4.60 ± 1.74	2.53 ± 1.46	13.8 ± 9.70	2.60 ± 1.61
	168	4.53 ± 3.64	48.3 ± 18.5	ND	ND	ND	ND	ND	13.3 ± 4.68	9.70 ± 4.51	23.2 ± 18.4	5.40 ± 1.80

平均値±標準偏差 (n=3)

#1：投与量に対する割合、#2：保持時間 (min)、#3：未変化体よりも16質量大きい代謝物、#4：GI201448、ND：検出されず

追記：

本試験での代謝物番号は他の *in vivo* 代謝試験における代謝物の番号と一致していない。

尿中排泄率 (1.0%未満) が低かったことから、尿中代謝物は定量しなかった。

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.4.11
 動物種 (系統)： ヒト、ラット
 性別 (♂/♀)： ヒト：男性、ラット：♂♀
 投与方法： 経口
 投与量 (mg/kg)： ヒト：0.5mg/日、雄ラット：53 および 250mg/kg/日、雌ラット：15 および 50mg/kg/日
 投与薬物： デュタステリド
 試料： 血清
 測定法： HPLC/MS/MS

GI198745X	4'-水酸化体	6 α , 4'-二水酸化体	1, 2-水素化体	6 β -水酸化体	15 α -水酸化体
-	GW702541X	-	GI201448X	GW695920X	GW695923X

追記：

ヒト血清中には GW702541、GI201448 および 6 β -水酸化体が検出され、6 α , 4'-二水酸化体および 15 α -水酸化体も少量検出された。
 ヒト血清中に検出された 5 種類の代謝物はラット血清中にも存在が確認された。
 ラット血清中で検出された GI201448、6 β -水酸化体、15 α -水酸化体および 6 α , 4'-二水酸化体のピーク面積はヒト血清中よりも大きかった。

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号：4.2.2.4.12
 動物種 (系統)：ヒト
 性別 (♂/♀)：ヒト：男性
 投与方法：経口
 投与量 (mg/kg)：0.5mg/日
 投与薬物：デュタステリド
 試料：血清、糞
 測定法：¹⁹F-NMR, HPLC/MS

GI198745X	4'-水酸化体	6 α , 4'-二水酸化体	1, 2-二水素化体
-	GW702541X	-	GI201448X

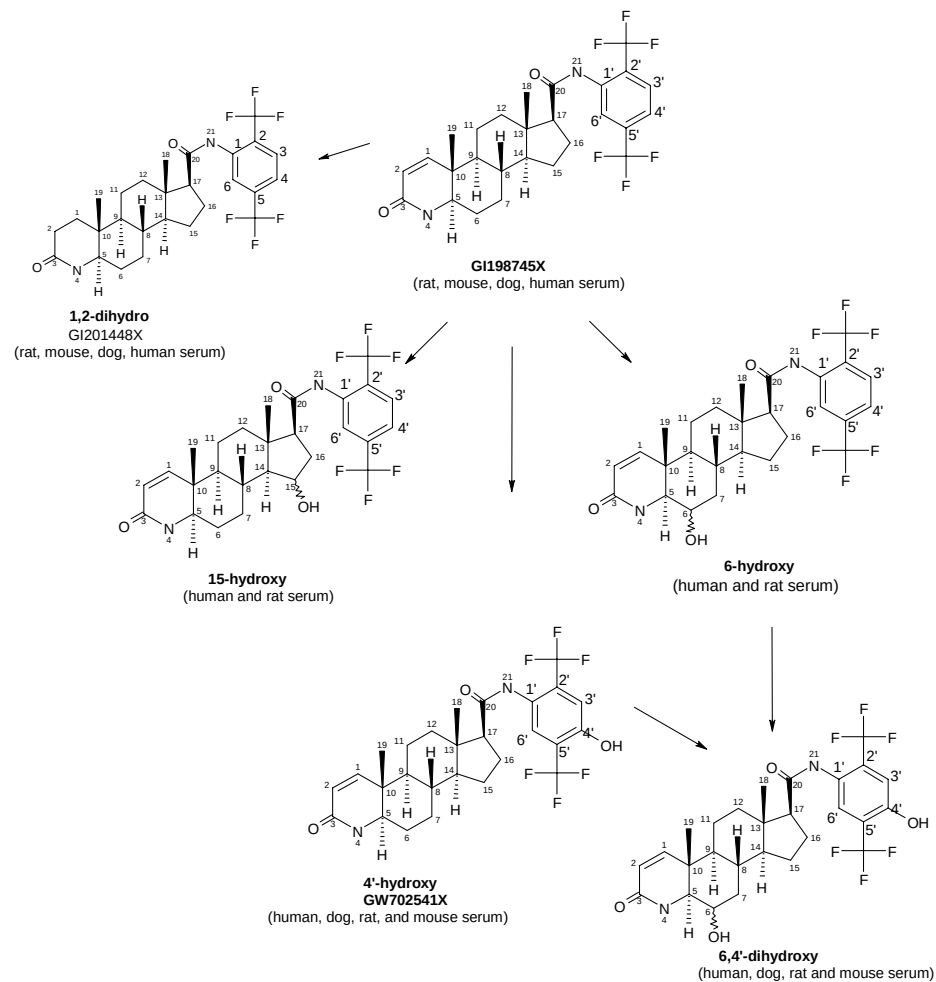
追記：

デュタステリド関連物質は糞中に 5.4～97.2%（中央値 42.4%）排泄され、糞中には未変化体が投与量の 1.0～15.4%（中央値 4.8%）回収された。糞中には 10 種類、血清中には 4'-水酸化体、6 α , 4'-二水酸化体および 1, 2-二水素化体を含む 3 種類以上の代謝物が検出された。血清中の主代謝物は 4'-水酸化体であり、未変化体の 4～98%（中央値 17%）に相当した。

2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝

実施せず

2.6.5.11. 藥物動態試驗：推定代謝經路



2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1. ラット

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.4.13
 動物種 (系統)： ラット (Han Wistar)
 性別 (♂/♀)／動物数： ♂♀/4
 媒体／投与形態： PEG400-0.1% w/v Tween80／懸濁液
 投与経路： 経口
 投与方法： 32 日間
 投与量 (mg/kg)： 2, 10, 500(♂), 2, 10, 100 (♀)

測定対象	肝酵素含量および活性							
性別	♂				♀			
投与量 (mg/kg/日)	0 (媒体群)	2	10	500	0 (媒体群)	2	10	100 ^{#1}
総チトクローム P450 含量 (nmol/mg 蛋白)	0.60 ± 0.15	0.87 ± 0.07* (1.5)	0.71 ± 0.11 (1.2)	0.76 ± 0.09 (1.3)	0.59 ± 0.15	0.62 ± 0.04 (1.1)	0.62 ± 0.07 (1.1)	0.72 ± 0.01 (1.2)
エトキシレゾルフィン O-脱エチル化活性 (pmol/min/mg 蛋白、CYP1A 活性)	47.2 ± 13.6	47.2 ± 10.4 (1.0)	43.1 ± 8.9 (0.91)	47.5 ± 10.7 (1.0)	62.4 ± 8.7	44.5 ± 13.3 (0.71)	55.2 ± 18.1 (0.88)	81.0 ± 16.4 (1.3)
ペントキシレゾルフィン O-脱エチル化活性 (pmol/min/mg 蛋白、CYP2B 活性)	12.0 ± 2.4	12.2 ± 1.9 (1.0)	10.5 ± 1.7 (0.88)	17.8 ± 3.2* (1.5)	6.3 ± 2.5	4.7 ± 1.9 (0.75)	5.7 ± 1.8 (0.90)	8.7 ± 2.3 (1.4)
NADPH チトクローム P450 還元酵素活性 (nmol/min/mg 蛋白、REDC 活性)	446 ± 52	457 ± 50 (1.0)	484 ± 40 (1.1)	593 ± 67* (1.3)	391 ± 31	413 ± 53 (1.1)	380 ± 44 (0.97)	479 ± 28 (1.2)
テストステロン 6β-水酸化活性 (nmol/min/mg 蛋白、CYP3A 活性)	3.10 ± 0.48	3.59 ± 0.36 (1.2)	2.63 ± 0.17 (0.85)	2.83 ± 0.46 (0.91)	0.22 ± 0.08	0.23 ± 0.07 (1.0)	0.32 ± 0.06 (1.5)	0.53 ± 0.03 (2.4)

平均値±標準偏差 (n=4、#1：n=3)、括弧内は媒体群の肝酵素含量および活性に対する比

*：媒体群に対して有意差あり (p<0.05, Dunnett 法)

2.6.5.12.1. ラット（続き）

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.4.14
 動物種 (系統)： ラット (Han Wistar)
 性別 (♂/♀)／動物数： ♂♀/4
 媒体／投与形態： 0.5% w/w HPMC／懸濁液
 投与経路： 経口
 投与方法： 26週間
 投与量 (mg/kg)： 10, 50, 500 (♂), 2.5, 12.5, 30 (♀)

測定対象	肝酵素含量および活性							
	♂				♀			
投与量 (mg/kg/日)	0 (媒体群)	10	50	500	0 (媒体群)	2.5	12.5	30
総チトクローム P450 含量 (nmol/mg 蛋白)	0.88 ± 0.11	0.89 ± 0.08 (1.0)	0.79 ± 0.09 (0.90)	0.96 ± 0.18 (1.1)	0.55 ± 0.07	0.70 ± 0.05* (1.3)	0.65 ± 0.07 (1.2)	0.63 ± 0.11 (1.1)
エトキシレゾルフィン O-脱エチル化活性 (pmol/min/mg 蛋白、CYP1A 活性)	81.6 ± 27.3	71.4 ± 18.4 (0.88)	66.2 ± 20.1 (0.81)	76.5 ± 19.1 (0.94)	126 ± 17	130 ± 11 (1.0)	93 ± 9* (0.74)	120 ± 22 (0.95)
ペントキシレゾルフィン O-脱エチル化活性 (pmol/min/mg 蛋白、CYP2B 活性)	7.1 ± 2.5	5.5 ± 1.0 (0.77)	6.1 ± 1.3 (0.86)	7.2 ± 1.2 (1.0)	4.2 ± 0.7	5.0 ± 0.9 (1.2)	3.7 ± 0.4 (0.88)	4.8 ± 0.5 (1.1)
NADPH チトクローム P450 還元酵素活性 (nmol/min/mg 蛋白、REDC 活性)	473 ± 75	489 ± 74 (1.0)	478 ± 74 (1.0)	477 ± 56 (1.0)	340 ± 38	358 ± 42 (1.1)	399 ± 46 (1.2)	406 ± 73 (1.2)
テストステロン 6β-水酸化活性 (nmol/min/mg 蛋白、CYP3A 活性)	5.51 ± 0.97	4.52 ± 0.62 (0.82)	4.07 ± 0.31 (0.74)	4.40 ± 0.41 (0.80)	0.34 ± 0.13	0.35 ± 0.03 (1.0)	0.46 ± 0.07 (1.4)	0.39 ± 0.04 (1.1)

平均値±標準偏差 (n=4)、括弧内は媒体群の肝酵素含量および活性に対する比

*：媒体群に対して有意差あり (p<0.05, Dunnett 法)

2.6.5.12.2. イヌ

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.4.15
 動物種 (系統)： ビーグル犬
 性別 (♂/♀)／動物数： ♂♀/4
 媒体／投与形態： 0.5% w/w HPMC／懸濁液
 投与経路： 経口
 投与方法： 26 週間
 投与量 (mg/kg)： 0.5, 5, 50

測定対象	肝酵素含量および活性							
性別	♂				♀			
投与量 (mg/kg/日)	0 (媒体群)	0.5	5	50 ^{#1}	0 (媒体群)	0.5	5	50
総チトクローム P450 含量 (nmol/mg 蛋白)	0.51 ± 0.04	0.47 ± 0.06 (0.92)	0.48 ± 0.06 (0.94)	0.57 ± 0.09 (1.1)	0.42 ± 0.11	0.41 ± 0.09 (0.98)	0.49 ± 0.04 (1.2)	0.54 ± 0.19 (1.3)
エトキシレゾルフィン O-脱エチル化活性 (pmol/min/mg 蛋白、CYP1A 活性)	140.9 ± 36.7	184.3 ± 21.9 (1.3)	208.8 ± 47.6 (1.5)	175.0 ± 9.5 (1.2)	112 ± 68	158 ± 56 (1.4)	170 ± 86 (1.5)	191 ± 57 (1.7)
ペントキシレゾルフィン O-脱エチル化活性 (pmol/min/mg 蛋白、CYP2B 活性)	57.5 ± 14.8	63.5 ± 15.3 (1.1)	78.7 ± 24.4 (1.4)	67.9 ± 17.2 (1.2)	70.5 ± 7.4	64.9 ± 12.8 (0.92)	77.2 ± 14.9 (1.1)	88.0 ± 32.9 (1.2)
NADPH チトクローム P450 還元酵素活性 (nmol/min/mg 蛋白、REDC 活性)	189 ± 31	192 ± 22 (1.0)	239 ± 22 (1.3)	212 ± 31 (1.1)	261 ± 14	254 ± 27 (0.97)	267 ± 20 (1.0)	240 ± 46 (0.92)
テストステロン 6β-水酸化活性 (nmol/min/mg 蛋白、CYP3A 活性)	0.77 ± 0.32	0.93 ± 0.31 (1.2)	0.73 ± 0.19 (0.95)	0.67 ± 0.27 (0.87)	1.06 ± 0.20	0.92 ± 0.21 (0.87)	0.87 ± 0.24 (0.82)	0.69 ± 0.17* (0.65)

平均値 ± 標準偏差 (n=4、#1：n=3)、括弧内は媒体群の肝酵素含量および活性に対する比

*：媒体群に対して有意差あり (p<0.05, Dunnett 法)

2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄

2.6.5.13.1. ラット

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.5.1
 動物種 (系統)： ラット(Han Wistar)
 性別(♂/♀)/動物数： ♂/4
 媒体/投与形態： PEG400-0.1% Tween 80/溶液
 投与方法： 経口
 投与量 (mg/kg)： 13
 放射性核種： ^3H
 比放射能 (MBq/mg)： 689
 定量物質： 放射能
 定量法： LSC

4.2.2.5.2
 ラット(Han Wistar)
 ♂/4
 PEG400-0.1% Tween 80/溶液
 経口
 10
 ^{14}C
 2.00
 放射能
 LSC

資料番号		4.2.2.5.1				4.2.2.5.2			
投与量 (mg/kg)		13				10			
排泄経路		尿	糞	死体	合計	尿	糞	ケージ洗液	合計
時間	0～ 6hr	-	0.25 ± 0.3	-	-	-	0.00 ± 0.00	-	-
	0～24hr	-	45.6 ± 12.9	-	-	-	37.2 ± 5.7	-	-
	0～96hr	-	72.4 ± 7.4	-	-	-	70.6 ± 2.2	-	-
	0～168hr	0.76 ± 0.43	74.6 ± 6.4	0.93 ± 0.44	76.3 ± 6.8	-	74.8 ± 2.4	-	-
	0～192hr	-	-	-	-	0.39 ± 0.09	75.4 ± 2.6	22.0 ± 1.8	97.7 ± 2.9

平均値±標準偏差 (n=4)

-：該当せず

2.6.5.13.2. イヌ

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.5.4
 動物種 (系統)： ビーグル犬
 性別(♂/♀)／動物数： ♂/4
 媒体／投与形態： 経口：0.5% w/w HPMC／懸濁液, 静脈内：40% w/v Moleculsol／溶液
 投与方法： 経口, 静脈内
 投与量 (mg/kg)： 経口：0.5, 50, 静脈内：0.1
 放射性核種： ^{14}C
 比放射能 (MBq/mg)： 2.00
 定量物質： 放射能
 定量法： LSC

投与経路		経口								静脈内			
投与量 (mg/kg)		0.5				50				0.1			
排泄経路		尿	糞	ケージ 洗液	合計	尿	糞	ケージ 洗液	合計	尿	糞	ケージ 洗液	合計
時間	0～ 6hr	1.67 ± 3.33	0.00 ± 0.00	-	-	0.00 ± 0.00	0.10 ± 0.21	-	-	0.15 ± 0.06	0.00 ± 0.00	-	-
	0～24hr	1.75 ± 3.45	61.8 ± 8.94	-	-	0.04 ± 0.08	64.0 ± 24.8	-	-	0.27 ± 0.04	3.11 ± 0.37	-	-
	0～96hr	1.82 ± 3.57	68.9 ± 7.87	-	-	0.04 ± 0.08	85.1 ± 5.98	-	-	0.39 ± 0.09	18.5 ± 3.34	-	-
	0～168hr	1.83 ± 3.58	73.2 ± 6.87	-	-	0.04 ± 0.08	85.4 ± 6.02	-	-	0.47 ± 0.15	32.4 ± 5.03	-	-
	0～192hr	1.83 ± 3.58	74.1 ± 6.87	-	-	0.04 ± 0.08	85.6 ± 6.04	-	-	0.48 ± 0.15	37.0 ± 5.32	-	-
	0～360hr	1.83 ± 3.58 #1	79.2 ± 6.00	0.65	81.6	0.07 ± 0.08 #1	86.3 ± 5.93	0.14	86.5	0.61 ± 0.23 #1	62.4 ± 7.33	0.45	63.4

平均値±標準偏差 (n=4)

-：該当せず、#1：0～336hr

2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質：デュタステリド

資料番号： 4.2.2.5.3
 動物種 (系統)： ラット (Han Wistar)
 性別 (♂/♀)／動物数： ♂/2
 媒体／投与形態： 30% w/v sulfobutyl ether β -cyclodextrin／溶液
 投与方法： 静脈内
 投与量 (mg/kg)： 1
 放射性核種： ^{14}C
 比放射能 (MBq/mg)： 2.26
 定量物質： 放射能
 定量法： LSC

4.2.2.5.5
 ビーグル犬
 ♂/3
 30% w/v sulfobutyl ether β -cyclodextrin, 40% w/v hydroxypropyl
 β -cyclodextrin, methylsulfoxide／溶液
 静脈内
 0.1
 ^{14}C
 2.14
 放射能
 LSC

資料番号		4.2.2.5.3					4.2.2.5.5					
動物種		ラット					イヌ					
排泄経路		尿	胆汁	糞	ケージ洗液	合計	尿	胆汁	糞	ケージ洗液	ケージ屑	合計
時間	0～ 5hr	1.51	6.01	0.02	-	-	-	-	-	-	-	-
	0～24hr	2.54	19.0	5.88	-	-	0.35 ± 0.10	2.57 ± 0.24	0.23 ± 0.40	-	0.01 ± 0.02	3.16 ± 0.73
	0～48hr	2.91	27.2	17.6	-	-	0.45 ± 0.02	4.78 ± 0.41	3.20 ± 1.91	-	0.02 ± 0.02	8.44 ± 1.53
	0～72hr	3.73	31.1	24.2	-	-	0.51 ± 0.03	6.35 ± 1.04	11.6 ± 5.32	-	0.08 ± 0.11	18.5 ± 6.03
	0～96hr	4.16	32.2	26.9	-	-	0.57 ± 0.04	8.20 ± 1.29	16.4 ± 5.56	-	0.08 ± 0.11	25.2 ± 6.33
	0～120hr	4.27	32.2	28.0	1.11	66.2	0.60 ± 0.03	10.2 ± 0.95	24.4 ± 11.2	-	0.14 ± 0.21	35.3 ± 11.5
	0～504hr	-	-	-	-	-	0.92 ± 0.31	24.2 ± 4.25	64.3 ± 9.55	-	0.28 ± 0.23	89.6 ± 5.27
	0～552hr	-	-	-	-	-	0.94 ± 0.35	-	65.6 ± 7.57	0.00	0.28 ± 0.23	91.0 ± 3.40

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=2～3)、-：該当せず

2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物相互作用

被験物質：デュタステリド

資料番号：	4.2.2.6.1
動物種 (系統)：	ビーグル犬
性別 (♂/♀)／動物数：	♂/4
媒体／投与形態：	40% w/w hydroxypropyl β -cyclodextrin／溶液
投与方法：	静脈内
投与量 (mg/kg)：	0.1
試料：	血清
定量物質：	デュタステリド
定量法：	HPLC/MS
試験方法：	デュタステリド単独投与およびベラパミル併用投与時の血清中デュタステリド濃度を測定した。 単独群：試験 1 日にデュタステリドの 0.1mg/kg を静脈内投与した。 併用群：試験 28 日目よりベラパミルの 5mg/kg を 3 日間経口投与し、試験 30 日目にデュタステリドの 0.1mg/kg を静脈内投与した。

投与群	単独群	ベラパミル 5mg/kg 併用群
$C_{\max}$ (ng/mL)	181 $\pm$ 19.1	184 $\pm$ 7.80
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	15421 $\pm$ 1427	17063 $\pm$ 2374
$t_{1/2}$ (hr)	39.5 $\pm$ 13.5	27.2 $\pm$ 5.10
MRT (hr)	129 $\pm$ 19.0	125 $\pm$ 28.3
CL (mL/hr/kg)	5.00 $\pm$ 0.50	5.27 $\pm$ 0.66
Vd_{ss} (mL/kg)	639 $\pm$ 72.2	643 $\pm$ 61.5

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=4)

追記：
デュタステリドの薬物動態はベラパミルの併用投与による影響を受けなかった。

2.6.5.16. 薬物動態試験：その他

実施せず