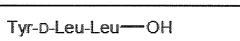
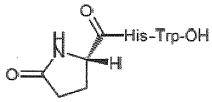
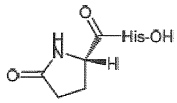
目次

略号一覧表 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.4 分布 13
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 13
2.6.4.6 排泄 13
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 13
2.6.4.8 その他の薬物動態 13
2.6.4.9 考察及び結論 14
2.6.4.10 図表 14
2.6.4.11 参考文献一覧 14

図

図 2.6.4.1-1　TAP-144 の体内動態と代謝経路 4
図 2.6.4.3-1　TAP-144-SR(6M)を雄性ラットに単回皮下投与したときの血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度 8
図 2.6.4.3-2　TAP-144-SR(6M)を雄性ラットに単回皮下投与したときの血清中テストステロン濃度 9
図 2.6.4.3-3　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度 9
図 2.6.4.3-4　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの血清中テストステロン濃度 10
図 2.6.4.3-5　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度 10
図 2.6.4.3-6　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの投与量と AUC0-28w の相関図 11
図 2.6.4.3-7　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの血清中テストステロン濃度 11
図 2.6.4.3-8　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの血漿中 TAP-144 濃度 12
図 2.6.4.3-9　TAP-144-SR(6M)を雄性ラットに反復皮下投与したときの血漿中 TAP-144 濃度 13

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAP-144	リュープロレリン酢酸塩 （JAN） leuprorelin (r-INN)		原薬
M-I			代謝物
M-II			代謝物
M-III			代謝物
M-IV			代謝物

略号一覧表（続き）

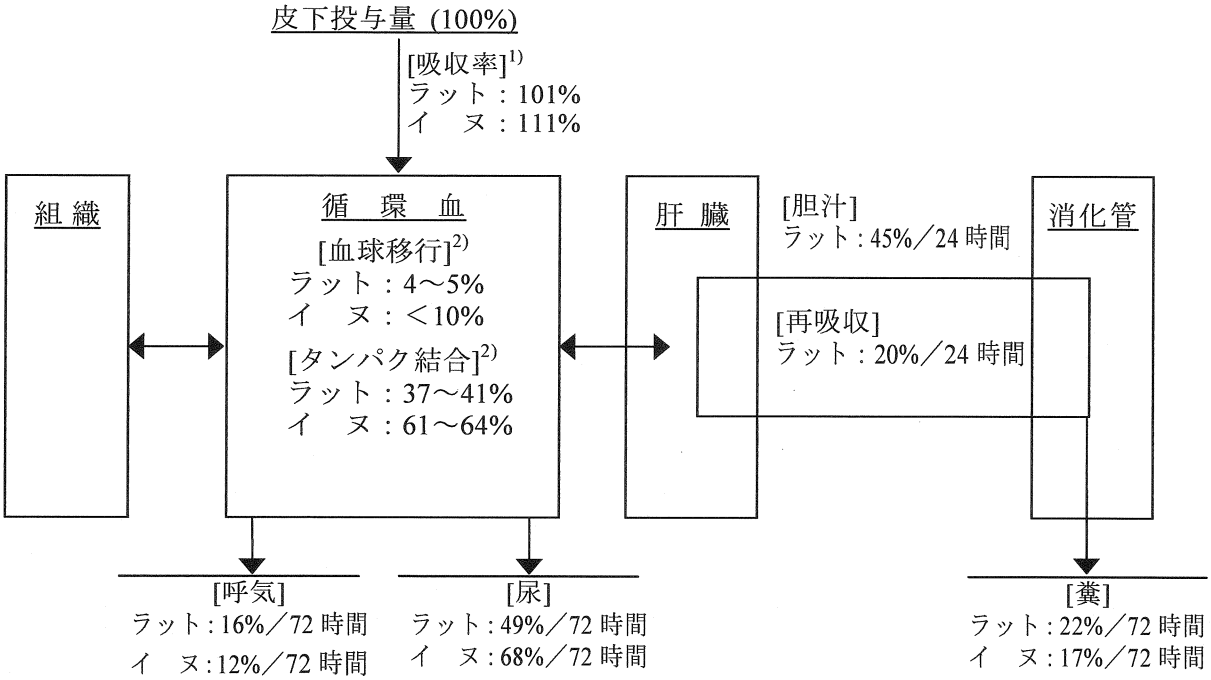
略号	略していない表現又は説明
TAP-144-SR(6M)	リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg（6 ヵ月製剤） 乳酸重合体(PLA(6M))を基剤として TAP-144 (22.5 mg)をマイクロカプセル化した注射用 24 週間持続型の徐放性製剤（略号の SR は Sustained Release の略）
TAP-144-SR(3M)	リュープリン SR 注射用キット 11.25（3 ヵ月製剤） 乳酸重合体(PLA(3M))を基剤として TAP-144 (11.25 mg)をマイクロカプセル化した注射用 12 週間持続型の徐放性製剤
TAP-144-SR(1M)	リュープリン注射用 3.75（1 ヵ月製剤） 乳酸･グリコール酸共重合体(3:1)(PLGA)を基剤として TAP-144 (3.75 mg)をマイクロカプセル化した注射用 4 週間持続型の徐放性製剤
PLA(6M)	Polylactic acid 質量平均分子量が[redacted]の範囲の乳酸重合体
PLA(3M)	Polylactic acid 質量平均分子量が[redacted]の範囲の乳酸重合体
PLGA	Copoly (DL-lactic acid/glycolic acid) (75:25 mol %) 乳酸、グリコール酸を 3:1 のモル比で含む共重合体 co-poly lactic acid/glycolic acid [乳酸/グリコール酸共重合体]
AUC	area under the plasma concentration-time curve [血漿中濃度-時間曲線下面積]
AUC0-26 week	0 週から 26 週までの AUC
Cmax	maximum observed plasma concentration [最高血漿中濃度]
DMPA	dimethylbenzanthracene［ジメチルベンツアントラセン]
E2	estradiol [エストラジオール]
FSH	follicle-stimulating hormone [卵胞刺激ホルモン]
HPLC	high performance liquid chromatography [高速液体クロマトグラフィー]
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry [液体クロマトグラフィータンデム質量分析]
LD_{50}	50% lethal dose [半数致死量]
LH	luteining hormone [黄体形成ホルモン]
LH-RH	luteining hormone-releasing hormone [黄体形成ホルモン放出ホルモン]
QOL	quality of life
RIA	放射免疫測定　[Radioimmunoassay]
Tmax	time to reach maximum plasma concentration [最高血漿中濃度到達時間]
T1/2	elimination half-life [消失半減期]

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

TAP-144（原薬）及び放射能で標識した原薬（[^{14}C]TAP-144）を用いた薬物動態試験の成績については、既承認の「酢酸リュープロレリン及びリュープリン注射用 3.75 製造承認申請書添付資料概要（特別部会用）」[1]から抜粋し本項に参考として記載した。今回の承認申請に際して TAP-144（原薬）を用いた新たな薬物動態試験は実施していないが、TAP-144-SR(6M)（製剤）については血中濃度推移に関する試験を追加した。

TAP-144（原薬）の体内動態と代謝経路の要約を図 2.6.4.1-1 に示す。



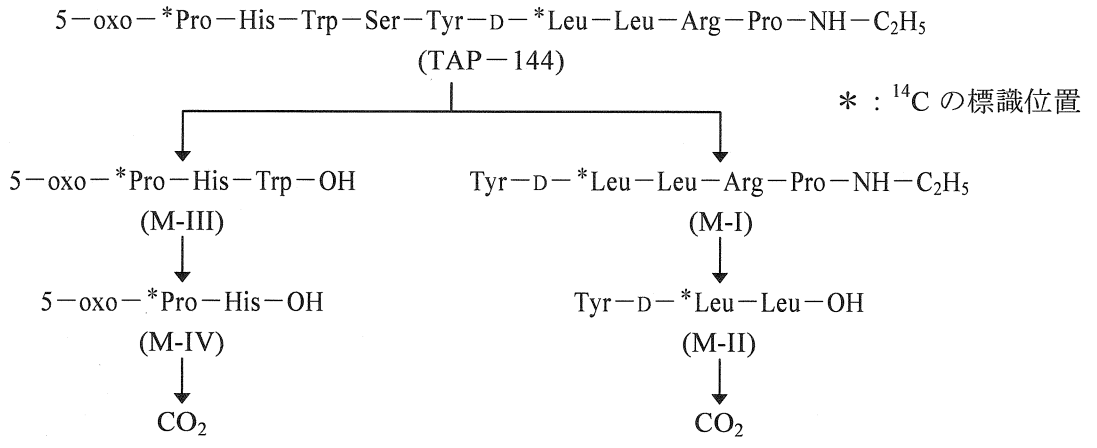


図 2.6.4.1-1　TAP-144 の体内動態と代謝経路

投与量、100 μg/kg、データは雄性の動物についての測定値
1) AUC から計算
2) *in vitro* での測定値

（1）分析法

試験には主として[^{14}C-D-Leu]TAP-144 を用い、アミノ末端側の代謝物を調べる場合には[^{14}C-oxo-Pro]TAP-144 も用いた。これら[^{14}C]TAP-144 をラット及びイヌに投与した後、血液、組織、排泄物を採取し、血液から血漿を分離した。採取した試料中に含まれる放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した[1]。

TAP-144-SR(6M)製剤を用いた薬物動態試験においては、ラット及びイヌにおける単回投与試験の血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度は放射免疫測定（RIA）法により測定した[1]。ラットに反復投与した際の血漿中 TAP-144 濃度及びイヌに単回投与した際の血漿中 TAP-144 濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定した。

（2）吸収

1）原薬

ラット及びイヌに皮下投与した[^{14}C-D-Leu]TAP-144（100 μg/kg）は投与局所から定量的に吸収された。ラットに皮下投与した[^{14}C-D-Leu]TAP-144 の血漿中濃度は 0.3 時間でピークに達した後、0.5 時間の半減期で低下し、雌雄間で差は見られなかった。イヌにおける血漿中濃度は 0.7 時間でピークとなり、その後は 0.7 時間の半減期で低下した[1]。

2）製剤

① 単回投与時のラット及びイヌにおける血清中薬物濃度及び血清中テストステロン濃度推移

TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 9 mg）を雄性ラットに皮下投与し、また、TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 22.5 mg、30 mg、45 mg）を雄性イヌに皮下及び筋肉内投与した。申請投与経路である皮下投与においては、血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度は TAP-144-SR(6M)投与後一過性の上昇を示した後、雄性ラットにおいて、投与後第 4 週から第 28 週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。また、雄性イヌにおいては、いずれの投与量においても投与後第 6 週から第 28 週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。さらに、血清中テストステロン濃度は一過性の上昇後、雄性ラットにおいて、投与後第 1 週から第 28 週の間、ほぼ抑制が持続した。一方、雄性イヌの投与量 22.5 mg においては投与後第 1 週から第 20 週の間、投与量 30 mg においては投与後第 1 週から第 26 週の間、投与量 45 mg においては投与後第 1 週から第 28 週の間、血清中テストステロン濃度の抑制が持続した。

② 単回皮下投与時のイヌにおける血漿中薬物濃度推移

TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 22.5 mg）を雄性イヌに皮下投与したところ、血漿中 TAP-144 濃度は TAP-144-SR(6M)を投与後一過性の上昇を示した後、投与後第 6 週から第 28 週の間、投与後約 24 週以上ほぼ一定の血漿中濃度を維持した。

③ 反復皮下投与時のラットにおける血漿中薬物濃度推移

TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 9 mg）を雄性ラットに 26 週ごとに 2 回反復皮下投与したときの血漿中 TAP-144 濃度を測定した。第 2 回目投与時の TAP-144 血漿中濃度は第 1 回目投与時と比べ、一過性濃度上昇期では Cmax の低下がみられたものの、それ以降はほぼ同様

に推移し、各回の $AUC_{0\text{-}26week}$ に大きな違いは見られなかったことから、TAP-144-SR(6M)の反復投与による蓄積性はないと考えられた。

(3) 分布

[^{14}C-D-Leu]TAP-144 をラットに皮下投与すると、^{14}C は腎臓、血漿、肝臓、下垂体に高濃度で移行し、前立腺、子宮、卵巣など他の組織にも広く分布した。未変化体と代謝物は下垂体、前立腺、子宮をはじめ各組織に移行した。

[^{14}C-D-Leu]TAP-144 を妊娠ラットに皮下投与したときの未変化体と代謝物の胎児への移行は少なかった。

本薬のラット、イヌ、ヒトの血漿（血清）におけるたん白結合率は、それぞれ 37～41%、61～64%、43～49%であり低かった[1]。

(4) 代謝

TAP-144 は体内で加水分解され、代謝物 M-I、M-II、M-III、M-IV を生成した。

[^{14}C-D-Leu]TAP-144 を皮下投与したラットとイヌの血漿中の主成分は未変化体であり、M-I、M-II は少なかった。未変化体、M-I、M-II は組織、尿、胆汁中にも検出された。

[^{14}C-oxo-Pro]TAP-144 を皮下投与したラットの尿中では代謝物として M-III、M-IV も検出された。ラットにおいて、本薬は腎臓をはじめ各組織で代謝されることが明らかとなった。

TAP-144（0.1、0.5、3 mg/kg）をラットに 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与すると、0.5 mg/kg 以上の投与量でアニリン水酸化活性が、また、3 mg/kg の投与量では *p*-ニトロアニソール *O*-脱メチル化活性が上昇したが、それらの程度は小さかった[1]。

(5) 排泄

[^{14}C-D-Leu]TAP-144 を雄性ラットに皮下投与すると、尿、糞、呼気への排泄率は 72 時間でそれぞれ約 49%、22%、16%であり、イヌの場合はそれぞれ 68%、17%、12%であった。

ラットの胆汁には 24 時間で投与量の 45%が排泄され、その一部は腸肝循環を行った。

[^{14}C-D-Leu]TAP-144 を皮下投与したラットの乳汁中へは未変化体と代謝物が移行した[1]。

(6) 薬物動態的相互作用

該当なし。

(7) その他の薬物動態試験

1) 持続注入時の体内動態

[^{14}C-D-Leu]TAP-144（100 μg/kg/日）をラットの皮下に 28 日間持続注入すると、未変化体の血漿中濃度は 1～28 日目にかけてほぼ一定の濃度（5～7 ng/mL）を持続し、未変化体は下垂体をはじめ各組織に移行した。血漿と組織内の ^{14}C 濃度は 21 日目までに定常状態となった。

[^{14}C-D-Leu]TAP-144 をラットに 28 日間持続注入すると、尿、糞、呼気に総投与量のそれぞれ 60.9%、25.6%、8.4%、合わせて 95.0%が排泄された。尿中では未変化体及び M-I が主成分として検出された。

これらの結果から、TAP-144 をラットの皮下に持続注入しても、体内に著しく蓄積することはないと考えられる[1]。

2.6.4.2 分析法

（1）被験物質

TAP-144（原薬）は武田薬品工業　光工場で合成されたものを用いた。TAP-144-SR(6M)とは武田薬品工業　大阪工場において、水中乾燥法により製造された TAP-144 含有マイクロカプセルである。

（2）分析法

：添付資料番号 4.2.2.1-1（評価）、-2（評価）

TAP-144-SR(6M)をラットに皮下投与及びイヌに皮下投与又は筋肉内投与した際の血清中 TAP-144（M-I を含む）を RIA 法を用いて定量した[1]。

TAP-144-SR(6M)をラットに皮下反復投与したときの血漿中 TAP-144 濃度は LC/MS/MS 法により測定した。LC/MS/MS 法によるラット血漿中 TAP-144 の定量範囲は 0.05～50 ng/mL であり、-70°C 以下の保存で 194 日間安定であった。また、イヌに皮下投与したときの血漿中 TAP-144 濃度は LC/MS/MS 法により測定した。イヌ血漿中 TAP-144 の定量範囲は 0.05～25 ng/mL であり、-80±10°C の保存で 6 ヵ月間安定であった。

2.6.4.3 吸収

（1）原薬

該当なし。

（2）製剤

1）単回皮下投与時のラット及びイヌにおける血清中薬物濃度推移及び血清中テストステロン濃度推移

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）、-2（評価）

TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 9 mg）を雄性ラットに皮下投与し、また、TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 22.5 mg、30 mg、45 mg）を雄性イヌに皮下及び筋肉内投与し、血清中の薬物及びテストステロン濃度推移を調べた。雄性ラットへの皮下投与では血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度は、TAP-144-SR(6M)を投与後一過性の上昇を示した後、雄性ラットにおいて、投与後第 4 週から第 28 週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した（図 2.6.4.3-1）。また、申請用量である 22.5 mg の雄性イヌへの皮下投与でも、雄性ラットと同様に、血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度は、TAP-144-SR(6M)を投与後一過性の上昇を示した後、投与後第 6 週から第 28 週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した（図 2.6.4.3-3）。なお、雄性イヌでの 30 mg 及び 45 mg 皮下投与時には、22.5 mg 投与時と同様に血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度は、TAP-144-SR(6M)を投与後一過性の上昇を示した後、投与後第 6 週から第 28 週の間、持続的に薬物が放出され、$AUC_{0\text{-}28w}$ の用量依存的な増加が認められた。（図 2.6.4.3-5、図 2.6.4.3-6）。また、血清中テストステロン濃度に関しては、一過性の上昇後、雄性ラットにおいて、投与後第 1 週から第 28 週の間、ほぼ抑制が持続し、雄性イヌの投与量 22.5 mg においては投与後第 1 週から第 20 週の間、投与量 30 mg においては投与後第 1 週から第 26 週の

間、投与量 45 mg においては投与後第 1 週から第 28 週の間、血清中テストステロン濃度の抑制が持続した（図 2.6.4.3-2、図 2.6.4.3-4、図 2.6.4.3-7）。このことから、TAP-144-SR(6M)は 24 週間以上にわたり持続的に薬物が放出され、血清中テストステロン濃度を持続的に抑制すること、及び、投与量依存的に血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度が増大することが明らかとなった。

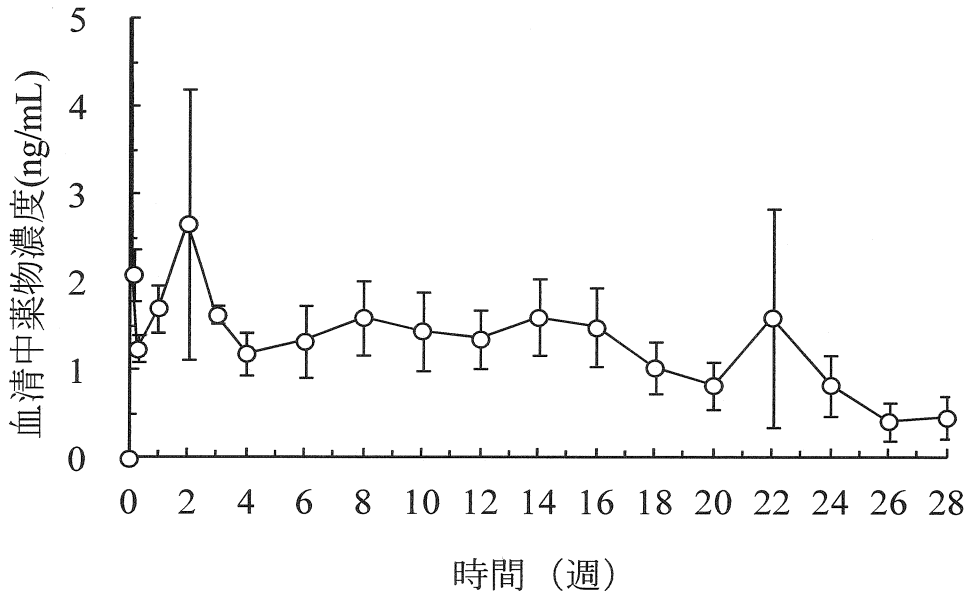


図 2.6.4.3-1　TAP-144-SR(6M)を雄性ラットに単回皮下投与したときの血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度

投与量、TAP-144 として 9 mg/匹
平均値±標準誤差 (n=4)

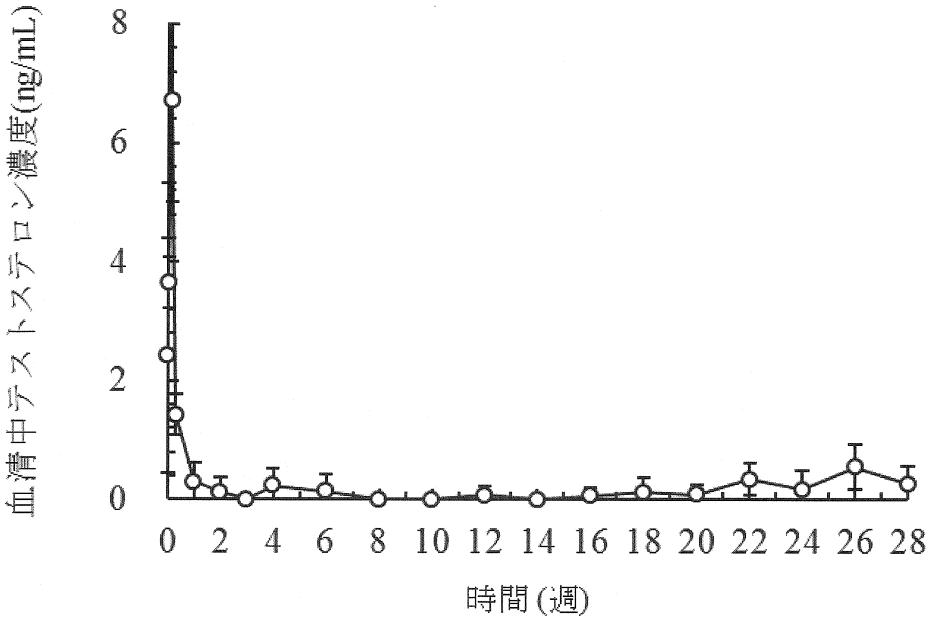


図 2.6.4.3-2　TAP-144-SR(6M)を雄性ラットに単回皮下投与したときの血清中テストステロン濃度

投与量、TAP-144 として 9mg/匹
平均値±標準誤差 (n=4)

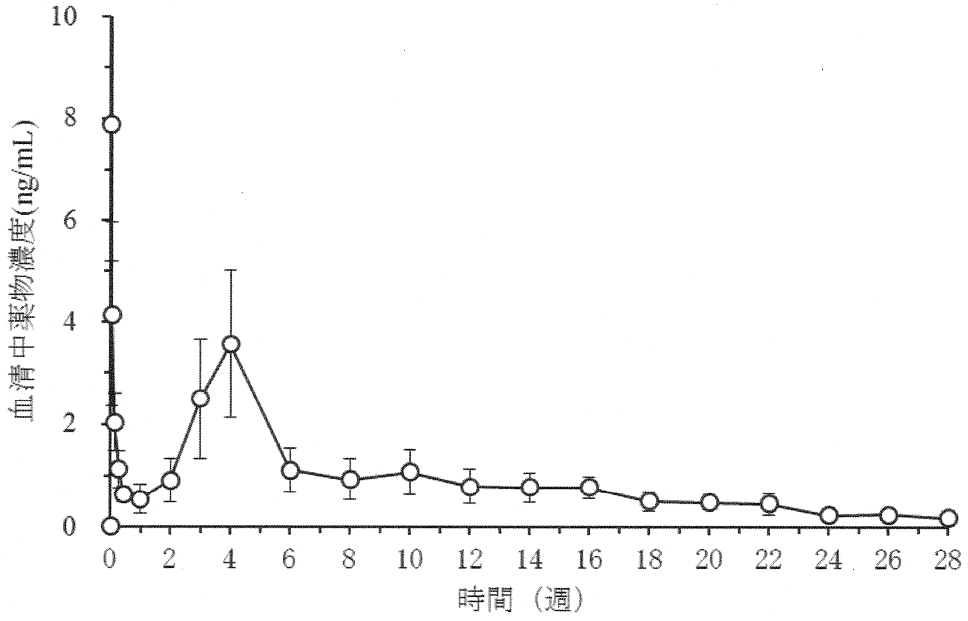


図 2.6.4.3-3　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度

投与量、TAP-144 として 22.5 mg/匹
平均値±標準誤差 (n=4)

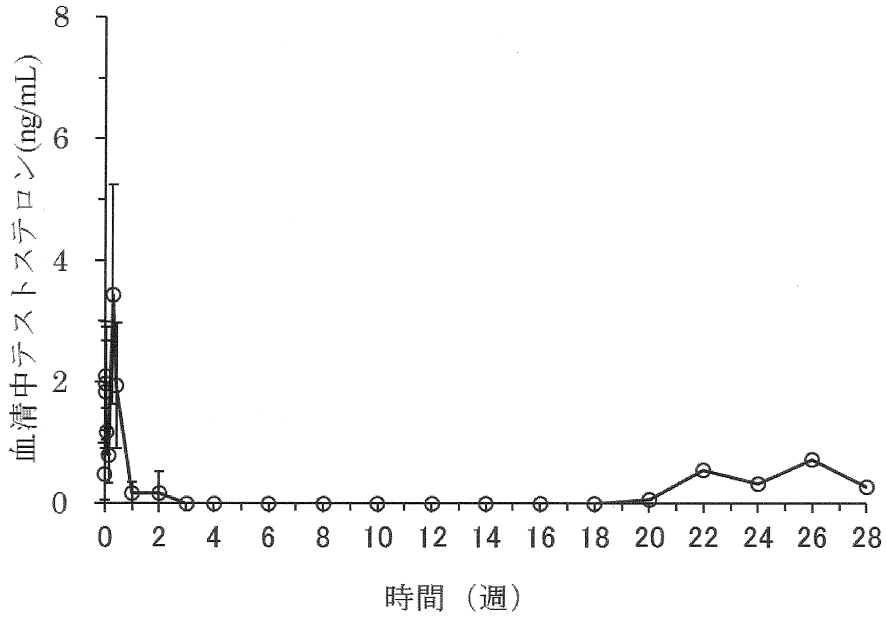


図 2.6.4.3-4　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの血清中テストステロン濃度

投与量、TAP-144 として 22.5 mg/匹
平均値±標準誤差 (n=4)

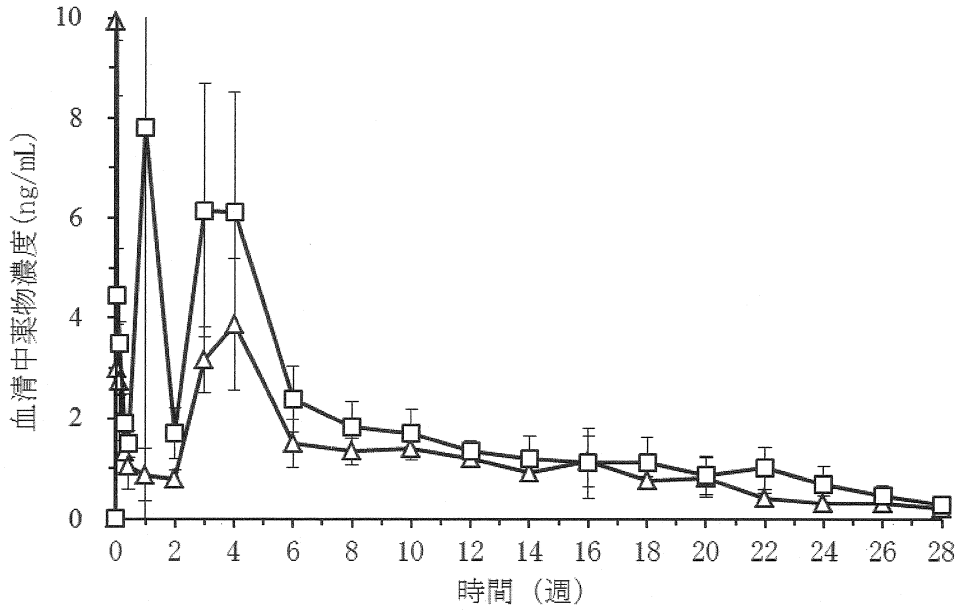


図 2.6.4.3-5　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの血清中 TAP-144（M-I を含む）濃度

投与量、TAP-144 として△: 30.0 mg/匹、□: 45.0 mg/匹
平均値±標準誤差 (n=4)

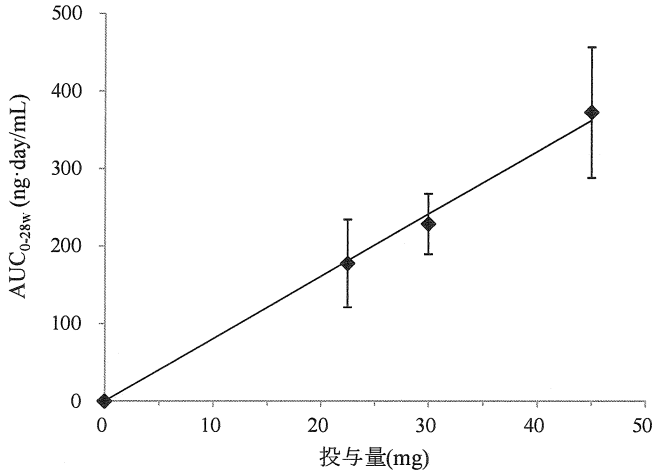


図 2.6.4.3-6　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの投与量と AUC0-28w の相関図

平均値±標準誤差 (n=4)

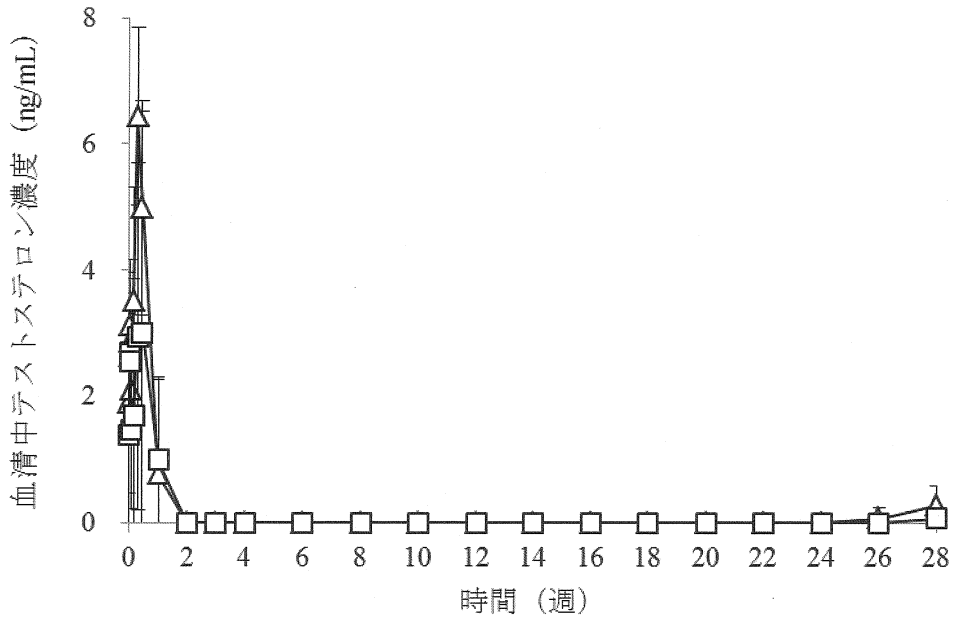


図 2.6.4.3-7　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの血清中テストステロン濃度

投与量、TAP-144 として△: 30.0 mg/匹、□: 45.0 mg/匹
平均値±標準誤差 (n=4)

2）単回皮下投与時のイヌにおける血漿中薬物濃度推移

：添付資料番号 4.2.2.2-3（評価）

TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 22.5 mg）を雄性イヌに皮下投与すると、血漿中 TAP-144 濃度は TAP-144-SR(6M)を投与後一過性の上昇を示した後、投与後第 6 週から第 28 週の間、ほぼ一定の値を維持した（図 2.6.4.3-8）。

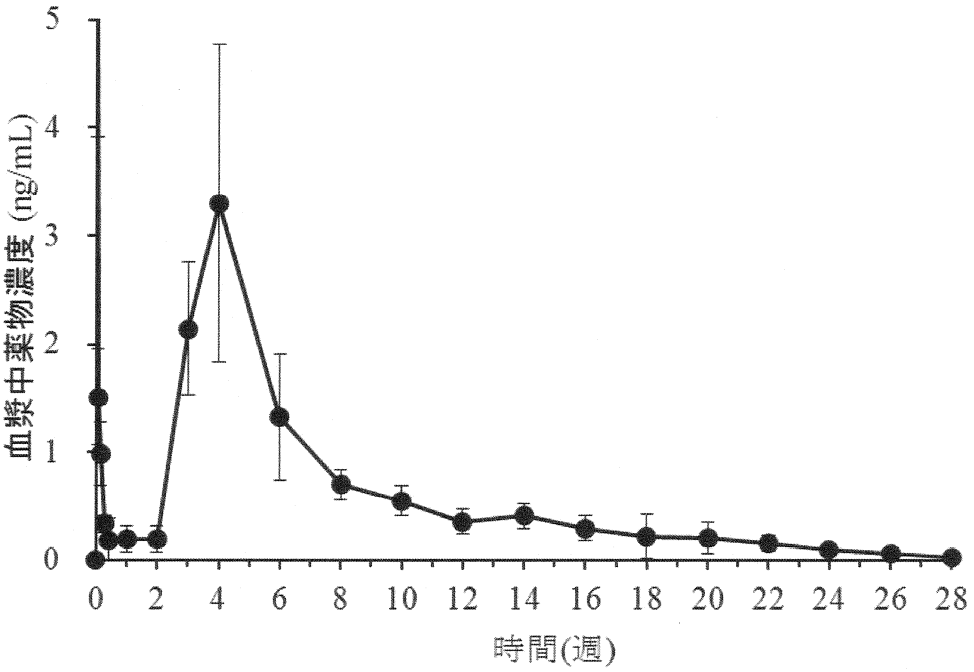


図 2.6.4.3-8　TAP-144-SR(6M)を雄性イヌに単回皮下投与したときの血漿中 TAP-144 濃度

投与量、TAP-144 として 22.5 mg/匹
平均値±標準誤差 (n=4)

3）反復皮下投与時のラットにおける血漿中薬物濃度推移

：添付資料番号 4.2.2.2-4（評価）

TAP-144-SR(6M)（TAP-144 として 9 mg）を雄性ラットに 26 週ごとに 2 回反復皮下投与したときの血漿中 TAP-144 濃度を測定した。投与直後の一過性濃度上昇期における各時点の平均血漿中濃度の Cmax は、1 回目投与時の 63.21 ng/mL から 2 回目投与時には 24.00 ng/mL に低下した。しかしながら、一過性濃度上昇期以降の血漿中 TAP-144 濃度は 1 回目投与時と 2 回目投与時でほぼ同様に推移し、各時点の平均値血漿中濃度から求めた $AUC_{0\text{-}26week}$ に大きな違いはみられなかった（第 1 回投与時: 202.66 ng·day/mL、第 2 回投与時: 189.81 ng·day/mL）（図 2.6.4.3-9）。1 回目投与から 2 回目投与にかけて認められた Cmax の低下は、成長過程にある 1 回目の 7 週齢と成熟したと想定される 2 回目の 33 週齢にかけて体重が大きく増加したことが主な原因と考えられた。一方、AUC については 1 回目投与後 6 週目以降は体重がほぼ定常状態に達したために、1 回目と 2 回目投与時で顕著な違いが認められなかったと考えられた。

TAP-144-SR(6M)を初回皮下投与後 26 週においても血漿中に TAP-144 が検出されていることから、26 週間隔で反復投与した場合血漿中 TAP-144 濃度に累積が認められる可能性が示唆

されたが、2回目投与後の血漿中濃度推移及び $AUC_{0\text{-}26week}$ は初回投与時と同様であったことから、TAP-144-SR(6M)の反復投与による蓄積性はないと判断した。

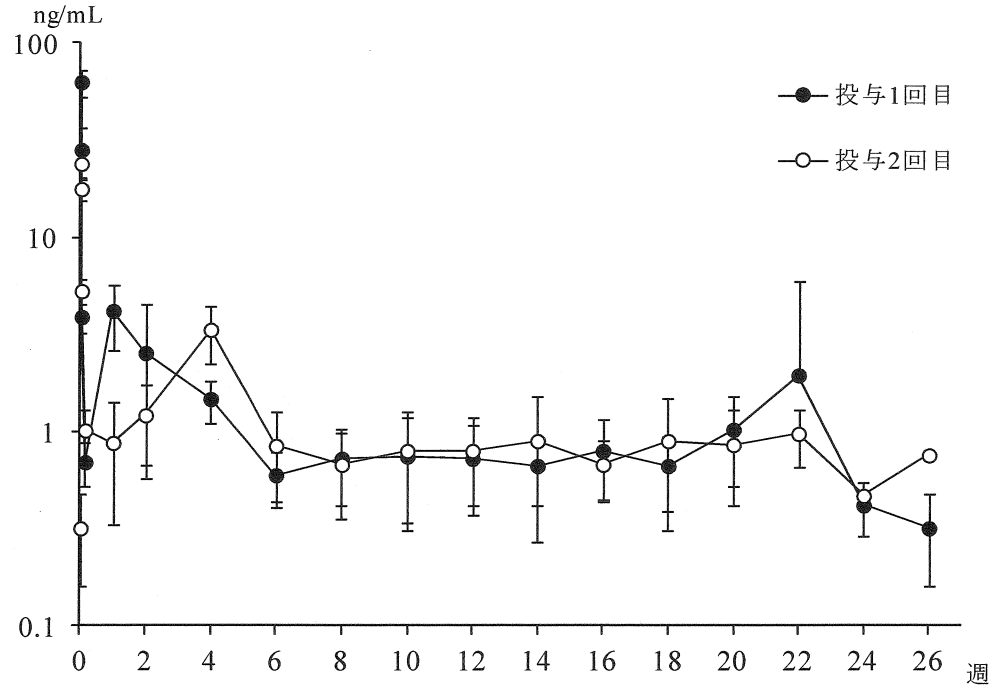


図 2.6.4.3-9　TAP-144-SR(6M)を雄性ラットに反復皮下投与したときの血漿中 TAP-144 濃度

投与量、TAP-144 として 9 mg/匹/回
平均値±標準誤差 (n=2-10)
●: 第 1 回目投与、○: 第 2 回目投与

2.6.4.4 分布

該当なし。

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

該当なし。

2.6.4.6 排泄

該当なし。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当なし。

2.6.4.8 その他の薬物動態

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

1ヵ月製剤申請時にTAP-144（原薬）のラット及びイヌにおける体内動態は明らかにされているため、今回の承認申請に際してTAP-144（原薬）を用いた新たな薬物動態試験は実施しなかった。今回の承認申請に際して、TAP-144-SR(6M)（TAP-144として9 mg）をラットに皮下投与し、また、TAP-144-SR(6M)（TAP-144として22.5 mg、30 mg、45 mg）をイヌに皮下及び筋肉内投与した。申請投与経路である皮下投与においては、血清中TAP-144（M-Iを含む）濃度はTAP-144-SR(6M)投与後一過性の上昇を示した後、雄性ラットにおいて、投与後第4週から第28週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。また、雄性イヌにおいては、いずれの投与量においても投与後第6週から第28週の間、ほぼ一定の血清中濃度を維持した。さらに、血清中テストステロン濃度は一過性の上昇後、雄性ラットにおいて、投与後第1週から第28週の間、ほぼ抑制が持続した。一方、雄性イヌの投与量22.5 mgにおいては投与後第1週から第20週の間、投与量30 mgにおいては投与後第1週から第26週の間、投与量45 mgにおいては投与後第1週から第28週の間、血清中テストステロン濃度の抑制が持続した。また、TAP-144-SR(6M)（TAP-144として22.5 mg）をイヌに皮下投与した際の血漿中TAP-144濃度を測定した結果、TAP-144-SR(6M)投与後一過性の上昇を示した後、投与後第6週から第28週の間、ほぼ一定の値を維持した。さらに、TAP-144-SR(6M)（製剤）をラットに26週ごとに2回反復皮下投与したときの血漿中TAP-144濃度推移試験を実施した結果、第2回目投与時の血漿中TAP-144濃度は第1回目投与時と比べ、一過性濃度上昇期ではCmaxの低下がみられたものの、それ以降は第1回目投与時とほぼ同様に推移し、各回の$AUC_{0\text{-}26week}$に大きな違いは見られなかったことから、TAP-144-SR(6M)の反復投与による蓄積性はないと考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献一覧

[1] 酢酸リュープロレリン及びリュープリン注射用3.75 製造承認申請書添付資料概要（特別部会用） 255-277頁

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収 4
2.6.5.3.1 単回投与後の吸収（ラット） 4
2.6.5.3.2 単回投与後の吸収（イヌ） 5
2.6.5.3.3 単回投与後の吸収（イヌ） 6
2.6.5.3.4 反復投与後の吸収（ラット） 7
2.6.5.4 薬物動態試験：分布 8
2.6.5.5 薬物動態試験：たん白結合 8
2.6.5.6 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 8
2.6.5.7 薬物動態試験：その他の分布試験 8
2.6.5.8 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 8
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 8
2.6.5.10 薬物動態試験：推定代謝経路 8
2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 8
2.6.5.12 薬物動態試験：累積排泄 8
2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁中排泄 9
2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用 9
2.6.5.15 薬物動態試験：その他 9

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

薬物動態試験の一覧表　　被験物質：TAP-144-SR(6M)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
分析法及びバリデーション						
LC/MS/MS	ラット血漿		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-1	評価
LC/MS/MS	イヌ血漿		[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-2	評価
吸収						
単回投与時の血清中濃度	ラット	皮下	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1	評価
単回投与時の血清中濃度	イヌ	皮下及び筋肉内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2	評価
単回投与時の血漿中濃度	イヌ	皮下	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-3	評価
反復投与時の血漿中濃度	ラット	皮下	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-4	評価

分布に関する試験：該当なし。

代謝に関する試験：該当なし。

排泄に関する試験：該当なし。

薬物動態学的薬物相互作用に関する試験：該当なし。

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：TAP-144

方法	試料	測定対象	定量範囲	日内		日間		ドキュメント番号	添付資料番号
				真度	精度	真度	精度		
LC/MS/MS	ラット血漿	TAP-144	0.05 ～ 50 ng/mL	-1.2% ～ 2.0%	1.3% ～ 7.0%	-0.5% ～ 3.3%	2.5% ～ 4.5%	[redacted]	4.2.2.1-1
LC/MS/MS	イヌ血漿	TAP-144	0.05 ～ 25 ng/mL	-1.8% ～ 4.0%	0.8 ～ 6.3%	-7.5% ～ -3.8%	2.2 ～ 5.7 %	[redacted]	4.2.2.1-2

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収

2.6.5.3.1 単回投与後の吸収（ラット）

被験物質：TAP-144-SR(6M)

ドキュメント番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.2.2-1

動物種	ラット
性別（雄/雌）/動物数	雄/4
給餌	非絶食
投与化合物	TAP-144-SR(6M)
溶媒/投与形態	懸濁用液/懸濁液
投与方法	皮下
投与量（mg/匹、TAP-144 換算値）	9
投与回数	1 回
試料	血清
定量（対象）物質	TAP-144（M-I を含む）
定量法	RIA
PK パラメータ：	
Tmax（day）	0.0417
Cmax（ng/mL）	132.63
AUC(0-28 week)[1)]（ng·day/mL）	265.37

追記: 1) AUC(0-196 day)

2.6.5.3.2 単回投与後の吸収（イヌ）

被験物質：TAP-144-SR(6M)
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-2

動物種	イヌ		
性別（雄/雌）/動物数	雄/4		
給餌	非絶食		
投与化合物	TAP-144-SR(6M)		
溶媒/投与形態	懸濁用液/懸濁液		
投与方法	皮下及び筋肉内		
投与量（mg/匹、TAP-144 換算値）	22.5		
投与回数	1 回		
試料	血清		
定量（対象）物質	TAP-144（M-I を含む）		
定量法	RIA		
PK パラメータ：	22.5 mg	30.0 mg	45.0 mg
Tmax（day）	0.0417	0.0417	0.0417
Cmax（ng/mL）	29.89	37.81	46.99
AUC(0-28 week)[1)]（ng·day/mL）	177.66	228.57	372.55

追記: 1) AUC(0-196 day)

2.6.5.3.3 単回投与後の吸収（イヌ）

被験物質：TAP-144-SR(6M)
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-3

動物種	イヌ
性別（雄/雌）/動物数	雄/4
給餌	非絶食
投与化合物	TAP-144-SR(6M)
溶媒/投与形態	懸濁用液/懸濁液
投与方法	皮下
投与量（mg/匹、TAP-144 換算値）	22.5
投与回数	1 回
試料	血漿
定量（対象）物質	TAP-144
定量法	LC/MS/MS
PK パラメータ：	
Tmax（day）	0.0417
Cmax（ng/mL）	16.29
AUC(0-28 week)[1)]（ng·day/mL）	118.16

追記: 1) AUC(0-196 day)

2.6.5.3.4 反復投与後の吸収（ラット）

被験物質：TAP-144-SR(6M)
ドキュメント番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.2.2-4

動物種	ラット	
性別（雄/雌）/動物数	雄/10（投与時）	
給餌	非絶食	
投与化合物	TAP-144-SR(6M)	
溶媒/投与形態	懸濁用液/懸濁液	
投与方法	皮下	
投与量（mg/匹、TAP-144 換算値）	9	
投与回数	2 回（1 回目投与 26 週間後に 2 回目投与）	
試料	血漿	
定量（対象）物質	TAP-144	
定量法	LC/MS/MS	
	投与回数（各投与後 182 日間の値）	
PK パラメータ：	1 回目	2 回目
Tmax（day）	0.0417	0.0417
Cmax（ng/mL）	63.21	24.00
AUC(0-26 week)[1)]（ng·day/mL）	202.66	189.81

追記: 1) AUC(0-182 day)

2.6.5.4 薬物動態試験：分布

該当なし。

2.6.5.5 薬物動態試験：たん白結合

該当なし。

2.6.5.6 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし。

2.6.5.7 薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし。

2.6.5.8 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

該当なし。

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

該当なし。

2.6.5.10 薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし。

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当なし。

2.6.5.12 薬物動態試験：累積排泄

該当なし。

2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当なし。

2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし。

2.6.5.15 薬物動態試験：その他

該当なし。