2.6.4.5.5 胎盤通過性

添付資料 4.2.2.3-4

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-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，組織内放射能濃度は羊水を除いて投与後 0.25 時間に最高濃度を示し，放射能濃度が高かった母体組織は肝臓及び腎臓であった（表 2.6.4- 7）。その後，母体組織内放射能濃度は速やかに減少し，投与後 24 時間では，肝臓，腎臓，胎盤及び脾臓を除き，定量限界未満となった。放射能分布の結果は，「2.6.4.5.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度」における雄ラットの結果とおおむね一致していた。胎児における放射能濃度は投与後 0.25 時間に最高濃度を示し，投与後 24 時間に定量限界未満まで低下した。本結果から，ペフィシチニブ由来成分は血液－胎盤関門を通過して胎児へ移行することが示された。

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

組織	組織内放射能濃度 (μg eq./mL 又は μg eq./g)		
	0.25 h	4 h	24 h
血漿	0.576 ± 0.185	0.069 ± 0.018	ND
血液	0.414 ± 0.130	0.051 ± 0.014	ND
肝臓	2.453 ± 0.353	0.393 ± 0.108	0.074 ± 0.046
腎臓	2.388 ± 0.689	0.443 ± 0.121	0.025 ± 0.032
肺	0.400 ± 0.095	0.046 ± 0.003	ND
脾臓	0.334 ± 0.110	0.041 ± 0.007	0.003 ± 0.004
心臓	0.315 ± 0.072	0.043 ± 0.004	ND
膵臓	0.315 ± 0.035	0.035 ± 0.004	ND
乳腺	0.298 ± 0.085	0.063 ± 0.020	ND
卵巣	0.236 ± 0.067	0.031 ± 0.004	ND
子宮	0.221 ± 0.065	0.057 ± 0.014	ND
胎盤	0.173 ± 0.060	0.086 ± 0.037	0.013 ± 0.003
胎児	0.023 ± 0.008	0.008 ± 0.003	ND
脳	0.013 ± 0.004	0.002 ± 0.000	ND
羊水	0.002 ± 0.000	0.003 ± 0.002	ND

3 例の平均値 ± 標準偏差
ND：定量限界未満
放射能濃度はペフィシ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 19 日目（周産期）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 を単回経口投与後 0.25 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，腎臓及び脾臓で比較的高い放射能が検出され，羊水及び胎児において放射能は検出されなかった（図 2.6.4- 7）。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 24 時間では，消化管以外では肝

臓で低レベルの放射能が検出された（図 2.6.4- 8）。全身オートラジオルミノグラフィーの結果は，妊娠 14 日目のラットにおける組織内放射能濃度の結果（表 2.6.4- 7）とおおむね一致した。

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

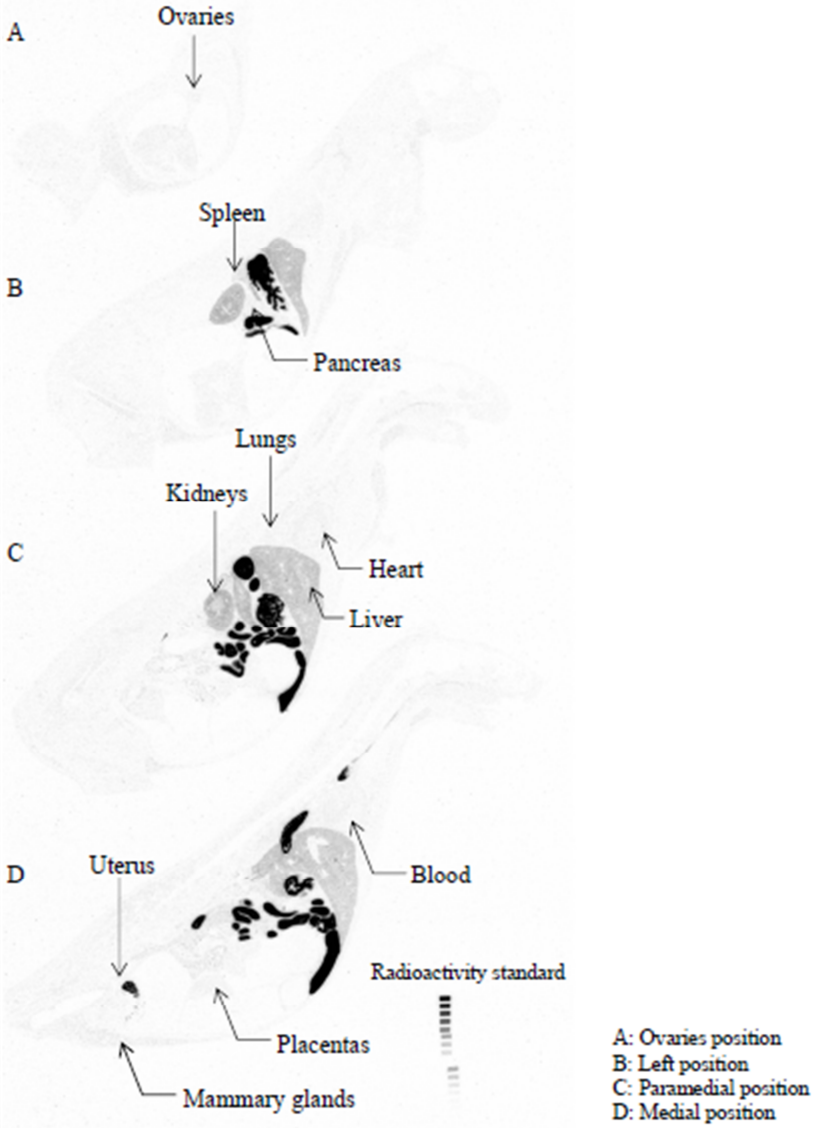
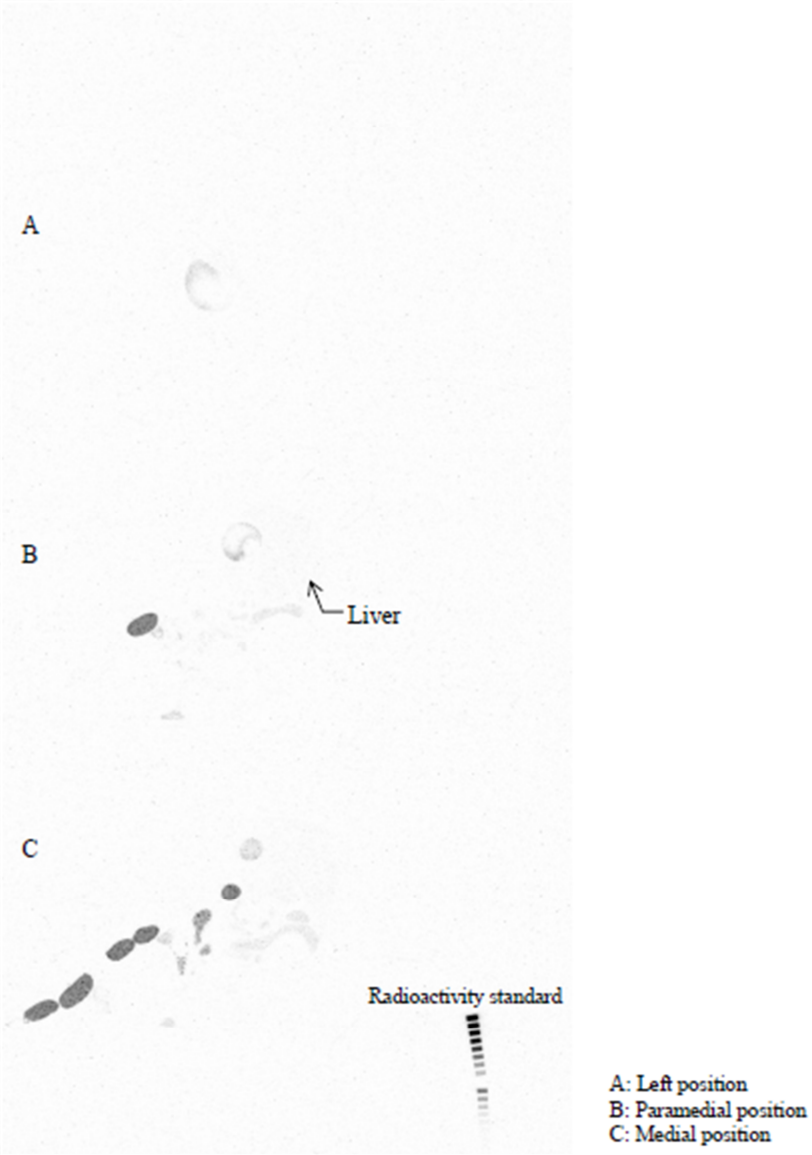


図 2.6.4- 8　妊娠 19 日目の雌ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の全身オートラジオルミノグラム



2.6.4.5.6　乳汁中への移行

添付資料 4.2.2.3-4

授乳中（分娩後 14 日目）の雌ラットに非絶食下で ^{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，乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間において最高濃度を示し，母体血漿中濃度の約 5 倍であった。乳汁中放射能濃度は投与後 24 時間において定量限界未満まで低下した（表 2.6.4- 8）。また，哺乳児の組織（肝臓，腎臓及び肺）及び胃内乳塊において放射能が検出されたことから，ペフィシチニブ由来成分が乳汁を介して哺乳児の組織に分布したと考えられた。

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

組織	組織内放射能濃度 (μg eq./mL 又は μg eq./g)		
	1 h	4 h	24 h
母体血漿	0.154 ± 0.098	0.047 ± 0.013	ND
母体血液	0.102 ± 0.063	0.038 ± 0.013	ND
母体乳汁	0.841 ± 0.376	0.420 ± 0.098	ND
哺乳児血漿	ND	ND	ND
哺乳児血液	ND	ND	ND
哺乳児胃内乳塊	0.280 ± 0.122	0.693 ± 0.183	0.012 ± 0.006
哺乳児脳	ND	ND	ND
哺乳児肺	ND	0.003 ± 0.000	ND
哺乳児心臓	ND	ND	ND
哺乳児肝臓	0.005 ± 0.002	0.015 ± 0.002	0.004 ± 0.002
哺乳児腎臓	0.006 ± 0.004	0.026 ± 0.009	ND

3 例の平均値 ± 標準偏差

ND：定量限界未満

放射能濃度はペフィシ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 4.2.2.3-5，4.2.2.3-6，4.2.2.3-7

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）及びヒト血漿を用いて，ペフィシチニブの 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-ペフィシチニブの血漿蛋白結合率は，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。

M2 の in vitro 血漿蛋白結合を限外濾過法により測定した。設定濃度 0.2～20 μg/mL の範囲における ^{14}C-M2 の血漿蛋白結合率は, 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。ペフィシチニブと同様に，検討した濃度範囲で血漿蛋白結合率に明確な濃度依存性は認められなかった。

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

マウス（CD1 及び B6C3F1），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あるいは凍結肝細胞を用いて in vitro 代謝プロファイルを検討した。マウス及びラットでは，相当数の代謝物が認められたが，その他の動物種では，代謝物は比較的少なかった。ヒト肝ミクロソーム及び凍結肝細胞で検出されたペフィシチニブの代謝物は検討したいずれかの動物種で検出され，ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

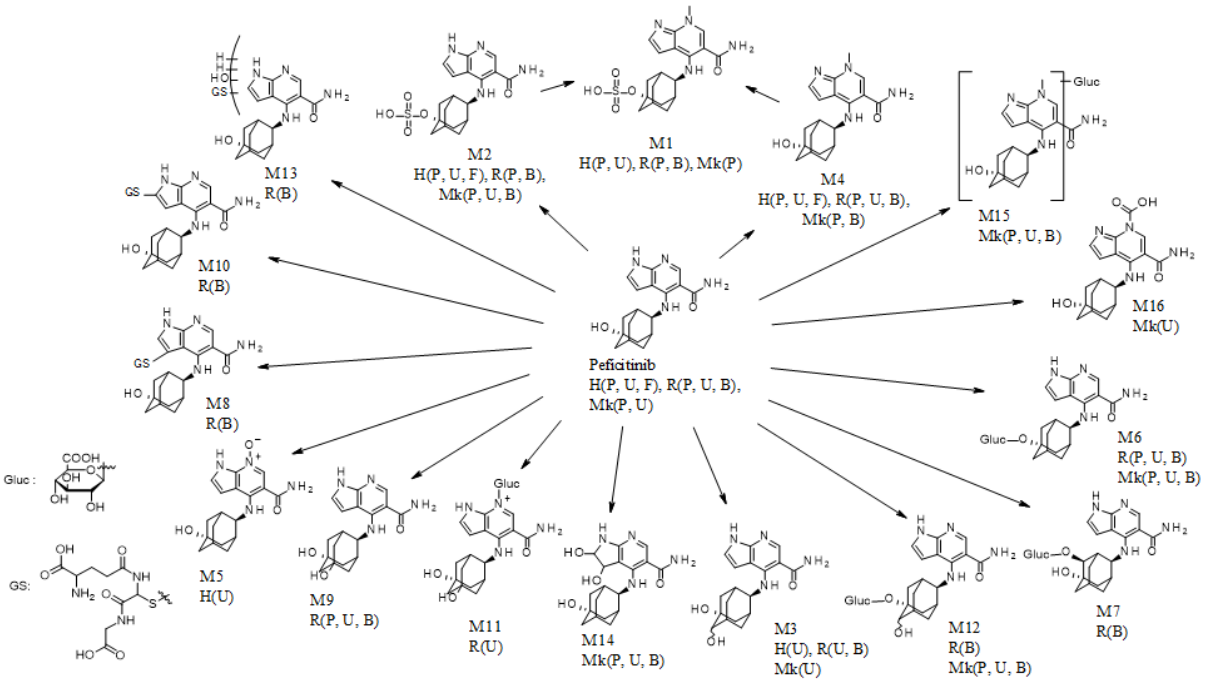
2.6.4.6.2　代謝物の構造推定及び同定

添付資料 4.2.2.3-1，4.2.2.4-2，4.2.2.4-3，4.2.3.7.5-2，4.2.3.7.5-4

ラット及びカニクイザルの各種 in vivo 試験におけるペフィシチニブの代謝物検索，構造推定及び合成標品との比較による代謝物の同定を実施した。各代謝物の化学構造は，液体クロマトグラフィーマススペクトロメトリー（LC-MS）及び核磁気共鳴分析の結果から，以下の通り 16 種類（M1～M16）推定又は同定された。各代謝物の構造式を図 2.6.4- 9 に示した。ラットでは，M5，M14, M15 及び M16 を除く 12 種類の代謝物が検出された。カニクイザルでは, 9 種類の代謝物（M1，M2，M3，M4，M6，M12，M14，M15 及び M16）が検出された。なお，ヒトにおいては，5 種類の代謝物（M1，M2，M3，M4，M5）が検出されている（2.7.2.2.1.21 代謝物の同定及び構造推定）。

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
M3：　アダマンタン環 6 位の水酸化体
M4：　ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化体
M5：　ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のオキシド体
M6：　アダマンタン環 5 位水酸基のグルクロン酸抱合体
M7：　アダマンタン環 4 位の水酸化及びグルクロン酸抱合体
M8：　ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 3 位のグルタチオン抱合体
M9：　アダマンタン環 7 位の水酸化体
M10：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 2 位のグルタチオン抱合体
M11：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
M12：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
M13：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）
M14：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：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：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のカルボキシル化体

図 2.6.4- 9　　ペフィシチニブの推定代謝経路



R：ラット，Mk：カニクイザル，H：ヒト
括弧内の B は胆汁，P は血漿，U は尿，F は糞を表す

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血漿のラジオクロマトグラムを図 2.6.4- 10 に，尿及び胆汁のラジオクロマトグラムを図 2.6.4- 11 に示した。投与後 0.25 時間の血漿のラジオクロマトグラムにおいて 3 つの放射能ピークが検出され，主成分はペフィシチニブであり，M6 及び M9 も僅かに認められた（図 2.6.4- 10）。尿中における主成分は，ペフィシチニブであり，M3，M4，M6，M9 及び M11 も僅かに認められた（図 2.6.4- 11）。胆汁中における主成分は，M6 であり，ペフィシチニブ，M3，M4，M7，M8，M9，M10，M12 及び M13 も僅かに認められた（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経口投与したときの放射能は主に胆汁中に排泄され（2.6.4.7.2 尿胆汁中排泄），胆汁中の主代謝物はペフィシチニブの水酸基のグルクロン酸抱合体 M6 であったことから，ペフィシチニブはラットにおいて主にグルクロン酸抱合代謝を受けると考えられた。なお，本試験において，ヒトで検出されている M1 及び M2 は放射能ピークとしては検出されなかったが，LC-MS 分析にて胆汁中に僅かに存在していることが確認された。

雌雄のラットにペフィシチニブ臭化水素酸塩の 30 及び 100 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中のペフィシチニブ並びに代謝物（M1，M2 及び M4）濃度を LC-MS/MS により測定したところ，M1，M2 及び M4 の曝露量（AUC_{24h}）のペフィシチニブに対する比は，それぞれ 0.00034～0.029，0.0025～0.80 及び 0.0065～0.013 であった（概要表 2.6.5.12 血漿中代謝物濃度［その１　雄 SD ラット］及び［その２　雌 SD ラット］）。

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

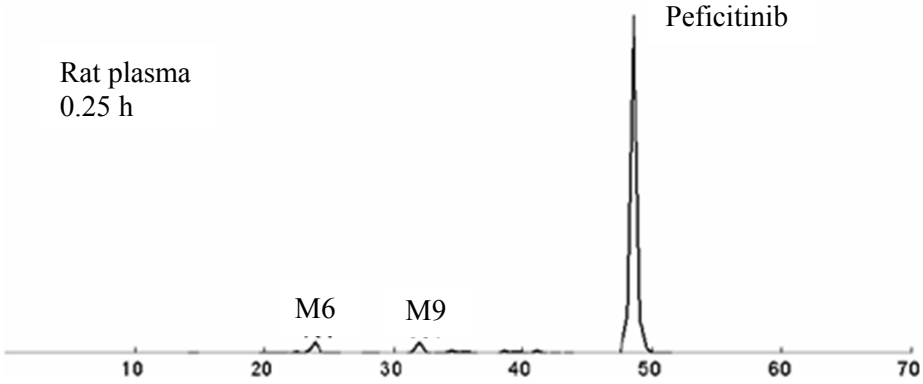
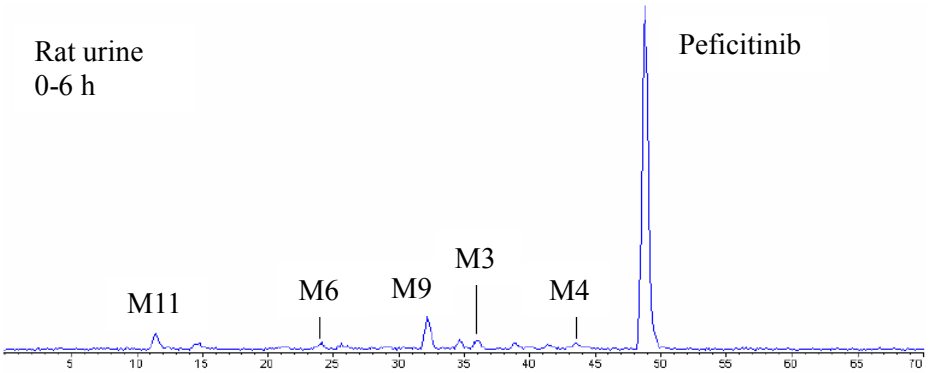
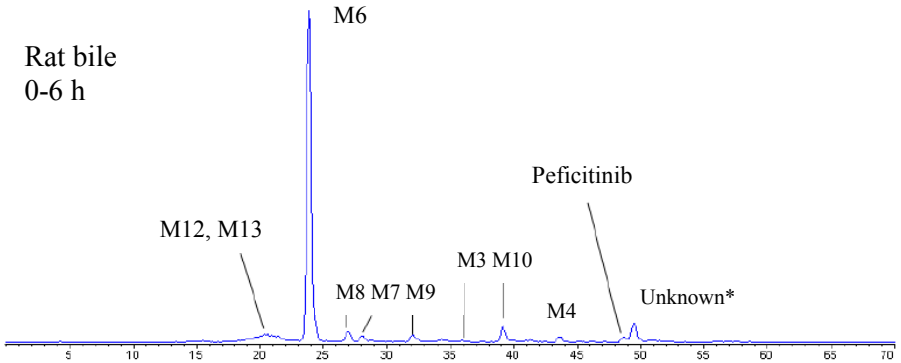


図 2.6.4- 11　ラットに ^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩を 3 mg/kg 単回経口投与後 0-6 時間の尿（A）及び胆汁中（B）代謝物プロファイル

A



B



*：構造不明

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漿，尿及び胆汁を 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ところ，血漿では主成分は M6 及びペフィシチニブであり，M2，M12，M14 及び M15 も僅かに認められた（概要表 2.6.5.10 In vivo での代謝）。最高血漿中濃度に達した投与後 4 時間の血漿中ペフィシチニブ濃度は

66.1 ng/mL であり，M6，M2 及び M15 はそれぞれ 87.6，6.72 及び 8.96 ng eq./mL であった。M12 及び M14 の混合濃度は，3.58 ng eq./mL であった。投与後 72 時間までの尿中に検出された主成分は M6，次いでペフィシチニブであり，各成分の投与量に対する割合はそれぞれ 12.7%及び 3.7%であった。M2，M3，M12，M14，M15 及び M16 も検出されたが，その投与量に対する割合はいずれも 0.6%以下であった。投与後 72 時間までの胆汁中に検出された主成分は M6 であり，その投与量に対する割合は 17.8%であった。M2，M4，M12，M14，M15 及び M16 も検出されたが，その投与量に対する割合はいずれも 2.0%以下であり，ペフィシチニブは検出されなかった。尿及び胆汁中の主代謝物はペフィシチニブの水酸基のグルクロン酸抱合体 M6 であったことから，ペフィシチニブはカニクイザルにおいて主にグルクロン酸抱合代謝を受けると考えられた。

雌雄のカニクイザルにペフィシチニブ臭化水素酸塩の 15 及び 30 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中のペフィシチニブ並びに代謝物（M1，M2 及び M4）濃度を LC-MS/MS により測定したところ，M1，M2 及び M4 の曝露量（AUC_{24h}）のペフィシチニブに対する比は，それぞれ 0～0.0019，0.15～0.28 及び 0.0022～0.0050 であった（概要表 2.6.5.12 血漿中代謝物濃度［その３　雄カニクイザル］及び［その４　雌カニクイザル］）。

2.6.4.6.3 ヒト血漿中に認められた代謝物の動物における血漿中濃度

添付資料 4.2.3.7.5-2，4.2.3.7.5-4

ヒトにおける血漿中の主な代謝物は M1，M2 及び M4 であったことから（2.7.2.2.1.21 代謝物の同定及び構造推定），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）の曝露量とラット及びカニクイザルにおける曝露量を比較した（2.6.6.9.9 代謝物の安全性について）。

雌ラットに高用量（100 mg/kg）を 1 日 1 回反復経口投与したときの M1 及び M2 の AUC_{24h} は，それぞれ 357.4 及び 12410 ng·h/mL であり，日本人の健康成人に 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与した際のそれぞれの AUC_{24h}（362.9 及び 5175 ng·h/mL）と同等以上であった。雄及び雌ラットの高用量（100 mg/kg）における M4 の AUC_{24h} は，それぞれ 225.2 及び 111.3 ng·h/mL であり，日本人の健康成人に 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の AUC_{24h}（448.5 ng·h/mL）より低値であった。

雌雄カニクイザルに 15 及び 30 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したときの代謝物の曝露量は 15 mg/kg 投与群がおおむね高値を示し，15 mg/kg における投与 28 日目の M1，M2 及び M4 の AUC_{24h} は，それぞれ 4.01～4.35，331.7～1103 及び 8.855～11.36 ng·h/mL であった。カニクイザルでは各代謝物の AUC_{24h} は，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 AUC_{24h} にいずれも満たなかった。

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-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，尿及び糞中への放射能の累積排泄率は投与後 24 時間までで投与量のそれぞれ 8.2%及び 76.9%であり，投与後 168 時間までで投与量のそれぞれ 9.9%及び 87.3%であった（表 2.6.4- 9）。放射能の総回収率は 97.2%であり，投与した放射能は 168 時間までにほぼ完全に体外へ排泄された。

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，尿及び糞中への放射能の累積排泄率は，投与後 24 時間までで投与量のそれぞれ 19.6%及び 52.5%であり，投与後 168 時間までで投与量のそれぞれ 20.7%及び 76.1%であった（表 2.6.4- 10）。ケージ洗浄液中に回収された放射能 1.1%を合わせて，放射能の総回収率の平均値は 98.0%であり，投与した放射能は 168 時間までにほぼ完全に体外へ排泄された。

^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩を経口投与後の放射能の主排泄経路はラット及びカニクイザルのいずれにおいても糞中排泄であった。また，ラット及びカニクイザルにおける投与後 24 時間までの放射能の回収率は，それぞれ 85.1%及び 72.1%であり，両動物種ともに放射能の大部分が 24 時間までに排泄された。

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

採取時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計
0 - 6	5.3 ± 1.5	–	NC
0 - 24	8.2 ± 2.0	76.9 ± 8.8	85.1 ± 7.5
0 - 48	9.3 ± 3.0	84.9 ± 7.4	94.2 ± 4.9
0 - 72	9.6 ± 3.3	86.4 ± 4.6	96.0 ± 2.2
0 - 168	9.9 ± 3.4	87.3 ± 4.5	97.2 ± 1.8

4 例の平均値 ± 標準偏差

– : 採取せず

NC : 算出せず

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

採取時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計
0 - 6	14.4 ± 5.9	–	NC
0 - 24	19.6 ± 6.2	52.5 ± 19.2	72.1 ± 15.4
0 - 48	20.3 ± 6.4	72.8 ± 9.9	93.1 ± 3.7
0 - 72	20.5 ± 6.3	75.4 ± 9.2	95.9 ± 2.9
0 - 96	20.6 ± 6.4	75.9 ± 9.1	96.5 ± 2.9
0 - 120	20.7 ± 6.4	76.1 ± 9.0	96.7 ± 2.8
0 - 144	20.7 ± 6.4	76.1 ± 9.0	96.8 ± 2.8
0 - 168	20.7 ± 6.4	76.1 ± 9.0	96.8 ± 2.8
ケージ洗浄液（168 h）	1.1 ± 0.7		98.0 ± 2.2

3 例の平均値 ± 標準偏差

－：採取せず

NC：算出せず

2.6.4.7.2　尿胆汁中排泄

添付資料 4.2.2.2-3，4.2.2.3-1

胆管にカニュレーションを施したラットに ^{14}C-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，投与後 72 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 25.2%及び 46.7%であった（表 2.6.4- 11）。したがって，投与した ^{14}C-ペフィシチニブの 71.9%以上が吸収されると考えられた。

胆管にカニュレーションを施したカニクイザルに ^{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，投与後 72 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 22.3%及び 26.4%であった（表 2.6.4- 12）。したがって，投与した ^{14}C-ペフィシチニブの 48.8%以上が吸収されると考えられた。

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

採取時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	胆汁	合計
0 - 6	9.5 ± 6.3	36.7 ± 23.6	46.2 ± 18.4
0 - 24	23.6 ± 21.0	43.7 ± 25.3	67.3 ± 13.3
0 - 48	25.0 ± 21.6	46.6 ± 25.4	71.7 ± 10.5
0 - 72	25.2 ± 21.6	46.7 ± 25.3	71.9 ± 10.4

4 例の平均値 ± 標準偏差

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

採取時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	胆汁	合計
0 - 6	14.4 ± 6.3	12.6 ± 4.9	27.0 ± 11.2
0 - 24	21.1 ± 4.1	21.2 ± 2.1	42.4 ± 5.7
0 - 48	22.0 ± 4.0	25.6 ± 7.8	47.6 ± 8.4
0 - 72	22.3 ± 3.8	26.4 ± 9.1	48.8 ± 9.6

3 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」における試験で，胆管にカニュレーションを施したラットより得られた胆汁（0～6 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。投与後 72 時間までの尿及び胆汁中にそれぞれ 9.6%及び 19.1%が回収され，少なくとも投与した放射能の 28.7%が再吸収されたことから，ラットにおいては ^{14}C-ペフィシ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- 13）。

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

採取時間（h）	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	胆汁	合計
0 - 6	3.5 ± 2.5	10.1 ± 0.8	13.6 ± 2.4
0 - 24	8.5 ± 3.0	18.1 ± 6.1	26.6 ± 5.3
0 - 48	9.2 ± 2.6	19.0 ± 6.7	28.2 ± 5.6
0 - 72	9.6 ± 2.3	19.1 ± 6.8	28.7 ± 5.3

4 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

非臨床において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

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。

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の 1～10 mg/kg を単回経口投与したとき，血漿中ペフィシチニブ濃度はそれぞれ 0.10～0.25 時間及び 2.50～3.25 時間に最高濃度を示した後経時的に減少し，それぞれの $t_{1/2}$ は 2.12～3.01 時間及び 5.58～6.40 時間であった。C_{max} 及び AUC_{inf} は用量増加に伴いほぼ線形に増加した。BA はラットでは 39.8%～46.4%，カニクイザルでは 18.9%～19.2%であった。

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の 1～100 mg/kg（26 週間）及び 2～15 mg/kg（52 週間）をそれぞれ 1 日 1 回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，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。また，ラット及びカニクイザルにおいて，ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{24h} に，一貫した性差は認められなかった。

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，血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 5.08 時間であり，血漿中ペフィシチニブ濃度の $t_{1/2}$ と同程度（5.58～6.40 時間）であったことから，長い $t_{1/2}$ を有する代謝物の存在は示唆されなかった。

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の投与 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。

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眼内放射能分布から，ペフィシチニブ由来成分のメラニンに対する結合の可能性を検討した。有色ラットの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%残存し，その消失は遅かった（$t_{1/2}$ は 1105.8 時間）。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結果，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。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］。ペフィシチニブも塩基性化合物であることから，ペフィシチニブ由来成分が眼球内メラニンに結合している可能性が示唆された。有色ラットの眼球においては，ペフィシチニブ由来成分の緩徐な消失が観察されたが，ラット及びカニクイザルにおける反復経口投与毒性試験で実施された眼科的検査及び病理組織学的検査においては，眼における異常は認められなかった（2.6.6.3 反復投与毒性試験）。

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，胎児に放射能が検出されたことから，ペフィシ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-ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3 mg/kg 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塊において放射能が検出されたことから，ペフィシ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と考えられた。

ラット及びカニクイザルにおける主代謝物はペフィシチニブの水酸基のグルクロン酸抱合体M6であったことから，両動物種における主代謝酵素はグルクロン酸抱合酵素と考えられた。一方，ヒトの主代謝物はM1，M2及びM4であった（2.7.2.2.1.21 代謝物の同定及び構造推定）。合成標品との比較による代謝物の同定を実施した結果，M1はピロロ［2,3-*b*］ピリジン環7位のメチル化体及びアダマンタン環5位水酸基の硫酸抱合体，M2はアダマンタン環5位水酸基の硫酸抱合体，M4はピロロ［2,3-*b*］ピリジン環7位のメチル化体と同定された。ペフィシチニブはヒトにおいては，主に硫酸抱合によりM2へ，メチル化を受けてM4へ代謝されることから，ヒトの主代謝経路はラット及びカニクイザルと異なると考えられた（2.7.2.2.1.3 代謝酵素の同定）。

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の曝露量とラット及びカニクイザルのトキシコキネティクス試験における各代謝物の曝露量の比較については，「2.6.6.9.9 代謝物の安全性について」で検討している。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}に満たなかったが，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（100 mg/kg）におけるM4のAUC_{24h}は，111.3～225.2 ng·h/mLであり，日本人の健康成人のAUC_{24h}（448.5 ng·h/mL）より低値であった。

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，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。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。胆管に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，投与後72時間までの尿及び胆汁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25.2%及び46.7%，カニクイザルでは投与量のそれぞれ22.3%及び26.4%であり，いずれの動物種においても放射能は尿よりも胆汁に多く排泄される傾向が確認された。また，いずれの動物種においても胆汁中における主成分はM6であった。^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩をヒトに単回経口投与したとき，投与後216時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率はそれぞれ36.8%及び56.6%であった。ヒトにおいても放射能は主に糞中に排泄されたが，尿中排泄の割合はラット及びカニクイザルと比較して多かった（2.7.2.2.2.5 海外マスバランス試験［CL-PK03］）。

以上の所見を総括し，ラット及びカニクイザルにおけるペフィシチニブの体内動態の特徴として，経口投与後速やかに吸収され，ペフィシチニブとして吸収された薬物由来成分は速やか，かつ広く全身の組織に分布することが挙げられる。ペフィシチニブの主代謝経路には種差があり，ヒトでは主に硫酸抱合あるいはメチル化を受けるが，ラット及びカニクイザルでは主にグルクロン酸抱合による代謝を受ける。ヒト血漿中に認められた3種の主な代謝物（M1，M2及びM4）は，ラット及びカニクイザルの血漿中に検出された。ラット及びカニクイザルにおいて，吸収されたペフィシチニブの主排泄経路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，ペフィシチニブ由来成分は，妊娠ラットにおける胎盤を通過して胎児へ移行し，授乳中のラットの乳汁中へ分泌されることが示された。

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 RM. 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 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き） 4
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き） 5
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き） 6
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 7
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き） 8
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き） 9
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き） 10
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き） 11
2.6.5.3　薬物動態試験：単回静脈内投与後の血漿中濃度 12
2.6.5.4　薬物動態試験：単回経口投与後の血漿又は血液中濃度（その１） 13
2.6.5.4　薬物動態試験：単回経口投与後の血漿又は血液中濃度（その２） 14
2.6.5.5　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その１） 15
2.6.5.5　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その１・続き） 16
2.6.5.5　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その２） 17
2.6.5.6　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布 18
2.6.5.6　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布（続き） 19
2.6.5.6　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布（続き） 20
2.6.5.6　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布（続き） 21
2.6.5.7　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 vivo での代謝 25
2.6.5.10　薬物動態試験：In vivo での代謝（続き） 26
2.6.5.10　薬物動態試験：In vivo での代謝（続き） 27
2.6.5.11　薬物動態試験：ペフィシチニブの推定代謝経路 28
2.6.5.12　薬物動態試験：血漿中代謝物濃度（その１　雄 SD ラット） 29
2.6.5.12　薬物動態試験：血漿中代謝物濃度（その２　雌 SD ラット） 30

2.6.5.12　薬物動態試験：血漿中代謝物濃度（その３　雄カニクイザル）.....31
2.6.5.12　薬物動態試験：血漿中代謝物濃度（その４　雌カニクイザル）.....32
2.6.5.13　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 33
2.6.5.14　薬物動態試験：尿・糞中累積排泄 34
2.6.5.15　薬物動態試験：尿・胆汁中累積排泄 35
2.6.5.16　薬物動態試験：腸肝循環.....36
2.6.5.17　薬物動態試験：薬物相互作用 37
2.6.5.18　薬物動態試験：その他 38

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

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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
定量法（ペフィシチニブ）					
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	[redacted]	015K-ME-5004	4.2.2.1-1
血漿中濃度測定法　長期安定性	マウス，CD1（ICR）	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5008	4.2.2.1-2
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	マウス，B6C3F1	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5024	4.2.2.1-3
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	[redacted]	015K-ME-5001	4.2.2.1-4
血漿中濃度測定法　長期安定性	ラット，SD	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5005	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	[redacted]	015K-ME-5009	4.2.2.1-6
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	ラット，Wistar Hannover	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5023	4.2.2.1-7
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	ウサギ	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5003	4.2.2.1-10
血漿中濃度測定法　長期安定性	ウサギ	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5007	4.2.2.1-11
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	カニクイザル	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5002	4.2.2.1-8
血漿中濃度測定法　長期安定性	カニクイザル	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5006	4.2.2.1-9

[redacted]，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，[redacted]

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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
定量法（ペフィシチニブ及びM2）					
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	マウス，B6C3F1	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5028	4.2.2.1-12
血漿中濃度測定法　長期安定性	マウス，B6C3F1	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5029	4.2.2.1-13
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	[redacted]	015K-ME-5011	4.2.2.1-14
血漿中濃度測定法　長期安定性	ラット，SD	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5012	4.2.2.1-15
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	ラット，Wistar	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5025	4.2.2.1-16
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	カニクイザル	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5015	4.2.2.1-17
血漿中濃度測定法　長期安定性	カニクイザル	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5016	4.2.2.1-18
定量法（M4）					
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	マウス，B6C3F1	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5030	4.2.2.1-19
血漿中濃度測定法　長期安定性	マウス，B6C3F1	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5031	4.2.2.1-20
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	[redacted]	015K-ME-5013	4.2.2.1-21
血漿中濃度測定法　長期安定性	ラット，SD	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5014	4.2.2.1-22
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	ラット，Wistar	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5026	4.2.2.1-23
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	カニクイザル	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5017	4.2.2.1-24
血漿中濃度測定法　長期安定性	カニクイザル	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5018	4.2.2.1-25
定量法（M1）					
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	マウス，B6C3F1	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5032	4.2.2.1-26
血漿中濃度測定法　長期安定性	マウス，B6C3F1	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5033	4.2.2.1-27
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	[redacted]	015K-ME-5019	4.2.2.1-28
血漿中濃度測定法　長期安定性	ラット，SD	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5020	4.2.2.1-29
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	ラット，Wistar	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5027	4.2.2.1-30
血漿中濃度測定法　測定内バリデーション	カニクイザル	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5021	4.2.2.1-31
血漿中濃度測定法　長期安定性	カニクイザル	LC-MS/MS	[redacted]	015K-ME-5022	4.2.2.1-32

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，[redacted]，SD：Sprague Dawley

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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	[redacted]	015K-ME-0003	4.2.2.2-1
単回投与；血漿中未変化体濃度	カニクイザル	静脈内，経口	[redacted]	015K-ME-0004	4.2.2.2-2
単回投与；血液・血漿中放射能濃度	カニクイザル	経口	[redacted]	015K-ME-0062	4.2.2.2-3
分布					
単回投与；組織内放射能濃度・ARLG	ラット	経口	ARS	015K-ME-0005	4.2.2.3-1
単回投与；組織内放射能濃度・ARLG	有色ラット	経口	[redacted]	015K-ME-0012	4.2.2.3-2
反復投与；組織内放射能濃度	ラット	経口	[redacted]	015K-ME-0064	4.2.2.3-3
胎児・乳汁中移行・ARLG	ラット	経口	[redacted]	015K-ME-0063	4.2.2.3-4
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	015K-ME-0007	4.2.2.3-5
血漿蛋白結合（ペフィシチニブ及び代謝物 M2）	マウス，ラット	In vitro	[redacted]	015K-ME-0066	4.2.2.3-6
血漿蛋白結合（代謝物 M2）	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル，ヒト	In vitro	[redacted]	015K-ME-0038	4.2.2.3-7
代謝					
In vitro 代謝（肝ミクロソーム及び肝細胞；代謝パターン）	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル，ヒト	In vitro	ART	015K-ME-0006	4.2.2.4-1
In vivo 代謝プロファイル（血漿・尿・胆汁）	ラット	経口	ARS	015K-ME-0005	4.2.2.3-1
In vivo 代謝プロファイル（血漿・尿・胆汁）	ラット	経口	アステラス	015K-ME-0011	4.2.2.4-2
In vivo 代謝プロファイル（血漿・尿・胆汁）	カニクイザル	経口	[redacted]	015K-ME-0065	4.2.2.4-3
反復投与；血漿中代謝物濃度	ラット	経口	[redacted]	015K-TX-0040	4.2.3.7.5-2
反復投与；血漿中代謝物濃度	カニクイザル	経口	[redacted]	015K-TX-0041	4.2.3.7.5-4

ARLG：オートラジオルミノグラフィー，ARS：アステラスリサーチサービス株式会社（現　ART），ART：アステラスリサーチテクノロジー株式会社，アステラス：アステラス製薬株式会社，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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
排泄					
単回投与；尿糞中放射能排泄	ラット	経口	ARS	015K-ME-0005	4.2.2.3-1
単回投与；尿糞中放射能排泄	カニクイザル	経口	[redacted]	015K-ME-0062	4.2.2.2-3
単回投与；尿胆汁中放射能排泄	ラット	経口	ARS	015K-ME-0005	4.2.2.3-1
単回投与；尿胆汁中放射能排泄	カニクイザル	経口	[redacted]	015K-ME-0062	4.2.2.2-3
単回投与；腸肝循環	ラット	十二指腸内	ARS	015K-ME-0005	4.2.2.3-1

ARS：アステラスリサーチサービス株式会社（現　アステラスリサーチテクノロジー株式会社），[redacted]

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	マウス，CD1（ICR）	マウス，B6C3F1	ラット，SD	ラット，SD	ラット，Wistar Hannover
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
結果					
定量下限（ng/mL）	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
試料使用量（mL）	0.05	0.05	0.05	0.025	0.05
濃度範囲（ng/mL）	0.25 – 500	0.25 – 500	0.25 – 500	0.25 – 500	0.25 – 500
回収率（%）	82.6 – 91.5	–[a]	92.7 – 109.6	71.0 – 78.6	–[a]
測定内真度（%） （測定間真度）	-7.6 – 1.2 （–[a]）	-2.3 – 0.7 （–[a]）	-16.8 – 12.0 （-0.4 – 8.0）	-10.0 – 11.5 （0.3 – 5.6）	-5.7 – 2.5 （–[a]）
測定内精度（%） （測定間精度）	2.1 – 6.1 （–[a]）	1.5 – 6.0 （–[a]）	1.4 – 10.1 （3.2 – 14.1）	0.7 – 13.2 （2.2 – 12.0）	2.7 – 2.9 （–[a]）
安定性 （試料保存時の温度）	100 日間[b] （-15°C）	–[a]	183 日間[c] （-15°C）	701 日間 （-30°C – -10°C）	–[a]
試験番号又は報告書番号	015K-ME-5004 015K-ME-5008	015K-ME-5024	015K-ME-5001 015K-ME-5005	015K-ME-5009	015K-ME-5023
添付資料番号	4.2.2.1-1 4.2.2.1-2	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4 4.2.2.1-5	4.2.2.1-6	4.2.2.1-7

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，b：015K-ME-5008 の結果，c：015K-ME-5005 の結果

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ウサギ	カニクイザル	マウス，B6C3F1		ラット，SD	
試料	血漿	血漿	血漿		血漿	
分析対象	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	M2	ペフィシチニブ	M2
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
結果						
定量下限（ng/mL）	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
試料使用量（mL）	0.05	0.05	0.025	0.025	0.025	0.025
濃度範囲（ng/mL）	0.25 – 500	0.25 – 500	0.25 – 500	0.25 – 500	0.25 – 500	0.25 – 500
回収率（%）	88.0 – 94.3	88.9 – 92.5	87.7 – 89.6	87.4 – 90.9	87.7 – 92.4	86.4 – 91.9
測定内真度（%） （測定間真度）	-2.4 – 9.6 （– [a]）	-1.1 – 4.5 （– [a]）	6.2 – 15.5 （– [a]）	5.5 – 14.7 （– [a]）	0.4 – 7.5 （2.2 – 5.6）	-6.6 – 4.2 （-2.3 – 1.3）
測定内精度（%） （測定間精度）	1.1 – 6.9 （– [a]）	2.0 – 5.9 （– [a]）	1.4 – 7.4 （– [a]）	2.1 – 3.4 （– [a]）	0.8 – 11.0 （3.2 – 6.7）	1.3 – 16.0 （4.0 – 12.8）
安定性 （試料保存時の温度）	101 日間 [c] （-15°C）	183 日間 [b] （-15°C）	198 日間 [d] （-20°C）	198 日間 [d] （-20°C）	186 日間 [e] （-20°C）	186 日間 [e] （-20°C）
試験番号又は報告書番号	015K-ME-5003 015K-ME-5007	015K-ME-5002 015K-ME-5006	015K-ME-5028 015K-ME-5029		015K-ME-5011 015K-ME-5012	
添付資料番号	4.2.2.1-10 4.2.2.1-11	4.2.2.1-8 4.2.2.1-9	4.2.2.1-12 4.2.2.1-13		4.2.2.1-14 4.2.2.1-15	

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，b：015K-ME-5006 の結果，c：015K-ME-5007 の結果，d：015K-ME-5029 の結果，e：015K-ME-5012 の結果

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，Wistar		カニクイザル	
試料	血漿		血漿	
分析対象	ペフィシチニブ	M2	ペフィシチニブ	M2
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）	0.25	0.25	0.25	0.25
試料使用量（mL）	0.025	0.025	0.025	0.025
濃度範囲（ng/mL）	0.25 – 500	0.25 – 500	0.25 – 500	0.25 – 500
回収率（%）	–[a]	–[a]	88.9 – 95.8	89.7 – 96.2
測定内真度（%） （測定間真度）	-5.8 – -4.7 (–[a])	-7.4 – -1.6 (–[a])	-0.5 – 2.4 (–[a])	-3.6 – 1.9 (–[a])
測定内精度（%） （測定間精度）	0.3 – 7.7 (–[a])	0.9 – 3.7 (–[a])	2.1 – 7.4 (–[a])	4.2 – 5.9 (–[a])
安定性 （試料保存時の温度）	–[a]	–[a]	186 日間[b] （-20°C）	186 日間[b] （-20°C）
試験番号又は報告書番号	015K-ME-5025		015K-ME-5015 015K-ME-5016	
添付資料番号	4.2.2.1-16		4.2.2.1-17 4.2.2.1-18	

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，b：015K-ME-5016 の結果

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	マウス，B6C3F1	ラット，SD	ラット，Wistar	カニクイザル
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象	M4	M4	M4	M4
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）	0.25	0.25	0.25	0.25
試料使用量（mL）	0.025	0.025	0.025	0.025
濃度範囲（ng/mL）	0.25 – 100	0.25 – 100	0.25 – 100	0.25 – 100
回収率（%）	95.0 – 102.0	94.1 – 95.9	–[a]	92.8 – 93.2
測定内真度（%） （測定間真度）	1.5 – 10.5 （–[a]）	-12.9 – 2.5 （-7.8 – 1.8）	1.0 – 12.0 （–[a]）	-10.2 – -2.6 （–[a]）
測定内精度（%） （測定間精度）	1.7 – 5.5 （–[a]）	1.2 – 7.7 （3.0 – 6.6）	0.7 – 5.6 （–[a]）	2.3 – 6.2 （–[a]）
安定性 （試料保存時の温度）	200 日間[b] （-20°C）	189 日間[c] （-20°C）	–[a]	189 日間[d] （-20°C）
試験番号又は報告書番号	015K-ME-5030 015K-ME-5031	015K-ME-5013 015K-ME-5014	015K-ME-5026	015K-ME-5017 015K-ME-5018
添付資料番号	4.2.2.1-19 4.2.2.1-20	4.2.2.1-21 4.2.2.1-22	4.2.2.1-23	4.2.2.1-24 4.2.2.1-25

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，b：015K-ME-5031 の結果，c：015K-ME-5014 の結果，d：015K-ME-5018 の結果

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	マウス，B6C3F1	ラット，SD	ラット，Wistar	カニクイザル
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
分析対象	M1	M1	M1	M1
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）	0.25	0.25	0.25	0.25
試料使用量（mL）	0.025	0.025	0.025	0.025
濃度範囲（ng/mL）	0.25 – 100	0.25 – 100	0.25 – 100	0.25 – 100
回収率（%）	82.3 – 97.3	98.1 – 106.9	–[a]	96.4 – 107.9
測定内真度（%） （測定間真度）	-1.5 – 4.1 （–[a]）	-3.4 – 13.2 （-1.2 – 3.3）	-0.2 – 7.3 （–[a]）	-1.9 – 3.8 （–[a]）
測定内精度（%） （測定間精度）	0.9 – 3.0 （–[a]）	0.9 – 10.7 （2.0 – 10.8）	2.7 – 8.1 （–[a]）	3.3 – 10.3 （–[a]）
安定性 （試料保存時の温度）	199 日間[b] （-20°C）	187 日間[c] （-20°C）	–[a]	187 日間[d] （-20°C）
試験番号又は報告書番号	015K-ME-5032 015K-ME-5033	015K-ME-5019 015K-ME-5020	015K-ME-5027	015K-ME-5021 015K-ME-5022
添付資料番号	4.2.2.1-26 4.2.2.1-27	4.2.2.1-28 4.2.2.1-29	4.2.2.1-30	4.2.2.1-31 4.2.2.1-32

LC-MS/MS：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，SD：Sprague Dawley

a：検討せず，b：015K-ME-5033 の結果，c：015K-ME-5020 の結果，d：015K-ME-5022 の結果

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD	カニクイザル
動物数・性別	3M/各測定時	4M
給餌	絶食	絶食
投与薬物	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	ペフィシチニブ臭化水素酸塩
投与形態，溶媒	溶液，10% PG 含有生理食塩水	溶液，10% PG 含有生理食塩水
投与方法	静脈内	静脈内
投与量（mg/kg）	1	1
試料	血漿	血漿
測定対象物質	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ
定量	LC-MS/MS	LC-MS/MS
結果		
薬物動態パラメータ		
CL_{tot}（L/h/kg）	1.74	1.03 ± 0.12
V_{ss}（L/kg）	1.83	2.80 ± 0.41
AUC_{inf}（ng·h/mL）	574.52	978.89 ± 119.63
$t_{1/2}$（h）	4.72	6.44 ± 1.31
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0003	015K-ME-0004
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，CL_{tot}：全身クリアランス，LC-MS/MS：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，M：雄，PG：プロピレングリコール，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

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。カニクイザルは平均値 ± 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又は血液中濃度（その１）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD			カニクイザル		
動物数・性別	3M/各測定時	3M/各測定時	3M/各測定時	4M	4M	4M
給餌	絶食	絶食	絶食	絶食	絶食	絶食
投与薬物	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	ペフィシチニブ臭化水素酸塩
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC	溶液，0.5% MC	溶液，0.5% MC	溶液，0.5% MC	溶液，0.5% MC	溶液，0.5% MC
投与方法	経口	経口	経口	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	1	3	10	1	3	10
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
測定対象物質	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ
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）	0.25	0.10	0.10	3.25 ± 3.20	3.00 ± 2.00	2.50 ± 1.00
C_{max}（ng/mL）	125.67	721.67	2050.71	20.20 ± 8.86	74.09 ± 38.53	285.54 ± 115.66
AUC_{inf}（ng·h/mL）	263.67	800.20	2288.53	183.28 ± 59.22	548.16 ± 124.51	1802.43 ± 591.93
$t_{1/2}$（h）	2.12	2.59	3.01	6.40 ± 1.43	5.58 ± 0.44	5.78 ± 0.74
BA（%）	45.9	46.4	39.8	19.2 ± 7.4	19.0 ± 5.8	18.9 ± 8.0
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0003			015K-ME-0004		
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，BA：絶対バイオアベイラビリティ，C_{max}：最高血漿中濃度，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：雄，MC：メチルセルロース，SD：Sprague Dawley，$t_{1/2}$：消失半減期，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

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。カニクイザルは平均値 ± 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又は血液中濃度（その２）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	カニクイザル	
動物数・性別	3M	
給餌	絶食	
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩	
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC	
投与方法	経口	
投与量（mg/kg）	3	
試料	血漿	血液
測定対象物質	^{14}C（総放射能）	^{14}C（総放射能）
定量	LSC	LSC
結果		
薬物動態パラメータ		
t_{max}（h）	3.3 ± 1.2	3.3 ± 1.2
C_{max}（ng eq./mL）	275 ± 134	203 ± 94
AUC_{inf}（ng eq.·h/mL）	1850 ± 780	1500 ± 650
$t_{1/2}$（h）	5.08 ± 2.07	5.97 ± 2.28
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0062	
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漿又は血液中濃度－時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿又は血液中濃度，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，$t_{1/2}$：消失半減期，t_{max}：最高血漿又は血液中濃度到達時間

3 例の平均値 ± 標準偏差を表示。

2.6.5.5　薬物動態試験：単回経口投与後の組織分布（その１）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD（白色）			
動物数・性別	3M/各測定時			
給餌	絶食			
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩			
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC			
投与方法	経口			
投与量（mg/kg）	3			
比放射能（MBq/mg）	1.24			
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（μg eq./mL 又は μg eq./g）			
投与後時間（h）	0.25	1	4	24
血液	0.323 ± 0.030（0.70）	0.074 ± 0.032（0.73）	0.038 ± 0.016（0.73）	ND
血漿	0.460 ± 0.064（1.00）	0.102 ± 0.041（1.00）	0.052 ± 0.024（1.00）	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
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0005			
添付資料番号	4.2.2.3-1			

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。

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満，SD：Sprague Dawley

2.6.5.5　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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD（白色）			
動物数・性別	3M/各測定時			
給餌	絶食			
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩			
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC			
投与方法	経口			
投与量（mg/kg）	3			
比放射能（MBq/mg）	1.24			
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（μg eq./mL 又は μg eq./g）			
投与後時間（h）	0.25	1	4	24
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
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0005			
添付資料番号	4.2.2.3-1			

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。

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満，SD：Sprague Dawley

2.6.5.5　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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，Long Evans（有色）						
動物数・性別	3M/各測定時						
給餌	絶食						
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩						
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC						
投与方法	経口						
投与量（mg/kg）	3						
比放射能（MBq/mg）	1.24						
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（μg eq./mL 又は μg eq./g）						
投与後時間（h）	0.25	24	168	336	672	1344	2184
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	–	–	–	–	–
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0012						
添付資料番号	4.2.2.3-2						

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。組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満，–：採取せず

2.6.5.6　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD（白色）					
動物数・性別	3M/各測定時					
給餌	非絶食					
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩					
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg/day）	3					
比放射能（MBq/mg）	1.25					
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（μg eq./mL 又は μg eq./g）					
投与回数	1 日目		7 日目		14 日目	
投与後時間（h）	0.25	24	0.25	24	0.25	24
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）
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）
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）
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0064					
添付資料番号	4.2.2.3-3					

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。

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満，SD：Sprague Dawley

2.6.5.6　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD（白色）					
動物数・性別	3M/各測定時					
給餌	非絶食					
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩					
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC					
投与方法	経口					
投与量（mg/kg/day）	3					
比放射能（MBq/mg）	1.25					
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 （μg eq./mL 又は μg eq./g）					
投与回数	1 日目		7 日目		14 日目	
投与後時間（h）	0.25	24	0.25	24	0.25	24
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
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0064					
添付資料番号	4.2.2.3-3					

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。

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満，SD：Sprague Dawley

2.6.5.6　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD（白色）			
動物数・性別	3M/各測定時			
給餌	非絶食			
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩			
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC			
投与方法	経口			
投与量（mg/kg/day）	3			
比放射能（MBq/mg）	1.25			
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（μg eq./mL 又は μg eq./g）			
投与回数	21 日目			
投与後時間（h）	0.25	24	72	168
血液	0.097 ± 0.002（0.78）	0.003 ± 0.000	ND	0.002 ± 0.002（0.67）
血漿	0.125 ± 0.001（1.00）	ND	ND	0.003 ± 0.002（1.00）
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）
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0064			
添付資料番号	4.2.2.3-3			

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。

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，　ND：定量限界未満，SD：Sprague Dawley

2.6.5.6　薬物動態試験：反復経口投与後の組織分布（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD（白色）			
動物数・性別	3M/各測定時			
給餌	非絶食			
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩			
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC			
投与方法	経口			
投与量 （mg/kg/day）	3			
比放射能 （MBq/mg）	1.25			
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（μg eq./mL 又は μg eq./g）			
投与回数	21 日目			
投与後時間（h）	0.25	24	72	168
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）
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0064			
添付資料番号	4.2.2.3-3			

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。

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満，SD：Sprague Dawley

2.6.5.7　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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット（妊娠 14 日），SD（白色）		
動物数・性別	3F/各測定時		
給餌	絶食		
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩		
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC		
投与方法	経口		
投与量（mg/kg）	3		
比放射能（MBq/mg）	1.25		
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（μg eq./mL 又は μg eq./g）		
投与後時間（h）	0.25	4	24
血漿	0.576 ± 0.185	0.069 ± 0.018	ND
血液	0.414 ± 0.130	0.051 ± 0.014	ND
肝臓	2.453 ± 0.353	0.393 ± 0.108	0.074 ± 0.046
腎臓	2.388 ± 0.689	0.443 ± 0.121	0.025 ± 0.032
肺	0.400 ± 0.095	0.046 ± 0.003	ND
脾臓	0.334 ± 0.110	0.041 ± 0.007	0.003 ± 0.004
心臓	0.315 ± 0.072	0.043 ± 0.004	ND
膵臓	0.315 ± 0.035	0.035 ± 0.004	ND
乳腺	0.298 ± 0.085	0.063 ± 0.020	ND
卵巣	0.236 ± 0.067	0.031 ± 0.004	ND
子宮	0.221 ± 0.065	0.057 ± 0.014	ND
胎盤	0.173 ± 0.060	0.086 ± 0.037	0.013 ± 0.003
胎児	0.023 ± 0.008	0.008 ± 0.003	ND
脳	0.013 ± 0.004	0.002 ± 0.000	ND
羊水	0.002 ± 0.000	0.003 ± 0.002	ND
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0063		
添付資料番号	4.2.2.3-4		

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

F：雌，LSC：液体シンチレーションカウンター，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満，SD：Sprague Dawley

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット（分娩後 14 日），SD（白色）		
動物数・性別	3F/各測定時		
給餌	非絶食		
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩		
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC		
投与方法	経口		
投与量（mg/kg）	3		
比放射能（MBq/mg）	1.25		
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（μg eq./mL 又は μg eq./g）		
投与後時間（h）	1	4	24
母体血漿	0.154 ± 0.098	0.047 ± 0.013	ND
母体血液	0.102 ± 0.063	0.038 ± 0.013	ND
母体乳汁	0.841 ± 0.376	0.420 ± 0.098	ND
哺乳児血漿	ND	ND	ND
哺乳児血液	ND	ND	ND
哺乳児胃内乳塊	0.280 ± 0.122	0.693 ± 0.183	0.012 ± 0.006
哺乳児脳	ND	ND	ND
哺乳児肺	ND	0.003 ± 0.000	ND
哺乳児心臓	ND	ND	ND
哺乳児肝臓	0.005 ± 0.002	0.015 ± 0.002	0.004 ± 0.002
哺乳児腎臓	0.006 ± 0.004	0.026 ± 0.009	ND
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0063		
添付資料番号	4.2.2.3-4		

組織内放射能濃度は平均値 ± 標準偏差を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

F：雌，LSC：液体シンチレーションカウンター，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満，SD：Sprague Dawley

2.6.5.9　薬物動態試験：血漿蛋白との結合

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩及び M2 ナトリウム塩

試験系	In vitro									
添加薬物	^{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									
対象物，方法	血漿，平衡透析法（^{14}C-ペフィシチニブ）及び限外濾過法（^{14}C-M2）									
測定対象物質，定量	^{14}C（総放射能），LSC									
比放射能（MBq/mg）	1.24（^{14}C-ペフィシチニブ）及び 1.129（^{14}C-M2）									
結果	対象薬物	設定濃度（μg/mL）	動物種（系統）							
			マウス（ICR）	マウス（B6C3F1）	ラット（SD）	ラット（Wistar）	ウサギ（NZW）	イヌ（ビーグル）	カニクイザル	ヒト
血漿蛋白結合率（%）	ペフィシチニブ	0.2	59.81 ± 0.41	58.8 ± 1.3	86.50 ± 0.39	80.3 ± 1.3	95.11 ± 0.11	67.46 ± 1.24	79.42 ± 0.57	75.20 ± 1.40
		2	60.33 ± 1.15	60.1 ± 0.4	86.32 ± 0.33	80.5 ± 1.4	94.91 ± 0.13	68.24 ± 2.13	79.35 ± 0.43	73.87 ± 1.03
		20	58.62 ± 0.42	60.6 ± 2.0	84.88 ± 0.19	79.7 ± 1.2	94.53 ± 0.04	65.39 ± 1.35	79.96 ± 0.47	72.83 ± 1.16
	M2	0.2	96.8 ± 0.6	92.0 ± 0.8	95.8 ± 0.1	96.6 ± 0.2	91.1 ± 1.0	85.1 ± 0.9	98.7[a]	96.0 ± 0.2
		2	96.9 ± 0.1	91.2 ± 0.8	95.5 ± 0.2	96.2 ± 0.3	91.9 ± 0.8	84.4 ± 0.6	98.8 ± 0.1	95.9 ± 0.3
		20	96.7 ± 0.3	91.5 ± 0.3	95.2 ± 0.1	95.6 ± 0.4	91.0 ± 0.2	85.3 ± 0.7	98.7 ± 0.2	96.1 ± 0.1
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0007 及び 015K-ME-0066（^{14}C-ペフィシチニブ） 015K-ME-0038 及び 015K-ME-0066（^{14}C-M2）									
添付資料番号	4.2.2.3-5 及び 4.2.2.3-6（^{14}C-ペフィシチニブ） 4.2.2.3-6 及び 4.2.2.3-7（^{14}C-M2）									

LSC：液体シンチレーションカウンター，NZW：New Zealand White，SD：Sprague Dawley

マウス，ラット及び M2 のカニクイザルはプール血漿を用いて得られた 3 例の平均値 ± 標準偏差，その他は 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：2 例の平均値

2.6.5.10 薬物動態試験：In vivo での代謝

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	カニクイザル				
動物数・性別	3M				
給餌	絶食				
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩				
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC				
投与方法	経口				
投与量（mg/kg）	3				
試料	血漿				
測定対象物質	^{14}C				
定量	LSC				
比放射能（MBq/mg）	1.24				
結果	血漿中放射能濃度 （ng eq./mL）				
投与後時間（h）	0.5	2	4	8	12
ペフィシチニブ	7.12	42.6	66.1	19.4	7.20
M1	ND	ND	ND	ND	ND
M2	ND	4.44	6.72	2.24	ND
M4	ND	ND	ND	ND	ND
M12，M14	ND	5.11	3.58	ND	ND
M6	12.7	104	87.6	17.4	5.56
M15	ND	8.21	8.96	4.00	1.68
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0065				
添付資料番号	4.2.2.4-3				

LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満

3 例分の試料をプールして分析した値を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vivo での代謝（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	カニクイザル								
動物数・性別	3M								
給餌	絶食								
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩								
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC								
投与方法	経口								
投与量（mg/kg）	3								
試料	尿								
測定対象物質	^{14}C								
定量	LSC 及び放射能検出 HPLC								
比放射能（MBq/mg）	1.24								
結果	尿中存在比率 （全 HPLC 溶出ピークの総面積に対する%）				尿中排泄率 （投与量に対する%）				
投与後時間（h）	0 − 6	6 − 24	24 − 48	48 − 72	0 − 6	6 − 24	24 − 48	48 − 72	Total （0 − 72）
ペフィシチニブ	15.9	25.2	18.1	16.3	2.3	1.3	0.1	0.0[a]	3.7
M1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M2	1.5	1.7	2.0	ND	0.2	0.1	0.0[a]	ND	0.3
M4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M12，M14	3.5	2.8	4.3	3.3	0.5	0.1	0.0[a]	0.0[a]	0.6
M6	65.7	51.0	47.6	46.5	9.5	2.7	0.4	0.1	12.7
M3	ND	1.3	1.3	ND	ND	0.1	0.0[a]	ND	0.1
M15	ND	2.0	4.1	ND	ND	0.1	0.0[a]	ND	0.1
M16，Peak 8a[b]	1.4	3.0	3.7	4.6	0.2	0.2	0.0[a]	0.0[a]	0.4
Peak 9[b]	ND	1.0	ND	ND	ND	0.1	ND	ND	0.1
その他	6.2	9.0	18.1	28.2	—[c]	—[c]	—[c]	—[c]	—[c]
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0065								
添付資料番号	4.2.2.4-3								

HPLC：高速液体クロマトグラフィー，LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満

3 例分の試料をプールして分析した値を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

a：投与量に対して 0.05%未満，b：未同定代謝物，c：算出せず。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vivo での代謝（続き）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	カニクイザル								
動物数・性別	3M								
給餌	絶食								
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩								
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC								
投与方法	経口								
投与量（mg/kg）	3								
試料	胆汁								
測定対象物質	^{14}C								
定量	放射能検出 HPLC								
比放射能（MBq/mg）	1.24								
結果	胆汁中存在比率 （全 HPLC 溶出ピークの総面積に対する%）				胆汁中排泄率 （投与量に対する%）				
投与後時間（h）	0－6	6－24	24－48	48－72	0－6	6－24	24－48	48－72	Total（0－72）
ペフィシチニブ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M2	0.9	1.4	1.5	1.1	0.1	0.1	0.1	0.0[a]	0.3
M4	5.7	5.6	6.9	6.1	0.7	0.5	0.3	0.0[a]	1.5
M12，M14	1.7	2.2	ND	1.4	0.2	0.2	ND	0.0[a]	0.4
M6	76.0	61.5	55.8	50.3	9.6	5.3	2.5	0.4	17.8
Peak 1[b]	ND	ND	1.1	ND	ND	ND	0.0[a]	ND	0.0[a]
Peak 2[b]	ND	ND	1.3	2.0	ND	ND	0.1	0.0[a]	0.1
M15	6.4	10.4	6.0	5.1	0.8	0.9	0.3	0.0[a]	2.0
Peak 6[b]	ND	ND	1.1	ND	ND	ND	0.0[a]	ND	0.0[a]
M16，Peak 8a[b]	ND	1.1	ND	ND	ND	0.1	ND	ND	0.1
Peak 10[b]	ND	ND	1.7	2.4	ND	ND	0.1	0.0[a]	0.1
Peak 11[b]	ND	ND	5.0	11.0	ND	ND	0.2	0.1	0.3
Peak 12[b]	ND	ND	1.4	2.1	ND	ND	0.1	0.0[a]	0.1
その他	7.6	13.5	11.9	13.0	—[c]	—[c]	—[c]	—[c]	—[c]
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0065								
添付資料番号	4.2.2.4-3								

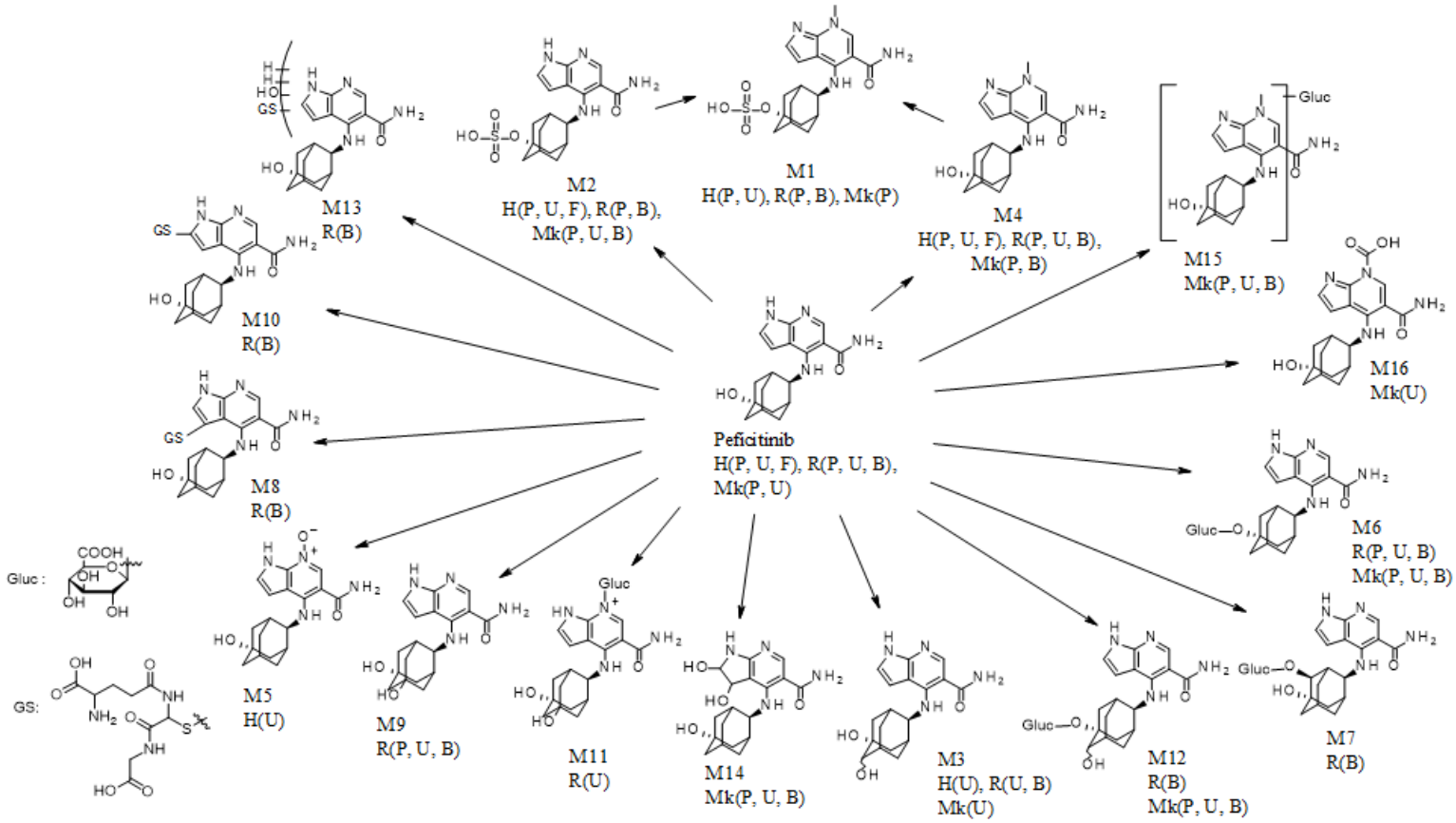
HPLC：高速液体クロマトグラフィー，M：雄，MC：メチルセルロース，ND：定量限界未満

3 例分の試料をプールして分析した値を表示。放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示した。

a：投与量に対して 0.05%未満，b：未同定代謝物，c：算出せず。

2.6.5.11 薬物動態試験：ペフィシチニブの推定代謝経路

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

推定代謝経路	 R：ラット，Mk：カニクイザル，H：ヒト 括弧内の B は胆汁，P は血漿，U は尿，F は糞を表す。
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0011，015K-ME-0019，015K-ME-0025，015K-ME-0037，015K-ME-0065，015K-TX-0040，015K-TX-0041
添付資料番号	4.2.2.4-2，4.2.2.4-3，5.3.2.3-17，5.3.2.3-18，5.3.2.3-19，4.2.3.7.5-2，4.2.3.7.5-4

2.6.5.12 薬物動態試験：血漿中代謝物濃度（その１　雄 SD ラット）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種		ラット，SD							
動物数・性別		3M/各測定時							
給餌		非絶食							
投与薬物		ペフィシチニブ臭化水素酸塩							
投与形態，溶媒		懸濁液，0.5% MC							
投与方法		経口							
投与量（mg/kg/day）		30 及び 100							
試料		血漿							
試料採取日（day）		1，14 及び 28							
測定対象物質		ペフィシチニブ，M1，M2 及び M4							
定量		LC-MS/MS							
結果		ペフィシチニブ		M1		M2		M4	
投与量（mg/kg/day）		30	100	30	100	30	100	30	100
t_{max}（h）	Day 1	0.25	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Day 14	0.25	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Day 28	0.25	1.0	4.0	1.0	1.0	1.0	4.0	1.0
C_{max}（ng/mL）	Day 1	1390	7111	4.557	11.47	154.1	921.5	9.701	24.99
	Day 14	1044	4969	0.6655	2.349	7.726	72.93	8.386	23.88
	Day 28	1516	5309	0.2928	2.982	2.638	109.0	8.345	23.41
AUC_{24h}（ng·h/mL）	Day 1	4768	21090	20.27	89.59	368.4	2452	55.22	154.1
	Day 14	5905	21070	2.818	22.10	25.72	256.8	86.17	216.9
	Day 28	6500	19940	2.201	13.92	16.37	203.1	87.48	225.2
試験番号又は報告書番号		015K-TX-0040							
添付資料番号		4.2.3.7.5-2							

AUC_{24h}：時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度，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：雄，MC：メチルセルロース，SD：Sprague Dawley，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

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。

2.6.5.12 薬物動態試験：血漿中代謝物濃度（その２　雌 SD ラット）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種		ラット，SD							
動物数・性別		3F/各測定時							
給餌		非絶食							
投与薬物		ペフィシチニブ臭化水素酸塩							
投与形態，溶媒		懸濁液，0.5% MC							
投与方法		経口							
投与量（mg/kg/day）		30 及び 100							
試料		血漿							
試料採取日（day）		1，14 及び 28							
測定対象物質		ペフィシチニブ，M1，M2 及び M4							
定量		LC-MS/MS							
結果		ペフィシチニブ		M1		M2		M4	
投与量（mg/kg/day）		30	100	30	100	30	100	30	100
t_{max}（h）	Day 1	0.25	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Day 14	0.25	0.25	1.0	1.0	0.25	1.0	1.0	1.0
	Day 28	0.25	0.25	1.0	1.0	0.25	1.0	1.0	1.0
C_{max}（ng/mL）	Day 1	2584	6648	30.26	49.16	1665	6957	10.94	31.28
	Day 14	3711	8597	44.10	50.69	2250	4640	12.49	20.84
	Day 28	3006	6068	39.23	88.72	2177	5400	11.65	25.63
AUC_{24h}（ng·h/mL）	Day 1	7942	23750	161.9	317.6	6931	20260	66.94	154.0
	Day 14	7463	18770	148.5	279.6	5338	13040	52.73	109.7
	Day 28	8443	17160	246.4	357.4	6788	12410	59.20	111.3
試験番号又は報告書番号		015K-TX-0040							
添付資料番号		4.2.3.7.5-2							

AUC_{24h} : 時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max} : 最高血漿中濃度，F : 雌，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，MC : メチルセルロース，SD : Sprague Dawley，t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

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。

2.6.5.12 薬物動態試験：血漿中代謝物濃度（その３　雄カニクイザル）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種		カニクイザル							
動物数・性別		3M							
給餌		非絶食							
投与薬物		ペフィシチニブ臭化水素酸塩							
投与形態，溶媒		懸濁液，0.5% MC							
投与方法		経口							
投与量（mg/kg/day）		15 及び 30							
試料		血漿							
試料採取日（day）		1，14 及び 28							
測定対象物質		ペフィシチニブ，M1，M2 及び M4							
定量		LC-MS/MS							
結果		ペフィシチニブ		M1		M2		M4	
投与量（mg/kg/day）		15	30	15	30	15	30	15	30
t_{max}（h）	Day 1	1.8 ± 1.9	1.7 ± 2.0	6.0[a]	3.0[a]	1.2 ± 0.8	1.8 ± 1.9	4.0 ± 0.0	2.3 ± 1.5
	Day 14	1.7 ± 0.6	3.3 ± 1.2	3.0[a]	4.0 ± 0.0	1.7 ± 0.6	3.3 ± 1.2	2.7 ± 1.2	3.3 ± 1.2
	Day 28	2.3 ± 1.5	2.2 ± 1.8	3.0[a]	NC[b]	1.5 ± 0.9	1.5 ± 0.9	3.3 ± 1.2	2.0[c]
C_{max}（ng/mL）	Day 1	313.3 ± 238.0	260.3 ± 159.4	0.5411 ± 0.6485	0.3009 ± 0.2606	47.49 ± 39.03	37.38 ± 24.67	1.940 ± 1.615	1.557 ± 1.121
	Day 14	659.2 ± 385.0	370.2 ± 285.2	0.4237 ± 0.4845	0.3258 ± 0.1032	74.80 ± 59.79	47.47 ± 45.51	1.541 ± 1.522	1.221 ± 0.580
	Day 28	300.2 ± 118.9	173.5 ± 244.2	0.3448 ± 0.3098	0[b]	50.62 ± 32.67	32.07 ± 46.42	1.311 ± 0.873	0.6850 ± 1.1865
AUC_{24h}（ng·h/mL）	Day 1	2774 ± 1557	1536 ± 1362	6.885 ± 7.867	2.183 ± 2.393	406.9 ± 235.2	182.7 ± 77.1	19.96 ± 16.78	10.18 ± 9.80
	Day 14	2987 ± 1067	2166 ± 1018	4.301 ± 4.226	1.106 ± 0.308	368.5 ± 166.3	289.0 ± 212.4	11.22 ± 10.62	9.226 ± 2.515
	Day 28	2283 ± 911	868.9 ± 837.0	4.350 ± 3.816	0[b]	331.7 ± 161.3	137.0 ± 168.9	11.36 ± 8.77	1.959 ± 3.393
試験番号又は報告書番号		015K-TX-0041							
添付資料番号		4.2.3.7.5-4							

AUC_{24h}：時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度，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：雄，MC：メチルセルロース，NC：算出できず，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

平均値 ± 標準偏差を表示。

a：2 例の平均値，b：3 例の全時点で血漿中濃度は定量限界未満，c：1 例の値

2.6.5.12 薬物動態試験：血漿中代謝物濃度（その４　雌カニクイザル）

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種		カニクイザル							
動物数・性別		3F							
給餌		非絶食							
投与薬物		ペフィシチニブ臭化水素酸塩							
投与形態，溶媒		懸濁液，0.5% MC							
投与方法		経口							
投与量（mg/kg/day）		15 及び 30							
試料		血漿							
試料採取日（day）		1，14 及び 28							
測定対象物質		ペフィシチニブ，M1，M2 及び M4							
定量		LC-MS/MS							
結果		ペフィシチニブ		M1		M2		M4	
投与量（mg/kg/day）		15	30	15	30	15	30	15	30
t_{max}（h）	Day 1	1.2 ± 0.8	1.8 ± 1.9	4.0[a]	3.7 ± 3.8	1.2 ± 0.8	3.2 ± 4.2	2.7 ± 1.2	3.5 ± 4.0
	Day 14	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.8	3.0[a]	6.0[a]	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.8	1.7 ± 0.6	10 ± 12
	Day 28	1.7 ± 0.6	1.8 ± 1.9	4.0[a]	4.0[a]	1.7 ± 0.6	1.2 ± 0.8	3.3 ± 1.2	2.3 ± 1.5
C_{max}（ng/mL）	Day 1	662.7 ± 524.6	447.3 ± 129.7	0.5861 ± 0.6032	0.7282 ± 0.3861	201.8 ± 175.5	82.28 ± 28.36	1.498 ± 0.848	2.013 ± 0.289
	Day 14	783.5 ± 636.8	540.9 ± 400.0	1.266 ± 1.907	1.258 ± 1.856	281.3 ± 299.5	77.24 ± 57.54	2.722 ± 3.531	3.494 ± 4.584
	Day 28	633.0 ± 220.3	450.6 ± 315.4	0.4053 ± 0.5013	0.2242 ± 0.1953	182.2 ± 99.3	78.80 ± 59.18	1.281 ± 0.916	1.123 ± 0.456
AUC_{24h}（ng·h/mL）	Day 1	3508 ± 1868	3335 ± 1893	6.194 ± 6.608	7.382 ± 6.467	913.0 ± 674.9	607.0 ± 436.8	12.35 ± 7.02	20.40 ± 10.15
	Day 14	3586 ± 2759	3557 ± 2700	11.23 ± 16.38	21.54 ± 32.99	1004 ± 917	536.8 ± 414.7	16.82 ± 21.82	43.49 ± 60.94
	Day 28	4001 ± 2240	2778 ± 1226	4.010 ± 6.307	1.955 ± 2.306	1103 ± 843	427.0 ± 197.2	8.855 ± 6.898	9.140 ± 3.236
試験番号又は報告書番号		015K-TX-0041							
添付資料番号		4.2.3.7.5-4							

AUC_{24h} : 時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max} : 最高血漿中濃度，F : 雌，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，MC : メチルセルロース，t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

平均値 ± 標準偏差を表示。

a : 2 例の平均値

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD			カニクイザル		
動物数・性別	4M			3M		
給餌	絶食			絶食		
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩			^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩		
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC			溶液，0.5% MC		
投与方法	経口			経口		
投与量（mg/kg）	3			3		
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		
比放射能（MBq/mg）	1.24			1.24		
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	5.3 ± 1.5	NS	NC	14.4 ± 5.9	NS	NC
0 − 24	8.2 ± 2.0	76.9 ± 8.8	85.1 ± 7.5	19.6 ± 6.2	52.5 ± 19.2	72.1 ± 15.4
0 − 48	9.3 ± 3.0	84.9 ± 7.4	94.2 ± 4.9	20.3 ± 6.4	72.8 ± 9.9	93.1 ± 3.7
0 − 72	9.6 ± 3.3	86.4 ± 4.6	96.0 ± 2.2	20.5 ± 6.3	75.4 ± 9.2	95.9 ± 2.9
0 − 96	NS	NS	NS	20.6 ± 6.4	75.9 ± 9.1	96.5 ± 2.9
0 − 120	NS	NS	NS	20.7 ± 6.4	76.1 ± 9.0	96.7 ± 2.8
0 − 144	NS	NS	NS	20.7 ± 6.4	76.1 ± 9.0	96.8 ± 2.8
0 − 168	9.9 ± 3.4	87.3 ± 4.5	97.2 ± 1.8	20.7 ± 6.4	76.1 ± 9.0	96.8 ± 2.8
ケージ洗浄液（168 h）	NS	NS	NS	1.1 ± 0.7		98.0 ± 2.2
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0005			015K-ME-0062		
添付資料番号	4.2.2.3-1			4.2.2.2-3		

LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，NC：算出できず，NS：採取せず，SD：Sprague Dawley

排泄率は平均値 ± 標準偏差を表示。

2.6.5.15 薬物動態試験：尿・胆汁中累積排泄

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD			カニクイザル		
動物数・性別	4M			3M		
給餌	絶食			絶食		
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩			^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩		
投与形態，溶媒	溶液，0.5% MC			溶液，0.5% MC		
投与方法	経口			経口		
投与量（mg/kg）	3			3		
試料	胆汁及び尿			胆汁及び尿		
測定対象物質，定量	^{14}C（総放射能），LSC			^{14}C（総放射能），LSC		
比放射能（MBq/mg）	1.24			1.24		
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）	胆汁	尿	合計	胆汁	尿	合計
0 − 6	36.7 ± 23.6	9.5 ± 6.3	46.2 ± 18.4	12.6 ± 4.9	14.4 ± 6.3	27.0 ± 11.2
0 − 24	43.7 ± 25.3	23.6 ± 21.0	67.3 ± 13.3	21.2 ± 2.1	21.1 ± 4.1	42.4 ± 5.7
0 − 48	46.6 ± 25.4	25.0 ± 21.6	71.7 ± 10.5	25.6 ± 7.8	22.0 ± 4.0	47.6 ± 8.4
0 − 72	46.7 ± 25.3	25.2 ± 21.6	71.9 ± 10.4	26.4 ± 9.1	22.3 ± 3.8	48.8 ± 9.6
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0005			015K-ME-0062		
添付資料番号	4.2.2.3-1			4.2.2.2-3		

LSC：液体シンチレーションカウンター，M：雄，MC：メチルセルロース，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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

動物種	ラット，SD		
動物数・性別	4M		
給餌	絶食		
投与薬物	^{14}C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩		
投与形態，溶媒	胆汁 [a]		
投与方法	十二指腸内		
試料	尿及び胆汁		
測定対象物質，定量	^{14}C（総放射能），LSC		
比放射能（MBq/mg）	1.24		
結果	累積排泄率（投与量に対する%）		
採取時間（h）	胆汁	尿	合計
0－6	10.1 ± 0.8	3.5 ± 2.5	13.6 ± 2.4
0－24	18.1 ± 6.1	8.5 ± 3.0	26.6 ± 5.3
0－48	19.0 ± 6.7	9.2 ± 2.6	28.2 ± 5.6
0－72	19.1 ± 6.8	9.6 ± 2.3	28.7 ± 5.3
試験番号又は報告書番号	015K-ME-0005		
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：雄，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-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に得られた胆汁（0.5 mL）。

2.6.5.17 薬物動態試験：薬物相互作用

被験物質：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

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：ペフィシチニブ臭化水素酸塩

該当する試験はない。