# テリルジー100エリプタ14吸入用
# テリルジー100エリプタ30吸入用

## 製造販売承認申請書添付資料

## 第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

## 2.6. 非臨床試験の概要文及び概要表

### 2.6.4.　薬物動態試験の概要文
### 2.6.5.　薬物動態試験概要表

グラクソ・スミスクライン株式会社

May 10 2018 14:59:21

# 非臨床概要 薬物動態試験の目次


項目 - 頁

2.6.4. 薬物動態試験の概要文 ..... 2.6.4 - p.1
2.6.4.1. まとめ ..... 2.6.4 - p.1
2.6.4.2. 分析法 ..... 2.6.4 - p.1
2.6.4.3. 吸収 ..... 2.6.4 - p.2
2.6.4.4. 分布 ..... 2.6.4 - p.3
2.6.4.5. 代謝 ..... 2.6.4 - p.3
2.6.4.6. 排泄 ..... 2.6.4 - p.3
2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 2.6.4 - p.3
2.6.4.8. その他の薬物動態試験 ..... 2.6.4 - p.3
2.6.4.9. 考察及び結論 ..... 2.6.4 - p.3
2.6.4.10. 図表 ..... 2.6.4 - p.4
2.6.4.11. 参考文献 ..... 2.6.4 - p.4
2.6.5. 薬物動態試験概要表 ..... 2.6.5 - p.1
2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表 ..... 2.6.5 - p.1
2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験 ..... 2.6.5 - p.1
2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収 ..... 2.6.5 - p.1
2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収 ..... 2.6.5 - p.2
2.6.5.5. 薬物動態試験：分布 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合 ..... 2.6.5 - p.4
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 - p.4
2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験 ..... 2.6.5 - p.5
2.6.5.9. 薬物動態試験：In Vivo における代謝 ..... 2.6.5 - p.9
2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝 ..... 2.6.5 - p.9
2.6.5.11. 推定代謝経路 ..... 2.6.5 - p.9
2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 ..... 2.6.5 - p.9
2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄 ..... 2.6.5 - p.9
2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄 ..... 2.6.5 - p.9
2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 ..... 2.6.5 - p.9
2.6.5.16. 薬物動態試験：その他 ..... 2.6.5 - p.10

### 2.6.4 及び 2.6.5 の略号等一覧

| 略語（略称） | 内　容 |
|---|---|
| BCRP | ヒト breast cancer resistance protein |
| BSEP | ヒト bile salt export pump |
| FF | フルチカゾンフランカルボン酸エステル |
| HEK293 細胞 | ヒト胎児由来腎臓 293 細胞 |
| LLC-PK1 細胞 | ブタ近位尿細管上皮細胞 |
| OAT | ヒト organic anion transporter |
| OATP | ヒト organic anion transporting polypeptide |
| $S_2$ 細胞 | ショウジョウバエ胚由来の培養細胞 |
| UMEC | ウメクリジニウム臭化物 |
| VI | ビランテロールトリフェニル酢酸塩 |

## 2.6.4.　薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1.　まとめ

本剤は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）、ウメクリジニウム臭化物（UMEC）及びビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）を配合した吸入粉末剤である。FF、UMEC、VI の非臨床薬物動態については「アラミスト®点鼻液」（FF）、「アニュイティ®エリプタ®」（FF）、「エンクラッセ®エリプタ®」（UMEC）、「レルベア®エリプタ®」（FF/VI）及び「アノーロ®エリプタ®」（UMEC/VI）の承認申請において提出された資料により既に評価されている。

本申請に際しては、FF、UMEC 及び VI の併用吸入投与試験でそれぞれの曝露量に及ぼす併用投与の影響を検討した。また、FF、UMEC 及び VI の肝ミクロソームへの結合並びに UMEC のトランスポーターによる輸送に関し、新たな成績が得られたので報告する。なお、UMEC 及び VI の投与量及び血漿中濃度については、特記しない限り遊離塩基量として示した。

**吸収**

雌雄イヌに FF/UMEC/VI（60/75/15 μg/kg/日）併用及びそれぞれを単独（FF：60 μg/kg/日、UMEC：75 μg/kg/日、VI：15 μg/kg/日）で 13 週間吸入投与したときの血漿中 FF、UMEC 又は VI の薬物動態パラメータを検討した結果、単独及び併用吸入投与のいずれでも FF、UMEC 又は VI の曝露量（Cmax 及び AUC）には、大きなばらつきが認められた。併用投与時の各薬物の曝露量は単独投与時と概して同程度であったことから、併用投与しても、それぞれの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。また、併用投与しても曝露量に明らかな性差はみられなかった。

**分布**

ヒト BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞（LLC-PK1-BCRP）、ヒト BSEP を発現させた膜小胞（membrane vesicle-BSEP）、ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞（HEK293-OATP1B1 又は HEK293-OATP1B3）及びヒト OAT1 又は 3 を発現させた $S_2$ 細胞（$S_2$-OAT1 又は $S_2$-OAT3）を用いて、[$^{14}$C]UMEC（1、10 及び 100 μM）の BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 による輸送について検討した結果、UMEC は BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 の基質ではないが、OAT3 の弱い基質であることが示された。

### 2.6.4.2.　分析法

血漿中 FF、UMEC 及び VI 濃度は LC-MS/MS 法で測定した（血漿量はそれぞれ 150、50 及び 50 μL）。FF、UMEC 及び VI の定量範囲はそれぞれ 0.01～1、0.1～100 及び 0.1～100 ng/mL であった。

### 2.6.4.3.　吸収

#### 2.6.4.3.1.　FF/UMEC/VI

##### 2.6.4.3.1.1.　イヌ 13 週間吸入投与

雌雄イヌ（各 4 匹/群）に FF/UMEC/VI（60/75/15 μg/kg/日）併用及びそれぞれを単独（FF：60 μg/kg/日、UMEC：75 μg/kg/日、VI：15 μg/kg/日）で 13 週間吸入投与したときの投与 1 日、投与 4、8 および 13 週の血漿中 FF、UMEC 又は VI の薬物動態パラメータを検討した（2013N169979_00）。

試験成績を表 2.6.4-1 及び 2.6.5.4.1.に示した。雄イヌに FF/UMEC/VI 併用及びそれぞれを単独で 13 週間吸入投与したとき、単独及び併用吸入投与のいずれでも FF、UMEC 又は VI の曝露量（Cmax 及び AUC）には、大きなばらつきが認められた。併用投与時の各薬物の曝露量は単独投与時と概して同程度であったことから、併用投与しても、それぞれの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。また、雌イヌに単独及び併用吸入投与したときの曝露量は雄と同程度であり、明らかな性差はみられなかった。

**表 2.6.4-1　雌雄イヌに FF/UMEC/VI 併用及びそれぞれを単独で 13 週間吸入投与したときの曝露量（Cmax 及び AUC）**

| 測定物質 | 投与量 (μg/kg/日)[#1] | 日/週 | $C_{max}$ (pg/mL) | | $AUC_{0\text{-}t}$ (pg.hr/mL) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| FF | 59.1 | Day1 | 394 ± 166 | 309 ± 163 | 2710 ± 1330 | 1810 ± 746 |
| | | Week4 | 820 ± 228 | 571 ± 162 | 5080 ± 1660 | 2750 ± 681 |
| | | Week8 | 603 ± 197 | 394 ± 245 | 3690 ± 1160 | 2290 ± 1370 |
| | | Week13 | 594 ± 279 | 540 ± 319 | 2660 ± 1300 | 2170 ± 810 |
| | 64.0 (単独) | Day1 | 399 ± 359 | 485 ± 66.0 | 2170 ± 2440 | 3530 ± 396 |
| | | Week4 | 445 ± 67.0 | 524 ± 125 | 2670 ± 761 | 2530 ± 439 |
| | | Week8 | 282 ± 85.2 | 393 ± 121 | 1840 ± 1310 | 2270 ± 811 |
| | | Week13 | 339 ± 257 | 209 ± 65.2 | 1570 ± 1140 | 1170 ± 257 |
| UMEC | 73.4 | Day1 | 2930 ± 1700 | 1800 ± 1170 | 1260 ± 1060 | 549 ± 638 |
| | | Week4 | 2620 ± 1070 | 1230 ± 689 | 4440 ± 2680 | 1300 ± 831 |
| | | Week8 | 2890 ± 1610 | 1370 ± 1020 | 4040 ± 2970 | 1370 ± 822 |
| | | Week13 | 1360 ± 986 | 1000 ± 367 | 3700 ± 4190 | 844 ± 437 |
| | 73.0 (単独) | Day1[#2] | 4520 ± 2980 | 744 ± 226 | 2140 ± 1660 | NC |
| | | Week4 | 3740 ± 4110 | 1570 ± 988 | 3330 ± 3320 | 860 ± 889 |
| | | Week8 | 2510 ± 1560 | 1370 ± 2270 | 3850 ± 1970 | 652 ± 1140 |
| | | Week13 | 1640 ± 813 | 1460 ± 1940 | 2500 ± 1930 | 477 ± 679 |
| VI | 14.7 | Day1 | 9780 ± 3740 | 8840 ± 5990 | 8400 ± 2650 | 9480 ± 6130 |
| | | Week4 | 11900 ± 5470 | 10500 ± 5650 | 9530 ± 4490 | 15100 ± 7580 |
| | | Week8 | 9760 ± 5900 | 9250 ± 7060 | 10200 ± 8380 | 13200 ± 8010 |
| | | Week13 | 7110 ± 2390 | 6280 ± 3200 | 8800 ± 3100 | 9960 ± 3970 |
| | 14.4 (単独) | Day1 | 9130 ± 5500 | 8980 ± 3360 | 14800 ± 11300 | 10700 ± 4800 |
| | | Week4 | 9480 ± 2920 | 7070 ± 2780 | 16900 ± 6990 | 7720 ± 3180 |
| | | Week8 | 6530 ± 2950 | 7440 ± 3030 | 13900 ± 9650 | 9920 ± 4180 |
| | | Week13 | 12500 ± 10100 | 5130 ± 4210 | 24700 ± 23600 | 8330 ± 7400 |

平均±標準偏差 (n=4)
#1: 推定投与量
#2: 雌は Day6。Day1 の推定投与量が低かったため、Day6 に再度血液を採取し、トキシコキネティクスを評価した。
平均及び標準偏差の算出では、NC 及び NQ の場合は 0 を使用した。

### 2.6.4.4.　分布

#### 2.6.4.4.1.　UMEC

##### 2.6.4.4.1.1.　トランスポーターによる輸送

ヒト BCRP を発現させた LLC-PK1-BCRP、ヒト BSEP を発現させた membrane vesicle-BSEP、ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293-OATP1B1 又は HEK293-OATP1B3 及びヒト OAT1 又は 3 を発現させた $S_2$-OAT1 又は $S_2$-OAT3 を用いて、[$^{14}$C]UMEC（1、10 及び 100 μM）の BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 による輸送について検討した（2014N214870_02）。

試験成績を 2.6.5.8.1.に示した。LLC-PK1-BCRP での UMEC の efflux ratio 並びに HEK293-OATP1B1、HEK293-OATP1B3 及び $S_2$-OAT1 での UMEC の輸送は対照群と同程度であった。Membrane vesicle-BSEP での UMEC の輸送は対照群の 1.9～2.6 倍であったが、濃度及び時間に依存せず、ATP の添加でも変化しなかったことから、UMEC が BSEP の基質である可能性は低いと考えられた。また、$S_2$-OAT3 での UMEC の輸送は対照群の約 2 倍であった。

以上のことから、UMEC は BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 の基質ではないが、OAT3 の弱い基質であることが示された。

### 2.6.4.5.　代謝

新たな試験は実施していない。

### 2.6.4.6.　排泄

新たな試験は実施していない。

### 2.6.4.7.　薬物動態学的薬物相互作用

UMEC は OAT3 の弱い基質であることが示されたが、UMEC は主に糞中に排泄されること、臨床での血漿中 UMEC 濃度は低いことから、臨床で薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと考えられた。

### 2.6.4.8.　その他の薬物動態試験

プールしたヒト肝ミクロソームに FF、UMEC 又は VI（いずれも 1 μM）を添加し、37°C で一晩インキュベートしたときのヒト肝ミクロソームへの結合率を検討した（2014N214514_00）。

試験成績を 2.6.5.16.1.に示した。FF のヒト肝ミクロソームへの結合率は、72%と中程度であったが、UMEC 及び VI では 47 及び 49%であった。

### 2.6.4.9.　考察及び結論

雌雄イヌに FF/UMEC/VI（60/75/15 μg/kg/日）併用及びそれぞれを単独（FF：60 μg/kg/日、UMEC：75 μg/kg/日、VI：15 μg/kg/日）で 13 週間吸入投与したとき、単独及び併用吸入投与のいずれでも FF、UMEC 又は VI の曝露量（Cmax 及び AUC）には、大きなばらつきが認め

られた。併用投与時の各薬物の曝露量は単独投与時と概して同程度であったことから、併用投与しても、それぞれの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。また、併用投与しても曝露量に明らかな性差はみられなかった。

UMEC は OAT3 の弱い基質であることが示されたが、UMEC は主に糞中に排泄されること、臨床での血漿中 UMEC 濃度は低いことから、臨床で OAT3 阻害薬と併用しても薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと考えられた。

### 2.6.4.10.　図表

本文中に記載した。

### 2.6.4.11.　参考文献

該当なし

## 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

| Type of Study | Species (strain) | No./Sex/ Group | Method of Administration | Dose (µg/kg/day) or Concentration | Duration of Dosing | GLP | Testing Facility | Report No. | Location in CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Absorption | | | | | | | | | |
| Toxicokinetics | Dog (Beagle) | 4 | Inhalation | FF/ UMEC/ VI: 26/ 33/ 7, 60/ 75/ 15 FF: 60, UMEC: 75, VI: 15 | 13 weeks | Yes | GSK | 2013N169979_00 | 4.2.2.2 |
| Distribution | | | | | | | | | |
| BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, and OAT3 transport | LLC-PK1-BCRP, membrane vesicles-BSEP, HEK293-OATP1B1, HEK293-OATP1B3, $S_2$-OAT1, and $S_2$-OAT3 cells | NA | In vitro | [$^{14}$C]UMEC: 1, 10 and 100 µM | NA | No | [redacted] | 2014N214870_02 | 4.2.2.3 |
| Other PK study | | | | | | | | | |
| Microsomal binding | Human liver microsome | NA | In vitro | FF: 1 µM, UMEC: 1 µM, VI: 1 µM | NA | No | [redacted] | 2014N214514_00 | 4.2.2.7 |

NA: Not applicable

### 2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験

該当なし

### 2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収

該当なし

## 2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収

### 2.6.5.4.1. イヌ 13 週間併用

Test Article: FF, UMEC and VI

Location in CTD: 4.2.2.2
Report No.: 2013N169979_00
Species (strain): Dog (Beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals: 4 M/4 F
Method of Administration: 10 min/day inhalation (oropharyngeal tube, and dry powder)
Target dose (μg/kg/day): FF/ UMEC/ VI: 26/ 33/ 7, 60/ 75/ 15
FF: 60, UMEC: 75, VI: 15
Sample: Plasma
Analyte: FF, UMEC and VI
Assay: LC-MS/MS
Data source: Appendix 23 table 1 - 12

| Analyte | Dose (μg/kg/day)[#1] | Day/Week | $AUC_{0-t}$ (pg.hr/mL) | | $C_{max}$(pg/mL) | | $t_{max}$ (hr)[#2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| FF | 25.9 | Day1 | 934 ± 515 | 756 ± 1240 | 127 ± 50.7 | 252 ± 378 | 0.167 [0.167-1.17] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week4 | 2910 ± 1390 | 1370 ± 82.3 | 543 ± 226 | 293 ± 27.4 | 0.667 [0.667-0.667] | 0.667 [0.167-0.667] |
| | | Week8 | 1560 ± 1030 | 1590 ± 1310 | 315 ± 188 | 279 ± 225 | 0.417 [0.167-0.667] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week13 | 1320 ± 673 | 421 ± 186 | 318 ± 14.5 | 109 ± 58.5 | 0.667 [0.167-0.667] | 0.667 [0.167-0.667] |
| | 59.1 | Day1 | 2710 ± 1330 | 1810 ± 746 | 394 ± 166 | 309 ± 163 | 0.167 [0.167-0.667] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week4 | 5080 ± 1660 | 2750 ± 681 | 820 ± 228 | 571 ± 162 | 0.167 [0.167-0.667] | 0.667 [0.667-0.667] |
| | | Week8 | 3690 ± 1160 | 2290 ± 1370 | 603 ± 197 | 394 ± 245 | 0.167 [0.167-0.667] | 0.417 [0.167-0.667] |
| | | Week13 | 2660 ± 1300 | 2170 ± 810 | 594 ± 279 | 540 ± 319 | 0.667 [0.167-0.667] | 0.417 [0.167-0.667] |
| | 64.0 (alone) | Day1 | 2170 ± 2440 | 3530 ± 396 | 399 ± 359 | 485 ± 66.0 | 0.667 [0.667-0.667] | 0.667 [0.167-1.17] |
| | | Week4 | 2670 ± 761 | 2530 ± 439 | 445 ± 67.0 | 524 ± 125 | 0.667 [0.167-1.17] | 0.919 [0.667-1.17] |
| | | Week8 | 1840 ± 1310 | 2270 ± 811 | 282 ± 85.2 | 393 ± 121 | 0.417 [0.167-0.667] | 0.667 [0.667-1.17] |
| | | Week13 | 1570 ± 1140 | 1170 ± 257 | 339 ± 257 | 209 ± 65.2 | 0.667 [0.667-1.17] | 0.167 [0.167-1.17] |

### 2.6.5.4.1. イヌ 13 週間併用（続き）

| Analyte | Dose (μg/kg/day)[#1] | Day/Week | $AUC_{0\text{-}t}$ (pg.hr/mL) | | $C_{max}$(pg/mL) | | $t_{max}$ (hr)[#2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| UMEC | 32.3 | Day1 | NC | NC | 977 ± 514 | 183 ± 283 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [NC-0.167] |
| | | Week4 | 1050 ± 782 | 211 ± 288 | 1110 ± 602 | 579 ± 173 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week8 | 664 ± 581 | 633 ± 748 | 748 ± 381 | 944 ± 849 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week13 | NC | NC | 509 ± 203 | 212 ± 91.8 | 0.167 [0.167-0.667] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | 73.4 | Day1 | 1260 ± 1060 | 549 ± 638 | 2930 ± 1700 | 1800 ± 1170 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week4 | 4440 ± 2680 | 1300 ± 831 | 2620 ± 1070 | 1230 ± 689 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week8 | 4040 ± 2970 | 1370 ± 822 | 2890 ± 1610 | 1370 ± 1020 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week13 | 3700 ± 4190 | 844 ± 437 | 1360 ± 986 | 1000 ± 367 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | 73.0 (alone) | Day1[#3] | 2140 ± 1660 | NC | 4520 ± 2980 | 744 ± 226 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week4 | 3330 ± 3320 | 860 ± 889 | 3740 ± 4110 | 1570 ± 988 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week8 | 3850 ± 1970 | 652 ± 1140 | 2510 ± 1560 | 1370 ± 2270 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [NC-0.167] |
| | | Week13 | 2500 ± 1930 | 477 ± 679 | 1640 ± 813 | 1460 ± 1940 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.667] |
| VI | 6.46 | Day1 | 2330 ± 1180 | 1220 ± 2440 | 3160 ± 1520 | 1470 ± 2220 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week4 | 5480 ± 1070 | 5340 ± 2930 | 5310 ± 2500 | 4380 ± 1590 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week8 | 3860 ± 1780 | 7700 ± 8330 | 3590 ± 2240 | 6090 ± 5610 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week13 | 5290 ± 2280 | 2590 ± 3190 | 4810 ± 1870 | 1510 ± 1040 | 0.167 [0.167-0.667] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | 14.7 | Day1 | 8400 ± 2650 | 9480 ± 6130 | 9780 ± 3740 | 8840 ± 5990 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week4 | 9530 ± 4490 | 15100 ± 7580 | 11900 ± 5470 | 10500 ± 5650 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week8 | 10200 ± 8380 | 13200 ± 8010 | 9760 ± 5900 | 9250 ± 7060 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week13 | 8800 ± 3100 | 9960 ± 3970 | 7110 ± 2390 | 6280 ± 3200 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | 14.4 (alone) | Day1 | 14800 ± 11300 | 10700 ± 4800 | 9130 ± 5500 | 8980 ± 3360 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week4 | 16900 ± 6990 | 7720 ± 3180 | 9480 ± 2920 | 7070 ± 2780 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week8 | 13900 ± 9650 | 9920 ± 4180 | 6530 ± 2950 | 7440 ± 3030 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |
| | | Week13 | 24700 ± 23600 | 8330 ± 7400 | 12500 ± 10100 | 5130 ± 4210 | 0.167 [0.167-0.167] | 0.167 [0.167-0.167] |

Values are the mean ± SD of 4 animals.
#1; Estimated inhaled dose, #2; $t_{max}$ values are from the start of the 10 min inhalation period given as median and range, #3; Day6 for female, Due to the low estimated inhaled dose on Day 1 for females in Group 6 given UMEC alone, additional toxicokinetic samples were collected on Day 6 from this group and gender; results from Day 6 samples are reported (Day 1 samples were not analysed).
Notes: Zero was used to calculate mean and SD instead of NC and NQ.

### 2.6.5.5. 薬物動態試験：分布

該当なし

### 2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合

該当なし

### 2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

## 2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験

### 2.6.5.8.1. トランスポーターによる輸送

#### 2.6.5.8.1.1. BCRP

Test Article: UMEC

Report No: 2014N214870_02
Location in CTD: 4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: Bidirectional [apical-to-basal and basal-to-apical] transport assays were conducted with [$^{14}$C]UMEC (1, 10 and 100 μM) across LLC-PK1-BCRP cells.
Analysis: LSC
Data source: Figure 1

| Concentration (μM) | Control cells | | | BCRP-expressing cells | | | Corrected Efflux ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $P_{app}$ ($\times 10^{-6}$ cm/sec) | | Efflux ratio | $P_{app}$ ($\times 10^{-6}$ cm/sec) | | Efflux ratio | |
| | Apical to basal | Basal to apical | | Apical to basal | Basal to apical | | |
| 1 | 3.15 ± 3.57 | 5.99 ± 4.22 | 1.9 | 9.05 ± 12.53 | 13.9 ± 2.9 | 1.5 | 0.8 |
| 10 | 1.40 ± 1.36 | 7.64 ± 0.54 | 5.5 | 2.58 ± 0.18 | 11.3 ± 2.2 | 4.4 | 0.8 |
| 100 | 1.57 ± 1.45 | 10.4 ± 2.7 | 6.6 | 3.85 ± 0.64 | 16.5 ± 3.6 | 4.3 | 0.7 |

Mean ± SD (n=3)

## 2.6.5.8.1.2. BSEP

Test Article: UMEC

Report No.: 2014N214870_02
Location in CTD: 4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: Uptake amount of [$^{14}$C]UMEC (1, 10 and 100 μM) into membrane vesicles-BSEP were measured.
Analysis: LSC
Data source: Figure 4 and 5

| Concentration (μM) | Incubation time (min) | Cleared volume (μL/mg protein) | | S/N ratio |
|---|---|---|---|---|
| | | Control cells | BSEP-expressing vesicles | |
| 1 | 2 | 34.2 ± 5.5 | 85.5 ± 2.7 | 2.5 |
| | 5 | 49.0 ± 1.2 | 98.7 ± 6.8 | 2.0 |
| | 10 | 51.9 ± 1.0 | 100 ± 10 | 1.9 |
| 10 | 2 | 37.9 ± 0.7 | 91.9 ± 2.8 | 2.4 |
| | 5 | 37.9 ± 1.0 | 85.5 ± 4.9 | 2.3 |
| | 10 | 41.5 ± 2.2 | 87.9 ± 5.5 | 2.1 |
| 100 | 2 | 30.4 ± 0.6 | 73.2 ± 4.2 | 2.4 |
| | 5 | 29.6 ± 0.4 | 75.5 ± 7.2 | 2.6 |
| | 10 | 31.5 ± 1.7 | 72.0 ± 6.6 | 2.3 |

Mean ± SD (n=3)

| Concentration (μM) | Incubation time (min) | Cleared volume (μL/mg protein) | | S/N ratio |
|---|---|---|---|---|
| | | - ATP | + ATP | |
| 1 | 2 | 72.0 | 82.3 | 1.1 |
| | 10 | 79.7 | 75.7 | 0.9 |
| 10 | 2 | 80.5 | 74.5 | 0.9 |
| | 10 | 86.1 | 81.1 | 0.9 |
| 100 | 2 | 64.0 | 61.0 | 1.0 |
| | 10 | 68.9 | 63.7 | 0.9 |

Mean (n=2)

### 2.6.5.8.1.3. OATP1B1 及び OATP1B3

Test Article: UMEC

Report No.: 2014N214870_02
Location in CTD: 4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: Uptake amount of [$^{14}$C]UMEC (1, 10 and 100 μM) into HEK293-OATP1B1 or HEK293-OATP1B3 cells were measured.
Analysis: LSC
Data source: Figure 6 and 9

| Transporter | Concentration of UMEC (μM) | Incubation time (min) | Cleared volume (μL/mg protein) | | S/N ratio |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Control cells | OATP1B1-expressing cells | |
| OATP1B1 | 1 | 1 | 9.17 ± 2.08 | 9.86 ± 0.79 | 1.1 |
| | | 2 | 11.2 ± 2.6 | 11.9 ± 1.6 | 1.1 |
| | | 5 | 19.6 ± 4.6 | 18.5 ± 2.3 | 0.9 |
| | 10 | 1 | 7.30 ± 0.39 | 7.45 ± 0.60 | 1.0 |
| | | 2 | 8.35 ± 0.64 | 8.64 ± 1.13 | 1.0 |
| | | 5 | 17.1 ± 0.5 | 14.6 ± 1.0 | 0.9 |
| | 100 | 1 | 3.42 ± 0.05 | 3.05 ± 0.03 | 0.9 |
| | | 2 | 3.87 ± 0.11 | 3.95 ± 0.28 | 1.0 |
| | | 5 | 9.50 ± 0.87 | 8.13 ± 1.12 | 0.9 |
| OATP1B3 | 1 | 1 | 9.17 ± 2.08 | 10.9 ± 1.6 | 1.2 |
| | | 2 | 11.2 ± 2.6 | 14.0 ± 2.5 | 1.3 |
| | | 5 | 19.6 ± 4.6 | 24.3 ± 2.5 | 1.2 |
| | 10 | 1 | 7.30 ± 0.39 | 9.13 ± 1.15 | 1.3 |
| | | 2 | 8.35 ± 0.64 | 10.5 ± 1.2 | 1.3 |
| | | 5 | 17.1 ± 0.5 | 22.7 ± 2.9 | 1.3 |
| | 100 | 1 | 3.42 ± 0.05 | 4.17 ± 0.47 | 1.2 |
| | | 2 | 3.87 ± 0.11 | 4.94 ± 0.06 | 1.3 |
| | | 5 | 9.50 ± 0.87 | 12.6 ± 1.8 | 1.3 |

Mean ± SD (n=3)

### 2.6.5.8.1.4. OAT1 及び OAT3

Test Article: UMEC

Report No.: 2014N214870_02
Location in CTD: 4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: Uptake amount of [$^{14}$C]UMEC (1, 10 and 100 μM) into $S_2$-OAT1 and $S_2$-OAT3 cells were measured.
Analysis: LSC
Data source: Figure 12 and 13

| Transporter | Concentration of UMEC (μM) | Incubation time (min) | Cleared volume (μL/mg protein) | | S/N ratio |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Control cells | OAT1-expressing cells | |
| OAT1 | 1 | 1 | 11.0 ± 1.8 | 10.8 ± 1.9 | 1.0 |
| | | 2 | 11.1 ± 1.3 | 16.1 ± 2.8 | 1.5 |
| | | 5 | 20.6 ± 3.5 | 24.6 ± 3.1 | 1.2 |
| | 10 | 1 | 15.4 ± 0.8 | 13.8 ± 0.8 | 0.9 |
| | | 2 | 18.3 ± 2.3 | 19.8 ± 1.1 | 1.1 |
| | | 5 | 33.4 ± 3.9 | 36.4 ± 1.4 | 1.1 |
| | 100 | 1 | 4.28 ± 0.92 | 5.00 ± 1.47 | 1.2 |
| | | 2 | 4.01 ± 0.35 | 4.78 ± 0.29 | 1.2 |
| | | 5 | 7.23 ± 0.31 | 8.86 ± 1.16 | 1.2 |
| OAT3 | 1 | 1 | 11.0 ± 1.8 | 16.1 ± 0.6 | 1.5 |
| | | 2 | 11.1 ± 1.3 | 23.0 ± 4.0 | 2.1 |
| | | 5 | 20.6 ± 3.5 | 41.1 ± 7.3 | 2.0 |
| | 10 | 1 | 15.4 ± 0.8 | 23.1 ± 3.5 | 1.5 |
| | | 2 | 18.3 ± 2.3 | 31.5 ± 2.1 | 1.7 |
| | | 5 | 33.4 ± 3.9 | 46.1 ± 6.5 | 1.4 |
| | 100 | 1 | 4.28 ± 0.92 | 5.97 ± 0.33 | 1.4 |
| | | 2 | 4.01 ± 0.35 | 8.18 ± 0.70 | 2.0 |
| | | 5 | 7.23 ± 0.31 | 15.7 ± 0.5 | 2.2 |

Mean ± SD (n=3)

**2.6.5.9. 薬物動態試験：In Vivo における代謝**

該当なし

**2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝**

該当なし

**2.6.5.11. 推定代謝経路**

該当なし

**2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害**

該当なし

**2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄**

該当なし

**2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄**

該当なし

**2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用**

該当なし

## 2.6.5.16. 薬物動態試験：その他

### 2.6.5.16.1. ヒト肝ミクロソームへの結合

Test Article: FF, UMEC and VI

| | |
|---|---|
| Report No.: | 2014N214514_00 |
| Location in CTD: | 4.2.2.7 |
| Study System: | In vitro |
| Test System: | The human liver microsomal binding of FF, UMEC or VI (1μM) was determined after overnight incubation at 37°C |
| Analysis: | LC/MS/MS |
| Result: | FF was moderately bound to the proteins in human microsomes with approximately 72 % of the compound present. UMEC and VI were less extensively bound to human microsomal protein with approximately 47 and 49 %, respectively, |
| Data source: | Result |