

---

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

### ブリリント<sup>®</sup>錠 60 mg/90 mg

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	5
2.6.4.1 概要	6
2.6.4.2 分析法	8
2.6.4.2.1 血漿中のチカグレロル及び代謝物（AR-C124910XX、AR-C133913XX）濃度の定量法	8
2.6.4.2.2 放射能測定	10
2.6.4.2.2.1 定量的全身オートラジオグラフィー	10
2.6.4.2.2.2 蛋白結合	10
2.6.4.2.2.3 <i>In vitro</i> / <i>in vivo</i> 代謝	10
2.6.4.3 吸収	11
2.6.4.3.1 <i>In vitro</i>	11
2.6.4.3.2 ラット	12
2.6.4.3.3 イヌ	12
2.6.4.3.4 マーモセット	12
2.6.4.3.5 カニクイザル	13
2.6.4.4 分布	13
2.6.4.4.1 蛋白結合及び血球移行	13
2.6.4.4.2 組織分布	15
2.6.4.4.3 哺乳動物における組織分布	19
2.6.4.4.4 分布容積	19
2.6.4.4.5 胎盤通過性	19
2.6.4.5 代謝	19
2.6.4.5.1 <i>In vitro</i> 代謝	19
2.6.4.5.1.1 溶解度及び安定性	19
2.6.4.5.1.2 肝ミクロソーム、肝細胞及び肝 S9 画分を用いた試験	19
2.6.4.5.1.3 チカグレロルの代謝に関するヒトチトクローム P450 の同定	20
2.6.4.5.2 <i>In vivo</i> 代謝	21
2.6.4.5.2.1 マウス	22
2.6.4.5.2.2 ラット	22
2.6.4.5.2.3 サル	23
2.6.4.5.2.4 ヒト	24
2.6.4.5.2.5 動物及びヒトにおける <i>in vivo</i> 代謝の比較	24

2.6.4.5.3	酵素阻害.....	27
2.6.4.5.4	酵素誘導.....	28
2.6.4.6	排泄.....	29
2.6.4.6.1	マウスにおける排泄.....	29
2.6.4.6.2	ラットにおける排泄.....	30
2.6.4.6.3	マーモセットにおける排泄.....	30
2.6.4.6.4	授乳期ラットにおける乳汁分泌.....	31
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用.....	31
2.6.4.8	その他の薬物動態試験.....	31
2.6.4.9	考察及び結論.....	32

## 表目次

表 1	血漿試料中のチカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX 定 量に使用した分析法の詳細.....	8
表 2	代謝物組成の検討及び代謝物同定に使用した分析法.....	11
表 3	チカグレロル投与後のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態 パラメータ.....	13
表 4	<sup>3</sup> H-チカグレロルの蛋白結合（非結合型分率）.....	14
表 5	<sup>3</sup> H-チカグレロル（10～4000 ng/mL）を血液とインキュベーションし たときの総放射能の血球移行率（ <i>In vitro</i> ） [平均（SD）].....	14
表 6	AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の血漿蛋白結合（非結合型分率 [平均（SD）]）.....	14
表 7	幼若ラットにおける血漿蛋白結合（非結合型分率 [平均（SD）]）.....	15
表 8	チカグレロルとヒト肝ミクロソームとのインキュベーションにおいて AR-C124910XX 及び AR-C133913XX 生成に及ぼす選択的 CYP 阻害 剤の影響.....	20
表 9	ヒト肝ミクロソーム、CYP3A4 及び CYP3A5 発現酵素におけるチカ グレロルの代謝物生成における速度定数.....	21
表 10	ラット及びマーモセットに <sup>14</sup> C-チカグレロルを投与したときのプール 血漿中の代謝物.....	23
表 11	ヒトに <sup>14</sup> C-チカグレロルを経口投与したときのプール血漿中の代謝物 (µg/g 血漿).....	23
表 12	<i>In vivo</i> 代謝の動物種間の比較.....	26
表 13	ヒト肝ミクロソームにおけるチカグレロル及び AR-C124910XX の CYP 酵素活性の阻害 IC <sub>50</sub> (µmol/L).....	27
表 14	チカグレロル及び AR-C124910XX のヒト cDNA 発現 CYP3A4 及び CYP3A5 酵素活性の阻害 IC <sub>50</sub> (µmol/L).....	28
表 15	<sup>14</sup> C-チカグレロル単回投与後の放射能の排泄 [平均（標準誤差）].....	29

## 図目次

図 1	有色雄ラットに $^3\text{H}$ -チカグレロル 3 mg/kg (350 MBq/kg) を静脈内投与したときの放射能濃度推移 (高い曝露を示した臓器について表示) .....	16
図 2	有色雄ラットに $^3\text{H}$ -チカグレロル 20 mg/kg (5 MBq/kg) を経口投与したときの放射能濃度推移 (高い曝露を示した臓器について表示) .....	17
図 3	白色雄ラット (上段) 及び有色雄ラット (下段) に $^{14}\text{C}$ -チカグレロル 3 mg/kg (5 MBq/kg) を静脈内投与したときの放射能濃度推移 (高い曝露を示した臓器について表示) .....	18
図 4	<i>In vivo</i> におけるチカグレロル (AZD6140) の推定代謝経路 .....	25

## 略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
A→B	Apical to basolateral：頂端膜側から基底膜側方向
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion：吸収、分布、代謝及び排泄
AUC	Area under concentration-time profile：濃度－時間曲線下面積
B→A	Basolateral to apical：基底膜側から頂端膜側方向
CL	Clearance：クリアランス
CL <sub>int</sub>	Intrinsic clearance：固有クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP450	Cytochrome P450：チトクローム P450
EROD	Ethoxyresorufin O-dealkylation：エトキシレゾルフィン O-脱アルキル化
F	Bioavailability：生物学的利用率
HEK cells	Human embryonic kidney 293 cells：ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HLM	Human liver microsomes：ヒト肝ミクロソーム
LC-MS	Liquid chromatography and single mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／質量分析法
LC-MS-MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析法
LC-RAD	Liquid chromatography radiochemical detection：液体クロマトグラフィー／放射化学分析法
LC-NMR	Liquid chromatography nuclear magnetic resonance：液体クロマトグラフィー／核磁気共鳴分析法
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
LSC	Liquid scintillation counting：液体シンチレーション計数法
MDCK-MDR1	Madin Darby canine kidney- multidrug resistance 1 gene：ヒト MDR1 (multidrug resistance gene 1、P-糖蛋白質) を過剰発現させた MDCK (Madin Darby canine kidney) 細胞
P <sub>app</sub>	Apparent permeability coefficient：見かけの膜透過係数
Pgp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
QWBA	Quantitative whole body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
t <sub>½</sub>	Half-life：半減期
t <sub>max</sub>	Time for maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
ULOQ	Upper limit of quantification：定量上限
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state：定常状態分布容積

### 2.6.4.1 概要

本項ではチカグレロルの臨床開発を行うに際して実施した吸収、分布、代謝、排泄（ADME）といった非臨床試験成績について記述する。薬物動態試験では非臨床薬理試験、毒性試験で用いたのと同じ動物種を用い、かつ基本的に同じ系統の動物を用いて実施した。薬物動態試験では基本的に主要な毒性試験と同じ剤形で投与した。ADME 情報を評価した *in vivo* 試験の多くで使用した投与量は 20 mg/kg であり、これは毒性試験の多くで投与した低用量に相当する。毒性試験内で評価した曝露量は毒性試験の概略（2.6.6 項参照）に記載する。

すべての試験はアストラゼネカ社またはアストラゼネカ社の委託先会社において、基本的に GLP に基づいて実施された。チカグレロルの非臨床薬物動態評価を行った全試験成績は薬物動態の一覧表（2.6.5 項参照）にまとめた。チカグレロル（AR-C126532XX）を用いて実施した全ての薬物動態試験を評価に含めた。類似の試験間で大きな違いがない場合には、本項では最新の薬物動態試験の概略を記載する。

チカグレロルの主要代謝物は AR-C124910XX（ヒドロキシエチル側鎖の脱離体）及び AR-C133913XX（ジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離体）の 2 種類である。

開発初期の毒性試験及び薬物動態試験では、血漿中のチカグレロル濃度測定に逆相高速液体クロマトグラフィー／質量分析法を使用した。開発後期の試験には、チカグレロルと AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の 2 種類の代謝物の同時定量をするための分析法を開発した。分析法の開発に当たってはタンデム型質量分析（LC-MS-MS）法を使用し、内部標準として同位体標識したチカグレロルを用いた。

本概要には膜透過、蛋白結合、代謝及び酵素阻害・誘導といった *in vitro* 試験、薬物動態、組織分布及び代謝といった *in vivo* 試験について記載する。

- Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験において、吸収方向（A→B）におけるチカグレロルの見かけの透過係数（ $P_{app}$ ）から、チカグレロルの膜透過性は中程度であることが示された。また、分泌方向（B→A）への  $P_{app}$  により、チカグレロルが分泌指向性の輸送機構により腸管から排出される可能性があることが示唆された。ヒト MDR1（multidrug resistance gene 1、P-糖蛋白質）を過剰発現させた MDCK（Madin Darby canine kidney）細胞を用いた試験において、チカグレロル及びその活性を保持する代謝物である AR-C124910XX は P-糖蛋白質（Pgp）の基質であり、弱い阻害剤であることが示された。
- ラット及びマーモセットに経口投与したときのチカグレロルの吸収は適度で、絶対バイオアベイラビリティはラットで約 90%、マーモセットで約 40%であった。
- チカグレロルの血漿蛋白結合率は、ヒトを含む検討した全ての動物種において高かった。非結合型分率は 0.6%（ヒト血漿）～1.0%（イヌ血漿）であった。
- AR-C124910XX の非結合型分率は 0.14%（ヒト血漿）～2.0%（マウス血漿）であった。AR-C133913XX の蛋白結合率は非常に低く、非結合型分率は 48%（ヒト血漿）～99%（マウス血漿）であった。
- ラットに放射能標識したチカグレロルを単回投与したとき、放射能は体内組織に広範に分布した。いずれの組織や臓器においても、放射能の残存傾向は認められなかった。血液-脳関門及び胎盤を通過する放射能は僅かであると考えられた。白色ラット及び有色ラットともに皮膚及び眼球において低濃度の放射能が長時間認められたが、メラニン色素含有組織への結合は認められなかった。

#### 2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

- *In vitro* 及び *in vivo* において、2種の主要代謝物が同定された。活性を保持する代謝物 AR-C124910XX（ヒドロキシエチル側鎖の脱離体）及び不活性代謝物 AR-C133913XX（ジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離体）である。
- *In vitro* 試験結果から、チカグレロルの代謝に関与する主な CYP 酵素は、CYP3A4 及び CYP3A5 であることが示された。チカグレロルから活性を保持する代謝物 AR-C124910XX への生成に CYP3A4 が主に関与する。チカグレロルの代謝における他のヒト CYP 分子種の寄与は、僅かであると考えられた。CYP3A4 による代謝はさらに AR-C124910XX の消失にも寄与していると考えられた。
- 放射能標識したチカグレロルを投与したとき、検討した全ての動物種（マウス、ラット、マーモセット）及びヒトにおいて、投与放射能の大部分は糞中に排泄された。経口投与及び静脈内投与したときの糞中に主に存在したのは、チカグレロル及び AR-C124910XX であり、AR-C133913XX も僅かに検出された。尿中には少量の AR-C133913XX が検出された。
- *In vitro* 試験結果から、チカグレロルあるいはその主要代謝物は、CYP2C9 及び CYP2D6 活性に対して中程度の阻害作用が示され、CYP3A5 についてもある程度の阻害が示された。チカグレロルの CYP3A4 に及ぼす影響は試験に用いた基質で異なり、活性化又は中程度の阻害作用を示した。チカグレロルは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 及び CYP2E1 活性に対する阻害作用は認められなかった。
- *In vitro* 試験結果から、チカグレロル及び AR-C124910XX とともに、CYP1A1、CYP1A2、CYP2C9、CYP2B6 及び CYP3A4 活性に対する誘導は認められないか、誘導の程度は低いことが示された。
- 雌ラット由来の肝ミクロソームを用いて薬物の肝臓からの消失を検討した結果、チカグレロルはテストステロンの固有クリアランスを低下させることが示された。
- 放射能標識したチカグレロルを授乳期のラットに投与したところ、乳汁中に母動物の血漿中より明らかに高い濃度の放射能が認められた。乳汁中に検出された放射能の大部分はチカグレロル未変化体であった。
- 放射能標識したチカグレロルを投与した母動物由来の乳汁を幼若ラットに哺乳させたとき、放射能は良好に吸収され、幼若動物の組織に広範に分布した。
- 有機アニオントランスポーター（OAT1 又は OAT3）を発現させた卵母細胞及びヒト近位尿細管細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験の結果から、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX は OAT3 を介した尿酸塩の取り込み阻害により、近位尿細管への尿酸分泌と相互作用を起こすことが示唆された。
- ヒト胎児の腎臓細胞に移入した尿酸トランスポーター1（URAT1）を用いた *in vitro* 試験の結果から、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX は、URAT1 が介在する<sup>14</sup>C-尿酸塩の取り込みに対する弱い阻害作用を示した。
- チカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX の血漿蛋白結合率は生後 7～25 日目のラットにおいて高く、検討した日齢間で違いは認められなかった。幼若ラットにおける血漿蛋白結合率は成熟ラットと同程度であった。
- 日齢の異なるラットから調製した肝ミクロソーム中のチカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX の代謝を検討したところ、代謝物 AR-C124910XX のミクロソーム中での生成は日齢とともに増加した。
- 哺乳期ラットにおける反復投与毒性試験のトキシコキネティクス成績において、生育期間を通じてチカグレロルの曝露量が異なっていた。生後 7 日目のラットではチカグレロルの C<sub>max</sub> と AUC は生後 25 日目のラットよりも顕著に高かった。また、チカグレロルの薬理活

性を保持する主要代謝物 AR-C124910XX の曝露量も生後 25 日目のラットより生後 7 日目のラットの方が高かった。

## 2.6.4.2 分析法

### 2.6.4.2.1 血漿中のチカグレロル及び代謝物（AR-C124910XX、AR-C133913XX）濃度の定量法

非臨床薬理試験、薬物動態試験、毒性試験における血漿中のチカグレロル濃度を逆相高速液体クロマトグラフィー／質量分析法（LC-MS）により定量した。種々の動物種においてチカグレロルの曝露量を評価するために分析法を開発しており、活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の曝露量を評価するために改めて分析法を開発した。最新の分析法では代謝物 AR-C133913XX をチカグレロルや AR-C124910XX と同時、若しくは単独での定量が可能となっている。本分析法は同位体標識したチカグレロルを内部標準として用いたタンデム型質量分析法（LC-MS-MS）である。それぞれの分析法は一貫した精度及び真度を有しており、すべての分析法は適切であることが保証されている（表 1）。

幾つかの分析法では変更を加えて使用したものがあり、使用した分析法の変更箇所は試験毎に分析報告書に記載した。分析法のバリデーションは変更した分析法すべてを網羅している。

LC-MS の血漿試料の前処理は、希釈した血漿を用いる分析法（BA-522、BA-542 及び YAT/264）を除き、すべての分析法で除蛋白を行った。分析法 53-01-R0 では除蛋白はオンラインカラム抽出及びカラムスイッチングにより行っている。血漿試料の分析感度は分析法により異なり、すべての被験物質の定量下限（LLOQ）は 0.25～50 ng/mL（0.5～100 nmol/L）の範囲にあった。検量線の範囲は 0.25～50000 ng/mL（0.5～100000 nmol/L）であるが、分析法によって異なっている。分析法 BA-542 を除いて、すべての分析法における精度及び真度は LLOQ では 20%未満（濃度の理論値に対する標準偏差で表記）、定量上限（ULOQ）までのすべての検討濃度で 15%未満であった。分析法 BA-542 における AR-C133913XX の透析液の精度は ULOQ までの濃度域で 20%未満であったが、本分析法を使用することは許容できると判断した。

血漿試料中の被験物質の安定性の概要については以下に記載する。血漿試料中のチカグレロル及び AR-C124910XX は-20℃で保存したとき、カンクイザルでは 87 日間、表 1で記載したその他の動物種では 7 カ月以上安定であった。AR-C133913XX の安定性については他の被験物質と同様に検討していないが、ラット、マウス、ウサギ、マーモセットの血漿試料中において-20℃で 48 日間以上安定であると考えられる。

表 1 血漿試料中のチカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX 定量に使用した分析法の詳細

分析法	バリデーション報告書	被験物質	動物種	検量線範囲 (ng/mL)
	SC-102708	チカグレロル	イヌ	5～2000
	SC-102913	チカグレロル	マーモセット	10～2000
	SC-102959	チカグレロル	ラット	10～5000
	SC-103647	チカグレロル	マーモセット	50～50000



## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 1 血漿試料中のチカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX 定量に使用した分析法の詳細

分析法	バリデーション 報告書	被験物質	動物種	検量線範囲 (ng/mL)			
53-01-R0	6140DBQ1	チカグレロル	ラット	5~500			
			イヌ	5~500			
			マーモセット	5~500			
			ウサギ	5~500			
			カニクイザル	5~500			
			マウス	5~500			
		AR-C124910XX	ラット	5~500			
			イヌ	5~500			
			マーモセット	5~500			
			ウサギ	5~500			
			カニクイザル	5~500			
			マウス	5~500			
			YAT/005	YAT/005	チカグレロル	マーモセット	5~5000
					AR-C124910XX		5~5000
BA-487	YAT/008	チカグレロル	ラット	5~5000			
		AR-C124910XX		5~5000			
BA-488	YAT/009	チカグレロル	マウス	5~5000			
		AR-C124910XX		5~5000			
BA-452	YAT/012	チカグレロル	ヒト	5~5000			
		AR-C124910XX		2.5~2500			
BA-486	YAT/067	AR-C133913XX	ヒト	2~1000			
BA-542	YAT/079	AR-C124910XX <sup>a</sup>	ヒト	0.25~100			
			ラット	0.25~100			
			マウス	0.25~100			
			ウサギ	0.25~100			
			マーモセット	0.25~100			
		AR-C133913XX <sup>a</sup>	ヒト	10~1000			
			ラット	10~1000			
			マウス	10~1000			
			ウサギ	10~1000			
			マーモセット	10~1000			
BA-502	YAT/083	チカグレロル	ウサギ	5~5000			
		AR-C124910XX		5~5000			
		AR-C133913XX		5~2000			
BA-503	YAT/084	AR-C133913XX	マーモセット	5~2000			
BA-504	YAT/085	AR-C133913XX	マウス	5~2000			
BA-505	YAT/086	AR-C133913XX	ラット	5~2000			

表 1 血漿試料中のチカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX 定量に使用した分析法の詳細

分析法	バリデーション 報告書	被験物質	動物種	検量線範囲 (ng/mL)
BA-522	YAT/095	チカグレロル <sup>a</sup>	ヒト	0.25～100
		AR-C124910XX <sup>a</sup>		0.25～100
		AR-C133913XX <sup>a</sup>		0.25～100
BA-577	NA <sup>b</sup>	チカグレロル	イヌ	5～5000
		AR-C124910XX		5～5000
BA-582	NA <sup>b</sup>	チカグレロル	ラット	5～5000
			イヌ	5～5000
		AR-C124910XX	ラット	5～5000
			イヌ	5～5000
YAT/264	YAT/264	チカグレロル	ラット <sup>c</sup>	5～5000
		AR-C124910XX		5～5000

<sup>a</sup> 非結合型血漿中濃度

<sup>b</sup> バリデーション未実施

<sup>c</sup> 透析液についても分析しており、検量線範囲は 0.25～250 ng/mL である。

NA 該当せず

## 2.6.4.2.2 放射能測定

### 2.6.4.2.2.1 定量的全身オートラジオグラフィー

定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) では、臓器及び組織中の放射エネルギーを蛍光画像分析 (試験 SC-103112、試験 6140DMR5、試験 6140DMR25) により測定した。信頼できる測定限界は用いた比放射能に依存し、<sup>3</sup>H-チカグレロルを静脈内投与した場合には 0.01～0.09 µg equiv/g、<sup>14</sup>C-チカグレロルを経口投与した場合には 0.1～0.7 µg equiv/g、<sup>14</sup>C-チカグレロルを静脈内投与した場合には 0.001～0.002 µg equiv/g であった。

### 2.6.4.2.2.2 蛋白結合

血漿蛋白結合を評価するために <sup>3</sup>H-チカグレロルを液体シンチレーション計測法 (LSC ; 試験 SC-103174) で測定した。信頼できる測定限界はバックグラウンド値から 30 dpm とした。

### 2.6.4.2.2.3 *In vitro*/*in vivo* 代謝

代謝物組成の検討及び代謝物同定に用いた分析法を表 2に示す。

表 2 代謝物組成の検討及び代謝物同定に使用した分析法

報告書	被験物質	動物種	分析法	分析目的
SC-102436	<sup>3</sup> H-チカグレロル	<i>In vitro</i> ラット、イヌ、ヒト	LC-RAD LC-MS	代謝物組成検討 代謝物同定
6140DMN9	<sup>14</sup> C-チカグレロル	<i>In vitro</i> マウス、ラット、 マーモセット、 カニクイザル、 イヌ、ヒト	LC-RAD-MS	代謝物組成検討 代謝物同定
26151	<sup>14</sup> C-チカグレロル	マウス	LSC LC-RAD-MS/MS	総放射能測定 代謝物組成検討 代謝物同定
SC-103125	<sup>3</sup> H-チカグレロル	ラット	LSC LC-RAD LC-MS/MS & LC-NMR	総放射能測定 代謝物組成検討 代謝物同定
6140DMR20	<sup>14</sup> C-チカグレロル	ラット	LC-RAD-MS/MS	代謝物組成検討 代謝物同定
26886	<sup>14</sup> C-チカグレロル	ラット- 分泌乳汁	LC-RAM-MS/MS	代謝物組成検討 代謝物同定
SC-103826	<sup>3</sup> H-チカグレロル	マーモセット	LSC LC-RAD LC-MS/MS & LC-NMR	総放射能測定 代謝物組成検討 代謝物同定
6140DMP21	<sup>14</sup> C-チカグレロル	マーモセット	LC-RAD-MS/MS	代謝物組成検討 代謝物同定
208066	<sup>14</sup> C-チカグレロル	ヒト	LSC LC-RAD LC-MS/MS	総放射能測定 代謝物組成検討 代謝物同定

### 2.6.4.3 吸収

#### 2.6.4.3.1 *In vitro*

チカグレロルの膜透過性は Caco-2 を用いた *in vitro* 試験系にて評価した（試験 SC-103188）。頂端膜側から基底膜側方向（A→B）の  $P_{app}$  は  $3 \times 10^{-6}$  cm/s と中程度の膜透過性であった。また、基底膜側から頂端膜側方向（B→A）の  $P_{app}$  は  $11 \times 10^{-6}$  cm/s であり、チカグレロルが分泌指向性の輸送機構により腸管から排出される可能性があることが示唆された。チカグレロルは Pgp の基質であり、濃度 20~30  $\mu$ mol/L で飽和することが示された。

MDR1-MDCK 細胞を用いた試験において、チカグレロル及びその活性を保持する代謝物である AR-C124910XX は Pgp の基質であることが示された（試験 DMY10）。また、チカグレロル及

び AR-C124910XX はジゴキシンの Pgp を介した輸送に対して弱い阻害活性（それぞれの IC<sub>50</sub> は 8 µmol/L 及び 10 µmol/L）を示した（試験 6140DMY14）。

### 2.6.4.3.2 ラット

ラットにおけるチカグレロルの体内動態を薬物動態試験（試験 SC-102766、試験 6140DMN17）及び製剤開発のための試験（試験 SC-103059、試験 SC-102374、試験 SC-102701、試験 6140DMN2）で評価した。

クリアランスは中程度（27 mL/min·kg）であり、定常状態分布容積は大きく（4.8 L/kg）、終末相半減期は約 3 時間であった（表 3）。懸濁液として 20 mg/kg を経口投与したとき、経口バイオアベイラビリティは 88%であった（試験 6140DMN17）。

毒性試験（10～300 mg/kg）のトキシコキネティクス評価において、反復投与後のチカグレロルの曝露量は用量比以上に増加した（試験 99302 (SR99302-01)、試験 0660AR、試験 TPR3143、試験 456930 (0400PR)、試験 456993 (0508CR)）。概して、雌ラットのチカグレロルの曝露量は雄ラットよりも高かった。

哺乳期ラット（生後 7～25 日）を対象とした反復投与毒性試験（試験 AA93000 (2835LR)、試験 AA93001 (2836LR)）におけるトキシコキネティクスから生育期間中のチカグレロルの曝露量は異なることが示され、チカグレロルの C<sub>max</sub> 及び AUC は生後 25 日目のラットよりも生後 7 日目のラットでかなり高く、チカグレロルの活性を保持する主要代謝物（AR-C124910XX）の曝露量も生後 25 日目のラットよりも生後 7 日目のラットで高かった。

### 2.6.4.3.3 イヌ

イヌにおけるチカグレロルの体内動態は経口投与試験（試験 6140DMN2）と 2 製剤の生物学的同等性比較試験（試験 SC-103120）において評価した。終末相半減期は約 9 時間で、投与後 1.5 時間に C<sub>max</sub> に達した（表 3）。

イヌにチカグレロル経口投与後のチカグレロルに対する AR-C124910XX の曝露量比はヒトを含む他の動物種と比べて低かった。

### 2.6.4.3.4 マーモセット

マーモセットにおけるチカグレロルの体内動態は 4 試験において検討した。1 試験（試験 SC-102094）ではチカグレロルを経口投与し、別の 1 試験（試験 SC-103087）では <sup>3</sup>H-チカグレロルを経口投与した。また、チカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態を評価するために 2 試験を行い、1 試験（試験 6140DMN2）ではチカグレロルを経口投与し、別の 1 試験（試験 6140DMN17）では経口投与及び静脈内投与で検討を行った。

チカグレロルの半減期は 5～7.5 時間、血漿クリアランスは 11 mL/min·kg、定常状態分布容積は 3.7 L/kg であった（表 3）。経口投与後のバイオアベイラビリティは 37%であった（試験 6140DMN17）。

毒性試験において反復投与後のチカグレロルの曝露量は 200 mg/kg までの投与量範囲でほぼ用量比例的に増加した（試験 99228 (SR99228-01)、試験 575049、試験 505453）。

### 2.6.4.3.5 カニクイザル

カニクイザルにおける薬物動態を評価するために、予備試験でチカグレロルを経口投与した（試験 6140DMP13）。終末相半減期は約 2 時間であり、投与後 1 時間に  $C_{max}$  に達した（表 3）。

表 3 チカグレロル投与後のチカグレロル及び AR-C124910XX の体内動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	CL (mL/min·kg)	$V_{ss}$ (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)	AUC (ng·h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)
チカグレロル									
ラット	iv	3	27	4.8	2.8		2090		
	po	20			2.6	88	12900	1620	4
イヌ	po	5			9.2		9020	1590	1.5
マーモセット	iv	3	11	3.7	4.9		4870		
	po	20			7.5	37	21600	1940	3
カニクイザル	po	5			1.9		239 <sup>b</sup>	62	1.3
AR-C124910XX									
ラット	iv <sup>a</sup>				4.1		314	55	0.25
	po <sup>a</sup>				2.7		3890	390	4
イヌ	po <sup>a</sup>				13		768	131	2
マーモセット	iv <sup>a</sup>				7.4		520	44	0.5
	po <sup>a</sup>				12		10400	538	3
カニクイザル	po <sup>a</sup>				2.9		323 <sup>c</sup>	66	2

<sup>a</sup> チカグレロルを投与

<sup>b</sup> 最終定量可能時点（7 時間）までの AUC

<sup>c</sup> 最終定量可能時点（10 時間）までの AUC

### 2.6.4.4 分布

#### 2.6.4.4.1 蛋白結合及び血球移行

*In vitro* の蛋白結合は <sup>3</sup>H-チカグレロルを用い、10、200 及び 4000 ng/mL の濃度で平衡透析法により検討した（試験 SC-103174）。<sup>3</sup>H-チカグレロルの 2 バッチの放射化学的純度は 98.6%及び 99.8%であった。検出感度向上のために大部分の試験で後者を用いた。検討した濃度範囲において蛋白結合は概して高く、非結合型分率は検討したすべての動物種で 2%未満であった。また、検討した濃度範囲で結合型分率の変化に一定の傾向はなく、非結合型分率は平均で 0.6%（ヒト）～1.0%（イヌ）であった（表 4）。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 4 <sup>3</sup>H-チカグレロルの蛋白結合（非結合型分率）

濃度 (ng/mL)	(μmol/L)	非結合型分率 (%)					
		マウス	ラット	ウサギ	イヌ	マーモセット	ヒト
4000	8	0.5	0.6	0.6	0.7	0.6	0.5
200	0.4	0.8	1.0	1.0	1.0	1.0	0.8
10	0.02	0.9	1.1	0.9	1.2	1.0	0.5
平均 (SD)		0.7 (0.2)	0.9 (0.3)	0.8 (0.2)	1.0 (0.3)	0.9 (0.2)	0.6 (0.2)

<sup>3</sup>H-チカグレロルを血液とインキュベーションし、血球移行率を求めた。赤血球への放射能の移行率は概して低く、約 16%（ヒト）～約 48%（ウサギ）であった（表 5、試験 SC-103174）。

表 5 <sup>3</sup>H-チカグレロル（10～4000 ng/mL）を血液とインキュベーションしたときの総放射能の血球移行率（*In vitro*） [平均 (SD)]

血球移行率 (%)						
マウス	ラット	ウサギ	イヌ	マーモセット	ヒト	
25 (6)	41 (8)	48 (8)	40 (3)	33 (2)	16 (3)	

チカグレロルの 2 種類の主要代謝物（AR-C124910XX 及び AR-C133913XX）の血漿蛋白結合も 100、500 及び 1000 ng/mL の濃度で平衡透析法により評価した（試験 YAT/116）。AR-C124910XX の非結合型分率は 0.14%（ヒト）～2.0%（マウス）であり、AR-C133913XX の非結合型分率は 48%（ヒト）～99%（マウス）であった（表 6）。

表 6 AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の血漿蛋白結合（非結合型分率 [平均 (SD)]）

	非結合型分率 (%)				
	マウス	ラット	ウサギ	マーモセット	ヒト
AR-C124910XX <sup>a</sup>	2.0 (0.2)	0.41 (0.07)	0.32 (0.09)	0.37 (0.08)	0.14 (NC)
AR-C133913XX <sup>a</sup>	99 (17)	52 (13)	53 (17)	48 (7)	48 (5)

<sup>a</sup> 100、500 及び 1000 ng/mL

NC 算出せず

チカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX の *in vitro* 血漿蛋白結合を幼若ラット（生後 7、14 及び 25 日目）の血漿を用いてチカグレロル濃度 0.37、37 μg/mL 及び AR-C124910XX 濃度 0.34、34 μg/mL で平衡透析法により検討した（試験 YAT/265）。チカグレロル及び AR-C124910XX の蛋白結合率はすべての日齢群で高く、チカグレロル及び AR-C124910XX の非結合型分率はそれぞれ 0.3～0.5%及び 0.3～0.4%であった（表 7）。

表 7 幼若ラットにおける血漿蛋白結合（非結合型分率 [平均 (SD) ] )

		非結合型分率 (%)		
		生後 7 日目	生後 14 日目	生後 25 日目
チカグレロル	0.37 µg/mL	0.4 (0.1)	0.4 (0.05)	0.3 (0.05)
チカグレロル	37 µg/mL	0.5 (0.09)	0.4 (0.08)	0.4 (0.05)
AR-C124910XX	0.34 µg/mL	0.3 (0.04)	0.3 (0.04)	0.4 (0.05)
AR-C124910XX	34 µg/mL	0.3 (0.07)	0.3 (0.08)	0.4 (0.05)

#### 2.6.4.4.2 組織分布

<sup>3</sup>H-チカグレロルまたは<sup>14</sup>C-チカグレロルをラットに単回静脈内または経口投与したときの放射能の組織分布については、3 つの QWBA 試験（試験 SC-103112、試験 6140DMR5、試験 6140DMR25）で評価した。

有色雄ラット及び有色雌ラット（妊娠 18 日）に<sup>3</sup>H-チカグレロルを静脈内投与したとき、放射能は速やかに広範に分布した（試験 SC-103112）。薬物の消失に関係する臓器（肝臓、腎臓）及び腺組織（副腎、下垂体、甲状腺など）に高い濃度の放射能が確認され、循環血中の最大 7 倍の濃度を示した（図 1）。脳における放射能は極めて低い濃度であった。

すべての組織において放射能の消失は半減期が 3～10 時間と比較的速やかで、投与後 2 日で大部分の組織中放射能は測定限界未満となった。有色組織である皮膚及び眼球も含め、いずれの組織においても放射能の残存傾向は認められなかった。

交配雌ラットに投与したときの放射能分布については2.6.4.4.5項「胎盤通過性」参照。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

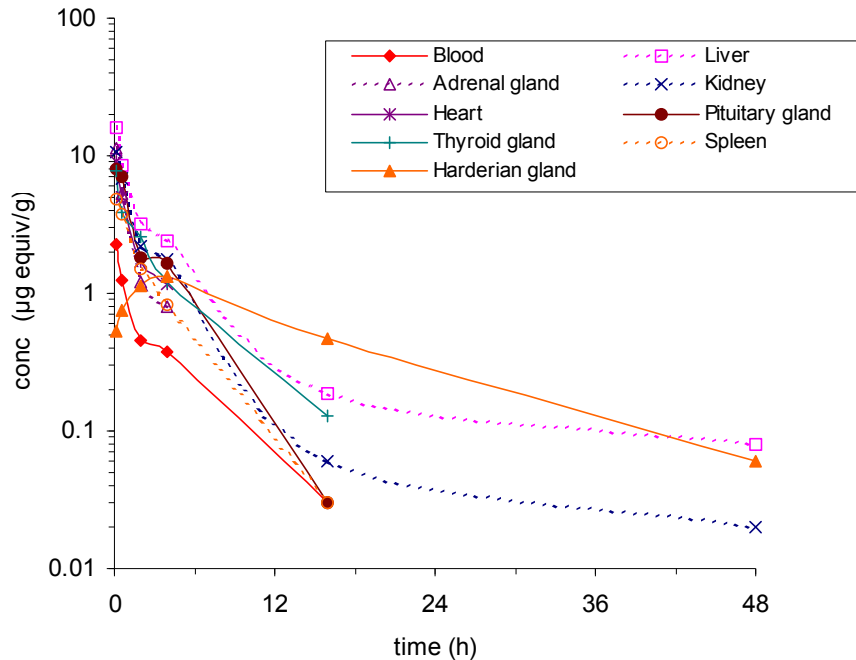


図 1 有色雄ラットに  $^3\text{H}$ -チカグレロル 3 mg/kg (350 MBq/kg) を静脈内投与したときの放射能濃度推移 (高い曝露を示した臓器について表示)

別の 2 試験では白色雄ラット及び有色雄ラットに対して、 $^{14}\text{C}$ -チカグレロルを単回経口投与 (試験 6140DMR5) 及び単回静脈内投与 (試験 6140DMR25) を行った。

有色ラットに  $^{14}\text{C}$ -チカグレロルを単回経口投与したとき、放射能は広範に分布し、大部分の組織で投与後 4 時間に最も高い濃度が認められた。代謝及び排泄に関連する臓器 (肝臓、腎臓) 及び副腎のような腺組織で高濃度の放射能が観測された (図 2)。放射能は速やかに消失し、大部分の組織で投与後 24 時間以内に測定限界未満になった。腺組織では投与後 72 時間においても放射能の残留が認められた。脳に放射能は観測されなかった。すべての組織で投与後 168 時間以内に放射能は測定限界未満となった。有色組織 (眼球血管膜及び有色皮膚) において放射能とメラニンの特異的結合は認められなかった。有色皮膚では白色皮膚と比べて高濃度の放射能が認められたが、両組織で放射能の消失速度は類似しており、投与後 168 時間以内に測定限界未満となった。

白色ラットに単回経口投与したとき有色ラットと比べて放射能の分布は僅かであった。しかしながら、放射能の分布及び消失は白色及び有色ラットで同様であった。



2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

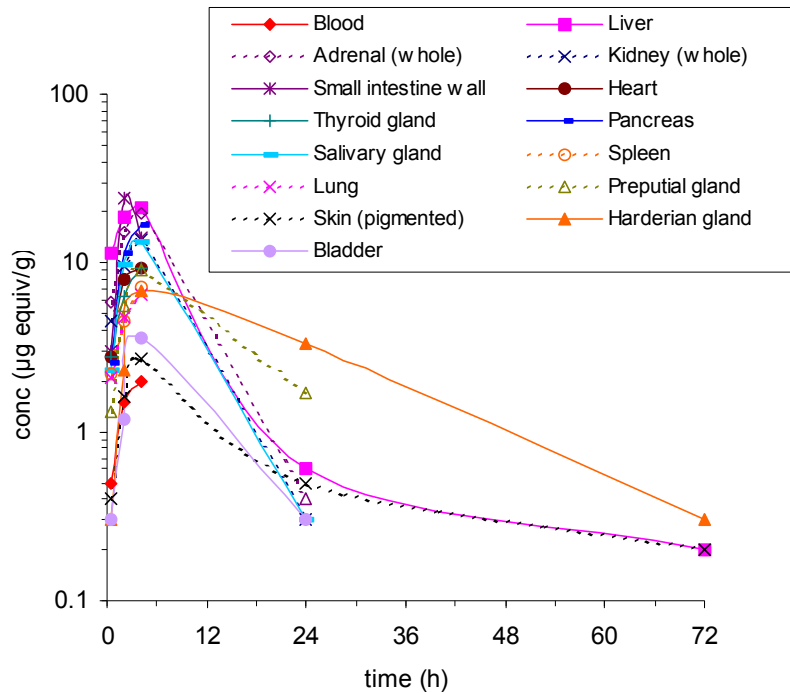


図 2 有色雄ラットに  $^3\text{H}$ -チカグレロル 20 mg/kg (5 MBq/kg) を経口投与したときの放射能濃度推移 (高い曝露を示した臓器について表示)

3 つめの試験では白色ラットに  $^{14}\text{C}$ -チカグレロルを単回静脈内投与した。放射能は広範に組織に分布した (図 3)。すべての組織で投与後 0.5 時間に最も高い濃度の放射能が認められ、概して代謝及び排泄に関連する臓器 (肝臓、脾臓、腎臓) 及び腺組織 (副腎及び下垂体) で高濃度の放射能が認められた。脳における放射能濃度は極めて低かった。検討期間を通じて、放射能は減少し、投与後 168 時間以内に大部分の組織で放射能は認められなくなった。

組織への放射能の広範な分布は有色ラットに  $^{14}\text{C}$ -チカグレロルを単回静脈内投与した際にも認められ (図 3)、白色ラットと同様の分布及び消失を示した。大部分の組織で投与後 5 分に最も高い濃度の放射能が認められた。概して代謝及び排泄に関連する臓器 (肝臓、脾臓、腎臓) 及び腺組織 (副腎、下垂体) で高濃度の放射能が認められた。胃壁の分泌領域には高濃度の放射能が認められ、能動的に放射能が分泌されると考えられた。検討期間を通じて放射能は減少し、投与後 72 時間以内に大部分の臓器で放射能は認められなくなった。脳に放射能はほとんど認められなかった。

有色組織 (眼球血管膜及び有色皮膚) において放射能とメラニンの特異的結合は認められなかった。投与後 168 時間の眼球血管膜に放射能は認められなかった。最終検討時点においても有色皮膚に放射能は認められたが、その放射能濃度は低く、白色ラットと同程度の濃度であった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

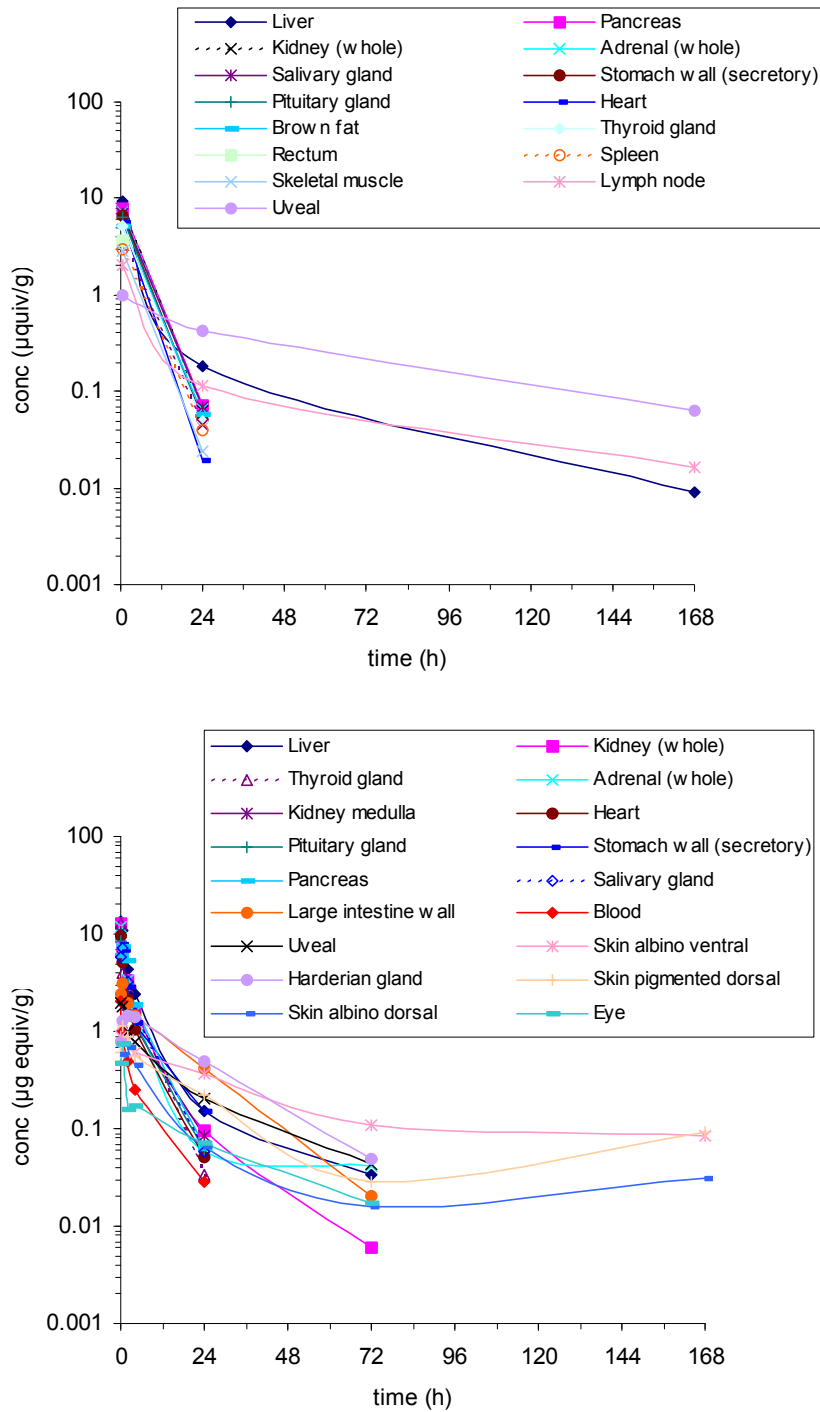


図 3 白色雄ラット（上段）及び有色雄ラット（下段）に <sup>14</sup>C-チカグレロル 3 mg/kg（5 MBq/kg）を静脈内投与したときの放射能濃度推移（高い曝露を示した臓器について表示）

### 2.6.4.4.3 哺乳動物における組織分布

授乳期のラットに  $^{14}\text{C}$ -チカグレロルを経口投与し、乳汁を哺乳した幼若ラットにおける放射能の組織分布について検討した。結果は2.6.4.6.4項「授乳期ラットにおける乳汁分泌」に記載した。

### 2.6.4.4.4 分布容積

表 3に要約した通り、ラット及びマーモセットにおけるチカグレロルの定常状態分布容積は大きく、それぞれ 4.8 L/kg 及び 3.7 L/kg であった。AR-C124910XX の分布容積については求めなかった。

### 2.6.4.4.5 胎盤通過性

交配 Lister-Hooded 雌ラット（妊娠 18 日）に  $^3\text{H}$ -チカグレロル 3 mg/kg (350 MBq/kg) を投与したときの放射能の胎盤通過と胎児における放射能分布を評価した（試験 SC-103112）。妊娠ラットにおける放射能の組織分布及び消失は雄ラットと同様であった（2.6.4.4.2項「組織分布」参照）。生殖組織では、投与後 5 分に胎盤で認められた放射能濃度が最も高く、循環血中の放射能濃度の約 2 倍であった。しかしながら、この時点での胎児における放射能濃度は胎盤における放射能濃度の 1%未満であり、放射能は胎盤から胎児へはほとんど通過しないと考えられた。

## 2.6.4.5 代謝

### 2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝

#### 2.6.4.5.1.1 溶解度及び安定性

チカグレロルはプラスチック容器には吸着しなかったが、ガラスには溶媒の有機物組成が低濃度の場合に吸着した。チカグレロルは肝細胞やミクロソームとのインキュベーション液に 10 mg/mL (20  $\mu\text{mol/L}$ ) まで溶解することが確認されている（試験 SC-102480）。

#### 2.6.4.5.1.2 肝ミクロソーム、肝細胞及び肝 S9 画分を用いた試験

$^3\text{H}$ -チカグレロルをラット及びイヌ及びヒト肝細胞とインキュベーションしたとき、ラット及びイヌ肝細胞ではチカグレロルの代謝物が僅かに認められたが、ヒト肝細胞では定量可能な代謝物は認められなかった（試験 SC-102436）。計 9 種の比較的少量の代謝物が同定され、そのほとんどがラット肝細胞とのインキュベーションで生成した代謝物であった。いずれの動物種においても、代謝物の大部分は酸化体であり、主要代謝物は AR-C124910XX（ヒドロキシエチル側鎖の脱離体）及び AR-C133913XX（ジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離体）であった。

チカグレロルの代謝に関する種差の検討及び代謝物の同定を目的として、 $^{14}\text{C}$ -チカグレロルをラット、イヌ及びヒト肝細胞、またはマウス、ラット、イヌ、マーモセット、カニクイザル及びヒト肝ミクロソームとインキュベーションした。遺伝毒性試験で用いた *in vitro* 試験系で生じた代謝物を特定するため、アロクロール誘導ラット肝 S9 画分とも  $^{14}\text{C}$ -チカグレロルをインキュベ

ーションした（試験 6140DMN9）。計 19 種類の代謝物が *in vitro* 試験系において検出されたが、ヒト組織を用いた試験系ではいずれの代謝物の生成も認められなかった。いずれの動物種においても主要代謝物は AR-C124910XX 及び AR-C133913XX であった。その他に微量の代謝物として、カルボン酸体及びチカグレロル代謝物（AR-C124910XX 及び AR-C133913XX）の酸化体が認められた。代謝経路は定量的には動物種間で異なっていたものの、定性的には類似していた。

日齢の異なるラット（生後 7 日目、14 日目、25 日目及び 13 週目）から調製した肝ミクロソームを用いてチカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX の代謝を検討した（試験 VKS0826）。検討した実験条件下で AR-C124910XX の生成速度は低かった。AR-C124910XX はラット肝ミクロソームとのインキュベーションで代謝されなかったが、AR-C124910XX の生成量は雌雄ラットの日齢増加に伴って増加した。

#### 2.6.4.5.1.3 チカグレロルの代謝に関係するヒトチトクローム P450 の同定

チカグレロル及びその活性を保持する代謝物 AR-C124910XX の代謝に関わるチトクローム P450 (CYP) を *in vitro* 試験により検討した（試験 DMX12）。各種 CYP の選択的阻害剤との共存若しくは非共存下で、チカグレロル及び AR-C124910XX をヒト肝ミクロソームとインキュベーションした。代謝物組成についてもヒト CYP 発現酵素とインキュベーションすることにより検討した。また、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の生成速度を評価するため、チカグレロルをヒト肝ミクロソーム或いは組換え体 CYP3A4、組換え体 CYP3A5 とインキュベーションした。

低濃度のケトコナゾール共存下でチカグレロルをヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたとき、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の生成はほぼ完全に阻害された（表 8）。CYP2C19 阻害剤としてオメプラゾールの共存下でインキュベーションしたとき、両代謝物の生成は中程度に阻害されたが、これはオメプラゾールの阻害作用が CYP2C19 特異的でなかったためと考えられる。

表 8 チカグレロルとヒト肝ミクロソームとのインキュベーションにおいて AR-C124910XX 及び AR-C133913XX 生成に及ぼす選択的 CYP 阻害剤の影響

阻害剤	濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	対照群を 100 としたときの生成率 (%)	
		AR-C124910XX	AR-C133913XX
阻害剤なし (対照群)		100	100
Furafylline (CYP1A2)	10	90	82
スルファフェナゾール (CYP2C9)	5	96	98
オメプラゾール (CYP2C19)	50	67	57
キノジン (CYP2D6)	1	104	113
ケトコナゾール (CYP3A4)	1	3	1

チカグレロル及び AR-C124910XX を種々の組換え体ヒト CYP 酵素 (CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) とインキュベーションした。AR-C133913XX の生成は CYP3A5 とのインキュベーションでは僅かであったが、CYP3A4 とのインキュベーションでは多くの生成が認められた。AR-C124910XX は CYP3A4 及び CYP3A5 とのインキュベーションで多くの生成が認められた。他の代謝酵素による反応では、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の生成は極めて少量であり、ベクター発現のミクロソーム (対照群) で見られた生成量と同程度であった。各種

CYP 存在下での AR-C124910XX の消失結果から CYP3A4 だけが AR-C124910XX を代謝することが明らかとなった。

チカグレロルから AR-C124910XX への代謝に関して、CYP3A5 に対するミカエリス定数  $K_m$  は CYP3A4 の半分であったが、固有クリアランスは CYP3A4 が CYP3A5 よりも約 3 倍大きかった。しかしながら、肝臓における CYP3A5 発現量は少なく、また一部の人々に発現しているのみであるため、AR-C124910XX の生成に CYP3A5 はあまり関与していないと考えられる（表 9）。CYP3A5 による AR-C133913XX 生成の見かけの固有クリアランスは CYP3A4 よりも顕著に低く、これは CYP3A5 による AR-C133913XX の生成は CYP3A4 よりも影響が小さいことを表している。

表 9 ヒト肝ミクロソーム、CYP3A4 及び CYP3A5 発現酵素におけるチカグレロルの代謝物生成における速度定数

	AR-C124910XX 生成			AR-C133913XX 生成		
	CYP3A4	CYP3A5	ヒト肝 ミクロソーム	CYP3A4	CYP3A5	ヒト肝 ミクロソーム
$V_{max}^a$	2.2	0.4	730	2.2	0.4	417
$K_m$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	11	5.4	27	41	>50	39
$CL_i$ ( $V_{max}/K_m$ )	0.2	0.07	27	0.05	<0.01	11

<sup>a</sup>  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol}$  CYP protein – 発現酵素における単位

$\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$  microsomal protein – ヒト肝ミクロソームにおける単位

チカグレロルの代謝及び代謝物（AR-C124910XX、AR-C133913XX）生成における CYP2E1 及び CYP2C8 の関与について、遺伝子組換え体ヒト CYP2E1 及び CYP2C8（以下、rCYP2E1、rCYP2C8）を用いて検討を行った。また、ヒト肝ミクロソーム及び選択的 CYP 阻害剤（CYP2E1 についてはジエチルジチオカルバミン酸、CYP2C8 についてはケルセチン）を用いた検討も行った（試験 AZM100709-04）。rCYP2E1 及び rCYP2C8 においてチカグレロルの減少はそれぞれ 3% 未満及び 0.05% 未満であった。AR-C124910XX の生成は rCYP2E1 及び rCYP2C8 でともに 0.5% 未満であり、AR-C133913XX の生成は rCYP2E1 及び rCYP2C8 でそれぞれ 0.5% 及び 1% であった。なお、ジエチルジチオカルバミン酸及びケルセチンは CYP3A を介した代謝にも影響が認められたため、両化合物はそれぞれ CYP2E1 及び 2C8 の特異的な阻害剤ではないと考えられた。

### 2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝

代謝試験間で代謝物の命名法が異なるため、図 4 及び表 12 には代謝物名が相互参照可能となるように記載した。

初期のチカグレロルの代謝試験では、ラット及びマーモセットにおいて <sup>3</sup>H-チカグレロルを用いて評価を行った（試験 SC-103125、試験 SC-103826）。その後、<sup>14</sup>C-チカグレロルを用いて、マウス、ラット、マーモセット及びヒトにおける代謝を検討した（試験 26151、試験 6140DMR20、試験 6140DMP21、試験 208066）。代謝物組成の検討及び代謝物同定には排泄試験（2.6.4.6 項「排泄」参照）から得た試料を用いた。ヒトにおいてはチカグレロルの標識体を経口投与で、それ以外の動物種については経口投与及び静脈内投与して検討した。

### 2.6.4.5.2.1 マウス

雌雄マウスに  $^{14}\text{C}$ -チカグレロル 20 mg/kg を経口投与、または 6 mg/kg を静脈内投与したとき、主消失経路は糞中排泄であった（試験 177138）。排泄は速やかで、投与後 72 時間で経口投与した放射能の約 95%、また静脈内投与した放射能の 92%が排泄された。雄及び雌マウスのそれぞれで尿中排泄は経口投与時には約 4%及び 1%未満、静脈内投与時には 1%及び 2%であった。

糞尿中に合計 11 種類の代謝物が特定され、放射能の大部分は未変化体及び既知の代謝物であった（試験 26151）。雌雄マウスの代謝物の種類は投与経路に関わらず類似していた。

表 12にマウスにおけるチカグレロル及び代謝物の糞尿中排泄量を投与量に対する百分率で示した。チカグレロルのヒドロキシエチル側鎖の脱離体である AR-C124910XX (M1) が主要代謝物であり、糞中に約 25%が排泄され、チカグレロルのジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離体である AR-C133913XX (M7) の糞中排泄は 10%未満であった。チカグレロルのヒドロキシエチル側鎖とジフルオロフェニル-シクロプロピル基の両方の脱離体である代謝物 M8 は微量であった。他の微量代謝物はチカグレロルの酸化体 (M2、M3 及び M5)、AR-C124910XX の酸化体 (M4 及び M6)、AR-C133913XX の酸化体 (M9 及び M10) 及び M8 の酸化体である M11 であり、いずれも排泄総放射能の 10%未満であった。

ジアステレオマーの生成を示唆する成績は認められなかった。

投与後 2 時間の血漿中には主にチカグレロル及び AR-124910XX が認められた（試験 177138）。AR-C124910XX は静脈内投与後に比べ、経口投与後で高濃度であった。低濃度の AR-C133913XX も認められた。

### 2.6.4.5.2.2 ラット

ラットにおけるチカグレロルの代謝は、 $^3\text{H}$ -チカグレロル及び  $^{14}\text{C}$ -チカグレロルを用いた 2 試験（試験 SC-103125、試験 6140DMR20）で検討した。使用した標識体間で代謝の違いは認められなかった。雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -チカグレロル 20 mg/kg を経口投与及び 3 mg/kg を静脈内投与したときの尿及び糞中における成績を以下に記載した（試験 174802）。血漿試料については同じ用量を投与した別試験から採取した（試験 174818）。

経口投与及び静脈内投与における主排泄経路は糞中排泄であった（試験 174802）。排泄は比較的速やかで、経口投与時には投与放射能の 95%が、静脈内投与時には 88%が排泄された。尿中排泄は投与経路に関係なく約 5%であった。

糞中、尿中及び血漿中に計 17 種類の代謝物が同定され、放射能の大部分は未変化体のチカグレロル及び既知の代謝物であった（試験 6140DMR20）。投与群及び雌雄を通して代謝物組成の種類は類似していたが、量的には違いが認められた。

表 12にチカグレロルと代謝物の糞尿中排泄量を投与量に対する百分率で示した。糞中の主要代謝物は、チカグレロルのヒドロキシエチル側鎖の脱離体である AR-C124910XX (M1)、ジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離体である AR-C133913XX (M7) 及びカルボン酸体と推定された RM17 であった（図 4）。他に糞中微量代謝物として、チカグレロルの酸化体及び複数部位が酸化された AR-C124910XX が検出された。尿中の主要代謝物は AR-C133913XX であり、他に微量代謝物として複数部位が酸化された AR-C133913XX やヒドロキシエチル側鎖が脱離した AR-C133913XX が尿中に検出された。

血漿中の主要代謝物は AR-C124910XX (RM16) 及び AR-C133913XX (RM5) であり（表 10）、投与経路に関係なく時間とともに代謝物の量は増加した。

## 授乳期ラットにおける乳汁中の代謝物

<sup>14</sup>C-チカグレロル 60 mg/kg を授乳期ラットに経口投与し、乳汁中の代謝物組成及び主要代謝物を検討した（試験 26886）。投与後 1 時間の乳汁中放射能の大部分（約 75%）は未変化体のチカグレロルであった。乳汁中で計 7 種類の代謝物が同定され、AR-C124910XX が主要代謝物であり、総放射能の約 10%を占めた。AR-C133913XX もある程度認められた。

表 10 ラット及びマーモセットに <sup>14</sup>C-チカグレロルを投与したときのプール血漿中の代謝物

試料	濃度 (µg equiv/ml)	放射能の割合 (%)							
		未変化体	RM16 <sup>a</sup> MM20	RM5 <sup>b</sup> MM8	RM10 MM14	RM4 MM7	MM6	MM17	未知
ラット									
経口 4 時間	2.8	69	17	2	<1				4
静脈内 2 時間	0.5	73	10	<1					7
マーモセット									
経口 0.5～8 時間	4.5 <sup>c</sup>	42	13	12		1	2	5	7
静脈内 0.5～8 時間	2.5 <sup>c</sup>	53	6	3			1	6	9

<sup>a</sup> AR-C124910XX<sup>b</sup> AR-C133913XX<sup>c</sup> 0.5～8 時間の最高血漿中濃度表 11 ヒトに <sup>14</sup>C-チカグレロルを経口投与したときのプール血漿中の代謝物 (µg/g 血漿)

時間(h)	総濃度	未変化体	HM8 <sup>a</sup>	HM5 <sup>b</sup>	HM1	HM2	HM7	未知
1.5	1.0	0.3	*		0.2		0.1	0.1
2	1.3	0.7	*			0.1		0.3
3	1.5	0.5	*	0.4				

<sup>a</sup> AR-C124910XX<sup>b</sup> AR-C133913XX

\* HM8 は未変化体と同時に溶出するため単独での評価不能

## 2.6.4.5.2.3 サル

マーモセットにおけるチカグレロルの代謝は、<sup>3</sup>H-チカグレロル及び <sup>14</sup>C-チカグレロルを投与した 2 試験（それぞれ試験 SC-103826 及び試験 6140DMP21）で検討した。使用した標識体間で代謝の違いはほとんど認められなかった。雌雄サルに <sup>14</sup>C-チカグレロル 20 mg/kg を経口投与及び 3 mg/kg を静脈内投与したときの成績を以下に示す（試験 174839）。

経口投与、静脈内投与の両投与経路において糞中排泄が主排泄経路であり、投与後 24 時間までに経口投与した放射能の 41%、静脈内投与した放射能の 51%が糞中に排泄された。投与後 24 時間における尿中排泄は経口投与時には約 5%、静脈内投与時には 8%であった。

糞尿中及び血漿中に計 21 種類の代謝物が同定され、放射能の大部分は未変化体のチカグレロル及び既知の代謝物であった（試験 6140DMP21）。投与群及び雌雄を通して代謝物組成の種類は類似していたが、量的な違いが認められた。

表 12にサルにおけるチカグレロルと代謝物の糞尿中排泄量を投与量に対する百分率で示した。糞中の主要代謝物は、チカグレロルのヒドロキシエチル側鎖の脱離体である AR-C124910XX (MM20)、ジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離体である AR-C133913XX (MM8)、AR-C124910XX のモノ水酸化体である MM15 及び MM18、チカグレロルのカルボン酸体である MM21 であり (図 4)、他に微量代謝物としてチカグレロルの酸化体及び複数部位が酸化された AR-124910XX が検出された。尿中の主要代謝物は AR-C133913XX であり、他に微量代謝物として複数部位が酸化された AR-C133913XX (MM2 及び MM3)、AR-C133913XX のグルクロン酸抱合体 (MM6) 及び AR-C133913XX のヒドロキシエチル側鎖の脱離体 (MM7) が検出された。

血漿中では投与経路に関係なく未変化体のチカグレロルが大部分を占め (表 10)、主要代謝物は AR-C124910XX (MM20) 及び AR-C133913XX (MM8) であった。チカグレロルのグルクロン酸抱合体 (MM17) もある程度認められたが、グルクロン酸抱合部位は特定できていない。他に微量代謝物として、AR-C133913XX のグルクロン酸抱合体 (MM6) 及び AR-C133913XX のヒドロキシエチル側鎖の脱離体 (MM7) が検出された。

#### 2.6.4.5.2.4 ヒト

健康被験者に  $^{14}\text{C}$ -チカグレロル 200 mg (約 3 mg/kg) を経口投与し (試験 D5130C00013)、ヒトにおけるチカグレロルの代謝を検討した。チカグレロルの代謝物組成を評価し、循環血中及び排泄物中の主要代謝物を同定するため、糞尿及び血漿を採取した。投与放射能の 58%が糞中に、27%が尿中に排泄された。

表 12に示す計 9 種類の代謝物が糞尿中及び血漿中に見つかった (試験 208066)。糞中にはチカグレロル及びヒドロキシエチル側鎖の脱離体である AR-C124910XX (M8) が大部分を占め、ジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離体である AR-C133913XX (M5) 及び AR-C124910XX の水酸化体 (M7) が微量代謝物として検出された。尿中の主要代謝物は AR-C133913XX (M5) であり、微量代謝物として AR-C133913XX のグルクロン酸抱合体 (M4) 及びヒドロキシエチル側鎖とジフルオロフェニル-シクロプロピル基の両方が脱離したチカグレロルのグルクロン酸抱合体 (M3) が認められた。また、尿中にはチカグレロルのグルクロン酸抱合体及び AR-C124910XX のグルクロン酸抱合体 (それぞれ M9 及び M6) 並びにチカグレロルの水酸化体 (M10) が認められたが、これらは同時に溶出するため分離定量できなかった。これら代謝物の総量は投与総放射能の 1%であった。

チカグレロルは投与後 1.5 時間で最高血漿中濃度に達するが、血漿及び血液中での総放射能はそれぞれ 2.5 時間及び 3 時間で最大に達した (試験 D5130C00013)。これら 3 時点のプール血漿における代謝物組成を表 11に示す。放射エネルギーが少なすぎたため、ラジオクロマトグラムを得ることができなかった。血漿中にはチカグレロル及び AR-C124910XX (M8) が大部分を占め、AR-C133913XX (M5) も低濃度ながら認められた。

ヒト試験からジアステレオマーの生成を示唆する結果は得られていない。

#### 2.6.4.5.2.5 動物及びヒトにおける *in vivo* 代謝の比較

図 4に全動物種におけるチカグレロルの推定代謝経路を示す。代謝物の量は動物種間で違いが認められたものの、代謝物の種類は類似していた (表 12)。チカグレロルの主要代謝経路は、ヒドロエチル側鎖の酸化的脱離により AR-C124910XX が生成する経路、及びジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離により AR-C133913XX が生成する経路であった。糞中には未変化体のチカグレロルと AR-C124910XX が主に排泄され、尿中には AR-C133913XX が主に排泄された。



2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

動物では認められなかった AR-C124910XX のグルクロン酸抱合体 (HM6) 及びチカグレロルの水酸化体 (HM10) がヒト尿中に検出された。これら代謝物はチカグレロルのグルクロン酸抱合体 (HM9) と同時に溶出するため、これら 3 種を分離定量できなかった。3 種の代謝物の総量は投与放射能の 1%に過ぎず、ヒト尿中のみで認められ、ヒト血漿中に認められなかった。

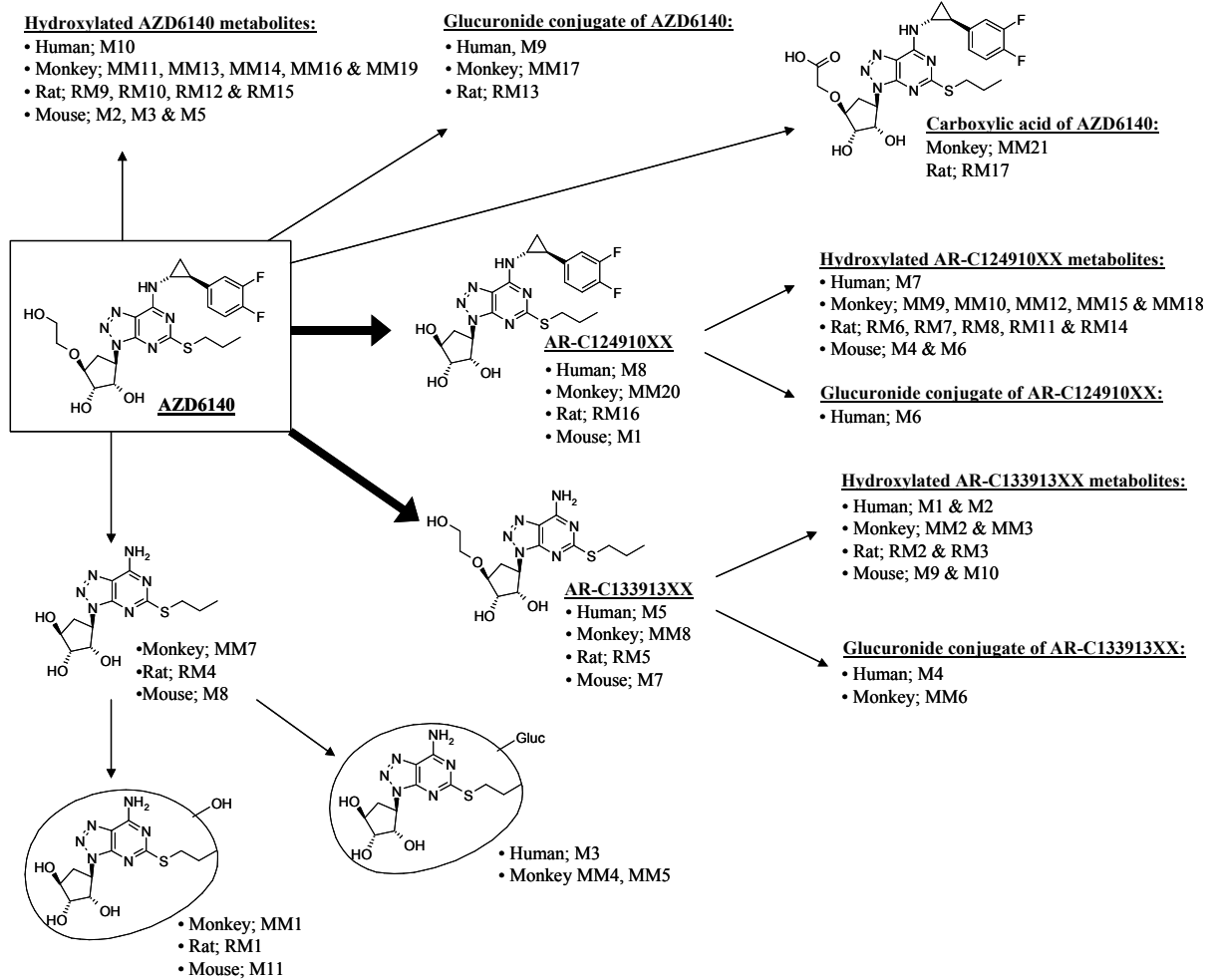


図 4 *In vivo* におけるチカグレロル (AZD6140) の推定代謝経路

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

表 12 *In vivo* 代謝の動物種間の比較

試料	投与量に対する割合 (%)										
	未変 化体	HM1 M10	HM2 M9	HM3 RM2 RM3	HM4 MM4 or MM6	HM5 <sup>b</sup> M7 MM8	HM6	HM7 <sup>i</sup> M4	HM8 <sup>a</sup> M1 RM16	HM9 RM13	HM10
ヒト <sup>f</sup>											
尿 (経口)		1	1	2	7	9	1 <sup>h</sup>			h	h
糞 (経口)	27					3		–	22		
マウス <sup>c</sup>											
尿 (経口)	2	–	–			–					
尿 (静脈内)	1	–	–			–					
糞 (経口)	33					9 <sup>g</sup>		12 <sup>j</sup>	29		
糞 (静脈内)	34					6 <sup>g</sup>		10 <sup>j</sup>	24		
ラット <sup>d</sup>											
尿 (経口)	–	–	–			1		–			
尿 (静脈内)	–	–	–			1		–			
糞 (経口)	41					6		1	5	–	
糞 (静脈内)	31					5			8	–	
マーモセット <sup>e</sup>											
尿 (経口)	–	–	–	–	–	3		–			
尿 (静脈内)	–	1	–		1	2					
糞 (経口)	27	–			–	3		–	3	–	
糞 (静脈内)	22				2	2		–	5		

<sup>a</sup> AR-C124910XX<sup>b</sup> AR-C133913XX<sup>f</sup> ヒト: 0~48 時間のプール糞; 0~48 時間のプール尿<sup>c</sup> マウス: 0~24 時間のプール糞; 0~48 時間のプール尿<sup>d</sup> ラット: 0~48 時間のプール糞; 0~48 時間のプール糞<sup>e</sup> マーモセット: 0~120 時間のプール糞; 0~120 時間のプール尿<sup>f</sup> ヒト: 0~48 時間のプール糞; 0~48 時間のプール尿<sup>g</sup> マウス糞中の M7 と M8 は同時に溶出する<sup>h</sup> ヒトにおいて HM6、HM9 及び HM10 は同時に溶出する<sup>i</sup> ヒトにおいて構造は完全には同定されていないが、H<sub>2</sub>O 脱離体及び β-OH 体であると推測される<sup>j</sup> マウス糞中の M4 と M3 は同時に溶出する

– 1%未満

HM = ヒト代謝物、M = マウス代謝物、RM = ラット代謝物、MM = マーモセット代謝物

### 2.6.4.5.3 酵素阻害

チカグレロル及びその主要代謝物（AR-C124910XX 及び AR-C133913XX）が主要なチトクローム P450 活性を阻害するかどうか検討するために、ヒト肝マイクロソーム及び発現酵素を用いて 8 試験を実施した。

2 試験（試験 SC-103408、試験 DMX22）でチカグレロルのヒト肝マイクロソーム CYP 活性に対する影響を評価した。試験 DMX22 ではヒト cDNA 発現 CYP に対する影響も評価した。チカグレロルは CYP2C9 及び CYP2D6 に対して中程度の阻害を示した（表 13）。CYP3A に対するチカグレロルの影響は基質によって異なった。CYP3A4 を介したテストステロンの 6 $\beta$ -水酸化は僅かに阻害されたが、CYP3A4 を介したニフェジピンの脱水酸化は活性化された（表 13）。主に CYP3A5 を介するミダゾラムの 4-水酸化もチカグレロルにより中程度に阻害されたが、主に CYP3A4 を介するミダゾラムの 1-水酸化は活性化された（表 14）。チカグレロルによるミダゾラムの 1-水酸化の活性化はマイクロソーム中のチトクローム b5 の存在の有無に依存した（試験 6140DMX28）。

ヒト肝マイクロソームを用いた検討から、チカグレロルは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 及び CYP2E1 をほとんど阻害しないことが示された（表 13、試験 DMX22、試験 27116、試験 SC-103408）。

AR-C124910XX が主要な CYP 分子種を阻害するかどうか検討するため、ヒト肝マイクロソーム、ヒト cDNA 発現 CYP3A4 及び CYP3A5 を用いて検討を行った（試験 DMX23）。AR-C124910XX は CYP2C9 及び CYP2C19 を中程度に阻害し（表 13）、CYP3A5 を介したミダゾラムの 4-水酸化を強く阻害した。また CYP3A4 の活性化が高濃度の AR-C124910XX で認められた（表 14）。ヒト肝マイクロソームを用いた試験で AR-C124910XX は CYP2D6、CYP1A2、CYP2C8 及び CYP2B6 をほとんど阻害しなかった（表 13、試験 27116、試験 DMX23）。

ヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* 試験系において、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の CYP3A の活性化に時間依存性は認められなかった（試験 DMX26）。また、チカグレロルは CYP2B6 活性を時間依存的に阻害しなかった（試験 6140DMX30）。

雌ラット肝マイクロソームを用い、テストステロンの固有クリアランスに対するチカグレロルの影響をチカグレロルの 3 濃度（濃度範囲：5～50  $\mu\text{mol/L}$ ）で評価した（試験 27337）。チカグレロルはテストステロンの固有クリアランスを阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は 12  $\mu\text{mol/L}$  であった。ヒト肝マイクロソーム（33 名の男女ドナーから調製したプールマイクロソーム）において、チカグレロルはテストステロンの固有クリアランスを阻害し、IC<sub>50</sub> 値は 23  $\mu\text{mol/L}$  であった（試験 27362）。一方、4 名の女性ドナー（年齢：23～78 歳）から個々に調製したマイクロソームを用いたときの IC<sub>50</sub> 値は 10～20  $\mu\text{mol/L}$  であった。

表 13 ヒト肝マイクロソームにおけるチカグレロル及び AR-C124910XX の CYP 酵素活性の阻害 IC<sub>50</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )

	基質	チカグレロル	AR-C124910XX
CYP2C9	ジクロフェナク	11	7
CYP2D6	デキストロメトルファン	27	>50
CYP1A2	エトキシレゾルフィン	>50	>50 <sup>a</sup>
CYP2C19	メフェニトイン	>50	12

表 13 ヒト肝ミクロソームにおけるチカグレロル及び AR-C124910XX の CYP 酵素活性の阻害 IC<sub>50</sub> (μmol/L)

	基質	チカグレロル	AR-C124910XX
CYP2E1	クロルゾキサゾン	>50	ND
CYP2B6	Bupropion	40	33
CYP2C8	パクリタキセル	>50	43
CYP3A	ミダゾラム (1-水酸化)	活性化	活性化
CYP3A	ミダゾラム (4-水酸化)	8	8
CYP3A4	テストステロン (6β-水酸化)	>50	ND
CYP3A4	ニフェジピン (酸化)	活性化	>50

<sup>a</sup> 基質としてアセトアミノフェンを使用

ND データなし

表 14 チカグレロル及び AR-C124910XX のヒト cDNA 発現 CYP3A4 及び CYP3A5 酵素活性の阻害 IC<sub>50</sub> (μmol/L)

		チカグレロル	AR-C124910XX
CYP3A4	1-水酸化ミダゾラム	活性化 (>10)	活性化 (>10)
CYP3A4	4-水酸化ミダゾラム	活性化 (>10)	活性化 (>10)
CYP3A5	1-水酸化ミダゾラム	>50	>50
CYP3A5	4-水酸化ミダゾラム	2	3

#### 2.6.4.5.4 酵素誘導

チカグレロルがラット肝 CYP 酵素活性を誘導する可能性について、以下の 4 種の *in vivo* 試験において検討した。即ち、3 日間経口投与試験（試験 SC-102267）、1 カ月经口投与試験（試験 SC-103103）、1 週または 1 カ月经口投与試験（試験 1801KR）及び 3 カ月反復投与試験（試験 1800KR）である。後者 2 試験については、毒性試験に記載した（2.6.6 項「毒性試験の概要」参照）。

雄ラットにチカグレロル 20 mg/kg を 1 日 2 回 3 日間反復経口投与したとき、CYP1A、CYP2B または CYP3A の誘導を示唆する結果は得られなかった（試験 SC-102267）。

CYP1A2、2B、2C、2E1、2A、3A 及び 4A のアイソザイムの活性は、3 用量（20～300 mg/kg、1 日 1 回）を 1 カ月間投与した雌雄ラットから調製した肝ミクロソームを用い、各アイソザイムに特異的な基質の消失速度を測定することで評価した（試験 SC-103103）。CYP1A2 及び 2B の特異的な基質として、それぞれエトキシレゾルフィン及びペントキシレゾルフィンを用いた。テストステロンは CYP アイソザイムを幅広く含む肝ミクロソームにおいて多くの代謝を受け、2α-、6β-、7α-、16α-及び 16β-水酸化テストステロン、アンドロステンジオンはそれぞれ CYP2C、3A、2A、2C、2B 及び 2B を介して生成することが知られており、本検討での基質としてテストステロンも使用した。ラウリン酸の 11-及び 12-水酸化はそれぞれ CYP2E1 及び CYP4A 評価の基質として使用した。誘導の程度は中程度で、評価を行った用量範囲（チカグレロルの最高血漿中濃度

が 40 µg/mL に達するまでの用量) において 1.5~3 倍であった。CYP の典型的な誘導剤と比較して、チカグレロルによる誘導の程度は生物学的に意義のないものと考えられた。

チカグレロル 20~180 mg/kg を 1 日 1 回 1 週間、もしくは 4 週間経口投与した雌ラットから調製した肝ミクロソームにおいて、CYP の誘導を検討した (試験 1801KR)。180 mg/kg を 1 日 1 回投与したとき、CYP1A1/2 は対照群に比べ 1 週間後、4 週間後でそれぞれ 6 倍及び 5 倍の誘導を示した。CYP4A1 についても僅かな誘導が認められ、投与期間に関わらず対照群に比べ約 2 倍程度に上昇した。チカグレロル 60 mg/kg または 180 mg/kg を 1 日 1 回 3 カ月間投与したとき、180 mg/kg 投与群でわずかに CYP1A1/2 の誘導が認められた (試験 1800KR)。

チカグレロル及び AR-C124910XX による CYP の誘導の有無を検討するため、ヒト肝細胞を用いた 4 つの *in vitro* 試験を実施した (試験 6140DMX24、試験 6140DMX29、試験 27280、試験 1961KV)。種々の濃度のチカグレロル 0.1~20 µmol/L (約 0.05~10 µg/mL) 及び AR-C124910XX 0.1~10 µmol/L (約 0.05~5 µg/mL) を肝細胞と 3 日間インキュベーションした。2 試験 (試験 6140DMX24、試験 6140DMX29) では、フェナセチン、ミダゾラム、ジクロフェナク、bupropion 及びテストステロンをそれぞれ CYP1A2、3A4、2C9、2B6 及び 3A4 の特異的な基質として共にインキュベーションした。うち 1 試験 (試験 6140DMX29) では、CYP の蛋白発現量の変化をウェスタンブロットにより評価し、CYP の mRNA 量の変化についても Taqman™ RT-PCR により測定した。他の 2 試験 (試験 27280、試験 1961KV) においては、Taqman™ RT-PCR により CYP1A1 の mRNA の発現量の変化を測定した。

ヒト初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験により、チカグレロル及び AR-C124910XX のいずれについても CYP1A1、CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導剤でないと結論付けられ、また CYP2B6 及び CYP2C9 に対しては 10 µmol/L より高い濃度において誘導を示す可能性が僅かながら示された。

## 2.6.4.6 排泄

マウス (試験 177138)、ラット (試験 SC-102529、試験 SC-102782、試験 SC-103127 及び試験 174802) 及びマーモセット (試験 SC-103178 及び試験 174839) に <sup>3</sup>H-チカグレロルまたは <sup>14</sup>C-チカグレロルを経口投与及び静脈内投与し、チカグレロル及びその代謝物の排泄経路及び排泄量について検討した。すべての動物種において、経口投与、静脈内投与の両投与経路で糞中への排泄が主排泄経路であった。

### 2.6.4.6.1 マウスにおける排泄

<sup>14</sup>C-チカグレロルを単回経口投与及び静脈内投与したとき、投与 3 日以内に実質的にすべての放射能が排泄された (試験 177138、表 15)。放射能の大部分は投与経路に関わりなく、糞中に排泄され、尿中排泄は 4%未満であった。排泄は速やかで、経口投与後 24 時間以内に糞中に投与放射能の 92%以上が排泄された。

表 15 <sup>14</sup>C-チカグレロル単回投与後の放射能の排泄 [平均 (標準誤差)]

動物種/ 性	投与量 (mg/kg)	核種	投与 経路	時間 (h)	投与放射能に対する百分率 尿	糞	合計 <sup>a</sup>
マウス 雄	20	[ <sup>14</sup> C]	経口	0~72	4(1)	96(1)	102(2)

表 15  $^{14}\text{C}$ -チカグレロル単回投与後の放射能の排泄 [平均 (標準誤差)]

動物種／ 性	投与量 (mg/kg)	核種	投与 経路	時間 (h)	投与放射能に対する百分率		
					尿	糞	合計 <sup>a</sup>
雌					<1	95(9)	99(8)
雄	6	[ $^{14}\text{C}$ ]	静脈内	0~72	1(0.5)	91(4)	95(4)
雌					2(0.5)	93(5)	100(5)
ラット							
雄	20	[ $^{14}\text{C}$ ]	経口	0~120	5(0.2)	87(2)	93(2)
雌					4(0.5)	90(2)	96(2)
雄	3	[ $^{14}\text{C}$ ]	静脈内	0~120	3(0.5)	87(1)	92(1)
雌					4(0.2)	80(6)	85(6)
マーモセット <sup>b</sup>							
雄	20	[ $^{14}\text{C}$ ]	経口	0~168	8 [8, 9]	59 [66, 52]	83 [85, 80]
雌					8 [7, 9]	67 [82, 51]	90 [100, 79]
雄	3	[ $^{14}\text{C}$ ]	静脈内	0~168	7 [7, 7]	61 [67, 55]	81 [85, 76]
雌					15 [18, 12]	62 [61, 62]	89 [86, 92]

<sup>a</sup> 屍体、消化管、ケージ洗浄液を含む (ラットについては呼気も含む)

<sup>b</sup> 当該試験では2匹/ケージで放射能の回収を行った [2ケージの個別値]

### 2.6.4.6.2 ラットにおける排泄

ラットにおける放射能の排泄は4試験で検討し、3試験(試験 SC-102529、試験 SC-102782、試験 SC-103127)では $^3\text{H}$ -チカグレロルを投与し、1試験(試験 174802)で $^{14}\text{C}$ -チカグレロルを投与した。試験間で大きな相違は認められていないことから、以下には $^{14}\text{C}$ -チカグレロルを投与したときの排泄に関する成績を記載する。

$^{14}\text{C}$ -チカグレロルを経口投与及び静脈内投与したとき、投与経路や雌雄の違いに関わらず放射能は主に糞中に排泄された。排泄は比較的速やかで、投与後24時間以内に71%を上回る放射能が糞中に排泄され、呼気中排泄は総放射能の0.5%未満であった。

2用量の $^3\text{H}$ -チカグレロル5mg/kg及び100mg/kgを経口投与した試験において、2用量間で放射能の排泄に差が見られなかった(試験 SC-102782)。胆管カニューレを施したラットに $^3\text{H}$ -チカグレロル3mg/kgを静脈内投与したとき、24時間以内に総放射能の83%が胆汁及び糞中に排泄され、72%が胆汁中に排泄された(試験 SC-103127)。

### 2.6.4.6.3 マーモセットにおける排泄

マーモセットにおける放射能の排泄は2試験で検討し、1試験(試験 SC-103178)では $^3\text{H}$ -チカグレロルを投与し、もう1試験(試験 174839)では $^{14}\text{C}$ -チカグレロルを投与した。2試験間で結果に大きな相違は認められなかったことから、以下には $^{14}\text{C}$ -チカグレロル投与時の排泄成績を記載する。

放射能の大部分は投与経路や雌雄の違いに関わらず、糞中に排泄された（表 15）。放射能の排泄は比較的遅く、経口投与及び静脈内投与後 24 時間以内にそれぞれ投与放射能の 40%及び 50%が糞中に排泄された。呼気中排泄は総放射能の 1%以下であった。

マーモセットに  $^3\text{H}$ -チカグレロル 5 mg/kg 及び 100 mg/kg を経口投与、及び 1.5 mg/kg を静脈内投与した試験（試験 SC-103178）において、投与量や投与経路に関わらず放射能の排泄に相違は認められなかった。

#### 2.6.4.6.4 授乳期ラットにおける乳汁分泌

授乳期のラットに  $^{14}\text{C}$ -チカグレロル 60 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 1 時間及び 4 時間で同程度であったが、乳汁中の放射能濃度は投与後 4 時間で最高となった（試験 185442）。検討期間を通じて、乳汁中には母動物の血漿中よりも顕著に高い放射能が認められた。乳汁中の放射能は母動物の血漿中の放射能の消失速度と同じ速さで消失した。

哺乳ラットにおける放射能の組織分布を見ると、投与後 4 時間では肝臓に最も高い放射能濃度が認められた。投与後 24 時間では放射能は全身に分布し、投与後 4 時間より高い濃度を示した。排泄に関係する臓器及び腺組織で最も高い放射能が確認された。投与後 48 時間の組織中放射能濃度は投与後 24 時間より低下していた。

#### 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用に関しては、ヒトミクロソーム及びヒト cDNA 発現酵素を用いた *in vitro* 試験系により、主要な CYP 活性について阻害を評価した（2.6.4.5.3項「酵素阻害」参照）。更にチカグレロルによる CYP の誘導について、ラットの *in vivo* 試験及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験系において検討した（2.6.4.5.4項「酵素誘導」参照）。Pgp に関係する相互作用については MDCK-MDR1 細胞を用いた *in vitro* 試験系で検討を行った（2.6.4.3.1項「*In vitro*」参照）。

#### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX がヒト腎近位尿細管の尿酸輸送に及ぼす影響について 2 試験で検討した（試験 27335、試験 8118）。

腎臓の尿酸塩輸送に関する 2 種類の主要なヒトトランスポーター（OAT1 及び OAT3）をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させた試験系、及びヒト腎近位尿細管細胞の単層膜を用いた試験系で、尿酸塩の輸送に対するチカグレロル及びその主要代謝物の影響を検討した（試験 27335）。OAT1 を発現させた卵母細胞への  $^{14}\text{C}$ -尿酸塩の取り込みは 100  $\mu\text{mol/L}$  の AR-C124910XX の存在下で阻害されたが、チカグレロル及び AR-C133913XX の存在下では影響を受けなかった。しかしながら、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX はいずれも OAT3 による  $^{14}\text{C}$ -尿酸塩の取り込みを阻害し、OAT3 によるエストロン 3-硫酸の取り込みに対する阻害係数  $K_i$  はそれぞれ 5、16 及び 13  $\mu\text{mol/L}$  であった。ヒト腎近位尿細管細胞の単層膜を用いた  $^{14}\text{C}$ -尿酸塩の二方向性輸送試験において、尿酸塩は分泌が優位であるが、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の基底膜側緩衝液への添加により、尿酸塩の分泌が阻害された。

次の試験（試験 8118）ではベクターのみを発現させた HEK 細胞、及び URAT1 発現 HEK293 細胞（それぞれ HEL-mock 細胞及び HEK-URAT1 細胞）を用いて  $^{14}\text{C}$ -尿酸塩の取り込みを評価した。チカグレロル、AR-C124940XX 及び AR-C133913XX は弱い阻害効果を示し（ $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$ ）、URAT1 による  $^{14}\text{C}$ -尿酸塩の取り込みを促進（trans-stimulatory 効果）しなかった。

幼若ラット（生後 7 日目、14 日目及び 25 日目）と成熟ラットから調製した肝ホモジネートの Pgp 発現量を評価した（試験 AZM110520-04）。肝臓中の Pgp 発現量は雌雄どちらのラットにおいても日齢とともに増加していたが、成熟ラットにおいては生後 25 日目のラットと比べて有意に Pgp 発現量は低かった。

### 2.6.4.9 考察及び結論

吸収、分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験において、チカグレロルの開発に影響するような問題は特に認められなかった。

*In vitro* 試験の結果から、チカグレロルは排出トランスポーターの基質であり、またチカグレロル及びその活性を保持する代謝物である AR-C124910XX は Pgp の基質かつ阻害剤であることが示され、相互作用を引き起こす可能性が考えられた。これに関しては臨床試験で更に検討を行った（2.7.2 項「臨床薬理試験の概要」参照）。非臨床試験において経口投与時のバイオアベイラビリティは極めて良好であった。

*In vitro* 試験の結果より、チカグレロルから活性を保持する代謝物 AR-C124910XX への代謝に関わる主要な代謝酵素は CYP3A4 及び CYP3A5 であり、AR-C133913XX への代謝には CYP3A4 が関与すると考えられた。一方、チカグレロル及び AR-C124910XX は CYP3A に対して活性化から阻害まで幅広い作用を示し、これは用いる基質及び代謝経路により異なった（表 13）。またチカグレロルと AR-C124910XX は CYP2C9 を中程度に阻害した。CYP3A 及び CYP2C9 の基質、阻害剤との相互作用に関するリスクについては、臨床試験において更に詳細な検討を行った（2.7.2 項「臨床薬理試験の概要」参照）。

放射能標識したチカグレロルを経口投与及び静脈内投与したとき、放射能の主排泄経路は投与経路に関係なく糞中排泄であり、チカグレロル及び／または代謝物は胆汁中排泄されることが考えられた。胆管カニューレを施したラットにおいて、投与後 24 時間以内に投与総放射能の 70% を超える放射能が胆汁中に排泄された。また、投与総放射能の約 10% が糞中に排泄され、これは消化管からの直接的な分泌によるものと思われた。

チカグレロルの代謝物組成は動物種間で種類は概ね類似していたものの、量的には違いが認められた。主要代謝物は活性を保持する AR-C124910XX 及び不活性代謝物 AR-C133913XX の 2 種類で、ヒトも含めたすべての動物種で認められた。他の動物種に比べ、ヒト尿中にチカグレロルのグルクロン酸抱合体及びチカグレロルの酸化体が高い割合で検出された（表 12、図 4）。

チカグレロルの血漿蛋白結合率はヒト及び毒性試験で使用したすべての動物種において高く、血漿中の非結合型分率は 0.6%（ヒト）～1.0%（イヌ）であった。AR-C124910XX の血漿蛋白結合率はチカグレロルと同程度であったが、もう一方の主要代謝物 AR-C133913XX の血漿蛋白結合率は非常に低く、非結合型分率は約 50%（ヒト）～約 100%（マウス）であった。

授乳期のラットに放射能標識したチカグレロルを投与したとき、乳汁中のチカグレロル及び／または代謝物の濃度は母動物の血漿中より顕著に高く、乳汁中には主に未変化体のチカグレロル



#### 2.6.4 薬物動態試験の概要文

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

が認められた。乳汁中の主要代謝物は AR-C124910XX であり、AR-C133913XX もある程度認められた。しかしながら、放射能の胎盤から胎児への顕著な移行は認められず、胎児における放射能は胎盤での曝露の 1%未満であった。

チカグレロルを男性被験者に経口投与したとき、血清中の尿酸値の可逆的な上昇が認められた（試験 D5130C00050）。腎臓は尿酸塩の恒常性に関して重要な役割を担っていることから、チカグレロル、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX とヒト腎近位尿細管細胞の尿酸輸送との相互作用の可能性について *in vitro* 試験系で検討を行った。その結果、OAT3 がチカグレロルの重要なトランスポーターであり、この輸送系を介した相互作用により尿酸分泌が影響を受けると考えられた。

チカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX の幼若ラットにおける血漿蛋白結合を *in vitro* で検討した。生後 7～25 日目のラットにおいて蛋白結合は高く、日齢による変化は認められなかった。幼若ラットにおける血漿蛋白結合率は成熟ラットと同程度であった。日齢の異なるラットから調製した肝ミクロソームを用いて、チカグレロル及び代謝物 AR-C124910XX の代謝について検討を行った結果、AR-C124910XX の生成量は日齢の増加に伴って増加した。幼若ラット及び成熟ラットの肝ホモジネート中の Pgp 発現量を測定したところ、肝臓中の Pgp 発現量は生後 7 日目から生後 25 日目の幼若ラットで増加したものの、成熟ラットにおける Pgp 発現量は生後 25 日目のラットと比べて有意に低かった。

授乳期のラットにおける反復投与毒性試験においてトキシコキネティクスを評価したところ、哺乳期のラット（生後 7～25 日目）におけるチカグレロルの曝露量は生育期間を通じて異なっていた。生後 7 日目のラットではチカグレロルの  $C_{max}$  及び AUC は生後 25 日目のラットより顕著に高かった。成熟ラットにおける他の試験では、反復投与による曝露量の低下が観察されていないことから、生後 7 日目から生後 25 日目にかけて曝露量の低下は反復投与によるものではなく、日齢に伴った現象であると考えられた。また、チカグレロルの薬理活性を保持する主要代謝物 AR-C124910XX の曝露量も生後 25 日目より生後 7 日目のラットの方が高く、このことは哺乳期のラットにおける日齢に伴うチカグレロルの曝露量の低下はチカグレロルの代謝能が低下したために生じているわけではないことを示唆している。

---

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

### ブリリント<sup>®</sup>錠 60 mg/90 mg

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次 .....	2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 .....	6
2.6.5.1.1 薬物動態試験 .....	6
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 .....	16
2.6.5.2.1 定量法 .....	16
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 .....	19
2.6.5.3.1 単回経口投与後の薬物動態（マーモセット） .....	19
2.6.5.3.2 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（ラット） .....	20
2.6.5.3.3 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（ラット） .....	21
2.6.5.3.4 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（マーモセット） .....	23
2.6.5.3.5 単回経口投与後の薬物動態（ラット、イヌ、マーモセット） .....	25
2.6.5.3.6 単回経口投与後の薬物動態（カニクイザル） .....	26
2.6.5.3.7 単回経口投与後の薬物動態（カニクイザル） .....	27
2.6.5.3.8 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（マーモセット） .....	28
2.6.5.3.9 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（マーモセット） .....	29
2.6.5.3.10 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（ラット） .....	30
2.6.5.3.11 単回静脈内投与後の薬物動態（ラット） .....	31
2.6.5.3.12 単回経口投与後の薬物動態（ラット） .....	32
2.6.5.3.13 単回経口投与後の薬物動態（ラット） .....	33
2.6.5.3.14 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（マーモセット） .....	34
2.6.5.3.15 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（マーモセット） .....	35
2.6.5.3.16 生物学的同等性（イヌ） .....	36
2.6.5.3.17 血漿及び肝臓試料の調製（ラット） .....	37
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 .....	38
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 .....	39
2.6.5.5.1 単回静脈内投与後の全身オートラジオグラフィー（有色ラット） .....	39
2.6.5.5.2 単回経口投与後の全身オートラジオグラフィー（有色及び白色ラット） .....	42
2.6.5.5.3 単回静脈内投与後の全身オートラジオグラフィー（有色及び白色ラット） .....	46

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.6	薬物動態試験：蛋白結合 .....	50
2.6.5.6.1	<i>In vitro</i> 血漿蛋白結合（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、マーモセット、ヒト） .....	50
2.6.5.6.2	<i>In vitro</i> 血漿蛋白結合（マウス、ラット、ウサギ、マーモセット、ヒト） .....	51
2.6.5.6.3	<i>In vitro</i> 血漿蛋白結合（新生児ラット） .....	52
2.6.5.7	薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 .....	53
2.6.5.7.1	乳汁分泌（授乳期ラット）及びマスバランス試験（哺乳ラット） .....	53
2.6.5.8	薬物動態試験：その他の分布試験 .....	55
2.6.5.9	薬物動態試験：代謝： <i>In Vivo</i> .....	56
2.6.5.9.1	<sup>3</sup> H-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の糞中代謝物プロファイル（ラット） .....	56
2.6.5.9.2	<sup>3</sup> H-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の糞尿中代謝物プロファイル（マーモセット） .....	58
2.6.5.9.3	<sup>14</sup> C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の糞尿中代謝物プロファイル（マウス） .....	60
2.6.5.9.4	<sup>14</sup> C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の代謝物プロファイル（ラット） .....	62
2.6.5.9.5	<sup>14</sup> C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の代謝物プロファイル（マーモセット） .....	64
2.6.5.9.6	<sup>14</sup> C-チカグレロルの単回経口投与後の糞尿中代謝物プロファイル（ヒト） .....	66
2.6.5.9.7	<sup>14</sup> C-チカグレロルの経口投与後の乳汁中代謝物プロファイル（ラット） .....	68
2.6.5.10	薬物動態試験：代謝： <i>In Vitro</i> .....	70
2.6.5.10.1	培液における溶解性及び安定性 .....	70
2.6.5.10.2	肝固有クリアランス（ラット、イヌ、ヒト） .....	72
2.6.5.10.3	<i>In vitro</i> 代謝物プロファイル（マウス、ラット、イヌ、マーモセット、カニクイザル、ヒト） .....	74
2.6.5.10.4	テストステロンの肝クリアランスに及ぼす影響（ラット） .....	76
2.6.5.10.5	テストステロンの肝クリアランスに及ぼす影響（ヒト） .....	78
2.6.5.10.6	チカグレロルの代謝における CYP2E1、CYP2C8 の関与（ヒト） .....	80
2.6.5.10.7	チカグレロル及び AR-C124910XX の肝代謝における日齢の影響（ラット） .....	82
2.6.5.11	薬物動態試験：推定代謝経路 .....	84

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.12	薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害	85
2.6.5.12.1	チカグレロルから AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の生成に関与する CYP の同定（ヒト）	85
2.6.5.12.2	<i>In vitro</i> CYP 活性に及ぼす影響（ヒト）	87
2.6.5.12.3	<i>In vitro</i> CYP 阻害（ヒト；CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4/5）	89
2.6.5.12.4	<i>In vitro</i> におけるミダゾラムとの相互作用（CYP3A4/5）	91
2.6.5.12.5	<i>In vitro</i> CYP 阻害（ヒト；CYP2B6、CYP2C8）	94
2.6.5.12.6	<i>In vitro</i> CYP 阻害（ヒト；CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）	95
2.6.5.12.7	<i>In vitro</i> における CYP3A の不活性化（ヒト）	97
2.6.5.12.8	<i>In vitro</i> における CYP2B6 の不活性化（ヒト）	98
2.6.5.12.9	経口投与後の CYP 誘導（ラット；CYP1A、CYP2B、CYP3A）	99
2.6.5.12.10	経口投与後の CYP 活性及び発現（ラット）	100
2.6.5.12.11	<i>In vitro</i> における CYP 誘導（ヒト）	102
2.6.5.12.12	<i>In vitro</i> における CYP 誘導（ヒト）	104
2.6.5.12.13	<i>In vitro</i> における CYP 誘導（ヒト；CYP1A1）	106
2.6.5.12.14	<i>In vitro</i> における CYP 誘導（ヒト；CYP1A1）	107
2.6.5.13	薬物動態試験：排泄	108
2.6.5.13.1	<sup>14</sup> C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の排泄（マウス）	108
2.6.5.13.2	<sup>3</sup> H-チカグレロルの経口投与後の排泄（ラット）	110
2.6.5.13.3	<sup>3</sup> H-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の排泄（ラット）	111
2.6.5.13.4	<sup>3</sup> H-チカグレロルの静脈内投与後の胆汁中代謝物プロファイル（ラット）	113
2.6.5.13.5	<sup>14</sup> C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の排泄（ラット）	114
2.6.5.13.6	<sup>3</sup> H-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の排泄（マーモセット）	116
2.6.5.13.7	<sup>14</sup> C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の排泄（マーモセット）	118
2.6.5.14	薬物動態試験：排泄：胆汁中	120
2.6.5.15	薬物動態試験：薬物相互作用	121
2.6.5.16	薬物動態試験：その他	122
2.6.5.16.1	P-糖蛋白質による輸送（ <i>In vitro</i> ）	122
2.6.5.16.2	P-糖蛋白質を介する輸送阻害（ <i>In vitro</i> ）	124
2.6.5.16.3	Caco-2 細胞を用いた膜透過性	125
2.6.5.16.4	尿酸塩輸送の阻害（ <i>In vitro</i> ）	127

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.16.5	<i>In vitro</i> における URAT1 を介した相互作用（ヒト） .....	129
2.6.5.16.6	P-糖蛋白質の発現量における日齢の影響（ラット） .....	131

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1.1 薬物動態試験

被験物質：チカグレロル

試験の種類	試験系	分析方法	実施施設	試験番号	記載箇所
<b>Bioanalytical method:</b>					
Bioanalysis of ticagrelor	Plasma (Dog)	LC-MS	AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102708	4.2.2.1.1
Bioanalysis of ticagrelor	Plasma (Marmoset)	LC-MS	AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102913	4.2.2.1.2
Bioanalysis of ticagrelor	Plasma (Rat)	LC-MS	AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102959	4.2.2.1.3
Bioanalysis of ticagrelor	Plasma (Marmoset)	LC-MS	AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-103647	4.2.2.1.4
Bioanalysis of ticagrelor and AR-C124910XX	Plasma (Rat, Dog, Marmoset, Rabbit, Cynomolgus monkey, Mouse)	LC-MS-MS	AstraZeneca Pharmaceuticals LP Drug Metabolism and Pharmacokinetics 1800 Concord Pike Wilmington, DE 19850-5437, USA	53-01-R0 6140DBQ1 <sup>a</sup>	4.2.2.1.5 4.2.2.1.6
Bioanalysis of ticagrelor and AR-C124910XX	Plasma (Marmoset)	LC-MS-MS	[REDACTED]	YAT/005	4.2.2.1.7
			[REDACTED]	YAT/005 <sup>a</sup>	4.2.2.1.8
			[REDACTED] UK		

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

試験の種類	試験系	分析方法	実施施設	試験番号	記載箇所
Bioanalysis of ticagrelor and AR-C124910XX	Plasma (Rat)	LC-MS-MS	[Redacted]	BA-487	4.2.2.1.9
			[Redacted]	YAT/008 <sup>a</sup>	4.2.2.1.10
			[Redacted]		
			[Redacted] UK		
Bioanalysis of ticagrelor and AR-C124910XX	Plasma (Mouse)	LC-MS-MS	[Redacted]	BA-488	4.2.2.1.11
			[Redacted]	YAT/009 <sup>a</sup>	4.2.2.1.12
			[Redacted]		
			[Redacted] UK		
Bioanalysis of ticagrelor and AR-C124910XX	Plasma (Human)	LC-MS-MS	[Redacted]	BA-452	4.2.2.1.30
			[Redacted]	YAT/012 <sup>a</sup>	4.2.2.1.31
			[Redacted]		
			[Redacted] UK		
Bioanalysis of AR-C133913XX	Plasma (Human)	LC-MS-MS	[Redacted]	BA-486	4.2.2.1.13
			[Redacted]	YAT/067 <sup>a</sup>	4.2.2.1.14
			[Redacted]		
			[Redacted] UK		
Bioanalysis of AR-C124910XX and AR-C133913XX	Dialysate (Human, Rat, Mouse, Rabbit, Marmoset)	LC-MS-MS	[Redacted]	BA-542	4.2.2.1.15
			[Redacted]	YAT/079 <sup>a</sup>	4.2.2.1.16
			[Redacted]		
			[Redacted] UK		
Bioanalysis of ticagrelor, AR-C124910XX and AR-C133913XX	Plasma (Rabbit)	LC-MS-MS	[Redacted]	BA-502	4.2.2.1.17
			[Redacted]	YAT/083 <sup>a</sup>	4.2.2.1.18
			[Redacted]		
			[Redacted] UK		
Bioanalysis of AR-C133913XX	Plasma (Marmoset)	LC-MS-MS	[Redacted]	BA-503	4.2.2.1.19
			[Redacted]	YAT/084 <sup>a</sup>	4.2.2.1.20
			[Redacted]		
			[Redacted] UK		



## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

試験の種類	試験系	分析方法	実施施設	試験番号	記載箇所
Bioanalysis of AR-C133913XX	Plasma (Mouse)	LC-MS-MS	[Redacted]	BA-504	4.2.2.1.21
			[Redacted]	YAT/085 <sup>a</sup>	4.2.2.1.22
			[Redacted]		
			[Redacted] UK		
Bioanalysis of AR-C133913XX	Plasma (Rat)	LC-MS-MS	[Redacted]	BA-505	4.2.2.1.23
			[Redacted]	YAT/086 <sup>a</sup>	4.2.2.1.24
			[Redacted]		
			[Redacted] UK		
Bioanalysis of ticagrelor, AR-C124910XX and AR-C133913XX	Dialysate (Human)	LC-MS-MS	[Redacted]	BA-522	4.2.2.1.25
			[Redacted]	YAT/095 <sup>a</sup>	4.2.2.1.26
			[Redacted]		
			[Redacted] UK		
Bioanalysis of ticagrelor and AR-C124910XX	Plasma (Dog)	LC-MS-MS	Development DMPK & Bioanalysis, Mölndal Global Development DMPK & Bioanalysis AstraZeneca R&D Mölndal, Sweden	BA-577	4.2.2.1.27
Bioanalysis of ticagrelor and AR-C124910XX	Plasma (Rat, Dog)	LC-MS-MS	Development DMPK & Bioanalysis, Mölndal Global Development DMPK & Bioanalysis AstraZeneca R&D Mölndal, Sweden	BA-582	4.2.2.1.28
Bioanalysis of ticagrelor and AR-C124910XX	Plasma and dialysate (Rat)	LC-MS-MS	[Redacted] [Redacted] [Redacted] UK	YAT/264 <sup>b</sup>	4.2.2.1.29

<sup>a</sup> Validation report<sup>b</sup> Including the validation report

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

被験物質：チカグレロル

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
<b>Absorption:</b>					
Caco-2 cell	NA	<i>In vitro</i>	AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-103188	4.2.2.2.1
Transportation by pgp	NA	<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Drug Metabolism & Pharmacokinetics CDRL-240, 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850, USA	DMY10	4.2.2.2.2
Pgp inhibition	NA	<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Drug Metabolism & Pharmacokinetics CDRL-240, 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850, USA	6140DMY14	4.2.2.2.3
Absorption	Rat	p.o.	AstraZeneca R&D Charnwood, Bioanalysis and DMPK Department Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102766	4.2.2.2.4
Absorption <sup>a</sup>	Rat, marmoset	p.o., i.v.	AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Drug Metabolism & Pharmacokinetics 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19803, USA	6140DMN17	4.2.2.2.5
Absorption <sup>a</sup>	Rat	p.o., i.v.	██████████ ██████████ Scotland	174818	4.2.2.2.6
Absorption	Rat	p.o.	AstraZeneca R&D Charnwood, Development Drug Metabolism and Bioanalysis Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-103059	4.2.2.2.7
Absorption	Rat	p.o., i.v.	Astra Charnwood, Bioanalysis and DMPK Department Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102374	4.2.2.2.8

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
Absorption	Rat	i.v.	AstraZeneca R&D Charnwood, Development Drug Metabolism and Bioanalysis Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102701	4.2.2.2.9
Absorption	Marmoset	p.o.	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Drug Metabolism & Pharmacokinetics Wilmington, DE 19850, USA	0006KT	4.2.2.2.10
	Rat , dog	p.o.	AstraZeneca R&D Charnwood, Safety Assessment Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	6140DMN2	
Absorption	Dog	p.o.	AstraZeneca R&D Charnwood, Development Drug Metabolism and Bioanalysis Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-103120	4.2.2.2.11
Absorption	Marmoset	p.o., i.v.	Astra Charnwood, Bioanalysis and DMPK Department Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102094	4.2.2.2.12
Absorption	Marmoset	p.o., i.v.	██████████ ██████████ Scotland	SC-102059	4.2.2.2.13
Absorption	Marmoset	p.o., i.v.	AstraZeneca R&D Charnwood, Development Drug Metabolism and Bioanalysis Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-103087	4.2.2.2.14
Absorption <sup>a</sup>	Marmoset	p.o., i.v.	██████████ ██████████ Scotland	SC-103082	4.2.2.2.15
Absorption	Cynomolgus monkey	p.o.	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Drug Metabolism and Pharmacokinetics Wilmington, DE 19850, USA	6140DMP13	4.2.2.2.16

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
Absorption	Cynomolgus monkey	p.o.	[REDACTED] [REDACTED] Scotland	6140DMP11	4.2.2.2.17
<b>Distribution:</b>					
Plasma protein binding <sup>a</sup>	Mouse, rat, rabbit, dog, marmoset, human	<i>In vitro</i>	[REDACTED] [REDACTED] Scotland	SC-103174	4.2.2.3.1
Plasma protein binding <sup>a</sup>	Mouse, rat, rabbit, marmoset, human	<i>In vitro</i>	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] UK	YAT/116	4.2.2.3.2
Distribution <sup>a</sup>	Rat	i.v.	[REDACTED] [REDACTED] Scotland	SC-103112	4.2.2.3.3
Distribution <sup>a</sup>	Rat	p.o.	[REDACTED] [REDACTED] Scotland	6140DMR5	4.2.2.3.4
Distribution <sup>a</sup>	Rat	i.v.	[REDACTED] [REDACTED] Scotland	6140DMR25	4.2.2.3.5
Distribution <sup>a</sup>	Rat	p.o.	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] England	VKS0827	4.2.2.3.6
Plasma protein binding <sup>a</sup>	Rat	<i>In vitro</i>	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] UK	YAT/265	4.2.2.3.7
<b>Metabolism:</b>					
Metabolism <i>in vitro</i>		<i>In vitro</i>	AstraZeneca R&D Charnwood, Bioanalysis and DMPK Department Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102480	4.2.2.4.1
Metabolism <i>in vitro</i>	Rat, dog, human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca R&D Charnwood, Bioanalysis and DMPK Department Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102436	4.2.2.4.2

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
Metabolism <i>in vitro</i>	Hepatocytes: rat, dog, human Microsomes: mouse, rat, dog, marmoset, Cynomolgus monkey, human Induced S9: rat	<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals, Drug Metabolism and Pharmacokinetics 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850, USA	6140DMN9	4.2.2.4.3
Induction	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals LP 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850, USA	DMX12	4.2.2.4.4
Metabolism <i>in vivo</i>	Rat	<i>In vivo</i> (p.o., i.v.)	AstraZeneca R&D Charnwood, Development Drug Metabolism and Bioanalysis Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-103125	4.2.2.4.5
Metabolism <i>in vivo</i>	Marmoset	<i>In vivo</i> (p.o., i.v.)	AstraZeneca R&D Charnwood, Development Drug Metabolism and Bioanalysis Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-103826	4.2.2.4.6
Metabolism <i>in vivo</i>	Mouse	<i>In vivo</i> (p.o., i.v.)	AstraZeneca R&D Mölndal, DMPK & Bioanalytical Chemistry SE-431 83 Mölndal, Sweden	26151	4.2.2.4.7
Metabolism <i>in vivo</i>	Rat	<i>In vivo</i> (p.o., i.v.)	AstraZeneca Pharmaceuticals, Drug Metabolism and Pharmacokinetics 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850, USA	6140DMR20	4.2.2.4.8
Metabolism <i>in vivo</i>	Rat	<i>In vivo</i> (p.o.)	AstraZeneca R&D Mölndal, Clinical Pharmacology & DMPK, Mölndal SE-431 83 Mölndal, Sweden	26886	4.2.2.4.9
Metabolism <i>in vivo</i>	Marmoset	<i>In vivo</i> (p.o., i.v.)	AstraZeneca Pharmaceuticals, Drug Metabolism and Pharmacokinetics 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850, USA	6140DMP21	4.2.2.4.10

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
Metabolism <i>in vivo</i>	Human	<i>In vivo</i> (p.o.)	██████████ ██████████ UK	208066	4.2.2.4.11
Induction	Human	<i>In vitro</i>	██████████ ██████████ Scotland	SC-103408	4.2.2.4.12
Induction	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals LP 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850, USA	DMX22	4.2.2.4.13
Induction		<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals LP 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850, USA	6140DMX28	4.2.2.4.14
Induction	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca R&D Mölndal, Clinical Pharmacology & DMPK, Mölndal SE-431 83 Mölndal, Sweden	27116	4.2.2.4.15
Induction	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals LP 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850, USA	DMX23	4.2.2.4.16
Induction	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals, Drug Metabolism and Pharmacokinetics 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850, USA	DMX26	4.2.2.4.17
Induction	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals LP 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850, USA	6140DMX30	4.2.2.4.18
Metabolism <i>in vitro</i>	Rat	<i>In vitro</i>	AstraZeneca R&D Mölndal, Clinical Pharmacology & DMPK, Mölndal SE-431 83 Mölndal, Sweden	27337	4.2.2.4.19
Metabolism <i>in vitro</i>	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca R&D Mölndal, Clinical Pharmacology & DMPK, Mölndal SE-431 83 Mölndal, Sweden	27362	4.2.2.4.20
Induction	Rat	<i>In vivo</i> (p.o.)	AstraZeneca R&D Charnwood, Bioanalysis and DMPK Department Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102267	4.2.2.4.21
Induction	Rat	<i>In vivo</i> (p.o.)	██████████ ██████████ Scotland	SC-103103	4.2.2.4.22

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
Induction	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals, Drug Metabolism and Pharmacokinetics 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850, USA	6140DMX24	4.2.2.4.23
Induction	Human	<i>In vitro</i>	██████████ ██████████ USA	6140DMX29	4.2.2.4.24
Induction	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca R&D Mölndal, Clinical Pharmacology & DMPK, Mölndal SE-431 83 Mölndal, Sweden	27280	4.2.2.4.25
Induction	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca Pharmaceuticals, SAUS Wilmington Molecular Toxicology 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850, USA	1961KV	4.2.2.4.26
Metabolism <i>in vitro</i>	Human	<i>In vitro</i>	AstraZeneca R&D Mölndal, Clinical Pharmacology & DMPK, Mölndal SE-431 83 Mölndal, Sweden	AZM100709- 04	4.2.2.4.27
Metabolism <i>in vitro</i>	Rat	<i>In vitro</i>	██████████ ██████████ ██████████ England	VKS0826	4.2.2.4.28
<b>Excretion:</b>					
Cumulative excretion <sup>a</sup>	Mouse	p.o., i.v.	██████████ ██████████ Scotland	177138	4.2.2.5.1
Cumulative excretion	Rat	p.o.	AstraZeneca R&D Charnwood Bioanalysis and DMPK Department Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102529	4.2.2.5.2
Cumulative excretion	Rat	p.o., i.v.	AstraZeneca R&D Charnwood Development Drug Metabolism and Bioanalysis Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-102782	4.2.2.5.3

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

試験の種類	動物種	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
Cumulative excretion	Rat	i.v.	AstraZeneca R&D Charnwood Development Drug Metabolism and Bioanalysis Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, England	SC-103127	4.2.2.5.4
Cumulative excretion <sup>a</sup>	Rat	p.o., i.v.	██████████ ██████████ Scotland	174802	4.2.2.5.5
Cumulative excretion <sup>a</sup>	Marmoset	p.o., i.v.	██████████ ██████████ Scotland	SC-103178	4.2.2.5.6
Cumulative excretion <sup>a</sup>	Marmoset	p.o., i.v.	██████████ ██████████ Scotland	174839	4.2.2.5.7
Cumulative excretion <sup>a</sup>	Rat	<i>In vitro</i>	████████████████████ ████████████████████ UK	185442	4.2.2.5.8
<b>Other:</b>					
Urate uptake	NA	<i>In vitro</i>	████████████████████ ████████████████████ ██████████ UK	27335	4.2.2.7.1
URAT1 interaction	NA	<i>In vitro</i>	████████████████████ ██████████ ████████████████████ The Netherlands.	8118	4.2.2.7.2
Pgp expression	Rat	NA	AstraZeneca R&D Mölndal Translational Science, Mölndal SE-431 83 Mölndal, Sweden	AZM110520- 04	4.2.2.7.3

<sup>a</sup> GLP 適合証明書を含む試験報告書

p.o. 経口投与、i.v. 静脈内投与、UK 英国、NA 該当せず



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

## 2.6.5.2 分析方法及びバリデーショント試験

### 2.6.5.2.1 定量法

分析法	被験物質	前処理方法	動物種	試料	検量線 範囲 (ng/mL)	真度(%) 日内	真度(%) 日間	精度 (CV%) 日内	精度 (CV%) 日間	バリデー ション 報告書	記載 箇所
LC-MS	Ticagrelor	Protein precipitation	Dog	Plasma	5-2000	94-106, 98-110 <sup>a</sup>	92-104	0.87-6.8, 5.0-11 <sup>a</sup>	4.3-16	SC-102708	4.2.2.1.1
LC-MS	Ticagrelor	Protein precipitation	Marmoset	Plasma	10-2000	93-117, 91-114 <sup>b</sup>	95-104 <sup>c</sup>	1.3-11, 1.8-9.3 <sup>b</sup>	5.3-15 <sup>c</sup>	SC-102913	4.2.2.1.2
LC-MS	Ticagrelor	Protein precipitation	Rat	Plasma	10-5000	91-106, 90-95 <sup>d</sup>	91-104	3.4-9.3, 3.7-9.9 <sup>d</sup>	7.5-14	SC-102959	4.2.2.1.3
LC-MS	Ticagrelor	Protein precipitation	Marmoset	Plasma	50-50000	91-107, 90-113 <sup>e</sup>	95-108	2.0-4.9, 0.88-4.7 <sup>e</sup>	3.2-7.1	SC-103647	4.2.2.1.4
LC-MS-MS	Ticagrelor	Protein precipitation + on-line extraction	Rat	Plasma	5-500	NC	87.1	15.2	NC	6140DBQ1	4.2.2.1.6
			Dog		5-500	NC	88.4	12.6	6.3		
			Marmoset		5-500	NC	91.3	9.9	4.7		
			Rabbit		5-500	NC	89.4	12.7	7.1		
			Cynomolgus monkey		5-500	NC	92.6	6.6	6.7		
			Mouse		5-500	NC	95.2	5.4	2.0		
	AR-C124910XX	Protein precipitation + on-line extraction	Rat	Plasma	5-500	NC	85.8	16.0	3.8		
			Dog		5-500	NC	89.2	12.2	NC		
			Marmoset		5-500	NC	92.3	9.9	5.2		
			Rabbit		5-500	NC	87.4	14.3	5.4		
Cynomolgus monkey				5-500	NC	93.4	6.9	8.5			
				Mouse	5-500	NC	94.5	6.4	3.8		

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

分析法	被験物質	前処理方法	動物種	試料	検量線 範囲 (ng/mL)	真度(%) 日内	真度(%) 日間	精度 (CV%) 日内	精度 (CV%) 日間	バリデー ション 報告書	記載 箇所
LC-MS-MS	Ticagrelor AR-C124910XX	Protein precipitation	Marmoset	Plasma	5-5000	98.4-111.2	98.4-111.1	3.0-8.3	3.1-9.0	YAT/005	4.2.2.1.8
					5-5000	86.2-103.8	86.2-103.3	3.5-13.7	4.1-13.8		
LC-MS-MS	Ticagrelor AR-C124910XX	Protein precipitation	Rat	Plasma	5-5000	96.5-103.3	96.5-103.3	3.0-7.9	7.3-12.0	YAT/008	4.2.2.1.10
					5-5000	94.9-103.1	94.8-102.7	3.1-8.2	6.9-12.2		
LC-MS-MS	Ticagrelor AR-C124910XX	Protein precipitation	Mouse	Plasma	5-5000	91.6-100.9	91.6-100.8	2.8-9.7	4.3-14.2	YAT/009	4.2.2.1.12
					5-5000	93.6-100.7	93.6-100.8	2.8-12.6	5.3-16.3		
LC-MS-MS	Ticagrelor AR-C124910XX	Protein precipitation	Human	Plasma	5-5000	91.9-109.0	93.0-104.2 <sup>e</sup>	4.0-8.4	1.0-7.6 <sup>e</sup>	YAT/012	4.2.2.1.31
					2.5-2500	86.8-109.2	97.6-102.6 <sup>e</sup>	5.2-16.9	0.4-7.4 <sup>e</sup>		
LC-MS-MS	AR-C133913XX	Protein precipitation	Human	Plasma	2-1000	96.2-106.6	96.2-106.6	3.8-9.2	5.3-9.6	YAT/067	4.2.2.1.14
LC-MS-MS	AR-C124910XX	Dialysis + dilution		Dialysate	0.25-100	*	*	*	*	YAT/079	4.2.2.1.16
					AR-C133913XX	Dialysis + dilution	Dialysate	10-1000 <sup>h</sup>	NC		
LC-MS-MS	Ticagrelor AR-C124910XX AR-C133913XX	Protein precipitation	Rabbit	Plasma	5-5000	87.8-110.4	88.4-106.2 <sup>e</sup>	6.0-14.0	2.8-12.1 <sup>e</sup>	YAT/083	4.2.2.1.18
					5-5000	86.4-102.0	93.8-104.0 <sup>e</sup>	5.8-17.2	2.9-13.6 <sup>e</sup>		
					5-2000	89.3-101.8	91.2-129.2 <sup>e</sup>	5.2-13.3	2.3-14.8 <sup>e</sup>		
LC-MS-MS	AR-C133913XX	Protein precipitation	Marmoset	Plasma	5-2000	91.8-99.5	92.6-110.0 <sup>e</sup>	5.4-9.6	2.6-12.6 <sup>e</sup>	YAT/084	4.2.2.1.20
LC-MS-MS	AR-C133913XX	Protein precipitation	Mouse	Plasma	5-2000	98.7-109.0	94.0-107.0 <sup>e</sup>	6.4-11.8	4.1-9.7 <sup>e</sup>	YAT/085	4.2.2.1.22
LC-MS-MS	AR-C133913XX	Protein precipitation	Rat	Plasma	5-2000	96.4-103.8	90.5-114.0 <sup>e</sup>	3.7-8.3	2.6-12.0 <sup>e</sup>	YAT/086	4.2.2.1.24
LC-MS-MS	Ticagrelor AR-C124910XX AR-C133913XX	Dialysis + dilution	Human	Dialysate	0.25-100	92.5-110.0	92.7-109.6	7.0-12.4	8.0-14.5	YAT/095	4.2.2.1.26
					0.25-100	93.2-105.6	93.2-106.4	9.1-19.9	9.8-19.9		
					0.25-100	84.8-100.3	95.1-100.0	6.2-18.5	7.1-12.9		
LC-MS-MS	Ticagrelor AR-C124910XX	Dialysis + dilution	Rat	Plasma	5-5000	NC	96.5-112.0	NC	1.7-8.1	YAT/264	4.2.2.1.29
					5-5000	NC	98.0-111.5	NC	1.9-5.5		
					Ticagrelor	Dialysis + dilution	Rat	Dialysate	0.25-250		
	AR-C124910XX				0.25-250	NC	99.5-102.5	NC	3.5-9.1		

NC not calculated, \* see YAT/095

<sup>a</sup> LC-system 1 and 2

<sup>b</sup> Batch [REDACTED]

<sup>c</sup> QC 3 conc. Levels

<sup>d</sup> MS instrument 1 and 2

<sup>e</sup> Analyst 1 and 2

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

- <sup>f</sup> all accuracy and precision values for 6140DBQ1 are overall mean, QC 3 conc levels
- <sup>g</sup> Calibration standards
- <sup>h</sup> see YAT/095, different calibr. range here

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

#### 2.6.5.3.1 単回経口投与後の薬物動態（マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.10

試験番号：0006KT

Species:	Marmoset (Common)
Number of animals / Gender (M/F):	2 / M & 2 / F
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	5
Sample:	Plasma
Additional information: This study 0006KT (cross-referenced to DMPK study no 6140DMP3) is the in-life phase to the reported pharmacokinetics of AZD6140 and AR-C124910XX in marmosets reported in study 6140DMN2	
Study conducted by the applicant: Yes	
Study in compliance with GLP: No	

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

## 2.6.5.3.2 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.6

試験番号：174818

Species:	Rat (Sprague-Dawley)			
Number of animals / Gender (M/F):	33 / M	33 / F	36 / M	36 / F
n per time point	3	3	3	3
Feeding condition:	Fed			
Vehicle/Formulation:	1% CMC/0.1% Tween 80		2% Tween 80	
Method of Administration:	po, gavage		Intravenous	
Dose [ <sup>14</sup> C]-AZD6140 (mg/kg):	20		3	
Radioactive dose (MBq/kg):	1.9		1.9	
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Total radioactivity			
Analytical method:	LSC			
PK parameters: t <sub>max</sub> (h)	4	4	NA	NA
C <sub>max</sub> (µg equiv/mL)	2.6	2.9	NA	NA
AUC <sub>0-24</sub> (µg equiv·h/mL)	25	27	5.0	4.4
t <sub>1/2</sub> (h)	4	3.9	3.9	3.7

Additional Information: Pharmacokinetics of AZD6140 and AR-C124910XX after administration of [<sup>14</sup>C]-AZD6140 in the present study are reported in study 6140DMN17.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: ██████████ Scotland

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.3 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.5

試験番号：6140DMN17

Species:	Rat <sup>a</sup> (Sprague-Dawley)			
Number of animals / Gender (M/F):	33 / M	33 / F	36 / M	36 / F
n per time point	3	3	3	3
Feeding condition:			Fed	
Vehicle/Formulation:	1% CMC/0.1% Tween 80		2% Tween 80	
Method of Administration:	po, gavage		Intravenous	
Dose [ <sup>14</sup> C]-AZD6140 (mg/kg):	20		3	
Radioactive dose (MBq/kg):	1.9		1.9	
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]			
Sample :	Plasma			
Analyte:	AZD6140			
Analytical method:	LC/MS/MS			
PK parameters: t <sub>max</sub> (h)	4	4	NA	NA
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1400	1830	NA	NA
AUC (ng·h/mL)	10900	14800	2090	2080
t <sub>1/2</sub> (h)	2.5	2.7	2.7	3.0
CL (mL/min·kg)	NA	NA	27	27
V <sub>ss</sub> (L/kg)	NA	NA	4.7	5.0
F (%)	74	101	NA	NA
Analyte:	AR-C124910XX			
Analytical method:	LC/MS/MS			
PK parameters: t <sub>max</sub> (h)	4	4	0.25	0.25
C <sub>max</sub> (ng/mL)	476	304	64.5	46.3
AUC(ng·h/mL)	4720	2670	366	237
t <sub>1/2</sub> (h)	2.5	4.2	3.5	3.5

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Species:	Rat <sup>a</sup> (Sprague-Dawley)
Additional Information:	
Plasma concentrations reported are based on determination of cold AZD6140 and AR-C124910XX <i>i.e.</i> the contribution of hot compound to the total plasma levels has not been considered.	
<sup>a</sup>	In-life phase study 174818
NA	Not Applicable

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.4 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.5

試験番号：6140DMN17

Species:	Marmoset <sup>b</sup>			
Number of animals / Gender (M/F):	6 / M	6 / F	6 / M	6 / F
n per time point:	3	3	3	3
Feeding condition:	Fed			
Vehicle/Formulation:	1% CMC/0.1% Tween 80		2% Tween 80	
Method of Administration:	Oral, gavage		Intravenous	
Dose [ <sup>14</sup> C]-AZD6140 (mg/kg):	20		3	
Radioactive dose (MBq/kg):	1.9		1.9	
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Total radioactivity			
Analytical method:	LSC			
PK parameters: t <sub>max</sub> (h)	3	4	NA	NA
C <sub>max</sub> (µg equiv/mL)	5.5	5.0	NA	NA
AUC <sub>0-24</sub> (µg equiv·h/mL)	63	47	13	11
t <sub>1/2</sub> (h)	—	—	—	—
Analyte:	AZD6140			
Analytical method:	LC/MS/MS			
PK parameters: t <sub>max</sub> (h)	3	3	NA	NA
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2210	1660	NA	NA
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	25000	17900	5310	4440
t <sub>1/2</sub> (h)	7.3	6.8	4.4	5.4
CL (mL/min·kg)	NA	NA	10	12
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	NA	NA	3260	4230
F (%)	39	34	NA	NA



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Species:	Marmoset <sup>b</sup>			
Analyte:	AR-C124910XX			
Analytical method:	LC/MS/MS			
PK parameters: $t_{max}$ (h)	3	8	0.5	0.5
$C_{max}$ (ng/mL)	611	575	43.1	44.0
AUC (ng·h/mL)	9540	13200	512	512
$t_{1/2}$ (h)	9.3	20	6.8	7.7

<sup>b</sup> In-life phase study 174839

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.5 単回経口投与後の薬物動態（ラット、イヌ、マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.10

試験番号：6140DMN2

Species:	Rat (Sprague Dawley)	Dog (Beagle)	Marmoset <sup>a</sup> (Common)
Number of animals / Gender (M/F):	18 / M	2 / M	2 / M & 2 / F
n per time point:	2	2	2 (1M + 1F)
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	1% CMC / 0.1% Tween 80	1% CMC / 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg/kg):	5	5	5
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	AZD6140	AZD6140	AZD6140
Analytical method:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK parameters:			
t <sub>max</sub> (h)	0.5	1.5	1.5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	301	1590	590
AUC (ng·h/mL)	1460 <sup>b</sup>	9020	4680
t <sub>1/2</sub> (h)	2.5	9.2	5.4
Analyte:	AR-C124910XX	AR-C124910XX	AR-C124910XX
Analytical method:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK parameters:			
t <sub>max</sub> (h)	4	2	3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	125	131	183
AUC (ng·h/mL)	684 <sup>b</sup>	768	1270
t <sub>1/2</sub> (h)	2.6	13	4.8

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

<sup>a</sup> In-life phases in study 0006KT (=DMPK study no 6140DMP3)

<sup>b</sup> AUC<sub>0-12h</sub>

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.3.6 単回経口投与後の薬物動態（カニクイザル）

被験物質：チカグレロル

CTDでの記載箇所：4.2.2.2.17

試験番号：6140DMP11

Species:	Monkey (Cynomolgus)
Gender (M/F) / Number of animals:	M / 2
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral, gavage
Dose (mg/kg):	5
Sample:	Plasma
Additional information: In-life phase to study 6140DMP13 – pharmacokinetics in Cynomolgus monkey	
Study conducted by the applicant: No	
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] Scotland	
Study in compliance with GLP: No	

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.7 単回経口投与後の薬物動態（カニクイザル）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.16

試験番号：6140DMP13

Species:	Monkey <sup>a</sup> (Cynomolgus)
Gender (M/F) / Number of animals:	M / 2
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral, gavage
Dose (mg/kg):	5
Sample:	Plasma
Analyte:	AZD6140
Analytical method:	LC/MS/MS
PK parameters: $t_{max}$ (h)	1.3
$C_{max}$ (ng/mL)	62
$AUC_{0-7h}$ (ng·h/mL)	239
$t_{1/2}$ (h)	1.9
Analyte:	AR-C124910XX
Analytical method:	LC/MS/MS
PK parameters: $t_{max}$ (h)	2
$C_{max}$ (ng/mL)	66
$AUC_{0-10h}$ (ng·h/mL)	323
$t_{1/2}$ (h)	2.9
Study conducted by the applicant:	Yes
Study in compliance with GLP:	No

<sup>a</sup> In-life phase study 6140DMP11

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.8 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.13

試験番号：SC-102059

Species:	Marmoset (Common)	
Number of animals / Gender (M/F):		3 / M
Feeding condition:		Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	15% DMSO / 40% PEG 400 / 45% NaCl 0.9%
Method of Administration:	po, gavage	iv
Dose (mg/kg):	10	1
Sample:		Plasma
Additional information:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• In-life phase to study SC-102094, pharmacokinetics in Marmoset monkey</li> <li>• Four groups of 3 animals – AZD6140 and three other compounds were included in the study</li> </ul>		
Study conducted by the applicant: No		
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: ██████████ Scotland		
Study in compliance with GLP: No		

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.9 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.12

試験番号：SC-102094

Species:	Marmoset <sup>a</sup> (Common)	
Number of animals / Gender (M/F):	3 / M	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	15% DMSO / 40% PEG 400 / 45% NaCl 0.9%
Method of Administration:	po, gavage	iv
Dose (mg/kg):	10	1
Sample:	Plasma	
Analyte:	AZD6140	
Analytical method:	HPLC/MS	
PK parameters: $t_{max}$ (h)	1	NA
$C_{max}$ (ng/mL)	1227	NA
AUC (ng·h/mL)	8918	2467
$t_{1/2}$ (h)	3.8	2.7
CL (mL/min·kg)	NA	6.9
$V_z$ (L/kg)	NA	1.6
F (%)	39	NA

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

<sup>a</sup> In-life phase study SC-102059

NA Not applicable

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

## 2.6.5.3.10 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.8

試験番号：SC-102374

Species:	Rat	Rat	Rat
Gender (M/F) / Number of animals:	M / 3	M / 3	M / 3
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	DMA/PEG/Water (40:40:20 v/v/v)	Milled, 5 µm, AZD6140 1% CMC / 0.1% Tween 80	Micronised, 1 µm, AZD6140 1% CMC / 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Intravenous	Oral	Oral
Dose (mg/kg):	3	5	5
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	AZD6140	AZD6140	AZD6140
Analytical method:	HPLC/MS (non-validated)	HPLC/MS (non-validated)	HPLC/MS (non-validated)
PK parameters:			
t <sub>max</sub> (h)	–	2	4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	–	157	209
AUC (ng·h/mL)	2757	950	1558
t <sub>1/2</sub> (h)	2.2	3.6	4.7
CL (mL/min·kg)	22	NA	NA
V <sub>z</sub> (L/kg)	4.1	NA	NA
F (%)	NA	27	37
Study conducted by the applicant: Yes			
Study in compliance with GLP: No			

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.11 単回静脈内投与後の薬物動態（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.9

試験番号：SC-102701

Species:	Rat (Sprague-Dawley)			
Number of animals / Gender (M/F):	2 / M	2 / M	2 / M	2 / M
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	PEG/ethanol/saline (25:25:50)	Tween 80	Cyclodextrin	Liposome
Method of Administration:	Intravenous	Intravenous	Intravenous	Intravenous
Dose (mg/kg):	3	3	1	1
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	AZD6140	AZD6140	AZD6140	AZD6140
Analytical method:	HPLC/MS (non-validated)	HPLC/MS (non-validated)	HPLC/MS (non-validated)	HPLC/MS (non-validated)
PK parameters:				
C <sub>0</sub> (ng/mL)	1880	1920	769	666
AUC (ng·h/mL)	2420	2370	867	833
t <sub>1/2</sub> (h)	2.7	2.5	2.6	2.4
CL (mL/min·kg)	21	21	23	19
V <sub>z</sub> (L/kg)	4.8	4.6	5.1	4.0
Study conducted by the applicant: Yes				
Study in compliance with GLP: No				



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.12 単回経口投与後の薬物動態（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTDでの記載箇所：4.2.2.2.4

試験番号：SC-102766

Species:	Rat (Sprague-Dawley)
Number of animals / Gender (M/F):	3 / M
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	CMC/Tween 80 suspension
Method of Administration:	Single oral gavage
Dose (mg/kg):	100
Sample:	Plasma
Analyte:	AZD6140
Analytical method:	HPLC/MS (non-validated)
PK parameters: $t_{\max}$ (h)	6
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	7.8 (= 15 $\mu\text{mol/L}$ )
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ )	115000
$t_{1/2}$ (h)	2.5
Study conducted by the applicant:	Yes
Study in compliance with GLP:	No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.13 単回経口投与後の薬物動態（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTDでの記載箇所：4.2.2.2.7

試験番号：SC-103059

Species:	Rat (Sprague-Dawley)	
Gender (M/F) / Number of animals:	M 3	M 3
Feeding condition:	Fed	Fed
Compound:	Polymorphic form II	Polymorphic form III
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	1% CMC / 0.1% Tween 80
Method of Administration:	po, gavage	po, gavage
Dose (mg/kg):	5	5
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	AZD6140	AZD6140
Analytical method:	HPLC/MS (non-validated)	HPLC/MS (non-validated)
PK parameters: $t_{max}$ (h)	4	5
$C_{max}$ (ng/mL or ng-eq/mL)	169	146
AUC (ng·h/mL)	1290	1200
$t_{1/2}$ (h)	2.7	2.9
Study conducted by the applicant: Yes		
Study in compliance with GLP: No		

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.14 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.15

試験番号：SC-103082

Species:	Marmoset (Common)		
Gender (M/F) / Number of animals:	M / 3		M / 3
Feeding condition:	Fed		Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80		2% Tween 80
Method of Administration:	Oral, gavage		Intravenous
Dose (mg/kg):	10		3
Radioactive dose (MBq/kg):	–		22
Radionuclide:	–		[ <sup>3</sup> H]
Sample:	Plasma	Plasma	Blood
Analyte:	–	Total radioactivity	Total radioactivity
Analytical method:	–	LSC	LSC
PK parameters: C <sub>5min</sub> (ng equiv/ml):	–	4010	3370

Additional information: In-life phase to study SC-103087 – pharmacokinetics in marmosets

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] Scotland

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.3.15 単回経口及び静脈内投与後の薬物動態（マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.14

試験番号：SC-103087

Species:	Marmoset <sup>a</sup> (Common)	
Number of animals / Gender (M/F):	3 / M	3 / M
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween 80
Method of Administration:	Oral gavage	Intravenous
Dose (mg/kg):	10	3
Radioactive dose (MBq/kg):	–	22
Radionuclide:	–	[ <sup>3</sup> H]
Sample :	Plasma	Plasma
Analyte:	AZD6140	AZD6140
Analytical method:	HPLC/MS	HPLC/MS
PK parameters: $t_{max}$ (h)	2.3	–
$C_{max}$ (ng/mL)	1190	–
$C_{5min}$ (ng/mL)	–	2070
AUC (ng·h/mL)	8260	5770
$t_{1/2}$ (h)	4.0	3.0
CL (mL/min·kg)	–	9.9
$V_z$ (L/kg)	–	2.5
F (%)	41	–

Additional information: The whole blood and plasma concentration of total radioactivity following the iv administration of [<sup>3</sup>H]-AR-C126532XX are reported in the in-life phase study report SC-103082

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

<sup>a</sup> In-life phase study SC-103082

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

## 2.6.5.3.16 生物学的同等性（イヌ）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.11

試験番号：SC-103120

Species:	Dog (Beagle)	
Gender (M/F) / Number of animals:		M / 3
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	Tablet
Method of Administration:	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg/kg):	2.4	2.6
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	AZD6140	AZD6140
Analytical method:	HPLC/MS	HPLC/MS
PK parameters: $t_{\max}$ (h)	2	2
$C_{\max}$ (ng/mL)	347	541
AUC (ng·h/mL)	1860	2680
$t_{1/2}$ (h)	2.7	2.5
Study conducted by the applicant:	Yes	
Study in compliance with GLP:	No	

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.3.17 血漿及び肝臓試料の調製（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.3.6

試験番号：VKS0827

Species:	Rat (Wistar Han)
Number of animals / Gender (M/F):	35 / M , 35 / F
Feeding condition:	Fed
Sample:	Plasma and liver
Additional information: The objective of this study, VKS0827, was to provide plasma for a separate plasma protein binding study, YAT/264, liver for a separate metabolism study, VKS0826 and livers for a P-pg expression study, AZM110520-04.	
Study conducted by the applicant: No	
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] England	
Study in compliance with GLP: No	

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

該当なし

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 単回静脈内投与後の全身オートラジオグラフィー（有色ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.3.3

試験番号：SC-103112

Species:	Rat, pigmented (Lister Hooded)	
Gender (M/F) / Number of animals:	M / 8	F / 7 time-mated (day 18 of gestation)
Feeding condition:	fed	fed
Vehicle/Formulation:	2% Tween 80 in isotonic saline	2% Tween 80 in isotonic saline
Method of Administration:	Intravenous <i>via</i> a tail vein	Intravenous <i>via</i> a tail vein
Duration of treatment:	Single	Single
Dose (mg/kg):	3	3
Radioactive dose (MBq/kg):	350	350
Radionuclide:	[ <sup>3</sup> H]	[ <sup>3</sup> H]
Study type:	QWBA	QWBA
Analytical method:	Phosphor imaging	Phosphor imaging
Sampling time:	0.08, 0.5, 2, 4, 16, 48 h and 8 and 14 days	0.08, 0.5, 2, 4, 16, 24 and 48 h



## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

time (h)	Concentration (µg equiv/g)														
	Male rat								Pregnant female rat						
	0.08	0.5	2	4	16	48	192	336	0.08	0.5	2	4	16	24	48
Adrenal gland	11	5.3	1.2	0.8	–	–	–	–	17	5.3	2.0	0.9	0.1	0.02	–
Bladder	2.7	1.7	0.9	–	–	–	–	–	0.6	0.7	0.6	–	–	–	–
Blood	2.3	1.3	0.5	0.4	0.03	–	–	–	2.8	1.9	0.7	0.3	–	–	–
Bone marrow	3.8	3.6	0.8	0.7	–	–	–	–	5.9	3.6	1.0	0.3	–	–	–
Brain	0.05	0.04	0.02	–	–	–	–	–	0.1	0.04	0.02	–	–	–	–
Brown fat	1.4	1.0	0.5	0.5	–	–	–	–	1.5	1.7	0.6	0.3	–	–	–
Eye	0.5	0.04	–	0.1	–	–	–	–	0.3	0.3	0.1	0.1	0.03	0.02	–
Epididymis	0.7	0.2	0.2	0.3	–	–	–	–							
Foetus									–	0.1	0.1	0.03	–	–	–
Harderian gland	0.5	0.8	1.1	1.3	0.5	0.1	–	–	0.6	1.5	1.7	1.3	0.4	0.3	0.1
Heart	9.2	4.9	1.7	1.2	–	–	–	–	12	7.0	2.1	0.7	–	–	–
Kidney	11	6.8	2.2	1.7	0.1	0.02	–	–	14	6.8	2.6	0.8	0.1	0.03	–
Lachrymal gland	1.2	2.6	0.1	1.7	0.1	–	–	–	6.2	6.2	2.6	0.04	0.4	–	–
Large intestine wall	–	2.6	1.9	–	0.3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Liver	16	8.4	3.2	2.4	0.2	0.1	–	–	20	10	4.1	1.1	0.1	0.1	–
Lung	7.3	3.9	2.1	1.6	0.2	–	–	–	10	5.4	2.6	1.0	0.2	0.1	–
Lymph node	1.5	2.0	1.1	1.0	–	–	–	–	1.8	2.6	1.7	0.7	0.04	–	–
Ovary									0.9	0.5	0.5	–	–	–	–
Pancreas	7.4	7.8	2.8	2.1	–	–	–	–	13	11	4.4	1.2	–	–	–
Pituitary gland	8.0	7.0	1.8	1.7	0.03	–	–	–	9.2	8.8	2.8	0.9	0.03	–	–
Placenta									6.4	2.9	1.0	0.4	0.03	0.02	–
Preputial gland	0.5	1.1	0.4	0.3	–	–	–	–	1.5	1.3	0.3	0.1	0.2	–	–
Prostate	0.7	0.8	0.9	0.8	–	–	–	–							
Rectum	–	2.5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Salivary gland	3.7	5.6	2.1	1.6	0.04	–	–	–	7.1	7.1	3.1	0.9	0.04	–	–

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

time (h)	Concentration (µg equiv/g)														
	Male rat								Pregnant female rat						
	0.08	0.5	2	4	16	48	192	336	0.08	0.5	2	4	16	24	48
Seminal vesicles	0.7	0.2	0.1	0.4	–	–	–	–							
Skeletal muscle	3.2	3.3	1.5	1.2	0.04	–	–	–	4.2	3.3	2.1	0.9	0.1	–	–
Skin (albino)	0.5	0.7	0.4	0.4	0.1	–	–	–	0.2	0.3	0.1	0.1	–	–	–
Skin (pigmented)	0.6	0.7	0.5	0.4	0.1	–	–	–	0.2	0.3	0.2	0.1	–	–	–
Small intestine wall	2.4	2.5	2.4	–	0.2	–	–	–	2.5	10	5.7	–	–	–	–
Spinal cord	0.1	0.04	–	–	–	–	–	–	0.04	–	–	–	–	–	–
Spleen	4.9	3.8	1.5	0.8	0.03	–	–	–	8.3	3.2	1.3	0.5	0.03	–	–
Stomach wall	7.1	7.2	2.3	1.3	0.03	–	–	–	8.4	10	3.2	0.8	–	–	–
Testes	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.01	–	–							
Thymus	1.0	1.3	1.4	1.3	0.1	–	–	–	1.6	2.4	2.2	1.0	0.04	–	–
Thyroid gland	7.8	3.9	2.6	1.2	0.1	–	–	–	11	4.6	2.5	0.7	0.3	0.1	–
Uterus													–	–	–
White fat	0.1	0.3	0.1	0.1	–	–	–	–	0.2	0.2	0.1	0.1	–	–	–
LRM	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	0.01			0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.09
Blood (LSC)	2.1	1.0	0.5	0.4	0.02	0.005	0.002	0.001	2.5	0.9	0.3	0.2	0.01	0.01	0.003
Eye (LSC)	1.1	0.5	0.4	0.2	0.03	0.02	0.002	0.001	0.6	0.5	0.4	0.8	0.03	0.01	0.01

LRM Limit of Reliable Measurement  
– < LRM

## Additional Information:

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: ██████████ Scotland

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.5.2 単回経口投与後の全身オートラジオグラフィー（有色及び白色ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.3.4

試験番号：6140DMR5

Species:	Rat, albino (Sprague-Dawley)	Rat, pigmented (Lister Hooded)
Number of animals / Gender (M/F):	3 M	7 M
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% carboxymethylcellulose: 0.1% Tween 80	1% carboxymethylcellulose: 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral - gastric gavage	Oral - gastric gavage
Duration of treatment:	Single	Single
Dose (mg/kg):	20	20
Radioactive dose (MBq/kg):	5	5
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]
Study type:	QWBA	QWBA
Analytical method:	Phosphor imaging	Phosphor imaging
Sampling time:	0.5, 24 and 168 h	0.5, 2, 4, 24, 72, 168 and 216 h

Tissue concentration of AZD6140 and/or metabolites at different time points following oral administration of 20 mg/kg [<sup>14</sup>C]-AZD6140 to male albino rats and pigmented rats, respectively

Tissue	Concentration (µg equiv/g)									
	Albino rat			Pigmented rat						
Time (h)	0.5	24	168	0.5	2	4	24	72	168	216
Adrenal cortex	2.8	0.4	–	6.5	17	21	0.4	–	–	–
Adrenal medulla	0.9	0.2	–	3.5	6.2	16	–	–	–	–

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Tissue Time (h)	Concentration ( $\mu\text{g equiv/g}$ )									
	Albino rat			Pigmented rat						
	0.5	24	168	0.5	2	4	24	72	168	216
Adrenal (whole)	2.4	0.4	—	5.8	15	20	0.4	—	—	—
Bladder	—	0.2	—	0.3	1.2	3.6	0.3	—	—	—
Blood	—	—	—	0.5	1.5	2.0	—	—	—	—
Bone marrow	—	—	—	0.7	3.0	4.6	—	—	—	—
Brain	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Brown fat	0.6	—	—	2.0	7.8	9.9	—	—	—	—
Epididymis	—	0.4	—	—	0.4	1.0	0.3	—	—	—
Eye	—	0.2	—	—	0.3	0.9	—	—	—	—
Harderian gland	—	1.1	—	0.3	2.3	6.9	3.3	0.3	—	—
Heart	0.8	—	—	2.8	7.9	9.3	—	—	—	—
Kidney cortex	1.4	0.4	—	5.1	11	15	0.3	—	—	—
Kidney medulla	1.0	0.2	—	3.9	6.4	12	—	—	—	—
Kidney (whole)	1.2	0.3	—	4.5	9.5	14	0.3	—	—	—
Lachrymal gland	—	0.2	—	—	3.6	8.5	—	—	—	—
Large intestine wall	—	—	—	0.7	20	6.0	—	—	—	—
Liver	4.2	0.7	—	12	19	21	0.6	0.2	—	—
Lung	0.5	—	—	2.1	4.8	6.5	—	—	—	—
Lymph node	—	—	—	0.4	3.2	5.5	—	—	—	—
Pancreas	0.8	0.2	—	2.6	11	17	—	—	—	—
Pineal body	—	—	—	1.2	—	7.6	—	—	—	—
Pituitary gland	0.6	—	—	2.0	7.5	11	—	—	—	—
Preputial gland	0.3	1.8	—	1.3	5.6	9.0	1.7	—	—	—
Prostate	—	—	—	0.4	2.0	3.3	—	—	—	—
Rectum	—	—	—	0.6	2.6	8.5	—	—	—	—
Salivary gland	0.6	0.2	—	2.3	9.8	13	0.3	—	—	—

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Tissue Time (h)	Concentration (µg equiv/g)									
	Albino rat			Pigmented rat						
	0.5	24	168	0.5	2	4	24	72	168	216
Seminal vesicles	–	–	–	–	1.9	0.5	0.5	–	–	–
Skeletal muscle	–	–	–	0.9	3.9	6.7	–	–	–	–
Skin (albino)	–	2.1	–	0.3	1.3	2.4	–	–	–	–
Skin (pigmented)	–	–	–	0.4	1.6	2.7	0.5	0.2	–	–
Small intestine wall	–	–	–	3.0	24	14	–	–	–	–
Spinal cord	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Spleen	0.6	–	–	2.2	4.5	7.3	–	–	–	–
Stomach wall	–	–	–	2.0	11	11	–	–	–	–
Testis	–	–	–	–	–	0.3	–	–	–	–
Thymus	–	–	–	–	1.8	4.5	–	–	–	–
Thyroid gland	0.7	–	–	2.8	6.4	9.4	–	–	–	–
Uveal	–	0.6	–	0.5	2.1	3.5	–	–	–	–
White fat	–	–	–	–	0.6	1.2	–	–	–	–
Limit of Reliable Measurement	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	0.7	0.6
Eye (LSC)	0.1	0.1	0.001	0.4	1.4	1.5	0.1	0.03	0.01	0.01
Blood (LSC)	0.2	0.1	0.01	1.0	1.9	2.5	0.1	0.02	0.01	0.01

– <Limit of Reliable Measurement

#### 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Additional Information: Albino rats: AZD6140 and/or metabolites was poorly distributed with the highest levels observed at 30 min post dose in the majority of tissues. The highest levels of radioactivity were found in organs associated with metabolism and excretion (liver and kidney) and with glandular tissues (adrenal gland). The radioactivity was rapidly eliminated from the majority of tissues, at 168 h post dose, all tissues were below the limit of reliable measurement. Pigmented rats: AZD6140 and/or metabolites was widely distributed with the highest levels observed at 4 h post dose in the majority of tissues. The highest levels of radioactivity were again found in organs associated with metabolism and excretion (liver and kidney) and with glandular tissues such as the adrenal gland. The radioactivity was rapidly eliminated although radioactivity was still present in glandular tissues at 72 h post dose. All tissues were below the limit of reliable measurement by 168 h post dose. There was little evidence of melanin-specific binding of radioactivity in the pigmented tissues (uveal tract and pigmented skin). Although the levels of radioactivity were higher in pigmented than non-pigmented skin, the radioactivity was eliminated at a similar rate from both, and was below the limit of reliable measurement by 168 h post dose in both tissues.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] Scotland

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.5.3 単回静脈内投与後の全身オートラジオグラフィー（有色及び白色ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.3.5

試験番号：6140DMR25

Species:	Rat, albino (Sprague-Dawley)	Rat, pigmented (Lister Hooded)
Number of animals / Gender (M/F):	3 M	8 M
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	2% v/w Tween 80	2% v/w Tween 80
Method of Administration:	Intravenous <i>via</i> a tail vein	Intravenous <i>via</i> a tail vein
Duration of treatment:	Single	Single
Dose (mg/kg):	3	3
Radioactive dose (MBq/kg):	5	5
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]
Study type:	QWBA	QWBA
Analytical method:	Phosphor imaging	Phosphor imaging
Sampling time:	0.5, 24 and 168 h	0.08, 0.5, 2, 4, 24, 72, 168 and 216 h

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Time (h)	Concentration ( $\mu\text{g equiv/g}$ )									
	Albino rat			Pigmented rat						
	0.5	24	168	0.08	0.5	2	4	24	72	168
Adrenal cortex	7.7	0.1	–	13	7.6	3.5	1.6	0.1	0.04	–
Adrenal medulla	5.3	0.1	–	9.6	5.0	2.6	1.5	0.1	0.1	–
Adrenal (whole)	6.8	0.1	–	12	7.2	3.4	1.6	0.1	0.04	–
Bladder	1.3	0.1	–	1.3	2.1	1.2	0.7	–	–	–
Blood	0.9	0.03	–	2.1	1.0	0.5	0.3	0.03	–	–
Bone marrow	2.0	0.03	–	2.5	2.2	0.8	0.4	0.03	–	–
Brain	0.04	0.02	–	0.1	0.03	0.03	0.03	0.01	–	–
Brown fat	5.2	0.1	–	1.4	3.2	1.5	0.7	–	–	–
Epididymis	0.2	0.02	–	0.2	0.2	0.3	0.2	0.1	–	–
Eye	0.3	0.01	–	0.5	0.8	0.2	0.2	0.1	0.02	–
Harderian gland	1.8	0.2	–	0.8	1.3	1.5	1.4	0.5	0.05	–
Heart	5.3	0.1	–	9.7	5.1	2.1	1.1	0.1	–	–
Kidney cortex	7.2	0.1	–	15	7.5	3.5	1.9	0.1	0.01	–
Kidney medulla	6.8	0.04	–	10	5.9	2.9	1.2	0.1	–	–
Kidney (whole)	7.1	0.1	–	13	7.1	3.3	1.7	0.1	0.01	–
Lachrymal gland	1.5	0.05	–	1.6	1.9	1.9	1.2	–	–	–
Large intestine wall	2.0	0.1	0.02	2.4	3.1	1.9	1.5	0.4	0.02	–
Liver	9.3	0.2	0.01	13	11	4.4	2.4	0.2	0.03	–
Lung	2.1	0.1	–	5.6	2.9	1.8	0.9	0.1	–	–
Lymph node	1.9	0.03	–	1.5	2.4	1.4	0.9	0.04	–	–
Pancreas	7.2	0.1	–	6.0	7.4	5.3	1.9	0.1	–	–
Pineal body		0.1	–	4.9	5.1				–	–
Pituitary gland	5.6	0.02	–	8.4	5.8	3.1	1.3	0.1	–	–
Preputial gland	2.3	0.2	–	1.5	2.2	1.7	0.8	0.3	–	–
Prostate	1.3	–	–	1.1	1.0	1.4	0.6	–	–	–



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Time (h)	Concentration (µg equiv/g)									
	Albino rat			Pigmented rat						
	0.5	24	168	0.08	0.5	2	4	24	72	168
Rectum	3.0	0.04	–	1.5	2.0	1.0	1.1	0.02	–	–
Salivary gland	6.8	0.1	–	5.7	7.0	3.2	1.5	0.1	–	–
Seminal Vesicle	0.2	–	–	0.3	0.2	0.1	0.1	–	–	–
Skeletal muscle	2.7	0.04	–	2.8	3.4	1.9	1.1	0.04	–	–
Skin albino dorsal	0.8	0.2	–	0.6	0.7	0.7	0.5	0.1	0.02	0.03
Skin albino ventral	1.0	0.4	0.1	0.9	1.2	0.8	0.6	0.4	0.1	0.1
Skin pigmented dorsal				0.6	1.1	0.9	0.6	0.2	0.03	0.1
Small intestine wall	2.6	0.1	–	2.5	3.0	2.6	1.7	1.0	–	–
Spinal cord	0.1	0.02	–	0.1	0.04	0.04	0.03	0.02	–	–
Spleen	2.9	0.02	–	4.1	3.3	1.5	0.8	0.04	–	–
Stomach wall (non-secretory)	0.9	–	–	0.6	1.0	0.7	0.6	–	–	–
Stomach wall (secretory)	6.4	0.05	–	7.9	7.0	2.8	1.2	0.2	–	–
Testis	0.1	0.03	–	0.05	0.1	0.1	0.1	0.03	–	–
Thymus	1.3	–	–	0.8	1.3	1.3	0.9	0.03	–	–
Thyroid gland	3.6	0.05	–	13	4.0	1.9	1.8	0.03	–	–
Uveal	1.0	0.03	–	1.9	1.8	1.0	0.8	0.2	0.04	–
White fat	0.6	0.01	–	0.3	0.5	0.5	0.3	0.02	–	–
Limit of reliable measurement:	0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001		0.001	0.001
Right.Eye (LSC)	0.5	0.02	0.001	1.5	0.7	0.6	0.3	0.03	0.01	0.003
Whole Blood (LSC)	1.0	0.03	0.003	18	1.4	0.6	0.3	0.02	0.01	0.002

– <Limit of Reliable Measurement

#### 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Additional Information: The tissue distribution of total radioactivity, in pigmented rat, at 216 h was not investigated.

Albino rats: AZD6140 and/or metabolites was widely distributed to the tissues. High levels were generally found in organs associated with metabolism and excretion (liver, pancreas and kidney) and with glandular tissues (adrenal and pituitary glands). Pigmented rats: AZD6140 and/or metabolites was widely distributed to the tissues, the pattern of distribution and elimination was similar to that observed in albino rats. The relatively high levels of radioactivity observed in the secretory region of the stomach wall indicate active secretion of radioactivity. There was little evidence of melanin-specific binding of radioactivity in the pigmented tissues. Although radioactivity was still measured in the pigmented skin at the end of the sampling period, it was found at low levels and was at a similar concentration as albino skin.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] Scotland

Study in compliance with GLP: Yes



### 2.6.5.6.2 *In vitro* 血漿蛋白結合（マウス、ラット、ウサギ、マーモセット、ヒト）

被験物質：AR-C124910XX、AR-C133913XX

CTD での記載箇所：4.2.2.3.2

試験番号：YAT/116

Study system: *In vitro*

Target entity, test system and method: Frozen pooled plasma, equilibrium dialysis

Species (strain): Mouse (CD1), rat (Wistar), rabbit (New Zealand White), marmoset monkey, human

Gender (M/F)/Number of animals: Frozen pooled plasma from unspecified sex

Substance analyzed: The two metabolites (to AZD6140) AR-C124910XX and AR-C133913XX

Analytical method: LC/MS/MS

Species	Concentration (µg/mL)	Fraction unbound	
		AR-C124910XX (%)	AR-C133913XX (%)
Mouse	0.1, 0.5, 1.0	2.0	99
Rat	0.1, 0.5, 1.0	0.41	52
Rabbit	0.1, 0.5, 1.0	0.32	53
Marmoset	0.1, 0.5, 1.0	0.37	48
Human	0.1, 0.5, 1.0	0.14	48

Additional Information:

0.1, 0.5, 1 µg/mL ≈ 0.2, 1, 2 µmol/L AR-C124910XX ≈ 0.3, 1.5, 3 µmol/L AR-C133913XX

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED]

[REDACTED] UK

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.6.3 *In vitro* 血漿蛋白結合（新生児ラット）

被験物質：チカグレロル、AR-C124910XX

CTD での記載箇所：4.2.2.3.7

試験番号：YAT/265

Study system: *In vitro*

Target entity, test system and method: Frozen pooled neonatal (7, 14 and 25 days) plasma, equilibrium dialysis

Species (strain): Rat (Wistar Han)

Gender (M/F)/Number of animals: 10M and 10F (7 days), 10M and 10F (14 days), 10M and 10F (25 days)

Substance analyzed: Ticagrelor and the metabolite AR-C124910XX

Analytical method: Protein participation and LC/MS/MS

Plasma Age (days)	Ticagrelor Conc tested ( $\mu\text{g/mL}$ )	Ticagrelor unbound (fu) (mean)	AR-C124910XX Conc tested ( $\mu\text{g/mL}$ )	AR-C124910XX unbound (fu) (mean)
7	0.37, 37	0.4, 0.5	0.34, 34	0.3, 0.3
14	0.37, 37	0.4, 0.4	0.34, 34	0.3, 0.3
25	0.37, 37	0.3, 0.4	0.34, 34	0.4, 0.4

Additional Information:

0.37, 37  $\mu\text{g/mL} \approx 0.7$  and 70  $\mu\text{mol/L}$  (ticagrelor) and 0.34, 34  $\mu\text{g/mL} \approx 0.7$  and 70  $\mu\text{mol/L}$  (AR-C124910XX)

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED]

[REDACTED] UK

Study in compliance with GLP: No

## 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 乳汁分泌（授乳期ラット）及びマスバランス試験（哺乳ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.5.8

試験番号：185442

<b>Species:</b>	Rat (Sprague-Dawley)	
<b>Lactating date/Number of animals:</b>	Day 11 / 8 females	
<b>Feeding condition:</b>	Fed	
<b>Vehicle/Formulation</b>	1% CMC / 0.1% Tween 80	
<b>Method of Administration:</b>	Oral gavage	
<b>Dose (mg/kg):</b>	60	
<b>Radioactive dose (MBq/kg):</b>	10	
<b>Radionuclide:</b>	[ <sup>14</sup> C]	
<b>Sample:</b>	Milk, plasma	
<b>Analyte:</b>	Total radioactivity	AZD6140, AR-C124910XX; AR-C133913XX
<b>Analytical method:</b>	LSC	LC/MS/MS

Time (h)	1	4	24	48
AZD6140 (µg/mL)	7.4	7.1	0.02	–
AR-C124910XX (µg/mL)	0.5	0.8	–	–
AR-C133913XX (µg/mL)	0.09	0.05	–	–
Milk (µg equiv/mL)	23	62	5.6	0.2
Plasma (µg equiv/mL)	8.7	8.7	0.2	0.1
Milk/Plasma	2.6	7.1	23	2.0
–	<5 ng/ml (LLOQ)			

## Mean total radioactivity in tissues, in suckling pups

Tissue	4 h	24 h	48 h
	(µg equiv/g)		
Adrenal cortex	0.3	8.9	3.5
Adrenal medulla	0.2	6.0	3.0
Adrenal whole	0.3	7.7	3.3
Bladder	–	16	20
Blood	0.1	1.1	0.5
Bone marrow	–	2.1	0.8
Brain	–	0.4	0.2



## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo

2.6.5.9.1 <sup>3</sup>H-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の糞中代謝物プロファイル（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.5

試験番号：SC-103125

Species:	Rat <sup>a</sup> (Sprague-Dawley)		
Number of animals / Gender (M/F):	3 / M	3 / M	3 / M
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween in saline
Method of administration:	Oral gavage	Oral gavage	Intravenous
Dose (mg/kg):	100	5	3
Radioactive dose (MBq/kg):	6	11	20
Radionuclide:	[ <sup>3</sup> H]		
Analytical method:	LSC, HPLC-RAD, HPLC/MS/MS, HPLC-NMR		

<sup>a</sup> In-life phase Study SC-102782

Sample	Sampling time or period	% of dose in sample	% of dose excreted		
			Parent	Putative AR-C124910XX	Oxidised parent + oxidised putative AR-C124910XX
Faeces 100 mg/kg po	0-48 h	83	37	11	16
5 mg/kg po	0-48 h	89	54	11	4
30 mg/kg iv	0-48 h	86	48	11	8

#### 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

##### Important findings:

- 2-4% of the total dose was excreted in urine after the first 24 h.
- No significant metabolites were identified in the urine samples.
- The major component in the faeces was the parent compound. The major metabolite in faeces was AR-C124910XX (loss of hydroxyl-ethyl side chain).

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.9.2 <sup>3</sup>H-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の糞尿中代謝物プロファイル（マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.6

試験番号：SC-103826

Species:	Marmoset <sup>a</sup> (Common)		
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 4	M / 4	M / 4
Feeding condition:	fed	fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween 80 in saline
Method of administration:	Oral gavage	Oral gavage	Intravenous
Target dose (mg/kg):	100	5	1.5
Radioactive dose (MBq/kg):	8	10	10
Radionuclide:	[ <sup>3</sup> H]	[ <sup>3</sup> H]	[ <sup>3</sup> H]
Analytical method:	HPLC-RAD, HPLC-MS/MS, HPLC-NMR	HPLC-RAD, HPLC-MS/MS, HPLC-NMR	HPLC-RAD, HPLC-MS/MS, HPLC-NMR

<sup>a</sup> In-life phase study SC-103178

Sample	Sampling period	% of dose in sample	% of dose excreted					
			Parent	M1 <sup>b</sup>	M2	M3 <sup>c</sup>	Other <sup>d</sup>	
Urine	100 mg/kg po	0-48 h	5	2			2	
	5 mg/kg po	0-48 h	6	<2			4	
	1.5 mg/kg iv	0-48 h	9	3			6	
Faeces	100 mg/kg po	0-72 h	55	38	<2	<2	<2	>11
	5 mg/kg po	0-72 h	61	26	3	<2	8	>22
	1.5 mg/kg iv	0-72 h	53	28	<2	3	<3	>17

<sup>b</sup> putative AR-C133913XX (loss of difluorophenyl-cyclopropyl group)

<sup>c</sup> putative AR-C124910XX (loss of hydroxyl-ethyl side chain)

<sup>d</sup> combined total of remaining minor metabolites

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.9.3 <sup>14</sup>C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の糞尿中代謝物プロファイル（マウス）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.7

試験番号：26151

Species:	Mouse (CD-1)	Mouse (CD-1)
Gender (M/F)/Number of animals <sup>a</sup> :	M 3 / F 3	M 3 / F 3
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween	2% Tween 80
Route of Administration:	Oral gavage	Intravenous
Dose (mg/kg):	20	6
Radioactive dose (MBq/kg):	17	17
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]
Analytical method(s):	LC-RAD-MS	LC-RAD-MS

<sup>a</sup> In-life phase study 177138

Sample	% of dose in sample		% of dose excreted									
		0-24 h	Parent	M1 <sup>b</sup>	M2	M3 & M4	M5 & M6	M7 <sup>c</sup> & M8	M9	M10	M11	Unknown
Urine	po	2						<1	<1	<1	<1	<1
	iv	1						<1	<1	<1	<1	<1
Faeces	po	93	33	29	6	12	5	9				<1
	iv	90	34	24	9	10	4	6				<1

<sup>b</sup> AR-C124910XX (loss of hydroxyl-ethyl chain)

<sup>c</sup> AR-C133913XX (loss of difluorophenyl-cyclopropyl group)

Important findings:

- A total of 11 metabolites were characterized in mouse urine and faeces.
- Metabolic profiles were similar irrespective of the route of administration or gender.
- The major metabolite in faeces was M1 (AR-C124910XX).

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.9.4 <sup>14</sup>C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の代謝物プロファイル（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.8

試験番号：6140DMR20

Species:	Rat (Sprague-Dawley) <sup>a</sup>	Rat (Sprague-Dawley) <sup>a</sup>	Rat (Sprague-Dawley) <sup>b</sup>	Rat (Sprague-Dawley) <sup>b</sup>
Gender (M/F)/Number of animals:	M 3 / F 3	M 3 / F 3	M 33 / F 33	M 36 / F 36
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween 80	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween 80
Method of administration:	Oral gavage	Intravenous	Oral gavage	Intravenous
Dose (mg/kg):	20	3	20	3
Radioactive dose (MBq/kg):	1.85	1.85	1.85	1.85
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]
Sample:	Urine, faeces	Urine, faeces	Plasma	Plasma
Analytical method:	HPLC-MS-RAD, LC-MS/MS	HPLC-MS-RAD, LC-MS/MS	HPLC-MS-RAD, LC-MS/MS	HPLC-MS-RAD, LC-MS/MS

<sup>a</sup> In-life phase study 6140DMR4

<sup>b</sup> In-life phase study 6140DMR6

Sample	% of dose in sample		% of dose excreted								
	0-48 h		Parent	RM5 <sup>c</sup>	RM9	RM10	RM11	RM14	RM16 <sup>d</sup>	RM17	Others <sup>e</sup>
Urine	po	5		1	<1	<1					3
	iv	4		1	<1	<1					2
Faeces	po	88	41	6	1	2	3	2	5	8	9
	iv	86	31	5	2	2	5	4	8	6	11

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Sample	Concentration (µg equiv/ml)	% of radioactivity in sample				
		Parent	RM5 <sup>c</sup>	RM10	RM16 <sup>d</sup>	Others
Plasma po 4 h	2.8	69	2	<1	17	4
iv 2 h	0.5	73	<1		10	7

<sup>c</sup> AR-C133913XX (loss of difluorophenyl-cyclopropyl group)

<sup>d</sup> AR-C124910XX (loss hydroxyl-ethyl side chain)

<sup>e</sup> Sum of total uncharacterized peaks, each individual <0.7% (urine), <2% (faeces)

Important findings:

A total of 17 metabolites were characterized in rat plasma, urine and faeces. Only metabolites ≥1% are tabulated above.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.9.5 <sup>14</sup>C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の代謝物プロファイル（マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.10

試験番号：6140DMP21

Species:	Monkey <sup>a</sup> (Common Marmoset)	Monkey <sup>a</sup> (Common Marmoset)	Monkey <sup>a</sup> (Common Marmoset)	Monkey <sup>a</sup> (Common Marmoset)
Gender (M/F)/Number of animals:	M 4 / F 4	M 4 / F 4	M 6 / F 6	M 6 / F 6
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween 80	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween 80
Route of Administration:	Oral gavage	Intravenous	Oral gavage	Intravenous
Dose (mg/kg):	20	3	20	3
Radioactive dose (MBq/kg):	3.7	3.7	3.7	3.7
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]
Sample:	Urine, faeces	Urine, faeces	Plasma	Plasma
Analytical method(s):	LSC, HPLC-MS-RAD, LC-MS	LSC, HPLC-MS-RAD, LC-MS	LSC, HPLC-MS-RAD, LC-MS	LSC, HPLC-MS-RAD, LC-MS

<sup>a</sup> In-life phase study 174839 (6140DMP7)

Sample	% of dose in sample	% of dose excreted									
		Parent	MM6	MM7	MM8 <sup>b</sup>	MM14	MM15	MM18	MM20 <sup>c</sup>	MM21	Others <sup>d</sup>
Urinee po	8	<1	<1	1	3					<1	2
iv	11	<1	1	<1	2		<1				3
Faecesf po	62	27	<1	1	3	1	2	1	3	4	7
iv	61	22	2	<1	2	2	3	2	5	4	8

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Sample	C <sub>max</sub> (µg equiv/ml)	% of dose excreted						
		Parent	MM6	MM7	MM8 <sup>b</sup>	MM17	MM20 <sup>c</sup>	Others <sup>d</sup>
Plasma <sup>e</sup> po	4.5	42	2	1	12	5	13	7
iv	2.5	53	1		3	6	6	9

<sup>b</sup> AR-C133913XX (loss of difluorophenylcyclopropyl group)

<sup>c</sup> AR-C124910XX (loss of hydroxyl-ethyl side chain)

<sup>d</sup> Sum of total uncharacterized minor radioactive peaks

<sup>e</sup> pooled 0-120 h samples

<sup>f</sup> pooled 0-48 h samples

<sup>g</sup> pooled 0.5-8 h samples

Important findings:

A total of 21 metabolites were characterized in marmoset plasma, urine and faeces

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.9.6 <sup>14</sup>C-チカグレロルの単回経口投与後の糞尿中代謝物プロファイル（ヒト）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.11

試験番号：208066

Species:	Human <sup>a</sup>
Gender (M/F)/Number of subjects:	M 6
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	CMC / Polysorbate 80 / purified water
Route of Administration:	Oral
Dose (mg):	200
Radioactive dose (MBq):	2.2
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]
Analytical method(s):	LC-RAD & LC-MS

<sup>a</sup> In-life study D5130C00013

Sample	% of dose in sample	% of dose excreted									
	0-24 h	Parent	M1	M2	M3	M4	M5 <sup>b</sup>	M7	M8 <sup>c</sup>	M6, M9, M10	Unknown
Urine	23		1	1	2	7	9			1	1
Faeces	55 <sup>d</sup>	27					3	1	22		1

<sup>b</sup> AR-C133913XX (loss of difluorophenyl-cyclopropyl group)

<sup>c</sup> AR-C124910XX (loss of hydroxyl-ethyl side chain)

<sup>d</sup> various time intervals up to 96 h

Important findings:

- A total of nine metabolites were characterized from urine, faeces and plasma
- The major circulating components in plasma were AZD6140 and M8 (AR-C124910XX) in a pooled sample taken at 3h post dose, M5 was also present (AR-C133913XX) to a lower extent.
- Metabolites M3, M6 and M9 are characterized as glucuronides.

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] Scotland

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.9.7 <sup>14</sup>C-チカグレロルの経口投与後の乳汁中代謝物プロファイル（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.9

試験番号：26886

Species <sup>a</sup> :	Rat (Sprague Dawley)
Lactating date/Number of animals:	Day 11 / 8 females
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	60
Radioactive dose (MBq/kg):	8
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]
Sample:	Milk
Analytical method(s):	LC-RAM-MS

<sup>a</sup> In-life phase study 185442

Sample	Sampling time or period	% of Radioactivity in sample						
		Parent	RM5 <sup>b</sup>	RM8 +RM9 <sup>c</sup>	RM10	RM18	RM16 <sup>d</sup>	RM17
001F	1 h post dose	73.3	13.0	ND	ND	ND	9.3	ND
002F	1 h post dose	78.9	7.8	ND	ND	ND	9.1	ND
003F	4 h post dose	70.7	1.4	2.9	3.0	1.2	11.6	0.9
004F	4 h post dose	60.0	2.8	3.6	1.9	0.9	12.5	1.7

<sup>b</sup> AR-C133913XX (loss of difluorophenyl-cyclopropyl group)

<sup>c</sup> Co-eluting peaks

<sup>d</sup> AR-C124910XX (loss of hydroxyl-ethyl side chain)

ND Not Detected

Important findings: The majority of the radioactivity found in the milk samples was unchanged AZD6140. A total of seven metabolites were identified in the milk samples.

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro

#### 2.6.5.10.1 培液における溶解性及び安定性

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.1

試験番号：SC-102480

##### Study system:

Simulated incubation experiments were performed with AZD6140 to determine the limit of solubility in the incubation media.

- Microsome buffer was co-incubated with AZD6140, in 1% ethanol, 0-15  $\mu\text{mol/L}$  for 5 min and 2 h using glass containers.
- Microsome buffer was co-incubated with AZD6140, in 1% ethanol, 0-15  $\mu\text{mol/L}$  for 5 min and 2 h using polypropylene containers.
- Hepatocyte buffer was co-incubated with AZD6140, in 1% ethanol, 0-15  $\mu\text{mol/L}$  for 5 min and 2 h using polypropylene containers.
- Microsome buffer was co-incubated with AZD6140, in 1% DMSO, 0-20  $\mu\text{mol/L}$  for 5 min using polyethylene containers.  
Hepatocyte buffer was co-incubated with AZD6140, in 1% DMSO, 0-20  $\mu\text{mol/L}$  for 5 min using polyethylene containers.
- Stock solutions of AZD6140 in DMSO, 1-2.5 mg/mL (2-5 mmol/L) up to 7 mon were analysed.

Concentrations of AZD6140 were analysed by HPLC using UV detection.

##### Results:

- Microsome incubate concentration of AZD6140 (1% ethanol) in glass containers *versus* peak area response showed indications of absorption of AZD6140 to glass.
- Microsome incubate concentration of AZD6140 (1% ethanol) in polypropylene containers *versus* peak area response indicated full solubility of AZD6140  $\leq 15 \mu\text{mol/L}$ .
- Hepatocyte incubate concentration of AZD6140 (1% ethanol) in polypropylene containers *versus* peak area response indicated full solubility of AZD6140  $\leq 15 \mu\text{mol/L}$ .
- Both microsome and hepatocyte incubation media containing AZD6140 (1% DMSO) *versus* peak area response indicated full solubility of AZD6140  $\leq 20 \mu\text{mol/L}$  (using polyethylene containers).
- Stock solutions of AZD6140 1-2.5 mg/mL (2-5 mmol/L) (1% DMSO) are stable in glass or polypropylene containers  $\leq 7$  mon when stored at room temperature with minimal exposure to light.

#### 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

##### Important findings:

- AZD6140 has shown indications of adhering to glass but not to plastic containers at low organic compositions.
- Solubility confirmed up to 20  $\mu\text{mol/L}$  in hepatocyte and microsome incubation media.
- Stability of stock solutions in DMSO confirmed up to 7 mon at room temperature.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.10.2 肝固有クリアランス（ラット、イヌ、ヒト）

被験物質：チカグレロル

CTDでの記載箇所：4.2.2.4.2

試験番号：SC-102436

Study system:

System:	Rat Hepatocytes	Dog Hepatocytes	Human Hepatocytes
Number of animals / Gender (M/F):	1M / 1F	1M / 1F	1M / 1F
AZD6140 (μmol/L):	1 and 20	1 and 20	1 and 20
Radionuclide:	[ <sup>3</sup> H]	[ <sup>3</sup> H]	[ <sup>3</sup> H]
<p>Method:</p> <p>Incubates with [<sup>3</sup>H]-AZD6140 1 μmol/L (0.08-2 h; to determine Intrinsic clearance) and 20 μmol/L (2 h; for metabolite characterisation) for intrinsic clearance calculation and metabolic profiling, respectively, were performed. The hepatocytes viability were checked with respect to phase I and phase II metabolism using testosterone and nitrophenol, respectively, as markers. HPLC-RAD was used for determination of AZD6140 in the experiment to calculate intrinsic clearance and LC/MS analysis for preliminary characterisation of metabolites.</p>			

Tabulated results:

Species	CL <sub>intrinsic</sub> (μL/min·million cells)	
	Hepatocytes incubations AZD6140	Vehicle control incubation AZD6140
Rat	2	1
Dog	1	stable
Human	stable	<1

#### 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

##### Important findings:

- *In vitro* intrinsic clearance for AZD6140 showed minimal turnover in rat and dog hepatocytes and no quantifiable turnover in human hepatocytes. Positive control confirmed both the oxidative and conjugative viability albeit some variability.
- Scaling to *in vivo* clearance from *in vitro* intrinsic clearance resulted in clearance of 9 and 8 ml/min.kg in rat and dog, respectively.
- A total of nine relatively small metabolites were identified and the majority of these were identified in rat hepatocytes. The majority of the metabolism is oxidative and the main metabolites were AR-C124910XX (loss of hydroxyl-ethyl side chain) and AR-C133913XX (loss of di-fluorophenyl-cyclopropyl phenyl group) independently of species.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.10.3 *In vitro* 代謝物プロファイル（マウス、ラット、イヌ、マーモセット、カニクイザル、ヒト）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.3

試験番号：6140DMN9

Study system:

System:	Hepatocytes	Microsomes	Induced S9
Species:	Rat, dog, human	Mouse, rat, dog, marmoset, Cynomolgus monkey, human	Rat
Incubation time (h)	0, 1 and 4	0, 0.5 and 1	0, 1 and 4
AZD6140 (µmol/L):	20	20	10-80
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]
Analytical method:	LC-RAD-MS	LC-RAD-MS	LC-RAD-MS

Tabulated results:

Hepatocytes (4 h incubation) - % of total radioactivity															
	IM4	IM5 <sup>a</sup>	IM6	IM8	IM9	IM10	IM11	IM13	IM14	IM15	IM16	IM18 <sup>b</sup>	AZD6140	IM19	Others <sup>c</sup>
Rat		5	1		2		4				1	10	69	2	7
Dog		6		1		1		6	28	d	12	2	38	3	3
Human	<1	12	<1							3	1	13	63	3	4

Microsomes (1 h incubation) - % of total radioactivity															
	IM1 & IM2	IM3	IM4	IM5 <sup>a</sup>	IM6	IM7	IM8	IM9	IM10	IM11	IM18 <sup>b</sup>	AZD6140	IM19	Others <sup>c</sup>	
Mouse			1	6	1	1	1	2	2	3	25	55		4	
Rat				2							1	96	1	1	
Marmoset				9					1		6	82		2	
Dog				2							7	88		1	

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Microsomes (1 h incubation) - % of total radioactivity														
	IM1 & IM2	IM3	IM4	IM5 <sup>a</sup>	IM6	IM7	IM8	IM9	IM10	IM11	IM18 <sup>b</sup>	AZD6140	IM19	Others <sup>c</sup>
Cynomolgus	1		2	19	1	1		1	1		28	40	1	5
Human				3							5	88		3

Aroclor induced rat liver S9 (4 h incubation) - % of total radioactivity															
	IM1 & IM2	IM4	IM5 <sup>a</sup>	IM6	IM7	IM8	IM9	IM10	IM11	IM12	IM17	IM18 <sup>b</sup>	AZD6140	IM19	Others <sup>c</sup>
10 µmol/L		8	13	1	2	1	6	1	5	1	1	15	28	1	19
20 µmol/L	12	3	15	1	2	1	4	1	6	1	1	13	33		8
80 µmol/L	2	1	9	1	1	1	2	2	4		1	11	61	1	5

<sup>a</sup> AR-C133913XX

<sup>b</sup> AR-C124910XX

<sup>c</sup> Other minor unassigned metabolites

<sup>d</sup> Trace amount detected

Additional information:

- A total of 19 metabolites were detected
- No human specific metabolite was detected
- The metabolism pathways were qualitatively similar across species although quantitative differences were observed
- AR-C124910XX (IM18; loss of the hydroxyl-ethyl side chain) and AR-C133913XX (IM5; loss of difluorophenyl-cyclopropyl group) were the major metabolites in all species.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.10.4 テストステロンの肝クリアランスに及ぼす影響（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.19

試験番号：27337

Study System

System:	Han Wistar rat microsomes
Number of animals / Gender (M/F):	F (pooled microsomes from 2 controls in study 1800KR)
AZD6140 (μmol/L) (inhibitor):	5.6, 17 and 50 μmol/L
Testosterone (substrate):	10 μmol/L

Method:

Female rat liver microsomes (0.25 g/L) were incubated with 10 μmol/L testosterone for 0, 7, 15, 20 and 30 minutes. AZD6140 was added at three different concentrations except in the control. The incubations were stopped by addition of 150 μL ice-cold acetonitrile and then centrifuged at 4000 g at 4°C for 20 min. The supernatant was diluted 1:1 with water and analysed for testosterone by a LC/MS/MS method. The half life ( $t_{1/2}$ ) of testosterone in the test system was calculated from the slope of Ln transformed concentrations of testosterone over time. The intrinsic metabolic clearance ( $CL_{int}$ ) of the test compound was calculated as:  $CL_{int} = \ln 2 / (t_{1/2} \times \text{protein concentration})$

Tabulated results

Conc of AZD6140 (μmol/L)	Testosterone $CL_{int}$ (μL/min/mg)	Mean value (μL/min/mg)
50	30.7	34.3
50	37.9	
17	55.5	66.3
17	77.0	
5.6	135	144
5.6	152	
control	205	189
control	172	

#### 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Conc of AZD6140 ( $\mu\text{mol/L}$ )	Testosterone $\text{CL}_{\text{int}}$ ( $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ )	Mean value ( $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ )
% reduction of $\text{CL}_{\text{int}}$ compared to control	82%	

#### Important findings:

The effect of AZD6140 on testosterone *in vitro* intrinsic clearance ( $\text{CL}_{\text{int}}$ ) has been studied using Han Wistar female rat liver microsomes. AZD6140 inhibits testosterone  $\text{CL}_{\text{int}}$  in Han Wistar female rat liver microsomes exhibiting an  $\text{IC}_{50}$  of 12  $\mu\text{mol/L}$ .

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

## 2.6.5.10.5 テストステロンの肝クリアランスに及ぼす影響（ヒト）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.20

試験番号：27362

## Study System

System:	Pooled human liver microsomes from 33 male and female donors or microsomes from individual female donors
AZD6140 (inhibitor):	2.2, 6.7 and 20 $\mu\text{mol/L}$
Testosterone (substrate):	10 $\mu\text{mol/L}$

## Method:

Human liver microsomes (0.25 g/L) was incubated with 10  $\mu\text{mol/L}$  testosterone for 0, 7, 15, 20 and 30 minutes. AZD6140 was added at three different concentrations except in the control. The incubations were stopped by addition of 150  $\mu\text{L}$  ice-cold acetonitrile and then centrifuged at 4000 g at 4°C for 20 min. The supernatant was diluted 1:1 with water and analysed for testosterone by a LC/MS/MS method. The half life ( $t_{1/2}$ ) of testosterone in the test system was calculated from the slope of Ln transformed concentrations of testosterone over time. The intrinsic metabolic clearance ( $CL_{int}$ ) of the test compound was calculated as:  $CL_{int} = \ln 2 / (t_{1/2} \times \text{protein concentration})$

## Tabulated results

Sample	Testosterone $CL_{int}$ ( $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ )	Inhibition of Testosterone $CL_{int}$ by AZD6140 ( $IC_{50}$ , $\mu\text{mol/L}$ )
Liver pool, 33 livers	125	23
HH18 (female age 78)	208	20
HG43 (female age 23)	67.1	19
HG3 (female age 30)	127	10
HH837 (female age 52)	261	18

## Important findings:

The effect of AZD6140 on testosterone *in vitro* intrinsic clearance ( $CL_{int}$ ) has been studied in human liver microsomes. AZD6140 inhibits testosterone  $CL_{int}$  exhibiting an  $IC_{50}$  of 23  $\mu\text{mol/L}$  in a pool of human liver microsomes from 33 female or male donors. Liver microsomes from individual female donors exhibit an  $IC_{50}$  of 20  $\mu\text{mol/L}$  (HH18, age 78), 19  $\mu\text{mol/L}$  (HG43, age 23), 10  $\mu\text{mol/L}$  (HG3, age 30) and 18  $\mu\text{mol/L}$  (HH837, age 52).

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.10.6 チカグレロルの代謝における CYP2E1、CYP2C8 の関与（ヒト）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.27

試験番号：AZM100709-04

#### Study System

System:

Pooled microsomes from human livers, HLM, (n=33)

Heterologously expressed human P450 (CYP2E1, CYP2C8)

Ticagrelor (substrate)

Diethyldithiocarbamate (inhibitor), Quercetin (inhibitor)

Method:

Human liver microsomes (0.5 mg/mL) or expressed human P450, CYP2E1 or CYP2C8 (150 pmol/mL) were incubated with 3.0 μmol/L ticagrelor for 0, 9, 15, 20 and 30 minutes. The incubations were started with addition of NADPH and stopped by the addition of ice cold acetonitrile. Inhibition of ticagrelor elimination was analysed in 30 min incubations with diethyldithiocarbamate (20 μmol/L), inhibitor of CYP2E1 or quercetin (5 μmol/L), inhibitor of CYP2C8. The concentrations of ticagrelor and its metabolites AR-C124910XX and AR-C133913XX in the *in vitro* incubations were determined by LC/MS/MS. The half-lives ( $t_{1/2}$ ) of ticagrelor and its metabolites in the test system were calculated from the slopes of the concentrations versus the incubation time. The intrinsic clearances ( $CL_{int}$ ) were calculated as  $CL_{int} = \ln 2 / (t_{1/2} \times \text{protein concentration})$ .

#### Tabulated results

Incubation	Ticagrelor $CL_{int}$ (μl/min/mg)	Depletion of ticagrelor after 30 min incubation (%)	Formed AR-C124910XX after 30 min incubation (%)	Formed AR-C133913XX after 30 min incubation (%)
3.0 μmol/L ticagrelor				
HML	40.7			
rCYP2E1		0.05	0.26	0.21
rCYP2C8		2.7	0.38	0.95
HML + diethyldithiocarbamat		80.0	78.2	55.0
HML + quercetin		83.7	75.7	42.8

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Important findings: The <i>in vitro</i> experimental results indicate that CYP2E1 and CYP2C8 do not contribute substantially to the metabolism of ticagrelor. The study also showed a non-specific effect of the CYP inhibitors used.
Study conducted by the applicant: Yes
Study in compliance with GLP: No

## 2.6.5.10.7 チカグレロル及び AR-C124910XX の肝代謝における日齢の影響（ラット）

被験物質：チカグレロル、AR-C124910XX

CTD での記載箇所：4.2.2.4.28

試験番号：VKS0826

## Study System

System:

Pooled liver microsomes from male and female Han Wistar rats at different ages (7, 14, 25 days and 13 weeks)

Ticagrelor (substrate) and AR-C124910XX (substrate)

Method:

Rat liver microsomes were incubated with 1.0  $\mu\text{mol/mL}$  ticagrelor or 1.0  $\mu\text{mol/mL}$  AR-C124910XX for 0, 7, 15, 20, 30, 45 (only AR-C124910XX), and 60 minutes (only AR-C124910XX). The concentrations of rat liver microsomes were 0.5 and 2.5 mg/mL in the incubation with ticagrelor and 0.5 mg/mL in the incubation with AR-C124910XX. The incubations were stopped by the addition of ice cold acetonitrile. The concentrations of ticagrelor and its metabolite AR-C124910XX in the *in vitro* incubations were determined by LC-MS/MS. The percentages of relative formation of the metabolite AR-C124910XX was calculated.

## Tabulated results

Incubation time (min)	Mean relative formation of AR-C124910XX 7 days male (%)	Mean relative formation of AR-C124910XX 14 days male (%)	Mean relative formation of AR-C124910XX 25 days male (%)	Mean relative formation of AR-C124910XX 13 weeks male (%)	Mean relative formation of AR-C124910XX 7 days female (%)	Mean relative formation of AR-C124910XX 14 days female (%)	Mean relative formation of AR-C124910XX 25 days female (%)	Mean relative formation of AR-C124910XX 13 weeks female (%)
7	1.10	3.10	5.37	12.8	1.73	2.08	3.85	6.77
15	2.18	2.80	6.42	22.2	1.97	3.13	5.49	12.3
20	2.26	2.67	6.51	22.8	1.94	2.77	6.04	14.5
30	1.73	2.10	6.59	21.3	1.81	3.26	5.55	19.2

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Important findings:

There was evidence that some microsomal formation of AR-C124910XX was seen which increased with age of both male and female rats. The data provided does not suggest any metabolism of AR-C124910XX by rat liver microsomes under the conditions used in this study.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] England

Study in compliance with GLP: No

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし

## 2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

### 2.6.5.12.1 チカグレロルから AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の生成に関する CYP の同定（ヒト）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.4

試験番号：DMX12

Type of study:

*In vitro* characterization of the cytochrome P450 enzymes responsible for the metabolism of AZD6140 and AR-C124910XX.

Method:

AZD6140 (3 µmol/L) and AR-C124910XX (3 µmol/L) were incubated with human liver microsomes, respectively. The reactions were terminated by the addition of acidified acetonitrile to the incubation mixtures at 0, 15, 30, 45, and 60 min. Formation of AR-C124910XX and AR-C133913XX in AZD6140 incubation and disappearance of AR-C124910XX in AR-C124910XX incubation were analyzed to estimate the linear time range for the metabolism of AZD6140 and AR-C124910XX under the conditions used during this study.

AZD6140 (1, 2, 3, 5, 10, 20, 50 µmol/L) were incubated with human liver microsomes. Reactions were terminated at 30 min and the formation rates of AR-C124910XX and AR-C133913XX were analyzed by non-linear regression to estimate apparent  $V_{max}$  and  $K_m$  for each metabolite formation.

AZD6140 (3 µmol/L) and AR-C124910XX (3 µmol/L) were incubated with human liver microsomes alone, or with selective CYP inhibitors, furafylline (CYP1A2), sulfaphenazole (CYP2C9), omeprazole (CYP2C19), quinidine (CYP2D6), and ketoconazole (CYP3A). Due to its inhibition mechanism, furafylline was pre-incubated with microsomal protein and NADPH to increase its inhibition effect on CYP1A2. Reactions were terminated and the formations of AR-C124910XX and AR-C133913XX in the presence of selective CYP inhibitors were compared to the formations in their absence.

AZD6140 (3 µmol/L) and AR-C124910XX (1 µmol/L) were incubated with microsomes expressing human cytochrome P450 enzymes (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5). Reactions were terminated at 30 and 60 min for AZD6140 and AR-C124910XX respectively. The formation of metabolites and/or disappearance of substrates in the presence of individual CYP were compared to the formation/disappearance in controls. Enzyme kinetics for the formation of AR-C124910XX and AR-C133913XX were estimated by incubating AZD6140 (1, 2, 3, 5, 10, 20, 50 µmol/L) with microsomes expressing human CYP3A4 and CYP3A5 for 30 min. The formations of AR-C124910XX and AR-C133913XX were quantified to estimate apparent  $K_m$  and  $V_{max}$  for each metabolite.

Quantitation of AZD6140, AR-C124910XX and AR-C133913XX in incubates were performed by using LC/MS.

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### Important findings:

- CYP3A4 is the major enzyme responsible for the formation of AR-C133913XX.
- CYP3A4 and CYP3A5 are the major enzymes responsible for the formation of the active metabolite AR-C124910XX.
- CYP3A4 likely contributes the further elimination of AR-C124910XX.
- The contributions of other CYPs in man are likely to be much less significant compared with CYP3A4 and CYP3A5.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.12.2 *In vitro* CYP 活性に及ぼす影響（ヒト）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.12

試験番号：SC-103408

Study system:

Type of study:

*In vitro* investigation of AZD6140 effects on CYP enzyme activities in pooled human microsomes.

Method:

- Microsomes were prepared from commercially available human liver samples.
- AZD6140 (0-50 µmol/L) was co-incubated with microsomes and CYP marker substrates according to the table below.
- The inhibition of these activities was also assessed for positive controls furafylline (CYP1A2), sulphaphenazole (CYP2C9), omeprazole (CYP2C19), quinidine (CYP2D6), DDC (CYP2E1) and ketoconazole (CYP3A4).
- HPLC analyses were performed to determine levels of marker substrates

Tabulated results:

IC <sub>50</sub> values (µmol/L)								
CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4			
EROD	Tolbutamide	Mephenytoin	Bufuralol	Chlorzoxazone	Testosterone	Midazolam	Midazolam	Nifedipine
	4-hydroxylation	4-hydroxylation	1'-hydroxylation	6-hydroxylation	6β-hydroxylation	1-hydroxylation	4-hydroxylation	oxidation
>50	46	>50	>50	>50	>50	activation	3.5	activation



#### 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

##### Important findings:

- Moderate inhibition of CYP2C9 and CYP2D6 was observed, however, at concentration most likely to be in excess of those achieved during clinical use.
- The major CYP3A4-mediated pathways of testosterone, midazolam and nifedipine metabolism were not potently inhibited. Testosterone 6 $\beta$ -hydroxylase activity is partially inhibited and the minor pathway of midazolam hydroxylation is potently inhibited. Pre-incubation of AZD6140 caused activation of the major midazolam hydroxylation and nifedipine oxidation, respectively. Further studies are required to determine the clinical relevance of the present results.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] Scotland

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.12.3 *In vitro* CYP 阻害（ヒト；CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4/5）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.13

試験番号：DMX22

Study system:

Type of study:

*In vitro* investigation of the AZD6140 potential to cause drug-drug interactions by inhibiting human cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4/5.

Method:

- AZD6140 (0.07-50 µmol/L) was incubated with human liver microsomes (HLM) together with CYP marker substrates according to the table below.
- The inhibition of these activities was also assessed for positive controls sulfaphenazole (CYP2C9), quinidine (CYP2D6) and ketoconazole (CYP3A).
- AZD6140 (0.07-50 µmol/L) was co-incubated with midazolam and human cDNA expressed enzymes CYP3A4 and CYP3A5.
- LC/MS was used for quantitation of specific metabolites in incubates.

Tabulated results:

HLM - IC<sub>50</sub> values (µmol/L)

CYP2C9	CYP2D6	CYP3A	CYP3A
4-OH-diclofenac	Dextrorphan	1'-OH-midazolam	4-OH-midazolam
11	27	activation	8

cDNA expressed enzymes – IC<sub>50</sub> values (µmol/L)

CYP3A4	CYP3A5
1'-OH-midazolam	4-OH-midazolam
activation at higher concentration	activation at higher concentration
>50	2

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Important findings: AZD6140 can moderately inhibit CYP2C9 and CYP2D6. The 4-hydroxylation pathway of midazolam metabolism mediated by CYP3A5, was inhibited by AZD6140, however, this is a minor metabolic pathway for midazolam meaning that the impact on total metabolic clearance should be small.
Study conducted by the applicant: Yes Study in compliance with GLP: No

2.6.5.12.4 *In vitro* におけるミダゾラムとの相互作用 (CYP3A4/5)

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.14

試験番号：6140DMX28

## Study system:

## Type of study:

*In vitro* investigation of AZD6140 and midazolam interaction in cDNA expressed CYP3A4 & CYP3A5 enzymes with different ratios of cytochrome b5.

## Method:

The interaction of AZD6140 and midazolam in CYP3A4 and CYP3A5 was investigated using individual cDNA expressed enzymes (supplied by the vendor without co-expressed Cyt-b5) with different ratios of cytochrome b5 (Cyt-b5) added exogenously. Midazolam (3 µmol/L) was co- incubated with AZD6140 in the presence of 1 mmol/L NADPH, 50 pmol/mL of CYP3A4 or CYP3A5 and Cyt-b5 at 37°C. Four experimental conditions were evaluated: no Cyt-b5, 150 pmol/mL of Cyt-b5, 500 pmol/mL Cyt-b5, and 150 pmol/mL of heat denatured Cyt-b5. Total protein in each incubation was adjusted to the same amount with vector control protein. AZD6140 was co-incubated at 7 concentrations (0.07 to 50 mmol/L) in duplicate. Both 1'-hydroxymidazolam and 4-hydroxymidazolam were analyzed after 5 min incubations as a measurement of the activities of CYP3A4 and CYP3A5.

## Tabulated results:

CYP3A4 effects: 1'-hydroxymidazolam formation in CYP3A4 and different ratio of Cyt-b5.

AZD6140 (µmol/L)	% of control			
	CYP3A4 : Cyt-b5 (1:0)	CYP3A4 : Cyt-b5 (1:3)	CYP3A4 : Cyt-b5 (1:10)	CYP3A4 : denatured Cyt-b5 (1:3)
Control	100	100	100	100
50	74.7	170.0	172.9	79.9
16.67	103.1	223.1	214.1	102.6
5.56	122.5	244.9	229.4	114.7
1.85	128.9	219.8	226.8	125.6
0.62	118.6	179.5	166.9	118.9
0.21	114.8	129.4	127.7	107.6
0.07	109.7	117.5	113.8	105.8

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

CYP3A4 effects: 4-hydroxymidazolam formation in CYP3A4 and different ratio of Cyt-b5.

AZD6140 (μmol/L)	% of control			
	CYP3A4 : Cyt-b5 (1:0)	CYP3A4 : Cyt-b5 (1:3)	CYP3A4 : Cyt-b5 (1:10)	CYP3A4 : denatured Cyt-b5 (1:3)
Control	100	100	100	100
50	40.2	50.6	48.5	36.6
16.67	59.4	68.6	55.6	52.9
5.56	89.1	86.2	69.1	62.7
1.85	102.9	96.5	97.1	79.9
0.62	99.8	111.9	102.7	93.7
0.21	107.9	103.6	98.2	100.7
0.07	101.4	107.4	105.7	106.0

AZD6140 effects on 1'-hydroxymidazolam formation in CYP3A5 and different ratio of Cyt-b5.

AZD6140 (μmol/L)	% of control			
	CYP3A5 : Cyt-b5 (1:0)	CYP3A5 : Cyt-b5 (1:3)	CYP3A5 : Cyt-b5 (1:10)	CYP3A5 : denatured Cyt-b5 (1:3)
Control	100	100	100	100
50	49.1	90.9	89.8	82.1
16.67	68.1	103.6	98.2	97.0
5.56	75.4	99.6	100.0	102.2
1.85	84.6	97.9	100.5	103.4
0.62	94.3	102.2	100.1	87.9
0.21	94.4	98.1	95.3	100.5
0.07	92.7	98.5	97.8	96.7

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

AZD6140 effects on 4-hydroxymidazolam formation in CYP3A5 and different ratio of Cyt-b5.

AZD6140 (μmol/L)	% of control			
	CYP3A5 : Cyt-b5 (1:0)	CYP3A5 : Cyt-b5 (1:3)	CYP3A5 : Cyt-b5 (1:10)	CYP3A5 : denatured Cyt-b5 (1:3)
Control	100	100	100	100
50	27.3	32.8	33.8	32.4
16.67	40.8	40.6	32.5	40.1
5.56	51.9	44.5	38.6	44.2
1.85	67.4	62.1	52.3	64.2
0.62	88.5	83.5	73.6	73.5
0.21	99.4	86.6	77.8	86.3
0.07	97.4	92.5	88.9	92.6

Important findings:

In the presence of Cyt-b5, the formation of 1'-hydroxymidazolam in CYP3A4 was apparently activated by AZD6140. Interactions between CYP3A4 and cytochrome b5 likely cause the difference in the effect of AZD6140 on midazolam metabolism observed *in vitro* depending upon the source of enzyme (liver microsomes vs. expressed CYP3A enzyme).

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.12.5 *In vitro* CYP 阻害（ヒト；CYP2B6、CYP2C8）

被験物質：チカグレロル、AR-C124910XX

CTD での記載箇所：4.2.2.4.15

試験番号：27116

Study system:

Type of study:

*In vitro* investigation of the inhibitory potency of AZD6140 and AZ11879328 (AR-C124910XX) towards human drug metabolising cytochrome P450 enzymes CYP2B6 and CYP2C8 activities.

Method:

Specific probe substrates for CYP2B6 and CYP2C8 were used in this study. The inhibitory potency of AZD6140 and AZ11879328 to CYP activities was determined as IC<sub>50</sub> value in human liver microsomes. An LC/MS/MS method was used for sample analysis. Positive control inhibitors with known inhibitory potency towards each P450 enzyme were analysed in parallel.

Tabulated results:

IC<sub>50</sub> values for AZD6140, AZ11879328 (AR-C124910XX) and positive control inhibitors

Enzyme (Probe substrate)	IC <sub>50</sub> (μmol/L)		Positive control inhibitor
	AZD6140	AZ11879328	
CYP 2B6 (Bupropion)	40±10	33±1.7	4.0±0.62 (Tranlycypromine)
CYP 2C8 (Paclitaxel)	>50	43±3.0	3.3±0.88 (Quercetin)

Important findings:

When incubated at probe substrate concentration at K<sub>m</sub> for the specific CYP, AZD6140 and AZ11879328 (AR-C124910XX) have no propensity to inhibit CYP2B6 and 2C8 at the concentrations tested (0.023 to 50 μmol/L and 0.046 to 100 μmo/L, respectively).

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.12.6 *In vitro* CYP 阻害（ヒト；CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）

被験物質：AR-C124910XX

CTD での記載箇所：4.2.2.4.16

試験番号：DMX23

## Study system:

## Type of study:

*In vitro* investigation of AR-C124910XX potential to inhibit 5 major human cytochrome P450 (CYP) enzymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4).

## Method:

- AR-C124910XX (0.07-50  $\mu\text{mol/L}$ ) was incubated with human liver microsomes (HLM) together with CYP marker substrates according to the table below.
- The inhibition of these activities was also assessed for positive controls furafyllin (CYP1A2), sulphaphenazole (CYP2C9), tranlycypromine (CYP2C19), quinidine (CYP2D6) and ketoconazole (CYP3A4).
- AR-C124910XX (0.07-50  $\mu\text{mol/L}$ ) was co-incubated with midazolam and human cDNA expressed CYP3A4 and CYP3A5 enzymes.
- The formation of specific metabolites of the different substrates were quantitated, by LS/MS, as a measure of the activities different enzymes.

## Tabulated results:

HLM – IC<sub>50</sub> values ( $\mu\text{mol/L}$ )

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A	CYP3A
Acetaminophen	4'-hydroxyl-diclofenac	Hydroxy-mephenytoin	Dextrorphan	Dehydro-nifedipine	1'-hydroxy-midazolam	4-hydroxy-midazolam
>50	7	12	>50	>50	activation	8

cDNA expressed human enzymes - IC<sub>50</sub> values ( $\mu\text{mol/L}$ )

CYP3A4	CYP3A4	CYP3A5	CYP3A5
1'-hydroxy-midazolam	4-hydroxy-midazolam	1'-hydroxy-midazolam	4-hydroxy-midazolam
activation at higher concentration	activation at higher concentration	>50	3



#### 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

##### Important findings:

- The potential for AR-C124910XX to cause CYP1A2 and CYP2D6-metabolizing drug interactions is likely to be low *in vivo*.
- AR-C124910XX exhibited moderate inhibition effect to CYP2C9 and CYP2C19. The extent of inhibition on metabolic clearance will be dependent on concentrations of AR-C124910XX achieved *in vivo*.

AR-C124910XX showed variable effects against different CYP3A probes and/or metabolism pathways indicating *in vivo* drug-drug interaction studies to evaluate the interaction potential.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.12.7 *In vitro* における CYP3A の不活性化（ヒト）

被験物質：チカグレロル、AR-C124910XX、AR-C133913XX

CTD での記載箇所：4.2.2.4.17

試験番号：DMX26

Study system:

Type of study:

*In vitro* investigation of AZD6140, AR-C124910XX and AR-C133913XX potential to time-dependently inactivate CYP3A, respectively.

Method:

AZD6140 (3  $\mu\text{mol/L}$ ), AR-C124910XX (3  $\mu\text{mol/L}$ ) or AR-C133913XX (3  $\mu\text{mol/L}$ ) were pre-incubated with human liver microsomes for 0, 3, 10, 20 and 30 min followed by a 10-fold dilution and addition of midazolam and NADPH. The amount of 1'-hydroxy-midazolam was analysed after 5 min incubation. Verapamil a known time-dependent inhibitor of CYP3A4 was used as a positive control.

Tabulated results:

Incubation time (min)	MeOH 1'-hydroxymidazolam (ng/mL)	AZD6140	AR-C124910XX	AR-C133913XX	Verapamil
0	361	365	352	336	302
3	285	334	333	303	247
10	305	344	331	293	148
20	288	324	338	291	109
30	269	321	329	294	92

Important findings:

AZD6140, AR-C124910XX and AR-C133913XX do not inhibit CYP3A activity in a time-dependent manner.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.12.8 *In vitro* における CYP2B6 の不活性化（ヒト）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.18

試験番号：6140DMX30

Study system:

Type of study:

*In vitro* investigation of AZD6140 and AZ11703072 (prasugrel) potential to time-dependently inactivate CYP2B6, respectively.

Method:

AZD6140 and AZ11703072 (prasugrel) (10 µmol/L) were pre-incubated with human liver microsomes for 0, 3, 10, 20 and 30 min followed by a 10-fold dilution and addition of bupropion and NADPH. The amount of hydroxybupropion was analyzed after 15 min incubation. Ticlopidine a known time-dependent inhibitor of CYP2B6 was used as a positive control.

Tabulated results:

Pre-incubation time (min)	Formation of hydroxybupropion (ng/mL)			
	MeOH (n=2)	Ticlopidine (n=2)	AZD6140 Average ±SD (n=4)	Prasugrel Average ±SD (n=4)
0	454, 834	256, 200	450 ±34	337 ±23
3	463, 767	128, 141	437 ±26	273 ±42
10	713, 712	75.9, 79.9	438 ±61	132 ±4
20	559, 610	41, 39.5	408 ±28	92 ±4
30	435, 413	40.4, 35.5	367 ±37	73 ±6

Important findings:

AZD6140 does not inhibit CYP2B6 activity in a time-dependent manner.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.12.9 経口投与後の CYP 誘導（ラット；CYP1A、CYP2B、CYP3A）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.21

試験番号：SC-102267

Study system:

Type of study:

Investigation of the AZD6140 potential to induce the liver enzymes CYP1A, CYP2B and CYP3A in male rat after oral treatment for three days.

Method:

- After microsomal preparation incubations were performed together with CYP marker substrates according to the table below.
- $\beta$ -naphthoflavone, phenobarbital and dexamethasone were used as positive controls for induction of CYP1A, 2B and 3A, respectively.

Tabulated results:

	Rate of formation (pmol/(mg protein·min))			
	EROD assay	PROD assay	6 $\beta$ -OH-testosterone	2 $\beta$ -OH-testosterone
	CYP1A	CYP2B	CYP3A	CYP3A
Vehicle	35	2	1441	146
AZD6140	38	2	1592	163
Positive control	396	177	2100	400

Important findings:

There was no evidence for induction of CYP1A, CYP2B or CYP3A in the male rat after oral treatment of 20 mg/kg AZD6140 for three days.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.12.10 経口投与後の CYP 活性及び発現（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.22

試験番号：SC-103103

Study system:

Type of study:

To evaluate the effect of AZD6140 on hepatic CYP activity in male and female rats.

Method:

- Microsomal samples from a 1-mon toxicity study in the rat were supplied (from study 99302) to the present study. The rats were dosed orally once daily divided in four treatment groups according to the table below.
- CYP marker substrates according to the table below were incubated together with the microsomal preparations.

Tabulated results:

	Rate of formation (pmol/mg protein·min)				Rate of formation (nmol/mg protein·min)			
	EROD assay CYP1A2		PROD assay CYP2B		Lauric acid 11-hydroxylase CYP2E1		Lauric acid 12-hydroxylase CYP4A	
	M	F	M	F	M	F	M	F
vehicle	74	142	13	8	0.6	0.8	0.6	0.6
20 mg/kg	79	160	14	10	0.6	0.7	0.5	0.6
80 mg/kg	94	160	15	10	0.7	0.9	0.8	0.7
300 mg/kg	184	309	16	15	1.2	1.1	1.7	1.2

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

	Rate of formation (nmol/mg protein·min)											
	6β-OH-testosterone CYP3A		7α-OH-testosterone CYP2A		2α-OH-testosterone CYP2C		16α-OH-testosterone CYP2C		16β-OH-testosterone CYP2B		androstenedione CYP2B	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
vehicle	0.2	0.06	0.2	0.3	0.7	0	0.6	0.1	0.03	0	1.8	0.5
20 mg/kg	0.3	0.01	0.2	0.5	0.6	0	0.5	0.3	0	0	2.3	1.3
80 mg/kg	0.2	0.05	0.2	0.4	0.5	0.01	0.5	0.2	0.01	0.01	1.9	1
300 mg/kg	0.4	0.04	0.5	0.7	0.4	0.06	0.3	0.6	0.04	0.08	2	1.7

Important findings:

The levels of induction were modest. When compared to the level of induction produced by archetypal inducers of CYP the induction produced in this study is not considered to be of biological significance.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: ██████████ Scotland

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.12.11 *In vitro* における CYP 誘導 (ヒト)

被験物質：チカグレロル、AR-C124910XX

CTD での記載箇所：4.2.2.4.23

試験番号：6140DMX24

Study system:

Type of study:

*In vitro* assessment of the potential of AZD6140 and AR-C124910XX to induce human hepatocytes.

Method:

- One preparation of human hepatocytes was incubated, for three days, with three concentrations of AZD6140 and AR-C124910XX.
- Pre-incubated hepatocytes were incubated with CYP marker substrates according to the table below.
- Rifampin was used as a positive inducer of CYP3A4 and CYP2C9 and  $\beta$ -naphthoflavone for CYP1A2.

Tabulated results:

Induction	- % of positive controls	CYP1A2 Phenactein	CYP3A4 Midazolam	CYP2C9 Diclofenac
Positive control		100	100	100
AZD6140	0.1 $\mu$ mol/L	1.1	–	38
	1 $\mu$ mol/L	0.7	–	33
	10 $\mu$ mol/L	–	–	231
AR-C124910XX	0.1 $\mu$ mol/L	3.2	–	121
	1 $\mu$ mol/L	2.7	–	157
	10 $\mu$ mol/L	0.7	–	134

– below control level

Important findings:

No induction of CYP3A4 and CYP1A2 activity by AZD6140 or AR-C124910XX was observed whereas a low potential to induce CYP2C9 was found.

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.12.12 *In vitro* における CYP 誘導 (ヒト)

被験物質：チカグレロル、AR-C124910XX

CTD での記載箇所：4.2.2.4.24

試験番号：6140DMX29

Study system:

Type of study:

*In vitro* determination of the induction potential of AZD6140 and AR-C124910XX in fresh human hepatocytes.

Method:

- Three separate batches of human hepatocytes were incubated for 72 h with AZD6140 and AR-C124910XX, see table below. CYP marker substrates according to the table below were co-incubated.
- $\beta$ -naphthoflavone and phenobarbital were used as positive controls for CYP1A2 and CYP2B6, respectively, and rifampicin for CYP2C9 and CYP3A4.
- Changes in CYP protein expression using Western blotting analysis was also performed as well as changes in CYP mRNA expression using Taqman™ real time RT-PCR.

Tabulated results:

		Activity - (pmol/mg·min)			
		CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP3A4
		Phenacetin	Bupropion	Diclofenac	Testosterone
Vehicle		157	21	200	338
AZD6140	0.2 $\mu$ mol/L	154	22	236	381
	2 $\mu$ mol/L	153	30	377	246
	20 $\mu$ mol/L	36	70	827	37
AR-C124910XX	0.1 $\mu$ mol/L	150	23	250	372
	1 $\mu$ mol/L	151	23	310	348
	10 $\mu$ mol/L	71	39	567	202
Positive control		2065	383	1518	8593

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

mRNA expression effects - fold induction		CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP3A4
AZD6140	0.2 µmol/L	1	1	1	2
	2 µmol/L	1	1	1	1
	20 µmol/L	1	2	1	7
AR-C124910XX	0.1 µmol/L	1	1	1	2
	1 µmol/L	1	1	1	1
	10 µmol/L	2	2	1	3
Positive control		18	43	8	2303

Western blotting – fold increase		CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP3A4
AZD6140	0.2 µmol/L	1	1	1	1
	2 µmol/L	1	2	2	1
	20 µmol/L	1	3	2	3
AR-C124910XX	0.1 µmol/L	1	2	2	2
	1 µmol/L	1	2	2	2
	10 µmol/L	1	2	2	2
Positive control		4	8	3	63

Important findings:

AZD6140 and AR-C124910XX exhibited a low potential to induce CYP2B6 and CYP2C9 *in vitro* in human hepatocytes, no indication of CYP1A2 and CYP3A4 induction was seen.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED]

USA

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.12.13 *In vitro* における CYP 誘導 (ヒト ; CYP1A1)

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.25

試験番号：27280

Study system:

Type of study:

*In vitro* investigation of AZD6140 potential to induce expression CYP1A1

Method:

AZD6140 at concentrations of 0.2, 2, and 20 µmol/L were incubated with cultures of fresh human hepatocytes for 3 days. After 3 days of exposure, the enzyme induction was evaluated by using the changes in CYP1A1 mRNA expression. β-naphthoflavone (BNF), a known CYP1A1 inducer was used as positive control.

Tabulated results:

Effects of AZD6140 and positive control inducer BNF on CYP1A1 mRNA expression in human cultured hepatocytes

Treatment	Dosage (µmol/L)	Fold induction	Induction as % of positive control
PBS	0	-	NA
AZD6140	0.2	1.1 ± 0.34	1.3
	2	0.81 ± 0.057	NA
	20	0.76 ± 0.084	NA
BNF		8.9 ± 2.2	NA

NA Not applicable

Important findings:

Treatment of human hepatocyte cultures with AZD6140 at concentrations up to 20 µM, did not result in CYP1A1 mRNA induction.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.12.14 *In vitro* における CYP 誘導（ヒト；CYP1A1）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.4.26

試験番号：1961KV

---

Type of study:

*In vitro* investigation of potential induction of CYP1A1 by AZD6140 compared to several prototypical 1A1 inducers

---

Method:

AZD6140, 3-methylcholanthrene (3MC), omeprazole,  $\beta$ -naphthoflavone, benzo-a-pyrene, TCDD, indole-3-carbinol, Phenobarbital and rifampicin at several concentrations were added to cultured male and female human hepatocytes at 24 hours and incubated for 48 hours. The enzyme induction was evaluated by using the changes in CYP1A1 mRNA expression. 2  $\mu$ mol/L 3MC and 0.1% DMSO were used as 100% and 0% CYP1A1 induction, respectively.

---

Important findings:

Treatment of human hepatocyte cultures with AZD6140 at concentrations up to 20  $\mu$ M, did not result in CYP1A1 mRNA induction.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 <sup>14</sup>C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の排泄（マウス）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.5.1

試験番号：177138

Species:	Mouse (CD-1)	Mouse (CD-1)
Gender (M/F)/Number of animals:	M 3 / F 3	M 3 / F 3
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween 80
Method of administration:	Oral gavage	Intravenous
Dose (mg/kg):	20	6
Radioactive dose (MBq/kg):	17	17
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]
Analyte:	Total radioactivity	Total radioactivity
Analytical method:	LSC	LSC

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose

Time	Male			Female		
	Urine	Faeces	Total	Urine	Faeces	Total
Oral						
0-24 h	4	94	98	<1	92	92
0-48 h	4	96	100	<1	95	95
0-72 h	4	96	102 <sup>a</sup>	<1	95	99 <sup>a</sup>
Intravenous						
0-24 h	<1	91	91	1	89	90

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose						
Time	Male			Female		
	Urine	Faeces	Total	Urine	Faeces	Total
0-48 h	1	91	92	2	92	94
0-72 h	1	91	95 <sup>a</sup>	2	93	100 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Includes carcass, gastrointestinal tract and cage wash

Additional information:
Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] Scotland
Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.13.2 <sup>3</sup>H-チカグレロルの経口投与後の排泄（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTDでの記載箇所：4.2.2.5.2

試験番号：SC-102529

Species:	Rat (Sprague/Dawley)
Gender (M/F)/Number of animals:	M 1
Feeding condition:	–
Vehicle/Formulation:	DMSO : ethanol:saline (15:7:78, v/v/v)
Method of administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	0.6
Radioactive dose (MBq/kg):	≈1.6
Radionuclide:	[ <sup>3</sup> H]
Analyte:	Total radioactivity
Analytical method:	LSC

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose						
Time	Urine (wet)	Urine (dry)	Faeces (wet)	Faeces (dry)	Total <sup>a</sup> (wet)	Total (dry)
0-24 h	3	3	91	80	94	84
0-48 h	4	3	93	82	96	85
0-168 h	4	3	94	82	99	87

<sup>a</sup> Includes cagewash and carcass

Additional information: Pilot study to investigate the stability of the radiolabelled compound <i>in vivo</i> .
Study conducted by the applicant: Yes
Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.13.3 <sup>3</sup>H-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の排泄（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.5.3

試験番号：SC-102782

Species:	Rat (Sprague-Dawley)	Rat (Sprague-Dawley)	Rat (Sprague-Dawley)
Gender (M/F)/Number of animals:	M 3	M 3	M 3
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween 80
Method of administration:	Oral gavage	Oral gavage	Intravenous
Dose (mg/kg):	100	5	3
Radioactive concentration (MBq/g):	1.18	2.08	18.4
Radionuclide:	[ <sup>3</sup> H]	[ <sup>3</sup> H]	[ <sup>3</sup> H]
Analyte:	Total radioactivity	Total radioactivity	Total radioactivity
Analytical method:	LSC	LSC	LSC

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose – 100 mg/kg po

Time	Urine (wet)	Urine (dry)	Faeces (wet)	Faeces (dry)	Total <sup>a</sup> (wet)	Total (dry)
0-24 h	3	3	66	63	69	66
0-48 h	3	3	83	79	86	82
0-168 h	4	3	83	79	89	83

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose – 5 mg/kg po

Time	Urine (wet)	Urine (dry)	Faeces (wet)	Faeces (dry)	Total <sup>a</sup> (wet)	Total (dry)
0-24 h	2	2	85	80	87	82
0-48 h	2	2	89	84	91	86
0-168 h	2	2	90	84	92	87



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose – 3 mg/kg iv						
Time	Urine (wet)	Urine (dry)	Faeces (wet)	Faeces (dry)	Total <sup>a</sup> (wet)	Total (dry)
0-24 h	2	2	78	73	80	75
0-48 h	2	2	86	81	88	83
0-168 h	2	2	87	82	89	83

<sup>a</sup> Includes cagewash and carcass

Additional information:
Study conducted by the applicant: Yes
Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.13.4  $^3\text{H}$ -チカグレロルの静脈内投与後の胆汁中代謝物プロファイル（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTDでの記載箇所：4.2.2.5.4

試験番号：SC-103127

Species:	Rat (Sprague-Dawley)
Gender (M/F)/Number of animals:	M 3
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	2% Tween 80
Method of administration:	Intravenous
Dose (mg/kg):	3
Radioactive dose (MBq/kg):	20
Radionuclide:	[ $^3\text{H}$ ]
Analyte:	Total radioactivity
Analytical method:	LSC, HPLC

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose			
Time	Bile	Feces	Total
0-24 h	72	11	83

Sample	% of dose in sample 0-24 h	% of compound in sample						
		Parent	M1	M2 putative AR-C133913XX	M3	M4+M5	M6	Others
Bile	72	7	5	5	6	20	16	14

Study conducted by the applicant: Yes
Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.13.5 <sup>14</sup>C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の排泄（ラット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.5.5

試験番号：174802

Species:	Rat (Sprague-Dawley)	Rat (Sprague-Dawley)
Gender (M/F)/Number of animals:	M 3 / F 3	M 3 / F 3
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween 80
Method of administration:	Oral gavage	Intravenous
Dose (mg/kg):	20	3
Radioactive dose (MBq/kg):	1.85	1.85
Radionuclide:	[ <sup>14</sup> C]	[ <sup>14</sup> C]
Analyte:	Total radioactivity	Total radioactivity
Analytical method:	LSC	LSC

Mean cumulative of total radioactivity as % of dose – 20 mg/kg po

Time	Urine	Feces	Total
0-24 h	4	78	82
0-48 h	5	88	92
0-120 h	5	88	95 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Includes carcass, GI tract, cage-wash and expired air

Mean cumulative of total radioactivity as % of dose – 3 mg/kg iv

Time	Urine	Feces	Total
0-24 h	3	76	79
0-48 h	4	83	87
0-120 h	4	83	88 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Includes carcass, GI tract, cage-wash and expired air

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Additional information: Study no 174802 = 6140DMR4
Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] Scotland
Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.13.6  $^3\text{H}$ -チカグレロルの経口及び静脈内投与後の排泄（マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTDでの記載箇所：4.2.2.5.6

試験番号：SC-103178

Species:	Marmoset (Common)	Marmoset (Common)	Marmoset (Common)
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 4	M / 4	M / 4
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80	1% CMC / 0.1% Tween 80	2% Tween 80 in saline
Method of administration:	Oral gavage	Oral gavage	Intravenous
Dose (mg/kg):	100	5	1.5
Radioactive dose (MBq/kg):	10	10	10
Radionuclide:	[ $^3\text{H}$ ]	[ $^3\text{H}$ ]	[ $^3\text{H}$ ]
Analyte:	Total radioactivity	Total radioactivity	Total radioactivity
Analytical method:	LSC	LSC	LSC

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose – 100 mg/kg po

Time	Urine	Faeces	Total <sup>a</sup>
0-24 h	4	47	59
0-48 h	5	53	66
0-168 h	6	55	73

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose – 5 mg/kg po

Time	Urine	Faeces	Total <sup>a</sup>
0-24 h	4	53	62
0-48 h	6	60	72
0-168 h	7	62	77

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose – 1.5 mg/kg iv			
Time	Urine	Faeces	Total <sup>a</sup>
0-24 h	6	40	48
0-48 h	8	50	61
0-168 h	10	53	70

<sup>a</sup> Includes cagewash

Additional information:
Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] Scotland
Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.13.7 <sup>14</sup>C-チカグレロルの経口及び静脈内投与後の排泄（マーモセット）

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.5.7

試験番号：174839

Species:	Marmoset			
Number of animals / Gender (M/F):	4 <sup>a</sup> / M	4 <sup>b</sup> / F	4 <sup>a</sup> / M	4 <sup>b</sup> / F
Feeding condition:	Fed			
Vehicle/Formulation:	1% CMC / 0.1% Tween 80		2% Tween 80	
Method of administration:	Oral, gavage		Intravenous	
Dose [ <sup>14</sup> C]-AZD6140 (mg/kg):	20		3	
Radioactive dose (MBq/kg):	3.7		3.7	
Analyte:	Total radioactivity		Total radioactivity	
Analytical method:	LSC		LSC	

<sup>a</sup> Two compatible pairs of males<sup>b</sup> Two compatible pairs of females

Mean cumulative excretion of total radioactivity as % of dose						
Time	Male Urine	Faeces	Total	Female Urine	Faeces	Total
Oral						
0-24 h	5	39	48	6	43	54
0-48 h	7	53	66	7	60	73
0-72 h	8	57	71	7	63	76
0-168 h	8	59	83 <sup>a</sup>	8	67	90 <sup>a</sup>
Intravenous						
0-24 h	5	52	63	12	50	67
0-48 h	6	59	71	14	60	81
0-72 h	6	59	72	14	61	82
0-168 h	7	61	81 <sup>a</sup>	15	62	89 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Includes cage wash and cage debris

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Additional information: The plasma pharmacokinetics of total radioactivity, AZD6140 and AR-C124910XX are reported in study 6140DMN17.
Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED] Scotland
Study in compliance with GLP: Yes



## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当なし

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

### 2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1 P-糖蛋白質による輸送 (*In vitro*)

被験物質：チカグレロル、AR-C124910XX

CTD での記載箇所：4.2.2.2.2

試験番号：DMY10

Study system:

Type of study:

*In vitro* investigation if AZD6140 and AR-C124910XX is transported by human MDR1 P-glycoprotein (Pgp).

Method:

Monolayer-based transport assays using MDR1-MDCK cells were performed in basolateral to apical (B→A) and apical to basolateral (A→B) directions. AZD6140 (1 and 10 μmol/L), AR-C124910XX (1 and 10 μmol/L) were incubated, respectively. GF120918 a known Pgp-specific inhibitor was incubated without and with the test compounds. Erythromycin (Pgp substrate) and propranolol (non-Pgp substrate) were used as marker compounds. All samples were analyzed by LS/MS/MS.

Tabulated results:

Compound		GF120918	P <sub>app</sub> A → B (×10 <sup>-6</sup> cm/s)	P <sub>app</sub> B → A (×10 <sup>-6</sup> cm/s)	Flux Ratio
AZD6140	1 μmol/L	-	2	57	34
	1 μmol/L	+	9	9	1
	10 μmol/L	-	2	18	10
	10 μmol/L	+	4	5	1
AR-C124910XX	1 μmol/L	-	8	109	14
	1 μmol/L	+	15	28	2
	10 μmol/L	-	2	19	10
	10 μmol/L	+	4	3	1
Erythromycin	10 μmol/L	-	1	20	18

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Compound	GF120918	$P_{app} A \rightarrow B (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$	$P_{app} B \rightarrow A (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$	Flux Ratio
Propranolol 10 $\mu\text{mol/L}$	-	48	45	1

Important findings:

The results showed that AZD6140 and AR-C124910XX were transported by Pgp. The transport rate in the B→A direction was greater than that in the A→B direction for AZD6140 and AR-C124910XX, respectively. In addition, the cellular flux ratios were reduced to approximately 1 by GF120918.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.16.2 P-糖蛋白質を介する輸送阻害 (*In vitro*)

被験物質：チカグレロル、AR-C124910XX

CTD での記載箇所：4.2.2.2.3

試験番号：6140DMY14

Study system:

Type of study:

To determine if AZD6140 and AR-C124910XX inhibit P-glycoprotein-mediated transport of digoxin *in vitro*

Method:

Pgp-mediated transport of [<sup>3</sup>H]-digoxin (5 μmol/L) was studied in monolayer-based transport assays using MDR1-MDCK cells (basolateral to apical (B→A) and apical to basolateral (A→B) directions) with and without presence of AZD6140 and AR-C124910XX, respectively. The transport of [<sup>3</sup>H]-digoxin was also studied in presence of ketoconazole and propranolol i.e. a strong and a weak transport inhibitor. The effect of AZD6140 and AR-C124910XX on [<sup>3</sup>H]-digoxin transport was determined at 0.1-50 μmol/L.

Tabulated results:

Compound	P <sub>app</sub> A → B (×10 <sup>-6</sup> cm/s)	P <sub>app</sub> B → A (×10 <sup>-6</sup> cm/s)	Flux ratio
Control, DMSO	0.9	18	20
AZD6140 10 μmol/L	2.3	7.1	3
Control, DMSO	0.8	19	23
AR-C124910XX 12.5 μmol/L	3.6	8.5	2
Ketoconazole 10 μmol/L	3.1	4.2	1
Propranolol 50 μmol/L	1.2	17	14

Important findings:

The results show that AZD6140 and AR-C124910XX inhibit the Pgp-mediated transport of [<sup>3</sup>H]-digoxin *in vitro*, with apparent IC<sub>50</sub> of 8 and 10 μmol/L, respectively.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

## 2.6.5.16.3 Caco-2 細胞を用いた膜透過性

被験物質：チカグレロル

CTD での記載箇所：4.2.2.2.1

試験番号：SC-103188

Type of study:

*In vitro* permeability investigations of AZD6140 by using Caco-2 cell monolayer system.

Method:

- The transport of [<sup>3</sup>H]-AZD6140 (2 μmol/L; 100 kBq/mL) was assessed in both apical to basolateral (A→B) and basolateral to apical (B→A) direction. Control experiments using low and high permeability markers, [<sup>14</sup>C]-mannitol and [<sup>3</sup>H]-propranolol, respectively, were run simultaneously.
- Concentration dependency of the efflux component was investigated by assessing [<sup>3</sup>H]-AZD6140 (100 kBq/mL) permeability A→B and B→A in the concentration range 2-30 μmol/L AZD6140.
- The permeability of [<sup>3</sup>H]-AZD6140 (2 μmol/L; 100 kBq/mL) was assessed in the presence of putative inhibitors digoxin (200 μmol/L), erythromycin (20 and 200 μmol/L), probenecid (20 and 200 μmol/L), verapamil (20 and 200 μmol/L), vinblastine (200 μmol/L) and vincristine (200 μmol/L) to investigate the efflux system.
- The uptake of [<sup>3</sup>H]-AZD6140 (46 nmol/L) into Caco-2 monolayers was monitored in the presence of AZD6140 (30 μmol/L), digoxin (30 μmol/L), erythromycin (30 μmol/L) and verapamil (30 and 100 μmol/L).

Tabulated results:

- The A→B apparent permeability (P<sub>app</sub>) of 2 μmol/L [<sup>3</sup>H]-AZD6140 was determined to be P<sub>app</sub> = 3×10<sup>-6</sup> cm/s and B→A P<sub>app</sub> = 11×10<sup>-6</sup> cm/s resulting in a efflux ratio of 4.
- As the concentration of [<sup>3</sup>H]-AZD6140 increased from 2 to 30 μmol/L the A→B P<sub>app</sub> values increased and the B→A decreased. At 20 and 30 μmol/L the efflux ratio was about 1 indicating that the efflux mediated transport was completely saturated.
- No effect on the permeability of AZD6140 was seen at 20 μmol/L of digoxin, erythromycin, probenecid, verapamil, vinblastine or vincristine. However, verapamil (200 μmol/L; Pgp substrate) increased the A→B and decreased B→A permeability, indicating concentration dependent Pgp inhibition. The other known Pgp substrates, digoxin, vinblastine and vincristine also increased the A→B and decreased B→A permeability, at 200 μmol/L at varying degree. Probenecid (MRP2 substrate) produced no effect at 200 μmol/L.
- Digoxin and erythromycin had no effect on [<sup>3</sup>H]-AZD6140 uptake in to Caco-2 cells, however, verapamil showed a concentration dependent effect. 30 μmol/L AZD6140 showed greater effect on the uptake of on [<sup>3</sup>H]-AZD6140 uptake than 30 μmol/L verapamil indicating greater affinity for the efflux system than verapamil.

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Important findings: The results indicate that efflux mechanism being used by AZD6140 is Pgp and it is saturable at 20-30 $\mu\text{mol/L}$ .
Study conducted by the applicant: Yes Study in compliance with GLP: No

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

2.6.5.16.4 尿酸塩輸送の阻害 (*In vitro*)

被験物質：チカグレロル、AR-C124910XX、AR-C133913XX

CTD での記載箇所：4.2.2.7.1

試験番号：27335

Study system:

Type of study:

*In vitro* investigation of AZD6140, AR-C124910XX and AR-C133913XX effects on urate transport in human proximal tubule cells and in oocytes expressing OAT1 and OAT3.

Method:

The effect of AZD6140 and metabolites AR-C124910XX and AR-C133913XX upon the transport of urate was examined in polarized monolayers of human kidney proximal tubule cells and in *Xenopus* oocytes expressing two of the main renal transport proteins involved in urate transport in man: OAT1 (SLC22A6) and OAT3 (SLC22A8).

Tabulated results:

Compound	OAT1- and OAT3-mediated [ <sup>14</sup> C]-urate uptake in oocytes (pmol/oocyte/hr)		Net secretory flux of [ <sup>14</sup> C]-urate in proximal tubule cell monolayers (pmol/cm <sup>2</sup> /hr)
	OAT1 oocytes	OAT3 oocytes	
[ <sup>14</sup> C]-urate (45-50 μmol/L)	0.552 ± 0.035	0.469 ± 0.092	5490 ± 333
+ AR-C124910XX (100 μmol/L)	0.123 ± 0.089 **	0.076 ± 0.112 **	794 ± 76 **
+ AR-C133913XX (100 μmol/L)	0.455 ± 0.055	0.020 ± 0.065 **	1471 ± 112 **
+ AZD6140 (100 μmol/L)	0.346 ± 0.066	0.057 ± 0.146 **	1005 ± 80 **

Data are expressed as the mean ± SEM. \*\* P<0.01.



2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Important findings:

- The uptake of urate into oocytes expressing OAT1 was significantly inhibited in the presence of AR-C124910XX.
- The uptake of urate by OAT3 was significantly inhibited in the presence of AZD6140, AR-C124910XX, and AR-C133913XX.
- AZD6140, AR-C124910XX, and AR-C133913XX inhibited OAT3 mediated estrone-3-sulfate uptake in oocytes with  $K_i$  values of 4.9  $\mu\text{mol/L}$ , 16.3  $\mu\text{mol/L}$  and 13.4  $\mu\text{mol/L}$ , respectively.
- AZD6140, AR-C124910XX and AR-C133913XX significantly inhibited net secretion of urate across human proximal tubule cell monolayers.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED]

[REDACTED] UK.

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.16.5 *In vitro* における URAT1 を介した相互作用（ヒト）

被験物質：チカグレロル、AR-C124910XX、AR-C133913XX

CTD での記載箇所：4.2.2.7.2

試験番号：8118

## Study system:

## Type of study:

*In vitro* assessment of the interaction of AZD6140 and its metabolites AR-C133913XX and AR-C124910XX with the human transporter protein URAT1 (SLC22A12)

## Method:

The interactions of test substances AZD6140, AR-C133913XX and AR-C124910XX with human URAT1 were assessed by measuring the uptake of [<sup>14</sup>C]-uric acid into empty vector- and URAT1-transfected Human Embryonic Kidney 293 cells (HEK-mock and HEK-URAT1 cells, respectively). The potential inhibitory effect of test substances was assessed by measuring the uptake of [<sup>14</sup>C]-uric acid into HEK-URAT1 cells for 2 min in the presence of the test substance. Benzbromarone was used as positive control URAT1 inhibitor. The potential trans-stimulatory effect of test substances was assessed by measuring the uptake of [<sup>14</sup>C]-uric acid into HEK-URAT1 cells for 2 min, in cells which had been preloaded with the test substances for 2 hours. Pyrazinecarboxylic acid (PZA) was used as positive control URAT1 trans-stimulator.

## Tabulated results:

Treatment	Effect of direct exposure of test substances on uptake of 20 μM [ <sup>14</sup> C]-uric acid (pmol uric acid/mg protein)		Effect of pre-loading of test substances on uptake of 20 μM [ <sup>14</sup> C]-uric acid (pmol uric acid/mg protein)	
	HEK-mock cells	HEK-URAT1 cells	HEK-mock cells	HEK-URAT1 cells
Control	9.55 ± 0.69	79.3 ± 4.99	28.5 ± 11.8	116 ± 22.5
AZD6140 (100 μmol/L)	7.23 ± 1.85	59.0 ± 5.06**	15.0 ± 1.21*	58.5 ± 1.61**
AR-C133913XX (100 μmol/L)	12.5 ± 3.31	62.0 ± 3.41**	20.7 ± 2.72	138 ± 9.70
AR-C124910XX (100 μmol/L)	8.97 ± 2.06	50.1 ± 6.65**	11.9 ± 3.38	54.3 ± 9.18*
Benzbromarone (30 μmol/L)	12.6 ± 3.36	10.6 ± 4.00***	n.d.	n.d.
PZA (10 mmol/L)	10.2 ± 0.08	18.9 ± 1.15**	17.4 ± 3.13	180 ± 13.0**

Data are mean ± SD. Student's t-test, \* p<0.05, \*\* P<0.01, \*\*\*P <0.001

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Important findings:

AZD6140 and its metabolites AR-C133913XX and AR-C124910XX showed a potential weak inhibitory effect ( $IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$ ) and no significant trans-stimulatory effect on the URAT1-mediated uric acid uptake..

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [REDACTED]

[REDACTED] The Netherlands.

Study in compliance with GLP: No

## 2.6.5.16.6 P-糖蛋白質の発現量における日齢の影響（ラット）

被験物質：該当なし

CTD での記載箇所：4.2.2.7.3

試験番号：AZM110520-04

## Study system:

## Type of study:

*In vitro* investigation of developmental expression of hepatic P-gp in liver samples from Wistar Han rats of various ages (7, 14, 25 days and 13 weeks).

## Method:

Liver tissue was homogenised and subject to a membrane protein extraction procedure and after the extraction fraction of each sample was trypsinated followed by LC-MS/MS analysis for P-gp quantification.

## Tabulated results:

Sample	P-gp amount (fmol P-gp/mg tot membrane protein)	CV (%)
7 days male	146	11.6
14 days male	586	24.2
25 days male	898	18.5
13 weeks male	157	10.8
7 days female	208	68.4
14 days female	514	12.6
25 days female	878	14.5
13 weeks female	472	21.0

## Important findings:

The results indicate that the P-gp amount in the liver is increasing with age in both young male and female rats. However, in the 13 weeks old rats a significant drop in the P-gp amount was observed compared to the 25 days old rats.

2.6.5 薬物動態試験概要表

一般名/効能効果案：チカグレロル/急性冠症候群、陳旧性心筋梗塞

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No