

VII. 薬物動態に関する項目

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

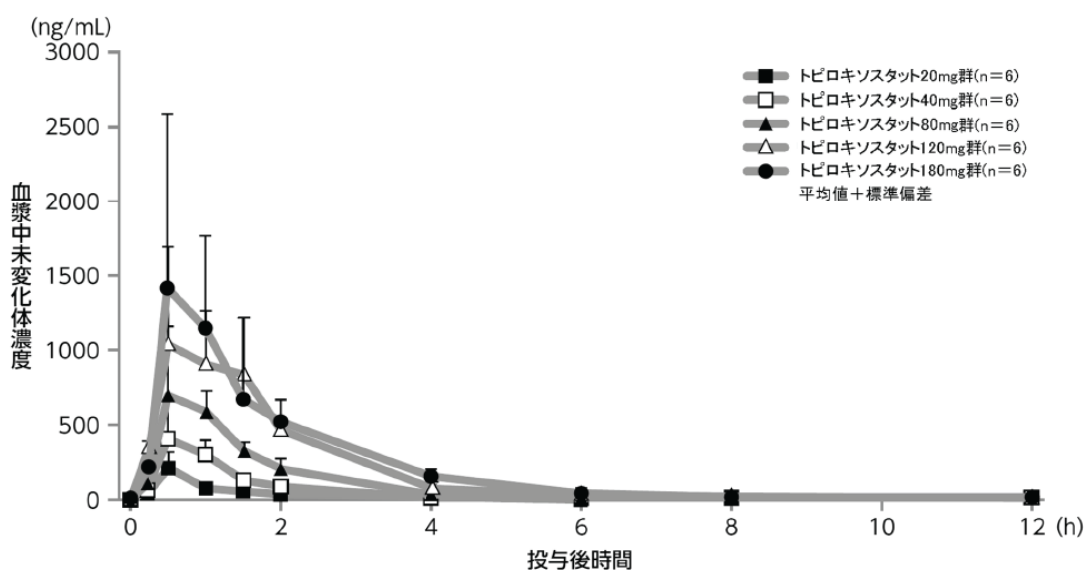
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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）¹¹⁾

健康成人男子（30例）を対象にトピロキシスタット20、40、80、120、180mgを絶食下で単回経口投与した。トピロキシ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。



血漿中未変化体濃度推移

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

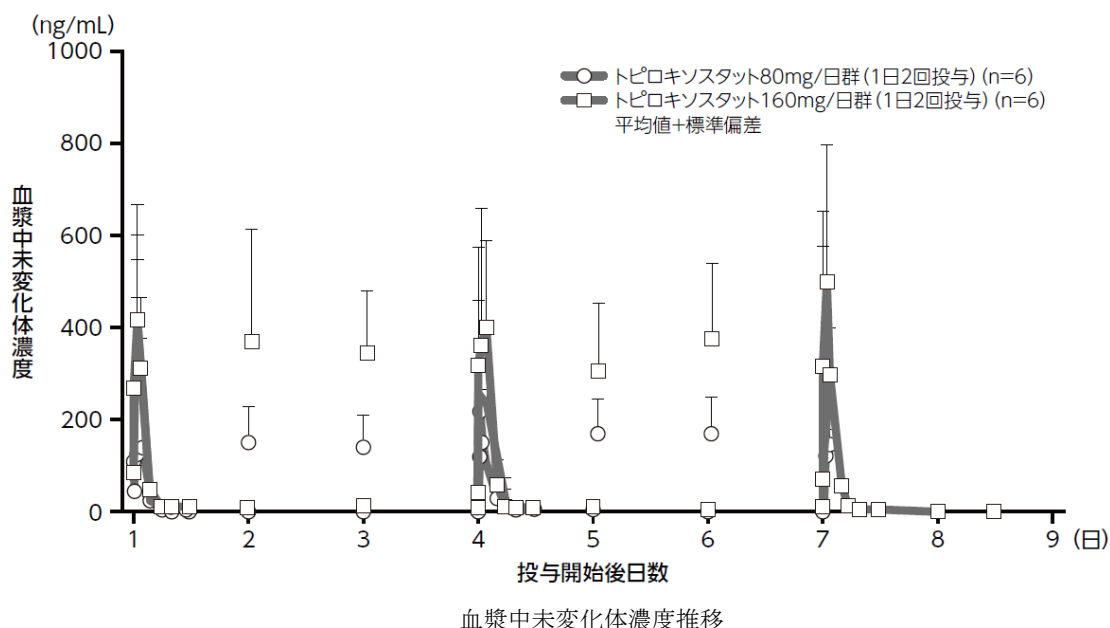
(平均値 ± 標準偏差)

注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキシスタットとして1回80mgを1日2回である。（「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項参照）

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与 (健康成人男子) ¹²⁾

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

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

(平均値±標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 ¹⁰⁾

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-∞}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-∞} (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)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響

① ワルファリンとの薬物相互作用¹⁶⁾

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_{0-144h} 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_{0-144h} 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_{0-144h} 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_{0-144h} 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³²⁾

<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、ベンズプロマロン、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*-0H体）、インドメタシン、セレコキシブ、ワルファリン

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法¹¹⁾

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. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹¹⁾

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 $0.13829 \pm 0.02495 h^{-1}$ （平均値±標準偏差）であった。

(4) クリアランス¹¹⁾

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 $69.525 \pm 18.292 L/h$ （平均値±標準偏差）であった。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<参考：外国人データ>²²⁾

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。

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：動物試験データ ラット>³³⁾

雄性ラットの消化管を結紮して作成したループ内に¹⁴C-トピロキシスタットを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、トピロキシ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。

<参考：動物試験データ ラット、イヌ、サル>³³⁾

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。

5. 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>³⁴⁾

ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキシスタットを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>³⁵⁾

妊娠19日目ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキシスタットを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>³⁶⁾

授乳中(分娩後8~10日)のラットに¹⁴C-トピロキシスタットを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

VII. 薬物動態に関する項目

(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>³⁷⁾

雄性ラットに絶食下で¹⁴C-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、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¹⁴C-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¹⁴C-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¹⁴C-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>³²⁾

成人男子より絶食下で採取した血液を用いた¹⁴C-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。

(6) 血漿蛋白結合率

<参考：in vitro>³²⁾

¹⁴C-トピロキシ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シ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 μ g/mL）。

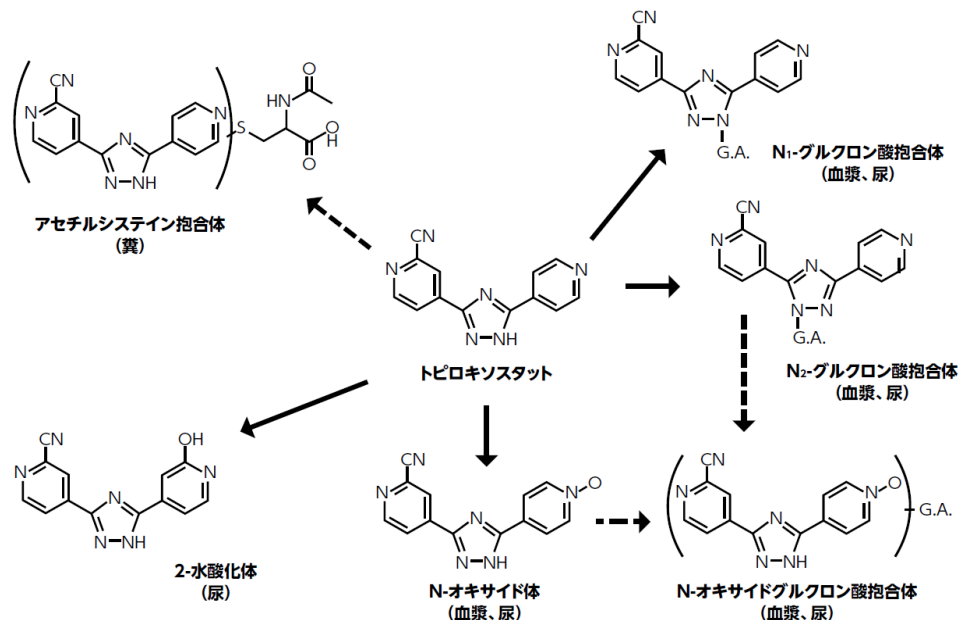
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考：外国人データ>²²⁾

健康成人男子（6例）に¹⁴C-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N₁-グルクロン酸抱合体が認められた。未変化体及びN₁-グルクロン酸抱合体のAUC_{0-∞}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、N₂-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。

VII. 薬物動態に関する項目



トピロキソスタットのヒトにおける推定代謝経路

<参考：in vitro>³⁸⁾

トピロキソ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 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) 肝薬物代謝酵素の阻害作用

<参考：in vitro>³⁹⁾

ヒト肝ミクロソームを用いてトピロキソスタット及び N-オキシド体による主要 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。トピロキソスタットの 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、トピロキソスタットは CYP2A6、2B6、2D6 及び 2E1 に対して、N-オキシ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>⁴⁰⁾

雌性ラットにトピロキソスタットを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、トピロキソ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-エトキシマリノ-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

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：動物試験データ ラット>³³⁾

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。¹⁴C-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活性比、存在比率

<参考：in vitro>²⁵⁾

ヒトにおけるトピロキシスタットの主要な代謝物 (N₁-グルクロン酸抱合体、N₂-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 N₁-及び N₂-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 μmol/L
N ₂ -グルクロン酸抱合体	>100 μmol/L
N-オキサイド体	13 μmol/L
トピロキシスタット	0.069 μmol/L

IC₅₀:50%阻害濃度

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²²⁾

尿中、糞中

(2) 排泄率

健康成人男子 (30 例) にトピロキシスタット 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¹¹⁾。

健康成人男子 (12 例) にトピロキシスタット 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¹²⁾。

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

(「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：外国人データ>²²⁾

健康成人男子（6例）に¹⁴C-トピロキシostat 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>⁴¹⁾

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-トピロキシostat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

8. トランスポーターに関する情報

<参考：in vitro>⁴²⁾

トピロキシostat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 μmol/Lであり、MDR1、OCT2及びOATP1B3が50 μmol/L以上であった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者における血漿中濃度^{14, 15)}

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）にトピロキシostat 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. 6. (8) 高齢者〕の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 腎機能障害患者における血漿中濃度¹³⁾

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）にトピロキシostat 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-∞} (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}≥90mL/min/1.73m²、軽度低下：60≤C_{in}<90mL/min/1.73m²
 中等度低下：30≤C_{in}<60mL/min/1.73m² (C_{in}：イヌリンクリアランス)

1.1. その他

該当資料なし