リトゴビ錠 4 mg

（フチバチニブ）

第 2 部（モジュール 2）:
CTD の概要（サマリー）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 5
2.6.4 薬物動態試験の概要文 7
2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.1.1 吸収 7
2.6.4.1.2 分布 7
2.6.4.1.3 代謝 8
2.6.4.1.4 排泄 8
2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.2.1 非標識体 8
2.6.4.2.2 標識体 12
2.6.4.3 吸収 13
2.6.4.3.1 動物を用いた単回投与及び反復投与試験 13
2.6.4.4 分布 18
2.6.4.4.1 In vitro 試験 18
2.6.4.4.2 In vivo 試験 20
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 23
2.6.4.5.1 In vitro 試験 23
2.6.4.5.2 In vivo 試験 27
2.6.4.6 排泄 30
2.6.4.6.1 In vivo 試験 30
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 32
2.6.4.7.1 In vitro 試験 32
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 36
2.6.4.9 考察及び結論 36
2.6.4.10 図表 37
2.6.4.11 参考文献一覧 37

図一覧

図 2.6.4.5.1.1-1　ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞での TAS-120 の推定代謝経路 ..25

表一覧

表 2.6.4.2.1.1-1　ラット血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法 （範囲：2.00～1000 ng/mL） 9
表 2.6.4.2.1.1-2　ラット血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法のバリデーション ..9

表 2.6.4.2.1.3-1　イヌ血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法　（範囲：2.00～1000 ng/mL）　.....11
表 2.6.4.2.1.3-2　イヌ血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法のバリデーション　.....11
表 2.6.4.3.1.1-1　雄性ラットにおける TAS-120 の血漿中 TK パラメータ　.....13
表 2.6.4.3.1.2-1　雄性イヌにおける TAS-120 の血漿中 TK パラメータの平均値　.....14
表 2.6.4.3.1.3-1　雄性ラットにおける TAS-120 の血漿中 TK パラメータ　.....15
表 2.6.4.3.1.3-2　雌性ラットにおける TAS-120 の血漿中 TK パラメータ　.....15
表 2.6.4.3.1.4-1　雄性イヌにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値 ± SD　.....16
表 2.6.4.3.1.4-2　雌性イヌにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値 ± SD　.....16
表 2.6.4.3.1.5-1　雄性ラットにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値　.....17
表 2.6.4.3.1.5-2　雌性ラットにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値　.....17
表 2.6.4.3.1.6-1　雄性イヌにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値 ± SD　.....17
表 2.6.4.3.1.6-2　雌性イヌにおける TAS-120 の血漿中パラメータの平均値 ± SD　.....18
表 2.6.4.3.1.7-1　絶食下の雄性イヌに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの血中及び血漿中 PK パラメータ（投与量：10 mg/3.7 MBq/kg）　.....18
表 2.6.4.4.1.1-1　血液中及び血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法　（範囲：2～1000 ng/mL）　.....19
表 2.6.4.4.1.1-2　ヒト血液中の TAS-120 の Rb 値　.....19
表 2.6.4.4.1.1-3　ヒト血漿中の TAS-120 のタンパク結合率（%）　.....19
表 2.6.4.4.1.2-1　血漿中 TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法（範囲：2～1000 ng/mL）　20
表 2.6.4.4.1.2-2　マウス，ラット及びイヌでの TAS-120 の血漿タンパク結合率（%）　.....20
表 2.6.4.4.2.1-1　絶食下の雄性 Crl:CD(SD)ラットに[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/kg で単回経口投与したときの組織内の放射能濃度　.....21
表 2.6.4.4.2.2-1　絶食下の雄性有色ラットに[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/kg で単回経口投与したときの組織内の放射能濃度　.....22
表 2.6.4.5.1.1-1　[^{14}C]TAS-120 とともにインキュベートした肝ミクロソーム及び肝細胞の抽出物中の放射能プロファイル検討用の HPLC/RAD/MS 分析方法　.....24
表 2.6.4.5.1.1-2　肝細胞とともにインキュベートした試料中の代謝物の組成　.....24
表 2.6.4.5.1.2-1　rhCYP 酵素，ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝 S9 画分中の TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法（定量範囲：10～1000 ng/mL）　.....26
表 2.6.4.5.1.2-2　rhCYP 酵素による TAS-120 の CL_{int} の補正値及びヒト肝ミクロソームでの CYP 酵素の寄与率（%）　.....26
表 2.6.4.5.1.2-3　ヒト肝ミクロソームでの TAS-120 の CL_{int} 及び CYP 酵素の寄与率（%）　.....27
表 2.6.4.5.1.2-4　ヒト肝 S9 画分での TAS-120 の CL_{int} に対する pan-CYP 阻害薬又は pan-GST 阻害薬の影響及び阻害率（%）　.....27
表 2.6.4.5.2.1-1　[^{14}C]TAS-120 を 10 mg/3.7 MBq/kg で投与したラット及びイヌから採取した試料中の放射能プロファイル検討用の HPLC/RAD/MS 分析方法　.....28
表 2.6.4.5.2.1-2　ラット及びイヌでの代謝物プロファイルの要約　.....29

表 2.6.4.6.1.1-1　絶食下の雄性ラットに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの尿中，糞中及び呼気中（CO_2 として）の放射能の累積排泄率（投与量：10 mg/3.7 MBq/kg）.....30
表 2.6.4.6.1.1-2　絶食下の胆管カニューレを挿入した雄性ラットに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの胆汁中及び尿中の放射能の累積排泄率　（投与量：10 mg/3.7 MBq/kg）.....31
表 2.6.4.6.1.2-1　絶食下の雄性イヌに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したときの尿中及び糞中の放射能の累積排泄率（投与量：10 mg/3.7 MBq/kg）.....31
表 2.6.4.7.1.1-1　TAS-120 による CYP 酵素の可逆的阻害及び時間依存的阻害の IC_{50} 値及び IC_{50} シフト（非希釈アッセイ）.....33
表 2.6.4.7.1.1-2　TAS-120 による CYP3A 不活性化の K_I 値及び K_{inact} 値.....33
表 2.6.4.7.1.2-1　培養ヒト肝細胞での TAS-120 による CYP 酵素活性の倍数変化量34
表 2.6.4.7.1.2-2　培養ヒト肝細胞での TAS-120 による CYP mRNA レベルの倍数変化量.....34
表 2.6.4.7.1.3-1　トランスポーター含有緩衝液中の TAS-120 の LC/MS/MS 分析方法（定量範囲：1～1000 ng/mL）.....35
表 2.6.4.7.1.3-2　TAS-120 とトランスポーターの相互作用評価.....35

略号一覧表

略号	内容
ABC	ATP-binding cassette transporters
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours：投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time infinity：投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of the last quantifiable plasma concentration：投与 0 時間から最終濃度検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BLQ	Below the lower limit of quantification：定量下限未満
CL_{int}	Intrinsic clearance：固有クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
ESI	Electrospray ionization
FGFR	Fibroblast growth factor receptor：線維芽細胞増殖因子受容体
Gluc	Glucuronosyl
GST	Glutathione S-transferase：グルタチオン S 転移酵素
HPLC	High-performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィ
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose：ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IS	Internal standard：内部標準物質
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
K_I	Concentration causing half-maximal inactivation：50%不活性化濃度
K_{inact}	Maximal inactivation rate constant：最大不活性化速度定数
LC	Liquid chromatography：液体クロマトグラフィ
LC/MS/MS	Liquid chromatography–tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限値
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒物排泄タンパク質
MRM	Multiple reaction monitoring
MS	Mass spectrometry：質量分析計
NA	Not applicable
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	Not calculated
ND	Not determined
NS	Not specified
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター

略号	内容
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
QC	Quality control：品質管理
QD	Once daily：1 日 1 回
QOD	Every other day：隔日
RAD	Radioactivity detection：放射能検出器
Rb	Blood to plasma concentration ratio：血液－血漿中濃度比
rhCYP	Recombinant human cytochrome P450：ヒト組換えチトクローム P450
SD	Standard deviation：標準偏差
SLC	Solute carrier：溶質輸送体
$T_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
TK	Toxicokinetic(s)：トキシコキネティクス
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

フチバチニブ（TAS-120）は，新規の低分子の FGFR 阻害薬である．TAS-120 は，主にアデノシン三リン酸競合的な他の FGFR 阻害薬と異なり，4 種の FGFR サブタイプすべてに対して高い選択性で，共有結合することにより不可逆的に結合する．

TAS-120 の非臨床薬物動態解析のために，吸収，分布，代謝，排泄及び潜在的な薬物相互作用を検討する in vitro 及び in vivo 試験を実施した．動物を用いた薬物動態試験では臨床投与経路の経口投与を選択した．大半の試験には毒性試験と同じ動物種（ラット及びイヌ）及び細胞株を用いた．また，毒性試験でトキシコキネティクス（TK）解析も実施した．毒性試験については第 2.6.6 項に示す．また，ヒト及び非臨床動物種の組織，細胞並びに体液を用いて in vitro 試験を実施した．

TAS-120 の血漿中濃度を適切に定量するために，液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS/MS）を用いて，感度及び選択性の高い生体試料中薬物濃度分析法を開発した．内部標準物質として TAS-120 の重水素標識体を使用した．

試料中の放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定した．組織分布試験での組織中放射能の測定には定量的全身オートラジオグラフィー法を用いた．

実施した薬物動態試験の一覧表は第 2.6.5.1 項に示す．試験結果は以下に要約する．

2.6.4.1.1　吸収

ラット及びイヌに対して TAS-120 を単回投与及び反復投与［隔日（QOD）投与及び 1 日 1 回（QD）投与］した後に，TK 解析を実施した．試験で検討した投与量の範囲で最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）は投与量の増加に伴い増加した．QOD 及び QD のどちらの投与方法でも反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は単回投与と比べておおむね同様と考えた．3 mg/kg（QD 投与）で反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は QOD 投与と比べてほぼ同程度であった．個体間変動を考慮するとどのパラメータにも明確な性差は認められなかった．

胆管カニューレを挿入した雄性ラットに TAS-120 の放射標識体（[^{14}C]TAS-120）を経口投与したときの放射能の胆汁中排泄率（投与量の 61.0%）及び尿中排泄率（投与量の 4.6%）から算出された吸収率は少なくとも 65.6%であった．

2.6.4.1.2　分布

雄性有色ラットに[^{14}C]TAS-120 を単回経口投与したとき，組織中の[^{14}C]TAS-120 濃度は投与後 1 時間で最高値に到達した．投与後 336 時間時点において，メラニン含有組織であるブドウ膜及び網膜上皮細胞に比較的高い放射能の残存が認められた．ブドウ膜及び網膜上皮細胞を除く組織では，有色ラットとアルビノラットの間で放射能の組織分布に大きな差はなかった．

TAS-120 はマウス，ラット，イヌ及びヒトの血漿タンパクへの高い結合率を示した（> 90%）．この結合は TAS-120 の濃度に依存しなかった．ヒトの血漿タンパク画分の中では，TAS-120 は主にアルブミン及び α1 酸性糖タンパク質に結合した．TAS-120 はヒトの血液では血球よりはむしろ主に血漿に分布した［血液－血漿中濃度比（Rb）：0.554～0.664］．