サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Total number of pages: 35

目　　次

略号と用語の定義 5

1　まとめ 7

1.1　吸収及び血漿中動態 10

1.2　分布 10

1.3　代謝 11

1.4　排泄 11

1.5　結論 12

2　分析法 13

3　吸収 15

3.1　マウス 15

3.2　ラット 15

3.3　イヌ 18

4　分布 20

4.1　組織分布 20

4.2　In Vitro 血漿タンパク結合 21

4.3　血球への分配 22

4.4　胎児への移行 23

5　代謝（動物種間の比較） 24

5.1 In Vitro 代謝 24

5.2 In Vivo 代謝 24

6 排泄 26

6.1 ラット 26

6.2 イヌ 28

7 薬物動態学的薬物相互作用 29

8 その他の薬物動態試験 30

9 考察及び結論 31

10 図表 34

参 考 文 献 35

表　目　次

表 1 -薬物動態試験の一覧 8

表 2 -被験物質の化学構造 10

表 3 -薬物動態及び TK 試験で用いた血漿中 plerixafor 濃度分析法の要約 13

表 4 - 雄マウスに plerixafor を 5 mg/kg 単回皮下投与したときの plerixafor の血漿中 PK パラメータ 15

表 5 -雄ラットに ^{14}C-plerixafor を皮下及び静脈内投与したときの総放射能及び plerixafor の血漿中 PK パラメータ 17

表 6 -雄のイヌに ^{14}C-plerixafor を 0.25 mg/kg 単回皮下及び単回静脈内投与したときの総放射能及び plerixafor の PK パラメータ 18

表 7 - ラット、イヌ及びヒトにおける血漿タンパク結合率 22

表 8 -雄ラットに ^{14}C-plerixafor を 1 又は 12.1 mg/kg 単回皮下投与及び 1.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の累積排泄率 26

表 9 -雌雄ラットに ^{14}C-plerixafor を 1.23 mg/kg 単回皮下投与したときの放射能の累積排泄率 27

表 10 -雄イヌに ^{14}C-plerixafor を 0.25 mg/kg 単回皮下及び単回静脈内投与したときの放射能の累積排泄率 28

表 11 - マウス、ラット、イヌ及びヒトに plerixafor を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータの要約 31

図　目　次

図 1 -雄性 HanIbm:WIST ラット（各時点 n=1）に ^{14}C-plerixafor を 12.1 mg/kg 単回皮下投与したときの組織中放射能濃度 (ng-eq/g) 21

略号と用語の定義

略語	定義
AUC_{inf}	The area under the plasma concentration versus time curve, from time 0 to infinity（投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-t}	The area under the plasma concentration versus time curve, from time 0 to the time of the last plasma concentration above the LLOQ（投与後 0 時間から LLOQ を超える血漿中濃度が観測された最終測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-x}	The area under the plasma concentration versus time curve, from time 0 to time x in hours（投与後 0 時間から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
CL	Plasma clearance（血漿クリアランス）
CL/F	Apparent clearance（見かけの血漿クリアランス）
C_{max}	Maximal concentration in plasma（最高血漿中濃度）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
HPLC	High performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
IV	Intravenous（静脈内）
LC-ECD	High performance liquid chromatography with electrochemical detection（高速液体クロマトグラフィー/電気化学検出法）
LC-LSC	High performance liquid chromatography with liquid scintillation counting（高速液体クロマトグラフィー/液体シンチレーション計測法）
LC-MS	High performance liquid chromatography with mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/質量分析法）
LC-MS/MS	High performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法）
LC-RID	High performance liquid chromatography with radioisotope reverse isotope dilution（高速液体クロマトグラフィー/逆同位体希釈法 ）
LLOQ	Lower limit of quantitation（定量下限）
NA	Not applicable（該当せず）
ND	Not determined（測定せず）
PK	Parmacokinetic（薬物動態）
QWBA	Quantitative whole body autoradiography（定量的全身オートラジオグラフィー）
SC	Subcutaneous（皮下）
SD	Standard deviation（標準偏差）

略語	定義
SE	Standard error of the mean（平均値の標準誤差）
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
TK	Toxicokinetics（トキシコキネティクス）
t_{last}	Time of last plasma concentration above the LLOQ（LLOQ を超える血漿中濃度が観測された最終測定時間）
t_{max}	Time of the maximal concentration in plasma（最高血漿中濃度到達時間）
V_z	Volume of distribution（分布容積）
V_z/F	Apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

1　まとめ

Plerixafor の吸収、分布、代謝及び排泄を、マウス、ラット及びイヌを用いて評価した。複数の in vitro 試験及び in vivo 試験を実施し、plerixafor の薬物動態（PK）について記述した。試験の一覧を表 1 に要約して示す。これらの試験では、原薬として plerixafor 八塩酸塩及び plerixafor 遊離塩基を用いた。投与液は、plerixafor 遊離塩基又はその塩のいずれかを用いて、pH を調整することにより等価の plerixafor を含有する被験物質溶液を調製した。本概要文中では、用量及び濃度はすべて遊離塩基当量に換算して表示した。各試験で用いた被験物質の形態を表 1 に示し、化学構造を表 2 中に図示した。

表 1 -薬物動態試験の一覧

試験の種類	投与経路	動物種（系統）	試験番号[添付資料番号]	被験物質の形態 [a]	スポンサー	実施施設
吸収	SC	マウス(Swiss Webster)	AOM0069 試験 [Module4.2.2.2-1]	Plerixafor 遊離塩基	AnorMED Inc.	[redacted] Canada
吸収、分布、代謝、排泄	SC	ラット(HanIbm:WIST)	3167/DrCH 試験 [Module 4.2.2.2-2]	^{14}C-Plerixafor 八塩酸塩•二水和物	[redacted]	[redacted] Switzerland
吸収、代謝、排泄	SC	ラット(HanIbm:WIST)	9608.0258 試験 [Module 4.2.2.2-3]	^{14}C-Plerixafor 八塩酸塩•二水和物	[redacted]	[redacted] Switzerland
吸収、分布、代謝、排泄	IV	ラット(HanIbm:WIST)	9608.026 試験 [Module 4.2.2.2-4]	^{14}C-Plerixafor 八塩酸塩•二水和物	[redacted]	[redacted] Switzerland
吸収、代謝、排泄	SC IV	ラット(HanIbm:WIST)	AOM0073 試験 [b] [Module 4.2.2.2-5]	^{14}C-Plerixafor 八塩酸塩•二水和物	AnorMED Inc.	AnorMED Inc., Langley, BC Canada
吸収、代謝、排泄	SC IV	イヌ（ビーグル）	9608.0256 試験 [Module 4.2.2.2-6]	^{14}C-Plerixafor 八塩酸塩•二水和物	[redacted]	[redacted] Switzerland
吸収、代謝、排泄	SC IV	イヌ（ビーグル）	AOM0074 試験 [c] [Module 4.2.2.2-7]	^{14}C-Plerixafor 八塩酸塩•二水和物	AnorMED Inc.	AnorMED Inc., Langley, BC Canada
分布	SC	ラット(HanIbm:WIST)	9608.0251 試験 [Module 4.2.2.3-1]	^{14}C-Plerixafor 八塩酸塩•二水和物	[redacted]	[redacted] Switzerland
分布、排泄	SC	ラット (HsdRccHan:WIST, HsdBlu:LE)	[redacted] 7686-108 CMS 81280A 試験 [Module 4.2.2.3-2]	^{14}C-Plerixafor 遊離塩基	AnorMED Inc.	[redacted], USA
分布	In vitro	ラット、イヌ、ヒト	AOM0036 試験 [Module 4.2.2.3-3]	Plerixafor 遊離塩基	AnorMED Inc.	AnorMED Inc., Langley, BC Canada

2.6.4 薬物動態試験の概要文
plerixafor

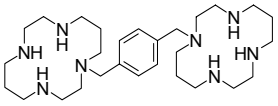
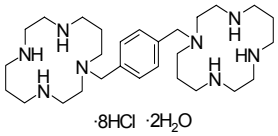
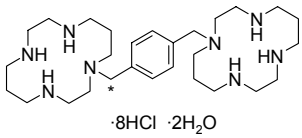
試験の種類	投与経路	動物種（系統）	試験番号 [添付資料番号]	被験物質の形態 [a]	スポンサー	実施施設
分布	In vitro	ラット（CD）、イヌ（ビーグル）、ヒト	GT-249-PK-4 試験 [Module 4.2.2.3-4]	^{14}C-Plerixafor 遊離塩基	Genzyme	Genzyme Waltham, MA USA
分布	SC	妊娠ウサギ（NZW）	6045K 試験 [Module 4.2.3.5.2-3]	Plerixafor 八塩酸塩･二水和物	[redacted]	[redacted] Switzerland
代謝	In vitro	ラット（SD）、イヌ（ビーグル）、ヒト	GT-249-PK-1 試験 [Module 4.2.2.4-1]	Plerixafor 遊離塩基	Genzyme	Genzyme Waltham, MA USA
代謝	In vitro	マウス、ラット、イヌ、ヒト	AOM0038 試験 [Module 4.2.2.4-2]	Plerixafor 遊離塩基	AnorMED Inc.	AnorMED Inc., Langley, BC Canada
代謝	In vitro	ラット（SD）、イヌ（ビーグル）、ヒト	GT-249-PK-2 試験 [Module 4.2.2.4-3]	Plerixafor 遊離塩基	Genzyme	Genzyme Waltham, MA USA
代謝	In vitro	ラット（CD）、イヌ（ビーグル）、ヒト	GT-249-PK-3 試験 [Module 4.2.2.4-4]	Plerixafor 遊離塩基	Genzyme	Genzyme Waltham, MA USA
代謝	SC	ラット (Wistar Han, Long Evance)	GT-249-PK-5 試験 [Module 4.2.2.4-5]	^{14}C-Plerixafor 遊離塩基	Genzyme	Genzyme Waltham, MA USA

a 各 PK 試験報告書中では以下の被験薬物名又は開発コードが用いられている。
- Plerixafor （又は AMD3100）遊離塩基：[redacted] SID-791 又は [redacted] 282-791)
- Plerixafor 八塩酸塩・ニ水和物：[redacted] SID-791-ch 又は [redacted] 282-791-ch

b 当初 [redacted] 社でラットを用いて実施された 3167/DrCH 試験、9608.0258 試験及び 9608.026 試験で得られた平均血漿中濃度データを用い、ノンコンパートメント法による薬物動態解析を行った。

c 当初 [redacted] 社でイヌを用いて実施された 9608.0256 試験で得られた平均血漿中濃度データを用い、ノンコンパートメント法による薬物動態解析を行った。

表 2 -被験物質の化学構造

	Plerixafor 遊離塩基	Plerixafor 八塩酸塩・二水和物	^{14}C-Plerixafor 八塩酸塩・二水和物
化学構造		 ·8HCl ·2H_2O	 ·8HCl ·2H_2O * = location of ^{14}C
分子式	$C_{28}H_{54}N_8$	$C_{28}H_{54}N_8$ •8HCl •2H_2O	$C_{27}{}^{14}C$ $H_{54}N_8$ •8HCl •2H_2O
分子量 (g/mol)	502.78	830.51	832.51
換算係数 （1 mg 遊離塩基 = X mg）	1.0	1.65	1.65 [a]

a 放射性標識体は非標識体で希釈して使用されるため、実効的な換算係数は非標識体と同じ 1.65 である。

1.1 吸収及び血漿中動態

Plerixafor を皮下及び静脈内投与したときの吸収及び血漿中動態について、マウス（皮下投与のみ）、ラット及びイヌを用いて評価した。

- マウス、ラット及びイヌに単回皮下投与したときの吸収は速やか（t_{max}：0.25～1 時間）であった。検討したいずれの動物種においても、plerixafor の吸収はほぼ完全と考えられた。
- マウス、ラット及びイヌに皮下投与したときの見かけの血漿クリアランス（CL/F）はそれぞれ 564、310～365 及び 141 mL/h/kg であり、検討したすべての動物種で低かった。
- マウス、ラット及びイヌに皮下投与したときの plerixafor の見かけの分布容積（V_z/F）は中等度（0.3～0.6 L /kg）であった。
- マウス、ラット及びイヌに皮下投与したときの消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ 0.75 時間、0.90～1.16 時間及び 1.58 時間であった。
- ラットに皮下投与したときの曝露量は用量に比例した。
- ラットに 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したとき、血漿中に plerixafor の顕著な蓄積は認められなかった。

1.2 分布

ラットに ^{14}C-plerixafor を皮下及び静脈内投与したときの組織分布、ラット、イヌ及びヒトにおける血漿タンパク結合及び血球への分配を評価した。

- 脳、筋肉、膵臓、腎周囲脂肪組織、唾液腺、脊髄及び精巣における放射能濃度は低かった。
- 組織中放射能濃度が最も高かったのは、腎臓、肝臓、軟骨及び血管壁であり、単回投与後 0.5～4.0 時間に最高濃度に達した。
- 放射能濃度は、多くの組織で単回皮下投与後 4～24 時間までに低下した。しかし、脾臓、肝臓及び腎臓では、投与後 144 時間においても放射能が持続的に認められた。
- ラットに反復皮下投与したとき、最終投与後 336 時間において一部の組織（腎臓、肝臓、軟骨、骨髄、脾臓）における放射能濃度は、単回皮下投与したときの約 2～14 倍高かった。このことは、これらの組織での放射能の蓄積を示している。
- 雌雄ラットに皮下投与したときの組織分布の特徴は類似していた。
- Plerixafor の in vitro 血漿タンパク結合は、ラット、イヌ及びヒトにおいて中等度（33%～58%）であった。
- In vitro での plerixafor の血球への分配は、ラット、イヌ及びヒトにおいてわずかであった（血球/血漿分配比：0.20 以下）。
- 妊娠ウサギを用いたトキシコキネティクス（TK）試験において、人工受精後 6～18 日目に 1 日 1 回反復皮下投与したとき、胎児組織 への plerixafor の移行が認められた。

1.3 代謝

肝ミクロソーム、肝細胞及び全血を用いた in vitro 試験を実施し、plerixafor の代謝を評価した。また、ラット及びイヌに皮下及び静脈内投与したときの in vivo での代謝を評価した。

- マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム、並びにラット、イヌ及びヒトの肝細胞中において、plerixafor は代謝的に安定であった。
- Plerixafor はラット、イヌ及びヒト全血中で安定であった。
- ラット及びイヌに ^{14}C-plerixafor を投与した試験において、血漿及び尿中に plerixafor の Cu^{2+}錯体の存在が確認された。
- In vitro 及び in vivo 試験から導かれる全般的結論として、plerixafor の代謝を裏付けるデータは確認されなかった。

1.4 排泄

ラット及びイヌに ^{14}C-plerixafor を皮下及び静脈内投与したときの放射能の排泄を評価した。

- ラット及びイヌでの主要な消失経路は腎排泄であった。ラット及びイヌに皮下及び静脈内投与したとき、投与放射能の大部分（63%～72%）が 168 時間以内に尿中に排泄された。

- ラット及びイヌでの糞中への排泄率は投与放射能の 12%未満であった。
- 皮下投与後 168 時間において屍体中に残存している放射能は、ラット及びイヌでそれぞれ投与放射能の 16.1%～27.5%及び 27.4%であった。

1.5 結論

Plerixafor を皮下投与したときの血漿中動態の特徴はマウス、ラット及びイヌで類似していた。すなわち、皮下投与したときの吸収が速やかかつほぼ完全であり、CL/F が低く、V_Z/F は中等度であった。ラットを用いた組織分布試験では、^{14}C-plerixafor は脳、筋肉、膵臓、腎周囲脂肪組織、唾液腺、脊髄及び精巣を除き、ほとんどの組織に速やかに分布した。組織中濃度が最も高かったのは、腎臓、肝臓、軟骨及び血管壁であった。反復投与したとき一部の組織で放射能の蓄積が認められた。ラット及びイヌでは、皮下投与後 168 時間に放射能の最大約 30%が体内に残存していた。Plerixafor は代謝的安定性が高く、主に腎排泄によって消失した。

2　分析法

血漿中plerixafor（未変化体）濃度の分析には、高速液体クロマトグラフィー/電気化学検出法（LC-ECD）及び高速液体クロマトグラフィー/質量分析法（LC-MS 又は LC-MS/MS）を含む、種々の検出法による高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用した。

^{14}C-plerixafor の標識位置は、表 2 に示した。^{14}C-plerixafor 投与後の血漿及び尿中 plerixafor 濃度は、高速液体クロマトグラフィー/逆同位体希釈法（LC-RID）又は高速液体クロマトグラフィー/液体シンチレーション計測法（LC-LSC） で分析した。

血漿、尿、糞、腸内容物、屍体及びケージ洗浄液中の放射能は、液体シンチレーション法で測定し、組織中の放射能は定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）を用いて測定した。体液及び組織中の総放射能濃度は、ng-eq/mL 又は ng-eq/g 単位で示した（ng-eq は、測定した放射能を plerixafor 遊離塩基の ng-当量に換算した値を示す）。

血漿中 plerixafor 濃度 分析法 の要約を表 3 に示す。

表 3 -薬物動態及び TK 試験で用いた血漿中 plerixafor 濃度分析法の要約

動物種	分析法	分析対象物質	LLOQ	試験番号 [添付資料番号]
マウス	LC-MS	plerixafor	5 ng/mL [a]	AOM0069 試験 [Module 4.2.2.2-1]
ラット	LC-ECD	plerixafor	6~50 ng/mL	993593/MRG 試験 [Module 4.2.2.1-1] 189DFR-tk 試験 [Module 4.2.3.2-3] 428R-tk 試験 [Module 4.2.3.2-5] 432R 試験 [Module 4.2.3.2-6]
	LC-MS/MS	plerixafor	1~10 ng/mL	FER0501 試験 [Module 4.2.3.5.1-1] CTBR 900519 試験 [Module 4.2.3.5.2-2]
	LC-RID	plerixafor （^{14}C 標識体）	5~6.5 ng-eq/mL	282-791 試験 [Module 4.2.2.1-2] 9608.0258 試験 [Module 4.2.2.2-3]
	LC-LSC	plerixafor （^{14}C 標識体）	約 10~100 ng-eq/mL [b]	3167/DrCH 試験 [Module 4.2.2.2-2] 9608.026 試験 [Module 4.2.2.2-4]

2.6.4 薬物動態試験の概要文
plerixafor

動物種	分析法	分析対象物質	LLOQ	試験番号 [添付資料番号]
イヌ	LC-ECD	plerixafor	7~22 ng/mL	993596/NGM 試験 [Module 4.2.2.1-3] 189DFD-tk 試験 [Module 4.2.3.2-8] LSR 94/SPM028/0891-tk 試験 [Module 4.2.3.2-10]
	LC-RID	plerixafor （^{14}C 標識体）	6~6.5 ng-eq/mL	282-791 試験 [Module 4.2.2.1-2] 9608.0256 試験 [Module 4.2.2.2-6]
ウサギ	LC-ECD	plerixafor	30 ng/mL	6045K 試験 [Module 4.2.3.5.2-3]

a 検量線下限値

b 9608.026 試験における検出下限

3 吸収

Plerixafor を皮下及び静脈内投与後の吸収及び血漿中動態について、マウス、ラット及びイヌを用いて検討した。PK パラメータはノンコンパートメント法で算出した。

3.1 マウス

雄の Swiss Webster マウスに plerixafor を 5 mg/kg 単回皮下投与し、plerixafor の PK を評価した（AOM0069 試験 [Module 4.2.2.2-1]）。ノンコンパートメント法で算出した PK パラメータを表 4 に要約する。

表 4 - 雄マウスに plerixafor を 5 mg/kg 単回皮下投与したときの plerixafor の血漿中 PK パラメータ

パラメータ [a]	Plerixafor
C_{max} (ng/mL)	10951
t_{max} (h)	0.25
t_{last} (h)	6
$t_{1/2}$ (h)	0.75
AUC_{0-6} (ng•h/mL)	8823
AUC_{inf} (ng•h/mL)	8858
V_z/F (mL/kg)	612
CL/F (mL/h/kg)	564

a 平均血漿中濃度データ（n=2）を用い、ノンコンパートメント法で算出

マウスに単回皮下投与後の plerixafor の吸収は速やかで、最初の採血時点（0.25 時間）に最高血漿中濃度（C_{max}）10951 ng/mL に到達した。Plerixafor の CL/F は低く（564 mL/h/kg）、V_z/F は中等度（612 mL/kg）であった。$t_{1/2}$ は 0.75 時間であった。

本試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.3]に示した。

3.2 ラット

放射能標識した plerixafor を用いた 3 つの試験を実施し、ラット（雄、HanIbm:WIST）に plerixafor を皮下投与したときの吸収及び PK を検討した。最初の試験（3167/DrCH 試験[Module 4.2.2.2-2]）では、^{14}C-plerixafor を 12.1 mg/kg 単回皮下投与した。2 つ目の試験（9608.0258 試験[Module 4.2.2.2-3]）では、1 mg/kg 単回皮下投与及び 1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した。また、3 つ目の試験（9608.026

試験[Module 4.2.2.2-4]）では、1.2 mg/kg 単回静脈内投与した。これらの試験結果を比較するため、各試験で得られた平均血漿中濃度データを用い、AOM0073 試験[Module 4.2.2.2-5]においてノンコンパートメント法で算出した総放射能及び plerixafor（未変化体）の PK パラメータを表 5 に要約する。

ラットに ^{14}C-plerixafor を 1 mg/kg 単回皮下投与及び 1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与（7 日目）したときの吸収は速やかで、最初の採血時点（0.5 時間）で C_{max} に到達した。単回投与時では、血漿中に plerixafor が検出可能だったのは投与後 7 時間（t_{last}）までであったのに対し、反復投与 7 日目では、最終投与後 55 時間まで血漿中に低濃度の plerixafor が認められた。Plerixafor の C_{max} 及び AUC_{0-7} は単回投与時（それぞれ 1550 ng-eq/mL 及び 2720 ng-eq•h/mL）と反復投与 7 日目（それぞれ 1583 ng-eq/mL 及び 2728 ng-eq•h/mL）でほぼ等しく、反復皮下投与による plerixafor の血漿中での顕著な蓄積は認められなかった。反復投与後 24~55 時間に血漿中に認められた微量濃度の plerixafor（10 ng-eq/mL 未満）は、他のコンパートメント（組織）からの緩徐な放出を示している可能性がある。

単回皮下（1 mg/kg）及び単回静脈内（1.2 mg/kg）投与後の用量で標準化した総放射能の AUC_{0-24} 値（表中で AUC_{0-24}/D と表示）を比較すると、それぞれ 2895 及び 2735 ng-eq•h/mL とほぼ等しかったことから、plerixafor の吸収がほぼ完全であることが示唆された。

単回皮下投与後の plerixafor の CL/F は低く（310～365 mL/h/kg）、V_z/F は中等度（477～521 mL/kg）であった。$t_{1/2}$ は 0.90～1.16 時間であった。

^{14}C-plerixafor を 1 及び 12.1 mg/kg 単回皮下投与したとき、用量で標準化した plerixafor の C_{max}（C_{max}/D と表示）はそれぞれ 1550 及び 1167 ng-eq/mL、用量で標準化した AUC_{0-7}（AUC_{0-7}/D と表示）はそれぞれ 2720 及び 2900 ng-eq•h/mL であった。Plerixafor の曝露量は、この用量範囲において用量にほぼ比例すると考えられた。

これらの試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.3]及び[表 2.6.5.4]に示した。

表 5 -雄ラットに ^{14}C-plerixafor を皮下及び静脈内投与したときの総放射能及び plerixafor の血漿中 PK パラメータ

パラメータ [a]	12.1 mg/kg 単回皮下投与		1 mg/kg 単回皮下投与		1 mg/kg 反復皮下投与（7 日目）		1.2 mg/kg 単回静脈内投与
	総放射能	Plerixafor	総放射能	Plerixafor	総放射能	Plerixafor	総放射能
C_{max} (ng-eq/mL)	15403	14125	1513	1550	1526	1583	2658
C_{max}/D (ng-eq/mL) [b]	1273	1167	1513	1550	1526	1583	2215
t_{max} (h)	1	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25
t_{last} (h)	144	24	168	7	168	55	72
$t_{1/2}$ (h)	1.22	1.16	0.99	0.90	1.31	0.96	0.97
AUC_{0-7} (ng-eq•h/mL)	39020	35095	2681	2720	2889	2728	3095
AUC_{0-7}/D (ng-eq•h/mL) [b]	3225	2900	2681	2720	2889	2728	2579
AUC_{0-24} (ng-eq•h/mL)	43950	38903	2895	NA [c]	3667	2938	3282
AUC_{0-24}/D (ng-eq•h/mL) [b]	3632	3215	2895	NA [c]	3667	2938	2735
V_z/F (mL/kg) [d]	450	521	412	477	515	471	483
CL/F (mL/h/kg) [d]	255	310	290	365	273	340	346

a 平均血漿中濃度データ（n=4）を用い、ノンコンパートメント法で算出（AOM0073 試験）

b 用量で標準化した曝露量パラメータ

c 投与後 7 時間以降の血漿中濃度が LLOQ 未満であったため AUC_{0-24} は算出せず

d 静脈内投与群では V_z 又は CL

NA：該当せず、ND：測定せず

3.3 イヌ

雄のビーグル犬に ^{14}C-plerixafor を 0.25 mg/kg 単回皮下及び単回静脈内投与し、plerixafor の吸収及び薬物動態特性について検討した（9608.0256 試験[Module 4.2.2.2-6]）。その結果得られた平均血漿中濃度データを用い、AOM0074 試験[Module 4.2.2.2-7]においてノンコンパートメント法で算出した総放射能及び plerixafor の PK パラメータを表 6 に要約した。

表 6 -雄のイヌに ^{14}C-plerixafor を 0.25 mg/kg 単回皮下及び単回静脈内投与したときの総放射能及び plerixafor の PK パラメータ

パラメータ [a]	0.25 mg/kg 皮下		0.25 mg/kg 静脈内	
	総放射能	Plerixafor	総放射能	Plerixafor
C_{max} (ng-eq/mL)	525	568	1057	1142
t_{max} (h)	0.5	0.5	0.08	0.08
t_{last} (h)	168	10	168	10
$t_{1/2}$ (h)	1.93	1.58	1.74	1.56
AUC_{0-7} (ng-eq•h/mL)	1587	1652	1598	1645
AUC_{0-24} (ng-eq•h/mL)	1849	NA	1792	NA
AUC_{0-t} (ng-eq•h/mL)	2179	1738	2061	1710
AUC_{inf} (ng-eq•h/mL)	2184	1773	2065	1735
V_z/F (mL/kg) [b]	318	322	303	324
CL/F (mL/h/kg) [b]	114	141	121	144

a 平均血漿中濃度データ（n=3）を用い、ノンコンパートメント法で算出
b 静脈内投与においては Vz 又は CL

イヌに単回皮下投与したときの plerixafor の吸収は速やかで、C_{max}（568 ng-eq/mL）は投与 0.5 時間後に認められた。静脈内投与したときの C_{max} は皮下投与したときの約 2 倍高かった（表 6）。

皮下及び静脈内投与後の総放射能の AUC_{inf} の比較（それぞれ 2184 及び 2065 ng-eq•h/mL）から、イヌに皮下投与したときの plerixafor の吸収はほぼ完全と考えられた。

皮下投与したときの plerixafor の CL/F は低く（141 mL/h/kg）、V_z/F は中等度（322 mL/kg）であった。$t_{1/2}$ は 1.58 時間と算出された。これらのパラメータは静脈内投与したときの値と類似していた。

これらの試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.3]に示した。

以上のように、plerixafor を皮下投与したときの血漿中動態の特徴は、マウス、ラット及びイヌで類似していた。検討したすべての動物種で、CL/F は低く、V_z/F は中等度であり、$t_{1/2}$ は短かった。アニマルスケーリング（アロメトリーに基づく体重との関係）と一致して、用量で標準化した曝露量が最も高かったのはイヌであり、次いでラット、マウスの順であった。検討したすべての動物種で、皮下投与後の plerixafor の吸収は速やかかつほぼ完全であった。

4　分布

ラットに ^{14}C-plerixafor を単回皮下、単回静脈内及び反復皮下投与したときの放射能の組織分布を検討した。また、plerixafor の血漿タンパク結合を、ラット、イヌ及びヒトの血漿を用いて in vitro で評価した。ラット、イヌ及びヒトの全血中での plerixafor の血球への分配は、^{14}C-plerixafor を用いて評価した。胎児への plerixafor の移行は、ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験での TK 試験において検討した（[Module 2.6.6 の 6.4 項]）。

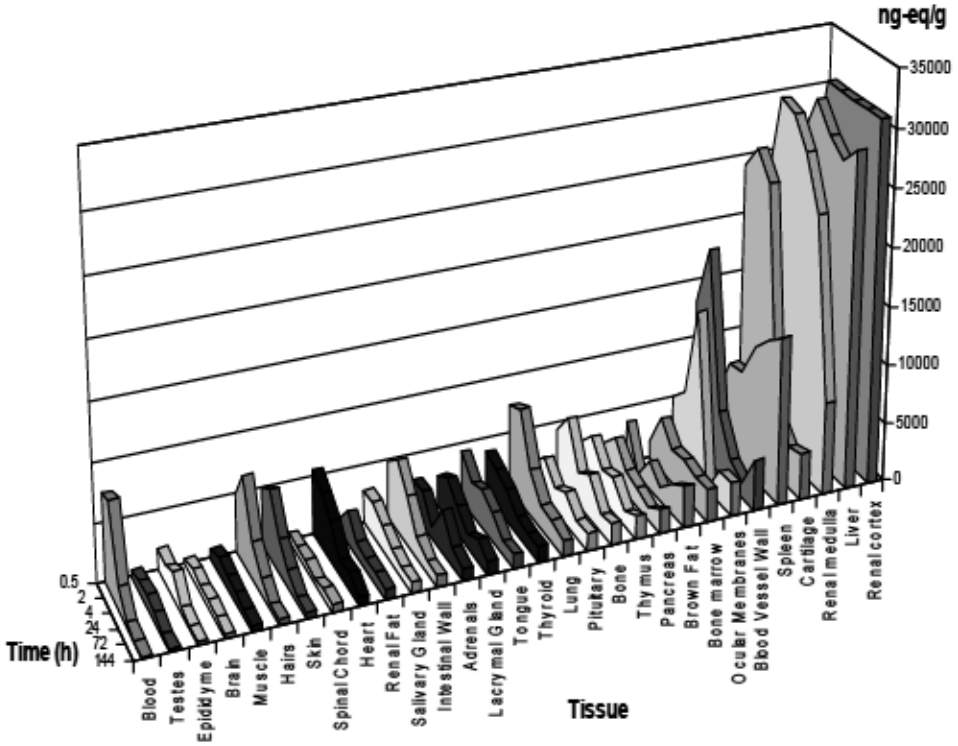
4.1　組織分布

ラットを用いた 4 つの組織分布試験を定量的全身オートラジオグラフィーにより実施した。雄性 HanIbm:WIST（アルビノ）ラットに、^{14}C-plerixafor を 12.1 mg/kg 単回皮下投与（3167/DrCH 試験[Module 4.2.2.2-2]）及び 1.2 mg/kg 単回静脈内投与（9608.026 試験[Module 4.2.2.2-4]）し、組織への放射能の分布を評価した。また、雌雄の HanIbm:WIST ラットに ^{14}C-plerixafor を 0.9 mg/kg 単回皮下投与及び 1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与し、放射能の組織分布を検討した（9608.0251 試験[Module 4.2.2.3-1]）。その後、雄性 Long Evans（有色）ラットに 1.23 mg/kg 単回皮下投与したときの組織分布についても評価した（[redacted] 7686-108 CMS 81280A 試験[Module 4.2.2.3-2]）。

^{14}C-plerixafor を 12.1 mg/kg 単回皮下投与（3167/DrCH 試験）（図 1）及び 1.2 mg/kg 単回静脈内投与（9608.026 試験）したとき、検討したすべての時点（それぞれ投与後 144 又は 72 時間まで）で血液及び組織中に放射能が検出された。投与後 4 時間までの脳、筋肉、膵臓、腎周囲脂肪組織、唾液腺、脊髄及び精巣における放射能濃度は血液中濃度よりも低く、他の組織に比べて移行性が低かった。組織中の放射能濃度が最も高かったのは、腎臓、肝臓、軟骨及び血管壁であり、投与後 0.5～4.0 時間に最高濃度に達した。多くの組織で放射能濃度は投与後 4～24 時間までに低下した。脾臓、肝臓及び腎臓では 12.1 mg/kg 単回皮下投与後 144 時間においても、放射能が持続的に認められた（高濃度を維持）。

雌雄ラットに 0.9 mg/kg 単回皮下投与及び 1 mg/kg 反復皮下投与したとき（9608.0251 試験）の放射能の組織分布の特徴は類似していた。単回及び反復投与後のいずれにおいても、検討したすべての時点で脳及び精巣における放射能濃度は血液中濃度よりも低かった。単回投与後では、多くの組織で放射能濃度は投与後 4 時間までに低下又は消失した。一方、骨髄、軟骨、脾臓、肝臓及び腎臓においては、放射能が残存することが示された。1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したとき、最終投与後 336 時間において一部の組織（腎臓、肝臓、軟骨、骨髄及び脾臓）での放射能濃度は、0.9 mg/kg 単回皮下投与したときの約 2～14 倍高かった（9608.0251 試験）。このことは、これらの組織での放射能の蓄積を示している。

図 1 -雄性 Hanlbm:WIST ラット（各時点 n=1）に ^{14}C-plerixafor を 12.1 mg/kg 単回皮下投与したときの組織中放射能濃度 (ng-eq/g)



雄性 Long Evans（有色）ラットに ^{14}C-plerixafor を 1.23 mg/kg 単回皮下投与したときの組織分布試験（[redacted] 7686-108 CMS 81280A 試験）の結果は、上記のアルビノラットにおける結果と類似していた。すなわち、多くの組織で放射能は投与後 0.5～4 時間に最高濃度に達し、組織中濃度が最も高かったのは、腎皮質、肝臓、軟骨、骨端軟骨板及び投与部位であった。投与後 4 時間までに、多くの組織で放射能濃度が低下した。一方、副腎、骨髄、腎臓、肝臓及び脾臓では、投与後 336 時間でも放射能の顕著な残存が認められた。 全般的に、大脳、嗅脳及び脊髄における放射能濃度は低かった。

これらの試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.5A]～[表 2.6.5.5E]に示した。

4.2 In Vitro 血漿タンパク結合

ラット、イヌ及びヒト血漿に plerixafor（1.0、3.0 及び 10.0 µg/ml）を添加したときのタンパク結合率を、限外濾過法で検討した（AOM0036 試験[Module 4.2.2.3-3]）。非結合形 plerixafor を限外濾過により結合形 plerixafor から分離し、濾液中の plerixafor 濃度を LC-MS 法で定量した。

表 7 - ラット、イヌ及びヒトにおける血漿タンパク結合率

動物種	Plerixafor 濃度 (µg/ml)	タンパク結合率 (%) 平均値 ± SE (n = 3)
ラット	1.0	54.3 ± 7.0
	3.0	52.0 ± 5.9
	10.0	33.0 ± 4.7
イヌ	1.0	38.0 ± 8.2
	3.0	46.0 ± 14.2
	10.0	34.0 ± 15.2
ヒト	1.0	53.5 [a]
	3.0	58.0 [a]
	10.0	37.0 [a]

a n = 2 の平均値

表 7 に示すように、plerixafor の血漿タンパクとの結合率は、いずれの動物種においても中等度であり、ラットで 33%～54%、イヌで 34%～46%、ヒトで 37%～58%の範囲であった。

本試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.6]に示した。

4.3 血球への分配

In vitro 試験（GT-249-PK-4[Module 4.2.2.3-4]）において、plerixafor が血球へ分配する可能性を評価した。^{14}C-plerixafor（0.1 及び 1.0 µmol/L）をラット、イヌ及びヒトの全血中で 2 時間インキュベートした後、血球/血漿分配比を求めた。ラット及びイヌの全血中では、plerixafor の明らかな血球への分配は認められなかった。ヒト全血中における血球/血漿分配比は 0.11～0.20 の範囲であった。これらの結果は、plerixafor の血球への分配がわずかであることを示している。

本試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.8A]に示した。

In vivo ラット試験（3167/DrCH 試験[Module 4.2.2.2-2]）において、^{14}C-plerixafor を 12.1 mg/kg 単回皮下投与したときの血漿及び血球中の放射能濃度を定量した。血球中での放射能の最高濃度は 2612 ng-eq/mL であり、血漿中濃度（表 5）と同様に投与後約 1 時間に認められた。投与後 4 時間までの時点では、上記の in vitro 試験と同様に、全血中の放射能のほとんどは血漿コンパートメント中に認められた。投与後 7 時間以降では、血漿中放射能濃度に比べて血球中濃度の方が相対的に高かった（最終採血時点の投与後 144 時間では、血漿中の平均放射能濃度 15 ng-eq/mL に対し、血球中の平均放射能濃度は 165 ng-eq/mL）。

本試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.8B]に示した。

4.4　胎児への移行

ウサギを用いた皮下投与による胚･胎児発生に関する用量設定試験での TK 試験（6045K 試験[Module 4.2.3.5.2-3]）において、人工受精後 6～18 日目に plerixafor を 0.6～6.1 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 日間反復皮下投与し、最終投与後 6 時間における胎児組織内濃度を測定した。0.6（母動物の例数 : n=6）、1.8（n=4）及び 6.1 mg/kg（n=1）における平均胎児組織内濃度は、それぞれ 111.3、509.6 及び 1286.6 ng/g であり、胎児組織／母動物血漿中濃度の比は、それぞれ 0.62、1.97 及び 1.55 であったことから、胎児組織への plerixafor の移行が示唆された（[Module 2.6.6 の 6.4 項]）。

5　代謝（動物種間の比較）

肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 試験、並びにラット及びイヌに皮下及び静脈内投与したときの in vivo 試験により、plerixafor の代謝を評価した。

5.1　In Vitro 代謝

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム並びにラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いて、plerixafor の in vitro での代謝的安定性を評価した。また、ラット、イヌ及びヒト全血中での plerixafor の安定性についても評価した。

肝ミクロソームを用いた代謝的安定性試験（GT-249-PK-1 試験[Module 4.2.2.4-1]）では、plerixafor を 0.1、1.0 及び 10 µmol/L の濃度で肝ミクロソーム及び必要な補因子とともに 60 分間インキュベートし、plerixafor の消失を LC-MS/MS を用いて測定した。その結果、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームのいずれにおいても、検討したすべての濃度で plerixafor は代謝的に安定であることが確認された。このことから、シトクロム P450（CYP）酵素は本薬の代謝に寄与しないと推察された。これらの結果は、マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームを用いて単一のインキュベーション濃度（10 µmol/L）で実施した試験結果（AOM0038 試験[Module 4.2.2.4-2]）とも一致している。

肝細胞を用いた代謝的安定性試験（GT-249-PK-2 試験[Module 4.2.2.4-3]）では、plerixafor を 0.1、1.0 及び 10 µmol/L の濃度でラット、イヌ及びヒトの肝細胞とともに 240 分間インキュベートし、plerixafor の消失を LC-MS/MS を用いて測定した。いずれの種においても、検討したすべての濃度で plerixafor は代謝的に安定であることが確認された。このことから、本薬のクリアランスに肝代謝は寄与しないと推察された。

ラット、イヌ及びヒト全血中での plerixafor の安定性を、0.1 及び 1.0 µmol/L の濃度で 4 時間にわたって評価した（GT-249-PK-3 試験[Module 4.2.2.4-4]）。いずれの種においても、検討したすべての濃度で plerixafor の代謝／分解は認められず安定であった。

本試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.10A]～[表 2.6.5.10D]に示した。

5.2　In Vivo 代謝

開発初期に [redacted] 社によって実施されたラット（9608.0258 試験[Module 4.2.2.2-3]）及びイヌ（9608.0256 試験[Module 4.2.2.2-6]）に ^{14}C-plerixafor を投与した試験において、HPLC 分析により、尿

中に未変化体と異なる溶出位置にピークが認められた。それらのピークは、ラット及びイヌの尿中に排泄された総放射能の約 30～38%を占めており、当初は代謝物によるものと推定された。

その後、これらのラット及びイヌ試験で用いた分析法と同一の分離条件での検討を含めて、ラットにおけるマスバランス試験（[redacted] 7686-108 CMS 81280A 試験）の尿及び血漿試料を詳細に分析した（GT-249-PK-5 試験[Module 4.2.2.4-5]）。尿試料の HPLC パターンは、最初の試験（9608.0258 試験）で得られたものと類似していた。未変化体と異なる溶出位置のピークを分取し、LC-MS 法で分析した結果、これらのピークは plerixafor の Cu^{2+}錯体と同定された。さらに、四重極飛行時間型質量分析計を用いた精密な質量分析により、plerixafor が潜在的なキレート部位であるシクラム環を 2 つ有していることと一致して、Cu^{2+}と plerixafor の組成比が 1：1 及び 2：1 の錯体が認められた。

結論として、ラット及びイヌを用いた試験において、当初は代謝物と推定された未変化体以外のピークは plerixafor の Cu^{2+}錯体であり、ラット及びイヌにおける plerixafor の代謝を裏付ける in vivo データは確認されなかった。

本試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.9]に示した。

6　排泄

^{14}C- plerixafor を皮下及び静脈内投与したときの排泄経路及びマスバランスについて、ラット及びイヌを用いて評価した。

6.1　ラット

雄ラットに ^{14}C-plerixafor を 1 mg/kg 単回皮下投与（9608.0258 試験[Module 4.2.2.2-3]）、12.1 mg/kg 単回皮下投与（3167/DrCH 試験[Module 4.2.2.2-2]）及び 1.2 mg/kg 単回静脈内投与（9608.026 試験[Module 4.2.2.2-4]）、また雌雄のラットに 1.23 mg/kg を単回皮下投与（[redacted] 7686-108 CMS 81280A 試験[Module 4.2.2.3-2]）を行い、排泄及びマスバランスを検討した。尿及び糞中への放射能の累積排泄率及び総回収率を、投与放射能に対する割合（%）として表 8 及び表 9 に示す。

表 8 -雄ラットに ^{14}C-plerixafor を 1 又は 12.1 mg/kg 単回皮下投与及び 1.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の累積排泄率

マトリクス	時間 (h)	投与放射能に対する割合%（平均値± SD、n = 4）		
		1 mg/kg 皮下	12.1 mg/kg 皮下	1.2 mg/kg 静脈内
尿	0-7	ND	ND	61.3 ± 6.7
	0-24	65.9 ± 2.0	57.3 ± 3.4	67.2 ± 7.5
	0-48	67.8 ± 1.9	60.6 ± 3.7	68.8 ± 7.4
	0-72	68.9 ± 1.9	61.1 ± 4.2	69.8 ± 7.2
	0-144	ND	63.5 ± 3.4	ND
	0-168	71.7 ± 2.5	ND	ND
	ケージ洗浄液 168	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.3 *b*	0.5 ± 0.7 *c*
	尿の合計 0-168	72	63.9 ± 3.2 *b*	70.4 ± 6.8 *c*
糞	0-24	2.7 ± 0.5	0.7 ± 0.5	1.2 ± 1.3
	0-48	4.6 ± 0.9	3.6 ± 0.9	3.1 ± 2.7 *a*
	0-72	6.0 ± 1.2	5.0 ± 1.7	4.4 ± 1.4 *a*
	0-144	ND	7.3 ± 3.5	ND
	0-168	8.9 ± 2.1	ND	ND
	腸内容物 168	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.2 *a b*	2.0 ± 1.0 *c*
	糞の合計 0-168	9.1	7.7 ± 3.7 *b*	5.3 ± 1.6 *c*
屍体	168	27.5 ± 1.3	18.1 ± 2.9 *b*	23.8 ± 1.0 *c*
総回収率	0-168	108.5 ± 1.3	89.6 ± 3.6 *b*	99.4 ± 6.3 *c*

マトリクス	時間 (h)	投与放射能に対する割合%（平均値± SD、n = 4）		
		1 mg/kg 皮下	12.1 mg/kg 皮下	1.2 mg/kg 静脈内

a n = 3
b 投与後 144 時間までの回収率
c 投与後 72 時間までの回収率

表 9 -雌雄ラットに ^{14}C-plerixafor を 1.23 mg/kg 単回皮下投与したときの放射能の累積排泄率

マトリクス	時間 (h)	投与放射能に対する割合%（平均値± SD）	
		雄（n = 3）	雌（n =3）
尿	0-8	50.3 ± 3.0	47.9 ± 15.5
	0-24	60.3 ± 4.2	64.3 ± 2.8
	0-48	61.9 ± 5.1	66.6 ± 3.9
	0-72	63.1 ± 5.3	68.1 ± 3.9
	0-96	64.1 ± 5.4	69.2 ± 3.9
	0-120	65.1 ± 5.6	70.2 ± 3.9
	0-144	65.8 ± 5.9	71.0 ± 4.0
	0-168	66.4 ± 6.1	71.8 ± 4.0
糞	0-24	5.51 ± 4.07	3.67 ± 1.05
	0-48	7.30 ± 4.71	5.06 ± 1.81
	0-72	8.46 ± 5.18	6.06 ± 2.41
	0-96	9.32 ± 5.55	6.71 ± 2.66
	0-120	10.0 ± 5.84	7.25 ± 2.81
	0-144	10.7 ± 6.14	7.73 ± 2.83
	0-168	11.3 ± 6.48	8.12 ± 2.76
呼気	0-168	0.25 ± 0.03	0.50 ± 0.05
ケージすすぎ液	0-144	1.68 ± 0.42	2.12 ± 0.45
ケージ洗浄液	168	0.36 ± 0.08	0.31 ± 0.19
ケージ拭取り	168	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.05
屍体	168	19.0 ± 2.5	16.1 ± 1.9
総回収率	0-168	99.0 ± 2.1	99.0 ± 0.5

ラットに ^{14}C-plerixafor を皮下及び静脈内投与したとき、放射能は主として尿中に排泄された。尿中排泄率は、静脈内投与（投与後 72 時間まで）では投与放射能の 70.4%、皮下投与（144 又は 168 時間まで）では 63.9～72%であった。一方、糞中排泄率は、皮下投与では投与放射能の 7.7%～11.3%、静脈内投与では 5.3%を占めた。皮下投与したときの呼気中の放射能は、投与放射能の 1%未満であった。

投与後 168 時間に屍体中に残存していた放射能は、皮下投与では投与放射能の 16.1%～27.5%の間であった。雌雄ラットで放射能の排泄に顕著な差は認められなかった（表 9 ）。

これらの試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.13A]～[表 2.6.5.13D]に示した。

6.2 イヌ

イヌに ^{14}C-plerixafor を 0.25 mg/kg 単回皮下及び単回静脈内投与したときの放射能の排泄及びマスバランスについて検討した（9608.0256 試験[Module 4.2.2.2-6]）。放射能の尿及び糞中への累積排泄率及び総回収率を、投与放射能に対する割合（%）として表 10 に示す。

表 10 -雄イヌに ^{14}C-plerixafor を 0.25 mg/kg 単回皮下及び単回静脈内投与したときの放射能の累積排泄率

マトリクス	時間 (h)	投与放射能に対する割合%（平均値± SD）	
		0.25 mg/kg 皮下（n = 3）	0.25 mg/kg 静脈内（n = 3）
尿	0-24	25.3 ± 22.0	51.9 ± 11.4
	0-48	52.9 (55.9, 49.9) *a*	57.9 ± 10.6
	0-72	58.2 ± 6.5	59.4 ± 10.7
	0-96	65.0 ± 2.9	60.5 ± 11.0
	0-168	67.9 ± 3.6	63.0 ± 11.1
糞	0-24	1.6 ± 2.7	5.6 ± 4.8
	0-48	2.9 ± 2.6	6.4 ± 4.7
	0-72	3.2 ± 2.5	6.9 ± 4.9
	0-96	3.9 ± 2.0	7.0 ± 4.9
	0-168	4.7 ± 2.3	7.3 ± 5.0
総回収率	0-168 *b*	72.6 ± 3.5	70.3 ± 6.2

a n=2 の平均値
b 屍体中の放射能は測定しなかった。

イヌに ^{14}C-plerixafor を皮下及び静脈内投与したとき、放射能は主に尿中に排泄された（表 10 ）。このことは、ラットでの結果（表 8 及び表 9 ）と同様であった。皮下投与後 168 時間までの尿中排泄率は投与放射能の 67.9%であった。一方、糞中排泄率は投与放射能の 4.7%と小さく、ラットにおける結果と一致していた。イヌに皮下投与したとき、投与後 168 時間までの放射能の総回収率は 72.6%であり、投与放射能の 27.4%は体内に残存していたと考えられた。この推定値はラットにおける実測値とほぼ一致している（表 8）。

本試験の結果を Module 2.6.5 の[表 2.6.5.13E]に示した。

7　薬物動態学的薬物相互作用

該当せず。

8　その他の薬物動態試験

該当せず。

9　考察及び結論

Plerixafor を動物に皮下投与したときの PK 試験（AOM0069 試験、AOM0073 試験及び AOM0074 試験）で得られた PK パラメータの要約を、臨床試験（AMD3100-1002 試験[Module 5.3.3.1-2]）における値とともに表 11 に示す。

Plerixafor を単回皮下投与したときの血漿中動態の特徴はマウス、ラット、イヌ及びヒトで類似しており（3項及び表 11）、検討したすべての動物種及びヒトで plerixafor の CL/F は低く、V_z/F は中等度であった。$t_{1/2}$ は、マウスで 0.75 時間、ラットで 0.90～1.16 時間、イヌで 1.58 時間、ヒトで 4.83 時間であり、これらの値の関係はアニマルスケーリング（アロメトリーに基づく体重との関係）と一致していた。また、検討したいずれの動物種においても、皮下投与したときの plerixafor の吸収は速やかかつほぼ完全であった。ラット及びヒト（[Module 2.7.2 の 3.1.5 項]）に皮下投与したときの plerixafor の曝露量は検討した範囲内で用量に比例した。ラット及びイヌに 4 週間反復投与したときの TK 試験においても、全体として C_{max} 及び AUC 値の用量比例性が示され、また 1 日 2 回投与の 4 週間反復投与試験において明らかな性差は認められなかった（[Module 2.6.6 の 9.3.3 項]）。また、ラットに 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したとき、血漿中に plerixafor の顕著な蓄積は認められなかった。

表 11 - マウス、ラット、イヌ及びヒトに plerixafor を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータの要約

パラメータ	マウス	ラット	イヌ	ヒト
試験番号	AOM0069	AOM0073	AOM0074	AMD3100-1002
Dose (mg/kg)	5	1	0.25	0.24
C_{max} (ng-eq/mL)	10,951	1550	568	847
C_{max}/D (ng-eq/mL) [a]	2190	1550	2272	3529
t_{max} (h)	0.25	0.5	0.5	0.5
t_{last} (h)	6	7	10	24
$t_{1/2}$ (h)	0.75	0.90	1.58	4.83
AUC_{0-t} (ng-eq•h/mL)	8823	2720	1738	3817
AUC_{0-t}/D (ng-eq•h/mL) [a]	1765	2720	6952	15905
V_z/F (mL/kg)	612	477	322	432
CL/F(mL/h/kg)	564	365	141	62

a　用量で標準化した曝露量パラメータ

ラットを用いた組織分布試験において、^{14}C-plerixafor を単回皮下投与したとき、放射能は脳、筋肉、膵臓、腎周囲脂肪組織、唾液腺、脊髄及び精巣を除き、検討したほとんどの組織に速やかに分布した。多くの組織で放射能濃度は投与後 4～24 時間までに低下した。脾臓、肝臓及び腎臓では皮下投与後 144 時間においても放射能が持続的に認められた。ラット及びイヌでは、皮下投与後 168 時間に投与放射能の最大 30%が体内に残存していた。ラットに ^{14}C-plerixafor を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したとき、一部の組織（腎臓、肝臓、軟骨、骨髄及び脾臓）に放射能の蓄積が認められた。Plerixafor の標的分子であるケモカイン受容体 CXCR4 は、骨髄中の造血細胞をはじめ腎臓、肝臓、軟骨、脾臓を含む広範囲の組織に発現し、またそのリガンドである SDF-1 も骨髄のほか腎臓、肝臓、脾臓を含む種々の組織に発現していることから(1)(2)(3)、骨髄やこれらの組織における ^{14}C-plerixafor の残存は、plerixafor の薬理作用（[Module 2.6.2 の 6 項]）と関連していることが考えられる(4)。すなわち、これらの CXCR4 発現組織への plerixafor の移行、及び plerixafor が移行した造血細胞の SDF-1 発現組織への移動（ホーミング又はトラフィッキング）を反映している可能性が推察される。なお、plerixafor の非臨床薬理及び毒性試験において、骨髄への造血細胞生着（[Module 2.6.2 の 6 項]）や肝臓及び脾臓（[Module 2.6.6 の 9 項]）での造血が見られ、これらの組織への造血細胞の移動が示唆されている。

ラット、イヌ及びヒトにおける plerixafor の血漿タンパク結合率は中等度（33～58%）であった。In vitro 試験の結果、plerixafor のラット、イヌ及びヒトの血球への分配はわずかであった。In vivo ラット試験において投与後の時間とともに血球への plerixafor 分配比の上昇が見られたが、これは plerixafor の薬理作用によって循環血中に動員された造血細胞上の CXCR4 と plerixafor との結合を反映していることが推測される。

妊娠ウサギを用いた TK 試験において、人工受精後 6～18 日目に 1 日 1 回反復皮下投与したとき、胎児組織 への plerixafor の移行が認められた（[Module 2.6.6 の 6.4 項]）。

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム並びにラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いた in vitro 代謝試験において、plerixafor は代謝的安定性が高く、肝臓で代謝されないことが示された。さらに、plerixafor はラット、イヌ及びヒト全血中でも安定であることが確認された。ラット及びイヌを用いた ^{14}C-plerixafor の in vivo 試験において、血漿中及び尿中に plerixafor の Cu^{2+}錯体の存在が確認された。Plerixafor は潜在的なキレート部位であるシクラム環を 2 つ有しており、このことと一致して Cu^{2+} と plerixafor の組成比が 1：1 及び 2：1 の錯体が認められた。In vitro 及び in vivo 試験から導かれる全般的結論として、plerixafor の代謝を裏付けるデータは確認されなかった。

ラット及びイヌにおける主要な消失経路は腎排泄であった。ラット及びイヌに ^{14}C-plerixafor を皮下及び静脈内投与したとき、放射能の大部分（投与放射能の 63%～72%）が 168 時間以内に尿中に排泄された。両動物種における糞中への排泄率は投与放射能の 12%未満であった。胆汁中排泄試験は実施

していないが、plerixafor を投与したときの糞中排泄率が低かったことから、胆汁中排泄の寄与は小さいと考えられた。

Plerixafor の動物における乳汁中排泄試験は実施していないが、Hendrix ら(5)は健康被験者に plerixafor を 80 又は 160 µg/kg 経口投与したとき、明らかな plerixafor の吸収は見られず血漿中濃度が検出されなかったことを報告している。このことから、もし乳汁へ plerixafor が移行したとしても、母乳の経口摂取によって乳児が薬物に曝露される可能性は低いと考えられる。

10　図表

図表は本文中に含めた。

附表 1

附表 2

参 考 文 献

1. Murdoch C. CXCR4: chemokine receptor extraordinaire. Immunol Rev. 2000; 177: 175-84.
2. Silvestri T, Meliconi R, Pulsatelli L, Dolzani P, Zizzi F, Frizziero L, et al. Down-modulation of chemokine receptor cartilage expression in inflammatory arthritis. Rheumatology 2003; 42: 14-8.
3. Nagasawa T, Tachibana K, Kishimoto T. A novel CXC chemokine PBSF/SDF-1 and its receptor CXCR4: their functions in development, hematopoiesis and HIV infection. Semin Immunol. 1998; 10: 179-85.
4. Jacobson O, Weiss ID, Szajek L, Farber JM, Kiesewetter DO. 64Cu-AMD3100--a novel imaging agent for targeting chemokine receptor CXCR4. Bioorg Med Chem. 2009; 17(4): 1486-93.
5. Hendrix CW, Flexner C, MacFarland RT, Giandomenico C, Fuchs EJ, Redpath E, et al. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44(6): 1667-73.

サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.5 薬物動態試験概要表

Total number of pages: 48

目　　次

略号と用語の定義 4

1　薬物動態試験－一覧表 6

2　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験 8

3　薬物動態試験－単回投与後の吸収 9

4　薬物動態試験－反復投与後の吸収 11

5　薬物動態試験－分布 13

6　薬物動態試験－タンパク結合 29

7　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験 30

8　薬物動態試験－その他の分布試験 31

9　薬物動態試験－In Vivo における代謝 33

10　薬物動態試験－In Vitro における代謝 34

11　薬物動態試験－推定代謝経路 38

12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害 39

13　薬物動態試験－累積排泄 40

14　薬物動態試験－胆汁中排泄 46

15　薬物動態試験－薬物相互作用 47

16　薬物動態試験－その他 48

図 表 目 次

表 2.6.5.1　薬物動態試験一覧表 6
表 2.6.5.2　血漿中 plerixafor 濃度分析法の要約 8
表 2.6.5.3　マウス、ラット、イヌ及びヒト－単回投与したときの薬物動態試験 9
表 2.6.5.4　ラット－反復投与したときの薬物動態試験 11
表 2.6.5.5A　ラット－12.1 mg/kg 単回皮下投与したときの組織分布試験 13
表 2.6.5.5B　ラット－0.9 mg/kg 単回皮下投与したときの組織分布試験 16
表 2.6.5.5C　ラット－1 mg/kg 反復皮下投与したときの組織分布試験 19
表 2.6.5.5D　ラット－1.2 mg/kg 単回静脈内投与したときの組織分布試験 22
表 2.6.5.5E　有色ラット－1.23 mg/kg 単回皮下投与したときの組織分布試験 24
表 2.6.5.6　ラット、イヌ及びヒト－血漿タンパク結合（in vitro） 29
表 2.6.5.8A　ラット、イヌ及びヒト－血球への分配（in vitro） 31
表 2.6.5.8B　ラット－血球への分配（in vivo） 32
表 2.6.5.9　ラット－In Vivo における代謝 33
表 2.6.5.10A　マウス、ラット、イヌ及びヒト－In Vitro における代謝（肝ミクロソーム） 34
表 2.6.5.10B　ラット、イヌ及びヒト－In Vitro における代謝（肝ミクロソーム） 35
表 2.6.5.10C　ラット、イヌ及びヒト－In Vitro における代謝（肝細胞） 36
表 2.6.5.10D　ラット、イヌ及びヒト－In Vitro における代謝（全血） 37
表 2.6.5.13A　ラット－12.1 mg/kg 単回皮下投与したときの累積排泄 40
表 2.6.5.13B　ラット－1 mg/kg 単回及び反復皮下投与したときの累積排泄 41
表 2.6.5.13C　ラット－1.2 mg/kg 単回静脈内投与したときの累積排泄 42
表 2.6.5.13D　雌雄ラット－1.23 mg/kg 単回皮下投与したときの累積排泄 43
表 2.6.5.13E　イヌ－0.25 mg/kg 単回静脈内及び皮下投与したときの累積排泄 45

略号と用語の定義

略語	定義
AUC_{inf}	The area under the plasma concentration versus time curve, from time 0 to infinity（投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-t}	The area under the plasma concentration versus time curve, from time 0 to the time of the last plasma concentration above the LLOQ（投与後 0 時間から LLOQ を超える血漿中濃度が観測された最終測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-x}	The area under the plasma concentration versus time curve, from time 0 to time x in hours（投与後 0 時間から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
CL	Plasma clearance（血漿クリアランス）
CL/F	Apparent clearance（見かけの血漿クリアランス）
C_{max}	Maximal concentration in plasma（最高血漿中濃度）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
IV	Intravenous（静脈内）
LC-ECD	High performance liquid chromatography with electrochemical detection（高速液体クロマトグラフィー/電気化学検出法）
LC-LSC	High performance liquid chromatography with liquid scintillation counting（高速液体クロマトグラフィー/液体シンチレーション計測法）
LC-MS	High performance liquid chromatography with mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/質量分析法）
LC-MS/MS	High performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法）
LC-RID	High performance liquid chromatography with radioisotope reverse isotope dilution（高速液体クロマトグラフィー/逆同位体希釈法）
LC-UV	High performance liquid chromatography with ultraviolet（高速液体クロマトグラフィー/紫外検出法）
LSC	Liquid Scintillation Counting（液体シンチレーション計測法）
LLOQ	Lower limit of quantitation（定量下限）
NA	Not applicable（該当せず）
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate／ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
ND	Not determined（測定せず）
PK	Parmacokinetic（薬物動態）
QWBA	Quantitative whole body autoradiography（定量的全身オートラジオグラフィー）
SC	Subcutaneous（皮下）

略語	定義
SE	Standard error of the mean（平均値の標準誤差）
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
TK	Toxicokinetics（トキシコキネティクス）
t_{last}	Time of last plasma concentration above the LLOQ（LLOQ を超える血漿中濃度が観測された最終測定時間）
t_{max}	Time of the maximal concentration in plasma（最高血漿中濃度到達時間）
V_z	Volume of distribution（分布容積）
V_z/F	Apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

1　薬物動態試験一覧表

表 2.6.5.1　薬物動態試験一覧表

Study Type	Route	Species (Strain)	Study No. [Reference No.]	Drug Form [a] (Solution)	Sponsor	Testing Facility
Absorption	SC	Mouse (Swiss Webster)	AOM0069 [Module4.2.2.2-1]	Plerixafor free base	AnorMED Inc.	[redacted] Canada
Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion	SC	Rat (HanIbm:WIST)	3167/DrCH [Module 4.2.2.2-2]	^{14}C-Plerixafor octahydro-chloride dihydrate	[redacted]	[redacted] Switzerland
Absorption, Metabolism, Excretion	SC	Rat (HanIbm:WIST)	9608.0258 [Module 4.2.2.2-3]	^{14}C-Plerixafor octahydro-chloride dihydrate	[redacted]	[redacted] Switzerland
Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion	IV	Rat (HanIbm:WIST)	9608.026 [Module 4.2.2.2-4]	^{14}C-Plerixafor octahydro-chloride dihydrate	[redacted]	[redacted] Switzerland
Absorption, Metabolism, Excretion	SC IV	Rat (HanIbm:WIST)	AOM0073 [b] [Module 4.2.2.2-5]	^{14}C-Plerixafor octahydro-chloride dihydrate	AnorMED Inc.	AnorMED Inc., Langley, BC Canada
Absorption, Metabolism, Excretion	SC IV	Dog (Beagle)	9608.0256 [Module 4.2.2.2-6]	^{14}C-Plerixafor octahydro-chloride dihydrate	[redacted]	[redacted] Switzerland
Absorption, Metabolism, Excretion	SC IV	Dog (Beagle)	AOM0074 [c] [Module 4.2.2.2-7]	^{14}C-Plerixafor octahydro-chloride dihydrate	AnorMED Inc.	AnorMED Inc., Langley, BC Canada
Distribution	SC	Rat (HanIbm:WIST)	9608.0251 [Module 4.2.2.3-1]	^{14}C-Plerixafor octahydro-chloride dihydrate	[redacted]	[redacted] Switzerland

2.6.5 薬物動態試験概要表
plerixafor

Study Type	Route	Species (Strain)	Study No. [Reference No.]	Drug Form [a] (Solution)	Sponsor	Testing Facility
Distribution, Excretion	SC	Rat (HsdRccHan:WIST, HsdBlu:LE)	[redacted] 7686-108 CMS 81280A [Module 4.2.2.3-2]	^{14}C-Plerixafor free base	AnorMED Inc.	[redacted] USA
Distribution	In vitro	Rat, Dog, Human	AOM0036 [Module 4.2.2.3-3]	Plerixafor free base	AnorMED Inc.	AnorMED Inc., Langley, BC Canada
Distribution	In vitro	Rat (CD), Dog (Beagle), Human	GT-249-PK-4 [Module 4.2.2.3-4]	^{14}C-Plerixafor free base	Genzyme	Genzyme Waltham, MA USA
Distribution	SC	Pregnant rabbit (NZW)	6045K [Module 4.2.3.5.2-3]	Plerixafor octahydro-chloride dihydrate	[redacted]	[redacted] Switzerland
Metabolism	In vitro	Rat (SD), Dog (Beagle), Human	GT-249-PK-1 [Module 4.2.2.4-1]	Plerixafor free base	Genzyme	Genzyme Waltham, MA USA
Metabolism	In vitro	Mouse, Rat, Dog, Human	AOM0038 [Module 4.2.2.4-2]	Plerixafor free base	AnorMED Inc.	AnorMED Inc., Langley, BC Canada
Metabolism	In vitro	Rat (SD), Dog (Beagle), Human	GT-249-PK-2 [Module 4.2.2.4-3]	Plerixafor free base	Genzyme	Genzyme Waltham, MA USA
Metabolism	In vitro	Rat (CD), Dog (Beagle), Human	GT-249-PK-3 [Module 4.2.2.4-4]	Plerixafor free base	Genzyme	Genzyme Waltham, MA USA
Metabolism	SC	Rat (Wistar Han, Long Evance)	GT-249-PK-5 [Module 4.2.2.4-5]	^{14}C-Plerixafor free base	Genzyme	Genzyme Waltham, MA USA

a 各 PK 試験報告書中では以下の被験薬物名又は開発コードが用いられている。
- Plerixafor （又は AMD3100）遊離塩基： [redacted] SID-791 又は [redacted] 282-791)
- Plerixafor 八塩酸塩・ニ水和物： [redacted] SID-791-ch 又は [redacted] 282-791-ch

b 当初 [redacted] 社でラットを用いて実施された 3167/DrCH 試験、9608.0258 試験及び 9608.026 試験で得られた平均血漿中濃度データを用い、ノンコンパートメント法による薬物動態解析を行った。

c 当初 [redacted] 社でイヌを用いて実施された 9608.0256 試験で得られた平均血漿中濃度データを用い、ノンコンパートメント法による薬物動態解析を行った。

2　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2　血漿中 plerixafor 濃度分析法の要約

Species	Assay Method	Analyte	LLOQ	Study No. [Reference No.]
Mouse	LC-MS	Plerixafor	5 ng/mL [a]	AOM0069 [Module 4.2.2.2-1]
Rat	LC-ECD	Plerixafor	6~50 ng/mL	993593/MRG [Module 4.2.2.1-1] 189DFR-tk [Module 4.2.3.2-3] 428R-tk [Module 4.2.3.2-5] 432R [Module 4.2.3.2-6]
	LC-MS/MS	Plerixafor	1~10 ng/mL	FER0501 [Module 4.2.3.5.1-1] [redacted] 900519 [Module 4.2.3.5.2-2]
	LC-RID	^{14}C-plerixafor	5~6.5 ng-eq/mL	282-791 [Module 4.2.2.1-2] 9608.0258 [Module 4.2.2.2-3]
	LC-LSC	^{14}C-plerixafor	ca.10~100 ng-eq/mL [b]	3167/DrCH [Module 4.2.2.2-2] 9608.026 [Module 4.2.2.2-4]
Dog	LC-ECD	Plerixafor	7~22 ng/mL	993596/NGM [Module 4.2.2.1-3] 189DFD-tk [Module 4.2.3.2-8] [redacted]/SPM028/0891-tk [Module 4.2.3.2-10]
	LC-RID	^{14}C-plerixafor	6~6.5 ng-eq/mL	282-791 [Module 4.2.2.1-2] 9608.0256 [Module 4.2.2.2-6]
Rabbit	LC-ECD	Plerixafor	30 ng/mL	6045K 試験 [Module 4.2.3.5.2-3]

a　検量線下限値

b　9608.026 試験における検出下限

本概要表中では、濃度はすべて遊離塩基当量に換算して表示した。

3　薬物動態試験－単回投与後の吸収

表 2.6.5.3　マウス、ラット、イヌ及びヒト－単回投与したときの薬物動態試験

Species	**Mouse**	**Rat** [a]					**Dog** [a]				**Human**
Study No. [Reference No.]	AOM0069 [Module 4.2.2.2-1]	3167/DrCH [Module 4.2.2.2-2] AOM0073 [Module 4.2.2.2-5]		9608.0258 [Module 4.2.2.2-3] AOM0073 [Module 4.2.2.2-5]		9608.026 [Module 4.2.2.2-4] AOM0073 [Module 4.2.2.2-5]	9608.0256 [Module 4.2.2.2-6] AOM0074 [Module 4.2.2.2-7]				AMD3100-1002 [Module 5.3.3.1-2]
Animal/ Subject No., Gender (M/F)	2M	4M		4M		4M	3M		3M		3M, 2F
Feeding Condition	Fasted	Fasted		Fasted		Fasted	Fasted		Fasted		Fed
Drug Form /Vehicle	Plerixafor /Aqueous solution (pH 6.8)	^{14}C-plerixafor octahydrochloride dihydrate /Aqueous solution (pH 7.5)		^{14}C-plerixafor octahydrochloride dihydrate /Phosphate solution (pH 7.4)		^{14}C-plerixafor octahydro-chloride dihydrate /Aqueous solution	^{14}C-plerixafor octahydrochloride dihydrate /PBS (pH 7.4)		^{14}C-plerixafor octahydrochloride dihydrate /PBS (pH 7.4)		Plerixafor /Aqueous solution (pH 6.0-7.5)
Route	SC	SC		SC		IV	SC		IV		SC
Dose (mg/kg) [b]	5 (Single dose)	12.1 (Single dose)		1 (Single dose)		1.2 (Single dose)	0.25 (Single dose)		0.25 (Single dose)		0.24 (Single dose)
Sample	Plasma	Plasma		Plasma		Plasma	Plasma		Plasma		Plasma
Analyte	Plerixafor	Radioactivity	Plerixafor	Radioactivity	Plerixafor	Radioactivity	Radioactivity	Plerixafor	Radioactivity	Plerixafor	Plerixafor
Assay	LC-MS	LSC	LC-LSC	LSC	LC-RID	LSC	LSC	LC-RID	LSC	LC-RID	LC-ECD
C_{max} (ng-eq/mL)	10951 [c]	15403	14125	1513	1550	2658	525	568	1057	1142	847 [c]

2.6.5 薬物動態試験概要表
plerixafor

Species	Mouse	Rat [a]					Dog [a]				Human
t_{max} (h)	0.25	1	1	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.08	0.08	0.5 [d]
t_{last} (h)	6	144	24	168	7	72	168	10	168	10	24
$t_{1/2}$ (h)	0.75	1.22	1.16	0.99	0.90	0.97	1.93	1.58	1.74	1.56	4.83
AUC_{0-7} (ng-eq•h/mL)	8823 [c e]	39020	35095	2681	2720	3095	1587	1652	1598	1645	NA
AUC_{0-24} (ng-eq•h/mL)	NA	43950	38903	2895	NA	3282	1849	NA	1792	NA	NA
AUC_{0-t} (ng-eq•h/mL)	8823 [c]	47346	38903	3444	2720	3462	2179	1738	2061	1710	3817 [c]
AUC_{inf} (ng-eq•h/mL)	8858 [c]	47373	38970	3447	2736	3466	2184	1773	2065	1735	3901 [c]
V_z/F (mL/kg) [f]	612	450	521	412	477	483	318	322	303	324	432
CL/F (mL/h/kg) [f]	564	255	310	290	365	346	114	141	121	144	62

a PK パラメータは、平均血漿中濃度データを用い、ノンコンパートメント法で算出した。

b 用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

c 単位は ng/mL(C_{max})又は ng•h/mL (AUC)

d 中央値

e AUC_{0-6}

f 静脈内投与においては V_z 又は CL

NA: 該当せず

4　薬物動態試験－反復投与後の吸収

表 2.6.5.4　ラット－反復投与したときの薬物動態試験

Species	**Rat** [a]	
Study No. [Reference No.]	9608.0258 [Module 4.2.2.2-3], AOM0073 [Module 4.2.2.2-5]	
Animal No., Gender (M/F)	4M	
Feeding Condition	Fed	
Drug Form /Vehicle	^{14}C-plerixafor octahydrochloride dihydrate/Phosphate solution (pH 7.4)	
Route	SC	
Dose (mg/kg) [b]	1 (Repeated dose: 7 days once daily)	
Sample	Plasma collected after the last dose	
Analyte	Radioactivity	Plerixafor
Assay	LSC	LC-RID
C_{max} (ng-eq/mL)	1526	1583
t_{max} (h)	0.5	0.5
t_{last} (h)	168	55
$t_{1/2}$ (h)	1.31	0.96
AUC_{0-7} (ng-eq•h/mL)	2889	2728
AUC_{0-24} (ng-eq•h/mL)	3667	2938
AUC_{0-t} (ng-eq•h/mL)	7140	3116
AUC_{inf} (ng-eq•h/mL)	7166	3124
V_z/F (mL/kg) [c]	515	471

2.6.5 薬物動態試験概要表
plerixafor

Species	Rat [a]	
CL/F (mL/h/kg) [d]	273	340

a PK パラメータは、平均血漿中濃度データを用い、ノンコンパートメント法で算出した。

b 用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

c V_Z/F は式[(CL/F]/λ] により算出（$\lambda=0.693/t_{1/2}$）

d CL/F は式[Dose/AUC_{0-24}] により算出した。

5　薬物動態試験－分布

表 2.6.5.5A　ラット－12.1 mg/kg 単回皮下投与したときの組織分布試験

Report Title: [redacted] 282-791: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Single 20 mg/kg Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] 282-791-ch in Rat					Study No. 3167/DrCH [Module 4.2.2.2-2]	
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)			Animal No., Gender (M/F): 6M (1 animal per time point)			
Feeding condition: Fasted			Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Aqueous solution (pH 7.5)			
Route: SC			Dose (mg/kg) [a]: 12.1 (Single dose)		Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 24.4 µCi/mg			Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 72, 144 h			
Concentration (ng-eq/g)						
Sampling time (h)	**0.5**	**2**	**4**	**24**	**72**	**144**
Adrenals	2761	2950	981	3589	1607	994
Blood	7379	7972	2129	413	181	116
Blood vessel wall	13098	18428	5363	2143	1246	4305
Bone	4332	6349	2770	3727	1472	1834
Bone marrow	1380	4576	2968	3136	2715	2793
Brain	489	809	632	675	469	311
Brown Fat	3637	ND	2309	1114	2576	3504
Cartilage	24069	26245	24202	5174	3510	3936
Epididymis	1858	1602	2331	580	297	258
Hairs	4826	7579	3255	1428	544	468
Heart	5490	4733	3441	1421	1534	755
Intestinal wall	4856	6074	4130	1828	973	973

Report Title: [redacted] 282-791: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Single 20 mg/kg Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] 282-791-ch in Rat					Study No. 3167/DrCH [Module 4.2.2.2-2]	
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)			Animal No., Gender (M/F): 6M (1 animal per time point)			
Feeding condition: Fasted			Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Aqueous solution (pH 7.5)			
Route: SC			Dose (mg/kg) [a]: 12.1 (Single dose)		Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 24.4 µCi/mg			Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 72, 144 h			
Concentration (ng-eq/g)						
Sampling time (h)	**0.5**	**2**	**4**	**24**	**72**	**144**
Lacrymal gland	2639	3577	2317	1014	1807	1133
Liver	8914	27180	30599	28386	27083	28748
Lung	7353	8063	3932	2039	1904	1331
Muscle	835	1266	938	743	544	468
Ocular membranes	5048	6487	14446	ND	2695	2902
Pancreas	2227	3736	1996	1601	1013	2001
Pituitary	2063	3365	1881	2694	1406	1456
Renal cortex	22252	≥ 31000 [b]	≥ 31000 [b]	≥ 31000 [b]	≥ 31000 [b]	≥ 31000 [b]
Renal fat	770	2690	1260	1006	1063	838
Renal medulla	21568	30238	29722	27284	22992	7889
Salivary gland	2831	2943	2105	1278	956	906
Skin	4932	5902	2922	1562	544	468
Spinal chord	635	637	683	314	802	614
Spleen	4839	8130	8321	11508	13156	16763
Stomach wall	10755	13931	6001	5351	1574	1548
Testes	529	864	877	716	219	194
Thymus	2813	4336	2566	3011	1214	1945
Thyroid	3780	3362	2719	1541	1284	1323

2.6.5 薬物動態試験概要表

plerixafor

Report Title: [redacted] 282-791: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Single 20 mg/kg Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] 282-791-ch in Rat					Study No. 3167/DrCH [Module 4.2.2.2-2]	
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)			Animal No., Gender (M/F): 6M (1 animal per time point)			
Feeding condition: Fasted			Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Aqueous solution (pH 7.5)			
Route: SC			Dose (mg/kg) [a]: 12.1 (Single dose)		Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 24.4 µCi/mg			Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 72, 144 h			
Concentration (ng-eq/g)						
Sampling time (h)	**0.5**	**2**	**4**	**24**	**72**	**144**
Tongue	4290	2679	3222	2353	1145	1203

a 用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

b 放射能定量上限を超えた値

ND: 測定せず

表 2.6.5.5B　ラット－0.9 mg/kg 単回皮下投与したときの組織分布試験

Report Title: [redacted] SID 791 ([redacted] 282-791): Whole-body Autoradiography in Rats Following Single and Multiple Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] SID 791-ch										Study No. 9608.0251 [Module 4.2.2.3-1]			
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)						Animal No., Gender (M/F): 7M, 7F (1 animal per time point)							
Feeding condition: Fasted						Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Phosphate solution (pH 7.4)							
Route: SC						Dose (mg/kg) [a]: 0.9 (Single dose)							
Radionuclide: ^{14}C			Specific Activity: 64.4 µCi/mg					Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 72, 168, 336 h					
Concentration (ng-eq/g) [b]													
Sampling time (h)	0.5		2		4		24		72		168		336	
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Adrenals	1224	567	1474	266	1266	128	511	< 110	259	< 110	411	< 110	< 110	< 110
Blood	1766	378	663	238	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Bone marrow	466	227	1078	292	1231	432	1388	614	1053	989	1278	1002	525	1265
Brain	295	< 110	367	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Brown fat	557	< 110	410	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Cartilage	8827	3993	13261	8171	8674	10214	6763	2465	419	2040	823	642	348	1244
Epididymis	705	NA	422	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110	NA
Hairs	2384	530	968	391	599	208	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Heart	1153	< 110	576	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Intestinal wall	1230	242	849	244	634	< 110	172	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Lacrymal gland	980	< 110	648	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Liver	2335	964	4160	2993	4836	4476	3695	4028	3725	4213	3996	2925	2218	2496
Lung	1937	489	933	399	706	293	349	157	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Muscle	650	< 110	341	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110

Report Title: [redacted] SID 791 ([redacted] 282-791): Whole-body Autoradiography in Rats Following Single and Multiple Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] SID 791-ch														Study No. 9608.0251 [Module 4.2.2.3-1]
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)											Animal No., Gender (M/F): 7M, 7F (1 animal per time point)			
Feeding condition: Fasted											Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Phosphate solution (pH 7.4)			
Route: SC											Dose (mg/kg) [a]: 0.9 (Single dose)			
Radionuclide: ^{14}C				Specific Activity: 64.4 µCi/mg							Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 72, 168, 336 h			
Concentration (ng-eq/g) [b]														
Sampling time (h)	0.5		2		4		24		72		168		336	
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Ocular membranes	2617	956	1657	903	342	ND	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Ovary	NA	603	NA	383	NA	133	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110
Pancreas	766	ND	481	ND	< 110	ND	< 110	ND	< 110	ND	< 110	ND	< 110	ND
Pelvis	12608	2577	2380	3284	1251	1229	289	730	< 110	157	< 110	227	< 110	241
Renal cortex	7730	5253	7714	7999	8426	7497	6948	6027	4500	5783	4032	3393	2484	3441
Renal fat	440	< 110	555	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Renal medulla	5057	2853	5625	5304	5116	4801	2654	2587	997	2448	699	1215	472	1169
Salivary gland	915	238	513	228	442	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Skin	1370	395	778	344	443	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Spleen	1649	362	2381	896	2307	1527	3004	2885	1992	2627	2516	1770	1616	1917
Stomach wall	2137	706	1000	170	383	< 110	191	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Testes	554	NA	266	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110	NA
Thymus	816	< 110	558	< 110	421	< 110	166	176	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Thyroid	854	441	341	573	272	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110	< 110
Uterus	NA	673	NA	590	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110	NA	< 110

2.6.5 薬物動態試験概要表

plerixafor

Report Title: [redacted] SID 791 ([redacted] 282-791): Whole-body Autoradiography in Rats Following Single and Multiple Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] SID 791-ch															Study No. 9608.0251 [Module 4.2.2.3-1]
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)									Animal No., Gender (M/F): 7M, 7F (1 animal per time point)						
Feeding condition: Fasted									Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Phosphate solution (pH 7.4)						
Route: SC									Dose (mg/kg) [a]: 0.9 (Single dose)						
Radionuclide: ^{14}C				Specific Activity: 64.4 µCi/mg					Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 72, 168, 336 h						
Concentration (ng-eq/g) [b]															
Sampling time (h)	0.5		2		4		24		72		168		336		
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	

a 用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

b LLOQ：110 ng-eq/g

NA: 該当せず、ND: 測定せず

表 2.6.5.5C　ラット－1 mg/kg 反復皮下投与したときの組織分布試験

Report Title: [redacted] SID 791 ([redacted] 282-791): Whole-body Autoradiography in Rats Following Single and Multiple Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] SID 791-ch												Study No. 9608.0251 [Module 4.2.2.3-1]	
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)						Animal No., Gender (M/F): 7M, 7F (1 animal per time point)							
Feeding condition: Fed						Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Phosphate solution (pH 7.4)							
Route: SC						Dose (mg/kg) [a]: 1 (Repeated dose: 7 days once daily)							
Radionuclide: ^{14}C			Specific Activity: 64.4 µCi/mg				Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 72, 168, 336 h after the last dose						
Concentration (ng-eq/g) [b]													
Sampling time (h)	0.5		2		4		24		72		168		336	
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Adrenals	2539	3028	2487	2354	1592	2140	1474	1857	1809	2460	1566	1529	1662	1392
Blood	1575	1628	634	365	312	294	197	213	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79
Bone marrow	5602	5784	5622	7293	6302	5938	4670	4856	8719	4420	3687	3617	5226	4304
Brain	169	< 79	212	< 79	119	< 79	118	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79
Brown fat	766	< 79	692	< 79	455	< 79	255	< 79	255	< 79	272	< 79	230	< 79
Cartilage	21528	23817	19941	27498	17165	23983	9961	15195	4987	4552	2628	3531	3481	2923
Epididymis	< 79	NA	672	NA	265	NA	< 79	NA	< 79	NA	< 79	NA	< 79	NA
Hairs	2545	1478	1399	819	804	490	434	355	195	286	89	217	80	< 79
Heart	1069	1090	848	355	613	489	406	337	227	205	192	276	< 79	102
Intestinal wall	1724	1952	1224	956	1113	1169	679	306	711	648	488	562	195	200
Lacrymal gland	474	< 79	440	< 79	325	< 79	312	< 79	269	< 79	ND	< 79	214	< 79
Liver	20247	21531	23272	23714	27227	21244	20122	20764	21806	24737	18424	19771	12640	5284
Lung	2582	3012	2444	1547	1416	2199	1462	1449	1003	1153	389	641	314	274
Muscle	478	220	425	133	303	294	285	126	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79

Report Title: [redacted] SID 791 ([redacted] 282-791): Whole-body Autoradiography in Rats Following Single and Multiple Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] SID 791-ch													Study No. 9608.0251 [Module 4.2.2.3-1]	
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)							Animal No., Gender (M/F): 7M, 7F (1 animal per time point)							
Feeding condition: Fed							Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Phosphate solution (pH 7.4)							
Route: SC							Dose (mg/kg) [a]: 1 (Repeated dose: 7 days once daily)							
Radionuclide: ^{14}C			Specific Activity: 64.4 µCi/mg				Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 72, 168, 336 h after the last dose							
Concentration (ng-eq/g) [b]														
Sampling time (h)	**0.5**		**2**		**4**		**24**		**72**		**168**		**336**	
Gender	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Ocular membranes	1132	705	1322	831	833	659	709	895	659	306	566	377	448	213
Ovary	NA	2594	NA	1392	NA	1666	NA	1072	NA	838	NA	718	NA	1277
Pancreas	949	958	904	801	564	733	464	354	289	280	241	290	121	246
Pelvis	6963	ND	3915	ND	2012	ND	1515	ND	1273	ND	1193	ND	1036	ND
Renal cortex	32292	53275	34707	93135	29797	45604	27070	42125	24866	31402	12076	29861	12083	6179
Renal fat	249	886	< 79	401	< 79	318	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79	< 79
Renal medulla	14905	21343	15573	18783	20221	17940	15330	16170	13094	12989	5933	11360	6430	3130
Salivary gland	1283	1770	861	959	798	886	757	838	889	579	381	619	221	297
Skin	2980	1437	745	858	701	1086	416	336	223	409	94	186	< 79	< 79
Spleen	10687	13276	12096	14213	12193	15203	11131	13807	16816	14723	13753	12904	7130	4016
Stomach wall	2081	1427	1561	892	816	1049	840	835	254	498	261	305	< 79	181
Testes	< 79	NA	401	NA	276	NA	< 79	NA	< 79	NA	< 79	NA	< 79	NA
Thymus	1380	2001	1488	1272	1690	1570	1270	1424	1328	1636	1332	1374	354	285
Thyroid	1207	997	ND	1173	1016	1129	367	629	662	848	428	567	96	90
Uterus	NA	2762	NA	1457	NA	2305	NA	873	NA	818	NA	792	NA	666

2.6.5 薬物動態試験概要表

plerixafor

Report Title: [redacted] SID 791 ([redacted] 282-791): Whole-body Autoradiography in Rats Following Single and Multiple Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] SID 791-ch														Study No. 9608.0251 [Module 4.2.2.3-1]	
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)														Animal No., Gender (M/F): 7M, 7F (1 animal per time point)	
Feeding condition: Fed														Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Phosphate solution (pH 7.4)	
Route: SC														Dose (mg/kg) [a]: 1 (Repeated dose: 7 days once daily)	
Radionuclide: ^{14}C				Specific Activity: 64.4 µCi/mg						Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 72, 168, 336 h after the last dose					
Concentration (ng-eq/g) [b]															
Sampling time (h)	0.5		2		4		24		72		168		336		
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	

a 用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

b LLOQ：79 ng-eq/g

NA: 該当せず、ND: 測定せず

表 2.6.5.5D　ラット－1.2 mg/kg 単回静脈内投与したときの組織分布試験

Report Title: [redacted] 282-791: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Single 20 mg/kg Oral and 2 mg/kg Intravenous Doses of [^{14}C][redacted] 282-791-ch in Rat					Study No. 9608.026 [Module 4.2.2.2-4]	
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)			Animal No., Gender (M/F): 6M (1 animal per time point)			
Feeding condition: Fasted			Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate/Saline			
Route: IV			Dose (mg/kg) [a]: 1.2 (Single dose)		Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 64.4 µCi/mg			Sampling time: 0.08, 0.5, 2, 4, 24, 72 h			
Concentration (ng-eq/g)						
Sampling time (h)	**0.08**	**0.5**	**2**	**4**	**24**	**72**
Adrenals	762	667	433	426	490	478
Blood	2180	875	352	215	107	126
Blood vessel wall	2674	3282	637	281	295	257
Bone marrow	669	568	582	480	526	763
Brain [b]	49	27	14	18	13	10
Brown Fat	698	699	227	149	181	154
Cartilage	3691	2538	4351	2450	532	292
Epididymis	673	761	320	291	130	166
Hairs	2390	880	446	348	281	202
Heart	809	660	312	171	168	197
Intestinal wall	733	620	375	265	218	259
Lacrymal gland	569	448	241	149	247	252
Liver	3007	4255	4443	4320	4326	4205
Lung	2154	986	488	410	274	297
Muscle	417	329	124	81	79	79
Ocular membranes	1084	1097	381	277	380	431

2.6.5 薬物動態試験概要表

plerixafor

Report Title: [redacted] 282-791: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Single 20 mg/kg Oral and 2 mg/kg Intravenous Doses of [^{14}C][redacted] 282-791-ch in Rat					Study No. 9608.026 [Module 4.2.2.2-4]	
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)			Animal No., Gender (M/F): 6M (1 animal per time point)			
Feeding condition: Fasted			Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate/Saline			
Route: IV			Dose (mg/kg) [a]: 1.2 (Single dose)		Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 64.4 µCi/mg			Sampling time: 0.08, 0.5, 2, 4, 24, 72 h			
Concentration (ng-eq/g)						
Sampling time (h)	**0.08**	**0.5**	**2**	**4**	**24**	**72**
Pancreas	666	528	226	134	191	204
Pituitary	735	671	2352	439	316	316
Renal cortex	4533	4148	4815	4650	4317	4519
Renal fat	259	165	126	114	113	99
Renal medulla	3869	4148	2100	3228	1637	772
Salivary gland	730	594	382	198	236	224
Skin	2416	1220	371	142	234	117
Spinal chord	174	136	150	138	216	182
Spleen	774	690	650	780	1089	816
Stomach wall	1948	2195	609	326	428	457
Testes	509	379	175	174	136	200
Thymus	447	477	353	322	358	356
Thyroid	788	3945	2422	2368	320	293
Tongue	722	565	311	204	226	211

a 用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

b 脳内濃度は LSC で測定

表 2.6.5.5E　有色ラットー1.23 mg/kg 単回皮下投与したときの組織分布試験

Report Title: Pharmacokinetics, Excretion, Mass Balance, and Quantitative Whole-Body Autoradiography Following Subcutaneous Administration of ^{14}C-AMD3100 to Rats			[redacted] 7686-108 CMS 81280A [Module 4.2.2.3-2]				
Species (Strain): Rat (HsdBlu:LE)			Animal No., Gender (M/F): 8M (1 animal per time point)				
Feeding condition: Fasted			Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate/Saline (pH 6.8)				
Route: SC			Dose (mg/kg) [a]: 1.23 (Single dose)		Radionuclide: ^{14}C		
Specific Activity: 80.9 µCi/mg			Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 48, 72, 168, 336 h				
Concentration (ng-eq/g) [b]							
Sampling time (h)	**0.5**	**2**	**4**	**24**	**48**	**72**	**168**	**336**
Adrenal gland	431	466	364	361	398	318	259	290
Aorta	1900	778	372	83.9	68.2	24.1	34.2	30.8
Blood	737	421	99.0	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3
Bone	167	122	59.6	39.5	18.4	<13.3	<13.3	<13.3
Bone marrow	352	609	874	1110	1110	771	764	945
Cartilage	2820	10500	11100	1590	481	284	192	235
Cecum	644	449	185	98.7	77.0	52.8	49.9	27.7
Cecum contents	<13.3	44.6	2650	116	49.3	40.3	17.4	<13.3
Cerebellum	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3
Cerebrum	18.5	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3
Cerebrospinal fluid	157	112	61.3	66.6	54.1	34.4	33.7	29.9
Diaphragm	276	210	78.0	53.7	40.9	18.2	17.3	17.3
Dose site	46800	8710	4010	4820	7510	916	344	400
Epididymis	316	409	156	60.8	42.6	38.4	22.3	30.9
Epiphyseal plate	11500	25500	11500	403	305	153	96.9	58.9

Report Title: Pharmacokinetics, Excretion, Mass Balance, and Quantitative Whole-Body Autoradiography Following Subcutaneous Administration of ^{14}C-AMD3100 to Rats					[redacted] 7686-108 CMS 81280A [Module 4.2.2.3-2]			
Species (Strain): Rat (HsdBlu:LE)			Animal No., Gender (M/F): 8M (1 animal per time point)					
Feeding condition: Fasted			Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate/Saline (pH 6.8)					
Route: SC			Dose (mg/kg) [a]: 1.23 (Single dose)		Radionuclide: ^{14}C			
Specific Activity: 80.9 µCi/mg			Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 48, 72, 168, 336 h					
Concentration (ng-eq/g) [b]								
Sampling time (h)	**0.5**	**2**	**4**	**24**	**48**	**72**	**168**	**336**
Esophageal contents	573	124	858	<13.3	19.8	<13.3	<13.3	<13.3
Esophagus	733	294	334	47.4	91.6	69.3	20.1	21.1
Exorbital lacrimal gland	182	155	88.8	40.4	45.6	33.5	40.0	30.6
Eye	132	81.1	61.3	30.2	48.4	21.8	21.0	51.2
Eye (lens)	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3
Fat (abdominal)	109	69.6	35.8	13.3	25.9	<13.3	<13.3	<13.3
Fat (brown)	341	350	125	40.8	51.8	27.0	21.9	24.1
Harderian gland	240	159	109	68.8	56.7	40.0	17.9	25.8
Intra-orbital lacrimal gland	214	152	88.8	44.9	39.8	29.6	21.8	28.0
Kidney	3130	4830	4020	4120	3280	2540	1050	1450
Large intestinal contents	ND	14.3	30.4	251	129	68.5	27.1	18.8
Large intestine	610	431	215	88.2	77.8	38.2	37.0	40.5
Liver	1810	5620	8010	4300	4150	2570	1630	1540
Lung	648	469	269	178	228	123	82.5	80.1

Report Title: Pharmacokinetics, Excretion, Mass Balance, and Quantitative Whole-Body Autoradiography Following Subcutaneous Administration of ^{14}C-AMD3100 to Rats					[redacted] 7686-108 CMS 81280A [Module 4.2.2.3-2]			
Species (Strain): Rat (HsdBlu:LE)			Animal No., Gender (M/F): 8M (1 animal per time point)					
Feeding condition: Fasted			Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate/Saline (pH 6.8)					
Route: SC			Dose (mg/kg) [a]: 1.23 (Single dose)		Radionuclide: ^{14}C			
Specific Activity: 80.9 µCi/mg			Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 48, 72, 168, 336 h					
Concentration (ng-eq/g) [b]								
Sampling time (h)	**0.5**	**2**	**4**	**24**	**48**	**72**	**168**	**336**
Lymph nodes	598	843	1560	1400	1070	919	524	866
Medulla	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3
Muscle	123	76.6	34.6	19.2	18.7	16.1	<13.3	<13.3
Myocardium	378	236	94.8	45.3	45.4	26.3	18.0	19.3
Nasal turbinates	257	195	115	46.9	61.5	42.2	44.3	48.1
Olfactory lobe	34.6	18.6	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	32.4	24.9
Pancreas	244	173	73.5	40.7	31.1	21.0	19.7	23.5
Periosteum	524	347	158	71.5	73.4	46.2	40.3	46.4
Pituitary gland	321	289	189	119	160	145	67.1	96.6
Preputial gland	468	273	135	115	65.8	55.3	45.5	ND
Prostate	157	158	226	50.9	32.9	20.0	17.7	21.4
Renal cortex	3230	5610	5740	5270	4500	3390	1570	1990
Renal medulla	3110	3780	2850	2390	1220	1200	420	522
Salivary gland	390	268	120	57.1	58.7	38.1	31.9	34.5
Seminal vesicle	94.4	69.7	75.0	16.9	19.5	14.1	< 13.3	< 13.3
Skin	676	458	184	101	70.1	58.5	24.1	45.5

Report Title: Pharmacokinetics, Excretion, Mass Balance, and Quantitative Whole-Body Autoradiography Following Subcutaneous Administration of ^{14}C-AMD3100 to Rats			[redacted] 7686-108 CMS 81280A [Module 4.2.2.3-2]				
Species (Strain): Rat (HsdBlu:LE)			Animal No., Gender (M/F): 8M (1 animal per time point)				
Feeding condition: Fasted			Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate/Saline (pH 6.8)				
Route: SC			Dose (mg/kg) [a]: 1.23 (Single dose)		Radionuclide: ^{14}C		
Specific Activity: 80.9 µCi/mg			Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 48, 72, 168, 336 h				
Concentration (ng-eq/g) [b]							
Sampling time (h)	**0.5**	**2**	**4**	**24**	**48**	**72**	**168**	**336**
Small intestinal contents	1230	4840	9590	71.2	35.8	45.3	13.4	<13.3
Small intestine	443	444	322	152	76.2	29.4	37.8	54.2
Spinal chord	13.5	17.6	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3
Spleen	491	816	916	1240	1260	980	762	1110
Spleen (red pulp)	560	964	1230	1690	1640	1390	1090	1560
Spleen (white pulp)	313	407	370	580	478	383	242	319
Stomach	544	421	155	79.8	67.8	46.3	37.9	44.5
Stomach contents	451	812	879	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3	<13.3
Testes	155	103	65.4	35.3	25.5	25.9	19.6	29.9
Thymus	217	214	216	206	252	198	161	162
Thyroid	505	206	120	85.9	80.7	58.5	47.6	53.0
Urinary bladder	608	355	105	259	55.7	33.0	62.6	< 13.3
Urine	43100	164000	1860	14.5	< 13.3	97.6	82.6	76.0
Uveal tract	725	486	385	261	203	154	151	194

2.6.5 薬物動態試験概要表

plerixafor

Report Title: Pharmacokinetics, Excretion, Mass Balance, and Quantitative Whole-Body Autoradiography Following Subcutaneous Administration of ^{14}C-AMD3100 to Rats					[redacted] 7686-108 CMS 81280A [Module 4.2.2.3-2]			
Species (Strain): Rat (HsdBlu:LE)			Animal No., Gender (M/F): 8M (1 animal per time point)					
Feeding condition: Fasted			Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate/Saline (pH 6.8)					
Route: SC			Dose (mg/kg) [a]: 1.23 (Single dose)			Radionuclide: ^{14}C		
Specific Activity: 80.9 µCi/mg			Sampling time: 0.5, 2, 4, 24, 48, 72, 168, 336 h					
Concentration (ng-eq/g) [b]								
Sampling time (h)	0.5	2	4	24	48	72	168	336

a 用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

b LLOQ：13.3 ng-eq/g

ND: 測定せず

6　薬物動態試験－タンパク結合

表 2.6.5.6　ラット、イヌ及びヒト－血漿タンパク結合（in vitro）

Report Title: Interspecies Protein Binding of AMD3100 Using Ultrafiltration Analysis		**AOM0036 [Module 4.2.2.3-3]**
Type of study: Determination of plasma protein binding		
Method: Ultrafiltration and analysis by LC-MS		
Species	**Conc. tested (µg/ml)**	**% Bound (Mean ± SE, n=3)**
Rat	1.0	54.3 ± 7.0
	3.0	52.0 ± 5.9
	10.0	33.0 ± 4.7
Dog	1.0	38.0 ± 8.2
	3.0	46.0 ± 14.2
	10.0	34.0 ± 15.2
Human	1.0	53.5 [a]
	3.0	58.0 [a]
	10.0	37.0 [a]

a　n=2 の平均値

追記：Plerixafor の血漿タンパクとの結合率は、いずれの動物種においても中等度であった。

7　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験

胎児への移行

ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験での TK 試験（6045K 試験[Module 4.2.3.5.2-3]）において、人工受精後 6～18 日目に plerixafor を 0.6～6.1 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 日間反復皮下投与し、最終投与後 6 時間における胎児組織内濃度を測定した。0.6（母動物の例数：n=6）、1.8（n=4）及び 6.1 mg/kg（n=1）における平均胎児組織内濃度は、それぞれ 111.3、509.6 及び 1286.6 ng/g であり、胎児組織／母動物血漿中濃度の比は、それぞれ 0.62、1.97 及び 1.55 であったことから、胎児組織への plerixafor の移行が示唆された（[Module 2.6.6 の 6.4 項]）。

乳汁中排泄

Plerixafor の動物における乳汁中排泄試験は実施していないが、Hendrix ら[文献 1)] は健康被験者に plerixafor を 80 又は 160 µg/kg 経口投与したとき、明らかな plerixafor の吸収は見られず血漿中濃度が検出されなかったことを報告している。このことから、もし乳汁へ plerixafor が移行したとしても、母乳の経口摂取によって乳児が薬物に曝露される可能性は低いと考えられる。

文献 1：Hendrix CW, Flexner C, MacFarland RT, Giandomenico C, Fuchs EJ, Redpath E, et al. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44(6): 1667-73.

8　薬物動態試験－その他の分布試験

表 2.6.5.8A　ラット、イヌ及びヒト－血球への分配（in vitro）

Report Title: Determination of Red Blood Cell Partitioning of Plerixafor in Rat, Dog and Human Whole Blood			**GT-249-PK-4 [Module 4.2.2.3-4]**	
Type of study: In vitro drug distribution study in blood cells				
Method: Determination of blood cell partition coefficient after 2-hours incubation				
Results	**Partition coefficient between plasma and blood cells: $K_{RBC/plasma}$**			
Species	**Rat**	**Dog**	**Human (Male)**	**Human (Female)**
0.1 µmol/L ^{14}C-Plerixafor in whole blood	0.05	-0.10	0.20	0.18
1.0 µmol/L ^{14}C-Plerixafor in whole blood	-0.04	-0.19	0.20	0.11

追記：ラット及びイヌの全血中では、plerixafor の明らかな血球への分配 は認められなかった。ヒト全血中における血球/血漿分配比は 0.11～0.20 の範囲であった。これらの結果は、plerixafor の血球への分配がわずかであることを示している。

表 2.6.5.8B　ラット－血球への分配（in vivo）

Report Title: [redacted] 282-791: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Single 20 mg/kg Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] 282-791-ch in Rat							3167/DrCH [Module 4.2.2.2-2]		
Species (Strain): Rat (Hanlbm:WIST)				Animal No., Gender (M/F): 4M					
Feeding condition: Fasted				Drug Form/Vehicle: ^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Aqueous solution (pH 7.5)					
Route: SC				Dose (mg/kg) [a]: 12.1 (Single dose)			Radionuclide: ^{14}C		
Specific Activity: 24.4 µCi/mg				Sampling time: 0.5, 1, 2, 4, 7, 24, 48, 72, 144 h					
Method: To assess radioactivity in blood cells versus plasma									
Concentration (ng-eq/mL)									
Sampling time (h)	**0.5**	**1**	**2**	**4**	**7**	**24**	**48**	**72**	**144**
Mean radioactivity in blood cells	1522	2582	1928	1103	961	806	667	318	165
Mean radioactivity in plasma	12039	15403	9172	2763	522	58	34	28	15

a　用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

追記：投与後 4 時間までの時点では、in vitro 試験と同様に、全血中の放射能のほとんどは血漿コンパートメント中に認められた。投与後 7 時間以降では、血漿中放射能濃度に比べて血球中濃度の方が相対的に高かった。

9　薬物動態試験－In Vivo における代謝

表 2.6.5.9　ラット－In Vivo における代謝

Report Title: Metabolite Profiling of Plerixafor in Plasma and Urine Following Subcutaneous Administration to Rats			**GT-249-PK-5 [Module 4.2.2.4-5]**			
Type of study: In vivo metabolite profiling in rat plasma and urine						
Method: Metabolite profiling of plerixafor in rat plasma and urine following a single subcutaneous injection of 1.23 mg/kg (100 µCi/kg) ^{14}C-plerixafor using LC-LSC and LC-MS						
Matrix	**Gender**	**Time point (h)**	**% of Total Radioactivity**			
			Plerixafor	**Component I**	**Component II**	**Component III**
Plasma	Male	0.5	91	5.9	3.5	0.0
		2	94	3.3	1.4	1.0
Urine	Male	0-8	84	10	5.5	0.0
		8-24	14	33	44	9.4
		24-48	8.1	36	50	6.2
	Female	0-8	84	9.2	7.3	0.0
		8-24	32	33	32	3.3
		24-48	10	31	54	4.3

追記：Component I、II 及び III は plerixafor の Cu^{2+}錯体と同定され、plerixafor の代謝を裏付けるものではなかった。

10　薬物動態試験－In Vitro における代謝

表 2.6.5.10A　マウス、ラット、イヌ及びヒト－In Vitro における代謝（肝ミクロソーム）

Report Title: In Vitro Interspecies Metabolism Profile of AMD3100			**AOM0038 [Module 4.2.2.4-2]**	
Type of study: In vitro metabolic stability in liver microsomes				
Method: Determination of plerixafor (10 µmol/L) stability upon incubation for 30 min with mouse, rat, dog or human liver microsomes and NADPH cofactor (A) using LC-UV. Controls include incubation of plerixafor without NADPH (B) and without microsomes (C)				
Sample	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Human**
	Mean Peak Area of Plerixafor (duplicate)			
A: Plerixafor with NADPH + microsomes	130.2	127.0	129.1	128.5
B: Plerixafor with microsomes	157.5	132.7	126.9	129.9
C: Plerixafor with NADPH	140.9	140.9	140.9	140.9
% Control of Peak Area				
%A/B [a]	83	96	102	99
%A/C [b]	92	90	92	91

a　%A/B = [A の平均 plerixafor ピーク面積 / B（コントロール）の平均 Plerixafor ピーク面積] x 100

b　%A/C = [A の平均 plerixafor ピーク面積 / C（コントロール）の平均 plerixafor ピーク面積] x 100

追記：マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームのいずれにおいても、plerixafor（10 µmol/L）は代謝的に安定であることが確認された。

表 2.6.5.10B　ラット、イヌ及びヒトーIn Vitro における代謝（肝ミクロソーム）

Report Title: In Vitro Metabolic Stability of Plerixafor in Rat, Dog and Human Liver Microsomes			**GT-249-PK-1 [Module 4.2.2.4-1]**
Type of study: In vitro metabolic stability study in liver microsomes			
Method: Determination of plerixafor (0.1, 1.0, 10 µmol/L) stability upon incubation for up to 60 min with liver microsomes with and without NADPH cofactor using LC-MS/MS			
Results	**Intrinsic clearance (µL/min/mg protein)**		
Species	**Rat**	**Dog**	**Human**
Plerixafor with NADPH + microsomes	< 7.7	< 5.5	< 4.5
Plerixafor with microsomes	< 7.7	< 5.5	< 4.5

追記：ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームのいずれにおいても、検討したすべての濃度で plerixafor は代謝的に安定であることが確認された。

表 2.6.5.10C　ラット、イヌ及びヒトーIn Vitro における代謝（肝細胞）

Report Title: In Vitro Metabolic Stability of Plerixafor in Rat, Dog and Human Hepatocytes			**GT-249-PK-2 [Module 4.2.2.4-3]**
Type of study: In vitro metabolic stability study in hepatocytes			
Method: Determination of plerixafor (0.1, 1.0, 10 µmol/L) stability upon incubation with hepatocytes for up to 240 min using LC-MS/MS			
Results	**Intrinsic clearance (µL/min/10^6 cells)**		
Species	**Rat**	**Dog**	**Human**
Plerixafor with hepatocytes	< 3.5	< 1.7	< 1.7

追記：ラット、イヌ及びヒトの肝細胞のいずれにおいても、検討したすべての濃度で plerixafor は代謝的に安定であることが確認された。

表 2.6.5.10D　ラット、イヌ及びヒトーIn Vitro における代謝（全血）

Report Title: Stability of Plerixafor in Human, Dog and Rat Whole Blood			**GT-249-PK-3 [Module 4.2.2.4-4]**	
Type of Study: In vitro metabolic stability in whole blood				
Method: Determination of plerixafor (0.1, 1.0 µmol/L) stability upon incubation with whole blood for up to 4 hours using LC-MS/MS				
Results		**% Remaining of plerixafor after 4-hour incubation at 37°C**		
Species	**Rat**	**Dog**	**Human (Male)**	**Human (Femal)**
0.1 µmol/L Plerixafor	95.2	92.2	93.4	101
1.0 µmol/L Plerixafor	98.7	97.4	106	98.0

追記：ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても、検討したすべての濃度で plerixafor の代謝／分解は認められず安定であった。

11　薬物動態試験－推定代謝経路

In vitro 及び in vivo 試験から plerixafor の代謝を裏付けるデータは確認されなかったため、推定代謝経路は該当せず。

12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

動物における試験は実施せず。ヒト試料を用いた薬物代謝酵素の誘導/阻害試験の結果は[Module 2.7.2 の 2.2 項]に示す。

13　薬物動態試験－累積排泄

表 2.6.5.13A　ラット－12.1 mg/kg 単回皮下投与したときの累積排泄

Report Title: [redacted] 282-791: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Single 20 mg/kg Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] 282-791-ch in Rat			3167/DrCH [Module 4.2.2.2-2]
Species (Strain):	**Rat (Hanlbm:WIST)**		
Animal No., Gender (M/F):	**4M**		
Feeding Condition:	**Fasted**		
Drug Form/Vehicle:	**^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate/Aqueous solution (pH 7.5)**		
Route:	**SC**		
Dose (mg/kg) [a]:	**12.1 (Single dose)**		
Analyte:	**Radioactivity**		
Assay:	**LSC**		
Cumulative Excretion (% of dose)			
Time	**Urine**	**Feces**	**Total**
0-24 h	57.3	0.7	58.0
0-48 h	60.6	3.6	64.2
0-72 h	61.1	5.0	66.1
0-144 h	63.5	7.3	70.8
Cage Wash (urine)/Intestinal contents (feces)	0.4	0.4	0.8
Total	63.9	7.7	71.6
Carcass	NA	NA	18.1
Recovery	NA	NA	89.6

a　用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。
NA: 該当せず

表 2.6.5.13B　ラット－1 mg/kg 単回及び反復皮下投与したときの累積排泄

Report Title: [redacted] SID 791: Absorption and Disposition in Rats Following Single and Multiple Subcutaneous Doses of [^{14}C][redacted] SID 791-ch				9608.0258 [Module 4.2.2.2-3]		
Species (Strain):	**Rat (Hanlbm:WIST)**			**Rat (Hanlbm:WIST)**		
Animal No., Gender (M/F):	**4M**			**4M**		
Feeding Condition:	**Fasted**			**Fed**		
Drug Form/Vehicle:	**^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Phosphate solution (pH 7.4)**			**^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Phosphate solution (pH 7.4)**		
Route:	**SC**			**SC**		
Dose (mg/kg) [a]:	**1 (Single dose)**			**1 (Repeated dose: 7 days once daily, Day 7)**		
Analyte:	**Radioactivity**			**Radioactivity**		
Assay:	**LSC**			**LSC**		
Cumulative Excretion (% of dose)						
Time	**Urine**	**Feces**	**Total**	**Urine**	**Feces**	**Total**
0-24 h	65.9	2.7	68.6	ND	ND	ND
0-48 h	67.8	4.6	72.4	ND	ND	ND
0-72 h	68.9	6.0	74.9	ND	ND	ND
0-144 h	71.7	8.9	80.6	58.5	13.1	71.6
Cage Wash (urine)/Intestinal contents (feces)	0.3	0.2	0.5	0.2	0.2	0.4
Total	72	9.1	81.1	58.7	13.3	72
Carcass	NA	NA	27.5	NA	NA	14.7
Recovery	NA	NA	108.5	NA	NA	86.7

a　用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。
NA: 該当せず、ND: 測定せず

表 2.6.5.13C　ラット－1.2 mg/kg 単回静脈内投与したときの累積排泄

Report Title: [redacted] 282-791: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Single 20 mg/kg Oral and 2 mg/kg Intravenous Doses of [^{14}C][redacted] 282-791-ch in Rat			9608.026 [Module 4.2.2.2-4]
Species (Strain):	**Rat (Hanlbm:WIST)**		
Animal No., Gender (M/F):	**4M**		
Feeding Condition:	**Fasted**		
Drug Form/Vehicle:	**^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate/Aqueous solution**		
Route:	**IV**		
Dose (mg/kg) [a]:	**1.2 (Single dose)**		
Analyte:	**Radioactivity**		
Assay:	**LSC**		
Cumulative Excretion (% of dose)			
Time	**Urine**	**Feces**	**Total**
0-7 h	61.3	ND	61.3
0-24 h	67.2	1.2	68.4
0-48 h	68.8	3.1 [b]	NA
0-72 h	69.8	4.4 [b]	NA
Cage Wash (urine)/Intestinal contents (feces)	0.5	2.0	2.5
Total	70.4	5.3	75.7
Carcass	NA	NA	23.8
Recovery	NA	NA	99.4

a　用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

b　n=3

NA: 該当せず、ND: 測定せず

表 2.6.5.13D　雌雄ラット－1.23 mg/kg 単回皮下投与したときの累積排泄

Report Title: Pharmacokinetics, Excretion, Mass Balance, and Quantitative Whole-Body Autoradiography Following Subcutaneous Administration of ^{14}C-AMD3100 to Rats						[redacted] 7686-108 CMS 81280A [Module 4.2.2.3-2]				
Species (Strain):	**Rat (HsdRccHan:WIST)**					**Rat (HsdRccHan:WIST)**				
Animal No., Gender (M/F):	**3M**					**3F**				
Feeding Condition:	**Fasted**					**Fasted**				
Drug Form/Vehicle:	**^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Saline (pH 6.8)**					**^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /Saline (pH 6.8)**				
Route:	**SC**					**SC**				
Dose (mg/kg) [a]:	**1.23 (Single dose)**					**1.23 (Single dose)**				
Analyte:	**Radioactivity**					**Radioactivity**				
Assay:	**LSC**					**LSC**				
Cumulative Excretion (% of dose)										
Time	**Urine**	**Feces**	**Expired Air**	**Cage Rinse**	**Total**	**Urine**	**Feces**	**Expired Air**	**Cage Rinse**	**Total**
0-8 h	50.3	ND	0.00	ND	50.3	47.9	ND	0.00	ND	47.9
0-24 h	60.3	5.51	0.00	0.97	66.8	64.3	3.67	0.00	1.17	69.1
0-48 h	61.9	7.30	0.00	1.14	70.3	66.6	5.06	0.05	1.48	73.2
0-72 h	63.1	8.46	0.02	1.20	72.8	68.1	6.06	0.13	1.59	75.9
0-96 h	64.1	9.32	0.06	1.27	74.8	69.2	6.71	0.21	1.87	78.0
0-120 h	65.1	10.0	0.11	1.62	76.8	70.2	7.25	0.30	2.02	79.8
0-144 h	65.8	10.7	0.18	1.68	78.4	71.0	7.73	0.40	2.12	81.3
0-168 h	66.4	11.3	0.25	1.68	79.6	71.8	8.12	0.50	2.12	82.5
Cage Wipe	NA	NA	NA	NA	0.04	NA	NA	NA	NA	0.05
Cage Wash	NA	NA	NA	NA	0.36	NA	NA	NA	NA	0.31
Total	NA	NA	NA	NA	80.0	NA	NA	NA	NA	82.9
Carcass	NA	NA	NA	NA	19.0	NA	NA	NA	NA	16.1

2.6.5 薬物動態試験概要表

plerixafor

Report Title: Pharmacokinetics, Excretion, Mass Balance, and Quantitative Whole-Body Autoradiography Following Subcutaneous Administration of ^{14}C-AMD3100 to Rats						[redacted] 7686-108 CMS 81280A [Module 4.2.2.3-2]				
Recovery	NA	NA	NA	NA	99.0	NA	NA	NA	NA	99.0

a 用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

NA: 該当せず、ND: 測定せず

表 2.6.5.13E　イヌ－0.25 mg/kg 単回静脈内及び皮下投与したときの累積排泄

Report Title: [redacted] SID 791: Absorption and Distribution in Dogs Following Single Subcutaneous and Intravenous Doses of [^{14}C][redacted] SID 791-ch				9608.0256 [Module 4.2.2.2-6]		
Species (Strain):	Dog (Beagle)			Dog (Beagle)		
Animal No., Gender (M/F):	3M			3M		
Feeding Condition:	Fasted			Fasted		
Drug Form/Vehicle:	^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /PBS (pH 7.4)			^{14}C-Plerixafor Octahydrochloride Dihydrate /PBS (pH 7.4)		
Route:	IV			SC		
Dose (mg/kg) [a]:	0.25 (Single dose)			0.25 (Single dose)		
Analyte:	Radioactivity			Radioactivity		
Assay:	LSC			LSC		
Cumulative Excretion (% of dose)						
Time	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0-24 h	51.9	5.6	57.5	25.3	1.6	26.9
0-48 h	57.9	6.4	64.3	52.9	2.9	55.8
0-72 h	59.4	6.9	66.3	58.2	3.2	61.4
0-96 h	60.5	7.0	67.5	65	3.9	68.9
0-168 h	63.0	7.3	70.3	67.9	4.7	72.6
Recovery [b]	NA	NA	70.3	NA	NA	72.6

a　用量は plerixafor 遊離塩基の当量に換算して表示した。

b　屍体中の放射能は測定しなかった。

NA: 該当せず

14　薬物動態試験－胆汁中排泄

Plerixafor の動物における胆汁中排泄試験は実施していないが、plerixafor を投与したときの糞中排泄率が低かったことから、胆汁中排泄の寄与は小さいと考えられた。

15　薬物動態試験－薬物相互作用

該当せず

16　薬物動態試験－その他

該当せず