目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.3 被験物質の投与条件 7
2.6.4.4 吸収 7
2.6.4.5 分布 10
2.6.4.6 代謝 23
2.6.4.7 排泄 27
2.6.4.8 薬物動態学的薬物相互作用 29
2.6.4.9 その他の薬物動態試験 29
2.6.4.10 考察及び結論 29
2.6.4.11 図表 32
2.6.4.12 参考文献 32

表

表 2.6.4- 1 ラット及びカニクイザルにペフィシチニブ臭化水素酸塩を単回静脈内投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ 8
表 2.6.4- 2 ラット及びカニクイザルにペフィシチニブ臭化水素酸塩を単回経口投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ 9
表 2.6.4- 3 白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩を 3 mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度 11
表 2.6.4- 4 有色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩を 3 mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度 12
表 2.6.4- 5 白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの投与 1，7 及び 14 日目の組織内放射能濃度 16
表 2.6.4- 6 白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの投与 21 日目の組織内放射能濃度 17
表 2.6.4- 7 妊娠 14 日目の雌ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度 19
表 2.6.4- 8 授乳中（分娩後 14 日目）雌ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度 22

表 2.6.4- 9 ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 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 27
表 2.6.4- 10 カニクイザルに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 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 28
表 2.6.4- 11 ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 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 28
表 2.6.4- 12 カニクイザルに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 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 29
表 2.6.4- 13 ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときに得られた胆汁（0～6 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 29

図

図 2.6.4- 1 ^{14}C-ペフィシチニブ及び ^{14}C-M2 の化学構造 6
図 2.6.4- 2 ペフィシチニブ臭化水素酸塩をラットに 1 mg/kg 静脈内（左図）及び 1～10 mg/kg 経口（右図）投与したときの血漿中ペフィシチニブ濃度 8
図 2.6.4- 3 ペフィシチニブ臭化水素酸塩をカニクイザルに 1 mg/kg 単回静脈内（左図）及び 1～10 mg/kg 単回経口（右図）投与したときの血漿中ペフィシチニブ濃度 8
図 2.6.4- 4 白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオルミノグラム 13
図 2.6.4- 5 白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の全身オートラジオルミノグラム 14
図 2.6.4- 6 有色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の全身（A）及び眼球拡大（B）オートラジオグラム 18
図 2.6.4- 7 妊娠 19 日目の雌ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 0.25 時間の全身オートラジオルミノグラム 20
図 2.6.4- 8 妊娠 19 日目の雌ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の全身オートラジオグラム 21
図 2.6.4- 9 ペフィシチニブの推定代謝経路 24
図 2.6.4- 10 ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩を 3 mg/kg 単回経口投与後 0.25 時間の血漿中代謝物プロファイル 25
図 2.6.4- 11 ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩を 3 mg/kg 単回経口投与後 0-6 時間の尿（A）及び胆汁中（B）代謝物プロファイル 25

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{24h}	AUC from time zero to 24 hours after dosing（時間 0 から投与後 24 時間までの AUC）
AUC_{inf}	AUC from time zero to infinity after dosing（時間 0 から無限時間まで外挿した AUC）
BA	Absolute bioavailability（絶対バイオアベイラビリティ）
CL_{tot}	Total body clearance（全身クリアランス）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
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）
LSC	Liquid scintillation counter（液体シンチレーションカウンター）
M1	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化及びアダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体，H1，R11
M2	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体，H2，R13
M3	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 6 位の水酸化体，H3，R7
M4	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化体，H4，R6
M5	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のオキシド体，H5
M6	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 5 位水酸基のグルクロン酸抱合体，R1
M7	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 4 位の水酸化及びグルクロン酸抱合体，R2
M8	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 3 位のグルタチオン抱合体，R3
M9	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 7 位の水酸化体，R4
M10	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 2 位のグルタチオン抱合体，R5
M11	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 7 位の水酸化及びピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のグルクロン酸抱合体，R8
M12	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 6 位の水酸化及び 5 位水酸基のグルクロン酸抱合体，R10
M13	ペフィシチニブ代謝物：ジヒドロヒドロキシペフィシチニブのグルタチオン抱合体（抱合位置不明），R12
M14	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 2,3 位のジヒドロジオール体
M15	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化及びグルクロン酸抱合体（抱合位置不明）
M16	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のカルボキシル化体
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
t_{max}	Time to maximum concentration（最高血漿中濃度到達時間）
V_{ss}	Steady-state distribution volume（定常状態での分布容積）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ペフィシチニブ臭化水素酸塩の吸収，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 試験，並びにラット及びカニクイザルを用いて 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ペフィシチニブ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，ペフィシチニブ（フリー体）換算値で表記した。

分析法

生体試料中の放射能濃度は，試料に直接，若しくは，試料を燃焼又は組織溶解剤処理した後，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（LSC）で測定した。

マウス，ラット，ウサギ及びカニクイザルにおける血漿中ペフィシチニブ濃度は，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（LC-MS/MS）により測定した。マウス，ラット及びカニクイザルにおける血漿中代謝物（M1，M2 及び M4）濃度は，LC-MS/MS で測定した。

吸収及び血中濃度

ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 1～10 mg/kg をラット及びカニクイザルに単回経口投与したとき，それぞれ 0.10～0.25 時間及び 2.50～3.25 時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し，その後，それぞれ 2.12～3.01 時間及び 5.58～6.40 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で消失した。ペフィシチニブの C_{max} 及び時間 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}）は用量増加に伴いほぼ線形に増加し，絶対バイオアベイラビリティ（BA）はラットで 39.8%～46.4%，カニクイザルで 18.9%～19.2%であった。

ラットにペフィシチニブ臭化水素酸塩の 1，3，10 及び 100 mg/kg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき，ペフィシチニブの C_{max} 及び時間 0 から投与後 24 時間までの AUC（AUC_{24h}）は用量増加に伴って増加し，投与期間を通して顕著な差は認められなかった。カニクイザルにペフィシチニブ臭化水素酸塩の 2，4，8 及び 15 mg/kg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき，ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{24h} はおおむね用量増加に伴って増加し，投与期間を通して顕著な差は認められなかった。また，両動物種において，ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{24h} に明確な性差は認められなかった。

分布

白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したとき，放射能は速やかに組織に分布し，ほとんどの組織で放射能濃度は投与後 0.25 時間に最高濃度を示した。投

与後 0.25 時間における組織内放射能濃度は，肝臓で最も高く，消化管を除くと，次いで腎臓，副腎の順に高かった。白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき，投与 7，14 及び 21 日目の投与後 0.25 及び 24 時間における組織内放射能濃度は，投与 1 日目の値と比較して大きな差は認められなかった。投与 21 日目の組織内放射能濃度はいずれの組織においても投与後 0.25 時間に最高濃度を示した後，経時的に減少し，胸部大動脈を除いて投与後 168 時間までに最高濃度の 19%以下に低下した。

有色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したき，放射能の組織分布は白色ラットと類似していたが，眼球中放射能は白色ラットに比べて緩やかに消失し，$t_{1/2}$ は 1105.8 時間であった。有色ラットの眼球の拡大オートラジオルミノグラムにおいて，放射能は毛様体，脈絡膜及び虹彩に分布していた。

妊娠ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したとき，ペフィシチニブ由来成分は胎盤を通過し，胎児へ移行した。授乳中のラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したとき，乳汁，哺乳児の組織（肝臓，腎臓及び肺）並びに哺乳児の胃内乳塊において放射能が検出されたことから，薬物由来成分は乳汁を介して哺乳児の組織へ分布すると考えられた。

ペフィシチニブの in vitro 血漿蛋白結合率は, いずれの動物種においても設定濃度 0.2～20 μg/mL の範囲でほぼ一定であり，ICR マウスでは 58.62%～60.33%，B6C3F1 マウスでは 58.8%～60.6%，Sprague Dawley ラットでは 84.88%～86.50%，Wistar ラットでは 79.7%～80.5%，ウサギでは 94.53%～95.11%，イヌでは 65.39%～68.24%，カニクイザルでは 79.35%～79.96%，ヒトでは 72.83%～75.20%であった。また，ヒトの主代謝物である M2（アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体）の in vitro 血漿蛋白結合率は，設定濃度 0.2～20 μg/mL の範囲でほぼ一定であり，ICR マウスでは 96.7%～96.9%，B6C3F1 マウスでは 91.2%～92.0%，Sprague Dawley ラットでは 95.2%～95.8%，Wistar ラットでは 95.6%～96.6%，ウサギでは 91.0%～91.9%，イヌでは 84.4%～85.3%，カニクイザルでは 98.7%～98.8%，ヒトでは 95.9%～96.1%であった。

代謝

ペフィシチニブのラット及びカニクイザルにおける主代謝物は M6（アダマンタン環 5 位水酸基のグルクロン酸抱合体）であった。一方，ヒトにおける主な代謝物は M1（ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化及びアダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体），M2（アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体）及び M4（ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化体）であった。

日本人の健康成人に 150 mg のペフィシチニブ臭化水素酸塩を投与したときの代謝物（M1，M2 及び M4）の曝露量と 4 週間経口投与トキシコキネティクス試験での代謝物の曝露量を比較した。カニクイザルではいずれの代謝物の AUC_{24h} も日本人の健康成人の AUC_{24h} に満たなかった。一方，雌ラットの高用量群（100 mg/kg）における M1 及び M2 の AUC_{24h} は，日本人の健康成人と同等以上であった。雌雄ラットの高用量群（100 mg/kg）における M4 の AUC_{24h}（111.3～225.2 ng·h/mL）は，日本人の健康成人の AUC_{24h}（448.5 ng·h/mL）より低値であった。

排泄

ラット及びカニクイザルに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は，ラットでは投与量のそれぞれ 9.9%及び 87.3%，カニクイザルでは投与量のそれぞれ 20.7%及び 76.1%であり，いずれの動物種においても放射能の主排泄経路は糞中排泄であった。胆管カニュレーションを施したラット及びカニクイザルに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 72 時間までの胆汁中への放射能の累積排泄率は投与量のそれぞれ 46.7%及び 26.4%, 尿中への放射能の累積排泄率は投与量のそれぞれ 25.2%及び 22.3%であり, 少なくとも投与した ^{14}C-ペフィシチニブのそれぞれ 71.9%及び 48.8%が吸収されると考えられた。また，ラットにおいてはペフィシチニブ由来成分の腸肝循環も認められた。

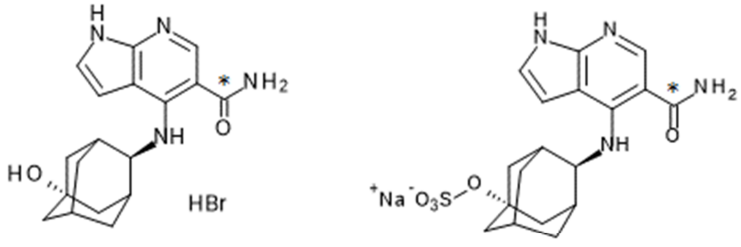
2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　放射能の測定

生体試料中の放射能濃度は，試料に直接，若しくは，試料を燃焼又は組織溶解剤処理した後，液体シンチレーターを加え，LSC で測定した。^{14}C-ペフィシチニブの血液，血漿及び組織中の放射能濃度は，すべてペフィシ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，尿及び胆汁試料中の放射活性物質は，LSC 及び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。

^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩及びその代謝物 M2 のナトリウム塩の ^{14}C 標識体の構造を図 2.6.4- 1 に示した。

図 2.6.4- 1　^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩及び ^{14}C-M2 ナトリウム塩の化学構造



（*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 4.2.2.1-1～32

マウス，ラット，ウサギ及びカニクイザルにおけるペフィシチニブの血漿中濃度は，LC-MS/MS により測定した。ペフィシチニブの定量下限（LLOQ）は，血漿 0.025 又は 0.05 mL を用いて

0.25 ng/mL であった。マウス，ラット及びカニクイザル血漿中におけるペフィシチニブ，M1，M2 及び M4 の定量法を LC-MS/MS を用いて開発した。本定量法における LLOQ は，血漿 0.025 mL を用いて 0.25 ng/mL であった。各定量法は特異性，直線性，回収率，精度及び真度，血漿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

非標識体及び標識体は，静脈内投与及び経口投与では特に記載のない限り，それぞれ 10%プロピレングリコール（v/v）含有生理食塩水溶液及び 0.5%メチルセルロース（w/v）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，ラットでは特に記載のない限り Sprague Dawley を用いた。なお，投与した被験物質の投与量はフリー体として記載した。

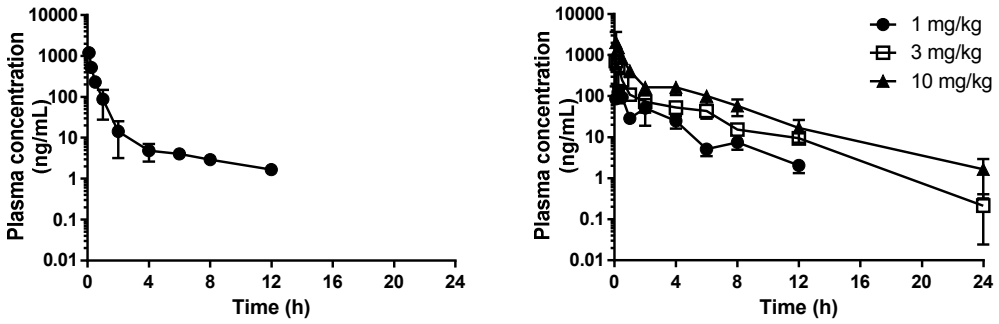
2.6.4.4 吸収

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 4.2.2.2-1，4.2.2.2-2

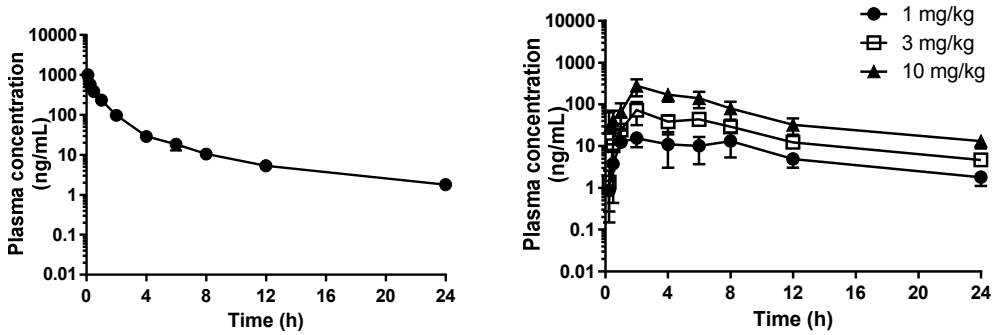
ペフィシチニブの薬物動態学的特性をラット及びカニクイザルへの静脈内投与（1 mg/kg）及び経口投与（1，3 及び 10 mg/kg）により検討した。ペフィシチニブ臭化水素酸塩を単回静脈内投与したときの血漿中ペフィシチニブ濃度の $t_{1/2}$ は，ラットで 4.72 時間，カニクイザルで 6.44 時間であった。全身クリアランス（CL_{tot}）はラットで 1.74 L/h/kg，カニクイザルで 1.03 L/h/kg であった。定常状態での分布容積（V_{ss}）はラットで 1.83 L/kg，カニクイザルで 2.80 L/kg であった（図 2.6.4-2，図 2.6.4- 3 及び表 2.6.4- 1）。ペフィシチニブ臭化水素酸塩を単回経口投与したとき，ラット及びカニクイザルの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は，それぞれ 0.10～0.25 時間及び 2.50～3.25 時間であり，速やかに吸収されると考えられた。その後，ラット及びカニクイザルの血漿中ペフィシチニブ濃度は，それぞれ 2.12～3.01 時間及び 5.58～6.40 時間の $t_{1/2}$ で消失した。また，ラット及びカニクイザルのいずれにおいても，ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量の増加に伴いほぼ線形に増加し，BA はラットで 39.8%～46.4%，カニクイザルで 18.9%～19.2%であった（図 2.6.4-2，図 2.6.4- 3 及び表 2.6.4- 2）。

図 2.6.4- 2　ペフィシチニブ臭化水素酸塩をラットに 1 mg/kg 単回静脈内（左図）及び 1～10 mg/kg 単回経口（右図）投与したときの血漿中ペフィシチニブ濃度



3 例の平均値 ± 標準偏差

図 2.6.4- 3　ペフィシチニブ臭化水素酸塩をカニクイザルに 1 mg/kg 単回静脈内（左図）及び 1～10 mg/kg 単回経口（右図）投与したときの血漿中ペフィシチニブ濃度



4 例の平均値 ± 標準偏差

表 2.6.4- 1　ラット及びカニクイザルにペフィシチニブ臭化水素酸塩を単回静脈内投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{tot} (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
ラット [a]	1	574.52	4.72	1.74	1.83
カニクイザル [b]	1	978.89 ± 119.63	6.44 ± 1.31	1.03 ± 0.12	2.80 ± 0.41

a：3 例の平均血漿中濃度から算出

b：4 例の平均値 ± 標準偏差

表 2.6.4- 2　ラット及びカニクイザルにペフィシチニブ臭化水素酸塩を単回経口投与したときのペフィシ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_{inf} (ng·h/mL)	BA (%)
ラット [a]	1	125.67	0.25	2.12	263.67	45.9
	3	721.67	0.10	2.59	800.20	46.4
	10	2050.71	0.10	3.01	2288.53	39.8
カニクイザル [b]	1	20.20 ± 8.86	3.25 ± 3.20	6.40 ± 1.43	183.28 ± 59.22	19.2 ± 7.4
	3	74.09 ± 38.53	3.00 ± 2.00	5.58 ± 0.44	548.16 ± 124.51	19.0 ± 5.8
	10	285.54 ± 115.66	2.50 ± 1.00	5.78 ± 0.74	1802.43 ± 591.93	18.9 ± 8.0

a：3 例の平均血漿中濃度から算出

b：4 例の平均値 ± 標準偏差

2.6.4.4.2　単回経口投与後の血漿及び血液中放射能濃度

添付資料 4.2.2.2-3

カニクイザルに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの血中薬物動態について検討した。血漿及び血液中総放射能濃度は，投与後 3.3 時間に最高値に達し，$t_{1/2}$ は，それぞれ 5.08 及び 5.97 時間であった。血漿及び血液中総放射能濃度の最高値はそれぞれ 275 及び 203 ng eq./mL であり，時間 0 から無限時間まで外挿した放射能濃度－時間曲線下面積はそれぞれ 1850 及び 1500 ng eq.·h/mL であった（概要表 2.6.5.4 単回経口投与後の血漿又は血液中濃度）。

2.6.4.4.3　反復経口投与後の血漿中濃度

添付資料 4.2.3.2-4，4.2.3.2-8

雌雄のラットにペフィシチニブ臭化水素酸塩を 1，3，10 及び 100 mg/kg，1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき，ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{24h} は用量増加に伴って増加し，各用量間で一貫した性差は認められなかった。投与期間を通して C_{max} 及び AUC_{24h} の値に顕著な差は認められなかったことから，ペフィシチニブの血漿中濃度に対する反復投与の影響は小さいと推察された（概要表 2.6.7.7 C 反復投与毒性試験：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験）。

雌雄のカニクイザルにペフィシチニブ臭化水素酸塩を 2，4，8 及び 15 mg/kg，1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき，ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{24h} はおおむね用量増加に伴って増加し，各用量間で一貫した性差は認められなかった。投与期間を通して C_{max} 及び AUC_{24h} の値に顕著な差は認められなかったことから，ペフィシチニブの血漿中濃度に対する反復投与の影響は小さいと推察された（概要表 2.6.7.7 F 反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験）。

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 4.2.2.3-1，4.2.2.3-2

白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したところ，放射能は速やかに組織に分布し，長時間滞留した組織は認められなかった（表 2.6.4- 3）。小腸，大腸及び精巣を除くすべての組織で，放射能濃度は投与後 0.25 時間に最高濃度を示した。投与後 0.25 時間の組織内放射能濃度は肝臓で最も高く（血漿中濃度の 7.04 倍），消化管を除くと，次いで腎臓（血漿中濃度の 4.15 倍），副腎（血漿中濃度の 1.53 倍）の順に高かった。最も低い放射能濃度を示したのは脳であり，次いで精巣及び眼球の順に低く，血漿中濃度比は 0.02～0.10 であった。投与後 24 時間ではほとんどの組織で最高濃度の 2%未満であったが，皮膚では最高濃度の 13.2%，胸部大動脈では 3.2%であった。放射能の血球移行率は，投与後 0.25～4 時間で 23.3%～26.6%であった。

有色ラット（Long Evans）に ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したきの組織内放射能濃度は，眼球を除き白色ラットと類似していた。組織内放射能濃度は，眼球を除いて投与後 0.25 時間に最高濃度を示した（表 2.6.4- 4）。投与後 0.25 時間の組織内放射能濃度は肝臓で最も高く（血漿中濃度の 8.87 倍），次いで腎臓（血漿中濃度の 5.04 倍），副腎（血漿中濃度の 1.72 倍）の順に高かった。大脳では，放射能は検出されなかった。次いで精巣の放射能濃度が低く，血漿中濃度比は 0.04 であった。投与後 24 時間では，眼球を除いて組織内放射能は最高濃度の 3%未満に低下した。眼球中放射能は投与後 24 時間に最高濃度を示し，最終評価時点の 2184 時間においても放射能は最高濃度の 16.5%であった。眼球中放射能の $t_{1/2}$ は 1105.8 時間であった。有色皮膚及び白色皮膚の放射能濃度に明確な違いは認められなかった。

表 2.6.4- 3　白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩を 3 mg/kg 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 (μg eq./mL 又は μg eq./g)			
	0.25 h	1 h	4 h	24 h
血漿	0.460 ± 0.064 (1.00)	0.102 ± 0.041 (1.00)	0.052 ± 0.024 (1.00)	ND
血液	0.323 ± 0.030 (0.70)	0.074 ± 0.032 (0.73)	0.038 ± 0.016 (0.73)	ND
脳	0.007 ± 0.001 (0.02)	0.003 ± 0.003 (0.03)	ND	ND
肺	0.302 ± 0.018 (0.66)	0.078 ± 0.019 (0.76)	0.035 ± 0.011 (0.67)	ND
心臓	0.298 ± 0.032 (0.65)	0.079 ± 0.029 (0.77)	0.040 ± 0.013 (0.77)	ND
肝臓	3.237 ± 0.489 (7.04)	0.832 ± 0.440 (8.16)	0.493 ± 0.345 (9.48)	0.037 ± 0.020
腎臓	1.909 ± 0.390 (4.15)	0.630 ± 0.300 (6.18)	0.327 ± 0.039 (6.29)	0.008 ± 0.005
脾臓	0.268 ± 0.029 (0.58)	0.067 ± 0.024 (0.66)	0.030 ± 0.011 (0.58)	ND
膵臓	0.210 ± 0.030 (0.46)	0.050 ± 0.029 (0.49)	0.026 ± 0.012 (0.50)	ND
大腿筋	0.098 ± 0.036 (0.21)	0.037 ± 0.019 (0.36)	0.015 ± 0.001 (0.29)	ND
副腎	0.704 ± 0.180 (1.53)	0.315 ± 0.305 (3.09)	0.095 ± 0.030 (1.83)	0.009 ± 0.004
胃	1.935 ± 1.175 (4.21)	0.755 ± 0.966 (7.40)	0.187 ± 0.126 (3.60)	ND
小腸	0.170 ± 0.059 (0.37)	0.284 ± 0.158 (2.78)	1.257 ± 0.288 (24.17)	ND
大腸	0.140 ± 0.049 (0.30)	0.078 ± 0.033 (0.76)	0.303 ± 0.193 (5.83)	0.004 ± 0.001
皮膚	0.144 ± 0.027 (0.31)	0.066 ± 0.018 (0.65)	0.059 ± 0.011 (1.13)	0.019 ± 0.019
脂肪	0.110 ± 0.022 (0.24)	0.059 ± 0.029 (0.58)	0.030 ± 0.011 (0.58)	ND
脳下垂体	0.349 ± 0.132 (0.76)	0.049 ± 0.012 (0.48)	ND	ND
顎下腺	0.325 ± 0.016 (0.71)	0.093 ± 0.050 (0.91)	0.033 ± 0.010 (0.63)	ND
胸腺	0.116 ± 0.020 (0.25)	0.064 ± 0.018 (0.63)	0.031 ± 0.002 (0.60)	ND
眼球	0.046 ± 0.015 (0.10)	0.017 ± 0.007 (0.17)	0.009 ± 0.002 (0.17)	ND
ハーダー腺	0.178 ± 0.054 (0.39)	0.078 ± 0.029 (0.76)	0.030 ± 0.008 (0.58)	ND
甲状腺	0.135 ± 0.014 (0.29)	0.035 ± 0.007 (0.34)	0.019 ± 0.003 (0.37)	ND
精巣	0.027 ± 0.012 (0.06)	0.031 ± 0.006 (0.30)	0.023 ± 0.005 (0.44)	ND
骨髄	0.351 ± 0.101 (0.76)	0.065 ± 0.028 (0.64)	0.028 ± 0.014 (0.54)	ND
胸部大動脈	0.154 ± 0.029 (0.33)	0.068 ± 0.017 (0.67)	0.036 ± 0.020 (0.69)	0.005 ± 0.004

3 例の平均値 ± 標準偏差

ND：定量限界未満

括弧内は平均血漿中濃度に対する比を表示，血漿中濃度又は組織内濃度が ND の場合は比を算出せず

放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示

表 2.6.4- 4　有色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩を 3 mg/kg 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 (μg eq./mL 又は μg eq./g)						
	0.25 h	24 h	168 h	336 h	672 h	1344 h	2184 h
血漿	0.356 ± 0.123 (1.00)	ND	—	—	—	—	—
血液	0.272 ± 0.099 (0.76)	ND	—	—	—	—	—
大脳	ND	ND	—	—	—	—	—
眼球	0.048 ± 0.021 (0.13)	0.097 ± 0.012	0.056 ± 0.007	0.049 ± 0.006	0.041 ± 0.005	0.023 ± 0.004	0.016 ± 0.003
有色皮膚	0.124 ± 0.056 (0.35)	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.001	ND	—	—	—
白色皮膚	0.118 ± 0.051 (0.33)	0.002 ± 0.000	ND	—	—	—	—
肺	0.261 ± 0.082 (0.73)	ND	—	—	—	—	—
心臓	0.226 ± 0.078 (0.63)	ND	—	—	—	—	—
肝臓	3.159 ± 1.682 (8.87)	0.024 ± 0.010	—	—	—	—	—
腎臓	1.795 ± 0.668 (5.04)	ND	—	—	—	—	—
副腎	0.611 ± 0.221 (1.72)	ND	—	—	—	—	—
胸腺	0.077 ± 0.034 (0.22)	ND	—	—	—	—	—
甲状腺	0.224 ± 0.068 (0.63)	ND	—	—	—	—	—
精巣	0.014 ± 0.012 (0.04)	ND	—	—	—	—	—
骨髄	0.235 ± 0.068 (0.66)	ND	—	—	—	—	—

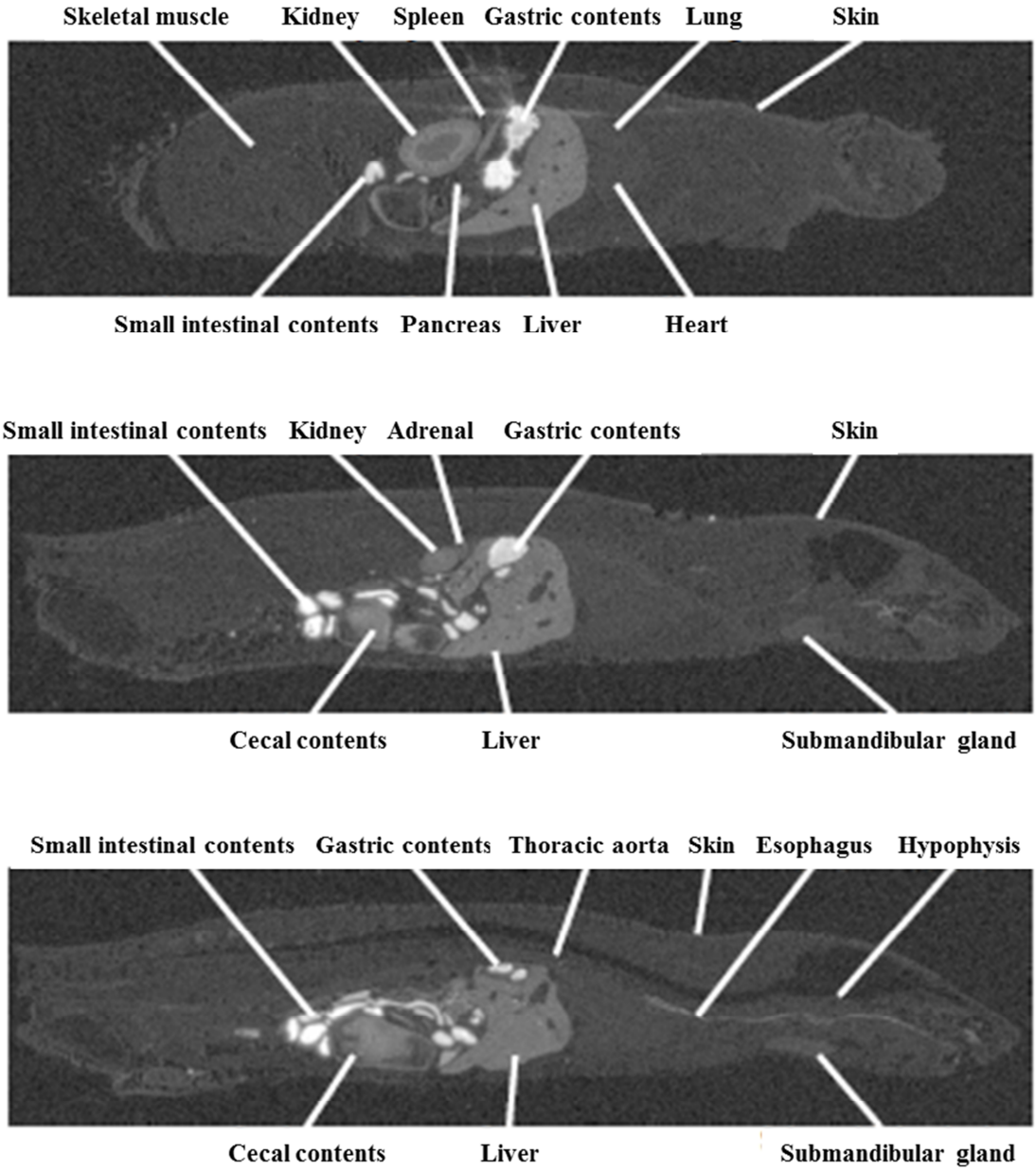
3 例の平均値 ± 標準偏差
ND：定量限界未満
括弧内は平均血漿中濃度に対する比を表示，血漿中濃度又は組織内濃度が ND の場合は比を算出せず
放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示
—：測定対象とせず

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

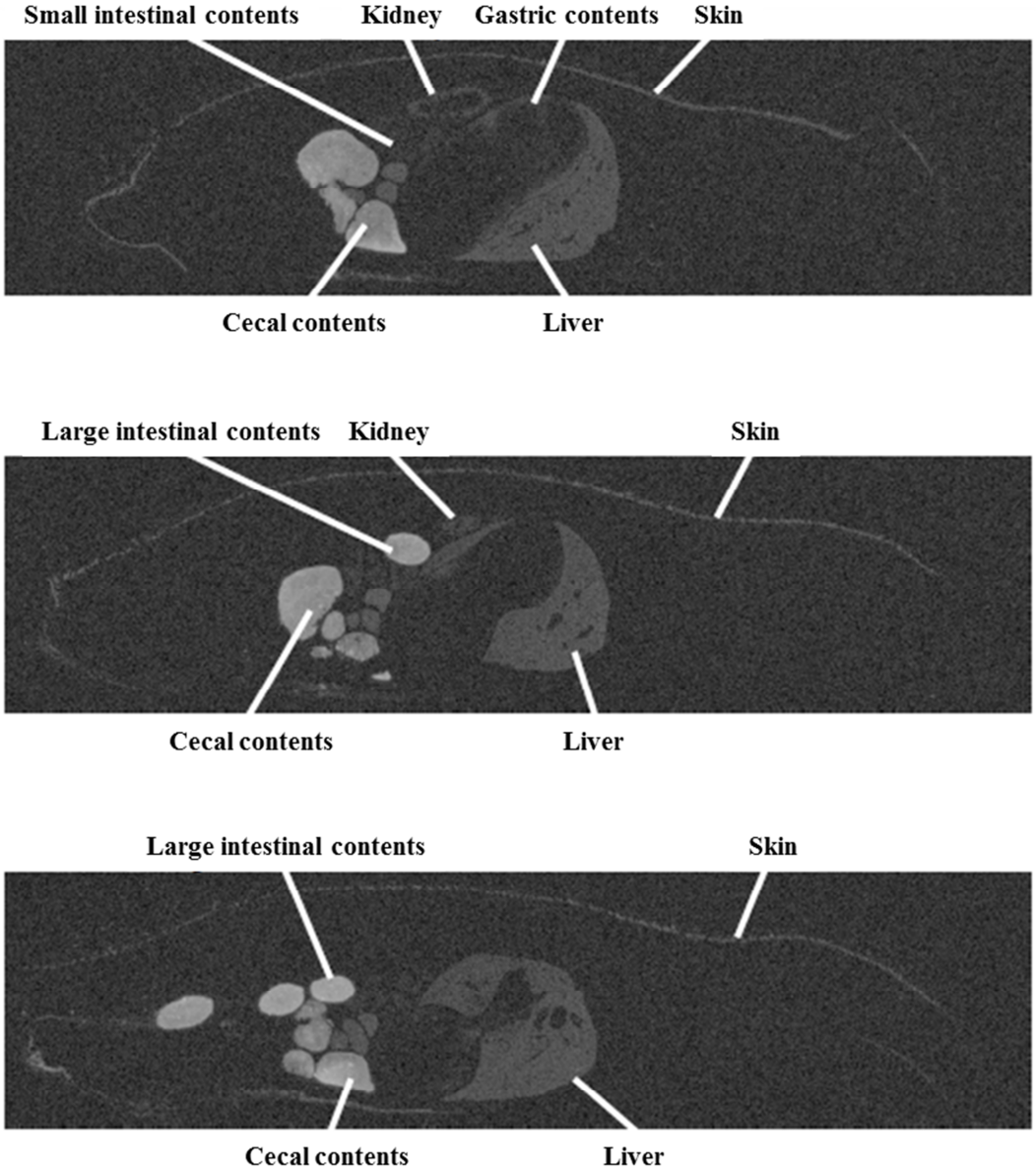
白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオルミノグラムにおいて，消化管以外では，肝臓，腎臓（皮質），腎臓（髄質），副腎の順に高い放射能が検出された（図 2.6.4- 4）。脳，中枢神経系及び精巣では放射能はほとんど検出されなかった。投与後 24 時間では，肝臓，皮膚，腎臓（皮質），腎臓（髄質）で低い放射能が検出され，その他の組織では放射能は検出されなかった（図 2.6.4- 5）。白色ラットにおける全身オートラジオルミノグラフィーの結果は，組織内放射能濃度測定の結果とよく一致していた。

図 2.6.4- 4　　白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオルミノグラム



上から，腎臓中央部，副腎中央部，脳下垂体及び脊髄を含む部位の切片

図 2.6.4- 5　白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の全身オートラジオルミノグラム



上から，腎臓中央部，副腎中央部，脳下垂体及び脊髄を含む部位の切片

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 4.2.2.3-3

白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を 1 日 1 回 21 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（表 2.6.4- 5 及び表 2.6.4- 6）は単回投与時（表 2.6.4- 3）と類似していた。最終投与後 0.25 時間の組織内放射能濃度は，消化管以外では，肝臓で最も高く，次いで腎臓，副腎の順に高かった。投与 7，14 及び 21 日目の投与後 0.25 及び 24 時間の組織内放射能濃度は，投与 1 日目の値と比較して同程度であり，反復投与による放射能の蓄積は認められなかった。投与 21 日目の組織内放射能濃度はいずれの組織においても投与後 0.25 時間に最高濃度を示した後，経時的に減少し，胸部大動脈を除いて投与後 168 時間までに最高濃度の 19%以下に低下した。

表 2.6.4- 5　白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの投与 1，7 及び 14 日目の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (μg eq./mL 又は μg eq./g)					
	1 日目		7 日目		14 日目	
	0.25 h	24 h	0.25 h	24 h	0.25 h	24 h
血漿	0.114 ± 0.082 (1.00)	ND	0.145 ± 0.081 (1.00)	ND	0.079 ± 0.012 (1.00)	0.002 ± 0.002 (1.00)
血液	0.084 ± 0.061 (0.74)	ND	0.107 ± 0.060 (0.74)	ND	0.058 ± 0.011 (0.73)	0.003 ± 0.000 (1.50)
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND
肺	0.089 ± 0.074 (0.78)	ND	0.127 ± 0.070 (0.88)	ND	0.058 ± 0.016 (0.73)	0.003 ± 0.002 (1.50)
心臓	0.079 ± 0.066 (0.69)	ND	0.115 ± 0.059 (0.79)	ND	0.059 ± 0.017 (0.75)	0.001 ± 0.001 (0.50)
肝臓	0.854 ± 0.636 (7.49)	0.065 ± 0.085	1.185 ± 0.543 (8.17)	0.036 ± 0.024	0.629 ± 0.202 (7.96)	0.090 ± 0.086 (45.00)
腎臓	0.757 ± 0.520 (6.64)	0.012 ± 0.011	1.149 ± 0.524 (7.92)	0.014 ± 0.007	0.698 ± 0.151 (8.84)	0.019 ± 0.010 (9.50)
脾臓	0.082 ± 0.068 (0.72)	ND	0.107 ± 0.053 (0.74)	ND	0.059 ± 0.017 (0.75)	0.003 ± 0.003 (1.50)
膵臓	0.080 ± 0.066 (0.70)	ND	0.112 ± 0.047 (0.77)	ND	0.053 ± 0.016 (0.67)	0.003 ± 0.001 (1.50)
大腿筋	0.033 ± 0.029 (0.29)	ND	0.037 ± 0.016 (0.26)	ND	0.020 ± 0.004 (0.25)	ND
副腎	0.177 ± 0.150 (1.55)	ND	0.296 ± 0.161 (2.04)	ND	0.140 ± 0.039 (1.77)	ND
胃	2.741 ± 0.447 (24.04)	0.003 ± 0.001	4.042 ± 1.242 (27.88)	0.003 ± 0.000	2.530 ± 0.541 (32.03)	0.004 ± 0.000 (2.00)
小腸	2.189 ± 0.577 (19.20)	0.004 ± 0.000	4.934 ± 2.320 (34.03)	0.005 ± 0.001	2.309 ± 0.326 (29.23)	0.010 ± 0.003 (5.00)
大腸	0.062 ± 0.049 (0.54)	0.013 ± 0.003	1.327 ± 1.569 (9.15)	0.021 ± 0.013	0.094 ± 0.040 (1.19)	0.039 ± 0.020 (19.50)
皮膚	0.043 ± 0.036 (0.38)	ND	0.066 ± 0.029 (0.46)	0.011 ± 0.009	0.045 ± 0.022 (0.57)	0.047 ± 0.012 (23.50)
脂肪	ND	ND	0.011 ± 0.010 (0.08)	ND	ND	ND
脳下垂体	ND	ND	0.121 ± 0.105 (0.83)	ND	ND	ND
顎下腺	0.111 ± 0.084 (0.97)	ND	0.144 ± 0.074 (0.99)	ND	0.077 ± 0.021 (0.97)	ND
胸腺	0.032 ± 0.028 (0.28)	ND	0.048 ± 0.027 (0.33)	ND	0.022 ± 0.005 (0.28)	ND
眼球	ND	ND	0.014 ± 0.006 (0.10)	ND	0.011 ± 0.007 (0.14)	ND
ハーダー腺	0.064 ± 0.054 (0.56)	ND	0.076 ± 0.041 (0.52)	ND	0.038 ± 0.008 (0.48)	ND
甲状腺	ND	ND	0.150 ± 0.051 (1.03)	ND	0.060 ± 0.053 (0.76)	ND
精巣	0.007 ± 0.007 (0.06)	ND	0.008 ± 0.003 (0.06)	0.001 ± 0.000	0.005 ± 0.001 (0.06)	0.002 ± 0.001 (1.00)
骨髄	0.070 ± 0.054 (0.61)	ND	0.096 ± 0.050 (0.66)	ND	0.052 ± 0.014 (0.66)	ND
胸部大動脈	0.111 ± 0.111 (0.97)	ND	0.152 ± 0.056 (1.05)	ND	0.111 ± 0.034 (1.41)	ND

3 例の平均値 ± 標準偏差，ND：定量限界未満

括弧内は平均血漿中濃度に対する比を表示，血漿中濃度又は組織内濃度が ND の場合は比を算出せず

放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示

表 2.6.4- 6　白色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの投与 21 日目の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (μg eq./mL 又は μg eq./g)			
	21 日目			
	0.25 h	24 h	72 h	168 h
血漿	0.125 ± 0.001 (1.00)	ND	ND	0.003 ± 0.002 (1.00)
血液	0.097 ± 0.002 (0.78)	0.003 ± 0.000	ND	0.002 ± 0.002 (0.67)
脳	ND	ND	ND	ND
肺	0.098 ± 0.014 (0.78)	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.004 ± 0.000 (1.33)
心臓	0.092 ± 0.021 (0.74)	0.001 ± 0.001	0.004 ± 0.005	ND
肝臓	1.238 ± 0.027 (9.90)	0.052 ± 0.036	0.020 ± 0.002	0.015 ± 0.014 (5.00)
腎臓	1.171 ± 0.070 (9.37)	0.014 ± 0.002	0.008 ± 0.001	0.005 ± 0.002 (1.67)
脾臓	0.107 ± 0.009 (0.86)	0.004 ± 0.000	0.004 ± 0.001	0.005 ± 0.002 (1.67)
膵臓	0.114 ± 0.046 (0.91)	ND	ND	ND
大腿筋	0.034 ± 0.006 (0.27)	ND	ND	ND
副腎	0.220 ± 0.025 (1.76)	ND	0.052 ± 0.009	ND
胃	2.798 ± 0.146 (22.38)	0.004 ± 0.002	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.001 (0.67)
小腸	3.639 ± 2.315 (29.11)	0.007 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.010 ± 0.009 (3.33)
大腸	0.290 ± 0.366 (2.32)	0.020 ± 0.009	0.003 ± 0.001	0.006 ± 0.007 (2.00)
皮膚	0.114 ± 0.035 (0.91)	0.022 ± 0.018	0.021 ± 0.006	0.022 ± 0.002 (7.33)
脂肪	0.013 ± 0.011 (0.10)	ND	ND	ND
脳下垂体	0.090 ± 0.079 (0.72)	ND	ND	ND
顎下腺	0.133 ± 0.010 (1.06)	ND	ND	0.003 ± 0.003 (1.00)
胸腺	0.040 ± 0.004 (0.32)	ND	ND	ND
眼球	0.011 ± 0.003 (0.09)	ND	ND	ND
ハーダー腺	0.080 ± 0.002 (0.64)	ND	ND	ND
甲状腺	0.131 ± 0.011 (1.05)	ND	ND	ND
精巣	0.012 ± 0.004 (0.10)	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.001	0.002 ± 0.001 (0.67)
骨髄	0.090 ± 0.007 (0.72)	ND	ND	0.015 ± 0.013 (5.00)
胸部大動脈	0.154 ± 0.030 (1.23)	ND	0.035 ± 0.034	0.094 ± 0.110 (31.33)

3 例の平均値 ± 標準偏差，ND：定量限界未満

括弧内は平均血漿中濃度に対する比を表示，血漿中濃度又は組織内濃度が ND の場合は比を算出せず

放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示

2.6.4.5.4　有色ラットにおける眼内分布

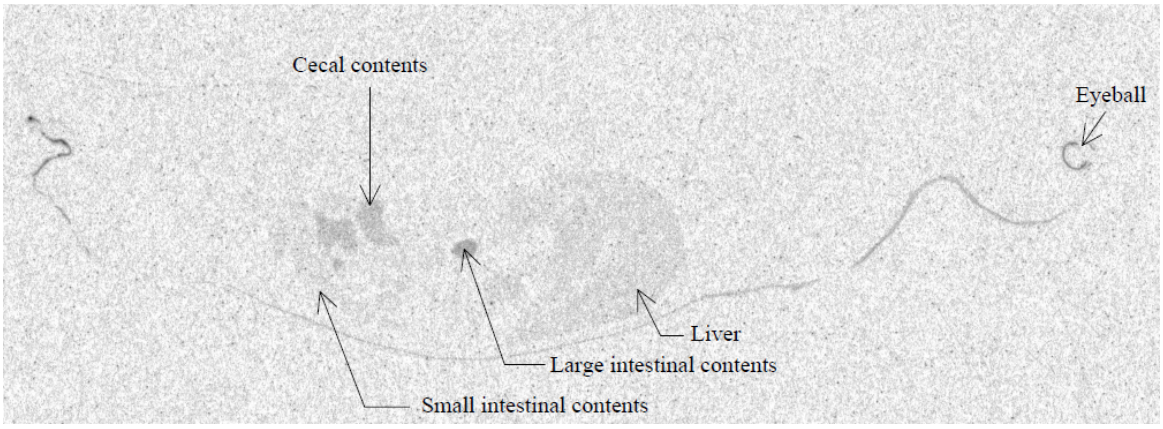
添付資料 4.2.2.3-2

「2.6.4.5.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度」において述べたように，有色ラットの眼球内放射能は比較的緩徐に消失する傾向が認められたため，^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素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。

有色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与後 24 時間の全身オートラジオルミノグラムにおいて，放射能は消化管以外では，肝臓及び眼球で検出された（図 2.6.4-6）。眼球以外への分布の結果は，「2.6.4.5.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度」における白色ラットの結果とよく一致していた。眼球の拡大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，脈絡膜及び虹彩に特に分布していた。

図 2.6.4- 6　有色ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の全身（A）及び眼球拡大（B）オートラジオルミノグラム

A



B

