

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.6.4 薬物動態試験の概要文

第一三共株式会社

目次

1. まとめ	7
1.1 吸収	7
1.2 分布	8
1.3 代謝	8
1.4 排泄	9
1.5 薬物動態学的薬物相互作用	9
2. 分析法	10
2.1 標識化合物	10
2.2 非標識化合物	11
3. 吸収	12
3.1 経気管投与	12
3.2 静脈内投与	16
3.3 経口投与	17
4. 分布	19
4.1 全身オートラジオグラフィー	19
4.2 組織中放射能濃度	22
4.3 肺中濃度	23
4.4 胎盤通過性	24
4.5 蛋白結合	26
4.6 血球移行	27
5. 代謝（動物種の比較）	28
5.1 <i>In vivo</i> における代謝	28
5.2 代謝物の存在比率	29
5.3 <i>In vitro</i> における代謝	29
5.4 推定代謝経路	30
5.5 加水分解に関する検討	30
6. 排泄	34
6.1 尿糞中排泄	34
6.2 胆汁中排泄	36
6.3 乳汁中排泄	36
7. 薬物動態学的薬物相互作用	37
7.1 薬物代謝酵素に対する阻害	37
7.2 薬物代謝酵素の誘導	38
8. その他の薬物動態試験	38
9. 考察及び結論	39

10. 図表	40
--------------	----

表の目次

表 2.6.4.3-1 ラットに CS-8958 (無水物として 0.1、0.2、及び 0.4 mg/kg) を単回経気管投与後の血漿中 PK パラメータ	13
表 2.6.4.3-2 イヌに CS-8958 (無水物として 0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の血漿中 PK パラメータ	14
表 2.6.4.3-3 ラット及びイヌに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の血液中及び血漿中放射能の PK パラメータ	15
表 2.6.4.3-4 ラットに CS-8958 (無水物として 0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後の血漿中 PK パラメータ	16
表 2.6.4.3-5 ラットに R-125489 (0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後の血漿中 PK パラメータ	17
表 2.6.4.3-6 ラットに CS-8958 (無水物として 0.4 mg/kg) を単回経口投与後の血漿中 PK パラメータ	18
表 2.6.4.4-1 ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の組織中放射能濃度	22
表 2.6.4.4-2 マウスに CS-8958 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$) を単回経鼻投与後の肺中 PK パラメータ	23
表 2.6.4.4-3 A 型インフルエンザウイルス感染マウスに CS-8958 あるいはザナミビル (いずれも 0.5 $\mu\text{mol/kg}$) を単回及び 3 日間反復経鼻投与時の肺中濃度	24
表 2.6.4.4-4 妊娠ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後における母体及び胎児の組織中放射能濃度	25
表 2.6.4.4-5 妊娠ラットに ^{14}C -R-125489 (0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後における母体及び胎児の組織中放射能濃度	26
表 2.6.4.4-6 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 の血漿蛋白結合率	26
表 2.6.4.4-7 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 の血球移行率	27
表 2.6.4.5-1 ラット及びイヌの各試料中における CS-8958 の代謝物	28
表 2.6.4.5-2 ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の尿、糞、及び胆汁中代謝物の存在比率	29
表 2.6.4.5-3 ヒト肺 S9 における CS-8958 (2~1000 μM) の加水分解速度	32
表 2.6.4.5-4 ヒト肺 S9 における CS-8958 (50 μM) の加水分解に及ぼす各種阻害剤の影響	33
表 2.6.4.6-1 ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与及び単回静脈内投与後の尿中及び糞中放射能累積排泄率	34
表 2.6.4.6-2 ラットに ^{14}C -R-125489 (0.2 mg/kg) を単回静脈内投与後の尿中及び糞中放射能累積排泄率	35

表 2.6.4.6-3	イヌに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の尿中及び糞中放射能累積排泄率.....	35
表 2.6.4.6-4	ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の胆汁中放射能累積排泄率.....	36
表 2.6.4.6-5	哺育中ラットに ^{14}C -CS-8958 あるいは ^{14}C -R-125489 (0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後の乳汁中及び血漿中放射能濃度	37
表 2.6.4.7-1	各種 P450 基質の代謝に対する CS-8958 及び R-125489 の阻害 (IC_{50})	37
表 2.6.4.7-2	CS-8958 及び R-125489 による薬物代謝酵素の誘導	38

図の目次

図 2.6.4.2-1	^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 の化学構造.....	10
図 2.6.4.3-1	ラットに CS-8958 (無水物として 0.1、0.2、及び 0.4 mg/kg) を単回経気管投与後の血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移	13
図 2.6.4.3-2	イヌに CS-8958 (無水物として 0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移	14
図 2.6.4.3-3	ラット及びイヌに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の血液中及び血漿中放射能濃度推移	15
図 2.6.4.3-4	ラットに CS-8958 (無水物として 0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後の血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移	16
図 2.6.4.3-5	ラットに R-125489 (0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後の血漿中 R-125489 濃度推移.....	17
図 2.6.4.3-6	ラットに CS-8958 (無水物として 0.4 mg/kg) を単回経口投与後の血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移	18
図 2.6.4.4-1	マウスに ^{14}C -CS-8958、 ^{14}C -R-125489、あるいは ^{14}C -ザナミビル (各 0.5 $\mu\text{mol/kg}$) を単回経鼻投与 6 時間後における全身オートラジオグラム	19
図 2.6.4.4-2	マウスに ^{14}C -CS-8958、 ^{14}C -R-125489、あるいは ^{14}C -ザナミビル (各 0.5 $\mu\text{mol/kg}$) を単回経鼻投与 72 時間後における全身オートラジオグラム	20
図 2.6.4.4-3	ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.4 mg/kg) を単回経気管投与後の全身オートラジオグラム.....	21
図 2.6.4.4-4	マウスに CS-8958 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$) を単回経鼻投与後の肺中濃度推移	23
図 2.6.4.5-1	CS-8958 の推定代謝経路	30
図 2.6.4.5-2	各種動物及びヒトの肺 S9 に ^{14}C -CS-8958 (200 μM) を添加後の R-125489 の生成.....	31
図 2.6.4.5-3	ラット及びヒトの気道上皮細胞ライセートに ^{14}C -CS-8958 (200 μM) を添加後の R-125489 の生成	31
図 2.6.4.5-4	個体別のヒト肺 S9 における CS-8958 (50 μM) の加水分解速度.....	32

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

略号一覧

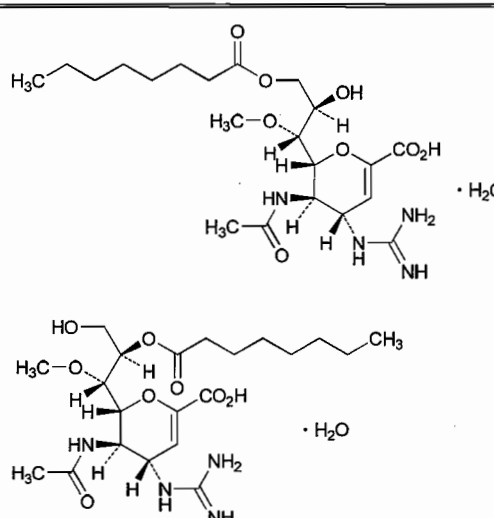
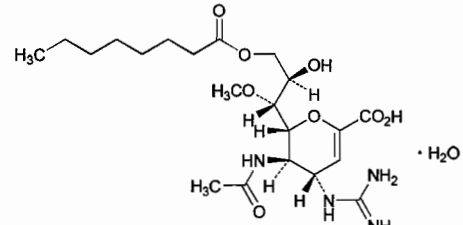
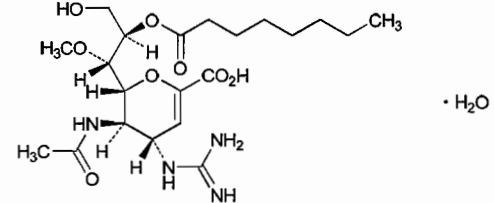
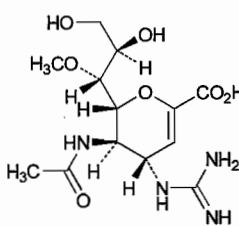
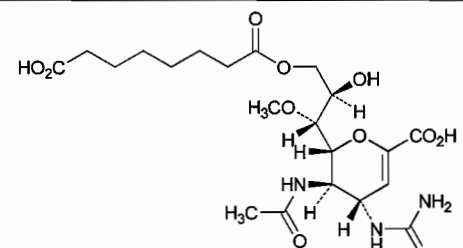
略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AEBSF	4-(2-aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride hydrochloride	4-(2-アミノエチル)-ベンゼンスルフォニルフルオリド
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
BNPP	bis(4-nitrophenyl)phosphoric acid sodium salt	ビス(4-ニトロフェニル)リン酸ナトリウム
C ₀	initial plasma concentration extrapolated to time 0	初期血漿中濃度外挿値
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DFP	diisopropylfluorophosphate	ジイソプロピルフルオロリン酸
DTNB	5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid	5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IS	internal standard	内部標準物質
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometer	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MRT _{last}	mean residence time up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの平均滞留時間
MRT _{0-inf}	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
NADPH	β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド リン酸
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QC	quality control	品質管理
Radio-HPLC	high performance liquid chromatography with radioactive flow detection	放射能検出高速液体クロマトグラフィー
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
S9	supernatant at 9000g	9000g 上清
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TLC	thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
t _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

化合物一覧 (1/2)

化合物名 (由来)	化学名	構造式
CS-8958 (未変化体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
■ (CS-8958 の 3-アシル体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
■ (CS-8958 の 2-アシル体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
R-125489 (活性代謝物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	
代謝物 A* (代謝物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(7-carboxyheptanoyl)oxy]-2-hydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

化合物一覧 (2/2)

化合物名 (由来)	化学名	構造式
代謝物 B* (代謝物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido- 2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 3-[(5-carboxypentanoyl)oxy]- 2-hydroxy-1-methoxypropyl]- 4-guanidino-3,4-dihydro- 2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

1. まとめ

In vivo 試験では、薬理試験の動物種であるマウス並びに毒性試験の動物種であるラット及びイヌを用いて薬物動態を検討した。投与経路は、臨床適用経路である吸入投与に類似した経気管投与（ラット及びイヌ）及び経鼻投与（マウス）の他、静脈内投与（ラット）並びに経口投与（ラット）とした。被験薬には CS-8958 及び R-125489、並びにそれらの ^{14}C 標識体を用いた。一部の試験では、類薬であるザナミビル及びその ^{14}C 標識体も用いた。いずれの被験薬も生理食塩液に溶解させ、溶液として動物に投与した。一方、*in vitro* 試験では、動物あるいはヒト由来の生体試料を用いて、血球移行率、蛋白結合率、加水分解、薬物代謝酵素の阻害及び誘導作用等を評価した。なお、CS-8958 の投与量は、すべて無水物換算で表記した。

CS-8958 及び R-125489 投与後における生体試料中の薬物濃度は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。ザナミビル投与後における薬物濃度の測定にも LC/MS/MS を用いた。 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 投与後における生体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定し、それぞれ CS-8958 及び R-125489 当量濃度に換算した。分布試験の一部では、全身オートラジオグラフィーにより定性的あるいは定量的に放射能の組織分布を評価した。 ^{14}C -CS-8958 投与後における生体試料中の未変化体及び代謝物は、薄層クロマトグラフィー（TLC）により分離した後、イメージングアナライザーを用いて測定した。一部の試験では、放射能検出高速液体クロマトグラフィー（Radio-HPLC）により、総放射能に対する代謝物の割合を求めた。

1.1 吸収

ラットでは、CS-8958（0.1、0.2、及び 0.4 mg/kg）の単回経気管投与において、血漿中 CS-8958 濃度は投与 0.5～0.7 時間後に最高血漿中濃度（ $C_{\max}$ ）に達した後速やかに消失し、0.4 mg/kg の投与量における消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 0.9 時間であった。一方、血漿中 R-125489 濃度は投与 1.0～2.0 時間後に $C_{\max}$ に達した後、CS-8958 よりも緩やかに消失し、0.4 mg/kg の投与量における $t_{1/2}$ は 14.1 時間であった。CS-8958 及び R-125489 の $C_{\max}$ （CS-8958：52.9～143 ng/mL、R-125489：7.03～21.0 ng/mL）並びに AUC_{last} （CS-8958：104～330 ng·h/mL、R-125489：29.6～219 ng·h/mL）は投与量にほぼ比例して増加したことから、薬物動態は 0.1～0.4 mg/kg の投与量範囲においてほぼ線形であると考えられた。一方、 ^{14}C -CS-8958（0.2 mg/kg）の単回経気管投与では、血漿中放射能濃度は投与 0.88 時間後に 86 ng eq./mL の $C_{\max}$ を示した後、徐々に消失した。なお、CS-8958 経気管投与時の生物学的利用率は、CS-8958 として 52.1%、R-125489 として 30.1%であった。また、CS-8958 経口投与時の生物学的利用率は非常に低く、CS-8958 として 0.3%、R-125489 として 3.5%であった。

イヌでは、CS-8958（0.2 mg/kg）の単回経気管投与において、血漿中 CS-8958 濃度は投与 0.8 時間後に 62.4 ng/mL の $C_{\max}$ に達した後、2.0 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失し、 AUC_{last} は 216 ng·h/mL であった。血漿中 R-125489 濃度は投与 3.0 時間後に 10.7 ng/mL の $C_{\max}$ に達した後徐々に消失し、 $t_{1/2}$ は 42.9 時間、 AUC_{last} は 127 ng·h/mL であった。 ^{14}C -CS-8958（0.2 mg/kg）を単

回経気管投与後の血液中放射能濃度は、投与 0.8 時間後に 77 ng eq./mL の $C_{\max}$ に達し、 $t_{1/2}$ は 25.3 時間であった。血漿中放射能濃度は、投与 0.7 時間後に 120 ng eq./mL の $C_{\max}$ に達し、 $t_{1/2}$ は 28.8 時間であった。

1.2 分布

^{14}C -CS-8958 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$) のマウス単回経鼻投与では、鼻腔、気管、及び肺において放射能の高い貯留性が認められ、その貯留性は ^{14}C -R-125489 及び ^{14}C -ザナミビル (各 0.5 $\mu\text{mol/kg}$) の単回経鼻投与に比べて高かった。CS-8958 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$) のマウス単回経鼻投与において、肺中 CS-8958 濃度は 0.833 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失する一方、肺中 R-125489 濃度は投与 3 時間後に 2220 ng/g の $C_{\max}$ に達した後、41.4 時間の $t_{1/2}$ で徐々に消失した。A 型インフルエンザウイルスの感染マウスにおいても、CS-8958 経鼻投与の方がザナミビル経鼻投与に比べて高い肺中活性体濃度を維持した。 ^{14}C -CS-8958 (0.2 又は 0.4 mg/kg) のラット単回経気管投与においても、マウスと同様、気管や肺に高い放射能が認められた。肝臓及び腎臓にも放射能が認められたが、中枢神経系 (脳・脊髄) や精巣にはほとんど認められなかった。肺中放射能濃度の消失は非常に緩やかであり ($t_{1/2}$: 23.2 時間)、投与 48 時間後でも投与放射能の 8.56% が肺に貯留していた。

^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 (各 0.4 mg/kg) の妊娠ラットへの単回静脈内投与において、投与 0.5 時間後の子宮、卵巣、胎盤、及び羊膜では、血液と同程度あるいはそれ以下の放射能濃度が認められ、このうち羊膜では投与 24 時間後 (妊娠 13 日目) あるいは投与 48 時間後 (妊娠 18 日目) においても放射能濃度が認められた。一方、胎児では、投与 0.5 時間後あるいは 6 時間後までわずかに放射能濃度が認められたものの、それ以降では全身オートラジオグラム上で胎児を特定できないほど低かった。胎児組織中濃度 (妊娠 18 日目) についても同様であり、 ^{14}C -R-125489 投与で肝臓及び膀胱尿に放射能が認められた以外には、全身オートラジオグラム上で放射能が存在する胎児組織を特定できないほど低かった。

ラット、イヌ、及びヒトにおける ^{14}C -CS-8958 (2、5、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) の *in vitro* 血漿蛋白結合率は 57.1%~69.9% であった。 ^{14}C -R-125489 (0.2、2、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) の *in vitro* 血漿蛋白結合率はいずれの種においても低かった (2.1% 以下)。ラット、イヌ、及びヒトにおける ^{14}C -CS-8958 (2、5、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) 並びに ^{14}C -R-125489 (0.2、2、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) の *in vitro* 血球移行率は、いずれも低かった (5.0% 以下)。なお、 ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) のイヌ単回経気管投与においても、血液中放射能の大部分は血漿中に存在しており、血球への移行は低かった。

1.3 代謝

ラット及びイヌにおける CS-8958 の主代謝経路は、活性代謝物である R-125489 への加水分解であり、これ以外に、アルキル側鎖の酸化代謝物 (代謝物 A*) やその β 酸化体 (代謝物 B*) を経たのち R-125489 へと加水分解される経路もわずかに存在すると考えられた。ラット及びイヌに ^{14}C -CS-8958 を単回経気管投与後、気管 (ラットのみ検討) 及び肺 (ラット及

びイヌで検討)において R-125489 の生成が確認された。

ラットに ^{14}C -CS-8958 を単回経気管投与後、尿中の放射能は投与後 6 時間では主として未変化体 (CS-8958) 及び R-125489 であった。それ以降では、尿中放射能における R-125489 の割合が経時的に増加し、投与後 6~24 時間で 72.39%、投与後 24~48 時間で 87.47%を占めた。糞中においても R-125489 が放射能の多くを占める一方 (投与後 24 時間の糞中放射能に占める R-125489 の割合: 72.09%)、胆汁では放射能の多くが未変化体として存在していた (投与後 3~6 時間の胆汁中放射能に占める CS-8958 の割合: 72.35%)。

マウス、ラット、及びイヌの肺 S9 において、CS-8958 は加水分解を受けて R-125489 が生成した。ヒト肺 S9 においても CS-8958 の加水分解が認められ、その速度は CS-8958 の濃度に伴って増加した。また、この加水分解にはカルボキシルエステラーゼをはじめとするセリン水解酵素群並びにチオール基を有する加水分解酵素 (アシルエステラーゼ) など、複数の酵素が関与している可能性が考えられた。さらに CS-8958 は、個体ごとに調製されたヒト肺 S9 (10 ロット) のいずれにおいても加水分解を受け、その加水分解活性に極端な個体差は認められなかった (加水分解速度の最大値/最小値比: 2.57 倍)。なお、CS-8958 の加水分解は、ラット及びヒトの気道上皮細胞ライセートにおいても同様に認められた。

1.4 排泄

ラット及びイヌに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の放射能は、それぞれ投与 72 時間後及び 96 時間後までに 90%前後が尿糞中へと排泄された。投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、ラットがそれぞれ 67.52%及び 29.55%、イヌがそれぞれ 76.52%及び 18.31%であり、主たる排泄経路は尿中であることが示された。さらに、尿中への放射能の排泄は持続的であった。一方、 ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回静脈内投与後の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 63.07%及び 36.41%、 ^{14}C -R-125489 (0.2 mg/kg) を単回静脈内投与後の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 88.89%及び 8.25%であった。また、ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後、投与 48 時間後までの胆汁中への放射能排泄率は 16.06%であった。

哺育中ラットに ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 (各 0.4 mg/kg) を単回静脈内投与したところ、いずれも乳汁中への放射能の移行が認められた。投与 2 時間後以降では、乳汁中放射能濃度の方が血漿中放射能濃度に比べて高かった。また、乳汁中における放射能濃度の消失が、 ^{14}C -CS-8958 投与では血漿中における消失とほぼ同様であったのに対し、 ^{14}C -R-125489 投与では血漿中における消失に比べて緩徐であった。

1.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームにおいて、CS-8958 及び R-125489 は主要なチトクローム P450 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4) に対して阻害を示さなかった ($\text{IC}_{50} > 30 \mu\text{M}$)。ヒト肝細胞において、CS-8958 及び R-125489 はいずれも CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった。以上より、臨床において、これらに基づく薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

2. 分析法

2.1 標識化合物

2.1.1 被験物質

^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 の化学構造を図 2.6.4.2-1 に示す。 ^{14}C -CS-8958 の比放射能は 1.49～4.50 MBq/mg であり、 ^{14}C -R-125489 の比放射能は 1.26～6.25 MBq/mg であった。一方、 ^{14}C -ザナミビルの比放射能は 2.11 MBq/mg であった。

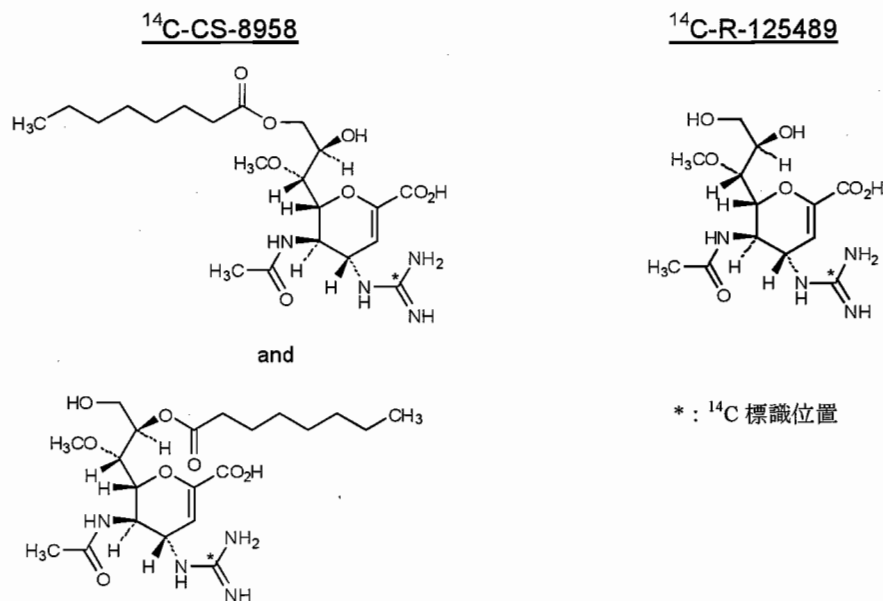


図 2.6.4.2-1 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 の化学構造

2.1.2 総放射能濃度

^{14}C -CS-8958 あるいは ^{14}C -R-125489 投与後における生体試料中の放射能は LSC を用いて測定し、放射能濃度は比放射能を用いて CS-8958 あるいは R-125489 当量濃度に換算した。計数効率 は外部標準線源法により補正した。また一部の分布試験では、定量的全身オートラジオグラフィーにより組織中放射能濃度を求めた。

2.1.3 未変化体及び代謝物の分離定量

^{14}C -CS-8958 投与後における生体試料中の未変化体及び代謝物は TLC により分離した。イメージングアナライザーにより得たオートラジオオルミノグラムから、総放射能に対する未変化体及び各代謝物の割合を求めた。また一部の試験では、Radio-HPLC により総放射能に対する未変化体あるいは代謝物の割合を求めて CS-8958 当量濃度に換算した。

2.2 非標識化合物

2.2.1 血漿中濃度 (4.2.2.1-1、4.2.2.1-2)

ラットとイヌ血漿中の CS-8958 及び R-125489 濃度は、血漿試料を固相抽出した後、LC/MS/MS により定量した。なお、試料処理中における CS-8958 の加水分解抑制のため、4-(2-アミノエチル)-ベンゼンスルフォニルフルオリド(AEBSF)を採血直後に添加した。CS-8958 及び R-125489 の内部標準物質 (IS) には、それぞれの重水素標識体を用いた。血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度の定量は、いずれも 1~1000 ng/mL の定量範囲においてバリデートされた。詳細は、概要表 2.6.5.2 に示す。

2.2.2 肺中濃度 (4.2.2.1-3、4.2.2.1-4)

マウス肺中の CS-8958 及び R-125489 濃度は、アセトニトリル/5%酢酸 (1/1, v/v) でホモジネートした肺試料を固相抽出した後、LC/MS/MS により定量した。CS-8958 及び R-125489 の IS には、それぞれの重水素標識体を用いた。肺中 CS-8958 及び R-125489 濃度の定量は、いずれも 10~5000 ng/g の定量範囲においてバリデートされた。同様に、マウス肺中ザナミビル濃度の定量は、R-125489 を IS に用いて 10~5000 ng/g の定量範囲においてバリデートされた。詳細は、概要表 2.6.5.2 に示す。

2.2.3 肺 S9 中濃度 (4.2.2.1-5)

ヒト肺 S9 中 R-125489 濃度は、アセトニトリルで除蛋白後、遠心上清を LC/MS/MS により定量した。R-125489 の IS には重水素標識体を用いた。ヒト肺 S9 中 R-125489 濃度の定量は、1~1000 ng/mL の定量範囲においてバリデートされた。詳細は、概要表 2.6.5.2 に示す。

3. 吸収

3.1 経気管投与

3.1.1 血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

方法: ラット (SD、雄 7 週齢、1 群各 4 例) に CS-8958 を 0.1、0.2、及び 0.4 mg/kg (無水物換算) の投与量で単回経気管投与し、投与 48 時間後までの血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を LC/MS/MS により測定した。同様に、イヌ (ビーグル、雄 11~12 ヶ月齢、4 例) に CS-8958 を 0.2 mg/kg (無水物換算) の投与量で単回経気管投与し、投与 72 時間後までの血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を LC/MS/MS により測定した。

結果: ラットにおける血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移を図 2.6.4.3-1 に、薬物動態 (PK) パラメータを表 2.6.4.3-1 に示す。血漿中 CS-8958 濃度は投与後速やかに上昇し、0.5~0.7 時間で C_{max} に達した。その後速やかに消失し、 $t_{1/2}$ は 0.8~0.9 時間であった。一方、血漿中 R-125489 濃度は、投与 1.0~2.0 時間後に C_{max} に達した後、CS-8958 よりも緩やかに消失した。0.4 mg/kg の投与量における R-125489 の $t_{1/2}$ は 14.1 時間であった。CS-8958 及び R-125489 の C_{max} (CS-8958: 52.9~143 ng/mL、R-125489: 7.03~21.0 ng/mL) 並びに AUC_{last} (CS-8958: 104~330 ng·h/mL、R-125489: 29.6~219 ng·h/mL) は投与量にほぼ比例して増加したことから、薬物動態は 0.1~0.4 mg/kg の投与量範囲でほぼ線形であると考えられた。CS-8958 及び R-125489 (いずれも 0.4 mg/kg) を単回静脈内投与した時の AUC (3.2 項参照) を用いて算出した生物学的利用率は、CS-8958 として 52.1%、R-125489 として 30.1%であった。なお、R-125489 の $t_{1/2}$ については、定量下限 (1 ng/mL) の影響により、投与量によって消失相評価のための時間範囲が異なっている。

イヌにおける血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移を図 2.6.4.3-2 に、PK パラメータを表 2.6.4.3-2 に示す。血漿中 CS-8958 濃度は投与 0.8 時間後に 62.4 ng/mL の C_{max} に達した後、2.0 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失し、 AUC_{last} は 216 ng·h/mL であった。一方、血漿中 R-125489 濃度は投与 3.0 時間後に 10.7 ng/mL の C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は 42.9 時間、 AUC_{last} は 127 ng·h/mL であった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

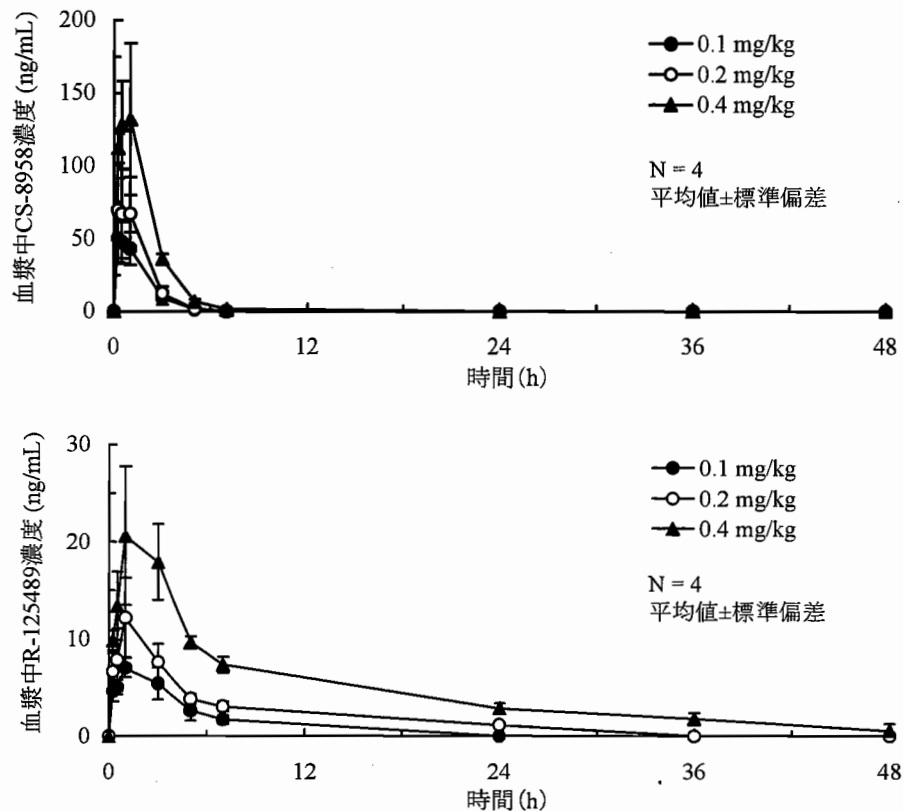


図 2.6.4.3-1 ラットに CS-8958（無水物として 0.1、0.2、及び 0.4 mg/kg）を
単回経気管投与後の血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移

表 2.6.4.3-1 ラットに CS-8958（無水物として 0.1、0.2、及び 0.4 mg/kg）を
単回経気管投与後の血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ	CS-8958			R-125489		
	0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg
AUC _{last} (ng·h/mL)	104 (29)	152 (60)	330 (74)	29.6 (4.7)	81.7 (9.6)	219 (30)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	107 (28)	156 (57)	332 (73)	37.1 (NC) ^{a)}	102 (NC) ^{a)}	228 (15) ^{b)}
C _{max} (ng/mL)	52.9 (14.6)	74.6 (26.1)	143 (43)	7.03 (0.97)	12.2 (4.1)	21.0 (6.6)
t _{max} (h)	0.7 (0.4)	0.5 (0.4)	0.6 (0.4)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	2.0 (1.2)
t _{1/2} (h)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.9 (0.1)	3.0 (0.9)	11.6 (2.1)	14.1 (1.4)
CL/F (mL/min/kg)	16.3 (3.8)	23.3 (6.8)	20.8 (4.0)	NA	NA	NA
MRT _{last} (h)	1.2 (0.3)	1.2 (0.2)	1.5 (0.2)	NC	NC	NC
MRT _{0-inf} (h)	1.3 (0.3)	1.3 (0.1)	1.6 (0.2)	NC	NC	NC

平均値 (標準偏差)、N = 4、NC : 算出せず、NA : 該当せず

a) N = 2、b) N = 3

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

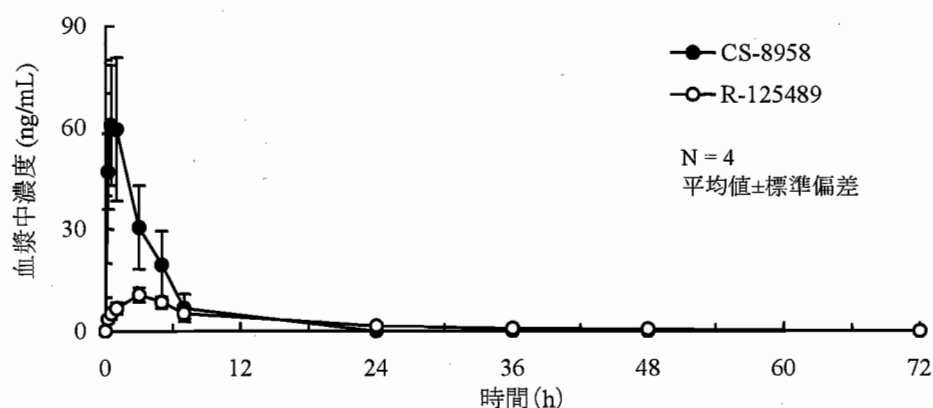


図 2.6.4.3-2 イヌに CS-8958（無水物として 0.2 mg/kg）を単回経気管投与後の血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移

表 2.6.4.3-2 イヌに CS-8958（無水物として 0.2 mg/kg）を単回経気管投与後の血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ		CS-8958	R-125489
AUC _{last}	(ng·h/mL)	216 (78)	127 (42)
AUC _{0-inf}	(ng·h/mL)	238 (93)	NC
C _{max}	(ng/mL)	62.4 (18.6)	10.7 (2.1)
t _{max}	(h)	0.8 (0.3)	3.0 (0.0)
t _{1/2}	(h)	2.0 (0.6)	42.9 (NC) ^{a)}
CL/F	(mL/min/kg)	16.0 (6.8)	NA
MRT _{last}	(h)	2.3 (0.3)	NC
MRT _{0-inf}	(h)	3.0 (0.7)	NC

平均値（標準偏差）、N = 4、NC：算出せず、NA：該当せず

a) N = 2

3.1.2 血液中及び血漿中放射能濃度推移（4.2.2.2-3、4.2.2.2-4）

方法：ラット（SD、雄 7 週齢、4 例）に ¹⁴C-CS-8958 を 0.2 mg/kg の投与量で単回経気管投与し、投与 48 時間後までの血漿中放射能濃度を LSC により測定した。同様に、イヌ（ビーグル、雄 36 ヶ月齢、3 例）に ¹⁴C-CS-8958 を 0.2 mg/kg の投与量で単回経気管投与し、投与 48 時間後までの血液中及び血漿中放射能濃度を LSC により測定した。

結果：ラットの血漿中放射能濃度推移並びにイヌの血液及び血漿中放射能濃度推移を図

2.6.4.3-3 に、PK パラメータを表 2.6.4.3-3 に示す。ラットにおいて、血漿中放射能濃度は投与 0.88 時間後に 86 ng eq./mL の C_{max} に達した後、徐々に消失し、AUC_{last} は 549 ng eq.·h/mL であった。一方イヌでは、血液中放射能濃度は投与 0.8 時間後に 77 ng eq./mL の C_{max} に達し、t_{1/2} は 25.3 時間、AUC_{last} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 514 及び 668 ng eq.·h/mL であった。また、イヌにおける血漿中放射能濃度は、投与 0.7 時間後に 120 ng eq./mL の C_{max} に達し、t_{1/2} は 28.8 時間、AUC_{last} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 828 及び 944 ng eq.·h/mL であった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

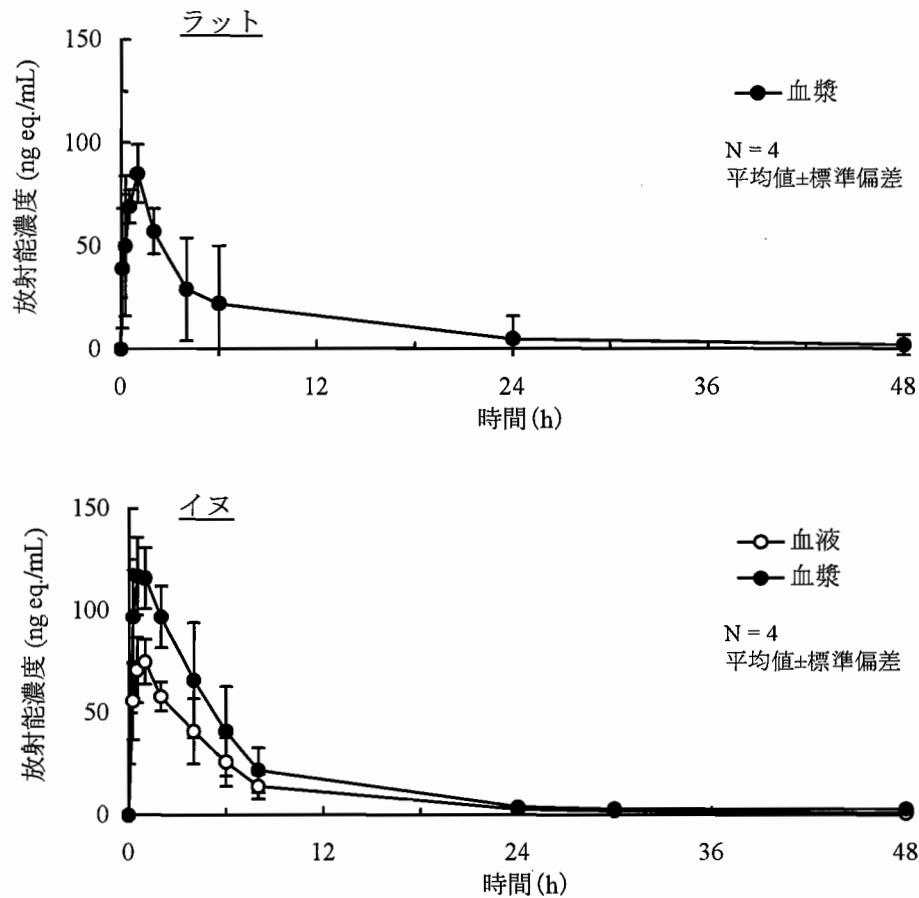


図 2.6.4.3-3 ラット及びイヌに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の血液中及び血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4.3-3 ラット及びイヌに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の血液中及び血漿中放射能の PK パラメータ

PK パラメータ		ラット	イヌ	
		血漿	血液	血漿
AUC_{last}	(ng eq.·h/mL)	549 (649)	514 (146)	828 (229)
$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$	(ng eq.·h/mL)	NC	668 (NC) ^{a)}	944 (285)
C_{max}	(ng eq./mL)	86 (13)	77 (13)	120 (18)
t_{max}	(h)	0.88 (0.25)	0.8 (0.3)	0.7 (0.3)
$t_{1/2}$	(h)	4.74 (6.64)	25.3 (NC) ^{a)}	28.8 (10.0)
MRT_{last}	(h)	4.74 (5.77)	NC	NC

平均値 (標準偏差)、N = 4 (ラット) / 3 (イヌ)、NC : 算出せず

a) N = 2

3.2 静脈内投与 (4.2.2.2-5、4.2.2.2-6、4.2.2.2-7、4.2.2.2-8)

方法：ラット (SD、雄 7 週齢、4 例) に CS-8958 を 0.4 mg/kg (無水物換算) の投与量で単回静脈内投与し、投与 48 時間後までの血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を LC/MS/MS により測定した。同様に、R-125489 を 0.4 mg/kg の投与量で単回静脈内投与し、投与 48 時間後までの血漿中 R-125489 濃度を LC/MS/MS により測定した。

結果：CS-8958 及び R-125489 を単回静脈内投与後の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.6.4.3-4 及び図 2.6.4.3-5 に、PK パラメータをそれぞれ表 2.6.4.3-4 及び表 2.6.4.3-5 に示す。CS-8958 の単回静脈内投与において、血漿中 CS-8958 濃度は 0.4 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失し、CL、 V_{ss} 、及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 10.5 mL/min/kg、239 mL/kg、及び 637 ng·h/mL であった。血漿中 R-125489 濃度は最初の測定時点 (投与 5 分後) から検出され、 $t_{1/2}$ は 10.6 時間、 AUC_{0-inf} は 266 ng·h/mL であった。一方、R-125489 の単回静脈内投与において、血漿中 R-125489 濃度は 0.5 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失し、CL、 V_{ss} 、及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 6.75 mL/min/kg、211 mL/kg、及び 994 ng·h/mL であった。これ以外に、 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 を単回静脈内投与後の血漿中放射能濃度推移も検討しており、その結果は概要表 2.6.5.3 に示す。

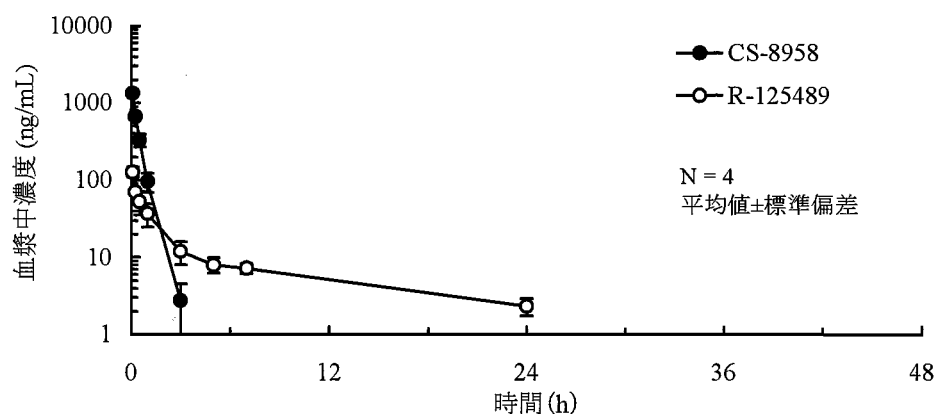


図 2.6.4.3-4 ラットに CS-8958 (無水物として 0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後の血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移

表 2.6.4.3-4 ラットに CS-8958 (無水物として 0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後の血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ		CS-8958	R-125489
AUC_{last}	(ng·h/mL)	636 (48)	225 (46)
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	637 (49)	266 (67) ^{a)}
C_0	(ng/mL)	1920 (120)	NA
$t_{1/2}$	(h)	0.4 (0.1)	10.6 (2.0)
CL	(mL/min/kg)	10.5 (0.7)	NA
V_{ss}	(mL/kg)	239 (16)	NA
MRT_{last}	(h)	0.4 (0.1)	NC
MRT_{0-inf}	(h)	0.4 (0.1)	NC
C_{max}	(ng/mL)	NA	128 (19)
t_{max}	(h)	NA	0.1 (0.0)

平均値 (標準偏差)、N = 4、NC : 算出せず、NA : 該当せず、a) N = 3

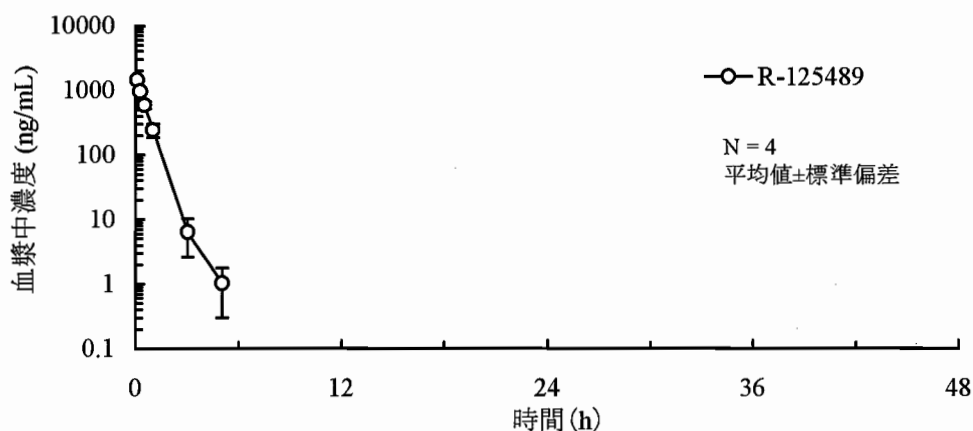


図 2.6.4.3-5 ラットに R-125489 (0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後の
血漿中 R-125489 濃度推移

表 2.6.4.3-5 ラットに R-125489 (0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後の血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ		R-125489
AUC _{last}	(ng·h/mL)	993 (104)
AUC _{0-inf}	(ng·h/mL)	994 (103)
C ₀	(ng/mL)	1770 (130)
t _{1/2}	(h)	0.5 (0.1)
CL	(mL/min/kg)	6.75 (0.72)
V _{ss}	(mL/kg)	211 (10)
MRT _{last}	(h)	0.5 (0.1)
MRT _{0-inf}	(h)	0.5 (0.1)

平均値 (標準偏差)、N = 4

3.3 経口投与 (4.2.2.2-9、4.2.2.2-10)

方法: ラット (SD、雄 7 週齢、4 例) に CS-8958 を 0.4 mg/kg (無水物換算) の投与量で単回経口投与し、投与 48 時間後までの血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を LC/MS/MS により測定した。

結果: 血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移を図 2.6.4.3-6 に、PK パラメータを表 2.6.4.3-6 に示す。血漿中 CS-8958 濃度は投与 0.4 時間後に 2.59 ng/mL の C_{max} に達した後、速やかに消失し、AUC_{last} は 1.93 ng·h/mL であった。血漿中 R-125489 濃度は、投与 1.0 時間後に 4.79 ng/mL の C_{max} に達した後に消失し、AUC_{last} は 25.3 ng·h/mL であった。CS-8958 及び R-125489 (いずれも 0.4 mg/kg) を単回静脈内投与した時の AUC (3.2 項参照) を用いて算出した生物学的利用率は低く、CS-8958 として 0.3%、R-125489 として 3.5% であった。

これ以外に、¹⁴C-CS-8958 を単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移も検討しており、その結果は概要表 2.6.5.3 に示す。なお、¹⁴C-CS-8958 (1 mg/kg) 単回経口投与後における血漿中放射能の AUC_{last} (0.020 µg eq·h/mL) 並びに ¹⁴C-CS-8958 (0.646 mg/kg) 単回静脈内投与後にお

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

ける血漿中放射能の AUC_{last} ($2.655 \mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$) より、投与量補正して求めた AUC_{last} の割合は 0.5%未満であった。このことから、本薬の経口吸収性は低いことが示された。

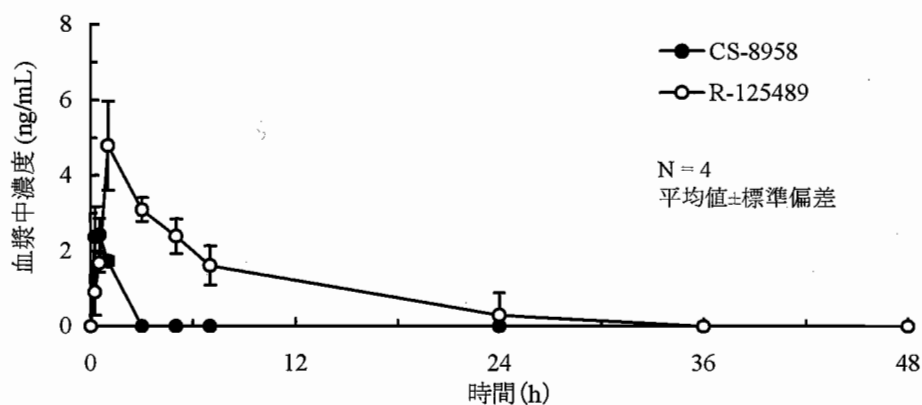


図 2.6.4.3-6 ラットに CS-8958（無水物として 0.4 mg/kg）を単回経口投与後の血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移

表 2.6.4.3-6 ラットに CS-8958（無水物として 0.4 mg/kg）を単回経口投与後の血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ		CS-8958	R-125489
AUC_{last}	(ng·h/mL)	1.93 (0.33)	25.3 (10.8)
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	NC	NC
C_{max}	(ng/mL)	2.59 (0.64)	4.79 (1.18)
t_{max}	(h)	0.4 (0.1)	1.0 (0.0)
$t_{1/2}$	(h)	0.7 (NC) ^{a)}	4.5 (2.3) ^{b)}
CL/F	(mL/min/kg)	NC	NA
MRT_{last}	(h)	0.6 (0.1)	NC
MRT_{0-inf}	(h)	NC	NC

平均値 (標準偏差)、N = 4、NC : 算出せず、NA : 該当せず

a) N = 1、b) N = 3

4. 分布

4.1 全身オートラジオグラフィー

4.1.1 マウス (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

方法：マウス (BALB/c、雌 6 週齢、各時点 1 例) に ^{14}C -CS-8958、 ^{14}C -R-125489、あるいは ^{14}C -ザナミビルを 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ の投与量で単回経鼻投与し、投与 15 分～168 時間後までの鼻腔、気管、及び肺への放射能分布を全身オートラジオグラフィーにより検討した。なお、化合物間の放射能分布を比較するため、各標識化合物を非標識化合物で希釈することにより比放射能を同一 (いずれも 0.5 MBq/ μmol) にして投与した。

結果：上記測定時点のうち、投与 6 及び 72 時間後における全身オートラジオグラムをそれぞれ図 2.6.4.4-1 及び図 2.6.4.4-2 に示す。鼻腔中、気管中、及び肺中の放射能は、 ^{14}C -CS-8958 投与の方が ^{14}C -R-125489 投与より高く、プロドラッグ化による貯留性の向上が認められた。さらに ^{14}C -CS-8958 投与では、類薬であるザナミビルよりも鼻腔中、気管中、及び肺中における放射能の貯留性が高かった。

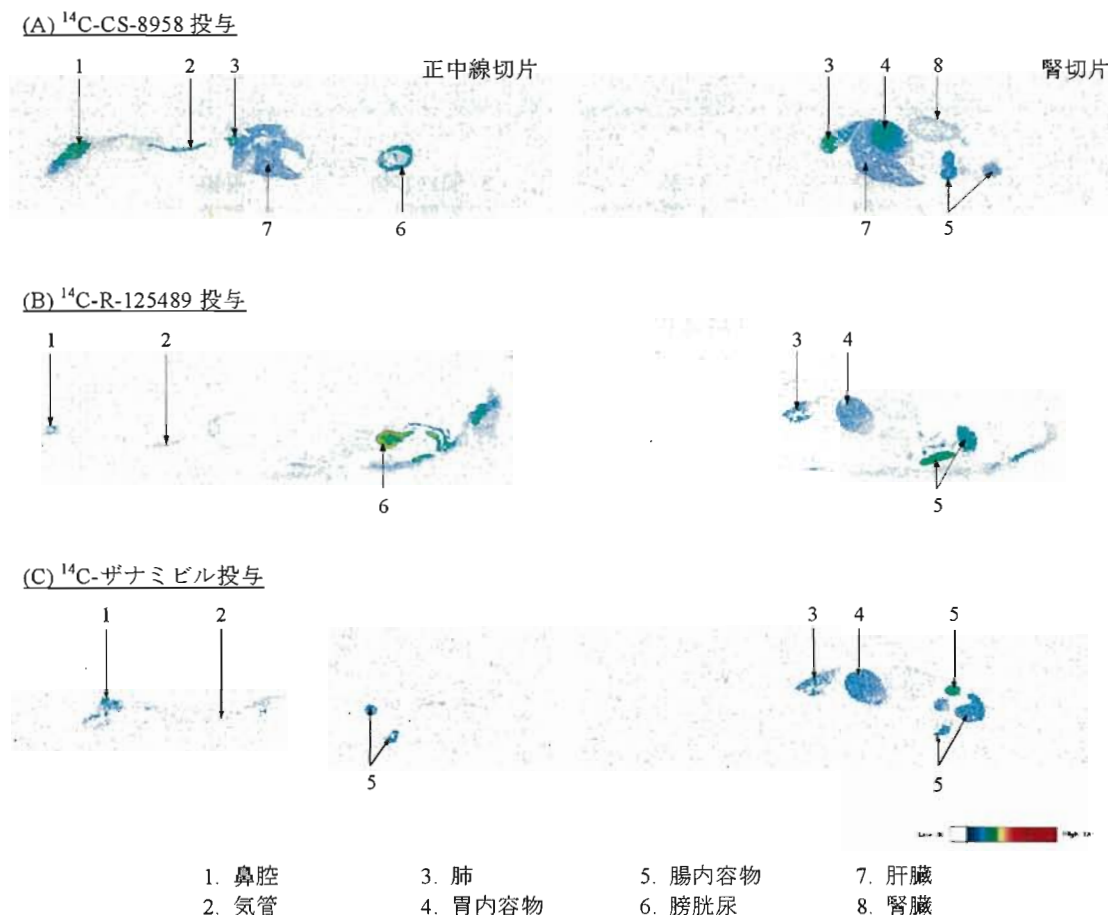


図 2.6.4.4-1 マウスに ^{14}C -CS-8958、 ^{14}C -R-125489、あるいは ^{14}C -ザナミビル (各 0.5 $\mu\text{mol/kg}$) を単回経鼻投与 6 時間後における全身オートラジオグラム

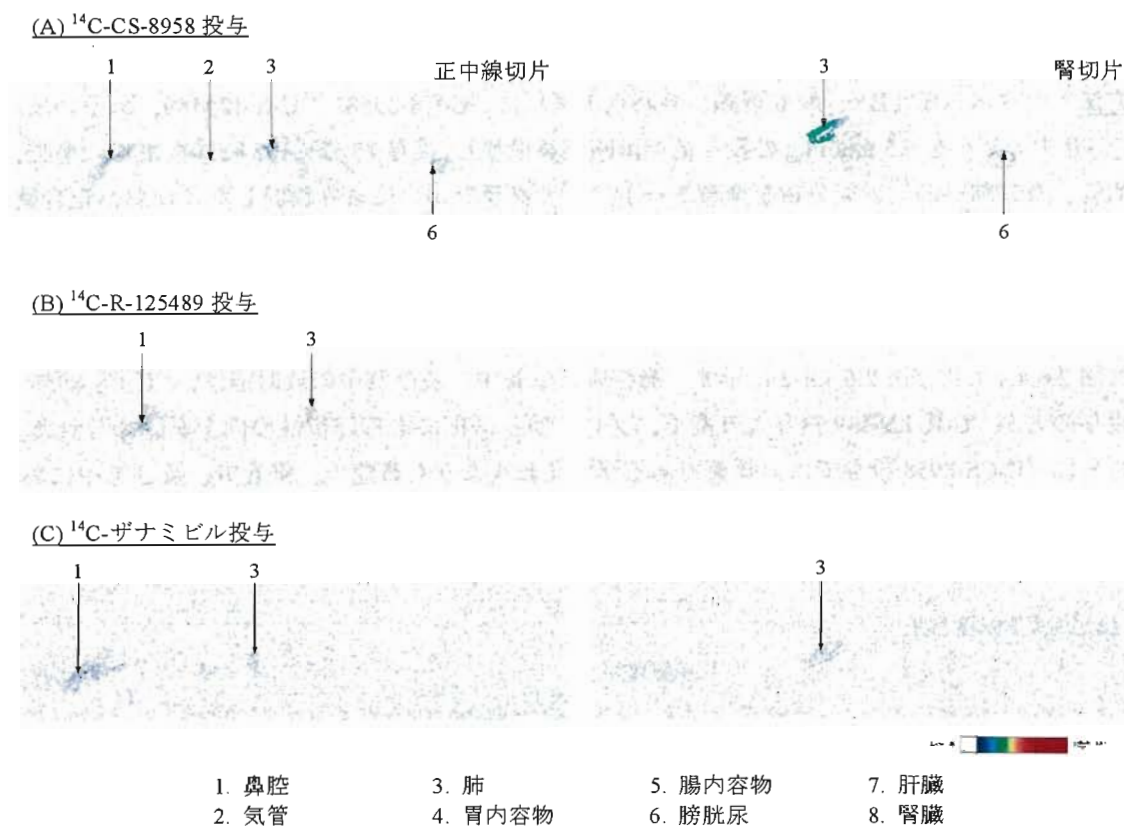


図 2.6.4.4-2 マウスに ^{14}C -CS-8958、 ^{14}C -R-125489、あるいは ^{14}C -ザナミビル
(各 0.5 $\mu\text{mol/kg}$) を単回経鼻投与 72 時間後における全身オートラジオグラム

4.1.2 ラット (4.2.2.3-4)

方法：ラット（SD、雄7週齢、各時点1例）に ^{14}C -CS-8958 を 0.4 mg/kg の投与量で単回経気管投与し、投与 72 時間後までの組織中放射能分布を全身オートラジオグラフィーにより検討した。

結果：投与 0.25 (15 分)、1、24、及び 72 時間後における全身オートラジオグラムを図 2.6.4.4-3 に示す。投与 15 分後では、気管及び肺に高い放射能が認められ、次いで肝臓及び腎臓の順であった。投与 24 時間後において、放射能は主として肺に存在し、それは最終観察時点である投与 72 時間後においても同様であった。投与 1 時間後以降では、消化管内容物にも放射能が観察された。一方、中枢神経系（脳・脊髄）や精巣への放射能分布はほとんど認められなかった。

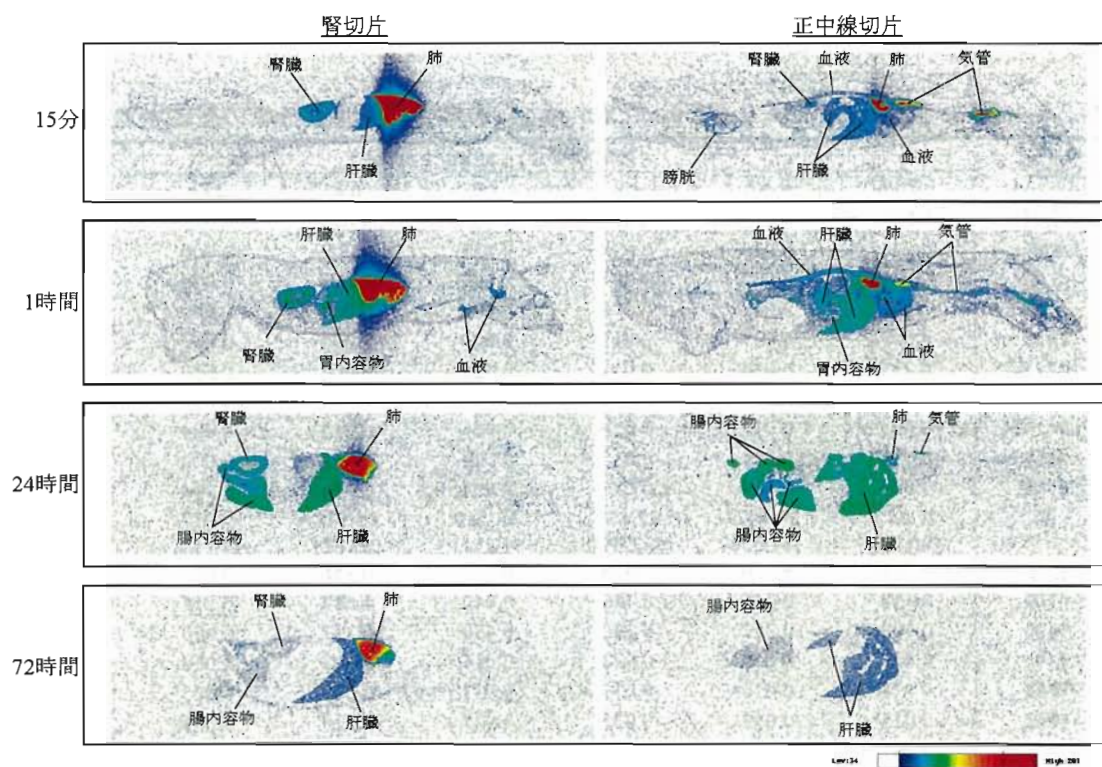


図 2.6.4.4-3 ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.4 mg/kg) を単回経気管投与後の全身オートラジオグラム

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

4.2 組織中放射能濃度 (4.2.2.3-5)

方法: ラット (SD、雄 7 週齢、各時点 3~4 例) に ^{14}C -CS-8958 を 0.2 mg/kg の投与量で単回経気管投与し、投与 48 時間後までの組織中放射能濃度を LSC で測定することにより組織分布を検討した。

結果: 各組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-1 に示す。投与 0.5 時間後までは、主として肺及び気管において高い放射能濃度が認められた。投与 1 時間後以降では、放射能が主として肺に認められたほか、気管、肝臓、及び腎臓にも認められ、これらの放射能濃度は血液中放射能濃度に比べて高かった。上記以外の組織では、血漿と同程度かそれよりも低い放射能濃度を示した。大脳及び小脳における放射能濃度も低く、投与 24 時間後以降では検出できなかった。また、肺中放射能濃度の消失は非常に緩やかであり、 $t_{1/2}$ は 23.2 時間であった。さらに投与 48 時間後における肺中放射能濃度は 3.051 $\mu\text{g eq./g}$ と高く、この肺中放射能は投与量の 8.56% に相当した。

表 2.6.4.4-1 ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g or mL}$)						
	0.25 h	0.5 h	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h
血漿	0.091	0.075	0.071	0.046	0.016	0.003	0.000
血液	0.041	0.036	0.038	0.024	0.009	0.000	0.000
大脳	0.004	0.002	0.006	0.005	0.001	0.000	0.000
小脳	0.007	0.002	0.008	0.006	0.002	0.000	0.000
眼球	0.009	0.007	0.011	0.009	0.004	0.000	0.000
甲状腺	0.253	0.034	0.041	0.025	0.000	0.000	0.000
顎下腺	0.033	0.017	0.018	0.016	0.008	0.003	0.002
リンパ節	0.025	0.017	0.026	0.025	0.015	0.004	0.007
胸腺	0.014	0.013	0.015	0.018	0.012	0.006	0.005
心臓	0.079	0.064	0.096	0.064	0.014	0.004	0.001
肺	27.645 [80.22]	26.997 [81.55]	22.867 [67.99]	18.202 [49.54]	10.562 [27.62]	7.057 [19.12]	3.051 [8.56]
気管	6.317	4.400	0.318	0.152	0.158	0.075	0.035
肝臓	0.158	0.250	0.449	0.912	1.087	0.214	0.081
腎臓	0.190	0.252	0.290	0.430	0.357	0.090	0.033
副腎	0.015	0.018	0.024	0.016	0.007	0.000	0.003
脾臓	0.011	0.010	0.011	0.011	0.007	0.005	0.003
膵臓	0.015	0.013	0.025	0.027	0.025	0.005	0.002
白色脂肪	0.007	0.007	0.007	0.006	0.003	0.001	0.001
褐色脂肪	0.024	0.017	0.017	0.013	0.008	0.002	0.002
骨格筋	0.007	0.006	0.006	0.005	0.003	0.001	0.000
精巣	0.006	0.014	0.009	0.008	0.004	0.002	0.001

平均値

[]内の数値は肺中放射能の投与量に対する割合 (%) の平均値を示す。

4.3 肺中濃度 (4.2.2.3-6)

4.3.1 マウス

方法：マウス (BALB/c、雌 6 週齢、各時点 3～4 例) に CS-8958 を 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ (無水物換算で 0.236 mg/kg) の投与量で単回経鼻投与し、投与 120 時間後までの肺中 CS-8958 及び R-125489 濃度を LC/MS/MS を用いて測定した。

結果：肺中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移を図 2.6.4.4-4 に、PK パラメータを表 2.6.4.4-2 に示す。肺中 CS-8958 濃度は、投与直後より 0.833 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失し、投与 24 時間後では定量下限 (10 ng/g) 未満であった。一方、肺中 R-125489 濃度は投与後速やかに上昇し、投与 3 時間後に 2220 ng/g の C_{max} に達した。その後徐々に消失し、 $t_{1/2}$ は 41.4 時間であった。以上より、CS-8958 はマウスに経鼻投与された後、活性体 R-125489 として肺に長時間貯留することが示された。

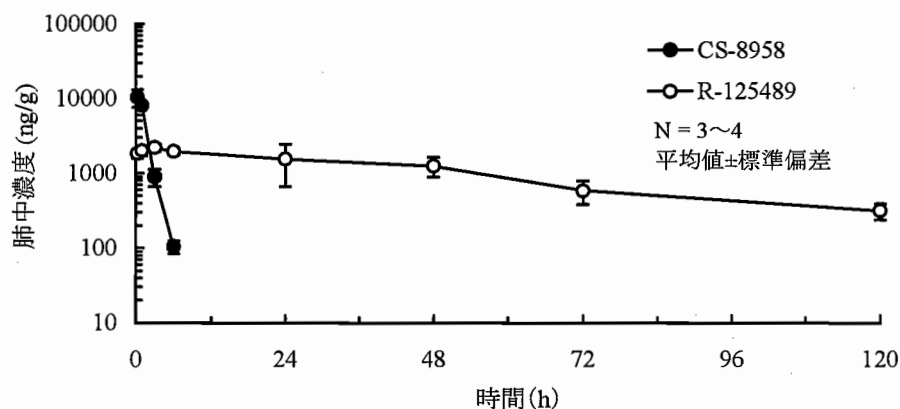


図 2.6.4.4-4 マウスに CS-8958 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$) を単回経鼻投与後の肺中濃度推移

表 2.6.4.4-2 マウスに CS-8958 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$) を単回経鼻投与後の肺中 PK パラメータ

PK パラメータ		CS-8958	R-125489
C_{max}	(ng/g)	NA	2220
t_{max}	(h)	NA	3
$t_{1/2}$	(h)	0.833	41.4

平均値、N = 3～4、NA : 該当せず

4.3.2 薬効モデルマウス (4.2.2.3-7)

方法：A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおける CS-8958 及びザナミビル（単回・反復経鼻投与）の肺中ウイルス力価による薬効比較（4.2.1.1-17）と並行して、同一試験条件下（感染 11 時間後より CS-8958 及びザナミビルを 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ の投与量で単回経鼻投与又は 1 日 2 回の 3 日間反復経鼻投与）における肺中濃度を LC/MS/MS を用いて測定した（各時点 3 例）。測定対象は、CS-8958 と R-125489（CS-8958 投与）及びザナミビル（ザナミビル投与）とし、測定時点はいずれも初回投与 24、48、及び 72 時間後（それぞれ感染 35、59、及び 83 時間後に相当）とした。

結果：初回投与 24、48、及び 72 時間後における肺中濃度を表 2.6.4.4-3 に示す。CS-8958 投与では、いずれの時点においても大部分が R-125489 であった。さらに、その肺中 R-125489 濃度は肺中ザナミビル濃度に比べて高く、その濃度比が CS-8958 及びザナミビルの単回投与群間では 15~29 倍、反復投与群間では 15~20 倍であった。以上より、CS-8958 投与はザナミビル投与に比べて高い肺中活性体濃度を維持することが示された。

表 2.6.4.4-3 A 型インフルエンザウイルス感染マウスに CS-8958 あるいはザナミビル（いずれも 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ ）を単回及び 3 日間反復経鼻投与時の肺中濃度

投与化合物	投与	測定対象	肺中濃度 (ng/g)		
			初回投与 24 h 後	初回投与 48 h 後	初回投与 72 h 後
CS-8958	単回	CS-8958 R-125489	BLQ 1680 (1090)	BLQ 1080 (450)	BLQ 462 (334)
	反復	CS-8958 R-125489	16.5 (NC) ^{a)} 2800 (1740)	17.4 (NC) ^{b)} 8020 (3960)	17.4 (6.4) 9870 (1330)
ザナミビル	単回	ザナミビル	75.6 (27.8)	36.9 (5.1)	30.2 (1.3)
	反復	ザナミビル	192 (17)	428 (48)	497 (49)

平均値（標準偏差）、N = 3、BLQ：定量下限（10 ng/g）未満、NC：算出せず

a) N = 1、b) N = 2

4.4 胎盤通過性 (4.2.2.3-8)

方法：妊娠 13 及び 18 日目ラット（SD、各時点 1 例）に ^{14}C -CS-8958 あるいは ^{14}C -R-125489 を 0.4 mg/kg の投与量で単回静脈内投与し、投与 48 時間後までの胎盤通過性を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。

結果： ^{14}C -CS-8958 静脈内投与後における母体及び胎児の組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-4 に示す。母体では、投与 0.5 時間後において、妊娠 13 及び 18 日目ラットともに肝臓及び腎臓で血液よりも高い放射能濃度が認められ、肺では血液と同程度の放射能濃度が認められた。子宮、卵巣、及び胎盤では、投与 0.5 時間後において血液と同程度あるいはそれ以下の放射能濃度が認められたが、投与 6 時間後には全身オートラジオグラム上で特定できないレベルまで低下した。羊膜においても放射能が認められ、妊娠 13 日目ラットでは投与 24 時間後、妊娠 18 日目ラットでは投与 48 時間後でも放射能濃度が認められた。一方、胎児では、妊娠 18 日目ラットの投与 0.5 時間後においてわずかに放射能濃度が認められたものの、投与 6 時間後以降ではいずれの妊娠ラットにおいても全身オートラジオグラム上で特定できないレベ

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

ルであった。胎児組織（妊娠 18 日目）については、全ての測定時点で特定できないレベルであった。

^{14}C -R-125489 静脈内投与後における母体及び胎児の組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-5 に示す。母体では、投与 0.5 時間後において、妊娠 13 及び 18 日目ラットともに腎臓では血液よりも高い放射能濃度が認められ、肺及び肝臓では血液と同程度あるいはそれ以下の放射能濃度が認められた。子宮、卵巣、及び胎盤では、投与 0.5 時間後において血液と同程度あるいはそれ以下の放射能濃度が認められたが、いずれも投与 24 時間後までには全身オートラジオグラム上で特定できないレベルまで低下した。羊膜においても放射能が認められ、妊娠 13 日目ラットでは投与 24 時間後、妊娠 18 日目ラットでは投与 48 時間後でも放射能濃度が認められた。一方、胎児では、妊娠 13 日目ラットの投与 0.5 時間後並びに妊娠 18 日目ラットの投与 0.5 時間後及び 6 時間後においてわずかに放射能濃度が認められたものの、それ以降ではいずれの妊娠ラットにおいても全身オートラジオグラム上で特定できないレベルであった。胎児組織（妊娠 18 日目）についても、肝臓及び膀胱尿に放射能が認められたものの、それ以外の胎児組織における放射能は特定できないほど低かった。以上より、本薬の胎児への移行性は低いと考えられた。

表 2.6.4.4-4 妊娠ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後における母体及び胎児の組織中放射能濃度

組織・臓器	放射能濃度 (ng eq./g)							
	妊娠 13 日目				妊娠 18 日目			
	0.5 h	6 h	24 h	48 h	0.5 h	6 h	24 h	48 h
母体								
血液	168	NS	NS	NS	329	NS	NS	NS
大脳	BLQ	NS	NS	NS	6.43	NS	NS	NS
小脳	6.00	NS	NS	NS	8.18	NS	NS	NS
下垂体	54.6	NS	NS	NS	92.9	NS	NS	NS
心臓	37.2	NS	NS	NS	71.9	NS	NS	NS
肺	255	NS	NS	NS	308	45.7	NS	NS
肝臓	5040	2000	701	125	5040	2170	651	158
腎臓	2870	1250	480	139	3270	854	339	144
副腎	139	NS	NS	NS	162	NS	NS	NS
子宮	137	NS	NS	NS	363	NS	NS	NS
卵巣	70.6	NS	NS	NS	140	NS	NS	NS
胎盤	90.4	NS	NS	NS	313	NS	NS	NS
卵黄嚢液	BLQ	NS	NS	NS	BLQ	NS	NS	NS
羊膜	119	77.4	48.1	NS	233	75.4	76.1	71.9
胎児	BLQ	NS	NS	NS	10.9	NS	NS	NS

BLQ：定量下限 (5.80 ng eq./g) 未満、NS：特定できず

胎児組織（妊娠 18 日目）については、放射能レベルが低かったため、全身オートラジオグラム上で特定できず。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.6.4.4-5 妊娠ラットに ^{14}C -R-125489 (0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後における
母体及び胎児の組織中放射能濃度

組織・臓器	放射能濃度 (ng eq./g)							
	妊娠 13 日目				妊娠 18 日目			
	0.5 h	6 h	24 h	48 h	0.5 h	6 h	24 h	48 h
母体								
血液	590	NS	NS	NS	543	NS	NS	NS
大脳	9.14	NS	NS	NS	12.2	NS	NS	NS
小脳	11.3	NS	NS	NS	15.5	NS	NS	NS
下垂体	129	NS	NS	NS	125	NS	NS	NS
心臓	91.0	NS	NS	NS	141	NS	NS	NS
肺	476	NS	NS	NS	522	NS	NS	NS
肝臓	310	25.9	7.99	NS	288	30.3	8.83	NS
腎臓	980	129	60.8	16.0	1290	266	60.2	21.8
副腎	257	NS	NS	NS	218	NS	NS	NS
子宮	457	NS	NS	NS	551	155	NS	NS
卵巣	106	NS	NS	NS	182	NS	NS	NS
胎盤	162	NS	NS	NS	370	19.6	NS	NS
卵黄嚢液	9.02	NS	NS	NS	BLQ	NS	NS	NS
羊膜	283	124	60.4	NS	362	120	82.9	88.7
胎児	10.7	NS	NS	NS	26.5	10.2	NS	NS
肝臓	NA	NA	NA	NA	23.9	NS	NS	NS
膀胱尿	NA	NA	NA	NA	NS	225	53.0	NS

BLQ: 定量下限 (4.17 ng eq./g) 未満、NS: 特定できず、NA: 該当せず

胎児組織 (妊娠 18 日目) については、放射能レベルが低かったため、肝臓及び膀胱尿以外は全身オートラジオグラム上で特定できず。

4.5 蛋白結合 (4.2.2.3-9)

方法: 雄性ラット、雄性イヌ、及びヒト (男性) の血漿 (各 N = 4) に ^{14}C -CS-8958 (試験濃度: 2、5、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) 及び ^{14}C -R-125489 (試験濃度: 0.2、2、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) を添加し、超遠心法により血漿蛋白に対する結合率を求めた。なお、 ^{14}C -CS-8958 の蛋白結合率は、血漿での R-125489 への変換を考慮して、Radio-HPLC により求めた CS-8958 の存在率で補正した。

結果: 血漿蛋白結合率を表 2.6.4.4-6 に示す。 ^{14}C -CS-8958 の血漿蛋白結合率はいずれの種においても 57.1~69.9% であったのに対し、 ^{14}C -R-125489 の血漿蛋白結合率はいずれの種においても低く、ヒトでは 0.4% 以下であった。

表 2.6.4.4-6 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 の血漿蛋白結合率

被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	血漿蛋白結合率 (%)		
		ラット	イヌ	ヒト
^{14}C -CS-8958	2	57.7 (1.1)	60.3 (6.0)	68.3 (4.1)
	5	59.3 (2.0)	59.4 (7.3)	69.9 (1.6)
	20	58.5 (1.6)	57.1 (6.5)	66.6 (2.0)
^{14}C -R-125489	0.2	1.5 (3.1)	< 0.1	0.4 (0.9)
	2	< 0.1	0.2 (0.3)	< 0.1
	20	0.3 (0.7)	2.1 (0.9)	< 0.1

平均値 (標準偏差)、N = 4

4.6 血球移行 (4.2.2.3-10)

方法：雄性ラット、雄性イヌ、及びヒト（男性）の血液（各 N = 3～4）に ^{14}C -CS-8958（試験濃度：2、5、及び 20 $\mu\text{g/mL}$ ）及び ^{14}C -R-125489（試験濃度：0.2、2、及び 20 $\mu\text{g/mL}$ ）を添加し、血液中及び血漿中放射能濃度を LSC により測定し、ヘマトクリット値をもとに血球移行率を算出した。なお、 ^{14}C -CS-8958 の血球移行率は、血液あるいは血漿での R-125489 への変換を考慮して、Radio-HPLC により求めた CS-8958 の存在率で補正した。

結果：血球移行率を表 2.6.4.4-7 に示す。 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 の血球移行率はいずれの種においても低く、ヒトでは 0.1%未満であった。なお、 ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) のイヌ単回経気管投与においても、血液中放射能の大部分は血漿中に存在しており、血球への移行は低かった (3.1.2 項参照)。

表 2.6.4.4-7 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 の血球移行率

被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	血球移行率 (%)		
		ラット	イヌ	ヒト
^{14}C -CS-8958	2	1.6 (2.2)	2.5 (2.9)	< 0.1
	5	4.9 (2.9)	5.0 (3.4)	< 0.1
	20	3.1 (2.7)	2.7 (2.1)	< 0.1
^{14}C -R-125489	0.2	< 0.1	< 0.1	< 0.1
	2	< 0.1	< 0.1	< 0.1
	20	3.4 (6.9)	< 0.1	< 0.1

平均値 (標準偏差)、 ^{14}C -CS-8958 : N = 3～4、 ^{14}C -R-125489 : N = 4

5. 代謝（動物種の比較）

5.1 *In vivo* における代謝（4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6、4.2.2.4-7）

方法：ラット（SD、雄 7 週齢）に ^{14}C -CS-8958 を 0.3 mg/kg の投与量で単回経気管投与し、気管、肺（いずれも投与 1 及び 24 時間後）、及び血漿（投与 1 時間後）を採取した。また、ラット（SD、雄 7 週齢）に ^{14}C -CS-8958 を 10 mg/kg の投与量で単回静脈内投与し、血漿（投与 1 時間後）、尿（投与 22 時間後まで）、及び胆汁（投与 3 時間後まで）を採取した。さらに、イヌ（ビーグル、雄 36 ヶ月齢）に ^{14}C -CS-8958 を 0.3 mg/kg の投与量で単回経気管投与し、肺（投与 1 及び 24 時間後）、血漿（投与 1 時間後）、尿（投与 6 時間後まで）、及び胆汁（投与 6 時間後の胆嚢中胆汁）を採取した。各試料中の代謝物プロファイルを Radio-HPLC により分析し、さらに各代謝物の構造をマススペクトロメトリーにより解析した。

結果：ラット及びイヌの各試料中において同定された代謝物の一覧を表 2.6.4.5-1 に示す。ラットに ^{14}C -CS-8958 を経気管投与後の気管及び肺において、投与 1 時間後では未変化体（CS-8958）及び活性代謝物 R-125489 が検出されたのに対し、投与 24 時間後では R-125489 のみが検出された。血漿では、未変化体及び R-125489 が検出された。一方、ラットに ^{14}C -CS-8958 を静脈内投与後の血漿及び尿では、いずれも未変化体及び R-125489 が主として検出され、その他にアルキル側鎖の酸化代謝物（代謝物 A*）がわずかに検出された。胆汁では、未変化体及び R-125489 の他、代謝物 A*及びその β 酸化体（代謝物 B*）が認められた。イヌに ^{14}C -CS-8958 を経気管投与後の肺では、ラットと同様に、投与 1 時間後に未変化体及び R-125489 が検出されたのに対し、投与 24 時間後では R-125489 のみが検出された。血漿では、未変化体及び R-125489 が検出された。尿では未変化体、R-125489、及び代謝物 A*が検出され、胆汁では未変化体及び代謝物 A*が検出された。

表 2.6.4.5-1 ラット及びイヌの各試料中における CS-8958 の代謝物

動物種	投与経路	試料（採取時間）	CS-8958 及びその代謝物の有無			
			CS-8958 ^{a)}	R-125489	代謝物 A*	代謝物 B*
ラット	経気管	気管 (1 h)	○	○	—	—
		気管 (24 h)	—	○	—	—
		肺 (1 h)	○	○	—	—
		肺 (24 h)	—	○	—	—
		血漿 (1 h)	○	○	—	—
	静脈内	血漿 (1 h)	○	○	○	—
		尿 (0~22 h)	○	○	○	—
		胆汁 (0~3 h)	○	○	○	○
イヌ	経気管	肺 (1 h)	○	○	—	—
		肺 (24 h)	—	○	—	—
		血漿 (1 h)	○	○	—	—
		尿 (0~6 h)	○	○	○	—
		胆汁 (6 h)	○	—	○	—

○：検出、—：未検出

a) 未変化体

5.2 代謝物の存在比率 (4.2.2.4-8、4.2.2.4-9)

方法：ラット (SD、雄 7 週齢、4 例) に ^{14}C -CS-8958 を 0.2 mg/kg の投与量で単回経気管投与後、尿 (投与 48 時間後まで)、糞 (投与 24 時間後まで)、及び胆汁中 (投与 6 時間後まで) における未変化体及びその代謝物を TLC により分析定量し、各試料中における存在比率を求めた。

結果：各試料中における未変化体及びその代謝物の存在比率を表 2.6.4.5-2 に示す。尿では総放射能に占める R-125489 の割合が経時的に増加し、投与後 6～24 時間では 72.39%、投与後 24～48 時間では 87.47%を占めた。糞においても R-125489 が大部分を占める一方 (投与後 24 時間で 72.09%)、胆汁では放射能の大部分が未変化体として存在していた (投与後 3～6 時間で 72.35%)。なお、各試料において検出されたその他の代謝物は、5.1 項の結果から代謝物 A*あるいは代謝物 B*であると考えられた。

表 2.6.4.5-2 ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の尿、糞、及び胆汁
中代謝物の存在比率

試料	採取時間	各試料中における未変化体及びその代謝物の存在比率 (%)		
		CS-8958	R-125489	その他 ^{a)}
尿	0～6 h	64.43 (10.81)	26.18 (11.35)	6.14 (0.44)
	6～24 h	21.99 (12.66)	72.39 (11.58)	1.81 (0.19)
	24～48 h	4.71 (2.02)	87.47 (3.05)	0.99 (0.65)
糞	0～24 h	9.41 (2.71)	72.09 (7.75)	10.69 (2.68)
胆汁	0～1 h	84.89 (2.53)	3.60 (1.28)	5.64 (1.03)
	1～3 h	82.22 (2.27)	3.51 (0.91)	11.77 (1.23)
	3～6 h	72.35 (1.86)	7.14 (1.82)	17.51 (2.35)

平均値 (標準偏差)、N = 4

a) 5.1 項の結果から代謝物 A*あるいは代謝物 B*であると考えられた。

5.3 *In vitro* における代謝 (4.2.2.4-10)

方法：NADPH 産生系存在下及び非存在下において、雌性マウス、雄性ラット、雄性イヌ、及びヒト (喫煙及び非喫煙者、いずれも男性及び女性のプール) の肺 S9 に ^{14}C -CS-8958 を添加し (試験濃度：200 μM)、37°C で 2 時間インキュベートした。反応液中における代謝物プロファイルを Radio-HPLC により分析し、さらに代謝物の構造をマススペクトロメトリーにより解析した。

結果：NADPH 産生系存在下において代謝物として検出されたのは、いずれの肺 S9 においても R-125489 のみであり、それ以外の代謝物は検出されなかった。さらに R-125489 の生成は NADPH 産生系非存在下においても同様に認められた。

5.4 推定代謝経路

In vitro 及び *in vivo* 試験から推定した CS-8958 の代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す。CS-8958 の代謝経路は、主として活性代謝物である R-125489 への加水分解であった。この加水分解は、気管や肺において認められた。また、上記以外の代謝物として CS-8958 のアルキル側鎖の酸化体（代謝物 A* 及び代謝物 B*）が検出されたことから、これらの酸化体を経由して R-125489 へと加水分解される経路もわずかに存在すると推定された。

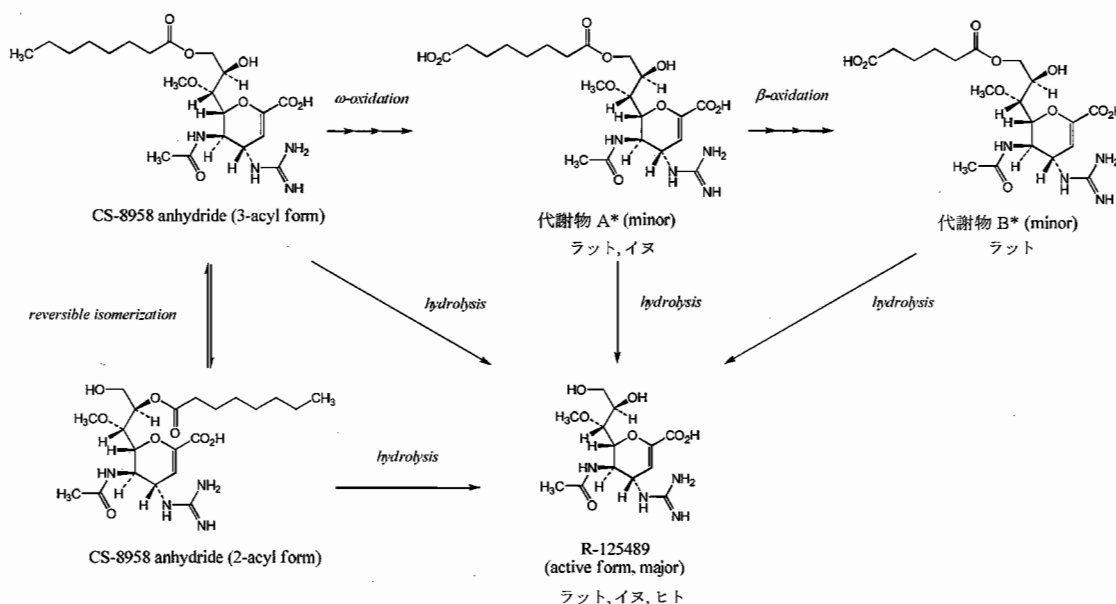


図 2.6.4.5-1 CS-8958 の推定代謝経路

5.5 加水分解に関する検討

5.5.1 肺 S9 及び気道上皮細胞ライセートにおける加水分解（4.2.2.4-11、4.2.2.4-12）

方法： 雌性マウス、雄性ラット、雄性イヌ、及びヒト（喫煙及び非喫煙者、いずれも男性及び女性のプール）の肺 S9 に ^{14}C -CS-8958 を添加し（試験濃度：200 μM ）、37°C でインキュベートした。反応液中における 60 分までの R-125489 生成量を Radio-HPLC により測定した。さらに、ラット及びヒトの気道上皮細胞ライセートについても同様に検討した。

結果： 肺 S9 及び気道上皮細胞ライセートにおける加水分解（R-125489 生成）の経時推移をそれぞれ図 2.6.4.5-2 及び図 2.6.4.5-3 に示す。各動物種のほか、ヒトにおいても R-125489 の生成が認められ、その生成量は 60 分まで経時的に増加した。

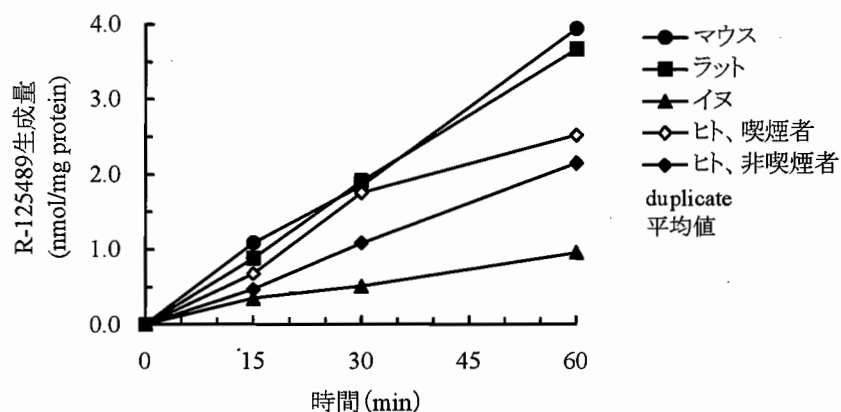


図 2.6.4.5-2 各種動物及びヒトの肺 S9 に ^{14}C -CS-8958 (200 μM) を添加後の R-125489 の生成

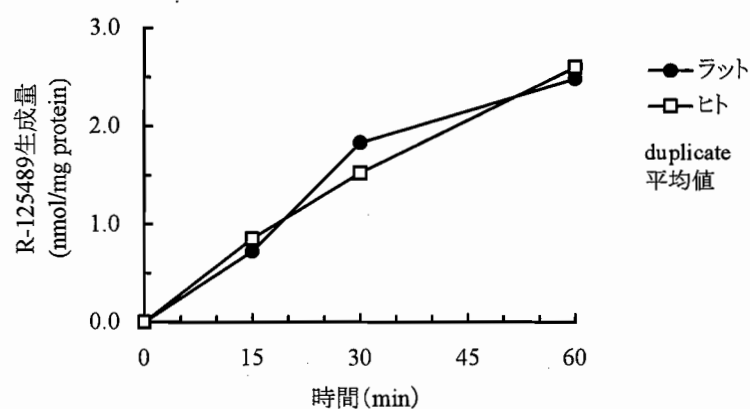


図 2.6.4.5-3 ラット及びヒトの気道上皮細胞ライセートに ^{14}C -CS-8958 (200 μM) を添加後の R-125489 の生成

5.5.2 ヒト肺 S9 における加水分解の濃度依存性 (4.2.2.4-13)

方法: ヒト肺 S9 (非喫煙者で男性 4 名及び女性 2 名のプール) に各濃度の CS-8958 を添加し (試験濃度: 2~1000 μM)、37°C でインキュベートした。反応液中における 60 分までの R-125489 生成量を LC/MS/MS により測定し、加水分解速度を算出した。

結果: 各濃度の CS-8958 における加水分解速度を表 2.6.4.5-3 に示す。加水分解速度は、最高濃度 (1000 μM) において飽和傾向を示したものの、CS-8958 濃度の上昇に伴って増加した。

表 2.6.4.5-3 ヒト肺 S9 における CS-8958 (2~1000 μ M) の加水分解速度

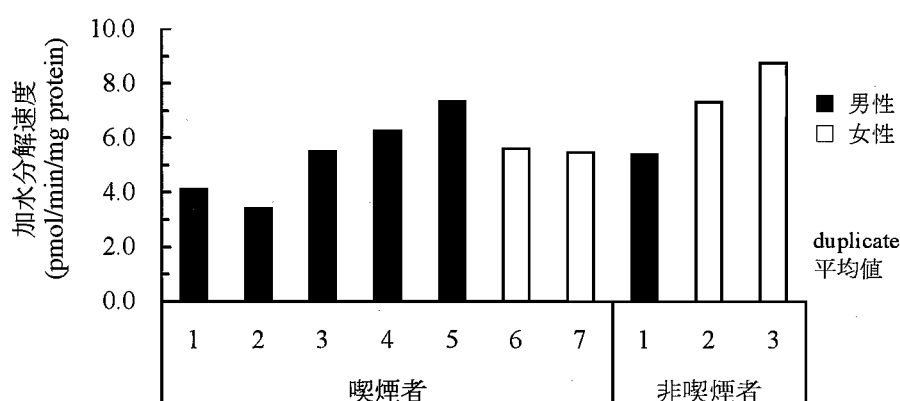
CS-8958 濃度 (μ M)	加水分解速度 (pmol/min/mg protein)
2	0.327
10	1.58
50	7.23
200	26.5
1000	105

平均値、duplicate

5.5.3 ヒト肺 S9 における加水分解の個体差 (4.2.2.4-13)

方法: 10 名の肺より調製された個体別のヒト肺 S9 に CS-8958 を添加し (試験濃度: 50 μ M)、37°C でインキュベートした。反応液中における 60 分までの R-125489 生成量を LC/MS/MS により測定し、各ヒト肺 S9 における加水分解速度を算出することにより加水分解の個体差について検討した。

結果: 各個体のヒト肺 S9 における CS-8958 の加水分解速度を図 2.6.4.5-4 に示す。CS-8958 の加水分解はいずれのヒト肺 S9 においても認められた。加水分解速度は 3.41~8.75 pmol/min/mg protein (最大値/最小値: 2.57 倍) の範囲であり、極端な個体差は認められなかった。また、喫煙の有無や性別の影響もほとんど無いと考えられた。

図 2.6.4.5-4 個体別のヒト肺 S9 における CS-8958 (50 μ M) の加水分解速度

5.5.4 ヒト肺 S9 における加水分解に及ぼす各種阻害剤の影響 (4.2.2.4-14)

方法: ヒト肺 S9 (非喫煙者で男性 4 名及び女性 2 名のプール) に各種阻害剤を添加し (試験濃度: 0.01、0.1、及び 1 mM)、37°C で 10 分間プレインキュベートした。次いで、CS-8958 を添加し (試験濃度: 50 μ M)、37°C で 60 分間インキュベートした後、反応液中における R-125489 生成量を LC/MS/MS により測定した。阻害剤存在下及び非存在下における R-125489 の生成を比較することにより、CS-8958 の加水分解に及ぼす各種阻害剤の影響を検討した。

結果: 各種阻害剤存在下における CS-8958 の加水分解活性 (阻害剤非存在下に対する割合; % of control) を表 2.6.4.5-4 に示す。CS-8958 の加水分解は、DFP により強く阻害された。DTNB

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

及び BNPP でも高濃度添加において阻害が認められた一方、Eserine ではほとんど阻害されなかった。以上より、CS-8958 の加水分解にはカルボキシルエステラーゼをはじめとするセリン水解酵素群並びにチオール基を有する加水分解酵素（アリルエステラーゼ）など、複数の酵素が関与している可能性が示唆された。

表 2.6.4.5-4 ヒト肺 S9 における CS-8958 (50 μ M) の加水分解に及ぼす各種阻害剤の影響

阻害剤	阻害剤濃度 (mM)	加水分解活性 (% of control)
– (Control)	–	100.0
DFP	0.01	57.3
	0.1	27.1
	1	11.2
BNPP	0.01	99.7
	0.1	84.1
	1	57.7
Eserine	0.01	90.6
	0.1	96.4
	1	92.3
DTNB	0.01	98.3
	0.1	52.7
	1	34.2

平均値、duplicate

DFP : ジイソプロピルフルオロリン酸

BNPP : ビス(4-ニトロフェニル)リン酸ナトリウム

DTNB : 5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)

6. 排泄

6.1 尿糞中排泄

6.1.1 ラット (4.2.2.5-1、4.2.2.5-2、4.2.2.5-3)

方法：ラット (SD、雄 7 週齢、1 群各 3~4 例) に ^{14}C -CS-8958 を 0.2 mg/kg の投与量で単回経気管投与及び単回静脈内投与し、投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能を LSC で測定することにより、放射能排泄率を算出した。同様に、 ^{14}C -R-125489 を 0.2 mg/kg の投与量で単回静脈内投与し、尿中及び糞中放射能排泄率を求めた。

結果： ^{14}C -CS-8958 を経気管投与及び静脈内投与後の尿糞中放射能累積排泄率を表 2.6.4.6-1 に、 ^{14}C -R-125489 を静脈内投与後の尿糞中放射能累積排泄率を表 2.6.4.6-2 に示す。 ^{14}C -CS-8958 の経気管投与では、投与 72 時間後までに 90.06%、投与 168 時間後までには 97.08%の放射能が尿糞中に排泄された。投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 67.52% 及び 29.55%であり、主たる排泄経路は尿中であることが示された。 ^{14}C -CS-8958 の静脈内投与後における放射能は、投与 24 時間後までに 80.88%、投与 48 時間後までに 91.20%の放射能が尿糞中へと排泄された。投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 63.07%及び 36.41%であった。一方、 ^{14}C -R-125489 を静脈内投与した時は、投与 24 時間後までに大部分 (90%以上) が尿糞中へと排泄され、投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 88.89%及び 8.25%であった。

表 2.6.4.6-1 ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与及び単回静脈内投与後の尿中及び糞中放射能累積排泄率

投与経路	回収時間	放射能累積排泄率 (% of dose)		
		尿	糞	合計
経気管	0~6 h	13.94 (8.43)	—	13.94 (8.43)
	0~24 h	43.05 (5.28)	23.76 (7.23)	66.81 (3.46)
	0~48 h	55.13 (7.57)	27.39 (6.73)	82.52 (3.40)
	0~72 h	61.49 (8.24)	28.57 (6.77)	90.06 (3.81)
	0~96 h	64.32 (8.68)	29.07 (6.73)	93.38 (3.94)
	0~144 h	66.92 (9.21)	29.38 (6.71)	96.30 (4.28)
	0~168 h	67.52 (9.34)	29.55 (6.74)	97.08 (4.37)
静脈内	0~6 h	32.90 (1.00)	—	32.90 (1.00)
	0~24 h	50.89 (3.79)	29.99 (2.09)	80.88 (5.46)
	0~48 h	57.56 (4.18)	33.64 (1.02)	91.20 (5.16)
	0~72 h	61.28 (4.42)	34.99 (0.97)	96.27 (5.36)
	0~96 h	62.26 (4.53)	35.83 (0.72)	98.09 (5.23)
	0~144 h	62.90 (4.57)	36.24 (0.78)	99.15 (5.35)
	0~168 h	63.07 (4.60)	36.41 (0.77)	99.48 (5.37)

平均値 (標準偏差)、N = 3~4、—: 採取せず

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.6.4.6-2 ラットに ^{14}C -R-125489 (0.2 mg/kg) を単回静脈内投与後の
尿中及び糞中放射能累積排泄率

投与経路	回収時間	放射能累積排泄率 (% of dose)		
		尿	糞	合計
静脈内	0～6 h	68.75 (10.46)	—	68.75 (10.46)
	0～24 h	83.74 (7.02)	6.60 (3.30)	90.34 (3.85)
	0～48 h	85.71 (6.91)	7.56 (3.83)	93.26 (3.65)
	0～72 h	87.81 (7.32)	7.83 (3.97)	95.65 (3.78)
	0～96 h	88.43 (7.71)	8.05 (4.10)	96.47 (4.11)
	0～144 h	88.75 (7.84)	8.17 (4.17)	96.92 (4.21)
	0～168 h	88.89 (7.89)	8.25 (4.09)	97.14 (4.34)

平均値 (標準偏差)、N = 4、—: 採取せず

6.1.2 イヌ (4.2.2.2-4)

方法: イヌ (ビーグル、雄 36 ヲ月齡、3 例) に ^{14}C -CS-8958 を 0.2 mg/kg の投与量で単回経気管投与し、投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能を LSC で測定することにより、放射能排泄率を算出した。

結果: ^{14}C -CS-8958 を経気管投与後の尿糞中放射能累積排泄率を表 2.6.4.6-3 に示す。投与 72 時間後までに 80%以上、投与 168 時間後までには 94.83%の放射能が尿糞中に排泄された。投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 76.52%(各個体で 89.20%、54.75%、及び 85.62%) 及び 18.31% (各個体で 7.94%、39.85%、及び 7.14%) であった。なお、1 例のイヌ (No. 2) では他の 2 例 (No. 1 及び 3) に比べて糞中への放射能排泄が高かったが、これは気管内に投与された放射能の一部が食道を介して消化管へと移行したためと推察される。

表 2.6.4.6-3 イヌに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の
尿中及び糞中放射能累積排泄率

回収時間	放射能累積排泄率 (% of dose)								
	No. 1			No. 2			No. 3		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0～6 h	32.76	—	32.76	26.57	—	26.57	0.00	—	0.00
0～24 h	57.42	4.12	61.54	34.70	23.02	57.72	52.85	3.34	56.19
0～48 h	73.28	5.91	79.19	44.23	38.38	82.61	68.16	5.80	73.96
0～72 h	79.36	7.00	86.36	48.37	38.92	87.29	75.19	6.38	81.57
0～96 h	83.41	7.36	90.77	50.84	39.29	90.13	79.02	6.62	85.64
0～120 h	85.81	7.57	93.38	52.41	39.55	91.96	81.86	6.83	88.69
0～144 h	87.78	7.80	95.58	53.76	39.71	93.47	84.05	7.03	91.08
0～168 h	89.20	7.94	97.14	54.75	39.85	94.60	85.62	7.14	92.76

個体ごとの排泄率及びそれらの平均値を表記、—: 採取せず

6.2 胆汁中排泄 (4.2.2.5-4)

方法：胆管カニュレーション手術を施したラット (SD、雄 7 週齢、4 例) に ^{14}C -CS-8958 を 0.2 mg/kg の投与量で単回経気管投与し、投与 48 時間後までの胆汁中放射能量を LSC で測定することにより胆汁中放射能排泄率を算出した。

結果：胆汁中放射能累積排泄率を表 2.6.4.6-4 に示す。投与 48 時間後までの胆汁中放射能累積排泄率は 16.06% であった。

表 2.6.4.6-4 ラットに ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の胆汁中放射能累積排泄率

投与経路	回収時間	胆汁中放射能累積排泄率 (% of dose)
経気管	0～1 h	0.67 (0.28)
	0～3 h	6.57 (1.85)
	0～6 h	12.69 (3.96)
	0～24 h	15.71 (4.64)
	0～30 h	15.90 (4.68)
	0～48 h	16.06 (4.72)

平均値 (標準偏差)、N = 4

6.3 乳汁中排泄 (4.2.2.5-5)

方法：哺育中ラット (SD、1 群各 3 例) に ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 を各 0.4 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した。投与 48 時間後までの乳汁中及び血漿中放射能濃度を LSC で測定することにより乳汁中排泄を検討した。

結果：乳汁中及び血漿中放射能濃度を表 2.6.4.6-5 に示す。 ^{14}C -CS-8958 を静脈内投与後の乳汁中放射能濃度は、投与 30 分後に最高濃度 (129 ng eq./mL) に達した後、血漿中とほぼ同様の推移で消失した。投与 2～48 時間後における乳汁中放射能濃度は、同時点の血漿中放射能濃度に比べて 2.1～4.5 倍高かった。一方、 ^{14}C -R-125489 を静脈内投与後の乳汁中放射能濃度は、投与 30 分後に最高濃度 (129 ng eq./mL) に達し、投与 24 及び 48 時間後ではそれぞれ最高濃度の 1.7% 及び 0.4% に低下したものの、その消失は血漿中に比べて緩徐であった。投与 2、4、及び 6 時間後における乳汁中放射能濃度は、同時点の血漿中放射能濃度に比べてそれぞれ 1.8、15、及び 37 倍高かった。

表 2.6.4.6-5 哺育中ラットに ^{14}C -CS-8958 あるいは ^{14}C -R-125489 (0.4 mg/kg) を単回静脈内投与後の乳汁中及び血漿中放射能濃度

被験薬	時間	放射能濃度 (ng eq./mL)	
		乳汁	血漿
^{14}C -CS-8958	0.25 h	80.0 (40.6)	431 (52)
	0.5 h	129 (22)	214 (26)
	1 h	111 (16)	115 (17)
	2 h	116 (15)	55.0 (16.1)
	4 h	94.5 (27.3)	24.5 (3.7)
	6 h	54.2 ^{a)}	19.5 (2.9)
	24 h	10.5 (6.9)	3.48 (1.02)
	48 h	3.11 (1.02)	0.690 (0.598)
^{14}C -R-125489	0.25 h	69.2 (30.3)	931 (80)
	0.5 h	129 (72)	626 (71)
	1 h	120 (35)	286 (107)
	2 h	115 (30)	65.6 (38.0)
	4 h	77.0 (12.3)	5.21 (2.32)
	6 h	60.1 ^{a)}	1.63 (0.24)
	24 h	2.25 (0.51)	0.00 (0.00)
	48 h	0.469 (0.420)	0.00 (0.00)

平均値 (標準偏差)、N = 3

a) 2 例の平均値 (1 例の乳汁が採取できなかったため)

7. 薬物動態学的薬物相互作用

7.1 薬物代謝酵素に対する阻害 (4.2.2.6-1)

方法: NADPH 産生系存在下、ヒト肝ミクロソームに各ヒト P450 分子種の特異的基質を CS-8958 又は R-125489 (試験濃度: 0.03~30 μM) とともに添加し、37°C でインキュベートした。反応液中における各基質代謝物の生成量を LC/MS/MS で測定し、50%阻害濃度 (IC_{50}) を算出した。

結果: 各種 P450 基質の代謝に対する IC_{50} を表 2.6.4.7-1 に示す。CS-8958 及び R-125489 は、いずれの基質の代謝も阻害しなかったことから ($\text{IC}_{50} > 30 \mu\text{M}$)、これらの P450 分子種が関与する併用薬の代謝には影響を与えないと考えられた。

表 2.6.4.7-1 各種 P450 基質の代謝に対する CS-8958 及び R-125489 の阻害 (IC_{50})

P450 分子種	基質	酵素反応	IC_{50} (μM)	
			CS-8958	R-125489
CYP1A2	7-エトキシレゾルフィン	O-脱アルキル化	> 30	> 30
CYP2C9	ジクロフェナク	4'-水酸化	> 30	> 30
CYP2C19	S-(+)-メフェニトイン	4'-水酸化	> 30	> 30
CYP2D6	(±)-ブフラロール	1'-水酸化	> 30	> 30
CYP3A4	ミダゾラム	1'-水酸化	> 30	> 30
CYP3A4	テストステロン	6 β -水酸化	> 30	> 30

duplicate

7.2 薬物代謝酵素の誘導 (4.2.2.6-2)

方法：新鮮ヒト肝細胞 (3 ドナー) を CS-8958 又は R-125489 (試験濃度 : 0.1、1、及び 10 μM) を含む培地中で 72 時間培養後、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量並びに酵素活性を測定することにより両 P450 分子種に対する誘導能 (非添加時に対する比) を検討した。なお、陽性対照としてオメプラゾール (CYP1A2) 及びリファンピシン (CYP3A4) を用いた。

結果：CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導能を表 2.6.4.7-2 に示す。陽性対照であるオメプラゾール及びリファンピシンはそれぞれ CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導する一方、CS-8958 及び R-125489 はいずれの P450 分子種も誘導しなかった。

表 2.6.4.7-2 CS-8958 及び R-125489 による薬物代謝酵素の誘導

P450 分子種	誘導剤	濃度 (μM)	誘導能 (非添加時に対する比) ^{a)}	
			mRNA	酵素活性 ^{b)}
CYP1A2	オメプラゾール ^{c)}	50	18.2~45.4	11.1~62.9
	CS-8958	0.1	0.6~1.5	0.5~1.3
		1	0.7~2.0	0.5~1.2
		10	0.6~1.1	0.5~1.1
	R-125489	0.1	0.6~1.7	0.6~1.0
		1	1.0~1.5	0.8~0.9
		10	1.1~2.6	0.6~0.9
CYP3A4	リファンピシン ^{d)}	10	20.0~165.8	8.0~26.2
	CS-8958	0.1	0.7~1.3	0.9~1.0
		1	0.6~1.6	0.8~1.1
		10	0.4~1.5	0.6~1.2
	R-125489	0.1	1.1~1.4	1.0~1.2
		1	1.1~1.4	0.8~2.0
		10	0.5~1.1	0.5~0.9

a) 3 ドナーより求めた下限値~上限値、b) CYP1A2 はフェナセチンの O-脱アルキル化活性、CYP3A4 はテストステロンの 6 β -水酸化活性で評価、c) CYP1A2 の陽性対照化合物、d) CYP3A4 の陽性対照化合物

8. その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

9. 考察及び結論

薬理試験動物種（マウス）並びに毒性試験動物種（ラット及びイヌ）を用いて、*in vivo* における CS-8958 の薬物動態について検討した。また、動物由来試料に加えて、ヒト由来試料を用いた *in vitro* 検討も実施した。

マウスでは、 ^{14}C -CS-8958 を単回経鼻投与後、鼻腔、気管、及び肺に放射能が長時間貯留し、この貯留性は ^{14}C -R-125489 の単回経鼻投与に比べて高かった。また、マウスに CS-8958 を単回経鼻投与後、肺中 CS-8958 濃度は速やかに消失する一方、肺中 R-125489 濃度は投与 3 時間後に $C_{\max}$ に達した後、非常に緩やかに消失し、 $t_{1/2}$ は 41.4 時間であった。以上の結果から、CS-8958 はマウスに経鼻投与後に R-125489 に変換されて気管や肺などに長時間貯留することが示唆され、プロドラッグ化の目的に適った薬物動態特性を有しているものと考えられた。さらにこの貯留性は類薬であるザナミビルよりも高かったことから、この特長が本薬の 1 回投与による抗インフルエンザウイルス作用の持続に寄与しているものと考えられた。

ラットでは、 ^{14}C -CS-8958 を単回経気管投与後の放射能は、気管及び肺に長時間貯留し、肺中の放射能濃度推移より求めた $t_{1/2}$ は 23.2 時間であった。 ^{14}C -CS-8958 由来の放射能は肝臓や腎臓などにも認められたものの、中枢神経系（脳・脊髄）や精巣にはほとんど認められなかった。妊娠ラットに ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 を単回静脈内投与した時、胎児への放射能の移行性は低かった。 ^{14}C -CS-8958 を単回経気管投与後における気管中及び肺中放射能は、投与 1 時間後では CS-8958 及び R-125489 として存在したのに対し、投与 24 時間後には R-125489 としてのみ存在していた。このことから、ラットに投与された CS-8958 は、マウスと同様に、R-125489 に変換されて気管及び肺に貯留していることが示された。一方、CS-8958 を単回経気管投与後の血漿中 CS-8958 濃度は、投与 0.5～0.7 時間後に $C_{\max}$ を示した後に速やかに消失したのに対し、血漿中 R-125489 濃度は投与 2.0 時間後に $C_{\max}$ に達した後に緩やかに消失し、0.4 mg/kg の投与量における R-125489 の $t_{1/2}$ は 14.1 時間であった。この $t_{1/2}$ は、R-125489 単回静脈内投与時における R-125489 の $t_{1/2}$ (0.5 時間) よりも長かったことから、気管や肺から循環血への R-125489 移行速度を反映しているものと考えられた。その一方で、CS-8958 単回静脈内投与時の R-125489 もほぼ同程度の長い $t_{1/2}$ を示したことから (10.6 時間)、CS-8958 経気管投与後に CS-8958 のまま循環血へと移行した本薬の一部は、肝臓や腎臓などの組織へと分布した後 (4.1.2 及び 4.2 項参照)、R-125489 へと加水分解されて再び循環血中へと徐々に移行するものと推測された。CS-8958 及び ^{14}C -CS-8958 の経口投与試験から、本薬の生物学的利用率は低値であり (R-125489 として 3.5%)、経口吸収性は低かった。また、 ^{14}C -CS-8958 を単回経気管投与後の主たる排泄経路は尿中であり (投与 168 時間後までの尿中排泄率: 67.52%)、その排泄は持続的であった。さらに、投与 6 時間後以降の尿中放射能は主として R-125489 であり、血漿蛋白結合率で補正した R-125489 の CL が糸球体濾過速度に近いことから、その排泄は糸球体濾過が主であると考えられた。また、哺育中ラットでは、 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 静脈内投与のいずれにおいても乳汁への移行が認められ、さらに ^{14}C -R-125489 静脈内投与では乳汁中からの放射能消失が血漿に比べて緩徐であった。

イヌにおいても、 ^{14}C -CS-8958 を単回経気管投与後の肺では、マウスやラットと同様に

R-125489 が認められた。投与した放射能は血漿中から緩やかに消失し ($t_{1/2}$: 28.8 時間)、主として尿中へ徐々に排泄された (投与 168 時間後までの尿中排泄率: 76.52%)。また、CS-8958 を単回経気管投与後の血漿中 CS-8958 及び R-125489 の濃度推移はラットと類似しており、血漿中 R-125489 の $t_{1/2}$ は 42.9 時間と長かった。

以上の結果から、経鼻投与 (マウス) あるいは経気管投与 (ラット及びイヌ) された CS-8958 は、R-125489 に変換 (加水分解) されて標的器官である気管や肺に長時間貯留することが示された。さらに、気管や肺に貯留した R-125489 は徐々に循環血へと移行し、さらなる代謝を受けることなく、主として尿中へと排泄されるものと考えられた。また、R-125489 の循環血からの緩やかな消失並びに尿中への持続的な排泄は、気管及び肺から循環血中への移行速度を反映しているものと考えられ、それに加えて上記以外の分布組織 (肝臓及び腎臓など) からの移行も一部寄与しているものと推測された。

以下に、ヒトにおける CS-8958 の加水分解並びに薬物相互作用について考察する。

肺 S9 (プール) における CS-8958 の加水分解は、マウス、ラット、及びイヌに加えて、ヒトでも観察され、ヒトでの加水分解速度は CS-8958 の濃度の上昇に伴って増加した。さらに、気道上皮細胞ライセートにおいても、ラットに加えてヒトでも加水分解が認められた。このことから、動物と同様にヒトにおいても、吸入投与された CS-8958 が標的器官である気管や肺で R-125489 へと変換されたのち、その薬効を発揮するものと推測された。また、10 名の肺より調製された個体別ヒト肺 S9 のいずれにおいても CS-8958 の加水分解が認められ、その速度には極端な個体差が認められなかった (加水分解速度の最大値/最小値比は 2.57 倍)。阻害剤を用いた検討より、この加水分解にはカルボキシルエステラーゼをはじめとするセリン水解酵素群やチオール基を有する加水分解酵素などの複数の酵素が関与していることが示唆されたことから、複数の酵素が CS-8958 の加水分解に関与することで、加水分解速度に極端な個体差が見られなかったものと推測される。

ヒト肝ミクロソームにおいて、CS-8958 及び R-125489 は主要な P450 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4) に対して阻害を示さなかった (いずれも $IC_{50} > 30 \mu M$)。また、ヒト肝細胞を用いた検討から、CS-8958 及び R-125489 はいずれも CYP1A2 並びに CYP3A4 を誘導しなかった。したがって、他剤との併用において、これらに基づく薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。また、CS-8958 が気管や肺において複数の酵素によって加水分解されることが考えられることから、CS-8958 の加水分解過程における他の薬剤との相互作用の可能性も低いと考えられた。

10. 図表

本文中の該当箇所に挿入した。

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.6.5 薬物動態試験概要表

第一三共株式会社

目次

1. 薬物動態試験：一覧表	5
2. 分析法及びバリデーション試験	8
3. 薬物動態試験：吸収：単回投与－単回経気管投与	10
3. 薬物動態試験：吸収：単回投与－単回静脈内投与及び単回経口投与	13
4. 薬物動態試験：吸収：反復投与	15
5. 薬物動態試験：分布－全身オートラジオグラフィー	16
5. 薬物動態試験：分布－組織中放射能濃度	18
6. 薬物動態試験：蛋白結合	20
7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験－胎盤通過性	21
7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験－乳汁中排泄	23
8. 薬物動態試験：その他の分布試験－血球移行	24
8. 薬物動態試験：その他の分布試験－肺中濃度	25
9. 薬物動態試験：代謝：In vivo	27
10. 薬物動態試験：代謝：In vitro－肺 S9 における代謝	28
10. 薬物動態試験：代謝：In vitro－肺 S9 及び気道上皮細胞ライセートにおける加水分解...	29
10. 薬物動態試験：代謝：In vitro－ヒト肺 S9 中加水分解の濃度依存性	30
10. 薬物動態試験：代謝：In vitro－ヒト肺 S9 中加水分解の個体差	31
10. 薬物動態試験：代謝：In vitro－ヒト肺 S9 中加水分解に対する阻害剤の影響	32
11. 薬物動態試験：推定代謝経路	33
12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害	34
13. 薬物動態試験：排泄－尿糞中排泄	36
14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中	38
15. 薬物動態試験：薬物相互作用	39
16. 薬物動態試験：その他	39

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

略号一覧

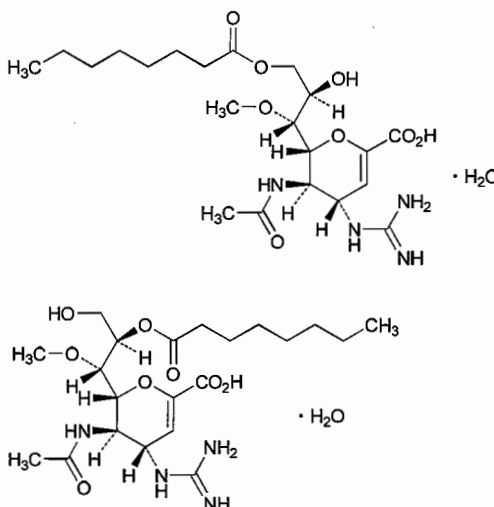
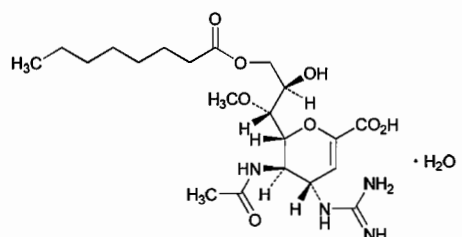
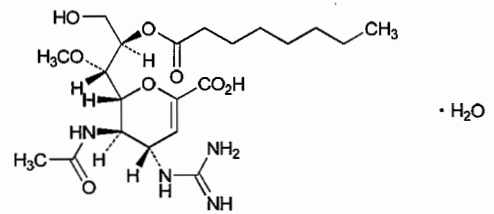
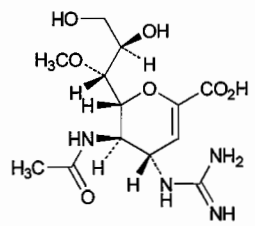
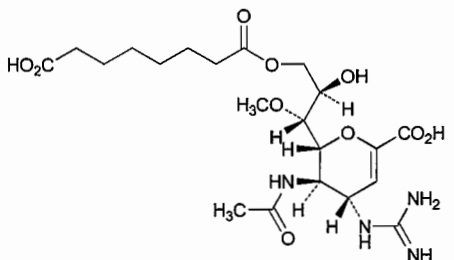
略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AEBSF	4-(2-aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride hydrochloride	4- (2-アミノエチル) -ベンゼンスルフォニルフルオリド
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	生物学的利用率
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
BNPP	bis(4-nitrophenyl)phosphoric acid sodium salt	ビス (4-ニトロフェニル) リン酸ナトリウム
C ₀	initial plasma concentration extrapolated to time 0	初期血漿中濃度外挿値
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DFP	diisopropylfluorophosphate	ジイソプロピルフルオロリン酸
DTNB	5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid	5,5'-ジチオビス (2-ニトロ安息香酸)
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometer	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計
MRT _{last}	mean residence time up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの平均滞留時間
MRT _{0-inf}	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
NADPH	β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド リン酸
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QC	quality control	品質管理
Radio-HPLC	high performance liquid chromatography with radioactive flow detection	放射能検出高速液体クロマトグラフィー
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
S9	supernatant at 9000g	9000g 上清
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TLC	thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
t _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

化合物一覧 (1/2)

化合物名 (由来)	化学名	構造式
CS-8958 (未変化体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
■ (CS-8958 の 3-アシル体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
■ (CS-8958 の 2-アシル体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
R-125489 (活性代謝物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	
代謝物 A* (代謝物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-[(7-carboxyheptanoyl)oxy]-2-hydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	

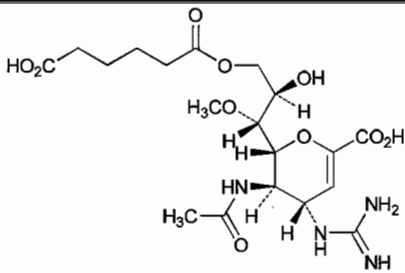
*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

化合物一覧 (2/2)

化合物名 (由来)	化学名	構造式
代謝物 B* (代謝物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido- 2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 3-[(5-carboxypentanoyl)oxy]- 2-hydroxy-1-methoxypropyl]- 4-guanidino-3,4-dihydro- 2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1. 薬物動態試験：一覧表 (1/3)

試験の種類		試験系	被験物質	投与方法	実施施設	資料番号	記載箇所
吸収							
血漿中濃度	ラット		CS-8958	経気管		4.2.2.2-1	4.2.2.2
血漿中濃度	イヌ		CS-8958	経気管		4.2.2.2-2	4.2.2.2
血漿中放射能濃度	ラット		¹⁴ C-CS-8958	経気管	三共	4.2.2.2-3	4.2.2.2
血液中及び血漿中放射能濃度	イヌ		¹⁴ C-CS-8958	経気管	第一三共	4.2.2.2-4	4.2.2.2
血漿中濃度	ラット		CS-8958	静脈内		4.2.2.2-5	4.2.2.2
血漿中濃度	ラット		R-125489	静脈内		4.2.2.2-6	4.2.2.2
血漿中濃度	ラット		CS-8958	経口		4.2.2.2-9	4.2.2.2
血漿中放射能濃度	ラット		¹⁴ C-CS-8958	静脈内	三共	4.2.2.2-7	4.2.2.2
血漿中放射能濃度	ラット		¹⁴ C-R-125489	静脈内	三共	4.2.2.2-8	4.2.2.2
血漿中放射能濃度	ラット		¹⁴ C-CS-8958	経口	三共	4.2.2.2-10	4.2.2.2
分布							
全身オートラジオグラフィ	マウス		¹⁴ C-CS-8958, ¹⁴ C-R-125489, ¹⁴ C-ザナミビル	経鼻	a)	4.2.2.3-1, 4.2.2.3-2, 4.2.2.3-3	4.2.2.3
全身オートラジオグラフィ	ラット		¹⁴ C-CS-8958	経気管	三共	4.2.2.3-4	4.2.2.3
組織中放射能濃度	ラット		¹⁴ C-CS-8958	経気管	三共	4.2.2.3-5	4.2.2.3
肺中濃度	マウス		CS-8958	経鼻	三共	4.2.2.3-6	4.2.2.3
肺中濃度	インフルエンザウイルス感染マウス		CS-8958, ザナミビル	経鼻	三共	4.2.2.3-7	4.2.2.3
胎盤通過性	ラット		¹⁴ C-CS-8958, ¹⁴ C-R-125489	静脈内		4.2.2.3-8	4.2.2.3
蛋白結合	血漿 (ラット, イヌ, ヒト)		¹⁴ C-CS-8958, ¹⁴ C-R-125489	<i>in vitro</i>	三共	4.2.2.3-9	4.2.2.3
血球移行	血液 (ラット, イヌ, ヒト)		¹⁴ C-CS-8958, ¹⁴ C-R-125489	<i>in vitro</i>	三共	4.2.2.3-10	4.2.2.3

a)

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1. 薬物動態試験：一覧表 (2/3)

試験の種類		被験物質：CS-8958、R-125489				
代謝	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	資料番号	記載箇所
気管中代謝物の同定	ラット	¹⁴ C-CS-8958	経気管	第一三共	4.2.2.4-1	4.2.2.4
肺中及び血漿中代謝物の同定	ラット	¹⁴ C-CS-8958	経気管	三共	4.2.2.4-2	4.2.2.4
血漿中代謝物の同定	ラット	¹⁴ C-CS-8958	静脈内	三共	4.2.2.4-3	4.2.2.4
尿中代謝物の同定	ラット	¹⁴ C-CS-8958	静脈内	三共	4.2.2.4-4	4.2.2.4
胆汁中代謝物の同定	ラット	¹⁴ C-CS-8958	静脈内	三共	4.2.2.4-5	4.2.2.4
肺中、血漿中、胆汁中、及び尿中代謝物の同定	イヌ	¹⁴ C-CS-8958	経気管	三共、第一三共	4.2.2.4-6, 4.2.2.4-7	4.2.2.4
尿中及び糞中代謝物の定量	ラット	¹⁴ C-CS-8958	経気管	三共	4.2.2.4-8	4.2.2.4
胆汁中代謝物の定量	ラット	¹⁴ C-CS-8958	経気管	三共	4.2.2.4-9	4.2.2.4
肺 S9 中代謝物の同定	肺 S9 (マウス, ラット, イヌ, ヒト)	¹⁴ C-CS-8958	<i>in vitro</i>	三共	4.2.2.4-10	4.2.2.4
肺 S9 中の加水分解	肺 S9 (マウス, ラット, イヌ, ヒト)	¹⁴ C-CS-8958	<i>in vitro</i>	三共	4.2.2.4-11	4.2.2.4
気道上皮細胞ライセート中の加水分解	気道上皮細胞ライセート (ラット, ヒト)	¹⁴ C-CS-8958	<i>in vitro</i>	三共	4.2.2.4-12	4.2.2.4
肺 S9 中加水分解の濃度依存性及び個体差	ヒト肺 S9	CS-8958	<i>in vitro</i>		4.2.2.4-13	4.2.2.4
肺 S9 中加水分解に対する阻害剤の影響	ヒト肺 S9	CS-8958	<i>in vitro</i>		4.2.2.4-14	4.2.2.4
排泄						
尿糞中排泄	ラット	¹⁴ C-CS-8958	経気管	三共	4.2.2.5-1	4.2.2.5
尿糞中排泄	ラット	¹⁴ C-CS-8958	静脈内	三共	4.2.2.5-2	4.2.2.5
尿糞中排泄	ラット	¹⁴ C-R-125489	静脈内	三共	4.2.2.5-3	4.2.2.5
尿糞中排泄	イヌ	¹⁴ C-CS-8958	経気管	第一三共	4.2.2.2-4	4.2.2.2
胆汁中排泄	ラット	¹⁴ C-CS-8958	経気管	三共	4.2.2.5-4	4.2.2.5
乳汁中排泄	ラット	¹⁴ C-CS-8958, ¹⁴ C-R-125489	静脈内		4.2.2.5-5	4.2.2.5

1. 薬物動態試験：一覧表 (3/3)

被験物質：CS-8958、R-125489						
試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	資料番号	記載箇所
薬物動態学的薬物相互作用						
薬物代謝酵素に対する阻害	ヒト肝ミクロソーム	CS-8958, R-125489	<i>in vitro</i>	三共	4.2.2.6-1	4.2.2.6
薬物代謝酵素の誘導	ヒト肝細胞	CS-8958, R-125489	<i>in vitro</i>		4.2.2.6-2	4.2.2.6

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2. 分析法及びバリデーション試験 (1/2)

動物種 (系統)	ラット (SD)		イヌ (ビーグル)	
	CS-8958	R-125489	CS-8958	R-125489
測定対象	血漿		血漿	
試料	血漿		血漿	
前処理法	AEBSF 添加、固相抽出		AEBSF 添加、固相抽出	
測定法	LC/MS/MS		LC/MS/MS	
内部標準物質	² H ₃ -CS-8958		² H ₃ -R-125489	
定量範囲 (ng/mL)	1~1000		1~1000	
定量下限 (ng/mL)	1		1	
日内変動：真度 (%) ^{a)}				
定量下限	-18.1~-4.5		-17.5~15.0	
QC 濃度	-14.3~-5.7		-12.7~5.0	
日内変動：精度 (%) ^{b)}				
定量下限	7.6		15.8	
QC 濃度	1.3~4.1		1.0~8.0	
日間変動：真度 (%) ^{a)}				
定量下限	NT		NT	
QC 濃度	-14.3~4.0		-13.3~11.0	
日間変動：精度 (%) ^{b)}				
定量下限	NT		NT	
QC 濃度	4.3~5.0		2.2~8.6	
希釈再現性	10 倍希釈		10 倍希釈	
安定性				
-20°C	28 日		28 日	
凍結融解	3 回		3 回	
資料番号	4.2.2.1-1		4.2.2.1-2	
記載箇所	4.2.2.1		4.2.2.1	

a) 真度 (%) = (測定値 - 理論値) ÷ 理論値 × 100

b) 精度 (%) = 測定値の標準偏差 ÷ 測定値の平均値 × 100

NT：実施せず、AEBSF：4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルフォニルフルオリド

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2. 分析法及びバリデーション試験 (2/2)

動物種 (系統)	マウス (BALB/c)		マウス (BALB/c)		ヒト
	CS-8958	肺	R-125489	ザナミビル	R-125489
測定対象					
試料		肺		肺	肺 S9
前処理法	アセトニトリル/5%酢酸 (1/1, v/v) にてホモジネート、固相抽出				
測定法	LC/MS/MS				
内部標準物質	² H ₃ -CS-8958		² H ₃ -R-125489		² H ₃ -R-125489
定量範囲 (ng/g)	10~5000		10~5000		1~1000 ^{a)}
定量下限 (ng/g)	10		10		1 ^{a)}
日内変動: 真度 (%) ^{b)}					
定量下限	97.7		100.0		99.2
QC 濃度	97.5~101.5		92.0~101.5		98.5~104.3
日内変動: 精度 (%) ^{c)}					
定量下限	5.5		2.7		1.0
QC 濃度	2.8~3.3		0.9~2.1		2.0~3.0
日間変動: 真度 (%) ^{b)}					
定量下限	92.2		104.0		NT
QC 濃度	96.5~101.0		96.0~99.0		97.3~99.3
日間変動: 精度 (%) ^{c)}					
定量下限	8.4		1.1		NT
QC 濃度	0~7.4		2.5~3.1		2.5~5.0
希釈再現性	20 倍希釈		20 倍希釈		20 倍希釈
安定性					
-20°C	14 日		14 日		NT
凍結融解	2 回		2 回		NT
資料番号	4.2.2.1-3				
記載箇所	4.2.2.1				

NT: 実施せず

a) ng/mL、b) 真度 (%) = 測定値 ÷ 理論値 × 100、c) 精度 (%) = 測定値の標準偏差 ÷ 測定値の平均値 × 100

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

3. 薬物動態試験：吸収：単回投与－単回経気管投与（1/3）

動物種（系統）		ラット（SD）				被験物質：CS-8958	
性別（雄/雌）／動物数		雄／各群 N = 4					
給餌		非絶食					
被験物質		CS-8958					
溶媒／投与形態		生理食塩液／溶液					
投与方法		単回経気管					
投与量（mg/kg）		0.1		0.2		0.4	
試料		血漿					
測定対象		CS-8958 及び R-125489					
測定系		LC/MS/MS					
測定対象		CS-8958	R-125489	CS-8958	R-125489	CS-8958	R-125489
PK パラメータ							
AUC _{last} (ng・h/mL)	104 (29)	29.6 (4.7)	152 (60)	81.7 (9.6)	330 (74)	219 (30)	
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	107 (28)	37.1 (NC) ^{a)}	156 (57)	102 (NC) ^{a)}	332 (73)	228 (15) ^{b)}	
C _{max} (ng/mL)	52.9 (14.6)	7.03 (0.97)	74.6 (26.1)	12.2 (4.1)	143 (43)	21.0 (6.6)	
t _{max} (h)	0.7 (0.4)	1.0 (0.0)	0.5 (0.4)	1.0 (0.0)	0.6 (0.4)	2.0 (1.2)	
t _{1/2} (h)	0.8 (0.1)	3.0 (0.9)	0.8 (0.1)	11.6 (2.1)	0.9 (0.1)	14.1 (1.4)	
CL/F (mL/min/kg)	16.3 (3.8)	NA	23.3 (6.8)	NA	20.8 (4.0)	NA	
MRT _{last} (h)	1.2 (0.3)	NC	1.2 (0.2)	NC	1.5 (0.2)	NC	
MRT _{0-inf} (h)	1.3 (0.3)	NC	1.3 (0.1)	NC	1.6 (0.2)	NC	
BA (%)	NA	NA	NA	NA	52.1 ^{c)}	30.1 ^{d)}	
資料番号		4.2.2.2-1					
記載箇所		4.2.2.2					

平均値（標準偏差）、NC：算出せず、NA：該当せず

a) N = 2、b) N = 3

c) CS-8958 (0.4 mg/kg) 単回経気管投与及び CS-8958 (0.4 mg/kg) 単回静脈内投与における CS-8958 の AUC_{0-inf}（それぞれ 332 及び 637 ng·h/mL）の比に、CS-8958 及び R-125489 の分子量による補正を施すことにより算出

d) CS-8958 (0.4 mg/kg) 単回経気管投与及び R-125489 (0.4 mg/kg) 単回静脈内投与における R-125489 の AUC_{last}（それぞれ 219 及び 993 ng·h/mL）の比に、CS-8958 及び R-125489 の分子量による補正を施すことにより算出

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

3. 薬物動態試験：吸収：単回投与－単回経気管投与（2/3）

動物種（系統）		ヒト [参考] a)	
性別（雄/雌）／動物数	イヌ（ビーグル） 雄／N = 4	男性／N = 8	
給餌	非絶食	絶食下	
被験物質	CS-8958	CS-8958	
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液	無し／粉末	
投与方法	単回経気管	単回吸入	
投与量（mg/kg）	0.2	0.66	
試料	血漿	血漿	
測定対象	CS-8958 及び R-125489	CS-8958 及び R-125489	
測定系	LC/MS/MS	LC/MS/MS	
PK パラメータ	CS-8958	R-125489	R-125489
AUC _{last} （ng·h/mL）	216（78）	127（42）	505（26）
AUC _{0-inf} （ng·h/mL）	238（93）	NC	512（26）
C _{max} （ng/mL）	62.4（18.6）	10.7（2.1）	141（38）
t _{max} （h）	0.8（0.3）	3.0（0.0）	0.5
t _{1/2} （h）	2.0（0.6）	42.9（NC） ^{b)}	1.8（7.3）
CL/F（mL/min/kg）	16.0（6.8）	NA	21.7
MRT _{last} （h）	2.3（0.3）	NC	NC
MRT _{0-inf} （h）	3.0（0.7）	NC	3.1（11.5）
資料番号	4.2.2.2-2		
記載箇所	4.2.2.2		

平均値（標準偏差）、NC：算出せず、NA：該当せず

a) CS-8958 40 mg 投与群のデータ。幾何平均値（幾何 CV：%）、t_{max} は中央値。投与量及び CL/F は体重 60 kg で換算。

b) N = 2

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

3. 薬物動態試験：吸収：単回投与－単回経気管投与（3/3）

動物種（系統）		ラット（SD）		イヌ（ビーグル）	
性別（雄/雌）／動物数		雄／N＝4		雄／N＝3	
給餌		絶食		絶食	
被験物質		¹⁴ C-CS-8958		¹⁴ C-CS-8958	
溶媒／投与形態		生理食塩液／溶液		生理食塩液／溶液	
投与方法		単回経気管		単回経気管	
投与量（mg/kg）		0.2		0.2	
試料		血漿		血液	血漿
測定対象		総放射能		総放射能	
測定系		液体シンチレーションカウンター		液体シンチレーションカウンター	
測定対象		総放射能		総放射能	総放射能
PK パラメータ		549 (649)		514 (146)	828 (229)
AUC _{last}	(ng eq.・h/mL)	NC		668 (NC) ^{a)}	944 (285)
AUC _{0-inf}	(ng eq.・h/mL)	86 (13)		77 (13)	120 (18)
C _{max}	(ng eq./mL)	0.88 (0.25)		0.8 (0.3)	0.7 (0.3)
t _{max}	(h)	4.74 (6.64)		25.3 (NC) ^{a)}	28.8 (10.0)
MRT _{last}	(h)	4.74 (5.77)		NC	NC
資料番号		4.2.2.2-3		4.2.2.2-4	
記載箇所		4.2.2.2		4.2.2.2	

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

3. 薬物動態試験：吸収：単回投与－単回静脈内投与及び単回経口投与（1/2）

被験物質：CS-8958、R-125489

動物種		ラット (SD)			
性別 (雄/雌) / 動物数		雄/N = 4	雄/N = 4	雄/N = 4	
給餌		非絶食	非絶食	絶食	
被験物質		CS-8958	R-125489	CS-8958	
溶媒/投与形態		生理食塩液/溶液	生理食塩液/溶液	生理食塩液/溶液	
投与方法		単回静脈内	単回静脈内	単回経口	
投与量 (mg/kg)		0.4	0.4	0.4	
試料		血漿	血漿	血漿	
測定対象		CS-8958 及び R-125489	R-125489	CS-8958 及び R-125489	
測定系		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	
測定対象					
PK パラメータ		CS-8958	R-125489	CS-8958	R-125489
AUC _{last} (ng·h/mL)		636 (48)	225 (46)	1.93 (0.33)	25.3 (10.8)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)		637 (49)	266 (67) ^{a)}	NC	NC
C ₀ (ng/mL)		1920 (120)	NA	NA	NA
t _{1/2} (h)		0.4 (0.1)	10.6 (2.0)	0.7 (NC) ^{b)}	4.5 (2.3) ^{a)}
CL (mL/min/kg)		10.5 (0.7)	NA	NA	NA
V _{ss} (mL/kg)		239 (16)	NA	NA	NA
MRT _{last} (h)		0.4 (0.1)	NC	0.6 (0.1)	NC
MRT _{0-inf} (h)		0.4 (0.1)	NC	NC	NC
C _{max} (ng/mL)		NA	128 (19)	2.59 (0.64)	4.79 (1.18)
t _{max} (h)		NA	0.1 (0.0)	0.4 (0.1)	1.0 (0.0)
BA (%)		NA	NA	0.3 ^{c)}	3.5 ^{d)}
資料番号		4.2.2.2-5		4.2.2.2-9	
記載箇所		4.2.2.2		4.2.2.2	

平均値 (標準偏差)、NC：算出せず、NA：該当せず

a) N = 3, b) N = 1, c) CS-8958 (0.4 mg/kg) 単回経口投与及びCS-8958 (0.4 mg/kg) 単回静脈内投与におけるCS-8958のAUC_{last} (1.93及び636 ng·h/mL)の比に、CS-8958及びR-125489の分子量による補正を施すことにより算出、d) CS-8958 (0.4 mg/kg) 単回経口投与及びR-125489 (0.4 mg/kg) 単回静脈内投与におけるR-125489のAUC_{last} (25.3及び993 ng·h/mL)の比に、CS-8958及びR-125489の分子量による補正を施すことにより算出

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

3 薬物動態試験：吸収：単回投与－単回静脈内投与及び単回経口投与（2/2）

被験物質：¹⁴C-CS-8958、¹⁴C-R-125489

動物種		ラット (SD)									
性別（雄/雌）／動物数		雄／各群 N = 4					雄／各群 N = 4				
給餌		絶食					絶食				
被験物質		¹⁴ C-CS-8958					¹⁴ C-R-125489				
溶媒／投与形態		生理食塩液／溶液					生理食塩液／溶液				
投与方法		単回静脈内					単回静脈内				
投与量 (mg/kg)		0.0844	0.252	0.646			0.07	0.2	0.6		
試料		血漿					血漿				
測定対象		総放射能					総放射能				
測定系		液体シンチレーションカウンター					液体シンチレーションカウンター				
測定対象		総放射能	総放射能	総放射能	総放射能	総放射能	総放射能	総放射能	総放射能	総放射能	総放射能
PK パラメータ		測定対象	測定対象	測定対象	測定対象	測定対象	測定対象	測定対象	測定対象	測定対象	測定対象
AUC _{last}		(ng eq·h/mL)	291 (32)	772 (115)	2655 (401)	250 (120)	521 (174)	1850 (653)	20 (13)		
AUC _{0-inf}		(ng eq·h/mL)	297 (30)	797 (123)	2722 (375)	267 (110)	523 (175)	1850 (655)	NC		
t _{1/2}		(h)	1.82 (1.46)	4.79 (3.93)	13.01 (1.45)	0.672 (0.180)	0.647 (0.172)	1.01 (0.678)	NC		
CL		(mL/min/kg)	4.77 (0.45)	5.37 (0.85)	4.02 (0.53)	4.83 (1.49)	6.85 (1.97)	5.90 (1.88)	NA		
V _{ss}		(mL/kg)	361 (75)	527 (164)	1060 (308)	258 (79.4)	304 (39.2)	268 (23.2)	NA		
MRT _{last}		(h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.18 (0.71)		
MRT _{0-inf}		(h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC		
C _{max}		(ng eq/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16 (10)		
t _{max}		(h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.50 (0.35)		
資料番号			4.2.2.2-7					4.2.2.2-8			
記載箇所			4.2.2.2					4.2.2.2			
平均値（標準偏差）、NC：算出せず、NA：該当せず											

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

4. 薬物動態試験：吸収：反復投与
該当する試験は実施していない。

5. 薬物動態試験：分布－全身オートラジオグラフィ－ (1/2)

動物種		マウス (BALB/c)		被験物質： ¹⁴ C-CS-8958、 ¹⁴ C-R-125489、 ¹⁴ C-ザナミビル	
被験物質		¹⁴ C-CS-8958	¹⁴ C-R-125489	¹⁴ C-ザナミビル	
性別 (雄/雌) / 動物数			雌 / 各時点 1 例		
給餌			非絶食		
溶媒 / 投与形態			生理食塩液 / 溶液		
投与方法			単回経鼻		
投与量			各 0.5 μmol/kg		
放射性核種			¹⁴ C		
比放射能			各 0.5 MBq/μmol		
測定時間			投与 0.25, 1, 6, 24, 48, 72, 168 h 後		
試験結果		鼻腔中、気管中、及び肺中の放射能は、 ¹⁴ C-CS-8958 投与の方が ¹⁴ C-R-125489 投与より高く、プロドラッグ化によって貯留性が向上していた。さらに ¹⁴ C-CS-8958 投与では、類薬であるザナミビルよりも鼻腔中、気管中、及び肺中における放射能の貯留性が高かった。			
資料番号		4.2.2.3-1	4.2.2.3-2	4.2.2.3-3	
記載箇所		4.2.2.3	4.2.2.3	4.2.2.3	

5. 薬物動態試験：分布－全身オートラジオグラフィー (2/2)

被験物質： ^{14}C -CS-8958
資料番号：4.2.2.3-4、記載箇所：4.2.2.3

動物種	ラット (SD)
被験物質	^{14}C -CS-8958
性別 (雄雌) / 動物数	雄 / 各時点 1 例
給餌	絶食
溶媒 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液
投与方法	単回経気管
投与量	0.4 mg/kg
放射性核種	^{14}C
比放射能	1.49 MBq/mg
測定時間	投与 0.25, 1, 6, 24, 48, 72 h 後
試験結果	投与 0.25 h 後では、気管及び肺に高い放射能が認められ、次いで肝臓及び腎臓の順であった。 投与 24 h 後において、放射能は主として肺に存在し、それは最終観察時点である投与 72 h 後においても同様であった。 投与 1 時間以降では、消化管内容物にも放射能が観察された。 一方、中枢神経系 (脳・脊髄) や精巣への放射能分布はほとんど認められなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニニビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

5. 薬物動態試験：分布－組織中放射能濃度 (1/2)

被験物質：¹⁴C-CS-8958
資料番号：4.2.2.3-5、記載箇所：4.2.2.3

動物種	ラット (SD)														
性別 (雄/雌) / 動物数	雄 / 各時点 3~4 例														
給餌	絶食														
被験物質	¹⁴ C-CS-8958														
溶媒 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液														
投与方法	単回経気管														
投与量 (mg/kg)	0.2														
放射性核種 / 測定系	¹⁴ C / 液体シンチレーションカウンタ														
比放射能	1.49 MBq/mg														
測定時間	投与 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 24, 48 h 後														
組織・臓器	放射能濃度 (μg eq./g or mL)														
	0.25 h	0.5 h	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h								
血漿	0.091 (0.044)	0.075 (0.042)	0.071 (0.018)	0.046 (0.008)	0.016 (0.001)	0.003 (0.001)	0.000 (0.000)								
血液	0.041 (0.022)	0.036 (0.019)	0.038 (0.010)	0.024 (0.003)	0.009 (0.001)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)								
大脳	0.004 (0.002)	0.002 (0.001)	0.006 (0.002)	0.005 (0.004)	0.001 (0.001)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)								
小脳	0.007 (0.003)	0.002 (0.001)	0.008 (0.002)	0.006 (0.005)	0.002 (0.000)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)								
眼球	0.009 (0.006)	0.007 (0.005)	0.011 (0.001)	0.009 (0.002)	0.004 (0.001)	0.000 (0.000)	0.000 (0.001)								
甲状腺	0.253 (0.295)	0.034 (0.038)	0.041 (0.012)	0.025 (0.003)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)								
顎下腺	0.033 (0.027)	0.017 (0.006)	0.018 (0.007)	0.016 (0.001)	0.008 (0.000)	0.003 (0.000)	0.002 (0.001)								
リンパ節	0.025 (0.018)	0.017 (0.015)	0.026 (0.007)	0.025 (0.005)	0.015 (0.002)	0.004 (0.005)	0.007 (0.005)								
胸腺	0.014 (0.007)	0.013 (0.007)	0.015 (0.005)	0.018 (0.006)	0.012 (0.003)	0.006 (0.003)	0.005 (0.001)								
心臓	0.079 (0.026)	0.064 (0.068)	0.096 (0.042)	0.064 (0.048)	0.014 (0.003)	0.004 (0.002)	0.001 (0.000)								
肺	27.645 (3.210)	26.997 (4.221)	22.867 (3.332)	18.202 (1.248)	10.562 (0.624)	7.057 (1.982)	3.051 (0.799)								
	[80.22]	[81.55]	[67.99]	[49.54]	[27.62]	[19.12]	[8.56]								
気管	6.317 (8.339)	4.400 (5.583)	0.318 (0.218)	0.152 (0.011)	0.158 (0.048)	0.075 (0.044)	0.035 (0.010)								

平均値 (標準偏差)

[] 内の数値は肺中放射能の投与量に対する割合 (%) の平均値を示す。

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

5. 薬物動態試験：分布－組織中放射能濃度 (2/2)

被験物質：¹⁴C-CS-8958

資料番号：4.2.2.3-5、記載箇所：4.2.2.3

組織・臓器	放射能濃度 (μg eq./g or mL)						
	0.25 h	0.5 h	1 h	3 h	6 h	24 h	48 h
肝臓	0.158 (0.091)	0.250 (0.078)	0.449 (0.158)	0.912 (0.099)	1.087 (0.077)	0.214 (0.030)	0.081 (0.019)
腎臓	0.190 (0.107)	0.252 (0.135)	0.290 (0.087)	0.430 (0.065)	0.357 (0.054)	0.090 (0.005)	0.033 (0.007)
副腎	0.015 (0.011)	0.018 (0.009)	0.024 (0.009)	0.016 (0.004)	0.007 (0.001)	0.000 (0.000)	0.003 (0.002)
脾臓	0.011 (0.006)	0.010 (0.005)	0.011 (0.003)	0.011 (0.001)	0.007 (0.001)	0.005 (0.001)	0.003 (0.001)
脾臓	0.015 (0.008)	0.013 (0.005)	0.025 (0.008)	0.027 (0.002)	0.025 (0.004)	0.005 (0.001)	0.002 (0.001)
白色脂肪	0.007 (0.004)	0.007 (0.003)	0.007 (0.001)	0.006 (0.001)	0.003 (0.001)	0.001 (0.001)	0.001 (0.001)
褐色脂肪	0.024 (0.013)	0.017 (0.012)	0.017 (0.005)	0.013 (0.002)	0.008 (0.007)	0.002 (0.001)	0.002 (0.001)
骨格筋	0.007 (0.004)	0.006 (0.003)	0.006 (0.002)	0.005 (0.001)	0.003 (0.001)	0.001 (0.000)	0.000 (0.001)
精巣	0.006 (0.003)	0.014 (0.017)	0.009 (0.003)	0.008 (0.001)	0.004 (0.001)	0.002 (0.000)	0.001 (0.001)

平均値 (標準偏差)

6. 薬物動態試験：蛋白結合

被験物質： ^{14}C -CS-8958、 ^{14}C -R-125489
 資料番号：4.2.2.3-9、記載箇所：4.2.2.3

試験系		in vitro		
対象物		血漿（ラット、イヌ、ヒト）		
被験物質		¹⁴ C-CS-8958, ¹⁴ C-R-125489		
試験濃度（μg/mL）		¹⁴ C-CS-8958：2, 5, 20 / ¹⁴ C-R-125489：0.2, 2, 20		
方法		超遠心法		
放射性核種／測定系		¹⁴ C／液体シンチレーションカウンター		
被験物質	濃度（μg/mL）	血漿蛋白結合率（%）		
		ラット	イヌ	ヒト
¹⁴ C-CS-8958	2	57.7 (1.1)	60.3 (6.0)	68.3 (4.1)
	5	59.3 (2.0)	59.4 (7.3)	69.9 (1.6)
	20	58.5 (1.6)	57.1 (6.5)	66.6 (2.0)
¹⁴ C-R-125489	0.2	1.5 (3.1)	<0.1	0.4 (0.9)
	2	<0.1	0.2 (0.3)	<0.1
	20	0.3 (0.7)	2.1 (0.9)	<0.1
平均値（標準偏差）、N = 4				

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験－胎盤通過性（1/2）

被験物質：¹⁴C-CS-8958、¹⁴C-R-125489

資料番号：4.2.2.3-8、記載箇所：4.2.2.3

動物種（系統）	ラット（SD）		放射能濃度（ng eq./g）											
			¹⁴ C-CS-8958 投与						¹⁴ C-R-125489 投与					
妊娠日数／動物数	妊娠 13 及び 18 日目／各時点 1 例		妊娠 13 日目		妊娠 18 日目		妊娠 13 日目		妊娠 18 日目		妊娠 13 日目		妊娠 18 日目	
給餌	非絶食		0.5 h	6 h	24 h	48 h	0.5 h	6 h	24 h	48 h	0.5 h	6 h	24 h	48 h
被験物質	¹⁴ C-CS-8958, ¹⁴ C-R-125489		168	NS	NS	NS	329	NS	NS	NS	590	NS	NS	NS
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液		BLQ	NS	NS	NS	6.43	NS	NS	NS	9.14	NS	NS	NS
投与方法	単回静脈内		6.00	NS	NS	NS	8.18	NS	NS	NS	11.3	NS	NS	NS
投与量（mg/kg）	各 0.4		54.6	NS	NS	NS	92.9	NS	NS	NS	129	NS	NS	NS
放射性核種／測定系	¹⁴ C／定量的全身オートラジオグラフィ		37.2	NS	NS	NS	71.9	NS	NS	NS	91.0	NS	NS	NS
比放射能	¹⁴ C-CS-8958：4.50 MBq/mg, ¹⁴ C-R-125489：6.25 MBq/mg		255	NS	NS	NS	308	45.7	NS	NS	476	NS	NS	NS
測定時間	投与 0.5, 6, 24, 48 h 後		5040	2000	701	125	5040	2170	651	158	310	25.9	7.99	NS
組織・臓器			2870	1250	480	139	3270	854	339	144	980	129	60.8	16.0
			139	NS	NS	NS	162	NS	NS	NS	257	NS	NS	NS
			137	NS	NS	NS	363	NS	NS	NS	457	NS	NS	NS
			BLQ：定量下限（ ¹⁴ C-CS-8958：5.80 ng eq./g, ¹⁴ C-R-125489：4.17 ng eq./g）未満、NS：特定できず											

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験－胎盤通過性 (2/2)

被験物質：¹⁴C-CS-8958、¹⁴C-R-125489
 資料番号：4.2.2.3-8、記載箇所：4.2.2.3

組織・臓器	放射能濃度 (ng eq./g)											
	¹⁴ C-CS-8958 投与						¹⁴ C-R-125489 投与					
	妊娠 13 日目			妊娠 18 日目			妊娠 13 日目			妊娠 18 日目		
母体 (続き)	0.5 h	6 h	24 h	48 h	0.5 h	6 h	24 h	48 h	0.5 h	6 h	24 h	48 h
	卵巣	70.6	NS	NS	NS	NS	NS	NS	106	NS	NS	NS
	胎盤	90.4	NS	NS	NS	NS	NS	NS	162	NS	NS	NS
	卵黄嚢液	BLQ	NS	NS	NS	NS	NS	NS	9.02	NS	NS	NS
	羊膜	119	77.4	48.1	NS	76.1	71.9	NS	283	124	60.4	88.7
胎児	胎児	BLQ	NS	NS	NS	NS	NS	NS	10.7	NS	NS	NS
	肝臓	NA	NA	NA	NA	NS	NS	NA	NA	NA	NA	NS
	膀胱尿	NA	NA	NA	NA	NS	NS	NA	NA	225	53.0	NS

BLQ：定量下限 (¹⁴C-CS-8958：5.80 ng eq./g, ¹⁴C-R-125489：4.17 ng eq./g) 未満、NA：該当せず、NS：特定できず

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

7. 藥物動態試驗：妊娠又は授乳動物における試験——乳汁中排泄率

被験物質：¹⁴C-CS-8958、¹⁴C-R-125489
資料番号：4.2.2.5-5、記載箇所：4.2.2.5

動物種 (系統)	ラット (SD)															
妊娠日数／動物数	分娩後 9 日／各 3 例															
給餌	絶食															
被験物質	¹⁴ C-CS-8958, ¹⁴ C-R-125489															
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液															
投与方法	単回静脈内															
投与量 (mg/kg)	各 0.4															
放射性核種／測定系	¹⁴ C／液体シンチレーションカウンター															
比放射能	¹⁴ C-CS-8958 : 4.50 MBq/mg, ¹⁴ C-R-125489 : 6.25 MBq/mg															
測定時間	投与 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 24, 48 h 後															
試料	放射能濃度 (ng eq./mL)															
	¹⁴ C-CS-8958 投与															
	¹⁴ C-R-125489 投与															
乳汁	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h	48 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h	48 h
	80.0 (40.6)	129 (22)	111 (16)	116 (15)	94.5 (27.3)	54.2 ^{a)}	10.5 (6.9)	3.11 (1.02)	69.2 (30.3)	129 (72)	120 (35)	115 (30)	77.0 (12.3)	60.1 ^{a)}	2.25 (0.51)	0.469 (0.420)
血漿	431 (52)	214 (26)	115 (17)	55.0 (16.1)	24.5 (3.7)	19.5 (2.9)	3.48 (1.02)	0.690 (0.598)	931 (80)	626 (71)	286 (107)	65.6 (38.0)	5.21 (2.32)	1.63 (0.24)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)

平均值 (標準偏差)

a) 2 例の平均値 (1 例の乳汁が採取出来なかったため)

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニニビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

8. 薬物動態試験：その他の分布試験－血球移行

被験物質： ^{14}C -CS-8958、 ^{14}C -R-125489
 資料番号：4.2.2.3-10、記載箇所：4.2.2.3

試験系		in vitro		
対象物		血液（ラット、イス、ヒト）		
被験物質		¹⁴ C-CS-8958, ¹⁴ C-R-125489		
試験濃度 (μg/mL)		¹⁴ C-CS-8958 : 2, 5, 20 / ¹⁴ C-R-125489 : 0.2, 2, 20		
方法		新鮮血液に ¹⁴ C 標識体を添加し、血液及び血漿中放射能濃度を測定		
放射性核種／測定系		¹⁴ C／液体シンチレーションカウンター		
		血球移行率 (%)		
被験物質	濃度 (μg/mL)	ラット	イス	ヒト
¹⁴ C-CS-8958	2	1.6 (2.2)	2.5 (2.9)	<0.1
	5	4.9 (2.9)	5.0 (3.4)	<0.1
	20	3.1 (2.7)	2.7 (2.1)	<0.1
¹⁴ C-R-125489	0.2	<0.1	<0.1	<0.1
	2	<0.1	<0.1	<0.1
	20	3.4 (6.9)	<0.1	<0.1

平均値（標準偏差）

 ^{14}C -CS-8958 添加：N = 3～4、 ^{14}C -R-125489 添加：N = 4

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

8. 薬物動態試験：その他の分布試験－肺中濃度（1/2）

被験物質：CS-8958

資料番号：4.2.2.3-6、記載箇所：4.2.2.3

動物種	マウス (BALB/c)
性別 (雄/雌) / 動物数	雌 / 各時点 3～4 例
給餌	非絶食
被験物質	CS-8958
溶媒 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液
投与方法	単回経鼻
投与量 (μmol/kg)	0.5
試料	肺
測定対象	CS-8958 及び R-125489
定量法	LC/MS/MS
PK パラメータ	CS-8958
C _{max} (ng/g)	NA
t _{max} (h)	NA
t _{1/2} (h)	0.833
測定対象	R-125489
C _{max} (ng/g)	2200
t _{max} (h)	3
t _{1/2} (h)	41.4

NA：該当せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

8. 薬物動態試験：その他の分布試験－肺中濃度 (2/2)

被験物質：CS-8958、ザナミビル
資料番号：4.2.2.3-7、記載箇所：4.2.2.3

動物種	マウス (A 型インフルエンザウイルス感染モデル)				
性別 (雄/雌) / 動物数	雌 / 各時点 3 例				
給餌	非絶食				
被験物質	CS-8958 及びザナミビル				
溶媒 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液				
投与方法	単回及び反復経鼻				
投与量 (μmol/kg)	0.5				
試料	肺				
測定対象	CS-8958 投与群：CS-8958 及び R-125489 ザナミビル投与群：ザナミビル				
測定時点	初回投与 24, 48, 72 h 後 (感染 35, 59, 83 h 後)				
定量法	LC/MS/MS				
被験物質	投与	測定対象	肺中濃度 (ng/g)		
			初回投与 24 h 後	初回投与 48 h 後	初回投与 72 h 後
CS-8958	単回	CS-8958	BLQ	BLQ	BLQ
		R-125489	1680 (1090)	1080 (450)	462 (334)
	反復	CS-8958	16.5 (NC) ^{a)}	17.4 (NC) ^{b)}	17.4 (6.4)
		R-125489	2800 (1740)	8020 (3960)	9870 (1330)
ザナミビル	単回	ザナミビル	75.6 (27.8)	36.9 (5.1)	30.2 (1.3)
	反復	ザナミビル	192 (17)	428 (48)	497 (49)

平均値 (標準偏差)

BLQ：定量下限 (10 ng/g) 未満、NC：算出せず

a) N = 1, b) N = 2

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

9. 薬物動態試験：代謝：In vivo

被験物質：¹⁴C-CS-8958

動物種 (系統)	ラット (SD)
性別 (雄/雌) / 動物数	雄 / 4 例
給餌	絶食
被験物質	¹⁴ C-CS-8958
溶媒 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液
投与方法	単回経気管
投与量 (mg/kg)	0.2
試料	尿 糞 胆汁
放射能核種 / 測定系	¹⁴ C / TLC で分離後、イメーシングアナライザーにて定量
比放射能	1.49 MBq/mg
採取時間	投与後 0～6, 6～24, 24～48 h 投与後 0～1, 1～3, 3～6 h

動物種	投与経路	試料	採取時間	存在比率 (%)			資料番号	記載箇所
				未変化体	R-125489	その他 ^{a)}		
ラット	単回経気管	尿	0～6 h	64.43 (10.81)	26.18 (11.35)	6.14 (0.44)	4.2.2.4-8	4.2.2.4
			6～24 h	21.99 (12.66)	72.39 (11.58)	1.81 (0.19)		
			24～48 h	4.71 (2.02)	87.47 (3.05)	0.99 (0.65)		
		糞	0～24 h	9.41 (2.71)	72.09 (7.75)	10.69 (2.68)		
			胆汁	0～1 h	84.89 (2.53)	3.60 (1.28)		
		1～3 h		82.22 (2.27)	3.51 (0.91)	11.77 (1.23)		
		3～6 h		72.35 (1.86)	7.14 (1.82)	17.51 (2.35)		

平均値 (標準偏差)

a) 代謝物 A*あるいは代謝物 B*であると推定される。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

10. 薬物動態試験：代謝：In vitro—肺 S9 における代謝

被験物質：¹⁴C-CS-8958
資料番号：4.2.2.4-10、記載箇所：4.2.2.4

試験系	肺 S9 (マウス, ラット, イス, ヒト [喫煙者及び非喫煙者])
被験物質	¹⁴ C-CS-8958
試験濃度	200 µM
方法	NADPH 産生系存在下及び非存在下において肺 S9 に ¹⁴ C-CS-8958 を添加後、37°C にてインキュベート
測定系	代謝物プロファイルを Radio-HPLC により分析し、さらに代謝物の構造をマススペクトロメトリーにより解析
測定時間	添加 2 h 後
試験結果	NADPH 産生系存在下において代謝物として検出されたのは、いずれの肺 S9 においても R-125489 のみであった。さらに R-125489 の生成は NADPH 産生系非存在下においても同様に認められた。

10. 薬物動態試験：代謝：In vitro—肺 S9 及び気道上皮細胞ライセートにおける加水分解

被験物質： ¹⁴ C-CS-8958									
試験系	肺 S9 (マウス, ラット, イヌ, ヒト [喫煙者及び非喫煙者]) 気道上皮細胞ライセート (ラット, ヒト)								
被験物質	¹⁴ C-CS-8958								
試験濃度	200 µM								
方法	肺 S9 及び気道上皮細胞ライセートに ¹⁴ C-CS-8958 を添加後、37°C にてインキュベート								
測定系	Radio-HPLC								
測定時間	添加 0, 15, 30, 60 min 後								
測定時間	R-125489 生成量 (nmol/mg protein) ^{a)}								
	肺 S9								
	マウス	ラット	イヌ	ヒト (喫煙者)	ヒト (非喫煙者)	ラット ^{b)}	気道上皮細胞ライセート ^{c)}		
	15 min	1.09	0.88	0.35	0.68	0.47	0.72	0.85	
	30 min	1.85	1.91	0.51	1.76	1.09	1.83	1.52	
60 min	3.94	3.67	0.96	2.52	2.15	2.48	2.60		
資料番号	4.2.2.4-11								
記載箇所	4.2.2.4								
	4.2.2.4								

Duplicate の平均値

a) 0 min における R-125489 量を差し引いて算出、b) EGV-4T 細胞、c) NHBE 細胞

10. 薬物動態試験：代謝：In vitro ヒト肺 S9 中加水分解の濃度依存性

被験物質：CS-8958

資料番号：4.2.2.4-13、記載箇所：4.2.2.4

試験系	ヒト肺 S9 (男性 4 名及び女性 2 名のプール)						
	CS-8958						
	2, 10, 50, 200, 1000 µM						
試験濃度	ヒト肺 S9 に CS-8958 を添加後、37°C にてインキュベート						
方法	LC/MS/MS						
測定系	添加 0, 15, 30, 45, 60 min 後						
濃度 (µM)	R-125489 生成量 (pmol/mg protein)						加水分解速度 ^{a)} (pmol/min/mg protein)
	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min		
2	0.5220	5.795	11.08	15.69	20.15		0.327
10	2.672	27.55	51.68	71.79	97.48		1.58
50	13.78	132.3	251.4	371.0	447.5		7.23
200	51.77	487.9	889.4	1356	1644		26.5
1000	278.3	1794	3513	5209	6556		105

Duplicate の平均値

a) 加水分解速度 (pmol/min/mg protein) = ([60 min における R-125489 生成量] - [0 min における R-125489 生成量]) ÷ 60

10. 薬物動態試験：代謝：*In vitro*—ヒト肺 S9 中加水分解の個体差

被験物質：CS-8958
資料番号：4.2.2.4-13、資料記載箇所：4.2.2.4

試験系	ヒト肺 S9 (10 個体)	
被験物質	CS-8958	
試験濃度	50 μ M	
方法	各ヒト肺 S9 に CS-8958 を添加後、37°C にてインキュベート	
測定系	LC/MS/MS	
測定時間	添加 0, 60 min 後	
ヒト肺 S9		加水分解速度 ^{a)} (pmol/min/mg protein)
喫煙者 1 (男性)		4.11
喫煙者 2 (男性)		3.41
喫煙者 3 (男性)		5.50
喫煙者 4 (男性)		6.26
喫煙者 5 (男性)		7.35
喫煙者 6 (女性)		5.61
喫煙者 7 (女性)		5.46
非喫煙者 1 (男性)		5.40
非喫煙者 2 (女性)		7.32
非喫煙者 3 (女性)		8.75

Duplicate の平均値

a) 加水分解速度 (pmol/min/mg protein) = $\{[60 \text{ min における R-125489 生成量}] - [0 \text{ min における R-125489 生成量}]\} \div 60$

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

10. 薬物動態試験：代謝：In vitro－ヒト肺 S9 中加水分解に対する阻害剤の影響

被験物質：CS-8958

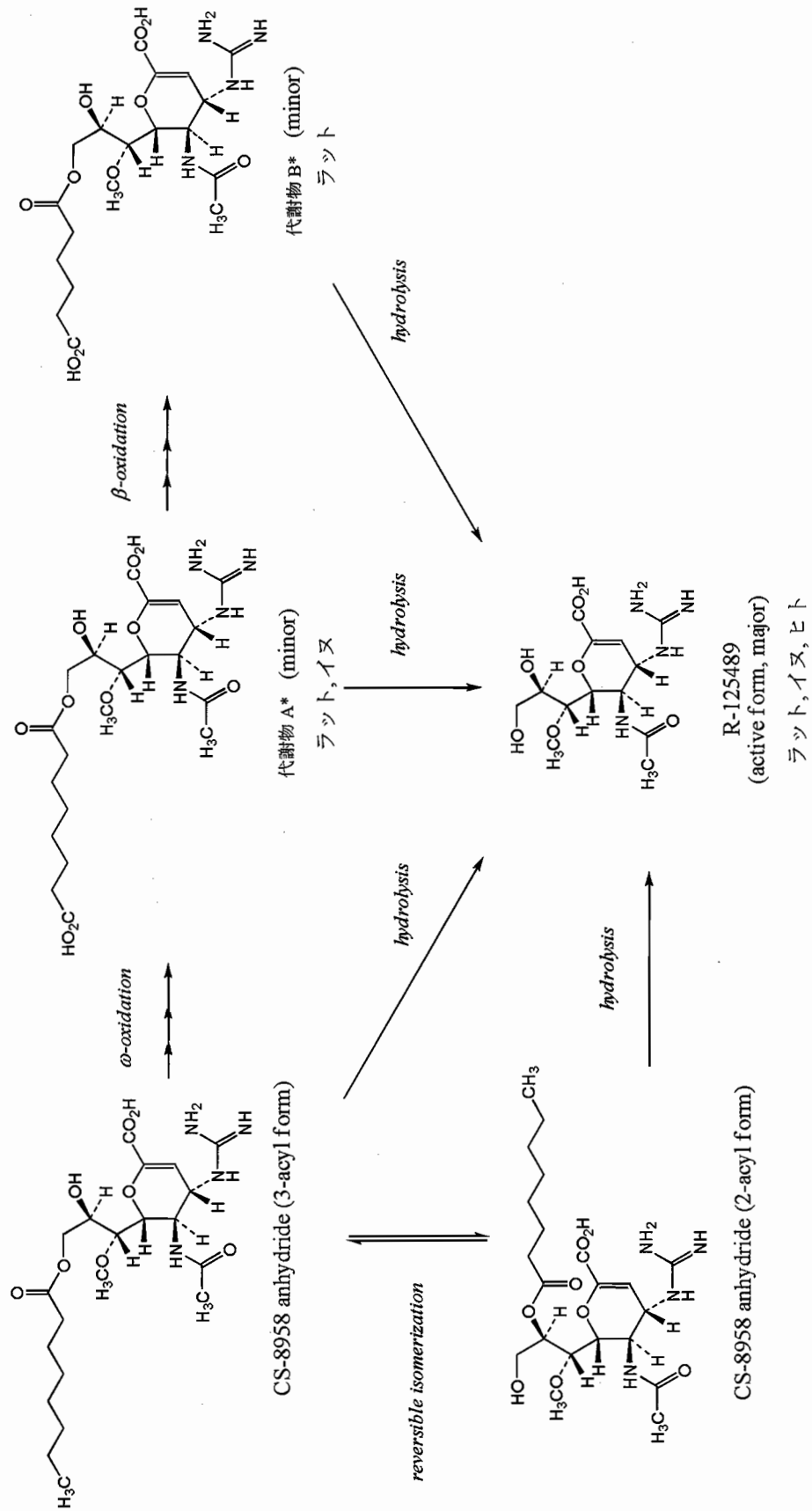
資料番号：4.2.2.4-14、記載箇所：4.2.2.4

試験系	ヒト肺 S9 (男性 4 名及び女性 2 名のプール)		
被験物質	CS-8958		
試験濃度	50 μM		
阻害剤	ジイソプロピルフルオロリン酸 (DFP)，ビス(4-ニトロフェニル)リン酸ナトリウム (BNPP)，Eserine, 5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸) (DTNB)		
方法	ヒト肺 S9 に各種阻害剤 (試験濃度：0.01, 0.1, 1 mM) を添加後、37°C にてブレインキュベート (10 min) その後 CS-8958 を添加し、37°C にてインキュベート		
測定系	LC/MS/MS		
測定時間	CS-8958 添加 0, 60 min 後		
阻害剤	阻害剤濃度 (mM)	加水分解活性 (コントロールに対する%)	
－ (コントロール)	－	100.0	
ジイソプロピルフルオロリン酸 (DFP)	0.01	57.3	
	0.1	27.1	
	1	11.2	
ビス(4-ニトロフェニル)リン酸ナトリウム (BNPP)	0.01	99.7	
	0.1	84.1	
	1	57.7	
Eserine	0.01	90.6	
	0.1	96.4	
	1	92.3	
5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸) (DTNB)	0.01	98.3	
	0.1	52.7	
	1	34.2	
Duplicate の平均値			

11. 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：CS-8958

記載箇所：4.2.2.4



*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（1/2）

被験物質：CS-8958、R-125489
資料番号：4.2.2.6-2、記載箇所：4.2.2.6

試験系	新鮮ヒト肝細胞 (<i>in vitro</i>)		試験濃度 (μ M)	被験物質	誘導能（非添加時に対する比） ^{a)}	
	被験物質	試験濃度 (μ M)			mRNA	酵素活性 ^{b)}
被験物質	CS-8958, R-125489					
試験濃度 (μ M)	0.1, 1, 10					
方法	72 h 培養後、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量並びに酵素活性を測定し、非添加時に対する比を算出					
測定系	mRNA：RT-PCR, 酵素活性：LC/MS/MS					
P450 分子種	被験物質	試験濃度 (μ M)				
CYP1A2	オメプラゾール ^{c)}	50			18.2~45.4	11.1~62.9
	CS-8958	0.1			0.6~1.5	0.5~1.3
		1			0.7~2.0	0.5~1.2
		10			0.6~1.1	0.5~1.1
CYP3A4	R-125489	0.1			0.6~1.7	0.6~1.0
	リファンピシン ^{d)}	1			1.0~1.5	0.8~0.9
		10			1.1~2.6	0.6~0.9
CYP3A4	CS-8958	10			20.0~165.8	8.0~26.2
		0.1			0.7~1.3	0.9~1.0
		1			0.6~1.6	0.8~1.1
	R-125489	10			0.4~1.5	0.6~1.2
		0.1			1.1~1.4	1.0~1.2
		1			1.1~1.4	0.8~2.0
		10			0.5~1.1	0.5~0.9

a) 3 ドナーより求めた下限値～上限値

b) CYP1A2 はフェナセチンの O-脱アルキル化活性、CYP3A4 はテストステロンの 6 β -水酸化活性で評価

c) CYP1A2 の陽性対照化合物

d) CYP3A4 の陽性対照化合物

12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 (2/2)

被験物質：CS-8958、R-125489

資料番号：4.2.2.6-1、記載箇所：4.2.2.6

試験系	ヒト肝ミクロソーム (<i>in vitro</i>)			
被験物質	CS-8958, R-125489			
試験濃度 (μM)	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30			
方法	ヒト肝ミクロソームにおける各 P450 基質の代謝物生成量を測定し、IC ₅₀ 値を算出			
測定系	LC/MS/MS			
P450 分子種	基質	酵素反応	IC ₅₀ (μM)	
			CS-8958	R-125489
CYP1A2	7-エトキシレゾルフィン	O-脱アルキル化	> 30	> 30
CYP2C9	ジクロフェナク	4'-水酸化	> 30	> 30
CYP2C19	S-(+)-メフェニトイン	4'-水酸化	> 30	> 30
CYP2D6	(±)-ブプロロール	1'-水酸化	> 30	> 30
CYP3A4	ミダゾラム	1'-水酸化	> 30	> 30
CYP3A4	テストステロン	6β-水酸化	> 30	> 30

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

13. 薬物動態試験：排泄—尿糞中排泄（1/2）

被験物質：¹⁴C-CS-8958、¹⁴C-R-125489

動物種（系統）		ラット（SD）					
性別（雄/雌）／動物数	雄／4例	雄／3例	雄／4例				
給餌	絶食	絶食	絶食				
被験物質	¹⁴ C-CS-8958	¹⁴ C-CS-8958	¹⁴ C-R-125489				
溶媒／投与形態	生理食塩液／溶液						
投与方法	単回経気管	単回静脈内	単回静脈内				
投与量（mg/kg）	0.2	0.2	0.2（塩酸塩として）				
放射性核種／測定系	¹⁴ C／液体シンチレーションカウンタ						
比放射能	1.49 MBq/mg	1.49 MBq/mg	1.26 MBq/mg				
測定時間	投与 6, 24, 48, 72, 96, 144, 168 h 後						
採取時間	放射能累積排泄率（投与量に対する%）						
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	
0～6 h	13.94 (8.43)	—	13.94 (8.43)	32.90 (1.00)	—	68.75 (10.46)	
0～24 h	43.05 (5.28)	23.76 (7.23)	66.81 (3.46)	50.89 (3.79)	29.99 (2.09)	80.88 (5.46)	
0～48 h	55.13 (7.57)	27.39 (6.73)	82.52 (3.40)	57.56 (4.18)	33.64 (1.02)	91.20 (5.16)	
0～72 h	61.49 (8.24)	28.57 (6.77)	90.06 (3.81)	61.28 (4.42)	34.99 (0.97)	96.27 (5.36)	
0～96 h	64.32 (8.68)	29.07 (6.73)	93.38 (3.94)	62.26 (4.53)	35.83 (0.72)	98.09 (5.23)	
0～144 h	66.92 (9.21)	29.38 (6.71)	96.30 (4.28)	62.90 (4.57)	36.24 (0.78)	99.15 (5.35)	
0～168 h	67.52 (9.34)	29.55 (6.74)	97.08 (4.37)	63.07 (4.60)	36.41 (0.77)	99.48 (5.37)	
資料番号	4.2.2.5-1		4.2.2.5-2				
記載箇所	4.2.2.5		4.2.2.5				

平均値（標準偏差）

—：採取せず

13. 薬物動態試験：排泄－尿糞中排泄 (2/2)

被験物質：¹⁴C-CS-8958
 資料番号：4.2.2.2-4、記載箇所：4.2.2.2

動物種(系統)	性別(雄/雌)/動物数	イヌ(ビーグル)		No. 1				No. 2				No. 3				平均値	
		雄/3例	絶食	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞
給餌																	
被験物質																	
溶媒/投与形態																	
投与方法																	
投与量 (mg/kg)																	
放射性核種/測定系																	
比放射能																	
測定時間																	
放射能累積排泄率(投与量に対する%)																	
採取時間																	
0～6 h		32.76	-	32.76	-	32.76	26.57	-	26.57	0.00	-	0.00	19.78	-	19.78		
0～24 h		57.42	4.12	61.54	23.02	84.56	34.70	38.38	73.08	52.85	3.34	56.19	48.32	10.16	58.48		
0～48 h		73.28	5.91	79.19	44.23	123.42	48.37	38.92	87.29	68.16	5.80	73.96	61.89	16.70	78.59		
0～72 h		79.36	7.00	86.36	48.37	134.73	50.84	39.29	90.13	75.19	6.38	81.57	67.64	17.43	85.07		
0～96 h		83.41	7.36	90.77	50.84	141.61	52.41	39.55	91.96	79.02	6.62	85.64	71.09	17.76	88.85		
0～120 h		85.81	7.57	93.38	52.41	145.79	53.76	39.71	93.47	81.86	6.83	88.69	73.36	17.98	91.34		
0～144 h		87.78	7.80	95.58	53.76	149.34	54.75	39.85	94.60	84.05	7.03	91.08	75.20	18.18	93.38		
0～168 h		89.20	7.94	97.14	54.75	151.89				85.62	7.14	92.76	76.52	18.31	94.83		

個体ごとに排泄率を表記
 -：採取せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中

被験物質：¹⁴C-CS-8958
資料番号：4.2.2.5-4、記載箇所：4.2.2.5

動物種 (系統)	ラット (SD)
性別 (雄/雌) / 動物数	雄 / 4 例
給餌	絶食
被験物質	¹⁴ C-CS-8958
溶媒 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液
投与方法	単回経気管
投与量 (mg/kg)	0.2
放射性核種 / 測定系	¹⁴ C / 液体シンチレーションカウンター
比放射能	1.49 MBq/mg
測定時間	投与 1, 3, 6, 24, 30, 48 h 後
採取時間	胆汁中放射能累積排泄率 (投与量に対する%)
0~1 h	0.67 (0.28)
0~3 h	6.57 (1.85)
0~6 h	12.69 (3.96)
0~24 h	15.71 (4.64)
0~30 h	15.90 (4.68)
0~48 h	16.06 (4.72)
平均値 (標準偏差)	

15. 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

16. 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。

2.6.5 薬物動態試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg