フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

2.6.4　薬物動態試験の概要文

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次 …… 2
表一覧 …… 2
図一覧 …… 7
2.6.4　薬物動態試験の概要文 …… 8
2.6.4.1　まとめ …… 8
2.6.4.2　分析法 …… 11
2.6.4.3　吸収 …… 35
2.6.4.3.1　単回投与後の吸収 …… 35
2.6.4.3.2　反復投与後の吸収 …… 38
2.6.4.3.2.1 皮下投与及び静脈内投与：反復投与 …… 38
2.6.4.3.2.2 その他の投与経路—反復投与 …… 65
2.6.4.4　分布 …… 70
2.6.4.4.1　組織分布試験 …… 70
2.6.4.4.2　たん白結合試験 …… 75
2.6.4.4.3　胎盤通過試験 …… 77
2.6.4.5　代謝（動物種間の比較） …… 79
2.6.4.6　排泄 …… 88
2.6.4.6.1　乳汁移行 …… 96
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 …… 96
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 …… 99
2.6.4.9　考察及び結論 …… 100
2.6.4.10 図表 …… 101
2.6.4.11 参考文献 …… 101

表一覧

表 2.6.4-1　イカチバントのラジオイムノアッセイのバリデーション（JE049-0301 試験） …… 11
表 2.6.4-2　血漿中イカチバント分析法のバリデーション（JE049-0302 試験） …… 12
表 2.6.4-3　ラット血漿中イカチバントの LC–MS/MS 測定法（JE049-0127 試験） … 13
表 2.6.4-4　ラット血漿中イカチバントの LC–MS/MS 分析法のバリデーション（JE049-0127 試験） …… 13

表 2.6.4-5　ラット血漿中イカチバントの LC–MS/MS 測定法（JE049-0128 試験）‥ 14
表 2.6.4-6　JE049-0128 試験の QC 試料の統計量 …… 15
表 2.6.4-7　ラット乳汁中及び血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法（JE049-0141 試験） …… 16
表 2.6.4-8　ラット血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法のバリデーション（JE049-0141 試験） …… 16
表 2.6.4-9　ラット乳汁中イカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法のバリデーション（JE049-0141 試験） …… 17
表 2.6.4-10　ラット血漿中のイカチバントの–20ºC での安定性（JE049-0334 試験）· 19
表 2.6.4-11　ラット血漿中の代謝物 M2 の–20ºC での安定性（JE049-0334 試験）…… 19
表 2.6.4-12　完全処理したラット血漿試料中のイカチバントの 4ºC での安定性（JE049-0335 試験）…… 20
表 2.6.4-13　完全処理したラット血漿試料中の代謝物 M2 の 4ºC での安定性（JE049-0335 試験）…… 21
表 2.6.4-14　部分処理したラット血漿試料中のイカチバントの–20ºC での安定性（JE049-0335 試験）…… 21
表 2.6.4-15　部分処理したラット血漿試料中の代謝物 M2 の–20ºC での安定性（JE049-0335 試験）…… 22
表 2.6.4-16　ラット乳汁中のイカチバントの–20ºC での安定性（JE049-0343 試験）· 24
表 2.6.4-17　ラット乳汁中の代謝物 M2 の–20ºC での安定性（JE049-0343 試験）…… 24
表 2.6.4-18　イヌ血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法（JE049-0122 試験）…… 26
表 2.6.4-19　イヌ血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法バリデーション（JE049-0122 試験） …… 27
表 2.6.4-20　イヌ血漿中のイカチバントの–80ºC での安定性（JE049-0339 試験） …· 28
表 2.6.4-21　イヌ血漿中の代謝物 M2 の–80ºC での安定性（JE049-0339 試験）…… 29
表 2.6.4-22　マウス血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法のバリデーション（JE049-0348 試験） …… 31
表 2.6.4-23　マウス血漿中イカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法（JE049-0345 試験）…… 32
表 2.6.4-24　イヌ血漿中代謝物 M1 の LC–MS/MS 分析法バリデーション（JE049-0350 試験） 並びにラット血漿中代謝物 M1（JE049-0351 試験）及びマウス血漿中代謝物 M1（JE049-0352 試験）のパーシャルバリデーション …… 33

表 2.6.4-25　ウサギ血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法バリデーション（JE049-0346 試験） …… 35
表 2.6.4-26　イカチバント 10 mg/kg をマウスに単回静脈内投与したときのイカチバント及び代謝物 M2 の PK パラメータの平均値（JE049-0345 試験） …… 36
表 2.6.4-27　ラットにイカチバントを 30 日間連日投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値 …… 40
表 2.6.4-28　ラットにイカチバントを反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値 …… 42
表 2.6.4-29　ラットにイカチバントを反復皮下投与したときの TK パラメータの平均値（JE049-0128 試験） …… 43
表 2.6.4-30　ラットにイカチバントを反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータ（JE049-0160 試験） …… 44
表 2.6.4-31　ラットにイカチバントを反復皮下投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータ（JE049-0160 試験） …… 44
表 2.6.4-32　イカチバントをラットに反復皮下投与したときの TK パラメータ（JE049-0163 試験） …… 46
表 2.6.4-33　イカチバントを幼若ラットに反復皮下投与したときの TK パラメータ（JE049-0172 試験） …… 47
表 2.6.4-34　幼若ラットと成熟ラット間のイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの比較 …… 48
表 2.6.4-35　イカチバントをラットに反復皮下投与したときのイカチバントのト TK パラメータの平均値（JE049-0108 試験） …… 49
表 2.6.4-36　イカチバントをラットに反復皮下投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0108 試験） …… 50
表 2.6.4-37　イカチバントを雌ラットに反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0141 試験） …… 51
表 2.6.4-38　イカチバントを雌ラットに反復皮下投与したときの M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0141 試験） …… 52
表 2.6.4-39　イカチバントを妊娠雌ウサギに反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0353 試験） …… 53
表 2.6.4-40　イカチバントを妊娠雌ウサギに反復皮下投与したときの，交尾後 Day 10 における代謝物 M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0353 試験） · 54
表 2.6.4-41　イカチバントをイヌに 14 日間静脈内投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0120 試験） …… 55

表 2.6.4-42　イカチバントを 14 日間イヌに反復静脈内投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0120 試験）…… 55
表 2.6.4-43　イカチバントを 7 日間連続してイヌに皮下投与したときの薬物動態（JE049-0307 試験）…… 56
表 2.6.4-44　イカチバント 100 mg/kg/day をイヌに 10 日間反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータ（JE049-0115 試験）…… 56
表 2.6.4-45　イカチバント 100 mg/kg/day を 10 日間反復皮下投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータ（JE049-0115 試験）…… 57
表 2.6.4-46　イカチバントを 1 日 3 回，週 2 回ビーグル犬に皮下投与したときの Day 22 におけるイカチバントの平均 AUC 値（JE049-0116 試験）…… 58
表 2.6.4-47　ビーグル犬にイカチバントを 1 日 3 回、週 2 回皮下投与したときの Day 22 における代謝物 M2 の平均 AUC 値（JE049-0116 試験）…… 58
表 2.6.4-48　イカチバントをイヌに反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0117 試験）…… 59
表 2.6.4-49　イカチバントをイヌに反復皮下投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0117 試験）…… 60
表 2.6.4-50　イカチバントをイヌに反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0118 試験）…… 62
表 2.6.4-51　イカチバントをイヌに反復皮下投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0118 試験）…… 63
表 2.6.4-52　イカチバントをイヌに反復皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0164 試験）…… 64
表 2.6.4-53　イカチバントをラットに 28 日間反復吸入投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0111 試験）…… 66
表 2.6.4-54　イカチバントをラットに 6 カ月間反復経鼻投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0113 試験）…… 66
表 2.6.4-55　イヌにイカチバントを吸入投与後のイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0123 試験）…… 67
表 2.6.4-56　イカチバントをイヌに 1 カ月間反復経鼻投与したときのイカチバントの血清中 Cmax データ（JE049-0124 試験）…… 68
表 2.6.4-57　イカチバントをイヌに反復経鼻投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値 (JE049-0125 試験)…… 69
表 2.6.4-58　ラット，イヌ，サル及びヒト血清中でのイカチバントの平均たん白結合率（JE049-0310 試験）…… 76

表 2.6.4-59　[Pro-3,4-^{3}H] イカチバント 1 mg/kg を妊娠 14 日目及び 18 日目のラットに単回静脈内投与したときの胎児及び母体組織中の平均放射能濃度（JE049-0316 試験）…… 77

表 2.6.4-60　[Pro-3,4-^{3}H] イカチバント 1 mg/kg を妊娠 14 日目及び 18 日目のラットに単回静脈内投与したときの母体血液に対する胎児組織 の放射能濃度の比（Cfetal tissue/Cmaternal blood）の平均値（JE049-0316 試験）…… 79

表 2.6.4-61　ヒト及びイヌ肝ミクロソーム及び S9 画分とインキュベートしたときのイカチバントの代謝安定性（JE049-0317 試験）…… 80

表 2.6.4-62　[Pro-3,4-^{3}H] イカチバントを種々の in vitro 代謝系を用いてインキュベートしたときの代謝物 M1 の形成（JE049-0319 試験）…… 81

表 2.6.4-63　[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント又は [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントをラット及びヒト肺 S9 画分とインキュベーションしたときの代謝物の形成（JE049-0320 試験）…… 82

表 2.6.4-64　[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント 1 mg/kg をマウスに皮下投与したときの尿中排泄（JE049-0321 試験）…… 84

表 2.6.4-65　[Pro-3,4-^{3}H] イカチバント 0.2 mg/kg をイヌに静脈内投与したときの尿抽出物の HPLC 分析（JE049-0308 試験）…… 86

表 2.6.4-66　[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバント 0.2 mg/kg をイヌに皮下投与したときの尿試料の HPLC 分析（JE049-0325 試験）…… 88

表 2.6.4-67　[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント 1 mg/kg を雄マウスに皮下投与したときの放射能の尿中及び糞中累積排泄率 (JE049-0326 試験) …… 89

表 2.6.4-68　[Oic-6,7-^{3}H]イカチバント 1 mg/kg を雄マウスに皮下投与したときの放射能の尿中及び糞中累積排泄率（JE049-0327 試験）…… 90

表 2.6.4-69　[Pro-3,4-^{3}H]イカチバント 5 mg/kg を雄ラットに静脈内投与したときの, 放射能の尿中及び糞中累積排泄率（JE049-0322 試験）…… 90

表 2.6.4-70　0.012 mg/kg の[Pro-3,4-^{3}H] イカチバントを雄ラットに皮下投与したときの放射能の尿中及び糞中累積排泄率（JE049-0323 試験）…… 91

表 2.6.4-71　[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント 12 μg/kg を雄ラットに皮下投与したときの放射能の平均尿中及び糞便中累積排泄率（JE049-0305 試験）…… 92

表 2.6.4-72　[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバント約 1 mg/kg を雄ラットに皮下投与したときの放射能の平均尿中及び糞中累積排泄率（JE049-306 試験）…… 93

表 2.6.4-73　[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント 0.2 mg/kg を雄イヌに静脈内投与したときの放射能の平均尿中及び糞中累積排泄量（JE049-0308 試験）…… 94

表 2.6.4-74　[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバント約 0.2 mg/kg を雄イヌに皮下投与したときの放射能の平均累積排泄量 (JE049-0309 試験) …… 95
表 2.6.4-75　CYP 阻害：アイソザイム，マーカー反応，及び標準阻害薬（JE049-0330 試験） …… 97
表 2.6.4-76 イカチバントによる CYP450 マーカー反応の阻害（JE049-0330 試験） …… 98
表 2.6.4-77　CYP1A2 の誘導（7–エトキシレゾルフィン O–脱エチル化反応）（JE049-0331 試験） …… 99
表 2.6.4-78 CYP3A4 の誘導（テストステロン 6B 水酸化反応）（JE049-0331 試験） …… 99

図一覧

図 2.6.4-1　放射性標識部位を含むイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）の構造 …… 8

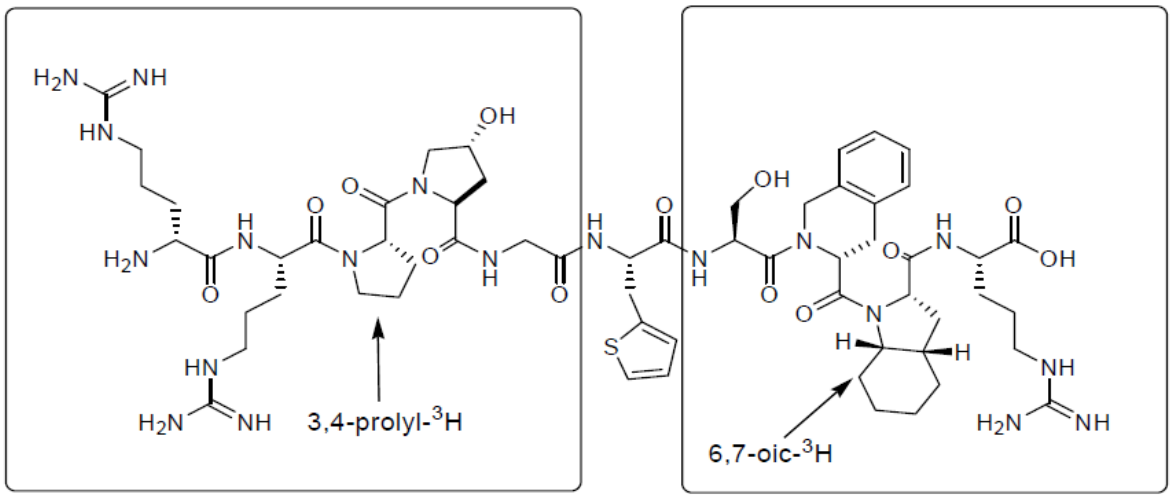
2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

イカチバント（HOE–140 及び SF 89 0140 としても知られている）の薬物動態（PK）及びトキシコキネティクス（TK）の特性を，マウス，ラット及びイヌに単回及び反復静脈内投与及び皮下投与した医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）試験及び非 GLP 試験で決定した。イカチバントを用いた代謝試験では，2 つの主要代謝物の存在が示された。これらの代謝物は，ラット，イヌ及びヒトの間で一致していると考えられ，H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-OH（M1 と命名）及び H-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH（M2 と命名）と同定された（図 2.6.4-1）。臨床で得られた曝露量に対する安全域を確立するため，イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の曝露量を定量した。マウス，ラット及びイヌでの吸収，分布，代謝，排泄（ADME）を評価するため，放射性標識したイカチバントを使用した。

アミノ配列の両端から生じる潜在的な代謝物を追跡するため，デカペプチドの配列中異なる 2 カ所のアミノ酸をトリチウムを用いて放射性標識した。図 2.6.4-1 に示すとおり，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント及び [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを用いた代謝試験により，M1 及び M2 と命名される 2 つの主要代謝物の形成が示されている。

図 2.6.4-1　放射性標識部位を含むイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）の構造



代謝物 M1　　代謝物 M2

マウス，ラット及びイヌを用いて，単回静脈内又は皮下投与後のイカチバントの薬物動態を検討した。[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント又は [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを静脈内又は皮下投与によりラット及びイヌに投与したとき，血中の放射能濃度は，消失の早い初期相（半減期 0.6 時間から

1.8 時間）に続き，消失がかなり遅い二次相（半減期は，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントで 6 日から 17 日，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントで 14 時間から 92 時間）からなる二相性の消失を示した。

イカチバントをラット及びイヌに反復静脈内，皮下，吸入及び経鼻投与し，また，マウスに反復静脈内及び皮下投与し，イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の TK を評価した。イカチバント，M1 又は M2 の曝露量に，何らかの一貫した性差があるという明らかなエビデンスは認められなかった。イカチバント，M1 及び M2 の曝露量は，投与量の増加に伴って増加したが，投与量及び投与経路によっては，増加量が投与量比よりも小さい場合も大きい場合もあった。イカチバントの反復投与により，イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の曝露量が変化するという明らかなエビデンスは認められなかった。ラット及びイヌのいずれにおいても，イカチバントの曝露量は，M1 及び M2 の曝露量より著しく高かった。

イカチバントを幼若ラット及び成熟ラットに反復皮下投与し，イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の TK を比較した。イカチバント及び M1 の曝露量は，成熟ラットに比べ幼若ラットで低かったが，一方 M2 の曝露量は両年齢群で同程度であった。

吸収及び分布試験により，皮下経路によるバイオアベイラビリティは高く，経鼻及び吸入経路によるバイオアベイラビリティは低いことが示された。

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント及び [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントをラットに皮下投与した，全身オートラジオグラフィーを用いた分布試験において，投与 4 時間後までの早期の時点では，注入部位及び排泄に関与する臓器（腎，肝及び膀胱）で最も高い放射能濃度が認められた。その他比較的高い放射能濃度が認められた組織は，リンパ節，骨端軟骨，脾臓，消化管内容物及び骨髄であった。放射能は中枢神経系（CNS）ではほとんど認められず，血液脳関門の透過性が低いことが示された。[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント及び [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントをマウス及びラットに皮下投与し，96 時間後又は 168 時間後にサンプリングした組織分布試験では，放射能が主に肝臓で長期間残留することが示された。

In vitro におけるイカチバントのラット，イヌ，サル及びヒトの血清たん白結合率は低く（38%から 49%），濃度依存性のエビデンスは認められなかった。

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを妊娠ラット及び授乳ラットに静脈内投与し，胎盤移行及び乳汁分泌を検討した。胎児中の放射能濃度は，妊娠 14 日目と 18 日目の両方で，母体の血中濃度と同程度であり，投与した放射能量の 1%未満であった。ラットでは終末相の半減期が長く，放射能は投与 48 時間後の胎児においても検出可能であった。乳汁中の放射能は，投与 7 時間後に最高濃度に達し，投与 0.5 時間後の初回の採取時点を除くすべての時点で，乳汁中濃度は血中濃度より高かった。これは，乳腺への分布を反映したものである可能性が高い。乳汁産生量の文献値を用いると，投与した放射能のうち，48 時間に及ぶ採取期間中に乳汁中に分泌された放射能の割合は約 2%であった。

In vitro での検討から，イカチバントの代謝は，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）に依存せず，結果的にチトクローム P450（CYP450）を介したものではないことが示された。放射性標識したイカチバントをマウス，ラット及びイヌに静脈内又は皮下投与した代

謝試験における尿試料の分析から，イカチバントが *in vivo* で代謝されることが示された。マウスの尿では，イカチバント及び M1 の濃度は，それぞれの 2 倍以内であった。一方ラット及びイヌの尿では，代謝物 M1 及び M2 が主要成分であった。

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント又は[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントをマウス，ラット及びイヌに静脈内又は皮下投与した排泄試験により，尿が主要排泄経路であることが示された。低用量の試験（ラットに 12 μg/kg を皮下投与）を除き，ラット及びイヌにおける静脈内又は皮下投与後の放射能の回収率は 70%を超えていた。[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントの投与後，尿中の放射能は，投与した量の 61%から 91%を占め，一方糞便中には投与した量の 2.3%から 8.8%が含まれていた。[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントの投与後，尿中の放射能は投与した量の 63%から 90%を占め，糞便中には投与した量の 17%から 31%が含まれていた。

イカチバントがヒト CYP450 アイソザイムに及ぼす影響について検討した *in vitro* 試験では，これら酵素の臨床的に意味のある阻害又は誘導が生じる可能性を示すエビデンスは認められなかった。

非臨床試験におけるイカチバントの血漿中曝露量と，臨床使用で得られる曝露量との関係を検討するにあたり，臨床試験 HGT-FIR-061 のデータを使用した（［2.7.2 臨床薬理試験］を参照）。この試験は健康成人被験者（男性及び女性，年齢は 18 歳から 50 歳）を対象とし，イカチバント 30 mg を単回皮下投与，又はイカチバント 90 mg（30 mg の皮下注射を 1 日 3 回実施）を投与した。これらの両投与法での最高濃度（C_{max}）及び濃度―時間曲線下面積（AUC）を「2.4 非臨床試験の概要評価］，表 2.4.-6 に示す。ヒトでは，1 日 3 回（TID）の用法で許容される 3 回の投与すべてを受けた患者における 24 時間までの男女の平均 AUC は，6734±1221 ng· h/mL と計算されている。イカチバントのヒトでの最大曝露量と，ラット及びイヌのピボタル毒性試験並びに齧歯類のがん原性試験における最小毒性量（LOAEL）及び無毒性量（NOAEL）でのイカチバントの曝露量との比較を，「2.4 非臨床試験の概要評価」，表 2.4-7 に示す。

代謝物 M1 及び M2 は，ヒトに加えて，マウス，ラット及びイヌでも検出されることから，固有の代謝物ではないと考えられる。イカチバントの臨床試験から得られた血漿試料中の M1 及び M2 の曝露量を評価し，非臨床安全性試験における曝露量と比較した。

全体として，反復投与毒性試験，ラットの胚・胎児発生試験及びがん原性試験に基づき，M1 及び M2 は，ICH M3 R2 に従い，非臨床試験で十分に評価されていると考えられる。臨床での曝露量との比較に関し，毒性試験に基づくイカチバント代謝物のさらに詳細な評価は，2.4.4.4 項に要約し，2.6.6.8.6 項に詳述している。

2.6.4.2 分析法

イカチバントのラジオイムノアッセイ法（JE049-0301 試験，参考資料）

血漿中のイカチバントを測定するため，ラジオイムノアッセイ（RIA）法を開発し，初期の非臨床 PK 試験（JE049-0303，JE049-0304 及び JE049-0307 試験［いずれも参考資料］），初期の毒性試験における TK 試験及びその後の臨床試験で使用した。

イカチバントに対する抗体は，[redacted] 番目の[redacted]を[redacted]に置換して結合させた[redacted]との複合体を使用してウサギから作製した。イカチバントは分子中にフェノール環がなく，^{125}I による直接放射性標識ができないため，イカチバントの [redacted] に [redacted] を追加した類縁体を放射性ヨウ素化し，放射性リガンドとして使用した。磁性粒子と結合させたヤギの二次抗体，次いで磁気分離剤を用いることにより，抗体が結合した検体から遊離画分を分離した。分離後，ガンマカウンターを用いて試料中の放射能を定量した。

イカチバントのペプチド断片との交差反応性を検討したところ，N 末端の 2 つの Arg 残基の 1 つ又は両方を欠いたペプチドでは 28%から 32%の交差反応性が観察されたが，イカチバントの代謝物 M1 及び M2 を含め，検討した他のすべての断片との交差反応性は 1%未満であった。

バリデーション結果を表 2.6.4-1 に要約する。

表 2.6.4-1 イカチバントのラジオイムノアッセイのバリデーション（JE049-0301 試験）

[redacted]

本 RIA 法は，前臨床試験及び臨床試験での使用にあたり，適切な感度及び再現性を示した。

HOE 140：高速液体クロマトグラフィーによるヒト血漿中濃度の測定及びラジオイムノアッセイ法との比較（JE049-0302，参考資料）

RIA 法（JE049-0301 試験）の特異性をさらに証明するため，UV 検出による高速液体クロマトグラフィー（HPLC–UV）法（非 GLP）をイカチバント用に開発し，選択した高用量の臨床検体について分析法の比較を行った（JE049-0302 試験）。

イカチバントの[redacted]の[redacted]が欠損したペプチドアナログを内部標準として選択した。水性の内部標準溶液（150 µL；10 µg/mL）を血漿（1 mL）に添加し，試料を酸性メタノール，メタノール，次いで水で前処理した Bond Elut CBA カートリッジに移した。試料をアプライした後，最終的に酸性メタノールを用いて溶出させる前に，Bond Elut を 1%水性トリフルオロ酢酸（TFA），水及びメタノールで洗浄した。溶出液は，窒素気流下 60ºC で蒸発乾固させた後，0.1%水性 TFA で再溶解させた。その後，表 2.6.4-2 に要約した条件を用いて，HPLC により試料を分析した。

表 2.6.4-2　　血漿中イカチバント分析法のバリデーション（JE049-0302 試験）

[redacted]

バリデーションに続いて，臨床試験 2 試験から選択した血漿試料を上記の HPLC–UV 法で分析し，その濃度データを，RIA を用いて得られた値と比較した。分析法の比較では，8 例すべての被験者の血漿で観察された近接して溶出するピークにより，HPLC–UV 法の感度が限定され，定量限界は 200 ng/mL となった。38 対のデータを評価した結果，平均では HPLC–UV のデータは RIA のデータより 12%低く，相対標準偏差は 20%であった。これは許容範囲内と考えられた。

HOE 140：ラットを対象とした 14 日間皮下投与毒性試験（JE049-0127 試験，評価資料）

ラットの 14 日間毒性試験（JE049-0127 試験）における血漿中イカチバント濃度の測定には，以下の GLP 適用液体クロマトグラフィー—タンデム質量分析（LC–MS/MS）法を使用した。

イカチバントの[redacted]番目の[redacted]を欠損させたノナペプチドの類縁体である[redacted]-イカチバントを内部標準として選択した。脱イオン水（2 mL）で希釈し，0.1 N HCl（500 µL）で酸性にした血漿（200 µL）に，水性の内部標準溶液（50 µL；5 µg/mL）を添加した。試料を攪拌混合した後，メタノール，次いで水で前処理した C_{18} 固相抽出カートリッジに移した。試料をカートリッジに 2 回通した後水で洗浄し，その後ジクロロメタン：酸性メタノール=2：1 の混合液で溶出させた。溶出液は，窒素気流下 50°C で蒸発乾固させた後，2 mM 酢酸アンモニウム（pH 2.8）：アセトニトリル/メタノール（v/v 7/3）=95：5 の混合液 150 µL に再溶解させた。その後，表 2.6.4-3 に要約した条件を用いて，LC–MS/MS 法により試料を分析した。

表 2.6.4-3　　ラット血漿中イカチバントの LC–MS/MS 測定法（JE049-0127 試験）

[redacted]

試験の試料は，合計 6 つの分析バッチで分析した。本分析法の性能を決定するため，各分析バッチには多数の独立した品質管理（QC）サンプルを含めた。検量線範囲をカバーする 4 濃度の QC サンプルを調製し，分析性能の統計量を表 2.6.4-4 に示した。

表 2.6.4-4　　ラット血漿中イカチバントの LC–MS/MS 分析法のバリデーション（JE049-0127 試験）

[redacted]

QC データから，本試験の試料分析全体を通して，分析が適正水準の精度及び真度で行われたことが示された。

HOE 140：8 週間の回復期間を設けた雄ラットの 14 日間皮下投与毒性試験（JE049-0128 試験；評価資料）

雄ラットの 14 日間皮下投与毒性試験（JE049-0128 試験）で血漿中イカチバント濃度を測定するため，以下の GLP 適用 LC–MS/MS 法を用いた。

イカチバントの [redacted] 番目の[redacted]を欠損させたノナペプチド類縁体の [redacted]-イカチバントを内部標準として選択した。水性の内部標準液（50 µL；1 µg/mL）を血漿（200 µL）に添加し，緩衝液（3 mL；pH 9）で希釈した。試料を攪拌混合した後，メタノール，水，緩衝液（pH 9），最終的に 10%（v/v）ラット対照血漿を含有する緩衝液（pH 9）で前処理した C_{18} 固相抽出カートリッジに移した。試料をカートリッジに通した後，水で洗浄し，その後ジクロロメタン：酸性メタノール=2：1 の混合液（2 x 0.8 mL）で溶出させた。溶出液は窒素気流下 50°C で蒸発乾固させ，ギ酸アンモニウム（pH 3.8；200 µL［最高投与量群では 300 µL］）で再溶解させた。その後，表 2.6.4-5 に要約した条件を用いて，LC–MS/MS 法により試料を分析した。

表 2.6.4-5　　ラット血漿中イカチバントの LC–MS/MS 測定法（JE049-0128 試験）

[redacted]

試験の試料は，合計 6 つの分析バッチで分析した。本分析法の性能を決定するため，各分析バッチには 3 濃度の独立した QC サンプル 9 本又は 15 本を含めた。QC サンプルの統計量を表 2.6.4-6 に示した。

表 2.6.4-6　　JE049-0128 試験の QC 試料の統計量

QC	低濃度 (1)	低濃度 (2)	中濃度 (1)	高濃度 (1)	中濃度 (2)	高濃度 (2)
名目濃度 (µg/mL)	0.0025	0.025	0.075	0.750	2.500	22.500
試料数	15	10	16	16	10	10
平均濃度 (µg/mL)	0.0024	0.0267	0.0708	0.7476	2.7678	23.4201
標準偏差 (µg/mL)	0.0002	0.0014	0.0044	0.0442	0.0687	1.6325
CV (%)	9.1	5.1	6.2	5.9	2.5	7.0
真度 (%)	–4.3	+6.8	–5.6	–0.3	+10.7	+4.1

CV = 変動係数，QC = 品質管理

QC データから，本試験の試料分析全体を通して，分析が適正水準の精度及び真度で行われたことが示された。

ラット血漿中及び乳汁中のイカチバント及び M2 の分析法バリデーション（JE049-0141 試験，評価資料）

GLP 適用のラット血漿中及び乳汁中のイカチバント及び M2 の分析法バリデーションは，JE049-0141 試験の報告書で詳述している。ラット血漿及び乳汁試料中のイカチバント及び代謝物 M2 の濃度を測定するため，LC–MS/MS 法のバリデーションを行った。

イカチバントの [redacted] を欠損させたペプチド類縁体の [redacted] を内部標準として選択した。内部標準液（75 µL；2.5 µg/mL）を血漿（200 µL）に添加し，酸性メタノール，次いで水で前処理した Supelclean LC18 固相抽出カートリッジに試料を移した。試料をアプライした後，カートリッジを水で洗浄し，酸性メタノールで溶出させた。溶出液は真空遠心分離機中 60ºC で蒸発乾固させ，25 mM 酢酸アンモニウム（200 µL）に再溶解させた。超音波処理，撹拌及び遠心分離した後，表 2.6.4-7 に要約した条件を用いて，LC–MS/MS 法により上清を分析した。

表 2.6.4-7　　ラット乳汁中及び血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法（JE049-0141 試験）

[redacted]

上述したラット血漿試料の分析法を米国食品医薬品局（FDA）ガイドラインに従ってバリデートし，バリデーションパラメータを表 2.6.4-8 に要約した。精度及び真度は 0.03 μg/mL，0.3 μg/mL 及び 3 μg/mL の低濃度，中濃度，高濃度の QC サンプルで評価した。

表 2.6.4-8　　ラット血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法のバリデーション（JE049-0141 試験）

[redacted]

ラット乳汁試料中のイカチバント及び M2 の分析には，上記の分析法を修正して使用した。内部標準液（75 µL；2.5 µg/mL）を乳汁（200 µL）に添加した後，試料を McIlvaine 緩衝液（300 µL）で希釈し，遠心分離した。上清は，McIlvaine 緩衝液を用いて，1：1 の比率で更に希釈し，再度遠心分離した。上清を酸性メタノール及び水で前処理した Discovery DSC–LT–18 カートリッジに移した。試料をアプライした後，血漿分析で上述した通りに操作を継続した。ラット乳汁試料の分析法をバリデートし，バリデーションパラメータを表 2.6.4-9 に要約した。精度及び真度は，0.05 µg/mL，0.5 µg/mL 及び 3 µg/mL の低濃度，中濃度，高濃度の QC サンプルで評価した。

表 2.6.4-9　　ラット乳汁中イカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法のバリデーション（JE049-0141 試験）

[redacted]

試料マトリクスの複雑性から，真度及び精度のバリデーション判定基準を 30%に設定した。真度及び精度が限定されたものであることから，また，FDA ガイドラインに従って，本分析法を用いた以降の試料分析は 3 回繰り返して実施した。

イカチバント及び代謝物 M2：ラット血漿中での凍結融解安定性（JE049-0332 試験，評価資料）

本 GLP 適用試験では，上記の分析法（JE049-0141 試験を参照）を使用し，イカチバント及び代謝物 M2 のラット血漿中での凍結融解安定性について検討した。

イカチバント及び代謝物 M2 のラット血漿中での安定性を，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した（JE049-0332 試験）。各濃度 3 本の試料を–20ºC で約 24 時間保存した後，室温で融解させた。完全に融解させた後，試料を同じ条件下で 12 時間から 24 時間かけて再凍結した。この凍結融解サイクルをさらに 2 回繰り返し，3 回目のサイクル後に試料を処理し，LC–MS/MS 法により分析した。これらの試料の濃度を，同時に調製した凍結融解サイクルなしの各濃度 3 本の試料の濃度と比較した。

3 回の凍結融解サイクル後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した試料の平均濃度からの差は 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL でそれぞれ–4.65%及び–4.67%であった。

3 回の凍結融解サイクル後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した試料の平均濃度からの差は，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL で，それぞれ 0.62%及び–0.48%であった。

これらの差は，事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，3 回にわたる凍結融解サイクルで，ラット血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

イカチバント及び代謝物 M2：ラット血漿中での短期安定性（JE049-0333 試験，評価資料）

本 GLP 適用試験では，上記の分析法を（JE049-0141 試験を参照）使用し，ラット血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の室温での短期安定性について検討した。

ラット血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の安定性を，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した（JE049-0333 試験）。各濃度 6 本の試料を調製し，–20ºC で凍結保存した。各濃度 3 本の試料を室温で融解させ，約 6 時間室温で静置した。この時点で，残りの各濃度 3 本の試料も室温で融解させ，融解後すべての試料を処理し，LC–MS/MS 法により分析した。6 時間室温で保存した試料の濃度を，–20ºC で同時間凍結保存した試料の濃度と比較した。

室温で 6 時間保存した後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した試料の平均濃度からの差は，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL でそれぞれ–6.53%及び–4.72%であった。

室温で 6 時間保存した後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した試料の平均濃度からの差は，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL でそれぞれ 12.20%及び 14.34%であった。

これらの差は事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，室温で 6 時間保存したラット血漿中でのイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

イカチバント及び代謝物 M2：ラット血漿中での長期安定性（JE049-0334 試験，評価資料）

本 GLP 適用試験では，上記の分析法（JE049-0141 試験を参照）を使用し，ラット血漿中でのイカチバント及び代謝物 M2 の長期凍結安定性について検討した。

イカチバント及び代謝物 M2 のラット血漿中での安定性を，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した（JE049-0334 試験）。各濃度の複製試料を調製した後，各濃度 3 本の試料を直ちに処理し，LC–MS/MS 法により分析した。残りの試料は–20ºC で凍結保存した。–20ºC で 5 週間，17 週間及び 43 週間保存した後，各濃度 3 本の試料を室温で融解させ，処理した後 LC–MS/MS 法により分析した。保存試料の濃度を，新鮮な試料（Day 0）の濃度と比較した。

凍結保存後のイカチバントの平均濃度の Day 0 の平均濃度からの差を表 2.6.4-10 に示す。

表 2.6.4-10　　ラット血漿中のイカチバントの–20ºC での安定性（JE049-0334 試験）

凍結保存期間 (週)	名目濃度 (ng/mL)	差 (%)
0	2000	0.0
	100	0.0
5	2000	–29.7
	100	–35.1
17	2000	–20.7
	100	–27.4
43	2000	–14.3
	100	–9.9

43 週間保存後のイカチバントの濃度は，事前に規定した判定基準である 20%内であったが，5 週間及び 17 週間保存後の濃度は判定基準外であった。これらのデータに一貫した傾向は認められないため，この結果がイカチバントの不安定性又は分析上の問題を反映したものであるかどうかは不明である。したがって，ラット血漿中でのイカチバントの長期凍結保存安定性に関し，これらのデータからは結論は出せなかった。

凍結保存後の代謝物 M2 の平均濃度の Day 0 の平均濃度からの差を表 2.6.4-11 に示す。直接処理した試料の濃度を評価した最初の分析において，M2 の測定結果は QC 判定基準を満たさなかった。そのため，17 週間及び 43 週間保存したラット血漿中の M2 の凍結安定性を評価する際には，5 週間凍結保存した試料を標準品として使用した。5 週間凍結保存したラット血漿中の M2 の安定性を確認するため，別の試験を実施した。

表 2.6.4-11　　ラット血漿中の代謝物 M2 の–20ºC での安定性（JE049-0334 試験）

凍結保存期間 (週)	名目濃度 (ng/mL)	差 (%)
0	2000	0.0
	100	0.0
5	2000	5.8
	100	–0.8
凍結保存期間 (週)	**名目濃度 (ng/mL)**	**5 週間保存した試料との差 (%)**
5	2000	0.0
	100	0.0
17	2000	8.9
	100	3.4
43	2000	0.6
	100	11.2

これらの差は事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，–20ºC で 43 週間保存した代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

イカチバント及び代謝物 M2：ラット血漿中での前処理後安定性（JE049-0335 試験，評価資料）

本 GLP 適用試験では，上記の分析法（JE049-0141 試験を参照）を使用し，完全及び部分処理したラット血漿試料中でのイカチバント及び代謝物 M2 の安定性について検討した。

部分処理した血漿サンプルとは，乾燥ステップ後の血漿サンプルの抽出物のことである（サンプル処理のステップ 10，JE049-0335 試験の報告書 3.6 項を参照）。乾燥させた血漿抽出物は，バリデートされた方法にしたがい-20°C で保存した。したがって，部分処理した血漿試料の安定性とは，乾燥させた血漿抽出物の-20°C での安定性を指している。

完全処理した血漿サンプルとは，乾燥させたサンプル抽出物を 25 mM 酢酸アンモニウムで再構成（再溶解）した後の血漿試料の抽出物のことである（サンプル処理のステップ 13，JE049-0335 試験の報告書 3.6 項参照）。再溶解させた血漿抽出物は，バリデートされた方法にしたがい 4°C で保存した。したがって，完全処理した血漿試料の安定性とは，再溶解させた血漿抽出物の 4°C での安定性を指している。

イカチバント及び代謝物 M2 の安定性は，完全処理した試料を自動サンプラー中 4ºC で約 24 時間，完全処理した試料を 4ºC で最長 10 日間，及び部分処理した試料を–20ºC で最長 10 日間保存した後に決定した（JE049-0355 試験）。イカチバント及び代謝物 M2 の安定性は，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 つの濃度で決定した。各濃度 3 本の試料を，上記の各条件で保存した後，LC–MS/MS 法により分析した。保存試料の濃度を直接分析した試料の濃度と比較した。

完全処理した試料を自動サンプラー中 4ºC で約 24 時間保存した後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料の平均濃度からの差は，それぞれ 18.0%及び-7.0%であった。完全に処理した試料を自動サンプラー中 4ºC で約 24 時間保存した後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料の平均濃度からの差は，それぞれ–9.6%及び–11.8%であった。

これらの差は事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，4ºC で 24 時間保存した，完全処理したラット血漿中イカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

完全処理したラット血漿試料を 4ºC で保存した後のイカチバントの平均濃度について，直接分析した平均濃度からの差を表 2.6.4-12 に示す。

表 2.6.4-12　完全処理したラット血漿試料中のイカチバントの 4ºC での安定性（JE049-0335 試験）

保存期間 (日)	名目濃度 (ng/mL)	差 (%)
0	100	0.0
	2000	0.0
1	100	3.8
	2000	–5.7
3	100	–73.9
	2000	–61.6
10	100	–76.9
	2000	–73.2

完全処理したラット血漿試料を 4ºC で保存した後の代謝物 M2 の平均濃度について，直接分析した試料からの差を表 2.6.4-13 に示す。

表 2.6.4-13　　完全処理したラット血漿試料中の代謝物 M2 の 4ºC での安定性（JE049-0335 試験）

保存期間 (日)	名目濃度 (ng/mL)	差 (%)
0	100	0.0
	2000	0.0
1	100	–15.6
	2000	–13.1
3	100	NR
	2000	NR
10	100	–82.0
	2000	–70.6

NR = 結果なし

1 日を超えて保存した場合，これらの差は事前に規定した判定基準である 20%を上回っていたため，完全処理したラット血漿試料中のイカチバント及び代謝物 M2 の 4ºC での安定性は，1 日目についてのみ検証された。

部分処理したラット血漿試料を–20ºC で保存した後のイカチバントの平均濃度について，直接分析した試料の平均濃度からの差を表 2.6.4-14 に示す。

表 2.6.4-14　　部分処理したラット血漿試料中のイカチバントの–20ºC での安定性（JE049-0335 試験）

保存期間 (日)	名目濃度 (ng/mL)	差 (%)
0	100	0.0
	2000	0.0
1	100	13.0
	2000	–4.1
3	100	–70.3
	2000	–62.2
10	100	–76.6
	2000	–71.3

部分処理したラット血漿試料を–20ºC で保存した後の代謝物 M2 の平均濃度について，直接分析した試料の平均濃度からの差を表 2.6.4-15 に示す。

表 2.6.4-15 部分処理したラット血漿試料中の代謝物 M2 の–20ºC での安定性（JE049-0335 試験）

保存期間 (日)	名目濃度 (ng/mL)	差 (%)
0	100	0.0
	2000	0.0
1	100	–5.8
	2000	2.0
3	100	NR
	2000	NR
10	100	–81.5
	2000	–68.4

NR = 結果なし

1 日を超えて保存した場合，これらの差は事前に規定した判定基準である 20%を上回っていたため，部分処理したラット血漿試料のイカチバント及び代謝物 M2 の–20ºC での安定性は，1 日目についてのみ検証された。

イカチバント及び代謝物 M2：ラット乳汁中での凍結融解安定性（JE049-0341 試験，評価資料)

本 GLP 適用試験では，上記の分析法（JE049-0141 試験を参照）を使用し，ラット乳汁中のイカチバント及び代謝物 M2 の凍結融解安定性について検討した。

イカチバント及び代謝物 M2 の乳汁中での安定性を，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した（JE049-0341 試験）。各濃度 3 本の試料を–20ºC で 24 時間保存した後，室温で融解させた。完全に融解後，試料を同条件で 12 時間から 24 時間再凍結した。この凍結融解サイクルを更に 2 回繰り返し，3 回目のサイクル後に試料を処理し，LC–MS/MS 法により分析した。これらの試料の濃度を，各濃度 3 本の同時に調製した凍結融解サイクルなしの試料の濃度と比較した。

3 回の凍結融解サイクル後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した試料の平均濃度からの偏差は，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL で，それぞれ 0.05%及び–3.16%であった。3 回の凍結融解サイクル後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した試料の平均濃度からの差は，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL で，それぞれ 2.38%及び–1.54%であった。

これらの差は事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，3 回の凍結融解サイクル後のラット乳汁中のイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

イカチバント及び代謝物 M2：ラット乳汁中での短期安定性（JE049-0342 試験，評価資料）

本 GLP 適用試験では，上記の分析法（JE049-0141 試験を参照）を使用し，ラット乳汁中のイカチバント及び代謝物 M2 の室温での短期安定性について検討した。

イカチバント及び代謝物 M2 のラット乳汁中での安定性を，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した（JE049-0342 試験）。各濃度 6 本の試料を調製し，–20ºC で凍結保存した。各濃度 3 本の試料を室温で融解させ，約 6 時間室温で静置した。この時点で，残りの各濃度 3 本の試料も室温で融解させ，融解後にすべての試料を処理して LC–MS/MS 法により分析した。6 時間室温で保存した試料の濃度を，–20ºC で同時間凍結保存した試料の濃度と比較した。

室温で 6 時間保存した後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した試料の平均濃度からの差は，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL で，それぞれ–5.25%及び–11.64%であった。室温で 6 時間保存した後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した試料の平均濃度からの差は，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL で，それぞれ 0.21%及び–4.89%であった。

これらの差は，事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，室温で 6 時間保存したラット乳汁中でのイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

イカチバント及び代謝物 M2：ラット乳汁中での長期安定性（JE049-0343 試験，評価資料）

本 GLP 適用試験では，上記の分析法（JE049-0141 試験を参照）を使用し，ラット乳汁中でのイカチバント及び代謝物 M2 の長期凍結安定性について検討した。

ラット乳汁中でのイカチバント及び代謝物 M2 の安定性を，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した（JE049-0343 試験）。各濃度の複製試料を調製した後，各濃度 3 本の試料を直ちに処理し，LC–MS/MS 法により分析した。残りの試料は–20ºC で凍結保存した。–20ºC で 5 週間，17 週間及び 39 週間保存した後，各濃度 3 本の試料を室温で融解させ，処理後 LC–MS/MS 法により分析した。保存試料の濃度を，新鮮な試料（Day 0）の試料の濃度と比較した。

直接処理した試料の濃度を評価した最初の分析は，検量線用試料でのピペット操作の誤りのために無効となった。したがって，17 週間及び 39 週間保存したラット乳汁中の両分析対象物質の凍結安定性を評価する際には，5 週間凍結保存した試料を標準品として使用した。5 週間凍結保存したラット乳汁中の両分析対象物質の安定性を確認するため，別の試験を実施した。

凍結保存後のイカチバントの平均濃度の標準品の濃度からの差を表 2.6.4-16 に示す。

表 2.6.4-16　　ラット乳汁中のイカチバントの-20°C での安定性（JE049-0343 試験）

凍結保存期間 (週)	名目濃度 (ng/mL)	差 (%)
0	100	0.0
	2000	0.0
5	100	21.0
	2000	19.0
凍結保存期間 (週)	**名目濃度 (ng/mL)**	**5 週間保存した試料との差 (%)**
5	100	0.0
	2000	0.0
17	100	–20.1
	2000	5.0
39	100	–27.7
	2000	5.5

凍結保存後の代謝物 M2 の平均濃度の標準品の濃度からの差を表 2.6.4-17 に示す。

表 2.6.4-17　　ラット乳汁中の代謝物 M2 の–20ºC での安定性（JE049-0343 試験）

凍結保存期間 (週)	名目濃度 (ng/mL)	差 (%)
0	100	0.0
	2000	0.0
5	100	9.2
	2000	21.4
凍結保存期間 (週)	**名目濃度 (ng/mL)**	**5 週間保存した試料との差 (%)**
5	100	0.0
	2000	0.0
17	100	–14.4
	2000	0.6
39	100	–46.8
	2000	1.5

100 ng/mL 濃度のイカチバント及び代謝物 M2 をラット乳汁中で凍結保存したとき，標準品の濃度からの差は，事前に規定した判定基準である 20%を上回っていた。これらのデータは，ラット乳汁中のイカチバント及び代謝物 M2 が，低濃度では–20ºC での保存期間中安定ではないことを示唆しており，したがって，JE049-0141 試験で得られた試料の結果は，過小評価されている可能性が高いと考えられる。

イカチバント及び代謝物 M2：ラット乳汁中での処理後安定性（JE049-0344 試験，評価資料)

本 GLP 適用試験では，上記の分析法（JE049-0141 試験を参照）を使用し，完全及び部分処理したラット乳汁試料中でのイカチバント及び代謝物 M2 の安定性について検討した。

イカチバント及び代謝物 M2 の安定性は，完全処理した試料を自動サンプラー中 4ºC で約 21.5 時間保存，完全処理した試料を 4ºC で 3 日間保存，及び部分処理した試料を–20ºC で 3 日間保存した後に決定した（JE049-0344 試験）。イカチバント及び代謝物 M2 の安定性を，100 ng/mL 及

び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した。各濃度 3 本の試料を，上記の各条件下で保存した後，LC–MS/MS 法により分析した。保存試料の濃度を，直接分析した試料の濃度と比較した。

完全処理した試料を自動サンプラー中 4ºC で約 21.5 時間保存した後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ–6.8%及び–2.9%であった。完全処理した試料を自動サンプラー中 4ºC で約 21.5 時間保存した後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ–10.6%及び–10.9%であった。

これらの差は，事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，完全処理したラット乳汁を 4ºC で 21.5 時間保存した後のイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

完全処理した試料を 4ºC で 3 日間保存した後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの偏差は，それぞれ–2.0%及び 3.0%であった。完全処理した試料を 4ºC で 3 日間保存した後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの偏差は，それぞれ–50.8%及び–37.0%であった。

完全処理したラット乳汁試料を 4ºC で 3 日間保存した後のイカチバントの安定性は検証されたと考えられた。完全処理したラット乳汁試料を 4ºC で 3 日間保存した後の代謝物 M2 の安定性は，差が事前に規定した判定基準である 20%を上回っていたことから検証できなかった。

部分処理した試料を–20ºC で 3 日間保存した後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ–2.5%及び 4.8%であった。部分処理した試料を–20°C で 3 日間保存した後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ–45.3%及び–38.0%であった。

部分処理したラット乳汁試料を 20ºC で 3 日間保存した後のイカチバントの安定性は検証されたと考えられた。部分処理したラット乳汁試料を–20°C で 3 日間保存した後の代謝物 M2 の安定性は，差が事前に規定した判定基準である 20%を上回っていたことから検証できなかった。

イカチバント及び代謝物 M2：イヌ血漿試料の分析法バリデーション及び分析（JE049-0122 試験，評価資料）

イヌ血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の濃度を測定するため，GLP 適用の LC–MS/MS 法のバリデーションを行った（JE049-0122 試験）。

イカチバントの [redacted] を欠損させたペプチド類縁体である [redacted] を内部標準として選択した。水性の内部標準液（230 µL；250 ng/mL）を血漿（690 µL）に添加し，当該試料を酸性メタノール次いで水で前処理した Supelclean LC18 固相抽出カートリッジに移した。試料をアプライした後，カートリッジを水で洗浄し，その後酸性メタノールで溶出させた。溶出液は，真空遠心分離機中 60ºC で蒸発乾固させた後，25 mM 酢酸アンモニウムに再溶解した。超音波処理，撹拌混合及び遠心分離後，表 2.6.4-18 に要約した条件で，上清を LC–MS/MS 法により分析した。

表 2.6.4-18　　イヌ血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法（JE049-0122 試験）

[redacted]

真度及び精度は，0.01 µg/mL，0.1 µg/mL 及び 1 µg/mL の低濃度，中濃度及び高濃度の QC サンプルで決定した。しかし，バリデーション実施中の技術的不具合により，特に 0.01 µg/mL では，生成データ量が減少した。このため，同一の試料調製法及び分析法を使用した JE049-0116 試験からの追加データをバリデーションパッケージに追加した。結果的に，追加の 0.05 µg/mL，0.3 µg/mL 及び 1.5 µg/mL での真度及び精度を決定した。本分析法は，イカチバント，代謝物 M2 及び内部標準に特異的かつ選択的であることが示された。

バリデーションデータの要約を表 2.6.4-19 に示す。試料分析では QC サンプルが判定基準を満たさなかったため，本試験からイカチバント及び M2 の TK データは得られなかった。

表 2.6.4-19　　イヌ血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法バリデーション（JE049-0122 試験）



イカチバント及び代謝物 M2：ビーグル犬血漿中での凍結融解安定性（JE049-0337 試験，評価資料）

本 GLP 適用試験では，上記の分析法（JE049-0122 試験を参照）を使用し，イカチバント及び代謝物 M2 の凍結融解安定性について検討した。

イヌ血漿中でのイカチバント及び M2 の安定性を，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した（JE049-0337 試験）。各濃度 3 本の試料を–80ºC で約 24 時間保存した後，室温で融解させた。完全に融解後，試料を同条件で 12 時間から 24 時間再凍結した。凍結融解サイクルを更に 2 回繰り返し，3 回目のサイクル後に試料を処理して LC–MS/MS 法により分析した。これらの試料の濃度を，各濃度 3 本の同時に調製した凍結融解サイクルなしの試料の濃度と比較した。

3 回の凍結融解サイクル後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ–8.1%及び–9.0%であるった。

3 回の凍結融解サイクルを後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL 試料からの差は，それぞれ 13.3%及び 0.5%であった。

これらの差は，事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，3 回の凍結融解サイクル後のイヌ血漿中でのイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

イカチバント及び代謝物 M2：ビーグル犬血漿中での短期安定性（JE049-0338 試験，評価資料）

上記の GLP 適用の分析法（JE049-0122 試験を参照）を用い，イヌ血漿中でのイカチバント及び代謝物 M2 の室温での短期安定性を検討した 。

イヌ血漿中でのイカチバント及び代謝物 M2 の安定性を，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した（JE049-0338 試験）。各濃度 6 本の試料を調製し，–20ºC で凍結保存した。各濃度 3

本の試料を室温で融解させ，室温で約 6 時間静置した。この時点で，残りの各濃度 3 本の試料も室温で融解させ，融解後すべての試料を処理して LC–MS/MS 法により分析した。室温で 6 時間保存した試料の濃度を，–20ºC で同時間凍結保存した試料の濃度と比較した。

室温で 6 時間保存した後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ–1.05%及び–1.71%であった。

室温で 6 時間保存した後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ–0.45%及び–3.10%であった。

これらの差は事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，室温で 6 時間保存した後のイヌ血漿中でのイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

イカチバント及び代謝物 M2：ビーグル犬血漿中での長期安定性（JE049-0339 試験，評価資料）

上記の GLP 適用の分析法（JE049-0122 試験を参照）を用い，イヌ血漿中でのイカチバント及び代謝物 M2 の長期凍結安定性を検討した 。

イヌ血漿中でのイカチバントと代謝物 M2 の安定性を，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した（JE049-0339 試験）。各濃度の複製試料を調製した後，各濃度 3 本の試料を直ちに処理して LC–MS/MS 法により分析した。残りの試料は–80°C で凍結保存した。–80°C で 37 日，110 日及び 414 日間保存した後，各濃度 3 本の試料を室温で融解させ，処理後に LC–MS/MS 法により分析した。保存試料の濃度を，新鮮な試料（Day 0）の濃度と比較した。

凍結保存後のイカチバントの平均濃度の，Day 0 日目の数値からの差を表 2.6.4-20 に示す。

表 2.6.4-20　　イヌ血漿中のイカチバントの–80ºC での安定性（JE049-0339 試験）

凍結保存期間 (日)	名目濃度 (ng/mL)	差 (%)
0	100	0.0
	2000	0.0
37	100	–5.0
	2000	–6.2
110	100	–6.5
	2000	–3.8
414	100	18.9
	2000	–1.9

凍結保存後の代謝物 M2 の平均濃度の，Day 0 の数値からの差を表 2.6.4-21 に示す。

表 2.6.4-21　　イヌ血漿中の代謝物 M2 の–80ºC での安定性（JE049-0339 試験）

凍結保存期間 (日)	名目濃度 (ng/mL)	差 (%)
0	100	0.0
	2000	0.0
37	100	8.6
	2000	8.0
110	100	–0.9
	2000	4.8
414	100	19.5
	2000	5.8

これらの差は事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，–80°C で 59 週間保存した後のイヌ血漿中でのイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

イカチバント及び代謝物 M2：ビーグル犬血漿中での処理後安定性（JE049-0340 試験，評価資料）

上記の GLP 適用の分析法（JE049-0122 試験を参照）を用い，完全及び部分処理したイヌ血漿試料中でのイカチバント及び代謝物 M2 の安定性を検討した 。

部分処理した血漿サンプルとは，乾燥ステップ後の血漿サンプルの抽出物のことである（サンプル処理のステップ 10，JE049-0340 試験の報告書 3.6 項を参照）。乾燥させた血漿抽出物は，バリデートされた方法にしたがい-20°C で保存した。したがって，部分処理した血漿試料の安定性とは，乾燥させた血漿抽出物の-20°C での安定性を指している。

完全処理した血漿サンプルとは，乾燥させたサンプル抽出物を 25 mM 酢酸アンモニウムで再構成（再溶解）した後の血漿試料の抽出物のことである（サンプル処理のステップ 13，JE049-0340 試験の報告書 3.6 項参照）。再溶解させた血漿抽出物は，バリデートされた方法にしたがい 4°C で保存した。したがって，完全処理した血漿試料の安定性とは，再溶解させた血漿抽出物の 4°C での安定性を指している。

イカチバント及び代謝物 M2 の安定性は，完全処理した試料を自動サンプラー中 4ºC で約 24 時間，完全処理した試料を 4ºC で最長 14 日間，及び部分処理した試料を–20ºC で最長 14 日間保存した後に決定した（JE049-0340 試験）。イカチバント及び代謝物 M2 の安定性を，100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の 2 濃度で決定した。各濃度 3 本の試料を，上記の各条件下で保存した後，LC–MS/MS 法により分析した。保存試料の濃度を，直接分析した試料の濃度と比較した。

完全処理した試料を自動サンプラー中 4ºC で約 24 時間保存した後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ–8.9%及び–14.6%であった。完全処理した試料を自動サンプラー中 4ºC で約 24 時間保存した後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ 18.7%及び 6.7%であった。

これらの差は事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，完全処理したイヌ血漿試料を 4ºC で 24 時間保存した後のイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

完全処理した試料を 4ºC で 14 日間保存した後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ–4.8%及び–9.0%であった。完全処理した試料を 4ºC で 14 日間保存した後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ 14.1%及び 7.9%であった。

これらの差は事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，完全処理したイヌ血漿試料を 4ºC で 14 日間保存した後のイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

部分処理した試料を–20ºC で 14 日間保存した後のイカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ–9.1%及び–11.2%であった。部分処理した試料を–20ºC で 14 日間保存した後の代謝物 M2 の平均濃度を計算したところ，直接分析した 100 ng/mL 及び 2000 ng/mL の試料からの差は，それぞれ 11.2%及び 0.6%であった。

これらの差は事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，部分処理したイヌ血漿試料を–20ºC で 14 日間保存した後のイカチバント及び代謝物 M2 の安定性は検証されたと考えられた。

イカチバント，代謝物 M2 及び内部標準（[redacted]）：保存溶液中安定性（JE049-0336 試験，評価資料）

上記の GLP 適用の分析法（JE049-0122 試験を参照）を用い，イカチバント（10 mg/mL），代謝物 M2（10 mg/mL），及び内部標準である [redacted]（1 mg/mL）の保存溶液としての水溶液中での保存安定性を検討した。

イカチバント，代謝物 M2，及び内部標準 [redacted] の保存溶液中安定性を，室温で 6 時間，4ºC 及び–20ºC で 18 日間又は 24 日間保存した後に決定した（JE049-0336 試験）。保存後，試料を希釈，処理した後，LC–MS/MS 法により 3 回繰り返し分析した。保存試料の濃度を，新鮮な試料の濃度と比較した。

室温で 6 時間保存した後，イカチバント，M2 及び内部標準の平均濃度を計算したところ，直接分析した試料からの差は，それぞれ–17.7%，–2.0%及び 7.1%であった。

4ºC で 24 日間保存した後，イカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した試料からの差は，5.2%であった。4ºC で 18 日間保存した後，M2 及び内部標準の平均濃度を計算したところ，直接分析した試料からの差は，それぞれ 1.9%及び 2.1%であった。

–20ºC で 24 日間保存した後，イカチバントの平均濃度を計算したところ，直接分析した試料からの差は，–1.9%であった。–20ºC で 18 日間保存した後，M2 及び内部標準の平均濃度を計算したところ，直接分析した試料からの差は，それぞれ–14.7%及び–0.3%であった。

これらの差は事前に規定した判定基準である 20%より小さかったため，室温で 6 時間，4ºC 及び–20ºC で 18 日間又は 24 日間保存した後のイカチバント，M2 及び内部標準 [redacted] の保存溶液中での安定性は検証されたと考えられた。

イカチバント及び代謝物 M2：マウス血漿中の分析法バリデーション（JE049-0348 試験，評価資料）

マウス血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 を測定するため，GLP 適用の LC–MS/MS による分析法を開発し，バリデーションを行った（JE049-0348 試験）。50 µL（後に 20 µL に減量）のマウス血漿から，固相抽出法を用いてイカチバント及び M2 を抽出した。クロマトグラフィーには [redacted] 分析カラムを用い，移動相に [redacted] 及び [redacted] を用いた高速勾配溶出により実施した。流速は [redacted] mL/min，分析時間は [redacted] 分とした。検体及び内部標準は，[redacted] で動作する [redacted] を用いてイオン化した。バリデーションデータの要約を表 2.6.4-22 に示す。

表 2.6.4-22　　マウス血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法のバリデーション（JE049-0348 試験）

[redacted]

[redacted]

マウス血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法（JE049-0345 試験，評価資料）

マウス（GLP 適用）では，内部標準液（[redacted]；25 μL；10%酸性メタノール中 1000 ng/mL）を血漿（50 μL）に添加した。試料を 1%ギ酸水溶液（900 μL）で希釈し，メタノール，次いで 1%ギ酸で前処理した Strata–X（30 mg）SPE プレートに移した。試料をアプライした後，1%ギ酸を含むメタノール：水の混合液（20:80；1 mL）で SPE プレートを洗浄し，その後酸性メタノールで溶出させた。溶出液は，窒素気流中で 50°C で蒸発乾固させた後，1%ギ酸を含むメタノール：水の混合液（10:90；2 x 0.200 μL）に再溶解させた。再溶解した試料を，表 2.6.4-23 に要約した条件を用いて，LC–MS/MS 法により分析した。

表 2.6.4-23　　マウス血漿中イカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法（JE049-0345 試験）

[redacted]

イヌ血漿中代謝物 M1 のバリデーション（JE049-0350 試験），ラット血漿中代謝物 M1 のパーシャルバリデーション（JE049-0351 試験）及びマウス血漿中代謝物 M1 のパーシャルバリデーション（JE049-0352 試験）

イヌ血漿，ラット血漿及びマウス血漿中での代謝物 M1 の定量には，同一の GLP 適用の LC–MS/MS 法を使用した（JE049-0350，JE049-0351，JE049-0352 試験）。

要約すると，血漿 50 µL から，たん白質の沈殿及び抽出操作により M1 を抽出した。クロマトグラフィーは[redacted]分析カラムを用い，移動相に[redacted]及び[redacted]を用いた高速勾配溶出により実施した。流測は[redacted] mL/min，分析時間は[redacted]分とした。検体及び内部標準は，[redacted]で動作する[redacted]を用いてイオン化した。安定同位体で標識したイカチバント[redacted]フラグメント（[redacted]）を内部標準として使用した。M1 及びその内部標準の SRM チャネルは，それぞれ[redacted]及び[redacted]である。イヌ，ラット及びマウス血漿中の M1 のバリデーションデータの要約を表 2.6.4-24 に示す。

表 2.6.4-24　イヌ血漿中代謝物 M1 の LC–MS/MS 分析法バリデーション（JE049-0350 試験）並びにラット血漿中代謝物 M1（JE049-0351 試験）及びマウス血漿中代謝物 M1（JE049-0352 試験）のパーシャルバリデーション

[redacted]

[redacted]

ウサギ血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法（JE049-0346 試験，評価資料）

ウサギ血漿試料中のイカチバント及び代謝物 M2 を測定するため（JE049-0346 試験），GLP 適用の LC–MS/MS 法を使用した。分析法を開発し，JE049-0353 試験の報告書に記載したとおりバリデーションを行った。

簡潔には，固相抽出法を用いて 200 µL のウサギ血漿からイカチバント及び M2 を抽出した。クロマトグラフィーは [redacted] 分析カラムを用い，移動相として [redacted] を用いた勾配溶出により実施した。流測は [redacted] mL/min（6.1 分から 15 分では [redacted] ml/min），分析時間は [redacted] 分とした。検体及び内部標準は，[redacted] でイオン化した。バリデーションデータの要約を表 2.6.4-25 に示す。

分析方法の特異性，選択性，検量線，定量下限（LLOQ），バッチ内精度/再現性及び真度，バッチ間精度/再現性及び真度並びに回収率に関してバリデーションを実施した。検量線用試料の代表的なクロマトグラムにより，イカチバント，代謝物 M2 及び内部標準の特異性が示された。複数の生体マトリックスのブランク試料の代表的なクロマトグラムにより，分析法の選択性が示された。イカチバントの検量線から，0.01 µg/mL から 5 µg/mL の濃度範囲で，既知のイカチバント濃度と計測器のレスポンスとの関係が示された。代謝物 M2 の検量線から，0.01 µg/mL から 5 µg/mL の濃度範囲で，既知の代謝物 M2 の濃度と計測器のレスポンスとの関係が示された。イカチバントの LLOQ は，個々の検量線で 10 ng/mL であった。血漿中の代謝物 M2 の LLOQ は，個々の検量線で 10 ng/mL であった。バッチ内変動は，1 つの分析バッチ内の 6 本の独立した QC

サンプルの精度及び真度を計算することにより評価した。バッチ間変動は，3 回の独立した分析バッチで使用した，6 本の QC サンプルの精度及び真度を計算することにより評価した。精度及び真度の結果を表 2.6.4-25 に要約した。

表 2.6.4-25　　ウサギ血漿中のイカチバント及び代謝物 M2 の LC–MS/MS 分析法バリデーション（JE049-0346 試験）

[redacted]

2.6.4.3　　吸収

2.6.4.3.1　　単回投与後の吸収

イカチバント：マウスの単回静脈内投与薬物動態試験（JE049-0345 試験，評価資料）

単回投与時の PK を評価するため，イカチバントを 10 mg/kg（等張生理食塩水中 1 mg/mL）の投与量で 21 匹の雄及び 21 匹の雌 NMRI マウスに静脈内投与した（JE049-0345 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.3 項）。食餌と水は自由摂取とした。投与 15，30 分，1，2，3，4 及び 6 時間後に雌雄 3 匹のマウスから採血し，遠心分離により血漿を分離した。分析方法は，2.6.4.2 項に記載した。

イカチバントの血漿中濃度は，投与 15 分後の最初の採血時点で最も高く，その後急速に低下し，投与 3 時間後に採取したすべての試料で LLOQ である 25 ng/mL 未満となった。M2 の血漿中濃度は，投与 15 分後又は 30 分後で最高となり，その後低下した。M2 は投与 4 時間後でも定量可能であったが，投与 6 時間後では 1 試料のみが LLOQ（2.5 ng/mL）以上であった。薬物動態データを表 2.6.4-26 に要約する。

表 2.6.4-26　　イカチバント 10 mg/kg をマウスに単回静脈内投与したときのイカチバント及び代謝物 M2 の PK パラメータの平均値（JE049-0345 試験）

分析対象	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)
イカチバント	雄	20.7	0.25	0.013
	雌	14.5	0.25	0.00894
M2	雄	2.26	0.5	0.00219
	雌	1.97	0.25	0.00193

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

曝露量は雌雄のマウスで同程度であったが，動物数が限られているため確定的な結論を出すことはできない。AUC の平均値の比較では，マウスにおけるイカチバントの曝露量は，M2 より 5.3 倍高かった。

HOE 140-^{3}H：12 μg/kg をラットに単回皮下投与したときの排泄及び分布に関する試験（JE049-0305 試験，評価資料）

排泄及び分布を評価するため，[Pro-3,4-3H]-イカチバントを 12 μg/kg（129.6 MBq/mg；等張生理食塩水中 2.48 μg/g）の投与量で 3 匹の雄 SPF–Wistar ラットに皮下投与した（JE049-0305 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，表 2.6.5.3）。食餌と水は自由摂取とした。血液試料は，投与 5，15，30 分，1，2，4，6，8，24，48，72，96 時間後に採取した。血漿は選択した試料から遠心分離により分離した。全血及び血漿試料はろ紙に吸収させて秤量し，室温で乾燥させ，サンプルオキシダイザー中で燃焼させた。放射能は液体シンチレーション計測（LSC）により測定し，放射能のバックグラウンド値を考慮して，投与後の値から投与前の値を差し引いた。本項では吸収について記載し，本試験の他の側面は，2.6.4.4 項及び 2.6.4.6 項に記載する。

全血中の放射能から，皮下投与部位からの急速な吸収が示され，投与 5 分後の最初の採取時点の平均濃度は 1.8 ng eq./g であった。放射能濃度は，投与後 1 時間に C_{max}（2.9 ng eq./g）に達した後，投与 6 時間後には 0.9 ng eq./g に低下し，その後再度上昇した。この濃度低下の半減期（$t_{1/2}$）は，1.8 時間と計算された。放射能濃度は，投与 24 時間後に 2 回目の最高濃度（2.8 ng eq./g）に達し，その後平均半減期 6.3 日で減少した。

試料の量が限られていたため，少数の血漿試料しか得られず，したがって少数の測定値しか得られなかった。血漿中の平均放射能濃度は全血中より高く，1.5 倍から 1.8 倍であったが，時間とともに同程度になった。

HOE 140 [Oic-6,7-^{3}H]：1 mg/kg を雄ラット単回皮下投与した場ときの放射能動態の検討（JE049-0306 試験，評価資料）

追加の評価では，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを 1 mg/kg（4.987 MBq/mg；溶液中 0.66 mg/g）の投与量で 3 匹の雄 SPF–Wistar ラットに皮下投与した（JE049-0306 試験，表 2.6.5.3)。食餌と水は自由摂取とした。血液試料は，投与 5，15，30 分及び 1，2，4，8，24，48，72，96，120，144，168 時間後に採取した。全血を採取して分析した。本項では吸収について記載し，本試験の他の側面は，2.6.4.4 項及び 2.6.4.6 項に記載する。

全血中の放射能から，皮下投与部位からの急速な吸収が示され，投与 5 分後の最初の採取時点の平均濃度は 48.4 ng eq./g であった。放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max}（460 ng eq./g）に達し，その後二相性の低下を示した。投与後 1 時間から 4 時間後の初期相では，平均半減期は 0.63 時間であったのに対し，投与 8 時間から 24 時間又は 48 時間後の二次相では，平均半減期は 13.9 時間であった。最後測定可能濃度は，2 匹のラットでは投与 24 時間後（2.3 ng eq./g 及び 3.1 ng eq./g），また，3 匹めのラットでは投与 48 時間後（1.8 ng eq./g）であった。検出限界値は，0.6 ng eq./g であった。1 匹のラットで，投与 144 時間後に 3.2 ng eq./g の濃度が検出されたが，これはおそらく汚染が原因と考えられる。

^{3}H-HOE 140 を雄イヌに単回静脈内投与したときの薬物動態及び代謝（JE049-0308 試験，評価資料）

薬物動態を評価するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 0.2 mg/kg（3.65 MBq/mg；等張生理食塩水中 1.21 mg/g）の投与量で 2 頭の雄ビーグル犬に静脈内投与した（JE049-0308 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.3 項）。食餌と水は自由摂取とした。血液試料は，投与 5，15，30 分及び 1，2，3，4，6，8，24，32，48 時間後，その後は 1 日 1 回 7 日間採取した。遠心分離により血漿を採取した。全血及び血漿を 3 試料ずつ採取して分析した。

投与 5 分後の最初の採取時点では，全血中の平均放射能濃度は 485 ng eq./mL であった。その後，投与 5 分後から 8 時間後にかけて放射能濃度は急速に低下し，半減期は 1.6 時間であった。平均濃度は，投与 24 時間後に最低の 10.6 ng eq./mL となり，その後わずかに上昇して，投与 72 時間後に 13.6 ng eq./mL となった。その後，平均濃度は緩やかに低下して投与 168 時間後には 10.7 ng eq./mL となり，平均半減期は 13 日であった。

血漿中の放射能の経時的推移は全血と類似していたが，平均では血漿中濃度は全血の 1.5 倍高かった。半減期は初期相で 1.7 時間，二次相で 17 日であった。

HOE 140 [Oic-6,7-^{3}H]：約 0.2 mg/kg を雄イヌに単回皮下投与したときの放射能動態（JE049-0309 試験，評価資料）

追加の評価では，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを 0.2 mg/kg（2.16 MBq/mg；溶液中 1.2 mg/g）の投与量で 2 頭の雄ビーグル犬に皮下投与した（JE049-0309 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.3 項）。試験期間を通して水は自由飲水とし，食事は，1 日 1 回昼に与えた。血液試料は，投与前，投与 5，15，30 分，1，2，3，4，6，7，8，24，32，48，72，96，120，144，168 時間後，その後は 1 日 1 回 7 日間採取した。遠心分離により血漿を採取した。全血及び血漿試料を採取して分析した。本項では吸収について記載し，本試験の他の側面は 2.6.4.6 項に記載する。

全血中の放射能から，皮下投与部位からの急速な吸収が示され，投与 5 分後の最初の採取時点での平均濃度は 37.7 ng eq./g であった（［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.13 項）。C_{max}（約 200 ng eq./g）は投与 0.5 時間又は 1 時間後に観察され，その後放射能濃度は一相性に低下し，平均半減期は，1.6 時間であった。いずれのイヌにおいても，最後の定量可能濃度は投与 8 時間後であり，その後は検出限界である 1 ng eq./g 未満となった。

血漿中の放射能の経時的推移は全血と類似していたが，放射能濃度は投与 72 時間後まで検出可能であり，投与 24 時間後から 72 時間後にかけて緩徐な二次消失相が認められた。血漿中の放射能濃度 は全血よりも 1.4 倍から 1.8 倍高く，C_{max} の平均値は投与 0.5 時間後の 317 ng eq./g であった。血漿中濃度の初期の消失相の平均半減期が 1.5 時間であったのに対し，全血では検出されなかった二次相のみかけの平均半減期は 92 時間であった。

2.6.4.3.2 反復投与後の吸収

2.6.4.3.2.1 皮下投与及び静脈内投与：反復投与

マウスに皮下及び静脈内投与したときのパイロット TK 試験（JE049-0303 試験，参考資料）

パイロット試験では，イカチバントを 1 mg/kg 又は 10 mg/kg の投与量で 2 日間連続して雌雄のマウスに皮下又は静脈内投与した（JE049-0303 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.3 項）。血清試料は，採取時点ごとに 2 匹のマウスから，2 回目の投与 0.5，1，2，3，4，6 時間後に採取した。イカチバントの血清中濃度を，2.6.4.2 項に記載した RIA 法を用いて測定した。

皮下投与後，イカチバントの最高血清中濃度は，最初の採取時点である 2 回目の投与 0.5 時間後に観察された。血清中濃度は，1 mg/kg 群では投与後 4 時間まで定量限界（0.2 ng/mL）以上であったが，10 mg/kg 群では投与 6 時間後まで定量可能であった。C_{max} 及び AUC は，1 mg/kg 及び 10 mg/kg の投与量範囲で投与量に比例した増加を示した。

静脈内投与後，イカチバントの最高血清中濃度は，最初の採取時点である 2 回目の投与 0.5 時間後に観察された。血清中濃度は，1 mg/kg 群では投与 3 時間又は 4 時間後まで定量限界（0.2 ng/mL）以上であったが，10 mg/kg 群では，投与 6 時間後まで定量可能であった。C_{max} 及び AUC は，1 mg/kg 及び 10 mg/kg の間で，投与量比を上回る増加（それぞれ，16 倍及び 18 倍）を

示したが，データは限らている。皮下投与後のデータは静脈内投与後のデータと類似しており，皮下投与のバイオアベイラビリティが高いことが示唆された。

イカチバント：マウスにおける 13 週間皮下投与毒性試験（JE049-0159 試験，評価資料）

毒性の評価において，13 週間毒性試験（JE049-0159 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.1 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）の一部として，サテライト群の Crl:CD1（ICR）マウス（18 匹/性/群；対照群では 6 匹/性）で TK パラメータを評価した。本試験は，その後のマウスがん原性試験（2.6.6.5 項，JE049-0161 試験参照）の用量を選択するためにデザインされた。イカチバントを 0 mg/kg，10 mg/kg，25 mg/kg，50 mg/kg 及び 100 mg/kg（Weeks 9 から 13 にかけて追加した高投与量群）の投与量で，等張溶液としてマウスに 13 週間皮下投与した。血液は，対照群を除き Day 1 及び Week 13 の投与 0.5，1，2，4，8，24 時間後にマウス（2 又は 3 匹/性/群/採取時点）から採取し，対照群では 2 時間及び 24 時間後のみ採取した。全血から血漿を調製し，イカチバントの濃度を測定した。TK パラメータを決定し，Day 1 及び Week 13 におけるイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）の最高血漿中濃度及び曝露量を「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

イカチバント：マウスの 13 週間皮下投与毒性試験（JE049-0170 試験，評価資料)

毒性の評価において，13 週間毒性試験（JE049-0170 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.1 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）の一部として，サテライト群の HSD:CD1（ICR）マウス（18 匹/性/群；対照群では 6 匹/性）で TK パラメータを評価した。本試験は，その後に実施したマウスがん原性試験（2.6.6.5 項，JE049-0175 試験参照）の用量を選択するためにデザインされた。イカチバントを 0 mg/kg，5 mg/kg，15 mg/kg 及び 50 mg/kg の投与量で，等張溶液として週 2 回，13 週間マウスに皮下投与した。血液は，対照群を除き Day 1 及び Week 13 の投与 0.5，1，2，4，8，24 時間後にマウス（2 又は 3 匹/性/群/採取時点）から採取し，対照群では 2 時間及び 24 時間後のみ採取した。全血から血漿を調製し，イカチバントの濃度を測定した。TK パラメータを決定し，Day 1 及び Week 13 におけるイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ を「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

イカチバント：マウスの 104 週間皮下投与がん原性試験（JE049-0175 試験，評価資料）

がん原性の評価において，GLP 適用 104 週間がん原性試験（JE049-0175 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.5 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.10 項）の一部として，サテライト群の Hsd:ICR（CD–1®）マウス（21 匹/性/群；対照群では 6 匹/性）で TK パラメータを評価した。イカチバント 0 mg/kg/dose（溶媒対照），2 mg/kg/dose，5 mg/kg/dose，15 mg/kg/dose をマウスに 104 週間皮下投与した。血液は，対照群を除き Day 1 及び Week 26 の投与 0.5，1，2，4，8，24 時間後にマウス（2 又は 3 匹/性/群/採取時点）から採取し，対照群では 2 時間及び 24 時間後のみ

採取した。全血から血漿を採取し，イカチバントの濃度を測定した。イカチバント及び主要代謝物の TK パラメータを決定し，Week 1 及び Week 26 におけるイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）の C_{max} 及び AUC_{0-t} を「2.6.6 毒性試験の概要文」，表 2.6.6-5，「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

皮下及び静脈内投与したときのラットの探索的 TK（JE049-0304 試験，参考資料）

本探索的 TK 試験では，イカチバントを 1 mg/kg，3 mg/kg 及び 6 mg/kg の投与量で雌雄のラットに 2 日間連続して皮下又は静脈内投与した（JE049-0304 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.3 項）。2 回目の投与 0.5，1，2，3，4，6 時間後に，各時点で 2 匹の動物から血清試料を採取した。RIA 法を用いてイカチバントの血清中濃度を測定した。

皮下又は静脈内投与後，最初の採取時点である 2 回目の投与 0.5 時間後にイカチバントの最高血清中濃度が観察された。血清中濃度は，すべての試料で定量限界（0.2 ng/mL）以上であった。取り違えた可能性のある 2 つの血清試料を無視すると，C_{max} 及び AUC は，1 mg/kg 及び 6 mg/kg の投与量範囲で投与量に比例した増加を示した。皮下投与後のデータは，静脈内投与後のデータに類似しており，皮下投与のバイオアベイラビリティが高いことが示唆された。

HOE 140（S 089 0140）：ラットの比較反復投与（1 カ月）毒性試験（経鼻/静脈内/皮下投与）（JE049-0110 試験，評価資料）

比較反復投与試験では，Hoe:WISKf（SPF71）種の未成熟雄 Wistar ラット（10 匹/群）に，イカチバントを 1 日 1 回 30 日間連続して投与した（JE049-0110 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。静脈内又は皮下投与ではイカチバント 10 mg/kg/day，経鼻投与では 2.5 mg/rat/day をラットに投与した。血液は，Day 30 の投与 0.5，1，2，3，4 時間後にラット（2 匹/群/採取時点）から採取した。全血から血清を調製し，RIA 法を用いてイカチバントの濃度を測定した。TK パラメータを決定して以下に示し（表 2.6.4-27），詳細を「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

静脈内，皮下及び経鼻投与後，最初の採取時点である投与 0.5 時間後にイカチバントの最高血清中濃度が観察された。血清中濃度は，経鼻投与 4 時間後の 1 試料を除き，すべての試料で定量限界（0.01 µg/mL）以上であった。

表 2.6.4-27　ラットにイカチバントを 30 日間連日投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値

投与経路	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL)
静脈内	10	24.09	0.5	20.33
皮下投与	10	12.77	0.5	17.30
経鼻	2.5 mg/rat/day	0.18	0.5	0.13

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

各投与経路の AUC 値の比較から，バイオアベイラビリティは皮下投与で高く，経鼻投与では低いことが示された。

HOE 140：ラットにおける 14 日間の皮下投与毒性試験（JE049-0127 試験，評価資料）

毒性の評価において，14 日間毒性試験（JE049-0127 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）の一部として，サテライト群の Sprague Dawley ラット（9 匹/性/群；対照群では 3 匹/性）で TK パラメータを評価した。イカチバントを 0 mg/kg/day，1 mg/kg/day，10 mg/kg/day 又は 50 mg/kg/day の投与量で，等張生理食塩水としてラットに 14 日間投与した。血液は，対照群を除き Day 1 及び Day 14 の投与 0.5，1，2，3，7，24 時間後にラット（3 匹/性/群/採取時点）から採取し，対照群では 0.5 時間及び 2 時間後のみ採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項に記載した方法を用いてイカチバントの濃度を測定した。TK パラメータを決定して以下に示し（表 2.6.4-28），詳細は「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

イカチバントの血漿中濃度は，対照群のすべての動物のすべての採取時点で LLOQ（0.01 μg/mL）未満であった。イカチバントを 1 mg/kg/day の投与量で皮下投与したとき，イカチバントの血漿中濃度は投与 3 時間後以降では LLOQ 未満であった。イカチバントを 10 mg/kg/day の投与量で皮下投与したとき，イカチバントの血漿中濃度は Day 1 の投与 7 時間及び 24 時間後では全てのラットで LLOQ 未満であったが，2 匹の雄ラットでは，Day 14 の投与 7 時間後は LLOQ 以上であった。イカチバントを 50 mg/kg/day の投与量で皮下投与したとき，イカチバントの血漿中濃度は，すべての雄ラット及び 1 匹の雌ラットで，Day 1 及び Day 14 の投与 24 時間後に LLOQ 未満となった。血漿中濃度は，他のすべての試料で LLOQ 以上であった。

表 2.6.4-28 ラットにイカチバントを反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)
Day 1				
1	雄	1.345	0.5	1.359
	雌	1.105	0.5	0.999
10	雄	7.493	1.0	17.402
	雌	7.505	1.0	15.400
50	雄	20.578	0.5	84.979
	雌	16.885	0.5	94.135
Day 14				
1	雄	1.358	0.5	1.467
	雌	1.147	0.5	0.980
10	雄	9.477	1.0	22.083
	雌	10.053	0.5	16.925
50	雄	31.550	1.0	93.747
	雌	37.688	0.5	79.966

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバントの血漿中曝露量は，14 日間反復投与しても変化を示さず，また，一貫した性差のエビデンスもみられなかった。AUC は投与量比以上の増加を示し，1 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day 間では 13 倍から 17 倍，1 mg/kg/day 及び 50 mg/kg/day 間では，63 倍から 94 倍増加した。10 mg/kg/day 及び 50 mg/kg/day 間では，AUC の増加は投与量に比例していた。

HOE 140：8 週間の回復期間を設けた雄ラットの 14 日間皮下投与毒性試験（JE049-0128 試験，評価資料）

雄の Sprague Dawley ラットの 14 日間皮下投与毒性試験（JE049-0128 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）において，サテライト群（9 匹/群；対照群では n = 3）を設定し，イカチバントの TK パラメータを評価した。イカチバントを 0，0.1，1，50 mg/kg/day の投与量で，水溶液としてラットに 14 日間皮下投与した。血液は，対照群を除き Day 1 及び Day 14 の投与 0.5，1，2，3，7 及び 24 時間後にラット（3 匹/群/採取時点）から採取し，対照群では 0.5 時間及び 1 時間後のみ採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項に記載した方法を用いてイカチバントの濃度を測定した。TK パラメータを決定して以下に示し（表 2.6.4-29），詳細は「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に記載した。

イカチバントの血漿中濃度は，対照群のすべての動物の全採取時点で LLOQ（0.002 μg/mL）未満であった。イカチバントを 0.1 mg/kg/day の投与量で皮下投与したとき，イカチバントの血漿中濃度は，Day 1 及び Day 14 の両方で，3 匹中 2 匹のラットで投与 3 時間後に LLOQ 未満となり，投与 7 時間及び 24 時間後ではすべてのラットで LLOQ 未満となった。イカチバントを 1 mg/kg/day の投与量で皮下投与したとき，イカチバントの血漿中濃度は，投与 7 時間及び 24 時

間後にすべてのラットで LLOQ 未満となった。血漿中濃度は，他のすべての試料で LLOQ 以上であった。

表 2.6.4-29　　ラットにイカチバントを反復皮下投与したときの TK パラメータの平均値（JE049-0128 試験）

投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)
Day 1			
0.1	0.073	0.5	0.040
1	0.738	0.5	0.956
50	11.258	3.0	122.423
Day 14			
0.1	0.078	0.5	0.044
1	1.355	0.5	0.999
50	26.786	3.0	177.464

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバントの血漿中濃度は，0.1 mg/kg/day を 14 日間反復投与しても変化せず，1 mg/kg/day 及び 50 mg/kg/day では C_{max} がやや増加したものの AUC は増加しなかった（1 mg/kg/day では C_{max} は 1.8 倍の増加；AUC は増加せず，50 mg/kg/day では C_{max} は 2.4 倍の増加；AUC は 1.4 倍の増加）。AUC は投与量比を上回る増加を示し，0.1 mg/kg/day と 1 mg/kg/day 間では 23 倍から 24 倍，1 mg/kg/day と 50 mg/kg/day 間では 128 倍から 178 倍の増加を示した。

イカチバント：ラットの 13 週間皮下投与毒性試験（JE049-0160 試験，評価資料）

Crl:WI（Han）ラットの 13 週間毒性試験（JE049-0160 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）において，サテライト群（10 匹/群；対照群では n = 5）を設定し，イカチバント及び代謝物 M2 の TK パラメータを評価した。イカチバントを 0 mg/kg/day，10 mg/kg/day，20 mg/kg/day 及び 30 mg/kg/day の投与量でラットに 13 週間皮下投与した。TK 用の血液試料（名目 0.5 mL，抗凝固剤としてヘパリンリチウム）は，イカチバント投与群では Day 1 及び Week 13 の投与 0.5，1，2，4，8，24 時間後に採取した（対照群では 2 時間及び 24 時間後）。イカチバント及び M2 の TK パラメータを決定して以下に示し（表 2.6.4-30 及び表 2.6.4-31），詳細は，「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

対照群の動物から採取したすべての試料は検出限界未満であった。イカチバントを投与したラットの血漿試料から，イカチバント及び代謝物 M2 の全身曝露が示された。Day 1 及び Week 13 で，イカチバントの C_{max} は雌雄のラットで投与 1 時間から 4 時間後であった。すべての投与量で，最高濃度は雄と雌で同程度であった。Day 1 及び Week 13 で，雌雄のいずれの動物においても，投与量の増加にほぼ比例した C_{max} の増加がみられた。

すべての投与量で，イカチバントの AUC_{0-t} は雌雄で同程度であった。Day 1 では，雌雄のラットにおいて，AUC_{0-t} は用量の増加にほぼ比例した増加を示した。投与量の 3 倍の増加（10 mg/kg/day から 30 mg/kg/day）に対し，AUC_{0-t} は雄で約 2.3 倍，雌で 2.9 倍増加した。同様に，Week 13 の AUC_{0-t} もほぼ投与量に比例した増加を示した。投与量の 3 倍の増加に対し，3.1 倍（雄ラット）及び 2.3 倍（雌ラット）の AUC_{0-t} の増加が観察された。Week 13 におけるイカチバントの AUC_{0-t} は，Day 1 と比較して平均で 30%の増加を示したが，一方 Week 13 の C_{max} は，Day 1 と比較して増加していなかった。

ラットにおけるイカチバントの消失半減期は，Day 1 では 0.8 時間から 2.8 時間，Week 13 では 2.5 時間から 3.8 時間であった。イカチバントの C_{max} は，代謝物 M2 よりも約 12 倍から 21 倍高かった。イカチバントの AUC は，代謝物 M2 よりも約 7 倍から 11 倍高かった。

表 2.6.4-30　　ラットにイカチバントを反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータ（JE049-0160 試験）

投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hour)		AUC_{0-t} (μg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1						
10	4.550	4.980	2.00	1.00	0.021	0.018
20	6.240	9.390	4.00	2.00	0.033	0.034
30	9.790	12.900	2.00	2.00	0.049	0.053
Week 13						
10	4.290	5.720	2.00	2.00	0.023	0.027
20	7.560	9.730	2.00	2.00	0.042	0.045
30	13.000	10.900	2.00	1.00	0.072	0.061

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

表 2.6.4-31　　ラットにイカチバントを反復皮下投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータ（JE049-0160 試験）

投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hour)		AUC_{0-t} (μg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1						
10	0.345	0.334	4.00	2.00	0.002	0.002
20	0.489	0.670	4.00	2.00	0.003	0.003
30	0.590	0.786	4.00	2.00	0.005	0.005
Week 13						
10	0.362	0.270	2.00	2.00	0.004	0.002
20	0.456	0.566	2.00	2.00	0.006	0.005
30	0.616	0.654	4.00	4.00	0.008	0.007

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

雌雄のラットにおける Day 1 及び Week 13 の M2 の C_{max} は，投与 2 時間から 4 時間後であった。すべての投与量で，最高濃度は雌雄で同程度であった。雌ラットでは，Day 1 及び Week 13 のいずれにおいても，C_{max} はほぼ投与量に比例した増加を示し，投与量の 3 倍に増加に対し，C_{max} は平均して 2.4 倍上昇した。雄ラットでは，C_{max} は投与量比を下回る増加を示した。投与量の 3 倍の増加に対し，C_{max} は Day 1 及び Week 13 で平均して 1.7 倍増加した。

すべての投与量で，M2 の AUC_{0-t} は雌雄で同程度であった。イカチバントと同様に，Week 13 の M2 の AUC_{0-t} は，平均して Day 1 よりも 49%高かった。消失半減期は，Day 1 では 3.5 時間から 3.7 時間，Week 13 では 3.9 時間から 4.4 時間であった。Day 1 では，M2 の AUC_{0-t} は，雌雄のラットで投与量にほぼ比例した増加を示した。投与量の 3 倍の増加に対し（10 mg/kg/day から 30 mg/kg/day に増加），雄ラットで約 2.7 倍，雌ラットでは 3.3 倍の AUC_{0-t} の増加が観察された。同様に，Week 13 においても，M2 の AUC_{0-t} は投与量にほぼ比例した増加を示した。投与量の 3 倍の増加に対し，M2 の AUC_{0-t} は雄ラットでは 2.3 倍，雌ラットでは 2.9 倍増加した。

イカチバント：4 週間の無投与期間を設けたラットの 26 週間皮下投与毒性試験（JE049-0163 試験，評価資料）

Crl:WI（Han）ラットを用いた 26 週間毒性試験（JE049-0163 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.3 項）において，サテライト群（10 匹/群）を設定し，イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の TK パラメータを評価した。イカチバントを 0 mg/kg/day，3 mg/kg/day，10 mg/kg/day 及び 30 mg/kg/day の投与量でラットに 26 週間皮下投与した。TK 評価用の血液試料は，Day 1 及び Week 26 の投与 0.5，1，2，4，8，24 時間後に採取した（対照群では 1 時間及び 24 時間後）。イカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータを決定して以下（表 2.6.4-32）に要約し，詳細は「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

被験物質が投与されたすべての動物で，イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の曝露が認められた。イカチバント，M1 及び M2 の AUC_{0-t} は，イカチバント 3 mg/kg/day から 30 mg/kg/day への投与量増加に対し，Day 1 ではほぼ比例して増加したが，Week 26 の雄ラットでは投与量比を下回っていた。

イカチバントの曝露量は，雌雄のラットで同程度であった。M1 及び M2 の曝露量は，すべての投与量で概ね雌よりも雄で高かった。すべての投与量で，26 週間の投与期間後にイカチバントの AUC_{0-t} の増加（平均 38%）がみられたが，M1 及び M2 の AUC_{0-t} は増加しなかった。

イカチバントの血漿中濃度は，M1 より 8 倍から 15 倍高く，M2 より 11 倍から 15 倍高かった。M1 の最高血漿中濃度は，M2 より 1.3 倍から 2.3 倍高かった。

表 2.6.4-32 イカチバントをラットに反復皮下投与したときの TK パラメータ（JE049-0163 試験）

投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hour)		AUC_{0-t} (μg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
イカチバント–Day 1						
3	1.580	1.620	2.0	1.0	4.360	4.250
10	4.110	5.540	2.0	2.0	16.100	15.700
30	9.080	11.800	2.0	2.0	45.300	41.100
イカチバント–Week 26						
3	2.160	1.840	2.0	1.0	7.270	5.170
10	6.160	6.190	2.0	2.0	25.100	18.100
30	10.200	15.200	1.0	2.0	53.800	61.300
代謝物 1–Day 1						
3	0.187	0.206	2.0	2.0	0.746	0.559
10	0.433	0.601	2.0	2.0	2.250	2.910
30	0.927	1.490	4.0	2.0	9.580	6.610
代謝物 1–Week 26						
3	0.189	0.143	2.0	2.0	0.767	0.410
10	0.436	0.454	2.0	2.0	1.990	2.000
30	0.844	1.020	4.0	2.0	6.470	5.130
代謝物 2–Day 1						
3	0.144	0.138	2.0	2.0	0.579	0.359
10	0.295	0.383	2.0	2.0	1.850	1.610
30	0.614	0.652	2.0	2.0	6.070	4.530
代謝物 2–Week 26						
3	0.134	0.080	2.0	2.0	0.788	0.363
10	0.259	0.219	2.0	2.0	1.560	1.200
30	0.510	0.624	4.0	2.0	4.840	3.830

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバント：ラットの皮下投与がん原性試験（JE049-0162 試験，評価資料）

がん原性の評価において，104 週間の GLP 適用がん原性試験（JE049-0162 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.5.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.10 項）の一部として，サテライト群の HsdHan:WIST ラット（9 匹/性/群；対照群では 3 匹/性）で TK パラメータを評価した。イカチバントを 0 mg/kg/dose（溶媒対照），1 mg/kg/dose，3 mg/kg/dose 及び 6 mg/kg/dose の投与量でラットに 104 週間皮下投与した。血液は，対照群を除き，Day 1 及び Week 26 の投与 0.5，1，2，4，8，24 時間後にラット（2 又は 3 匹/性/群/採取時点）から採取し，対照群では 2 及び 24 時間後のみ採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項に記載した方法を用いてイカチバントの濃度を測定した。TK パラメータを決定し，Day 1 及び Week 26 のイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）の C_{max} 及び AUC_{0-t} を「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

イカチバント：幼若ラットの 14 日間皮下投与用量設定毒性試験（JE049-0172 試験，評価資料）

22 日齢の幼若ラットにイカチバントを 14 日間皮下投与した用量設定毒性試験（JE049-0172 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.5.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.10 項）において，サテライト群（6 匹/群）を設定し，イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の TK パラメータを評価した。イカチバントを 0 mg/kg/day，6.25 mg/kg/day，12.5 mg/kg/day 及び 25 mg/kg/day の投与量で，ラットに 14 日間連日皮下投与した。TK 用の血液試料（0.25 mL）は，出生後 35 日目の最終投与 1，2，4，24 時間後にサテライト群の動物から採取し，詳細は「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

イカチバントの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t} で測定）は，雌雄でほぼ同程度であり，投与量の増加に伴って増加した（表 2.6.4-33）。雌雄の動物で代謝物 M1 及び M2 への曝露が観察され，明らかな性差は認められなかった。両代謝物の曝露量は，イカチバントの投与量の増加に伴って増加し，M1 は概ね投与量比をわずかに下回り，M2 はイカチバントの投与量にほぼ比例して増加した。

イカチバントの曝露量は，M1 の約 9 倍から 16 倍高く，M2 の 5 倍から 15 倍高かった。曝露量の相対比は，イカチバントの投与量に依存しないと考えられた。イカチバントと代謝物（M1 及び M2）間の相対的曝露量には，性別に関連した明らかなパターンは認められなかった。

表 2.6.4-33　　イカチバントを幼若ラットに反復皮下投与したときの TK パラメータ（JE049-0172 試験）

投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		T_{max} (hour)		AUC_{0-t} (μg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
イカチバント						
6.25	4.240	3.540	1.0	1.0	6.840	5.180
12.5	6.150	6.180	1.0	1.0	11.400	12.000
25	12.800	10.800	1.0	1.0	34.700	24.200
代謝物 1						
6.25	0.344	0.289	1.0	1.0	0.745	0.538
12.5	0.487	0.449	1.0	1.0	1.230	1.130
25	0.821	0.693	2.0	2.0	2.240	1.930
代謝物 2						
6.25	0.357	0.288	1.0	1.0	1.260	0.908
12.5	0.547	0.513	2.0	2.0	2.380	2.160
25	0.957	0.733	2.0	2.0	5.240	4.730

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバントを反復皮下投与したときのイカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の TK を，幼若及び成熟 Crl:WI（Han）ラット間で比較した（表 2.6.4-34）。イカチバント及び M1 の曝露量に関しては，投与量を標準化したときの C_{max} は，幼若と成熟ラット間で同程度であった。投与量を標準化したときの AUC は，成熟ラットと比較して，幼若ラットではほぼ半分であった。M2 の

曝露量に関しては，投与量を標準化したときの C_{max} は，成熟ラットよりも幼若ラットで高く，一方投与量を標準化したときの AUC は，二つの年齢群で同程度であった。

表 2.6.4-34　　幼若ラットと成熟ラット間のイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの比較

	14 日間皮下投与毒性 (幼若ラット) (JE049-0172 試験)				26 週間皮下投与毒性 (成熟ラット) (JE049-0163 試験)			
	投与量 (mg/kg/day)	T_{max} (hour)	C_{max}/Dose (μg/mL)	AUC/Dose (μg·h/mL)	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (hour)	C_{max}/Dose (μg/mL)	AUC/Dose (μg·h/mL)
イカチバント	6.25	1.0	0.622	0.962	3	1.5	0.667	2.073
	12.5	1.0	0.493	0.936	10	2.0	0.618	2.160
	25	1.0	0.472	1.178	30	1.5	0.423	1.918
代謝物 1	6.25	1.0	0.051	0.103	3	2.0	0.055	0.196
	12.5	1.0	0.037	0.094	10	2.0	0.045	0.200
	25	2.0	0.030	0.083	30	3.0	0.031	0.193
代謝物 2	6.25	1.0	0.052	0.173	3	2.0	0.036	0.192
	12.5	2.0	0.042	0.182	10	2.0	0.024	0.138
	25	2.0	0.034	0.199	30	3.0	0.019	0.145

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間
最終投与後の雌雄の TK パラメータの平均を使用。C_{max} 及び AUC は，比較のため投与量で標準化した。

皮下投与によるラットの 13 週間毒性並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に関する複合試験（JE049-0108 試験，評価資料）

Sprague Dawley ラットを用いた毒性並びに受胎及び着床までの初期胚発生に関する複合試験（JE049-0108 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.1.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.3.6 項）において，サテライト群（6 匹/性/群）を設定し，イカチバント及び代謝物 M2 の TK パラメータを評価した。イカチバントを 0 mg/kg/day，1 mg/kg/day，3 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day の投与量で，等張生理食塩水としてラットに 13 週間皮下投与した。血液は，Day 1 及び Week 13 の投与 0.5，1，2，4 時間後にラット（3 匹/性/群/採取時点）から採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項に記載した方法を用いてイカチバント及び代謝物 M2 の濃度を測定した。TK パラメータを決定し，イカチバントは表 2.6.4-35 に，M2 は表 2.6.4-36 に示し，また，詳細は「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

イカチバントの血漿中濃度は，雌の Day 1 の投与 0.5 時間後（0.062 μg/mL）を除き，対照群のすべての動物のすべての採取時点で LLOQ（0.03 μg/mL）未満であった。イカチバントを 1 mg/kg の投与量で皮下投与したとき，イカチバントの血漿中濃度は，1 匹の雄ラットでは Day 1 の投与 2 時間後，また，すべてのラットで Day 1 の投与 4 時間後に LLOQ 未満となり，Week 13 の 4 時間後では 2 匹の雌ラットで LLOQ 未満となった。3 mg/kg では，イカチバントの血漿中濃度は，すべての雄ラット及び 1 匹の雌ラットで Day 1 の投与 4 時間後に LLOQ 未満となった。血漿中濃度は，他のすべての試料で LLOQ 以上であった。

表 2.6.4-35 イカチバントをラットに反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0108 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-4h} (μg·h/mL)
Day 1				
1	雄	0.958	0.5	0.818
	雌	0.807	0.5	0.663
3	雄	2.09	0.5	2.49
	雌	2.37	1.0	3.71
10	雄	5.40	1.0	12.4
	雌	6.07	1.0	12.6
Week 13				
1	雄	0.994	0.5	1.68
	雌	1.14	0.5	1.23
3	雄	2.33	0.5	5.57
	雌	2.73	1.0	4.95
10	雄	6.11	2.0	15.9
	雌	6.82	1.0	17.2

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

投与 0.5 時間及び 1 時間後のイカチバントの血漿中濃度は，反復投与しても一定であったが，投与 2 時間及び 4 時間後では，血漿中濃度は，Day 1 よりも Week 13 で高かった。その結果，イカチバントの C_{max} は，反復投与しても変化しなかったが，AUC は Day 1 よりも Week 13 で高く（1.3 倍から 2.2 倍），低用量でより影響が大きかった。

イカチバントの血漿中 AUC は，Week 13 では投与量に比例して増加したが，Day 1 では AUC の増加は投与量比をわずかに上回っていた。イカチバントの血漿中濃度に一貫した性差のエビデンスは認められなかった。

M2 の血漿中濃度は，対照群のすべての動物のすべての採取時点で LLOQ（0.01 μg/mL）未満であった。イカチバントを 1 mg/kg の投与量で皮下投与したとき，M2 の血漿中濃度は，すべてのラットで Day 1 の投与 4 時間後に LLOQ 未満となり，すべての雌ラットで Week 13 の投与 4 時間後に LLOQ 未満となった。3 mg/kg では，M2 の血漿中濃度は，1 匹の雌ラットで Day 1 の投与 4 時間後に LLOQ 未満となった。血漿中濃度は，他のすべての試料で LLOQ 以上であった。

表 2.6.4-36 イカチバントをラットに反復皮下投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0108 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	$AUC_{0.5\text{-}4h}$ (μg·h/mL)
Day 1				
1	雄	0.137	1.0	0.129
	雌	0.058	1.0	0.070
3	雄	0.199	1.0	0.421
	雌	0.170	1.0	0.294
10	雄	0.467	2.0	1.12
	雌	0.252	2.0	0.641
Week 13				
1	雄	0.085	1.0	0.150
	雌	0.061	1.0	0.075
3	雄	0.182	2.0	0.482
	雌	0.128	1.0	0.307
10	雄	0.387	2.0	0.879
	雌	0.178	2.0	0.591

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

AUC として評価した M2 の曝露量は，イカチバントの曝露量よりもかなり低く（1/6 から 1/29），その差はイカチバントの高用量で大きかった。M2 の血漿中 AUC は，イカチバントを反復投与しても変化せず，投与量の増加に伴って増加した。すべての投与群で，雄ラットでは M2 の曝露量が雌ラットより高かった（AUC で 1.4 倍から 2 倍）。

皮下投与によるラットの出生前及び出生後の発生に関する試験（JE049-0141 試験，評価資料）

Sprague Dawley ラットの皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（JE049-0141 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.6.3 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.14 項）において，サテライト群（6 匹/群）を設定し，イカチバント及び代謝物 M2 の TK パラメータを評価した。イカチバントを 0 mg/kg/day，1 mg/kg/day，3 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day の投与量で，等張生理食塩水として交尾後 Day 6 から出産後 Day 21 までラットに皮下投与した。血液は，交尾後 Day 6 及び Day 17 にラット（3 匹/群/採取時点）から採取した。妊娠期間の終盤では，10 mg/kg/day を投与したサテライト群の動物を主試験群に再割付した。乳汁試料は，0 mg/kg/day，1 mg/kg/day 及び 3 mg/kg/day 投与群のラットから，出産後 Day 4 の投与 0.5 時間及び 4 時間後に採取し，血液試料は乳汁試料を採取した直後に母動物及び子から採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0141 試験）に記載した方法を用いて，血漿中及び乳汁中のイカチバント及び代謝物 M2 の濃度を測定した。TK パラメータを決定し，イカチバントについては表 2.6.4-37 に，M2 については表 2.6.4-38 に要約し，また，詳細は「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

イカチバントの血漿中濃度は，対照群の動物のすべてのサンプルで LLOQ（0.027 μg/mL から 0.038 μg/mL）未満であった。イカチバントを 1 mg/kg の投与量で皮下投与したとき，イカチバン

トの血漿中濃度は，交尾後 Day 6 では 2 匹のラット，交尾後 Day 17 では 1 匹のラットで投与 4 時間後に LLOQ 未満となり，出産後 Day 4 の投与 4 時間後の乳汁採取後に採血した両方のラットで LLOQ 未満となった。3 mg/kg の投与量では，イカチバントの血漿中濃度は，出産後 Day 4 の投与 4 時間後の乳汁採取後に採血した 2 匹のラットで LLOQ 未満となった。血漿中濃度は，他のすべての試料で LLOQ 以上であった。

表 2.6.4-37　　イカチバントを雌ラットに反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0141 試験）

投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	$AUC_{0.5\text{-}4h}$ (μg·h/mL)
交尾後 Day 6			
1	1.25	0.5	1.08
3	2.74	1.0	6.21
10	7.88	2.0	21.3
交尾後 Day 17			
1	0.98	0.5	1.62
3	3.16	0.5	5.65
10	7.78	1.0	20.8
出産後 Day 4			
1	1.49	1.0	ND
3	3.77	1.0	ND
10	NS	NS	NS

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，ND = 未測定，NS = サンプルなし，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

交尾後 Day 6 及び Day 17 では，イカチバントの C_{max} 及び AUC は，投与量に比例して増加し，反復投与による何らかの変化を示すエビデンスは認められなかった。出産後 Day 4 では，イカチバントの血漿中濃度は，交尾後 Day 6 及び Day 17 よりもわずかに高かった。

M2 の血漿中濃度は，対照群のすべての動物のすべての採取時点で LLOQ（0.010 μg/mL から 0.017 μg/mL）未満であった。イカチバントを 1 mg/kg の投与量で皮下投与したとき，M2 の血漿中濃度は，交尾後 Day 17 の 1 匹のラットを除き，すべてのラットでいずれの測定日でも投与 4 時間後に LLOQ 未満となった。3 mg/kg の投与量では，M2 の血漿中濃度は，交尾後 Day 6（投与後 4 時間）の 1 匹のラット，及び出産後 Day 4 の投与 4 時間後の乳汁採取後に採血したすべてのラットで LLOQ 未満であった。血漿中濃度は，他のすべての試料で LLOQ 以上であった。

表 2.6.4-38 イカチバントを雌ラットに反復皮下投与したときの M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0141 試験）

投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	$AUC_{0.5\text{-}4h}$ (μg·h/mL)
交尾後 Day 6			
1	0.088	2.0	0.117
3	0.218	1.0	0.423
10	0.406	1.0	0.941
交尾後 Day 17			
1	0.085	1.0	0.103
3	0.140	2.0	0.391
10	0.414	2.0	1.14
出産後 Day 4			
1	0.113	1.0	ND
3	0.160	1.0	ND
10	NS	NS	NS

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，ND = 未測定，NS = サンプルなし，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

AUC として評価した M2 の曝露量は，イカチバントの曝露量よりもかなり低かった（9 から 23 分の 1）。交尾後 Day 6 及び Day 17 では，M2 の AUC は，イカチバントの投与量に比例して増加したが，C_{max} の増加は投与量比を下回っていた。M2 の TK に，イカチバントの反復投与による変化を示すエビデンスはみられなかった。出産後 Day 4 の M2 の血漿中濃度は，交尾後 Day 6 及び Day 17 と同程度であった。

乳汁中のイカチバント及び M2 の濃度は，対照群のすべての試料で LLOQ（イカチバント：0.041 μg/mL から 0.048 μg/mL，M2：0.004 μg/mL から 0.010 μg/mL）未満であった。1 mg/kg/day を投与したラットでは，投与約 1 時間後の平均乳汁中イカチバント濃度は 0.729 μg/mL であり，投与約 4.5 時間後は 0.216 μg/mL であった。乳汁中 M2 濃度は，1 mg/kg/day 投与群では，すべての試料において LLOQ 未満であった。3 mg/kg/day を投与したラットでは，投与約 1 時間後の平均乳汁中イカチバント濃度は 4.53 μg/mL であり，投与約 4.5 時間後では 1.11 μg/mL であった。投与約 1 時間後の平均乳汁中 M2 濃度は 0.239 μg/mL であり，投与約 4.5 時間後は 0.084 μg/mL であった。10 mg/kg/day 投与群のラットからは，乳汁を採取しなかった。ラット乳汁中の凍結保存安定性試験（JE049-0343 試験）の結果から，イカチバント及び M2 の濃度は，それぞれ約 28%及び 47%まで過少評価されている可能性が示唆されている。

出産後 Day 4 の産仔から採取した試料では，イカチバント及び M2 の血漿中濃度は概ね LLOQ（0.026 μg/mL から 0.027 μg/mL：イカチバント，0.018 μg/mL から 0.019 μg/mL：M2）未満であった。例外は，いずれも母動物に 3 mg/kg/day を投与した群からの動物であった。1 匹の産仔では，母動物への投与 0.5 時間後の血漿中イカチバント濃度が 0.035 μg/mL であり，もう 1 匹では，母動物への投与 4 時間後に 0.039 μg/mL であった。同個体では，M2 の血漿中濃度が母動物への投与

4 時間後 0.061 μg/mL であった。三番目の産仔では，血漿中 M2 濃度が母動物への投与 4 時間後 0.059 μg/mL であった。

皮下投与によるヒマラヤンウサギの胚及び胎児発生に関する試験：イカチバント及び代謝物 M2 の TK プロファイルを評価するための補足試験（JE049-0353 試験，評価資料）

本試験は，胚及び胎児発生に関する試験の裏付けとして，TK データを得るために実施された（JE049-0140 試験）。イカチバントを 0 mg/kg/day，1 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day の投与量で，等張生理食塩水として，妊娠した雌のヒマラヤンウサギ（イカチバント投与群各 6 羽 + 溶媒対照群 3 羽）に交尾後 Day 6 から Day 10 にかけて皮下投与した（JE049-0353 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.2.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.3 項）。血液は，交尾後 Day 10 の投与前，投与 0.5，1，2，4，6，8，24 時間後に，イカチバント投与群のウサギから採取した（3 羽/採取時点）。溶媒を投与したウサギからも，交尾後 Day 10 の投与 0.5，2，6 時間後に血液を採取した（2 又は 3 羽/採取時点）。全血から血漿を調製し，JE049-0353 試験で記載した方法を用いて，イカチバント及び代謝物 M2 の濃度を測定した。

イカチバントの血漿中濃度は，対照群のすべてのウサギのすべての採取時点で LLOQ（0.01 μg/mL）未満であった。イカチバントを 1 mg/kg の投与量で皮下投与したとき，イカチバントの血漿中濃度は，投与後 24 時間ではすべてのウサギで，投与前及び投与 8 時間後では 3 羽中 2 羽のウサギで LLOQ 未満であった。イカチバントを 10 mg/kg の投与量で皮下投与したとき，イカチバントの血漿中濃度は，投与前はすべてのウサギで，2 投与 4 時間後では 3 羽中 2 羽で LLOQ 未満であった。血漿中濃度は，他のすべての試料で LLOQ 以上であった。

イカチバントの TK パラメータの平均値を，表 2.6.4-39 に示す。イカチバントの C_{max} 及び AUC は，ほぼ投与量に比例して増加した。

表 2.6.4-39　イカチバントを妊娠雌ウサギに反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0353 試験）

投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)
1	1.65	0.5	4.38
10	16.8	1.0	51.4

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

M2 の血漿中濃度は，対照群のすべての動物のすべての採取時点で LLOQ（0.01 μg/mL）未満であった。イカチバントを 1 mg/kg の投与量で皮下投与したとき，M2 の血漿中濃度は，投与 8 時間及び 24 時間後ではすべてのウサギで，投与 1 時間後では 1 羽のウサギで，また，投与前では 3 羽中 2 羽のウサギで LLOQ 未満であった。イカチバントを 10 mg/kg の投与量で皮下投与したとき，M2 の血漿中濃度は，投与前及び投与 24 時間後ではすべてのウサギで，また，投与 8 時

間後では 3 羽中 2 羽のウサギで LLOQ 未満であった。血漿中濃度は，他のすべての試料で LLOQ 以上であった。

代謝物 M2 の TK パラメータの平均値を表 2.6.4-40 に示す。M2 の C_{max} 及び AUC は，投与量比を下回る増加を示し，投与量が 10 倍増加したとき，曝露量は 6 倍から 7 倍増加した。

表 2.6.4-40　　イカチバントを妊娠雌ウサギに反復皮下投与したときの，交尾後 Day 10 における代謝物 M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0353 試験）

投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (µg·h/mL)
1	0.149	2.0	0.463
10	1.03	2.0	2.91

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバントを 1 mg/kg/day の投与量で投与したとき，イカチバントの曝露量は M2 の曝露量より 9 倍高かった。相対曝露量比は，10 mg/kg/day の高用量投与時の方が大きく，18 倍の差であった。

ビーグル犬を用いたイカチバントの 2 週間静脈内投与毒性試験（JE049-0120 試験，評価資料）

14 日間静脈内投与毒性試験（JE049-0120 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.3 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）で，ビーグル犬（2 頭/群）におけるイカチバント及び代謝物 M2 の TK パラメータを評価した。イカチバントを 5 mg/kg/day，10 mg/kg/day 及び 15 mg/kg/day の投与量で，等張生理食塩水の 1 時間の静脈内インフュージョン投与により 14 日間イヌに投与した。血液は，Day 14 の投与開始前，及び投与 1（静脈内投与完了時），1.5，2，3，5，9，25 時間後に採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0122 試験）に記載した方法を用いてイカチバント及び 代謝物 M2 の濃度を測定した。TK パラメータを決定し，イカチバントは表 2.6.4-41 に，M2 は表 2.6.4-42 に示し，また，詳細を「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.3 項に示した。

イカチバントの血漿中濃度は，投与 25 時間後ではすべての投与量群で，5 mg/kg/day を投与した 2 頭のイヌでは投与 9 時間後に LLOQ（8 ng/mL から 9 ng/mL）未満となった。すべてのイヌで，イカチバントの最高血漿中濃度はインフュージョン終了時（投与 1 時間後）に観察され，その後徐々に低下した。

表 2.6.4-41 イカチバントをイヌに 14 日間静脈内投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0120 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)
5	雄 1 + 雌 1	40.7	1	50.7
10	雄 1 + 雌 1	152	1	123
15	雌 2	143	1	117

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

5 mg/kg/day と 10 mg/kg/day との間では，イカチバントの血漿中濃度は，投与量にほぼ比例した増加を示したが，10 mg/kg/day と 15 mg/kg/day との間では，濃度の増加はみられなかった。限られたエビデンスからは，雌雄のイヌで血漿中濃度に明らかな差はなかった。

M2 の血漿中濃度は，インフュージョン終了時に採取した投与 1 時間後の試料の一部で LLOQ（1 ng/mL から 7 ng/mL）未満であったが，5 mg/kg/day を投与した 1 頭のイヌの投与 1.5 時間及び 25 時間後を除き，その後はほぼ定量可能であった。全体としては，短時間のラグタイムの後，代謝物 M2 の血漿中濃度は急速に上昇し，インフュージョン開始 2 時間から 3 時間後にピークに達し，その後急速に低下した。

表 2.6.4-42 イカチバントを 14 日間イヌに反復静脈内投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0120 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)
5	雄 1 + 雌 1	1.27	2	3.64
10	雄 1 + 雌 1	2.09	2	7.05
15	雌 2	1.28	2	4.36

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

5 mg/kg/day と 10 mg/kg/day との間では，M2 の血漿中濃度は，イカチバントの投与量の増加にほぼ比例した増加を示したが，10 mg/kg/day と 15 mg/kg/day との間では，濃度の増加はみられなかった。限られたエビデンスによると，雌雄のイヌで M2 の血漿中濃度に明らかな差はなかった。イカチバントの平均 AUC 値は，M2 の平均 AUC 値の 14 倍から 27 倍高かった。

皮下投与によるイヌのパイロット TK 試験（JE049-0307 試験；参考資料）

TK を評価するため，イカチバントを 1 mg/kg/day，1.6 mg/kg/day 及び 3.2 mg/kg/day の投与量で雄イヌに 7 日間皮下投与した（JE049-0307 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.3 項）。各イヌから，初回及び最終投与 1，2，3，4，6，24 時間後に血清を採取した。1.6 mg/kg を投与したイヌからは，最終投与後のみ血清を採取した。2.6.4.2 項（JE049-0301 試験）に記載した RIA 法を用いて，血清中イカチバント濃度を測定した。

皮下投与後，イカチバントの血清中最高濃度は，最初の採取時点である投与 1 時間後に観察された。血清中濃度はすべての試料で LLOQ（0.2 ng/mL）以上であった。C_{max} 及び AUC とも，1 mg/kg から 3.2 mg/kg の投与量範囲で，ほぼ比例的な増加を示した（表 2.6.4-43）。

表 2.6.4-43　イカチバントを 7 日間連続してイヌに皮下投与したときの薬物動態（JE049-0307 試験）

投与量	C_{max} (μg/mL)	平均 AUC (μg·h/mL)
1 mg/kg	1.37	2.80
1.6 mg/kg	2.20	3.36
3.2 mg/kg	4.33	8.26

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度

ビーグル犬を用いたイカチバントの皮下投与による 2 段階用量設定試験（JE049-0115 試験，評価資料）

毒性の評価において，用量設定試験（JE049-0115 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.3 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）の第 2 相の期間に，ビーグル犬（雌雄各 1 頭）を用いて TK パラメータを評価した。イカチバントを 100 mg/kg/day の投与量で，等張生理食塩水としてイヌに 10 日間皮下投与した。血液は，Day 1 及び Day 10 の投与前，投与 0.5，1，2，4，8，24 時間後に各イヌから採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0122 試験）に記載した方法を用いてイカチバント及び代謝物 M2 の濃度を測定した。TK パラメータを決定し，イカチバントは表 2.6.4-44 に，M2 は表 2.6.4-45 に示し，また，詳細を 2.6.7.3 項に示した。

イカチバントの血漿中濃度は，Day 1 の投与前を除き，すべての試料で LLOQ（0.01 μg/mL から 0.03 μg/mL）以上であった。

表 2.6.4-44　イカチバント 100 mg/kg/day をイヌに 10 日間反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータ（JE049-0115 試験）

Day	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)
1	雄	52.2	1	458
	雌	54.2	2	507
10	雄	77.4	1	415
	雌	57.8	1	522

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバントの血漿中濃度は投与 24 時間後も測定可能であったが，比較的低い値であり（0.1 μg/mL から 2.2 μg/mL），反復投与による曝露量の何らかの変化を示すエビデンスはなかった。イカチバントの血漿中濃度に何らかの性差を示すエビデンスもなかった。M2 の血漿中濃度

は，Day 1 の投与前及び投与 0.5 時間後を除き，すべての試料で LLOQ（0.02 μg/mL から 0.07 μg/mL）以上であった。

表 2.6.4-45　イカチバント 100 mg/kg/day を 10 日間反復皮下投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータ（JE049-0115 試験）

Day	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)
1	雄	2.01	24	19
	雌	0.73	24	10
10	雄	3.38	0	6
	雌	1.13	0	13

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバントを皮下投与したときの M2 の曝露量は，本試験の採取時点では十分に明らかにならず，最終投与 24 時間後に濃度が最高に達したが，その後急速に低下するものと思われた。性差や反復投与による血漿中濃度の変化の可能性に関して，検討できるだけのデータは得られなかった。

1 日 3 回，週 2 回投与によるビーグル犬の 4 週間皮下投与（+8 週間の無投与期間）毒性試験（JE049-0116 試験，評価資料）

毒性を評価するため，性的に成熟したビーグル犬（5 頭/性/群）に，イカチバントを等張生理食塩水溶液として，1 日 3 回，週 2 回の投与スケジュールで 4 週間皮下投与した（JE049-0116 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.3 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項)。投与量は 0 mg/kg，1 mg/kg 及び 3.3 mg/kg，1 日 3 回（各投与は約 6 時間間隔），週 2 回投与した。血液は，Day 22 の投与前及び初回投与 1，3，6，7，12，13，24 時間後に各イヌから採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0122 試験）に記載した方法を用いてイカチバント及び代謝物 M2 の濃度を測定した。TK パラメータを決定し，イカチバントは表 2.6.4-46 に，M2 は表 2.6.4-47 に示し，また，詳細を 2.6.7.3 項に示した。

イカチバント及び M2 の血漿中濃度は，雄イヌ 1 頭の投与前の試料が低値（イカチバントは 0.0201 μg/mL，M2 は 0.0155 μg/mL）を示したことを除き，対照群のすべての動物の試料で定量限界未満であった。イカチバント及び M2 の血漿中濃度は，初回投与 24 時間後に採取したほとんどの試料で定量限界未満であった。3.3 mg/kg，1 日 3 回を投与したイヌにおけるイカチバントの C_{max} は，Day 22 の 3 回の投与で，雄では 2.45 μg/mL から 5.12 μg/mL，雌では 2.43 μg/mL から 6.42 μg/mL の範囲であった。すべての動物で，イカチバントの最高血漿中濃度は，投与 1 時間後に採取した試料（すなわち，初回投与 1，7，13 時間後に採取された試料）で観察されたため，実際の C_{max} はより早い時点である可能性があり，これらの値は過少評価されている可能性がある。

表 2.6.4-46 イカチバントを 1 日 3 回，週 2 回ビーグル犬に皮下投与したときの Day 22 におけるイカチバントの平均 AUC 値（JE049-0116 試験）

投与量	性別	$AUC_{0\text{-}6h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{6\text{-}12h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{12\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)
1 mg/kg, 1 日 3 回	雄	3.88	4.97	9.34	18.2
	雌	2.89	3.58	6.71	13.2
3.3 mg/kg, 1 日 3 回	雄	12.0	11.0	20.4	43.4
	雌	10.9	12.3	21.3	44.5

AUC = 濃度―時間曲線下面積

データは限られているが，イカチバントの曝露量（AUC）は，1 mg/kg と 3.3 mg/kg の投与量間で投与量に比例して増加すると考えられ，明らかな性差を示すエビデンスはなかった。時間ごとの連続的な曝露量から，6 時間間隔の投与による蓄積のエビデンスは示されなかった。

M2 の血漿中濃度は，1 mg/kg を 1 日 3 回投与した 5 頭の雌イヌのうち 1 頭のみで定量可能であった。他のイヌのデータは，QC データが判定基準を満たさなかったため無効であった。そのため，これらのイヌの AUC の平均値は示していない。

表 2.6.4-47 ビーグル犬にイカチバントを 1 日 3 回、週 2 回皮下投与したときの Day 22 における代謝物 M2 の平均 AUC 値（JE049-0116 試験）

投与量	性別	$AUC_{0\text{-}6h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{6\text{-}12h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{12\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)
1 mg/kg, 1 日 3 回	雄	0.189	0.119	0.267	0.575
	雌	ND	ND	ND	ND
3.3 mg/kg, 1 日 3 回	雄	0.284	0.201	0.251	0.735
	雌	0.294	0.215	0.342	0.851

AUC = 濃度―時間曲線下面積，ND = 未測定

データは限られているが，雄イヌにおける M2 の曝露量（AUC）は，1 mg/kg と 3.3 mg/kg との間で投与比を下回る増加を示した。3.3 mg/kg，1 日 3 回投与では，M2 の血漿中濃度データは，何らかの性差を示す明らかなエビデンスを示しておらず，また，すべての動物で，時間ごとの連続的な曝露量から，6 時間間隔の投与による蓄積のエビデンスは示されなかった。

ビーグル犬の 13 週間皮下投与毒性試験（JE049-0117 試験，評価資料）

毒性を評価するため，イカチバントを 0 mg/kg/day，10 mg/kg/day，30 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day の投与量で，等張生理食塩水の溶液としてビーグル犬（4 頭/性/群）に 13 週間皮下投与した（JE049-0117 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.3 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）。しかし，局所忍容性が悪かったため，最高投与量を減量し，これらのイヌでは Day 32 以降 30 mg/kg を 1 日 2 回投与した。血液は，Day 1 及び Week 13 の投与前及び投与 0.5,

1，2，4，8，24 時間後に各イヌから採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0122 試験）に記載した方法を用いてイカチバント及び代謝物 M2 の濃度を測定した。TK パラメータを決定し，イカチバントは表 2.6.4-48 に，M2 は表 2.6.4-49 に示し，また，詳細を 2.6.7.3 項に示した。

イカチバントの血漿中濃度は，対照群のすべての動物のすべての試料で LLOQ 未満であった。代謝物 M2 の血漿中濃度は，QC データが判定基準を満たさず，データが無効となったため，対照群では定量できなかった。

イカチバントを 10 mg/kg/day の投与量で皮下投与したとき，イカチバント及び M2 の血漿中濃度は，Day 1 及び Week 13 の投与 8，13 時間後では，すべてのイヌで LLOQ 未満であった。30 mg/kg/day の投与量では，イカチバント及び M2 の血漿中濃度は，Day 1 の投与 24 時間後ではすべてのイヌで，Week 13 の投与 8，24 時間後では雄イヌで LLOQ 未満であった。代謝物 M2 の血漿中濃度は，QC データが判定基準を満たさずデータが無効となったため，30 mg/kg/day 群の Week 13 の雌イヌでは定量できなかった。イカチバントを 100 mg/kg/day の投与量で Day 1 に皮下投与したとき，イカチバント及び代謝物 M2 の濃度は，QC データが判定基準を満たさずデータが無効となったため，すべての雄イヌ又は 4 頭中 2 頭の雌イヌで定量できなかった。2 頭の雌イヌでは，イカチバント及び M2 の血漿中濃度は，投与 24 時間後に LLOQ 未満となった。30 mg/kg，1 日 2 回投与では，イカチバントの血漿中濃度は，Week 13 の投与 24 時間後はすべてのイヌで定量限界未満であった。これらのイヌにおける M2 の血漿中濃度は，投与 24 時間後ではすべてのイヌで，また，投与 8 時間後では半数のイヌで LLOQ 未満であった。この投与群の他の複数の試料で，M2 の血漿中濃度は LLOQ 未満であった。

表 2.6.4-48　イカチバントをイヌに反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0117 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)
Day 1				
10	雄	10.9	1.0	24.6
	雌	11.2	1.0	22.9
30	雄	47.7	1.5	190
	雌	41.4	1.75	164
100	雄	NR	NR	NR
	雌	74.4	2.0	383
Week 13				
10	雄	17.6	0.75	38.2
	雌	17.7	0.75	31.6
30	雄	34.4[a]	1.75	80.9[a]
	雌	41.6[a]	1.50	83.0[a]
30，1 日 2 回	雄	82.3	0.88	246
	雌	71.0	0.75	213

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，NR = 結果なし (無効データ)，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

[a] 定量上限を超えた値のため過小評価

すべての動物で，イカチバントの血漿中濃度は，投与 0.5 時間から 2 時間後の間にピークに到達し，その後徐々に低下した。

Day 1 及び Week 13 のイカチバントの血漿中濃度は，10 mg/kg と 30 mg/kg との間で投与量比を上回る C_{max} 及び AUC の増加を示したが，30 mg/kg と 100 mg/kg との間では，投与量比を下回る増加を示した（雌イヌ）。全体として，10 mg/kg と 100 mg/kg との間では，C_{max} は投与量比を下回る増加を示したが，AUC は投与量比を上回る増加を示した。Week 13 では，複数の試料で血漿中濃度が定量上限（ULOQ）以上であったため，30 mg/kg/day を投与したイヌの C_{max} 及び AUC の平均値は過小評価された。Week 13 のイカチバントの血漿中濃度は，10 mg/kg と 30 mg/kg，1 日 2 回投与との間で，投与量比をわずかに上回る C_{max} の増加を示したが，AUC は投与量に比例して増加した。

イカチバントの血漿中濃度からは性差のエビデンスは示されず，また，Day 1 及び Week 13 の間で何らかの変化を示す明らかなエビデンスもみられなかった。

表 2.6.4-49　イカチバントをイヌに反復皮下投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0117 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (µg·h/mL)
Day 1				
10	雄	0.40	1.75	1.14
	雌	0.32	2.0	0.90
30	雄	1.16	3.0	6.14
	雌	1.01	2.5	5.26
100	雄	NR	NR	NR
	雌	1.38	4.0	7.65
Week 13				
10	雄	0.39	2.0	1.15
	雌	0.31	2.0	0.77
30	雄	NR	NR	NR
	雌	NR	NR	NR
30，1 日 2 回	雄	0.63	2.0	3.10
	雌	0.77	2.0	3.46

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，NR = 結果なし（無効データ），T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

すべての動物で，代謝物 M2 の血漿中濃度は，最初の採取時点から徐々に上昇し，概ね投与約 2 時間後付近でピークに達した。

Day 1 では，代謝物 M2 の全身曝露量（AUC）は，10 mg/kg 及び 30 mg/kg の間で投与量比を上回る増加を示したが，30 mg/kg と 100 mg/kg との間では，投与量比を下回る増加を示した（雌のみ）。

代謝物 M2 の血漿中濃度からは，性差のエビデンスは示されず，また，Day 1 及び Week 13 の間で何らかの変化を示す明らかなエビデンスもみられなかった。

連日又は 1 日 3 回，週 2 回投与による，性的に成熟したビーグル犬を用いた 13 週間皮下投与（+14 週間無投与期間）毒性試験（JE049-0118 試験，評価資料）

毒性を評価するため，イカチバントを 0 mg/kg/day，3 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day の投与量で，等張生理食塩水溶液としてビーグル犬（5 頭/性/群）に 13 週間皮下投与し，追加の群では 3.3 mg/kg，1 日 3 回（6 時間ごと）投与を週 2 回，同じ期間投与した（JE049-0118 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.3 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）。血液は，Day 1 及び Week 13 の投与前及び投与 0.5，1，2，4，8，24 時間後に各イヌから採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0122 試験）に記載した方法を用いてイカチバント及び 代謝物 M2 の濃度を測定した。TK パラメータを決定し，イカチバントについては表 2.6.4-50 に，M2 については表 2.6.4-51 に示し，また，詳細を 2.6.7.3 項に示した。

イカチバントの血漿中濃度は，対照群のすべての動物のすべての採取時点で LLOQ 未満であった。代謝物 M2 の血漿中濃度は，投与前の見かけの濃度が 0.01 μg/mL であった 1 頭の雌イヌ，及び投与 24 時間後の 0.12 μg/mL を最高値として見かけ上持続的な血漿中濃度を示したもう 1 頭の雌イヌを除き，Day 1 では対照群のすべての動物で LLOQ 未満であった。Week 13 では，QC データが判定基準を満たさずデータが無効となったため，対照群の動物の試料では代謝物 M2 の血漿中濃度は定量できなかった。

イカチバントを 3 mg/kg/day の投与量で皮下投与したとき，イカチバント及び M2 の血漿中濃度は，Day 1 の投与 24 時間後ではすべてのイヌで LLOQ 未満であった。イカチバントの血漿中濃度は，Week 13 の投与 24 時間後でも，複数のイヌで LLOQ 未満であった。代謝物 M2 の血漿中濃度は，QC データが判定基準を満たさずデータが無効となったため，Week 13 の雄イヌでは定量できなかった。

10 mg/kg/day の投与量では，M2 の血漿中濃度は，QC データが判定基準を満たさずデータが無効となったため，Day 1 の 2 頭の雄イヌ及びすべての雌イヌの試料で定量できなかった。他のすべての血漿試料は，定量可能な濃度のイカチバント及び M2 を含んでいたが，3 頭の雄イヌでは，Day 1 の投与 24 時間後のイカチバント濃度は LLOQ 未満であった。

イカチバントを 3.3 mg/kg の投与量で 1 日 3 回，週 2 回投与したとき，M2 の血漿中濃度は，QC データが判定基準を満たさずデータが無効となったため，Day 1 のすべての雄イヌの試料で測定できなかった。他のすべての血漿試料は，定量可能な濃度のイカチバント及び M2 を含んでいたが，Day 1 の投与前のすべての動物及び雄 1 頭の投与 24 時間後では，イカチバントの濃度は LLOQ 未満であった。

表 2.6.4-50 イカチバントをイヌに反復皮下投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0118 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)
Day 1				
3	雄	5.1	0.7	13.1
	雌	4.4	1.1	11.3
10	雄	14.6	0.9	44.2
	雌	16.1	1.0	41.4
3.3，1 日 3 回	雄	NR	NR	47.1[a]
	雌	NR	NR	50.8[a]
Week 13				
3	雄	5.1	0.6	13.9
	雌	4.8	0.8	13.6
10	雄	21.8	0.8	55.2
	雌	20.6	0.9	58.2
3.3.，1 日 3 回	雄	NR	NR	NC
	雌	NR	NR	NC

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，NC = 個別値が無効（QC 不合格）であったため計算せず，
NR = 結果なし，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間
[a] 1 日 3 回投与のため AUC_{tot} を使用。

イカチバントの血漿中濃度は，概ね投与 0.5 時間から 1 時間の間にピークに到達し，その後徐々に低下した。イカチバントの血漿中濃度から，3 mg/kg と 10 mg/kg との間で投与量の増加に比例した C_{max} 及び AUC の増加が示された。イカチバントの全身曝露量（AUC）は，10 mg/kg 及び 3.3 mg/kg，1 日 3 回投与群の Day 1 で同程度であった。

イカチバントの血漿中濃度からは，性差のエビデンスは示されず，また，Week 13 の投与前試料は低濃度ながら定量可能 （10 mg/kg/day で平均 0.01 μg/mL）であったものの，Day 1 と Week 13 との間で何らかの変化を示す明らかなエビデンスもみられなかった。

表 2.6.4-51 イカチバントをイヌに反復皮下投与したときの代謝物 M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0118 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)
Day 1				
3	雄	0.16	3.6	0.99
	雌	0.14	2.0	0.78
10	雄	0.28	3.3	1.98
	雌	NC	NC	NC
3.3，1 日 3 回	雄	NR	NR	NC
	雌	NR	NR	1.52
Week 13				
3	雄	0.19	3.3	1.4
	雌	0.24	3.2	1.5
10	雄	0.23	4.0	2.3
	雌	0.32	3.2	2.7
3.3，1 日 3 回	雄	NR	NR	1.9
	雌	NR	NR	NC

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，NC = 個別値が無効（QC 不合格）であったため計算せず，
NR = 結果なし，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

代謝物 M2 の血漿中濃度は，初回の採取時点から徐々に上昇し，投与 2 時間又は 4 時間後にピークに到達した。代謝物 M2 の血漿中濃度から，3 mg/kg と 10 mg/kg との間で，投与量比を下回る C_{max} 及び AUC の増加が示された。代謝物 M2 の血漿中濃度からは，性差のエビデンスは示されず，また，Day 1 と Week 13 との間で C_{max} 及び AUC の増加はわずかであった。

イカチバント：イヌの 39 週間皮下投与（+ 4 週間無投与期間）毒性試験（JE049-0164 試験，評価資料）

39 週間毒性試験（JE049-0164 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.1.3 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）でイカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の TK パラメータを評価した。イカチバントを 0 mg/kg/day，1 mg/kg/day（連日投与），1 mg/kg/day（1 日 3 回 = 3 mg/kg/day）又は 10 mg/kg/day の投与量で，39 週間ビーグル犬（4 頭/群）に皮下投与した。TK 用の血液試料（名目 0.5 mL，抗凝固剤としてヘパリンリチウム）は，Day 1 及び Week 39 の投与 0，1，2，4，8，24 時間後（1 mg/kg，1 日 3 回投与群では，1，3，6，12 時間後）に採取した。

被験物質が投与されたすべてのイヌで，イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の曝露が示された。雌雄の動物の TK，AUC 及び C_{max} は表 2.6.4-52 に要約し，詳細を 2.6.7.3 項に示した。イカチバント，M1 及び M2 の血漿中濃度は，Day 1 を除き雌雄の動物で同程度であった。Day 1 では，1 mg/kg/day を投与した雌でイカチバント及び M2 の血漿中濃度が雄より高く，また，10 mg/kg/day を投与した雌で M2 の血漿中濃度が雄よりも高かった。

表 2.6.4-52　　イカチバントをイヌに反復皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0164 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)
イカチバント–Day 1				
1	雄	1.350	1.0	2.650
	雌	5.750	1.0	7.180
1 **1 日 3 回，週 2 回**	雄	1.510	7.0	6.930
	雌	1.710	13.0	10.300
10	雄	14.400	1.0	41.300
	雌	17.700	1.0	45.200
イカチバント–Week 39				
1	雄	1.660	1.0	3.220
	雌	1.290	1.0	2.270
1 **1 日 3 回，週 2 回**	雄	1.660	1.0	9.520
	雌	1.410	1.0	9.610
10	雄	12.400	1.0	41.300
	雌	11.200	1.0	30.600
代謝物 M1–Day 1				
1	雄	0.161	2.00	0.531
	雌	0.176	2.00	0.563
1 **1 日 3 回，週 2 回**	雄	0.190	7.00	2.010
	雌	0.205	10.00	2.090
10	雄	1.170	2.00	6.880
	雌	1.810	1.50	7.770
代謝物 M1–Week 39				
1	雄	0.154	1.50	0.498
	雌	0.185	1.50	0.496
1 **1 日 3 回，週 2 回**	雄	0.150	1.00	1.680
	雌	0.149	1.00	1.360
10	雄	1.250	2.00	7.020
	雌	1.120	2.00	4.510
代謝物 M2–Day 1				
1	雄	0.066	1.00	0.230
	雌	0.294	2.00	0.549
1 **1 日 3 回，週 2 回**	雄	0.076	10.00	0.931
	雌	0.094	7.00	0.995
10	雄	0.268	1.00	2.020
	雌	0.781	2.00	3.360
代謝物 M2–Week 39				
1	雄	0.042	1.5	0.089
	雌	0.062	1.0	0.159
1 **1 日 3 回，週 2 回**	雄	0.047	1.0	0.545
	雌	0.045	1.0	0.450
10	雄	0.175	2.0	1.570
	雌	0.192	2.0	1.070

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバント及び M1 の AUC_{0-t}は，1 mg/kg/day から 10 mg/kg/day の範囲で概ね投与量比をわずかに上回る増加を示した。一方 M2 の AUC_{0-t}は，イカチバントの投与量比をわずかに下回る増加を示した。39 週間の投与期間にわたって，イカチバント及び M1 の AUC_{0-t}に変化はみられなかった。M2 の AUC_{0-t}は，すべての投与群で投与期間中に減少した（Day 1 が平均 2.4 倍高い）。

イカチバントの血漿中濃度は，M1 より約 3 倍から 13 倍高く，M2 より 7 倍から 36 倍高かった。M1 の最高血漿中濃度は，M2 より平均で 3 倍高かった。

イカチバントの平均最高血漿中濃度は，概ね最初の採取時点である投与 1 時間後で観察され，その後徐々に低下した。イカチバントの血漿中濃度は，ほぼ投与量の増加に伴って増加したが，個体間及び測定時点間の変動により，曝露量の用量比例性に関して何らかの結論を出すことはできなかった。Day 1 と Week 39 の間でイカチバントの血漿中濃度の変化を示す明らかなエビデンス，また，血漿中濃度の性差を示す何らかのエビデンスはいずれも認められなかった。

2.6.4.3.2.2 その他の投与経路—反復投与

HOE140 を用いたラットの亜急性（28 日間）反復吸入投与毒性試験（JE049–0111 試験，参考資料）

亜急性吸入反復投与毒性試験の評価において，Wistar ラット（10 匹/性/投与群）を用いて TK パラメータを評価した（JE049-0111 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.2.1 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。名目吸入投与量が 0 mg/kg/day，0.5 mg/kg/day，4 mg/kg/day 及び 32 mg/kg/day となるよう，ラットをイカチバントの噴霧エアロゾル気流に 1 日 1 時間曝露させた。血液は，Day 28 の投与 0.5，1，2，4 時間後に各ラット（10 匹/性/群）から採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0301 試験）に記載した RIA 法を用いてイカチバントの濃度を測定した。TK パラメータを決定して表 2.6.4-53 に示し，詳細は 2.6.7.3 項に示した。

イカチバントを 0.5 mg/kg/day の名目投与量で吸入投与したとき，イカチバントの血漿中濃度は，3 匹の雄ラットで投与 2 時間後，7 匹の雄及び 4 匹の雌ラットで投与 4 時間後に LLOQ（2 ng/mL）未満となった。名目投与量 4 mg/kg/day では，イカチバントの血漿中濃度は，5 匹の雄及び 1 匹の雌ラットで投与後 4 時間に LLOQ（10 ng/mL）未満となった。血漿中濃度は，他のすべての試料で LLOQ 以上であった。

表 2.6.4-53 イカチバントをラットに 28 日間反復吸入投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0111 試験）

名目投与量 (mg/kg/day)	性別	実際の投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-5h} (ng·h/mL)
0.5	雄	0.65	7.2	1	15.1
	雌	0.57	8.2	1	16.6
4	雄	3.90	97	1	146
	雌	3.48	97	1	179
32	雄	27.22	1070	1.5	1614
	雌	24.42	969	1	1591

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

吸入投与後，イカチバントの最高血清中濃度は，最初の採取時点である曝露期間終了時の 1 時間後で観察された。吸入投与後の曝露量に，何らかの性差を示すエビデンスはなかった。28 日間の連日吸入投与後，AUC は投与量比を上回る増加を示した。

HOE 140（S 89 0140)：ラットにおける反復経鼻投与（6 カ月）毒性試験（JE049-0113 試験，参考資料）

鼻腔内投与での毒性評価において，Hoe:WISKf（SPF71）系の Wistar ラット（10 匹/性/群）を用いて TK パラメータを評価した（JE049-0113 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.2.2.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。名目投与量が 0 µg/rat/day，25 µg/rat/day，250 µg/rat/day 及び 2500 µg/rat/day となるようイカチバント又は溶媒のみを，鼻腔あたり 5 µL の容量でラットに投与した。血液は，Day 152 の投与 0.5，1，2，3，4 時間後にラット（2 匹/性/群/採取時点）から採取した。全血から血清を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0301 試験）に記載した RIA 法を用いてイカチバントの濃度を測定した。TK パラメータを決定して表 2.6.4-54 に要約し，詳細を 2.6.7.3 項に示した。イカチバントの血漿中濃度は，対照群を含め，すべての試料で LLOQ（0.2 ng/mL 又は 0.5 ng/mL）以上であった。

表 2.6.4-54 イカチバントをラットに 6 カ月間反復経鼻投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0113 試験）

投与量 (µg/rat/day)	性別	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-4h} (ng·h/mL)
0	雄	3.9	4	10.6
	雌	4.2	2	12.1
25	雄	13.7	0.5	21.1
	雌	6.9	1	18.9
250	雄	15.0	0.5	18.0
	雌	24.2	0.5	39.7
2500	雄	142	0.5	299
	雌	96	1	187

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバントの血漿中濃度は，概ね投与量の増加に伴って増加したが，明らかな用量比例性のパターンは認められなかった。吸入投与後の曝露量に何らかの性差を示すエビデンスはなかった。

HOE 140（S 89 0140）を用いたイヌの 28 日間吸入毒性試験（JE049-0123 試験，参考資料）

吸入投与による毒性を評価するため，イカチバントの噴霧溶液を鼻部限定フロータイプ型吸入装置を用いてビーグル犬（3 頭/性/群）に 4 週間経鼻投与した（JE049-0123 試験，モジュール［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.2.1 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。投与量が 0.1 mg/kg，1.0 mg/kg 及び 9.6 mg/kg となるよう，噴霧溶液への曝露は，それぞれ 1 日 0.6 分間，6 分間及び 60 分間とした。血液は，Day 1 及び Day 28 の投与前，曝露終了時点（t = 0）及び曝露終了から 0.5，1，2，4，8 時間後に各イヌから採取した。全血から血漿を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0301 試験）に記載した RIA 法を用いてイカチバントの濃度を測定した。TK パラメータを決定して表 2.6.4-55 に要約し，詳細は 2.6.7.3 項に示した。

イカチバントの血漿中濃度は，Day 1 の投与前及び一部の Day 28 の投与前の試料を除き，すべての試料で LLOQ（0.2 ng/mL）以上であった。

表 2.6.4-55　イヌにイカチバントを吸入投与後のイカチバントの TK パラメータの平均値（JE049-0123 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hour)	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL)
Day 1				
0.1	雄	24	0.5	36
	雌	30	0.5	37
1.0	雄	63	0.5	119
	雌	111	0.5	209
9.6	雄	2952	0	3651
	雌	2957	0	2718
Day 28				
0.1	雄	6.8	0.5	22
	雌	11	0.5	28
1.0	雄	66	0.5	107
	雌	97	0.5	181
9.6	雄	1601	0	2576
	雌	4187	0	4706

AUC = 濃度―時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバントの血漿中濃度は，28 日間の反復投与によって変化せず，また，何らかの性差を示すエビデンスもなかった。AUC は，0.1 と 1.0 mg/kg との間で投与量比を下回る増加を示し，

投与量の 10 倍の増加に対し，AUC は 3.3 倍から 6.5 倍増加した。しかし，1.0 と 9.6 mg/kg との間では，AUC は投与量比を上回る増加を示し，投与量の 9.6 倍の増加に対し，AUC は 13 倍から 31 倍増加した。

HOE 140（S 89 0140）の鼻腔内噴霧によるビーグル犬の反復（1 カ月）投与毒性試験（JE049-0124 試験，参考資料）

名目投与量が 0 μg/kg/day，125 μg/kg/day，320 μg/kg/day 及び 800 μg/kg/day となるよう，80 μL のイカチバント溶液又は溶媒のみを，鼻腔内噴霧によりビーグル犬（3 頭/性/群）に 1 カ月間経鼻投与した（JE049-0124 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.2.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。血液は，Day 7 及び Day 30 の投与 1，2，3，20 時間後に各イヌから採取した。全血から血清を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0301 試験）に記載した RIA を用いてイカチバントの濃度を測定した。

イカチバントの血清中濃度は，いくつかの試料で LLOQ（0.5 ng/mL）未満であったが，高投与量では LLOQ 未満の試料はより少なかった。全体として，イカチバントの血清中濃度には大きな変動があり，最終的な TK 分析の結論は出せなかった。みかけの C_{max} データを表 2.6.4-56 に示し，詳細を 2.6.7.3 項に示した。

表 2.6.4-56　イカチバントをイヌに 1 カ月間反復経鼻投与したときのイカチバントの血清中 C_{max} データ（JE049-0124 試験）

投与量 (μg/kg/day)	性別	C_{max} (ng/mL)	
		Day 7	Day 30
0	雄	1.0，0.8，1.9	0.7，<0.5，0.7
	雌	2.1，0.9，3.3	0.6，0.6，1.1
125	雄	3.9，1.3，29.3	1.5，0.7，0.7
	雌	1.2，3.7，1.3	0.8，1.6，1.1
320	雄	2.8，25.0，1.2	0.9，5.1，0.9
	雌	18.0，15.7，1.9	15.8，0.6，44.8
800	雄	1.4，5.1，2.0	16.0，1.2，1.7
	雌	2.3，9.6，11.8	1.2，2.9，1.5

C_{max} = 最高濃度

血清中濃度から，イカチバントは経鼻投与でのバイオアベイラビリティが低いことが示されたが，血清中濃度の変動が大きいため，投与量，反復投与，性別との関係について，何らかの結論を出すこと事はできなかった。

イヌを用いた HOE 140（S 89 0140）の反復経鼻投与（6 カ月）毒性試験（JE049-0125 試験，参考資料）

経鼻投与による毒性を評価するため，名目投与量が 0 μg/kg/day，125 μg/kg/day，320 μg/kg/day 及び 1600 μg/kg/day となるようイカチバント溶液又は溶媒のみを，鼻腔内噴霧によりビーグル犬（4 頭/性/群）に 6 カ月間経鼻投与した（JE049-0125 試験，［2.6.6 毒性試験の概要文］，2.6.6.3.2.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。血液は，Day 8，Day 44，Day 93 及び Day 186 の投与 1，2，3，20 時間後に各イヌから採取した。全血から血清を調製し，2.6.4.2 項（JE049-0301 試験）に記載した RIA 法を用いてイカチバントの濃度を測定した。イカチバントの血清中濃度は，対照群及びイカチバントを経鼻投与したイヌの多くの試料で LLOQ（0.5 ng/mL）未満であった。イカチバントの血清中濃度が LLOQ 未満であった試料数は，高用量ではより少なかった。高用量群以外では，定量可能なデータは AUC を決定するには不十分であった。TK データを表 2.6.4-57 に要約し，詳細は 2.6.7.3 項に示した。

表 2.6.4-57　イカチバントをイヌに反復経鼻投与したときのイカチバントの TK パラメータの平均値 (JE049-0125 試験)

投与量 (μg/kg/day)	性別	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hour)	$AUC_{0\text{-}20h}$ (ng·h/mL)
Day 8				
125	雄	2.01	1	ND
	雌	0.82	1	ND
320	雄	3.05	1	ND
	雌	<0.5	1	ND
1600	雄	36.6	1	84.1
	雌	34.4	1	159
Day 44				
125	雄	2.12	1	ND
	雌	1.07	1	ND
320	雄	4.33	1	ND
	雌	12.1	1	ND
1600	雄	20.3	1	57.6
	雌	59.6	1	144
Day 93				
25	雄	1.59	1	ND
	雌	<0.5	1	ND
320	雄	1.26	1	ND
	雌	9.91	1	ND
1600	雄	23.1	1	131
	雌	43.4	1	126

投与量 (μg/kg/day)	性別	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hour)	AUC_{0-20h} (ng·h/mL)
Day 186				
125	雄	0.60	1	ND
	雌	<0.5	1	ND
320	雄	2.00	1	ND
	雌	1.33	1	ND
1600	雄	18.2	3	211
	雌	6.00	1	55.4

AUC = 濃度—時間曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，ND = 未測定，T_{max} = 最高濃度に達するまでの時間

イカチバントの平均最高血清中濃度は，概ね最初の採取時点である投与 1 時間に観察され，その後徐々に低下した。イカチバントの血清中濃度は，ほぼ投与量の増加に伴って増加したが，個体間及び測定時点間の変動が大きく，曝露量の用量比例性に関して何らかの結論を出すことはでなかった。Day 8 と Day 186 との間でイカチバントの血清中濃度に何らかの変化を示す明らかなエビデンスはなく，血清中濃度の性差を示す何らかのエビデンスも認められなかった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布試験

HOE 140-^{3}H：約 1 mg/kg を単回皮下投与したときの雄マウスにおける排泄経路，動態及び臓器分布（JE049-0326 試験，評価資料）

排泄，動態及び組織分布を評価するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 1 mg/kg（4.46 MBq/mg；0.9%生理食塩水中 0.3 mg/g）の投与量で 5 匹の雄 NMRI マウスに皮下投与した（JE049-0326 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.5 項）。食餌と水は自由摂取とした。尿，糞便及びケージ洗浄液は，投与後 96 時間にわたり回収した。96 時間の回収期間後，マウスを屠殺して各種臓器及び組織を摘出した。本試験の他の側面は，2.6.4.6 項に記載した。本項では投与 96 時間後の放射能の組織分布について記載する。

5 匹のマウスからの試料をプールし，各組織で 1 つの試料とした。大きな組織は，Ultra Turrax を用いて水中でホモジナイズし，一方小さな組織は細かく刻んだ。重量を正確に測定した一定量をサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，放射能を LSC により測定した。未投与のマウスの組織を並行して測定することにより放射能のバックグラウンド値を決定し，その値を差し引いた。

投与 96 時間後では，投与した放射能量のうち 2.5%のみが組織中に残存していた。最高濃度は肝臓で検出され（0.35 μg eq./g），投与した放射能量の 1.5%に相当する量であった。この濃度は，血液中の放射能濃度（0.026 μg eq./g）より約 14 倍高かった。また，腎臓，脾臓及び膀胱も比較的高い放射能濃度を示した（それぞれ，0.25 μg eq./g，0.14 μg eq./g 及び 0.11 μg eq./g。投与した放射能量のそれぞれ 0.29%，0.05%及び 0.01%に相当）。検討した残りの組織で検出された放射

能濃度は，0.1 μg eq./g 未満であったが，多くの臓器（膵臓，副腎，胃，小腸，大腸，心臓，肺，小腸内容物，皮膚及び骨）で血液中の放射能濃度より高かった。

脳では極めて低濃度（0.004 μg eq./g）の放射能しか検出されず，血液脳関門の通過性が低いことが示された。血漿中で検出された放射能濃度は，全血中より高かった（約 1.4 倍）。ヘマトクリット値を考慮すると，このことは赤血球への移行性が低いことを示している。

HOE 140-(Oic-6,7-^{3}H)：1 mg/kg を単回皮下投与したときの雄マウスにおける排泄経路，動態及び臓器分布（JE049-0327 試験，評価資料）

排泄，動態，臓器分布を評価するため，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを 1 mg/kg（4.61 MBq/mg；0.9%生理食塩水中 0.3 mg/g）の投与量で 5 匹の雄 NMRI マウスに皮下投与した（JE049-0327 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.5 項）。本試験の他の側面は，2.6.4.6 項に記載した。本項では投与 96 時間後の放射能の組織分布について記載する。

5 匹のマウスからの試料をプールし，各組織で 1 つの試料とした。大きな組織は，Ultra Turrax を用いて水中でホモジナイズし，小さな組織は細かく刻んだ。重量を正確に測定した一定量をサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，放射能を LSC により測定した。未投与のマウスの組織を並行して測定することにより放射能のバックグラウンド値を決定し，その値を差し引いた。

投与 96 時間後では，投与した放射能量のうち 0.78%のみが組織中に残存していた。最高濃度は肝臓で検出され（0.16 μg eq./g），投与した放射能量の 0.65%に相当する量であった。腎臓，胃内容物，大腸内容物，投与部位の皮膚も，比較的高い放射能濃度を示した（それぞれ，0.02 μg eq./g，0.02 μg eq./g，0.03 μg eq./g，0.04 μg eq./g）。検討した残りの組織で検出された放射能濃度は，0.02 μg eq./g 未満であったが，副腎，脾臓，大腸，小腸内容物，膀胱，骨及び眼で検出可能であったのに対し，全血及び血漿では放射能は検出されなかった。

HOE 140-(Polyl-3,4-^{3}H)：雄ラットに 1 mg/kg を単回皮下投与した全身オートラジオグラフィー試験（JE049-0311 試験，評価資料）

組織分布を評価するため，[Prolyl-3,4-^{3}H]-イカチバントを 1 mg/kg（5.70 GBq/mg；溶液中 0.54 mg/g）の投与量で 4 匹の雄 Wistar ラットに皮下投与した（JE049-0311 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.5 項）。食餌と水は自由摂取とした。投与 0.083，1，4，24 時間後にラットを 1 匹ずつ屠殺し，1% Tylose 溶液で包埋し，液体窒素中で凍結させた。クリオミクロトームで切片を切り出し，トリチウム水を除くために凍結乾燥させ，オートラジオグラフィーフィルムに 6 カ月間感光させた後現像した。

最初の採取時点である投与 5 分後では，組織への吸収を示すエビデンスはほとんどなく，ほとんどの放射能は投与部位に留まっていた。その後血液中及び組織中の放射能濃度は上昇し，概ね投与 4 時間後に最高に達した。

投与 1 時間後では，最も高い放射能濃度は投与部位のままであったが，大部分の組織で放射能が観察された。最も高い放射能濃度は，膀胱中の尿，腎臓及び尿管で観察され，尿が主要排泄経路であることが示された。肝臓及び小腸内容物も高い放射能濃度を示し，胆汁排泄のエビデンスが示された。

投与 4 時間後では，放射能の分布は，投与 1 時間後にみられたものと類似していたが，放射能濃度は全体的に高く，オートラジオグラム上で新たな組織が判別された。投与部位が最も高い濃度を有したままであったが，排泄に関係する臓器に加え，放射能はリンパ節，骨端軟骨，脾臓，肺，血液，骨髄，結合組織，膵臓及び精巣上体でもはっきりと認められた。

投与 24 時間後では，投与部位の放射能は，投与 4 時間後のレベルから明らかに減少していた。組織中の放射能レベルも概ね同様に減少したが，消化管ではより顕著に減少し，また，副腎では低レベルの放射能がこの時点で認められた。投与 24 時間後では，肝臓及び腎臓が最も高い放射能濃度を有していた。

試験期間全体にわたって，放射能の相対分布から，組織を 3 つのグループに分類することができる。最も高い放射能濃度は代謝及び排泄に関係する臓器，特に腎臓及び肝臓で観察された。比較的高い放射能濃度が認められた 2 番目のグループの組織には，脾臓，副腎（投与後 24 時間），皮膚，骨端軟骨，リンパ節及び骨髄が含まれる。残りの組織では，放射能濃度は比較的低かった。血液中の放射能濃度はすべての測定時点で低く，他の大部分の組織中濃度よりも低かった。脳の神経組織，脂肪組織，骨格筋及び心筋では放射能は検出されなかった。

HOE 140-(Oic-6,7-^{3}H)：雄ラットに 1 mg/kg を単回皮下投与した全身オートラジオグラフィー試験（JE049-0312 試験，評価資料）

組織分布を評価するため，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを 1 mg/kg（10.03 MBq/mg；溶液中 0.58 mg/g）の投与量で 4 匹の雄 Wistar ラットに皮下投与した（JE049-0312 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.5 項）。食餌と水は自由摂取とした。投与 0.083，1，4，24 時間後にラットを 1 匹ずつ屠殺し，1% Tylose 溶液で包埋し，液体窒素中で凍結させた。クリオミクロトームで切片を切り出し，トリチウム水を除くために凍結乾燥させ，オートラジオグラフィーフィルムに 3 カ月間感光させた後現像した。

最初の採取時点である投与 5 分後では，大部分の放射能は投与部位に留まっていた。腎臓のみで放射能が検出されたが，組織への吸収を示すエビデンスはほとんどなかった。

投与 1 時間後では，最も高い放射濃度は投与部位のままであったが，大部分の組織で放射能濃度は最高に達した。最も高い放射能濃度は，膀胱中の尿，腎臓，肝臓 及びリンパ節で観察された。骨端軟骨はわずかに低いレベルを示したが，これらすべての組織は血液よりも高い放射能濃度を有していた。肺，脾臓及び皮膚は，血液中と同程度の放射能濃度を有していたが，一方骨髄，精巣及び精巣上体の放射能濃度はわずかに低かった。小腸内容物に放射能のエビデンスが認めら

れた。骨格筋及び心筋の放射能濃度は血液中よりも低く，また，中枢神経系，脂肪組織及び眼では放射能は検出されなかった。

投与 4 時間後では，放射能濃度は全体的に低かった。肝臓，リンパ節及び腎臓で最も高い放射能濃度が認められた。放射能は骨端軟骨及び脾臓ではこの時点でも検出可能であり，また，非常に低濃度で骨髄でも検出された。この時点で大腸内容物中にも放射能のエビデンスが認められた。血液を含めた他の組織では，放射能はもはや検出されなかった。

放射能濃度は投与 24 時間後までにさらに低下し，肝臓，リンパ節，脾臓，腎臓，腸内容物，骨髄及び投与部位のみで検出可能なレベルであった。これらのうち，肝臓が最も高い放射能濃度を有し，濃度が低下した他の組織とは異なり，肝臓の放射能濃度は投与 4 時間後の濃度と類似していた。

全体として，組織分布の結果から尿が主排泄経路であることが強く示唆されたが，多少の胆汁排泄のエビデンスも認められた。[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント投与後の放射能の分布に比べ，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントに由来する放射能はより急速に消失すると考えられた。標識部位によって放射能の組織分布に多少の違いがある可能性があるが，その差はわずかなものと考えられ，これらの試験では明らかになっていない。

HOE 140-^{3}H：ラットに 12 µg/kg を単回皮下投与したときの排泄及び分布に関する試験（JE049-0305 試験，評価資料）

排泄及び分布を評価するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 12 µg/kg（129.6 MBq/mg；等張生理食塩水中 2.48 µg/g）の投与量で，1 群 3 匹の雄 SPF–Wistar ラット群に皮下投与した（JE049-0305 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.5 項）。食餌と水は自由摂取とした。尿，糞便及びケージ洗浄液を，投与後 96 時間にわたり回収した。96 時間の回収期間後，マウスを屠殺して，各種臓器及び組織を摘出した。本試験の他の側面は，2.6.4.3 項及び 2.6.4.6 項に記載する。本項では，投与 96 時間後の放射能の組織分布について記載する。

大きな組織は，Ultra Turrax を用いて水中でホモジナイズし，小さな組織は細かく刻んだ。重量を正確に測定した一定量をサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，放射能量を LSC により測定した。未投与のマウスの組織を並行して測定することにより放射能のバックグラウンド値を決定し，その値を差し引いた。

96 時間の回収期間終了時では，投与した放射能量のうち平均 18.7%が組織中に残存していた。放射能は，肝臓（3.3%）及び骨格並びに平滑筋（それぞれ，2.9%及び 2.7%）で最も高い割合で認められた。1%近くの放射能が，尿による汚染として体毛から洗い流された。血液は約 0.5%の放射能を含み，腎臓（0.45%）及び投与部位（0.42%）は，血液よりわずかに少ない量の放射能を含んでいた。残りの屍体は，投与した放射能量の 6.1%を含んでいた。

濃度の点からは，肝臓の放射能レベルが最も高く（0.0071 µg eq./g），続いて平滑筋（消化管の筋肉組織，0.0067 µg eq./g），腎臓（0.0058 µg eq./g），脾臓（0.0043 µg eq./g）及び骨髄

（0.0031 µg eq./g）であった。投与部位の放射能レベルは 0.0034 µg eq./g，血液は 0.0012 µg eq./g であった。

精巣，骨格筋，脂肪組織，眼，大脳及び小脳を除き，残りの組織中の放射能濃度は血液中の濃度を上回っていた。

HOE 140-[Oic-6,7-^{3}H]：雄ラットに 1 mg/kg を単回皮下投与したときの放射能動態に関する試験（JE049-0306 試験，評価資料）

動態を評価するため，[Oic 6,7 ^{3}H] イカチバントを 1 mg/kg（4.987 MBq/mg；0.66 mg/g 溶液）の投与量で，1 群 3 匹の雄 SPF–Wistar ラットに 2 群に皮下投与した（JE049-0306 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.13 項）。食餌と水は自由摂取とした。尿，糞便及びケージ洗浄液は，投与後 168 時間にわたって回収した。168 時間の回収期間後，マウスを屠殺して各種臓器及び組織を摘出した。本試験の他の側面は，2.6.4.3 項及び 2.6.4.6 項に記載した。本項では，投与 168 時間後の放射能の組織分布について記載する。

大きな組織は，Ultra Turrax を用いて水中でホモジナイズし，小さな組織は細かく刻んだ。重さ量を正確に測定した一定量をサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，放射能量を LSC により測定した。未投与のマウスの組織を並行して測定することにより放射能のバックグラウンド値を決定し，その値を差し引いた。

168 時間の回収期間後，投与した放射能量のうち平均 2.1%が組織に残存していた。放射能は肝臓（1.4%）で最も高い割合で認められ，その他に骨及び骨髄（どちらも 0.2%）のみが，投与した量の 0.1%を超える放射能を含んでいた 。

濃度の点からは，骨髄，脾臓及び肝臓の放射能レベルが最も高かった（それぞれ，0.253 µg eq./g，0.229 µg eq./g 及び 0.212 µg eq./g）。骨（0.037 µg eq./g)，腎臓（0.032 µg eq./g），膀胱内容物（0.028 µg eq./g），大腸内容物（0.015 µg eq./g），膵臓（0.010 µg eq./g）及び膀胱（0.010 µg eq./g）も，組織 1 グラム当たり 0.01 µg イカチバント等量以上の放射能を含んでいた。副腎，小腸内容物，胃，肺，精巣及び大腸はバックグランド値を上回る放射能濃度を含んでいたが，検討した他のすべての組織（小腸，心臓，胃内容物，骨格筋，腹腔内脂肪，皮膚，脳，甲状腺，眼，血液，血漿，精嚢及び前立腺）では，放射能濃度はバックグランド値以下であった。

選択した臓器（腎臓，肝臓，肺及び骨格筋）では，乾燥なしでの放射能濃度も測定した。乾燥なしと乾燥させた試料との間で放射能濃度に差は認められず，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントではトリチウム交換によるトリチウムのロスは問題にならないことが示された。

HOE 140-^{3}H：ラットに吸入投与したときの分布に関する全身オートラジオグラフィー試験（JE049-0314 試験，評価資料）

組織分布を評価するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 25 μg/rat（10.7 MBq/mg；溶液中 2.7 mg/g；鼻腔あたり 5 μL）の投与量で 6 匹の雄 Wistar ラットに経鼻投与した（JE049-0314 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.5 項）。食餌と水は自由摂取とした。投与 0.083，0.25，0.5，1，4，24 時間後にラットを 1 匹ずつ屠殺し，1% Tylose 溶液で包埋後，液体窒素中で凍結させた。クリオミクロトームで切片を切り出し，トリチウム水を除去するため凍結乾燥させ，オートラジオグラフィーフィルムに 4 カ月間感光させた後現像した。

最初の採取時点である投与 5 分後では，大部分の放射能は，鼻腔及び口腔内に留まっており，一部胃内の放射能のエビデンスが認められた。この分布は，投与した放射能の一部が鼻腔から鼻咽頭を経由して嚥下されたことを示している。投与 15 分後では，放射能の分布パターンは，投与 5 分後と非常に類似していたが，この時点で小腸内の放射能のエビデンスが認められた。鼻腔及び口腔咽頭部の放射能濃度は投与 30 分後までに低下し，放射能は大腸に達した。

投与 1 時間及び 4 時間後の分布パターンは，それ以前のパターンに非常に類似していた。放射能は鼻腔及び口腔咽頭部に残存し，消化管内の放射能は徐々に大腸に集まった。放射能はこの時点で腎臓でも検出され，低いレベルの全身吸収及び腎が主排泄経路であることを示すエビデンスが得られた。この吸収が鼻腔内，口腔内又は胃消化管からの吸収であるか，あるいはこれら 3 器官すべてからの吸収であるかは不明である。

投与 24 時間後では，鼻腔，大腸及び糞便でごく微量レベルの放射能が残存していた。

2.6.4.4.2　たん白結合試験

HOE 140-^{3}H：ヒト，サル，イヌ及びラット血清を用いた *in vitro* たん白結合率の決定（JE049-0310 試験，評価資料）

In vitro におけるイカチバントのラット，イヌ，サル及びヒト血清たん白への結合を，0.01 μg/mL から 10 μg/mL の名目濃度で，限界ろ過法により検討した（JE049-0310 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.6 項）。

血清は，試験前に冷凍保存し，サルを除き複数の雌雄の個体からプールした混合物を用い，サルでは複数の雌のみからプールした混合物を用いた。[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント（30.4 MBq/mg）を名目濃度が 0.01 μg/mL，0.1 μg/mL，1 μg/mL 及び 10 μg/mL になるよう一定量の血清に加え，室温で約 30 分間インキュベートした。インキュベーション後，各濃度 3 本の試料を Amicon Centrifree®チューブに入れ，30 分間遠心した。遠心後の限界ろ過液中の放射能濃度を LSC により測定した。

血清たん白結合率の要約を，表 2.6.4-58 に示す。

表 2.6.4-58　　ラット，イヌ，サル及びヒト血清中でのイカチバントの平均たん白結合率（JE049-0310 試験）

動物種	濃度範囲 (μg/mL)	血清たん白結合率 (%)
ヒト	0.01–10	44 ± 3
サル		38 ± 4
イヌ		38 ± 4
ラット		49 ± 2

イカチバントのラット，イヌ，サル及びヒトの血清たん白への結合率は低く（38%から 49%），濃度依存性は認められなかった。

イカチバントの *in vitro* メラニン結合（JE049-0219 試験，評価資料）

In vitro におけるイカチバントの合成メラニンへの結合を，名目濃度 0.5 μM から 30 μM の範囲で遠心法を用いて検討した（JE049-0219 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.6 項）。

各濃度のイカチバント又は 陽性対照のクロロキンを，2 試料ずつメラニンの懸濁液（リン酸緩衝生理食塩水中 12.5 μg/mL，pH 7.4）中 37ºC で 60 分間インキュベートした。インキュベーション後，試料を約 2000 g で 10 分間，室温で遠心した。上清を内部標準を含むアセトニトリルで希釈，その後さらに水で希釈した後，LC–MS/MS により測定した。カラムは[redacted] を使用し，勾配は [redacted] とし，[redacted] で検出した。メラニン結合量は，メラニン含有試料とメラニンフリーの試料の上清中の測定物質の差から計算した。見かけの解離定数（K_d）の計算には，標準 4 パラメータ双曲線結合モデルを用い，見かけの最大結合量（B_{max}）は非線形回帰により算出した。曲線あてはめには Microsoft Excel とプラグインの XLfit（v.4.1）を用いた。

対照のクロロキンは，予想範囲内のメラニン結合を示し，K_d は 0.54 μM，B_{max} は 75 nmol/mg であった。最大結合は，クロロキン濃度 3.95 μM で 98 nmol/mg，平均回収率は 101%であった。

イカチバントは 7.17 μM の K_d でメラニンに結合し，B_{max} は 707 nmol/mg であった。観察された最大結合は，20 μM で 468 nmol/mg であり，平均回収率は 96%であった。

これらのデータは，イカチバントが *in vitro* のメラニン結合に関して低親和性及び高結合能を示すことを示唆している。

2.6.4.4.3 胎盤通過試験

HOE 140-^{3}H：妊娠 14 日齢及び 18 日齢のラットに 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの胎盤移行性に関する分布試験（JE049-0316 試験，評価資料）

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 1 mg/kg（4.50 MBq/mg 又は 5.53 MBq/mg；溶液中 0.65 mg/g）の投与量で妊娠 14 日齢及び 18 日齢の Wistar ラットに静脈内投与した（JE049-0316 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.7.1 項）。食餌と水は自由摂取とした。1 群 3 匹のラットを投与 4，24，48 時間後に屠殺し，母動物及び胎児の各種組織を摘出した。妊娠 18 日目に投与した動物では，胎児の肝臓，血液及び屍体を分けて個別に扱ったが，一方，妊娠 14 日に投与した動物では，胎児が小さ過ぎたため全体として扱った。

血液試料はろ紙に吸収させて秤量し，室温で乾燥させた後，サンプルオキシダイザー中で燃焼させた。組織は Ultra-Turrax を用いて水中でホモジナイズし，一方小さな組織は細かく刻んで消化液で溶解させた。組織のホモジネート又は溶解液の変色は，漂白して除去した。すべての試料で放射能は LSC により測定し，バックグラウンドの放射能を考慮して，投与前の試料の値を投与後の値から差し引いた。

組織中放射能濃度の平均値を表 2.6.4-59 に示す。

表 2.6.4-59 [Pro-3,4-^{3}H] イカチバント 1 mg/kg を妊娠 14 日目及び 18 日目のラットに単回静脈内投与したときの胎児及び母体組織中の平均放射能濃度（JE049-0316 試験）

動物 ID	R97–R99	R101[a]	R103–R105	R85，R86 R110[b]	R87–R89	R90–R92
妊娠日	14	14	14	18	18	18
動物数	3	1	3	3	3	3
時間 (hour)	4	24	48	4	24	48
臓器/組織	平均濃度 (µg eq./g)					
血液	0.0293	0.0733	0.0709	0.0446	0.0855	0.0652
腎臓	2.479	3.067	1.333	3.772	2.600	1.975
肝臓	2.424	1.323	0.5939	3.173	1.452	0.7177
子宮	0.1228	0.1298	0.1089	0.1977	0.1479	0.1263
性腺	0.1476	0.1922	0.1411	0.1310	0.1304	0.1274
胎盤	0.1467	0.1541	0.1035	0.1363	0.1138	0.1109
羊水	0.0105	0.0123	0.0045	0.0101	0.0042	0.0044
羊膜	0.2943	0.2384	0.2282	0.7694	0.6083	0.4421
胎児肝臓	NS	NS	NS	0.0716	0.1464	0.1595
胎児血液	NS	NS	NS	NS	0.0528	0.0856
胎児組織液	NS	NS	0.0555	NS	NS	NS
胎児	0.0269	0.0684	0.0760	NS	NS	NS
胎児屍体	NS	NS	NS	0.0205	0.0587	0.0982

NS = サンプルなし
[a] 1 匹の値；この群では 1 匹しか妊娠しなかった。
[b] ラット 84 はラット 110 に入れ換えた。

妊娠 14 日目に投与したラットでは，母体の腎臓及び肝臓で最も高い放射能濃度が観察された。肝臓中濃度は投与 4 時間後で最も高く，その後の試料では減少した。腎臓中濃度は，投与 24 時間後より投与 4 時間後の方が高く，投与 48 時間後までに減少した。検討した他の母体組織中（子宮及び卵巣）の濃度は，投与 4 時間後では肝臓及び腎臓よりも 15 倍から 20 倍低かったが，時間が経っても変化せず，投与 48 時間後では肝臓及び腎臓より 4 倍から 12 倍低い濃度になった。胎盤の放射能濃度は，子宮及び卵巣の濃度と類似していた。血液中濃度は投与 24 時間後が最も高かったが，すべての動物で組織中濃度より低かった。胎児中の放射能濃度は母体の血液中濃度と類似していたが，投与 48 時間後にピークに達した。このように，胎児中濃度は，母体の組織中濃度より低く，投与 4 時間，24 時間及び 48 時間後で，胎盤中濃度よりそれぞれ 5.5 倍，2.3 倍及び 1.4 倍低かった。胎児中の放射能濃度は，投与 4 時間，24 時間及び 48 時間後で，投与した放射能のそれぞれ 0.006%，0.009%及び 0.07%に相当していた。羊水中の濃度は母体血液中の濃度より低かったが，羊膜嚢中の濃度は母体血液中の濃度より高かった。

妊娠 18 日に投与したラットでは，母体組織中の放射能濃度は，妊娠 14 日目のラットと類似していた。妊娠 18 日目の投与 24 時間及び 48 時間後に胎児の血液を採取したが，放射能濃度は母体の血液と類似しており，投与 24 時間及び 48 時間後で，母体の血液よりそれぞれ 1.6 倍及び 1.3 倍低かった。残りの胎児屍体中の濃度は，胎児血液中の濃度と類似していたが，胎児の肝臓中の濃度は，投与 24 時間及び 48 時間後で，胎児血液中の濃度よりそれぞれ 2.8 倍及び 1.9 倍高かった。胎児の肝臓中濃度と血液中濃度との差は，母体の肝臓中濃度と血液中濃度との差より明らかに小さかった。胎児屍体中の濃度は，母体組織中濃度よりも低く，投与 4 時間，24 時間及び 48 時間後で，胎盤よりそれぞれ 6.6 倍，1.9 倍及び 1.1 倍低かった。胎児屍体中の濃度は，投与 4 時間，24 時間及び 48 時間後で，投与した放射能量のそれぞれ 0.07%，0.36%及び 0.92%に相当していた。胎盤中及び羊水中の放射能濃度は，妊娠 14 日目の濃度と類似していたが，羊膜嚢の濃度は 2 倍から 3 倍高かった。

母体血液中の放射能濃度に対する胎児組織中の放射能濃度の比を表 2.6.4-60 に要約する。

表 2.6.4-60 [Pro-3,4-^{3}H] イカチバント 1 mg/kg を妊娠 14 日目及び 18 日目のラットに単回静脈内投与したときの母体血液に対する胎児組織 の放射能濃度の比（$C_{fetal\ tissue}/C_{maternal\ blood}$）の平均値（JE049-0316 試験）

動物 ID	R97–R99	R101[a]	R103–R105	R85，R86 R110[b]	R87–R89	R90–R92
妊娠日	14	14	14	18	18	18
動物数	3	1	3	3	3	3
時間 (hour)	4	24	48	4	24	48
臓器/組織	濃度比 ($C_{fetal\ tissue}/C_{maternal\ blood}$)					
羊水	0.36	0.17	0.06	0.23	0.05	0.07
羊膜嚢	10.04	3.25	3.22	17.25	7.11	6.78
胎児肝臓	NS	NS	NS	1.61	1.71	2.45
胎児血液	NS	NS	NS	NS	0.62	1.31
胎児組織液	NS	NS	0.78	NS	NS	NS
胎児又は胎児屍体	0.92	0.93	1.07	0.46	0.69	1.51

C = 濃度，NS = サンプルなし
[a] 1 匹の値；この群では 1 匹しか妊娠しなかった。
[b] ラット 84 はラット 110 に入れ換えた。

要約すると，胎児，胎児血液及び胎児屍体中の放射能濃度は，母体血液中の濃度と類似しており，胎盤が限定的なバリア機能を果たすことが示された。しかし，胎児組織で観察された放射能濃度及び投与した放射能量に対する割合は，すべての採取時点で低かった。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

イカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）の構造を，放射性標識部位を含め図 2.6.4-1 に示す。

イカチバント酢酸塩：イヌ及びヒトの肝ミクロソーム並びに S9 画分中での代謝の安定性（JE049-0317 試験，参考資料）

本試験の目的は，イヌ及びヒトの肝ミクロソーム並びに S9 画分の存在下でのイカチバントの代謝安定性を調べることであった（JE049-0317 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.10 項）。

イカチバント酢酸塩を初期濃度 10 μg/mL，NADPH 存在下，37ºC で 60 分までイヌ及びヒトの肝ミクロソームとインキュベートした。陽性対照として，ヒト代謝系ではクマリン，イヌ代謝系では 7–エトキシクマリンをプローブ基質としてインキュベートした。陰性対照として，イカチバントを含むが NADPH を含まない試料をインキュベートした。アセトニトリルの添加によりインキュベーションを各時点で中止し，遠心分離後に一定量の上清を用いて LC–MS/MS によりイカチバントを分析した。分析は，[redacted] カラム（ヒト/イヌ肝ミクロソーム用では

[redacted] 社のカラム），また，移動相として[redacted]（3.5 分間に 5%から 90%［[redacted] 社のカラムでは 5%から 100%］に切り変わる濃度勾配）及び[redacted]を用いた逆相 HPLC により実施した。質量分析計（[redacted]）は[redacted]で使用し，[redacted] のトランジションをモニターした。

また，上述したミクロソームと同様に，イカチバントをイヌ及びヒト肝 S9 画分とインキュベートしたが，インキュベーション時間は 120 分まで継続した。

表 2.6.4-61 に要約した本試験の結果は，イカチバントがイヌ又はヒトの肝ミクロソーム中で代謝されなかったことを示している。陽性対照の試料における高レベルの活性から，ミクロソーム系が活性を有していることが示された。S9 画分中のインキュベーションでは，イカチバントが一部代謝されていることが観察され（2 時間のインキュベーション後にイヌでは 29%，ヒトでは 36%），これは，NADPH がない陰性対照の試料で観察された代謝にも反映されていた。

肝ミクロソーム及び S9 画分を用いた検討から，イカチバントの代謝が NADPH 非依存性であり，結果的に CYP450 を介したものではないことが示唆された。

表 2.6.4-61　ヒト及びイヌ肝ミクロソーム及び S9 画分とインキュベートしたときのイカチバントの代謝安定性（JE049-0317 試験）

時間 (分)	代謝 ± SE (%)[a]			
	HLM	DLM	HS9	DS9
15	–2.6 ± 5.1	–6.4 ± 10.5	23.0 ± 2.8	22.2 ± 9.1
30	–1.4 ± 5.4	–11.4 ± 4.9	24.9 ± 2.9	26.8 ± 7.7
45	0.3 ± 5.1	–10.8 ± 3.7	ND	ND
60	2.1 ± 5.5	–0.6 ± 3.8	31.6 ± 3.1	27.7 ± 7.6
120	ND	ND	35.8 ± 2.2	29.0 ± 7.6

DLM = イヌ肝ミクロソーム，DS9 = イヌ肝 S9，HLM = ヒト肝ミクロソーム，HS9 = ヒト肝 S9，ND = 測定せず
[a]：ゼロ時点と比較した平均±標準誤差

イカチバントの代謝物 M1 及び M2：ヒト肝ミクロソームでの代謝安定性（JE049-0318 試験，評価資料）

本試験の目的は，ヒト肝ミクロソーム存在下でイカチバントの代謝物 M1 及び M2 の代謝安定性を調べることであった（JE049-0318 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.10 項）。

M1 及び M2 をそれぞれ初期濃度 6.09 μg/mL 及び 6.83 μg/mL，NADPH 存在下，37ºC で 60 分までヒト肝ミクロソームとインキュベートした。陽性対照として，クマリンもプローブ基質としてインキュベートした。陰性対照として，M1 又は M2 を含むが，NADPH を含まない試料をインキュベートした。アセトニトリルの添加によりインキュベーションを各時点で中止し，遠心分離後に一定量の上清を用いて，M1 は LC–MS，M2 は LC–MS/MS により分析した。

分析は，[redacted] カラム，また，移動相として[redacted]（3.5 分間に 5%から 90%に切り変わる濃度勾配）及び[redacted]を用い

た逆相 HPLC により実施した。質量分析計（[redacted] 社製 [redacted]）は [redacted] で使用し，M1 については質量 [redacted]，M2 については [redacted] のトランジションをモニターした。

分析結果から，ヒト肝ミクロソーム存在下で M1 又は M2 の経時的な消失がないことが示された。陽性対照の試料における高レベルの活性から，ミクロソーム系が活性を有していることが示された。これらのデータから，M1 及び M2 が CYP450 を介する代謝の基質ではないことが示唆された。

HOE 140 の *in vitro* 代謝（JE049-0319 試験，参考資料）

本試験の目的は，ラット及びヒトの代謝系を用い，イカチバントの *in vitro* 代謝を検討することであった（JE049-0319 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.10 項）。

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントをラット及びヒトの肝 S9 画分，ラット及びヒトの腎 S9 画分，新しく単離したラット肝細胞，並びにラット腎から粗画分として調製したエンケファリナーゼと 37ºC でインキュベートした。インキュベーション後，試料を超音波槽で処理し，遠心分離後，分析するまで冷凍保存した。分析は，ライン中に放射化学的及び UV 検出器を有する逆相 HPLC に，融解させた試料を直接注入することにより実施した。クロマトグラフィーは，[redacted] カラム，また，移動相として [redacted]（30 分間で 0%から 60%に切り替わる濃度勾配）及び [redacted] を用いて実施した。

放射化学分析より，すべの試料でイカチバント及び代謝物 M1 を共溶出する 2 つのピークのみが検出された。各インキュベーションから採取した最終試料中で M1 として存在する総放射能の割合を表 2.6.4-62 に示す。すべての場合で M1 として存在する放射能の割合は時間とともに増加することが示された。

これらのデータから，イカチバントの *in vitro* 代謝はラット及びヒトの代謝系で類似していることが示された。

表 2.6.4-62　[Pro-3,4-^{3}H] イカチバントを種々の *in vitro* 代謝系を用いてインキュベートしたときの代謝物 M1 の形成（JE049-0319 試験）

マトリックス	イカチバント初期濃度 (µg/mL)	インキュベーション時間 (hour)	M1 の割合 (%)
ヒト肝 S9	100	2	57
ラット肝 S9	100	2	52
ヒト腎 S9	100	2	70
ラット腎 S9	100	1	75
ラット肝細胞	100	48	46
ラット肝細胞	200	48	32
エンケファリナーゼ	2500	2	24

ヒト及びラットの肺 9000 g 画分における HOE 140 の *in vitro* 代謝（JE049-0320 試験，参考資料)

本試験の目的は，ラット及びヒト肺 S9 画分を用い，イカチバントの *in vitro* 代謝を検討することであった（JE049-0320 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.10 項）。

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント及び [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを 37ºC で 3 時間までラット及びヒト肺 S9 画分とインキュベートした。試料は，移動相を酸性化するため[redacted]の代わりに[redacted]を用いた点を除き，2.6.4.2 項（JE049-0319 試験）に記載した，ライン中に放射化学検出器を有する HPLC により分析した。

放射化学分析では，すべての試料で 2 つのピークのみが検出された。[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントとインキュベートした試料は，イカチバント及び代謝物 M1 を共溶出するピークを含み，一方 [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントとインキュベートした試料は，イカチバント及び代謝物 M2 を共溶出するピークを含んでいた。

3 時間のインキュベーション後に採取した最終試料中に M1 又は M2 として存在する総放射能の割合を表 2.6.4-63 に示す。すべての場合で，M1 又は M2 として存在する放射能の割合は時間とともに増加することが示され，代謝の程度は標識部位に関係なく同程度であった。

これらのデータから，ヒト及びラットの *in vitro* 肺代謝系におけるイカチバントの代謝経路は，*in vivo* でラットに静脈内又は皮下投与したときに観察された経路と類似していることが示された。

表 2.6.4-63　[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント又は [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントをラット及びヒト肺 S9 画分とインキュベーションしたときの代謝物の形成（JE049-0320 試験）

インキュベーション時間 (時間)	[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントの代謝物 M1 の形成量 (%)		[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントの代謝物 M2 の形成量 (%)	
	ラット	ヒト	ラット	ヒト
0.5	2.5	0.64	0	0
1	2.7	3.6	1.8	1.8
2	7.6	4.8	5.8	2.4
3	15.9	5.8	15.2	4.3

ヒト及びラット肝細胞インキュベーション中のイカチバント (1–5)（M1）及びイカチバント (1–6) 濃度の LC–MS/MS 測定（JE049-0169 試験，評価資料）

本試験の目的は，イカチバント (1–6) から M1 への代謝の可能性を検討し，この変換が示された場合は，イカチバント自身から M1 への代謝率と比較した M1 への代謝率を決定することであった（JE049-0169 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.10 項）。

イカチバント (1–6)（1 μM）を凍結保存したヒト及びラット肝細胞（1x10^{6} cells/mL）と 37°C で 2 時間までインキュベートした。陽性対照では，イカチバントを標準基質としてインキュベートした。細胞を含まない対照では，イカチバント又はイカチバント (1–6) を含む試料のみをインキュベートした。予め設定した時間間隔で，一定量の試料を 2 本ずつ混合液から除去し，等量の冷

却したアセトニトリルを加えて反応を停止させた。質量標識した内部標準物質をイカチバント及び M1 に加えた。遠心分離後，一定量の上清中のイカチバント (1–6)，イカチバント及び M1 を LC–MS/MS により分析した。

分析は，[redacted] カラム，また，移動相として [redacted]（4.5 分間に 10%から 50%に切り変わる濃度勾配）及び[redacted]を用いた HPLC により実施した。質量分析計（[redacted]）は[redacted]で使用し，イカチバント (1–6)，イカチバント，及び M1 について，それぞれ[redacted]，[redacted]，[redacted] のトランジション をモニターした。濃度は校正標準に照らして定量し，分析データの妥当性を示すため QC サンプルも測定した。

本試験で，ヒト及びラット肝細胞中でイカチバント (1–6) から M1 への代謝が示された。この結果から，イカチバント (1–6) から M1 への変換率がイカチバントから M1 への変換率よりも明らかに低いことが示された。

HOE 140-^{3}H：雄マウスに約 1 mg/kg を単回皮下投与した代謝試験（JE049-0321 試験，評価資料）

代謝を検討するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 1 mg/kg（4.46 MBq/mg，0.9%生理食塩水中 0.3 mg/g）の投与量で 5 匹の雄マウスに皮下投与した（JE049-0321 試験）。食餌と水は自由摂取とした。尿及び糞を投与後 0–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，及び 72–96 時間に採取した。各採取期間後にケージ洗浄液を回収した。代謝物濃度を決定して以下に要約し，［2.6.5 薬物動態試験概要表」，2.6.5.9 項に詳述した。

5 匹のマウスから採取した尿をプールし，各採取期間で 1 つの試料とした。採取した尿の重量を計り，1 g ぶんを脱塩水で 1：1 に希釈後，総放射能含量を液体シンチレーション計測により決定した。0–8 時間及び 8–24 時間に採取した尿に，投与した放射能の大部分（それぞれ 60.3%，21.3%）が含まれることが判明したため，これらを選択してさらに検討した。

各試料を 10 mL ずつ蒸発乾燥させ，約 8 mL の水に再溶解させた。一定量を，メタノール及び水で前処理した [redacted] カラムにアプライした。尿試料をアプライした後，カラムを水で洗浄し，酸性メタノール（メタノール：10%ギ酸 1：1）で放射能を溶出させた。この溶出ステップで，アプライした放射能の 88%から 89%が回収されることが示された。溶出した試料及び抽出を行わなかった元の尿試料を HPLC 及び薄層クロマトグラフィー（TLC）により分析した。

HPLC による分析は，[redacted] カラム，また，移動相として [redacted]（40 分間に 0%から 50%に切り変わる濃度勾配）及び[redacted]を用い，ライン中に放射化学的及び UV 検出器を有する逆相 HPLC により各 3 回分析した。

TLC による分析は，0.5 M KC1 で前処理したセルロース F 薄層プレートを用いて実施し，試料のアプライ後，塩化メチレン/エタノール/25%アンモニア溶液（2：2：1，v/v/v）の溶媒系で展開した。展開後，TLC リニアアナライザーを用いてプレートをスキャンしたが，データは定性分析に用い，定量分析は実施しなかった。

各試料中にイカチバント未変化体及び代謝物 M1 として存在する放射能の割合を表 2.6.4-64 に示す。0–8 時間及び 8–24 時間に採取した尿試料中に存在する放射能は，抽出プロセスによりそれぞれ 88%及び 89%回収された。抽出物及び尿試料を分析した結果，排泄パターンは類似していた。

表 2.6.4-64　　[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント 1 mg/kg をマウスに皮下投与したときの尿中排泄（JE049-0321 試験）

投与後の時間	放射能の回収率 (%)[a]	イカチバント (相対量%)	M1 (相対量%)
0–8 時間尿	60.3	64.3	35.7
8–24 時間尿	21.3	51.4	48.6
0–8 時間尿抽出物	53.1	68.5	31.5
8–24 時間尿抽出物	19.0	46.0	54.0

[a] JE049-0326 試験からのデータ

^{3}H HOE 140 5 mg/kg をラットに静脈内投与したときの代謝試験（JE049-0322 試験，評価資料)

本試験の目的は，イカチバントの *in vivo* での代謝の予備的な検討であった（JE049-0322 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.9 項）。本試験についての他の情報は，2.6.4.6 項で考察している。

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 5 mg/kg の投与量（1.25 MBq/mg，塩化ナトリウム水溶液中 1 mg/mL）で 3 匹の雄 Wistar ラットに静脈内投与した。食餌及び水は自由摂取とした。尿及び糞を代謝ケージ中で 72 時間にわたって採取し，試料を直ちに冷却（–78°C）した。

尿試料を投与後 0–4 時間，4–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，及び 48–72 時間ごとにプールし，一定量をメタノール及び水で前処理した [redacted] カラムにアプライした。尿試料をアプライ後，カラムを水で洗浄し，放射能をメタノール次いで酸性メタノール（メタノール：10%ギ酸 1：1）で溶出させた。溶出した試料を HPLC 及び TLC により分析した。

HPLC による分析は，[redacted] カラム，また，移動相として [redacted]（30 分間に 0%から 60%に切り変わる濃度勾配）及び [redacted] を用い，ライン中に放射化学的及び UV 検出器を有する逆相 HPLC により実施した。

TLC による分析は，1 M KCl で前処理したセルロース F 薄層プレートを用いて実施し，試料アプライ後，ジクロロメタン/エタノール/アンモニア（2：2：1，v/v/v ）の溶媒系で展開させた。展開後，プレートから放射能領域をかき取り，燃焼させて，LSC により放射能を測定した。

各尿試料中の総放射能は LSC により測定し，投与前の尿の値を差し引いた。糞便試料は，投与後 0–24 時間，24–48 時間，及び 48–72 時間ごとにプールし，60ºC で 4 時間から 6 時間乾燥させた後粉砕した。正確に秤量した一定量をサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，LSC により放射能を測定した。得られた物質の量によっては，各試料につき 3 回まで測定した。

投与した放射能の 72 時間にわたる採取期間での総回収率は 73%であり，うち 71%が尿中で，糞便中は 2%のみであり，放射能のほとんどは投与 24 時間後までに排泄された。

尿試料中の放射能の大部分は，Bond Elut からのメタノール及び酸性メタノール抽出液中に存在していた。抽出物のクロマトグラフィー分析により，イカチバント未変化体は酸性化メタノールにより優先的に抽出されるのに対し，代謝物 M1 は大部分がメタノール抽出液中に存在することが示された。

0–4 時間及び 4–8 時間の尿試料の HPLC 分析により，代謝物 M1 がこれらの試料中の放射能の約 96%を占め，イカチバントは 4%のみであることが示された。その後の尿試料中には M1 しか検出されなかった。したがって，M1 は投与された放射能の少なくとも 68%を占めていた。糞便試料は分析しなかった。

3 種類のクロマトグラフィー法はすべて，代謝物 M1 が H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-OH そのものと同じ位置に分離されることを示した。

^{3}H HOE 140 12 µg/kg をラットに皮下投与した代謝試験（JE049-0323 試験，評価資料）

本試験の目的は，ごく少量のイカチバントを皮下投与したときの *in vivo* での代謝に関する情報を得ることであった（JE049-0323 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.9 項）。本試験について他の情報は 2.6.4.6 項に記載する。

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 12 µg/kg の投与量（130 MBq/mg，塩化ナトリウム溶液中 0.0024 mg/mL）で 3 匹の雄 Wistar ラットに皮下投与した。食餌及び水は自由摂取とした。尿及び糞を代謝ケージ中で 96 時間にわたって回収し，試料を直ちに冷却した（–78ºC）。

尿試料を投与後 0–4 時間，4–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，及び 72–96 時間にごとにプールし，一定量をメタノールと水で前処理した [redacted] カラムにアプライした。尿試料をアプライ後，カラムを水で洗浄し，放射能をメタノール次いで酸性メタノール（メタノール：10%ギ酸は 1：1）で溶出させた。溶出した試料を，前述した（JE049-0322 試験）方法を用いて HPLC 及び TLC により分析した。

各尿試料中の総放射能量を LSC により測定し，投与前の値を差し引いた。糞便試料は投与後 0–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，及び 72–96 時間ごとにプールし，60°C で 4 時間から 6 時間乾燥させた後に粉砕した。正確に秤量した一定量をサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，LSC により放射能を測定した。得られた物質の量によっては，各試料につき 3 回まで測定した。

投与した放射能の 96 時間にわたる採取期間での総回収率は 63%であり，うち 61%が尿中で，糞中は 2%のみであったた。回収された放射能のほとんど（投与量の 58%）は，投与 48 時間後までに尿中に回収された。

静脈内投与と同様に，尿試料中の放射能の大部分は，Bond Elut からのメタノール及び酸性メタノール抽出液中に存在していた。抽出液のクロマトグラフィー分析により，イカチバントは酸

性化メタノールにより優先的に抽出されるのに対し，代謝物 M1 は大部分がメタノール抽出液中に存在することが示された。

0–48 時間の尿試料の HPLC 分析では，代謝物 M1 がこれらの尿試料中のほぼすべての放射能（99%超）を占め，イカチバントはごく微量しか存在しないことが示された。代謝物 M1 は，H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-OH そのものと同じ位置に分離されることが示された。糞便試料は分析しなかった。

^{3}H-HOE 140 を雄イヌに単回静脈内投与したときの動態及び代謝（JE049-0308 試験，評価資料）

動態及び代謝を評価するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 0.2 mg/kg の投与量（3.65 MBq/mg，等張食塩水中 1.21 mg/g）で 2 頭の雄ビーグル犬に静脈内投与した（JE049-0308 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.9 項）。食餌及び水は自由摂取とした。尿及び糞を採取し（7 日間），2.6.4.6 項に記載したとおり，総放射能量を分析した。代謝物の測定結果を以下に要約した。比較的高レベルの放射能を含む尿試料を選択し，クロマトグラフィーにより代謝物を分析した。

尿の一定量をメタノール及び水で前処理した Bond Elut SPE C_{18} カラムにアプライした。尿試料をアプライ後，カラムを水で洗浄し，放射能をメタノール次いで酸性メタノール（メタノール：10%ギ酸は 1：1）で溶出させた。溶出した試料を HPLC 及び TLC により分析した。

尿抽出物の HPLC 及び TLC 分析により，イカチバント及び代謝物 M1 に対応する 2 つの主要な放射性成分が認められた。定量分析の結果を以下の表 2.6.4-65 に示す。主要成分は M1 であり，尿中の放射能の約 80%を占めていた。

表 2.6.4-65　[Pro-3,4-^{3}H] イカチバント 0.2 mg/kg をイヌに静脈内投与したときの尿抽出物の HPLC 分析（JE049-0308 試験）

動物	時間 (投与後)	総投与量に対する%	尿試料中のイカチバントの%
イヌ #1	0–4 時間	15.1	16.6
	4–24 時間	60.5	19.3
イヌ #2	0–4 時間	41.0	18.3
	4–8 時間	29.4	–
	8–24 時間	6.6	–

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

HOE 140-(Oic-6,7-^{3}H)：約 0.2 mg/kg を雄イヌに皮下投与した代謝試験（JE049-0325 試験，評価資料）

代謝を評価するため，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを 0.2 mg/kg（2.16 MBq/mg，溶液中 1.25 mg/g）の投与量で 2 頭の雄ビーグル犬に皮下投与した（JE049-0325 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.9 項）。試験期間中，水は自由摂取とし，食餌は 1 日 1 回昼間に与えた。血液試料を

採取し，2.6.4.3 項に記載したように総放射能を分析した。尿及び糞便を採取し，2.6.4.6 項に記載したように総放射能を分析した。代謝物の測定結果を以下に要約する。比較的高レベルの放射能を含む試料を選択し，クロマトグラフィーにより代謝物を分析した。

投与された放射能の 30%（イヌ#3）及び 27%（イヌ#4）が各イヌの 24–48 時間の採取物に含まれていたため，これらの試料を選択してさらに分析した。糞便の一定量を凍結乾燥し，シリカゲルと共に粉砕した後，tert-メチルブチルエーテル，酢酸エチル，及びメタノールで順次抽出した。各溶媒抽出物中の放射能の回収率を決定し，適量を蒸発乾燥させ，メタノールに再溶解させて，0.5 M KCl で前処理したセルロース F 薄層プレートにアプライした。抽出回収率は，イヌ#3 の試料で 83%，イヌ#4 の試料で 80%であった。試料をアプライ後，薄層プレートを n-プロパノール/酢酸/水（3：1：1，v/v/v）の溶媒系で展開させ，TLC リニアアナライザーを用いて評価した。薄層クロマトグラフィーは定性分析にのみ用い，定量分析には用いなかった。

各イヌから投与 0.5 時間，1 時間，及び 3 時間後に採取した血漿試料を選択してさらに検討した。血漿試料は，メタノール及び水で前処理した [redacted] カラムを用いて抽出した。血漿試料をアプライ後，カラムを水で洗浄し，放射能をメタノール次いで酸性メタノール（メタノール：10%ギ酸水溶液 9：1）で溶出させた。メタノールと酸性メタノールとを併せた抽出液中に，血漿中放射能の 47%から 64%が回収された。糞便で上述したように，血漿抽出物を蒸発乾燥させ，水に再溶解して薄層クロマトグラフィーにより分析した。

尿試料は，前処理なしで HPLC により直接分析したが，イヌ#4 の 0–2 時間の試料は，血漿試料で記載したように，凍結乾燥による濃縮及び固相抽出を要した。HPLC 分析は，[redacted] カラム，また，移動相として [redacted]（30 分間で 10%から 60%に切り変わる濃度勾配）及び [redacted] を用い，ライン中に放射化学的及び UV 検出器を有する逆相 HPLC により実施した。

糞便抽出物の薄層クロマトグラフィー分析により，イカチバントの代謝物 M2（H-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH）と同じ位置に分離される単一の放射性成分が認められた。血漿抽出物の薄層クロマトグラフィー分析は，イカチバントが主要な放射性成分であり，M2 は明らかに低レベルでしか存在しないことを示した。

尿試料の HPLC 分析では，イカチバント未変化体及び代謝物 M2 と同じ位置に分離される 2 つの主要な放射性成分が認められた。定量分析の結果を以下の表 2.6.4-66 に示す。尿中の主要放射性成分は M2 であった。

表 2.6.4-66 [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバント 0.2 mg/kg をイヌに皮下投与したときの尿試料の HPLC 分析（JE049-0325 試験）

動物	時間 (投与後)	投与量の%	投与量に対するイカチバントの割合 (%)	投与量に対する M2 の割合 (%)
イヌ #3	2–24 時間	58	13	45
イヌ #4	0–2 時間	16	5	11
	2–8 時間	28	7	21
	8–24 時間	12	4	8

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

2.6.4.6 排泄

HOE 140-^{3}H：1 mg/kg を雄マウスに単回皮下投与したときの排泄経路，動態，及び臓器分布（JE049-0326 試験，評価資料）

排泄，動態，及び臓器分布を評価するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 1.205 mg/kg（4.46 MBq/mg，0.9%生理食塩水中 0.3 mg/g）の投与量で 5 匹の雄 NMRI マウスに皮下投与した（JE049-0326 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.13 項）。食餌と水は自由摂取とした。投与後 96 時間にわたり尿，糞，及びケージ洗浄液を採取した。96 時間の採取期間終了時点でマウスを屠殺し，各種臓器及び組織を摘出した。本試験の他の側面は 2.6.4.4 項に記載する。本項では放射能の排泄について記載する。

尿試料を投与前，投与後 0–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，及び 72–96 時間ごとにプールした。採取期間の終了時点で，採取した尿の総重量を記録し，一定量を等量の水で希釈して，放射能含有量を LSC により決定した。糞便試料は投与前，投与後 0–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，及び 72–96 時間ごとにプールし，室温で乾燥させ，一般的な市販のミキサーで粉砕して均質化した。正確に秤量した一定量をサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，LSC により放射能含有量を測定した。各採取期間後にケージ洗浄液をプールし，LSC により放射能含有量を測定した。投与前の尿及び糞便を分析してバックグラウンドの放射能を決定し，この値を差し引いた。

投与した放射能の 96 時間にわたる採取期間での総回収率は 95%であり，うち 85%が尿中に回収され，糞便中は 9%のみであった（表 2.6.4-67）。

表 2.6.4-67 [Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント 1 mg/kg を雄マウスに皮下投与したときの放射能の尿中及び糞中累積排泄率 (JE049-0326 試験)

時間 (hour)	尿 (%)	糞 (%)	ケージ洗浄液 (%)	合計 (%)
0–8	60.28	2.95	0.45	63.68
0–24	81.57	6.73	0.82	89.12
0–48	83.70	7.93	0.98	92.61
0–72	84.39	8.53	1.10	94.02
0–96	84.66	8.82	1.13	94.61

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを雄マウスに皮下投与したとき，放射能の排泄は投与 24 時間後までにほぼ完了し，ほとんどが腎排泄であった。

HOE 140-(Oic-6,7-^{3}H)：1 mg/kg を雄マウスに単回皮下投与したときの排泄経路，動態，及び臓器分布（JE049-0327 試験，評価資料）

排泄を評価するため，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを 0.97 mg/kg（4.61 MBq/mg，0.9%生理食塩水中 0.3 mg/g）の投与量で 5 匹の雄 NMRI マウスに皮下投与した（JE049-0327 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.13 項）。食餌と水は自由摂取とした。投与後 96 時間にわたり，尿，糞，及びケージ洗浄液を採取した。96 時間の採取期間終了時点でマウスを屠殺し，各種臓器及び組織を摘出した。本試験の他の側面は 2.6.4.4 項に記載する。本項では，放射能の排泄について記載する。

尿試料を投与前，投与後 0–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，及び 72–96 時間ごとにプールした。採取期間の終了時点で採取した尿の総重量を記録し，一定量を等量の水で希釈して，放射能含有量を LSC により決定した。糞便試料は投与前，投与後 0–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，及び 72–96 時間ごとにプールし，室温で乾燥させ，一般的な市販のミキサーで粉砕して均質化した。正確に秤量した一定量をサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，LSC により放射能を測定した。各採取期間後にケージ洗浄液をプールし，LSC により放射性含有量を測定した。投与前の尿及び糞便を分析してバックグラウンドの放射能を決定し，この値を差し引いた。

投与した放射能の 96 時間にわたる採取期間での総回収率は 114%であり，うち 90%が尿中に回収され，糞便中は 17%のみであった（表 2.6.4-68）。

表 2.6.4-68 [Oic-6,7-^{3}H]イカチバント 1 mg/kg を雄マウスに皮下投与したときの放射能の尿中及び糞中累積排泄率（JE049-0327 試験）

時間 (hour)	尿 (%)	糞 (%)	ケージ洗浄液 (%)	合計 (%)
0–8	82.77	6.99	5.64	95.40
0–24	87.93	13.28	7.05	108.26
0–48	88.97	14.97	7.51	111.45
0–72	89.47	16.24	7.95	113.66
0–96	89.63	16.54	7.98	114.15

[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを雄マウスに皮下投与したとき，放射能の排泄は投与 24 時間後までにほぼ完了し，ほとんどが腎排泄であった。

^{3}H HOE 140 5 mg/kg をラットに静脈内投与した代謝試験（JE049-0322 試験，評価資料）

代謝を評価するため，[Pro-3,4-^{3}H]イカチバントを 5.7 mg/kg から 5.9 mg/kg（1.25 MBq/mg，0.9%塩化ナトリウム溶液中 1 mg/mL）の投与量で 3 匹の雄 Wistar ラットに静脈内投与した（JE049-0322 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.13 項）。食餌と水は自由摂取とした。尿及び糞を代謝ケージ中で 72 時間にわたり採取し，試料を直ちに冷却（–78°C）した。

尿試料を投与後 0–4 時間，4–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，及び 48–72 時間ごとにプールし，放射能を LSC により測定して投与前の尿の値を差し引いた。糞便試料は，投与後 0–24 時間，24–48 時間，及び 48–72 時間ごとにプールし，60ºC で 4 時間から 6 時間乾燥させた後粉砕した。正確に秤量した一定量をサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，LSC により放射能を測定した。得られた物質の量によっては，各試料につき 3 回まで測定した。

投与した放射能の 72 時間にわたるの回収期間での総回収率は 73%であり，うち 71%が尿中に回収され，糞便中は 2%のみであった（表 2.6.4-69）。

表 2.6.4-69 [Pro-3,4-^{3}H]イカチバント 5 mg/kg を雄ラットに静脈内投与したときの，放射能の尿中及び糞中累積排泄率（JE049-0322 試験）

時間 (hour)	尿 (%)	糞 (%)	合計 (%)
0–4	50.97	–	50.97
0–8	63.37	–	63.37
0–24	67.76	1.54	69.30
0–48	69.86	1.90	71.76
0–72	70.79	2.26	73.05

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを雄ラットに静脈内投与したとき，放射能の排泄は，大部分が最初の投与 24 時間後以内に起こり，ほとんどが腎排泄であった。

^{3}H HOE 140 12 µg/kg をラットに皮下投与した代謝試験（JE049-0323 試験，評価資料）

代謝を検討するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 12.2 µg/kg（130 MBq/mg，0.9%塩化ナトリウム溶液中 0.0024 mg/mL）の投与量で 3 匹の雄 Wistar ラットに皮下投与した（JE049-0323 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.13 項）。食餌と水は自由摂取とした。尿及び糞を代謝ケージ中で 96 時間にわたり採取し，試料を直ちに冷却（–78ºC）した。

尿試料を投与後 0–4 時間，4–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，及び 72–96 時間ごとにプールし，放射能を LSC により測定して投与前の尿の値を差し引いた。糞便試料は，投与後 0–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，及び 72–96 時間ごとにプールし，60ºC で 4 時間から 6 時間乾燥させた後粉砕した。正確に秤量した一定量をサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，LSC により放射能を測定した。得られた物質の量によっては，各試料につき 3 回まで測定した。

投与した放射能の 96 時間にわたる採取期間での総回収率は 63%であり，うち 61%が尿中に回収され，糞便中は 2%のみであった（表 2.6.4-70）。

表 2.6.4-70　0.012 mg/kg の[Pro-3,4-^{3}H] イカチバントを雄ラットに皮下投与したときの放射能の尿中及び糞中累積排泄率（JE049-0323 試験）

時間 (hour)	尿 (%)	糞 (%)	合計 (%)
0–4	17.87	–	17.87
0–8	36.09	–	36.09
0–24	51.33	1.08	52.41
0–48	57.55	1.96	59.51
0–72	59.44	2.37	61.81
0–96	60.68	2.65	63.33

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを雄ラットに皮下投与したとき，放射能の排泄は不完全であったが，大部分の排泄は投与後最初の 24 時間以内に起こり，ほとんどが腎排泄であった。

HOE 140-^{3}H：12 µg/kg をラットに単回皮下投与したときの排泄及び分布に関する試験（JE049-0305 試験，評価資料）

排泄を評価するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 12 µg/kg（129.6 MBq/mg，等張生理食塩水中 2.48 ug/g）の投与量で 3 匹の雄 SPF–Wistar ラットに単回投与した（JE049-0305 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.13 項）。食餌と水は自由摂取とした。尿，糞，及びケージ洗浄液を投与後 96 時間にわたって採取した。96 時間の採取期間終了時点でマウスを屠殺し，各種臓器

及び組織を摘出した。本試験の他の側面は 2.6.4.3 項及び 2.6.4.4 項に記載する。本項では，放射能の排泄について記載する。

尿試料を，投与前及び投与後 0–2 時間，2–4 時間，4–6 時間，6–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，72–96 時間ごとに低温条件下で採取した。各採取期間後，尿をエタノール：水（1：1）で 100 g に希釈し，また，エタノール：水（1：1）でケージを洗浄し，洗浄液を採取した。尿及びケージ洗浄液試料をろ紙に吸収させて重量を測定し，室温で乾燥させてサンプルオキシダイザー中で燃焼させた。糞便試料は，投与前及び投与後 0–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，72–96 時間ごとに採取し，ろ紙に載せて秤量し，室温で乾燥させてサンプルオキシダイザー中で燃焼させた。

尿，糞便，及びケージ洗浄液試料中の放射能を LSC により測定し，バックグラウンドの放射能を考慮するため，投与前試料の値を投与後試料の値から差し引いた。

投与した放射能の 96 時間にわたる採取期間での総回収率は 63%であり，うち尿及びケージ洗浄液中に 60%が回収され，糞便中は 4%未満であった（表 2.6.4-71）。データを要約する目的で，投与後 0–2 時間，2–4 時間，4–6 時間，及び 6–8 時間までの尿及びケージ洗浄液試料の放射能を併せて 0–8 時間のデータとした。0–8 時間のケージ洗浄液中にかなりの割合の放射能が認められたが，これはケージの壁に付着した乾燥した尿によるものと考えられる。

表 2.6.4-71　[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント 12 μg/kg を雄ラットに皮下投与したときの放射能の平均尿中及び糞便中累積排泄率（JE049-0305 試験）

時間 (hour)	尿 (%)	糞 (%)	ケージ洗浄液 (%)	合計 (%)
0–8	21.40	–	20.18	41.58
0–24	32.94	1.65	20.63	55.22
0–48	36.99	2.76	20.66	60.41
0–72	38.35	3.24	–	–
0–96	39.04	3.64	20.69	63.37

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを雄ラットに皮下投与したとき，放射能の排泄は不完全であったが，大部分は投与 24 時間後までに排泄され，ほとんどが腎排泄であった。本試験ではイチカバントを低用量（12 μg/kg 皮下投与）で投与したが，本試験以外では，ラット及びイヌにおける静脈内又は皮下投与後の放射能回収率は 70%を超えていた。

HOE 140-[Oic-6,7-^{3}H]：1 mg/kg を雄ラットに単回皮下投与した放射能動態試験（JE049-0306 試験，評価資料）

排泄を検討するため，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを約 1 mg/kg（4.987 MBq/mg，溶液中 0.66 mg/g）の投与量で 1 群 3 匹の雄 SPF–Wistar ラット 2 群に皮下投与した（JE049-0306 試験，

［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.13 項）。食餌と水は自由摂取とした。尿，糞，及びケージ洗浄液を投与後 168 時間にわたり採取した。168 時間の採取期間終了時点でマウスを屠殺し，各種臓器及び組織を摘出した。本試験の他の側面は 2.6.4.3 項及び 2.6.4.4 項に記載する。本項では，放射能の排泄について記載する。

尿試料を，投与前及び投与後 0–4 時間，4–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，72–96 時間，96–120 時間，120–144 時間，144–168 時間ごとに採取した。尿の一定量をろ紙に吸収させて秤量し，室温で乾燥させてサンプルオキシダイザー中で燃焼させた。放射能は LSC により測定した。別の一定量の尿は，総放射能を LSC により直接分析した。糞便試料は，投与前及び投与後 0–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，72–96 時間，96–120 時間，120–144 時間，144–168 時間ごとに採取し，ろ紙に載せて秤量し，室温で乾燥させてサンプルオキシダイザー中で燃焼させ，LSC により放射能を測定した。ケージ洗浄液を投与 24，48，72，96，120，144 及び 168 時間後に採取し，LSC により放射能を測定した。バックグラウンドの放射能を考慮し，すべての試料で投与前試料の値を投与後試料の値から差し引いた。

投与した放射能の 168 時間にわたる採取期間での総回収率は 98%であり，尿中が 67%，糞便中は 30%であった（表 2.6.4-72）。表 2.6.4-72 では乾燥させた尿試料のデータを要約しているが，乾燥なしで分析した試料も非常に類似した結果となり，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントではトリチウム交換は問題にならないことが示された。

表 2.6.4-72　[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバント約 1 mg/kg を雄ラットに皮下投与したときの放射能の平均尿中及び糞中累積排泄率（JE049-306 試験）

時間 (hour)	尿 (%)	糞 (%)	ケージ洗浄液 (%)	合計 (%)
0–4	40.49	–	–	40.49
0–8	54.57	0.85	–	55.42
0–24	61.06	20.16	0.18	81.40
0–48	63.27	24.89	0.29	88.45
0–72	64.66	27.13	0.34	92.13
0–96	65.58	28.33	0.39	94.30
0–120	66.24	29.09	0.42	95.75
0–144	66.68	29.69	0.44	96.81
0–168	67.00	30.07	0.46	97.53

[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを雄ラットに皮下投与したとき，放射能の排泄は，大部分が投与後最初の 24 時間以内に起こり，ほとんどが腎排泄であった。

^{3}H HOE 140 を雄イヌに単回静脈内投与したときの動態及び代謝（JE049-0308 試験，評価資料）

排泄を検討するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 0.2 mg/kg（3.65 MBq/mg，等張生理食塩水中 1.21 mg/g）の投与量で 2 頭の雄ビーグル犬に静脈内投与した（JE049-0308 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.13 項）。食餌と水は自由摂取とした。尿，糞，及びケージ洗浄液を投与後 168 時間にわたって採取した。168 時間の採取期間終了時点でマウスを屠殺し，各種臓器及び組織を摘出した。本試験の他の側面は 2.6.4.3 項に記載する。本項では，放射能の排泄について記載する。

尿試料を，投与前及び投与後 0–4 時間，4–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，72–96 時間，96–120 時間，120–144 時間，144–168 時間ごとに採取した。尿の一定量をろ紙に吸収させて秤量し，室温で乾燥させてサンプルオキシダイザー中で燃焼させた。放射能は LSC により測定した。別の一定量の尿では，総放射能を LSC により直接分析した。糞便試料は，投与前及び投与後 0–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，72–96 時間，96–120 時間，120–144 時間，144–168 時間ごとに採取した。糞便試料は水でホモジナイズし，一定量をろ紙に載せて秤量し，室温で乾燥させてサンプルオキシダイザー中で燃焼させた。放射能は LSC により測定した。別の一定量の糞を乾燥なしで燃焼させ，放射能を LSC により測定した。ケージ洗浄液を投与 24，48 及び 168 時間後に採取し，放射能を LSC により測定した。バックグラウンドの放射能を考慮し，すべての試料で投与前の試料の値を投与後の試料の値から差し引いた。

投与した放射能の 168 時間にわたる採取期間での総回収率は 89%であり，うち 82%が尿中に回収され，糞便中は 4%のみであった（表 2.6.4-73）。表 2.6.4-73 では乾燥させた尿試料のデータを要約しているが，乾燥なしで分析した試料も非常に類似した結果となり，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントではトリチウム交換が問題にならないことが示された。

表 2.6.4-73　[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント 0.2 mg/kg を雄イヌに静脈内投与したときの放射能の平均尿中及び糞中累積排泄量（JE049-0308 試験）

時間 (hour)	尿 (%)	糞 (%)	ケージ洗浄液 (%)	合計 (%)
0–4	28.08	–	–	28.08
0–8	42.79	–	–	42.79
0–24	76.34	3.07	2.35	81.76
0–48	78.65	3.57	2.89	85.11
0–72	80.08	3.81	–	–
0–96	80.71	4.02	–	–
0–120	81.36	4.13	–	–
0–144	81.61	4.24	–	–
0–168	81.96	4.31	3.03	89.30

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを雄イヌに静脈内投与したとき，放射能の排泄は，大部分が投与後最初の 24 時間以内に起こり，ほとんどは腎排泄であった。

HOE 140-[Oic-6,7-^{3}H]：約 0.2 mg/kg を雄イヌに単回皮下投与した放射能動態試験（JE049-0309 試験，評価資料）

排泄を評価するため，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを約 0.2 mg/kg（2.16 MBq/mg，溶液中 1.2 mg/g）の投与量で 2 頭の雄ビーグル犬に皮下投与した（JE049-0309 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.13 項）。試験期間中，水は自由摂取とし，食餌は 1 日 1 回昼に与えた。尿，糞，及びケージ洗浄液を投与後 168 時間にわたって採取した。本試験の他の側面は 2.6.4.3 項に記載する。本項では，放射能の排泄について記載する。

尿試料を，投与前及び投与後 0–2 時間，2–4 時間，4–8 時間，8–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，72–96 時間，96–120 時間，120–144 時間，144–168 時間ごとに採取した。尿の一定量をろ紙に吸収させて秤量し，室温で乾燥させてサンプルオキシダイザー中で燃焼させた。放射能は LSC により測定した。別の一定量の尿は，総放射能を LSC により直接分析した。糞便試料は，投与前及び投与後 0–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，72–96 時間，96–120 時間，120–144 時間，144–168 時間ごとに採取した。糞便試料は水を用いてホモジナイズし，一定量をろ紙に載せて秤量し，室温で乾燥させてサンプルオキシダイザー中で燃焼させた。放射能は LSC により測定した。ケージ洗浄液を投与 24，48，96，及び 168 時間後に採取した。ケージ洗浄液の一定量をろ紙に吸収させて秤量し，室温で乾燥させてサンプルオキシダイザー中で燃焼させた。放射能は LSC により測定した。別の一定量のケージ洗浄液は，放射能を LSC により直接測定した。バックグラウンドの放射能を考慮し，すべての試料で投与前の試料の値を投与後の試料の値から差し引いた。

投与した放射能の 168 時間にわたる採取期間での総回収率は 97%であり，うち 63%が尿中に，31%が糞便中に回収された（表 2.6.4-74）。表 2.6.4-74 では直接分析した尿及びケージ洗浄液からのデータを要約しているが，乾燥後に測定した試料も非常に類似した結果となり，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントではトリチウム交換が問題にならないことが示された。

表 2.6.4-74　[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバント約 0.2 mg/kg を雄イヌに皮下投与したときの放射能の平均累積排泄量 (JE049-0309 試験)

時間 (hour)	尿 (%)	糞 (%)	ケージ洗浄液 (%)	合計 (%)
0–2	8.55	–	–	8.55
0–8	22.58	–	–	22.58
0–24	57.28	0.31	2.63	60.22
0–48	60.87	28.45	3.23	92.55
0–72	61.99	29.38	3.23	94.60
0–96	62.40	29.79	3.41	95.60
0–120	62.71	30.14	3.41	96.26
0–144	62.87	30.30	3.41	96.58
0–168	63.05	30.50	3.50	97.05

[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントをイヌ雄に皮下投与したとき，放射能の排泄は，大部分が投与 48 時間後までに起こり，ほとんどが腎排泄であった。

2.6.4.6.1 乳汁移行

HOE 140-^{3}H：1 mg/kg を授乳ラットに単回静脈内投与したときの乳汁排泄に関する放射能動態試験（JE049-0329 試験，評価資料)

乳汁移行の可能性を評価するため，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを 1 mg/kg（平均 5.27 MBq/mg，溶液中 0.66 mg/g）の投与量で 4 匹の授乳期の雌 SPF Wistar ラット（出産後およそ 14 日）に静脈内投与した（JE049-0329 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.7.2 項）。食餌と水は自由摂取とした。投与 0.5，1.5，3，7，24，31，及び 48 時間後に乳汁を採取し，乳汁の採取開始 15 分後に血液を採取した。乳汁及び血液の一定量をろ紙に吸収させて秤量し，室温で乾燥させ，サンプルオキシダイザー中で燃焼させた。放射能は LSC により測定した。別の一定量では，総放射能を LSC で直接測定した。

放射能は投与 0.5 時間後の最初の乳汁試料から検出され（平均 0.32 µg eq./g），投与 7 時間後に最高濃度（1.06 µg eq./g）に達し，その後徐々に低下して投与 48 時間後には平均 0.34 µg eq./g となった。乾燥なしで測定した乳汁の放射能濃度は乾燥させた試料の濃度と非常に類似しており，[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントではトリチウム交換は問題にならないことが示された。

全血中の平均放射能濃度は，投与 0.75 時間後の最初の採取時点が最も高く（1.11 µg eq./g），その後急速に低下して，投与 3.25 時間後には最小値（0.04 µg eq./g）となったが，その後再上昇し，投与 24.25 時間から 48.25 時間の間は約 0.1 µg eq./g でプラトーに達した。

乳汁産生量に関する文献値を用いると，48 時間にわたる採取期間に乳汁中に分泌された放射能量の割合は，投与した量の約 2%であった（Sachs，2013）。乳汁中の放射能濃度は，最初の採取時点を除くすべての時点で血中よりも高く，放射能が血中から乳腺へ分布することが示唆された。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

イカチバント：ヒト肝ミクロソームでの CYP450 阻害（JE049-0330 試験，評価資料）

プールしたヒト肝ミクロソームを用いて，9 種類のヒト肝 CYP450 アイソザイムの触媒活性に対するイカチバントの阻害作用を検討した（JE049-0330 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.15 項）。3 濃度のイカチバントを用いた。低濃度（2 µg/mL）は推定治療濃度に相当し，一方中間濃度（10 µg/mL）及び高濃度（50 µg/mL）は，安全性マージンとして治療濃度の 5 倍から 25 倍の範囲に及んでいる。

酵素活性を，イカチバント非存在下及び標準的な阻害薬存在下での活性と比較した。マーカー反応，各標準阻害薬，及び対応する CYP450 アイソザイムを表 2.6.4-75 に記載する。

表 2.6.4-75 CYP 阻害：アイソザイム，マーカー反応，及び標準阻害薬（JE049-0330 試験）

CYP450	マーカー反応	標準阻害薬
1A1/2	7–エトキシレゾルフィン O–脱エチル化反応	25 μM フラフィリン
2A6	クマリン 7–水酸化反応	0.75 μM 8–メトキシソラレン
2B6	S–メフェニトイン N–脱メチル化反応	75 μM トリエチルフェニルホスホラミド
2C8	パクリタキセル 6α–水酸化反応	25 μM ケトコナゾール
2C9	ジクロフェナック 4’ –水酸化反応	2 μM スルファフェナゾール
2C19	S–メフェニトイン 4’ –水酸化反応	7.5 μM オメプラゾール
2D6	ブフラロール–水酸化反応	0.3 μM キニジン
2E1	クロルゾキサゾン 6–水酸化反応	25 μM ジエチルジチオカルバメート
3A4/5	テストステロン 6β–水酸化反応	0.15 μM ケトコナゾール

インキュベーションには 96 穴プレートを用い，2 mM の NADPH 存在下でプールしたヒト肝ミクロソームを 37ºC で維持した。プローブ基質は見かけの K_m に近い濃度で用いた。被験物質又は標準阻害薬は，ミクロソーム懸濁液中で 5 分から 10 分間予めインキュベートし，適切なプローブ基質を加えてインキュベーションを開始した。30 分後にアセトニトリルを加えてインキュベーションを中止したが，CYP2E1 ではリン酸（43%）を加えてインキュベーションを中止した。遠心分離後，一定量の上清を用い，標準的な分析法を用いて各プローブ基質を分析した。

標準阻害薬を用いて実施した陽性対照では，すべての CYP アイソフォームに対して明らかな阻害作用が認められ（溶媒対照と比較して 36%から 91%の阻害），試験系の機能状態及び実施したアッセイ系の妥当性が確認された。

溶媒対照の 20%以内の反応率は，通常実験のばらつきの範囲内とみなされ，したがって，20%未満の阻害は生物学的に意味のあるものとはみなさなかった。すべての反応で，イカチバントは 20%を超える阻害を示さなかった。

10 μg/mL 及び 50 μg/mL のイカチバントを含む試料のインキュベーションでは，CYP1A2 の明らかに負の阻害が認められた（それぞれ–46.5%，–43.1%）。被験物質干渉の対照（TIIC）試料（プローブ基質なしでイカチバント 50 μg/mL とインキュベートした試料）から，イカチバントが蛍光検出システムに干渉することが示された。ブランクの代わりに TIIC 反応を差し引くと，イカチバント 50 μg/mL の試料の反応率は溶媒対照の 20%以内となるため，CYP1A2 に対して生物学的に意味のある阻害はないことが示唆された。

3 濃度のイカチバントによる CYP450 マーカー反応の阻害を，3 回の測定の平均値±標準誤差として表 2.6.4-76 に示す。

表 2.6.4-76　　イカチバントによる CYP450 マーカー反応の阻害（JE049-0330 試験）

CYP	マーカー反応	% 阻害率 ± SE		
		イカチバント 2 μg/mL	イカチバント 10 μg/mL	イカチバント 50 μg/mL
1A2	7–エトキシレゾルフィン O–脱エチル化反応	–17.3 ± 8.6	–46.5 ± 5.2	–43.1 ± 4.3 (–18.9 ± 3.8)[a]
2A6	クマリン 7–水酸化反応	–9.6 ± 10.1	–2.6 ± 8.5	–10.3 ± 11.1
2B6	S–メフェニトイン N–脱メチル化反応	1.2 ± 9.7	8.4 ± 16.9	–11.6 ± 16.0
2C8	パクリタキセル 6α–水酸化反応	–3.1 ± 15.0	4.2 ± 12.7	–0.3 ± 9.8
2C9	ジクロフェナック 4’ –水酸化反応	11.6 ± 11.5	5.9 ± 10.4	14.1 ± 14.2
2C19	S–メフェニトイン 4’ –水酸化反応	–1.7 ± 10.8	12.5 ± 8.3	10.3 ± 12.6
2D6	ブフラロール–水酸化反応	3.4 ± 14.0	–13.1 ± 13.0	0.7 ± 10.8
2E1	クロルゾキサゾン 6–水酸化反応	–7.6 ± 4.3	–5.5 ± 6.3	–9.0 ± 9.2
3A4	テストステロン 6β–水酸化反応	–23.2 ± 12.5	–9.7 ± 12.6	–13.9 ± 7.4

[a] 被験物質の自家蛍光を補正後の阻害率：ブランク試料の値の代わりに被験物質干渉の対照を差し引いた値

濃度 50 μg/mL までのイカチバント存在下で，検討した 9 種類の CYP450 アイソザイムに対して 20%を超える阻害は観察されなかった。したがって，イカチバントによる検討した CYP450 アイソフォームに対する臨床的に意味のある阻害はないと考えられた。

イカチバント：新しく単離した播種前のヒト肝細胞を用いた CYP450 酵素活性誘導の測定（JE049-0331 試験，評価資料）

本試験の目的は，イカチバントが新しく単離したヒト肝細胞の CYP450 アイソザイム 1A2 及び 3A4 の触媒活性を誘導するかどうかを検討することであった（JE049-0331 試験，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，2.6.5.15 項）。

3 濃度のイカチバントを用いた。低濃度（2 μg/mL）は推定治療濃度に相当し，中間濃度（10 μg/mL）及び高濃度（50 μg/mL）は，安全性マージンとして治療濃度の 5 倍から 25 倍の範囲に及んでいる。

本試験では，7 例のドナー（男性 4 例，女性 3 例：肝細胞生存率 77%から 96%）から新しく単離した播種前のヒト肝細胞を用いた。CYP1A2 誘導の検討では，プローブ基質として 7–エトキシレゾルフィン（2 μM），陽性対照（標準誘導剤）としてオメプラゾール（50 μM）を用いた。CYP3A4 誘導の検討では，プローブ基質としてテストステロン（200 μM），陽性対照（標準誘導剤）としてリファンピシン（10 μM）を用いた。

誘導期では，肝細胞をイカチバント又は標準誘導剤と 37ºC で 48 時間（CYP3A4 では 72 時間も追加）インキュベートし，24 時間後にイカチバント又は標準誘導薬をさらに追加した。誘導期後，上清を除去し，新たな緩衝液に交換した。予め 10 分間インキュベートした後，プローブ基質を加えてマーカー反応を開始させた。プローブ基質の存在下で肝細胞を 37ºC で 3 時間インキュベートした後，アセトニトリルを添加して反応を中止した。遠心分離後，一定量の上清を用

い，標準的な分析法を用いて各プローブ基質を分析した。2 倍を超えるマーカー反応率の上昇を酵素誘導の指標とみなした。

CYP1A2 誘導試験の結果を表 2.6.4-77 に示す。陽性対照であるオメプラゾールが CYP1A2 誘導の明らかなエビデンスを示したのに対し，イカチバントは誘導のエビデンスを示さなかった。

表 2.6.4-77　　CYP1A2 の誘導（7–エトキシレゾルフィン O–脱エチル化反応）（JE049-0331 試験）

試料	濃度	酵素活性の誘導倍率		
		ドナー1	ドナー2	ドナー3
陽性対照 (オメプラゾール)	50 μM	7.8	22.1	23.8
陰性対照 (0.2% DMSO)	–	1.0	1.0	1.0
イカチバント	2 μg/mL	1.1	0.9	1.0
イカチバント	10 μg/mL	1.0	0.9	1.0
イカチバント	50 μg/mL	1.1	0.9	1.0

CYP3A4 誘導試験の結果を表 2.6.4-78 に示す。48 時間の誘導期（ドナー1，3，4）での最初の検討では，標準誘導剤のリファンピシンで弱い CYP3A4 の誘導しか認められなかった。しかし，72 時間の誘導期（ドナー5，6，7）後は，リファンピシンによる CYP3A4 誘導の明らかなエビデンスが認められたのに対し，イカチバントは誘導のエビデンスを示さなかった。

表 2.6.4-78　　CYP3A4 の誘導（テストステロン 6B 水酸化反応）（JE049-0331 試験）

試料	濃度	酵素活性の誘導倍率					
		ドナー1	ドナー3	ドナー4	ドナー5	ドナー6	ドナー7
陽性対照 (リファンピシン)	10 μM	1.6	1.6	1.7	14.4	7.2	9.5
陰性対照 (0.2% DMSO)	–	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
イカチバント	2 μg/mL	1.0	1.1	1.1	1.1	1.4	1.4
イカチバント	10 μg/mL	0.8	0.6	1.0	1.6	1.2	1.1
イカチバント	50 μg/mL	0.7	0.6	1.0	1.3	1.4	1.2

本 *in vitro* 試験の結果から，イカチバントにより臨床的に意味のある CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導が生じる可能性は低いことが示唆された。

2.6.4.8　　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

イチカバントの 2 つの主要代謝物 M1（H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-OH）及び M2（H-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH）に対応する分子中の異なる部位でトリチウム標識したイカチバント，すなわち [Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント及び [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントを用いて，マウス，ラット，及びイヌにおけるイカチバントの吸収，分布，代謝，及び排泄を評価した。イカチバントは 0.012 mg/kg から 100 mg/kg の用量範囲で静脈内，皮下，吸入，又は経鼻投与した。

イチカバントを単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態をマウス，ラット，及びイヌで検討した。[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント又は [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントをラット及びイヌに静脈内又は皮下投与したとき，血中の放射能濃度は，消失の早い初期相（半減期 0.6 時間から 1.8 時間）と消失がかなり遅い二次相（[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントでは半減期 6 から 13 日，[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントでは 14 時間から 92 時間）からなる二相性の消失を示した。

イカチバントをラット及びイヌに反復静脈内，皮下，吸入，及び経鼻投与し，また，マウスに反復静脈内及び皮下投与し，イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の TK を評価した。イカチバント，M1 又は M2 の曝露量に，何らかの性差を示す明らかなエビデンスは認められなかった。イカチバント，M1 及び M2 の曝露量は用量の増加に伴って増加したが，投与量及び投与経路によって，曝露量の増加は投与量比より多い場合も少ない場合もあった。イカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の曝露量に，反復投与による何らかの変化を示す明らかなエビデンスは認められなかった。ラット及びイヌのいずれにおいても，イカチバントの曝露量は M1 及び M2 よりも著しく高かった。

幼若ラット及び成熟ラットにイカチバントを反復皮下投与し，イチカバント並びに代謝物 M1 及び M2 の TK を比較した。イカチバント及び M1 の曝露量は，成熟ラットと比べて幼若ラットで低かったが，一方 M2 の曝露量は 2 つの年齢群間で同程度であった。吸収及び分布試験から，皮下投与での高いバイオアベイラビリティが示された。

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント及び [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントをラットに皮下投与した，全身オートラジオグラフィーを用いた分布試験では，投与 4 時間後までの初期のサンプリング時点では，注射部位及び排泄に関わる臓器（腎臓，肝臓，膀胱）で最も高い放射能濃度が認められた。その他比較的高い放射能濃度が認められた組織は，リンパ節，骨端軟骨，脾臓，消化管，及び骨髄であった。放射能は中枢神経系ではほとんど認められず，血液脳関門の通過性が低いことが示された。[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント及び [Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントをマウス及びラットに皮下投与し，96 時間又は 168 時間後にサンプリングした組織分布試験では，放射能が主に肝臓で長期間残存することが示された。

In vitro でのイカチバントとラット，イヌ，サル及びヒトの血清たん白結合率は低く（38%から 49%），濃度依存性のエビデンスは認められなかった。

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントを妊娠及び授乳ラットに静脈内投与し，胎盤移行及び乳汁分泌を検討した。妊娠 14 日目及び 18 日目の両方で，胎児中の放射能濃度は母体の血中濃度と類似してお

り，投与した放射能の 1%未満であった。ラット血中では消失半減期が長かったため，放射能は投与 48 時間後でも胎児で検出可能であった。乳汁中の放射能濃度は投与 7 時間後に最高に達し，また，乳汁中の放射能濃度は，投与 0.5 時間後の最初の採取時点を除き，すべての採取時点で血中の放射能濃度より高かった。このことは，乳腺への分布を反映している可能性が高い。乳汁産生量の文献値を用いると，投与した放射能のうち，48 時間に及ぶ採取期間中に乳汁中に分泌された放射能の割合は約 2%であった。

In vitro での検討により，イカチバントの代謝は NADPH 非依存性であり，結果的に CYP450 を介さないことが示された。放射性標識したイカチバントをマウス，ラット及びイヌに静脈内又は皮下投与した代謝試験の尿試料の分析から，イカチバントが *in vivo* で代謝されることが示された。マウスの尿では，イカチバント及び M1 の濃度はそれぞれの 2 倍以内であった。一方，ラット及びイヌの尿では，代謝物 M1 及び M2 が主成分であった。

[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバント又は[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントをマウス，ラット，及びイヌに静脈内又は皮下投与した排泄試験から，尿が主要排泄経路であることが示された。低用量の試験（ラットに 12 μg/kg を皮下投与）を除き，ラット及びイヌに静脈内又は皮下投与したときの放射能の回収率は 70%を超えていた。[Pro-3,4-^{3}H]-イカチバントの投与後，尿中の放射能は投与した量の 61%から 90%を占め，一方糞便中には投与した放射能の 2.3%から 8.8%が含まれていた。[Oic-6,7-^{3}H]-イカチバントの投与後，尿中の放射能は投与した量の 63%から 90%を占め，糞便中には投与した放射能の 17%から 31%が含まれていた。

イカチバントがヒト CYP450 アイソザイムに及ぼす影響を検討した *in vitro* 試験では，これら酵素の臨床的に意味のある阻害あるいは誘導が生じる可能性を示すエビデンスは認められなかった。

2.6.4.10 図表

新たな表又は図はない。

2.6.4.11 参考文献

[1] Sachs HC and Comittee on Drugs (2013). The Transfer of Drugs and Therapeutics Into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics. Pediatrics; 132(3):e796-809.

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

2.6.5　薬物動態試験概要表

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次 ……2
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……13
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与……14
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与……16
2.6.5.5　薬物動態試験：分布……17
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合……26
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験……30
2.6.5.7.1　胎盤移行性……30
2.6.5.7.2　乳汁排泄……30
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験……39
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In vivo*……40
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In vitro*……41
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路……43
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害……43
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄……44
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中……46
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用……47
2.6.5.16　薬物動態試験：その他……53

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

被験物質：Icatibant

試験の標題	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
吸収–単回投与						
Icatibant: Single Dose Intravenous Administration Pharmacokinetic Study in the Mouse	マウス	静脈内投与	[redacted] England	GLP	JE049-0345	4.2.2.2-1
Kinetics and Metabolism of ^{3}H-HOE 140 after Single Intravenous Administration to Male Dogs	イヌ	静脈内投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	非 GLP	JE049-0308	4.2.2.2-2
HOE 140-[oic-6,7-^{3}H]: Radiokinetics Study in Male Dogs after Single Subcutaneous Administration of Approx. 0.2 mg/kg Body Weight	イヌ	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	GLP	JE049-0309	4.2.2.2-3
吸収–反復投与						
Pilot Study on Toxicokinetics in Mice after Subcutaneous and Intravenous Administration	マウス	皮下投与, 静脈内投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	非 GLP	JE049-0303	4.2.2.2-4
Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse	マウス	皮下投与	[redacted] England	GLP	JE049-0159	4.2.3.2-1

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Icatibant

試験の標題	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse	マウス	皮下投与	[redacted] England	GLP	JE049-0170	4.2.3.2-2
Icatibant: 104 Week Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse	マウス	皮下投与	[redacted] England	GLP	JE049-0175	4.2.3.4.1-2
Exploratory Toxicokinetics in Rats after Subcutaneous and Intravenous Administration	ラット	皮下投与，静脈内投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	非 GLP	JE049-0304	4.2.2.2-5
HOE 140 (S 89 0140) : Comparative Repeated-Dose (1-month) Toxicity Study in Rats	ラット	経鼻投与，静脈内投与，及び皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	GLP	JE049-0110	4.2.3.2-8
HOE 140: 14-Day Subcutaneous Toxicity Study in Rats	ラット	皮下投与	[redacted] Germany	GLP	JE049-0127	4.2.3.2-3
HOE 140: 14-Day Subcutaneous Toxicity Study in Male Rats with an 8-Week Recovery Period	ラット	皮下投与	[redacted] Germany	GLP	JE049-0128	4.2.3.2-4

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Icatibant

試験の標題	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat	ラット	皮下投与	[redacted] England	GLP	JE049-0160	4.2.3.2-5
Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment-free Period	ラット	皮下投与	[redacted] England	GLP	JE049-0163	4.2.3.2-6
Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat	ラット	皮下投与	[redacted] England	GLP	JE049-0162	4.2.3.4.1-3
Icatibant: 14 Day Subcutaneous Administration Range-Finding Toxicity Study in the Juvenile Rat	ラット	皮下投与	[redacted] England	GLP	JE049-0172	4.2.3.5.4-1
Combined Study of 13-Week Toxicity and Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats by Subcutaneous Administration	ラット	皮下投与	[redacted] France	GLP	JE049-0108	4.2.3.5.1-3
Study for Effects on Pre- and Post-Natal Development in Rats by Subcutaneous Administration	ラット	皮下投与	[redacted] France	GLP	JE049-0141	4.2.3.5.3-1

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Icatibant

試験の標題	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
Subacute (28-Day) Repeated Dose Inhalation Toxicity Study with HOE 140 in Rats	ラット	吸入投与	[redacted] Switzerland	GLP	JE049-0111	4.2.3.2-9
HOE 140 (S 89 0140) : Repeated-Dose (6 months) Nasal Toxicity Study in Rats	ラット	経鼻投与	Hoechst Aktiengesellschaft Central Toxicology Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	GLP	JE049-0113	4.2.3.2-11
Study for Effects on Embryo- Fetal Development by Subcutaneous Route in Himalayan Rabbits: Complementary Study to Evaluate the Toxicokinetic Profile of Icatibant and its Metabolite M2	ウサギ	皮下投与	[redacted] France	GLP	JE049-0353	4.2.2.2-6
2-Week Toxicity Study of Icatibant by Intravenous Route in Beagle Dogs	イヌ	静脈内投与	[redacted] France	非 GLP	JE049-0120	4.2.3.2-19
Pilot Study on Toxicokinetics in Dogs after Subcutaneous Administration	イヌ	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Central Toxicology Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	非 GLP	JE049-0307	4.2.2.2-7
Two Phase Dose RangeFinding-Study by Subcutaneous Administration of Icatibant in Beagle Dogs	イヌ	皮下投与	[redacted] France	非 GLP	JE049-0115	4.2.3.2-13

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Icatibant

試験の標題	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
4-Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Beagle Dogs with Twice Weekly T.I.D. Dosing and an 8-Week Treatment-Free Period	イヌ	皮下投与	[redacted] France	GLP	JE049-0116	4.2.3.2-14
13-Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Beagle Dogs	イヌ	皮下投与	[redacted] France	GLP	JE049-0117	4.2.3.2-15
13-Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Sexually Immature Beagle Dogs with Daily or Twice Weekly T.I.D. Dosing Followed by a 14-Week Treatment-Free Period	イヌ	皮下投与	[redacted] France	GLP	JE049-0118	4.2.3.2-16
Icatibant: 39 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment-free Period	イヌ	皮下投与	[redacted] England	GLP	JE049-0164	4.2.3.2-17
28-Day Inhalation Toxicity Study with HOE 140 (S 89 0140) in the Dog	イヌ	吸入投与	[redacted] Switzerland	GLP	JE049-0123	4.2.3.2-22
Repeated-Dose (1-month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) Nasal Spray in Beagle Dogs	イヌ	経鼻投与	Hoechst Aktiengesellschaft Drug Toxicology Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	GLP	JE049-0124	4.2.3.2-23

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Icatibant

試験の標題	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
Repeated-Dose (6-month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) in Dogs	イヌ	経鼻投与	Hoechst Aktiengesellschaft Drug Toxicology Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	GLP	JE049-0125	4.2.3.2-24
分布						
HOE 140- (prolyl-3,4-^{3}H) : Whole-Body Autoradiographic Studies in Male Rats after a Single Subcutaneous Dose of 1 mg/kg Body Weight	ラット	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	GLP	JE049-0311	4.2.2.3-1
HOE 140- (oic-6,7-^{3}H) : Whole-Body Autoradiographic Studies in Male Rats after a Single Subcutaneous Dose of 1 mg/kg Body Weight	ラット	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	GLP	JE049-0312	4.2.2.3-2
HOE 140-^{3}H: Whole-Body Autoradiographical Study on Distribution after Nasal Administration in Rats	ラット	経鼻投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	GLP	JE049-0314	4.2.2.3-3
たん白結合						
HOE 140-^{3}H: Determination of Protein Binding In Vitro in Human, Monkey, Dog and Rat Serum	ヒト，サル，イヌ及びラット	*In vitro*	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	非 GLP	JE049-0310	4.2.2.3-4
In Vitro Melanin Binding by Icatibant	メラニン	*In vitro*	[redacted] USA	非 GLP	JE049-0219	4.2.2.3-5

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表　　被験物質：Icatibant

試験の標題	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
胎盤移行性						
HOE 140-^{3}H: Distribution Study on the Placental Transfer in 14-and 18-Day Pregnant Rats after a Single Intravenous Dose of 1 mg/kg Body Weight	ラット	静脈内投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	GLP	JE049-0316	4.2.2.3-6
代謝						
Icatibant acetate: Metabolic Stability in Liver Microsomes and S9 of Dog and Human	イヌ肝ミクロソームとヒト肝ミクロソーム及び S9 画分	*In vitro*	[redacted] Germany	非 GLP	JE049-0317	4.2.2.4-1
Human Icatibant Metabolites M1, M2: Metabolic Stability in Human Liver Microsomes	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted] Germany	非 GLP	JE049-0318	4.2.2.4-2
In Vitro Metabolism of HOE 140	ラット肝細胞 ラットとヒトの腎及び肝分画 ラット腎のエンケファリン分解酵素	*In vitro*	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	非 GLP	JE049-0319	4.2.2.4-3

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：Icatibant

試験の標題	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
In Vitro Metabolism of HOE 140 in 9000 g of Lung Fractions of Man and Rat	ラット及びヒト肺分画	*In vitro*	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	非 GLP	JE049-0320	4.2.2.4-4
LC-MS/MS Measurement of Icatibant (1–5；M1) and Icatibant (1–6) Concentrations in Human and Rat Hepatocyte Incubations	ヒト及びラット肝細胞	*In vitro*	[redacted] UK	非 GLP	JE049-0169	4.2.2.4-5
HOE 140-^{3}H: Metabolism Studies in Male Mice after a Single Subcutaneous Dose of About 1 mg/kg Body Weight	マウス	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	GLP	JE049-0321	4.2.2.4-6
Metabolism Studies in Rat Following Intravenous Administration of 5 mg/kg ^{3}H-HOE 140	ラット	静脈内投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	非 GLP	JE049-0322	4.2.2.4-7
Metabolism Studies in Rat Following Subcutaneous Administration of 12 µg/kg ^{3}H-HOE 140	ラット	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	非 GLP	JE049-0323	4.2.2.4-8
HOE 140-[oic-6,7-^{3}H]: Metabolism Studies in the Male Dog after Subcutaneous Administration of Approx. 0.2 mg/kg Bodyweight	イヌ	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	GLP	JE049-0325	4.2.2.4-9

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Icatibant

試験の標題	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
排泄						
HOE 140-^{3}H: Excretion Route, Kinetics and Organ Distribution in Male Mice After a Single Subcutaneous Dose of about 1 mg/kg Body Weight	マウス	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	GLP	JE049-0326	4.2.2.5-1
HOE 140-[oic-6,7-^{3}H]: Excretion Route, Kinetics and Organ Distribution in Male Mice after a Single Subcutaneous Dose of about 1 mg/kg Body Weight	マウス	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	GLP	JE049-0327	4.2.2.5-2
HOE 140-^{3}H: Studies on Excretion and Distribution after a Single Subcutaneous Administration of 12 µg/kg Body Weight to Rats	ラット	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Postfach 80 03 20 D-6230 Frankfurt am Main 80	非 GLP	JE049-0305	4.2.2.2-3
HOE 140[oic-6,7-^{3}H]: Radiokinetic Study in Male Rats after a Single Subcutaneous Dose of 1 mg/kg Body Weight	ラット	皮下投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	GLP	JE049-0306	4.2.2.2-4
HOE 140-^{3}H: Radiokinetic Study on Excretion with the Milk in Lactating Rats after Single Intravenous Administration of 1 mg/kg Body Weight (BW)	ラット	静脈内投与	Hoechst Aktiengesellschaft Radiochemistry Laboratory Pharmacokinetics/Metabolism D-65926 Frankfurt am Main	GLP	JE049-0329	4.2.2.5-5

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Icatibant

試験の標題	試験系	投与方法	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
薬物動態学的薬物相互作用						
Icatibant: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted] Germany	GLP	JE049-0330	4.2.2.6-1
Icatibant: Measurement of Cytochrome P450 Induction on Enzyme Activity Level in Freshly Isolated, Pre-plated Human Hepatocytes	ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted] Germany	GLP	JE049-0331	4.2.2.6-2

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；M=代謝物；T.I.D.=1 日 3 回

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の結果の概要表は，2.6.4.2 項「分析法」に示す。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3 A イカチバントをマウス，ラット及びイヌに単回投与（皮下又は静脈内）したときの薬物動態の結果

被験物質	Icatibant acetate		(Pro-3,4-^{3}H)-icatibant	(Oic-6,7-^{3}H)-icatibant	(Pro-3,4-^{3}H)-icatibant	(Oic-6,7-^{3}H)-icatibant
試験番号	JE049-0345		JE049-0305	JE049-0306	JE049-0308	JE049-0309
動物種	マウス		ラット	ラット	イヌ	イヌ
動物数	雌雄各 21 匹/群		各群 3 匹	各群 3 匹	2 頭	2 頭
給餌	摂食		摂食	摂食	摂食	摂食
溶媒/投与形態	等張生理食塩水		等張生理食塩水	注射液	等張生理食塩水	注射液
投与方法	静脈内投与		皮下投与	皮下投与	静脈内投与	皮下投与
投与量 (mg/kg)	10 mg/kg		12 μg/kg	1 mg/kg	0.2 mg/kg	0.2 mg/kg
試料	血漿		血液	血液	血液	血液
定量法	LC-MS/MS		ラジオイムノアッセイ	ラジオイムノアッセイ	ラジオイムノアッセイ	ラジオイムノアッセイ
PK パラメータ：イカチバント						
性別	雄	雌	雄	雄	雄	雄
C_{max}	20700 ng/mL	14500 ng/mL	2.9 ng eq./g	460 ng eq./g	485 ng eq./g	199 ng eq./g
t_{max} (h)	0.250	0.250	1	1	5 min	1
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	13.0	8.94	ND	ND	ND	ND

2.6.5.3 A　　イカチバントをマウス，ラット及びイヌに単回投与（皮下又は静脈内）したときの薬物動態の結果

被験物質	Icatibant acetate		(Pro-3,4-^{3}H)-icatibant	(Oic-6,7-^{3}H)-icatibant	(Pro-3,4-^{3}H)-icatibant	(Oic-6,7-^{3}H)-icatibant
試験番号	JE049-0345		JE049-0305	JE049-0306	JE049-0308	JE049-0309
PK パラメータ：代謝物 2						
性別	雄	雌	雄	雄	雄	雄
C_{max} (ng/mL)	2260 ng/mL	1970 ng/mL	NA	NA	NA	NA
t_{max} (h)	0.500	0.250	NA	NA	NA	NA
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	2.19	1.93	NA	NA	NA	NA

AUC_{0-t} = 0 時間から最終測定時までの濃度–時間曲線下面積；C_{max} = 最高濃度；eq. = 当量；h = 時間；LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析；NA = 該当なし；ND = 算出せず；t_{max} = 最高血清中濃度到達時間

2.6.5.4　　薬物動態試験：吸収：反復投与

マウス，ラット，ウサギ，及びイヌの反復投与試験から得られたトキシコキネティクスデータの表形式の結果は，2.6.7.3 項「トキシコキネティクス試験：トキシコキネティクス試験成績の一覧」に要約する。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5 A ラットにおける単回投与全身オートラジオグラフィー試験

試験番号：	JE049-0311	JE049-0312	JE049-0314
被験物質：	(Pro-3,4-^{3}H)-icatibant	(Oic-6,7-^{3}H)-icatibant	(Pro-3,4-^{3}H)-icatibant
試験系：	ラット/Wistar（雄）	Rat/Wistar（雄）	Rat/Wistar（雄）
動物数：	4	4	7
給餌：	摂食	摂食	摂食
投与方法：	皮下投与	皮下投与	経鼻投与
投与量 (mg/kg)	1	1	25 μg/animal (5 μL)
特記すべき所見：	投与 1 時間後，放射能は骨髄，骨端軟骨，及び腎臓を含む多くの臓器で検出された（脂肪組織，骨格筋系，及び心筋を除く）。最大濃度は投与 4 時間後に得られ，投与 24 時間後までに著しく減少した。放射能は主として肝臓並びに尿路及び腎臓に分布し，腎排泄が示された。 また，脳（下垂体の腹側下部）にもわずかな取り込みがみられた。放射能は投与 24 時間後も残存し，吸収及び排泄が未完了であることが示された。	放射能は投与部位から急速に吸収された。最大の放射能濃度は，投与 1 時間後に主として血液，腎臓，肝臓，リンパ節，骨端軟骨，及び脾臓で認められ，排泄は主として腎臓を介していた。中枢神経系又は脂肪組織では，検出可能な取り込みはみられなかった。注射部位及び主として投与 24 時間後の肝臓でごくわずかな放射能が残存し，吸収及び排泄が未完了であることが示された。	投与後，放射能は鼻腔内に急速に分布した後徐々に減少したが，24 時後まで残存していた。腎臓への取り込みによって示されるように，放射能は（わずかではあるが）全身循環中に存在した。オートラジオグラム上では他の臓器では放射能はみられなかった。 排泄は投与 24 時間後までに完了したと考えられた。

2.6.5.5 B HOE 140-^{3}H: Excretion Route, Kinetics and Organ Distribution in Male Mice After a Single Subcutaneous Dose of About 1 mg/kg Body Weight

被験物質：[pro-3,4-^{3}H]-icatibant		**試験番号：**JE049-0326	
動物種：マウス		**給餌：**摂食	
性別/動物数：被験物質：雄/5；対照：雄/2		**溶媒/投与形態**：報告なし	
投与量 (mg/kg)：1.205		**放射性核種**：トリチウム [^{3}H]	
投与方法：皮下投与		**比放射能 (MBq/g)：**4459	
計測時間：投与後 96 時間			
[pro-3,4-^{3}H]-icatibant を約 1 mg/kg の用量で雄マウスに皮下投与したときの臓器中及び組織中放射能の分布（µg eq./g 及び投与放射能に対する%）			
マウス	401[a]	マウス 5 例の併合データ	
投与量 [mg/kg]		1.205	
体重 [kg]		0.140[b]	
組織/臓器	**µg eq./g**	**µg eq./g**	**投与放射能に対する%**
膵臓	0.0027	0.0487	0.0231
脾臓	0.0019	0.1346	0.0479
副腎	0.0065	0.0848	0.0037
胃	0.0037	0.0471	0.0335
小腸	0.0014	0.0497	0.1553
大腸	0.0012	0.0455	0.0728
腎臓	0.0024	0.2448	0.2902
性腺	0.0024	0.0172	0.0112
肝臓	0.0009	0.3536	1.467
心臓	0.0029	0.0271	0.0161
肺	0.0014	0.0344	0.0347
胃内容物	0.0012	0.0147	0.0022
小腸内容物	0.0011	0.0302	0.0555
大腸内容物	0.0013	0.0248	0.0574
膀胱	0.0032	0.1050	0.0096
骨格筋	0.0009	0.0162	0.0623

2.6.5.5 B　HOE 140-^{3}H: Excretion Route, Kinetics and Organ Distribution in Male Mice After a Single Subcutaneous Dose of About 1 mg/kg Body Weight

被験物質：[pro-3,4-^{3}H]-icatibant		**試験番号：**JE049-0326	
組織/臓器	**µg eq./g**	**µg eq./g**	**投与放射能に対する%**
後腹膜脂肪	0.0023	0.0161	0.0095
皮膚	0.0248	0.0617	0.0293
脳	0.0012	0.0038	0.0043
骨	0.0012	0.0555	0.0329
眼	0.0035	0.0131	0.0013
血液	0.0019	0.0259	0.0154
血漿	0.0023	0.0373	NS
投与部位の皮膚	0.0248[c]	0.0932	0.0663
合計	–	**–**	**2.500**

NS = サンプルなし
[a] 401 = 対照：検出限界
[b] 併合した体重
[c] 未処置の皮膚

2.6.5.5 C HOE 140-[oic-6,7-^{3}H]: Excretion Route, Kinetics and Organ Distribution in Male Mice After a Single Subcutaneous Dose of About 1 mg/kg Body Weight

被験物質：[oic-6,7-^{3}H]-icatibant		**試験番号：**JE049-0327	
動物種：マウス		**給餌：**摂食	
性別/動物数：被験物質：雄/5；対照：雄/2		**溶媒/投与形態**：報告なし	
名目投与量 (mg/kg)：1.0		**放射性核種**：トリチウム [^{3}H]	
投与方法：皮下投与		**比放射能 (MBq/g)：**4613	
計測時間：投与後 96 時間			
[oic-6,7-^{3}H]-icatibant を約 1 mg/kg の用量で雄マウスに皮下投与したときの臓器中及び組織中放射能の分布（µg eq./g 及び投与放射能に対するパーセント）			
マウス	403[a]	マウス 5 例の併合データ	
投与量 [mg/kg]		0.9692	
体重 [kg]		0.1500[b]	
組織/臓器	**µg eq./g**	**µg eq./g**	**投与放射能に対する%**
膵臓	0.0038	< DL	< DL
脾臓	0.0032	0.0054	0.0022
副腎	0.0037	0.0197	0.0016
胃	0.0035	< DL	< DL
小腸	0.0027	< DL	< DL
大腸	0.0031	0.0053	0.0099
腎臓	0.0028	0.0204	0.0280
性腺	0.0029	< DL	< DL
肝臓	0.0021	0.1581	0.6526
心臓	0.0062	< DL	< DL
肺	0.0046	< DL	< DL
胃内容物	0.0010	0.0207	0.0059
小腸内容物	0.0017	0.0084	0.0139
大腸内容物	0.0041	0.0268	0.0387
膀胱	0.0048	0.0075	0.0010
骨格筋	0.0031	< DL	< DL

2.6.5.5 C HOE 140-[oic-6,7-^{3}H]: Excretion Route, Kinetics and Organ Distribution in Male Mice After a Single Subcutaneous Dose of About 1 mg/kg Body Weight

被験物質：[oic-6,7-^{3}H]-icatibant		**試験番号**：JE049-0327	
組織/臓器	**µg eq./g**	**µg eq./g**	**投与放射能に対する%**
後腹膜脂肪	0.0067	< DL	< DL
皮膚	0.0068	< DL	< DL
脳	0.0026	< DL	< DL
骨	0.0018	0.0021	0.0015
眼	0.0029	0.0032	0.0004
血液	0.0033	< DL	< DL
血漿	0.0029	< DL	NS
投与部位の皮膚	0.0068	0.0354	0.0219
合計	–	–	**0.7776**

DL = 検出限界；NS = サンプルなし

[a] 403 = 対照：検出限界

[b] 併合した体重

2.6.5.5 D HOE 140-^{3}H: Studies on Excretion and Distribution after a Single Subcutaneous Administration of 12 µg/kg Body Weight to Rats

被験物質：[pro-3,4-^{3}H]-icatibant	**試験番号：**JE049-0305
動物種：ラット	**給餌：**摂食
性別/動物数：雄/3	**溶媒/投与形態**：等張生理食塩水
投与量 (mg/kg)：0.012	**放射性核種**：トリチウム [^{3}H]
投与方法：皮下投与	**比放射能**：129.3 GBq/g
計測時間：投与後 96 時間	

[pro-3,4-^{3}H]-icatibant を 0.012 mg/kg の用量で雄ラットに皮下投与したときの臓器中及び組織中の放射能濃度（µg eq./g 又は µg eq./mL 及び投与放射能に対するパーセント）–風乾したサンプル

ラット	430[a]	ラット 3 例の併合データ			
投与量 [mg/kg]		0.0123			
体重 [kg]		0.1833[b]			
組織/臓器	**µg eq./g**	**平均 µg eq./g**	**SD**	**投与放射能に対する 平均%**	**SD**
膵臓	0.0001	0.0018	0.0002	0.0411	0.0052
脾臓	0.0001	0.0043	0.0009	0.0863	0.0240
副腎	0.0002	0.0029	0.0003	0.0072	0.0004
腎臓	0.0001	0.0058	0.0010	0.4541	0.0682
性腺	0.0001	0.0008	0.0001	0.0873	0.0132
肝臓	0.0001	0.0071	0.0016	3.273	0.5362
心臓	0.0001	0.0013	0.0002	0.0445	0.0089
肺	0.0001	0.0017	0.0002	0.0943	0.0046
膀胱	0.0001	0.0024	0.0007	0.0081	0.0014
骨格筋	0.0001	0.0009	0.0001	2.933	0.4280
平滑筋	0.0001	0.0067	0.0004	2.728	0.2125
皮下脂肪	0.0001	0.0011	0.0002	0.4354	0.0933
後腹膜脂肪	0.0001	0.0007	0.0001	0.2197	0.0278
骨髄	0.0002	0.0031	0.0016	0.3368	0.1796

2.6.5.5 D HOE 140-^{3}H: Studies on Excretion and Distribution after a Single Subcutaneous Administration of 12 µg/kg Body Weight to Rats

被験物質：[pro-3,4-^{3}H]-icatibant			**試験番号**：JE049-0305		
組織/臓器	**µg eq./g**	**平均 µg eq./g**	**SD**	**投与放射能に対する 平均%**	**SD**
尿管	0.0001	0.0016	0.0002	0.0042	0.0014
甲状腺	0.0002	0.0016	0.0003	0.0021	0.0006
眼	0.0001	0.0005	0.0001	0.0043	0.0003
屍体	0.0001	0.0014	0.0002	6.107	0.6132
血液	0.0001	0.0012	0.0001	0.4897	0.0562
血漿	0.0001	0.0016	0.0002	NS	NS
大脳	0.0001	0.0001	0.0000	0.0065	0.0001
小脳	0.0001	0.0001	0.0000	0.0014	NS
投与部位 [c]	NS	0.0034	0.0007	0.4224	0.1181
皮膚洗浄液 [c]	NS	0.0002	0.0000	0.9451	0.1881
合計	–	–	–	**18.73**	**1.889**

NS = サンプルなし
[a] 430 = 対照：検出限界
[b] 併合した体重
[c] 正味サンプル

2.6.5.5 E HOE 140 [oic 6,7 ^{3}H]: Radiokinetic Study in Male Rats after a Single Subcutaneous Dose of 1 mg/kg Body Weight

被験物質：[oic-6,7-^{3}H]-icatibant	**試験番号：**JE049-0306
動物種：ラット	**給餌：**摂食
性別/動物数：被験物質：雄/3；対照：雄/1	**溶媒/投与形態**：報告なし
投与量 (mg/kg)：0.9410	**放射性核種**：トリチウム [^{3}H]
投与方法：皮下投与	**比放射能 (MBq/g)**：4987
計測時間：投与後 96 時間	

[oic-6,7-^{3}H]-icatibant を約 1 mg/kg の用量で雄マウスに皮下投与したときの投与 168 時間後の臓器中及び組織中の放射能濃度（µg eq./g 及び投与放射能に対するパーセント）

ラット	481[a]	ラット 3 例の併合データ			
投与量 [mg/kg]		0.9410			
体重 [kg]		0.1900[b]			
組織/臓器	**µg eq./g**	**平均 µg eq./g**	**SD**	**投与放射能に対する 平均%**	**SD**
膵臓	0.0046	0.0103	0.0050	0.0056	0.0030
脾臓	0.0037	0.2286	0.0205	0.0680	0.0016
副腎	0.0030	0.0063	0.0010	0.0002	0.0001
胃	0.0021	0.0045	0.0013	0.0021	NS
小腸	0.0017	NS	NS	0.0016	NS
大腸	0.0017	0.0036	0.0012	0.0064	0.0025
腎臓	0.0016	0.0318	0.0063	0.0354	0.0040
性腺	0.0014	0.0037	0.0007	0.0058	0.0008
肝臓	0.0011	0.2117	0.0312	1.405	0.1626
心臓	0.0026	NS	NS	NS	NS
肺	0.0016	0.0038	0.0017	0.0039	0.0012
胃内容物	0.0019	NS	NS	NS	NS
小腸内容物	0.0017	0.0058	0.0014	0.0237	0.0036
大腸内容物	0.0021	0.0151	0.0047	0.0691	0.0306
膀胱	0.0041	0.0100	0.0043	0.0006	0.0003

2.6.5.5 E HOE 140 [oic 6,7 ^{3}H]: Radiokinetic Study in Male Rats after a Single Subcutaneous Dose of 1 mg/kg Body Weight

被験物質：[oic-6,7-^{3}H]-icatibant			**試験番号：**JE049-0306		
組織/臓器	**µg eq./g**	**平均 µg eq./g**	**SD**	**投与放射能に対する 平均%**	**SD**
骨格筋	0.0013	NS	NS	NS	NS
後腹膜脂肪	0.0026	NS	NS	NS	NS
皮膚	0.0027	NS	NS	NS	NS
脳	0.0012	NS	NS	NS	NS
骨	0.0019	0.0372	0.0177	0.1989	0.0906
骨髄	0.0098	0.2529	0.0318	0.2204	NS
甲状腺	0.0076	NS	NS	NS	NS
眼	0.0030	NS	NS	NS	NS
血液	0.0014	NS	NS	NS	NS
血漿	0.0019	NS	NS	NS	NS
前庭腺	0.0032	NS	NS	0.0003	NS
前立腺	0.0075	NS	NS	NS	NS
膀胱内容物	0.0025	0.0284	0.0028	0.0014	NS
胃洗浄液	0.0013	NS	NS	NS	NS
小腸洗浄液	0.0008	NS	NS	NS	NS
大腸洗浄液	0.0007	NS	NS	0.0032	NS
合計	–	–	–	**2.051**	**0.3951**

NS = サンプルなし；SD = 標準偏差

[a] 481 = 対照：検出限界

[b] 併合した体重

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.6 A　HOE 140-^{3}H: Determination of Protein Binding In Vitro in Human, Monkey, Dog and Rat Serum

被験物質：[pro-3,4-^{3}H]-icatibant	**試験番号：**JE049-0310
動物種：ヒト，サル，イヌ，ラット	**試験濃度：**0.01–10 µg/ml
性別：雄及び雌	**放射性核種：**トリチウム [^{3}H]
比放射能 (GBq/g)：30.4	

結果：ヒト，サル，イヌ，及びラット血清へのたん白結合

血清試料	試験濃度 (µg/ml)	たん白結合率 (%)	相関係数 (R)	傾き (m)	縦軸切片 (k)
ヒト	0.01–10	44 ± 3	0.9990	0.9674	–0.1264
サル		38 ± 4	0.9987	0.9568	–0.2420
イヌ		38 ± 4	0.9994	0.9451	–0.2562
ラット		49 ± 2	0.9994	0.9993	–0.0253

結果：ヒト血清中で測定したたん白結合率

血清中総放射能 (Bq/mL)	血清中総濃度 (µg/mL)	限外ろ過液中の放射能 (遊離) (Bq/mL)	限外ろ過液中の濃度 (遊離) (µg/mL)	血清中放射能 (結合) (Bq/mL)	血清中濃度 (結合) (µg/mL)	血清に結合したイカチバント (%)
229	0.0075	93	3.06E–03	136	0.0045	59
		119	3.9272E–03	109	0.0036	48
		126	4.1542E–03	103	0.0034	45
2278	0.0749	1199	3.9447E–02	1079	0.0355	47
		1186	3.9019E–02	1092	0.0359	48
		1209	3.9776E–02	1069	0.0352	47
22787	0.7496	13947	4.5879E–01	8840	0.2908	39
		13457	4.4267E–01	9330	0.3069	41
		8525	2.8040E–01	14262	0.4691	63
238197	7.8354	142297	4.6808E+00	95900	3.1546	40
		141097	4.6414E+00	97100	3.1941	41
		126897	4.1742E–00	111300	3.6612	47
369	0.0121	226	7.4342E–03	143	0.0047	39
		150	4.9340E–03	219	0.0072	60
		230	7.5804E–03	138	0.0045	37

2.6.5.6 A HOE 140-^{3}H: Determination of Protein Binding In Vitro in Human, Monkey, Dog and Rat Serum

被験物質：[pro-3,4-^{3}H]-icatibant				試験番号：JE049-0310		
血清中総放射能 (Bq/mL)	血清中総濃度 (µg/mL)	限外ろ過液中の放射能 (遊離) (Bq/mL)	限外ろ過液中の濃度 (遊離) (µg/mL)	血清中放射能 (結合) (Bq/mL)	血清中濃度 (結合) (µg/mL)	血清に結合したイカチバント (%)
3866	0.1272	2252	7.4084E–02	1614	0.0531	42
		2300	7.5663E–02	1566	0.0515	41
		2176	7.1584E–02	1690	0.0556	44
38976	1.2821	25917	8.5254E–01	13059	0.4296	34
		23427	7.7063E–01	15549	0.5115	40
		23817	7.8346E–01	15159	0.4987	39
379296	12.4768	256997	8.4539E+00	122299	4.0230	32
		257997	8.4867E+00	121299	3.9901	32
		247297	8.1348E+00	131999	4.3421	35
結果：イヌ血清中で測定したたん白結合率						
353	0.0116	210	6.9130E–03	142	0.0047	40
		207	6.7979E–03	146	0.0048	41
		209	6.8801E–03	143	0.0047	41
3637	0.1196	2093	6.8841E–02	1544	0.0508	42
		2129	7.0025E–02	1508	0.0496	41
		2238	7.3610E–02	1399	0.0460	38
36267	1.1930	23377	7.6897E–01	12890	0.4240	36
		23407	7.6996E–01	12860	0.4230	35
		22417	7.3739E–01	13850	0.4556	38
357197	11.7499	239097	7.8660E+00	118100	3.8849	33
		231397	7.6117E+00	125800	4.1382	35
		253697	8.3453E+00	103500	3.4046	29

2.6.5.6 A　　HOE 140-^{3}H: Determination of Protein Binding In Vitro in Human, Monkey, Dog and Rat Serum

被験物質：[pro-3,4-^{3}H]-icatibant				試験番号：JE049-0310		
結果：ラット血清中で測定したたん白結合率						
血清中総放射能 (Bq/mL)	血清中総濃度 (µg/mL)	限外ろ過液中の放射能 (遊離) (Bq/mL)	限外ろ過液中の濃度 (遊離) (µg/mL)	血清中放射能 (結合) (Bq/mL)	血清中濃度 (結合) (µg/mL)	血清に結合したイカチバント (%)
352	0.0116	186	6.1087E–03	167	0.0055	47
		182	5.9968E–03	170	0.0056	48
		177	5.8225E–03	175	0.0058	50
3490	0.1148	1862	6.1237E–02	1628	0.0536	47
		1800	5.9197E–02	1690	0.0556	48
		1850	6.0842E–02	1640	0.0540	47
35897	1.1808	16278	5.3545E–01	19619	0.6454	55
		17978	5.9137E–01	17919	0.5895	50
		18088	5.9499E–01	17809	0.5868	50
362897	11.9374	191098	6.2861E+00	171799	5.6513	47
		192698	6.3387E+00	170199	5.5987	47
		192398	6.3289E+00	170499	5.6085	47

2.6.5.6 B　　*In Vitro* Melanin Binding by Icatibant

被験物質：[Pro-3,4-^{3}H]-icatibant			**試験番号**：JE049-0219		
動物種：該当なし–合成メラニン			**試験濃度**：0.52–30 µM		
性別：該当なし			**計測時間**：37ºC で 60 分		
検出：LC/MS/MS					
合成メラニンへのたん白結合：					
被験物質	**B_{max} (nmol/mg)**	**K_d (µM)**	**曲線近似の R^2**	**結合の最大値**	**平均回収率**
クロロキン	75	0.54	0.778	3.95 µM で 98 nmol/mg	101%
Icatibant	707	7.17	0.991	20 µM で 468 nmol/mg	96%

B_{max} = 最大結合量；K_d = 解離定数；LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析；R^2 = 決定係数

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 胎盤移行性

2.6.5.7.1 A HOE 140-^{3}H: Distribution Study on the Placental Transfer in 14-and 18-Day Pregnant Rats after a Single Intravenous Dose of 1 mg/kg Body Weight

被験物質：Icatibant-^{3}H			**試験番号**：JE049-0316			
動物種：ラット			**給餌：**摂食		**投与方法：**静脈内投与	
性別/動物数：雌/21			**溶媒/投与形態：**報告なし		**投与量 (mg/kg)：**1.0	
放射性核種：トリチウム [^{3}H]			**比放射能：**30.4 GBq/g		**計測時間**：投与後 4，24，及び 48 時間	
イカチバント-^{3}H：投与量及び試験デザイン						
動物番号	**体重 (g)**	**投与量 (mg/kg)**	**投与経路**	**投与時の妊娠日**	**分布 (投与後の経過時間)**	**解剖時の妊娠日**
R 84[a]	–	–	静脈内投与	18	4	18
R 85	290	0.9250				
R 86	280	0.8958				
R 110	290	0.9423				
R 87	285	0.9085	静脈内投与	18	24	19
R 88	290	0.9148				
R 89	295	0.8887				
R 90	300	0.9220	静脈内投与	18	48	20
R 91	305	0.9118				
R 92	280	0.9544				
R 97	245	0.9785	静脈内投与	14	4	14
R 98	245	0.9874				
R 99	250	1.2300				
R 100[b]	–	–	静脈内投与	14	24	15
R 101	230	1.0360				
R 102[b]	–	–				
R 103	260	0.9610	静脈内投与	14	48	16
R 104	250	0.9976				
R 105	240	1.0170				

2.6.5.7.1 A HOE 140-^{3}H: Distribution Study on the Placental Transfer in 14-and 18-Day Pregnant Rats after a Single Intravenous Dose of 1 mg/kg Body Weight

被験物質：Icatibant-^{3}H			試験番号：JE049-0316			
動物番号	R 97–R 99	R 101[c]	R103–R105	R85–R86, R 110[a]	R 87–R 89	R 90–R 92
イカチバント-^{3}H：妊娠 14 日及び 18 日のラットに約 1 mg/kg の用量をそれぞれ単回静脈内投与したときの，投与後の各時点における胎児及び母動物の臓器中/組織中平均放射能濃度及び放射能量						
組織/臓器	濃度（µg eq./g）					
血液	0.0293	0.0733	0.0709	0.0446	0.0855	0.0652
腎臓	2.479	3.067	1.333	3.772	2.600	1.975
肝臓	2.424	1.323	0.5939	3.173	1.452	0.7177
子宮	0.1228	0.1298	0.1089	0.1977	0.1479	0.1263
性腺	0.1476	0.1922	0.1411	0.1310	0.1304	0.1274
胎盤	0.1467	0.1541	0.1035	0.1363	0.1138	0.1109
羊水	0.0105	0.0123	0.0045	0.0101	0.0042	0.0044
羊膜嚢	0.2943	0.2384	0.2282	0.7694	0.6083	0.4421
胎児肝臓	NS	NS	NS	0.0716	0.1464	0.1595
胎児血液	NS	NS	NS	NS	0.0528	0.0856
胎児組織液	NS	NS	0.0555	NS	NS	NS
胎児	0.0269	0.0684	0.0760	NS	NS	NS
胎児屍体	NS	NS	NS	0.0205	0.587	0.0982

2.6.5.7.1 A HOE 140-^{3}H: Distribution Study on the Placental Transfer in 14-and 18-Day Pregnant Rats after a Single Intravenous Dose of 1 mg/kg Body Weight

被験物質：Icatibant-^{3}H			試験番号：JE049-0316			
動物番号	**R97–R99**	**R101[c]**	**R103–R105**	**R85–R86, R110[a]**	**R87–R89**	**R90–R92**
組織/臓器	**量（投与放射能に対する%）**					
血液	0.1367	0.3540	0.3582	0.2419	0.4730	0.3505
腎臓	1.454	1.803	0.8886	2.426	1.581	1.126
肝臓	9.939	5.998	2.899	15.11	7.807	3.773
子宮	0.0690	0.0491	0.1201	0.2651	0.2371	0.1926
性腺	0.0037	0.0047	0.0053	0.0051	0.0062	0.0054
胎盤	0.0357	0.0194	0.1285	0.2033	0.2450	0.2229
羊水	0.0040	0.0052	0.0018	0.0037	0.0010	0.0016
羊膜嚢	0.1109	0.1001	0.0922	0.2897	0.2319	0.1618
胎児肝臓	NS	NS	NS	0.0250	0.0853	0.1295
胎児血液	NS	NS	NS	NS	0.0202	0.0313
胎児組織液	NS	NS	0.0221	NS	NS	NS
胎児	0.0056	0.0086	0.0742	NS	NS	NS
胎児屍体	NS	NS	NS	0.0704	0.3618	0.9189

2.6.5.7.1 A　HOE 140-^{3}H: Distribution Study on the Placental Transfer in 14-and 18-Day Pregnant Rats after a Single Intravenous Dose of 1 mg/kg Body Weight

被験物質：Icatibant-^{3}H	試験番号：JE049-0316		
Icatibant-^{3}H：妊娠ラットに約 1 mg/kg の用量を単回静脈内投与したときの，投与 4，24，及び 48 時間後における胎児及び母動物の各臓器中及び組織中濃度（投与：妊娠 14 日目 [µg eq./g]） 平均 ± SD			
時点	**4 時間**	**24 時間**	**48 時間**
動物番号	**R97–R99**	**R101**	**R103–R105**
平均投与量 (mg/kg)	**1.065**	**1.036**	**0.9920**
平均体重 (kg)	**0.2467**	**0.2300**	**0.2500**
腎臓	2.479 ± 0.6209	3.067	1.333 ± 0.2917
性腺	0.1476 ± 0.0163	0.1922	0.1411 ± 0.0333
肝臓	2.424 ± 0.2006	1.323	0.5939 ± 0.1365
子宮	0.1228 ± 0.0447	0.1298	0.1089 ± 0.0173
胎盤	0.1467 ± 0.0156	0.1541	0.1035 ± 0.0163
羊水	0.0105 ± 0.0014	0.0123	0.0045 ± 0.0005
胎児	0.0269 ± 0.0150	0.0684	0.0760 ± 0.0132
血液	0.0293 ± 0.0065	0.0733	0.0709 ± 0.0142
羊膜嚢	0.2943 ± 0.1026	0.2384	0.2282 ± 0.0310
組織液	NA	NA	0.0555 ± 0.0120

2.6.5.7.1 A　HOE 140-^{3}H: Distribution Study on the Placental Transfer in 14-and 18-Day Pregnant Rats after a Single Intravenous Dose of 1 mg/kg Body Weight

被験物質：Icatibant-^{3}H	試験番号：JE049-0316		
Icatibant-^{3}H：妊娠ラットに約 1 mg/kg の用量を単回静脈内投与したときの，投与 4，24，及び 48 時間後における胎児及び母動物の各臓器中及び組織中放射能量（投与：妊娠 14 日 [投与放射能の%]）平均 ± SD			
時点	**4 時間**	**24 時間**	**48 時間**
動物番号	**R97–R99**	**R101**	**R103–R105**
平均投与量 (mg/kg)	**1.065**	**1.036**	**0.9920**
平均体重 (kg)	**0.2467**	**0.2300**	**0.2500**
腎臓	1.454 ± 0.1548	1.803	0.8686 ± 0.2385
性腺	0.0037 ± 0.0008	0.0047	0.0053 ± 0.0012
肝臓	9.939 ± 0.4506	5.998	2.899 ± 0.8490
子宮	0.0690 ± 0.0501	0.0491	0.1201 ± 0.0064
胎盤	0.0357 ± 0.0184	0.0194	0.1285 ± 0.0163
羊水	0.0040 ± 0.0003	0.0052	0.0018 ± 0.0003
胎児	0.0056 ± 0.0046	0.0086	0.0742 ± 0.0012
血液	0.1367 ± 0.0131	0.3540	0.3582 ± 0.0779
羊膜嚢	0.1109 ± 0.0324	0.1001	0.0922 ± 0.0136
組織液	NA	NA	0.0221 ± 0.0028
合計	**11.76 ± 0.1944**	**8.342**	**4.570 ± 1.173**

2.6.5.7.1 A　HOE 140-^{3}H: Distribution Study on the Placental Transfer in 14-and 18-Day Pregnant Rats after a Single Intravenous Dose of 1 mg/kg Body Weight

被験物質：Icatibant-^{3}H	試験番号：JE049-0316		
Icatibant-^{3}H：妊娠ラットに約 1 mg/kg の用量を単回静脈内投与したときの，投与 4，24，及び 48 時間後における胎児及び母動物の各臓器中及び組織中濃度（投与：妊娠 18 日目 [μg eq./g]）　平均 ± SD			
時点	**4 時間**	**24 時間**	**48 時間**
動物番号	**R85, 86, 110**	**R87—R89**	**R90–R92**
平均投与量 (mg/kg)	**0.9210**	**0.9040**	**0.9294**
平均体重 (kg)	**0.2866**	**0.2900**	**0.2950**
腎臓	3.772 ± 0.7823	2.600 ± 0.2615	1.975 ± 0.1616
性腺	0.131 ± 0.0262	0.1304 ± 0.0074	0.1274 ± 0.0106
肝臓	3.173 ± 0.5240	1.452 ± 0.0769	0.7177 ± 0.0128
子宮	0.1977 ± 0.0567	0.1479 ± 0.0050	0.1263 ± 0.0089
胎盤	0.1363 ± 0.0366	0.1138 ± 0.0018	0.1109 ± 0.0046
羊水	0.0101 ± 0.0123	0.0042 ± 0.0013	0.0044 ± 0.0004
胎児	0.0205 ± 0.0043	0.0587 ± 0.0032	0.0982 ± 0.0069
胎児肝臓	0.0716 ± 0.0126	0.1464 ± 0.0049	0.1595 ± 0.0064
血液	0.0446 ± 0.0097	0.0855 ± 0.0045	0.0652 ± 0.0062
胎児血液	NA	0.0528 ± 0.0211	0.0856 ± 0.0006
羊膜嚢	0.7694 ± 0.1808	0.6083 ± 0.0694	0.4421 ± 0.0749

2.6.5.7.1 A　HOE 140-^{3}H: Distribution Study on the Placental Transfer in 14-and 18-Day Pregnant Rats after a Single Intravenous Dose of 1 mg/kg Body Weight

被験物質：Icatibant-^{3}H	試験番号：JE049-0316		
Icatibant-^{3}H：妊娠ラットに，約 1 mg/kg の用量を単回静脈内投与したときの，投与 4，24，及び 48 時間後における胎児及び母動物の各臓器中及び組織中放射能量（投与：妊娠 18 日目 [投与放射能に対する%]）平均 ± SD			
時点	**4 時間**	**24 時間**	**48 時間**
動物番号	**R85, 86, 110**	**R87—R89**	**R90–R92**
平均投与量 (mg/kg)	**0.9210**	**0.9040**	**0.9294**
平均体重 (kg)	**0.2866**	**0.2900**	**0.2950**
腎臓	2.426 ± 0.5207	1.581 ± 0.0637	1.126 ± 0.0310
性腺	0.0051 ± 0.0012	0.0062 ± 0.0008	0.0054 ± 0.0003
肝臓	15.107 ± 0.8499	7.807 ± 0.8891	3.773 ± 0.1388
子宮	0.2651 ± 0.1316	0.2371 ± 0.0353	0.1926 ± 0.0135
胎盤	0.2033 ± 0.1238	0.2450 ± 0.0504	0.2229 ± 0.0314
羊水	0.0037 ± 0.0045	0.0010	0.0016 ± 0.0001
胎児	0.0704 ± 0.0430	0.3618 ± 0.0629	0.9189 ± 0.1778
胎児肝臓	0.0250 ± 0.0141	0.0853 ± 0.0139	0.1295 ± 0.0176
血液	0.2419 ± 0.0497	0.4730 ± 0.0220	0.3505 ± 0.0254
胎児血液	NA	0.0202 ± 0.0083	0.0313 ± 0.0007
羊膜嚢	0.2897 ± 0.0567	0.2319 ± 0.0241	0.1618 ± 0.0305
合計	**NA**	**11.05 ± 1.084**	**6.913 ± 0.3088**

2.6.5.7.1 A HOE 140-^{3}H: Distribution Study on the Placental Transfer in 14-and 18-Day Pregnant Rats after a Single Intravenous Dose of 1 mg/kg Body Weight

被験物質：Icatibant-^{3}H			**試験番号**：JE049-0316			
Icatibant-^{3}H：妊娠ラットに 1 mg/kg の用量を単回静脈内投与したときの，投与後各時点における胎児組織と母体血の濃度比（$C_{胎児組織}/C_{母体血}$）						
動物番号	**R97–R99**	**R101[c]**	**R103–R105**	**R85–R86, R110[a]**	**R87–R89**	**R90–R92**
妊娠日	14	14	14	18	18	18
動物数	3	1	3	3	3	3
時点 (時間)	4	24	48	4	24	48
組織/臓器	**平均濃度比（$C_{胎児組織}/C_{母体血}$）**					
羊水	0.36	0.17	0.06	0.23	0.05	0.07
羊膜嚢	10.04	3.25	3.22	17.25	7.11	6.78
胎児肝臓	NS	NS	NS	1.61	1.71	2.45
胎児血	NS	NS	NS	NS	0.62	1.31
胎児組織液	NS	NS	0.78	NS	NS	NS
胎児又は胎児屍体	0.92	0.93	1.07	0.46	0.69	1.51

NA = 該当なし；NS = サンプルなし；SD = 標準偏差

[a] R84 は R110 と入れ替えた。

[b] 妊娠していないラット

[c] 単一値；同群で 1 匹のラットのみが妊娠していた

2.6.5.7.2 乳汁排泄

2.6.5.7.2 A HOE 140-^{3}H: Radiokinetic Study on Excretion With the Milk in Lactating Rats After Single Intravenous Administration of 1 mg/kg Body Weight (BW)

被験物質：Icatibant–^{3}H					**試験番号**：JE049-0329		
動物種：ラット			**給餌**：摂食		**投与方法**：静脈内投与		
授乳日/動物数：14 日/4			**溶媒/投与形態**：報告なし		**投与量 (mg/kg)**：1.0		
放射性核種：トリチウム [^{3}H]			**比放射能**：5.337 or 5.208 GBq/g		**定量法**：液体シンチレーション測定		
時点 (時間)	**0.5/0.75**	**1.5/1.75**	**3.0/3.25**	**7.0/7.25**	**24/24.25**	**31/31.25**	**48/48.25**
濃度 (µg eq./g)							
乳汁	0.322	0.535	0.581	1.061	0.410	0.413	0.338
血漿	1.109	0.276	0.042	0.051	0.102	0.109	0.103
PK パラメータ							
	C_{max} (µg eq./g)		**T_{max} (時間)**		**$t_{1/2}$ (時間)**		
血液	1.109		0.75		0.5		
母乳	1.061		7.0		5.3		

C_{max}=最大濃度； $t_{1/2}$ =半減期； T_{max}= 最大濃度に達するまでの時間

2.6.5.8　　薬物動態試験：その他の分布試験

本申請では該当する試験なし。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.9 A *In Vivo* 代謝試験の概略

被験物質：Icatibant

試験番号		JE049-0321	JE049-0322	JE049-0323	JE049-0308	JE049-0325
動物種：性別/動物数（給餌）		マウス：雄/5（摂食）	ラット：雄/3（摂食）	ラット：雄/3（摂食）	イヌ：雄/2（摂食）	イヌ：雄/2（摂食）
溶媒/投与形態		0.9% NaCl 溶液	等張生理食塩水	等張生理食塩水	等張生理食塩水	指示なし
投与方法		皮下投与	静脈内投与	皮下投与	静脈内投与	皮下投与
投与量 (mg/kg)		1	5	0.012	0.2	0.2
被験物質		[Pro-3,4-^{3}H]	[Pro-3,4-^{3}H]	[Pro-3,4-^{3}H]	[Pro-3,4-^{3}H]	[Oic-6,7-^{3}H]
比放射能 (GBq/g)		4.459	1.25	129.6	3.65	10.025 GBq/g
動物種	試料	計測時間又は期間	試料中の投与量に対する%	% of 試料中の化合物 未変化体	M1	M2
マウス (JE049-0321)	尿	0–24 時間	81.6[a]	49.7	31.9	NI
	糞	0–24 時間	6.7[a]	NI	NI	NI
ラット (JE049-0322)	尿	0–72 時間	70.8	3.7	67.9	NI
	糞	0–72 時間	2.3	NI	NI	NI
ラット (JE049-0323)	尿	0–48 時間	57.6	0.5	57.0	NI
	糞	0–48 時間	2.0	NI	NI	NI
イヌ (JE049-0308)	尿	0–24 時間	76.3	20%	80%	NI
	糞	0–24 時間	3.0	NI	NI	NI
イヌ (JE049-0325)	尿 イヌ 3	0–2 時間	1	NI	NI	NI
	イヌ 3	2–24 時間	58	13	NI	45
	尿 イヌ 4	0–2 時間	16	5	NI	11
	イヌ 4	2–8 時間	28	7	NI	21
	イヌ 4	8–24 時間	12	4	NI	8
	糞 イヌ 3	24–48 時間	30	ND	NI	30
	糞 イヌ 4	24–48 時間	27	ND	NI	27

追加情報：放射性標識が Pro の位置にあると代謝物 M1 のみが検出される。放射性核種が Oic の位置にあると代謝物 M2 のみが検出される。

M=代謝物；ND = 検出されず；NI = 検討せず

a JE049-0326 試験からのデータ

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In vitro*

2.6.5.10 A　*In Vitro* 代謝試験の概略

被験物質：Icatibant

試験系：
1) イヌ及びヒト肝ミクロソーム（DLM 及び HLM）並びに S9 分画（DS9 及び HS9）
2) ヒト肝ミクロソーム（HLM）
3) ラット及びヒトの肝及び腎 S9 分画；ラット肝細胞；エンケファリン分解酵素
4) ラット及びヒト肺 S9 分画
5) ラット及びヒト肝細胞

	試験 1 JE049-0317	**試験 2** JE049-0318	**試験 3** JE049-0319	**試験 4** JE049-0320	**試験 5** JE049-0169
時間	LM：60 分 S9：120 分	60 分	RLS9，HLS9，HKS9，エンケファリン分解酵素：2 時間 RKS9：1 時間 ラット肝細胞：48 時間	3 時間	最大 120 分
濃度	100 µg/mL (icatibant acetate)	6.09 µg/mL M1（遊離塩基） 6.83 µg/mL M2（遊離塩基）	RLS9，HLS9，RKS9，HKS9： 100 µg/mL [Pro-3,4-^{3}H]-icatibant ラット肝細胞：100 及び 200 µg/mL [Pro-3,4-^{3}H]-icatibant エンケファリン分解酵素： 2500 µg/mL [Pro-3,4-^{3}H]-icatibant	[Pro-3,4- ^{3}H]-Icatibant 及び[Oic-6,7-^{3}H]-Icatibant	Icatibant (1–6)： 1 µM

2.6.5.10 A　　*In Vitro* 代謝試験の概略

被験物質：Icatibant

	試験 1 JE049-0317	**試験 2** JE049-0318	**試験 3** JE049-0319	**試験 4** JE049-0320	**試験 5** JE049-0169
代謝	イカチバントの代謝： DLM:–0.6% ± 3.8 HLM:2.1% ± 5.5 DS9:29.0% ± 7.6 HS9:35.8% ± 2.2	99.3% M1 残留 103% M2 残留	総放射能量に対する%として示した M1 の形成量： HLS9:57% RLS9:52% HKS9:70% RKS9:75% ラット肝細胞：46 及び 32% エンケファリン分解酵素：24%	総放射能量に対する%として示した M1 の形成量： ラット肺 S9：15.9% ヒト肺 S9：5.8% 総放射能量に対する%として示した M2 の形成量： ラット肺 S9：15.2% ヒト肺 S9：4.3%	ラット及びヒト肝細胞の両方で，Icatibant (1–6)から M1 への代謝が示された。

追加情報：イカチバント酢酸塩とその代謝物 M1 及び M2 は，肝ミクロソームでは代謝されず，S9 分画が存在する場合にのみ緩徐な代謝を示した。
ラット及びヒト肺分画で同様の代謝が見られている。

DLM = イヌ肝ミクロソーム；HK = ヒト腎；HL = ヒト肝；HLM = ヒト肝ミクロソーム；LM = 肝ミクロソーム；M = 代謝物；RK = ラット腎；RL = ラット肝

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

本申請では該当する試験なし。

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

本申請では該当する試験なし。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13 A 排泄に関する薬物動態試験の概略

被験物質：[Pro-3,4-^{3}H]-Icatibant															
試験番号	JE049-0326			JE049-0322			JE049-0323			JE049-0305			JE049-0308		
動物種（給餌）	マウス（摂食）			ラット（摂食）			ラット（摂食）			ラット（摂食）			イヌ（摂食）		
性別/動物数	雄/5			雄/3			雄/3			雄/3			雄/2		
溶媒/投与形態	報告なし			等張生理食塩水			等張生理食塩水			等張生理食塩水			等張生理食塩水		
投与方法	皮下注射			静脈内注射			皮下注射			皮下注射			静脈内注射		
投与量 (mg/kg)	1			5			0.012			0.012			0.2		
放射性核種/比放射能 (GBq/g)	^{3}H/4.459			^{3}H/1.25			^{3}H/129.6			^{3}H/129.6			^{3}H/3.65		
定量法	LSC			LSC			LSC			LSC			LSC		
排泄経路	尿[a]	糞	合計	尿[a]	糞	合計	尿	糞	合計	尿[a]	糞	合計	尿[a]	糞	合計
0–8 時間	60.73	2.95	63.68	63.37	NA	63.37	36.09	NA	36.09	41.59	NA	41.59	42.79	NA	42.79
8–24 時間	21.66	3.77	25.43	4.39	1.54[b]	5.93	15.24	1.08[b]	16.32	11.99	1.65[b]	13.64	35.90[c]	3.07[b]	38.97
24–48 時間	2.29	1.20	3.49	2.10	0.36	2.46	6.22	0.88	7.10	4.08	1.11	5.19	2.85	0.50	3.35
48–72 時間	0.80	0.60	1.40	0.93	0.36	1.29	1.89	0.41	2.30	1.36	0.49	1.85	1.43	0.24	1.67
72–96 時間	0.31	0.29	0.60	NI	NI	NI	1.24	0.28	1.52	0.73	0.39	1.12	0.63	0.20	0.83
96–168 時間	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	1.39	0.29	1.68
合計	**85.79**	**8.82**	**94.61**	**70.79**	**2.26**	**73.05**	**60.68**	**2.65**	**63.33**	**59.73**	**3.64**	**63.39**	**84.99**	**4.30**	**89.30**

2.6.5.13 A 排泄に関する薬物動態試験の概略

被験物質：[Oic-6,7-^{3}H]-Icatibant									
試験番号	JE049-0327			JE049-0306			JE049-0309		
動物種（給餌）	マウス（摂食）			ラット（摂食）			イヌ（摂食）		
性別/動物数	雄/5			雄/3			雄/2		
溶媒/投与形態	0.9%生理食塩水			溶液			溶液		
投与方法	皮下注射			皮下注射			皮下注射		
投与量 (mg/kg)	1			1			0.2		
放射性核種/比放射能 (GBq/g)	^{3}H/4.613			^{3}H/4.987			^{3}H/2.155		
定量法：	LSC			LSC			LSC		
排泄経路	**尿** [a]	**糞**	**合計**	**尿** [a,d]	**糞**	**合計**	**尿** [a,d]	**糞**	**合計**
0–8 時間	88.41	6.99	95.40	55.25	0.85	56.10	22.58	NA	22.58
8–24 時間	6.58	6.29	12.87	6.88[c]	19.31	26.19	37.33	0.31[b]	37.64
24–48 時間	1.50	1.68	3.18	2.38	4.73	7.11	4.19	28.14	32.33
48–72 時間	0.94	1.27	2.21	1.49	2.23	3.72	1.12	0.92	2.04
72–96 時間	0.19	0.30	0.49	0.99	1.20	2.19	0.59	0.41	1.00
96–168 時間	NI	NI	NI	1.49	1.75	3.24	0.74	0.71	1.45
合計	**97.61**	**16.54**	**114.15**	**68.48**	**30.07**	**98.55**	**66.55**	**30.50**	**97.04**

LSC = 液体シンチレーション測定；NA = 該当なし；NI = 検討せず
[a] 尿+ケージ洗浄液
[b] 0 から 24 時間回収
[C] ケージ洗浄液は 0 から 24 時間回収
[d] 液体試料の測定結果。

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

本申請では該当する試験なし。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15 A Icatibant: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes

被験物質：Icatibant											試験番号：JE049-0330
方法： イカチバントが主要なヒト CYP アイソザイムを阻害する可能性を明らかにするため，プールしたヒト肝ミクロソームを用い，3 濃度の被験物質の存在下で，アイソザイム特異的なマーカーを反応させた。各酵素活性を，イカチバント非存在下及び標準阻害薬存在下での酵素活性と比較した。低濃度（2 μg/mL）のイカチバントは推定治療濃度に相当し，中間濃度（10 μg/mL）及び高濃度（50 μg/mL）は，治療濃度の 25 倍までの安全域をカバーする。										
試料	TI/RI	TI/RI 濃度	rFU			平均	SEM	RSEM [%]	NC に対する %	SE	阻害率 [%]
			#1	#2	#3						
CYP1A2 の阻害（7–エトキシレゾルフィン O–脱エチル化反応）											
ブランク	なし	0	0.137	0.112	0.123	0.124	0.007	5.7	–	–	–
TIIC	イカチバント	50 μg/mL	0.912	[0.4711]	0.7439	0.828	0.084	10.2	–	–	
NC	なし	0	2.895	3.147	3.058	3.033	0.074	2.4	100.0	3.6	0.0
PC	フラフィリン	25 μM	2.191	2.041	1.609	1.947	0.174	9.0	62.7	6.2	37.3
S1	イカチバント	50 μg/mL	4.221	4.311	4.330	4.287	0.034	0.8	143.1	4.3	–43.1
S1 (TI 補正) [a]	イカチバント	50 μg/mL	–“–	–“–	–“–	–“–	–“–	–“–	118.9	3.8	–18.9
S2	イカチバント	10 μg/mL	4.263	4.302	4.597	4.387	0.105	2.4	146.5	5.2	–46.5
S3	イカチバント	2 μg/mL	3.671	3.858	3.081	3.537	0.234	6.6	117.3	8.6	–17.3
CYP2A6 の阻害（クマリン 7–水酸化反応）											
NC	なし	0	3891	4589	4265	4248	202	4.7	100.0	6.7	0.0
PC	8–メトキシソラレン	0.75 μM	454	390	353	399	30	7.4	9.4	0.8	90.6
S1	イカチバント	50 μg/mL	5514	4336	4202	4684	417	8.9	110.3	11.1	–10.3
S2	イカチバント	10 μg/mL	4848	4408	3820	4359	298	6.8	102.6	8.5	–2.6
S3	イカチバント	2 μg/mL	3936	5166	4861	4654	370	7.9	109.6	10.1	–9.6

2.6.5.15 A Icatibant: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes

被験物質：Icatibant						試験番号：JE049-0330					
試料	TI/RI	TI/RI 濃度	rFU			平均	SEM	RSEM [%]	NC に対する%	SE	阻害率 [%]
			#1	#2	#3						
CYPB6 の阻害（S-メフェニトイン N-脱メチル化反応）											
NC	なし	0	217	232	196	215	10	4.9	100.0	6.9	0.0
PC	チオテパ	0.75 µM	161	139	111	137	14	10.6	63.7	7.4	36.3
S1	イカチバント	50 µg/mL	304	200	216	240	32	13.5	111.6	16.0	–11.6
S2	イカチバント	10 µg/mL	157	167	267	197	35	17.5	91.6	16.9	8.4
S3	イカチバント	2 µg/mL	219	178	240	212	18	8.6	98.8	9.7	1.2
CYP2C8 の阻害（パクリタキセル 6α-水酸化反応）											
NC	なし	0	174	229	242	215	21	10	100.0	13.7	0.0
PC	ケトコナゾール	25 µM	72	45	58	58	8	13	27.1	4.5	72.9
S1	イカチバント	50 µg/mL	222	212	213	216	3	1	100.3	9.8	–0.3
S2	イカチバント	10 µg/mL	242	197	179	206	19	9	95.8	12.7	4.2
S3	イカチバント	2 µg/mL	270	196	199	222	24	11	103.1	15.0	–3.1
CYP2C9 の阻害（ジクロフェナク 4'-水酸化反応）											
NC	なし	0	855	901	1032	929	53	5.7	100.0	8.1	0.0
PC	スルファフェナゾール	2 µM	472	425	540	479	33	7.0	51.5	4.6	48.5
S1	イカチバント	50 µg/mL	756	609	1031	799	124	15.5	85.9	14.2	14.1
S2	イカチバント	10 µg/mL	711	975	938	875	83	9.4	94.1	10.4	5.9
S3	イカチバント	2 µg/mL	747	706	1012	822	96	11.7	88.4	11.5	11.6
CYP2C19 の阻害（S-メフェニトイン 4'-水酸化反応）											
NC	なし	0	643	663	498	601	52	8.6	100.0	12.2	0.0
PC	オメプラゾール	7.5 µM	188	259	297	248	32	12.9	41.2	6.4	58.8
S1	イカチバント	50 µg/mL	658	486	474	539	59	11.0	89.7	12.6	10.3
S2	イカチバント	10 µg/mL	538	555	485	526	21	4.0	87.5	8.3	12.5
S3	イカチバント	2 µg/mL	655	536	643	611	38	6.2	101.7	10.8	–1.7

2.6.5.15 A Icatibant: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes

被験物質：Icatibant						試験番号：JE049-0330					
試料	TI/RI	TI/RI 濃度	rFU			平均	SEM	RSEM [%]	NC に対する%	SE	阻害率 [%]
			#1	#2	#3						
CYP2D6 の阻害（ブフラロール–水酸化反応）											
NC	なし	0	2427	1974	[1000]	2201	227	10.3	100.0	14.6	0.0
PC	キニジン	0.3 µM	577	590	646	604	21	3.5	27.5	3.0	72.5
S1	イカチバント	50 µg/mL	2262	[1061]	2106	2184	78	3.6	99.3	10.8	0.7
S2	イカチバント	10 µg/mL	2711	2490	2265	2489	129	5.2	113.1	13.0	–13.1
S3	イカチバント	2 µg/mL	1907	2343	[1090]	2125	218	10.3	96.6	14.0	3.4
CYP2E1 の阻害（クロルゾキサゾン 6-水酸化反応）											
NC	なし	0	17.7	18.6	20.1	18.8	0.7	3.8	100.0	5.4	0.0
PC	DDC	125 µM	8.5	7.8	8.8	8.4	0.3	3.8	44.5	2.4	55.5
S1	イカチバント	50 µg/mL	22.5	17.5	21.5	20.5	1.5	7.5	109.0	9.2	–9.0
S2	イカチバント	10 µg/mL	21.2	18.1	20.2	19.8	0.9	4.6	105.5	6.3	–5.5
S3	イカチバント	2 µg/mL	20.4	19.8	20.4	20.2	0.2	1.0	107.6	4.3	–7.6
CYP3A4 の阻害（テストステロン 6β-水酸化反応）											
NC	なし	0	5447	4637	4432	4839	310	6.4	100.0	9.1	0.0
PC	ケトコナゾール	0.35 µM	1616	1635	1525	1592	34	2.1	32.9	2.2	67.1
S1	イカチバント	50 µg/mL	5451	5567	[3663]	5509	58	1.1	113.9	7.4	–13.9
S2	イカチバント	10 µg/mL	4799	4808	6314	5307	504	9.5	109.7	12.6	–9.7
S3	イカチバント	2 µg/mL	5495	[3839]	6428	5962	467	7.8	123.2	12.5	–23.2

NC = 陰性対照（溶媒対照と水）；PC = 陽性対照；rFU = 相対蛍光単位；RI = 標準阻害薬; RSEM = 相対標準誤差；S# = 被験物質を含有する試料のインキュベーション；SE = 標準誤差；SEM = 標本平均の標準誤差；TI = 被験物質；TIIC = 被験物質干渉の対照；[ ] = 外れ値，計算に入れない

[a] 被験物質干渉の対照（TIIC）の試料は，イカチバントが蛍光分析に及ぼす干渉（イカチバントの自家蛍光）を示している。TIIC のイカチバント濃度は検討した最高濃度（50 µg/mL）と等しいため，イカチバント 50 µg/mL のインキュベーションの値については，ブランク試料の値の代わりに TIIC の値を差し引いた値も表示している：S1（TI 補正）。

2.6.5.15 B Icatibant: Measurement of Cytochrome P450 Induction on Enzyme Activity Level in Freshly Isolated Pre-plated Human Hepatocyte

被験物質：Icatibant							**試験番号**：JE049-0331			
方法：本試験の目的は，単離直後のヒト肝細胞を用い，イカチバントがヒト肝チトクローム P450 アイソザイム 1A2 及び 3A4 の酵素活性を誘導するかどうか検討することである。3 濃度のイカチバントを評価した。低濃度（2 μg/mL）のイカチバントは推定治療濃度に相当し，中間濃度（10 μg/mL）及び高濃度（50 μg/mL）は，治療濃度の 25 倍までの安全域をカバーする。										
試料	**濃度**	**rFU**			**平均**	**SEM**	**平均–ブランク**	**NC に対する%**	**SE**	**誘導の倍数**
		#1	**#2**	**#3**						
CYP1A2 活性（7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化反応），ドナー1										
ブランク	–	0.0136	0.0143	[0.0061]	0.014	0.000	0.000	–	–	–
PC	50 μM	2.006	2.093	[3.427]	2.050	0.043	2.036	775.4	25.5	7.8
NC	–	0.2688	0.2711	0.2895	0.276	0.007	0.263	100.0	3.5	1.0
TI[a]	2 μg/mL	0.3451	0.2779	0.3024	0.308	0.020	0.295	112.2	8.0	1.1
TI[a]	10 μg/mL	0.2804	0.2866	0.2893	0.285	0.003	0.271	103.4	2.8	1.0
TI[a]	50 μg/mL	0.2615	0.3264	0.3083	0.299	0.019	0.285	108.5	7.8	1.1
CYP1A2 活性（7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化反応），ドナー2										
ブランク	–	[0.0158]	0.0112	0.0108	0.011	0.000	0.000	–	–	–
PC	50 μM	10.50	12.18	12.42	11.70	0.604	11.69	2205.3	167.8	22.1
NC	–	0.4823	0.5639	0.5769	0.541	0.030	0.530	100.0	7.9	1.0
TI[a]	2 μg/mL	0.4596	0.4774	0.5061	0.481	0.014	0.470	88.7	5.6	0.9
TI[a]	10 μg/mL	0.5378	0.5017	0.4794	0.506	0.017	0.495	93.4	6.1	0.9
TI[a]	50 μg/mL	0.5077	0.5033	0.5204	0.510	0.005	0.499	94.2	5.4	0.9
CYP1A2 活性（7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化反応），ドナー3										
ブランク	–	0.0095	0.0127	0.0126	0.012	0.001	0.000	–	–	–
PC	50 μM	6.133	6.213	6.716	6.354	0.182	6.342	2377.8	158.6	23.8
NC	–	0.2539	0.2726	0.3085	0.278	0.016	0.267	100.0	8.5	1.0
TI[a]	2 μg/mL	0.2658	0.2786	0.285	0.276	0.006	0.265	99.3	6.4	1.0
TI[a]	10 μg/mL	0.2743	0.3041	0.2884	0.289	0.009	0.277	104.0	7.1	1.0
TI[a]	50 μg/mL	0.2767	0.3159	0.2811	0.291	0.012	0.280	104.8	7.8	1.0

2.6.5.15 B　Icatibant: Measurement of Cytochrome P450 Induction on Enzyme Activity Level in Freshly Isolated Pre-plated Human Hepatocyte

被験物質：Icatibant						試験番号：JE049-0331			
試料	濃度	ピーク面積			平均	SEM	NC に対する%	SE	誘導の倍数
		#1	#2	#3					
CYP3A4 活性（テストステロン 6β-水酸化反応），ドナー1									
PC	10 μM	1355	1805	[941]	1580	225	161.5	24.5	1.6
NC	–	1019	1038	878	978	50	100.0	7.3	1.0
TI[b]	2 μg/mL	573	1368	861	934	232	95.5	24.3	1.0
TI[b]	10 μg/mL	910	779	781	823	43	84.2	6.2	0.8
TI[b]	50 μg/mL	582	889	710	727	89	74.3	9.9	0.7
CYP3A4 活性（テストステロン 6β-水酸化反応），ドナー3									
PC	10 μM	626	733	784	714	47	156.8	10.4	1.6
NC	–	[230]	450	461	456	6	100.0	1.7	1.0
TI[b]	2 μg/mL	445	530	556	510	34	112.0	7.5	1.1
TI[b]	10 μg/mL	295	252	251	266	15	58.4	3.3	0.6
TI[b]	50 μg/mL	305	255	298	286	16	62.8	3.5	0.6
CYP3A4 活性（テストステロン 6β-水酸化反応），ドナー4									
PC	10 μM	1309	228	859	799	314	167.3	67.0	1.7
NC	–	550	454	428	477	37	100.0	11.0	1.0
TI[b]	2 μg/mL	483	592	511	529	33	110.8	11.0	1.1
TI[b]	10 μg/mL	479	531	451	487	23	102.0	9.3	1.0
TI[b]	50 μg/mL	479	444	528	484	24	101.3	9.4	1.0
CYP3A4 活性（テストステロン 6β-水酸化反応），ドナー5									
PC	10 μM	11347	11096	11617	11353	150	1443.2	41.7	14.4
NC	–	793	749	818	787	20	100.0	3.6	1.0
TI[b]	2 μg/mL	656	740	1263	886	190	112.7	24.3	1.1
TI[b]	10 μg/mL	1160	1301	1297	1253	46	159.2	7.2	1.6
TI[b]	50 μg/mL	1367	1036	749	1051	179	133.6	23.0	1.3

2.6.5.15 B Icatibant: Measurement of Cytochrome P450 Induction on Enzyme Activity Level in Freshly Isolated Pre-plated Human Hepatocyte

被験物質：Icatibant						試験番号：JE049-0331			
試料	濃度	ピーク面積 #1	#2	#3	平均	SEM	NC に対する%	SE	誘導の倍数
CYP3A4 活性（テストステロン 6β-水酸化反応），ドナー6									
PC	10 μM	4790	5548	4308	4482	361	721.8	117.9	7.2
NC	–	851	510	668	676	99	100.0	20.6	1.0
TI[b]	2 μg/mL	795	955	1032	927	70	137.1	22.5	1.4
TI[b]	10 μg/mL	764	719	1009	831	90	122.8	22.3	1.2
TI[b]	50 μg/mL	978	1002	765	915	75	135.3	22.6	1.4
CYP3A4 活性（テストステロン 6β-水酸化反応），ドナー7									
PC	10 μM	2613	2218	2044	2292	168	950.9	84.6	9.5
NC	–	264	236	223	241	12	100.0	7.1	1.0
TI[b]	2 μg/mL	381	361	255	332	39	137.9	17.6	1.4
TI[b]	10 μg/mL	216	370	216	267	51	110.9	22.0	1.1
TI[b]	50 μg/mL	294	289	260	281	11	116.6	7.3	1.2

NC=陰性対照（溶媒対照と水）；PC = 陽性対照；rFU = 相対蛍光単位；RSEM = 相対標準誤差；SE = 標準誤差；SEM = 標本平均の標準誤差；TI = 被験物質；[ ] = 外れ値, 計算に入れない

[a] TI：Icatibant；PC：オメプラゾール；NC：0.2% DMSO

[b] TI：Icatibant；PC：リファンピシン；NC：0.2% DMSO

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

本申請では該当する試験なし。