目次

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 6
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.4 分布 13
2.6.4.5 代謝 17
2.6.4.6 排泄 25
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 27
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 30
2.6.4.9 考察及び結論 30
2.6.4.10 図表 33
2.6.4.11 参考文献 33

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AChE	acetylcholine esterase：アセチルコリンエステラーゼ
ASP	4-(4-(dimethylamino)styryl)-N-methylpyridinium iodide : 4-[2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エテニル]-1-メチルピリジニウム· ヨージド
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-t} は時間 0 から t（hr）までの AUC、$AUC_{0-\infty}$は時間 0 から無限大までの AUC を表す。
BA	bioavailability：生物学的利用率
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク
BNPP	bis 4-nitrophenyl phosphate：リン酸ビス（p-ニトロフェニル）
BSEP	bile salt export pump：胆汁酸トランスポーター
CES	carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ
CHO	Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450：シトクロムP450
EC_{50}	50% effective concentration：50%効果濃度
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid：エチレンジアミン四酢酸
eq.	equivalent：当量
HEK	human embryonic kidney：ヒト胎児由来腎臓
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibition concentration：50%阻害濃度
Ki	inhibition constant：阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant：ミカエリスメンテン定数
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry（spectrometer）：高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（分析計）
LSC	liquid scintillation counting（counter）：液体シンチレーション計測法（カウンター）
MATE	multidrug and toxin extrusion：多剤排出輸送体
MDCK	Madin-Darby canine kidney：イヌ腎臓尿細管上皮由来
MDR	multidrug resistance protein：多剤耐性タンパク
MPP	1-methyl-4-phenylpyridinium iodide：1-メチル-4-フェニルピリジニウム ヨージド
MRP	multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連タンパク
NADPH	β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（reduced form）：β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P_{app}	apparent permeability coefficient：見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク
PMSF	phenylmethylsulfonyl fluoride：フッ化フェニルメチルスルフォニル
PON	paraoxonase：パラオキソナーゼ
PXR	pregnane X receptor：プレグナン X 受容体

語句略語	語句略語内容
QWBA	quantitative whole-body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
Radio-HPLC	high performance liquid chromatography coupled to radiation detector：放射線検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
RLG	radioluminography：ラジオルミノグラフィー
Sf	spodoptra frugiperda：スポドプテラ・フルギペルダ
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
TDI	time-dependent inhibition：時間依存型阻害
TLC	thin layer chromatography：薄層クロマトグラフィー
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

セレキシパグの吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用をラット、イヌ及びカニクイザルで評価し、一部の試験はマウス、ウサギ、ミニブタ及びヒト試料を使用して評価した。ラットは SD（白色）並びに Lister-Hooded 及び BN/SsN（有色）を、イヌは Beagle を使用した。投与経路は臨床投与経路と同じ経口とし、一部の試験は静脈内投与でも実施した。試験では ^{14}C 標識体及び非標識のセレキシパグ並びにセレキシパグの活性代謝物である MRE-269 の ^{14}C 標識体及び非標識体を使用した。

（1） 吸収

イヌ腎臓尿細管上皮由来（MDCK）II 細胞を用いた検討において、セレキシパグ及び MRE-269 の膜透過性は良好であると判明した。セレキシパグをラット、イヌ及びカニクイザルに単回経口投与すると速やかに吸収され、すべての動物種において血漿中に活性代謝物 MRE-269 が確認された。ラット、イヌ及びカニクイザルにおける MRE-269 の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）はそれぞれセレキシパグの AUC の約 7 倍、約 13 倍及び約 3 倍であった。ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の放射能の全身曝露量は用量依存的に増加し、食餌による影響及び性差は認められなかった。また、ラットにおける ^{14}C-セレキシパグの反復経口投与時と単回経口投与時の血漿中動態にほとんど差は認められなかった。セレキシパグを単回経口投与した後の MRE-269 の生物学的利用率（BA）はラットで 55%、カニクイザルで 52%であった。

（2） 分布

ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の放射能は全身に分布した。主として胆管、肝臓、膵臓、腎臓及び副腎の放射能濃度は血漿より高く、脳を含むその他のほとんどの組織中放射能濃度は血漿より低かった。また、有色ラットでメラニン含有組織への放射能の移行性を検討した。ラットに ^{14}C-セレキシパグを反復経口投与した際の組織中放射能濃度は初回投与時の分布傾向と類似していた。妊娠ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した場合、放射能の一部は血液-胎盤関門を通過することが示された。また、哺育中のラットを用いた試験で放射能が乳汁中へ移行することが示された。

セレキシパグ及び MRE-269 の血清及び血漿タンパク結合率はヒトを含めすべての動物種で 96%以上を示した。また、セレキシパグ及び MRE-269 はヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖タンパクに対して結合親和性を示した。^{14}C-セレキシパグをラットに単回経口投与した後 2 及び 168 時間の血清及び肝臓中に共有結合が確認されたが、その量はわずかであった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒトの新鮮血におけるセレキシパグ及び MRE-269 の血液／血漿比はそれぞれ 0.54～0.75 及び 0.54～0.77 であり、いずれも血球移行性は低かった。マウス及びラットの血液では、セレキシパグが速やかに加水分解されるため、MRE-269 についてのみを検討した。

（3） 代謝

セレキシパグの代謝をヒト及び各種動物の肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて検討した。セレキシパグは主にカルボキシルエステラーゼ（CES）1 による MRE-269 への加水分解に続き、肝のウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）により MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体である MRE-6001（別名称：P11）へと代謝される。この代謝に関与するヒト UGT 分子種は主として UGT1A3、次いで UGT2B7 及び UGT1A1 であると考えられた。また、ラット、イヌ及びヒトでセレキシパグ及び MRE-269 の複数の酸化的代謝物が存在することが明らかとなり、この代謝には主としてシトクロム P450（CYP）2C8、次いで CYP3A4 が関与し、一部の代謝には CYP1A2 も関与すると考えられた。

ヒト血漿中には主代謝物 MRE-269 を含む 9 種類の代謝物が認められた。ラット及びイヌの血漿中に存在する主な代謝物も MRE-269 であった。ヒト血漿中 MRE-6001（P11）の曝露量は総曝露量の 3%未満であると考えられた。MRE-6001（P11）はラットの血漿中及び胆汁中に認められ、イヌの胆汁中からも検出された。MRE-6001（P11）はヒト血清タンパクとの共有結合性及びアシル基転移反応が確認されたが、MRE-6001（P11）の血漿中曝露量が小さいこと及びセレキシパグの臨床用量が低いことを考慮すると、共有結合による特異体質性薬物反応を生じる可能性は極めて低いと考えられた。

セレキシパグ及び MRE-269 はヒト肝ミクロソームにおいて CYP2C8 及び CYP2C9 の活性に対して阻害作用を示した。セレキシパグ及び MRE-269 は、ヒト CYP1A2 に対して酵素誘導作用は示さなかったが、ヒト CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加した。また、ラットにおいては、セレキシパグは酵素誘導作用を示さなかった。セレキシパグ及び MRE-269 共に、数種のヒト CYP 分子種に対する阻害及び誘導作用を示したが、臨床用量での血漿中濃度域よりも高い濃度域での作用であり、これらの分子種の誘導や阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

（4） 排泄

ラット、イヌ及びカニクイザルに ^{14}C-セレキシパグ又は ^{14}C-MRE-269 を単回経口又は単回静脈内投与した後の放射能の主な排泄経路は糞中であった。ヒトに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の放射能の主な排泄経路も糞中であり、^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 は、動物種や投与経路にかかわらず排出挙動は同様であった。ラットに ^{14}C-セレキシパグを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した場合と単回投与した場合の排泄挙動に違いはなく、放射能は主に糞中に排泄され、体内での残留性は認められなかった。

また、胆管にカニューレを挿管したラット及びイヌに ^{14}C-セレキシパグ又は ^{14}C-MRE-269 を単回静脈内投与した後の、放射能の主な排泄経路は胆汁中であった。胆汁中に排泄された放射能の一部は再吸収され、腸肝循環することがラットで確認された。

（5） 薬物相互作用

セレキシパグは P 糖タンパク（P-gp）の弱い基質であり、MRE-269 は P-gp の基質ではないと考えられた。セレキシパグは乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質ではなく、MRE-269 は BCRP の基

質であると考えられた。また、セレキシパグは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質であると考えられ、MRE-269 は OATP1B3 の基質であると考えられた。セレキシパグ及び MRE-269 共に、ヒト P-gp に対して阻害作用は示さなかった。セレキシパグは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 を強く阻害し、MRE-269 も類似した傾向を示した。

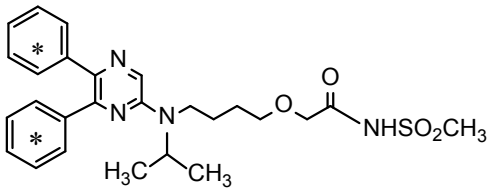
セレキシパグ及び MRE-269 共に、数種の薬物トランスポーター分子種に対する阻害作用を示したが、臨床用量での血漿中濃度域よりも高い濃度域での作用であり、これらの分子種の阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.2 分析法

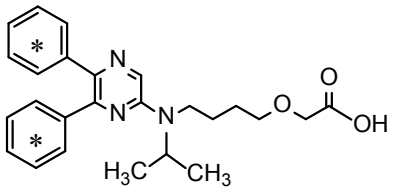
2.6.4.2.1 標識化合物

試験に用いた標識体（^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269）は自社で合成した。両化合物の標識位置を図 2.6.4.2.1-1 に示す。^{14}C-セレキシパグの比放射能は 4.15 MBq（112 μCi）/mg 又は 4.08 MBq（110 μCi）/mg、^{14}C-MRE-269 の比放射能は 5.00 MBq（135 μCi）/mg 又は 4.82 MBq（130 μCi）/mg であった。試験に使用した両化合物の放射化学的純度は、95%以上であった。

各種生体試料中放射能は液体シンチレーション計測（LSC）法で測定した。血漿中未変化体及び代謝物濃度は、各種血漿を有機溶媒抽出後薄層クロマトグラフィー（TLC）で分離し、ラジオルミノグラフィー（RLG）で測定した。各種代謝物プロファイルは、生体試料を除タンパク処理又は有機溶媒抽出後放射線検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー（Radio-HPLC）で測定した。定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）は、RLG で測定した。



^{14}C-セレキシパグ



^{14}C-MRE-269

図 2.6.4.2.1-1 ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の化学構造と標識位置

*：標識位置（片方又は両方のベンゼン環の炭素原子に均一標識）

2.6.4.2.2 非標識化合物

試験に用いたセレキシパグ、活性代謝物である MRE-269 及びその他の代謝物は自社で合成した。

血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度は、各種血漿を除タンパク、有機溶媒抽出、又は固相抽出の処理後、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）又は高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計（LC-MS/MS）で測定した。

血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度はすべてバリデーション試験によって十分な信頼性が保証された測定法で定量されている。バリデーション試験における測定法と定量範囲を表 2.6.4.2.2-1 に示す。

表 2.6.4.2.2-1 血漿中セレキシパグ及びMRE-269 濃度測定法バリデーション試験のまとめ

測定法	マトリックス	定量範囲	試験番号	CTD 記載箇所
HPLC	マウス血漿	0.05～50 μg/mL	TX-1290	4.2.2.1-1（評価資料）
LC-MS/MS	マウス血漿 [a]	1.00～100000 ng/mL	[redacted]289	4.2.2.1-2（評価資料）
LC-MS/MS	マウス血漿 [a]	10～250000 ng/mL	TX10735	4.2.2.1-3（評価資料）
HPLC	ラット血漿 [b]	0.0500～100 μg/mL	[redacted]279	4.2.2.1-4（評価資料）
HPLC	ラット及びイヌ血漿	0.05～50 μg/mL	TX-1287 TX-1288 TX-1289	4.2.2.1-5（評価資料） 4.2.2.1-6（評価資料） 4.2.2.1-7（評価資料）
LC-MS/MS	ラット血漿	セレキシパグ：10.0～50000 ng/mL MRE-269：100～500000 ng/mL	BA-11.732	4.2.2.1-8（評価資料）
HPLC	ラット血漿	0.05～5000 μg/mL	4810	4.2.2.1-9（評価資料）
HPLC	ウサギ血漿 [b]	0.0500～100 μg/mL	[redacted]288	4.2.2.1-10（評価資料）
LC-MS/MS	イヌ血漿	0.2～2000 ng/mL	BP-MRE-071211	4.2.2.1-11（評価資料）
LC-MS/MS	イヌ血漿	2.00～100000 ng/mL	[redacted]-12035	4.2.2.1-12（評価資料）
LC-MS/MS	イヌ血漿	2.00～100000 ng/mL	BA-12.400	4.2.2.1-13（評価資料）
HPLC	イヌ血漿 [b]	0.0500～100 μg/mL	[redacted]280	4.2.2.1-14（評価資料）
HPLC	イヌ血漿	0.05～5000 μg/mL	4809	4.2.2.1-15（評価資料）

a：1/10 容量の 1 mol/L 塩酸含む
b：同量のアセトニトリル添加後の遠心上清

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 膜透過性（試験番号B-13.028、資料番号 5.3.2.3-3、評価資料）

野生型 MDCKII 細胞を用いて、セレキシパグ及び MRE-269 の膜透過性を検討した。単層細胞の完全性は膜間電気抵抗値及び蛍光マーカー（ルシファーイエロー）の透過量の 2 つの方法で確認した。

セレキシパグの見かけの透過係数（P_{app}）は 5.4～9.1 × 10^{-6} cm/s、MRE-269 の P_{app} は 10.0～14.5 × 10^{-6} cm/s であり、いずれも膜透過性は良好であった。

2.6.4.3.2 セレキシパグの血漿中動態：単回（試験番号BP-MRE-050808, BP-MRE-050725, BP-MRE-050811, BP-MRE-050822, BP-MRE-050909, BP-MRE-080111, BP-MRE-061222, BP-MRE-070601, BP-MRE-070703、資料番号4.2.2.2-1, 4.2.2.2-3, 4.2.2.2-4, 4.2.2.2-5, 4.2.2.2-6, 4.2.2.2-8, 4.2.2.2-9, 4.2.2.2-10, 4.2.2.2-11、評価資料）

セレキシパグをラット、イヌ及びカニクイザルに単回経口投与した場合の血漿中薬物動態を検討した。ラット及びカニクイザルには ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 を投与し、イヌには非

標識体を投与した。標識体の総放射能は LSC で定量し、^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 濃度は TLC 及び RLG で分離定量した。非標識体のセレキシパグ及び MRE-269 濃度は LC-MS/MS で定量した。

ラットに ^{14}C-セレキシパグを 0.3～3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度から求めた薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.2-1 に示す。非絶食下の雄性ラットでは、0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で投与した後の放射能の最高血漿中濃度（C_{max}）は 21.5 ± 3.2、92.1 ± 31.3 及び 313 ± 136 ng/mL、時間 0 から無限大までの放射能の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は 504 ± 129、1550 ± 210 及び 5530 ± 790 ng eq.·hr/mL（eq.：当量）となり、投与量に比例して増加した。絶食下で雄性ラットに 1 mg/kg の用量で投与した後の C_{max} は 587 ± 50 ng eq./mL、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 0.25 ± 0.00 時間、$AUC_{0-\infty}$は 1930 ± 320 ng eq.·hr/mL であり、食餌状態が非絶食では ^{14}C-セレキシパグの吸収速度が低下したと考えられるが、吸収量はバラツキの範囲内であった。

非絶食下の雌性ラットに 1 mg/kg の用量で投与した後の C_{max} は 103 ± 21 ng eq./mL、t_{max} は 1.33 ± 0.58 時間、$AUC_{0-\infty}$は 1370 ± 100 ng eq.·hr/mL であり、雄性ラットと差はなかった。

表 2.6.4.3.2-1 ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	食餌状態	C_{max} (ng eq./mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)	試験番号
0.3	雄	非絶食	21.5 ± 3.2	3.67 ± 3.79	504 ± 129	BP-MRE-050808
1.0	雄	非絶食	92.1 ± 31.3	1.67 ± 0.58	1550 ± 210	BP-MRE-050725
3.0	雄	非絶食	313 ± 136	3.00 ± 2.65	5530 ± 790	BP-MRE-050808
1.0	雄	絶食	587 ± 50	0.25 ± 0.00	1930 ± 320	BP-MRE-050725
1.0	雌	非絶食	103 ± 21	1.33 ± 0.58	1370 ± 100	BP-MRE-050811

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

［4.2.2.2-1 p.10 表 1、4.2.2.2-3 p.9 表 1 及び 4.2.2.2-4 p.11 表 1 を改変］

次に BP-MRE-050822 試験では、非絶食下の雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿中総放射能から ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 を分離定量した。総放射能、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度推移を図 2.6.4.3.2-1 に、その薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.2-2 に示す。

血漿中総放射能は投与後 1 時間で C_{max} に達し、その後 9.09 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で消失した。血漿中総放射能、セレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1520 ng eq.·hr/mL、113 ng eq.·hr/mL 及び 766 ng eq.·hr/mL であった。また、BP-MRE-050909 試験で非絶食の雄性ラットに ^{14}C-MRE-269 を 0.845 mg/kg（セレキシパグ 1 mg/kg 当量）の用量で単回静脈内投与した後の MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$は 1390 ng eq.·hr/mL であり、この値を用いて算出した ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の MRE-269 の BA は 55.1%であった。

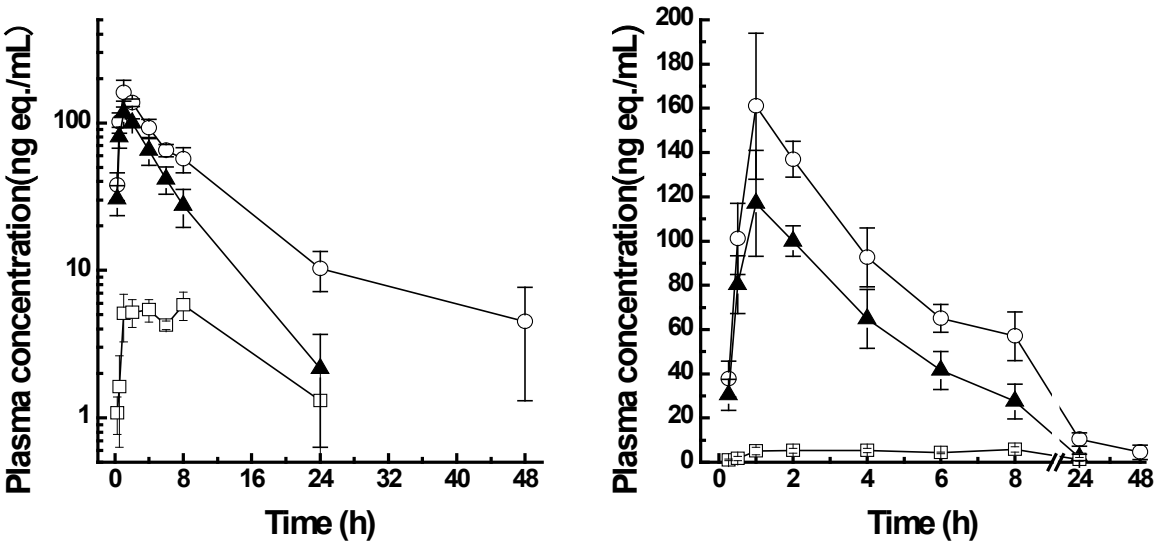


図 2.6.4.3.2-1 ^{14}C-セレキシパグを非絶食下の雄性ラットに 1 mg/kgの用量で単回経口投与した後の総放射能、セレキシパグ及びMRE-269 の血漿中濃度推移

左図は対数軸グラフ、右図は整数軸グラフを示す。平均値 ± 標準偏差、n = 3
○：総放射能、□：セレキシパグ、▲：MRE-269

［4.2.2.2-5 p.11 図 1 を引用］

表 2.6.4.3.2-2 ^{14}C-セレキシパグを非絶食下の雄性ラットに 1 mg/kgの用量で単回経口投与した後の血漿中総放射能、セレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ

対象	C_{max} (ng eq./mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)	BA (%)	試験番号
総放射能	161	1.00	9.09	1520	NC	
セレキシパグ	5.84	8.00	9.54	113	NC	BP-MRE-050822
MRE-269	117	1.00	4.27	766	55.1[a]	

薬物動態パラメータは血漿中濃度の平均値（n = 3）から算出した。NC：not calculated（算出せず）
a：BP-MRE-050909 試験で非絶食の雄性ラットに ^{14}C-MRE-269 を 0.845 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後の MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$を用いて算出した。

［4.2.2.2-5 p.11 表 4、4.2.2.2-6 p.11 表 1 を改変］

また BP-MRE-080111 試験では、絶食下の雄性イヌにセレキシパグを 0.25 mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿中セレキシパグ及び MRE-269 濃度を LC-MS/MS で定量した。その薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.2-3 に示す。

セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度はそれぞれ投与後 0.875 ± 0.250 時間及び 3.00 ± 1.15 時間で C_{max} に達し、その後それぞれ 8.31 ± 7.87 時間及び 8.66 ± 1.73 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中セレキシパグ及びMRE-269 の $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1100 ± 440 ng·hr/mL 及び 14600 ± 3300 ng·hr/mL であった。

表 2.6.4.3.2-3 セレキシパグを絶食下の雄性イヌに 0.25 mg/kgの用量で単回経口投与した後のセレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ

対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	試験番号
セレキシパグ	590 ± 298	0.875 ± 0.250	8.31 ± 7.87	1100 ± 440	BP-MRE-080111
MRE-269	958 ± 59	3.00 ± 1.15	8.66 ± 1.73	14600 ± 3300	

平均値 ± 標準偏差（n = 4）

［4.2.2.2-8 p.15 Table 7-1 を改変］

さらに、BP-MRE-070703 試験では、絶食下の雄性カニクイザルに ^{14}C-セレキシパグを 0.25 mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿中総放射能から ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 を分離定量した。総放射能、セレキシパグ及び MRE-269 の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.2-4 に示す。

血漿中総放射能は投与後 5.00 ± 4.58 時間で C_{max} に達し、その後 88.3 ± 49.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中総放射能、セレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 3940 ± 960 ng eq.·hr/mL、68.6 ± 18.7 ng eq.·hr/mL 及び 213 ± 128 ng eq.·hr/mL であった。また、BP-MRE-061222 試験で絶食の雄性カニクイザルに ^{14}C-MRE-269 を 0.211 mg/kg（セレキシパグ 0.25 mg/kg 当量）の用量で単回静脈内投与した後の MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$は 395 ± 73 ng eq.·hr/mL であり、この値を用いて算出した ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の MRE-269 の BA は 52.0 ± 23.1%であった。また、BP-MRE-070601 試験で絶食の雄性カニクイザルに ^{14}C-セレキシパグを 0.25 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後のセレキシパグの $AUC_{0-\infty}$は 248 ± 62 ng eq.·hr/mL であり、この値を用いて算出した ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後のセレキシパグの BA は 28.2 ± 6.1%であった。

表 2.6.4.3.2-4 ^{14}C-セレキシパグを絶食下の雄性カニクイザルに 0.25 mg/kgの用量で単回経口投与した後の血漿中総放射能、セレキシパグ及びMRE-269 の薬物動態パラメータ

対象	C_{max} (ng eq./mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)	BA (%)	試験番号
総放射能	67.0 ± 22.0	5.00 ± 4.58	88.3 ± 49.2	3940 ± 960	NC	
セレキシパグ	15.2 ± 11.9	1.83 ± 1.89	7.31 ± 2.85	68.6 ± 18.7	28.2 ± 6.1[a]	BP-MRE-070703
MRE-269	16.1 ± 6.7	2.33 ± 1.53	10.7 ± 5.5	213 ± 128	52.0 ± 23.1[b]	

平均値 ± 標準偏差（n = 3）、NC：not calculated（算出せず）

a : BP-MRE-070601 試験で絶食の雄性カニクイザルに ^{14}C-セレキシパグを 0.25 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後のセレキシパグの $AUC_{0-\infty}$を用いて算出した。

b : BP-MRE-061222 試験で絶食の雄性カニクイザルに ^{14}C-MRE-269 を 0.211 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後の MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$を用いて算出した。

［4.2.2.2-9 p.17 表 2、4.2.2.2-10 p.14 表 1 及び 4.2.2.2-11 p.14 表 2 を改変］

2.6.4.3.3 MRE-269 の血漿中動態：単回（試験番号BP-MRE-050801，BP-MRE-050811, BP-MRE-050909, BP-MRE-080111, BP-MRE-061222、資料番号4.2.2.2-2, 4.2.2.2-4, 4.2.2.2-6，4.2.2.2-8，4.2.2.2-9、評価資料）

MRE-269 を、ラットに単回経口投与及び単回静脈内投与、イヌに単回経口投与及びカニクイザルに単回静脈内投与した場合の血漿中薬物動態を検討した。ラット及びカニクイザルには ^{14}C-MRE-269 を投与し、イヌには非標識体を投与した。標識体の総放射能は LSC で定量し、^{14}C-MRE-269 は TLC 及び RLG で分離定量した。非標識体投与後の血漿中 MRE-269 濃度は LC-MS/MS で定量した。

非絶食下の雄性ラットに ^{14}C-MRE-269 を 0.845 mg/kg（セレキシパグ 1 mg/kg 当量）の用量で単回経口投与した BP-MRE-050801 試験において、投与後の総放射能の C_{max} は 94.4 ± 17.7 ng eq./mL、t_{max} は 1.67 ± 0.58 時間、$AUC_{0-\infty}$ は 1670 ± 180 ng eq.·hr/mL であり、非絶食下の雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で単回経口投与した場合（表 2.6.4.3.2-1）と同様であった。

また、雌雄ラットに ^{14}C-MRE-269 を 0.845 mg/kg の用量で単回静脈内投与した BP-MRE-050811 試験では、投与後の総放射能の $AUC_{0-\infty}$ と $t_{1/2}$ に性差は認められなかった（表 2.6.4.3.3-1）。

表 2.6.4.3.3-1 雌雄ラットに ^{14}C-MRE-269 を 0.845 mg/kgの用量で単回静脈内投与した後の血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

性別	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng eq.·hr/mL）
雄性	14.3 ± 1.8	3070 ± 600
雌性	13.4 ± 2.1	2320 ± 570

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

［4.2.2.2-4 p.11 表 1 を改変］

雄性ラットに ^{14}C-MRE-269 を 0.845 mg/kg（セレキシパグ 1 mg/kg 当量）の用量で単回静脈内及び単回経口投与した BP-MRE-050909 試験、雄性イヌに MRE-269 を 0.211 mg/kg（セレキシパグ 0.25 mg/kg 当量）の用量で単回経口投与した BP-MRE-080111 試験及び雄性カニクイザルに ^{14}C-MRE-269 を 0.211 mg/kg の用量で単回静脈内投与した BP-MRE-061222 試験の MRE-269 の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.3-2 に示す。MRE-269 はラット及びイヌにおいて経口投与後速やかに吸収され、投与後 1～1.5 時間後で C_{max} に到達した。MRE-269 の BA はラットで 56.5%であった。MRE-269 を 0.211 mg/kg の用量でイヌに単回経口投与した場合、$AUC_{0-\infty}$ は 12800 ± 2000 ng·hr/mL であった。^{14}C-MRE-269 を 0.211 mg/kg の用量でカニクイザルに単回静脈内投与した後の MRE-269 の $AUC_{0-\infty}$ は 395 ± 73 ng eq.·hr/mL、$t_{1/2}$ は雄で 7.51 時間であった。

表 2.6.4.3.3-2 ラット、イヌ及びカニクイザルに ^{14}C-MRE-269 又はMRE-269 を単回経口投与又は単回静脈内投与した後のMRE-269 の薬物動態パラメータ

	投与物質（mg/kg）	投与経路	C_{max} [f]	t_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0-\infty}$ [g]	BA（%）	試験番号
ラット [a]	^{14}C-MRE-269（0.845） [d]	静脈内	NC	NC	6.62	1390	NC	BP-MRE-050909
		経口	87.6	1.00	4.73	786	56.5	
イヌ [b]	MRE-269（0.211） [e]	経口	912 ± 158	1.50 ± 0.58	8.67 ± 1.41	12800 ± 2000	NC	BP-MRE-080111
カニクイザル [c]	^{14}C-MRE-269（0.211） [e]	静脈内	NC	NC	7.51 ± 3.95	395 ± 73	NC	BP-MRE-061222

NC：not calculated（算出せず）
a：薬物動態パラメータは 3 例の血漿中濃度の平均値から算出した。
b：薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差（n = 4）
c：薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差（n = 3）
d：セレキシパグ 1 mg/kg 当量
e：セレキシパグ 0.25 mg/kg 当量
f：ng eq./mL（ラット、カニクイザル）又は ng/mL（イヌ）
g：ng eq.·hr/mL（ラット、カニクイザル）又は ng·hr/mL（イヌ）

［4.2.2.2-6 p.11 表 1、4.2.2.2-8 p.15 Table 7-2 及び 4.2.2.2-9 p.17 表 2 を改変］

2.6.4.3.4 セレキシパグの血漿中動態：反復（試験番号BP-MRE-070801、資料番号 4.2.2.2-7、評価資料）

雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した場合の血漿中放射能濃度を LSC で定量した。

反復投与期間中の各回投与後 24 時間における血漿中放射能濃度は、初回投与で 8.51 ng eq./mL であり、5 回投与で初回投与の 2.2 倍（18.9 ng eq./mL）に上昇し、ほぼ定常状態に達した。最終投与終了後 24～168 時間の $t_{1/2}$ は 48.6 時間であった。^{14}C-セレキシパグを 7 回、10 回及び 14 回投与した後の C_{max} は初回投与の 1～1.3 倍、AUC_{0-24hr} は 0.9～1.2 倍であり、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は初回投与時とほぼ同じであった（表 2.6.4.3.4-1）。

表 2.6.4.3.4-1 ラットに ^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kgの用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した際の初回、7 回、10 回及び 14 回投与後の血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ

投与回数	C_{max}（ng eq./mL）	t_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{0-24hr}（ng eq.·hr/mL）
初回	133 ± 29	2.67 ± 1.15	6.97 ± 1.54	1580 ± 210
7回	177 ± 29	2.33 ± 1.53	7.05 ± 0.87	1910 ± 220
10回	132 ± 19	2.00 ± 0.00	8.42 ± 1.52	1420 ± 310
14回	163 ± 46	2.67 ± 2.89	7.58 ± 1.82	1830 ± 290

平均値 ± 標準偏差、n = 3

［4.2.2.2-7 p.12 表 1 を改変］

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 タンパク結合及び血球移行（試験番号BP-MRE-060428, 8203016, BP-MRE-060130、資料番号 4.2.2.3-1，5.3.2.1-1，5.3.2.1-2、評価資料）

ラット、イヌ、カニクイザル及びヒト血清並びにヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖タンパクを用いて、^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269（0.1 及び 1 μg/mL）のタンパク結合を超遠心法で測定した（BP-MRE-060130）。ラット血清では、セレキシパグが速やかに加水分解されるため、^{14}C-MRE-269 のみを検討した。

^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269（0.1～50 μg/mL）とウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒトの血漿タンパクの結合を平衡透析法で測定した（8203016）。マウス及びラットの血漿では、セレキシパグが速やかに加水分解されるため、^{14}C-MRE-269 のみを検討した。

白色雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg（112 μCi/kg）の用量で単回経口投与し、血清中及び肝臓中における放射能濃度と共有結合量を 168 時間まで測定した（BP-MRE-060428）。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒトの新鮮血を用いて、^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269（0.1 及び 20 μg/mL）の血球移行を検討した。マウス及びラットの血液では、セレキシパグが速やかに加水分解されるため、^{14}C-MRE-269 についてのみを検討した。これらの標識体を新鮮血中で 37℃、30 分間静置した後に血液及び血漿の放射能を測定した（8203016）。

ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトの血清に対するセレキシパグ及び MRE-269 のタンパク結合率は、それぞれ 97.3%～98.9%及び 96.6%～98.7%であった（表 2.6.4.4.1-1）。セレキシパグ及び MRE-269 のヒト血清アルブミンとの結合率はそれぞれ 97.5%～97.7%及び 97.3%～97.6%であり、α_1-酸性糖タンパクとの結合率は 96.3%～96.6%及び 95.9%～96.4%であった。マウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒトの血漿に対するセレキシパグ及び MRE-269 のタンパク結合率は、それぞれ 98.8%～99.8%及び 98.9%～99.8%であった（表 2.6.4.4.1-1）。いずれも高いタンパク結合率を示し、種差や濃度依存性は認められなかった。

^{14}C-セレキシパグをラットに単回経口投与した 2 及び 168 時間後の放射能の共有結合量は、血清では 0.179 pmol/mg of protein 及び 0.011 pmol/mg of protein、肝臓中では 0.858 pmol/mg of protein 及び 0.062 pmol/mg of protein であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒトの新鮮血におけるセレキシパグ及び MRE-269 の血液／血漿比はそれぞれ 0.54～0.75 及び 0.54～0.77 であり、いずれも血球移行は低いことが示された。

表 2.6.4.4.1-1 各種動物及びヒトにおけるセレキシパグ及びMRE-269 の血漿及び血清中タンパク結合率並びに各種ヒトタンパクに対する結合率

試料	濃度範囲（μg/mL）	タンパク結合率（%）[a]		試験番号
		セレキシパグ	MRE-269	
マウス血漿[b]	0.1～50	NA	99.3～99.4	8203016
ラット血漿[b]		NA	99.1～99.3	
ウサギ血漿		99.1～99.6	98.9～99.5	
イヌ血漿		99.5～99.8	98.9～99.7	
カニクイザル血漿		98.8～99.7	99.1～99.5	
ヒト血漿		99.7～99.8	99.4～99.8	
ラット血清[b]	0.1～1	NA	96.63 ± 0.24～97.24 ± 0.06	BP-MRE-060130
イヌ血清		97.33 ± 0.09～97.78 ± 0.13	97.30 ± 0.21～97.98 ± 0.03	
カニクイザル血清		97.77 ± 0.35～97.85 ± 0.06	97.24 ± 0.08～97.33 ± 0.23	
ヒト血清		98.67 ± 0.10～98.90 ± 0.05	98.32 ± 0.21～98.74 ± 0.05	
4%ヒト血清アルブミン	0.1～1	97.45 ± 0.28～97.73 ± 0.13	97.26 ± 0.20～97.60 ± 0.06	BP-MRE-060130
0.08%ヒト α_1-酸性糖タンパク		96.34 ± 0.16～96.59 ± 0.22	95.92 ± 0.24～96.39 ± 0.17	

NA：not applicable（実施せず）
a：2 例の平均値又は平均値 ± 標準偏差（n = 3）、それぞれの濃度範囲における最小値～最大値を表示
b：セレキシパグはげっ歯類の血漿及び血清中では不安定なため実施せず

［5.3.2.1-1 p.50 Table 4、p.51 Table 5、5.3.2.1-2 p.10 表 1 及び p.11 表 2 を改変］

2.6.4.4.2 雌雄ラットの組織分布（試験番号BP-MRE-070801，B-10.526，BP-MRE-051114，BP-MRE-091116，BP-MRE-061204、資料番号 4.2.2.2-7，4.2.2.3-2，4.2.2.3-3，4.2.2.3-4，4.2.2.3-5、評価資料）

白色雌雄ラット及び有色雄性ラットに、^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で単回経口投与し、最長で投与後 21 日まで放射能の組織分布を QWBA により検討した（B-10.526）。

白色雄性ラット（BP-MRE-051114）、白色雌性ラット（BP-MRE-091116）及び有色雄性ラット（BP-MRE-061204）に、^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で単回経口投与し、最長で投与後 72 時間までの組織及び血漿中放射能濃度を組織摘出法で検討した。また、白色雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の組織及び血漿中放射能濃度を組織摘出法で検討した（BP-MRE-070801）。

QWBA の代表的な組織切片を図 2.6.4.4.2-1 に示す。放射能は雌雄ラットの全身に分布し、ほとんどの組織において投与後 1 時間で最高放射能濃度を示した。放射能濃度の高い組織は消化管、胆管、肝臓、膵臓、腎臓及び副腎であった。組織中放射能濃度は血漿と同様の推移で減少し、投与後 72 時間で検出限界付近又は未満となった。

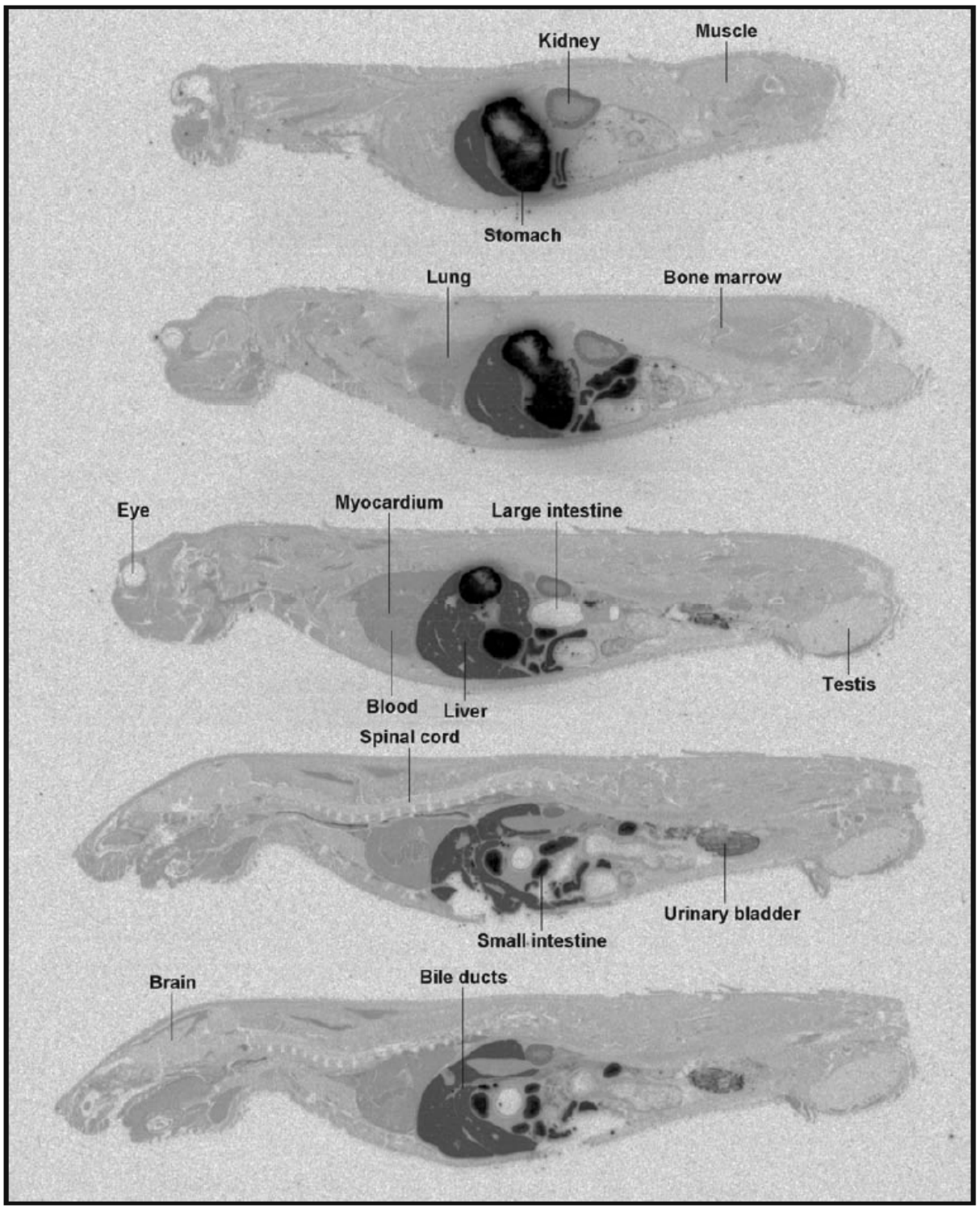


図 2.6.4.4.2-1 雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与後 1 時間の組織分布

［4.2.2.3-2 p.47 Plate 1 を引用］

組織摘出法では、有色ラットと白色ラットの組織中放射能濃度は同程度であった。白色ラットでは投与後 1 時間にほとんどの組織で最高濃度に達し、肝臓、小腸、胃、腎臓、肺の順番で組織中濃度が高かった。その他のほとんどの組織では、血漿より濃度が低かった。組織中放射能濃度

は血漿と同様の推移で減少し、投与後 72 時間で放射能が検出された組織は肝臓及び腎臓のみであった。全体として、QWBA と類似した結果であった。

メラニン親和性について、QWBA（B-10.526）及び組織摘出法（BP-MRE-051114、BP-MRE-061204）で検討した。QWBA では、有色ラットと白色ラットの組織中放射能濃度は類似していた。組織摘出法では、有色ラットのメラニン含有組織（眼球及び皮膚）の放射能濃度は白色ラットと比較して緩やかに減少する傾向がみられた。眼球及び皮膚の組織中放射能濃度は投与後 48 時間にはそれぞれ 2.03 ± 0.20 ng eq./g 及び 3.12 ± 1.35 ng eq./g であり、わずかに検出限界（1.4 ng eq./g）を超えており、定量可能であった（BP-MRE-061204）。一方で、白色ラットの眼球及び皮膚の組織中放射能濃度は投与後 48 時間には検出限界（3 ng eq./g）未満であり、定量不可能であった（BP-MRE-051114）。QWBA と組織摘出法の結果の相違は試験デザインと感度の違いによるものであると考えられ、メラニンへの結合親和性はわずかなものであることが示された。

^{14}C-セレキシパグを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後 1 時間の組織中放射能濃度は、初回投与時の分布傾向と類似していた。反復投与終了後の組織中放射能濃度の消失は単回投与後と比較し緩やかであるが、最終投与後 168 時間では多くの組織の放射能濃度が検出限界以下まで低下し、また最終投与後 408 時間では、血液及び主要組織の放射能濃度は検出限界付近まで低下しており、反復投与による組織残留性はないと判断した。

2.6.4.4.3 妊娠又は授乳動物における動態（試験番号B-10.526, BP-MRE-091013[redacted]-6312-[redacted]、資料番号 4.2.2.3-2，4.2.2.3-6，4.2.2.3-7、評価資料）

妊娠（17 日目又は 19 日目）ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与し、放射能の胎盤通過性を QWBA（B-10.526）又は組織摘出法（BP-MRE-091013）で検討した。

分娩後 10 日目の哺育中の雌性ラットに ^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で単回経口投与し、乳汁及び血漿中放射能濃度を測定した（[redacted]-6312-[redacted]）。

QWBA 法では、投与後 1 時間の胎児中の放射能は母動物血漿中放射能濃度の約 8%で、投与後 24 時間、72 時間では定量下限未満であった。組織摘出法でも同様であり、投与後 4 時間の胎児中の放射能は母動物血漿中放射能濃度の約 15%で、胎児へは投与量の約 0.01%が移行したと考えられた。一方、母動物血漿中では投与後 24 時間でも放射能が検出された。

以上より ^{14}C-セレキシパグ投与後の放射能の一部は胎盤を通過したが、母動物血漿中濃度に比べて胎児中濃度は低かった。

乳汁中放射能濃度は投与後 4.3 ± 3.5 時間に C_{max} 226 ± 140 ng eq./mL に達し、48 時間以降は検出限界未満となった。$t_{1/2}$ は 7.3 時間、$AUC_{0-\infty}$は 2820 ng eq.·hr/mL であった。同時に測定した血漿中放射能濃度は投与した後 0.83 ± 0.29 時間に C_{max} 167 ± 71 ng eq./mL に達した。$t_{1/2}$ は 7.1 ± 1.6 時間、$AUC_{0-\infty}$は 1330 ± 470 ng eq.·hr/mL であった。乳汁中への曝露は血漿中の約 2 倍であったが、乳汁中からの放射能の消失は血漿中からの消失と同様であった。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 肝画分を用いたセレキシパグの*in vitro*代謝（試験番号B-09.223、資料番号 5.3.2.2-1、評価資料）

セレキシパグ及び MRE-269 の代謝プロファイルを、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、カニクイザル及びヒトの肝ミクロソーム並びにマウス、ラット、イヌ、ミニブタ、カニクイザル及びヒトの肝細胞を用いて評価した。^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 を 10 µmol/L の濃度で反応させた代謝プロファイルは radio-HPLC で評価した。

セレキシパグをヒト肝ミクロソーム（2.6.5.10.1 項参照）及びヒト肝細胞（2.6.5.10.2 項参照）で反応させたとき、18 種の代謝物が生成した。いずれの試料においても MRE-269 が主たる代謝物であり、続いて MRE-6300（P10）の生成量が多かった。その他の代謝物の生成量はわずかであった。ほとんどの代謝物はヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞の両方で生成し、セレキシパグの代謝は大部分が第一相反応であると考えられた。セレキシパグから MRE-269 への加水分解はミクロソーム中に存在する CES による反応であり、CYP を介した反応ではなかった（2.6.4.5.3 項参照）。ヒト代謝物の測定において総放射能に対する検出された代謝物の放射能の合計は、セレキシパグを基質とした場合のヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞でそれぞれ 46.1%及び 89.6%～96.9%であり、MRE-269 を基質とした場合の放射能の合計はそれぞれ 21.3%及び 21.4%～43.1%であり、MRE-269 の代謝速度はセレキシパグより低かった。MRE-269 から生成した代謝物は 14 種存在し（2.6.5.10.1 項及び 2.6.5.10.2 項参照）、セレキシパグの代謝物と概ね同じであった。

2.6.4.5.2 代謝：*In vivo*

2.6.4.5.2.1 ラット及びイヌにおける代謝（試験番号B-09.222，BP-MRE-061124，B-09.317、資料番号 4.2.2.4-1，4.2.2.4-2，4.2.2.4-3、評価資料）

セレキシパグの *in vivo* 代謝プロファイルを雄性ラット並びに胆管にカニューレを挿管した雄性ラット及びイヌを用いて評価した（B-09.222、BP-MRE-061124、B-09.317）。MRE-269 の *in vivo* 代謝プロファイルは、胆管にカニューレを挿管した雄性イヌを用いて評価した（B-09.317）。

ラットに ^{14}C-セレキシパグを 20 mg/kg の用量で単回経口投与及び 0.9 mg/kg の用量で単回静脈内投与（B-09.222）あるいは ^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（BP-MRE-061124）。胆管にカニューレを挿管したイヌには、^{14}C-セレキシパグを 2 mg/kg の用量で単回経口投与又は 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、また ^{14}C-MRE-269 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（B-09.317）。個体ごとに投与後最長 96 時間まで血漿、尿、胆汁、糞を回収した。代謝プロファイルは radio-HPLC を用いて評価した。

セレキシパグは、ラットに経口投与された後、各種の代謝物が生成され、その後に排泄された（B-09.222）。ラット血漿中では、MRE-269 が主代謝物であり、血漿中総放射能の 74%を占め、次いで MRE-6001（P11）及び P14 がそれぞれ 15%及び 9%を占めた。ラットに ^{14}C-セレキシパグを 20 mg/kg の用量で単回経口投与後、セレキシパグは未変化体として尿中に排泄されず、胆汁中には未変化体として投与量の 0.90%が排泄された。胆汁中には 9 種の代謝物が存在し（2.6.5.9.2 及び 2.6.5.9.3 項参照）、MRE-269、MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体である MRE-6001（P11）、フェニル基の水酸化体である P8 及び未同定代謝物の P9 が、それぞれ投与量に対して 15.3%、20.7%、

17.1%及び 12.4%存在していた。P8 が加水分解された代謝物である MRE-6300（P10）は 1.29%とわずかであった。ラットでは単回静脈内投与時と単回経口投与時において代謝物の種類や存在比は類似しており、初回通過効果の寄与は小さいと考えられた。^{14}C-セレキシパグをラットに単回静脈内投与したとき、胆汁中の主代謝物は MRE-6001（P11=BM6）であり、MRE-6001（P11）の分子内アシル転移反応によって生じたと考えられる代謝物も 3 種存在していた（BP-MRE-061124）。また MRE-269 のタウリン抱合体も認められた。尿中には極性の高い未同定代謝物が複数存在していたが、これらはいずれも投与量に対して存在比はわずかであった。経口投与時の糞中には MRE-269 とセレキシパグが主として存在していた。ラット糞を用いた *ex vivo* 実験においてセレキシパグから MRE-269 への加水分解が進行したが、ラット小腸ミクロソーム中ではほとんど加水分解されなかった。したがって、小腸上皮細胞内よりも消化管管腔内において、セレキシパグから MRE-269 への加水分解が進行していると考えられ、吸収されなかったセレキシパグの一部は消化管管腔内において MRE-269 に加水分解されたと考えられた。

イヌでのセレキシパグの消失における代謝の寄与はラットに比較して低く、イヌに単回経口投与したとき 34%～42%が未変化体として胆汁中に排泄された（B-09.317）。血漿中放射能は主にセレキシパグと MRE-269 によるものであり、これらが投与後 4 時間又は 8 時間まで 75%以上を占めていた。イヌの胆汁中の主代謝物はラットと類似しており、MRE-269、P8、P9、MRE-6300（P10）及び MRE-6001（P11）が存在し、その他 2 種の代謝物がわずかに存在していた。尿中にセレキシパグはごく少量存在していたが、MRE-269 は認められなかった。イヌの糞中には MRE-269 が主として存在しており、ラットと同様に、イヌ糞を用いた *ex vivo* 実験においてセレキシパグから MRE-269 への加水分解が進行したが、イヌ小腸ミクロソーム中ではほとんど加水分解されなかった。ラットと同様に、単回静脈内投与時と単回経口投与時で代謝パターンは類似していた。^{14}C-MRE-269 を単回静脈内投与したときの胆汁中の主代謝物は、P8、P9 及び MRE-6001（P11）であった。糞中に一部の放射能が検出されたことから、全身循環血からの消化管分泌の消失経路も存在していると考えられた。

2.6.4.5.2.2 ヒト血漿、尿及び糞中代謝物（試験番号BP-MRE-071010, BP-MRE-081014, B-11.415、資料番号 5.3.2.2-7，5.3.2.2-8，5.3.2.2-9、評価資料）

NS-304 を反復経口投与した海外第 I 相の AC-065-101 試験のプール血漿を用いて、代謝物の定量及び定性を実施した。代謝物構造は LC-MS/MS で同定した（B-11.415）。また、^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した海外第 I 相の 186933 試験の尿及び糞中主要代謝物について radio-HPLC で検討した（BP-MRE-071010、BP-MRE-081014）。

血漿からは 9 種の代謝物が検出された（2.6.5.9.5 項参照）。セレキシパグ、MRE-269 及びその他の代謝物の $AUC_{0\text{-last}}$ の合計値を総曝露量（100%）とした場合、総曝露量の 10%を超えたのはセレキシパグと活性代謝物である MRE-269 のみで、それぞれ 14%及び 78%と算出された。その他の代謝物［P4、MRE-6300（P10）、MRE-6001（P11）、P12、P13、P14、P34 及び P35］は、いずれも 3%に満たなかった。尿中には親水性の高い数種の未同定代謝物が検出されたが、セレキシパグ及び MRE-269 は検出されなかった。糞中に排泄される主要代謝物は MRE-6300（P10）及び MRE-6302（P18）であり、MRE-269 も検出されたが、セレキシパグは検出されなかった。

2.6.4.5.3 代謝酵素の同定（試験番号BP-MRE-080514, BP-MRE-080715, B-13.107[redacted]-6034-[redacted], [redacted]-6035-[redacted], BP-MRE-081014、資料番号 5.3.2.2-2, 5.3.2.2-3, 5.3.2.2-4, 5.3.2.2-5, 5.3.2.2-6, 5.3.2.2-8、評価資料）

ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトの血漿、肝ミクロソーム及び小腸ミクロソームを用いて ^{14}C-セレキシパグの加水分解反応試験を行い、MRE-269 の生成を TLC 及び RLG、又は radio-HPLC により測定した（BP-MRE-080514）。また、セレキシパグの加水分解にどのようなタイプのエステラーゼが関与しているかを調べるために、ヒト肝ミクロソーム中、加水分解酵素阻害薬の存在あるいは非存在下でセレキシパグの加水分解を検討した（BP-MRE-080715）。CES 阻害薬としてリン酸ビス（p-ニトロフェニル）（BNPP）及びフッ化フェニルメチルスルフォニル（PMSF）を、パラオキソナーゼ（PON）阻害薬としてエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害薬としてエゼリンを使用した。いずれの阻害薬も濃度は 0.01～1 mmol/L とした。

セレキシパグ（B-13.107）及び MRE-269（[redacted]-6034-[redacted]）を代謝するヒト CYP 分子種は、CYP 分子種特異的阻害薬を用いたヒト肝ミクロソーム代謝試験と、CYP 発現系ミクロソーム代謝試験により同定した。^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 を 10 μmol/L で反応させ、radio-HPLC により確認した。

アシルグルクロン酸抱合体 MRE-6001（P11）の生成に関わる UGT の同定は、UGT 発現系ミクロソームを用いて検討した（[redacted]-6035-[redacted]）。^{14}C-MRE-269 を 10 μmol/L で反応させ、radio-HPLC で測定した。

セレキシパグはラットの血漿中では加水分解されたが、イヌ、カニクイザル及びヒトの血漿中ではほとんど加水分解されなかった。NADPH 生成系非存在下のヒト肝ミクロソーム中においても MRE-269 の生成が認められたが、小腸ミクロソーム中では認められなかった。加水分解は、CES 阻害薬である BNPP および PMSF 存在下では 0.01 mmol/L から阻害がみられ、1 mmol/L では MRE-269 の生成は完全に阻害された。一方、PON 阻害薬である EDTA 存在下では阻害が認められなかった。また、AChE 阻害薬であるエゼリンの 1 mmol/L 存在下で 31%阻害された。以上より、セレキシパグから MRE-269 への加水分解には主に CES が関与していると考えられた。

CES は幾つかのファミリーに分けられ、分子内にエステル結合を有するプロドラッグの生体内変換に関わるのは主に肝臓に特異的に発現している CES1 と肝臓及び小腸で発現している CES2 である [1)]。セレキシパグは肝ミクロソーム中では加水分解されるが小腸ミクロソーム中ではほとんど加水分解されないことから、ヒトにおける MRE-269 の生成には主に CES1 が寄与していると考えられた。また、ラットでは血漿中でもセレキシパグの加水分解が確認されており、げっ歯類の血漿中には分泌型の CES1 が存在することから [2)]、げっ歯類におけるセレキシパグから MRE-269 への反応に血漿中の CES1 も関与していると考えられた。

MRE-269 のほか、複数の代謝物が NADPH 存在下のヒト肝ミクロソーム中で生成した。セレキシパグの酸化的代謝物である P8 と P39 は CYP2C8 により生成し、セレキシパグの N-脱アルキル体である P40 と P41、及びセレキシパグの酸化体である P36 は CYP3A4 により生成した。P41 から P14 への二次的な N-脱アルキル化には CYP1A2 が寄与していた（B-13.107）。MRE-269 からヒトの糞中の主代謝物である MRE-6300（P10）への芳香環酸化には CYP2C8 のみが関与し

（BP-MRE-081014）、その他の代謝物の生成にはCYP2C8とCYP3A4が関与していた（[redacted]-6034-[redacted]）。また、P8からMRE-6300（P10）への二次代謝にはCESが（B-13.107）、MRE-269からアシルグルクロン酸抱合体MRE-6001（P11）へのグルクロン酸抱合には、主としてUGT1A3、次いでUGT2B7及びUGT1A1が寄与していた（[redacted]-6035-[redacted]）。

2.6.4.5.4 推定代謝経路（試験番号B-09.222，BP-MRE-061124，B-09.317，B-09.223，BP-MRE-080514，BP-MRE-081014，B-11.415、資料番号 4.2.2.4-1，4.2.2.4-2，4.2.2.4-3，5.3.2.2-1，5.3.2.2-2，5.3.2.2-8，5.3.2.2-9、評価資料）

セレキシパグのラット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路を図 2.6.4.5.4-1 に示す。複数の経路から生成する代謝物が多数存在するため代謝経路の概略を示した。

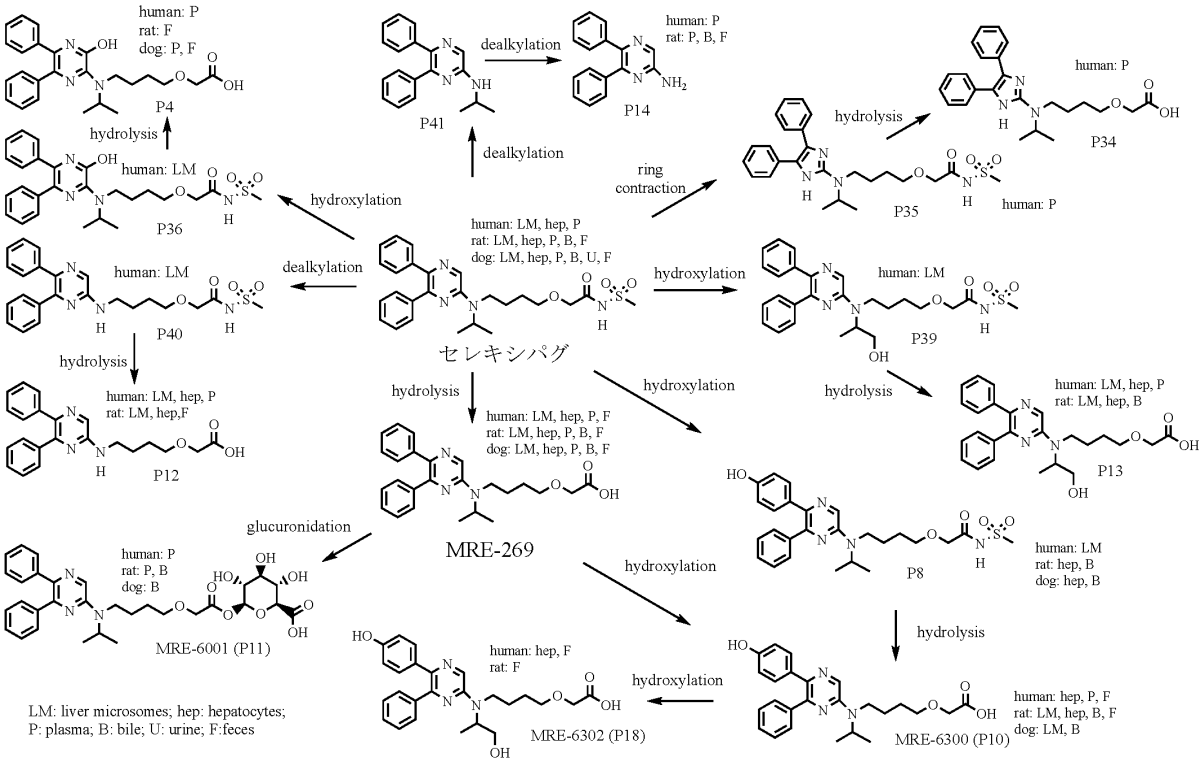


図 2.6.4.5.4-1 セレキシパグのラット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路

セレキシパグの代謝物として15種の化学構造を同定した。セレキシパグは主としてスルホンアミドの加水分解により、活性代謝物であるMRE-269へと代謝される。その他の代謝経路として、セレキシパグはピラジン環の水酸化によりP36へ、フェニル基の水酸化によりP8へ、イソプロピル基の水酸化によりP39へと代謝される。また、アミノピリミジン基のN-脱アルキル化によりP40が生成する。ピラジン環が縮小してイミダゾール環へと代謝されたP35も生成する。これらすべての代謝物はいずれも加水分解を受け、カルボン酸代謝物［それぞれP4、MRE-6300（P10）、P13、P12及びP34］を生成する。一方N-脱アルキル化されたP41を経て、2段階N-脱アルキル化され

た P14 を生成する代謝経路も存在する。MRE-269 は、グルクロン酸抱合されアシルグルクロン酸抱合体である MRE-6001（P11）へ、又はフェニル基の水酸化により MRE-6300（P10）へと代謝される。MRE-6300（P10）はさらにイソプロピル基が酸化され、MRE-6302（P18）へと代謝される。

2.6.4.5.5 アシルグルクロン酸抱合体MRE-6001（P11）の共有結合（試験番号BP-MRE-060428, BP-MRE-060306、資料番号 4.2.2.3-1，5.3.2.2-15、評価資料）

アシルグルクロン酸抱合体 MRE-6001（P11）の共有結合について *in vitro* で検討した。

MRE-6001（P11）のヒト血清タンパクに対する結合量を *in vitro* で評価した（BP-MRE-060306）。^{14}C-MRE-6001（P11）を[redacted]分離精製し、ヒト血清アルブミンと最長 24 時間まで 37℃で反応させ、経時的にサンプル回収しアセトニトリルの添加により除タンパク処理をした。遠心上清を回収し、沈殿にアセトニトリルを加え再懸濁させ、遠心し上清を回収、この抽出手順を二度繰り返した。上清と沈殿の総放射能比を LSC により測定し、共有結合率を算出した。^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 を陰性対象とした。

MRE-6001（P11）の化学的安定性を確認するため、pH 7.6 のリン酸ナトリウム緩衝液中で 2 時間反応させ radio-HPLC により確認した（BP-MRE-060306）。

^{14}C-MRE-6001（P11）を用いた *in vitro* 試験の結果、MRE-6001（P11）のヒト血清アルブミンに対する共有結合率は反応時間と共に増加し 24 時間では 22.0%となった。また、リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.6）中で反応させたところ MRE-6001（P11）は時間経過と共に減少し、2 位、3 位及び 4 位転移体の占める割合が 2 時間でそれぞれ 31.88%、25.00%及び 13.75%となり、アシル基の転移反応が確認された。

MRE-6001（P11）はラットの血漿中に存在する代謝物で、胆汁中の主要代謝物である（2.6.4.5.2.1 項参照）。^{14}C-セレキシパグをラットに単回経口投与後、血清タンパクや肝臓組織に共有結合する放射能が認められるものの、結合量は低かった（BP-MRE-060428）。また、ヒト血漿中の MRE-6001（P11）の曝露量は、総曝露量の 3%未満と算出された（2.6.4.5.2.2 項参照）こと、^{14}C-セレキシパグを単回投与した海外第 I 相の 186933 試験における投与後 168 時間までの尿糞中の放射能排泄率は 104.6%であること（2.7.2.2.2.5 項参照）から、ヒトにおいてセレキシパグ及びその代謝物の残留がないことも確認されている。さらに、アシルグルクロン酸抱合体を含む反応性の高い代謝物は、タンパクのような高分子と共有結合することで免疫原性を獲得し、特異体質性毒性を生じる危険性が考えられるが、1 日用量 10 mg 未満の薬物では特異体質性毒性を生じないことが報告されている [3,4]。

したがって、セレキシパグの臨床用量が 1 日最大 3.2 mg と低いこと、ヒトにおいてアシルグルクロン酸抱合体の血漿中曝露量が小さいことを考慮すると、臨床において共有結合による特異体質性薬物毒性が起こる可能性は極めて低いと考えられる。

2.6.4.5.6 薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.4.5.6.1 ラットにおける肝薬物代謝酵素系に対する影響（誘導作用）（試験番号[redacted]080300、資料番号 4.2.2.4-4、評価資料）

セレキシパグをラットに 1 mg/kg 及び 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した場合

の肝ミクロソームタンパク量、CYP 含量、シトクロム b_5 含量、NADPH-シトクロム c 還元酵素活性、アミノピリン-*N*-脱メチル化酵素活性、アニリン水酸化酵素活性、7-エトキシクマリン-*O*-脱エチル化酵素活性、テストステロン-6β-水酸化酵素活性、4-メチルウンベリフェロン UDP-グルクロン酸転移酵素活性を分光光度計、分光蛍光光度計又は HPLC により測定した。コントロール群には媒体を、陽性対照群にはフェノバルビタールを 80 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。

フェノバルビタール投与群の全ての測定値は、コントロール群に比して有意（P<0.01）に上昇し、ラットにおけるフェノバルビタールによる薬物代謝酵素の誘導作用が確認された。それに対し、セレキシパグ投与群は 1 mg/kg 及び 10 mg/kg の用量ともに、全ての測定値がコントロール群と有意な差がなかったことから、セレキシパグは 1 mg/kg 及び 10 mg/kg の用量では、ラットにおいて薬物代謝酵素を誘導しないと考えられた。

2.6.4.5.6.2 CYP誘導作用（試験番号B-14.022，[redacted]080299、資料番号 5.3.2.2-13，5.3.2.2-14、評価資料）

セレキシパグ及び MRE-269 の CYP 誘導作用をレポーター遺伝子アッセイによるヒトプレグナン X 受容体（PXR）の活性化、ヒト肝細胞における mRNA 発現量及び酵素活性の変化により評価した。

ヒト PXR（hPXR）の活性化について、レポーター遺伝子アッセイを用いて評価した（B-14.022）。アフリカミドリザル腎臓線維芽細胞（CV-1）に hPXR 発現ベクター、ルシフェラーゼレポーターベクター（CYP3A4-pGL3）及び導入効率を評価するための β-ガラクトシダーゼ発現ベクターを一過性に導入したものを用いた。10%ウシ胎仔血清を含む培地にセレキシパグ及び MRE-269 を加えて、24 時間培養後レポーターアッセイを行った。セレキシパグ及び MRE-269 の濃度は 0.01～100 μmol/L 又は 0.01～50 μmol/L とし、陽性対照にはリファンピシン（0.03～30 μmol/L）を用いた。

3 バッチのヒト肝細胞を用い、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の変化を評価した（B-14.022）。セレキシパグ及び MRE-269 の濃度は 0.1～100 μmol/L、0.1～200 μmol/L 又は 0.3～100 μmol/L とし、陽性対照としてオメプラゾール（1～100 μmol/L）、フェノバルビタール（100～3000 μmol/L）及びリファンピシン（0.1～50 μmol/L）を用いた。細胞は 0.2%ウシ血清アルブミンを含む培地で 68 時間培養し、培地交換は 24 時間ごとに行った。

3 バッチのヒト凍結肝細胞を用いた CYP1A2 及び CYP3A4 活性の誘導作用を検討した（[redacted]080299）。セレキシパグ及び MRE-269 の濃度は 0.1～10 μmol/L とし、陽性対照としてオメプラゾール（50 μmol/L）及びリファンピシン（10 μmol/L）を用いた。細胞は 10%ウシ胎児血清を含む培地で 72 時間培養を行い、培地交換は 24 時間ごとに行った。CYP1A2 及び CYP3A4 活性は 7-エトキシレゾルフィン-O-脱エチル化活性及びテストステロン 6β-水酸化活性を指標に評価した。

誘導試験における非結合型薬物濃度は、培養条件下での容器への吸着を補正し、ウシ血清アルブミン存在下での非結合型薬物濃度を平衡透析法で測定した（B-14.022）。

hPXR に対するレポーター遺伝子アッセイの結果、セレキシパグ及び MRE-269 のルシフェラーゼ活性上昇に関する 50%効果濃度（EC_{50}）はそれぞれ 1.9～3.3 μmol/L 及び 2.3～3.8 μmol/L であり、セレキシパグ及び MRE-269 による hPXR の活性化が確認された。なお、ポジティブコントロール

であるリファンピシンの hPXR に対するレポーター遺伝子アッセイの EC_{50} は 0.7～0.8 μmol/L であった。また、セレキシパグ及び MRE-269 の培地中での非結合型分率は、それぞれ 0.9%及び 1.2%であった。

ヒト肝細胞において、セレキシパグ及び MRE-269 は、いずれも 100 μmol/L において CYP1A2 の mRNA 発現を誘導せず、その発現量は陽性対照であるオメプラゾール処置の 2%～3%であった。セレキシパグ及び MRE-269 による CYP2B6 の mRNA 発現誘導は、30 μmol/L と 60 μmol/L の間で最大となり、陽性対照であるフェノバルビタール処置の 20%～60%であった。CYP2C9（図 2.6.4.5.6-1）及び CYP3A4（図 2.6.4.5.6-2）の mRNA 発現量を濃度依存的に誘導した。セレキシパグ及び MRE-269 による濃度依存的な CYP2C9 の mRNA 発現誘導は、検討した 3 バッチ中 1 バッチのみで得られ、その EC_{50} はセレキシパグで 0.8 μmol/L、MRE-269 で 2.6 μmol/L であり、他の 2 バッチのうち 1 バッチでは、セレキシパグ及び MRE-269 処置群において CYP2C9 の mRNA に対する誘導作用に一定の傾向が認められず、他の 1 バッチの結果からも EC_{50} は算出不可能であった。なお、陽性対照であるリファンピシンの EC_{50} は 0.3～1.6 μmol/L であった。セレキシパグ及び MRE-269 の CYP3A4 の mRNA 発現誘導の EC_{50} はセレキシパグで 1.2～5.0 μmol/L、MRE-269 で 3.1～12.7 μmol/L であり、リファンピシンの EC_{50} は 0.5～1.3 μmol/L であった。また、肝細胞培養培地におけるセレキシパグ及び MRE-269 の非結合型分率は、それぞれ 0.8%～1.0%及び 1.1%～1.3%であった。

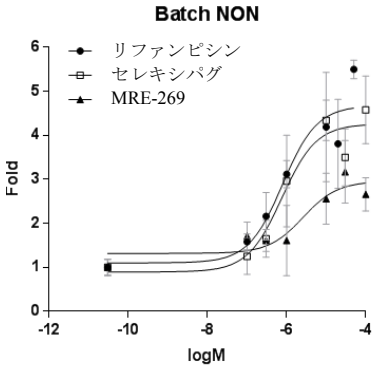


図 2.6.4.5.6-1 ヒト肝細胞におけるCYP2C9 のmRNA発現誘導作用

［5.3.2.2-13 p.71 Figure 10 を引用］

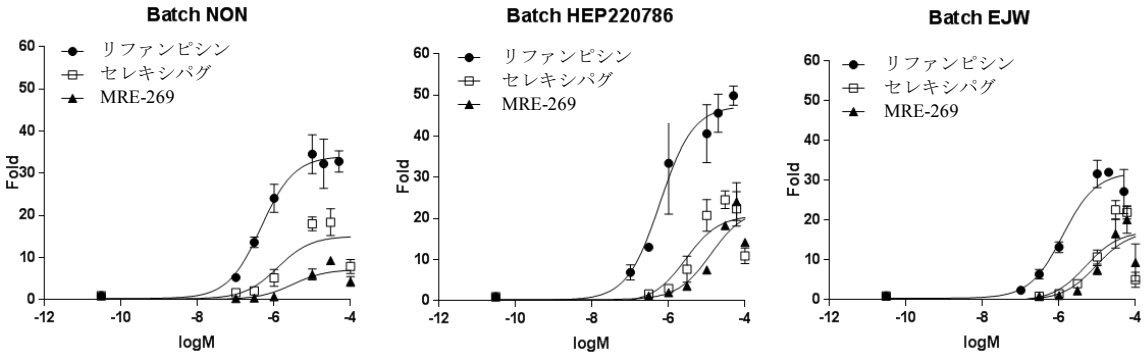


図 2.6.4.5.6-2 ヒト肝細胞におけるCYP3A4 のmRNA発現誘導作用

［5.3.2.2-13 p.71 Figure 9 を引用］

ヒト凍結肝細胞を用いた酵素活性の試験（[redacted]080299）では、CYP1A2 に対する誘導作用は認められなかった。10 μmol/L におけるセレキシパグ及び MRE-269 の CYP3A4 活性誘導作用は、陽性対照であるリファンピシンの 38%及び 26%であった。

以上の結果より、セレキシパグ及び MRE-269 は *in vitro* において CYP1A2 を誘導しないが、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導し、CYP2C9 についても誘導する可能性が考えられた。これらで確認された CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導は、レポーター遺伝子アッセイで活性化が認められている PXR を介したものであると推察された。NS-304 を反復経口投与した海外第 I 相の AC-065-106 試験において、NS-304 1600 μg を 1 日 2 回経口投与した際の血漿中セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} は、幾何平均値（95%信頼区間）としてそれぞれ 18.0（16.0～20.2）及び 26.9（24.3～29.7）ng/mL であった（2.7.2.2.2.11 項参照）。この数値をモル濃度換算すると、それぞれ 0.04（0.03～0.04）及び 0.06（0.06～0.07）μmol/L となり、ヒト肝細胞に処置した最低濃度（0.1 μmol/L）に比べて低かった。また、EC_{50} の最小値（0.8 μmol/L）とも乖離が認められることから、セレキシパグ及び MRE-269 でみられた CYP 誘導作用は臨床上問題がないものと考えられた。

2.6.4.5.6.3 CYP阻害作用（試験番号[redacted]080298，[redacted]090212，B-14.007、資料番号 5.3.2.2-10，5.3.2.2-11，5.3.2.2-12、評価資料）

セレキシパグ及び MRE-269 の CYP 阻害作用について、各 CYP 分子種特異的代謝反応を指標にヒト肝ミクロソームを用いて検討した（[redacted]080298、[redacted]090212）。IC_{50} の算出には、各 CYP 分子種特異的基質はミカエリスメンテン定数（K_m）付近の単一濃度を、セレキシパグ及び MRE-269 は最高 50 μmol/L までの濃度を用いた。また、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 の 4 分子種は、ヒト肝ミクロソームを用いて時間依存型阻害（TDI）も合わせて評価した（B-14.007）。TDI の評価には、プレインキュベーションの有無による IC_{50} の変化を比較する IC_{50} シフト法を用いた。

セレキシパグ及び MRE-269 の各 CYP 分子種に対する IC_{50} 及び阻害定数（Ki）を表 2.6.4.5.6-1 に示した。セレキシパグの CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する IC_{50} は 50 μmol/L 付近かそれを上回っており、これらの分子種に対する阻害作用は弱いと考えられた。一方で CYP2C8 及び CYP2C9 に対する IC_{50} はそれぞれ 3.6 及び 8.3 μmol/L、Ki はそれぞれ 2.0 及び 3.5 μmol/L であり、他の分子種と比較して強い阻害を示した。MRE-269 についてもセレキシパグと同様の結果であり、CYP2C8 及び CYP2C9 を除く分子種の IC_{50} はいずれも 50 μmol/L を超えていた。CYP2C8 及び CYP2C9 に対する IC_{50} はそれぞれ 15 及び 32 μmol/L、Ki はそれぞれ 11 及び 15 μmol/L であった。また、セレキシパグ及び MRE-269 は、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する TDI は示さなかった。

表 2.6.4.5.6-1 各CYP分子種に対するセレキシパグ及びMRE-269 の阻害作用

分子種	分子種特異的代謝反応	セレキシパグ		MRE-269	
		IC_{50}（μmol/L）	Ki（μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）	Ki（μmol/L）
CYP1A2	Phenacetin-O-deethylation	> 50	NA	> 50	NA
CYP2A6	coumarin 7-hydroxylation	> 50	NA	> 50	NA
CYP2B6	bupropion hydroxylation	47	NA	> 50	NA
CYP2C8	paclitaxel 6α-hydroxylation	3.6	2.0	15	11
CYP2C9	diclofenac 4'-hydroxylation	8.3	3.5	32	15
CYP2C19	(S)-mephenytoin 4'-hydroxylation	> 50	NA	> 50	NA
CYP2D6	bufuralol 1'-hydroxylation	> 50	NA	> 50	NA
CYP2E1	chlorzoxazone 6-hydroxylation	> 50	NA	> 50	NA
CYP3A4	midazolam 1'-hydroxylation	> 50	NA	> 50	NA
CYP3A4	testosterone 6β-hydroxylation	> 50	NA	> 50	NA

NA：not applicable（実施せず）

［5.3.2.2-10 p.42 Table 7 及び 5.3.2.2-11 p.26 Table 1 を改変］

NS-304 を反復経口投与した海外第 I 相の AC-065-106 試験において、NS-304 1600 μg を 1 日 2 回経口投与した際の血漿中セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} は、幾何平均値（95%信頼区間）としてそれぞれ 18.0（16.0～20.2）及び 26.9（24.3～29.7）ng/mL であった（2.7.2.2.2.11 項参照）。この数値をモル濃度換算すると、それぞれ 0.04（0.03～0.04）及び 0.06（0.06～0.07）μmol/L となる。また、セレキシパグ及び MRE-269 のヒト血漿タンパク結合率及びヒト血清タンパク結合率はいずれも 98%を超えており高い値であった（2.6.4.4.1 項参照）。以上のことから、セレキシパグ及び MRE-269 は *in vitro* での検討で CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害作用を示すものの、ヒトにおける血漿中濃度を考慮すると、CYP 阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性はほとんどないと考えられた。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿糞中排泄（試験番号BP-MRE-061222, BP-MRE-070703, BP-MRE-061006, 193914、資料番号 4.2.2.2-9，4.2.2.2-11，4.2.2.5-1，4.2.2.5-2、評価資料）

雄性ラット（BP-MRE-061006）、雄性イヌ（193914）及び雄性カニクイザル（BP-MRE-061222 及び BP-MRE-070703）に ^{14}C-セレキシパグあるいは ^{14}C-MRE-269 を経口投与あるいは静脈内投与し、放射能の尿糞中への排泄を検討した。

雄性ラットに、^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で、^{14}C-MRE-269 を 0.845 mg/kg（セレキシパグ 1 mg/kg 当量、以下同様）の用量で単回経口投与、又は ^{14}C-MRE-269 を 0.845 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後の 168 時間までの尿中排泄率は約 5%、糞中排泄率は約 90%であった。^{14}C-セレキシパグの経口投与時、並びに ^{14}C-MRE-269 の経口及び静脈内投与時においては、いずれも同様の排泄挙動を示し、ラットにおいては糞中排泄が主であることが確認された。

雄性イヌに ^{14}C-セレキシパグを 2 mg/kg の用量で単回経口投与あるいは 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後の 192 時間までの尿糞中排泄率を算出した。尿中排泄率は約 3%～5%、糞中排泄

率は約 80%～90%で、投与経路にかかわらず同様の排泄挙動を示し、イヌにおいても糞中排泄が主であることが確認された。

雄性カニクイザルには ^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で単回経口投与又は、^{14}C-MRE-269 を 0.211 mg/kg（セレキシパグ 0.25 mg/kg 当量）の用量で単回静脈内投与し、168 時間までの尿糞中排泄率を算出した。経口投与時の尿中排泄率は約 64%、糞中排泄率は約 28%、静脈内投与時の尿中排泄率は約 15%、糞中排泄率は約 77%であった（BP-MRE-061222）。経口投与後の尿中に未変化体が多く含まれたことから、投与量を 0.25 mg/kg に変更し再度単回経口投与したところ、168 時間までの尿中排泄率は約 16%、糞中排泄率は約 77%であった（BP-MRE-070703）。^{14}C-セレキシパグの経口投与時、並びに ^{14}C-MRE-269 静脈内投与時においては、いずれも同様の排泄を示した。これらより、カニクイザルにおいても糞中排泄が主であることが確認された。

以上、^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 は動物種及び投与経路にかかわらず、尿糞中排泄挙動は同様であり、糞中排泄が主であることが確認された。

2.6.4.6.2 ラット反復投与（試験番号BP-MRE-070801、資料番号 4.2.2.2-7、評価資料）

雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを 1 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の尿糞中排泄率を測定した。反復投与期間中の放射能の累積投与量に対する尿及び糞中排泄率に、投与回数に伴う変動は認められなかった。最終投与後 168 時間までの累積排泄率は尿中に約 6%、糞中に約 93%であり、投与したほぼ全ての放射能が排泄されたことより、体内への残存はないと判断した。

2.6.4.6.3 胆汁中排泄（試験番号B-09.222，B-09.317，BP-MRE-051024、資料番号 4.2.2.4-1，4.2.2.4-3，4.2.2.5-3、評価資料）

胆管にカニューレを挿管した雄性ラット及び雄性イヌに ^{14}C-セレキシパグあるいは ^{14}C-MRE-269 を経口投与あるいは静脈内投与し、放射能の胆汁中排泄を検討した。

雄性ラットに ^{14}C-MRE-269 を 0.845 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後、24 時間までの放射能の胆汁中排泄率は 90.17 ± 3.42%であった（BP-MRE-051024）。

雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを 20 mg/kg の用量で単回経口投与あるいは 0.9 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後の 96 時間までの尿糞及び胆汁中排泄率を算出した。胆汁中排泄率は経口投与時には 54.9%～77.9%、静脈内投与時には 88.9%～95.5%であった。一方、糞中排泄率は経口投与時には 18.1%～39.5%、静脈内投与時には 2.39%～5.53%であった。尿中排泄率はいずれの投与経路でも 0.87%～6.34%と低かった（B-09.222）。

雄性イヌに ^{14}C-セレキシパグを 2 mg/kg の用量で単回経口投与、あるいは 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与、若しくは ^{14}C-MRE-269 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、96 時間までの尿糞及び胆汁中排泄率を算出した。胆汁中排泄率は 80.1%～88.9%、糞中排泄率は 4.9%～11.6%、尿中排泄率は 0.5%～2.0%であり、^{14}C-セレキシパグの経口及び静脈内投与時、並びに ^{14}C-MRE-269 の経口投与時においては、いずれも同様の排泄挙動を示した（B-09.317）。

以上、^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 は動物種及び投与経路にかかわらず、胆汁中排泄挙動は同様であった。

2.6.4.6.4 腸肝循環（試験番号BP-MRE-061127、資料番号 4.2.2.5-4、評価資料）

胆管にカニューレを挿管した雄性ラット（Donor）に ^{14}C-MRE-269 を 0.845 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、3 時間まで採取した胆汁を別のラット（Recipient）の十二指腸内に注入し（0.5 mL/boby）、腸肝循環を検討した。^{14}C-MRE-269 を Donor ラットに単回静脈内投与した後、3 時間までの胆汁中排泄率は 79.18%であった。Recipient ラットの十二指腸内に Donor ラットの胆汁を注入した後、24 時間までの胆汁中排泄率は 52.63 ± 1.20%、尿中排泄率は 1.88 ± 0.23%であり、それらの総和である再吸収率は 54.51 ± 1.42%であった。また、糞中に 16.26 ± 7.79%が排泄され、消化管に 19.79 ± 8.12%が残存していた。Recipient ラットの十二指腸内に注入した放射能の回収率は 90.81%であった。これらより、放射能の腸肝循環が認められた。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 トランスポーターの基質認識性（試験番号B-11.386, B-13.028、資料番号 5.3.2.3-2, 5.3.2.3-3、評価資料）

セレキシパグ及び MRE-269 が各種トランスポーターの基質であるかを検討した。

P-gp/多剤耐性タンパク（MDR）1 過剰発現 MDCKII 細胞及び野生型の MDCKII 細胞を用いて頂端膜側→基底膜側（A→B）及び基底膜側→頂端膜側（B→A）の薬物の透過速度から P_{app} 及び膜透過係数比（B→A の輸送における P_{app} を A→B の輸送における P_{app} で除して算出した値）を求めた（B-13.028）。細胞単層膜の形成を確認した後、P-gp の阻害薬であるエラクリダル（5 µmol/L）又はゾスキダル（10 µmol/L）存在下又は非存在下で ^{14}C-セレキシパグを最大 10 µmol/L、又は ^{14}C-MRE-269 を最大 5 µmol/L となるように添加して検討した。

また、P-gp 発現スポドプテラ・フルギペルダ（Sf）9 反転細胞から調製した膜小胞を用いて P-gp ATPase 試験を実施した。セレキシパグ濃度は最大で 1000 µmol/L とし、ATPase の阻害薬であるバナジン酸塩存在下又は非存在下で実施した。

トランスポーター［BCRP、胆汁酸トランスポーター（BSEP）、多剤耐性関連タンパク（MRP）2、OATP1B1、OATP1B3 及び多剤排出輸送体（MATE）1］過剰発現細胞又は細胞から調製した膜小胞を用いて基質認識性を検討した。^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 濃度は最大 10 及び 7.5 µmol/L とし、各トランスポーターにおける陽性対照及び特異的阻害薬を用いて試験の妥当性を確認した（B-11.386、B-13.028）。

MDR1 過剰発現 MDCKII 細胞におけるセレキシパグの膜透過係数比は 1.9～5.6 であり、P-gp 阻害薬（エラクリダル又はゾスキダル）存在下で 1.0～2.0 に減少した。また、陽性対照のジゴキシンの膜透過係数比は 11.2～23.9 であり、P-gp 阻害薬存在下でセレキシパグと同様に減少した。P-gp ATPase 試験では、セレキシパグは P-gp ATPase 活性に影響を与えなかった。以上のことから、セレキシパグは P-gp の弱い基質であることが示唆された。一方、MRE-269 の膜透過係数比は 0.7～4.3 であり、P-gp 阻害薬存在下でも膜透過係数比は減少しなかった（0.7～3.0）。このことより、MRE-269 は P-gp の基質ではないことが示唆された。

BCRP 発現膜小胞におけるセレキシパグの取り込み量比は 0.8～1.4 であり、濃度依存性はみられなかった。一方、陽性対照であるメトトレキサートの取り込み量比は 2.7～2.8 であった。以上のことから、セレキシパグは BCRP の基質ではないことが示された。BCRP 過剰発現細胞における MR-269 の膜透過係数比は 2.5～4.2 であり、BCRP 阻害薬の Ko143 存在下では 0.8～1.0 に減少した。また、陽性対照であるプラゾシンの膜透過係数比は 5.1～7.3 であった。以上のことから、MRE-269 は BCRP の基質であることが示唆された。

BSEP 及び MRP2 発現細胞から調製した膜小胞への MRE-269 の取り込み量比は 1 に近い値であり、濃度依存性は認められなかった。それぞれの陽性対照であるタウロコール酸（5 µmol/L）及びエストラジオール 17-β-グルクロン酸抱合体（50 µmol/L）の取り込み量比は 2.1 及び 2.0～2.2 であった。以上より、MRE-269 は MRP2 及び BSEP の基質ではないことが示唆された。

OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞へのセレキシパグの取り込みは、野生型の細胞への取り込みと比較して高く、セレキシパグに対する OATP1B1 及び OATP1B3 の K_m はそれぞれ 2.0 ± 0.9 µmol/L 及び 2.3 ± 1.2 µmol/L であり、MRE-269 に対する OATP1B3 の K_m は 2.5 µmol/L であった（OATP1B1 は算出不可）。以上より、セレキシパグは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり、MRE-269 は OATP1B3 の基質であることが示唆された。

MATE1 発現細胞に対する MRE-269 の取り込み量比は野生型細胞の 2 倍以下であり、陽性対照であるメトホルミンの取り込み量比は 63 であった。以上より、MRE-269 は MATE1 の基質ではないことが示唆された。

2.6.4.7.2 トランスポーター阻害作用（試験番号B-09.319，B-11.386，B-14.028、資料番号 5.3.2.3-1，5.3.2.3-2，5.3.2.3-4、評価資料）

セレキシパグ及び MRE-269 の各種トランスポーターに対する阻害作用を検討した。

P-gp/MDR1 阻害作用を MDR1 過剰発現 MDCK 細胞を用いて検討した（B-09.319）。^{3}H-ジゴキシン（1 µmol/L）及びローダミン 123 を基質として用い、セレキシパグ及び MRE-269 は 10 µmol/L を最高濃度とした。

BCRP、BSEP 及び MRP2 に対する阻害作用について、各トランスポーター過剰発現細胞から調製した膜小胞を用いて評価した（B-14.028）。セレキシパグ及び MRE-269 は 1000 µmol/L を最高濃度とした。

OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 に対する阻害作用を各トランスポーター過剰発現チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて評価した（B-11.386、B-14.028）。セレキシパグ及び MRE-269 はそれぞれ 150 及び 1000 µmol/L を最高濃度とした。

OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、MATE1 及び MATE2K に対する阻害作用について、各トランスポーター過剰発現ヒト胎児由来腎臓（HEK）293 細胞を用いて評価した（B-14.028）。セレキシパグ及び MRE-269 はそれぞれ 100 及び 1000 µmol/L を最高濃度とした。

セレキシパグ及び MRE-269 の ^{3}H-ジゴキシン及びローダミン 123 の P-gp 輸送活性に及ぼす影響を表 2.6.4.7.2-1 に示した。両化合物とも P-gp 輸送活性に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.6.4.7.2-1 MDR1 過剰発現MDCK細胞における ^{3}H-ジゴキシン及びローダミン 123 の見かけの膜透過係数（P_{app}）に及ぼすセレキシパグ及びMRE-269 の影響

輸送方向	濃度 (μmol/L)	P_{app} (10^{-6} cm/s)			
		セレキシパグ		MRE-269	
		ジゴキシン [a]	ローダミン 123[b]	ジゴキシン [a]	ローダミン 123[b]
A→B	0	1.6 ± 0.1	0.6	1.6 ± 0.1	0.6
B→A	0	5.2 ± 0.2	7.4	5.2 ± 0.2	7.9
A→B	0.1	1.5 ± 0.3	1.0	1.7 ± 0.2	0.8
A→B	0.3	1.7 ± 0.3	1.1	1.9 ± <0.1	0.8
A→B	1	1.7 ± 0.4	0.8	1.8 ± 0.3	0.7
A→B	3	2.2 ± 0.5	0.8	1.9 ± 0.3	0.8
A→B	10	2.3 ± 0.2	0.8	2.4 ± 0.4	1.4

A→B：頂端膜側から基底膜側への輸送
B→A：基底膜側から頂端膜側への輸送
a：平均値 ± 標準偏差（n = 3）
b：平均値（n = 2）

［5.3.2.3-1 p.11 Table 2、p.13 Table 4、p.15 Table 6 及び p.16 Table 7 を改変］

その他のトランスポーターに対する阻害作用について表 2.6.4.7.2-2 に示した。

セレキシパグは OCT1、OCT2、BSEP、MATE1、MATE2K 及び MRP2 を阻害し、その IC_{50} は 11～100 μmol/L 以上であった。また、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を強く阻害し、IC_{50} は 1.4～2.4 μmol/L であった。MRE-269 の各トランスポーターに対する阻害作用はセレキシパグと概ね類似しており、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 に対する IC_{50} は 2.1～5.6 μmol/L であった。

表 2.6.4.7.2-2 セレキシパグ及びMRE-269 のヒトトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	モデル基質（濃度）	IC_{50}（μmol/L）	
		セレキシパグ	MRE-269
OATP1B1	アトルバスタチンカルシウム（0.5 μmol/L）	2.4	3.5
OATP1B3	タウロコール酸（5 μmol/L）	1.7	4.1
BCRP	メトトレキサート（100 μmol/L）	1.9	5.6
OAT1	p-アミノ馬尿酸（1 μmol/L）	1.4	25
OAT3	フロセミド（5 μmol/L）	1.7	2.1
OCT1	MPP[a]（5 μmol/L）	約 100	> 100
OCT2	MPP[a]（5 μmol/L）	> 100	> 100
MATE1	メトホルミン（50 μmol/L）	22	30
MATE2K	ASP[b]（1 μmol/L）	> 100	> 100
MRP2	エストラジオール-17-β-グルクロン酸抱合体（50 μmol/L）	約 100	37
BSEP	タウロコール酸（5 μmol/L）	11	20

a：1-methyl-4-phenylpyridinium iodide
b：4-(4-(dimethylamino)styryl)-N-methylpyridinium iodide

［5.3.2.3-2 p.16 Table 3、4 及び 5.3.2.3-4 p.18 Table 1 を改変］

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当試験なし。

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 吸収

MDCKII 細胞を用いた検討において、セレキシパグ及び MRE-269 の膜透過性は良好であると判明した。セレキシパグをラット、イヌ及びカイニクザルに単回経口投与すると速やかに吸収され、活性代謝物である MRE-269 が速やかに生成し、持続的な血漿中 MRE-269 濃度が得られた。MRE-269 の AUC はセレキシパグを上回り、ラット、イヌ及びカニクイザルでそれぞれ約 7 倍、約 13 倍及び約 3 倍であった。ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の放射能の全身曝露量は用量依存的に増加し、食餌による影響及び性差は認められなかった。また、ラットにおける ^{14}C-セレキシパグの反復経口投与時と単回経口投与時の血漿中動態にほとんど差は認められなかった。^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の MRE-269 の BA はラットで 55%、カニクイザルで 52%であった。また、ラットに ^{14}C-MRE-269 を単回経口投与した後の MRE-269 の BA は 57%であった。

2.6.4.9.2 分布

ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の放射能は全身に分布した。主として胆管、肝臓、膵臓、腎臓及び副腎の放射能濃度は血漿より高く、脳を含むその他のほとんどの組織中放射能濃度は血漿より低かった。また、有色ラットでメラニン含有組織への放射能の移行性を検討し、眼球及び皮膚への分布はわずかであると考えられた。ラットに ^{14}C-セレキシパグを反復経口投与した際の組織中放射能濃度は初回投与時の分布傾向と類似しており、反復経口投与による組織残留性はないと考えられた。妊娠ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した場合、放射能の一部は血液-胎盤関門を通過することが示された。また、哺育中のラットを用いた試験で放射能が乳汁中へ移行することが示された。

セレキシパグ及び MRE-269 の血清及び血漿タンパク結合率はヒトを含めすべての動物種で 96%以上を示した。また、セレキシパグ及び MRE-269 はヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖タンパクに対して結合親和性を示した。^{14}C-セレキシパグをラットに単回経口投与した後の放射能の共有結合量を血清及び肝臓で測定した結果、その量はわずかであった。マウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒトの新鮮血におけるセレキシパグ及び MRE-269 の血液／血漿比はそれぞれ 0.54～0.75 及び 0.54～0.77 であり、いずれも血球移行性は低かった。マウス及びラットの血液では、セレキシパグが速やかに加水分解されるため、MRE-269 についてのみを検討した。

2.6.4.9.3 代謝

ヒト及び各動物種で生成するセレキシパグの主代謝物は活性代謝物の MRE-269 であった。このほかに、セレキシパグではピラジン環の水酸化、フェニル基の水酸化、イソプロピル基の水酸化、

アミノピリミジン基の脱アルキル化及びピラジン環が縮小してイミダゾール環へと代謝される反応が確認された。これらの代謝によるすべての代謝物はいずれも加水分解を受け、カルボン酸代謝物が生成した。活性代謝物 MRE-269 からは、グルクロン酸抱合を受けてアシルグルクロン酸抱合体へと代謝される反応、フェニル基の水酸化及びフェニル基の水酸化に加えてさらにイソプロピル基が水酸化される反応が確認された。

ヒトにおけるセレキシパグから MRE-269 への加水分解には CES が関与し、特に肝臓中の CES1 が寄与していると考えられた。げっ歯類では血漿中に分泌型の CES1 が存在するため、ラット及びマウスでは、セレキシパグは血漿中でも加水分解を受けると考えられた。

ヒトにおけるセレキシパグの代謝は、CES1 のほかに CYP が関与する。フェニル基の水酸化体及びイソプロピル基の水酸化体は CYP2C8 により生成し、N-脱アルキル体並びにピラジン環の水酸化体は CYP3A4 により生成した。ヒトの糞中で主に認められた MRE-269 の代謝物のうちフェニル基の水酸化体の生成には CYP2C8 が関与し、アシルグルクロン酸抱合体 MRE-6001（P11）の生成には主として UGT1A3、次いで UGT2B7 及び UGT1A1 が寄与することが判明した。

ヒト血漿中には主代謝物である MRE-269 を含む 9 種類の代謝物が認められた。ヒトに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した場合の総曝露量に対する MRE-269 の曝露量は 78%を占めた。ラット及びイヌの血漿中に存在する主な代謝物も MRE-269 であった。ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した場合の総曝露量に対する MRE-269 の曝露量は 74%を占め、イヌではセレキシパグと MRE-269 の総和が 75%以上を占めた。また、ヒト血漿中の MRE-6001（P11）の曝露量は総曝露量の 3%未満であると考えられた。

MRE-6001（P11）はヒト血清タンパクとの共有結合性及びアシル転移反応が確認されたが、MRE-6001（P11）の曝露量が小さいこと及びセレキシパグの臨床用量が低いことを考慮すると、共有結合による特異体質性薬物反応がおこる可能性は極めて低いと考えられた。また、MRE-6001（P11）はラットの血漿中及び胆汁中に認められ、イヌの胆汁中からも検出された。

ラットにセレキシパグを 1 日 1 回、1 又は 10 mg/kg の用量で 7 日間反復経口投与した場合、酵素誘導作用を示さなかった。セレキシパグ及び MRE-269 は、ヒト肝細胞を用いた試験で CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を増加させ、CYP2C9 に対する EC_{50} はそれぞれ 0.8 及び 2.6 µmol/L、CYP3A4 に対する EC_{50} はそれぞれ 1.2～5.0 及び 3.1～12.7 µmol/L であった。セレキシパグ及び MRE-269 はいずれも *in vitro* でヒト核内受容体 PXR を活性化させ、それが CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導のメカニズムと考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いた検討では、セレキシパグ及び MRE-269 は CYP2C8 及び CYP2C9 に対して阻害を示し、Ki は 2～15 µmol/L の範囲であった。その他の CYP 分子種に対しては、セレキシパグ及び MRE-269 ともに 50 µmol/L 未満の濃度では阻害を示さなかった。

NS-304 を反復経口投与した海外第 I 相の AC-065-106 試験において、NS-304 1600 µg を 1 日 2 回経口投与した際の血漿中セレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} は、幾何平均値（95%信頼区間）としてそれぞれ 18.0（16.0～20.2）及び 26.9（24.3～29.7）ng/mL であった（2.7.2.2.2.11 項参照）。この数値をモル濃度換算すると、それぞれ 0.04（0.03～0.04）及び 0.06（0.06～0.07）µmol/L となる。ヒト血漿タンパク結合率が 99%以上であることを考慮すると、非結合型濃度は pmol/L 濃度の水準となる。セレキシパグは膜透過性が良好で組織へは主に受動拡散で移行すると考えられるた

め、組織中の非結合型濃度は血漿中と平衡状態にある。セレキシパグは OATP の基質となるため肝臓への特異的な分布は否定できないが、肝臓中非結合型濃度は CYP 阻害試験及び酵素誘導試験で求められた Ki 及び EC_{50} に比べて極めて低いと推測される。したがって、セレキシパグ及び MRE-269 は、CYP 阻害及び誘導に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性はほとんどないと考えられた。

2.6.4.9.4 排泄

ラット、イヌ及びカニクイザルに ^{14}C-セレキシパグ又は ^{14}C-MRE-269 を単回経口投与した後の主な放射能の排泄経路は糞中であり、静脈内投与した場合も同様の排泄挙動を示した。ラットに ^{14}C-セレキシパグを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した場合と単回投与した場合の排泄挙動に違いはなく、放射能は主に糞中に排泄され、体内での残留性は認められなかった。胆管にカニューレを挿管したラット及びイヌに ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 を単回経口又は単回静脈内投与した後、放射能は主に胆汁中に排泄された。

以上より、セレキシパグを経口投与した場合、セレキシパグ、MRE-269 及びその他の代謝物は、胆汁中への排泄を介して最終的に糞中に排泄されると考えられた。胆汁中に排泄された放射能の一部は再吸収され、腸肝循環することがラットで確認された。

2.6.4.9.5 薬物間相互作用

セレキシパグは P-gp の弱い基質であり、MRE-269 は P-gp の基質ではないと考えられた。セレキシパグは BCRP の基質ではなく、MRE-269 は BCRP の基質であると考えられた。また、セレキシパグは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であると考えられ、MRE-269 は OATP1B3 の基質であると考えられた。

トランスポーターに対する阻害はセレキシパグ及び MRE-269 で類似した傾向を示し、OATP1B1、OATP1B3、OAT3 及び BCRP に対する IC_{50} は 1.7～5.6 μmol/L の範囲であった。OCT1、OCT2、MATE1、MATE2K、MRP2 及び BSEP に対する阻害作用は弱かった。OAT1 に対する阻害作用のみ、セレキシパグは MRE-269 に比べて強かった。

取り込みトランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 は肝細胞又は近位尿細管の基底膜側に発現していることから血中非結合型薬物濃度で曝露される。セレキシパグの臨床における血漿中濃度は低く、ヒト血漿タンパク結合率が 99%以上であることを考慮すると、セレキシパグ及び MRE-269 の血漿中非結合型濃度は pmol/L 濃度の水準である。したがって、取り込みトランスポーターが関与する薬物との併用による薬物間相互作用は起こりにくいと考えられた。一方、排泄トランスポーターBCRP は肝細胞の胆管側膜に発現しており、肝臓の細胞内薬物濃度に曝露される。細胞を用いた試験でセレキシパグ及び MRE-269 は共に膜透過性が良好であることが示されており、肝臓へは主に受動拡散で分布すると考えられた。セレキシパグ及び MRE-269 は共に OATP1B1 又は OATP1B3 の弱い基質であるため、肝臓中濃度は血漿中非結合型濃度を上回る可能性がある。しかし、血漿中非結合型濃度と BCRP に対する IC_{50} には大きな乖離があるため、臨床投与時の血漿中濃度でこれらのトランスポーターが阻害される可能性は低いと考えられる。

2.6.4.9.6 結論

セレキシパグの吸収、代謝、分布及び排泄について検討した。セレキシパグの活性代謝物 MRE-269 は、セレキシパグを経口投与後のラット、イヌ及びカニクイザルの血漿中で認められ、その他の代謝物を含めてヒト特異的血漿中代謝物はなかった。ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の放射能は全身に分布し、放射能は特定の組織に残留することなく主に糞中に排泄された。また、イヌ及びカニクイザルにおいても、^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した後の放射能の主な排泄経路は糞中であり、ヒトでも同様であった。したがって、試験で用いたこれらの動物種のデータでヒトの安全性及び薬物動態を評価することは可能と考えられた。

セレキシパグは *in vitro* で数種の CYP 分子種に対する阻害作用及び誘導作用、並びに数種の薬物トランスポーター分子種に対する阻害作用を示し、MRE-269 も類似した作用を示したが、臨床用量での血漿中濃度域よりも高い濃度域での作用であり、また、ヒト血漿タンパク結合率が 99%以上であるため血漿中非結合型薬物濃度は非常に低いことから、臨床における薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

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. Yang D, Pearce RE, Wang X, Gaedigk R, Wan YY, Yan B. Human carboxylesterases HCE1 and HCE2: ontogenic expression, inter-individual variability and differential hydrolysis of oseltamivir, aspirin, deltamethrin and permethrin. Biochem Pharmacol. 2009;77:238-47. ＜資料番号 4.3-34＞

2. Li B, Sedlacek M, Manoharan I, Boopathy R, Duysen EG, Masson P, et al. Butyrylcholinesterase, paraoxonase, and albumin esterase, but not carboxylesterase, are present in human plasma. Biochem Pharmacol. 2005;70:1673-84. ＜資料番号 4.3-35＞

3. Uetrecht JP. Is it possible to more accurately predict which drug candidates will cause idiosyncratic drug reactions? Curr Drug Metab. 2000;1:133-41. ＜資料番号 4.3-36＞

4. Uetrecht P, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. Pharmacol Rev. 2013;65:779-808. ＜資料番号 4.3-37＞

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 7
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 17
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 24
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 25
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 33
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 37
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 40
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 41
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 50
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 64
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 65
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 72
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 77
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 81
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 91
2.6.5.17 参考文献 91

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

一覧表（1/5）

被験物質：selexipag

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
分析法 / バリデーション	HPLC		日本新薬	TX-1290	4.2.2.1-1（評価資料）
	LC-MS/MS		[redacted]	[redacted]289	4.2.2.1-2（評価資料）
	LC-MS/MS		[redacted]	TX10735	4.2.2.1-3（評価資料）
	HPLC		[redacted]	[redacted]279	4.2.2.1-4（評価資料）
	HPLC		日本新薬	TX-1287	4.2.2.1-5（評価資料）
				TX-1288	4.2.2.1-6（評価資料）
				TX-1289	4.2.2.1-7（評価資料）
	LC-MS/MS		Actelion Pharmaceuticals（スイス）	BA-11.732	4.2.2.1-8（評価資料）
	HPLC		[redacted]	4810	4.2.2.1-9（評価資料）
	HPLC		[redacted]	[redacted]288	4.2.2.1-10（評価資料）
	LC-MS/MS		日本新薬	BP-MRE-071211	4.2.2.1-11（評価資料）
	LC-MS/MS		[redacted]（スイス）	[redacted]-12035	4.2.2.1-12（評価資料）
	LC-MS/MS		Actelion Pharmaceuticals（スイス）	BA-12.400	4.2.2.1-13（評価資料）
	HPLC		[redacted]	[redacted]280	4.2.2.1-14（評価資料）
	HPLC		[redacted]	4809	4.2.2.1-15（評価資料）

HPLC：high performance liquid chromatography、LC-MS/MS：liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry

一覧表（2/5）

試験の種類		試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
吸収	細胞膜透過性	野生型イヌ腎臓尿細管上皮由来（MDCK）II 細胞	*in vitro*	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-13.028	5.3.2.3-3（評価資料）
	血漿中濃度（単回）	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-050808	4.2.2.2-1（評価資料）
	血漿中濃度（単回）	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-050801	4.2.2.2-2（評価資料）
	血漿中濃度（単回）	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-050725	4.2.2.2-3（評価資料）
	血漿中濃度（単回）	ラット	経口及び静脈内	日本新薬	BP-MRE-050811	4.2.2.2-4（評価資料）
	血漿中濃度（単回）	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-050822	4.2.2.2-5（評価資料）
	血漿中濃度（単回）	ラット	経口及び静脈内	日本新薬	BP-MRE-050909	4.2.2.2-6（評価資料）
	血漿中濃度（単回）	イヌ	経口	日本新薬	BP-MRE-080111	4.2.2.2-8（評価資料）
	血漿中濃度（単回）/ 排泄	カニクイザル	経口及び静脈内	日本新薬	BP-MRE-061222	4.2.2.2-9（評価資料）
	血漿中濃度（単回）/ 排泄	カニクイザル	経口	日本新薬	BP-MRE-070703	4.2.2.2-11（評価資料）
	血漿中濃度（単回）/ 排泄	カニクイザル	静脈内	日本新薬	BP-MRE-070601	4.2.2.2-10（評価資料）
	血漿中濃度（反復）/ 分布 / 排泄	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-070801	4.2.2.2-7（評価資料）
分布	分布（単回、白色雄性）/ タンパク結合 / 共有結合	ラット	経口 / *in vitro*	日本新薬	BP-MRE-060428	4.2.2.3-1（評価資料）
	タンパク結合 / 血球移行	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒト血液及び血漿	*in vitro*	[redacted]（イギリス）	8203016	5.3.2.1-1（評価資料）
	タンパク結合	ラット、イヌ、カニクイザル及びヒト血清及びヒト由来精製タンパク	*in vitro*	日本新薬	BP-MRE-060130	5.3.2.1-2（評価資料）
	QWBA（単回、白色雄性、白色雌性、有色雄性、白色妊娠 17 日目）	ラット	経口	[redacted]（イギリス）	B-10.526	4.2.2.3-2（評価資料）
	分布（単回、白色雄性）	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-051114	4.2.2.3-3（評価資料）

QWBA：quantitative whole-body autoradiography

一覧表（3/5）

試験の種類		試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
分布（続き）	分布（単回、白色雌性）	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-091116	4.2.2.3-4（評価資料）
	分布（単回、有色雄性）	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-061204	4.2.2.3-5（評価資料）
	血漿中濃度（反復）/ 分布 / 排泄	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-070801	4.2.2.2-7（評価資料）
	胎盤通過（単回、妊娠 19 日目）	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-091013	4.2.2.3-6（評価資料）
	乳汁移行（単回、分娩後 10 日目）	ラット	経口	[redacted]	[redacted]-6312-[redacted]	4.2.2.3-7（評価資料）
代謝	代謝	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、カニクイザル及びヒト肝ミクロソーム並びにマウス、ラット、イヌ、ミニブタ、カニクイザル及びヒト肝細胞	*in vitro*	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-09.223	5.3.2.2-1（評価資料）
	代謝	ヒト	経口 / *in vitro*	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-11.415	5.3.2.2-9（評価資料）
	代謝 / 排泄	ラット	経口及び静脈内	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-09.222	4.2.2.4-1（評価資料）
	代謝	ラット	静脈内	日本新薬	BP-MRE-061124	4.2.2.4-2（評価資料）
	代謝 / 排泄	イヌ及びイヌ小腸ミクロソーム	経口及び静脈内 / *in vitro*	[redacted]（イギリス）	B-09.317	4.2.2.4-3（評価資料）
	代謝	ヒト	経口 / *in vitro*	日本新薬	BP-MRE-071010	5.3.2.2-7（評価資料）
	代謝	ヒト	経口 / *in vitro*	日本新薬	BP-MRE-081014	5.3.2.2-8（評価資料）
	代謝部位検索	ラット、イヌ、カニクイザル及びヒト血漿、肝ミクロソーム及び小腸ミクロソーム	*in vitro*	日本新薬	BP-MRE-080514	5.3.2.2-2（評価資料）
	代謝酵素同定	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	日本新薬	BP-MRE-080715	5.3.2.2-3（評価資料）
	代謝酵素同定	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-13.107	5.3.2.2-4（評価資料）
	代謝酵素同定	ヒト CYP 発現系ミクロソーム及びヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-6034-[redacted]	5.3.2.2-5（評価資料）

一覧表（4/5）

試験の種類		試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
代謝（続き）	代謝酵素同定	ヒト UGT 発現系ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-6035-[redacted]	5.3.2.2-6（評価資料）
	分布（単回）/ タンパク結合 / 共有結合	ラット	経口 / *in vitro*	日本新薬	BP-MRE-060428	4.2.2.3-1（評価資料）
	代謝物の共有結合 / 転移反応	ヒト血清アルブミン	*in vitro*	日本新薬	BP-MRE-060306	5.3.2.2-15（評価資料）
	酵素誘導	ラット	経口	[redacted]	[redacted]080300	4.2.2.4-4（評価資料）
	酵素誘導	ヒト hPXR レポーターアッセイ系及びヒト肝細胞	*in vitro*	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-14.022	5.3.2.2-13（評価資料）
	酵素誘導	ヒト肝細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]080299	5.3.2.2-14（評価資料）
	酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	[redacted]080298	5.3.2.2-10（評価資料）
	酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	[redacted]090212	5.3.2.2-11（評価資料）
	酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-14.007	5.3.2.2-12（評価資料）
排泄	排泄	ラット	経口及び静脈内	日本新薬	BP-MRE-061006	4.2.2.5-1（評価資料）
	排泄	イヌ	経口及び静脈内	[redacted]（イギリス）	193914	4.2.2.5-2（評価資料）
	血漿中濃度（単回）/ 排泄	カニクイザル	経口及び静脈内	日本新薬	BP-MRE-061222	4.2.2.2-9（評価資料）
	血漿中濃度（単回）/ 排泄	カニクイザル	静脈内	日本新薬	BP-MRE-070601	4.2.2.2-10（評価資料）
	血漿中濃度（単回）/ 排泄	カニクイザル	経口	日本新薬	BP-MRE-070703	4.2.2.2-11（評価資料）
	血漿中濃度（反復）/ 分布 / 排泄	ラット	経口	日本新薬	BP-MRE-070801	4.2.2.2-7（評価資料）
	代謝 / 排泄	ラット	経口及び静脈内	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-09.222	4.2.2.4-1（評価資料）
	排泄	ラット	静脈内	日本新薬	BP-MRE-051024	4.2.2.5-3（評価資料）
	代謝 / 排泄	イヌ	経口及び静脈内	[redacted]（イギリス）	B-09.317	4.2.2.4-3（評価資料）

一覧表（5/5）

試験の種類		試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
排泄（続き）	腸肝循環	ラット	静脈内及び十二指腸内	日本新薬	BP-MRE-061127	4.2.2.5-4（評価資料）
薬物相互作用	トランスポーター関連	野生型及び MDR1 発現 MDCK 細胞	*in vitro*	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-09.319	5.3.2.3-1（評価資料）
	トランスポーター関連	OATP1B1 及び OATP1B3 発現 CHO 細胞	*in vitro*	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-11.386	5.3.2.3-2（評価資料）
	トランスポーター関連	野生型、MDR1 及び BCRP 発現 MDCKII 細胞、MATE1 発現 HEK293 細胞、MDR1、BCRP、MRP2 及び BSEP 発現 Sf9 細胞膜小胞、control Sf9 細胞膜小胞並びに MATE1 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-13.028	5.3.2.3-3（評価資料）
	トランスポーター関連	OAT1 発現 CHO 細胞、BCRP、MRP2 及び BSEP 発現 Sf9 細胞膜小胞 OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2K 発現 HEK293 細胞	*in vitro*	Actelion Pharmaceuticals（スイス）	B-14.028	5.3.2.3-4（評価資料）

MDR : multidrug resistance protein1、OATP : organic anion transporting polypeptide、CHO : chinese hamster ovary、BCRP : breast cancer resistance protein、MATE : multidrug and toxin extrusion、HEK : human embryonic kidney、MRP2 : multidrug resistance-associated protein、BSEP : bile salt export pump、Sf9 : spodoptra frugiperda 9、OAT : organic anion transporter、OCT : organic cation transporter

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

分析方法（1/3）

被験物質：selexipag

測定試料	測定対象	測定法	試験番号	CTD 記載箇所
ラット血漿	放射能	LSC	BP-MRE-050808	4.2.2.2-1
ラット血漿	放射能	LSC	BP-MRE-050801	4.2.2.2-2
ラット血漿	放射能	LSC	BP-MRE-050725	4.2.2.2-3
ラット血漿	放射能	LSC	BP-MRE-050811	4.2.2.2-4
ラット血漿	放射能、^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の放射能比率	LSC、TLC、RLG	BP-MRE-050822	4.2.2.2-5
ラット血漿	放射能、^{14}C-MRE-269 の放射能比率	LSC、TLC、RLG	BP-MRE-050909	4.2.2.2-6
ラット血漿、組織、尿及び糞	放射能	LSC	BP-MRE-070801	4.2.2.2-7
イヌ血漿	セレキシパグ、MRE-269	LC-MS/MS	BP-MRE-080111	4.2.2.2-8
カニクイザル血漿、尿、糞及びケージ洗液	放射能、^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の放射能比率	LSC、TLC、RLG	BP-MRE-061222	4.2.2.2-9
カニクイザル血漿、尿、糞及びケージ洗液	放射能、^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の放射能比率	LSC、TLC、RLG	BP-MRE-070601	4.2.2.2-10
カニクイザル血漿、尿、糞及びケージ洗液	放射能、^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の放射能比率	LSC、TLC、RLG	BP-MRE-070703	4.2.2.2-11
ラット血清及び肝臓	放射能	LSC	BP-MRE-060428	4.2.2.3-1
ラット血漿及び組織	放射能	LSC、RLG (QWBA)	B-10.526	4.2.2.3-2
ラット血漿及び組織	放射能	LSC	BP-MRE-051114	4.2.2.3-3
ラット血漿及び組織	放射能	LSC	BP-MRE-091116	4.2.2.3-4
ラット血漿及び組織	放射能	LSC	BP-MRE-061204	4.2.2.3-5
ラット血漿及び組織	放射能	LSC	BP-MRE-091013	4.2.2.3-6
ラット血漿及び乳汁	放射能	LSC	[redacted]-6312-[redacted]	4.2.2.3-7
ラット血漿、尿、糞、胆汁及び小腸ミクロソーム反応物	放射能、^{14}C-セレキシパグ及び代謝物の放射能比率	LSC、Radio-HPLC	B-09.222	4.2.2.4-1
ラット尿、糞及び胆汁	放射能、^{14}C-セレキシパグ及び代謝物の放射能比率、代謝物	Radio-HPLC、LC-MS/MS	BP-MRE-061124	4.2.2.4-2
イヌ血漿、尿、糞、胆汁及び小腸ミクロソーム反応物	放射能、^{14}C-セレキシパグ及び代謝物の放射能比率	LSC、Radio-HPLC	B-09.317	4.2.2.4-3

LSC：liquid scintillation counting、TLC：thin layer chromatography、RLG：radioluminography

分析方法（2/3）

測定試料	測定対象	測定法	試験番号	CTD 記載箇所
ラット肝臓ミクロソーム反応物	モノメチロールジメチルヒダントイン、*p*-アミノフェノール、6β-ヒドロキシテストステロン、7-ヒドロキシクマリン、4-メチルウンベリフェノン-β-D-グルクロニド	分光光度計、HPLC、分光蛍光光度計	[redacted]080300	4.2.2.4-4
ラット尿、糞、呼気及びケージ洗液	放射能	LSC	BP-MRE-061006	4.2.2.5-1
イヌ尿、糞及びケージ洗液	放射能	LSC	193914	4.2.2.5-2
ラット尿、糞、胆汁	放射能	LSC	BP-MRE-051024	4.2.2.5-3
ラット尿、糞、胆汁、消化管及びケージ洗液	放射能	LSC	BP-MRE-061127	4.2.2.5-4
マウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒト血液及び血漿	放射能	LSC	8203016	5.3.2.1-1
ラット、イヌ、カニクイザル、ヒト血清及びヒト精製タンパク溶液	放射能	LSC	BP-MRE-060130	5.3.2.1-2
マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、カニクイザル及びヒトの血漿、肝臓ミクロソーム及び肝細胞、ラット肝臓 S9 画分	^{14}C-セレキシパグ及び代謝物の放射能比率	Radio-HPLC	B-09.223	5.3.2.2-1
ラット、イヌ、カニクイザル及びヒト血漿、小腸ミクロソーム反応物及び肝臓ミクロソーム反応物	^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の放射能比率	TLC、RLG	BP-MRE-080514	5.3.2.2-2
ヒト肝臓ミクロソーム反応物	^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の放射能比率	TLC、RLG	BP-MRE-080715	5.3.2.2-3
ヒト肝臓ミクロソーム及び代謝酵素発現系ミクロソーム反応物	^{14}C-セレキシパグ及び代謝物の放射能比率	Radio-HPLC	B-13.107	5.3.2.2-4
ヒト肝臓ミクロソーム及び CYP 発現系ミクロソーム反応物	代謝物の放射能比率	Radio-HPLC	[redacted]-6034-[redacted]	5.3.2.2-5
ヒト肝臓ミクロソーム及び UGT 発現系ミクロソーム反応物	代謝物の放射能比率	Radio-HPLC	[redacted]-6035-[redacted]	5.3.2.2-6
ヒト尿及び糞	代謝物の放射能比率	Radio-HPLC	BP-MRE-071010	5.3.2.2-7
ヒト糞	代謝物の放射能比率	Radio-HPLC、LC-MS/MS	BP-MRE-081014	5.3.2.2-8
ヒト血漿	セレキシパグ、代謝物	LC-MS/MS	B-11.415	5.3.2.2-9

CYP：cytochrome P450、UGT：uridine diphosphate glucuronosyltransferase

分析方法（3/3）

測定試料	測定対象	測定法	試験番号	CTD 記載箇所
ヒト肝臓ミクロソーム反応物	アセトアミノフェン、7-ヒドロキシクマリン、ヒドロキシブプロピオン、6α-ヒドロキシパクリタキセル、4'-ヒドロキシジクロフェナク、4'-ヒドロキシメフェニトイン、1'-ヒドロキシブフラロール、6-ヒドロキシクロロゾキサゾン、1'-ヒドロキシミダゾラム、6β-ヒドロキシテストステロン	HPLC、LC-MS/MS	[redacted]080298	5.3.2.2-10
ヒト肝臓ミクロソーム反応物	6α-ヒドロキシパクリタキセル、4'-ヒドロキシジクロフェナク	LC-MS/MS	[redacted]090212	5.3.2.2-11
ヒト肝臓ミクロソーム反応物	6α-ヒドロキシパクリタキセル、4'-ヒドロキシジクロフェナク、デキストロファン、6β-ヒドロキシテストステロン	LC-MS/MS	B-14.107	5.3.2.2-12
PXR レポーターアッセイ系反応物 ヒト肝細胞反応物	ルシフェラーゼ活性、mRNA 発現レベル	化学発光測定装置、リアルタイム PCR、LC-MS/MS	B-14.022	5.3.2.2-13
ヒト肝細胞反応物	レゾルフィン、6β-ヒドロキシテストステロン	LC-MS/MS	[redacted]080299	5.3.2.2-14
ラット胆汁、ヒト血清アルブミン溶液	放射能量、代謝物の放射能比率	LSC、Radio-HPLC	BP-MRE-060306	5.3.2.2-15
MDR-1 発現細胞系	放射能、ローダミン 123	LSC、分光蛍光光度計	B-09.319	5.3.2.3-1
OATP 発現細胞系	放射能	LSC	B-11.386	5.3.2.3-2
ヒトトランスポーター発現細胞及び細胞膜小胞	放射能、リン酸	LSC、Radio-HPLC 分光光度計、LC-MS/MS	B-13.028	5.3.2.3-3
ヒトトランスポーター発現細胞及び細胞膜小胞	放射能、セレキシパグ、MRE-269	LSC、LC-MS/MS	B-14.028	5.3.2.3-4

PXR：pregnane X receptor、PCR：polymerase chain reaction

バリデーション試験（1/7）

被験物質：selexipag

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲	バリデーション結果	試験番号	CTD 記載箇所
マウス血漿	セレキシパグ MRE-269	HPLC	0.05～50 μg/mL	特異性：3 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.99 以上 定量下限：0.05 μg/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：80%以上 血漿中安定性確認：室温 4 時間 凍結・融解 3 回繰り返し 凍結（-20℃及び-80℃）3 ヵ月 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 48 時間 内標準物質溶液安定性確認：4℃7 日間	TX-1290	4.2.2.1-1
マウス血漿 （1/10 容量の 1 mol/L 塩酸含む）	セレキシパグ MRE-269	LC-MS/MS	1.00～1000 ng/mL	特異性：雌雄各 3 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.99 以上、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 定量下限：1.00 ng/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：9%以上 希釈：20、100 倍希釈で影響なし 血漿中安定性確認：室温 4 時間 凍結（-80℃）・融解（室温）3 回繰り返し 凍結（-80℃）30 日間 氷冷下 60 分間 血液中安定性確認：氷冷下 60 分間 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 24 時間 標準物質溶液及び内標準物質溶液安定性確認：-20℃14 日間	[redacted]-[redacted]289	4.2.2.1-2

精度：CV%=標準偏差／平均値×100
真度：相対誤差%＝（実測値－理論値）／理論値×100

バリデーション試験（2/7）

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲	バリデーション結果	試験番号	CTD 記載箇所
マウス血漿 （1/10 容量の 1 mol/L 塩酸含む）	セレキシパグ MRE-269	LC-MS/MS	10～5000 ng/mL	特異性：雌雄各 3 例のブランク血漿で確認 直線性：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） キャリーオーバー：確認されず 定量下限：10 ng/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内、精度 15%以下 回収率：52%以上 希釈：10、50 倍希釈で影響なし 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 48 時間	TX10735	4.2.2.1-3
ラット血漿 （同量のアセトニトリル添加後の遠心上清）	セレキシパグ MRE-269	HPLC	0.0500～100 μg/mL	特異性：雌雄各 3 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.995 以上、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 定量下限：0.0500 μg/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：86%以上 血漿中安定性確認：室温 4 時間 凍結（-20℃）・融解（室温）3 回繰り返し 氷冷下 60 分間 血液中安定性確認：氷冷下 60 分間 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 48 時間	[redacted]279	4.2.2.1-4

精度：CV%=標準偏差／平均値×100
真度：相対誤差%＝（実測値－理論値）／理論値×100

バリデーション試験（3/7）

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲	バリデーション結果	試験番号	CTD 記載箇所
ラット又はイヌ血漿	セレキシパグ MRE-269	HPLC	0.05～50 μg/mL	特異性：各 3 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.99 以上 定量下限：0.05 μg/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：80%以上 血漿中安定性確認：室温 4 時間 凍結・融解 3 回繰り返し 凍結（-20℃及び-80℃）3 ヵ月 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 48 時間 内標準物質溶液安定性確認：4℃7 日間	TX-1287 TX-1288 TX-1289	4.2.2.1-5 4.2.2.1-6 4.2.2.1-7
ラット血漿	セレキシパグ MRE-269	LC-MS/MS	セレキシパグ： 10.0～5000 ng/mL MRE-269： 100～50000 ng/mL	特異性：6 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.99 以上、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） キャリーオーバー：キャリーオーバーが確認された。影響を最小限にするため、高濃度の試料測定後は、少なくとも 5 μL のダブルブランク試料 2 回、20 μL のアセトニトリル/イソプロパノール（50/50、v/v）3 回及び 5 μL のダブルブランク試料 1 回の注入が必要 マトリックス効果：15%未満 定量下限：セレキシパグ　10.0 ng/mL、MRE-269　100 ng/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：93%以上 希釈：10 倍希釈で影響なし 血漿中安定性確認：室温 5 時間 凍結（-20℃及び-80℃）・融解 3 回繰り返し 凍結（-20℃及び-80℃）189 日間 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 25 時間 再注入時安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 16 時間後再注入 標準物質原液安定性確認：-80℃105 日間 標準物質溶液安定性確認：-20℃及び-80℃15 日間	BA-11.732	4.2.2.1-8

精度：CV%=標準偏差／平均値×100
真度：相対誤差%＝（実測値－理論値）／理論値×100

バリデーション試験（4/7）

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲	バリデーション結果	試験番号	CTD 記載箇所
ラット血漿	セレキシパグ MRE-269	HPLC	0.05～50 μg/mL	特異性：雌雄各 3 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.995 以上、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 定量下限：0.05 μg/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：96%以上 希釈：10 及び 100 倍希釈で影響なし 血漿中安定性確認：室温及び冷蔵（4℃）6 時間 凍結（-20℃）・融解 3 回繰り返し 凍結（-20℃）4 週間 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内（約 5℃）48 時間 標準物質溶液安定性確認：室温 6 時間 冷蔵（4℃）4 週間	4810	4.2.2.1-9
ウサギ血漿 （同量のアセトニトリル添加後の遠心上清）	セレキシパグ MRE-269	HPLC	0.0500～100 μg/mL	特異性：雌雄各 3 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.995 以上、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 定量下限：0.0500 μg/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：83%以上 血漿中安定性確認：室温 4 時間 凍結（-20℃）・融解（室温）3 回繰り返し 凍結（-20℃）30 日間 氷冷下 60 分間 血液中安定性確認：氷冷下 60 分間 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 48 時間 標準物質溶液及び内標準物質溶液安定性確認：-20℃11 日間	[redacted]288	4.2.2.1-10

精度：CV%=標準偏差／平均値×100
真度：相対誤差%＝（実測値－理論値）／理論値×100

バリデーション試験（5/7）

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲	バリデーション結果	試験番号	CTD 記載箇所
イヌ血漿	セレキシパグ MRE-269	LC-MS/MS	0.2～100 ng/mL	特異性：3 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.99 以上、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 定量下限：0.2 ng/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：60%以上 希釈：10 倍及び 20 倍希釈で影響なし 血漿中安定性確認：室温 4 時間 凍結（-20℃）1 ヵ月間 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 5℃設定 24 時間	BP-MRE-071211	4.2.2.1-11
イヌ血漿	セレキシパグ MRE-269	LC-MS/MS	2.00～10000 ng/mL	特異性：6 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.995 以上、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） キャリーオーバー：定量下限のピーク面積の 20%未満 マトリックスファクター：0.98～1.18　マトリックス効果なし 定量下限：2.00 ng/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：89%以上 希釈：10 倍で影響なし 血漿中安定性確認：室温 5 時間 凍結（-25℃）・融解 3 回繰り返し 凍結（-25℃及び-85℃）36 日間 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 8℃設定 78 時間 標準物質溶液安定性確認：室温 6 時間、-25℃35 日間	[redacted]-12035	4.2.2.1-12

精度：CV%=標準偏差／平均値×100
真度：相対誤差%＝（実測値－理論値）／理論値×100

バリデーション試験（6/7）

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲	バリデーション結果	試験番号	CTD 記載箇所
イヌ血漿	セレキシパグ MRE-269	LC-MS/MS	2.00～10000 ng/mL	特異性：6 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.995 以上、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） キャリーオーバー：定量下限のピーク面積の 20%未満 マトリックス効果：15%未満 定量下限：2.00 ng/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：98%以上 希釈：10 倍で影響なし 血漿中安定性確認：室温 23 時間 凍結（-20℃及び-80℃）・融解 3 回繰り返し 凍結（-20℃及び-80℃）365 日間 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 24 時間 再注入時安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 22 時間後再注入 標準物質原液安定性確認：-80℃42 日間 標準物質溶液安定性確認：-80℃20 日間	BA-12.400	4.2.2.1-13
イヌ血漿 （同量のアセトニトリル添加後の遠心上清）	セレキシパグ MRE-269	HPLC	0.0500～100 µg/mL	特異性：雌雄各 3 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.995 以上、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 定量下限：0.0500 µg/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：84%以上 血漿中安定性確認：室温 4 時間 凍結（-20℃）・融解（室温）3 回繰り返し 氷冷下 60 分間 血液中安定性確認：氷冷下 60 分間 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内 4℃設定 48 時間	[redacted]-[redacted]280	4.2.2.1-14

精度：CV%=標準偏差／平均値×100
真度：相対誤差%＝（実測値－理論値）／理論値×100

バリデーション試験（7/7）

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲	バリデーション結果	試験番号	CTD 記載箇所
イヌ血漿	セレキシパグ MRE-269	HPLC	0.05～50 μg/mL	特異性：6 例のブランク血漿で確認 直線性：相関係数 0.995 以上、真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 定量下限：0.05 μg/mL 日内及び日間変動：真度±15%以内（定量下限は±20%以内） 精度 15%以下（定量下限は 20%以下） 回収率：95%以上 希釈：10 及び 100 倍希釈で影響なし 血漿中安定性確認：室温及び冷蔵（4℃）6 時間 凍結（-20℃）・融解 3 回繰り返し 凍結（-20℃）4 週間 測定試料調製後安定性確認：オートサンプラ内（約 5℃）48 時間 標準物質溶液安定性確認：室温 6 時間 冷蔵（4℃）4 週間	4809	4.2.2.1-15

精度：CV%=標準偏差／平均値×100
真度：相対誤差%＝（実測値－理論値）／理論値×100

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 細胞膜透過性（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.3-3
試験番号：B-13.028

試験方法		セレキシパグ又は MRE-269 の膜透過性を野生型 MDCKII 細胞を用いて評価した。		
被験物質		^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269		
対照	高透過性	プロプラノロール、メトプロロール		
	低透過性	アテノロール、マンニトール		
測定（対象）物質		放射能		
測定法		LSC		
基質		濃度 (μmol/L)	輸送方向	P_{app}（$\times10^{-6}$ cm/s）[a]
^{14}C-セレキシパグ		1	A→B	7.2 ± 0.3
		5	A→B	5.4 ± 0.1
		10	A→B	9.1 ± 0.3
^{14}C-MRE-269[b]		0.05	A→B	11.7 ± 0.8
		0.1	A→B	10.0 ± 0.4
		1	A→B	13.0 ± 0.5
		5	A→B	14.5 ± 1.0
^{3}H-プロプラノロール		10	A→B	29 ± 0.6
^{3}H-メトプロロール		10	A→B	21.9 ± 0.7
^{3}H-アテノロール		10	A→B	1.2 ± (<0.1)
^{14}C-マンニトール		10	A→B	0.7 ± 0.4

A→B：頂端膜側から基底膜側への輸送、P_{app}：apparent permeability coefficient
a：各値は平均値 ± 標準偏差を示す。
b：2 回実施した試験のうち、1 回目の試験結果を記載した。

2.6.5.3.2 ラットに単回経口投与した後の血漿中動態

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3
試験番号：BP-MRE-050808、BP-MRE-050801、BP-MRE-050725

試験番号	BP-MRE-050808		BP-MRE-050725		BP-MRE-050801
動物種（系統）	ラット（SD）				
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 3				
摂餌条件	非絶食		非絶食	絶食	非絶食
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液				
投与方法	経口投与				
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ		^{14}C-セレキシパグ		^{14}C-MRE-269
投与量	0.3 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg		0.845 mg/kg[a]
試料	血漿				
測定（対象）物質	放射能				
測定法	LSC				
薬物動態パラメータ [b]					
C_{max} (ng eq./mL)	21.5 ± 3.2	313 ± 136	92.1 ± 31.3	587 ± 50[c]	94.4 ± 17.7
t_{max} (hr)	3.67 ± 3.79	3.00 ± 2.65	1.67 ± 0.58	0.25 ± 0.00	1.67 ± 0.58
$t_{1/2}$ (hr)	17.2 ± 5.6	13.0 ± 1.5	11.2 ± 1.3	12.5 ± 1.1	13.6 ± 1.6
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)	504 ± 129	5530 ± 790	1550 ± 210	1930 ± 320	1670 ± 180

a：^{14}C-セレキシパグ 1 mg/kg 当量
b：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。
c：非絶食 1 mg/kg と比較して有意差あり（p = 0.0001、対応のない t 検定）。

2.6.5.3.3 ラットに単回経口投与又は静脈内投与した後の血漿中動態：性差

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.2-4
試験番号：BP-MRE-050811

動物種（系統）	ラット（SD）			
性別（雄/雌）/ 動物数	雌雄 / 3			
摂餌条件	非絶食			
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液		生理食塩液	
投与方法	経口投与		静脈内投与	
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ		^{14}C-MRE-269	
投与量	1 mg/kg		0.845 mg/kg[a]	
試料	血漿			
測定（対象）物質	放射能			
測定法	LSC			
薬物動態パラメータ[b]	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng eq./mL)	92.1 ± 31.3[c]	103 ± 21	NC	NC
t_{max} (hr)	1.67 ± 0.58[c]	1.33 ± 0.58	NC	NC
$t_{1/2}$ (hr)	11.2 ± 1.3[c]	13.4 ± 2.3	14.3 ± 1.8	13.4 ± 2.1
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)	1550 ± 210[c]	1370 ± 100	3070 ± 600	2320 ± 570

NC：not calculated（算出せず）
a：^{14}C-セレキシパグ 1 mg/kg 当量
b：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。
c：資料番号 4.2.2.2-3 より引用

2.6.5.3.4　ラットに単回経口投与又は静脈内投与した後の血漿中動態：分離定量

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.2-5、4.2.2.2-6
試験番号：BP-MRE-050822、BP-MRE-050909

試験番号	BP-MRE-050822			BP-MRE-050909			
動物種（系統）	ラット（SD）						
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時間点 3						
摂餌条件	非絶食						
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液					生理食塩液	
投与方法	経口投与					静脈内投与	
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ			^{14}C-MRE-269		^{14}C-MRE-269	
投与量	1 mg/kg			0.845 mg/kg[a]		0.845 mg/kg[a]	
試料	血漿						
測定（対象）物質	放射能、セレキシパグ、MRE-269						
測定法	LSC、TLC、RLG						
薬物動態パラメータ[b]	放射能	セレキシパグ	MRE-269	放射能	MRE-269	放射能	MRE-269
C_{max} (ng eq./mL)	161	5.84	117	118	87.6	NC	NC
t_{max} (hr)	1.00	8.00	1.00	1.00	1.00	NC	NC
$t_{1/2}$ (hr)	9.09	9.54	4.27	8.19	4.73	10.4	6.62
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)	1520	113	766	1290	786	2300	1390
BA (%)	NC	NC	55.1	NC	56.5	NC	NC

NC：not calculated（算出せず）
a：^{14}C-セレキシパグ 1 mg/kg 当量
b：各値は血漿中濃度の平均値（n = 3）より算出した。

2.6.5.3.5　イヌに単回経口投与した後の血漿中動態

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.2-8
試験番号：BP-MRE-080111

動物種（系統）	イヌ（Beagle）		
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 4		
摂餌条件	絶食		
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース水溶液		
投与方法	経口投与		
投与薬物	セレキシパグ		MRE-269
投与量	0.25 mg/kg		0.211 mg/kg[a]
試料	血漿		
測定（対象）物質	セレキシパグ、MRE-269		MRE-269
測定法	LC-MS/MS		
薬物動態パラメータ[b]	セレキシパグ	MRE-269	MRE-269
C_{max} (ng/mL)	590 ± 298	958 ± 59	912 ± 158
t_{max} (hr)	0.875 ± 0.250	3.00 ± 1.15	1.50 ± 0.58
$t_{1/2}$ (hr)	8.31 ± 7.87	8.66 ± 1.73	8.67 ± 1.41
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1100 ± 440	14600 ± 3300	12800 ± 2000

a：セレキシパグ 0.25 mg/kg 当量
b：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 4）を示す。

2.6.5.3.6 カニクイザルに単回投与した後の血漿中動態：^{14}C-セレキシパグを単回経口投与又は ^{14}C-MRE-269 を単回静脈内投与

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.2-9
試験番号：BP-MRE-061222

動物種	カニクイザル				
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 3				
摂餌条件	絶食				
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液			生理食塩液	
投与方法	経口投与			静脈内投与	
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ			^{14}C-MRE-269	
投与量	1 mg/kg			0.211 mg/kg[a]	
試料	血漿				
測定（対象）物質	放射能、セレキシパグ、MRE-269			放射能、MRE-269	
測定法	LSC、TLC、RLG				
薬物動態パラメータ [b]	放射能	セレキシパグ	MRE-269	放射能	MRE-269
C_{max} (ng eq./mL)	346 ± 80	95.8 ± 31.4	87.1 ± 17.5	NC	NC
t_{max} (hr)	2.33 ± 1.53	1.17 ± 0.76	1.50 ± 0.87	NC	NC
$t_{1/2}$ (hr)	65.2 ± 27.4	2.75 ± 1.71	6.56 ± 4.16	60.5 ± 5.8	7.51 ± 3.95
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)	9480 ± 3290	269 ± 47	573 ± 432	3880 ± 200	395 ± 73
BA (%)	NC	NC	34.1 ± 19.6	NC	NC

NC：not calculated（算出せず）
a：^{14}C-セレキシパグ 0.25 mg/kg 当量
b：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.3.7 カニクイザルに単回投与した後の血漿中動態：^{14}C-セレキシパグを単回経口投与又は単回静脈内投与

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.2-10、4.2.2.2-11
試験番号：BP-MRE-070601、BP-MRE-070703

試験番号	BP-MRE-070703			BP-MRE-070601		
動物種	カニクイザル					
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 3					
摂餌条件	絶食					
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液			生理食塩液		
投与方法	経口投与			静脈内投与		
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ					
投与量	0.25 mg/kg					
試料	血漿					
測定（対象）物質	放射能、セレキシパグ、MRE-269					
測定法	LSC、TLC、RLG					
薬物動態パラメータ [a]	放射能	セレキシパグ	MRE-269	放射能	セレキシパグ	MRE-269
C_{max} (ng eq./mL)	67.0 ± 22.0	15.2 ± 11.9	16.1 ± 6.7	NC	NC	69.1 ± 23.2
t_{max} (hr)	5.00 ± 4.58	1.83 ± 1.89	2.33 ± 1.53	NC	NC	0.25 ± 0.00
$t_{1/2}$ (hr)	88.3 ± 49.2	7.31 ± 2.85	10.7 ± 5.5	100 ± 54	1.83 ± 0.67	9.98 ± 4.53
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)	3940 ± 960	68.6 ± 18.7	213 ± 128	3990 ± 630	248 ± 62	207± 90
BA (%)	NC	28.2 ± 6.1	52.0 ± 23.1[b]	NC	NC	NC

NC：not calculated（算出せず）
a：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。
b：カニクイザルに ^{14}C-MRE-269 を 0.211 mg/kg の用量で単回静脈内投与（BP-MRE-061222）した後の MRE-269 の AUC 値（395ng eq.･hr/mL）を用いて算出

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 ^{14}C-セレキシパグを反復経口投与した場合の血漿中動態

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.2-7
試験番号：BP-MRE-070801

動物種（系統）	ラット（SD）			
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各測定日 3			
摂餌条件	非絶食			
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液			
投与方法	経口投与			
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ			
投与量	1 mg/kg/日（1 日 1 回 1、7、10 及び 14 日間連続反復投与）			
試料	血漿			
測定（対象）物質	放射能			
測定法	LSC			
薬物動態パラメータ [a]	1 回目	7 回目	10 回目	14 回目
C_{max} (ng eq./mL)	133 ± 29	177 ± 29	132 ± 19	163 ± 46
t_{max} (hr)	2.67 ± 1.15	2.33 ± 1.53	2.00 ± 0.00	2.67 ± 2.89
$t_{1/2}$ (hr)	6.97 ± 1.54	7.05 ± 0.87	8.42 ± 1.52	7.58 ± 1.82
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng eq.·hr/mL)	1580 ± 210	1910 ± 220	1420 ± 310	1830 ± 290
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng eq.·hr/mL)	1740 ± 170	NC	NC	NC

NC：not calculated（算出せず）
a：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した場合の組織分布（QWBA）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.3-2
試験番号：B-10.526

（1/4）

動物種（系統）	白色ラット（SD）及び有色ラット（Lister-Hooded）
性別（雄/雌）/ 動物数	雄白色 / 3、雌白色 / 1、雄有色/ 1
摂餌条件	非絶食
溶媒/投与形態	2 v/w%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液
投与方法 / 投与薬物 / 投与量 / 比放射能	経口投与 / ^{14}C-セレキシパグ/ 1 mg/kg[a] / 4.08 MBq/mg
試料 / 測定（対象）物質 / 測定法	組織 / 放射能 / QWBA、血漿 / 放射能 / LSC

a：理論値

（2/4）

白色雄性ラットに投与後の組織中濃度 (μg eq./g)[b]						
計測時間	1 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	504 hr
血漿[c]	0.159	0.029	0.017	-	-	-
血液	0.135	0.018	0.014	BLQ	BLQ	BLQ
副腎皮質	0.186	0.026	0.027	BLQ	BLQ	BLQ
副腎髄質	0.121	0.019	0.022	BLQ	BLQ	BLQ
大動脈壁	0.092	0.020	0.007	BLQ	BLQ	BLQ
胆管	4.68	0.904	0.767	BLQ	BLQ	BLQ
脳	0.021	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	0.473	0.115	0.068	BLQ	BLQ	BLQ
腎髄質	0.178	0.048	0.023	BLQ	BLQ	BLQ
水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	2.13	0.428	0.180	0.012	BLQ	BLQ
肺	0.139	0.018	0.011	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	0.168	0.022	0.011	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	0.258	0.030	0.049	BLQ	BLQ	BLQ
前立腺	0.047	0.058	0.007	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	0.039	0.011	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	0.142	0.014	0.028	BLQ	BLQ	BLQ
精巣	0.014	0.010	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球血管膜／網膜	0.041	0.010	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胃粘膜（基底部）	1.84[d]	0.034[d]	0.080[d]	BLQ	BLQ	BLQ
胃粘膜（基底部以外）	3.76[d]	1.36[d]	0.475[d]	0.010	0.029	BLQ
小腸粘膜	1.40[d]	0.308[d]	0.372[d]	0.006	0.009	BLQ
大腸粘膜	0.056[d]	0.957[d]	0.198[d]	BLQ	0.014	BLQ

-：検出せず（検出限界：0.001 μg eq./g）

BLQ：below lower limit of quantification（定量下限：0.006 μg eq./g 未満）

b：平均値（n = 3）

c：LSC で測定した。

d：隣接した部分の影響を受けている。

（3/4）

白色雌性ラットに投与後の組織中濃度 (μg eq./g)						
計測時間	1 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	504 hr
血漿[c]	0.056	0.041	0.008	-	-	-
血液	0.053	0.026	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
副腎皮質	0.084	0.123[d]	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
副腎髄質	0.055	0.165[d]	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
大動脈壁	0.036	0.037	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
胆管	4.82	1.70	0.276	BLQ	BLQ	BLQ
脳	0.005	0.007	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	0.741[d]	0.220[d]	0.022	BLQ	BLQ	BLQ
腎髄質	0.438[d]	0.093[d]	0.009	BLQ	BLQ	BLQ
水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	1.37	0.949	0.081	0.006	BLQ	BLQ
肺	0.052	0.032	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	0.042[d]	0.032	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
卵巣	0.013	0.118[d]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	0.365[d]	0.100[d]	0.007[d]	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	0.011	0.017	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	0.014	0.588[d]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
子宮	0.007	0.033	0.007	BLQ	BLQ	BLQ
眼球血管膜／網膜	0.006	0.013	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胃粘膜（基底部）	1.50[d]	0.332[d]	0.039	BLQ	BLQ	BLQ
胃粘膜（基底部以外）	24.2[d]	12.4[d]	0.447	BLQ	BLQ	BLQ
小腸粘膜	0.484	0.528[d]	0.303	BLQ	BLQ	BLQ
大腸粘膜	0.051[d]	0.382[d]	0.300[d]	0.005	BLQ	BLQ

-：検出せず（検出限界：0.001 μg eq./g）

BLQ：below lower limit of quantification（定量下限：0.004 μg eq./g 未満）

c：LSC で測定した。

d：隣接した部分の影響を受けている。

（4/4）

有色雄性ラットに投与後の組織中濃度 (μg eq./g)						
計測時間	1 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	504 hr
血漿[c]	0.207	0.030	0.010	-	-	-
血液	0.108	0.021	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
副腎皮質	0.290	0.025	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
副腎髄質	0.142	0.029	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
大動脈壁	0.159	0.016	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
胆管	9.62	2.80	0.425	BLQ	BLQ	BLQ
脳	0.013	0.005	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	0.426	0.116	0.035	BLQ	BLQ	BLQ
腎髄質	0.168	0.049	0.010	BLQ	BLQ	BLQ
水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	3.56	0.557	0.092	0.011	BLQ	BLQ
肺	0.123	0.020	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	0.131	0.020	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	0.299	0.045	0.011	BLQ	BLQ	BLQ
前立腺	0.032	0.036[d]	0.007	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚（白色部）	0.029	0.011	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚（有色部）	0.038	0.033	0.005	0.006	BLQ	BLQ
脾臓	0.118	0.019	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
精巣	0.009	0.010	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球血管膜／網膜	0.019	0.008	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胃粘膜（基底部）	2.81[d]	0.183	0.045	BLQ	BLQ	BLQ
胃粘膜（基底部以外）	17.6[d]	2.11	0.053	BLQ	BLQ	BLQ
小腸粘膜	9.19[d]	0.376[d]	0.066	0.005	BLQ	BLQ
大腸粘膜	0.034	5.05[d]	0.309[d]	BLQ	BLQ	BLQ

-：検出せず（検出限界：0.001 μg eq./g）

BLQ：below lower limit of quantification（定量下限：0.004 μg eq./g 未満）

c：LSC で測定した。

d：隣接した部分の影響を受けている。

2.6.5.5.2 白色雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した場合の組織分布（組織摘出法）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.3-3
試験番号：BP-MRE-051114

動物種（系統）	白色ラット（SD）
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時間点 3
摂餌条件	非絶食
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液
投与方法 / 投与薬物 / 投与量	経口投与/ ^{14}C-セレキシパグ/ 1 mg/kg
比放射能	4.15 MBq/mg（原液の比放射能、投与液調製時に 2 倍希釈した）
試料	血漿、組織
測定（対象）物質 / 測定法	放射能 / LSC

組織中濃度 (ng eq./g or ng eq./mL) 及び消失半減期 [a]

計測時間	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr	$t_{1/2}$ (hr)
血漿	271 ± 170	169 ± 28	150 ± 13	72.0 ± 14.0	11.5 ± 3.6	-	-	5.60
血液	185 ± 109	120 ± 18	110 ± 13	55.0 ± 8.9	13.5 ± 2.5	4.35 ± 0.36	-	9.47
大脳	25.3 ± 13.5	19.3 ± 1.8	15.7 ± 3.1	10.0 ± 1.9	-	-	-	6.30
眼球	19.6 ± 18.1	12.1 ± 2.7	13.4 ± 5.5	7.73 ± 1.48	-	-	-	6.22
心臓	192 ± 110	137 ± 37	111 ± 20	51.8 ± 4.9	9.23 ± 2.03	-	-	5.68
肝臓	3740 ± 1650	2580 ± 420	1730 ± 170	1150 ± 160	171 ± 29	39.7 ± 2.3	24.5 ± 4.0	9.61
肺	510 ± 736	76.4 ± 5.1	70.2 ± 6.9	42.5 ± 8.6	8.44 ± 1.12	-	-	6.63
腎臓	584 ± 326	374 ± 27	355 ± 54	220 ± 51	56.7 ± 10.8	12.3 ± 1.0	6.69 ± 1.56	11.4
副腎	225 ± 153	136 ± 15	118 ± 33	67.8 ± 20.9	12.5 ± 11.2	-	-	6.32
脾臓	81.5± 47.6	58.6 ± 8.0	49.4 ± 9.2	26.6 ± 5.8	6.07 ± 1.37	-	-	6.74
膵臓	124 ± 73	117 ± 71	117 ± 79	66.7 ± 46.8	8.55 ± 2.21	-	-	5.33
皮膚	71.7 ± 65.4	40.9 ± 3.9	40.8 ± 8.8	24.4 ± 3.1	6.18 ± 1.20	-	-	7.79
大動脈	84.1 ± 65.9	43.6 ± 5.1	44.0 ± 12.7	104 ± 118	-	-	-	5.16
前立腺	77.9 ± 63.1	49.5 ± 11.4	51.8 ± 17.4	24.9 ± 4.6	3.03 ± 2.63	-	-	4.99
精巣	22.2 ± 12.0	20.6 ± 0.9	20.4 ± 4.6	13.6 ± 2.5	-	-	-	10.1
胃	1340 ± 1040	1880 ± 720	1360 ± 1120	549 ± 155	65.8 ± 91.1	-	-	4.61
小腸	1990 ± 550	866 ± 369	607 ± 296	393 ± 185	55.9 ± 29.1	-	-	5.78
大腸	163 ± 83	162 ± 164	55.8 ± 1.1	114 ± 99	13.8 ± 7.3	-	-	6.88
馬尾神経	37.3 ± 9.7	26.8 ± 6.3	22.7 ± 6.2	13.5 ± 2.5	-	-	-	5.95
肺動脈	NA	-	NA	NA	-	NA	NA	NA

-：検出せず（検出限界：3 ng eq./g or ng eq./mL）、NA：not applicable（実施せず）、a：各濃度は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示し、$t_{1/2}$ は放射能濃度の平均値より算出した。

2.6.5.5.3 白色雌性ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した場合の組織分布（組織摘出法）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.3-4
試験番号：BP-MRE-091116

動物種（系統）	白色ラット（SD）						
性別（雄/雌）/ 動物数	雌 / 各時間点 3						
摂餌条件	非絶食						
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液						
投与方法 / 投与薬物 / 投与量	経口投与 / ^{14}C-セレキシパグ / 1 mg/kg						
比放射能	4.08 MBq/mg（原液の比放射能、投与液調製時に 2 倍希釈した）						
試料	血漿、組織						
測定（対象）物質 / 測定法	放射能 / LSC						
組織中濃度 (ng eq./g or ng eq./mL)[a]							
計測時間	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr
血漿	161 ± 21	112 ± 33	69.8 ± 12.1	38.3 ± 6.6	6.23 ± 1.55	2.39 ± 0.27	-
血液	110 ± 12	82.5 ± 31.2	49.0 ± 6.1	25.8 ± 3.2	4.98 ± 0.51	1.34 ± 1.16	-
大脳	24.1 ± 4.4	15.2 ± 2.5	25.8 ± 26.4	4.57 ± 0.72	1.33 ± 0.04	-	-
眼球	10.1 ± 3.1	9.94 ± 2.93	6.41 ± 1.73	3.50 ± 0.37	1.24 ± 0.19	-	-
肺	85.9 ± 0.6	65.9 ± 22.4	43.1 ± 13.7	22.3 ± 1.2	5.52 ± 0.99	2.02 ± 0.32	-
心臓	136 ± 21	101 ± 27	51.9 ± 5.0	31.2 ± 3.4	3.72 ± 0.70	-	-
肝臓	4780 ± 210	3400 ± 590	1680 ± 150	847 ± 168	99.7 ± 14.9	30.6 ± 6.1	16.0 ± 4.2
腎臓	445 ± 72	351 ± 72	252 ± 26	153 ± 21	30.6 ± 1.7	9.75 ± 2.34	3.99 ± 0.93
副腎	175 ± 64	107 ± 20	70.8 ± 4.0	44.6 ± 10.3	11.0 ± 1.6	6.66 ± 2.47	-
脾臓	56.3 ± 8.6	42.2 ± 8.4	26.6 ± 0.6	14.1 ± 0.9	2.74 ± 1.12	1.28 ± 1.11	-
膵臓	181 ± 156	102 ± 82	49.5 ± 18.4	43.3 ± 29.8	4.00 ± 1.71	-	-
大動脈	77.2 ± 66.8	45.2 ± 8.0	20.6 ± 5.4	12.0 ± 3.0	2.75 ± 2.38	2.68 ± 2.32	-
皮膚	31.5 ± 3.8	28.4 ± 5.6	18.9 ± 2.1	11.3 ± 0.4	3.47 ± 0.20	-	-
卵巣	77.7 ± 8.9	51.5 ± 9.1	34.2 ± 3.1	20.8 ± 4.7	4.05 ± 1.06	4.29 ± 4.25	-
子宮	70.3 ± 45.3	31.7 ± 6.2	22.2 ± 3.6	12.1 ± 0.9	2.96 ± 0.45	1.94 ± 0.45	-
胃	1410 ± 650	725 ± 440	1120 ± 460	388 ± 21	27.4 ± 16.8	-	-
小腸	4260 ± 920	1450 ± 160	612 ± 367	493 ± 338	17.1 ± 9.6	5.36 ± 3.05	-
大腸	110 ± 32	85.4 ± 39.8	47.8 ± 29.6	91.5 ± 93.4	38.0 ± 20.3	15.0 ± 6.7	-

-：検出せず（検出限界：1.17～2.09 ng eq./g or ng eq./mL）
a：各濃度は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.5.4 有色雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した場合の組織分布（組織摘出法）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.3-5
試験番号：BP-MRE-061204

動物種（系統）	有色ラット（BN/SsN）					
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時間点 3					
摂餌条件	非絶食					
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液					
投与方法 / 投与薬物 / 投与量	経口投与 / ^{14}C-セレキシパグ / 1 mg/kg					
比放射能	4.15 MBq/mg（原液の比放射能、投与液調製時に 2 倍希釈した）					
試料	血漿、組織					
測定（対象）物質 / 測定法	放射能 / LSC					
組織中濃度 (ng eq./g or ng eq./mL) 及び消失半減期 [a]						
計測時間	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	$t_{1/2}$ (hr)
血漿	217 ± 26	87.0 ± 3.0	73.7 ± 12.5	13.6 ± 12.6	2.60 ± 0.16	8.44
血液	154 ± 14	61.3 ± 1.7	50.5 ± 7.4	12.3 ± 7.9	5.51 ± 0.35	12.3
大脳	32.7 ± 14.8	10.5 ± 1.8	8.23 ± 0.61	-	-	3.65
眼球	19.6 ± 4.7	10.6 ± 0.9	10.0 ± 1.8	3.26 ± 1.04	2.03 ± 0.20	17.4
肺	103 ± 4	40.6 ± 3.0	34.8 ± 2.2	7.59 ± 5.69	1.87 ± 1.62	9.62
心臓	167 ± 11	62.8 ± 5.4	53.8 ± 7.1	10.1 ± 10.4	1.40 ± 1.21	7.81
肝臓	2840 ± 590	1140 ± 30	837 ± 101	157 ± 138	29.0 ± 2.6	8.20
腎臓	546 ± 23	240 ± 11	181 ± 14	50.8 ± 40.1	11.1 ± 1.7	9.88
副腎	241 ± 18	80.3 ± 7.3	79.0 ± 10.2	17.6 ± 13.1	6.23 ± 1.34	11.3
脾臓	76.2 ± 7.3	27.4 ± 1.9	23.0 ± 2.7	5.78 ± 5.34	-	8.65
膵臓	142 ± 45	59.8 ± 34.4	47.0 ± 22.9	7.36 ± 5.77	-	6.42
皮膚	52.8 ± 5.8	26.8 ± 2.5	23.5 ± 1.8	5.71 ± 3.88	3.12 ± 1.35	13.6
精巣	22.5 ± 5.7	17.7 ± 1.2	13.1 ± 2.8	1.77 ± 1.61	-	5.87
胃	2000 ± 2450	2310 ± 2140	1010 ± 470	101 ± 168	1.46 ± 1.31	4.20
小腸	2090 ± 1730	875 ± 497	789 ± 454	78.0 ± 92.1	6.89 ± 2.94	6.06
大腸	83.4 ± 9.8	62.0 ± 34.4	414 ± 485	62.9 ± 75.9	1.75 ± 1.58	5.04

-：検出せず（検出限界：1.4 ng eq./g or ng eq./mL）
a：各濃度は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示し、$t_{1/2}$ は放射能濃度の平均値より算出した。

2.6.5.5.5 白色雄性ラットに ^{14}C-セレキシパグを反復経口投与した場合の組織分布（組織摘出法）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.2-7
試験番号：BP-MRE-070801

動物種（系統）	白色ラット（SD）										
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 各時間点 3										
摂餌条件	非絶食										
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液										
投与方法	経口投与										
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ										
投与量	1 mg/kg（1 日 1 回 1、7、10 及び 14 日間連続反復投与）										
比放射能	4.15 MBq/mL										
試料 / 測定対象物質 / 測定法	血漿、組織 / 放射能 / LSC										
計測時間	1 及び 24 時間（1 回投与後）、24 時間（7 及び 10 回投与後）、1、8、24、48、72、168 及び 408 時間（14 回投与後）										
	濃度 (ng eq./g or ng eq./mL)[a]										
	1 回目 1 hr	1 回目 24 hr	7 回目 24 hr	10 回目 24 hr	14 回目 1 hr	14 回目 8 hr	14 回目 24 hr	14 回目 48 hr	14 回目 72 hr	14 回目 168 hr	14 回目 408 hr
血漿	113 ± 54	15.3 ± 3.8	19.0 ± 3.1	16.8 ± 5.0	254 ± 83	70.7 ± 8.9	21.6 ± 9.2	10.8 ± 3.2	4.80 ± 0.88	1.58 ± 0.43	-
血液	75.7 ± 36.3	12.2 ± 4.7	18.5 ± 2.1	17.2 ± 5.0	183 ± 67	53.7 ± 6.0	19.6 ± 4.8	14.1 ± 1.1	9.47 ± 4.10	11.6 ± 0.8	3.32 ± 2.92
大脳	10.3 ± 3.4	3.39 ± 0.58	-	-	29.3 ± 11.8	11.1 ± 2.7	-	-	-	-	NA
眼球	6.11 ± 2.55	2.21 ± 1.93	2.75 ± 2.38	3.67 ± 0.58	16.6 ± 6.8	9.38 ± 2.85	3.73 ± 3.35	3.88 ± 0.94	3.51 ± 0.47	3.11 ± 0.47	NA
肺	51.9 ± 20.8	12.8 ± 4.6	12.8 ± 3.9	12.8 ± 3.9	127 ± 40	45.4 ± 6.0	15.6 ± 3.4	9.74 ± 1.67	6.71 ± 1.45	4.37 ± 1.86	NA
心臓	81.1 ± 34.3	13.7 ± 7.0	12.0 ± 3.3	11.9 ± 4.6	174 ± 62	49.7 ± 4.2	13.7 ± 3.0	5.92 ± 1.83	-	-	NA
肝臓	2180 ± 800	297 ± 98	401 ± 109	382 ± 107	4220 ± 1230	1250 ± 90	386 ± 78	226 ± 25	123 ± 30	43.4 ± 2.8	10.6 ± 5.8
腎臓	249 ± 97	69.8 ± 20.9	88.4 ± 12.0	78.3 ± 17.9	556 ± 187	270 ± 66	102 ± 33	51.4 ± 13.3	25.4 ± 5.7	13.3 ± 3.9	8.20 ± 2.10
副腎	106 ± 51	23.1 ± 6.7	28.8 ± 10.4	28.0 ± 8.9	221 ± 54	80.0 ± 8.4	31.5 ± 8.4	25.1 ± 0.5	15.2 ± 0.7	12.5 ± 3.4	7.58 ± 0.55
大動脈	29.7 ± 12.8	6.63 ± 2.18	-	6.56 ± 5.75	166 ± 171	26.8 ± 10.6	-	10.4 ± 3.4	-	-	NA
皮膚	21.0 ± 8.0	6.60 ± 2.15	10.6 ± 1.9	11.6 ± 4.9	64.3 ± 21.8	42.7 ± 11.3	15.9 ± 10.8	7.97 ± 1.34	3.23 ± 2.88	2.95 ± 2.59	NA
前立腺	25.5 ± 9.7	8.50 ± 3.55	8.99 ± 4.06	4.02 ± 3.64	62.3 ± 15.4	79.0 ± 38.9	6.73 ± 7.61	3.99 ± 3.67	-	-	NA
精巣	7.58 ± 1.64	4.58 ± 2.02	2.60 ± 2.26	3.22 ± 2.84	20.7 ± 8.3	16.8 ± 3.3	-	2.65 ± 2.31	-	-	NA
胃	2860 ± 1130	106 ± 164	7.66 ± 1.40	18.3 ± 18.7	1320 ± 1060	698 ± 385	48.3 ± 37.3	12.0 ± 12.0	-	-	NA
小腸	1540 ± 200	50.5 ± 27.3	58.3 ± 24.2	32.5 ± 11.7	1810 ± 820	245 ± 98	39.0 ± 22.5	13.4 ± 11.1	4.15 ± 1.08	-	NA
大腸	59.9 ± 32.1	130 ± 175	241 ± 165	57.7 ± 34.1	174 ± 21	534 ± 465	212 ± 55	36.7 ± 38.2	3.54 ± 3.39	-	NA

-：検出せず（検出限界：3 ng eq./g or ng eq./mL）
NA：not applicable（実施せず）、a：各濃度は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

2.6.5.6.1 ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の血漿タンパク結合（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.1-1
試験番号：8203016

試験方法	平衡透析法 透析膜で隔てた各種血漿サンプルと 0.01 mol/L phosphate-buffered saline（pH 7.4）を 37℃、4 時間インキュベーションした。						
動物種（系統）	マウス（B6C3F1）、ラット（SD）、ウサギ（New Zealand White）、イヌ（Beagle）、カニクイザル、ヒト						
被験物質	^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269						
測定（対象）物質	放射能						
測定法	LSC						
動物種（系統）	濃度 (μg/mL)	血漿タンパク結合率（%）[a]		動物種（系統）	濃度 (μg/mL)	血漿タンパク結合率（%）[a]	
		セレキシパグ	MRE-269			セレキシパグ	MRE-269
マウス（B6C3F1）	0.1	NA	99.3	イヌ（Beagle）	0.1	99.5	99.4
	0.5	NA	99.3		0.5	99.7	99.1
	3	NA	99.4		3	99.8	98.9
	20	NA	99.4		20	99.7	99.7
	50	NA	99.3		50	99.8	99.7
ラット（SD）	0.1	NA	99.2	カニクイザル	0.1	98.8	99.1
	0.5	NA	99.3		0.5	99.7	99.5
	3	NA	99.1		3	99.6	99.2
	20	NA	99.1		20	99.5	99.3
	50	NA	99.1		50	99.6	99.2
ウサギ（New Zealand White）	0.1	99.1	98.9	ヒト	0.1	99.7	99.4
	0.5	99.5	99.4		0.5	99.7	99.7
	3	99.6	99.4		3	99.8	99.4
	20	99.6	99.3		20	99.8	99.8
	50	99.5	99.5		50	99.8	99.7

NA：not applicable（実施せず）
a：各値は平均値（n=2）を示す。

2.6.5.6.2 ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の血清タンパク結合（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.1-2
試験番号：BP-MRE-060130

試験方法	超遠心法 標識体と血清及びヒト由来タンパク溶液を混和し、 室温で 30 分間放置した後に超遠心をした。		
動物種（系統）、タンパク	ラット（SD）、イヌ（Beagle）、カニクイザル、ヒト ヒト由来タンパク（ヒト血清アルブミン及びヒト α_1-酸性糖タンパク）		
被験物質	^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269		
測定（対象）物質	放射能		
測定法	LSC		
動物種（系統）/ ヒト由来タンパク	濃度 (μg/mL)	タンパク結合率（%）[a]	
		セレキシパグ	MRE-269
ラット（SD）	0.1	NA	96.63 ± 0.24
	1	NA	97.24 ± 0.06
イヌ（Beagle）	0.1	97.33 ± 0.09	97.30 ± 0.21
	1	97.78 ± 0.13	97.98 ± 0.03
カニクイザル	0.1	97.77 ± 0.35	97.33 ± 0.23
	1	97.85 ± 0.06	97.24 ± 0.08
ヒト	0.1	98.67 ± 0.10	98.32 ± 0.21
	1	98.90 ± 0.05	98.74 ± 0.05
4%ヒト血清アルブミン	0.1	97.45 ± 0.28	97.26 ± 0.20
	1	97.73 ± 0.13	97.60 ± 0.06
0.08%ヒト α_1-酸性糖タンパク	0.1	96.34 ± 0.16	95.92 ± 0.24
	1	96.59 ± 0.22	96.39 ± 0.17

NA：not applicable（実施せず）
a：各値は平均値 ± 標準偏差（n=3）を示す。

2.6.5.6.3 *In vivo*タンパク結合（^{14}C-セレキシパグを雄性ラットに経口投与した後の血清中及び肝臓中放射能濃度、タンパク結合率、共有結合率並びに共有結合量）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.3-1
試験番号：BP-MRE-060428

動物種（系統）		ラット（SD）				
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 各時間点 3				
摂餌条件		非絶食				
溶媒/投与形態		2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース懸濁液				
投与方法		経口投与				
投与薬物		^{14}C-セレキシパグ				
投与量		1 mg/kg（4.15 MBq/kg）				
試料		血清、肝臓				
測定（対象）物質		放射能				
測定法		LSC				
		時間 (hr)	放射能濃度 [a] (ng eq./mL or ng eq./g)	タンパク結合率 [a] (%)	共有結合率 [a] (%)	共有結合量 [a] (pmol/mg of protein)
試験 1	血清	2	118 ± 17	96.6 ± 0.7	4.18 ± 0.11	0.180 ± 0.017
		24	7.08 ± 0.66	94.0 ± 0.7	49.0 ± 2.5	0.142 ± 0.013
	肝臓	2	1890 ± 390	NA	2.56 ± 0.55	0.613 ± 0.102
		24	101 ± 5	NA	44.2 ± 0.9	0.634 ± 0.046
試験 2	血清	2	150 ± 33	NA	3.37 ± 0.62	0.179 ± 0.011
		24	9.34 ± 1.19	NA	43.5 ± 6.1	0.148 ± 0.008
		48	2.09 ± 0.09	NA	83.3 ± 0.5	0.0826 ± 0.0084
		72	1.27 ± 0.15	NA	91.6 ± 7.3	0.0624 ± 0.0070
		120	0.666 ± 0.141	NA	100 ± 0	0.0260 ± 0.0054
		168	0.327 ± 0.124	NA	100 ± 0	0.0110 ± 0.0029
	肝臓	2	1840 ± 150	NA	2.95 ± 0.24	0.858 ± 0.010
		24	116 ± 11	NA	42.8 ± 3.4	0.671 ± 0.103
		48	39.7 ± 2.8	NA	77.9 ± 2.1	0.401 ± 0.024
		72	15.9 ± 3.1	NA	86.8 ± 2.1	0.261 ± 0.021
		120	11.5 ± 2.4	NA	86.8 ± 2.4	0.121 ± 0.029
		168	6.18 ± 0.09	NA	100.0 ± 0.0	0.0615 ± 0.0039

NA：not applicable（実施せず）
a：各値は平均値 ± 標準偏差（n=3）を示す。

2.6.5.6.4 血球移行（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.1-1
試験番号：8203016

試験方法	血液サンプルを被験物質と混和後 37℃30 分間インキュベーションし、血液及び血漿中放射能を測定した。				
動物種（系統）	マウス（B6C3F1）、ラット（SD）、ウサギ（New Zealand White）、イヌ（Beagle）、カニクイザル、ヒト				
被験物質	^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269				
測定（対象）物質	放射能				
測定法	LSC				
動物種（系統）	濃度 (μg/mL)	セレキシパグ		MRE-269	
		血液／血漿比	血球移行率（%）	血液／血漿比	血球移行率（%）
マウス（B6C3F1）	0.1	NA	NA	0.63	30.0
	20	NA	NA	0.59	25.8
ラット（SD）	0.1	NA	NA	0.68	22.0
	20	NA	NA	0.68	20.3
ウサギ（New Zealand White）	0.1	0.75	17.3	0.77	19.5
	20	0.72	13.8	0.77	19.1
イヌ（Beagle）	0.1	0.54	5.3	0.55	9.5
	20	0.54	6.4	0.54	9.4
カニクイザル	0.1	0.61	14.6	0.62	14.6
	20	0.64	18.9	0.68	22.2
ヒト	0.1	0.58	8.0	0.59	9.2
	20	0.56	7.2	0.58	9.7

NA：not applicable（実施せず）
各値は平均値（n=2）を示す。

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 妊娠ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した場合の組織分布（QWBA）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.3-2
試験番号：B-10.526

動物種（系統）	ラット（SD）
妊娠日数 / 動物数	妊娠 17 日目 / 各時間点 1
摂餌条件	非絶食
溶媒/投与形態	2 v/w%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液
投与方法 / 投与薬物 / 投与量 / 比放射能	経口投与 / ^{14}C-セレキシパグ / 1 mg/kg[a] / 4.08 MBq/mg
試料 / 測定（対象）物質 / 測定法	組織 / 放射能 / QWBA、血漿 / 放射能 / LSC

組織中濃度 (μg eq./g)

計測時間	1 hr	8 hr	24 hr	72 hr	計測時間	1 hr	8 hr	24 hr	72 hr
血漿[b]	0.179	0.012	0.002	-	眼球血管膜／網膜	0.034	0.005	BLQ	BLQ
血液	0.141	0.007	BLQ	BLQ	胃粘膜（基底部）	2.68[c]	0.023	0.005	BLQ
副腎皮質	2.17[c]	0.012	0.005	BLQ	胃粘膜（基底部以外）	10.1[c]	1.53	0.070	BLQ
副腎髄質	0.712[c]	0.007	0.005	BLQ	小腸粘膜	0.104[c]	0.296[c]	0.032	BLQ
大動脈壁	0.104	0.008	BLQ	BLQ	大腸粘膜	0.067	13.9[c]	0.457[c]	BLQ
胆管	6.99	0.706	0.094	BLQ	羊水	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脳	0.019	BLQ	BLQ	BLQ	血液（胎児）	0.014	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	0.305	0.060	0.007	BLQ	脳（胎児）	0.013	BLQ	BLQ	BLQ
腎髄質	0.175	0.018	BLQ	BLQ	眼球（胎児）	0.018	BLQ	BLQ	BLQ
水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	腎臓（胎児）	0.018	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	2.11	0.170	0.023	0.005	肝臓（胎児）	0.018	BLQ	BLQ	BLQ
肺	0.125	0.008	BLQ	BLQ	肺（胎児）	0.013	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	0.159	0.006	BLQ	BLQ	心筋（胎児）	0.016	BLQ	BLQ	BLQ
卵巣	0.156	0.006	BLQ	BLQ	皮膚（胎児）	0.022	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	0.136	0.009	BLQ	BLQ	胎児	0.015	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	0.019	0.005	BLQ	BLQ	乳房組織	0.039	0.007	BLQ	BLQ
子宮	0.043	0.012	BLQ	BLQ	胎盤	0.075	0.005	BLQ	BLQ

-：検出せず（検出限界：0.001 μg eq./g）
BLQ：below lower limit of quantification［定量下限（0.004 μg eq./g）未満］
a：理論値
b：LSC で測定した。
c：隣接した部分の影響を受けている。

2.6.5.7.2 妊娠ラットに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与した場合の組織分布（組織摘出法）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.3-6
試験番号：BP-MRE-091013

動物種（系統）	ラット（SD）
妊娠日数 / 動物数	妊娠 19 日目 / 各時間点 3
摂餌条件	非絶食
溶媒/投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液
投与方法 / 投与薬物 / 投与量	経口投与 / ^{14}C-セレキシパグ/ 1 mg/kg
比放射能	4.08 MBq/mg（原液の比放射能、投与液調製時に 2 倍希釈した）
試料	血漿、組織
測定（対象）物質	放射能
測定法	LSC

組織中濃度 (μg eq./g or ng eq./mL)[a]

計測時間	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	計測時間	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr
血漿	135 ± 36	139 ± 10	58.1 ± 7.5	4.57 ± 1.86	子宮	58.6 ± 15.8	56.7 ± 10.2	25.7 ± 6.1	6.51 ± 0.65
血液	103 ± 30	104 ± 9	42.8 ± 5.2	4.02 ± 0.97	胎児	14.7 ± 5.7	21.2 ± 2.0	12.6 ± 1.7	3.86 ± 0.85
大脳	20.4 ± 4.9	17.0 ± 2.8	6.43 ± 1.24	-	胎盤	52.6 ± 10.4	60.1 ± 8.5	32.3 ± 8.8	3.97 ± 0.76
肺	85.2 ± 18.1	80.7 ± 6.5	32.5 ± 3.5	2.87 ± 2.50	羊水	4.38 ± 0.74	11.0 ± 4.3	8.03 ± 1.18	6.36 ± 1.92
心臓	124 ± 26	109 ± 15	36.5 ± 3.9	-	血液（胎児）	22.6 ± 3.0	30.8 ± 5.0	17.1 ± 2.3	2.01 ± 1.76
肝臓	2900 ± 470	2410 ± 280	970 ± 69	75.2 ± 18.6	脳（胎児）	10.2 ± 1.9	11.1 ± 1.1	6.14 ± 1.66	-
腎臓	378 ± 72	461 ± 29	209 ± 13	32.8 ± 3.0	肺（胎児）	15.2 ± 3.8	18.4 ± 0.9	8.86 ± 1.80	-
副腎	171 ± 66	135 ± 18	58.6 ± 10.0	8.63 ± 3.04	心臓（胎児）	24.4 ± 10.1	21.8 ± 3.0	9.90 ± 2.87	-
膵臓	138 ± 100	125 ± 47	36.3 ± 4.3	2.31 ± 2.11	肝臓（胎児）	28.4 ± 2.4	38.6 ± 3.8	19.6 ± 3.6	2.36 ± 2.25
大動脈	55.9 ± 2.7	65.9 ± 9.2	25.6 ± 5.4	-	腎臓（胎児）	12.6 ± 10.9	22.1 ± 10.1	14.3 ± 1.9	-
卵巣	81.4 ± 17.2	85.2 ± 11.6	34.5 ± 4.6	3.07 ± 2.67					

-：検出せず（検出限界：2.44 ng eq./g or ng eq./mL）
a：各濃度は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.7.3 哺育中ラットに ^{14}C-セレキシパグを経口投与した時の乳汁移行性

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.3-7
試験番号：[redacted]-6312-[redacted]

動物種（系統）	ラット（SD）		
性別（雄/雌）/ 動物数	分娩後 10 日目の哺育中 / 3		
摂餌条件	非絶食		
溶媒 / 投与形態	2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液		
投与方法	経口投与		
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ		
投与量 / 比放射能	1 mg/kg / 4.08 MBq/mg（原液の比放射能、投与液調製時に 2 倍希釈した）		
試料	血漿、乳汁		
測定（対象）物質	放射能		
測定法	LSC		
放射能濃度（ng eq./mL）	時間 (hr)	乳汁	血漿
	0.5	60.4 ± 32.5	148 ± 82
	1	91.6 ± 44.5	161 ± 63
	2	90.1 ± 35.6	71.9 ± 20.3
	4	189 ± 159	72.7 ± 30.0
	8	177 ± 89	49.5 ± 19.7
	24	31.1 ± 35.1	15.1 ± 12.1
	48	-	-
	72	-	-
薬物動態パラメータ	C_{max} (ng eq./mL)	226 ± 140	167 ± 71
	t_{max} (hr)	4.3 ± 3.5	0.83 ± 0.29
	$t_{1/2}$ (hr) (半減期算出に用いた時間)	7.3[a] (4-24 or 24-72 hr)	7.1 ± 1.6 (4-24 or 8-48 hr)
	AUC_{0-t} (ng·eq.hr/mL) (0-t)	3160 ± 1750 (0-24 or 72 hr)	1260 ± 450 (0-24 or 48 hr)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·eq.hr/mL)	2820[a]	1330 ± 470

-：検出せず
検出下限：乳汁は 2.59 ng eq./mL、血漿は 2.82 ng eq./mL
各値は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。
a：3 例中 1 例の消失相が取れなかったため平均値（n = 2）

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当試験なし。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

2.6.5.9.1 ラットにおける代謝（1）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.4-2
試験番号：BP-MRE-061124

動物種（系統）	試験 1) 胆管にカニューレを挿管した ラット（SD）			試験 2) 胆管にカニューレを挿管した ラット（SD）			試験 3) ラット（SD）			
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 3			雄 / 4			雄 / 3			
摂餌条件	非絶食			非絶食			非絶食			
溶媒/投与形態	生理食塩液			生理食塩液			生理食塩液			
投与方法	静脈内投与			静脈内投与			静脈内投与			
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ			セレキシパグ			^{14}C-セレキシパグ			
投与量	1 mg/kg			1 mg/kg			1 mg/kg			
比放射能	112 μCi/mg			非標識体投与のため対象外			112 μCi/mg			
試料	胆汁（投与後 6 時間）			胆汁（投与後 3 時間）			尿、糞（投与後 24 時間）			
測定（対象）物質	放射能、セレキシパグ、代謝物			セレキシパグ、代謝物			放射能、セレキシパグ、代謝物			
測定法	Radio-HPLC			LC-MS/MS			Radio-HPLC			
胆汁の分析結果 [a]										
胆汁中放射能におけるセレキシパグ、MRE-269 及び代謝物の存在比率（%）										
	BM1[b]	BM2[b]	BM3[b]	BM4[b]	BM5[c]	BM6[d] （P11）	BM7[c]	BM8[c]	BM9[e]	MRE-269
個体番号 1	13.7	1.3	3.6	2.6	2.9	48.3	1.9	11.7	8.7	5.3
個体番号 2	17.0	-	-	-	-	65.0	-	8.8	5.2	3.9
個体番号 3	19.0	-	5.3	2.0	4.5	44.0	-	7.1	12.6	5.5
尿の分析結果 [f]	複数の親水性の高い未知代謝物が認められたが、投与量に対する存在比率はわずかであった。									
糞の分析結果 [f]	MRE-269 が存在していた以外に、存在比率の高い代謝物は検出されなかった。									

-：検出せず
a：試験 1)
b：化学構造未同定の代謝物
c：アシルグルクロン酸抱合体である BM6 の異性体
d：MRE-269 のアシルグルクロン酸抱合体（P11：MRE-6001）
e：MRE-269 のタウリン抱合体、試験 2)の試料を用いて化学構造を推定
f：試験 3)

2.6.5.9.2　ラットにおける代謝（2）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.4-1
試験番号：B-09.222

動物種（系統）	ラット（SD）	投与薬物	^{14}C-セレキシパグ
性別（雌雄）/ 動物数	雄 / 1	投与量	20 mg/kg
摂餌条件	非絶食	試料	血漿
溶媒/投与媒体	0.5%メチルセルロース水溶液	測定（対象）物質	放射能、^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物
投与方法	経口投与	測定法	Radio-HPLC

血漿中代謝物の存在比率（% of total plasma radioactivity）

試料	時間（hr）	P11	P14	MRE-269	セレキシパグ
血漿	0.5	15	9	74	-

-：検出せず

2.6.5.9.3 ラットにおける代謝（3）胆管にカニューレを挿管したラットにおける代謝プロファイル

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.4-1
試験番号：B-09.222

（1/2）経口投与

動物種（系統）	ラット（SD）	投与薬物	^{14}C-セレキシパグ
性別（雌雄）/ 動物数	雄 / 1	投与量	20 mg/kg
摂餌条件	非絶食	試料	胆汁、尿及び糞
溶媒/投与媒体	0.5%メチルセルロース水溶液	測定（対象）物質	放射能、^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物
投与方法	経口投与	測定法	Radio-HPLC

胆汁、尿及び糞中へのセレキシパグと代謝物の排泄量（% of dose）

試料	時間（hr）	P2	P4	P6	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P16	P18	P20	P22	P24	P25	P27	P28	P29	P30	MRE-269	Σ met.[a]	セレキシパグ	Σ all[b]
胆汁	0-2	-	-	-	2.28	2.40	-	4.83	-	0.44	-	0.84	-	-	-	-	-	0.52	-	-	-	4.10	15.4	-	15.4
	2-4	-	-	-	2.25	2.10	-	3.17	-	0.38	-	0.67	-	-	-	-	-	0.53	-	-	-	2.45	11.6	-	11.6
	4-8	-	-	-	8.06	5.68	1.29	6.32	-	-	-	2.26	-	-	-	-	-	0.94	-	-	-	5.42	30.0	0.90	30.9
	8-24	-	-	-	4.41	2.13	-	6.33	-	-	0.67	1.25	-	-	-	-	-	1.47	-	-	-	3.16	19.4	-	19.4
	24-32	-	-	-	0.08	0.04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.03	-	-	-	0.09	0.24	-	0.24
	32-48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.10	0.14	-	0.14
	total	-	-	-	17.1	12.4	1.29	20.7	-	0.82	0.67	5.06	-	-	-	-	-	3.49	-	-	-	15.3	76.8	0.90	77.7
尿	2-4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.10	0.11	1.49	0.15	0.10	-	-	1.95	-	1.95
	4-8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.72	0.08	-	-	-	0.80	-	0.80
	8-24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.63	0.14	-	-	-	1.77	-	1.77
	24-32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.04	-	0.01	-	-	0.05	-	0.05
	32-48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.07	-	-	-	-	0.07	-	0.07
	48-72	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.06	-	-	-	-	0.06	-	0.06
	total	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.10	0.11	4.01	0.37	0.11	-	-	4.70	-	4.70
糞	0-8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.16	-	-	-	-	-	-	-	-	0.16	-	0.16
	8-24	0.74	0.60	0.21	-	-	0.26	-	0.16	-	0.14	-	0.43	0.33	0.22	-	-	0.20	-	0.30	0.15	3.97	7.71	5.24	13.0
	24-32	0.10	0.07	-	-	-	0.04	-	0.03	-	0.04	-	0.07	0.11	0.04	-	-	0.05	-	0.03	-	0.82	1.39	0.86	2.25
	32-48	-	0.11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.06	-	-	-	-	-	-	-	0.75	0.93	0.99	1.92
	total	0.84	0.78	0.21	-	-	0.30	-	0.19	-	0.18	-	0.50	0.66	0.26	-	-	0.25	-	0.33	0.15	5.54	10.2	7.09	17.28

-：検出せず（0.01%以下）
a：セレキシパグを除く検出された放射能の投与量に対する比率（% of dose）の和
b：検出された放射能の投与量に対する比率（% of dose）の和

（2/2）静脈内投与

動物種（系統）	ラット（SD）	投与薬物	^{14}C-セレキシパグ
性別（雌雄）/ 動物数	雄 / 1	投与量	0.9 mg/kg
摂餌条件	非絶食	試料	胆汁、尿及び糞
投与媒体	生理食塩液	測定（対象）物質	放射能、^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物
投与方法	静脈内投与	測定法	Radio-HPLC

胆汁、尿及び糞中へのセレキシパグと代謝物の排泄量（% of dose）

試料	時間（hr）	P4	P5	P8	P9	P10	P11	P15	P16	P20	P21	P23	P26	P27	P28	P29	MRE-269	Σmet.[a]	セレキシパグ	Σ all[b]
胆汁	0-2	-	-	27.9	10.8	2.20	12.8	-	3.32	-	-	-	-	-	-	-	9.29	66.3	-	66.3
	2-4	-	-	8.60	2.17	-	3.39	-	1.28	-	-	-	-	-	-	-	3.06	18.5	-	18.5
	4-8	-	-	1.32	0.32	0.27	0.12	-	0.10	-	0.09	0.11	-	-	-	-	0.45	2.78	-	2.78
	8-24	-	-	0.42	0.10	-	0.34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.16	1.02	-	1.02
	total	-	-	38.2	13.4	2.47	16.7	-	4.70	-	0.09	0.11	-	-	-	-	13.0	88.6	-	88.6
尿	2-4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.13	-	0.20	1.81	1.21	0.19	-	3.54	-	3.54
	4-8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.02	-	-	0.25	0.11	0.06	-	0.44	-	0.44
	8-24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.21	0.17	0.05	-	0.43	-	0.43
	24-32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.03	-	-	0.03	-	0.03
	32-48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.04	0.05	-	-	0.09	-	0.09
	total	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.15	-	0.20	2.31	1.57	0.30	-	4.53	-	4.53
糞	0-8	-	0.46	-	-	-	-	-	-	0.18	0.20	-	-	-	-	-	0.35	1.19	0.40	1.59
	8-24	0.28	0.70	-	-	-	-	0.27	-	0.62	-	-	-	-	-	-	1.11	2.98	0.34	3.31
	24-32	0.04	-	-	-	0.02	-	-	-	0.03	-	-	-	-	-	-	0.08	0.17	-	0.17
	32-48	-	-	-	-	-	-	-	0.08	-	-	-	-	-	-	-	0.16	0.24	-	0.24
	total	0.32	1.16	-	-	0.02	-	0.27	0.08	0.83	0.20	-	-	-	-	-	1.70	4.58	0.73	5.31

-：検出せず

a：セレキシパグを除く検出された放射能の投与量に対する比率（% of dose）の和

b：検出された放射能の投与量に対する比率（% of dose）の和

2.6.5.9.4　イヌにおける代謝　胆管にカニューレを挿管したイヌにおける代謝プロファイル

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.4-3
試験番号：B-09.317

（1/3）

動物種（系統）	イヌ（Beagle）					
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 2					
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース水溶液		生理食塩液		生理食塩液	
投与方法	経口投与		静脈内投与		静脈内投与	
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ		^{14}C-セレキシパグ		^{14}C- MRE-269	
投与量	001M　2.30 mg/kg	002M　2.19 mg/kg	001M　0.86 mg/kg	002M　0.85 mg/kg	001M　0.98 mg/kg	002M　0.98 mg/kg
投与放射能	218 μCi/animal	187 μCi/animal	167 μCi/animal	149 μCi/animal	194 μCi/animal	179 μCi/animal
試料採取時間	血漿：投与後（静脈内投与 5 分）、1、2、4、8、24、48 時間、尿及び胆汁：0-6、6-24、24-48、48-72、72-96 時間 糞 0-24、24-48、48-72、72-96 時間					
試料	血液、血漿、尿、胆汁、糞					
測定（対象）物質	放射能、^{14}C-セレキシパグ、代謝物		放射能、^{14}C-セレキシパグ、代謝物		放射能、^{14}C-MRE-269、代謝物	
測定法	LSC、Radio-HPLC					

^{14}C-セレキシパグを経口投与した後 96 時間までの累積排泄量（% of dose）

測定対象	P1	P4	P6	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P19	P20	P22	P23	P24	P25	P26	P28	P29	P31	MRE-269	Σ met.[a]	セレキシパグ	Σ all[b]
胆汁	-	-	-	13.5	3.76	0.61	3.76	-	-	-	-	0.03	0.33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24.5	46.4	33.7	80.1
尿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.26	-	-	-	0.31	0.11	-	0.37	-	0.08	-	1.13	0.10	1.23
糞	0.15	0.22	0.13	-	-	-	-	-	-	0.10	0.11	-	-	0.11	-	-	-	-	-	-	-	-	8.83	9.66	0.59	10.2

^{14}C-セレキシパグを静脈内投与した後 96 時間までの累積排泄量（% of dose）

測定対象	P1	P4	P6	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P19	P20	P22	P23	P24	P25	P26	P28	P29	P31	MRE-269	Σ met.[a]	セレキシパグ	Σ all[b]
胆汁	-	-	-	8.94	4.61	0.87	4.11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20.6	39.1	42.2	81.4
尿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.21	0.13	-	0.34	-	-	-	0.68	0.00	0.68
糞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.55	9.55	0.48	10.0

^{14}C-MRE-269 を静脈内投与した後 96 時間までの累積排泄量（% of dose）

測定対象	P1	P4	P6	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P19	P20	P22	P23	P24	P25	P26	P28	P29	P31	Σ met.[a]	MRE-269	Σ all[b]
胆汁	-	0.12	-	16.3	6.98	2.01	12.3	0.04	0.23	-	-	-	0.41	0.12	-	0.17	0.06	-	-	-	-	-	38.7	43.7	82.4
尿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.14	-	0.21	-	0.22	-	0.14	1.06	0.20	-	1.97	0.00	1.97
糞	-	0.83	-	1.12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.94	8.37	10.3

個体番号 001M の結果を記載、-：検出せず
a：セレキシパグを除く検出された放射能の投与量に対する比率の和（%）、b：検出された放射能の投与量に対する比率の和（%）

（2/3）各時間点における血漿中放射能濃度に対するセレキシパグ又は代謝物の存在比率（%）

	Time (hr)	各時間点における血漿中放射能濃度に対するセレキシパグ、MRE-269 及びその他代謝物の存在比率（%）							
		001M				002M			
		放射能濃度（dpm/mL）	セレキシパグ（%）	MRE-269（%）	その他の代謝物（%）	放射能濃度（dpm/mL）	セレキシパグ（%）	MRE-269（%）	その他の代謝物（%）
^{14}C-セレキシパグ経口投与	1	111591	48.7	51.3	-	117868	25.7	74.3	-
	2	65482	12.8	87.2	-	91549	4.4	91.6	4.0
	4	52494	14.5	85.5	-	43746	-	100	-
	8	23637	-	-	-	11506	-	75.6	24.4
	24	2254	-	-	-	1053	-	-	-
	48	1089	-	-	-	79	-	-	-
^{14}C-セレキシパグ静脈内投与	0.083	283121	82.1	7.0	10.9	296983	81.0	6.5	12.5
	1	71351	30.6	69.4	-	80115	-	63.4	36.6
	2	48980	17.3	82.7	-	55060	15.3	84.7	-
	4	30185	-	100	-	30905	-	100	-
	8	19645	-	100	-	9825	-	-	-
	24	1667	-	-	-	1092	-	-	-
	48	275	-	-	-	193	-	-	-
^{14}C-MRE-269静脈内投与	0.083	252627	NA	98.3	1.7	297550	NA	100	-
	1	132953	NA	93.8	6.2	152865	NA	100	-
	2	95262	NA	95.1	4.9	107151	NA	100	-
	4	48263	NA	100	-	49100	NA	100	-
	8	20460	NA	100	-	12346	NA	100	-
	24	2075	NA	-	-	976	NA	-	-
	48	1006	NA	-	-	363	NA	-	-

-：検出せず

NA：not applicable（実施せず）

（3/3）*In vitro* 及び *ex vivo*

試験系	*In vitro*：イヌ小腸ミクロソーム（3.0 mg/mL, NADPH 生成系存在下）	*In vitro*：糞ホモジネート（100 mmol/L リン酸緩衝液（pH 7.4）（3 倍量）でホモジナイズ）	*Ex vivo*：胆汁及び尿（脱抱合処理）
試験方法	イヌ小腸ミクロソーム中でのでの被験物質の安定性及び代謝物生成を評価した。	糞ホモジネート中での被験物質の安定性及び代謝物生成を評価した。	β グルクロニダーゼ及びスルファターゼ処理し、抱合体の存在を確認した。
インキュベーション	37℃で 1 時間	37℃で 24 時間	37℃で 4 時間
被験物質（濃度）	^{14}C-セレキシパグ（10 μmol/L）、^{14}C-MRE-269（10 μmol/L）		算出せず
比放射能	56.2 mCi/mmol（^{14}C-セレキシパグ）、56.9 mCi/mmol.（^{14}C-MRE-269）		
測定（対象）物質	放射能、セレキシパグ、代謝物		
測定法	Radio-HPLC	LSC、Radio-HPLC	LSC、Radio-HPLC
結果	^{14}C-セレキシパグから ^{14}C-MRE-269 の生成はわずかであった。 ^{14}C-MRE-269 は、ほとんど代謝されなかった。	^{14}C-セレキシパグから、^{14}C-MRE-269 が放射能量として約 16%生成した。 ^{14}C-MRE-269 はほとんど代謝されなかった。	胆汁中代謝物 P11 のみが β-グルクロニダーゼで脱抱合された。アリルスルファターゼで脱抱合される代謝物及び尿中には脱抱合される代謝物は存在しなかった。

2.6.5.9.5 ヒト代謝物の同定（AC-065-101 試験のプール血漿）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：5.3.2.2-9
試験番号：B-11.415

対象	ヒト
由来	NS-304 を反復投与した海外第 I 相の AC-065-101 試験
投与方法	経口投与
投与薬物	セレキシパグ
投与量	1600 μg 1 日 2 回反復投与
試料	プール血漿
測定（対象）物質	セレキシパグ、MRE-269、各種代謝物
測定法	LC-MS/MS

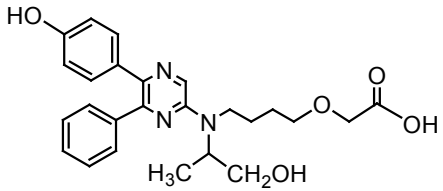
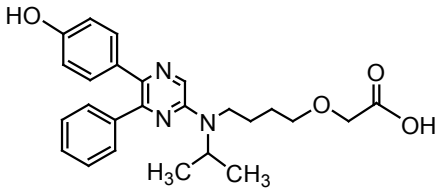
血漿中未変化体及び代謝物濃度 (pmol/L)

Set 1							Set 2						
Time (hr)	ｾﾚｷｼﾊﾟｸﾞ	MRE-269	P11	P10	P12	P14	Time (hr)	ｾﾚｷｼﾊﾟｸﾞ	MRE-269	P13	P4	P34	P35
0	0.42	16.6	0.12	0.28	0.53	BLQ	0	BLQ	10.3	0.64	0.21	BLQ	BLQ
2	20.6	37.5	0.40	0.55	1.03	0.40	2	13.7	25.3	0.53	0.53	BLQ	BLQ[b]
4	6.65	44.6	0.37	0.41	1.33	0.49	4	4.64	27.2	0.80	0.46	0.10	BLQ[b]
6	2.06	29.8	0.25	0.39	1.19	0.40	6	1.61	19.1	0.74	0.39	0.07	BLQ[b]
12	0.32	11.1	0.08	BLQ	0.66	BLQ	12	BLQ	7.16	0.30	BLQ	BLQ	BLQ
$AUC_{0\text{-last}}$ (pmol·hr/mL)	64.1	333.3	2.9	2.6	12	2.2	$AUC_{0\text{-last}}$ (pmol·hr/mL)	38.3	213.1	7.1	2.6	0.3	NC
Relative AUC[a]	NC	NC	0.6	0.6	2.6	0.5	Relative AUC[a]	14.0	78.0	2.6	0.9	0.1	NC

BLQ：below lower limit of quantification（定量下限未満）
NC：not calculated（算出せず）
a：セレキシパグ、MRE-269 及びその他の代謝物の $AUC_{0\text{-last}}$ の合計を 100 としたときの、AUC の割合
b：定量下限未満ではあるが、2-6 hr のプール血漿を用いた定性的分析によって、代謝物としての存在は確認した。
セレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0\text{-last}}$ は Set 2 の値を用いた。

2.6.5.9.6　ヒト尿及び糞中代謝物の検討

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：5.3.2.2-7、5.3.2.2-8
試験番号：BP-MRE-071010、BP-MRE-081014

対象	ヒト	
由来	^{14}C-セレキシパグを単回投与した海外第 I 相の 186933 試験	
投与方法	経口投与	
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ	
試料	尿：投与後 0～4、4～8、8～12 および 12～24 hr に排泄された尿について被験者毎に最も放射能濃度の高かった試料 糞ホモジネート：投与後 0～24、24～48、48～72 および 72～96 hr に排泄された糞について被験者毎に最も放射能濃度の高かった試料 糞中代謝物の化学構造同定用には被験者番号 001M の 24～48 hr の糞ホモジネートを使用 （同定用の代謝サンプル調製のために、ヒト CYP2C8 を使用）	
測定（対象）物質	尿中及び糞中代謝物、化学構造同定対象は 2 種の糞中主代謝物	
測定法	Raio-HPLC、LC-MS/MS	
尿中代謝物 試験番号：BP-MRE-071010	親水性の高い数種の代謝物が確認された。 微量であるため化学構造は決定できなかった。 セレキシパグ及び MRE-269 は検出されなかった。	
糞中代謝物 試験番号：BP-MRE-071010	MRE-269 が検出され、その存在比率は 9.4～23.0%であった。 MRE-269 以外に 12 種類以上の未同定代謝物が確認された。 セレキシパグは検出されなかった。	
糞中代謝物構造 試験番号：BP-MRE-081014	 MRE-6302（P18）	 MRE-6300（P10）

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

2.6.5.10.1 肝ミクロソームでの代謝反応させたときの代謝物プロファイル

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.2-1
試験番号：B-09.223

（1）^{14}C-セレキシパグの代謝プロファイル

試験方法	^{14}C-セレキシパグを肝ミクロソーム（NADPH 生成系存在下及び非存在下）中でインキュベーションし、代謝物の生成を評価した。
動物（系統)	マウス（B6C3F1)、ラット（SD)、ウサギ（New Zealand White)、イヌ（Beagle)、ミニブタ（Göttingen)、カニクイザル、ヒト
反応条件	3.0 mg/mL 肝ミクロソーム含有 100 mmol/L リン酸緩衝液（pH 7.4） インキュベーション：37℃で 60 分間
被験物質（濃度）	^{14}C-セレキシパグ (10 µmol/L)
比放射能	56.2 mCi/mmol
測定（対象）物質	^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物
測定法	Radio-HPLC

Radio-HPLC で検出された放射能の存在比率（%）

種	NAPDH	P8	P10	P12	P13	P14	P17	P18	P19	P20	P21	P22	P23	P24	P25	P26	P28	P29	P32	P33	MRE-269	Σ met.[a]	ｾﾚｷｼﾊﾟｸﾞ	Σ all[b]
マウス	存在	-	7.5	9.7	3.7	-	-	-	4.2	-	4.0	2.5	1.8	1.5	1.8	-	-	3.3	3.8	1.7	33.5	79.0	21.0	100
	非存在	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	47.5	NC	52.6	100
ラット	存在	-	2.9	5.1	1.9	5.8	-	-	10.0	-	21.6	-	7.2	-	12.6	2.5	-	3.0	2.7	3.7	13.0	91.9	8.1	100
	非存在	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	44.4	NC	55.7	100
ウサギ	存在	-	12.1	33.9	5.8	5.0	-	3.4	11.4	-	3.2	4.1	7.2	-	3.7	3.4	-	-	-	-	6.9	100	0.0	100
	非存在	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	74.0	NC	26.0	100
イヌ	存在	-	3.6	-	-	-	-	-	3.1	2.5	-	-	-	-	-	-	-	3.0	-	-	27.9	40.1	59.9	100
	非存在	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24.7	NC	75.3	100
ミニブタ	存在	-	5.6	2.6	-	15.9	3.3	5.2	6.9	-	28.6	-	10.0	7.1	-	-	7.5	3.2	-	4.2	0.0	100	0.0	100
	非存在	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	43.7	NC	56.3	100
カニクイザル	存在	-	12.6	12.8	-	-	-	-	1.7	-	1.6	-	3.1	4.9	7.0	-	7.8	-	-	7.6	26.9	86.0	14.0	100
	非存在	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	69.6	NC	30.4	100
ヒト	存在	4.0	4.1	2.2	1.3	3.8	1.7	-	1.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.8	25.4	46.1	53.9	100
	非存在	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30.7	NC	69.3	100

-：検出せず、NC：not calculated（算出せず）
a：セレキシパグを除く検出された放射能の比率の和（%）
b：検出された放射能の比率の和（%）

（2）^{14}C-MRE-269 の代謝プロファイル

試験方法	^{14}C-MRE-269 を肝ミクロソーム（NADPH 生成系存在下及び非存在下）中でインキュベーションし、代謝物の生成を評価した。
動物（系統）	マウス（B6C3F1）、ラット（SD）、ウサギ（New Zealand White）、イヌ（Beagle）、ミニブタ（Göttingen）、カニクイザル、ヒト
反応条件	3.0 mg/mL 肝ミクロソーム含有 100 mmol/L リン酸緩衝液（pH 7.4） インキュベーション：37℃で 60 分間
被験物質（濃度）	^{14}C-MRE-269（10 μmol/L）
比放射能	56.9 mCi/mmol
測定（対象）物質	^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物
測定法	Radio-HPLC

Radio-HPLC で検出された放射能の存在比率（%）

種	P4	P8	P10	P12	P13	P14	P17	P18	P19	P21	P22	P23	P24	P25	P28	P29	P32	P33	Σ met.[a]	MRE-269	Σ all[b]
マウス	-	-	-	6.6	-	-	-	-	-	2.7	-	2.4	-	-	4.9	-	-	-	16.6	83.4	100
ラット	-	-	-	4.9	2.6	5.0	-	-	4.4	7.7	-	4.1	-	4.2	-	-	-	-	33.0	67.1	100
ウサギ	-	-	1.5	16.6	10.4	3.1	-	1.9	8.3	-	-	3.9	-	-	-	3.2	-	-	48.8	51.2	100
イヌ	2.3	2.2	-	-	-	-	-	-	2.8	-	-	-	-	4.3	-	2.7	-	-	14.2	85.8	100
ミニブタ	-	-	2.2	3.3	2.5	14.6	2.1	3.3	8.3	30.8	-	9.8	5.8	-	6.5	3.4	1.2	3.6	97	2.7	100
カニクイザル	-	-	-	9.2	-	-	-	-	-	2.6	4.0	-	-	3.1	7.1	-	-	3.1	29.1	71.0	100
ヒト	-	-	16.0	2.7	2.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21.3	78.8	100

-：検出せず

a：セレキシパグを除く検出された放射能の比率の和（%）

b：検出された放射能の比率の和（%）

2.6.5.10.2 ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 を肝細胞で反応させたときの代謝プロファイル

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.2-1
試験番号：B-09.223

（1/2）

試験方法	肝細胞で反応させ代謝物の生成を評価した。
動物（系統）	マウス（B6C3F1）、ラット（SD）、イヌ（Beagle）、ミニブタ（Göttingen）、カニクイザル、ヒト（3 つの batch を用いる。）
反応条件	10 %ウシ胎児血清、0.7 µmol/L インスリン、10.000 UI/mL ペニシリン、10 mg/mL ストレプトマイシン、1.0 µmol/L ヒドロコルチゾン及び 400 µmol/L グルタミンを含有する William`s E 培地 インキュベーション：37℃、5% CO_2 条件下で 24 時間
被験物質（濃度）	^{14}C-セレキシパグ (10 µmol/L)、^{14}C-MRE-269 (10 µmol/L)
比放射能	^{14}C-セレキシパグ：56.2 mCi/mmol、^{14}C-MRE-269：56.9 mCi/mmol
測定（対象）物質	^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物
測定法	Radio-HPLC

（2/2）

Radio-HPLC で検出された放射能の存在比率（%）																					
種	基質	P1	P2	P3	P7	P8	P9	P10	P12	P13	P14	P17	P18	P20	P22	P23	P25	P28	MRE-269	Σ met.[a]	セレキシパグ
マウス	セレキシパグ	-	-	-	11.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.9	-	-	1.7	40.6	58.9[b]	41.1
	MRE-269	-	-	-	22.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.7	67.0	33.0[c]	NC
ラット	セレキシパグ	2.1	-	-	5.6	-	-	0.7	0.8	1.9	-	-	-	-	-	-	-	0.7	83.8	100[d]	0.0
	MRE-269	-	-	-	-	1.3	-	-	1.2	1.2	-	-	-	-	-	-	-	1.8	94.6	5.4	NC
イヌ	セレキシパグ	-	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.1	-	-	45.6	52.5[e]	47.5
	MRE-269	-	-	-	-	5.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2	-	-	92.9	7.1[f]	NC
ミニブタ	セレキシパグ	-	-	0.9	-	-	-	1.8	8.5	5.9	7.2	-	1.8	-	1.5	4.8	-	1.7	42.8	98.8[g]	1.2
	MRE-269	-	-	-	-	-	-	3.0	10.9	14.5	8.8	4.2	-	-	-	5.7	-	2.4	39.8	60.2[h]	NC
カニクイザル	セレキシパグ	2.0	-	-	-	-	10.4	10.6	2.2	3.0	-	-	5.4	6.5	4.0	-	3.5	2.7	14.0	100[i]	0.0
	MRE-269	1.5	-	-	-	-	7.2	7.5	-	-	-	-	9.1	18.4	5.2	-	4.0	-	11.8	88.2[j]	NC
ヒト Batch 1	セレキシパグ	-	-	-	-	2.0	3.5	15.7	1.8	4.3	2.0	1.6	-	-	1.2	2.1	-	2.0	57.2	93.1	6.9
	MRE-269	-	-	-	-	-	2.5	19.0		5.3	2.1	3.3	2.4	4.0	1.6	1.8	-	1.2	56.9	43.1	NC
ヒト Batch 2	セレキシパグ	4.6	0.6	0.7	1.3	-	2.0	8.5	0.7	2.2	1.1	1.4	-	-	1.0	-	-	1.0	71.9	96.9	3.1
ヒト Batch 3	セレキシパグ	2.0	-	-	1.4	1.1	3.5	5.5	1.3	0.8	-	1.0	-	-	-	-	1.4	3.1	68.6	89.6	10.4
	MRE-269	0.9	-	-	2.1	1.4	2.2	9.6	-	1.9	1.2	0.9	-	-	-	-	-	1.4	78.6	21.4	NC

-：検出せず

NC：not calculated（算出せず）

a：放射能全体に対するすべての代謝物の放射能の比率の和（%）

b：ヒトでは検出されなかった次の代謝物（存在比率）を含む；P15（2.1 %）、P24（1.1 %）及び P27（1.4 %）

c：ヒトでは検出されなかった次の代謝物（存在比率）を含む；P4（1.2 %）、P15（5.4 %）及び P27（1.2 %）

d：ヒトでは検出されなかった次の代謝物（存在比率）を含む；P4（1.0 %）、P15（2.0 %）及び P27（1.6 %）

e：ヒトでは検出されなかった次の代謝物（存在比率）を含む；P4（0.5 %）、P5（1.3 %）及び P6（2.8 %）

f：ヒトでは検出されなかった次の代謝物（存在比率）を含む；P24（0.8 %）

g：ヒトでは検出されなかった次の代謝物（存在比率）を含む；P6（1.2 %）、P19（3.8 %）、P21（1.3 %）、P26（1.9 %）、P27（6.4 %）、P32（3.9 %）及び詳細不明代謝物（3.6 %）

h：ヒトでは検出されなかった次の代謝物（存在比率）を含む；P19（4.0 %）及び P27（6.8 %）

i：ヒトでは検出されなかった次の代謝物（存在比率）を含む；P16（11.4 %）、P27（13.5 %）、P29（4.1 %）及び 2 種の詳細不明代謝物（3.2 %及び 3.5 %）

j：ヒトでは検出されなかった次の代謝物（存在比率）を含む；P16（9.6 %）、P19（7.5 %）、P27（14.6 %）及び詳細不明代謝物（3.8 %）

2.6.5.10.3 ^{14}C-セレキシパグの代謝に関わる酵素の同定

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：5.3.2.2-4
試験番号：B-13.107

（1/3）

試験 1）阻害薬を用いた CYP 分子種の同定	
試験方法	^{14}C-セレキシパグ（10 μmol/L）を 3 mg/mL のヒト肝ミクロソームとインキュベーションし、各 CYP 分子種阻害薬（フラフィリン、スルファフェナゾール、チクロピジン、モンテルカスト、N-ベンジルニルバノール、キニジン、アザムリン及びケトコナゾール）の影響を、200 μmol/L の BNPP 添加及び非添加の条件で比較した。
インキュベーション	37℃で 60 分間
被験物質（濃度）	^{14}C-セレキシパグ（10 μmol/L）
測定（対象）物質	^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物
測定法	Radio-HPLC
試験 2）発現系ミクロソームを用いた CYP 分子種の同定	
試験方法	^{14}C-セレキシパグ（10 μmol/L）を 100 pmol/mL のヒト CYP 発現系ミクロソーム（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）及び 1 mg/mL のアルデヒドオキシダーゼ発現系ミクロソームとインキュベーションした。
インキュベーション	37°C で 60 分間
被験物質（濃度）	^{14}C-セレキシパグ（10 μmol/L）
測定（対象）物質	^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物
測定法	Radio-HPLC

BNPP：bis(p-nitrophenyl) phosphate

（2/3）阻害薬を用いた CYP 分子種の同定

^{14}C-セレキシパグを代謝酵素阻害薬存在下でヒト肝ミクロソームで反応したときの Radio-HPLC で検出された放射能の存在比率（%）											
阻害薬	阻害対象 CYP 分子種	BNPP	P8	P10	P14	P36	P39	P40	MRE-269	Σ met.[a]	^{14}C-セレキシパグ
コントロール (0.5% DMSO)	阻害なし	非添加	6.0	1.0	1.1	0.6	0.9	1.2	13	24	76
		添加	4.4	-	1.8	0.7	0.7	1.1	3.9	13	87
フラフィリン (0.5% DMSO)	CYP1A2	非添加	5.3	0.8	-	1.8	1.0	1.0	14	24	76
		添加	6.5	-	-	2.5	0.8	1.0	3.4	14	86
コントロール (0.5% acetonitrile)	阻害なし	非添加	8.2	1.0	3.2	1.1	0.8	1.2	12	28	72
		添加	9.7	-	3.6	1.1	1.0	1.9	3.0	20	80
スルファフェナゾール (0.5% acetonitrile)	CYP2C9	非添加	9.4	1.5	3.3	1.3	1.3	1.3	13	31	69
		添加	7.7	-	2.9	1.0	0.9	1.4	3.7	18	82
キニジン (0.5% acetonitrile)	CYP2D6	非添加	7.8	1.5	3.2	1.2	1.2	1.6	14	30	70
		添加	8.8	-	3.4	1.0	0.9	1.6	2.8	18	82
コントロール (0.5% methanol)	阻害なし	非添加	7.4	1.6	2.6	1.1	1.0	1.1	15	30	70
		添加	7.8	-	3.0	1.0	0.8	1.8	3.9	18	82
チクロピジン (0.5% methanol)	CYP2B6	非添加	7.2	1.2	2.2	1.3	0.8	1.1	15	29	71
		添加	8.1	-	2.8	1.3	0.9	1.5	3.2	18	82
モンテルカスト (0.5% methanol)	CYP2C8	非添加	5.2	0.8	3.0	1.0	-	1.3	15	27	73
		添加	5.4	-	2.9	1.2	-	1.3	3.8	15	85
N-ベンジルニルバノール (0.5% methanol)	CYP2C19	非添加	8.2	1.6	2.7	1.0	1.1	1.1	15	30	70
		添加	7.9	-	2.8	0.9	0.9	1.7	3.6	18	82
ケトコナゾール (0.5% methanol)	CYP3A4	非添加	7.9	1.6	1.4	0.9	0.9	0.8	15	28	72
		添加	6.9	-	-	-	0.6	0.9	3.8	12	88
コントロール (0.25% methanol)	阻害なし	非添加	6.9	1.2	2.3	0.9	0.6	1.6	14	27	73
		添加	5.7	-	1.9	0.7	0.5	0.8	3.5	13	87
アザムリン (0.25% methanol)	CYP3A4	非添加	7.6	1.4	-	-	1.3	0.9	13	24	76
		添加	4.7	-	-	-	-	-	3.1	7.8	92
コントロール (0.5% acetonitrile, 0.5% methanol)	阻害なし	非添加	9.3	2.0	4.4	0.6	2.0	3.0	13	34	66
		添加	7.3	-	3.1	-	0.9	2.3	3.1	17	83
モンテルカスト / ケトコナゾール (0.5% acetonitrile, 0.5% methanol)	CYP2C8 CYP3A4	非添加	3.9	-	1.5	-	-	1.5	14	21	79
		添加	3.6	-	-	-	-	-	3.8	7.4	93

-：検出せず、DMSO：dimethyl sulfoxide

a：セレキシパグを除く検出された放射能の比率の和（%）

（3/3）発現系ミクロソームを用いた CYP 分子種の同定

^{14}C-セレキシパグをヒト代謝酵素発現系ミクロソームで反応したときの Radio-HPLC で検出された放射能の存在比率（%）									
	P8	P14	P36	P39	P40	P41	MRE-269	Σ met.[a]	^{14}C-セレキシパグ
CYP1A2	-	-	-	-	-	-	1.4	1.4	99
CYP2B6	-	-	-	-	-	-	1.4	1.4	99
CYP2C8	22	-	-	1.2	-	-	1.4	25	75
CYP2C9	-	-	-	-	3.2	-	1.0	4.2	96
CYP2C19	-	-	-	-	-	-	1.1	1.1	99
CYP2D6	-	-	-	-	-	-	1.0	1.0	99
CYP3A4	-	1.7	1.0	-	2.6	7.9	1.3	15	85
CYP1A2, CYP3A4	-	5.0	0.6	-	2.1	1.2	1.3	10	90
アルデヒドオキシダーゼ	-	-	-	-	-	-	4.1	4.1	96
コントロール	-	-	-	-	-	-	1.4	4.0	96
コントロール（NADPH 非存在）	-	-	-	-	-	-	1.4	3.8	96
コントロール（インキュベーションなし）	-	-	-	-	-	-	1.1	3.7	96

-：検出せず、NADPH：β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（reduced form）

a：セレキシパグを除く検出された放射能の比率の和（%）

2.6.5.10.4　加水分解反応に関与する代謝部位及び種差

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：5.3.2.2-2
試験番号：BP-MRE-080514

（1）　血漿における加水分解

試験方法		^{14}C-セレキシパグを、血漿 20%存在下で 37℃ で反応させ ^{14}C-MRE-269 の生成を評価した。			
動物種（系統）		雄性ラット（SD）、雄性イヌ（Beagle）、雄性カニクイザル、ヒト（男性）			
インキュベーション		37℃で 20 分間			
被験物質（濃度）		^{14}C-セレキシパグ（10 μmol/L）			
測定（対象）物質		放射能、^{14}C-MRE-269、血漿タンパク濃度			
測定法		放射標識体：TLC、RLG 血漿タンパク濃度：分光光度計（DC Protein Assay Kit）			
		ラット	イヌ	カニクイザル	ヒト
^{14}C-MRE-269 生成速度 (pmol/mg/min)		31.6	NC	NC	NC

NC：not calculated（MRE-269 の生成が確認されなかったため算出せず）

（2）　ミクロソームにおける加水分解

試験方法		^{14}C-セレキシパグを､肝又は小腸ミクロソーム（1 mg protein/mL）中 NADPH 非存在下で 37°C で反応させ ^{14}C-MRE-269 の生成を評価した。			
動物種（系統）		ラット（SD）、イヌ（Beagle）、カニクイザル、ヒト			
インキュベーション		37°C で 20 分間			
被験物質（濃度）		^{14}C-セレキシパグ（10 μmol/L）			
測定（対象）物質		放射能、^{14}C-MRE-269			
測定法		TLC、RLG			
		ラット	イヌ	カニクイザル	ヒト
^{14}C-MRE-269 生成速度 (pmol/mg/min)	肝ミクロソーム	40.4	17.2	62.4	20.5
	小腸ミクロソーム	NC	NC	NC	NC

NC：not calculated（MRE-269 の生成が確認されなかったため算出せず）

2.6.5.10.5　加水分解反応に関与する代謝酵素の同定

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：5.3.2.2-3
試験番号：BP-MRE-080715

試験方法	加水分解酵素阻害薬存在下及び非存在下、^{14}C-セレキシパグ（10 µmol/L）をヒト肝ミクロソーム（1 mg protein/mL）中 37℃ で反応させ、^{14}C-MRE-269 生成速度から加水分解反応の阻害率を算出した。			
阻害薬濃度	0.01、0.1、1 mmol/L			
インキュベーション	37℃で 60 分間			
被験物質（濃度）	^{14}C-セレキシパグ（10 µmol/L）			
阻害薬	カルボキシルエステラーゼ阻害薬：BNPP、PMSF パラオキソナーゼ阻害薬：EDTA アセチルコリンエステラーゼ阻害薬：エゼリン			
測定（対象）物質	放射能、^{14}C-MRE-269			
測定法	TLC、RLG			
阻害率 (%)		阻害薬濃度		
	阻害薬	0.01 mmol/L	0.1 mmol/L	1 mmol/L
	BNPP	77	83	100
	PMSF	50	84	100
	EDTA	0	4	4
	エゼリン	-2	8	31

PMSF：phenylmethylsulfonyl fluoride、EDTA：ethylenediaminetetraacetic acid

2.6.5.10.6　MRE-269 代謝に関わるCYP分子種の同定

被験物質：MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.2-5
試験番号：[redacted]-6034-[redacted]

（1）　発現系ミクロソームを用いた代謝評価

試験方法	ヒト CYP 発現系ミクロソーム（50 pmol/mL）中で ^{14}C-MRE-269（10 µmol/L）を代謝させ、代謝物の生成速度と MRE-269 の消失速度を評価した。						
インキュベーション	37℃で 60 分間						
被験物質（濃度）	^{14}C-MRE-269（10 µmol/L）						
測定（対象）物質	^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物						
測定法	Radio-HPLC						
代謝活性 [a] (pmol/min/nmol P450)		生成速度						消失速度
	発現系酵素	UM-1	UM-2	UM-4	MRE-6300（P10）	UM-5	UM-6	MRE-269
	CYP1A2	1.667	-	-	-	0.000	-	0.000
	CYP2A6	-	-	-	-	0.000	-	0.000
	CYP2B6	-	-	-	-	0.000	-	0.000
	CYP2C8	-	95.00	170.0	1323	0.000	-	1773
	CYP2C9*1	-	-	-	-	0.000	-	14.14
	CYP2C19	-	-	-	-	0.000	-	0.000
	CYP2D6*1	-	-	-	-	0.000	-	0.000
	CYP2E1	-	-	-	-	0.000	-	0.000
	CYP3A4	-	-	58.33	-	0.000	201.7	284.9

-：検出せず
a：各値は平均値（n = 2）を示す。

（2） 阻害薬による代謝への影響

試験方法	CYP 分子種特異的阻害薬を用いて、ヒト肝ミクロソーム（1 mg protein/mL）中での ^{14}C-MRE-269（10 µmol/L）代謝に対する影響を評価した。							
インキュベーション	37℃で 60 分間							
被験物質（濃度）	^{14}C-MRE-269（10 µmol/L）							
測定（対象）物質	^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物							
測定法	Radio-HPLC							
阻害率[a]（%）		阻害薬		生成阻害率（%）				消失阻害率（%）
	CYP 分子種	阻害薬名	濃度 (µmol/L)	UM-3	UM-4	MRE-6300 (P10)	UM-6	MRE-269
	CYP1A2	フラフィリン	20	阻害せず	2.2	-10.0	-238.1	-6.0
	CYP2A6	8-メトキシプソラレン	5	阻害せず	32.2	32.3	-261.9	20.9
	CYP2B6	セルトラリン塩酸塩	10	-7.4	20.0	19.4	47.6	18.1
	CYP2C8	クエルセチン二水和物	5	74.1	30.0	41.1	-114.3	36.3
	CYP2C9	スルファフェナゾール	3	14.8	14.4	-6.2	阻害せず	0.8
	CYP2C19	(*S*)-(+)-*N*-3-ベンジルニルバノール	5	20.4	25.6	-1.7	-4.8	2.3
	CYP2D6	無水キニジン	1	-20.4	7.8	-5.0	52.4	-5.7
	CYP2E1	ジエチルジチオカーバメート	100	43.6	46.6	59.1	0.0	51.3
	CYP3A4/5	ケトコナゾール	1	阻害せず	57.8	46.6	阻害せず	54.5

a：各値は平均値（n = 2）を示す。

2.6.5.10.7　MRE-269 代謝に関わるUGT分子種の同定

被験物質：MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.2-6
試験番号：[redacted]-6035-[redacted]

試験方法	ヒト UGT 発現系ミクロソーム中（1 mg protein/mL）で ^{14}C-MRE-269（10 µmol/L）を代謝させ、代謝物の生成速度と MRE-269 の消失速度を評価した。						
インキュベーション	37℃で 30 分間						
被験物質（濃度）	^{14}C-MRE-269（10 µmol/L）						
測定（対象）物質	^{14}C-MRE-269 及びその他の代謝物						
測定法	Radio-HPLC						
代謝活性 [a] (pmol/min/mg of protein)		生成速度					消失速度
	発現系酵素	UM-1	UM-2	MRE-6001（P11）	UM-3	UM-4	MRE-269
	UGT1A1	-	1.833	5.833	0.000	0.1667	1.748
	UGT1A3	-	-	54.33	0.000	0.3333	59.83
	UGT1A4	0.8333	-	-	0.000	1.333	0.1943
	UGT1A6	-	1.667	-	0.000	2.167	1.360
	UGT1A7	0.8333	-	-	0.000	1.167	1.943
	UGT1A8	2.333	-	-	0.1667	0.000	0.000
	UGT1A9	1.500	-	-	0.000	0.000	0.9713
	UGT1A10	-	-	-	0.000	0.000	0.000
	UGT2B4	1.500	1.833	-	0.3333	3.500	8.353
	UGT2B7	-	-	12.67	0.5000	0.000	11.66
	UGT2B15	-	1.667	-	0.000	0.3333	1.943
	UGT2B17	0.8333	-	-	0.000	3.667	6.605

-：検出せず
a：各値は平均値（n＝2）を示す。

2.6.5.10.8 MRE-6001（P11）共有結合率

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：5.3.2.2-15
試験番号：BP-MRE-060306

試験方法	[redacted]アシルグルクロン酸抱合体である ^{14}C-MRE-6001（P11）及び ^{14}C-ジクロフェナクグルクロン酸抱合体を分取精製し、ヒト血清アルブミン（0.5 µmol/mL）との共有結合率の経時的変化を検討した。 共有結合率は、反応液の除タンパク操作を繰り返し（3 回）、沈殿物中の放射能濃度から求めた。					
インキュベーション	37℃で 24 時間					
被験物質（濃度）	^{14}C-MRE-6001（P11）（2 µmol/L）					
対照物質（濃度）	^{14}C-ジクロフェナクグルクロン酸抱合体（2 µmol/L） ^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269 及び ^{14}C-ジクロフェナク（各濃度：2 µmol/L）					
測定（対象）物質	放射能					
測定法	LSC					
共有結合率[a]（%）	反応時間 (hr)	セレキシパグ	MRE-269	MRE-6001（P11）	ジクロフェナク	ジクロフェナク グルクロン酸抱合体
	0	0.607 ± 0.104	1.70 ± 0.09	1.04 ± 0.17	3.58 ± 0.96	5.05 ± 0.46
	0.25	1.13 ± 0.01	2.50 ± 0.20	6.55 ± 0.22	4.72 ± 0.50	5.79 ± 0.60
	0.5	1.20 ± 0.09	2.59 ± 0.13	9.82 ± 0.46	4.01 ± 0.48	4.85 ± 0.47
	1	1.62 ± 0.04	2.67 ± 0.11	12.9 ± 0.6	4.33 ± 0.31	4.69 ± 0.32
	2	1.92 ± 0.23	3.04 ± 0.09	15.6 ± 0.3	4.92 ± 0.98	4.94 ± 0.16
	4	2.56 ± 0.05	3.15 ± 0.19	17.4 ± 0.3	3.55 ± 0.11	5.10 ± 0.33
	6	2.93 ± 0.03	4.04 ± 0.13	19.4 ± 0.4	4.97 ± 0.57	5.56 ± 0.24
	8	3.35 ± 0.23	4.83 ± 0.33	20.0 ± 0.9	5.56 ± 0.81	5.65 ± 0.36
	24	5.05 ± 0.19	8.15 ± 1.01	22.0 ± 0.5	4.44 ± 1.32	4.98 ± 2.57

a：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.10.9　MRE-6001（P11）転移反応

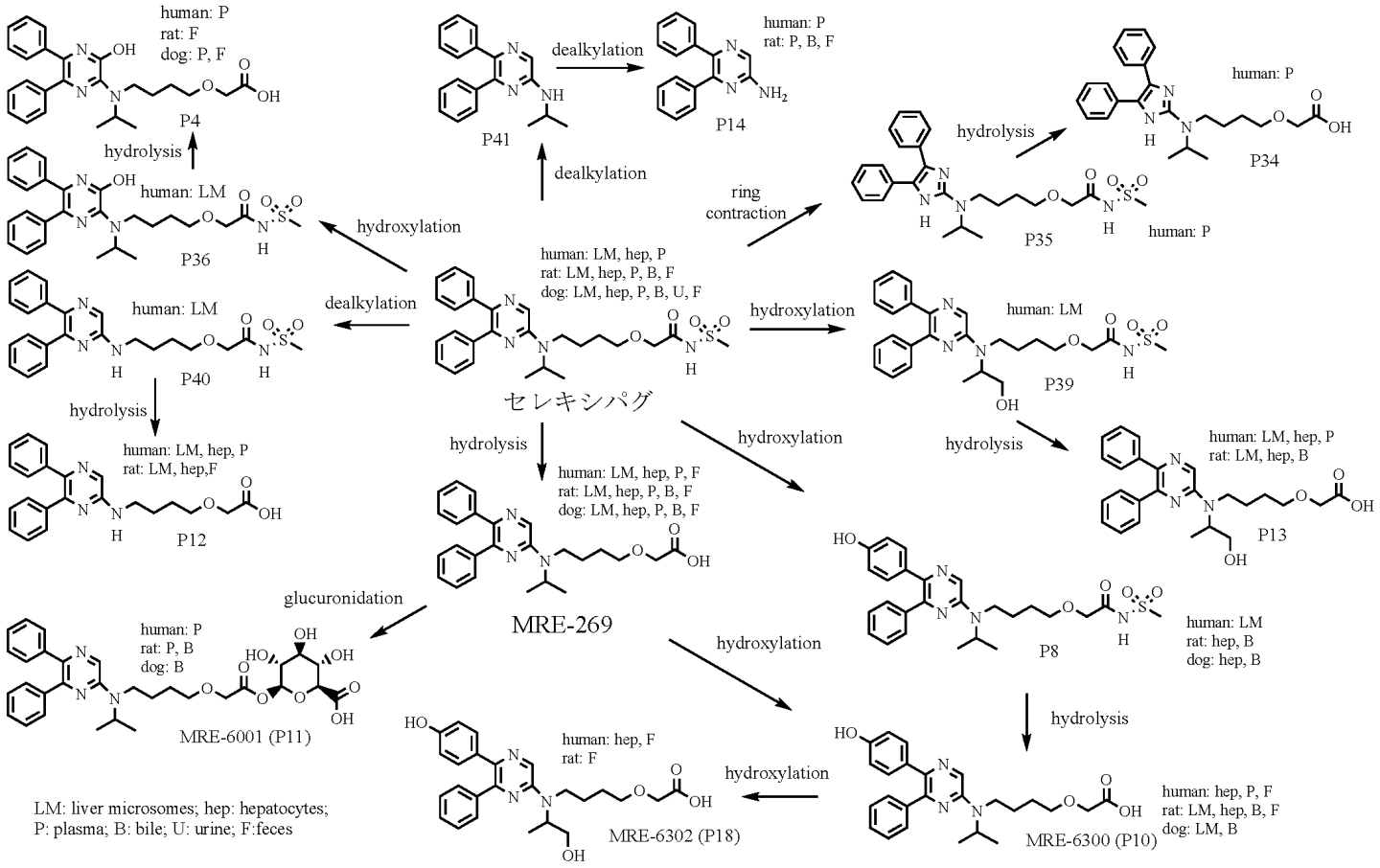
被験物質：MRE-6001
CTD における記載箇所：5.3.2.2-15
試験番号：BP-MRE-060306

試験方法	^{14}C- MRE-6001（P11）及び ^{14}C-ジクロフェナクグルクロン酸抱合体を 0.2 mol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH7.6）中において、37℃で反応させ、抱合体の転移反応を経時的に評価した。					
インキュベーション	37℃で 0、0.25、0.5、1、2 時間					
被験物質（濃度）	^{14}C- MRE-6001（P11）（2 µmol/L）					
対象物質（濃度）	^{14}C-ジクロフェナクグルクロン酸抱合体（2 µmol/L）					
測定（対象）物質	^{14}C-MRE-269、^{14}C- MRE-6001（P11）及びその転移体、^{14}C-ジクロフェナク、^{14}C-ジクロフェナクグルクロン酸抱合体及びその代謝物					
測定法	Radio-HPLC					
ピーク面積割合（%）	^{14}C-MRE-6001（P11）					
	時間 (hr)	MRE-269	MRE-6001（P11）	2 位転移体	3 位転移体	4 位転移体
	0	18.03	81.97	-	-	-
	0.25	23.99	60.12	15.89	-	-
	0.5	30.14	29.08	29.43	11.35	-
	1	32.01	12.59	34.17	21.22	-
	2	29.38	-	31.88	25.00	13.75
	^{14}C-ジクロフェナクグルクロン酸抱合体					
	時間 (hr)	ジクロフェナク	ジクロフェナクグルクロン酸抱合体	不明ピーク		
	0	-	83.98	16.02		
	0.25	-	100	-		
	0.5	-	100	-		
	1	-	91.67	8.33		
	2	-	77.12	22.88		

-：検出せず

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

CTD における記載箇所：4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、5.3.2.2-1、5.3.2.2-2、5.3.2.2-8、5.3.2.2-9
試験番号：B-09.222、BP-MRE-061124、B-09.317、B-09.223、BP-MRE-080514、BP-MRE-081014、B-11.415



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1 ラットにおける肝薬物代謝酵素系に対する影響（誘導作用）

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.4-4
試験番号：[redacted]080300

動物種（系統）	ラット（Crl:CD(SD)）			
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 4			
摂餌条件	非絶食			
溶媒	0.5%メチルセルロース水溶液			
投与方法	経口投与			
投与条件	1 日 1 回 7 日間反復投与			
投与薬物	媒体	セレキシパグ	セレキシパグ	フェノバルビタール
投与量 (mg/kg)	0	1	10	80
肝ミクロソーム含量 [a] (mg protein/total liver、測定：分光光度計)	189 ± 30	178 ± 15	182 ± 19	443 ± 72[b]
CYP 含量 [a] (nmol/mg protein、測定：分光光度計)	0.866 ± 0.039	0.920 ± 0.038	0.800 ± 0.047	1.63 ± 0.07[b]
シトクロム b_5 含量 [a] (nmol/mg protein、測定：分光光度計)	0.318 ± 0.035	0.277 ± 0.029	0.296 ± 0.019	0.425 ± 0.042[b]
NADPH-シトクロム c 還元酵素活性 [a] (nmol/mg protein/min、測定：分光光度計)	239 ± 44	225 ± 63	253 ± 45	405 ± 40[b]
アミノピリン-*N*-脱メチル化酵素活性 [a] (nmol/mg protein/min、測定：分光光度計)	10.3 ± 1.4	9.39 ± 1.91	10.4 ± 1.0	25.5 ± 3.0[b]
アニリン水酸化酵素活性 [a] (nmol/mg protein/min)、測定：分光光度計	0.906 ± 0.162	0.760 ± 0.137	0.901 ± 0.132	1.68 ± 0.18[b]
7-エトキシクマリン-*O*-脱エチル化酵素活性 [a] (nmol/mg protein/min、測定：分光蛍光光度計)	1.76 ± 0.13	1.46 ± 0.26	1.66 ± 0.29	6.35 ± 0.93[b]
テストステロン-6β-水酸化酵素活性 [a] (nmol/mg protein/min、測定：HPLC)	2.96 ± 0.42	2.56 ± 0.65	2.75 ± 0.52	12.6 ± 2.0[b]
4-メチルウンベリフェロン UDP-グルクロン酸転移酵素活性 [a] (nmol/mg protein/min、測定：分光蛍光光度計)	97.6 ± 15.1	102 ± 6	102 ± 8	259 ± 25[b]

a：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 4）を示す。
b：$P < 0.01$（媒体投与群に対して）

2.6.5.12.2　CYP誘導作用（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.2-13、5.3.2.2-14
試験番号：B-14.022、[redacted]080299

（1）ヒト PXR 受容体活性化作用（レポーター遺伝子アッセイ、B-14.022）

試験方法	セレキシパグ、MRE-269 及び陽性対照（リファンピシン）を 24 時間曝露し、CV-1（green monkey kidney cell）hPXR 発現ベクター（pCDNA3-hPXR）及びルシフェラーゼレポーターベクター（CYP3A4-pGL3）を導入した hPXR レポーターアッセイ系を用いてルシフェラーゼ活性を評価した。また、セレキシパグ及び MRE-269 の培地中におけるタンパク結合率について平衡透析法で算出した。			
被験物質（濃度）	レポーターアッセイ	セレキシパグ、MRE-269（Experiment 1：0.01～100 μmol/L、Experiment 2：0.01～50 μmol/L）		
	タンパク結合率	セレキシパグ、MRE-269（3 μmol/L）		
陽性対照物質（濃度）	リファンピシン（0.03～30 μmol/L）			
測定（対象）物質	セレキシパグ、MRE-269、ルシフェラーゼ			
測定法	LC-MS/MS、化学発光測定装置			
レポーターアッセイ（ルシフェラーゼ活性増加）	Experiment 1			
		セレキシパグ	MRE-269	リファンピシン
	EC_{50}（μmol/L）	3.3	3.8	0.7
	E_{max}（μmol/L）	7.3	7.6	5.9
	Experiment 2			
		セレキシパグ	MRE-269	リファンピシン
	EC_{50}（μmol/L）	1.9	2.3	0.8
	E_{max}（μmol/L）	8.5	8.4	7.4
タンパク結合率（%）	セレキシパグ		MRE-269	
	98.9 ± 0.2[a]		98.3 ± 0.4[a]	
非結合型分率	セレキシパグ		MRE-269	
	0.009		0.012	

a：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

（2）ヒト長期間培養新鮮又は凍結肝細胞を用いた酵素誘導（mRNA 発現量、B-14.022）

試験方法		肝細胞にセレキシパグ、MRE-269 及び各陽性対照物質をヒト長期間培養型新鮮肝細胞［2 バッチ（HEP220786、HEP220791）］又はヒト凍結肝細胞［3 バッチ（YOW、EJW、NON）］に 68 時間曝露し、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 量を評価した。また、セレキシパグ及び MRE-269 の培地中でのタンパク結合率について平衡透析法で求めた。			
被験物質（濃度）		酵素誘導	CYP1A2：セレキシパグ（0.1～100、0.1～200 又は 0.3～100 μmol/L）及び MRE-269（0.1～100 又は 0.3～100 μmol/L） CYP2B6：セレキシパグ及び MRE-269（0.3～100 μmol/L） CYP2C9：セレキシパグ及び MRE-269（0.1～100 又は 0.3～100 μmol/L） CYP3A4：セレキシパグ及び MRE-269（0.1～100 又は 0.3～100 μmol/L）		
		タンパク結合	セレキシパグ、MRE-269（1 μmol/L）		
陽性対照阻害薬（濃度）		CYP1A2：オメプラゾール（1～100 μmol/L） CYP2B6：フェノバルビタール（100～3000 μmol/L） CYP2C9、CYP3A4：リファンピシン（0.1～50 μmol/L）			
測定対象		mRNA、セレキシパグ及び MRE-269			
測定法		mRNA：リアルタイム PCR、濃度測定：LC-MS/MS			
酵素誘導	CYP1A2		セレキシパグ	MRE-269	オメプラゾール
		EC_{50}（μmol/L）	NC[a]	NC[a]	NC[b]
		E_{max}（μmol/L）	NC[a]	NC[a]	NC[b]
	CYP2B6		セレキシパグ	MRE-269	フェノバルビタール
		EC_{50}（μmol/L）	NC[c]	NC[d]	NC[e]
		E_{max}（μmol/L）	NC[c]	NC[d]	NC[e]
	CYP2C9		セレキシパグ	MRE-269	リファンピシン
		EC_{50}（μmol/L）	0.8[f]	2.6[f]	0.3～1.6
		E_{max}（μmol/L）	4.3[f]	3.0[f]	2.1～4.7
	CYP3A4		セレキシパグ	MRE-269	リファンピシン
		EC_{50}（μmol/L）	1.2～5.0	3.1～12.7	0.5～1.3
		E_{max}（μmol/L）	15.1～20.1	7.2～22.4	32.1～47.4
タンパク結合率（%）		セレキシパグ		MRE-269	
		98.7～99.0		98.2～98.5	
非結合型分率		セレキシパグ		MRE-269	
		0.008～0.010		0.011～0.013	

NC：not calculated（算出せず）、a：mRNA 発現レベル上昇は確認されなかった。
b：50 μmol/L 又は 100 μmol/L でコントロールに対して 49～145 倍の mRNA 発現レベル上昇が確認された。
c：30 μmol/L 又は 60 μmol/L でコントロールに対して 3.3～6.6 倍の mRNA 発現レベル上昇が確認され、フェノバルビタールの最大上昇値の 25%～65%であった。
d：60 μmol/L でコントロールに対して 3.1～3.8 倍の mRNA 発現レベル上昇が確認され、フェノバルビタールの最大上昇値の 22～60%であった。
e：3000 μmol/L でコントロールに対して 5.2～24 倍の mRNA 発現レベル上昇が確認された。
f：1 バッチでの結果

（3）ヒト凍結肝細胞を用いた酵素誘導（酵素活性、[redacted]080299）

試験方法	ヒト凍結肝細胞（3 バッチ）にセレキシパグ、MRE-269 及び陽性対照を 72 時間曝露し、CYP1A2 及び CYP3A4 酵素活性を評価した。					
被験物質（濃度）	セレキシパグ、MRE-269（0.1、1、10 μmol/L）					
基質（濃度）	CYP1A2：7-エトキシレゾルフィン（5 μmol/L）、CYP3A4：テストステロン（100 μmol/L）					
陽性対照（濃度）	CYP1A2：オメプラゾール（50 μmol/L）、CYP3A4：リファンピシン（10 μmol/L）					
測定法	LC-MS/MS					
酵素誘導		濃度（μmol/L）	CYP1A2		CYP3A4	
			酵素活性[a]（pmol/well/hr）	陽性対照との比率（%）	酵素活性[a]（pmol/well/hr）	陽性対照との比率（%）
	control（DMSO）	0	1.20 ± 0.37	0.0	65.6 ± 40.7	0.0
	セレキシパグ	0.1	1.08 ± 0.20	-0.6	98.5 ± 58.4	5.4
		1	1.13 ± 0.09	-0.3	119 ± 79	8.7
		10	1.25 ± 0.15	0.2	297 ± 72	37.8
	MRE-269	0.1	1.26 ± 0.24	0.3	101 ± 77	5.8
		1	1.10 ± 0.21	-0.5	128 ± 89	10.2
		10	1.25 ± 0.30	0.2	225 ± 90	26.1
	オメプラゾール	50	21.3 ± 3.4	100.0	27.8 ± 8.0	NC
	リファンピシン	10	1.21 ± 0.28	NC	677 ± 159	100.0

NC：not calculated（算出せず）

a：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.12.3　ヒト肝ミクロソームを用いた酵素阻害（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.2-10
試験番号：[redacted]080298

試験方法	ヒト肝ミクロソームを用いてセレキシパグ、MRE-269 又は各種阻害薬の各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）活性に対する阻害作用を各 CYP 分子種特異的基質の代謝阻害を指標として評価した。		
被験物質（濃度）	セレキシパグ、MRE-269（0.5、5、50 μmol/L）		
基質（濃度）	CYP1A2：フェナセチン（30 μmol/L）、CYP2A6：クマリン（1 μmol/L）、CYP2B6：ブプロピオン（100 μmol/L） CYP2C8：パクリタキセル（10 μmol/L）、CYP2C9：ジクロフェナク（5 μmol/L）、CYP2C19：(S)-メフェニトイン（20 μmol/L） CYP2D6：ブフラロール（10 μmol/L）、CYP2E1：クロルゾキサゾン（40 μmol/L） CYP3A4：ミダゾラム（5 μmol/L）、テストステロン（50 μmol/L）		
陽性対照阻害薬（濃度）	CYP1A2：α-ナフトフラボン（0.2 μmol/L）、CYP2A6：8-メトキシソラレン（0.2 μmol/L） CYP2B6：チクロピジン（0.2 μmol/L）、CYP2C8：クエルセチン（25 μmol/L）、CYP2C9：スルファフェナゾール（5 μmol/L） CYP2C19：トラニルシプロミン（25 μmol/L）、CYP2D6：キニジン（1 μmol/L） CYP2E1：*N*,*N*-ジエチルジチオカルバメート（20 μmol/L）、CYP3A4：ケトコナゾール（0.5 μmol/L）		
測定（対象）物質	各基質代謝物		
測定法	HPLC、LC-MS/MS		
CYP 分子種	基質	IC_{50}（μmol/L）	
		セレキシパグ	MRE-269
CYP1A2	フェナセチン（30 μmol/L）	>50	>50
CYP2A6	クマリン（1 μmol/L）	>50	>50
CYP2B6	ブプロピオン（100 μmol/L）	47.2	>50
CYP2C8	パクリタキセル（10 μmol/L）	3.64	14.9
CYP2C9	ジクロフェナク（5 μmol/L）	8.27	32.0
CYP2C19	(S)-メフェニトイン（20 μmol/L）	>50	>50
CYP2D6	ブフラロール（10 μmol/L）	>50	>50
CYP2E1	クロルゾキサゾン（40 μmol/L）	>50	>50
CYP3A4	ミダゾラム（5 μmol/L）	>50	>50
	テストステロン（50 μmol/L）	>50	>50

2.6.5.12.4　ヒト肝ミクロソームを用いたCYP2C8 及びCYP2C9 に対する酵素阻害（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.2-11
試験番号：[redacted]090212

試験方法	ヒト肝ミクロソームを用いてセレキシパグ、MRE-269 の CYP2C8 及び CYP2C9 活性に対する阻害作用を評価した。 Eadie-Hofstee plot により阻害様式を判断し、Dixon plot により Ki を算出した。		
被験物質（濃度）	セレキシパグ（CYP2C8：0、2、4、8 μmol/L、CYP2C9：0、5、10、20 μmol/L） MRE-269（CYP2C8：0、7.5、15、30 μmol/L、CYP2C9：0、12.5、25、50 μmol/L）		
基質（濃度）	CYP2C8：パクリタキセル（5、10、20 μmol/L） CYP2C9：ジクロフェナク（2.5、5、10 μmol/L）		
測定（対象）物質	各基質代謝物		
測定法	LC-MS/MS		
Ki / 阻害様式	CYP 分子種	Ki（μmol/L）	
		セレキシパグ	MRE-269
	CYP2C8	1.96 / 競合阻害	10.9 / 競合阻害
	CYP2C9	3.53 / 競合阻害	14.6 / 競合阻害

2.6.5.12.5　ヒト肝ミクロソームを用いたtime-dependent inhibition（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.2-12
試験番号：B-14.007

試験方法	ヒト肝ミクロソームを用いてセレキシパグ、MRE-269 の CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する time-dependent inhibition を IC_{50} シフト法により評価した。			
被験物質（濃度）	セレキシパグ、MRE-269（0、0.0032、0.016、0.08、0.4、1、2、5、10、20、50、100 μmol/L）			
基質（濃度）	CYP2C8：パクリタキセル（80 μmol/L）、CYP2C9：ジクロフェナク（50 μmol/L） CYP2D6：デキストロメトルファン（80 μmol/L）、CYP3A4：テストステロン（300 μmol/L）			
陽性対照阻害薬（濃度）	CYP2C8：ゲムフィブロジル 1-O-β-グルクロニド（0、0.0096、0.048、0.24、1.2、3、6、15、30、60、150、300 μmol/L） CYP2C9：チエニル酸（0、0.0032、0.016、0.08、0.4、1、2、5、10、20、50、100 μmol/L） CYP2D6：パロキセチン（0、0.0032、0.016、0.08、0.4、1、2、5、10、20、50、100 μmol/L） CYP3A4：ミベフラジル（0、0.0032、0.016、0.08、0.4、1、2、5、10、20、50、100 μmol/L）			
測定（対象）物質	各基質代謝物			
測定法	LC-MS/MS			
CYP 分子種	化合物	IC_{50}（μmol/L）		シフト[a]
		プレインキュベーション無	プレインキュベーション有	
CYP2C8	セレキシパグ	5.9	6.2	1.1
	ゲムフィブロジル 1-O-β-グルクロニド	109	4.6	24
	MRE-269	17	18	1
	ゲムフィブロジル 1-O-β-グルクロニド	108	4.1	26
CYP2C9	セレキシパグ	36	35	1
	チエニル酸	4.2	0.1	42
	MRE-269	81	71	1.1
	チエニル酸	4.1	0.1	41
CYP2D6	セレキシパグ	93	96	1
	パロキセチン	11	0.5	22
	MRE-269	>100	>100	-
	パロキセチン	12	0.5	24
CYP3A4	セレキシパグ	97	100	1
	ミベフラジル	51	0.2	255
	MRE-269	>100	>100	-
	ミベフラジル	62	0.2	310

-：検出せず、a：プレインキュベーション無の IC_{50} をプレインキュベーション有の IC_{50} で除して算出

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 ラットに ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 を単回経口投与又は静脈内投与した後の尿糞中排泄

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.5-1
試験番号：BP-MRE-061006

動物種（系統）		ラット（SD）												
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 各投与 3												
摂餌条件		非絶食												
溶媒/投与形態		2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液								生理食塩液				
投与方法		経口投与				経口投与				静脈内投与				
投与薬物		^{14}C-セレキシパグ				^{14}C-MRE-269				^{14}C-MRE-269				
投与量		1 mg/kg				0.845 mg/kg[a]				0.845 mg/kg[a]				
試料		尿、糞及びケージ洗液				尿、糞及びケージ洗液				尿、糞、呼気及びケージ洗液				
測定（対象）物質		放射能				放射能				放射能				
測定法		LSC				LSC				LSC				
累積排泄率[b]		% of dose				% of dose				% of dose				
		尿	糞	ケージ洗液	合計	尿	糞	ケージ洗液	合計	尿	糞	ケージ洗液	呼気	合計
採取時間 (hr)	0-24	4.64 ± 0.45	77.67 ± 8.04	NA	82.31 ± 7.59	4.43 ± 1.62	79.88 ± 4.69	NA	84.32 ± 5.29	4.24 ± 0.78	86.63 ± 7.94	NA	-	90.87 ± 8.20
	0-48	5.50 ± 0.63	88.43 ± 1.12	NA	93.94 ± 0.63	5.32 ± 1.96	88.94 ± 2.02	NA	94.27 ± 3.54	4.70 ± 0.86	93.58 ± 7.12	NA	NA	98.28 ± 7.28
	0-168	5.80 ± 0.67	89.30 ± 1.13	0.05 ± 0.02	95.15 ± 0.77	5.60 ± 2.02	89.68 ± 1.87	0.04 ± 0.02	95.31 ± 3.51	4.90 ± 0.91	94.24 ± 7.05	0.08 ± 0.07	NA	99.23 ± 7.31

-：検出せず
NA：not applicable（実施せず）
a：セレキシパグ 1 mg/kg 当量
b：各値は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.13.2　イヌに ^{14}C-セレキシパグを単回経口投与又は静脈内投与した後の尿糞中排泄

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.5-2
試験番号：193914

動物種（系統）		イヌ（Beagle）							
性別（雄/雌）/ 動物数		雄/ 経口投与 4[a]、静脈内投与 3							
摂餌条件		絶食							
溶媒/投与形態		0.5%メチルセルロース水溶液				生理食塩液			
投与方法		経口投与				静脈内投与			
投与薬物		^{14}C-セレキシパグ				^{14}C-セレキシパグ			
投与量		2 mg/kg				1 mg/kg			
試料		尿、糞及びケージ洗液				尿、糞及びケージ洗液			
測定（対象）物質		放射能				放射能			
測定法		LSC				LSC			
累積排泄率 [b]		% of dose				% of dose			
		尿	糞	ケージ洗液	合計	尿	糞	ケージ洗液	合計
採取時間 (hr)	0-6	3.2 ± 2.9[c]	NA	NA		0.8 ± 0.2	NA	NA	
	0-24	4.4 ± 2.7	24.2 ± 13.7	0.7 ± 0.6		2.2 ± 0.4	40.7 ± 10.9	0.3 ± 0.2	
	0-48	4.8 ± 2.9	66.8 ± 17.5	1.2 ± 0.7		2.8 ± 0.2	81.3 ± 5.5	0.5 ± 0.2	
	0-72	5.0 ± 3.0	75.3 ± 14.6	1.4 ± 0.9		3.1 ± 0.1	87.6 ± 6.6	0.6 ± 0.2	
	0-96	5.1 ± 3.0	76.8 ± 13.6	1.5 ± 1.0		3.2 ± 0.1	89.0 ± 6.4	0.6 ± 0.2	
	0-120	5.2 ± 3.1	77.8 ± 13.0	1.6 ± 1.0		3.3 ± 0.2	89.8 ± 6.1	0.7 ± 0.2	
	0-144	5.2 ± 3.1	78.0 ± 12.8	1.6 ± 1.0		3.3 ± 0.2	90.4 ± 6.0	0.8 ± 0.2	
	0-168	5.2 ± 3.1	78.1 ± 12.7	1.7 ± 1.1		3.4 ± 0.2	90.7 ± 6.0	0.8 ± 0.2	
	0-192	5.3 ± 3.2	78.8 ± 12.1	2.4 ± 1.6	86.5 ± 8.4	3.4 ± 0.2	90.9 ± 5.8	1.1 ± 0.2	95.4 ± 5.4

NA：not applicable（実施せず）
a：経口投与の 4 例中 1 例は途中でエサを食べなくなったため、除外して算出した。
b：排泄率は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。
c：経口投与の 3 例中 1 例の数値がバックグラウンド以下であったため、その個体の数値を 0 として平均値及び標準偏差を算出

2.6.5.13.3　カニクイザルに ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 を単回経口投与又は静脈内投与した後の尿糞中排泄

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.2-9
試験番号：BP-MRE-061222

動物種		カニクイザル							
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 各投与 3							
摂餌条件		絶食							
溶媒 / 投与形態		2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液				生理食塩液			
投与方法		経口投与				静脈内投与			
投与薬物		^{14}C-セレキシパグ				^{14}C-MRE-269			
投与量		1 mg/kg				0.211 mg/kg[a]			
試料		尿、糞及びケージ洗液				尿、糞及びケージ洗液			
測定（対象）物質		放射能				放射能			
測定法		LSC				LSC			
累積排泄率[b]		% of dose				% of dose			
		尿	糞	ケージ洗液	合計	尿	糞	ケージ洗液	合計
採取時間 (hr)	0-24	59.39 ± 5.89	4.45 ± 3.59	2.43 ± 1.37	66.27 ± 5.91	11.38 ± 3.99	43.21 ± 27.25	1.88 ± 1.24	56.47 ± 25.92
	0-48	62.64 ± 5.50	15.83 ± 13.57	2.94 ± 1.42	81.41 ± 12.98	13.49 ± 4.58	67.56 ± 7.58	2.17 ± 1.17	83.22 ± 5.90
	0-72	63.64 ± 5.54	25.09 ± 4.39	4.06 ± 1.72	92.78 ± 1.93	14.43 ± 5.03	73.37 ± 2.03	2.41 ± 1.18	90.20 ± 4.17
	0-168	64.36 ± 5.64	27.71 ± 4.44	4.65 ± 1.93	96.71 ± 0.45	15.47 ± 5.33	76.72 ± 4.15	2.90 ± 1.10	95.09 ± 2.17

a：セレキシパグ 0.25 mg/kg 当量
b：排泄率は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.13.4　カニクイザルに ^{14}C-セレキシパグを単回投与した後の尿糞中排泄

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.2-10、4.2.2.2-11
試験番号：BP-MRE-070601、BP-MRE-070703

試験番号		BP-MRE-070703				BP-MRE-070601			
動物種		カニクイザル							
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 各投与 3							
摂餌条件		絶食							
溶媒 / 投与形態		2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液				生理食塩液			
投与方法		経口投与				静脈内投与			
投与薬物		^{14}C-セレキシパグ				^{14}C-セレキシパグ			
投与量		0.25 mg/kg				0.25 mg/kg			
試料		尿、糞及びケージ洗液				尿、糞及びケージ洗液			
測定（対象）物質		放射能				放射能			
測定法		LSC				LSC			
累積排泄率 [a]		経口投与（% of dose）				静脈内投与（% of dose）			
		尿	糞	ケージ洗液	合計	尿	糞	ケージ洗液	合計
採取時間 (hr)	0-24	10.46 ± 6.31	13.87 ± 17.52	1.93 ± 0.64	26.26 ± 23.81	17.11 ± 2.30	29.55 ± 14.65	1.40 ± 0.76	48.06 ± 16.60
	0-48	13.92 ± 6.23	47.26 ± 30.87	2.29 ± 0.73	63.47 ± 35.54	19.71 ± 2.58	62.45 ± 2.98	1.86 ± 0.76	84.02 ± 4.06
	0-72	15.08 ± 6.10	66.98 ± 9.55	2.41 ± 0.72	84.47 ± 12.78	20.41 ± 2.59	69.97 ± 2.67	2.17 ± 0.77	92.56 ± 0.71
	0-168	16.14 ± 5.98	76.98 ± 6.04	2.83 ± 0.79	95.95 ± 1.17	21.41 ± 2.59	74.80 ± 5.52	2.64 ± 0.83	98.85 ± 2.54

a：排泄率は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.13.5　ラットに ^{14}C-セレキシパグを反復経口投与した場合の尿糞中排泄

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.2-7
試験番号：BP-MRE-070801

動物種（系統）		ラット（SD）		
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 3		
摂餌条件		非絶食		
溶媒/投与形態		2 vol%エタノール含有 0.5%メチルセルロース水溶液		
投与方法 / 投与薬物 / 投与量		経口投与 / ^{14}C-セレキシパグ / 1 mg/kg 1 日 1 回 14 日間連続反復投与		
試料		尿、糞		
測定（対象）物質		放射能		
測定法		LSC		
排泄率（% of dose）[a]		尿	糞	合計
投与回数時間 (hr)	1 回目 0-24	0.32 ± 0.11	5.77 ± 0.12	6.09 ± 0.20
	2 回目 0-24	0.38 ± 0.13	5.69 ± 0.17	6.07 ± 0.30
	3 回目 0-24	0.40 ± 0.13	6.08 ± 0.01	6.49 ± 0.14
	4 回目 0-24	0.42 ± 0.09	6.02 ± 0.18	6.44 ± 0.25
	5 回目 0-24	0.42 ± 0.10	6.33 ± 0.12	6.75 ± 0.21
	6 回目 0-24	0.43 ± 0.17	6.53 ± 0.16	6.96 ± 0.32
	7 回目 0-24	0.47 ± 0.13	6.46 ± 0.41	6.93 ± 0.34
	8 回目 0-24	0.38 ± 0.12	6.66 ± 0.25	7.04 ± 0.16
	9 回目 0-24	0.42 ± 0.14	6.85 ± 0.06	7.27 ± 0.08
	10 回目 0-24	0.42 ± 0.21	7.05 ± 0.07	7.47 ± 0.28
	11 回目 0-24	0.54 ± 0.18	7.00 ± 0.32	7.55 ± 0.33
	12 回目 0-24	0.58 ± 0.15	6.99 ± 0.24	7.57 ± 0.08
	13 回目 0-24	0.43 ± 0.20	6.90 ± 0.39	7.33 ± 0.20
	14 回目 0-24	0.54 ± 0.17	7.44 ± 0.18	7.97 ± 0.26
	14 回目 24-48	0.16 ± 0.06	1.13 ± 0.07	1.29 ± 0.13
	14 回目 48-72	0.05 ± 0.02	0.10 ± 0.04	0.16 ± 0.06
	14 回目 72-96	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.00	0.06 ± 0.02
	14 回目 96-120	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.00
	14 回目 120-144	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00
	14 回目 144-168	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00
	累積排泄率	6.42 ± 1.88	93.07 ± 1.23	99.49 ± 1.49

a：14 回合計の投与量を 100%として排泄率を算出し平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14.1 胆管にカニューレを挿管したラットに ^{14}C-セレキシパグを単回静脈内投与した後の尿糞胆汁中排泄

被験物質：selexipag
CTD における記載箇所：4.2.2.4-1
試験番号：B-09.222

動物種（系統）	ラット（SD）																	
性別（雄/雌）/動物数	雄 / 各投与 2																	
摂餌条件	非絶食																	
溶媒/投与形態	0.5%メチルセルロース水溶液								生理食塩液									
投与方法	経口投与								静脈内投与									
投与薬物	^{14}C-セレキシパグ																	
投与量	20 mg/kg								0.9 mg/kg									
試料	尿、糞及び胆汁																	
測定（対象）物質	放射能																	
測定法	LSC																	
排泄率（% of dose）	胆汁			尿			糞			胆汁			尿			糞		
採取時間（hr）	(hr)	個体番号		(hr)	個体番号		(hr)	個体番号		(hr)	個体番号		(hr)	個体番号		(hr)	個体番号	
		BD 32800	BD 33095		BD 32800	BD 33095		BD 32800	BD 33095		BD 33097	BD 33720		BD 33097	BD 33720		BD 33097	BD 33720
	0-2	15.5	3.6	0-2	<0.01	NA	0-8	0.16	0.64	0-2	85.9	66.3	0-4	0.45	3.61	0-8	0.45	1.58
	2-4	11.6	6.5	2-4	1.95	1.30				2-4	6.04	18.5						
	4-8	30.9	27.0	4-8	0.80	2.94				4-8	2.66	2.78	4-8	0.24	0.44			
	8-24	19.4	16.2	8-24	1.77	1.90	8-24	13.0	27.9	8-24	0.69	1.00	8-24	0.08	0.43	8-24	1.56	3.31
	24-32	0.29	0.47	24-32	0.05	0.05	24-32	2.25	NA	24-32	0.07	0.11	24-32	0.01	0.03	24-32	0.13	0.17
	32-48	0.14	0.66	32-48	0.07	0.04	32-48	2.47	7.69	32-48	0.08	0.11	32-48	0.05	0.09	32-48	0.11	0.24
	48-72	0.07	0.38	48-72	0.06	0.09	48-72	0.20	3.04	48-72	0.06	0.08	48-72	0.03	0.06	48-72	0.10	0.16
	72-80	NA	0.04	72-80	NA	0.02	72-80	NA	0.20	72-80	0.01	0.02	72-80	<0.01	<0.01	72-80	0.04	0.07
	72-96	0.04	NA	72-96	0.02	NA	72-96	0.09	NA	80-96	NA	NA	80-96	NA	NA	80-96	NA	NA
	0-80 or 0-96	77.9	54.9	0-80 or 0-96	4.72	6.34	0-80 or 0-96	18.1	39.5	0-80	95.5	88.9	0-80	0.87	4.66	0-80	2.39	5.53
総回収率（%）	BD32800 : 100.7%, BD33095 : 100.7%									BD33097 : 98.8%, BD33720 : 99.1%								

NA：not applicable（実施せず）

2.6.5.14.2　胆管にカニューレを挿管したラットに ^{14}C-MRE-269 を単回静脈内投与した後の尿糞胆汁中排泄

被験物質：MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.5-3
試験番号：BP-MRE-051024

動物種（系統）		ラット（SD）			
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 3			
摂餌条件		非絶食			
溶媒/投与形態		生理食塩液			
投与方法		静脈内投与			
投与薬物		^{14}C-MRE-269			
投与量		0.845 mg/kg[a]			
試料		尿、糞及び胆汁			
測定（対象）物質		放射能			
測定法		LSC			
累積排泄率[b]		% of dose			
試料		尿	糞	胆汁	合計
採取時間 (hr)	0-3	NA	NA	76.35 ± 4.44	76.35 ± 4.44
	0-6	NA	NA	86.76 ± 3.32	86.76 ± 3.32
	0-24	4.54 ± 1.58	3.60 ± 1.39	90.17 ± 3.42	98.31 ± 0.84

NA：not applicable（実施せず）
a：セレキシパグ 1 mg/kg 当量
b：排泄率は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.14.3　胆管にカニューレを挿管したイヌにおける胆汁中排泄

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.4-3
試験番号：B-09.317

動物種（系統）		イヌ（Beagle）					
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 2					
摂餌条件		絶食					
溶媒/投与形態		0.5%メチルセルロース水溶液		生理食塩液		生理食塩液	
投与方法		経口投与		静脈内投与		静脈内投与	
投与薬物		^{14}C-セレキシパグ		^{14}C-セレキシパグ		^{14}C-MRE-269	
設定投与量		2 mg/kg		1 mg/kg		1 mg/kg	
実投与量		001M　2.30 mg/kg	002M　2.19 mg/kg	001M　0.86 mg/kg	002M　0.85 mg/kg	001M　0.98 mg/kg	002M　0.98 mg/kg
投与放射能		218 μCi/animal	187 μCi/animal	167 μCi/animal	149 μCi/animal	194 μCi/animal	179 μCi/animal
試料		尿、胆汁、糞及びケージ洗液		尿、胆汁、糞及びケージ洗液		尿、胆汁、糞及びケージ洗液	
測定（対象）物質		放射能		放射能		放射能	
測定法		LSC		LSC		LSC	
累積排泄率（% of dose）		001M	002M	001M	002M	001M	002M
尿	0-48 hr	1.4	0.5	1.1	0.6	2.0	1.5
	0-96 hr	1.5	0.5	1.2	0.7	2.0	1.5
糞	0-48 hr	7.5	7.0	10.0	4.6	8.6	10.1
	0-96 hr	10.2	7.3	10.3	4.9	10.7	11.6
胆汁	0-48 hr	79.3	86.5	81.3	87.3	81.6	88.2
	0-96 hr	80.1	86.7	81.4	87.5	82.4	88.9
ケージ洗液	0-48 hr	0.4	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
	0-96 hr	0.9	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3
合計	0-96 hr	92.8	94.5	93.1	93.2	95.3	102.3

2.6.5.14.4　雄性ラットに ^{14}C-MRE-269 を静脈内投与した後の腸肝循環（再吸収）

被験物質：MRE-269
CTD における記載箇所：4.2.2.5-4
試験番号：　BP-MRE-061127

動物種（系統）		ラット（SD）					
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / Donor 3、Recipient 3					
摂餌条件		非絶食					
溶媒/投与形態		生理食塩液					
投与方法		静脈内投与（Donor）、十二指腸内投与（Recipient）					
投与薬物		Donor：^{14}C-MRE-269、Recipient：Donor 由来胆汁					
投与量		静脈内投与：0.845 mg/kg[a]、十二指腸内投与：0.5 mL/body					
試料		尿、糞、胆汁、ケージ洗液及び消化管					
測定（対象）物質		放射能					
測定法		LSC					
排泄率（残存率）[b]（% of dose）		尿	糞	胆汁	ケージ洗液	消化管	合計
採取時間 (hr)	0-3	NA	NA	12.52 ± 5.21	NA	NA	12.52 ± 5.21
	0-24	1.88 ± 0.23	16.26 ± 7.79	52.63 ± 1.20	0.25 ± 0.03	19.79 ± 8.12	90.81 ± 8.88
	再吸収率	54.51 ± 1.42 %（0-24 hr における尿中排泄率と胆汁中排泄率との和）					

NA：not applicable（実施せず）
a：セレキシパグ 1 mg/kg 当量
b：各値（% of dose）は Recipient ラットの平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1 P-glycoprotein（P-gp）：MDR1 阻害作用（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.3-1
試験番号：B-09.319

試験方法		MDR1 発現 MDCK 細胞（MDCK-MDR-1）を用いて MDR1 の典型的基質であるジゴキシン及びローダミン 123 の輸送に及ぼすセレキシパグ及び MRE-269 の作用を評価した。						
被験物質（濃度）		セレキシパグ、MRE-269（0、0.1、0.3、1、3、10 μmol/L）						
基質（濃度）		^{3}H-ジゴキシン（1 μmol/L）、ローダミン 123						
測定（対象）物質		^{3}H-ジゴキシン、ローダミン 123						
測定法		放射能：LSC 蛍光：分光蛍光光度計						
セレキシパグ又は MRE-269 濃度（μmol/L）	輸送方向	P_{app}（$\times 10^{-6}$ cm/s）						
		セレキシパグ			MRE-269			
		ジゴキシン		ローダミン 123	ジゴキシン			ローダミン 123
		experiment 1	experiment 2		experiment 1	experiment 2	experiment 3	
0	A→B	1.5	1.6 ± 0.1	0.6	1.5	1.6 ± 0.1	0.9	0.6
	B→A	4.2	5.2 ± 0.2	7.4	4.2	5.2 ± 0.2	4.5	7.9
0.1	A→B	1.1 ± 0.1	1.5 ± 0.3	1.0	4.0 ± 0.5	1.7 ± 0.2	1.1	0.8
	B→A	3.2 ± 0.2	5.0 ± 0.6	10.3	6.9 ± 1.1	6.2 ± 0.8	4.3	9.7
0.3	A→B	1.1 ± 0.1	1.7 ± 0.3	1.1	1.7 ± 0.2	1.9 ± < 0.1	1.2	0.8
	B→A	4.1 ± 0.2	5.3 ± 0.2	11.9	4.0 ± 0.1	5.0 ± 0.4	5.2	9.9
1	A→B	1.6 ± 0.2	1.7 ± 0.4	0.8	1.4 ± 0.3	1.8 ± 0.3	1.4	0.7
	B→A	4.3 ± 0.2	4.6 ± 0.1	14.4	3.8 ± < 0.1	4.7 ± 0.5	6.0	10.1
3	A→B	1.9 ± 0.2	2.2 ± 0.5	0.8	1.2 ± 0.2	1.9 ± 0.3	1.6	0.8
	B→A	3.7 ± 0.1	5.1 ± 0.2	17.1	3.5 ± 0.1	4.4 ± 0.2	5.6	15.2
10	A→B	1.5 ± 0.2	2.3 ± 0.2	0.8	1.2 ± 0.3	2.4 ± 0.4	1.6	1.4
	B→A	3.9 ± 0.2	4.3 ± 0.5	14.4	3.8 ± 0.2	3.8 ± 0.4	6.6	12.5

各値は平均値（n = 2）又は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。
A→B：頂端膜側から基底膜側への輸送
B→A：基底膜側から頂端膜側への輸送

2.6.5.15.2 OATP基質認識性及び阻害作用（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.3-2
試験番号：B-11.386

試験方法		OATP1B1 又は OATP1B3 発現 CHO 細胞における ^{14}C-セレキシパグ及び ^{14}C-MRE-269 の膜透過性を評価し、野生型の CHO 細胞での膜透過性と比較することで、これらのトランスポーターへの基質認識性を評価した。また、OATP の典型的基質の膜輸送に対するセレキシパグ及び MRE-269 の阻害作用を評価した。			
インキュベーション		基質認識性試験は 37℃で 20 秒間又は 37℃で 45 秒間、阻害作用試験は 37℃で 40 秒間			
被験物質		^{14}C-セレキシパグ、^{14}C-MRE-269			
基質（阻害作用試験時）		OATP1B1：^{3}H-アトルバスタチンカルシウム（0.5 µmol/L）、OATP1B3：^{3}H-タウロコール酸（5 µmol/L）			
測定（対象）物質		放射能			
測定法		LSC			
基質認識性	薬物	濃度 (µmol/L)	トランスポーター	V_{max} (pmol/mg protein/min)	K_m (µmol/L)
	セレキシパグ	0.01～3.5 又は 0.01～10	OATP1B1	210 ± 121[a]	2.0 ± 0.9[a]
			OATP1B3	520 ± 110[b]	2.3 ± 1.2[b]
	MRE-269	0.005～5	OATP1B1	NC	NC
			OATP1B3	450[c]	2.5[c]
阻害作用	薬物	濃度 (µmol/L)	トランスポーター	IC_{50} (µmol/L)[a]	
	セレキシパグ	0.005～150	OATP1B1	2.4 ± 0.2	
		0.005～7.5	OATP1B3	1.7 ± 0.2[d]	
	MRE-269	0.005～150	OATP1B1	3.5 ± 0.3	
			OATP1B3	4.1 ± 0.8	

NC：not calculated（算出せず）
a：平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。
b：平均値 ± 標準偏差（n = 4）を示す。
c：平均値（n = 2）を示す。
d：外挿値

2.6.5.15.3　各種薬物排泄トランスポーターに対する基質認識性（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.3-3
試験番号：B-13.028

（1）MDR1 に対する基質認識性（MDCKII 細胞）（1/2）

試験方法		MDR1 発現 MDCKII 細胞（MDCKII-MDR1）及び野生型 MDCKII 細胞を用いたときの膜透過性を指標に、MDR1 に対するセレキシパグの基質認識性を評価した。									
被験物質（濃度）		^{14}C-セレキシパグ（1、5、10 μmol/L）									
陽性対照（濃度）		^{3}H-ジゴキシン（1 μmol/L）									
阻害薬（濃度）		エラクリダル（5 μmol/L）、ゾスキダル（10 μmol/L）									
測定（対象）物質		放射能									
測定法		LSC									
薬物	濃度 (μmol/L)	MDCKII-MDR1 細胞での膜透過係数比 [a]									
		experiment 1		experiment 2		experiment 3			experiment 4		
		阻害薬無	阻害薬有 [b]	阻害薬無	阻害薬有 [b]	阻害薬無	阻害薬有 [b]	阻害薬有 [c]	阻害薬無	阻害薬有 [b]	阻害薬有 [c]
セレキシパグ	1	5.6	1.6	4.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	5	5.5	2.0	NA	NA	2.6	NA	1.9	1.9	1.0	1.1
	10	4.5	2.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ジゴキシン	1	11.2	1.5	NA	NA	12.6	1.4	NA	23.9	1.5	1.0

化合物	濃度 (μmol/L)	野生型 MDCKII 細胞での膜透過係数比 [a]	
		阻害薬無	阻害薬有 [b]
セレキシパグ	1	2.3	1.2
	5	3.0	1.5
	10	1.5	1.5
ジゴキシン	1	6.9	0.8

NA：not applicable（実施せず）
a：基底膜側から頂端膜側への輸送における P_{app} を頂端膜側から基底膜側への輸送における P_{app} で除して算出
b：エラクリダル
c：ゾスキダル

（2/2）

試験方法		MRE-269 が MDR1 の基質となるかを MDR1 発現 MDCKII 細胞（MDCKII-MDR1）及び野生型 MDCKII 細胞を用いて評価した。									
被験物質（濃度）		^{14}C-MRE-269（0.05、0.1、1、5 μmol/L）									
陽性対照（濃度）		^{3}H-ジゴキシン（1 μmol/L）									
阻害薬（濃度）		エラクリダル（5 μmol/L）									
測定（対象）物質		放射能									
測定法		LSC									
薬物	濃度 (μmol/L)	MDCKII-MDR1 細胞での膜透過係数比 [a]									
		experiment 1		experiment 2		experiment 3		experiment 4		experiment 5	
		阻害薬無	阻害薬有	阻害薬無	阻害薬有	阻害薬無	阻害薬有	阻害薬無	阻害薬有	阻害薬無	阻害薬有
MRE-269	0.05	NA	NA	1.6	1.1	1.0	0.7	NA	NA	NA	NA
	0.1	0.7	0.8	1.8	1.0	1.3	1.1	0.9	0.9	NA	NA
	1	0.8	1.3	1.3	1.1	1.7	0.9	1.0	1.3	NA	NA
	5	0.9	3.0	3.2	1.9	4.3	2.2	2.2	0.7	1.6	1.6
ジゴキシン	1	11.6	1.1	13.3	1.4	13.1	1.1	14.7	1.1	9.9	1.2

薬物	濃度 (μmol/L)	野生型 MDCKII 細胞での膜透過係数比 [a]			
		experiment 1		experiment 2	
		阻害薬無	阻害薬有	阻害薬無	阻害薬有
MRE-269	0.05	0.9	0.5	0.7	0.8
	0.1	0.8	0.9	0.8	0.7
	1	1.0	0.9	0.9	0.9
	5	1.1	1.1	1.0	0.9
ジゴキシン	1	10.8	1.5	8.8	1.4

NA：not applicable（実施せず）

a：基底膜側から頂端膜側への輸送における P_{app} を頂端膜側から基底膜側への輸送における P_{app} で除して算出

（2）MDR1 に対する基質認識性（P-gp ATPase アッセイ）

試験方法		MDR1 発現 Sf9 細胞の膜小胞を用いた P-gp ATPase アッセイを、ATPase の阻害薬であるバナジン酸塩存在下又は非存在下で実施し、セレキシパグの基質認識性を評価した。				
被験物質（濃度）		セレキシパグ（0.1～1000 μmol/L）				
陽性対照（濃度）		ベラパミル（20 μmol/L）				
測定（対象）物質		リン酸				
測定法		分光光度計（850 nm）				
薬物	濃度 (μmol/L)	P-gp ATPase 活性（nmol/mg protein/min）				
		experiment 1	experiment 2	experiment 3	experiment 4	experiment 5
セレキシパグ	0	4.3	5.2 ± 3.0	5.9 ± 1.1	3.2 ± 2.5	8.5
	0.1	5.4	4.5 ± 2.2	4.4 ± 2.1	NA	NA
	1	5.3	4.1 ± 0.3	5.4 ± 1.8	NA	NA
	5	3.9	4.4 ± 1.7	NA	NA	NA
	10	9.7	3.4 ± 2.4	6.2 ± 1.4	0.7 ± 2.0	11.3 ± 7.3
	20	NA	3.2 ± 1.4	NA	NA	NA
	50	NA	NA	5.9 ± 0.6	NA	NA
	100	NA	NA	4.0 ± 1.3	1.9 ± 0.7	5.2 ± 0.6
	200	NA	NA	NA	-0.3 ± 1.9	0.3 ± 1.3
	600	NA	NA	NA	-0.2 ± 1.5	0.0 ± 1.8
	1000	NA	NA	NA	-0.4 ± 1.2	0.4 ± 2.5
ベラパミル	20	40.3	41.4 ± 3.1	14.4 ± 3.3	26.2 ± 2.7	61.9 ± 4.7

各値は平均値（n = 2）又は平均値 ± 標準偏差（n = 3）を示す。
NA：not applicable（実施せず）

（3）BCRP に対する基質認識性（細胞膜小胞）

試験方法		セレキシパグが BCRP の基質となるかを BCRP 発現 Sf9 細胞膜小胞及び control Sf9 細胞膜小胞を用いて評価した。			
インキュベーション		セレキシパグは 37℃で 1 分間、メトトレキサートは 37℃で 3 分間			
被験物質（濃度）		^{14}C-セレキシパグ（0.01～7.5 μmol/L）			
陽性対照（濃度）		^{3}H-メトトレキサート（100 μmol/L）			
測定（対象）物質		放射能			
測定法		LSC			
薬物	濃度 (μmol/L)	各細胞膜小胞での uptake ratio			
		BCRP 発現細胞膜小胞		control 細胞膜小胞	
		experiment 1	experiment 2	experiment 1	experiment 2
セレキシパグ	0.01	1.4 ± 0.3	1.0 ± 0.2	NA	NA
	0.05	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.1	NA	NA
	0.075	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.1	NA	NA
	0.1	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.2	NA	NA
	0.5	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.0	NA	NA
	0.75	0.8 ± 0.1	1.2 ± 0.0	NA	NA
	1	0.8 ± 0.1	1.2 ± 0.1	NA	NA
	1.5	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.0	NA	NA
	1.75	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1	NA	NA
	2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1	NA	NA
	5	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	NA	NA
	7.5	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1	NA	NA
メトトレキサート	100	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9

各値は平均値又は平均値 ± 標準偏差を示す。
NA：not applicable（実施せず）

（4）BCRP に対する基質認識性（MDCKII 細胞）

試験方法		MRE-269 が BCRP の基質となるかを BCRP 発現 MDCKII 細胞（MDCKII-BCRP）及び野生型 MDCKII 細胞を用いて評価した。							
被験物質（濃度）		^{14}C-MRE-269（0.05～5 μmol/L）							
陽性対照（濃度）		^{3}H-プラゾシン（1 μmol/L）							
阻害薬（濃度）		Ko143（1 μmol/L）							
測定（対象）物質		放射能							
測定法		LSC							
薬物	濃度 (μmol/L)	MDCKII-BCRP 細胞での膜透過係数比 [a]				野生型 MDCKII 細胞での膜透過係数比 [a]			
		experiment 1		experiment 2		experiment 1		experiment 2	
		阻害薬無	阻害薬有	阻害薬無	阻害薬有	阻害薬無	阻害薬有	阻害薬無	阻害薬有
MRE-269	0.05	2.8	0.8	2.8	0.8	1.0	0.5	0.7	1.0
	0.1	3.0	0.8	2.5	NA	1.1	0.5	0.7	1.1
	1	3.7	0.8	3.7	NA	1.0	0.6	0.9	1.5
	5	3.8	1.0	4.2	1.0	1.1	0.9	0.9	1.3
プラゾシン	1	5.1	1.1	7.3	0.9	1.6	1.5	1.7	1.2

NA：not applicable（実施せず）

a：基底膜側から頂端膜側への輸送における P_{app} を頂端膜側から基底膜側への輸送における P_{app} で除して算出

（5）MRP2 又は BSEP に対する基質認識性

試験方法		MRE-269 が MRP2 又は BSEP の基質となるかを、MRP2 及び BSEP 発現 Sf9 細胞の膜小胞を用いて評価した。					
インキュベーション		MRE-269 は 37℃で 1 分間、エストラジオール-17-β-グルクロン酸抱合体及びタウロコール酸は 3 分間					
被験物質（濃度）		^{14}C-MRE-269（0.01～7.5 μmol/L）					
陽性対照（濃度）		MRP2 基質：^{3}H-エストラジオール-17-β-グルクロン酸抱合体（50 μmol/L） BSEP 基質：^{3}H-タウロコール酸（5 μmol/L）					
測定（対象）物質		放射能					
測定法		LSC					
薬物	濃度 (μmol/L)	各細胞膜小胞での uptake ratio					
		MRP2 発現細胞膜小胞		control 細胞膜小胞		BSEP 発現 細胞膜小胞	control 細胞膜小胞
		experiment 1	experiment 2	experiment 1	experiment 2		
MRE-269	0.01	0.7 ± 0.3	1.0 ± 0.1	NA	NA	1.4 ± 0.3	NA
	0.05	0.9 ± 0.1	NC	NA	NA	1.0 ± 0.1	NA
	0.075	0.9 ± 0.2	NC	NA	NA	1.1 ± 0.1	NA
	0.1	0.7 ± 0.2	NC	NA	NA	1.1 ± 0.1	NA
	0.5	0.5 ± 0.2	NC	NA	NA	1.0 ± 0.2	NA
	0.75	0.9 ± 0.2	NC	NA	NA	0.9 ± 0.0	NA
	1	0.7 ± 0.1	1.0 ± 0.1	NA	NA	0.9 ± 0.1	NA
	1.5	0.9 ± 0.1	NC	NA	NA	1.1 ± 0.1	NA
	1.75	0.9 ± 0.1	NC	NA	NA	1.0 ± 0.1	NA
	2	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.1	NA	NA	1.1 ± 0.1	NA
	5	1.0 ± 0.2	0.8	NA	NA	1.0 ± 0.1	NA
	7.5	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	NA	NA	1.0 ± 0.1	NA
エストラジオール-17-β-グルクロン酸抱合体	50	2.0 ± 0.1	2.2	NC	NC	NA	NA
タウロコール酸	5	NA	NA	NA	NA	2.1	1.2

各値は平均値又は平均値 ± 標準偏差を示す。
NC：not calculated（算出せず）
NA：not applicable（実施せず）

（6）MATE1 に対する基質認識性

試験方法	MRE-269 が MATE1 の基質となるかを MATE1 発現 HEK293 細胞を用いて評価した。			
インキュベーション	MRE-269 は 37℃で 20 秒間～10 分間、メトホルミンは 37℃で 10 分間			
被験物質（濃度）	MRE-269（0.01、0.05、0.1 μmol/L）			
陽性対照（濃度）	メトホルミン（50 μmol/L）			
測定（対象）物質	MRE-269、メトホルミン			
測定法	LC-MS/MS			
インキュベーション時間	MATE1 発現細胞における influx ratio[a]			
	MRE-269 濃度（μmol/L）			メトホルミン濃度（μmol/L）
	0.01	0.05	0.1	50
20 秒間	1.5	1.4	1.1	NA
40 秒間	1.0	1.2	1.1	NA
1 分間	1.3	1.1	1.2	NA
3 分間	1.3	1.1	1.2	NA
5 分間	1.0	1.2	1.1	NA
10 分間	1.4	0.9	1.1	63

NA：not applicable（実施せず）

a：MATE1 発現細胞での取り込み速度をコントロール細胞の取り込み速度で除して算出

2.6.5.15.4　各種薬物トランスポーターに対する阻害作用（*In vitro*）

被験物質：selexipag、MRE-269
CTD における記載箇所：5.3.2.3-4
試験番号：B-14.028

試験方法	セレキシパグ、MRE-269 の各種トランスポーターに対する阻害作用を OAT1 発現 CHO 細胞、BCRP、MRP2 及び BSEP 発現 Sf9 細胞膜小胞並びに OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2K 発現 HEK293 細胞を用いて評価した。	
インキュベーション	OAT1 は 37℃で 40 秒間、BCRP、MRP2 及び BSEP は 37℃で 3 分間、OCT1 及び OCT2 は 37℃で 2 分間、OAT3 は 37℃で 5 分間、MATE1 及び MATE2K は 37℃で 10 分間	
被験物質（濃度）	セレキシパグ（0.003～100 μmol/L）、MRE-269（0.003～1000 μmol/L）	
基質（濃度）	OAT1：^{3}H-p-アミノ馬尿酸（1 μmol/L）、BCRP：^{3}H-メトトレキサート（100 μmol/L） MRP2：^{3}H-エストラジオール-17-β-グルクロニド（50 μmol/L）、BSEP：^{3}H-タウロコール酸（5 μmol/L） OCT1 及び OCT2：MPP（5 μmol/L）、OAT3：フロセミド（5 μmol/L） MATE1：メトホルミン（50 μmol/L）、MATE2K：ASP（1 μmol/L）	
測定（対象）物質	各基質	
測定法	LSC、LC-MS/MS	
トランスポーター	IC_{50}（μmol/L）	
	セレキシパグ	MRE-269
OAT1	1.4	25
BCRP	1.9	5.6
MRP2	ca.100	37
BSEP	11	20
OAT3	1.7	2.1
MATE1	22	30
MATE2K	> 100[a]	> 100[b]
OCT1	ca. 100	> 100[c]
OCT2	> 100[b]	> 100[d]

a：100 μmol/L で 18%阻害
b：100 μmol/L で阻害なし
c：100 μmol/L で 34%阻害
d：100 μmol/L で 24%阻害

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当試験なし。

2.6.5.17 参考文献

該当試験なし。