ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.6.4.　薬物動態試験の概要文

第一三共株式会社

目次

1. まとめ 6
1.1 吸収 6
1.2 分布 6
1.3 代謝 7
1.4 排泄 7
2. 分析法 9
2.1 標識体 9
2.2 非標識体 9
3. 吸収 10
3.1 血漿中濃度推移及び生物学的利用率 10
3.1.1 ラット 10
3.1.2 カニクイザル 12
3.2 血漿及び血液中放射能濃度推移 14
3.2.1 ラット 14
3.2.2 カニクイザル 15
4. 分布 16
4.1 ラット全身オートラジオルミノグラフィー（アルビノラット） 16
4.2 ラット組織中放射能濃度（有色ラット） 18
4.3 経胎盤移行性 19
4.4 血漿蛋白結合 20
4.5 In Vitro 血球移行 21
5. 代謝 21
5.1 代謝プロファイル 21
5.2 In Vitro 代謝 25
5.2.1 ラット、サル、及びヒトの肝ミクロソームの In Vitro 代謝 25
6. 排泄 25
6.1 尿中及び糞中排泄 25
6.1.1 ラット 25
6.1.2 カニクイザル 26
6.2 胆汁中排泄 27
6.2.1 ラット 27
6.2.2 カニクイザル 27
6.3 乳汁移行性 28
7. 薬物動態学的薬物相互作用 29
8. その他の薬物動態試験 29

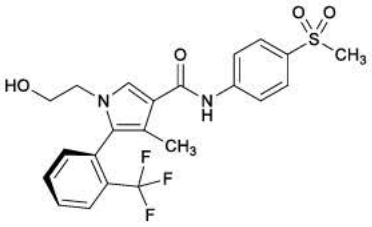
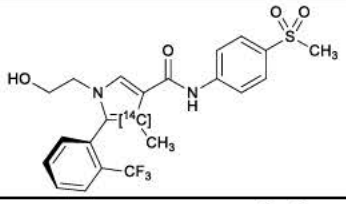
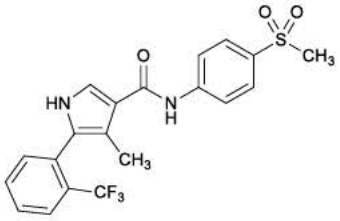
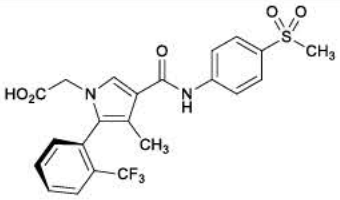
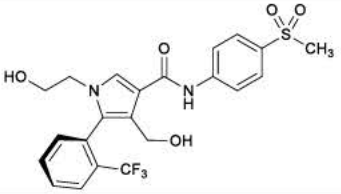
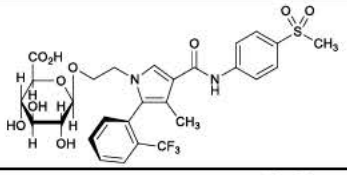
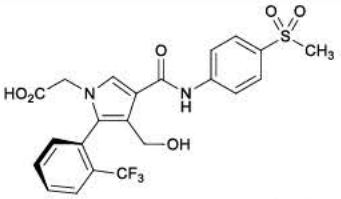
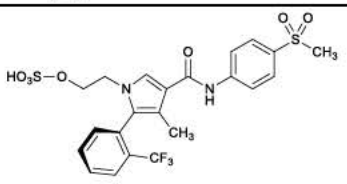
9.　考察及び結論.....29
10.　参考文献一覧.....30

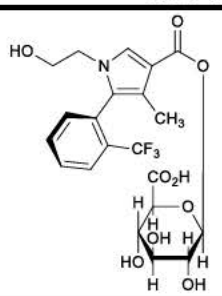
略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24h	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve up during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUQ	above the upper limit of quantification	定量上限を超える
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DMA	N,N dimethylacetamide	－
F	absolute bioavailability	生物学的利用率
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MC	methylcellulose	メチルセルロース
MRTinf	mean residence time extrapolated to infinity	平均滞留時間
MRTlast	mean residence time up to last quantifiable time	定量可能な最終時間までの平均滞留時間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
radio-HPLC	radio-high performance liquid chromatography	放射能検出高速液体クロマトグラフィー
SD	standard deviation	標準偏差
SD rat	Sprague-Dawley rat	－
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UDPGA	uridine 5’-diphosphoglucuronic acid、	ウリジン 2 リン酸-α-グルクロン酸
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積

－：該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
CS 3150 （エサキセレノン）	(5*P*) 1 (2 Hydroxyethyl) *N* [4 (methanesulfonyl) phenyl] 4 methyl 5 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1 *H* pyrrole 3 carboxamide	
^{14}C CS 3150	(5*P*) 1 (2 Hydroxyethyl) *N* [4 (methanesulfonyl) phenyl] 4 methyl 5 [2 (trifluoromethyl)phenyl] [4 ^{14}C] 1*H* pyrrole 3 carboxamide	
R 413942 （M1、代謝物）	*N* [4 (Methanesulfonyl)phenyl] 4 methyl 5 [2 (tri fluoromethyl)phenyl] 1*H* pyrrole 3 carboxamide	
A200 7709 （M2、代謝物）	((2*P*) 4 {[4 (Methanesulfonyl)phenyl]carbamoyl} 3 methyl 2 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1*H* pyrro l 1 yl)acetic acid	
A200 5386 （M3、代謝物）	(5*P*) 1 (2 Hydroxyethyl) 4 (hydroxymethyl) *N* [4 (methanesulfonyl)phenyl] 5 [2 (trifluoromethyl) phenyl] 1*H* pyrrole 3 carboxamide	
A200 4164 （M4、代謝物）	2 [(2*P*) (4 {[4 (Methanesulfonyl)phenyl]carbamo yl} 3 methyl 2 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1*H* p yrrol 1 yl)]ethyl β D glucopyranosiduronic acid	
A200 7449 （M5、代謝物）	((2*P*) 3 (Hydroxymethyl) 4 {[4 (methanesulfonyl)phenyl]carbamoyl} 2 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1*H* pyrrol 1 yl)acetic acid	
A201 3079 （M6、代謝物）	2 ((2*P*) 4 {[4 (Methanesulfonyl)phenyl]carbamo yl} 3 methyl 2 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1*H* p yrrol 1 yl)ethyl hydrogen sulfate	

一般名	化学名	構造式
A214 4026 （M11、代謝物）	1 *O* ({(5*P*) 1 (2 Hydroxyethyl) 4 methyl 5 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1*H* pyrrol 3 yl}carbonyl) β D glucopyranuronic acid	

1. まとめ

In vivo 薬物動態試験は、薬理試験及び毒性試験と同様に、ラット及びカニクイザルを用い、被験物質として CS-3150 及び放射性標識体（^{14}C-CS-3150）を経口投与あるいは静脈内投与することにより行った。In vitro 薬物動態試験は、主としてラット及びカニクイザル生体試料並びにヒト由来の生体試料を用い、被験薬は CS-3150 及び ^{14}C-CS-3150 を用いた。CS-3150 投与後の血漿中 CS-3150 及び R-413942 は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）により定量した。^{14}C-CS-3150 投与後の血漿、尿、糞、胆汁、乳汁、及び組織中濃度は、液体シンチレーションカウンターにて測定し、一部の分布試験ではバイオイメージングアナライザーにより放射能の組織分布を測定した。血漿及び排泄物中の ^{14}C-CS-3150 及び代謝物は、放射能検出高速液体クロマトグラフィー（radio-high performance liquid chromatography: radio-HPLC）及び LC-MS/MS により分析した。

1.1 吸収

ラットに CS-3150（0.1～3 mg/kg）を単回経口投与後の血漿中 CS-3150 は、投与後 2.0～4.5 時間に最高血漿中濃度（Cmax）を示した後、6.05～6.90 時間の $T_{1/2}$ で消失した。ラットでは 0.1～3 mg/kg の範囲で Cmax 及び AUCinf は投与量に応じて増加した。また、ラットに CS-3150（0.1～3 mg/kg）を単回静脈内投与後の全身クリアランス（CL）及び定常状態下の分布容積（Vss）は、それぞれ 3.53～6.69 mL/min/kg 及び 1.47～2.49 L/kg であった。ラットに CS-3150（0.1～3 mg/kg）を単回経口投与後の CS-3150 の生物学的利用率は、61.0%～127%であった。

ラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与後 2.5 時間に Cmax を示した後、10.5 時間の $T_{1/2}$ で消失した。血液中放射能濃度は、概ね血漿中放射能濃度と平行して推移した。

カニクイザルに CS-3150（0.1～3 mg/kg）を単回経口投与後の血漿中 CS-3150 は、投与後 2.5～3.5 時間に Cmax を示した後、9.57～13.0 時間の $T_{1/2}$ で消失した。カニクイザルでは 0.1～3 mg/kg の範囲で Cmax 及び AUCinf は投与量に応じて増加した。また、カニクイザルに CS-3150（0.1～3 mg/kg）を単回静脈内投与後の CL 及び Vss は、それぞれ 2.79～3.69 mL/min/kg 及び 1.34～1.54 L/kg であった。カニクイザルに CS-3150（0.1～3 mg/kg）を単回経口投与後の CS-3150 の生物学的利用率は、63.7%～73.8%であった。

カニクイザルに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与後 2.3 時間に Cmax を示した後、2 相性を示して減衰した。血液中放射能濃度は、概ね血漿中放射能濃度と平行して推移した。

1.2 分布

アルビノラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後、ほぼすべての組織に放射能の分布が認められた。一方、大脳及び小脳の放射能濃度は、すべての時点で血中濃度よりも低く、中枢への移行性は低いと考えられた。アルビノラットを用いた定量的オートラジオル

ミノグラフィー試験で、多くの組織中放射能濃度は投与 48 時間には定量下限未満であった。有色ラットを用いた組織摘出法の試験で、投与 336 時間後まで眼球に放射能が検出され、メラニン結合性が示唆されたが、その濃度は極めて低かった。

妊娠ラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与した結果、放射能は胎盤を通過し、胎児へ分布することが示された。

ラット、サル、及びヒトでの CS-3150（30～3000 ng/mL）の血漿蛋白結合率は 96.9%～99.0%であり、明らかな種差及び濃度依存性は認められなかった。ラット、イヌ、サル、及びヒトでの ^{14}C-CS-3150（30～3000 ng/mL）の血球移行率は、27.3%～39.9%であり、明らかな種差及び濃度依存性は認められなかった。

1.3　代謝

^{14}C-CS-3150 をラットに単回経口投与後、血漿中では未変化体の CS-3150 が主に存在し、尿及び糞中の主代謝物はカルボン酸体（M2）であった。一方、^{14}C-CS-3150 をカニクイザルに単回経口投与すると、未変化体及びグルクロン酸抱合体（M4）の血漿中濃度が高く、尿中には主に M4 が、糞中には主に未変化体が排泄された。胆管カニュレーションした雄性ラットに ^{14}C-CS-3150 を単回経口投与すると、胆汁中には M2 が主に排泄された。胆管カニュレーションした雄性カニクイザルに ^{14}C-CS-3150 を単回経口投与又は単回静脈内投与すると、胆汁及び尿中には M4 が、糞中には未変化体が主に排泄された。これらの結果から、ラット及びカニクイザルの代謝には種差があることが示唆された。CS-3150 をラット及びカニクイザルに反復経口投与後、血漿中に加水分解体のアシルグルクロン酸抱合体（M11）が検出された。

1.4　排泄

ラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与すると 24 時間後までに投与放射能の 74.9%が尿中及び糞中に排泄された。投与 168 時間後までに投与放射能の 95.2%が排泄され、91.4%が糞中に、3.9%が尿中に排泄された。カニクイザルに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与すると 96 時間後までに投与放射能の 90%以上が尿中及び糞中に排泄された。投与 168 時間後までに投与放射能の 93.9%が排泄され、82.3%が糞中に、11.5%が尿中に排泄された。^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を胆管カニュレーションしたラットに単回経口投与すると、48 時間後までに投与放射能の 49.8%が胆汁中に排泄された。^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を胆管カニュレーションしたカニクイザルに単回経口または静脈内投与すると、48 時間後までにそれぞれ投与放射能の 53.1%及び 56.0%が胆汁中に排泄された。これらの結果から、ラット及びカニクイザルにおいて、胆汁を経た排泄が主排泄経路であることが示唆された。

授乳ラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能は乳汁に移行した。

表 2.6.4.1-1　薬物動態試験一覧表

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	資料番号
分析法				
投与液中安定性	マウス、ラット、ウサギ、サル	^{14}C CS 3150	－	4.2.2.1 1
血漿中 CS 3150 及び R 413942 濃度	マウス	CS 3150、R 413942	－	4.2.2.1 2
血漿中 CS 3150 及び R 413942 濃度	ラット	CS 3150、R 413942	－	4.2.2.1 3 4.2.2.1 4
血漿中 CS 3150 及び R 413942 濃度	ウサギ	CS 3150、R 413942	－	4.2.2.1 5
血漿中 CS 3150 及び R 413942 濃度	サル	CS 3150、R 413942	－	4.2.2.1 6
吸収				
血漿中濃度推移及び生物学的利用率	ラット	CS 3150	単回経口 単回静脈内	4.2.2.2 1
血漿中濃度推移及び生物学的利用率	カニクイザル	CS 3150	単回経口 単回静脈内	4.2.2.2 2
血漿及び血液中濃度推移	ラット	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.2 3
血漿及び血液中濃度推移	カニクイザル	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.2 4
分布				
全身オートラジオルミノグラフィー	ラット（アルビノ）	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.3 1
組織中濃度	ラット（有色）	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.3 2
経胎盤移行	妊娠ラット	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.3 3
蛋白結合	血漿（ラット、カニクイザル、ヒト）	CS 3150	in vitro	4.2.2.3 4
血球移行	血液（ラット、イヌ、カニクイザル、ヒト）	^{14}C CS 3150	in vitro	4.2.2.3 5
代謝				
代謝物同定	ラット（血漿）	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.4 1 4.2.2.4 2
代謝物同定	カニクイザル（血漿）	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.4 3 4.2.2.4 4
代謝物同定	カニクイザル（尿、糞、胆汁）	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.4 5
代謝物分離定量	ラット（血漿、尿、糞）	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.4 6
代謝物分離定量	カニクイザル（血漿、尿、糞）	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.4 7
代謝物分離定量	カニクイザル（胆汁、尿、糞）	^{14}C CS 3150	単回経口 単回静脈内	4.2.2.4 8
代謝物分離定量	ラット、カニクイザル	CS 3150	反復経口	4.2.2.4 9
代謝物同定・定量	ラット（胆汁）	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.4 10
代謝物同定	肝臓ミクロソーム（ラット、サル、ヒト）	^{14}C CS 3150	in vitro	4.2.2.4 11
排泄				
尿・糞排泄	ラット	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.5 1
尿・糞排泄	カニクイザル	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.5 2
胆汁排泄	カニクイザル	^{14}C CS 3150	単回経口 単回静脈内	4.2.2.5 3
乳汁移行	授乳ラット	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.5 4
胆汁排泄	ラット	^{14}C CS 3150	単回経口	4.2.2.5 5

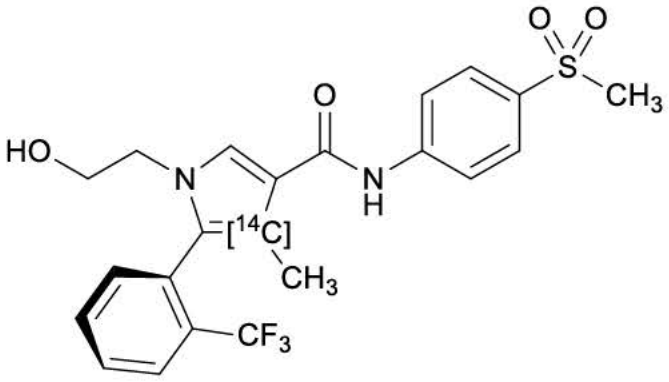
2. 分析法

2.1 標識体

薬物動態試験で用いた ^{14}C-CS-3150 を図 2.6.4.2-1 に示す。

血漿、組織、及び排泄物中放射能は、液体シンチレーションカウンターにて測定し、一部の分布試験ではバイオイメージングアナライザーにより放射能の組織分布を測定した。血漿及び排泄物中の ^{14}C-CS-3150 及び代謝物は、radio-HPLC 及び LC-MS/MS により分析した。また、放射能検出高速液体クロマトグラフィーによる定量分析によって、総放射能に占める未変化体及び代謝物の存在率を求め、血漿中濃度あるいは排泄率に換算した。遮光下 4°C で保存した場合、投与液中（投与基剤: 0.5%[w/v] メチルセルロース[methylcellulose: MC]）で調製後 8 日間安定であった。

図 2.6.4.2-1　^{14}C-CS-3150



2.2 非標識体

薬物動態試験あるいは毒性試験では、マウス、ラット、ウサギ、及びカニクイザルの血漿中 CS-3150 及びその代謝物 R-413942 濃度をバリデートした LC-MS/MS 法により測定した。各定量法の概要を表 2.6.4.2-1 に示す。マウス、ラット、ウサギ、及びカニクイザルの血漿中 CS-3150 及び R-413942 の定量下限はいずれも 0.100 ng/mL であった。

マウス血漿中の CS-3150 及び R-413942 は、−70°C 以下で 90 日まで安定であった。ラット及びサル血漿中の CS-3150 及び R-413942 は、−80°C で 93 日まで安定であった。ウサギ血漿中の CS-3150 及び R-413942 は、−80°C で 101 日まで安定であった。

表 2.6.4.2-1　CS-3150 及び R-413942 の定量法

測定対象	測定法	動物試料	定量範囲（ng/mL）	資料番号
CS-3150 及び R-413942	LC-MS/MS 法	マウス血漿	0.1～100	4.2.2.1-2
CS-3150 及び R-413942	LC-MS/MS 法	ラット血漿	0.1～100	4.2.2.1-3
CS-3150 及び R-413942	LC-MS/MS 法	ラット血漿	0.1～100	4.2.2.1-4
CS-3150 及び R-413942	LC-MS/MS 法	ウサギ血漿	0.1～100	4.2.2.1-5
CS-3150 及び R-413942	LC-MS/MS 法	サル血漿	0.1～100	4.2.2.1-6

3.　吸収

3.1　血漿中濃度推移及び生物学的利用率

3.1.1　ラット

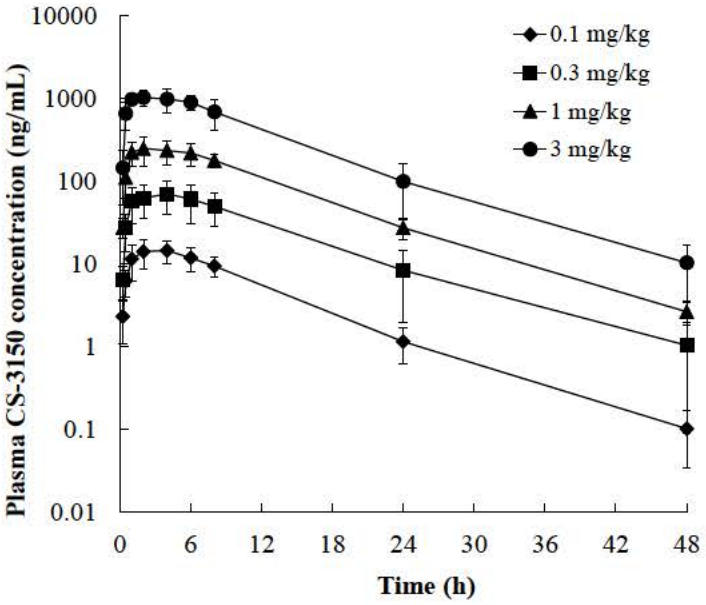
4.2.2.2-1

【方法】ラット（SD、8 週齢、各群雄性 4 例）に、0.1、0.3、1、及び 3 mg/kg の CS-3150（投与基剤: N,N-dimethylacetamide [DMA] 10%、Tween 80 10%、生理食塩水 80%）を、絶食下単回経口投与、又は単回静脈内投与し、投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8、24、及び 48 時間後に採血して血漿中 CS-3150 及び R-413942 の濃度を LC-MS/MS 法で測定し、pharmacokinetics（PK）パラメータを算出した。

【結果】CS-3150 をラットに単回経口投与後の血漿中 CS-3150 濃度推移を図 2.6.4.3-1 に、CS-3150 及び R-413942 濃度の PK パラメータを表 2.6.4.3-1 に示す。血漿中 CS-3150 濃度は、経口投与後 2.0～4.5 時間に Cmax を示した後、6.05～6.90 時間の $T_{1/2}$ で消失した。CS-3150 の Cmax 及び AUCinf は投与量に応じて増加した。血漿中 R-413942 濃度は、経口投与後 5.3～7.5 時間に Cmax を示し、血漿中濃度は 0.1 mg/kg では投与 24 及び 48 時間後に、0.3～1 mg/kg では投与 48 時間後に定量下限（0.1 ng/mL）未満であった。R-413942 の Cmax 及び AUCinf は投与量に応じて増加した。

CS-3150 をラットに単回静脈内投与後の CS-3150 及び R-413942 の PK パラメータを表 2.6.4.3-2 に示す。血漿中 CS-3150 濃度は、静脈内投与後 5.89～7.07 時間の $T_{1/2}$ で消失した。CS-3150 の AUCinf は投与量に応じて増加した。0.1～3 mg/kg の投与量範囲で CS-3150 の CL 及び Vss はそれぞれ 3.53～6.69 mL/min/kg 及び 1.47～2.49 L/kg であった。CS-3150 を 0.1～3 mg/kg の投与量で経口投与後の CS-3150 の生物学的利用率は、61.0%～127%であった。血漿中 R-413942 濃度は、静脈内投与後 5.25～13.0 時間の $T_{1/2}$ で消失した。R-413942 の Cmax 及び AUCinf は投与量に応じて増加した。

図 2.6.4.3-1　雄性ラットに CS-3150 を単回経口投与後の血漿中 CS-3150 濃度推移



Mean ± SD、N　4

表 2.6.4.3-1　雄性ラットに CS-3150 を単回経口投与後の血漿中 CS-3150 及び R-413942 の薬物動態パラメータ

PK パラメータ		投与量 (mg/kg)			
		0.1	0.3	1	3
CS-3150					
Tmax	(h)	3.5 (1.0)	2.8 (1.5)	4.5 (2.5)	2.0 (1.4)
Tmax	(h)[a)]	4.0 (2.0, 4.0)	3.0 (1.0, 4.0)	4.0 (2.0, 8.0)	1.5 (1.0, 4.0)
Cmax	(ng/mL)	15.5 (5.0)	72.3 (31.2)	267 (89)	1080 (220)
AUClast	(ng·h/mL)	193 (57)	1040 (500)	3660 (830)	14600 (5100)
AUCinf	(ng·h/mL)	195 (57)	1050 (520)	3690 (830)	14700 (5200)
CL/F	(mL/min/kg)	9.29 (3.33)	5.72 (2.64)	4.67 (0.87)	3.70 (1.09)
MRTlast	(h)	8.13 (1.42)	9.04 (1.16)	8.99 (0.85)	8.37 (1.31)
MRTinf	(h)	8.51 (1.41)	9.49 (1.41)	9.34 (1.00)	8.69 (1.50)
$T_{1/2}$	(h)	6.05 (1.39)	6.90 (0.92)	6.63 (0.49)	6.54 (0.85)
F	(%)	61.0 (18.0)	109 (54)	127 (29)	102 (36)
R-413942					
Tmax	(h)	5.3 (1.2)[b)]	7.0 (2.0)	7.5 (1.0)	7.5 (1.0)
Tmax	(h)[a)]	6.0 (4.0, 6.0)[b)]	8.0 (4.0, 8.0)	8.0 (6.0, 8.0)	8.0 (6.0, 8.0)
Cmax	(ng/mL)	0.179 (0.182)	1.74 (1.30)	10.7 (3.7)	59.1 (18.6)
AUClast	(ng·h/mL)	0.824 (0.974)	24.9 (22.7)	148 (64)	1260 (650)

Mean (SD), N　4
a, Median (Minimum, Maximum)
b, N　3 because concentrations at all time points were lower than the limit of quantitation in one of four animals

表 2.6.4.3-2　雄性ラットに CS-3150 を単回静脈内投与後の血漿中 CS-3150 及び R-413942 の薬物動態パラメータ

PK パラメータ		投与量 (mg/kg)			
		0.1	0.3	1	3
CS-3150					
AUClast	(ng·h/mL)	316 (65)	953 (374)	2890 (1350)	14300 (1900)
AUCinf	(ng·h/mL)	319 (64)	963 (378)	2900 (1350)	14400 (1900)
CL	(mL/min/kg)	5.38 (0.96)	6.08 (3.10)	6.69 (2.82)	3.53 (0.47)
Vss	(L/kg)	2.08 (0.35)	2.49 (1.06)	2.44 (0.85)	1.47 (0.28)
$T_{1/2}$	(h)	5.89 (1.06)	7.07 (1.10)	6.15 (0.36)	6.63 (0.29)
R-413942					
Tmax	(h)	4.5 (1.0)	6.0 (1.6)	7.5 (1.0)	7.0 (1.2)
Tmax	(h)[a)]	4.0 (4.0, 6.0)	6.0 (4.0, 8.0)	8.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)
Cmax	(ng/mL)	0.348 (0.267)	3.30 (4.07)	9.37 (4.86)	61.1 (40.1)
AUClast	(ng·h/mL)	2.13 (1.59)	37.7 (50.0)	132 (70)	1210 (680)

Mean (SD), N　4
a, Median (Minimum, Maximum)

3.1.2　カニクイザル

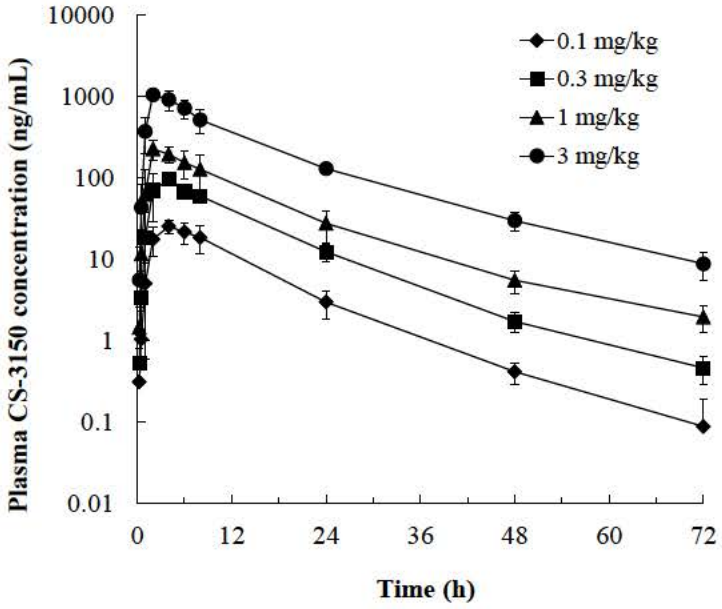
4.2.2.2-2

【方法】カニクイザル（3～5 歳齢、各群雄性 4 例）に、0.1、0.3、1、及び 3 mg/kg の CS-3150（投与基剤: DMA 10%、Tween 80 10%、生理食塩水 80%）を絶食下単回経口投与、又は単回静脈内投与し、投与前及び投与 5 分後（静脈内投与のみ）、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24、48、及び 72 時間後に採血して血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を LC-MS/MS 法で測定し、PK パラメータを算出した。

【結果】CS-3150 をカニクイザルに単回経口投与後の血漿中 CS-3150 濃度推移を図 2.6.4.3-2 に、CS-3150 及び R-413942 濃度の PK パラメータを表 2.6.4.3-3 に示す。血漿中 CS-3150 濃度は、経口投与後 2.5～3.5 時間に Cmax を示した後、9.57～13.0 時間の $T_{1/2}$ で消失した。CS-3150 の Cmax 及び AUCinf は投与量に応じて増加した。血漿中 R-413942 濃度は、経口投与後 12～36 時間に Cmax を示した。R-413942 の Cmax 及び AUClast は投与量に応じて増加した。

CS-3150 をカニクイザルに単回静脈内投与後の CS-3150 及び R-413942 の PK パラメータを表 2.6.4.3-4 に示す。血漿中 CS-3150 濃度は、静脈内投与後 11.1～13.1 時間の $T_{1/2}$ で消失した。CS-3150 の AUCinf は投与量に応じて増加した。0.1～3 mg/kg の投与量範囲で CS-3150 の CL 及び Vss はそれぞれ 2.79～3.69 mL/min/kg 及び 1.34～1.54 L/kg であった。CS-3150 を 0.1～3 mg/kg の投与量で経口投与後の生物学的利用率は 63.7%～73.8%であった。血漿中 R-413942 濃度は、静脈内投与後 20～36 時間に Cmax を示した。R-413942 の Cmax 及び AUClast は投与量に応じて増加した。

図 2.6.4.3-2　雄性カニクイザルに CS-3150 を単回経口投与後の血漿中 CS-3150 濃度推移



Mean ± SD、N　4

表 2.6.4.3-3　雄性カニクイザルに CS-3150 を単回経口投与後の血漿中 CS-3150 及び R-413942 の薬物動態パラメータ

PK パラメータ		投与量 (mg/kg)			
		0.1	0.3	1	3
CS-3150					
Tmax	(h)	3.5 (1.0)	3.0 (1.2)	2.5 (1.0)	3.0 (1.2)
Tmax	(h)[a)]	4.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)
Cmax	(ng/mL)	26.7 (2.3)	107 (2)	233 (56)	1080 (130)
AUClast	(ng·h/mL)	360 (101)	1280 (100)	2960 (1130)	13200 (2600)
AUCinf	(ng·h/mL)	364 (101)	1290 (110)	3000 (1140)	13400 (2600)
CL/F	(mL/min/kg)	4.85 (1.30)	3.90 (0.34)	6.04 (1.68)	3.85 (0.73)
MRTlast	(h)	10.3 (0.8)	11.3 (0.8)	11.8 (0.4)	12.2 (0.6)
MRTinf	(h)	10.9 (0.7)	11.6 (0.9)	13.0 (1.2)	13.2 (1.0)
$T_{1/2}$	(h)	9.57 (2.44)	10.0 (0.8)	13.0 (3.1)	12.3 (1.9)
F	(%)	69.6 (16.4)	73.8 (6.5)	63.7 (13.3)	72.3 (6.6)
R-413942					
Tmax	(h)	16[b)]	20 (8)	12 (8)	36 (14)
Tmax	(h)[a)]	16 (8.0, 24)[b)]	24 (8.0, 24)	8.0 (8.0, 24)	36 (24, 48)
Cmax	(ng/mL)	0.0605 (0.0701)	0.346 (0.085)	1.06 (0.47)	3.66 (0.83)
AUClast	(ng·h/mL)	0.621 (1.167)	17.8 (5.4)	52.7 (31.3)	215 (43)

Mean (SD), N = 4
a: Median (Minimum, Maximum)
b: N = 2, because concentrations at all time points were lower than the limit of quantitation in two of four animals

表 2.6.4.3-4　雄性カニクイザルに CS-3150 を単回静脈内投与後の血漿中 CS-3150 及び R-413942 の薬物動態パラメータ

PK パラメータ		投与量 (mg/kg)			
		0.1	0.3	1	3
CS-3150					
AUClast	(ng·h/mL)	517 (24)	1760 (260)	4590 (730)	18500 (3800)
AUCinf	(ng·h/mL)	519 (24)	1760 (270)	4600 (720)	18600 (3800)
CL	(mL/min/kg)	3.22 (0.15)	2.88 (0.46)	3.69 (0.52)	2.79 (0.67)
Vss	(L/kg)	1.34 (0.11)	1.36 (0.23)	1.54 (0.14)	1.36 (0.27)
$T_{1/2}$	(h)	11.6 (1.3)	11.5 (0.5)	11.1 (1.3)	13.1 (3.3)
R-413942					
Tmax	(h)	24 [a]	24 (0)	20 (8)	36 (14)
Tmax	(h) [b]	24 [a]	24 (24, 24)	24 (8.0, 24)	36 (24, 48)
Cmax	(ng/mL)	0.0265 (0.0530)	0.193 (0.018)	0.658 (0.214)	2.33 (0.25)
AUClast	(ng·h/mL)	0.438 (0.875)	10.4 (2.5)	33.0 (16.4)	135 (15)

Mean (SD), N = 4
a, N = 1, because concentrations at all time points were lower than the limit of quantitation in three of four animals
b, Median (Minimum, Maximum)

3.2　血漿及び血液中放射能濃度推移

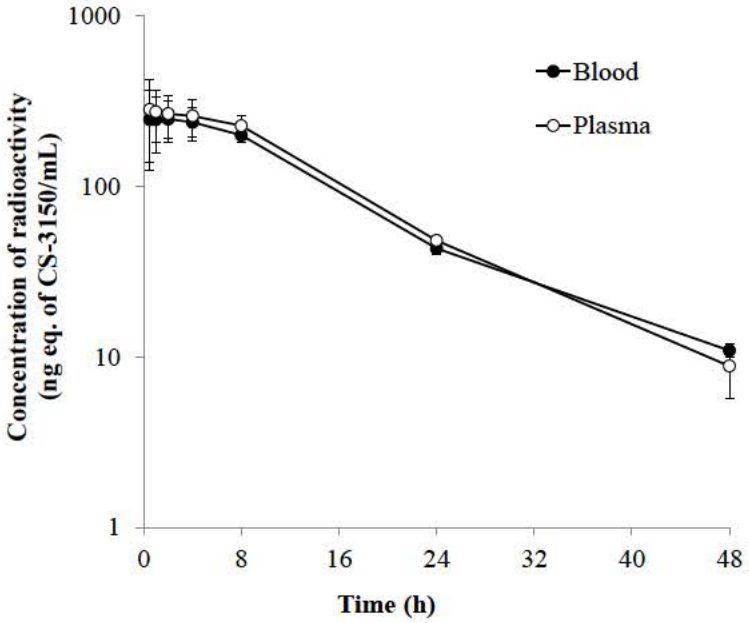
3.2.1　ラット

4.2.2.2-3

【方法】ラット（SD、5 週齢、雄性 4 例）に、1 mg/kg の ^{14}C-CS-3150（投与基剤: エタノール 10%、0.5%[w/v] MC 90%）を、絶食下単回経口投与し、投与 0.5、1、2、4、8、24、48、及び 72 時間後に採血して血漿及び血液中放射能を液体シンチレーションカウンターにて測定し、PK パラメータを算出した。

【結果】^{14}C-CS-3150 をラットに単回経口投与後の血漿及び血液中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-3 に、PK パラメータを表 2.6.4.3-5 に示す。血漿中放射能濃度は、投与後 2.5 時間に Cmax を示した後、10.5 時間の $T_{1/2}$ で消失した。血液中放射能濃度は、投与後 2.8 時間に Cmax を示した後、13.5 時間の $T_{1/2}$ で消失した。

図 2.6.4.3-3　雄性ラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の血漿及び血液中放射能濃度推移



Mean ± SD、N　4

表 2.6.4.3-5　雄性ラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の放射能濃度の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng eq./mL)	Tmax (h)	AUClast (μg eq.·h/mL)	AUCinf (μg eq.·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
血漿	324（85）	2.5（3.7）	5000（520）	5050（510）	10.5（1.6）
血液	276（76）	2.8（3.6）	4600（530）	4730（510）	13.5（3.2）

Mean（SD）、N　4

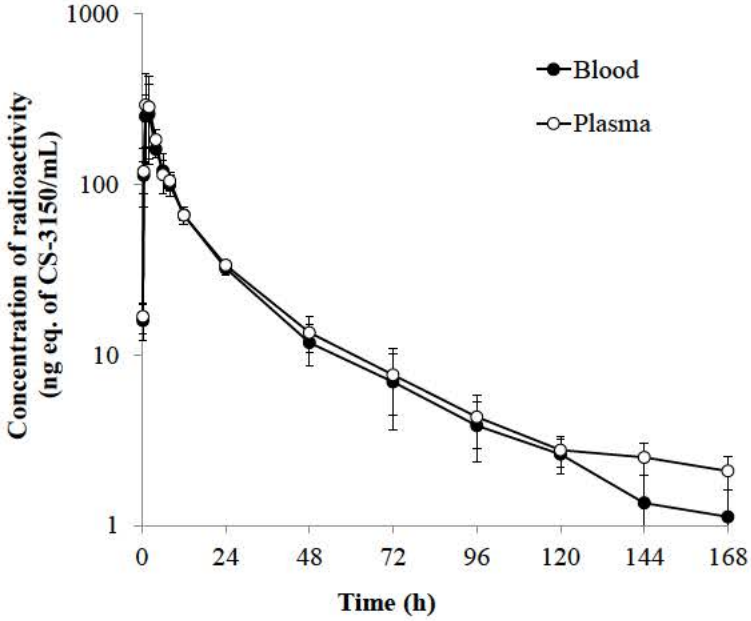
3.2.2　カニクイザル

4.2.2.2-4

【方法】カニクイザル（3 歳齢、雄性 3 例）に、1 mg/kg の ^{14}C-CS-3150（0.5% MC）を、絶食下単回経口投与し、投与前及び投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、及び 168 時間後に採血して血漿及び血液中放射能を液体シンチレーションカウンターにて測定し、PK パラメータを算出した。

【結果】^{14}C-CS-3150 をカニクイザルに単回経口投与後の血漿及び血液中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-4 に、PK パラメータを表 2.6.4.3-6 に示す。血漿中放射能濃度は、投与後 2.3 時間に Cmax を示した後、2 相性を示して減衰した。血液中放射能濃度は、投与後 2.3 時間に Cmax を示した後、血漿中放射能濃度と平行して減衰した。

図 2.6.4.3-4　雄性サルに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の血漿及び血液中放射能濃度推移



Mean ± SD、N = 3

表 2.6.4.3-6　雄性カニクイザルに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の放射能濃度の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng eq./mL)	Tmax (h)	AUClast (μg eq.·h/mL)	AUCinf (μg eq.·h/mL)	$T_{1/2(2, 4, or 6-24 h)}$ (h)	$T_{1/2(48-120 or 168 h)}$ (h)
血漿	309（143）	2.3（1.5）	3500（510）	3640（520）	8.5（1.1）	45（3）
血液	273（115）	2.3（1.5）	3230（460）	3330（450）	9.4（1.5）	38（5）

Mean（SD）、N　3

4.　分布

4.1　ラット全身オートラジオルミノグラフィー（アルビノラット）

4.2.2.3-1

【方法】アルビノラット（SD、6 週齢、各時点雄性 1 例）に ^{14}C-CS-3150（投与基剤: 0.5%[w/v] MC）を 1 mg/kg で絶食下単回経口投与し、投与 2、8、24、48、72、及び 168 時間後の放射能の組織中分布をバイオイメージングアナライザーにて評価した。

【結果】各時点の組織中濃度を表 2.6.4.4-1 に、投与 2 時間後の全身オートラジオルミノグラムを図 2.6.4.4-1 に示す。投与 2 時間後では、胃及び小腸内容物、肝臓、副腎、甲状腺、膵臓、褐色脂肪、顎下腺、腎臓などに高い放射能が認められた。一方、大脳及び小脳の放射能濃度は、すべての時間で血中濃度よりも低く、中枢への移行性は低いと考えられた。肝臓、ハーダー腺、及び大腸内容物では、投与 168 時間後でも放射能が認められたが、多くの組織で放射能濃度は投与 48 時間後には定量下限未満であった。

図 2.6.4.4-1　アルビノラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与 2 時間後の全身オートラジオルミノグラム

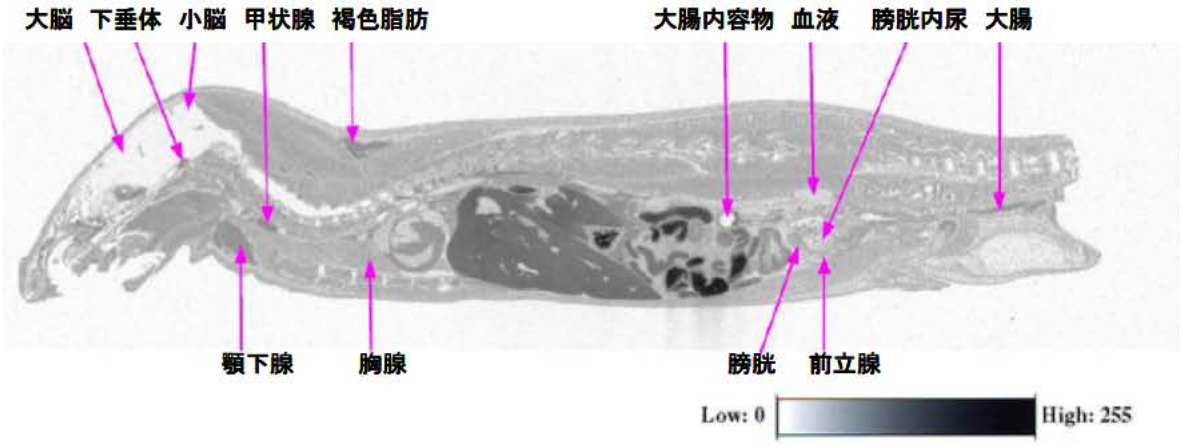


表 2.6.4.4-1　雄性アルビノラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度（ng eq. of CS-3150/g tissue）					
	投与 2 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後	投与 48 時間後	投与 72 時間後	投与 168 時間後
血液	154 (1.00)	154 (1.00)	45.4 (1.00)	-	-	-
大脳	22.5 (0.15)	12.6 (0.08)	-	-	-	-
小脳	25.7 (0.17)	17.4 (0.11)	-	-	-	-
下垂体	1010 (6.56)	557 (3.62)	85.3 (1.88)	-	-	-
眼球	69.5 (0.45)	50.7 (0.33)	9.96 (0.22)	-	-	-
ハーダー腺	971 (6.31)	2750 (17.86)	1810 (39.87)	858	342	38.0
甲状腺	1300 (8.44)	466 (3.03)	95.2 (2.10)	-	-	-
顎下腺	1140 (7.40)	655 (4.25)	62.9 (1.39)	-	-	-
胸腺	454 (2.95)	398 (2.58)	56.6 (1.25)	-	-	-
心臓	942 (6.12)	544 (3.53)	41.0 (0.90)	-	-	-
肺	764 (4.96)	431 (2.80)	43.0 (0.95)	-	-	-
肝臓	3920 (25.45)	2410 (15.65)	423 (9.32)	164	90.2	19.9
腎臓	1100 (7.14)	807 (5.24)	83.8 (1.85)	18.9	-	-
副腎	2020 (13.12)	1010 (6.56)	85.3 (1.88)	-	-	-
脾臓	734 (4.77)	470 (3.05)	50.0 (1.10)	-	-	-
膵臓	1290 (8.38)	825 (5.36)	83.8 (1.85)	21.5	-	-
脂肪	184 (1.19)	221 (1.44)	92.8 (2.04)	47.5	-	-
褐色脂肪	1210 (7.86)	593 (3.85)	82.2 (1.81)	-	-	-
骨	92.0 (0.60)	52.7 (0.34)	-	-	-	-
骨格筋	455 (2.95)	343 (2.23)	19.3 (0.43)	-	-	-
皮膚	324 (2.10)	239 (1.55)	38.0 (0.84)	-	-	-
骨髄	507 (3.29)	301 (1.95)	-	-	-	-
精巣	60.5 (0.39)	122 (0.79)	34.2 (0.75)	6.92	-	-
精巣上体	204 (1.32)	280 (1.82)	21.2 (0.47)	-	-	-
前立腺	323 (2.10)	573 (3.72)	74.7 (1.65)	-	-	-
膀胱	422 (2.74)	430 (2.79)	-	-	-	-
膀胱内尿	228 (1.48)	265 (1.72)	46.7 (1.03)	-	-	-
胃	479 (3.11)	929 (6.03)	126 (2.78)	27.0	-	-
小腸	993 (6.45)	305 (1.98)	-	-	-	-
大腸	1040 (6.75)	4520 (29.35)	70.3 (1.55)	16.3	-	-
胃内容物	AUQ	65.2 (0.42)	17.4 (0.38)	-	-	-
小腸内容物	AUQ	2810 (18.25)	888 (19.56)	93.0	65.2	-
大腸内容物	36.7 (0.24)	AUQ	3860 (85.02)	586	168	15.6

( ) 内は、血液に対する組織中濃度比
: not determined
定量下限　6.05 ng eq. of CS 3150/g tissue
定量上限　11900 ng eq. of CS 3150/g tissue
AUQ : above the upper limit of quantification

4.2　ラット組織中放射能濃度（有色ラット）

4.2.2.3-2

【方法】有色ラット（Long Evans［LE］、6 週齢、各時点雄性 3 例）に、^{14}C-CS-3150（投与基剤: 0.5%[w/v] MC）を 1 mg/kg で絶食下単回経口投与し、投与 2、8、24、48、72、168、及び 336 時間後に各種組織を摘出し、組織中放射能濃度を液体シンチレーションカウンターに

て測定した。

【結果】各時点の組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-2 に示す。精巣を除く、評価したすべての組織で投与 2 時間後に最も高い放射能濃度が観察された。血漿では投与 72 時間後まで、肝臓及び腎臓では投与 336 時間後まで放射能が検出された。眼球では投与 336 時間後まで放射能が検出され、メラニンへの親和性が示唆されたが、その濃度は極めて低かった。

表 2.6.4.4-2　雄性有色ラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度（ng eq. of CS-3150/g or mL）						
	投与 2 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後	投与 48 時間後	投与 72 時間後	投与 168 時間後	投与 336 時間後
血漿	487 (42)	132 (26)	16.2 (1.5)	4.26 (0.21)	0.483 (0.837)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
血液	302 (28)	91.0 (16.4)	13.9 (1.1)	5.81 (0.69)	2.99 (0.45)	2.13 (0.39)	1.69 (0.44)
大脳	15.2 (3.0)	8.24 (2.30)	0.282 (0.488)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
眼球	123 (32)	75.1 (15.6)	15.8 (3.2)	4.66 (1.22)	2.76 (0.34)	1.02 (0.14)	0.552 (0.096)
心臓	710 (72)	254 (61)	19.1 (8.4)	2.42 (0.56)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
肺	766 (113)	316 (76)	26.5 (9.6)	4.04 (0.90)	1.83 (0.20)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
肝臓	4560 (610)	1820 (250)	211 (56)	71.7 (14.8)	38.6 (2.5)	9.92 (1.31)	2.35 (0.58)
腎臓	1010 (170)	409 (103)	36.7 (11.9)	6.65 (1.55)	3.15 (0.47)	0.997 (0.075)	0.822 (0.172)
副腎	1680 (260)	661 (188)	40.2 (21.8)	4.96 (0.98)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
脾臓	467 (45)	208 (56)	19.7 (8.3)	3.28 (0.83)	0.483 (0.837)	0.00 (0.00)	0.260 (0.450)
精巣	92.9 (19.0)	113 (13)	25.6 (5.6)	2.96 (1.52)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)

Mean (SD), N　3

4.3　経胎盤移行性

4.2.2.3-3

【方法】妊娠 18 日目のラット（F344、雌性、10 週齢）に ^{14}C-CS-3150 の 1 mg/kg（投与基剤: DMA 10%、Tween80 10%、生理食塩水 80%）を単回経口投与し、投与 2、6、24、48 時間後に、親ラット及び胎児における放射能を液体シンチレーションカウンターにより測定し、組織分布をバイオイメージングアナライザーにより評価した。

【結果】組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-3 に示す。母獣の各組織の放射能濃度は投与 6 時間後に最も高い濃度に達した。子宮、胎盤及び卵巣などの生殖組織の放射能濃度は血中濃度よりも高かった。一方、大脳及び小脳の放射能濃度は、すべての時間で血中濃度よりも低かった。胎児の肝臓、肺、腎臓、及び脳の放射能濃度は投与 6 時間後に最も高い濃度に達した。胎児の胃腸内容物の放射能濃度は投与 48 時間後に最大値に達した。胎児肝臓及び腎臓の放射能濃度は投与 24 時間後に母獣の血中濃度より高く、胎児肝臓及び腎臓の放射能濃度は投与 48 時間後に最大値の 9%以下だった。以上の結果より、CS-3150 は胎盤を通過し胎児へ移行することが示唆された。

表 2.6.4.4-3　妊娠ラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度（ng eq. of CS 3150/g tissue）			
	投与 2 時間後	投与 6 時間後	投与 24 時間後	投与 48 時間後
副腎	2680 (10.81)	2430 (9.20)	669 (11.44)	112 (7.57)
羊膜	97.5 (0.39)	97.2 (0.37)	NS (NC)	NS (NC)
羊水	7.55 (0.03)	8.31 (0.03)	8.10 (0.14)	7.57 (0.51)
血液	248 (1.00)	264 (1.00)	58.5 (1.00)	14.8 (1.00)
小脳	20.0 (0.08)	25.0 (0.09)	8.36 (0.14)	BLQ (NC)
大脳	16.7 (0.07)	22.3 (0.08)	7.43 (0.13)	BLQ (NC)
胎児脳	116 (0.47)	149 (0.56)	17.4 (0.30)	BLQ (NC)
胎児胃腸内容物	263 (1.06)	463 (1.75)	581 (9.93)	1840 (124.32)
胎児腎臓	113 (0.46)	163 (0.62)	77.7 (1.33)	15.4 (1.04)
胎児肝臓	229 (0.92)	329 (1.25)	143 (2.44)	30.9 (2.09)
胎児肺	165 (0.67)	189 (0.72)	59.1 (1.01)	10.3 (0.70)
胎児 [a]	122 (0.49)	137 (0.52)	62.1 (1.06)	28.2 (1.91)
心臓	1150 (4.64)	1200 (4.55)	309 (5.28)	41.0 (2.77)
腎臓	1270 (5.12)	1250 (4.73)	390 (6.67)	75.2 (5.08)
肝臓	5210 (21.01)	4570 (17.31)	1990 (34.02)	599 (40.47)
肺	741 (2.99)	723 (2.74)	220 (3.76)	32.2 (2.18)
乳腺	1000 (4.03)	1180 (4.47)	558 (9.54)	300 (20.27)
卵巣	730 (2.94)	746 (2.83)	189 (3.23)	44.0 (2.97)
下垂体	1320 (5.32)	1350 (5.11)	325 (5.56)	57.8 (3.91)
胎盤	509 (2.05)	537 (2.03)	122 (2.09)	18.8 (1.27)
子宮	661 (2.67)	711 (2.69)	134 (2.29)	55.1 (3.72)

( ) 内は、血液に対する組織中濃度比
定量下限　5.62 ng eq. of CS 3150/g tissue.
定量上限　11100 ng eq. of CS 3150/g tissue.
BLQ: Below the lower limit of quantification, NC: Not calculated
a, As for fetus, the radioactivity detected inside the outline of each fetal whole body on the animal section was determined.

4.4　血漿蛋白結合

4.2.2.3-4

【方法】ラット（F344、雄性、10 週齢）、カニクイザル（雄性、4～5 歳齢）、及びヒト（健康成人男性、31～35 歳）の血漿に、CS-3150 を終濃度 30、300、及び 3000 ng/mL で添加し、超遠心法により血漿蛋白結合率を測定した。

【結果】CS-3150 の血漿蛋白結合率を表 2.6.4.4-4 に示す。CS-3150（終濃度 30、300、及び 3000 ng/mL）の血漿蛋白結合率は 98.2%～98.4%（ラット）、96.9%～97.7%（サル）、及び 98.2%～99.0%（ヒト）であった。ラット、サル及びヒトの血漿蛋白結合率に明らかな濃度依存性は認められなかった。

表 2.6.4.4-4　ラット、サル、及びヒトの CS-3150 の血漿蛋白結合率

終濃度	**血漿蛋白結合率（%）**		
(ng/mL)	**ラット**	**サル**	**ヒト**
30	98.2 (0.3)	97.7 (0.3)	99.0 (0.3)
300	98.4 (0.3)	96.9 (1.0)	98.5 (0.5)
3000	98.4 (0.2)	97.7 (0.5)	98.2 (0.3)

Mean (SD), N　3

4.5　In Vitro 血球移行

4.2.2.3-5

【方法】ラット（SD、雄性、6 週齢）、イヌ（ビーグル、雄性、9 又は 11 ヵ月齢）、カニクイザル（雄性、4 歳齢）、及びヒト（健康成人男性、28～33 歳）の血液に、^{14}C-CS-3150 を終濃度 30～3000 ng/mL で添加し、血中と血漿中の放射能を液体シンチレーションカウンターにて測定し、^{14}C-CS-3150 の血球への移行を検討した。

【結果】^{14}C-CS-3150 の血球移行率を表 2.6.4.4-5 に示す。ラットで 27.3%～29.9%、イヌで 29.6%～30.6%、サルで 37.8%～39.9%、ヒトで 28.6%～30.4%であり、^{14}C-CS-3150 の血球移行率に明らかな種差は認められなかった。

表 2.6.4.4-5　ラット、イヌ、カニクイザル、及びヒトでの ^{14}C-CS-3150 の血球移行率

終濃度 (ng/mL)	血球移行率（%）			
	ラット	イヌ	サル	ヒト
30	27.3 (3.6)	30.6 (5.1)	37.8 (6.8)	28.6 (6.2)
300	29.1 (0.9)	29.8 (7.6)	39.9 (2.8)	30.4 (0.7)
3000	29.9 (1.5)	29.6 (6.3)	39.5 (5.4)	29.4 (1.7)

Mean (SD), N　3

5.　代謝

5.1　代謝プロファイル

4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2, 4.2.2.4-3, 4.2.2.4-4, 4.2.2.4-5, 4.2.2.4-6, 4.2.2.4-7, 4.2.2.4-8, 4.2.2.4-9, 4.2.2.4-10

【方法】ラット（SD、雄性、6 週齢）に ^{14}C-CS-3150（投与基剤: エタノール 10%、0.5%[w/v] MC 90%）を 3 mg/kg で絶食下単回経口投与し、投与 2 及び 6 時間後に血漿を採取した。カニクイザル（雄性、3 歳齢）に ^{14}C-CS-3150（投与基剤: 0.5%[w/v] MC）を 1 mg/kg で絶食下単回経口投与し、血漿、尿、糞、胆汁を採取した。試料中の ^{14}C-CS-3150 及び代謝物を、radio-HPLC、LC-MS、及び LC-MS/MS を用いて分析し、代謝物の構造を解析した。

ラット（SD、雄性、6 週齢）及びカニクイザル（雄性、3 歳齢）に ^{14}C-CS-3150 を、1 mg/kg で絶食下単回経口投与し、血漿（投与 2 及び 6 時間後）、尿（投与後 24 時間）、及び糞（ラット：投与後 48 時間、カニクイザル：投与後 72 時間）を採取した。胆管カニュレーションした雄性ラットに ^{14}C-CS-3150（投与基剤: DMA 10%、Tween80 10%、生理食塩水 80%）を 1 mg/kg で絶食下単回経口投与し、投与後 48 時間まで胆汁を採取した。得られた試料を radio-HPLC、LC-MS、及び LC-MS/MS を用いて分析し、代謝物の構造を解析するとともに、未変化体及び代謝物の胆汁中排泄率を算出した。胆管カニュレーションした雄性カニクイザルに ^{14}C-CS-3150（投与基剤: DMA 10%、Tween80 10%、生理食塩水 80%）を 1 mg/kg で絶食下単回経口投与または単回静脈内投与し、投与後 48 時間まで胆汁、尿及び糞を採取した。得られた試料を radio-HPLC を用いて定量し、未変化体及び代謝物の血漿中濃度、及び、尿、糞、及び胆汁中排泄率を算出した。胆管カニュレーションカニクイザルより得られた試料については主要な代謝物のみ定量した。

ラット及びカニクイザルを用いた 3 ヵ月反復投与毒性試験において、CS-3150（投与基剤: 0.5%[w/v] MC）を 100 mg/kg 及び 1000 mg/kg で反復経口投与したときの、91 日目における M11（加水分解体のアシルグルクロン酸抱合体）の血漿中濃度を LC-MS/MS を用いて測定した。

【結果】ラット及びカニクイザルにおける ^{14}C-CS-3150 及び代謝物の血漿中濃度を表 2.6.4.5-1 に、尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.5-2 に示す。胆管カニュレーションカニクイザルにおける ^{14}C-CS-3150 及び代謝物の胆汁、尿、及び糞中排泄率を表 2.6.4.5-3 に示す。ラット血漿中では放射能の大部分が未変化体として存在していた。その他に微量の代謝物として、R-413942（*N*-脱ヒドロキシエチル体）、M2（*N*-アルキル側鎖のカルボン酸体）、M9（R-413942 の一酸素添加体）、M10（M2 の二酸素添加体）が定量された。投与後 24 時間まで採取したラット尿中の未変化体の排泄率は投与量の 0.1%であった。M2 及び M4（水酸基が抱合を受けたグルクロン酸抱合体）の尿中排泄率はそれぞれ 0.6%及び 0.1%であった。M3（ヒドロキシメチル体）及び M5（M2 のヒドロキシメチル体）の尿中排泄率は合算値として 0.2%であった。投与後 48 時間まで採取したラット糞中の未変化体の排泄率は 29.4%であった。ラット糞中では M2 の排泄率が高く、投与量の 44.1%であった。R-413942、M3 及び M5、M6（水酸基が抱合を受けた硫酸抱合体）、M7（水素添加体のグルクロン酸抱合体）、及び M10 の糞中排泄率はそれぞれ 0.1%、6.9%、0.6%、1.4%、及び 1.8%であった。投与後 48 時間まで採取したラット胆汁中には主に M2 が存在し、胆汁中排泄率は投与量の 26.2%であった。未変化体の胆汁中排泄率は投与量の 1.0%であり、R-413942、M3 及び M5（合算値）、M4、M7、M11、及び M17（二酸素添加体）の胆汁中排泄率はそれぞれ 1.0%、4.5%、6.1%、2.9%、1.1%、及び 0.9%であった。また、M6 が LC-MS/MS による構造解析によりラット胆汁中に同定された。一方、カニクイザル血漿中では、未変化体に加えて M4 の濃度が高く、その他の代謝物として M3 及び M8（一酸素添加体のグルクロン酸抱合体）が検出された。投与後 24 時間まで採取したカニクイザル尿中の未変化体の排泄率は投与量の 0.7%であった。カニクイザル尿中では M4 の排泄率が比較的高く、投与量の 4.5%であった。投与後 72 時間まで採取したカニクイザル糞中では、未変化体の排泄率が最も高く、投与量の 42.2%であった。胆管カニュレーションカニクイザルに経口及び静脈内投与後の胆汁中には主に M4 が存在し、それぞれ投与量の 38.3%及び 41.0%であった。なお、M8 は定性的解析でサル胆のう胆汁中に同定されたが、胆管カニュレーションカニクイザルを用いた試験では定量を行わなかった。

表 2.6.4.5-1　ラット及びカニクイザルに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を経口投与後の未変化体及び代謝物の血漿中濃度

	血漿中濃度 (ng eq. of CS 3150/mL)			
	ラット		サル	
	2 h	6 h	2 h	6 h
CS 3150	130.78 (24.23)	130.22 (19.51)	118.29 (1.72)	88.94 (20.74)
R 413942	6.10 (1.41)	7.57 (3.31)	ND	ND
M2	ND	2.97 (1.52)	ND	ND
M3+M5[b]	ND	ND	1.84 (1.65)	ND
M4	ND	ND	150.97 (135.74)	17.12 (10.25)
M8	ND	ND	7.22 (6.55)	ND
M9	1.53 (1.55)	2.34 (0.27)	ND	ND
M10 [a]	19.06 (7.25)	20.26 (4.82)	ND	ND
Unknown	9.36 (1.15)	ND	ND	ND

Mean (SD)、N　4（ラット）又は N　3（サル）、ND: not detected
a: 不純物を含み代謝物としては微量
b: M5 はラットのみ

表 2.6.4.5-2　ラット及びカニクイザルに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を経口投与後の未変化体及び代謝物の尿及び糞中排泄率

	排泄率 (% of dose)			
	ラット		サル	
	Urine	Feces	Urine	Feces
	0 to 24 h	0 to 48 h	0 to 24 h	0 to 72 h
CS 3150	0.1 (0.1)	29.4 (4.7)	0.7 (0.8)	42.2 (10.6)
R 413942	ND	0.1 (0.2)	ND	ND
M2	0.6 (0.2)	44.1 (3.1)	1.2 (0.2)	17.5 (0.7)
M3+M5	0.2 (0.1)	6.9 (1.7)	0.3 (0.1)	7.0 (1.0)
M4	0.1 (0.1)	ND	4.5 (1.7)	ND
M6	ND	0.6 (0.7)	ND	ND
M7	ND	1.4 (0.5)	ND	ND
M8	ND	ND	0.7 (0.3)	ND
M10	ND	1.8 (1.4)	ND	ND
Unknown	ND	0.8 (1.0)	ND	ND
Others	1.0 (0.1)	2.3 (0.9)	0.6 (0.3)	7.0 (2.3)

Mean (SD)、N　3、ND:　not detected

表 2.6.4.5-3　胆管カニュレーションカニクイザルに ^{14}C-CS-3150 を 1 mg/kg で経口及び静脈内投与後の未変化体及び代謝物の胆汁、尿及び糞中排泄率

	Excretion ratio (% of dose)					
	Oral			Intravenous		
	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces
CS 3150	ND	ND	24.0 (4.1)	0.5 (0.4)	ND	1.7 (0.6)
M2	3.6 (0.9)	0.7 (0.2)	ND	2.8 (0.5)	1.3 (0.4)	0.1 (0.0)
M3+M5	ND	0.2 (0.1)	ND	ND	ND	0.1 (0.1)
M4	38.3 (3.3)	5.3 (3.4)	ND	41.0 (2.4)	25.7 (2.4)	0.1 (0.1)
Others[a]	11.2 (0.9)	2.8 (0.9)	6.4 (0.3)	11.7 (3.3)	5.9 (1.0)	2.0 (0.6)
Total	53.1 (2.4)	9.0 (4.4)	30.6 (4.2)	56.0 (2.7)	33.0 (3.4)	4.0 (1.4)

Mean (SD)、N　3、ND: not detected
a: 定量対象以外のピークの合計

ラット及びカニクイザルにCS-3150を100及び1000 mg/kgで91日間反復経口投与後のM11の薬物動態パラメータを表 2.6.4.5-4 に示す。M11 の雄及び雌ラットにおける $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 403 及び 537 ng·h/mL、雄及び雌カニクイザルにおける $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 609 及び 351 ng·h/mL であった。

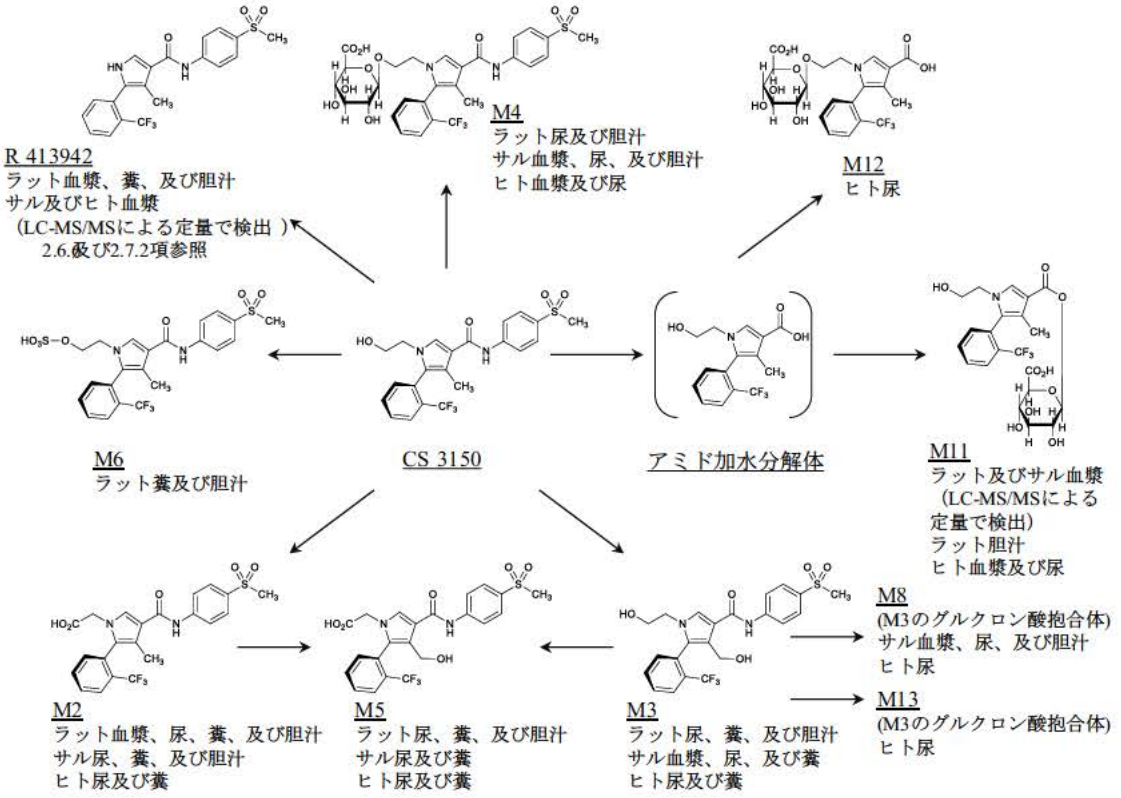
表 2.6.4.5-4　ラット及びカニクイザルに CS-3150 を 91 日間反復経口投与後の M11 の薬物動態パラメータ

	Rats (100 mg/kg)		Monkeys (1000 mg/kg)	
	Male	Female	Male	Female
Cmax (ng/mL)	25.8 (12.1)	38.8 (19.9)	39.9 (37.5)	24.7 (11.9)
Tmax (h)	15.5 (9.8)	9.8 (9.6)	3.7 (2.9)	3.7 (2.9)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng· h/mL)	403 (157)	537 (212)	609 (592)	351 (215)

平均値（標準偏差）、N　4（ラット）又はN　3（サル）

CS-3150 の推定代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す。ラットの主代謝経路は酸化、カニクイザルの主代謝経路は酸化及びグルクロン酸抱合であると考えられ、代謝の種差が認められた。また、カニクイザルの胆汁中に主に認められたグルクロン酸抱合体（M4）が糞中には認められなかったことから、胆汁排泄されたグルクロン酸抱合体は消化管内で加水分解され未変化体に変換されていると考えられた。M11 はラット及びカニクイザルから得られた試料を用いた代謝物構造解析では検出されず、ヒトの血漿及び尿を用いた解析により検出された代謝物であるが、LC-MS/MS を用いた定量により、ラット及びカニクイザルの血漿にも存在することが確認された。

図 2.6.4.5-1　CS-3150 の主要代謝物とその推定代謝経路



5.2　In Vitro 代謝

5.2.1　ラット、サル、及びヒトの肝ミクロソームの In Vitro 代謝

4.2.2.4-11

【方法】ラット、サル、及びヒトの肝臓ミクロソーム画分に ^{14}C-CS-3150 を 5 μmol/L の終濃度で添加し、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate、NADPH）もしくはウリジン 2 リン酸-α-グルクロン酸（uridine 5'-diphosphoglucuronic acid、UDPGA)存在下で 37°C、2 時間インキュベーション後のアセトニトリル抽出液中の代謝物を検索した。

【結果】NADPH 存在下、すべての動物種において、M3、M2、及び R-413942 が同定された。
また、UDPGA 存在下では、すべての動物種において M4 が同定された。

6.　排泄

6.1　尿中及び糞中排泄

6.1.1　ラット

4.2.2.5-1

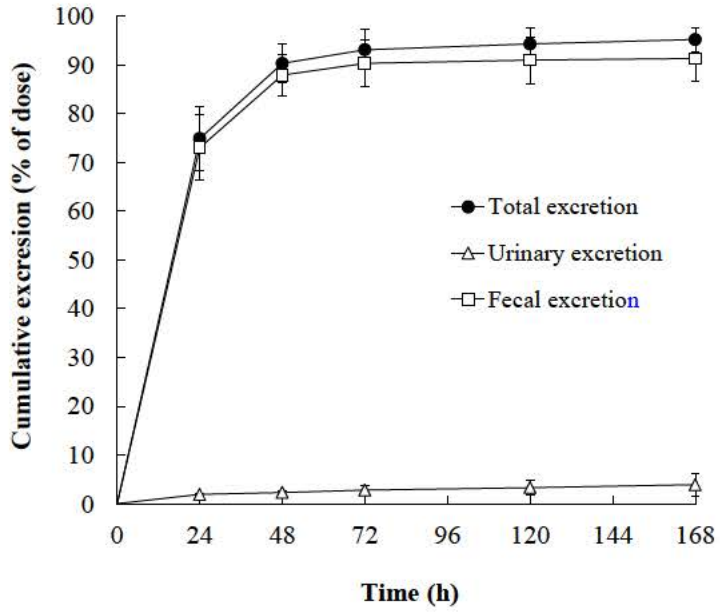
【方法】ラット（SD、6 週齢、雄性 4 例）に、^{14}C-CS-3150 の 1 mg/kg（投与基剤: エタノール 10%、0.5%[w/v] MC 90%）を絶食下単回経口投与した。投与 168 時間後まで尿中及び糞中放射能を液体シンチレーションカウンターにて測定し、投与放射能に対する排泄率を算出し

た。

【結果】ラットの尿中及び糞中への放射能の累積排泄率を図 2.6.4.6-1 に示す。単回経口投与 24 時間後までに投与放射能の 74.9%が尿中及び糞中に排泄された。尿中及び糞中には、投与 168 時間後までに投与放射能のそれぞれ 3.9%及び 91.4%が排泄され、総排泄率は 95.2%であった。

以上の結果より、ラットでは ^{14}C-CS-3150 は主に糞中に排出され、尿中に排泄された放射能はわずかであることが示された。

図 2.6.4.6-1　ラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の尿中及び糞中放射能累積排泄率



Mean ± SD、N = 4

6.1.2　カニクイザル

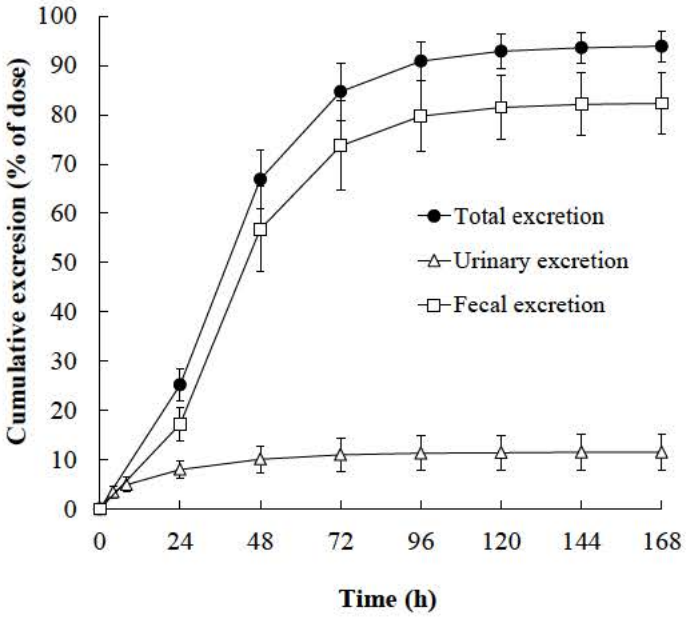
4.2.2.5-2

【方法】カニクイザル（3 歳齢、雄性 3 例）に、^{14}C-CS-3150 の 1 mg/kg（投与基剤: 0.5% MC）を絶食下単回経口投与した。投与 168 時間後まで尿中及び糞中放射能を液体シンチレーションカウンターにて測定し、投与放射能に対する排泄率を算出した。

【結果】カニクイザルの尿中及び糞中への放射能の累積排泄率を図 2.6.4.6-2 に示す。単回経口投与 96 時間後までに投与放射能の 90%以上が尿中及び糞中に排泄された。投与 168 時間後までに、尿中及び糞中には投与放射能のそれぞれ 11.5%及び 82.3%が排泄され、総排泄率は 93.9%であった。

以上の結果より、カニクイザルでは ^{14}C-CS-3150 は主に糞中に排出され、尿中に排泄された放射能はわずかであることが示された。

図 2.6.4.6-2　カニクイザルに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の尿中及び糞中放射能累積排泄率



Mean ± SD、N = 3

6.2　胆汁中排泄

6.2.1　ラット

4.2.2.5-5

【方法】胆管カニュレーションしたラット（SD、8 週齢、雄性 3 例）に、^{14}C-CS-3150 の 1 mg/kg（投与基剤: DMA 10%、Tween80 10%、及び生理食塩水 80%）を絶食下単回経口投与し、投与 24 及び 48 時間後までの胆汁中の放射能濃度を液体シンチレーションカウンターにて測定し、投与放射能に対する排泄率を算出した。

【結果】経口投与 24 時間後までに胆汁中には投与放射能の 41.9%が排泄された。経口投与 48 時間後までに胆汁中には投与放射能の 49.8%が排泄された。

6.2.2　カニクイザル

4.2.2.5-3

【方法】胆管カニュレーションしたカニクイザル（3 歳齢、雄性 3 例）に、^{14}C-CS-3150 の 1 mg/kg（投与基剤: DMA 10%、Tween80 10%、及び生理食塩水 80%）を絶食下単回経口投与又は絶食下単回静脈内投与し、投与 4、8、24、及び 48 時間後の胆汁中、尿中、及び糞中の放射能濃度を液体シンチレーションカウンターにて測定し、投与放射能に対する排泄率を算出した。

【結果】経口投与又は静脈内投与後の放射能は速やかに胆汁中、尿中、及び糞中に排泄された。経口投与 48 時間後までに胆汁中、尿中、及び糞中には投与放射能のそれぞれ 53.1%、9.0%、及び 30.6%が排泄され、総排泄率は 92.8%であった。静脈内投与 48 時間後までに胆汁中、尿

中及び糞中には投与放射能のそれぞれ 56.0%、33.0%、及び 4.0%が排泄され、総排泄率は 93.0%であった。以上の結果より、カニクイザルでは胆汁を経た排泄が主排泄経路であることが示唆された。

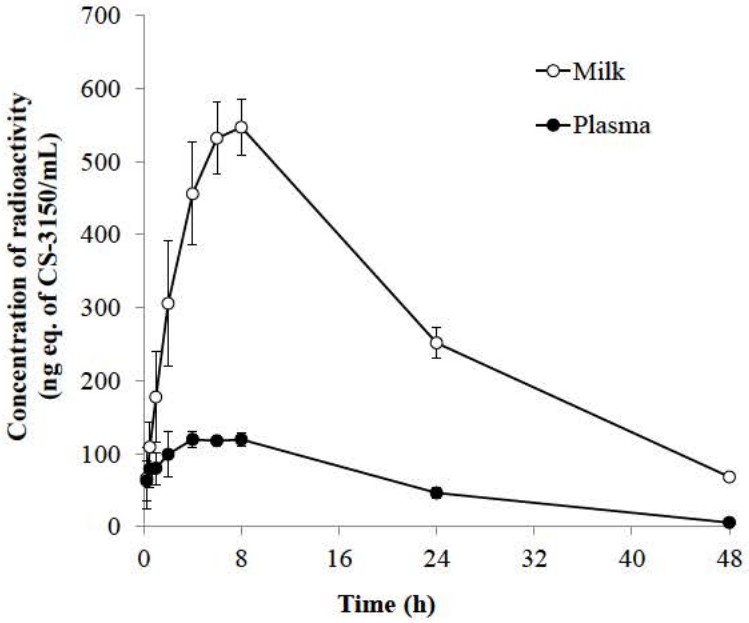
6.3　乳汁移行性

4.2.2.5-4

【方法】授乳ラット（F344、雌性、9 及び 10 週齢）に ^{14}C-CS-3150 の 1 mg/kg（投与基剤:DMA 10%、Tween80 10%、生理食塩水 80%、）を単回経口投与し、投与 15、30 分後、1、2、4、6、8、24 及び 48 時間後に血漿と乳汁を採取し、血漿中及び乳汁中の放射能濃度を液体シンチレーションカウンターにて測定した。

【結果】血漿中及び乳汁中放射能濃度推移を図 2.6.4.6-3 に示す。乳汁中の放射能濃度は投与 6.7 時間後に Cmax（555 ng eq./mL）が観察され、その後は投与 48 時間後に最大放射能濃度の約 12%まで減少した。乳汁中の放射能濃度の $T_{1/2}$ は 14 時間だった。血漿中の放射能濃度は投与 5.3 時間後に Cmax（126 ng eq./mL）に達し、その後は投与 48 時間後に最大放射能濃度の約 5%まで減少した。血漿中の放射能濃度の $T_{1/2}$ は 9.1 時間だった。乳汁中の放射能濃度の AUCinf（14700 ng eq.· h/mL）は血漿中の放射能濃度の AUCinf（2880 ng eq.· h/mL）よりも高かった。

図 2.6.4.6-3　授乳ラットに ^{14}C-CS-3150（1 mg/kg）を単回経口投与後の血漿中及び乳汁中放射能濃度推移



Mean ± SD、N　3

7.　薬物動態学的薬物相互作用

2.7.2.2.1 参照

8.　その他の薬物動態試験

当該試験は実施していない。

9.　考察及び結論

ラット及びカニクイザルに CS-3150 を単回経口投与後の CS-3150 の生物学的利用率はいずれも 60%以上であり、良好であった。また、0.1～3 mg/kg の投与量範囲において、Cmax 及び AUC は投与量に応じて増加した。

アルビノラットに ^{14}C-CS-3150 を単回経口投与後、ほぼすべての組織に放射能の分布が認められた。ただし、大脳及び小脳の放射能濃度は、すべての時間で血中濃度よりも低く、中枢への移行性は低いと考えられた。アルビノラットを用いた定量的オートラジオルミノグラフィー試験で、多くの組織中放射能濃度は 48 時間で定量下限（6.05 ng eq./g）未満であった。有色ラットを用いた組織摘出法の試験において、投与 336 時間後まで眼球に放射能が検出され、メラニン結合性が示唆されたが、その濃度は極めて低かった。ラット、サル、及びヒトの血漿蛋白結合率は 96.9%～99.0%であった。CS-3150 の血球移行率及び血漿蛋白結合率に明らかな種差及び濃度依存性は認められなかった。^{14}C-CS-3150 を単回経口投与した授乳ラットの乳汁中の放射能濃度は血漿中の放射能濃度よりも高かった。妊娠ラットに ^{14}C-CS-3150 を単回経口投与した結果から、CS-3150 が胎盤を経て胎児に移行していることが示唆された。

^{14}C-CS-3150 をラットに単回経口投与後、血漿中では未変化体の CS-3150 が主に存在し、尿及び糞中の主代謝物は M2 であった。一方、^{14}C-CS-3150 をカニクイザルに単回経口投与すると、未変化体及び M4 の血漿中濃度が高かった。未変化体は主に糞に、M4 は主に尿に排泄された。胆管カニュレーションした雄性ラットに ^{14}C-CS-3150 を単回経口投与すると、胆汁中には M2 が主に排泄された。胆管カニュレーションした雄性カニクイザルに ^{14}C-CS-3150 を単回経口投与又は単回静脈内投与すると、胆汁及び尿中には M4 が、糞中には未変化体が主に排泄された。これらの結果から、ラット及びカニクイザルの代謝には種差があることが示唆された。CS-3150 をラット及びカニクイザルに反復経口投与後、血漿中に加水分解体の M11 が検出された。

ラット及びカニクイザルに ^{14}C-CS-3150 を単回経口投与後、放射能の大部分は糞中へと排泄され、尿中への排泄はわずかであった。^{14}C-CS-3150 を胆管カニュレーションラットに単回経口投与後、及び胆管カニュレーションカニクイザルに単回経口投与又は単回静脈内投与後、放射能が速やかに胆汁中に排泄され、胆汁を経た排泄が主排泄経路であることが示唆された。

10. 参考文献一覧

なし

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.6.5.　薬物動態試験概要表

第一三共株式会社

目次

1. 薬物動態試験： 一覧表（1/3） 2
2. 分析方法及びバリデーション試験（1/2） 5
3. 薬物動態試験： 吸収：単回投与 7
3.1 薬物動態試験: 吸収: 単回投与－経口及び静脈内投与、ラット（1/2） 7
3.2 薬物動態試験: 吸収: 単回投与－経口及び静脈内投与、カニクイザル（1/2） 9
3.3 薬物動態試験: 吸収: 単回投与－経口、ラット及びサル 11
4. 薬物動態試験： 吸収：反復投与 12
5. 薬物動態試験： 分布 13
5.1 薬物動態試験: 分布－全身オートラジオルミノグラフィー、アルビノラット（1/3） 13
5.2 薬物動態試験: 分布－組織中放射能濃度、有色ラット（1/2） 16
6. 薬物動態試験： 蛋白結合 18
7. 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 19
7.1 薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験－乳汁移行性、ラット 19
7.2 薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験－胎盤通過性、ラット（1/3） 20
8. 薬物動態試験： その他の分布試験 23
8.1 薬物動態試験: その他の分布試験－血球移行性 23
9. 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo* 24
9.1 薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*－代謝物構造解析、ラット及びカニクイザル（1/2） 24
9.2 薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*－代謝物定量プロファイル、ラット及びカニクイザル（1/3） 26
9.3 薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*－代謝物定量プロファイル、カニクイザル胆汁 29
9.4 薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*－代謝物定量プロファイル、ラット胆汁（1/2） 30
9.5 薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*－代謝物定量、ラット及びカニクイザル（M11） 32
10. 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro*－代謝物構造解析、ラット、カニクイザル、ヒト 33
11. 薬物動態試験： 推定代謝経路 34
12. 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害 35
13. 薬物動態試験： 排泄 36
13.1 薬物動態試験: 排泄－ラット及びサル尿糞中（1/2） 36
14. 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 38
14.1 薬物動態試験: 排泄－ラット及びカニクイザル胆汁中 38
15. 薬物動態試験： 薬物相互作用 39
16. 薬物動態試験： その他 40

1. 薬物動態試験： 一覧表（1/3）

被験物質: CS-3150、^{14}C-CS-3150

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
分析法						
LC-MS/MS を用いた CS-3150 及び R-413942 の定量法バリデーション（B6C3F1）	マウス血漿	Not applicable	Not applicable	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-2
LC-MS/MS を用いた CS-3150 及び R-413942 の定量法バリデーション	ラット血漿 (BR-Long-Evans)	Not applicable	Not applicable	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-3
LC-MS/MS を用いた CS-3150 及び R-413942 の定量法バリデーション	ラット血漿 (F344、CD、Dahl)	Not applicable	Not applicable	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-4
LC-MS/MS を用いた CS-3150 及び R-413942 の定量法バリデーション	ウサギ血漿 (NZW)	Not applicable	Not applicable	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-5
LC-MS/MS を用いた CS-3150 及び R-413942 の定量法バリデーション	カニクイザル血漿	Not applicable	Not applicable	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-6
吸収						
血漿中濃度推移及び生物学的利用率	ラット	CS-3150	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1
血漿中濃度推移及び生物学的利用率	カニクイザル	CS-3150	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2
血漿及び血液中放射能濃度推移	ラット	^{14}C 標識 CS-3150（^{14}C-CS-3150）	単回経口	第一三共	[redacted]	4.2.2.2-3
血漿及び血液中放射能濃度推移	カニクイザル	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-4

1.　薬物動態試験：　一覧表（2/3）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
分布						
定量的全身オートラジオルミノグラフィー	ラット（アルビノ）	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1
組織中濃度	ラット（有色）	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-2
胎盤通過性	ラット	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-3
蛋白結合	血漿（ラット、カニクイザル、ヒト）	CS-3150	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-4
血球移行性	血液（ラット、イヌ、カニクイザル、ヒト）	^{14}C-CS-3150	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-5
代謝						
試料採取	ラット（血漿）	^{14}C-CS-3150	単回経口	第一三共	[redacted]	4.2.2.4-1
代謝物同定	ラット（血漿）	^{14}C-CS-3150	単回経口	第一三共	[redacted]	4.2.2.4-2
試料採取	カニクイザル（血漿、胆汁）	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-3
代謝物同定	カニクイザル（血漿）	^{14}C-CS-3150	単回経口	第一三共	[redacted]	4.2.2.4-4
代謝物同定	カニクイザル（尿、糞、胆汁）	^{14}C-CS-3150	単回経口	第一三共	[redacted]	4.2.2.4-5
代謝物定量	ラット（血漿、尿、糞）	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-6
代謝物定量	カニクイザル（血漿、尿、糞）	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-7

1.　薬物動態試験：　一覧表（3/3）

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
代謝						
代謝物定量	カニクイザル（胆汁、尿、糞）	^{14}C-CS-3150	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-8
代謝物定量	血漿（ラット、カニクイザル）	CS-3150	経口（91 日間）	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-9
代謝物同定及び定量	胆汁（ラット）	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-10
代謝物同定	肝ミクロソーム（ラット、サル、ヒト）	^{14}C-CS-3150	in vitro	第一三共	[redacted]	4.2.2.4-11
排泄						
尿・糞排泄	ラット	^{14}C-CS-3150	単回経口	第一三共	[redacted]	4.2.2.5-1
尿・糞排泄	カニクイザル	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-2
胆汁排泄	カニクイザル	^{14}C-CS-3150	単回経口 単回静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-3
乳汁移行性	ラット	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-4
胆汁排泄	ラット	^{14}C-CS-3150	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-5

2.　分析方法及びバリデーション試験（1/2）

Test Article: CS-3150 and R-413942
Location in CTD: 4.2.2.1-2, 4.2.2.1-3, 4.2.2.1-4

Animal species (strain)	Mouse (B6C3F1)		Rat (F344, SD, and Dahl)		Rat (BR-Long-Evans)	
Analyte	CS-3150	R-413942	CS-3150	R-413942	CS-3150	R-413942
Sample matrix	Plasma		Plasma		Plasma	
Pretreatment	Solid phase extraction		Solid phase extraction		Solid phase extraction	
Analytical method	LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Internal standard	$^{2}H_{7}$-CS-3150	$^{2}H_{3}$-R-413942	$^{2}H_{7}$-CS-3150	$^{2}H_{3}$-R-413942	$^{2}H_{7}$-CS-3150	$^{2}H_{3}$-R-413942
Quantification range (ng/mL)	0.1～100	0.1～100	0.1～100	0.1～100	0.1～100	0.1～100
LLOQ (ng/mL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Intra-assay reproducibility						
Accuracy (% RE) [a)]	-3.5～2.3	0.9～6.5	-12.4～-0.1	-10.5～-4.8		
Precision (% CV) [b)]	2.5～14.5	0.6～3.8	1.4～12.4	1.9～10.6		
Inter-assay reproducibility						
Accuracy (% RE) [a)]	-0.5～3.3	0.5～4.8	-8.5～-1.0	-4.5～-1.5		
Precision (% CV) [b)]	2.6～10.1	1.9～6.5	1.5～5.5	1.3～7.3		
Dilution reproducibility	5000-fold	5000-fold	2000-fold	2000-fold		
Stability in plasma	-70°C: 90 days	-70°C: 90 days	-80°C: 93 days	-80°C: 93 days		
Freeze and thaw stability	5 cycles	5 cycles	3 cycles	3 cycles		
Report No.	[redacted]		[redacted]		[redacted]	

a: %RE = ([Mean of measured conc.] – [Theoretical conc.]) ÷ [Theoretical conc.] × 100
b: %CV = [Standard deviation] ÷ [Mean of measured values] × 100
LLOQ: Lower limit of quantification

2.　分析方法及びバリデーション試験（2/2）

Test Article: CS-3150 and R-413942
Location in CTD: 4.2.2.1-5, 4.2.2.1-6

Animal species (strain)	Rabbit (NZW)		Cynomolgus monkey	
Analyte	CS-3150	R-413942	CS-3150	R-413942
Sample matrix	Plasma		Plasma	
Pretreatment	Solid phase extraction		Solid phase extraction	
Analytical method	LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Internal standard	$^{2}H_{7}$-CS-3150	$^{2}H_{3}$-R-413942	$^{2}H_{7}$-CS-3150	$^{2}H_{3}$-R-413942
Quantification range (ng/mL)	0.1～100	0.1～100	0.1～100	0.1～100
LLOQ (ng/mL)	0.1	0.1	0.1	0.1
Intra-assay reproducibility				
Accuracy (% RE) [a)]	-1.3～3.0	-5.0～2.5	-8.2～-5.0	-9.6～-3.3
Precision (% CV) [b)]	2.3～3.9	1.4～4.6	2.3～6.8	2.1～4.8
Inter-assay reproducibility				
Accuracy (% RE) [a)]	-1.0～-0.1	-4.4～1.5	-4.0～-0.3	-4.3～-3.0
Precision (% CV) [b)]	3.3～4.5	1.5～5.9	1.0～6.8	1.7～5.2
Dilution reproducibility	2000-fold	2000-fold	2000-fold	2000-fold
Stability in plasma	-80°C: 101 days	-80°C: 101 days	-80°C: 93 days	-80°C: 93 days
Freeze and thaw stability	5 cycles	5 cycles	3 cycles	3 cycles
Report No.	[redacted]		[redacted]	

a: %RE = ([Mean of measured conc.] – [Theoretical conc.]) ÷ [Theoretical conc.] × 100
b: %CV = [Standard deviation] ÷ [Mean of measured values] × 100
LLOQ: Lower limit of quantification

3.　薬物動態試験：　吸収：単回投与

3.1　薬物動態試験: 吸収: 単回投与－経口及び静脈内投与、ラット（1/2）

Test Article: CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.2-1
Report No. [redacted]

Animal species (strain)	Rat (SD)							
Sex (male or female)/ n	Male/n = 4 for each dosing group							
Feeding	Fasted							
Test substance	CS-3150							
Route of administration	Oral				Intravenous			
Vehicle	10% of DMA, 10% of Tween 80, and 80% of physiological saline							
Dose (mg/kg)	0.1, 0.3, 1, and 3							
Sample	Plasma							
Analyte	CS-3150 and R-413942							
Analytical method	LC-MS/MS							
Sampling time	Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 and 48 h post-dose				Pre-dose, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 and 48 h post-dose			
PK parameter	Oral dose (mg/kg)				Intravenous dose (mg/kg)			
	0.1	0.3	1	3	0.1	0.3	1	3
CS-3150								
Tmax (h)	3.5 (1.0)	2.8 (1.5)	4.5 (2.5)	2.0 (1.4)	NA	NA	NA	NA
Cmax (ng/mL)	15.5 (5.0)	72.3 (31.2)	267 (89)	1080 (220)	NA	NA	NA	NA
AUClast (ng·h/mL)	193 (57)	1040 (500)	3660 (830)	14600 (5100)	316 (65)	953 (374)	2890 (1350)	14300 (1900)
AUCinf (ng·h/mL)	195 (57)	1050 (520)	3690 (830)	14700 (5200)	319 (64)	963 (378)	2900 (1350)	14400 (1900)

Mean (standard deviation); NA, not applicable, DMA, N,N-dimethylacetamide

3.1　薬物動態試験: 吸収: 単回投与－経口及び静脈内投与、ラット（2/2）

Test Article: CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.2-1
Report No. [redacted]

PK parameter		Oral dose (mg/kg)				Intravenous dose (mg/kg)			
		0.1	0.3	1	3	0.1	0.3	1	3
CS-3150									
CL/F	(mL/min/kg)	9.29 (3.33)	5.72 (2.64)	4.67 (0.87)	3.70 (1.09)	NA	NA	NA	NA
CL	(mL/min/kg)	NA	NA	NA	NA	5.38 (0.96)	6.08 (3.10)	6.69 (2.82)	3.53 (0.47)
Vss	(L/kg)	NA	NA	NA	NA	2.08 (0.35)	2.49 (1.06)	2.44 (0.85)	1.47 (0.28)
MRTlast	(h)	8.13 (1.42)	9.04 (1.16)	8.99 (0.85)	8.37 (1.31)	NA	NA	NA	NA
MRTinf	(h)	8.51 (1.41)	9.49 (1.41)	9.34 (1.00)	8.69 (1.50)	NA	NA	NA	NA
$T_{1/2}$	(h)	6.05 (1.39)	6.90 (0.92)	6.63 (0.49)	6.54 (0.85)	5.89 (1.06)	7.07 (1.10)	6.15 (0.36)	6.63 (0.29)
F	(%)	61.0 (18.0)	109 (54)	127 (29)	102 (36)	NA	NA	NA	NA
R-413942									
Tmax	(h)	5.3 (1.2)[a]	7.0 (2.0)	7.5 (1.0)	7.5 (1.0)	4.5 (1.0)	6.0 (1.6)	7.5 (1.0)	7.0 (1.2)
Cmax	(ng/mL)	0.179 (0.182)	1.74 (1.30)	10.7 (3.7)	59.1 (18.6)	0.348 (0.267)	3.30 (4.07)	9.37 (4.86)	61.1 (40.1)
AUClast	(ng·h/mL)	0.824 (0.974)	24.9 (22.7)	148 (64)	1260 (650)	2.13 (1.59)	37.7 (50.0)	132 (70)	1210 (680)

Mean (standard deviation); NA, not applicable

a, N = 3 because concentrations at all time points were lower than the limit of quantitation in one of four animals

3.2　薬物動態試験: 吸収: 単回投与－経口及び静脈内投与、カニクイザル（1/2）

Test Article: CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.2-2
Report No. [redacted]

Animal species	Cynomolgus monkey							
Sex (male or female)/ n	Male/n = 4 for each dosing group							
Feeding	Fasted							
Test substance	CS-3150							
Route of administration	Oral				Intravenous			
Vehicle	10% of DMA, 10% of Tween 80, and 80% of physiological saline							
Dose (mg/kg)	0.1, 0.3, 1, and 3							
Sample	Plasma							
Analyte	CS-3150 and R-413942							
Analytical method	LC-MS/MS							
Sampling time	Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, and 72 h post-dose				Pre-dose, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, and 72 h post-dose			
PK parameter	Oral dose (mg/kg)				Intravenous dose (mg/kg)			
	0.1	0.3	1	3	0.1	0.3	1	3
CS-3150								
Tmax (h)	3.5 (1.0)	3.0 (1.2)	2.5 (1.0)	3.0 (1.2)	NA	NA	NA	NA
Cmax (ng/mL)	26.7 (2.3)	107 (2)	233 (56)	1080 (130)	NA	NA	NA	NA
AUClast (ng·h/mL)	360 (101)	1280 (100)	2960 (1130)	13200 (2600)	517 (24)	1760 (260)	4590 (730)	18500 (3800)
AUCinf (ng·h/mL)	364 (101)	1290 (110)	3000 (1140)	13400 (2600)	519 (24)	1760 (270)	4600 (720)	18600 (3800)

Mean (standard deviation); NA, not applicable, DMA, N,N-dimethylacetamide

3.2　薬物動態試験: 吸収: 単回投与－経口及び静脈内投与、カニクイザル（2/2）

Test Article: CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.2-2
Report No. [redacted]

PK parameter		Oral dose (mg/kg)				Intravenous dose (mg/kg)			
		0.1	0.3	1	3	0.1	0.3	1	3
CL/F	(mL/min/kg)	4.85 (1.30)	3.90 (0.34)	6.04 (1.68)	3.85 (0.73)	NA	NA	NA	NA
CL	(mL/min/kg)	NA	NA	NA	NA	3.22 (0.15)	2.88 (0.46)	3.69 (0.52)	2.79 (0.67)
Vss	(L/kg)	NA	NA	NA	NA	1.34 (0.11)	1.36 (0.23)	1.54 (0.14)	1.36 (0.27)
MRTlast	(h)	10.3 (0.8)	11.3 (0.8)	11.8 (0.4)	12.2 (0.6)	NA	NA	NA	NA
MRTinf	(h)	10.9 (0.7)	11.6 (0.9)	13.0 (1.2)	13.2 (1.0)	NA	NA	NA	NA
$T_{1/2}$	(h)	9.57 (2.44)	10.0 (0.8)	13.0 (3.1)	12.3 (1.9)	11.6 (1.3)	11.5 (0.5)	11.1 (1.3)	13.1 (3.3)
F	(%)	69.6 (16.4)	73.8 (6.5)	63.7 (13.3)	72.3 (6.6)	NA	NA	NA	NA
R-413942									
Tmax	(h)	16[a]	20 (8)	12 (8)	36 (14)	24[b]	24 (0)	20 (8)	36 (14)
Cmax	(ng/mL)	0.0605 (0.0701)	0.346 (0.085)	1.06 (0.47)	3.66 (0.83)	0.0265 (0.0530)	0.193 (0.018)	0.658 (0.214)	2.33 (0.25)
AUClast	(ng·h/mL)	0.621 (1.167)	17.8 (5.4)	52.7 (31.3)	215 (43)	0.438 (0.875)	10.4 (2.5)	33.0 (16.4)	135 (15)

Mean (standard deviation); NA, not applicable

a, N = 2, because concentrations at all time points were lower than the limit of quantitation in two of four animals

b, N = 1, because concentrations at all time points were lower than the limit of quantitation in three of four animals

3.3　薬物動態試験: 吸収: 単回投与ー経口、ラット及びサル

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.2-3, 4.2.2.2-4

Animal species (strain)	Rat (SD)		Cynomolgus monkey	
Sex (male or female)/ n	Male/n = 4		Male/n = 3	
Feeding	Fasted			
Test substance	^{14}C−CS−3150			
Specific radioactivity	4.31 MBq/mg			
Route of administration	Oral			
Vehicle	10% of ethanol and 90% of 0.5%MC		0.5%MC	
Dose (mg/kg)	1			
Sample	Blood and Plasma			
Detection	^{14}C, radioactivity			
Analytical method	Liquid scintillation counting			
Sampling time	0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 and 72 h post-dose		Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 h post-dose	
Report No.	[redacted]		[redacted]	
PK parameter	Blood	Plasma	Blood	Plasma
Tmax (h)	2.8 (3.6)	2.5 (3.7)	2.3 (1.5)	2.3 (1.5)
Cmax (ng eq./mL)	276 (76)	324 (85)	273 (115)	309 (143)
AUClast (ng eq.·h/mL)	4600 (530)	5000 (520)	3230 (460)	3500 (510)
AUCinf (ng eq.·h/mL)	4730 (510)	5050 (510)	3330 (450)	3640 (520)
$T_{1/2}$ (h)	13.5 (3.2)	10.5 (1.6)	9.4 (1.5) [2, 4, or 6-24 h]	8.5 (1.1) [2, 4, or 6-24 h]
			38 (5) [48-120 or 168 h]	45 (3) [48-168 h]

Mean (standard deviation); MC, methylcellulose
Radioactivity concentrations are expressed as equivalents of CS-3150

4.　薬物動態試験：　吸収：反復投与

2.6.7 項を参照

5.　薬物動態試験：　分布

5.1　薬物動態試験: 分布－全身オートラジオルミノグラフィー、アルビノラット（1/3）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.3-1
Report No. [redacted]

Animal species (strain)	Rat (Sprague-Dawley, albino)					
Sex (male or female)/ n	Male/n = 1 for each time point					
Feeding	Fasted					
Test substance	^{14}C-CS-3150					
Specific radioactivity	4.31 MBq/mg					
Route of administration	Oral					
Vehicle	0.5% methylcellulose					
Dose (mg/kg)	1					
Detection	^{14}C, radioactivity					
Analytical method	Radioluminography					
Sampling time	2, 8, 24, 48, 72, and 168 h post-dose					
Tissue or organ	Radioactivity concentration in tissues (ng eq. of CS-3150/g tissue)					
	2 h post-dose	8 h post-dose	24 h post-dose	48 h post-dose	72 h post-dose	168 h post-dose
Blood	154 (1.00)	154 (1.00)	45.4 (1.00)	-	-	-
Cerebrum	22.5 (0.15)	12.6 (0.08)	-	-	-	-
Cerebellum	25.7 (0.17)	17.4 (0.11)	-	-	-	-
Pituitary gland	1010 (6.56)	557 (3.62)	85.3 (1.88)	-	-	-

Parenthesized figures indicate the ratio of the concentration in each tissue type to that in blood.
Upper limit of quantification = 11900 ng eq. of CS-3150/g tissue
Lower limit of quantification = 6.05 ng eq. of CS-3150/g tissue
-, not determined; AUQ, above the upper limit of quantification

5.1　薬物動態試験: 分布－全身オートラジオルミノグラフィー、アルビノラット（2/3）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.3-1
Report No. [redacted]

Tissue or organ	Radioactivity concentration in tissues (ng eq. of CS-3150/g tissue)					
	2 h post-dose	8 h post-dose	24 h post-dose	48 h post-dose	72 h post-dose	168 h post-dose
Eyeball	69.5 (0.45)	50.7 (0.33)	9.96 (0.22)	-	-	-
Harderian gland	971 (6.31)	2750 (17.86)	1810 (39.87)	858	342	38.0
Thyroid gland	1300 (8.44)	466 (3.03)	95.2 (2.10)	-	-	-
Mandibular gland	1140 (7.40)	655 (4.25)	62.9 (1.39)	-	-	-
Thymus	454 (2.95)	398 (2.58)	56.6 (1.25)	-	-	-
Heart	942 (6.12)	544 (3.53)	41.0 (0.90)	-	-	-
Lung	764 (4.96)	431 (2.80)	43.0 (0.95)	-	-	-
Liver	3920 (25.45)	2410 (15.65)	423 (9.32)	164	90.2	19.9
Kidney	1100 (7.14)	807 (5.24)	83.8 (1.85)	18.9	-	-
Adrenal gland	2020 (13.12)	1010 (6.56)	85.3 (1.88)	-	-	-
Spleen	734 (4.77)	470 (3.05)	50.0 (1.10)	-	-	-
Pancreas	1290 (8.38)	825 (5.36)	83.8 (1.85)	21.5	-	-
Fat	184 (1.19)	221 (1.44)	92.8 (2.04)	47.5	-	-
Brown fat	1210 (7.86)	593 (3.85)	82.2 (1.81)	-	-	-
Bone	92.0 (0.60)	52.7 (0.34)	-	-	-	-
Skeletal muscle	455 (2.95)	343 (2.23)	19.3 (0.43)	-	-	-

Parenthesized figures indicate the ratio of the concentration in each tissue type to that in blood.
Upper limit of quantification = 11900 ng eq. of CS-3150/g tissue
Lower limit of quantification = 6.05 ng eq. of CS-3150/g tissue
-, not determined; AUQ, above the upper limit of quantification

5.1　薬物動態試験: 分布－全身オートラジオルミノグラフィー、アルビノラット（3/3）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.3-1
Report No. [redacted]

Tissue or organ	Radioactivity concentration in tissues (ng eq. of CS-3150/g tissue)					
	2 h post-dose	8 h post-dose	24 h post-dose	48 h post-dose	72 h post-dose	168 h post-dose
Skin	324 (2.10)	239 (1.55)	38.0 (0.84)	-	-	-
Bone marrow	507 (3.29)	301 (1.95)	-	-	-	-
Testis	60.5 (0.39)	122 (0.79)	34.2 (0.75)	6.92	-	-
Epididymis	204 (1.32)	280 (1.82)	21.2 (0.47)	-	-	-
Prostate gland	323 (2.10)	573 (3.72)	74.7 (1.65)	-	-	-
Urinary bladder	422 (2.74)	430 (2.79)	-	-	-	-
Urine in bladder	228 (1.48)	265 (1.72)	46.7 (1.03)	-	-	-
Stomach	479 (3.11)	929 (6.03)	126 (2.78)	27.0	-	-
Small intestine	993 (6.45)	305 (1.98)	-	-	-	-
Large intestine	1040 (6.75)	4520 (29.35)	70.3 (1.55)	16.3	-	-
Gastric contents	AUQ	65.2 (0.42)	17.4 (0.38)	-	-	-
Small intestinal contents	AUQ	2810 (18.25)	888 (19.56)	93.0	65.2	-
Large intestinal contents	36.7 (0.24)	AUQ	3860 (85.02)	586	168	15.6

Parenthesized figures indicate the ratio of the concentration in each tissue type to that in blood.
Upper limit of quantification = 11900 ng eq. of CS-3150/g tissue
Lower limit of quantification = 6.05 ng eq. of CS-3150/g tissue
-, not determined; AUQ, above the upper limit of quantification

5.2　薬物動態試験: 分布－組織中放射能濃度、有色ラット（1/2）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.3-2
Report No. [redacted]

Animal species (strain)	Rat (Long Evans, pigmented)						
Sex (male or female)/ n	Male/n = 3 for each time point						
Feeding	Fasted						
Test substance	^{14}C-CS-3150						
Specific radioactivity	4.31 MBq/mg						
Route of administration	Oral						
Vehicle	0.5% methylcellulose						
Dose (mg/kg)	1						
Detection	^{14}C, radioactivity						
Analytical method	Liquid scintillation counting						
Sampling time	2, 8, 24, 48, 72, 168 and 336 h post-dose						
Tissue or organ	Radioactivity concentration in tissues (ng eq. of CS-3150/g or mL)						
	2 h post-dose	8 h post-dose	24 h post-dose	48 h post-dose	72 h post-dose	168 h post-dose	336 h post-dose
Plasma	487 (42)	132 (26)	16.2 (1.5)	4.26 (0.21)	0.483 (0.837)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Blood	302 (28)	91.0 (16.4)	13.9 (1.1)	5.81 (0.69)	2.99 (0.45)	2.13 (0.39)	1.69 (0.44)
Cerebrum	15.2 (3.0)	8.24 (2.30)	0.282 (0.488)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Eyeball	123 (32)	75.1 (15.6)	15.8 (3.2)	4.66 (1.22)	2.76 (0.34)	1.02 (0.14)	0.552 (0.096)
Heart	710 (72)	254 (61)	19.1 (8.4)	2.42 (0.56)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Lung	766 (113)	316 (76)	26.5 (9.6)	4.04 (0.90)	1.83 (0.20)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)

Mean (standard deviation)

5.2　薬物動態試験: 分布－組織中放射能濃度、有色ラット（2/2）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.3-2
Report No. [redacted]

Tissue or organ	Radioactivity concentration in tissues (ng eq. of CS-3150/g or mL)						
	2 h post-dose	8 h post-dose	24 h post-dose	48 h post-dose	72 h post-dose	168 h post-dose	336 h post-dose
Liver	4560 (610)	1820 (250)	211 (56)	71.7 (14.8)	38.6 (2.5)	9.92 (1.31)	2.35 (0.58)
Kidney	1010 (170)	409 (103)	36.7 (11.9)	6.65 (1.55)	3.15 (0.47)	0.997 (0.075)	0.822 (0.172)
Adrenal gland	1680 (260)	661 (188)	40.2 (21.8)	4.96 (0.98)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Spleen	467 (45)	208 (56)	19.7 (8.3)	3.28 (0.83)	0.483 (0.837)	0.00 (0.00)	0.260 (0.450)
Testis	92.9 (19.0)	113 (13)	25.6 (5.6)	2.96 (1.52)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)

Mean (standard deviation)

6. 薬物動態試験： 蛋白結合

Test Article: CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.3-4
Report No. [redacted]

Assay	In vitro		
Sample	Plasma (rat, cynomolgus monkey, human), n = 3		
Test substance	CS-3150		
Concentration	30, 300, and 3000 ng/mL		
Assay method	Ultracentrifugation		
Analyte	CS-3150		
Analytical method	LC-MS/MS		
Final concentration	Plasma protein binding (%)		
(ng/mL)	Rat	Monkey	Human
30	98.2 (0.3)	97.7 (0.3)	99.0 (0.3)
300	98.4 (0.3)	96.9 (1.0)	98.5 (0.5)
3000	98.4 (0.2)	97.7 (0.5)	98.2 (0.3)

Mean (standard deviation)

7.　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験

7.1　薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験－乳汁移行性、ラット

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.5-4
Report No. [redacted]

Animal species (strain)	Rat (F344)		
Sex (male or female)/ n	Female (nursing rats, Day 10 after delivery)/n = 3		
Feeding	Fed		
Test substance	^{14}C-CS-3150		
Specific radioactivity	4.64 MBq/mg		
Route of administration	Oral		
Vehicle	10% of DMA, 10% of Tween 80, and 80% of physiological saline		
Dose (mg/kg)	1		
Sample	Milk and plasma		
Detection	^{14}C, radioactivity		
Analytical method	Liquid scintillation counting		
Sampling point	15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24, and 48 h post-dose		
PK parameters	Milk	Plasma	M/P ratio
Cmax (ng eq./mL)	555 (42)	126 (8)	4.39 (0.06)
Tmax (h)	6.7 (1.2)	5.3 (2.3)	1.33 (0.29)
AUClast (ng eq.·h/mL)	13400 (800)	2800 (150)	4.79 (0.30)
AUCinf (ng eq.·h/mL)	14700 (600)	2880 (160)	5.12 (0.32)
$T_{1/2}$ (h)	14 (1)	9.1 (0.2)	1.50 (0.16)

Mean (standard deviation); DMA, N,N-dimethylacetamide
Radioactivity concentrations are expressed as equivalents of CS-3150

7.2　薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験－胎盤通過性、ラット（1/3）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.3-3
Report No. [redacted]

Animal species (strain)	Rat (F344)			
Sex (male or female)/ n	Female (Day 18 of pregnancy)/ n = 1 for each time point			
Feeding	Fasted			
Test substance	^{14}C-CS-3150			
Specific radioactivity	4.64 MBq/mg			
Route of administration	Oral			
Vehicle	10% of DMA, 10% of Tween 80, and 80% of physiological saline			
Dose (mg/kg)	1			
Detection	^{14}C, radioactivity			
Analytical method	Radioluminography			
Sampling time	2, 6, 24, and 48 h post-dose			
Tissue or organ	Radioactivity Concentration (ng eq. of CS-3150/g tissue)			
	2 h post-dose	6 h post-dose	24 h post-dose	48 h post-dose
Adrenal gland	2680 (10.81)	2430 (9.20)	669 (11.44)	112 (7.57)
Amnion	97.5 (0.39)	97.2 (0.37)	NS (NC)	NS (NC)
Amniotic fluid	7.55 (0.03)	8.31 (0.03)	8.10 (0.14)	7.57 (0.51)

Figures in parentheses are expressed as the ratio of concentration in tissue relative to blood; DMA, N,N-dimethylacetamide
Lower Limit of Quantification = 5.62 ng eq. of CS-3150/g tissue.
Upper Limit of Quantification = 11100 ng eq. of CS-3150/g tissue.
NS: Not specified, meaning that the radioactivity in the tissue could not be confirmed by visual observation.

7.2　薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験－胎盤通過性、ラット（2/3）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.3-3
Report No. [redacted]

Tissue or organ	Radioactivity Concentration (ng eq. of CS-3150/g tissue)			
	2 h post-dose	6 h post-dose	24 h post-dose	48 h post-dose
Blood	248 (1.00)	264 (1.00)	58.5 (1.00)	14.8 (1.00)
Cerebellum	20.0 (0.08)	25.0 (0.09)	8.36 (0.14)	BLQ (NC)
Cerebrum	16.7 (0.07)	22.3 (0.08)	7.43 (0.13)	BLQ (NC)
Fetal brain	116 (0.47)	149 (0.56)	17.4 (0.30)	BLQ (NC)
Fetal gastro-intestinal contents	263 (1.06)	463 (1.75)	581 (9.93)	1840 (124.32)
Fetal kidney	113 (0.46)	163 (0.62)	77.7 (1.33)	15.4 (1.04)
Fetal liver	229 (0.92)	329 (1.25)	143 (2.44)	30.9 (2.09)
Fetal lung	165 (0.67)	189 (0.72)	59.1 (1.01)	10.3 (0.70)
Fetus [a]	122 (0.49)	137 (0.52)	62.1 (1.06)	28.2 (1.91)
Heart	1150 (4.64)	1200 (4.55)	309 (5.28)	41.0 (2.77)
Kidney	1270 (5.12)	1250 (4.73)	390 (6.67)	75.2 (5.08)
Liver	5210 (21.01)	4570 (17.31)	1990 (34.02)	599 (40.47)
Lung	741 (2.99)	723 (2.74)	220 (3.76)	32.2 (2.18)
Mammary gland	1000 (4.03)	1180 (4.47)	558 (9.54)	300 (20.27)

Figures in parentheses are expressed as the ratio of concentration in tissue relative to blood.
Lower Limit of Quantification = 5.62 ng eq. of CS-3150/g tissue.
Upper Limit of Quantification = 11100 ng eq. of CS-3150/g tissue.
BLQ: Below the Lower Limit of Quantification, NC: Not calculated
a, As for fetus, the radioactivity detected inside the outline of each fetal whole body on the animal section was determined.

7.2　薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験－胎盤通過性、ラット（3/3）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.3-3
Report No. [redacted]

Tissue or organ	Radioactivity Concentration (ng eq. of CS-3150/g tissue)			
	2 h post-dose	6 h post-dose	24 h post-dose	48 h post-dose
Ovary	730 (2.94)	746 (2.83)	189 (3.23)	44.0 (2.97)
Pituitary gland	1320 (5.32)	1350 (5.11)	325 (5.56)	57.8 (3.91)
Placenta	509 (2.05)	537 (2.03)	122 (2.09)	18.8 (1.27)
Uterus	661 (2.67)	711 (2.69)	134 (2.29)	55.1 (3.72)

Figures in parentheses are expressed as the ratio of concentration in tissue relative to blood.
Lower Limit of Quantification = 5.62 ng eq. of CS-3150/g tissue.
Upper Limit of Quantification = 11100 ng eq. of CS-3150/g tissue.

8.　薬物動態試験：　その他の分布試験

8.1　薬物動態試験: その他の分布試験－血球移行性

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.3-5
Report No. [redacted]

Assay	In vitro			
Sample	Blood (rat, dog, cynomolgus monkey, human) , n = 3			
Test substance	^{14}C-CS-3150			
Concentration	30, 300, and 3000 ng/mL			
Detection	^{14}C, radioactivity			
Analytical method	Liquid scintillation counting			
Specific radioactivity	4.31 MBq/mg			
Final concentration	Distribution to blood cells (%)			
(ng/mL)	Rat	Dog	Monkey	Human
30	27.3 (3.6)	30.6 (5.1)	37.8 (6.8)	28.6 (6.2)
300	29.1 (0.9)	29.8 (7.6)	39.9 (2.8)	30.4 (0.7)
3000	29.9 (1.5)	29.6 (6.3)	39.5 (5.4)	29.4 (1.7)

Mean (standard deviation)

9.　薬物動態試験：　代謝：*In Vivo*

9.1　薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*－代謝物構造解析、ラット及びカニクイザル（1/2）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2, 4.2.2.4-3, 4.2.2.4-4, 4.2.2.4-5, 4.2.2.4-10

Animal species	Rat		Cynomolgus monkey			
Sex (male or female)/ n	Male/n = 4 (each time point)	Male/n = 3	Male/n = 3			
Feeding	Fasted					
Test substance	^{14}C-CS-3150					
Route of administration	Oral					
Vehicle	10% of ethanol and 90% of 0.5% MC	10% of DMA, 10% of Tween 80, and 80% of physiological saline	0.5% MC			
Dose (mg/kg)	3	1	1			
Sample	Plasma	Bile	Plasma	Urine	Feces	Bladder bile
Sampling time	2 and 6 h post-dose	0-24 h post-dose	2 and 6 h post-dose	0-24 h post-dose	0-72 h post-dose	6 h post-dose
Detection	^{14}C, radioactivity, Mass					
Analytical method	LC-MS, LC-MS/MS, Radio-HPLC					
Report No.	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	

MC, methylcellulose; DMA, N,N-dimethylacetamide

9.1　薬物動態試験: 代謝: In Vivo－代謝物構造解析、ラット及びカニクイザル（2/2）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2, 4.2.2.4-3, 4.2.2.4-4, 4.2.2.4-5, 4.2.2.4-10

Detected metabolites		Rat		Monkey			
ID	Identification	Plasma	Bile	Plasma	Urine	Feces	Bladder bile
CS-3150	Unchanged form	○	○	○	○	○	○
R-413942	Deshydroxyethyl form	○	○	-	-	-	-
M2	Carboxylic acid form	○	○	-	○	○	○
M3	Hydroxymethyl form	-	○	-	○	○	-
M4	O-glucuronide	-	○	○	○	-	○
M5	Hydroxymethyl-carboxylic acid form	-	○	-	○	○	-
M6	Sulfate conjugate	-	○	-	-	-	-
M7	Glucuronide of di-hydrogenated form	-	○	-	-	-	-
M8	Glucuronide of mono-oxygenated form	-	-	○	○	-	○
M9	Mono-oxygenated form of R-413942	○	-	-	-	-	-
M10	Di-oxygenated form of M2	○	-	-	-	-	-
M11	Acyl-glucuronide of amide-bond hydrolysate	-	○	-	-	-	-
M17	Di-oxygenated form	-	○	-	-	-	-

○, Identified or proposed; -, Not detected

9.2　薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*－代謝物定量プロファイル、ラット及びカニクイザル（1/3）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.4-6, 4.2.2.4-7

Animal species	Rat		Cynomolgus monkey	
Sex (male or female)/ n	Male/n = 3	Male/n = 4	Male/n = 3	
Feeding	Fasted			
Test substance	^{14}C-CS-3150			
Route of administration	Oral			
Vehicle	0.5% MC	10% of ethanol and 90% of 0.5% MC	0.5% MC	
Dose (mg/kg)	1		1	
Sample	Plasma	Urine, feces	Plasma	Urine, feces
Sampling time	2 and 6 h post-dose	Urine: 0-24 h post-dose, Feces: 0-48 h post-dose	2 and 6 h post-dose	Urine: 0-24 h post-dose, Feces: 0-72 h post-dose
Detection	^{14}C, radioactivity			
Analytical method	Radio-HPLC			
Report No.	[redacted]		[redacted]	

MC, methylcellulose

9.2　薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*ー代謝物定量プロファイル、ラット及びカニクイザル（2/3）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.4-6, 4.2.2.4-7

Plasma concentration (ng eq. of CS-3150/mL)

Animal species	Rat		Cynomolgus monkey	
	2 h	6 h	2 h	6 h
CS-3150	130.78 (24.23)	130.22 (19.51)	118.29 (1.72)	88.94 (20.74)
R-413942	6.10 (1.41)	7.57 (3.31)	ND	ND
M2	ND	2.97 (1.52)	ND	ND
M3+M5	ND	ND	1.84 (1.65)	ND
M4	ND	ND	150.97 (135.74)	17.12 (10.25)
M8	ND	ND	7.22 (6.55)	ND
M9	1.53 (1.55)	2.34 (0.27)	ND	ND
M10	19.06 (7.25)	20.26 (4.82)	ND	ND
Unknown	9.36 (1.15)	ND	ND	ND

Mean (standard deviation); ND, not detected

9.2　薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*ー代謝物定量プロファイル、ラット及びカニクイザル（3/3）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.4-6, 4.2.2.4-7

Excretion (% of dose)

Animal species	Rat		Cynomolgus monkey	
	Urine	Feces	Urine	Feces
CS-3150	0.1 (0.1)	29.4 (4.7)	0.7 (0.8)	42.2 (10.6)
R-413942	ND	0.1 (0.2)	ND	ND
M2	0.6 (0.2)	44.1 (3.1)	1.2 (0.2)	17.5 (0.7)
M3+M5	0.2 (0.1)	6.9 (1.7)	0.3 (0.1)	7.0 (1.0)
M4	0.1 (0.1)	ND	4.5 (1.7)	ND
M6	ND	0.6 (0.7)	ND	ND
M7	ND	1.4 (0.5)	ND	ND
M8	ND	ND	0.7 (0.3)	ND
M10	ND	1.8 (1.4)	ND	ND
Unknown	ND	0.8 (1.0)	ND	ND
Others	1.0 (0.1)	2.3 (0.9)	0.6 (0.3)	7.0 (2.3)

Mean (standard deviation); ND, not detected; Others, sum of undetermined peaks

9.3　薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*－代謝物定量プロファイル、カニクイザル胆汁

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.4-8
Report No. [redacted]

Animal species	Cynomolgus monkey					
Sex (male or female)/ n	Male/n = 3					
Feeding	Fasted					
Test substance	^{14}C-CS-3150					
Route of administration	Oral			Intravenous		
Vehicle	10% of DMA, 10% of Tween 80, and 80% of physiological saline					
Dose (mg/kg)	1					
Sample	Bile, urine, and feces					
Sampling time	0-48 h					
Detection	^{14}C, radioactivity					
Analytical method	Radio-HPLC					
Excretion (% of dose)	Oral			Intravenous		
	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces
CS-3150	ND	ND	24.0 (4.1)	0.5 (0.4)	ND	1.7 (0.6)
M2	3.6 (0.9)	0.7 (0.2)	ND	2.8 (0.5)	1.3 (0.4)	0.1 (0.0)
M3+M5	ND	0.2 (0.1)	ND	ND	ND	0.1 (0.1)
M4	38.3 (3.3)	5.3 (3.4)	ND	41.0 (2.4)	25.7 (2.4)	0.1 (0.1)
Others	11.2 (0.9)	2.8 (0.9)	6.4 (0.3)	11.7 (3.3)	5.9 (1.0)	2.0 (0.6)
Total	53.1 (2.4)	9.0 (4.4)	30.6 (4.2)	56.0 (2.7)	33.0 (3.4)	4.0 (1.4)

Mean (standard deviation); ND, not detected; Others means sum of undetermined peaks calculated by subtracting the sum of the determined metabolite from total; Total means total excretion of the radioactivity; DMA, N,N-dimethylacetamide

9.4　薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*ー代謝物定量プロファイル、ラット胆汁（1/2）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.4-10
Report No. [redacted]

Animal species	Rat
Sex (male or female)/ n	Male/n = 3
Feeding	Fasted
Test substance	^{14}C-CS-3150
Route of administration	Oral
Vehicle	10% of DMA, 10% of Tween 80, and 80% of physiological saline
Dose (mg/kg)	1
Sample	Bile
Sampling time	0-48 h
Detection	^{14}C, radioactivity
Analytical method	Radio-HPLC

DMA, N,N-dimethylacetamide

9.4　薬物動態試験: 代謝: In Vivo－代謝物定量プロファイル、ラット胆汁（2/2）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.4-10
Report No. [redacted]

	Excretion (% of dose)
CS-3150	1.0 (0.5)
R-413942	1.0 (0.4)
M2	26.2 (7.4)
M3+M5	4.5 (1.6)
M4	6.1 (1.7)
M7	2.9 (1.4)
M11	1.1 (0.4)
M17	0.9 (0.9)
Others	6.1 (0.7)
Total	49.8 (14.0)

Mean (standard deviation); Others means sum of undetermined peaks calculated by subtracting the sum of the determined metabolite from total; Total means total excretion of the radioactivity

9.5　薬物動態試験: 代謝: *In Vivo*－代謝物定量、ラット及びカニクイザル（M11）

Test Article: CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.4-9
Report No. [redacted]

Animal species	Rat		Cynomolgus monkey	
Sex (male or female)/ n	Male/n = 4	Female/n = 4	Male/n = 3	Female/n = 3
Test substance	CS-3150			
Route of administration	Oral			
Duration of dosing	3 months			
Vehicle	0.5% methylcellulose			
Dose (mg/kg)	100		1000	
Sample	Plasma			
Analyte	M11			
Analytical method	LC-MS/MS			
Sampling time	Pre-dose, 2, 4, 7, and 24 h post-dose on day 91		Pre-dose, 1, 2, 4, 7, and 24 h post-dose on day 91	
PK parameter	Rat		Cynomolgus monkey	
	Male	Female	Male	Female
Cmax (ng/mL)	25.8 (12.1)	38.8 (19.9)	39.9 (37.5)	24.7 (11.9)
Tmax (h)	15.5 (9.8)	9.8 (9.6)	3.7 (2.9)	3.7 (2.9)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	403 (157)	537 (212)	609 (592)	351 (215)

Mean (standard deviation)

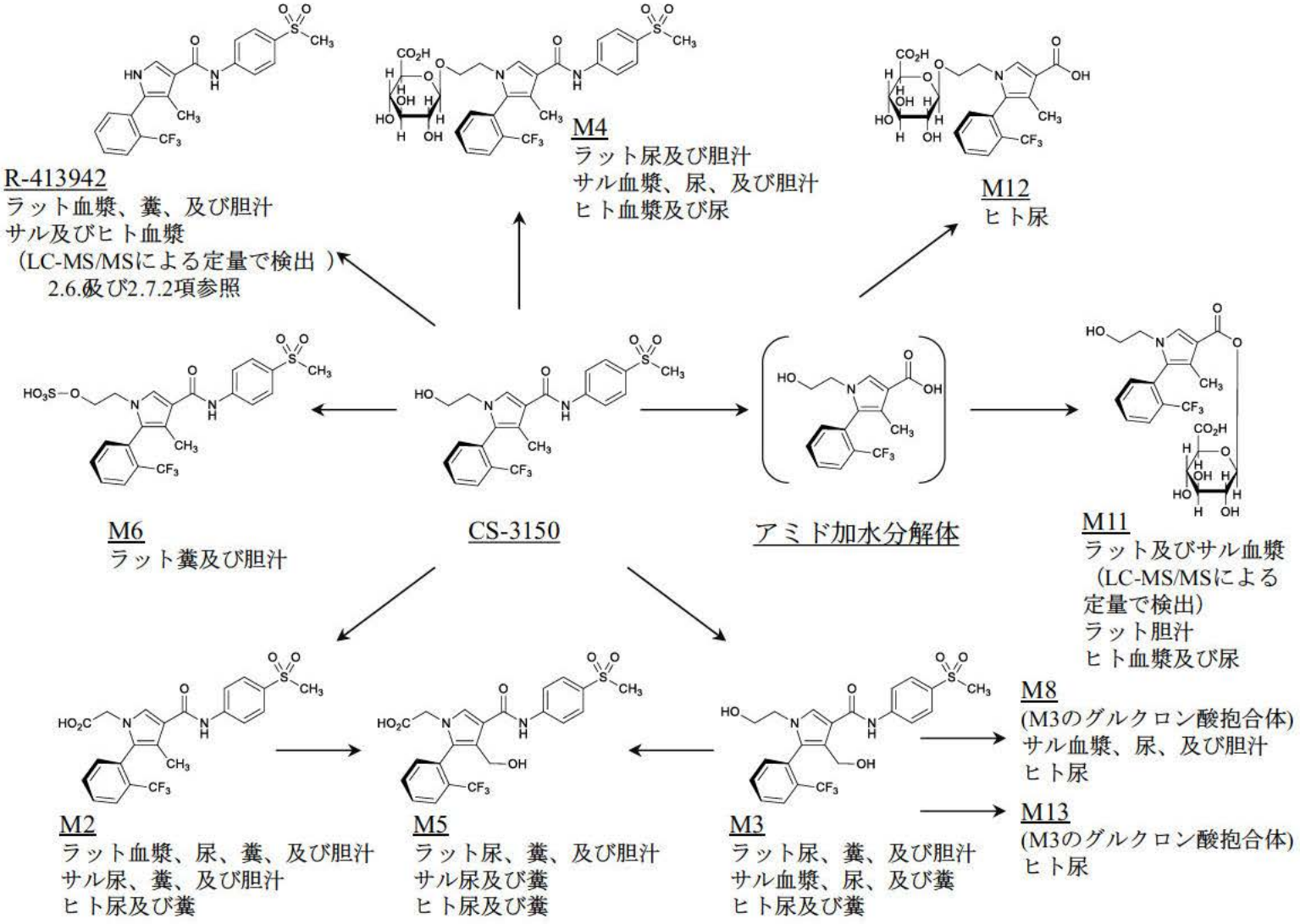
10. 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro*－代謝物構造解析、ラット、カニクイザル、ヒト

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.4-11
Report No. [redacted]

Assay		In vitro		
Sample		Liver microsome		
Co-factor		NADPH or UDPGA		
Animal species		Rat	Cynomolgus monkey	Human
Sex (male or female)/ n		Male/pool	Male/pool	Mixed gender, pooled
Test substance		^{14}C-CS-3150		
Substrate concentration		5 μM		
Sampling time		2 h		
Detection		^{14}C, radioactivity, Mass		
Analytical method		LC-MS, LC-MS/MS, Radio-HPLC		
ID	Identification	Rat	Monkey	Human
R-413942	Deshydroxyethyl form	○	○	○
M2	Carboxylic acid form	○	○	○
M3	Hydroxymethyl form	○	○	○
M4	O-glucuronide	○	○	○

NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; UDPGA, uridine 5'-diphosphoglucuronic acid; ○, Identified or proposed

11. 薬物動態試験： 推定代謝経路



12. 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.7.2 項に記載

13. 薬物動態試験： 排泄

13.1 薬物動態試験: 排泄－ラット及びサル尿糞中（1/2）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.5-1, 4.2.2.5-2

Animal species	Rat	Cynomolgus monkey
Sex (male or female)/ n	Male/n = 4	Male/n = 3
Feeding	Fasted	
Test substance	^{14}C-CS-3150	
Specific radioactivity	4.64 MBq/mg	
Route of administration	Oral	
Vehicle	10% of ethanol and 90% of 0.5% MC	0.5% MC
Dose (mg/kg)	1	1
Sample	Urine and feces	
Sampling period	0-24, 24-48, 48-72, 72-120, and 120-168 h post-dose	Urine: 0-4, 4-8, 8-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, and 144-168 h post-dose Feces: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, and 144-168 h post-dose
Detection	^{14}C, radioactivity	
Analytical method	Liquid scintillation counting	
Report No.	[redacted]	[redacted]

MC, methylcellulose

13.1 薬物動態試験: 排泄ーラット及びサル尿糞中（2/2）

Test Article: ^{14}C-CS-3150
Location in CTD: 4.2.2.5-1, 4.2.2.5-2

		Excretion of radioactivity (% of dose)					
		Rat			Cynomolgus monkey		
		Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
Sampling period	0 − 4 h	–	–	–	3.4 (1.2)	–	–
	0 − 8 h	–	–	–	4.9 (1.5)	–	–
	0 − 24 h	1.9 (0.3)	73.0 (6.7)	74.9 (6.5)	8.0 (1.7)	17.2 (3.3)	25.2 (3.3)
	0 − 48 h	2.3 (0.4)	88.0 (4.4)	90.3 (4.0)	10.1 (2.7)	56.8 (8.6)	66.9 (5.9)
	0 − 72 h	2.8 (0.8)	90.4 (4.8)	93.1 (4.1)	11.0 (3.4)	73.7 (9.1)	84.7 (5.8)
	0 − 96 h	–	–	–	11.3 (3.5)	79.7 (7.2)	90.9 (3.9)
	0 − 120 h	3.3 (1.5)	91.1 (4.8)	94.4 (3.4)	11.4 (3.6)	81.5 (6.6)	92.9 (3.4)
	0 − 144 h	–	–	–	11.5 (3.6)	82.1 (6.4)	93.6 (3.2)
	0 − 168 h	3.9 (2.4)	91.4 (4.7)	95.2 (2.5)	11.5 (3.7)	82.3 (6.3)	93.9 (3.1)

Mean (standard deviation); –, Not determined

14. 薬物動態試験： 排泄：胆汁中

14.1 薬物動態試験: 排泄－ラット及びカニクイザル胆汁中

Test Article: ^{14}C-CS-3150

Location in CTD: 4.2.2.5-3, 4.2.2.5-5

Animal species		Rat	Cynomolgus monkey							
Sex (male or female)/ n		Male/n = 3	Male/n = 3							
Feeding		Fasted								
Test substance		^{14}C-CS-3150								
Route of administration		Oral	Oral				Intravenous			
Vehicle		10% of DMA, 10% of Tween 80, and 80% of physiological saline								
Dose (mg/kg)		1								
Specific radioactivity		4.64 MBq/mg								
Sample		Bile	Bile, Urine, and feces							
Sampling period		0-24 and 24-48 h post-dose	0-4, 4-8, 8-24, and 24-48 h post-dose							
Detection		^{14}C, radioactivity								
Analytical method		Liquid scintillation counting								
Report No.		AM17-C0008-R01	[redacted]							
		Excretion of radioactivity (% of dose)								
		Rat	Cynomolgus monkey							
		Oral	Oral				Intravenous			
		Bile	Bile	Urine	Feces	Total	Bile	Urine	Feces	Total
Sampling period	0 − 4 h	–	1.1 (1.1)	–	–	–	10.5 (7.8)	–	–	–
	0 − 8 h	–	22.8 (0.8)	–	–	–	34.2 (9.2)	–	–	–
	0 − 24 h	41.9 (12.9)	47.2 (6.5)	8.5 (4.4)	18.9 (11.6)	74.5 (13.6)	54.3 (2.8)	32.6 (3.4)	2.0 (0.1)	89.0 (1.2)
	0 − 48 h	49.8 (14.0)	53.1 (2.4)	9.0 (4.4)	30.6 (4.2)	92.8 (7.0)	56.0 (2.7)	33.0 (3.4)	4.0 (1.4)	93.0 (0.1)

Mean (standard deviation); –, Not determined; DMA, N,N-dimethylacetamide

15. 薬物動態試験： 薬物相互作用

2.7.2 項に記載

16. 薬物動態試験： その他

該当する試験はない。