

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

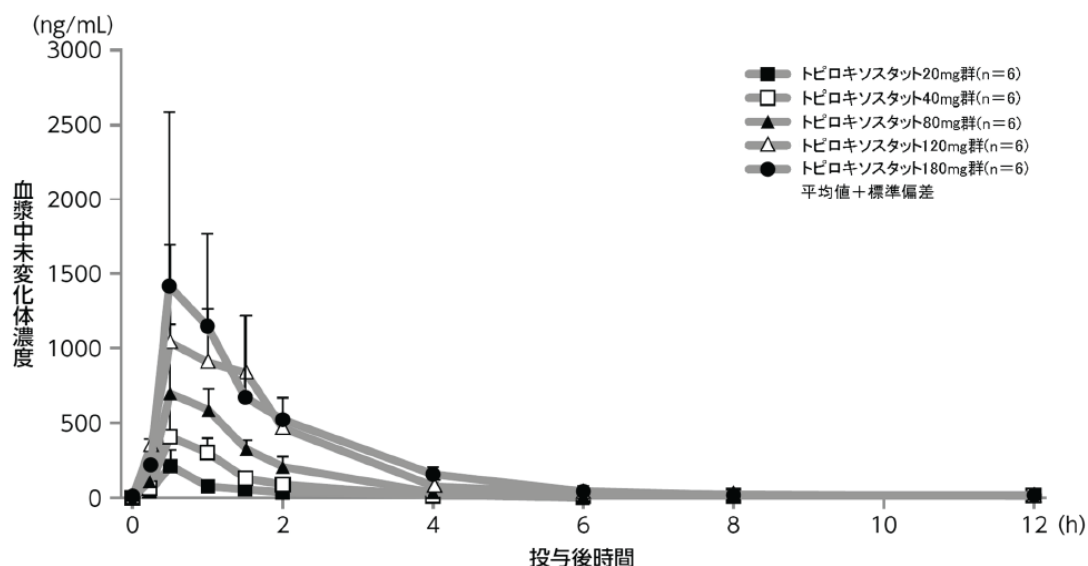
(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人男子）⁸⁾

健康成人男子（30例）を対象にトピロキソスタット20、40、80、120、180mgを絶食下で単回経口投与した。トピロキソスタットは投与後速やかに吸収され、投与後0.67～0.92時間で C_{max} に達し、半減期は4.56～7.49時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量の増加に伴って増加した。



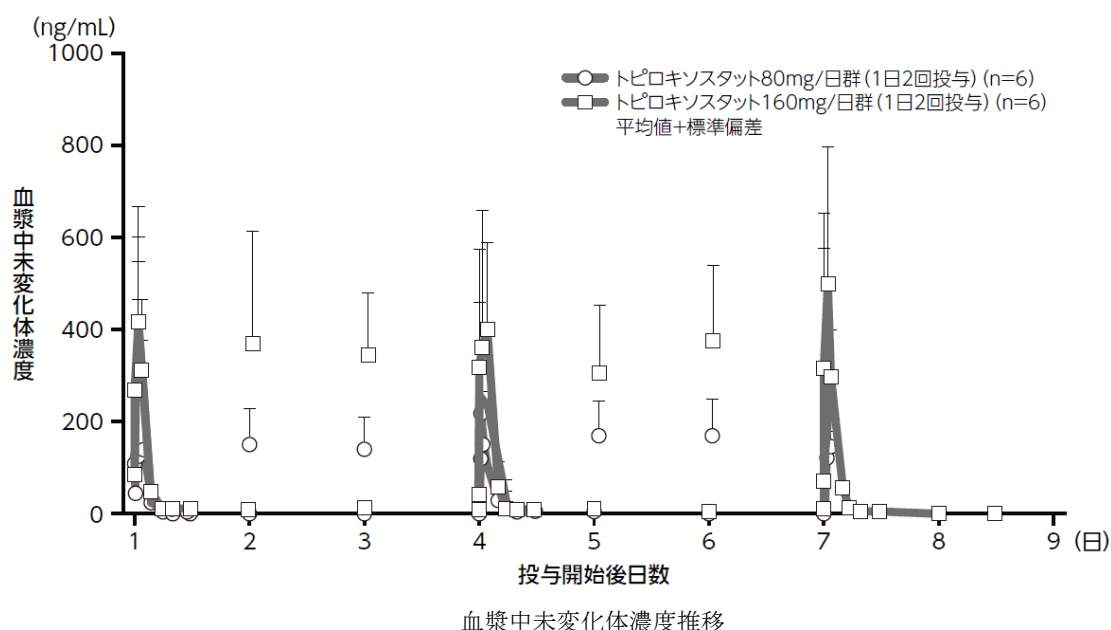
投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
20mg (n=6)	229.9±81.6	0.67±0.41	4.97±1.79	225.4±22.5
40mg (n=6)	469.4±246.8	0.83±0.26	7.49±3.57	580.2±109.4
80mg (n=6)	822.3±390.5	0.75±0.27	5.16±1.01	1206.6±257.5
120mg (n=6)	1318.4±371.2	0.92±0.49	4.56±0.73	2366.7±666.7
180mg (n=6)	1773.5±926.6	0.75±0.42	7.11±5.01	2838.2±891.9

(平均値±標準偏差)

注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80mgを1日2回である。（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

2) 反復投与（健康成人男子）⁹⁾

健康成人男子（12例）にトピロキソスタット1回40mg又は1回80mgを1日2回（朝夕食後）、それぞれ摂食下で7日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与3～4日で定常状態に達した。80及び160mg/日群のAUC_{0-12h}の累積係数はそれぞれ1.087及び1.130であり、蓄積性は認められなかった。



1日 投与量	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	累積係数
80mg (n=6)	1	208.7±79.64	1.17±0.68	4.26±3.54	419.8±94.65	—
	7	172.9±42.21	1.42±0.66	6.22±2.51	443.9±86.81	1.087±0.225
160mg (n=6)	1	552.8±233.3	1.17±0.68	5.89±6.77	1044.4±314.1	—
	7	608.5±306.7	1.00±0.55	7.98±3.26	1137.1±267.2	1.130±0.231

(平均値±標準偏差)

累積係数 [投与7日目のAUC_{0-12h}/投与1日目のAUC_{0-12h}]

3) 高齢者における血漿中濃度^{11, 12)}

非高齢者男性（20歳以上35歳以下の6例）及び高齢者男性（65歳以上の6例）、高齢者女性（65歳以上の6例）にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
高齢者女性 ^{注)} (n=6)	719.0±468.8	0.67±0.26	8.16±4.85	1523.5±423.3
幾何平均の比 (90%信頼区間)	0.6637 (0.3883~1.1343)	—	—	1.1843 (0.9436~1.4863)
高齢者男性 (n=6)	741.1±570.6	0.92±0.58	6.95±0.56	1213.8±431.0
幾何平均の比 (90%信頼区間)	0.6528 (0.3693~1.1537)	—	—	0.9323 (0.7256~1.1978)
非高齢者男性 (n=6)	969.1±320.3	0.58±0.20	7.30±2.55	1264.0±190.7

(平均値±標準偏差)

注) 高齢者男性及び非高齢者男性を対象とした試験とは別の試験

(「Ⅷ. 9. 高齢者への投与」の項参照)

4) 腎機能障害患者における血漿中濃度¹⁰⁾

腎機能軽度低下被験者、腎機能中等度低下被験者及び対象として腎機能正常被験者（各6例）にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは腎機能正常被験者と差は認められなかった（Dunnett比較、有意水準：両側5%）。なお、腎機能軽度低下被験者6例のうち1例は、除外基準に抵触することが判明したことから解析より除外した。

腎機能	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
軽度低下 (n=5)	806.7±452.3	0.90±0.65	6.67±2.26	1372.7±659.3
幾何平均の比 (90%信頼区間)	0.8921 (0.3764~2.1146)	—	—	1.1700 (0.6491~2.1092)
中等度低下 (n=6)	713.2±269.8	1.00±0.55	7.21±2.28	1426.6±622.4
幾何平均の比 (90%信頼区間)	0.9910 (0.6488~1.5135)	—	—	1.2316 (0.7175~2.1139)
正常 (n=6)	740.3±411.1	0.67±0.26	8.44±2.92	1161.5±554.2

(平均値±標準偏差)

正常： $C_{in} \geq 90\text{mL/min/1.73m}^2$ 、軽度低下： $60 \leq C_{in} < 90\text{mL/min/1.73m}^2$
 中等度低下： $30 \leq C_{in} < 60\text{mL/min/1.73m}^2$ (C_{in} ：イヌリンクリアランス)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁷⁾

健康成人男子（11例）にトピロキソスタット60mgを摂食下に単回経口投与したとき、絶食下投与と比較して $T_{\max}$ が約2.6倍遅延し、 $C_{\max}$ は約30%減少したが、 $AUC_{0-\infty}$ は食事の影響を受けなかった。

投与条件	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
摂食下 (n=11)	375.8±145.3	2.32±0.84	6.66±2.96	838.8±223.9
幾何平均の比 (90%信頼区間)	0.704 (0.517~0.960)	—	—	1.040 (0.908~1.192)
絶食下 (n=11)	579.3±284.6	0.89±0.51	10.89±9.75	793.5±139.2

(平均値±標準偏差)

2) 併用薬の影響

① ワルファリンとの薬物相互作用¹³⁾

健康成人男子（12例）に、トピロキソスタット1回80mgを1日2回朝夕食後に11日間反復経口投与し、6日目にワルファリンカリウム5mgを絶食下で単回経口投与した。ワルファリンR体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-14h} の幾何平均の比（併用投与/ワルファリン単独投与）は、それぞれ1.0733及び1.1458であり、ワルファリンR体はトピロキソスタットとの併用投与による $C_{\max}$ への影響はなく、 AUC_{0-14h} の軽微な増加が認められた。ワルファリンS体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-14h} の幾何平均の比は、それぞれ1.1080及び1.4746であり、ワルファリンS体はトピロキソスタットとの併用投与による $C_{\max}$ への影響はなく、 AUC_{0-14h} の増加が認められた。トピロキソスタットの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12h} の幾何平均の比（併用投与/トピロキソスタット単独投与）は、それぞれ1.0764及び1.0097であり、ワルファリンはトピロキソスタットの動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

血漿中トピロキソスタット濃度

投与群		$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng・h/mL)
併用投与時		931.73	1682.90
	幾何平均の比 (90%信頼区間)	1.0764 (0.7533～1.5380)	1.0097 (0.7996～1.2751)
トピロキソスタット単独投与時		865.60	1666.71

(幾何平均、n=12)

血漿中ワルファリン濃度

投与群		$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-144h} (ng・h/mL)
R体	併用投与時	531.65	25356.80
	幾何平均の比 (90%信頼区間)	1.0733 (0.9173～1.2558)	1.1458 (1.0432～1.2585)
	ワルファリン単独投与時	495.34	22129.81
S体	併用投与時	565.23	17687.79
	幾何平均の比 (90%信頼区間)	1.1080 (0.9239～1.3289)	1.4746 (1.3017～1.6705)
	ワルファリン単独投与時	510.13	11995.03

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

(幾何平均、n=12)

②蛋白結合における相互作用²⁸⁾

<参考: *in vitro*>

ヒト血漿を用いてトピロキソスタットと併用の可能性のある代表的な薬剤との血漿蛋白結合率への影響を評価した。その結果、トピロキソスタットはこれらの薬剤の血漿蛋白結合率にほとんど影響を与えなかった。また、トピロキソスタットの血漿蛋白結合率はこれらの薬剤によりほとんど影響を受けなかった。

評価した薬剤 (一般名)

アムロジピンベシル酸塩、ベラパミル塩酸塩、エナラプリル活性代謝物 (エナラプリラート)、バルサルタン、ドキサゾシンメシル酸塩、ベザフィブラート、グリベンクラミド、ベンズブロマロン、プロベネシド、ロキソプロフェンナトリウム及びその活性代謝物 (ロキソプロフェン *trans*-OH 体)、インドメタシン、セレコキシブ、ワルファリン

(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法⁸⁾

健康成人男子にトピロキソスタット (絶食下: 20、40、80、120、180mg、摂食下: 40、80mg) を各 6 例に単回経口投与し、コンパートメントモデルによるモデル解析の検討を行った。トピロキソスタットは2-コンパートメントモデル解析において、良好なフィッティングを示し、 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ の各パラメータはノンコンパートメントモデル解析のそれらの値と比較的良好な一致が見られた。

注)本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80mgを1日2回である。

(「Ⅴ. 2. 用法及び用量」の項参照)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット、イヌ、サル>²⁹⁾

経口投与 (1mg/kg) 及び静脈投与 (1mg/kg) 時のAUCから求めたバイオアベイラビリティは、雄性ラットで69.6%、雌性ラットで66.9%、雄性イヌで59.6%、雄性サルで79.6%であった。

(4) 消失速度定数⁸⁾

健康成人男子 (6 例) にトピロキソスタット 80mg を絶食下で単回経口投与したとき、未変化体の消失速度定数はそれぞれ $0.13829 \pm 0.02495 \text{ h}^{-1}$ (平均値±標準偏差) であった。

(5) クリアランス⁸⁾

健康成人男子 (6 例) にトピロキソスタット 80mg を絶食下で単回経口投与したとき、未変化体の見かけ上の全身クリアランスはそれぞれ $69.525 \pm 18.292 \text{ L/h}$ (平均値±標準偏差) であった。

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率²⁸⁾

<参考：in vitro>

¹⁴C-トピロキソスタットのヒト血漿における蛋白結合率は、97.5～98.8%であった (添加濃度 20、200 及び 2000ng/mL)。また、血清アルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白及び γ -グロブリンにおけるトピロキソスタットの結合率は、それぞれ 92.3～93.2%、12.3～16.8%及び 34.7～40.4%であった (添加濃度 0.1、1 及び 10 $\mu\text{g/mL}$)。

3. 吸収

<参考：外国人データ>¹⁸⁾

健康成人男子 (6例) に¹⁴C-トピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したとき、投与後192時間までの尿中放射能排泄率は76.8%であったことより、トピロキソスタットの吸収率は76.8%以上と推察される。

<参考：動物試験データ ラット>²⁹⁾

雄性ラットの消化管を結紮して作成したループ内に ¹⁴C-トピロキソスタットを 0.6mg/loop の用量で注入した際、注入後 1 時間までの各消化管部位からの吸収率は、胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸で、それぞれ注入量の 23.5、47.5、60.1、45.0 及び 25.0%であった。以上の結果より、トピロキソスタットは主に小腸上部で吸収されるものと考えられた。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物試験データ ラット＞³⁰⁾

ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキソスタットを1mg/kgの用量で経口投与後の大脳中放射能濃度は、血漿中放射能濃度に対して投与後30分、2時間及び6時間では0.02～0.04倍であり、投与後24時間では検出限界未満であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物試験データ ラット＞³¹⁾

妊娠19日目ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキソスタットを1mg/kgの用量で経口投与後30分、6時間及び24時間の胎盤通過性を評価した。ほとんどの組織は投与後最初の測定時点である30分にそれぞれ最高濃度を示したが、胎児消化管（内容物を含む）のみ投与後24時間に最高濃度を示した。胎児中放射能濃度は投与後30分に308.7ng eq./g（母体血漿中放射能濃度の0.25倍）を示した後、投与後6時間にはその42%、24時間には8%にまで減少し、胎児1匹当たりの放射能分布率は、投与後30分では投与量の0.20%、6時間では0.09%、24時間では0.03%であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：動物試験データ ラット＞³²⁾

授乳中（分娩後8～10日）のラットに¹⁴C-トピロキソスタットを1mg/kgの用量で単回経口投与時の乳汁中及び血漿中の放射能濃度を経時的に測定した。乳汁中の放射能は投与後3.3時間に C_{max} 3594.8ng eq./mLを示した後、24時間まで半減期が10.4時間で消失し、 $AUC_{0-\infty}$ は64730ng eq.・h/mLであった。同時に測定した血漿中放射能濃度は、投与後1.0時間に C_{max} 555.6ng eq./mLを示した後、24時間まで半減期が4.71時間で消失し、 $AUC_{0-\infty}$ は4293ng eq.・h/mLであった。以上の結果から、乳汁中からの放射能の消失は血漿に比べやや緩徐ではあるものの、経時的に減少した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：動物試験データ ラット＞³³⁾

雄性ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキソスタットを1mg/kgの用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度は、多くの組織で投与後30分に最高濃度を示した。組織中放射能濃度は、腎臓、副腎、肝臓で高く、その他の多くの臓器・組織は血漿中放射能濃度より低値を示し、特に中枢神経系や眼球では極めて低濃度であった。各組織とも最高濃度に達した後、血漿中放射能濃度の低下に伴い減少し、投与後168時間ではいずれの組織も各組織の最高濃度に対し、1%未満又は検出限界未満となった。

雌性ラットに絶食下で ^{14}C -トピロキシスタットを1mg/kgの用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度は、雄性ラットと近似した濃度推移を示し、また、卵巣及び子宮などの生殖器に高濃度の放射能の移行や滞留は見られなかった。

雄性有色ラットに絶食下で ^{14}C -トピロキシスタットを1mg/kgの用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度は、眼球では白色ラットに比べ放射能濃度が高く、有色ラットの有色皮膚の放射能濃度も同個体の白色皮膚に比べその消失は緩やかであった。

雄性ラットに ^{14}C -トピロキシスタットを0.3mg/kgの用量で1日1回14日間反復経口投与したとき、ほとんどの組織は投与7日目ではほぼ定常状態に達しているものと推測された。14日目投与後の肝臓、骨格筋及び皮膚に高い放射能の移行性が認められた。

<参考：in vitro>²⁸⁾

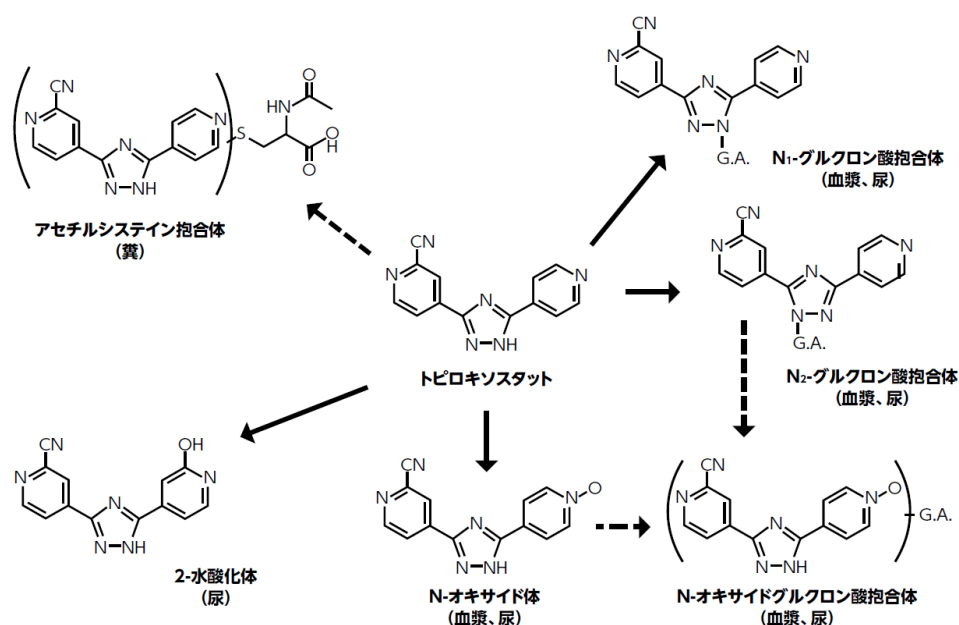
成人男子より絶食下で採取した血液を用いた ^{14}C -トピロキシスタット 20～2000ng/mL の血球移行率は、6.7～12.8%であった。濃度による移行率の差は見られなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考：外国人データ>¹⁸⁾

健康成人男子（6例）に ^{14}C -トピロキシスタット 80mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中には主代謝物として N_1 -グルクロン酸抱合体が認められた。未変化体及び N_1 -グルクロン酸抱合体の $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 1645 及び 2173ng eq. ·h/mL であった。血漿中にはその他の代謝物として、 N -オキサイド体、 N_2 -グルクロン酸抱合体及び未同定の代謝物 1 種類が認められ、 AUC_{0-t} はそれぞれ 4.94、267 及び 186ng eq. ·h/mL であった。



トピロキシスタットのヒトにおける推定代謝経路

<参考：in vitro>³⁴⁾

トピロキシスタットは主にグルクロン酸抱合体に代謝され、その代謝には主に UGT1A9 が関与していた。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

1)肝薬物代謝酵素の阻害作用

<参考: *in vitro*>³⁵⁾

ヒト肝ミクロソームを用いてトピロキシスタット及び N-オキサイド体による主要 CYP 分子種 (CYP1A1/2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の代謝活性に及ぼす影響を検討した。トピロキシスタットの CYP2C8/9、1A1/2、3A4 及び 2C19 に対する K_i 値は 14.8、21.9、41.6 及び $54.9 \mu\text{mol/L}$ であり、トピロキシスタットは CYP2A6、2B6、2D6 及び 2E1 に対して、N-オキサイド体ではすべての分子種に対して IC_{50} 値は $100 \mu\text{mol/L}$ 以上であった。

2)肝薬物代謝酵素の誘導作用

<参考: 動物試験データ ラット>³⁶⁾

雌性ラットにトピロキシスタットを1、3及び10mg/kgの用量で1日1回7日間反復経口投与時の肝薬物代謝酵素に及ぼす影響を検討した。媒体対照群 (0.5%メチルセルロースを1日1回7日間経口投与)、陽性対照群 (フェノバルビタール・ナトリウムを80mg/kgの用量で1日1回3日間反復腹腔内投与) とし、トピロキシスタット投与群はいずれの用量においても媒体対照群と有意な差は見られず、すべての評価項目*で誘導作用を示さなかった。

※評価項目: ミクロソーム蛋白含量、チトクロムP450含量、チトクロムb5含量及び各種酵素活性 (NADPH-チトクロムc還元酵素活性、アニリンp-水酸化活性、7-エトキシクマリンO-脱エチル化活性、アミノピリンN-脱メチル化活性)

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考: 動物試験データ ラット>²⁹⁾

経口投与 (1mg/kg) 及び静脈投与 (1mg/kg) 時の AUC から求めたバイオアベイラビリティは、雄性ラットで 69.6%であった。 ^{14}C -トピロキシスタットを用いた 1mg/kg における見かけの吸収率が 102%であったことより、経口投与後のトピロキシスタットはおよそ 30%程度が初回通過効果を受けていることが示唆された。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

<参考: *in vitro*>²¹⁾

ヒトにおけるトピロキシスタットの主要な代謝物 (N_1 -グルクロン酸抱合体、 N_2 -グルクロン酸抱合体及び N-オキサイド体) について、粗精製ウシミルク XOR に対する阻害活性を検討したところ、トピロキシスタットに比べ N_1 -及び N_2 -グルクロン酸抱合体は 1000 倍以上、N-オキサイド体は約 200 倍弱かった。

トピロキシスタットとその代謝物の XOR 阻害作用

	IC_{50} 値
N_1 -グルクロン酸抱合体	$>100 \mu\text{mol/L}$
N_2 -グルクロン酸抱合体	$>100 \mu\text{mol/L}$
N-オキサイド体	$13 \mu\text{mol/L}$
トピロキシスタット	$0.069 \mu\text{mol/L}$

IC_{50} : 50%阻害濃度

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路¹⁸⁾

尿中、糞中

(2) 排泄率

健康成人男子（30 例）にトピロキソスタット 20、40、80、120、180mg を絶食下で単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの尿中排泄率は、未変化体が投与量の 0.1%未満、グルクロン酸抱合体が 52.3～59.9%、N-オキサイド体が 4.5～5.3%であった⁸⁾。

健康成人男子（12 例）にトピロキソスタット 1 回 40mg 又は 1 回 80mg を 1 日 2 回、それぞれ摂食下で 7 日間反復経口投与したとき、投与期間中の未変化体の尿中排泄率は、未変化体が投与量の 0.1%未満、グルクロン酸抱合体が 50.0～59.5%、N-オキサイド体が 5.0～8.8%であった⁹⁾。

注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして 1 回 80mg を 1 日 2 回である。

(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

<参考：外国人データ>¹⁸⁾

健康成人男子（6 例）に ¹⁴C-トピロキソスタット 80mg を絶食下で単回経口投与したとき、尿糞中放射能排泄率は、投与後 192 時間までに尿中に投与量の 76.8%、糞中に 26.1%であり、呼吸中には排泄されなかった。また、代謝物の尿糞中放射能排泄率は、投与後 48 時間までに尿中でグルクロン酸抱合体が 64.0%、N-オキサイド体が 5.8%、投与後 96 時間までに糞中で未変化体が 1.9%であった。

<参考：動物試験データ ラット>³⁷⁾

胆管カニュレーション処置した雄性ラットに絶食下で ¹⁴C-トピロキソスタットを 1mg/kg の用量で経口投与し、投与後 12 時間までに採取した胆汁の一部を別の胆管カニュレーション処置した雄性ラットの十二指腸内に注入したときの放射能の排泄を検討した。その結果、胆汁中及び尿中には投与後 48 時間までに注入量の 43.1%及び 11.1%の放射能が排泄され、同時に採取した糞中には 40.8%の放射能が排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

<参考：in vitro>³⁸⁾

トピロキソスタットの薬物トランスポーターに対する IC₅₀ 値は、OAT3、OAT1、BCRP 及び OATP1B1 が 1.05、2.85、13.7 及び 41.7 μ mol/L であり、MDR1、OCT2 及び OATP1B3 が 50 μ mol/L 以上であった。

8. 透析等による除去率

該当資料なし