7.5.3 経口投与

経口投与後 48 時間における血液及び血漿中放射能濃度はそれぞれ 10.0 及び 2.2 ng eq./mL であり，T 及び R_B はそれぞれ 86.0%及び 4.55 であった．

脳脊髄液を除く全ての採取組織において血漿中放射能濃度よりも高い放射能が認められた．最も高い放射能濃度を示した組織は副腎（2366.3 ng eq./g）で，T/P 比は 1075.59 であった．次いで，腸間膜リンパ（2152.7 ng eq./g），肺（1539.5 ng eq./g），肝臓（1312.2 ng eq./g）及び脾臓（1230.7 ng eq./g）で放射能濃度が高く，T/P 比はそれぞれ 978.50，699.77，596.45 及び 559.41 であった．大脳及び小脳では血漿中放射能濃度のそれぞれ 7.77 及び 4.59 倍に相当する 17.1 及び 10.1 ng eq./g の放射能が認められた．脳脊髄液は ND であった．

8. 考察

[^{14}C]P092・マレイン酸塩をラット（Crl:CD(SD)）に 1 mg/kg の用量で単回急速静脈内投与，10 mg/kg の用量で 23 時間持続静脈内投与または 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度推移並びに組織移行性について予備的に検討した．

1 mg/kg 急速静脈内投与において血液中放射能濃度は投与後 5 分から投与後 48 時間まで血漿中放射能濃度の 6～11 倍高い値で推移し，[^{14}C]P092 は血球移行性が高いものと推察された．また，10 mg/kg/23 h 持続静脈内投与においても血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度より 12～16 倍高い値で推移した．一方，1 mg/kg 経口投与における血液中放射能濃度は静脈内投与ほど顕著に高い濃度は示さず，血漿中放射能濃度と同等あるいは 2 倍程度の濃度であった．以上の結果から，経口投与後，[^{14}C]P092・マレイン酸塩は体内に吸収される過程で初回通過効果を受けて，血球移行性の低い代謝物が生成されていることが推察された．

いずれの投与経路においても，投与後 48 時間に脳下垂体，顎下腺，腸間膜リンパ，甲状腺，胸腺，肺，肝臓，副腎，腎臓，脾臓及び膵臓で血漿中放射能濃度の 100 倍以上の放射能が認められ，組織への移行性が高いものと推察された．また，大脳及び小脳に血液中放射能濃度よりも高い放射能が認められていることから，[^{14}C]P092・マレイン酸塩は中枢神経系にも移行することが示唆された．

Table 1 Radiochemical purity of [^{14}C]P092 maleate

Date of measurement	Sample	Detection	Retention time (min)	Radiochemical purity (%)	Recovery from HPLC system (%)
June 2, 2014 (Before use)	P092 maleate	UV[a)]	14.8	--	--
	[^{14}C]P092 maleate	RI[b)]	15.0	95.6	101.3

a) Absorbance (UV 254 nm)

b) Radioactivity

--: Not applicable

Table 2 Radioactivity concentrations of [^{14}C]P092 maleate in dosing formulations

Dosing formulation (Nominal concentration*)	Date of preparation	Date of measurement	Radioactivity concentration			% of nominal concentration
			Individual value (MBq/mL)	Mean ± S.D. (MBq/mL)	C.V. (%)	
Intravenous (bolus) and oral dosing formulation (0.2 mg/0.876 MBq/mL)	June 3, 2014	June 3, 2014 (On the day of preparation)	0.837 0.860 0.861	0.853 ± 0.014	1.6	97.4
		June 3, 2014 (After administration)	0.828 0.826 0.822	0.825 ± 0.003	0.4	94.2
Intravenous (23 h infusion) dosing formulation (0.08 mg/0.350 MBq/mL)	June 3, 2014	June 3, 2014 (On the day of preparation)	0.350 0.340 0.341	0.344 ± 0.006	1.7	98.3
		June 4, 2014 (After administration)	0.343 0.338 0.335	0.339 ± 0.004	1.2	96.9

*: As free form

Table 3 Radiochemical purity of [^{14}C]P092 maleate in dosing formulations

Dosing formulation (Nominal concentration*)	Date of preparation	Date of measurement	Sample	Detection	Retention time (min)	Radiochemical purity (%)	Recovery from HPLC system (%)
Intravenous (bolus) and oral dosing formulation (0.2 mg/0.876 MBq/mL)	June 3, 2014	June 3, 2014 (After administration)	P092 maleate	UV[a)]	14.8	--	--
			[^{14}C]P092 maleate	RI[b)]	15.0	95.7	102.0
Intravenous (23 h infusion) dosing formulation (0.08 mg/0.350 MBq/mL)	June 3, 2014	June 4, 2014 (After administration)	P092 maleate	UV[a)]	14.8	--	--
			[^{14}C]P092 maleate	RI[b)]	15.1	97.1	96.9

*: As free form

a) Absorbance (UV 254 nm)

b) Radioactivity

--: Not applicable

Table 4 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single administration of [^{14}C]P092 maleate to male rats

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)					
	Blood			Plasma		
	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO
	1 mg/kg	10 mg/kg for 23 h	1 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg for 23 h	1 mg/kg
5 min	312.7	897.8	1.8	52.1	56.2	ND
2 h	79.2	554.0	20.4	8.2	44.6	19.0
4 h	57.6	477.4	39.5	7.6	37.4	33.8
8 h	45.3	445.7	26.0	6.0	37.0	20.5
24 h	45.6	376.6	11.1	4.2	30.6	6.2
48 h	38.5	348.2	7.1	3.7	22.8	3.0
C_{max} (ng eq./mL)	--	--	39.5	--	--	33.8
t_{max} (h)	--	--	4.0	--	--	4.0
C_0 (ng eq./mL)	331.1	--	--	56.3	--	--
$t_{1/2}$ (h)[a)]	98.8	99.3	18.7	46.1	62.2	12.9
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	2424	19527	706	268	1500	472
AUC_{0-inf} (ng eq.·h/mL)	7956	69626	896	514	3562	527
CL_{total} (mL/h/kg)	128	145	--	1947	2845	--
CL_{total}/F (mL/h/kg)	--	--	1120	--	--	1969
Vd_{ss} (mL/kg)	17445	19037	--	125155	214311	--
Vd_z/F (mL/kg)	--	--	30263	--	--	36594
MRT_{0-inf} (h)	138.4	132.1	30.3	64.4	77.6	20.6
Fa (%)	--	--	11.3	--	--	102.5

Data are expressed as the mean of two animals.

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 4 h to 48 h.

ND: Not detected

--: Not applicable

Fa = (AUC_{0-inf}, p.o./dose) / (AUC_{0-inf}, i.v., Bolus/dose) × 100

Table 5 Tissue concentrations of radioactivity at 48 h after single administration of [^{14}C]P092 maleate to male rats

Tissue	Radioactivity concentration, ng eq./mL or g (Tissue/plasma ratio)		
	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO
	1 mg/kg	10 mg/kg for 23 h	1 mg/kg
	Animal No. 01101	Animal No. 02211	Animal No. 03321
Blood	39.7 (10.18)	407.9 (19.52)	10.0 (4.55)
Plasma	3.9 (1.00)	20.9 (1.00)	2.2 (1.00)
Cerebrum	72.3 (18.54)	292.1 (13.98)	17.1 (7.77)
Cerebellum	19.3 (4.95)	295.7 (14.15)	10.1 (4.59)
Pituitary	4317.8 (1107.13)	52196.9 (2497.46)	385.4 (175.18)
Submaxillary gland	2855.0 (732.05)	27325.5 (1307.44)	946.2 (430.09)
Mesenteric lymph nodes	5855.8 (1501.49)	69303.2 (3315.94)	2152.7 (978.50)
Thyroid	2951.7 (756.85)	32876.4 (1573.03)	738.3 (335.59)
Thymus	1826.8 (468.41)	14576.6 (697.44)	278.2 (126.45)
Heart	1102.7 (282.74)	13746.9 (657.75)	213.8 (97.18)
Lung	8426.7 (2160.69)	161436.4 (7724.23)	1539.5 (699.77)
Liver	3094.2 (793.38)	37954.5 (1816.00)	1312.2 (596.45)
Adrenal	13870.9 (3556.64)	95579.5 (4573.18)	2366.3 (1075.59)
Kidney	5296.4 (1358.05)	62073.2 (2970.01)	495.0 (225.00)
Spleen	13562.1 (3477.46)	201967.0 (9663.49)	1230.7 (559.41)
Pancreas	2137.0 (547.95)	17592.2 (841.73)	325.9 (148.14)
Testis	62.1 (15.92)	472.4 (22.60)	16.2 (7.36)
Skeletal muscle	518.6 (132.97)	4084.8 (195.44)	139.2 (63.27)
Bone	712.9 (182.79)	1502.5 (71.89)	86.9 (39.50)
White adipose tissue	179.7 (46.08)	2390.7 (114.39)	140.7 (63.95)
Cerebrospinal fluid	ND (NC)	1.6 (0.08)	ND (NC)

ND: Not detected (< 0.7 ng eq./g)

NC: Not calculated

Table 6 The percentage distribution of radioactivity to blood cells and the ratio of the concentrations of radioactivity in blood to that in plasma at 48 h after single administration of [^{14}C]P092 maleate to male rats

Dosing route	Animal No.	Hematocrit value (H_t, %)	Radioactivity concentration (ng eq./mL)		Distribution of radioactivity (T, %) [a]	R_B [b]
			Blood (C_b)	Plasma (C_p)		
IV (Bolus) 1 mg/kg	01101	36.0	39.7	3.9	93.7	10.18
IV (Infusion) 10 mg/kg for 23 h	02211	32.0	407.9	20.9	96.5	19.52
PO 1 mg/kg	03321	36.5	10.0	2.2	86.0	4.55

a) $T (\%) = (1 - C_p/C_b \times (100-H_t) / 100) \times 100$

b) $R_B = C_b/C_p$

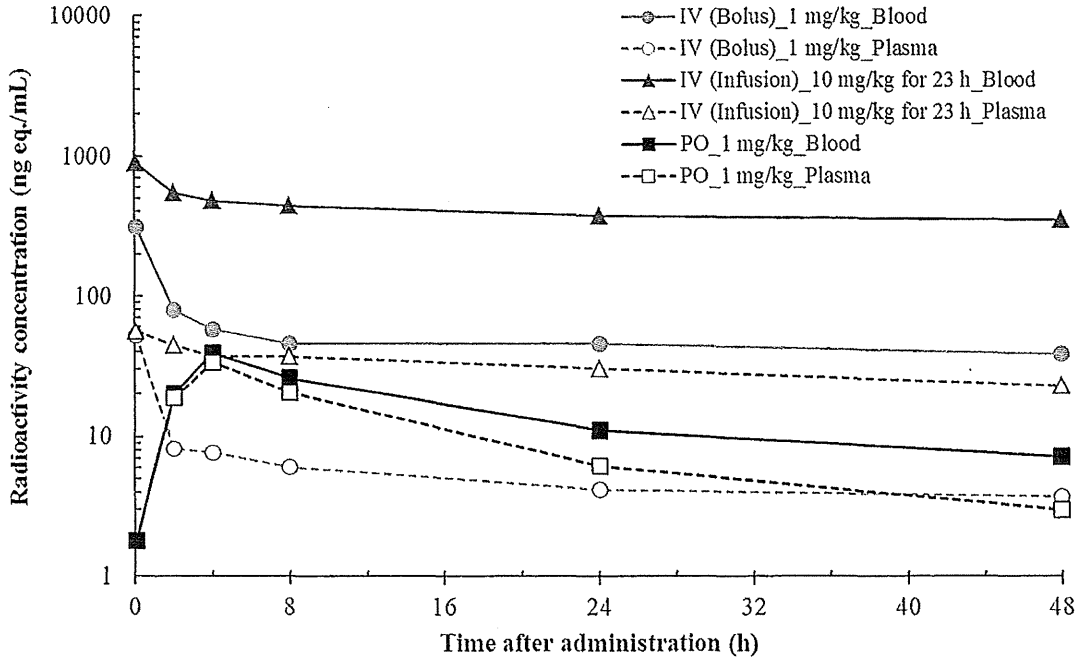


Figure 1 Radioactivity concentrations in blood and plasma after single administration of [^{14}C]P092 maleate to male rats

Each point represents the mean of two animals.

Appendix 1 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single intravenous bolus administration of [^{14}C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)					
	Blood			Plasma		
	Animal No. 01101	Animal No. 01102	Mean	Animal No. 01101	Animal No. 01102	Mean
5 min	325.7	299.6	312.7	58.9	45.2	52.1
2 h	89.9	68.4	79.2	8.4	7.9	8.2
4 h	61.0	54.2	57.6	7.8	7.3	7.6
8 h	45.5	45.0	45.3	5.6	6.4	6.0
24 h	44.9	46.2	45.6	3.8	4.6	4.2
48 h	41.4	35.6	38.5	3.8	3.6	3.7
C_0 (ng eq./mL)	343.6	318.6	331.1	63.9	48.6	56.3
$t_{1/2}$ (h)[a)]	109.5	88.1	98.8	48.0	44.2	46.1
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	2497	2351	2424	263	272	268
AUC_{0-inf} (ng eq.·h/mL)	9035	6876	7956	526	502	514
CL_{total} (mL/h/kg)	111	145	128	1901	1992	1947
Vd_{ss} (mL/kg)	17112	17778	17445	128398	121911	125155
MRT_{0-inf} (h)	154.6	122.2	138.4	67.6	61.2	64.4

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 4 h to 48 h.

Appendix 2 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single intravenous infusion of [^{14}C]P092 maleate to male rats at 10 mg/kg for 23 h

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)					
	Blood			Plasma		
	Animal No. 02211	Animal No. 02212	Mean	Animal No. 02211	Animal No. 02212	Mean
5 min	853.6	942.0	897.8	55.7	56.6	56.2
2 h	582.7	525.2	554.0	48.6	40.6	44.6
4 h	504.3	450.5	477.4	40.1	34.6	37.4
8 h	464.1	427.3	445.7	38.2	35.7	37.0
24 h	377.5	375.6	376.6	35.4	25.8	30.6
48 h	373.8	322.5	348.2	21.5	24.0	22.8
$t_{1/2}$ (h)[a)]	105.3	93.3	99.3	50.0	74.3	62.2
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng eq.·h/mL)	20142	18912	19527	1605	1395	1500
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·h/mL)	76919	62333	69626	3156	3967	3562
CL_{total} (mL/h/kg)	130	160	145	3168	2521	2845
Vd_{ss} (mL/kg)	18441	19633	19037	184928	243694	214311
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	141.8	122.4	132.1	58.4	96.7	77.6

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 4 h to 48 h.

Appendix 3 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single oral administration of [^{14}C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)					
	Blood			Plasma		
	Animal No. 03321	Animal No. 03322	Mean	Animal No. 03321	Animal No. 03322	Mean
5 min	ND	3.5	1.8	ND	ND	ND
2 h	16.7	24.1	20.4	14.5	23.5	19.0
4 h	34.9	44.1	39.5	26.6	41.0	33.8
8 h	23.2	28.8	26.0	18.1	22.8	20.5
24 h	10.7	11.5	11.1	4.5	7.8	6.2
48 h	6.9	7.3	7.1	2.5	3.4	3.0
C_{max} (ng eq./mL)	34.9	44.1	39.5	26.6	41.0	33.8
t_{max} (h)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
$t_{1/2}$ (h)[a)]	19.7	17.6	18.7	12.9	12.8	12.9
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	649	762	706	381	562	472
AUC_{0-inf} (ng eq.·h/mL)	845	947	896	428	625	527
CL_{total}/F (mL/h/kg)	1183	1056	1120	2337	1600	1969
Vd_z/F (mL/kg)	33696	26830	30263	43554	29633	36594
MRT_{0-inf} (h)	32.0	28.5	30.3	20.7	20.5	20.6
Fa (%)	10.6	11.9	11.3	83.3	121.6	102.5

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 4 h to 48 h.

ND: Not detected

Fa = (AUC_{0-inf}, p.o./dose) / (AUC_{0-inf}, i.v., Bolus/dose) × 100

株式会社LSIメディエンス

[^{14}C]P092・マレイン酸塩のラットにおける単回投与後の薬物動態予備試験

P092のラット血液中濃度測定法検討

2014年6月18日

株式会社LSIメディエンス
分析代謝研究部

THE KAITEKI COMPANY
三菱ケミカルホールディングスグループ

[^{14}C]P092・マレイン酸塩のラットにおける単回投与後の薬物動態予備試験（試験番号B140398）

試験項目	投与経路	用量（フリー体換算）	採取時点	評価動物数	動物番号
血液及び血漿中放射能濃度の測定	IV Bolus	1 mg/kg	経時採血	2	01101-01102
	IV Infusion	10 mg /kg/23h	経時採血	2	01211-01212
	PO	1 mg/kg	経時採血	2	01321-01322
組織中放射能濃度の測定	IV Bolus	1 mg/kg	48h	1	01101
	IV Infusion	10 mg /kg/23h	48h	1	01211
	PO	1 mg/kg	48h	1	01321

試験内容

血液及び血漿中放射能濃度の測定

【採血時点】

投与終了後5分，2，4，8，24，48時間（各投与群n=2）

【評価】

血液及び血漿中放射能濃度推移

PK解析

組織中放射能濃度の測定

【採血時点】

投与終了後48時間（各投与群n=1）

【採取試料】

血液，血漿，大脳，小脳，脳脊髄液，脳下垂体，甲状腺，顎下腺，胸腺，心臓，肺，肝臓，腎臓，副腎，脾臓，膵臓，精巣，腸間膜リンパ，白色脂肪，骨格筋，骨

【評価】

組織中放射能濃度，

放射能の血球移行率

血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の比（R_B値）

血液及び血漿中放射能濃度推移

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)					
	Blood			Plasma		
	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO
5 min	312.7	897.8	1.8	52.1	56.2	ND
2 h	79.2	554.0	20.4	8.2	44.6	19.0
4 h	57.6	477.4	39.5	7.6	37.4	33.8
8 h	45.3	445.7	26.0	6.0	37.0	20.5
24 h	45.6	376.6	11.1	4.2	30.6	6.2
48 h	38.5	348.2	7.1	3.7	22.8	3.0
C_{max} (ng eq./mL)	--	--	39.5	--	--	33.8
t_{max} (hr)	--	--	4.0	--	--	4.0
C_0 (ng eq./mL)	331.1	--	--	56.3	--	--
$t_{1/2}$ (hr)[a)]	98.8	99.3	18.7	46.1	62.2	12.9
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng eq.·hr/mL)	2424	19527	706	268	1500	472
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·hr/mL)	7956	69626	896	514	3562	527
Fa (%)	--	--	11.3	--	--	102.5

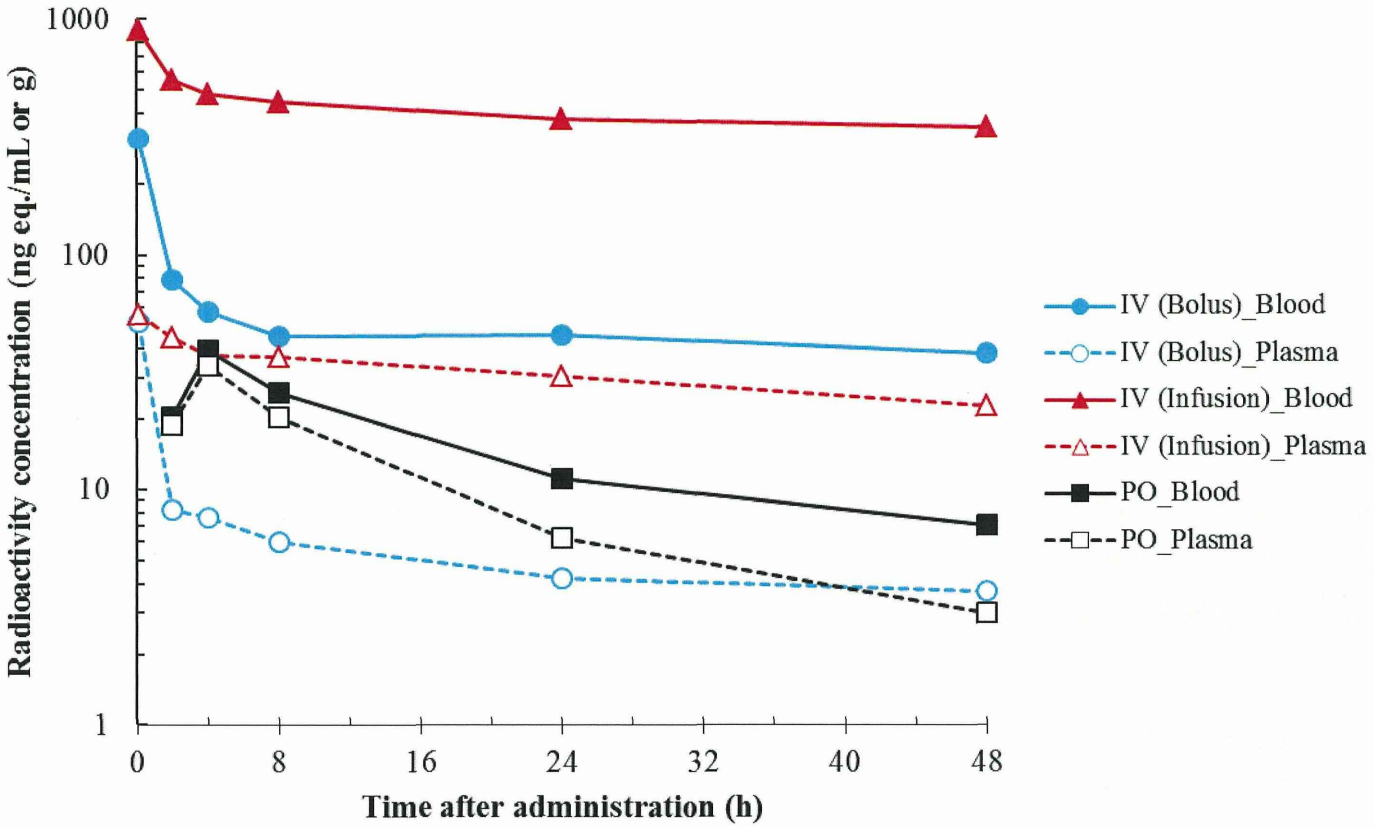
Data are expressed as the mean of two animals.

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 4 hr to 48 hr.

ND: Not detected

--: Not applicable

血液及び血漿中放射能濃度推移



★放射能濃度：血液＞血漿

- [^{14}C]P092が血球成分に移行または吸着しやすいことを示唆.
- 静脈内投与で顕著
- 経口投与時は，初回通過時（消化管又は肝臓）に代謝され，その代謝物は血球に吸着し難いことが推察される.

組織中放射能濃度（投与後48時間）

Tissue	Radioactivity concentration, ng eq./mL or g (Tissue/plasma ratio)		
	IV(bolus)	IV(infusion)	PO
Blood	39.7 (10.18)	407.9 (19.52)	10.0 (4.55)
Plasma	3.9 (1.00)	20.9 (1.00)	2.2 (1.00)
Cerebrum	72.3 (18.54)	292.1 (13.98)	17.1 (7.77)
Cerebellum	19.3 (4.95)	295.7 (14.15)	10.1 (4.59)
Pituitary	4317.8 (1107.13)	52196.9 (2497.46)	385.4 (175.18)
Submaxillary gland	2855.0 (732.05)	27325.5 (1307.44)	946.2 (430.09)
Mesenteric lymph nodes	5855.8 (1501.49)	69303.2 (3315.94)	2152.7 (978.50)
Thyroid	2951.7 (756.85)	32876.4 (1573.03)	738.3 (335.59)
Thymus	1826.8 (468.41)	14576.6 (697.44)	278.2 (126.45)
Heart	1102.7 (282.74)	13746.9 (657.75)	213.8 (97.18)
Lung	8426.7 (2160.69)	161436.4 (7724.23)	1539.5 (699.77)
Liver	3094.2 (793.38)	37954.5 (1816.00)	1312.2 (596.45)
Adrenal	13870.9 (3556.64)	95579.5 (4573.18)	2366.3 (1075.59)
Kidney	5296.4 (1358.05)	62073.2 (2970.01)	495.0 (225.00)
Spleen	13562.1 (3477.46)	201967.0 (9663.49)	1230.7 (559.41)
Pancreas	2137.0 (547.95)	17592.2 (841.73)	325.9 (148.14)
Testis	62.1 (15.92)	472.4 (22.60)	16.2 (7.36)
Skeletal muscle	518.6 (132.97)	4084.8 (195.44)	139.2 (63.27)
Bone	712.9 (182.79)	1502.5 (71.89)	86.9 (39.50)
White adipose tissue	179.7 (46.08)	2390.7 (114.39)	140.7 (63.95)
Cerebrospinal fluid	N.D. (N.C.)	1.6 (0.08)	N.D. (N.C.)

N.D.: Not detected (< 0.5 ng eq./g)

N.C.: Not calculated

脾臓，肺，副腎，リンパ節，で特に高値

脳中放射能濃度：血液中濃度と同レベル

脳脊髄液中放射能濃度：bolus，poでN.D infusionで血漿の8%

血球移行率

Dosing route	Animal No.	Hematocrit value (H_t, %)	Radioactivity concentration (ng eq./mL)		Distribution of radioactivity (T, %) [a]	R_B [b]
			Blood (C_b)	Plasma (C_p)		
IV (Bolus)	01101	36.0	39.7	3.9	93.7	10.18
IV (Infusion)	02211	32.0	407.9	20.9	96.5	19.52
PO	03321	36.5	10.0	2.2	86.0	4.55

a) $T\ (\%) = (1 - C_p/C_b \times (100 - H_t) / 100) \times 100$

b) $R_B = C_b/C_p$

血球移行率，R_B: いずれも高値（特にInfusion）
⇒P092未変化体または代謝物の血球成分への移行，吸着を示唆

P092のラット血液中濃度測定法（試験番号B140395）

血液前処理方法：メタノール除蛋白
定量範囲：5～1000 ng/mL
血液中安定性（20及び800 ng/mL）
　室温24時間：不安定
　冷蔵24時間：安定
　　⇒P092の血液中濃度測定法は確立可能

血液添加直後に血漿分離
＜添加血液＞→＜血漿＞
　20 ng/mL　→　5.68 ng/mL (28%)
　800 ng/mL　→　138 ng/mL (17%)
　　⇒P092の血球成分への移行，吸着を示唆

まとめ

★血液中放射能濃度＞血漿中濃度
★血球移行率，R_B：高値
（血液/血漿中濃度の差：静脈内投与＞経口投与）

↓

[^{14}C]P092の血球成分への高い移行性，吸着性を示唆
その挙動に未変化体と代謝物で差があることを示唆

↓

TKは血液中濃度で評価する必要があると考えられる.