パルモディア錠0.1 mg

第2部(モジュール2)
CTDの概要(サマリー)

2.6
非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4
薬物動態試験の概要文

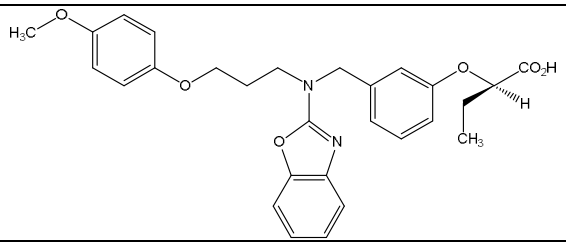
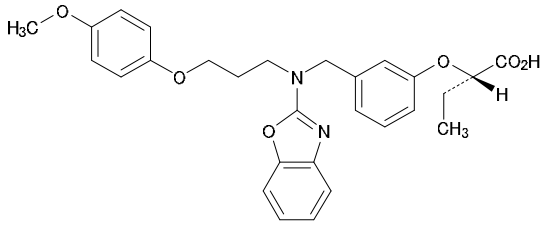
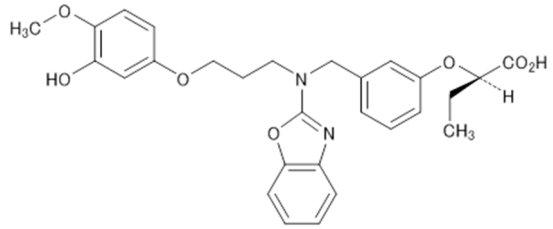
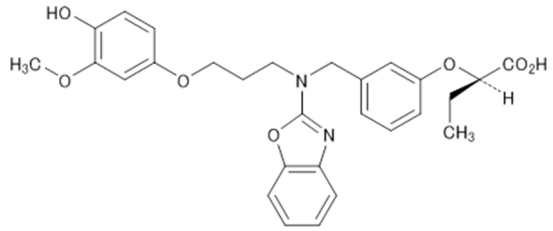
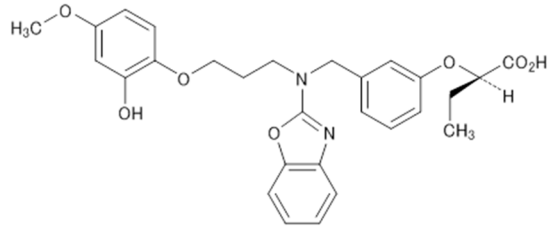
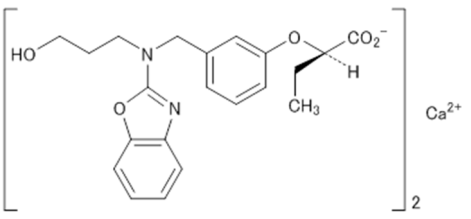
興和株式会社

目次

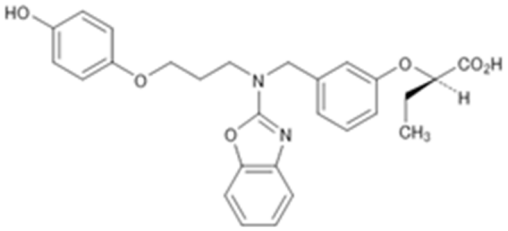
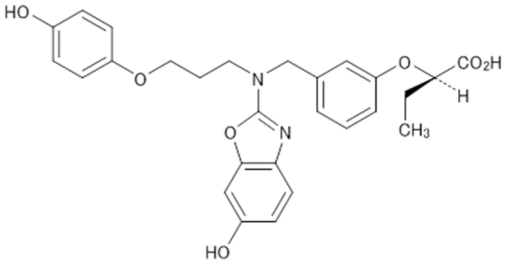
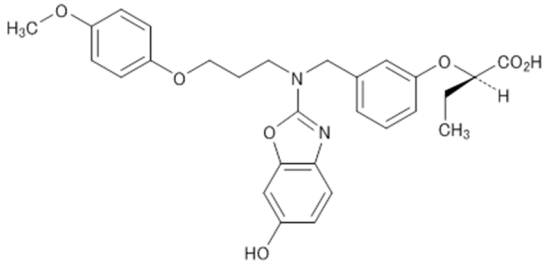
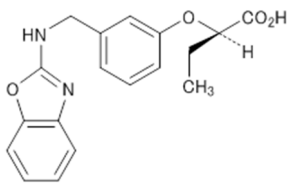
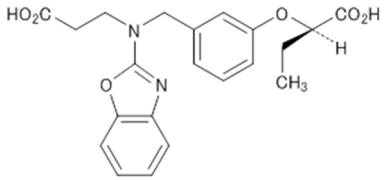
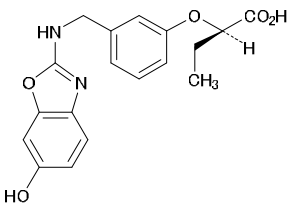
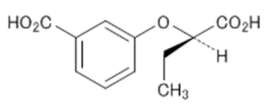
2.6.4 薬物動態試験の概要文 7
2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.2 分析法 10
2.6.4.3 吸収 12
2.6.4.4 分布 36
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 46
2.6.4.6 排泄 63
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 68
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 76
2.6.4.9 考察及び結論 77
2.6.4.10 図表 79

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ペマフィブラート及び代謝物の構造一覧表

名称	構造式
ペマフィブラート	
ペマフィブラート対掌体	
K-15823（4-メトキシフェニル基（3 位）水酸化体）	
K-15824（K-15823 の脱メチル及びメチル化体）	
K-15825（4-メトキシフェニル基（2 位）水酸化体）	
K-15827（脱 4-メトキシフェニル基体） （合成標準品はカルシウム塩、代謝物はフリー体として表示）	

ペマフィブラート及び代謝物の構造一覧表 (続き)

名称	構造式
K-15828（4-メトキシフェニル基脱メチル体）	
K-15830（K-15834 の 4-メトキシフェニル基脱メチル体）	
K-15834（ベンゾオキサゾール基（6 位）水酸化体）	
K-23467（*N*-脱アルキル体）	
K-23469（ジカルボン酸体）	
K-23599（K-23467 のベンゾオキサゾール基（6 位）水酸化体）	
K-23605（ベンジル位酸化体）	

2.6.4 薬物動態試験の概要文

略号一覧表

略号	略号内容
$AUC_{0\text{-}inf}$	無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
BA	生物学的利用率
BCRP	乳癌耐性蛋白
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ
Caco-2	ヒト結腸癌由来の細胞株
CL	クリアランス
Cmax	最高濃度
CYP	チトクロム P450
F	見かけの吸収率
HEK293	ヒト胎児腎細胞由来の細胞株
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MSC	高速液体クロマトグラフィー-放射能検出 (off-line)
HPLC-RAD	高速液体クロマトグラフィー-放射能検出 (on-line)
HPLC-RLG	高速液体クロマトグラフィー-放射能検出 (off-line)
IC_{50}	50%阻害濃度
K_i	阻害定数
K_m	ミカエリス-メンテン定数
LC-MS-MS	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析装置
LLC-PK1	ブタ腎臓近位尿細管由来の上皮細胞株
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE	多剤・毒性化合物排出
MRP	多剤耐性蛋白
NRS	NADPH リジェネレーションシステム
NTCP	胆汁酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
OCTN	有機カチオン/カルニチントランスポーター
PEPT	ペプチドトランスポーター
P-gp	P 糖タンパク質
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
RAF	Relative activity factor
S_2	マウス近位尿細管由来の培養細胞株
S9	組織ホモジネートを 9000×g で遠心分離した上清分画
SULT	スルホトランスフェラーゼ

略号一覧表 (続き)

略号	略号内容
$t_{1/2}$	消失半減期
tmax	最高濃度到達時間
UDP-GA	UDP-グルクロン酸
UGT	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
V_{max}	最大生成速度
Vss	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 吸収

ラット（0.1～1 mg/kg）、イヌ（0.1～1 mg/kg）及びサル（1 mg/kg）にペマフィブラートを経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は速やかに Cmax に達し、その後速やかに消失した。ラット及びイヌ共に 0.1～1 mg/kg の用量範囲で線形性が確認された。ラット（0.3 mg/kg）、イヌ（0.3 mg/kg）及びサル（1 mg/kg）にペマフィブラートを静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は二相性で消失した。ラット及びイヌの BA は 9.45%～19.6%、サルでは 87.4%であった。ラット及びサルに ^{14}C-ペマフィブラートを経口（1 mg/kg）及び静脈内（それぞれ 0.3 及び 1 mg/kg）投与したとき、見かけの吸収率はそれぞれ 27.3%～40.1%及び 74.0%であった。

食餌により、ラット（1 mg/kg）では Cmax 及び AUC_{0-t} が低下し、イヌ（1 mg/kg）では Cmax が低下した。

ラットでは、十二指腸から最も吸収され、次いで空腸、結腸、回腸及び胃から吸収された。

反復投与により、マウス及びイヌでは未変化体の曝露の増加が、ラット、ウサギ及び雌サルでは減少が認められた。雄サルでは未変化体の曝露の顕著な変動は認められなかった。マウス及びイヌでは投与 4 週までに、ラット及び雌サルでは投与 2 週までに定常状態に達するものと考えられた。

2.6.4.1.2 分布

ラット（1 mg/kg）に ^{14}C-ペマフィブラートを経口投与したとき、速やかな組織移行性を認め、特に肝臓に高い放射能が認められた。メラニンを含有する組織、胎盤及び胎児にも移行したものの、その後全ての組織から速やかに消失し、残留性はないと推察された。サル（1 mg/kg）に ^{14}C-ペマフィブラートを経口投与したとき、速やかな組織移行性を認め、全身に広く分布した。肝臓及び腎臓を除き、いずれの組織も血漿より低い放射能濃度であった。

マウス、ハムスター、ラット、イヌ、サル及びヒトにおけるペマフィブラートの血漿蛋白結合率は 99%以上であり、いずれの種においても高値を示した。ペマフィブラートはヒト血漿中で主にアルブミンに結合していると考えられた。

マウス、ハムスター、ラット、イヌ、サル及びヒトにおけるペマフィブラートの血球移行率は、ラット（18%～41%）及びサル（17%～27%）で比較的高値を示したものの、他の種では 14%以下であった。

ペマフィブラートは P-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び NTCP で輸送された。

2.6.4.1.3 代謝

各種動物（マウス、ラット、イヌ及びサル）及びヒトの *in vitro* 代謝試験（肝ミクロゾーム、肝サイトゾル、肝 S9 及び肝細胞）の結果、主要な代謝物は脱メトキシフェニル化による K-15827、脱メチル化による K-15828 及び水酸化による K-15834 の 3 種

並びに抱合体であった。ペマフィブラートの代謝には CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7（胎児に特有の分子種）、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A8 が関与していた。

ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを経口投与したとき、血漿中に K-23467（未変化体の曝露量の 15%）、K-15827/K-23469（2%）及び K-23605（10%）が検出された。サルに ^{14}C-ペマフィブラートを経口投与したとき、既知代謝物として血漿中に主に K-23467、K-15827/K-23469 及び K-23605 が検出された。ヒトマスバランス試験において、血漿及び尿中の主要な代謝物として K-23467、K-23469 及び K-23605 が検出された。*In vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、K-23467 はペマフィブラートから、K-23469 は K-15827 から、K-23605 は K-23467 から生成しているものと推察された。

ラット生体内では相互に光学異性化はほとんどおこらなかった。

2.6.4.1.4 排泄

ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを経口及び静脈内投与したとき、放射能の尿糞中への排泄は速やかであり、主排泄経路は糞中であった（糞中排泄率：97.26%以上）。サルに ^{14}C-ペマフィブラートを経口及び静脈内投与したときも主排泄経路は糞中であった（糞中排泄率：41.96%以上）。また、ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを経口投与したとき、放射能の 69.5%が胆汁中へ排泄された。さらに、排泄された胆汁の一部を別個体の十二指腸内に投与したとき、放射能の 60.0%が胆汁中へ排泄された。

授乳期ラットにおいて、^{14}C-ペマフィブラート由来の放射能は乳汁中に移行することを確認したが、その濃度は血漿中濃度と共に低下した。

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロゾームを用いて、各種 CYP 分子種［CYP1A2、CYP 2A6（ペマフィブラートのみ）、CYP 2B6、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 2E1 及び CYP3A4/5］並びに UGT1A1 及び UGT2B7 に対するペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の阻害作用を調べた結果、ペマフィブラートは CYP2C9（K_i: 10.7 µmol/L）及び UGT1A1（IC_{50} : 5.91 µmol/L）を阻害した。

ヒト肝細胞を用いた試験において、ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 は、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用をほとんど示さなかった。

各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、OCT1、MRP2、MRP4 及び BSEP）の輸送活性に対するペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の阻害作用を調べた結果、ペマフィブラートは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MRP4 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 20.8、4.42、0.101、1.84、2.42、0.0961 及び 2～20 µmol/L であった。K-23467 は OAT1 及び OAT3 を阻害し、IC_{50} 値はいずれも 2～20 µmol/L であった。K-23469 は OAT1、OAT3 及び MRP4 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 2～20、0.2～2 及び 2～20 µmol/L であった。

ペマフィブラートによるワルファリン及びジアゼパムのヒト血漿蛋白結合率に与える影響並びにワルファリン、ジアゼパム、ジギトキシン及びピタバスタチンによるペ

マフィブラートのヒト血漿蛋白結合率に与える影響を調べた結果、いずれの血漿蛋白非結合率に対してもほとんど影響を与えなかった。また、ペマフィブラートのスルホニルウレア剤剤（グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリド）のヒト血清アルブミンとの蛋白結合に与える影響を予備的に調べた結果、いずれの蛋白非結合率に対してもほとんど影響を与えなかった。

ペマフィブラートの各種陰イオン交換樹脂（コレスチラミン及びコレスチミド）への吸着を調べた結果、ペマフィブラートは 90%以上の吸着率を示した。

2.6.4.1.6 その他の薬物動態試験

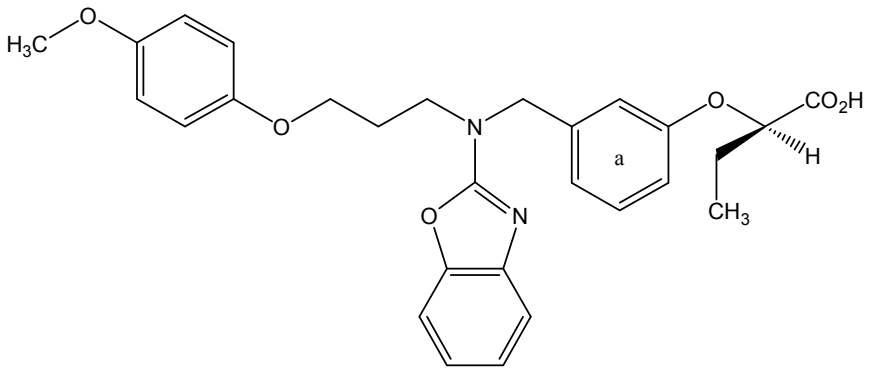
In vitro 小型化透析システムを用いて、ポリスルホン系血液透析膜によるペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）の透析性を評価した結果、ヒト血漿中のペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 は平衡透析膜を介した透析によりほとんど除去されないものと考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物

(1) 被験物質

^{14}C-ペマフィブラートは [redacted] で合成された。^{14}C-ペマフィブラートの構造式及び標識位置を図 2.6.4.2-1 に示した。比放射能並びに HPLC-RAD により求めた放射化学純度及び光学純度を表 2.6.4.2-1 に示した。



a：標識位置

図 2.6.4.2-1 ^{14}C-ペマフィブラートの構造式及び標識位置

表 2.6.4.2-1 ^{14}C-ペマフィブラートの比放射能、放射化学純度及び光学純度

ロット番号	比放射能	放射化学純度	光学純度
[redacted]	2.37 GBq/mmol	99.6%	99.7%
[redacted]	2.37 GBq/mmol	98.4%	99.2% ee

(2) 放射能測定法

試料中の放射能は、LSC を用いて測定した。動物切片中の放射能は、バイオイメージングアナライザーにより測定した。試料中の未変化体及び代謝物は、除蛋白後、HPLC-RLG 法、HPLC-RAD 法又は HPLC-MSC 法で放射能を測定した。

2.6.4.2.2 非標識体化合物

(1) 被験物質

試験にはペマフィブラート、ペマフィブラート対掌体、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469 及び K-23605 の原薬又は標準物質を用いた。

(2) 濃度測定法

試料中のペマフィブラート、ペマフィブラート対掌体、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469 及び K-23605 の濃度は前処理後、LC-MS-MS 法により定量した。試験に用いた定量法を表 2.6.4.2-2 に示した。

表 2.6.4.2-2 濃度測定法の要約

試料	測定対象	前処理	定量下限	資料
ラット血漿	ペマフィブラート	液-液抽出	0.2 ng/mL	4.2.2.1-1
	ペマフィブラート、ペマフィブラート対掌体	液-液抽出	1 ng/mL	4.2.2.1-3
	K-15823、K-15827、K-15828、K-15834	液-液抽出	0.2 ng/mL	4.2.2.1-2
	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605	除蛋白	0.2 ng/mL	4.2.2.1-9
ラット尿 [a]	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834	液-液抽出	0.5 ng/mL	4.2.2.1-4
ラット糞 [b]	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834	液-液抽出	1 ng/g	4.2.2.1-4
イヌ血漿	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834	液-液抽出	0.2 ng/mL	4.2.2.1-5
イヌ尿 [a]	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834	液-液抽出	0.5 ng/mL	4.2.2.1-6
イヌ糞 [b]	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834	液-液抽出	1 ng/g	4.2.2.1-6
サル血漿	ペマフィブラート	液-液抽出	0.3 ng/mL	4.2.2.1-7
	K-23467、K-23469	液-液抽出	0.3 ng/mL	4.2.2.1-8

a：アルブミン添加希釈尿、b：ホモジネート

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

(1) ラットにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度

[資料 4.2.2.2-1]

絶食の雌雄ラットにペマフィブラートを 0.1、0.3 及び 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.6.4.3-1 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1 に示した。血漿中未変化体濃度は、投与後 0.25～4.0 時間（雄）及び 0.25～0.50 時間（雌）で Cmax である 4.53、8.81 及び 33.8 ng/mL（雄）並びに 3.27、9.87 及び 34.0 ng/mL（雌）に達した。Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は雌雄ともにほぼ投与量に比例して増加した。消失相に濃度の再上昇が認められたため $t_{1/2}$ は算出しなかった。

絶食の雌雄ラットにペマフィブラートを 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.6.4.3-1 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-2 に示した。雌雄ともに血漿中未変化体濃度は二相性で低下し、雌ラットの $t_{1/2}$ 及び CL は、5.25 時間及び 10.5 mL/min/kg であった。雄ラットでは、消失相に濃度の再上昇が認められたため $t_{1/2}$ は算出しなかった。雄ラット及び雌ラットの BA はそれぞれ 14.5%～15.3%及び 9.45%～19.6%であり、性差はほとんどなかった。

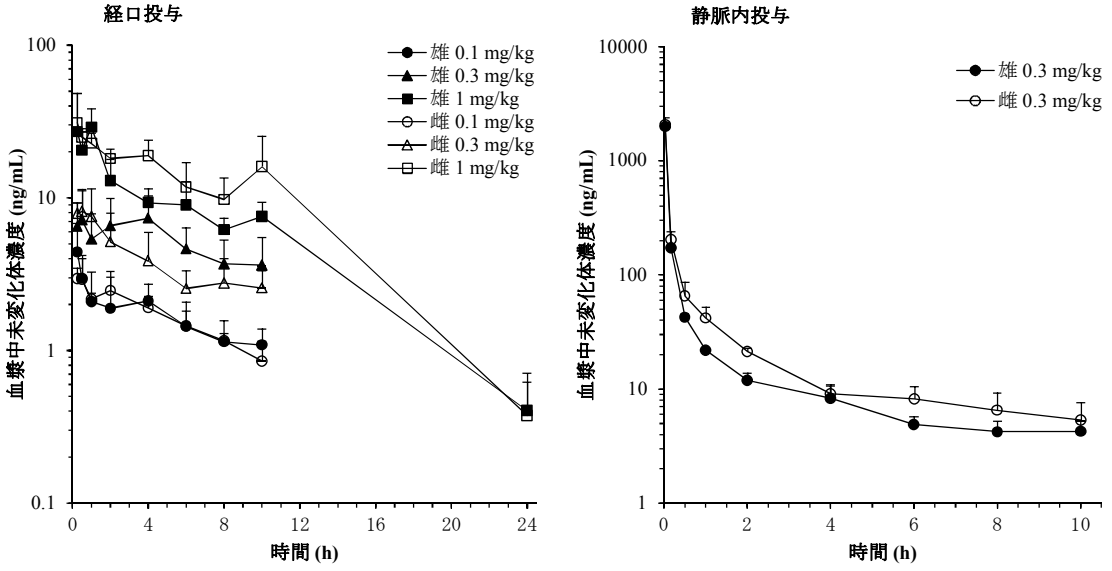


図 2.6.4.3-1 ラットにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移

表 2.6.4.3-1 ラットにペマフィブラートを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

性別	薬物動態パラメータ	投与量 (mg/kg)		
		0.1	0.3	1
雄	tmax (h)	0.25	4.0	1.0
	Cmax (ng/mL)	4.53 ± 2.26	8.81 ± 3.45	33.8 ± 16.6
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	17.1 ± 3.9	53.2 ± 21.1	168 ± 33
	BA (%)	14.7 ± 3.4	15.3 ± 6.1	14.5 ± 2.9
雌	tmax (h)	0.25	0.50	0.50
	Cmax (ng/mL)	3.27 ± 0.94	9.87 ± 3.08	34.0 ± 15.1
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	17.0 ± 4.9	39.4 ± 16.5	273 ± 98
	BA (%)	12.3 ± 3.5	9.45 ± 3.96	19.6 ± 7.0

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

tmax は中央値

BA は血漿中未変化体濃度の AUC_{0-t} を単回経口投与時 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg) と単回静脈内投与時 (0.3 mg/kg) で比較し算出した

$t_{1/2}$ は算出せず (消失相に濃度の再上昇が認められたため)

表 2.6.4.3-2 ラットにペマフィブラートを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量：0.3 mg/kg	
	雄	雌
$t_{1/2}$ (h)	N.C.	5.25[a]
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	348 ± 26	417 ± 50
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	N.C.	479[a]
CL (mL/min/kg)	N.C.	10.5[a]
V_{SS} (L/kg)	N.C.	1.34[a]

平均値 ± 標準偏差 (n=3)、a：平均値 (n=2)

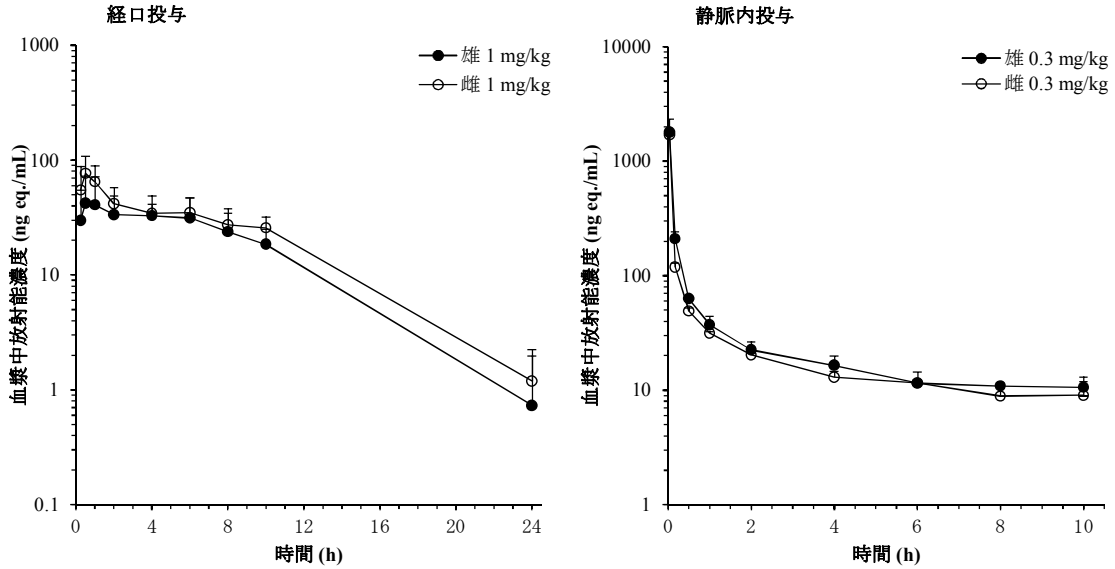
N.C.：算出せず (消失相に濃度の再上昇が認められたため)

(2) ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中放射能濃度

[資料 4.2.2.2-4]

絶食の雌雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-2 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-3 に示した。血漿中放射能濃度は投与後 2.0 時間（雄）及び 0.50 時間（雌）で Cmax である 48.4 ng eq./mL（雄）及び 76.8 ng eq./mL（雌）に達した。消失相に濃度の再上昇が認められたため $t_{1/2}$ は算出しなかった。

絶食の雌雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-2 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-4 に示した。雌雄ともに血漿中放射能濃度は二相性で消失した。消失相に濃度の再上昇が認められたため $t_{1/2}$ は算出しなかった。雄ラット及び雌ラットの見かけの吸収率はそれぞれ 27.3%及び 40.1%であった。



平均値 + 標準偏差 (n=3)

図 2.6.4.3-2 ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4.3-3 ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量：1 mg/kg	
	雄	雌
tmax (h)	2.0	0.50
Cmax (ng eq./mL)	48.4 ± 25.0	76.8 ± 31.8
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng eq.·h/mL)	365 ± 237	499 ± 219
F (%)	27.3 ± 19.7	40.1 ± 14.7

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

tmax は中央値

F は血漿中放射能濃度の $AUC_{0\text{-}t}$ を単回経口投与時 (1 mg/kg) と静脈内投与時 (0.3 mg/kg) で比較し算出した見かけの吸収率

$t_{1/2}$ は算出せず (消失相に濃度の再上昇が認められたため)

表 2.6.4.3-4 ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量：0.3 mg/kg	
	雄	雌
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng eq.·h/mL)	419 ± 51	368 ± 28

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

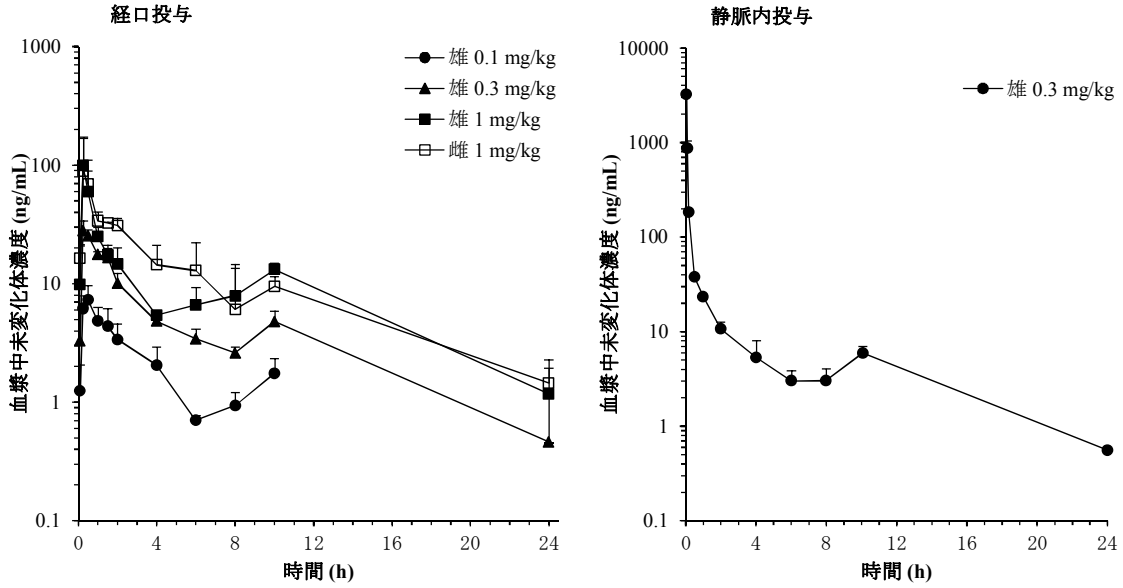
$t_{1/2}$ は算出せず (消失相に濃度の再上昇が認められたため)

(3) イヌにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度

[資料 4.2.2.2-2]

絶食の雌雄イヌにペマフィブラートを 0.1、0.3 及び 1 mg/kg（雌は 1 mg/kg のみ）の投与量で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.6.4.3-3 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-5 に示した。血漿中未変化体濃度は、投与後 0.25～0.50 時間（雄）及び 0.25 時間（雌）に Cmax である 7.35、29.2 及び 99.7 ng/mL（雄）並びに 100 ng/mL（雌）に達した。雄イヌの Cmax 及び AUC_{0-t} はほぼ投与量に比例して増加した。消失相に濃度の再上昇が認められたため $t_{1/2}$ は算出しなかった。

絶食の雄イヌにペマフィブラートを 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.6.4.3-3 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-6 に示した。ペマフィブラートは二相性で消失した。消失相に濃度の再上昇が認められたため $t_{1/2}$ は算出しなかった。雄イヌ及び雌イヌの BA はそれぞれ 14.5%～18.7%及び 18.2%であり、性差はほとんどなかった。



平均値 + 標準偏差 (n=3)

図 2.6.4.3-3 イヌにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移

表 2.6.4.3-5 イヌにペマフィブラートを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量 (mg/kg)			
	0.1	0.3	1	
	雄	雄	雄	雌
tmax (h)	0.50	0.50	0.25	0.25
Cmax (ng/mL)	7.35 ± 2.37	29.2 ± 5.6	99.7 ± 73.1	100 ± 67
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	22.2 ± 6.0	85.8 ± 23.9	237 ± 22	277 ± 55
BA (%)	14.5 ± 4.0	18.7 ± 5.2	15.6 ± 1.5	18.2 ± 3.6

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

tmax は中央値

BA は血漿中未変化体濃度の AUC_{0-t} を単回経口投与時 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg) と単回静脈内投与時 (0.3 mg/kg) で比較し算出した

$t_{1/2}$ は算出せず (消失相に濃度の再上昇が認められたため)

表 2.6.4.3-6 イヌにペマフィブラートを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量：0.3 mg/kg
	雄
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	457 ± 117

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

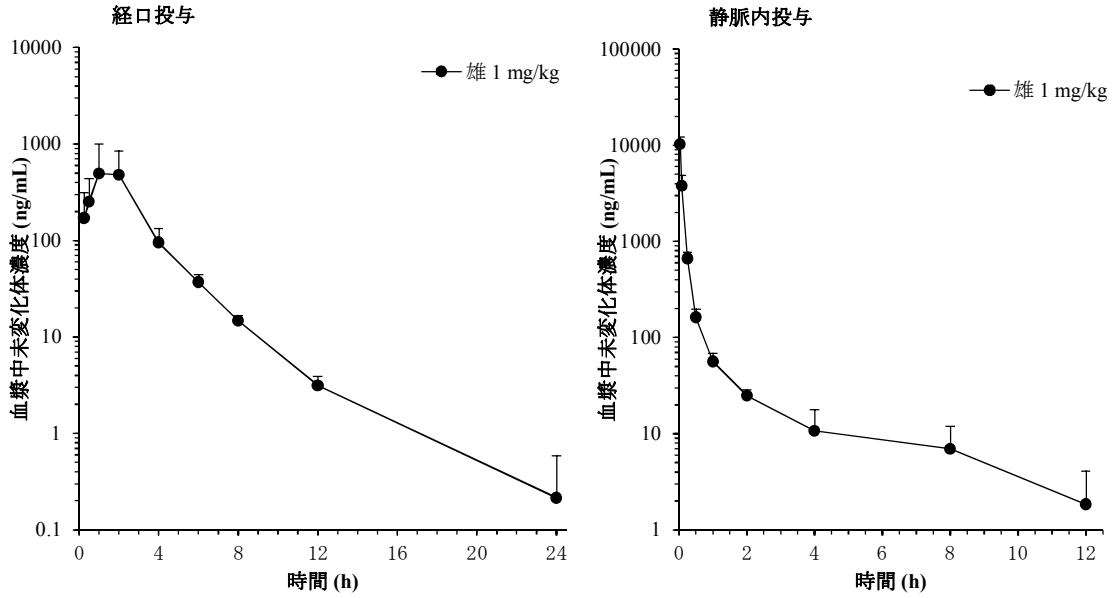
$t_{1/2}$ は算出せず (消失相に濃度の再上昇が認められたため)

(4) サルにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度

[資料 4.2.2.2-3]

絶食の雄サルにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.6.4.3-4 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-7 に示した。血漿中未変化体濃度は、投与後 2.0 時間で Cmax である 694 ng/mL に達した。$t_{1/2}$ は 2.45 時間であった。

絶食の雄サルにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図 2.6.4.3-4 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-8 に示した。ペマフィブラートは二相性で消失した。$t_{1/2}$ 及び CL はそれぞれ 2.45 時間及び 8.89 mL/min/kg であった。BA は 87.4%であった。



平均値 + 標準偏差 (n=3)

図 2.6.4.3-4 サルにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移

表 2.6.4.3-7 サルにペマフィブラートを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量 : 1 mg/kg 雄
tmax (h)	2.0
Cmax (ng/mL)	694 ± 500
$t_{1/2}$ (h)	2.45 ± 1.48
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	1560 ± 860
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1560 ± 860
BA (%)	87.4 ± 47.9

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

tmax は中央値

BA は血漿中未変化体濃度の $AUC_{0\text{-}inf}$ を単回経口投与時 (1 mg/kg) と単回静脈内投与時 (1 mg/kg) で比較し算出した

表 2.6.4.3-8 サルにペマフィブラートを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量 : 1 mg/kg 雄
$t_{1/2}$ (h)	2.45 ± 1.02
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	1500 ± 290
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1510 ± 300
CL (mL/min/kg)	8.89 ± 1.60
V_{SS} (L/kg)	0.268 ± 0.165

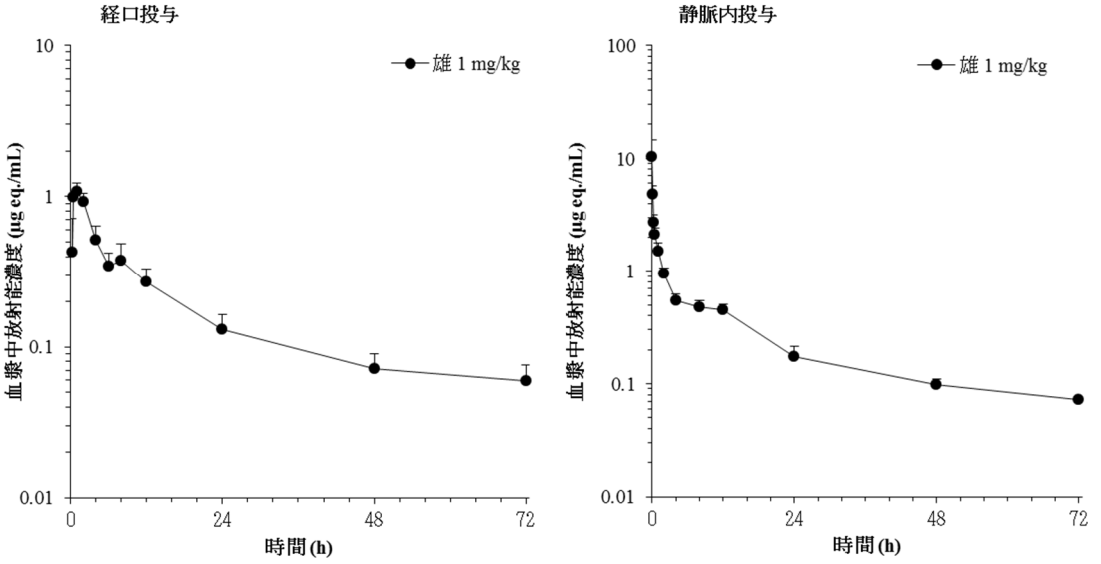
平均値±標準偏差 (n=3)

(5) サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中放射能濃度

[資料 4.2.2.2-6]

絶食の雄サルに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-5 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-9 に示した。血漿中放射能濃度は投与後 1.0 時間で Cmax である 1.10 µg eq./mL に達した。

絶食の雄サルに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-5 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-10 に示した。血漿中放射能濃度は二相性で消失した。$t_{1/2}$ 及び CL はそれぞれ 22.0 時間及び 0.823 mL/min/kg であった。見かけの吸収率は 74.0%であった。



平均値 + 標準偏差 (n=3)

図 2.6.4.3-5 サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4.3-9 サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量：1 mg/kg
	雄
tmax (h)	1.0
Cmax (μg eq./mL)	1.10 ± 0.11
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg eq.·h/mL)	12.5 ± 2.2
F (%)	74.0 ± 12.1

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

tmax は中央値

F は血漿中放射能濃度の $AUC_{0\text{-}t}$ を単回経口投与時 (1 mg/kg) と静脈内投与時 (1 mg/kg) で比較し算出した見かけの吸収率

$t_{1/2}$ は算出せず (自由度調整済みの決定係数<0.9 のため)

表 2.6.4.3-10 サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量：1 mg/kg
	雄
$t_{1/2}$ (h)	22.0[a]
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg eq.·h/mL)	18.6 ± 1.6
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg eq.·h/mL)	21.2[a]
CL (mL/min/kg)	0.823[a]
V_{SS} (L/kg)	1.25[a]

平均値 ± 標準偏差 (n=3)、a：平均値 (n=2)

2.6.4.3.2 反復投与

[資料 4.2.3.2-1, 4.2.3.2-2, 4.2.3.2-3, 4.2.3.2-4, 4.2.3.2-5, 4.2.3.2-6, 4.2.3.2-8, 4.2.3.2-9, 4.2.3.2-10, 4.2.3.2-11, 4.2.3.4.1-1, 4.2.3.4.1-2, 4.2.3.5.2-2, 4.2.3.5.2-3, 4.2.3.5.2-4, 4.2.3.7.5-5, 4.2.3.7.5-6, 4.2.3.7.5-7, 4.2.3.7.5-8]

マウス、ラット、イヌ、サル、妊娠ラット及び妊娠ウサギにペマフィブラートを反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-11、表 2.6.4.3-12、表 2.6.4.3-13、表 2.6.4.3-14、表 2.6.4.3-15 及び表 2.6.4.3-16 にそれぞれ示した。また、マウス、ラット、サル及び妊娠ラットにペマフィブラートを反復経口投与したときの代謝物（K-23467 及び K-23605）の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-17、表 2.6.4.3-18、表 2.6.4.3-19 及び表 2.6.4.3-20 にそれぞれ示した。

いずれの動物種においても、未変化体及び代謝物（K-23467 及び K-23605）は Cmax に達した後、投与後 24 時間にかけて良好に消失していることから、本薬反復投与時のこれらの蓄積性は低いものと考えられた。

マウスでは、雄で 0.2～0.75 mg/kg、雌で 0.1～0.75 mg/kg において反復投与による未変化体の曝露の増加が認められたが、0.1～0.4 mg/kg においては投与 4 及び 13 週における曝露量は大差なかった。また、雄で 0.075 mg/kg において K-23467 の曝露の低下が認められたものの、投与 2 及び 4 週における曝露量は大差なく、投与 4 週までに未変化体及び代謝物 K-23467 は、定常状態に達するものと考えられた。

ラットでは、雄で 0.1～50 mg/kg、雌で 1～50 mg/kg において反復投与による未変化体の曝露の低下が認められたが、雄で 0.3 及び 3 mg/kg、雌で 1 及び 10 mg/kg において投与 2 及び 4 週における曝露量は大差なかった。また、雄で 3 mg/kg 及び雌で 10 mg/kg において K-23467 の曝露の低下並びに K-23605 の曝露の上昇（雄のみ）が認められたものの、投与 2 及び 4 週における曝露量は大差なく、投与 2 週までに未変化体及び代謝物（K-23467 及び K-23605）は、定常状態に達するものと考えられた。

妊娠ラットでは、非妊娠ラットと同様に 10～100 mg/kg において反復投与による未変化体及び K-23467 の曝露の減少が認められた。

妊娠ウサギでは、1～100 mg/kg において反復投与による未変化体の曝露の減少が認められ、200 mg/kg においては曝露の増加が認められた。

イヌでは、雄で 0.3～100 mg/kg 及び雌で 0.1～100 mg/kg において反復投与による未変化体の曝露の増加が認められたが、0.3 及び 3 mg/kg において投与 4 及び 13 週における未変化体の曝露量は大差なく、投与 4 週までに定常状態に達するものと考えられた。

雄サルでは、0.1～10 mg/kg において反復投与による未変化体の曝露の顕著な変動は認められなかった。雌サルでは、0.1～10 mg/kg において曝露の減少が認められたが、0.1～3 mg/kg において投与 2 及び 4 週における未変化体の曝露量は大差なかった。また、雄で 0.3 及び 10 mg/kg 並びに雌で 0.3 及び 3 mg/kg において K-23605 の曝露の上昇傾向が認められたものの、投与 2 及び 4 週における曝露量は大差なく、投与 2 週までに未変化体及び代謝物（K-23467 及び K-23605）は、定常状態に達するものと考えられた。

以上、反復投与により、マウス及びイヌでは未変化体の曝露の増加が、ラット、ウ

サギ及び雌サルでは減少が認められた。また、雄マウス及びラットでは、反復投与による K-23467 の曝露の低下が、雄ラット及びサルでは K-23605 の曝露の上昇が認められた。マウス及びイヌでは投与 4 週までに、ラット及びサルでは投与 2 週までに定常状態に達するものと考えられた。

表 2.6.4.3-11 雌雄マウスにペマフィブラートを反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与期間	雄				雌			
		Cmax (ng/mL)	C_{24}[d] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[e]	Cmax (ng/mL)	C_{24}[d] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[e]
0.5[a]	1 日	23.4	0.2	67.5	1.00	56.0	0.0	156.1	1.00
	13 週	115.1	0.8	540.9	8.01	75.2	11.8	714.3	4.58
0.75[a]	1 日	31.8	0.3	98.2	1.00	95.2	0.0	233.4	1.00
	9 週	-	-	-	-	238.9	11.8	1566.5	6.71
	13 週	220.9	23.7	1967.9	20.04	-	-	-	-
1[a]	1 日	38.3	0.0	127.9	1.00	89.8	0.0	324.7	1.00
	13 週	245.6	29.3	2567.7	20.08	-	-	-	-
0.1[b]	1 日	5.7	0.0	16.6	1.00	8.9	0.0	27.9	1.00
	4 週	3.0	0.0	14.5	0.87	10.1	0.0	37.3	1.34
	13 週	2.6	0.0	17.1	1.03	14.3	0.0	74.0	2.65
0.2[b]	1 日	9.0	0.0	26.4	1.00	11.5	0.0	61.2	1.00
	4 週	6.3	0.0	39.5	1.50	16.5	0.0	106.1	1.73
	13 週	11.4	0.0	51.1	1.94	18.2	0.6	127.9	2.09
0.4[b]	1 日	12.1	0.0	35.1	1.00	30.7	0.0	87.2	1.00
	4 週	15.1	0.2	94.4	2.69	104.2	1.2	247.2	2.83
	13 週	19.5	0.2	115.7	3.30	49.3	3.0	333.6	3.83
0.075[c]	1 日	3.17	0.00	11.8	1.00	5.86	0.00	17.3	1.00
	2 週	2.16	0.00	6.77	0.57	5.44	0.00	23.6	1.36
	4 週	2.94	0.00	11.1	0.94	5.78	0.00	23.4	1.35
0.3[c]	1 日	11.9	0.00	55.9	1.00	25.0	0.00	82.1	1.00
	2 週	9.95	0.00	79.8	1.43	21.6	0.00	102	1.24
	4 週	16.4	0.00	146	2.61	29.4	0.00	296	3.61

平均値 (n=2-3)

a：資料番号 4.2.3.4.1-1、b：資料番号 4.2.3.4.1-2、c：資料番号 4.2.3.7.5-5、

d：投与後 24 時間後の血漿中濃度、e：AUC_{0-24} / $AUC_{0-24,\ 投与\ 1\ 日}$

表 2.6.4.3-12 雌雄ラットにペマフィブラートを反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与期間	雄				雌			
		Cmax (ng/mL)	C_{24}[e] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[f]	Cmax (ng/mL)	C_{24}[e] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[f]
0.1[a]	1 日	1.4	0.0	10.0	1.00	1.0	0.0	10.2	1.00
	4 週	1.0	0.0	7.7	0.77	1.3	0.0	9.5	0.93
0.5[a]	1 日	10.3	1.3	54.5	1.00	5.1	0.1	41.5	1.00
	4 週	5.4	0.1	35.7	0.66	4.1	0.0	38.0	0.92
5[a]	1 日	162.2	1.0	683.8	1.00	193.8	6.8	572.4	1.00
	4 週	58.5	9.2	417.5	0.61	65.7	3.0	283.8	0.50
50[a]	1 日	6483.3	33.5	14471.4	1.00	16288.3	17.7	29122.2	1.00
	4 週	2013.0	32.5	6866.3	0.47	945.0	20.9	5376.3	0.18
0.03[b]	1 日	0.85	0.00	5.56	1.00	0.67	0.02	6.27	1.00
	13 週	0.88	0.00	5.12	0.92	1.23	0.00	5.51	0.88
	26 週	1.15	0.00	5.92	1.06	1.21	0.04	7.52	1.20
0.1[b]	1 日	2.97	0.02	20.68	1.00	2.30	0.08	20.27	1.00
	13 週	2.19	0.03	13.29	0.64	2.66	0.00	18.16	0.90
	26 週	3.91	0.00	13.31	0.64	2.99	0.20	18.67	0.92
1[c]	1 日	59.1	2.1	256.5	1.00	-	-	-	-
	13 週	27.5	2.4	142.7	0.56	-	-	-	-
3[c]	1 日	132.9	1.2	654.2	1.00	126.0	1.7	575.1	1.00
	13 週	86.1	1.2	376.5	0.58	41.0	1.1	203.3	0.35
10[c]	1 日	742.1	0.0	2753.6	1.00	940.8	4.2	2611.6	1.00
	13 週	573.2	6.9	1914.3	0.70	215.4	3.4	769.0	0.29
30[c]	1 日	-	-	-	-	8019.9	9.4	17218.2	1.00
	13 週	-	-	-	-	1357.1	6.1	3901.8	0.23
1[d]	1 日	-	-	-	-	33.2	0.3	256.5	1.00
	13 週	-	-	-	-	23.2	1.1	158.3	0.62
	26 週	-	-	-	-	31.2	2.3	174.2	0.68
5[d]	1 日	-	-	-	-	225.4	1.5	1568.1	1.00
	13 週	-	-	-	-	130.2	3.2	523.9	0.33
	26 週	-	-	-	-	147.8	14.0	706.3	0.45
25[d]	1 日	-	-	-	-	6142.7	5.5	16340.9	1.00
	13 週	-	-	-	-	1387.8	28.1	3367.0	0.21
	26 週	-	-	-	-	129.7	12.6	594.1	0.04

平均値 (n=3-4)

a：資料番号 4.2.3.2-1、b：資料番号 4.2.3.2-4、c：資料番号 4.2.3.2-2、d：資料番号 4.2.3.2-3、

e：投与後 24 時間後の血漿中濃度、f：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 投与\ 1\ 日}$

表 2.6.4.3-12 雌雄ラットにペマフィブラートを反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ (続き)

投与量 (mg/kg)	投与期間	雄				雌			
		Cmax (ng/mL)	C_{24}[h] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[i]	Cmax (ng/mL)	C_{24}[h] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[i]
0.3[g]	1 日	9.24	0.00	54.9	1.00	-	-	-	-
	2 週	4.91	0.173	45.1	0.82	-	-	-	-
	4 週	3.82	0.00	35.5	0.65	-	-	-	-
1[g]	1 日	-	-	-	-	36.9	1.02	210	1.00
	2 週	-	-	-	-	14.8	0.467	73.8	0.35
	4 週	-	-	-	-	17.1	0.228	74.5	0.35
3[g]	1 日	131	0.460	801	1.00	-	-	-	-
	2 週	68.7	0.760	451	0.56	-	-	-	-
	4 週	63.6	0.886	397	0.50	-	-	-	-
10[g]	1 日	-	-	-	-	601	4.08	3090	1.00
	2 週	-	-	-	-	284	1.32	990	0.32
	4 週	-	-	-	-	157	2.74	750	0.24

平均値 (n=3)

g：資料番号 4.2.3.7.5-6、h：投与後 24 時間後の血漿中濃度、i：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 投与\ 1\ 日}$

表 2.6.4.3-13 雌雄イヌにペマフィブラートを反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与期間	雄				雌			
		Cmax (ng/mL)	C_{24}[c] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[d]	Cmax (ng/mL)	C_{24}[c] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[d]
0.3[a]	1 日	34.6	0.0	92.6	1.00	26.5	0.0	78.1	1.00
	4 週	41.0	1.1	114.2	1.23	32.6	0.0	92.5	1.18
3[a]	1 日	566.7	8.2	1268.6	1.00	817.6	8.4	2120.9	1.00
	4 週	538.6	39.3	2080.2	1.64	1003.2	66.2	4153.7	1.96
30[a]	1 日	10394.3	22.3	25777.0	1.00	13297.7	97.4	48503.6	1.00
	4 週	18592.6	1305.5	117020.0	4.54	17511.9	4218.0	179351.4	3.70
100[a]	1 日	43525.3	380.3	198080.4	1.00	32893.3	413.8	208385.0	1.00
	4 週	72788.8	12759.0	877489.6	4.43	64161.2	3501.4	605998.7	2.91
0.1[b]	1 日	9.5	0.0	29.6	1.00	5.3	0.0	21.0	1.00
	13 週	6.3	0.0	30.0	1.01	10.8	0.4	43.1	2.05
0.3[b]	1 日	19.4	0.0	57.5	1.00	17.3	0.2	49.1	1.00
	13 週	40.0	0.5	103.6	1.80	30.4	2.9	173.6	3.54
1[b]	1 日	279.8	1.2	429.5	1.00	168.3	0.4	317.2	1.00
	13 週	194.0	14.9	1201.9	2.80	212.9	26.3	1144.8	3.61
3[b]	1 日	748.1	1.8	1193.1	1.00	241.6	1.6	631.6	1.00
	13 週	597.7	57.4	3026.8	2.54	791.7	35.7	4505.7	7.13

平均値 (n=2-5)

a：資料番号 4.2.3.2-5、b：資料番号 4.2.3.2-6、

c：投与後 24 時間後の血漿中濃度、d：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 投与1日}$

表 2.6.4.3-14 雌雄サルにペマフィブラートを反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与期間	雄				雌			
		Cmax (ng/mL)	C_{24}[d] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[e]	Cmax (ng/mL)	C_{24}[d] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[e]
0.1[a]	1 日	12.0	0.0	33.1	1.00	8.9	0.0	26.5	1.00
	2 週	14.6	0.0	21.9	0.66	8.9	0.0	15.5	0.58
	4 週	12.7	0.0	25.5	0.77	10.1	0.0	13.3	0.50
0.3[a]	1 日	31.4	0.0	88.4	1.00	32.9	1.1	96.8	1.00
	2 週	37.3	0.0	64.3	0.73	35.2	0.0	49.9	0.52
	4 週	40.4	0.0	60.3	0.68	36.1	0.0	50.4	0.52
1[a]	1 日	127.4	0.0	240.8	1.00	99.3	0.1	341.2	1.00
	2 週	123.6	0.0	231.0	0.96	100.5	0.0	155.7	0.46
	4 週	112.6	0.0	248.2	1.03	85.0	0.0	129.9	0.38
3[a]	1 日	488.0	1.7	1360.7	1.00	517.2	1.5	979.9	1.00
	2 週	523.9	0.8	1131.6	0.83	549.4	0.2	572.3	0.58
	4 週	588.0	1.5	1332.7	0.98	445.7	0.0	557.0	0.57
0.1[b]	1 日	21.9	0.0	42.2	1.00	15.9	0.0	25.8	1.00
	4 週	14.5	0.0	24.2	0.57	12.4	0.0	17.1	0.66
	13 週	19.8	0.0	27.4	0.65	10.3	0.0	16.7	0.65
0.3[b]	1 日	51.4	0.0	96.4	1.00	42.2	0.0	77.3	1.00
	4 週	42.7	0.0	71.0	0.74	34.0	0.0	51.7	0.67
	13 週	43.7	0.0	99.8	1.04	34.8	0.0	57.3	0.74
1[b]	1 日	108.6	0.2	229.5	1.00	171.0	0.1	276.1	1.00
	4 週	81.2	0.2	208.5	0.91	166.4	0.0	204.3	0.74
	13 週	126.7	0.3	278.8	1.21	158.9	0.1	209.3	0.76
10[b]	1 日	2049.9	3.8	3476.5	1.00	3041.4	3.0	3972.5	1.00
	4 週	2813.7	4.3	4051.3	1.17	3433.7	2.1	4446.0	1.12
	13 週	3213.6	5.2	4774.1	1.37	809.1	2.0	1587.6	0.40
0.1[c]	1 日	-	-	-	-	15.5	0.0	38.0	1.00
	26 週	-	-	-	-	10.8	0.0	17.3	0.46
0.3[c]	1 日	50.5	0.0	66.5	1.00	36.6	0.0	70.0	1.00
	26 週	58.5	0.0	85.0	1.28	30.4	0.0	52.2	0.75
1[c]	1 日	153.2	0.0	275.9	1.00	-	-	-	-
	26 週	119.4	0.0	289.4	1.05	-	-	-	-

平均値 (n=3-5)

a：資料番号 4.2.3.2-8、b：資料番号 4.2.3.2-9、c：資料番号 4.2.3.2-10、

d：投与後 24 時間後の血漿中濃度、e：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 投与1日}$

表 2.6.4.3-14 雌雄サルにペマフィブラートを反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ (続き)

投与量 (mg/kg)	投与期間	雄				雌			
		Cmax (ng/mL)	C_{24}[c] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[d]	Cmax (ng/mL)	C_{24}[c] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[d]
0.1[a]	1 日	-	-	-	-	17.6	0.0	29.9	1.00
	52 週	-	-	-	-	9.1	0.0	25.0	0.84
0.3[a]	1 日	32.7	0.0	89.9	1.00	41.7	0.0	99.9	1.00
	52 週	37.8	0.0	72.4	0.81	46.4	0.0	89.4	0.89
1[a]	1 日	145.2	0.0	343.0	1.00	103.8	0.2	245.3	1.00
	52 週	160.6	0.1	334.7	0.98	141.0	0.3	356.7	1.45
3[a]	1 日	621.8	0.1	860.3	1.00	561.1	0.4	718.3	1.00
	52 週	527.6	0.7	1098.9	1.28	558.9	1.0	991.3	1.38
10[a]	1 日	8448.6	1.4	9528.9	1.00	-	-	-	-
	52 週	3882.2	7.4	8368.7	0.88	-	-	-	-
0.3[b]	1 日	63.8	0.00	139	1.00	99.1	0.00	142	1.00
	2 週	35.8	0.00	92.6	0.67	41.9	0.00	76.0	0.54
	4 週	47.5	0.00	87.6	0.63	43.2	0.00	69.6	0.49
3[b]	1 日	-	-	-	-	445	0.365	797	1.00
	2 週	-	-	-	-	294	0.177	463	0.58
	4 週	-	-	-	-	285	0.119	599	0.75
10[b]	1 日	5930	0.555	5880	1.00	-	-	-	-
	2 週	2010	1.15	2820	0.48	-	-	-	-
	4 週	3620	1.83	6790	1.15	-	-	-	-

平均値 (n=3-6)

a：資料番号 4.2.3.2-11、b：資料番号 4.2.3.7.5-8、

c：投与後 24 時間後の血漿中濃度、d：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 投与\ 1\ 日}$

表 2.6.4.3-15 妊娠ラットにペマフィブラートを反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日	Cmax (ng/mL)	C_{24}[a] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[b]	資料番号
10	妊娠 7 日目	974.5	4.0	2566.0	1.00	4.2.3.5.2-2
	妊娠 17 日目	189.6	1.6	625.3	0.24	
30	妊娠 7 日目	28224.3	4.0	43096.4	1.00	
	妊娠 17 日目	635.6	3.5	3488.5	0.08	
100	妊娠 7 日目	82955.1	2209.6	268696.7	1.00	
	妊娠 17 日目	3561.8	21.4	18752.3	0.07	
10	妊娠 7 日目	724	3.73	1630	1.00	4.2.3.7.5-7
	妊娠 17 日目	136	0.103	655	0.40	
100	妊娠 7 日目	111000	11.9	1010000	1.00	
	妊娠 17 日目	6930	10.8	21500	0.02	

平均値 (n=3)

a：投与後 24 時間後の血漿中濃度、b：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 妊娠\ 7\ 日目}$

表 2.6.4.3-16 妊娠ウサギにペマフィブラートを反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日	Cmax (ng/mL)	C_{24}[a] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[b]	資料番号
1	妊娠 6 日目	73	0	254	1.00	4.2.3.5.2-3
	妊娠 18 日目	36	0	106	0.42	
10	妊娠 6 日目	505	0	1589	1.00	
	妊娠 18 日目	187	3	700	0.44	
100	妊娠 6 日目	101924	2	130193	1.00	
	妊娠 18 日目	24074	20	23255	0.18	
200	妊娠 6 日目	68572	10	143951	1.00	
	妊娠 18 日目	70194	7781	349208	2.43	
1	妊娠 6 日目	97	0	179	1.00	4.2.3.5.2-4
	妊娠 18 日目	40	0	111	0.62	
10	妊娠 6 日目	2958	0	2884	1.00	
	妊娠 18 日目	915	0	1252	0.43	
100	妊娠 6 日目	95944	8	154105	1.00	
	妊娠 18 日目	25009	186	60789	0.39	

平均値 (n=2-3)

a：投与後 24 時間後の血漿中濃度、b：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 妊娠\ 6\ 日目}$

表 2.6.4.3-17 雌雄マウスにペマフィブラートを反復経口投与したときの代謝物（K-23467 及び K-23605）の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	代謝物	投与期間	雄				雌			
			Cmax (ng/mL)	C_{24}[a] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[b]	Cmax (ng/mL)	C_{24}[a] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[b]
0.075	K-23467	1 日	1.22	0.00	9.10	1.00	0.620	0.00	2.86	1.00
		2 週	0.435	0.00	1.98	0.22	0.477	0.00	4.90	1.71
		4 週	0.639	0.00	5.18	0.57	0.758	0.00	2.88	1.01
	K-23605	1 日	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	N.C.	0.00	N.C.	N.C.
		2 週	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	N.C.	0.00	N.C.	N.C.
		4 週	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	N.C.	0.00	N.C.	N.C.
0.3	K-23467	1 日	2.96	0.00	27.2	1.00	2.75	0.00	15.6	1.00
		2 週	1.91	0.00	22.5	0.83	1.49	0.00	13.1	0.84
		4 週	2.04	0.00	23.3	0.86	1.78	0.00	18.7	1.20
	K-23605	1 日	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	0.313	0.00	0.157	1.00
		2 週	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	N.C.	0.00	N.C.	N.C.
		4 週	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	N.C.	0.00	N.C.	N.C.

平均値 (n=3)、N.C.：算出せず

資料番号：4.2.3.7.5-5

a：投与後 24 時間後の血漿中濃度、b：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 投与\ 1\ 日}$

表 2.6.4.3-18 雌雄ラットにペマフィブラートを反復経口投与したときの代謝物（K-23467 及び K-23605）の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	代謝物	投与期間	雄				雌			
			Cmax (ng/mL)	C_{24}[a] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[b]	Cmax (ng/mL)	C_{24}[a] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[b]
0.3	K-23467	1 日	0.119	0.00	0.179	1.00	-	-	-	-
		2 週	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	-	-	-	-
		4 週	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	-	-	-	-
	K-23605	1 日	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	-	-	-	-
		2 週	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	-	-	-	-
		4 週	N.C.	0.00	N.C.	N.C.	-	-	-	-
1	K-23467	1 日	-	-	-	-	0.489	0.00	1.30	1.00
		2 週	-	-	-	-	N.C.	0.00	N.C.	N.C.
		4 週	-	-	-	-	N.C.	0.00	N.C.	N.C.
	K-23605	1 日	-	-	-	-	N.C.	0.00	N.C.	N.C.
		2 週	-	-	-	-	N.C.	0.00	N.C.	N.C.
		4 週	-	-	-	-	N.C.	0.00	N.C.	N.C.
3	K-23467	1 日	5.74	0.00	32.6	1.00	-	-	-	-
		2 週	0.981	0.00	4.94	0.15	-	-	-	-
		4 週	1.24	0.00	9.95	0.31	-	-	-	-
	K-23605	1 日	1.88	0.00	8.93	1.00	-	-	-	-
		2 週	2.02	0.00	18.9	2.12	-	-	-	-
		4 週	2.61	0.00	16.6	1.86	-	-	-	-
10	K-23467	1 日	-	-	-	-	6.13	0.00	29.6	1.00
		2 週	-	-	-	-	2.00	0.00	11.3	0.38
		4 週	-	-	-	-	1.35	0.00	6.34	0.21
	K-23605	1 日	-	-	-	-	1.81	0.00	10.5	1.00
		2 週	-	-	-	-	2.57	0.00	14.6	1.39
		4 週	-	-	-	-	2.11	0.00	11.3	1.08

平均値 (n=3)、N.C.：算出せず

資料番号：4.2.3.7.5-6

a：投与後 24 時間後の血漿中濃度、b：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 投与\ 1\ 日}$

表 2.6.4.3-19 雌雄サルにペマフィブラートを反復経口投与したときの代謝物（K-23467 及び K-23605）の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	代謝物	投与期間	雄				雌			
			Cmax (ng/mL)	C_{24}[a] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[b]	Cmax (ng/mL)	C_{24}[a] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[b]
0.3	K-23467	1 日	92.9	3.10	613	1.00	80.4	2.47	516	1.00
		2 週	57.8	1.78	482	0.79	69.9	2.22	467	0.91
		4 週	77.8	2.10	532	0.87	70.5	2.11	437	0.85
	K-23605	1 日	38.7	2.38	285	1.00	33.1	1.37	189	1.00
		2 週	32.9	4.45	393	1.38	39.2	2.42	286	1.51
		4 週	45.6	4.32	427	1.50	42.0	3.01	342	1.81
3	K-23467	1 日	-	-	-	-	594	17.4	4380	1.00
		2 週	-	-	-	-	444	7.55	2950	0.67
		4 週	-	-	-	-	491	7.26	3150	0.72
	K-23605	1 日	-	-	-	-	341	13.6	2140	1.00
		2 週	-	-	-	-	373	21.0	2820	1.32
		4 週	-	-	-	-	383	21.0	3110	1.45
10	K-23467	1 日	1900	55.0	14500	1.00	-	-	-	-
		2 週	1120	47.3	9390	0.65	-	-	-	-
		4 週	1580	46.0	10600	0.73	-	-	-	-
	K-23605	1 日	1460	74.5	10900	1.00	-	-	-	-
		2 週	1650	163	16800	1.54	-	-	-	-
		4 週	1800	141	17000	1.56	-	-	-	-

平均値 (n=3)、N.C.：算出せず

資料番号：4.2.3.7.5-8

a：投与後 24 時間後の血漿中濃度、b：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 投与\ 1\ 日}$

表 2.6.4.3-20 妊娠ラットにペマフィブラートを反復経口投与したときの代謝物（K-23467 及び K-23605）の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	代謝物	測定日	Cmax (ng/mL)	C_{24}[a] (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC 比[b]	資料番号
10	K-23467	妊娠 7 日目	3.74	0.00	14.2	1.00	4.2.3.7.5-7
		妊娠 17 日目	1.17	0.00	2.96	0.21	
	K-23605	妊娠 7 日目	1.55	0.00	5.40	1.00	
		妊娠 17 日目	1.70	0.00	7.32	1.36	
100	K-23467	妊娠 7 日目	85.5	0.00	626	1.00	
		妊娠 17 日目	9.33	0.00	48.8	0.08	
	K-23605	妊娠 7 日目	32.2	0.00	238	1.00	
		妊娠 17 日目	29.3	0.432	190	0.80	

平均値 (n=3)

a：投与後 24 時間後の血漿中濃度、b：$AUC_{0-24}/AUC_{0-24,\ 妊娠\ 7\ 日目}$

2.6.4.3.3 食事の影響

(1) 絶食及び飽食のラットにペマフィブラートを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度

[資料 4.2.2.2-1]

絶食及び飽食の雌雄ラットにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-21 に示した。雌雄ともに摂餌により、Cmax 及び AUC_{0-t} は低下し、食餌の影響が認められた。

表 2.6.4.3-21 **絶食及び飽食のラットに**ペマフィブラート**を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ**

薬物動態パラメータ	投与量：1 mg/kg			
	雄		雌	
	絶食	飽食	絶食	飽食
tmax (h)	1.0	2.0	0.50	0.50
Cmax (ng/mL)	33.8 ± 16.6	9.45 ± 0.20	34.0 ± 15.1	18.9 ± 0.4
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	168 ± 33	97.2 ± 31.8	273 ± 98	148 ± 42

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

tmax は中央値

(2) 絶食及び飽食のイヌにペマフィブラートを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度

[資料 4.2.2.2-2]

絶食及び飽食の雄イヌにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-22 に示した。摂餌により、Cmax は低下し、食餌の影響が認められた。摂餌により、AUC_{0-t} はほとんど影響を受けなかった。

表 2.6.4.3-22 絶食及び飽食のイヌにペマフィブラートを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量：1 mg/kg	
	雄	
	絶食	飽食
tmax (h)	0.25	1.5
Cmax (ng/mL)	99.7 ± 73.1	35.9 ± 16.9
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	237 ± 22	219 ± 49

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

tmax は中央値

2.6.4.3.4 吸収部位

[資料 4.2.2.2-5]

絶食の雄ラットにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸ループ内にそれぞれ単回投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-23 に示した。胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸ループ内に投与した際の AUC_{0-t} は、それぞれ 57.9、1040、165、138 及び 152 ng·h/mL であった。十二指腸から最も吸収され、次いで空腸、結腸、回腸及び胃から吸収された。

表 2.6.4.3-23 ラットにペマフィブラートを胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸ループ内に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与部位	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
胃	2.0	13.7 ± 5.7	57.9 ± 23.5
十二指腸	1.0	312 ± 235	1040 ± 840
空腸	0.50	105 ± 19	165 ± 19
回腸	0.50	55.9 ± 35.4	138 ± 38
結腸	0.50	94.2 ± 16.1	152 ± 23

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

tmax は中央値

投与量：1 mg/kg

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィー

[資料 4.2.2.3-1]

絶食の雌雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの全身オートラジオグラムより組織内分布を検討した。雄ラットでは、投与後 0.5 時間に胃内容物、腸内容物、胃、腸、肝臓及び門脈に、投与後 2 時間に腸内容物、胃内容物、肝臓、胃、腸、門脈及び膀胱内尿に、投与後 6 時間に腸内容物、肝臓、門脈、腸及び胃に血液より高い放射能が認められた。投与後 24 時間では腸内容物、胃内容物及び肝臓に放射能が認められた。投与後 72 時間では腸内容物に低い放射能が認められたが、投与後 168 時間には全ての組織より消失した。生殖組織を除き組織内放射能分布に顕著な性差は認められなかった。生殖組織の放射能は雌雄ともに血液より低かった。

絶食の雌雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラムより組織内分布を検討した。雄ラットでは、投与後 5 分に肝臓、腸内容物及び胃内容物に、投与後 0.5 時間に腸内容物、肝臓、門脈及び胃内容物に、投与後 6 時間に腸内容物、肝臓、門脈、腸及び膀胱内尿に血液より高い放射能が認められた。投与後 24 時間では腸内容物、胃内容物及び肝臓に放射能が認められた。投与後 72 時間では腸内容物に低い放射能が認められたが、投与後 168 時間には全ての組織より消失した。生殖組織を除き組織内放射能分布に顕著な性差は認められなかった。生殖組織の放射能は雌雄ともに血液より低かった。

2.6.4.4.2 QWBA

(1) ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの QWBA

[資料 4.2.2.3-2]

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの組織内放射能濃度を表 2.6.4.4-1 に示した。放射能は速やかに吸収され、投与後 0.5 時間にほとんどの組織で最も高い放射能濃度が認められた。投与後 0.5、2 及び 6 時間では類似の分布パターンを示し、肝臓、腎皮質、腸間膜リンパ節、膀胱壁、膀胱内尿及び消化管組織に血漿より高い放射能濃度が認められた。特に肝臓では血漿の約 100 倍の放射能濃度が認められた。投与後 24 時間では血漿、血球、肝臓及び消化管組織に放射能が認められた。投与後 72 時間では肝臓及び大腸壁に放射能が認められたが、投与後 168 時間には全ての組織で定量下限未満となった。

表 2.6.4.4-1 ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの組織内放射能濃度

臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue)					
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	72 h	168 h
大動脈	0.011	0.011	0.009	BLQ	BLQ	BLQ
血球	0.017	0.009	0.008	0.001	BLQ	BLQ
血漿	0.038	0.024	0.020	0.001	BLQ	BLQ
全血 (心臓)	0.049	0.026	0.016	BLQ	BLQ	BLQ
大静脈	0.022	0.015	0.011	BLQ	BLQ	BLQ
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
髄膜	0.008	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
延髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
松果体	0.008	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ぶどう膜・網膜	0.016	BLQ	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
蝸牛	0.049	0.010	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	0.113	0.077	0.070	BLQ	BLQ	BLQ
腎髄質	0.028	0.021	0.017	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	3.19	2.87	2.40	0.078	0.004	BLQ
肺	0.028	0.012	0.008	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	0.019	0.010	0.008	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	0.010	BLQ	0.008	BLQ	BLQ	BLQ
副腎	0.023	0.014	0.012	BLQ	BLQ	BLQ
眼窩外涙腺	0.008	0.007	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	0.006	0.004	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
眼窩内涙腺	0.011	0.003	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
下顎リンパ節	0.005	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腸管膜リンパ節	0.031	0.041	0.220	BLQ	BLQ	BLQ
鼻腔粘膜	BLQ	0.004	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	0.015	0.009	0.007	BLQ	BLQ	BLQ
下垂体	0.010	BLQ	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
唾液腺	0.013	0.009	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胸腺	0.005	BLQ	0.003	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	0.012	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精巣上体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
前立腺	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
包皮腺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精嚢	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精巣	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	0.011	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨表面	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腹部脂肪	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	0.013	0.013	0.012	BLQ	BLQ	BLQ
骨格筋	0.004	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	0.005	0.006	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
舌	0.009	0.007	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
食道壁	0.201	0.070	0.041	BLQ	BLQ	BLQ
胃壁	0.032	0.184	0.011	0.042	BLQ	BLQ
胃内容物	25.7[a]	8.23	1.95	2.11	0.021	BLQ
小腸壁	0.445	0.386	0.238	0.027	BLQ	BLQ
小腸内容物	35.9[a]	24.3[a]	20.3[a]	1.04	BLQ	BLQ
盲腸壁	0.011	0.072	0.189	0.040	BLQ	BLQ
大腸壁	0.010	BLQ	0.055	0.049	0.004	BLQ
大腸内容物	BLQ	BLQ	0.789	2.17	0.011	BLQ
直腸壁	BLQ	BLQ	BLQ	0.027	BLQ	BLQ
膀胱壁	0.039	0.047	0.078	BLQ	BLQ	BLQ
膀胱内容物 (尿)	0.559	0.327	0.214	BLQ	BLQ	BLQ

平均値 (n=3)、BLQ：<定量下限 (0.003 μg eq./g tissue、血球及び血漿は除く)、

a：>定量上限 (15.9 μg eq./g tissue)、投与量：1 mg/kg

(2) 有色ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの QWBA

[資料 4.2.2.3-2]

絶食の有色雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの組織内放射能濃度を表 2.6.4.4-2 に示した。全血、腎臓、非色素性皮膚及び肝臓は白色ラットと同程度の放射能濃度であった。投与後 6 時間まで、メラニンを含有する眼球、ぶどう膜・網膜及び色素性皮膚に放射能が若干認められたが、投与後 24 時間では定量下限未満となった。

表 2.6.4.4-2 有色ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの組織内放射能濃度

臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue)							
	2 h	6 h	24 h	72 h	168 h	240 h	336 h	504 h
全血 (心臓)	0.038	0.008	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球	BLQ	0.005	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ぶどう膜・網膜	0.011	0.003	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	0.136	0.041	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎髄質	0.032	0.014	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	1.77	1.46	0.006	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
非色素性皮膚	0.011	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
色素性皮膚	0.016	0.003	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

(n=1)、 BLQ：<定量下限 (0.003 μg eq./g tissue)

投与量：1 mg/kg

(3) 妊娠ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの QWBA

[資料 4.2.2.3-3]

飽食の妊娠 12 及び 18 日目のラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの組織内放射能濃度を表 2.6.4.4-3 及び表 2.6.4.4-4 に示した。妊娠 12 日目の胎盤には投与後 0.5、2 及び 6 時間に血漿中放射能濃度より低い放射能が認められた。投与後 24 時間では定量下限未満となった。胎児中の放射能濃度は全ての時間で定量下限未満であった。妊娠 18 日目の胎盤及び胎児には投与後 0.5、2 及び 6 時間に血漿中放射能濃度より低い放射能が認められた。投与後 24 時間ではいずれも定量下限未満となった。

表 2.6.4.4-3 妊娠 12 日目のラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの織内放射能濃度

臓器・組織	組織内放射能濃度 (ng eq./g tissue)			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h
大動脈	BLQ	7.85	BLQ	BLQ
血球	7.51	4.52	5.48	BLQ
血漿	19.6	20.4	12.9	BLQ
全血 (心臓)	31.0	22.2	19.9	BLQ
大静脈	BLQ	10.9	BLQ	BLQ
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ぶどう膜・網膜	BLQ	22.4	BLQ	BLQ
腎皮質	58.2	104	79.2	BLQ
腎髄質	9.60	29.9	12.9	BLQ
肝臓	1870	2890	2930	34.0
肺	18.4	17.7	14.1	BLQ
心筋	10.8	8.88	6.57	BLQ
脾臓	BLQ	7.14	8.51	BLQ
副腎皮質	10.9	13.6	13.7	BLQ
副腎髄質	BLQ	7.15	13.5	BLQ
眼窩外涙腺	BLQ	7.73	9.64	BLQ
ハーダー腺	BLQ	5.90	6.52	BLQ
眼窩内涙腺	BLQ	5.69	4.14	BLQ
鼻腔粘膜	BLQ	15.5	BLQ	BLQ
膵臓	BLQ	BLQ	7.08	BLQ
下垂体	BLQ	7.40	6.57	BLQ
唾液腺	BLQ	7.52	4.06	BLQ
胸腺	BLQ	5.89	4.92	BLQ
甲状腺	BLQ	4.60	7.44	BLQ
乳腺	BLQ	6.93	BLQ	BLQ
卵巣	BLQ	8.67	9.47	BLQ
子宮	BLQ	6.70	5.57	BLQ
陰核腺	BLQ	BLQ	4.47	BLQ
羊水	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
羊膜	8.49	9.04	11.4	35.5
胎児	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胎盤	3.42	9.28	9.01	BLQ
骨髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨表面	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腹部脂肪	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	15.3	8.52	5.00	BLQ
骨格筋	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	BLQ	3.31	4.69	BLQ
舌	5.14	7.96	5.03	BLQ
盲腸壁	BLQ	3.74	217	BLQ
大腸壁	8.04	BLQ	475	BLQ
胃壁	BLQ	10.8	BLQ	BLQ
小腸壁	7140	446	2060	BLQ
膀胱壁	BLQ	3.76	6.52	BLQ
腸管膜リンパ節	81.6	21.5	125	BLQ
乳糜槽	148	126	195	BLQ

(n=1)、 BLQ：<定量下限 (3.20 ng eq./g tissue、血球及び血漿は除く)

投与量：1 mg/kg

表 2.6.4.4-4 妊娠 18 日目のラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの組織内放射能濃度

臓器･組織	組織内放射能濃度 (ng eq./g tissue)			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h
大動脈	19.1	19.1	14.3	BLQ
血球	10.0	26.6	21.0	BLQ
血漿	17.4	62.0	34.0	1.81
全血 (心臓)	22.0	57.4	27.8	BLQ
大静脈	11.1	39.5	10.0	BLQ
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ぶどう膜/網膜	BLQ	19.1	7.02	BLQ
腎皮質	46.6	131	73.9	5.12
腎髄質	17.8	69.5	32.2	BLQ
肝臓	1660	4700	4110	150
肺	25.8	45.6	18.7	BLQ
心筋	8.43	24.4	12.2	BLQ
脾臓	10.7	24.8	13.3	BLQ
副腎皮質	20.8	30.6	21.6	BLQ
副腎髄質	15.3	30.7	22.0	BLQ
眼窩外涙腺	BLQ	13.1	9.15	BLQ
ハーダー腺	BLQ	17.4	11.0	BLQ
眼窩内涙腺	BLQ	9.75	5.51	BLQ
鼻腔粘膜	BLQ	14.0	6.05	BLQ
膵臓	11.0	21.0	10.7	BLQ
下垂体	4.20	13.3	BLQ	BLQ
唾液腺	5.31	17.6	10.7	BLQ
胸腺	BLQ	8.01	6.97	BLQ
甲状腺	BLQ	15.6	9.54	BLQ
乳腺	BLQ	13.8	8.50	BLQ
卵巣	7.65	21.4	9.29	BLQ
子宮	BLQ	18.9	11.8	BLQ
陰核腺	BLQ	13.2	10.9	BLQ
羊水	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
羊膜	BLQ	15.3	34.3	12.1
胎児	4.60	3.38	5.35	BLQ
胎盤	11.6	20.9	12.3	BLQ
骨髄	BLQ	6.80	4.63	BLQ
骨表面	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腹部脂肪	BLQ	BLQ	4.57	BLQ
褐色脂肪	BLQ	21.4	12.7	BLQ
骨格筋	BLQ	3.62	4.02	BLQ
皮膚	BLQ	6.77	6.88	BLQ
舌	4.16	14.1	9.56	BLQ
盲腸壁	BLQ	107	1430	45.8
大腸壁	BLQ	223	37.6	26.0
胃壁	BLQ	52.1	13.5	BLQ
小腸壁	1370	6160	4260	127
膀胱壁	5.82	33.8	15.0	BLQ
腸管膜リンパ節	BLQ	43.9	151	BLQ
乳糜槽	141	284	213	BLQ

(n=1)、 BLQ：<定量下限 (3.20 ng eq./g tissue、血球及び血漿は除く)

投与量：1 mg/kg

(4) サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの QWBA

[資料 4.2.2.2-6]

絶食の雄サルに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの組織内放射能濃度を表 2.6.4.4-5 に示した。放射能は速やかに全身に分布し、投与後 1 時間にほとんどの組織で最も高い放射能濃度が認められた。投与後 1 及び 6 時間の肝臓及び投与後 1 時間の腎臓を除き、いずれの組織も血漿より低い放射能濃度であった。投与後 1～24 時間の胆嚢（胆汁）では血漿の約 30～110 倍の放射能濃度が認められた。

表 2.6.4.4-5 サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの組織内放射能濃度

臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue)				
	1 h	6 h	24 h	168 h	504 h
大動脈	0.257	0.050	0.032	0.007	BLQ
血球	0.177	0.045	0.026	0.004	0.002
血漿	1.60	0.483	0.244	0.048	0.015
全血	0.867	0.245	0.128	0.027	0.008
全血 (心臓)	0.694	0.279	0.149	0.027	0.009
大静脈	0.149	0.039	0.023	0.005	BLQ
脳	0.013	0.007	0.004	BLQ	BLQ
小脳	0.012	0.004	0.004	BLQ	BLQ
大脳	0.025	0.004	0.003	BLQ	BLQ
脊髄	0.012	0.003	0.003	BLQ	BLQ
眼球	0.015	0.013	0.009	BLQ	BLQ
ぶどう膜・網膜	0.207	0.197	0.052	0.007	0.003
水晶体	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	1.79	0.352	0.090	0.016	0.006
腎髄質	2.10	0.303	0.156	0.018	0.008
肝臓	3.72	0.499	0.156	0.026	0.011
肺	0.630	0.203	0.086	0.013	0.009
心筋	0.322	0.101	0.048	0.011	0.005
脾臓	0.349	0.135	0.065	0.011	0.005
副腎皮質	0.362	0.139	0.070	0.015	0.005
副腎髄質	0.464	0.136	0.091	0.016	0.007
眼窩内涙腺	0.327	0.113	0.075	0.015	0.007
腸管膜リンパ節	0.589	0.109	0.027	0.005	BLQ
鼻腔粘膜	0.280	0.205	0.047	0.027	0.009
膵臓	0.200	0.045	0.027	0.007	0.005
下垂体	0.131	0.037	0.007	0.004	BLQ
耳下腺	0.220	0.069	0.029	0.007	0.005
唾液腺	0.248	0.068	0.035	0.008	0.004
胸腺	0.162	0.035	0.022	0.006	0.004
甲状腺	0.310	0.044	0.043	0.007	BLQ
精巣上体	0.201	0.114	0.074	0.016	NS
陰茎	0.403	0.131	0.096	NS	0.003
前立腺	0.211	0.096	0.057	0.008	BLQ
精嚢	0.232	0.028	0.033	0.007	BLQ
精巣	0.195	0.074	0.048	0.012	0.004
骨髄	0.134	0.031	0.018	0.003	BLQ
骨表面	0.083	0.018	0.006	BLQ	BLQ
腹部脂肪	0.169	0.006	0.021	0.007	BLQ
褐色脂肪	0.521	0.090	0.064	0.014	0.008
骨格筋	0.057	0.012	0.011	0.003	BLQ
皮膚 (light pigmentation)	0.143	0.046	0.037	0.016	0.006
皮膚 (heavy pigmentation)	0.209	0.049	0.032	0.014	0.003
舌	0.190	0.069	0.042	0.007	BLQ
気管	0.419	0.066	0.038	0.006	BLQ
盲腸壁	0.264	0.272	0.043	0.007	BLQ
胆嚢 (胆汁)	47.9[a]	53.6[a]	11.9	0.012	BLQ
大腸壁	0.208	0.332	0.154	0.004	BLQ
胃壁	0.344	0.060	0.053	0.008	BLQ
小腸壁	1.57	0.221	0.040	0.008	BLQ
膀胱壁	0.193	0.090	0.078	0.009	BLQ

(n=1)、BLQ：<定量下限 (0.003 μg eq./g tissue、血球、血漿及び全血は除く)、

NS：切片に組織が認められなった、a：>定量上限 (14.1 μg eq./g tissue)

投与量：1 mg/kg

2.6.4.4.3 血漿蛋白結合

[資料 4.2.2.3-4]

マウス、ハムスター、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿に ^{14}C-ペマフィブラートを添加し、*in vitro* での血漿蛋白非結合率を平衡透析法により検討した。また、ヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白との結合率を検討し、ヒトにおける主要な結合蛋白を推定した（表 2.6.4.4-6）。^{14}C-ペマフィブラートの血漿蛋白非結合率はいずれの種も1%未満であり、濃度依存性は認められなかった。ヒト血清アルブミンに対する蛋白非結合率は 1%未満であった。一方、α_1-酸性糖蛋白に対する蛋白非結合率は 25.02%～45.79%であり、濃度依存性が認められた。ヒト血漿の主要な結合蛋白はアルブミンと考えられた。

表 2.6.4.4-6 *in vitro* での各種動物及びヒトの血漿、ヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白に対する ^{14}C-ペマフィブラートの蛋白非結合率

		蛋白非結合率 (%)		
		^{14}C-ペマフィブラート濃度 (ng/mL)		
		500	2500	10000
血漿				
マウス	雄	0.47 ± 0.08	0.46 ± 0.07	0.48 ± 0.07
ハムスター	雄	0.25 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.29 ± 0.06
ラット	雄	0.28 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.29 ± 0.01
イヌ	雄	0.17 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.17 ± 0.03
サル	雄	0.17 ± 0.02	0.21 ± 0.01	0.22 ± 0.02
ヒト	男性	0.15 ± 0.01	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.01
蛋白種				
ヒト血清アルブミン (4%)		0.17 ± 0.01	0.19 ± 0.00	0.20 ± 0.02
α_1-酸性糖蛋白 (0.1%)		25.02 ± 3.83	26.33 ± 3.94	45.79 ± 2.48

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

2.6.4.4.4 血球移行性

[資料 4.2.2.3-4]

マウス、ハムスター、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液に ^{14}C-ペマフィブラートを添加し、*in vitro* での血球移行率を検討した（表 2.6.4.4-7）。血球移行率はそれぞれ 9.6%～12.2%、5.1%～13.7%、18.2%～41.4%、1.4%～7.8%、17.2%～27.2%及び 1.7%～13.1%であった。ラットの血球移行率は ^{14}C-ペマフィブラートの濃度の増加とともに低下する傾向が認められた。

表 2.6.4.4-7 *in vitro* での ^{14}C-ペマフィブラートの各種動物及びヒトの血球移行率

種	性別	血球移行率 (%)		
		^{14}C-ペマフィブラート濃度 (ng/mL)		
		500	2500	10000
マウス	雄	12.2 ± 1.2	10.7 ± 4.1	9.6 ± 3.6
ハムスター	雄	6.5 ± 6.0	13.7 ± 12.7	5.1 ± 4.5
ラット	雄	41.4 ± 4.3	33.4 ± 3.2	18.2 ± 4.3
イヌ	雄	7.8 ± 2.1	2.0 ± 1.8	1.4 ± 2.0
サル	雄	23.5 ± 3.7	27.2 ± 3.8	17.2 ± 3.1
ヒト	男性	4.5 ± 5.8	1.7 ± 3.0	13.1 ± 15.3

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

2.6.4.4.5 トランスポーターを介した輸送

[資料 4.2.2.3-5，4.2.2.3-6，4.2.2.3-7，4.2.2.3-8]

Caco-2 細胞を用いて、^{14}C-ペマフィブラートの P-gp 及び BCRP に対する基質認識性を検討した（表 2.6.4.4-8）。^{14}C-ペマフィブラートの頂端膜側から基底膜側への膜透過係数（P_{app}）に対する基底膜側から頂端膜側への P_{app} の比（P_{app} ratio）は 2 よりも高値（5.8）を示した。また、P-gp 阻害剤（ベラパミル及びシクロスポリン A）並びに BCRP 阻害剤（Ko143）により P_{app} ratio が低下した。以上より、ペマフィブラートは P-gp 及び BCRP の基質であると考えられた。

トランスポーター発現細胞を用いて、^{14}C-ペマフィブラートの OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OAT7、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、PEPT1、PEPT2 及び NTCP の基質認識性を検討した。コントロールと比較して、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び NTCP で有意に高い輸送活性が確認された。OATP1B1 及び OCT2 に対する K_m 値はそれぞれ 232.3 及び 29.8 μmol/L であった。

表 2.6.4.4-8 ^{14}C-ペマフィブラートの Caco-2 細胞膜透過性

	阻害剤		P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio
	化合物	濃度 (μmol/L)	頂端膜側から基底膜側	基底膜側から頂端膜側	
^{14}C-ペマフィブラート 1 μmol/L	-	-	4.90 ± 0.42	28.2 ± 1.1	5.8
	ベラパミル	30	7.10 ± 0.16	23.6 ± 0.9	3.3
	シクロスポリン A	10	11.7 ± 1.2	18.8 ± 0.1	1.6
	Ko143	1	8.80 ± 0.82	19.6 ± 0.7	2.2

平均値 ± 標準偏差 (P_{app} ratio は除く、n=3)

-：阻害剤非添加

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1 血漿中代謝物

(1) ラットにペマフィブラートを単回経口投与したときの血漿中 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）

[資料 4.2.2.2-1，4.2.2.4-1]

絶食の雌雄ラットにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）の薬物動態パラメータを表 2.6.4.5-1 に示した。雄ラットでは、K-15828、K-15834 及び K-15827 の順に多く検出され、K-15823 は全ての測定ポイントで定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。雌ラットでは、K-15828 及び K-15834 の順に多く検出され、K-15823 及び K-15827 は全ての測定ポイントで定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。雌雄ともにいずれの代謝物の AUC_{0-t} も未変化体の 10%未満であった。酵素処理（β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ）により、未変化体及び 4 代謝物の濃度は大きくは変動しなかった。

表 2.6.4.5-1 ラットにペマフィブラートを単回経口投与したときの 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）の薬物動態パラメータ

性別	測定対象	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
雄	ペマフィブラート	1.0	33.8 ± 16.6	168 ± 33
	K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15827	5.0	0.345 ± 0.412	1.32 ± 1.52
	K-15828	5.0	1.76 ± 1.62	11.1 ± 11.0
	K-15834	7.0	0.865 ± 0.810	5.94 ± 8.38
雌	ペマフィブラート	0.50	34.0 ± 15.1	273 ± 98
	K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15827	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15828	10	0.727 ± 0.338	3.45 ± 1.74
	K-15834	1.0	0.126 ± 0.149	0.304 ± 0.373

平均値 ± 標準偏差 (n=3-4)、N.C.：算出せず

tmax は中央値

投与量：1 mg/kg

(2) ラットにペマフィブラート, K-23467 及び K-23469 を単回経口投与したときの血漿中 K-23605

[資料 4.2.2.4-13]

絶食の雄ラットにペマフィブラート、K-23467 及び K-23469 を 3 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの K-23605 の薬物動態パラメータを表 2.6.4.5-2 に示した。ペマフィブラート投与時に K-23467 及び K-23605 が、K-23467 投与時に K-23605 が血漿中に検出されていることより、K-23605 は K-23467 を介して生成しているものと考えられた。

表 2.6.4.5-2 ラットにペマフィブラート、K-23467 及び K-23469 を単回経口投与したときの K-23605 の薬物動態パラメータ

薬物	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
ペマフィブラート	0.50	11.6 ± 4.5	35.8 ± 3.6
K-23467	0.50	3.02 ± 0.84	8.74 ± 2.64
K-23469	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

平均値 ± 標準偏差 (n=3)、N.C.：算出せず

tmax は中央値

投与量：3 mg/kg

(3) ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの血漿中代謝物

[資料 4.2.2.4-12]

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの代謝物の薬物動態パラメータを表 2.6.4.5-3 に示した。主に K-23467 が検出され、AUC_{0-t} は未変化体の 15.5%であった。

表 2.6.4.5-3 ラットにペマフィブラートを単回経口投与したときの代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	tmax (h)	Cmax (ng eq./mL)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)
ペマフィブラート	1.0	23.0	93.8
K-15827/K-23469	0.50	0.846	1.72
K-23467	2.0	2.88	14.5
K-23605	2.0	1.73	9.12

(n=3、各時点でプールして測定)

投与量：1 mg/kg

(4) イヌにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）

[資料 4.2.2.2-2]

絶食の雌雄イヌにペマフィブラートを 0.1、0.3 及び 1 mg/kg（雌イヌは 1 mg/kg のみ）の投与量で単回経口投与したとき、飽食の雄イヌにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したとき並びに絶食の雄イヌにペマフィブラートを 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）の薬物動態パラメータを表 2.6.4.5-4 に示した。絶食の雌雄イヌにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、雌雄ともに K-15827、K-15828 及び K-15834 の順に多く検出された。雌雄ともに K-15823 は全ての測定ポイントで定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。雌雄ともにいずれの代謝物の AUC_{0-t} も未変化体の 10%未満であった。

表 2.6.4.5-4 イヌにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）の薬物動態パラメータ

投与経路	性別	給餌条件	投与量 (mg/kg)	測定対象	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
経口	雄	絶食	0.1	ペマフィブラート	0.50	7.35 ± 2.37	22.2 ± 6.0
				K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
				K-15827	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
				K-15828	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
				K-15834	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
			0.3	ペマフィブラート	0.50	29.2 ± 5.6	85.8 ± 23.9
				K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
				K-15827	1.5	0.348 ± 0.302	1.73 ± 1.54
				K-15828	6.0	0.0687 ± 0.1189	0.0687 ± 0.1189
				K-15834	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
			1	ペマフィブラート	0.25	99.7 ± 73.1	237 ± 22
				K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
				K-15827	0.50	1.05 ± 0.52	7.74 ± 7.77
				K-15828	0.50	0.602 ± 0.297	0.605 ± 0.093
				K-15834	0.25	0.243 ± 0.212	0.0478 ± 0.0571
		飽食	1	ペマフィブラート	1.5	35.9 ± 16.9	219 ± 49
				K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
				K-15827	2.0	0.701 ± 0.672	5.43 ± 4.84
				K-15828	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
				K-15834	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	雌	絶食	1	ペマフィブラート	0.25	100 ± 67	277 ± 55
				K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
				K-15827	1.5	1.21 ± 0.38	6.65 ± 5.71
				K-15828	0.50	0.638 ± 0.226	2.19 ± 1.00
				K-15834	0.25	0.319 ± 0.104	0.0585 ± 0.0551
静脈内	雄	絶食	0.3	ペマフィブラート	N.C.	N.C.	457 ± 117
				K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
				K-15827	0.162	0.609 ± 0.529	2.39 ± 3.09
				K-15828	0.162	0.867 ± 0.187	0.569 ± 0.573
				K-15834	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

平均値 ± 標準偏差 (n=3)、tmax は中央値、N.C.：算出せず

(5) サルにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中 2 代謝物（K-23467 及び K-23469）

[資料 4.2.2.2-3]

絶食の雄サルにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口及び静脈内投与したときの 2 代謝物（K-23467 及び K-23469）の薬物動態パラメータを表 2.6.4.5-5 に示した。投与経路によらず、K-23467 及び K-23469 の順に多く検出され、いずれの代謝物の AUC_{0-t} も未変化体の 10%以上であった。

表 2.6.4.5-5 **絶食の雄サルに**ペマフィブラート**を単回経口及び静脈内投与したときの 2 代謝物（K-23467 及び K-23469）の薬物動態パラメータ**

投与経路	測定対象	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
経口	ペマフィブラート	2.0	694 ± 500	1560 ± 860
	K-23467	2.0	247 ± 92	1400 ± 290
	K-23469	4.0	28.2 ± 17.5	421 ± 250
静脈内	ペマフィブラート	N.C.	N.C.	1500 ± 290
	K-23467	1.0	274 ± 157	1510 ± 390
	K-23469	2.0	67.0 ± 21.5	981 ± 146

平均値 ± 標準偏差 (n=3)、N.C.：算出せず

tmax は中央値

投与量：1 mg/kg

(6) サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの血漿中代謝物

[資料 4.2.2.2-6]

絶食の雄サルに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの代謝物の薬物動態パラメータを表 2.6.4.5-6 に示した。既知代謝物として主に K-23467、K-15827/K-23469、K-23605、K-15828 及び K-15830 が検出され、AUC_{0-t} は未変化体のそれぞれ 1050%、977%、560%、74%及び 25%であった。未知代謝物として主に R3、R7、R5、R6、R4、R1、R2、R13 及び R12 が検出され、AUC_{0-t} は未変化体のそれぞれ 822%、666%、602%、254%、216%、110%、56%、19%及び 14%であった。

表 2.6.4.5-6 サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	tmax (h)	Cmax (μg eq./mL)	AUC_{0-t} (μg eq.·h/mL)
ペマフィブラート	0.25	0.381 ± 0.202	0.329 ± 0.277
K-15825	0.25	0.010 ± 0.003	0.003 ± 0.003
K-15827/K-23469	8.0	0.049 ± 0.031	1.79 ± 1.36
K-15828	1.0	0.021 ± 0.011	0.122 ± 0.138
K-15830	15	0.010 ± 0.009	0.051 ± 0.044
K-15834	0.63	0.006 ± 0.006	0.007 ± 0.012
K-23467	1.0	0.294 ± 0.111	2.46 ± 0.46
K-23599	0.50	0.004 ± 0.006	0.000 ± 0.001
K-23605	2.0	0.175 ± 0.123	1.18 ± 0.54
R1	1.0	0.033 ± 0.028	0.231 ± 0.189
R2	2.0	0.018 ± 0.012	0.080 ± 0.117
R3	1.0	0.145 ± 0.016	1.52 ± 0.72
R4	0.5	0.064 ± 0.038	0.411 ± 0.163
R5	2.0	0.137 ± 0.102	1.03 ± 0.66
R6	2.0	0.073 ± 0.033	0.423 ± 0.332
R7	2.0	0.131 ± 0.045	1.51 ± 0.92
R10	3.3	0.005 ± 0.005	0.005 ± 0.006
R11	0.50	0.032 ± 0.013	0.011 ± 0.010
R12	0.75	0.021 ± 0.018	0.035 ± 0.037
R13	10	0.002 ± 0.002	0.018 ± 0.029
R14	6.0	0.001 ± 0.002	0.007 ± 0.012
R15	6.0	0.003 ± 0.005	0.009 ± 0.016
R16	0.38	0.010 ± 0.009	0.001 ± 0.001
R17	12	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.002

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

tmax は中央値

投与量：1 mg/kg

2.6.4.5.2 尿及び糞中代謝物

(1) ラットにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの尿及び糞中 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）

[資料 4.2.2.4-3]

絶食の雌雄ラットにペマフィブラートを 0.1、0.3 及び 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、飽食の雌雄ラットにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したとき並びに絶食の雌雄ラットにペマフィブラートを 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）の投与後 72 時間までの尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.5-7 に示した。尿及び糞中総排泄率は、それぞれ 1%未満及び 48.5%～72.5%であった。糞には、未変化体（24.3%～54.4%）、K-15828（9.0%～24.9%）、K-15834（1.2%～6.3%）、K-15827（0.0%～1.7%）及び K-15823（0.0%～0.4%）の順に多く排泄された。各排泄率は、投与経路、投与量、性及び食餌に依存しなかった。アルカリ処理（水酸化ナトリウム）及び酵素処理（β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ）により、未変化体及び 4 代謝物の濃度はほとんど変動しなかった。

表 2.6.4.5-7 ラットにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）の尿及び糞中排泄率（0-72 h）

性別	排泄経路	測定対象	投与後 72 時間までの累積排泄率 (% of dose)				
			経口				静脈内
			絶食			飽食	絶食
			0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	0.3 mg/kg
雄	尿	ペマフィブラート	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15823	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15827	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15828	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15834	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		総排泄率	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	糞	ペマフィブラート	39.1	24.3	32.3	48.8	42.2
		K-15823	0.00	0.398	0.406	0.00	0.312
		K-15827	0.323	1.05	1.67	0.497	1.40
		K-15828	14.8	17.6	24.9	15.9	20.1
		K-15834	3.65	5.06	6.26	2.18	4.80
		総排泄率	57.9	48.5	65.5	67.4	68.8
	尿 + 糞	総排泄率	57.9	48.5	65.5	67.4	68.8
雌	尿	ペマフィブラート	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15823	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15827	0.00	0.00	0.0308	0.00	0.00
		K-15828	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15834	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		総排泄率	0.00	0.00	0.0308	0.00	0.00
	糞	ペマフィブラート	51.4	42.1	51.2	54.4	49.9
		K-15823	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15827	0.00	0.505	0.638	0.250	0.738
		K-15828	9.01	13.8	15.9	13.3	18.6
		K-15834	1.84	2.50	2.79	1.17	3.28
		総排泄率	62.2	58.9	70.5	69.2	72.5
	尿 + 糞	総排泄率	62.2	58.9	70.5	69.2	72.5

平均値 (n=3)

総排泄率：ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834 の排泄率の総和

(2) ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの尿及び糞中代謝物

[資料 4.2.2.4-5]

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの代謝物の投与後 24 時間までの尿及び投与後 48 時間までの糞中排泄率を表 2.6.4.5-8 に示した。糞には、未変化体（排泄率 : 40%）、K-15828（29%）、K-15834（7%）及び K-15827（5%）が主に排泄された。尿及び糞のアルカリ処理（水酸化ナトリウム）及び酵素処理（β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ）により、未変化体及び代謝物の濃度はほとんど変動しなかった。

表 2.6.4.5-8 ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの代謝物の尿（0-24 h）及び糞（0-48 h）中排泄率

排泄経路	未変化体及び代謝物	累積排泄率 (% of dose)		
		処理なし	アルカリ処理 [a]	酵素処理 [b]
尿	ペマフィブラート	0.02 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00
	K-15823	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15824	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.37 ± 0.07
	K-15825	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.02
	K-15827	0.19 ± 0.06	0.18 ± 0.05	0.10 ± 0.05
	K-15828	0.01 ± 0.02	0.03 ± 0.03	0.08 ± 0.11
	K-15830	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.02	0.00 ± 0.00
	K-15834	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.02	0.00 ± 0.00
糞	ペマフィブラート	40.06 ± 11.35	39.53 ± 10.97	38.11 ± 11.39
	K-15823	0.93 ± 0.80	0.82 ± 0.72	0.89 ± 0.81
	K-15824	1.54 ± 0.55	0.97 ± 0.84	1.21 ± 1.05
	K-15825	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15827	4.87 ± 0.77	8.14 ± 1.82	6.70 ± 1.39
	K-15828	28.62 ± 4.25	27.38 ± 4.08	30.41 ± 6.27
	K-15830	0.53 ± 0.82	0.15 ± 0.27	0.40 ± 0.70
	K-15834	6.81 ± 1.24	6.38 ± 1.01	6.70 ± 1.18

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

投与量：1 mg/kg

a：水酸化ナトリウム、b：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

未同定代謝物は 5%未満であった。

(3) イヌにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの尿及び糞中 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）

[資料 4.2.2.4-4]

絶食の雌雄イヌにペマフィブラートを 0.1、0.3 及び 1 mg/kg（雌イヌは 1 mg/kg のみ）の投与量で単回経口投与したとき、飽食の雄イヌにペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したとき並びに絶食の雄イヌにペマフィブラートを 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）の投与後 72 時間までの尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.5-9 に示した。尿及び糞中総排泄率は、それぞれ 1%未満及び 41.1%～53.4%であった。糞には、未変化体（31.3%～41.1%）、K-15828（3.37%～6.48%）、K-15834（2.00%～3.57%）、K-15827（1.51%～2.55%）及び K-15823（0.00%～0.101%）の順に多く排泄された。各排泄率は、投与経路、投与量、性及び食餌に依存しなかった。酵素処理（β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ）により、未変化体及び 4 代謝物の濃度はほとんど変動しなかった。

表 2.6.4.5-9 イヌにペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの 4 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）の尿及び糞中排泄率（0-72 h）

排泄経路	測定対象	投与後 72 時間までの累積排泄率 (% of dose)					
		経口					静脈内
		雄				雌	雄
		絶食			飽食	絶食	絶食
		0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	0.3 mg/kg
尿	ペマフィブラート	0.00	0.00	0.477	0.0294	0.184	0.00
	K-15823	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	K-15827	0.213	0.200	0.334	0.185	0.141	0.320
	K-15828	0.00	0.00	0.0224	0.00	0.00	0.00
	K-15834	0.00	0.00	0.00967	0.00	0.00	0.00
	総排泄率	0.213	0.200	0.844	0.214	0.325	0.320
糞	ペマフィブラート	41.1	37.4	36.1	40.9	31.3	37.7
	K-15823	0.00	0.0400	0.0730	0.101	0.0837	0.0697
	K-15827	2.46	2.55	1.94	1.51	1.59	2.01
	K-15828	6.48	5.53	4.17	3.37	4.75	5.27
	K-15834	3.38	3.57	3.09	2.00	3.37	2.72
	総排泄率	53.4	49.1	45.3	47.9	41.1	47.7
尿 + 糞	総排泄率	53.6	49.3	46.2	48.1	41.4	48.0

平均値 (n=3)

総排泄率：ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834 の排泄率の総和

(4) サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの尿及び糞中代謝物

[資料 4.2.2.2-6]

絶食の雄サルに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの代謝物の投与後 96 時間までの尿及び投与後 72 時間までの糞中排泄率を表 2.6.4.5-10 に示した。尿には、K-23467（排泄率：2%）、K-23605（4%）及び未知代謝物 R4（2%）が、糞には、K-15827/K-23469（14%）、K-15828（10%）、K-15834（4%）、K-23605（3%）、K-23467（2%）、K-23599（2%）、未知代謝物 R7（5%）及び R8（1%）が主に排泄された。尿の酵素処理（β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ）により、未変化体及び代謝物の濃度はほとんど変動しなかった。

表 2.6.4.5-10 サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの代謝物の尿（0-96 h）及び糞（0-72 h）中排泄率

未変化体及び代謝物	累積排泄率 (% of dose)		
	尿		糞
	処理なし	酵素処理 [a]	処理なし
ペマフィブラート	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.08 ± 0.13
K-15827/K-23469	0.51 ± 0.05	0.40 ± 0.14	14.42 ± 4.02
K-15828	0.00 ± 0.01	0.13 ± 0.04	10.35 ± 2.54
K-15830	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.85 ± 0.49
K-15834	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	3.52 ± 1.27
K-23467	2.47 ± 1.12	2.30 ± 0.98	2.26 ± 0.62
K-23599	0.25 ± 0.16	0.28 ± 0.22	1.99 ± 2.01
K-23605	3.77 ± 2.21	4.85 ± 2.57	2.70 ± 0.53
R1	0.04 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
R2	0.28 ± 0.49	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
R3	0.36 ± 0.46	0.60 ± 0.43	0.00 ± 0.00
R4	1.55 ± 1.03	1.36 ± 0.97	0.25 ± 0.21
R5	0.58 ± 0.41	0.46 ± 0.35	0.33 ± 0.15
R6	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.00
R7	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	5.10 ± 0.50
R8	0.06 ± 0.06	0.06 ± 0.06	1.38 ± 0.29
R9	0.02 ± 0.02	0.06 ± 0.07	0.01 ± 0.02
R10	0.10 ± 0.06	0.05 ± 0.07	0.00 ± 0.00
R11	0.24 ± 0.17	0.09 ± 0.14	0.00 ± 0.00
R12	0.09 ± 0.06	0.00 ± 0.00	0.60 ± 0.22
R13	0.09 ± 0.08	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
R15	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.28 ± 0.23
R16	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.08

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

a：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

2.6.4.5.3 胆汁中代謝物

[資料 4.2.2.4-6]

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの代謝物の投与後 48 時間までの胆汁中排泄率を表 2.6.4.5-11 に示した。胆汁中放射能排泄率は 69.5%であった。胆汁には、未変化体の抱合体と推定される代謝物（50%）、未変化体（10%）及び K-15828 の抱合体と推定される代謝物（5%）が主に排泄された。

表 2.6.4.5-11 ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの代謝物の胆汁中排泄率 (0-48 h)

未変化体及び代謝物	排泄率 (%)		
	処理なし	アルカリ処理 [b]	酵素処理 [c]
ペマフィブラート	9.74 ± 4.51	62.02 ± 24.74	43.29 ± 12.09
K-15823	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.48 ± 0.53
K-15824	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.69 ± 0.57
K-15825	0.45 ± 0.62	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15827	0.37 ± 0.26	1.35 ± 0.38	1.10 ± 0.32
K-15828	0.49 ± 0.85	0.21 ± 0.36	5.87 ± 2.37
K-15830	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15834	0.17 ± 0.29	1.12 ± 0.47	1.57 ± 0.54
BM14[a]	50.01 ± 17.90	0.02 ± 0.03	8.10 ± 4.25

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

投与量：1 mg/kg

a：未同定代謝物（未変化体の抱合体と推定）、b：水酸化ナトリウム、

c：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

BM14 以外の未同定代謝物は 5%未満であった。

2.6.4.5.4 *In vitro* 代謝試験

(1) 肝ミクロゾームを用いた代謝試験

[資料 4.2.2.4-7, 4.2.2.4-8, 4.2.2.4-9, 4.2.2.4-11]

雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ、雄サル及びヒトの肝ミクロゾームを用いてペマフィブラートを代謝させ（NRS 存在下）、代謝物（K-15823、K-15824、K-15825、K-15827、K-15828、K-15830 及び K-15834）を同定した。さらに、^{14}C-ペマフィブラートを代謝させ（NRS 存在下）、代謝パターンを確認した（表 2.6.4.5-12）。雌雄マウスでは K-15834 が、雌雄ラット、雄サル及びヒトでは K-15828 が、雌雄イヌでは K-15827 が最も高濃度であった。代謝速度に差があるものの、いずれの種も類似した代謝パターンを示した。

雄マウス、雄ハムスター、雌雄ラット、雄イヌ、雄サル及びヒトの肝ミクロゾームを用いて ^{14}C-ペマフィブラートの第 I 相（NRS 存在下）及び第 II 相（UDP-GA 存在下）反応の代謝クリアランスを算出した（表 2.6.4.5-13）。第 I 相反応の代謝クリアランスは雄ハムスターで高く、雄マウス及び雌雄ラットで低かった。また、第 II 相反応の代謝クリアランスは雄イヌが高かった。

ヒト肝ミクロゾームによる ^{14}C-ペマフィブラートの第 I 相及び第 II 相反応について、代謝物の生成速度を用いた速度論的解析を行った（表 2.6.4.5-14）。第 I 相反応により K-15828 及び K-15834 が主に検出され、V_{max}/K_m はそれぞれ 101.6 及び 15.3 μL/min/mg protein であった。第 II 相反応により未変化体グルクロナイドが検出され、その V_{max}/K_m は 38.7 μL/min/mg protein であった。

ヒト肝ミクロゾームを用いて、ペマフィブラート及びその 7 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469 及び K-23605）を基質とした代謝試験を実施し、ペマフィブラートの代謝経路を確認した。ヒト肝ミクロゾームを用いてペマフィブラートを反応させた際、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834 及び K-23467 が生成した。K-15827 は K-15823 及び K-15828 からも生成した。一方、K-23469 及び K-23605 はいずれの基質からも生成しなかった。

表 2.6.4.5-12 ^{14}C-ペマフィブラートの肝ミクロゾームによる代謝

未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)							
	マウス		ラット		イヌ		サル	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	Mixed
ペマフィブラート	73.61	60.45	56.55	92.98	67.23	65.54	37.49	53.34
K-15823	1.51	2.48	2.28	0.51	0.53	0.48	1.59	0.59
K-15824	2.61	2.98	4.62	0.39	0.72	0.73	2.19	0.78
K-15825	0.32	0.80	0.27	0.14	0.16	0.10	0.18	0.05
K-15827	2.62	8.61	4.94	0.59	13.44	15.55	13.77	2.64
K-15828	6.28	8.25	14.45	3.54	7.77	8.10	27.87	31.93
K-15830	0.07	0.15	1.12	0.01	0.13	0.09	1.64	1.67
K-15834	11.97	13.02	12.88	1.60	4.70	5.06	7.77	7.78
未同定代謝物の総和	1.01	3.26	2.89	0.24	5.32	4.35	7.50	1.22

(n=1)

第 I 相反応 (NRS 存在下)

^{14}C-ペマフィブラート濃度：10 µmol/L、ミクロゾーム濃度：0.5 mg protein/mL、反応時間：2 時間

表 2.6.4.5-13 ^{14}C-ペマフィブラートの肝ミクロゾームによる代謝クリアランス

種	性別	代謝クリアランス (µL/min/mg protein)[a]	
		第 I 相反応	第 II 相反応
マウス	雄	68.2 ± 2.1	160.9 ± 10.6
ハムスター	雄	304.9 ± 2.8	69.2 ± 5.6
ラット	雄	89.4 ± 3.8	161.7 ± 5.5
ラット	雌	62.7 ± 6.3	144.2 ± 0.7
イヌ	雄	149.9 ± 7.4	2567.2 ± 67.6
サル	雄	156.0 ± 11.1	201.4 ± 11.2
ヒト	Mixed gender	135.4 ± 3.2	84.8 ± 8.6

平均値±標準偏差 (n=3)

第 I 相反応 (NRS 存在下)

^{14}C-ペマフィブラート濃度：0.5 µmol/L、ミクロゾーム濃度：0.25 mg protein/mL

第 II 相反応 (UDP-GA 存在下)

^{14}C-ペマフィブラート濃度：0.5 µmol/L、

ミクロゾーム濃度：0.25 (雄イヌ以外) 又は 0.025 (雄イヌ) mg protein/mL

a：ミクロゾーム蛋白に対する非結合率で補正した代謝クリアランス値

表 2.6.4.5-14 ^{14}C-ペマフィブラートのヒト肝ミクロゾームによる速度論的解析

	代謝物	K_m (μmol/L)	V_{max} (pmol/min/mg protein)	V_{max}/K_m (μL/min/mg protien)
第 I 相反応	K-15828	2.2 ± 0.1	226.9 ± 10.6	101.6 ± 4.0
	K-15834	5.4 ± 0.6	82.5 ± 8.1	15.3 ± 0.6
第 II 相反応	未変化体グルクロナイド	8.3 ± 0.1	321.2 ± 6.6	38.7 ± 0.9

平均値±標準偏差 (n=3)

第 I 相反応 (NRS 存在下)

^{14}C-ペマフィブラート濃度：0.5～100 μmol/L、ミクロゾーム濃度：0.0625 mg protein/mL、反応時間：20 分

第 II 相反応 (UDP-GA 存在下)

^{14}C-ペマフィブラート濃度：0.5～50 μmol/L、ミクロゾーム濃度：0.125 mg protein/mL、反応時間：15 分

(2) 肝サイトゾル、肝 S9 及び肝細胞を用いた代謝試験

[資料 4.2.2.4-10, 4.2.2.4-11]

雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ、雌雄サル及び男女ヒトの肝サイトゾル、肝 S9 及び肝細胞を用いて ^{14}C-ペマフィブラートを代謝させ、代謝パターンを確認した。いずれの種も肝サイトゾル中では反応はほとんど進まなかった。肝 S9 中では肝ミクロゾーム中と類似の反応パターンを示し、K-15827、K-15828 及び K-15834 が主に検出された。肝細胞中では、未変化体グルクロナイドが全ての種において共通に検出された。未変化体グルクロナイドは、イヌ及びラットで高濃度であった。脱抱合化（β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ）した際の代謝物として、雌マウス及び雌雄イヌでは K-15827 が、 雌雄ラット、雌雄サル及び男女ヒトでは K-15828 が、雄マウスでは K-15834 が最も高濃度であった（表 2.6.4.5-15）。代謝速度に差があるものの、互いに類似した代謝パターンを示し、肝ミクロゾーム中で代謝させた際と類似していた。

ヒト肝細胞を用いて、ペマフィブラート及びその 7 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469 及び K-23605）を基質とした代謝試験を実施し、ペマフィブラートの代謝経路を確認した。ヒト肝細胞を用いてペマフィブラートを反応させた際、K-15827、K-15828、K-15834 及び K-23467 が生成した。K-15827 は K-15828 からも生成した。また、K-23469 が K-15827 から生成することが確認された。

表 2.6.4.5-15 ^{14}C-ペマフィブラートの肝細胞による代謝 (酵素処理あり)

未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)										
	マウス		ラット		イヌ		サル		ヒト		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	男性	男性	女性
ペマフィブラート	27.62	31.01	33.67	92.07	75.10	65.16	53.67	48.46	69.59	73.07	38.14
K-15823	3.00	3.25	5.83	-	-	-	1.47	1.19	-	-	1.17
K-15824	9.23	5.18	8.49	-	-	-	2.06	1.84	-	-	2.34
K-15825	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K-15827	11.07	20.76	8.11	-	15.35	20.27	8.78	9.56	2.29	1.33	7.71
K-15828	12.83	10.33	21.00	1.78	3.01	4.57	22.50	23.28	20.47	16.83	35.96
K-15830	1.24	-	1.23	-	-	-	-	-	-	-	5.34
K-15834	24.18	18.15	12.76	1.74	1.68	3.07	4.37	5.39	3.49	3.95	4.71
M2[a]	1.76	3.56	1.99	-	-	-	3.81	5.70	-	-	1.56

n=1

^{14}C-ペマフィブラート濃度：5 µmol/L、細胞濃度：6.0×10^5 cells/mL、反応時間：4 時間、

a：未同定代謝物、酵素処理：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

-：1%未満

M2 以外の未同定代謝物は 5%未満であった。

(3) 代謝関与酵素

[資料 4.2.2.4-9]

CYP 及び UGT 発現系ミクロゾーム(バキュロウイルスで発現させた昆虫細胞由来)を用いて ^{14}C-ペマフィブラートを代謝させ、代謝関与酵素を同定した(表 2.6.4.5-16)。^{14}C-ペマフィブラートは CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7(胎児に特有の分子種)、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A8 により代謝された。CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 の K-15828 への代謝反応の寄与率は、それぞれ 31.2%、20.6%及び 31.2%であった(RAF 補正法)。K-15834 への代謝反応の寄与率は、それぞれ 29.1%、33.9%及び 61.4%であった。

表 2.6.4.5-16 ^{14}C-ペマフィブラートの代謝関与酵素

CYP 分子種	未変化体残存率 (% of コントロール)		UGT 分子種	未変化体残存率 (% of コントロール)
CYP1A2	101 ± 0.6		UGT1A1	73.1 ± 3.7
CYP2A6	101 ± 1.5		UGT1A3	42.2 ± 0.3
CYP2B6	99.2 ± 1.4		UGT1A4	101 ± 0.5
CYP2C8	58.8 ± 2.7		UGT1A6	102 ± 0.4
CYP2C9*1	93.4 ± 1.6		UGT1A7	102 ± 0.3
CYP2C19	99.9 ± 0.9		UGT1A8	95.9 ± 0.5
CYP2D6*1	98.7 ± 1.3		UGT1A9	99.1 ± 0.2
CYP2E1	101 ± 0.9		UGT1A10	100 ± 0.3
CYP3A4	55.5 ± 1.3		UGT2B4	102 ± 0.4
CYP3A5	97.0 ± 3.3		UGT2B7	99.3 ± 0.8
CYP3A7	33.8 ± 0.6		UGT2B15	99.9 ± 1.1
CYP4A11	98.7 ± 0.7		UGT2B17	101 ± 1.8

平均値±標準偏差 (n=3)

第 I 相反応 (NRS 存在下)

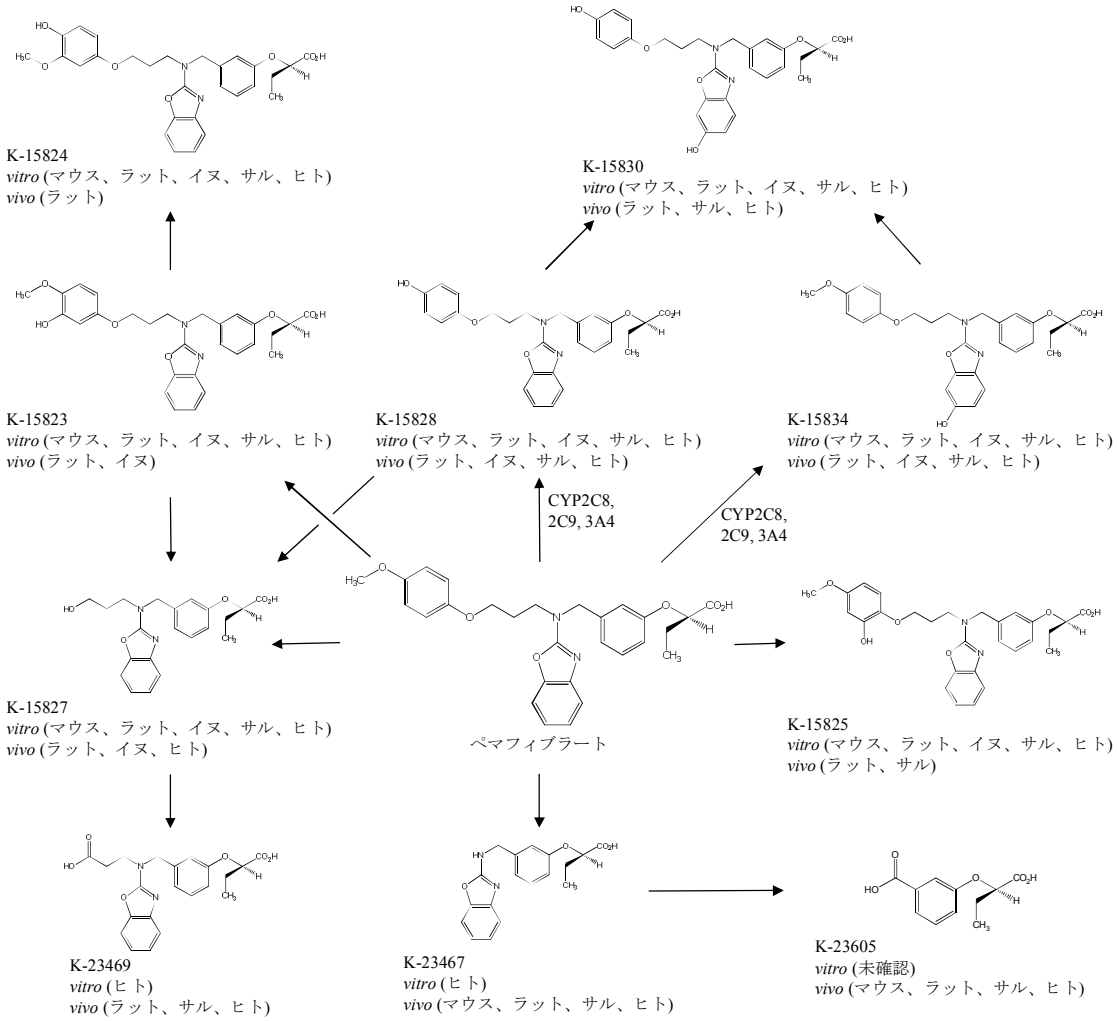
^{14}C-ペマフィブラート濃度：0.5 µmol/L、ミクロゾーム濃度：50 pmol P450/mL、反応時間：20 分

第 II 相反応 (UDP-GA 存在下)

^{14}C-ペマフィブラート濃度：0.5 µmol/L、ミクロゾーム濃度：0.5 mg protein/mL、反応時間：15 分

2.6.4.5.5 代謝経路

代謝試験の結果から推定されるペマフィブラートの代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示した。ペマフィブラートは水酸化、*O*-脱メチル化及び脱アリール化反応などの酸化を受け、K-15823、K-15824、K-15825、K-15827、K-15828、K-15830 及び K-15834 を生成した。また、ヒトマスバランス試験において、血漿及び尿中の主要な代謝物として 3 代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）が検出された。



vitro：*in vitro* 試験で認められた代謝物、括弧内は認められた種

vivo：*in vivo* 試験で認められた代謝物、括弧内は認められた種

図 2.6.4.5-1 ペマフィブラートの推定代謝経路

2.6.4.5.6 生体内光学異性化

[資料 4.2.2.4-2]

絶食の雌雄ラットにペマフィブラート及びペマフィブラート対掌体を 3 mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、並びに 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.5-17 に示した。% inversion は 1%以下であり、ラット生体内では相互に光学異性化はほとんどおこらなかった。

表 2.6.4.5-17 ラットにペマフィブラート及びペマフィブラート対掌体を単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与薬物	投与経路	性別	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)		% inversion[a]
			ペマフィブラート	ペマフィブラート対掌体	
ペマフィブラート	経口	雄	578 ± 142	2.43 ± 1.57	0.393±0.247
		雌	654 ± 32	0.821 ± 0.616	0.128±0.095
	静脈内	雄	366 ± 43	3.39 ± 0.36	0.917±0.009
		雌	356 ± 10	2.97 ± 0.47	0.828±0.126
ペマフィブラート対掌体	経口	雄	0.00 ± 0.00	1990 ± 790	0.00±0.00
		雌	0.00 ± 0.00	3980 ± 2180	0.00±0.00
	静脈内	雄	0.0335 ± 0.0034	572 ± 129	0.00615±0.00190
		雌	0.0348 ± 0.0120	649 ± 84	0.00527±0.00113

平均値±標準偏差 (n=3-4)

投与量：3 mg/kg (経口)、0.3 mg/kg (静脈内)

a：% inversion = $AUC_{0\text{-}t,\ 未変化体}$ / ($AUC_{0\text{-}t,\ 未変化体}$ + $AUC_{0\text{-}t,\ 対掌体}$) × 100

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄

(1) ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの尿及び糞中放射能排泄率

[資料 4.2.2.3-1]

絶食の雌雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄率を表 2.6.4.6-1 に示した。尿中に投与放射能の 1.14%（雄）及び 0.56%（雌）が、糞中に 98.74%（雄）及び 97.26%（雌）が、投与後 168 時間までに排泄された。屍体中に放射能は雌雄共に検出されなかった。

絶食の雌雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの尿、糞及び呼気中放射能排泄率を表 2.6.4.6-2 に示した。尿中に投与放射能の 1.99%（雄）及び 0.53%（雌）が、糞中に 98.11%（雄）及び 98.43%（雌）が、投与後 168 時間までに排泄された。呼気及び屍体中に放射能は雌雄共に検出されなかった。

表 2.6.4.6-1 ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄率

性別	時間 (h)	累積排泄率 (% of dose)	
		尿	糞
雄	0-24	0.95 ± 0.24	90.02 ± 4.53
	0-48	1.05 ± 0.34	98.43 ± 3.16
	0-72	1.10 ± 0.38	98.67 ± 3.29
	0-96	1.11 ± 0.39	98.71 ± 3.34
	0-120	1.13 ± 0.41	98.73 ± 3.34
	0-144	1.14 ± 0.42	98.74 ± 3.36
	0-168	1.14 ± 0.43	98.74 ± 3.37
	ケージ洗浄液 (168 h)	0.03 ± 0.06	
	屍体 (168 h)	0.00 ± 0.00	
雌	0-24	0.53 ± 0.12	91.76 ± 6.43
	0-48	0.55 ± 0.12	97.13 ± 0.88
	0-72	0.56 ± 0.12	97.25 ± 0.73
	0-96	0.56 ± 0.12	97.26 ± 0.72
	0-120	0.56 ± 0.12	97.26 ± 0.72
	0-144	0.56 ± 0.12	97.26 ± 0.72
	0-168	0.56 ± 0.12	97.26 ± 0.72
	ケージ洗浄液 (168 h)	0.00 ± 0.00	
	屍体 (168 h)	0.00 ± 0.00	

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

投与量：1 mg/kg

表 2.6.4.6-2 ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回静脈内投与したときの尿、糞及び呼気中放射能排泄率

性別	時間 (h)	累積排泄率 (% of dose)		
		尿	糞	呼気
雄	0-24	1.76 ± 0.25	93.76 ± 1.17	0.00 ± 0.00
	0-48	1.90 ± 0.33	97.65 ± 0.53	0.00 ± 0.00
	0-72	1.95 ± 0.37	97.93 ± 0.55	0.00 ± 0.00
	0-96	1.96 ± 0.38	97.97 ± 0.55	0.00 ± 0.00
	0-120	1.98 ± 0.39	98.07 ± 0.63	0.00 ± 0.00
	0-144	1.98 ± 0.40	98.09 ± 0.64	0.00 ± 0.00
	0-168	1.99 ± 0.41	98.11 ± 0.64	0.00 ± 0.00
	ケージ洗浄液 (168 h)	0.02 ± 0.02		
	屍体 (168 h)	0.00 ± 0.00		
雌	0-24	0.44 ± 0.06	88.74 ± 4.07	0.00 ± 0.00
	0-48	0.48 ± 0.06	97.18 ± 0.86	0.00 ± 0.00
	0-72	0.50 ± 0.08	98.36 ± 0.82	0.00 ± 0.00
	0-96	0.52 ± 0.08	98.43 ± 0.83	0.00 ± 0.00
	0-120	0.52 ± 0.09	98.43 ± 0.83	0.00 ± 0.00
	0-144	0.52 ± 0.09	98.43 ± 0.83	0.00 ± 0.00
	0-168	0.53 ± 0.09	98.43 ± 0.83	0.00 ± 0.00
	ケージ洗浄液 (168 h)	0.01 ± 0.01		
	屍体 (168 h)	0.00 ± 0.00		

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

投与量：1 mg/kg

(2) サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄率

[資料 4.2.2.2-6]

絶食の雄サルに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口及び静脈内投与したときの尿及び糞中放射能排泄率を表 2.6.4.6-3 に示した。尿中に投与放射能の 11.04%（経口）及び 12.18%（静脈内）が、糞中に 50.77%（経口）及び 41.96%（静脈内）が、投与後 168 時間までに排泄された。

表 2.6.4.6-3 サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口及び静脈内投与したときの尿及び糞中放射能排泄率

投与経路	時間 (h)	累積排泄率 (% of dose)		
		尿	糞	ケージ残渣
経口	0-6	4.11 ± 4.27	-	-
	0-24	8.95 ± 5.77	19.82 ± 16.57	12.24 ± 6.73
	0-48	10.50 ± 5.52	40.73 ± 7.04	13.37 ± 7.97
	0-72	10.77 ± 5.48	48.45 ± 2.28	13.63 ± 7.93
	0-96	10.87 ± 5.46	49.19 ± 2.01	13.87 ± 7.93
	0-120	10.94 ± 5.46	50.51 ± 1.25	14.20 ± 7.76
	0-144	10.98 ± 5.46	50.60 ± 1.23	14.33 ± 7.72
	0-168	11.04 ± 5.49	50.77 ± 1.09	14.68 ± 7.71
	ケージ洗浄液 (168 h)	3.92 ± 1.40		
静脈内	0-6	2.77 ± 3.48	-	-
	0-24	9.48 ± 2.91	15.69 ± 7.89	4.94 ± 1.05
	0-48	11.50 ± 2.74	35.11 ± 3.18	8.10 ± 1.23
	0-72	11.85 ± 2.85	39.54 ± 5.62	9.58 ± 1.52
	0-96	12.01 ± 2.87	41.01 ± 6.91	10.17 ± 1.54
	0-120	12.10 ± 2.93	41.63 ± 7.70	10.57 ± 1.52
	0-144	12.15 ± 2.94	41.73 ± 7.75	10.74 ± 1.57
	0-168	12.18 ± 2.95	41.96 ± 8.05	11.72 ± 1.69
	ケージ洗浄液 (168 h)	9.45 ± 1.01		

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

投与量：1 mg/kg

-：採取せず

2.6.4.6.2 胆汁中排泄

[資料 4.2.2.4-6]

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの胆汁中放射能排泄率を表 2.6.4.6-4 に示した。投与放射能の 69.5%が、投与後 48 時間までに胆汁中に排泄された。

表 2.6.4.6-4 ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの胆汁中放射能排泄率

時間 (h)	累積排泄率 (% of dose)
0-2	17.6 ± 10.8
0-4	42.3 ± 27.5
0-6	51.8 ± 30.7
0-8	57.2 ± 28.6
0-24	66.1 ± 25.8
0-48	69.5 ± 25.4

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

投与量：1 mg/kg

2.6.4.6.3 腸肝循環

[資料 4.2.2.4-6]

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの投与後 8 時間まで採取した胆汁を 2 g/kg の投与量で別個体の絶食の雄ラットに単回十二指腸内投与したときの胆汁中放射能排泄率を測定し、腸肝循環を検討した（表 2.6.4.6-5）。投与した胆汁の 60.0%が、投与後 48 時間までに胆汁中に排泄された。

表 2.6.4.6-5 ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したラットから採取した胆汁を別個体のラットに単回十二指腸内投与したときの胆汁中放射能排泄率

時間 (h)	累積排泄率 (% of dose)
0-2	10.9 ± 1.4
0-4	22.5 ± 3.3
0-6	32.0 ± 4.2
0-8	38.3 ± 4.4
0-24	53.9 ± 1.3
0-48	60.0 ± 1.6

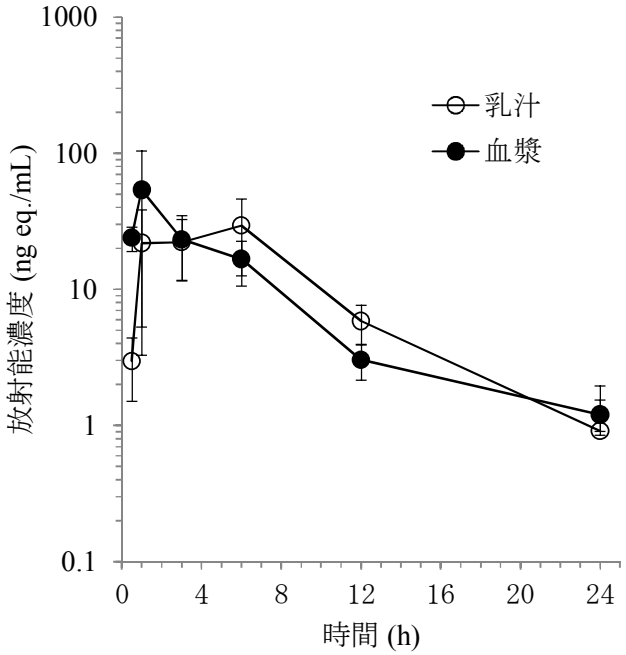
平均値 ± 標準偏差 (n=3)

投与量：1 mg/kg 及び 2 g/kg (胆汁)

2.6.4.6.4 乳汁中排泄

[資料 4.2.2.5-1]

出産後約 12 日目に飽食の授乳期ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したときの乳汁及び血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.6-1 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4.6-6 に示した。乳汁中放射能は投与後 6.0 時間に Cmax である 29.4 ng eq./mL に達した後、投与後 24 時間には 0.913 ng eq./mL に減少した。^{14}C-ペマフィブラート由来の放射能は乳汁中に移行することを確認したが、その濃度は血漿中濃度の低下に対応して低下した。



平均値 ± 標準偏差 (n=4)

投与量：1 mg/kg

図 2.6.4.6-1 授乳期ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの乳汁及び血漿中放射能濃度

表 2.6.4.6-6 授乳期ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	tmax (h)	Cmax (ng eq./mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng eq.·h/mL)
乳汁	6.0	29.4	N.C.	275
血漿	1.0	54.0	4.77	247

平均濃度 (n=4) から算出

N.C.：算出せず

投与量：1 mg/kg

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP に対する阻害作用（*in vitro*）

[資料 4.2.2.6-2, 4.2.2.6-3, 4.2.2.6-4]

ペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）の各種 CYP 分子種[CYP1A2、CYP 2A6（ペマフィブラートのみ）、CYP 2B6、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 2E1 及び CYP3A4/5]の代謝活性に対する阻害作用について、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験にて検討した（表 2.6.4.7-1）。ペマフィブラートは CYP2C9 の代謝活性を阻害し、その K_i 値は 10.7 µmol/L であった。その他の分子種の酵素活性に対する阻害作用は、ほとんど認められなかった（IC_{50} > 30 µmol/L）。K-23467、K-23469 及び K-23605 は全ての CYP 分子種の酵素活性に対する阻害作用は認められなかった（IC_{50} > 30 µmol/L）。また、NADPH 存在下に肝ミクロゾームとペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 をプレインキュベーションしても、阻害作用はほとんど増強されなかった。

表 2.6.4.7-1 ペマフィブラート及びその代謝物 **(K-23467、K-23469 及び K-23605)** の **CYP** 代謝活性に対する阻害作用 **(*in vitro*)**

CYP 分子種	IC_{50} (µmol/L)				IC_{50} with pre-incubation[a] (µmol/L)			
	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
CYP1A2	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP2A6	>30	-	-	-	>30	-	-	-
CYP2B6	>30	>30	>30	>30	22.5	>30	>30	>30
CYP2C8	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP2C9	17.7	>30	>30	>30	10.0	>30	>30	>30
CYP2C19	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP2D6	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP2E1	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP3A4/5	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30

平均阻害率 (n=3) 又は平均残存活性 (n=3) から算出

a：NADPH 存在下に肝ミクロゾームと被験物質をプレインキュベーションした後、CYP 代謝活性を測定し、IC_{50} を算出した

-：実施せず

2.6.4.7.2 UGT に対する阻害作用（*in vitro*）

[資料 4.2.2.6-11]

ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の UGT1A1 及び UGT2B7 の代謝活性に対する阻害作用について、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験にて検討した（表 2.6.4.7-2）。ペマフィブラートは UGT1A1 の代謝活性を阻害したが（IC_{50}: 5.91 μmol/L）、UGT2B7 に対する阻害作用は認められなかった（IC_{50}>30 μmol/L）。K-23467、K-23469 及び K-23605 は UGT1A1 及び UGT2B7 の代謝活性に対する阻害作用は認められなかった（IC_{50}>30 μmol/L）。

表 2.6.4.7-2 ペマフィブラート 及びその代謝物 (K-23467、K-23469 及び K-23605) の UGT 代謝活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

UGT 分子種	IC_{50} (μmol/L)			
	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
UGT1A1	5.91	>30	>30	>30
UGT2B7	>30	>30	>30	>30

平均残存活性 (n=3) から算出

2.6.4.7.3 ラット代謝酵素誘導作用（*in vivo*）

[資料 4.2.2.6-1]

飽食の雄ラットにペマフィブラートを 0.1、0.3 及び 1 mg/kg の投与量で 1 日 1 回、7 日間、反復経口投与したときの各種肝薬物代謝酵素に対する誘導作用を検討した（表 2.6.4.7-3）。0.3 及び 1 mg/kg 投与群で、テストステロン 16β水酸化活性（CYP2B の指標）の有意な増加が認められたものの、その誘導倍率は 1.5 倍以下であった。

表 2.6.4.7-3 雄ラットにペマフィブラートを 7 日間反復経口投与したときの肝薬物代謝酵素に対する誘導作用

	対照群	ペマフィブラート			フェノバルビタール
		0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	80 mg/kg
肝重量 (g)	11.73 ± 1.03	12.03 ± 0.88 N.S.	15.14 ± 0.66 **	17.63 ± 0.99 **	16.81 ± 1.49 ††
相対肝重量 (g/100 g 体重)	4.39 ± 0.31	4.62 ± 0.19 N.S.	5.43 ± 0.40 **	6.28 ± 0.38 **	6.07 ± 0.32 ††
ミクロゾーム蛋白量 (mg/g 肝臓)	17.8 ± 2.0	18.9 ± 1.6 N.S.	17.0 ± 1.5 N.S.	15.8 ± 2.6 N.S.	20.2 ± 1.5 N.S.
チトクローム b_5含量 (nmol/mg protein)	0.362 ± 0.038	0.370 ± 0.014 N.S.	0.351 ± 0.016 N.S.	0.351 ± 0.031 N.S.	0.589 ± 0.028 ††
チトクローム P450含量 (nmol/mg protein)	1.06 ± 0.10	0.982 ± 0.093 N.S.	1.04 ± 0.07 N.S.	1.06 ± 0.20 N.S.	1.92 ± 0.28 ‡‡
NADPH チトクロームC還元酵素活性 (nmol/min/mg protein)	113 ± 19	117 ± 15 N.S.	120 ± 11 N.S.	129 ± 18 N.S.	181 ± 10 ††
p-ニトロフェノール UGT活性 (nmol/min/mg protein)	11.6 ± 2.9	10.6 ± 1.0 N.S.	11.9 ± 3.1 N.S.	11.3 ± 2.5 N.S.	39.4 ± 6.1 ‡‡
エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性 (pmol/min/mg protein)	62.9 ± 4.2	51.2 ± 3.3 *	48.9 ± 7.0 **	44.4 ± 6.5 **	132 ± 7 ††
テストステロン 2α-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	2.93 ± 0.55	2.56 ± 0.57 N.S.	2.07 ± 0.51 *	1.76 ± 0.40 **	1.06 ± 0.22 ‡‡
テストステロン 6β-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	2.97 ± 0.71	3.58 ± 0.46 N.S.	3.82 ± 0.83 N.S.	3.23 ± 0.57 N.S.	7.92 ± 0.87 ††
テストステロン 7α-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	0.175 ± 0.070	0.171 ± 0.012 N.S.	0.194 ± 0.059 N.S.	0.198 ± 0.030 N.S.	0.394 ± 0.080 ††
テストステロン 16α-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	3.91 ± 0.73	3.53 ± 0.81 N.S.	2.85 ± 0.77 N.S.	2.39 ± 0.48 **	5.10 ± 0.41 †
テストステロン 16β-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	0.0735 ± 0.0052	0.0923 ± 0.0090 N.S.	0.107 ± 0.020 **	0.112 ± 0.009 **	3.47 ± 0.24 ‡‡
クロルゾキサゾン 6-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	4.29 ± 0.30	4.16 ± 0.50 N.S.	4.06 ± 0.47 N.S.	3.56 ± 0.41 N.S.	5.66 ± 0.38 ††

平均値 ± 標準偏差 (n=5)

N.S.：有意差なし、*：p<0.05 (Dunnett 検定)、**：p<0.01 (Dunnett 検定)、†：p<0.05 (Student's t 検定)、

††：p<0.01 (Student's t 検定)、‡‡：p<0.01 (Aspin-Welch's t 検定)

2.6.4.7.4 CYP に対する誘導作用（*in vitro*）

[資料 4.2.2.6-5, 4.2.2.6-6]

ペマフィブラートの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の代謝活性に対する誘導作用について、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験にて検討した（表 2.6.4.7-4）。ペマフィブラートを 0.7、7 及び 70 nmol/L の濃度で評価したところ、CYP3A4 の代謝活性に対する誘導作用はほとんど認められなかった（誘導倍率：最大 1.17 倍）。CYP1A2 及び CYP2B6 の代謝活性はそれぞれ最大 2.72 倍及び 2.13 倍に増加し、陽性対照物質に対する酵素活性の誘導割合はそれぞれ 11.9%及び 13.0%以下であった。

ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対する影響を、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験にて検討した（表 2.6.4.7-5）。ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 を 0.2、2 及び 20 µmol/L の濃度で評価したところ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の上昇は、1.83 倍以下であり、陽性対照物質に対する mRNA の上昇割合は 2.3%以下であった。

以上より、ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 は、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 をほとんど誘導しないものと考えられた。

表 2.6.4.7-4 ペマフィブラートの CYP 代謝活性に対する誘導作用 (*in vitro*)

	ドナー	酵素活性の誘導倍率			陽性対照物質に対する酵素活性の誘導割合 (%)		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
陽性対照物質 [a]	1	30.9	8.02	2.21	-	-	-
	3	15.5	7.17	16.7	-	-	-
	4	83.1	10.4	7.64	-	-	-
ペマフィブラート 0.7 nmol/L	1	1.11	1.76	0.817	0.384	12.2	0
	3	2.72	1.24	1.17	11.9	4.36	1.07
	4	1.33	2.13	0.760	0.279	13.0	0
ペマフィブラート 7 nmol/L	1	1.73	1.60	0.793	2.47	9.62	0
	3	1.45	1.27	0.976	3.09	4.88	0
	4	1.71	1.47	0.599	0.591	5.38	0
ペマフィブラート 70 nmol/L	1	1.17	1.39	0.744	0.566	6.27	0
	3	1.13	1.29	0.802	0.869	5.29	0
	4	1.23	1.25	0.617	0.188	2.92	0

平均濃度 (n=3) から算出

a：50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2)、1 mmol/L フェノバルビタール(CYP2B6)、

25 µmol/L リファンピシン (CYP3A4)、-：算出せず

表 2.6.4.7-5 ペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）の CYP の mRNA に対する作用 (*in vitro*)

	ドナー.	mRNA の誘導倍率			陽性対照物質に対する mRNA の誘導割合 (%)		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
陽性対照物質 [a]	IPH	21.26	9.20	39.41	-	-	-
	NON	12.69	4.75	26.48	-	-	-
	IZT	26.79	13.23	16.52	-	-	-
ペマフィブラート 0.2 µmol/L	IPH	1.26	0.78	0.66	1.3	0	0
	NON	1.12	0.84	0.68	1.0	0	0
	IZT	1.05	0.86	0.66	0.2	0	0
ペマフィブラート 2 µmol/L	IPH	1.03	0.85	0.62	0.1	0	0
	NON	1.09	0.92	0.75	0.8	0	0
	IZT	1.05	0.79	0.67	0.2	0	0
ペマフィブラート 20 µmol/L	IPH	1.16	0.93	1.83	0.8	0	2.2
	NON	1.27	1.08	1.47	2.3	2.1	1.9
	IZT	0.88	1.02	1.13	0	0.2	0.8
K-23467 0.2 µmol/L	IPH	1.08	0.79	0.80	0.4	0	0
	NON	0.87	1.04	1.02	0	1.0	0.1
	IZT	0.79	0.70	0.80	0	0	0
K-23467 2 µmol/L	IPH	1.07	0.68	0.77	0.4	0	0
	NON	0.94	0.97	0.81	0	0	0
	IZT	0.73	0.68	0.78	0	0	0
K-23467 20 µmol/L	IPH	0.80	0.61	0.80	0	0	0
	NON	0.73	0.97	0.71	0	0	0
	IZT	0.67	0.63	0.69	0	0	0
K-23469 0.2 µmol/L	IPH	1.19	0.87	1.06	1.0	0	0.2
	NON	1.27	0.99	1.07	2.3	0	0.3
	IZT	1.24	1.04	1.00	0.9	0.4	0
K-23469 2 µmol/L	IPH	1.26	0.72	0.85	1.3	0	0
	NON	1.13	1.05	1.06	1.2	1.4	0.2
	IZT	1.27	1.01	1.08	1.1	0.1	0.5
K-23469 20 µmol/L	IPH	1.11	0.59	0.74	0.6	0	0
	NON	1.20	1.08	0.91	1.8	2.0	0
	IZT	1.16	0.93	0.88	0.6	0	0
K-23605 0.2 µmol/L	IPH	1.06	0.72	0.71	0.3	0	0
	NON	0.79	1.05	0.87	0	1.3	0
	IZT	0.90	0.79	0.82	0	0	0
K-23605 2 µmol/L	IPH	1.01	0.65	0.70	0	0	0
	NON	0.83	0.74	0.83	0	0	0
	IZT	0.77	0.69	0.78	0	0	0
K-23605 20 µmol/L	IPH	0.75	0.63	0.66	0	0	0
	NON	0.80	0.78	0.75	0	0	0
	IZT	0.70	0.66	0.67	0	0	0

平均値 (n=3)

a：50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2)、2 mmol/L フェノバルビタール (CYP2B6)、

25 µmol/L リファンピシン (CYP3A4)、-：算出せず

2.6.4.7.5 トランスポーターに対する阻害作用

[資料 4.2.2.3-5, 4.2.2.6-9, 4.2.2.6-12]

ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、OCT1、MRP2、MRP4 及び BSEP）の輸送活性に対する阻害作用について、Caco-2 細胞、トランスポーター発現細胞及びベシクルを用いた *in vitro* 試験にて検討した（表 2.6.4.7-6）。ペマフィブラートは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MRP4 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 20.8、4.42、0.101、1.84、2.42、0.0961 及び 2～20 μmol/L であった。（OCT2 は IC_{50}>12.5 μmol/L、その他は IC_{50}>20 μmol/L）。K-23467 は OAT1 及び OAT3 を阻害し、IC_{50} 値は 2～20 μmol/L であった（その他は IC_{50}>20 μmol/L）。K-23469 は OAT1、OAT3 及び MRP4 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 2～20、0.2～2 及び 2～20 μmol/L であった（その他は IC_{50}>20 μmol/L）。K-23605 はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用は認められなかった（IC_{50}>20 μmol/L）。

表 2.6.4.7-6 ペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）のトランスポーターの輸送活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

トランスポーター	IC_{50} (μmol/L)			
	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
P-gp	20.8	>20	>20	>20
BCRP	4.42	>20	>20	>20
OATP1B1	0.101	>20	>20	>20
OATP1B3	1.84	>20	>20	>20
OAT1	2.42	2 - 20[a]	2 - 20[a]	>20
OAT3	0.0961	2 - 20[a]	0.2 - 2[b]	>20
OCT2	>12.5	>20	>20	>20
MATE1	>20	>20	>20	>20
MATE2-K	>20	>20	>20	>20
OCT1	>20	>20	>20	>20
MRP2	>20	>20	>20	>20
MRP4	2 - 20[a]	>20	2 - 20[a]	>20
BSEP	>20	>20	>20	>20

平均 P_{app} (n=3) 又は平均 Cleared Volume (n=3) から算出

a：0.2、2 及び 20 μmol/L で評価し、20 μmol/L で 50%以上の阻害作用を示した

b：0.2、2 及び 20 μmol/L で評価し、2 及び 20 μmol/L で 50%以上の阻害作用を示した

2.6.4.7.6 ヒト血漿蛋白結合を介した相互作用（*in vitro*）

[資料 4.2.2.6-7, 4.2.2.6-8, 4.2.2.6-13（参考資料）]

ペマフィブラートの ^{14}C-ワルファリン及び ^{3}H-ジアゼパムのヒト血漿蛋白結合に与える影響を平衡透析法（*in vitro*）により評価した（

表 2.6.4.7-7)。ペマフィブラートを 0、4 及び 40 ng/mL の濃度で評価したところ、^{14}C-ワルファリン及び ^{3}H-ジアゼパムの血漿蛋白非結合率はほとんど変動しなかった（^{14}C-ワルファリン：0.76%～0.78%、^{3}H-ジアゼパム：2.48%～2.60%)。

ペマフィブラートのヒト血漿蛋白結合に対する各種薬物及び血漿蛋白濃度の影響を平衡透析法（*in vitro*）により評価した（表 2.6.4.7-8)。ワルファリン、ジアゼパム、ジギトキシン及びピタバスタチンの添加により、ペマフィブラート（10 ng/mL）の血漿蛋白非結合率はほとんど変動しなかった（相互作用薬なし：0.061%、相互作用薬あり：0.043～0.061%)。血漿を緩衝液で希釈し、蛋白濃度を 70%、50%及び 30%に低下させたとき、ペマフィブラート（10 ng/mL）の血漿蛋白非結合率は大きく変動しなかった（それぞれ 0.079%、0.087%及び 0.188%)。

ペマフィブラートのスルホニルウレア剤（グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリド)のヒト血清アルブミンとの蛋白結合に与える影響を平衡透析法（*in vitro*）により評価した（表 2.6.4.7-9)。ペマフィブラートを 0、4 及び 40 ng/mL の濃度で評価したところ、グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリドの蛋白非結合率はほとんど変動しなかった(グリベンクラミド: 0.0680%～0.0753%（100 ng/mL)、0.0890%～0.0964%（300 ng/mL)、グリクラジド：4.53%～4.65%（2000 ng/mL)、4.42%～4.99%（10000 ng/mL)、グリメピリド：0.0139%～0.0159%（100 ng/mL)、0.0259%～0.0308%（700 ng/mL))。

表 2.6.4.7-7 ペマフィブラートの ^{14}C-ワルファリン及び ^{3}H-ジアゼパムのヒト血漿蛋白結合に対する影響 (*in vitro*)

被相互作用薬	被相互作用薬の血漿蛋白非結合率 (%)		
	ペマフィブラート 0 ng/mL	ペマフィブラート 4 ng/mL	ペマフィブラート 40 ng/mL
^{14}C-ワルファリン	0.76 ± 0.04	0.78 ± 0.02	0.76 ± 0.04
^{3}H-ジアゼパム	2.48 ± 0.18	2.54 ± 0.26	2.60 ± 0.36

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

表 2.6.4.7-8 ペマフィブラートのヒト血漿蛋白結合に対する各種薬物及び血漿蛋白濃度の影響 (*in vitro*)

相互作用薬	血漿蛋白濃度 (%)	ペマフィブラートの血漿蛋白非結合率 (%)
添加なし	100	0.061 ± 0.027
ワルファリン 600 ng/mL	100	0.056 ± 0.029
ワルファリン 6000 ng/mL	100	0.060 ± 0.022
ジアゼパム 200 ng/mL	100	0.047 ± 0.017
ジアゼパム 2000 ng/mL	100	0.054 ± 0.023
ジギトキシン 20 ng/mL	100	0.044 ± 0.007
ジギトキシン 200 ng/mL	100	0.058 ± 0.013
ピタバスタチン 60 ng/mL	100	0.043 ± 0.009
ピタバスタチン 600 ng/mL	100	0.061 ± 0.017
添加なし	70	0.079 ± 0.015
添加なし	50	0.087 ± 0.024
添加なし	30	0.188 ± 0.091

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

表 2.6.4.7-9 ペマフィブラートのスルホニルウレア剤（グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリド）のヒト血清アルブミンとの蛋白結合に対する影響 (*in vitro*)

被相互作用薬	被相互作用薬のヒト血清アルブミンとの蛋白非結合率 (%)		
	ペマフィブラート 0 ng/mL	ペマフィブラート 4 ng/mL	ペマフィブラート 40 ng/mL
グリベンクラミド (100 ng/mL)	0.0680 ± 0.0084	0.0749 ± 0.0078	0.0753 ± 0.0074
グリベンクラミド (300 ng/mL)	0.0930 ± 0.0083	0.0964 ± 0.0037	0.0890 ± 0.0061
グリクラジド (2000 ng/mL)	4.53 ± 0.19	4.56 ± 0.24	4.65 ± 0.32
グリクラジド (10000 ng/mL)	4.42 ± 0.44	4.82 ± 0.44	4.99 ± 0.15
グリメピリド (100 ng/mL)	0.0159 ± 0.0023	0.0139 ± 0.0012	0.0159 ± 0.0022
グリメピリド (700 ng/mL)	0.0275 ± 0.0005	0.0259 ± 0.0004	0.0308 ± 0.0022

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

2.6.4.7.7 陰イオン交換樹脂の影響

[資料 4.2.2.6-10]

ペマフィブラートの各種陰イオン交換樹脂（コレスチラミン（クエストラン粉末 44.4%）、コレスチミド（コレバイン錠 500mg）及びコレスチミド（コレバインミニ 83%））に対する吸着率を絶食時の人工腸液（FaSSIF）及び非絶食時の人工腸液（FeSSIF）中で評価した（表 2.6.4.7-10）。陰イオン交換樹脂へのペマフィブラート（0.8 μg/mL）の吸着率は、FaSSIF でそれぞれ 100、90.7 及び 90.8%、FeSSIF でそれぞれ 97.0、98.3 及び 98.0%であり、ペマフィブラートは食事の有無によらず陰イオン交換樹脂に吸着されやすいものと推察された。

表 2.6.4.7-10 ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率

陰イオン交換樹脂		ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率 [a] (%)	
名称	濃度	FaSSIF	FeSSIF
コレスチラミン (クエストラン粉末 44.4%)	16000 μg/mL	100 ± 0	97.0 ± 0.1
コレスチミド (コレバイン錠 500mg)	8000 μg/mL	90.7 ± 0.3	98.3 ± 0.1
コレスチミド (コレバインミニ 83%)	8000 μg/mL	90.8 ± 0.1	98.0 ± 0.2

平均値 ± 標準偏差 (n=3)

インキュベーション時間：120 分

a : ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率 (%) = (1 - 吸着陰イオン交換樹脂ありの場合のペマフィブラートの濃度 / 陰イオン交換樹脂なしの場合のペマフィブラートの平均濃度) × 100

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 小型化透析システムを用いた透析性の検討

[資料 4.2.2.7-1]

In vitro 小型化透析システムを用いて、ポリスルホン系血液透析膜によるペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）の透析性を評価した（表 2.6.4.8-1）。透析時間 120 分におけるペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の残存率はアルブミンの残存率と同程度であることから、ヒト血漿中のペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 は平衡透析膜を介した透析によりほとんど除去されないものと考えられた。

表 2.6.4.8-1 *In vitro* 小型化透析システムにおける
ペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）の残存率

被験物質濃度	測定対象	残存率 [a] (%)			
		ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
5 ng/mL	被験物質	80.9 ± 6.9	86.8 ± 1.4	98.1 ± 4.7	81.0 ± 5.9
	クレアチニン	5.4 ± 4.5	3.5 ± 1.8	3.4 ± 2.2	1.1 ± 0.9
	尿素窒素	5.0 ± 0.9	3.4 ± 1.5	4.7 ± 3.1	3.6 ± 1.7
	無機リン	10.0 ± 2.2	9.7 ± 0.8	10.7 ± 4.8	8.4 ± 0.1
	アルブミン	87.7 ± 5.5	93.5 ± 1.5	94.3 ± 2.6	80.1 ± 4.8
	総ビリルビン	86.5 ± 4.7	90.9 ± 3.0	91.3 ± 1.7	77.4 ± 3.2
50 ng/mL	被験物質	83.4 ± 14.8	90.4 ± 1.2	89.6 ± 4.1	92.1 ± 6.1
	クレアチニン	4.3 ± 1.5	1.5 ± 2.6	2.4 ± 3.0	1.9 ± 2.2
	尿素窒素	2.1 ± 1.1	1.3 ± 1.2	7.1 ± 2.7	4.1 ± 3.7
	無機リン	9.0 ± 1.9	8.6 ± 2.8	11.3 ± 4.0	7.7 ± 0.7
	アルブミン	86.1 ± 7.8	93.7 ± 1.0	91.8 ± 2.2	91.8 ± 3.9
	総ビリルビン	85.4 ± 6.5	90.9 ± 0.0	90.6 ± 3.2	91.6 ± 3.9

平均値±標準偏差 (n=3)

a：残存率 (%) = (透析時間 120 分における濃度) / (透析時間 0 分における濃度) × 100

2.6.4.9 考察及び結論

ペマフィブラートは経口投与後速やかに吸収され、ラット及びイヌ共に 0.1～1 mg/kg の用量範囲で線形性が確認された。両動物種共に薬物動態パラメータに性差はほとんど認められなかった。BA はラットで 9.45%～19.6%、イヌで 14.5%～18.7%であった。一方、サルにおける BA は 87.4%と高い値が認められた。ヒトはサルと類似した高い BA を示しており（2.7.6.1.4 表 2.7.6.1-5、61.534%）、後述する代謝の結果からも、サルがヒトの体内動態に最も類似しているものと考えられた。ラット及びイヌでは、経口及び静脈内投与時共に消失相において血漿中濃度の再上昇が確認され、$t_{1/2}$ はほとんど算出出来なかった。この原因として消化管上部での未吸収分が消化管下部で吸収されること又は腸肝循環に起因している可能性が推察された。また、食餌によりラットで曝露量が低下する傾向が認められた。反復投与により、マウス及びイヌでは未変化体の曝露の増加が、ラット、ウサギ及び雌サルでは減少が認められた。雄サルでは未変化体の曝露の顕著な変動は認められなかった。マウス及びイヌでは投与 4 週までに、ラット及び雌サルでは投与 2 週までに定常状態に達するものと考えられた。

白色ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したとき、投与後 0.5 時間にほとんどの組織で最も高い放射能濃度が認められ、速やかな組織移行性を認めた。また、標的組織である肝臓に高濃度に分布し、効率的及び速やかに薬効を発現することが示唆された。その後、全身から放射能は速やかに消失し、残留性はないと推察された。有色ラットでは、メラニンを含有する眼球、ぶどう膜・網膜及び色素性皮膚に放射能

が若干認められたが、速やかに消失したことからメラニンへの親和性は低いものと推察された。妊娠ラットでは、放射能は胎盤を介して胎児に移行したが、母体の血漿と比較すると低く、速やかに消失したことから、その移行性及び残留性は低いものと推察された。サルに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したとき、速やかな組織移行性を認め、全身に広く分布した。^{14}C-ペマフィブラートは P-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び NTCP で輸送されることが示された。ヒトの場合、OATP1B1 及び OATP1B3 を介して肝臓に取り込まれ、効率的に薬効を発現するものと推察された。一方、ペマフィブラートは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MRP4 に対し、K-23467 は OAT1 及び OAT3 に対し、K-23469 は OAT1、OAT3 及び MRP4 に対し、阻害作用を示したものの、臨床最大用量［0.4 mg/日（1 日 2 回）］におけるペマフィブラート、K-23467 及び K-23469 のヒト血漿中 Cmax（2.7.2.5.7、2.7.2.5.10 及び 2.7.2.5.11、それぞれ 3.787、0.655 及び 0.369 ng/mL、それぞれ 7.72、2.01 及び 0.926 nmol/L）及びペマフィブラートの理論消化管濃度（投与量/250 mL = 800 ng/mL、1.63 μmol/L）と比較すると、臨床使用上でこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた。^{14}C-ペマフィブラートの各種動物及びヒトの血漿蛋白結合率はいずれも 99%以上と高く、主としてヒト血清アルブミンと結合していた。ペマフィブラートの血漿蛋白結合率は高いものの、*in vitro* 試験においてワルファリン及びジアゼパムの血漿蛋白非結合率に影響を与えず、ペマフィブラートの血漿蛋白非結合率はワルファリン、ジアゼパム、ジギトキシン及びピタバスタチンによりほとんど影響を受けなかった。予備検討結果として、ペマフィブラートは、スルホニルウレア剤（グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリド）のヒト血清アルブミンとの蛋白結合に影響を与えなかった。以上より、臨床使用上、ペマフィブラートは血漿蛋白結合を介した相互作用は起こす可能性は低いものと推察された。

ラット及びイヌにペマフィブラートを投与したとき、血漿中には K-15827、K-15828 及び K-15834 が検出されたものの、それぞれ未変化体の曝露量の 10%未満であった。ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを経口投与したとき、血漿中に K-23467（未変化体の曝露量の 15%）、K-15827/K-23469（2%）及び K-23605（10%）が検出された。ラット胆汁中には、未変化体の抱合体と推定される代謝物（排泄率 : 50%）、未変化体（10%）及び K-15828 の抱合体と推定される代謝物（5%）が、糞中には、未変化体（40%）、K-15828（29%）、K-15834（7%）及び K-15827（5%）が主に排泄された。糞中に排泄された代謝パターンは、肝ミクロゾーム（NRS 存在下）における代謝パターンと類似していることから、ペマフィブラートは肝臓中で CYP により代謝された後、代謝物と共に胆汁を介して糞中に排泄されるものと推察された。イヌ糞中には、未変化体及び 4 代謝物のうち、未変化体（31%～41%）、K-15828（3%～6%）、K-15834（2%～4%）及び K-15827（2%～3%）が主に排泄された。一方、サルにペマフィブラート及び ^{14}C-ペマフィブラートを経口投与したとき、既知代謝物として血漿中に主に K-23467、K-15827/K-23469 及び K-23605 が検出された。

各種動物及びヒトの肝ミクロゾーム（NRS 存在下）を用いた ^{14}C-ペマフィブラートの代謝試験では、K-15823、K-15824、K-15825、K-15827、K-15828、K-15830 及び K-15834 が生成した。脱抱合化（β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ）した際の肝細胞中

では、肝ミクロゾーム中の代謝パターンと類似していたことから、CYP、UGT 及び SULT 以外の代謝酵素はほとんど関与しないものと推察された。ヒトマスバランス試験において、血漿及び尿中の主要な代謝物として 3 種代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）が検出されているが（2.7.6.1.4 表 2.7.6.1-8）、*in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、K-23467 はペマフィブラートから、K-23469 は K-15827 から、K-23605 は K-23467 から生成しているものと推察された。ヒト肝ミクロゾームでは、第 I 相反応により K-15828 及び K-15834、第 II 相反応により未変化体グルクロナイドが主に検出された。また、^{14}C-ペマフィブラートは CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7（胎児に特有の分子種）、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A8 により代謝された。ペマフィブラートは CYP2C9 及び UGT1A1 に対し阻害作用を示したものの、臨床最大用量におけるヒト血漿中 Cmax と比較すると、臨床使用上、CYP2C9 及び UGT1A1 を阻害する可能性は低いと考えられた。また、ペマフィブラートは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用はほとんど示さなかった。また、K-23467、K-23469 及び K-23605 は、CYP 及び UGT に対して阻害及び誘導作用をほとんど示さなかった。

ラットにペマフィブラート及びペマフィブラート対掌体を投与したとき、相互に光学異性化はほとんどおこらなかった。同様に、ヒトにペマフィブラートを投与した際、ペマフィブラート対掌体はほとんど検出されていないことから（2.7.6.3.4）、生体内では光学異性化は生じないものと考えられる。

ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを投与したとき、放射能は尿中にはほとんど排泄されず（排泄率：1%～2%）、大部分は糞中に排泄された（97%～99%）。サルに ^{14}C-ペマフィブラートを経口及び静脈内投与したときも同様に主排泄経路は糞中であった（42～51%）。ラット胆汁中には、投与放射能の 70%が排泄された。排泄された胆汁を別個体の十二指腸内に投与したときの胆汁中への排泄率は 60%であったことから、腸肝循環しているものと考えられた。

授乳期ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを経口投与したとき、放射能は乳汁中に移行することが確認され、ペマフィブラートが授乳中の女性に投与された場合は乳児も曝露される可能性が示唆された。

各種陰イオン交換樹脂へのペマフィブラートの吸着性を *in vitro* 試験にて検討したところ、ペマフィブラートは陰イオン交換樹脂に吸着しやすいものと推察された。以上より、臨床においてペマフィブラートとこれら吸着剤を同時に併用することは避けるべきであると考えられた。

In vitro 小型化透析システムを用いて、ポリスルホン系血液透析膜によるヒト血漿中のペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の透析性を評価した結果、いずれも平衡透析膜を介した透析によりほとんど除去されなかった。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

パルモディア錠 0.1 mg

第 2 部(モジュール 2)
CTD の概要(サマリー)

2.6
非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5
薬物動態試験概要表

興和株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験: 一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 8
2.6.5.3 薬物動態試験: 吸収: 単回投与 16
2.6.5.4 薬物動態試験: 吸収: 反復投与 24
2.6.5.5 薬物動態試験: 分布 25
2.6.5.6 薬物動態試験: 蛋白結合 33
2.6.5.7 薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験 34
2.6.5.8 薬物動態試験: その他の分布試験 38
2.6.5.9 薬物動態試験: 代謝: *In Vivo* 44
2.6.5.10 薬物動態試験: 代謝: *In Vitro* 61
2.6.5.11 薬物動態試験: 推定代謝経路 76
2.6.5.12 薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導／阻害 77
2.6.5.13 薬物動態試験: 排泄 87
2.6.5.14 薬物動態試験: 排泄: 胆汁中 91
2.6.5.15 薬物動態試験: 薬物相互作用 93
2.6.5.16 薬物動態試験: その他 102

2.6.5 薬物動態試験概要表
2.6.5.1 薬物動態試験: 一覧表

一覧表 (1/5)

試験の種類	被験物質	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
吸収						
単回投与後の 血漿中未変化体	ペマフィブラート	ラット	経口、静脈内	Kowa	[redacted]054	4.2.2.2-1
		イヌ	経口、静脈内	Kowa	[redacted]023	4.2.2.2-2
		サル	経口、静脈内	Kowa	[redacted]070	4.2.2.2-3
単回投与後の 血漿中放射能	^{14}C-ペマフィブラート	ラット	経口、静脈内	Kowa	[redacted]087	4.2.2.2-4
		サル	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]0021	4.2.2.2-6
吸収部位	ペマフィブラート	ラット	*in situ*	Kowa	[redacted]091	4.2.2.2-5
分布						
全身オートラジオグラフィー	^{14}C-ペマフィブラート	ラット	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]4685[redacted]	4.2.2.3-1
QWBA	^{14}C-ペマフィブラート	ラット	経口	[redacted]	[redacted]0006	4.2.2.3-2
		妊娠ラット	経口	[redacted]	[redacted]0022	4.2.2.3-3
		サル	経口	[redacted]	[redacted]0021	4.2.2.2-6
血漿蛋白結合	^{14}C-ペマフィブラート	マウス、ハムスター、 ラット、イヌ、サル、ヒト	*in vitro*	Kowa	[redacted]072	4.2.2.3-4
血球移行性	^{14}C-ペマフィブラート	マウス、ハムスター、 ラット、イヌ、サル、ヒト	*in vitro*	Kowa	[redacted]072	4.2.2.3-4

Kowa：興和株式会社、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]

2.6.5 薬物動態試験概要表

一覧表 (2/5)

試験の種類	被験物質	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
分布						
トランスポーター認識性	^{14}C-ペマフィブラート	ヒト	*in vitro*	[redacted]	[redacted]0720[redacted]	4.2.2.3-5
				[redacted]	[redacted]349	4.2.2.3-6
				[redacted]	[redacted]0719[redacted]	4.2.2.3-7
				[redacted]	[redacted]170	4.2.2.3-8
代謝						
単回投与後の血漿中代謝物	ペマフィブラート	ラット	経口	Kowa	[redacted]064	4.2.2.4-1
		イヌ	経口、静脈内	Kowa	[redacted]023	4.2.2.2-2
		サル	経口、静脈内	Kowa	[redacted]070	4.2.2.2-3
	ペマフィブラート、K-23467、K-23469	ラット	経口	Kowa	[redacted]117	4.2.2.4-13
	^{14}C-ペマフィブラート	ラット	経口	[redacted]	[redacted]0034	4.2.2.4-12
		サル	経口	[redacted]	[redacted]0021	4.2.2.2-6
単回投与後の尿及び糞中代謝物	ペマフィブラート	ラット	経口、静脈内	Kowa	[redacted]063	4.2.2.4-3
		イヌ	経口、静脈内	Kowa	[redacted]010	4.2.2.4-4
	^{14}C-ペマフィブラート	ラット	経口	Kowa	[redacted]050	4.2.2.4-5
		サル	経口	[redacted]	[redacted]0021	4.2.2.2-6
単回投与後の胆汁中代謝物	^{14}C-ペマフィブラート	ラット	経口	Kowa	[redacted]063	4.2.2.4-6

[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、Kowa：興和株式会社、[redacted]：[redacted]

2.6.5 薬物動態試験概要表

一覧表 (3/5)

試験の種類	被験物質	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
代謝						
肝ミクロゾームを用いた代謝	ペマフィブラート	マウス、ラット、イヌ、サル、ヒト	*in vitro*	Kowa	[redacted]052	4.2.2.4-7
	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605	ヒト	*in vitro*	Kowa	[redacted]114	4.2.2.4-11
	^{14}C-ペマフィブラート	マウス、ラット、イヌ、サル、ヒト	*in vitro*	Kowa	[redacted]013	4.2.2.4-8
		マウス、ハムスター、ラット、イヌ、サル、ヒト	*in vitro*	Kowa	[redacted]050	4.2.2.4-9
肝サイトゾル、肝S9 及び肝細胞を用いた代謝	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605	ヒト肝細胞	*in vitro*	Kowa	[redacted]114	4.2.2.4-11
	^{14}C-ペマフィブラート	マウス、ラット、イヌ、サル、ヒト	*in vitro*	Kowa	[redacted]041	4.2.2.4-10
代謝関与酵素	^{14}C-ペマフィブラート	ヒト	*in vitro*	Kowa	[redacted]050	4.2.2.4-9

Kowa：興和株式会社

2.6.5 薬物動態試験概要表

一覧表 (4/5)

試験の種類	被験物質	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
代謝						
生体内 光学異性化	ペマフィブラート、 ペマフィブラート対掌体	ラット	経口、静脈内	Kowa	[redacted]059	4.2.2.4-2
排泄						
単回投与後の 尿及び糞中排泄	^{14}C-ペマフィブラート	ラット	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]4685[redacted]	4.2.2.3-1
		サル	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]0021	4.2.2.2-6
胆汁中排泄	^{14}C-ペマフィブラート	ラット	経口	Kowa	[redacted]063	4.2.2.4-6
腸肝循環	^{14}C-ペマフィブラート	ラット	十二指腸内	Kowa	[redacted]063	4.2.2.4-6
乳汁中排泄	^{14}C-ペマフィブラート	授乳ラット	経口	[redacted]	[redacted]0024	4.2.2.5-1
薬物動態学的相互作用						
CYP に対する 阻害作用	ペマフィブラート、 K-23467、K-23469、 K-23605	ヒト	*in vitro*	Kowa Kowa [redacted]	[redacted]058 [redacted]043 [redacted]166	4.2.2.6-2 4.2.2.6-3 4.2.2.6-4
UGT に対する 阻害作用	ペマフィブラート、 K-23467、K-23469、 K-23605	ヒト	*in vitro*	[redacted]	[redacted]0428	4.2.2.6-11
酵素誘導	ペマフィブラート	ラット	経口	[redacted]	[redacted]0471	4.2.2.6-1

Kowa：興和株式会社、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]

2.6.5 薬物動態試験概要表

一覧表 (5/5)

試験の種類	被験物質	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
薬物動態学的相互作用						
CYP に対する 誘導作用	ペマフィブラート、 K-23467、K-23469、 K-23605	ヒト	*in vitro*	[redacted] [redacted]	[redacted]04 [redacted]168	4.2.2.6-5 4.2.2.6-6
トランスポーターに対する阻害作用	ペマフィブラート、 K-23467、 K-23469、K-23605	ヒト	*in vitro*	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]0720[redacted] [redacted]0959[redacted] [redacted]1266[redacted]	4.2.2.3-5 4.2.2.6-9 4.2.2.6-12
蛋白結合を介した相互作用	ペマフィブラート	ヒト	*in vitro*	Kowa [redacted] Kowa	[redacted]043 [redacted]054[redacted]101 [redacted]128	4.2.2.6-7 4.2.2.6-8 4.2.2.6-13(参考資料)
陰イオン交換樹脂の影響	ペマフィブラート	人工腸液	*in vitro*	Kowa	[redacted]007	4.2.2.6-10
その他						
小型化透析システムを用いた透析性の検討	ペマフィブラート、 K-23467、 K-23469、K-23605	ヒト	*in vitro*	[redacted]	[redacted]004	4.2.2.7-1

[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]、Kowa：興和株式会社、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

分析方法及びバリデーション試験 (1/8)

生体試料		ラット血漿						
測定対象物質		ペマフィブ ラート	K-15823	K-15827	K-15828	K-15834	ペマフィブ ラート	ペマフィブ ラート対掌体
前処理法		液-液抽出						
測定方法		LC-MS-MS						
定量範囲 (ng/mL)		0.2～40					1～200	
日内	真度 [c] (%)	98.1～101	-	-	-	-	96.7～104	89.9～114
	精度 (%)	0.493～2.54	-	-	-	-	0.486～7.50	2.65～8.71
日間	真度 [c] (%)	98.3～101	-	-	-	-	93.8～103	92.6～105
	精度 (%)	1.78～2.48	-	-	-	-	3.20～6.45	5.35～12.2
日内 [a]	真度 [c] (%)	98.4～103	97.8～107	102～109	101～106	93.5～103	-	-
	精度 (%)	0.990～2.03	3.33～5.10	2.42～4.28	0.493～4.37	1.48～4.81	-	-
日間 [a]	真度 [c] (%)	-	99.2～104	101～106	97.4～103	94.0～104	-	-
	精度 (%)	-	3.03～4.56	1.95～6.90	1.49～6.15	2.17～6.38	-	-
日内 [b]	真度 [c] (%)	96.7～105	102～105	93.9～100	99.6～102	92.5～102	-	-
	精度 (%)	1.04～12.9	0.971～5.71	1.50～3.96	0.917～6.90	2.50～7.82	-	-
実施施設		興和株式会社						
試験番号		[redacted]062	[redacted]057				[redacted]001	
CTD 記載箇所		4.2.2.1-1	4.2.2.1-2				4.2.2.1-3	

- : 実施せず

a : アルカリ処理後 (水酸化ナトリウム)、前処理、b : 酵素処理後 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ)、前処理、c : 測定濃度 / 理論濃度 × 100

2.6.5 薬物動態試験概要表

分析方法及びバリデーション試験 (2/8)

生体試料		ラット血漿			
測定対象物質		ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
前処理法		除蛋白			
測定方法		LC-MS-MS			
定量範囲 (ng/mL)		0.2～40			
日内	真度[a] (%)	94.7～110	102～110	94.8～100	98.0～102
	精度 (%)	3.07～4.52	2.03～6.93	1.21～10.3	0.802～10.9
日間	真度[a] (%)	95.6～107	102～104	99.5～102	93.5～101
	精度 (%)	2.70～4.84	1.99～8.17	4.20～9.59	0.930～13.8
実施施設		興和株式会社			
試験番号		[redacted]038			
CTD 記載箇所		4.2.2.1-9			

a：測定濃度の平均値 / 理論濃度 × 100

2.6.5 薬物動態試験概要表

分析方法及びバリデーション試験 (3/8)

生体試料		ラット尿 [d]				
測定対象物質		ペマフィブラート	K-15823	K-15827	K-15828	K-15834
前処理法		液-液抽出				
測定方法		LC-MS-MS				
定量範囲 (ng/mL)		0.5～100				
日内	真度 [c] (%)	96.7～102	98.2～106	93.5～101	98.3～104	101～106
	精度 (%)	1.16～1.96	1.33～3.92	0.990～2.64	0.596～1.95	1.38～2.91
日間	真度 [c] (%)	96.6～101	98.3～103	94.9～103	97.5～102	100～103
	精度 (%)	1.94～2.97	2.92～4.27	1.44～2.53	1.57～2.61	2.76～4.00
日内 [a]	真度 [c] (%)	97.2～103	99.7～103	90.4～99.0	96.9～103	100～101
	精度 (%)	0.805～2.42	0.753～2.72	0.527～3.54	0.791～1.16	0.996～2.17
日内 [b]	真度 [c] (%)	98.8～103	99.6～102	94.3～102	98.7～103	98.1～102
	精度 (%)	1.42～14.4	0.797～1.96	1.42～2.34	1.39～1.94	0.735～2.76
実施施設		興和株式会社				
試験番号		[redacted]016				
CTD 記載箇所		4.2.2.1-4				

a : アルカリ処理後 (水酸化ナトリウム)、前処理、b : 酵素処理後 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ)、前処理、c : 測定濃度 / 理論濃度 × 100 、d : アルブミン添加希釈尿

2.6.5 薬物動態試験概要表

分析方法及びバリデーション試験 (4/8)

生体試料		ラット糞 [d]				
測定対象物質		ペマフィブラート	K-15823	K-15827	K-15828	K-15834
前処理法		液-液抽出				
測定方法		LC-MS-MS				
定量範囲 (ng/g)		1～200				
日内	真度 [c] (%)	97.0～102	99.4～101	94.4～98.2	97.6～102	95.7～101
	精度 (%)	1.51～2.96	0.990～3.00	1.53～3.50	1.28～2.51	1.25～5.02
日間	真度 [c] (%)	97.8～102	97.7～105	94.9～103	98.4～103	97.7～104
	精度 (%)	1.96～4.59	2.47～6.67	1.97～4.39	1.90～2.91	2.42～6.73
日内 [a]	真度 [c] (%)	99.6～106	102～104	95.6～104	99.1～105	103～107
	精度 (%)	0.948～1.92	0.980～2.91	1.13～2.34	0.605～1.96	0.971～1.92
日内 [b]	真度 [c] (%)	99.4～104	97.7～104	95.1～106	96.4～101	95.8～102
	精度 (%)	1.25～1.71	1.00～2.56	1.54～4.95	1.11～1.97	1.86～2.51
実施施設		興和株式会社				
試験番号		[redacted]016				
CTD 記載箇所		4.2.2.1-4				

a : アルカリ処理後 (水酸化ナトリウム)、前処理、b : 酵素処理後 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ)、前処理、c : 測定濃度 / 理論濃度 × 100、d : 10%糞ホモジネート

2.6.5 薬物動態試験概要表

分析方法及びバリデーション試験 (5/8)

生体試料		イヌ血漿				
測定対象物質		ペマフィブラート	K-15823	K-15827	K-15828	K-15834
前処理法		液-液抽出				
測定方法		LC-MS-MS				
定量範囲 (ng/mL)		0.2～40				
日内	真度[a] (%)	99.2～108	94.4～100	100～111	98.9～105	105～110
	精度 (%)	4.29～14.6	3.42～6.70	3.83～9.89	2.81～4.74	3.81～5.43
日間	真度[a] (%)	98.9～105	97.9～99.0	96.2～109	97.3～104	98.8～104
	精度 (%)	4.11～9.07	3.05～7.07	3.98～6.67	2.01～4.33	4.58～6.70
実施施設		興和株式会社				
試験番号		[redacted]103				
CTD 記載箇所		4.2.2.1-5				

a：測定濃度 / 理論濃度 × 100

2.6.5 薬物動態試験概要表

分析方法及びバリデーション試験 (6/8)

生体試料		イヌ尿[c]				
測定対象物質		ペマフィブラート	K-15823	K-15827	K-15828	K-15834
前処理法		液-液抽出				
測定方法		LC-MS-MS				
定量範囲 (ng/mL)		0.5～100				
日内	真度[b] (%)	99.7～104	100～102	97.4～106	99.4～106	95.7～99.4
	精度 (%)	1.79～7.84	1.59～4.90	1.41～3.77	1.39～3.77	2.71～7.83
日間	真度[b] (%)	98.1～102	97.2～103	98.0～101	97.8～101	95.4～101
	精度 (%)	2.39～7.37	2.71～5.97	2.62～9.04	2.03～5.94	3.61～6.81
日内[a]	真度[b] (%)	93.7～99.9	91.8～98.2	86.6～97.1	90.5～97.4	89.4～97.2
	精度 (%)	0.902～3.62	0.901～3.16	0.517～3.93	0.388～2.88	0.900～3.80
実施施設		興和株式会社				
試験番号		[redacted]195、[redacted]010				
CTD 記載箇所		4.2.2.1-6、4.2.2.4-4				

a：酵素処理後 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ)、前処理、b：測定濃度 / 理論濃度 × 100、c：アルブミン添加希釈尿

2.6.5 薬物動態試験概要表

分析方法及びバリデーション試験 (7/8)

生体試料		イヌ糞[c]				
測定対象物質		ペマフィブラート	K-15823	K-15827	K-15828	K-15834
前処理法		液-液抽出				
測定方法		LC-MS-MS				
定量範囲 (ng/g)		1～200				
日内	真度[b] (%)	96.7～101	97.4～101	95.0～101	93.2～97.8	98.3～107
	精度 (%)	1.29～2.97	2.52～3.59	1.52～4.95	1.94～4.69	1.87～3.94
日間	真度[b] (%)	99.4～103	98.7～101	98.9～104	94.6～99.4	94.9～98.9
	精度 (%)	2.52～5.83	2.52～9.90	3.80～6.80	2.72～8.14	2.53～11.0
日内[a]	真度[b] (%)	96.8～103	96.7～103	95.5～113	96.3～104	96.4～104
	精度 (%)	1.28～8.91	0.641～5.58	1.95～5.96	1.28～2.58	1.28～6.00
実施施設		興和株式会社				
試験番号		[redacted]195、[redacted]010				
CTD 記載箇所		4.2.2.1-6、4.2.2.4-4				

a：酵素処理後 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ)、前処理、b：測定濃度 / 理論濃度 × 100、c：10%糞ホモジネート

2.6.5 薬物動態試験概要表

分析方法及びバリデーション試験 (8/8)

生体試料		サル血漿		
測定対象物質		ペマフィブラート	K-23467	K-23469
前処理法		液-液抽出		
測定方法		LC-MS-MS		
定量範囲 (ng/mL)		0.3～300		
日内[a]	真度[b] (%)	-11.6～7.3	-11.3～14.0	-3.2～9.7 (定量下限以外) -1.0～16.1 (定量下限)
	精度 (%)	1.7～8.4	0.9～7.2	1.3～4.2 (定量下限以外) 3.4～4.7 (定量下限)
日間	真度[b] (%)	-6.3～3.6	1.3～6.0	-1.2～7.9
	精度 (%)	3.4～9.8	2.9～11.9	2.4～8.2
実施施設		興和株式会社	興和株式会社	
試験番号		[redacted]5017	[redacted]5029	
CTD 記載箇所		4.2.2.1-7	4.2.2.1-8	

a : 3 回分、b : (測定濃度 - 理論濃度) / 理論濃度 × 100

2.6.5.3 薬物動態試験: 吸収: 単回投与

吸収: 単回投与 (1/8)

(1) 雄ラット血漿中未変化体濃度 (経口投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley				
性別/動物数	雄/3				
食餌条件	絶食			飽食	絶食
投与薬物	ペマフィブラート				
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液				
投与方法	経口				
投与液濃度 (mg/mL)	0.05	0.15	0.5		
投与量 (mg/kg)	0.1	0.3	1		
試料	血漿				
試料採取時点	投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、10、24 時間				投与後 1、4 時間 [b]
測定対象物質	ペマフィブラート				
測定法	LC-MS-MS				
試験番号	[redacted]054				
CTD 記載箇所	4.2.2.2-1				
結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)					
tmax (h)	0.25	4.0	1.0	2.0	N.C.
Cmax (ng/mL)	4.53 ± 2.26	8.81 ± 3.45	33.8 ± 16.6	9.45 ± 0.20	N.C.
$t_{1/2}$ (h)	N.C.[a]	N.C.[a]	N.C.[a]	N.C.[a]	N.C.
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	17.1 ± 3.9	53.2 ± 21.1	168 ± 33	97.2 ± 31.8	N.C.
BA (%)	14.7 ± 3.4	15.3 ± 6.1	14.5 ± 2.9	8.37 ± 2.74	N.C.

N.C.: 算出せず、a: 消失相に濃度の再上昇が認められたため、b: アルカリ処理 (水酸化ナトリウム) 及び酵素処理 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ) により、抱合体が多くは存在しないことを確認した

BA は血漿中未変化体濃度の AUC_{0-t} を単回経口投与時 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg) と単回静脈内投与時 (0.3 mg/kg) で比較し算出した

2.6.5 薬物動態試験概要表

吸収: 単回投与 (2/8)

(2) 雌ラット血漿中未変化体濃度 (経口投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley				
性別/動物数	雌/3				
食餌条件	絶食			飽食	絶食
投与薬物	ペマフィブラート				
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液				
投与方法	経口				
投与液濃度 (mg/mL)	0.05	0.15	0.5		
投与量 (mg/kg)	0.1	0.3	1		
試料	血漿				
試料採取時点	投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、10、24 時間				投与後 1、4 時間 [b]
測定対象物質	ペマフィブラート				
測定法	LC-MS-MS				
試験番号	[redacted]054				
CTD 記載箇所	4.2.2.2-1				
結果 (平均値 ± 標準偏差又は平均値、tmax は中央値)					
tmax (h)	0.25	0.50	0.50	0.50	N.C.
Cmax (ng/mL)	3.27 ± 0.94	9.87 ± 3.08	34.0 ± 15.1	18.9 ± 0.4	N.C.
$t_{1/2}$ (h)	N.C.[a]	N.C.[a]	N.C.[a]	3.05	N.C.
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	17.0 ± 4.9	39.4 ± 16.5	273 ± 98	148 ± 42	N.C.
BA (%)	12.3 ± 3.5	9.45 ± 3.96	19.6 ± 7.0	10.7 ± 3.0	N.C.

N.C.: 算出せず、a: 消失相に濃度の再上昇が認められたため、b: アルカリ処理 (水酸化ナトリウム) 及び酵素処理 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ) により、抱合体が多くは存在しないことを確認した

BA は血漿中未変化体濃度の AUC_{0-t} を単回経口投与時 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg) と単回静脈内投与時 (0.3 mg/kg) で比較し算出した

2.6.5 薬物動態試験概要表

吸収: 単回投与 (3/8)

(3) イヌ血漿中未変化体濃度 (経口投与)

動物種/系統	イヌ/Beagle				
性別/動物数	雄/3			雌/3	雄/3
食餌条件	絶食			絶食	飽食
投与薬物	ペマフィブラート				
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液				
投与方法	経口				
投与液濃度 (mg/mL)	0.05	0.15	0.5		
投与量 (mg/kg)	0.1	0.3	1		
試料	血漿				
試料採取時点	投与前、投与後 5、15、30 分、1、1.5、2、4、6、8、10、24 時間				
測定対象物質	ペマフィブラート				
測定法	LC-MS-MS				
試験番号	[redacted]023				
CTD 記載箇所	4.2.2.2-2				
結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)					
tmax (h)	0.50	0.50	0.25	0.25	1.5
Cmax (ng/mL)	7.35 ± 2.37	29.2 ± 5.6	99.7 ± 73.1	100 ± 67	35.9 ± 16.9
$t_{1/2}$ (h)	N.C.[a]	N.C.[a]	N.C.[a]	N.C.[a]	6.99 ± 1.44
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	22.2 ± 6.0	85.8 ± 23.9	237 ± 22	277 ± 55	219 ± 49
BA (%)	14.5 ± 4.0	18.7 ± 5.2	15.6 ± 1.5	18.2 ± 3.6	14.4 ± 3.2

N.C.：算出せず、a：消失相に濃度の再上昇が認められたため

BA は血漿中未変化体濃度の AUC_{0-t} を単回経口投与時 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg) と単回静脈内投与時 (0.3 mg/kg) で比較し算出した

2.6.5 薬物動態試験概要表

吸収: 単回投与 (4/8)

(4) サル血漿中未変化体濃度 (経口投与)

動物種/系統	サル/Cynomolgus
性別/動物数	雄/3
食餌条件	絶食
投与薬物	ペマフィブラート
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液
投与方法	経口
投与液濃度 (mg/mL)	0.1
投与量 (mg/kg)	1
試料	血漿
試料採取時点	投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、12、24 時間
測定対象物質	ペマフィブラート
測定法	LC-MS-MS
試験番号	[redacted]070
CTD 記載箇所	4.2.2.2-3
結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)	
tmax (h)	2.0
Cmax (ng/mL)	694 ± 500
$t_{1/2}$ (h)	2.45 ± 1.48
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	1560 ± 860
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1560 ± 860
BA (%)	87.4 ± 47.9

BA は血漿中未変化体濃度の $AUC_{0\text{-}inf}$ を単回経口投与時 (1 mg/kg) と単回静脈内投与時 (1 mg/kg) で比較し算出した

2.6.5 薬物動態試験概要表

吸収: 単回投与 (5/8)

(5) 血漿中未変化体濃度 (静脈内投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley		イヌ/Beagle	サル/Cynomolgus
性別/動物数	雄/3	雌/3	雄/3	雄/3
食餌条件	絶食			
投与薬物	ペマフィブラート			
投与形態	水酸化ナトリウム含有生理食塩水			エタノール/水酸化ナトリウム含有生理食塩水=5/95、v/v
投与方法	静脈内			
投与液濃度 (mg/mL)	0.3		1	1
投与量 (mg/kg)	0.3			1
試料	血漿			
試料採取時点	投与前、投与後 2、10、30 分、1、2、4、6、8、10、24 時間		投与前、投与後 2、5、10、30 分、1、2、4、6、8、10、24 時間	投与前、投与後 2、5、15、30 分、1、2、4、8、12、24 時間
測定対象物質	ペマフィブラート			
測定法	LC-MS-MS			
試験番号	[redacted]054		[redacted]023	[redacted]070
CTD 記載箇所	4.2.2.2-1		4.2.2.2-2	4.2.2.2-3
結果 (平均値 ± 標準偏差又は平均値)				
$t_{1/2}$ (h)	N.C.[a]	5.25	N.C.[a]	2.45 ± 1.02
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	348 ± 26	417 ± 50	457 ± 117	1500 ± 290
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	N.C.[a]	479	N.C.[a]	1510 ± 300
CL (mL/min/kg)	N.C.[a]	10.5	N.C.[a]	8.89 ± 1.60
V_{SS} (L/kg)	N.C.[a]	1.34	N.C.[a]	0.268 ± 0.165

N.C.：算出せず、a：消失相に濃度の再上昇が認められたため

2.6.5 薬物動態試験概要表

吸収: 単回投与 (6/8)

(6) ラット血漿中放射能濃度 (経口及び静脈内投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley			
性別/動物数	雄/3	雌/3	雄/3	雌/3
食餌条件	絶食			
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート			
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液		水酸化ナトリウム含有生理食塩水	
投与方法	経口		静脈内	
投与液濃度 (mg/mL)	0.5		0.3	
投与量 (mg/kg)	1		0.3	
試料	血漿			
試料採取時点	投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、10、24 時間		投与前、投与後 2、10、30 分、1、2、4、6、8、10、24 時間	
測定対象物質	放射能			
測定法	LSC			
試験番号	[redacted]087			
CTD 記載箇所	4.2.2.2-4			
結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)				
tmax (h)	2.0	0.50	N.C.	N.C.
Cmax (ng eq./mL)	48.4 ± 25.0	76.8 ± 31.8	N.C.	N.C.
$t_{1/2}$ (h)	N.C.[a]	N.C.[a]	N.C.[a]	N.C.[a]
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	365 ± 237	499 ± 219	419 ± 51	368 ± 28
F (%)	27.3 ± 19.7	40.1 ± 14.7	N.C.	N.C.

N.C.：算出せず、a：消失相に濃度の再上昇が認められたため

F は血漿中放射能濃度の AUC_{0-t} を単回経口投与時 (1 mg/kg) と静脈内投与時 (0.3 mg/kg) で比較し算出した見かけの吸収率

2.6.5 薬物動態試験概要表

吸収: 単回投与 (7/8)

(7) サル血漿中放射能濃度 (経口及び静脈内投与)

動物種/系統	サル/Cynomolgus	
性別/動物数	雄/3	雄/3
食餌条件	絶食	
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート	
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	エタノール/水酸化ナトリウム含有生理食塩水=5/95、v/v
投与方法	経口	静脈内
投与液濃度 (mg/mL)	0.1	1
投与量 (mg/kg)	1	1
試料	血漿	
試料採取時点	投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、12、24、48、72 時間	投与後 2、5、15、30 分、1、2、4、8、12、24、48、72 時間
測定対象物質	放射能	
測定法	LSC	
試験番号	[redacted]0021	
CTD 記載箇所	4.2.2.2-6	
結果 (平均値 ± 標準偏差又は平均値、tmax は中央値)		
tmax (h)	1.0	N.C.
Cmax (μg eq./mL)	1.10 ± 0.11	N.C.
$t_{1/2}$ (h)	N.C.	22.0
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg eq.·h/mL)	12.5 ± 2.2	18.6 ± 1.6
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg eq.·h/mL)	N.C.	21.2
CL (mL/min/kg)	N.C.	0.823
V_{SS} (L/kg)	N.C.	1.25
F (%)	74.0 ± 12.1	N.C.

N.C.：算出せず

F は血漿中放射能濃度の $AUC_{0\text{-}t}$ を単回経口投与時 (1 mg/kg) と静脈内投与時 (1 mg/kg) で比較し算出した見かけの吸収率

2.6.5 薬物動態試験概要表

吸収: 単回投与 (8/8)

(8) ラット血漿中未変化体濃度 (*in situ*)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley				
性別/動物数	雄/3				
食餌条件	絶食				
投与薬物	ペマフィブラート				
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液				
投与方法	胃 ループ内	十二指腸 ループ内	空腸 ループ内	回腸 ループ内	結腸 ループ内
投与液濃度 (mg/mL)	0.5				
投与量 (mg/kg)	1				
試料	血漿				
試料採取時点	投与前、投与後 30 分、1、2、4、6 時間				
測定対象物質	ペマフィブラート				
測定法	LC-MS-MS				
試験番号	[redacted]091				
CTD 記載箇所	4.2.2.2-5				
結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)					
tmax (h)	2.0	1.0	0.50	0.50	0.50
Cmax (ng/mL)	13.7 ± 5.7	312 ± 235	105 ± 19	55.9 ± 35.4	94.2 ± 16.1
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	57.9 ± 23.5	1040 ± 840	165 ± 19	138 ± 38	152 ± 23

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

該当する試験なし。

2.6.5.5 薬物動態試験: 分布

分布 (1/8)

(1) ラット単回経口及び静脈内投与時の全身オートラジオグラフィー

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley			
性別/動物数	雄/6 (1/時点)	雌/6 (1/時点)	雄/6 (1/時点)	雌/6 (1/時点)
食餌条件	絶食			
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート			
投与形態	水酸化ナトリウム含有 0.5%メチルセルロース溶液		エタノール/水酸化ナトリウム含有生理食塩水=5/95、v/v	
投与方法	経口		静脈内	
投与液濃度 (mg/mL)	0.25		1	
投与量 (mg/kg)	1			
試料	凍結切片			
試料採取時点	投与後 30 分、2、6、24、72、168 時間		投与後 5、30 分、6、24、72、168 時間	
測定対象物質	放射能			
測定法	全身オートラジオグラフィー			
試験番号	[redacted]4685[redacted]			
CTD 記載箇所	4.2.2.3-1			
結果	雄では、投与後 30 分に胃内容物、腸内容物、胃、腸、肝臓及び門脈に、投与後 2 時間に腸内容物、胃内容物、肝臓、胃、腸、門脈及び膀胱内尿に、投与後 6 時間に腸内容物、肝臓、門脈、腸及び胃に血液より高い放射能が認められた。投与後 24 時間では腸内容物、胃内容物及び肝臓に放射能が認められた。投与後 72 時間では腸内容物に低い放射能が認められたが、投与後 168 時間には全ての組織より消失した。生殖組織を除き組織内放射能分布に顕著な性差は認められなかった。生殖組織の放射能は雌雄ともに血液より低かった。		雄では、投与後 5 分に肝臓、腸内容物及び胃内容物に、投与後 30 分に腸内容物、肝臓、門脈及び胃内容物に、投与後 6 時間に腸内容物、肝臓、門脈、腸及び膀胱内尿に血液より高い放射能が認められた。投与後 24 時間では腸内容物、胃内容物及び肝臓に放射能が認められた。投与後 72 時間では腸内容物に低い放射能が認められたが、投与後 168 時間には全ての組織より消失した。生殖組織を除き組織内放射能分布に顕著な性差は認められなかった。生殖組織の放射能は雌雄ともに血液より低かった。	

2.6.5 薬物動態試験概要表

分布 (2/8)

(2) 白色ラット単回経口投与時の組織内濃度

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雄/18 (3/時点)	試料	血漿、血球、凍結切片
食餌条件	絶食	試料採取時点	投与後 30 分、2、6、24、72、168 時間
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート	測定対象物質	放射能
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定法	LSC、QWBA
投与方法	経口	試験番号	[redacted]0006
投与液濃度	0.5 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.3-2

結果 (平均値)

臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue)					
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	72 h	168 h
大動脈	0.011	0.011	0.009	BLQ	BLQ	BLQ
血球	0.017	0.009	0.008	0.001	BLQ	BLQ
血漿	0.038	0.024	0.020	0.001	BLQ	BLQ
全血 (心臓)	0.049	0.026	0.016	BLQ	BLQ	BLQ
大静脈	0.022	0.015	0.011	BLQ	BLQ	BLQ
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
髄膜	0.008	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
延髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
松果体	0.008	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ぶどう膜・網膜	0.016	BLQ	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
蝸牛	0.049	0.010	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	0.113	0.077	0.070	BLQ	BLQ	BLQ
腎髄質	0.028	0.021	0.017	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ：<定量下限 (0.003 μg eq./g tissue、血球及び血漿は除く)

分布 (3/8)

(2) 白色ラット単回経口投与時の組織内濃度(続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.3-2

結果 (平均値)						
臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue)					
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	72 h	168 h
肝臓	3.19	2.87	2.40	0.078	0.004	BLQ
肺	0.028	0.012	0.008	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	0.019	0.010	0.008	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	0.010	BLQ	0.008	BLQ	BLQ	BLQ
副腎	0.023	0.014	0.012	BLQ	BLQ	BLQ
眼窩外涙腺	0.008	0.007	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	0.006	0.004	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
眼窩内涙腺	0.011	0.003	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
下顎リンパ節	0.005	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腸管膜リンパ節	0.031	0.041	0.220	BLQ	BLQ	BLQ
鼻腔粘膜	BLQ	0.004	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	0.015	0.009	0.007	BLQ	BLQ	BLQ
下垂体	0.010	BLQ	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
唾液腺	0.013	0.009	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胸腺	0.005	BLQ	0.003	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	0.012	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精巣上体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
前立腺	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
包皮腺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精嚢	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精巣	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	0.011	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ：<定量下限 (0.003 μg eq./g tissue)

分布 (4/8)

(2) 白色ラット単回経口投与時の組織内濃度(続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.3-2

結果 (平均値)						
臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue)					
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	72 h	168 h
骨表面	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腹部脂肪	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	0.013	0.013	0.012	BLQ	BLQ	BLQ
骨格筋	0.004	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	0.005	0.006	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
舌	0.009	0.007	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
食道壁	0.201	0.070	0.041	BLQ	BLQ	BLQ
胃壁	0.032	0.184	0.011	0.042	BLQ	BLQ
胃内容物	25.7[a]	8.23	1.95	2.11	0.021	BLQ
小腸壁	0.445	0.386	0.238	0.027	BLQ	BLQ
小腸内容物	35.9[a]	24.3[a]	20.3[a]	1.04	BLQ	BLQ
盲腸壁	0.011	0.072	0.189	0.040	BLQ	BLQ
大腸壁	0.010	BLQ	0.055	0.049	0.004	BLQ
大腸内容物	BLQ	BLQ	0.789	2.17	0.011	BLQ
直腸壁	BLQ	BLQ	BLQ	0.027	BLQ	BLQ
膀胱壁	0.039	0.047	0.078	BLQ	BLQ	BLQ
膀胱内容物 (尿)	0.559	0.327	0.214	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ：<定量下限 (0.003 μg eq./g tissue)、a：>定量上限 (15.9 μg eq./g tissue)

2.6.5 薬物動態試験概要表

分布 (5/8)

(3) 有色ラット単回経口投与時の組織内濃度

動物種/系統	ラット/Lister Hooded	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雄/8 (1/時点)	試料	凍結切片
食餌条件	絶食	試料採取時点	投与後 2、6、24、72、168、240、336、504 時間
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート	測定対象物質	放射能
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定法	QWBA
投与方法	経口	試験番号	[redacted]0006
投与液濃度	0.5 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.3-2

結果 (n=1)

臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue)							
	2 h	6 h	24 h	72 h	168 h	240 h	336 h	504 h
全血 (心臓)	0.038	0.008	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球	BLQ	0.005	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ぶどう膜・網膜	0.011	0.003	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	0.136	0.041	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎髄質	0.032	0.014	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	1.77	1.46	0.006	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
非色素性皮膚	0.011	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
色素性皮膚	0.016	0.003	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ：<定量下限 (0.003 μg eq./g tissue)

2.6.5 薬物動態試験概要表

分布 (6/8)

(4) サル単回経口投与時の組織内濃度

動物種/系統	サル/Cynomolgus	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雄/5 (1/時点)	試料	全血、血漿、血球、凍結切片
食餌条件	絶食	試料採取時点	投与後 1、6、24、168、504 時間
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート	測定対象物質	放射能
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定法	LSC、QWBA
投与方法	経口	試験番号	[redacted]0021
投与液濃度	0.1 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.2-6

結果 (n=1)

臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue or μg eq./mL)				
	1 h	6 h	24 h	168 h	504 h
大動脈	0.257	0.050	0.032	0.007	BLQ
血球	0.177	0.045	0.026	0.004	0.002
血漿	1.60	0.483	0.244	0.048	0.015
全血	0.867	0.245	0.128	0.027	0.008
全血 (心臓)	0.694	0.279	0.149	0.027	0.009
大静脈	0.149	0.039	0.023	0.005	BLQ
脳	0.013	0.007	0.004	BLQ	BLQ
小脳	0.012	0.004	0.004	BLQ	BLQ
大脳	0.025	0.004	0.003	BLQ	BLQ
脊髄	0.012	0.003	0.003	BLQ	BLQ
眼球	0.015	0.013	0.009	BLQ	BLQ
ぶどう膜・網膜	0.207	0.197	0.052	0.007	0.003
水晶体	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	1.79	0.352	0.090	0.016	0.006
腎髄質	2.10	0.303	0.156	0.018	0.008

BLQ：<定量下限 (0.003 μg eq./g tissue、血球、血漿及び全血は除く)

分布 (7/8)

(4) サル単回経口投与時の組織内濃度(続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.2-6

結果 (n=1)					
臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue)				
	1 h	6 h	24 h	168 h	504 h
肝臓	3.72	0.499	0.156	0.026	0.011
肺	0.630	0.203	0.086	0.013	0.009
心筋	0.322	0.101	0.048	0.011	0.005
脾臓	0.349	0.135	0.065	0.011	0.005
副腎皮質	0.362	0.139	0.070	0.015	0.005
副腎髄質	0.464	0.136	0.091	0.016	0.007
眼窩内涙腺	0.327	0.113	0.075	0.015	0.007
腸管膜リンパ節	0.589	0.109	0.027	0.005	BLQ
鼻腔粘膜	0.280	0.205	0.047	0.027	0.009
膵臓	0.200	0.045	0.027	0.007	0.005
下垂体	0.131	0.037	0.007	0.004	BLQ
耳下腺	0.220	0.069	0.029	0.007	0.005
唾液腺	0.248	0.068	0.035	0.008	0.004
胸腺	0.162	0.035	0.022	0.006	0.004
甲状腺	0.310	0.044	0.043	0.007	BLQ
精巣上体	0.201	0.114	0.074	0.016	NS
陰茎	0.403	0.131	0.096	NS	0.003
前立腺	0.211	0.096	0.057	0.008	BLQ
精嚢	0.232	0.028	0.033	0.007	BLQ
精巣	0.195	0.074	0.048	0.012	0.004
骨髄	0.134	0.031	0.018	0.003	BLQ
骨表面	0.083	0.018	0.006	BLQ	BLQ

BLQ：<定量下限 (0.003 μg eq./g tissue)、NS：切片に組織がなかった

分布 (8/8)

(4) サル単回経口投与時の組織内濃度(続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.2-6

結果 (n=1)					
臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue)				
	1 h	6 h	24 h	168 h	504 h
腹部脂肪	0.169	0.006	0.021	0.007	BLQ
褐色脂肪	0.521	0.090	0.064	0.014	0.008
骨格筋	0.057	0.012	0.011	0.003	BLQ
皮膚 (light pigmentation)	0.143	0.046	0.037	0.016	0.006
皮膚 (heavy pigmentation)	0.209	0.049	0.032	0.014	0.003
舌	0.190	0.069	0.042	0.007	BLQ
気管	0.419	0.066	0.038	0.006	BLQ
盲腸壁	0.264	0.272	0.043	0.007	BLQ
胆嚢 (胆汁)	47.9[a]	53.6[a]	11.9	0.012	BLQ
大腸壁	0.208	0.332	0.154	0.004	BLQ
胃壁	0.344	0.060	0.053	0.008	BLQ
小腸壁	1.57	0.221	0.040	0.008	BLQ
膀胱壁	0.193	0.090	0.078	0.009	BLQ

BLQ：<定量下限 (0.003 μg eq./g tissue)、a：>定量上限 (14.1 μg eq./g tissue)

2.6.5.6 薬物動態試験: 蛋白結合

試験系	*in vitro*		被験物質	^{14}C-ペマフィブラート
試験方法	平衡透析法 (37˚C、6 時間)		試験濃度 (ng/mL)	500、2500、10000
血漿	雄マウス、雄ハムスター、雄ラット、雄イヌ、雄サル、男性ヒト		試料	血漿、蛋白溶液及び緩衝液
			測定対象物質	放射能
蛋白溶液	ヒト血清アルブミン (4%) α_1-酸性糖蛋白 (0.1%)		測定法	LSC
			試験番号	[redacted]072
例数	3 例		CTD 記載箇所	4.2.2.3-4
結果 (平均値 ± 標準偏差)				
		蛋白非結合率 (%)		
		500 ng/mL	2500 ng/mL	10000 ng/mL
血漿				
マウス	雄	0.47 ± 0.08	0.46 ± 0.07	0.48 ± 0.07
ハムスター	雄	0.25 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.29 ± 0.06
ラット	雄	0.28 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.29 ± 0.01
イヌ	雄	0.17 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.17 ± 0.03
サル	雄	0.17 ± 0.02	0.21 ± 0.01	0.22 ± 0.02
ヒト	男性	0.15 ± 0.01	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.01
蛋白種				
ヒト血清アルブミン (4%)		0.17 ± 0.01	0.19 ± 0.00	0.20 ± 0.02
α_1-酸性糖蛋白 (0.1%)		25.02 ± 3.83	26.33 ± 3.94	45.79 ± 2.48

2.6.5.7 薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験

妊娠又は授乳動物における試験 (1/4)

(1) 胎盤・胎児移行性

動物種/系統	妊娠ラット/Sprague Dawley	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雌/各 4 (1/時点)	試料	血漿、血球、凍結切片
食餌条件	飽食	試料採取時点	投与後 0.5、2、6、24 時間
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート	測定対象物質	放射能
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定法	LSC、QWBA
投与方法	単回経口	試験番号	[redacted]0022
投与液濃度	0.5 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.3-3

結果 (n=1)

臓器・組織	組織内放射能濃度 (ng eq./g tissue)							
	妊娠 12 日目				妊娠 18 日目			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	0.5 h	2 h	6 h	24 h
大動脈	BLQ	7.85	BLQ	BLQ	19.1	19.1	14.3	BLQ
血球	7.51	4.52	5.48	BLQ	10.0	26.6	21.0	BLQ
血漿	19.6	20.4	12.9	BLQ	17.4	62.0	34.0	1.81
全血 (心臓)	31.0	22.2	19.9	BLQ	22.0	57.4	27.8	BLQ
大静脈	BLQ	10.9	BLQ	BLQ	11.1	39.5	10.0	BLQ
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ぶどう膜・網膜	BLQ	22.4	BLQ	BLQ	BLQ	19.1	7.02	BLQ
腎皮質	58.2	104	79.2	BLQ	46.6	131	73.9	5.12
腎髄質	9.60	29.9	12.9	BLQ	17.8	69.5	32.2	BLQ
肝臓	1870	2890	2930	34.0	1660	4700	4110	150
肺	18.4	17.7	14.1	BLQ	25.8	45.6	18.7	BLQ

BLQ：<定量下限 (3.20 ng eq./g tissue、血球、血漿及び全血は除く)

2.6.5 薬物動態試験概要表

妊娠又は授乳動物における試験 (2/4)

(1) 胎盤・胎児移行性 (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.3-3

結果 (n=1)								
臓器・組織	組織内放射能濃度 (ng eq./g tissue)							
	妊娠 12 日目				妊娠 18 日目			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	0.5 h	2 h	6 h	24 h
心筋	10.8	8.88	6.57	BLQ	8.43	24.4	12.2	BLQ
脾臓	BLQ	7.14	8.51	BLQ	10.7	24.8	13.3	BLQ
副腎皮質	10.9	13.6	13.7	BLQ	20.8	30.6	21.6	BLQ
副腎髄質	BLQ	7.15	13.5	BLQ	15.3	30.7	22.0	BLQ
眼窩外涙腺	BLQ	7.73	9.64	BLQ	BLQ	13.1	9.15	BLQ
ハーダー腺	BLQ	5.90	6.52	BLQ	BLQ	17.4	11.0	BLQ
眼窩内涙腺	BLQ	5.69	4.14	BLQ	BLQ	9.75	5.51	BLQ
鼻腔粘膜	BLQ	15.5	BLQ	BLQ	BLQ	14.0	6.05	BLQ
膵臓	BLQ	BLQ	7.08	BLQ	11.0	21.0	10.7	BLQ
下垂体	BLQ	7.40	6.57	BLQ	4.20	13.3	BLQ	BLQ
唾液腺	BLQ	7.52	4.06	BLQ	5.31	17.6	10.7	BLQ
胸腺	BLQ	5.89	4.92	BLQ	BLQ	8.01	6.97	BLQ
甲状腺	BLQ	4.60	7.44	BLQ	BLQ	15.6	9.54	BLQ
乳腺	BLQ	6.93	BLQ	BLQ	BLQ	13.8	8.50	BLQ
卵巣	BLQ	8.67	9.47	BLQ	7.65	21.4	9.29	BLQ
子宮	BLQ	6.70	5.57	BLQ	BLQ	18.9	11.8	BLQ
陰核腺	BLQ	BLQ	4.47	BLQ	BLQ	13.2	10.9	BLQ
羊水	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
羊膜	8.49	9.04	11.4	35.5	BLQ	15.3	34.3	12.1
胎児	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	4.60	3.38	5.35	BLQ
胎盤	3.42	9.28	9.01	BLQ	11.6	20.9	12.3	BLQ

BLQ：<定量下限 (3.20 ng eq./g tissue)

2.6.5 薬物動態試験概要表

妊娠又は授乳動物における試験 (3/4)

(1) 胎盤・胎児移行性 (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.3-3

結果 (n=1)								
臓器・組織	組織内放射能濃度 (ng eq./g tissue)							
	妊娠 12 日目				妊娠 18 日目			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	0.5 h	2 h	6 h	24 h
骨髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	6.80	4.63	BLQ
骨表面	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腹部脂肪	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	4.57	BLQ
褐色脂肪	15.3	8.52	5.00	BLQ	BLQ	21.4	12.7	BLQ
骨格筋	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	3.62	4.02	BLQ
皮膚	BLQ	3.31	4.69	BLQ	BLQ	6.77	6.88	BLQ
舌	5.14	7.96	5.03	BLQ	4.16	14.1	9.56	BLQ
盲腸壁	BLQ	3.74	217	BLQ	BLQ	107	1430	45.8
大腸壁	8.04	BLQ	475	BLQ	BLQ	223	37.6	26.0
胃壁	BLQ	10.8	BLQ	BLQ	BLQ	52.1	13.5	BLQ
小腸壁	7140	446	2060	BLQ	1370	6160	4260	127
膀胱壁	BLQ	3.76	6.52	BLQ	5.82	33.8	15.0	BLQ
腸管膜リンパ節	81.6	21.5	125	BLQ	BLQ	43.9	151	BLQ
乳糜槽	148	126	195	BLQ	141	284	213	BLQ

BLQ：<定量下限 (3.20 ng eq./g tissue)

2.6.5 薬物動態試験概要表

妊娠又は授乳動物における試験 (4/4)

(2) 乳汁移行性

動物種/系統	授乳期ラット/Sprague Dawley	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雌/24 (4/時点)	試料	乳汁、血漿
投与時期	出産後約 12 日目	試料採取時点	投与後 0.5、1、3、6、12、24 時間
食餌条件	飽食		
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート	測定対象物質	放射能
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定法	LSC
投与方法	単回経口	試験番号	[redacted]0024
投与液濃度	0.5 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.5-1

結果 (平均濃度から算出)

	乳汁	血漿
tmax (h)	6.0	1.0
Cmax (ng eq./mL)	29.4	54.0
$t_{1/2}$ (h)	N.C.	4.77
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng eq.·h/mL)	275	247

N.C.：算出せず

2.6.5.8 薬物動態試験: その他の分布試験

その他の分布試験 (1/6)

(1) 血球移行性 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	試験濃度 (ng/mL)	500、2500、10000
試験方法	37˚C で約 30 分間インキュベーション	試料	血液、血漿
血漿	雄マウス、雄ハムスター、雄ラット、雄イヌ、雄サル、男性ヒト	測定対象物質	放射能
		測定法	LSC
例数	3 例	試験番号	[redacted]072
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.3-4

結果 (平均値 ± 標準偏差)

種	性別	血球移行率 (%)		
		500 ng/mL	2500 ng/mL	10000 ng/mL
マウス	雄	12.2 ± 1.2	10.7 ± 4.1	9.6 ± 3.6
ハムスター	雄	6.5 ± 6.0	13.7 ± 12.7	5.1 ± 4.5
ラット	雄	41.4 ± 4.3	33.4 ± 3.2	18.2 ± 4.3
イヌ	雄	7.8 ± 2.1	2.0 ± 1.8	1.4 ± 2.0
サル	雄	23.5 ± 3.7	27.2 ± 3.8	17.2 ± 3.1
ヒト	男性	4.5 ± 5.8	1.7 ± 3.0	13.1 ± 15.3

2.6.5 薬物動態試験概要表

その他の分布試験 (2/6)

(2) P-gp 及び BCRP の関与 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	^{14}C-ペマフィブラート
試験方法	Caco-2 細胞の頂端膜側又は基底膜側に ^{14}C-ペマフィブラートを添加し、37°C で 4 時間インキュベーション後、細胞を透過した放射能を測定した。	試験濃度 (μmol/L)	1
		試料	緩衝液
		測定対象物質	放射能
		測定法	LSC
細胞	Caco-2	試験番号	[redacted]0720[redacted]
例数	3 例	CTD 記載箇所	4.2.2.3-5

結果 (平均値 ± 標準偏差、P_{app} ratio は平均値から算出)

阻害剤	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio
	頂端膜側から基底膜側 (A to B)	基底膜側から頂端膜側 (B toA)	(B to A/A to B)
添加なし	4.90 ± 0.42	28.2 ± 1.1	5.8
ベラパミル (30 μmol/L)[a]	7.10 ± 0.16	23.6 ± 0.9	3.3
シクロスポリン A (10 μmol/L)[a]	11.7 ± 1.2	18.8 ± 0.1	1.6
Ko143 (1 μmol/L)[b]	8.80 ± 0.82	19.6 ± 0.7	2.2

a：P-gp 阻害剤、b：BCRP 阻害剤

2.6.5 薬物動態試験概要表

その他の分布試験 (3/6)

(3) OATP1B1 を介した輸送の速度論的解析(*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	^{14}C-ペマフィブラート
試験方法	OATP1B1 発現細胞に ^{14}C-ペマフィブラートを添加し、37˚C で 1 分間インキュベーション後、細胞中の放射能を測定した。	試験濃度 (μmol/L)	1、3、5、10、50、100、200
		試料	細胞
		測定対象物質	放射能
		測定法	LSC
細胞	OATP1B1 発現 HEK293 細胞	試験番号	[redacted]349
例数	3 例	CTD 記載箇所	4.2.2.3-6
結果 (平均濃度から算出)			
K_m (μmol/L)		232.3	
V_{max} (pmol/min/mg protein)		5021.8	

2.6.5 薬物動態試験概要表

その他の分布試験 (4/6)

(4) OATP1A2、OATP1B3 及び NTCP の関与 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	^{14}C-ペマフィブラート
試験方法	トランスポーター発現 Oocyte に ^{14}C-ペマフィブラートを添加し、室温で 60 分間インキュベーション後、細胞中の放射能を測定した。	試験濃度 (μmol/L)	1、10
		試料	細胞
		測定対象物質	放射能
		測定法	LSC
細胞	OATP1A2、OATP1B3、NTCP 発現 oocyte	試験番号	[redacted]0719[redacted]
例数	5～7 例	CTD 記載箇所	4.2.2.3-7

結果 (平均値 ± 標準偏差)

基質	Cleared volume (μL/Oocyte)			
	Control	OATP1A2	OATP1B3	NTCP
^{14}C-ペマフィブラート	0.515 ± 0.165	1.52[d] ± 0.47	1.15[d] ± 0.11	1.22[d] ± 0.14
^{14}C-ペマフィブラート	0.680 ± 0.115	1.55[d] ± 0.36	1.11[d] ± 0.27	1.16[d] ± 0.33
^{3}H-E3S (50 nmol/L)[a]	0.0585 ± 0.0162	2.78[d] ± 0.75	-	-
^{3}H-E2G (50 nmol/L)[b]	0.00795 ± 0.00175	-	0.308[d] ± 0.121	-
^{3}H-TCA (1 μmol/L)[c]	0.0316 ± 0.0094	-	-	0.805[d] ± 0.144

-：実施せず

a：エストロン 3-硫酸 (OATP1A2 の基質)、b：エストラジオール 17β-D-グルクロニド (OATP1A3 の基質)、

c：タウロコール酸 (NTCP の基質)、d：$p<0.05$ (Student's t 検定)

2.6.5 薬物動態試験概要表

その他の分布試験 (5/6)

(5) OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OAT7、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、PEPT1、PEPT2 及び OATP2B1 の関与 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	^{14}C-ペマフィブラート
試験方法	トランスポーター発現細胞に ^{14}C-ペマフィブラートを添加し、37˚C で 2 分間インキュベーション後、細胞中の放射能を測定した。	試験濃度 (μmol/L)	5
		試料	細胞
細胞	OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OAT7、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2 発現 S_2 細胞、PEPT1、PEPT2 発現 CHO 細胞、OATP2B1 発現 HEK293 細胞	測定対象物質	放射能
		測定法	LSC
		試験番号	[redacted]170
例数	3 例	CTD 記載箇所	4.2.2.3-8

結果 (平均値 ± 標準偏差)

トランスポーター	取り込み量 (pmol/mg protein)	
	Mock 細胞	トランスポーター発現細胞
OAT1	474 ± 37	505 ± 8
OAT2	640 ± 40	614 ± 23
OAT3	610 ± 51	549 ± 19
OAT4	610 ± 51	465[a] ± 28
OAT7	640 ± 40	680 ± 32
OCT1 (wild-type)	640 ± 40	518[a] ± 60
OCT1 (F160L)	518 ± 52	444 ± 31
OCT2 (isoform a)	518 ± 52	661[b] ± 10
OCT3	518 ± 52	515 ± 18
OCTN1	474 ± 37	443 ± 11
OCTN2	474 ± 37	463 ± 52
PEPT1	1622 ± 71	1388[a] ± 113
PEPT2	1622 ± 71	1547 ± 86
OATP2B1	534 ± 10	535 ± 18

a：$p<0.05$ (Student's t 検定)、b：$p<0.01$ (Student's t 検定)

2.6.5 薬物動態試験概要表

その他の分布試験 (6/6)

(6) OCT2 を介した輸送の速度論的解析 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	^{14}C-ペマフィブラート
試験方法	OCT2 発現細胞に ^{14}C-ペマフィブラートを添加し、37˚C で 2 分間インキュベーション後、細胞中の放射能を測定した。	試験濃度 (μmol/L)	1、3、5、10、50、100、200
		試料	細胞
		測定対象物質	放射能
細胞	OCT2 発現 S_2 細胞	測定法	LSC
例数	3 例	試験番号	[redacted]170
被験物質	^{14}C-ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.3-8
結果 (平均濃度から算出)			
K_m (μmol/L)		29.8	
V_{max} (pmol/min/mg protein)		551.1	

2.6.5.9 薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*

代謝: *In Vivo* (1/17)

(1) ラット血漿中代謝物濃度 (経口投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雄/4、雌/4	試料	血漿
食餌条件	絶食	試料採取時点	投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、10、24 時間
投与薬物	ペマフィブラート	測定対象物質	K-15823、K-15827、K-15828、K-15834
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定法	LC-MS-MS
投与方法	単回経口	試験番号	[redacted]064
投与液濃度	0.5 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.4-1

結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)

性別	測定対象物質	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
雄	K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15827	5.0	0.345 ± 0.412	1.32 ± 1.52
	K-15828	5.0	1.76 ± 1.62	11.1 ± 11.0
	K-15834	7.0	0.865 ± 0.810	5.94 ± 8.38
雌	K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15827	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15828	10	0.727 ± 0.338	3.45 ± 1.74
	K-15834	1.0	0.126 ± 0.149	0.304 ± 0.373

酵素処理 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ) により、投与後 1 及び 4 時間の 4 代謝物の血漿中濃度はほとんど変動しなかった。

N.C.：算出せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (2/17)

(2) ラット血漿中代謝物濃度 (経口投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley	投与量	3 mg/kg
性別/動物数	雄/3	試料	血漿
食餌条件	絶食	試料採取時点	投与前、投与後 30 分、1、2、4、6、8、24 時間
投与薬物	ペマフィブラート、K-23467、K-23469	測定対象物質	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定法	LC-MS-MS
投与方法	単回経口	試験番号	[redacted]117
投与液濃度	0.6 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.4-13

結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)

薬物	測定対象物質	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
ペマフィブラート	ペマフィブラート	0.50	186 ± 78	762 ± 48
	K-23467	1.0	8.09 ± 4.02	22.3 ± 3.5
	K-23469	2.0	5.35 ± 4.00	38.5 ± 7.8
	K-23605	0.50	11.6 ± 4.5	35.8 ± 3.6
K-23467	ペマフィブラート	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-23467	0.50	4010 ± 2190	8250 ± 2710
	K-23469	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-23605	0.50	3.02 ± 0.84	8.74 ± 2.64
K-23469	ペマフィブラート	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-23467	6.0	0.552 ± 0.076	2.37 ± 0.91
	K-23469	0.50	452 ± 133	1160 ± 390
	K-23605	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

N.C.：算出せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (3/17)

(3) ラット血漿中代謝物濃度 (経口投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雄/3	試料	血漿
食餌条件	絶食	試料採取時点	投与後 0.5、1、2、4、8、24 時間
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート	測定対象物質	放射能
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定法	HPLC-MSC
投与方法	単回経口	試験番号	[redacted]0034
投与液濃度	0.5 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.4-12

結果 (2 又は 3 例のプール血漿を使用した)

未変化体及び代謝物	tmax (h)	Cmax (ng eq./mL)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)
ペマフィブラート	1.0	23.0	93.8
K-15827/K-23469	0.50	0.846	1.72
K-23467	2.0	2.88	14.5
K-23605	2.0	1.73	9.12

N.C.：算出せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (4/17)

(4) イヌ血漿中代謝物濃度 (経口及び静脈内投与)

動物種/系統	イヌ/Beagle	試料	血漿
性別/動物数	群 1～4、6：雄/3、群 5：雌/3	試料採取時点	群 1～5：投与前、投与後 5、15、30 分、1、1.5、2、4、6、8、10、24 時間、群 6：投与前、投与後 2、5、10、30 分、1、2、4、6、8、10、24 時間
食餌条件	群 1～3、5、6：絶食、群 4：飽食		
投与薬物	ペマフィブラート		
投与形態	群 1～5：0.5%メチルセルロース溶液、群 6：水酸化ナトリウム含有生理食塩水		
投与方法	群 1～5：単回経口、群 6：単回静脈内	測定対象物質	K-15823、K-15827、K-15828、K-15834
投与液濃度 (mg/mL)	群 1：0.05、群 2：0.15、群 3～5：0.5、群 6：1	測定法	LC-MS-MS
		試験番号	[redacted]023
投与量 (mg/kg)	群 1：0.1、群 2、6：0.3、群 3～5：1	CTD 記載箇所	4.2.2.2-2

結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)

群	投与経路	性別	食餌条件	投与量 (mg/kg)	測定対象物質	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
1	経口	雄	絶食	0.1	K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
					K-15827	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
					K-15828	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
					K-15834	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
2	経口	雄	絶食	0.3	K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
					K-15827	1.5	0.348 ± 0.302	1.73 ± 1.54
					K-15828	6.0	0.0687 ± 0.1189	0.0687 ± 0.1189
					K-15834	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

N.C.：算出せず

代謝: *In Vivo* (5/17)

(4) イヌ血漿中代謝物濃度 (経口及び静脈内投与) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.2-2

結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)								
群	投与経路	性別	食餌条件	投与量 (mg/kg)	測定対象物質	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
3	経口	雄	絶食	1	K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
					K-15827	0.50	1.05 ± 0.52	7.74 ± 7.77
					K-15828	0.50	0.602 ± 0.297	0.605 ± 0.093
					K-15834	0.25	0.243 ± 0.212	0.0478 ± 0.0571
4	経口	雄	飽食	1	K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
					K-15827	2.0	0.701 ± 0.672	5.43 ± 4.84
					K-15828	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
					K-15834	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
5	経口	雌	絶食	1	K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
					K-15827	1.5	1.21 ± 0.38	6.65 ± 5.71
					K-15828	0.50	0.638 ± 0.226	2.19 ± 1.00
					K-15834	0.25	0.319 ± 0.104	0.0585 ± 0.0551
6	静脈内	雄	絶食	0.3	K-15823	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
					K-15827	0.162	0.609 ± 0.529	2.39 ± 3.09
					K-15828	0.162	0.867 ± 0.187	0.569 ± 0.573
					K-15834	N.C.	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

N.C.：算出せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (6/17)

(5) サル血漿中代謝物濃度 (経口及び静脈内投与)

動物種/系統	サル/Cynomolgus	試料	血漿
性別/動物数	群 1：雄/3、群 2：雄/3	試料採取時点	群 1：投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、12、24 時間、 群 2：投与前、投与後 2、5、15、30 分、1、2、4、8、12、24 時間
食餌条件	絶食		
投与薬物	ペマフィブラート		
投与形態	群 1：0.5%メチルセルロース溶液、群 2：エタノール/水酸化ナトリウム含有生理食塩水=5/95、v/v		
		測定対象物質	K-23467、K-23469
投与方法	群 1：単回経口、群 2：単回静脈内	測定法	LC-MS-MS
投与液濃度	群 1：0.1 mg/mL、群 2：1 mg/mL	試験番号	[redacted]070
投与量	1 mg/kg	CTD 記載箇所	4.2.2.2-3

結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)

群	投与経路	測定対象物質	tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
1	経口	K-23467	2.0	247 ± 92	1400 ± 290
		K-23469	4.0	28.2 ± 17.5	421 ± 250
2	静脈内	K-23467	1.0	274 ± 157	1510 ± 390
		K-23469	2.0	67.0 ± 21.5	981 ± 146

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (7/17)

(6) サル血漿中代謝物濃度 (経口投与)

動物種/系統	サル/Cynomolgus	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雄/3	試料	血漿
食餌条件	絶食	試料採取時点	投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72 時間
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート	測定対象物質	放射能
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定法	HPLC-MSC
投与方法	単回経口	試験番号	[redacted]0021
投与液濃度	0.1 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.2-6

結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)

未変化体及び代謝物	tmax (h)	Cmax (ng eq./mL)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)
K-877	0.25	0.381 ± 0.202	0.329 ± 0.277
K-15825	0.25	0.010 ± 0.003	0.003 ± 0.003
K-15827/K-23469	8.0	0.049 ± 0.031	1.79 ± 1.36
K-15828	1.0	0.021 ± 0.011	0.122 ± 0.138
K-15830	15	0.010 ± 0.009	0.051 ± 0.044
K-15834	0.63	0.006 ± 0.006	0.007 ± 0.012
K-23467	1.0	0.294 ± 0.111	2.46 ± 0.46
K-23599	0.50	0.004 ± 0.006	0.000 ± 0.001
K-23605	2.0	0.175 ± 0.123	1.18 ± 0.54
未知代謝物 R1	1.0	0.033 ± 0.028	0.231 ± 0.189
未知代謝物 R2	2.0	0.018 ± 0.012	0.080 ± 0.117
未知代謝物 R3	1.0	0.145 ± 0.016	1.52 ± 0.72
未知代謝物 R4	0.5	0.064 ± 0.038	0.411 ± 0.163
未知代謝物 R5	2.0	0.137 ± 0.102	1.03 ± 0.66

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (8/17)

(6) サル血漿中代謝物濃度 (経口投与) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.2-6

結果 (平均値 ± 標準偏差、tmax は中央値)			
未変化体及び代謝物	tmax (h)	Cmax (ng eq./mL)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)
未知代謝物 R6	2.0	0.073 ± 0.033	0.423 ± 0.332
未知代謝物 R7	2.0	0.131 ± 0.045	1.51 ± 0.92
未知代謝物 R10	3.3	0.005 ± 0.005	0.005 ± 0.006
未知代謝物 R11	0.50	0.032 ± 0.013	0.011 ± 0.010
未知代謝物 R12	0.75	0.021 ± 0.018	0.035 ± 0.037
未知代謝物 R13	10	0.002 ± 0.002	0.018 ± 0.029
未知代謝物 R14	6.0	0.001 ± 0.002	0.007 ± 0.012
未知代謝物 R15	6.0	0.003 ± 0.005	0.009 ± 0.016
未知代謝物 R16	0.38	0.010 ± 0.009	0.001 ± 0.001
未知代謝物 R17	12	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.002

代謝: *In Vivo* (9/17)

(7) ラット尿及び糞中代謝物濃度 (経口及び静脈内投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley	投与量 (mg/kg)	群 1：0.1、群 2、5：0.3、群 3、4：1
性別/動物数	雄/3、雌/3	試料	尿、糞
食餌条件	群 1～3、5：絶食、群 4：飽食	試料採取時点	投与後 0～24、24～48、48～72 時間
投与薬物	ペマフィブラート	測定対象物質	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834
投与形態	群 1～4：0.5%メチルセルロース溶液、群 5：水酸化ナトリウム含有生理食塩水		
		測定法	LC-MS-MS
投与方法	群 1～4：単回経口、群 5：単回静脈内	試験番号	[redacted]063
投与液濃度 (mg/mL)	群 1：0.05、群 2：0.15、群 3、4：0.5、群 5：0.3	CTD 記載箇所	4.2.2.4-3

結果 (平均値)

性別	排泄経路	測定対象物質	投与後 72 時間までの累積排泄率 (% of dose)				
			経口				静脈内
			絶食			飽食	絶食
			0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	0.3 mg/kg
			群 1	群 2	群 3	群 4	群 5
雄	尿	ペマフィブラート	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15823	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15827	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15828	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15834	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		総排泄率	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	糞	ペマフィブラート	39.1	24.3	32.3	48.8	42.2
		K-15823	0.00	0.398	0.406	0.00	0.312
		K-15827	0.323	1.05	1.67	0.497	1.40
		K-15828	14.8	17.6	24.9	15.9	20.1
		K-15834	3.65	5.06	6.26	2.18	4.80
		総排泄率	57.9	48.5	65.5	67.4	68.8
	尿 + 糞	総排泄率	57.9	48.5	65.5	67.4	68.8

アルカリ処理 (水酸化ナトリウム) 及び酵素処理 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ) により、未変化体及び 4 代謝物の濃度はほとんど変動しなかった (群 3)。

総排泄率：ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834 の排泄率の総和

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (10/17)

(7) ラット尿及び糞中代謝物濃度 (経口及び静脈内投与) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.4-3

結果 (平均値)							
性別	排泄経路	測定対象物質	投与後 72 時間までの累積排泄率 (% of dose)				
			経口				静脈内
			絶食			飽食	絶食
			0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	0.3 mg/kg
			群 1	群 2	群 3	群 4	群 5
雌	尿	ペマフィブラート	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15823	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15827	0.00	0.00	0.0308	0.00	0.00
		K-15828	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15834	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		総排泄率	0.00	0.00	0.0308	0.00	0.00
	糞	ペマフィブラート	51.4	42.1	51.2	54.4	49.9
		K-15823	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		K-15827	0.00	0.505	0.638	0.250	0.738
		K-15828	9.01	13.8	15.9	13.3	18.6
		K-15834	1.84	2.50	2.79	1.17	3.28
		総排泄率	62.2	58.9	70.5	69.2	72.5
	尿 + 糞	総排泄率	62.2	58.9	70.5	69.2	72.5
アルカリ処理 (水酸化ナトリウム) 及び酵素処理 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ) により、未変化体及び 4 代謝物の濃度はほとんど変動しなかった (群 3)。							

総排泄率：ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834 の排泄率の総和

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (11/17)

(8) ラット尿及び糞中代謝物検索 (経口投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雄/3	試料	尿、糞
食餌条件	絶食	試料測定時点	尿：投与後 0～24 時間、 糞：投与後 0～24、24～48 時間
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート		
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定対象物質	放射能
		測定法	HPLC-RAD
投与方法	単回経口	試験番号	[redacted]050
投与液濃度	0.5 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.4-5

結果 (平均値 ± 標準偏差)

排泄経路	未変化体及び代謝物	投与後 24 時間までの累積排泄率 (% of dose)		
		処理なし	アルカリ処理 [a]	酵素処理 [b]
尿	ペマフィブラート	0.02 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00
	K-15823	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15824	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.37 ± 0.07
	K-15825	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.02
	K-15827	0.19 ± 0.06	0.18 ± 0.05	0.10 ± 0.05
	K-15828	0.01 ± 0.02	0.03 ± 0.03	0.08 ± 0.11
	K-15830	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.02	0.00 ± 0.00
	K-15834	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.02	0.00 ± 0.00

未同定代謝物は 5%未満であった。

a：水酸化ナトリウム、b：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

代謝: *In Vivo* (12/17)

(8) ラット尿及び糞中代謝物検索 (経口投与) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.4-5

結果 (平均値 ± 標準偏差)				
排泄経路	未変化体及び代謝物	投与後 48 時間までの累積排泄率 (% of dose)		
		処理なし	アルカリ処理 [a]	酵素処理 [b]
糞	ペマフィブラート	40.06 ± 11.35	39.53 ± 10.97	38.11 ± 11.39
	K-15823	0.93 ± 0.80	0.82 ± 0.72	0.89 ± 0.81
	K-15824	1.54 ± 0.55	0.97 ± 0.84	1.21 ± 1.05
	K-15825	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15827	4.87 ± 0.77	8.14 ± 1.82	6.70 ± 1.39
	K-15828	28.62 ± 4.25	27.38 ± 4.08	30.41 ± 6.27
	K-15830	0.53 ± 0.82	0.15 ± 0.27	0.40 ± 0.70
	K-15834	6.81 ± 1.24	6.38 ± 1.01	6.70 ± 1.18
未同定代謝物は 5%未満であった。				

a：水酸化ナトリウム、b：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (13/17)

(9) イヌ尿及び糞中代謝物濃度 (経口及び静脈内投与)

動物種/系統	イヌ/Beagle	投与量 (mg/kg)	群 1：0.1、群 2、6：0.3、群 3～5：1
性別/動物数	群 1～4、6：雄/3、群 5：雌/3	試料	尿、糞
食餌条件	群 1～3、5、6：絶食、群 4：飽食	試料採取時点	投与後 0～24、24～48、48～72 時間
投与薬物	ペマフィブラート	測定対象物質	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834
投与形態	群 1～5：0.5%メチルセルロース溶液、 群 6：水酸化ナトリウム含有生理食塩水	測定法	LC-MS-MS
投与方法	群 1～5：単回経口、群 6：単回静脈内	試験番号	[redacted]010
投与液濃度 (mg/mL)	群 1：0.05、群 2：0.15、群 3～5：0.5、群 6：1	CTD 記載箇所	4.2.2.4-4

結果 (平均値)

排泄経路	測定対象物質	投与後 72 時間までの累積排泄率 (% of dose)					
		経口					静脈内
		雄				雌	雄
		絶食			飽食	絶食	絶食
		0.1 mg/kg、群 1	0.3 mg/kg、群 2	1 mg/kg、群 3	1 mg/kg、群 4	1 mg/kg、群 5	0.3 mg/kg、群 6
尿	ペマフィブラート	0.00	0.00	0.477	0.0294	0.184	0.00
	K-15823	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	K-15827	0.213	0.200	0.334	0.185	0.141	0.320
	K-15828	0.00	0.00	0.0224	0.00	0.00	0.00
	K-15834	0.00	0.00	0.00967	0.00	0.00	0.00
	総排泄率	0.213	0.200	0.844	0.214	0.325	0.320
糞	ペマフィブラート	41.1	37.4	36.1	40.9	31.3	37.7
	K-15823	0.00	0.0400	0.0730	0.101	0.0837	0.0697
	K-15827	2.46	2.55	1.94	1.51	1.59	2.01
	K-15828	6.48	5.53	4.17	3.37	4.75	5.27
	K-15834	3.38	3.57	3.09	2.00	3.37	2.72
	総排泄率	53.4	49.1	45.3	47.9	41.1	47.7
尿 + 糞	総排泄率	53.6	49.3	46.2	48.1	41.4	48.0

酵素処理 (β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ) により、未変化体及び 4 代謝物の濃度はほとんど変動しなかった (群 1 及び群 3)。

総排泄率：ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834 の排泄率の総和

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (14/17)

(10)　サル尿及び糞中代謝物検索 (経口投与)

動物種/系統	サル/Cynomolgus	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雄/3	試料	尿、糞
食餌条件	絶食	試料測定時点	尿：投与後 0～24、24～48、48～72、72～96 時間、 糞：投与後 0～24、24～48、48～72 時間
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート		
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定対象物質	放射能
		測定法	HPLC-MSC
投与方法	単回経口	試験番号	[redacted]0021
投与液濃度	0.1 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.2-6

結果 (平均値 ± 標準偏差)

未変化体及び代謝物	累積排泄率 (% of dose)		
	尿 (投与後 96 時間まで)		糞 (投与後 72 時間まで)
	処理なし	酵素処理 [a]	処理なし
ペマフィブラート	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.08 ± 0.13
K-15827/K-23469	0.51 ± 0.05	0.40 ± 0.14	14.42 ± 4.02
K-15828	0.00 ± 0.01	0.13 ± 0.04	10.35 ± 2.54
K-15830	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.85 ± 0.49
K-15834	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	3.52 ± 1.27
K-23467	2.47 ± 1.12	2.30 ± 0.98	2.26 ± 0.62
K-23599	0.25 ± 0.16	0.28 ± 0.22	1.99 ± 2.01
K-23605	3.77 ± 2.21	4.85 ± 2.57	2.70 ± 0.53
未知代謝物 R1	0.04 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
未知代謝物 R2	0.28 ± 0.49	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

a：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

代謝: *In Vivo* (15/17)

(10)　サル尿及び糞中代謝物検索 (経口投与) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.2-6

結果 (平均値 ± 標準偏差)			
未変化体及び代謝物	累積排泄率 (% of dose)		
	尿 (投与後 96 時間まで)		糞 (投与後 72 時間まで)
	処理なし	酵素処理 [a]	処理なし
未知代謝物 R3	0.36 ± 0.46	0.60 ± 0.43	0.00 ± 0.00
未知代謝物 R4	1.55 ± 1.03	1.36 ± 0.97	0.25 ± 0.21
未知代謝物 R5	0.58 ± 0.41	0.46 ± 0.35	0.33 ± 0.15
未知代謝物 R6	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.00
未知代謝物 R7	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	5.10 ± 0.50
未知代謝物 R8	0.06 ± 0.06	0.06 ± 0.06	1.38 ± 0.29
未知代謝物 R9	0.02 ± 0.02	0.06 ± 0.07	0.01 ± 0.02
未知代謝物 R10	0.10 ± 0.06	0.05 ± 0.07	0.00 ± 0.00
未知代謝物 R11	0.24 ± 0.17	0.09 ± 0.14	0.00 ± 0.00
未知代謝物 R12	0.09 ± 0.06	0.00 ± 0.00	0.60 ± 0.22
未知代謝物 R13	0.09 ± 0.08	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
未知代謝物 R15	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.28 ± 0.23
未知代謝物 R16	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.08

a：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

代謝: *In Vivo* (16/17)

(11)　ラット胆汁中代謝物検索 (経口投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley	投与量	1 mg/kg
性別/動物数	雄/3	試料	胆汁
食餌条件	絶食	試料測定時点	投与後 0～8、8～24、24～48 時間
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート	測定対象物質	放射能
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定法	HPLC-RAD
投与方法	単回経口	試験番号	[redacted]063
投与液濃度	0.5 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.4-6

結果 (平均値 ± 標準偏差)

排泄経路	未変化体及び代謝物	投与後 48 時間までの累積排泄率 (% of dose)		
		処理なし	アルカリ処理[b]	酵素処理[c]
胆汁	ペマフィブラート	9.74 ± 4.51	62.02 ± 24.74	43.29 ± 12.09
	K-15823	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.48 ± 0.53
	K-15824	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.69 ± 0.57
	K-15825	0.45 ± 0.62	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15827	0.37 ± 0.26	1.35 ± 0.38	1.10 ± 0.32
	K-15828	0.49 ± 0.85	0.21 ± 0.36	5.87 ± 2.37
	K-15830	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
	K-15834	0.17 ± 0.29	1.12 ± 0.47	1.57 ± 0.54
	BM14[a]	50.01 ± 17.90	0.02 ± 0.03	8.10 ± 4.25

BM14 以外の未同定代謝物は 5%未満であった。

a：未同定代謝物 (未変化体の抱合体と推定)、b：水酸化ナトリウム、c：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vivo* (17/17)

(12)　ラット生体内光学異性化 (経口及び静脈内投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley	試料	血漿
性別/動物数	経口：雄/4、雌/4、静脈内：雄/3、雌/3	試料採取時点	経口：投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、6、8、10、24 時間 静脈内：投与前、投与後 2、10、30 分、1、2、4、6、8、10、24 時間
食餌条件	絶食		
投与薬物	ペマフィブラート、ペマフィブラート対掌体		
投与形態	経口：0.5%メチルセルロース溶液、 静脈内：水酸化ナトリウム含有生理食塩水	測定対象物質	ペマフィブラート、ペマフィブラート対掌体
投与方法	単回経口、単回静脈内	測定法	LC-MS-MS
投与液濃度	経口：1.5 mg/mL、静脈内：0.3 mg/mL	試験番号	[redacted]059
投与量	経口：3 mg/kg、静脈内：0.3 mg/kg	CTD 記載箇所	4.2.2.4-2

結果 (平均値 ± 標準偏差)

投与薬物	投与経路	性別	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)		% inversion[a]
			ペマフィブラート	ペマフィブラート対掌体	
ペマフィブラート	経口	雄	578 ± 142	2.43 ± 1.57	0.393 ± 0.247
		雌	654 ± 32	0.821 ± 0.616	0.128 ± 0.095
	静脈内	雄	366 ± 43	3.39 ± 0.36	0.917 ± 0.009
		雌	356 ± 10	2.97 ± 0.47	0.828 ± 0.126
ペマフィブラート対掌体	経口	雄	0.00 ± 0.00	1990 ± 790	0.00 ± 0.00
		雌	0.00 ± 0.00	3980 ± 2180	0.00 ± 0.00
	静脈内	雄	0.0335 ± 0.0034	572 ± 129	0.00615 ± 0.00190
		雌	0.0348 ± 0.0120	649 ± 84	0.00527 ± 0.00113

a：% inversion = $AUC_{0\text{-}t,\ 未変化体}$ / ($AUC_{0\text{-}t,\ 未変化体}$ + $AUC_{0\text{-}t,\ 対掌体}$) × 100

2.6.5.10 薬物動態試験: 代謝: *In Vitro*

代謝: *In Vitro* (1/15)

(1) 肝ミクロゾームを用いた代謝物同定

試験系	*in vitro*	試験濃度	10 µmol/L
試験方法	肝ミクロゾームとペマフィブラートを NRS 存在下、37˚C で 2 時間インキュベーションし、固相抽出により前処理し、合成標品と保持時間と MS-MS スペクトルを比較し同定した。	ミクロゾーム濃度	1 mg protein/mL
		試料	反応液
		測定対象物質	未変化体、代謝物
種	雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ、雄サル、ヒト (Mixed gender)	測定法	LC-MS-MS
例数	1 例	試験番号	[redacted]052
被験物質	ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.4-7
結果			
全ての種で K-15823、K-15824、K-15825、K-15827、K-15828、K-15830 及び K-15834 が同定された。			

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (2/15)

(2) 肝ミクロゾームを用いた代謝物検索

試験系	*in vitro*	試験濃度	10 µmol/L
試験方法	肝ミクロゾームと ^{14}C-ペマフィブラートを NRS 存在下､37°C で 0、0.5、1、2 時間インキュベーションした。	ミクロゾーム濃度	0.5 mg protein/mL
		試料	反応液
種	雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ、雄サル、ヒト(Mixed gender)	測定対象物質	放射能
		測定法	HPLC-RLG
例数	1 例	試験番号	[redacted]013
被験物質	^{14}C-ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.4-8

結果 (n=1、2 時間インキュベーションのデータ)

未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)							
	マウス		ラット		イヌ		サル	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	Mixed gender
ペマフィブラート	73.61	60.45	56.55	92.98	67.23	65.54	37.49	53.34
K-15823	1.51	2.48	2.28	0.51	0.53	0.48	1.59	0.59
K-15824	2.61	2.98	4.62	0.39	0.72	0.73	2.19	0.78
K-15825	0.32	0.80	0.27	0.14	0.16	0.10	0.18	0.05
K-15827	2.62	8.61	4.94	0.59	13.44	15.55	13.77	2.64
K-15828	6.28	8.25	14.45	3.54	7.77	8.10	27.87	31.93
K-15830	0.07	0.15	1.12	0.01	0.13	0.09	1.64	1.67
K-15834	11.97	13.02	12.88	1.60	4.70	5.06	7.77	7.78
未同定代謝物の総和	1.01	3.26	2.89	0.24	5.32	4.35	7.50	1.22

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (3/15)

(3) 肝ミクロゾームを用いた代謝クリアランス

試験系	*in vitro*	試験濃度	0.5 µmol/L
試験方法	肝ミクロゾームと ^{14}C-ペマフィブラートを NRS 存在下 (第 I 相反応)又は UDP-GA 存在下 (第 II 相反応)、0、5、10、15 分間、37˚C でインキュベーションした。	ミクロゾーム濃度	0.25、0.025 (第 II 相反応の雄イヌのみ) mg protein/mL
		試料	反応液
種	雄マウス、雄ハムスター、雌雄ラット、雄イヌ、雄サル、ヒト (Mixed gender)	測定対象物質	放射能
		測定法	HPLC-RLG
例数	3 例	試験番号	[redacted]050
被験物質	^{14}C-ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.4-9

結果 (平均値 ± 標準偏差)

種	性別	代謝クリアランス (µL/min/mg protein)[a]	
		第 I 相反応	第 II 相反応
マウス	雄	68.2 ± 2.1	160.9 ± 10.6
ハムスター	雄	304.9 ± 2.8	69.2 ± 5.6
ラット	雄	89.4 ± 3.8	161.7 ± 5.5
	雌	62.7 ± 6.3	144.2 ± 0.7
イヌ	雄	149.9 ± 7.4	2567.2 ± 67.6
サル	雄	156.0 ± 11.1	201.4 ± 11.2
ヒト	Mixed gender	135.4 ± 3.2	84.8 ± 8.6

a：ミクロゾーム蛋白に対する非結合率で補正した代謝クリアランス値

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (4/15)

(4) 肝ミクロゾームを用いた酵素速度論的解析

試験系	*in vitro*	試験濃度	第 I 相反応 : 0.5、1、2.5、5、10、25、50、100 µmol/L、 第 II 相反応 : 0.5、1、2.5、5、10、25、50 µmol/L
試験方法	肝ミクロゾームと ^{14}C-ペマフィブラートを NRS 存在下 20 分間 (第 I 相反応)、又は UDP-GA 存在下 15 分間 (第 II 相反応)、37˚C でインキュベーションした。	ミクロゾーム濃度	第 I 相反応 : 0.0625 mg protein/mL、 第 II 相反応 : 0.125 mg protein /mL
		試料	反応液
		測定対象物質	放射能
種	ヒト (Mixed gender)	測定法	HPLC-RLG
例数	3 例	試験番号	[redacted]050
被験物質	^{14}C-ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.4-9

結果 (平均値 ± 標準偏差)

	代謝物	K_m (µmol/L)	V_{max} (pmol/min/mg protein)	V_{max}/K_m (µL/min/mg protein)
第 I 相反応	K-15828	2.2 ± 0.1	226.9 ± 10.6	101.6 ± 4.0
	K-15834	5.4 ± 0.6	82.5 ± 8.1	15.3 ± 0.6
第 II 相反応	未変化体グルクロナイド	8.3 ± 0.1	321.2 ± 6.6	38.7 ± 0.9

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (5/15)

(5) 肝ミクロゾームを用いた代謝物検索

試験系	*in vitro*	試験濃度	5 µmol/L
試験方法	肝ミクロゾームとペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605 を NRS 存在下、37°C で 0、30、60、90 分間インキュベーションした。	ミクロゾーム濃度	1 mg protein/mL
		試料	反応液
		測定対象物質	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605
種	ヒト (Mixed gender)		
例数	3 例	測定法	LC-MS-MS
被験物質	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605	試験番号	[redacted]114
		CTD 記載箇所	4.2.2.4-11

結果 (平均値 ± 標準偏差、90 分間インキュベーションのデータ)

基質	濃度 (µmol/L)							
	ペマフィブラート	K-15823	K-15827	K-15828	K-15834	K-23467	K-23469	K-23605
ペマフィブラート	1.26 ± 0.08	0.181 ± 0.003	0.457 ± 0.012	1.77 ± 0.12	0.312 ± 0.017	0.138 ± 0.003	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15823	0.00 ± 0.00	2.20 ± 0.05	0.344 ± 0.014	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15827	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	4.43 ± 0.09	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15828	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.14 ± 0.04	2.53 ± 0.02	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15834	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	2.53 ± 0.17	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-23467	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	4.50 ± 0.15	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-23469	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	4.63 ± 0.26	0.00 ± 0.00
K-23605	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	4.96 ± 0.13

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (6/15)

(6) 肝サイトゾルを用いた代謝物検索

試験系	*in vitro*	試験濃度	5 µmol/L
試験方法	肝サイトゾルと ^{14}C-ペマフィブラートを NRS 存在下、37°C で 0、30、60、90 分間インキュベーションした。	サイトゾル濃度	1 mg protein/mL
		試料	反応液
種	雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ、雌雄サル、男女ヒト	測定対象物質	放射能
		測定法	HPLC-RAD
例数	1 例	試験番号	[redacted]041
被験物質	^{14}C-ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.4-10

結果 (n=1、90 分間インキュベーションのデータ)

未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)									
	マウス		ラット		イヌ		サル		ヒト	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	男性	女性
ペマフィブラート	98.51	95.68	98.69	97.64	95.59	93.37	97.85	96.23	96.91	97.04
K-15823	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K-15824	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K-15825	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K-15827	-	-	-	-	-	2.89	-	-	-	-
K-15828	-	1.02	-	-	1.04	1.14	-	1.58	1.56	1.27
K-15830	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K-15834	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

未同定代謝物は 1%未満であった。

-：1%未満

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (7/15)

(7) 肝 S9 を用いた代謝物検索

試験系	*in vitro*	試験濃度	5 µmol/L
試験方法	肝 S9 と ^{14}C-ペマフィブラートを NRS 存在下、37˚C で 0、30、60、90 分間インキュベーションした。	S9 濃度	1 mg protein/mL
		試料	反応液
種	雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ、雌雄サル、男女ヒト	測定対象物質	放射能
		測定法	HPLC-RAD
例数	1 例	試験番号	[redacted]041
被験物質	^{14}C-ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.4-10

結果 (90 分間インキュベーションのデータ)

未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)									
	マウス		ラット		イヌ		サル		ヒト	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	男性	女性
ペマフィブラート	77.28	66.13	79.07	92.86	84.34	67.65	63.92	55.15	69.91	69.16
K-15823	1.24	2.16	1.74	-	-	-	1.33	1.20	-	1.22
K-15824	2.27	2.54	2.81	-	-	-	1.12	1.22	-	1.08
K-15825	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K-15827	2.48	7.20	2.23	-	7.36	20.06	6.80	8.06	2.14	3.14
K-15828	6.05	7.42	7.16	2.61	2.87	4.92	15.84	19.04	21.36	19.80
K-15830	-	-	-	-	-	-	-	1.24	-	-
K-15834	9.09	9.64	3.99	1.35	1.94	3.89	5.75	6.88	2.77	3.76

未同定代謝物は 5%未満であった。

-：1%未満

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (8/15)

(8) 肝細胞を用いた代謝物検索

試験系	*in vitro*	試験濃度	5 µmol/L
試験方法	肝細胞と ^{14}C-ペマフィブラートを、37˚C で 0、1、2、4 時間インキュベーションした。	細胞数	6.0×10^5 cells/mL
		試料	反応液
種	雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ、雌雄サル、男女ヒト	測定対象物質	放射能
		測定法	HPLC-RAD
例数	1 例、2 例 (男ヒトのみ)	試験番号	[redacted]041
被験物質	^{14}C-ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.4-10

結果 (4 時間インキュベーションのデータ)

未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)					
	マウス					
	雄			雌		
	処理なし	アルカリ処理 [b]	酵素処理 [c]	処理なし	アルカリ処理 [b]	酵素処理 [c]
ペマフィブラート	21.70	27.49	27.62	26.65	31.96	31.01
K-15823	-	-	3.00	-	-	3.25
K-15824	-	-	9.23	-	-	5.18
K-15825	-	-	-	-	-	-
K-15827	9.57	10.77	11.07	19.08	19.81	20.76
K-15828	4.82	4.97	12.83	2.17	2.93	10.33
K-15830	-	-	1.24	-	-	-
K-15834	5.04	4.86	24.18	5.17	8.00	18.15
M5[a]	26.59	26.10	-	17.05	18.06	-
M13[a]	5.00	-	-	4.12	-	-
M16[a]	10.25	9.56	-	8.96	8.83	-

M5、M13 及び M16 以外の未同定代謝物は 5%未満であった。

a：未同定代謝物（未変化体又は既知代謝物の抱合体と推定)、b：水酸化ナトリウム、c：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

-：1%未満

代謝: *In Vitro* (9/15)

(8) 肝細胞を用いた代謝物検索 (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.4-10

結果 (4 時間インキュベーションのデータ)						
未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)					
	ラット					
	雄			雌		
	処理なし	アルカリ処理 [b]	酵素処理 [c]	処理なし	アルカリ処理 [b]	酵素処理 [c]
ペマフィブラート	22.42	38.71	33.67	68.65	93.91	92.07
K-15823	-	-	5.83	-	-	-
K-15824	-	-	8.49	-	-	-
K-15825	-	-	-	-	-	-
K-15827	5.64	8.51	8.11	-	-	-
K-15828	-	-	21.00	-	-	1.78
K-15830	-	-	1.23	-	-	-
K-15834	3.50	-	12.76	-	-	1.74
M13[a]	14.15	-	-	25.56	-	-
M16[a]	44.96	40.48	-	1.13	1.57	-
M13 及び M16 以外の未同定代謝物は 5%未満であった。						

a：未同定代謝物（未変化体又は既知代謝物の抱合体と推定）、b：水酸化ナトリウム、c：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

-：1%未満

代謝: *In Vitro* (10/15)

(8) 肝細胞を用いた代謝物検索 (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.4-10

結果 (4 時間インキュベーションのデータ)						
未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)					
	イヌ					
	雄			雌		
	処理なし	アルカリ処理 [b]	酵素処理 [c]	処理なし	アルカリ処理 [b]	酵素処理 [c]
ペマフィブラート	45.56	76.06	75.10	43.73	66.24	65.16
K-15823	-	-	-	-	-	-
K-15824	-	-	-	-	-	-
K-15825	-	-	-	-	-	-
K-15827	12.56	14.12	15.35	18.92	20.60	20.27
K-15828	1.23	1.82	3.01	2.09	2.31	4.57
K-15830	-	-	-	-	-	-
K-15834	1.51	-	1.68	2.45	-	3.07
M13[a]	30.09	-	-	24.78	-	-
M13 以外の未同定代謝物は 5%未満であった。						

a：未同定代謝物（未変化体の抱合体と推定)、b：水酸化ナトリウム、c：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

-：1%未満

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (11/15)

(8) 肝細胞を用いた代謝物検索 (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.4-10

結果 (4 時間インキュベーションのデータ)						
未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)					
	サル					
	雄			雌		
	処理なし	アルカリ処理 [c]	酵素処理 [d]	処理なし	アルカリ処理 [c]	酵素処理 [d]
ペマフィブラート	50.35	55.01	53.67	38.84	47.68	48.46
K-15823	-	-	1.47	-	-	1.19
K-15824	-	-	2.06	-	-	1.84
K-15825	-	-	-	-	-	-
K-15827	5.73	6.81	8.78	6.15	8.52	9.56
K-15828	4.68	4.74	22.50	5.07	6.89	23.28
K-15830	-	-	-	-	-	-
K-15834	2.45	-	4.37	2.80	-	5.39
M2[a]	2.78	3.71	3.81	4.15	7.12	5.70
M13[b]	6.05	-	-	9.36	-	-
M17[b]	21.64	23.73	-	22.56	25.44	-
M2、M13 及び M17 以外の未同定代謝物は 5%未満であった。						

a：未同定代謝物、b：未同定代謝物（未変化体又は既知代謝物の抱合体と推定）、c：水酸化ナトリウム、d：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

-：1%未満

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (12/15)

(8) 肝細胞を用いた代謝物検索 (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.4-10

結果 (4 時間インキュベーションのデータ)									
未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)								
	ヒト								
	男性			男性			女性		
	処理なし	アルカリ処理 [b]	酵素処理 [c]	処理なし	アルカリ処理 [b]	酵素処理 [c]	処理なし	アルカリ処理 [b]	酵素処理 [c]
ペマフィブラート	61.45	71.53	69.59	65.28	72.07	73.07	34.53	40.77	38.14
K-15823	-	-	-	-	-	-	-	-	1.17
K-15824	-	-	-	-	-	-	-	-	2.34
K-15825	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K-15827	-	1.36	2.29	-	-	1.33	5.20	5.88	7.71
K-15828	12.07	12.08	20.47	4.21	6.10	16.83	7.47	10.66	35.96
K-15830	-	-	-	-	-	-	-	-	5.34
K-15834	1.52	1.82	3.49	2.27	2.73	3.95	2.62	2.57	4.71
M13[a]	8.71	-	-	8.82	-	-	6.96	-	-
M17[a]	10.48	11.38	-	14.93	16.38	-	34.35	34.10	-
M13 及び M17 以外の未同定代謝物は 5%未満であった。									

a：未同定代謝物（未変化体又は既知代謝物の抱合体と推定）、b：水酸化ナトリウム、c：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ

-：1%未満

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (13/15)

(9) 肝細胞を用いた代謝物検索

試験系	*in vitro*	試験濃度	5 µmol/L
試験方法	肝細胞とペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605 を、37°C で 0、2、4 時間インキュベーションした。	細胞数	6.0×10^5 cells/mL
		試料	反応液
		測定対象物質	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605
種	ヒト		
例数	3 例 (男性：2 例、女性：1 例)	測定法	LC-MS-MS
被験物質	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605	試験番号	[redacted]114
		CTD 記載箇所	4.2.2.4-11

結果 (平均値 ± 標準偏差、4 時間インキュベーションのデータ)

基質	濃度 (µmol/L)							
	処理なし							
	ペマフィブラート	K-15823	K-15827	K-15828	K-15834	K-23467	K-23469	K-23605
ペマフィブラート	2.26 ± 0.40	0.00 ± 0.00	0.0382 ± 0.0335	0.446 ± 0.207	0.108 ± 0.018	0.0758 ± 0.0152	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15823	0.00 ± 0.00	0.150 ± 0.104	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15827	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	3.58 ± 0.55	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.356 ± 0.143	0.00 ± 0.00
K-15828	0.136 ± 0.064	0.00 ± 0.00	0.157 ± 0.066	1.27 ± 0.33	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15834	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.60 ± 0.44	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-23467	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	4.67 ± 0.31	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-23469	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	5.09 ± 0.03	0.00 ± 0.00
K-23605	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	5.04 ± 0.17

2.6.5 薬物動態試験概要表

代謝: *In Vitro* (14/15)

(9) 肝細胞を用いた代謝物検索 (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.4-11

結果 (平均値 ± 標準偏差、4 時間インキュベーションのデータ)								
基質	濃度 (μmol/L)							
	酵素処理 [a]							
	ペマフィブラート	K-15823	K-15827	K-15828	K-15834	K-23467	K-23469	K-23605
ペマフィブラート	2.29 ± 0.37	0.111 ± 0.035	0.0454 ± 0.0393	1.54 ± 0.35	0.241 ± 0.057	0.110 ± 0.024	0.0176 ± 0.0305	0.0213 ± 0.0369
K-15823	0.00 ± 0.00	4.27 ± 0.49	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15827	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	3.66 ± 0.65	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.330 ± 0.097	0.00 ± 0.00
K-15828	0.0185 ± 0.0320	0.108 ± 0.100	0.195 ± 0.068	3.57 ± 0.09	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-15834	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	3.44 ± 0.85	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-23467	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	5.14 ± 0.50	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
K-23469	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	5.01 ± 0.39	0.00 ± 0.00
K-23605	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	5.12 ± 0.18

a：β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ (20 時間)

代謝: *In Vitro* (15/15)

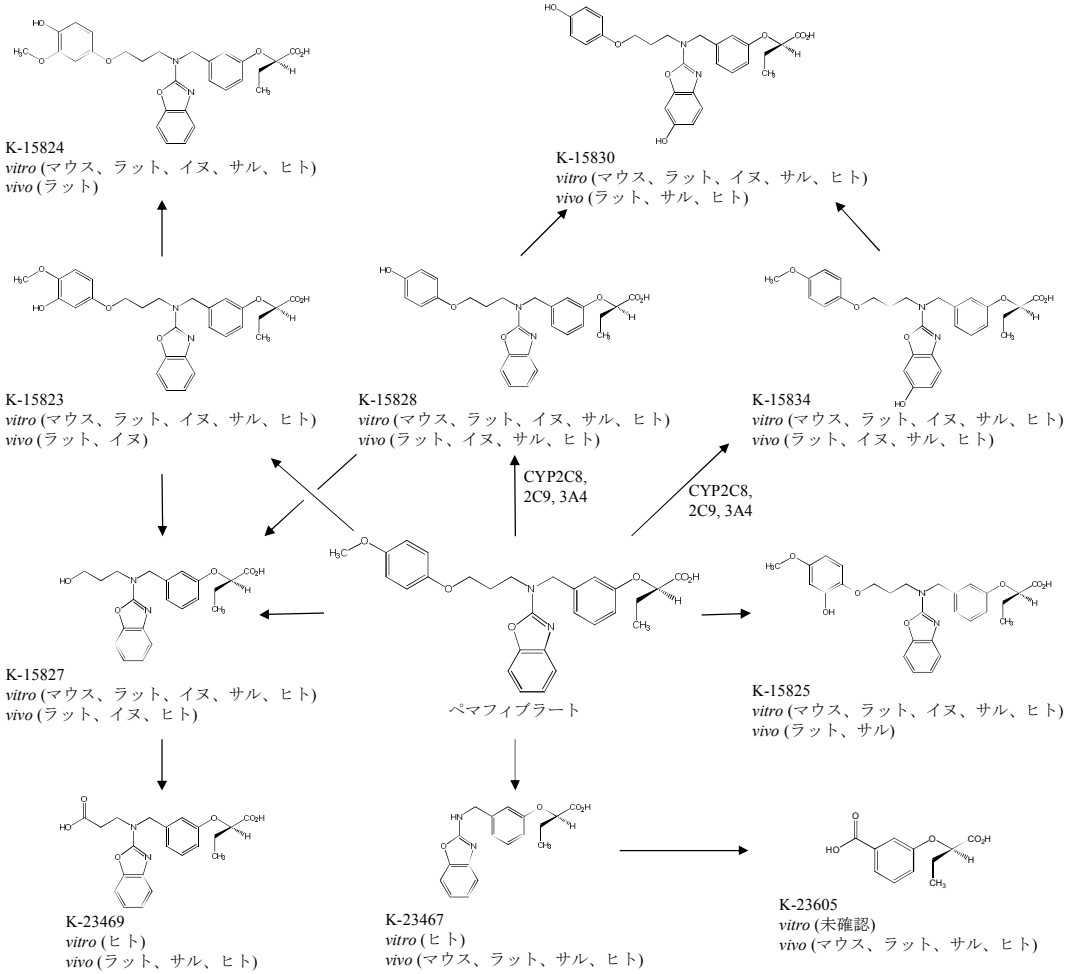
(10)　代謝関与酵素

試験系	*in vitro*	例数	3 例
試験方法	発現系ミクロゾームと ^{14}C-ペマフィブラートを NRS 存在下 20 分間 (第 I 相反応)、又は UDP-GA 存在下 15 分間 (第 II 相反応)、37˚C でインキュベーションした。	被験物質	^{14}C-ペマフィブラート
		試験濃度	0.5 µmol/L
		ミクロゾーム濃度	第 I 相反応：1 mg protein/mL、50 pmol P450/mL、第 II 相反応：0.5 mg protein/mL
ミクロゾーム	第 I 相反応 : CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、 CYP4A11 発現系ミクロゾーム、第 II 相反応 : UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15、UGT2B17 発現系ミクロゾーム	試料	反応液
		測定対象物質	放射能
		測定法	HPLC-RLG
		試験番号	[redacted]050
		CTD 記載箇所	4.2.2.4-9

結果 (平均値 ± 標準偏差)

分子種	未変化体残存率 (% of コントロール)	分子種	未変化体残存率 (% of コントロール)
CYP1A2	101 ± 0.6	UGT1A1	73.1 ± 3.7
CYP2A6	101 ± 1.5	UGT1A3	42.2 ± 0.3
CYP2B6	99.2 ± 1.4	UGT1A4	101 ± 0.5
CYP2C8	58.8 ± 2.7	UGT1A6	102 ± 0.4
CYP2C9	93.4 ± 1.6	UGT1A7	102 ± 0.3
CYP2C19	99.9 ± 0.9	UGT1A8	95.9 ± 0.5
CYP2D6	98.7 ± 1.3	UGT1A9	99.1 ± 0.2
CYP2E1	101 ± 0.9	UGT1A10	100 ± 0.3
CYP3A4	55.5 ± 1.3	UGT2B4	102 ± 0.4
CYP3A5	97.0 ± 3.3	UGT2B7	99.3 ± 0.8
CYP3A7	33.8 ± 0.6	UGT2B15	99.9 ± 1.1
CYP4A11	98.7 ± 0.7	UGT2B17	101 ± 1.8

2.6.5.11 薬物動態試験: 推定代謝経路



vitro：*in vitro* 試験で認められた代謝物、括弧内は認められた種

vivo：*in vivo* 試験で認められた代謝物、括弧内は認められた種

2.6.5.12 薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導／阻害

薬物代謝酵素の誘導／阻害 (1/10)

(1) ラット代謝酵素誘導作用 (*in vivo*)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley				
性別/動物数	雄/5				
食餌条件	飽食				
投与薬物	なし (対照群)	ペマフィブラート			フェノバルビタール
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	水酸化ナトリウム含有 0.5%メチルセルロース溶液			蒸留水
投与頻度	1 日 1 回、7 日間				
投与方法	経口				
投与液濃度	0	0.02 mg/mL	0.06 mg/mL	0.2 mg/mL	20 mg/mL
投与量	0	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	80 mg/kg
試料	肝臓				
試料採取時点	最終投与後 24～25 時間				
測定対象	体重、肝重量、ミクロゾーム蛋白量、チトクローム b_5 含量、チトクローム P450 含量、NADPH チトクローム c 還元酵素活性、*p*-ニトロフェノール UGT 活性、エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性、テストステロン 2α、6β、7α、16α、16β-水酸化活性、クロルゾキサゾン 6-水酸化活性				
測定法	Spectrophotometer、HPLC-FLD、HPLC-UV、				
試験番号	[redacted]0471				
CTD 記載箇所	4.2.2.6-1				

薬物代謝酵素の誘導／阻害 (2/10)

(1) ラット代謝酵素誘導作用 (*in vivo*) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.6-1

結果 (平均値 ± 標準偏差)					
	対照群	ペマフィブラート			フェノバルビタール
		0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	80 mg/kg
肝重量 (g)	11.73 ± 1.03	12.03 ± 0.88 N.S.	15.14 ± 0.66 **	17.63 ± 0.99 **	16.81 ± 1.49 ††
相対肝重量 (g/100 g 体重)	4.39 ± 0.31	4.62 ± 0.19 N.S.	5.43 ± 0.40 **	6.28 ± 0.38 **	6.07 ± 0.32 ††
ミクロゾーム蛋白量 (mg/g 肝臓)	17.8 ± 2.0	18.9 ± 1.6 N.S.	17.0 ± 1.5 N.S.	15.8 ± 2.6 N.S.	20.2 ± 1.5 N.S.
チトクローム b_5 含量 (nmol/mg protein)	0.362 ± 0.038	0.370 ± 0.014 N.S.	0.351 ± 0.016 N.S.	0.351 ± 0.031 N.S.	0.589 ± 0.028 ††
チトクローム P450 含量 (nmol/mg protein)	1.06 ± 0.10	0.982 ± 0.093 N.S.	1.04 ± 0.07 N.S.	1.06 ± 0.20 N.S.	1.92 ± 0.28 ‡‡
NADPH チトクローム C 還元酵素活性 (nmol/min/mg protein)	113 ± 19	117 ± 15 N.S.	120 ± 11 N.S.	129 ± 18 N.S.	181 ± 10 ††
p-ニトロフェノール UGT 活性 (nmol/min/mg protein)	11.6 ± 2.9	10.6 ± 1.0 N.S.	11.9 ± 3.1 N.S.	11.3 ± 2.5 N.S.	39.4 ± 6.1 ‡‡
エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性 (pmol/min/mg protein)	62.9 ± 4.2	51.2 ± 3.3 *	48.9 ± 7.0 **	44.4 ± 6.5 **	132 ± 7 ††
テストステロン 2α-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	2.93 ± 0.55	2.56 ± 0.57 N.S.	2.07 ± 0.51 *	1.76 ± 0.40 **	1.06 ± 0.22 ‡‡
テストステロン 6β-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	2.97 ± 0.71	3.58 ± 0.46 N.S.	3.82 ± 0.83 N.S.	3.23 ± 0.57 N.S.	7.92 ± 0.87 ††
テストステロン 7α-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	0.175 ± 0.070	0.171 ± 0.012 N.S.	0.194 ± 0.059 N.S.	0.198 ± 0.030 N.S.	0.394 ± 0.080 ††

N.S.：有意差なし、*：p<0.05 (Dunnett 検定)、**：p<0.01 (Dunnett 検定)、††：p<0.01 (Student's t 検定)、‡‡：p<0.01 (Aspin-Welch's t 検定)

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物代謝酵素の誘導／阻害 (3/10)

(1) ラット代謝酵素誘導作用 (*in vivo*) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.6-1

結果 (平均値 ± 標準偏差)					
	対照群	ペマフィブラート			フェノバルビタール
		0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	80 mg/kg
テストステロン 16α-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	3.91 ± 0.73	3.53 ± 0.81 N.S.	2.85 ± 0.77 N.S.	2.39 ± 0.48 **	5.10 ± 0.41 †
テストステロン 16β-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	0.0735 ± 0.0052	0.0923 ± 0.0090 N.S.	0.107 ± 0.020 **	0.112 ± 0.009 **	3.47 ± 0.24 ‡‡
クロルゾキサゾン 6-水酸化活性 (nmol/min/mg protein)	4.29 ± 0.30	4.16 ± 0.50 N.S.	4.06 ± 0.47 N.S.	3.56 ± 0.41 N.S.	5.66 ± 0.38 ††

N.S.：有意差なし、**：p<0.01 (Dunnett 検定)、†：p<0.05 (Student's t 検定)、††：p<0.01 (Student's t 検定)、‡‡：p<0.01 (Aspin-Welch's t 検定)

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物代謝酵素の誘導／阻害 (4/10)

(2) CYP 活性に対する誘導作用 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	細胞数	3.5×10^5 or 3.8×10^5 cells/well (播種時)
試験方法	ヒト肝細胞とペマフィブラートを、37°C で 96 時間インキュベーションした。	試料	肝細胞
		測定対象	フェナセチン *O*-脱エチル化活性 (CYP1A2)、ブプロピオン水酸化活性 (CYP2B6)、テストステロン 6β-水酸化活性 (CYP3A4)
ドナー	1：女ヒト、3：男ヒト、4：女ヒト		
例数	3 例	測定法	LC-MS-MS
被験物質	ペマフィブラート	試験番号	[redacted]04
試験濃度	0.7、7、70 nmol/L	CTD 記載箇所	4.2.2.6-5

結果 (平均濃度から算出)

	ドナー	酵素活性の誘導倍率			陽性対照物質に対する酵素活性の誘導割合 (%)		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
陽性対照物質 [a]	1	30.9	8.02	2.21	-	-	-
	3	15.5	7.17	16.7	-	-	-
	4	83.1	10.4	7.64	-	-	-
ペマフィブラート 0.7 nmol/L	1	1.11	1.76	0.817	0.384	12.2	0
	3	2.72	1.24	1.17	11.9	4.36	1.07
	4	1.33	2.13	0.760	0.279	13.0	0
ペマフィブラート 7 nmol/L	1	1.73	1.60	0.793	2.47	9.62	0
	3	1.45	1.27	0.976	3.09	4.88	0
	4	1.71	1.47	0.599	0.591	5.38	0
ペマフィブラート 70 nmol/L	1	1.17	1.39	0.744	0.566	6.27	0
	3	1.13	1.29	0.802	0.869	5.29	0
	4	1.23	1.25	0.617	0.188	2.92	0

a：50 μmol/L オメプラゾール (CYP1A2)、1 mmol/L フェノバルビタール(CYP2B6)、25 μmol/L リファンピシン (CYP3A4)

-：算出せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物代謝酵素の誘導／阻害 (5/10)

(3) CYP mRNA に対する誘導作用 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	試験濃度	0.2、2、20 µmol/L
試験方法	ヒト肝細胞とペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605 を、37°C で 2 日間インキュベーションした。	細胞数	0.15×10^6 cells/200 µL/well (播種時)
		試料	肝細胞
		測定対象	CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 mRNA
ドナー	3 ドナー	測定法	リアルタイム PCR
例数	3 例	試験番号	[redacted]168
被験物質	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605	CTD 記載箇所	4.2.2.6-6

結果 (平均値)

	ドナー	mRNA の誘導倍率			陽性対照物質に対する mRNA の誘導割合 [b] (%)		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
陽性対照物質 [a]	IPH	21.26	9.20	39.41	-	-	-
	NON	12.69	4.75	26.48	-	-	-
	IZT	26.79	13.23	16.52	-	-	-
ペマフィブラート 0.2 µmol/L	IPH	1.26	0.78	0.66	1.3	0	0
	NON	1.12	0.84	0.68	1.0	0	0
	IZT	1.05	0.86	0.66	0.2	0	0
ペマフィブラート 2 µmol/L	IPH	1.03	0.85	0.62	0.1	0	0
	NON	1.09	0.92	0.75	0.8	0	0
	IZT	1.05	0.79	0.67	0.2	0	0
ペマフィブラート 20 µmol/L	IPH	1.16	0.93	1.83	0.8	0	2.2
	NON	1.27	1.08	1.47	2.3	2.1	1.9
	IZT	0.88	1.02	1.13	0	0.2	0.8

a：50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2)、2 mmol/L フェノバルビタール(CYP2B6)、25 µmol/L リファンピシン (CYP3A4)、b：負の値は 0 とした、-：算出せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物代謝酵素の誘導／阻害 (6/10)

(3) CYP mRNA に対する誘導作用 (*in vitro*) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.6-6

結果(平均値)							
	ドナー	mRNA の誘導倍率			陽性対照物質に対する mRNA の誘導割合 [b] (%)		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
K-23467 0.2 µmol/L	IPH	1.08	0.79	0.80	0.4	0	0
	NON	0.87	1.04	1.02	0	1.0	0.1
	IZT	0.79	0.70	0.80	0	0	0
K-23467 2 µmol/L	IPH	1.07	0.68	0.77	0.4	0	0
	NON	0.94	0.97	0.81	0	0	0
	IZT	0.73	0.68	0.78	0	0	0
K-23467 20 µmol/L	IPH	0.80	0.61	0.80	0	0	0
	NON	0.73	0.97	0.71	0	0	0
	IZT	0.67	0.63	0.69	0	0	0
K-23469 0.2 µmol/L	IPH	1.19	0.87	1.06	1.0	0	0.2
	NON	1.27	0.99	1.07	2.3	0	0.3
	IZT	1.24	1.04	1.00	0.9	0.4	0
K-23469 2 µmol/L	IPH	1.26	0.72	0.85	1.3	0	0
	NON	1.13	1.05	1.06	1.2	1.4	0.2
	IZT	1.27	1.01	1.08	1.1	0.1	0.5
K-23469 20 µmol/L	IPH	1.11	0.59	0.74	0.6	0	0
	NON	1.20	1.08	0.91	1.8	2.0	0
	IZT	1.16	0.93	0.88	0.6	0	0

a：50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2)、2 mmol/L フェノバルビタール(CYP2B6)、25 µmol/L リファンピシン (CYP3A4)、b：負の値は 0 とした

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物代謝酵素の誘導／阻害 (7/10)

(3) CYP mRNA に対する誘導作用 (*in vitro*) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.6-6

結果 (平均値)							
	ドナー	mRNA の誘導倍率			陽性対照物質に対する mRNA の誘導割合 [b] (%)		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
K-23605 0.2 µmol/L	IPH	1.06	0.72	0.71	0.3	0	0
	NON	0.79	1.05	0.87	0	1.3	0
	IZT	0.90	0.79	0.82	0	0	0
K-23605 2 µmol/L	IPH	1.01	0.65	0.70	0	0	0
	NON	0.83	0.74	0.83	0	0	0
	IZT	0.77	0.69	0.78	0	0	0
K-23605 20 µmol/L	IPH	0.75	0.63	0.66	0	0	0
	NON	0.80	0.78	0.75	0	0	0
	IZT	0.70	0.66	0.67	0	0	0

a：50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2)、2 mmol/L フェノバルビタール(CYP2B6)、25 µmol/L リファンピシン (CYP3A4)、b：負の値は 0 とした

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物代謝酵素の誘導／阻害 (8/10)

(4) CYP に対する阻害作用 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	試験濃度	0.3、1、3、10、30 μmol/L 又は 0.1、0.3、1、3、10、30 μmol/L
試験方法	ヒト肝ミクロゾーム、マーカー基質とペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605 を NRS 存在下 37°C で 3～60 分間インキュベーションした。別途、マーカー基質非存在下でプレインキュベーションした後、マーカー基質を添加し、インキュベーションした。	ミクロゾーム濃度	0.2～1 mg protein/mL
		試料	反応液
		測定対象	CYP1A2、CYP2A6 (ペマフィブラートのみ)、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 活性
ミクロゾーム	ヒト肝ミクロゾーム	測定法	HPLC-FLD、TLC-RLG、LC-MS-MS
例数	3 例	試験番号	[redacted]058、[redacted]043、[redacted]166
被験物質	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605	CTD 記載箇所	4.2.2.6-2、4.2.2.6-3、4.2.2.6-4

結果 (平均阻害率又は平均残存活性から算出)

CYP 分子種	指標活性	IC_{50} (μmol/L)				IC_{50} with pre-incubation[a] (μmol/L)			
		ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
CYP1A2	7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性	>30	-	-	-	>30	-	-	-
	フェナセチン O-脱エチル化活性	-	>30	>30	>30	-	>30	>30	>30
CYP2A6	クマリン 7-水酸化活性	>30	-	-	-	>30	-	-	-
CYP2B6	ブプロピオン水酸化活性	>30	>30	>30	>30	22.5	>30	>30	>30
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化活性	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP2C9	トルブタミド 4-メチル化活性	17.7	-	-	-	10.0	-	-	-
	ジクロフェナク 4'-水酸化活性	-	>30	>30	>30	-	>30	>30	>30
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化活性	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化活性	>30	-	-	-	>30	-	-	-
	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化活性	-	>30	>30	>30	-	>30	>30	>30

a：NADPH 存在下に肝ミクロゾームと被験物質をプレインキュベーションした後、CYP 代謝活性を測定し、IC_{50} を算出した

-：実施せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物代謝酵素の誘導／阻害 (9/10)

(4) CYP に対する阻害作用 (*in vitro*) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.6-2、4.2.2.6-3、4.2.2.6-4

結果 (平均阻害率又は平均残存活性から算出)									
CYP 分子種	指標活性	IC_{50} (μmol/L)				IC_{50} with pre-incubation[a] (μmol/L)			
		ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化活性	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化活性	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
	パクリタキセル *p*-3'-水酸化活性	>30	-	-	-	>30	-	-	-
	ミダゾラム 1'-水酸化活性	-	>30	>30	>30	-	>30	>30	>30

a：NADPH 存在下に肝ミクロゾームと被験物質をプレインキュベーションした後、CYP 代謝活性を測定し、IC_{50} を算出した

-：実施せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物代謝酵素の誘導／阻害 (10/10)

(5) UGT に対する阻害作用 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	試験濃度	0.1、0.3、1、3、10、30 μmol/L
試験方法	ヒト肝ミクロゾーム、マーカー基質とペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605 を NRS 存在下 37°C で 15 分間 (UGT1A1)又は 30 分間 (UGT2B7)インキュベーションした。	ミクロゾーム濃度	0.2 mg protein/mL
		試料	反応液
		測定対象	UGT1A1、UGT2B7 活性
ミクロゾーム	ヒト肝ミクロゾーム	測定法	LC-MS-MS
例数	3 例	試験番号	[redacted]0428
被験物質	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605	CTD 記載箇所	4.2.2.6-11

結果 (平均残存活性から算出)

UGT 分子種	指標活性	IC_{50} (μmol/L)			
		ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
UGT1A1	β-エストラジオール 3β-グルクロン酸抱合活性	5.91	>30	>30	>30
UGT2B7	3'-アジド-3'-デオキシチミジン β-D-グルクロン酸抱合活性	>30	>30	>30	>30

2.6.5.13 薬物動態試験: 排泄

排泄(1/4)

(1) ラット尿糞中放射能排泄 (経口及び静脈内投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley		投与量	1 mg/kg	
性別/動物数	雄/3、雌/3		試料	尿、糞、ケージ洗浄液、屍体、呼気 (静脈内投与のみ)	
食餌条件	絶食				
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート		試料採取時点	投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168 時間	
投与形態	経口：水酸化ナトリウム含有 0.5% メチルセルロース溶液、静脈内：エタノール/水酸化ナトリウム含有生理食塩水=5/95、v/v		測定対象物質	放射能	
			測定法	LSC	
投与方法	単回経口、単回静脈内		試験番号	[redacted]4685[redacted]	
投与液濃度	経口：0.25 mg/mL、静脈内：1 mg/mL		CTD 記載箇所	4.2.2.3-1	
結果 (平均値 ± 標準偏差)					
投与経路	性別	時間	累積排泄率 (% of dose)		
			尿	糞	尿 + 糞
経口	雄	0-24 h	0.95 ± 0.24	90.02 ± 4.53	90.98 ± 4.78
		0-48 h	1.05 ± 0.34	98.43 ± 3.16	99.48 ± 3.41
		0-72 h	1.10 ± 0.38	98.67 ± 3.29	99.76 ± 3.58
		0-96 h	1.11 ± 0.39	98.71 ± 3.34	99.82 ± 3.64
		0-120 h	1.13 ± 0.41	98.73 ± 3.34	99.85 ± 3.66
		0-144 h	1.14 ± 0.42	98.74 ± 3.36	99.87 ± 3.69
		0-168 h	1.14 ± 0.43	98.74 ± 3.37	99.89 ± 3.72
		ケージ洗浄液 (168 h)			0.03 ± 0.06
		屍体 (168 h)			0.00 ± 0.00

2.6.5 薬物動態試験概要表

排泄(2/4)

(1) ラット尿糞中放射能排泄 (経口及び静脈内投与) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.3-1

結果 (平均値 ± 標準偏差)					
投与経路	性別	時間	累積排泄率 (% of dose)		
			尿	糞	尿 + 糞
経口	雌	0-24 h	0.53 ± 0.12	91.76 ± 6.43	92.29 ± 6.30
		0-48 h	0.55 ± 0.12	97.13 ± 0.88	97.67 ± 0.76
		0-72 h	0.56 ± 0.12	97.25 ± 0.73	97.81 ± 0.61
		0-96 h	0.56 ± 0.12	97.26 ± 0.72	97.82 ± 0.60
		0-120 h	0.56 ± 0.12	97.26 ± 0.72	97.82 ± 0.60
		0-144 h	0.56 ± 0.12	97.26 ± 0.72	97.82 ± 0.60
		0-168 h	0.56 ± 0.12	97.26 ± 0.72	97.82 ± 0.60
		ケージ洗浄液 (168 h)			0.00 ± 0.00
		屍体 (168 h)			0.00 ± 0.00

2.6.5 薬物動態試験概要表

排泄(3/4)

(1) ラット尿糞中放射能排泄 (経口及び静脈内投与) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.3-1

結果 (平均値 ± 標準偏差)						
投与経路	性別	時間	累積排泄率 (% of dose)			
			尿	糞	呼気	尿 + 糞 + 呼気
静脈内	雄	0-24 h	1.76 ± 0.25	93.76 ± 1.17	0.00 ± 0.00	95.52 ± 1.39
		0-48 h	1.90 ± 0.33	97.65 ± 0.53	0.00 ± 0.00	99.54 ± 0.69
		0-72 h	1.95 ± 0.37	97.93 ± 0.55	0.00 ± 0.00	99.87 ± 0.77
		0-96 h	1.96 ± 0.38	97.97 ± 0.55	0.00 ± 0.00	99.93 ± 0.79
		0-120 h	1.98 ± 0.39	98.07 ± 0.63	0.00 ± 0.00	100.05 ± 0.93
		0-144 h	1.98 ± 0.40	98.09 ± 0.64	0.00 ± 0.00	100.08 ± 0.94
		0-168 h	1.99 ± 0.41	98.11 ± 0.64	0.00 ± 0.00	100.10 ± 0.95
		ケージ洗浄液 (168h)				0.02 ± 0.02
		屍体 (168 h)				0.00 ± 0.00
	雌	0-24 h	0.44 ± 0.06	88.74 ± 4.07	0.00 ± 0.00	89.18 ± 4.13
		0-48 h	0.48 ± 0.06	97.18 ± 0.86	0.00 ± 0.00	97.66 ± 0.89
		0-72 h	0.50 ± 0.08	98.36 ± 0.82	0.00 ± 0.00	98.86 ± 0.77
		0-96 h	0.52 ± 0.08	98.43 ± 0.83	0.00 ± 0.00	98.94 ± 0.78
		0-120 h	0.52 ± 0.09	98.43 ± 0.83	0.00 ± 0.00	98.95 ± 0.78
		0-144 h	0.52 ± 0.09	98.43 ± 0.83	0.00 ± 0.00	98.95 ± 0.77
		0-168 h	0.53 ± 0.09	98.43 ± 0.83	0.00 ± 0.00	98.96 ± 0.77
		ケージ洗浄液 (168h)				0.01 ± 0.01
		屍体 (168 h)				0.00 ± 0.00

2.6.5 薬物動態試験概要表

排泄(4/4)

(2) サル尿糞中放射能排泄 (経口及び静脈内投与)

動物種/系統	サル/Cynomolgus	投与量	経口：1 mg/kg、静脈内：1 mg/kg
性別/動物数	雄/3	試料	尿、糞、ケージ残渣、ケージ洗浄液
食餌条件	絶食	試料採取時点	投与後 0～24 (尿は 0～6 及び 6～24 時間)、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168 時間
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート		
投与形態	経口：0.5%メチルセルロース溶液、静脈内:エタノール/水酸化ナトリウム含有生理食塩水=5/95、v/v	測定対象物質	放射能
		測定法	LSC
投与方法	単回経口、単回静脈内	試験番号	[redacted]0021
投与液濃度	経口：0.1 mg/mL、静脈内：1 mg/mL	CTD 記載箇所	4.2.2.2-6

結果 (平均値 ± 標準偏差)

時間	累積排泄率 (% of dose)					
	経口			静脈内		
(h)	尿	糞	ケージ残渣	尿	糞	ケージ残渣
0-6	4.11 ± 4.27	-	-	2.77 ± 3.48	-	-
0-24	8.95 ± 5.77	19.82 ± 16.57	12.24 ± 6.73	9.48 ± 2.91	15.69 ± 7.89	4.94 ± 1.05
0-48	10.50 ± 5.52	40.73 ± 7.04	13.37 ± 7.97	11.50 ± 2.74	35.11 ± 3.18	8.10 ± 1.23
0-72	10.77 ± 5.48	48.45 ± 2.28	13.63 ± 7.93	11.85 ± 2.85	39.54 ± 5.62	9.58 ± 1.52
0-96	10.87 ± 5.46	49.19 ± 2.01	13.87 ± 7.93	12.01 ± 2.87	41.01 ± 6.91	10.17 ± 1.54
0-120	10.94 ± 5.46	50.51 ± 1.25	14.20 ± 7.76	12.10 ± 2.93	41.63 ± 7.70	10.57 ± 1.52
0-144	10.98 ± 5.46	50.60 ± 1.23	14.33 ± 7.72	12.15 ± 2.94	41.73 ± 7.75	10.74 ± 1.57
0-168	11.04 ± 5.49	50.77 ± 1.09	14.68 ± 7.71	12.18 ± 2.95	41.96 ± 8.05	11.72 ± 1.69
ケージ洗浄液 (168 h)	3.92 ± 1.40			9.45 ± 1.01		

-：採取せず

2.6.5.14 薬物動態試験: 排泄: 胆汁中

排泄: 胆汁中 (1/2)

(1) ラット胆汁中放射能排泄 (経口投与)

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley	試料	胆汁、尿、糞
性別/動物数	雄/3	試料採取時点	胆汁：投与後 0～2、2～4、4～6、6～8、8～24、24～48 時間、 尿、糞：0～24、24～48 時間
食餌条件	絶食		
投与薬物	^{14}C-ペマフィブラート		
投与形態	0.5%メチルセルロース溶液	測定対象物質	放射能
投与方法	単回経口	測定法	LSC
投与液濃度	0.5 mg/mL	試験番号	[redacted]063
投与量	1 mg/kg	CTD 記載箇所	4.2.2.4-6

結果 (平均値 ± 標準偏差)

時間	累積排泄率 (% of dose)		
	胆汁	尿	糞
0-2 h	17.6 ± 10.8	-	-
0-4 h	42.3 ± 27.5	-	-
0-6 h	51.8 ± 30.7	-	-
0-8 h	57.2 ± 28.6	-	-
0-24 h	66.1 ± 25.8	0.670 ± 0.182	0.743 ± 1.287
0-48 h	69.5 ± 25.4	0.695 ± 0.185	3.05 ± 4.49

-：採取せず

2.6.5 薬物動態試験概要表

排泄: 胆汁中 (2/2)

(2) ラット腸肝循環

動物種/系統	ラット/Sprague Dawley	試料	胆汁、尿、糞
性別/動物数	雄/3	試料採取時点	胆汁：投与後 0～2、2～4、4～6、6～8、8～24、24～48 時間、 尿、糞：0～24、24～48 時間
食餌条件	絶食		
投与胆汁	ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを 1 mg/kg で単回経口投与後、8 時間までに排泄された胆汁の一部	測定対象物質	放射能
		測定法	LSC
投与方法	胆管を介した単回十二指腸内投与	試験番号	[redacted]063
投与量	2 g/kg	CTD 記載箇所	4.2.2.4-6

結果 (平均値 ± 標準偏差)

時間	累積排泄率 (% of dose)		
	胆汁	尿	糞
0-2 h	10.9 ± 1.4	-	-
0-4 h	22.5 ± 3.3	-	-
0-6 h	32.0 ± 4.2	-	-
0-8 h	38.3 ± 4.4	-	-
0-24 h	53.9 ± 1.3	0.557 ± 0.086	0.00 ± 0.00
0-48 h	60.0 ± 1.6	0.708 ± 0.095	21.6 ± 10.5

-：採取せず

2.6.5.15 薬物動態試験: 薬物相互作用

薬物相互作用 (1/9)

(1) P-gp に対する阻害作用 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605
試験方法	Caco-2 細胞又は P-gp 発現細胞の頂端膜側又は基底膜側に ^{3}H-ジゴキシン (1 µmol/L)、両側にペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605 を添加し、37˚C で 2 時間インキュベーション後、細胞を透過した放射能を測定した。	試験濃度 (µmol/L)	ペマフィブラート : 0.1、0.5、2.5、12.5、62.5 K-23467、K-23469、K-23605 : 0.2、2、20
		試料	緩衝液
		測定対象物質	放射能
細胞	ペマフィブラート : Caco-2 K-23467、K-23469、K-23605 : P-gp 発現 LLC-PK1	測定法	LSC
		試験番号	[redacted]0720[redacted]、[redacted]1266[redacted]
例数	3 例	CTD 記載箇	4.2.2.3-5、4.2.2.6-12

結果 (平均値 ± 標準偏差、P_{app} ratio は除く)

ペマフィブラート

阻害剤	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio
	頂端膜側から基底膜側 (A to B)	基底膜側から頂端膜側 (B toA)	(B to A/A to B)
添加なし	1.30 ± 0.13	10.4 ± 0.7	8.0
ペマフィブラート (0.1 µmol/L)	1.39 ± 0.01	11.4 ± 0.5	8.2
ペマフィブラート (0.5 µmol/L)	1.42 ± 0.22	10.1 ± 0.7	7.1
ペマフィブラート (2.5 µmol/L)	1.63 ± 0.13	10.4 ± 0.3	6.4
ペマフィブラート (12.5 µmol/L)	1.73 ± 0.04	9.91 ± 0.45	5.7
ペマフィブラート (62.5 µmol/L)	2.70 ± 0.19	7.74 ± 0.26	2.9
シクロスポリン A (10 µmol/L)[a]	4.10 ± 0.21	3.77 ± 0.21	0.9

ペマフィブラートの ^{3}H-ジゴキシンの輸送に対する IC_{50} は、20.8 µmol/L であった。

a : P-gp 阻害剤

薬物相互作用 (2/9)

(1) P-gp に対する阻害作用 (*in vitro*) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.3-5、4.2.2.6-12

結果 (平均値 ± 標準偏差、P_{app} ratio は除く)							
K-23467、K-23469、K-23605 (P-gp 発現 LLC-PK1)							
阻害剤	コントロール細胞			P-gp 発現 LLC-PK1			Corrected P_{app} ratio
	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio	
	A to B	B to A		A to B	B to A		
添加なし	0.236 ± 0.017	0.402 ± 0.076	1.7	0.547 ± 0.040	10.2 ± 1.0	18.6	10.9
K-23467 (0.2 µmol/L)	0.234 ± 0.073	0.404 ± 0.052	1.7	0.528 ± 0.025	9.97 ± 0.57	18.9	11.1
K-23467 (2 µmol/L)	0.262 ± 0.015	0.409 ± 0.033	1.6	0.537 ± 0.092	10.1 ± 0.9	18.8	11.8
K-23467 (20 µmol/L)	0.217 ± 0.035	0.381 ± 0.031	1.8	0.552 ± 0.046	10.6 ± 1.2	19.2	10.7
K-23469 (0.2 µmol/L)	0.277 ± 0.055	0.488 ± 0.012	1.8	0.537 ± 0.117	10.3 ± 0.3	19.2	10.7
K-23469 (2 µmol/L)	0.256 ± 0.039	0.441 ± 0.015	1.7	0.620 ± 0.103	10.4 ± 0.3	16.8	9.9
K-23469 (20 µmol/L)	0.357 ± 0.032	0.556 ± 0.023	1.6	0.567 ± 0.141	10.2 ± 0.3	18.0	11.3
K-23605 (0.2 µmol/L)	0.288 ± 0.048	0.509 ± 0.022	1.8	0.629 ± 0.064	10.5 ± 0.3	16.7	9.3
K-23605 (2 µmol/L)	0.395 ± 0.029	0.607 ± 0.058	1.5	0.762 ± 0.241	10.2 ± 1.1	13.4	8.9
K-23605 (20 µmol/L)	0.409 ± 0.069	0.598 ± 0.066	1.5	0.539 ± 0.036	9.46 ± 0.43	17.6	11.7
ベラパミル (30 µmol/L)[a]	0.459 ± 0.085	0.572 ± 0.059	1.2	2.93 ± 0.23	4.89 ± 0.36	1.7	1.4
K-23467、K-23469 及び K-23605 の ^{3}H-ジゴキシンの輸送に対する IC_{50} は、いずれも>20 µmol/L であった。							

a：P-gp 阻害剤

薬物相互作用 (3/9)

(2) BCRP に対する阻害作用 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605
試験方法	BCRP 発現細胞の頂端膜側又は基底膜側に ^{3}H-プラゾシン (0.01 µmol/L)、両側にペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605 を添加し、37˚C で 1 時間インキュベーション後、細胞を透過した放射能を測定した。	試験濃度 (µmol/L)	ペマフィブラート : 0.02、0.1、0.5、2.5、12.5 K-23467、K-23469、K-23605 : 0.2、2、20
		試料	緩衝液
		測定対象物質	放射能
		測定法	LSC
細胞	BCRP 発現 LLC-PK1	試験番号	[redacted]0959[redacted]、[redacted]1266[redacted]
例数	3 例	CTD 記載箇所	4.2.2.6-9、4.2.2.6-12

結果 (平均値 ± 標準偏差、P_{app} ratio は除く)

ペマフィブラート

阻害剤	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio
	頂端膜側から基底膜側 (A to B)	基底膜側から頂端膜側 (B toA)	(B to A/A to B)
添加なし	10.5 ± 0.3	121 ± 9	11.5
ペマフィブラート (0.02 µmol/L)	10.7 ± 0.4	107 ± 3	10.0
ペマフィブラート (0.1 µmol/L)	10.9 ± 1.1	110 ± 4	10.1
ペマフィブラート (0.5 µmol/L)	15.3 ± 0.4	103 ± 4	6.7
ペマフィブラート (2.5 µmol/L)	17.5 ± 1.2	93.3 ± 3.7	5.3
ペマフィブラート (12.5 µmol/L)	37.4 ± 0.3	65.9 ± 0.5	1.8
Ko143 (1 µmol/L)[a]	47.3 ± 0.6	50.8 ± 1.3	1.1

ペマフィブラートの ^{3}H-プラゾシンの輸送に対する IC_{50} は、4.42 µmol/L であった。

a：BCRP 阻害剤

薬物相互作用 (4/9)

(2) BCRP に対する阻害作用 (*in vitro*) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.6-9、4.2.2.6-12

結果 (平均値 ± 標準偏差、P_{app} ratio は除く)							
K-23467、K-23469、K-23605 (BCRP 発現 LLC-PK1)							
阻害剤	コントロール細胞			BCRP 発現 LLC-PK1			Corrected P_{app} ratio
	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio	
	A to B	B to A		A to B	B to A		
添加なし	37.1 ± 0.5	39.0 ± 1.5	1.1	9.15 ± 0.58	116 ± 6	12.7	11.5
K-23467 (0.2 µmol/L)	39.5 ± 1.9	43.5 ± 1.1	1.1	9.18 ± 0.29	118 ± 9	12.9	11.7
K-23467 (2 µmol/L)	45.3 ± 0.6	46.5 ± 2.0	1.0	9.29 ± 0.71	117 ± 7	12.6	12.6
K-23467 (20 µmol/L)	40.8 ± 2.5	47.8 ± 1.0	1.2	8.68 ± 0.10	113 ± 5	13.0	10.8
K-23469 (0.2 µmol/L)	43.2 ± 1.5	43.7 ± 0.4	1.0	9.31 ± 1.06	115 ± 4	12.4	12.4
K-23469 (2 µmol/L)	49.2 ± 7.5	45.5 ± 2.3	0.9	8.22 ± 0.77	117 ± 8	14.2	15.8
K-23469 (20 µmol/L)	42.7 ± 1.5	42.2 ± 1.4	1.0	9.70 ± 0.81	124 ± 12	12.8	12.8
K-23605 (0.2 µmol/L)	39.8 ± 2.2	45.4 ± 3.4	1.1	10.0 ± 0.3	124 ± 4	12.4	11.3
K-23605 (2 µmol/L)	42.9 ± 0.7	46.1 ± 2.1	1.1	9.45 ± 0.29	125 ± 6	13.2	12.0
K-23605 (20 µmol/L)	42.4 ± 0.8	48.3 ± 4.1	1.1	10.0 ± 0.9	121 ± 6	12.1	11.0
Ko143 (1 µmol/L)[a]	39.9 ± 2.7	41.3 ± 2.6	1.0	42.6 ± 1.6	55.2 ± 1.2	1.3	1.3
K-23467、K-23469 及び K-23605 の ^{3}H-プラゾシンの輸送に対する IC_{50} は、いずれも>20 µmol/L であった。							

a：BCRP 阻害剤

薬物相互作用 (5/9)

(3) OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、OCT1、MPR2、MPR4 及び BSEP に対する阻害作用 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605
試験方法	トランスポーター発現細胞又はトランスポーター発現ベシクルにモデル基質、ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605 を添加し、37°C で 2～5 分間インキュベーション後、細胞又はベシクル中の放射能を測定した。	試験濃度 (μmol/L)	ペマフィブラート : 0.02、0.1、0.5、2.5、12.5 又は 0.2、2、20 K-23467、K-23469、K-23605 : 0.2、2、20
		試料	細胞、ベシクル
細胞及びベシクル	OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1、MATE2-K、OCT1 発現 HEK293 細胞、OAT1、OAT3 発現 S_2 細胞、MPR2、MPR4、BSEP 発現ベシクル	測定対象物	放射能
		測定法	LSC
		試験番号	[redacted]0959[redacted]、[redacted]1266[redacted]
例数	3 例	CTD 記載箇	4.2.2.6-9、4.2.2.6-12

結果

トランスポーター	モデル基質	IC_{50} (μmol/L)			
		ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
OATP1B1	^{3}H-エストラジオール 17β-D-グルクロニド (0.05 μmol/L)	0.101	>20	>20	>20
OATP1B3	^{3}H-エストラジオール 17β-D-グルクロニド (0.05 μmol/L)	1.84	>20	>20	>20
OAT1	^{3}H-パラアミノ馬尿酸 (1 μmol/L)	2.42	2 - 20[a]	2 - 20[a]	>20
OAT3	^{3}H-エストロン 3-硫酸 (0.05 μmol/L)	0.0961	2 - 20[a]	0.2 - 2[b]	>20
OCT2	^{14}C-メトホルミン (10 μmol/L)	>12.5	>20	>20	>20
MATE1	^{14}C-メトホルミン (10 μmol/L)	>20	>20	>20	>20
MATE2-K	^{14}C-メトホルミン (10 μmol/L)	>20	>20	>20	>20
OCT1	^{14}C-メトホルミン (10 μmol/L)	>20	>20	>20	>20
MRP2	^{3}H-エストラジオール 17β-D-グルクロニド (10 μmol/L)	>20	>20	>20	>20
MRP4	^{3}H-エストラジオール 17β-D-グルクロニド (1 μmol/L)	2 - 20[a]	>20	2 - 20[a]	>20
BSEP	^{3}H-タウロコール酸 (2 μmol/L)	>20	>20	>20	>20

a : 0.2、2 及び 20 μmol/L で評価し、20 μmol/L で 50%以上の阻害作用を示した、b : 0.2、2 及び 20 μmol/L で評価し、2 及び 20 μmol/L で 50%以上の阻害作用を示した

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物相互作用 (6/9)

(4) 併用薬物のヒト血漿蛋白結合に及ぼすペマフィブラートの影響 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	試験濃度 (ng/mL)	4、40
試験方法	平衡透析法 (37˚C、24 時間)	試料	血漿及び緩衝液
血漿	ヒト	測定対象物質	放射能
併用薬物	^{14}C-ワルファリン、^{3}H-ジアゼパム	測定法	LSC
例数	3 例	試験番号	[redacted]043
被験物質	ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.6-7

結果 (平均値 ± 標準偏差)

併用薬物	蛋白非結合率 (%)		
	添加なし	4 ng/mL	40 ng/mL
^{14}C-ワルファリン (600 ng/mL)	0.76 ± 0.04	0.78 ± 0.02	0.76 ± 0.04
^{3}H-ジアゼパム (200 ng/mL)	2.48 ± 0.18	2.54 ± 0.26	2.60 ± 0.36

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物相互作用 (7/9)

(5) スルホニルウレア剤のヒト血清アルブミンとの結合に対するペマフィブラートの影響 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	試験濃度 (ng/mL)	4、40
試験方法	平衡透析法 (37˚C、24 時間)	試料	血漿及び緩衝液
血漿	ヒト	測定対象物質	グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド
併用薬物	グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド	測定法	LC-MS-MS
例数	3 例	試験番号	[redacted]128
被験物質	ペマフィブラート	CTD 記載箇所	4.2.2.6-13

結果 (平均値 ± 標準偏差)

併用薬物	蛋白非結合率 (%)		
	添加なし	4 ng/mL	40 ng/mL
グリベンクラミド (100 ng/mL)	0.0680 ± 0.0084	0.0749 ± 0.0078	0.0753 ± 0.0074
グリベンクラミド (300 ng/mL)	0.0930 ± 0.0083	0.0964 ± 0.0037	0.0890 ± 0.0061
グリクラジド (2000 ng/mL)	4.53 ± 0.19	4.56 ± 0.24	4.65 ± 0.32
グリクラジド (10000 ng/mL)	4.42 ± 0.44	4.82 ± 0.44	4.99 ± 0.15
グリメピリド (100 ng/mL)	0.0159 ± 0.0023	0.0139 ± 0.0012	0.0159 ± 0.0022
グリメピリド (700 ng/mL)	0.0275 ± 0.0005	0.0259 ± 0.0004	0.0308 ± 0.0022

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物相互作用 (8/9)

(6) ペマフィブラートのヒト血漿蛋白結合への併用薬物及び血漿蛋白濃度の影響 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	ペマフィブラート
試験方法	平衡透析法 (37˚C、4 時間)	試験濃度 (ng/mL)	10
血漿	ヒト、血漿蛋白濃度の影響の検討では、緩衝液で70%、50%及び 30%に希釈した血漿を使用した。	試料	血漿及び緩衝液
		測定対象物質	ペマフィブラート
併用薬物	ワルファリン、ジアゼパム、ジギトキシン、ピタバスタチン	測定法	LC-MS-MS
		試験番号	[redacted]054[redacted]101
例数	3 例	CTD 記載箇所	4.2.2.6-8

結果 (平均値 ± 標準偏差)

併用薬物	血漿蛋白濃度 (%)	蛋白非結合率 (%)
添加なし	100	0.061 ± 0.027
ワルファリン (600 ng/mL)	100	0.056 ± 0.029
ワルファリン (6000 ng/mL)	100	0.060 ± 0.022
ジアゼパム (200 ng/mL)	100	0.047 ± 0.017
ジアゼパム (2000 ng/mL)	100	0.054 ± 0.023
ジギトキシン (20 ng/mL)	100	0.044 ± 0.007
ジギトキシン (200 ng/mL)	100	0.058 ± 0.013
ピタバスタチン (60 ng/mL)	100	0.043 ± 0.009
ピタバスタチン (600 ng/mL)	100	0.061 ± 0.017
添加なし	70	0.079 ± 0.015
添加なし	50	0.087 ± 0.024
添加なし	30	0.188 ± 0.091

2.6.5 薬物動態試験概要表

薬物相互作用 (9/9)

(7) 陰イオン交換樹脂の影響 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	ペマフィブラート
試験方法	人工腸液にイオン交換樹脂及びペマフィブラートを添加し、37°C で 0、30、60、90、120 分間インキュベーションした。	試験濃度 (μg/mL)	0.8
人工腸液	絶食時：FaSSIF、非絶食時：FeSSIF	試料	人工腸液
併用薬物	コレスチラミン (クエストラン粉末 44.4%)、 コレスチミド (コレバイン錠 500mg)、 コレスチミド (コレバインミニ 83%)	測定対象物質	ペマフィブラート
		測定法	LC-MS-MS
		試験番号	[redacted]007
例数	3 例	CTD 記載箇所	4.2.2.6-10

結果 (120 分インキュベーションのデータ、平均値 ± 標準偏差)

陰イオン交換樹脂		ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率 [a] (%)	
名称	濃度	FaSSIF	FeSSIF
コレスチラミン (クエストラン粉末 44.4%)	16000 μg/mL	100 ± 0	97.0 ± 0.1
コレスチミド (コレバイン錠 500mg)	8000 μg/mL	90.7 ± 0.3	98.3 ± 0.1
コレスチミド (コレバインミニ 83%)	8000 μg/mL	90.8 ± 0.1	98.0 ± 0.2

a：ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率 (%) = (1 － 陰イオン交換樹脂ありの場合のペマフィブラートの濃度 / 陰イオン交換樹脂なしの場合のペマフィブラートの平均濃度) × 100

2.6.5.16 薬物動態試験: その他

その他 (1/2)

(1) 小型化透析システムを用いた透析性の検討 (*in vitro*)

試験系	*in vitro*	被験物質	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605
試験方法	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605 を添加したヒト血漿を *In vitro* 小型化透析システム（ポリスルホン系血液透析膜）を用いて 37°C で 0、15、30、60、90、120 分間透析した。	試験濃度 (ng/mL)	5、50
		試料	血漿
		測定対象物質	ペマフィブラート、K-23467、K-23469、K-23605
		測定法	LC-MS-MS
血漿	ヒト	試料	血漿
平衡透析膜	Toraylite NV	試験番号	[redacted]004
例数	3 例	CTD 記載箇所	4.2.2.7-1

結果 (120 分透析後のデータ、平均値 ± 標準偏差)

被験物質濃度 : 5 ng/mL

測定対象	残存率 [a] (%)			
	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
被験物質	80.9 ± 6.9	86.8 ± 1.4	98.1 ± 4.7	81.0 ± 5.9
クレアチニン	5.4 ± 4.5	3.5 ± 1.8	3.4 ± 2.2	1.1 ± 0.9
尿素窒素	5.0 ± 0.9	3.4 ± 1.5	4.7 ± 3.1	3.6 ± 1.7
無機リン	10.0 ± 2.2	9.7 ± 0.8	10.7 ± 4.8	8.4 ± 0.1
アルブミン	87.7 ± 5.5	93.5 ± 1.5	94.3 ± 2.6	80.1 ± 4.8
総ビリルビン	86.5 ± 4.7	90.9 ± 3.0	91.3 ± 1.7	77.4 ± 3.2

a : 残存率 (%) = (透析時間 120 分における濃度) / (透析時間 0 分における濃度) × 100

その他 (2/2)

(1) 小型化透析システムを用いた透析性の検討 (*in vitro*) (続き)

CTD 記載箇所：4.2.2.7-1

結果 (120 分透析後のデータ、平均値 ± 標準偏差)				
被験物質濃度 : 50 ng/mL				
測定対象	残存率 [a] (%)			
	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
被験物質	83.4 ± 14.8	90.4 ± 1.2	89.6 ± 4.1	92.1 ± 6.1
クレアチニン	4.3 ± 1.5	1.5 ± 2.6	2.4 ± 3.0	1.9 ± 2.2
尿素窒素	2.1 ± 1.1	1.3 ± 1.2	7.1 ± 2.7	4.1 ± 3.7
無機リン	9.0 ± 1.9	8.6 ± 2.8	11.3 ± 4.0	7.7 ± 0.7
アルブミン	86.1 ± 7.8	93.7 ± 1.0	91.8 ± 2.2	91.8 ± 3.9
総ビリルビン	85.4 ± 6.5	90.9 ± 0.0	90.6 ± 3.2	91.6 ± 3.9

a：残存率 (%) = (透析時間 120 分における濃度) / (透析時間 0 分における濃度) × 100