目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.3 被験物質の投与条件 10
2.6.4.4 吸収 10
2.6.4.5 分布 14
2.6.4.6 代謝 28
2.6.4.7 排泄 32
2.6.4.8 薬物動態学的薬物相互作用 33
2.6.4.9 その他の薬物動態試験 34
2.6.4.10 考察及び結論 34
2.6.4.11 図表 36
2.6.4.12 参考文献 36

表

表 2.6.4- 1 略号及び用語の定義一覧 4
表 2.6.4- 2 ラット及びイヌにギルテリチニブフマル酸塩を単回静脈内投与したときのギルテリチニブの薬物動態パラメータ 11
表 2.6.4- 3 ラット及びイヌにギルテリチニブフマル酸塩を単回経口投与したときのギルテリチニブの薬物動態パラメータ 12
表 2.6.4- 4 イヌに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4- 5 白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度 15
表 2.6.4- 6 有色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度 16
表 2.6.4- 7 白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの投与 1，14，21 及び 28 日目の組織内放射能濃度 20
表 2.6.4- 8 白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの最終投与後の組織内放射能濃度 21

表 2.6.4- 9 妊娠 14 日目の雌ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度 24
表 2.6.4- 10 授乳中（分娩後 14 日目）の雌ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度 27
表 2.6.4- 11 各種実験動物（マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びカニクイザル）及びヒトにおけるギルテリチニブの in vitro 血漿蛋白結合率 28
表 2.6.4- 12 ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄率 32
表 2.6.4- 13 イヌに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄率 32
表 2.6.4- 14 ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの尿及び胆汁中放射能排泄率 33
表 2.6.4- 15 ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときに得られた胆汁（6～24 時間，0.5 mL）を，別のラットの十二指腸内に投与したときの尿及び胆汁中放射能排泄率 33

図

図 2.6.4- 1 ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の化学構造（*は ^{14}C 標識位置） 9
図 2.6.4- 2 ギルテリチニブフマル酸塩をラットに 1 mg/kg 単回静脈内及び 1～10 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中ギルテリチニブ濃度（3 例の平均値 + 標準偏差） 11
図 2.6.4- 3 ギルテリチニブフマル酸塩をイヌに 0.3 mg/kg 単回静脈内及び 0.3～3 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中ギルテリチニブ濃度（4 例の平均値 + 標準偏差） 11
図 2.6.4- 4 ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg をイヌに単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度（3 例の平均値 + 標準偏差，放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示） 13
図 2.6.4- 5 白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 4 時間の全身オートラジオルミノグラム.....18
図 2.6.4- 6 白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 72 時間の全身オートラジオルミノグラム.....19
図 2.6.4- 7 有色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 4 時間の全身オートラジオルミノグラム.....22
図 2.6.4- 8 妊娠 18 日目の雌ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 4 時間の全身オートラジオルミノグラム.....25

図 2.6.4- 9　妊娠 18 日目の雌ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 48 時間の全身オートラジオルミノグラム.....26
図 2.6.4- 10 ギルテリチニブの推定代謝経路 31

2.6.4　薬物動態試験の概要文

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.6.4- 1 に示す。

表 2.6.4- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
AUC_t	Area under the blood or plasma concentration versus time curve from time zero to t hours after dosing（投与後時間 0 から時間 t までの血液中又は血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{inf}	Area under the blood or plasma concentration versus time curve from time zero to infinity after dosing（投与後時間 0 から無限時間まで外挿した血液中又は血漿中濃度－時間曲線下面積）
BA	Absolute bioavailability（絶対バイオアベイラビリティ）
C_b/C_p	Blood-to-plasma radioactivity concentration ratio（血漿に対する血液中放射能濃度比）
CL_{tot}	Total body clearance（全身クリアランス）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
eq.	Equivalent（当量）
F344	Fischer 344
iv	Intravenous administration（静脈内投与）
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry（液体クロマトグラフィー–マススペクトロメトリー）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー–タンデムマススペクトロメトリー）
LLOQ	Lower limit of quantification（定量下限）
M1	ギルテリチニブ代謝物：酸化体
M2	ギルテリチニブ代謝物：4-アミノピペリジン体，AS3360961
M3	ギルテリチニブ代謝物：システイン抱合体
M4	ギルテリチニブ代謝物：グルクロン酸抱合体
M5	ギルテリチニブ代謝物：オキサンのグルタチオン抱合体
M6	ギルテリチニブ代謝物：ピペラジン 4-脱メチル体の酸化体
M7	ギルテリチニブ代謝物：4-[(2-アミノエチル)アミノ]ピペリジン体，AS3360962
M8	ギルテリチニブ代謝物：ピペラジン 1-オキシド体，AS2882407
M9	ギルテリチニブ代謝物：オキサンの酸化体
M10	ギルテリチニブ代謝物：ピペラジン 4-脱メチル体，AS2651096
M11	ギルテリチニブ代謝物：オキサンのシステイニルグリシン抱合体
M12	ギルテリチニブ代謝物：オキサンの酸化体
M13	ギルテリチニブ代謝物：オキサンのシステイン抱合体
M14	ギルテリチニブ代謝物：ピペラジン 4-オキシド体，AS2882405
M15	ギルテリチニブ代謝物：オキサンの酸化体
M16	ギルテリチニブ代謝物：4-ヒドロキシピペリジン体，AS3322943
M17	ギルテリチニブ代謝物：4-オキソ-2,3-デヒドロピペリジン体，AS3397391
MC	Methylcellulose（メチルセルロース）
NC	Not calculated（算出せず）
ND	Not detected（検出限界未満）
po	Oral administration（経口投与）
SD	Sprague-Dawley
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
TK	Toxicokinetics（トキシコキネティクス）

T/P	Tissue to plasma concentration ratio（血漿に対する組織中濃度比）
t_{max}	Time to maximum concentration（最高濃度到達時間）
V_{ss}	Steady state distribution volume（定常状態における分布容積）

2.6.4.1 まとめ

ギルテリチニブフマル酸塩の吸収，分布，代謝及び排泄の特徴を明らかにするために，放射性標識体及び非標識体を使用して，マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びカニクイザルにおいて一連の in vitro 又は in vivo 試験を実施した。これらの試験で使用された動物種はギルテリチニブフマル酸塩の薬理及び毒性試験で使用されたものを含み，投与経路は毒性試験と同様に臨床での投与経路である経口投与を主体とした。一部試験においては，薬物動態の検討に主眼をおいて投与経路及び投与量を適宜選択した。なお，本資料中の被験薬の投与量及び処置濃度は，ギルテリチニブ（フリー体）換算値で表記した。

分析法

^{14}C で標識したギルテリチニブフマル酸塩（^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩）投与時の生体試料中の放射能濃度は，試料に直接又は組織溶解剤処理したものに液体シンチレーターを加え，液体シンチレーションカウンターで測定した。

マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおける血漿中ギルテリチニブ濃度は，種々の項目についてバリデートされた液体クロマトグラフィーータンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）により測定した。

吸収及び血中濃度

ギルテリチニブフマル酸塩の薬物動態学的特性をラット及びイヌへの単回静脈内投与（1 及び 0.3 mg/kg）並びに経口投与（1，3，10 mg/kg 及び 0.3，1，3 mg/kg）により検討した。単回静脈内投与したときのギルテリチニブの消失半減期（$t_{1/2}$）は，ラットで 6.93 時間，イヌで 25.4 時間であった。全身クリアランス（CL_{tot}）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）は，ラットでそれぞれ 3.89 L/h/kg 及び 25.7 L/kg，イヌでそれぞれ 1.28 L/h/kg 及び 38.8 L/kg であった。ラット及びイヌに単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の平均は，4～6.5 時間であった。ギルテリチニブの最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与後時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）は，ラットでは 1～10 mg/kg の範囲で用量比を上回る割合で上昇し，その傾向は 3～10 mg/kg において顕著であった。イヌでは 0.3～1 mg/kg の範囲でほぼ用量比と同様の割合で増加したが，1～3 mg/kg の範囲で僅かに用量比を上回る割合で上昇した。経口投与後の絶対バイオアベイラビリティ（BA）は，ラットでは 1，3 及び 10 mg/kg でそれぞれ 26.8%，35.8%及び 68.6%，イヌでは 0.3，1 及び 3 mg/kg でそれぞれ 88.2%，88.7%及び 118.4%であった。

雌雄のラットにギルテリチニブフマル酸塩の 2.5～20 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき，血漿中ギルテリチニブの C_{max} 及び投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24h}）は 20 mg/kg までほぼ用量比を上回る割合で上昇した。2.5，5 及び 10 mg/kg の反復経口投与 14，28，56 及び 91 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} は，投与期間依存的に増加する傾向が認められ，投与 91 日目では投与 1 日目の 2.3～3.6 倍であった。20 mg/kg 投与群の C_{max} 及び AUC_{24h} は投与期間中ほぼ一定であった。トキシコキネティクスパラメータには，概して性差は認められ

なかった。また，雌雄のイヌにギルテリチニブフマル酸塩の 1～5 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき，血漿中ギルテリチニブの C_{max} 及び AUC_{24h} は僅かに用量比を上回る割合で上昇した。投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} は，ともに投与 1 日目の約 2～3 倍であり，7 日目以降の C_{max} 及び AUC_{24h} はほぼ一定であった。トキシコキネティクスパラメータに性差は認められなかった。

イヌに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したとき，血液及び血漿中放射能濃度はそれぞれ投与後 6 及び 4 時間に C_{max} に達した後，それぞれ 45.6 及び 51.3 時間の $t_{1/2}$ で減少した。血液中放射能の C_{max} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 75.4 ng eq./mL 及び 2970 ng eq.·h/mL であった。血漿中放射能の C_{max} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 28.4 ng eq./mL 及び 1620 ng eq.·h/mL であった。

分布

白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度は，大部分の組織で投与後 4 時間に最高値を示した。消化管を除く放射能の組織分布は，肝臓で最も高く，血漿で最も低かった。放射能濃度の消失はいずれの組織においても緩徐であり，血漿，脳，血液及び大腿筋を除いて，投与後 72 時間においても放射能が検出された。投与後 72 時間ではほとんどの組織で放射能濃度は最高値の 10%未満であったが，精巣では最高値の 74.7%，ハーダー腺では 70.6%，皮膚では 13.5%，下垂体では 12.6%であった。全身オートラジオルミノグラフィーの結果は，組織内放射能濃度測定の結果とよく一致していた。

有色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度は白色ラットの結果と類似していたが，有色ラットにおける眼球中放射能濃度の最高値は，白色ラットの値の約 30 倍高かった。有色ラットの眼球の放射能濃度は半減期 409 日で消失し，投与後 270 日に最高値の 36.4%（604 ng eq./g）まで低下した。眼球内の放射能を分析したところ，ギルテリチニブのみが検出された。有色ラットの定量的全身オートラジオルミノグラムにおいて，眼球中の放射能はメラニン高含有の毛様体，網膜及び脈絡膜に分布していた。

白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの組織内放射能濃度は，大部分の組織において投与 21 日目までにほぼ定常状態に達したと考えられた。最終投与後の組織内放射能濃度は，いずれの組織においても投与後 4 あるいは 8 時間に最高値を示した後，経時的に減少した。副腎，胸部大動脈，脾臓，甲状腺，心臓，腎臓，精巣，大腿筋，脳，白色脂肪，胸腺，顎下リンパ節，骨髄及び胃における最終投与後 336 時間の放射能濃度は最高値の 10.4%～27.5%であった。その他の組織ではいずれも最高値の 10%未満あるいは検出限界未満であった。

妊娠 14 日目のラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したとき，胎盤及び胎児においても放射能が検出され，ギルテリチニブ由来成分が血液－胎盤関門を通過して胎児へ移行することが示された。授乳中の雌ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg

を単回経口投与したとき，乳汁中，哺乳児の組織及び胃内乳汁凝固物においても放射能が検出されたことから，ギルテリチニブ由来成分が乳汁を介して哺乳児の組織に分布すると考えられた。

ギルテリチニブの in vitro 血漿蛋白結合率は，正常マウスで 85.1%～89.6%，薬理学的モデルマウスで 75.4%～84.2%，ラットで 77.7%～79.2%，ウサギで 75.5%～78.7%，イヌで 78.0%～80.7%，カニクイザルで 81.3%～82.4%，ヒトで 90.2%～90.5%であった。In vitro 血漿蛋白結合率は，マウスを除き設定濃度 0.1～10 μg/mL の範囲でほぼ一定であった。マウスでは，濃度の増加とともに血漿蛋白結合率が低下する傾向が認められた。

ラット及びイヌに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したとき，ラットの投与後 4 及び 8 時間における血漿に対する血液中放射能濃度比（C_b/C_p）は 3.42 及び 3.09 であった。イヌの C_b/C_p 値は，投与後 1～48 時間では 2.1～2.7 であり，投与後 72～168 時間では 0.87～1.6 であった。

代謝

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒトの肝ミクロソームあるいは凍結肝細胞におけるギルテリチニブの in vitro 代謝プロファイルには若干の種差が認められたが，ヒトで認められた代謝物は，1 種の微量代謝物を除き，検討したいずれかの動物種で検出された。

^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg をラット及びイヌに単回経口投与したとき，血漿の主成分は未変化体であった。尿，胆汁及び糞中には多くの代謝物が認められ，ギルテリチニブは，酸化，*N*-脱アルキル化並びにグルタチオン抱合代謝を受けると考えられた。ヒトで認められた代謝物は，マイナーな 2 種を除き，少なくともラットあるいはイヌのいずれかで認められた。

排泄

ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したとき，投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は，投与量のそれぞれ 1.4%及び 89.9%であった。イヌに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したとき，投与後 504 時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は，投与量のそれぞれ 9.5%及び 88.1%であった。ラット及びイヌにおいて，投与された放射能は主に糞中に排泄された。胆管カニュレーションを施したラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 48 時間までの胆汁中及び尿中放射能排泄率は投与量のそれぞれ 29.3%及び 8.6%であり，投与した ^{14}C-ギルテリチニブの 37.9%以上が吸収されると考えられた。また，ラットにおいてはギルテリチニブ由来成分の腸肝循環も認められた。

2.6.4.2 分析法

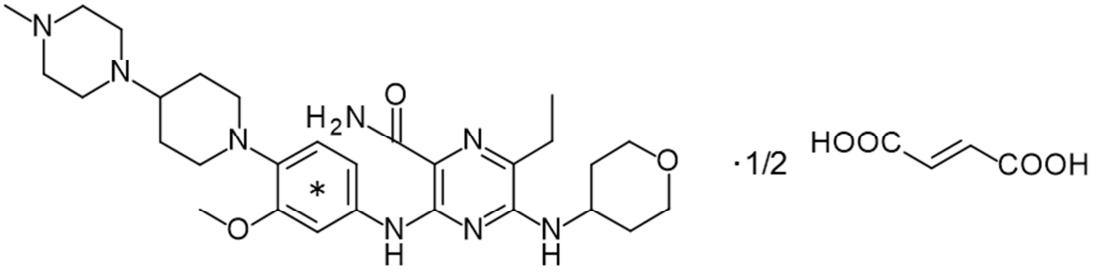
2.6.4.2.1 放射能の測定

添付資料 4.2.2.2-3, 4.2.2.3-1, 2, 3, 4, 5, 6, 4.2.2.4-1

^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩は，[redacted]において合成され，その比放射能は 1.94～2.22 MBq/mg であった（図 2.6.4- 1）。実施した全ての試験において放射化学的純度が 95%以上のものを使用した。

試料中の放射能濃度は，試料に直接又は組織溶解剤処理したものに液体シンチレーターを加え，液体シンチレーションカウンターで測定した。なお，^{14}C-ギルテリチニブの血液，血漿及び組織中の放射能濃度は，全てギルテリチニブ当量として表示した。クエンチングは外部標準法により補正した。血漿，尿，胆汁，糞及び眼球試料並びに in vitro 反応試料中の放射活性物質は，放射能検出高速液体クロマトグラフィーにより分析した。

図 2.6.4- 1　　^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の化学構造（*は ^{14}C 標識位置）



2.6.4.2.2 液体クロマトグラフィーータンデムマススペクトロメトリーによる定量

添付資料 4.2.2.1-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16

マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおけるギルテリチニブの血漿中濃度は，バリデートされた LC-MS/MS により測定した。ギルテリチニブの定量下限（LLOQ）は，ICR マウスでは血漿 0.025 mL を用いて 0.5 ng/mL であり，薬理学的モデルマウス（MV4-11 担癌マウス）では血漿 0.01 mL を用いて 0.1 ng/mL であった。ラットでは血漿 0.1 mL を用いて 0.1 ng/mL，血漿 0.025 mL を用いて 0.5 ng/mL あるいは血漿 0.02 mL を用いて 0.1 ng/mL であった。ウサギでは血漿 0.02 mL を用いて 0.1 ng/mL であった。イヌでは血漿 0.1 mL を用いて 0.1 ng/mL あるいは血漿 0.025 mL を用いて 0.5 ng/mL であった。

MV4-11 担癌マウスにおけるギルテリチニブの腫瘍中濃度は，バリデートされた LC-MS/MS により測定した。ギルテリチニブの LLOQ は，腫瘍ホモジネート 0.01 mL を用いたとき，腫瘍中濃度として 0.5 ng/g であった。

各定量法はいずれも特異性，直線性，回収率，精度，真度及び試料中の安定性についてバリデートされており，その結果は，薬物動態試験概要表にまとめて掲載した（概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験）。

2.6.4.3　被験物質の投与条件

添付資料 4.2.2.2-1，2，3，4.2.2.3-1，2，3，4，5

ギルテリチニブフマル酸塩の放射性標識体及び非標識体は，いずれも静脈内投与及び経口投与では，特に記載のない限り 10% *N*,*N*-ジメチルホルムアミド（v/v）含有注射用水溶液として投与した。また，特に記載のない限り単回投与は絶食下で，反復投与は非絶食下で実施した。動物は特に記載のない限り雄を用い，白色ラットの系統は特に記載のない限り Sprague-Dawley（SD）を用い，有色ラットの系統は Long-Evans を用いた。なお，被験物質の投与量はフリー体として記載した。

2.6.4.4　吸収

2.6.4.4.1　単回静脈内及び経口投与後の血漿中濃度

添付資料 4.2.2.2-1, 2

ギルテリチニブフマル酸塩の薬物動態学的特性をラット及びイヌへの単回静脈内投与（1 及び 0.3 mg/kg）並びに経口投与（1，3，10 mg/kg 及び 0.3，1，3 mg/kg）により検討した。ギルテリチニブフマル酸塩をラット及びイヌに単回静脈内投与したときの血漿中ギルテリチニブ濃度は二相性を示して消失し，$t_{1/2}$ はラットで 6.93 時間，イヌで 25.4 時間であった。CL_{tot} 及び V_{ss} は，ラットでそれぞれ 3.89 L/h/kg 及び 25.7 L/kg, イヌでそれぞれ 1.28 L/h/kg 及び 38.8 L/kg であった（図 2.6.4-2，図 2.6.4- 3 及び表 2.6.4- 2）。ギルテリチニブフマル酸塩をラット及びイヌに単回経口投与したときの t_{max} は, 4～6.5 時間であった。ギルテリチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は, ラットでは 1～10 mg/kg の範囲で用量比を上回る割合で上昇し，その傾向は 3～10 mg/kg において顕著であった。イヌでは 0.3～1 mg/kg の範囲でほぼ用量比と同様の割合で増加したが，1～3 mg/kg においては僅かに用量比を上回る割合で上昇した。経口投与後の BA は，ラットでは 1，3 及び 10 mg/kg でそれぞれ 26.8%，35.8%及び 68.6%，イヌでは 0.3，1 及び 3 mg/kg でそれぞれ 88.2%，88.7%及び 118.4%であった（図 2.6.4- 2，図 2.6.4- 3 及び表 2.6.4- 3）。

図 2.6.4- 2　ギルテリチニブフマル酸塩をラットに 1 mg/kg 単回静脈内及び 1～10 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中ギルテリチニブ濃度（3 例の平均値 + 標準偏差）

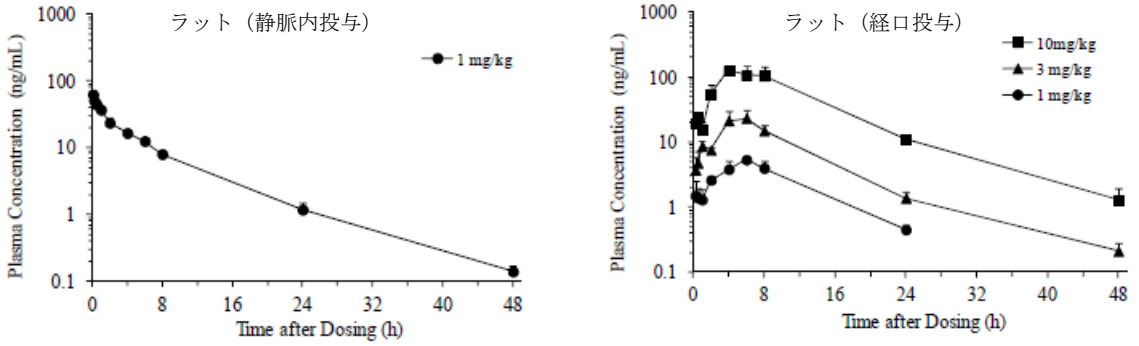
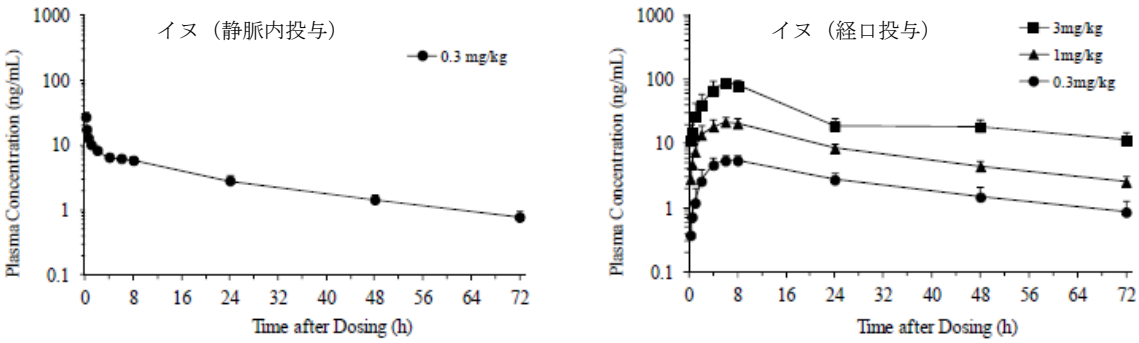


図 2.6.4- 3　ギルテリチニブフマル酸塩をイヌに 0.3 mg/kg 単回静脈内及び 0.3～3 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中ギルテリチニブ濃度（4 例の平均値 + 標準偏差）



静脈内投与後 0.25 h の血漿中濃度は 3 例の平均値 ＋ 標準偏差。

表 2.6.4- 2　ラット及びイヌにギルテリチニブフマル酸塩を単回静脈内投与したときのギルテリチニブの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL_{tot} (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
ラット	1	6.93	256 [a]	257	3.89	25.7
イヌ	0.3	25.4 ± 1.4	210 ± 30 [b]	238 ± 35	1.28 ± 0.19	38.8 ± 5.3

a：AUC_{48h}，b：AUC_{72h}

ラットの値は，同一個体からの経時的な採血ではないため，1 時点 3 例の平均濃度の値より算出。

イヌの値は 4 例の平均値 ± 標準偏差。

表 2.6.4- 3　ラット及びイヌにギルテリチニブフマル酸塩を単回経口投与したときのギルテリチニブの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	BA [a] (%)
ラット	1	5.36	6.00	NC	63.6 [b]	69.0 [e]	26.8
	3	23.29	6.00	6.64	274 [c]	276	35.8
	10	125.47	4.00	6.41	1750 [c]	1760	68.6
イヌ	0.3	5.61 ± 1.21	6.50 ± 1.00	27.73 ± 4.57	177 ± 50 [d]	213 ± 72	88.2 ± 16.5
	1	22.11 ± 4.45	6.50 ± 1.00	27.67 ± 1.80	601 ± 112 [d]	704 ± 132	88.7 ± 9.6
	3	88.28 ± 15.91	6.00 ± 0.00	47.95 ± 12.92	2070 ± 528 [d]	2860 ± 910	118.4 ± 19.8

a：BA（%）＝（[投与量$_{(iv)}$ × $AUC_{inf\,(po)}$] / [投与量$_{(po)}$ × $AUC_{inf\,(iv)}$]）× 100

b：AUC_{24h}，c：AUC_{48h}，d：AUC_{72h}，e：AUC_{inf}としてAUC_{48h}を記載

ラットの値は，同一個体からの経時的な採血ではないため，1 時点 3 例の平均濃度の値より算出。

イヌの値は 4 例の平均値 ± 標準偏差。

NC：算出せず。

2.6.4.4.2　反復経口投与後の血漿中濃度（トキシコキネティクス）

添付資料 4.2.3.2-3, 6

雌雄のラットにギルテリチニブフマル酸塩を 0.5 w/v%メチルセルロース（MC）を投与溶媒として 2.5，5，10 及び 20 mg/kg の投与量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクス（TK）解析の結果，血漿中ギルテリチニブの C_{max} 及び AUC_{24h} は 20 mg/kg までほぼ用量比を上回る割合で上昇した。2.5，5 及び 10 mg/kg の反復投与後，14，28，56 及び 91 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} はともに 1 日目と比較して 1.2～1.8 倍，1.6～2.5 倍，1.8～2.6 倍及び 2.3～3.6 倍であり，投与期間依存的に増加する傾向が認められた。20 mg/kg 投与群の C_{max} 及び AUC_{24h} は投与期間中ほぼ一定であった。トキシコキネティクスパラメータ（t_{max}，C_{max} 及び AUC_{24h}）には，概して性差は認められなかった（2.6.6.3.1 ラット 13 週間経口投与毒性試験）。

雌雄のイヌにギルテリチニブフマル酸塩を 0.5 w/v% MC を投与溶媒として 1，2.5 及び 5 mg/kg の投与量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときの TK 解析の結果，血漿中ギルテリチニブの C_{max} 及び AUC_{24h} は投与 1 日目には 5 mg/kg までほぼ用量比例的に増加した。投与 7～91 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} は，5 mg/kg まで用量比を上回る割合で上昇した。投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} はともに投与 1 日目の約 2～3 倍に増加し，91 日目までほぼ一定であった。AUC_{24h} 及び血漿中トラフ濃度の投与期間における比較から，血漿中ギルテリチニブ濃度は投与 7 日目までにほぼ定常状態に達していると考えられた。用量，評価時点を問わず，トキシコキネティクスパラメータに性差は認められなかった（2.6.6.3.3 イヌ 13 週間経口投与毒性試験）。

2.6.4.4.3 単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度

添付資料 4.2.2.2-3

イヌに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したとき，血液及び血漿中放射能濃度はそれぞれ投与後 6 及び 4 時間に C_{max} に達した後，それぞれ 45.6 及び 51.3 時間の $t_{1/2}$ で減少した。血液中放射能の C_{max} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 75.4 ng eq./mL 及び 2970 ng eq.·h/mL であった。血漿中放射能の C_{max} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 28.4 ng eq./mL 及び 1620 ng eq.·h/mL であった（図 2.6.4- 4 及び表 2.6.4- 4）。

図 2.6.4- 4　^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg をイヌに単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度（3 例の平均値 + 標準偏差，放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示）

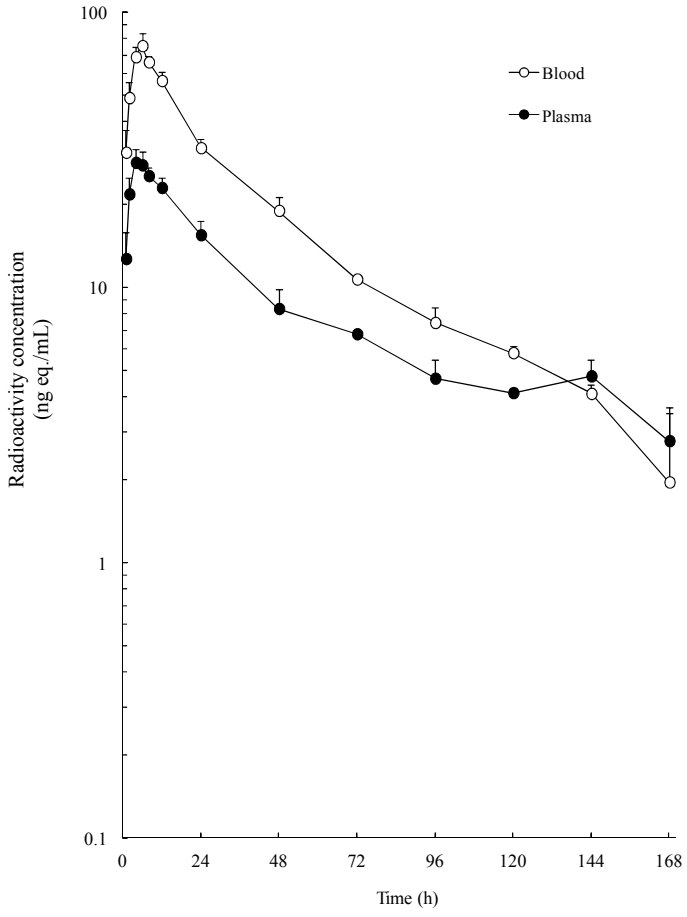


表 2.6.4- 4　イヌに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

試料種	C_{max} (ng eq./mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{168h} (ng eq.·h/mL)	AUC_{inf} (ng eq.·h/mL)
血液	75.4 ± 8.2	6.0 ± 0.0	45.6 ± 7.1	2750 ± 210 (1.94)	2970 ± 230 (1.83)
血漿	28.4 ± 3.5	4.0 ± 0.0	51.3 ± 1.5	1420 ± 120	1620 ± 160

3 例の平均値 ± 標準偏差。
放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示。
括弧内は血漿に対する比を表示。

2.6.4.5　分布

2.6.4.5.1　単回経口投与後の組織内放射能濃度

添付資料 4.2.2.3-1，3

白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度は，大部分の組織で投与後 4 時間に最高値を示した（表 2.6.4- 5）。投与後 4 時間の放射能濃度は消化管以外では肝臓で最も高く，血漿に対する組織中濃度比（T/P）は約 400 であった。次いで脾臓，腎臓，副腎，肺の順に高く，T/P 値は 150～227 であった。最も低い放射能濃度を示した組織は血漿であり，次いで精巣，脳，血液の順に低く，T/P 値は 2.3～3.4 であった。その後，血漿，脳及び血液からの放射能の消失は速やかであったが，大部分の組織では放射能の消失は比較的緩徐であった。投与後 72 時間ではほとんどの組織で放射能濃度は最高値の 10%未満であったが，精巣では最高値の 74.7%，ハーダー腺では 70.6%，皮膚では 13.5%，下垂体では 12.6%であった。

有色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度は，眼球を除き白色ラットの結果と類似していた（表 2.6.4- 6）。有色ラットにおける眼球中放射能濃度の最高値は，白色ラットの値に比べ約 30 倍高かった。放射能濃度は大部分の組織で投与後 4 時間に最高値を示したが，眼球，ハーダー腺及び精巣では投与後 3 日に最高値を示した。投与後 4 時間の放射能濃度は肝臓で最も高く，T/P 値は 250 であった。次いで，腎臓，脾臓，副腎，下垂体，肺，膵臓の順に高く，T/P 値は 101～150 であった。最も低い放射能濃度を示した組織は血漿であり，次いで脳，精巣及び血液で低く，T/P 値は 1.03～2.32 であった。その後，血漿，脳及び血液からの放射能の消失は速やかであったが，大部分の組織では放射能の消失は比較的緩徐であった。投与後 270 日では大部分の組織で放射能濃度は最高値の 2%未満であったが，眼球では最高値の 36.4%であり，消失半減期は 409 日であった。

表 2.6.4- 5　白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL 又は ng eq./g）				
	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
血液	14.86 ± 6.49 (3.42)	7.73 ± 2.41 (3.09)	ND	ND	ND
血漿	4.24 ± 1.32 (1.00)	2.46 ± 0.37 (1.00)	ND	ND	ND
脳	10.09 ± 8.18 (2.29)	4.95 ± 2.95 (1.97)	ND	ND	ND
肺	639.46 ± 216.01 (150)	337.65 ± 68.65 (136)	58.50 ± 29.50	16.24 ± 2.48	10.48 ± 1.22
心臓	182.15 ± 66.45 (42.4)	94.34 ± 27.32 (37.8)	15.59 ± 7.50	5.56 ± 0.61	5.27 ± 0.06
肝臓	1722.46 ± 683.14 (401)	522.98 ± 155.01 (209)	97.65 ± 58.10	39.05 ± 14.76	42.73 ± 1.61
腎臓	926.41 ± 339.36 (216)	609.38 ± 179.33 (244)	176.86 ± 77.13	51.92 ± 11.78	37.93 ± 7.78
脾臓	951.88 ± 284.13 (227)	742.85 ± 143.75 (300)	204.54 ± 114.39	82.18 ± 11.05	71.91 ± 23.55
膵臓	630.60 ± 183.13 (149)	341.35 ± 72.69 (138)	45.92 ± 18.33	10.68 ± 0.47	6.30 ± 2.78
大腿筋	79.68 ± 41.49 (17.9)	33.06 ± 7.31 (13.5)	6.27 ± 2.55	2.59 ± 0.69	ND
副腎	896.82 ± 292.84 (211)	619.13 ± 41.86 (254)	199.46 ± 92.53	101.29 ± 27.73	58.81 ± 13.25
胃	161.54 ± 64.34 (38.0)	103.15 ± 31.34 (41.4)	18.15 ± 7.90	5.88 ± 1.56	3.68 ± 0.87
小腸	6223.26 ± 3049.14 (1510)	177.72 ± 23.27 (72.6)	46.24 ± 13.81	20.12 ± 14.28	12.43 ± 2.41
大腸	169.99 ± 32.71 (41.4)	185.39 ± 37.30 (75.3)	17.71 ± 7.49	6.77 ± 1.51	4.82 ± 1.29
皮膚	79.36 ± 33.87 (18.4)	64.22 ± 13.68 (26.0)	41.15 ± 41.52	14.51 ± 15.62	10.75 ± 10.31
脂肪	54.11 ± 27.87 (12.2)	33.67 ± 8.60 (13.5)	9.24 ± 2.01	3.06 ± 0.48	1.66 ± 1.66
下垂体	367.71 ± 126.96 (87.5)	536.98 ± 223.19 (213)	240.01 ± 57.90	178.58 ± 50.05	67.73 ± 50.55
顎下腺	345.75 ± 108.52 (81.6)	274.50 ± 54.53 (111)	57.56 ± 26.96	11.66 ± 1.76	6.94 ± 2.01
胸腺	132.64 ± 38.27 (31.5)	187.42 ± 27.88 (76.1)	57.94 ± 28.15	12.71 ± 2.76	6.96 ± 1.44
眼球	55.95 ± 20.00 (13.1)	35.45 ± 9.02 (14.3)	7.38 ± 2.95	1.45 ± 1.29	1.48 ± 1.29
ハーダー腺	179.06 ± 58.55 (42.1)	372.17 ± 68.91 (155)	579.18 ± 208.64	452.72 ± 134.76	408.63 ± 165.81
甲状腺	327.32 ± 160.09 (75.6)	172.01 ± 54.19 (69.3)	26.33 ± 16.20	20.54 ± 15.23	18.66 ± 7.62
精巣	10.00 ± 1.49 (2.55)	13.78 ± 4.63 (5.68)	20.95 ± 12.29	15.11 ± 2.80	15.64 ± 1.89
骨髄	383.18 ± 102.89 (91.5)	397.45 ± 64.14 (161)	82.32 ± 42.28	29.55 ± 1.61	15.86 ± 14.01
胸部大動脈	82.76 ± 38.01 (19.1)	58.48 ± 15.57 (23.5)	11.77 ± 5.68	4.74 ± 2.06	2.71 ± 2.56

3 例の平均値 ± 標準偏差。

ND：検出限界未満

放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示。

括弧内は血漿に対する比を表示，24 時間以降は血漿中放射能濃度が検出限界未満のため算出せず。

表 2.6.4- 6　有色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL 又は ng eq./g）						
	4 時間	3 日	14 日	30 日	60 日	180 日	270 日
血液	22.1 ± 4.2 (2.32)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血漿	9.60 ± 2.23 (1.00)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	9.99 ± 3.10 (1.03)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
肺	1090 ± 210 (114)	25.1 ± 4.5	10.1 ± 2.4	6.03 ± 0.81	3.94 ± 1.48	3.51 ± 0.44	2.38 ± 0.53
心臓	242 ± 45 (25.4)	8.57 ± 0.66	4.52 ± 0.74	3.10 ± 0.07	2.85 ± 0.69	2.72 ± 0.27	ND
肝臓	2400 ± 600 (250)	66.1 ± 7.4	13.2 ± 3.1	3.75 ± 0.11	1.57 ± 1.42	ND	ND
腎臓	1430 ± 230 (150)	69.4 ± 10.1	23.1 ± 5.1	11.8 ± 2.8	7.38 ± 0.99	2.84 ± 0.08	ND
脾臓	1280 ± 100 (137)	117 ± 21	58.8 ± 18.1	29.9 ± 3.9	14.5 ± 4.8	6.59 ± 1.07	3.32 ± 0.34
膵臓	968 ± 206 (101)	11.0 ± 1.0	4.67 ± 0.42	2.79 ± 0.79	ND	ND	ND
副腎	1240 ± 300 (129)	75.8 ± 12.3	39.6 ± 7.1	26.7 ± 3.7	21.4 ± 6.4	25.2 ± 1.7	20.3 ± 4.9
白色皮膚	150 ± 18 (15.9)	14.9 ± 12.6	1.31 ± 1.14	ND	ND	ND	ND
有色皮膚	190 ± 24 (20.1)	37.8 ± 6.3	7.72 ± 1.89	1.43 ± 1.24	ND	ND	ND
白色脂肪	86.6 ± 28.1 (8.92)	3.82 ± 0.49	ND	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	680 ± 51 (72.4)	51.0 ± 18.0	21.6 ± 8.4	15.7 ± 9.6	8.57 ± 2.52	9.83 ± 1.86	9.70 ± 8.75
下垂体	1100 ± 50 (118)	150 ± 130	15.3 ± 14.1	ND	ND	ND	ND
顎下腺	751 ± 149 (78.6)	14.6 ± 2.8	6.44 ± 1.02	4.62 ± 0.42	3.97 ± 1.10	4.06 ± 0.47	2.83 ± 0.44
胸腺	271 ± 29 (28.8)	14.2 ± 1.6	7.95 ± 3.58	5.53 ± 1.37	4.41 ± 0.77	3.31 ± 0.72	2.35 ± 0.52
眼球	360 ± 66 (37.7)	1660 ± 340	1380 ± 320	1020 ± 120	757 ± 110	745 ± 76	604 ± 96
ハーダー腺	439 ± 36 (46.8)	754 ± 182	38.8 ± 19.2	7.09 ± 2.06	3.51 ± 1.11	3.13 ± 0.73	ND
甲状腺	826 ± 177 (86.3)	36.3 ± 8.6	21.8 ± 5.6	12.9 ± 5.0	11.6 ± 4.4	10.1 ± 1.5	5.00 ± 4.67
精巣	19.5 ± 4.6 (2.03)	31.1 ± 7.3	3.38 ± 0.61	ND	ND	ND	ND

3 例の平均値 ± 標準偏差。

ND：検出限界未満

放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示。

括弧内は血漿に対する比を表示。

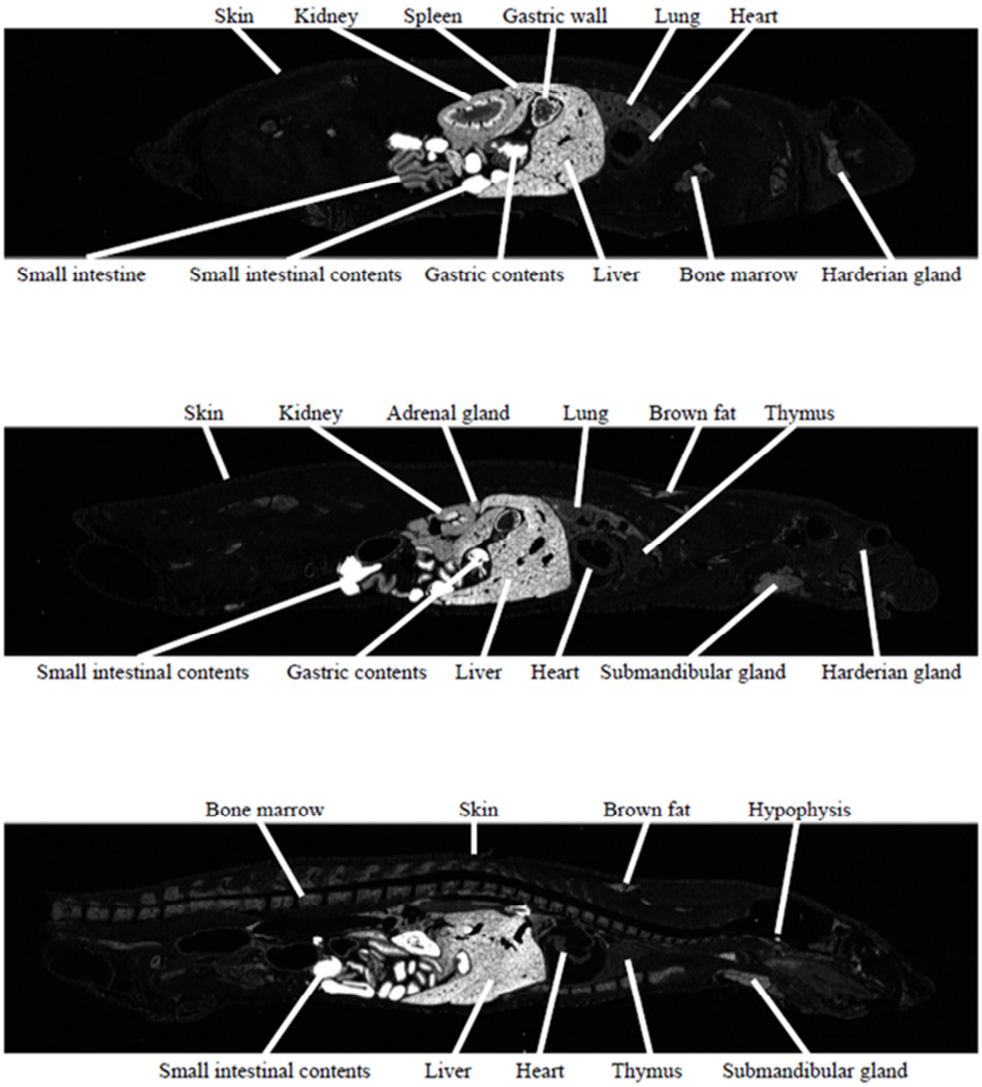
投与後 3 日以降は血漿中放射能濃度が検出限界未満であったため，血漿に対する比を算出せず。

2.6.4.5.2 単回経口投与後の全身オートラジオルミノグラフィー

添付資料 4.2.2.3-1

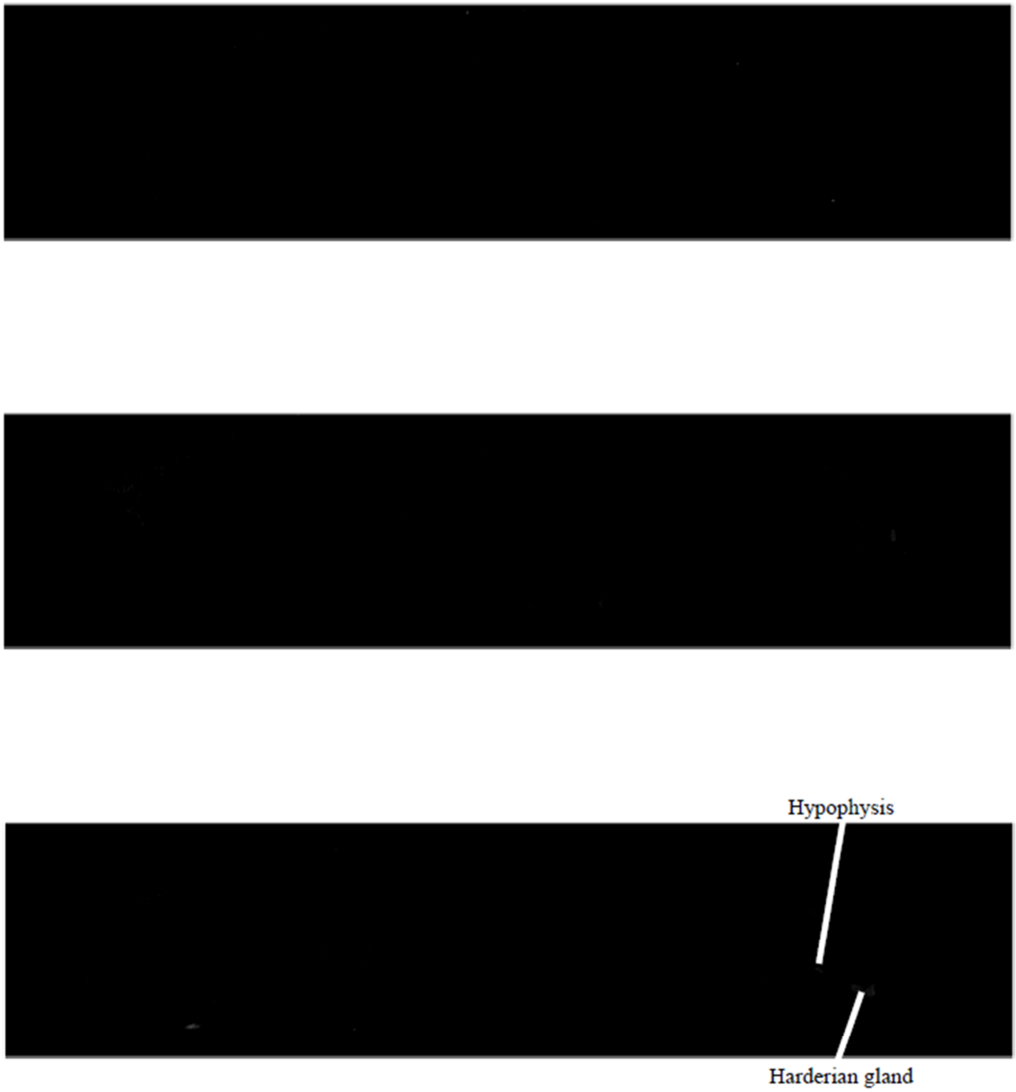
白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 4 時間の全身オートラジオルミノグラムにおいて，消化管以外では，肝臓，脾臓，副腎，腎臓，下垂体，顎下腺，褐色脂肪，肺，骨髄，ハーダー腺，心臓，胸腺，皮膚の順に高い放射能が検出されたが，それ以外の組織ではほとんど放射能は検出されなかった（図 2.6.4- 5）。投与後 8 時間でもほぼ同様の放射能分布を示したが，心臓及び皮膚では放射能は検出されなかった。投与後 24 時間ではハーダー腺，下垂体，副腎，脾臓，腎臓，顎下腺及び肝臓で放射能が検出され，投与後 72 時間ではハーダー腺及び下垂体のみで放射能が検出された（図 2.6.4- 6）。経口投与後 4～72 時間における全身オートラジオルミノグラフィーの結果は「2.6.4.5.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度」の項に記載した放射能濃度試験の結果とよく一致していた。

図 2.6.4- 5　白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 4 時間の全身オートラジオルミノグラム



腎臓中央部，眼球中央部，副腎中央部及び正中線（脊髄及び脳下垂体）を含む切片

図 2.6.4- 6　白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 72 時間の全身オートラジオルミノグラム



腎臓中央部，眼球中央部，副腎中央部及び正中線（脊髄及び脳下垂体）を含む切片

2.6.4.5.3　反復経口投与後の組織内放射能濃度

添付資料 4.2.2.3-4

白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの放射能の組織内分布パターンは単回投与時と類似していた（表 2.6.4- 5 及び表 2.6.4- 8）。投与後 4 及び 24 時間の組織内放射能濃度は，大部分の組織において投与 21 日目に最高値を示したが，投与 21 日目と 28 日目ではほぼ同等であり，組織内放射能濃度は投与 21 日目までにほぼ定常状態に達したと推察された（表 2.6.4- 7）。投与 21 日目の投与後 4 時間のハーダー腺，精巣及び下垂体における放射能濃度は，投与 1 日目の投与後 4 時間の値と比べてそれぞれ 33.7 倍，23.6 倍及び 11.7

倍高かった。胃及び小腸を除くその他の組織の放射能濃度は，投与 1 日目の投与後 4 時間の値と比べておよそ 2～8 倍高かった。胃及び小腸では，反復投与による放射能濃度の変化はほとんど認められなかった。最終投与後の組織内放射能濃度はいずれの組織においても投与後 4 あるいは 8 時間に最高値を示した後，経時的に減少した（表 2.6.4- 8）。副腎，胸部大動脈，脾臓，甲状腺，心臓，腎臓，精巣，大腿筋，脳，白色脂肪，胸腺，顎下リンパ節，骨髄及び胃における最終投与後 336 時間の組織内放射能濃度は，最終投与後の最高値の 10.4%～27.5%であった。その他の組織ではいずれも最高値の 10%未満あるいは検出限界未満であった。

表 2.6.4- 7　　白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの投与 1，14，21 及び 28 日目の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL 又は ng eq./g）							
	1 日目		14 日目		21 日目		28 日目	
	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h
血液	7.79 ± 3.60	ND	16.0 ± 5.1	4.42 ± 4.10	17.8 ± 8.8	4.38 ± 0.38	17.2 ± 5.0	5.77 ± 0.94
血漿	ND	ND	9.32 ± 1.64	ND	10.4 ± 4.2	3.27 ± 0.28	10.1 ± 2.0	3.16 ± 2.76
副腎	402 ± 122	184 ± 23	1689 ± 771	841 ± 419	2546 ± 1440	1093 ± 343	2528 ± 705	1255 ± 162
骨髄	131 ± 71	75.2 ± 13.9	725 ± 261	366 ± 157	946 ± 328	397 ± 34	964 ± 242	570 ± 195
脳	2.83 ± 2.47	ND	9.93 ± 4.02	ND	13.6 ± 5.6	4.35 ± 0.45	16.2 ± 5.1	5.20 ± 2.23
眼球	23.8 ± 10.6	8.60 ± 1.16	66.9 ± 24.5	31.6 ± 6.0	89.0 ± 34.7	33.4 ± 4.6	78.7 ± 16.4	37.8 ± 4.5
大腿筋	27.6 ± 14.2	6.43 ± 1.66	64.8 ± 22.2	21.2 ± 8.4	81.4 ± 39.2	21.2 ± 2.3	81.1 ± 14.7	25.7 ± 0.1
ハーダー腺	87.1 ± 47.8	487 ± 133	2308 ± 528	3214 ± 1725	2935 ± 433	2909 ± 305	2802 ± 1352	2306 ± 612
心臓	79.2 ± 36.4	13.7 ± 2.0	198 ± 49	76.9 ± 29.1	271 ± 99	82.8 ± 13.6	266 ± 31	108 ± 34
下垂体	215 ± 103	659 ± 207	1957 ± 279	2045 ± 1898	2511 ± 1599	2506 ± 1290	1903 ± 412	1927 ± 989
腎臓	566 ± 246	159 ± 38	1791 ± 785	735 ± 399	1930 ± 844	794 ± 143	2115 ± 321	963 ± 176
大腸	289 ± 98	58.3 ± 23.2	894 ± 285	183 ± 18	694 ± 195	151 ± 27	883 ± 140	267 ± 12
肝臓	1072 ± 538	123 ± 29	1602 ± 429	602 ± 345	1764 ± 633	594 ± 83	1692 ± 384	696 ± 82
肺	358 ± 161	50.6 ± 9.5	830 ± 187	260 ± 158	1114 ± 631	235 ± 30	1036 ± 186	265 ± 57
膵臓	247 ± 116	53.8 ± 7.4	812 ± 382	189 ± 104	1004 ± 529	172 ± 13	978 ± 133	216 ± 58
皮膚	43.4 ± 22.5	56.9 ± 27.2	135 ± 51	92.6 ± 43.2	201 ± 79	79.5 ± 8.7	194 ± 20	125 ± 54
小腸	2630 ± 1549	35.0 ± 10.6	861 ± 80	156 ± 31	765 ± 222	169 ± 25	737 ± 291	192 ± 38
脾臓	342 ± 162	136 ± 28	2208 ± 624	972 ± 297	2865 ± 1140	1316 ± 3	3458 ± 995	1834 ± 451
胃	294 ± 119	17.6 ± 1.3	372 ± 85	94.6 ± 57.3	383 ± 37	94.9 ± 18.9	315 ± 93	105 ± 21
顎下腺	164 ± 81	43.5 ± 14.8	660 ± 333	216 ± 113	967 ± 545	263 ± 38	993 ± 229	307 ± 88
顎下リンパ節	101 ± 50	75.4 ± 11.9	458 ± 190	276 ± 168	605 ± 236	249 ± 25	723 ± 167	324 ± 42
精巣	6.18 ± 2.94	21.2 ± 2.6	96.8 ± 30.8	140 ± 56	146 ± 20	160 ± 50	138 ± 45	140 ± 23
胸部大動脈	78.3 ± 32.9	19.5 ± 5.9	214 ± 78	85.2 ± 43.1	269 ± 89	90.2 ± 19.4	220 ± 66	111 ± 30
胸腺	57.7 ± 26.3	52.2 ± 4.9	328 ± 91	190 ± 97	439 ± 164	197 ± 25	448 ± 139	268 ± 24
甲状腺	231 ± 112	76.2 ± 2.9	814 ± 553	443 ± 253	1353 ± 557	725 ± 189	1801 ± 687	728 ± 294
膀胱	62.7 ± 29.5	16.2 ± 2.3	186 ± 61	69.9 ± 37.1	232 ± 123	62.5 ± 10.8	270 ± 37	78.1 ± 14.3
白色脂肪	21.8 ± 9.4	5.27 ± 0.41	50.1 ± 15.0	19.4 ± 9.2	57.0 ± 21.8	17.8 ± 1.2	50.8 ± 5.9	21.0 ± 4.0

3 例の平均値 ± 標準偏差。

ND：検出限界未満

放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示。

表 2.6.4- 8　白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの最終投与後の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL 又は ng eq./g）					
	28 日目					
	4 h	8 h	24 h	72 h	168 h	336 h
血液	17.2 ± 5.0	13.5 ± 5.1	5.77 ± 0.94	ND	ND	ND
血漿	10.1 ± 2.0	7.11 ± 2.44	3.16 ± 2.76	ND	ND	ND
副腎	2528 ± 705	2183 ± 634	1255 ± 162	1246 ± 174	845 ± 165	694 ± 174
骨髄	964 ± 242	1059 ± 516	570 ± 195	356 ± 40	165 ± 19	131 ± 32
脳	16.2 ± 5.1	10.6 ± 5.4	5.20 ± 2.23	3.56 ± 3.35	ND	2.26 ± 1.96
眼球	78.7 ± 16.4	86.4 ± 46.6	37.8 ± 4.5	25.5 ± 7.5	11.6 ± 1.8	8.21 ± 1.23
大腿筋	81.1 ± 14.7	67.8 ± 22.9	25.7 ± 0.1	20.5 ± 4.1	15.3 ± 1.6	12.2 ± 4.1
ハーダー腺	2802 ± 1352	3677 ± 1331	2306 ± 612	2728 ± 504	358 ± 90	76.9 ± 12.7
心臓	266 ± 31	233 ± 80	108 ± 34	93.5 ± 29.5	58.9 ± 8.7	47.3 ± 4.6
下垂体	1903 ± 412	3058 ± 1990	1927 ± 989	698 ± 313	370 ± 44	171 ± 45
腎臓	2115 ± 321	1912 ± 729	963 ± 176	710 ± 96	377 ± 34	331 ± 110
大腸	883 ± 140	1128 ± 397	267 ± 12	83.7 ± 25.0	54.9 ± 1.0	54.0 ± 11.8
肝臓	1692 ± 384	1528 ± 486	696 ± 82	424 ± 103	226 ± 27	143 ± 21
肺	1036 ± 186	825 ± 291	265 ± 57	205 ± 54	112 ± 11	97.2 ± 17.6
膵臓	978 ± 133	694 ± 318	216 ± 58	95.4 ± 18.2	49.1 ± 14.6	42.9 ± 7.1
皮膚	194 ± 20	210 ± 86	125 ± 54	75.2 ± 27.7	29.4 ± 7.9	17.8 ± 2.1
小腸	737 ± 291	837 ± 291	192 ± 38	139 ± 71	55.0 ± 10.7	54.6 ± 16.1
脾臓	3458 ± 995	3276 ± 1372	1834 ± 451	1878 ± 302	901 ± 160	722 ± 116
胃	315 ± 93	374 ± 122	105 ± 21	73.8 ± 17.1	52.8 ± 13.7	39.0 ± 5.5
顎下腺	993 ± 229	858 ± 446	307 ± 88	162 ± 45	96.4 ± 23.3	75.8 ± 6.9
顎下リンパ節	723 ± 167	631 ± 204	324 ± 42	219 ± 41	105 ± 28	90.7 ± 43.4
精巣	138 ± 45	183 ± 76	140 ± 23	158 ± 52	61.4 ± 14.5	28.8 ± 8.7
胸部大動脈	220 ± 66	233 ± 62	111 ± 30	89.8 ± 21.4	68.7 ± 5.2	53.3 ± 0.9
胸腺	448 ± 139	468 ± 273	268 ± 24	141 ± 22	76.1 ± 16.2	63.4 ± 8.5
甲状腺	1801 ± 687	1242 ± 370	728 ± 294	887 ± 663	545 ± 33	329 ± 124
膀胱	270 ± 37	185 ± 52	78.1 ± 14.3	60.5 ± 14.9	30.2 ± 0.4	26.9 ± 7.3
白色脂肪	50.8 ± 5.9	36.8 ± 12.0	21.0 ± 4.0	15.4 ± 8.1	9.11 ± 0.80	7.01 ± 0.78

3 例の平均値 ± 標準偏差。

ND：検出限界未満

放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示。

2.6.4.5.4　有色ラットにおける全身オートラジオルミノグラフィー及び眼内分布

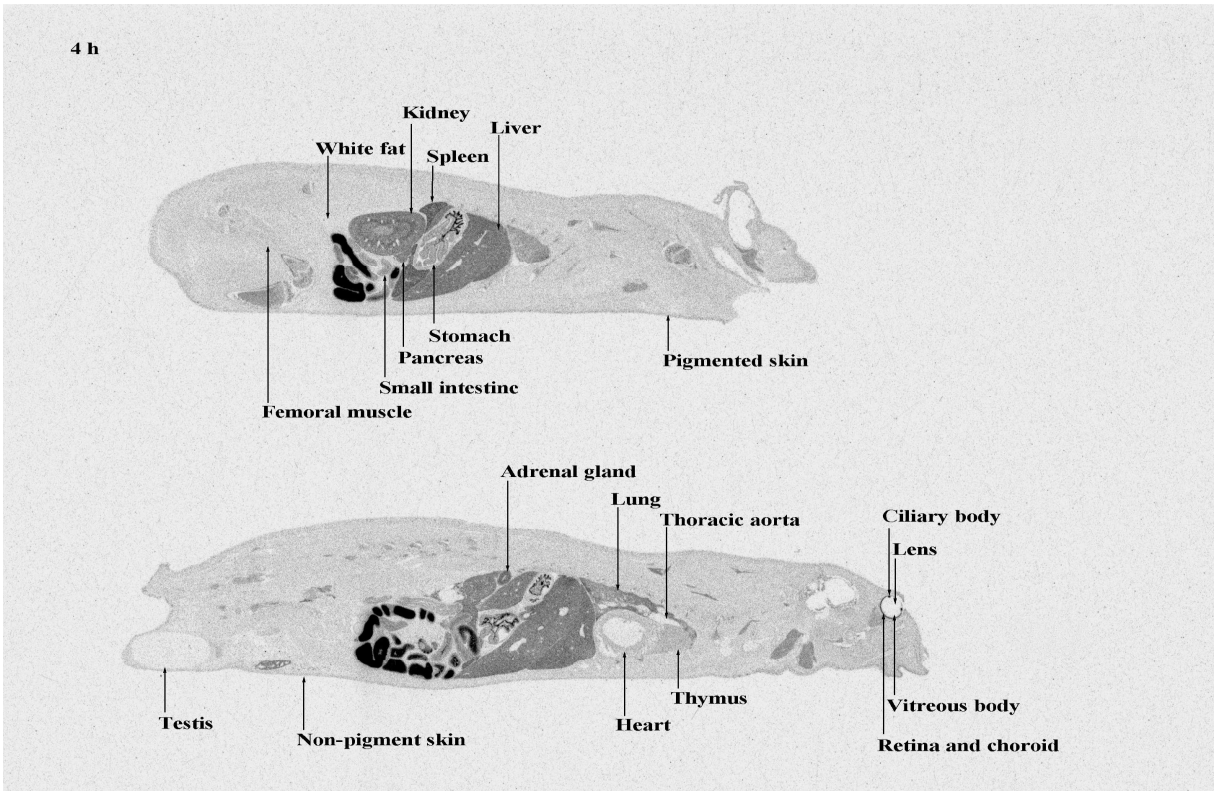
添付資料 4.2.2.3-2, 3

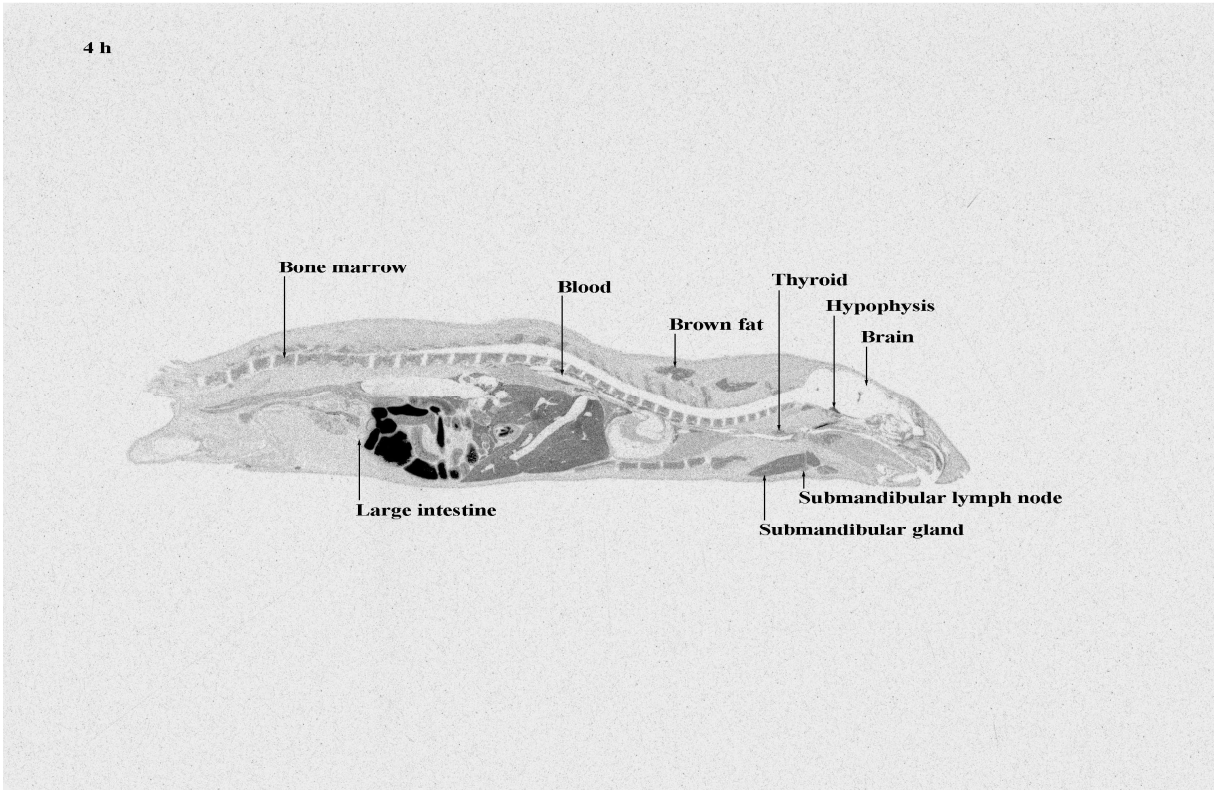
「2.6.4.5.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度」の項において述べたように，有色ラットの眼球内放射能濃度の最高値は白色ラットの値よりも約 30 倍高値であり，有色ラットにおける眼球からの放射能の消失は緩徐であった（$t_{1/2}$：409 日）。一般に，β アドレナリン受容体遮断薬及びベンゾジアゼピン系薬物のような種々の塩基性薬物では，メラニンへの結合に起因して眼球からの消失が遅いことが知られている［Ings, 1984］。ギルテリチニブもまた塩基性化合物であることから，有色ラットの眼球内における放射能の局在及び存在形態について検討した。

有色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与後 4 時間の全身オートラジオルミノグラムにおいて，高濃度の放射能は眼球内ではメラニン高含有組織である毛様体，網膜及び脈絡膜で検出され，その他の臓器では脾臓，下垂体，副腎，肝臓，膵臓，腎臓，顎下腺，褐色脂肪，肺，甲状腺，顎下リンパ節，小腸，骨髄及び胃で検出された。一方，脳，精巣，レンズ及び硝子体では放射能は検出限界未満であった。（図 2.6.4- 7）。これらの結果は「2.6.4.5.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度」の項における結果とよく一致していた。

投与後 3 日目の眼球における放射能成分を分析した結果，抽出液のラジオクロマトグラム上ではギルテリチニブの放射能ピークのみが検出された。

図 2.6.4- 7　有色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 4 時間の全身オートラジオルミノグラム





正中線，腎臓中央部，眼球中央部，副腎中央部及び甲状腺中央部を含む切片

2.6.4.5.5 胎盤透過性

添付資料 4.2.2.3-5

2.6.4.5.5.1 組織内放射能濃度

妊娠 14 日目（器官形成期）の雌ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したとき，羊水を除く検討した全ての組織において放射能が検出され，投与後 4 あるいは 8 時間に最高値を示した（表 2.6.4- 9）。検討したいずれの時点においても羊水では放射能は検出限界未満であった。投与後 4 時間での母体組織内放射能濃度は肝臓において最も高く，次いで脾臓，腎臓，膵臓，肺の順であった。これらの結果は「2.6.4.5.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度」の項に記載した結果とおおむね一致していた。投与後 4 時間において胎盤及び胎児に母体血漿中放射能のそれぞれ 35.9 倍及び 1.06 倍の放射能が認められ，ギルテリチニブ由来成分が血液－胎盤関門を通過して胎児へ移行することが示された。母体の大部分の組織において放射能濃度は血漿よりも高かった。脾臓，子宮，胎盤及び卵巣における投与後 72 時間の放射能濃度は最高値の 11.6%，7.12%，6.01%及び 4.96%まで減少し，その他の組織では 4%未満あるいは検出限界未満まで減少した。