

**アプレピタント
イメンドカプセル 125mg
イメンドカプセル 80mg
イメンドカプセルセット**

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

小野薬品工業株式会社

目次

	頁
2.6.4 薬物動態試験の概要文	1
2.6.4.1 まとめ	2
2.6.4.2 分析法	4
2.6.4.3 吸収	10
2.6.4.4 分布	14
2.6.4.5 代謝	20
2.6.4.6 排泄	30
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用	32
2.6.4.8 その他の薬物動態試験	32
2.6.4.9 考察および結論	32
2.6.4.10 図表	35
2.6.5 薬物動態試験概要表	36
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表	36
2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法およびバリデーション試験	39
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収	47
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収	52
2.6.5.5 薬物動態試験：単回投与後の組織分布	61
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合	67
2.6.5.7 薬物動態試験：血球移行性	68
2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験	69
2.6.5.9 薬物動態試験：P-gp に関する試験	71
2.6.5.10 薬物動態試験：脳内移行性	74
2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo における代謝	77
2.6.5.12 薬物動態試験：In vitro における代謝	81
2.6.5.13 薬物動態試験：推定代謝経路	83
2.6.5.14 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害/誘導	84
2.6.5.15 薬物動態試験：糞尿中への排泄	86
2.6.5.16 薬物動態試験：胆汁中への排泄	88
2.6.5.17 薬物動態試験：薬物相互作用	90
2.6.5.18 薬物動態試験：その他	91

2.6.4 薬物動態試験の概要文

本項で使用した用語および略号を表 2.6.4 に示す。

表 2.6.4 用語および略号一覧

用語および略号	内容あるいは日本語名称
AUC	濃度-時間曲線下面積
BA	生物学的利用率
Caco-2	ヒト大腸腺がん細胞株
CL _p	血漿クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50%阻害濃度
KB-V1	ヒト P-糖蛋白質過剰発現多剤耐性ヒト表皮がん細胞株
Ki	阻害定数
L-758298	アプレピタントの水溶性プロドラッグ
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法
LLC-PK1	ブタ腎近位尿細管由来上皮細胞株
LSC	液体シンチレーションカウンター
NMR	核磁気共鳴スペクトル測定法
MC	メチルセルロース
MDR	多剤耐性
NK	ニューロキニン
PEG	ポリエチレングリコール
P-gp	P-糖蛋白質
R _B	血液／血漿中濃度比
RI	放射性同位元素
t _{1/2}	消失半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
Vd _{ss}	定常状態分布容積

2.6.4.1 まとめ

^3H または ^{14}C で標識したアプレピタント（以下、 ^3H -アプレピタントおよび ^{14}C -アプレピタント）を雄マウス、雌雄ラット、雄イヌおよび雄フェレットに経口あるいは静脈内投与したときの吸収、分布、代謝および排泄を検討した。また、非標識アプレピタントを雄マウス、雄ラット、雄イヌおよび雄フェレットに経口あるいは静脈内投与したときの未変化体の血漿中濃度推移について検討した。さらにヒトに ^{14}C -アプレピタントを経口投与、あるいは ^{14}C で標識した L-758298 を静脈内投与したときの代謝について検討した。

薬物動態試験に使用した動物は、毒性試験または有効性薬理試験で使用したものと同種（マウス：CD-1 系，ラット：Sprague Dawley 系，イヌ：ビーグル，フェレット）である。また、体内動態における P-gp の影響を検討するために、野生型および P-gp 欠損型の CF-1 系マウスを使用した。本薬の臨床投与経路が経口投与であることから、薬物動態試験は基本的に経口投与とした。BA を含む基本的な薬物動態パラメータを算出するために、静脈内投与試験も実施した。経口投与のための投与液は懸濁液（0.5%MC または 0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む 0.5%MC）または溶液（エタノール／プロピレングリコール／水混液）を使用し、静脈内投与の場合は溶液（エタノール／プロピレングリコール／水混液またはエタノール／PEG400／水混液）を使用した。CF-1 系マウスに経口投与したときは 20%ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン溶液に溶解した投与液を、静脈内投与したときはマウス血漿に溶解した投与液を使用した。

^3H -アプレピタントおよび ^{14}C -アプレピタントを用いた試験における放射能の測定には液体シンチレーション法を用いた。代謝物組成分析では HPLC 法により分取した画分を液体シンチレーション法で、あるいは RI 検出器を接続した HPLC 法で放射能を測定した。非標識アプレピタントを用いた試験における試料中の未変化体および代謝物濃度測定には LC/MS/MS 法を用いた。代謝物の構造推定および同定には LC/MS/MS 法、 ^1H -NMR 法および LC- ^1H -NMR 法を用いた。

アプレピタントをラットに経口投与したとき、投与後 1～6 時間に $C_{\max}$ に達し、その後時間の経過とともに消失した。イヌでは投与後 1～4 時間に $C_{\max}$ に達し、時間の経過とともに消失した。雄マウス、雄ラット、雄イヌおよび雄フェレットにアプレピタントをそれぞれ 10, 2, 2 および 1 mg/kg で経口投与したときの BA はそれぞれ 42%, 39%, 16%および 45%であった。絶食下の雄ラットにアプレピタントを経口投与後の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 2～25 mg/kg の用量範囲ではほぼ投与量に比例して増加したが、25～125 mg/kg ではさらに増加することはなかった。 $C_{\max}$ は 2～125 mg/kg の用量範囲で用量比未満の増加を示した。イヌにアプレピタントを経口投与後の $C_{\max}$ および $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量比未満の増加を示した。イヌにアプレピタントを静脈内投与後の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 0.2～0.5 mg/kg の用量範囲でほぼ投与量に比例して増加したが、2 mg/kg

投与時の AUC_{0-72h} は 0.5 mg/kg 投与時の $AUC_{0-\infty}$ と比較して 10 倍高い値を示した。

^{14}C -アプレピタントを単回経口あるいは静脈内投与したラットにおける組織中放射能濃度は、多くの組織で血漿中濃度より高い値であった。いずれの組織に移行した放射能も経口投与では 10 時間後、静脈内投与では 4 時間後までにそれぞれ最高濃度に達した後、時間とともに減少した。標的部位である脳内移行に関して、ラットおよびフェレットに投与後のアプレピタントの脳／血漿中濃度比は、それぞれ $0.05\sim 0.26$ および $0.48\sim 0.68$ であり、アプレピタントの脳内への移行が認められた。

^3H -アプレピタントのラット、イヌおよびヒト血漿蛋白に対する結合率は $0.01\sim 10 \mu\text{g/mL}$ ($0.0187\sim 18.7 \mu\text{mol/L}$) の濃度範囲で $98.9\%\sim 99.7\%$ であり、いずれの種においてもアプレピタントの蛋白結合率は高い値を示した。ヒト血漿中におけるアプレピタントの主結合蛋白はアルブミンであると考えられた。*In vitro* における ^3H -アプレピタントの雄ラット、雄イヌおよびヒトでの R_B は $0.54\sim 0.75$ であり、いずれの種においても ^3H -アプレピタントの血球移行性は低い値を示した。雄ラットに ^{14}C -アプレピタントを静脈内投与後 5 分～24 時間の放射能の R_B は $0.61\sim 0.80$ であり、*in vitro* 試験で求めた R_B とほぼ等しかったことから、血漿中代謝物の血球移行性は未変化体とほぼ同じであると考えられた。

ヒトおよびマウスの P-gp を発現する細胞を用いた *in vitro* 試験において、 ^3H -アプレピタントは P-gp の基質であると考えられた。また、P-gp 欠損型マウスを用いた検討により、アプレピタントは *in vivo* においても P-gp の基質である可能性が示唆された。アプレピタントは *in vitro* においてヒト P-gp を阻害したが、その阻害作用はシクロスポリン A およびベラパミルより弱かった。

肝ミクロソーム、初代培養肝細胞および組み換えヒト CYP を用いた検討で、5 種の極性の低い代謝物、3 種の極性の高い代謝物および 6 種の非常に極性の高い代謝物が同定された。 ^{14}C -アプレピタントの *in vitro* における代謝はラットとヒトの間で定性的に同様であった。アプレピタントは主に O-脱アルキル化されてモルホリン開環体である L-858442 および L-858443 を生成する経路と N-脱アルキル化されて脱トリアゾロン体である L-755446 を生成する経路で代謝されることが考えられた。L-755446 はさらに代謝され、多岐にわたる代謝物を生成した。*In vivo* においてアプレピタントの代謝は、主として O-脱アルキル化および N-脱アルキル化により代謝されることが考えられ、*in vitro* における結果と同様であった。

ヒトに ^{14}C -アプレピタントを経口投与あるいは ^{14}C -L-758298 を静脈内投与したときの血漿中に確認された極性の低い代謝物、極性の高い代謝物および非常に極性の高い代謝物は全てラットあるいはイヌの血漿中に検出された。

ラットにアプレピタントを反復投与したとき、単回投与したときに比べてアプレピタントの血漿中濃度は低く、また極性の高い代謝物および非常に極性の高い代謝物の比率が上昇す

る傾向が認められた。

フェレットに¹⁴C-アプレピタントを経口投与後48時間の脳中にはアプレピタントが主に認められたことから、アプレピタントの薬効には未変化体が主に寄与すると考えられた。

アプレピタントの代謝に関与する主たるヒトCYP分子種はCYP3A4であった。ヒト肝ミクロソームを用いた検討で、アプレピタントはCYP3A4特異的な反応であるミダゾラム1'および4位水酸化反応、ジルチアゼム*N*-脱メチル化反応およびテルフェナジン代謝反応を阻害し、その*K_i*値は10~21 μmol/Lであった。またアプレピタントはCYP3A4特異的な反応であるテストステロン6β位水酸化反応を阻害し、その*IC*₅₀値は2~4 μmol/Lであった。アプレピタントの代謝物であるL-755446はCYP3A4およびCYP1A2に対して弱い阻害作用を示し、その*IC*₅₀値は20~35 μmol/Lであった。

¹⁴C-アプレピタントを雄ラットに単回経口および静脈内投与したとき、放射能は糞中に53.8%~57.8%、尿中に29.5%~33.7%が排泄され、主排泄経路は胆汁を介した糞排泄であった。¹⁴C-アプレピタントを雄イヌに単回経口および静脈内投与したとき、放射能は糞中に39.1%~43.1%、尿中に37.7%~40.5%が排泄され、尿中および胆汁を介した糞中に同程度排泄された。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質 (Reference G-1, G-2, G-3, G-4, G-5, G-6, G-9, G-10, G-11, G-12, G-15, G-16, P013C1)

本試験では³H-アプレピタント、¹⁴C-アプレピタント、¹⁴C-L-758298、¹⁴C-L-755446 (アプレピタントの代謝物)、¹⁴C-L-809861 (アプレピタントの代謝物) および非標識アプレピタントを用いた。これらの化合物はいずれも[REDACTED]で合成したものをを用いた。³H-アプレピタント、¹⁴C-アプレピタント、¹⁴C-L-758298、¹⁴C-L-755446 および¹⁴C-L-809861の比放射能はそれぞれ5.35~11.8 mCi/mg, 0.2872~29.83 μCi/mg, 0.888 μCi/mg, 16.3 μCi/mg および38.56 μCi/mgであり、いずれも放射化学的純度は98%以上であった。

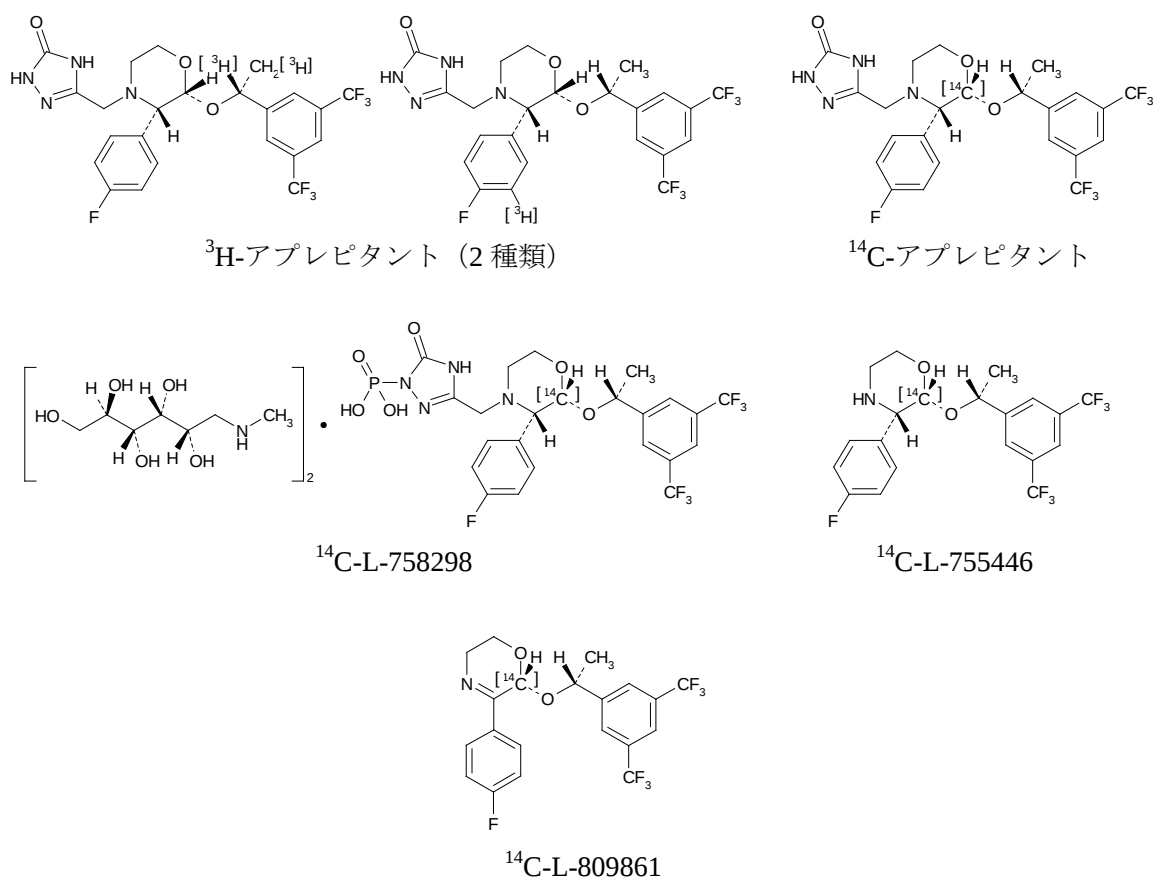


図 2.6.4.2.1 ^3H -アプレピタント, ^{14}C -アプレピタント, ^{14}C -L-758298, ^{14}C -L-755446 および ^{14}C -L-809861 の構造式

2.6.4.2.2 標識化合物の分析法

(Reference G-1, G-4, G-5, G-6, G-9, G-10, G-11, G-12, G-15, G-16, P013C1)

^3H -アプレピタントおよび ^{14}C -アプレピタントを用いた試験における放射能の測定には液体シンチレーション法を用いた。生体試料中放射能の代謝物組成分析では HPLC 法により分取した画分を液体シンチレーション法で、あるいは RI 検出器を接続した HPLC 法で放射能を測定した。

2.6.4.2.3 非標識化合物の分析法

2.6.4.2.3.1 薬物動態試験における分析法 (Reference G-1, G-2, G-3, G-10, G-12, G-15)

薬物動態試験におけるアプレピタントの動物生体試料中濃度測定法を表 2.6.4.2.3.1-1 に示した。薬物動態試験では、マウス、ラット、イヌおよびフェレット血漿中アプレピタント、マウスおよびラット血漿中代謝物、マウスおよびラット脳ホモジネート中アプレピタントの濃度を LC/MS/MS により測定した。

表 2.6.4.2.3.1-1 生体試料中濃度測定法

動物種		マウス	マウス	マウス	マウス
試料		血漿	血漿	血漿	脳ホモジネート
試料の使用量		0.1 mL	-	0.1 mL	-
測定対象物質		アプレピタント	アプレピタント, L-829617, L-829615, L-809771, L-825678, L-755446, L-809861	アプレピタント	アプレピタント
前処理法		固相抽出	蛋白沈殿	蛋白沈殿+固相抽出	蛋白沈殿+固相抽出
内標準物質		L-752611	L-742694	L-742694	L-742694
分析方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限 (LLOQ)		2.5 ng/mL	10, 10, 100, 2.5, 2.5, 10, 10 ng/mL	5 あるいは 10 ng/mL	1 ng/mL
定量範囲 (検量線の種類)		2.5～10000 ng/mL	-	-	-
		(Power fit regression)	-	(Power fit regression)	(Power fit regression)
検量線	真度	-	-	-	-
	精度	-	-	-	-
実施施設					
Reference		G-2	G-10	G-15	G-15

- : 実施せず.

表 2.6.4.2.3.1-1 生体試料中濃度測定法（続き）

動物種		ラット	ラット	ラット（雄）	ラット（雌）
試料		血漿	血漿	血漿	血漿
試料の使用量		0.1 mL	0.2 mL	-	-
測定対象物質		アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント, L-829617, L-829615, L-809771, L-825678, L-755446, L-809861	アプレピタント, L-829617, L-829615, L-809771, L-825678, L-755446, L-809861
前処理法		蛋白沈殿	固相抽出	蛋白沈殿	蛋白沈殿
内標準物質		L-747995	L-752611	L-742694	L-742694
分析方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限（LLOQ）		0.5 ng/mL	1.3 ng/mL	2.5, 2.5, 10, 2.5, 2.5, 2.5, 2.5 ng/mL	2.5, 2.5, 25, 2.5, 2.5, 2.5, 2.5 ng/mL
定量範囲 （検量線の種類）		0.5～25000 ng/mL	1.3～5000 ng/mL	-	-
		(Power fit regression)	(Power fit regression)	-	-
検量線	真度	±8%以内	±14%以内	-	-
	精度	14%以下	12%以下	-	-
実施施設					
Reference		G-1, Appendix 6	G-1, Appendix 7	G-10	G-10

-：実施せず。

真度＝（検量線試料の再帰値－理論値）／理論値×100

精度＝ 検量線試料のピーク面積比の標準偏差／検量線試料のピーク面積比の平均値×100

表 2.6.4.2.3.1-1 生体試料中濃度測定法（続き）

動物種		ラット	ラット	イヌ	イヌ
試料		血漿	脳ホモジネート	血漿	血漿
試料の使用量		0.2 mL	2 mL（脳/水=1:3）	0.1 mL	0.5 mL
測定対象物質		アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント
前処理法		固相抽出	蛋白沈殿+固相抽出	蛋白沈殿	固相抽出
内標準物質		L-752611	L-752611	L-747995	L-752611
分析方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限（LLOQ）		1.25 ng/mL	1 ng/g	2.5 ng/mL	1.0 ng/mL
定量範囲 （検量線の種類）		-	-	2.5～25000 ng/mL	1.0～2000 ng/mL
		(Power fit regression)	(Power fit regression)	(Power fit regression)	(Power fit regression)
検量線	真度	-	-	±10%以内	±11%以内
	精度	-	-	20%以下	12%以下
実施施設					
Reference		G-12	G-12	G-1, Appendix 6	G-1, Appendix 7

-：実施せず。

真度＝（検量線試料の再帰値－理論値）／理論値×100

精度＝ 検量線試料のピーク面積比の標準偏差／検量線試料のピーク面積比の平均値×100

表 2.6.4.2.3.1-1 生体試料中濃度測定法（続き）

動物種		フェレット
試料		血漿
試料の使用量		0.2 mL
測定対象物質		アプレピタント
前処理法		固相抽出
内標準物質		L-752611
分析方法		LC/MS/MS
定量下限（LLOQ）		1.25 ng/mL
定量範囲 （検量線の種類）		1.25～5000 ng/mL
		（Power fit regression）
検量線	真度	-
	精度	-
実施施設		
Reference		G-3

-：実施せず。

2.6.4.2.3.2 トキシコキネティック試験における分析法 (Varidation No. SABAM-57)

トキシコキネティック試験では、マウス、ラット、ウサギおよびイヌ血漿中アプレピタント、ラット乳汁中アプレピタントの濃度を LC/MS/MS により測定した。また、バリデーション試験として特異性、再現性、回収率を確認し、測定法の信頼性を保証した（薬物動態試験概要表 2.6.5.2.2 項 参照）。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 マウスにアプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与後の血漿中アプレピタント濃度 (Reference G-2)

絶食下の雄マウスにアプレピタントを 10 mg/kg で単回経口投与したとき、血漿中アプレピタント濃度は、投与後 4 時間に C_{max} に達し、その後消失した。雄マウスにアプレピタントを 2 mg/kg で単回静脈内投与したときの CL_p は 4.9 mL/min/kg, Vd_{ss} は 1.2 L/kg, $t_{1/2}$ は 2.6 時間であった。雄マウスに 10 mg/kg で単回経口投与したときの BA は 42.4% であった。

2.6.4.3.2 ラットにアプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与後の血漿中アプレピタント濃度 (Reference G-1)

絶食下の雄ラットにアプレピタントを 2, 5, 25 および 125 mg/kg で単回経口投与したとき、血漿中アプレピタント濃度は、投与後 1~6 時間に C_{max} に達し、その後消失した。絶食下の雄ラットに 0.2, 2 および 5 mg/kg で単回静脈内投与したとき、 CL_p , Vd_{ss} および $t_{1/2}$ はそれぞれ 12.7~17.6 mL/min/kg, 2.5~3.2 L/kg および 2.4~3.2 時間であった。絶食下の雄ラットに 2 および 5 mg/kg で経口投与したとき、BA はそれぞれ 39% および 46% であった。

絶食下の雄ラットにアプレピタントを経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ は 2~25 mg/kg の用量範囲においてはほぼ投与量に比例して増加したが、25~125 mg/kg においてはさらに増加することとはなかった。 C_{max} は 2~125 mg/kg の用量範囲で用量比未満の増加を示した。絶食下の雄ラットにアプレピタントを静脈内投与したとき、AUC は 0.2~5 mg/kg の用量範囲でほぼ投与量に比例して増加した。

表 2.6.4.3.2-1 絶食下の雄ラットにアプレピタントを単回経口投与後の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ (Reference G-1)

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (range) (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	BA [‡] (%)
2	232 ± 53	1～2	1026 ± 243	39
5	392 ± 89	2	2927 ± 748	46
25	1386 ± 514	2～6	14332 ± 11568	—
125	1616 ± 426	1～4	11919 ± 3606	—

データ (t_{max} および BA を除く) は 4 例の平均値 ± 標準偏差を示した。

定量下限は 1.3 ng/mL であった。

[‡] BA = (経口投与後の AUC_{0-∞} の平均値 / 静脈内投与後の AUC_{0-∞} の平均値) × (静脈内投与量 / 経口投与量) × 100

表 2.6.4.3.2-2 絶食下の雄ラットにアプレピタントを単回静脈内投与後の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ (Reference G-1)

投与量 (mg/kg)	t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L/kg)	CL _p (mL/min/kg)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
0.2	2.7 ± 0.4	3.2 ± 0.5	17.6 ± 5.3	201 ± 52
2	3.2 ± 0.4	2.8 ± 0.1	12.7 ± 1.7	2658 ± 335
5	2.4 ± 0.4	2.5 ± 0.2	13.4 ± 2.6	6377 ± 1242

データは 3 例 (5 mg/kg 投与時) または 4 例 (0.2 および 2 mg/kg 投与時) の平均値 ± 標準偏差を示した。

定量下限は 2 mg/kg 投与時で 0.5 ng/mL, 0.2 および 5 mg/kg 投与時で 1.3 ng/mL であった。

t_{1/2} は消失終末相を直線回帰して算出した。

2.6.4.3.3 イヌにアプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与後の血漿中アプレピタント濃度 (Reference G-1)

絶食下の雄イヌにアプレピタントを 2 および 32 mg/kg で単回経口投与したとき、血漿中アプレピタント濃度は投与後 1～4 時間に C_{max} に達し、その後消失した。雄イヌにアプレピタントを 0.2, 0.5 および 2 mg/kg で単回静脈内投与したとき、CL_p は 0.9～2.6 mL/min/kg, Vd_{ss} は 0.9～1.1 L/kg, t_{1/2} (2 mg/kg は除く) は 5.7～7.3 時間であった。雄イヌに 2 mg/kg で単回経口投与したとき、BA は 16% であった。

雄イヌにアプレピタントを 2 および 32 mg/kg で単回経口投与したとき、C_{max} および AUC_{0-72h} は用量比未満の増加を示した。雄イヌにアプレピタントを静脈内投与したとき、AUC_{0-∞} は 0.2～0.5 mg/kg の用量範囲では投与量にほぼ比例して増加した。一方、2 mg/kg 投与時の AUC_{0-72h} は 0.5 mg/kg 投与時の AUC_{0-∞} に対して 10 倍高い値を示し、非線形性が認められた。

表 2.6.4.3.3-1 絶食下の雄イヌにアプレピタントを単回経口投与後の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ (Reference G-1)

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (range) (h)	AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	BA [†] (%)
2	485±77	1~2	5869±655	16
32	1464±764	4	27913±19723	—

データ (t_{max} および BA を除く) は 3 例の平均値±標準偏差を示した。

定量下限は 1.0 ng/mL であった。

[†] BA = (経口投与後の AUC_{0-72h} の平均値 / 静脈内投与後の AUC_{0-72h} の平均値) × (静脈内投与量 / 経口投与量) × 100

表 2.6.4.3.3-2 絶食下の雄イヌにアプレピタントを単回静脈内投与後の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ (Reference G-1)

投与量 (mg/kg)	t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L/kg)	CL _p (mL/min/kg)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
0.2	5.7±1.4	1.0±0.3	2.6±0.2	1266±95
0.5	7.3±2.6	1.1±0.1	2.3±0.7	3786±1117
2	NC	0.9±0.1	0.9±0.2	37613±8037 [†]

データは 3 例の平均値±標準偏差を示した。

定量下限は、0.2 および 0.5 mg/kg 投与時は 1.0 ng/mL, 2 mg/kg 投与時は 2.5 ng/mL であった。

t_{1/2} は消失終末相を直線回帰して算出した。

NC : 算出不能。

[†] t_{1/2} を算出できなかったため、投与後 72 時間までの AUC を算出した。

2.6.4.3.4 フェレットにアプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与後の血漿中アプレピタント濃度 (Reference G-3)

非絶食下の雄フェレットにアプレピタントを 1 mg/kg で単回経口投与したとき、血漿中アプレピタント濃度は投与後 3.3 時間で C_{max} に達し、その後消失した。雄フェレットにアプレピタントを 0.5 mg/kg で単回静脈内投与したとき、CL_p は 1.5 mL/min/kg, Vd_{ss} は 1.3 L/kg, t_{1/2} は 9.7 時間であった。雄フェレットに 1 mg/kg で単回経口投与したとき、BA は 45.4% であった。

表 2.6.4.3.4-1 非絶食下の雄フェレットにアプレピタントを単回経口投与後の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ (Reference G-3)

投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	BA [‡] (%)
1	326.7±69.2	3.3±1.2	5150.7±1660.2	45.4±11.3

データは3例の平均値±標準偏差を示した。

定量下限は 1.25 ng/mL であった。

[‡] BA = (経口投与後の AUC_{0-∞} / 静脈内投与後の AUC_{0-∞}) × (静脈内投与量 / 経口投与量) × 100

表 2.6.4.3.4-2 非絶食下の雄フェレットにアプレピタントを単回静脈内投与後の血漿中アプレピタントの薬物動態パラメータ (Reference G-3)

投与量 (mg/kg)	t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L/kg)	CL _p (mL/min/kg)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
0.5	9.7±0.9	1.3±0.1	1.5±0.1	5619.4±448.9

データは3例の平均値±標準偏差を示した。

定量下限は 1.25 ng/mL であった。

t_{1/2} は投与後 48～72 時間の血漿中濃度から算出した。

2.6.4.3.5 ラットにアプレピタントを反復経口投与後の血漿中アプレピタント濃度 (試験番号 TT #97-036-0 および TT #00-001-0, -1)

雌雄ラットにアプレピタントを 5～750 mg/kg で 1 日 2 回反復経口投与したときの投与第 4 週の血漿中アプレピタント濃度の測定をトキシコキネティクス試験にて実施し、試験結果を 2.6.5.4 にまとめた。

用量の増加に伴って C_{max} および AUC_{0-24h} は増加したが、その増加幅は用量比よりも小さかった。いずれの用量においても雄に比べて雌では C_{max} および AUC_{0-24h} が高かった。反復投与の影響を評価するために、同一処方で単回投与したときの薬物動態と比較した。雄および雌ラットにアプレピタントを 125 mg/kg (処方 M^{*)}) で単回経口投与後の AUC_{0-24h} はそれぞれ 11.5 および 26.2 μg·h/mL, 1 日 2 回 4 週間反復経口投与後の AUC_{0-24h} は 5.28 および 19.0 μg·h/mL であった。

^{*)} 平均粒子径約 1 μm の本薬を 0.5% メチルセルロース / 0.02% ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁

2.6.4.3.6 イヌにアプレピタントを反復経口投与後の血漿中アプレピタント濃度 (試験番号 TT #95-041-0, TT #97-614-0 および TT #98-127-0)

雌雄イヌにアプレピタントを 2～128 mg/kg で 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回反復経口投与したときの投与第 1 日, 13 週あるいは 26 週の血漿中アプレピタント濃度の測定をトキシコキネ

ティックス試験にて実施し、試験結果を 2.6.5.4 にまとめた。

用量の増加に伴って C_{max} および AUC_{0-24h} は増加したが、その増加幅は用量比よりも小さかった。また、いずれの用量においても顕著な性差は認められなかった。投与第 1 日に比べて 13 週あるいは 26 週では AUC_{0-24h} は 1～6 倍高くなり、蓄積性が認められた。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラットに ^{14}C -アプレピタントを単回経口投与後の組織中放射能濃度（試験番号 Y-AG002）

絶食下の雄ラットに ^{14}C -アプレピタントを 5 mg/kg で単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は約半数の組織で投与後 4 時間に最高濃度を示した後、時間の経過とともに消失した。中枢神経系（大脳、小脳、延髄および脊髄）における組織／血漿中放射能濃度比の最高値は 1.29～2.03 であった。血漿中放射能の $t_{1/2}$ は 15 時間であり、中枢神経系（大脳、小脳、延髄および脊髄）の放射能も同程度の $t_{1/2}$ （13～14 時間）で減少した。その他、全ての組織中放射能も血漿と同程度の $t_{1/2}$ （8.9～29 時間）で減少した。

2.6.4.4.2 ラットに ^{14}C -アプレピタントを単回静脈内投与後の組織中放射能濃度（Reference G-4）

絶食下の雄ラットに ^{14}C -アプレピタントを 2 mg/kg で単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度は全ての組織で投与後 5 分～4 時間に最高濃度を示した後、時間の経過とともに消失した。比較的放射能濃度が高い副腎、肝臓、肺および心臓は投与後 5 分で最高値を示し、それぞれ 15.8, 13.0, 12.0 および $11.6 \mu g \text{ eq. of aprepitant/g}$ であった。本薬の作用部位である脳内の放射能濃度は投与後 5 分で血液中濃度の約 17%であり、アプレピタントは血液脳関門を透過することが明らかとなった。

表 2.6.4.4.1-1 絶食下の雄ラットに¹⁴C-アプレピタントを 5 mg/kgで単回経口投与後の組織中放射能濃度（試験番号YAG002）

組織	組織中放射能濃度 (ng eq. of aprepitant/g or mL)					
	30 分	4 時間	10 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血 漿	141 ± 4	666 ± 101	523 ± 81	186 ± 1	59.9 ± 6.1	30.5 ± 6.2
血 液	114 ± 6	531 ± 77	415 ± 86	175 ± 4	69.7 ± 6.5	42.7 ± 18.3
大 脳	41.7 ± 5.9	589 ± 156	678 ± 48	242 ± 26	73.2 ± 12.9	25.3 ± 9.2
小 脳	42.5 ± 4.6	519 ± 168	671 ± 79	240 ± 35	69.1 ± 13.3	26.2 ± 6.7
延 髄	38.7 ± 7.7	696 ± 143	830 ± 39	330 ± 31	90.4 ± 17.5	35.2 ± 8.6
脊 髄	31.0 ± 5.6	704 ± 127	1060 ± 230	377 ± 36	103 ± 19	53.7 ± 33.1
下 垂 体	1470 ± 960	18400 ± 24900	11800 ± 17300	1560 ± 900	138 ± 76	104 ± 7
眼 球	46.2 ± 4.4	460 ± 81	433 ± 64	137 ± 9	45.0 ± 9.0	21.7 ± 4.4
ハ ー ダ ー 氏 腺	140 ± 10	5640 ± 1070	7990 ± 1440	3960 ± 490	1020 ± 80	326 ± 98
甲 状 腺	660 ± 153	5160 ± 4600	5260 ± 1670	1060 ± 210	278 ± 38	169 ± 24
気 管	107 ± 20	1090 ± 210	1510 ± 70	314 ± 47	96.3 ± 16.9	48.5 ± 24.9
顎 下 腺	399 ± 24	4960 ± 1300	3000 ± 220	756 ± 31	220 ± 37	98.3 ± 20.5
胸 腺	113 ± 25	2060 ± 370	1840 ± 180	450 ± 28	172 ± 17	94.2 ± 2.1
食 道	17900 ± 28600	1430 ± 150	1090 ± 70	291 ± 9	90.5 ± 12.9	41.2 ± 8.5
心 臓	606 ± 61	3550 ± 1120	2470 ± 160	656 ± 60	203 ± 36	88.5 ± 18.8
肺	955 ± 87	4190 ± 360	3410 ± 270	747 ± 21	228 ± 44	105 ± 27
肝 臓	7110 ± 410	14700 ± 3300	9170 ± 970	2610 ± 90	1110 ± 190	601 ± 115
腎 臓	876 ± 76	5590 ± 1450	3710 ± 140	1080 ± 40	338 ± 58	165 ± 38
副 腎	1460 ± 100	9830 ± 1610	6590 ± 1080	1530 ± 90	461 ± 38	236 ± 42
脾 臓	383 ± 21	2550 ± 410	2020 ± 160	725 ± 88	348 ± 38	233 ± 19
膵 臓	639 ± 343	5620 ± 1630	3530 ± 490	953 ± 79	278 ± 63	107 ± 23

データは各時点 3 例の平均値±標準偏差を示した。

表 2.6.4.4.1-1 絶食下の雄ラットに¹⁴C-アプレピタントを 5 mg/kgで単回経口投与後の組織中放射能濃度（試験番号YAG002）（続き）

組織	組織中放射能濃度 (ng eq. of aprepitant/g or mL)					
	30 分	4 時間	10 時間	24 時間	48 時間	72 時間
白 色 脂 肪	102 ± 25	2870 ± 310	3680 ± 740	2550 ± 260	856 ± 60	352 ± 117
褐 色 脂 肪	238 ± 38	5550 ± 1620	5780 ± 850	1630 ± 40	481 ± 45	227 ± 58
骨 格 筋	89.5 ± 9.6	1770 ± 550	1470 ± 130	300 ± 35	83.9 ± 12.3	34.1 ± 10.5
大 腿 骨	21.3 ± 20.4	408 ± 188	218 ± 196	56.3 ± 35.9	28.4 ± 7.4	11.8 ± 10.4
骨 髄	536 ± 118	5100 ± 740	2710 ± 660	648 ± 13	207 ± 18	119 ± 11
皮 膚	74.5 ± 10.7	1170 ± 200	1090 ± 260	279 ± 31	100 ± 17	50.2 ± 13.0
大 動 脈	784 ± 588	2300 ± 1650	2690 ± 830	341 ± 93	100 ± 30	26.2 ± 22.7
リンパ節 （腸間膜）	702 ± 388	3060 ± 520	2370 ± 250	708 ± 11	278 ± 52	162 ± 26
精 巣	22.6 ± 3.6	543 ± 103	843 ± 88	397 ± 32	101 ± 19	37.1 ± 12.4
精 巣 上 体	37.2 ± 4.4	1070 ± 120	1730 ± 150	904 ± 7	223 ± 1	84.1 ± 22.6
前 立 腺	117 ± 14	3220 ± 370	3270 ± 510	873 ± 153	266 ± 45	151 ± 73
精 囊	55.2 ± 5.9	1060 ± 250	638 ± 96	250 ± 9	88.9 ± 18.4	38.1 ± 22.4
胃	47800 ± 43900	4130 ± 1070	1740 ± 40	481 ± 70	174 ± 28	70.6 ± 16.9
十 二 指 腸	26700 ± 13300	4240 ± 1360	2530 ± 530	736 ± 103	190 ± 30	76.7 ± 19.8
小 腸	20600 ± 4300	13800 ± 1900	3020 ± 520	1180 ± 140	264 ± 49	96.9 ± 30.7
盲 腸	242 ± 33	9690 ± 6740	15900 ± 7000	1140 ± 310	272 ± 102	91.8 ± 33.9
大 腸	229 ± 89	3180 ± 1530	7970 ± 880	740 ± 192	171 ± 17	67.8 ± 13.5
膀 胱	149 ± 54	2130 ± 880	4920 ± 3420	1550 ± 440	705 ± 250	1040 ± 220

データは各時点 3 例の平均値±標準偏差を示した。

表 2.6.4.4.2-1 絶食下の雄ラットに¹⁴C-アプレピタントを 2 mg/kgで単回静脈内投与後の組織中放射能濃度 (Reference G-4)

組織	組織中放射能濃度 (μ g eq. of aprepitant/g)			
	5 分	30 分	4 時間	24 時間
血 漿	1.18 ± 0.148	0.768 ± 0.083	0.697 ± 0.030	0.120 ± 0.006
血 液	0.807 ± 0.101	0.501 ± 0.026	0.422 ± 0.011	0.096 ± 0.003
脳	0.136 ± 0.019	0.242 ± 0.013	0.471 ± 0.008	0.151 ± 0.019
下 垂 体	4.09 ± 1.99	4.09 ± 1.65	2.29 ± 0.361	0.304 ± 0.062
眼 球	0.441 ± 0.121	0.355 ± 0.038	0.265 ± 0.016	0.052 ± 0.026
甲状腺／副甲状腺	9.26 ± 2.59	3.65 ± 0.222	2.39 ± 0.228	0.534 ± 0.086
リンパ節 (頸部)	0.734 ± 0.172	1.40 ± 0.178	1.45 ± 0.131	0.312 ± 0.029
胸 腺	1.14 ± 0.148	1.34 ± 0.035	1.50 ± 0.089	0.262 ± 0.037
心 臓	11.6 ± 2.71	4.79 ± 0.689	2.29 ± 0.211	0.421 ± 0.121
肺	12.0 ± 2.36	4.18 ± 0.308	3.51 ± 0.166	0.625 ± 0.050
肝 臓	13.0 ± 1.81	11.4 ± 0.162	9.15 ± 0.521	1.55 ± 0.225
腎 臓	7.17 ± 0.575	5.07 ± 0.214	3.10 ± 0.308	0.618 ± 0.123
副 腎	15.8 ± 4.65	7.88 ± 0.652	4.07 ± 0.370	0.637 ± 0.309
脾 臓	2.39 ± 0.382	2.10 ± 0.081	1.50 ± 0.080	0.386 ± 0.040
膵 臓	4.12 ± 0.451	5.05 ± 0.345	2.98 ± 0.230	0.479 ± 0.045
脂 肪	0.286 ± 0.015	0.910 ± 0.021	2.18 ± 0.268	1.59 ± 0.071

データは各時点 3 例の平均値±標準偏差を示した。

表 2.6.4.4.2-1 絶食下の雄ラットに¹⁴C-アプレピタントを 2 mg/kgで単回静脈内投与後の組織中放射能濃度 (Reference G-4) (続き)

組織	組織中放射能濃度 (μg eq. of aprepitant/g)			
	5 分	30 分	4 時間	24 時間
筋 肉	1.62 ± 0.358	1.77 ± 0.240	1.22 ± 0.086	0.160 ± 0.015
大 腿 骨	0.857 ± 0.047	0.884 ± 0.044	0.658 ± 0.084	0.115 ± 0.014
骨 髄	1.48 ± 0.119	2.01 ± 0.037	1.35 ± 0.125	0.269 ± 0.005
皮 膚	0.348 ± 0.069	0.679 ± 0.101	0.871 ± 0.130	0.185 ± 0.012
リンパ節(腸間膜)	0.718 ± 0.138	1.24 ± 0.129	1.38 ± 0.149	0.446 ± 0.094
精 巣	0.071 ± 0.003	0.122 ± 0.005	0.430 ± 0.012	0.216 ± 0.022
前 立 腺	0.654 ± 0.100	1.22 ± 0.207	1.88 ± 0.350	0.351 ± 0.033
胃	2.10 ± 0.117	2.39 ± 0.121	1.68 ± 0.178	0.281 ± 0.021
小 腸	1.50 ± 0.126	2.41 ± 0.211	3.72 ± 0.550	0.460 ± 0.035
大 腸	0.853 ± 0.047	1.43 ± 0.106	1.54 ± 0.166	0.415 ± 0.012
膀 胱	0.504 ± 0.038	0.790 ± 0.038	1.44 ± 0.572	0.679 ± 0.072
胃 内 容 物 *	0.004 ± 0.006	0.071 ± 0.060	0.127 ± 0.030	0.036 ± 0.046
小腸内容物*	0.168 ± 0.046	1.18 ± 0.578	3.07 ± 0.588	0.444 ± 0.065
大腸内容物*	0.010 ± 0.009	0.031 ± 0.018	0.188 ± 0.091	0.474 ± 0.114
屍 骸	1.60 ± 0.046	NS	NS	0.261 ± 0.076

データは各時点 3 例の平均値±標準偏差を示した。

NS : サンプルなし。

*洗液を含む

2.6.4.4.3 蛋白結合性 (*in vitro*) (Reference G-1)

³H-アプレピタントとラット、イヌおよびヒト血漿蛋白との結合性を限外濾過法により検討した。0.01～10 μ g/mL での蛋白結合率はラット、イヌおよびヒト血漿蛋白でそれぞれ 98.9%～99.0%, 99.1%～99.4% および 99.6%～99.7% であり、³H-アプレピタントはいずれの種の血漿蛋白に対しても強い結合性を示した。また、いずれの種においても ³H-アプレピタント濃度の増加に伴う蛋白結合率の変化は認められなかった。

表 2.6.4.4.3-1 各種血漿中での ³H-アプレピタントの蛋白結合率 (Reference G-1)

試料	蛋白結合率 (%)			
	0.01 μ g/mL	0.1 μ g/mL	1 μ g/mL	10 μ g/mL
ラット血漿	99.0 $\pm$ 0.1	99.0 $\pm$ 0.1	98.9 $\pm$ 0.1	99.0 $\pm$ 0.1
イヌ血漿	99.4 $\pm$ 0.1	99.4 $\pm$ 0.1	99.1 $\pm$ 0.4	99.3 $\pm$ 0.1
ヒト血漿	99.7 $\pm$ 0.1	99.7 $\pm$ 0.1	99.6 $\pm$ 0.1	99.6 $\pm$ 0.1

データは各濃度 3 例の平均値 $\pm$ 標準偏差を示した。

2.6.4.4.4 血球移行性 (*in vitro*) (Reference G-1)

³H-アプレピタントのラット、イヌおよびヒトにおける R_B は、0.01～10 μ g/mL でそれぞれ 0.73～0.75, 0.54～0.55 および 0.61～0.62 であり、いずれの種においても ³H-アプレピタントの血球移行性は低かった。また、いずれの種においても ³H-アプレピタント濃度の増加に伴う R_B の変化は認められなかった。

表 2.6.4.4.4-1 各種血液中での ³H-アプレピタントの R_B (Reference G-1)

試料	R_B			
	0.01 μ g/mL	0.1 μ g/mL	1 μ g/mL	10 μ g/mL
ラット血液	0.73 $\pm$ 0.02	0.73 $\pm$ 0.01	0.75 $\pm$ 0.01	0.74 $\pm$ 0.01
イヌ血液	0.55 $\pm$ 0.01	0.54 $\pm$ 0.01	0.54 $\pm$ 0.01	0.55 $\pm$ 0.01
ヒト血液	0.62 $\pm$ 0.01	0.62 $\pm$ 0.02	0.61 $\pm$ 0.01	0.61 $\pm$ 0.01

データは各濃度 3 例の平均値 $\pm$ 標準偏差を示した。

2.6.4.4.5 胎盤通過性

アプレピタントの胎盤通過性は毒性試験 (2.6.6.6.6, 2.6.6.6.10 および 2.6.6.6.12 項 参照) の項に記載した。

2.6.4.4.6 乳汁移行性

アプレピタントの乳汁移行性は毒性試験 (2.6.6.6.7 および 2.6.6.6.10 項 参照) の項に記

載した。

2.6.4.4.7 アプレピタントの P-gp 基質および P-gp 阻害剤としての評価 (Reference G-15, G-16)

In vitro 試験 (Caco-2 細胞, ヒト *MDR1* を形質導入した LLC-PK1 細胞株の L-MDR1 細胞, マウス *mdr1a* を形質導入した LLC-PK1 細胞株の L-*mdr1a* 細胞, ヒト P-gp を過剰発現させた細胞株の KB-V1 細胞) より, ^3H -アプレピタントは P-gp の基質であった。Caco-2 細胞を用いた試験において, ^3H -ビンブラスチン ($1\text{ }\mu\text{mol/L}$) の輸送に対し, P-gp 阻害剤として知られているシクロスポリン A ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$ で 87% の阻害率) およびベラパミル ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$ で 60% の阻害率) と比較し, アプレピタントの阻害作用 ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$ で 36% の阻害率) は弱かった。KB-V1 細胞を用いた試験では, ^3H -ビンブラスチンの細胞内取り込み量に対し, アプレピタント (2 および $10\text{ }\mu\text{mol/L}$) は阻害作用をほとんど示さなかった。

CF-1 マウスの野生型 (*mdr1a* +/+) および P-gp 欠損型 (*mdr1a* -/-) に, アプレピタントを経口投与 (5 mg/kg) または静脈内投与 (2.35 mg/kg) したとき, アプレピタントの血漿中薬物動態パラメータに差はほとんどなかった。しかしながら, P-gp 欠損型マウスにおけるアプレピタントの脳 AUC/血漿 AUC 比は, 野生型マウスに対して経口投与で約 19 倍, 静脈内投与で約 13 倍それぞれ高かったことから, アプレピタントはマウス P-gp の基質であることが示唆された。

2.6.4.4.8 ラットにおけるアプレピタントの脳内移行 (Reference G-12)

絶食下の雄ラットに ^3H -アプレピタントを 2 mg/kg で単回静脈内および単回経口投与したとき, 投与後 5 分～4 時間におけるアプレピタントの脳/血漿中濃度比は, 経口投与後では 0.05～0.20, 静脈内投与後では 0.17～0.26 であった。

2.6.4.4.9 フェレットにおけるアプレピタントの脳内移行 (Reference G-12)

非絶食下の雄フェレットに ^{14}C -アプレピタントを 3 mg/kg で単回経口投与したとき, 投与後 24 および 48 時間におけるアプレピタントの脳/血漿中濃度比は 0.48～0.68 であった。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro* における検討 (Reference G-6, G-9)

In vitro 代謝試験において同定された主な代謝物の構造を図 2.6.4.5.1-1 に示した。

ラットおよびヒトの肝ミクロソームおよび初代培養肝細胞を用いて ^{14}C -アプレピタントの代謝試験を実施した結果, ラットとヒトではほぼ同じ代謝物が生成した。アプレピタントを基

質としたとき、脱トリアズロン体である L-755446 および L-755446 のイミン誘導体である L-809861 の 2 種の代謝物が生成したが、その生成量はわずかであった。さらに下流の代謝経路を明らかにするために、アプレピタントに比べ代謝的に不安定であったこれら 2 種の代謝物も基質として使用した。

肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた検討よりアプレピタントの主要代謝物として、極性の低い代謝物が 5 種 (L-755446, L-809861, L-829674, L-825678 および L-809771)、極性の高い代謝物が 3 種 (L-829615, L-829617, および L-324261)、非常に極性の高い代謝物が 4 種 (L-596064, L-872939, L-294569 および L-872712) 認められた。

4 種の非常に極性の高い代謝物は L-755446 を基質として用いたときに生成し、ビストリフルオロメチルフェニル骨格の脱離およびモルホリン環の分解が共通して認められた。これらの代謝物の存在から、L-755446 の O-脱アルキル化が早期に起こり、モルホリンの開環により 4-フルオロフェニルを含む低分子量誘導体が生成する経路が存在すると考えられた。

組換えヒト CYP3A4, CYP1A2 または CYP2C19 を発現する Sf21 細胞と ^{14}C -アプレピタントとのインキュベーションにより、非常に極性の高い代謝物である L-858442 および L-858443 が認められた。これらは低分子量のモルホリン開環体であったが N-脱アルキル化は受けていなかったため、L-755446 のみならずアプレピタントもまた O-脱アルキル化により代謝されることが考えられた。In vitro 代謝試験において、アプレピタントは主に N-脱アルキル化および O-脱アルキル化により代謝された。

酸化代謝物に加え、数種の抱合代謝物が in vitro 試験で認められた。ラットおよびヒト初代培養肝細胞を用いた試験で少なくとも 4 種のグルクロン酸抱合体 (L-755446 の水酸化体のグルクロン酸抱合体, L-863668, L-863665 および L-863908) が認められた。上記 4 種のグルクロン酸抱合体のうち、3 種はモルホリン開環誘導体であった。しかし、これらの抱合体のグルクロン酸部分を除いた構造は in vitro 試験および生体試料 (血漿, 尿, 胆汁または糞) のいずれにおいても検出されていない。

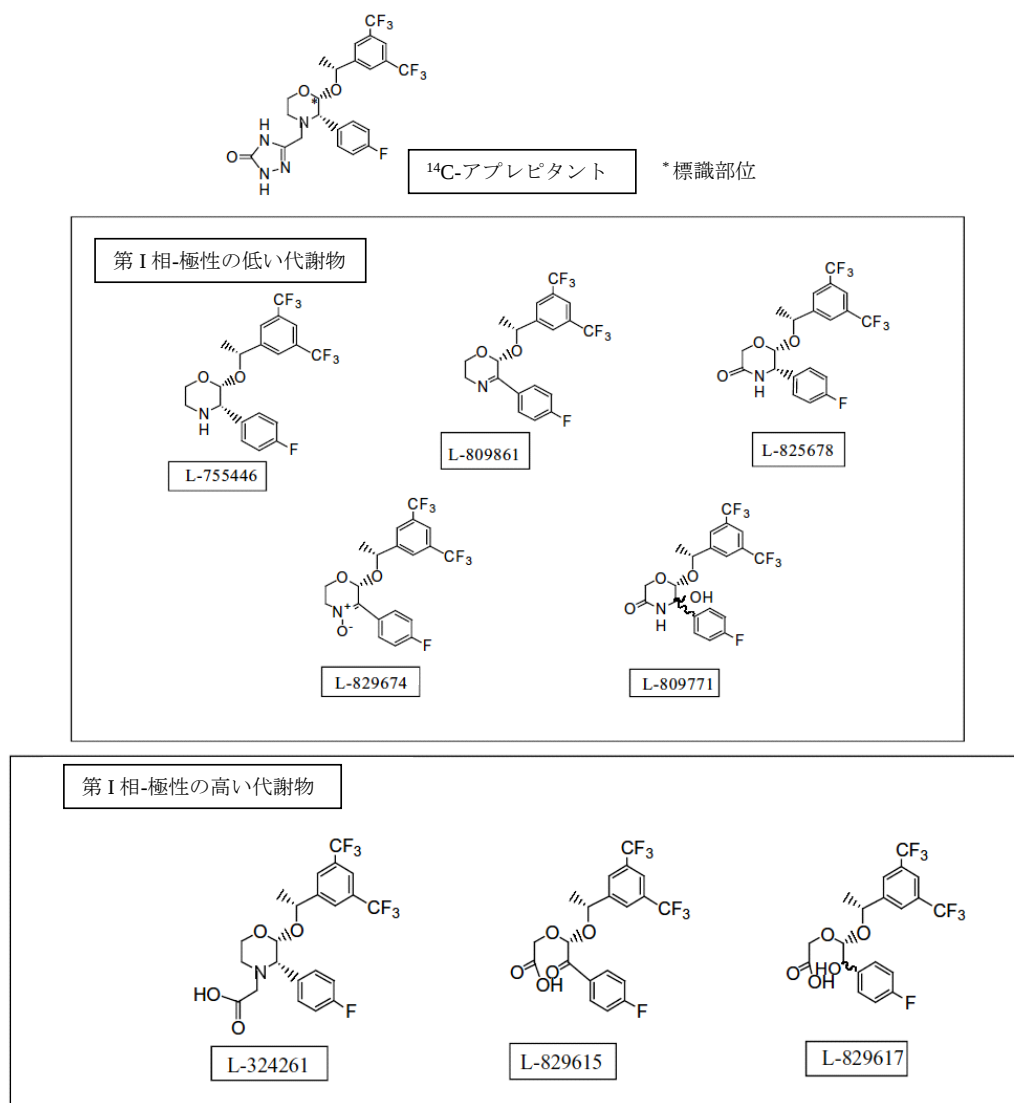


図 2.6.4.5.1-1 ラットおよびヒトの肝細胞あるいはミクロソームを用いた試験で同定された ^{14}C -アプレピタントの主要代謝物 (Reference G-6, G-9)

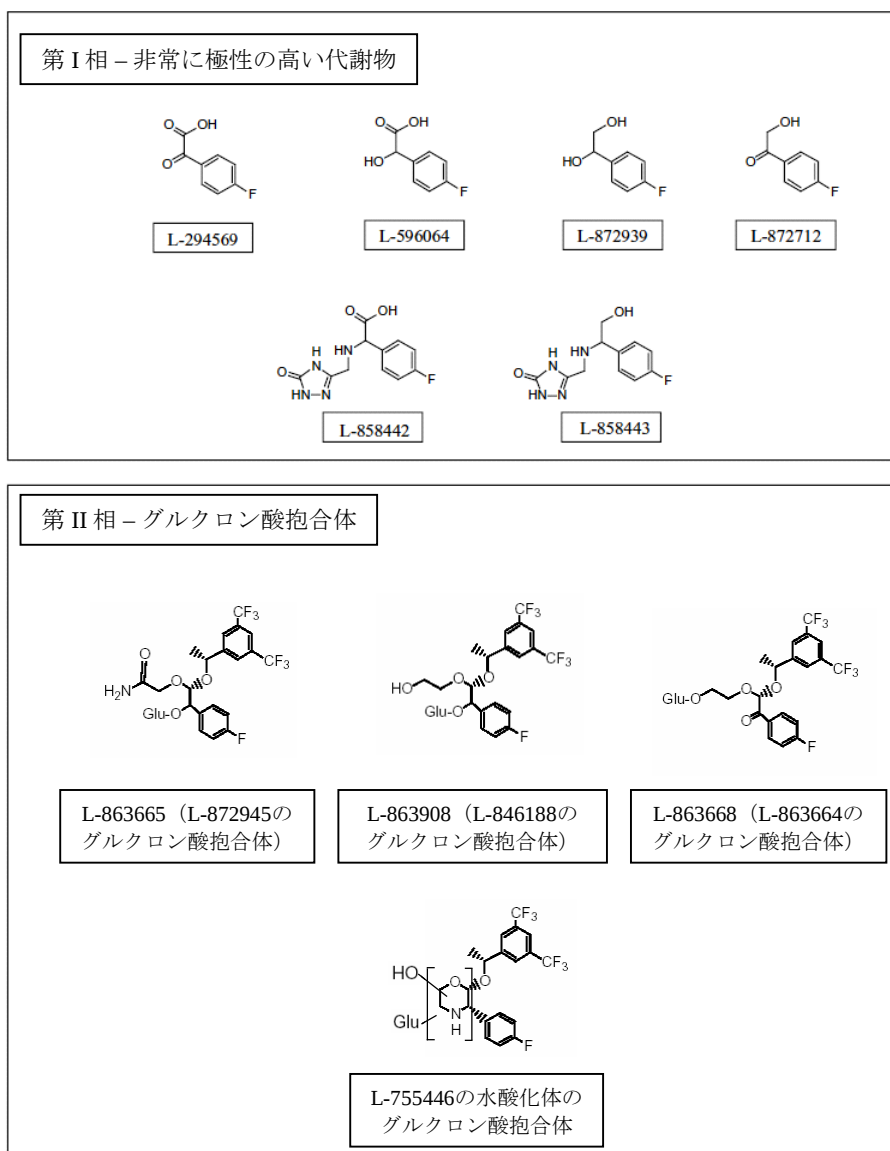


図 2.6.4.5.1-1 ラットおよびヒトの肝細胞あるいはミクロソームを用いた試験で同定された ^{14}C -アプレピタントの主要代謝物 (Reference G-6, G-9) (続き)

2.6.4.5.2 *In vivo* における検討 (Reference G-1, G-4, G-5, G-10, G-11, P013C1)

雌雄ラット (雄: 経口投与および静脈内投与, 雌: 経口投与), 雄マウス (経口投与), 雄イヌ (経口投与および静脈内投与) およびヒト (経口投与および L-758298 を静脈内投与) の生体試料を用い, アプレピタントの *in vivo* における代謝を検討した。

ラット, イヌおよびヒトにおけるアプレピタントの推定代謝経路を図 2.6.4.5.2-1 に, 各種生体試料におけるアプレピタントおよび代謝物の存在を表 2.6.4.5.2-1 および表 2.6.4.5.2-2 に示した。

¹⁴C-アプレピタントを経口投与あるいは ¹⁴C-L-758298 を静脈内投与したヒトの血漿において、アプレピタント、5 種の極性の低い代謝物、抱合体を除く 3 種の極性の高い代謝物および 3 種の非常に極性の高い代謝物が認められた。これらの代謝物はラットあるいはイヌいずれかの種の血漿で確認された。

血漿で認められた抱合体を除く極性の低い代謝物および極性の高い代謝物のほとんどは、胆汁（ラットおよびイヌ）および糞中（ラット、イヌおよびヒト）に認められ、非常に極性の高い代謝物は尿中に認められた。また、ヒト尿中にはグルクロン酸抱合体（L-863666, L-863665, L-863668, L-863908, L-755446 のグルクロン酸抱合体および L-755446 の水酸化体のグルクロン酸抱合体）もわずかに認められた。

ヒト尿中に認められた非常に極性の高い代謝物のうち 4 種（L-294569, L-596064, L-858442 および L-858443）は、ラット、イヌの尿中にも認められた。ラットおよびイヌ尿中においては低分子量の代謝物（L-294569 および L-596064）が主要な代謝物であり、アプレピタントは *N*-脱アルキル化を受けやすいと考えられた。一方、ヒト尿中では L-858442 および L-858443 が主要代謝物として存在していたことから、アプレピタントはヒトにおいてラットおよびイヌと比較して *O*-脱アルキル化反応により代謝される割合が大きいと考えられた。

ラットおよびイヌにおいて、アプレピタントの主要な代謝および排泄経路に、グルクロン酸抱合が関与していた。雄ラットに ¹⁴C-アプレピタントを経口投与したとき、胆汁中に排泄されたアプレピタントのグルクロン酸抱合体は 0~24 時間で投与放射エネルギーの約 18% を占めた。雄イヌの胆汁中に排泄されたアプレピタントのグルクロン酸抱合体と 4 種のグルクロン酸抱合体（L-863908, L-324261 のグルクロン酸抱合体, L-809771 のグルクロン酸抱合体および L-755446 のグルクロン酸抱合体）は、静脈内投与後 4 時間から 24 時間において、投与放射エネルギーの約 14% を占めていた。

雄ラットにアプレピタントを 100 mg/kg で反復経口投与（1 日 2 回でアプレピタントを 100 mg/kg 14 日間 28 回投与後、29 回目に ¹⁴C-アプレピタントを投与）したとき、アプレピタントの血漿中濃度は、¹⁴C-アプレピタントを同じ投与量で単回投与したときに比べて低かった。反復投与により血漿中において極性の高い代謝物および非常に極性の高い代謝物の割合が上昇する傾向が認められた。

マウスにアプレピタントを経口投与したときの血漿中代謝物は、L-829615 を除いてラット血漿中代謝物と一致した。

表 2.6.4.5.2-1 ラット、イヌおよびヒトにおけるアプレピタントと代謝物の存在（ヒト血漿中に認められた代謝物）（Reference G-4, G-5, P013C1）

	ラット				イヌ				ヒト		
化合物	血漿	尿	胆汁	糞	血漿	尿	胆汁	糞	血漿	尿	糞
アプレピタント	○ ^a	ND ^a	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
血漿および排泄物に存在する代謝物											
極性の低い代謝物											
L-755446	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
L-809861	○	ND	○	○	ND	ND	○	○	○	ND	○
L-829674	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
L-825678	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
L-809771	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
極性の高い代謝物											
L-829617	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
L-829615	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
L-863908 ^b	NT ^a	ND	ND	NT	NT	ND	○	NT	○	○	NT
L-324261	NT	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	NT
非常に極性の高い代謝物											
L-596064	○	○	○	NT	○	○	ND	ND	○	○	ND
L-294569	○	○	○	NT	ND	○	ND	ND	○	○	ND
L-770787	○	ND	ND	NT	○	ND	ND	ND	○	○	ND

^a ○：LC/MS/MS または radio-HPLC で検出された。ND：検出されなかった。NT：試験を実施せず。

^b L-863908 はグルクロン酸抱合体である。このグルクロン酸抱合体のアグリコンは検出されなかった。

表 2.6.4.5.2-2 ラット、イヌおよびヒトにおけるアプレピタントと代謝物の存在
(Reference G-4, G-5, P013C1)

	ラット			イヌ			ヒト	
化合物	尿	胆汁	糞	尿	胆汁	糞	尿	糞
アプレピタント	ND ^a	○ ^a	○	ND	○	○	ND	○
排泄物に存在する代謝物								
アプレピタントの グルクロン酸抱合体	ND	○	ND	ND	○	ND	ND	ND
L-755446 の グルクロン酸抱合体	ND	○	ND	ND	○	ND	○	NT
L-324261 の グルクロン酸抱合体	ND	○	ND	ND	○	NT ^a	ND	NT
L-809771 の グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	ND	○	ND	ND	NT
L-863666 ^b	ND	ND	NT	ND	ND	NT	○	NT
L-863665 ^b	ND	ND	NT	ND	ND	NT	○	NT
L-863668 ^b	ND	ND	NT	ND	ND	NT	○	NT
L-858442	○	ND	NT	○	ND	ND	○	ND
L-858443	○	ND	NT	○	ND	ND	○	ND

^a ○ : LC/MS/MS または radio-HPLC で検出された。ND : 検出されなかった。NT : 試験を実施せず。

^b L-863666, L-863665 および L-863668 はグルクロン酸抱合体である。これらのグルクロン酸抱合体のアグリコンは、L-863666 (アグリコンは極性の高い代謝物である L-829617) を除き検出されなかった。

2.6.4.5.3 脳中代謝物 (Reference G-12)

ラットおよびフェレットに ^3H -アプレピタントあるいは ^{14}C -アプレピタントをそれぞれ投与した際の脳中代謝物組成を検討した。

絶食下の雄ラットに ^3H -アプレピタントを 2 mg/kg で静脈内投与したとき、投与後 4 時間の脳中にはアプレピタント、L-809771, L-825678, L-755446 が主に認められ、投与後 24 時間では L-809771 が主に認められた。

非絶食下の雄フェレットに ^{14}C -アプレピタントを 3 mg/kg で経口投与したとき、投与後 48 時間の脳中にはアプレピタントが主に認められ、さらに L-825678 および L-755446 の 2 種の極性の低い代謝物が認められた。

2.6.4.5.4 アプレピタントの代謝に関与するヒト CYP 分子種の同定 (Reference G-9)

ヒト肝ミクロソーム, CYP 分子種選択的阻害剤および組換えヒト CYP 発現系を用いて, アプレピタントの代謝に寄与する CYP 分子種を検討した。

ヒト CYP 分子種によるアプレピタントの代謝を **図 2.6.4.5.4-1** にまとめた。

ヒト肝ミクロソームによる ^3H -アプレピタントの代謝は CYP3A4 選択的阻害剤ケトコナゾールによって完全に阻害された。他の CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 または CYP2E1) の選択的阻害剤を使用しても阻害は認められなかった。一方, 組換えヒト CYP3A4, CYP1A2 および CYP2C19 により ^{14}C -アプレピタントは代謝された。以上の結果より, アプレピタントの代謝に主として関与する酵素は CYP3A4 であり, CYP1A2 および CYP2C19 も関与する可能性があると考えられた。

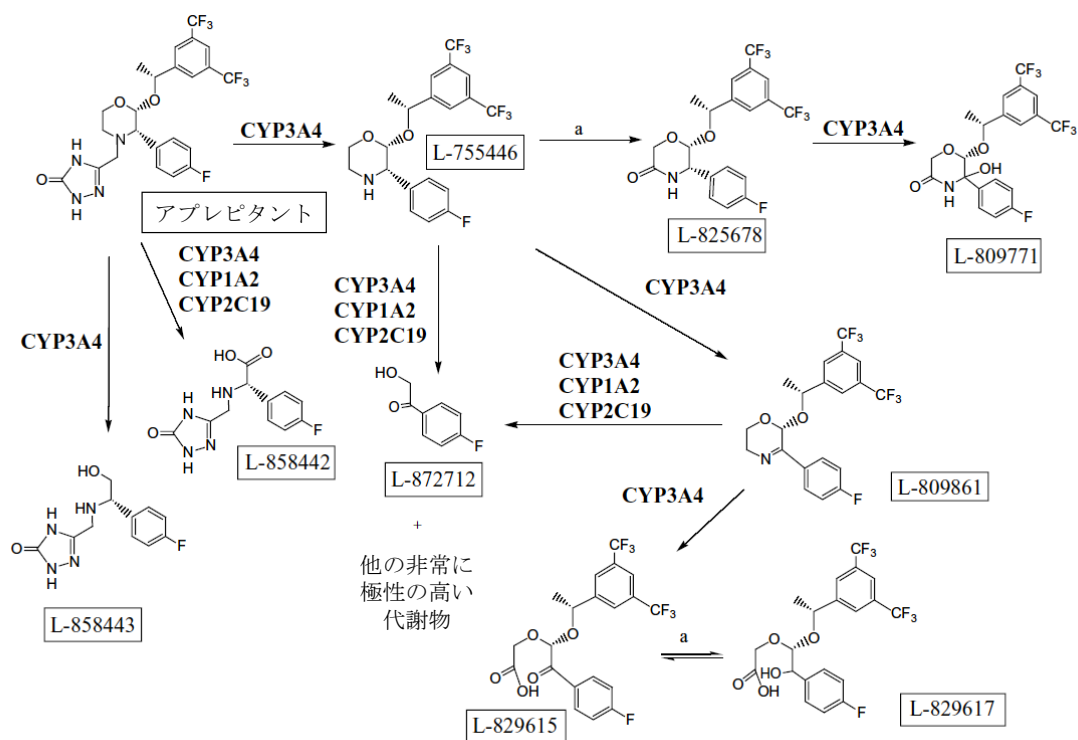


図 2.6.4.5.4-1 ヒト CYP 分子種によるアプレピタントの *in vitro* における代謝
(Reference G-9)

a : CYP 以外の酵素が関与すると考えられる反応

2.6.4.5.5 アプレピタントおよびヒト血漿中に認められた代謝物の CYP 分子種阻害作用の評価 (Reference G-9)

ヒト肝ミクロソームを用いて、アプレピタントとヒト血漿中に認められた代謝物の中で存在量の多い L-755446, L-829617 および L-829615 のヒト CYP 代謝活性に対する阻害作用を検討した。アプレピタントは CYP3A4 を阻害した (ミダゾラム 1'位水酸化反応に対する K_i 値は $10 \mu\text{mol/L}$, ミダゾラム 4 位水酸化反応に対する K_i 値は $10 \mu\text{mol/L}$, ジルチアゼム *N*-脱メチル化反応に対する K_i 値は $11 \mu\text{mol/L}$, テルフェナジン代謝反応に対する K_i 値は $21 \mu\text{mol/L}$, テストステロン 6β 位水酸化反応に対する IC_{50} 値は $2\sim4 \mu\text{mol/L}$)。アプレピタントは (*R/S*)-ワルファリン 7 位水酸化反応 (CYP2C9) および (*S*)-メフェニトイン 4 位水酸化反応 (CYP2C19) をわずかに阻害し, K_i 値はそれぞれ 108 および $66 \mu\text{mol/L}$ であった。アプレピタントの CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, および CYP2E1 に対する IC_{50} 値は $100 \mu\text{mol/L}$ 以上であった。L-755446 の CYP3A4 および CYP1A2 に対する IC_{50} 値は $20\sim35 \mu\text{mol/L}$, CYP2C9, CYP2D6 および CYP2E1 活性に対する IC_{50} 値は $63 \mu\text{mol/L}$ 以上であった。L-829615 および L-829617 の IC_{50} 値は検討したいずれの CYP 分子種に対しても $100 \mu\text{mol/L}$ 以上であった。

2.6.4.5.6 アプレピタントによる CYP 誘導の評価

アプレピタントによる CYP 誘導は毒性試験の項（2.6.6.8.3 項および 2.6.6.8.4 項 参照）に記載した。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラットに ^{14}C -アプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与後の糞尿中排泄（Reference G-4）

絶食下の雄ラットに ^{14}C -アプレピタントを 2 mg/kg で単回経口投与したとき、投与後 120 時間までの尿中に投与量の 29.5%、糞中に 57.8%の放射能がそれぞれ排泄された。絶食下の雄ラットに ^{14}C -アプレピタントを 2 mg/kg で単回静脈内投与したとき、投与後 120 時間までの尿中に投与量の 33.7%、糞中に 53.8%の放射能がそれぞれ排泄された。経口または静脈内投与したとき、尿中に未変化体は検出されなかった。

表 2.6.4.6.1-1 絶食下の雄ラットに ^{14}C -アプレピタントを 2 mg/kg で単回経口投与および単回静脈内投与後の糞および尿中放射能排泄率（Reference G-4）

投与経路	投与量 (mg/kg)	投与後 120 時間までの累積排泄率 (% of dose)			
		尿	糞	ケージ洗浄液	合計 ^{a)}
経口	2	29.5±1.61	57.8±1.03	0.77±0.32	88.0±0.87
静脈内	2	33.7±0.52	53.8±1.39	0.69±0.30	88.2±0.68

データは各群 3 例の平均値±標準偏差を示した。

a) 尿+糞+ケージ洗浄液

2.6.4.6.2 イヌに ^{14}C -アプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与後の糞尿中排泄（Reference G-5）

絶食下の雄イヌに ^{14}C -アプレピタントを 2 mg/kg で単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中に投与量の 40.5%、糞中に 43.1%の放射能がそれぞれ排泄された。絶食下の雄イヌに ^{14}C -アプレピタントを 1 mg/kg で単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの尿中に投与量の 37.7%、糞中に 39.1%の放射能がそれぞれ排泄された。経口または静脈内投与したとき、尿中に未変化体は検出されなかった。

表 2.6.4.6.2-1 絶食下の雄イヌに¹⁴C-アプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与後の糞および尿中放射能排泄率 (Reference G-5)

投与経路	投与量 (mg/kg)	投与後 168 時間までの累積排泄率 (% of dose)			
		尿	糞	ケージ洗浄液	合計 ^{a)}
経口	2	40.5	43.1	3.31	86.9
静脈内	1	37.7	39.1	7.23	84.0

データは各群 2 例の平均値を示した。

a) 尿 + 糞 + ケージ洗浄液

2.6.4.6.3 ラットに ¹⁴C-アプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与後の胆汁中排泄 (Reference G-4)

胆管カニュレーションを施した絶食下の雄ラットに ¹⁴C-アプレピタントを 5 mg/kg で単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁中に投与量の 30.54%，尿中に 12.32%の放射能が排泄された。胆管カニュレーションを施した絶食下の雄ラットに ¹⁴C-アプレピタントを 2 mg/kg で単回静脈内投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁中に投与量の 42.26%，尿中に 18.14%の放射能が排泄された。経口または静脈内投与したとき、投与量の 5%または約 7%がそれぞれ未変化体として胆汁中に排泄されたが、尿中には未変化体は検出されなかった。

表 2.6.4.6.3-1 胆管カニュレーションを施した絶食下の雄ラットに ¹⁴C-アプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与後の胆汁，尿および糞中放射能排泄率 (Reference G-4)

投与経路	投与量 (mg/kg)	投与後 48 時間までの累積排泄率 (% of dose)		
		胆汁	尿	糞
経口	5	30.54±10.08	12.32±4.74	22.58±7.85
静脈内	2	42.26±2.70	18.14±3.33	4.39±1.69

データは各群 3 例の平均値±標準偏差を示した。

2.6.4.6.4 イヌに ¹⁴C-アプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与したときの胆汁中排泄 (Reference G-5)

胆管カニュレーションを施した絶食下の雄イヌに ¹⁴C-アプレピタントを 2 mg/kg で単回経口投与したとき、投与後 120 時間までの胆汁中に投与量の 29.5%の放射能が排泄された。胆管カニュレーションを施した絶食下の雄イヌに ¹⁴C-アプレピタントを 1 mg/kg で単回静脈内投与したとき、投与後 120 時間までの胆汁中に投与量の 48.9%の放射能が排泄された。

表 2.6.4.6.4-1 胆管カニュレーションを施した絶食下の雄イヌに ^{14}C -アプレピタントを単回経口投与および単回静脈内投与後の胆汁中放射能排泄率 (Reference G-5)

投与経路	投与量 (mg/kg)	投与後 120 時間までの 累積排泄率 (%of dose)
経口	2	29.5
静脈内	1	48.9

データは各群 2 例の平均値を示した。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 (Reference G-15)

CF-1 マウスの野生型 (*mdr1a* +/+) および P-gp 欠損型 (*mdr1a* -/-) に、アプレピタントを 5 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中および脳内アプレピタント濃度に及ぼすオンダンセトロン (0.5 mg/kg 経口投与) の影響を検討した。アプレピタント単独投与時の血漿中および脳内濃度の $\text{AUC}_{0-10\text{h}}$ は、オンダンセトロン併用時の $\text{AUC}_{0-10\text{h}}$ とほぼ同じ値であり、オンダンセトロンはアプレピタントの血漿中および脳内濃度に影響を及ぼさなかった。

CF-1 マウスの野生型 (*mdr1a* +/+) に、アプレピタントを 0.5 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中および脳内アプレピタント濃度に及ぼすデキサメタゾン (1 mg/kg 静脈内投与) の影響を検討した。アプレピタント単独投与時の血漿中および脳内濃度は、デキサメタゾン併用時の濃度とほぼ同じ値であり、デキサメタゾンはアプレピタントの血漿中および脳内濃度に影響を及ぼさなかった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する資料はない。

2.6.4.9 考察および結論

ラットおよびイヌにおいて、アプレピタントを単回経口投与したときに AUC および C_{max} は用量比未満の増加であった。アプレピタントの水に対する溶解度は 550 ng/mL (室温) であり、水にほとんど溶けない。従って、高投与量では消化管内でのアプレピタントの溶解が飽和する可能性がある。溶解が飽和した場合、アプレピタントの吸収率が低下し、AUC および C_{max} が用量比未満の増加を示す原因となりうると考えられた。

アプレピタントをイヌに単回静脈内投与したとき、AUC は用量比以上の増加を示した。イヌにおけるアプレピタントのクリアランスは肝血流量 (約 31 mL/min/kg¹⁾) と比較して非常に低く、アプレピタントが肝でのみ消失した場合、高濃度のアプレピタント存在下では肝代謝が飽和する可能性があると考えられる。従って、イヌにアプレピタントを静脈内投与したと

きに AUC が用量比以上の増加を示した原因は代謝の飽和による可能性があると考えられた。

反復投与時の血漿中濃度推移に関して、アプレピタントをラットに単回投与したときのそれと直接的に比較できる試験結果は無いが、125 mg/kg で 1 日 2 回 4 週間反復経口投与した後の AUC (4.2.3.2-2 項 参照) は単回投与試験 (4.2.3.1-3 項 参照) のそれより小さかった。この結果は、酵素誘導によりアプレピタントの代謝が亢進していることを示唆しており、実際にラットにおける 16 日間反復毒性試験 (2.6.6.8.4 項 参照) において、アプレピタント (5~125 mg/kg/day) 投与により肝ミクロソーム中の CYP3A 量が上昇していることが確認された。一方、イヌに反復投与したとき、投与 13 週あるいは 26 週の AUC_{0-24h} は投与第 1 日に比べて 1~6 倍上昇した。イヌではラットとは異なり代謝は亢進されず、反復投与によってアプレピタントが累積するとともに代謝の飽和により蓄積性が認められたと考えられた。なお、ヒトにおいては、28 日間反復経口投与した試験において、反復投与 7 日目以降、血漿中濃度の低下が認められている (2.7.2.2.2.1.1.2 項 参照)。

ラット、イヌおよびヒト血漿における ³H-アプレピタントの蛋白結合率はそれぞれ 98.9%~99.0%、99.1%~99.4% および 99.6%~99.7% であり、いずれの種においても結合率は高い値を示した。血漿中での薬物の結合に主に関与する蛋白はアルブミンおよび α_1 -酸性糖蛋白質であり、それらの血漿中における濃度はそれぞれ 400~700 μ mol/L および 10~30 μ mol/L である²⁾。一方、ヒト血漿を用いた蛋白結合試験におけるアプレピタント濃度は 0.01~10 μ g/mL (0.0187~18.7 μ mol/L) であり、この濃度範囲での結合率はほぼ一定であった。薬物濃度が主に結合する蛋白濃度の 10 分の 1 以上になると結合の飽和が起こる³⁾ ことから、ヒト血漿中でアプレピタントが主に結合する蛋白はアルブミンである可能性が高いと考えられた。また、アプレピタントは分布容積が大きく、主に代謝により消失し、経口剤であることから、他剤の影響で蛋白結合率が変化しても、血漿中非結合型濃度は大きく変化しないと考えられた⁴⁾。

¹⁴C-アプレピタントを単回経口あるいは静脈内投与したラットにおける組織中放射能濃度は、多くの組織で血漿中濃度より高い値であった。これは、ラットにおけるアプレピタントの分布容積が 2.5~3.2 L/kg と大きく、アプレピタントの組織移行性が高いためと考えられた。いずれの組織に移行した放射能も経口投与では 10 時間後、静脈内投与では 4 時間後までにそれぞれ最高濃度に達した後、時間とともに減少したことから、アプレピタントの組織への蓄積は問題とならないと考えられた。なお、標的部位である脳内移行に関して、ラットおよびフェレットに投与後のアプレピタントの脳/血漿中濃度比は、それぞれ 0.05~0.26 および 0.48~0.68 であり、アプレピタントの脳内への移行が認められた。

³H-アプレピタントの *in vitro* における血球移行性は低かった。また、雄ラットに ¹⁴C-アプレピタントを単回静脈内投与後 5 分~24 時間における R_B は 0.61~0.80 であった。これらの値は *in vitro* 試験で求めたラット血液における ³H-アプレピタントの R_B (0.73~0.75) とほぼ

同じ値であることから、血漿中代謝物の血球移行性は未変化体とほぼ等しいと考えられた。

アプレピタントは P-gp の基質であったが、P-gp 欠損型マウスにアプレピタントを投与したとき、血漿中薬物動態パラメータは野生型と比較してほとんど差がなかった。従って、P-gp の阻害剤により血漿中未変化体濃度が変化する可能性は低いと考えられた。また、*in vitro* においてアプレピタントは P-gp を阻害したが、臨床での薬物相互作用試験において (2.7.2.2.4.2.6 項 参照)、アプレピタントは P-gp の基質であるジゴキシンの血漿中濃度に影響しないことが確認されている。

ラット、イヌおよびヒトにおける代謝に種差はほとんどないと考えられた。ヒト血漿中に検出された極性の低い代謝物、極性の高い代謝物および非常に極性の高い代謝物は全てラットあるいはイヌの血漿中に検出された。アプレピタントの毒性試験にはラットおよびイヌを用いており、ヒト血漿中に存在する代謝物は少なくともいずれかの種を用いた毒性試験で暴露されていると考えられた。

アプレピタントを有効性評価動物であるフェレットに経口投与したとき、脳中には主にアプレピタントが存在した。アプレピタント以外に L-825678 および L-755446 の 2 種の代謝物が検出されたが、その存在量はわずかであり、またこれらの代謝物の NK₁ 受容体拮抗活性はアプレピタントの 5 分の 1 以下であった (2.6.2.2.1.1.4 項 参照) ことから、薬効にはほとんど寄与しないと考えられた。以上より、フェレットの脳中では主にアプレピタントが薬効に寄与していると考えられた。

In vitro 代謝試験から、アプレピタントは主として CYP3A4 により代謝されることが明らかとなった。臨床での薬物相互作用試験 (2.7.2.2.4.2.1 項および 2.7.2.2.4.2.6 項 参照) において、CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールはアプレピタントの C_{max} および AUC_{0-∞} をそれぞれ単独投与時の 1.52 倍および 4.78 倍に、中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼムは 1.96 倍および 2.00 倍に上昇させた。これらのことから、特に CYP3A4 の強力な阻害剤と本薬の併用には注意すべきであると考えられた。また、CYP3A4 はいくつかの薬剤により誘導されることが知られている。健康成人に CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンを併用したとき、アプレピタントの C_{max} および AUC_{0-∞} はそれぞれ単独投与時の 0.38 倍および 0.09 倍に低下しており (2.7.2.2.4.2.6 項 参照)、強力な CYP3A4 誘導剤と併用する場合には薬効が減弱する可能性があると考えられた。

アプレピタントは CYP3A4 を阻害し、各種 CYP3A4 基質を用いた複数の試験より得られた Ki 値は 10~21 μmol/L、IC₅₀ 値は 2~4 μmol/L であった。臨床での薬物相互作用試験において (2.7.2.2.4.2.2 項および 2.7.2.2.4.2.10 項 参照)、アプレピタントとミダゾラムおよびメチルプレドニゾロンとの併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が増大することが示されていることから、主として CYP3A4 により代謝される薬剤と併用する場合は、併用薬の血漿中

濃度を増大させる可能性があると考えられた。

2.6.4.10 図表

本概要文における図表は本文中に掲載した。

<参考文献>

- 1) 佐藤哲男, 堀井郁夫, 山添康編: 薬物動態研究ガイドー創薬から臨床へー エル・アイ・シー 2003; 121-144
- 2) 杉山雄一編: Exercise 医薬品開発における薬物動態研究 薬業時報社 1998; 218-226
- 3) 加藤隆一: 臨床薬物動態学ー臨床薬理学・薬物療法の基礎としてー (改訂第 3 版) 南江堂 2003; 39-48
- 4) 医薬品非臨床試験研究会監修: 医薬品非臨床試験ガイドライン 解説 2002 薬事日報社 2002; 258-275

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

一覧表（その1）

被験物質：アプレピタント

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	Reference	CTD における記載箇所
吸収						
非標識化合物の 単回投与後の吸収	マウス	アプレピタント	強制経口，静脈内		G-2	4.2.2.2-2
非標識化合物の 単回投与後の吸収	ラット	アプレピタント	強制経口，静脈内		G-1	4.2.2.2-1
非標識化合物の 単回投与後の吸収	イヌ	アプレピタント	強制経口，静脈内		G-1	4.2.2.2-1
非標識化合物の 単回投与後の吸収	フェレット	アプレピタント	強制経口，静脈内		G-3	4.2.2.2-3
分布						
単回投与後の 組織分布	ラット ラット	¹⁴ C-アプレピタント ¹⁴ C-アプレピタント	強制経口 静脈内	小野薬品工業 [REDACTED]	Y [REDACTED] AG002 G-4	4.2.2.3-5 4.2.2.3-1
血漿蛋白結合， 血球移行	ラット，イヌ， ヒト	³ H-アプレピタント	<i>In vitro</i>		G-1	4.2.2.2-1
脳内移行性の検討	ラット フェレット	³ H-アプレピタント ¹⁴ C-アプレピタント	強制経口，静脈内 強制経口		G-12	4.2.2.3-2
P-gp 介在輸送の検討	マウス ヒト	¹⁴ C-アプレピタント ³ H-アプレピタント	<i>In vivo</i> <i>In vitro</i>		G-15 G-16	4.2.2.3-3 4.2.2.3-4
P-gp 阻害の検討	ヒト	アプレピタント	<i>In vitro</i>		G-16	4.2.2.3-4

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

一覧表（その2）

被験物質：アプレピタント

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	Reference	CTDにおける記載箇所
代謝						
代謝物の構造推定	ラット, イヌ, ヒト	³ H-アプレピタント, ¹⁴ C-アプレピタント, ¹⁴ C-L-755446, ¹⁴ C-L-809861	<i>In vitro</i>		G-1 G-6 G-9	4.2.2.2-1 4.2.2.4-2 5.3.2.2-1
肝ミクロソームでの代謝物	ラット, イヌ, ヒト	³ H-アプレピタント, ¹⁴ C-アプレピタント	<i>In vitro</i>		G-1 G-6 G-9	4.2.2.2-1 4.2.2.4-2 5.3.2.2-1
肝細胞での代謝物	ラット, ヒト	³ H-アプレピタント, ¹⁴ C-アプレピタント	<i>In vitro</i>		G-1 G-6	4.2.2.2-1 4.2.2.4-2
血液, 尿, 糞および胆汁中の代謝物	ラット	¹⁴ C-アプレピタント	強制経口, 静脈内		G-4	4.2.2.3-1
	イヌ	¹⁴ C-アプレピタント	強制経口, 静脈内		G-5	4.2.2.4-1
	ヒト	¹⁴ C-アプレピタント ¹⁴ C-L-758298	経口 静脈内		P013C1	5.3.3.1-6
脳内代謝物組成	ラット フェレット	³ H-アプレピタント ¹⁴ C-アプレピタント	強制経口, 静脈内 強制経口		G-12	4.2.2.3-2
CYP 分子種の同定	ヒト	³ H-アプレピタント, ¹⁴ C-アプレピタント, ¹⁴ C-L-755446, ¹⁴ C-L-809861	<i>In vitro</i>		G-9	5.3.2.2-1
CYP 阻害の検討	ヒト	アプレピタント, L-755446, L-829617, L-829615	<i>In vitro</i>		G-9	5.3.2.2-1

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

一覧表（その3）

被験物質：アプレピタント

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	Reference	CTD における 記載箇所
排泄						
単回投与後の	ラット	¹⁴ C-アプレピタント	強制経口，静脈内		G-4	4.2.2.3-1
糞尿排泄	イヌ	¹⁴ C-アプレピタント	強制経口，静脈内		G-5	4.2.2.4-1
単回投与後の	ラット	¹⁴ C-アプレピタント	強制経口，静脈内		G-4	4.2.2.3-1
胆汁排泄	イヌ	¹⁴ C-アプレピタント	強制経口，静脈内		G-5	4.2.2.4-1

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法およびバリデーション試験

2.6.5.2.1 薬物動態試験における分析方法

被験物質：アプレピタント

動物種		マウス	マウス	マウス	マウス
試料		血漿	血漿	血漿	脳ホモジネート
試料の使用量		0.1 mL	-	0.1 mL	-
測定対象物質		アプレピタント	アプレピタント, L-829617, L-829615, L-809771, L-825678, L-755446, L-809861	アプレピタント	アプレピタント
前処理法		固相抽出	蛋白沈殿	蛋白沈殿+固相抽出	蛋白沈殿+固相抽出
内標準物質		L-752611	L-742694	L-742694	L-742694
分析方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限（LLOQ）		2.5 ng/mL	10, 10, 100, 2.5, 2.5, 10, 10 ng/mL	5 あるいは 10 ng/mL	1 ng/mL
定量範囲 (検量線の種類)		2.5～10000 ng/mL	-	-	-
		(Power fit regression)	-	(Power fit regression)	(Power fit regression)
検量線	真度	-	-	-	-
	精度	-	-	-	-
実施施設					
Reference		G-2	G-10	G-15	G-15
CTD における記載箇所		4.2.2.2-2	4.2.2.4-3	4.2.2.3-3	4.2.2.3-3

-：実施せず。

2.6.5.2.1 薬物動態試験における分析方法（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	ラット	ラット	ラット（雄）	ラット（雌）
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
試料の使用量	0.1 mL	0.2 mL	-	-
測定対象物質	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント, L-829617, L-829615, L-809771, L-825678, L-755446, L-809861	アプレピタント, L-829617, L-829615, L-809771, L-825678, L-755446, L-809861
前処理法	蛋白沈殿	固相抽出	蛋白沈殿	蛋白沈殿
内標準物質	L-747995	L-752611	L-742694	L-742694
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限（LLOQ）	0.5 ng/mL	1.3 ng/mL	2.5, 2.5, 10, 2.5, 2.5, 2.5, 2.5 ng/mL	2.5, 2.5, 25, 2.5, 2.5, 2.5, 2.5 ng/mL
定量範囲 （検量線の種類）	0.5～25000 ng/mL	1.3～5000 ng/mL	-	-
	(Power fit regression)	(Power fit regression)	-	-
検量線	真度	±8%以内	±14%以内	-
	精度	14%以下	12%以下	-
実施施設				
Reference	G-1, Appendix 6	G-1, Appendix 7	G-10	G-10
CTD における記載箇所	4.2.2.2-1	4.2.2.2-1	4.2.2.4-3	4.2.2.4-3

-：実施せず。

真度＝（検量線試料の再帰値－理論値）／理論値×100

精度＝ 検量線試料のピーク面積比の標準偏差／検量線試料のピーク面積比の平均値×100

2.6.5.2.1 薬物動態試験における分析方法（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	ラット	ラット	イヌ	イヌ
試料	血漿	脳ホモジネート	血漿	血漿
試料の使用量	0.2 mL	2 mL（脳/水=1:3）	0.1 mL	0.5 mL
測定対象物質	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント
前処理法	固相抽出	蛋白沈殿+固相抽出	蛋白沈殿	固相抽出
内標準物質	L-752611	L-752611	L-747995	L-752611
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限（LLOQ）	1.25 ng/mL	1 ng/g	2.5 ng/mL	1.0 ng/mL
定量範囲 （検量線の種類）	-	-	2.5～25000 ng/mL	1.0～2000 ng/mL
	(Power fit regression)	(Power fit regression)	(Power fit regression)	(Power fit regression)
検量線	真度	-	±10%以内	±11%以内
	精度	-	20%以下	12%以下
実施施設				
Reference	G-12	G-12	G-1, Appendix 6	G-1, Appendix 7
CTD における記載箇所	4.2.2.3-2	4.2.2.3-2	4.2.2.2-1	4.2.2.2-1

-：実施せず。

真度＝（検量線試料の再帰値－理論値）／理論値×100

精度＝ 検量線試料のピーク面積比の標準偏差／検量線試料のピーク面積比の平均値×100

2.6.5.2.1 薬物動態試験における分析方法（続き） 被験物質：アプレピタント

動物種		フェレット
試料		血漿
試料の使用量		0.2 mL
測定対象物質		アプレピタント
前処理法		固相抽出
内標準物質		L-752611
分析方法		LC/MS/MS
定量下限（LLOQ）		1.25 ng/mL
定量範囲 (検量線の種類)		1.25～5000 ng/mL
		(Power fit regression)
検量線	真度	-
	精度	-
実施施設		
Reference		G-3
CTD における記載箇所		4.2.2.2-3

- : 実施せず.

2.6.5.2.2 トキシコキネティック試験における分析方法及びバリデーション結果

被験物質：アプレピタント

動物種	マウス	マウス	ラット	ラット
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
試料の使用量	0.5 mL	0.1 mL	0.5 mL	0.2 mL
測定対象物質	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント
前処理法	固相抽出	固相抽出	固相抽出	固相抽出
内標準物質	L-752611	L-752611	L-752611	L-752611
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限 (LLOQ)	5.25 ng/mL	50.5 ng/mL	5.85 ng/mL	2.60 ng/mL
定量範囲 (検量線の種類)	5.25～1050 ng/mL (Linear, $1/x^2$)	50.5～10100 ng/mL (Linear, $1/x^2$)	5.85～585 ng/mL (Linear, $1/x^2$)	2.60～1300 ng/mL (Linear, $1/x^2$)
特異性	適 (3 例)	適 (3 例)	適 (3 例)	適 (3 例)
同時 再現性	真度	±22%以内	±20%以内	±20%以内
	精度	22%以下	20%以下	20%以下
日間 再現性	真度	±22%以内	±20%以内	±20%以内
	精度	22%以下	20%以下	20%以下
回収率	アプレピタント	16.2～22.9%	83.9～87.8%	61.3～107%
	IS	-	86.1～89.0%	-
実施施設				
Validation No. (Validation history)	SABAM-57 (SABAM-57.2)	SABAM-57 (SABAM-57.13)	SABAM-57 (SABAM-57.0)	SABAM-57 (SABAM-57.9)

- : 実施せず.

真度 = (QC 試料の測定値の平均値 - 理論値) / 理論値 × 100

精度 = QC 試料の測定値の標準偏差 / QC 試料の測定値の平均値 × 100

2.6.5.2.2 トキシコキネティック試験における分析方法及びバリデーション結果（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	ラット	ラット	ラット（母性）	ラット（胎児）
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
試料の使用量	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL
測定対象物質	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント
前処理法	固相抽出	蛋白沈殿	蛋白沈殿	蛋白沈殿
内標準物質	L-752611	L-752611	L-752611	L-752611
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限（LLOQ）	2.10 ng/mL	2.10 ng/mL	2.10 ng/mL	2.10 ng/mL
定量範囲 （検量線の種類）	2.10～2100 ng/mL	2.10～2100 ng/mL	2.10～2100 ng/mL	2.10～2100 ng/mL
	（Linear, 1/x ² ）	（Linear, 1/x ² ）	（Linear, 1/x ² ）	（Linear, 1/x ² ）
特異性	適（3例）	適（3例）	適（3例）	適（3例）
同時 再現性	真度	±5%以内	±14%以内	±10%以内
	精度	4%未満	5%未満	4%未満
日間 再現性	真度	-	-	-
	精度	-	-	-
回収率	アプレピタント	60.7～68.6%	108～115%	100～105%
	IS	66.7～71.7%	105～114%	101～108%
実施施設				
Validation No. （Validation history）	SABAM-57 （SABAM-57.14）	SABAM-57 （SABAM-57.16）	SABAM-57 （SABAM-57.15）	SABAM-57 （SABAM-57.16）

-：実施せず。

真度＝（QC 試料の測定値の平均値－理論値）／理論値×100

精度＝ QC 試料の測定値の標準偏差／QC 試料の測定値の平均値×100

2.6.5.2.2 トキシコキネティック試験における分析方法及びバリデーション結果（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	ラット	ラット	ウサギ	ウサギ（母性）
試料	乳汁	乳汁	血漿	血漿
試料の使用量	0.2 mL	0.1 mL	0.2 mL	0.2 mL
測定対象物質	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント
前処理法	液-液抽出	蛋白沈殿	固相抽出	液-液抽出
内標準物質	L-752611	L-752611	L-752611	L-752611
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限（LLOQ）	1.30 ng/mL	2.10 ng/mL	10.8 ng/mL	2.60 ng/mL
定量範囲 （検量線の種類）	1.30～1300 ng/mL (Linear, 1/x ²)	2.10～2100 ng/mL (Linear, 1/x ²)	10.8～5400 ng/mL (Linear, 1/x ²)	2.60～650 ng/mL (Linear, 1/x ²)
特異性	適（3例）	適（3例）	適（3例）	適（3例）
同時 再現性	真度	±8%以内	±6%以内	±20%以内
	精度	8%以下	6%未満	20%以下
日間 再現性	真度	±8%以内	-	±20%以内
	精度	8%以下	-	20%以下
回収率	アプレピタント	56.9～62.6%	90.9～103%	85.7～88.3%
	IS	67.7%	90.9～105%	88.4%
実施施設				
Validation No. (Validation history)	SABAM-57 (SABAM-57.8)	SABAM-57 (SABAM-57.17)	SABAM-57 (SABAM-57.7)	SABAM-57 (SABAM-57.10)

-：実施せず。

真度＝（QC 試料の測定値の平均値-理論値）／理論値×100

精度＝ QC 試料の測定値の標準偏差／QC 試料の測定値の平均値×100

2.6.5.2.2 トキシコキネティック試験における分析方法及びバリデーション結果（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	ウサギ（母性）	イヌ	イヌ	イヌ
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
試料の使用量	0.2 mL	0.5 mL	0.5 mL	0.1 mL
測定対象物質	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント
前処理法	固相抽出	固相抽出	固相抽出	固相抽出
内標準物質	L-752611	L-752611	L-752611	L-752611
分析方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量下限（LLOQ）	1.31 ng/mL	2.58 ng/mL	10.3 ng/mL	255 ng/mL
定量範囲 （検量線の種類）	1.31～656 ng/mL	2.58～515 ng/mL	2.58～515 ng/mL *	255～15300 ng/mL
	(Linear, 1/x ²)	(Linear, 1/x ²)	(quadratic)	(Linear, 1/x ²)
特異性	適（3例）	適（3例）	適（3例）	-
同時 再現性	真度	±9%以内	±20%以内	±20%以内
	精度	9%以下	20%以下	20%以下
日間 再現性	真度	±9%以内	±20%以内	±20%以内
	精度	9%以下	20%以下	20%以下
回収率	アプレピタント	90.1～97.9%	92.6～100%	89.0～94.4%
	IS	92.0%	-	-
実施施設				
Validation No. （Validation history）	SABAM-57 （SABAM-57.11）	SABAM-57 （SABAM-57.1）	SABAM-57 （SABAM-57.1）	SABAM-57 （SABAM-57.3）

-：実施せず.

*：検量線の範囲.

真度＝（QC 試料の測定値の平均値－理論値）／理論値×100

精度＝ QC 試料の測定値の標準偏差／QC 試料の測定値の平均値×100

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：アプレピタント

動物種	マウス	マウス
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 3 匹	雄／各時点 3 匹
給餌	絶食	絶食
溶媒/投与形態	0.5%MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む）／懸濁液	エタノール/プロピレングリコール/水混液（13:58:29）／溶液
投与方法	強制経口	静脈内
投与量（mg/kg）	10	2
試料	血漿	血漿
定量（対象）物質	アプレピタント	アプレピタント
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ：		
t _{max} （h）	4	—
C _{max} （ng/mL）	2175.7	—
AUC（ng・h/mL）	14328.1	6753.4
（算出時間 h）	（0-∞）	（0-∞）
t _{1/2} （h）	—	2.6
（算出時間 h）	—	（4-10）
Reference	G-2	
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2	

MC：メチルセルロース

各時点の平均血漿中濃度から算出した値.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／4	雄／4	雄／4	雄／4	雄／4
給餌	絶食	絶食	絶食	絶食	絶食
溶媒／投与形態	0.5% MC／懸濁液	0.5% MC／懸濁液	0.5% MC／懸濁液	0.5% MC／懸濁液	エタノール/プロピレングリコール/水混液（15:60:25）／溶液
投与方法	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	静脈内
投与量（mg/kg）	2	5	25	125	0.2
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量（対象）物質	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ：					
t _{max} （h）	1-2	2	2-6	1-4	—
C _{max} （ng/mL）	232±53	392±89	1386±514	1616±426	—
AUC（ng・h/mL）	1026±243	2927±748	14332±11568	11919±3606	201±52
（算出時間 h）	(0-∞)	(0-∞)	(0-∞)	(0-∞)	(0-∞)
t _{1/2} （h）	—	—	—	—	2.7±0.4
（算出時間）	—	—	—	—	（終末相 3-4 点）
Reference	G-1				
CTD における記載箇所	4.2.2.2-1				

MC：メチルセルロース

平均値±標準偏差. t_{max} は得られた値の範囲.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	ラット	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／4	雄／3
給餌	絶食	絶食
溶媒／投与形態	エタノール/PEG400/水（20:60:20） ／溶液	エタノール/プロピレングリコー ル/水混液（15:60:25）／溶液
投与方法	静脈内	静脈内
投与量（mg/kg）	2	5
試料	血漿	血漿
定量（対象）物質	アプレピタント	アプレピタント
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ：		
t _{max} （h）	—	—
C _{max} （ng/mL）	—	—
AUC（ng・h/mL）	2658±335	6377±1242
（算出時間 h）	（0-∞）	（0-∞）
t _{1/2} （h）	3.2±0.4	2.4±0.4
（算出時間 h）	（終末相 3-4 点）	（終末相 3-4 点）
Reference	G-1	
CTD における記載箇所	4.2.2.2-1	

PEG400：ポリエチレングリコール 400

平均値±標準偏差.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	イヌ	イヌ	イヌ	イヌ	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄／3	雄／3	雄／3	雄／3	雄／3
給餌	絶食	絶食	絶食	絶食	絶食
溶媒／投与形態	0.5% MC／懸濁液	0.5% MC／懸濁液	エタノール/プロピレングリコール/水混液（10:60:30）／溶液	エタノール/プロピレングリコール/水混液（10:60:30）／溶液	エタノール/プロピレングリコール/水混液（10:60:30）／溶液
投与方法	強制経口	強制経口	静脈内	静脈内	静脈内
投与量（mg/kg）	2	32	0.2	0.5	2
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量（対象）物質	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント	アプレピタント
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ：					
t _{max} （h）	1-2	4	—	—	—
C _{max} （ng/mL）	485±77	1464±764	—	—	—
AUC（ng・h/mL）	5869±655	27913±19723	1266±95	3786±1117	37613±8037
（算出時間 h）	（0-72）	（0-72）	（0-∞）	（0-∞）	（0-72）
t _{1/2} （h）	—	—	5.7±1.4	7.3±2.6	ND ^{a)}
（算出時間 h）	—	—	終末相	終末相	—
Reference	G-1				
CTD における記載箇所	4.2.2.2-1				

MC：メチルセルロース

a) Not determined, 非線形動態を示したため算出せず.
 平均値±標準偏差. t_{max}は得られた値の範囲.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	フェレット	フェレット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3	雄／3
給餌	非絶食	非絶食
溶媒／投与形態	0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む）／懸濁液	エタノール/プロピレングリコール/水混液（10:60:30）／溶液
投与方法	強制経口	静脈内
投与量（mg/kg）	1	0.5
試料	血漿	血漿
定量（対象）物質	アプレピタント	アプレピタント
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ：		
t _{max} （h）	3.3±1.2	—
C _{max} （ng/mL）	326.7±69.2	—
AUC（ng・h/mL）	5150.7±1660.2	5619.4±448.9
（算出時間 h）	（0-∞）	（0-∞）
t _{1/2} （h）	—	9.7±0.9
（算出時間 h）	—	（48-72）
Reference	G-3	
CTD における記載箇所	4.2.2.2-3	

MC：メチルセルロース

平均値±標準偏差.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

被験物質：アプレピタント

ラットにおける反復投与時のアプレピタントの吸収は、5 週間反復投与毒性試験で実施したトキシコキネティックス試験（試験番号 TT#00-001-0,1）より引用した。比較のために単回投与時のトキシコキネティックス試験（試験番号 TT# 97-036-0）の結果を併せて表示した。

動物種	ラット		ラット		ラット		ラット	
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各時点 3～4 匹		雌雄／各時点 3～4 匹		雌雄／各時点 3～4 匹		雌雄／各時点 3～4 匹	
給餌	非絶食		非絶食		非絶食		非絶食	
投与液調製方法	処方 M		処方 M		処方 N		処方 N	
溶媒／投与形態	0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む）／懸濁液		0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む）／懸濁液		ヒドロキシプロピルセルロース／懸濁液		ヒドロキシプロピルセルロース／懸濁液	
投与方法	強制経口		強制経口		強制経口		強制経口	
投与量（mg/kg）	25		125		25		125	
投与期間	単回		単回		単回		単回	
試料	血漿		血漿		血漿		血漿	
定量（対象）物質	アプレピタント		アプレピタント		アプレピタント		アプレピタント	
定量法	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
PK パラメータ：	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$t_{\max}$ (h)	2.00	4.00	6.00	6.00	2.00	2.00	6.00	4.00
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	0.769	1.39	1.22	2.33	1.62	1.77	1.98	3.57
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	6.50	15.3	11.5	26.2	11.4	21.4	19.7	47.8
(算出時間 h)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)
試験番号	TT #97-036-0							
CTD における記載箇所	4.2.3.1-3							

処方 M：平均粒子径約 μm のアプレピタントを、0.5%メチルセルロース／0.02%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した。

処方 N：平均粒子径 $\sim \text{nm}$ のアプレピタントをヒドロキシプロピルセルロースと 5：1 の割合で水に懸濁した。

MC：メチルセルロース
平均値。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	ラット		ラット		ラット	
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各時点 4 匹		雌雄／各時点 4 匹		雌雄／各時点 4 匹	
給餌	非絶食		非絶食		非絶食	
投与液調製方法	処方 M		処方 NB		処方 NB	
溶媒／投与形態	0.5%MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む）／懸濁液		3%ヒドロキシプロピルセルロース，15%スクロースおよび 0.14%ラウリル硫酸ナトリウム／懸濁液		3%ヒドロキシプロピルセルロース，15%スクロースおよび 0.14%ラウリル硫酸ナトリウム／懸濁液	
投与方法	強制経口		強制経口		強制経口	
投与量（mg/kg）	125（b.i.d）		5（b.i.d）		125（b.i.d）	
投与期間	4 週間		4 週間		4 週間	
採血実施日	投与第 4 週		投与第 4 週		投与第 4 週	
試料	血漿		血漿		血漿	
定量（対象）物質	アプレピタント		アプレピタント		アプレピタント	
定量法	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
PK パラメータ：	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t _{max} （h）	24	2.0	2.0	2.0	8.0	8.0
C _{max} （μg/mL）	0.345±0.0359	1.32±0.188	0.340±0.0519	0.724±0.0305	0.485±0.0434	1.66±0.159
AUC（μg・h/mL）	5.28±0.290	19.0±1.76	2.82±0.131	7.20±0.331	7.19±0.332	26.9±1.68
（算出時間 h）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）
試験番号	TT #00-001-0, -1					
CTD における記載箇所	4.2.3.2-2					

処方 M：平均粒子径約 μm のアプレピタントを、0.5%メチルセルロース／0.02%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した。

処方 NB：平均粒子径 $\sim \text{nm}$ のアプレピタントをヒドロキシプロピルセルロース／ショ糖／ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁し、微結晶性セルロース球にコーティングした。これを水に加えて攪拌し、得られた分散液からセルロース球を分離した。

MC：メチルセルロース
 平均値±標準誤差。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	ラット		ラット		ラット	
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各時点 4 匹		雌雄／各時点 4 匹		雌雄／各時点 4 匹	
給餌	非絶食		非絶食		非絶食	
投与液調製方法	処方 NB		処方 NB		処方 NB	
溶媒／投与形態	3%ヒドロキシプロピルセルロース， 15%スクロースおよび 0.14%ラウリ ル硫酸ナトリウム／懸濁液		3%ヒドロキシプロピルセルロース， 15%スクロースおよび 0.14%ラウリ ル硫酸ナトリウム／懸濁液		3%ヒドロキシプロピルセルロース， 15%スクロースおよび 0.14%ラウリ ル硫酸ナトリウム／懸濁液	
投与方法	強制経口		強制経口		強制経口	
投与量（mg/kg）	250（b.i.d）		500（b.i.d）		750（b.i.d）	
投与期間	4 週間		4 週間		4 週間	
採血実施日	投与第 4 週		投与第 4 週		投与第 4 週	
試料	血漿		血漿		血漿	
定量（対象）物質	アプレピタント		アプレピタント		アプレピタント	
定量法	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
PK パラメータ：	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t _{max} （h）	8.0	24	8.0	8.0	10	10
C _{max} （μg/mL）	0.487±0.0301	1.91±0.171	0.612±0.0688	1.63±0.158	0.660±0.0227	2.32±0.119
AUC（μg・h/mL）	7.91±0.501	35.3±2.04	9.21±0.686	32.0±1.74	11.3±0.548	38.9±1.41
（算出時間 h）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）
試験番号	TT #00-001-0, -1					
CTD における記載箇所	4.2.3.2-2					

処方 NB：平均粒子径 [] ～ [] nm のアプレピタントをヒドロキシプロピルセルロース／ショ糖／ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁し，微結晶性セルロース球に [] コーティングした．これを水に加えて攪拌し，得られた分散液からセルロース球を分離した．

MC：メチルセルロース

平均値±標準誤差．

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

イヌにおける反復投与時のアプレピタントの吸収は、14 週間および 53 週間反復投与毒性試験で実施したトキシコキネティックス試験の結果（試験番号 TT #95-041-0, #97-614-0 および TT #98-127-0）より引用した。

動物種	イヌ				イヌ			
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各 4				雌雄／各 4			
給餌	非絶食				非絶食			
投与液調製方法	処方 M				処方 M			
溶媒／投与形態	0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む） ／懸濁液				0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む） ／懸濁液			
投与方法	強制経口				強制経口			
投与量（mg/kg）	2				8			
投与期間	13 週間				13 週間			
採血実施日	投与第 1 日および第 13 週				投与第 1 日および第 13 週			
試料	血漿				血漿			
定量（対象）物質	アプレピタント				アプレピタント			
定量法	LC/MS/MS				LC/MS/MS			
PK パラメータ：	投与第 1 日		投与第 13 週		投与第 1 日		投与第 13 週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t _{max} (h)	2.50±0.50	4.00±1.15	4.50±1.50	4.00±0.82	4.00±1.41	2.50±0.50	3.00±0.58	2.50±0.50
C _{max} (μg/mL)	0.44±0.05	0.80±0.11	1.00±0.21	0.89±0.30	1.15±0.11	0.94±0.13	4.81±1.28	4.17±1.09
AUC (μg·h/mL)	6.45±0.91	9.60±1.74	12.68±2.50	11.02±2.95	17.15±1.66	14.06±2.22	90.84±24.02	70.90±23.78
(算出時間 h)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)
試験番号	TT #95-041-0							
CTD における記載箇所	4.2.3.2-12							

処方 M：平均粒子径約 μm のアプレピタントを、0.5%メチルセルロース／0.02%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した。

MC：メチルセルロース

平均値±標準誤差。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	イヌ				イヌ			
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各 4				雌雄／各 4			
給餌	非絶食				非絶食			
投与液調製方法	処方 M				処方 M			
溶媒／投与形態	0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む） ／懸濁液				0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む） ／懸濁液			
投与方法	強制経口				強制経口			
投与量（mg/kg）	32				4（b.i.d）			
投与期間	13 週間				13 週間			
採血実施日	投与第 1 日および第 13 週				投与第 1 日および第 13 週			
試料	血漿				血漿			
定量（対象）物質	アプレピタント				アプレピタント			
定量法	LC/MS/MS				LC/MS/MS			
PK パラメータ：	投与第 1 日		投与第 13 週		投与第 1 日		投与第 13 週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t _{max} （h）	4.50±1.50	5.00±0.58	2.13±0.72	8.00±1.41	13±1.00	15±1.00	8.0±0	8.5±2.87
C _{max} （μg/mL）	1.71±0.18	1.83±0.23	7.27±2.37	9.41±1.52	4.55±0.427	3.66±0.530	3.33±0.314	4.03±0.992
AUC（μg・h/mL）	28.62±4.25	30.46±5.18	119.54±34.59	181.79±28.06	69.2±5.66	63.2±9.20	63.4±8.59	77.4±17.8
（算出時間 h）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）	（0-24）
試験番号	TT #95-041-0				TT #98-127-0			
CTD における記載箇所	4.2.3.2-12				4.2.3.2-13			

処方 M：平均粒子径約 $1.5 \mu\text{m}$ のアプレピタントを、0.5%メチルセルロース／0.02%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した。

MC：メチルセルロース

平均値±標準誤差。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	イヌ				イヌ			
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各 4				雌雄／各 4			
給餌	非絶食				非絶食			
投与液調製方法	処方 M				処方 M			
溶媒／投与形態	0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む） ／懸濁液				0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む） ／懸濁液			
投与方法	強制経口				強制経口			
投与量（mg/kg）	32（b.i.d）				128（b.i.d）			
投与期間	13 週間				13 週間			
採血実施日	投与第 1 日および第 13 週				投与第 1 日および第 13 週			
試料	血漿				血漿			
定量（対象）物質	アプレピタント				アプレピタント			
定量法	LC/MS/MS				LC/MS/MS			
PK パラメータ：	投与第 1 日		投与第 13 週		投与第 1 日		投与第 13 週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t _{max} （h）	17±2.52	20±2.31	10±2.58	9.0±1.91	16±0	13±1.91	13±1.00	11±1.91
C _{max} （μg/mL）	7.25±1.68	6.54±2.21	13.1±2.95	12.9±2.25	13.6±1.58	8.63±0.893	19.6±2.90	25.3±5.06
AUC（μg・h/mL）	100±26.8	95.6±40.7	272±63.7	272±53.7	201±19.3	157±19.2	414±55.2	544±103
（算出時間 h）	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)
試験番号	TT #98-127-0							
CTD における記載箇所	4.2.3.2-13							

処方 M：平均粒子径約 μm のアプレピタントを、0.5%メチルセルロース／0.02%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した。

MC：メチルセルロース

平均値±標準誤差。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	イヌ					
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各 8					
給餌	非絶食					
投与液調製方法	処方 M					
溶媒／投与形態	0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む）／懸濁液					
投与方法	強制経口					
投与量（mg/kg）	4					
投与期間	26 週間					
採血実施日	投与第 1 日，第 13 週および第 26 週					
試料	血漿					
定量（対象）物質	アプレピタント					
定量法	LC/MS/MS					
PK パラメータ：	投与第 1 日		投与第 13 週		投与第 26 週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$t_{\max}$ (h)	5.8±1.9	3.3±0.4	2.0±0.0	2.3±0.3	9.3±2.9	3.3±0.8
$C_{\max}$ (μ g/mL)	0.755±0.0535	0.634±0.0713	1.33±0.102	1.30±0.158	1.76±0.192	1.76±0.190
AUC (μ g·h/mL)	11.1±1.45	9.03±1.21	20.4±1.85	16.1±1.96	31.1±4.26	26.4±3.42
(算出時間 h)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)
試験番号	TT #97-614-0					
CTD における記載箇所	4.2.3.2-15					

処方 M：平均粒子径約 $1.5 \mu\text{m}$ のアプレピタントを，0.5%メチルセルローズ／0.02%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した。

MC：メチルセルローズ

平均値±標準誤差。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	イヌ					
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各 8					
給餌	非絶食					
投与液調製方法	処方 M					
溶媒／投与形態	0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む）／懸濁液					
投与方法	強制経口					
投与量（mg/kg）	16					
投与期間	26 週間					
採血実施日	投与第 1 日，第 13 週および第 26 週					
試料	血漿					
定量（対象）物質	アプレピタント					
定量法	LC/MS/MS					
PK パラメータ：	投与第 1 日		投与第 13 週		投与第 26 週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t _{max} (h)	7.5±2.5	5.8±1.4	3.5±1.2	7.0±2.3	7.3±2.9	3.8±1.2
C _{max} (μg/mL)	1.44±0.374	1.51±0.230	2.93±0.507	4.41±0.759	4.48±0.855	6.60±0.623
AUC (μg·h/mL)	22.3±6.75	25.0±4.43	50.4±11.6	76.5±15.1	80.2±18.8	121±17.1
(算出時間 h)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)
試験番号	TT #97-614-0					
CTD における記載箇所	4.2.3.2-15					

処方 M：平均粒子径約 μm のアプレピタントを，0.5%メチルセルロース／0.02%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した。

MC：メチルセルロース

平均値±標準誤差。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

被験物質：アプレピタント

動物種	イヌ					
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各 8					
給餌	非絶食					
投与液調製方法	処方 M					
溶媒／投与形態	0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む）／懸濁液					
投与方法	強制経口					
投与量（mg/kg）	32					
投与期間	26 週間					
採血実施日	投与第 1 日，第 13 週および第 26 週					
試料	血漿					
定量（対象）物質	アプレピタント					
定量法	LC/MS/MS					
PK パラメータ：	投与第 1 日		投与第 13 週		投与第 26 週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
t _{max} (h)	11.5±3.7	11.3±3.7	2.8±0.4	2.5±0.3	5.0±1.1	6.8±1.7
C _{max} (μg/mL)	2.12±0.288	2.56±0.489	4.03±0.462	5.07±0.995	6.71±1.13	5.79±1.05
AUC (μg·h/mL)	30.0±2.91	36.8±8.32	67.9±10.7	83.9±20.3	122±19.9	104±21.3
(算出時間 h)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)	(0-24)
試験番号	TT #97-614-0					
CTD における記載箇所	4.2.3.2-15					

処方 M：平均粒子径約 $1.5 \mu\text{m}$ のアプレピタントを，0.5%メチルセルローズ／0.02%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液に懸濁した。

MC：メチルセルローズ

平均値±標準誤差。

2.6.5.5 薬物動態試験：単回投与後の組織分布

2.6.5.5.1 単回経口投与後の組織分布

被験物質：¹⁴C-アプレピタント

動物種	ラット					
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 3 匹					
給餌	絶食					
溶媒／投与形態	懸濁液／0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む 0.5%MC 400cP 溶液					
投与方法	強制経口					
投与量（mg/kg）	5					
放射性核種	¹⁴ C					
比放射能	2.07 MBq/mg					
定量（対象）物質／定量法	放射能／LSC					
計測時間	30 分, 4, 10, 24, 48 および 72 時間					
	組織中放射能濃度（ng eq.of aprepitant/g or mL）					
組織	30 分	4 時間	10 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血漿	141±4	666±101	523±81	186±1	59.9±6.1	30.5±6.2
血液	114±6	531±77	415±86	175±4	69.7±6.5	42.7±18.3
大脳	41.7±5.9	589±156	678±48	242±26	73.2±12.9	25.3±9.2
小脳	42.5±4.6	519±168	671±79	240±35	69.1±13.3	26.2±6.7
延髄	38.7±7.7	696±143	830±39	330±31	90.4±17.5	35.2±8.6
脊髄	31.0±5.6	704±127	1060±230	377±36	103±19	53.7±33.1
下垂体	1470±960	18400±24900	11800±17300	1560±900	138±76	104±7
眼球	46.2±4.4	460±81	433±64	137±9	45.0±9.0	21.7±4.4
Reference	Y■AG002					
CTD における記載箇所	4.2.2.3-5					

平均値±標準偏差.

2.6.5.5.1 単回経口投与後の組織分布（続き）

被験物質：¹⁴C-アプレピタント

	組織中放射能濃度 (ng eq. of aprepitant/g or mL)					
組織	30 分	4 時間	10 時間	24 時間	48 時間	72 時間
ハーダー氏腺	140±10	5640±1070	7990±1440	3960±490	1020±80	326±98
甲状腺	660±153	5160±4600	5260±1670	1060±210	278±38	169±24
気管	107±20	1090±210	1510±70	314±47	96.3±16.9	48.5±24.9
顎下腺	399±24	4960±1300	3000±220	756±31	220±37	98.3±20.5
胸腺	113±25	2060±370	1840±180	450±28	172±17	94.2±2.1
食道	17900±28600	1430±150	1090±70	291±9	90.5±12.9	41.2±8.5
心臓	606±61	3550±1120	2470±160	656±60	203±36	88.5±18.8
肺	955±87	4190±360	3410±270	747±21	228±44	105±27
肝臓	7110±410	14700±3300	9170±970	2610±90	1110±190	601±115
腎臓	876±76	5590±1450	3710±140	1080±40	338±58	165±38
副腎	1460±100	9830±1610	6590±1080	1530±90	461±38	236±42
脾臓	383±21	2550±410	2020±160	725±88	348±38	233±19
膵臓	639±343	5620±1630	3530±490	953±79	278±63	107±23
白色脂肪	102±25	2870±310	3680±740	2550±260	856±60	352±117
褐色脂肪	238±38	5550±1620	5780±850	1630±40	481±45	227±58
骨格筋	89.5±9.6	1770±550	1470±130	300±35	83.9±12.3	34.1±10.5
大腿骨	21.3±20.4	408±188	218±196	56.3±35.9	28.4±7.4	11.8±10.4
Reference	YAG002					
CTD における記載箇所	4.2.2.3-5					

平均値±標準偏差.

2.6.5.5.1 単回経口投与後の組織分布（続き）

被験物質：¹⁴C-アプレピタント

	組織中放射能濃度 (ng eq. of aprepitant/g or mL)					
組織	30 分	4 時間	10 時間	24 時間	48 時間	72 時間
骨髄	536±118	5100±740	2710±660	648±13	207±18	119±11
皮膚	74.5±10.7	1170±200	1090±260	279±31	100±17	50.2±13.0
大動脈	784±588	2300±1650	2690±830	341±93	100±30	26.2±22.7
リンパ節（腸間膜）	702±388	3060±520	2370±250	708±11	278±52	162±26
精巣	22.6±3.6	543±103	843±88	397±32	101±19	37.1±12.4
精巣上部	37.2±4.4	1070±120	1730±150	904±7	223±1	84.1±22.6
前立腺	117±14	3220±370	3270±510	873±153	266±45	151±73
精嚢	55.2±5.9	1060±250	638±96	250±9	88.9±18.4	38.1±22.4
胃	47800±43900	4130±1070	1740±40	481±70	174±28	70.6±16.9
十二指腸	26700±13300	4240±1360	2530±530	736±103	190±30	76.7±19.8
小腸	20600±4300	13800±1900	3020±520	1180±140	264±49	96.9±30.7
盲腸	242±33	9690±6740	15900±7000	1140±310	272±102	91.8±33.9
大腸	229±89	3180±1530	7970±880	740±192	171±17	67.8±13.5
膀胱	149±54	2130±880	4920±3420	1550±440	705±250	1040±220
Reference	Y■AG002					
CTD における記載箇所	4.2.2.3-5					

平均値±標準偏差.

2.6.5.5.2 単回静脈内投与後の組織分布

被験物質：¹⁴C-アプレピタント

動物種	ラット			
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 3 匹			
給餌	絶食			
溶媒／投与形態	エタノール/プロピレングリコール/水混液（13:58:29）／溶液			
投与方法	静脈内			
投与量（mg/kg）	2			
放射性核種	¹⁴ C			
比放射能	10 μ Ci/mg			
定量（対象）物質／定量法	放射能／LSC			
計測時間	5, 30 分, 4, 24 時間			
	組織中放射能濃度（ μ g eq.of aprepitant/g）			
組織	5 分	30 分	4 時間	24 時間
血漿	1.18 $\pm$ 0.148	0.768 $\pm$ 0.083	0.697 $\pm$ 0.030	0.120 $\pm$ 0.006
血液	0.807 $\pm$ 0.101	0.501 $\pm$ 0.026	0.422 $\pm$ 0.011	0.096 $\pm$ 0.003
脳	0.136 $\pm$ 0.019	0.242 $\pm$ 0.013	0.471 $\pm$ 0.008	0.151 $\pm$ 0.019
下垂体	4.09 $\pm$ 1.99	4.09 $\pm$ 1.65	2.29 $\pm$ 0.361	0.304 $\pm$ 0.062
眼球	0.441 $\pm$ 0.121	0.355 $\pm$ 0.038	0.265 $\pm$ 0.016	0.052 $\pm$ 0.026
甲状腺／副甲状腺	9.26 $\pm$ 2.59	3.65 $\pm$ 0.222	2.39 $\pm$ 0.228	0.534 $\pm$ 0.086
リンパ節（頸部）	0.734 $\pm$ 0.172	1.40 $\pm$ 0.178	1.45 $\pm$ 0.131	0.312 $\pm$ 0.029
胸腺	1.14 $\pm$ 0.148	1.34 $\pm$ 0.035	1.50 $\pm$ 0.089	0.262 $\pm$ 0.037
Reference	G-4			
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1			

平均値 $\pm$ 標準偏差.

2.6.5.5.2 単回静脈内投与後の組織分布（続き）

被験物質：¹⁴C-アプレピタント

組織	組織中放射能濃度（ μ g eq. of aprepitant/g）			
	5 分	30 分	4 時間	24 時間
心臓	11.6 $\pm$ 2.71	4.79 $\pm$ 0.689	2.29 $\pm$ 0.211	0.421 $\pm$ 0.121
肺	12.0 $\pm$ 2.36	4.18 $\pm$ 0.308	3.51 $\pm$ 0.166	0.625 $\pm$ 0.050
肝臓	13.0 $\pm$ 1.81	11.4 $\pm$ 0.162	9.15 $\pm$ 0.521	1.55 $\pm$ 0.225
腎臓	7.17 $\pm$ 0.575	5.07 $\pm$ 0.214	3.10 $\pm$ 0.308	0.618 $\pm$ 0.123
副腎	15.8 $\pm$ 4.65	7.88 $\pm$ 0.652	4.07 $\pm$ 0.370	0.637 $\pm$ 0.309
脾臓	2.39 $\pm$ 0.382	2.10 $\pm$ 0.081	1.50 $\pm$ 0.080	0.386 $\pm$ 0.040
膵臓	4.12 $\pm$ 0.451	5.05 $\pm$ 0.345	2.98 $\pm$ 0.230	0.479 $\pm$ 0.045
脂肪	0.286 $\pm$ 0.015	0.910 $\pm$ 0.021	2.18 $\pm$ 0.268	1.59 $\pm$ 0.071
筋肉	1.62 $\pm$ 0.358	1.77 $\pm$ 0.240	1.22 $\pm$ 0.086	0.160 $\pm$ 0.015
大腿骨	0.857 $\pm$ 0.047	0.884 $\pm$ 0.044	0.658 $\pm$ 0.084	0.115 $\pm$ 0.014
骨髄（両大腿骨由来）	1.48 $\pm$ 0.119	2.01 $\pm$ 0.037	1.35 $\pm$ 0.125	0.269 $\pm$ 0.005
皮膚	0.348 $\pm$ 0.069	0.679 $\pm$ 0.101	0.871 $\pm$ 0.130	0.185 $\pm$ 0.012
リンパ節（腸間膜）	0.718 $\pm$ 0.138	1.24 $\pm$ 0.129	1.38 $\pm$ 0.149	0.446 $\pm$ 0.094
精巣	0.071 $\pm$ 0.003	0.122 $\pm$ 0.005	0.430 $\pm$ 0.012	0.216 $\pm$ 0.022
前立腺	0.654 $\pm$ 0.100	1.22 $\pm$ 0.207	1.88 $\pm$ 0.350	0.351 $\pm$ 0.033
胃	2.10 $\pm$ 0.117	2.39 $\pm$ 0.121	1.68 $\pm$ 0.178	0.281 $\pm$ 0.021
小腸	1.50 $\pm$ 0.126	2.41 $\pm$ 0.211	3.72 $\pm$ 0.550	0.460 $\pm$ 0.035
Reference	G-4			
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1			

平均値 $\pm$ 標準偏差.

2.6.5.5.2 単回静脈内投与後の組織分布（続き）

被験物質：¹⁴C-アプレピタント

	組織中放射能濃度（ μ g eq. of aprepitant/g）			
組織	5 分	30 分	4 時間	24 時間
大腸	0.853 $\pm$ 0.047	1.43 $\pm$ 0.106	1.54 $\pm$ 0.166	0.415 $\pm$ 0.012
膀胱	0.504 $\pm$ 0.038	0.790 $\pm$ 0.038	1.44 $\pm$ 0.572	0.679 $\pm$ 0.072
胃内容物*	0.004 $\pm$ 0.006	0.071 $\pm$ 0.060	0.127 $\pm$ 0.030	0.036 $\pm$ 0.046
小腸内容物*	0.168 $\pm$ 0.046	1.18 $\pm$ 0.578	3.07 $\pm$ 0.588	0.444 $\pm$ 0.065
大腸内容物*	0.010 $\pm$ 0.009	0.031 $\pm$ 0.018	0.188 $\pm$ 0.091	0.474 $\pm$ 0.114
屍骸	1.60 $\pm$ 0.046	NS	NS	0.261 $\pm$ 0.076
Reference	G-4			
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1			

平均値 $\pm$ 標準偏差.

NS：サンプルなし

*：洗液を含む

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合

被験物質：³H-アプレピタント

試験系	<i>In vitro</i>			
試験系及び方法	限外濾過法：各種血漿に ³ H-アプレピタントを添加し、37℃で30分間インキュベートした。さらに37℃で30分間、Centrifree内でインキュベートした後、限外濾過法により蛋白結合率を測定した。			
放射性核種	³ H			
定量（対象）物質／定量法	放射能／LSC			
動物種	試験濃度 (μ g/mL)	結合率 (%)	Reference	CTDにおける記載箇所
ラット	0.01	99.0 $\pm$ 0.1	G-1	4.2.2.2-1
	0.1	99.0 $\pm$ 0.1		
	1	98.9 $\pm$ 0.1		
	10	99.0 $\pm$ 0.1		
イヌ	0.01	99.4 $\pm$ 0.1	G-1	4.2.2.2-1
	0.1	99.4 $\pm$ 0.1		
	1	99.1 $\pm$ 0.4		
	10	99.3 $\pm$ 0.1		
ヒト	0.01	99.7 $\pm$ 0.1	G-1	4.2.2.2-1
	0.1	99.7 $\pm$ 0.1		
	1	99.6 $\pm$ 0.1		
	10	99.6 $\pm$ 0.1		

平均値 $\pm$ 標準偏差。ラット（雄）は17匹、イヌ（雄）は2匹、ヒト（男性）は3名から調製したプール血漿を用いてそれぞれ3例で測定。

2.6.5.7 薬物動態試験：血球移行性

被験物質：³H-アプレピタント

試験系	<i>In vitro</i>			
試験系及び方法	血球移行：各種血液に ³ H-アプレピタントを添加し、37℃で 30 分間インキュベートして、血液／血漿中濃度比を測定した．			
放射性核種	³ H			
定量（対象）物質／定量法	放射能／LSC			
動物種	試験濃度 (μ g/mL)	血液／血漿中 濃度比	Reference	CTD における記載箇所
ラット	0.01	0.73 $\pm$ 0.02	G-1	4.2.2.2-1
	0.1	0.73 $\pm$ 0.01		
	1	0.75 $\pm$ 0.01		
	10	0.74 $\pm$ 0.01		
イヌ	0.01	0.55 $\pm$ 0.01	G-1	4.2.2.2-1
	0.1	0.54 $\pm$ 0.01		
	1	0.54 $\pm$ 0.01		
	10	0.55 $\pm$ 0.01		
ヒト	0.01	0.62 $\pm$ 0.01	G-1	4.2.2.2-1
	0.1	0.62 $\pm$ 0.02		
	1	0.61 $\pm$ 0.01		
	10	0.61 $\pm$ 0.01		

平均値 $\pm$ 標準偏差．ラット（雄）は 2 匹，イヌ（雄）は 1 匹，ヒト（男性）は 2 名から採取した血液を用いてそれぞれ 3 例で測定．

2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験

胎盤移行性

被験物質：アプレピタント

動物種	ラット	
妊娠日数／動物数	20 日／各時点 4 匹	
給餌	非絶食	
溶媒／投与形態	4%ヒドロキシプロピルセルロース，20%スクロース および 0.19%ラウリル硫酸ナトリウム ／懸濁液	
投与方法	強制経口	
投与量	1000 mg/kg, b.i.d.	
定量（対象）物質	アプレピタント	
定量法	LC/MS/MS	
時間（h）	8	24
濃度（ μ g/mL）		
母体血漿	2.59 $\pm$ 0.428	0.104 $\pm$ 0.0348
胎児血漿	0.228 $\pm$ 0.0348	0.0223 $\pm$ 0.00409
試験番号	TT #01-738-0	
CTD における記載箇所	4.2.3.5.2-7	

平均値 $\pm$ 標準誤差.

2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験（続き）

乳汁移行性

被験物質：アプレピタント

動物種	ラット	ラット
授乳期間／動物数	14 日／4	14 日／4
給餌	非絶食	非絶食
溶媒／投与形態	0.5%メチルセルロースおよび 0.02%ラウリル硫酸ナトリウム ／懸濁液	4%ヒドロキシプロピルセルロース, 20%スク ロースおよび 0.19%ラウリル硫酸ナトリウム ／懸濁液
投与方法	強制経口	強制経口
投与量 (mg/kg)	125 mg/kg	1000 mg/kg, b.i.d.
定量（対象）物質	アプレピタント	アプレピタント
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
時間 (h)	2	8
濃度 (μg/mL)		
母体血漿	1.59±0.318	5.42±0.702
乳汁	1.36±0.272	4.84±0.582
試験番号	TT #98-709-0	TT #01-738-0
CTD における記載箇所	4.2.3.5.2-4	4.2.3.5.2-7

平均値±標準誤差.

2.6.5.9 薬物動態試験：P-gp に関する試験

被験物質：³H-アプレピタント

試験の種類：アプレピタントの経細胞輸送あるいは細胞内蓄積における P-gp の関与の検討				
方法:Caco-2 細胞, KB-V1 細胞 (P-gp を過剰発現させた細胞), KB-3-1 細胞 (KB-V1 細胞の親株), L-MDR1 細胞 (ヒト MDR1 を導入した細胞) または L-mdr1a (マウス mdr1a を導入した細胞) をトランスウェルに播種し, ³ H-アプレピタントの経細胞輸送あるいは細胞内蓄積量を測定した.				
結果の表示:				
Caco-2 細胞				
基質 (濃度)	阻害剤 (濃度)	透過速度 $P_{app} \times 10^6$ (cm/s)		
		A→B	B→A	(B→A)/(A→B)比
³ H-アプレピタント (20 μ mol/L)	—	2.6±0.6	6.0±0.4	2.3
	ベラパミル (100 μ mol/L)	2.5±0.4	3.8±0.1	1.5
	シクロスポリン A (10 μ mol/L)	4.5±0.2	4.8±1.0	1.07
³ H-ビンブラスチン (5 μ mol/L)	—	1.8±1.0	12.7±2.4	7.1
	ベラパミル (100 μ mol/L)	4.0±0.9	7.2±1.1	1.8
	シクロスポリン A (10 μ mol/L)	5.2±1.5	5.4±0.6	1.04
KB-V1 細胞および KB-3-1 細胞				
基質 (濃度)	阻害剤 (濃度)	細胞内蓄積量 (pmol/well)		
		KB-V1	KB-3-1	KB-3-1/KB-V1 比
³ H-アプレピタント (1 μ mol/L)	—	337.8±34.63	536.9±46.67	1.59
	シクロスポリン A (10 μ mol/L)	656.7±91.25	758.2±62.39	1.15
³ H-ビンブラスチン (1 μ mol/L)	—	18.66±3.97	182.1±12.27	9.76
	シクロスポリン A (10 μ mol/L)	80.62±7.10	157.9±6.04	1.96
Reference	G-16			
CTD における記載箇所	4.2.2.3-4			

3 例の平均値±標準偏差.

A→B : Apical (A ; 管腔膜) 側から basolateral (B ; 基底膜) 側への透過.

B→A : B 側から A 側への透過.

2.6.5.9 薬物動態試験：P-gp に関する試験（続き）

被験物質：³H-アプレピタント

試験の種類：アプレピタントの経細胞輸送あるいは細胞内蓄積における P-gp の関与の検討（続き）

結果の表示：

L-MDR1 細胞				
基質（濃度）	阻害剤（濃度）	3 時間での輸送活性（pmol/cm ² ）		
		A→B	B→A	(B→A)/(A→B)比
³ H-アプレピタント（1 μmol/L）	—	11.8±1.8	87.5±10.4	7.4
	シクロスポリン A（10 μmol/L）	55.7±5.3	51.4±4.3	0.92
³ H-ビンブラスチン（1 μmol/L）	—	5.6±1.7	58.6±4.1	11
L-mdr1a 細胞				
基質（濃度）	阻害剤（濃度）	3 時間での輸送活性（pmol/cm ² ）		
		A→B	B→A	(B→A)/(A→B)比
³ H-アプレピタント（1 μmol/L）	—	6.7±0.3	84.4±12.9	13
	シクロスポリン A（10 μmol/L）	50.0±1.5	47.3±5.7	0.95
³ H-ビンブラスチン（1 μmol/L）	—	3.4±1.4	65.9±3.8	19
Reference	G-16			
CTD における記載箇所	4.2.2.3-4			

4 例の平均値±標準偏差.

A→B：Apical（A；管腔膜）側から basolateral（B；基底膜）側への透過.

B→A：B 側から A 側への透過.

2.6.5.9 薬物動態試験：P-gp に関する試験（続き）

被験物質：アプレピタント

試験の種類：アプレピタントによる P-gp 介在輸送の阻害の検討					
方法:Caco-2 細胞, KB-V1 細胞 (P-gp を過剰発現させた細胞) または KB-3-1 細胞 (KB-V1 細胞の親株) をトランスウェルに播種し, ^3H -ビンブラスチンの P-gp 介在輸送をアプレピタントが阻害するかを検討した.					
結果の表示:					
Caco-2 細胞					
基質 (濃度)	阻害剤 (濃度)	透過速度 $P_{app} \times 10^6$ (cm/s)			
		A→B	B→A	(B→A)/(A→B)比	阻害率 (%)
^3H -ビンブラスチン (1 $\mu\text{mol/L}$)	—	1.99±0.21	12.6±0.93	6.3	—
	アプレピタント (10 $\mu\text{mol/L}$)	2.93±0.47	12.8±1.52	4.4	36
	シクロスポリン A (10 $\mu\text{mol/L}$)	3.86±0.92	6.45±0.49	1.7	87
	ベラパミル (10 $\mu\text{mol/L}$)	3.52±1.24	11.0±0.93	3.1	60
^3H -ビンブラスチン (5 $\mu\text{mol/L}$)	—	1.52±0.09	7.76±1.24	5.1	—
	アプレピタント (10 $\mu\text{mol/L}$)	2.68±0.31	11.0±0.64	4.1	24
	アプレピタント (50 $\mu\text{mol/L}$)	2.80±0.21	12.3±1.17	4.4	17
	シクロスポリン A (10 $\mu\text{mol/L}$)	2.80±0.65	5.10±0.45	1.8	81
	ベラパミル (100 $\mu\text{mol/L}$)	3.87±0.60	8.93±0.96	2.3	68
KB-V1 細胞および KB-3-1 細胞					
基質 (濃度)	阻害剤 (濃度)	細胞内蓄積量 (pmol/well)			
		KB-V1	KB-3-1	KB-3-1/KB-V1 比	
^3H -ビンブラスチン (1 $\mu\text{mol/L}$)	—	18.66±3.97	182.1±12.27	9.76	
	アプレピタント (2 $\mu\text{mol/L}$)	10.34±0.63	151.3±12.67	14.6	
	アプレピタント (10 $\mu\text{mol/L}$)	22.55±2.86	177.0±7.94	7.85	
	シクロスポリン A (10 $\mu\text{mol/L}$)	80.62±7.10	157.9±6.04	1.96	
	ベラパミル (10 $\mu\text{mol/L}$)	18.01±2.08	141.06±13.29	7.83	
Reference	G-16				
CTD における記載箇所	4.2.2.3-4				

3 例の平均値±標準偏差.

A→B : Apical (A ; 管腔膜) 側から basolateral (B ; 基底膜) 側への透過を示す. B→A : B 側から A 側への透過.

2.6.5.10 薬物動態試験：脳内移行性

被験物質：³H-アプレピタント

試験の種類：脳内移行性の検討								
動物種	ラット				ラット			
性別／動物数	雄／各時点 3 匹				雄／各時点 3 匹			
給餌	絶食				絶食			
溶媒／投与形態	0.5%MC (0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む) ／懸濁液				エタノール/プロピレングリコール/水混液 (13:58:29) ／溶液			
投与方法	強制経口				静脈内			
投与量 (mg/kg)	2				2			
放射性核種	³ H				³ H			
定量物質／定量法	放射能／LSC, アプレピタント／LC/MS/MS				放射能／LSC, アプレピタント／LC/MS/MS			
結果の表示：								
	血漿		脳		血漿		脳	
	放射能濃度 (ng eq. of aprepitant/mL)	アプレピタ ント濃度 (ng/mL)	放射能濃度 (ng eq. of aprepitant/g)	アプレピタ ント濃度 (ng/g)	放射能濃度 (ng eq. of aprepitant/mL)	アプレピタ ント濃度 (ng/mL)	放射能濃度 (ng eq. of aprepitant/g)	アプレピタ ント濃度 (ng/g)
時間 (h)								
0.083	2.3±1	BLQ	3.6±0.6	BLQ	785±87	687.7	185.0±2.3	116.4
0.25	11±8	8.2	5.7±2.5	1.6	602±33	459.1	219.5±2.2	101.6
0.5	54±15	44.6	17.7±0.2	2.4	670±33	457.6	329.4±29.6	89.3
1	118±44	77.2	63.6±1.7	6.6	404±241	262.5	275.0±4.6	45.4
2	149±27	98.1	103.9±3.5	10.2	567±45	308.3	499.8±20.5	77.0
4	281±47	146.1	265.5±1.8	21.5	482±39	181.6	529.7±35.6	46.7
24	132±42	3.3	196.2±33.2	BLQ	131±9	1.9	151.9±3.5	BLQ
Reference	G-12							
CTD における 記載箇所	4.2.2.3-2							

MC：メチルセルロース，BLQ：定量限界未満
 平均値±標準偏差.

2.6.5.10 薬物動態試験：脳内移行性（続き）

被験物質：¹⁴C-アプレピタント

試験の種類		脳内移行性の検討			
動物種		フェレット			
性別/動物数		雄／各時点 2 匹			
給餌		非絶食			
溶媒／投与形態		0.5%MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む）／懸濁液			
投与方法		強制経口			
投与量（mg/kg）		3			
放射性核種		¹⁴ C			
定量物質／定量法		放射能／LSC， ¹⁴ C-アプレピタント／Radio-HPLC			
結果の表示：					
		血漿		脳	
		放射能濃度 (ng eq. of aprepitant/mL)	アプレピタントの占める 割合（％）	放射能濃度 (ng eq. of aprepitant/g)	アプレピタントの占める 割合（％）
動物番号	時間（h）				
1	24	610	96.1	469	80
2	24	570	96.8	460	70.5
3	48	393	85.4	370	61.9
4	48	493	95.2	332	68.5
Reference		G-12			
CTD における記載箇所		4.2.2.3-2			

MC：メチルセルロース

2.6.5.10 薬物動態試験：脳内移行性（続き）

被験物質：アプレピタント

試験の種類： P-gp (mdr1a 遺伝子) ノックアウトマウスにおける血漿中および脳内濃度推移								
動物種	マウス				マウス			
性別／動物数	雄／各時点 3 匹				雄／各時点 3 匹			
給餌	絶食				絶食			
溶媒／投与形態	20% HP- β -CD／溶液				マウス血漿／溶液			
投与方法	強制経口				静脈内			
投与量 (mg/kg)	5				2.35			
定量物質／定量法	アプレピタント／LC/MS/MS				アプレピタント／LC/MS/MS			
結果の表示：								
	mdr1a (+/+)		mdr1a (-/-)		mdr1a (+/+)		mdr1a (-/-)	
	血漿	脳	血漿	脳	血漿	脳	血漿	脳
PK パラメータ：								
AUC (ng・h/g or mL)	4005.8	211.7	3360.5	3419	2433	408.6	2310	5054
(算出時間 -h)	(0-10)	(0-10)	(0-10)	(0-10)	(0-8)	(0-8)	(0-8)	(0-8)
脳 AUC／血漿 AUC 比	0.053		1.02		0.17		2.2	
Reference	G-15							
CTD における記載箇所	4.2.2.3-3							

HP- β -CD：ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン

2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo における代謝

被験物質：¹⁴C-アプレピタント，¹⁴C-L-758298

動物種	ラット		ラット		イヌ		イヌ		ヒト		ヒト	
性別／動物数	血漿　：雄／18 胆汁　：雄／3 糞，尿：雄／3		胆汁　：雄／3 糞，尿：雄／3		血漿，糞，尿 ：雄／2 胆汁：雄／2		血漿，糞，尿 ：雄／2 胆汁：雄／2		血漿　：男性／8 糞，尿：男性／4		男性／8	
給餌状態	絶食		絶食		絶食		絶食		空腹時		空腹時	
溶媒／投与形態	血漿，胆汁 ：0.5% MC ^{a)} ／懸濁液 糞，尿 ：エタノール/プロピレン グリコール/水混液 (13:58:29)／溶液		胆汁 ：エタノール/PEG400/水 混液 (13:58:29)／溶液 糞，尿 ：エタノール/プロピレン グリコール/水混液 (13:58:29)／溶液		血漿，糞，尿 ：エタノール/プロピレン グリコール/水混液 (13:58:29)／溶液 胆汁 ：0.5% MC ^{a)} ／懸濁液		エタノール/プロピレン グリコール/水混液 (13:58:29)／溶液		¹⁴ C-L-758298 静脈内投与 液／溶液		¹⁴ C-アプレピタント ／カプセル	
投与方法	強制経口		静脈内		強制経口		静脈内		静脈内		経口	
投与量	血漿　：100 mg/kg 胆汁　：5 mg/kg 糞，尿：2 mg/kg		胆汁　：2 mg/kg 糞，尿：2 mg/kg		血漿，糞，尿 ：2 mg/kg 胆汁：2 mg/kg		血漿，糞，尿 ：1 mg/kg 胆汁：1 mg/kg		100 mg		300 mg	
放射性核種	¹⁴ C		¹⁴ C		¹⁴ C		¹⁴ C		¹⁴ C		¹⁴ C	
比放射能	血漿　：1 μ Ci/mg 胆汁：14.87 μ Ci/mg 糞，尿：10 μ Ci/mg		胆汁：29.83 μ Ci/mg 糞，尿：10 μ Ci/mg		血漿，糞，尿 ：5 μ Ci/mg 胆汁：10 μ Ci/mg		血漿，糞，尿 ：5 μ Ci/mg 胆汁：10 μ Ci/mg		0.888 μ Ci/mg		0.2872 μ Ci/mg	
	未変化体あるいは代謝物の存在（ヒト血漿中に存在した代謝物）											
動物種	ラット				イヌ				ヒト			
試料	血漿	尿	胆汁	糞	血漿	尿	胆汁	糞	血漿	尿	糞	
アプレピタント	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○	
L-755446	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○	
Reference	G-4				G-5				P013C1			
CTD における 記載箇所	4.2.2.3-1				4.2.2.4-1				5.3.3.1-6			

MC：メチルセルロース，PEG400：ポリエチレングリコール 400，○：LC/MS/MS または radio-HPLC で検出された，ND：検出されなかった

a) 0.02% ラウリル硫酸ナトリウムを含むメチルセルロース

2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質：¹⁴C-アプレピタント，¹⁴C-L-758298

	未変化体あるいは代謝物の存在（ヒト血漿中に存在した代謝物）										
動物種	ラット				イヌ				ヒト		
試料	血漿	尿	胆汁	糞	血漿	尿	胆汁	糞	血漿	尿	糞
L-809861	○	ND	○	○	ND	ND	○	○	○	ND	○
L-829674	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
L-825678	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
L-809771	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
L-829617	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
L-829615	○	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	○
L-863908	NT	ND	ND	NT	NT	ND	○	NT	○	○	NT
L-324261	NT	ND	○	○	○	ND	○	○	○	ND	NT
L-596064	○	○	○	NT	○	○	ND	ND	○	○	ND
L-294569	○	○	○	NT	ND	○	ND	ND	○	○	ND
L-770787	○	ND	ND	NT	○	ND	ND	ND	○	○	ND
Reference	G-4				G-5				P013C1		
CTD における 記載箇所	4.2.2.3-1				4.2.2.4-1				5.3.3.1-6		

○：LC/MS/MS または radio-HPLC で検出された，ND：検出されなかった，NT：試験を実施せず

2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質： ^{14}C -アプレピタント， ^{14}C -L-758298

動物種	ラット		ラット	イヌ		イヌ	ヒト	
性別／動物数	血漿　：雄／18 胆汁　：雄／3 糞，尿：雄／3		胆汁　：雄／3 糞，尿：雄／3	血漿，糞，尿 ：雄／2 胆汁：雄／2		血漿，糞，尿 ：雄/2 胆汁：雄/2	血漿　：男性/8 糞，尿：男性/4	
給餌状態	絶食		絶食	絶食		絶食	空腹時	
溶媒／投与形態	血漿，胆汁 ：0.5% MC ^{a)} ／懸濁液 糞，尿 ：エタノール/プロピレン グリコール/水混液 (13:58:29)／溶液		胆汁 ：エタノール/PEG400/水 混液 (13:58:29)／溶液 糞，尿 ：エタノール/プロピレン グリコール/水混液 (13:58:29)／溶液	血漿，糞，尿 ：エタノール/プロピレン グリコール/水混液 (13:58:29)／溶液 胆汁 ：0.5% MC ^{a)} ／懸濁液		エタノール/プロピレン グリコール/水混液 (13:58:29)／溶液	¹⁴ C-L-758298 静脈内 投与液／溶液	
投与方法	強制経口		静脈内	強制経口		静脈内	静脈内	
投与量	血漿　：100 mg/kg 胆汁　：5 mg/kg 糞，尿：2 mg/kg		胆汁　：2 mg/kg 糞，尿：2 mg/kg	血漿，糞，尿 ：2 mg/kg 胆汁：2 mg/kg		血漿，糞，尿 ：1 mg/kg 胆汁：1 mg/kg	100 mg	
放射性核種	¹⁴ C		¹⁴ C	¹⁴ C		¹⁴ C	¹⁴ C	
比放射能	血漿　：1 μ Ci/mg 胆汁：14.87 μ Ci/mg 糞，尿：10 μ Ci/mg		胆汁：29.83 μ Ci/mg 糞，尿：10 μ Ci/mg	血漿，糞，尿 ：5 μ Ci/mg 胆汁：10 μ Ci/mg		血漿，糞，尿 ：5 μ Ci/mg 胆汁：10 μ Ci/mg	0.888 μ Ci/mg	
	0.2872 μ Ci/mg							
	未変化体あるいは代謝物の存在（ヒト排泄物中に存在した代謝物）							
動物種	ラット			イヌ			ヒト	
試料	尿	胆汁	糞	尿	胆汁	糞	尿	糞
アプレピタントのグル クロン酸抱合体	ND	○	ND	ND	○	ND	ND	ND
L-755446 のグルクロン 酸抱合体	ND	○	ND	ND	○	ND	○	NT
Reference	G-4			G-5			P013C1	
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1			4.2.2.4-1			5.3.3.1-6	

MC：メチルセルロース，PEG400：ポリエチレングリコール 400，○：LC/MS/MS または radio-HPLC で検出された，ND：検出されなかった

a) 0.02% ラウリル硫酸ナトリウムを含むメチルセルロース

2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo における代謝（続き）

被験物質：¹⁴C-アプレピタント，¹⁴C-L-758298

	未変化体あるいは代謝物の存在（ヒト排泄物中に存在した代謝物）							
動物種	ラット			イヌ			ヒト	
試料	尿	胆汁	糞	尿	胆汁	糞	尿	糞
L-324261 のグルクロン酸抱合体	ND	○	ND	ND	○	NT	ND	NT
L-809771 のグルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	ND	○	ND	ND	NT
L-863666	ND	ND	NT	ND	ND	NT	○	NT
L-863665	ND	ND	NT	ND	ND	NT	○	NT
L-863668	ND	ND	NT	ND	ND	NT	○	NT
L-858442	○	ND	NT	○	ND	ND	○	ND
L-858443	○	ND	NT	○	ND	ND	○	ND
Reference	G-4			G-5			P013C1	
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1			4.2.2.4-1			5.3.3.1-6	

○：LC/MS/MS または radio-HPLC で検出された，ND：検出されなかった，NT：試験を実施せず

2.6.5.12 薬物動態試験：In vitro における代謝

In vitro 代謝（肝ミクロソーム）

試験物質：³H-アプレピタント

酵素源	ラット、イヌおよびヒト肝ミクロソーム			
蛋白濃度	2 mg/mL			
基質	³ H-アプレピタント			
基質濃度	10 μmol/L			
反応時間	15, 30, 45 分			
	代謝活性 (pmol/min/mg protein)			
動物種	ラット	ラット (Dex) ^{a)}	イヌ	ヒト
	21	61	9	5
報告書番号	G-1			
CTD における記載箇所	4.2.2.2-1			

a) ラットにデキサメタゾンを 200 mg/kg で 4 日間反復経口投与した後にミクロソームを調製.

In vitro 代謝（ヒト CYP 発現系ミクロソーム）

試験物質：¹⁴C-アプレピタント

酵素源	ヒト CYP 発現系ミクロソーム (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4)								
CYP 濃度	100 あるいは 150 pmol/mL								
基質	¹⁴ C-アプレピタント								
基質濃度	10 μmol/L								
反応時間	30 分								
CYP 分子種	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
代謝反応 ^{a)}	√	—	—	—	—	√	—	—	√
報告書番号	G-9								
CTD における記載箇所	5.3.2.2-1								

a) 代謝反応が認められた分子種について、√を記載.

2.6.5.12 薬物動態試験：In vitro における代謝（続き）

In vitro 代謝（ヒト肝ミクロソーム）

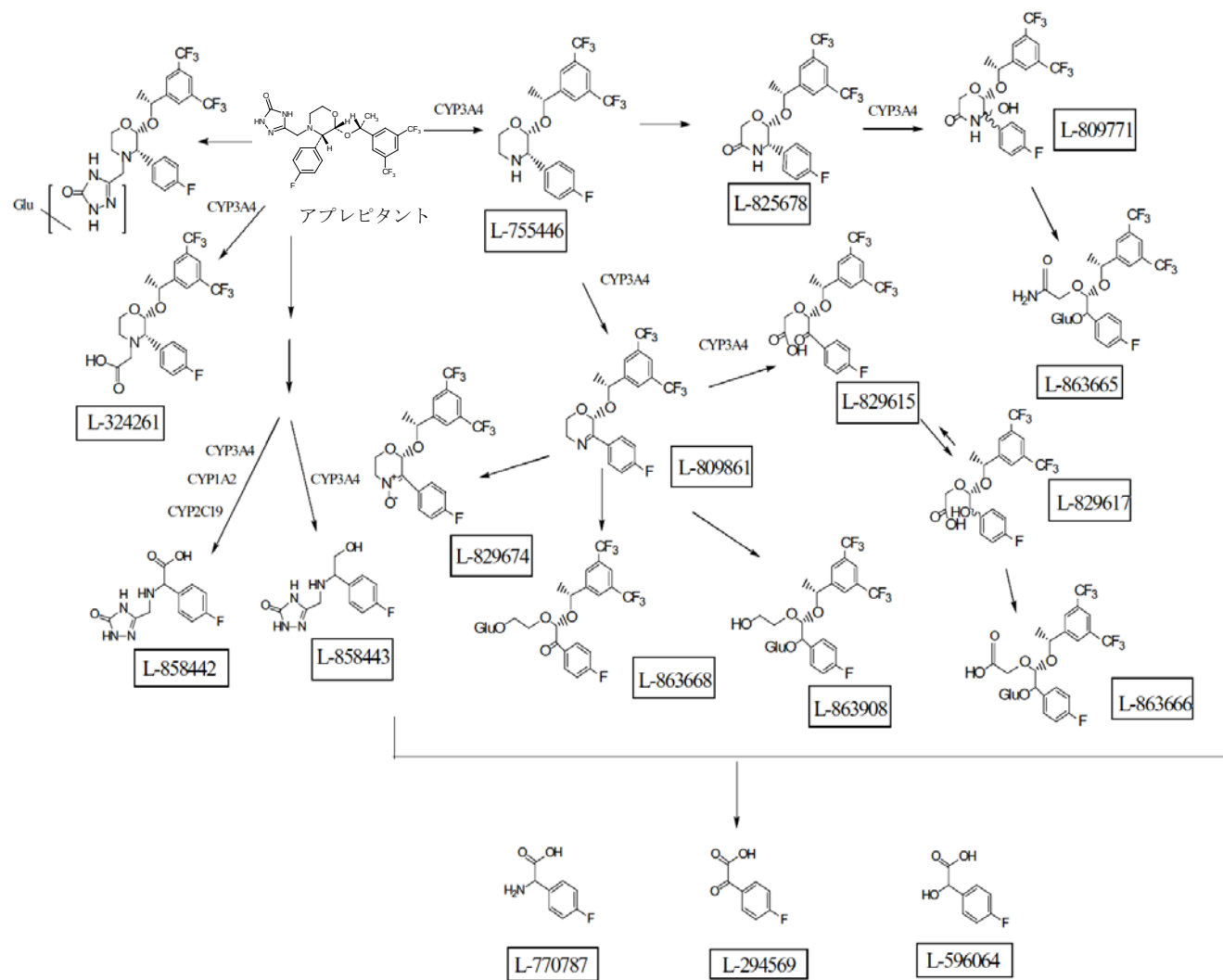
試験物質：³H-アプレピタント

酵素源	ヒト肝ミクロソーム		
蛋白濃度	1 あるいは 2 mg/mL		
基質	³ H-アプレピタント		
基質濃度	10 μmol/L		
反応時間	30 分		
阻害対象 CYP 分子種	阻害剤	阻害剤濃度 (μmol/L)	阻害 ^{b)}
CYP1A2 ^{a)}	Furafylline	25	—
CYP2C9	Sulfaphenazole	1	—
CYP2D6	Quinidine	1	—
CYP2E1	4-methylpyrazole	100	—
CYP3A4	Ketoconazole	2	√
報告書番号	G-9		
CTD における記載箇所	5.3.2.2-1		

a) CYP1A2 では NADPH 生成系存在下で阻害剤を加えて 30 分間のプレインキュベーションを行った後、基質の反応を行った。

b) 阻害が認められた分子種について、√を記載。

2.6.5.13 薬物動態試験：推定代謝経路



2.6.5.14 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害/誘導

阻害

被験物質：アプレピタント，L-755446，L-829617，L-829615

試験の種類	薬物代謝酵素の阻害				
方法	ヒト肝ミクロソームに各 CYP 分子種の代表的な基質，被験物質および NADPH 生成系を添加し，代謝物の生成量を測定して，各 CYP 分子種の代表的な代謝活性に及ぼす各被験物質の影響を評価した．				
酵素源	ヒト肝ミクロソーム				
ミクロソーム濃度	0.125～2 mg/mL				
被験物質濃度	1～100 μ mol/L				
結果の表示：					
代謝反応 (CYP 分子種)	基質濃度	IC ₅₀ (μ mol/L)			
		アプレピタント	L-755446	L-829617	L-829615
フェナセチン O-脱エチル化 (CYP1A2)	100 μ mol/L	>100	20～30	>100	>100
トルブタミド 3-水酸化 (CYP2C9)	100 μ mol/L	>100	63	>100	>100
ブフラロール 1'-水酸化 (CYP2D6)	100 μ mol/L	>100	75	>100	>100
クロルゾキサゾン 6-水酸化 (CYP2E1)	100 μ mol/L	>100	>100	>100	>100
テストステロン 6 β -水酸化 (CYP3A4)	100 μ mol/L	2～4	30～35	>100	>100
Reference	G-9				
CTD における記載箇所	5.3.2.2-1				

2.6.5.14 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

阻害

被験物質：アプレピタント

方法	ヒト肝ミクロソームに各 CYP 分子種の代表的な基質，被験物質および NADPH 生成系を添加し，代謝物の生成量を測定して，各 CYP 分子種の代表的な代謝活性に及ぼす各被験物質の影響を評価した．			
酵素源	ヒト肝ミクロソーム			
ミクロソーム濃度	0.5～2 mg/mL			
結果の表示：				
代謝反応（CYP 分子種）	基質濃度 (μ mol/L)	アプレピタント濃度 (μ mol/L)	Ki (μ mol/L)	阻害様式
(R/S)-ワルファリン 7-水酸化（CYP2C9）	5～200	10～400	108	非競合
(S)-メフェニトイン 4-水酸化（CYP2C19）	10～200	10～80	66	競合
ミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A4）	2～250	3～48	10	非競合
ミダゾラム 4-水酸化（CYP3A4）	2～250	3～48	10	競合
ジルチアゼム N-脱メチル化（CYP3A4）	5～200	3～48	11	競合
テルフェナジン代謝（CYP3A4）＊	1～15	2～50	21	競合
Reference	G-9			
CTD における記載箇所	5.3.2.2-1			

*テルフェナジン代謝では未変化体を測定．

誘導

2.6.7.17A および 2.6.7.17G 項に記載した．

2.6.5.15 薬物動態試験：糞尿中への排泄

被験物質：¹⁴C-アプレピタント

動物種	ラット			ラット		
性別（雄／雌）／動物数	雄／3			雄／3		
給餌	絶食			絶食		
溶媒／投与形態	エタノール/プロピレングリコール/水混液 (13:58:29)／溶液			エタノール/プロピレングリコール/水混液 (13:58:29)／溶液		
投与方法	強制経口			静脈内		
投与量（mg/kg）	2			2		
定量（対象）物質	放射能			放射能		
定量法	LSC			LSC		
	排泄率（% of dose）			排泄率（% of dose）		
排泄経路	尿	糞	合計	尿	糞	合計
時間						
0-24 h	22.7±2.35	39.7±0.56	—	26.1±0.87	35.9±0.74	—
24-48 h	4.60±0.46	13.2±2.17	—	5.37±0.14	12.8±1.04	—
48-72 h	1.37±0.27	3.40±0.63	—	1.33±0.18	3.30±0.23	—
72-96 h	0.52±0.07	0.98±0.12	—	0.59±0.06	1.18±0.31	—
96-120 h	0.26±0.10	0.52±0.07	—	0.30±0.02	0.56±0.12	—
合計	29.5±1.61	57.8±1.03	88.0±0.87*	33.7±0.52	53.8±1.39	88.2±0.68*
Reference	G-4					
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1					

*ケージ洗浄液を含む
 平均値±標準偏差.

2.6.5.15 薬物動態試験：糞尿中への排泄（続き）

被験物質：¹⁴C-アプレピタント

動物種	イヌ			イヌ		
性別（雄／雌）／動物数	雄／2			雄／2		
給餌	絶食			絶食		
溶媒／投与形態	エタノール/プロピレングリコール /水混液（13:58:29）／溶液			エタノール/プロピレングリコール /水混液（13:58:29）／溶液		
投与方法	強制経口			静脈内		
投与量（mg/kg）	2			1		
定量（対象）物質	放射能			放射能		
定量法	LSC			LSC		
	排泄率（% of dose）			排泄率（% of dose）		
排泄経路	尿	糞	合計	尿	糞	合計
時間						
0-8 h	ND	—	—	1.06	—	—
8-24 h	15.4	—	—	11.1	—	—
0-24 h	—	19.4	—	—	6.30	—
24-48 h	11.7	10.6	—	13.2	17.2	—
48-72 h	8.42	8.14	—	7.04	9.29	—
72-96 h	2.61	2.14	—	2.56	2.60	—
96-120 h	1.32	1.47	—	1.46	2.01	—
120-144 h	0.73	1.01	—	0.79	1.07	—
144-168 h	0.35	0.27	—	0.55	0.61	—
合計	40.5	43.1	86.9*	37.7	39.1	84.0*
Reference	G-5					
CTD における記載箇所	4.2.2.4-1					

ND，検出限界未満

*ケージ洗浄液およびケージ中残骸物を含む
平均値.

2.6.5.16 薬物動態試験：胆汁中への排泄

被験物質：¹⁴C-アプレピタント

動物種	ラット				ラット			
性別（雄／雌）／動物数	雄／3				雄／3			
給餌	絶食				絶食			
溶媒／投与形態	0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸ナトリウムを含む）／懸濁液				エタノール/PEG400/水混液（13:58:29）／溶液			
投与方法	強制経口				静脈内			
投与量（mg/kg）	5				2			
定量（対象）物質	放射能				放射能			
定量法	LSC				LSC			
	排泄率（% of dose）				排泄率（% of dose）			
排泄経路	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
時間								
0-2 h	0.56±0.33	—	—	—	5.44±1.07	—	—	—
2-4 h	2.18±0.96	—	—	—	3.72±1.01	—	—	—
4-8 h	4.57±2.29	—	—	—	6.38±1.15	—	—	—
8-24 h	16.34±6.24	—	—	—	17.62±1.26	—	—	—
0-24 h	—	9.78±3.80	13.33±2.74	—	—	13.71±3.78	2.01±0.87	—
24-48 h	6.90±0.93	2.54±1.83	9.26±5.66	—	9.09±2.14	4.43±0.55	2.38±0.88	—
合計	30.54±10.08	12.32±4.74	22.58±7.85	65.44±5.96	42.26±2.70	18.14±3.33	4.39±1.69	64.79±0.72
Reference	G-4							
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1							

MC：メチルセルロース，PEG400：ポリエチレングリコール 400

平均値±標準偏差.

2.6.5.16 薬物動態試験：胆汁中への排泄（続き）

物質：¹⁴C-アプレピタント

動物種	イヌ	イヌ
性別（雄／雌）／動物数	雄／2	雄／2
給餌	絶食	絶食
溶媒／投与形態	0.5% MC（0.02%ラウリル硫酸 ナトリウムを含む）／懸濁液	エタノール/プロピレングリコール /水混液（13:58:29）／溶液
投与方法	強制経口	静脈内
投与量（mg/kg）	2	1
定量（対象）物質	放射能	放射能
定量法	LSC	LSC
	排泄率（% of dose）	排泄率（% of dose）
排泄経路	胆汁	胆汁
時間		
0-4 h	3.4	7.6
4-8 h	4.9	7.1
8-12 h	3.7	8.6
12-24 h	5.4	10.6
24-48 h	7.7	10.2
48-72 h	2.6	2.5
72-96 h	1.2	1.7
96-120 h	0.8	0.9
合計	29.5	48.9
Reference	G-5	
CTD における記載箇所	4.2.2.4-1	

MC：メチルセルロース
 平均値.

2.6.5.17 薬物動態試験：薬物相互作用

試験の種類：P-gp（ <i>mdr1a</i> 遺伝子）ノックアウトマウスにおけるオンダンセトロンおよびデキサメタゾンの影響													
動物種	マウス								マウス				
性別／動物数	雄／各時点 3 匹								雄／各時点 3 匹				
給餌	絶食								絶食				
溶媒／投与形態	20% HP-β-CD／溶液								マウス血漿／溶液				
投与方法	強制経口								静脈内				
投与量（mg/kg）	5								0.5				
定量物質／定量法	アプレピタント／LC/MS/MS								アプレピタント／LC/MS/MS				
結果の表示：													
PK パラメータ：	<i>mdr1a</i> (+/+)				<i>mdr1a</i> (-/-)				<i>mdr1a</i> (+/+)				
	—		オンダンセトロン		—		オンダンセトロン		—		デキサメタゾン		
	血漿	脳	血漿	脳	血漿	脳	血漿	脳	血漿	脳	血漿	脳	
AUC（ng・h/g or mL）	4005.8	211.7	3944.5	211.3	3360.5	3419	3566.9	3377	80.9 ^{a)}	34.3 ^{a)}	82.6 ^{a)}	47.6 ^{a)}	
（算出時間 h）	(0-10)	(0-10)	(0-10)	(0-10)	(0-10)	(0-10)	(0-10)	(0-10)	—	—	—	—	
脳 AUC／血漿 AUC 比	0.053		0.054		1.02		0.95		0.17 ^{b)}		0.15 ^{b)}		
Reference	G-15												
CTD における記載箇所	4.2.2.3-3												

a) 投与 4 時間後の濃度を示す.

b) 投与 4 時間後の脳／血漿中濃度比を示す.

オンダンセトロンおよびデキサメタゾンの投与量は、それぞれ 0.5 mg/kg（経口投与）および 1 mg/kg（静脈内投与）である.

2.6.5.18 薬物動態試験：その他

該当する資料はない。