2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.4 分布 11
2.6.4.5 代謝 14
2.6.4.6 排泄 16
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 18
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 18
2.6.4.9 考察及び結論 19
2.6.4.10 図表 21
2.6.4.11 参考文献 21

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AAS	Atomic absorption spectrometry：原子吸光光度計
AraC	Cytarabine：シタラビン
AraU	1-β (beta)-D-arabinofuranosyluracil：アラビノフラノシルウラシル Uracil arabinoside：ウラシルアラビノシド
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last：0 から最終採血ポイントまでの時間血漿中濃度曲線下面積
CL	Clearance：クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
DNR	Daunorubicin：ダウノルビシン
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry：誘導結合プラズマ質量分析装置
LC/FL	Liquid chromatography with fluorescence detection：蛍光検出器を搭載した液体クロマトグラフィー
LC/MS	Liquid chromatography/mass spectrometry：液体クロマトグラフィー質量分析装置
LC-MS/MS	Lquid chromatography tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置
LC/UV	Liquid chromatography with ultraviolet detection：紫外吸光度検出器を搭載した液体クロマトグラフィー
LSC	Liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
NL	Non-liposome：非リポソーム化合物
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
$t_{1/2}$	Elimination half life：半減期
TK	Toxicokinetics：毒性試験における薬物動態
t_{max}	Maximum drug concentration time：最高血漿中濃度到達時間
T：P-AUC ratio	組織と血漿の薬物濃度−時間曲線下面積比
Radio-HPLC	Radio-high performance liquid chromatography：放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
V_{ss}	Volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積

2.6.4.1 まとめ

マウス、ラット及びイヌを用いて、NS-87 に含まれるシタラビン（AraC）及びダウノルビシン（DNR）の薬物動態を評価した。投与経路は臨床投与経路と同じ静脈内とした。一連の評価には、非標識の AraC 及び DNR を用いて作製したリポソーム製剤（NS-87）、あるいは AraC 又は DNR のいずれかを放射性標識体として作製したリポソーム製剤（^{14}C-AraC-NS-87 又は ^{14}C-DNR-NS-87）を使用した。また、非標識の AraC 及び DNR の非リポソーム投与液（NL）、あるいは AraC 又は DNR のいずれかを放射性標識体として作製した非リポソーム投与液（^{14}C-AraC-NL 又は ^{14}C-DNR-NL）も使用した。なお、放射性標識体を投与した場合は、放射性標識した化合物の投与量を示している。また、1 unit の NS-87 は 1 mg の AraC と 0.44 mg の DNR（モル比では AraC と DNR が 5：1）に対応している。このモル比は非臨床 *in vitro* 及び *in vivo* 試験で白血病細胞に対して相乗的な抗腫瘍効果を示す理想的なモル比である（2.6.2.2.1 項参照）

（1） 吸収

NS-87 をマウス、ラット及びイヌに単回静脈内投与したところいずれの動物種も 1 相性に消失し、血液循環している薬物の 99%以上がリポソームで存在し、リポソームから AraC 及び DNR を生体内で非常にゆっくり放出していることが示された。

NS-87 をマウスに単回静脈内投与後、少なくとも 24 時間までは血漿中の AraC 及び DNR は、薬理効果として理想のモル比である 5：1 に近い値で保たれていた。

いずれの動物種においても、NL 投与後と比較して NS-87 投与後の AraC 及び DNR の CL は小さく、$t_{1/2}$ は長くなり、リポソーム製剤にすることで AraC 及び DNR の血漿中濃度は高く、血中滞留性は向上していた。

ラット及びイヌに NS-87 を反復静脈内投与した時、血漿中の AraC 及び DNR ともに投与量に応じた増加を示し、顕著な蓄積は認められず、性差もなかった。

（2） 分布

NS-87 をマウスに単回静脈内投与後の骨髄中の AraC 及び DNR 濃度は NL 投与後よりも高く推移していた。この時の AraC 及び DNR の骨髄中濃度の AUC を投与量で除した骨髄中 Dose-Normalized AUC は NS-87 投与時の方が NL 投与時より 2 倍以上大きく、AraC 及び DNR が効率よく骨髄に送達されていることが示された。

NS-87 をマウスに単回静脈内投与時の AraC 及び DNR の骨髄中濃度の $t_{1/2}$ は血漿中濃度の $t_{1/2}$ と比較して 2 倍以上長く、AraC 及び DNR のいずれも骨髄に長時間滞留することが示唆された。

NS-87 をマウスに単回静脈内投与後の AraC 及び DNR の骨髄における AraC:DNR のモル比は、投与後 24 時間まで 2：1～6：1 で緩やかに推移し、血漿と同様に理想のモル比（5：1）付近で維持されていた。一方、NL をマウスに単回静脈内投与後の AraC 及び DNR の骨髄におけるモル比は投与 4 時間までに急速に変化し、投与 4 時間以降は理想のモル比を維持できないことが示された。

^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-DNR-NS-87 をラットに単回静脈内投与後の血漿及び組織中放射能濃度を比較すると、いずれの投与においても AUC_{last} は、骨髄を含めてほとんどの組織で血漿より低値

を示した。一方、^{14}C-AraC-NL 及び ^{14}C-DNR-NL をラットに単回静脈内投与後の血漿及び組織中放射能濃度を比較すると、いずれの投与においても AUC_{last} は、ほとんどの組織で血漿より高値を示した。

^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-DNR-NS-87 投与時の放射能の組織移行性は ^{14}C-AraC-NL 及び ^{14}C-DNR-NL に比べ著しく遅かった。

ラットに単回静脈内投与した際の心臓と血漿中の放射能濃度の AUC 比（心臓/血漿）を比較すると、^{14}C-AraC-NS-87 投与時は ^{14}C-AraC-NL 投与時の約 1/10 倍であり、AraC 由来の心筋障害（心筋症）のリスク低減の可能性が示唆された。また、^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-AraC-NL 投与時の脳と血漿中濃度の AUC 比（脳/血漿）を比較すると、^{14}C-AraC-NS-87 投与時は ^{14}C-AraC-NL 投与時の約 1/30 倍であり、中枢毒性のリスク低減の可能性も示唆された。同様に、^{14}C-DNR-NS-87 と ^{14}C-DNR-NL の心臓と血漿中の放射能濃度の AUC 比（心臓/血漿）を比較すると、^{14}C-DNR-NS-87 投与時は ^{14}C-DNR-NL 投与時の約 1/100 倍であり、DNR 由来の心毒性のリスク低減の可能性が示唆された。

（3） 代謝

AraC 及び DNR の主代謝物は、リポソームの有無に関係なくそれぞれウラシルアラビノシド（AraU）及びダウノルビシノールであり、ラット、イヌ及びヒトにおいて質的な種差はないと考えられた。また、AraU 及びダウノルビシノールはヒトの主代謝物であり、NS-87 投与後のラット及びイヌで検出されたことから、これら動物種を用いた NS-87 の毒性試験はヒトにおける安全性を予測する上で適していることが示された。

（4） 排泄

^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-AraC-NL をラットに単回静脈内投与後の放射能の主排泄経路は尿中排泄であり、^{14}C-DNR-NS-87 及び ^{14}C-DNR-NL 投与後の放射能の主排泄経路は胆汁排泄を介した糞中排泄であった。

放射能の尿中排泄速度は ^{14}C-AraC-NS-87 投与時の方が ^{14}C-AraC-NL 投与時より遅く、放射能の胆汁排泄速度は ^{14}C-DNR-NS-87 投与時の方が ^{14}C-DNR-NL 投与時より遅かった。

放射能の排泄経路はリポソームの有無による相違はなく、また動物とヒトで同じであると考えられた。

（5） 薬物動態学的薬物相互作用

該当試験なし。

（6） 銅

NS-87 をラット及びイヌに静脈内投与した際、血液中の銅濃度は投与後 2～3 週間後にはベースライン値に戻り、組織への銅の蓄積はほとんど認められなかった。NS-87 は AraC 及び DNR を徐々に放出する性質を有していることから、NS-87 に含まれる銅も同様に緩やかに放出されるものと考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物

AraC 又は DNR のみを放射性標識体として作製したリポソーム製剤（^{14}C-AraC-NS-87 又は ^{14}C-DNR-NS-87）及び AraC 又は DNR のみを放射性標識体として作製した非リポソーム投与液（^{14}C-AraC-NL 又は ^{14}C-DNR-NL）を使用した。

各種生体試料中放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）や定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）で測定した。各種代謝物プロファイルは、放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー（Radio-HPLC）で検討した。

2.6.4.2.2 非標識化合物

AraC 及び DNR を用いて作製したリポソーム製剤（NS-87）、並びに AraC 及び DNR を用いて作製した非リポソーム投与液（NL）を使用した。

非臨床試験で用いた分析法を表 2.6.4.2.2-1 にまとめた。非臨床試験で用いられた測定法は、十分な信頼性が保証された測定法である。

血漿中及び骨髄中の AraC、AraU、DNR 及びダウノルビシノール濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置（LC-MS/MS）、紫外吸光度検出器を搭載した液体クロマトグラフィー（LC/UV）、蛍光検出器を搭載した液体クロマトグラフィー（LC/FL）及び液体クロマトグラフィー質量分析装置（LC/MS）を用いて測定した。全血、血漿及び組織における銅濃度は、誘導結合プラズマ質量分析装置（ICP-MS）及び原子吸光光度計（AAS）で測定した。

ほとんどの PK 試験の血漿中濃度データは、総 AraC 及び総 DNR（リポソーム内及びリポソーム外の合計）濃度で示した。総 AraC 及び総 DNR はリポソームを破壊して測定し、リポソーム外濃度は限外濾過で測定した。AraC 及び DNR は全身循環中でその 99%以上がリポソームに封入されているので、総血漿中濃度は基本的にはリポソームに封入された血漿中濃度を示している。

表 2.6.4.2.2-1 非臨床試験分析法

測定法	マトリックス	測定対象、定量範囲	試験番号 (資料番号)	適用した試験
LC-MS/MS	ラット血漿	総 AraC：20～2000 ng/mL AraU：100～10000 ng/mL	[redacted]05-024 (4.2.2.1-1)	1005-0361
LC-MS/MS	ラット血漿	総 DNR：30～1000 ng/mL ダウノルビシノール: 10～500 ng/mL	[redacted]05-040 (4.2.2.1-2)	1005-0361
LC-MS/MS	イヌ血漿	総 AraC：20～2000 ng/mL AraU：100～10000 ng/mL	[redacted]05-025 (4.2.2.1-3)	1005-0372
LC-MS/MS	イヌ血漿	総 DNR：30～1000 ng/mL ダウノルビシノール: 10～500 ng/mL	[redacted]05-041 (4.2.2.1-4)	1005-0372
ICP-MS	ラット及びイヌ 全血	銅：0.5～500 µg/mL	[redacted]003-008 (4.2.2.1-5)	1004-3331 1004-3342 1005-0361 1005-0372
LC/UV	マウス及びラット血漿	総 AraC：125～40000 ng/mL	SP-LM-012/ 10ARD003 (Appendix 1) (4.2.2.1-6)	CT832 SR051206PT SR060111
LC/FL	マウス及びラット血漿	総 DNR：10～100000 ng/mL	SP-LM-033/ 10ARD003 (Appendix 2) (4.2.2.1-6)	10ARD002
LC/MS	ラット血漿	リポソーム外 AraC：220～11000 ng/mL リポソーム外 DNR：55～2759 ng/mL	SP-LM-034/ 10ARD003 (4.2.2.1-6)	10ARD002
LC/UV	ラット血漿	総 AraC：125～40000 ng/mL		
LC/FL	ラット血漿	総 DNR：9～18710 ng/mL		
LC/UV	マウス骨髄	総 AraC：0.125～40 µg/mL	SR150105 Appendix 6 (4.2.1.1-27)	CT832 SR150105
LC/FL	マウス骨髄	総 DNR：0.01～20 µg/mL		
AAS	ラット血漿/組織	銅：5～100 ng/mL	10ARD006/ 1004-3331 (4.2.2.1-7)	NC003CT1130FR

SP-LM-012、SP-LM-033 及び SP-LM-034 は 10ARD003 レポートの一部
10ARD006 は 1004-3331 レポートの一部

2.6.4.3 吸収

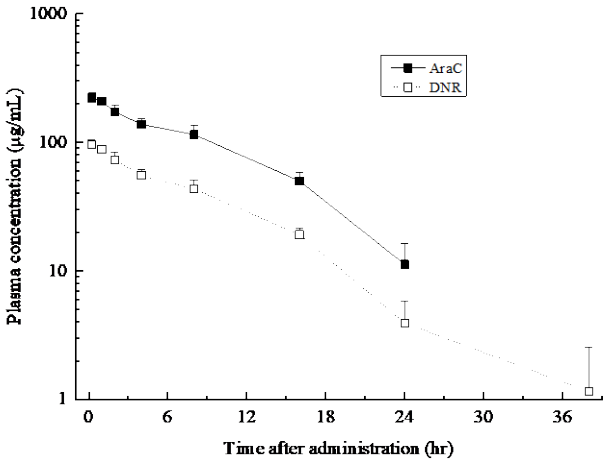
2.6.4.3.1 単回静脈内投与後の血漿中濃度

2.6.4.3.1.1 NS-87 を単回静脈内投与後の AraC 及び DNR の血漿中濃度（試験番号 CT832, 1005-0361, 1005-0372、資料番号 4.2.2.2-1, 4.2.3.2-1, 4.2.3.2-2、評価資料）

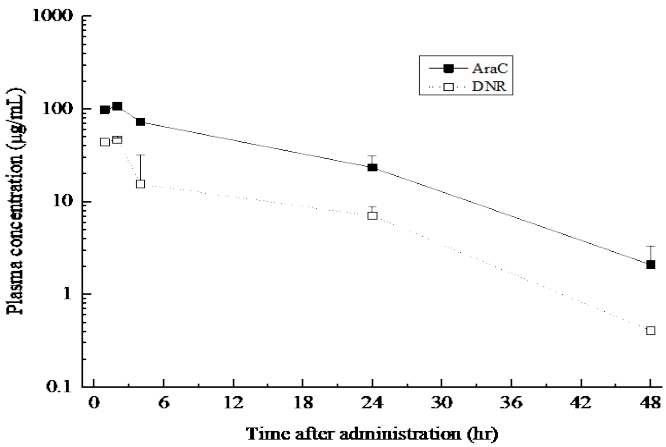
NS-87 を雌性マウス（CD-1、5～6 例）に 12 units/kg、雄性ラット（SD、2～5 例）に 5 units/kg、及び雄性イヌ（Beagle、3 例）に 1 unit/kg 単回静脈内投与し、NS-87 に含まれる AraC 及び DNR の血漿中総薬物濃度（総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度）を測定した。

図 2.6.4.3.1.1-1 に示す通り、いずれの動物種においても総 AraC 及び総 DNR はともに 1 相性の消失を示し、両薬物の血漿中濃度は基本的にはすべての動物種で同じ推移を示した。

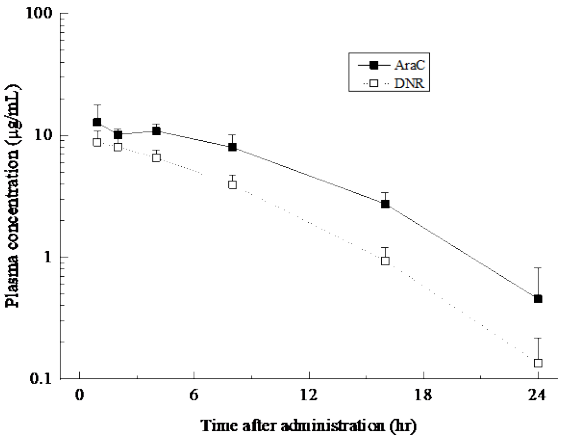
a）雌性マウス



b) 雄性ラット



c) 雄性イヌ



マウス：NS-87 12 units/kg を投与、各時間点は雌性マウス 5～6 例の平均値+標準偏差
ラット：NS-87 5 units/kg を投与、各時間点は雄性ラット 2～5 例の平均値+標準偏差（標準偏差は 3 例以上）
イヌ　：NS-87 1 units/kg を投与、各時間点は雄性イヌ 3 例の平均値+標準偏差

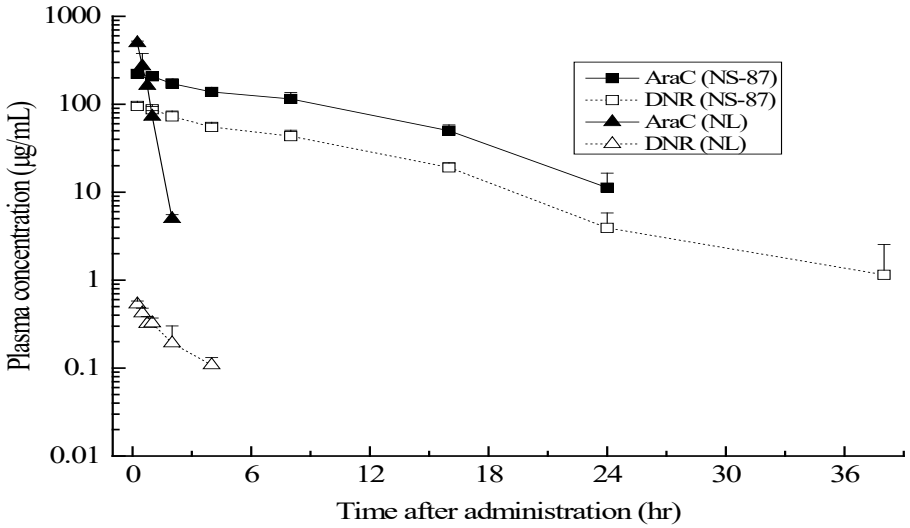
図 2.6.4.3.1.1-1　NS-87 を雌性マウス（12 units/kg）、雄性ラット（5 units/kg）及び雄性イヌ（1 unit/kg）に単回静脈内投与後の血漿中総 AraC 及び総 DNR 濃度

［4.2.2.2-1 Appendix C、4.2.3.2-1 Table 2a、4.2.3.2-2 Table 2a より作図］

2.6.4.3.1.2 NS-87 及び NL を単回静脈内投与後の AraC 及び DNR の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（試験番号 CT832, 1005-0361, 1005-0372、資料番号 4.2.2.2-1, 4.2.3.2-1, 4.2.3.2-2、評価資料）

NS-87（12 units/kg）又は NL（AraC 600 mg/kg＋DNR 9 mg/kg）を雌性マウス（CD-1、5～6 例）に単回静脈内投与し、NS-87 に含まれる AraC 及び DNR の血漿中総薬物濃度（総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度）並びに NL 投与後の AraC と DNR の血漿中濃度を測定した。

図 2.6.4.3.1.2-1 に示す通り、NS-87 を単回静脈内投与した場合、総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度の消失は緩やかであったが、NL 単回静脈内投与時では両薬物は血漿中から速やかに消失した。



各時間点は 5～6 例の平均値+標準偏差

図 2.6.4.3.1.2-1 NS-87（12 units/kg）又は NL（AraC：600 mg/kg、DNR：9 mg/kg）を雌性マウスに単回静脈内投与後の AraC 及び DNR の血漿中濃度

［4.2.2.2-1 Appendix C より作図］

NS-87 又は NL を雌性マウス（CD-1、5～6 例）、雄性ラット（SD、1～5 例）及び雄性イヌ（Beagle、3 例）に単回静脈内投与したときの AraC 及び DNR の薬物動態パラメータ（ラット及びイヌは反復投与毒性試験の初回投与後における薬物動態パラメータ）を表 2.6.4.3.1.2-1 に示した（ラット及びイヌに NL を投与した時の DNR の薬物動態パラメータについては文献値[1, 2]を参照した）。

NS-87 又は NL 単回投与後の AraC 及び DNR の AUC を投与量で除した血漿中 Dose-Normalized AUC（pDN-AUC）を比較した。NL 単回投与後の pDN-AUC は、NS-87 単回投与後のリポソーム外薬物における理論上の最大血漿曝露量に対応している。いずれの動物種においても、NL 単回投与後の pDN-AUC は、NS-87 単回投与後と比較して著しく低く、1%未満であった。この結果は、NS-87 単回投与後に血漿中に存在する AraC 及び DNR がほぼすべてリポソームに封入されていることを示している。

いずれの動物種においても NS-87 単回投与後の AraC 及び DNR の CL は、NL 単回投与後と比較して低かった。また、NS-87 単回投与後の AraC 及び DNR の血漿中濃度の $t_{1/2}$ は NL 単回投与後と比較して長く、リポソーム製剤にすることで AraC 及び DNR の血中滞留性は向上した。

いずれの動物種においても NS-87 単回投与後の AraC 及び DNR の V_{ss} は、NL 単回投与後と比較して小さかった。NS-87 単回投与後の AraC 及び DNR の V_{ss} は血漿容積 [3] とほぼ同等で、AraC 及び DNR はそのほとんどが血管内に存在し、AraC 及び DNR の血管から組織への送達が持続的に行われていると考えられた。一方、NL 単回投与後の AraC 及び DNR の V_{ss} は非常に大きく、血管よりも組織に多く分布していることが示された。

表 2.6.4.3.1.2-1 NS-87 又は NL を雌性マウス、雄性ラット及び雄性イヌに単回静脈内投与した後の AraC 及び DNR の薬物動態パラメータ

	AraC						DNR					
	マウス[a]		ラット[b]		イヌ[c]		マウス[a]		ラット[b]		イヌ[c]	
Dose (mg/kg)	NS-87	NL	NS-87	NL	NS-87	NL	NS-87	NL	NS-87	NL	NS-87	NL
	12	600	5	NA	2	2	5.3	9	2.2	5	0.88	1
AUC_{last} (μg·hr/mL)	2233	399	1598	NA	365	3.02	872	1.001	445	3.60	178	0.076
pDN-AUC	186	0.665	320	NA	182	1.51	165	0.111	202	0.72	202	0.076
CL (mL/hr/kg)	5.24	1503	3.08	NA	5.19	619	6.00	6869	4.90	1424	4.82	12633
V_{ss} (mL/kg)	48.1	592	33.9	NA	47.1	778	49.2	18253	52.7	50836	31.2	261810
$t_{1/2}$ (hr)	6.58	0.35	8.45	NA	5.89	0.92	5.74	1.99	7.54	25.4	4.21	21.8

平均値（マウス：雌性/5～6 例、ラット：雄性/1～5 例、イヌ：雄性/3 例）
NS-87 の投与量は、リポソームに含まれる AraC 及び DNR の量（mg/kg）で示した（NS-87 1unit＝AraC 1mg＋DNR 0.44mg）。
NA：Not Applicable（データなし）、pDN-AUC：dose-normalized AUC（投与量で除した AUC）
a：NS-87 は 12 units/kg、NL は AraC：600 mg/kg、DNR：9 mg/kg で投与。
b：NS-87 は 5 units/kg 投与（Day1）。AraC（NL）は未実施。DNR（NL）は 5 mg/kg 投与時の文献値を引用 [1]。
c：NS-87 は 2 units/kg 投与（Day1）。AraC（NL）は 2 mg/kg 投与（Day1）。DNR（NL）は 1 mg/kg 投与時の文献値を引用 [2]。

［4.2.2.2-1 Table 1、4.2.3.2-1 Appendix A1、4.2.3.2-2 Appendix A1 を改変］

2.6.4.3.1.3 NS-87 及び NL を単回静脈内投与後の血漿中 AraC 及び DNR のモル比の検討（試験番号 SR051206PT, SR060111、資料番号 4.2.2.2-2, 4.2.2.2-3、評価資料）

血漿中の総 AraC：総 DNR のモル比は、NS-87 を雌性マウス（CD-1、3 例）に 12 units/kg で単回静脈内投与後 24 時間までの各時間点において、血漿中の AraC 及び DNR の総濃度を算出して評価した。図 2.6.4.3.1.3-1 に示す通り、血漿中の総 AraC：総 DNR のモル比は、投与後 24 時間まで初期比率の 5：1 に近い値を示した。また、総濃度の AUC_{last} モル比（AraC/DNR）は 5.97 であった。同様に NL を雌性マウス（3 例）に 12.5 mg/kg の AraC 及び 5 mg/kg の DNR を単回静脈内投与後の AUC_{last} モル比（AraC/DNR）は 28.57 であった。

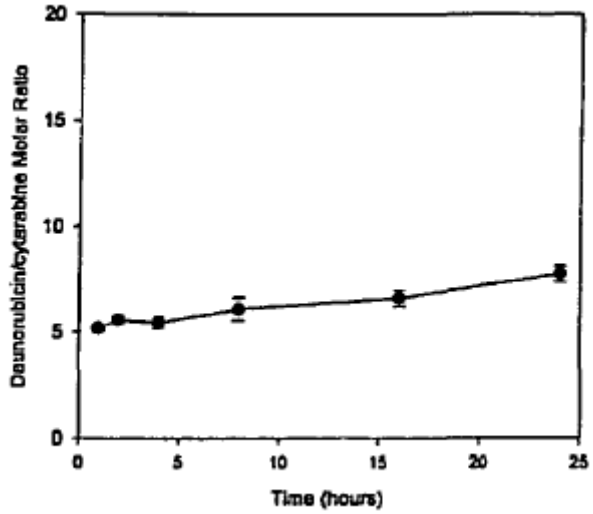


図 2.6.4.3.1.3-1 NS-87（12 units/kg）を雌性マウスに単回静脈内投与後の総 AraC と総 DNR のモル比

［4.2.2.2-2 Figure 9 を引用］

2.6.4.3.1.4 NS-87 を雌性ラットに単回静脈内投与後の総 AraC 及びリポソーム外 AraC 並びに総 DNR 及びリポソーム外 DNR の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（試験番号 10ARD002、資料番号 4.2.2.2-4、評価資料）

投与後のリポソーム内の AraC 及び DNR を把握する目的で、NS-87 を雌性ラット（SD）に 10 units/kg で単回静脈内投与し、24 時間までの総 AraC 及びリポソーム外 AraC 並びに総 DNR 及びリポソーム外 DNR の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。血漿中に存在するリポソーム内の薬物濃度は総薬物濃度とリポソーム外薬物濃度の差から推定した。

血漿中の総薬物濃度とリポソーム内薬物濃度の推移は類似していた（図 2.6.4.3.1.4-1）。総薬物に対するリポソーム内薬物の C_{max} 及び AUC_{last} の比は、いずれも 98.6%～99.9%であった。以上より、NS-87 は、静脈内投与後にリポソームから AraC 及び DNR を生体内で非常にゆっくり放出していることが示された。

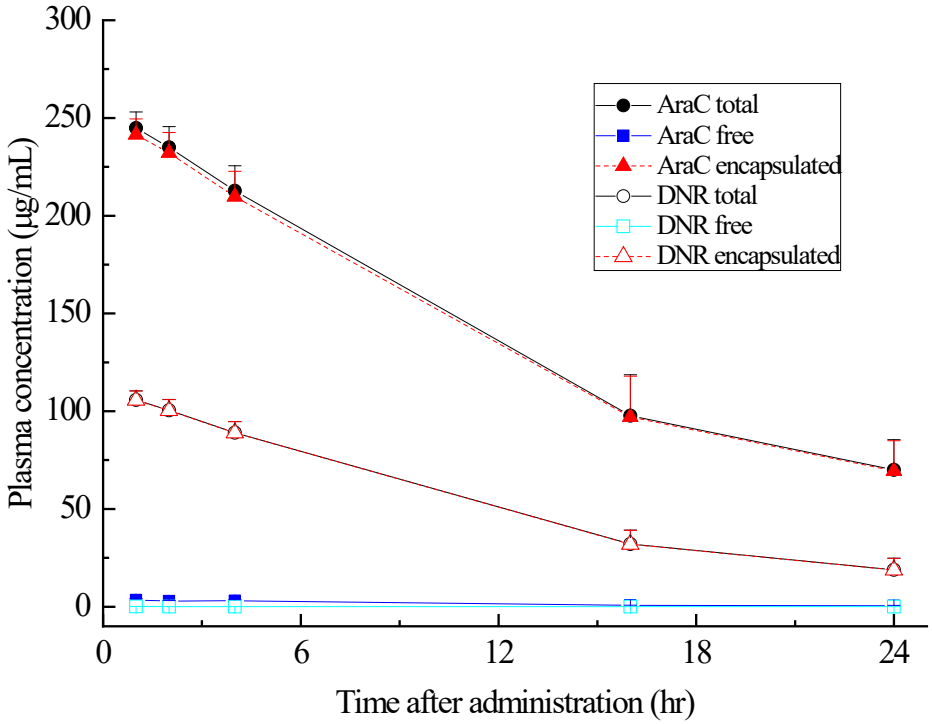


図 2.6.4.3.1.4-1 NS-87（10 units/kg）を雌性ラットに単回静脈内投与後の総 AraC 及び総 DNR 並びにリポソーム内 AraC 及びリポソーム内 DNR の血漿中濃度

［4.2.2.2-4 Table 3 及び Table 4 より作図］

2.6.4.3.2 反復静脈内投与後の血漿中濃度（試験番号 1005-0361, 1005-0372、資料番号 4.2.3.2-1, 4.2.3.2-2、評価資料）

反復投与毒性試験（投与日：Day 1、3、5、22、24 及び 26）において、NS-87 を雌雄ラット（SD、5 及び 10 units/kg、雌雄各 1 例）及び雌雄イヌ（Beagle、1、2 及び 3 units/kg、雌雄各 3 例）に反復持続静脈内投与（1 時間）したときの総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度（初日及び 5 日目）を測定した。

いずれの動物種においても総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度は投与量に応じた増加を示し、明確な性差は認められなかった。また、NS-87 反復静脈内投与時の総 AraC 及び総 DNR の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは単回静脈内投与時（2.6.4.3.1.2 項参照）と同様であり、AraC 及び DNR とも反復投与による顕著な蓄積は認められなかった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラット組織分布（試験番号 13687, 14628、資料番号 4.2.2.3-1, 4.2.2.3-2、評価資料）

^{14}C-AraC-NS-87（15 mg/kg）、^{14}C-DNR-NS-87（6.64 mg/kg）、^{14}C-AraC-NL（300 mg/kg）及び ^{14}C-DNR-NL（10 mg/kg）を雄性ラット（Long-Evans）に単回静脈内投与して放射能の組織分布を評価

した。^{14}C-AraC-NS-87 又は ^{14}C-DNR-NS-87 投与は 504 時間まで、^{14}C-AraC-NL 投与は 24 時間まで、^{14}C-DNR-NL 投与は 48 時間までの組織を採取し、放射能濃度を測定した。

^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-DNR-NS-87 を単回静脈内投与した場合、多くの組織で最高放射能濃度はそれぞれ投与後 1～8 時間又は 24 時間であったことから、いずれの薬物投与後も放射能は緩やかに組織に分布することが示された。また、放射能濃度の $t_{1/2}$ は血漿（^{14}C-AraC-NS-87 投与時 : 10.5 時間、^{14}C-DNR-NS-87 投与時：13.2 時間）及び多くの組織（8.9～1483.2 時間）で長かった。骨髄中の放射能濃度の $t_{1/2}$ は ^{14}C-AraC-NS-87 投与は 16.2 時間であり、^{14}C-DNR-NS-87 投与は 208.9 時間であった。

^{14}C-AraC-NS-87 又は ^{14}C-DNR-NS-87 を単回静脈内投与後、組織と血漿中の放射能濃度の AUC_{last} 比（T：P-AUC ratio）は多くの組織で 1.00 未満であり、いずれにおいても薬物由来の放射能は血管内に残存している割合が高いことが示された（表 2.6.4.4.1-1）。また、^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-DNR-NS-87 の放射能分布のパターンは類似しており、単核食細胞系が灌流しやすい組織（脾臓、骨髄、肝臓、腎臓及び肺）において高い T：P-AUC ratio の傾向が得られた。

一方で、^{14}C-AraC-NL 及び ^{14}C-DNR-NL を単回静脈内投与した場合、放射能は広く体内に分布した。多くの組織で T：P-AUC ratio が 1.00 より高く、組織中の t_{max} に達する時間が投与後 1 時間以内であったことから、いずれにおいても薬物由来の放射能が速やかに血漿から組織へ分布する傾向が認められた。NL 投与時の放射能濃度の $t_{1/2}$ は多くの組織で NS-87 投与時に比べて短かった。

表 2.6.4.4.1-1 ^{14}C-AraC-NS-87（15 mg/kg）、^{14}C-DNR-NS-87（6.6 mg/kg）、^{14}C-AraC-NL（300 mg/kg）及び ^{14}C-DNR-NL（10 mg/kg）を雄性ラットに単回静脈内投与したときの T：P-AUC ratio

	T：P-AUC ratio			
	^{14}C-AraC-NS-87	^{14}C-DNR-NS-87	^{14}C-AraC-NL	^{14}C-DNR-NL
血漿	1.00	1.00	1.00	1.00
脾臓	0.44	3.28	1.50	131.46
副腎皮質	0.24	0.57	1.15	90.87
副腎	0.26	0.64	1.13	91.87
副腎髄質	0.39	1.06	1.17	102.54
膀胱壁	0.29	0.07	1054.5	17.62
骨髄	0.21	0.97	1.39	66.08
肺	0.21	0.35	1.15	36.65
腎臓	0.15	0.39	2.81	49.61
腎臓皮質	0.14	0.37	2.15	45.55
腎臓髄質	0.16	0.42	4.23	57.41
心臓	0.12	0.31	1.31	29.30
肝臓	0.11	0.54	1.14	27.43
リンパ節	0.09	0.73	1.27	70.16

表 2.6.4.4.1-1 ^{14}C-AraC-NS-87（15 mg/kg）、^{14}C-DNR-NS-87（6.6 mg/kg）、^{14}C-AraC-NL（300 mg/kg）及び ^{14}C-DNR-NL（10 mg/kg）を雄性ラットに単回静脈内投与したときの T：P-AUC ratio（続き）

	T：P-AUC ratio			
	^{14}C-AraC-NS-87	^{14}C-DNR-NS-87	^{14}C-AraC-NL	^{14}C-DNR-NL
胸腺	0.05	0.27	2.74	50.39
膵臓	0.04	0.23	1.24	113.35
脳下垂体	0.04	0.25	1.09	120.91
食道壁	0.03	0.09	1.90	20.70
胃壁	0.03	0.14	1.22	11.44
脳	0.01	0.01	0.28	0.95

［4.2.2.3-1 Table 2, Table 4、及び 4.2.2.3-2 Table 2, Table 4 を改変］

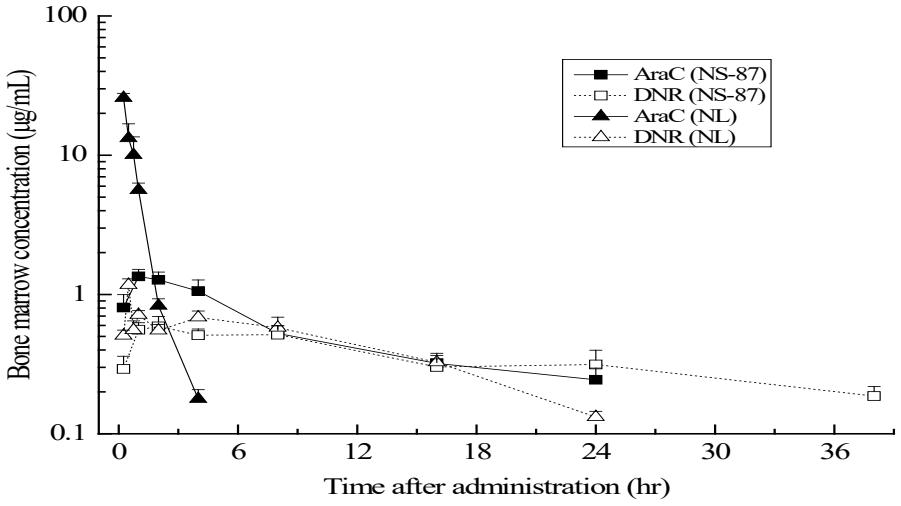
2.6.4.4.2 マウス骨髄分布（試験番号 CT832、資料番号 4.2.2.2-1、評価資料）

薬効評価動物のターゲット組織である骨髄への分布を確認するため、NS-87（12 units/kg）及び NL（AraC：600 mg/kg、DNR：9 mg/kg）を雌性ヌードマウス（CD-1）に単回静脈内投与した。NS-87 単回静脈内投与後 38 時間まで、NL 単回静脈内投与後 24 時間までの血漿と骨髄を採取した。血漿及び骨髄中 AraC 及び DNR 濃度は、LC/UV 及び LC/FL で測定した。

NS-87 単回静脈内投与後の骨髄中濃度の t_{max} は AraC で 1 時間、DNR では 2 時間であった。t_{max} 以降、骨髄中の AraC 及び DNR 濃度はいずれも時間の経過と共に非常に緩やかに低下し、投与後 24 時間でも検出可能であった（図 2.6.4.4.2-1）。NL 単回静脈内投与後は、AraC 及び DNR のいずれも速やかに骨髄に分布し、骨髄中濃度の t_{max} は AraC で 0.25 時間、DNR では 0.5 時間であった。t_{max} 以降、骨髄中の AraC 濃度は急速に減少し、投与後 8 時間には検出限界以下となった（図 2.6.4.4.2-1）。一方、骨髄中の DNR 濃度は投与後 24 時間までは緩やかに減少した。

NS-87 単回静脈内投与後の骨髄中の AraC 及び DNR 濃度は NL 単回静脈内投与後よりも高く長時間推移した（図 2.6.4.4.2-1）。AraC 及び DNR の骨髄中濃度の AUC_{last} を投与量で除した骨髄中 Dose-Normalized AUC は NS-87 単回静脈内投与時の方が NL 単回静脈内投与時より 2 倍以上大きく、AraC 及び DNR が効率よく骨髄に送達された。また、NS-87 及び NL の単回静脈内投与時の骨髄中濃度の $t_{1/2}$ を比較すると、NS-87 投与時の方が NL 投与時と比較して 2 倍以上長く（AraC は 14.5 vs 0.52 時間、DNR は 21.4 vs 7.51 時間）、AraC 及び DNR が骨髄中に長期間維持されていることが示唆された。さらに、NS-87 単回静脈内投与時の AraC 及び DNR の骨髄中濃度の $t_{1/2}$ は血漿中濃度の $t_{1/2}$ と比較して 2 倍以上長く、AraC 及び DNR いずれも骨髄に長時間滞留することが示唆された。

NS-87 単回静脈内投与後の AraC 及び DNR の骨髄における AraC : DNR のモル比は投与後 24 時間まで 2：1～6：1 で緩やかに推移し、血漿と同様に薬理効果として理想のモル比（5：1）付近で維持されていた。一方、NL 単回静脈内投与後の AraC 及び DNR の骨髄におけるモル比は投与後 4 時間までに急速に変化し、薬理効果として理想のモル比を維持できなかった。



各時間点は 5～6 例の平均値+標準偏差

図 2.6.4.4.2-1 NS-87（12 units/kg）又は NL（AraC：600 mg/kg、DNR：9 mg/kg）を雌性マウスに単回静脈内投与した後の骨髄中 AraC 及び DNR 濃度

［4.2.2.2-1 Appendix C より作図］

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝

NS-87 を用いた *in vitro* 代謝試験は実施していない。

AraC は主に血漿や肝臓に高発現しているシチジンデアミナーゼにより AraU に代謝されることが報告されている [4)]。また、DNR は小腸、大腸及び肝臓等、体内の様々な組織に発現するアルドーケト還元酵素とカルボニル還元酵素により、主として活性代謝物であるダウノルビシノールに代謝されることが報告されている [5, 6, 7)]。

2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝（試験番号 13692、資料番号 4.2.2.4-1、評価資料）

^{14}C-AraC-NS-87（15 mg/kg）、^{14}C-DNR-NS-87（6.6 mg/kg）を雌雄ラット（SD）に、^{14}C-AraC-NL（300 mg/kg）又は ^{14}C-DNR-NL（10 mg/kg）を雄性ラット（SD）に単回静脈内投与した後の血漿中代謝物プロファイルを検討した。代謝物プロファイルは、Radio-HPLC 又は LC-MS/MS を用いて検討した。リポソーム製剤（NS-87）の ^{14}C 放射性標識体を用いた検討について特筆すべき性差は認められなかったため、雄性の結果を以下に記載する。

^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-AraC-NL 単回静脈内投与後の血漿中には AraC が主として存在しており、代謝物としては AraU のみが認められた。^{14}C-AraC-NS-87 単回静脈内投与後、血漿中総放射能に対する AraC 及び AraU の割合（AUC）は、それぞれ 96.8%及び 0.88%であり、AraC に対する AraU の AUC 比は約 0.01 であった。また、^{14}C-AraC-NL 単回静脈内投与後、血漿中総放射能に対する AraC 及び AraU の割合（AUC）はそれぞれ 86.4%及び 7.68%であり、AraC に対する AraU の AUC 比は約 0.09 であった。AraC の血漿中放射能濃度の AUC が全体に占める割合は、^{14}C-AraC-NS-87 投与時の方が ^{14}C-AraC-NL 投与時より高かったことから、^{14}C-AraC-NS-87 投与時は、血漿

中の AraC のほとんどがリポソーム内に封入され、AraC から AraU への代謝反応が起こりにくいと推測された。

^{14}C-DNR-NS-87 単回静脈内投与後の血漿中には DNR が主として存在しており、血漿中放射能濃度の AUC に対する割合は 91.9%であった。 この時の血漿中にはダウノルビシノールのみが検出され、血漿中放射能濃度の AUC に対する割合は 4.62%であった。また、DNR に対するダウノルビシノールの AUC 比は約 0.05 であった。^{14}C-DNR-NL 単回静脈内投与後の血漿中放射能濃度の AUC は ^{14}C-DNR-NS-87 単回静脈内投与時に比べ 0.2%と極めて低かった。この時の血漿中にも DNR が主として存在しており、血漿中放射能濃度の AUC に対する割合は 77.9%であった。なお、^{14}C-ダウノルビシノールの割合は測定試料の放射能が低いため算出できなかった。

^{14}C-AraC-NS-87（15 mg/kg）及び ^{14}C-DNR-NS-87（6.6 mg/kg）を胆管カニュレーションした雌雄ラット（SD）に単回静脈内投与した後の尿、糞及び胆汁中代謝物プロファイルを検討した。代謝物プロファイルは Radio-HPLC 又は LC-MS/MS を用いて検討した。特筆すべき性差は認められなかったため、雄性の結果を以下に記載する。

^{14}C-AraC-NS-87 単回静脈内投与後、投与放射能の約 80%は尿中に排泄され、胆汁又は糞中に排泄された放射能は投与放射能の 1%未満であった。尿中に排泄された放射能のほとんどが未変化体の AraC であり（投与放射能の 71.6%）、主代謝物の AraU の排泄量は投与放射能の 4.94%であった。

^{14}C-DNR-NS-87 単回静脈内投与後、投与した放射能の尿中排泄率は低かった（投与放射能に対して約 10%）。胆汁中には投与放射能の約 32%が排泄された。この時の胆汁中では主に未変化体の DNR が認められ（投与放射能の 15.8%）、投与放射能の 3%以上となる代謝物は認められなかった。投与放射能の約 68%が糞中に排泄されていたことから、糞中排泄が主排泄経路であり、未変化体の DNR の排泄率は投与放射能の 2.54%であった。代謝物としてはダウノルビシノールも含めて 6 種類が存在し、その排泄率は投与放射能の 3%~16%であった。

尿及び糞中の代謝物プロファイルは NS-87 と NL でほぼ同様であった。

2.6.4.5.3 種間比較

ラットで認められた主代謝物（AraU 及びダウノルビシノール、2.6.4.5.2 項参照）は、NS-87 投与時のイヌ（4.2.3.2-2 Appendix C 参照）やヒト（2.7.2.2.2 項参照）でも認められた。したがって、リポソームの有無によらず AraC から AraU への代謝及び DNR からダウノルビシノールへの代謝がいずれの動物種でも主代謝経路であると考えられた。

2.6.4.5.4 推定代謝経路（試験番号 13692、資料番号 4.2.2.4-1、評価資料）

ラットで検討した代謝物プロファイリングの結果を基に、AraC 及び DNR の推定代謝経路を図 2.6.4.5.4-1 に示す。ラット、イヌ及びヒトで同様と考えられる。

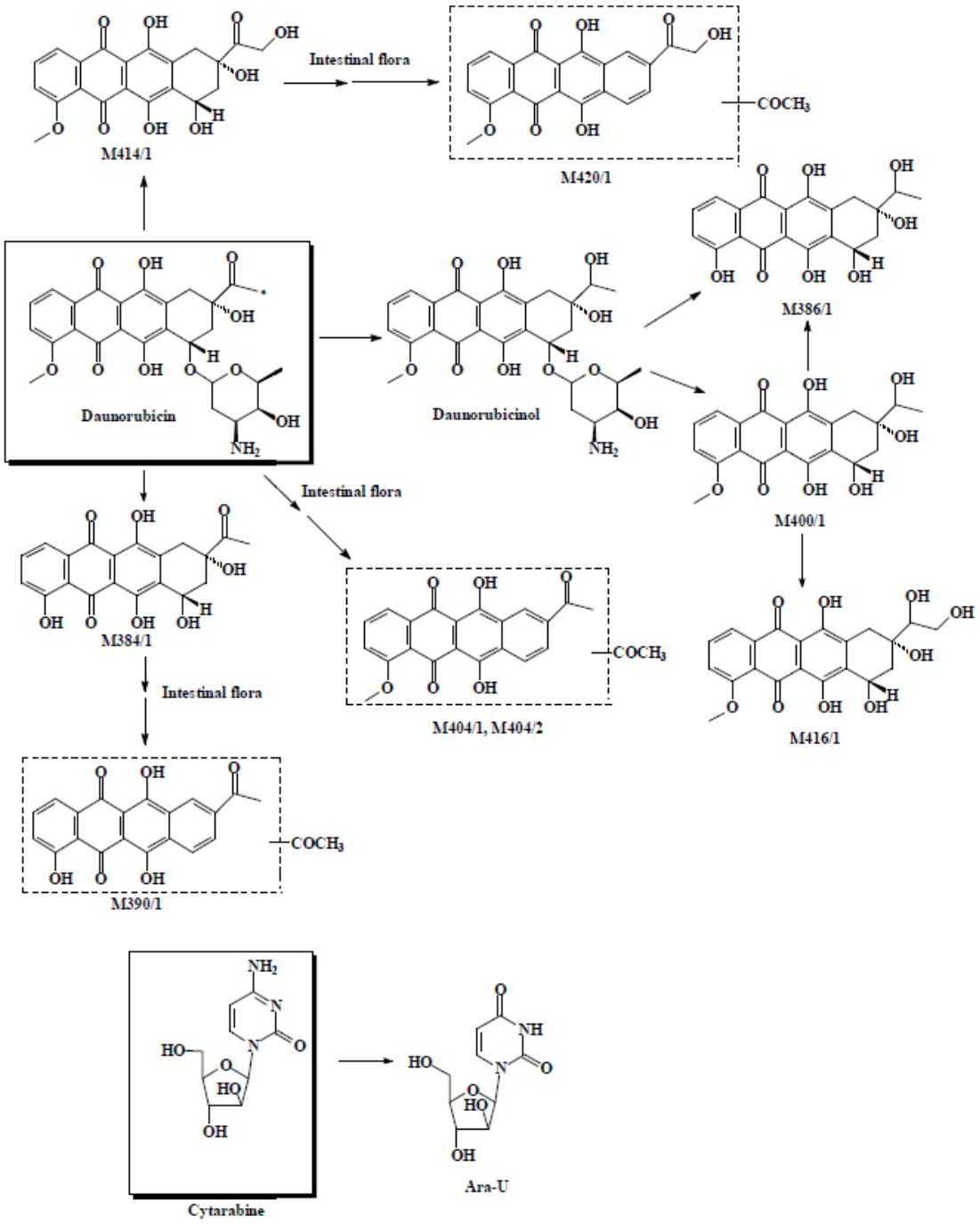


図 2.6.4.5.4-1 AraC 及び DNR の推定代謝経路

［4.2.2.4-1 Figure 20 を引用］

2.6.4.6 排泄

（試験番号 14629, 13700、資料番号 4.2.2.5-1, 4.2.2.5-2、評価資料）

^{14}C-AraC-NS-87（15 mg/kg）、^{14}C-DNR-NS-87（6.6 mg/kg）、^{14}C-AraC-NL（300 mg/kg）又は ^{14}C-DNR-NL（10 mg/kg）を胆管カニュレーションした雌雄ラット（SD）に単回静脈内投与した後の尿、糞及び胆汁中排泄を検討した。尿、糞、胆汁及びケージ洗液を投与後 96 時間までの各時間点において回収し、サンプル中の放射能は LSC を用いて測定した。雌雄で特筆すべき性差が認めら

れなかったため、雄性の結果を下記に記載する（雌性のデータは 4.2.2.5-1 Table 3 及び 4.2.2.5-2 Table 18 参照）。

^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-AraC-NL 投与後 96 時間までの尿中排泄率は投与放射能のそれぞれ 82.27%及び 90.18%であり、いずれの投与時も主排泄経路は尿であった（表 2.6.4.6-1）。投与 8 時間後までの尿中排泄率は、^{14}C-AraC-NS-87 を投与した場合は投与放射能の約 10%であり、^{14}C-AraC-NL を投与した場合は 80%であった（図 2.6.4.6-1）。したがって、放射能の尿排泄速度は、^{14}C-AraC-NS-87 投与時の方が ^{14}C-AraC-NL 投与時より遅かった。

^{14}C-DNR-NS-87 及び ^{14}C-DNR-NL 投与 96 時間後までの尿中排泄率は投与放射能のそれぞれ 7.57%及び 20.44%、糞及び胆汁中排泄率の合計は投与放射能のそれぞれ 42.08%及び 66.50%であり、いずれの投与時も主排泄経路は胆汁排泄を介した糞中であると考えられた。投与 24 時間後までの胆汁中排泄率は、^{14}C-DNR-NS-87 を投与した場合は投与放射能の約 10%であり、^{14}C-DNR-NL を投与した場合は 40%であった（図 2.6.4.6-1）。したがって、放射能の胆汁排泄速度は、^{14}C-DNR-NS-87 投与時の方が ^{14}C-DNR-NL 投与時より遅かった。

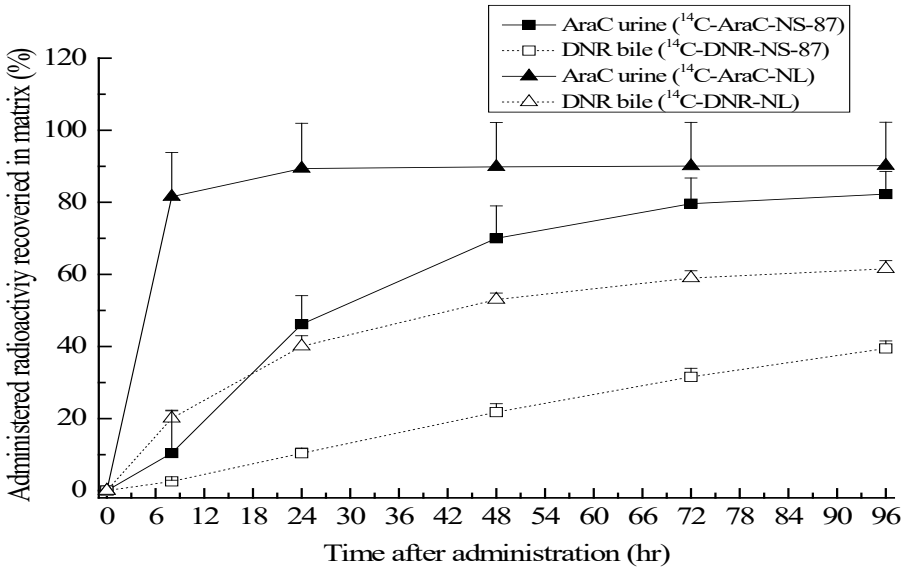
ラットにおける AraC 及び DNR の排泄速度は NS-87 の方が NL に比べ遅くなったが、主排泄経路は NS-87 と NL でほぼ同じであった。また、ヒトにおける AraC と DNR の主排泄経路はラットと同様であった。

表 2.6.4.6-1 ^{14}C-AraC-NS-87（15 mg/kg）、^{14}C-DNR-NS-87（6.6 mg/kg）、^{14}C-AraC-NL（300 mg/kg）及び ^{14}C-DNR-NL（10 mg/kg）を胆管カニュレーションした雄性ラットに単回静脈内投与した後の胆汁、尿及び糞中排泄率

	投与 96 時間後の投与放射能に対する回収率（%）			
	^{14}C-AraC-NS-87	^{14}C-AraC-NL	^{14}C-DNR-NS-87	^{14}C-DNR-NL
胆汁	0.38	0.66	39.47	61.57
尿	82.27	90.18	7.57	20.44
糞	0.97	0.88	2.61	4.93
ケージ	11.05	8.47	1.86	2.09
合計	94.66	100.19	51.51	89.03

^{14}C-AraC-NS-87 投与群；4 例の平均、^{14}C-AraC-NL 投与群；3 例の平均
^{14}C-DNR-NS-87 投与群；3 例の平均、^{14}C-DNR-NL 投与群；4 例の平均

［4.2.2.5-1 Table 3, Table 8 及び 4.2.2.5-2 Table 18, Table 26 を改変］



各時間点は 3～4 例の平均値+標準偏差

図 2.6.4.6-1 ^{14}C-AraC-NS-87（15 mg/kg）、^{14}C-DNR-NS-87（6.6 mg/kg）、^{14}C-AraC-NL（300 mg/kg）及び ^{14}C-DNR-NL（10 mg/kg）を胆管カニュレーションした雄性ラットに単回静脈内投与した後の AraC の尿中累積排泄率及び DNR の胆汁中累積排泄率

［4.2.2.5-1 Table 6, Table 10 及び 4.2.2.5-2 Table 21, Table 28 より作図］

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当試験なし。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

NS-87 はリポソーム内に DNR と複合体を形成したグルコン酸銅が含まれている。NS-87 1 バイアル（100 units）に含まれる銅は、グルコン酸銅として 100 mg、銅として 14 mg である。

体表面積 1.65 m^2、体重 60 kg の患者に、申請予定用量（最大）である 100 units/m^2 の NS-87（165 units/body）を投与した場合、投与される銅（mg 又は mg/kg）は、グルコン酸銅として 165 mg 又は 2.75 mg/kg、銅として 23.1 mg 又は 0.385 mg/kg となる。

2.6.4.8.1 ラット及びイヌ全血中での銅濃度測定（試験番号 1004-3331, 1004-3342, 1005-0361, 1005-0372、資料番号 4.2.3.1-1, 4.2.3.1-3, 4.2.3.2-1, 4.2.3.2-2、評価資料）

NS-87 のラット及びイヌ安全性試験及び TK 測定の一部として、NS-87 に含まれる銅の非臨床薬物動態を検討した。全血サンプル中の銅濃度は、誘導結合プラズマ質量分析装置（ICP-MS）により測定した。銅は生体内に存在する元素であり、NS-87 投与前でも検出されることから、ベースライン値との相対比で結果を示した。

NS-87 のラットを用いた単回投与毒性試験では 0.5～2 mg/kg の銅を、反復投与毒性試験（投与日：Day1、3、5、22、24 及び 26）では 0.5～1.5 mg/kg の銅を投与したことになる。単回投与毒性試験において、全血中銅濃度はベースライン値と比較して投与量依存的に増加した。反復投与毒性試験において、銅濃度は NS-87 投与 3 日目が最も高く、ベースライン値に比べて約 8 倍であっ

た。投与 7～9 日目まではベースライン値よりも高い傾向を示し、最終投与後数日から数週でベースライン値に近づいた。

NS-87 のイヌを用いた単回投与毒性試験では 0.198～0.792 mg/kg の銅を、反復投与毒性試験では 0.1～0.3 mg/kg の銅を投与したことになる。単回投与毒性試験において、投与 2 日目の全血中銅濃度を測定したところ、ベースライン値と比較して増加がみられ、最高用量である 0.792 mg/kg 投与群の銅濃度はベースライン値の 3.8～5.8 倍となった。銅濃度は単回・反復いずれの毒性試験においても最終投与後 8～15 日目にはベースライン値に戻った。

2.6.4.8.2 ラットにおける銅の分布及び排泄（試験番号 NC003CT1130FR、資料番号 4.2.2.7-1、評価資料）

銅の分布及び排泄については、雌性ラット（SD、各測定時点 4 例）に NS-87（10 units/kg）を単回静脈内投与した試験において評価した。本試験での銅の投与量は 1.6 mg/kg［平均 295 μg/匹に相当。通常ヒトに投与する量（0.385 mg/kg）の約 3 倍］となる。コントロール群には生理食塩液を投与した。投与 12 日目までの血漿、尿、糞及び各組織（肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺及び脳）における銅濃度を AAS により測定した。

（1） 血漿中濃度及び分布

NS-87 投与翌日には 105.9 μg の銅が血漿中から検出され、投与 6 日目には血漿中銅濃度はコントロール群と同程度となった。組織においては、肝臓で最も高い蓄積が認められ、次いで、脾臓、腎臓、心臓の順であった。一方、肺及び脳における銅濃度は検出限界を下回っていた。肝臓では、投与 3 日目には 68.0 μg の銅が検出され、投与 9 日目にはコントロール群と同程度となった。脾臓においては、投与翌日に 35.6 μg の銅が検出され、投与 12 日後には 7.71 μg まで低下した。投与翌日における血漿及び各組織中の銅の総和は、215.96 μg であったが、投与 12 日目には 61.64 μg に低下した。

（2） 排泄

血漿、組織、尿及び糞中の銅の回収率をマスバランス試験により検討した。食餌から摂取された銅と NS-87 投与により得られた銅の 84～85%が NS-87 投与 1～12 日目において回収された。投与翌日、3 及び 12 日目において、血漿及び組織の総量としてそれぞれ 65%、17%及び 2%が残存しており、尿糞中への総排泄量はそれぞれ 20%、68%及び 83%であった。

2.6.4.9 考察及び結論

NS-87 は AraC と DNR を 5 : 1 のモル比で調製されたリポソーム製剤であり、このモル比は非臨床 *in vitro* 及び *in vivo* 試験で白血病細胞に対して相乗的な抗腫瘍効果を示す理想的なモル比である（2.6.2.2.1 項参照）。よって、この 5 : 1 のモル比を維持したままターゲット組織である骨髄に移行させることで、AraC と DNR の併用療法としての効果を最大化させることが期待できる。

そこで、NS-87 及び非リポソーム製剤である AraC と DNR 投与液（NL）を静脈内投与後の AraC 及び DNR の各種動物における血漿中濃度推移、組織分布、代謝及び排泄を検討し、実験動物における NS-87 の体内動態を明らかにするとともに、リポソーム製剤としての有用性を検討した。な

お、これら試験には薬理試験及び毒性試験で使用した動物種並びに系統を用いた。また、NS-87 製剤に含有されているグルコン酸銅由来の銅についても、血漿中濃度、分布及び排泄を検討した。

NS-87 をマウス、ラット及びイヌに単回静脈内投与したところ、いずれの動物種においても総 AraC 及び総 DNR は 1 相性に消失した。また、血液循環している AraC 及び DNR の 99%以上がリポソームに封入されており、生体内ではリポソームから AraC 及び DNR が非常にゆっくり放出されていることが示された。NS-87 をマウスに単回静脈内投与後、少なくとも 24 時間までは血漿中の AraC 及び DNR は、薬理効果として理想のモル比である 5：1 に近い値で保たれていた。いずれの動物種においても NL 投与後と比較して NS-87 投与後の AraC 及び DNR の CL は小さく、$t_{1/2}$ は長くなり、リポソーム製剤にすることで AraC 及び DNR の血漿中濃度は高く、血中滞留性は向上していた。ラット及びイヌに NS-87 を反復静脈内投与した時、血漿中の AraC 及び DNR とも投与量に応じた増加を示し、顕著な蓄積は認められず、性差もなかった。

薬効評価動物のターゲット組織である骨髄への分布を確認するため、NS-87 及び NL をマウスに単回静脈内投与した。NS-87 投与後の骨髄中の AraC 及び DNR 濃度は NL 投与後よりも高く推移した。AraC 及び DNR の骨髄中濃度の AUC を投与量で除した骨髄中 Dose-Normalized AUC は NS-87 投与時の方が NL 投与時より 2 倍以上大きく、AraC 及び DNR が効率よく骨髄に送達されていることが示された。また、NS-87 単回静脈内投与時の AraC 及び DNR の骨髄中濃度の $t_{1/2}$ は血漿中濃度の $t_{1/2}$ と比較して 2 倍以上長く、AraC 及び DNR いずれも骨髄に長時間滞留することが示唆された。さらに、NS-87 単回静脈内投与後の AraC 及び DNR の骨髄における AraC：DNR のモル比は、投与後 24 時間まで 2：1～6：1 で穏やかに推移し、血漿と同様に理想のモル比（5：1）付近で維持されていた。一方、NL 単回静脈内投与後の AraC 及び DNR の骨髄におけるモル比は投与 4 時間までに急速に変化し、投与 4 時間以降は理想のモル比を維持できないことが示された。

^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-DNR-NS-87 をラットに単回静脈内投与後の血漿及び組織中放射能濃度を比較すると、いずれの投与においても放射能濃度の AUC_{last} は骨髄を含めてほとんどの組織で血漿より低値を示した。一方、^{14}C-AraC-NL 及び ^{14}C-DNR-NL をラットに単回静脈内投与後の血漿及び組織中放射能濃度を比較すると、いずれの投与においても放射能濃度の AUC_{last} はほとんどの組織で血漿より高値を示した。また、^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-DNR-NS-87 投与時の放射能の組織移行性は ^{14}C-AraC-NL 及び ^{14}C-DNR-NL 投与時に比べ著しく遅かった。心臓と血漿中の放射能濃度の AUC 比（心臓/血漿）を比較すると、^{14}C-AraC-NS-87 投与時は ^{14}C-AraC-NL 投与時の約 1/10 倍であり、AraC 由来の心筋障害（心筋症）のリスク低減の可能性が示唆された。また、^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-AraC-NL 投与時の脳と血漿中濃度の AUC 比（脳/血漿）を比較すると、^{14}C-AraC-NS-87 投与時は ^{14}C-AraC-NL 投与時の約 1/30 倍であり、中枢毒性のリスク低減の可能性も示唆された。同様に、^{14}C-DNR-NS-87 と ^{14}C-DNR-NL の心臓と血漿中の放射能濃度の AUC 比（心臓/血漿）を比較すると、^{14}C-DNR-NS-87 投与時は ^{14}C-DNR-NL 投与時の 1/100 倍であり、DNR 由来の心毒性のリスク低減の可能性が示唆された。

AraC 及び DNR の主代謝物は、リポソームの有無に関係なくそれぞれ AraU 及びダウノルビシノールであり、質的な種差はないと考えられた。また、ヒトの主代謝物である AraU 及びダウノルビシノールが NS-87 投与後のラット及びイヌで検出されたことから、代謝経路に種差はなく、こ

れら動物種を用いた NS-87 の毒性試験はヒトにおける安全性を予測する上で適していることが示された。

^{14}C-AraC-NS-87 及び ^{14}C-AraC-NL をラットに単回静脈内投与後の放射能の主排泄経路は尿中排泄、^{14}C-DNR-NS-87 及び ^{14}C-DNR-NL 投与後の放射能の主排泄経路は胆汁排泄を介した糞中排泄であり、リポソームの有無による相違はなかった。海外臨床試験（CLTR0310-206 試験）における NS-87 投与後の尿中排泄率は AraC＋AraU が 70.7%、DNR＋ダウノルビシノールが 9.00%であり（2.7.2.2.2 項参照）、排泄経路は動物とヒトで同じであると考えられた。なお、放射能の尿中排泄速度は ^{14}C-AraC-NS-87 投与時の方が ^{14}C-AraC-NL 投与時より遅く、放射能の胆汁排泄速度は ^{14}C-DNR-NS-87 投与時の方が ^{14}C-DNR-NL 投与時より遅かった。

NS-87 をラット及びイヌに静脈内投与後の NS-87 に含有されている銅の全血中濃度、組織分布及び排泄を検討した。NS-87 を投与した際、血液中の銅濃度は投与後 2～3 週間後にはベースライン値に戻り、組織への銅の蓄積はほとんど認められなかった。NS-87 は AraC 及び DNR を徐々に放出する性質を有していることから、NS-87 に含まれる銅も同様に緩やかに放出されるものと考えられた。

以上、これら試験結果は NS-87 の各種動物における血漿中濃度推移、組織分布、代謝及び排泄を明らかにするとともに、リポソーム製剤としての有用性を示す上で適切であり、十分なものであると考える。また、NS-87 に含まれる銅の吸収、分布及び排泄も明らかにすることができた。

2.6.4.10 図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1. Zhang H, Li Y, Lin TY, Xiao K, Haddad AS, Henderson PT, Jonas BA, et al. Nanomicelle formulation modifies the pharmacokinetic profiles and cardiac toxicity of daunorubicin. Nanomedicine (Lond.) 2014;9:1807-20. ＜資料番号 4.3-10＞.
2. Oosterbaan MJ, Dirks RJ, Vree TB, van der Kleijn E. Pharmacokinetics of anthracyclines in dogs: evidence for structure-related body distribution and reduction to their hydroxy metabolites. Pharm Res. 1984;1:33-8. ＜資料番号 4.3-11＞
3. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993 ;10:1093-5. ＜資料番号 4.3-12＞
4. Serdjebi C, Milano G, Ciccolini J. Role of cytidine deaminase in toxicity and efficacy of nucleosidic analogs. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11:665-72. ＜資料番号 5.4-29＞
5. Bachur NR, Huffman DH. Daunorubicin metabolism: estimation of daunorubicin reductase. Br J Pharmacol. 1971;43:828-33. ＜資料番号 5.4-30＞
6. ダウノマイシン静注用 20mg 添付文書（2021 年 2 月改訂版） ＜資料番号 5.4-31＞

7. Barski OA, Tipparaju SM, Bhatnagar A. The aldo-keto reductase superfamily and its role in drug metabolism and detoxification. Drug Metab Rev. 2008;40:553-624. ＜資料番号 5.4-32＞

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 1
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 12
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 17
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 19
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 27
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 27
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 27
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 28
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 31
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 31
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 31
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 32
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 34
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 34
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 35
2.6.5.17 参考文献 40

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

一覧表

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
分析法 / バリデーション					
総 AraC 及び AraU 濃度測定	LC-MS/MS	NA	[redacted]（アメリカ）	[redacted]05-024	4.2.2.1-1（評価資料）
総 DNR 及びダウノルビシノール濃度測定	LC-MS/MS	NA	[redacted]（アメリカ）	[redacted]05-040	4.2.2.1-2（評価資料）
総 AraC 及び AraU 濃度測定	LC-MS/MS	NA	[redacted]（アメリカ）	[redacted]05-025	4.2.2.1-3（評価資料）
総 DNR 及びダウノルビシノール濃度測定	LC-MS/MS	NA	[redacted]（アメリカ）	[redacted]05-041	4.2.2.1-4（評価資料）
銅濃度測定	ICP-MS	NA	[redacted]（カナダ）	[redacted]003-008	4.2.2.1-5（評価資料）
総 AraC 濃度測定	LC/UV	NA	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	SP-LM-012/ 10ARD003 (Appendix 1)	4.2.2.1-6（評価資料）
総 DNR 濃度測定	LC/FL	NA	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	SP-LM-033/ 10ARD003(Appendix 2)	4.2.2.1-6（評価資料）
リポソーム外 AraC 及び DNR 濃度測定	LC/MS	NA	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	10ARD003	4.2.2.1-6（評価資料）
総 AraC 及び総 DNR 濃度測定	LC/UV LC/FL	NA	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	SR150105(Appendix 6)	4.2.1.1-27（評価資料）
銅濃度測定	AAS	NA	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	10ARD006	4.2.2.1-7（評価資料）

一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
吸収					
NS-87 及び非リポソーム AraC/DNR の単回投与 PK 試験	マウス	IV	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	CT832	4.2.2.2-1（評価資料）
NS-87 の単回投与 PK 試験	マウス	IV	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	SR051206PT	4.2.2.2-2（評価資料）
非リポソーム AraC/DNR の単回投与 PK 試験	マウス	IV	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	SR060111	4.2.2.2-3（評価資料）
NS-87 の単回投与 PK 試験	ラット	IV	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	10ARD002	4.2.2.2-4（評価資料）
NS-87 の単回並びに反復投与 PK 試験	ラット	IV	[redacted]カナダ）	1005-0361	4.2.3.2-1（評価資料）
NS-87 及び非リポソーム AraC/DNR の単回並びに反復投与 PK 試験	イヌ	IV	[redacted]カナダ）	1005-0372	4.2.3.2-2（評価資料）
分布					
NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-DNR を単回投与した後の組織分布（QWBA）	ラット	IV	[redacted]（アメリカ）	13687	4.2.2.3-1（評価資料）
NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-AraC を単回投与した後の組織分布（QWBA）	ラット	IV	[redacted]（アメリカ）	14628	4.2.2.3-2（評価資料）
NS-87 及び非リポソームを単回投与した後の骨髄への分布	マウス	IV	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	CT832	4.2.2.2-1（評価資料）
代謝					
NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-AraC/^{14}C-DNR 単回投与後の血漿、尿、胆汁、糞中代謝物プロファイル	ラット	IV	[redacted]（アメリカ）	13692	4.2.2.4-1（評価資料）

一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
排泄					
NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-AraC を単回投与した後の排泄試験	ラット	IV	[redacted]（アメリカ）	14629	4.2.2.5-1（評価資料）
NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-DNR を単回投与した後の排泄試験	ラット	IV	[redacted]（アメリカ）	13700	4.2.2.5-2（評価資料）
薬物動態学的薬物相互作用：該当試験なし					
その他					
NS-87 単回投与後の全血中の銅濃度	ラット	IV	[redacted]カナダ）	1004-3331	4.2.3.1-1（評価資料）
	イヌ	IV	[redacted]カナダ）	1004-3342	4.2.3.1-3（評価資料）
NS-87 反復投与後の全血中の銅濃度	ラット	IV	[redacted]カナダ）	1005-0361	4.2.3.2-1（評価資料）
	イヌ	IV	[redacted]カナダ）	1005-0372	4.2.3.2-2（評価資料）
NS-87 単回投与後の銅の分布及び排泄	ラット	IV	Celator Pharmaceuticals（カナダ）	NC003CT1130FR	4.2.2.7-1（評価資料）

Celator Pharmaceuticals：現 Jazz Pharmaceuticals、[redacted]：現[redacted]、[redacted]：現[redacted]

AAS=atomic absorption spectroscopy; AraC=cytarabine; AraU=uracil arabinoside; DNR=daunorubicin; ICP-MS=Inductively coupled plasma mass spectrometry; IV=intravenous; LC/FL=liquid chromatography with fluorescence detection; LC/MS=liquid chromatography/mass spectrometry; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; LC/UV=liquid chromatography with ultraviolet detection; NA=not applicable; PK=pharmacokinetics; QWBA=quantitative whole-body autoradiography.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 ラット血漿中薬物濃度測定法

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague Dawley)		Rat (Sprague Dawley)	
Study Number (Location in CTD)	[redacted]05-024 (4.2.2.1-1)		[redacted]05-040 (4.2.2.1-2)	
Analyte:	Total AraC	AraU	Total DNR	Daunorubicinol
Sample:	Plasma (EDTA)		Plasma (EDTA)	
Method:	LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Internal Standard:	Cytarabine-$^{13}C_3$		Idarubicin	
Range of Determination	20.0–2000 ng/mL	100–10000 ng/mL	30.0–1000 ng/mL	10.0–500 ng/mL
Accuracy (%Bias)				
LLOQ (conc)	2.0 (20.0 ng/mL)	7.0 (100 ng/mL)	-9.0 (30.0 ng/mL)	-4.3 (10.0 ng/mL)
Low (conc)	-1.0 (60.0 ng/mL)	1.7 (300 ng/mL)	1.7 (90.0 ng/mL)	2.3 (30.0 ng/mL)
Medium (conc)	0.6 (800 ng/mL)	2.0 (4000 ng/mL)	-3.0 (400 ng/mL)	1.0 (200 ng/mL)
High (conc)	-1.3 (1600 ng/mL)	-2.4 (8000 ng/mL)	-2.3 (800 ng/mL)	6.0 (400 ng/mL)
Precision (%CV)				
LLOQ (conc)	10.3 (20.0 ng/mL)	9.7 (100 ng/mL)	13.5 (30.0 ng/mL)	10.0 (10.0 ng/mL)
Low (conc)	4.9 (60.0 ng/mL)	9.3 (300 ng/mL)	7.9 (90.0 ng/mL)	10.0 (30.0 ng/mL)
Medium (conc)	3.6 (800 ng/mL)	5.0 (4000 ng/mL)	5.8 (400 ng/mL)	8.1 (200 ng/mL)
High (conc)	7.6 (1600 ng/mL)	7.2 (8000 ng/mL)	11.4 (800 ng/mL)	10.4 (400 ng/mL)

AraC=cytarabine; AraU=uracil arabinoside; %CV=percent coefficient of variation; conc=concentration; DNR=daunorubicin; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation.

2.6.5.2.2 イヌ血漿中薬物濃度測定法

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Dog (Beagle)		Dog (Beagle)	
Study Number (Location in CTD)	[redacted]05-025 (4.2.2.1-3)		[redacted]05-041 (4.2.2.1-4)	
Analyte:	Total AraC	AraU	Total DNR	Daunorubicinol
Sample:	Plasma (EDTA)		Plasma (EDTA)	
Method:	LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Internal Standard:	Cytarabine-$^{13}C_3$		Idarubicin	
Range of Determination	20.0–2000 ng/mL	100–10000 ng/mL	30.0–1000 ng/mL	10.0–500 ng/mL
Accuracy (%Bias)				
LLOQ (conc)	-2.5 (20.0 ng/mL)	-1.6 (100 ng/mL)	-2.0 (30.0 ng/mL)	0.0 (10.0 ng/mL)
Low (conc)	-2.3 (60.0 ng/mL)	-6.3 (300 ng/mL)	-2.2 (90.0 ng/mL)	-3.7 (30.0 ng/mL)
Medium (conc)	0.3 (800 ng/mL)	-4.0 (4000 ng/mL)	-0.8 (400 ng/mL)	-0.5 (200 ng/mL)
High (conc)	0.0 (1600 ng/mL)	-4.3 (8000 ng/mL)	-2.0 (800 ng/mL)	-2.0 (400 ng/mL)
Precision (%CV)				
LLOQ (conc)	8.6 (20.0 ng/mL)	6.5 (100 ng/mL)	8.2 (30.0 ng/mL)	11.7 (10.0 ng/mL)
Low (conc)	5.2 (60.0 ng/mL)	3.5 (300 ng/mL)	5.8 (90.0 ng/mL)	8.6 (30.0 ng/mL)
Medium (conc)	4.6 (800 ng/mL)	4.5 (4000 ng/mL)	9.7 (400 ng/mL)	9.9 (200 ng/mL)
High (conc)	3.5 (1600 ng/mL)	2.6 (8000 ng/mL)	6.3 (800 ng/mL)	5.9 (400 ng/mL)

AraC=cytarabine; AraU=uracil arabinoside; %CV=percent coefficient of variation; conc=concentration; DNR=daunorubicin; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation.

2.6.5.2.3 ラット及びイヌ全血中銅濃度測定法

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (non-specific)	Dog (non-specific)
Study Number (Location in CTD)	[redacted]003-008 (4.2.2.1-5)	[redacted]003-008 (4.2.2.1-5)
Analyte:	^{65}Cu	^{65}Cu
Sample:	Whole Blood (Sodium Heparin)	Whole Blood (Sodium Heparin)
Method:	ICP-MS	ICP-MS
Internal Standard:	^{59}Co	^{59}Co
Range of Determination	0.5 – 500 µg/mL	0.5 – 500 µg/mL
Accuracy (%Bias)		
LLOQ (conc)	≤ 20 (0.5 µg/mL)	≤ 20 (0.5 µg/mL)
Low (conc)	10.3 (1.5 µg/mL)	7.9 (1.5 µg/mL)
Medium (conc)	3.2 (200 µg/mL)	1.7 (200 µg/mL)
High (conc)	3.7 (400 µg/mL)	1.9 (400 µg/mL)
Precision (%CV)		
LLOQ (conc)	≤ 20 (0.5 µg/mL)	≤ 20 (0.5 µg/mL)
Low (conc)	2.4 (1.5 µg/mL)	3.1(1.5 µg/mL)
Medium (conc)	1.8 (200 µg/mL)	1.4 (200 µg/mL)
High (conc)	2.4 (400 µg/mL)	2.6 (400 µg/mL)

^{65}Cu= Copper-65; ^{59}Co= Cobalt-59

%CV=percent coefficient of variation; conc=concentration; ICP-MS=Inductively coupled plasma mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation.

2.6.5.2.4 マウス及びラット血漿中薬物濃度測定法

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Mouse/Rat (not specified)	Rat (not specified)
Study Number (Location in CTD)	SP-LM-012 (4.2.2.1-6)	SP-LM-033 (4.2.2.1-6)
Analyte:	Total AraC	Total DNR
Sample:	Plasma	Plasma
Method:	LC/UV	LC/FL
Internal Standard:	NA	NA
Range of Determination	125 – 40000 ng/mL	10 – 100000 ng/mL
Accuracy (%Bias)		
Medium (conc)	±5% (5000 ng/mL)	±5% (2000 ng/mL)
Precision (%CV)		
Medium (conc)	<5% (5000 ng/mL)	<5% (2000 ng/mL)

AraC=cytarabine; %CV=percent coefficient of variation; conc=concentration; DNR=daunorubicin; LC/FL=liquid chromatography with fluorescence detection; LC/UV=liquid chromatography with ultraviolet detection; NA=not applicable.

2.6.5.2.5　ラット血漿中薬物濃度測定法

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)		Rat (Sprague-Dawley)	
Study Number (Location in CTD)	10ARD003 (4.2.2.1-6)		10ARD003 (4.2.2.1-6)	
Analyte:	Unencapsulated AraC	Total AraC	Unencapsulated DNR	Total DNR
Sample:	Plasma		Plasma	
Method:	Ultrafiltrationand LC/MS	LC/UV	Ultrafiltration and LC/MS	LC/FL
Internal Standard:	Gemcitabine		Doxorubicin	
Limit of detection	220 ng/mL	2490 ng/mL	56 ng/mL	5.9 ng/mL
Limit of Quantitation	550 ng/mL	7460 ng/mL	140 ng/mL	11.9 ng/mL
Accuracy (%Bias)				
Low (conc)	+28.7 (255 ng/mL)	+3.5 (43000 ng/mL)	+4.7 (174 ng/mL)	+2.8 (18330 ng/mL)
Medium (conc)	+11.8 (1159 ng/mL)	+1.4 (13390 ng/mL)	+9.0 (570 ng/mL)	+4.0 (57070 ng/mL)
High (conc)	+10.8 (1955 ng/mL)	+2.4 (221800 ng/mL)	+16.7 (1010 ng/mL)	+3.8 (94530 ng/mL)
Precision (%CV)				
Low (conc)	NA	3.5 (43000 ng/mL)	NA	3.6 (18330 ng/mL)
Medium (conc)	0.5-9.5 (500-4700 ng/mL)	0.7 (133900 ng/mL)	3.0-24.2 (50-140 ng/mL)	2.3 (57070 ng/mL)
High (conc)	NA	0.2 (221800 ng/mL)	NA	2.7 (94530 ng/mL)

AraC=cytarabine; %CV=percent coefficient of variation; conc=concentration; DNR=daunorubicin; LC/FL=liquid chromatography with fluorescence detection; LC/MS=liquid chromatography/mass spectrometry; LC/UV=liquid chromatography with ultraviolet detection; NA=not available.

2.6.5.2.6　マウス骨髄中薬物濃度測定法

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Mouse	
Study Number (Location in CTD)	SR150105 (4.2.1.1-27)	
Analyte:	Total AraC	Total DNR
Sample:	Bone Marrow	Bone Marrow
Method:	LC/UV	LC/FL
Internal Standard:	Gemcitabine	Idarubicin
Calibration range	0.125-40.0 µg/mL	0.01-20.0 µg/mL
Accuracy (%Bias)		
Medium (conc)	NA	+1.19 (4.52 µg/mL)
Precision (%CV)		
Medium (conc)	NA	0.80

AraC=cytarabine; %CV=percent coefficient of variation; conc=concentration; DNR=daunorubicin; LC/FL=liquid chromatography with fluorescence detection; LC/UV=liquid chromatography with ultraviolet detection; NA=not available.

2.6.5.2.7　ラット血漿及び組織中銅濃度測定法

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)				
Study Number (Location in CTD)	10ARD006 (4.2.2.1-7)				
Analyte:	Cu				
Sample:	Plasma and Tissues (homogenization and digestion of tissues with nitric acid)				
Method:	AAS				
Internal Standard:	NA				
Range of Determination	5 – 100 ng/mL (concentration reported by AAS) [3]				
	Endogenous		After Cu spike (10 µg)[2]		
Tissue	average µg/g [1]	Precision (%CV) [1]	% spike recovery [1][2]	Accuracy (% bias) [1]	Precision (%CV) [1]
Liver	0.99	0.5	97.5	-2.5	9.3
Kidney	1.44	0.5	97.1	-2.9	1.0
Spleen	0.32	11	100.2	+0.2	7.8
Lung	0.39	3.0	97.6	-2.4	5.0
Brain	0.52	13	93.0	-7.0	3.1
Heart	1.04	3.6	95.4	-4.6	9.6
Feces	5.36	1.4	96.0	-4.0	8.3
Urine	0.16	21	100.4	+0.4	1.6
Plasma	1.06	6.8	99.3	-0.7	0.6

AAS=atomic absorption spectroscopy; %CV=percent coefficient of variation; Cu= Copper; NA=not applicable.
[1] n=3.
[2] Recovery of copper spike (10 µg) after correction for endogenous copper.
[3] Conversion of AAS copper concentration (in ng/mL) to µg/g tissue according to the following equation.

$$\text{total Cu/g sample}\,(\mu g/g) = \frac{[Cu]*(Wt+0.7)*20}{Wt*1000}$$

total Cu = total amount of copper in the homogenate or sample in µg/g
(assumes density of homogenates and samples is 1.0 g/mL)
[Cu] = Cu concentration reported by AAS, in ng/mL
Wt = weight of homogenate, urine or plasma sample, in grams
0.7 = volume of concentrated nitric acid (0.6) and 1 % nitric acid added (0.1), mL
20 = dilution factor (50 µL digestant + 950 µL 1% HNO_3)
1000 = conversion factor from ng to µg

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 マウス単回投与 PK 試験（1）

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Mouse (CD-1 nude) [1]							
Study Number (Location in CTD)	CT832 (4.2.2.2-1)							
Sex; Number	Female, 5-6/group/time point							
Vehicle/Formulation	NS-87 [2]				Non-liposomal AraC and DNR [3]			
Method of Administration	IV bolus				IV bolus			
Dose	12 units/kg(12:5.3 mg/kg AraC: DNR)				600 mg/kg		9 mg/kg	
Sample	Plasma	Bone Marrow	Plasma	Bone Marrow	Plasma	Bone Marrow	Plasma	Bone Marrow
Analyte	Total AraC		Total DNR		Total AraC		Total DNR	
Assay	LC/UV		LC/FL		LC/UV		LC/FL	
PK Parameters (Mean) [4]								
C_{max} (ng/mL)	221230	1348	95698	590	496178	25812	532	1172
t_{max} (hr) [5]	0.25	1.0	0.25	2.0	0.25	0.25	0.25	0.5
AUC_{last} (ng·hr/mL)	2232549	13454	872432	12852	399158	23495	1001	10554
Dose-normalized AUC_{last}	NA	1121	NA	2425	NA	39.2	NA	1173
CL (mL/hr/kg)	5.24	NA	6.00	NA	1503	NA	6869	NA
V_{ss} (mL/kg)	48.1	NA	49.2	NA	592	NA	18253	NA
Terminal $t_{1/2}$ (hr)	6.58	14.5	5.74	21.4	0.35	0.52	1.99	7.51
MRT_{last} (hr)	8.22	7.98	7.73	14.6	0.39	0.50	1.36	8.79
AUC Molar Ratio (AraC/DNR)	5.55	2.27	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pre-injection Molar Ratio (AraC:DNR)	5:1				NA	NA	NA	NA

AraC=cytarabine; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CL=clearance; DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LC/FL=liquid chromatography with fluorescence detection; LC/UV=liquid chromatography with UV detection; MRT_{last}=mean residence time; NA=not applicable; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time of C_{max}; V_{ss}=volume of distribution at steady state.

[1] Mice were dosed via tail vein. Blood samples were collected via cardiac puncture (5-6 animals/time point).

[2] For NS-87, plasma and bone marrow samples were collected at 0.25, 1, 2, 4, 8, 16, 24, and 38 hours postdose.

[3] For non-liposomal formulations, plasma and bone marrow samples were collected at 0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4, 8, 16, and 24 hour postdose.

[4] PK parameters were calculated using composite curves with n=5-6 per time point.

[5] t_{max} reported as median.

2.6.5.3.2 マウス単回投与 PK 試験（2）

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Mouse (NA) [1, 3]		Mouse (BDF-1) [1, 4]			
Study Number (Location in CTD)	SR051206PT (4.2.2.2-2)		SR060111 (4.2.2.2-3)			
Sex; Number	Female, 3/group/ time point					
Vehicle/Formulation	NS-87, Frozen Liquid Formulation		Non-liposomal AraC and DNR			
Method of Administration	IV bolus		IV bolus			
Dose	12 units/kg (12:5.3 mg/kg AraC: DNR)		12.5 mg/kg	5 mg/kg	144 mg/kg	5 mg/kg
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	Total AraC	Total DNR	Total AraC	Total DNR	Total AraC	Total DNR
Assay	LC/UV	LC/FL	LC/UV	LC/FL	LC/UV	LC/FL
PK Parameters (Mean) [2]:						
C_{max} (µmol/mL)	0.872	0.168	0.0483	0.00106	0.653	0.00115
C_{max} (ng/mL)	212151	88444	11743	559	158831	604
AUC_{last} (µmol·hr/mL)	12.18	2.04	0.02	0.0007	0.27	0.0007
AUC_{last} (ng·hr/mL)	2961561	1077843	5387	358	65266	357
MRT_{last} (hr)	8.73	8.03	0.32	0.42	0.26	0.40
CL (mL/hr/kg)	3.12	4.10	1688	7271	2093	5675
V_{ss} (mL/kg)	51.0	52.1	1116	10209	693	12282
AUC Molar Ratio (AraC/DNR)	5.97		28.57		385.7	
Pre-injection Molar Ratio (AraC:DNR)	5:1		5:1		50:1	

AraC=cytarabine; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; CL=clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LC/FL=liquid chromatography with fluorescence detection; LC/UV=liquid chromatography with UV detection; MRT_{last}=mean residence time; PK=pharmacokinetics; V_{ss}=volume of distribution at steady state.

[1] Mice were dosed via tail vein. Blood samples were collected via cardiac puncture (3 animals/time point).

[2] PK parameters were calculated using composite curves with n=3 per time point.

[3] Plasma samples were collected at 1, 2, 4, 8, 16, and 24 hours postdose.

[4] Plasma samples were collected at 5, 15, 30, and 60 minutes postdose.

2.6.5.3.3 ラット単回投与 PK 試験（1）

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)			
Study Number (Location in CTD)	1005-0361 (4.2.3.2-1)			
Sex; Number	Male and Female; 1/sex/group/timepoint			
Vehicle/Formulation	NS-87, Refrigerated Liquid Formulation			
Method of Administration	IV Infusion [1]			
Dose	5 units/kg (5:2.2 mg/kg AraC: DNR)		10 units/kg (10:4.4 mg/kg AraC: DNR)	
Sample	Plasma (EDTA)	Plasma (EDTA)	Plasma (EDTA)	Plasma (EDTA)
Analyte	Total AraC	Total DNR	Total AraC	Total DNR
Assay	LC-MS/MS			
PK Parameters [2]				
t_{max} (hr)	2.00 (M)/0.92(F)	2.00 (M)/0.92 (F)	0.92 (M)/0.92 (F)	0.92 (M)/0.92 (F)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	1598082 (M)/ 1278387 (F)	444989 (M)/ 646256 (F)	3135371 (M)/ 3099705 (F)	1348911 (M)/ 1386307 (F)
Terminal $t_{1/2}$ (hr)	8.45 (M)/5.43 (F)	7.54 (M)/5.39 (F)	10.46 (M)/9.02 (F)	8.14 (M)/8.40 (F)
CL (mL/hr/kg)	3.08 (M)/3.91 (F)	4.90 (M)/3.40 (F)	3.06 (M)/3.15 (F)	3.22 (M)/3.12 (F)
V_{ss} (mL/kg)	33.85 (M)/24.93 (F)	52.72 (M)/22.83 (F)	35.32 (M)/31.53 (F)	29.91 (M)/30.09 (F)
AUC_{last} Molar Ratio (AraC / DNR)	7.79 (M)/4.29 (F)		5.04 (M)/4.85 (F)	
AUC_{inf} Ratio (Metabolite/Parent)	0.0124	0.0018	0.0134	0.0018

AraC=cytarabine; AUC_{inf}=area under the curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; CL=clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; DNR=daunorubicin; F=female; IV=intravenous; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; M=Male; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time of C_{max}; V_{ss}=volume of distribution at steady state.

[1] Rats received NS-87 via 1 hour IV infusion into a femoral vein via a surgically implanted catheter.

[2] Blood samples were collected from the jugular vein at 55 min, 2, 4, 24, and 48 hours post start infusion on Day 1.

2.6.5.3.4 ラット単回投与 PK 試験（2）

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague Dawley) [1, 2]			
Study Number (Location in CTD)	10ARD002 (4.2.2.2-4)			
Sex; Number	Female, 5/time point			
Vehicle/Formulation	NS-87, Frozen Liquid Formulation			
Method of Administration	IV (< 30 seconds)			
Dose	10 units/kg (10:4.4 mg/kg AraC:DNR)			
Sample	Plasma (heparin)	Plasma (heparin)	Plasma (heparin)	Plasma (heparin)
Analyte	Total AraC	Total DNR	Free AraC	Free DNR
Assay	LC/UV	LC/FL	Ultrafiltration and LC/MS	Ultrafiltration and LC/MS
PK Parameters (Mean) [3]:				
C_{max} (ng/mL)	244860	105748	3420	108
AUC_{last} (ng·hr/mL)	3471766	1331267	39841	1854
Terminal $t_{1/2}$ (hr)	12.2	8.98	NA	NA
CL (mL/hr/kg)	2.12	2.79	NA	NA
V_{ss} (mL/kg)	36.4	33.4	NA	NA
MRT_{last} (hr)	8.43	7.39	NA	NA
AUC_{last} Ratio (Free/Total)	NA	NA	0.0115	0.00139

AraC=cytarabine; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; CL=clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LC/FL=liquid chromatography with fluorescence detection; LC/MS=liquid chromatography mass spectrometry; LC/UV=liquid chromatography with UV detection; MRT_{last}=mean residence time; NA=not applicable; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half-life; V_{ss}=volume of distribution at steady state.

[1] Rats were dosed with syringe and needle into a tail vein. Blood samples were collected via cardiac puncture.

[2] PK samples were collected at 1, 2, 4, 16 and 24 hours postdose.

[3] PK parameters were calculated using composite curves with n=5 per time point.

2.6.5.3.5 イヌ単回投与 PK 試験

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Dog (Beagle)							
Study Number (Location in CTD)	1005-0372 (4.2.3.2-2)							
Sex; Number	Male and Female; 3/sex/group/timepoint							
Vehicle/Formulation	NS-87, Refrigerated Liquid Formulation						Non-liposomal AraC and DNR	
Method of Administration	IV infusion (1 hr) [1]						IV infusion (1 hr) [2]	
Dose	1 unit/kg (1:0.44 mg/kg AraC: DNR)		2 units/kg (2:0.88 mg/kg AraC: DNR)		3 units/kg (3:1.32 mg/kg AraC: DNR)		2 mg/kg AraC +0.88 mg/kg DNR	
Sample	Plasma (EDTA)						Plasma (EDTA)	
Analyte	Total AraC	Total DNR	Total AraC	Total DNR	Total AraC	Total DNR	Total AraC	Total DNR
Assay	LC-MS/MS							
PK Parameters (Mean)								
C_{max} (ng/mL)	13600 (M) / 12933 (F)	9017 (M) / 9013 (F)	28100 (M)/ 26500 (F)	17933 (M)/ 20200 (F)	37133 (M)/ 40867 (F)	26667 (M)/ 30000 (F)	1710 (M)/ 2150 (F)	BLQ
t_{max} (hr) [3]	0.92 (M)/ 2.0 (F)	0.92 (M)/ 2.0 (F)	4.0 (M)/ 4.0 (F)	0.92 (M) / 2.0 (F)	4.0 (M)/ 2.0 (F)	2.0 (M)/ 2.0 (F)	0.917 (M)/ 0.917 (F)	BLQ
AUC_{last} (ng·hr/mL)	132589 (M)/ 151259 (F)	72553 (M)/ 79546 (F)	364713 (M)/ 395024 (F)	178378 (M)/ 211504 (F)	531756 (M)/ 698313 (F)	304374 (M)/ 400135 (F)	3018 (M)/ 3557 (F)	BLQ
Terminal $t_{½}$ (hr)	4.00 (M)/ 4.10 (F)	3.30 (M)/ 3.13 (F)	5.89 (M)/ 5.21 (F)	4.21 (M)/ 4.98 (F)	6.15 (M) / 7.32 (F)	4.51 (M)/ 4.64 (F)	0.92 (M)/ 0.79 (F)	BLQ
CL (mL/hr/kg)	7.55 (M)/ 6.56 (F)	6.13 (M)/ 5.50 (F)	5.19 (M)/ 5.32 (F)	4.82 (M)/ 4.17 (F)	4.17 (M)/ 4.33 (F)	3.24 (M)/ 3.51 (F)	619 (M)/ 555 (F)	BLQ
V_{ss} (mL/kg)	53.4 (M)/ 47.5 (F)	32.3 (M)/ 28.9 (F)	47.1 (M)/ 51.7 (F)	31.2 (M)/ 28.4 (F)	47.4 (M)/ 53.7 (F)	257 (M)/ 297 (F)	778 (M)/ 608 (F)	BLQ
AUC_{last} Molar Ratio (AraC/DNR)	4.04		4.21		3.83		NA	
AUC_{inf} Ratio (Metabolite/Parent)	--	--	0.021	0.0054	0.022	0.0034	NA	

AraC=cytarabine; AUC_{inf}=area under the curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; BLQ=below limit of quantification for daunorubicin (30 ng/mL); CL=clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; DNR=daunorubicin; F=Female; IV=intravenous; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; M=Male; NA=not applicable; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half life; t_{max}=time of C_{max}; V_{ss}=volume of distribution at steady state.

[1] Blood samples for PK analysis were collected via direct venipuncture at 0, 0.917, 2, 4, 8, 16, 24, and 48 hours post start infusion.

[2] Dogs received 2 mg/kg of cytarabine via 1 hour IV infusion, followed by a slow IV push injection of 0.88 mg/kg daunorubicin. Blood samples for PK analysis were collected via direct venipuncture at 0, 0.917, 2, 4, 8, 16, 24, and 48 hours post start infusion.

[3] t_{max} reported as median.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ラット反復投与 PK 試験

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)			
Study Number (Location in CTD)	1005-0361 (4.2.3.2-1)			
Sex; Number	Male and Female; 3/sex/group/timepoint			
Vehicle/Formulation	NS-87, Refrigerated Liquid Formulation			
Method of Administration	IV Infusion [1, 2]			
Administration days	1, 3, 5, 22, 24, and 26			
Blood collection timing	Post start day 5 infusion			
Dose	5 units/kg (5:2.2 mg/kg AraC: DNR)		10 units/kg (10:4.4 mg/kg AraC: DNR)	
Sample	Plasma (EDTA)	Plasma (EDTA)	Plasma (EDTA)	Plasma (EDTA)
Analyte	Total AraC	Total DNR	Total AraC	Total DNR
Assay	LC-MS/MS			
PK Parameters (Mean)				
t_{max} (hr) [3]	0.92 (M)/0.92 (F)	2.00 (M)/0.92 (F)	2.00 (M)/2.00 (F)	0.92 (M)/0.92 (F)
AUC_{last} (ng·hr/mL)	1555565 (M)/ 1153976 (F)	1313338 (M)/ 541134 (F)	3963012 (M)/ 3178525 (F)	1569630 (M)/ 1218737 (F)
Terminal $t_{1/2}$ (hr)	10.93 (M)/7.30 (F)	7.91 (M)/6.11 (F)	11.87 (M)/11.73 (F)	9.22 (M)/8.20 (F)
CL (mL/hr/kg)	3.04 (M)/4.29 (F)	1.67 (M)/4.05 (F)	2.39 (M)/2.98 (F)	2.74 (M)/3.56 (F)
V_{ss} (mL/kg)	36.46 (M)/31.39 (F)	26.01 (M)/24.96 (F)	36.34 (M)/42.06 (F)	31.68 (M)/34.82 (F)
AUC_{last} Molar Ratio (AraC/DNR)	2.57 (M)/4.63 (F)		5.48 (M)/5.66 (F)	
AUC_{inf} Ratio (Metabolite/Parent)	0.0161	0.0018	0.0163	0.0045

AraC=cytarabine; AUC_{inf}=area under the curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; CL=clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; DNR=daunorubicin; F=Female; IV=intravenous; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; M=Male; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time of C_{max}; V_{ss}=volume of distribution at steady state.

[1] Rats received NS-87 via 1 hour IV infusion into a femoral vein via a surgically implanted catheter

[2] Blood samples were collected from the jugular vein at 55 min, 2, 4, 24, and 48 hours.

[3] t_{max} reported as median.

2.6.5.4.2 イヌ反復投与 PK 試験

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Dog (Beagle)							
Study Number (Location in CTD)	1005-0372 (4.2.3.2-2)							
Sex; Number	Male and Female; 3/sex/group							
Vehicle/Formulation	NS-87, Refrigerated Liquid Formulation						Non-liposomal AraC and DNR	
Method of Administration	IV infusion [1]						IV infusion [2]	
Administration days	1, 3, 5, 22, 24, and 26							
Blood collection timing	Post start day 5 infusion							
Dose	1 unit/kg (1:0.44 mg/kg AraC: DNR)		2 units/kg (2:0.88 mg/kg AraC: DNR)		3 units/kg (3:1.32 mg/kg AraC: DNR)		2 mg/kg AraC +0.88 mg/kg DNR	
Sample	Plasma (EDTA)						Plasma (EDTA)	
Analyte	Total AraC	Total DNR	Total AraC	Total DNR	Total AraC	Total DNR	Total AraC	Total DNR
Assay	LC-MS/MS							
PK Parameters (Mean)								
C_{max}(ng/mL)	12300 (M) / 12900 (F)	7987 (M) / 8867 (F)	26233 (M)/ 24700 (F)	16367 (M)/ 18 200 (F)	45867 (M) / 39500 (F)	27833 (M)/ 28067 (F)	1730 (M)/ 1780 (F)	BLQ
t_{max} (hr) [3]	0.92 (M) / 2.0 (F)	0.92 (M) / 0.92 (F)	2.0 (M)/ 4.0 (F)	0.92 (M)/ 2.0 (F)	4.0 (M) / 4.0 (F)	2.0 (M) / 0.92 (F)	0.917 (M)/ 0.917 (F)	BLQ
AUC_{last} (ng·hr/mL)	108907 (M) / 121993 (F)	59938 (M) / 66837 (F)	455831 (M)/ 435680 (F)	188908 (M)/ 203138 (F)	911629 (M)/ 902906 (F)	430334 (M)/ 457412 (F)	3022 (M)/ 3093 (F)	BLQ
Terminal $t_{1/2}$ (hr)	3.23 (M) / 2.47 (F)	2.79 (M) / 3.17 (F)	5.91 (M)/ 6.26 (F)	5.06 (M)/ 5.11 (F)	14.7 (M) / 17.3 (F)	7.86 (M) / 8.25 (F)	0.89 (M)/ 0.83 (F)	BLQ
CL (mL/hr/kg)	9.26 (M) 8.27 (F)	7.53 (M) / 6.40 (F)	4.63 (M)/ 5.07 (F)	4.64 (M)/ 4.66 (F)	3.22 (M) / 2.85 (F)	3.25 (M) / 2.83 (F)	634 (M)/ 617 (F)	BLQ
V_{ss} (mL/kg)	53.8 (M)/ 45.9 (F)	34.1 (M) / 29.3 (F)	49.2 (M)/ 51.9 (F)	34.7 (M)/ 32.1 (F)	57.1 (M) / 66.4 (F)	335 (M) / 322 (F)	1085 (M)/ 1020(F)	BLQ
AUC_{last} Molar Ratio (AraC/DNR)	3.95		4.89		4.44		NA	
AUC_{inf} Ratio (Metabolite/Parent)	--	0.0102	0.0228	0.0079	0.025	0.004	NA	

AraC=cytarabine; AUC_{inf}=area under the curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; BLQ=below limit of quantification for daunorubicin (30 ng/mL); CL=clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; DNR=daunorubicin; F=Female; IV=intravenous; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; M=Male; NA=not applicable; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time of C_{max}; V_{ss}=volume of distribution at steady state.

[1] Blood samples for PK analysis were collected via direct venipuncture at 0, 0.917, 2, 4, 8, 16, 24, and 48 hours.

[2] Dogs received 2 mg/kg of cytarabine via 1 hour IV infusion, followed by a slow IV push injection of 0.88 mg/kg daunorubicin. Blood samples for PK analysis were collected via direct venipuncture at 0, 0.917, 2, 4, 8, 16, 24, and 48 hours.

[3] t_{max} reported as median.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 ラットに NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-ダウノルビシンを単回投与した後の組織分布（QWBA）

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

（1） NS-87 として投与

Species (Strain)	Rat (Long-Evans)					
Study Number (Location in CTD)	13687 (4.2.2.3-1)					
Sex; Number	Male, 1/time point (Group 1)					
Vehicle/Formulation	NS-87 (AraC: [^{14}C]DNR) Frozen Liquid Formulation					
Method of Administration / Dose	IV bolus / 15 units/kg (15:6.64 mg/kg AraC:DNR)					
Radionuclide / Specific Activity	^{14}C-DNR / 13.8 µCi/mg					
Sampling Time	1, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 336, 504 hours					
Tissues/Organs	Blood, plasma, carcass for QWBA					
Analyte/Assay	LSC for blood, plasma; Total radioactivity (^{14}C)/QWBA					
PK Parameters:	C_{max} (µg equiv/g)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (µg equiv·hr/g)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg equiv·hr/g)	AUC_{last} tissue/ AUC_{last} plasma
Plasma	160	1.0	13.2	3514	3515	1.00
Blood	71.5	1.0	NC	1571	NC	0.45
Aorta	37.3	8.0	279.7	924	941	0.26
Brain (whole)	1.38	1.0	18.8	40.6	41.8	0.01
Cerebellum	1.56	1.0	18.5	46.0	47.4	0.01
Spinal cord	1.75	1.0	19.9	42.4	44.1	0.01
Eye	1.09	336.0	NC	426	NC	0.12
Lens	0.0489	168.0	NC	16.8	NC	0.00
Uveal tract	7.91	504.0	NC	1659	NC	0.47
Non-pigmented skin	2.92	8.0	NC	239	NC	0.07
Pigmented skin	1.98	8.0	62.4	162	166	0.05
Adrenal cortex	32.3	8.0	NC	1999	NC	0.57
Adrenal gland	32.6	8.0	NC	2251	NC	0.64
Adrenal medulla	44.2	24.0	NC	3717	NC	1.06
Pituitary gland	7.81	24.0	NC	885	NC	0.25
Thyroid gland	14.5	48.0	135.8	1535	1580	0.44

（Continued）

PK Parameters:	C_{max} (μg equiv/g)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (μg equiv·hr/g)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg equiv·hr/g)	AUC_{last} tissue/ AUC_{last} plasma
Brown fat	9.90	4.0	49.6	601	609	0.17
White fat (inguinal)	1.22	24.0	27.3	141	143	0.04
Esophagus wall	18.5	1.0	41.1	304	319	0.09
Large intestine wall	11.9	8.0	45.7	869	874	0.25
Small intestine wall	25.8	24.0	NC	1624	NC	0.46
Stomach wall (glandular)	7.00	24.0	80.0	701	711	0.20
Stomach wall (non-glandular)	7.42	24.0	47.5	496	533	0.14
Lymph node (cervical)	28.2	24.0	60.3	2580	2634	0.73
Spleen	121	24.0	101.6	11533	11684	3.28
Thymus	6.45	96.0	132.4	950	1011	0.27
Kidney	26.8	8.0	137.3	1356	1382	0.39
Kidney cortex	22.0	8.0	177.1	1288	1338	0.37
Kidney medulla	33.5	8.0	99.8	1461	1471	0.42
Liver	28.7	8.0	167.9	1889	1953	0.54
Urinary bladder wall	23.1	1.0	NC	263	NC	0.07
Heart	17.1	8.0	130.8	1100	1115	0.31
Muscle (femoral)	1.74	8.0	35.8	114	118	0.03
Prostate	4.18	1.0	NC	344	NC	0.10
Seminal vesicle	3.30	24.0	NC	203	NC	0.06
Testis	2.76	24.0	NC	637	NC	0.18
Lung	34.5	1.0	113.4	1229	1238	0.35
Trachea	3.39	48.0	1483.2	494	1484	0.14
Harderian gland	5.32	48.0	81.1	502	507	0.14
Intra-orbital lachrymal gland	2.44	24.0	48.5	269	272	0.08
Pancreas	10.9	24.0	NC	815	NC	0.23
Salivary gland	6.03	8.0	55.8	427	432	0.12
Bone (femur)	10.5	48.0	79.4	587	597	0.17
Bone marrow (femur)	43.0	24.0	208.9	3418	3705	0.97

AraC=cytarabine; $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; C_{max}=maximum concentration (plasma, blood, tissues); DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LSC=liquid scintillation counting; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics; QWBA=quantitative whole-body autoradiography; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time of C_{max}

（2） 非リポソームとして投与

Species (Strain)	Rat (Long-Evans)					
Study Number (Location in CTD)	13687 (4.2.2.3-1)					
Sex; Number	Male, 1/time point (Group 2)					
Vehicle/Formulation	Non-liposomal AraC and [^{14}C]DNR					
Method of Administration / Dose	IV / 300 mg/kg AraC, 10 mg/kg [^{14}C]DNR					
Radionuclide / Specific Activity	^{14}C-DNR / 7.99 µCi/mg					
Sampling Time	1, 4, 8, 24, 48, hours					
Tissues/Organs	Blood, plasma, urine, feces, carcass for QWBA					
Analyte/Assay	LSC for blood, plasma; Total radioactivity (^{14}C)/QWBA					
PK Parameters:	C_{max} (µg equiv/g)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (µg equiv·hr/g)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg equiv·hr/g)	AUC_{last} tissue/ AUC_{last} plasma
Plasma	0.738	1.0	16.6	9.74	11.4	1.00
Blood	0.782	1.0	25.1	10.8	14.6	1.11
Aorta	11.0	8.0	18.2	251.0	310	25.77
Brain (whole)	0.479	1.0	NC	9.27	NC	0.95
Cerebellum	0.923	1.0	4.4	4.31	6.18	0.44
Spinal cord	0.865	1.0	NC	6.10	NC	0.63
Eye	2.55	8.0	NC	89.7	NC	9.21
Lens	0.106	8.0	NC	2.27	NC	0.23
Uveal tract	5.49	24.0	NC	203	NC	20.85
Non-pigmented skin	6.85	4.0	16.3	156	181	15.98
Pigmented skin	6.35	1.0	15.6	110	123	11.34
Adrenal cortex	30.1	1.0	NC	885	NC	90.87
Adrenal gland	29.3	1.0	NC	895	NC	91.87
Adrenal medulla	36.4	24.0	NC	999	NC	102.54
Pituitary gland	38.4	8.0	27.7	1177	1734	120.91
Thyroid gland	36.8	4.0	9.2	687	701	70.52
Brown fat	14.7	8.0	NC	376	NC	38.59
White fat (inguinal)	2.43	1.0	20.2	39.7	48.0	4.08
Esophagus wall	8.78	1.0	21.4	202	254	20.70
Large intestine wall	27.1	8.0	11.0	631	666	64.82
Small intestine wall	46.9	4.0	NC	526	NC	54.06
Stomach wall (glandular)	29.1	4.0	25.7	978	1340	100.41

（Continued）

PK Parameters:	C_{max} (μg equiv/g)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (μg equiv·hr/g)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg equiv·hr/g)	AUC_{last} tissue/ AUC_{last} plasma
Stomach wall (non-glandular)	6.61	1.0	14.6	111	127	11.44
Lymph node (cervical)	18.9	1.0	12.7	683	726	70.16
Spleen	48.5	1.0	17.2	1280	1480	131.46
Thymus	12.4	24.0	NC	491	NC	50.39
Kidney	43.4	1.0	15.8	483	538	49.61
Kidney cortex	41.6	1.0	16.2	444	494	45.55
Kidney medulla	50.9	1.0	16.1	559	632	57.41
Liver	20.4	4.0	14.1	267	290	27.43
Urinary bladder wall	13.4	1.0	38.4	172	282	17.62
Heart	19.9	1.0	10.1	285	297	29.30
Muscle (femoral)	9.61	1.0	10.8	173	183	17.80
Prostate	8.77	4.0	20.8	156	190	15.99
Seminal vesicle	12.9	8.0	19.5	297	379	30.45
Testis	1.60	8.0	NC	42.8	NC	4.39
Lung	18.2	1.0	11.6	357	377	36.65
Trachea	8.13	1.0	16.2	217	245	22.29
Harderian gland	20.7	24.0	NC	671	NC	68.90
Intra-orbital lachrymal gland	15.4	8.0	16.3	405	471	41.62
Pancreas	36.9	1.0	25.6	1104	1525	113.35
Salivary gland	32.5	8.0	10.5	750	785	77.03
Bone (femur)	12.2	4.0	21.6	163	200	16.71
Bone marrow (femur)	30.9	8.0	13.3	644	714	66.08

AraC=cytarabine; $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; C_{max}=maximum concentration (plasma, blood, tissues); DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LSC=liquid scintillation counting; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics; QWBA=quantitative whole-body autoradiography; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time of C_{max}

2.6.5.5.2　ラットに NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-シタラビンを単回投与した後の組織分布（QWBA）

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

（1）　NS-87 として投与

Species (Strain)	Rat (Long-Evans)					
Study Number (Location in CTD)	14628 (4.2.2.3-2)					
Sex; Number	Male, 1/time point (Group 1)					
Vehicle/Formulation	NS-87 ([^{14}C]AraC:DNR) Frozen Liquid Formulation					
Method of Administration / Dose	IV / 15 units/kg (15:6.64 mg/kg AraC:DNR)					
Radionuclide / Specific Activity	^{14}C-AraC / 12.4 µCi/mg					
Sampling Time	1, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 336, 504 hours					
Tissues/Organs	Blood, plasma, carcass for QWBA					
Analyte/Assay	LSC for blood, plasma; Total radioactivity (^{14}C)/QWBA					
PK Parameters:	C_{max} (µg equiv/g)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (µg equiv·hr/g)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg equiv·hr/g)	AUC_{last} tissue/ AUC_{last} plasma
Plasma	310	4.0	10.5	8806	8827	1.00
Blood	138	4.0	10.7	3902	3913	0.44
Aorta	92.9	24.0	8.9	2657	2661	0.30
Brain (whole)	2.97	8.0	14.9	78.7	88.6	0.01
Cerebellum	3.73	8.0	14.7	94.2	106	0.01
Spinal cord	2.47	8.0	13.5	65.2	71.6	0.01
Eye	1.39	8.0	19.5	34.3	43.4	0.00
Lens	0.570	8.0	14.7	10.7	12.4	0.00
Uveal tract	3.84	4.0	14.4	135	137	0.02
Non-pigmented skin	3.77	8.0	18.9	139	144	0.02
Pigmented skin	3.65	24.0	12.3	137	138	0.02
Adrenal cortex	45.6	1.0	16.8	2143	2145	0.24
Adrenal gland	48.3	1.0	16.7	2306	2309	0.26
Adrenal medulla	77.7	24.0	16.1	3454	3457	0.39
Pituitary gland	10.7	1.0	25.0	396	399	0.04
Thyroid gland	22.1	4.0	NC	672	NC	0.08
Brown fat	20.7	4.0	11.4	555	557	0.06
White fat (inguinal)	9.18	4.0	24.5	120.9	127	0.01

（Continued）

PK Parameters:	C_{max} (μg equiv/g)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (μg equiv·hr/g)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg equiv·hr/g)	AUC_{last} tissue/ AUC_{last} plasma
Esophagus wall	19.9	8.0	49.1	298	302	0.03
Large intestine wall	8.74	4.0	21.4	369	372	0.04
Small intestine wall	21.8	8.0	19.7	761	764	0.09
Stomach wall (non-glandular)	4.84	1.0	103.8	229	463	0.03
Lymph node (cervical)	7.76	8.0	NC	830	NC	0.09
Spleen	74.2	24.0	38.8	3893	3897	0.44
Thymus	6.24	8.0	73.0	407	417	0.05
Kidney	40.4	1.0	109.2	1346	1355	0.15
Kidney cortex	34.9	1.0	104.2	1271	1279	0.14
Kidney medulla	56.6	1.0	112.5	1420	1430	0.16
Liver	34.4	8.0	20.2	964	965	0.11
Urinary bladder wall	106	1.0	NC	2528	NC	0.29
Heart	30.4	8.0	20.4	1031	1034	0.12
Muscle (femoral)	3.82	4.0	18.0	86.7	102	0.01
Prostate	21.3	1.0	14.2	306	310	0.03
Seminal vesicle	9.86	1.0	11.4	284	285	0.03
Testis	2.46	8.0	23.0	129	137	0.01
Lung	59.1	1.0	142.1	1809	1828	0.21
Trachea	47.7	4.0	NC	368	NC	0.04
Harderian gland	6.37	4.0	18.0	104	107	0.01
Intra-orbital lachrymal gland	2.43	8.0	21.7	93.3	98.2	0.01
Pancreas	12.8	4.0	29.7	310	314	0.04
Salivary gland	9.07	4.0	26.9	274	277	0.03
Bone (femur)	3.81	8.0	13.3	137	138	0.02
Bone marrow (femur)	38.1	24.0	16.2	1808	1810	0.21

AraC=cytarabine; $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; C_{max}=maximum concentration (plasma, blood, tissues); DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LSC=liquid scintillation counting; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics; QWBA=quantitative whole-body autoradiography; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time of C_{max}

（2） 非リポソームとして投与

Species (Strain)	Rat (Long-Evans)					
Study Number (Location in CTD)	14628 (4.2.2.3-2)					
Sex; Number	Male, 1/time point (Group 2)					
Vehicle/Formulation	Non-liposomal [^{14}C]AraC and DNR					
Method of Administration / Dose	IV / 300 mg/kg [^{14}C]AraC, 10 mg/kg DNR					
Radionuclide / Specific Activity	^{14}C-AraC / 0.706 µCi/mg					
Sampling Time	0.5, 1, 4, 8, 24 hours					
Tissues/Organs	Blood, plasma, urine, feces, carcass for QWBA					
Analyte/Assay	LSC for blood, plasma; Total radioactivity (^{14}C)/QWBA					
PK Parameters:	C_{max} (µg equiv/g)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (µg equiv·hr/g)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg equiv·hr/g)	AUC_{last} tissue/ AUC_{last} plasma
Plasma	279	0.5	NC	662	NC	1.00
Blood	244	0.5	4.1	586	589	0.89
Aorta	215	0.5	1.3	545	550	0.82
Brain (whole)	27.9	4.0	NC	183	NC	0.28
Cerebellum	25.0	4.0	NC	169	NC	0.25
Spinal cord	25.8	4.0	NC	154	NC	0.23
Eye	62.5	0.5	4.5	312	318	0.47
Lens	19.1	4.0	5.1	174	181	0.26
Uveal tract	185	0.5	4.6	778	793	1.18
Non-pigmented skin	291	0.5	4.5	720	725	1.09
Pigmented skin	233	0.5	1.7	600	609	0.91
Adrenal cortex	279	0.5	NC	760	NC	1.15
Adrenal gland	270	0.5	NC	748	NC	1.13
Adrenal medulla	276	0.5	NC	773	NC	1.17
Pituitary gland	257	0.5	NC	720	NC	1.09
Thyroid gland	339	0.5	5.1	932	947	1.41
Brown fat	220	0.5	1.2	501	504	0.76
White fat (inguinal)	122	0.5	1.1	290	292	0.44
Esophagus wall	204	1.0	4.0	1259	1273	1.90
Large intestine wall	172	0.5	6.9	941	1003	1.42
Small intestine wall	231	0.5	5.4	790	811	1.19
Stomach wall (non-glandular)	294	0.5	NC	810	NC	1.22

（Continued）

PK Parameters:	C_{max} (μg equiv/g)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (μg equiv·hr/g)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg equiv·hr/g)	AUC_{last} tissue/ AUC_{last} plasma
Lymph node (cervical)	335	0.5	1.3	841	850	1.27
Spleen	359	0.5	4.3	994	1003	1.50
Thymus	403	0.5	5.6	1817	1891	2.74
Kidney	827	0.5	4.3	1863	1873	2.81
Kidney cortex	546	0.5	NC	1426	NC	2.15
Kidney medulla	1262	0.5	3.7	2800	2807	4.23
Liver	301	0.5	NC	757	NC	1.14
Urinary bladder wall	22822	0.5	NC	698296	NC	1054.50
Heart	365	0.5	NC	867	NC	1.31
Muscle (femoral)	313	0.5	1.2	714	719	1.08
Prostate	481	0.5	9.0	1140	1180	1.72
Seminal vesicle	158	0.5	4.8	515	525	0.78
Testis	186	0.5	1.3	607	614	0.92
Lung	335	0.5	1.2	761	767	1.15
Trachea	217	0.5	1.3	666	674	1.01
Harderian gland	211	0.5	NC	569	NC	0.86
Intra-orbital lachrymal gland	146	0.5	NC	518	NC	0.78
Pancreas	301	0.5	NC	819	NC	1.24
Salivary gland	310	0.5	5.1	916	933	1.38
Bone (femur)	106	0.5	1.5	309	316	0.47
Bone marrow (femur)	320	0.5	1.6	917	936	1.39

AraC=cytarabine; $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the curve from time 0 to infinity; AUC_{last}=area under the curve from time 0 to the last measureable concentration; C_{max}=maximum concentration (plasma, blood, tissues); DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LSC=liquid scintillation counting; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics; QWBA=quantitative whole-body autoradiography; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time of C_{max}

2.6.5.5.3　マウスに NS-87 及び非リポソームを単回投与した後の骨髄への分布

薬物動態試験の概要文（2.6.4.4.2 項）参照。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当試験なし。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当試験なし。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当試験なし。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

2.6.5.9.1 NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-シタラビン/^{14}C-ダウノルビシン単回投与後の血漿中代謝物プロファイル

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)		Rat (Sprague-Dawley)						
Study Number (Location in CTD)		Study 13692 (4.2.2.4-1)						
Sex; Number		Male and Female, 1-2				Male, 1-2		
Vehicle/Formulation		NS-87 ([^{14}C]AraC:DNR) or (AraC: [^{14}C]DNR)/Frozen Liquid Formulation				Non-Liposomal [^{14}C]AraC and DNR or AraC and [^{14}C]DNR		
Method of Administration		IV bolus				IV bolus		
Dose		15 units/kg (15:6.6 mg/kg AraC:DNR)				300 mg/kg AraC and 10 mg/kg DNR		
Radionuclide / Specific Activity		[^{14}C]AraC or [^{14}C]DNR				[^{14}C]AraC or [^{14}C]DNR		
Sample		Plasma				Plasma		
Analyte		Total Radioactivity, ^{14}C-AraC, ^{14}C-DNR, and these metabolites						
Assay		Radio-HPLC and LC-MS/MS						
		Window	AUC (ng eq. hr/g)		% Total radioactivity		Window	AUC (ng eq. hr/g)	% Total radioactivity
			Male	Female	Male	Female			
^{14}C-AraC	Total Radioactivity	0-24 hr	4941448	4870401	100	100	0-8 hr	494345	100
	AraC		4782242	4702389	96.8	96.6		427141	86.4
	AraU		43629	29549	0.88	0.61		37959	7.68
^{14}C-DNR	Total Radioactivity	0-72 hr	3320376	3984813	100	100	0-24 hr	7983	100
	DNR		3051305	3643870	91.9	91.4		6220	77.9
	Daunorubicinol		153371	171058	4.62	4.29		NO	NA
	Peak 1	NA	NO	NO	ND	ND		188	2.36
	Peak 2	NA	NO	NO	ND	ND		99.0	1.24

AraC=cytarabine; AraU=1-β-D-arabinofuranosyluracil; DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; NA=not applicable; ND=not determined; NO=not observed; Radio-HPLC=radio-high performance liquid chromatography.

2.6.5.9.2 NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-シタラビン/^{14}C-ダウノルビシン単回投与後の尿、胆汁、糞中代謝物プロファイル

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)			Rat (Sprague-Dawley)				
Study Number (Location in CTD)			Study 13692 (4.2.2.4-1)				
Sex; Number			Male and Female, 1-2			Male, 1-2	
Vehicle/Formulation			NS-87 ([^{14}C]AraC:DNR) or (AraC: [^{14}C]DNR)/Frozen Liquid Formulation			Non-Liposomal [^{14}C]AraC and DNR or AraC and [^{14}C]DNR	
Method of Administration			IV bolus			IV bolus	
Dose			15 units/kg (15:6.6 mg/kg AraC:DNR)			300 mg/kg AraC and 10 mg/kg DNR	
Radionuclide / Specific Activity			[^{14}C]AraC or [^{14}C]DNR			[^{14}C]AraC or [^{14}C]DNR	
Sample			Urine, bile, Feces				
Analyte			^{14}C-AraC, ^{14}C-DNR, and these metabolites				
Assay			Radio-HPLC and LC-MS/MS				
			Window	Radioactivity, % Dose		Window	Radioactivity, % Dose
				Male	Female		
^{14}C-AraC	Urine	Total	0-72 hr	79.6	84.4	NA	ND
		AraC		71.6	75.9		ND
		AraU		4.94	5.71		ND
	Bile	Total	0-48 hr	0.36	0.42	0-8 hr	0.66
		AraC		0.28	0.36		0.64
		AraU		0.05	<0.01		<0.01
	Feces	Total	0-96 hr	0.97	0.58	NA	ND
		AraC		0.12	0.05		ND
		AraU		0.34	0.14		ND

(Continued)

			Window	Radioactivity, % Dose		Window	Radioactivity, % Dose
				Male	Female		
^{14}C-DNR	Urine	Total	0-168 hr	10.1	7.19	0-48 hr	7.99
		DNR		7.31	5.39		6.42
		Daunorubicinol		0.39	0.20		0.11
	Bile	Total	0-72 hr	31.6	41.8	0-72 hr	59.0
		DNR		15.8	27.0		39.6
		Daunorubicinol		0.33	0.41		0.41
		Peak 11 (RT 31.6)		0.94	1.13		1.82
		Peak 13 (RT 33.9)		0.94	1.99		3.17
	Feces	Total	0-168 hr	67.9	73.7	0-48 hr	47.5
		DNR		2.54	2.69		1.63
		Daunorubicinol		3.53	3.98		0.54
		Peak 18 (RT 45.6)		5.96	6.61		NO
		Peak 20 (RT 48.4)		3.87	4.71		NO
		Peak 22 (RT 50.6)		15.7	12.0		NO
		Peak 23 (RT 52.6-52.9)		2.54	2.54		NO
		Peak 24 (RT 56.6)		13.6	14.8		NO
		Peak 13 (RT 35.6)		NO	NO		1.07
		Peak 21 (RT 42.9)		NO	NO		1.11
		Peak 25 (RT 45.9)		NO	NO		3.71
		Peak 28 (RT 48.6)		NO	NO		3.29
		Peak 30 (RT 50.9)		NO	NO		8.72
		Peak 32 (RT 53.1)		NO	NO		2.44
		Peak 37 (RT 56.9)		NO	NO		9.88

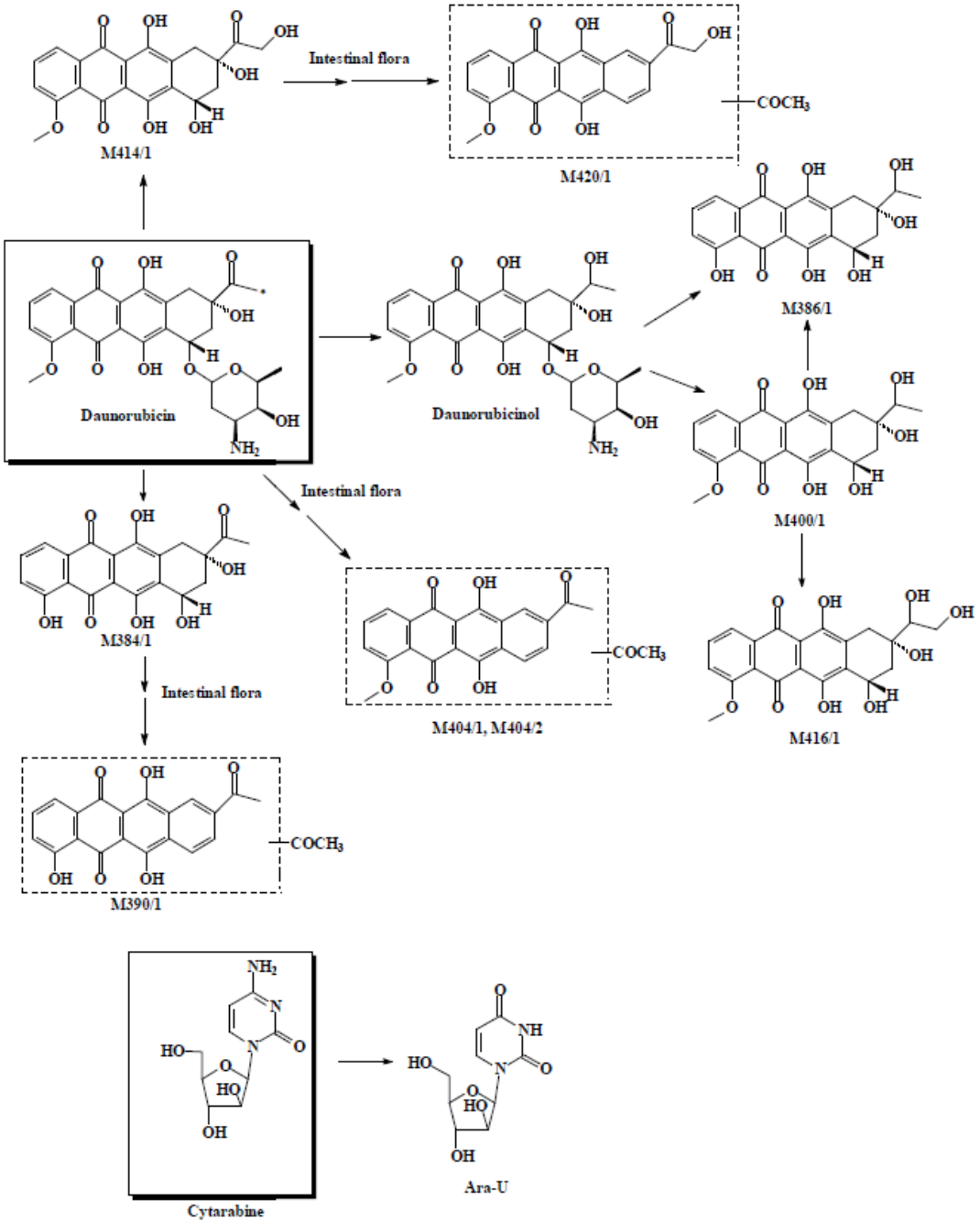
AraC=cytarabine; AraU=1-β-D-arabinofuranosyluracil; DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; NA=not applicable; ND=not determined; NO=not observed; Radio-HPLC=radio-high performance liquid chromatography; RT=Retention time (min).

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当試験なし。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

Study No (Location in CTD):13692 (4.2.2.4-1)



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当試験なし。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 ラットに NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-シタラビンを単回投与した後の排泄試験

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)									
Study Number (Location in CTD)	14629 (4.2.2.5-1)									
Sex; Number	4 Male Bile duct-cannulated[1]					3 Male Bile duct-cannulated				
Vehicle/Formulation	NS-87 ([^{14}C]AraC:DNR) Frozen Liquid Formulation					Non-Liposomal [^{14}C]AraC and DNR				
Method of Administration	IV					IV				
Dose	15 units/kg (15:6.6 mg/kg AraC:DNR)					300 mg/kg AraC and 10 mg/kg DNR				
Radionuclide	[^{14}C]AraC					[^{14}C]AraC				
Specific Activity	9.657 µCi/mg					0.7055 µCi/mg				
Analyte/Assay	Total radioactivity (^{14}C)/LSC					Total radioactivity (^{14}C)/LSC				
	Mean±SD Percent of Radioactive Dose					Mean±SD Percent of Radioactive Dose				
Time Interval (hr):	Bile	Urine	Feces	Rinse	Total	Bile	Urine	Feces	Rinse	Total
0–8	0.12±0.05	10.41±11.91	NA	NA	NA	0.66±0.20	81.55±12.28	NA	NA	NA
0–24	0.17±0.09	46.20±7.92	0.17±0.13	5.11±4.14	NA	0.66±0.20	89.36±12.59	0.56±0.36	3.37±3.83	NA
0–48	0.36±0.10	70.03±8.99	0.59±0.22	8.86±4.34	NA	0.66±0.20	89.85±12.31	0.71±0.39	4.21±4.19	NA
0–72	0.38±0.09	79.62±7.14	0.75±0.19	10.40±5.34	NA	0.66±0.20	90.06±12.13	0.75±0.41	7.21±5.89	NA
0–96	0.38±0.09	82.27±6.30	0.97±0.21	11.05±5.56	94.66±3.56	0.66±0.20	90.18±12.03	0.88±0.51	8.47±6.93	100.19±4.76

AraC=cytarabine; DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LSC=liquid scintillation counter; NA=not applicable.
[1] See Table 7 for females. No remarkable differences between males and females are observed.

2.6.5.13.2 ラットに NS-87 及び非リポソームとして ^{14}C-ダウノルビシンを単回投与した後の排泄試験

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)									
Study Number (Location in CTD)	13700 (4.2.2.5-2)									
Sex; Number	3 Male Bile duct-cannulated[1]					4 Male Bile duct-cannulated				
Vehicle/Formulation	NS-87 (AraC: [^{14}C]DNR) Frozen Liquid Formulation					Non-Liposomal AraC and [^{14}C]DNR				
Method of Administration	IV					IV				
Dose	15 units/kg (15:6.6 mg/kg AraC:DNR)					300 mg/kg AraC and 10 mg/kg DNR				
Radionuclide	[^{14}C]DNR					[^{14}C]DNR				
Specific Activity	7.0662 µCi/mg					4.1821/ 4.1466 µCi/mg				
Analyte/Assay	Total radioactivity (^{14}C)/LSC					Total radioactivity (^{14}C)/LSC				
Time Interval (hr):	Mean±SD Percent of Radioactive Dose					Mean±SD Percent of Radioactive Dose				
	Bile	Urine	Feces	Rinse	Total	Bile	Urine	Feces	Rinse	Total
0–8	2.57±0.34	0.56±0.15	NA	NA	NA	20.05±2.11	11.55±1.50	NA	NA	NA
0–24	10.39±1.44	2.58±0.14	0.46±0.08	0.37±0.22	NA	40.08±2.90	16.25±1.40	2.29±1.50	1.04±0.64	NA
0–48	21.79±2.34	5.10±0.11	1.21±0.49	0.92±0.31	NA	53.03±1.80	18.81±1.38	3.84±1.60	1.24±0.68	NA
0–72	31.57±2.36	6.52±0.09	1.95±0.81	1.22±0.31	NA	59.01±2.00	19.83±1.44	4.52±1.52	1.36±0.65	NA
0–96	39.47±2.07	7.57±0.46	2.61±1.43	1.86±0.63	51.51±1.28	61.57±2.24	20.44±1.51	4.93±1.59	2.09±0.82	89.03±2.05

AraC=cytarabine; DNR=daunorubicin; IV=intravenous; LSC=liquid scintillation counter; NA=not applicable.

[1] See Table 22 for females. No remarkable differences between males and females are observed.

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当試験なし。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当試験なし。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1 ラット単回投与 PK 試験（銅）

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague Dawley)				
Study Number (Location in CTD)	1004-3331 (4.2.3.1-1)				
Sex; Number	5 males and 4-5 females/group				
Vehicle/Formulation	NS-87, Frozen Liquid Formulation				
Method of Administration	IV, infusion				
Dose as Cu (mg/kg)	0	0.5	1	1.5	2
Matrix	Whole blood (Sodium heparin)				
Analyte	Cu				
Assay	ICP-MS				
Blood collection day	15				
	Cu concentration (µg/mL)				
Mean	0.96	1.00	1.11	1.16	1.30
Standard Deviation	0.163	0.152	0.196	0.139	0.159
Maximum	1.21	1.22	1.35	1.38	1.58
Minimum	0.77	0.84	0.87	0.98	1.03

Cu=Copper; ICP-MS=Inductively coupled plasma mass spectrometry; IV=intravenous.

2.6.5.16.2　イヌ単回投与 PK 試験（銅）

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Dog (Beagle)				
Study Number (Location in CTD)	1004-3342 (4.2.3.1-3)				
Sex; Number	Male and Female; 1/sex/group				
Vehicle/Formulation	NS-87, Frozen Liquid Formulation				
Method of Administration	IV, infusion				
Dose as Cu (mg/kg)	0	0.198	0.264	0.396	0.792
Matrix	Whole blood (Sodium heparin)				
Analyte	Cu				
Assay	ICP-MS				
Blood collection day	2 and 15				
	Cu concentration(μg/mL)				
Male pre	0.60	0.64	0.64	0.59	0.64
Male day2	0.57	1.00	0.96	1.93	3.73
Male day 15	0.58	0.64	0.54	0.71	0.67[1]
Female pre	0.69	0.68	0.58	0.77	0.58
Female day2	0.69	0.77	0.94	1.97	2.22
Female day 15	0.67	0.61	0.63	0.66[2]	0.68[2]

Cu=Copper; ICP-MS=Inductively coupled plasma mass spectrometry; IV=intravenous.
[1] Value at day 8
[2] Value at day 10

2.6.5.16.3　ラット反復投与 PK 試験（銅）

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague Dawley)			
Study Number (Location in CTD)	1005-0361 (4.2.3.2-1)			
Sex; Number	Males and Females, 1-12/group/timepoint			
Vehicle/Formulation	NS-87, Frozen Liquid Formulation			
Method of Administration	IV, infusion			
Dose as Cu (mg/kg)	0	0.5	1	1.5
Administration days	1, 3, 5, 22, 24, 26			
Matrix	Whole blood (Sodium heparin)			
Analyte	Cu			
Assay	ICP-MS			
	Cu concentration, Mean ± Standard Deviation (μg/mL)			
Day 3	NA	NA	10.98	NA
Day7-9	NA	2.30	1.46	2.41 ± 0.48
Day10-15	NA	NA	1.84 ± 0.48	2.29 ± 0.95
Day16-25	NA	2.21	2.46	2.02
Day33-34	1.28 ± 0.31	1.64 ± 0.41	2.15 ± 0.63	NA

Cu=Copper; ICP-MS=Inductively coupled plasma mass spectrometry; IV=intravenous; NA=not applicable.

2.6.5.16.4　イヌ反復投与 PK 試験（銅）

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Dog (Beagle)			
Study Number (Location in CTD)	1005-0372 (4.2.3.2-2)			
Sex; Number	Males and Females, 3-5/group/timepoint			
Vehicle/Formulation	NS-87, Frozen Liquid Formulation			
Method of Administration	IV, infusion			
Dose as Cu (mg/kg)	0	0.1	0.2	0.3
Administration days	1, 3, 5, 22, 24, 26			
Matrix	Whole blood (Sodium heparin)			
Analyte	Cu			
Assay	ICP-MS			
	Cu concentration, Mean ± Standard Deviation (μg/mL)			
Male Day7-9	NA	NA	NA	0.75 ± 0.13
Male Day12-13	NA	NA	0.66	NA
Male Day33	0.57 ± 0.03	0.65 ± 0.03	0.59	NA
Female Day7-9	NA	NA	NA	0.83 ± 0.21
Female Day12-13	NA	NA	0.54	NA
Female Day33	0.60 ± 0.04	0.57 ± 0.04	0.53	NA

Cu=Copper; ICP-MS=Inductively coupled plasma mass spectrometry; IV=intravenous; NA=not applicable.

2.6.5.16.5　ラットに NS-87 を単回投与後の銅の分布及び排泄

被験物質：NS-87 (Cytarabine+Daunorubicin)

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)					
Study Number (Location in CTD)	NC003CT1130FR (4.2.2.7-1)					
Sex; Number	24 Female, 4/time point					
Vehicle/Formulation	NS-87					
Method of Administration	IV, infusion					
Dose	10 units/kg　(10:4.4 mg/kg AraC:DNR)(1.6 mg/kg Cu; mean 295 µg total Cu per rat)					
Sampling Time	1, 3, 6, 9, 12 days					
Tissues/Organs	Plasma and Tissues					
Analyte/Assay	Cu/AAS					
Absolute Cu/tissue (µg) [1]						
Day post dose	Liver	Kidney	Spleen	Heart	Plasma	Total
Saline Day 3	30.6	7.77	0.58	3.25	8.23	50.43
NS-87 Day 1	57.8	12.9	35.6	3.76	105.9	215.96
NS-87 Day 3	68.0	11.8	29.9	3.13	11.31	124.14
NS-87 Day 6	38.9	9.4	13.5	3.37	8.71	73.88
NS-87 Day 9	31.6	9.2	10.1	3.32	8.14	62.36
NS-87 Day 12	32.3	10.2	7.71	3.25	8.18	61.64
Cu recovery (%) [2]						
Day post dose	Plasma and tissues		Feces and urine		Total	
NS-87 Day 1	64.56		20.32		84.88	
NS-87 Day 3	16.87		67.58		84.45	
NS-87 Day 6	5.38		78.19		83.57	
NS-87 Day 9	3.18		80.94		84.12	
NS-87 Day 12	2.38		83.04		85.42	

AAS=atomic absorption spectroscopy; AraC=cytarabine; Cu=Copper; DNR=daunorubicin; IV=intravenous.

[1] Below the detection limits in lung and brain.

[2] % of the daily total ingested copper from food and the administered copper from NS-87.

2.6.5.17 参考文献

該当なし。