エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.4　非臨床概要　薬物動態試験の概要文

参天製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.3 吸収 9
2.6.4.4 分布 13
2.6.4.5 代謝 18
2.6.4.6 排泄 21
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 23
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 23
2.6.4.9 考察及び結論 23
2.6.4.10 図表 27
2.6.4.11 参考文献一覧 27

Confidential

表 2.6.4-1. 非臨床概要薬物動態試験で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
^{14}C-オミデネパグ イソプロピル	オミデネパグ イソプロピルの ^{14}C-標識体
^{14}C-オミデネパグ	オミデネパグの ^{14}C-標識体
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from zero to last quantifiable time point（濃度値が得られた最終時点までの濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-xh}	Area under the concentration-time curve from zero to x hours（投与後 x 時間までの濃度-時間曲線下面積）
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from zero to infinity（投与後無限大時間までの濃度-時間曲線下面積）
BCRP	Breast cancer resistant protein（乳癌耐性タンパク）
BSEP	Bile salt export pump（胆汁排泄ポンプ）
CES	Carboxylesterase（カルボキシルエステラーゼ）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DE-117	オミデネパグ イソプロピル
^{14}C-DE-117 点眼液	有効成分として ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
DE-117 点眼液	有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
JW	Japanese White（日本白色種）
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析）
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 2
NZW	New Zealand White
OAT1	Organic anion transporter 1（有機アニオントランスポーター1）
OAT3	Organic anion transporter 3（有機アニオントランスポーター3）
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1）
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3）
OCT1	Organic cation transporter 1（有機カチオントランスポーター1）
OCT2	Organic cation transporter 2（有機カチオントランスポーター2）

略語又は用語	略さない表現又は定義
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク）
SD	Sprague Dawley
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
T_{max}	Time to reach maximum concentration（最高濃度到達時間）

Confidential

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 薬物動態試験の概略

オミデネパグ イソプロピルはエステルプロドラッグであり、加水分解により生成されるオミデネパグが活性体である。オミデネパグ イソプロピルの眼局所及び全身の薬物動態を明らかにするため、非臨床薬理及び毒性試験で使用した動物である SD ラット及びカニクイザル、並びに JW ウサギに、^{14}C で標識したオミデネパグ イソプロピル及び非標識体のオミデネパグ イソプロピルを、臨床投与経路である点眼もしくは皮下投与したときの薬物動態を評価した。なお、点眼には非臨床薬理及び毒性試験で点眼した製剤と同一の基剤にオミデネパグ イソプロピルあるいはその ^{14}C-標識体を溶解したものを、皮下投与には毒性試験で皮下投与した製剤と同一の基剤に ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを溶解したものを用いた。また、マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトでの血漿タンパク結合、血球分配及び *in vitro* 代謝を検討した。オミデネパグ イソプロピルは、各種動物における肝細胞を用いた i*n vitro* 代謝試験（添付資料 4.2.2.4-2）、ラットにおける単回皮下投与試験（添付資料 4.2.2.2-2）及びウサギにおける単回点眼後の眼組織中代謝物プロファイル試験（添付資料 4.2.2.4-1）の結果から、活性体のオミデネパグへ速やかに代謝されることが明らかになっている。従って、非標識体を用いた試験及びトキシコキネティクスにおける血漿中薬物濃度については、オミデネパグのみを測定対象とした。

2.6.4.1.2 吸収

サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回両眼点眼したときの血漿中放射能濃度は、最初の採取時点である点眼後 0.25 時間に C_{max} に到達した後、速やかに減少した。ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したときの血漿中放射能濃度及びオミデネパグ濃度は、いずれも投与後 0.5 時間に C_{max} に達した。その後、放射能濃度は緩やかに減少し、オミデネパグ濃度は速やかに減少した。

トキシコキネティクスとして、サルに DE-117 点眼液を 13 週間反復片眼点眼したとき、血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って上昇した。反復投与による蓄積は認められず、雄雌差は認められなかった。ラットにオミデネパグ イソプロピルを反復皮下投与したとき、血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って上昇した。反復投与によって AUC は増加傾向が認められ、雄の C_{max} 及び AUC が雌よりも高い傾向を示した。

2.6.4.1.3 分布

サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回両眼点眼したとき、放射能は角膜、結膜及び線維柱帯において高濃度に分布し、点眼後 0.25 時間に C_{max} に達した後二相性に減衰した。メラニン色素含有組織の虹彩、毛様体及び脈絡膜－網膜色素上皮においては、点眼後 1 時間から 4 時間に C_{max} に達した後

経時的に減衰し、点眼後 24 時間までに定量下限未満であったことから、メラニン親和性はないことが示唆された。

ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、放射能は消化管組織、肝臓及び腎臓に高濃度に分布した。組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与後 0.25～1 時間に C_{max} に達した後、消化管及びその内容物を除いて、血漿中濃度と同様に速やかに減衰したことから、組織残留性の可能性は低いと考えられた。

オミデネパグの *in vitro* 血漿タンパク結合率は、ラット 94.1～94.4%、ウサギ 96.9～97.0%、サル 97.1～97.2%、ヒト 97.8%であった。

^{14}C-オミデネパグの *in vitro* 血球分配率は、マウス 0.363～7.20%、ラット 0～6.15%、ウサギ 0～0.422%、サル 0～7.50%及びヒト 0～12.6%であった。ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき放射能の血球分配率を *ex vivo* で求めたところ、投与後 5 分で 11.6%、投与後 1 時間では 0.508%、投与後 12 時間では 26.3%となった。

妊娠 18 日の雌性ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、母体の血漿中放射能濃度は投与後 30 分に C_{max} となり、羊水中及び胎児中に放射能は認められなかったことから、オミデネパグ及びその代謝物の胎盤通過及び胎児分布はほとんどないと考えられた。

2.6.4.1.4 代謝

ウサギに DE-117 点眼液を点眼後、角膜、房水及び虹彩毛様体にオミデネパグ イソプロピルはほとんどの個体で認められず、主としてオミデネパグに代謝された。ヒトカルボキシルエステラーゼ発現系 bactosomes を用いた結果、オミデネパグ イソプロピルはカルボキシルエステラーゼにより加水分解され、オミデネパグに代謝されると考えられた。

オミデネパグ イソプロピルはラット眼組織及び全身組織において、加水分解によりオミデネパグ、次いで *N*-脱アルキル化体 (M28) 及び一酸化体（M9 及び M10）に代謝された後、さらに一酸化反応又は *N*-脱アルキル化反応により、M28 の酸化体（M18 及び M26）に代謝された。また血漿中には代謝物 M34（構造未知）がオミデネパグよりも多く認められた。尿、糞及び胆汁中にはオミデネパグ イソプロピルは認められず、糞及び胆汁中に、オミデネパグが最も多く認められたことから、オミデネパグ イソプロピルは生体内で速やかに代謝されると考えられた。

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト肝細胞により生成された代謝物比較を検討した。オミデネパグ イソプロピルはいずれの動物種においても速やかに消失し、主要代謝物としてオミデネパグが検出されたことから、肝においてもオミデネパグ イソプロピルは速やかにオミデネパグに代謝されると考えられた。オミデネパグ イソプロピルの肝代謝には種差が存在することが確認されたが、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

ヒト CYP 発現系 bactosomes をオミデネパグとインキュベートし、代謝に関与する酵素について検討した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 におけるオミデネパグの代謝安定性を評価した結果、CYP3A4 でオミデネパグの減

少が認められたことから、オミデネパグはヒトではCYP3A4により代謝されることが明らかとなった。

ヒト肝ミクロソームを用いてオミデネパグの各CYP分子種における代謝の直接阻害及び代謝依存的阻害を検討した。直接阻害の評価において、オミデネパグはCYP2C19における代謝活性をやや阻害する傾向を示し、CYP3A4/5におけるIC_{50}（ミダゾラム1'-水酸化活性）は5.04 μmol/Lを示した。代謝依存的阻害においては、CYP1A2にて若干の阻害を示したが、その他CYP分子種に影響は認められなかった。

2.6.4.1.5 排泄

ラットに^{14}C-DE-117点眼液を点眼後、糞及び尿中に投与放射能のそれぞれ82.8%及び4.03%が排泄され、^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを皮下投与後、糞及び尿中に投与放射能のそれぞれ70.3%及び4.29%が排泄された。また、胆管カニュレーションを施したラットに^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを点眼したとき、胆汁中、尿中及び糞中に投与放射能のそれぞれ50.4%、3.11%及び19.8%が排泄されたことから、放射能は胆汁中に排泄された後、糞中へ排泄されると考えられた。

妊娠18日の雌性ラットに^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、母体の血漿中放射能濃度は投与後30分にC_{max}となり、羊水中及び胎児中に放射能は認められなかった。授乳期の雌性ラットに^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後30分にC_{max}となり、乳汁中に放射能は認められなかったことから、乳汁中への排泄はほとんどないと考えられた。

2.6.4.1.6 薬物相互作用

*In vitro*におけるオミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグの各種ヒトトランスポーターに対する基質認識性を検討した。オミデネパグ イソプロピルは各種トランスポーターに対する基質認識性は認められなかったが、オミデネパグはOAT3、OATP1B1、OATP1B3及びP-gpの基質であることが示唆された。また、*In vitro*における各種ヒトトランスポーター輸送活性に及ぼす影響を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルはMATE1、MATE2-K、OAT3、OCT1、OATP1B1、OATP1B3及びBSEP、オミデネパグはMATE2-K、OAT3、OATP1B1、OATP1B3及びP-gpの輸送活性に対する阻害が認められた。しかしながら、DE-117点眼液と併用される可能性がある点眼剤がこれらトランスポーターと相互作用するといった文献情報は確認されず、DE-117点眼液0.0025%をヒトに点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度は著しく低いことから、DE-117点眼液と併用される可能性がある薬剤やその他薬剤との薬物動態学的相互作用に基づく副作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物投与試験

2.6.4.2.1.1 標識化合物

試験に用いた ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルの化学構造及び標識位置を図 2.6.4.2-1 に、比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4.2-1 に示す。

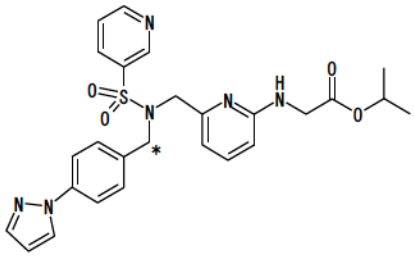


図 2.6.4.2-1. ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルの構造式（*: 標識位置）

表 2.6.4.2-1. ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルの比放射能及び放射化学的純度

ロット番号	比放射能	放射化学的純度
[redacted]	4.33 MBq/mg	98.4%
[redacted]	4.33 MBq/mg	98.3%
[redacted]	4.33 MBq/mg	99.0%

試験に用いた ^{14}C-オミデネパグの化学構造及び標識位置を図 2.6.4.2-2 に、比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4.2-2 に示す。

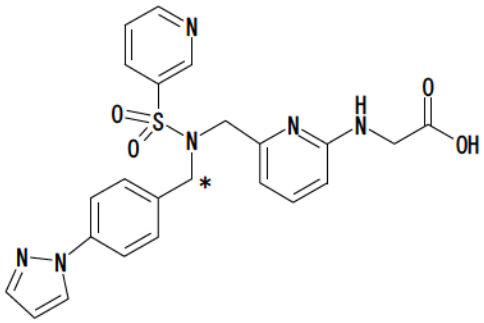


図 2.6.4.2-2. ^{14}C-オミデネパグの構造式（*: 標識位置）

表 2.6.4.2-2. ^{14}C-オミデネパグの比放射能及び放射化学的純度

ロット番号	比放射能	放射化学的純度
[redacted]	2.23 GBq/mmol	98.9%

Confidential

2.6.4.2.1.2 定量法

生体試料中の放射能は、全血、血漿、尿、胆汁及び呼気中二酸化炭素を捕集した溶液については、必要に応じ可溶化後、LSC を用いて測定した。前述以外の組織試料、屍体及び糞は、必要に応じホモジネートした後可溶化、又はサンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC を用いて測定した。代謝物の分析においては、血漿及び糞は抽出及び濃縮処理、胆汁は遠心処理、尿は濃縮処理した後、LC-MS/MS 及びマイクロプレートシンチレーションカウンターを用いて測定した。房水は除タンパク及び遠心処理、角膜及び虹彩毛様体はホモジネート調製後、除タンパク及び遠心処理後、HPLC を用いて測定した。*In vitro* 試験では HPLC、及び液体あるいはマイクロプレートシンチレーションカウンターを用いて測定した。

2.6.4.2.2 非標識体投与試験

オミデネパグ イソプロピルは生体内で活性体であるオミデネパグに速やかに代謝される（添付資料 4.2.2.2-2、4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.3.1-1）ことから、カニクイザルを用いた単回点眼投与試験（添付資料 4.2.3.1-1）では、オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグを測定対象物質とし、本試験（添付資料 4.2.3.1-1）以外ではオミデネパグを測定対象物質とした。血漿中オミデネパグ濃度は、固相抽出した後、LC-MS/MS により測定した。血漿中オミデネパグの定量下限は、ラット及びウサギでは 0.05 又は 0.1 ng/mL、サルでは 0.005 又は 0.05 ng/mL であった。いずれの定量法もバリデーション評価基準を満たした。また、測定試料は、各定量法における安定性保証期間内に測定を実施した。

表 2.6.4.2-3. 血漿中オミデネパグ濃度定量法の要約

動物種	試料名	凍結保存安定性	測定対象	定量下限	添付資料
ラット	血漿	114 日	オミデネパグ	0.1 ng/mL	4.2.2.1-1 4.2.2.1-2 4.2.2.1-3
ウサギ	血漿	69 日	オミデネパグ	0.1 ng/mL	4.2.2.1-4
サル	血漿	124 日	オミデネパグ	0.005 ng/mL	4.2.2.1-5
ラット、ウサギ、サル、ヒト	血漿	6 又は 25 時間 [a]	オミデネパグ	0.05 ng/mL	4.2.2.1-6

a: 室温安定性

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 点眼時の血漿中動態

2.6.4.3.1.1 サル単回点眼時の全血及び血漿中放射能濃度

雄性カニクイザルに 0.03% ^{14}C-DE-117 点眼液を両眼に単回点眼（30 µL/眼、18 µg/動物）したときの全血及び血漿中放射能濃度を測定した。全血及び血漿中放射能濃度は、点眼後 0.25 時間にそれぞれ C_{max} 2.58 ng eq./g 及び 4.79 ng eq./g を示した後、速やかに減少しそれぞれ点眼後 2 及び 4 時間以降は定量下限未満となった（添付資料 4.2.2.2-1）。

表 2.6.4.3-1. サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回点眼したときの薬物動態パラメータ

組織/器官	T_{max} (h)	C_{max} (ng eq./g)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng eq.·h/g)
全血	0.25	2.58	NC	1.44
血漿	0.25	4.79	0.387	3.35

各値は測定時点当たり 2 例の放射能濃度の平均値を用いて算出
NC: 算定せず
eq.: ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル当量

2.6.4.3.1.2 サル単回点眼時の血漿中オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグ濃度

雌性カニクイザルに 0.1% DE-117 点眼液を片眼に単回点眼（30 µL/眼、30 µg/動物）したときの血漿中オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグ濃度を測定した。血漿中オミデネパグ イソプロピル濃度は、点眼後 0.25 時間で 0.0480 ng/mL を示した後定量下限未満となり、極めて速やかに消失した。血漿中オミデネパグ濃度は、点眼後 0.25 時間に C_{max} 2.02 ng/mL を示した後、$T_{1/2}$ 1.07 時間で速やかに減少し、点眼後 24 時間後に定量下限未満となった（添付資料 4.2.3.1-1）

2.6.4.3.1.3 サル 13 週間反復点眼時の血漿中オミデネパグ濃度（トキシコキネティクス）

13 週間反復点眼毒性試験において、雌雄カニクイザルの片眼に 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液 30 µL/眼を 1 日 1 回、もしくは 0.03% DE-117 点眼液 60 µL/眼（30 µL/眼を 5 分間隔で 2 回）を、8 時間間隔で 1 日 2 回、13 週間点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度を測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、点眼後 0.0833~0.177 時間で C_{max} を示した。雌雄とも C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は投与量の増加に伴い上昇し、反復投与による蓄積は認められなかった（添付資料 4.2.3.2-1）。

表 2.6.4.3-2. サルに DE-117 点眼液を 13 週間反復点眼したときの血漿中オミデネパグの薬物動態パラメータ

投与量	性別	測定日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}4h}$ (ng·h/mL)
0.003% 30 μL/回 1 日 1 回 (0.9 μg/動物/日)	雄	投与初日	0.0833±0	0.368±0.079	0.0998±0.0038
		4 週	0.0833±0	0.279±0.067	0.0820±0.0157
		13 週	0.0833±0	0.268±0.051	0.0732±0.0051
	雌	投与初日	0.0833±0	0.337±0.075	0.0714±0.0120
		4 週	0.0833±0	0.402±0.050	0.0734±0.0087
		13 週	0.0833±0	0.331±0.055	0.0666±0.0125
0.01% 30 μL/回 1 日 1 回 (3 μg/動物/日)	雄	投与初日	0.0833±0	0.850±0.078	0.223±0.047
		4 週	0.0833±0	0.781±0.035	0.224±0.019
		13 週	0.0833±0	0.773±0.101	0.190±0.050
	雌	投与初日	0.0833±0	0.703±0.085	0.169±0.037
		4 週	0.0833±0	0.623±0.070	0.143±0.027
		13 週	0.0833±0	0.623±0.063	0.154±0.014
0.03% 30 μL/回 [a] 1 日 1 回 (9 μg/動物/日)	雄	投与初日	0.117±0.075	1.74±0.44	0.638±0.145
		4 週	0.117±0.075	1.74±0.51	0.654±0.209
		13 週	0.117±0.075	1.38±0.18	0.535±0.153
	雌	投与初日	0.0833±0	1.75±0.50	0.565±0.213
		4 週	0.0833±0	1.87±0.33	0.602±0.233
		13 週	0.117±0.075	1.40±0.28	0.479±0.117
0.03% 30 μL×2/回 [a] 1 日 2 回 (36 μg/動物/日)	雄	投与初日	0.0833±0	3.30±0.27	1.29±0.23
		4 週	0.0833±0	3.99±1.60	1.52±0.30
		13 週	0.117±0.075	3.21±1.58	1.30±0.45
	雌	投与初日	0.0833±0	2.09±0.74	0.764±0.235
		4 週	0.0833±0	2.25±0.77	1.00±0.32
		13 週	0.0833±0	2.02±0.49	0.747±0.196

各値は 3 例の平均値±標準偏差、あるいは 5 例の平均値±標準偏差 (a)

Confidential

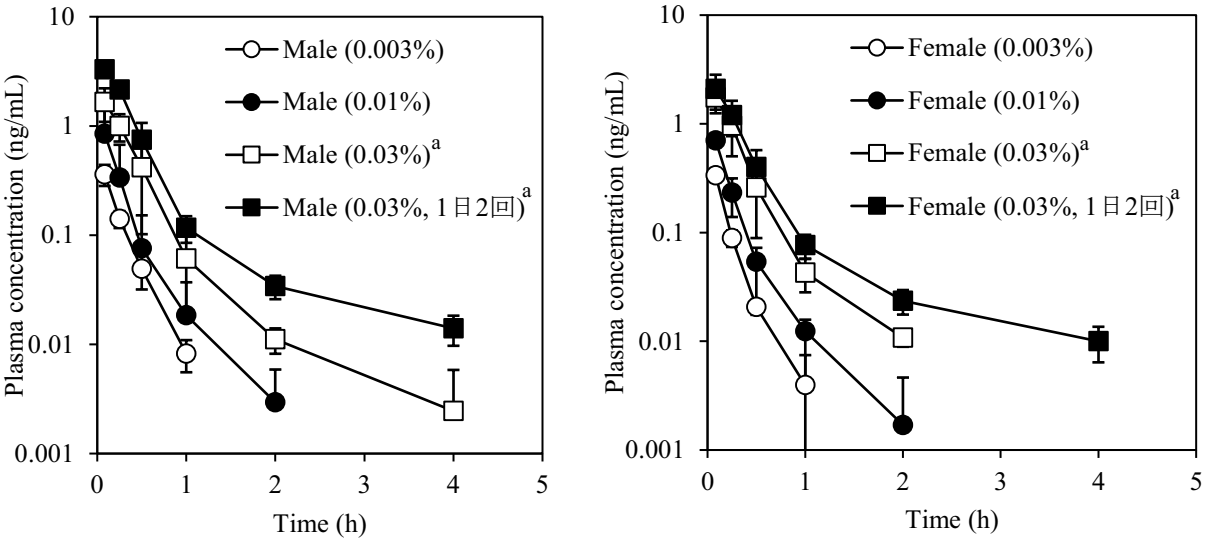


図 2.6.4.3-1. サルに DE-117 点眼液を点眼した時の投与初日における血漿中オミデネパグ濃度

各値は 3 例の平均値±標準偏差、あるいは 5 例の平均値±標準偏差 (a)

2.6.4.3.2 皮下投与時の血漿中動態

2.6.4.3.2.1 ラット単回皮下投与時の全血及び血漿中放射能濃度

雄性 SD ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したときの全血及び血漿中放射能濃度及びオミデネパグ濃度を測定した。投与量は、ラット皮下投与による 13 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-1）の無毒性量と同じ 0.03 mg/kg とした。全血及び血漿中放射能濃度は、投与後 0.5 時間に、それぞれ C_{max} 5.03 ng eq./g 及び 9.85 ng eq./g を示した後、$T_{1/2}$ 6.35 時間及び 4.33 時間で緩やかに減少した。また、活性体のオミデネパグの血漿中濃度は、投与後 0.5 時間に C_{max} 6.92 ng eq./g を示した後、$T_{1/2}$ 0.415 時間で速やかに減少した（添付資料 4.2.2.2-2）。

表 2.6.4.3-3. ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

組織/器官	測定対象物	T_{max} (h)	C_{max} (ng eq./g)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/g)	AUC_{inf} (ng eq.·h/g)
全血	放射能	0.5	5.03	6.35	24.0	25.4
血漿	放射能	0.5	9.85	4.33	34.6	38.7
血漿	^{14}C-オミデネパグ	0.5	6.92	0.415	7.81	8.18

各値は測定時点当たり 4 例の血漿中濃度平均値を用いて算出
ng eq.: ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル当量

Confidential

2.6.4.3.2.2 ラット 4 週間反復皮下投与時の血漿中オミデネパグ濃度（トキシコキネティクス）

4 週間反復皮下投与毒性試験において、雌雄 SD ラットにオミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.02、0.04、0.2 及び 1 mg/kg の用量で 1 日 1 回、4 週間皮下投与したときの血漿中オミデネパグ濃度を測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.313~1.25 時間で C_{max} を示した。雌雄とも C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は投与量の増加に伴い上昇した。反復投与による血漿中オミデネパグ濃度の蓄積は認められず、またいずれの投与量においても雄の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は雌よりも高い傾向を示した（添付資料 4.2.3.2-3、4.2.3.2-4）。

表 2.6.4.3-4. ラットにオミデネパグ イソプロピルを 4 週間反復皮下投与したときの血漿中オミデネパグの薬物動態パラメータ

投与量	性別	測定日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL)
0.01 mg/kg/日 [c]	雄	投与初日	0.625±0.250	1.58±0.29	0.842±0.218 [b]	2.54±0.14
		4 週	1.00±0	1.55±0.15	1.10±0.37	3.96±0.30
	雌	投与初日	0.500±0.354	0.964±0.080	1.35[a]	1.80±014
		4 週	1.00±0.71	1.19±0.16	NC	2.57±0.32
0.02 mg/kg/日 [c]	雄	投与初日	0.750±0.289	2.68±0.21	1.03[a]	5.11±0.48
		4 週	1.00±0	3.77±0.68	0.875±0.166	8.41±0.32
	雌	投与初日	0.750±0.289	2.45±0.57	0.810±0.116[b]	4.53±1.54
		4 週	0.500±0	4.03±2.09	0.777±0.207	6.59±0.92
0.04 mg/kg/日 [c]	雄	投与初日	0.625±0.250	10.9±4.3	0.631±0.150	14.7±3.5
		4 週	0.875±0.250	6.75±1.64	1.25±0.68	18.6±0.9
	雌	投与初日	0.313±0.125	3.85±0.062	0.791±0.138	8.48±1.02
		4 週	1.00±0.71	8.83±3.29	0.636±0.144[b]	15.9±7.3
0.04 mg/kg/日 [d]	雄	投与初日	0.625±0.250	6.03±0.55	0.582±0.037	11.2±0.8
		4 週	1.00±0	7.41±1.58	1.26±0.80	18.1±1.9
	雌	投与初日	0.500±0	5.86±1.00	0.648±0.162[b]	10.6±1.8
		4 週	1.25±0.50	5.09±1.21	NC	13.9±5.1
0.2 mg/kg/日 [d]	雄	投与初日	0.625±0.250	45.3±9.2	0.481±0.053	71.0±6.6
		4 週	1.00±0	33.2±3.5	1.04±0.27	86.9±5.5
	雌	投与初日	0.500±0	28.6±2.8	0.555±0.149[b]	50.4±4.7
		4 週	0.875±0.250	22.5±3.8	0.700±0.136	51.5±5.7

Confidential

表 2.6.4.3-4. ラットにオミデネパグ イソプロピルを 4 週間反復皮下投与したときの血漿中オミデネパグの薬物動態パラメータ（続き）

投与量	性別	測定日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL)
1.0 mg/kg/日 [d]	雄	投与初日	0.750±0.289	257±57	0.596±0.145	456±44
		4 週	1.00±0	201±25	0.735±0.134	483±57
	雌	投与初日	0.875±0.250	203±26	0.553[a]	356±33
		4 週	1.00±0	166±26	0.791±0.176	356±33

各値は 2 例の平均値 (a)、3 例の平均値±標準偏差 (b)、あるいは 4 例の平均値±標準偏差
NC: 計算せず
c: 添付資料 4.2.3.2-4
d: 添付資料 4.2.3.2-3

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 サル眼組織分布

雄性カニクイザルに 0.03% ^{14}C-DE-117 点眼液を両眼に単回点眼（30 µL/眼、9 µg/眼）し、眼組織分布を検討した。放射能は点眼後 0.25～4 時間で C_{max} に到達し、投与部位近傍組織である角膜、眼球結膜、眼瞼結膜及び線維柱帯に特に高濃度に分布した。これらの組織中放射能濃度は、点眼後 0.25 時間に C_{max} に達した後、二相性に減衰した。メラニン色素を含有する組織である虹彩、脈絡膜-網膜色素上皮及び毛様体においては、放射能は経時的に減衰し、点眼後 24 時間までに定量下限未満であった（添付資料 4.2.2.2-1）。

表 2.6.4.4-1. サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回点眼したときの眼組織中放射能濃度

組織/時間	放射能濃度 (ng eq./g or mL)						
	0.25 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
全血	2.58	0.391	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
血漿	4.79	0.972	0.204	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
角膜	1248 ±166	874 ±404	593 ±114	534 ±37.3	149 ±64.3	136 ±70.7	20.5 ±3.03
強膜	42.9 ±15.6	54.3 ±19.7	10.3 ±6.39	4.31 ±1.90	2.76 ±2.02	2.12 ±1.59	1.04 ±1.76
眼球結膜	541 ±361	267 ±148	96.0 ±45.4	82.8 ±81.4	51.6 ±28.1	42.0 ±44.7	22.5 ±16.0
眼瞼結膜	139 ±53.9	97.6 ±115	57.0 ±44.9	4.15 ±8.30	52.9 ±69.7	21.6 ±17.8	8.42 ±13.5
房水	9.12 ±0.819	12.4 ±5.02	21.7 ±4.47	22.1 ±7.14	5.75 ±2.56	5.65 ±0.741	0.434 ±0.525
虹彩	BLQ	29.0 ±58.0	23.5 ±47.1	11.9 ±23.8	BLQ	BLQ	BLQ

表 2.6.4.4-1. サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回点眼したときの眼組織中放射能濃度（続き）

組織/時間	放射能濃度 (ng eq./g or mL)						
	0.25 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
毛様体	BLQ	7.75 ±9.16	10.2 ±7.19	14.0 ±11.0	BLQ	2.85 ±5.70	BLQ
線維柱帯	467 ±44.4	306 ±68.4	109 ±45.0	82.6 ±29.9	29.4 ±22.1	29.3 ±14.2	7.74 ±5.30
水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脈絡膜-網膜色素上皮	BLQ	6.82 ±4.60	8.40 ±0.949	1.46 ±2.93	1.39 ±2.79	BLQ	BLQ
硝子体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
網膜	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

全血及び血漿の各値は 2 例の平均値
各値は 4 例の平均値±標準偏差
eq.: ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル当量
BLQ: 定量下限未満

表 2.6.4.4-2. サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回点眼したときの薬物動態パラメータ

組織/薬物動態パラメータ(a)	T_{max} (h)	C_{max} (ng eq./g)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} a (ng eq.·h/g)	AUC_{inf} (ng eq.·h/g)
角膜	0.25	1250	4.52	5690	5820
強膜	1	54.3	10.2	132	147
眼球結膜	0.25	541	10.6	1570	1920
眼瞼結膜	0.25	139	6.51	688	767
房水	4	22.1	3.99	185	188
虹彩	1	29	NC	72.5	NC
毛様体	4	14.0	NC	69.8	NC
線維柱帯	0.25	467	7.72	1310	1400
水晶体	NC	NC	NC	NC	NC
脈絡膜-網膜色素上皮	2	8.40	NC	25.7	NC
硝子体	NC	NC	NC	NC	NC
網膜	NC	NC	NC	NC	NC

各値は 4 例の放射能濃度の平均値を用いて算出
a: 投与後 0 時間から放射能濃度が定量された最終時点までの放射能濃度-時間曲線下面積
eq.: ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル当量
NC: 計算せず

2.6.4.4.2 ラット全身組織分布

雄性 SD ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを 0.03 mg/kg の用量で単回皮下投与し、放射能の組織分布を検討した。放射能は投与部位に次いで消化管組織（十二指腸、空腸、回腸、盲腸及び結

Confidential

腸）、肝臓及び腎臓に高濃度に分布した。放射能はほとんどの組織で投与後 0.25～1 時間に C_{max} に達した後減少した。投与部位、消化管及びその内容物を除くと、組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に推移し、投与後 24 時間に放射能が定量された組織は、全血、ハーダー腺、腎臓、肝臓、唾液腺、皮膚でのみであった（添付資料 4.2.2.2-2）。

表 2.6.4.4-3. ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したときの組織中放射能濃度

	放射能濃度 (ng eq. /g)								
組織/器官	0.083 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
全血	1.74 ±0.530	4.74 ±0.409	5.03 ±1.01	4.92 ±0.847	2.51 ±0.441	1.29 ±0.220	1.13 ±0.139	0.508 ±0.340	0.161 ±0.322
血漿	2.88 ±0.725	8.58 ±0.504	9.85 ±0.748	9.28 ±1.14	4.52 ±0.652	2.37 ±0.385	1.64 ±0.227	0.658 ±0.449	BLQ
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脳下垂体	3.80 ±7.61	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球（右）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球（左）	BLQ	BLQ	0.162 ±0.323	0.214 ±0.428	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	BLQ	0.114	0.164	0.103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
心臓	BLQ	BLQ	0.704 ±1.41	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
気管	BLQ	2.36 ±0.561	2.17 ±0.229	1.91 ±0.336	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
肺	BLQ	3.59 ±0.199	3.54 ±0.223	2.81 ±0.241	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	5.07 ±1.50	31.4 ±0.633	50.2 ±4.95	46.8 ±8.23	15.2 ±2.98	4.03 ±0.693	2.87 ±0.643	2.68 ±0.578	1.60 ±0.255
膵臓	BLQ	1.11 ±1.30	1.59 ±1.07	0.915 ±1.06	BLQ	0.917 ±1.83	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓	14.5 ±3.79	65.7 ±6.11	61.1 ±3.32	51.1 ±5.55	12.3 ±2.49	3.01 ±0.443	1.92 ±0.117	1.64 ±0.410	1.01 ±0.114
副腎	BLQ	0.780 ±0.909	1.36 ±0.984	1.67 ±1.18	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
涙腺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	0.187 ±0.219	1.02 ±0.200	1.17 ±0.107	1.43 ±0.166	1.37 ±0.408	2.14 ±0.965	2.90 ±0.754	4.62 ±1.26	3.31 ±1.63
唾液腺	0.555 ±0.163	1.85 ±0.369	1.78 ±0.217	1.57 ±0.246	0.734 ±0.0348	0.431 ±0.0872	0.308 ±0.0567	0.188 ±0.0306	0.150 ±0.0187
甲状腺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胸腺	0.0570 ±0.114	0.597 ±0.118	0.650 ±0.128	0.617 ±0.0773	0.298 ±0.0568	0.0449 ±0.0899	BLQ	BLQ	BLQ
腸間膜リンパ節	BLQ	1.04 ±0.0902	1.31 ±0.150	1.63 ±0.521	4.91 ±2.10	1.71 ±2.79	BLQ	BLQ	BLQ
前立腺	BLQ	0.942 ±0.0816	1.07 ±0.255	1.31 ±0.408	0.746 ±0.347	0.429 ±0.524	0.325 ±0.445	BLQ	BLQ
骨（大腿骨）	BLQ	0.861 ±0.576	0.602 ±0.705	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄（大腿骨部分）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
筋肉	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脂肪（腎周囲）	0.0690 ±0.138	0.425 ±0.0713	0.522 ±0.157	0.351 ±0.0481	0.127 ±0.152	0.0622 ±0.124	0.0231 ±0.0461	BLQ	BLQ
精巣	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胃	BLQ	2.85 ±0.859	1.74 ±2.01	0.593 ±1.19	BLQ	BLQ	BLQ	1.72 ±3.45	2.21 ±2.10
胃内容物	BLQ	0.558 ±0.438	0.579 ±0.671	0.439 ±0.514	0.570 ±0.767	BLQ	BLQ	4.58 ±9.17	13.9 ±15.6
十二指腸	8.28 ±1.79	102 ±20.1	192 ±32.4	161 ±49.1	28.1 ±10.7	5.64 ±1.08	BLQ	1.98 ±3.96	BLQ

表 2.6.4.4-3. ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したときの組織中放射能濃度（続き）

	放射能濃度 (ng eq. /g)								
組織/器官	0.083 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
十二指腸内容物	1.27 ±0.368	10.5 ±1.98	17.1 ±8.15	26.2 ±10.8	4.80 ±2.17	0.472 ±0.545	BLQ	0.312 ±0.623	0.177 ±0.354
空腸	BLQ	35.7 ±18.3	176 ±16.0	227 ±46.3	65.2 ±20.5	6.93 ±1.74	BLQ	2.96 ±5.92	2.88 ±3.33
空腸内容物	BLQ	8.89 ±4.84	46.3 ±9.51	103 ±30.8	44.5 ±11.3	3.76 ±0.635	1.46 ±0.433	3.43 ±2.90	1.44 ±1.13
回腸	BLQ	BLQ	1.96 ±2.67	103 ±55.4	331 ±58.9	46.1 ±34.0	7.30 ±2.36	7.37 ±2.81	7.06 ±5.96
回腸内容物	BLQ	BLQ	0.931 ±0.513	68.8 ±18.6	243 ±33.2	39.4 ±15.3	5.35 ±0.603	5.15 ±2.03	4.07 ±2.84
盲腸	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	5.76 ±6.76	62.3 ±15.1	70.9 ±40.5	25.8 ±5.61	7.04 ±6.05
結腸	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	45.9 ±56.9	20.5 ±4.76	17.1 ±6.09	4.44 ±6.19
直腸、結腸、盲腸内容物	BLQ	BLQ	BLQ	0.180 ±0.361	5.19 ±3.23	115 ±13.5	159 ±16.4	93.3 ±25.1	14.9 ±6.30
直腸	0.0659 ±0.132	0.992 ±0.101	1.14 ±0.212	1.48 ±0.261	0.873 ±0.298	1.79 ±1.54	2.61 ±3.81	14.2 ±12.1	1.38 ±0.621
膀胱	BLQ	1.49 ±0.723	3.05 ±0.964	5.93 ±3.54	5.18 ±3.95	2.32 ±1.07	0.846 ±0.579	BLQ	BLQ
皮膚（背部）	BLQ	BLQ	1.65 ±1.15	1.14 ±1.40	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.544 ±1.09
投与部位	252 ±148	176 ±40.6	118 ±31.4	58.4 ±14.7	10.7 ±4.24	1.32 ±0.945	0.134 ±0.267	0.463 ±0.567	0.561 ±0.839

各値は 4 例の平均値±標準偏差

eq.: ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル当量

BLQ: 定量下限未満

2.6.4.4.3 胎盤通過性及び胎仔分布

妊娠 18 日の雌性 SD ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを 0.03 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの投与後 24 時間までの母体及び胎児の組織への分布を検討した。母体の血漿中放射能濃度は投与後 30 分に C_{max}（4.41 ng eq./mL）を示した後減少した。羊水及び胎児中放射能濃度は、すべての測定時点において定量下限未満であった（添付資料 4.2.2.3-3）。

2.6.4.4.4 血漿タンパク結合

オミデネパグ イソプロピルはエステルプロドラッグで、各種非臨床試験（添付資料 4.2.2.2-2、4.2.2.4-1、4.2.2.4-2）の結果から、生体内で活性体であるオミデネパグに速やかに代謝されることが明らかなため、ラット、ウサギ、サル及びヒト血漿にオミデネパグを添加し、平衡透析法により血漿タンパクへの結合率を調べた。血漿中オミデネパグ濃度 2.5 及び 20 ng/mL における血漿タンパク結合率は、ラット 94.1～94.4%、ウサギ 96.9～97.0%、サル 97.1～97.2%、ヒト 97.8%となった。また、ヒト、サル及びウサギの血漿タンパク結合率はほぼ同程度であったが、ラットは若干低い結合率であった（添付資料 4.2.2.3-1）。

表 2.6.4.4-4. オミデネパグの血漿タンパク結合率

動物種/血漿中オミデネパグ濃度	結合率 (%)		
	0.25 ng/mL	2.5 ng/mL	20 ng/mL
ラット	> 94.5[a]	94.1	94.4
ウサギ	> 94.4[a]	97.0	96.9
サル	> 94.1[a]	97.2	97.1
ヒト	> 94.2[a]	97.8	97.8

各値は 3 回の平均値
a: 0.25 ng/mL では非結合型のオミデネパグは定量下限未満であった

2.6.4.4.5 血球への分配

2.6.4.4.5.1 *In vitro* 試験

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト全血に ^{14}C-オミデネパグを添加し、血球への分配率を調べた。いずれの動物種においても、血球画分への分配はほとんど認められず、オミデネパグの濃度に依存した変動も認められなかった（添付資料 4.2.2.3-2）。

表 2.6.4.4-5. ^{14}C-オミデネパグの血球分配率

動物種/全血中濃度	血球分配率 (%)		
	1 ng/mL	10 ng/mL	100 ng/mL
マウス	0.363±0.630	7.20±6.71	1.38±2.39
ラット	0.916±1.59	6.15±8.82	0
ウサギ	0	0.422±0.731	0
サル	0	7.50±0.977	0
ヒト	1.05±1.82[a] 4.82±1.11[b] 3.20±1.23[c]	3.14±2.78[a] 3.20±5.54[b] 12.6±5.34[c]	0[a] 0[b] 0[c]

各値は 3 回の実験の平均値±標準偏差で表示
ヒトは異なる 3 名の全血を使用
a: ヘマトクリット値=36.5%
b: ヘマトクリット値=40.5%
c: ヘマトクリット値=44.8%

2.6.4.4.5.2 *Ex vivo* 試験

雄性 SD ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを 0.03 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの血球分配率を調べた。放射能の血球分配率は、最初の測定時点である投与後 5 分から 1 時間まで 11.6%から 0.508%まで経時的に減少した後増加に転じ、投与後 12 時間では 26.3%であった（添付資料 4.2.2.2-2）。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vivo* における代謝物プロファイル

2.6.4.5.1.1 ラット

（1） 血漿中代謝物

雄性SDラットに^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを0.03 mg/kgの用量で単回皮下投与したときの血漿中代謝物プロファイルを調べた。血漿中にオミデネパグ イソプロピルは認められず、代謝物としてオミデネパグ及びM34（構造未同定）が認められたことから、オミデネパグ イソプロピルは投与後速やかに代謝されると考えられた。オミデネパグの血漿中濃度は、投与後0.5時間にC_{max} 6.92 ng eq./gを示した後、$T_{1/2}$ 0.415時間で速やかに減少した。また、M34の血漿中濃度は、投与後2時間にC_{max} 3.04 ng eq./gを示した後、$T_{1/2}$ 4.09時間で緩やかに減少した（添付資料4.2.2.2-2）。

表 2.6.4.5-1. ラットに^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したときの血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

組織/器官	解析対象物	T_{max} (h)	C_{max} (ng eq./g)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/g)
血漿	オミデネパグ	0.5	6.92	0.415	7.81	8.18
血漿	M34	2.0	3.04	4.09	20.6	23.4

各値は測定時点毎にプール（4例分）した血漿中の濃度より算出
eq.: ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル当量

（2） 腎臓及び肝臓中代謝物

雄性SDラットに^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを0.03 mg/kgの用量で単回皮下投与したときの腎臓及び肝臓中代謝物プロファイルを調べた。投与後0.5時間の腎臓中代謝物としてオミデネパグ及びM28（*N*-脱アルキル化体）が認められ、それぞれの組織中濃度は51.1及び4.46 ng eq./gであった。また、投与後0.5時間の肝臓中代謝物としては、オミデネパグ、M28及びM45（構造未同定）が認められ、それぞれの組織中濃度は38.7、4.49及び2.38 ng eq./gであった。ラット腎臓及び肝臓中の主代謝物はオミデネパグであった（添付資料4.2.2.2-2）。

（3） 尿及び糞中代謝物

未処置及び胆管カニュレーションを施した雄性SDラットに0.03% ^{14}C-DE-117点眼液5 µL/眼を両眼単回点眼したときの尿及び糞中代謝物プロファイルを調べた。投与後48時間までの未処置及び胆管カニュレーションを施した雄性SDラットの尿中には、それぞれ8及び6種の代謝物が認められたが、いずれの代謝物の排泄量も投与量の1%程度以下であった。なお、尿中に未変化体及びオミデネパグは認められなかった。未処置及び胆管カニュレーションを施した雄性SDラットにおける糞中の放

射能は、ほとんどがオミデネパグ（それぞれ投与量の 58.3%及び 17.8%）であり、未変化体は認められなかった（添付資料 4.2.2.2-2）。

雄性 SD ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを 0.03 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの尿中及び糞中代謝物プロファイルを調べた。尿中に未変化体、オミデネパグ及び血漿中の主代謝物である M34 は認められず、それぞれ投与量に対して 1%未満である 12 種の代謝物由来放射能ピークが認められた。また、投与後 6～24 時間の糞中には、未変化体及び M34 は認められず、オミデネパグ及びオミデネパグの酸化体である M9 がそれぞれ投与量の 56.9%及び 2.84%存在した（添付資料 4.2.2.2-2）。

（4） 胆汁中代謝物

胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに 0.03% ^{14}C-DE-117 点眼液 5 µL/眼を両眼に単回点眼したときの胆汁中代謝物プロファイルを調べた。点眼後 24 時間までの胆汁中には、オミデネパグ及びオミデネパグの酸化体である M10 がそれぞれ投与量の 15.0%及び 10.9%存在した。また、これら以外に排泄量が投与量の 3%以下の代謝物 10 種が認められた。なお、胆汁中に未変化体及び M34 は認められなかった（添付資料 4.2.2.2-2）。

2.6.4.5.1.2 ウサギ眼組織中代謝物

雄性 JW ウサギに 0.03% ^{14}C-DE-117 点眼液を両眼に単回点眼（50 µL/眼、30 µg/動物）したときの角膜、房水及び虹彩毛様体中の放射能濃度の推移を調べるとともに、各組織中の代謝物を調べた。放射能は角膜、房水及び虹彩毛様体に分布し、角膜における最高放射能濃度が最も高い 7220 ng eq./g を示し、次いで房水の 205 ng eq./g、虹彩毛様体の 141 ng eq./g の順に高く、それぞれ点眼後 1、2 及び 1 時間に最高濃度に達した。各組織中の代謝物は、オミデネパグの濃度が最も高く、オミデネパグ イソプロピルは角膜及び房水中においてほとんどの個体で、虹彩毛様体においては全ての個体で、定量下限未満であった（添付資料 4.2.2.4-1）。

2.6.4.5.2 *In vitro* における代謝物

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの肝細胞と 1 及び 10 µmol/L の ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルをインキュベートし、生成された代謝物の比較を行った。未変化体のオミデネパグ イソプロピルは、いずれの動物種においてもインキュベーション開始後 30 分にはほぼ消失し、オミデネパグの生成量が多かった。全ての動物種で認められた主要代謝物はオミデネパグであり、その他に *N*-脱アルキル化体（M3）や酸化体（M10）が全ての動物種で認められた。マウス及びラットにおいて、生成代謝物数がヒトを含む他の動物種よりも多いことが確認された。ウサギではオミデネパグの存在率がヒトを含む他の動物種と比較して低く、高い存在率で M10 が検出された。サルの代謝物プロファイルは、ヒトの代謝物プロファイルと類似性が高い一方、ヒトより多くの代謝物が確認された。ヒトでは、比較した動物種の中で最も生成代謝物数が少なく、大部分はオ

ミデネパグとして存在することが確認され、ヒト特異的な代謝物は認められなかった（添付資料 4.2.2.4-2）。

2.6.4.5.3 推定代謝経路

In vivo 及び *in vitro* 代謝試験の結果に基づいて作成したオミデネパグ イソプロピルの推定代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す。まず、オミデネパグ イソプロピルは生体内のエステラーゼによりオミデネパグに加水分解され、*N*-脱アルキル化により M28 に代謝されると推測された。オミデネパグはさらに一酸化、*N*-脱アルキル化、グルンロン酸抱合、硫酸抱合及びタウリン抱合反応によって代謝されると推測された（添付資料 4.2.2.2-2、4.2.2.4-2）。

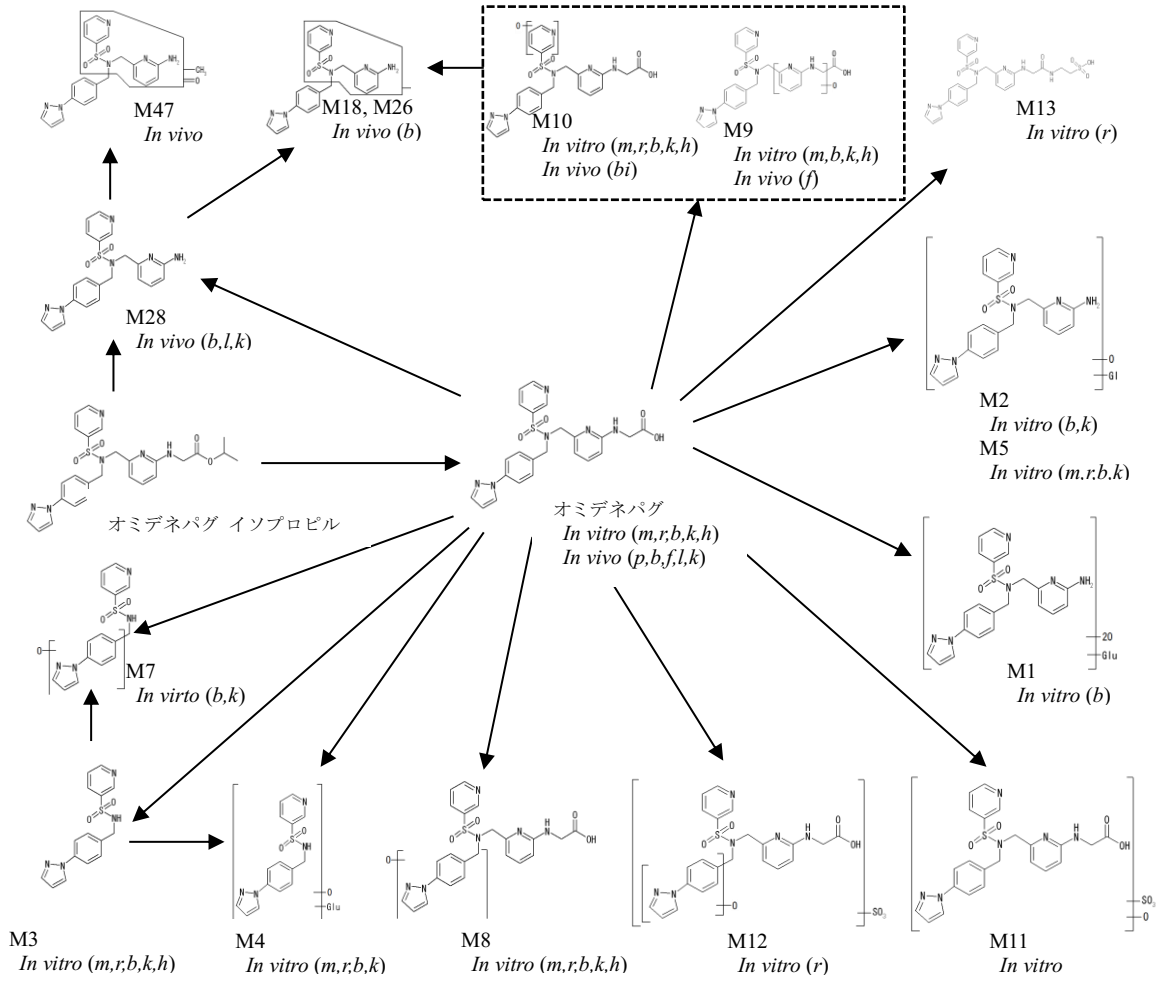


図 2.6.4.5-1. オミデネパグ イソプロピルの推定代謝経路

In vitro 肝細胞代謝試験動物種：マウス (*m*)、ラット (*r*)、ウサギ (*b*)、サル (*k*)、ヒト (*h*)
In vivo ラット代謝試験マトリックス：血漿 (*p*)、尿 (*u*)、胆汁 (*b*)、糞 (*f*)、肝臓 (*l*)、腎臓 (*k*)
Glu: グルクロン酸

Confidential

2.6.4.5.4 代謝に関与する酵素

2.6.4.5.4.1 ヒト代謝に関与する CYP 分子種の推定

ヒト CYP 発現系 bactosomes を 5 nmol/L のオミデネパグとインキュベートし、代謝に関与する酵素について検討した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 について検討した結果、CYP3A4 でのみオミデネパグの減少が認められたことから、CYP3A4 によってオミデネパグが代謝されることが明らかとなった（添付資料 4.2.2.4-3）。

2.6.4.5.4.2 ヒトカルボキシルエステラーゼによる *in vitro* 代謝

ヒトカルボキシルエステラーゼ（CES1 及び CES2）発現系 bactosomes と 10 µmol/L の ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルをインキュベートし、オミデネパグ イソプロピルの加水分解代謝によるオミデネパグの生成を評価した。反応液中オミデネパグ イソプロピル濃度の減少及びオミデネパグの生成は CES1 存在下においてのみ認められた。従って、オミデネパグ イソプロピルは CES1 によって活性体であるオミデネパグへ代謝されることが明らかとなった（添付資料 4.2.2.4-4）。

2.6.4.5.5 薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.4.5.5.1 薬物代謝酵素の誘導

該当する試験はない。

2.6.4.5.5.2 ヒト薬物代謝酵素の阻害

活性体であるオミデネパグの CYP 代謝活性に及ぼす影響を、ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の特異的な基質を用いて *in vitro* で評価した。オミデネパグは、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A4/5 による代謝）活性を 10 µmol/L で 27%阻害、ミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A4/5 による代謝）活性を 10 µmol/L で 64%阻害し、IC_{50} は 5.04 µmol/L であった。また、*S*-メフェニトイン 4'-水酸化（CYP2C19 による代謝）活性を 10 µmol/L で 17%阻害した。一方、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2D6 の代謝活性に影響はなかった。また、オミデネパグは 10 µmol/L で NADPH 共存下ヒト肝ミクロソームとプレインキュベートすることにより、フェナセチン *O*-脱エチル化（CYP1A2 による代謝）活性の阻害の増強が認められたことから、CYP1A2 に対する代謝依存的に阻害すること示された。一方、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 活性に対する代謝依存的阻害は認められなかった（添付資料 4.2.2.4-5）。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラット尿、糞及び呼気中排泄

雄性 SD ラットに 0.03% ^{14}C-DE-117 点眼液を単回両眼点眼（5 µL/眼、3 µg/動物）したときの尿、糞及び呼気中排泄を検討した。点眼後 168 時間までに投与放射能の 88.9%が排泄された。糞及び

尿中に、投与放射能のそれぞれ 82.8%及び 4.03%が排泄され、呼気中の放射能は定量下限未満であった。雄性 SD ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを 0.03 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの尿及び糞中放射能排泄率を検討した。投与後 24 時間までに投与放射能の 74.6%が排泄された。投与した放射能は投与後 24 時間までに尿及び糞にそれぞれ 4.29%及び 70.3%排泄された（添付資料 4.2.2.2-2）。

表 2.6.4.6-1. ラットに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回点眼したときの尿・糞・呼気中排泄率

時間	累積放射能排泄率（投与量に対する%）			総排泄率 [a]
(h)	尿	糞	呼気	（投与量に対する%）
0–24	3.13±0.353	72.9±6.21	BLQ	—
0–48	3.82±0.448	82.1±4.85	BLQ	—
0–72	3.99±0.527	82.8±4.97	BLQ	—
0–96	4.03±0.540	82.8±4.97	BLQ	—
0–120	4.03±0.540	82.8±4.97	BLQ	—
0–144	4.03±0.540	82.8±4.97	BLQ	—
0–168	4.03±0.540	82.8±4.97	BLQ	88.5±4.34

各値は 4 例の平均値±標準偏差
投与後 168 時間後の屍体中残存率: 定量下限未満
BLQ: 定量下限未満
a: 尿、糞、呼気、ケージ残渣中放射能を含む

2.6.4.6.2 ラット胆汁中排泄

胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットに 0.03% ^{14}C-DE-117 点眼液を単回両眼点眼（5 µL/眼、3 µg/動物）したときの胆汁、尿及び糞中排泄を検討した。

点眼後 48 時間までに投与放射能の 74.6%が排泄され、尿、糞及び胆汁中に、投与放射能のそれぞれ 3.11%、19.8%及び 50.4%が排泄された。また、胆汁及び尿中排泄率の和より、点眼時の全身への吸収率は 53.5%と推定された（添付資料 4.2.2.2-2）。

表 2.6.4.6-2. 胆管カニュレーションを施したラットに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回点眼時したときの胆汁、尿及び糞中排泄率

投与量	時間	累積放射能排泄率（投与量に対する%）			総排泄率 [a]
（µg/動物）	(h)	胆汁	尿	糞	（投与量に対する%）
0.15	0–2	38.0±7.38	0.394±0.463	BLQ	—
	0–6	45.9±9.09	1.18±0.304	BLQ	—
	0–24	50.4±8.84	2.46±0.482	14.1±3.11	—
	0–48	50.4±8.84	3.11±0.762	19.8±3.83	80.9±4.35

各値は 4 例の平均値±標準偏差
投与後 168 時間後の屍体中残存率: 定量下限未満

BLQ: 定量下限未満
a: 尿、糞、胆汁及びケージ残渣中放射能を含む

2.6.4.6.3 ラット乳汁中排泄

授乳期の雌性SDラットに^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを0.03 mg/kgの用量で単回皮下投与したときの投与後24時間までの乳汁中排泄を検討した。母体の血漿中放射能濃度は投与後0.5時間にC_{max}（2.33 ng/mL）を示した後減少した。乳汁中放射能濃度は、すべての測定時点において定量下限未満であった（添付資料4.2.2.3-3）。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 トランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害 (*in vitro*)

各種ヒトトランスポーター発現系細胞及び膜小胞を用いて、オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグがトランスポーター（MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP及びBSEP）の基質となる可能性を検討した。その結果、オミデネパグ イソプロピルは検討した全てのトランスポーターの基質ではないことが示された。一方オミデネパグはOAT3、OATP1B1、OATP1B3及びP-gpの基質であることが示唆された。

オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグのトランスポーター（MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP及びBSEP）による標準的基質の輸送活性に及ぼす影響を検討した。その結果、オミデネパグ イソプロピルはMATE1 (IC_{50} >5 µmol/L)、MATE2-K (IC_{50} = 約5 µmol/L)、OAT3 (IC_{50} = 8.96 µmol/L)、OCT1 (IC_{50} = 2.26 µmol/L)、OATP1B1 (IC_{50} = 1.89 µmol/L)、OATP1B3 (IC_{50} >5 µmol/L) 及びBSEP (IC_{50} >5 µmol/L) の輸送活性を阻害し、オミデネパグはMATE2-K (IC_{50} >5 µmol/L)、OAT3 (IC_{50} = 7.13 µmol/L)、OATP1B1 (IC_{50} = 1.80 µmol/L)、OATP1B3 (IC_{50} >5 µmol/L)及びP-gp (IC_{50} >5 µmol/L) の輸送活性を阻害した（添付資料4.2.2.6-1）。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験はない。

2.6.4.9 考察及び結論

ウサギに^{14}C-DE-117点眼液を単回点眼したとき、角膜、房水及び虹彩毛様体中のオミデネパグイソプロピルは定量下限未満であり、活性体のオミデネパグの濃度が最も高かったことから、点眼後オミデネパグ イソプロピルは角膜中で極めて速やかにオミデネパグへ代謝され、房水及び虹彩毛様体に分布すると考えられた。ヒトカルボキシルエステラーゼ発現系bactosomesを用いた*in vitro*での検討結果からオミデネパグ イソプロピルはエステラーゼによってオミデネパグに代謝

されること、角膜中におけるエステラーゼ活性は角膜上皮が最も高いという報告[1]から、オミデネパグ イソプロピルの代謝は主に角膜上皮で起きることが示唆された。また、サル眼組織分布試験において、放射能は投与部位近傍組織である角膜、眼球結膜、眼瞼結膜及び線維柱帯に特に高濃度に分布し、点眼後 0.25 時間に C_{max} に達した後減衰したことから眼組織において蓄積性はないと考えられた。メラニン色素を含有する組織である虹彩、脈絡膜-網膜色素上皮及び毛様体においては、放射能は経時的に減衰し、点眼後 24 時間までに定量下限未満であったことから、オミデネパグ及びその他代謝物のメラニン親和性はないことが示された。

サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回点眼したときの全身への吸収は速やかであり、血漿中放射能濃度は点眼後 0.25 時間に C_{max} 到達後、速やかに消失した。ラットに ^{14}C-DE-117 を単回皮下投与したとき、血漿中にオミデネパグ イソプロピルは認められず、代謝物としてオミデネパグ及び M34（構造未同定）が認められたことから、オミデネパグ イソプロピルは投与後速やかに代謝されると考えられた。また、血漿中 AUC はオミデネパグより M34 の方が大きかったことから、ラット血漿中の主代謝物は M34 であると考えられた。また、ラット単回点眼時の胆汁及び尿中排泄率の和より、点眼時の全身への吸収率は 53.5%と推定された。

サル及びラットにオミデネパグ イソプロピルをそれぞれ反復点眼及び反復皮下投与したとき、サルでは血漿中オミデネパグ濃度の蓄積は認められず雌雄差は認められなかったものの、ラットでは雄の C_{max} 及び AUC が雌よりも高い傾向を示した。ラットにおいてオミデネパグは尿中に認められず、胆汁中に投与量の 15.0%が認められたことから、オミデネパグは主に肝代謝によって生体内から消失すると推測される。ラットの雌雄間で各種 CYP 分子種の発現量に違いがあることが報告されている[2]ことから 、ラット血漿中オミデネパグ濃度の雌雄差は、オミデネパグの代謝に雌雄差のある CYP 分子種が関与していると推測された。

ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与後 0.25～1 時間に C_{max} に達した後、消化管及びその内容物を除いて、血漿中濃度と同様速やかに減衰したことから、組織中に残留する可能性は低いと考えられた。投与後、血漿、腎臓及び肝臓中にオミデネパグ イソプロピルは存在せず、オミデネパグ及びその他代謝物が存在したことから、オミデネパグ イソプロピルは生体内で速やかにオミデネパグ及びその他代謝物に代謝されると考えられた。また、骨髄、脳、涙腺、筋肉、脾臓、精巣及び甲状腺において放射能は定量下限未満だったことから、オミデネパグ及びその他代謝物は血液脳関門、血液精巣関門を透過しないことが示唆された。

妊娠ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、母体の血漿中放射能濃度は投与後 30 分に C_{max} に達した後減少した。羊水及び胎児中放射能濃度は、すべての測定時点において定量下限未満であったことから、オミデネパグ及びその代謝物の胎盤通過及び胎児分布はほとんどないと考えられた。

オミデネパグの血漿タンパク結合率は、ヒト、サル及びウサギにおいてほぼ同程度であったが、ラットは若干低い結合率であった。オミデネパグ濃度による血漿タンパク結合率への影響は認められなかった。0.0025% DE-117 点眼液をヒトに 1 日 1 回 7 日間反復両眼点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は約 35 pg/mL であり（添付資料 5.3.3.1-1）、血漿中の代表的な結合タンパク

であるアルブミンの血漿中濃度（約 40 mg/mL）と比較して著しく低いことから、オミデネパグが併用される薬剤の血漿タンパクに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、DE-117 点眼液（0.0003%~0.01%）をヒトに両眼点眼したとき、全身性副作用は 0.0016%、0.003%及び 0.01%でのみそれぞれ 1 例ずつ認められ、用量依存的な副作用発現頻度の増加は認められていないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）。従って、併用薬剤によりオミデネパグのタンパク結合が影響を及ぼされる場合においても、副作用の発現頻度が増加する可能性は低いと考えられた。ラットにおける *ex vivo* 血球分配率は、^{14}C-オミデネパグ イソプロピル単回投与後 5 分から 1 時間まで 11.6%から 0.508%まで経時的に減少した後増加に転じ、投与後 12 時間では 26.3%であった。この血球分配率の上昇は血液中で生成された代謝物の割合に影響されると考えられた。

各種動物の肝細胞と ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルをインキュベートし、生成された代謝物の比較を行った結果、未変化体のオミデネパグ イソプロピルは、いずれの動物種においてもインキュベーション開始後 30 分にはほぼ消失し、オミデネパグの生成量が多かったことから、いずれの動物種の肝細胞においてもオミデネパグ イソプロピルはオミデネパグに速やかに代謝されることが明らかとなった。全ての動物種で主要代謝物としてオミデネパグで認められ、サルの代謝物プロファイルはヒトの代謝物プロファイルと類似性が高かったものの、オミデネパグ イソプロピルの肝代謝には種差が存在することが確認された。しかしながらヒト特異的代謝物は認められなかった。

ラットに ^{14}C-DE-117 点眼液を点眼及び ^{14}C-DE-117 を皮下投与したとき、それぞれ投与放射能の 82.8%及び 70.3%が糞中排泄された。胆管カニュレーションを施したラットに ^{14}C-DE-117 点眼液を点眼したとき、胆汁中に投与放射能の 50.4%が排泄されたことから、放射能は胆汁中に排泄された後、糞中に排泄されると考えられた。また尿、糞及び胆汁中にオミデネパグ イソプロピルは認められなかったことから、オミデネパグ イソプロピルは未変化体として排泄されずオミデネパグを含む代謝物として排泄されることが明らかとなった。

授乳期ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、母体の血漿中放射能濃度は投与後 0.5 時間に C_{max} となり、乳汁中に放射能は認められなかったことから、乳汁中への排泄はほとんどないと考えられた。

オミデネパグの代謝に関与する CYP 分子種について検討した結果、CYP3A4 でのみオミデネパグが代謝されることが明らかとなった。また、オミデネパグ イソプロピルの加水分解に関与する CES 分子種を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルは CES1 によって活性体であるオミデネパグへ代謝されることが明らかとなった。ヒト眼組織において CYPA4/5 の発現量はわずかであることから[3]、CYP3A4 阻害によるオミデネパグの眼局所動態への影響はほとんどないと推察された。また、CYP3A4 及び CES1 が関与する全身あるいは眼局所における薬物動態学的相互作用に関して考察するため、[redacted]（[redacted]）を用いて、DE-117 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤（latanoprost、travoprost、bimatoprost、unoprostone、bunazosine、timolol、carteolol、betaxolol、nipradilol、brimonidine、levobunolol、dipivefrine、dorzolamide、brinzolamide、ripasudil）が、CYP3A4/5 及び CES1 に影響するか否かを検索した結果、これら酵素を阻害するという文献情報は存在しなかった（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在）。全身においては、DE-117

点眼液をヒトに両眼点眼したとき、用量依存的な全身性副作用発現頻度の増加は認められていないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）。従って併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤や併用される薬剤により、仮にオミデネパグ イソプロピル又はオミデネパグの全身における薬物動態が影響を及ぼされる場合においても、副作用の発現頻度が増加する可能性は低いと推測された。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、直接阻害の評価においてオミデネパグは CYP2C19（*S*-メフェニトイン 4'-水酸化）の代謝活性を 10 µmol/L で 17%阻害し、CYP3A4/5（ミダゾラム 1'-水酸化）の代謝活性を阻害（IC_{50} は 5.04 µmol/L）した。代謝依存的阻害においては、オミデネパグを 10 µmol/L の濃度で NADPH 共存下ヒト肝ミクロソームとプレインキュベートしたときのみ CYP1A2 の代謝活性を 68.9%阻害したが、その他 CYP 分子種への影響は認められなかった。眼局所においては、阻害を示した CYP の mRNA が認められないかわずかであることが報告されている[3]ことから、眼局所において CYP 代謝が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、点眼した薬物はそのほとんどが鼻涙管を通り鼻粘膜又は消化管から吸収されることが一般的に知られている[4]。0.002% DE-117 点眼液を申請用量（1 滴約 30 µL/眼を単回両眼点眼時、1.2 µg/個体）で点眼したとき、点眼されたすべてのオミデネパグ イソプロピルが消化管の管腔へ移行した後にオミデネパグに代謝されると仮定した場合、管腔内中のオミデネパグ濃度は胃内溶液量 35 mL[5]を考慮すると約 72 nmol/L になると推測される。本推定値はオミデネパグの CYP3A4/5 に対する阻害活性値（IC_{50} = 5.04 µmol/L）よりも極めて低い。また、0.0025% DE-117 点眼液をヒトに 1 日 1 回 7 日間反復両眼点眼したときの血漿中オミデネパグの C_{max} は約 35 pg/mL (≈ 0.073 nmol/L)であることから（添付資料 5.3.3.1-1）、CYP 代謝が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

CYP の誘導に関する試験は実施していないが、CYP を誘導することが既知である薬物（リファンピシン等）においても、*in vitro* で誘導を示すには少なくとも 10 µmol/L 程度の濃度が必要である[6]こと、0.0025% DE-117 点眼液をヒトに点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度は著しく低いことから、オミデネパグ イソプロピルのヒトにおける CYP 誘導の懸念はないと推測された。

オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグがトランスポーターの基質となる可能性を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルはいずれのトランスポーターにも基質として認識されず、オミデネパグは OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の基質であることが示唆された。また、オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグがトランスポーターに対する輸送活性に及ぼす影響を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルは MATE1、MATE2-K、OAT3、OCT1、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の輸送活性を阻害し、オミデネパグは MATE2-K、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の輸送活性を阻害した。

眼局所においてこれらトランスポーターが関与する薬物動態学的相互作用に関して考察するため、[redacted] を用いて、DE-117 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤が、オミデネパグが基質であると示唆される OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp に影響するか否かを検索した結果、これらトランスポーターを阻害するという文献情報は存在しなかった（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在）。よって、緑内障・高眼圧症治療点眼剤の併用によりオミデネパ

グ イソプロピルの眼局所動態が変動する可能性は低いと考えられた。また、臨床試験において、DE-117 点眼液をヒトに両眼点眼したとき、用量依存的な全身性副作用発現頻度の増加は認められていないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）。仮に併用される薬剤により OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp が阻害され血漿中オミデネパグ濃度が上昇する場合においても、全身性副作用の発現頻度が増加する可能性は低いと考えられた。

また、オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグが輸送活性の阻害を示す各トランスポーターが、DE-117 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤の輸送に関与するかどうかを [redacted] を用いて検索した結果、FP 受容体作動薬（latanoprost、travoprost、bimatoprost）及びβ受容体遮断薬（timolol）が P-gp により輸送されることを示す報告[7][8][9]のみが存在した。0.002% DE-117 点眼液を申請用量 30 µL/眼を単回両眼点眼）で点眼した場合、消化管管腔内中のオミデネパグ濃度は約 72 nmol/L になると推測され、本推定値はオミデネパグの P-gp に対する阻害活性値（IC_{50} >5 µmol/L）よりも極めて低い。また、0.0025% DE-117 点眼液をヒトに点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は著しく低く（≈0.073 nmol/L）、点眼後の薬物の眼内移行経路として知られている角膜[10]には P-gp タンパク及びその mRNA とも存在しないと報告[11]されていることから、併用の可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤及びその他 P-gp に輸送される薬剤との全身及び眼局所における薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

以上,非臨床薬物動態試験によって、オミデネパグ イソプロピルは投与後速やかに加水分解を受け、主として活性体であるオミデネパグとして眼組織及び血漿中に存在し、さらに代謝されて速やかに生体から排泄されると考えられた。また、反復点眼によりオミデネパグ イソプロピル、オミデネパグあるいはその代謝物の全身循環及び眼組織への蓄積性が低いことが明らかとなった。

2.6.4.10 図表

本文中に記載。

2.6.4.11 参考文献一覧

(1) Lee VH, Morimoto KW, Stratford RE Jr. Esterase distribution in the rabbit cornea and its implications in ocular drug bioavailability. Biopharm Drug Dispos 1982; 3: 291-300.

(2) Imaoka S, Yamada T, Hiroi T, Hayashi K, Sakaki T, Yabusaki Y, Funae Y. Multiple forms of human P450 expressed in Saccharomyces cerevisiae. Systematic characterization and comparison with those of the rat. Biochem Pharmacol. 1996; 51: 1041-50.

(3) Zhang T, Xiang CD, Gale D, Carreiro S, Wu EY, Zhang EY. Drug transporter and cytochrome P450 mRNA expression in human ocular barriers: Implications for ocular drug disposition. Drug Metab Dispos. 2008; 36: 1300-7.

(4) Shell JW. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. Surv Ophthalmol. 1982; 26: 207-18.

(5) Mudie DM, Murray K, Hoad CL, Pritchard SE, Garnett MC, Amidon GL, et al. Quantification of gastrointestinal liquid volumes and distribution following a 240 mL dose of water in the fasted state. Mol Pharm. 2014; 11: 3039-47.

(6) FDA. Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations (draft guidance). 2012 年 2 月.

(7) Hariharan S, Minocha M, Mishra GP, Pal D, Krishna R, Mitra AK. Interaction of ocular hypotensive agents (PGF2 α analogs-bimatoprost, latanoprost, and travoprost) with MDR efflux pumps on the rabbit cornea. J Ocul Pharmacol Ther. 2009; 25: 487-97.

(8) Siest G, Jeannesson E, Visvikis-Siest S. Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs. Clin Chim Acta 2007; 381: 26-31.

(9) Terao T, Hisanaga E, Sai Y, Tamai I, Tsuji A. Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier. J Pharm Pharmacol. 1996; 48: 1083-9.

(10) Doane MG, Jensen AD, Dohlman CH. Penetration routes of topically applied eye medications. Am J Ophthalmol. 1978; 85: 383-6

(11) Becker U, Ehrhardt C, Daum N, Baldes C, Schaefer UF, Ruprecht KW, et al. Expression of ABC-transporters in human corneal tissue and the transformed cell line, HCE-T. J Ocul Pharmacol Ther. 2007; 23: 172-81.

エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.5　非臨床概要　薬物動態試験の概要表

参天製薬株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験の概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：点眼 6
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：皮下投与 9
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 12
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合及び血球移行 17
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 20
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 23
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 24
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 32
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 37
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 38
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 41
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 43
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 44
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 56

Confidential

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD への記載箇所
吸収					
単回投与	サル	点眼	アメリカ [redacted]	[redacted]94	4.2.2.2-1
反復投与	サル	点眼	日本 [redacted]	[redacted]212	4.2.3.2-1
単回投与	ラット	皮下	アメリカ [redacted]	[redacted]92	4.2.2.2-2
反復投与	ラット	皮下	日本 参天製薬株式会社	112201 112203	4.2.3.2-3 4.2.3.2-4
分布					
単回投与後の眼組織分布	サル	点眼	アメリカ [redacted]	[redacted]94	4.2.2.2-1
単回投与後の全身組織分布	ラット	皮下	アメリカ [redacted]	[redacted]92	4.2.2.2-2
血漿タンパク結合	ラット、ウサギ、サル、ヒト血漿	*In vitro*	日本 参天製薬株式会社	543Lg02A	4.2.2.3-1
血球分配	マウス、ラット、ウサギ、サル、ヒト全血	*In vitro*	アメリカ [redacted]	[redacted]91	4.2.2.3-2

Confidential

2.6.5.1　　**薬物動態試験：一覧表（続き）**

単回投与後の血球分配	ラット	皮下	アメリカ [redacted]	[redacted]92	4.2.2.2-2
単回投与後の妊娠動物・胎盤・胎児分布	ラット	皮下	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.3-3
代謝					
代謝プロファイル	ラット	点眼	アメリカ [redacted]	[redacted]92	4.2.2.2-2
代謝プロファイル	ラット	皮下	アメリカ [redacted]	[redacted]92	4.2.2.2-2
眼組織代謝	ウサギ	点眼	日本 参天製薬株式会社	543Lm07A	4.2.2.4-1
代謝プロファイル及び代謝物の構造推定	マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ヒト肝細胞	*In vitro*	アメリカ [redacted]	[redacted]87	4.2.2.4-2
代謝酵素推定	ヒト CYP 発現大腸菌由来ミクロソーム	*In vitro*	日本 参天製薬株式会社	516Lj03A	4.2.2.4-3
代謝酵素推定	組み換えヒトカルボキシルエステラーゼ発現系ミクロソーム	*In vitro*	日本 参天製薬株式会社	387Ll01A	4.2.2.4-4
代謝酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	アメリカ [redacted]	[redacted]89	4.2.2.4-5

Confidential

2.6.5.1　　**薬物動態試験：一覧表（続き）**

排泄					
単回投与後の尿、糞及び呼気中排泄	ラット	点眼	アメリカ [redacted]	[redacted]92	4.2.2.2-2
単回点眼後の胆汁中排泄	ラット	点眼	アメリカ [redacted]	[redacted]92	4.2.2.2-2
単回投与後の尿及び糞中排泄	ラット	皮下	アメリカ [redacted]	[redacted]92	4.2.2.2-2
乳汁中排泄	ラット	皮下	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.3-3
薬物相互作用					
トランスポーターによる輸送	ヒトランスポー タ発現系細胞 、膜小胞	*In vitro*	アメリカ [redacted]	[redacted]24	4.2.2.6-1
トランスポーター輸送活性の阻害	ヒトランスポー タ発現系細胞 、膜小胞	*In vitro*	アメリカ [redacted]	[redacted]24	4.2.2.6-1

Confidential

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

生体試料		前処理法	測定方法	測定対象	定量範囲（ng/mL）/凍結保存安定性	試験番号	CTD への記載箇所
由来	試料名及び試料量						
ラット	血漿 25 µL	固相抽出	LC-MS/MS	オミデネパグ	0.1 – 100 / 114 日	515Lg01A 515Lg03A [redacted]281	4.2.2.1-1 4.2.2.1-2 4.2.2.1-3
ウサギ	血漿 25 µL	固相抽出	LC-MS/MS	オミデネパグ	0.1 – 100 / 69 日	[redacted]293	4.2.2.1-4
サル	血漿 100 µL	固相抽出	LC-MS/MS	オミデネパグ	0.005 – 5 / 124 日	[redacted]213	4.2.2.1-5
ラット、ウサギ、サル、ヒト	血漿 100 µL	固相抽出	LC-MS/MS	オミデネパグ	0.05 – 20 / 6 又は 25 時間 [a]	543Lg01A	4.2.2.1-6

a: 室温安定性

Confidential

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：点眼

2.6.5.3.1 サル単回点眼

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	サル/カニクイ	放射性核種	^{14}C
性別/動物数	雄/2	比放射能	4.33 GBq/mg
給餌	非絶食	分析対象	放射能
溶媒/投与形態	点眼液	分析方法	LSC
点眼液濃度	0.03%	試料	血漿
投与方法	単回両眼点眼	測定時点	0.25, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h
投与量	18 μg/動物（30 μL/眼）	試験番号	[redacted]94
CTD における記載箇所	4.2.2.2-1		
薬物動態パラメータ			
T_{max} (h)	0.25		
C_{max} (ng eq./g)	4.79		
$T_{1/2}$ (h)	0.387		
$AUC_{0\text{-}2h}$ (ng eq.·h/g)	3.35		
AUC_{inf} (ng eq.·h/g)	3.46		

各時点における濃度の平均値を用いて算出

Confidential

2.6.5.3.2 サル 13 週間点眼

被験物質：オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	サル/カニクイ				分析対象		オミデネパグ	
性別/動物数	雄/3 又は 5、雌/3 又は 5				試料		血漿	
給餌	非絶食				分析方法		LC-MS/MS	
溶媒/投与形態	点眼液				試験番号		[redacted]212	
投与方法	反復左眼点眼（1 日 1 回[a]または 2 回[b]、13 週間）							
投与量	0.9、3、9、36 μg/動物/日（30 μL/眼/回、60 μL/眼/回[c]）							
測定時点	第 1 日：0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 h　第 27 及び 90 日：投与前, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 h							
CTD における記載箇所	4.2.3.2-1							
薬物動態パラメータ								
点眼液濃度、点眼容量	0.003%、30 μL/眼/回[d]		0.01%、30 μL/眼/回[d]		0.03%、30 μL/眼/回[e]		0.03%、30 μL x 2/眼/回[e]	
投与量（μg/動物/日）	0.9		3		9		36	
点眼回数	1 日 1 回		1 日 1 回		1 日 1 回		1 日 2 回	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (h)　第 1 日	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.25)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)
第 27 日	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.25)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)
第 90 日	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.0833)	0.0833 (0.0833,0.25)	0.0833 (0.0833,0.25)	0.0833 (0.0833,0.25)	0.0833 (0.0833,0.0833)

Confidential

2.6.5.3.2　　サル 13 週間点眼（続き）

薬物動態パラメータ								
C_{max} (ng/mL)								
第 1 日	0.368±0.079	0.337±0.075	0.850±0.078	0.703±0.085	1.74±0.44	1.75±0.50	3.30±0.27	2.09±0.74
第 27 日	0.279±0.067	0.402±0.050	0.781±0.035	0.623±0.070	1.74±0.51	1.87±0.33	3.99±1.60	2.25±0.77
第 90 日	0.268±0.051	0.331±0.055	0.773±0.101	0.623±0.063	1.38±0.18	1.40±0.28	3.21±1.58	2.02±0.49
$AUC_{0\text{-}4h}$								
(ng·h/mL) 第 1 日	0.0998±0.0038	0.0714±0.0120	0.223±0.047	0.169±0.037	0.638±0.145	0.565±0.213	1.29±0.230	0.764±0.235
第 27 日	0.0820±0.0157	0.0734±0.0087	0.224±0.019	0.143±0.027	0.654±0.209	0.602±0.233	1.52±0.300	1.00±0.320
第 90 日	0.0732±0.0051	0.0666±0.0125	0.190±0.050	0.154±0.014	0.535±0.153	0.479±0.117	1.30±0.450	0.747±0.196
$T_{1/2}$ (h)　第 1 日	0.184±0.011	0.131±0.114	0.262±0.145	0.264±0.146	0.509±0.364	0.361±0.102	0.899±0.146	0.982±0.245
第 27 日	0.177±0.017	0.222±0.008	0.250±0.175	0.189±0.019	0.557±0.406	0.359±0.082	0.686±0.221	0.812±0.264
第 90 日	0.191±0.014	NC	0.275±0.165	0.482±0.525	0.414±0.273	0.336±0.085	0.812±0.233	1.07±0.13

平均値±標準偏差（3 又は 5 例）、Tmax は中央値（最小値,最大値）（3 又は 5 例）

NC: 計算せず（例数不足のため）

a: 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液

b: 0.03% DE-117 点眼液のみ 8 時間間隔で 1 日 2 回

c: 30 μL/眼を 5 分間隔で 2 回

d: 平均値±標準偏差（3 例）、Tmax は中央値（最小値,最大値）（3 例）

e: 平均値±標準偏差（5 例）、Tmax は中央値（最小値,最大値）（5 例）

Confidential

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：皮下投与

2.6.5.4.1 ラット単回皮下投与

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD	放射性核種	^{14}C
性別/動物数	雄/4	比放射能	4.33 GBq/mg
給餌	非絶食	試料	血漿
溶媒/投与形態	[redacted] を含む生理食塩液/溶液	測定時点	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h
投与方法	単回皮下	試験番号	[redacted]92
投与量	0.03 mg/kg	CTD における記載箇所	4.2.2.2-2
分析対象	放射能	^{14}C-オミデネパグ	
分析方法	LSC	HPLC	
薬物動態パラメータ			
T_{max} (h)	0.5	0.5	
C_{max} (ng eq./g)	9.85	6.92	
$T_{1/2}$ (h)	4.33	0.415	
AUC_{0-t} (ng eq.·h/g)	34.6[a]	7.81[b]	
AUC_{inf} (ng eq.·h/g)	38.7	8.18	

各時点における濃度の平均値を用いて算出

a: 投与後 0 時間から 12 時間までの濃度-時間曲線下面積

b: 投与後 0 時間から 2 時間までの濃度-時間曲線下面積

Confidential

2.6.5.4.2　　ラット 4 週間皮下投与

被験物質：オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD	分析対象	オミデネパグ
性別/動物数	雄/4、雌/4	試料	血漿
給餌	非絶食	分析方法	LC-MS/MS
溶媒/投与形態	[redacted] を含む生理食塩液/溶液	試験番号	112201 及び 112203
投与方法	反復皮下（1 日 1 回、4 週間）		
投与量	0.01、0.02、0.04、0.2、1 mg/kg/日		
測定時点	第 1 日：0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 h　第 28 日：投与前, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 h		
CTD における記載箇所	4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-4		

薬物動態パラメータ

投与量（mg/kg/日）	0.01[a]		0.02[a]		0.04[b]		0.2[a]		1[a]	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (h)										
第 1 日	0.500 (0.500,1.00)	0.375 (0.250,1.00)	0.750 (0.500,1.00)	0.750 (0.500,1.00)	0.500 (0.500,1.00)	0.500 (0.250,0.500)	0.500 (0.500,1.00)	0.500 (0.500,0.500)	0.750 (0.500,1.00)	1.00 (0.500,1.00)
第 28 日	1.00 (1.00,1.00)	0.750 (0.500,2.00)	1.00 (1.00,1.00)	0.500 (0.500,0.500)	1.00 (0.500,1.00)	1.00 (0.500,2.00)	1.00 (1.00,1.00)	1.00 (0.500,1.00)	1.00 (1.00,1.00)	1.00 (1.00,1.00)
C_{max} (ng/mL)										
第 1 日	1.58 ±0.29	0.964 ±0.080	2.68 ±0.21	2.45 ±0.57	8.47 ±3.86	4.86 ±1.32	45.3 ±9.2	28.6 ±2.8	257 ±57	203 ±26
第 28 日	1.55 ±0.15	1.19 ±0.16	3.77 ±0.68	4.03 ±2.09	7.08 ±1.53	6.96 ±3.04	33.2 ±3.5	22.5 ±3.8	201 ±25	166 ±26
$T_{1/2}$ (h)										
第 1 日	0.842 ±0.218[c]	1.35[d]	1.03[d]	0.810 ±0.116[c]	0.606 ±0.104	0.729 ±0.155[e]	0.481 ±0.053	0.555 ±0.149[c]	0.596 ±0.145	0.553[d]
第 28 日	1.10 ±0.37	NC	0.875 ±0.166	0.777 ±0.207	1.26 ±0.69	0.653 ±0.122[f]	1.04 ±0.27	0.700 ±0.136	0.735 ±0.134	0.791 ±0.176
$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL)										
第 1 日	2.54 ±0.14	1.80 ±0.14	5.11 ±0.48	4.53 ±1.54	12.9 ±3.0	9.53 ±1.74	71.0 ±6.6	50.4 ±4.7	456 ±44	356 ±33
28 日	3.96 ±0.30	2.57 ±0.32	8.41 ±0.32	6.59 ±0.92	18.4 ±1.4	14.9 ±5.9	86.9 ±5.5	51.5 ±5.7	483 ±57	356 ±33

平均値±標準偏差（4 又は 8 例）、T_{max} は中央値（最小値,最大値）（4 又は 8 例）

Confidential

NC: 計算せず（計算するための時点不足のため）
a: 平均値±標準偏差（4 例）、T_{max} は中央値（最小値,最大値）（4 例）
b: 平均値±標準偏差（8 例）、T_{max} は中央値（最小値,最大値）（8 例）
c: 平均値±標準偏差（3 例）
d:平均値（2 例）
e: 平均値±標準偏差（7 例）
f: 平均値±標準偏差（4 例）

Confidential

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 サル単回点眼後の眼組織分布

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	サル/カニクイ			放射性核種		^{14}C	
性別/動物数	雄/2			比放射能		4.33 GBq/mg	
給餌	非絶食			分析対象		放射能	
溶媒/投与形態	点眼液			分析方法		LSC	
点眼液濃度	0.03%			測定時点		0.25, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h	
投与方法	単回両眼点眼			試験番号		[redacted]94	
投与量	18 μg/動物（30 μL/眼）			CTD における記載箇所		4.2.2.2-1	
組織/時間	眼組織中濃度（ng eq./g）						
	0.25 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
角膜	1248±166	874±404	593±114	534±37.3	149±64.3	136±70.7	20.5±3.03
強膜	42.9±15.6	54.3±19.7	10.3±6.39	4.31±1.90	2.76±2.02	2.12±1.59	1.04±1.76
眼球結膜	541±361	267±148	96.0±45.4	82.8±81.4	51.6±28.1	42.0±44.7	22.5±16.0
眼瞼結膜	139±53.9	97.6±115	57.0±44.9	4.15±8.30	52.9±69.7	21.6±17.8	8.42±13.5
房水	9.12±0.819	12.4±5.02	21.7±4.47	22.1±7.14	5.75±2.56	5.65±0.741	0.434±0.525
虹彩	BLQ	29.0±58.0	23.5±47.1	11.9±23.8	BLQ	BLQ	BLQ
毛様体	BLQ	7.75±9.16	10.2±7.19	14.0±11.0	BLQ	2.85±5.70	BLQ
線維柱帯	467±44.4	306±68.4	109±45.0	82.6±29.9	29.4±22.1	29.3±14.2	7.74±5.30
水晶体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脈絡膜-網膜色素上皮	BLQ	6.82±4.60	8.40±0.949	1.46±2.93	1.39±2.79	BLQ	BLQ
硝子体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
網膜	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

2.6.5.5.1　　サル単回点眼後の眼組織分布（続き）

組織/薬物動態パラメータ [a]	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng eq./g)	AUC_{0-t} [b] (ng eq.·h/g)	AUC_{inf} (ng eq.·h/g)
角膜	4.52	0.25	1250	5690	5820
強膜	10.2	1	54.3	132	147
眼球結膜	10.6	0.25	541	1570	1920
眼瞼結膜	6.51	0.25	139	688	767
房水	3.99	4	22.1	185	188
虹彩	NC	1	29	72.5	NC
毛様体	NC	4	14.0	69.8	NC
線維柱帯	7.72	0.25	467	1310	1400
水晶体	NC	NC	NC	NC	NC
脈絡膜-網膜色素上皮	NC	2	8.40	25.7	NC
硝子体	NC	NC	NC	NC	NC
網膜	NC	NC	NC	NC	NC

平均値±標準偏差（4 例）

a: 各値は 4 例の放射能濃度の平均値を用いて算出

b: 投与後 0 時間から放射能濃度が定量された最終時点までの放射能濃度-時間曲線下面積

BLQ: 定量下限未満

NC: 計算せず

Confidential

2.6.5.5.2　　ラット単回投与後の全身組織分布

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD	放射性核種	^{14}C
性別/動物数	雄/4	比放射能	4.33 GBq/mg
給餌	非絶食	分析対象	放射能
溶媒/投与形態	[redacted]を含む生理食塩液/溶液	分析方法	LSC
投与方法	単回皮下	測定時点	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h
投与量	0.03 mg/kg	試験番号	[redacted]92
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2		

組織/時間	組織中濃度（ng eq./g）								
	0.083 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
全血	1.74±0.530	4.74±0.409	5.03±1.01	4.92±0.847	2.51±0.441	1.29±0.220	1.13±0.139	0.508±0.340	0.161±0.322
血漿	2.88±0.725	8.58±0.504	9.85±0.748	9.28±1.14	4.52±0.652	2.37±0.385	1.64±0.227	0.658±0.449	BLQ
副腎	BLQ	0.780±0.909	1.36±0.984	1.67±1.18	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
膀胱	BLQ	1.49±0.723	3.05±0.964	5.93±3.54	5.18±3.95	2.32±1.07	0.846±0.579	BLQ	BLQ
骨（大腿骨）	BLQ	0.861±0.576	0.602±0.705	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄（大腿骨部分）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
盲腸	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	5.76±6.76	62.3±15.1	70.9±40.5	25.8±5.61	7.04±6.05
十二指腸	8.28±1.79	102±20.1	192±32.4	161±49.1	28.1±10.7	5.64±1.08	BLQ	1.98±3.96	BLQ
十二指腸内容物	1.27±0.368	10.5±1.98	17.1±8.15	26.2±10.8	4.80±2.17	0.472±0.545	BLQ	0.312±0.623	0.177±0.354
脂肪（腎周囲）	0.0690±0.138	0.425±0.0713	0.522±0.157	0.351±0.0481	0.127±0.152	0.0622±0.124	0.0231±0.0461	BLQ	BLQ
ハーダー腺	0.187±0.219	1.02±0.200	1.17±0.107	1.43±0.166	1.37±0.408	2.14±0.965	2.90±0.754	4.62±1.26	3.31±1.63

Confidential

2.6.5.5.2　　ラット単回投与後の全身組織分布（続き）

組織/時間	組織中濃度（ng eq./g）								
	0.083 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
心臓	BLQ	BLQ	0.704±1.41	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
回腸	BLQ	BLQ	1.96±2.67	103±55.4	331±58.9	46.1±34.0	7.30±2.36	7.37±2.81	7.06±5.96
回腸内容物	BLQ	BLQ	0.931±0.513	68.8±18.6	243±33.2	39.4±15.3	5.35±0.603	5.15±2.03	4.07±2.84
空腸	BLQ	35.7±18.3	176±16.0	227±46.3	65.2±20.5	6.93±1.74	BLQ	2.96±5.92	2.88±3.33
空腸内容物	BLQ	8.89±4.84	46.3±9.51	103±30.8	44.5±11.3	3.76±0.635	1.46±0.433	3.43±2.90	1.44±1.13
腎臓	14.5±3.79	65.7±6.11	61.1±3.32	51.1±5.55	12.3±2.49	3.01±0.443	1.92±0.117	1.64±0.410	1.01±0.114
涙腺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
結腸	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	45.9±56.9	20.5±4.76	17.1±6.09	4.44±6.19
直腸、結腸、盲腸内容物	BLQ	BLQ	BLQ	0.180±0.361	5.19±3.23	115±13.5	159±16.4	93.3±25.1	14.9±6.30
肝臓	5.07±1.50	31.4±6.33	50.2±4.95	46.8±8.23	15.2±2.98	4.03±0.693	2.87±0.643	2.68±0.578	1.60±0.255
肺	BLQ	3.59±0.199	3.54±0.223	2.81±0.241	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腸間膜リンパ節	BLQ	1.04±0.0902	1.31±0.150	1.63±0.521	4.91±2.10	1.71±2.79	BLQ	BLQ	BLQ
筋肉	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	BLQ	1.11±1.30	1.59±1.07	0.915±1.06	BLQ	0.917±1.83	BLQ	BLQ	BLQ
脳下垂体	3.80±7.61	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
前立腺	BLQ	0.942±0.0816	1.07±0.255	1.31±0.408	0.746±0.347	0.429±0.524	0.325±0.445	BLQ	BLQ
直腸	0.0659±0.132	0.992±0.101	1.14±0.212	1.48±0.261	0.873±0.298	1.79±1.54	2.61±3.81	14.2±12.1	1.38±0.621
唾液腺	0.555±0.163	1.85±0.369	1.78±0.217	1.57±0.246	0.734±0.0348	0.431±0.0872	0.308±0.0567	0.188±0.0306	0.150±0.0187
皮膚（背部）	BLQ	BLQ	1.65±1.15	1.14±1.40	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.544±1.09
投与部位	252±148	176±40.6	118±31.4	58.4±14.7	10.7±4.24	1.32±0.945	0.134±0.267	0.463±0.567	0.561±0.839

Confidential

2.6.5.5.2　　ラット単回投与後の全身組織分布（続き）

組織/時間	組織中濃度（ng eq./g）								
	0.083 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
脊髄	BLQ	0.114±0.134	0.164±0.111	0.103±0.119	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胃	BLQ	2.85±0.859	1.74±2.01	0.593±1.19	BLQ	BLQ	BLQ	1.72±3.45	2.21±2.10
胃内容物	BLQ	0.558±0.438	0.579±0.671	0.439±0.514	0.570±0.767	BLQ	BLQ	4.58±9.17	13.9±15.6
精巣	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胸腺	0.0570±0.114	0.597±0.118	0.650±0.128	0.617±0.0773	0.298±0.0568	0.0449±0.0899	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
気管	BLQ	2.36±0.561	2.17±0.229	1.91±0.336	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球（右）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球（左）	BLQ	BLQ	0.162±0.323	0.214±0.428	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

平均値±標準偏差（4 例）

BLQ: 定量下限未満

Confidential

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合及び血球移行

2.6.5.6.1 血漿タンパク結合

被験物質：オミデネパグ

試験系	*In vitro*		
試験方法	平衡透析法		
分析対象	オミデネパグ		
分析方法	LC-MS/MS		
試験番号	543Lg02A		
CTD における記載箇所	4.2.2.3-1		
動物種/血漿中濃度	結合率 (%)		
	0.25 ng/mL	2.5 ng/mL	20 ng/mL
ラット	> 94.5[a]	94.1	94.4
ウサギ	> 94.4[a]	97.0	96.9
サル	> 94.1[a]	97.2	97.1
ヒト	> 94.2[a]	97.8	97.8

平均値で表示（3 回の実験）

a:非結合型のオミデネパグは定量下限未満のため

Confidential

2.6.5.6.2 *In vitro* 血球分配

被験物質：^{14}C-オミデネパグ

試験系	*In vitro*		
試験方法	全血に被験物質を添加後 37°C で 60 分間インキュベート		
放射性核種	^{14}C		
比放射能	2.33GBq/mmol		
分析対象	放射能		
分析方法	LSC		
試験番号	[redacted]91		
CTD における記載箇所	4.2.2.3-2		
動物種/全血中濃度	血球分配率 (%)		
	1 ng/mL	10 ng/mL	100 ng/mL
マウス	0.363±0.630	7.20±6.71	1.38±2.39
ラット	0.916±1.59	6.15±8.82	0
ウサギ	0	0.422±0.731	0
サル	0	7.50±0.977	0
ヒト	1.05±1.82[a] 4.82±1.11[b] 3.20±1.23[c]	3.14±2.78[a] 3.20±5.54[b] 12.6±5.34[c]	0[a] 0[b] 0[c]

平均値±標準偏差で表示（3 回の実験）

ヒトは異なる 3 名の全血を使用

a: ヘマトクリット値=36.5%

b: ヘマトクリット値=40.5%

c: ヘマトクリット値=44.8%

Confidential

2.6.5.6.3 ラット *ex vivo* 血球分配

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD				放射性核種		^{14}C		
性別/動物数	雄/4				比放射能		4.33 GBq/mg		
給餌	非絶食				分析対象		放射能		
溶媒/投与形態	[redacted]を含む生理食塩液/溶液				分析方法		LSC		
投与方法	単回皮下				試料		全血、血漿		
投与量	0.03 mg/kg				測定時点		0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h		
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2				試験番号		[redacted]92		
時間 (h)	0.083	0.25	0.5	1	2	4	8	12	24
血球分配率 (%)	11.6±7.84	5.97±3.77	2.13±2.46	0.508±1.02	4.65±5.92	4.97±3.01	24.1±13.2	26.3±15.5	NC

平均値±標準偏差（4 例）

NC: 定量下限未満のため計算せず

Confidential

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 ラット胎盤通過性及び胎仔分布

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD		放射性核種	^{14}C
性別/動物数	雌/4		比放射能	4.33 GBq/mg
給餌	非絶食		分析対象	放射能
溶媒/投与形態	[redacted]を含む生理食塩液/溶液		分析方法	LSC
投与方法	単回皮下		測定時点	0.5, 4, 12, 24 h
投与量	0.03 mg/kg		試験番号	[redacted]
CTD における記載箇所	4.2.2.3-3			
組織/時間	組織中濃度（ng eq./g or mL）			
	0.5 h	4 h	12 h	24 h
血漿	4.41±0.66	BLQ	BLQ	BLQ
全血	2.47±0.46	BLQ	BLQ	BLQ
大脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
心臓	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
肺	1.29±0.95	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	19.6±3.1	4.27±0.71	1.02±0.68	BLQ
腎臓	36.6±3.5	4.06±0.98	BLQ	BLQ
子宮	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
卵巣	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
乳腺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胎盤	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
羊水	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Confidential

2.6.5.7.1　　ラット胎盤通過性及び胎仔分布（続き）

組織/時間	組織中濃度（ng eq.·/g ）			
	0.5 h	4 h	12 h	24 h
胎児	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胎児血漿	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胎児全血	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胎児脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胎児心臓	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胎児肺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胎児肝臓	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胎児腎臓	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

平均値±標準偏差（4 例）

BLQ: 定量下限未満

Confidential

2.6.5.7.2 ラット乳汁中排泄

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD		放射性核種	^{14}C
性別/動物数	雄/4（各測定時）		比放射能	4.33 GBq/mg
給餌	非絶食		分析対象	放射能
溶媒/投与形態	[redacted] を含む生理食塩液/溶液		分析方法	LSC
投与方法	単回皮下		測定時点	0.5, 4, 12, 24 h
投与量	0.03 mg/kg		試験番号	[redacted]
CTD における記載箇所	4.2.2.3-3			
組織/時間	組織もしくは乳汁中濃度（ng eq./ mL）			
	0.5 h	4 h	12 h	24 h
血漿	2.33±0.29	BLQ	BLQ	BLQ
全血	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
乳汁	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

平均値±標準偏差（4 例）

BLQ: 定量下限未満

Confidential

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

なし

Confidential

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

2.6.5.9.1 ラット血漿中代謝物

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD			放射性核種	^{14}C			
性別/動物数	雄/4			比放射能	4.33 GBq/mg			
給餌	非絶食			分析対象	放射能			
溶媒/投与形態	[redacted] を含む生理食塩液/溶液			分析方法	HPLC			
投与方法	単回皮下			測定時点	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 h			
投与量	0.03 mg/kg			試験番号	[redacted]92			
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2							
代謝物/時間	試料中総放射能に対する割合 (%)							
	0.083 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
M34	5.04	10.59	16.63	37.59	80.84	97.89	100.00	100.00
オミデネパグ	91.60	82.76	80.16	58.16	16.36	ND	ND	ND
合計	96.6	93.4	96.8	95.8	97.2	97.9	100	100

測定時点毎にプール（4 例分）した血漿を測定

ND: 検出されず

Confidential

2.6.5.9.1　　ラット血漿中代謝物（続き）

試料	測定対象	薬物動態パラメータ				
		$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng eq.·h/g)	AUC_{0-t} (ng eq.·h/g)	AUC_{inf} (ng eq.·h/g)
全血	放射能	6.35	0.500	5.03	24.0[a]	25.4
血漿	放射能	4.33	0.500	9.85	34.6[b]	38.7
	M34	4.09[c]	2.00	3.04	20.6[b]	23.4
	オミデネパグ	0.415[c]	0.500	6.92	7.81[d]	8.18

測定時点毎にプールした試料（各 4 例分）を測定

a: 投与後 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積

b: 投与後 0 時間から 12 時間までの濃度-時間曲線下面積

c: $T_{1/2}$ 計算の消失相の算出に T_{max} の時点を含む

d: 投与後 0 時間から 2 時間までの濃度-時間曲線下面積

Confidential

2.6.5.9.2 ラット腎臓中代謝物

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD	放射性核種	^{14}C
性別/動物数	雄/4	比放射能	4.33 GBq/mg
給餌	非絶食	分析対象	放射能
溶媒/投与形態	[redacted]を含む生理食塩液/溶液	分析方法	HPLC
投与方法	単回皮下	試料	腎臓
投与量	0.03 mg/kg	測定時点	0.5 h
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2	試験番号	[redacted]92
時間	0.5 h		
代謝物	組織中総放射能に対する割合 (%)	組織中濃度 (ng eq./g)	
M28	7.67	4.46	
オミデネパグ	87.86	51.1	
合計	95.5	55.6	

プールした試料（4 例分）を測定

Confidential

2.6.5.9.3 ラット肝臓中代謝物

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD	放射性核種	^{14}C
性別/動物数	雄/4	比放射能	4.33 GBq/mg
給餌	非絶食	分析対象	放射能
溶媒/投与形態	[redacted]を含む生理食塩液/溶液	分析方法	HPLC
投与方法	単回皮下投与	測定時点	0.5 h
投与量	0.03 mg/kg	試験番号	[redacted]92
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2		
代謝物/時間	試料中総放射能に対する割合 (%)	組織中濃度 (ng eq./g)	
	0.5 h	0.5 h	
M28	9.71	4.49	
M45	5.14	2.38	
オミデネパグ	83.71	38.7	
合計	98.6	45.6	

プールした試料（4 例分）を測定

Confidential

2.6.5.9.4 ラット尿中代謝物

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統			ラット/SD	ラット/SD	ラット/SD
性別/動物数			雄/4	雄/4（胆管カニュレーション動物）	雄/4
給餌			非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態			点眼液	点眼液	[redacted]を含む生理食塩液/溶液
点眼液濃度			0.03%	0.03%	NA
投与方法			単回両眼点眼、5 µL/眼	単回両眼点眼、5 µL/眼	単回皮下
投与量			3 µg/動物	3 µg/動物	0.03 mg/kg
放射性核種			^{14}C		
比放射能			4.33 GBq/mg		
分析対象			放射能		
分析方法			HPLC		
試験番号			[redacted]92		
CTD における記載箇所			4.2.2.2-2		

動物種	投与方法	時間 (h)	投与量に対する割合 (%)															
			M14	M15	M16	M17	M19	M20	M21	M22	M24	M29	M32	M37	M40	M41	M42	M44	M48
ラット	点眼	0–48	0.272	0.107	ND	0.118	ND	ND	0.154	0.391	0.296	0.994	ND	1.25	ND	ND	ND	ND	ND
ラット[a]	点眼	0–48	ND	ND	0.168	ND	0.807	0.235	ND	ND	ND	ND	0.588	ND	0.488	ND	ND	ND	0.319
ラット	皮下	0–24	0.168	0.147	0.118	0.113	ND	ND	0.294	0.728	0.340	0.531	ND	0.816	ND	0.120	0.105	0.0669	ND

設定時間までプールした試料（4 例分）を測定

ND: 検出されずもしくは試料中総放射能の 1%未満

a: 胆管カニュレーション動物

Confidential

2.6.5.9.5 ラット糞中代謝物

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統			ラット/SD	ラット/SD	ラット/SD
性別/動物数			雄/4	雄/4（胆管カニュレーション動物）	雄/4
給餌			非絶食	非絶食	非絶食
溶媒/投与形態			点眼液	点眼液	[redacted]を含む生理食塩液/溶液
点眼液濃度			0.03%	0.03%	NA
投与方法			単回両眼点眼、5 µL/眼	単回両眼点眼、5 µL/眼	単回皮下投与
投与量			3 µg/動物	3 µg/動物	0.03 mg/kg
放射性核種			^{14}C		
比放射能			4.33 GBq/mg		
分析対象			放射能		
分析方法			HPLC		
試験番号			[redacted]92		
CTD における記載箇所			4.2.2.2-2		

動物種	投与方法	時間 (h)	投与量に対する割合 (%)					
			M23	M25	M27	M30	M9	オミデネパグ
ラット	点眼	0–24	2.54	ND	2.76	2.46	3.20	52.1
		24–48	0.159	ND	1.43	ND	0.239	6.21
ラット[a]	点眼	6–24	ND	ND	ND	0.226	ND	12.6
		24–48	ND	ND	ND	ND	ND	5.22
ラット	皮下	6-24	2.21	0.948	1.68	2.03	2.84	56.9

設定時間までプールした試料（4 例分）を測定
ND: 検出されずもしくは試料中総放射能の 1%未満
a: 胆管カニュレーション動物

Confidential

2.6.5.9.6 ラット胆汁中代謝物

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD					放射性核種			^{14}C			
性別/動物数	雄/4（胆管カニュレーション動物）					比放射能			4.33 GBq/mg			
給餌	非絶食					分析対象			放射能			
溶媒/投与形態	点眼液					分析方法			HPLC			
点眼液濃度	0.03%					試験番号			[redacted]92			
投与方法	単回両眼点眼、5 µL/眼					CTD における記載箇所			4.2.2.2-2			
投与量	3 µg/動物											
時間 (h)	投与量に対する割合 (%)											
	M18	M26	M28	M31	M33	M36	M38	M10	M43	オミデネパグ	M46	M47
0–2	2.51	2.12	1.49	0.715	0.967	ND	ND	8.30	1.51	13.1	1.04	0.858
2–6	0.499	ND	ND	ND	0.388	0.573	1.02	2.57	ND	1.83	ND	ND
6–24	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

投与後各群において設定された時間までのプールした胆汁（4 例分）を測定

ND: 検出されずもしくは試料中総放射能の 1%未満

Confidential

2.6.5.9.7　　ウサギ眼組織中代謝物

被験物質 : ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統		ウサギ/JW		放射性核種	^{14}C
性別/動物数		雄/2（各測定時）		比放射能	4.33 GBq/mg
給餌		非絶食		分析対象	放射能
溶媒/投与形態		点眼液		分析方法	LSC, HPLC
点眼液濃度		0.03% ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル		測定時点	1, 2, 4 h
投与方法		単回点眼両眼、50 µL/眼		試験番号	543Lm07A
投与量		30 µg/動物		CTD における記載箇所	4.2.2.4-1
試料	時間	組織中濃度（ng eq./g or mL）			
		放射能	オミデネパグ イソプロピル	オミデネパグ	その他
角膜	1	7220±1780	BLQ	4130±1050	26.3±17.9
	2	4280±1480	BLQ	2550±1070	BLQ
	4	3500±540	BLQ	2180±286	BLQ
房水	1	148±24	BLQ	96.2±25.7	42.2±12.3
	2	205±88	BLQ	141±78	50.7±13.0
	4	141±27	BLQ	99.8±29.0	34.7±16.0
虹彩毛様体	1	141±57	BLQ	84.9±23.9	BLQ
	2	98.0±62.6	BLQ	52.2±20.9	BLQ
	4	71.6±10.6	BLQ	32.7±7.5	BLQ

平均値±標準偏差（4 例）

BLQ: 定量下限未満

Confidential

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

試験系		*In vitro* 凍結肝細胞															
試験方法		^{14}C-オミデネパグ イソプロピル（10 µmol/L）と肝細胞（750,000 cells/mL）をインキュベート															
放射性核種		^{14}C															
比放射能		4.33 GBq/mg															
分析対象		放射能															
分析方法		HPLC															
試験番号		[redacted]87															
反応時間		0, 0.5, 1, 2 h															
CTD における記載箇所		4.2.2.4-2															
動物種	時間 (h)	試料中総放射能に対する割合 (%)															
		M49	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M50	M9	M10	オミデネパグ	M12	M51	M13	オミデネパグイソプロピル
マウス	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	59.11
	0.5	1.51	ND	ND	1.52	ND	4.42	ND	ND	ND	ND	ND	2.33	66.38	ND	ND	ND	5.70
	1	ND	ND	ND	1.15	3.66	ND	ND	ND	ND	ND	3.58	3.22	50.49	ND	ND	ND	ND
	2	ND	ND	ND	2.43	7.63	3.76	ND	ND	2.29	ND	5.70	4.18	35.36	ND	ND	ND	1.90
ラット	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	85.47
	0.5	ND	ND	ND	1.14	ND	2.74	ND	ND	ND	1.82	ND	3.16	83.00	ND	1.46	ND	3.18
	1	ND	ND	ND	2.33	ND	4.53	ND	ND	ND	ND	ND	4.72	47.50	3.34	ND	2.10	4.63
	2	ND	ND	ND	2.71	3.41	8.36	ND	ND	1.35	ND	ND	8.97	37.27	3.45	ND	3.54	1.79

Confidential

2.6.5.10　　薬物動態試験：代謝：*In vitro*（続き）

動物種	時間 (h)	試料中総放射能に対する割合 (%)															
		M49	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M50	M9	M10	オミデネパグ	M12	M51	M13	オミデネパグイソプロピル
ウサギ	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	97.69
	0.5	ND	ND	ND	1.79	ND	4.25	ND	2.25	ND	ND	ND	13.57	56.05	ND	ND	ND	3.56
	1	ND	1.87	1.34	2.83	2.05	2.55	ND	2.80	1.45	ND	2.46	20.01	30.11	ND	ND	ND	1.70
	2	ND	3.68	3.56	1.58	10.52	3.64	ND	ND	4.32	ND	1.50	55.73	6.47	ND	ND	ND	ND
サル	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	57.74
	0.5	ND	ND	ND	2.52	ND	2.19	ND	ND	1.62	ND	ND	2.17	68.39	ND	ND	ND	5.14
	1	ND	ND	ND	2.77	ND	ND	1.34	ND	1.94	ND	3.08	3.11	81.97	ND	ND	ND	ND
	2	ND	ND	3.17	3.00	2.08	1.48	ND	1.39	2.77	ND	8.58	6.61	61.78	ND	ND	ND	ND
ヒト	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	63.10
	0.5	ND	ND	ND	1.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	79.19	ND	ND	ND	1.29
	1	ND	ND	ND	2.75	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.62	1.50	63.55	ND	ND	ND	2.64
	2	ND	ND	ND	1.42	ND	ND	ND	ND	1.94	ND	2.46	1.49	60.59	ND	ND	ND	ND

平均値（n = 3）

ND: 検出されず

Confidential

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*（続き）

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

分析対象		^{14}C-標識化合物（代謝物）															
分析方法		LC-MS/MS															
CTD における記載箇所		4.2.2.4-2															
動物種		M49	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M50	M9	M10	オミデネパグ	M12	M51	M13	オミデネパグイソプロピル
マウス		X	ND	ND	X	X	X	ND	ND	X	ND	X	X	X	ND	ND	ND	X
ラット		ND	ND	ND	X	X	X	ND	ND	X	X	ND	X	X	X	X	X	X
ウサギ		ND	X	X	X	X	X	ND	X	X	ND	X	X	X	ND	ND	ND	X
サル		ND	ND	X	X	X	X	X	X	X	ND	X	X	X	ND	ND	ND	X
ヒト		ND	ND	ND	X	ND	ND	ND	ND	X	ND	X	X	X	ND	ND	ND	X

X: 検出された代謝物

ND: 検出されず

Confidential

2.6.5.10.1　　薬物動態試験：ヒト代謝に関与する CYP 分子種

被験物質：オミデネパグ

試験系	*In vitro*、ヒト CYP 発現系 Bactosomes	
試験方法	オミデネパグ (5 nmol/L)を NADPH 生成系の存在下及び非存在下、ヒト CYP 発現系 Bactosomes (0.5 mg/mL protein) とインキュベート	
分析対象	オミデネパグ	
分析方法	LC-MS/MS	
反応時間	0, 10, 30 min	
試験番号	516Lj03A	
CTD における記載箇所	4.2.2.4-3	
分子種	代謝速度 (pmol/min./nmol enzyme)	
	10 min	30 min
CYP1A2	0.290	0.137
CYP2A6	NC	0.0100
CYP2B6	NC	0.0500
CYP2C8	NC	NC
CYP2C9	NC	0.0400
CYP2C19	NC	0.0733
CYP2D6	NC	NC
CYP2E1	NC	NC
CYP3A4	1.10	0.873

オミデネパグの濃度平均値（2 回の実験）から算出

NC: 算出せず

Confidential

2.6.5.10.2 ヒト代謝に関与するカルボキシルエステラーゼ分子種

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

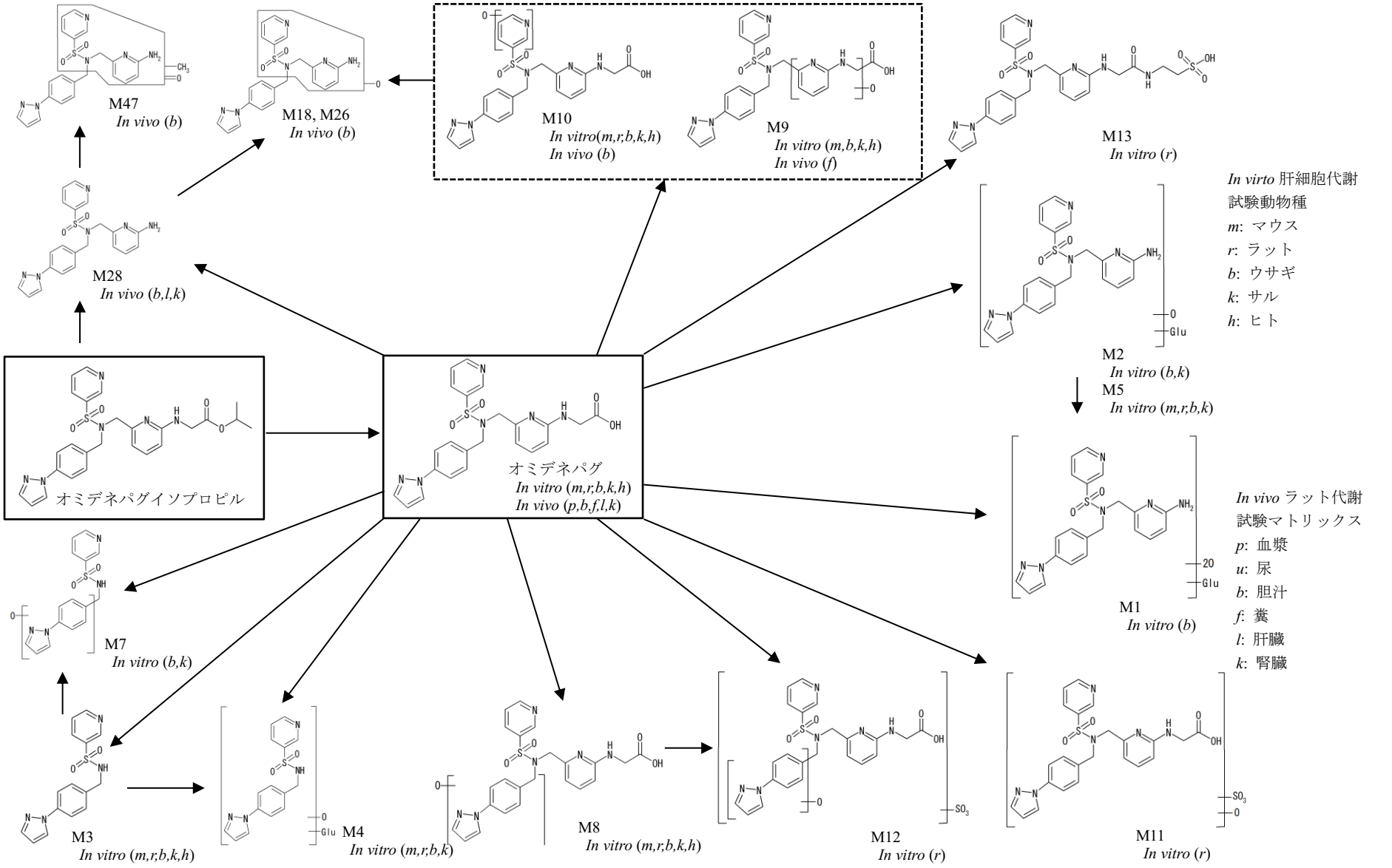
試験系	*In vitro*、ヒトカルボキシルエステラーゼ（CES）発現系 Bactosomes				
試験方法	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル (10 μmol/L) を、ヒト CES 発現系 Bactosomes (0.1 mg/mL protein) とインキュベート				
放射性核種	^{14}C				
比放射能	4.33 GBq/mg				
分析対象	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル、^{14}C-オミデネパグ				
分析方法	HPLC				
反応時間	0, 10, 30, 60 min				
試験番号	387Ll01A				
CTD における記載箇所	4.2.2.4-4				
分子種	反応液中濃度 (μmol/L)				
	分析対象	反応時間			
		0 min	10 min	30 min	60 min
CES1	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル	11.3	4.67	1.44	1.26
	^{14}C-オミデネパグ	BLQ	2.54	6.29	8.44
CES2	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル	10.3	8.45	11.6	10.5
	^{14}C-オミデネパグ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

平均値で表示（2 回の実験）

BLQ: 定量下限未満

Confidential

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路



Confidential

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1 薬物代謝酵素の阻害（可逆的阻害）

被験物質：オミデネパグ

試験系	*In vitro*、ヒト肝ミクロソーム
試験方法	各濃度のオミデネパグを、NADPH 生成系の存在下ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種特異的基質とインキュベート
分析対象	各基質代謝物
分析方法	LC-MS/MS
被験物質濃度	0, 0.003, 0.00729, 0.0243, 0.081, 0.27, 0.9, 3, 10 µmol/L
試験番号	[redacted]89
CTD における記載箇所	4.2.2.4-5

分子種	反応	IC50 (µmol/L)
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylase	>10
CYP2B6	Bupropion hydroxylase	>10
CYP2C8	Amodiaquine N-deethylase	>10
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylase	>10
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylase	>10
CYP2D6	Bufuralol 1'-hydroxylase	>10
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylase	>10
CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylase	5.04

各値は 3 回の実験の平均値より算出

Midazolam 1'-hydroxylase の IC50 は 5.04 µmol/L。その他酵素反応の IC50 は算出せず。

Confidential

2.6.5.12.2 薬物代謝酵素の阻害（時間依存的阻害）

被験物質：オミデネパグ

試験系	*In vitro*、ヒト肝ミクロソーム
試験方法	各濃度のオミデネパグを NADPH 生成系の存在下及び非存在下、ヒト肝ミクロソームと 37°C で 30 分間プレインキュベート後、反応液を 10 倍希釈し各 CYP 分子種特異的基質とともに 37°C でインキュベート
分析対象	各基質代謝物
分析方法	LC-MS/MS
被験物質濃度	0.003, 0.27, 10 µmol/L（プレインキュベーション時）
試験番号	[redacted]89
CTD における記載箇所	4.2.2.4-5

分子種	反応	被験物質非添加時に対する代謝活性比 (%)					
		0.003 µmol/L		0.27 µmol/L		10 µmol/L	
		代謝依存的阻害 [a]	直接阻害 [b]	代謝依存的阻害 [a]	直接阻害 [b]	代謝依存的阻害 [a]	直接阻害 [b]
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylase	98.7	110	106	121	68.9	106
CYP2B6	Bupropion hydroxylase	108	109	103	103	99.5	106
CYP2C8	Amodiaquine N-deethylase	101	101	101	100	96.3	97.3
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylase	104	105	102	105	91.7	96.2
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylase	101	106	99.1	106	91.1	91.1
CYP2D6	Bufuralol 1'-hydroxylase	101	105	99.0	100	108	94.8
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylase	102	97.9	104	102	99.4	96.8
CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylase	98.1	101	96.8	99.4	77.1	77.5

各反応は triplicate で実施各値は 3 回の実験の平均値より算出

Confidential

a: プレインキュベーション時に NADPH 添加

b: プレインキュベーション時に NADPH 非添加

Confidential

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 ラット単回投与時の排泄

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD	放射性核種	^{14}C
性別/動物数	雄/4	比放射能	4.33 GBq/mg
給餌	非絶食	分析対象	放射能
溶媒/投与形態	点眼液	分析方法	LSC
点眼液濃度	0.03%	試料	尿、糞、呼気、ケージ洗浄液、ケージ拭き取り物、揮発物、カラー洗浄液、顔洗浄液、屍体
投与方法	単回両眼点眼		
投与量	3 μg/動物（5 μL/眼）	試験番号	[redacted]92
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2		

採取期間	放射能排泄率（投与量に対する%）			
	尿	糞	呼気	合計
0–24	3.13±0.353	72.9±6.21	0	—
0–48	3.82±0.448	82.1±4.85	0	—
0–72	3.99±0.527	82.8±4.97	0	—
0–96	4.03±0.540	82.8±4.97	0	—
0–120	4.03±0.540	82.8±4.97	0	—
0–144	4.03±0.540	82.8±4.97	0	—
0–168	4.03±0.540	82.8±4.97	0	88.9±4.23[a]

平均値±標準偏差（4 例）

a: ケージ洗浄液、ケージ拭き取り物、揮発鬱、カラー洗浄液、顔洗浄液、屍体含む

Confidential

2.6.5.13.1　　ラット単回投与時の排泄（続き）

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

溶媒/投与形態	[redacted]を含む生理食塩液		分析方法	LSC
投与方法	単回皮下		試料	尿、糞、ケージ洗浄液、ケージ拭き取り物、屍体
投与量	0.03 mg/kg			
採取期間	放射能排泄率（投与量に対する%）			
	尿	糞	合計	
0–2	0.350±0.370	0	—	
0–6	2.49±0.621	0	—	
0–24	4.29±0.825	70.3±15.7	74.6±15.7[a]	

平均値±標準偏差（4 例）

a: ケージ洗浄液、ケージ拭き取り物、屍体含む

Confidential

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14.1 ラット胆汁中排泄

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル

動物種/系統	ラット/SD	放射性核種	^{14}C
性別/動物数	雄/4（胆管カニュレーション動物）	比放射能	4.33 GBq/mg
給餌	非絶食	分析対象	放射能
溶媒/投与形態	点眼液	分析方法	LSC
点眼液濃度	0.03%	試料	尿、糞、胆汁、ケージ洗浄液、ケージ拭き取り物、胆管カニューレ、ジャケット洗浄液、カラー洗浄液、顔洗浄液、屍体
投与方法	単回両眼点眼（5 µL/眼）		
投与量	3 µg/動物	試験番号	[redacted]92
CTD における記載箇所	4.2.2.2-2		

時間 (h)/試料	放射能排泄率（投与量に対する%）			
	尿	糞	胆汁	合計
0–2	0.394±0.463	0.00±0.00	38.0±7.38	—
0–6	1.18±0.304	0.00±0.00	45.9±9.09	—
0–24	2.46±0.482	14.1±3.11	50.4±8.84	—
0–48	3.11±0.762	19.8±3.83	50.4±8.84	80.9±4.35[a]

平均値±標準偏差（4 例）

a: ケージ洗浄液、ケージ拭き取り物、屍体含む

Confidential

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1 トランスポーターによる基質認識性（HEK293細胞）

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル, ^{14}C-オミデネパグ

試験系	*In vitro*、ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞				
試験方法	トランスポーター阻害剤存在下及び非存在下、被験物質をトランスポーターが発現した HEK293 細胞とインキュベート				
分析対象	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル、^{14}C-オミデネパグ				
分析方法	LSC				
被験物質濃度	1、5 µmol/L				
試験番号	[redacted]24				
CTD における記載箇所	4.2.2.6-1				
被験物質	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル				
トランスポーター	被験物質濃度 (µmol/L)	阻害剤 (阻害剤濃度)	ベクターコントロール	トランスポーター発現系	
			取り込み活性 (pmol/minute/mg protein)	取り込み活性 (pmol/minute/mg protein)	ベクターコントロールに対する比
MATE1	1	NA	50.3±2.81	34.5±1.97	0.687
		Cimetidine (100 µmol/L)	NA	34.4±1.11	0.685
	5	NA	231±24.4	162±0.69	0.702
		Cimetidine (100 µmol/L)	NA	153±14.6	0.663
MATE2-K	1	NA	50.3±2.81	26.9±4.73	0.536
		Cimetidine (100 µmol/L)	NA	31.1±1.76	0.620
	5	NA	231±24.4	147±8.93	0.635
		Cimetidine (100 µmol/L)	NA	117±3.28	0.507

Confidential

2.6.5.15.1　　トランスポーターによる基質認識性（HEK293 細胞）（続き）

被験物質	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル				
トランスポーター	被験物質濃度 (μmol/L)	阻害剤（阻害剤濃度）	ベクターコントロール	トランスポーター発現系	
			取り込み活性 (pmol/minute/mg protein)	取り込み活性 (pmol/minute/mg protein)	ベクターコントロールに対する比
OAT1	1	NA	21.9±0.64	25.2±1.03	1.15
		Probenecid (200 μmol/L)	NA	23±1.33	1.05
	5	NA	107±2.63	127±8.38	1.19
		Probenecid (200 μmol/L)	NA	114±9.16	1.06
OAT3	1	NA	18.8±0.542	23.8±1.68	1.26
		Probenecid (200 μmol/L)	NA	25.1±1.68	1.34
	5	NA	105±0.429	143±18.2	1.37
		Probenecid (200 μmol/L)	NA	131±8.16	1.26
OCT1	1	NA	18.4±0.964	22±0.836	1.19
		Quinidine (256 μmol/L)	NA	22.7±1.59	1.23
	5	NA	104±2.48	103±3.11	0.991
		Quinidine (256 μmol/L)	NA	115±4.55	1.11
OCT2	1	NA	19.9±1.32	22.7±1.43	1.14
		Quinidine (256 μmol/L)	NA	19.7±1.83	0.989
	5	NA	103±4.36	110±4.59	1.07
		Quinidine (256 μmol/L)	NA	101±4.00	0.981

Confidential

2.6.5.15.1　　トランスポーターによる基質認識性（HEK293 細胞）（続き）

被験物質	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル				
トランスポーター	被験物質濃度 (μmol/L)	阻害剤（阻害剤濃度）	ベクターコントロール	トランスポーター発現系	
			取り込み活性 (pmol/minute/mg protein)	取り込み活性 (pmol/minute/mg protein)	ベクターコントロールに対する比
OATP1B1	1	NA	22.4±2.41	22±2.94	0.980
		Cyclosporine A (10 μmol/L)	NA	26±2.55	1.16
	5	NA	110±2.19	104±2.75	0.949
		Cyclosporine A (10 μmol/L)	NA	114±12	1.03
OATP1B3	1	NA	27.6±2.12	28.7±2.18	1.04
		Cyclosporine A (10 μmol/L)	NA	29.1±0.977	1.06
	5	NA	104±12	121±11	1.16
		Cyclosporine A (10 μmol/L)	NA	135±3.54	1.30

Confidential

2.6.5.15.1　　トランスポーターによる基質認識性（HEK293 細胞）（続き）

被験物質	^{14}C-オミデネパグ				
トランスポーター	被験物質濃度 (μmol/L)	阻害剤（阻害剤濃度）	ベクターコントロール	トランスポーター発現系	
			取り込み活性 (pmol/minute/mg protein)	取り込み活性 (pmol/minute/mg protein)	ベクターコントロールに対する比
MATE1	1	NA	0.849±0.0661	0.411±0.0673	0.484
		Cimetidine (100 μmol/L)	NA	0.837±0.175	0.985
	5	NA	3.75±0.353	1.03±0.0809	0.274
		Cimetidine (100 μmol/L)	NA	2.19±0.394	0.585
MATE2-K	1	NA	0.849±0.0661	0.379±0.0729	0.447
		Cimetidine (100 μmol/L)	NA	0.886±0.103	1.04
	5	NA	3.75±0.353	0.804±0.119	0.215
		Cimetidine (100 μmol/L)	NA	1.70±0.317	0.455
OAT1	1	NA	0.658±0.0565	1.19±0.126	1.81
		Probenecid (200 μmol/L)	NA	0.634±0.0476	0.963
	5	NA	3.27±0.239	5.01±0.333	1.53
		Probenecid (200 μmol/L)	NA	2.97±0.324	0.908
OAT3	1	NA	0.386±0.0254	10.8±1.11	28.1
		Probenecid (200 μmol/L)	NA	1.51±0.0869	3.92
	5	NA	1.80±0.228	27.3±3.35	15.2
		Probenecid (200 μmol/L)	NA	6.74±0.637	3.75

Confidential

2.6.5.15.1　　トランスポーターによる基質認識性（HEK293 細胞）（続き）

被験物質	^{14}C-オミデネパグ				
トランスポーター	被験物質濃度 (μmol/L)	阻害剤（阻害剤濃度）	ベクターコントロール	トランスポーター発現系	
			取り込み活性 (pmol/minute/mg protein)	取り込み活性 (pmol/minute/mg protein)	ベクターコントロールに対する比
OCT1	1	NA	0.227±0.0476	0.332±0.0446	1.46
		Quinidine (256 μmol/L)	NA	0.410±0.147	1.80
	5	NA	1.36±0.164	2.09±0.184	1.54
		Quinidine (256 μmol/L)	NA	1.76±0.105	1.30
OCT2	1	NA	0.254±0.0255	0.249±0.0125	0.981
		Quinidine (256 μmol/L)	NA	0.264±0.0262	1.04
	5	NA	1.54±0.142	1.45±0.165	0.941
		Quinidine (256 μmol/L)	NA	2.59±0.0250	1.68
OATP1B1	1	NA	1.08±0.130	10.6±1.23	9.85
		Cyclosporine A (10 μmol/L)	NA	1.87±0.252	1.74
	5	NA	5.46±0.782	31.0±4.63	5.68
		Cyclosporine A (10 μmol/L)	NA	9.06±1.77	1.66
OATP1B3	1	NA	0.589±0.0308	4.77±0.133	8.10
		Cyclosporine A (10 μmol/L)	NA	1.09±0.156	1.85
	5	NA	2.21±0.565	20.3±0.435	9.20
		Cyclosporine A (10 μmol/L)	NA	4.82±0.897	2.18

NA： 適用なし

Confidential

2.6.5.15.2 トランスポーターによる基質認識性（Caco-2 細胞）

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル, ^{14}C-オミデネパグ

試験系	*In vitro*、Caco-2 細胞			
試験方法	Caco-2 細胞を Transwell に培養し、apical 側もしくは basolateral 側に被験物質を添加してインキュベート			
分析対象	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル、^{14}C-オミデネパグ			
分析方法	LSC			
被験物質濃度	1、5 µmol/L			
試験番号	[redacted]24			
CTD における記載箇所	4.2.2.6-1			
被験物質	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル			
阻害剤（濃度）	被験物質濃度（µmol/L）	Permeability ($\times 10^{-6}$ cm/s)[a]		Efflux Ratio[b]
		A to B	B to A	
Solvent[c]	1	10.4±0.379	11.2±0.829	1.08
	5	10.2±3.32	12.1±1.14	1.19
Zosuquidar (2 µmol/L)[d]	1	13.5±0.359	7.19±0.757	0.531
	5	13.2±0.826	6.94±0.875	0.524
Ko143 (1µmol/L)[e]	1	12.4±1.26	9.37±0.834	0.753
	5	12.0±0.122	9.48±1.04	0.790
Zosuquidar (2µmol/L) and Ko143 (1µmol/L)	1	13.9±3.11	5.25±0.942	0.378
	5	14.5±0.625	5.55±0.295	0.383

Confidential

2.6.5.15.2　　トランスポーターによる基質認識性（Caco-2 細胞）（続き）

被験物質	^{14}C-オミデネパグ			
阻害剤（濃度）	被験物質濃度（μmol/L）	Permeability ($\times 10^{-6}$ cm/s)[a]		Efflux Ratio[b]
		A to B	B to A	
Solvent[c]	1	0.370±0.0213	4.14±0.341	11.2
	5	0.295±0.0163	3.23±0.215	11.0
Zosuquidar (2 μmol/L)[d]	1	0.446±0.0225	2.22±0.161	4.97
	5	0.455±0.0279	1.80±0.321	3.96
Ko143 (1μmol/L)[e]	1	0.441±0.0261	7.37±0.401	16.7
	5	0.354±0.0161	5.80±0.0395	16.4
Zosuquidar (2μmol/L) and Ko143 (1μmol/L)	1	0.555±0.0468	1.94±0.909	3.49
	5	0.521±0.0118	1.72±0.360	3.29

A to B：apical 側から basolateral 側への透過

B to A： basolateral 側から apical 側への透過

a： 平均値±標準偏差（triplicate）

b： A to B に対する B to A の permeabiity の比.

c： DMSO、最終濃度は 1%

d： P-gp の阻害剤

e： BCRP の阻害剤

Confidential

2.6.5.15.3 トランスポーターによる基質認識性（膜小胞）

被験物質：^{14}C-オミデネパグ イソプロピル, ^{14}C-オミデネパグ

試験系	*In vitro*、ヒト BSEP 発現膜小胞				
試験方法	被験物質及び ATP（もしくは AMP）を膜小胞とインキュベート				
分析対象	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル、^{14}C-オミデネパグ				
分析方法	LSC				
被験物質濃度	1、5 µmol/L				
試験番号	[redacted]24				
CTD における記載箇所	4.2.2.6-1				
被験物質	^{14}C-オミデネパグ イソプロピル				
阻害剤 （阻害剤濃度）	被験物質濃度 (µmol/L)	Mg-ATP/ Mg-AMP 添加	取り込み活性 [a] (pmol/minute/mg protein)	Signal-to-Noise Ratio[b]	ATP 依存的取り込み活性 [b] (pmol/minute/mg protein)
NA	1 1	Mg-ATP Mg-AMP	1.90 2.12	0.896±0.183	0.00±0.00
	5 5	Mg-ATP Mg-AMP	9.13 8.01	1.14±0.0242	1.12±0.194
Bosentan (200 µmol/L)	1 1	Mg-ATP Mg-AMP	2.15 1.95	1.10±0.0899	0.202±0.175
	5 5	Mg-ATP Mg-AMP	8.96 7.80	1.15±0.0225	1.16±0.176

Confidential

2.6.5.15.4　　トランスポーターによる基質認識性（膜小胞）（続き）

被験物質	^{14}C-オミデネパグ				
阻害剤 （阻害剤濃度）	被験物質濃度 (μmol/L)	Mg-ATP/ Mg-AMP 添加	取り込み活性 [a] (pmol/minute/mg protein)	Signal-to-Noise Ratio[b]	ATP 依存的取り込み活性 [b] (pmol/minute/mg protein)
NA	1	Mg-ATP	0.353	1.30±0.113	0.0821±0.0305
	1	Mg-AMP	0.271		
	5	Mg-ATP	1.59	1.27±0.0700	0.338±0.0876
	5	Mg-AMP	1.25		
Bosentan (200 μmol/L)	1	Mg-ATP	0.374	1.45±0.139	0.115±0.0360
	1	Mg-AMP	0.259		
	5	Mg-ATP	1.51	1.23±0.0460	0.280±0.0566
	5	Mg-AMP	1.23		

NA： 適用なし

Mg-AMP： Magnesium-adenosine 5′-monophosphate

Mg-ATP： Magnesium-adenosine 5′-triphosphate

Signal-to-Noise Ratio： AMP 存在下での取り込み活性に対する ATP 存在下での取り込み活性の比

a： 平均値（triplicate）

b： 平均値±標準偏差（triplicate）

Confidential

2.6.5.15.5 トランスポーターによる輸送活性の阻害（HEK293 細胞）

被験物質：オミデネパグ イソプロピル, オミデネパグ

試験系	*In vitro*、ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞							
試験方法	トランスポーターの基質存在下、被験物質を HEK293 細胞とインキュベート							
分析対象	各トランスポーターの基質							
分析方法	LSC							
被験物質濃度	1、5 µmol/L（阻害の有無の評価時）、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10、20 µmol/L（IC50 の評価時）							
試験番号	[redacted]24							
CTD における記載箇所	4.2.2.6-1							
トランスポーター	MATE1	MATE2-K	OAT1	OAT3	OCT1	OCT2	OATP1B1	OATP1B3
基質	^{14}C-Tetraethyl-ammonium	^{14}C-Tetraethyl-ammonium	^{14}C-*p*-Amino-hippurate	^{3}H-Estrone-3-sulfate	^{14}C-Tetraethyl-ammonium	^{14}C-Metformin	^{3}H-Estradiol-17β-D-glucuronide	^{3}H-Cholecystokinin octapeptide
被験物質	オミデネパグ イソプロピル							
IC_{50} (µmol/L)	>5 [a]	約 5	No	8.96	2.26	No	1.89	>5 [a]
被験物質	オミデネパグ							
IC_{50} (µmol/L)	No	>5 [a]	No	7.13	No	No	1.80	>5 [a]

No： 被験物質 1、5 µmol/L で阻害せず

Confidential

2.6.5.15.6　　トランスポーターによる輸送活性の阻害（Caco-2 細胞）

被験物質：オミデネパグ イソプロピル，オミデネパグ

試験系	*In vitro*、Caco-2 細胞			
試験方法	Caco-2 細胞を Transwell に培養し、apical 側もしくは basolateral 側に阻害剤（もしくは溶媒のみ）を、反対側に被験物質と阻害剤を添加してインキュベート			
分析対象	各トランスポーターの基質			
分析方法	LSC			
被験物質濃度	1、5 µmol/L			
試験番号	[redacted]24			
CTD における記載箇所	4.2.2.6-1			
トランスポーター	P-gp		BCRP	
基質	^{3}H-Digoxin		^{3}H-Estrone-3-sulfate	
被験物質	オミデネパグ イソプロピル	オミデネパグ	オミデネパグ イソプロピル	オミデネパグ
IC_{50} (µmol/L)	No	>5	No	No

No： 阻害せず

Confidential

2.6.5.15.7　　トランスポーターによる輸送活性の阻害（膜小胞）

被験物質：オミデネパグ イソプロピル, オミデネパグ

試験系	*In vitro*、ヒト BSEP 発現膜小胞	
試験方法	被験物質存在下、トランスポーターの基質及び ATP（もしくは AMP）を膜小胞とインキュベート	
分析対象	トランスポーターの基質	
分析方法	LSC	
被験物質濃度	1、5 µmol/L	
試験番号	[redacted]24	
CTD における記載箇所	4.2.2.6-1	
トランスポーター	BSEP	
基質	^{3}H-taurocholic acid	
被験物質	オミデネパグ イソプロピル	オミデネパグ
IC_{50} (µmol/L)	>5	No

No： 阻害せず

Confidential

2.6.5.16　　薬物動態試験：その他

該当する試験はない。

Confidential