2.6.4 薬物動態試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 8
2.6.4.5 代謝 9
2.6.4.6 排泄 14
2.6.4.7 薬物動態学的薬物間相互作用 15
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 17
2.6.4.9 考察及び結論 17
2.6.4.10 図表 19
2.6.4.11 参考文献 19

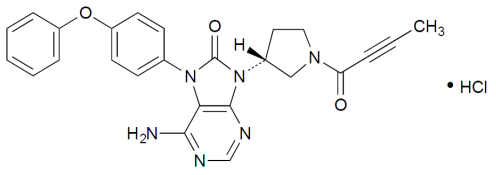
2.6.4　　薬物動態試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を以下に示す.

表 2.6.4-1　用語及び略号一覧

用語及び略号	略さない表現又は説明
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	投与後無限大時間までの AUC
AUClast	投与後最終採血時間までの AUC
AUCnh	投与後 n 時間までの AUC
BA	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein
CL	全身クリアランス
Cmax	最高濃度
CYP	チトクロム P450
DDI	薬物相互作用
eq.	equivalent
IC_{50}	50%阻害濃度
Ki	阻害定数
LC 又は HPLC	液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MRP	Multidrug resistance-associated protein
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
Papp	透過係数
PBPK	生理学的薬物速度論
PEG400	Polyethylene glycol 400
P-gp	P-糖蛋白質
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
Radio-HPLC	放射能検出器を接続した HPLC
T1/2	消失半減期
TK	トキシコキネティクス
Tmax	最高濃度到達時間
UGT	ウリジン 5′-二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vss	定常状態での分布容積

表 2.6.4-2　関連化合物の一覧表

名称（説明）	構造式	その他の名称
チラブルチニブ 塩酸塩（原薬）		チラブルチニブ GS-4059

2.6.4.1 まとめ

チラブルチニブ塩酸塩（以下，チラブルチニブ）の薬物動態試験では，毒性試験と同種同系統の CD1 系マウス（マウス），Crl:CD（SD）系ラット（ラット），カニクイザル（サル）を主に用いた．その他に C.B-17/Icr-scid/scidJcl 系マウス，Hsd:Sprague Dawley SD 系ラット，Long-Evans 系ラット及びビーグル犬（イヌ）を用いた．

In vivo 試験におけるチラブルチニブの投与経路は，臨床投与経路と同じ経口投与とし，一部の試験では静脈内投与も実施した．経口投与液の媒体には PEG400 又は 0.5 w/v%メチルセルロース溶液を，静脈内投与液の媒体には 10 vol%ウェルソルブ含有生理食塩液を主に用いた．本項では，チラブルチニブの投与量及び濃度はフリー体換算値で記載した．

2.6.4.1.1 吸収

Caco-2 細胞におけるチラブルチニブの膜透過性は高かった．ラット及びイヌにチラブルチニブを単回経口投与したときの BA はそれぞれ 15.5%及び 89.2%であった．また，ラットの胆汁排泄試験よりチラブルチニブの吸収率は 90%以上と推定された．以上より，チラブルチニブの吸収は良好であることが示唆された．

2.6.4.1.2 分布

チラブルチニブの血清蛋白に対する結合率は，ラットで約 97%，サルで約 90%及びヒトで約 92%であった．チラブルチニブのヒト血清中での主結合蛋白はアルブミンであった．

マウス及びラットに ^{14}C-チラブルチニブを単回経口投与したとき，放射能は全身に広く分布した．マウスでは投与後 96 時間ですべての組織中放射能濃度は定量下限未満となり，ラットでは投与後 168 時間ですべての組織中放射能濃度は Cmax の 10%未満に低下した．標的組織である中枢神経系（大脳、小脳及び脊髄）への放射能の移行が確認された．有色ラットを用いた分布試験の結果，チラブルチニブ又はその代謝物のメラニンへの選択的な結合は認められなかった．

2.6.4.1.3 代謝

ラット，サル及びヒト肝細胞中で ^{14}C-チラブルチニブを代謝させたとき，10～13 種の代謝物ピークが認められたが，ヒト特異的な代謝物ピークは認められなかった．主代謝物はラットでは未変化体のグルタチオン抱合体，サルでは未変化体のグルタチオン抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体，ヒトでは水酸化体の硫酸抱合体であった．ヒトでのチラブルチニブの酸化代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられた．

マウス，ラット及びサルに ^{14}C-チラブルチニブを単回経口投与したとき，糞及び尿中に排泄された放射能の大部分はチラブルチニブの代謝物であり，いずれの種でもチラブルチニブは代謝を受けて消失した．チラブルチニブの代謝経路は動物種間で類似しており，酸化，還元，グルタチオン抱合及び加水分解が主に関与した．また，水酸化体の硫酸抱合体，水酸化体のグルクロン酸抱合体といった二次代謝物も認められた．

2.6.4.1.4 排泄

ラットに ^{14}C-チラブルチニブを単回経口投与したとき，放射能の主な排泄経路は胆汁を介した糞中であった．サルでは，投与放射能は糞中と尿中へ同程度排泄された．

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

チラブルチニブは CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を *in vitro* で誘導しなかったが，複数の CYP 分子種（CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4）及び UGT1A1 を *in vitro* で阻害した．Mechanistic static model においてチラブルチニブの CYP 阻害を介した DDI の可能性は CYP3A4 を除き低いと考えられた．

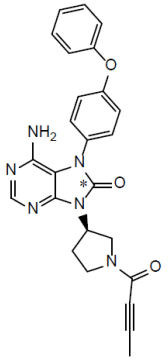
チラブルチニブは複数のトランスポーターを *in vitro* で阻害したものの，Mechanistic static model により BCRP，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3 及び MATE2-K 阻害を介した DDI の可能性は低いと考えられた．また，PBPK モデルにより P-gp，OATP1B1 及び MATE1 阻害を介した DDI の可能性は低いことが示唆された．

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質

非標識体としてチラブルチニブ塩酸塩を用いた．標識体には，比放射能が 2.18 GBq/mmol，放射化学的純度が 95%以上の ^{14}C-チラブルチニブ塩酸塩を用いた．

図 2.6.4.2.1-1 ^{14}C-チラブルチニブの構造式



*：^{14}C 標識の位置を示す．

2.6.4.2.2 標識化合物を用いた試験の分析法

生体試料中の放射能濃度分析には LSC，放射能の組成分析には radio-HPLC を用いた．一部の組織分布試験での放射能濃度分析には QWBA を用いた．

2.6.4.2.3 非標識化合物を用いた試験の分析法

［評価資料：4.2.2.1-1，4.2.2.1-2，4.2.2.1-3，4.2.2.1-4 及び 4.2.2.1-5］

ラット及びサルの血漿中チラブルチニブ濃度の分析には LC/MS/MS 法を用いた．本分析法は定量範囲が 1～2000 ng/mL であり，特異性，直線性，回収率，真度，精度，希釈再現性，マトリックス効果，安定性（再注入，標準溶液，試料中及び凍結融解）に関するバリデーション基準を満たした．マウスの血漿中チラブルチニブ濃度の分析法については，バリデートされたラットの LC/MS/MS 法を基にパーシャルバリデーションを実施した．

マウスの腫瘍中チラブルチニブ濃度の分析には LC/MS/MS 法を用いた．本分析法は定量範囲が 0.11～110 ng/g tissue であり，特異性，直線性，回収率，真度，精度，希釈再現性，マトリックス効果，安定性（再注入，試料中及び凍結融解）に関するバリデーション基準を満たした．

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 *In vitro* 試験

［評価資料：4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2］

Caco-2 細胞におけるチラブルチニブ 10 μmol/L の Papp は apical 側（pH 6.5）から basolateral 側（pH 7.4）で 15.5×10^{-6} cm/s，basolateral 側から apical 側で 18.9×10^{-6} cm/s であり，チラブルチニブの膜透過性は高かった．

ヒト P-gp 発現細胞及びコントロール細胞を用いてチラブルチニブの P-gp に対する基質認識性を評価した．^{14}C-チラブルチニブ 2 μmol/L での corrected Papp ratio は 2.5 であり（P-gp の典型基質の ^{3}H-ジゴキシンでは 11.2），P-gp の典型的阻害剤であるベラパミル（30 μmol/L）及びシクロスポリン（10 μmol/L）存在下では corrected Papp ratio はそれぞれ 1.1 及び 0.9 に低下した．したがって，チラブルチニブは P-gp の基質と考えられた．

2.6.4.3.2 マウス単回投与試験

［評価資料：4.2.2.2-3］

非絶食下の雄マウスに ^{14}C-チラブルチニブを 10 mg/kg で単回経口投与したとき，血漿中放射能の Tmax は 0.5 時間，Cmax は 2970 ng eq./mL，AUCinf は 15822 ng eq.·h/mL，T1/2 は 60.4 時間であった．

2.6.4.3.3 ラット単回投与試験

［評価資料：4.2.2.2-4，4.2.2.2-5，4.2.2.2-6 及び 4.2.2.2-7］

絶食下の雄ラットにチラブルチニブを 1 mg/kg で単回静脈内投与したとき，血漿中のチラブルチニブの CL は 1670 mL/h/kg，Vss は 489 mL/kg，T1/2 は 0.26 時間であった．また，チラブルチニブを 5 mg/kg で単回経口投与したとき，血漿中のチラブルチニブの Tmax は 0.63 時間，Cmax は 295 ng/mL，AUCinf は 471 ng·h/mL，T1/2 は 0.61 時間，BA は 15.5%であった．

絶食下の雄ラットに ^{14}C-チラブルチニブを 5 mg/kg で単回経口投与したとき，血漿中放射能の Tmax は 0.5 時間，Cmax は 449 ng eq./mL，AUCinf は 2529 ng eq.·h/mL，T1/2 は 3.34 時間であった．

2.6.4.3.4 イヌ単回投与試験

［評価資料：4.2.2.2-8］

絶食下の雄イヌにチラブルチニブを 2 mg/kg で単回静脈内投与したとき，血漿中のチラブルチニブの CL は 550 mL/h/kg，Vss は 2030 mL/kg，T1/2 は 3.56 時間であった．チラブルチニブを 2 mg/kg で単回経口投与したとき，血漿中のチラブルチニブの Tmax は 1 時間，Cmax は 827 ng/mL，AUClast は 3272 ng·h/mL，T1/2 は 3.28 時間，BA は 89.2%であった．

2.6.4.3.5 サル単回投与試験

［評価資料：4.2.2.2-9］

絶食下の雄サルに ^{14}C-チラブルチニブを 5 mg/kg で単回経口投与したとき，血漿中放射能の Tmax は 1.33 時間，Cmax は 2477 ng eq./mL，AUCinf は 10257 ng eq.·h/mL，T1/2 は 13.1 時間であった．

2.6.4.3.6 ラット反復投与試験

［評価資料：4.2.3.2-5］

雌雄ラットにチラブルチニブを 3，30，100 及び 300 mg/kg で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときのチラブルチニブの TK を評価した［2.6.7.7B］．Cmax 及び AUC24h は投与量に応じて増加したが，300 mg/kg の Cmax は初回投与時の雌雄及び最終回投与時の雌で用量比未満の増加であった．Cmax 及び AUC24h に反復投与の影響は認められなかった．雌の Cmax 及び AUC24h は雄と比較して 2～3 倍高かった．

2.6.4.3.7 サル反復投与試験

［評価資料：4.2.3.2-8］

雌雄サルにチラブルチニブを 1，3，10 及び 30 mg/kg で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときのチラブルチニブの TK を評価した［2.6.7.7E］．Cmax 及び AUC24h は投与量に応じて増加した．Cmax 及び AUC24h に反復投与の影響は認められず，性差も認められなかった．

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 血清蛋白結合及び血球移行

［評価資料：4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-2］

平衡透析法を用いた ^{14}C-チラブルチニブ（1，10 及び 100 μg/mL（マウス）及び 0.5，5 及び 50 μg/mL（ラット，サル，ヒト））の血清蛋白に対する結合率は，マウスで 96.3～97.9％，ラットで 96.1～98.2％，サルで 89.6～90.7％，ヒトで 90.8～92.3％であった．

^{14}C-チラブルチニブ（0.5，5 及び 50 μg/mL）のヒト血清アルブミンに対する結合率は 84.1～87.5％，ヒト α$_1$-酸性糖蛋白に対する結合率は 4.2～29.9％であり，ヒト血清中でのチラブルチニブの主結合蛋白はアルブミンであった．

^{14}C-チラブルチニブ（0.5，5 及び 50 μg/mL）の血液／血漿中濃度比は，ラットで 0.79～0.89，サルで 0.69～0.73，ヒトで 0.71～0.83 であった．

2.6.4.4.2 マウスにおける組織分布

［評価資料：4.2.2.2-3］

非絶食下の雄マウスに ^{14}C-チラブルチニブを 10 mg/kg で単回経口投与したときの放射能の組織分布を QWBA で評価した．放射能は全身に広く分布し，ほとんどの組織で投与後 0.5 時間に Cmax を示した．組織中の Cmax は，胆嚢，小腸，肝臓，膀胱，腎皮質，腎臓，胃及び大腸の順で高かった．中枢神経系（大脳，小脳及び脊髄）及び精巣での放射能濃度は血液と比較して低かった．投与後 96 時間ですべての組織中放射能濃度は定量下限未満となった．

2.6.4.4.3 ラットにおける組織分布

［評価資料：4.2.2.3-3 及び 4.2.2.3-4］

絶食下の雄の Crl:CD（SD）系（白色）ラット及び Long-Evans 系（有色）ラットに ^{14}C-チラブルチニブを 5 mg/kg で単回経口投与したときの放射能の組織分布を摘出法で評価した．

白色ラットにおいて，大腸を除くすべての組織で投与後 0.5 時間に Cmax を示した．投与後 0.5 時間の組織中放射能濃度は胃，肝臓，小腸，腎臓，副腎，大動脈及び顎下腺の順に高く，血漿中放射能濃度と比較して 2.1～26.3 倍高かった．次に組織中放射能濃度が高かった

組織は順に白色脂肪，膵臓，腸間膜リンパ節，甲状腺，脳下垂体，大腸，肺，心臓，脾臓，前立腺，膀胱，皮膚，骨格筋，骨髄，血液，胸腺及び精嚢であり，血漿中放射能濃度と同程度（0.56～1.86 倍）であった．中枢神経系（大脳，小脳及び脊髄），精巣上体，精巣，眼球及び大腿骨の放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して 0.14～0.49 倍であった．投与後 168 時間ですべての組織中放射能濃度は Cmax の 10%未満に低下した．

有色ラットにおいて，すべての組織で投与後 0.5 時間に Cmax を示した．投与後 0.5 時間の組織中放射能濃度は肝臓及び腎臓の順に高く，血漿中放射能濃度と比較して 8.8 倍及び 1.9 倍高かった．次に組織中放射能濃度が高かった組織は順に膵臓，肺，心臓，脾臓，有色部の皮膚，白色部の皮膚及び血液であり，血漿中放射能濃度と同程度（0.31～0.77 倍）であった．眼球，精巣及び大脳の放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して 0.06～0.28 倍であった．投与後 168 時間ですべての組織中放射能濃度は Cmax の 10%未満に低下した．有色ラットにおける放射能の分布は，白色ラットの分布と類似した．有色ラットの皮膚における放射能の T1/2 は白色部で 30 時間，有色部で 27 時間であり，血漿の T1/2（39 時間）と同程度であった．また，有色ラットの眼球の T1/2（130 時間）は白色ラットの眼球の T1/2（79 時間）の 2 倍未満であり，チラブルチニブ又はその代謝物のメラニンへの選択的な結合はないものと推察された．

2.6.4.4.4 TMD8 皮下移植モデルマウスにおける腫瘍組織への分布

［参考資料：4.2.1.1-10，評価資料：4.2.2.3-5，4.2.2.3-6 及び 4.2.2.3-7］

TMD8 を皮下に移植した雌のマウス（C.B-17/Icr-scid/scidJcl 系）に非絶食下チラブルチニブを 1，3 及び 10 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中及び腫瘍中チラブルチニブ濃度を評価した［2.6.5.8.4］．血漿中及び腫瘍中チラブルチニブ濃度は投与後 1 時間で Cmax を示し，それぞれ投与後 16 時間及び 24 時間で定量下限未満となった．投与後 1，3 及び 5 時間のチラブルチニブの腫瘍／血漿濃度比は用量によらず 0.5～1.0 倍であった．

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 肝細胞での代謝

［評価資料：4.2.2.4-1］

ラット，サル及びヒト肝細胞を用いて ^{14}C-チラブルチニブを 3 又は 4 時間インキュベーションしたとき，それぞれ 10 種，13 種及び 11 種の代謝物ピークが認められた．ヒトで検出されたすべての代謝物ピークはラット又はサルのいずれかで検出され，ヒト特異的な代謝物ピークは認められなかった．主代謝物は，ラットでは未変化体のグルタチオン抱合体，サ

ルでは未変化体のグルタチオン抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体，ヒトでは水酸化体の硫酸抱合体であった．

2.6.4.5.2 代謝に関与する CYP 分子種の推定

［評価資料：4.2.2.4-2］

ヒト CYP 発現ミクロソーム（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4）を用いて ^{14}C-チラブルチニブを 2 時間インキュベーションし，チラブルチニブの代謝に関与する CYP 分子種を評価した．^{14}C-チラブルチニブは CYP2D6 及び CYP3A4 発現ミクロソームにより代謝され，^{14}C-チラブルチニブの残存率はそれぞれ 35.8%及び 19.5%であった．その他の CYP 分子種での ^{14}C-チラブルチニブの残存率は 97.3%以上であった．

また，ヒト肝ミクロソーム中で ^{14}C-チラブルチニブの代謝に及ぼす各 CYP 分子種の特異的阻害剤の影響を評価した．ケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）は ^{14}C-チラブルチニブの代謝を 76.0%阻害したが，その他の CYP 分子種の特異的阻害剤は ^{14}C-チラブルチニブの代謝を顕著に阻害しなかった．

以上より，チラブルチニブの代謝には主に CYP3A4 が，一部 CYP2D6 が関与すると考えられた．

2.6.4.5.3 マウスにおける代謝

［評価資料：4.2.2.4-3］

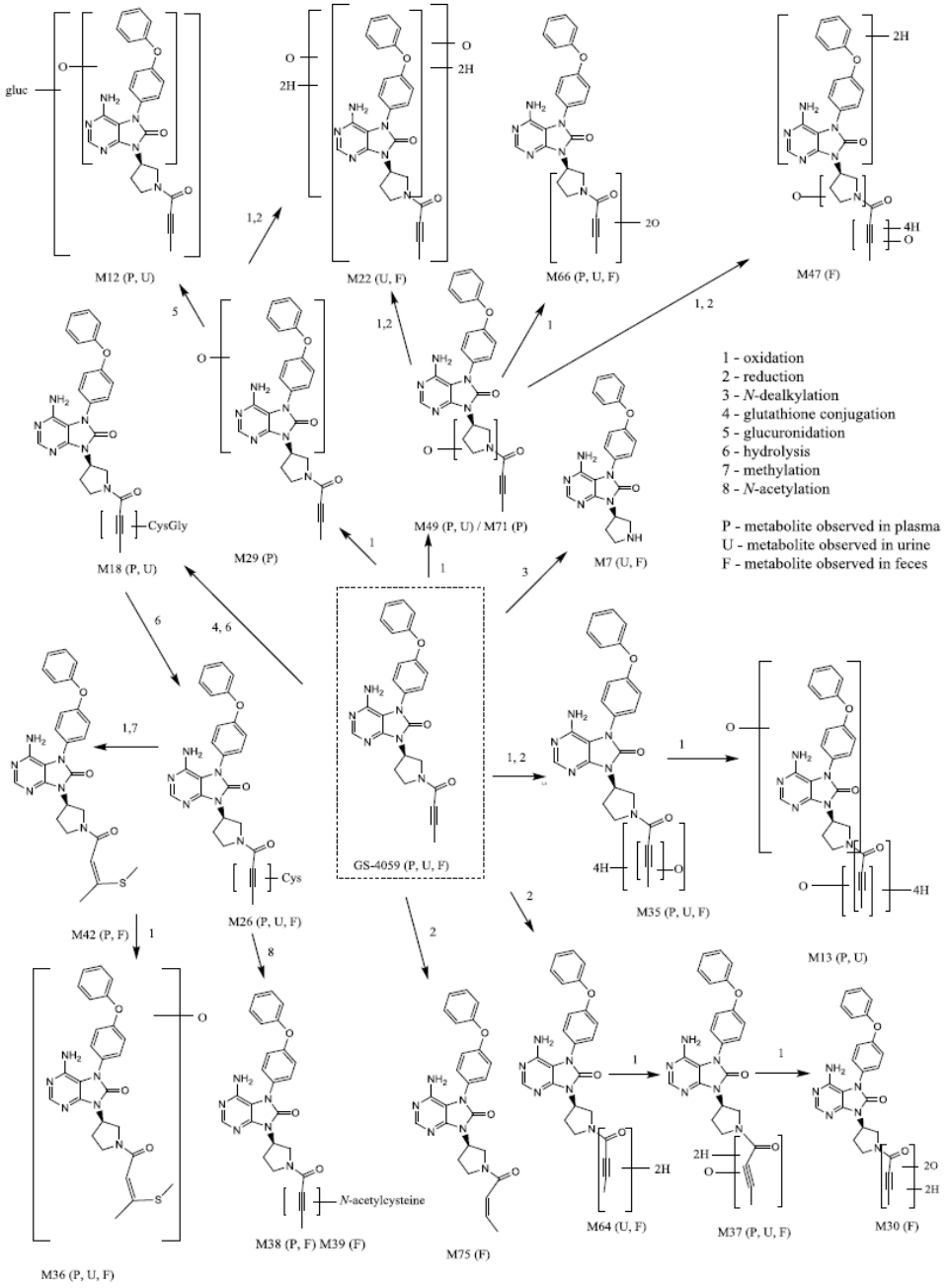
非絶食下の雄マウスに ^{14}C-チラブルチニブを 10 mg/kg で単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中代謝物を評価した（図 2.6.4.5.3-1）．

投与後 48 時間までの血漿中放射能曝露のうち，未変化体は 27%，メチルスルフィド体（M42）は 16%，水付加体（M37）は 12%，水付加還元体（M35）は 10%及び水酸化還元体（M67）は 10%であった．

投与後 72 時間までの糞中に投与放射能の 87.5%が排泄され，未変化体排泄率は 2%未満であった．主な糞中代謝物はシステイン抱合体（M26）及び水付加体（M37）であり，糞中排泄率はそれぞれ 13%及び 6.8%であった．

投与後 24 時間までの尿中に投与放射能の 5.3%が排泄され，未変化体排泄率は 0.1%未満であった．主な尿中代謝物は水酸化体のグルクロン酸抱合体（M12）及びシステイン-グリシン抱合体（M18）であったが，いずれも尿中排泄率は 1%未満であった．

図 2.6.4.5.3-1　マウスにおけるチラブルチニブの代謝経路



GS-4059 は，チラブルチニブを表す.

2.6.4.5.4　　ラットにおける代謝

［評価資料：4.2.2.4-4］

絶食下の雄ラットに ^{14}C-チラブルチニブを 5 mg/kg で単回経口投与したときの血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物を評価した（図 2.6.4.5.4-1）.

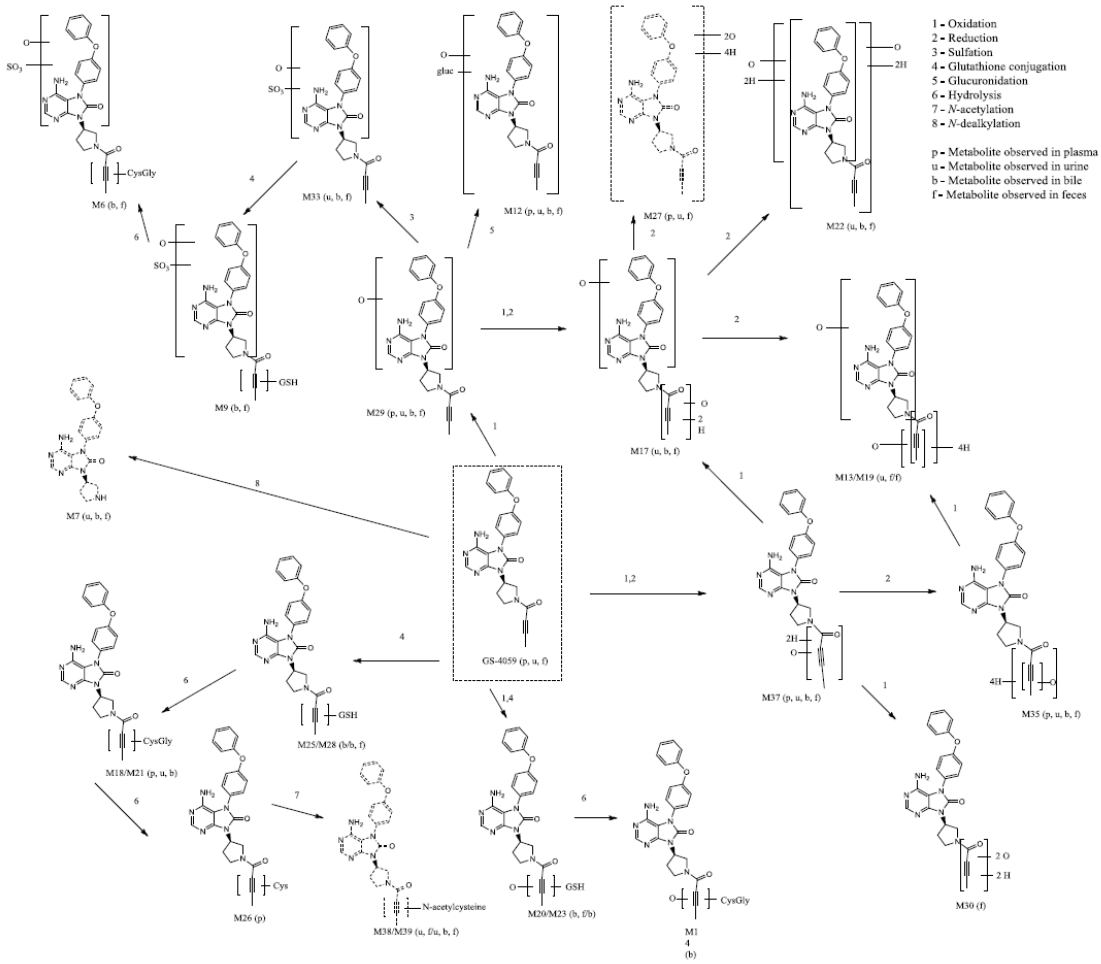
投与後 24 時間までの血漿中放射能曝露のうち，未変化体は 53%，水付加還元体（M35）は 27%，システイン抱合体（M26）は 12%であった.

投与後 72 時間までの糞中に投与放射能の 73.3%が排泄され，未変化体排泄率は 1%未満であった．主な糞中代謝物は酸化体（M29），ジヒドロジオキシ体（M30）及びテトラヒドロジオキシ体（M27）であった．M29 及び M30 の糞中排泄率の合計は 8.4%であり，M27 の糞中排泄率は 5.0%であった．

投与後 24 時間までの尿中に投与放射能の 10.8%が排泄され，未変化体排泄率は 0.1%未満であった．主な尿中代謝物はテトラヒドロジオキシ体（M27）及び酸化体（M29）であったが，いずれも尿中排泄率は 2%未満であった．

胆管カニューレ処置したラットにおいて，投与後 72 時間までの胆汁中に投与放射能の 86.9%が排泄され，未変化体は検出されなかった．主な胆汁中代謝物はグルタチオン抱合体（M28），システイン-グリシン抱合体（M21），水酸化体の硫酸及びグルタチオン抱合体（M9）及び水酸化体の硫酸抱合体（M33）であり，胆汁中排泄率はそれぞれ 32%，12%，6.5%及び 6.3%であった．

図 2.6.4.5.4-1 ラットにおけるチラブルチニブの代謝経路



GS-4059 は，チラブルチニブを表す．

2.6.4.5.5　　サルにおける代謝

［評価資料：4.2.2.4-5］

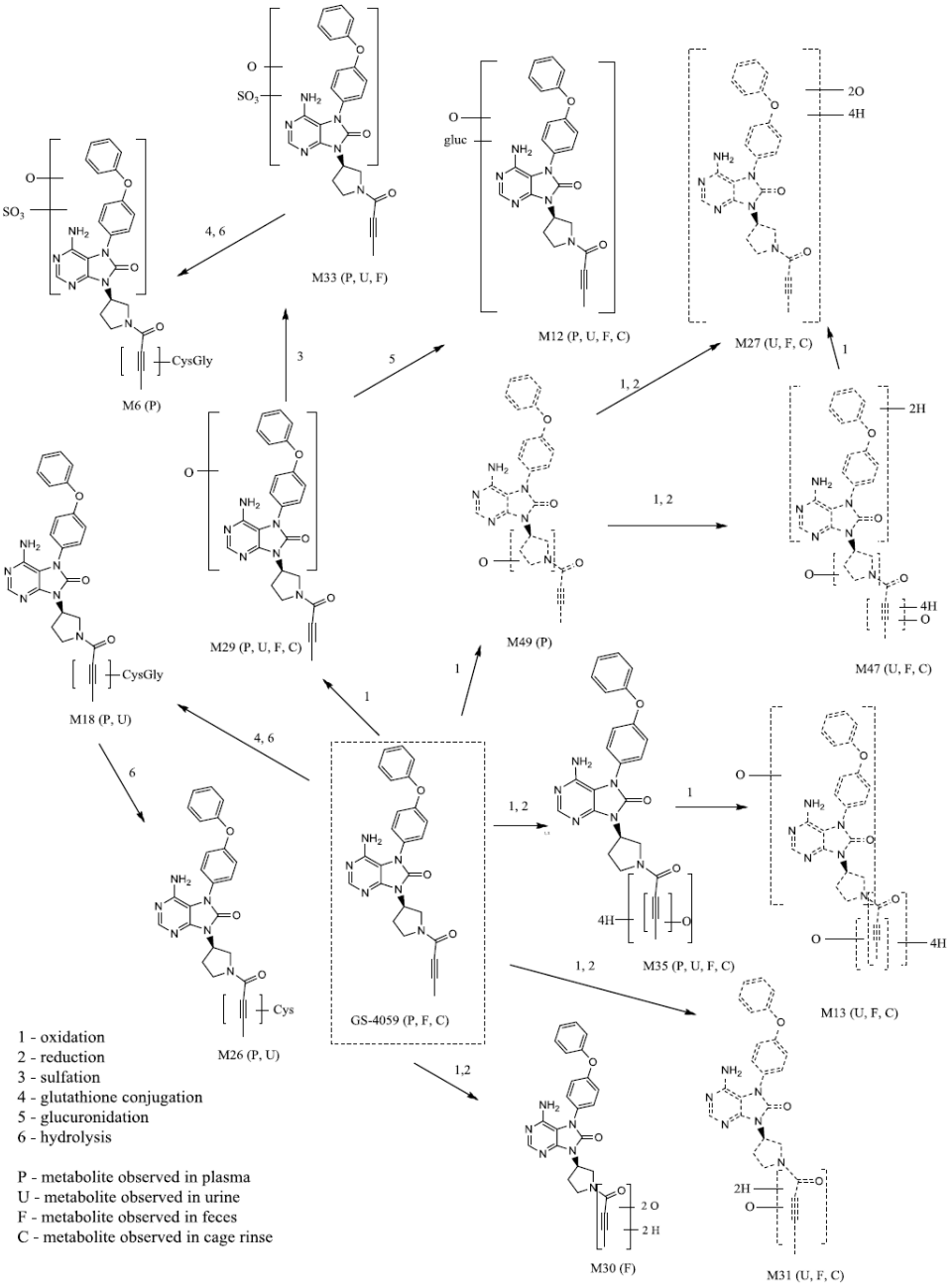
絶食下の雄サルに ^{14}C-チラブルチニブを 5 mg/kg で単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中代謝物を評価した（図 2.6.4.5.5-1）．

投与後 24 時間までの血漿中放射能曝露のうち，水酸化体の硫酸抱合体（M33）は 34%，未変化体は 21%，水酸化体のグルクロン酸抱合体（M12）は 17%及び水付加還元体（M35）は 13%であった．

投与後 96 時間までの糞中に投与放射能の 22.9%が排泄され，未変化体排泄率は 0.1%未満であった．主な糞中代謝物はテトラヒドロジオキシ体（M13）及び酸化体（M29）であり，糞中排泄率はそれぞれ 6.0%及び 3.5%であった．

投与後 48 時間までの尿中に投与放射能の 21.7%が排泄され，未変化体は検出されなかった．主な尿中代謝物は水酸化体の硫酸抱合体（M33）であり，尿中排泄率は 10%であった．

図 2.6.4.5.5-1 サルにおけるチラブルチニブの代謝経路



GS-4059 は，チラブルチニブを表す.

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 マウスにおける排泄

［評価資料：4.2.2.2-3］

非絶食下の雄マウスに ^{14}C-チラブルチニブを 10 mg/kg で単回経口投与したとき，投与後 72 時間までの糞中に投与放射能の 87.4%が排泄され，放射能の主な排泄経路は糞中であっ

た．投与後 168 時間までの尿及び糞中には投与放射能のそれぞれ 5.9%及び 88.7%が排泄され，放射能の総回収率は 97.7%であった．

2.6.4.6.2 ラットにおける排泄

［評価資料：4.2.2.2-7］

絶食下の雄ラットに ^{14}C-チラブルチニブを 5 mg/kg で単回経口投与したとき，投与後 72 時間までの糞中に投与放射能の 73.3%が排泄され，放射能の主な排泄経路は糞中であった．投与後 168 時間までの尿及び糞中には投与放射能のそれぞれ 13.1%及び 74.4%が排泄され，放射能の総回収率は 96.0%であった．

胆管カニューレ処置したラットでは，投与後 72 時間までの胆汁中に投与放射能の 86.9%が排泄され，放射能の主な排泄経路は胆汁中であった．投与後 168 時間までの胆汁，尿及び糞中には投与放射能のそれぞれ 87.2%，3.64%及び 7.20%が排泄され，放射能の総回収率は 99.1%であった．

2.6.4.6.3 サルにおける排泄

［評価資料：4.2.2.2-9］

絶食下の雄サルに ^{14}C-チラブルチニブを 5 mg/kg で単回経口投与したとき，投与後 96 時間までの尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 23.3%及び 22.9%が排泄され，放射能は尿及び糞中に概ね同程度排泄された．投与後 168 時間までの尿及び糞中には投与放射能のそれぞれ 24.0%及び 25.3%が排泄された．また，飼育ケージに残存した水溶糞を洗浄した溶液及び飼育ケージを洗浄した布からそれぞれ投与放射能の 22.0%及び 7.23%が回収され，投与後 168 時間における放射能の総回収率は 81.9%であった．

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP 誘導作用

［評価資料：4.2.2.6-1］

ヒト肝細胞を用いてチラブルチニブの CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用を評価した．肝細胞にチラブルチニブ（1，10 及び 30 μmol/L）を 3 日間曝露させたとき，チラブルチニブは CYP1A2，CYP2B6 又は CYP3A の活性，又は CYP3A4 のメッセンジャーRNA 量を増加させなかった．

2.6.4.7.2 CYP 阻害作用及び UGT1A1 阻害作用

［評価資料：4.2.2.6-2 及び 4.2.2.6-3］

CYP 分子種及び UGT1A1 に対するチラブルチニブの可逆的阻害作用を評価した（表 2.6.4.7.2-1）．チラブルチニブは，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5（基質：ミダゾラム）の代謝活性を阻害しなかったが，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5（基質：テストステロン）の代謝活性を阻害し，IC_{50} は 13.4～89.5 μmol/L であった．CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 に対する Ki は，それぞれ 7.02，8.31 及び 14.4 μmoL/L であった．チラブルチニブは UGT1A1 を阻害し，IC_{50} は 12.4 μmol/L であった．

表 2.6.4.7.2-1 チラブルチニブの CYP 分子種及び UGT1A1 に対する阻害作用

分子種	基質	IC_{50}（μmol/L）	Ki（μmol/L）
CYP1A2	7–エトキシレゾルフィン	＞100	ND
CYP2B6	ブプロピオン	＞100	ND
CYP2C8	パクリタキセル	24.6	7.02
CYP2C9	ジクロフェナク	13.4	8.31
CYP2C19	*S*–（＋）–メフェニトイン	29.1	14.4
CYP2D6	（±）ブフラロール	89.5	ND
CYP3A4/5	ミダゾラム	＞100	ND
CYP3A4/5	テストステロン	37.6	ND
UGT1A1	エストラジオール	12.4	ND

ND：未実施

また，チラブルチニブは CYP3A4/5 及び CYP2B6 に対して mechanism-based inhibition（MBI）作用を示したが，その他の CYP 分子種には MBI 作用を示さなかった．CYP3A4/5 によるミダゾラム 1′-水酸化活性に対するチラブルチニブの見かけの阻害定数は 18.9 μmol/L，最大不活性化速度定数は 0.0797 min^{-1} であった．

2.6.4.7.3 トランスポーターに対する基質検討

［評価資料：4.2.2.2-2，4.2.2.6-4 及び 4.2.2.6-5］

ヒト P-gp 発現細胞を用いた検討より，チラブルチニブは P-gp の基質と考えられた（2.6.4.3.1）．ヒト OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞を用いた検討より，それぞれの発現細胞へのチラブルチニブの取り込み速度は，コントロール細胞と比較してそれぞれ 2.4 倍及び 1.5 倍であった．その取り込みは OATP1B1 及び OATP1B3 の典型的阻害剤であるリファンピシン（40 μmol/L）により阻害された．そのため，チラブルチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された．BCRP 発現細胞を用いた検討より，発現細胞におけるチラブルチニブ（1 μmol/L）の efflux ratio は 2.1 であり（BCRP の典型基質のプ

ラゾシンでは 12），BCRP の典型的阻害剤である Ko143（1 及び 10μmol/L）存在下での efflux ratio はそれぞれ 1.7 及び 1.6 であり顕著な低下は認められなかった．したがって，チラブルチニブは BCRP の基質ではないと考えられた．

2.6.4.7.4 トランスポーターに対する阻害作用

［評価資料：4.2.2.2-2，4.2.2.6-6，4.2.2.6-7，4.2.2.6-8 及び 4.2.2.6-9］

各トランスポーター発現細胞及び典型基質を用いた検討より，チラブルチニブは複数のトランスポーターを阻害した（表 2.6.4.7.4-1）．チラブルチニブの P-gp，BCRP，MRP1，MATE2-K，OAT1，OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} は 13.4μmol/L 以上であった．OCT1，OCT2，MATE1 及び OAT3 に対する IC_{50} は 0.829～5.95μmol/L であった．

表 2.6.4.7.4-1 チラブルチニブのトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	基質	IC_{50}（μmol/L）
P-gp	ジゴキシン	26.8
BCRP	プラゾシン	＞150
MRP1	カルゼイン AM	44
OCT1	メトホルミン	2.06
OCT2	メトホルミン	5.59
MATE1	メトホルミン	0.829
MATE2-K	メトホルミン	37.6
OAT1	*p*-アミノ馬尿酸	約 50
OAT3	エストロン 3-硫酸	5.95
OATP1B1	エストラジオール 17β-D-グルクロニド	13.4
OATP1B3	エストラジオール 17β-D-グルクロニド	47.4

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なかった．

2.6.4.9 考察及び結論

チラブルチニブの Caco-2 細胞における膜透過性は高かった．イヌにチラブルチニブを単回経口投与したときの BA は 89.2%であり，ラットの胆汁排泄試験よりチラブルチニブの吸収率は 90%以上と推定された．以上より，チラブルチニブの吸収は良好と考えられた．P-gp 発現細胞を用いた検討でチラブルチニブは P-gp の基質となったが，その corrected Papp ratio は 2.5 であり，P-gp の典型基質であるジゴキシンの 11.2 と比較して約 4.5 倍低かったことを考慮するとチラブルチニブの吸収に P-gp の寄与は小さいと考えられた．

ラットにおける反復投与試験より，チラブルチニブの Cmax 及び AUC24h は投与量に応じて増加したが，300 mg/kg の Cmax は初回投与時の雌雄及び最終回投与時の雌で用量比未満

の増加であった．Cmax 及び AUC24h に反復投与の影響は認められなかった．雌の Cmax 及び AUC24h が雄と比較して高値を示した原因は，雌雄で発現量に差がある薬物代謝酵素がチラブルチニブの代謝に関与するためと考えられた[1)]．サルの TK 試験より，チラブルチニブの Cmax 及び AUC24h は投与量に応じて増加した．Cmax 及び AUC24h に反復投与の影響及び性差は認められなかった．

チラブルチニブの血清蛋白に対する結合率はラットで約 97%，サルで約 90%及びヒトで約 92%であった．チラブルチニブのヒト血清中での主結合蛋白はアルブミンであった．

マウス及びラットに ^{14}C-チラブルチニブを単回経口投与したとき，放射能は全身に広く分布した．標的組織である中枢神経系（大脳、小脳及び脊髄）への放射能の移行が確認された．マウス及びラットにおいて，各組織中放射能濃度は経時的に低下した．有色ラットにおける有色部と白色部の皮膚に対する放射能の分布及び有色ラットと白色ラットにおける眼球に対する放射能の分布より，チラブルチニブ又はその代謝物のメラニンへの選択的な結合は認められなかった．

ラット，サル及びヒト肝細胞中で ^{14}C-チラブルチニブを代謝させたとき，10～13 種の代謝物ピークが認められたが，ヒト特異的な代謝物ピークは認められなかった．主代謝物はラットでは未変化体のグルタチオン抱合体，サルでは未変化体のグルタチオン抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体，ヒトでは水酸化体の硫酸抱合体であった．

マウス，ラット及びサルに ^{14}C-チラブルチニブを単回経口投与したとき，チラブルチニブの代謝経路は動物種間で類似しており，チラブルチニブは主に酸化，還元，グルタチオン抱合及び加水分解を受けて消失した．また，水酸化体の硫酸抱合体，水酸化体のグルクロン酸抱合体といった二次代謝物も認められた．

ヒトでのチラブルチニブの酸化代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられた．そのため，CYP3A4 の誘導剤又は阻害剤がチラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を臨床で評価した［2.7.2.2.2.2 及び 2.7.2.2.2.1］．

マウス及びラットに ^{14}C-チラブルチニブを単回経口投与したとき，放射能の主な排泄経路は糞中であった．胆管カニューレ処置したラットにおける放射能の主な排泄経路は胆汁中であった．サルでは，投与放射能は糞中と尿中へ同程度排泄された．マウス，ラット及びサルの糞及び尿中放射能の大部分はチラブルチニブの代謝物であったことから，チラブルチニブは代謝を受けて消失するものと考えられた．

チラブルチニブは CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかったが，複数の CYP 分子種及び UGT1A1 を阻害した．チラブルチニブの各 CYP 分子種に対する阻害パラメータ及び臨床でチラブルチニブを 480 mg 投与したときの薬物動態データを用いて mechanistic static model により臨床での DDI を予測した［2.7.2.2.1.6］．その結果，CYP3A を除く各 CYP 分子

種についてはチラブルチニブが各 CYP 基質の血漿中曝露を増加させる可能性は低いと考えられた．チラブルチニブとの DDI の可能性が懸念された CYP3A 基質については，その影響を臨床で評価した［2.7.2.2.2.1］．

チラブルチニブは肝取り込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆されたため，臨床でこれらトランスポーター阻害剤のリファンピシンがチラブルチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した［2.7.2.2.2.2］．

チラブルチニブは複数のトランスポーターを阻害した．Mechanistic static model により DDI を予測したところ，BCRP，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3 及び MATE2-K 阻害を介した DDI の可能性は低いと考えられた［2.7.2.2.1.8］．また，PBPK モデルによる DDI 予測において，チラブルチニブを 480 mg 反復投与したとき P-gp 基質であるジゴキシン，OATP1B1 基質であるプラバスタチン及び MATE1 基質であるメトホルミンの血漿中曝露の上昇は 1.25 倍未満と推定されたため［2.7.2.3.2］，チラブルチニブの P-gp，OATP1B1 及び MATE1 阻害を介した DDI の可能性は低いことが示唆された．

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した．

2.6.4.11 参考文献

1） Kato R, Yamazoe Y. Sex-specific cytochrome P450 as a cause of sex- and species-related differences in drug toxicity. Toxicol Lett. 1992 Dec;64-65 Spec No:661-7.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験の概要表 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 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：*In vitro* 試験 6
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：単回投与 8
2.6.5.5 薬物動態試験：反復投与後の吸収 13
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 15
2.6.5.7 薬物動態試験：血球移行 16
2.6.5.8 薬物動態試験：組織分布 17
2.6.5.9 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 24
2.6.5.10 薬物動態試験：*In vitro* における代謝 25
2.6.5.11 薬物動態試験：*In vivo* における代謝 29
2.6.5.12 薬物動態試験：糞及び尿中排泄 34
2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁中排泄 36
2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用 37
2.6.5.15 薬物動態試験：その他 45

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
吸収					
膜透過	Caco-2 細胞	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2002	4.2.2.2-1
P-gp による輸送	ヒト P-gp 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-0842-G	4.2.2.2-2
単回投与	雄 CD1 系マウス	経口	[redacted]	AD-401-2008	4.2.2.2-3
単回投与	雄 Crl:CD（SD）系ラット	静脈内急速 経口	[redacted]	[redacted]015-217	4.2.2.2-4
			[redacted]	[redacted]116122	4.2.2.2-5
			小野薬品工業株式会社	Y[redacted]AG004	4.2.2.2-6
単回投与	雄 Hsd:Sprague Dawley SD 系ラット	経口	[redacted]	AD-401-2010	4.2.2.2-7
単回投与	雄ビーグル犬	静脈内持続 経口	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2004	4.2.2.2-8
単回投与	雄カニクイザル	経口	[redacted]	AD-401-2012	4.2.2.2-9
反復投与	雌雄 Crl:CD（SD）系ラット	経口	小野薬品工業株式会社	R[redacted]RR002	4.2.3.2-5
反復投与	雌雄カニクイザル	経口	[redacted]	B[redacted]0639	4.2.3.2-8
分布					
血清蛋白結合，主結合蛋白の推定及び血球移行	ラット，サル，ヒト血清及び血液 ヒト血清アルブミン ヒトα_1-酸性糖蛋白	*In vitro*	[redacted]	[redacted]015-208	4.2.2.3-1
血清蛋白結合	マウス	*In vitro*	小野薬品工業株式会社	Y[redacted]AG003	4.2.2.3-2
臓器分布	雄 CD1 系マウス	経口	[redacted]	AD-401-2008	4.2.2.2-3
臓器分布	雄 Crl:CD（SD）系ラット	経口	[redacted]	[redacted]015-205	4.2.2.3-3
臓器分布	雄 Long-Evans 系ラット	経口	[redacted]	[redacted]015-206	4.2.2.3-4
腫瘍組織への分布	雌 C.B-17/Icr-scid/scidJcl 系マウス	経口	小野薬品工業株式会社	Y[redacted]BG006	4.2.2.3-5
			[redacted]	[redacted]116222	4.2.2.3-6
			小野薬品工業株式会社	Y[redacted]AG011	4.2.2.3-7

代謝					
In vitro 代謝	ラット，サル，ヒト肝細胞	*In vitro*	小野薬品工業株式会社	Y[redacted]AG005	4.2.2.4-1
CYP 分子種の推定	ヒト CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]015-213	4.2.2.4-2
In vivo 代謝	雄 CD1 系マウス	経口	[redacted]	AD-401-2009	4.2.2.4-3
In vivo 代謝	雄 Hsd:Sprague Dawley SD 系ラット	経口		AD-401-2011	4.2.2.4-4
In vivo 代謝	雄カニクイザル	経口		AD-401-2013	4.2.2.4-5
排泄					
排泄（尿及び糞）	雄 CD1 系マウス	経口	[redacted]	AD-401-2008	4.2.2.2-3
排泄（尿，糞及び胆汁）	雄 Hsd:Sprague Dawley SD 系ラット	経口		AD-401-2010	4.2.2.2-7
排泄（尿及び糞）	雄カニクイザル	経口		AD-401-2012	4.2.2.2-9
薬物動態学的薬物相互作用					
CYP 誘導	ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]103111	4.2.2.6-1
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]015-214	4.2.2.6-2
UGT1A1 阻害	ヒト UGT1A1 発現ミクロソーム	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2006	4.2.2.6-3
OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送	ヒト OATP1B1 発現細胞及びヒト OATP1B3 発現細胞	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2007	4.2.2.6-4
BCRP による輸送	ヒト BCRP 発現細胞	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2005	4.2.2.6-5
P-gp 阻害	ヒト P-gp 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-0842-G	4.2.2.2-2
BCRP 阻害	ヒト BCRP 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-1153-G	4.2.2.6-6
OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K 及び OAT3 阻害	ヒト OATP1B1 発現細胞，ヒト OATP1B3 発現細胞，ヒト OCT1 発現細胞，ヒト OCT2 発現細胞，MATE1 発現細胞，MATE2-K 発現細胞及びヒト OAT3 発現細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]-1182-G	4.2.2.6-7
OAT1 阻害	OAT1 発現細胞	*In vitro*	小野薬品工業株式会社	Y[redacted]AG006	4.2.2.6-8
MRP1 阻害	MRP1 発現細胞	*In vitro*	Gilead Sciences, Inc.	AD-401-2001	4.2.2.6-9

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

動物種		ラット	サル	マウス	マウス
試料 （1 測定あたりの使用量）		血漿（25 μL）	血漿（25 μL）	血漿（25 μL）	腫瘍ホモジネート （50 μL）
分析方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
LLOQ（ng/mL）		1.00	1.00	1.00	0.0100
定量範囲（ng/mL）		1.00～2000	1.00～2000	1.00～2000	0.0100～10.0
特異性		妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
日内再現性	真度	−8.0～5.2%	−12.5～−1.4%	−9.7～0.6%	−11.9～10.8%
	精度	1.2～9.8%	1.2～10.2%	1.9～7.8%	1.7～8.7%
日間再現性	真度	−3.8～2.8%	−9.0～−5.8%	—	−5.7～6.5%
	精度	3.5～6.9%	3.8～7.5%		5.1～7.6%
回収率	被験物質	87.5～91.9%	87.6～94.3%	—	90.2～99.3%
	内標準物質	92.1%	99.5%		102.1%
希釈再現性 （真度及び精度）	10 倍	−11.9%及び 4.3%	−5.5%及び 1.5%	−9.4%及び 4.8%	—
	50 倍	—	—	—	5.2%及び 6.8%
	100 倍	−13.4%及び 6.2%	−8.3%及び 2.2%	—	—
凍結融解安定性		5 回（−70℃以下／室温）	5 回（−70℃以下／室温）	3 回（−70℃以下／室温）	3 回（−80℃／氷冷下）
生体試料中安定性	短期	室温：4 時間	室温：4 時間	室温：4 時間	氷冷下：4 時間
	長期	−70℃以下：90 日間	−70℃以下：33 日間	−70℃以下：30 日間	−80℃：30 日間
オートサンプラー内安定性 （4℃）		48 時間	48 時間	24 時間	48 時間
標準溶液 安定性	室温	6 時間	—	—	—
	−30～−15℃	90 日間			
キャリーオーバー		影響なし	影響なし	—	影響なし
マトリックス効果		影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
試験実施施設		[redacted]	[redacted]	[redacted]	小野薬品工業株式会社
試験番号		[redacted]106341 及び [redacted]106342	[redacted]106351	[redacted]116221	Y[redacted]BG001
CTD における記載箇所		4.2.2.1-1 及び 4.2.2.1-2	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4	4.2.2.1-5

—：実施せず.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：*In vitro* 試験

2.6.5.3.1 Caco-2 細胞を用いた透過試験

被験物質：チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.2-1
試験番号：AD-401-2002

実験系：	*In vitro*
試験系：	Caco-2 細胞
方法：	Caco-2 細胞をトランスウェルに播種し，チラブルチニブ（10 μ mol/L）を添加して 2 時間インキュベーションした．チラブルチニブの apical 側（pH6.5）から basolateral 側（pH7.4）への透過係数（Papp）及び basolateral 側（pH7.4）から apical 側（pH6.5）への Papp を算出し，その比から efflux ratio を算出した．

	Papp（$\times 10^{-6}$ cm/s）	Efflux ratio
apical 側から basolateral 側	15.5	1.2
basolateral 側から apical 側	18.9	

データは 2 例の平均値を示す．

2.6.5.3.2 P-gp による輸送

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.2-2
試験番号：[redacted]-0842-G

実験系：	*In vitro*
試験系：	ヒト P-gp 発現細胞
方法：	コントロール細胞（ブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞にベクターのみを導入した細胞）又はヒト P-gp 発現細胞（LLC-PK1 細胞にヒト MDR1 cDNA を含むベクターを導入した細胞）をトランスウェルに播種し，^{14}C-チラブルチニブ（2 μ mol/L）を添加して 3 時間インキュベーションした．Apical 側から basolateral 側への ^{14}C-チラブルチニブの透過係数（Papp）に対する basorateral 側から apical 側への ^{14}C-チラブルチニブの Papp の比（Papp ratio）を算出した．更に，ヒト P-gp 細胞における Papp ratio をコントロール細胞における Papp ratio で補正した corrected Papp ratio を算出した．また，P-gp 阻害剤である cyclosporin A 又は verapamil 存在下における ^{14}C-チラブルチニブの corrected Papp ratio を算出した．

試験条件	Corrected Papp ratio
^{14}C-チラブルチニブ	2.5
^{14}C-チラブルチニブ + 10 μ mol/L Cyclosporin A	0.9
^{14}C-チラブルチニブ + 30 μ mol/L Verapamil	1.1
^{3}H-Digoxin（1 μ mol/L）：陽性対照	11.2

Corrected Papp ratio は，ヒト P-gp 発現細胞及びコントロール細胞における Papp ratio（それぞれ n＝3 の平均値）から求めた．

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.4.1 マウス

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.2-3
試験番号：AD-401-2008

動物種	マウス
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 3 例
給餌	非絶食
媒体／投与形態	PEG400／溶液
投与方法	強制経口
投与量（mg/kg）	10
試料	血漿
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC
PK パラメータ[a]：	
Tmax（h）	0.500
Cmax（ng eq./mL）	2970
AUClast（ng eq.·h/mL）	13494
AUCinf（ng eq.·h/mL）	15822
T1/2（h）	60.4

a 各時点 3 例から採血し，平均血漿中濃度を用いて PK パラメータを算出した.

2.6.5.4.2 ラット

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩
CTD における記載箇所：4.2.2.2-4，4.2.2.2-5，4.2.2.2-6
試験番号：[redacted]015-217，[redacted]116122，Y[redacted]AG004

動物種	ラット	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／4	雄／4
給餌	絶食	絶食
媒体／投与形態	0.5 w/v%メチルセルロース溶液／懸濁液	10 vol%ウェルソルブ含有生理食塩液／溶液
投与方法	強制経口	静脈内
投与量（mg/kg）	5	1
試料	血漿	血漿
定量（対象）物質	チラブルチニブ	チラブルチニブ
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ[a]：		
Tmax（h）	0.63±0.25	―
Cmax（ng/mL）	295±119	―
AUCinf（ng·h/mL）	471±176	607±74
T1/2（h）	0.61±0.13	0.26±0.02
Vss（mL/kg）	―	489±58
CL（mL/h/kg）	―	1670±200
BA（%）	15.5	―

データは 4 例の平均値±標準偏差を示す.
―：算出せず.

2.6.5.4.3 ラット

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.2-7
試験番号：AD-401-2010

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 3 例
給餌	絶食
媒体／投与形態	PEG400／溶液
投与方法	強制経口
投与量（mg/kg）	5
試料	血漿
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC
PK パラメータ[a]：	
Tmax（h）	0.500
Cmax（ng eq./mL）	449
AUClast（ng eq.·h/mL）	2286
AUCinf（ng eq.·h/mL）	2529
T1/2（h）	3.34

a 各時点 3 例から採血し，平均血漿中濃度を用いて PK パラメータを算出した.

2.6.5.4.4　　イヌ

被験物質：チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.2-8
試験番号：AD-401-2004

動物種	イヌ	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄／3	雄／3
給餌	絶食	絶食
媒体／投与形態	0.5 % D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate /50%PEG300/49.5%水／溶液	0.5 % D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate /50%PEG300/49.5%水／溶液
投与方法	強制経口	30 分間静脈内持続
投与量（mg/kg）	2	2
試料	血漿	血漿
定量（対象）物質	チラブルチニブ	チラブルチニブ
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ：		
Tmax（h）	1.00±0	0.66±0.16
Cmax（ng/mL）	827±186	891±100
AUClast（ng·h/mL）	3272±327	3668±614
T1/2（h）	3.28±0.16	3.56±0.05
Vss（mL/kg）	－	2030±420
CL（mL/h/kg）	－	550±100
BA（%）	89.2±8.82	－

データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.
－：算出せず.

2.6.5.4.5 サル

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.2-9
試験番号：AD-401-2012

動物種	サル
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
給餌	絶食
媒体／投与形態	PEG400／溶液
投与方法	強制経口
投与量（mg/kg）	5
試料	血漿
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC
PK パラメータ：	
Tmax（h）	1.33 ± 0.577
Cmax（ng eq./mL）	2477 ± 520
AUClast（ng eq.·h/mL）	9658 ± 2169
AUCinf（ng eq.·h/mL）	10257 ± 2094
T1/2（h）	13.1 ± 4.87

データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.

2.6.5.5 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.5.1 ラット

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩
CTD における記載箇所：4.2.3.2-5
試験番号：F[redacted]RR002

動物種	ラット							
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各群 3 例							
給餌	非絶食							
媒体／投与形態	0.5 w/v%メチルセルロース溶液／懸濁液							
投与方法	強制経口							
投与量（mg/kg）	3，30，100 又は 300							
投与期間	13 週間							
試料	血漿							
定量（対象）物質	チラブルチニブ							
定量法	LC/MS/MS							
	雄				雌			
投与量	3	30	100	300	3	30	100	300
初回投与時								
Tmax（h）	0.5±0.0	0.7±0.3	0.5±0.0	0.8±0.3	0.5±0.0	0.5±0.0	0.7±0.3	1.3±0.6
Cmax（ng/mL）	156±38	1430±280	5790±860	9650±2390	268±58	3620±570	10800±900	15300±2500
AUC24h（ng·h/mL）	298±96	3170±830	15900±2900	47400±10600	594±49	6990±910	34700±6700	110000±17000
13 週間反復投与後								
Tmax（h）	0.7±0.3	0.8±0.3	1.3±0.6	1.7±0.6	0.7±0.3	0.7±0.3	1.7±0.6	0.8[a]
Cmax（ng/mL）	119±19	1070±340	4460±120	11600±3600	358±88	4040±160	10000±2600	16200[a]
AUC24h（ng·h/mL）	410±97	3540±290	19000±4700	62400±14800	1060±90	12000±2500	53100±9700	154000[a]

データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.
a 2 例の平均値を示す.

2.6.5.5.2　　サル

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩
CTD における記載箇所：4.2.3.2-8
試験番号：B[redacted]0639

動物種	サル							
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各群 3 例							
給餌	非絶食							
媒体／投与形態	0.5 w/v%メチルセルロース溶液／懸濁液							
投与方法	強制経口							
投与量（mg/kg）	1，3，10 又は 30							
投与期間	13 週間							
試料	血漿							
定量（対象）物質	チラブルチニブ							
定量法	LC/MS/MS							
	雄				雌			
投与量	1	3	10	30	1	3	10	30
初回投与時								
Tmax（h）	3.0±1.7	2.7±1.2	1.3±0.58	2.8±1.1	2.3±1.5	1.3±0.58	3.3±1.2	2.2±1.1
Cmax（ng/mL）	61.1±7.45	186±4.51	505±217	2070±571	66.5±15.3	226±14.4	557±298	1790±411
AUC24h（ng·h/mL）	371±52.3	1050±147	3180±905	13300±3530	435±121	1020±103	2950±1120	11400±2210
13 週間反復投与後								
Tmax（h）	1.7±0.58	1.7±0.58	2.3±1.5	1.8±0.45	1.3±0.58	1.7±0.58	2.7±1.2	2.2±1.1
Cmax（ng/mL）	59.4±21.4	163±57.1	714±274	1940±439	64.9±10.4	227±55.7	484±259	2390±713
AUC24h（ng·h/mL）	286±39.8	918±133	4530±2130	12400±3600	323±69.4	827±204	2540±863	12100±6210

データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.3-1，4.2.2.3-2
試験番号：[redacted]015-208，Y[redacted]AG003

実験系：	*In vitro*
試験系：	マウス，ラット，サル及びヒト血清，ヒト血清アルブミン（HSA）：43 mg/mL，ヒトα_1-酸性糖蛋白（AGP）：1 mg/mL
方法：	平衡透析法
放射性核種：	^{14}C
比放射能：	4.78 MBq/mg
定量（対象）物質／定量法：	放射能／LSC
例数：	4

^{14}C-チラブルチニブ濃度	結合率（%）					
	マウス	ラット	サル	ヒト	HSA	AGP
0.5 μg/mL	－	98.2±0.2	90.7±1.3	92.3±0.6	87.5±0.6	29.9±0.8
1 μg/mL	97.9±0.1	－	－	－	－	－
5 μg/mL	－	97.6±0.3	89.6±2.1	92.0±0.8	84.7±0.5	17.2±5.0
10 μg/mL	97.5±0.1	－	－	－	－	－
50 μg/mL	－	96.1±0.2	89.6±2.2	90.8±0.7	84.1±0.9	4.2±4.2
100 μg/mL	96.3±0.1	－	－	－	－	－

データは 4 例の平均値±標準偏差を示す.
－：実施せず.

2.6.5.7 薬物動態試験：血球移行

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.3-1
試験番号：[redacted]015-208

実験系：	*In vitro*
試験系：	ラット，サル及びヒト血液
放射性核種：	^{14}C
比放射能：	4.78 MBq/mg
定量（対象）物質／定量法：	放射能／LSC
例数：	4

^{14}C-チラブルチニブ濃度	血液／血漿中濃度比		
	ラット	サル	ヒト
0.5 μg/mL	0.79 ± 0.01	0.71 ± 0.02	0.83 ± 0.02
5 μg/mL	0.82 ± 0.01	0.69 ± 0.03	0.73 ± 0.02
50 μg/mL	0.89 ± 0.01	0.73 ± 0.07	0.71 ± 0.04

データは 4 例の平均値±標準偏差を示す.

2.6.5.8 薬物動態試験：組織分布

2.6.5.8.1 マウス

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.2-3
試験番号：AD-401-2008

動物種：	マウス
性別（雄/雌）／動物数：	雄／各時点 1 例
給餌：	非絶食
媒体／投与形態：	PEG400／溶液
投与方法：	強制経口
投与量（mg/kg）：	10
放射性核種：	^{14}C
比放射能：	57.4 mCi/mmol
定量（対象）物質／定量法：	放射能／QWBA
計測時間：	0.5，1，4，8，12，24，48，96，168 h

組織／器官	放射能濃度（ng eq./g）								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	96 h	168 h
Adrenal gland（副腎）	1640	974	ND[a]	228	105	ND	ND	ND	ND
Bile（胆汁）	29600	25000	71000	NR	114	NR	172	NR	ND
Blood（血液）	797	650	407	280	53.3	54.9	ND	ND	ND
Bone（骨）	154	162	48.1	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow（骨髄）	581	526	160	186	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum（小脳）	201	171	45.1	30.4	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum（大脳）	177	131	45.7	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Brain medulla（延髄）	237	187	30.9	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND

BLQ：定量下限未満（<29.9 ng eq./g）
ND：not detectable（試料形状がバックグラウンドや周辺組織から識別できなかった）
NR：not represented（組織が切片に存在しなかった）
a Tissue was not detectable due to flare from gastrointestinal contents.

2.6.5.8.1　　マウス（続き）

組織／器官	放射能濃度（ng eq./g）								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	96 h	168 h
Brain olfactory lobe（嗅脳）	165	234	63.0	51.6	ND	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland（尿道球腺）	561	427	ND[a]	322	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum（盲腸）	917	1560	ND[a]	ND[a]	254	544	ND	ND	ND
Diaphragm（横隔膜）	1190	819	455	419	ND	ND	ND	ND	ND
Epididymis（精巣上体）	530	633	274	260	ND	ND	ND	ND	ND
Esophagus（食道）	901	1110	611	518	50.8	43.9	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland（眼窩外涙腺）	1320	670	606	447	104	66.5	ND	ND	ND
Eye lens（水晶体）	42.2	56.1	53.1	35.4	ND	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract（ぶどう膜）	221	443	145	121	ND	ND	ND	ND	ND
Eye（眼）	115	161	79.1	46.9	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (abdominal)（腹部脂肪）	462	230	104	151	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)（褐色脂肪）	976	705	299	172	ND	ND	ND	ND	ND
Gall bladder（胆嚢）	6380	22400	18600	NR	425	NR	186	NR	ND
Harderian gland（ハーダー氏腺）	1500	1040	550	423	164	50.2	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland（眼窩内涙腺）	567	466	638	459	88.4	58.6	ND	ND	ND
Kidney cortex（腎皮質）	3260	3140	1220	763	141	ND	ND	ND	ND
Kidney medulla（腎髄質）	1810	1260	698	376	48.0	ND	ND	ND	ND
Kidney（腎臓）	2890	2490	1050	639	111	74.3	ND	ND	ND
Large intestine（大腸）	645	526	2260	1810	75.1	73.3	ND	ND	ND
Liver（肝臓）	4900	5610	2270	1640	263	198	69.4	BLQ	ND
Lung（肺）	900	910	425	304	45.8	ND	ND	ND	ND

BLQ：定量下限未満（<29.9 ng eq./g）
ND：not detectable（試料形状がバックグラウンドや周辺組織から識別できなかった）
NR：not represented（組織が切片に存在しなかった）
a Tissue was not detectable due to flare from gastrointestinal contents.

2.6.5.8.1　　マウス（続き）

組織／器官	放射能濃度（ng eq./g）								
	0.5 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	96 h	168 h
Lymph node（リンパ節）	644	1150	245	169	ND	ND	ND	ND	ND
Muscle（筋肉）	474	368	207	118	BLQ	ND	ND	ND	ND
Myocardium（心筋）	1130	893	317	233	ND	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates（鼻甲介）	725	274	243	115	43.1	ND	ND	ND	ND
Pancreas（膵臓）	1390	660	302	287	51.6	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland（下垂体）	642	628	333	175	72.9	ND	ND	ND	ND
Preputial gland（包皮腺）	747[b]	718[b]	327[b]	192[b]	60.8[b]	ND	ND	ND	ND
Prostate gland（前立腺）	742	504	265	1010	ND	ND	ND	ND	ND
Salivary gland（唾液腺）	864	739	258	215	49.7	45.5	BLQ	ND	ND
Seminal vesicle（精嚢）	701	490	1030	201	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)（皮膚）	498	412	584	674	793	852	490	ND	ND
Small intestine（小腸）	697	5990	4640	1820	124	155	ND	ND	ND
Spinal cord（脊髄）	209	182	36.3	37.6	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen（脾臓）	830	412	281	214	66.4	ND[b]	ND	ND	ND
Stomach（胃）	ND[a]	ND[a]	630	2260	137	95.7	51.6	ND	ND
Testis（精巣）	220	196	103	85.0	ND	ND	ND	ND	ND
Thymus（胸腺）	534	415	182	132	ND	ND	ND	ND	ND
Thyroid（甲状腺）	844	1020	239	141	ND	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder（膀胱）	2490	493	3700	2910	ND	43.0	ND	ND	ND
Urine（尿）	978	1550	1010	1850	ND	45.6	ND	ND	ND

BLQ：定量下限未満（<29.9 ng eq./g）
ND：not detectable（試料形状がバックグラウンドや周辺組織から識別できなかった）
a Tissue was not detectable due to flare from gastrointestinal contents.
b Tissue appeared to be fat-soaked.

2.6.5.8.2 白色ラット

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ塩酸塩
CTD における記載箇所：4.2.2.3-3
試験番号：[redacted]015-205

動物種：	ラット
性別（雄/雌）／動物数：	雄／各時点 3 例
給餌：	絶食
媒体／投与形態：	0.5 w/v%メチルセルロース溶液／懸濁液
投与方法：	強制経口
投与量（mg/kg）：	5
放射性核種：	^{14}C
比放射能：	4.78 MBq/mg
定量（対象）物質／定量法：	放射能／LSC
計測時間：	0.5，6，24，48，96 及び 168 h

組織／器官	放射能濃度（ng eq./mL or g）						T1/2[a]（h）
	0.5 h	6 h	24 h	48 h	96 h	168 h	
血漿	746 ± 167	51.4 ± 39.3	10.1 ± 4.6	3.43 ± 1.80	0.875 ± 0.341	0.182 ± 0.163	29
血液	547 ± 123	87.4 ± 41.2	62.8 ± 7.6	45.4 ± 3.6	47.4 ± 15.1	38.3 ± 4.8	230[#1]
大脳	111 ± 23	4.69 ± 2.09	1.75 ± 0.18	1.13 ± 0.07	1.26 ± 0.35	0.850 ± 0.102	130[#1]
小脳	135 ± 27	5.00 ± 2.01	1.85 ± 0.11	1.18 ± 0.28	1.21 ± 0.28	0.909 ± 0.237	170[#1]
脊髄	154 ± 49	6.54 ± 3.30	2.16 ± 0.53	1.41 ± 0.52	1.56 ± 0.49	1.27 ± 0.33	240[#1]
脳下垂体	892 ± 114	72.9 ± 32.4	27.4 ± 4.9	11.8 ± 1.2	6.43 ± 5.69	8.18 ± 1.23	NC
眼球	178 ± 57	10.4 ± 2.8	3.02 ± 0.61	1.37 ± 0.19	0.909 ± 0.192	0.477 ± 0.421	79
顎下腺	1570 ± 260	72.4 ± 35.3	21.6 ± 3.7	9.51 ± 0.62	6.33 ± 1.56	3.62 ± 0.70	86
甲状腺	976 ± 135	61.8 ± 30.0	25.1 ± 4.5	11.4 ± 1.4	6.92 ± 6.58	5.60 ± 1.11	120
胸腺	538 ± 88	31.2 ± 13.3	9.85 ± 1.71	3.83 ± 0.38	2.16 ± 0.74	1.65 ± 0.17	100

NC：算出不能
データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.
a 投与後 48 時間（#1 及び#2 はそれぞれ投与後 96 及び 24 時間）以降の組織中放射能濃度の平均値から求めた半減期

2.6.5.8.2　　白色ラット（続き）

組織／器官	放射能濃度（ng eq./g）						T1/2[a]（h）
	0.5 h	6 h	24 h	48 h	96 h	168 h	
心臓	814 ± 168	47.4 ± 24.9	16.3 ± 2.6	7.96 ± 1.96	5.86 ± 2.02	4.18 ± 0.76	130
肺	824 ± 143	55.7 ± 23.5	20.9 ± 2.5	11.3 ± 2.2	8.01 ± 2.87	6.04 ± 0.31	140
大動脈	1960 ± 350	90.3 ± 39.4	20.4 ± 5.1	8.93 ± 3.05	5.83 ± 1.56	4.77 ± 0.51	140
肝臓	13700 ± 2500	970 ± 272	181 ± 31	121 ± 11	68.6 ± 35.4	23.4 ± 3.3	50[#2]
腎臓	4010 ± 1190	284 ± 133	73.1 ± 13.8	31.8 ± 10.6	18.4 ± 5.9	10.6 ± 1.3	77
副腎	2130 ± 490	105 ± 67	19.9 ± 8.4	10.3 ± 2.5	7.12 ± 2.89	3.99 ± 0.34	88
脾臓	698 ± 154	98.4 ± 28.3	51.0 ± 3.2	26.7 ± 4.1	16.1 ± 4.0	9.28 ± 1.57	80
膵臓	1370 ± 220	97.5 ± 44.8	25.9 ± 4.3	11.1 ± 1.5	7.58 ± 1.98	4.32 ± 0.60	88
胃	19600 ± 3800	171 ± 33	38.8 ± 13.3	13.9 ± 2.5	4.06 ± 1.05	2.19 ± 0.43	36[#2]
小腸	9520 ± 1420	218 ± 27	32.9 ± 9.7	10.5 ± 1.3	4.47 ± 1.28	2.83 ± 0.49	66
大腸	854 ± 129	6740 ± 2050	216 ± 193	13.8 ± 4.4	2.90 ± 0.68	1.54 ± 0.18	40
腸間膜リンパ節	1080 ± 430	114 ± 30	25.1 ± 1.4	9.75 ± 1.48	3.88 ± 0.77	1.66 ± 0.18	48
精巣上体	369 ± 72	21.2 ± 8.2	10.1 ± 1.7	4.35 ± 0.76	4.27 ± 1.10	3.27 ± 1.10	280
精巣	246 ± 47	12.4 ± 5.3	5.12 ± 0.58	2.61 ± 0.38	1.74 ± 0.42	1.07 ± 0.22	94
精嚢	421 ± 76	45.9 ± 39.6	7.82 ± 1.58	3.38 ± 1.20	1.65 ± 0.54	1.28 ± 0.32	60[#2]
前立腺	646 ± 104	99.1 ± 109.9	15.7 ± 2.2	6.12 ± 1.50	3.45 ± 1.16	2.12 ± 0.38	80
膀胱	606 ± 79	98.7 ± 57.2	22.2 ± 20.3	5.37 ± 0.84	3.27 ± 1.13	1.99 ± 0.83	85
白色脂肪	1390 ± 190	14.0 ± 8.7	2.56 ± 0.50	0.783 ± 0.684	1.04 ± 0.33	0.253 ± 0.439	35[#1]
皮膚	592 ± 146	25.3 ± 10.5	25.1 ± 21.8	4.66 ± 0.98	3.00 ± 1.59	1.35 ± 0.15	67
骨格筋	571 ± 124	33.7 ± 15.3	16.2 ± 1.7	6.24 ± 1.79	2.99 ± 1.20	1.89 ± 0.48	72
大腿骨	104 ± 20	8.36 ± 2.57	3.01 ± 0.64	1.45 ± 0.11	1.04 ± 0.16	1.02 ± 0.26	250
骨髄	569 ± 113	86.5 ± 23.8	32.6 ± 1.0	9.71 ± 1.41	4.21 ± 0.78	3.59 ± 0.42	89

NC：算出不能
データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.
a 投与後 48 時間（#1 及び#2 はそれぞれ投与後 96 及び 24 時間）以降の組織中放射能濃度の平均値から求めた半減期

2.6.5.8.3 有色ラット

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ塩酸塩
CTD における記載箇所：4.2.2.3-4
試験番号：[redacted]015-206

動物種：	有色ラット
性別（雄/雌）／動物数：	雄／各時点 3 例
給餌：	絶食
媒体／投与形態：	0.5 w/v%メチルセルロース溶液／懸濁液
投与方法：	強制経口
投与量（mg/kg）：	5
放射性核種：	^{14}C
比放射能：	4.78 MBq/mg
定量（対象）物質／定量法：	放射能／LSC
計測時間：	0.5，6，24，48，96 及び 168 h

組織／器官	放射能濃度（ng eq./mL or g）						T1/2[a]（h）
	0.5 h	6 h	24 h	48 h	96 h	168 h	
血漿	1430 ± 370	92.3 ± 18.6	6.00 ± 0.91	3.10 ± 0.85	1.08 ± 0.31	0.458 ± 0.029	39[#]
血液	449 ± 120	139 ± 27	53.1 ± 0.3	49.9 ± 6.4	47.5 ± 2.4	38.8 ± 2.1	330[#]
大脳	85.7 ± 33.1	6.84 ± 1.44	1.24 ± 0.17	1.26 ± 0.30	1.09 ± 0.17	0.602 ± 0.522	110
眼球	399 ± 168	170 ± 29	51.4 ± 7.5	33.7 ± 3.8	24.4 ± 5.1	17.8 ± 1.5	130
心臓	620 ± 151	100 ± 23	10.8 ± 1.0	8.03 ± 0.73	6.24 ± 0.10	4.17 ± 0.37	130
肺	630 ± 181	103 ± 20	16.9 ± 1.4	11.9 ± 1.2	8.89 ± 0.17	6.65 ± 0.41	140
肝臓	12600 ± 1900	2080 ± 140	214 ± 14	139 ± 13	83.3 ± 9.2	36.7 ± 3.8	62

データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.
a 投与後 48 時間（#は投与後 24 時間）以降の組織中放射能濃度の平均値から求めた半減期

2.6.5.8.3　　有色ラット（続き）

組織／器官	放射能濃度（ng eq./g）						T1/2[a]（h）
	0.5 h	6 h	24 h	48 h	96 h	168 h	
腎臓	2710 ± 690	457 ± 93	54.9 ± 2.9	29.1 ± 3.3	20.3 ± 1.5	11.7 ± 1.6	91
脾臓	534 ± 135	142 ± 20	46.5 ± 3.1	29.9 ± 2.5	15.6 ± 1.6	9.48 ± 1.65	64[#]
膵臓	1100 ± 140	196 ± 14	17.4 ± 1.2	10.5 ± 1.8	7.35 ± 0.70	3.84 ± 0.39	82
精巣	179 ± 81	23.2 ± 5.7	3.94 ± 0.92	2.92 ± 0.30	2.07 ± 0.03	1.50 ± 0.23	130
皮膚（白色部）	451 ± 181	110 ± 33	31.7 ± 13.2	19.7 ± 14.4	4.00 ± 0.81	1.23 ± 0.16	30[#]
皮膚（有色部）	468 ± 188	143 ± 40	41.5 ± 15.5	31.5 ± 23.5	4.99 ± 1.96	1.28 ± 0.19	27[#]

データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.

a 投与後 48 時間（#は投与後 24 時間）以降の組織中放射能濃度の平均値から求めた半減期

2.6.5.8.4 マウスにおける腫瘍組織への分布

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩
CTD における記載箇所：4.2.1.1-10，4.2.2.3-5，4.2.2.3-6，4.2.2.3-7
試験番号：E[redacted]IM031，Y[redacted]BG006，[redacted]116222，Y[redacted]AG011

動物種：	TMD8 を皮下に移植したマウス
性別（雄/雌）／動物数：	雌／4
給餌：	非絶食
媒体／投与形態：	0.5 w/v%メチルセルロース／懸濁液
投与方法：	強制経口
投与量（mg/kg）：	1，3 及び 10
定量（対象）物質／定量法：	チラブルチニブ／LC/MS/MS
計測時間：	1，3，5，16，24 及び 30 h

		1 h	3 h	5 h	16 h	24 h	30 h
1 mg/kg	血漿中濃度（ng/mL）	123±28	10.5±4.5	－	BLQ	BLQ	BLQ
	腫瘍中濃度（ng/g）	76.2±13.9	10.5±2.8	－	0.0465±0.0930	BLQ	BLQ
	腫瘍／血漿濃度比	0.62	1.01	－	NC	NC	NC
3 mg/kg	血漿中濃度（ng/mL）	382±32	－	5.60±3.61	BLQ	BLQ	BLQ
	腫瘍中濃度（ng/g）	230±74	－	4.26±2.50	BLQ	BLQ	BLQ
	腫瘍／血漿濃度比	0.60	－	0.76	NC	NC	NC
10 mg/kg	血漿中濃度（ng/mL）	1070±220	－	23.7±12.2	BLQ	BLQ	BLQ
	腫瘍中濃度（ng/g）	756±67	－	12.3±4.6	0.250±0.338	BLQ	BLQ
	腫瘍／血漿濃度比	0.70	－	0.52	NC	NC	NC

－：試料採取せず.
BLQ：定量下限未満（血漿 <1.00 ng/mL，腫瘍 <0.110 ng/g）
NC：算出不能

2.6.5.9 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する資料はない.

2.6.5.10 薬物動態試験：*In vitro* における代謝

2.6.5.10.1 肝細胞中での代謝物組成

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.4-1
試験番号：Y[redacted]AG005

実験系：	*In vitro*
試験系：	肝細胞
方法：	^{14}C-チラブルチニブ（1.5 μg/mL）を肝細胞存在下，37℃でインキュベートした．反応液を分析し，未変化体及び代謝物の割合（% in sample）を算出した．
定量法：	Radio-HPLC

動物種	ラット	サル	ヒト
反応時間（h）	3	4	4
肝細胞濃度（×10^6 cells/mL）	0.25	0.5	2
保持時間（min）	未変化体及び代謝物の割合（% in sample）		
18.1-18.2（Hydroxylation + glutathione conjugation）	2.5	2.2	－
23.0-23.7（Hydroxylation + sulfation + cysteine conjugation）	－	0.6	1.1
29.9-30.0（Hydroxylation + reduction + glutathione conjugation）	－	1.9	－
39.0-39.7（bis-Hydroxylation）	0.1	0.7	1.9
39.8-40.3（Hydroxylation + glutathione conjugation）	13.9	7.0	0.5
43.2-43.8（Hydroxylation + sulfation）	0.9	15.5	19.0
44.3-44.5（Glutathione conjugation）	2.7	－	－
47.0-47.4（Hydroxylation + cysteinyl-glycine conjugation）	0.6	1.6	0.3
48.5-48.9（Glutathione conjugation）	50.0	17.5	3.6
56.9-57.3（Cysteine conjugation or Cysteinyl-glycine conjugation）	0.8	1.7	1.5
58.2-58.8（Cysteine conjugation）	1.3	1.6	7.9
63.8-64.0（Hydroxylation and/or Hydroxylation + reduction）	－	1.9[a]	3.9

データは 2 例の平均値を示す．　－：クロマトグラムにおいて明確なピークが認められなかった，又は放射能が検出限界未満であった．

2.6.5.10.1　　肝細胞中での代謝物組成（続き）

動物種	ラット	サル	ヒト
保持時間（min）	未変化体及び代謝物の割合（% in sample）		
66.4-66.5（Hydroxylation + reduction）	―	1.0	0.7
81.1-81.4（Hydroxylation）	0.4	5.8	0.7
91.1（チラブルチニブ）	16.4	31.2	50.8

データは 2 例の平均値を示す.　― : クロマトグラムにおいて明確なピークが認められなかった，又は放射能が検出限界未満であった.
a LC/MS 測定の結果より，2 種の代謝物の混合ピークであった.

2.6.5.10.2 代謝に関与する CYP 分子種（ヒト CYP 発現ミクロソームを用いた検討）

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.4-2
試験番号：[redacted]015-213

実験系： *In vitro*
試験系： ヒト CYP 発現ミクロソーム
方法： ^{14}C-チラブルチニブ（1.5 μg/mL）をヒト CYP 発現ミクロソーム（50 pmol CYP/mg protein/mL）および NADPH 存在下，37℃で 120 分インキュベートした．反応液を分析し，未変化体の残存率（% of control）を算出した．
定量法： Radio-HPLC

	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
^{14}C-チラブルチニブ残存率（% of control）	100.6	109.7	110.8	97.3	101.4	103.9	35.8	103.3	19.5

データは 2 例の平均値を示す．

2.6.5.10.3 代謝に関与する CYP 分子種（代表的なヒト CYP 阻害剤を用いた検討）

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.4-2
試験番号：[redacted]015-213

実験系： *In vitro*
試験系： ヒト肝ミクロソーム
方法： ^{14}C-チラブルチニブ（1.5 μg/mL）をヒト肝ミクロソーム（1 mg/mL）および NADPH 存在下，37℃で 60 分インキュベートした．反応液を分析して，未変化体の代謝に対する各 CYP 阻害剤の阻害率（%）を求めた．
定量法： Radio-HPLC

CYP 分子種	阻害剤	阻害剤濃度	阻害率（%）
CYP1A2	Furafylline	5 μ mol/L	−5.7
CYP2A6	Tranylcypromine	2 μ mol/L	−3.4
CYP2B6	Thio-TEPA	25 μ mol/L	6.2
CYP2C8	Quercetin	10 μ mol/L	−3.6
CYP2C9	Sulfaphenazole	5 μ mol/L	−5.3
CYP2C19	Nootkatone	5 μ mol/L	−5.0
CYP2D6	Quinidine	5 μ mol/L	−4.4
CYP2E1	Diethyldithiocarbamate	100 μ mol/L	9.5
CYP3A	Ketoconazole	1 μ mol/L	76.0

データは 2 例の平均値を示す．

2.6.5.11 薬物動態試験：*In vivo* における代謝

2.6.5.11.1 マウス

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.4-3
試験番号：AD-401-2009

動物種：	マウス
性別（雄/雌）／動物数：	雄／各時点 3 例
給餌：	非絶食
媒体／投与形態：	PEG400／溶液
投与方法：	強制経口
投与量（mg/kg）：	10
放射性核種／比放射能：	^{14}C／57.4 mCi/mmol
測定（対象）物質／定量法：	放射能／radio-HPLC

試料			血漿		尿	糞
計測時間または期間			0.25～48 h		0～24 h	0～72 h
試料中の投与放射能の排泄率（%）					5.34	87.5
保持時間（min）	推定代謝物		AUC48h（ng eq.·h/mL）	%AUC of total radioactivity	（% of dose）	（% of dose）
16.83	M7	*N*-[des-butynoly]-GS-4059	—	—	0.472	1.12
19.17-19.50	M12	Hydroxy-GS-4059-glucuronide	—	—	0.607	—
21.67-21.83	M13	Tetrahydrodioxy-GS-4059-1	—	—	0.216	—
24.67-25.00	M47	Hexahydrodioxy-GS-4059	—	—	—	2.63
24.83-25.17	M18	GS-4059-CysGly conjugate-1	—	—	0.803	—
27.00-27.67	M22	Tetrahydrodioxy-GS-4059-3	—	—	0.0609	1.70
28.50-28.67	M26	GS-4059-Cys conjugate	683	5.39	0.202	13.0
31.33-31.67	M29	Oxy-GS-4059	—	—	—	—
31.17-31.33	M30	Dihydrodioxy-GS-4059-2	—	—	—	1.97
32.50-32.83	M64	Dihydro-GS-4059-1	—	—	0.149	1.97

データはプールした試料の結果を示す． GS-4059：チラブルチニブ
—：クロマトグラムにおいて明確なピークが認められなかった，又は放射能が定量下限未満であった．

2.6.5.11.1　　マウス（続き）

試料			血漿		尿	糞
保持時間（min）	推定代謝物		AUC48h（ng eq.·h/mL）	%AUC of total radioactivity	（% of dose）	（% of dose）
33.67-33.83	M66	Dioxy-GS-4059	―	―	0.0582	1.49
35.33-35.50	M35	Hydrated-dihydro-GS-4059	1261	9.96	0.139	3.12
36.17-36.50	M36	Hydroxy-GS-4059-methylsulfide	―	―	0.0587	0.0569
37.33-37.67	M37	Hydrated-GS-4059	1577	12.5	0.0630	6.80
37.83	M67	Hydroxy-dihydro-GS-4059	1261	9.96	―	0.0104
38.50-38.83	M38	GS-4059-*N*-acetylcysteine-1	262	2.07	―	1.92
39.67-39.83	M39	GS-4059-*N*-acetylcysteine-2	―	―	―	2.88
40.17-40.67	M49	Oxy-GS-4059-2	―	―	0.0694	―
42.17-42.33	M71	Oxy-GS-4059-3	―	―	―	―
46.50-46.83		GS-4059	3364	26.6	0.0235	1.56
49.17-49.33	M42	GS-4059-methylsulfide	1997	15.8	―	0.863
49.67	M75	Dihydro-GS-4059-2	―	―	―	1.21

データはプールした試料の結果を示す.　GS-4059：チラブルチニブ
―：クロマトグラムにおいて明確なピークが認められなかった，又は放射能が定量下限未満であった.

2.6.5.11.2　　ラット

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.4-4
試験番号：AD-401-2011

動物種：	ラット（血漿，尿及び糞），胆管カニューレ処置したラット（胆汁）
性別（雄/雌）／動物数：	雄／各時点 3 例（血漿），3 例（尿，糞及び胆汁）
給餌：	絶食
媒体／投与形態：	PEG400／溶液
投与方法：	強制経口
投与量（mg/kg）：	5
放射性核種／比放射能：	^{14}C／57.4 mCi/mmol
測定（対象）物質／定量法：	放射能／radio-HPLC

試料			血漿		尿	糞	胆汁
計測時間または期間			0.25～24 h		0～24 h	0～72 h	0～72 h
試料中の投与放射能の排泄率（%）					10.8	73.3	86.9
保持時間（min）	推定代謝物		AUC24h（ng eq.·h/mL）	%AUC of total radioactivity	（% of dose）	（% of dose）	（% of dose）
14.50-14.83	M6	Hydroxy-GS-4059-CysGly-sulfate	—	—	—	0.571	2.66
15.83-16.33	M7	*N*-[des-butynoly]-GS-4059	—	—	0.164	0.952	—
17.18	M9	Hydroxy-GS-4059-glutathione-sulfate conjugate	—	—	—	—	6.49
19.33-20.83	M12	Hydroxy-GS-4059-glucuronide	36	1.58	0.0857	2.16	1.44
21.67-22.50	M13	Tetrahydrodioxy-GS-4059-1	—	—	0.487	4.81	—
21.17-26.83	M14	Hydroxy-GS-4059-CysGly conjugate	—	—	—	—	3.41
23.00-23.83	M17	Dihydrodioxy-GS-4059-1	—	—	0.699	2.50	0.863
24.17-26.00	M18	GS-4059-CysGly conjugate-1	36	1.58	0.284	—	4.57
24.33	M19	Tetrahydrodioxy-GS-4059-2	—	—	—	3.80	—

データはプールした試料の結果を示す．　GS-4059：チラブルチニブ
—：クロマトグラムにおいて明確なピークが認められなかった，又は放射能が定量下限未満であった．

2.6.5.11.2　　ラット（続き）

試料			血漿		尿	糞	胆汁
保持時間（min）	推定代謝物		AUC24h（ng eq.·h/mL）	%AUC of total radioactivity	（% of dose）	（% of dose）	（% of dose）
24.17-24.83	M20	Hydroxy-GS-4059-glutathione conjugate-1	—	—	—	0.866	0.189
25.00-29.17	M21	GS-4059-CysGly conjugate-2	—	—	0.105	1.11	12.4
26.33-27.17	M22	Tetrahydrodioxy-GS-4059-3	—	—	0.300	2.05	0.218
26.50-28.00	M23	Hydroxy-GS-4059-glutathione conjugate-2	—	—	—	—	1.71
27.50-28.00	M25	GS-4059-glutathione conjugate-1	—	—	—	—	1.39
28.33-28.67	M26	GS-4059-Cys conjugate	265	11.6	—	—	—
28.50-29.17	M27	Tetrahydrodioxy-GS-4059-4	—	—	1.67	5.03	—
29.50-30.67	M28	GS-4059-glutathione conjugate-2	—	—	—	0.490	31.5
30.83-32.00	M29	Oxy-GS-4059	48	2.11	1.72	8.41[a]	0.751
31.33-32.50	M30	Dihydrodioxy-GS-4059-2	—	—	—		0.250
27.00-34.50	M33	Hydroxy-GS-4059-sulfate	—	—	0.652	—	6.30
35.17-35.50	M35	Hydrated-dihydro-GS-4059	614	26.8	0.221	3.21	0.216
37.33-38.33	M37	Hydrated-GS-4059	12	0.53	0.677	4.21	1.08
38.83-40.17	M38	GS-4059-*N*-acetylcysteine-1	—	—	0.199	0.488	—
39.50-41.00	M39	GS-4059-*N*-acetylcysteine-2	—	—	0.144	1.48	1.18
46.67-47.50		GS-4059	1203	52.6	0.0265	0.567	—

データはプールした試料の結果を示す.　GS-4059：チラブルチニブ
—：クロマトグラムにおいて明確なピークが認められなかった，又は放射能が定量下限未満であった.
a M29 と M30 が共溶出した.

2.6.5.11.3　　サル

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.4-5
試験番号：AD-401-2013

動物種：	サル
性別（雄/雌）／動物数：	雄／3
給餌：	絶食
媒体／投与形態：	PEG400／溶液
投与方法：	強制経口
投与量（mg/kg）：	5
放射性核種／比放射能：	^{14}C／57.4 mCi/mmol
測定（対象）物質／定量法：	放射能／radio-HPLC

試料			血漿		尿	糞
計測時間または期間			0.25～24 h		0～48 h	0～96 h
試料中の投与放射能の排泄率（%）					21.7	22.9
保持時間（min）	推定代謝物		AUC24h（ng eq.·h/mL）	%AUC of total radioactivity	（% of dose）	（% of dose）
19.17-20.00	M12	Hydroxy-GS-4059-glucuronide	1422	16.9	2.78	0.278
21.83-22.00	M13	Tetrahydrodioxy-GS-4059-1	—	—	0.634	6.00
24.50-24.83	M18	GS-4059-CysGly conjugate-1	578	6.88	0.191	—
25.17-25.33	M47	Hexahydrodiol-GS-4059	—	—	0.221	1.06
28.67	M26	GS-4059-Cys conjugate	337	4.01	1.43[a]	—
28.50-28.67	M27	Tetrahydrodioxy-GS-4059-4	—	—		1.25
29.50-30.50	M33	Hydroxy-GS-4059-sulfate	2890	34.4	10.2	0.105
31.50-31.67	M29	Oxy-GS-4059	120	1.43	1.52	3.49
32.83-33.33	M31	Hydrated-GS-4059-3	—	—	0.536	0.206
35.50-35.67	M35	Hydrated-dihydro-GS-4059	1132	13.5	0.405	0.480
46.67-46.83		GS-4059	1782	21.2	—	0.0324

データはプールした試料の結果を示す．　GS-4059：チラブルチニブ
—：クロマトグラムにおいて明確なピークが認められなかった，又は放射能が定量下限未満であった．
a M26 と M27 が共溶出した．

2.6.5.12 薬物動態試験：糞及び尿中排泄

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ

動物種	マウス		ラット		サル	
性別（雄／雌）／動物数	雄／4		雄／3		雄／3	
給餌	非絶食		絶食		絶食	
媒体／投与形態	PEG400／溶液		PEG400／溶液		PEG400／溶液	
投与方法	強制経口		強制経口		強制経口	
投与量（mg/kg）	10		5		5	
放射性核種／比放射能	^{14}C／57.4 mCi/mmol		^{14}C／57.4 mCi/mmol		^{14}C／57.4 mCi/mmol	
定量（対象）物質／定量法	放射能／LSC		放射能／LSC		放射能／LSC	
	% of dose[a]		% of dose[b]		% of dose[b]	
時間	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0～4 h	NA	NA	NA	NA	4.47±7.67	NA
0～8 h	NA	NA	6.92±6.62	NA	4.77±7.99	NA
0～12 h	4.73	NA	NA	NA	NA	NA
0～24 h	5.34	80.4	10.8±5.86	41.7±21.8	18.1±10.7	4.30±4.30
0～48 h	5.57	86.3	11.8±5.66	67.6±2.20	21.7±10.2	13.1±12.0
0～72 h	5.74	87.4	12.3±5.65	73.3±5.85	22.7±9.79	16.7±10.9
0～96 h	5.80	88.0	12.6±5.87	73.9±6.02	23.3±9.64	22.9±7.46
0～120 h	5.85	88.4	12.8±5.98	74.1±5.95	23.7±9.49	24.4±6.41
0～144 h	5.89	88.6	12.9±6.02	74.3±5.85	23.8±9.48	25.0±6.00
0～168 h	5.92	88.7	13.1±6.10	74.4±5.80	24.0±9.44	25.3±5.96

追記：
a データは 4 例の平均値を示す.
b データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.
NA：適用せず

2.6.5.12　　薬物動態試験：糞及び尿中排泄（続き）

動物種	マウス	ラット	サル
	% of dose[a]	% of dose[b]	% of dose[b]
Cage rinse（0～144 h）	1.33	3.48±1.39	22.0±7.63
Cage wash（0～168 h）	0.413	2.29±2.77	1.18±0.106
Cage wipe（0～168 h）	0.748	2.28±1.00	7.23±1.44
Cage debris（0～168 h）	NA	NA	2.24±0.393
屍骸（0～168 h）	0.619	0.463±0.0385	NA
合計（0～168 h）	97.7	96.0±2.93	81.9±5.47
試験番号	AD-401-2008	AD-401-2010	AD-401-2012
CTD における記載箇所	4.2.2.2-3	4.2.2.2-7	4.2.2.2-9

a データは 4 例の平均値を示す.
b データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.
NA：適用せず

2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁中排泄

被験物質：^{14}C-チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.2-7
試験番号：AD-401-2010

動物種：	胆管カニューレ処置したラット
性別（雄／雌）／動物数：	雄／3
給餌：	絶食
媒体／投与形態：	PEG400／溶液
投与方法：	強制経口
投与量（mg/kg）：	5
放射性核種／比放射能：	^{14}C／57.4 mCi/mmol
定量（対象）物質／定量法：	放射能／LSC

時間	% of dose		
	胆汁	尿	糞
0～4 h	57.6±9.91	1.81±0.706	NA
0～8 h	71.3±8.46	2.62±1.08	NA
0～24 h	80.4±5.21	3.27±1.15	1.17±0.247
0～48 h	85.2±3.23	3.46±1.16	5.13±0.572
0～72 h	86.9±1.73	3.55±1.13	6.77±1.63
0～96 h	87.1±1.53	3.59±1.12	7.08±1.96
0～120 h	87.1±1.53	3.61±1.11	7.11±1.97
0～144 h	87.2±1.53	3.63±1.11	7.19±2.00
0～168 h	87.2±1.52	3.64±1.10	7.20±2.00
Cage rinse（0～144 h）	0.525±0.430		
Cage wash（0～168 h）	0.150±0.135		
Cage wipe（0～168 h）	0.168±0.0856		
屍骸（0～168 h）	0.260±0.0128		
合計（0～168 h）	99.1±1.01		

データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.

2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.14.1 CYP 誘導

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩
CTD における記載箇所：4.2.2.6-1
試験番号：[redacted]103111

実験系： *In vitro*
試験系： ヒト新鮮肝細胞
方法： ヒト新鮮肝細胞（3 ロット）をチラブルチニブ塩酸塩存在下，37℃で 72 h 培養した．陽性対照では，肝細胞をオメプラゾール（CYP1A2），フェノバルビタール（CYP2B6），又はリファンピシン（CYP3A4/5）の存在下で培養した．培養終了後，各 CYP 分子種の酵素活性（CYP1A2，フェナセチン *O*-脱エチル化酵素；CYP2B6，ブプロピオン水酸化酵素；CYP3A4/5，テストステロン 6β-水酸化酵素）を測定した．代謝物の生成量は LC/MS/MS により測定した．更に，CYP3A4 に関しては定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応によりメッセンジャーRNA の発現量を測定した．

分子種	処理	酵素反応		メッセンジャーRNA 発現量	
		誘導倍率[a]	相対誘導能（%）[b]	誘導倍率[a]	相対誘導能（%）[c]
CYP1A2	オメプラゾール（100 μmol/L）	118±26	−		
	チラブルチニブ塩酸塩（1 μmol/L）	1.00±0.09	0.00365±0.08463		
	チラブルチニブ塩酸塩（10 μmol/L）	0.883±0.194	−0.0811±0.1319		
	チラブルチニブ塩酸塩（30 μmol/L）	0.905[d]	−0.0581[d]		
CYP2B6	フェノバルビタール（750 μmol/L）	20.8±2.0	−		
	チラブルチニブ塩酸塩（1 μmol/L）	1.19±0.25	0.875±1.130		
	チラブルチニブ塩酸塩（10 μmol/L）	1.21±0.12	1.13±0.73		
	チラブルチニブ塩酸塩（30 μmol/L）	1.65[d]	3.35[d]		

データは 3 例の平均値±標準偏差を示す．
a 溶媒対照（0.1%ジメチルスルホキシド）に対する比
b (チラブルチニブ塩酸塩処理細胞における酵素活性－溶媒対照における酵素活性)／(陽性対照における酵素活性－溶媒対照における酵素活性)×100
c (チラブルチニブ塩酸塩処理細胞における誘導倍率−1)／(陽性対照における誘導倍率−1)×100
d データは 2 例の平均値を示す．
e データは 1 例の値を示す．

2.6.5.14.1　　CYP 誘導（続き）

分子種	処理	酵素反応		メッセンジャーRNA 発現量	
		誘導倍率[a]	相対誘導能（%）[b]	誘導倍率[a]	相対誘導能（%）[c]
CYP3A4/5	リファンピシン（10 μ mol/L）	11.8±5.6	―	125±175	―
	チラブルチニブ塩酸塩（1 μ mol/L）	1.02±0.11	−0.260±1.545	1.43±0.66	−0.139±1.059
	チラブルチニブ塩酸塩（10 μ mol/L）	1.26±0.29	4.18±6.14	1.49±0.85	−0.506±1.820
	チラブルチニブ塩酸塩（30 μ mol/L）	0.875[d]	−0.992[d]	2.10[d]	−2.02[d]

データは 3 例の平均値±標準偏差を示す.
a 溶媒対照（0.1%ジメチルスルホキシド）に対する比
b (チラブルチニブ塩酸塩処理細胞における酵素活性－溶媒対照における酵素活性)／(陽性対照における酵素活性－溶媒対照における酵素活性)×100
c (チラブルチニブ塩酸塩処理細胞における誘導倍率−1)／(陽性対照における誘導倍率−1)×100
d データは 2 例の平均値を示す.
e データは 1 例の値を示す.

2.6.5.14.2　　ヒト CYP に対する直接阻害

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩
CTD における記載箇所：4.2.2.6-2
試験番号：[redacted]015-214

実験系：　*In vitro*
試験系：　ヒト肝ミクロソーム
方法：　チラブルチニブ塩酸塩，ヒト肝ミクロソーム（0.1 mg/mL），及び各 CYP 分子種の典型基質を混合し，NADPH 存在下，37℃でインキュベートした（n＝2）．典型基質の代謝物を定量し，各 CYP 分子種の活性に対するチラブルチニブの阻害作用を評価した．
定量法：　HPLC-fluorescence detector（CYP1A2），LC/MS/MS（CYP2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，3A4/5[a]），Radio-HPLC（CYP3A4/5[b]）

CYP 分子種	基質	基質濃度（μmol/L）	反応時間（min）	代謝物	IC_{50}（μmol/L）	Ki（μmol/L）
CYP1A2	7-Ethoxyresorufin	0.4	10	Resorufin	＞100	NC
CYP2B6	Bupropion	80	20	Hydroxybupropion	＞100	NC
CYP2C8	Paclitaxel	3.75[c]，7.5，15[c]	20	6α-Hydroxypaclitaxel	24.6	7.02
CYP2C9	Diclofenac	5[c]，10，20[c]	5	4′-Hydroxydiclofenac	13.4	8.31
CYP2C19	*S*-(+)-Mephenytoin	15[c]，30，60[c]	20	4′-Hydroxymephenytoin	29.1	14.4
CYP2D6	(±) Bufuralol	10	20	1′-Hydroxybufuralol	89.5	NC
CYP3A4/5	Midazolam	4	5	1′-Hydroxymidazolam[a]	＞100	NC
CYP3A4/5	Testosterone	40	20	6β-Hydroxytestosterone[b]	37.6	NC

NC：算出せず.
c Ki 算出時の基質濃度

2.6.5.14.3 ヒト CYP に対する時間依存的阻害

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩
CTD における記載箇所：4.2.2.6-2
試験番号：[redacted]015-214

実験系：	*In vitro*
試験系：	ヒト肝ミクロソーム
方法：	チラブルチニブ塩酸塩及びヒト肝ミクロソーム（1 mg/mL）を混合し，NADPH 存在下，37℃で 0 又は 30 分間プレインキュベートした（n＝2）．プレインキュベート後の反応液を 10 倍希釈し，各 CYP 分子種の典型基質を加えて 37℃でインキュベートした．典型基質の代謝物を定量してプレインキュベーションに伴う阻害率（%）を算出し，各 CYP 分子種の活性に対するチラブルチニブの時間依存的阻害作用を評価した．
定量法：	HPLC-fluorescence detector（CYP1A2），LC/MS/MS（CYP2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，3A4/5[a]），Radio-HPLC（CYP3A4/5[b]）

CYP 分子種	基質	基質濃度（μmol/L）	反応時間（min）	代謝物	プレインキュベーションに伴う阻害率（%）[a] チラブルチニブ塩酸塩	
					10（μmol/L）	100（μmol/L）
CYP1A2	7-Ethoxyresorufin	1.2	10	Resorufin	−1.3	6.9
CYP2B6	Bupropion	240	20	Hydroxybupropion	10.5	27.0
CYP2C8	Paclitaxel	22.5	20	6α-Hydroxypaclitaxel	−0.9	0.3
CYP2C9	Diclofenac	30	5	4′-Hydroxydiclofenac	−8.6	0.1
CYP2C19	*S*-(+)-Mephenytoin	90	20	4′-Hydroxymephenytoin	10.6	−4.9
CYP2D6	(±) Bufuralol	30	20	1′-Hydroxybufuralol	6.3	2.8
CYP3A4/5	Midazolam	12	5	1′-Hydroxymidazolam[a]	40.1	88.5
CYP3A4/5	Testosterone	120	20	6β-Hydroxytestosterone[b]	37.4	63.7

a 30 分間プレインキュベートしたときの阻害率（%）から 0 分間プレインキュベートしたときの阻害率（%）を差し引いた値を示す.

2.6.5.14.4 ヒト CYP に対する時間依存的阻害（阻害パラメータの算出）

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩
CTD における記載箇所：4.2.2.6-2
試験番号：[redacted]015-214

実験系：	*In vitro*
試験系：	ヒト肝ミクロソーム
方法：	チラブルチニブ塩酸塩（0，5，10，20，50 又は 100 μmol/L）及びヒト肝ミクロソーム（1 mg/mL）を混合し，NADPH 存在下，37℃で 0，5，10，20 又は 30 分間プレインキュベートした（n＝2）．プレインキュベート後の反応液を 10 倍希釈し，midazolam を加えて 37℃でインキュベートした後，1’-hydroxymidazolam を定量した．見かけの阻害定数（Ki,app）及び最大不活化速度定数（kinact）を算出した．
定量法：	LC/MS/MS

CYP 分子種	基質	基質濃度（μmol/L）	反応時間（min）	代謝物	Ki,app（μmol/L）	kinact（min^{-1}）
CYP3A4/5	Midazolam	12	5	1´-Hydroxymidazolam	18.9	0.0797

2.6.5.14.5 ヒト UGT1A1 に対する阻害

被験物質：チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.6-3
試験番号：AD-401-2006

実験系：	*In vitro*
試験系：	ヒト UGT1A1 発現ミクロソーム
方法：	チラブルチニブ（0.2～50 μmol/L），ヒト UGT1A1 発現ミクロソーム（0.25 mg/mL）及び estradiol を混合し，UDPGA 存在下，37℃でインキュベートした（各濃度 n＝1，7 濃度）．Estradiol 3-glucuronide を定量し，UGT1A1 の活性に対するチラブルチニブの阻害作用を評価した.
定量法：	LC/MS/MS

UGT 分子種	基質	基質濃度（μmol/L）	反応時間（min）	代謝物	IC_{50}（μmol/L）
UGT1A1	Estradiol	10	30	Estradiol 3-glucuronide	チラブルチニブ：12.4 アタザナビル（陽性対照）：0.28

2.6.5.14.6 OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送

被験物質：チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.6-4
試験番号：AD-401-2007

実験系：	*In vitro*
試験系：	ヒトトランスポーター発現細胞（OATP1B1，OATP1B3）
方法：	チラブルチニブの取り込み試験を行った（n＝3）．細胞内に取り込まれたチラブルチニブを測定し，トランスポーター発現細胞とコントロール細胞の取り込み速度の比を算出した．さらに，OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤（40 μ mol/L rifampicin）の影響を検討した．
定量法：	LC/MS/MS

	化合物（濃度）	取り込み時間（min）	取り込み速度（pmol/min/1.0×10^6cells）		取り込み速度の比	
			阻害剤（−）	阻害剤（+）	阻害剤（−）[a]	阻害剤（+）[b]
コントロール細胞	チラブルチニブ（1 μ mol/L）	1	4.5	5.7	−	0.79
	Atorvastatin（0.1 μ mol/L）：陽性対照	1	0.052	0.12	−	0.45
	Antipyrine（10 μ mol/L）：陰性対照	1	5.0	4.1	−	1.2
OATP1B1 発現細胞	チラブルチニブ（1 μ mol/L）	1	10.5	5.5	2.4	1.9
	Atorvastatin（0.1 μ mol/L）：陽性対照	1	0.21	0.05	4.1	4.3
	Antipyrine（10 μ mol/L）：陰性対照	1	4.8	5.2	1.0	0.9
OATP1B3 発現細胞	チラブルチニブ（1 μ mol/L）	1	6.5	4.9	1.5	1.3
	Atorvastatin（0.1 μ mol/L）：陽性対照	1	2.3	0.15	43.7	15.1
	Antipyrine（10 μ mol/L）：陰性対照	1	6.3	7.2	1.3	0.9

a （OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞における取り込み速度）／（コントロール細胞における取り込み速度）
b （阻害剤非添加時の取り込み速度）／（阻害剤添加時の取り込み速度）

2.6.5.14.7 BCRP による輸送

被験物質：チラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.6-5
試験番号：AD-401-2005

実験系：	*In vitro*
試験系：	ヒトトランスポーター発現細胞（BCRP）
方法：	コントロール細胞又は BCRP 発現細胞をトランスウェルに播種し，チラブルチニブ（1 μ mol/L）を添加して 1 及び 2 時間インキュベートした．Apical 側（pH6.5）から basolateral 側（pH7.4）への Papp 及び basolateral 側（pH7.4）から apical 側（pH6.5）への透過係数（Papp）を算出し，その比から efflux ratio を算出した．さらに，BCRP 阻害剤（Ko143）の影響を検討した．
定量法：	LC/MS/MS

試験条件		輸送方向	Papp（$\times 10^{-6}$ cm/s）	Efflux ratio
チラブルチニブ（1 μ mol/L）	コントロール細胞	Forward	24	0.8
		Reverse	18	
	BCRP 発現細胞	Forward	14	2.1
		Reverse	29	
	BCRP 発現細胞+10 μ mol/L Ko143	Forward	17	1.6
		Reverse	27	
	BCRP 発現細胞+1 μ mol/L Ko143	Forward	16	1.7
		Reverse	28	
Prazosin：陽性対照	コントロール細胞	Forward	9.6	1.4
		Reverse	13	
	BCRP 発現細胞	Forward	1.9	12
		Reverse	23	

データは 2 例の平均値を示す.
Forward：apical 側から basolateral 側
Reverse：basolateral 側から apical 側

2.6.5.14.8 トランスポーターに対する阻害作用

被験物質：チラブルチニブ塩酸塩及びチラブルチニブ
CTD における記載箇所：4.2.2.2-2，4.2.2.6-6，4.2.2.6-7，4.2.2.6-8，4.2.2.6-9
試験番号：[redacted]-0842-G，[redacted]-1153-G，[redacted]-1182-G，Y[redacted]AG006，AD-401-2001

実験系： *In vitro*
試験系： ヒトトランスポーター発現細胞（P-gp，BCRP，MRP1，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，MATE1，MATE2-K）
方法： ヒトトランスポーター発現細胞，チラブルチニブ塩酸塩又はチラブルチニブ及び基質を 37℃でインキュベーションし，各トランスポーターの輸送活性に対するチラブルチニブの阻害作用を評価した．

トランスポーター	基質（濃度：μmol/L）	反応時間（min）	IC_{50}（μmol/L）	試験番号
P-gp	^{3}H-Digoxin（1）	180	26.8[a]	GE-0842-G
BCRP	^{3}H-Prazosin（0.01）	60	＞150[a]	GE-1153-G
MRP1	Calcein AM（10）	60	44[b]	AD-401-2001
OCT1	^{14}C-Metformin（10）	5	2.06[a]	GE-1182-G
OCT2	^{14}C-Metformin（10）	2	5.59[a]	GE-1182-G
MATE1	^{14}C-Metformin（10）	5	0.829[a]	GE-1182-G
MATE2-K	^{14}C-Metformin（10）	5	37.6[a]	GE-1182-G
OAT1	^{3}H-*p*-aminohippuric acid（1）	1	約 50[c]	Y13AG006
OAT3	^{3}H-Estrone 3-sulfate（0.05）	2	5.95[a]	GE-1182-G
OATP1B1	^{3}H-Estradiol 17β-D-glucuronide（0.05）	2	13.4[a]	GE-1182-G
OATP1B3	^{3}H-Estradiol 17β-D-glucuronide（0.05）	2	47.4[a]	GE-1182-G

a データは各濃度 3 例の結果を示す．
b データは各濃度 6 例の結果を示す．
c データは 4 例の結果を示す．

2.6.5.15 薬物動態試験：その他

該当する資料はない．