トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1　まとめ 1
2.6.4.2　分析法 1
2.6.4.2.1　デュラグルチドの分析法 1
2.6.4.2.2　抗薬物抗体の分析法 3
2.6.4.3　吸収 4
2.6.4.3.1　マウスに反復投与したときのトキシコキネティクス 4
2.6.4.3.2　ラットに反復投与したときのトキシコキネティクス 6
2.6.4.3.3　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス 10
2.6.4.3.4　サルに反復投与したときのトキシコキネティクス 11
2.6.4.4　分布 12
2.6.4.5　代謝 12
2.6.4.6　排泄 13
2.6.4.7　薬物動態学的相互作用 13
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 13
2.6.4.8.1　ラットを用いた 1 年間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス 13
2.6.4.8.2　Zucker 糖尿病肥満ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス 14
2.6.4.8.3　サルを用いた 1 年間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス 14
2.6.4.9　考察及び結論 15
2.6.4.10　図表 15
2.6.4.11　参考文献 15

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

マウス、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、LY2189265（以下、デュラグルチド）を週 2 回反復皮下投与したときのトキシコキネティクス（TK）を評価した。また、妊娠ラット及びウサギの器官形成期にデュラグルチドを 3 日ごとに反復皮下投与したときの TK を評価した。デュラグルチドの血漿中濃度は酵素結合免疫吸着測定（ELISA）法で測定した。試験結果の要約を以下に示す。

- マウス、ラット、ウサギ及びサルにおいて、デュラグルチドの全身曝露量は用量に依存して増加した。
- ラットを用いた 1、3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験及びサルを用いた 1、3 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験において、デュラグルチドの全身曝露量は週 2 回の反復投与により増加し、蓄積が認められた。
- マウスを用いた短期がん原性試験、ラットを用いた 1 年間反復投与毒性試験及び妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、デュラグルチドの反復投与後に曝露量の減少が認められた。これらマウス、ラット及びウサギを用いた試験では抗薬物抗体の測定は行わなかったが、曝露量の減少は抗薬物抗体の産生に起因すると推定された。
- サル（3 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験）にデュラグルチドを反復皮下投与したとき、抗薬物抗体は検出されなかった。
- サル（3 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験）におけるデュラグルチド反復投与後の消失半減期は約 7 日であった。
- デュラグルチドの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は、投与量及び投与期間の影響を受けなかった。
- デュラグルチドの血漿中濃度及び TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　デュラグルチドの分析法

デュラグルチドの TK を評価するために、デュラグルチドの血漿中濃度の測定には ELISA 法を用いた。測定はイーライリリー・アンド・カンパニー（米国インディアナ州インディアナポリス）、[redacted]社（米国[redacted]州[redacted]）及び[redacted]社（米国[redacted]州[redacted]）で行った。血漿中デュラグルチド濃度測定に用いた分析法の定量可能範囲、精度、真度及び試料の安定性を表 2.6.4-1 に示す。定量上限を超える試料は、希釈後に再測定した。検量線用試料及び Quality Control（QC）試料を含め、動物種ごとにバリデーションを実施した。マウス、ラット及びサルを用いた試験については、実試料の再分析（ISR）を実施した結果、これらの分析法において設定された ISR 判定基準を満たしたことが確認された。

表 2.6.4-1　非臨床試験で用いたマウス、ラット、ウサギ及びサル血漿中のデュラグルチド濃度分析法に関するバリデーションデータ

分析法文書番号 （添付資料番号） 分析法バリデーション日	試験番号 （添付資料番号）	動物種	バリデーション範囲 (ng/mL)	測定間精度 (%RSD)	測定間真度 (%RE)	安定性データ
09-131 (4.2.2.1.1) 2010 年 4 月 1 日	8224143 (4.2.3.2.1) 8224144 (4.2.3.4.2.1)	マウス	2～30	2.6～13.2	4.6～22.7[a]	−20˚C で 12 ヵ月 −70˚C で 13 ヵ月 2˚C～8˚C 及び 15˚C～30˚C で 24 時間 凍結／融解サイクル 5 回
0002294 (4.2.2.1.2) 2005 年 1 月 8 日	R00359 (4.2.3.2.2)	ラット	1.0～10.0	7.53～9.97	−9.51～−4.47	−70˚C で 70 日 氷浴上で 4 時間 凍結／融解サイクル 3 回
06-034 (4.2.2.1.3) 2007 年 2 月 28 日	7608-191 (4.2.3.2.3) 7608-236 (4.2.3.2.4) 8203405 (4.2.3.4.1.1) [redacted]-353116 (4.2.3.5.2.1)	ラット	0.8～40.0	4.5～15.1	−16.6～−6.5	−20˚C で 6 ヵ月 2˚C～8˚C 及び 20˚C～25˚C で 24 時間 凍結／融解サイクル 4 回
ICD 373.2 (4.2.2.1.4) 2011 年 1 月 18 日	[redacted]-353253 (4.2.3.5.3.1) [redacted]-353304 (4.2.3.5.4.1) 8236888 (4.2.3.7.3.1) 504758 (4.2.3.7.3.2)	ラット	0.8～40.0	2.83～7.01	−6.24～2.27	−20˚C 及び−80˚C で 190 日 室温及び 2˚C～8˚C で 24 時間 凍結／融解サイクル 6 回
06-070 (4.2.2.1.5) 2006 年 10 月 17 日	[redacted]-353119 (4.2.3.5.2.2)	ウサギ	0.5～50.0	3.5～11.1	−8.8～1.2	−20˚C で 3 ヵ月 2˚C～8˚C 及び 20˚C～25˚C で 24 時間 凍結／融解サイクル 5 回
06-033 (4.2.2.1.6) 2007 年 2 月 28 日	7608-192 (4.2.3.2.6) 7608-235 (4.2.3.2.7)	サル	0.8～40.0	6.4～21.3[a]	−17.0～7.2	−20˚C で 6 ヵ月 2˚C～8˚C 及び 20˚C～25˚C で 24 時間 凍結／融解サイクル 4 回
0002299 (4.2.2.1.7) 2005 年 1 月 26 日	P00054 (4.2.3.2.5)	サル	0.8～16	10.84～17.34	−5.56～2.07	−70˚C で 29 日 氷浴上で 4 時間 凍結／融解サイクル 3 回
MJW4 (4.2.2.1.8) 2011 年 4 月 21 日	8252199 (4.2.3.7.3.3)	サル	2.00～160	2.06～3.14	−7.32～−1.91	−20˚C 及び−80˚C で 184 日 室温及び 2˚C～8˚C で 24 時間 凍結／融解サイクル 5 回

略号：% RSD = 相対標準偏差%、% RE = 相対誤差%
[a] 測定間精度及び測定間真度が≥20%のものを示す

2.6.4.2.2　抗薬物抗体の分析法

（添付資料 4.2.3.2.5、P00054 試験、表 2.6.7.7E）
（添付資料 4.2.3.2.6、7608-192 試験、表 2.6.7.7F）
（添付資料 4.2.3.2.7、7608-235 試験、表 2.6.7.7G）

サルを用いた反復投与毒性試験で採取した血清中の抗薬物抗体（デュラグルチド反応性抗体）の測定には表面プラズモン共鳴（SPR）法又は ELISA 法を用いた。

1 ヵ月間反復投与毒性試験（P00054 試験）において、SPR 法を用いてデュラグルチド反応性抗体の抗体価を測定した。血清を 1 mg/mL Dextran/HBS-EP 緩衝液で 25 倍希釈した後、さらに、試料希釈剤（4%コントロール血清/HBS-EP 緩衝液）を用いて 3 倍希釈を 2 回行った。25、75 及び 225 倍希釈試料でカットオフ RU（response unit）値（カニクイザル血清の分析結果から抗体反応が陽性と推定される水準）未満の RU 値を示した試料は免疫反応性「陰性」と判定した。逆に、希釈試料がカットオフ値以上を示した試料はその抗体価を記録した。なお、抗体価は、カットオフ RU 値以上の RU 値を示した最も薄い試料（すなわち、次の希釈段階の RU 値がカットオフ RU 値未満となる）の希釈倍率の逆数と定義した。デュラグルチド投与前及び投与後に採取したサル血清の希釈試料がカットオフ RU 値以上であり、かつ得られた抗体価が同一動物の投与前の抗体価に比べて大きい場合、実際の抗体価に関わらず、免疫反応性「陽性」とした。バリデーションの結果、抗デュラグルチド抗体の検出感度は 0.881 μg/mL と確認された。しかしながら、血清試料中のデュラグルチド濃度が 0.01 μg/mL より高いときにはデュラグルチド反応性抗体の検出を妨害することが明らかになった。

デュラグルチド反応性抗体の評価に加えて、P00054 試験で採取した血清試料について、GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）アナログ反応性抗体を SPR 法で分析した。血清の希釈方法及び反応性抗体の測定は上述のデュラグルチド反応性抗体の測定時と同じ手法で行った。バリデーションの結果、抗デュラグルチド抗体の検出感度は 1 μg/mL と確認された。また、血清中デュラグルチド濃度が 0.01 μg/mL より高いときには GLP-1 アナログ反応性抗体の検出を妨害することが明らかになった。

3 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験（それぞれ 7608-192 及び 7608-235 試験）では、血清中の抗デュラグルチド抗体をブリッジング ELISA 法で測定した。バリデーションの結果、抗デュラグルチド抗体の検出感度は 0.658 μg/mL と確認された。また、本測定に干渉作用を示す血清中デュラグルチド濃度は、高濃度 QC 試料（抗体濃度：13.5 μg/mL）では 1 μg/mL、低濃度 QC 試料（抗体濃度：3.4 μg/mL）では 0.163 μg/mL であった。血清試料は無希釈並びに 3、9 及び 27 倍希釈した。次に Blocker TBS-Casein で順次 4 倍希釈し、最終希釈倍率は 4、12、36 及び 108 倍とした。一連の希釈試料で、カットオフ値未満の結果が得られた試料は抗体反応性「陰性」と判断した。一連の希釈試料のうち少なくとも 1 つの希釈試料でカットオフ値以上の結果が得られた試料は抗体反応性「陽性」と判定した。一連の希釈試料すべてでカットオフ値以上の吸光度が認められた試料は正確な抗体価を得るため、さらに希釈して分析した。

2.6.4.3　吸収

マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、デュラグルチドの TK を検討した（表 2.6.5.1）。マウスの TK は 1 ヵ月間反復投与毒性試験及び短期がん原性試験で検討した。ラットでは、1 ヵ月間、3 ヵ月間、6 ヵ月間反復投与毒性試験及び長期がん原性試験で、サルでは、1 ヵ月間、3 ヵ月間及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験で検討した。さらに、妊娠ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験並びに新生児ラットを用いた毒性試験においてもデュラグルチドの TK を評価した。

2.6.4.3.1　マウスに反復投与したときのトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.2.1、8224143 試験、表 2.6.7.7A）
（添付資料 4.2.3.4.2.1、8224144 試験、表 2.6.7.10B）

雌雄の 001178-W マウス（野生型）にデュラグルチドを 1、10 及び 100 mg/kg の用量で週 2 回、1 ヵ月間（計 9 回）反復皮下投与したときの TK を評価した（8224143 試験）。この 1 ヵ月間反復投与毒性試験の結果を基に、001178-T（ヘミ接合）rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 ヵ月間の短期がん原性試験の用量を設定した。短期がん原性試験の TK 評価群には、雌雄の 001178-W マウス（野生型）にデュラグルチドの 0.3、1 又は 3 mg/kg の用量を週 2 回（計 52 回）反復皮下投与した（8224144 試験）。両試験の溶媒対照群では血漿中デュラグルチド濃度は定量下限（2.00 ng/mL）未満で、デュラグルチド投与群では投与 4～12 時間後に血漿中濃度が最高に達した。デュラグルチドの曝露量［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）］は用量依存的に増加し、1 ヵ月間反復投与毒性試験では、ほぼ用量に比例して増加したが（表 2.6.4-2）、短期がん原性試験では試験 176 日の曝露量の増加は用量比を下回った（表 2.6.4-3）。両試験でデュラグルチドの曝露量に性差は認められなかった。1 ヵ月間反復投与毒性試験において、反復投与によりデュラグルチドが蓄積する可能性が示唆されたが、曝露量増加の程度は 2 倍未満であった。一方、短期がん原性試験において、試験 85 日の投与 24 時間後における血漿中デュラグルチド濃度は、試験 1 日の投与 24 時間後のおよそ 1/2 以下の濃度であった。同様に、試験 176 日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96hr}$ は試験 1 日に比べておよそ 1/2 以下であった（表 2.6.4-3）。本試験期間中に曝露量が減少した理由として抗薬物抗体の産生が考えられたが、その分析は行わなかった。デュラグルチドの全用量群において、甲状腺 C 細胞の肥大が認められたことから、いずれの動物においても、デュラグルチドの毒性評価に十分な曝露量が得られていることが確認された（第 2.6.6 項参照）。

表 2.6.4-2　マウスを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（8224143 試験）

	投与量（mg/kg）					
パラメータ	1		10		100	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 1 日						
C_{max} (µg/mL)	2.87	2.87	27.2	24.5	180	170
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (µg•hr/mL)	62.0	62.4	724	604	6385	5379
試験 29 日						
C_{max} (µg/mL)	3.25	2.70	32.5	21.5	264	193
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (µg•hr/mL)	118	80.6	1394	896	9292	8100

略号：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 0 時間から 96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度
N=2 例/性/群/時点

表 2.6.4-3　マウスを用いた短期がん原性試験におけるトキシコキネティクス（8224144 試験）

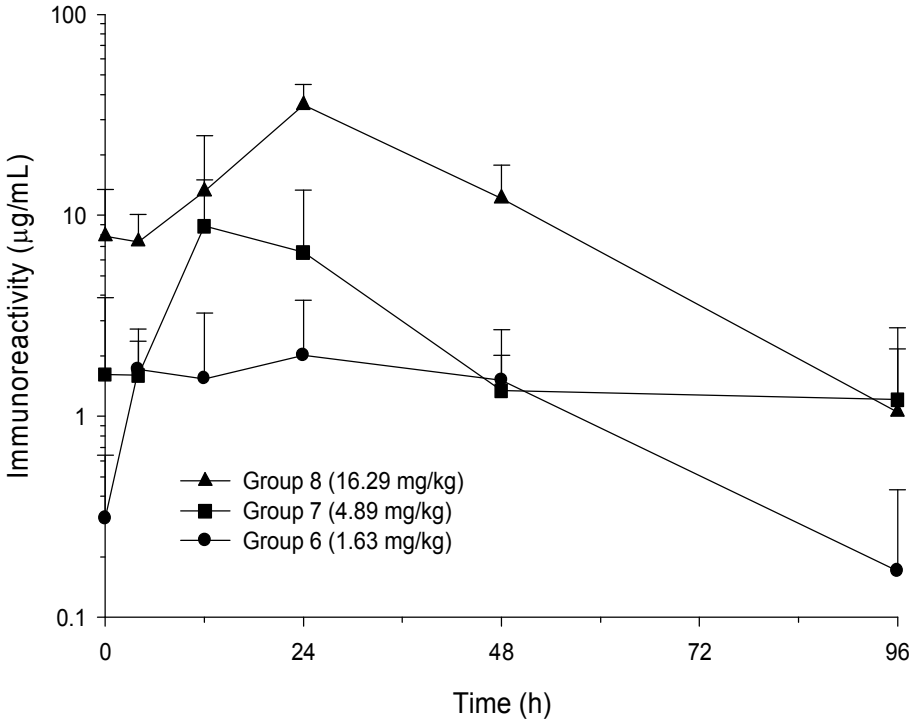
	投与量（mg/kg）					
パラメータ	0.3		1		3	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 1 日						
C_{max} (µg/mL)	0.860	0.653	2.56	2.23	8.09	8.00
SD C_{max} (µg/mL)	0.108	NA	0.457	0.0742	0.341	0.630
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (µg•hr/mL)	23.1	19.3	51.2	50.3	201	179
SEM $AUC_{0\text{-}96hr}$ (µg•hr/mL)	1.48	1.08	7.98	4.86	17.3	15.5
試験 176 日						
C_{max} (µg/mL)	0.414	0.391	0.645	0.769	1.17	1.69
SD C_{max} (µg/mL)	0.0864	0.0116	0.0324	0.239	0.160	0.627
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (µg•hr/mL)	6.76	10.5	24.2	22.4	33.1	40.9
SEM $AUC_{0\text{-}96hr}$ (µg•hr/mL)	1.55	0.600	2.32	1.59	1.95	5.65

略号：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 0 時間から 96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、NA = データが N<3 のため、算出せず、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
N=3 例/性/群/時点。ただし、雌 0.3 mg/kg 群の試験 1 日投与 4 時間後 = 2 例、雌 1 mg/kg 群の試験 1 日投与前、雄 0.3 mg/kg 群の試験 176 日投与前及び雌 1 mg/kg 群の試験 176 日投与前は 1 例。

2.6.4.3.2　ラットに反復投与したときのトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.2.2、R00359 試験、表 2.6.7.7B）
（添付資料 4.2.3.2.3、7608-191 試験、表 2.6.7.7C）
（添付資料 4.2.3.2.4、7608-236 試験、表 2.6.7.7D）
（添付資料 4.2.3.4.1.1、8203405 試験、表 2.6.7.10A）
（添付資料 4.2.3.5.2.1、[redacted]-353116 試験、表 2.6.7.13A）
（添付資料 4.2.3.5.3.1、[redacted]-353253 試験、表 2.6.7.14）
（添付資料 4.2.3.5.4.1、[redacted]-353304 試験、表 2.6.7.15B）

1、3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験において、雌雄の Fischer 344 又は Sprague Dawley ラットにデュラグルチドを週 2 回（それぞれ計 10、27 及び 53 回）反復皮下投与したときの TK を評価した。1 ヵ月間反復投与毒性試験（R00359 試験）ではデュラグルチドの 2、6 又は 20 mg/kg の用量を、3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験（7608-191 及び 7608-236 試験）では 1.63、4.89 又は 16.29 mg/kg の用量を投与した。これら 3 試験の溶媒対照群では、血漿中にデュラグルチドは検出されなかった。6 ヵ月間反復投与毒性試験における試験 183 日のデュラグルチドの平均血漿中濃度の時間推移を図 2.6.4-1 に示した。これら 3 試験において、曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量に依存して増加し、この曝露量増加はほぼ用量に比例していた（表 2.6.4-4、表 2.6.7.7D）。これら 3 試験における T_{max} は 12～24 時間で、用量及び投与期間による影響は見られず、AUC 及び C_{max} に性差は認められなかった。6 ヵ月間反復投与毒性試験の高用量群では、$AUC_{0\text{-last}}$ の増加が顕著で、反復投与による蓄積が認められたが、これに対応した C_{max} の増加は認められなかった。



値は平均値+標準偏差（雌雄ラット、N=6）で示す。

図 2.6.4-1　ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験におけるデュラグルチドの血漿中濃度（試験 183 日、7608-236 試験）

表 2.6.4-4　ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（7608-236 試験）

パラメータ	投与量（mg/kg）					
	1.63		4.89		16.29	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 1 日						
N	3	3	3	3	3	3
C_{max} (μg/mL)	2.72	3.42	6.60	6.89	14.25	20.57
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg•hr/mL)	86.4	114	199	253	452	646
試験 183 日						
N	3	3	3	3	3	3
C_{max} (μg/mL)	3.58	2.46	9.76	13.15	37.55	33.56
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg•hr/mL)	137	105	301	294	1203	1387

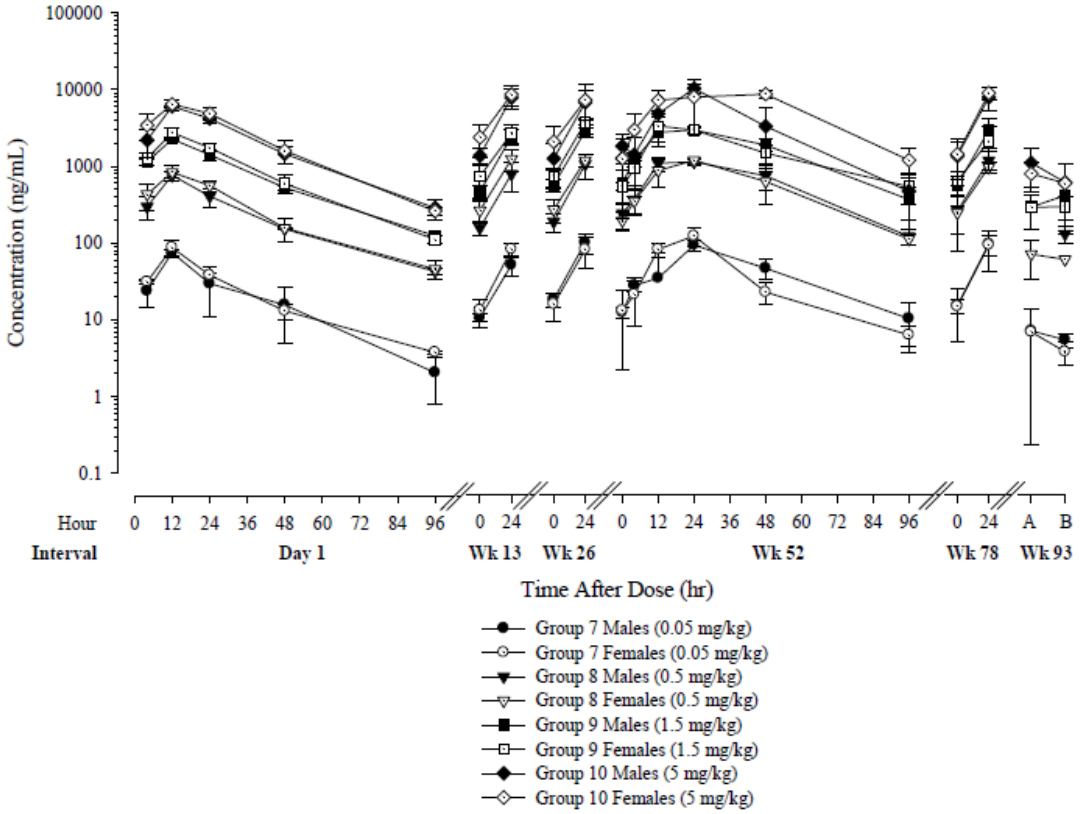
略号：$AUC_{0\text{-}last}$ = 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、N = 動物数

長期がん原性試験において、雌雄の Sprague Dawley ラットにデュラグルチドの 0.05、0.5、1.5 又は 5 mg/kg の用量を週 2 回、93 週間反復皮下投与したときの TK を評価した（8203405 試験）。試験 93 週の試験終了時における毒性評価群の投与 24 時間後の血漿中デュラグルチド濃度は、毒性評価群の各用量に対応した TK 評価群の血漿中濃度とほぼ同程度であった。試験 1 日の T_{max} は 12 時間、試験 52 週では 12～48 時間であった。試験 1 日及び試験 52 週におけるデュラグルチドの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96hr}$）はほぼ用量に比例して増加した（表 2.6.4-5）。すべての用量及び測定時点で曝露量に性差は見られなかった。また、曝露量は試験 13 週までにほぼ定常状態に到達し、試験 93 週まで維持された（図 2.6.4-2）。なお、試験 1 日に比べて試験 52 週の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96hr}$ が増加したことから、反復投与によりデュラグルチドが蓄積する可能性が示された。

表 2.6.4-5　ラットを用いた長期がん原性試験におけるトキシコキネティクス（8203405 試験）

パラメータ	投与量（mg/kg）							
	0.05		0.5		1.5		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 1 日								
C_{max} (μg/mL)	0.0751	0.0875	0.765	0.836	2.25	2.75	6.05	6.42
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (μg•hr/mL)	2.04	2.31	23.3	27.8	76.6	90.3	208	236
SEM $AUC_{0\text{-}96hr}$ (μg•hr/mL)	0.278	0.141	1.27	2.16	2.63	4.23	7.88	18.9
試験 52 週								
C_{max} (μg/mL)	0.0914	0.120	1.11	1.16	2.88	3.25	10.0	8.46
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (μg•hr/mL)	4.05	4.07	62.4	56.7	162	155	366	563
SEM $AUC_{0\text{-}96hr}$ (μg•hr/mL)	0.385	0.414	5.94	7.16	9.91	14.7	55.6	60.4

略号：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 0 時間から 96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、SEM = 標準誤差
N=3 例/性/群



値は平均値±標準偏差（雌雄ラット）で示す。A、B は試験 93 週の最終投与 4 日後に得られたサンプルで評価した。

図 2.6.4-2　　ラットを用いた長期がん原性試験におけるデュラグルチドの血漿中濃度（8203405 試験）

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（EFD 試験）並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（PPND 試験）において、デュラグルチドの TK を評価した。EFD 試験では妊娠ラット（Sprague Dawley 系）にデュラグルチドの 0.49、1.63 又は 4.89 mg/kg の用量を、妊娠 6、9、12 及び 15 日に計 4 回皮下投与した（[redacted]-353116 試験）。PPND 試験では、妊娠ラットにデュラグルチドの 0.2、0.49 又は 1.63 mg/kg の用量を、3 日ごとに、妊娠 6、9、12、15 及び 18 日並びに授乳 1 及び 4 日に皮下投与した（[redacted]-353253 試験）。溶媒対照群のラット血漿中にはデュラグルチドは検出されなかった。T_{max} はデュラグルチド投与群のいずれの用量でも 12 時間で、曝露量は用量に比例して増加した（表 2.6.4-6）。PPND 試験におけるデュラグルチド各用量群の曝露量は、妊娠 6 日と授乳 4 日で同程度であり、3 日ごとに反復投与してもデュラグルチドは蓄積しないことが示された（表 2.6.4-7）。

新生児ラットを用いた毒性試験において、雌雄のラットにデュラグルチドの 0.5、2 又は 7 mg/kg の用量を、3 日ごとに、生後 7 日から 91 日までの期間皮下投与した（[redacted]-353304 試験）。生後 7 日及び 91 日に TK を評価した結果、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72hr}$ はほぼ用量に比例して増加し、投与期間を通して曝露の持続が認められた（表 2.6.4-8）。また、反復投与により曝露量は増加し、蓄積が認められた。曝露量に性差は認められなかった。

表 2.6.4-6　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス（[redacted]-353116 試験）

投与量	$AUC_{0\text{-}96hr}$ (μg•hr/mL)	C_{max} (μg/mL)
0.49 mg/kg	35.00	0.96
1.63 mg/kg	110.06	2.79
4.89 mg/kg	348.14	10.31

略号：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 0 時間から 96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度
N=3 例/群/時点、各パラメータは妊娠 15 日（4 回目の投与後）に得られたサンプルで評価した。

表 2.6.4-7　ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験におけるトキシコキネティクス（[redacted]-353253 試験）

	投与量（mg/kg）		
パラメータ	0.2	0.49	1.63
妊娠 6 日			
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg•hr/mL)	10.4	28.5	95.0
SEM $AUC_{0\text{-}last}$ (μg•hr/mL)	0.512	1.70	6.66
C_{max} (μg/mL)	0.389	1.13	3.65
T_{max} (hr)	12	12	12
授乳 4 日			
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg•hr/mL)	15.3	35.7	131
SEM $AUC_{0\text{-}last}$ (μg•hr/mL)	1.28	3.00	7.52
C_{max} (μg/mL)	0.497	1.04	3.95
T_{max} (hr)	12	12	12

略号：$AUC_{0\text{-}last}$ = 0 時間から最終定量可能時点（妊娠 6 日は投与後 48 時間、授乳 4 日は投与後 96 時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、SEM = 標準誤差、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
N=3又は 4 例/群/時点

表 2.6.4-8　新生児ラットを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクス（[redacted]-353304 試験）

パラメータ	投与量（mg/kg）					
	0.5		2		7	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
生後 7 日						
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg•hr/mL)	10.8	11.4	43.0	44.7	216	186
SEM $AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg•hr/mL)	3.16	2.05	2.74	3.23	45.9	17.0
C_{max} (μg/mL)	0.632	0.518	2.12	1.65	12.3	8.20
T_{max} (hr)	4	12	4	12	12	4
生後 91 日						
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg•hr/mL)	33.6	36.4	131	124	512	581
SEM $AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg•hr/mL)	6.48	3.38	9.35	8.05	35.3	48.0
C_{max} (μg/mL)	1.11	1.20	3.81	3.39	14.6	15.8
T_{max} (hr)	12	12	12	12	12	12

略号：$AUC_{0\text{-}72hr}$ = 0 時間から投与後 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、SEM = 標準誤差、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
N=3例/群/時点

2.6.4.3.3　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.5.2.2、[redacted]-353119 試験、表 2.6.7.13B）

ニュージーランドホワイトウサギを用いた EFD 試験において、胎児の器官形成期にデュラグルチドを反復皮下投与したときの TK を評価した。すなわち、妊娠ウサギにデュラグルチドの 0.04、0.12 又は 0.41 mg/kg の用量を、妊娠 7、10、13、16 及び 19 日に計 5 回反復皮下投与し、妊娠 7 及び 19 日に TK を評価した。溶媒対照群のウサギ血漿中にはデュラグルチドは検出されなかった。T_{max} はデュラグルチド投与群のいずれの用量でも 12～24 時間で、妊娠 7 及び 19 日に、全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$）は用量に比例して増加した（表 2.6.4-9）。デュラグルチドの反復皮下投与後、明らかな蓄積は認められなかった。表 2.6.4-9 には、妊娠 19 日に血漿中デュラグルチド濃度が低値を示した各群 1 例（計 3 例）のデータを除外した 2 例の平均値を併せて示す。本試験では、抗薬物抗体の測定は行わなかったが、これら 3 例の血漿中濃度が低値を示した理由は抗薬物抗体産生によるものと考えられた。なお、本試験の毒性評価群（0.12 及び 0.41 mg/kg 群）では摂餌量及び体重減少が認められたことから、器官形成期に投与されたデュラグルチドの曝露が十分であり、抗薬物抗体の影響は少ないと考えられた。

表 2.6.4-9　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス（[redacted]-353119 試験）

投与量	妊娠日齢		C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg･hr/mL)
0.04 mg/kg	7	平均値	0.15	6.62
		標準偏差	0.02	0.50
		N	3	3
	19	平均値	0.12	4.81
		標準偏差	0.09	3.88
		N	3	3
		平均値 [a]	0.17	7.05
		標準偏差	NC	NC
		N	2	2
0.12 mg/kg	7	平均値	0.45	22.30
		標準偏差	0.06	3.31
		N	3	3
	19	平均値	0.51	21.81
		標準偏差	0.08	8.26
		N	3	3
		平均値 [a]	0.56	26.52
		標準偏差	NC	NC
		N	2	2
0.41 mg/kg	7	平均値	1.31	65.38
		標準偏差	0.05	6.14
		N	3	3
	19	平均値	1.63	64.59
		標準偏差	0.18	23.48
		N	3	3
		平均値 [a]	1.74	77.94
		標準偏差	NC	NC
		N	2	2

略号：$AUC_{0\text{-last}}$ = 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、
C_{max} = 最高血漿中濃度、N = 例数、NC = 計算せず

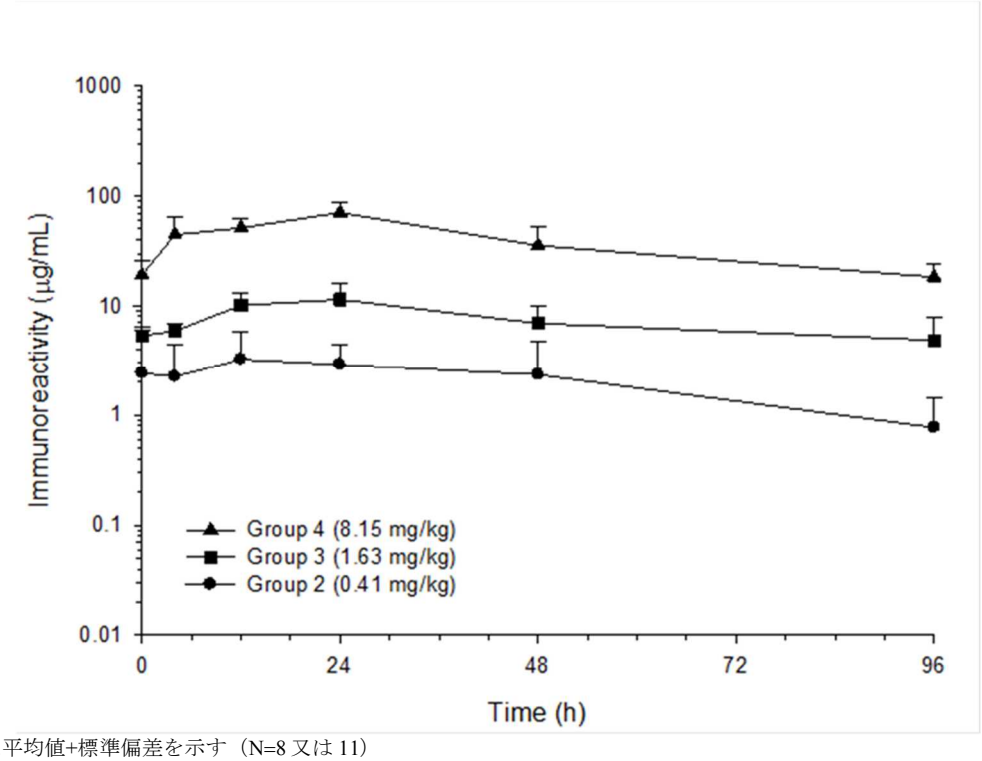
[a]　抗薬物抗体生成の可能性がある動物のデータを除外して算出した平均値

2.6.4.3.4　　サルに反復投与したときのトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.2.5、P00054 試験、表 2.6.7.7E）
（添付資料 4.2.3.2.6、7608-192 試験、表 2.6.7.7F）
（添付資料 4.2.3.2.7、7608-235 試験、表 2.6.7.7G）

1、3 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験において、雌雄のカニクイザルにデュラグルチドを週 2 回（それぞれ計 9、27 及び 79 回）反復皮下投与したときの TK を評価した。1 ヵ月間反復投与毒性試験（P00054 試験）では 1、3 又は 10 mg/kg、3 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験（7608-192 及び 7608-235 試験）では 0.41、1.63 又は 8.15 mg/kg の用量を投与した。対照群の血漿中にはデュラグルチドは検出されなかった。9 ヵ月間反復投与毒性試験における試験 274 日のデュラグルチド投与後の平均血漿中濃度の時間推移を図 2.6.4-3 に示した。これら 3 試験における T_{max} は 6～25 時間で、全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96hr}$）は用量に比例して増加した（表 2.6.4-10、表 2.6.7.7G）。3 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験における消失半減期は約 7 日であった。デュラグルチドの曝露量に性差は見られなかった。すべての用量群で反復投与により全身曝露量の増加が見られ、デュラグルチドの投与頻度（週 2 回）及び消失半減期（7 日）に起因する蓄積が認められた。

1 ヵ月間反復投与毒性試験の試験 32 日（最終投与 96 時間後）の血漿中デュラグルチド濃度がデュラグルチド反応性抗体の検出を妨害する濃度より高かったため、デュラグルチドの免疫原性が正確に評価できなかった。一方、3 及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験の回復期間においては、抗デュラグルチド抗体の測定が可能であった。その結果、デュラグルチドを週 2 回、3 及び 9 ヵ月間反復皮下投与したサルの血漿中に抗デュラグルチド抗体は検出されなかった。



値は平均値+標準偏差を示す（N=8 又は 11）

図 2.6.4-3　　サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験におけるデュラグルチドの血漿中濃度（試験 274 日、7608-235 試験）

表 2.6.4-10　サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（7608-235 試験）

パラメータ	投与量（mg/kg）					
	0.41		1.63		8.15	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 1 日						
N	4	4	4	4	6	6
C_{max} (μg/mL)	1.58	1.46	5.39	5.83	27.75	25.26
SD	0.15	0.08	0.66	0.77	5.76	5.93
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (μg•hr/mL)	79.2	73.6	332	321	1487	1351
SD	13.0	8.18	37.9	42.3	230	168
試験 274 日						
N	4	4	4	4	6	5
C_{max} (μg/mL)	3.28	4.33	10.79	13.94	74.47	72.25
SD	1.51	4.40	3.09	3.68	24.38	12.47
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (μg•hr/mL)	174	237	691	747	3412	4249
SD	62.1	242	168	116	581	908

略号：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 0 時間から 96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、N = 動物数、SD = 標準偏差

2.6.4.4　分布

放射性標識タンパク質を用いた分布試験では、in vivo での代謝、分解による放射性同位体の遊離、又は内因性タンパク質プールへの再取り込みによる影響を受けるため、解釈が困難になると考えられる（ICH S6 R1 ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」、薬食審査発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日）。したがって、デュラグルチドの動物における分布試験は実施しなかった。

臨床試験において、外国人健康被験者にデュラグルチド 0.1 mg を静脈内投与したときの分布容積（Vz）（幾何平均値）は 5.32 L であり（GBDR 試験、表 2.7.1.4-8、CTD 第 2.7.2.1.2 項）、血管容積とほぼ等しくデュラグルチドは主に血液中に分布することが示された。

2.6.4.5　代謝

デュラグルチドは高分子量タンパク質で、一般的なタンパク質の異化経路により低分子のペプチドになり最終的にアミノ酸まで分解されると考えられる（Lobo et al. 2004; Kuo and Aveson 2011）。したがって、代謝試験は実施しなかった（ICH S6 R1 ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」、薬食審査発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日）。

デュラグルチドの代謝試験は動物を用いて実施していないが、ヒトでは代謝の探索的評価が行われている。デュラグルチドの N 末端が切断された GLP-Fc（9-37GLP-Fc）を形成する可能性が示唆されることから、デュラグルチド投与後の血液循環中の 9-37GLP-Fc を確認するため、GBCT 試験でデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与された被験者の血漿検体を探索的に分析した。その結果、デュラグルチド単回投与後及び週 1 回 6 週間投与後のいずれでも 9-37GLP-Fc が検出された（CTD 第 5.3.2.3.1 項）。9-37GLP-Fc は、内因性の免疫グロブリンと同様にタンパク質の異化作用により、リソソーム内でペプチド及びアミノ酸に分解されると推定された（CTD 第 2.7.2.2.1 項）。

2.6.4.6　排泄

デュラグルチドは高分子量タンパク質で、一般的なタンパク質の異化経路により低分子のペプチドになり最終的にアミノ酸にまで分解され、消失すると考えられる（Lobo et al. 2004; Kuo and Aveson 2011）。したがって、排泄試験は実施しなかった。

2.6.4.7　薬物動態学的相互作用

デュラグルチドの非臨床薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。デュラグルチドの薬物相互作用を評価した臨床試験については、第 2.7.2.2.2.2.4 項に述べられている。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　ラットを用いた 1 年間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.7.3.1、8236888 試験、表 2.6.7.17A）

雄 Sprague Dawley ラットにデュラグルチドを 5 mg/kg で週 2 回、52 週間反復皮下投与し、甲状腺 C 細胞及びカルシウム刺激時の血漿中カルシトニン濃度に対する影響を評価した試験の中で、デュラグルチドの血漿中濃度を投与 3、6、9 及び 12 ヵ月後（それぞれ 94、185、276 及び 374 日後）に測定した。対照群の血漿中にはデュラグルチドは検出されなかった。血漿中デュラグルチド濃度は経時的に低下し、185 日後のデュラグルチド血漿中濃度には個体間でばらつきが認められた（表 2.6.4-11）。374 日後（デュラグルチド最終投与 13 日後）の血漿中濃度は、18/19 例で定量限界未満であり、定量可能であった 1 例の血漿中濃度は 0.91 ng/mL であった。本試験では抗薬物抗体の測定は実施しなかったが、このデュラグルチドの曝露量減少は、抗薬物抗体の産生に起因すると考えられた。デュラグルチドの薬力学的作用である摂餌量及び体重増加量の減少が認められたことから、投与期間を通してデュラグルチドの十分な曝露量が得られていることが示された（第 2.6.6 項参照）。

表 2.6.4-11　ラットを用いた 1 年間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（8236888 試験）

	測定日		
	94	185	276
平均血漿中濃度 (ng/mL)	16.8	51.0	0.99
標準偏差	15.6	196.5	0.559
血漿中濃度が LLOQ（0.8 ng/mL）未満であった動物数	3	11	15
試料を採取した動物数	20	19	20

略号：LLOQ = 定量下限濃度、デュラグルチド 5 mg/kg を週 2 回 52 週間反復皮下投与

2.6.4.8.2　Zucker 糖尿病肥満ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.7.3.2、504758 試験、表 2.6.7.17B）

雄 Zucker 糖尿病肥満ラットにデュラグルチドの 0.5、1.5 及び 5.0 mg/kg を週 2 回、13 週間反復皮下投与し、試験 1 及び 88 日の投与前、投与 4、12、24、48 及び 96 時間後に血液を採取し、デュラグルチドの TK を評価した。デュラグルチドの最高血漿中濃度は、試験 1 日では投与 12 時間後、試験 88 日では投与 24 時間後に認められた。デュラグルチドの全身曝露量は用量に比例して増加し（表 2.6.4-12）、投与 13 週後において、蓄積は認められなかった。

表 2.6.4-12　Zucker 糖尿病肥満ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（504758 試験）

	投与量 (mg/kg)		
パラメータ	0.5	1.5	5.0
試験 1 日			
C_{max} (μg/mL)	0.765 ± 0.034	2.33 ± 0.136	7.11 ± 1.16
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (μg•hr/mL)	19.4 ± 1.1	56.3 ± 4.36	174 ± 14.2
試験 88 日			
C_{max} (μg/mL)	0.591 ± ID	1.67 ± 0.163	7.10 ± 0.336
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (μg•hr/mL)	21.2 ± 2.87	65.4 ± 4.39	238 ± 8.36

略号：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 0 時間から 96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、ID = 一部、データの欠損が生じたため、算出せず。
値は平均値±標準誤差で示す（N=3 例/群/時点）。

2.6.4.8.3　サルを用いた 1 年間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.7.3.3、8252199 試験、表 2.6.7.17C）

雄カニクイザルにデュラグルチドを 52 週間反復皮下投与し、甲状腺 C 細胞量及びカルシウム刺激時の血清中カルシトニン濃度並びに膵外分泌腺バイオマーカー及び膵臓の組織像に対する影響を検討した試験の中でデュラグルチドの TK を評価した。

デュラグルチドを 8.15 mg/kg の用量で試験 1 週は週 1 回、それ以降は週 2 回皮下投与し、試験 88、179、270 及び 365 日に血漿中デュラグルチド濃度を測定した。それぞれの測定時点は、デュラグルチド投与の約 72 時間後であった。対照群の血漿中にはデュラグルチドは検出されなかった。デュラグルチド投与群の血漿中濃度は 52 週間の投与期間を通してほぼ一定していた（表 2.6.4-13）。デュラグルチド投与群では、摂餌量及び体重増加量の減少が認められたことから、投与期間を通してデュラグルチドの十分な曝露量が得られていることが確認された（第 2.6.6 項参照）。

表 2.6.4-13　サルを用いた 1 年間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（8252199 試験）

	測定日			
	88	179	270	365
平均血漿中濃度 (μg/mL)	22.8	17.4	19.4	15.2
標準偏差	14.2	6.53	3.40	3.08
動物数	19	19	19	19

デュラグルチド 8.15 mg/kg を試験 1 週は週 1 回、それ以降は週 2 回 52 週間反復皮下投与

2.6.4.9　考察及び結論

マウス、ラット、ウサギ及びサルにおけるデュラグルチドの TK を評価した。これらの動物種において、血漿中デュラグルチド濃度及び算出された TK パラメータに関して明らかな性差は認められなかった。デュラグルチドの曝露量はおおむね用量に依存して増加したが、一部の試験では用量に比例した増加を示さなかった。デュラグルチドを週 2 回の頻度でマウスに 1 ヵ月間、ラットに 6 ヵ月間、サルに 9 ヵ月間反復皮下投与したときにデュラグルチドの蓄積が認められた。一方、Zucker 糖尿病肥満ラット及び妊娠ウサギでは、蓄積は認められなかった。複数の試験において、デュラグルチドの投与期間の延長に伴ってデュラグルチドの曝露量が減少し、抗薬物抗体が産生された可能性が示唆された。すなわち、001178-W マウス（野生型）及び Sprague Dawley ラットにデュラグルチドを週 2 回の頻度でそれぞれ、6 及び 12 ヵ月間反復皮下投与した（短期がん原性試験及び甲状腺 C 細胞を評価した試験）ときに曝露量減少が認められた。マウス、ラット及びウサギを用いた反復投与毒性試験においては抗薬物抗体の測定は行わなかったが、投与期間を通してデュラグルチドの薬力学的作用が認められたことから十分な曝露量が得られていると考えられた。一方、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験ではデュラグルチドを週 2 回、3 及び 9 ヵ月間反復皮下投与しても、抗薬物抗体は検出されなかった。これらサルを用いた試験では用量に比例して曝露量が増加し、デュラグルチドの蓄積が認められた。カニクイザルにおけるデュラグルチドの消失半減期は約 7 日であった。以上のことから、これらの動物で実施した毒性試験で得られた TK データから、デュラグルチドの十分な曝露が得られていることが確認された。

2.6.4.10　図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11　参考文献

Kuo TT, Aveson VG. Neonatal Fc receptor and IgG-based therapeutics. MAbs. 2011;3:422-430.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93:2645-2668.

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

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 1
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3　薬物動態試験: 吸収: 単回投与 3
2.6.5.4　薬物動態試験: 吸収: 反復投与 3
2.6.5.5　薬物動態試験: 分布 3
2.6.5.6　薬物動態試験: タンパク結合 3
2.6.5.7　薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験 3
2.6.5.8　薬物動態試験: その他の分布試験 3
2.6.5.9　薬物動態試験: 代謝: In Vivo 3
2.6.5.10　薬物動態試験: 代謝: In Vitro 4
2.6.5.11　薬物動態試験: 推定代謝経路 4
2.6.5.12　薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導／阻害 4
2.6.5.13　薬物動態試験: 排泄 4
2.6.5.14　薬物動態試験: 排泄: 胆汁中 4
2.6.5.15　薬物動態試験: 薬物相互作用 4
2.6.5.16　薬物動態試験: その他 4

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験:一覧表

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Table	Location in CTD
Absorption						
Multiple-Dose TK (1, 10, 100 mg/kg)	001178-W Mouse	SC	[redacted]	8224143	2.6.7.7A	4.2.3.2.1
Multiple-Dose TK (0.3, 1, 3 mg/kg)	001178-W Mouse	SC	[redacted]	8224144	2.6.7.10B	4.2.3.4.2.1
Multiple-Dose TK (2, 6, 20 mg/kg)	Fischer 344 Rat	SC	Eli Lilly and Company	R00359	2.6.7.7B	4.2.3.2.2
Multiple-Dose TK (1.63, 4.89, 16.29 mg/kg)	Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	7608-191	2.6.7.7C	4.2.3.2.3
Multiple-Dose TK (1.63, 4.89, 16.29 mg/kg)	Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	7608-236	2.6.7.7D	4.2.3.2.4
Multiple-Dose TK (0.05, 0.5, 1.5, 5 mg/kg)	Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	8203405	2.6.7.10A	4.2.3.4.1.1
Multiple-Dose TK (0.49, 1.63, 4.89 mg/kg)	Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	[redacted]-353116	2.6.7.13A	4.2.3.5.2.1
Multiple-Dose TK (0.2, 0.49, 1.63 mg/kg)	Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	[redacted]-353253	2.6.7.14	4.2.3.5.3.1
Multiple-Dose TK (0.5, 2, 7 mg/kg)	Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	[redacted]-353304	2.6.7.15B	4.2.3.5.4.1
Multiple-Dose TK (0.5, 1.5, 5.0 mg/kg)	Zucker Diabetic Fatty Rat	SC	[redacted]	504758	2.6.7.17B	4.2.3.7.3.2
Multiple-Dose TK (5 mg/kg)	Sprague Dawley Rat	SC	[redacted]	8236888	2.6.7.17A	4.2.3.7.3.1
Multiple-Dose TK (0.04, 0.12, 0.41 mg/kg)	New Zealand White Rabbit	SC	[redacted]	[redacted]-353119	2.6.7.13B	4.2.3.5.2.2

(Continued)

2.6.5.1 薬物動態試験:一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Table	Location in CTD
Absorption (continued)						
Multiple-Dose TK (0.41, 1.63, 8.15 mg/kg)	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	7608-192	2.6.7.7F	4.2.3.2.6
Multiple-Dose TK (1, 3, 10 mg/kg)	Cynomolgus Monkey	SC	Eli Lilly and Company	P00054	2.6.7.7E	4.2.3.2.5
Multiple-Dose TK (0.41, 1.63, 8.15 mg/kg)	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	7608-235	2.6.7.7G	4.2.3.2.7
Multiple-Dose TK (8.15 mg/kg)	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	8252199	2.6.7.17C	4.2.3.7.3.3
Distribution – Not Applicable **Metabolism** – Not Applicable **Excretion** – Not Applicable **Pharmacokinetic Drug Interactions** – Not Applicable **Other Studies** – Not Applicable						

Abbreviations: SC = subcutaneous; TK = Toxicokinetics.

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

第 2.6.4 項「薬物動態試験の概要文」の分析法の項に記載した。

2.6.5.3　薬物動態試験: 吸収: 単回投与

該当なし。

2.6.5.4　薬物動態試験: 吸収: 反復投与

第 2.6.7 項「毒性試験概要表」の適切な箇所に記載した。

2.6.5.5　薬物動態試験: 分布

該当なし。

2.6.5.6　薬物動態試験: タンパク結合

該当なし。

2.6.5.7　薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験

該当なし。

2.6.5.8　薬物動態試験: その他の分布試験

該当なし。

2.6.5.9　薬物動態試験: 代謝: In Vivo

該当なし。

2.6.5.10　薬物動態試験: 代謝: In Vitro

該当なし。

2.6.5.11　薬物動態試験: 推定代謝経路

該当なし。

2.6.5.12　薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし。

2.6.5.13　薬物動態試験: 排泄

該当なし。

2.6.5.14　薬物動態試験: 排泄: 胆汁中

該当なし。

2.6.5.15　薬物動態試験: 薬物相互作用

該当なし。

2.6.5.16　薬物動態試験: その他

該当なし。