

18-hydroxylase、C_{20,22}-lyase もそれぞれヒト胎盤アロマトラーゼの 6、9、16 倍の濃度で阻害したことから、選択性は低かったとされている。

以上の結果から、申請者は本薬の作用機序について以下のように考察している。本薬はヒト胎盤アロマトラーゼに対し時間依存的な不活性化作用を示し、かつそれには NADPH が必要であることから本薬は偽基質としてアロマトラーゼに作用することが示唆され、また、乳癌患者乳房脂肪組織由来の線維芽細胞を用いた検討において、本薬前処理後に本薬を除去してもステロイド性アロマトラーゼ阻害剤であり作用が非可逆的なフォルメスタンの場合と同様に阻害作用が発現したことから、本薬は非可逆的にアロマトラーゼに結合し不活性化する非可逆的アロマトラーゼ阻害剤と考えられる。本薬のアロマトラーゼに対する IC₅₀ 値及び Ki 値はそれぞれ 42.5nM (約 12.6ng/mL) 及び 26.0nM (約 7.7ng/mL) であり、乳癌患者に本薬 25mg を投与した場合の C_{max} は IC₅₀ 値及び Ki 値より高い 25.9ng/mL であることから、本薬の効果は臨床使用においても期待できる。非可逆的阻害剤の利点は、新たなアロマトラーゼが合成されるまで阻害効果が持続することが期待されることである。また、閉経後乳癌患者の主なエストロゲン産生源が末梢脂肪組織アロマトラーゼであり、乳癌患者における腫瘍組織中のアロマトラーゼ活性の存在が知られている (Endocr Relat Cancer 6: 149-156, 1999) が、本薬はヒト乳癌組織及び乳房脂肪組織由来の線維芽細胞のアロマトラーゼ活性を阻害したことは、ホルモン依存性閉経後乳癌患者における本薬の臨床的効果を裏付けると考えられる。また、本薬のアロマトラーゼ阻害作用は選択的であり、選択性の高さはレトロゾール及びアナスタゾールと同程度である。

審査センターは、「非可逆的阻害剤の利点は、新たなアロマトラーゼが合成されるまで阻害効果が持続することが期待されることである」との申請者の考察については、非可逆的アロマトラーゼ阻害剤と可逆的アロマトラーゼ阻害剤の持続効果を比較した試験成績がないことから、この利点が臨床効果に反映されているかは不明であると考ええる。

(4) 本薬のホルモン様作用及び抗ホルモン様作用の検討

本薬のエストロゲン様作用及び抗エストロゲン作用は幼若雌ラットを用い子宮重量を指標として検討された。また、アンドロゲン様及び抗アンドロゲン様作用は陰囊切開により去勢した幼若雄ラットを用い前立腺、性腺、及び肛門挙筋 (蛋白質同化の指標) の重量を指標として検討された。さらに、プロゲステロン様作用及び抗プロゲステロン作用が吉草酸エストラジオール (10µg/kg) を皮下投与した幼若白ウサギを用い子宮重量及び子宮内膜の肥厚を指標として、糖質コルチコイド様作用及び抗糖質コルチコイド作用が一晩絶食させた雄ラットを用い肝臓中グリコーゲン量を指標として検討された。その結果、本薬は 100mg/kg/日の経口投与及び 3mg/kg/日以上 of 皮下投与でアンドロゲン様作用 (前立腺重量の増加を促進) を示したが、その他の作用は示さなかった。

(5) ステロイドホルモン受容体に対する本薬の作用の検討

アンドロゲン受容体 (副腎及び精巣を除去したラット前立腺より調製)、エストロゲン受容体 (卵巣を除去したラット子宮より調製)、プロゲステロン受容体 (エストラジオール処理幼若ウサギ子宮より調製)、糖質コルチコイド受容体 (副腎摘除ラットの胸腺より調製) 及び鉱質コルチコイド受容体 (副腎摘除ラットの腎臓より調製) に対する各種薬剤の親和性を ³H 標識リガンド (受容体毎に異なる。) との競合結合により測定し、IC₅₀ 値の標準物質 (受容体毎のリガンド) に対する%で評価した。本薬はステロイド性アロマ

ターゼ阻害剤であるフォルメスタン、MDL18962 及びアタメスタンと同様に各種ステロイドホルモン受容体に対しほとんど結合親和性を示さず、最も親和性の高かったアンドロゲン受容体に対して 0.22%であったことから、本薬はステロイドホルモン受容体に対する結合能をほとんど持たないとされた。

以上から、本薬は、100mg/kg/日までの用量においては、エストロゲン、プロゲステロン及び糖質コルチコイドのいずれのホルモン様作用をも示さず、また、アンドロゲンを含むいずれのホルモンに対しても抗ホルモン作用は示さず、*in vitro* においてもステロイド受容体に対する結合能をほとんど持たないことが示されたとしている。また、ラットにおいてアンドロゲン様作用が発現する経口投与量は 100mg/kg と高く、閉経後ラット乳癌モデルに対する最低有効量（経口投与、1mg/kg）の 100 倍、卵巣アロマターゼ活性に対する ED₅₀ 値（3.7mg/kg）の 27 倍であること、雌性ラットに本薬 125mg/kg を投与した場合（反復投与の第 1 日目）の C_{max} 及び AUC（171.1ng/mL 及び 539.6ng・h/mL）は、日本人健康閉経女性に 200mg を単回投与した場合のそれぞれにほぼ匹敵する（それぞれ 158ng/mL 及び 398ng・h/mL）（へ項参照）ことから、臨床用量 25mg/日において、アンドロゲン様作用が臨床において発現する可能性は低いと考察されている。

（6）本薬の腫瘍細胞に対する直接増殖阻害作用の検討

ヒト結腸癌細胞(LoVo)、ヒト乳癌細胞 (SK-BR-3)、ヒト乳癌細胞(MCF7)及びそのドキシソルビシン耐性株 (MCF7/DX)、マウス白血病細胞(P388)及びそのドキシソルビシン耐性株 (P388/DX) の増殖に及ぼす本薬の作用を MTT 染色又はコールカウンターによる細胞数計測により検討した。その結果、本薬はいずれの腫瘍細胞株に対してもほとんど増殖抑制作用を示さず、最も高い感受性を示した P388 の IC₅₀ 値は 3.03 μg/mL であり、これは閉経後乳癌患者に 25mg を経口投与した時の C_{max} (25.9ng/mL) の 100 倍以上の濃度であることから、直接増殖阻害作用の臨床効果への寄与はないと考察されている。

（7）代謝物の薬理作用

ヒト胎盤ミクロゾーム分画を用い基質のアンドロステジオンがエストロンへ変換された量を指標に 種類の本薬の代謝物についてのアロマターゼ阻害作用が検討され、最も強い活性を示した (FCE25071) の IC₅₀ 値 (69nM) は、本薬 (27nM) より低くフォルメスタン (68nM) と同程度であったとされている。

以下の作用は、FCE25071 以外の代謝物（アロマターゼ阻害作用の IC₅₀ 値 206nM 以上）については、検討されていない。

副腎及び睾丸摘出ラットの前立腺の細胞画分を用い、本薬、FCE25071 及び DHT（ジヒドロテストステロン）のアンドロゲン受容体に対する結合親和性を検討した結果、IC₅₀ 値はそれぞれ 545nM、6.1nM 及び 1.5nM であった。

陰嚢を切開し去勢した幼若雄ラット（21 週齢）を用い、去勢 7 日目から本薬（1、3 及び 10mg/kg/日）又は FCE25071（0.3、1 及び 3mg/kg/日）を 7 日間連日皮下投与し、最終投与 24 時間後に前立腺、性嚢及び肛門挙筋の重量を測定して、アンドロゲン様作用（前立腺重量増加作用）及び蛋白質同化作用（肛門挙筋重量増加）を検討した結果、いずれも 3mg/kg/日以上以上の用量で前立腺重量を増加させ、肛門挙筋の重量を本薬は 10mg/kg/日以上で、FCE25071 は 1mg/kg/日以上で増加させた。陽性対照の TP はそれぞれの指標を 0.1mg/kg/日以上及び 0.3mg/kg/日以上で有意に増加させた。以上から代謝物は本薬と

同程度のアンドロゲン作用と 10 倍の蛋白同化作用を有することが示唆されたとしている。

代謝物 FCE25071 はラット、イヌ及びヒトに共通して認められ、ラットでは本薬の [¹⁴C]ラベル体を経口投与後 4 時間の血漿中の未変化体及び FCE25071 の割合は総放射能のそれぞれ 8.5%及び 2.8%であり (へ項参照)、閉経後の日本人健康女性では FCE25071 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は未変化体の 10%であり (へ項参照)、FCE25071 は皮下投与により本薬 (未変化体) と同程度以上のアンドロゲン作用を発現すること、*in vitro* での成績から FCE25071 は本薬 (未変化体) より約 100 倍の結合親和性を示すことから、本薬の *in vivo* におけるアンドロゲン様作用は、FCE25071 によると考察されている。

2. 一般薬理作用

一般薬理試験として、一般症状及び中枢神経系に及ぼす作用がマウス及びラットを用いて、自律神経系に及ぼす作用がモルモット、ウサギ又はラットの摘出回腸又は子宮を用いて、呼吸・循環系に及ぼす作用がイヌを用いて、消化器系及び水・電解質に及ぼす作用がラット又はマウスを用いて、さらに抗炎症作用がラットを用いて検討された。その結果、ラットの一般症状及び行動において経口投与 12.5mg/kg の用量から影響がみられ (興奮性、反応亢進、屈筋反射増加及び自発運動増加)、経口投与 100mg/kg において、マウス (雄) では軽微な興奮性及び痛覚反応 (tail-pinch response) の上昇及びラットではカラゲニン足蹠浮腫の抑制を示した。本薬の臨床用量(25mg/kg)をヒトに、20mg/kg をラットに、15mg/kg をマウスにそれぞれ経口投与した場合の C_{max}(ng/mL)及び AUC₀₋₂₄ (ng・h/mL) (ただし、マウスについては AUC₀₋₇) は、それぞれ 25.9 及び 89.9、23.8 及び 57.3、20 及び 27 (へ項参照) であることから、ラットにおいて経口投与 12.5mg/kg 以上で認められた事象が臨床において発現する可能性は否定できないが、これらの症状はいずれも一過性 (投与後 90 分で消失) で軽微 (Irwin 変法に基づくスコアで 0.5~1.5、ただし変化無しを 0 とし、兆候の亢進を最大 4 までのスコアで表す) であることから臨床問題となる可能性は低いと考えられると説明された。神経系及び平滑筋に対する作用については、 1×10^{-7} g/mL でモルモット摘出回腸の筋緊張低下がみられた。ラットに 125mg/kg 経口投与時の C_{max} 及び AUC は閉経後健康女性に 200mg を経口投与した場合にほぼ相当し、 1×10^{-7} g/mL (100ng/mL) は乳癌患者に本薬を臨床用量を投与した場合の C_{max} の約 4 倍に相当することから (へ項参照)、通常の臨床治療において発現する可能性は低いと考察されている。

本薬によるマウスにおける痙攣誘発又は増強作用が高用量 (それぞれ経口投与 800mg/kg 及び 400mg/kg 以上) で認められている。その他、特記すべき事項はない。

審査センターは、本薬の効能・効果である「閉経後乳癌 (ホルモン既治療例)」における薬効を裏付ける試験が提示されていないことについて説明を求めた。申請者は、閉経後乳癌に対するホルモン療法として現在は主にタモキシフェン(TAM)が第一選択薬であることから、ホルモン既治療例のほとんどは TAM 耐性と位置付けられることから、乳癌の TAM 耐性株を用いて本薬の有効性を示す必要があるが、この細胞株はモデル動物に移植可能であり、かつ卵巣摘出後増殖が抑制されるがアンドロゲン補充により腫瘍が維持されることが必要であり、この条件を満たす細胞株は現在まで報告されておらず、適切な試験

系がないことから、試験が行えなかったと説明した。審査センターは、この回答を妥当と判断した。

審査センターは、本薬の投与量と血漿中及び腫瘍組織内ホルモン濃度との関連、また、血漿中及び腫瘍組織内ホルモン濃度と抗腫瘍効果との相関性について説明を求めた。申請者は以下のように説明した。ラットにおいて血漿中エストラジオール抑制作用 (3mg/kg 単回投与で有意な抑制作用) と抗腫瘍効果(DMBA 誘発乳癌の増殖抑制、1mg/kg/日以上) はほぼ同じ用量域で発現していた。ラットにおける C_{max} (ng/mL) 及び AUC (ng·h/mL) は 1mg/kg 単回投与の場合はそれぞれ 3.3 及び 7.6、30mg/kg 単回投与の場合はそれぞれ 40.1 及び 174.1 であり、閉経後進行性乳癌患者に臨床用量 (25mg/日) を反復投与した場合 (29 日目) はそれぞれ 27.4 及び 115.1 であったことから (以上、へ項参照)、ヒトの PK パラメータはラットの薬効領域の範囲である。動物又はヒトにおいて腫瘍組織内のホルモン濃度については直接測定された成績はないが、海外の臨床試験において、末梢、腫瘍組織及び正常組織のアロマターゼ反応 (in situ aromatization) を行い、本薬投与により末梢血、腫瘍組織及び正常乳房組織のいずれにおいてもアロマターゼ反応が顕著に抑制されたことが報告されている (Clin Breast Cancer 1: S9-S14, 2000)。以上は血中又は腫瘍組織中のエストロゲン濃度を直接測定したものではないが、臨床試験で確認されている臨床用量 25mg/日投与で抗腫瘍効果及び血中エストロゲン濃度の顕著な低下作用が観察されていることから (ト項参照)、本薬は末梢及び正常乳房組織同様、腫瘍組織にも分布し、アロマターゼ反応を顕著に抑制しエストロゲン濃度を低下させ、抗腫瘍効果を表すと考えられた。審査センターは、以上の説明を妥当なものとする。

審査センターは、本薬の耐性発現の可能性について、閉経後乳癌に有効性を示す薬剤との交差耐性を含めた説明を求め、照会中である。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 吸収

雌ラットに本薬 3 及び 30 mg/kg を単回経口投与した時、最初の採血時点である 0.5 時間において最高血漿中濃度 (C_{max}) を示し、終末相における消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は 2.8 ~9.7 時間であった。3 及び 30 mg/kg にて投与後の $AUC_{0-\infty}$ は、投与量の増加に比例した増加以上に上昇した。3 mg/kg の単回静脈内投与による $AUC_{0-\infty}$ をもとに算出したバイオアベイラビリティは 3 及び 30 mg/kg においてそれぞれ 1.9% 及び 4.4% であった。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 0.2、1 及び 5 mg/kg を単回経口投与した時、血液中放射能濃度は、いずれの投与量においても投与初期に第一のピークを示し、その後投与 6 時間後付近で C_{max} を示した後 5.3~7 時間の $t_{1/2,z}$ で消失した。経口投与後の C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加にほぼ比例して上昇した。 ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与した時も血液中放射能濃度推移は 4 時間後において再上昇した後、8.6 時間の $t_{1/2,z}$ で消失した。一方、雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与すると、0.7 時間に C_{max} を示した後 3~8 時間までほぼ同様な血液中濃度で推移し、その後 12 時間の $t_{1/2,z}$ で消失した。

雌ラットに本薬 20、50、125 及び 315 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、1

日目と 28 日目における本薬の血漿中濃度推移を検討した結果、投与初日においては 20～125 mg/kg の投与量範囲で、最初の採血時点 (0.5 時間) で C_{max} を示し、 C_{max} と AUC_{0-24} は、投与量の増加に比例した増加以上に上昇した。投与 28 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} を投与初日と比較すると、20 mg/kg の投与量群ではほぼ同様であったのに対し、他の投与量群では減少した。この結果より、50～315 mg/kg の用量範囲においては反復投与による酵素誘導の可能性があると申請者は考察している。また、雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した試験において、各回投与後 24 時間における血液中総放射能濃度は投与回数に伴い上昇し、12 回投与以降ではほぼ定常状態となった。21 回投与後 24 時間以降の血漿中総放射能の消失は、投与初日と比較して緩慢であった。

雌イヌに本薬 1 及び 30 mg/kg を単回経口投与した時、0.5～0.6 時間において C_{max} を示し、 $t_{1/2,z}$ は 10.0～12.3 時間であった。1 及び 30 mg/kg にて投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量の増加に比例した増加以上に上昇した。1 mg/kg の単回静脈内投与による $AUC_{0-\infty}$ をもとに算出したバイオアベイラビリティは 3 及び 30 mg/kg においてそれぞれ 3.5% 及び 5.0% であった。また、雌イヌに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した時、血漿中放射能濃度は、投与後 0.8 時間で C_{max} を示し、その後 16 時間の $t_{1/2,z}$ で消失した。

雌イヌに本薬 30、120 及び 480mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、1 日目と 28 日目における本薬の血漿中濃度推移を検討した結果、投与初日においては 0.7～1.7 時間で C_{max} を示し、 AUC_{0-24} は投与量の増加に比例した増加以上に上昇した。28 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} を投与初日の値と比較すると減少していた。この結果より、30～480 mg/kg の用量範囲においては反復投与による酵素誘導の可能性があると申請者は考察している。

(2) 分布

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後 15 分、1、6、24 及び 120 時間における組織内放射能濃度を検討した結果、放射能濃度は肝臓、胃及び小腸において、投与後 15 分に最高濃度を示し、他の組織では投与後 1 時間あるいは 6 時間に最高濃度を示した。投与後 15 分においては消化管と肝臓において放射能濃度は高く、肝臓においては血漿中放射能濃度の 120 倍であった。腎臓、膵臓、副腎、卵巣、大動脈及び子宮においては血漿中放射能濃度の 1.5～4.1 倍を示した。他の組織はいずれも血漿中放射能濃度と同程度か、あるいはそれ以下であった。投与後 1 時間では肝臓において放射能濃度は最も高く、血漿中放射能濃度の 38 倍を示した。ついで小腸及び胃に高かった。腎臓、副腎、大腸及び卵巣においては血漿中放射能濃度の 2.3～5.8 倍、膵臓、ハーダー腺、大動脈、肺、下顎腺、褐色脂肪、盲腸及び子宮においては 1.4～1.9 倍を示した。他の組織はいずれも血漿中放射能濃度と同程度か、あるいはそれ以下であった。投与後 6 時間では盲腸及び肝臓において高く、それぞれ血漿中放射能濃度の 36 及び 17 倍であった。ついで腎臓、副腎、大腸及び胃において高く、血漿中放射能濃度の 3.0～5.1 倍であった。小腸、卵巣、褐色脂肪、大静脈、ハーダー腺、白色脂肪、膵臓、大動脈及び皮膚は血漿中

放射能濃度の 1.4~2.4 倍であった。他の組織においてはいずれも血漿中放射能濃度と同程度あるいはそれ以下であった。組織からの消失は腎臓でやや遅く、投与後 120 時間においても最高濃度の 10%が認められた。肝臓、腎臓及び皮膚を除いた他の組織からの消失は速やかであり、120 時間の組織内放射能濃度は検出限界以下であった。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 1、7 及び 14 日間反復経口投与した後 24 時間又は 21 日間反復投与後 15 分、1、6、24、120 時間及び 50 日における組織内放射能濃度を検討した結果、1、7、14 及び 21 日間投与後 24 時間の組織内放射能濃度は、腎臓、白色脂肪、胃、盲腸及び大腸を除き、投与回数に伴い上昇する傾向を示した。21 回投与後の組織内放射能濃度は、胃においては投与後 15 分に、盲腸及び大腸においては投与後 6 時間に、他の組織においては投与後 1 時間にそれぞれ最高濃度を示した。21 回投与後 15 分では胃及び肝臓に最も高く、肝臓では血漿中放射能濃度の 100 倍であった。ついで小腸、腎臓及び盲腸において高く、血漿中放射能濃度の 7.7~24 倍の濃度が認められた。副腎、皮膚、甲状腺、卵巣、血液、脾臓、大腸、膵臓、大動脈及び肺においては血漿中放射能濃度の 1.4~3.2 倍を示した。他の組織においてはいずれも血漿中放射能濃度と同程度あるいはそれ以下であった。21 回投与後 1 時間では肝臓、胃及び小腸に最も高く、肝臓においては血漿中濃度の 42 倍であった。ついで腎臓及び盲腸に高く、腎臓においては血漿中濃度の 8.2 倍であった。大腸、副腎、卵巣、骨髄、甲状腺、膵臓、ハーダー腺、下顎腺、褐色脂肪、肺及び皮膚においては血漿中濃度の 1.4~2.8 倍を示した。他の組織においてはいずれも血漿中放射能濃度と同程度か、あるいはそれ以下であった。21 回投与後 6 時間においては盲腸及び肝臓に高く、肝臓では血漿中放射能濃度の 47 倍であった。ついで腎臓及び大腸に高く、腎臓においては、血漿中濃度の 14 倍であった。胃、小腸、副腎、皮膚、卵巣、甲状腺、ハーダー腺、褐色脂肪、膵臓、膀胱、血液、大動脈、肺及び下顎腺においては血漿中濃度の 1.4~4.0 倍であった。21 回投与後 24 時間では、肝臓、盲腸及び腎臓において最も放射能濃度が高かった。ついで大腸、甲状腺、小腸、皮膚、胃、副腎、卵巣及び血液において高かった。21 回投与後 50 日においては、皮膚及び眼球に、それぞれの最高濃度の 26%及び 14%の放射能が認められた。脾臓、腎臓及び肝臓においてはそれぞれ最高濃度の 8%以下に減少した。他の組織においてはいずれも検出限界以下となった。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後 1、6、24 及び 120 時間の全身オートラジオグラムを検討した結果、投与後 1 時間においては胃内容物、腸内容物、胆管内胆汁、肝臓、胃及び腸において最も高い放射能が認められた。投与後 6 時間には腸内容物、胆管内胆汁において最も高い放射能が認められ、ついで肝臓、胃及び胃内容物において高かった。投与後 24 時間には全体の放射能は低下したものの、腸内容物、胆管内胆汁、胃及び肝臓において高い放射能が認められた。投与後 120 時間には全体の放射能はさらに低下し、腎臓、肝臓及び腸内容物において低い放射能が認められたのみであった。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した後 1、6、24 及び 120 時間に得られた全身オートラジオグラムを検討した結果、21 日間反復投与後 1 時間では胃内容物、腸内容物、胆管内胆汁において最も高い放射能が認められ、ついで肝臓、腸及び腎臓において高かった。脳及び眼球の放射能は低かった。投与後 6 時間においては、腸内容物、胆管内胆汁、胃内容物、肝臓において最も高い放射能が認められた。投与後 24 時間においては腸内容物において最も高い放射能が認められ、ついで肝臓、胃内容物及び腎臓において高かった。投与後 120 時間においては、全体の放射能は低下したものの、肝臓、腎臓及び腸内容物において高い放射能が認められた。

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後 1、6、24 及び 48 時間の組織内放射能濃度について検討した結果、母体肝臓及び胎盤においては投与後 1 時間に、他の組織においては投与後 6 時間にそれぞれ最高濃度を示した。投与後 1 時間の母体組織においては肝臓、腎臓、卵巣及び胎盤に高かった。胎児組織中においては肝臓中の放射能濃度が高かった（母体血漿中濃度の 1.7 倍）。胎児肺においては母体血漿中放射能濃度とほぼ同程度の濃度が認められたが、他の組織においては母体血漿中放射能濃度の 49%~66%であった。投与後 6 時間の母体組織においては卵巣及び肝臓において放射能濃度が高かった。胎児組織においてはいずれの組織も母体血漿とほぼ同様な放射能濃度を示した。胎児脳は母体血漿の 69%であった。投与後 24 時間においては羊水において羊水の最高濃度の 27%の放射能が認められた。卵巣、子宮及び胎盤の放射能濃度はそれぞれの最高濃度の 15%~19%に減少した。胎児組織中にはいずれも最高濃度の 13%~19%の放射能が存在した。投与後 48 時間においては羊水、胎盤及び卵巣においてそれぞれ最高濃度の 2%~9%が認められた。子宮は検出限界以下であった。胎児組織では胎児（全身）、腎臓及び肝臓において最高濃度の 3%~4%の放射能が認められた。他の胎児組織においては検出限界以下であった。非妊娠の雌性ラットと比較すると、卵巣が非常に高かったものの、他の母体組織における組織中濃度に対する血漿中濃度比は各時点とも顕著な相違は認められなかった。

妊娠 13 日目のラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後 1、6、24 及び 48 時間に得られた全身オートラジオグラム検討した結果、投与後 1 時間においては卵巣に高い放射能が認められた。包皮腺、子宮及び胎膜においても母体血液より高い放射能が認められた。乳腺及び胎盤には母体血液とほぼ同程度の放射能が認められた。胎児の放射能は母体血液より低かった。投与後 6 時間においては卵巣及び包皮腺に高い放射能が認められた。胎膜にも母体血液より高い放射能が認められた。乳腺、子宮、胎盤及び胎児においては母体血液とほぼ同程度の低い放射能が認められた。投与後 24 時間においては包皮腺、卵巣及び胎膜に低い放射能が認められた。子宮、胎盤、羊水、胎児の放射能は痕跡程度であった。投与後 48 時間においては全体の放射能は低下したものの、包皮腺に低い放射能が認められた。子宮、卵巣、乳腺、胎盤、胎膜、羊水及び胎児に放射能は認められなかった。他の母体組織への放射能分布は、非妊娠ラットと比較して各時点とも顕著な

相違は認められなかった。

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後 1、6、24 及び 48 時間に得られた全身オートラジオグラムを検討した結果、投与後 1 時間においては卵巣に高い放射能が、胎膜、胎盤、包皮腺、子宮及び乳腺には母体血液とほぼ同程度の放射能が認められた。胎児においては肝臓及び副腎に母体血液よりやや高い放射能が、胎児の腸内容物、血液、肺、腎臓及び脳には母体血液とほぼ同程度の低い放射能が認められた。投与後 6 時間においては卵巣及び包皮腺に高い放射能が、胎膜及び乳腺には母体血液よりやや高い放射能が認められた。子宮及び胎盤には母体血液とほぼ同程度の放射能が認められた。胎児においては副腎に母体血液よりやや高い放射能が認められた。投与後 24 時間においては卵巣及び包皮腺において高い放射能が、乳腺及び胎膜においては低い放射能が認められた。胎児においては肝臓及び膀胱内尿において低い放射能が認められたものの、胎児全身の放射能は痕跡程度であった。投与後 48 時間においては全体の放射能は低下したものの、包皮腺において高い放射能が、卵巣及び胎膜においては低い放射能が認められた。他の母体組織への放射能分布は、非妊娠ラットと比較して各時点とも顕著な相違は認められなかった。

^{14}C 標識した本薬と血漿蛋白質との結合を限外濾過法にて検討した結果、100 及び 1000 ng/mL における蛋白結合率は、それぞれ雌ラットで 89.5%及び 87.9%、雌イヌで 95.1%及び 93.5%、健常成人女性（日本人）で 95.9%及び 96.1%であった。 ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後の血漿蛋白結合率を限外濾過法にて検討した結果、雌ラットにおける、1 及び 6 時間の蛋白結合率は、それぞれ 55.5%及び 69.6%であり、雌イヌにおける、1、6 及び 24 時間の蛋白結合率は、それぞれ 61.6%、53.8%及び 74.6%であった。 ^{14}C 標識した本薬を 10、50、200、500 及び 1000 ng/mL の濃度において、ヒト血清アルブミン（HSA）及び α 1-酸性糖蛋白質（AGP）をヒトの生体内含量を加味して、それぞれ 40 及び 2 g/L になる様に添加した後、平衡透析法にて蛋白結合率を検討した結果、それぞれの蛋白への結合率は、いずれの濃度でもほぼ等しく、HSA で 93%~94%及び AGP で 94%~95%であった。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後、15 分、1 及び 6 時間後の血球移行率は、それぞれ 20.9%、32.7%及び 36.2%であった。また、雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を 7、14 及び 21 回反復経口投与した後、24 時間における血球移行率は 76.8%~85.7%であった。21 回投与後 15 分から 24 時間までの血球移行率は、50.4%~77.8%であった。

(3) 代謝

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 125 mg/kg を単回経口投与し、4 時間後の血漿中代謝物を検討した結果、未変化体と FCE27247 がそれぞれ血漿中総放射エネルギーの 8.5%及び 5.3% 存在し、未変化体と推定代謝物（FCE25071, FCE27353, FCE27474, FCE27473, FCE27562, FCE27472, FCE27561, FCE27247, FCE27560）の合計は血漿中総放射エネルギー

の 32%を占めたが、同定できない高極性代謝物が多量に存在した。雌イヌに ^{14}C 標識した本薬 30 mg/kg を単回経口投与した後 0.5、2 及び 12 時間に得られた血漿を用いて血漿中代謝物を検討した結果、未変化体と FCE27353 及び FCE27472 が主として存在したが、同定できない高極性代謝物が多量に存在した。閉経後健常女性（欧米人）に ^{14}C 標識した本薬 100 mg を単回経口投与した後 0-24 及び 24-96 時間に得られた血漿中代謝物を検討した結果、0-24 時間における血漿中においては、FCE27474 が最も大きい放射エネルギーを示し、さらに未変化体、FCE27353、FCE27473 及び FCE27561 の 4 種の代謝物が主代謝物として存在した。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回もしくは 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した後 48 時間までの尿中代謝物について検討した結果、単回投与後 48 時間までの代謝物組成は 21 日間反復投与した後 48 時間までに排泄された尿中代謝物の代謝物組成と顕著な差は認められなかった。また、雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 30 mg/kg を単回経口投与した後 24 時間までに得られた尿試料中には FCE27561 及び FCE27560 がそれぞれ総放射エネルギーに対して 13.3%及び 8.5%存在し、未変化体と推定代謝物の合計は、尿中総放射エネルギーの 42%を占めた。雌イヌに ^{14}C 標識した本薬 30 mg/kg を単回経口投与後 48 時間までに得られた尿試料において、代謝物としては FCE27247、FCE27561 及び FCE27473 がそれぞれ 5.2%、3.1%及び 2.8%存在し、未変化体と推定代謝物の合計は、尿中放射エネルギーの 19%を占めた。イヌにおいてはラットと比較して本薬は広範囲に代謝された。閉経後健常女性（欧米人）に ^{14}C 標識した本薬 100 mg を単回経口投与した後 48 時間までに得られた尿試料中には、FCE27561 及び FCE27247 がそれぞれ尿中総放射エネルギーの 16.1%及び 5.8%存在し、未変化体と推定代謝物の合計は尿中放射エネルギーの 43.1%を占めた。ヒト尿中の代謝物組成は、ラット及びイヌにおいて認められた代謝物と類似していた。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回及び 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した後 48 時間までに得られた糞中の未変化体及び代謝物を測定した結果、単回投与後の糞中には、未変化体が糞中放射エネルギーの 0.3%認められたが、推定代謝物は認められず、多くの未知代謝物の存在が認められた。一方、単回投与後 48 時間までに排泄された糞中総放射エネルギーに対する代謝物の組成は、21 回投与後 48 時間までに排泄された糞中代謝物のパターンと顕著な相違は認められなかった。雌イヌに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回投与した後 48 時間に得られた糞中には、未変化体が糞中放射エネルギーの 0.2%認められたが、推定代謝物は認められず、糞中には多くの未知代謝物の存在が認められた。

雌イヌに ^{14}C 標識した本薬 30 mg/kg を単回経口投与した後 0.5、2 及び 12 時間に得られた胆汁中の未変化体の濃度は 0.5、2 及び 12 時間のいずれの時間においても 4%以下であり、0.5 時間には主代謝物として FCE27562 及び FCE27473 がそれぞれ試料中放射エネルギーの 13%及び 5%存在し、2 及び 12 時間では推定代謝物として FCE27472 が試料中放射エネルギーのそれぞれ 3%存在した。 β -グルクロニダーゼにて胆汁試料を酵素水解すると高極性代謝物の割合は減少した。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後 1 時間の肝臓中には、未変化体と推定代謝物の FCE25071 及び FCE27247 と FCE27472 の混合物が認められ、投与後 6 時間の肝臓中には、未変化体と推定代謝物の FCE25071 及び FCE27247 と FCE27472 の混合物が認められた。また、雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した後 1 時間においては未変化体と推定代謝物の FCE25071 及び FCE27247 と FCE27472 の混合物が、6 時間においては未変化体と推定代謝物の FCE25071 及び FCE27247 と FCE27472 の混合物が認められた。単回又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した後の肝臓中には、いずれの投与期間においても多くの未知代謝物の存在が認められた。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後 1 時間の腎臓中には、未変化体が腎臓中放射エネルギーの 1%認められ、投与後 6 時間の腎臓中には未変化体が腎臓中放射エネルギーの 0.6%認められたが、いずれの時間にも推定代謝物は認められなかった。また、雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した後 1 時間の腎臓中には未変化体及び推定代謝物は認められなかったが、21 回投与後 1 時間の腎臓中代謝物は、1 回投与後 1 時間と比較して代謝物の割合に顕著な相違は認められなかった。単回及び 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した後のいずれも腎臓中には多くの未知代謝物の存在が認められた。

ヒト肝マイクロゾームと本薬をインキュベートした結果、FCE25071、FCE27353、FCE27473、FCE27474 及び FCE27562 が代謝物として検出された。また、チトクローム P450 と相互作用することが知られている基質又は阻害剤と本薬の相互作用について検討した結果、CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾールが FCE27353 への代謝を阻害したが、他の基質は本薬の代謝に大きな影響を与えなかった。さらに、2 種の蛋白含量の異なるヒト CYP3A4 発現系マイクロゾーム (0.3 及び 1 mg 蛋白/mL) と本薬をインキュベートし、代謝物の生成量を検討した結果、FCE27353 及びその加水分解体である FCE27473 が生成したが、FCE25071 はほとんど生成されなかった。これらの結果より、本薬から FCE27353 への代謝には CYP3A4 が関与しているものと考えられ、本薬から FCE25071 への代謝に関してはカルボニル基を還元してアルコールにすることが知られているアルド・ケト還元酵素が関与しているものと申請者は考察している。

本薬 50~2000 μM をヒト肝マイクロゾーム (欧米人) に添加した後、代謝物の生成量を測定し、Lineweaver-Burk プロットにより FCE25071、FCE27353 及び FCE27473 の K_m 値を算出すると、それぞれの K_m 値は 111、1092 及び 931 μM であった。一方、エトキシレゾルフィン (CYP1A2)、トルブタミド (CYP2C9)、S-メフェニトイン (CYP2C19)、ブフラロール (CYP2D6) 及びテストステロン (CYP3A4) の代謝反応に対する本薬の阻害作用は IC_{50} 値で 100 μM を超える高濃度であった。

(4) 排泄

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を経口投与した後、24 時間までに投与放射能の