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

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	8.43 ± 2.14	5.88 ± 1.82	1.89 ± 1.97	ND	ND
血漿	4.00 ± 1.04	1.79 ± 1.56	ND	ND	ND
脳	5.05 ± 1.96	6.60 ± 3.56	2.37 ± 0.88	ND	ND
肺	478 ± 126	313 ± 87	93.5 ± 43.5	10.5 ± 1.7	8.15 ± 1.96
心臓	132 ± 33	84.6 ± 15.0	29.9 ± 12.8	4.25 ± 0.46	2.98 ± 0.58
肝臓	1230 ± 274	566 ± 128	168 ± 70	26.8 ± 1.2	21.4 ± 5.3
腎臓	788 ± 198	540 ± 122	205 ± 74	22.1 ± 6.7	17.3 ± 1.6
脾臓	798 ± 128	981 ± 184	520 ± 200	113 ± 27	114 ± 26
膵臓	552 ± 134	385 ± 116	125 ± 67	8.57 ± 2.39	4.36 ± 0.96
卵巣	118 ± 24	117 ± 35	52.0 ± 22.0	7.03 ± 1.63	5.85 ± 2.61
子宮	86.6 ± 22.3	93.8 ± 30.3	72.7 ± 14.3	12.9 ± 5.7	6.68 ± 2.23
羊水	ND	ND	ND	ND	ND
胎盤	144 ± 43	183 ± 19	143 ± 21	28.6 ± 9.0	11.0 ± 1.9
乳腺	172 ± 30	211 ± 81	82.8 ± 33.7	10.7 ± 1.2	7.01 ± 1.20
胎児	4.13 ± 0.63	4.59 ± 1.51	2.99 ± 0.49	ND	ND

3 例の平均値 ± 標準偏差。

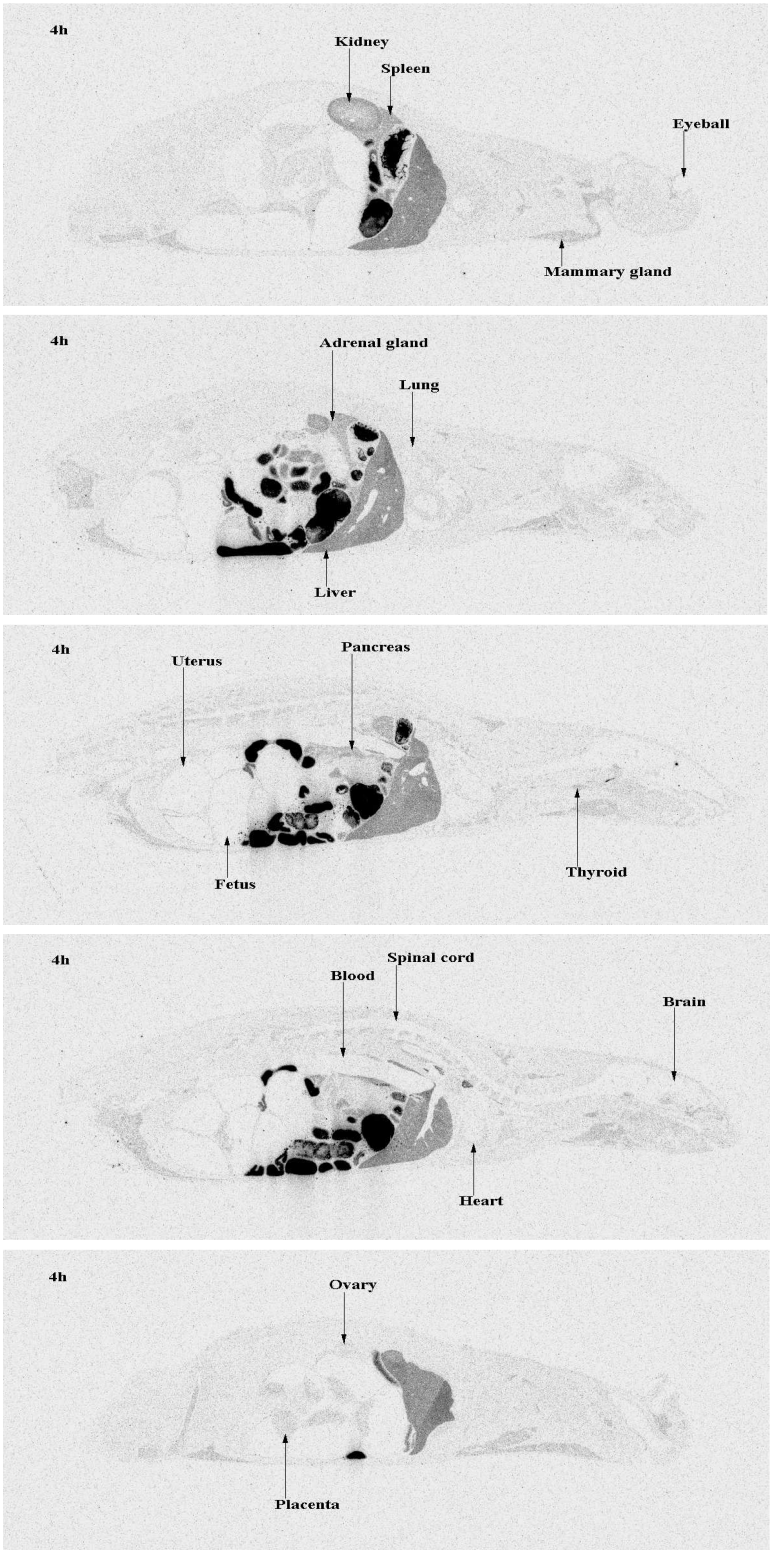
ND：検出限界未満

放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示。

2.6.4.5.5.2　全身オートラジオルミノグラフィー

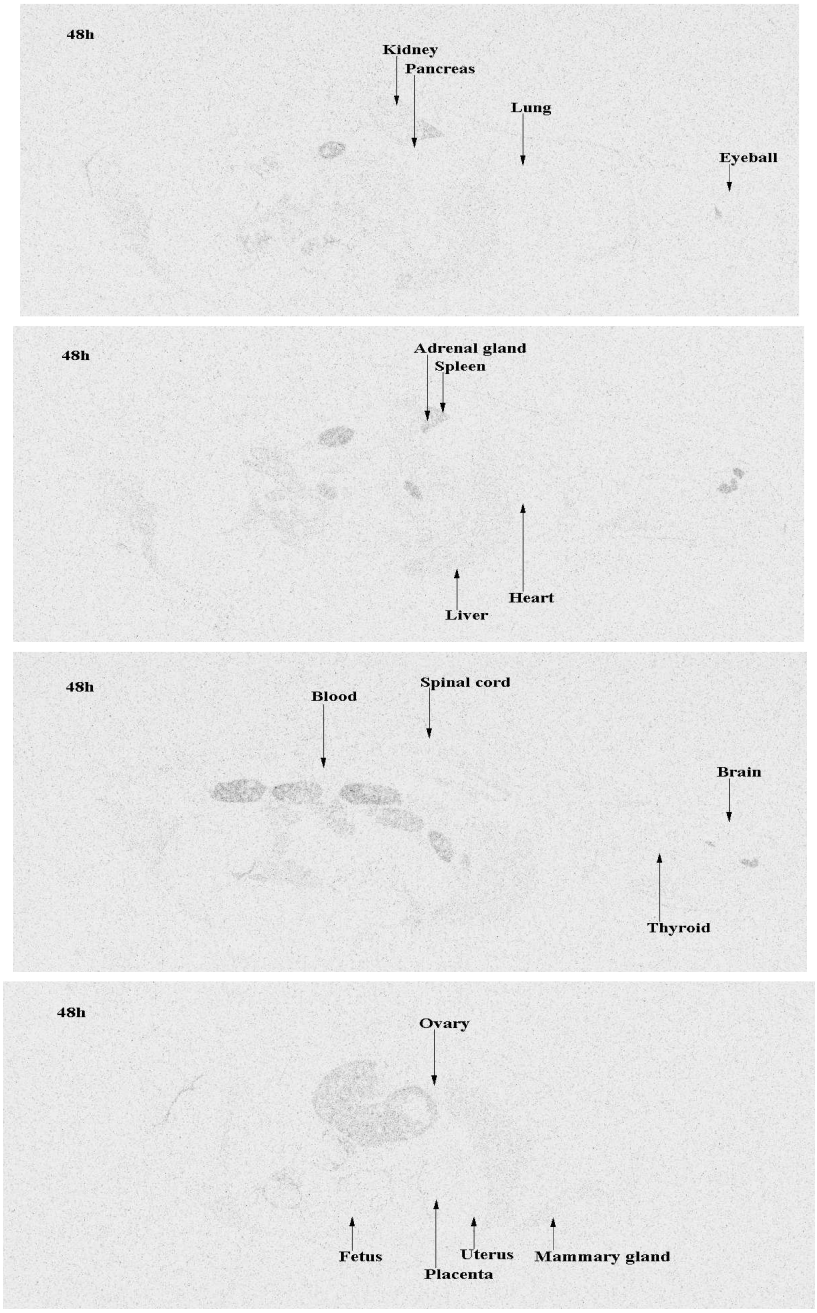
妊娠 18 日目（周産期）の雌ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与後 4 時間の全身オートラジオルミノグラムにおいて，消化管以外では，肝臓，腎臓，脾臓，膵臓，副腎，胎盤，甲状腺及び乳腺で比較的高い放射能が検出された（図 2.6.4- 8）。胎児における放射能濃度は，母体血中放射能濃度と同程度あるいは検出限界未満であった。その後，全身の組織内放射能濃度は時間とともに低下し，投与後 48 時間では脾臓及び副腎で放射能が検出されたが，それ以外の組織では極めて低レベルあるいは検出限界未満であった（図 2.6.4- 9）。全身オートラジオルミノグラフィーの結果は「2.6.4.5.5.1 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た。

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



正中線，腎臓中央部，眼球中央部，卵巣，副腎及び甲状腺を含む切片

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



正中線，腎臓中央部，眼球中央部，卵巣，副腎及び甲状腺を含む切片

2.6.4.5.6 乳汁中への移行

添付資料 4.2.2.3-5

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 を非絶食下で単回経口投与したとき，乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間において最高値を示し，母体血漿と比べ 20.2 倍高値であった。乳汁中放射能濃度は投与後 48 時間以降において検出限界未満まで低下した（表 2.6.4- 10）。また，投与後 4，24，48 及び 72 時間の哺乳児の脳を除く検討した組織において放射能が検出されたことから，ギルテリチニブ由来成分は乳汁を介して哺乳児の組織に分布すると考えられた。

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

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL 又は ng eq./g）			
	4 h	24 h	48 h	72 h
母体血液	3.62 ± 0.76	ND	ND	ND
母体血漿	1.24 ± 1.11	ND	ND	ND
母体乳汁	41.3 ± 12.4	6.72 ± 1.49	ND	ND
哺乳児血液	ND	ND	ND	ND
哺乳児血漿	ND	ND	ND	ND
哺乳児脳	ND	ND	ND	ND
哺乳児肺	ND	9.19 ± 3.24	4.71 ± 2.19	4.85 ± 1.25
哺乳児心臓	ND	3.17 ± 0.82	ND	1.35 ± 1.23
哺乳児肝臓	ND	15.6 ± 4.4	6.76 ± 4.48	7.40 ± 1.95
哺乳児腎臓	ND	14.3 ± 3.9	8.87 ± 6.36	8.07 ± 0.80
哺乳児胃内乳汁凝固物	22.3 ± 5.0	15.9 ± 5.9	1.80 ± 0.41	6.79 ± 10.41

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。

2.6.4.5.7 血漿蛋白結合

添付資料 4.2.2.3-6

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）及びヒトの血漿を用いて，ギルテリチニブの in vitro 血漿蛋白結合を平衡透析法により検討した（概要表 2.6.5.9 血漿蛋白との結合）。^{14}C-ギルテリチニブの血漿蛋白結合率は，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（表 2.6.4- 11）。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。

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

血漿蛋白結合率 (%)			
動物種	設定濃度 (μg/mL)		
	0.1	1	10
正常マウス	89.6 ± 0.2	87.7 ± 0.4	85.1 ± 0.5
薬理学的モデルマウス [a]	84.2 ± 0.5	78.7 ± 0.5	75.4 ± 0.6
ラット	78.8 ± 0.7	79.2 ± 1.1	77.7 ± 0.9
ウサギ	78.7 ± 2.4	78.7 ± 2.7	75.5 ± 2.4
イヌ	79.1 ± 3.0	80.7 ± 3.1	78.0 ± 3.5
カニクイザル	81.3 ± 0.7	82.4 ± 0.9	81.4 ± 0.7
ヒト	90.4 ± 0.1	90.5 ± 1.2	90.2 ± 0.5

マウスはプール血漿を用いて得られた 3 例の平均値 ± 標準偏差，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒトは 3 例の個別血漿を用いて得られた値の平均値 ± 標準偏差を表示。

a：NCI-H2228 細胞を担癌した NOD.CB17-Prkdc SCID/J マウス。

2.6.4.5.8　血球移行性

添付資料 4.2.2.2-3，4.2.2.3-1

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の血漿及び血液中放射能濃度から血球移行性を評価した。ラットの投与後 4 及び 8 時間における C_b/C_p は 3.42 及び 3.09 であった（表 2.6.4- 5）。イヌにおける C_b/C_p 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。

2.6.4.6　代謝

2.6.4.6.1　In vitro 代謝プロファイル

添付資料 4.2.2.4-1，2

^{14}C-ギルテリチニブ（10 μmol/L）をマウス（CD1 及び B6C3F1），ラット（SD 及び F344），ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト肝ミクロソームと反応させたときのギルテリチニブの代謝速度及び生成する代謝物の種差について検討した。^{14}C-ギルテリチニブを還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸存在下の肝ミクロソームで 2 時間反応させたとき，ギルテリチニブの残存率は，カニクイザルで最も低く，次いでイヌ，ウサギ，マウス，ラット及びヒトの順であった（概要表 2.6.5.10 In vitro での代謝［その１］）。肝ミクロソーム中では合計 14 種の代謝物が検出され，そのうちヒトでは 7 種が検出された（概要表 2.6.5.10 In vitro での代謝［その３］）。ヒト肝ミクロソームで検出された代謝物は検討したいずれかの動物種で検出され，肝ミクロソームにおいてはヒト特異的な代謝物は生成されなかった。

^{14}C-ギルテリチニブ（10 μmol/L）をマウス（CD1 及び B6C3F1），ラット（SD 及び F344），ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト肝細胞と反応させたときのギルテリチニブの代謝速度及び生成する代謝物の種差について検討した。肝細胞と 6 時間反応させたとき，ギルテリチニブの残存率

は，カニクイザル及びマウスで低く，次いでイヌ，ウサギ及びヒト，ラットの順であった（概要表 2.6.5.10 In vitro での代謝［その２］）。肝細胞試料中で合計 14 種の代謝物ピークが検出され，そのうちヒトでは 8 種が検出された（概要表 2.6.5.10 In vitro での代謝［その４］）。ヒト肝細胞で検出された代謝物ピークは検討したいずれかの動物種で検出された。ギルテリチニブのヒトでの代謝プロファイルに明らかな性差は認められなかった。

ヒト肝細胞反応試料中で検出されたギルテリチニブ代謝物の構造を推定するとともに，合成標品との比較により代謝物の構造を同定した。加えて，ヒト肝細胞で検出された代謝物のマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びカニクイザルの肝細胞反応試料中における生成を確認した。ヒト肝細胞反応試料中には 12 種の代謝物が認められ，ギルテリチニブは主として，*N*-脱メチル化，酸化及びグルタチオン抱合により代謝された。ヒト肝細胞で検出された代謝物は，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。

2.6.4.6.2　In vivo 代謝プロファイル

添付資料 4.2.2.3-1，4.2.2.4-3

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血漿，尿及び胆汁試料のラジオクロマトグラム上では，主要ピークは未変化体であり，総放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ 80.2%，62.4%及び 28.7%であった。血漿，尿及び胆汁では，それぞれ 1，5 及び 10 種の代謝物ピークが認められた（概要表 2.6.5.11 In vivo での代謝［その１］）。

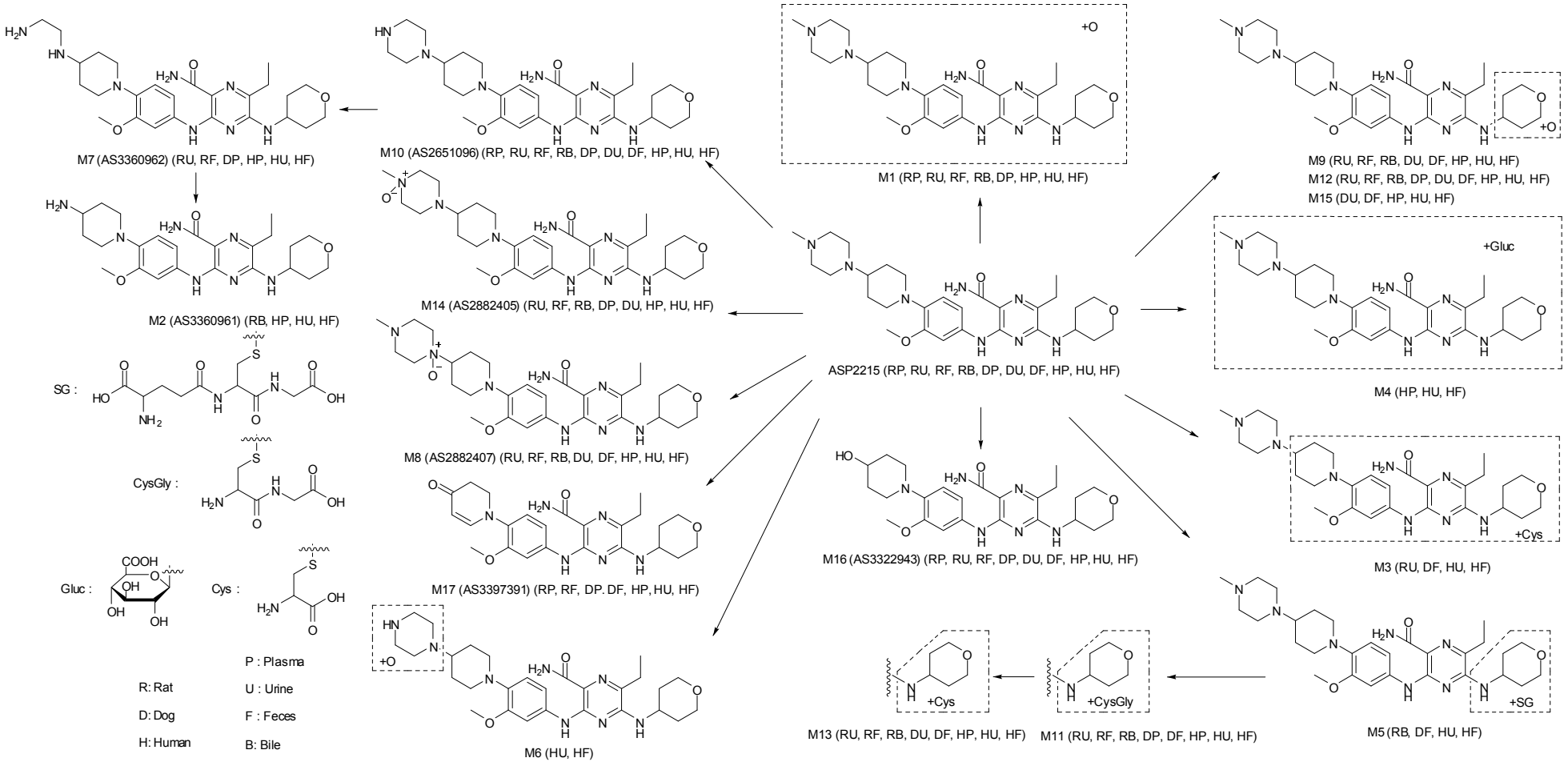
ラット及びイヌに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩の 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿，尿，胆汁（ラットのみ）及び糞を用いた in vivo 代謝プロファイリング試験を実施した（概要表 2.6.5.11 In vivo での代謝［その２］及び［その３］）。

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 4 及び 8 時間の血漿における主成分は未変化体であり，血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ 78.9%及び 82.6%であった。投与後 4 時間の血漿では M1 が認められ，血漿中総放射能に対する割合は 2.7%であった。投与後 48 時間までの尿における主成分は未変化体であり，投与量に対する割合は 0.5%であった。その他に M1，M7，M8，M9，M10，M11，M12，M13 及び M14 を含む代謝物ピークが認められたが，投与量に対する割合はいずれも 0.1%以下であった。投与後 48 時間までの糞における主成分は未変化体であり，投与量に対する割合は 54.8%であった。その他に M1，M7，M8，M9，M10，M11，M12，M13 及び M14 を含む代謝物ピークが認められ，投与量に対する割合はいずれも 6.4%以下であった。投与後 48 時間までの胆汁では M5 が最も多く，投与量に対する割合は 7.3%であった。次いで，未変化体が多く，投与量に対する割合は 5.7%であった。その他に M1，M2，M8，M9，M10，M11，M12，M13 及び M14 を含む代謝物ピークが認められ，これらの投与量に対する割合はいずれも 3.6%以下であった。液体クロマトグラフィー–マススペクトロメトリー（LC-MS）分析の結果，上記代謝物に加え，血漿には M10，M16 及び M17 が，尿には M3 及び M16 が，糞には M16 及び M17 が検出された。

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 4，8 及び 24 時間の血漿における主成分は未変化体であり，血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ 79.4%，82.3%及び 68.4%であった。その他に M1，M10，M11，M12 及び M14 を含む代謝物ピークが認められたが，血漿中総放射能に対する割合はいずれも 3.9%以下であった。投与後 144 時間までの尿における主成分は未変化体であり，投与量に対する割合は 4.7%であった。尿中には，その他に M8，M9，M10，M12，M13 及び M14 を含む代謝物ピークが認められ，投与量に対する割合はいずれも 0.9%以下であった。投与後 144 時間までの糞における主成分は未変化体であり，投与量に対する割合は 25.8%であった。糞中には M3，M5，M8，M9，M10，M11，M12 及び M13 を含む代謝物ピークが認められ，投与量に対する割合はいずれも 7.9%以下であった。LC-MS 分析の結果，上記代謝物に加え，血漿には M7，M16 及び M17 が，尿には M15 及び M16 が，糞には M15，M16 及び M17 が検出された。

ギルテリチニブの in vivo 推定代謝経路を図 2.6.4- 10 に示す。ギルテリチニブのラット及びイヌにおける代謝経路は，1）メチルピペラジン（M8 及び M14），ピペリジン（M17），オキサン（M9，M12 及び M15［M15 : イヌのみ］）並びに部位不明（M1）の酸化，2）メチルピペラジン（M2［ラットのみ］，M7 及び M10）並びにピペリジン（M16 及び M17）の *N*-脱アルキル化，3）グルタチオン抱合（M3，M5，M11 及び M13）と推定された。ヒトで認められた代謝物は，マイナーな 2 種（M4 及び M6）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。

図 2.6.4- 10　　ギルテリチニブの推定代謝経路



ASP2215：ギルテリチニブ，M1：酸化体，M2：4-アミノピペリジン体，M3：システイン抱合体，M4：グルクロン酸抱合体，M5：オキサンのグルタチオン抱合体，M6：ピペラジン 4-脱メチル体の酸化体，M7：4-[(2-アミノエチル)アミノ]ピペリジン体，M8：ピペラジン 1-オキシド体，M9：オキサンの酸化体，M10：ピペラジン 4-脱メチル体，M11：オキサンのシステイニルグリシン抱合体，M12：オキサンの酸化体，M13：オキサンのシステイン抱合体，M14：ピペラジン 4-オキシド体，M15：オキサンの酸化体，M16：4-ヒドロキシピペリジン体，M17：4-オキソ-2,3-デヒドロピペリジン体

2.6.4.7 排泄

2.6.4.7.1 尿糞中排泄

添付資料 4.2.2.2-3, 4.2.2.3-1

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への放射能の累積排泄率は，投与後 24 時間でそれぞれ投与量の 0.9%及び 79.6%であり，投与後 168 時間でそれぞれ投与量の 1.4%及び 89.9%であった（表 2.6.4- 12）。投与後 168 時間までのカルカスも含めた放射能の総回収率は 92.2%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の尿及び糞中への放射能の累積排泄率は，投与後 24 時間で投与量のそれぞれ 3.4%及び 28.0%であり，投与後 504 時間で投与量のそれぞれ 9.5%及び 88.1%であった（表 2.6.4- 13）。投与後 504 時間までの放射能の総回収率は 97.6%であった。

^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩を経口投与したときのラット及びイヌにおける放射能の主排泄経路は糞中排泄と考えられた。また，投与後 24 時間までの放射能の回収率には種差が認められ，放射能の排泄はラットよりイヌの方が緩徐であった。

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

採取時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計
0 - 6	0.3 ± 0.1	－	NC
0 - 24	0.9 ± 0.2	79.6 ± 5.2	80.5 ± 5.0
0 - 48	1.1 ± 0.2	87.6 ± 3.7	88.7 ± 3.5
0 - 72	1.2 ± 0.3	88.8 ± 3.2	90.0 ± 2.9
0 - 168	1.4 ± 0.4	89.9 ± 2.7	91.3 ± 2.4

4 例の平均値 ± 標準偏差。

－：採取せず

NC：算出せず

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

採取時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計
0 - 24	3.4 ± 0.9	28.0 ± 5.3	31.3 ± 6.1
0 - 48	5.7 ± 0.9	58.5 ± 3.0	64.1 ± 2.1
0 - 72	6.8 ± 0.9	69.8 ± 0.8	76.6 ± 0.4
0 - 96	7.5 ± 0.9	75.5 ± 1.5	83.0 ± 0.7
0 - 120	7.9 ± 0.8	79.9 ± 1.4	87.8 ± 0.8
0 - 144	8.3 ± 0.7	82.7 ± 1.6	91.0 ± 1.0
0 - 168	8.5 ± 0.7	84.0 ± 1.7	92.5 ± 1.1
0 - 336	9.2 ± 0.6	87.5 ± 1.4	96.7 ± 0.7
0 - 504	9.5 ± 0.6	88.1 ± 1.4	97.6 ± 0.8

3 例の平均値 ± 標準偏差。

2.6.4.7.2 尿胆汁中排泄

添付資料 4.2.2.3-1

胆管に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 時間までの尿及び胆汁中への放射能の累積排泄率は，投与量のそれぞれ 8.6%及び 29.3%であった（表 2.6.4- 14）。経口投与した ^{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。

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

採取時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	胆汁	合計
0 - 6	1.2 ± 0.4	9.7 ± 1.8	11.0 ± 2.1
0 - 24	5.9 ± 0.5	23.7 ± 3.2	29.6 ± 3.1
0 - 48	8.6 ± 0.8	29.3 ± 3.5	37.9 ± 3.3

5 例の平均値 ± 標準偏差。

2.6.4.7.3 腸肝循環

添付資料 4.2.2.3-1

「2.6.4.7.2 尿胆汁中排泄」の項に記載した試験で得られた胆汁（6～24 時間）0.5 mL を，胆管にカニュレーションを施した別のラットの十二指腸内に投与したときの投与後 48 時間までの尿及び胆汁への放射能の累積排泄率はそれぞれ 1.6%及び 5.7%であった（表 2.6.4- 15）。投与した放射能の少なくとも 7.3%が吸収されたことから，ラットにおいては ^{14}C-ギルテリチニブ由来成分が腸肝循環を受けることが示唆された。

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

採取時間 (h)	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	胆汁	合計
0 - 6	0.2 ± 0.2	3.4 ± 0.8	3.6 ± 0.8
0 - 24	1.5 ± 0.8	5.7 ± 2.2	7.2 ± 2.9
0 - 48	1.6 ± 1.0	5.7 ± 2.2	7.3 ± 3.0

6 例の平均値 ± 標準偏差。

2.6.4.8 薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験はない。

2.6.4.9　その他の薬物動態試験

該当する試験はない。

2.6.4.10 考察及び結論

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 実験を実施した。

ギルテリチニブフマル酸塩をラット及びイヌに単回経口投与したとき，t_{max} はラット及びイヌで 4～6.5 時間であった。BA はラットでは 26.8%～68.6%，イヌでは 88.2%～118.4%であった。単回経口投与後の 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。

ラットにギルテリチニブフマル酸塩を 2.5～20 mg/kg の投与量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき，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。2.5～10 mg/kg の反復経口投与後の 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，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。イヌに 1～5 mg/kg の投与量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき，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 倍であり，91 日目までほぼ一定であった。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。

白色及び有色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩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。白色ラットでは，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，血漿に比べて約 400 倍であった。投与後 72 時間ではほとんどの組織で最高値の 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。有色ラットにおける放射能の分布は，眼球を除いて白色ラットの結果と類似していた。有色ラットの眼球中放射能濃度の最高値は，白色ラットの値よりも約 30 倍高値であった。眼球の放射能濃度は投与後 270 日に最高値の 36.4%に減少し，消失半減期は 409 日であった。一般に，β アドレナリン受容体遮断薬や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，^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩を単回経口投与したときの有色ラットの眼球内における放射能の局在性について検討した。その結果，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，放射能はメラニン高含有の毛様体，網膜及び脈絡膜に特に分布していた。投与後 3 日目の眼球に分布した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

されたことから，有色ラットの眼球においては，ギルテリチニブのみが眼球内メラニンに結合していることが示唆された。上述のように，有色ラットの眼球においては，メラニン結合が原因と考えられるギルテリチニブの緩徐な消失が観察された。反復経口投与毒性試験での眼科的検査及び病理組織学的検査において，白色ラットでは水晶体の混濁，ぶどう膜（虹彩，脈絡膜及び毛様体），結膜及び網膜に毒性所見が認められた。イヌでは眼底検査所見，光干渉断層計検査所見及び網膜の毒性所見が認められた。しかしながら，イヌのメラニン色素を含む組織に病理組織学的な異常所見が認められなかったことから，ギルテリチニブのメラニン結合とこれらの毒性所見の関連は乏しいと考えられ，また，毒性試験で認められたいずれの所見も回復性を示した（2.6.6.9.7 眼への影響について，概要表 2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験）。

白色ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩を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。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。最終投与（28 日目）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。

妊娠ラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩を経口投与したとき，ギルテリチニブ由来成分は胎盤を通過し，胎児へ移行することが示された。また，授乳中のラットに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩を経口投与したときの乳汁，哺乳児組織及び哺乳児の胃内乳汁凝固物において放射能が検出されており，ギルテリチニブ由来成分は乳汁を介して哺乳児の組織へ分布することが示された。

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を用いた in vitro 代謝物プロファイリング試験において，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。

ラット及びイヌに ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩を単回経口投与したとき，放射能の主排泄経路は胆汁中排泄を介した糞中排泄であると考えられた。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。

以上の所見を総括し，ラット及びイヌにおけるギルテリチニブフマル酸塩の体内動態の特徴として，経口投与後に比較的速やか，かつ良好に吸収され，吸収された薬物由来成分は広く全身の組織に分布することが挙げられる。ギルテリチニブは主に酸化，*N*-脱アルキル化及びグルタチオン抱合を介した代謝を受けると考えられた。ラット及びイヌにおける主排泄経路はギルテリチニブあるいは代謝物の胆汁中排泄を介した糞中排泄と推察された。ラットにおいては腸肝循環も認

められた。また，妊娠ラットにおける胎盤を通過し胎児へ移行すること，授乳中のラットの乳汁中へ移行することが示された。

2.6.4.11 図表

図表は各項の本文中の適切な場所に挿入した。

2.6.4.12 参考文献

Ings RMJ. The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab Rev 1984;15:1183-212.

目次

2.6.5　薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（その１） 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（その２） 4
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（その１） 5
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（その２） 6
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（その３） 7
2.6.5.3　薬物動態試験：単回静脈内投与後の血漿中濃度 8
2.6.5.4　薬物動態試験：単回経口投与後の血漿中濃度 9
2.6.5.5　薬物動態試験：単回経口投与後の血液及び血漿中濃度 10
2.6.5.6　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その１） 12
2.6.5.6　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その２） 14
2.6.5.6　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その３） 16
2.6.5.7　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布 18
2.6.5.8　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（その１・胎盤透過性） 22
2.6.5.8　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（その２・乳汁中への移行） 23
2.6.5.9　薬物動態試験：血漿蛋白との結合 24
2.6.5.10　薬物動態試験：In vitro での代謝（その１） 25
2.6.5.10　薬物動態試験：In vitro での代謝（その２） 26
2.6.5.10　薬物動態試験：In vitro での代謝（その３） 27
2.6.5.10　薬物動態試験：In vitro での代謝（その４） 31
2.6.5.11　薬物動態試験：In vivo での代謝（その１） 35
2.6.5.11　薬物動態試験：In vivo での代謝（その２） 36
2.6.5.11　薬物動態試験：In vivo での代謝（その３） 39
2.6.5.12　薬物動態試験：In vivo でのギルテリチニブの推定代謝経路 41
2.6.5.13　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 42
2.6.5.14　薬物動態試験：尿・糞中累積排泄 43
2.6.5.15　薬物動態試験：尿・胆汁中累積排泄 44
2.6.5.16　薬物動態試験：腸肝循環 45
2.6.5.17　薬物動態試験：薬物相互作用 46

2.6.5.18　薬物動態試験：その他 47

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（その１）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験の種類	動物種	分析機器及び検出方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	マウス，MV4-11 担癌	LC-MS/MS	[redacted]	2215-ME-4001	4.2.2.1-1
腫瘍内濃度測定法　測定内バリデーション	マウス，MV4-11 担癌	LC-MS/MS	[redacted]	2215-ME-4001	4.2.2.1-1
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	マウス，CD1 (ICR)	LC-MS/MS	ASL	2215-ME-5005	4.2.2.1-2
血漿中濃度測定法　長期安定性	マウス，CD1 (ICR)	LC-MS/MS	ASL	2215-ME-5006	4.2.2.1-3
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	マウス，CD1 (ICR)	LC-MS/MS	ASL	2215-ME-5007	4.2.2.1-4
血漿中濃度測定法　測定間バリデーション	ラット，SD	LC-MS/MS	ART	2215-ME-0005	4.2.2.1-5
血漿中濃度測定法　測定間バリデーション	ラット，SD	LC-MS/MS	ASL	2215-ME-5001	4.2.2.1-6
血漿中濃度測定法　長期安定性	ラット，SD	LC-MS/MS	ASL	2215-ME-5003	4.2.2.1-7
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	ラット，SD	LC-MS/MS	ASL	2215-ME-5008	4.2.2.1-8
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	ラット，SD	LC-MS/MS	[redacted]	2215-ME-5012	4.2.2.1-9
血漿中濃度測定法　長期安定性	ラット，SD	LC-MS/MS	[redacted]	2215-ME-5013	4.2.2.1-10
血漿中濃度測定法　測定間バリデーション	ウサギ，NZW	LC-MS/MS	[redacted]	2215-ME-5010	4.2.2.1-11
血漿中濃度測定法　長期安定性	ウサギ，NZW	LC-MS/MS	[redacted]	2215-ME-5011	4.2.2.1-12
血漿中濃度測定法　測定間バリデーション	イヌ，ビーグル	LC-MS/MS	ART	2215-ME-0006	4.2.2.1-13
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	イヌ，ビーグル	LC-MS/MS	ASL	2215-ME-5002	4.2.2.1-14
血漿中濃度測定法　長期安定性	イヌ，ビーグル	LC-MS/MS	ASL	2215-ME-5004	4.2.2.1-15
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	イヌ，ビーグル	LC-MS/MS	ASL	2215-ME-5009	4.2.2.1-16

ART：アステラスリサーチテクノロジー株式会社, ASL：アステラス分析科学研究所株式会社, LC-MS/MS：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, NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley，[redacted]

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（その２）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
吸収					
単回投与；血漿中未変化体濃度	ラット	静脈内，経口	ART	2215-ME-0007	4.2.2.2-1
単回投与；血漿中未変化体濃度	イヌ	静脈内，経口	ART	2215-ME-0008	4.2.2.2-2
単回投与；血液及び血漿中放射能濃度	イヌ	経口	[redacted]	2215-ME-0027	4.2.2.2-3
分布					
単回投与；組織内放射能濃度	ラット	経口	ART	2215-ME-0009	4.2.2.3-1
単回投与；組織内放射能濃度・QWBA	有色ラット	経口	[redacted]	2215-ME-0017	4.2.2.3-2
単回投与；組織内放射能濃度	有色ラット	経口	[redacted]	2215-ME-0025	4.2.2.3-3
反復投与；組織内放射能濃度	ラット	経口	[redacted]	2215-ME-0024	4.2.2.3-4
胎盤透過性・ARLG	ラット	経口	[redacted]	2215-ME-0022	4.2.2.3-5
乳汁中移行	ラット	経口	[redacted]	2215-ME-0022	4.2.2.3-5
血漿蛋白結合	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル，ヒト	In vitro	アステラス	2215-ME-0010	4.2.2.3-6
代謝					
In vitro 代謝 (肝ミクロソーム及び肝細胞；代謝プロファイル)	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル，ヒト	In vitro	ART	2215-ME-0002	4.2.2.4-1
In vitro 代謝 (肝細胞；代謝物構造推定)	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル，ヒト	In vitro	[redacted]	2215-ME-0004	4.2.2.4-2
In vivo 代謝プロファイル (血漿・尿・胆汁)	ラット	経口	ART	2215-ME-0009	4.2.2.3-1
In vivo 代謝プロファイル (血漿・尿・胆汁・糞)	ラット，イヌ，ヒト	経口	[redacted]	2215-ME-0028	4.2.2.4-3
排泄					
単回投与；尿糞中放射能排泄	ラット	経口	ART	2215-ME-0009	4.2.2.3-1
単回投与；尿糞中放射能排泄	イヌ	経口	[redacted]	2215-ME-0027	4.2.2.2-3
単回投与；尿胆汁中放射能排泄	ラット	経口	ART	2215-ME-0009	4.2.2.3-1
単回投与；腸肝循環	ラット	十二指腸内	ART	2215-ME-0009	4.2.2.3-1

ARLG：オートラジオルミノグラフィー，ART：アステラスリサーチテクノロジー株式会社，QWBA：定量的全身オートラジオルミノグラフィー，アステラス：アステラス製薬株式会社，[redacted]

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（その１）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	マウス，MV4-11 担癌	マウス，MV4-11 担癌	マウス，CD1 (ICR)	マウス，CD1 (ICR)
試料	血漿	腫瘍	血漿	血漿
分析対象	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
結果				
定量下限 (ng/mL あるいは ng/g)	0.1	0.5	0.5	0.5
試料使用量 (mL)	0.01	0.01	0.025	0.025
濃度範囲 (ng/mL あるいは ng/g)	0.1 – 200	0.5 – 1000	0.5 – 1000	0.5 – 1000
回収率 (%)	79.0 – 82.3	62.9 – 65.6	79.0 – 83.4	–[a]
測定内真度 (%) (測定間真度)	−8.4 – 0.7 (–[a])	−1.6 – 6.4 (–[a])	4.4 – 14.3 (–[a])	0.1 – 12.0 (–[a])
測定内精度 (%) (測定間精度)	2.0 – 5.9 (–[a])	2.1 – 4.2 (–[a])	1.6 – 3.8 (–[a])	1.3 – 8.9 (–[a])
安定性 (試料保存時の温度)	26 日間 (−20°C)	26 日間 (−20°C)	182 日間 (−30°C – −10°C)	–[a]
試験番号又は報告書番号	2215-ME-4001	2215-ME-4001	2215-ME-5005 2215-ME-5006	2215-ME-5007
添付資料番号	4.2.2.1-1	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2 4.2.2.1-3	4.2.2.1-4

LC-MS/MS：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

a：検討せず。

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（その２）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD	ラット，SD	ラット，SD	ラット，SD
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
結果				
定量下限 (ng/mL)	0.1	0.5	0.5	0.1
試料使用量 (mL)	0.1	0.025	0.025	0.02
濃度範囲 (ng/mL)	0.1 – 20	0.5 – 1000	0.5 – 1000	0.1 – 200
回収率 (%)	83.2 – 88.6	95.7 – 111.6	– [a]	94.0 – 104.9
測定内真度 (%) (測定間真度)	−12.7 – 20.0 (−10.7 – 10.0)	−5.8 – 16.0 (−3.9 – 14.0)	7.4 – 12.0 (– [a])	−6.2 – 1.0 (– [a])
測定内精度 (%) (測定間精度)	0.0 – 3.4 (3.0 – 9.1)	1.7 – 4.3 (3.3 – 5.6)	1.8 – 5.4 (– [a])	1.1 – 3.0 (– [a])
安定性 (試料保存時の温度)	57 日間 (−20°C)	180 日間 (−30°C – −10°C)	– [a]	91 日間 (≤−15°C)
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0005	2215-ME-5001 2215-ME-5003	2215-ME-5008	2215-ME-5012 2215-ME-5013
添付資料番号	4.2.2.1-5	4.2.2.1-6 4.2.2.1-7	4.2.2.1-8	4.2.2.1-9 4.2.2.1-10

LC-MS/MS：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，SD：Sprague-Dawley

a：検討せず。

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（その３）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ウサギ，NZW	イヌ，ビーグル	イヌ，ビーグル	イヌ，ビーグル
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
結果				
定量下限 (ng/mL)	0.1	0.1	0.5	0.5
試料使用量 (mL)	0.02	0.1	0.025	0.025
濃度範囲 (ng/mL)	0.1 – 200	0.1 – 20	0.5 – 1000	0.5 – 1000
回収率 (%)	89.8 – 96.9	92.8 – 99.2	85.1 – 91.9	– [a]
測定内真度 (%) (測定間真度)	−12.5 – 3.0 (−6.2 – −0.5)	−1.8 – 20.0 (3.4 – 10.0)	−4.9 – 18.0 (– [a])	6.8 – 14.0 (– [a])
測定内精度 (%) (測定間精度)	0.6 – 6.0 (4.7 – 5.6)	0.0 – 10.0 (3.0 – 9.1)	2.0 – 4.2 (– [a])	1.7 – 3.7 (– [a])
安定性 (試料保存時の温度)	91 日間 (≤−15°C)	59 日間 (−20°C)	180 日間 (−30°C – −10°C)	– [a]
試験番号又は報告書番号	2215-ME-5010 2215-ME-5011	2215-ME-0006	2215-ME-5002 2215-ME-5004	2215-ME-5009
添付資料番号	4.2.2.1-11 4.2.2.1-12	4.2.2.1-13	4.2.2.1-14 4.2.2.1-15	4.2.2.1-16

LC-MS/MS：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，NZW：New Zealand White

a：検討せず。

2.6.5.3　薬物動態試験：単回静脈内投与後の血漿中濃度

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD	イヌ，ビーグル
動物数・性別	3（各測定時）・M	4・M
給餌	絶食	絶食
投与薬物	ギルテリチニブフマル酸塩	ギルテリチニブフマル酸塩
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水	溶液，10% DMF 含有注射用水
投与方法	静脈内	静脈内
投与量 (mg/kg)	1	0.3
試料	血漿	血漿
測定対象物質	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ
定量	LC-MS/MS	LC-MS/MS
結果		
薬物動態パラメータ		
CL_{tot} (L/h/kg)	3.89	1.28 ± 0.19
V_{ss} (L/kg)	25.7	38.8 ± 5.3
AUC_t (ng·h/mL)	256 [a]	210 ± 30 [b]
AUC_{inf} (ng·h/mL)	257	238 ± 35
$t_{1/2}$ (h)	6.93	25.4 ± 1.4
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0007	2215-ME-0008
添付資料番号	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2

AUC_{inf}：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_t：投与後時間 0 から時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CL_{tot}：全身クリアランス，DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LC-MS/MS：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，M：Male，SD：Sprague-Dawley，$t_{1/2}$：消失半減期，V_{ss}：定常状態における分布容積

a：AUC_{48h}，b：AUC_{72h}

ラットは同一個体からの経時的な採血ではないため，薬物動態パラメータは 1 時点 3 例の平均濃度の値より算出。イヌは平均値 ± 標準偏差を表示。

2.6.5.4　薬物動態試験：単回経口投与後の血漿中濃度

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD	ラット，SD	ラット，SD	イヌ，ビーグル	イヌ，ビーグル	イヌ，ビーグル
動物数・性別	3（各測定時）・M	3（各測定時）・M	3（各測定時）・M	4・M	4・M	4・M
給餌	絶食	絶食	絶食	絶食	絶食	絶食
投与薬物	ギルテリチニブフマル酸塩	ギルテリチニブフマル酸塩	ギルテリチニブフマル酸塩	ギルテリチニブフマル酸塩	ギルテリチニブフマル酸塩	ギルテリチニブフマル酸塩
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水	溶液，10% DMF 含有注射用水	溶液，10% DMF 含有注射用水	溶液，10% DMF 含有注射用水	溶液，10% DMF 含有注射用水	溶液，10% DMF 含有注射用水
投与方法	経口	経口	経口	経口	経口	経口
投与量 (mg/kg)	1	3	10	0.3	1	3
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
測定対象物質	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ	ギルテリチニブ
定量	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
結果						
薬物動態パラメータ						
t_{max} (h)	6.00	6.00	4.00	6.50 ± 1.00	6.50 ± 1.00	6.00 ± 0.00
C_{max} (ng/mL)	5.36	23.29	125.47	5.61 ± 1.21	22.11 ± 4.45	88.28 ± 15.91
AUC_t (ng·h/mL)	63.6 [a]	274 [b]	1750 [b]	177 ± 50 [c]	601 ± 112 [c]	2070 ± 528 [c]
AUC_{inf} (ng·h/mL)	69.0 [d]	276	1760	213 ± 72	704 ± 132	2860 ± 910
$t_{1/2}$ (h)	NC	6.64	6.41	27.73 ± 4.57	27.67 ± 1.80	47.95 ± 12.92
BA (%)	26.8	35.8	68.6	88.2 ± 16.5	88.7 ± 9.6	118.4 ± 19.8
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0007			2215-ME-0008		
添付資料番号	4.2.2.2-1			4.2.2.2-2		

AUC_{inf}: 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_t: 時間 0 から最終測定可能時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積，BA : 絶対バイオアベイラビリティ，C_{max} : 最高血漿中濃度，DMF : *N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LC-MS/MS : 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，M : Male，NC : 算出せず，SD : Sprague-Dawley，$t_{1/2}$: 消失半減期，t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

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

ラットは同一個体からの経時的な採血ではないため，薬物動態パラメータは 1 時点 3 例の平均濃度の値より算出。イヌは平均値 ± 標準偏差を表示。

2.6.5.5　薬物動態試験：単回経口投与後の血液及び血漿中濃度

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	イヌ，ビーグル		
動物数・性別	3・M		
給餌	絶食		
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩		
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水		
投与方法	経口		
投与量 (mg/kg)	1		
比放射能 (MBq/mg)	1.94		
試料	血液及び血漿		
測定対象物質	^{14}C (総放射能)		
定量	LSC		
結果	放射能濃度 (ng eq./mL)		血液／血漿中放射能濃度比
時間 (h)	血液	血漿	
1	30.9 ± 6.6	12.7 ± 3.1	2.5 ± 0.1
2	48.8 ± 6.9	21.8 ± 3.3	2.3 ± 0.2
4	68.7 ± 6.0	28.4 ± 3.5	2.4 ± 0.1
6	75.4 ± 8.2	27.8 ± 3.5	2.7 ± 0.2
8	65.8 ± 3.7	25.4 ± 2.0	2.6 ± 0.1
12	56.3 ± 4.6	23.0 ± 2.0	2.4 ± 0.1
24	32.1 ± 2.4	15.5 ± 2.0	2.1 ± 0.1
48	19.0 ± 2.4	8.36 ± 1.48	2.3 ± 0.4
72	10.7 ± 0.3	6.77 ± 0.23	1.6 ± 0.0
96	7.44 ± 1.00	4.67 ± 0.79	1.6 ± 0.5
120	5.78 ± 0.34	4.14 ± 0.18	1.4 ± 0.1
144	4.11 ± 0.33	4.76 ± 0.70	0.87 ± 0.13
168	1.96 ± 1.72	2.77 ± 0.74	1.0 [a]
216	NC	NC	NC
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0027		
添付資料番号	4.2.2.2-3		

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，NC：算出せず

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。

a：3 例中 2 例の平均値として表示。

2.6.5.5　薬物動態試験：単回経口投与後の血液及び血漿中濃度（続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	イヌ，ビーグル	
動物数・性別	3・M	
給餌	絶食	
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩	
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水	
投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	1	
比放射能 (MBq/mg)	1.94	
試料	血液及び血漿	
測定対象物質	^{14}C (総放射能)	
定量	LSC	
結果		
薬物動態パラメータ	血液	血漿
t_{max} (h)	6.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0
C_{max} (ng eq./mL)	75.4 ± 8.2	28.4 ± 3.5
AUC_t (ng eq.·h/mL)	2750 ± 210	1420 ± 120
AUC_{inf} (ng eq.·h/mL)	2970 ± 230	1620 ± 160
$t_{1/2}$ (h)	45.6 ± 7.1	51.3 ± 1.5
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0027	
添付資料番号	4.2.2.2-3	

AUC_{inf}：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，AUC_t：時間 0 から最終測定可能時間 t までの血液中又は血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max}：最高血液中又は血漿中濃度，DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，$t_{1/2}$：消失半減期，t_{max}：最高血液中又は血漿中濃度到達時間

薬物動態パラメータは，平均値 ± 標準偏差を表示。

2.6.5.6　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その１）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD (白色)				
動物数・性別	3（各測定時）・M				
給餌	絶食				
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩				
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水				
投与方法	経口				
投与量 (mg/kg)	1				
比放射能 (MBq/mg)	2.22				
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC				
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)				
投与後時間	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
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0009				
添付資料番号	4.2.2.3-1				

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，ND：検出限界未満，SD：Sprague-Dawley

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。括弧内は血漿に対する比の平均値を表示した。投与後 24 時間から 72 時間まで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しなかった。

2.6.5.6　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その１・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD (白色)				
動物数・性別	3（各測定時）・M				
給餌	絶食				
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩				
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水				
投与方法	経口				
投与量 (mg/kg)	1				
比放射能 (MBq/mg)	2.22				
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC				
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)				
投与後時間	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
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
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0009				
添付資料番号	4.2.2.3-1				

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，SD：Sprague-Dawley

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。括弧内は血漿に対する比の平均値を表示した。投与後 24 時間から 72 時間まで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しなかった。

2.6.5.6　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その２）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，Long-Evans (有色)					
動物数・性別	1（各測定時）・M					
給餌	絶食					
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩					
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	1					
比放射能 (MBq/mg)	2.22					
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，QWBA					
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)					
投与後時間	4 時間	72 時間	2 週	4 週	8 週	17 週
血液	47.8	ND	ND	ND	ND	ND
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	1763	126	ND	ND	ND	ND
毛様体	4725	16520	16178	5571	5545	5400
水晶体	ND	ND	ND	ND	ND	ND
硝子体	ND	ND	40.7	ND	ND	ND
網膜及び脈絡膜	1846	6449	6836	2853	2925	2926
甲状腺	722	74.2	ND	ND	ND	ND
顎下腺	1027	ND	ND	ND	ND	ND
顎下リンパ節	706	ND	ND	ND	ND	ND
胸腺	354	ND	ND	ND	ND	ND
心臓	291	ND	ND	ND	ND	ND
肺	840	ND	ND	ND	ND	ND
胸部大動脈	112	ND	ND	ND	ND	ND
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0017					
添付資料番号	4.2.2.3-2					

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，M：Male，ND：検出限界未満，QWBA：定量的全身オートラジオルミノグラフィー

放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。

2.6.5.6　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その２・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，Long-Evans (有色)					
動物数・性別	1（各測定時）・M					
給餌	絶食					
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩					
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	1					
比放射能 (MBq/mg)	2.22					
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，QWBA					
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)					
投与後時間	4 時間	72 時間	2 週	4 週	8 週	17 週
肝臓	1346	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	1192	34.0	ND	ND	ND	ND
副腎	1509	89.7	54.6	ND	ND	ND
脾臓	1957	119	65.5	ND	ND	ND
膵臓	1228	ND	ND	ND	ND	ND
胃	486	ND	ND	ND	ND	ND
小腸	636	ND	ND	ND	ND	ND
大腸	302	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	ND	ND	ND	ND	ND	ND
白色脂肪	82.6	ND	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	918	59.3	36.3	ND	ND	ND
白色皮膚	195	ND	ND	ND	ND	ND
有色皮膚	288	213	285	ND	ND	ND
大腿筋	185	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	576	ND	ND	ND	ND	ND
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0017					
添付資料番号	4.2.2.3-2					

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，M：Male，ND：検出限界未満，QWBA：定量的全身オートラジオルミノグラフィー
放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。

2.6.5.6　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その３）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，Long-Evans (有色)						
動物数・性別	3（各測定時）・M						
給餌	絶食						
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩						
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水						
投与方法	経口						
投与量 (mg/kg)	1						
比放射能 (MBq/mg)	2.02						
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC						
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)						
投与後時間	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
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
脳	9.99 ± 3.10 (1.03)	ND	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
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
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
下垂体	1100 ± 50 (118)	150 ± 130	15.3 ± 14.1	ND	ND	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
肝臓	2400 ± 600 (250)	66.1 ± 7.4	13.2 ± 3.1	3.75 ± 0.11	1.57 ± 1.42	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
膵臓	968 ± 206 (101)	11.0 ± 1.0	4.67 ± 0.42	2.79 ± 0.79	ND	ND	ND
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0025						
添付資料番号	4.2.2.3-3						

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，ND：検出限界未満

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。括弧内は血漿に対する比の平均値を表示した。投与後 3 日から 270 日まで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しなかった。

2.6.5.6　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その３・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，Long-Evans (有色)						
動物数・性別	3（各測定時）・M						
給餌	絶食						
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩						
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水						
投与方法	経口						
投与量 (mg/kg)	1						
比放射能 (MBq/mg)	2.02						
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC						
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)						
投与後時間	4 時間	3 日	14 日	30 日	60 日	180 日	270 日
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
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
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
精巣	19.5 ± 4.6 (2.03)	31.1 ± 7.3	3.38 ± 0.61	ND	ND	ND	ND
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
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
白色脂肪	86.6 ± 28.1 (8.92)	3.82 ± 0.49	ND	ND	ND	ND	ND
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0025						
添付資料番号	4.2.2.3-3						

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，ND：検出限界未満

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。括弧内は血漿に対する比を表示した。投与後 3 日から 270 日まで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しなかった。

2.6.5.7　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD (白色)							
動物数・性別	3（各測定時）・M							
給餌	非絶食							
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩							
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水							
投与方法	経口							
投与量 (mg/kg/day)	1							
比放射能 (MBq/mg)	1.116							
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC							
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)							
投与期間	1 日		14 日間		21 日間		28 日間	
投与後時間	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
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0024							
添付資料番号	4.2.2.3-4							

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，ND：検出限界未満，SD：Sprague-Dawley

比放射能は ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩（2.02 MBq/mg）を同量のギルテリチニブフマル酸塩と混合しフリー体換算した値を表示。組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。

2.6.5.7　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布（続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD (白色)							
動物数・性別	3（各測定時）・M							
給餌	非絶食							
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩							
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水							
投与方法	経口							
投与量 (mg/kg/day)	1							
比放射能 (MBq/mg)	1.116							
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC							
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)							
投与期間	1 日		14 日間		21 日間		28 日間	
投与後時間	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h
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
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0024							
添付資料番号	4.2.2.3-4							

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，SD：Sprague-Dawley

比放射能は ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩（2.02 MBq/mg）を同量のギルテリチニブフマル酸塩と混合しフリー体換算した値を表示。組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。

2.6.5.7　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布（続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD (白色)					
動物数・性別	3（各測定時）・M					
給餌	非絶食					
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩					
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg/day)	1					
比放射能 (MBq/mg)	1.116					
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC					
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)					
投与期間	28 日間					
投与後時間	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
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0024					
添付資料番号	4.2.2.3-4					

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，ND：検出限界未満，SD：Sprague-Dawley

比放射能は ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩（2.02 MBq/mg）を同量のギルテリチニブフマル酸塩と混合しフリー体換算した値を表示。組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。

2.6.5.7　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布（続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD (白色)					
動物数・性別	3（各測定時）・M					
給餌	非絶食					
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩					
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg/day)	1					
比放射能 (MBq/mg)	1.116					
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC					
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)					
投与期間	28 日間					
投与後時間	4 h	8 h	24 h	72 h	168 h	336 h
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
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0024					
添付資料番号	4.2.2.3-4					

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，SD：Sprague-Dawley

比放射能は ^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩（2.02 MBq/mg）を同量のギルテリチニブフマル酸塩と混合しフリー体換算した値を表示。組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。

2.6.5.8　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（その１・胎盤透過性）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD (白色)				
妊娠日数・動物数・性別	妊娠 14 日・3（各測定時）・F				
給餌	絶食				
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩				
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水				
投与方法	経口，単回				
投与量 (mg/kg)	1				
比放射能 (MBq/mg)	2.02				
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC				
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)				
投与後時間	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
血液	8.43 ± 2.14	5.88 ± 1.82	1.89 ± 1.97	ND	ND
血漿	4.00 ± 1.04	1.79 ± 1.56	ND	ND	ND
脳	5.05 ± 1.96	6.60 ± 3.56	2.37 ± 0.88	ND	ND
肺	478 ± 126	313 ± 87	93.5 ± 43.5	10.5 ± 1.7	8.15 ± 1.96
心臓	132 ± 33	84.6 ± 15.0	29.9 ± 12.8	4.25 ± 0.46	2.98 ± 0.58
肝臓	1230 ± 274	566 ± 128	168 ± 70	26.8 ± 1.2	21.4 ± 5.3
腎臓	788 ± 198	540 ± 122	205 ± 74	22.1 ± 6.7	17.3 ± 1.6
脾臓	798 ± 128	981 ± 184	520 ± 200	113 ± 27	114 ± 26
膵臓	552 ± 134	385 ± 116	125 ± 67	8.57 ± 2.39	4.36 ± 0.96
卵巣	118 ± 24	117 ± 35	52.0 ± 22.0	7.03 ± 1.63	5.85 ± 2.61
子宮	86.6 ± 22.3	93.8 ± 30.3	72.7 ± 14.3	12.9 ± 5.7	6.68 ± 2.23
羊水	ND	ND	ND	ND	ND
胎盤	144 ± 43	183 ± 19	143 ± 21	28.6 ± 9.0	11.0 ± 1.9
乳腺	172 ± 30	211 ± 81	82.8 ± 33.7	10.7 ± 1.2	7.01 ± 1.20
胎児	4.13 ± 0.63	4.59 ± 1.51	2.99 ± 0.49	ND	ND
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0022				
添付資料番号	4.2.2.3-5				

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，F：Female，LSC：液体シンチレーションカウンター，ND：検出限界未満，SD：Sprague-Dawley

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。

2.6.5.8　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（その２・乳汁中への移行）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD (白色)			
分娩後日数・動物数・性別	分娩後 14 日・3（各測定時）・F			
給餌	非絶食			
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩			
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水			
投与方法	経口，単回			
投与量 (mg/kg)	1			
比放射能 (MBq/mg)	2.02			
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC			
結果	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g)			
投与後時間	4 h	24 h	48 h	72 h
母体血液	3.62 ± 0.76	ND	ND	ND
母体血漿	1.24 ± 1.11	ND	ND	ND
母体乳汁	41.3 ± 12.4	6.72 ± 1.49	ND	ND
哺乳児血液	ND	ND	ND	ND
哺乳児血漿	ND	ND	ND	ND
哺乳児脳	ND	ND	ND	ND
哺乳児肺	ND	9.19 ± 3.24	4.71 ± 2.19	4.85 ± 1.25
哺乳児心臓	ND	3.17 ± 0.82	ND	1.35 ± 1.23
哺乳児肝臓	ND	15.6 ± 4.4	6.76 ± 4.48	7.40 ± 1.95
哺乳児腎臓	ND	14.3 ± 3.9	8.87 ± 6.36	8.07 ± 0.80
哺乳児胃内乳汁凝固物	22.3 ± 5.0	15.9 ± 5.9	1.80 ± 0.41	6.79 ± 10.41
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0022			
添付資料番号	4.2.2.3-5			

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，F：Female，LSC：液体シンチレーションカウンター，ND：検出限界未満，SD：Sprague-Dawley

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。

2.6.5.9　薬物動態試験：血漿蛋白との結合

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro							
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩							
対象物，方法	血漿，平衡透析法							
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC							
比放射能 (MBq/mg)	2.22							
結果	設定濃度 (μg/mL)	動物種						
		正常マウス	薬理学的モデルマウス [a]	ラット	ウサギ	イヌ	カニクイザル	ヒト
血漿蛋白結合率 (%)	0.1	89.6 ± 0.2	84.2 ± 0.5	78.8 ± 0.7	78.7 ± 2.4	79.1 ± 3.0	81.3 ± 0.7	90.4 ± 0.1
	1	87.7 ± 0.4	78.7 ± 0.5	79.2 ± 1.1	78.7 ± 2.7	80.7 ± 3.1	82.4 ± 0.9	90.5 ± 1.2
	10	85.1 ± 0.5	75.4 ± 0.6	77.7 ± 0.9	75.5 ± 2.4	78.0 ± 3.5	81.4 ± 0.7	90.2 ± 0.5
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0010							
添付資料番号	4.2.2.3-6							

LSC：液体シンチレーションカウンター

マウスはプール血漿を用いて得られた 3 例の平均値 ± 標準偏差，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒトは 3 例の個別血漿を用いて得られた値の平均値 ± 標準偏差を表示。

a：NCI-H2228 細胞担癌 NOD.CB17-Prkdc SCID/J マウス。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（その１）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro			
動物種	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト			
試料	肝ミクロソーム (1 mg protein/mL)			
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩			
添加薬物濃度 (μmol/L)	10			
比放射能 (MBq/mg)	2.22			
添加補酵素	NADPH			
測定対象物質，定量	^{14}C，放射能検出-HPLC			
結果	ギルテリチニブ残存率 (%)			
反応時間	0 h	0.5 h	1 h	2 h
マウス，CD1	99.09	84.37	74.91	65.41
マウス，B6C3F1	99.16	85.31	77.06	71.92
ラット，SD	98.33	91.24	84.59	74.12
ラット，F344	99.08	88.22	84.57	73.87
ウサギ，NZW	98.93	85.40	76.68	60.70
イヌ，ビーグル	99.20	79.08	64.14	52.20
カニクイザル	98.89	74.22	61.41	40.58
ヒト	99.04	87.70	82.84	71.49
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0002			
添付資料番号	4.2.2.4-1			

F344：Fischer 344，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，NADPH：還元型 *β*-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸，NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト肝ミクロソームは XenoTech 社製の各市販品を使用。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（その２）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro			
動物種	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト			
試料	凍結肝細胞 (5×10^5 cells/250 µL/well)			
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩			
添加薬物濃度 (µmol/L)	10			
比放射能 (MBq/mg)	2.22			
測定対象物質，定量	^{14}C，放射能検出-HPLC			
結果	ギルテリチニブ残存率 (%)			
反応時間	0 h	0.5 h	2 h	6 h
マウス，CD1	99.63	89.38	67.98	44.71
マウス，B6C3F1	99.51	86.30	65.89	41.45
ラット，SD	99.15	98.54	96.01	90.52
ラット，F344	98.99	97.00	95.16	91.74
ウサギ，NZW	99.60	97.36	91.61	81.39
イヌ，ビーグル	99.45	95.87	86.64	68.02
カニクイザル	99.32	90.14	69.44	38.77
ヒト（男性）	98.75	98.03	93.93	85.16
ヒト（女性）	99.45	96.16	88.73	77.08
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0002			
添付資料番号	4.2.2.4-1			

F344：Fischer 344，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト凍結肝細胞は XenoTech 社製の各市販品を使用。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（その３）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro														
動物種	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト														
試料	肝ミクロソーム (1 mg protein/mL)														
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩														
添加薬物濃度 (μmol/L)	10														
比放射能 (MBq/mg)	2.22														
測定対象物質，定量	^{14}C，放射能検出-HPLC														
反応時間 (h)	0，0.5，1 及び 2														
結果	HPLC ピークの総面積に対する% (0 h)														
ピーク	9	10	11	13	14	15	17	18	19	20	21	22 [a]	23	24	25
保持時間 (min)	35.2-35.4	39.4-39.6	40.0-40.4	41.8-42.4	42.8-43.2	43.6-43.8	45.2-45.8	46.0-46.8	48.8-49.6	50.6-50.8	52.6	55.0-55.2	56.8-57.0	57.2-57.4	58.0-58.2
ミクロソーム 非添加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.20	-	-	-
マウス，CD1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.09	-	-	-
マウス，B6C3F1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.16	-	-	-
ラット，SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98.33	-	-	-
ラット，F344	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.08	-	-	-
ウサギ，NZW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98.93	-	-	-
イヌ，ビーグル	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.20	-	-	-
カニクイザル	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98.89	-	-	-
ヒト	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.04	-	-	-
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0002														
添付資料番号	4.2.2.4-1														

F344：Fischer 344，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley

-：0.50% 未満，a：ギルテリチニブ。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（その３・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro														
動物種	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト														
試料	肝ミクロソーム (1 mg protein/mL)														
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩														
添加薬物濃度 (μmol/L)	10														
比放射能 (MBq/mg)	2.22														
測定対象物質，定量	^{14}C，放射能検出-HPLC														
反応時間 (h)	0，0.5，1 及び 2														
結果	HPLC ピークの総面積に対する% (0.5 h)														
ピーク	9	10	11	13	14	15	17	18	19	20	21	22 [a]	23	24	25
保持時間(min)	35.2-35.4	39.4-39.6	40.0-40.4	41.8-42.4	42.8-43.2	43.6-43.8	45.2-45.8	46.0-46.8	48.8-49.6	50.6-50.8	52.6	55.0-55.2	56.8-57.0	57.2-57.4	58.0-58.2
ミクロソーム 非添加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.08	-	-	-
マウス，CD1	-	-	-	-	0.98	-	8.82	2.27	2.58	-	-	84.37	-	-	-
マウス，B6C3F1	-	-	-	-	1.90	-	8.41	1.71	2.19	-	-	85.31	-	-	-
ラット，SD	-	-	-	-	-	-	1.22	-	6.54	-	-	91.24	-	-	-
ラット，F344	-	-	-	-	-	-	2.18	0.70	8.21	-	-	88.22	-	-	-
ウサギ，NZW	-	-	-	-	-	-	5.73	0.67	7.13	-	-	85.40	-	-	-
イヌ，ビーグル	-	-	-	-	-	-	-	-	18.94	-	-	79.08	-	-	-
カニクイザル	-	-	-	1.06	-	-	17.91	0.53	3.01	-	-	74.22	-	-	0.63
ヒト	-	-	-	-	-	-	9.27	0.59	1.85	-	-	87.70	-	-	-
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0002														
添付資料番号	4.2.2.4-1														

F344：Fischer 344，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley

-：0.50%未満，a：ギルテリチニブ。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（その３・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro														
動物種	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト														
試料	肝ミクロソーム (1 mg protein/mL)														
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩														
添加薬物濃度 (μmol/L)	10														
比放射能 (MBq/mg)	2.22														
測定対象物質，定量	^{14}C，放射能検出-HPLC														
反応時間 (h)	0，0.5，1 及び 2														
結果	HPLC ピークの総面積に対する% (1 h)														
ピーク	9	10	11	13	14	15	17	18	19	20	21	22 [a]	23	24	25
保持時間 (min)	35.2-35.4	39.4-39.6	40.0-40.4	41.8-42.4	42.8-43.2	43.6-43.8	45.2-45.8	46.0-46.8	48.8-49.6	50.6-50.8	52.6	55.0-55.2	56.8-57.0	57.2-57.4	58.0-58.2
ミクロソーム非添加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98.72	-	-	-
マウス，CD1	-	-	-	-	1.52	-	12.97	3.36	5.83	-	-	74.91	-	-	-
マウス，B6C3F1	-	-	-	-	2.37	-	12.63	1.62	4.04	-	-	77.06	-	-	-
ラット，SD	-	-	-	-	-	-	1.89	-	12.89	-	-	84.59	-	-	-
ラット，F344	-	-	-	-	-	-	2.66	-	11.29	-	-	84.57	-	-	-
ウサギ，NZW	-	-	-	-	-	-	8.76	0.97	12.32	-	-	76.68	-	-	-
イヌ，ビーグル	-	-	-	-	-	-	2.06	-	33.40	-	-	64.14	-	-	-
カニクイザル	-	1.18	0.64	4.35	-	0.54	21.79	-	4.08	1.93	-	61.41	0.70	1.13	1.23
ヒト	-	-	-	-	-	-	11.27	0.67	3.02	0.58	-	82.84	-	-	-
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0002														
添付資料番号	4.2.2.4-1														

F344：Fischer 344，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley

-：0.50%未満，a：ギルテリチニブ。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（その３・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro														
動物種	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト														
試料	肝ミクロソーム (1 mg protein/mL)														
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩														
添加薬物濃度 (μmol/L)	10														
比放射能 (MBq/mg)	2.22														
測定対象物質，定量	^{14}C，放射能検出-HPLC														
反応時間 (h)	0，0.5，1 及び 2														
結果	HPLC ピークの総面積に対する% (2 h)														
ピーク	9	10	11	13	14	15	17	18	19	20	21	22 [a]	23	24	25
保持時間 (min)	35.2-35.4	39.4-39.6	40.0-40.4	41.8-42.4	42.8-43.2	43.6-43.8	45.2-45.8	46.0-46.8	48.8-49.6	50.6-50.8	52.6	55.0-55.2	56.8-57.0	57.2-57.4	58.0-58.2
ミクロソーム非添加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.64	-	-	-
マウス，CD1	-	-	-	-	2.78	-	16.50	3.59	7.73	-	-	65.41	0.98	-	0.65
マウス，B6C3F1	0.50	-	-	-	3.36	-	13.57	1.79	6.45	-	-	71.92	-	0.90	-
ラット，SD	-	-	-	-	-	-	2.45	0.88	21.16	-	-	74.12	-	-	-
ラット，F344	-	-	-	-	-	-	3.67	1.27	19.88	-	-	73.87	-	-	-
ウサギ，NZW	-	-	0.67	-	-	-	13.55	0.57	22.23	-	-	60.70	-	-	-
イヌ，ビーグル	-	-	-	-	-	-	2.25	-	43.70	-	-	52.20	-	-	-
カニクイザル	-	3.77	0.86	7.82	-	1.14	27.63	0.63	7.42	2.68	0.80	40.58	1.48	1.03	2.11
ヒト	-	0.65	-	2.19	-	-	16.34	1.39	4.52	0.65	-	71.49	-	-	0.65
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0002														
添付資料番号	4.2.2.4-1														

F344：Fischer 344，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley

-：0.50%未満，a：ギルテリチニブ。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（その４）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro																				
動物種	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト																				
試料	凍結肝細胞 (5×10^5 cells/250 µL/well)																				
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩																				
添加薬物濃度 (µmol/L)	10																				
比放射能 (MBq/mg)	2.22																				
測定対象物質，定量	^{14}C，放射能検出-HPLC																				
反応時間 (h)	0，0.5，2 及び 6																				
結果	HPLC ピークの総面積に対する% (0 h)																				
ピーク	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22 [a]
保持時間 (min)	7.0-7.4	9.0-9.2	11.4-11.8	19.2-19.4	19.8-20.0	25.6	29.8	32.6-32.8	35.2-35.4	39.4-39.6	40.0-40.4	41.2	41.8-42.4	42.8-43.2	43.6-43.8	44.2	45.2-45.8	46.0-46.8	48.8-49.6	50.6-50.8	55.0-55.2
肝細胞非添加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.51
マウス，CD1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.63
マウス，B6C3F1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.51
ラット，SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.15
ラット，F344	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98.99
ウサギ，NZW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.60
イヌ，ビーグル	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.45
カニクイザル	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.32
ヒト (男性)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98.75
ヒト (女性)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99.45
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0002																				
添付資料番号	4.2.2.4-1																				

F344：Fischer 344，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley

-：0.50%未満，a：ギルテリチニブ。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（その４・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro																				
動物種	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト																				
試料	凍結肝細胞 (5×10^5 cells/250 µL/well)																				
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩																				
添加薬物濃度 (µmol/L)	10																				
比放射能 (MBq/mg)	2.22																				
測定対象物質，定量	^{14}C，放射能検出-HPLC																				
反応時間 (h)	0，0.5，2 及び 6																				
結果	HPLC ピークの総面積に対する% (0.5 h)																				
ピーク	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22 [a]
保持時間 (min)	7.0-7.4	9.0-9.2	11.4-11.8	19.2-19.4	19.8-20.0	25.6	29.8	32.6-32.8	35.2-35.4	39.4-39.6	40.0-40.4	41.2	41.8-42.4	42.8-43.2	43.6-43.8	44.2	45.2-45.8	46.0-46.8	48.8-49.6	50.6-50.8	55.0-55.2
肝細胞非添加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98.37
マウス，CD1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.34	-	-	1.64	-	-	-	89.38
マウス，B6C3F1	-	-	-	-	-	-	-	-	0.57	-	-	-	-	8.07	-	-	2.22	-	-	-	86.30
ラット，SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.59	-	-	-	98.54
ラット，F344	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.08	-	-	-	-	-	-	97.00
ウサギ，NZW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.90	-	-	-	97.36
イヌ，ビーグル	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.38	-	1.99	-	95.87
カニクイザル	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.56	1.87	-	-	4.44	0.56	1.07	-	90.14
ヒト (男性)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.61	-	98.03
ヒト (女性)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.92	-	0.79	-	96.16
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0002																				
添付資料番号	4.2.2.4-1																				

F344：Fischer 344，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley

-：0.50%未満，a：ギルテリチニブ。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（その４・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro																				
動物種	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト																				
試料	凍結肝細胞 (5×10^5 cells/250 µL/well)																				
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩																				
添加薬物濃度 (µmol/L)	10																				
比放射能 (MBq/mg)	2.22																				
測定対象物質，定量	^{14}C，放射能検出-HPLC																				
反応時間 (h)	0，0.5，2 及び 6																				
結果	HPLC ピークの総面積に対する% (2 h)																				
ピーク	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22[a]
保持時間 (min)	7.0-7.4	9.0-9.2	11.4-11.8	19.2-19.4	19.8-20.0	25.6	29.8	32.6-32.8	35.2-35.4	39.4-39.6	40.0-40.4	41.2	41.8-42.4	42.8-43.2	43.6-43.8	44.2	45.2-45.8	46.0-46.8	48.8-49.6	50.6-50.8	55.0-55.2
肝細胞非添加	0.80	-	-	0.52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.66	-	96.78
マウス，CD1	-	-	-	-	-	-	-	-	1.72	-	-	-	-	21.39	-	-	3.82	2.00[b]	0.50	-	67.98
マウス，B6C3F1	-	-	-	-	0.78	0.72	-	0.67	1.95	-	-	-	-	20.85	-	-	5.24	0.67	0.56	-	65.89
ラット，SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.56	-	-	1.23	1.28	-	-	96.01
ラット，F344	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.45	-	-	1.26	-	-	-	95.16
ウサギ，NZW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.34	-	-	4.22	-	1.79	-	91.61
イヌ，ビーグル	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.77	-	7.89	-	86.64
カニクイザル	-	-	-	-	-	-	-	-	0.54	0.84	-	-	2.81	8.27	-	-	13.04	-	3.74	-	69.44
ヒト (男性)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.20	-	2.15	-	93.93
ヒト (女性)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.40	0.77	-	-	3.37	0.96	2.79	-	88.73
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0002																				
添付資料番号	4.2.2.4-1																				

F344：Fischer 344，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley

-：0.50%未満，a：ギルテリチニブ，b：2 ピークを検出，分離せず。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vitro での代謝（その４・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

試験系	In vitro																				
動物種	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒト																				
試料	凍結肝細胞 (5×10^5 cells/250 µL/well)																				
添加薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩																				
添加薬物濃度 (µmol/L)	10																				
比放射能 (MBq/mg)	2.22																				
測定対象物質，定量	^{14}C，放射能検出-HPLC																				
反応時間 (h)	0，0.5，2 及び 6																				
結果	HPLC ピークの総面積に対する% (6 h)																				
ピーク	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22[a]
保持時間 (min)	7.0-7.4	9.0-9.2	11.4-11.8	19.2-19.4	19.8-20.0	25.6	29.8	32.6-32.8	35.2-35.4	39.4-39.6	40.0-40.4	41.2	41.8-42.4	42.8-43.2	43.6-43.8	44.2	45.2-45.8	46.0-46.8	48.8-49.6	50.6-50.8	55.0-55.2
肝細胞非添加	1.20	-	0.66	0.77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.37	-	-	-	0.82	-	92.84
肝細胞非添加	1.13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.70	-	95.55
肝細胞非添加	1.24	0.82	1.24	-	0.62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.52	-	92.68
肝細胞非添加	0.92	0.51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.77	0.87	-	94.54
肝細胞非添加	1.08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.85	-	95.87
マウス，CD1	-	-	-	-	-	1.20	-	1.01	3.99	-	-	1.84	-	30.27	-	-	7.22	6.21	0.70	-	44.71
マウス，B6C3F1	-	-	-	-	-	1.44	0.69	1.50	3.32	-	-	1.63	-	30.18	-	-	11.52	3.38[b]	1.69	-	41.45
ラット，SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.46	-	-	2.20	1.31	1.57	-	90.52
ラット，F344	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.55	-	-	2.28	1.21	1.75	-	91.74
ウサギ，NZW	-	-	-	-	-	-	-	-	0.62	-	-	-	-	2.86	-	-	9.36	-	3.59	-	81.39
イヌ，ビーグル	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.88	-	-	5.85	0.78	23.55	-	68.02
カニクイザル	-	-	-	-	-	0.99	-	-	1.86	1.42	0.82	-	10.13	13.25	-	0.55	19.28	0.77	9.31	trace[c]	38.77
ヒト (男性)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.19	1.96	6.69	-	85.16
ヒト (女性)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.11	-	-	2.21	0.74	-	0.95	7.96	3.42	4.16	0.58[c]	77.08
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0002																				
添付資料番号	4.2.2.4-1																				

F344：Fischer 344，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，NZW：New Zealand White，SD：Sprague-Dawley

-：0.50%未満，a：ギルテリチニブ，b：2 ピークを検出，分離せず，c：ピーク 20 はカニクイザルでは僅かに検出されたため，ヒト特異的な代謝物ではない。

2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo での代謝（その１）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD																	
動物数・性別	血漿：3（各測定時）・M，尿：4・M，胆汁：5・M																	
給餌	絶食																	
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩																	
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用液																	
投与方法	経口																	
投与量 (mg/kg)	1																	
比放射能 (MBq/mg)	2.22																	
試料（投与後時間）	血漿（4 h），尿（0-48 h）及び胆汁（0-48 h）																	
測定対象物質	^{14}C																	
定量	放射能検出-HPLC																	
結果	試料中存在比率 (HPLC ピークの総面積に対する%)																	
保持時間 (min)	11.0	24.2	24.5	33.8	36.0	37.4	41.6	42.0	43.6	44.4	45.0	45.2	47.6	48.0	53.6	54.0	55.0	57.5
血漿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80.2[a]	-	4.8
尿	11.0	-	4.3	-	-	-	-	1.0	-	-	4.6	-	-	7.0	-	62.4[a]	-	-
胆汁	-	3.5	-	2.2	2.0	1.8	24.1	-	1.1	14.7	-	1.1	9.4	-	28.7[a]	-	2.4	-
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0009																	
添付資料番号	4.2.2.3-1																	

DMF：*N*,*N*-ジメチルホルムアミド，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，M：Male，SD：Sprague-Dawley

-：バックグランドの 2 倍未満，a：ギルテリチニブ。

2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo での代謝（その２）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種		ラット，SD			
動物数・性別		3（各測定時）・M			
給餌		絶食			
投与薬物		^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩			
投与形態，溶媒		溶液，10% DMF 含有注射用液			
投与方法		経口			
投与量 (mg/kg)		1			
比放射能 (MBq/mg)		1.94			
測定対象物質，定量		^{14}C，放射能検出-HPLC			
試料		血漿			
結果		血漿中放射能濃度 (ng eq./mL)		血漿中存在比率 (HPLC ピークの総面積に対する%)	
ピーク番号	含有成分	投与後 4 時間	投与後 8 時間	投与後 4 時間	投与後 8 時間
Peak 16	M1	0.19	ND	2.7	ND
Peak 37	ギルテリチニブ	5.44	3.30	78.9	82.6
試験番号又は報告書番号		2215-ME-0028			
添付資料番号		4.2.2.4-3			

DMF：*N*,*N*-ジメチルホルムアミド，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，M：Male，ND：検出限界未満，SD：Sprague-Dawley

放射能濃度はギルテリチニブ当量として表示した。

2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo での代謝（その２・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種		ラット，SD					
動物数・性別		3・M					
給餌		絶食					
投与薬物		^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩					
投与形態，溶媒		溶液，10% DMF 含有注射用液					
投与方法		経口					
投与量 (mg/kg)		1					
比放射能 (MBq/mg)		1.94					
測定対象物質，定量		^{14}C，放射能検出-HPLC					
試料（投与後時間）		尿（0 - 48 h）		胆汁（0 - 48 h）		糞（0 - 48 h）	
ピーク番号	含有成分	% in sample	% of dose	% in sample	% of dose	% in sample	% of dose
Peak 1	unknown	7.4	0.1	2.1	0.7	1.7	1.6
Peak 2	unknown	ND	ND	1.6	0.6	ND	ND
Peak 5	unknown	6.1	0.1	ND	ND	6.8	6.4
Peak 7	unknown	1.0	0.0	ND	ND	1.0	0.9
Peak 8	unknown	1.1	0.0	1.3	0.5	ND	ND
Peak 9	unknown	8.3	0.1	1.9	0.7	ND	ND
Peak 11	unknown	1.0	0.0	ND	ND	ND	ND
Peak 12	unknown	1.3	0.0	ND	ND	ND	ND
Peak 13	unknown	2.6	0.0	ND	ND	ND	ND
Peak 14	unknown	ND	ND	ND	ND	3.3	3.1
Peak 16	M1	9.4	0.1	1.1	0.4	5.9	5.6
Peak 17	unknown	1.3	0.0	ND	ND	ND	ND
Peak 18	unknown	ND	ND	ND	ND	1.5	1.4
Peak 19	unknown	2.6	0.0	ND	ND	3.9	3.7
Peak 20	unknown	1.1	0.0	ND	ND	1.2	1.1
Peak 21	unknown	ND	ND	3.8	1.3	ND	ND
Peak 22	unknown	3.1	0.0	ND	ND	ND	ND
Peak 23	unknown	ND	ND	1.6	0.6	ND	ND
Peak 25	unknown	ND	ND	4.3	1.5	ND	ND
試験番号又は報告書番号		2215-ME-0028					
添付資料番号		4.2.2.4-3					

DMF：*N*,*N*-ジメチルホルムアミド，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，M：Male，ND：検出限界未満，SD：Sprague-Dawley

0.0: < 0.05%

2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo での代謝（その２・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種		ラット，SD					
動物数・性別		3・M					
給餌		絶食					
投与薬物		^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩					
投与形態，溶媒		溶液，10% DMF 含有注射用液					
投与方法		経口					
投与量 (mg/kg)		1					
比放射能 (MBq/mg)		1.94					
測定対象物質，定量		^{14}C，放射能検出-HPLC					
試料（投与後時間）		尿（0 - 48 h）		胆汁（0 - 48 h）		糞（0 - 48 h）	
ピーク番号	含有成分	% in sample	% of dose	% in sample	% of dose	% in sample	% of dose
Peak 26	unknown	ND	ND	1.6	0.6	ND	ND
Peak 27	unknown	ND	ND	2.4	0.8	ND	ND
Peak 28	M2	ND	ND	2.5	0.9	ND	ND
Peak 30	M5	ND	ND	21.0	7.3	ND	ND
Peak 31	M7	1.3	0.0	ND	ND	1.3	1.2
Peak 32	M8，M9，M10，M11	3.5	0.1	10.4	3.6	2.7	2.5
Peak 33	M12，M13，M14	2.8	0.0	6.4	2.2	1.2	1.1
Peak 34	unknown	2.3	0.0	1.1	0.4	ND	ND
Peak 37	ギルテリチニブ	33.9	0.5	16.3	5.7	58.0	54.8
Peak 38	unknown	ND	ND	1.9	0.7	ND	ND
Peak 40	unknown	ND	ND	1.0	0.3	ND	ND
Peak 41	unknown	ND	ND	2.6	0.9	ND	ND
Peak 44	unknown	ND	ND	1.4	0.5	ND	ND
試験番号又は報告書番号		2215-ME-0028					
添付資料番号		4.2.2.4-3					

DMF：*N*,*N*-ジメチルホルムアミド，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，M：Male，ND：検出限界未満，SD：Sprague-Dawley

0.0: < 0.05%

2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo での代謝（その３）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種		イヌ，ビーグル					
動物数・性別		3・M					
給餌		絶食					
投与薬物		^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩					
投与形態，溶媒		溶液，10% DMF 含有注射用液					
投与方法		経口					
投与量 (mg/kg)		1					
比放射能 (MBq/mg)		1.94					
測定対象物質，定量		^{14}C，放射能検出-HPLC					
試料		血漿					
結果		血漿中放射能濃度 (ng eq./mL)			血漿中存在比率 (HPLC ピークの総面積に対する%)		
ピーク番号	含有成分	投与後 4 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間	投与後 4 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間
Peak 1	unknown	0.31	0.46	0.60	1.1	1.8	3.9
Peak 16	M1	0.51	ND	ND	1.8	ND	ND
Peak 32	M10，M11	0.57	ND	ND	2.0	ND	ND
Peak 33	M12，M14	0.40	ND	ND	1.4	ND	ND
Peak 37	ギルテリチニブ	22.55	20.90	10.60	79.4	82.3	68.4
試験番号又は報告書番号		2215-ME-0028					
添付資料番号		4.2.2.4-3					

DMF：*N*,*N*-ジメチルホルムアミド，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，M：Male，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した。

2.6.5.11 薬物動態試験：In vivo での代謝（その３・続き）

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種		イヌ，ビーグル			
動物数・性別		3・M			
給餌		絶食			
投与薬物		^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩			
投与形態，溶媒		溶液，10% DMF 含有注射用液			
投与方法		経口			
投与量 (mg/kg)		1			
比放射能 (MBq/mg)		1.94			
測定対象物質，定量		^{14}C，放射能検出-HPLC			
試料（投与後時間）		尿（0 - 144 h）		糞（0 - 144 h）	
ピーク番号	含有成分	% in sample	% of dose	% in sample	% of dose
Peak 1	unknown	10.3	0.9	3.4	2.8
Peak 2	unknown	6.1	0.5	5.2	4.3
Peak 4	unknown	1.1	0.1	1.5	1.2
Peak 13	unknown	0.9	0.1	ND	ND
Peak 14	unknown	ND	ND	1.9	1.6
Peak 16	unknown	1.3	0.1	1.1	0.9
Peak 17	unknown	ND	ND	1.0	0.8
Peak 19	unknown	ND	ND	1.3	1.1
Peak 29	unknown	ND	ND	1.7	1.4
Peak 30	M3，M5	ND	ND	9.5	7.9
Peak 32	M8，M9，M10，M11[a]	1.3	0.1	5.6	4.6
Peak 33	M12，M13，M14[b]	1.8	0.1	3.1	2.6
Peak 34	unknown	1.7	0.1	ND	ND
Peak 37*	M15，ギルテリチニブ	56.9	4.7	31.2	25.8
試験番号又は報告書番号		2215-ME-0028			
添付資料番号		4.2.2.4-3			

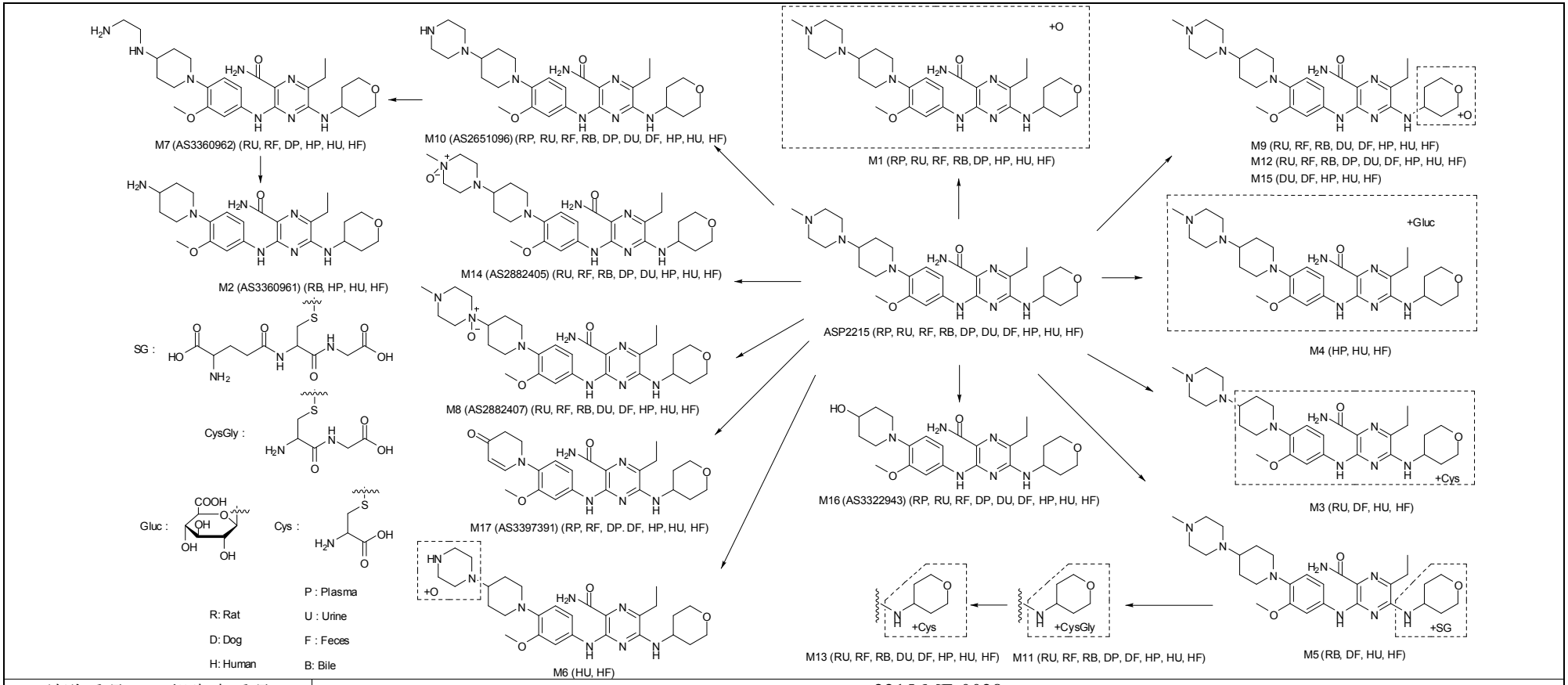
DMF：*N*,*N*-ジメチルホルムアミド，HPLC：高速液体クロマトグラフィー，M：Male，ND：検出限界未満

a： M11 は尿には検出されず，b：M14 は糞には検出されず。

*：LC-MS 分析の結果，主成分は未変化体と考えられた。

2.6.5.12 薬物動態試験：In vivo でのギルテリチニブの推定代謝経路

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩



試験番号又は報告書番号	2215-ME-0028
添付資料番号	4.2.2.4-3

ASP2215：ギルテリチニブ，M1：酸化体，M2：4-アミノピペリジン体，M3：システイン抱合体，M4：グルクロン酸抱合体，M5：オキサンのグルタチオン抱合体，M6：ピペラジン 4-脱メチル体の酸化体，M7：4-[(2-アミノエチル)アミノ]ピペリジン体，M8：ピペラジン 1-オキシド体，M9：オキサンの酸化体，M10：ピペラジン 4-脱メチル体，M11：オキサンのシステイニルグリシン抱合体，M12：オキサンの酸化体，M13：オキサンのシステイン抱合体，M14：ピペラジン 4-オキシド体，M15：オキサンの酸化体，M16：4-ヒドロキシピペリジン体，M17：4-オキソ-2,3-デヒドロピペリジン体

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

非臨床において該当する試験はない。

2.6.5.14 薬物動態試験：尿・糞中累積排泄

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD			イヌ，ビーグル		
動物数・性別	4・M			3・M		
給餌	絶食			絶食		
投与薬物	^{14}C-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		
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水			溶液，10% DMF 含有注射用水		
投与方法	経口			経口		
投与量 (mg/kg)	1			1		
比放射能 (MBq/mg)	2.22			1.94		
試料	尿及び糞			尿及び糞		
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC			^{14}C (総放射能)，LSC		
結果	累積排泄率 (投与量に対する%)			累積排泄率 (投与量に対する%)		
採取時間 (h)	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0 - 6	0.3 ± 0.1	NS	NC	―	―	―
0 - 8	―	―	―	0.6 ± 0.4	NS	NC
0 - 24	0.9 ± 0.2	79.6 ± 5.2	80.5 ± 5.0	3.4 ± 0.9	28.0 ± 5.3	31.3 ± 6.1
0 - 48	1.1 ± 0.2	87.6 ± 3.7	88.7 ± 3.5	5.7 ± 0.9	58.5 ± 3.0	64.1 ± 2.1
0 - 72	1.2 ± 0.3	88.8 ± 3.2	90.0 ± 2.9	6.8 ± 0.9	69.8 ± 0.8	76.6 ± 0.4
0 - 96	―	―	―	7.5 ± 0.9	75.5 ± 1.5	83.0 ± 0.7
0 - 120	―	―	―	7.9 ± 0.8	79.9 ± 1.4	87.8 ± 0.8
0 - 144	―	―	―	8.3 ± 0.7	82.7 ± 1.6	91.0 ± 1.0
0 - 168	1.4 ± 0.4	89.9 ± 2.7	91.3 ± 2.4	8.5 ± 0.7	84.0 ± 1.7	92.5 ± 1.1
0 - 336	―	―	―	9.2 ± 0.6	87.5 ± 1.4	96.7 ± 0.7
0 - 504	―	―	―	9.5 ± 0.6	88.1 ± 1.4	97.6 ± 0.8
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0009			2215-ME-0027		
添付資料番号	4.2.2.3-1			4.2.2.2-3		

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，NC：算出せず，NS：採取せず，SD：Sprague-Dawley

排泄率は平均値 ± 標準偏差を表示。

―：実施せず。

2.6.5.15 薬物動態試験：尿・胆汁中累積排泄

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD		
動物数・性別	5・M		
給餌	絶食		
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩		
投与形態，溶媒	溶液，10% DMF 含有注射用水		
投与方法	経口		
投与量 (mg/kg)	1		
比放射能 (MBq/mg)	2.22		
試料	胆汁及び尿		
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC		
結果	累積排泄率 (投与量に対する%)		
採取時間 (h)	尿	胆汁	合計
0 - 6	1.2 ± 0.4	9.7 ± 1.8	11.0 ± 2.1
0 - 24	5.9 ± 0.5	23.7 ± 3.2	29.6 ± 3.1
0 - 48	8.6 ± 0.8	29.3 ± 3.5	37.9 ± 3.3
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0009		
添付資料番号	4.2.2.3-1		

DMF：*N*, *N*-ジメチルホルムアミド，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，SD：Sprague-Dawley

排泄率は平均値 ± 標準偏差を表示。

2.6.5.16 薬物動態試験：腸肝循環

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

動物種	ラット，SD		
動物数・性別	6・M		
給餌	絶食		
投与薬物	^{14}C-ギルテリチニブフマル酸塩		
投与形態，溶媒	胆汁 [a]		
投与方法	十二指腸内		
比放射能 (MBq/mg)	2.22		
試料	尿及び胆汁		
測定対象物質，定量	^{14}C (総放射能)，LSC		
結果	累積排泄率 (投与量に対する%)		
採取時間 (h)	尿	胆汁	合計
0 - 6	0.2 ± 0.2	3.4 ± 0.8	3.6 ± 0.8
0 - 24	1.5 ± 0.8	5.7 ± 2.2	7.2 ± 2.9
0 - 48	1.6 ± 1.0	5.7 ± 2.2	7.3 ± 3.0
試験番号又は報告書番号	2215-ME-0009		
添付資料番号	4.2.2.3-1		

LSC：液体シンチレーションカウンター，M：Male，SD：Sprague-Dawley

排泄率は平均値 ± 標準偏差を表示。

a：胆管に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を 1 mg/kg 単回経口投与したときに得られた胆汁（6 - 24 h，0.5 mL）。

2.6.5.17 薬物動態試験：薬物相互作用

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

非臨床において該当する試験はない。

2.6.5.18 薬物動態試験：その他

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

該当する試験はない。