ムルプレタ錠 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.6.4 薬物動態の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.2.1 化合物 8
2.6.4.2.1.1 非標識化合物 8
2.6.4.2.1.2 標識化合物 8
2.6.4.2.2 定量法 9
2.6.4.2.2.1 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法によるマウス，ラット及びイヌ血漿中ルストロンボパグ及び (+)-ルストロンボパグ濃度測定法 9
2.6.4.2.2.2 放射能の測定法 11
2.6.4.3 吸収 12
2.6.4.3.1 ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ単回経口投与後の血漿中濃度 12
2.6.4.3.2 ラットにおける用量相関性 12
2.6.4.3.2.1 静脈内投与 12
2.6.4.3.2.2 経口投与 13
2.6.4.3.3 ラットにおける食餌の影響 14
2.6.4.3.4 ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ反復経口投与後の血漿中濃度 14
2.6.4.3.5 イヌにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ静脈内及び経口投与後の血漿中濃度 16
2.6.4.3.6 イヌにおける用量相関性 17
2.6.4.3.7 イヌにおける食餌の影響 17
2.6.4.3.8 TPOR-Ki/Shi マウスにおける用量相関性 18
2.6.4.4 分布 19
2.6.4.4.1 ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィ 19
2.6.4.4.1.1 雄性アルビノラットにおける単回経口投与後の組織移行性 19
2.6.4.4.1.2 雌性アルビノラットにおける単回経口投与後の組織移行性 19
2.6.4.4.1.3 雄性有色ラットにおける単回経口投与後の組織移行性 20
2.6.4.4.1.4 雄性アルビノラットにおける反復経口投与後の組織移行性 20
2.6.4.4.2 妊娠ラットにおける組織移行性及び胎盤通過性 21
2.6.4.4.3 ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ単回経口投与後の放射能の副腎残留性 21
2.6.4.4.4 *In vitro* たん白結合率 21
2.6.4.4.5 血球移行性 22
2.6.4.4.5.1 *In vitro* 血球移行性 22
2.6.4.4.5.2 *In vivo* 血球移行性 22
2.6.4.5 代謝 23
2.6.4.5.1 ラット *in vivo* 代謝 23
2.6.4.5.2 イヌ *in vivo* 代謝 23

2.6.4.5.3　TPOR-Ki/Shi マウスの血漿中代謝物 23
2.6.4.5.4　ICR マウスの血漿中代謝物 24
2.6.4.5.5　ウサギの血漿中代謝物 24
2.6.4.5.6　ヒト遊離肝細胞を用いた *in vitro* 代謝 24
2.6.4.5.7　責任代謝酵素 24
2.6.4.5.8　推定代謝経路 25
2.6.4.6　排泄 26
2.6.4.6.1　ラットにおける単回経口投与後の尿糞中排泄 26
2.6.4.6.2　ラットにおける胆汁中排泄 26
2.6.4.6.3　ラットにおける腸肝循環 26
2.6.4.6.4　ラットにおける反復経口投与後の尿糞中排泄 27
2.6.4.6.5　イヌにおける尿糞中排泄 27
2.6.4.6.6　イヌにおける胆汁中排泄 27
2.6.4.6.7　哺乳ラットの乳汁移行性 28
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 29
2.6.4.7.1　ヒト CYP 酵素に対する阻害作用 29
2.6.4.7.2　ラット肝薬物代謝酵素系に対する影響 29
2.6.4.7.3　イヌ肝薬物代謝酵素系に対する影響 29
2.6.4.7.4　ヒト肝薬物代謝酵素系に対する誘導能 30
2.6.4.7.5　ヒトトランスポーターに対する基質評価 30
2.6.4.7.6　ヒトトランスポーターに対する阻害評価 31
2.6.4.7.7　たん白結合サイト 31
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 33
2.6.4.9　考察及び結論 34
2.6.4.9.1　ルストロンボパグの体内動態について 34
2.6.4.9.1.1　吸収 34
2.6.4.9.1.2　分布 35
2.6.4.9.1.3　代謝 35
2.6.4.9.1.4　排泄 37
2.6.4.9.2　薬物動態学的薬物相互作用について 37
2.6.4.10　図表 40
2.6.4.11　参考文献 41

2.6.4 略号及び用語定義一覧表

略号	用語定義
Acyl-GN	アシルグルクロナイド
AUC	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	時間 0 から 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}48hr}$	時間 0 から 48 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	時間 0 から無限大までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein
Bias	真度
BOCA	β酸化カルボン酸
CL_t	全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CYP	チトクローム P450
CV	精度
DH	脱ヘキシル体
EMA	欧州医薬品庁
$F_a F_g$	消化管アベイラビリティ
FDA	アメリカ食品医薬品局
fu	たん白非結合率
HSA	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50%阻害濃度
$I_{inlet, max}$	門脈血液中での推定最大濃度
k_a	吸収速度定数
Ki	阻害定数
Kp	組織/血漿濃度比
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法
MC	メチルセルロース
NADPH	還元型β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT1	有機カチオントランスポーター1
P_{app}	みかけの膜透過係数
PEG	ポリエチレングリコール 400
P-gp	P-糖たん白質
PK	薬物動態

略号	用語定義
Qh	肝血流速度
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィ
Radio-HPLC	放射能検出高速液体クロマトグラフィ
$t_{1/2,\ 12\text{-}48hr}$	12 から 48 時間までの消失半減期
$t_{1/2,\ 24\text{-}96hr}$	24 から 96 時間までの消失半減期
$t_{1/2,\ z}$	終末相消失半減期
TC-BOCA	β酸化カルボン酸タウリン抱合体
T_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
TPOR-Ki/Shi マウス	マウス TPO 受容体の膜貫通部位をヒト型に改変したキメラ TPO 受容体遺伝子をノックインしたマウス
UGT	ウリジン 2 リン酸 (UDP)−グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	定常状態分布容積

2.6.4 薬物動態の概要文

2.6.4.1 まとめ

ルストロンボパグの薬物動態試験は，薬理試験又は毒性試験で用いたマウス，ラット，イヌ及びウサギを用いて実施した．なお，メラニン含有組織への組織移行性は，有色ラットを用いて定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) により評価した．非臨床薬物動態試験での投与経路は臨床投与経路である経口とし，一部の試験は静脈内投与でも実施した．また，各試験ではルストロンボパグ又は ^{14}C 放射能標識したルストロンボパグ ([^{14}C]-ルストロンボパグ) を使用した．

吸収

ラット，イヌ及び薬効評価に用いたマウストロンボポエチン (TPO) 受容体の膜貫通部位をヒト型に改変したキメラ TPO 受容体遺伝子をノックインしたマウス (TPOR-Ki/Shi マウス) における経口投与後の最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) 及び血漿中薬物濃度－時間曲線下面積 (AUC) を調べた．その結果，いずれの種においても用量の増加に伴って増大し，マウスでは 0.3～10 mg/kg，ラット及びイヌでは 1～10 mg/kg の用量で線形性が確認された．ラット及びイヌにおけるルストロンボパグ経口投与 (3 mg/kg) 後のバイオアベイラビリティ (BA) は，それぞれ約 50%及び約 75%であった．ラットでは，血漿中濃度推移に対する食餌の影響は認められなかったが，イヌでは，C_{max} 及び AUC が絶食下に比べ非絶食下で約 1.7 倍に増大し，食餌の影響が認められた．また，ラットでは，反復投与による血漿中放射能及び未変化体濃度の変動は認められなかった．

分布

アルビノラットを用いて放射能の組織移行性を QWBA により検討した結果，ほとんどの組織で経口投与後 8 時間で最高濃度に達し，最も高い放射能分布を示したのは肝臓で，次いで副腎皮質であった．有色ラットでは，放射能の組織分布様式はアルビノラットとほぼ同じであり，メラニン含有組織である眼窩外涙腺あるいはブドウ膜への特異的な放射能分布は認められなかった．投与後 35 日まで副腎皮質に放射能の残留が認められたが，残留放射能の大部分は未変化体であり，副腎への残留形態は組織への共有結合ではないことが示された．アルビノラットを用いて反復経口投与後の QWBA を評価した結果，多くの組織で放射能の消失遅延が認められ，特に副腎皮質，副腎髄質及び肝臓において顕著であった．妊娠ラットでは，胎盤通過性が認められた．TPOR-Ki/Shi マウス，ICR マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトの *in vitro* 血漿たん白結合率は，いずれも 99.9%以上と高く，種差は認められなかった．ラット，イヌ及びヒトの *in vitro* 血球移行性は低く，ICR 及び C57BL/6J マウス及びウサギでは血球移行は認められなかった．

代謝

ラット，イヌ，TPOR-Ki/Shi マウス，ICR マウス及びウサギで代謝物検索を実施した結果，いずれの種においても血漿中放射能の大部分 (70%～90%) は未変化体であり，代謝物の存在割合

は低かった．ラット及びイヌの尿中放射能排泄率は1%以下と低く，尿中への代謝物の排泄は微量であった．ラット及びイヌともに，糞中に排泄された放射能の多くは未変化体であり，代謝物としてルストロンボパグβ酸化カルボン酸 (以降,「β酸化カルボン酸」と表記) 及びルストロンボパグ-5-ケト体 (以降,「5-ケト体」と表記) が検出された．胆汁では，ラットでβ酸化カルボン酸のタウリン抱合体，イヌでルストロンボパグ-脱ヘキシル体 (以降,「脱ヘキシル体」と表記) が主に検出された．凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 評価 (37°C で4時間反応) では，放射能の大部分 (80%～90%) は未変化体であり，代謝物としてルストロンボパグアシルグルクロナイド (以降,「アシルグルクロナイド」と表記) が主に検出された．また，ラット，イヌの *in vivo* 及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝では，ルストロンボパグの光学異性体である (+)-ルストロンボパグへのキラル反転は認められなかった．ルストロンボパグのヒトでの主代謝経路は，*O*-ヘキシル側鎖のω酸化及びそれに続くβ酸化であると推定された．ヒト肝ミクロソーム，ヒト肝細胞及び発現酵素を用いた *in vitro* 評価により，6-ヒドロキシ体 (ルストロンボパグのω水酸化体) 生成の主要責任代謝酵素はチトクロームP450 (CYP) 4A11を含むCYP4系酵素であることが示され，CYP3A4も一部寄与していることが示された．

排泄

ラット及びイヌに [^{14}C]-ルストロンボパグを単回経口投与した時の放射能の尿中排泄率は，いずれも1%以下であり糞中排泄率は約98%であった．胆管カニュレーションを施したラット及びイヌの胆汁中排泄率は，それぞれ23.7%及び20.6%であり，尿中排泄率は，いずれも1%以下であることから，主排泄経路はともに胆汁を介した糞中排泄であると考えられる．ラットの反復投与後の尿及び糞中放射能排泄率は，単回投与に比べて変化は認められなかった．ラットの腸肝循環率は投与量の4.4%と低かった．哺乳ラットにおいて，乳汁への移行が認められた．

薬物動態学的薬物相互作用

ルストロンボパグはCYP2C8，CYP2C9及びCYP3A4/5活性を濃度依存的に阻害し，阻害定数 (Ki) は，それぞれ3.5，5.3及び4.5 μmol/Lであった．*In vitro* ヒト肝細胞では，ルストロンボパグはいずれの CYP 及びウリジン 2 リン酸–グルクロン酸転移酵素 (UGT) 活性 (CYP1A2，CYP2C9，CYP3A4，UGT1A2，UGT1A6 及び UGT2B7) に対しても誘導能を示さなかった．ルストロンボパグはP-糖たん白質 (P-gp) 及びbreast cancer resistance protein (BCRP) の基質であったが，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1及びOATP1B3並びに有機カチオントランスポーター1 (OCT1) の基質ではないことが示された．ルストロンボパグは，P-gp，BCRP，OATP1B1及びOATP1B3に対して阻害作用を示し，その50%阻害濃度 (IC_{50}) 値はそれぞれ50～100，4.04，2.63及び9.58 μmol/Lであった．また，ルストロンボパグはヒト血清アルブミン (HSA) のジアゼパム及びワルファリンサイトに結合することが推察された．

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 化合物

2.6.4.2.1.1 非標識化合物

ルストロンボパグ及び代謝物の検討に用いた標品の名称及び供給源を表 2.6.4.2-1 に示す.

表 2.6.4.2-1　非標識化合物の名称及び供給源

名称	供給源
ルストロンボパグ	塩野義製薬
(+)-ルストロンボパグ	塩野義製薬
5-ケト体	塩野義製薬
β酸化カルボン酸	塩野義製薬
β酸化カルボン酸-タウリン抱合体	塩野義製薬
アシルグルクロナイド	塩野義製薬
脱ヘキシル体	塩野義製薬
6-ヒドロキシ体	塩野義製薬
5-ヒドロキシ体 (ラセミ体)	塩野義製薬

2.6.4.2.1.2 標識化合物

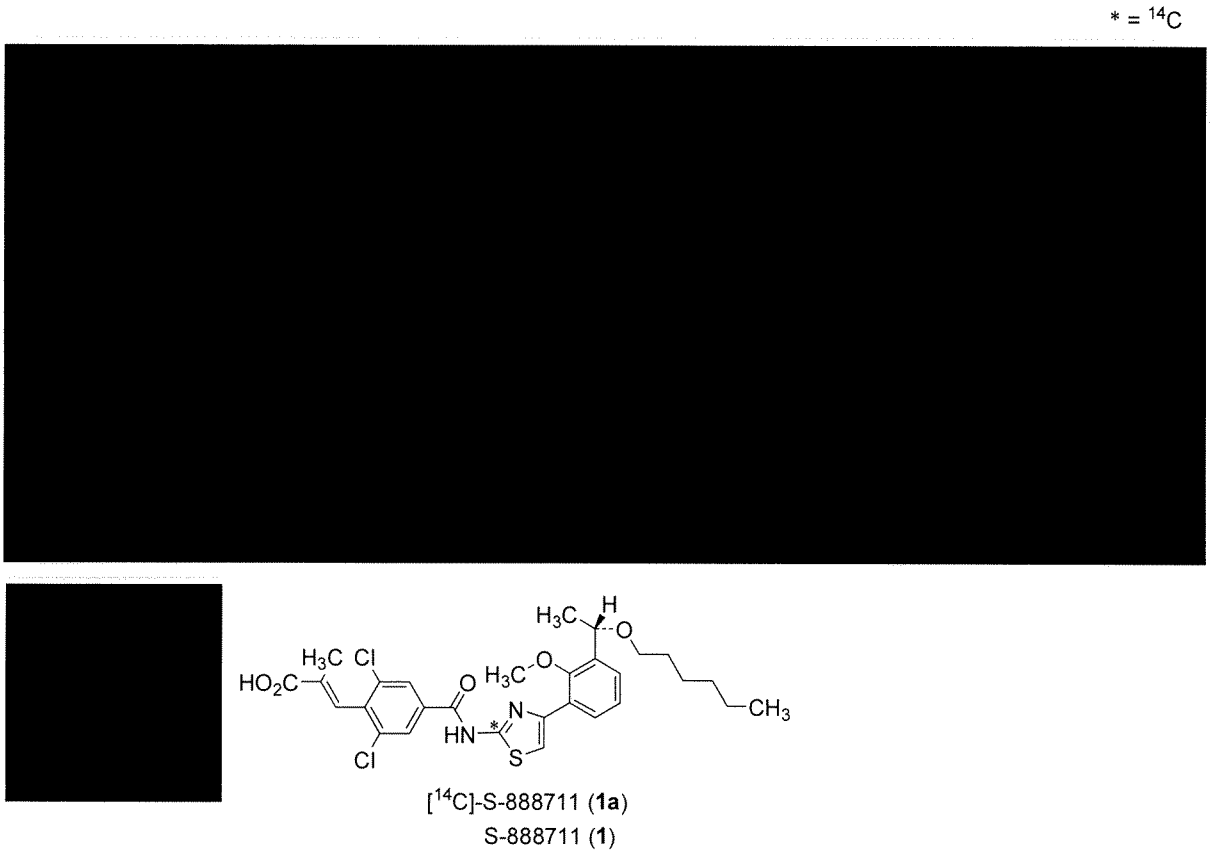
添付資料 4.2.2.1-01, 4.2.2.1-02, 4.2.2.1-03
概要表 2.6.5.2.1

[^{14}C]-ルストロンボパグは, 塩野義製薬株式会社において合成された. [^{14}C]-ルストロンボパグのロット番号, 比放射能, 放射化学的純度及び供給源を表 2.6.4.2-2 に, 合成経路及び標識位置を図 2.6.4.2-1 に示す.

表 2.6.4.2-2　[^{14}C]-ルストロンボパグのロット番号, 比放射能, 放射化学的純度及び供給源

ロット番号	比放射能	放射化学的純度	供給源
20[redacted]-0395-020-01	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)	99.8%	塩野義製薬
20[redacted]-0395-022-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	99.9%	塩野義製薬
20[redacted]-0395-042-01	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)	99.8%	塩野義製薬
20[redacted]-0395-048-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	99.7%	塩野義製薬
20[redacted]-0189-021-01	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)	98.6%	塩野義製薬
20[redacted]-0189-041-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	99.3%	塩野義製薬
20[redacted]-0145-004-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	98.1%	塩野義製薬
20[redacted]-0145-015-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	97.2%	塩野義製薬
20[redacted]-0145-020-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	97.2%	塩野義製薬

図 2.6.4.2-1　[^{14}C]-ルストロンボパグの合成経路



[^{14}C]-S-888711 (**1a**)
S-888711 (**1**)

2.6.4.2.2 定量法

2.6.4.2.2.1 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法によるマウス，ラット及びイヌ血漿中ルストロンボパグ及び (+)-ルストロンボパグ濃度測定法

添付資料：4.2.2.1-04，4.2.2.1-05，4.2.2.1-06
概要表：2.6.5.2.2

マウス，ラット及びイヌ血漿試料をアセトニトリルにより除たん白抽出し，液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) でルストロンボパグ及び (+)-ルストロンボパグを定量した．表 2.6.4.2-3，表 2.6.4.2-4，表 2.6.4.2-5，表 2.6.4.2-6，表 2.6.4.2-7 及び表 2.6.4.2-8 に分析能パラメータ (CV [精度 = 測定値の標準偏差/測定平均値 × 100 (%)] 及び Bias [真度 = (測定平均値/添加濃度−1) × 100 (%)] をそれぞれ示す．

表 2.6.4.2-3　マウス血漿中ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量限界：0.5 ng/mL
定量範囲：0.500～500 ng/mL

添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	CV (%)	Bias (%)
日内変動 (n=5)			
0.500	0.508	2.6	1.6
1.00	0.989	3.6	−1.1
10.0	10.1	1.0	1.0
500	505	0.7	1.0
5000[a]	5240	0.5	4.8
日間変動 (n=15)			
0.500	0.526	5.0	5.2
1.00	0.997	4.2	−0.3
10.0	9.97	2.1	−0.3
500	498	2.9	−0.4

a：100 倍希釈後測定

表 2.6.4.2-4　マウス血漿中 (+)-ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量限界：0.5 ng/mL
定量範囲：0.500～500 ng/mL

添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	CV (%)	Bias (%)
日内変動 (n=5)			
0.500	0.445	2.0	−11.0
1.00	0.954	2.3	−4.6
10.0	10.3	1.1	3.0
500	509	0.4	1.8
5000[a]	5260	1.1	5.2
日間変動 (n=15)			
0.500	0.456	5.8	−8.8
1.00	0.953	3.3	−4.7
10.0	10.0	4.2	0.0
500	488	5.6	−2.4

a：100 倍希釈後測定

表 2.6.4.2-5　ラット血漿中ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量限界：0.5 ng/mL
定量範囲：0.500～500 ng/mL

添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	CV (%)	Bias (%)
日内変動 (n=5)			
0.500	0.485	2.8	−3.0
1.00	0.999	4.3	−0.1
10.0	10.6	0.8	6.0
500	526	1.2	5.2
5000[a]	5240	0.5	4.8

a：100 倍希釈後測定

表 2.6.4.2-6　ラット血漿中 (+)-ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量限界：0.5 ng/mL 定量範囲：0.500～500 ng/mL			
添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	CV (%)	Bias (%)
日内変動 (n=5)			
0.500	0.460	3.5	−8.0
1.00	1.06	1.2	6.0
10.0	11.0	3.6	10.0
500	494	2.9	−1.2
5000[a]	5170	1.7	3.4

a：100 倍希釈後測定

表 2.6.4.2-7　イヌ血漿中ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量限界：0.5 ng/mL 定量範囲：0.500～500 ng/mL			
添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	CV (%)	Bias (%)
日内変動 (n=5)			
0.500	0.513	9.9	2.6
1.00	1.04	9.8	4.0
10.0	10.1	1.0	1.0
500	494	0.7	−1.2
5000[a]	5090	0.6	1.8

a：100 倍希釈後測定

表 2.6.4.2-8　イヌ血漿中 (+)-ルストロンボパグ濃度測定法の分析能パラメータ

定量限界：0.5 ng/mL 定量範囲：0.500～500 ng/mL			
添加濃度 (ng/mL)	測定値 (ng/mL)	CV (%)	Bias (%)
日内変動 (n=5)			
0.500	0.492	2.8	−1.6
1.00	0.971	2.8	−2.9
10.0	10.2	2.7	2.0
500	490	2.3	−2.0
5000[a]	5290	2.9	5.8

a：100 倍希釈後測定

2.6.4.2.2.2 放射能の測定法

生体試料中の放射能は，液体シンチレーションカウンターを用いて測定した．なお，放射能濃度は，ルストロンボパグに換算して表示した．

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ単回経口投与後の血漿中濃度

評価資料 4.2.2.2-01
概要表 2.6.5.3.2

非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボパグのポリエチレングリコール 400 (PEG) 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能，未変化体及び光学異性体である (+)-ルストロンボパグ濃度を測定し，薬物動態パラメータを求めた．

結果を表 2.6.4.3-1 に示す．[^{14}C]-ルストロンボパグの吸収は緩やかで，血漿中放射能濃度は投与後 7.0 時間 [最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max})] で C_{max} (1.61 μg/mL，ルストロンボパグ換算濃度．以下同様) に達し，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は 8.2 時間であった．血漿中未変化体濃度は放射能と同様，投与後 7.0 時間で C_{max} (1.30 μg/mL) に達し，$t_{1/2,z}$ は 7.0 時間であった．血漿中未変化体/放射能の AUC 比率は約 74%であり，血漿中放射能の多くは未変化体であることが示された．(+)-ルストロンボパグの血漿中濃度は極めて低く，放射能に対する AUC 比率は 0.04%であり，ラット生体内では (+)-ルストロンボパグへのキラル反転は起こらないと考えられる．

表 2.6.4.3-1　ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ単回経口投与後の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	放射能	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
C_{max} (μg/mL)	1.61 ± 0.37[a]	1.30 ± 0.29	0.00119 ± 0.00017
T_{max} (hr)	7.0 ± 2.0	7.0 ± 2.0	6.0 ± 2.3
$t_{1/2,z}$ (hr)	8.2 ± 0.3	7.0 ± 0.5	NC
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (μg·hr/mL)	27.2 ± 7.6[a]	20.1 ± 6.1	0.0109 ± 0.0034
放射能に対する AUC 比率 (%)	–	73.92 ± 3.92	0.04 ± 0.01

投与量：3 mg/kg.
平均値 ± 標準偏差 (n=4)
NC：算出できず.
–：適用せず.
a：ルストロンボパグ濃度換算.

2.6.4.3.2 ラットにおける用量相関性

評価資料 4.2.2.2-02
概要表 2.6.5.3.1，2.6.5.3.3，2.6.5.3.4

2.6.4.3.2.1 静脈内投与

非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットにルストロンボパグのジメチルアセトアミド/PEG/生食 (1:8:1, v:v:v) 溶液を 1 及び 2 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータを求めた．

結果を表 2.6.4.3-2 に示す．1 及び 2 mg/kg 静脈内投与後の時間 0 から無限大までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積 (AUC_{inf}) は用量の増加に比例して増大し，一方，全身クリアランス (CL_t) 及び定常状態分布容積 (V_{ss}) に変化は認められなかった．この結果から，2 mg/kg までの用量で線形性が確認された．また，(+)-ルストロンボパグのルストロンボパグに対する AUC 比率は 1 mg/kg では 2.3%，2 mg/kg では 2.2%とほぼ同じであり，これは投与に用いたルストロン

ボパグ原末中に含まれる (+)-ルストロンボパグの割合 (2.48%) とほぼ同じであることから，経口投与と同様，静脈内投与においても生体内での (+)-ルストロンボパグへのキラル反転は起こらないと考えられる.

表 2.6.4.3-2　ラットにおけるルストロンボパグ単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	1 mg/kg		2 mg/kg	
	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
$t_{1/2,z}$ (hr)	8.5 ± 2.0	6.7 ± 2.4	7.3 ± 1.1	6.6 ± 1.0
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	17.4 ± 4.9	0.405 ± 0.150	32.9 ± 4.6	0.713 ± 0.054
CL_t (mL/min/kg)	1.02 ± 0.29	NC	1.03 ± 0.14	NC
V_{ss} (L/kg)	0.543 ± 0.035	NC	0.486 ± 0.017	NC
AUC 比 [a]	0.023 ± 0.003		0.022 ± 0.002	

平均値 ± 標準偏差 (n=4).
NC：算出できず.
a：(+)-ルストロンボパグ/ルストロンボパグ.

2.6.4.3.2.2 経口投与

非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットにルストロンボパグの PEG 溶液あるいはメチルセルロース (MC) 懸濁液を 1，3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中濃度を測定し，ルストロンボパグの薬物動態パラメータを求めた.

PEG 溶液の結果を表 2.6.4.3-3 に示す．1，3 及び 10 mg/kg 単回経口投与後の C_{max} 及び AUC_{inf} は，いずれも用量の増加に比例して増大し，10 mg/kg までの用量で線形性が確認された．1，3 及び 10 mg/kg 経口投与後の BA は，それぞれ 51.8%，48.5%及び 44.5%であった.

MC 懸濁液の結果を表 2.6.4.3-4 に示す. 1 及び 3 mg/kg 単回経口投与後の C_{max} 及び AUC_{inf} は，用量の増加に比例して増大したが，10 mg/kg における C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比未満の増大となり，10 mg/kg では吸収が飽和傾向にあることが示唆された．1 及び 3 mg/kg 単回経口投与後の BA は，それぞれ 23.0%及び 21.1%であり，PEG 溶液を媒体に用いた場合に比べて約 1/2 に低下した.

表 2.6.4.3-3　絶食及び非絶食ラットにおけるルストロンボパグ (PEG 溶液) 単回経口投与後のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

PK パラメータ	非絶食			絶食
	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	3 mg/kg
C_{max} (μg/mL)	0.479 ± 0.074	1.47 ± 0.32	4.98 ± 0.71	1.52 ± 0.34
T_{max} (hr)	5.5 ± 4.4	6.0 ± 1.6	4.5 ± 1.0	5.5 ± 1.9
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	9.02 ± 2.61	25.3 ± 4.5	77.3 ± 17.1	23.5 ± 5.9
$t_{1/2,z}$ (hr)	8.4 ± 1.9	8.5 ± 0.6	8.5 ± 2.2	6.5 ± 0.2
BA (%)	51.8 ± 15.0	48.5 ± 8.6	44.5 ± 9.8	45.1 ± 11.3

平均値 ± 標準偏差 (n=4).

表 2.6.4.3-4　非絶食ラットにおけるルストロンボパグ (MC 懸濁液) 単回経口投与後のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

PK パラメータ	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
C_{max} (μg/mL)	0.289 ± 0.043	0.794 ± 0.171	1.27 ± 0.24
T_{max} (hr)	3.5 ± 1.0	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	4.01 ± 0.74	11.0 ± 3.7	22.3 ± 9.1
$t_{1/2,z}$ (hr)	7.2 ± 1.4	7.6 ± 1.4	8.4 ± 5.7
BA (%)	23.0 ± 4.2	21.1 ± 7.2	12.8 ± 5.3

平均値 ± 標準偏差 (n=4).

2.6.4.3.3 ラットにおける食餌の影響

評価資料 4.2.2.2-02
概要表 2.6.5.3.3

絶食及び非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットにルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中濃度を測定し，ルストロンボパグの吸収に及ぼす食餌の影響について検討した．

ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-3 に示す．絶食及び非絶食下のラットでは，ルストロンボパグの C_{max} は，それぞれ 1.52 及び 1.47 μg/mL，T_{max} は，それぞれ 5.5 及び 6.0 時間，AUC_{inf} は，それぞれ 23.5 及び 25.3 μg·hr/mL，BA は，それぞれ 45.1%及び 48.5%とほぼ同じで，いずれのパラメータも絶食と非絶食との間で差は認められなかった．この結果から，ルストロンボパグをラットに PEG 溶液で経口投与した場合，食餌の有無による血漿中濃度への影響はないものと考えられる．

2.6.4.3.4 ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ反復経口投与後の血漿中濃度

評価資料 4.2.2.2-03
概要表 2.6.5.4.1

非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg/日の用量で 14 日間反復経口投与したときの血漿中放射能及び未変化体濃度を測定し，薬物動態パラ

メータを求めた.

血漿中放射能の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-5 に示す. 血漿中放射能濃度は初回投与後 5.0 時間で C_{max} (1.34 μg/mL) に達し, 投与後 12～48 時間の消失半減期 ($t_{1/2, 12\text{-}48hr}$) は 8.1 時間, AUC_{inf} は 23.1 μg·hr/mL であった. 14 日間の反復投与期間の後, これらの薬物動態パラメータに顕著な変化はみられなかった.

血漿中ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-6 に示す. 初回投与後, ルストロンボパグの血漿中濃度は 4.0 時間で C_{max} (1.13 μg/mL) に達し, $t_{1/2, 12\text{-}48hr}$ 及び $t_{1/2,z}$ はそれぞれ 6.8 及び 7.0 時間であり, AUC_{inf} は 17.4 μg·hr/mL であった. また, 14 日間の反復投与期間において, 血漿中未変化体の薬物動態パラメータに顕著な変化はみられなかった.

以上の結果から, ラットでは [^{14}C]-ルストロンボパグの反復経口投与による血漿中放射能及び未変化体濃度への影響はないことが示された.

表 2.6.4.3-5　ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ反復経口投与後の血漿中放射能の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	初回	7 回	14 回
C_{max} (μg/mL) [a]	1.34 ± 0.22	1.53 ± 0.20	1.54 ± 0.51
T_{max} (hr)	5.0 ± 2.0	3.5 ± 1.0	7.0 ± 2.0
$t_{1/2, 12\text{-}48hr}$ (hr)	8.1 ± 0.6	14 ± 5	8.8 ± 0.8
$t_{1/2, 24\text{-}96hr}$ (hr)	NC	18 ± 2	15 ± 1
AUC_{inf} (μg·hr/mL) [a]	23.1 ± 2.7	36.0 ± 11.2	30.1 ± 3.5

投与量 : 3 mg/kg/日.
平均値 ± 標準偏差 (n=4).
NC : 算出できず.
a : ルストロンボパグ濃度換算.

表 2.6.4.3-6　ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ反復経口投与後の血漿中ルストロンボパグの薬物動態パラメータ

PK パラメータ	初回	7 回	14 回
C_{max} (μg/mL)	1.13 ± 0.21	0.993 ± 0.101	1.10 ± 0.35
T_{max} (hr)	4.0 ± 0.0	3.5 ± 1.0	8.0 ± 3.3
$t_{1/2, 12\text{-}48hr}$ (hr)	6.8 ± 0.9	8.8 ± 1.7	7.4 ± 1.0
$t_{1/2,z}$ (hr)	7.0 ± 1.4	12 ± 4	9.4 ± 0.1
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	17.4 ± 1.9	19.4 ± 4.1	20.0 ± 2.3

投与量 : 3 mg/kg/日.
平均値 ± 標準偏差 (n=4).

2.6.4.3.5 イヌにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ静脈内及び経口投与後の血漿中濃度

評価資料 4.2.2.2-04
概要表 2.6.5.3.1，2.6.5.3.2

非絶食下の雄性ビーグルイヌに [^{14}C]-ルストロンボパグのジメチルアセトアミド/PEG/生食 (1:8:1，v:v:v) 溶液を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータを求めた．

結果を表 2.6.4.3-7 に示す．単回静脈内投与後の血漿中未変化体の CL_t は 1.02 mL/min/kg と低く，V_{ss} は 0.311 L/kg と小さかった．血漿中未変化体/放射能の AUC 比率は約 59%であり，血漿中放射能の多くは未変化体として存在することが示された．

非絶食下の雄性ビーグルイヌに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータを求めた．

結果を表 2.6.4.3-8 に示す．単回経口投与後の血漿中放射能及び未変化体の T_{max} はいずれも 2.7 時間で，ラット (7.0 時間) と比べ早かった．血漿中放射能及び未変化体の C_{max} は，それぞれ 4.34 及び 3.74 μg/mL を示し，いずれもラットに比べて 2 倍以上であった．また，血漿中放射能及び未変化体の $t_{1/2,z}$ は，それぞれ 45 及び 13 時間で，放射能の消失はラットと比べ遅いものの，未変化体の消失はラットとほぼ同じであった．血漿中未変化体/放射能の AUC 比率は約 58%であり，ラットと同様に血漿中放射能の多くは未変化体として存在することが示された．3 mg/kg 単回経口投与後の BA は 74.9%であった．光学異性体である (+)-ルストロンボパグの血漿中濃度は低く，放射能に対する AUC 比率は 0.11%であり，ラットと同様，イヌの生体内においても (+)-ルストロンボパグへのキラル反転は起こらないと考えられる．

表 2.6.4.3-7　イヌにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	放射能	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
$t_{1/2,z}$ (hr)	48 ± 10	4.6 ± 0.5	5.1 ± 1.0
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	29.0 ± 6.6[a]	17.2 ± 4.1	0.0394 ± 0.0098
CL_t (mL/min/kg)	0.598 ± 0.151	1.02 ± 0.28	NC
V_{ss} (L/kg)	0.768 ± 0.173	0.311 ± 0.035	NC
放射能に対する AUC 比率 (%)	–	59.20 ± 2.55	0.13 ± 0.01

投与量：1 mg/kg.
平均値 ± 標準偏差 (n=3).
NC：算出できず.
–：適用せず.
a：ルストロンボパグ濃度換算.

表 2.6.4.3-8　イヌにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ単回経口投与後の薬物動態パラメータ

PK パラメータ	放射能	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
C_{max} (μg/mL)	4.34 ± 1.08[a]	3.74 ± 1.12	0.00618 ± 0.00155
T_{max} (hr)	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.0 ± 0.0
$t_{1/2,z}$ (hr)	45 ± 5	13 ± 5	NC
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	66.3 ± 12.9[a]	38.6 ± 9.0	0.0754 ± 0.0214
BA (%)	–	74.9 ± 1.2	–
放射能に対する AUC 比率 (%)	–	57.92 ± 2.71	0.11 ± 0.01

投与量：3 mg/kg.
平均値 ± 標準偏差 (n=3).
NC：算出できず.
–：適用せず.
a：ルストロンボパグ濃度換算.

2.6.4.3.6 イヌにおける用量相関性

評価資料 4.2.2.2-05
概要表 2.6.5.3.5

非絶食下の雄性ビーグルイヌにルストロンボパグの PEG 溶液を 1，3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与した時の血漿中濃度を測定し，ルストロンボパグの薬物動態パラメータを求めた.

結果を表 2.6.4.3-9 に示す．1，3 及び 10 mg/kg 単回経口投与後の C_{max} 及び AUC_{inf} は，いずれも用量の増加に比例して増大し，10 mg/kg までの用量において線形性が確認された.

表 2.6.4.3-9　絶食及び非絶食イヌにおけるルストロンボパグ単回経口投与後のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

PK パラメータ	非絶食			絶食
	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	3 mg/kg
C_{max} (μg/mL)	0.727 ± 0.286	3.87 ± 0.65	10.2 ± 0.9	2.33 ± 1.02
T_{max} (hr)	4.0 ± 1.6	2.5 ± 1.0	3.5 ± 1.0	3.5 ± 1.0
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	9.89 ± 1.99	45.5 ± 7.0	137 ± 25	27.5 ± 7.9
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.9 ± 0.4	5.3 ± 0.7	5.9 ± 0.8	5.9 ± 0.6

平均値 ± 標準偏差 (n=4).

2.6.4.3.7 イヌにおける食餌の影響

評価資料 4.2.2.2-05
概要表 2.6.5.3.5

絶食及び非絶食下の雄性ビーグルイヌにルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与した時の血漿中濃度を測定し，ルストロンボパグの吸収に及ぼす食餌の影響について検討した.

ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-9 に示す．絶食及び非絶食下のイヌではルストロンボパグの C_{max} は，それぞれ 2.33 及び 3.87 μg/mL，AUC_{inf} は，それぞれ 27.5 及び 45.5

μg·hr/mL であり，C_{max} 及び AUC_{inf} は非絶食投与でいずれも約 1.7 倍に増大し，食餌の影響が認められた．

2.6.4.3.8 TPOR-Ki/Shi マウスにおける用量相関性

評価資料 4.2.2.2-06，4.2.2.2-07
概要表 2.6.5.3.6

ルストロンボパグの薬効評価動物である雌性 TPOR-Ki/Shi マウスに，非絶食下でルストロンボパグ (MC 懸濁液：薬効評価試験と同じ媒体) を 0.3，3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与した時の血漿中ルストロンボパグ濃度を測定し，用量相関性について検討した．

結果を表 2.6.4.3-10 に示す．0.3，3 及び 10 mg/kg 単回経口投与後の C_{max} 及び AUC_{inf} は，いずれも用量の増加に比例して増大し，10 mg/kg までの用量において線形性が確認された．

表 2.6.4.3-10　TPOR-Ki/Shi マウスにおけるルストロンボパグ単回経口投与後のルストロンボパグの薬物動態パラメータ

PK パラメータ	0.3 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
C_{max} (μg/mL)	0.0584	0.565	1.78
T_{max} (hr)	2.0	4.0	2.0
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	0.583	5.54	20.3
$t_{1/2,z}$ (hr)	3.0	4.5	2.9

PK パラメータは，各時点 (n = 4) の血漿中濃度の平均値を用いて算出．

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィ

2.6.4.4.1.1 雄性アルビノラットにおける単回経口投与後の組織移行性

評価資料 4.2.2.3-01
概要表 2.6.5.5.1

非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 2，4，8，12，24 及び 72 時間の測定時点で，放射能の組織移行性を定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) により検討した．

[^{14}C]-ルストロンボパグの吸収は緩やかで，ほとんどの組織で投与後 8 時間の測定時点で最高濃度に達した．この時の血液中放射能濃度は 1.45 μg/g (ルストロンボパグ換算濃度) で，最も高い放射能分布を示したのは肝臓 (8.52 μg/g) であり，次いで副腎皮質 (3.48 μg/g) であった．腎皮質，副腎髄質，膵臓，心筋，松果体及び褐色脂肪が 2 μg/g 以上の濃度を示したが，脊髄 (0.124 μg/g) 及び脳 (0.078 μg/g) は低濃度であった．小腸粘膜 (4.62 μg/g)，盲腸粘膜 (3.88 μg/g) 及び大腸粘膜 (4.60 μg/g) に高い分布がみられたが，直腸粘膜 (1.83 μg/g) の濃度は低かった．また，胆管内の胆汁に高レベルの放射能が認められたが，膀胱尿では低濃度であった．投与後 2～24 時間の骨髄/血液濃度比は 0.5～0.8 であった．投与後 72 時間では，血液，脳，脊髄等測定した組織の半数で定量下限未満の濃度に低下した．副腎皮質 (0.621 μg/g)，包皮腺 (0.445 μg/g) 及び副腎髄質 (0.394 μg/g) に比較的高濃度の放射能分布が認められ，次いで肝臓 (0.293 μg/g)，ハーダー腺 (0.236 μg/g) の順であった．消化管粘膜では唯一，盲腸粘膜 (0.112 μg/g) のみが定量範囲内の濃度を示した．

2.6.4.4.1.2 雌性アルビノラットにおける単回経口投与後の組織移行性

評価資料 4.2.2.3-01
概要表 2.6.5.5.2

非絶食下の雌性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 2，4，8，12，24 及び 72 時間の測定時点で，放射能の組織移行性を QWBA により検討した．

雄性ラットと同様，[^{14}C]-ルストロンボパグの吸収は緩やかで，ほとんどの組織で投与後 8～12 時間の測定時点で最高濃度に達した．投与後 12 時間の血液中放射能濃度は 1.67 μg/g であった．最も高い放射能分布を示したのは肝臓 (10.3 μg/g) で，次いで副腎皮質 (4.73 μg/g)，ハーダー腺 (4.13 μg/g)，副腎髄質 (3.78 μg/g)，腎皮質 (3.22 μg/g)，膵臓 (3.05 μg/g) の順であった．他の主要組織中濃度は 0.398 μg/g (気管) から 2.59 μg/g (松果体) の間であったが，脳 (0.156 μg/g) 及び脊髄 (0.117 μg/g) は低濃度であった．消化管粘膜の濃度は 1.95～5.48 μg/g の範囲であった．投与後 2～24 時間の骨髄/血液濃度比は 0.6～0.8 であった．投与後 72 時間の血液中放射能濃度は 0.076 μg/g で，多くの組織は血液よりも高い濃度を示した．その中でも高い濃度を示したのは副腎皮質 (2.57 μg/g) で，次いで卵巣 (1.06 μg/g) であり，他の組織中濃度は 0.021 μg/g (白色脂肪) から 0.894 μg/g (陰核) の間であったが，脳と脊髄は定量下限未満であった．胃及び盲腸粘膜は定量下限未満で，他の消化管粘膜部分の濃度は 0.057～0.213 μg/g であった．

2.6.4.4.1.3 雄性有色ラットにおける単回経口投与後の組織移行性

評価資料 4.2.2.3-01 及び 4.2.2.3-04
概要表 2.6.5.5.3 及び 2.6.5.5.5

非絶食下の雄性有色ラット (Lister-Hooded 系統) に [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 8 及び 24 時間，7，14 及び 35 日の測定時点で，放射能の組織移行性を QWBA により検討した．

有色ラットの放射能の組織分布様式はアルビノラットとほぼ同じで，メラニン含有組織である眼窩外涙腺あるいはブドウ膜への特異的な放射能分布は認められなかった．この結果から，ルストロンボパグ及びその代謝物のメラニンへの結合性はないことが示唆された．投与後 35 日では副腎皮質 (0.441 μg/g) のみに放射能が検出された．

有色ラット QWBA の結果から，健康成人 (70 kg) に [^{14}C]-ルストロンボパグを放射能量として 120 μCi (4.44 MBq) 経口投与した場合の全身被ばく量 (実効線量に基づいて) は，24.8 mrem (248 μSv) と算出された．この値は，アメリカ食品医薬品局 (FDA) で定められたヒト放射性同位体試験における単回投与量の曝露制限である 3000 mrem (30 mSv) の 0.828%であり，ヒトマスバランス試験を実施する際に，放射線被ばくに伴うリスクは低いと判断された．

2.6.4.4.1.4 雄性アルビノラットにおける反復経口投与後の組織移行性

評価資料 4.2.2.3-02
概要表 2.6.5.5.4

非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg/日の用量で 14 日間反復経口投与し，7 回目投与後 24 時間，13 回目投与後 24 時間，14 回目投与後 4，12，24，72，168 及び 336 時間の測定時点で，放射能の組織移行性を QWBA により検討した．

最終 14 回目投与後，放射能は広範囲に緩やかに分布し，ほとんどの組織で投与後 12 時間の測定時点で最高濃度に達した．この時の血漿中放射能濃度は 1.98 μg/g で，最も高い放射能分布を示したのは肝臓 (12.0 μg/g) であり，次いで副腎皮質 (5.23 μg/g)，包皮腺 (4.34 μg/g)，ハーダー腺 (3.23 μg/g)，腎皮質 (2.05 μg/g)，膵臓 (1.99 μg/g) の順であった．他組織で 1.0 μg/g 以上の放射能濃度を示したのは，褐色脂肪，松果体，唾液腺，尿道球腺，腎髄質，心筋，下顎リンパ節，眼窩外涙腺，肺，甲状腺，眼窩内涙腺，下垂体，舌，歯髄及び血液であった．また，精嚢，脊髄，脳及び最も低い濃度を示した水晶体では，それぞれ 0.089，0.081，0.073 及び 0.028 μg/g であった．各組織に分布した放射能濃度はその後，徐々に低下したが，単回投与に比べ多くの組織で放射能の消失遅延が認められ，特に副腎皮質，副腎髄質及び肝臓において顕著であった．ほとんどすべての組織で最終投与後 336 時間の測定時点で最低濃度となり，血漿を含む半数以上の組織で定量下限未満であった．この時，最も高い放射能濃度を示したのは，副腎皮質 (4.24 μg/g) であり，次いで副腎髄質 (1.89 μg/g) 及び肝臓 (0.210 μg/g) であった．定量範囲内の濃度を示した他の組織中濃度は，0.107 μg/g (脾臓) から 0.014 μg/g (水晶体) の間であった．

2.6.4.4.2 妊娠ラットにおける組織移行性及び胎盤通過性

評価資料 4.2.2.3-03
概要表 2.6.5.7.1

妊娠 19 日齢の Sprague-Dawley ラットに非絶食下で [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 2，4，8 及び 24 時間の測定時点で，放射能の組織移行性及び胎盤通過性を QWBA により検討した．

[^{14}C]-ルストロンボパグ投与後，放射能は母動物の全身に広く分布し，大部分の組織が投与後 8 時間の測定時点で最高濃度に達した．この時の血漿中放射能濃度は 4.10 μg/g であり，肝臓 (11.9 μg/g) と副腎皮質 (4.23 μg/g) の放射能濃度が血漿よりも高かった．小脳 (0.111 μg/g) 及び大脳 (0.097 μg/g) の放射能濃度は低く，ルストロンボパグの脳移行性は低いことが示唆された．胎児の組織中放射能濃度は投与後の時間の経過とともに徐々に上昇し，大部分の組織が 24 時間後に最高濃度に達した．最も高い放射能分布を示したのは副腎 (2.29 μg/g) であり，次いで褐色脂肪 (1.13 μg/g)，肝臓 (0.962 μg/g) であった．これらの結果は，ルストロンボパグ由来の放射能が胎盤を通過し，胎児に移行することを示している．

2.6.4.4.3 ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ単回経口投与後の放射能の副腎残留性

参考資料 4.2.2.3-05
概要表 2.6.5.8.1

ラット単回 QWBA 試験 [2.6.4.4.1.1，2.6.4.4.1.2 及び 2.6.4.4.1.3 項参照] の結果から，副腎へ移行した放射能は，血液やその他の組織に比べて消失が極めて遅く，共有結合の可能性が示唆された．この点を精査するため，非絶食下の雌性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 10 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 24 及び 72 時間に血漿及び副腎を採取した．副腎をホモジナイズしたのち，溶媒で複数回抽出することによって共有結合の有無について検討した．

その結果，血漿に対する副腎の放射能濃度比 (Kp 値) は投与後 24 時間で 2.9，72 時間では 23.7 であり，副腎からの放射能の消失は血漿からの消失よりも遅いことが示された．副腎中の放射能のほとんどはエタノールによって抽出され，放射能の共有結合濃度は投与後 24 時間で 1.81 pmol/mg protein，72 時間で 0.990 pmol/mg protein であり，放射能の共有結合率 (抽出後の残渣中の最終放射能量を基に算出) はいずれの測定時点においても 1%以下と極めて低かった．放射能検出高速液体クロマトグラフィ (Radio-HPLC) 分析の結果，投与後 24 及び 72 時間の副腎抽出物中の放射能の大部分は未変化体であった．この結果から，ラットにおいて副腎中に残留する放射性物質は主に未変化体として存在しており，放射能の残留形態は組織への共有結合ではないことが示された．

2.6.4.4.4 *In vitro* たん白結合率

評価資料 5.3.2.1-01
概要表 2.6.5.6.1

ルストロンボパグの 5，20 及び 50 μg/mL の濃度における雄性 ICR マウス，雌性 TPOR-Ki/Shi

マウス，雄性 Sprague-Dawley ラット，雌性日本白色ウサギ，雄性ビーグルイヌ及びヒト (男性) の *in vitro* 血漿たん白結合率を平衡透析法により検討した．

その結果，5～50 μg/mL の濃度範囲で，いずれの種も 99.9%以上の高いたん白結合率を示した．

2.6.4.4.5 血球移行性

2.6.4.4.5.1 *In vitro* 血球移行性

評価資料 5.3.2.1-02
概要表 2.6.5.6.2

雄性 ICR マウス，雌性 C57BL/6J マウス，雄性 Sprague-Dawley ラット，雌性日本白色ウサギ，雄性ビーグルイヌ及びヒト (男性) の新鮮血液を用いて，[^{14}C]-ルストロンボパグの 0.5，5 及び 50 μg/mL の濃度における血球移行性について検討した．

その結果，0.5～50 μg/mL の濃度範囲における *in vitro* 血球移行率は，ラットで 1.53%～1.80%，イヌで 1.72%～2.86%，ヒトで 0.07%～0.35%であり，いずれの種もルストロンボパグの血球への移行性はわずかであった．一方，マウス及びウサギについては，ルストロンボパグの血球移行性は認められなかった．

2.6.4.4.5.2 *In vivo* 血球移行性

評価資料 4.2.2.2-01 及び 4.2.2.2-04
概要表 2.6.5.6.3

[^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与した非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラット及び雄性ビーグルイヌの血液を用いて，放射能の血球移行性について検討した．

その結果，*in vivo* 血球移行率はラット (投与後 2～48 時間) で 1.4%～6.1%，イヌ (投与後 15 分～96 時間) で 0%～4.4%であり，*in vitro* 試験と同様の結果が得られた．

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 ラット *in vivo* 代謝

評価資料 4.2.2.4-01
概要表 2.6.5.9.1

非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物を Radio-HPLC 及び LC/MS/MS により検索した．

その結果, 投与後 4, 8 及び 24 時間の血漿中放射能の大部分 (70%～80%) は未変化体であり，代謝物として β 酸化カルボン酸及び 5-ケト体が検出されたが，これらの代謝物は血漿中放射能のそれぞれ ND (検出されず)～1.1%及び 1.8%～5%であった．

投与後 48 時間までに尿中に排泄された総放射能は投与量の 0.5%であり，未変化体，β 酸化カルボン酸及び 5-ケト体はいずれも検出されなかった．糞中に排泄された総放射能は投与量の 96%であり，その多くは未変化体 (投与量の 23%) 及び β 酸化カルボン酸 (投与量の 23%) であり，加えて 5-ケト体 (投与量の 2.4%) も検出された．

胆汁中の主要な代謝物は, β 酸化カルボン酸のタウリン抱合体 (投与量の 9.4%) と推定され，β 酸化カルボン酸も検出された．胆汁中の未変化体は微量であった．

2.6.4.5.2 イヌ *in vivo* 代謝

評価資料 4.2.2.4-02
概要表 2.6.5.9.2

非絶食下の雄性ビーグルイヌに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物を Radio-HPLC 及び LC/MS/MS により検索した．

その結果，投与後 2 及び 6 時間の血漿中放射能の大部分 (約 80%) はラットと同様に，未変化体であり，代謝物として β 酸化カルボン酸及び 5-ケト体が検出されたが，これらの代謝物は血漿中放射能のそれぞれ 0.4%～1.6%及び 3.7%～4.4%であった．

投与後 48 時間までに尿中に排泄された総放射能は投与量の 0.4%であり，未変化体が微量検出された．糞中に排泄された総放射能は投与量の 91%であり，その多くは未変化体 (投与量の 41%) であった．代謝物として，β 酸化カルボン酸 (投与量の 4.1%) 及び 5-ケト体 (投与量の 4.6%) が検出された．

胆汁中の主要な代謝物は脱ヘキシル体 (投与量の 4.6%) と推定され，β 酸化カルボン酸及び 5-ケト体も検出された．胆汁中の未変化体は微量であった．

2.6.4.5.3 TPOR-Ki/Shi マウスの血漿中代謝物

評価資料 4.2.2.4-03，4.2.2.4-04
概要表 2.6.5.9.3

非絶食下の雌性 TPOR-Ki/Shi マウスに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，血漿中代謝物を Radio-HPLC 及び LC/MS/MS により検索した．

その結果，投与後 2 及び 6 時間の血漿中放射能の大部分 (約 80%) は未変化体であった．代

謝物として 5-ケト体が検出されたが，血漿中放射能の 3.5%～3.8%であった．

2.6.4.5.4 ICR マウスの血漿中代謝物

評価資料 4.2.2.4-05
概要表 2.6.5.9.4

非絶食下の雄性ICRマウスに [^{14}C]-ルストロンボパグのPEG溶液を 10 mg/kgの用量で単回経口投与し，血漿中代謝物を Radio-HPLC 及び LC/MS/MS により検索した．

その結果，投与後 2 及び 6 時間において，血漿中放射能の大部分 (70%～80%) は未変化体であった．代謝物としてアシルグルクロナイドが検出され，投与後 2 及び 6 時間において血漿中放射能のそれぞれ 7.7%及び 15.9%であった．また，脱ヘキシル体及び 5-ケト体が検出されたが，これらの代謝物は血漿中放射能のそれぞれ 1.8%～2%及び 1.7%～1.8%であった．その他，β 酸化カルボン酸のタウリン抱合体も検出された．

2.6.4.5.5 ウサギの血漿中代謝物

評価資料 4.2.2.4-06
概要表 2.6.5.9.5

非絶食下の雌性日本白色ウサギに [^{14}C]-ルストロンボパグのPEG溶液を 10 mg/kgの用量で単回経口投与し，血漿中代謝物を Radio-HPLC 及び LC/MS/MS により検索した．

その結果，投与後 2 及び 6 時間において，血漿中放射能の大部分 (約 90%) は未変化体であり，代謝物として脱ヘキシル体，β 酸化カルボン酸及び 5-ケト体が検出されたが，これらの代謝物は血漿中放射能のそれぞれ 0.4%～0.6%，0.2%～0.3%及び 1.8%～3.5%であった．

2.6.4.5.6 ヒト遊離肝細胞を用いた *in vitro* 代謝

評価資料 5.3.2.2-01
概要表 2.6.5.10.1

[^{14}C]-ルストロンボパグ (濃度 : 10 及び 50 μmol/L) を凍結ヒト肝細胞と 37°C で 4 時間反応させた時の反応液中の代謝物を Radio-HPLC 及び LC/MS/MS により検索した．

その結果，放射能の大部分 (80%～90%) は未変化体として残存していた．代謝物としてアシルグルクロナイド (推定) が主に検出 (6%～15.3%) され，β 酸化カルボン酸及び 5-ケト体もわずかに検出された．さらに，2 種類の代謝物が検出され，脱ヘキシル体及びルストロンボパグのヘキシル基の水酸化体と推定された．ヒト遊離肝細胞において，ルストロンボパグの (+)-ルストロンボパグへのキラル反転は認められなかった．

2.6.4.5.7 責任代謝酵素

評価資料 4.2.2.4-07
概要表 2.6.5.11.1

[^{14}C]-ルストロンボパグを用いたヒトマスバランス試験において，血漿中代謝物を検索した結果，血漿中放射能のうち約 97%が未変化体として検出された．一方，糞中に排泄された放射能の約 16%が未変化体であり，β 酸化関連代謝物 (推定) が約 35%検出され，ルストロンボパグの

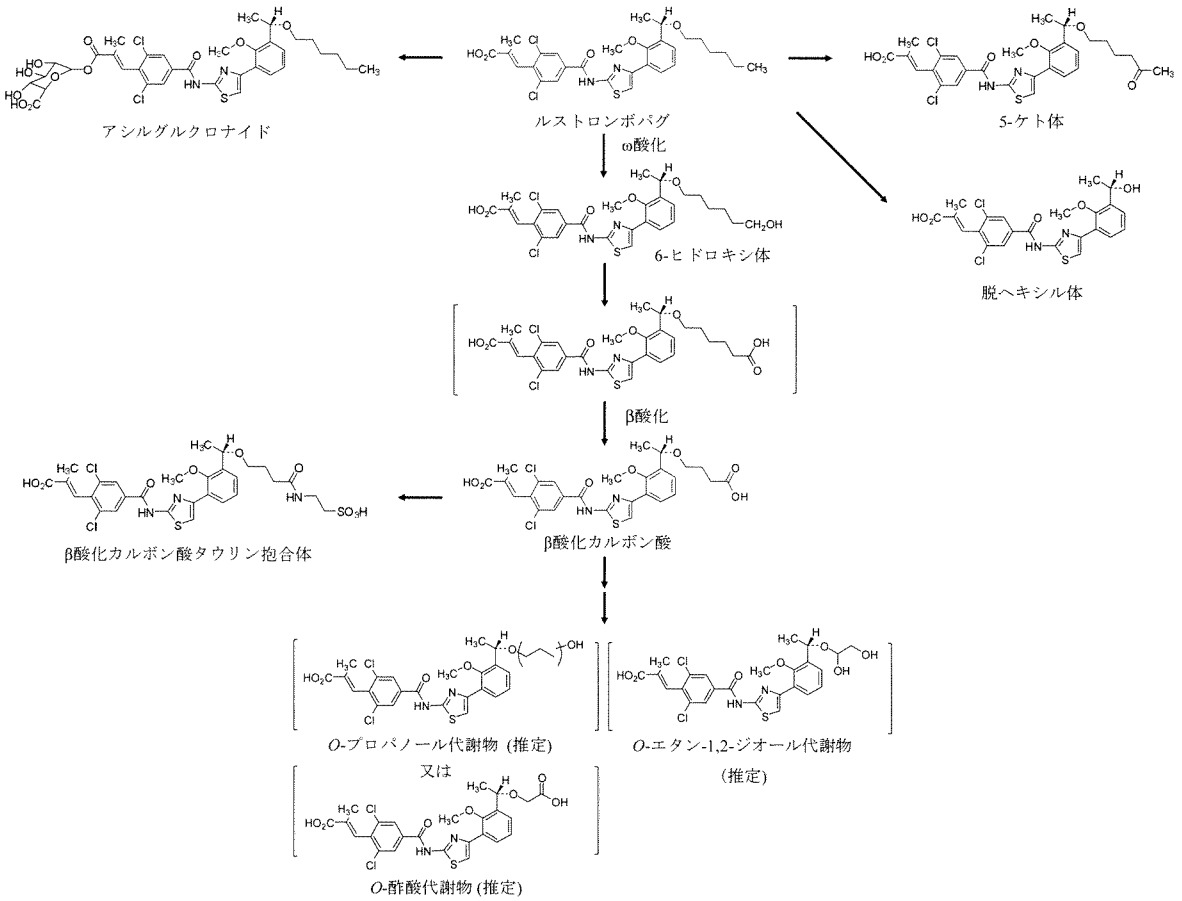
主代謝経路は，*O*-ヘキシル側鎖における ω 酸化及びそれに続く β 酸化であると推定された [2.7.2.2.2.5 項参照].

発現 CYP 酵素による 6-ヒドロキシ体 (ω 酸化体) の生成評価並びにヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞と典型的な CYP 阻害剤を用いた ω 酸化体の生成阻害評価の結果，ω 酸化体生成の主要な責任代謝酵素は CYP4A11 を含む CYP4 系酵素であることが示された．また，ヒト肝細胞を用いた阻害評価において，CYP4 阻害剤により ω 酸化体 (阻害率 77.2%，コントロールに対して) と β 酸化体 (阻害率 57.9%) の生成が同様に阻害されたことから，ルストロンボパグの代謝では，ω 酸化に引き続き β 酸化が起こることが示唆された．また，CYP3A4 においては，ヒト肝細胞を用いた阻害評価で，阻害剤の影響が一部認められたことから (ω 酸化体生成の阻害率 15.7%)，寄与は低いものの ω 酸化体の生成に関与するものと考えられる.

2.6.4.5.8 推定代謝経路

ヒト *in vitro* 代謝物，ラット，イヌ，マウス及びウサギ *in vivo* 代謝物並びにヒトマスバランス試験での代謝物 [2.7.2.2.2.5 項参照] を検索した結果を基に，推定したルストロンボパグの代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す.

図 2.6.4.5-1　ルストロンボパグの推定代謝経路



2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラットにおける単回経口投与後の尿糞中排泄

評価資料 4.2.2.5-01
概要表 2.6.5.13.1

非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，尿及び糞中放射能排泄について検討した．

結果を表 2.6.4.6-1 に示す．投与後 96 時間までの尿中に投与放射能の 0.5%，糞中に 98.0%，合計 98.6%が排泄された．したがって，ラットではルストロンボパグの主排泄経路は糞中であり，尿中への排泄は非常に少ないことが明らかとなった．

2.6.4.6.2 ラットにおける胆汁中排泄

評価資料 4.2.2.5-01
概要表 2.6.5.14.1

胆管カニュレーションを施した非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，尿，糞及び胆汁中放射能排泄について検討した．

胆汁中排泄の結果を無処置ラットの結果と併せて表 2.6.4.6-1 に示す．投与後 48 時間までの尿中に投与放射能の 0.2%，胆汁中に 23.7%，糞中に 70.6%が排泄された．また，尿及び胆汁中放射能排泄率の和から求めたルストロンボパグの経口吸収率は 24%であった．これらの結果から，ラットでは吸収されたルストロンボパグの主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが明らかとなった．

表 2.6.4.6-1　ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ単回経口投与後の尿, 糞及び胆汁中放射能排泄率

	累積放射能排泄率 (投与量に対する%)	
	無処置ラット (0–96 時間)	胆管カニュレーションラット (0–48 時間)
尿	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.1
胆汁	–	23.7 ± 7.6
糞	98.0 ± 0.2	70.6 ± 7.1
合計	98.6 ± 0.3	100.8 ± 0.9 [a]

投与量：3 mg/kg.
平均値 ± 標準偏差 (n=4).
– : 適用せず.
a : 消化管内容物及び屍体の放射能排泄率を含む.

2.6.4.6.3 ラットにおける腸肝循環

評価資料 4.2.2.5-02
概要表 2.6.5.14.2

胆管カニュレーションを施した非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボ

パグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，放射能の腸肝循環について検討した．

ドナーラット (投与ラット) の胆汁をレシピエントラットの十二指腸へカニューレを介して供給し，レシピエントラットの胆汁中放射能排泄率で腸肝循環を評価した．その結果，腸肝循環率 (レシピエントラットの胆汁中排泄率) は投与量の 4.4%と算出され，ルストロンボパグの体内動態に与える影響は小さいと考えられる．

2.6.4.6.4 ラットにおける反復経口投与後の尿糞中排泄

評価資料 4.2.2.5-03
概要表 2.6.5.13.2

非絶食下の雄性 Sprague-Dawley ラットに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg/日の用量で 14 日間反復経口投与し，尿及び糞中放射能排泄について検討した．

結果を表 2.6.4.6-2 に示す．14 回投与後 168 時間までの尿中に投与放射能の 0.4%，糞中に 98.2%，合計 98.6%が排泄された．したがって，反復投与後における [^{14}C]-ルストロンボパグの主排泄経路は単回投与と同様，糞中であることが明らかとなり，尿糞中放射能排泄率も単回投与に比べて変化は認められなかった．

表 2.6.4.6-2　ラットにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ反復経口投与後の尿及び糞中放射能排泄率

	累積放射能排泄率 (投与量に対する%)		
	尿	糞	合計
14 回投与後 168 時間	0.4 ± 0.1	98.2 ± 0.7	98.6 ± 0.7

投与量 : 3 mg/kg/日 (14 日間).
平均値 ± 標準偏差 (n=4).

2.6.4.6.5 イヌにおける尿糞中排泄

評価資料 4.2.2.2-04
概要表 2.6.5.13.1

非絶食下の雄性ビーグルイヌに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，尿及び糞中放射能排泄について検討した．

結果を表 2.6.4.6-3 に示す．投与後 168 時間までの尿中に投与放射能の 0.4%，糞中に 97.6%，合計 98.1%が排泄された．したがって，イヌのルストロンボパグの主排泄経路はラットと同様，糞中であり，尿中への排泄は非常に少ないことが明らかとなった．

2.6.4.6.6 イヌにおける胆汁中排泄

評価資料 4.2.2.2-04
概要表 2.6.5.14.1

胆管カニュレーションを施した非絶食下の雄性ビーグルイヌに [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，尿，糞及び胆汁中放射能排泄について検討した．

胆汁中排泄の結果を無処置イヌの結果と併せて表 2.6.4.6-3 に示す．投与後 96 時間までの尿

中に投与放射能の 0.3%，胆汁中に 20.6%，糞中に 75.5%が排泄された．したがって，イヌでは吸収されたルストロンボパグの主排泄経路はラットと同様，胆汁を介した糞中排泄であり，尿及び胆汁中放射能排泄率の和から求めたルストロンボパグの経口吸収率は約 20%であった．

表 2.6.4.6-3　イヌにおける [^{14}C]-ルストロンボパグ単回経口投与後の尿，糞及び胆汁中放射能排泄率

	累積放射能排泄率 (投与量に対する%)	
	無処置イヌ (0−168 時間)	胆管カニュレーションイヌ (0−96 時間)
尿	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2
胆汁	−	20.6 ± 3.8
糞	97.6 ± 0.8	75.5 ± 2.6
合計	98.1 ± 0.6	96.5 ± 1.4 [a]

投与量：3 mg/kg.
平均値 ± 標準偏差 (n=3).
−：適用せず.
a：ケージ洗浄の放射能排泄率を含む.

2.6.4.6.7 哺乳ラットの乳汁移行性

評価資料 4.2.2.5-04
概要表 2.6.5.7.2

分娩後の哺乳 Sprague-Dawley ラットに非絶食下で [^{14}C]-ルストロンボパグの PEG 溶液を 3 mg/kg の用量で単回経口投与し，放射能の乳汁への移行性について検討した．

哺乳ラットの血漿中放射能濃度は投与後 4 時間に 2.12 μg/mL の C_{max} を示した．これに対して乳汁中の放射能濃度は，投与後 12 時間に 4.87 μg/mL の最高濃度を示し，48 時間後には最高濃度の約 1/10 の 0.492 μg/mL に低下した．投与後 2 時間における乳汁/血漿濃度比は 0.558 であったが，48 時間後では 6.74 となり，乳汁のほうが血漿よりも高い濃度を示した．

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 ヒト CYP 酵素に対する阻害作用

評価資料 5.3.2.2-03
概要表 2.6.5.15.1

ヒト肝の CYP 分子種 [CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 (4 種の基質) 及び 4A11] に対して, ルストロンボパグが及ぼす濃度依存的 (1～75 μmol/L) 及び時間依存的 (プレインキュベーション時間 : 0 及び 30 分) な影響をヒト肝ミクロソームによる *in vitro* の系で検討した.

これらのヒト CYP 分子種に対するルストロンボパグの濃度依存的な阻害の IC_{50} 値は, CYP1A2 で 34 μmol/L, 2A6 で 9.8 μmol/L, 2B6 で 13 μmol/L, 2C8 で 5.0 μmol/L, 2C9 で 7.2 μmol/L, 2C19 で 27 μmol/L, 2D6 で 26 μmol/L, 2E1 で>75 μmol/L, 3A4/5 で 8.8～30 μmol/L (4 種の基質), 4A11 で 22 μmol/L であった. CYP2C8, 2C9 及び 3A4/5 に対する Ki 値は, それぞれ 3.5, 5.3 及び 4.5 μmol/L であり, 臨床においてルストロンボパグが CYP2C8, 2C9 及び 3A4/5 の阻害剤となる可能性が示唆された. また, CYP1A2, 2A6 及び 2D6 に対しては時間依存的な阻害が認められたが, 阻害様式は還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 非依存的であることから, これらの CYP 分子種を介した薬物相互作用の懸念は低いと考えられる.

2.6.4.7.2 ラット肝薬物代謝酵素系に対する影響

評価資料 4.2.2.6-01
概要表 2.6.5.15.3

雌雄 Sprague-Dawley ラット 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (投与量:8, 40, 200 及び 1000 mg/kg/日) において, ルストロンボパグの肝薬物代謝酵素系への影響を検討した.

その結果, 雌雄ともにテストステロン 16β 水酸化及びエトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性の有意な上昇が認められ, 血漿中薬物濃度とほぼ相関していたことから, ルストロンボパグはラット肝の CYP2B1 及び CYP1A に対して誘導能を有するものと推測された. また, 雄ではミクロソームたん白質含量の軽微な上昇が認められたことから, ラット肝臓に対して, 誘導に関する影響を及ぼす可能性が示唆された. 雌でテストステロン 6β 水酸化活性の上昇が認められたが, 軽微な変動であるため, 薬物動態学的意義は小さいと考えられる.

2.6.4.7.3 イヌ肝薬物代謝酵素系に対する影響

評価資料 4.2.2.6-02
概要表 2.6.5.15.4

雌雄ビーグルイヌ 1 ヵ月反復経口投与毒性試験 (投与量 : 3, 10, 30 及び 300 mg/kg/日) において, ルストロンボパグの肝薬物代謝酵素系への影響を検討した.

有意な変動として, 雄ではテストステロン 16α 水酸化活性の上昇, 雌ではテストステロン 6β 水酸化活性の低下が認められ, これらはいずれも用量依存的な変動であった. テストステロン 16α 水酸化活性の上昇傾向は雌でも認められたことから, ルストロンボパグは CYP2B11 及び/又は CYP2C21 の誘導能を有するものと推測された. テストステロン 6β 水酸化活性については,

軽微な変動であるため，薬物動態学的意義は小さいと考えられる．

2.6.4.7.4 ヒト肝薬物代謝酵素系に対する誘導能

評価資料 5.3.2.2-04
概要表 2.6.5.15.2

ヒト初代培養肝細胞を用い，CYP1A2，CYP2C9，CYP3A4，UGT1A2，UGT1A6 及び UGT2B7 のマーカー活性に対して，ルストロンボパグが及ぼす影響 (誘導能) を検討した．

ルストロンボパグを 1，3 及び 10 μmol/L の濃度でヒト肝細胞と 48 時間インキュベーションさせた後，エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化 (CYP1A2)，ジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9)，テストステロン 6β 水酸化 (CYP3A4)，エストラジオール 3-グルクロン酸抱合 (UGT1A2)，アセトアミノフェン *O*-グルクロン酸抱合 (UGT1A6) 及びモルヒネ 3-グルクロン酸抱合 (UGT2B7) の活性変動について評価した．

その結果，*in vitro* ヒト肝細胞系において，ルストロンボパグはいずれの CYP 及び UGT 酵素活性に対しても誘導能を示さなかったことから，臨床においてルストロンボパグがこれらの CYP 及び UGT 酵素の誘導剤となる可能性は低いと考えられる．

2.6.4.7.5 ヒトトランスポーターに対する基質評価

評価資料 5.3.2.2-05，5.3.2.2-06
概要表 2.6.5.15.5，2.6.5.15.6，2.6.5.15.8，2.6.5.15.10，2.6.5.15.12

Caco-2 細胞を用いた輸送実験により，ルストロンボパグが P-gp の基質であるか否かを検討した．[^{14}C]-ルストロンボパグ (10 μmol/L) を 37°C で 1，2 及び 4 時間インキュベーションした結果，Caco-2 細胞の基底側 (血管側) から表層側 (管腔側) への [^{14}C]-ルストロンボパグのみかけの膜透過係数 (P_{app}) は，表層側から基底側への P_{app} の 2.6 倍 (P_{app} 比：基底側から表層側への P_{app}/表層側から基底側への P_{app}) であり，[^{14}C]-ルストロンボパグの排出方向への輸送が認められた (FDA ガイダンス [1] の判断基準は P_{app} 比が 2 以上)．さらに，この [^{14}C]-ルストロンボパグの輸送は，P-gp の阻害剤であるベラパミルにより阻害されなかったものの，シクロスポリン A による阻害効果が認められたことから，ルストロンボパグは P-gp の弱い基質であることが示唆された．ベラパミルにより阻害されなかった理由の 1 つとして，P-gp のルストロンボパグ結合部位がベラパミルの結合部位と異なることが考えられた．

BCRP 発現 LLC-PK1 細胞とその親細胞 (LLC-PK1 細胞) を用いた輸送実験により，ルストロンボパグが BCRP の基質であるかを検討した．[^{14}C]-ルストロンボパグ (2 μmol/L) を 37°C で 1，2 及び 4 時間インキュベーションした結果，BCRP 発現/親細胞での P_{app} 比は 5.3 であり，典型的な BCRP 阻害剤である Ko143 存在下で P_{app} 比は 0.8 まで低下した．この結果から，ルストロンボパグは BCRP の基質であることが示された (FDA ガイダンス [1] の判断基準は P_{app} 比が 2 以上)．

肝取込みトランスポーター (OATP1B1，OATP1B3 又は OCT1) 発現 HEK293 細胞とその親細胞 (HEK293 細胞) を用いた細胞内取込み実験により，ルストロンボパグが各トランスポーターの基質であるかを評価した．[^{14}C]-ルストロンボパグ (2 μmol/L) を 37°C で 2，5 及び 10 分間イ

ンキュベーションした結果，OATP1B1，OATP1B3 又は OCT1 発現細胞における [^{14}C]-ルストロンボパグの取込み活性は親細胞と同程度であり，典型的な OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 阻害剤により阻害されなかった．この結果から，ルストロンボパグは OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示された．

以上の結果から，臨床において P-gp 及び BCRP 阻害剤との併用により，ルストロンボパグの血漿中濃度が影響を受ける可能性が示唆された．

2.6.4.7.6 ヒトトランスポーターに対する阻害評価

評価資料 5.3.2.2-05，5.3.2.2-07
概要表 2.6.5.15.5，2.6.5.15.7，2.6.5.15.9，2.6.5.15.11

Caco-2 細胞を用いた輸送実験により，ルストロンボパグの P-gp に対する阻害能を検討した．ルストロンボパグ (0，50 及び 100 μmol/L) の存在下，P-gp の基質である [^{3}H]-ジゴキシン (1 μmol/L) を 37°C で 2 時間インキュベーションした結果，[^{3}H]-ジゴキシンの P_{app} 比はそれぞれ，6.3，4.7 及び 2.8 であった．[^{3}H]-ジゴキシンの P_{app} 比はルストロンボパグの濃度依存的に低下したことから，ルストロンボパグは P-gp 輸送に対し弱い阻害作用 (IC_{50} 値 : 50～100 μmol/L) を持つことが示された．

BCRP 発現 LLC-PK1 細胞とその親細胞 (LLC-PK1 細胞) を用いた輸送実験により，ルストロンボパグの BCRP に対する阻害能を検討した．ルストロンボパグ (1，2，3，5，10，20 及び 30 μmol/L) の存在下，BCRP の基質である [^{3}H]-プラゾシン (0.01 μmol/L) を 37°C で 2 時間インキュベーションした結果，BCRP に対してルストロンボパグの阻害作用が認められ，IC_{50} 値は 4.04 μmol/L であった．

OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞とその親細胞 (HEK293 細胞) を用いた細胞内取込み実験により，ルストロンボパグの各トランスポーターに対する阻害能を検討した．ルストロンボパグ (1，2，5，10，20，50 及び 100 μmol/L) の存在下，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である [^{3}H]$E_2$17βG (0.05 μmol/L) を 37°C で 2 分間インキュベーションした結果，OATP1B1 及び OATP1B3 に対してルストロンボパグの阻害作用が認められ，IC_{50} 値はそれぞれ 2.63 及び 9.58 μmol/L であった．

これらの結果を基に，FDA [1] 及び欧州医薬品庁 (EMA) [2] のガイダンスに記載されている薬物相互作用リスクの基準値から判断し，3 mg の臨床用量では，ルストロンボパグは P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤となる可能性は低いと考えられる [2.6.4.9.2 項参照]．

2.6.4.7.7 たん白結合サイト

評価資料 5.3.2.1-03
概要表 2.6.5.15.13

HSA におけるルストロンボパグの結合サイトを明らかにするために，結合サイトの特異的阻害剤 (ジアゼパム，ワルファリン及びジギトキシン) を用いて，[^{14}C]-ルストロンボパグとの結合置換について検討した．

その結果，ルストロンボパグは主に HSA のジアゼパム及びワルファリンサイトに結合するこ

とが推察された．しかしながら，健康成人の正常血漿中アルブミン濃度と考えられる 4% HSA を用いた [^{14}C]-ルストロンボパグ (1 及び 5 μg/mL) の評価において，たん白結合率は阻害剤 (ジアゼパム及びワルファリン，1 及び 10 μmol/L) の影響を受けなかったことから，たん白結合率の変化に起因する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる．

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験なし.

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 ルストロンボパグの体内動態について

2.6.4.9.1.1 吸収

ラット及びイヌにおけるルストロンボパグ単回経口投与後の血漿中ルストロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.6.4.9-1 に示す．絶食及び非絶食下のラットにルストロンボパグの PEG 溶液を経口投与したとき，T_{max} は 5.5～6.0 時間と，イヌ (2.5～3.5 時間) に比べて吸収は緩やかであるものの，$t_{1/2,z}$ に大きな差は認められなかった．また，C_{max} 及び AUC は，ラットでは食餌の影響は認められなかったが，イヌでは絶食に比べて非絶食下でいずれも約 1.7 倍に増大し，食餌の影響が認められ，吸収過程への影響が示唆された．一方，日本人健康成人を対象に本剤の食事の影響を検討した結果，空腹時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC 比は 0.9 程度であり，ヒトでは食事の影響は小さいと考えられる [2.7.1.2.2 項参照].

表 2.6.4.9-1　ラット及びイヌにおけるルストロンボパグ単回経口投与後の血漿中ルストロンボパグの薬物動態パラメータ

動物種 (投与媒体，食餌条件)	投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (時間)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (時間)
ラット (PEG 溶液，非絶食)	3	1.47 ± 0.32	6.0 ± 1.6	25.3 ± 4.5	8.5 ± 0.6
ラット (PEG 溶液，絶食)	3	1.52 ± 0.34	5.5 ± 1.9	23.5 ± 5.9	6.5 ± 0.2
イヌ (PEG 溶液，非絶食)	3	3.87 ± 0.65	2.5 ± 1.0	45.5 ± 7.0	5.3 ± 0.7
イヌ (PEG 溶液，絶食)	3	2.33 ± 1.02	3.5 ± 1.0	27.5 ± 7.9	5.9 ± 0.6

平均値 ± 標準偏差 (n=4).

非絶食下のラット及びイヌにルストロンボパグの PEG 溶液を 1，3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って増大し，10 mg/kg までの用量で線形性が確認された．一方，ラットにルストロンボパグの MC 懸濁液を投与したとき，10 mg/kg における C_{max} 及び AUC は用量比未満の増大となり，10 mg/kg では吸収が飽和傾向を示した．ルストロンボパグは水にほとんど溶けないこと [2.3.S.3.1 項 B) 溶解性参照] から，ラットにおけるルストロンボパグの吸収は溶解律速と考えられ，MC 懸濁液ではより顕著に溶解性の影響を受けることが示された．一方，薬効評価動物である TPOR-Ki/Shi マウスに，ルストロンボパグの MC 懸濁液を 0.3，3 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，C_{max} 及び AUC はいずれも用量の増加に伴って増大し，薬効評価用量である 0.3～10 mg/kg の用量で線形性が確認された．

ラット反復経口投与において，血漿中未変化体及び放射能濃度の薬物動態パラメータに顕著な変化はなく，反復投与の影響は認められなかった．したがって，ラットでは，反復投与による血漿中への蓄積はほとんどないと考えられる．

2.6.4.9.1.2 分布

雄性アルビノラットに [^{14}C]-ルストロンボパグを単回経口投与し，放射能の組織移行性をQWBAにより検討した結果，ほとんどの組織で投与後8時間で最高濃度に達し，最も高い放射能分布を示したのは肝臓で，次いで副腎皮質であった．薬効発現に重要と考えられる骨髄において，投与後2～24時間における骨髄/血液濃度比は0.5～0.8と高い比率を維持していた．投与後72時間においては，測定した組織の半数で定量下限未満まで低下した．有色ラットの放射能の組織分布様式はアルビノラットとほぼ同じであり，メラニン含有組織である眼窩外涙腺あるいはブドウ膜への特異的な放射能分布は認められず，ルストロンボパグ及びその代謝物のメラニンへの結合性はないことが示唆された．アルビノラットに反復経口投与後，多くの組織で放射能の消失遅延が認められ，特に副腎皮質，副腎髄質及び肝臓において顕著であった．ラットにおいて，投与後35日まで副腎皮質に放射能の残留が認められたものの，副腎中の残留放射能の大部分は未変化体であること，及び副腎中の放射能の大部分 (99%以上) は溶媒で抽出可能であり放射能の残留形態は組織への共有結合ではないことが示された．ラット及びイヌの反復投与毒性試験 [2.6.6.9.1.3 項参照] で共通して副腎への影響が認められているが，第1相国内反復投与試験 [2.7.6.5.2 項参照] では，被験者1例で副腎皮質刺激ホルモン上昇が認められたのみであり，その他の被験者の内分泌検査項目全体でルストロンボパグに起因した変化は認められていない．また，非臨床試験 {ラット (8 mg/kg/日) の $AUC_{0\text{-}24hr}$: 93.1 μg·hr/mL，イヌ (3 mg/kg/日) の $AUC_{0\text{-}24hr}$: 38.1 μg·hr/mL，ともに1ヵ月反復投与毒性試験の無毒性量 [2.6.6.9.1.1 項参照]} では，ヒト臨床用量の曝露量 (3 mg 投与時 $AUC_{0\text{-}24hr}$: 4.799 μg·hr/mL [2.7.2.2.3.2 項参照]) に対して約8倍の安全域が存在する．したがって，ヒトにおいてルストロンボパグが副腎の内分泌系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる [2.6.6.9.1.3 項参照].

妊娠ラットにおいて，母動物及び胎児への放射能の組織移行性を検討した結果，胎盤・胎児移行性が認められた．生殖発生毒性試験では催奇形性は認められなかったが，高用量で母動物の分娩異常，胚・胎児の子宮内発育抑制及び次世代の発生に悪影響が認められた [2.6.6.9.3 項参照].

TPOR-Ki/Shi及びICRマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血漿たん白結合率は，いずれも99.9%以上と高く，種差は認められなかった．ラット，イヌ及びヒトの *in vitro* における血球移行性は低く，ICR及びC57BL/6Jマウス及びウサギでは血球移行性は認められなかった．

2.6.4.9.1.3 代謝

ラット，TPOR-Ki/Shiマウス，ICRマウス，ウサギ，イヌ及びヒトにおける代謝物検索の結果を表 2.6.4.9-2 に示す．各種動物に [^{14}C]-ルストロンボパグを単回経口投与したとき，血漿中放射能の大部分 (70%～90%) は未変化体であり，代謝物としてルストロンボパグの5-ケト体，β酸化カルボン酸又は脱ヘキシル体が検出されたが，これらの代謝物はいずれも血漿中放射能の5%以下であった．また，ICRマウスでのみ，アシルグルクロナイドが血漿中放射能の8%～16%検出された．ラット及びイヌでは，尿中排泄率は1%以下と低く，尿中への代謝物の排泄は微量であった．糞中に排泄された放射能の多くは，ラット及びイヌともに未変化体 (それぞれ投与

量の 23%及び 41%) であり，代謝物としてβ酸化カルボン酸 (それぞれ投与量の 23%及び 4.1%) 及び 5-ケト体 (それぞれ投与量の 2.4%及び 4.6%) が検出された．胆汁では，ラットでβ酸化カルボン酸のタウリン抱合体 (投与量の 9%) が，イヌで脱ヘキシル体 (投与量の 5%) が主に検出された．[^{14}C]-ルストロンボパグを凍結ヒト肝細胞とインキュベーションした結果，放射能の大部分 (80%～90%) は未変化体であり，代謝物としてアシルグルクロナイド (推定) が主に検出 (試料中放射能の 6%～15%) された．また，ラット及びイヌの *in vivo* 代謝並びにヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝では，ルストロンボパグの (+)-ルストロンボパグへのキラル反転は認められなかった．一方，日本人健康成人での国内単回経口投与試験において，ルストロンボパグの 4 mg 以下の単回投与では，血漿中 (+)-ルストロンボパグはほとんどの時点で定量下限 (1 ng/mL) 未満であった [2.7.2.2.2.1 項参照].

表 2.6.4.9-2　各種動物及びヒトにおける代謝物検索結果

動物種	ラット	イヌ	TPOR-Ki/Shi マウス	ICR マウス	ウサギ	ヒト [a]
血漿	未変化体 5-ケト体 BOCA その他代謝物	未変化体 5-ケト体 BOCA その他代謝物	未変化体 5-ケト体 その他代謝物	未変化体 Acyl-GN DH 5-ケト体 その他代謝物	未変化体 5-ケト体 BOCA DH その他代謝物	未変化体 DH BOCA TC-BOCA Acyl-GN その他代謝物
尿	その他代謝物	未変化体 その他代謝物	NE	NE	NE	Acyl-GN
糞	未変化体 5-ケト体 BOCA その他代謝物	未変化体 5-ケト体 BOCA その他代謝物	NE	NE	NE	β酸化関連代謝物 [b] 未変化体 5-ケト体 DH Acyl-GN BOCA TC-BOCA その他代謝物
胆汁	TC-BOCA (推定) 未変化体 BOCA その他代謝物	DH (推定) 未変化体 5-ケト体 BOCA その他代謝物	NE	NE	NE	NE
肝細胞 (*In vitro*)	NE	NE	NE	NE	NE	未変化体 Acyl-GN DH (推定) 5-ケト体 BOCA その他代謝物

a：添付資料 5.3.3.1-06 (ヒトマスバランス試験) 及び 5.3.2.2-01 (ヒト肝細胞 *in vitro* 代謝).
b：*O*-プロパノール代謝物 (又は *O*-酢酸代謝物) 及び *O*-エタン-1,2-ジオール代謝物 (ともに推定).
NE：評価せず，BOCA：β酸化カルボン酸，TC-BOCA：β酸化カルボン酸タウリン抱合体，DH：脱ヘキシル体
Acyl-GN：アシルグルクロナイド.

健康成人にルストロンボパグを 50 mg の用量で単回経口投与したときの血漿及び尿中の代謝物を検索した結果，代謝物として血漿では 5-ケト体及び脱ヘキシル体が検出され，尿では主にアシルグルクロナイドが検出された [2.7.2.2.1.4 項参照]. [^{14}C]-ルストロンボパグを用いたヒト

マスバランス試験では，血漿中放射能のうち 97%が未変化体として検出され，代謝物として，脱ヘキシル体，β酸化カルボン酸，β酸化カルボン酸タウリン抱合体及びアシルグルクロナイドが検出されたが，これらの代謝物はいずれも血漿中放射能の 2.6%以下であった [2.7.2.2.2.5 項参照]．したがって，血漿中ではヒト特異的かつ非臨床試験で安全性の担保が必要な代謝物は認められなかった．また，ヒトマスバランス試験の糞中では，未変化体は投与された放射能の約 16%と低く，β酸化関連代謝物 (推定) が約 35%検出された [2.7.2.2.2.5 項参照]．これらの結果から，ルストロンボパグのヒトの主代謝経路は，*O*-ヘキシル側鎖のω酸化及びそれに続くβ酸化であると推定され，ヒト肝ミクロソーム，ヒト肝細胞，発現酵素及び典型的な CYP 阻害剤を用いて *in vitro* 代謝を検討した結果，ルストロンボパグの 6-ヒドロキシ体 (ルストロンボパグのω水酸化体) 生成の主要責任代謝酵素は，ω酸化への関与が知られている CYP4A11 を含む CYP4 系酵素であることが示され，CYP3A4 も一部寄与していることが示された．

2.6.4.9.1.4 排泄

ラット及びイヌに [^{14}C]-ルストロンボパグを単回経口投与したときの投与後 96 時間あるいは 168 時間までの放射能の尿中排泄率は，いずれも 1%以下であり糞中排泄率は約 98%であった．ラットでは，反復投与後の尿糞中放射能排泄率は単回投与に比べて変化は認められなかった．

胆管カニュレーションを施したラット及びイヌに [^{14}C]-ルストロンボパグを単回経口投与したときの胆汁中排泄率は，それぞれ 23.7%及び 20.6%であり，尿中排泄率はいずれも 1%以下であることから，主排泄経路はともに胆汁を介した糞中排泄であると考えられた．ラットの腸肝循環率は投与量の 4.4%と低かった．

哺乳ラットでは乳汁への移行が認められ，乳汁中の放射能濃度は投与後 12 時間に 4.87 μg/mL の最高濃度を示したが，48 時間後には最高濃度の約 1/10 に低下した．

2.6.4.9.2 薬物動態学的薬物相互作用について

ルストロンボパグは CYP2C8，CYP2C9 及び CYP3A4/5 活性を濃度依存的に阻害し，阻害定数は，それぞれ 3.5，5.3 及び 4.5 μmol/L であった．*In vitro* ヒト肝細胞系では，ルストロンボパグはいずれの CYP 及び UGT 活性 (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, UGT1A2, UGT1A6 及び UGT2B7) に対しても誘導能を示さなかった．外国人健康成人を対象に本剤と CYP3A4 の基質であるミダゾラムを併用投与したときのミダゾラムの薬物動態を検討した結果，ミダゾラムの代謝に対する阻害及び誘導はみられなかった [2.7.2.2.5.2 項参照]．CYP2C8 及び CYP2C9 の *in vivo* におけるルストロンボパグとの相互作用評価は実施していないが，これらのアイソザイムに対するルストロンボパグの *in vitro* 阻害能が CYP3A4 と同程度であることから，CYP2C8 及び CYP2C9 の基質薬剤との相互作用の可能性は低いと考えられる．

ルストロンボパグは，CYP4A11 を含む CYP4 系酵素の基質であると考えられる．非臨床では CYP4A サブファミリーの阻害剤として 10-(imidazoyl)decanoic acid (試薬) が知られているものの [3]，臨床では CYP4A11 を含む CYP4 系酵素についての阻害を介した相互作用を引き起こす医薬品の報告はない．また，CYP4A の酵素誘導メカニズムとして peroxisome proliferator-activated receptor α の関与が知られているが，その作動薬であるフィブラート系薬物によるヒトでの

CYP4A 誘導能は非常に低く [4]，実際に臨床で CYP4A の酵素誘導による相互作用の事例は報告されていない．したがって，CYP4A11 を含む CYP4 系酵素の阻害及び誘導によるルストロンボパグの薬物動態への影響は低いものと考えられる．また，6-ヒドロキシ体の生成に対して CYP3A4 の関与も示唆されたが，ヒト肝細胞代謝での典型的阻害剤を用いた阻害評価では，CYP4 系酵素 (阻害率 77.2%) よりも CYP3A4 (阻害率 15.7%) の寄与は小さいと考えられる．したがって，ヒトでの糞中排泄率を基に，β 酸化関連代謝物の生成量を投与量の 35%と考えた場合，臨床において CYP3A4 活性が阻害されたとしても，代謝クリアランスの低下による薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる．

ルストロンボパグは P-gp 及び BCRP の基質であることから，P-gp 及び BCRP 阻害剤を併用した場合，臨床においてルストロンボパグの血漿中濃度が影響を受ける可能性が示唆された．しかしながら，P-gp 評価におけるルストロンボパグの P_{app} 比 (2.6) は，典型的な P-gp 基質であるジゴキシン (4.7) と比べ小さかった．また，P-gp の阻害剤であるシクロスポリン A による阻害効果が認められたものの，ベラパミルにより阻害されなかったことから，ルストロンボパグは P-gp の弱い基質であることが示唆された．さらに，第 2 相及び第 3 相試験で P-gp 阻害剤を併用していた患者の有害事象の発現状況を検討したところ，本剤投与中に P-gp 阻害剤であるクラリスロマイシンを併用していた患者が 2 例認められたが，P-gp 阻害剤併用により有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった [2.7.4.5.3.1 項参照]．一方，BCRP に関しては，現在のところ，*in vivo* での使用が推奨される典型的阻害/誘導剤がないため，臨床薬物相互作用試験の実施は困難であり，BCRP を介した薬物相互作用については不明である．

ルストロンボパグは OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示され，これらのトランスポーターの阻害/誘導剤を併用しても，臨床においてルストロンボパグの動態的な変化が生じる可能性は低いと考えられる．

ルストロンボパグは，P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示し，その IC_{50} 値はそれぞれ 50～100, 4.04, 2.63 及び 9.58 μmol/L であり，その結果を表 2.6.4.9-3 に示す．日本人慢性肝疾患患者に 3 mg のルストロンボパグを経口投与したときの C_{max} は 250 ng/mL (0.42 μmol/L) であり [2.7.2.2.3.2 項参照]，P-gp に関しては，FDA ガイダンスの基準値である C_{max} × 10 (4.2 μmol/L) 又は最大消化管内濃度 × 0.1 (2.0 μmol/L) が IC_{50} 値よりも低いことから，ルストロンボパグが P-gp の阻害剤となる可能性は低いと考えられる．また，BCRP に関しては，C_{max} × 10 が IC_{50} 値とほぼ同じ値であるものの，最大消化管内濃度 × 0.1 が IC_{50} 値よりも低いことから，消化管内において BCRP の阻害剤となる可能性は低いと考えられる．OATP1B3 に関しては，C_{max} × 10 が IC_{50} 値よりも低く，OATP1B3 の阻害剤となる可能性は低いと考えられる．OATP1B1 においては，C_{max} × 10 が IC_{50} 値よりも高いものの，ルストロンボパグの門脈血液中での推定最大濃度に血漿たん白非結合率を考慮した値 (0.008 μmol/L) が，IC_{50} 値 × 0.25 (0.66 μmol/L) よりも低く，FDA ガイダンス [1] における R-value が 1.25 を超えないことから，OATP1B1 の阻害剤となる可能性は低いと考えられる．また，EMA ガイドライン [2] の基準値から判断しても，3 mg の臨床用量では，ルストロンボパグは P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤となる可能性は低いと考えられる．

表 2.6.4.9-3　各種トランスポーターの阻害作用まとめ

トランスポーター	IC_{50} (μmol/L)	パラメータ
P-gp	50～100	$C_{max} \times 10 = 4.2$ μmol/L
		最大消化管内濃度 × 0.1 = 2.0 μmol/L
BCRP	4.04	$C_{max} \times 10 = 4.2$ μmol/L
		最大消化管内濃度 × 0.1 = 2.0 μmol/L
OATP1B1	2.63 [$IC_{50} \times 0.25 = 0.66$]	$C_{max} \times 10 = 4.2$ μmol/L
		$fu \times I_{inlet,\ max} = 0.008$ μmol/L，R-value = 1.003
OATP1B3	9.58 [$IC_{50} \times 0.25 = 2.40$]	$C_{max} \times 10 = 4.2$ μmol/L
		$fu \times I_{inlet,\ max} = 0.008$ μmol/L，R-value = 1.001

$C_{max}/IC_{50} \geq 0.1$，($C_{max} \times 10 \geq IC_{50}$) の場合，薬物相互作用の起こる可能性あり.
(投与量/250 mL)/ $IC_{50} \geq 10$，[(投与量/250 mL) × 0.1 ≥ IC_{50}] の場合，薬物相互作用の起こる可能性あり.
投与量/250 mL：最大消化管内濃度.
$I_{inlet,\ max}$ (門脈血液中での推定最大濃度) = C_{max} + (k_a × 投与量 × F_a F_g/Qh).
仮定：k_a (吸収速度定数) = 0.1 min^{-1}，F_a F_g (消化管アベイラビリティ) = 1，Qh (肝血流速度) = 1500 mL/min.
R-value = 1 + ($fu \times I_{inlet,\ max}/IC_{50}$) ≥ 1.25，($fu \times I_{inlet,\ max} \geq IC_{50} \times 0.25$) の場合，薬物相互作用の起こる可能性あり.
仮定：fu (たん白非結合率) = 0.01.
ルストロンボパグ分子量：591.54.

2.6.4.10 図表

図表は，本文中の適切な場所に記載した.

2.6.4.11 参考文献

1. FDA. Guidance for Industry, Drug Interaction Studies −Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, DRAFT GUIDANCE. 2012.
2. EMA. Guideline on the Investigation of Drug Interactions, Final. 2013.
3. Lewis DF, Lake BG. Molecular modelling of CYP4A subfamily members based on sequence homology with CYP102. Xenobiotica 1999; 29(8): 763-81.
4. Graham MJ, Lake BG. Induction of drug metabolism: species differences and toxicological relevance. Toxicology 2008; 254(3): 184-91.

ムルプレタ錠 3mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験概要表

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.6.5　薬物動態試験概要表 6
2.6.5.1　薬物動態試験：　一覧表 6
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 10
2.6.5.2.1　[^{14}C]-ルストロンボパグのロット番号，比放射能，放射化学的及び化学的純度 10
2.6.5.2.2　LC/MS/MS における分析能一覧 11
2.6.5.3　薬物動態試験：　吸収：単回投与 12
2.6.5.3.1　ラット及びイヌにおける単回静脈内投与時の血漿中濃度 12
2.6.5.3.2　ラット及びイヌにおける単回経口投与時の血漿中濃度 13
2.6.5.3.3　ラットにおける血漿中未変化体濃度の用量相関性 (単回経口投与，PEG 溶液) 14
2.6.5.3.4　ラットにおける血漿中未変化体濃度の用量相関性 (単回経口投与，MC 懸濁液) 15
2.6.5.3.5　イヌにおける血漿中未変化体濃度の用量相関性 (単回経口投与) 16
2.6.5.3.6　TPOR-Ki/Shi マウスにおける血漿中未変化体濃度の用量相関性 (単回経口投与) 17
2.6.5.4　薬物動態試験：　吸収：反復投与 18
2.6.5.4.1　ラットにおける反復投与後の血漿中未変化体濃度及び放射能濃度 18
2.6.5.5　薬物動態試験：　分布 19
2.6.5.5.1　雄性アルビノラットにおける単回経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ 19
2.6.5.5.2　雌性アルビノラットにおける単回経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ 21
2.6.5.5.3　雄性有色ラットにおける単回経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ 23
2.6.5.5.4　雄性アルビノラットにおける反復経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ 25
2.6.5.5.5　有色ラット定量的全身オートラジオグラフィデータに基づく [^{14}C]-ルストロンボパグの線量計算 27
2.6.5.6　薬物動態試験：　たん白結合及び血球移行 28
2.6.5.6.1　各種動物における未変化体の血漿たん白結合率 28
2.6.5.6.2　各種動物における放射能の血球移行率 29
2.6.5.6.3　*In vivo* の血球移行率 30
2.6.5.7　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験 31
2.6.5.7.1　ラットにおける単回投与時の胎盤・胎児移行性 31
2.6.5.7.2　ラットにおける単回投与時の乳汁移行性 33
2.6.5.8　薬物動態試験：　その他の分布試験 34
2.6.5.8.1　ラットにおける単回経口投与時の副腎残留性 34
2.6.5.9　薬物動態試験：　代謝：*In vivo* 35
2.6.5.9.1　ラットにおける血漿，尿，糞，胆汁中代謝物 35
2.6.5.9.2　イヌにおける血漿，尿，糞，胆汁中代謝物 36

2.6.5.9.3 TPOR-Ki/Shi マウスにおける血漿中代謝物 37
2.6.5.9.4 ICR マウスにおける血漿中代謝物 38
2.6.5.9.5 ウサギにおける血漿中代謝物 39
2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In vitro* 40
2.6.5.10.1 ヒト遊離肝細胞における *in vitro* 代謝 40
2.6.5.11 薬物動態試験： 責任代謝酵素 41
2.6.5.11.1 責任代謝酵素 41
2.6.5.12 薬物動態試験： 推定代謝経路 42
2.6.5.12.1 推定代謝経路 42
2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄 43
2.6.5.13.1 ラット及びイヌにおける単回投与時の放射能の尿・糞中排泄 43
2.6.5.13.2 ラットにおける反復投与後の尿・糞中排泄 44
2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 46
2.6.5.14.1 ラット及びイヌにおける単回投与時の放射能の尿・糞・胆汁中排泄 46
2.6.5.14.2 ラットにおける単回投与時の腸肝循環 47
2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用 48
2.6.5.15.1 ヒト肝薬物代謝酵素阻害に関する試験 48
2.6.5.15.2 ヒト肝薬物代謝酵素誘導に関する試験 49
2.6.5.15.3 ラット肝薬物代謝酵素系に対する影響 50
2.6.5.15.4 イヌ肝薬物代謝酵素系に対する影響 51
2.6.5.15.5 P-糖たん白 (P-gp) による薬物輸送に関する試験 (基質及び阻害評価) 52
2.6.5.15.6 BCRP による薬物輸送に関する試験 (基質評価) 53
2.6.5.15.7 BCRP による薬物輸送に関する試験 (阻害評価) 54
2.6.5.15.8 OATP1B1 による薬物輸送に関する試験 (基質評価) 55
2.6.5.15.9 OATP1B1 による薬物輸送に関する試験 (阻害評価) 56
2.6.5.15.10 OATP1B3 による薬物輸送に関する試験 (基質評価) 57
2.6.5.15.11 OATP1B3 による薬物輸送に関する試験 (阻害評価) 58
2.6.5.15.12 OCT1 による薬物輸送に関する試験 (基質評価) 59
2.6.5.15.13 HSA におけるたん白結合サイトに関する試験 60

2.6.5 略号及び用語定義一覧表

略号	用語定義
AUC	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	時間 0 から 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}48hr}$	時間 0 から 48 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	時間 0 から無限大までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein
BLQ	定量下限以下
C_0	時間 0 における推定血漿中薬物濃度
CLt	全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CYP	チトクローム P450
FDA	アメリカ食品医薬品局
HSA	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50%阻害濃度
ICRP	国際放射線防護委員会
Ki	阻害定数
Kp	組織/血漿濃度比
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法
LSC	液体シンチレーションカウンタ
MC	メチルセルロース
NADPH	還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT1	有機カチオントランスポーター1
P_{app}	みかけの膜透過係数
PEG	ポリエチレングリコール 400
P-gp	P-糖たん白質
PK	薬物動態
Radio-HPLC	放射能検出高速液体クロマトグラフィ
$t_{1/2,\ 12\text{-}48hr}$	12 から 48 時間までの消失半減期
$t_{1/2,\ 24\text{-}96hr}$	24 から 96 時間までの消失半減期
$t_{1/2,\ z}$	終末相消失半減期
T_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
UGT	ウリジン 2 リン酸 (UDP)－グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	定常状態分布容積

略号	用語定義
XLfit	エックスエルフィット

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

被験物質：ルストロンボパグ
[^{14}C]-ルストロンボパグ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号 [a]	試験報告書添付場所
分析方法及びバリデーション					
標識化合物	[^{14}C]-ルストロンボパグ	–	塩野義製薬	R-888711-QB-026-N S-888711-QB-174-N S-888711-QB-240-N	4.2.2.1-01 4.2.2.1-02 4.2.2.1-03
定量法	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS)	–	[redacted]	R-888711-QF-019-N ([redacted]3179-G) R-888711-QF-020-N ([redacted]3175-G) R-888711-QF-021-N ([redacted]3177-G)	4.2.2.1-04 4.2.2.1-06 4.2.2.1-05
吸収：単回投与					
血漿中放射能濃度	ラット (雄)/Sprague-Dawley	経口，単回，3 mg/kg	[redacted]	R-888711-PF-037-N ([redacted]5148-G)	4.2.2.2-01
	イヌ (雄)/ビーグル	経口，単回，3 mg/kg 静脈内，単回，1 mg/kg	[redacted]	R-888711-PF-039-N ([redacted]5151-G)	4.2.2.2-04
血漿中未変化体濃度の用量相関性	ラット (雄)/Sprague-Dawley	経口，単回，1，3，10 mg/kg 静脈内，単回，1，2 mg/kg	[redacted]	R-888711-PF-078-N ([redacted]5154-G)	4.2.2.2-02
	イヌ (雄)/ビーグル	経口，単回，1，3，10 mg/kg	[redacted]	S-888711-PF-136-N ([redacted]5596-G)	4.2.2.2-05
	マウス (雌)/TPOR-Ki/Shi	経口，単回， 0.3，3，10 mg/kg	塩野義製薬 [redacted]	R-888711-PB-083-N R-888711-PB-083.F1-N ([redacted]5155-G)	4.2.2.2-06 4.2.2.2-07
吸収：反復投与					
血漿中放射能濃度	ラット (雄) Sprague-Dawley	経口，反復 (14 回) 3 mg/kg/day	[redacted]	S-888711-PF-134-N ([redacted]5594-G)	4.2.2.2-03

a：( ) 内は試験委託先の試験番号.

(続く)

2.6.5.1 薬物動態試験：　一覧表 (続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	試験報告書添付場所
組織分布					
定量的全身オートラジオグラフィ	ラット (雌雄)/Sprague-Dawley ラット (雄)/Lister-Hooded	経口，単回，3 mg/kg	[redacted] (UK)	R-888711-PF-058-N (1920/043)	4.2.2.3-01
	ラット (雄)/Sprague-Dawley	経口，反復 (14 回) 3 mg/kg/day	[redacted] (UK)	S-888711-PF-138-N (1920/046)	4.2.2.3-02
定量的全身オートラジオグラフィデータに基づく線量計算	ラット (雄)/Sprague-Dawley 及び Lister-Hooded	–	[redacted] (USA)	S-888711-PF-217-N (8223167)	4.2.2.3-04
たん白結合，血球移行					
In vitro たん白結合	マウス (雄)/ CD1(ICR) マウス (雌)/TPOR-Ki/Shi) ラット(雄)/Sprague-Dawley ウサギ (雌)/Kbl:JW イヌ(雄)/ビーグル，ヒト (男性)	*In vitro* 5，20 及び 50 μg/mL	[redacted]	R-888711-PF-057-N ([redacted]5158-G)	5.3.2.1-01
In vitro 血球移行	マウス (雄)/CD1(ICR) マウス (雌)/C57BL/6J ラット (雄)/Sprague-Dawley ウサギ (雌)/Kbl:JW イヌ (雄)/ビーグル，ヒト (男性)	*In vitro* 0.5，5 及び 50 μg/mL	[redacted]	R-888711-PF-033-N ([redacted]5157-G)	5.3.2.1-02
In vivo 血球移行	ラット (雄)/Sprague-Dawley イヌ (雄)/ビーグル	経口，単回，3 mg/kg	[redacted]	R-888711-PF-037-N ([redacted]5148-G) R-888711-PF-039-N ([redacted]5151-G)	4.2.2.2-01 4.2.2.2-04
妊娠又は授乳動物における試験					
定量的全身オートラジオグラフィ	妊娠ラット (雌)/Sprague-Dawley	経口，単回，3 mg/kg	塩野義製薬	S-888711-PB-227-N	4.2.2.3-03
乳汁移行性	ラット (雌)/Sprague-Dawley	経口，単回，3 mg/kg	塩野義製薬	S-888711-PB-226-N	4.2.2.5-04
その他の分布試験					
副腎残留性検討	ラット (雌)/Sprague-Dawley	経口，単回，10 mg/kg	塩野義製薬	S-888711-PB-172-R	4.2.2.3-05

a：( ) 内は試験委託先の試験番号.

(続く)

2.6.5.1 薬物動態試験：　一覧表 (続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	試験報告書添付場所
代謝：*In vivo*					
血漿，尿，糞，胆汁中代謝物	ラット (雄)/Sprague-Dawley	経口，単回，3 mg/kg	[redacted]	R-888711-PF-035-N ([redacted]150-G)	4.2.2.4-01
	イヌ (雄)/ビーグル	経口，単回，3 mg/kg	[redacted]	R-888711-PF-100-N ([redacted]5152-G)	4.2.2.4-02
血漿中代謝物	マウス (雌)/ TPOR-Ki/Shi	経口，単回，3 mg/kg	[redacted] 塩野義製薬	R-888711-PF-080-N ([redacted]5156-G) R-888711-PF-080.B1-N	4.2.2.4-03 4.2.2.4-04
	マウス (雄)/CD1(ICR)	経口，単回，10 mg/kg	塩野義製薬	S-888711-PB-229-N	4.2.2.4-05
	ウサギ (雌)/Kbl:JW	経口，単回，10 mg/kg	塩野義製薬	S-888711-PB-228-N	4.2.2.4-06
血漿，尿中代謝物	ヒト	経口，単回，50 mg	[redacted]	S-888711-PF-140-C ([redacted]5619-G)	5.3.2.2-02
代謝：*In vitro*					
In vitro ヒト肝細胞代謝	凍結ヒト肝細胞	*In vitro* 10 及び 50 μmol/L	[redacted]	R-888711-PF-036-N ([redacted]5153-G)	5.3.2.2-01
代謝：責任代謝酵素					
責任代謝酵素	ヒト肝ミクロソーム， ヒト肝細胞，発現 CYP 酵素	*In vitro*，20 μmol/L	塩野義製薬	S-888711-PB-270-N	4.2.2.4-07
薬物代謝酵素の誘導／阻害					
阻害	ヒト	*In vitro* 肝ミクロソーム	[redacted] (USA)	R-888711-PF-038-N ([redacted]065029)	5.3.2.2-03
誘導	ヒト	*In vitro* 初代培養肝細胞	[redacted] (UK)	S-888711-PF-155-N (1920/047)	5.3.2.2-04
ラット肝薬物代謝酵素系	ラット (雌雄)/Sprague-Dawley	経口，反復 (30 日) 8，40，200 及び 1000 mg/kg/day	塩野義製薬	R-888711-PB-048-L	4.2.2.6-01
イヌ肝薬物代謝酵素系	イヌ (雌雄)/ビーグル	経口，反復 (30 日) 3，10，30 及び 300 mg/kg/day	塩野義製薬	R-888711-PB-049-L	4.2.2.6-02

a：( ) 内は試験委託先の試験番号.

(続く)

2.6.5.1 薬物動態試験：　一覧表 (続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	試験報告書添付場所
排泄					
尿糞中放射能排泄	ラット (雄)/Sprague-Dawley	経口，単回，3 mg/kg	[redacted]	R-888711-PF-034-N ([redacted]5149-G)	4.2.2.5-01
	ラット (雄)/Sprague-Dawley	経口，反復 (14 回) 3 mg/kg/day	[redacted]	S-888711-PF-135-N ([redacted]5595-G)	4.2.2.5-03
	イヌ (雄)/ビーグル	経口，単回，3 mg/kg	[redacted]	R-888711-PF-039-N ([redacted]5151-G)	4.2.2.2-04
排泄：胆汁中					
胆汁中放射能排泄	ラット (雄)/Sprague-Dawley	経口，単回，3 mg/kg	[redacted]	R-888711-PF-034-N ([redacted]5149-G)	4.2.2.5-01
	イヌ (雄)/ビーグル	経口，単回，3 mg/kg	[redacted]	R-888711-PF-039-N ([redacted]5151-G)	4.2.2.2-04
腸肝循環	ラット (雄)/Sprague-Dawley	経口，単回，3 mg/kg	塩野義製薬	S-888711-PB-142-N	4.2.2.5-02
薬物相互作用					
トランスポータ基質評価	P-糖たん白 (Caco-2 細胞)	*In vitro*，10 μmol/L	[redacted]	S-888711-PF-130-N ([redacted]0488-G)	5.3.2.2-05
	BCRP 発現 LLC-PK1 細胞	*In vitro*，2 μmol/L	[redacted]	S-888711-PF-246-N ([redacted]074-G)	5.3.2.2-06
	OATP1B1，OATP1B3，OCT1 発現 HEK293 細胞	*In vitro*，2 μmol/L	[redacted]	S-888711-PF-246-N ([redacted]1074-G)	5.3.2.2-06
トランスポータ阻害評価	P-糖たん白 (Caco-2 細胞)	*In vitro* 50 及び 100 μmol/L	[redacted]	S-888711-PF-130-N ([redacted]0488-G)	5.3.2.2-05
	BCRP 発現 LLC-PK1 細胞	*In vitro* 1，2，3，5，10，20 及び 30 μmol/L	[redacted]	S-888711-PF-247-N ([redacted]1075-G)	5.3.2.2-07
	OATP1B1，OATP1B3 発現 HEK293 細胞	*In vitro* 1，2，5，10，20，50 及び 100 μmol/L	[redacted]	S-888711-PF-247-N ([redacted]1075-G)	5.3.2.2-07
たん白結合サイト	ヒト血清アルブミン	*In vitro* 1 及び 5 μg/mL	塩野義製薬	S-888711-PB-143-N	5.3.2.1-03

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 [^{14}C]-ルストロンボパグのロット番号，比放射能，放射化学的及び化学的純度

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.1-01～03

ロット番号	比放射能	放射化学的純度	化学的純度	光学純度	物理的状態	課題番号
20[redacted]-0395-020-01	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)	99.8%	99.7%	99.9%ee	結晶	R-888711-QB-026-N
20[redacted]-0395-022-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	99.9%	99.2%	99.7%ee	結晶	
20[redacted]-0395-042-01	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)	99.8%	99.3%	99.9%ee	結晶	
20[redacted]-0395-048-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	99.7%	99.0%	99.9%ee	結晶	
20[redacted]-0189-021-01	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)	98.6%	98.6%	99.9%ee	結晶	S-888711-QB-174-N
20[redacted]-0189-041-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	99.3%	above 99.9%	99.9%ee	結晶	
20[redacted]-0145-004-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	98.1%	97.4%	above 99.9%ee	結晶	S-888711-QB-240-N
20[redacted]-0145-015-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	97.2%	97.4%	測定せず	結晶	
20[redacted]-0145-020-01	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	97.2%	97.5%	測定せず	結晶	

2.6.5.2.2 LC/MS/MS における分析能一覧

被験物質：ルストロンボパグ及び(+)-ルストロンボパグ

化合物	動物種	マトリックス	定量限界	実験内		実験間		試験番号	試験報告書添付場所
				CV (%)	Bias (%)	CV (%)	Bias (%)		
ルストロンボパグ	マウス	血漿	0.500 ng/mL	0.7～3.6	−1.1～1.6	2.1～5.0	−0.4～5.2	R-888711-QF-019-N ([redacted]3179-G)	4.2.2.1-04
(+)-ルストロンボパグ	マウス	血漿	0.500 ng/mL	0.4～2.3	−11.0～3.0	3.3～5.8	−8.8～0.0	R-888711-QF-019-N ([redacted]3179-G)	4.2.2.1-04
ルストロンボパグ	ラット	血漿	0.500 ng/mL	0.8～4.3	−3.0～6.0	−	−	R-888711-QF-021-N ([redacted]3177-G)	4.2.2.1-05
(+)-ルストロンボパグ	ラット	血漿	0.500 ng/mL	1.2～3.6	−8.0～10.0	−	−	R-888711-QF-021-N ([redacted]3177-G)	4.2.2.1-05
ルストロンボパグ	イヌ	血漿	0.500 ng/mL	0.7～9.9	−1.2～4.0	−	−	R-888711-QF-020-N ([redacted]3175-G)	4.2.2.1-06
(+)-ルストロンボパグ	イヌ	血漿	0.500 ng/mL	2.3～2.8	−2.9～2.0	−	−	R-888711-QF-020-N ([redacted]3175-G)	4.2.2.1-06

CV (%) = 測定値の標準偏差/測定平均値 × 100.
Bias (%) = (測定平均値/添加濃度−1) × 100.
−：実施せず.

2.6.5.3 薬物動態試験：　吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラット及びイヌにおける単回静脈内投与時の血漿中濃度

被験物質：ルストロンボパグ
[^{14}C]-ルストロンボパグ

動物種	ラット (Sprague-Dawley)				イヌ (ビーグル)		
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4		雄/4		雄/3		
給餌	非絶食				非絶食		
溶媒/投与形態	ジメチルアセトアミド/PEG/生食 (1:8:1, v:v:v)/溶液				ジメチルアセトアミド/PEG/生食 (1:8:1, v:v:v)/溶液		
投与方法	静脈内				静脈内		
投与量 (mg/kg)	1		2		1		
測定試料	血漿				血漿		
定量物質	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	放射能	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
放射性核種	–				^{14}C		
比放射能	–				1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)		
定量法	LC/MS/MS				LSC	LC/MS/MS	
PK パラメータ：							
C_0 (μg/mL)	13.5 ± 4.4	0.228 ± 0.048	29.0 ± 2.8	0.493 ± 0.045	14.1 ± 2.9 [a]	12.9 ± 2.7	0.0349 ± 0.0086
$t_{1/2,z}$ (hr)	8.5 ± 2.0	6.7 ± 2.4	7.3 ± 1.1	6.6 ± 1.0	48 ± 10	4.6 ± 0.5	5.1 ± 1.0
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	17.4 ± 4.9	0.405 ± 0.150	32.9 ± 4.6	0.713 ± 0.054	29.0 ± 6.6 [a]	17.2 ± 4.1	0.0394 ± 0.0098
CL_t (mL/min/kg)	1.02 ± 0.29	NC	1.03 ± 0.14	NC	0.598 ± 0.151	1.02 ± 0.28	NC
V_{ss} (L/kg)	0.543 ± 0.035	NC	0.486 ± 0.017	NC	0.768 ± 0.173	0.311 ± 0.035	NC
(+)/(−) AUC 比 [b]	0.0229 ± 0.0026		0.0218 ± 0.0016		–		
放射能に対する AUC 比率 (%)	–				–	59.20 ± 2.55	0.13 ± 0.01

平均値 ± 標準偏差.
a：ルストロンボパグ濃度換算.
b：(+)-ルストロンボパグ/ルストロンボパグ.
LSC：液体シンチレーションカウンタ.
NC：算出できず.
–：適用せず.

試験番号	R-888711-PF-078-N ([redacted]5154-G)	R-888711-PF-039-N ([redacted]5151-G)
試験報告書添付場所	4.2.2.2-02	4.2.2.2-04

2.6.5.3.2 ラット及びイヌにおける単回経口投与時の血漿中濃度

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ

動物種	ラット (Sprague-Dawley)			イヌ (ビーグル)		
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4			雄/3		
給餌	非絶食			非絶食		
溶媒/投与形態	PEG/溶液			PEG/溶液		
投与方法	経口			経口		
投与量 (mg/kg)	3			3		
測定試料	血漿			血漿		
定量物質	放射能	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	放射能	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
放射性核種	^{14}C			^{14}C		
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)			1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)		
定量法	LSC	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LSC	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ：						
C_{max} (μg/mL)	1.61 ± 0.37 [a]	1.30 ± 0.29	0.00119 ± 0.00017	4.34 ± 1.08 [a]	3.74 ± 1.12	0.00618 ± 0.00155
T_{max} (hr)	7.0 ± 2.0	7.0 ± 2.0	6.0 ± 2.3	2.7 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.0 ± 0.0
$t_{1/2,z}$ (hr)	8.2 ± 0.3	7.0 ± 0.5	NC	45 ± 5	13 ±5	NC
$AUC_{0\text{-}48\ hr}$ (μg·hr/mL)	27.2 ± 7.6 [a]	20.1 ± 6.1	0.0109 ± 0.0034	–		
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	27.7 ± 7.7 [a]	20.4 ± 6.2	NC	66.3 ± 12.9 [a]	38.6 ± 9.0	0.0754 ± 0.0214
BA (%)	–			NC	74.9 ± 1.2	NC
放射能に対する AUC 比率 (%)	–	73.92 ± 3.92 [b]	0.04 ± 0.01 [b]	–	57.92 ± 2.71	0.11 ± 0.01
平均値 ± 標準偏差. BA (%) = ($AUC_{inf,\ po}$/$Dose_{po}$)/($AUC_{inf,\ iv}$/$Dose_{iv}$) × 100 $Dose_{iv}$：[^{14}C]-ルストロンボパグを静脈内投与した時の投与量 (mg/kg). $Dose_{po}$：[^{14}C]-ルストロンボパグを経口投与した時の投与量 (mg/kg). $AUC_{inf,\ iv}$：[^{14}C]-ルストロンボパグを 1 mg/kg で静脈内投与した時のルストロンボパグの AUC_{inf} の個別値 (μg•hr/mL). $AUC_{inf,\ po}$：[^{14}C]-ルストロンボパグを経口投与した時のルストロンボパグの AUC_{inf} の個別値 (μg•hr/mL). a：ルストロンボパグ濃度換算. b：$AUC_{0\text{-}48\ hr}$ 比率. LSC：液体シンチレーションカウンタ. NC：算出できず. –：適用せず.						
試験番号	R-888711-PF-037-N ([redacted]5148-G)			R-888711-PF-039-N ([redacted]5151-G)		
試験報告書添付場所	4.2.2.2-01			4.2.2.2-04		

2.6.5.3.3 ラットにおける血漿中未変化体濃度の用量相関性 (単回経口投与，PEG 溶液)

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.2-02
試験番号：R-888711-PF-078-N ([redacted]5154-G)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)							
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4		雄/4		雄/4		雄/4	
給餌	非絶食						絶食	
溶媒/投与形態	PEG/溶液							
投与方法	経口							
投与量 (mg/kg)	1		3		10		3	
測定試料	血漿							
定量物質	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
定量法	LC/MS/MS							
PK パラメータ：								
C_{max} (μg/mL)	0.479 ± 0.074	0.00795 ± 0.00121	1.47 ± 0.32	0.0209 ± 0.0080	4.98 ± 0.71	0.101 ± 0.004	1.52 ± 0.34	0.0269 ± 0.0032
T_{max} (hr)	5.5 ± 4.4	4.5 ± 2.5	6.0 ± 1.6	5.0 ± 2.6	4.5 ± 1.0	4.5 ± 1.0	5.5 ± 1.9	5.5 ± 1.0
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	9.02 ± 2.61	0.139 ± 0.036	25.3 ± 4.5	0.326 ± 0.100	77.3 ± 17.1	1.43 ± 0.26	23.5 ± 5.9	0.454 ± 0.048
$t_{1/2,z}$ (hr)	8.4 ± 1.9	8.2 ± 1.2	8.5 ± 0.6	8.4 ± 1.0	8.5 ± 2.2	8.6 ± 1.6	6.5 ± 0.2	6.9 ± 0.6
BA (%)	51.8 ± 15.0	–	48.5 ± 8.6	–	44.5 ± 9.8	–	45.1 ± 11.3	–
(+)/(−) AUC 比 [a]	0.0155 ± 0.0005		0.0128 ± 0.0026		0.0186 ± 0.0021		0.0201 ± 0.0048	

平均値 ± 標準偏差.
BA (%) = $(AUC_{inf, po}/Dose_{po})/(AUC_{inf, iv}/Dose_{iv}) \times 100$
$Dose_{iv}$：ルストロンボパグを静脈内投与した時の投与量 (mg/kg).
$Dose_{po}$：ルストロンボパグを経口投与した時の投与量 (mg/kg).
$AUC_{inf, iv}$：ルストロンボパグを 1 mg/kg で静脈内投与した時のルストロンボパグの AUC_{inf} の平均値 (μg•hr/mL).
$AUC_{inf, po}$：ルストロンボパグを各用量で経口投与した時のルストロンボパグの AUC_{inf} の個別値 (μg•hr/mL).
a：(+)-ルストロンボパグ/ルストロンボパグ.
–：適用せず.

2.6.5.3.4 ラットにおける血漿中未変化体濃度の用量相関性 (単回経口投与，MC 懸濁液)

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.2-02
試験番号：R-888711-PF-078-N ([redacted]5154-G)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)					
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4		雄/4		雄/4	
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	0.5%MC 水溶液/懸濁液					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	1		3		10	
測定試料	血漿					
定量物質	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
定量法	LC/MS/MS					
PK パラメータ：						
C_{max} (μg/mL)	0.289 ± 0.043	0.00233 ± 0.00071	0.794 ± 0.171	0.0113 ± 0.0031	1.27 ± 0.24	0.00925 ± 0.00302
T_{max} (hr)	3.5 ± 1.0	2.5 ± 1.0	4.0 ± 0.0	3.5 ± 1.0	4.0 ± 0.0	5.0 ± 4.8
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	4.01 ± 0.74	0.0369 ± 0.0129	11.0 ± 3.7	0.155 ± 0.047	22.3 ± 9.1	0.189 ± 0.128
$t_{1/2,z}$ (hr)	7.2 ± 1.4	12 ± 12	7.6 ± 1.4	7.4 ± 1.1	8.4 ± 5.7	14 ± 16
BA (%)	23.0 ± 4.2	–	21.1 ± 7.2	–	12.8 ± 5.3	–
(+)/(−) AUC 比 [a]	0.00954 ± 0.00446		0.0142 ± 0.0005		0.00795 ± 0.00231	

平均値 ± 標準偏差.
BA (%) = $(AUC_{inf,\ po}/Dose_{po})/(AUC_{inf,\ iv}/Dose_{iv}) \times 100$
$Dose_{iv}$：ルストロンボパグを静脈内投与した時の投与量 (mg/kg).
$Dose_{po}$：ルストロンボパグを経口投与した時の投与量 (mg/kg).
$AUC_{inf,\ iv}$：ルストロンボパグを 1 mg/kg で静脈内投与した時のルストロンボパグの AUC_{inf} の平均値 (μg•hr/mL).
$AUC_{inf,\ po}$：ルストロンボパグを各用量で経口投与した時のルストロンボパグの AUC_{inf} の個別値 (μg•hr/mL).
a：(+)-ルストロンボパグ/ルストロンボパグ.
–：適用せず.

2.6.5.3.5 イヌにおける血漿中未変化体濃度の用量相関性 (単回経口投与)

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.2-05
試験番号：S-888711-PF-136-N ([redacted]5596-G)

動物種	イヌ (ビーグル)			
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4	雄/4	雄/4	雄/4
給餌	非絶食			絶食
溶媒/投与形態	PEG/溶液			
投与方法	経口			
投与量 (mg/kg)	1	3	10	3
測定試料	血漿			
定量物質	ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	ルストロンボパグ
定量法	LC/MS/MS			
PK パラメータ：				
C_{max} (μg/mL)	0.727 ± 0.286	3.87 ± 0.65	10.2 ± 0.9	2.33 ± 1.02
T_{max} (hr)	4.0 ± 1.6	2.5 ± 1.0	3.5 ± 1.0	3.5 ± 1.0
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	9.89 ± 1.99	45.5 ± 7.0	137 ± 25	27.5 ± 7.9
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.9 ± 0.4	5.3 ± 0.7	5.9 ± 0.8	5.9 ± 0.6
平均値 ± 標準偏差.				

2.6.5.3.6 TPOR-Ki/Shi マウスにおける血漿中未変化体濃度の用量相関性 (単回経口投与)

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.2-06，4.2.2.2-07
試験番号：R-888711-PB-083-N,
R-888711-PB-083.F1-N
([redacted]5155-G)

動物種	TPOR-Ki/Shi マウス					
性別 (雄/雌)/動物数	雌/4/時点		雌/4/時点		雌/4/時点	
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	0.5%MC 水溶液/懸濁液					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	0.3		3		10	
測定試料	血漿					
定量物質	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ	ルストロンボパグ	(+)-ルストロンボパグ
定量法	LC/MS/MS					
PK パラメータ：						
C_{max} (μg/mL)	0.0584	NC	0.565	0.00373	1.78	0.0128
T_{max} (hr)	2.0	NC	4.0	2.0	2.0	2.0
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	0.580	NC	5.41	0.0350	20.2	0.147
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	0.583	–	5.54	–	20.3	–
$t_{1/2,z}$ (hr)	3.0	NC	4.5	1.7	2.9	NC
(+)/(−)$AUC_{0\text{-}24hr}$ 比率 (%) [a]	NC		0.65		0.73	

PK パラメータは平均の血漿中濃度を用いて算出.
NC：算出できず. –：適用せず.
a：(+)-ルストロンボパグ/ルストロンボパグ.

2.6.5.4 薬物動態試験：　吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ラットにおける反復投与後の血漿中未変化体濃度及び放射能濃度

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.2-03
試験番号：S-888711-PF-134-N ([redacted]5594-G)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)					
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4		雄/4		雄/4	
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	PEG/溶液					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg/day)	3					
測定試料	血漿					
定量物質	放射能	ルストロンボパグ	放射能	ルストロンボパグ	放射能	ルストロンボパグ
放射性核種	^{14}C					
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)					
定量法	LSC	LC/MS/MS	LSC	LC/MS/MS	LSC	LC/MS/MS
PK パラメータ：						
投与回数	初回		7 回		14 回	
C_{max} (μg/mL)	1.34 ± 0.22 [a]	1.13 ± 0.21	1.53 ± 0.20 [a]	0.993 ± 0.101	1.54 ± 0.51 [a]	1.10 ± 0.35
T_{max} (hr)	5.0 ± 2.0	4.0 ± 0.0	3.5 ± 1.0	3.5 ± 1.0	7.0 ± 2.0	8.0 ± 3.3
$t_{1/2, 12\text{-}48hr}$ (hr)	8.1 ± 0.6	6.8 ± 0.9	14 ± 5	8.8 ± 1.7	8.8 ± 0.8	7.4 ± 1.0
$t_{1/2, 24\text{-}96hr}$ (hr)	NC	–	18 ± 2	–	15 ± 1	–
$t_{1/2,z}$ (hr) [b]	–	7.0 ± 1.4	–	12 ± 4	–	9.4 ± 0.1
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	23.1 ± 2.7 [a]	17.4 ± 1.9	36.0 ± 11.2 [a]	19.4 ± 4.1	30.1 ± 3.5 [a]	20.0 ± 2.3

平均値 ± 標準偏差.
a：ルストロンボパグ濃度換算.
b：消失相は定量可能な最終 3 時点を選択して半減期を算出.
LSC：液体シンチレーションカウンタ
NC：算出できず.
–：適用せず.

2.6.5.5 薬物動態試験：　分布

2.6.5.5.1 雄性アルビノラットにおける単回経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.3-01
試験番号：R-888711-PF-058-N (1920/043)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)					
性別 (雄/雌)/動物数	雄/1	雄/1	雄/1	雄/1	雄/1	雄/1
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	PEG/溶液					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	3					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)					
定量物質/定量法	放射能/定量的全身オートラジオグラフィ					
	濃度 (μg/g)[a]					
組織/臓器	2 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	72 時間
血液	0.508	1.25	1.45	0.895	0.231	BLQ
腎皮質	0.502	1.70	2.78	1.35	0.438	0.041
肝臓	2.51	5.65	8.52	7.06	2.45	0.293
脳	0.020	0.074	0.078	0.086	0.039	BLQ
松果体	0.292	1.09	2.18	1.31	0.471	BLQ
脊髄	0.018	0.083	0.124	0.073	0.033	BLQ
副腎皮質	1.16	3.03	3.48	1.94	1.06	0.621
副腎髄質	0.707	1.58	2.72	1.31	0.431	0.394
ハーダー腺	0.056	0.393	1.63	1.88	1.51	0.236
褐色脂肪	0.480	1.24	2.10	0.929	0.468	0.086
包皮腺	0.169	0.377	NS	0.666	0.972	0.445
心筋	0.536	1.41	2.37	1.20	0.342	BLQ
骨髄	0.275	0.790	1.12	0.583	0.163	0.016
膵臓	0.424	1.27	2.38	1.41	0.428	BLQ

a：ルストロンボパグ換算濃度.
BLQ：定量下限 (0.013 μg/g) 未満の組織濃度. NS：切片中に組織が観察されない.

(続く)

2.6.5.5.1 雄性アルビノラットにおける単回経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ (続き)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)					
	濃度 (μg/g)[a]					
組織/臓器	2 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	72 時間
小腸粘膜	0.523[b]	7.26[b]	4.62[b]	4.28[b]	0.931	BLQ
盲腸粘膜	0.160	0.622	3.88[b]	5.27[b]	2.52	0.112
大腸粘膜	0.159	0.805	4.60[b]	1.52[b]	0.285	BLQ
直腸粘膜	0.123	0.401	1.83	1.47[b]	0.362	BLQ
a：ルストロンボパグ換算濃度 b：隣接する消化管内容物の高い放射能濃度の影響を受けている. BLQ：定量下限 (0.013 μg/g) 未満の組織濃度						
相対濃度評価 (定量的に評価できない組織についてオートラジオグラフィ画像から視覚的に判断)						
組織/臓器	2 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	72 時間
胆管	ND	2	3	3	ND	ND
膀胱尿	1	NS	1	1	1	1
ND：検出されず. NS：切片中に組織が観察されない. 3：高濃度 2：中濃度 1：低濃度						

2.6.5.5.2 雌性アルビノラットにおける単回経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.3-01
試験番号：R-888711-PF-058-N (1920/043)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)					
性別 (雄/雌)/動物数	雌/1	雌/1	雌/1	雌/1	雌/1	雌/1
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	PEG/溶液					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	3					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)					
定量物質/定量法	放射能/定量的全身オートラジオグラフィ					
	濃度 (μg/g)[a]					
組織/臓器	2 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	72 時間
血液	1.26	1.49	1.99	1.67	0.825	0.076
腎皮質	1.66	2.23	2.99	3.22	1.46	0.198
腎髄質	1.38	1.67	2.20	2.13	1.06	0.135
肝臓	7.35	10.3	12.1	10.3	5.92	0.765
脳	0.054	0.050	0.112	0.156	0.084	BLQ
松果体	0.659	1.40	2.43	2.59	NS	0.128
脊髄	0.025	0.054	0.071	0.117	0.293	BLQ
副腎皮質	3.17	3.62	4.56	4.73	3.06	2.57
副腎髄質	5.30	1.77	3.85	3.78	1.07	0.504
ハーダー腺	0.291	0.616	1.74	4.13	3.47	0.831
唾液線	0.706	1.44	2.12	2.18	1.25	0.138
褐色脂肪	0.944	1.61	2.28	1.86	1.32	0.219
白色脂肪	0.151	0.268	0.495	0.487	0.342	0.021
陰核	0.276	1.10	1.70	2.29	2.17	0.894
卵巣	1.13	0.686	2.55	2.52	1.22	1.06
心筋	1.27	2.02	2.68	2.39	1.16	0.128

a：ルストロンボパグ換算濃度.
BLQ：定量下限 (0.013 μg/g) 未満の組織濃度. NS：切片中に組織が観察されない.

(続く)

2.6.5.5.2 雌性アルビノラットにおける単回経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ (続き)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)					
	濃度 (μg/g)[a]					
組織/臓器	2 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	72 時間
骨髄	0.760	0.949	1.52	1.02	0.614	0.074
膵臓	1.09	1.84	2.90	3.05	1.53	0.153
気管	NS	0.530	0.804	0.398	NS	0.050
胃粘膜 (基底部)	0.933[b]	2.45[b]	2.32	2.19	1.03	BLQ
胃粘膜 (基底部以外)	61.4[b]	2.85[b]	1.58	3.42	7.86	BLQ
小腸粘膜	13.3[b]	22.2[b]	32.4[b]	3.70	1.66	0.213
盲腸粘膜	0.574	NS	2.17	5.48	0.843	BLQ
大腸粘膜	0.530	1.01	31.9[b]	4.37	1.28	0.109
直腸粘膜	0.393	0.881	1.13	1.95	0.606	0.057

a：ルストロンボパグ換算濃度.
b：隣接する消化管内容物の高い放射能濃度の影響を受けている.
BLQ：定量下限 (0.013 μg/g) 未満の組織濃度. NS：切片中に組織が観察されない.

2.6.5.5.3 雄性有色ラットにおける単回経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.3-01
試験番号：R-888711-PF-058-N (1920/043)

動物種	有色ラット (Lister-Hooded)				
性別 (雄/雌)/動物数	雄/1	雄/1	雄/1	雄/1	雄/1
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	PEG/溶液				
投与方法	経口				
投与量 (mg/kg)	3				
放射性核種	^{14}C				
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)				
定量物質/定量法	放射能/定量的全身オートラジオグラフィ				
	濃度 (μg/g) [a]				
組織/臓器	8 時間	24 時間	7 日	14 日	35 日
血液	1.68	0.540	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	2.23	0.601	0.035	BLQ	BLQ
肝臓	8.24	2.64	0.190	0.043	BLQ
脳	0.133	0.043	BLQ	BLQ	BLQ
松果体	1.77	0.533	BLQ	BLQ	NS
脊髄	0.108	0.043	BLQ	BLQ	BLQ
副腎皮質	2.20	1.33	1.12	0.509	0.441
副腎髄質	NS	NS	0.271	BLQ	BLQ
甲状腺	1.55	0.362	0.020	BLQ	BLQ
眼窩外涙腺	1.45	NS	0.016	BLQ	BLQ
ハーダー腺	1.52	1.80	0.048	BLQ	BLQ
褐色脂肪	1.43	0.478	0.050	BLQ	BLQ
精巣上体	0.943	0.326	BLQ	BLQ	BLQ
精巣	0.573	0.362	0.026	0.017	BLQ
包皮線	NS	0.722	0.377	BLQ	BLQ

a：ルストロンボパグ換算濃度.
BLQ：定量下限 (0.015 μg/g) 未満の組織濃度.
NS：切片中に組織が観察されない.

(続く)

2.6.5.5.3 雄性有色ラットにおける単回経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ (続き)

動物種	有色ラット (Lister-Hooded)				
	濃度 (μg/g)[a]				
組織/臓器	8 時間	24 時間	7 日	14 日	35 日
心筋	2.28	0.596	BLQ	BLQ	BLQ
ブドウ膜	0.478	0.166	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	0.982	0.269	0.023	BLQ	BLQ
肺	1.54	0.501	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	2.40	0.707	BLQ	BLQ	BLQ
胃粘膜 (基底部)	1.39[b]	0.459	BLQ	BLQ	BLQ
胃粘膜 (基底部以外)	7.68[b]	0.857	BLQ	BLQ	BLQ
小腸粘膜	15.3[b]	1.36[b]	BLQ	BLQ	BLQ
盲腸粘膜	7.78	2.57[b]	BLQ	BLQ	BLQ
大腸粘膜	1.93	0.601	BLQ	BLQ	BLQ
直腸粘膜	9.92	0.536	BLQ	NS	BLQ

a：ルストロンボパグ換算濃度.
b：隣接する消化管内容物の高い放射能濃度の影響を受けている.
BLQ：定量下限 (0.015 μg/g) 未満の組織濃度.
NS：切片中に組織が観察されない.

2.6.5.5.4 雄性アルビノラットにおける反復経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.3-02
試験番号：S-888711-PF-138-N (1920/046)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)							
性別 (雄/雌)/動物数	雄/1	雄/1	雄/1	雄/1	雄/1	雄/1	雄/1	雄/1
給餌	非絶食							
溶媒/投与形態	PEG/溶液							
投与方法	経口							
投与量 (mg/kg/day)	3							
放射性核種	^{14}C							
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)							
定量物質/定量法	放射能/定量的全身オートラジオグラフィ (血漿：液体シンチレーションカウンタ)							
	濃度 (μg/g) [a]							
投与回数	7 回	13 回	14 回					
組織/臓器	24 時間	24 時間	4 時間	12 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
血漿	0.242	0.432	2.16	1.98	0.726	0.040	0.008	BLQ
血液	0.141	0.218	1.00	1.01	0.346	BLQ	BLQ	BLQ
下顎リンパ節	0.157	0.294	0.640	1.24	0.498	0.061	0.063	0.053
腎皮質	0.361	0.531	1.60	2.05	0.931	0.129	0.108	0.027
腎髄質	0.133	0.224	1.03	1.36	0.509	0.026	0.037	0.016
肝臓	2.41	3.45	9.84	12.0	3.75	1.12	0.615	0.210
脳	0.018	0.022	0.035	0.073	0.036	BLQ	BLQ	BLQ
松果体	0.204	0.327	0.852	1.61	0.594	0.024	BLQ	BLQ
脊髄	0.037	0.028	0.045	0.081	0.054	BLQ	BLQ	BLQ
副腎皮質	2.24	6.27	7.52	5.23	8.13	5.01	5.17	4.24
副腎髄質	0.412	4.07	4.27	NS	3.68	0.846	2.48	1.89
下垂体	0.141	0.298	0.887	1.08	0.490	0.035	0.057	0.017
甲状腺	0.218	0.314	0.970	1.11	0.595	0.115	0.140	0.056
眼窩外涙腺	0.226	0.249	0.672	1.20	0.583	0.025	0.021	0.018
ハーダー腺	1.55	1.52	1.40	3.23	2.24	0.271	0.042	BLQ

a：ルストロンボパグ換算濃度.
BLQ：定量下限 (0.013 μg/g) 未満の組織濃度. NS：切片中に組織が観察されない.

(続く)

2.6.5.5.4 雄性アルビノラットにおける反復経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ (続き)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)							
	濃度 (μg/g)[a]							
投与回数	7 回	13 回	14 回					
組織/臓器	24 時間	24 時間	4 時間	12 時間	24 時間	72 時間	168 時間	336 時間
眼窩内涙腺	0.269	0.276	0.583	1.10	0.609	0.039	0.022	0.019
唾液腺	0.214	0.283	1.18	1.56	0.525	0.050	0.044	0.050
褐色脂肪	0.464	0.454	1.06	1.76	1.00	0.351	0.356	0.105
精嚢	0.049	0.062	0.042	0.089	0.075	BLQ	BLQ	BLQ
包皮腺	2.98	2.36	1.50	4.34	NS	0.213	0.352	NS
尿道球腺	0.167	0.267	1.02	1.48	0.385	0.038	BLQ	BLQ
心筋	0.156	0.240	1.25	1.32	0.540	0.025	BLQ	BLQ
舌	0.129	0.198	0.887	1.08	0.487	0.026	0.022	BLQ
水晶体	BLQ	0.015	0.027	0.028	0.038	0.037	0.030	0.014
骨髄	0.124	0.206	0.677	0.710	0.370	0.053	0.099	0.060
肺	0.148	0.230	1.19	1.16	0.421	0.026	0.029	BLQ
膵臓	0.224	0.355	1.04	1.99	0.774	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	0.153	0.306	0.836	0.879	0.431	0.110	0.179	0.107
歯髄	0.137	0.167	0.567	1.03	0.411	0.023	BLQ	BLQ
小腸粘膜	0.437	0.548	3.92	2.99	1.08	0.140	BLQ	BLQ
盲腸粘膜	0.523	NS	0.969	1.76	1.29	0.117	BLQ	BLQ
大腸粘膜	0.433	0.569	2.85	3.20	1.55	0.183	BLQ	BLQ
直腸粘膜	0.288	0.460	0.760	3.57	NS	0.033	BLQ	BLQ

a：ルストロンボパグ換算濃度.
BLQ：定量下限 (0.013 μg/g) 未満の組織濃度. NS：切片中に組織が観察されない.

2.6.5.5.5 有色ラット定量的全身オートラジオグラフィデータに基づく [^{14}C]-ルストロンボパグの線量計算

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.3-04
試験番号：S-888711-PF-217-N (8223167)

動物種	有色ラット (Lister-Hooded)		
		ヒト臓器又は組織への放射線量	
組織 [a]	重み付け係数	放射線吸収線量 [b] (mRad 又は mrem)	重み付きの放射線量 (mrem)
骨	0.03	NC	NA
骨髄	0.12	0.407	0.0489
肺	0.12	0.497	0.0597
精巣	0.25	59.3	14.8
甲状腺	0.03	0.589	0.0177
放射線吸収線量が高い 5 組織 [c,d]			
副腎皮質	0.06	49.1	2.95
肝臓	0.06	40.7	2.44
精巣上体	0.06	30.8	1.85
小腸粘膜	0.06	28.9	1.73
胃粘膜 (基底部以外)	0.06	15.1	0.908
実効線量 (総全身被ばく，mrem)			24.8

	線量限度 (mrem) [e]		放射線吸収線量 [b]	限度に対する割合 (%)
全身又は臓器	年間	単回	(mRad 又は mrem)	(単回)
全身 (総曝露)	5,000	3,000	24.8	0.828
活性造血臓器	5,000	3,000	0.407	0.0136
目の水晶体	5,000	3,000	NC	NA
生殖腺	5,000	3,000	59.3	1.98
その他の組織 [f]	15,000	5,000	49.1	0.982

a：放射線量 = 重み付け係数 (ICRP 30 で定義) × 放射線吸収線量．ICRP 30 に定義されている決定組織について分析．
b：ヒトにおける [^{14}C]-ルストロンボパグの投与量である 120 μCi から算出．
c：放射線量 = 重み付け係数 (ICRP 30 で定義) × 放射線吸収線量．放射線吸収線量が高い 5 つの組織 (決定組織を除く) について分析．
d：高い吸収線量を示した 5 つの非決定組織．
e：FDA で定められた限度．
f：その他の組織の中で，副腎皮質が最も高い推定量を示した．
NA：適用せず．NC：算出できず．

2.6.5.6 薬物動態試験：　たん白結合及び血球移行

2.6.5.6.1 各種動物における未変化体の血漿たん白結合率

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.1-01
試験番号：R-888711-PF-057-N ([redacted]5158-G)

試験系	*In vitro* 血漿たん白結合		
方法	平衡透析		
インキュベーション	37°C，24 時間		
定量物質	ルストロンボパグ		
定量法	LC/MS/MS		
動物種	たん白結合率 (%)		
	5 μg/mL	20 μg/mL	50 μg/mL
マウス [雄，Crlj:CD1(ICR)]	99.953 ± 0.042	99.992 ± 0.001	99.996 ± 0.000
マウス (雌，TPOR-Ki/Shi)	99.996 ± 0.001	99.997 ± 0.000	99.996 ± 0.002
ラット (雄，Sprague-Dawley)	99.993 ± 0.004	99.990 ± 0.005	99.997 ± 0.002
ウサギ (雌，Kbl:JW)	99.989 ± 0.003	99.999 ± 0.000	99.997 ± 0.001
イヌ (雄，ビーグル)	99.995 ± 0.001	99.997 ± 0.001	99.997 ± 0.000
ヒト (男性)	99.996 ± 0.001	99.998 ± 0.000	99.998 ± 0.001
平均値 ± 標準偏差 (n=3，プール血漿で 3 回実施).			

2.6.5.6.2 各種動物における放射能の血球移行率

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.1-02
試験番号：R-888711-PF-033-N ([redacted]5157-G)

試験系	*In vitro* 血球移行		
インキュベーション	37°C，30 分		
放射性核種	^{14}C		
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 µCi/mg)		
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ		
動物種	血球移行率 (%)		
	0.5 µg/mL	5 µg/mL	50 µg/mL
マウス [雄，Crlj:CD1(ICR)]	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
マウス (雌，C57BL/6J)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
ラット (雄，Sprague-Dawley)	1.67 ± 2.08	1.80 ± 0.88	1.53 ± 2.13
ウサギ (雌，Kbl:JW)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
イヌ (雄，ビーグル)	2.86 ± 4.96	1.72 ± 2.98	2.78 ± 4.82
ヒト (男性)	0.0697 ± 0.1207	0.130 ± 0.225	0.353 ± 0.612
平均値 ± 標準偏差 [n=3，個体別 (マウスのみプール血液)].			

2.6.5.6.3 *In vivo* の血球移行率

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ

動物種	ラット (Sprague-Dawley)	イヌ (ビーグル)
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4	雄/3
給餌	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態	PEG/溶液	PEG/溶液
投与方法	経口	経口
投与量 (mg/kg)	3	3
放射性核種	^{14}C	^{14}C
比放射性	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ	
時間	血球移行率 (%)	
15 分		2.53 ± 4.38
30 分		0.922 ± 0.789
1 時間		2.47 ± 3.03
2 時間	4.56 ± 3.37	0.00 ± 0.00
4 時間	4.60 ± 2.75	4.41 ± 2.14
6 時間		0.629 ± 1.015
8 時間	1.36 ± 1.50	1.74 ± 1.47
12 時間	3.52 ± 3.88	3.05 ± 2.81
24 時間	4.41 ± 3.81	0.328 ± 0.568
48 時間	6.09 ± 2.47	4.34 ± 4.68
72 時間		3.67 ± 6.35
96 時間		4.13 ± 4.57
平均値 ± 標準偏差.		
試験番号	R-888711-PF-037-N ([redacted]5148-G)	R-888711-PF-039-N ([redacted]5151-G)
試験報告書添付場所	4.2.2.2-01	4.2.2.2-04

2.6.5.7 薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 ラットにおける単回投与時の胎盤・胎児移行性

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.3-03
試験番号：S-888711-PB-227-N

動物種	妊娠ラット (Sprague-Dawley)			
妊娠日数	19 日齢			
性別 (雄/雌)/動物数	雌/1	雌/1	雌/1	雌/1
給餌	非絶食			
溶媒/投与形態	PEG/溶液			
投与方法	経口			
投与量 (mg/kg)	3			
放射性核種	^{14}C			
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)			
定量物質/定量法	放射能/定量的全身オートラジオグラフィ (血漿：液体シンチレーションカウンタ)			
組織/臓器	濃度 (ng/g)[a]			
	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
血液	1660	2050	2460	1390
血漿	2510	3130	4100	2020
副腎皮質	2768	5256	4233	4577
副腎髄質	1339	2201	2586	1405
骨髄	1002	1435	1691	974
褐色脂肪	765	1515	1183	1472
小脳	44.3	82.6	111	89.8
大脳	33.1	55.5	96.7	95.8
陰核腺	705	2299	3212	4218
ハーダー腺	330	1233	3522	3097
肝臓	7543	10240	11855	7182
乳腺	537	1026	1322	1035
心筋	1854	2699	3420	2079
卵巣	1492	2376	3161	2730
膵臓	1335	2723	3301	2551
a：ルストロンボパグ換算濃度.				

(続く)

2.6.5.7.1 ラットにおける単回投与時の胎盤・胎児移行性 (続き)

動物種	妊娠ラット (Sprague-Dawley)			
	濃度 (ng/g)[a]			
組織/臓器	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
松果体	751	2002	2657	2894
胎盤	1391	1671	2649	1840
直腸粘膜	435	1779	1842	2062
腎皮質	1812	3264	3583	2483
脊髄	25.7	40.8	68.8	66.0
子宮	487	1250	1997	1098
胎児副腎	149	513	1314	2285
胎児心臓血液	91.9	183	465	551
胎児脳	NS	54.9	230	405
胎児褐色脂肪	NS	NS	814	1132
胎児眼球	NS	80.0	184	388
胎児腎臓	76.2	198	571	655
胎児肝臓	130	350	840	962

a：ルストロンボパグ換算濃度.
NS：切片中に組織が観察されない.

2.6.5.7.2 ラットにおける単回投与時の乳汁移行性

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.5-04
試験番号：S-888711-PB-226-N

動物種	ラット (Sprague-Dawley)					
授乳期間/動物数	13 日間/5					
給餌	非絶食					
溶媒/投与形態	PEG/溶液					
投与方法	経口					
投与量 (mg/kg)	3					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)					
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ					
	濃度 (μg/mL)[a]					
組織	2 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間
乳汁	1.07 ± 0.31	2.38 ± 0.88	4.19 ± 1.03	4.87 ± 1.30	2.44 ± 0.72	0.492 ± 0.342
血漿	1.94 ± 0.56	2.12 ± 0.61	2.09 ± 0.26	1.80 ± 0.39	0.583 ± 0.143	0.0762 ± 0.0238
乳汁/血漿	0.558 ± 0.072	1.13 ± 0.36	2.00 ± 0.36	2.73 ± 0.72	4.24 ± 1.17	6.74 ± 5.29

平均値 ± 標準偏差 (n=5).
a：ルストロンボパグ換算濃度.

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

2.6.5.8.1 ラットにおける単回経口投与時の副腎残留性

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.3-05
試験番号：S-888711-PB-172-R

動物種	ラット (Sprague-Dawley)
性別 (雄/雌)/動物数	雌/15（各時点）
給餌	非絶食
溶媒/投与形態	PEG/溶液
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	10
放射性核種	^{14}C
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ
採取試料	血漿及び副腎
試料採取時間	24 時間及び 72 時間

結果：
血漿に対する副腎の放射能濃度比は投与後 24 時間で 2.9，72 時間では 23.7 であった．これらの結果から，副腎からの放射能の消失は血漿からの消失よりも遅いことが示された．副腎中のほとんどの放射能はエタノールで抽出可能であり，副腎組織に共有結合する物質由来の放射能の濃度は投与後 24 時間で 1.81 pmol/mg protein，72 時間で 0.990 pmol/mg protein と極めて低かった．放射能検出高速液体クロマトグラフィ (Radio-HPLC) 分析の結果，投与後 24 及び 72 時間の副腎抽出物中の放射能は未変化体 (24 時間：89.4%，72 時間：60.8% of total run) であった．したがって，ラットにおいて副腎中に残留する放射性物質の大部分は未変化体として存在しており，副腎組織への共有結合は極めて低いことが明らかとなった．

試料採取時間	濃度 (μg/g)[a]		Kp	副腎組織における共有結合率 (%)[b]	副腎組織に共有結合する物質由来の放射能濃度 (pmol/mg protein)
	血漿	副腎			
24 時間	4.33	12.4	2.9	0.6	1.81
72 時間	0.403	9.54	23.7	0.4	0.990

各時点の数値は n = 15 の平均値．
a：ルストロンボパグ換算濃度．
b：副腎組織において複数溶媒で複数回抽出された残渣中の最終放射能量を共有結合率として算出．
Kp：副腎中放射能濃度/血漿中放射能濃度．
本試験は信頼性試験基準外で実施．

2.6.5.9 薬物動態試験：　代謝：*In vivo*

2.6.5.9.1 ラットにおける血漿，尿，糞，胆汁中代謝物

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.4-01
試験番号：R-888711-PF-035-N ([redacted]5150-G)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)				
性別 (雄/雌)/動物数	雄/1 (血漿，各時点) 又は雄/4 (尿，糞及び胆汁 [試料は R-888711-PF-034-N から転用]，4 個体分をプールして使用)				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	PEG/溶液				
投与方法	経口				
投与量 (mg/kg)	3				
定量物質	ルストロンボパグ及び代謝物				
放射性核種	^{14}C				
定量法	Radio-HPLC 及び LC/MS/MS				
比放射能	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)				
サンプル	サンプル中の存在割合 (%) (投与量に対する%)				
	ルストロンボパグ	5-ケト体	β酸化カルボン酸	β酸化カルボン酸タウリン抱合体 (推定)	その他代謝物 [a]
4 時間 血漿	76.8	5.0	1.1	ND	17.1
8 時間 血漿	78.2	4.1	0.3	ND	17.4
24 時間 血漿	73.9	1.8	ND	ND	24.3
0–24 時間 尿	ND	ND	ND	ND	100 (0.4)
24–48 時間 尿	ND	ND	ND	ND	100 (0.1)
0–24 時間 糞	27.9 (19.5)	2.9 (2.0)	23.8 (16.7)	ND	45.4 (31.8)
24–48 時間 糞	12.8 (3.3)	1.5 (0.4)	23.0 (6.0)	ND	62.7 (16.3)
0–24 時間 胆汁	0.5 (0.1)	ND	6.9 (1.3)	41.4 (8.0)	51.2 (9.9)
24–48 時間 胆汁	0.9 (<0.05)	ND	3.9 (0.2)	32.9 (1.4)	62.3 (2.8)

a：100 − (表中の未変化体及び代謝物の存在割合の和)．その他代謝物の中で存在割合が最も高い代謝物；3.4% (血漿)，3.3% (尿)，11.2% (糞)，12.2% (胆汁)．
ND：検出されず．

2.6.5.9.2 イヌにおける血漿，尿，糞，胆汁中代謝物

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.4-02
試験番号：R-888711-PF-100-N ([redacted]5152-G)

動物種	イヌ (ビーグル)				
性別 (雄/雌)/動物数	雄/1 (血漿) 又は雄/3 (尿，糞及び胆汁 [試料は R-888711-PF-039-N から転用]，3 個体分をプールして使用)				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	PEG/溶液				
投与方法	経口				
投与量 (mg/kg)	3				
定量物質	ルストロンボパグ及び代謝物				
放射性核種	^{14}C				
定量法	Radio-HPLC 及び LC/MS/MS				
比放射能	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)				
	サンプル中の存在割合 (%) (投与量に対する%)				
サンプル	ルストロンボパグ	5-ケト体	β酸化カルボン酸	脱ヘキシル体 (推定)	その他代謝物
2 時間 血漿	83.9	3.7	0.4	ND	12.0 [a]
6 時間 血漿	76.6	4.4	1.6	ND	17.4 [a]
24 時間 血漿	50.0	5.8	1.6	ND	42.6 [a]
0–24 時間 尿	3.2 (<0.05)	ND	ND	ND	96.8 (0.3) [a]
24–48 時間 尿	ND	ND	ND	ND	100 (0.1) [a]
0–24 時間 糞	52.9 (34.3)	4.6 (3.0)	3.0 (1.9)	ND	39.5 (25.7) [b]
24–48 時間 糞	24.1 (6.2)	6.1 (1.6)	8.7 (2.2)	ND	61.1 (15.8) [b]
0–24 時間 胆汁	5.0 (0.8)	2.7 (0.4)	8.7 (1.4)	21.6 (3.6)	62.0 (10.3) [a]
24–48 時間 胆汁	1.3 (<0.05)	1.2 (<0.05)	2.0 (0.1)	33.8 (1.0)	61.7 (1.8) [a]

a：100 − (表中の未変化体及び代謝物の存在割合の和)．その他代謝物の中で存在割合が最も高い代謝物；5.3% (血漿)，8.5% (尿)，11.3% (胆汁)．
b：100 − (表中の未変化体及び代謝物の存在割合の和)．その他代謝物の中で存在割合が糞中で比較的高い代謝物；5.2%～7.2% (0-24 時間) 及び 4.0%～16.6% (24–48 時間)．
ND：検出されず．

2.6.5.9.3 TPOR-Ki/Shi マウスにおける血漿中代謝物

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.4-03，4.2.2.4-04
試験番号：R-888711-PF-080-N ([redacted]5156-G)
R-888711-PF-080.B1-N

動物種	TPOR-Ki/Shi マウス		
性別 (雄/雌)/動物数	雌/15 (2 時間) 又は雌/5 (6 及び 24 時間)		
給餌	非絶食		
溶媒/投与形態	PEG/溶液		
投与方法	経口		
投与量 (mg/kg)	3		
定量物質	ルストロンボパグ及び代謝物		
放射性核種	^{14}C		
定量法	Radio-HPLC 及び LC/MS/MS		
比放射能	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)		
サンプル	サンプル中の存在割合 (%)		
	ルストロンボパグ	5-ケト体	その他代謝物 [a]
2 時間 血漿	79.5	3.8	16.7
6 時間 血漿	76.1	3.5	20.4
24 時間 血漿	36.9	1.5	61.6
a：100 − (表中の未変化体及び代謝物の存在割合の和). その他代謝物の中で存在割合が最も高い代謝物；4.4%. その他の代謝物として，ルストロンボパグのヘキシル側鎖の酸化体又は酸化的開裂代謝物 (推定) 及びグルクロン酸抱合体 (推定) を検出.			

2.6.5.9.4 ICR マウスにおける血漿中代謝物

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.4-05
試験番号：S-888711-PB-229-N

動物種	ICR マウス				
性別 (雄/雌)/動物数	雄/15 (各時点)				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	PEG/溶液				
投与方法	経口				
投与量 (mg/kg)	10				
定量物質	ルストロンボパグ及び代謝物				
放射性核種	^{14}C				
定量法	Radio-HPLC 及び LC/MS/MS				
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)				
	サンプル中の存在割合 (%)				
サンプル	ルストロンボパグ	脱ヘキシル体	5-ケト体	アシルグルクロナイド	その他代謝物 [a]
2 時間 血漿	79.1	1.8	1.8	7.7	9.6
6 時間 血漿	67.0	2.0	1.7	15.9	13.4

a：100 − (表中の未変化体及び代謝物の存在割合の和). その他代謝物の中で存在割合が最も高い代謝物；2.2%.
その他の代謝物として，ルストロンボパグのヘキシル側鎖の酸化体及びβ酸化カルボン酸のタウリン抱合体を検出.

2.6.5.9.5 ウサギにおける血漿中代謝物

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.4-06
試験番号：S-888711-PB-228-N

動物種	ウサギ (Kbl:JW)				
性別 (雄/雌)/動物数	雌/1				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	PEG/溶液				
投与方法	経口				
投与量 (mg/kg)	10				
定量物質	ルストロンボパグ及び代謝物				
放射性核種	^{14}C				
定量法	Radio-HPLC 及び LC/MS/MS				
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)				
	サンプル中の存在割合 (%)				
サンプル	ルストロンボパグ	脱ヘキシル体	β酸化カルボン酸	5-ケト体	その他代謝物 [a]
2 時間 血漿	88.5	0.6	0.3	3.5	7.1
6 時間 血漿	90.4	0.4	0.2	1.8	7.2
a：100 − (表中の未変化体及び代謝物の存在割合の和). その他代謝物の中で存在割合が最も高い代謝物；3.8%. その他の代謝物として，ルストロンボパグのヘキシル側鎖の酸化体 (推定) 及びルストロンボパグより分子量が 2 ダルトン少ない代謝物 (−2 体) を検出.					

2.6.5.10 薬物動態試験：　代謝：*In vitro*

2.6.5.10.1 ヒト遊離肝細胞における *in vitro* 代謝

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-01
試験番号：R-888711-PF-036-N ([redacted]5153-G)

試験系	凍結ヒト肝細胞						
Lot	2 (男性)						
インキュベーション	37°C (4 時間)						
濃度	10 及び 50 µmol/L						
定量物質	ルストロンボパグ及び代謝物						
放射性核種	^{14}C						
定量法	Radio-HPLC 及び LC/MS/MS						
比放射能	1.95 MBq/mg (52.6 µCi/mg)						
サンプル	サンプル中の存在割合 (%)						
	ルストロンボパグ	アシルグルクロナイド (推定)	β 酸化カルボン酸	5-ケト体	脱ヘキシル体 (推定)	ヘキシル側鎖の水酸化体 (推定)	その他代謝物 [a]
4 時間 (10 µmol/L, Lot No. 591)	83.3	6.7	0.2	1.1	1.6	0.6	6.5
4 時間 (50 µmol/L, Lot No. 591)	88.0	6.0	0.3	0.5	1.2	0.4	3.6
4 時間 (10 µmol/L, Lot No. 658)	77.4	15.3	0.7	ND	1.1	ND	5.5
4 時間 (50 µmol/L, Lot No. 658)	90.0	6.8	0.3	ND	0.7	ND	2.2

ヒト遊離肝細胞において，ルストロンボパグの (+)-ルストロンボパグへのキラル反転は認められなかった.
a：100 − (表中の未変化体及び代謝物の存在割合の和).
ND：検出されず.

2.6.5.11 薬物動態試験： 責任代謝酵素

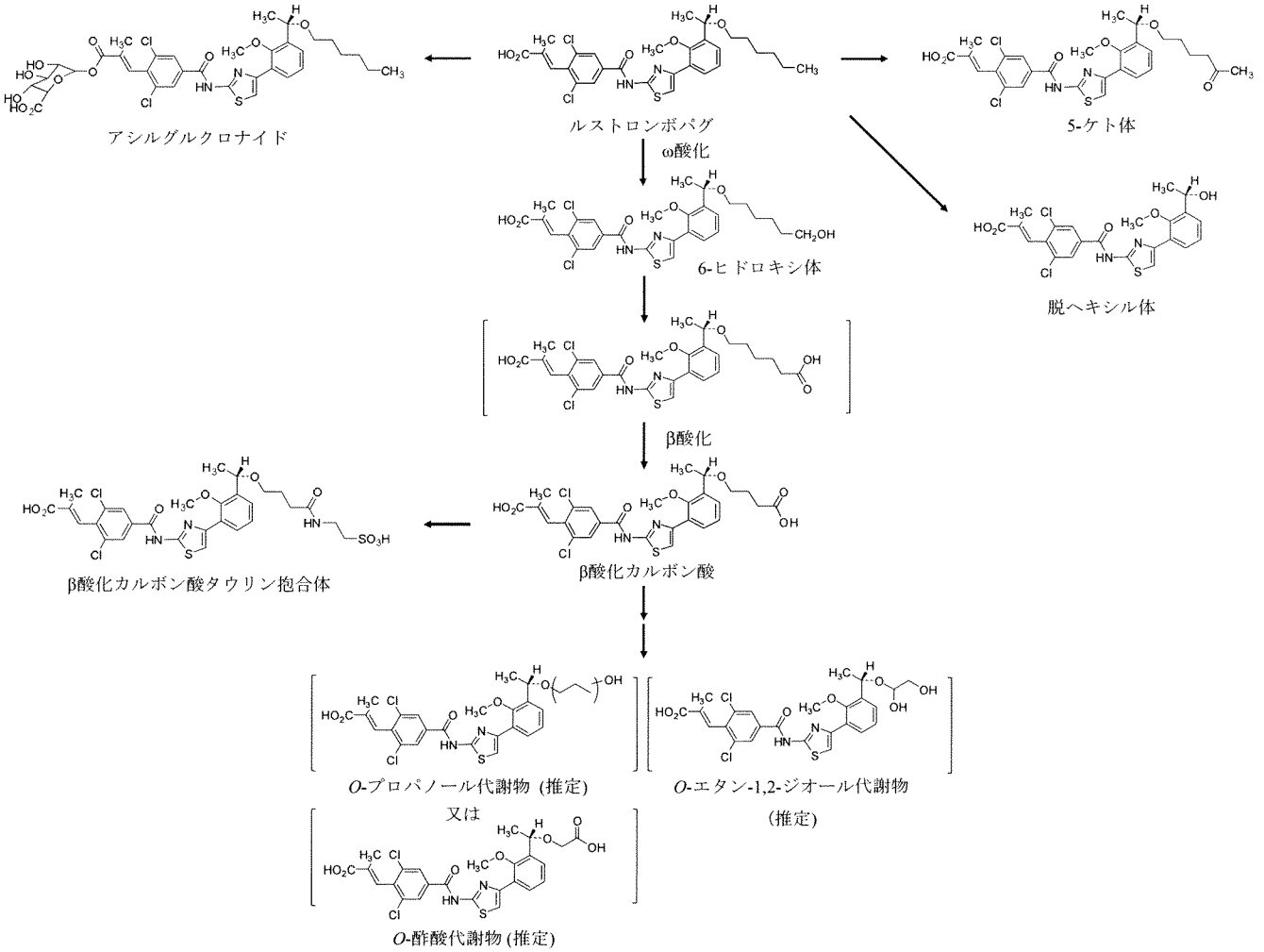
2.6.5.11.1 責任代謝酵素

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.4-07
試験番号：S-888711-PB-270-N

試験系	ヒト肝ミクロソーム，ヒト肝細胞及び発現 CYP 酵素
インキュベーション	37°C (1 時間)
濃度	20 μmol/L
定量物質	ルストロンボパグ及び代謝物
放射性核種	^{14}C
定量法	Radio-HPLC 及び LC/MS/MS
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)
方法：	ヒト肝ミクロソーム，発現酵素 (CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4，CYP4A11 及び CYP4F2) 及び典型的な CYP 阻害剤 (CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4 及び CYP4 系) を用いて，[^{14}C]-ルストロンボパグから 6-ヒドロキシ体 (ルストロンボパグの ω 酸化体) の生成に関与する責任代謝酵素を Radio-HPLC 及び LC/MS/MS により検討した．また，[^{14}C]-ルストロンボパグから 6-ヒドロキシ体を介して β 酸化カルボン酸 (β 酸化体) を生成する代謝に関して，ヒト肝細胞及び典型的な CYP 阻害剤を用いて検討した．
結果：	ヒト肝ミクロソームと典型的な CYP 阻害剤を用いた検討の結果，ω 酸化体の生成は，CYP4 阻害剤である HET0016 によって主に阻害され (阻害率 58.2%，コントロールに対して)，CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールでも阻害された (阻害率 46.0%)．しかし，その他分子種の阻害剤による阻害の影響は小さかった． 発現酵素を用いた検討の結果，CYP4A11 及び CYP2C19 において ω 酸化体の生成が確認された． ヒト肝細胞及び典型的な CYP 阻害剤を用いた検討の結果，CYP4 阻害剤により ω 酸化体 (阻害率 77.2%，コントロールに対して) 及び β 酸化体 (阻害率 57.9%) の生成が主に阻害され，CYP3A4 阻害剤でも ω 酸化体 (阻害率 15.7%) 及び β 酸化体 (阻害率 24.2%) の生成が一部阻害された．しかし，CYP2C19 を含むその他分子種の阻害剤による阻害の影響は小さかった． 以上の結果から，[^{14}C]-ルストロンボパグからの ω 酸化体生成の主要な責任代謝酵素は CYP4A11 を含む CYP4 系酵素であることが示され，CYP3A4 も一部寄与していることが示された．また，ヒト肝細胞及び典型的な CYP 阻害剤を用いた検討により，主に CYP4 阻害剤で ω 酸化体と β 酸化体の生成が同様に阻害されたことから，ルストロンボパグの代謝では，ω 酸化に引き続き β 酸化が起こることが示唆された．

2.6.5.12 薬物動態試験： 推定代謝経路

2.6.5.12.1 推定代謝経路



2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄

2.6.5.13.1 ラット及びイヌにおける単回投与時の放射能の尿・糞中排泄

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ

動物種	ラット (Sprague-Dawley)			イヌ (ビーグル)		
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4			雄/3		
給餌	非絶食			非絶食		
溶媒/投与形態	PEG/溶液			PEG/溶液		
投与方法	経口			経口		
投与量 (mg/kg)	3			3		
定量物質	放射能			放射能		
放射性核種	^{14}C			^{14}C		
定量法	液体シンチレーションカウンタ			液体シンチレーションカウンタ		
比放射能	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)			1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)		
	累積排泄率 (%)			累積排泄率 (%)		
試料採取時間	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0～6 時間	0.1 ± 0.1			0.1 ± 0.0		
0～24 時間	0.4 ± 0.1	70.0 ± 5.5	70.5 ± 5.5	0.3 ± 0.1	64.9 ± 8.6	65.2 ± 8.5
0～48 時間	0.5 ± 0.1	95.9 ± 0.8	96.5 ± 0.9	0.4 ± 0.1	90.6 ± 3.2	91.0 ± 3.1
0～72 時間	0.5 ± 0.1	97.7 ± 0.3	98.3 ± 0.3	0.4 ± 0.1	95.3 ± 1.2	95.7 ± 1.1
0～96 時間	0.5 ± 0.1	98.0 ± 0.2	98.6 ± 0.3	0.4 ± 0.1	96.5 ± 1.1	96.9 ± 1.0
0～120 時間				0.4 ± 0.2	97.1 ± 0.7	97.5 ± 0.6
0～144 時間				0.4 ± 0.2	97.4 ± 0.7	97.8 ± 0.7
0～168 時間				0.4 ± 0.2	97.6 ± 0.8	98.1 ± 0.6
ケージ洗浄 (96 時間)			0.0 ± 0.0			
屍体 (96 時間)			0.8 ± 0.0			
ケージ洗浄 (168 時間)						0.0 ± 0.0
総回収率			99.4 ± 0.3			98.1 ± 0.6
平均値 ± 標準偏差.						
試験番号	R-888711-PF-034-N ([redacted]5149-G)			R-888711-PF-039-N ([redacted]5151-G)		
試験報告書添付場所	4.2.2.5-01			4.2.2.2-04		

2.6.5.13.2 ラットにおける反復投与後の尿・糞中排泄

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.5-03
試験番号：S-888711-PF-135-N ([redacted]5595-G)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)		
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4		
給餌	非絶食		
溶媒/投与形態	PEG/溶液		
投与方法	経口		
投与量	3 mg/kg/day (14 日間)		
定量物質	放射能		
放射性核種	^{14}C		
定量法	液体シンチレーションカウンタ		
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)		
	累積投与量に対する各回投与 24 時間後までの排泄率 (%)		
投与回数	尿	糞	合計
1	0.3 ± 0.1	78.8 ± 8.2	79.1 ± 8.2
2	0.4 ± 0.1	88.3 ± 2.7	88.7 ± 2.7
3	0.4 ± 0.1	93.4 ± 1.0	93.8 ± 1.0
4	0.4 ± 0.1	94.1 ± 1.3	94.5 ± 1.2
5	0.4 ± 0.1	93.6 ± 1.6	94.0 ± 1.6
6	0.4 ± 0.1	95.3 ± 0.7	95.7 ± 0.7
7	0.4 ± 0.1	95.1 ± 0.4	95.5 ± 0.4
8	0.4 ± 0.1	95.7 ± 0.6	96.1 ± 0.6
9	0.4 ± 0.1	96.1 ± 0.8	96.5 ± 0.8
10	0.4 ± 0.1	95.7 ± 0.5	96.1 ± 0.5
11	0.4 ± 0.1	96.4 ± 0.6	96.8 ± 0.5
12	0.4 ± 0.1	96.5 ± 0.5	96.8 ± 0.5
13	0.4 ± 0.1	96.5 ± 0.9	96.8 ± 0.9
平均値 ± 標準偏差. 各回の投与後 24 時間ごとに試料採取.			

(続く)

2.6.5.13.2 ラットにおける反復投与後の尿・糞中排泄 (続き)

動物種	ラット (Sprague-Dawley)		
	累積投与量に対する各回投与 24 時間後までの排泄率 (%)		
投与回数 －(試料採取時間)	尿	糞	合計
14 －(24 時間)	0.4 ± 0.1	96.4 ± 0.7	96.8 ± 0.7
14 －(48 時間)	0.4 ± 0.1	97.9 ± 0.7	98.3 ± 0.7
14 －(72 時間)	0.4 ± 0.1	98.1 ± 0.7	98.5 ± 0.7
14 －(96 時間)	0.4 ± 0.1	98.1 ± 0.7	98.5 ± 0.7
14 －(120 時間)	0.4 ± 0.1	98.2 ± 0.7	98.6 ± 0.6
14 －(144 時間)	0.4 ± 0.1	98.2 ± 0.7	98.6 ± 0.7
14 －(168 時間)	0.4 ± 0.1	98.2 ± 0.7	98.6 ± 0.7
ケージ洗浄 －(168 時間)			0.0 ± 0.0
屍体 －(168 時間)			0.3 ± 0.1
総回収率			98.9 ± 0.7
平均値 ± 標準偏差. 各回の投与後 24 時間ごとに試料採取し，最終回投与後 168 時間まで採取.			

2.6.5.14 薬物動態試験：　排泄：胆汁中

2.6.5.14.1 ラット及びイヌにおける単回投与時の放射能の尿・糞・胆汁中排泄

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ

動物種	ラット (Sprague-Dawley，胆管カニュレーション)				イヌ (ビーグル，胆管カニュレーション)			
性別 (雄/雌)/動物数	雄/4				雄/3			
給餌	非絶食				非絶食			
溶媒/投与形態	PEG/溶液				PEG/溶液			
投与方法	経口				経口			
投与量 (mg/kg)	3				3			
定量物質	放射能				放射能			
放射性核種	^{14}C				^{14}C			
定量法	液体シンチレーションカウンタ				液体シンチレーションカウンタ			
比放射能 (μCi/mg)	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)				1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)			
	累積排泄率 (%)				累積排泄率 (%)			
試料採取時間	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
0～6 時間	5.8 ± 3.8	0.0 ± 0.1			4.3 ± 2.3			
0～24 時間	19.3 ± 8.1	0.2 ± 0.1	17.2 ± 12.4		16.5 ± 3.2	0.2 ± 0.1	69.1 ± 3.4	
0～48 時間	23.7 ± 7.6	0.2 ± 0.1	70.6 ± 7.1		19.5 ± 3.8	0.3 ± 0.1	74.8 ± 2.6	
0～72 時間					20.2 ± 3.8	0.3 ± 0.2	75.4 ± 2.6	
0～96 時間					20.6 ± 3.8	0.3 ± 0.2	75.5 ± 2.6	
消化管内容物 (48 時間)				4.3 ± 2.8				
屍体 (48 時間)				2.0 ± 0.5				
ケージ洗浄 (96 時間)								0.1 ± 0.1
総回収率				100.8 ± 0.9				96.5 ± 1.4
平均値 ± 標準偏差.								
試験番号	R-888711-PF-034-N ([redacted]5149-G)				R-888711-PF-039-N ([redacted]5151-G)			
試験報告書添付場所	4.2.2.5-01				4.2.2.2-04			

2.6.5.14.2 ラットにおける単回投与時の腸肝循環

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.5-02
試験番号：S-888711-PB-142-N

動物種	ラット (Sprague-Dawley, 胆管カニュレーション) (胆汁供給ラット — ドナーラット — レシピエントラット)				
性別 (雄/雌)/動物数	雄/9 (3 匹/組 × 3)				
給餌	非絶食				
溶媒/投与形態	PEG/溶液				
投与方法	経口				
投与量 (mg/kg)	3				
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ				
放射性核種	^{14}C				
比放射能 (μCi/mg)	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)				
		累積排泄率 (%)			
試料	採取時間 (時間)	胆汁	尿	糞	合計
ドナーラット	0～6	–	0.0 ± 0.0	N.S.	0.0 ± 0.0
	0～24	–	0.1 ± 0.0	10.8 ± 6.3	10.9 ± 6.3
	0～48	–	0.2 ± 0.0	64.0 ± 12.3	64.3 ± 12.3
消化管内容物	48				9.5 ± 10.3
屍体	48				4.1 ± 0.7
ドナー合計					77.9 ± 2.6
レシピエントラット	0～6	0.4 ± 0.3	0.0 ± 0.0	N.S.	0.4 ± 0.3
	0～24	2.8 ± 1.6	0.0 ± 0.0	4.0 ± 2.9	6.8 ± 4.2
	0～48	4.4 ± 2.8	0.1 ± 0.0	13.2 ± 6.8	17.7 ± 4.2
消化管内容物	48				1.7 ± 1.2
屍体	48				0.9 ± 1.0
レシピエント合計					20.2 ± 2.0
合計					98.1 ± 1.0
腸肝循環率 [a]					22.8 ± 16.3
腸肝循環率 [b]					4.4 ± 2.8

平均値 ± 標準偏差. N.S.：サンプルなし. –：ドナーラットの胆汁はレシピエントラットの十二指腸へカニューレを介して供給.
a：レシピエント胆汁排泄率 (48 時間)/レシピエント合計.
b：レシピエント胆汁排泄率(48 時間)/投与量.

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用

2.6.5.15.1 ヒト肝薬物代謝酵素阻害に関する試験

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-03
試験番号：R-888711-PF-038-N ([redacted]065029)

試験系	ヒト肝ミクロソーム (16 人の男性及び女性の肝ミクロソームのプール)				
インキュベーション	5 分 (プレインキュベーション：0 又は 30 分)				
ルストロンボパグ濃度	IC_{50} 評価：1，3，10，20，30，50 及び 75 μmol/L				
	Ki 評価：1.3，2.5，5，10，20，30，50 (CYP2C8)，1.8，3.6，7.2，14，29，43，72 (CYP2C9)，2.2，4.4，8.8，18，35，53，75 (CYP3A4/5)				
酵素	CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4/5 及び CYP4A11				
酵素	酵素反応	競合阻害 (0 分)		時間依存的阻害 (30 分)	
		IC_{50} (μmol/L)	Ki (μmol/L)	IC_{50} (μmol/L)	時間依存的阻害のポテンシャル [a]
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	34	ND	12	有り [b]
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	9.8	ND	2.3	有り [b]
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	13	ND	6.7	有り
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	5.0	3.5	4.8	低い又は無し
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation	7.2	5.3	8.6	低い又は無し
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4′-hydroxylation	27	ND	12	有り
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	26	ND	12	有り [b]
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	>75	ND	>75	低い又は無し
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	30	ND	14	有り
CYP3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylation	8.8	4.5 [c]	5.0	有り
CYP3A4/5	Nifedipine oxidation	14	ND	11	有り
CYP3A4/5	Atorvastatin ortho-hydroxylation	11	ND	8.9	有り
CYP4A11	Lauric acid 12-hydroxylation	22	ND	23	低い又は無し

平均値 (n=2)．IC_{50} 値は XLfit を用いて算出．
a：時間依存的阻害はプレインキュベーションの有無における IC_{50} 値の比較及び IC_{50} 値プロット時の目視によって決定された．
b：追加検討の結果，プレインキュベーションで観察された阻害の増強は，NADPH 依存的ではなく，希釈により阻害は低下した．
c：非ミカエリスメンテン型の反応様式であったため，IC_{50} 値の標準誤差と基質濃度の Km 値を考慮し，Ki 値は理論上 4.2～9.3 μmol/L の範囲内と算出された．
競合阻害の場合，$Ki = IC_{50}/2$，非競合阻害の場合，$Ki = IC_{50}$．
ND：未決定．

2.6.5.15.2 ヒト肝薬物代謝酵素誘導に関する試験

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-04
試験番号：S-888711-PF-155-N (1920/047)

試験系	ヒト初代培養肝細胞					
提供者	3 名 (男性 1 名及び女性 2 名) 又は 4 名 (Testosterone 6β-hydroxylase 評価のみ男性 1 名追加し，男性 2 名及び女性 2 名)					
曝露	48 時間					
濃度	1，3 及び 10 μmol/L					
酵素活性	7-Ethoxyresorufin *O*-deethylase activity (CYP1A2)，Diclofenac hydroxylase activity (CYP2C9)，Testosterone 6β-hydroxylase activity (CYP3A4)，Estradiol 3-glucuronidase activity (UGT1A2)，Acetaminophen *O*-glucuronidase activity (UGT1A6)，Morphine 3-glucuronidase activity (UGT2B7)					
濃度 (μmol/L)	誘導率 (溶媒コントロールに対する活性比) 個体別データ					
	7-Ethoxyresorufin *O*-deethylase	Diclofenac hydroxylase	Testosterone 6β-hydroxylase	Estradiol 3-glucuronidase	Acetaminophen *O*-glucuronidase	Morphine 3-glucuronidase
1	0.6，1.2，0.7	1.0，1.4，1.2	0.7，2.8，0.8，1.1	0.8，1.1，1.0	0.9，1.8，0.9	0.5，0.9，0.8
3	0.8，1.2，0.5	1.2，1.3，1.2	0.8，2.6，0.7，1.2	0.8，1.0，0.9	1.0，1.8，0.7	0.8，0.9，0.8
10	0.8，1.3，0.6	1.2，1.5，1.0	0.8，1.3，–，0.9	0.5，0.8，0.6	1.0，1.1，0.6	0.8，0.7，0.7
–：細胞培養時に誤った処理をしたため不採用.						

2.6.5.15.3 ラット肝薬物代謝酵素系に対する影響

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.6-01
試験番号：R-888711-PB-048-L

動物種	ラット (Sprague-Dawley)									
性別 (雄/雌)/動物数	雄及び雌/6 [主群：0 (コントロール)，8，40，200 及び 1000 mg/kg/日，1 カ月投与] 又は，雄及び雌/5 (回復群：0 及び 1000 mg/kg/日，1 カ月投与) (肝臓は [R-888711-TB-046-L] から転用)									
酵素活性	Testosterone 6β-hydroxylase activity (T6β-OHase ; CYP3A)，Testosterone 16α-hydroxylase activity (T16α-OHase ; CYP2C11/CYP2B1), Testosterone 16β hydroxylase activity (T16β-OHase ; CYP2B1)，Testosterone 2α-hydroxylase activity (T2α-OHase ; CYP2C11), Ethoxyresorufin *O*-deethylase activity (EROD ; CYP1A)									
主群	平均活性 (nmol/min/mg protein) [標準偏差]									
	雄						雌			
投与量 (mg/kg/日)	たん白量 (mg/g liver)	T6β-OHase	T16α-OHase	T16β-OHase	T2α-OHase	EROD	たん白量 (mg/g liver)	T6β-OHase	T16β-OHase	EROD
0	53.1 [6.0]	0.585 [0.157]	2.163 [0.483]	0.013 [0.003]	1.492 [0.315]	0.086 [0.012]	39.3 [3.2]	0.119 [0.021]	0.041 [0.008]	0.081 [0.014]
8	51.6 [3.2]	0.671 [0.149]	2.537 [0.349]	0.015 [0.003]	1.749 [0.235]	0.096 [0.008]	45.9 [5.7]	0.127 [0.012]	0.040 [0.004]	0.092 [0.017]
40	55.9 [3.3]	0.634 [0.154]	2.719 [0.397]	0.016 [0.003]	1.862 [0.262]	0.106 [0.016]	40.7 [4.4]	0.127 [0.029]	0.045 [0.006]	0.119* [0.040]
200	62.7* [7.8]	0.674 [0.107]	1.756 [0.509]	0.021** [0.002]	1.228 [0.354]	0.123** [0.013]	44.8 [2.4]	0.152* [0.016]	0.053** [0.006]	0.122* [0.012]
1000	60.2 [4.2]	0.477 [0.098]	1.914 [0.509]	0.015 [0.003]	1.331 [0.330]	0.097 [0.018]	43.0 [9.7]	0.131 [0.014]	0.054** [0.006]	0.099 [0.028]
回復群	平均活性 (nmol/min/mg protein) [標準偏差]									
	雄						雌			
投与量 (mg/kg/日)	たん白量 (mg/g liver)	T6β-OHase	T16α-OHase	T16β-OHase	T2α-OHase	EROD	たん白量 (mg/g liver)	T6β-OHase	T16β-OHase	EROD
0	43.5 [2.1]	0.896 [0.265]	2.661 [0.364]	0.023 [0.002]	1.818 [0.216]	0.076 [0.006]	43.4 [4.4]	0.128 [0.021]	0.044 [0.003]	0.122 [0.035]
1000	49.5* [4.3]	0.704 [0.173]	2.444 [0.878]	0.025 [0.003]	1.689 [0.559]	0.079 [0.008]	42.0 [3.3]	0.110 [0.011]	0.041 [0.004]	0.112 [0.031]
統計学的有意差：$P < 0.05$ (*) 及び $P < 0.01$ (**)，ダネット多重比較検定 (コントロール群と比較).										

2.6.5.15.4 イヌ肝薬物代謝酵素系に対する影響

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：4.2.2.6-02
試験番号：R-888711-PB-049-L

動物種	イヌ (ビーグル)							
性別 (雄/雌)/動物数	雄及び雌/3 [主群：0 (コントロール)，3，10，30 及び 300 mg/kg/日，1 カ月投与] 又は，雄及び雌/2 (回復群：0 及び 300 mg/kg/日，1 カ月投与) (肝臓は [R-888711-TB-047-L] から転用)							
酵素活性	Testosterone 6β-hydroxylase activity (T6β-OHase；CYP3A12)，Testosterone 16α-hydroxylase activity (T16α-OHase；CYP2B11/2C21)， Ethoxyresorufin *O*-deethylase activity (EROD；CYP1A)							
主群	平均活性 (nmol/min/mg protein) [標準偏差]							
	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	たん白量 (mg/g liver)	T6β-OHase	T16α-OHase	EROD	たん白量 (mg/g liver)	T6β-OHase	T16α-OHase	EROD
0	30.8 [1.1]	0.511 [0.070]	0.329 [0.036]	0.014 [0.004]	32.2 [0.9]	0.613 [0.032]	0.386 [0.067]	0.028 [0.007]
3	30.3 [2.5]	0.579 [0.169]	0.442 [0.051]	0.021 [0.010]	30.9 [1.7]	0.598 [0.181]	0.444 [0.073]	0.025 [0.008]
10	31.0 [0.5]	0.763 [0.108]	0.581 [0.107]	0.022 [0.002]	33.0 [2.5]	0.654 [0.140]	0.514 [0.062]	0.021 [0.005]
30	29.9 [1.6]	0.622 [0.112]	0.638* [0.042]	0.024 [0.010]	31.3 [2.1]	0.519 [0.060]	0.506 [0.021]	0.023 [0.015]
300	31.5 [1.1]	0.716 [0.274]	0.717** [0.212]	0.023 [0.011]	29.2 [2.9]	0.338* [0.088]	0.487 [0.031]	0.014 [0.003]
回復群	平均活性 (nmol/min/mg protein)							
	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	たん白量 (mg/g liver)	T6β-OHase	T16α-OHase	EROD	たん白量 (mg/g liver)	T6β-OHase	T16α-OHase	EROD
0	27.4	0.428	0.480	0.028	31.8	0.589	0.477	0.041
300	27.7	0.661	0.515	0.028	29.0	0.673	0.668	0.026
統計学的有意差：$P < 0.05$ (*) 及び $P < 0.01$ (**)，ダネット多重比較検定 (コントロール群と比較).								

2.6.5.15.5 P-糖たん白 (P-gp) による薬物輸送に関する試験 (基質及び阻害評価)

被験物質：ルストロンボパグ
[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-05
試験番号：S-888711-PF-130-N ([redacted]0488-G)

試験系	Caco-2 細胞			
インキュベーション	37°C，1，2 及び 4 時間 (基質評価) 37°C，2 時間 (阻害評価)			
濃度	10 μmol/L (基質評価)，50 及び 100 μmol/L (阻害評価)			
放射性核種	^{14}C			
比放射能	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)			
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ			
基質評価				
化合物， 典型的基質又は透過マーカー	阻害剤	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		
		Apical to basal	Basal to apical	P_{app} 比 [a]
[^{14}C]-ルストロンボパグ (10 μmol/L)	–	0.258 ± 0.017	0.659 ± 0.054	2.6
	シクロスポリン A (10 μmol/L)	0.398 ± 0.084	0.639 ± 0.049	1.6
	ベラパミル (30 μmol/L)	0.208 ± 0.030	0.614 ± 0.033	3.0
[^{3}H]-ジゴキシン (1 μmol/L)	–	1.22 ± 0.09	5.74 ± 0.23	4.7
[^{14}C]-マンニトール (10 μmol/L)	–	0.642 ± 0.049	0.918 ± 0.018	1.4
阻害評価 (IC_{50} = 50～100 μmol/L)				
典型的基質又は透過マーカー	化合物又は阻害剤	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		
		Apical to basal	Basal to apical	P_{app} 比 [a]
[^{3}H]-ジゴキシン (1 μmol/L)	–	0.993 ± 0.058	6.27 ± 0.45	6.3
	ルストロンボパグ (50 μmol/L)	1.24 ± 0.04	5.82 ± 0.19	4.7
	ルストロンボパグ (100 μmol/L)	1.72 ± 0.08	4.84 ± 0.01	2.8
	シクロスポリン A (10 μmol/L)	2.97 ± 0.26	2.90 ± 0.07	1.0
	ベラパミル (30 μmol/L)	2.57 ± 0.25	3.54 ± 0.27	1.4
[^{14}C]-マンニトール (10 μmol/L)	–	0.418 ± 0.087	0.648 ± 0.080	1.6

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
P_{app}：みかけの膜透過係数.
a：Basal to apical/Apical to basal.
Apical：表層側，Basal：基底側.

2.6.5.15.6 BCRP による薬物輸送に関する試験 (基質評価)

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-06
試験番号：S-888711-PF-246-N ([redacted]1074-G)

試験系	親細胞 (LLC-PK1 細胞) 及び BCRP 発現 LLC-PK1 細胞								
インキュベーション	37°C，1，2 及び 4 時間								
濃度	2 μmol/L								
放射性核種	^{14}C								
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)								
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ								
化合物，典型的基質又は透過マーカー	阻害剤 [Ko143 (μmol/L)]	親細胞			BCRP 発現細胞			補正された P_{app} 比	コントロールに対する%
		P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} 比 [a]	P_{app} ($\times10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} 比 [a]		
		Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical			
[^{14}C]-ルストロンボパグ (2 μmol/L)	–	4.64 ± 0.20	5.67 ± 0.13	1.2	1.84 ± 0.05	11.6 ± 0.3	6.3	5.3	100.0
	1	4.29 ± 0.18	5.59 ± 0.36	1.3	6.86 ± 0.34	7.55 ± 0.64	1.1	0.8	15.1
[^{3}H]-プラゾシン (0.01 μmol/L)	–	33.9 ± 0.7	42.2 ± 1.7	1.2	9.59 ± 0.20	107 ± 3	11.2	9.3	100.0
	1	34.1 ± 0.2	38.7 ± 1.8	1.1	37.1 ± 0.4	46.1 ± 2.8	1.2	1.1	11.8
[^{14}C]-マンニトール (10 μmol/L)	–	1.59 ± 0.17	1.85 ± 0.11	1.2	0.936 ± 0.044	0.838 ± 0.048	0.9	0.8	– [b]

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
P_{app}：みかけの膜透過係数.
a：Basal to apical/Apical to basal.
Apical：表層側，Basal：基底側.
b：マンニトールは透過マーカーであるため，コントロールに対する%は評価しなかった.

2.6.5.15.7 BCRP による薬物輸送に関する試験 (阻害評価)

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-07
試験番号：S-888711-PF-247-N ([redacted]1075-G)

試験系	親細胞 (LLC-PK1 細胞) 及び BCRP 発現 LLC-PK1 細胞									
インキュベーション	37°C, 2 時間									
化合物濃度	1, 2, 3, 5, 10, 20 及び 30 μmol/L									
定量物質/定量法	放射能 (基質)/液体シンチレーションカウンタ									
阻害評価										
典型的基質又は透過マーカー	化合物又は阻害剤	濃度 (μmol/L)	親細胞			BCRP 発現細胞			補正された P_{app} 比	コントロールに対する%
			P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} 比 [a]	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} 比 [a]		
			Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical			
[^{3}H]-プラゾシン (0.01 μmol/L)	ルストロンボパグ	0	34.1 ± 1.4	45.2 ± 2.6	1.3	9.76 ± 0.13	115 ± 6	11.8	9.1	100.0
		30	35.8 ± 1.2	36.9 ± 1.6	1.0	21.2 ± 0.8	64.4 ± 1.8	3.0	3.0	33.0
	Ko143	1	36.0 ± 1.8	40.1 ± 0.8	1.1	36.6 ± 0.8	54.2 ± 5.9	1.5	1.4	15.4
[^{14}C]-マンニトール (10 μmol/L)	–	0	1.49 ± 0.21	1.54 ± 0.16	1.0	2.83 ± 0.09	1.80 ± 0.20	0.6	0.6	– [b]
IC_{50} 評価：IC_{50} = 4.04 μmol/L										
[^{3}H]-プラゾシン (0.01 μmol/L)	ルストロンボパグ	0	36.1 ± 0.6	49.7 ± 1.8	1.4	12.6 ± 0.5	133 ± 4	10.6	7.6	100.0
		1	39.7 ± 0.8	48.4 ± 1.8	1.2	17.1 ± 0.7	112 ±1	6.5	5.4	71.1
		2	43.0 ± 0.2	47.0 ± 1.2	1.1	19.5 ± 0.3	96.0 ± 5.3	4.9	4.5	59.2
		3	42.5 ± 1.6	45.6 ± 0.7	1.1	21.9 ± 1.2	92.7 ± 5.3	4.2	3.8	50.0
		5	43.7 ± 1.2	46.0 ± 0.1	1.1	26.3 ± 2.3	92.2 ± 5.5	3.5	3.2	42.1
		10	40.4 ± 1.1	41.0 ± 1.4	1.0	25.3 ± 0.6	77.9 ± 6.5	3.1	3.1	40.8
		20	38.3 ± 1.2	41.3 ± 0.6	1.1	28.6 ± 0.2	70.1 ± 0.3	2.5	2.3	30.3
		30	39.5 ± 1.4	42.1 ± 1.3	1.1	32.7 ± 0.7	66.6 ± 2.6	2.0	1.8	23.7
[^{14}C]-マンニトール (10 μmol/L)	–	0	1.46 ± 0.32	1.21 ± 0.10	0.8	1.77 ± 0.41	1.74 ± 0.1	1.0	– [c]	– [b]

平均値 ± 標準偏差 (n=3), P_{app}：みかけの膜透過係数.
a：Basal to apical/Apical to basal.
Apical：表層側, Basal：基底側.
b：マンニトールは透過マーカーであるため, コントロールに対する%は評価しなかった.
c：マンニトールは透過マーカーであるため, IC_{50} 評価では補正された P_{app} 比は算出しなかった.

2.6.5.15.8 OATP1B1 による薬物輸送に関する試験 (基質評価)

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-06
試験番号：S-888711-PF-246-N ([redacted]1074-G)

試験系	親細胞 (HEK293 細胞) 及び OATP1B1 発現 HEK293 細胞					
インキュベーション	37°C，2，5 及び 10 分					
濃度	2 μmol/L					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)					
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ					
化合物又は典型的基質	阻害剤	濃度 (μmol/L)	インキュベーション時間 (分)	Cleared volume (μL/mg protein)		コントロールに対する%
				親細胞	OATP1B1 発現細胞	
[^{14}C]-ルストロンボパグ (2 μmol/L)	リファンピシン	0	2	53.7 ± 6.2	79.0 ± 2.8	–
			5	155 ±14	177 ±5	–
			10	182 ±18	239 ±21	–
		10	2	42.2 ±7.1	68.0 ±3.7	–
			5	125 ±8	164 ±16	–
			10	193 ±28	250 ±24	–
[^{3}H]$E_2$17βG (0.05 μmol/L)	リファンピシン	0	2	0.524 ± 0.151	112 ± 4	100.0
		10	2	0.727 ±0.152	8.51 ±0.39	7.0

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
Cleared volume：細胞内への薬物取り込み量/反応液中薬物濃度/たん白量.
–：[^{14}C]-ルストロンボパグが OATP1B1 の基質ではないと判定されたため，コントロールに対する%は評価しなかった.

2.6.5.15.9 OATP1B1 による薬物輸送に関する試験 (阻害評価)

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-07
試験番号：S-888711-PF-247-N ([redacted]1075-G)

試験系	親細胞 (HEK293 細胞) 及び OATP1B1 発現 HEK293 細胞				
インキュベーション	37°C，2 分				
化合物濃度	1，2，5，10，20，50 及び 100 μmol/L				
定量物質/定量法	放射能 (基質)/液体シンチレーションカウンタ				
阻害評価					
典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (μmol/L)	Cleared volume (μL/mg protein)		コントロールに対する%
			親細胞	OATP1B1 発現細胞	
[^{3}H]$E_2$17βG (0.05 μmol/L)	ルストロンボパグ	0	0.510 ± 0.068	104 ± 3	100.0
		100	0.535 ± 0.111	18.1 ± 0.9	17.0
	リファンピシン	10	0.729 ± 0.172	5.56 ± 0.35	4.7
IC_{50} 評価：IC_{50} = 2.63 μmol/L					
[^{3}H]$E_2$17βG (0.05 μmol/L)	ルストロンボパグ	0	1.12 ± 0.39	122 ± 5	100.0
		1	0.938 ± 0.115	83.4 ± 4.1	68.2
		2	0.808 ± 0.117	63.0 ± 4.0	51.4
		5	1.05 ± 0.26	41.0 ± 1.0	33.0
		10	0.665 ± 0.101	32.4 ± 1.0	26.3
		20	0.634 ± 0.139	25.4 ± 1.9	20.5
		50	0.952 ± 0.218	17.5 ± 1.4	13.7
		100	1.39 ± 0.28	18.4 ± 2.1	14.1
平均値 ± 標準偏差 (n=3). Cleared volume：細胞内への薬物取り込み量/反応液中薬物濃度/たん白量.					

2.6.5.15.10 OATP1B3 による薬物輸送に関する試験 (基質評価)

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-06
試験番号：S-888711-PF-246-N ([redacted]1074-G)

試験系	親細胞 (HEK293 細胞) 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞					
インキュベーション	37°C，2，5 及び 10 分					
濃度	2 μmol/L					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)					
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ					
化合物又は典型的基質	阻害剤	濃度 (μmol/L)	インキュベーション時間 (分)	Cleared volume (μL/mg protein)		コントロールに対する%
				親細胞	OATP1B3 発現細胞	
[^{14}C]-ルストロンボパグ (2 μmol/L)	リファンピシン	0	2	53.7 ± 6.2	36.9 ± 7.2	–
			5	155 ± 14	102 ± 22	–
			10	182 ± 18	161 ± 29	–
		10	2	42.2 ± 7.1	25.7 ± 1.2	–
			5	125 ± 8	75.8 ± 4.6	–
			10	193 ± 28	137 ± 17	–
[^{3}H]$E_2$17βG (0.05 μmol/L)	リファンピシン	0	2	0.524 ± 0.151	12.7 ± 0.7	100.0
		10	2	0.727 ± 0.152	0.952 ± 0.136	1.8

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
Cleared volume：細胞内への薬物取り込み量/反応液中薬物濃度/たん白量.
–：[^{14}C]-ルストロンボパグが OATP1B3 の基質ではないと判定されたため，コントロールに対する%は評価しなかった.

2.6.5.15.11 OATP1B3 による薬物輸送に関する試験 (阻害評価)

被験物質：ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-07
試験番号：S-888711-PF-247-N ([redacted]1075-G)

試験系	親細胞 (HEK293 細胞) 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞				
インキュベーション	37°C，2 分				
濃度	1，2，5，10，20，50 及び 100 μmol/L				
定量物質/定量法	放射能 (基質)/液体シンチレーションカウンタ				
阻害評価					
典型的基質	化合物又は阻害剤	濃度 (μmol/L)	Cleared volume (μL/mg protein)		コントロールに対する%
			親細胞	OATP1B3 発現細胞	
[^{3}H]$E_2$17βG (0.05 μmol/L)	ルストロンボパグ	0	0.510 ± 0.068	11.8 ± 0.2	100.0
		100	0.535 ± 0.111	4.56 ± 0.34	35.7
	リファンピシン	10	0.729 ± 0.172	0.951 ± 0.262	2.0
IC_{50} 評価：IC_{50} = 9.58 μmol/L					
[^{3}H]$E_2$17βG (0.05 μmol/L)	ルストロンボパグ	0	1.12 ± 0.39	16.2 ± 1.6	100.0
		1	0.938 ± 0.115	14.4 ± 1.4	89.3
		2	0.808 ± 0.117	13.3 ± 1.3	82.8
		5	1.05 ± 0.26	9.32 ± 0.50	54.8
		10	0.665 ± 0.101	6.75 ± 0.41	40.4
		20	0.634 ± 0.139	6.26 ± 0.28	37.3
		50	0.952 ± 0.218	5.81 ± 0.26	32.2
		100	1.39 ± 0.28	5.43 ± 0.69	26.8
平均値 ± 標準偏差 (n=3). Cleared volume：細胞内への薬物取り込み量/反応液中薬物濃度/たん白量.					

2.6.5.15.12 OCT1 による薬物輸送に関する試験 (基質評価)

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.2-06
試験番号：S-888711-PF-246-N ([redacted]1074-G)

試験系	親細胞 (HEK293 細胞) 及び OCT1 発現 HEK293 細胞					
インキュベーション	37°C，2，5 及び 10 分					
濃度	2 μmol/L					
放射性核種	^{14}C					
比放射能	1.29 MBq/mg (34.8 μCi/mg)					
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ					
化合物又は典型的基質	阻害剤	濃度 (μmol/L)	インキュベーション時間 (分)	Cleared volume (μL/mg protein)		コントロールに対する%
				親細胞	OCT1 発現細胞	
[^{14}C]-ルストロンボパグ (2 μmol/L)	キニジン	0	2	45.7 ± 5.0	56.5 ± 14.7	–
			5	124 ± 21	138 ± 25	–
			10	170 ± 9	167 ± 31	–
		100	2	32.1 ± 1.1	37.3 ± 3.4	–
			5	76.5 ± 5.2	92.6 ± 9.7	–
			10	100 ± 3	131 ±9	–
[^{14}C]-メトフォルミン (10 μmol/L)	キニジン	0	5	0.989 ± 0.090	6.07 ± 0.21	100.0
		100	5	0.214 ± 0.033	0.572 ± 0.072	7.0

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
Cleared volume：細胞内への薬物取り込み量/反応液中薬物濃度/たん白量.
–：[^{14}C]-ルストロンボパグが OCT1 の基質ではないと判定されたため，コントロールに対する%は評価しなかった.

2.6.5.15.13 HSA におけるたん白結合サイトに関する試験

被験物質：[^{14}C]-ルストロンボパグ
試験報告書添付場所：5.3.2.1-03
試験番号：S-888711-PB-143-N

試験系	HSA におけるたん白結合サイトの同定		
評価方法	平衡透析法		
濃度	1 及び 5 μg/mL		
阻害剤	ワルファリン (サイト I)，ジアゼパム (サイト II)，ジギトキシン (サイト III)		
インキュベーション	37°C，24 時間		
放射性核種	^{14}C		
比放射能	1.95 MBq/mg (52.6 μCi/mg)		
定量物質/定量法	放射能/液体シンチレーションカウンタ		
0.1% HSA	たん白結合率 (%)		
	[^{14}C]-ルストロンボパグ：5 μg/mL		
阻害剤濃度 (μmol/L)	ワルファリン	ジアゼパム	ジギトキシン
0	99.8324 ± 0.0061	99.8324 ± 0.0061	99.8324 ± 0.0061
8.45	99.7881 ± 0.0223	99.7931 ± 0.0073	99.8214 ± 0.0181
42.3	99.7611 ± 0.0159 **	99.7510 ± 0.0083 **	99.8220 ± 0.0157
84.5	99.7172 ± 0.0130 **	99.7391 ± 0.0240 **	99.8233 ± 0.0189
169	99.7055 ± 0.0182 **	99.7453 ± 0.0262 **	99.7963 ± 0.0137 *

4% HSA	たん白結合率 (%)			
	[^{14}C]-ルストロンボパグ：1 μg/mL		[^{14}C]-ルストロンボパグ：5 μg/mL	
阻害剤濃度 (μmol/L)	ワルファリン	ジアゼパム	ワルファリン	ジアゼパム
0	99.9809 ± 0.0053	99.9809 ± 0.0053	99.9816 ± 0.0008	99.9816 ± 0.0008
1	99.9818 ± 0.0040	99.9797 ± 0.0054	99.9804 ± 0.0015	99.9821 ± 0.0011
10	99.9789 ± 0.0032	99.9795 ± 0.0051	99.9824 ± 0.0008	99.9831 ± 0.0009

平均値 ± 標準偏差 (n=3).
統計学的有意差：$P < 0.05$ (*) 及び $P < 0.005$ (**)，ダネット多重比較検定 (コントロールと比較).