バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

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

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1　まとめ 5
2.6.4.1.1　吸収 6
2.6.4.1.2　分布 7
2.6.4.1.3　代謝 7
2.6.4.1.4　排泄 7
2.6.4.1.5　薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.2　分析法 9
2.6.4.2.1　放射性標識 MT-6548 及び放射能の分析 9
2.6.4.2.2　非標識体の分析 10
2.6.4.2.3　血漿中安定性 11
2.6.4.3　吸収 13
2.6.4.3.1　ラットにおける試験成績 13
2.6.4.3.2　イヌにおける試験成績 16
2.6.4.3.3　膜透過性評価 19
2.6.4.4　分布 19
2.6.4.4.1　ラットにおける組織分布試験 19
2.6.4.4.2　イヌにおける組織分布試験 20
2.6.4.4.3　MT-6548 の血漿たん白結合 21
2.6.4.4.4　MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の血漿たん白結合 22
2.6.4.4.5　ラットにおける胎盤通過試験 22
2.6.4.5　代謝 27
2.6.4.5.1　推定代謝経路 27
2.6.4.5.2　*in vivo* 代謝 28
2.6.4.5.3　*in vitro* 代謝 31
2.6.4.6　排泄 33
2.6.4.6.1　ラット及びイヌにおける単回投与時の排泄 33
2.6.4.6.2　ラットにおける胆汁中排泄 34
2.6.4.6.3　ラットにおける乳汁排泄 35
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 36
2.6.4.7.1　代謝酵素を介した薬物相互作用 36
2.6.4.7.2　トランスポーターを介した薬物間相互作用 41
2.6.4.8　考察及び結論 45

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
AUC	area under the plasma (milk) concentration-time curve	血漿（乳汁）中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma (milk) concentration-time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの血漿（乳汁）中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum (plasma) concentration after administration	最高（血漿中）濃度
P450	cytochrome P450	シトクロム P450
eq.	equivalent	当量
h	hour	時間
HPLC-RI	high performance liquid chromatograph with radioactivity detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフ
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_i	inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatograph – tandem mass spectrometer	液体クロマトグラフタンデム質量分析計
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒素排出
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連たん白質
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transpoter	有機カチオントランスポーター
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
SLE	supported liquid extraction	液液抽出 SLE 法
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life in concentration-time course	濃度推移末端消失相の半減期

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
t_{max}	time to reach maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度到達時間
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的阻害
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
UDPGA	uridine-5′-diphospho-α-D-glucuronic acid	ウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸
UGT	uridine-5′-diphospho-α-D-glucuronosyltransferase	ウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素
V_{SS}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

MT-6548 の動物における吸収，分布，代謝及び排泄（以下，ADME）について検討した．本項では，主要な薬効薬理試験及び毒性試験に使用しているラット及びイヌを用いた試験成績を中心に記載した．ラット及びイヌに，絶食又は非絶食条件下において下記に示す投与量を静脈内又は経口投与した（表 2.6.4.1−1）．動物に投与した MT-6548 及び[^{14}C]標識 MT-6548 の投与液の媒体には，静脈内投与では水（溶解後 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 7.4 に調整した）を用い，経口投与では 0.25%(w/v)ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.1%(v/v)Tween 80 を用いた．

また，*in vitro* において，Caco-2 細胞を用いた膜透過試験，ヒトを含む各種動物血漿を用いたたん白結合試験，各種動物の肝ミクロソームを用いた薬物代謝試験，ウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素（以下，UGT）発現系ミクロソームを用いた代謝分子種の同定試験，ヒト肝ミクロソームを用いた薬物代謝酵素阻害試験，ヒト凍結肝細胞を用いた薬物代謝酵素誘導試験及び Caco-2 細胞及びトランスポーターを発現させた細胞や膜小胞を用いたトランスポーターの輸送並びに阻害試験を実施した．

表 2.6.4.1-1　MT-6548 の非臨床 ADME 試験

項目	投与回数	動物種	性別	投与経路	放射性トレーサー	投与量 (mg/kg/日)	添付資料番号
吸収	単回	SD [a)]ラット	雌雄	経口 静脈内	－	20 5.57	［6901595］
			雌雄	経口	[^{14}C]	50	［[redacted]1129］
		ビーグル犬	雌雄	経口 静脈内	－	30 5	［6901603］
			雌雄	経口	[^{14}C]	50	［[redacted]-1132］
	反復	SD [a)]ラット	雌雄	経口	－	0, 20, 40 及び 60	［20008611］
		ビーグル犬	雌雄	経口	－	0, 10, 25 及び 50	［20008612］
分布	単回	SD [a)]ラット	雄	経口	[^{14}C]	60	［0830[redacted]］
		ビーグル犬	雄	経口	[^{14}C]	60	［0831[redacted]］
		SD [a)]ラット	雌 [b)]	経口	[^{14}C]	50	［[redacted]8106[redacted]］
代謝	単回	SD [a)]ラット	雌雄	経口	[^{14}C]	50	［[redacted]1131］
		CD-1 マウス	雌雄	経口	－	25, 50, 100, 150 及び 200	［20035235］
		SD [a)]ラット	雄	経口	－	80	［[redacted]797035］
		ビーグル犬	雌雄	経口	[^{14}C]	50	［[redacted]1133］
排泄	単回	SD [a)]ラット	雌雄	経口	[^{14}C]	50	［[redacted]1129］
			雌雄 [c)]	十二指腸内	[^{14}C]	胆汁 1 mL/rat	［[redacted]1129］
			雌 [d)]	経口	[^{14}C]	50	［[redacted]8106[redacted]］
		ビーグル犬	雌雄	経口	[^{14}C]	50	［[redacted]1132］

－：放射性トレーサーを使用せず
a）Sprague Dawley，b）妊娠動物，c）胆管カニュレーション動物，d）分娩後動物

2.6.4.1.1　吸収

ラット及びイヌに MT-6548 を単回経口投与したとき，血漿中 MT-6548 濃度はそれぞれ 0.5 時間～2.0 時間，0.4 時間～0.5 時間で C_{max} に到達し，その半減期は 1.1 時間～2.3 時間及び 3.2 時間～4.2 時間であった．静脈内投与後のラット及びイヌにおける CL は 145～226 mL/h/kg 及び 230～275 mL/h/kg であった．また，経口投与及び静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$から算出した BA は，ラット及びイヌにおいてそれぞれ 75%～117%及び 93%～154%であった．ラット及びイヌの薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった．

ラット及びイヌに MT-6548 をそれぞれ 6 ヶ月間及び 9 ヶ月間反復経口投与したとき，C_{max} 及び AUC_{0-last} はラットでは雌雄共に投与量に応じて増加するか又は用量比よりもやや低く増加し，イヌでは雌雄共にほぼ投与量に応じて増加するか又は用量比よりも高く増加した．曝露量に明らかな性差はなく，反復投与による明らかな曝露量の変動はなかった．

Caco-2 細胞を用いて膜透過性を検討した結果，MT-6548 は高い膜透過性を有していた．

2.6.4.1.2　分布

ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したとき，すべての組織中放射能濃度は投与後 2 時間で最も高く，その後，血漿中放射能濃度の消失と共に速やかに減少し，半減期は 2.3 時間～6.7 時間であった．イヌに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したとき，眼球中放射能濃度は投与後 4 時間で最も高く，そのほかの組織中放射能濃度は投与後 2 時間で最も高かった．精巣及び副腎における組織中放射能濃度の半減期は 19.5 時間又は 14.9 時間でやや緩やかに消失し，そのほかの組織では血漿中放射能濃度の消失と共に速やかに減少し，半減期は 3.8 時間～8.3 時間であった．

妊娠ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したとき，投与 1 及び 8 時間後における母体の肝，腎皮質及び腎髄質の放射能濃度は母体血液よりも高く，胎児を含むそのほかの組織の放射能濃度は母体血液よりも低かった．胎児中で放射能が検出されたことから MT-6548 又はその代謝物の胎児への移行が示された．

MT-6548 のマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトの *in vitro* 血漿たん白結合率は，マウスで 93.2%～96.6%，ラットで 96.4%～99.2%，ウサギで 98.1%～99.3%，イヌで 95.6%～98.2%，ヒトで 99.5%～99.8%であった．MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体のヒトの *in vitro* 血漿たん白結合率は，86.5%～87.8%であった．ラット及びイヌに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの放射能の血液／血漿濃度比は，いずれも 1 以下であり血球への移行性は低いことが示された．

2.6.4.1.3　代謝

MT-6548 の動物又はヒトの主な代謝物として，O-グルクロン酸抱合体，グルコース抱合体，B504，アシルグルクロン酸抱合体，グルタチオン抱合関連代謝物が認められた．そのうちヒトにおける主要な代謝物は O-グルクロン酸抱合体及び B504 であり，ヒト特異的な代謝物は認められなかった．[^{14}C]標識 MT-6548 をラット及びイヌに経口投与したとき，いずれの動物種においても血漿中の主成分は MT-6548 であった．また，ヒト肝，腎及び小腸ミクロソームを用いた検討より，肝及び腎ミクロソームにおいては O-グルクロン酸抱合体が検出され，小腸ミクロソームにおいてはアシルグルクロン酸抱合体と考えられるピークが検出された．

ヒト UGT 発現系ミクロソームを用いた検討により，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合代謝には UGT1A1，UGT1A7，UGT1A8 及び UGT1A9 が，アシルグルクロン酸抱合代謝には UGT1A1 及び UGT2B7 が関与することが示唆された．

2.6.4.1.4　排泄

[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したとき，ラットでは投与後 168 時間までに投与放射能

の 12.0%～12.3%が尿中に，86.1%～86.6%が糞中に排泄された．イヌでは投与後 168 時間までに投与放射能の 14.6%～18.8%が尿中に，79.6%～84.1%が糞中に排泄された．また，胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したとき，投与後 72 時間までに投与放射能の 80.4%～82.9%が胆汁中に排泄された．更にラット胆汁へ排泄された MT-6548 又はその代謝物のうち約 23%は再吸収され，腸肝循環が認められた．以上の結果より，ラット及びイヌにおける MT-6548 及びその代謝物の主要な排泄経路は，胆汁を介した糞中への排泄であると考えられた．

分娩後の授乳ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-last}}$ の乳汁／母体血漿中放射能濃度比は 6.13 であり，MT-6548 又はその代謝物は乳汁中へ移行することが示された．

2.6.4.1.5　薬物動態学的薬物相互作用

シトクロム P450（以下，P450）分子種の代謝活性に及ぼす影響について検討した結果，MT-6548 は CYP2B6，CYP2C8，及び CYP2C9 に対し阻害作用を示し，阻害定数（以下，K_i 値）はそれぞれ 110，25.1 及び 48.6 μmol/L であった．一方，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体は CYP2B6，CYP2C8，及び CYP2C9 に対して阻害作用を示さなかった．また MT-6548 の P450 に対する時間依存的阻害（以下，TDI）作用を検討した結果，CYP2B6 及び CYP3A4/5（基質：テストステロン及びミダゾラム）活性残存率は，1300 μmol/L においてニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（以下，NADPH）非存在下に比べて NADPH 存在下において，それぞれ 17.3%，14.6%及び 16.7%減少した．一方，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体は TDI 作用を示さなかった．P450 誘導能についてヒト凍結肝細胞を用いて検討した結果，MT-6548 は CYP2B6 mRNA に対して発現量の増加作用を示した．一方，CYP3A4 mRNA に対して発現量の減少及び CYP3A4/5 代謝活性の低下作用を示した．UGT 分子種の代謝活性に及ぼす影響について検討した結果，MT-6548 は UGT1A1 に対し阻害作用を示し，50%阻害濃度（以下，IC_{50}）は 110 μg/mL（358.7 μmol/L）であった．一方，O-グルクロン酸抱合体は阻害作用を示さなかった．また，UGT1A1 誘導能についてヒト凍結肝細胞を用いて検討した結果，MT-6548 は mRNA 発現量の増加作用を示した．

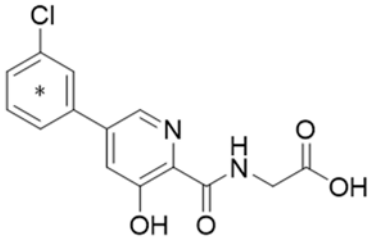
P-糖たん白質（以下，P-gp）及び乳がん耐性たん白質（以下，BCRP）における MT-6548 の輸送能を検討した結果，P-gp の基質ではないが，BCRP の基質であることが示された．また MT-6548 は，BCRP の典型的基質輸送に対し阻害作用を示し，IC_{50} 値は 10.4 μg/mL であった．P-gp に関しても阻害作用を示したものの，その阻害作用は弱く最高評価濃度（80 μg/mL）において 50%以下であった．多剤耐性関連たん白質 2（以下，MRP2）における MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の輸送能を検討した結果，MRP2 の基質であることが示された．MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体は，P-gp 及び BCRP の典型的基質輸送に対し阻害作用は示さなかった．有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 及び 1B3（以下，OATP1B1 及び OATP1B3），有機アニオントランスポーター1 及び 3（以下，OAT1 及び OAT3），有機カチオントランスポーター2（以

下，OCT2），及び多剤・毒素排出（以下，MATE）1 及び 2-K たん白質における細胞内取り込みを検討した結果，MT-6548 は OATP1B1，OAT1 及び OAT3 の基質であり，OATP1B1，OAT1 及び OAT3 に対しては阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 4.02，3.76 及び 0.336 µg/mL であった．一方，MP-6548 の O-グルクロン酸抱合体は，OATP1B3 及び OAT3 の基質であった．OAT1 及び OAT3 に対しては阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 5.93 及び 9.10 µg/mL であった．

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　放射性標識 MT-6548 及び放射能の分析

[^{14}C]標識 MT-6548 は[redacted]，[redacted] 又は[redacted]において合成された．[^{14}C]標識 MT-6548 の構造式及び標識位置を（図 2.6.4.2−1）に示す．[^{14}C]標識 MT-6548 は，ラット及びイヌの ADME 試験，代謝物の構造解析に用いた．[^{14}C]標識 MT-6548 の放射化学的純度及び比放射能を（表 2.6.4.2−1）に示す．



^{14}C 標識位置：*

図 2.6.4.2−1　[^{14}C]標識 MT-6548

表 2.6.4.2−1　薬物動態試験に用いた[^{14}C]標識 MT-6548

ロット番号	放射化学的純度 a)	比放射能	合成又は精製場所	資料番号
CFQ43397	99.9%	7.19 MBq/mg	[redacted]	[redacted]1129] [redacted]1132]
CFQ40832	99.6%	27.0 kBq/mg	[redacted]	[0830[redacted]] [0831[redacted]]
K0807-16-01	99.8%	2.5 MBq/mL	[redacted]	[redacted]8106[redacted]]

a）HPLC-RI による分析結果

ラット及びイヌに[^{14}C]標識 MT-6548 を投与した後の組織及び血液，血漿，乳汁，糞中放射能は，試料を組織溶解剤又は燃焼することにより処理し，シンチレーターを添加後，液体シンチレーションカウンター（以下，LSC）により測定した．尿，胆汁及び呼気中の放射能は，直接シンチレーターを加え LSC によって測定した．また，[^{14}C]標識 MT-6548 投与後の妊娠ラットにおける放射能の組織分布は，定量的全身オートラジオグラフィー（以下，QWBA）による評価を実施した．血漿及び糞中の代謝物については，試料を有機溶媒で除たん白処理し，上清

を濃縮乾固して再溶解した後，液体クロマトグラフで分離して，放射能検出器あるいはタンデム質量分析計によって測定した．尿及び胆汁中の代謝物については，遠心分離した上清を同様に測定した．

2.6.4.2.2　非標識体の分析

ADME 試験又はトキシコキネティクス（以下，TK）試験における血漿中の MT-6548，代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）は液体クロマトグラフタンデム質量分析計（以下，LC-MS/MS）により測定した．各動物種における分析対象とその定量範囲，内標準物質及び前処理方法を（表 2.6.4.2–2）に示す．

表 2.6.4.2-2　LC-MS/MS を用いた MT-6548，代謝物（O-グルクロン酸抱合体，アシルグルクロン酸抱合体）の濃度測定法

測定対象	動物種	定量範囲（ng/mL）	内標準物質	前処理法	資料番号
MT-6548	マウス	60～6000	d_3-MT-6548	固相抽出	[[redacted]797026]
	マウス	60～6000	d_3-MT-6548	固相抽出	[[redacted]1259[redacted]]
	ラット	5～5000	AKB-6891	除タンパク	[[redacted]00003[redacted]]
	ラット	5～2000	d_3-MT-6548	SLE	[[redacted]318]
	ラット	25～10000	d_3-MT-6548	固相抽出	[[redacted]0170[redacted]]
	ラット	100～20000	d_3-MT-6548	固相抽出	[[redacted]797038]
	ウサギ	5～2000	d_3-MT-6548	SLE	[[redacted]111]
	イヌ	2～2000	AKB-6891	除タンパク	[[redacted]00005[redacted]]
	イヌ	5～2000	d_3-MT-6548	SLE	[[redacted]319]
	イヌ	25～10000	d_3-MT-6548	SLE	[[redacted]0189[redacted]]
MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体	マウス	20～2000	alprazolam	固相抽出	[[redacted]797026]
	ラット	25～10000	mycophenolic acid β-D-glucuronide	固相抽出	[[redacted]0170[redacted]]
	ラット	10～2000	mycophenolic acid β-D-glucuronide	固相抽出	[[redacted]797038]
	マウス	20～2000	mycophenolic acid β-D-glucuronide	固相抽出	[[redacted]1259[redacted]]
MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体	マウス	20～2000	alprazolam	固相抽出	[[redacted]797026]
	ラット	10～1000	alprazolam	固相抽出	[[redacted]0170[redacted]]
	ラット	5～1000	d_3-MT-6548	固相抽出	[[redacted]797038]

2.6.4.2.3　血漿中安定性

マウス，ラット，ウサギ及びイヌ血漿中における MT-6548 及び代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）の安定性を以下に示す（表 2.6.4.2-3）.

表 2.6.4.2-3　MT-6548 及び代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）の血漿中安定性

測定対象	動物種	保存条件	保存期間	資料番号
MT-6548	マウス	氷冷	6.75 時間	[[redacted]797026]
		−70°C	152 日間	[[redacted]797026]
	マウス	−20°C	180 日間	[[redacted]1259[redacted]]
		−70°C	180 日間	[[redacted]1259[redacted]]
	ラット	室温	24 時間	[[redacted]00003[redacted]]
			18 時間	[[redacted]318]
		氷冷	24 時間	[[redacted]0170[redacted]]
			47 時間	[[redacted]797038]
		−20°C	24 日間	[[redacted]0170[redacted]]
		−70°C	101 日間	[[redacted]00003[redacted]]
			233 日間	[[redacted]318]
			24 日間	[[redacted]0170[redacted]]
			30 日間	[[redacted]797038]
	ウサギ	室温	20 時間 47 分	[[redacted]111]
	イヌ	室温	26 時間	[[redacted]00005[redacted]]
			17 時間 55 分	[[redacted]319]
			24 時間	[[redacted]0189[redacted]]
		−20°C	34 日間	[[redacted]0189[redacted]]
		−70°C	118 日間	[[redacted]00005[redacted]]
			236 日間	[[redacted]319]
			34 日間	[[redacted]0189[redacted]]
MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体	マウス	氷冷	4.4 時間	[[redacted]797026]
		−70°C	152 日間	[[redacted]797026]
	マウス	−20°C	180 日間	[[redacted]1259[redacted]]
		−70°C	180 日間	[[redacted]1259[redacted]]
	ラット	氷冷	24 時間	[[redacted]0170[redacted]]
		氷冷	47 時間	[[redacted]797038]
		−20°C	24 日間	[[redacted]0170[redacted]]
		−70°C	24 日間	[[redacted]0170[redacted]]
			30 日間	[[redacted]797038]

表 2.6.4.2-3　MT-6548 及び代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）の血漿中安定性（続き）

測定対象	動物種	保存条件	保存期間	資料番号
MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体	マウス	氷冷	3 時間	[[redacted]797026]
	ラット	氷冷	4 時間	[[redacted]0170[redacted]]
			47 時間	[[redacted]797038]
		−20°C	24 日間	[[redacted]0170[redacted]]
		−70°C	24 日間	[[redacted]0170[redacted]]
			30 日間	[[redacted]797038]

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　ラットにおける試験成績

2.6.4.3.1.1　ラットにおける単回投与時の血漿中 MT-6548 濃度推移

［資料番号：4.2.2.2-1，概要表：2.6.5.3.1，試験番号：6901595］

非絶食下，雌雄 Sprague Dawley ラットに MT-6548 を 5.57 mg/kg の用量で単回静脈内投与及び 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 MT-6548 の濃度を測定した．

静脈内投与後の最終消失相における半減期は，雄で 0.9 時間，雌で 1.1 時間であった．静脈内投与後の血漿中濃度推移より算出した CL は雄で 145 mL/h/kg，雌で 226 mL/h/kg であった．また，V_{SS} は雄で 182 mL/kg，雌で 258 mL/kg であった（表 2.6.4.3-1）（図 2.6.4.3-1）．

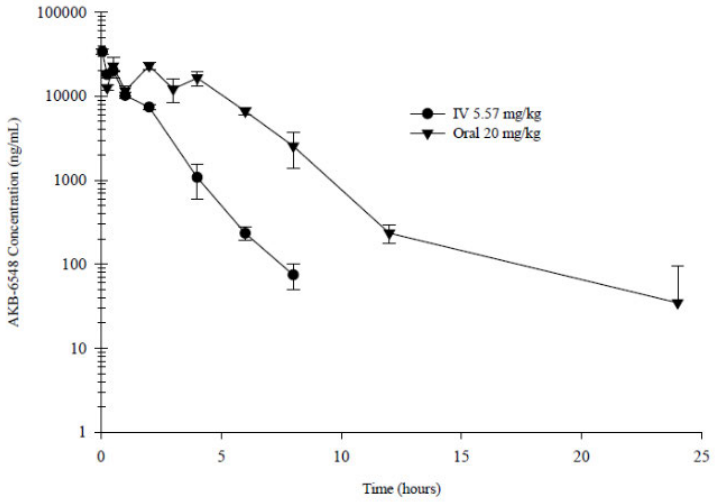
経口投与後の血漿中 MT-6548 の濃度は，雄で投与 2.0 時間後，雌で投与 0.5 時間後に C_{max} に到達し，最終消失相における半減期は雄で 2.3 時間，雌で 1.1 時間であった．経口投与及び静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$から算出した BA は，雄で 75%，雌で 117%であった（表 2.6.4.3-1）（図 2.6.4.3-1）．雌雄の薬物動態パラメータの比較において，明確な性差は認められなかった．

表 2.6.4.3-1　雌雄ラットに MT-6548 を単回静脈内投与又は経口投与したときの血漿中 MT-6548 の薬物動態パラメータ

性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	t_{max}(h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng h/mL)	CL(mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	BA(%)
雄	静脈内	5.57	-	-	0.9	38500	145	182	-
雌	静脈内	5.57	-	-	1.1	24600	226	258	-
雄	経口	20	2.0	23100	2.3	104000	-	-	75
雌	経口	20	0.5	33300	1.1	103000	-	-	117

平均値，n=3，－：非適用

雄



雌

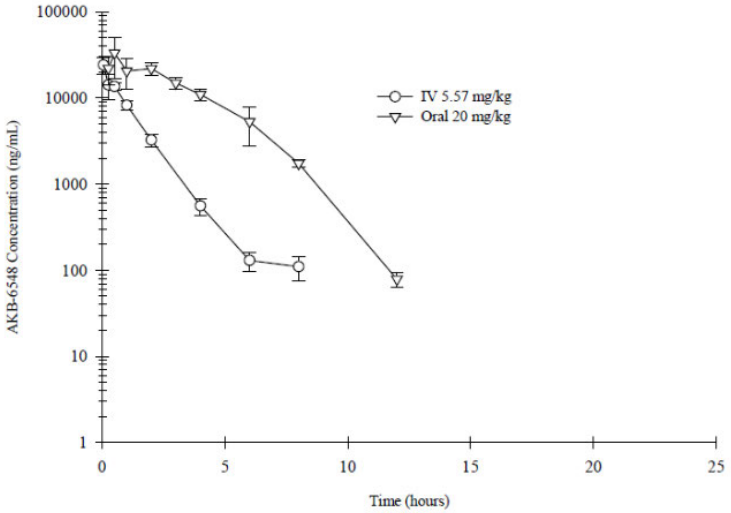


図 2.6.4.3-1　雌雄ラットに MT-6548 を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中 MT-6548 濃度推移（平均値±標準偏差，n=3）

AKB-6548：MT-6548

2.6.4.3.1.2　ラットにおける単回投与時の血漿中放射能濃度推移

［資料番号：4.2.2.2-2，概要表：2.6.5.3.2，試験番号：[redacted]1129］

絶食下，雌雄 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度を測定した．

経口投与後の血漿中放射能濃度は，雄で投与 0.5 時間後，雌で投与 0.8 時間後に C_{max} に到

達し，最終消失相における半減期は雄で 9.3 時間，雌で 5.4 時間であった（表 2.6.4.3-2）（図 2.6.4.3-2）.

表 2.6.4.3-2　雌雄ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ

性別	投与量(mg/kg)	t_{max}(h)	C_{max}(ng eq./mL)	$t_{1/2}$(h)
雄	50	0.5 ± 0.0	153239 ± 9666	9.3 ± 8.9
雌	50	0.8 ± 0.3	184043 ± 6221	5.4 ± 1.1

平均値±標準偏差，n=3

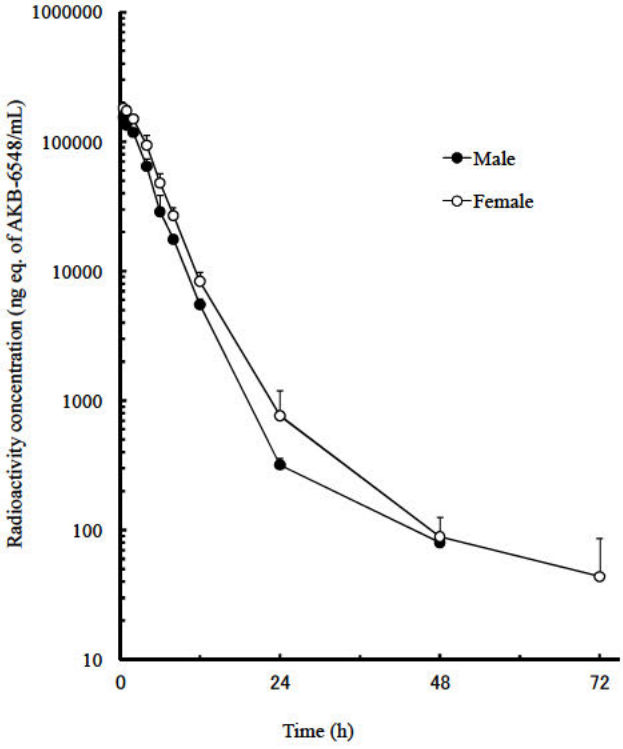


図 2.6.4.3-2　雌雄ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度推移（平均値＋標準偏差，n=3）

AKB-6548：MT-6548

2.6.4.3.1.3　ラットにおける反復投与時の血漿中 MT-6548 濃度（トキシコキネティクス）

［資料番号：4.2.2.2-3，概要表：2.6.5.4.1，試験番号：20008611］

非絶食下，雌雄 Sprague Dawley ラットに MT-6548 を 20，40 及び 60 mg/kg の用量で 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与したときの 1 日目及び 182 日目の血漿中 MT-6548 の濃度を測定した.

経口投与後の血漿中 MT-6548 の濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は，雌雄共に投与量に応じて増加するか又は用量比よりもやや低い増加を示した．$AUC_{0\text{-}last}$ の比（雌/雄）は 2 倍以内であり，曝露量に明らかな性差はなかった．また，反復投与時における $AUC_{0\text{-}last}$ は初回投与時に比べて 2 倍程度の変動であり，明確な蓄積は認められなかった．

2.6.4.3.2　イヌにおける試験成績

2.6.4.3.2.1　イヌにおける単回投与時の血漿中 MT-6548 濃度推移

［資料番号：4.2.2.2-4，概要表：2.6.5.3.3，試験番号：6901603］

非絶食下，雌雄ビーグル犬に MT-6548 を 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与及び 30 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中 MT-6548 の濃度を測定した．

静脈内及び経口投与後において，雌雄共に明らかな二相性の推移を示した．静脈内投与後の最終消失相における半減期は，雄では消失相の傾きが得られなかったため算出不可，雌で 2.7 時間であった．静脈内投与後の血漿中濃度推移より算出した CL は雄で 275 mL/h/kg，雌で 230 mL/h/kg であった．また，V_{SS} は雄で 479 mL/kg，雌で 444 mL/kg であった（表 2.6.4.3−3）（図 2.6.4.3−3）．

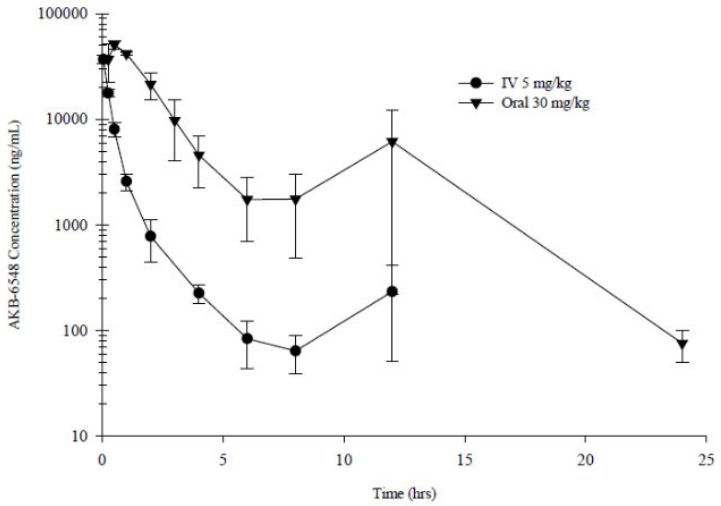
経口投与後の血漿中 MT-6548 濃度は，雄で投与 0.5 時間後，雌で投与 0.4 時間後に C_{max} に到達し，最終消失相における半減期は雄で 3.2 時間，雌で 4.2 時間であった．経口投与及び静脈内投与後の $AUC_{0\text{-}\infty}$から算出した BA は，雄で 154%，雌で 93%であった（表 2.6.4.3−3）（図 2.6.4.3−3）．雌雄の薬物動態パラメータの比較において，明確な性差は認められなかった．

表 2.6.4.3−3　雌雄イヌに MT-6548 を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中 MT-6548 の薬物動態パラメータ

性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	t_{max}(h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	BA (%)
雄	静脈内	5	-	-	NC	NC	275±29	479±197	-
雌	静脈内	5	-	-	2.7*	19200*	230±53	444±453	-
雄	経口	30	0.5±0.0	50900±4550	3.2**	135000**	-	-	154
雌	経口	30	0.4±0.1	62800±21600	4.2±2.9	112000±29700	-	-	93

平均値±標準偏差 n=3，*:n=2 の平均値，** n=1，–：非適用
NC: 算出不可

雄



雌

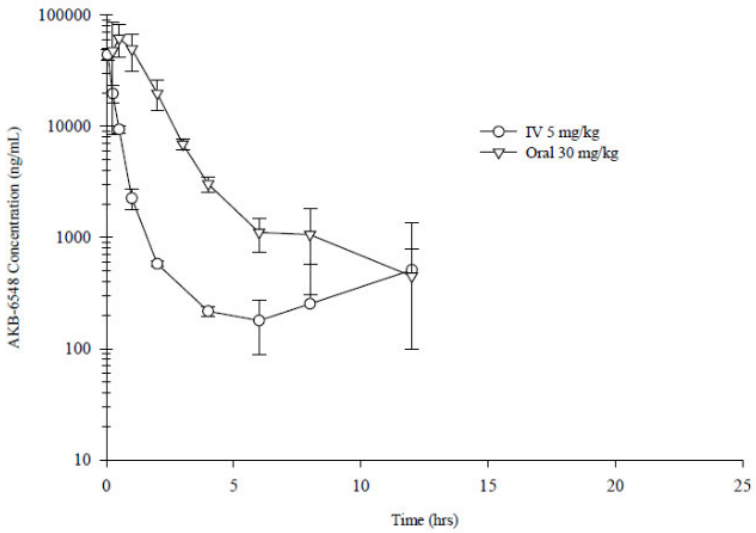


図 2.6.4.3-3　雌雄イヌに MT-6548 を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中 MT-6548 濃度推移（平均値±標準偏差，n=3）

AKB-6548：MT-6548

2.6.4.3.2.2　イヌにおける単回投与時の血漿中放射能濃度推移

［資料番号：4.2.2.2-5，概要表：2.6.5.3.4，試験番号：[redacted]1132］

絶食下，雌雄ビーグル犬に[^{14}C]標識 MT-6548 を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能濃度を測定した．

経口投与後の血漿中放射能濃度は，雄で投与 1.0 時間後，雌で投与 0.7 時間後に C_{max} に到達

し，最終消失相における半減期は雄で 22.2 時間，雌で 18.9 時間であった（表 2.6.4.3-4）（図 2.6.4.3-4）.

表 2.6.4.3-4　雌雄イヌに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ

性別	投与量(mg/kg)	t_{max}(h)	C_{max}(ng eq./mL)	$t_{1/2}$(h)
雄	50	1.0±0.0	117843±12020	22.2±7.0
雌	50	0.7±0.3	128550±7912	18.9±8.2

平均値±標準偏差，n=3

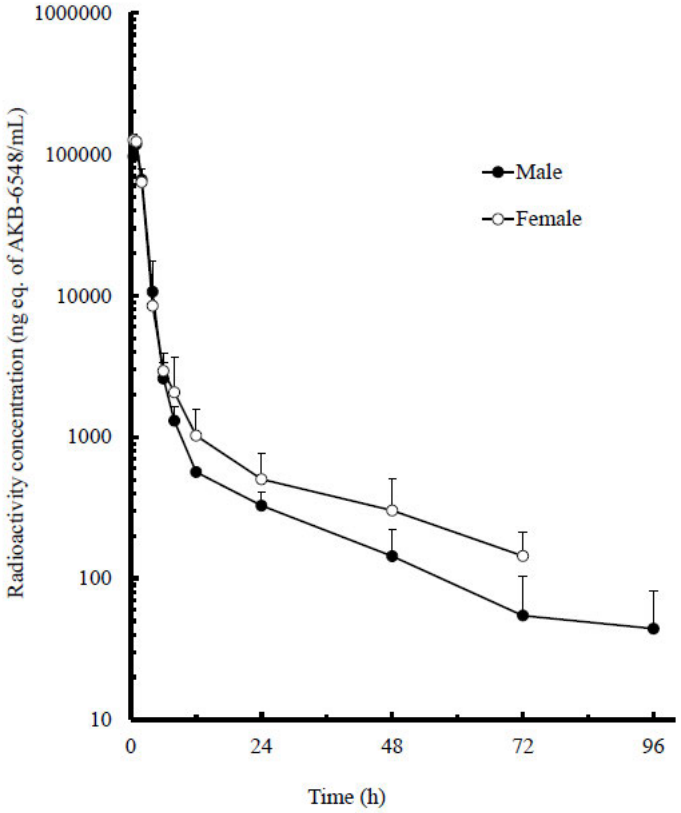


図 2.6.4.3-4　雌雄イヌに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度推移（平均値+標準偏差，n=3）

AKB-6548：MT-6548

2.6.4.3.2.3　イヌにおける反復投与時の血漿中 MT-6548 濃度（トキシコキネティクス）

［資料番号：4.2.2.2-6，概要表：2.6.5.4.2，試験番号：20008612］

非絶食下，雌雄ビーグル犬に MT-6548 を 10，25 及び 50 mg/kg の用量で 1 日 1 回 9 ヶ月間反復経口投与したときの 1 日目及び 274 日目の血漿中 MT-6548 濃度を測定した.

経口投与後の血漿中 MT-6548 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は，雌雄共にほぼ投与量に応じて増加するか又は用量比よりも高い増加を示した．初回投与後における $AUC_{0\text{-}last}$ 比（雌／雄）は 0.19 倍～0.62 倍と雌で低かったが，反復投与後では雌で若干高かったものの 2 倍以内であり，曝露量に明確な性差はなかった．また，$AUC_{0\text{-}last}$ は初回投与時に比べて反復投与後では雄では 0.43 倍～0.61 倍に低下，雌では 1.23 倍～3.80 倍に増加したが，明確な反復投与による影響はなかった．

2.6.4.3.3　膜透過性評価

［資料番号：4.2.2.2-7，概要表：2.6.5.3.5，試験番号：[redacted]1R2］

低膜透過性の対照物質としてアテノロールを，高膜透過性の対照物質としてミノキシジルを用いて，Caco-2 細胞単層膜における MT-6548 の膜透過性を評価した．

MT-6548 を 0.024～0.271 mg/mL の濃度で 45 分処置したときの頂側膜側から基底膜側への見かけの透過係数（$P_{app\ A\ to\ B}$）は 5.02～24.6×10^{-6} cm/s であり，ミノキシジルの 4.31～7.88×10^{-6} cm/s よりも高かった．

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　ラットにおける組織分布試験

［資料番号：4.2.2.3-1，概要表：2.6.5.5.1，試験番号：0830[redacted]］

絶食下，雄性 Sprague Dawley ラットに，[^{14}C]標識 MT-6548 を 60 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与 2 時間，4 時間，8 時間，12 時間及び 24 時間後の組織中放射能分布を組織摘出法により検討した．

血液及び血漿を含むすべての組織中放射能濃度は投与 2 時間後に最も高い値を示した．腎臓及び肝臓の C_{max} は血漿と同等若しくは 2 倍程度であり，そのほかの組織については，いずれも血漿より低い C_{max} を示した．また，脳及び骨髄への移行性は低く，その C_{max} は血漿における C_{max} のそれぞれ約 1/50 及び約 1/100 であった．組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度の消失と共に速やかに低下し，半減期は 2.3 時間～6.7 時間であった（表 2.6.4.4−1）．

表 2.6.4.4-1　雄性ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織／臓器	組織中放射能濃度（μg eq./g）					半減期 (h)
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	
腎臓	223	170	75.9	17.4	0.954	2.6
肝臓	142	104	30.1	8.85	1.88	4.2
血漿	139	99.5	23.6	5.95	0.177	2.3
血液	91.6	65.4	12.1	3.03	0.0943	2.3
肺	44.3	35.9	8.56	2.03	0.0745	2.4
心臓	37.4	28.6	5.15	1.25	0.0902	2.8
副腎	27.0	22.0	4.34	1.30	0.158	3.5
皮膚	22.6	18.3	5.98	3.15	1.06	6.7
腸間膜リンパ節	18.3	12.3	4.56	0.831	0.148	3.5
脾臓	17.8	12.7	1.96	0.585	0.0291	2.7
膵臓	17.6	14.9	3.15	0.822	0.0614	2.9
屠体	15.5	10.4	2.45	0.680	0.0820	3.4
胸腺	14.9	10.0	2.05	0.537	0.0362	2.8
精巣	13.4	9.67	4.14	1.13	0.129	3.3
大腿骨	11.0	8.45	2.02	0.605	0.0805	3.6
骨格筋	10.2	7.54	1.72	0.432	0.0344	2.9
眼球	9.68	5.35	1.27	0.494	0.123	5.0
脳	2.41	1.74	0.332	0.278	0.0070	2.7
骨髄	1.11	0.770	0.195	0.0240	0.0120	4.7

平均値，n=4

2.6.4.4.2　イヌにおける組織分布試験

［資料番号：4.2.2.3-2，概要表：2.6.5.5.2，試験番号：0831[redacted]］

絶食下，雄性ビーグル犬に，[^{14}C]標識 MT-6548 を 60 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与 2 時間，4 時間，8 時間，12 時間及び 24 時間後の組織中放射能分布を組織摘出法により検討した．

眼球中放射能濃度は投与 4 時間後に，血液及び血漿を含むそのほかすべての組織中放射能濃度は投与 2 時間後に最も高い値を示した．肝臓及び腎臓の C_{max} は血漿の約 2 及び約 1.5 倍であり，そのほか組織については，いずれも血漿より低い C_{max} を示した．また，脳への移行性は低く，血漿における C_{max} の約 1/100 であった．精巣及び副腎における組織中放射能濃度は半減期 19.5 又は 14.9 時間でやや緩やかに消失し，そのほかの組織では血漿中放射能濃度の消失

と共に速やかに低下し，半減期は 3.8 時間～8.3 時間であった（表 2.6.4.4-2）.

表 2.6.4.4-2　雄性イヌに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織／臓器	組織中放射能濃度（μg eq./g）					半減期
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	(h)
肝臓	121	61.2	10.0	7.12	3.96	6.1
腎臓	95.8	55.1	7.20	7.15	1.87	4.8
血漿	62.5	19.7	1.27	1.69	0.807	5.7
血液	36.3	10.8	0.666	0.902	0.394	5.4
肺	17.6	5.24	0.398	0.483	0.253	6.0
腸間膜リンパ節	17.1	9.68	1.22	0.657	0.226	6.8
膵臓	16.8	16.6	2.22	0.878	0.493	8.3
精巣	16.3	8.02	3.65	4.03	5.49	19.5
副腎	13.3	7.29	3.75	4.94	3.60	14.9
心臓	12.8	3.40	0.389	0.454	0.276	7.2
脾臓	9.33	2.48	0.221	0.265	0.138	6.2
骨髄	9.19	2.68	0.227	0.301	0.107	5.4
胸腺	8.69	2.76	0.244	0.382	0.187	6.9
骨格筋	7.85	1.17	0.311	0.281	0.139	7.7
眼球	3.56	6.25	0.228	0.264	0.0697	3.8
大腿骨	3.09	1.92	0.221	0.324	0.0967	5.7
脳	0.680	0.584	0.0676	0.0866	0.0421	6.8

平均値，n=4

2.6.4.4.3　MT-6548 の血漿たん白結合

［資料番号：4.2.2.3-3，概要表：2.6.5.6.1，試験番号：[redacted]1137］

マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びヒト血漿における MT-6548（3, 10, 30, 100 及び 300 μg/mL）の *in vitro* 血漿たん白結合率を平衡透析法により求めた.

各動物種における血漿たん白結合率は，マウスで 93.2%～96.6%，ラットで 96.4%～99.2%，ウサギで 98.1%～99.3%，イヌで 95.6%～98.2%，ヒトで 99.5%～99.8%であった.（表 2.6.4.4-3）. いずれの動物種においても血漿たん白結合率は高く，また，3～100 μg/mL においては MT-6548 濃度による明らかな変動は認められなかったが, 300 μg/mL においては血漿たん白結合の飽和による若干の結合率の低下が認められた.

表 2.6.4.4-3　動物及びヒトにおける MT-6548 の *in vitro* 血漿たん白結合率

動物種	たん白結合率（%）				
	MT-6548（μg/mL）				
	3	10	30	100	300
マウス	96.5±0.1	96.6±0.1	95.7±0.2	95.1±0.1	93.2±0.6
ラット	99.1±0.1	99.2±0.0	99.1±0.0	98.6±0.1	96.4±0.3
ウサギ	99.3±0.1	99.3±0.1	99.2±0.1	98.9±0.0	98.1±0.1
イヌ	98.2±0.1	98.2±0.1	98.1±0.2	97.2±0.1	95.6±0.2
ヒト	99.8±0.0	99.8±0.0	99.8±0.0	99.7±0.0	99.5±0.1

平均値±標準偏差，n=3

2.6.4.4.4　MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の血漿たん白結合

［資料番号：4.2.2.3-4，概要表：2.6.5.6.2，試験番号：[redacted]1159］

ヒト血漿における MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体（5，15，50 及び 100 μg/mL）の *in vitro* 血漿たん白結合率を平衡透析法により求めた．

ヒトにおける血漿たん白結合率は，86.5%～87.8%であった（表 2.6.4.4-4）．血漿たん白結合率はやや高く，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の濃度による顕著な変動は認められなかった．

表 2.6.4.4-4　ヒトにおける MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の *in vitro* 血漿たん白結合率

動物種	たん白結合率（%）			
	MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体（μg/mL）			
	5	15	50	100
ヒト	87.8±1.4	87.1±0.8	87.1±0.8	86.5±1.4

平均値±標準偏差，n=3

2.6.4.4.5　ラットにおける胎盤通過試験

［資料番号：4.2.2.3-5，概要表：2.6.5.7.1，試験番号：[redacted]8106[redacted]］

絶食下，妊娠 18 日目の Sprague Dawley ラットに，[^{14}C]標識 MT-6548 を 50 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与 1 時間，8 時間及び 24 時間後の母体及び胎児中放射能分布を QWBA により検討した．

羊水中放射能濃度は投与 8 時間後に，胎児を含むそのほかすべての組織中放射能濃度は投与 1 時間後に最も高い値を示した．投与 24 時間後には，すべての組織中放射能濃度は血液からの消失と共に C_{max} の 8%以下まで減少し，胎児におけるすべての組織については定量下限以

下まで低下した．投与 1 及び 8 時間後における母体の肝，腎皮質及び腎髄質以外の胎児を含むすべての組織中放射能濃度は，母体血液よりも低かった．[^{14}C]標識 MT-6548 由来の放射能が胎児中で検出されたことから，MT-6548 又はその代謝物の胎児への移行が示唆された．（表 2.6.4.4-5）（図 2.6.4.4-1）．

表 2.6.4.4-5　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの母体及び胎児組織中放射能濃度

組織／臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g）		
	1 h	8 h	24 h
母体血液	191047	68926	1086
母体脳	3201	1071	256
母体心臓	87482	35226	351
母体腎臓皮質	331591	156667	6058
母体腎臓髄質	106615	82098	1703
母体肝臓	270373	80200	2652
母体肺	136922	45971	786
母体乳腺	66439	14155	1572
母体卵巣	72870	13383	851
母体胎盤	135744	43848	458
母体羊水	1146	1544	NS
母体子宮	82814	31109	543
胎児血液	49344	5630	NS
胎児脳	1942	535	NS
胎児心臓	16904	2895	NS
胎児腎臓	15377	4954	NS
胎児肝臓	20470	5694	NS
胎児肺	18751	4849	NS
胎児(全身)	17923	4944	NS

NS：Not specified，n=1

投与 1 時間後

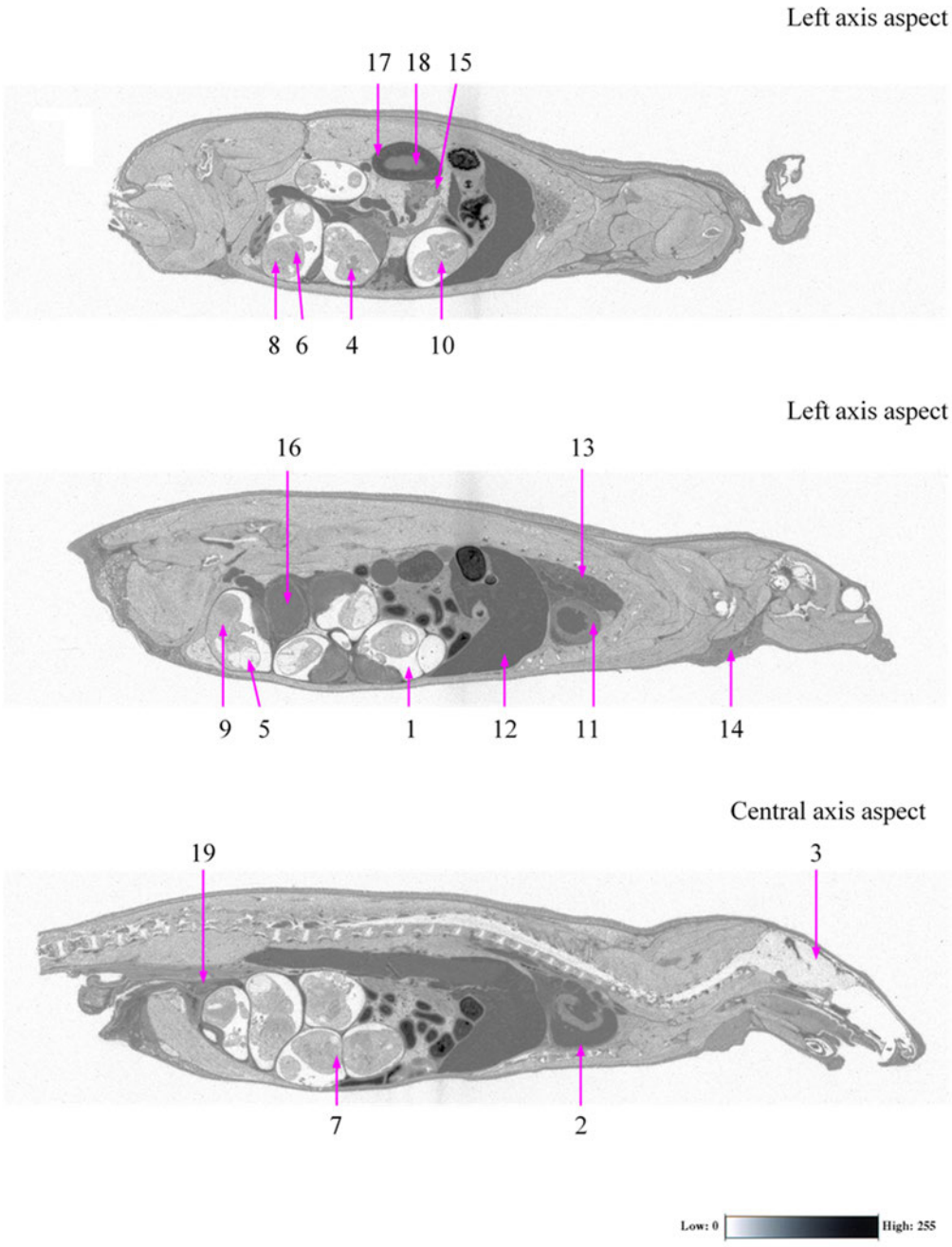


図 2.6.4.4-1　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの全身ラジオルミノグラム

1：羊水，2：血液，3：脳，4：胎児血液，5：胎児脳，6：胎児心臓，7：胎児腎臓，8：胎児肝臓，9：胎児肺，10：胎児（全身），11：心臓，12：肝臓，13：肺，14：乳腺，15：卵巣，16：胎盤，17：腎皮質，18：腎髄質，19：子宮

投与 8 時間後

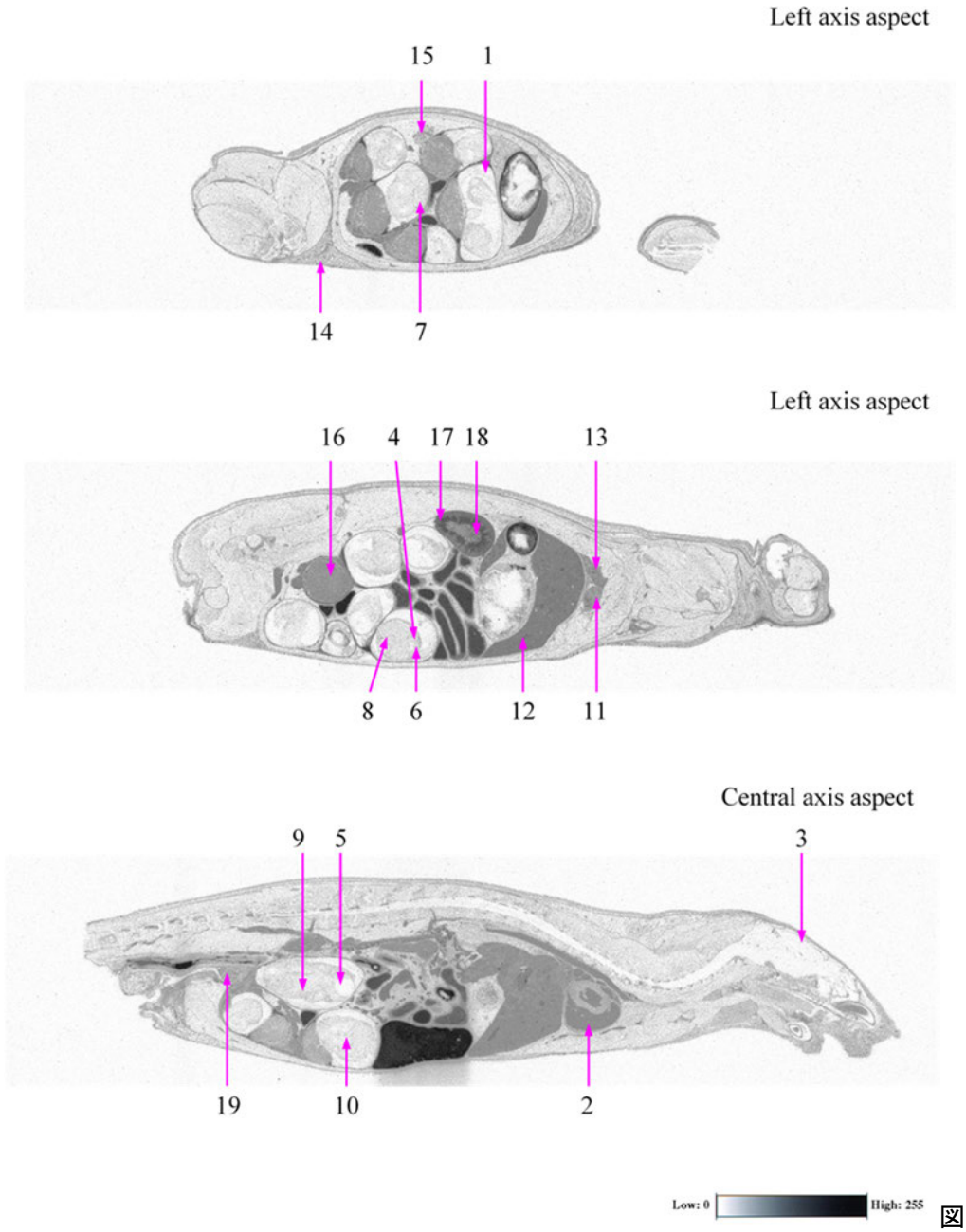


図 2.6.4.4－6

図 2.6.4.4-1　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの全身ラジオルミノグラム（続き）

1：羊水，2：血液，3：脳，4：胎児血液，5：胎児脳，6：胎児心臓，7：胎児腎臓，8：胎児肝臓，9：胎児肺，10：胎児（全身），11：心臓，12：肝臓，13：肺，14：乳腺，15：卵巣，16：胎盤，17：腎皮質，18：腎髄質，19：子宮

投与 24 時間後

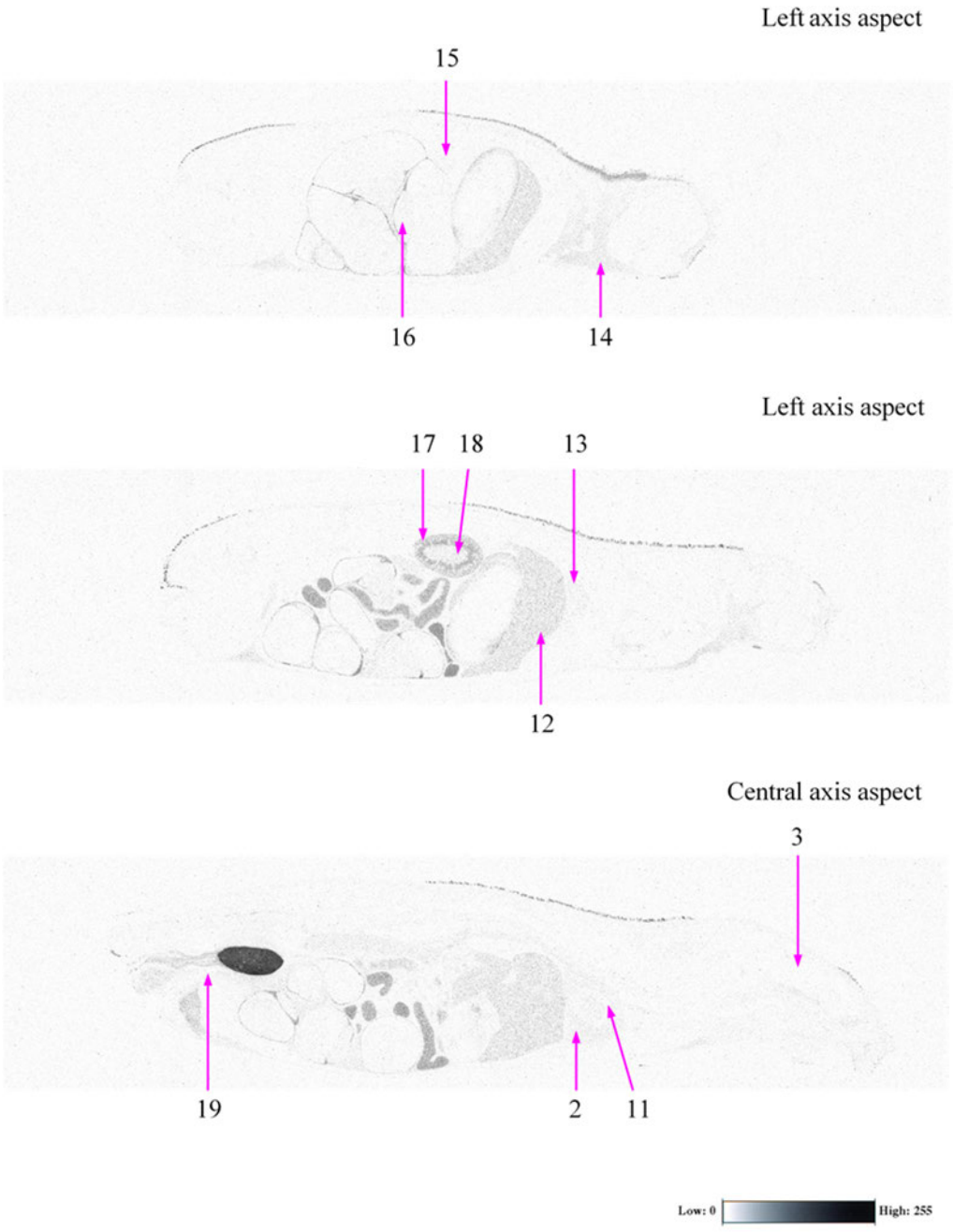


図 2.6.4.4-1　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの全身ラジオルミノグラム（続き）

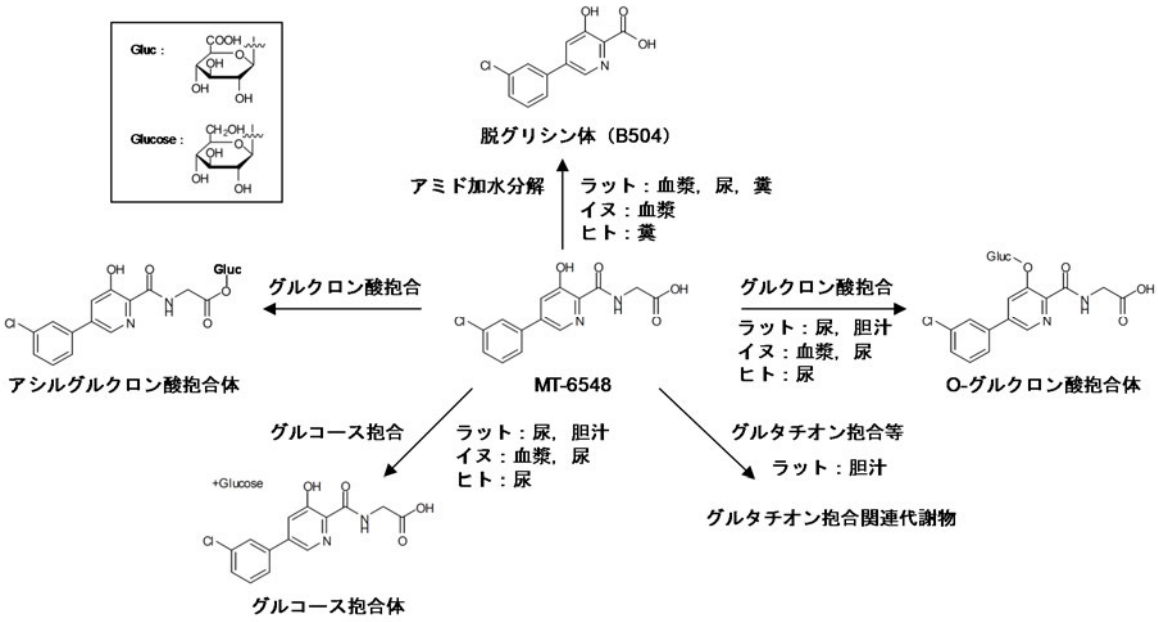
1：羊水，2：血液，3：脳，4：胎児血液，5：胎児脳，6：胎児心臓，7：胎児腎臓，8：胎児肝臓，9：胎児肺，10：胎児（全身），11：心臓，12：肝臓，13：肺，14：乳腺，15：卵巣，16：胎盤，17：腎皮質，18：腎髄質，19：子宮

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　推定代謝経路

［資料番号：4.2.2.4-1，概要表：2.6.5.11，試験番号：[redacted]1131］
［資料番号：4.2.2.4-2，概要表：2.6.5.11，試験番号：[redacted]1133］
［資料番号：4.2.2.4-10，概要表：2.6.5.11，試験番号：[redacted]0027］

[^{14}C]標識 MT-6548 投与後のラットの生体試料（血漿，尿，糞及び胆汁），イヌ及びヒト生体試料（血漿，尿及び糞）を用いて代謝物の同定及び構造推定を行った（図 2.6.4.5-1）．



代謝経路上のマトリックスは RI クロマトグラム上で検出されたものを記載

MT-6548 経口投与後のマウス（試験番号：20035235，［4.2.2.4-3］）及びラット（試験番号：[redacted]797035，［4.2.2.4-4］）血漿中ではアシルグルクロン酸抱合体が確認（定量）されており，ヒト（試験番号：[redacted]0027，［4.2.2.4-10］）血漿及び尿中ではアシルグルクロン酸抱合体が検出されている．また，O-グルクロン酸抱合体はヒト（試験番号：[redacted]0027，［4.2.2.4-10］）血漿中にも検出されている．

図 2.6.4.5-1　MT-6548 の推定代謝経路

2.6.4.5.2　*in vivo* 代謝

2.6.4.5.2.1　ラット生体試料中代謝物

［資料番号：4.2.2.4-1，概要表：2.6.5.9.1，試験番号：[redacted]1131］

絶食下，雌雄 Sprague Dawley ラットに，[^{14}C]標識 MT-6548 を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿，尿，糞，並びに胆管カニュレーションを施した雌雄 Sprague Dawley ラットに同様の投与をしたときの胆汁を用いて，ラットにおける代謝について検討した．

投与 1 時間，時間 4 及び 8 時間後の血漿中には，雌雄とも主に MT-6548 が検出され（79.1%～94.5%），投与 8 時間後の血漿中には B504 が検出された（9.6%～11.6%）．尿中には，投与 24 時間後までに MT-6548 として 0.9%～2.6%が，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体として 2.3%～4.6%が排泄された．それ以外の代謝物の排泄率は 2%以下であった．糞中には，投与 72 時間後までに，MT-6548 として 13.1%～19.3%が，B504 として 10.3%～14.2%が排泄された．そのほかに排泄率が 5%以下の代謝物が複数検出された．胆汁中には，投与 24 時間後までに MT-6548 として 3.2%～4.0%が，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体として 22.6%～26.7%が排泄された．また，グルタチオン抱合体とその関連代謝物が複数検出され，そのうち最も多い代謝物の排泄率は 10.1%であった（表 2.6.4.5-1）．

尿及び糞中への MT-6548 の排泄率はそれぞれ 0.9%～2.6%及び 13.1%～19.3%であり，ラットでは投与された[^{14}C]標識 MT-6548 は吸収された後，その大部分が代謝によって消失することが推察された．

表 2.6.4.5-1　[^{14}C]標識 MT-6548 をラットに単回経口投与したときの未変化体及び代謝物の排泄率

MT-6548 及び代謝物	排泄率（%）					
	尿（0～24 h）		糞（0～72 h）		胆汁（0～24 h）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
MT-6548	0.9	2.6	19.3	13.1	4.0	3.2
MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体	4.6	2.3	ND	ND	26.7	22.6
B504	0.4	0.3	10.3	14.2	ND	ND
GSH 抱合体及びその関連代謝物	ND	ND	6.2	7.1	32.0	38.5

ND：検出限界未満，平均値，雌雄各 n=3，GSH：グルタチオン

2.6.4.5.2.2　ラット及びマウス血漿中における代謝物の曝露比較

［資料番号：4.2.2.4-3，概要表：2.6.5.9.3，試験番号：20035235］

［資料番号：4.2.2.4-4，概要表：2.6.5.9.4，試験番号：[redacted]797035］

［資料番号：4.2.2.4-5，概要表：2.6.5.9.4，試験番号：AKB-6548-NC-[redacted]］

絶食下，雄性 Sprague Dawley ラットに，MT-6548 を 80 mg/kg の用量で単回経口投与したとき及び非絶食下，雌雄 CD-1 マウスに，MT-6548 を 25～200 mg/kg の用量で 91 日間経口反復投与したときの血漿を用いて，MT-6548 の $AUC_{0\text{-last}}$ に対する MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体

及び MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体の各 $AUC_{0\text{-last}}$ の比較を行った.

ラット血漿中の MT-6548 の $AUC_{0\text{-last}}$ に対する MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体及び MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体の各 $AUC_{0\text{-last}}$ の割合は，それぞれ 4.29%及び 0.09%であった（表 2.6.4.5-2）.

マウス血漿中の MT-6548 の $AUC_{0\text{-last}}$ に対する MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-last}}$ の割合は初回投与後では最大 10.9%であり，最終投与後では最大 16.8%であった．一方，MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-last}}$ の割合は初回投与後では最大 0.480%であり，最終投与後では最大 1.73%であった（表 2.6.4.5-3）（表 2.6.4.5-4）.

表 2.6.4.5-2　MT-6548 をラットに単回経口投与したときの未変化体及び代謝物の PK パラメータ

MT-6548		MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体			MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体		
C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	AUC 比 a) (%)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	AUC 比 a) (%)
58667	362603	4110	23313	4.29	82.0	498.4	0.09

a）AUC 比：MT-6548 の AUC に対する分子量で補正した各代謝物の AUC の割合
平均値，n=3

表 2.6.4.5-3　MT-6548 をマウスに単回経口投与したときの未変化体及び代謝物の PK パラメータ

Day 1		MT-6548		MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体			MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体		
投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	AUC 比 a) (%)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	AUC 比 a) (%)
25	雌	27300	79900	847	1150	0.914	167	NC	NC
	雄	21600	47300	3910	8140	10.9	51.4	NC	NC
50	雌	54300	156000	6320	13600	5.53	248	413	0.168
	雄	40000	137000	2290	5850	2.71	198	453	0.210
100	雌	69200	297000	12700	22500	4.81	502	1210	0.259
	雄	72800	253000	8940	24200	6.07	421	762	0.191
150	雌	95300	449000	13500	38700	5.47	603	2580	0.365
	雄	87300	379000	11000	29800	4.99	382	1970	0.330
200	雌	75000	591000	15400	38200	4.10	694	3330	0.358
	雄	84100	376000	16100	62600	10.6	701	2840	0.480

a）AUC 比：MT-6548 の AUC に対する分子量で補正した各代謝物の AUC の割合
平均値，雌雄各 n=3，NC：算出不可

表 2.6.4.5-4　MT-6548 をマウスに 91 日間反復経口投与したときの未変化体及び代謝物の PK パラメータ

Day 91		MT-6548		MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体			MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体		
投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	AUC 比 a) (%)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	AUC 比 a) (%)
25	雌	29500	89700	1500	4160	2.94	244	762	0.539
	雄	28900	70900	1460	2930	2.62	280	NC	NC
50	雌	64000	164000	3660	5910	2.29	570	1400	0.542
	雄	52400	140000	6540	19900	9.02	547	873	0.396
100	雌	76900	289000	8830	26900	5.91	986	3760	0.826
	雄	45400	196000	8910	24300	7.87	498	1450	0.470
150	雌	86400	367000	15700	58900	10.2	2140	10000	1.73
	雄	64200	253000	14800	43300	10.9	556	743	0.186
200	雌	88900	745000	14900	91500	7.80	2190	12400	1.06
	雄	38600	249000	9370	65800	16.8	854	5210	1.33

a）AUC 比：MT-6548 の AUC に対する分子量で補正した各代謝物の AUC の割合
平均値，雌雄各 n=3，NC：算出不可

2.6.4.5.2.3　イヌ生体試料中代謝物

［資料番号：4.2.2.4-2，概要表：2.6.5.9.2，試験番号：[redacted]1133］

絶食下，雌雄ビーグル犬に，[^{14}C]標識 MT-6548 を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿，尿及び糞を用いて，イヌにおける代謝について検討した．

投与 1 時間，4 時間及び 8 時間後の血漿中には，雌雄とも主に MT-6548 が検出された（47.9%～91.2%）．血漿中で最も多く検出された代謝物は，投与 4 時間後では MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体（7.1%～11.7%）であり，投与 8 時間後では B504（18.1%～38.0%）であった．尿中には，投与 24 時間後までに，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体として 7.5%～11.3%が，MT-6548 のグルコース抱合体として 2.9%～3.0%が排泄された．MT-6548 の尿中への排泄率は 0.5%未満であり，そのほかの代謝物も 1%未満であった．糞中には，投与 48 時間後までに，MT-6548 として 67.1%～71.2%が排泄された（表 2.6.4.5-5）．尿及び糞中への MT-6548 の排泄率はそれぞれ 0.5%未満及び 67.1%～71.2%であり，イヌでは投与された[^{14}C]標識 MT-6548 は吸収された後，未変化体のまま排泄されるか，又は抱合を受けた後に未変化体に変換され排泄されるものと推察された．

表 2.6.4.5-5　[^{14}C]標識 MT-6548 をイヌに単回経口投与したときの未変化体及び代謝物の排泄率

MT-6548 及び代謝物	排泄率（%）			
	尿（0～24 h）		糞（0～48 h）	
	雄	雌	雄	雌
MT-6548	0.4	ND	71.2	67.1
MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体	7.5	11.3	ND	ND
MT-6548 のグルコース抱合体	3.0	2.9	ND	ND

ND：検出限界未満，平均値，雌雄各 n=3

2.6.4.5.3　*in vitro* 代謝

2.6.4.5.3.1　肝ミクロソームを用いた代謝

［資料番号：4.2.2.4-6，概要表：2.6.5.10.1，試験番号：14739］

［資料番号：4.2.2.4-7，概要表：2.6.5.10.2，試験番号：[redacted]4105］

［資料番号：4.2.2.4-8，概要表：2.6.5.10.3，試験番号：[redacted]0103］

MT-6548 の各種肝ミクロソームによる代謝安定性及び生成する代謝物に関する検討を行った．

MT-6548（1 μmol/L）を NADPH 生成系の存在下，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの肝ミクロソーム（0.3 mg protein/mL）を用いて 60 分間インキュベートした結果，MT-6548 の残存率はそれぞれ 92%，98%，101%，106%及び 102%であり，基質の顕著な減少は認められなかった．更に，MT-6548（0.1，1 及び 10 μmol/L）を NADPH 存在下あるいは非存在下で，異なるタンパク濃度のヒト肝ミクロソーム（0～2 mg protein/mL）を用いてインキュベートした結果，基質の顕著な減少は認められなかったことから，MT-6548 の代謝における P450 の寄与は小さいことが示唆された（表 2.6.4.5-6）．

MT-6548（10 μmol/L）を NADPH 及びウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸（UDPGA）存在下，ヒト小腸，腎及び肝ミクロソーム（1 mg protein/mL）を用いて 60 及び 120 分間インキュベートした結果，肝及び腎ミクロソームにおいては MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体が検出され，小腸ミクロソームにおいては MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体と考えられるピークが検出された．

表 2.6.4.5-6　MT-6548（0.1，1，10 μmol/L）をヒト肝ミクロソーム及び NADPH 存在下で代謝させたときの未変化体残存率

		各反応時間における基質の残存率（%）				
基質濃度（μmol/L）	ミクロソームタンパク濃度（mg protein/mL）	0 分	15 分	30 分	60 分	120 分
0.1	0	100	-	101	-	-
	0.5	100	-	100	-	-
	1	100	112	102	105	103
	2	100	-	95.1	-	-
1	0	100	-	103	-	-
	0.5	100	-	101	-	-
	1	100	102	95.2	104	102
	2	100	-	94.2	-	-
10	0	100	-	102	-	-
	0.5	100	-	97.5	-	-
	1	100	105	99.6	104	104
	2	100	-	94.2	-	-

-：実施せず，平均値，n=2

2.6.4.5.3.2　UGT 代謝分子種の同定

［資料番号：4.2.2.4-9，概要表：2.6.5.10.4，試験番号：[redacted]4104］

ヒト UGT 分子種（UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B4，UGT2B7，UGT2B10，UGT2B15 及び UGT2B17）の発現系ミクロソームを用いて，MT-6548 の代謝に関与する UGT 分子種の検討を行った．

MT-6548（100 μmol/L）を UDPGA 存在下，各種 UGT 分子種の発現系ミクロソーム（0.25 mg protein/mL）を用いて 45 分間インキュベートした結果，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体は，UGT1A1，UGT1A7，UGT1A8 及び UGT1A9 で生成することが確認され，その生成速度はそれぞれ 3.6，25，6.6 及び 78 pmol/mg/min であった．一方，MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体は，UGT1A1 及び UGT2B7 でそれぞれ生成することが確認され，その生成速度はそれぞれ 1.3 及び 1.1 pmol/mg/min であった（表 2.6.4.5-7）．

表 2.6.4.5-7　MT-6548（100 μmol/L）をヒト UGT 発現系ミクロソームで代謝させたときの MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体及び MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体の生成速度

基質濃度（μmol/L）	UGT 分子種	MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体		MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体	
		代謝物生成速度（pmol/mg/min）	変換率（%）	代謝物生成速度（pmol/mg/min）	変換率（%）
100	Insect Cell Control	NC	NC	NC	NC
	UGT1A1	3.60	0.0404	1.31	0.0148
	UGT1A3	NC	NC	NC	NC
	UGT1A4	NC	NC	NC	NC
	UGT1A6	NC	NC	NC	NC
	UGT1A7	25.0	0.281	NC	NC
	UGT1A8	6.55	0.0736	NC	NC
	UGT1A9	77.7	0.874	NC	NC
	UGT1A10	NC	NC	NC	NC
	UGT2B4	NC	NC	NC	NC
	UGT2B7	NC	NC	1.05	0.0118
	UGT2B10	NC	NC	NC	NC
	UGT2B15	NC	NC	NC	NC
	UGT2B17	NC	NC	NC	NC

NC：定量下限未満のため算出不可，平均値，n=2

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラット及びイヌにおける単回投与時の排泄

［資料番号：4.2.2.5-1，概要表：2.6.5.13，試験番号：[redacted]1129］
［資料番号：4.2.2.5-2，概要表：2.6.5.13，試験番号：[redacted]1132］

絶食下，雌雄 Sprague Dawley ラット及び雌雄ビーグル犬において，[^{14}C]標識 MT-6548 を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿及び糞への排泄を検討した．

ラットでは投与 168 時間後までの尿及び糞中への累積排泄率は，雄性でそれぞれ投与放射能の 12.3%及び 86.1%，雌性でそれぞれ 12.0%及び 86.6%であった．イヌでは投与 168 時間後までの尿及び糞中への累積排泄率は，雄性でそれぞれ投与放射能の 14.6%及び 84.1%，雌性で 18.8%及び 79.6%であった（表 2.6.4.6-1）．いずれの動物種においても，MT-6548 及びその代謝物の主要な排泄経路は糞中排泄であり，性差も認められなかった．

表 2.6.4.6-1　ラット及びイヌに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの放射能累積排泄率

試料	放射能の累積排泄率（投与量に対する割合，%）			
	ラット		イヌ	
	雄	雌	雄	雌
尿	12.3±2.1	12.0±1.7	14.6±1.2	18.8±2.9
糞	86.1±2.5	86.6±1.9	84.1±1.6	79.6±3.3
呼気	0.0±0.0	0.0±0.0	–	–
ケージ洗浄液	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.0	0.1±0.1
屍体	0.6±0.1	0.4±0.0	–	–
合計	99.0±0.5	99.0±0.2	98.8±0.7	98.5±1.0
試料採取時間	0 時間～168 時間		0 時間～168 時間	

平均値±標準偏差，n=3，–：採取せず

2.6.4.6.2　ラットにおける胆汁中排泄

［資料番号：4.2.2.5-1，概要表：2.6.5.14，試験番号：[redacted]1129］

絶食下，胆管カニュレーションを施した雌雄 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を 50 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿，糞及び胆汁中への排泄を検討した．

投与 72 時間後までの胆汁，尿及び糞中への累積排泄率は，雄性でそれぞれ投与放射能の 80.4%，13.8%及び 4.5%，雌性で 82.9%，8.5%及び 6.2%であった（表 2.6.4.6-2）．胆汁と尿中に排泄された放射能の合計から，投与量の 91.4%～94.2%が消化管から吸収されると推定された．

胆管カニュレーションを施した雌雄 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与し，投与 72 時間後までに回収された胆汁試料を別の胆管カニュレーションを施した雄雌ラットの十二指腸内に投与したところ，投与 72 時間後までの胆汁，尿及び糞中への累積排泄率は，雄性でそれぞれ投与放射能の 17.4%，5.6%及び 76.1%，雌性でそれぞれ投与放射能の 17.3%，5.4%及び 76.4%であった（表 2.6.4.6-2）．胆汁と尿中に排泄された放射能の合計から，投与放射能の約 23.0%が消化管から再吸収されると推定された．

以上の結果より，ラットにおける MT-6548 及びその代謝物の主な排泄経路は胆汁を介した糞中への排泄であることが示唆された．また，胆汁に排泄された後，一部は再吸収され腸肝循環することが示唆された．

表 2.6.4.6-2　ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与又は胆汁を十二指腸内投与したときの放射能累積排泄率

試料	放射能の累積排泄率（投与量に対する割合，%）			
	経口投与		十二指腸内投与	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	80.4±5.8	82.9±0.7	17.4±4.8	17.3±5.4
尿	13.8±6.8	8.5±0.7	5.6±1.0	5.4±1.1
糞	4.5±1.4	6.2±0.9	76.1±4.2	76.4±7.2
合計	98.7±1.9	97.6±0.9	99.0±0.6	99.2±1.9
試料採取時間	0 時間～72 時間		0 時間～72 時間	

平均値±標準偏差，n=3

2.6.4.6.3　ラットにおける乳汁排泄

［資料番号：4.2.2.3-5，概要表：2.6.5.7.2，試験番号：[redacted]8106[redacted]］

非絶食下，分娩後 11 日の授乳 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を 50 mg/kg の用量で単回経口投与し，乳汁中への排泄を検討した．

血漿中放射能濃度は，投与 1 時間後 C_{max}（96029 ng eq./mL）に到達し，投与 24 時間後に 957 ng eq./mL まで減少した．また，乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後に C_{max}（212594 ng eq./mL）に到達し，投与 24 時間後に 6425 ng eq./mL まで減少した．授乳ラットの血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度比は，投与 8 時間後に 14.49 と最大値を示した．また，$AUC_{0\text{-last}}$ の乳汁／母体血漿比は 6.13 であった（表 2.6.4.6-3）．

以上の結果から，授乳 Sprague Dawley ラットにおいて MT-6548 又はその代謝物は乳汁中へ移行することが示唆された．

表 2.6.4.6-3　授乳ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの乳汁排泄

	放射能濃度（ng eq./mL）		乳汁／母体血漿中濃度比
時間	乳汁	母体血漿	
1 h	108411±18975	96029±12759	1.13±0.18
4 h	212594±31041	22905±3999	9.63±3.18
8 h	118584±26212	8684±1927	14.49±5.66
24 h	6425±4047	957±564	7.15±2.28
PK パラメータ：	乳汁	母体血漿	乳汁／母体血漿比
C_{max}（ng eq./mL）	212594±31041	96029±12759	–
t_{max}（h）	4.00±0.00	1.00±0.00	–
$AUC_{0\text{-last}}$（ng eq.·h/mL）	2198135±316480	366725±46263	6.13±1.54

平均値±標準偏差，n=3，–：算出せず

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　代謝酵素を介した薬物相互作用

2.6.4.7.1.1　MT-6548 による P450 阻害

［資料番号：4.2.2.6-1，概要表：2.6.5.12.1，試験番号：8275722］

ヒト肝ミクロソームを用いて P450（CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4/5）の代謝活性に及ぼす MT-6548 の阻害作用（可逆的阻害及び TDI 作用）を検討した．

MT-6548 の CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 に対する可逆的阻害の K_i 値は CYP2B6 が 110 μmol/L，CYP2C8 が 25.1 μmol/L，CYP2C9 が 48.6 μmol/L であった（表 2.6.4.7-1）．

NADPH 存在下，又は非存在下のプレインキュベーションにより，MT-6548（33.3，208 及び 1300 μmol/L）の TDI 作用を検討した結果，CYP2B6 及び CYP3A4/5（基質：テストステロン及びミダゾラム）活性残存率は 1300 μmol/L において NADPH 非存在下に比べて NADPH 存在下で，それぞれ 17.3%，14.6%及び 16.7%減少した（表 2.6.4.7-2）．

表 2.6.4.7-1　ヒト肝ミクロソームにおける P450 分子種に対する MT-6548 の IC_{50} 値及び K_i 値

分子種	基質	IC_{50} 値（μmol/L）	K_i 値（μmol/L）
CYP1A2	フェナセチン	344	–
CYP2B6	ブプロピオン	129	110
CYP2C8	アモジアキン	42.7	25.1
CYP2C9	ジクロフェナク	119	48.6
CYP2C19	(S)-メフェニトイン	459	–
CYP2D6	ブフラロール	580	–
CYP3A4/5	テストステロン	861	–
CYP3A4/5	ミダゾラム	764	–

–：実施せず，平均値，n=3

表 2.6.4.7-2　ヒト肝ミクロソームにおける P450 分子種に対する MT-6548 の TDI 作用

分子種	基質	活性残存率（%）					
		プレインキュベーション					
		NADPH 存在下			NADPH 非存在下		
		33.3 μmol/L	208 μmol/L	1300 μmol/L	33.3 μmol/L	208 μmol/L	1300 μmol/L
CYP1A2	フェナセチン	111	95.5	33.1	108	89.0	32.2
CYP2B6	ブプロピオン	103	106	26.6	112	97.4	43.9
CYP2C8	アモジアキン	109	82.2	39.3	101	82.4	39.1
CYP2C9	ジクロフェナク	92.6	78.5	45.7	91.4	76.7	43.4
CYP2C19	(S)-メフェニトイン	101	97.5	88.7	100	92.2	84.5
CYP2D6	ブフラロール	101	107	70.5	92.4	87.5	66.6
CYP3A4/5	テストステロン	110	106	50.9	103	99.0	65.5
CYP3A4/5	ミダゾラム	115	110	21.1	99.9	95.5	37.8

平均値，n=3

2.6.4.7.1.2　MT-6548 による P450 誘導

［資料番号：4.2.2.6-2，概要表：2.6.5.12.2，試験番号：8273558］

ヒト凍結肝細胞を用いて CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対する MT-6548（1.12～130 μmol/L）の誘導能を検討した．

MT-6548 は検討濃度範囲において，CYP1A2 の mRNA 発現量及び代謝活性，CYP3A4 mRNA 発現量及び CYP3A4/5 代謝活性の上昇倍率は 2 倍未満又は陽性対照の 20%未満であり，いずれのドナーにおいても濃度依存的な増加を示さなかった（表 2.6.4.7-3）（表 2.6.4.7-5）．また，CYP3A4 mRNA 発現量及び CYP3A/5 代謝活性の減少が見られた．CYP3A4 mRNA 発現量の減少は 65 μmol/L で最小値を示し，溶媒対照の 0.0569，0.384 及び 0.234 倍の発現量であった（表 2.6.4.7-5）．CYP3A4/5 代謝活性の低下は 130 μmol/L で最小値を示し，溶媒対照の 0.0555，0.277 及び 0.155 倍の代謝活性であった（表 2.6.4.7-5）．MT-6548 による CYP2B6 mRNA 発現量の増加倍率は最大値で 4.19, 14.6 及び 7.98 倍であり , CYP2B6 代謝活性の上昇倍率は最大値で 2.23, 2.47 及び 1.61 倍であった（表 2.6.4.7-4）．

表 2.6.4.7-3　ヒト凍結肝細胞における MT-6548 による CYP1A2 誘導能

分子種	被験物質	被験物質濃度 (μmol/L)	CYP1A2 mRNA 発現量の上昇倍率 a)			CYP1A2 代謝活性（フェナセチン O-脱エチル化活性）の上昇倍率 a)		
			ドナー2	ドナー3	ドナー4	ドナー2	ドナー3	ドナー4
CYP1A2	フルマゼニル b)	20	3.70	6.57	3.95	1.51	1.61	1.85
	オメプラゾール c)	25	33.7	20.8	87.6	58.4	22.2	3.05
	MT-6548	1.12	0.500	1.48	0.651	–	–	–
		2.03	1.84	1.70	0.847	–	–	–
		4.06	0.616	1.77	0.451	–	–	–
		8.13	0.758	1.60	0.253	1.27	1.24	1.09
		16.25	1.78	3.81	0.774	–	–	–
		32.5	1.26	1.15	0.417	0.387	0.645	0.427
		65	0.445	0.548	0.548	–	–	–
		130	1.00	1.23	1.28	0.186	0.446	0.329

–：実施せず，平均値，n=3
a）溶媒対照に対する上昇倍率，b）陰性対照，c）陽性対照

表 2.6.4.7-4　ヒト凍結肝細胞における MT-6548 による CYP2B6 誘導能

分子種	被験物質	被験物質濃度 (μmol/L)	CYP2B6 mRNA 発現量の上昇倍率 a)			CYP2B6 代謝活性（ブプロピオン水酸化活性）の上昇倍率 a)		
			ドナー2	ドナー3	ドナー4	ドナー2	ドナー3	ドナー4
CYP2B6	フルマゼニル b)	20	0.471	2.96	1.43	1.36	1.55	1.10
	フェノバルビタール c)	1000	3.99	5.63	9.94	13.4	17.0	6.32
	MT-6548	1.12	0.548	1.90	1.36	–	–	–
		2.03	1.42	2.83	1.95	–	–	–
		4.06	1.27	3.07	2.20	–	–	–
		8.13	2.67	2.49	4.80	2.23	1.94	1.61
		16.25	3.28	7.64	7.96	–	–	–
		32.5	3.07	3.22	6.08	1.41	1.08	1.04
		65	2.40	8.53	3.54	–	–	–
		130	4.19	14.6	7.98	1.65	2.47	1.16

–：実施せず，平均値，n=3
a）溶媒対照に対する上昇倍率，b）陰性対照，c）陽性対照

表 2.6.4.7-5　ヒト凍結肝細胞における MT-6548 による CYP3A4 誘導能

分子種	被験物質	被験物質濃度 (μmol/L)	CYP3A4 mRNA 発現量の上昇倍率 a)			CYP3A4/5 代謝活性（テストストロン 6β-水酸化活性）の上昇倍率 a)		
			ドナー2	ドナー3	ドナー4	ドナー2	ドナー3	ドナー4
CYP3A4/5	フルマゼニル b)	20	1.44	2.75	1.55	1.15	1.33	1.31
	リファンピシン c)	50	5.31	42.3	50.4	5.64	24.1	16.1
	MT-6548	1.12	0.532	1.16	0.964	–	–	–
		2.03	1.32	0.851	2.10	–	–	–
		4.06	0.683	0.694	0.599	–	–	–
		8.13	0.378	0.621	0.664	0.511	0.500	0.683
		16.25	0.600	0.959	0.927	–	–	–
		32.5	0.205	0.600	0.372	0.103	0.283	0.261
		65	0.0569	0.384	0.234	–	–	–
		130	0.0800	0.476	0.339	0.0555	0.277	0.155

–：実施せず，平均値，n=3
a）溶媒対照に対する上昇倍率，b）陰性対照，c）陽性対照

2.6.4.7.1.3　MT-6548 による UGT 阻害

［資料番号：4.2.2.6-3，概要表：2.6.5.12.3，試験番号：[redacted]A028］

ヒト肝ミクロソームを用いて UGT（UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7）の代謝活性に及ぼす MT-6548（0.4～400 μg/mL）の阻害作用を検討した．

MT-6548 の UGT1A1 に対する IC_{50} 値は 110 μg/mL（358.7 μmol/L）であった．また，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 に対する IC_{50} 値はいずれの分子種においても>400 μg/mL（1304 μmol/L）であった（表 2.6.4.7-6）．

表 2.6.4.7-6　ヒト肝ミクロソームにおける MT-6548 の UGT 阻害

分子種	基質	IC_{50} 値（μg/mL）	最大阻害率（%）
UGT1A1	17β-エストラジオール	110	77
UGT1A4	トリフロペラジン	> 400	19
UGT1A6	1-ナフトール	> 400	22
UGT1A9	プロポフォール	> 400	29
UGT2B7	モルヒネ	> 400	21

平均値（n=2）から算出

2.6.4.7.1.4　MT-6548 による UGT 誘導

［資料番号：4.2.2.6-2，概要表：2.6.5.12.2，試験番号：8273558］

ヒト凍結肝細胞を用いて UGT1A1 に対する MT-6548（1.12～130 μmol/L）の誘導能を検討した．MT-6548 による UGT1A1 mRNA 発現量の増加倍率は最大濃度の 130 μmol/L で最大の 1.68，

5.48 及び 2.43 倍を示した．また，UGT1A1 代謝活性の上昇倍率は最大で 1.18，0.870 及び 0.892 倍であった（表 2.6.4.7-7）．

表 2.6.4.7-7　ヒト凍結肝細胞における MT-6548 による UGT1A1 誘導能

分子種	被験物質	被験物質濃度 (μmol/L)	UGT1A1 mRNA 発現量の上昇倍率 a)			UGT1A1 代謝活性（エストラジオール 3-グルクロン酸抱合活性）の上昇倍率 a)		
			ドナー2	ドナー3	ドナー4	ドナー2	ドナー3	ドナー4
UGT1A1	フルマゼニル b)	20	0.719	1.12	0.873	0.933	1.30	0.941
	リファンピシン c)	50	2.54	3.29	1.43	0.875 d)	1.27	0.624
	3-メチルコラントレン c)	5	6.74	11.3	5.88	1.74	1.28	1.17
	MT-6548	1.12	0.607	1.64	1.00	–	–	–
		2.03	1.23	2.22	0.948	–	–	–
		4.06	1.10	1.34	0.855	–	–	–
		8.13	0.593	1.07	1.10	1.18	0.824	0.814
		16.25	0.685	2.31	1.60	–	–	–
		32.5	1.05	1.56	1.42	1.15	0.452	0.887
		65	0.651	1.64	1.32	–	–	–
		130	1.68	5.48	2.43	1.16	0.870	0.892

–：実施せず，平均値，n=3
a）溶媒対照に対する上昇倍率，b）陰性対照，c）陽性対照，d）平均値，n=2

2.6.4.7.1.5　MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体による P450 阻害及び UGT 阻害

［資料番号：4.2.2.6-4，概要表：2.6.5.12.4，試験番号：[redacted]5102］

ヒト肝ミクロソームを用いて P450（CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9）及び UGT（UGT1A1 及び UGT1A9）に対する MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体（0.3～600 μmol/L）の阻害作用（可逆的阻害及び TDI 作用）を検討した．

MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，UGT1A1 及び UGT1A9 に対する IC_{50} 値はいずれの分子種においても>600 μmol/L であった（表 2.6.4.7-8）．

また，NADPH 存在下，又は非存在下のプレインキュベーションにより，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 に対する TDI 作用を検討した結果，いずれの分子種においても検討濃度範囲において阻害作用はほとんど増強されなかったことから，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 に対する TDI 作用は無いことが示唆された（表 2.6.4.7-9）．

表 2.6.4.7-8　ヒト肝ミクロソームにおける P450 及び UGT 分子種に対する MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の阻害

分子種	基質	IC_{50} 値（μmol/L）	最大阻害率（%）
CYP2B6	エファビレンツ	> 600	12
CYP2C8	アモジアキン	> 600	29
CYP2C9	ジクロフェナク	> 600	13
UGT1A1	17β-エストラジオール	> 600	16
UGT1A9	プロポフォール	> 600	13

平均値（n=2）から算出

表 2.6.4.7-9　ヒト肝ミクロソームにおける P450 分子種に対する MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の TDI 作用

分子種	基質	プレインキュベーション			
		NADPH 存在下		NADPH 非存在下	
		IC_{50} 値（μmol/L）	最大阻害率（%）	IC_{50} 値（μmol/L）	最大阻害率（%）
CYP2B6	エファビレンツ	> 600	10	> 600	8.3
CYP2C8	アモジアキン	> 600	32	> 600	25
CYP2C9	ジクロフェナク	> 600	14	> 600	14

平均値（n=2）から算出

2.6.4.7.2　トランスポーターを介した薬物間相互作用

2.6.4.7.2.1　P-gp による MT-6548 の輸送

［資料番号：4.2.2.6-5，概要表：2.6.5.15.1，試験番号：[redacted]0236］

P-gp 発現 LLC-PK1 細胞単層膜における MT-6548 の輸送方向性を典型的阻害剤の存在下及び非存在下で検討した．

P-gp 発現 LLC-PK1 細胞単層膜及び同コントロール細胞それぞれにおける基底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数（$P_{app\ B\ to\ A}$）と逆方向の透過係数（$P_{app\ A\ to\ B}$）の比（Efflux Ratio）を用い，発現細胞とコントロール細胞の Efflux Ratio の比（Net Efflux Ratio）を算出した．MT-6548 の濃度が 0.3，3，及び 30 μg/mL における Net Efflux Ratio はそれぞれ 2.7，2.9 及び 1.6 であった．一方，P-gp の典型的阻害剤であるベラパミル（30 μmol/L）及び GF120918（10 μmol/L）の存在下では MT-6548（0.3 μg/mL）の Net Efflux Ratio は 3.1 及び 2.4 であり，阻害作用は認められなかった．なお，同条件において P-gp の典型的基質である[^{3}H]標識ジゴキシン（1 μmol/L）の Net Efflux Ratio は 10.4 であり，ベラパミル及び GF120918 の存在下では，1.3 及び 1.2 に低下し P-gp 阻害作用が確認された．

以上の結果より，MT-6548 は P-gp の基質ではないことが示唆された．

2.6.4.7.2.2　BCRP による MT-6548 の輸送

［資料番号：4.2.2.6-7，概要表：2.6.5.15.4，試験番号：[redacted]8101］

BCRP 発現 MDCK Ⅱ 細胞単層膜における MT-6548 の輸送方向性を典型的阻害剤の存在下及び非存在下で検討した．

BCRP 発現 MDCK Ⅱ 細胞単層膜における MT-6548（1，5，15 及び 50 μg/mL）の Efflux Ratio はそれぞれ 6.67，1.70，12.3 及び 8.43 であった．一方，BCRP の典型的阻害剤である Ko143（1 μmol/L）の存在下では，MT-6548（1，5，15 及び 50 μg/mL）の Efflux Ratio はそれぞれ 0.313，0.513，0.619 及び 0.871 と非存在下に比べ 50%以上低下した．

以上の結果より，MT-6548 は BCRP の基質であることが示唆された．

2.6.4.7.2.3　MRP2 による MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の輸送

［資料番号：4.2.2.6-6，概要表：2.6.5.15.7，試験番号：[redacted]8057］

MRP2 発現膜小胞を用いて MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の輸送活性を検討した．O-グルクロン酸抱合体（1，3 及び 30 μg/mL）の ATP 依存的な膜小胞内取り込み活性と ATP 非依存的な取り込み活性の比は 1 分～10 分の間で時間依存的に増加し，2 以上であった．また，MRP2 の典型的阻害剤であるベンズブロマロン（100 μmol/mL）の存在下では 50%以上低下した．

以上の結果より，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体は MRP2 の基質であることが示唆された．

2.6.4.7.2.4　MT-6548 による P-gp，BCRP 及び BSEP の阻害

［資料番号：4.2.2.6-7，概要表：2.6.5.15.2，2.6.5.15.8，試験番号：[redacted]8101］

［資料番号：4.2.2.6-6，概要表：2.6.5.15.5，試験番号：[redacted]8057］

Caco-2 細胞単層膜，BCRP 発現 MDCKII細胞単層膜及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）発現膜小胞を用いて，MT-6548 の阻害作用を検討した．

Caco-2 細胞単層膜における P-gp 典型的基質であるジゴキシン（10 μmol/L）の輸送活性比（Efflux ratio）を評価した結果，MT-6548（1～80 μg/mL）存在下で濃度依存的な阻害傾向が認められたものの，80 μg/mL における残存活性が 73.2%と阻害は弱く，IC_{50} 値の算出には至らなかった．

BCRP 発現 MDCKII細胞単層膜における BCRP 典型的基質であるプラゾシン（1 μmol/L）の Efflux ratio を評価した結果，MT-6548（0.3～50 μg/mL）存在下で濃度依存的な阻害を示し，IC_{50} 値は 10.4 μg/mL であった．

BSEP 発現膜小胞における BSEP 典型的基質である[^{3}H]標識タウロコール酸（0.4 μmol/L）の ATP 依存的な膜小胞内取り込み活性を評価した結果，MT-6548（1～500 μmol/L）存在下で取り込み活性の低下は認められず，500 μmol/L までは BSEP を阻害しなかった．

2.6.4.7.2.5　MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体による P-gp 及び BCRP の阻害

［資料番号：4.2.2.6-6，概要表：2.6.5.15.3，2.6.5.15.6，試験番号：[redacted]8057］

Caco-2 細胞単層膜及び BCRP 発現 MDCKII細胞単層膜用いて MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の阻害作用を検討した．

Caco-2 細胞単層膜における P-gp 典型的基質であるジゴキシン（10 μmol/L）の Efflux ratio を評価した結果，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体（0.3～50 μg/mL）存在下で濃度依存的な阻害作用は認められず，P-gp を阻害しないことが示唆された．

BCRP 発現 MDCKII細胞単層膜における BCRP 典型的基質であるプラゾシン（1 μmol/L）の Efflux ratio を評価した結果，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体（0.3～50 μg/mL）存在下で 50%以上の阻害は認められず，BCRP を阻害しなかった．

2.6.4.7.2.6　取り込み及び排出トランスポーターを介した MT-6548 の輸送

［資料番号：4.2.2.6-6，概要表：2.6.5.15.9，試験番号：[redacted]8057］

［資料番号：4.2.2.6-7，概要表：2.6.5.15.9，試験番号：[redacted]8101］

取り込みトランスポーターOATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 及び OCT2（以上評価濃度 1～50 μg/mL），排出トランスポーターMATE1 及び MATE2-K（以上評価濃度 0.3～30 μg/mL）を発現させた HEK293 細胞及び同コントロール細胞を用いて，MT-6548 の細胞内取り込みについて検討した．

MT-6548 のコントロール細胞に対する OATP1B1 発現細胞の取り込み活性比は，高濃度では飽和傾向が認められたものの，5 μg/mL では 2 を上回った．更に典型的阻害剤であるリファンピシン（10 μmol/L）存在下では 50%程度低下した．以上の結果より，MT-6548 は OATP1B1 基質である可能性が示唆された．

MT-6548 の OATP1B3 取り込み活性比は，1 および 5 μg/mL で 2 を上回ったが，典型的阻害剤であるリファンピシン（10 μmol/L）による阻害効果は認められなかった．従って，MT-6548 は OATP1B3 の基質ではないと考えられた．

MT-6548 の OAT1 及び OAT3 取り込み活性比は，高濃度では飽和傾向が認められたものの，OAT1 では，1 及び 5 μg/mL，OAT3 では 1 μg/mL で取り込み活性比が 2 を上回った．更に典型的阻害剤であるプロベネシド（100 μmol/L）存在下では 50%以上低下した．このことから，MT-6548 は OAT1 及び OAT3 の基質であることが示唆された．

MT-6548 の OCT2，MATE1 及び MATE2-K 取り込み活性比は 2 を下回ったことから，基質ではないと考えられた．

2.6.4.7.2.7　取り込み及び排出トランスポーターを介した MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の輸送

［資料番号：4.2.2.6-6，概要表：2.6.5.15.11，試験番号：[redacted]8057］

OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞及びコントロール細胞を用いて，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体（評価濃度 1，3 及び 30 μg/mL）の細胞内取り込みについて検討した．

MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体のコントロール細胞に対する OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞の取り込み活性比は，OATP1B3 においては 1 μg/mL において取り込み活性比が 2 以上を示し，典型的阻害剤であるリファンピシン（10 μmol/L）存在下で 50%以上低下した．一方，OATP1B1 では取り込み活性比は 2 未満であった．このことから，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体は OATP1B1 の基質ではないが，OATP1B3 の基質であることが示唆された．

MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の OAT3 の取り込み活性比は 2 を上回り，典型的阻害剤であるプロベネシド（100 μmol/L）存在下で 50%以上低下した．このことから，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体は OAT3 の基質であることが示唆された．

MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の OCT2 取り込み活性比は 2 未満であり，基質ではないことが示唆された．OAT1，MATE1 及び MATE2-K に関しては，いずれも 30 μg/mL で取り込み活性比が 2 を上回ったものの，典型的阻害剤で 50%以上の阻害効果が認められなかったことから，基質ではないと考えられた．

2.6.4.7.2.8　MT-6548 による取り込み及び排出トランスポーターの阻害

［資料番号：4.2.2.6-6，概要表：2.6.5.15.10，試験番号：[redacted]8057］

トランスポーターを発現させた HEK293 細胞及びコントロール細胞を用いて，OATP1B1 及び OATP1B3 基質（[^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体），OAT1 基質（[^{3}H]標識パラアミノ馬尿酸塩），OAT3 基質（[^{3}H]標識エストロン-3-サルフェート），OCT2，MATE1 及び MATE2-K 基質（[^{14}C]標識メトホルミン）の取り込み活性比に及ぼす MT-6548（0.03～30 μg/mL）の影響を検討した．

OATP1B1，OAT1 及び OAT3 発現細胞における各典型的基質の取り込みに対して，MT-6548 は濃度依存的な阻害を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 4.02，3.76 及び 0.336 μg/mL であった．一方，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K 発現細胞における典型的基質の取り込みに対しては評価した最大濃度まで 50%以上の明確な阻害は認められなかった．

2.6.4.7.2.9　MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体による取り込み及び排出トランスポーターの阻害

［資料番号：4.2.2.6-6，概要表：2.6.5.15.12，試験番号：[redacted]8057］

トランスポーターを発現させた HEK293 細胞及びコントロール細胞を用いて，OATP1B1 及び OATP1B3（[^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体），OAT1 基質（[^{3}H]標識パラアミノ馬尿酸塩），OAT3 基質（[^{3}H]標識エストロン-3-サルフェート），OCT2，MATE1 及び MATE2-K 基質（[^{14}C]標識メトホルミン）の取り込み活性比に及ぼす MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体（0.03～30 μg/mL）の影響を検討した．

OAT1 及び OAT3 発現細胞における典型的基質の取り込みに対して，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体は濃度依存的な阻害を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 5.93 及び 9.10 μg/mL であった．一方で，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K 発現細胞における典型的基質の取り込みに対しては評価した最大濃度まで 50%以上の明確な阻害は認められなかった．

2.6.4.8　考察及び結論

MT-6548 の薬物動態について，ラットとイヌを用いた *in vivo* 試験及び各種 *in vitro* 試験にて評価した．

ラット及びイヌに MT-6548 を単回経口投与したときの血漿中 MT-6548 濃度はそれぞれ 0.5 時間～2.0 時間，0.4 時間～0.5 時間で C_{max} に到達し，その半減期は 1.1 時間～2.3 時間及び 3.2 時間～4.2 時間であった．このことから，MT-6548 は経口投与後速やかに吸収され，速やかに消失することが示された．また，静脈内投与後の CL は肝血流量より低く，初回通過効果を受けにくいことが推察された．ラット及びイヌにおける経口投与時の BA は，それぞれ 75%～117%及び 93%～154%であり，どちらの動物種においても良好であった．胆管カニュレーションを施したラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を経口投与したときの胆汁と尿中に排泄された放射能の合計から，投与量の 91.4%～94.2%は消化管から吸収されると推定された．また，Caco-2 細胞を用いて膜透過性を検討した結果，MT-6548 は良好な膜透過性を示した．以上のことから，MT-6548 の消化管における吸収は良好であると推察された．

ラット及びイヌに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したとき，イヌの眼球中で放射能濃度が投与 4 時間後で最も高かったが，ラット及びイヌのそのほかの組織では投与 2 時間後に最も高かった．また，イヌの精巣及び副腎における組織中放射能濃度は半減期 19.5 時間又は 14.9 時間でやや緩やかに消失したが，ラット及びイヌのそのほかの組織では血漿中放射能濃度の消失と共に速やかに減少し，半減期は 2.3 時間～8.3 時間であった．以上の結果より，MT-6548 又はその代謝物の組織中の顕著な残留性は無いものと考えられた．妊娠ラットを用いた検討において MT-6548 又はその代謝物の胎児への移行が示唆された．MT-6548 のマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトの *in vitro* 血漿たん白結合率は，マウスで 93.2%～96.6%，ラットで 96.4%～99.2%，ウサギで 98.1%～99.3%，イヌで 95.6%～98.2%，ヒトで 99.5%～99.8%であった．MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体のヒトの *in vitro* 血漿たん白結合率は，86.5%～87.8%であった．ラット及びイヌに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの放射能の血液／血漿濃度比は，いずれも 1 以下であり血球への移行性は低いことが示唆された．

MT-6548 の動物又はヒトの主な代謝物として，O-グルクロン酸抱合体，グルコース抱合体，B504，アシルグルクロン酸抱合体，グルタチオン抱合関連代謝物が認められた．そのうちヒトにおける主要な代謝物は O-グルクロン酸抱合体及び B504 であり，ヒト特異的な代謝物は認められなかった．[^{14}C]標識 MT-6548 をラット及びイヌに投与したとき，いずれの動物種においても血漿中の主成分は MT-6548 であった．ヒト UGT 発現系ミクロソームを用いた検討により，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合代謝には UGT1A1，UGT1A7，UGT1A8 及び UGT1A9 が，

アシルグルクロン酸抱合代謝にはUGT1A1及びUGT2B7が関与することが示唆された.

ラット及びイヌのいずれの動物種においても MT-6548 及びその代謝物は主に糞中に排泄され，尿中への排泄は 20%未満であった．また，ラットにおいて尿及び糞中への MT-6548 の排泄率はそれぞれ 0.9%～2.6%及び 13.1%～19.3%，イヌにおいて尿及び糞中への MT-6548 の排泄率はそれぞれ 0.4%以下及び 67.1%～71.2%であった．更にラットを用いた評価で胆汁への排泄が認められ，MT-6548 又はその代謝物の約 23%は再吸収された．このことから，ラット及びイヌにおいて，MT-6548 及びその代謝物の主要な排泄経路は，糞中排泄であると考えられた. また, ラットでは胆汁に排泄された後, 一部は再吸収され腸肝循環することが明らかとなった.

分娩後の授乳ラットを用いた評価でMT-6548又はその代謝物の乳汁への移行が認められた。

P450 分子種の代謝活性に及ぼす影響について検討した結果，MT-6548 は CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 に対し阻害作用を示し，K_i 値はそれぞれ 110，25.1 及び 48.6 μmol/L であった. P450 誘導能について検討した結果，MT-6548 は CYP2B6 に対して mRNA 発現量の増加作用を示した. また, 各種トランスポーター輸送能及び阻害作用について検討した. MT-6548 はBCRP, OATP1B1, OAT1 及びOAT3 の基質であることが示された. また, MT-6548 は BCRP, OATP1B1, OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を示し, IC_{50} 値はそれぞれ 10.4, 4.02, 3.76 及び 0.336 μg/mL であった．O-グルクロン酸抱合体は，MRP2，OATP1B3 及び OAT3 の基質であり，また OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 5.93 及び 9.10 μg/mL であった.

バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.6.5　薬物動態試験概要表 5
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 5
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 8
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 11
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 16
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 18
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 22
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 24
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 27
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In vivo* 28
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In vitro* 37
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 41
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 42
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 50
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 51
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 52
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 81

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AMP	adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma (milk) concentration-time curve	血漿（乳汁）中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma (milk) concentration-time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの血漿（乳汁）中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	brest cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum (plasma) concentration after administration	最高（血漿中）濃度
P450	cytochrome P450	シトクロム P450
HBSS	Hank's balanced salt solution	–
eq.	equivalent	当量
G6P	glucose-6-phosphate	グルコース-6-リン酸
G6PDHase	glucose-6-phosphate dehydrogenase	グルコース-6-リン酸脱水素酵素
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	hour	時間
HPLC-RI	high performance liquid chromatograph with radioactivity detector	放射能検出器付き高速液体クロマトグラフ
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_i	inhibition constant	阻害定数
LC-MS	liquid chromatograph - mass spectrometer	液体クロマトグラフ質量分析計
LC-MS/MS	liquid chromatograph - tandem mass spectrometer	液体クロマトグラフタンデム質量分析計
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒物排出

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
MDR1	multidrug resistance protein 1	多剤耐性たん白質 1
min	minute	分
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連たん白質
NADP	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, oxidized form	酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P_{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
s	second	秒
SLE	supported liquid extraction	液液抽出 SLE 法
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life in concentration-time course	濃度推移末端消失相の半減期
t_{max}	time to reach maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度到達時間
UDPGA	uridine-5’-diphospho-α-D-glucuronic acid	ウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸
UGT	uridine-5’-diphospho-α-D-glucuronosyltransferase	ウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

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

試験の種類	試験系	投与方法／投与量又は濃度	被験物質	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収：単回投与試験	雌雄ラット／Sprague-Dawley	経口／20 mg/kg 静脈内／5.57 mg/kg	MT-6548	[redacted]	6901595	［4.2.2.2-1］
吸収：単回投与試験	雌雄ラット／Sprague-Dawley	経口／50 mg/kg	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	[redacted]1129	［4.2.2.2-2］
吸収：反復投与試験	雌雄ラット／Sprague-Dawley	経口／20，40，60 mg/kg	MT-6548	[redacted]	20008611	［4.2.2.2-3］
吸収：単回投与試験	雌雄イヌ／Beagle	経口／30 mg/kg 静脈内／5 mg/kg	MT-6548	[redacted]	6901603	［4.2.2.2-4］
吸収：単回投与試験	雌雄イヌ／Beagle	経口／50 mg/kg	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	[redacted]1132	［4.2.2.2-5］
吸収：反復投与試験	雌雄イヌ／Beagle	経口／10，25，50 mg/kg	MT-6548	[redacted]	20008612	［4.2.2.2-6］
吸収：*In vitro*	Caco-2 細胞	0.024，0.156～0.271 mg/mL	MT-6548	[redacted]	[redacted]1R2	［4.2.2.2-7］
分布：単回投与試験（組織移行）	雄ラット／Sprague-Dawley	経口／60 mg/kg	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	0830[redacted]	［4.2.2.3-1］
分布：単回投与試験（組織移行）	雄イヌ／Beagle	経口／60 mg/kg	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	0831[redacted]	［4.2.2.3-2］
分布：たん白結合 *in vitro*	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ヒト血漿	3，10，30，100，300 μg/mL	MT-6548	[redacted]	[redacted]1137	［4.2.2.3-3］
分布：たん白結合 *in vitro*（代謝物）	ヒト血漿	5，15，50，100 μg/mL	代謝物 O-グルクロン酸抱合体	[redacted]	[redacted]1159	［4.2.2.3-4］
分布：妊娠又は授乳動物における試験	妊娠ラット，授乳ラット／Sprague-Dawley	経口／50 mg/kg	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	[redacted]8106[redacted]	［4.2.2.3-5］

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法／投与量又は濃度	被験物質	実施施設	試験番号	記載箇所
代謝：*In vivo*	雌雄ラット／ Sprague-Dawley	経口／50 mg/kg	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	[redacted]1131	［4.2.2.4-1］
代謝：*In vivo*	雌雄イヌ／Beagle	経口／50 mg/kg	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	[redacted]1133	［4.2.2.4-2］
代謝：*In vivo*	雌雄マウス／CD-1	経口／25，50，100，150，200 mg/kg/日	MT-6548	[redacted]	20035235 a)	［4.2.2.4-3］
代謝：*In vivo*	雄ラット／Sprague-Dawley	経口／80 mg/kg	MT-6548	[redacted]	[redacted]797035	［4.2.2.4-4］
代謝：*In vivo*	雄ラット／Sprague-Dawley	経口／80 mg/kg	MT-6548	Akebia Therapeutics, Inc.	AKB-6548-NC-[redacted]	［4.2.2.4-5］
代謝：*In vitro*	マウス，ラット，イヌ，サル，ヒト肝ミクロソーム	1 µmol/L	MT-6548	[redacted]	14739	［4.2.2.4-6］
代謝：*In vitro*	ヒト肝ミクロソーム	0.1，1，10 µmol/L	MT-6548	[redacted]	[redacted]4105	［4.2.2.4-7］
代謝：*In vitro*	ヒト肝，腎，小腸ミクロソーム	10 µmol/L	MT-6548	[redacted]	[redacted]0103	［4.2.2.4-8］
代謝：*In vitro*	ヒト UGT 発現系ミクロソーム	100 µmol/L	MT-6548	[redacted]	[redacted]4104	［4.2.2.4-9］
代謝：*In vivo*	ヒト	経口／650 mg (100 µCi)	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	[redacted]0027	［4.2.2.4-10］
排泄：単回投与試験	雌雄ラット／Sprague-Dawley	経口／50 mg/kg	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	[redacted]1129	［4.2.2.5-1］
排泄：単回投与試験	雌雄イヌ／Beagle	経口／50 mg/kg	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	[redacted]1132	［4.2.2.5-2］
排泄：単回投与試験（胆汁排泄）	雌雄ラット（胆管カニューレ）／Sprague-Dawley	経口／50 mg/kg 十二指腸内／胆汁 1 mL/匹	[^{14}C]標識 MT-6548	[redacted]	[redacted]1129	［4.2.2.5-1］

a) GLP 適用試験

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法／投与量又は濃度	被験物質	実施施設	試験番号	記載箇所
薬物動態学的薬物相互作用	ヒト肝ミクロソーム	2.13，5.32，13.3，33.3，83.2，208，520，1300 µmol/L	MT-6548	[redacted]	8275722	［4.2.2.6-1］
薬物動態学的薬物相互作用	ヒト凍結肝細胞	1.12，2.03，4.06，8.13，16.25，32.5，65，130 µmol/L	MT-6548	[redacted]	8273558	［4.2.2.6-2］
薬物動態学的薬物相互作用	ヒト肝ミクロソーム	0.4，1.2，4，12，40，120，400 µg/mL	MT-6548	[redacted]	[redacted]A028	［4.2.2.6-3］
薬物動態学的薬物相互作用	ヒト肝ミクロソーム	0.3，1，10，30，100，300，600 µmol/L	代謝物 O-グルクロン酸抱合体	[redacted]	[redacted]5102	［4.2.2.6-4］
薬物動態学的薬物相互作用	LLC-PK1 細胞	輸送：0.3，3，30 µg/mL	MT-6548	[redacted]	[redacted]0236	［4.2.2.6-5］
薬物動態学的薬物相互作用	Caco-2 細胞，MDCKII 細胞，膜小胞，HEK293 細胞	輸送：0.3，1，3，30 µg/mL 阻害：0.03，0.1，0.3，1，3，10，30，50 µg/mL	MT-6548，代謝物 O-グルクロン酸抱合体	[redacted]	[redacted]8057	［4.2.2.6-6］
薬物動態学的薬物相互作用	Caco-2 細胞，MDCKII 細胞，膜小胞，HEK293 細胞	輸送：1，5，15，50 µg/mL 阻害：1，3，10，30，60，80 µg/mL，1，5，10，20，50，200，500 µmol/L	MT-6548	[redacted]	[redacted]8101	［4.2.2.6-7］

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

動物種／マトリックス	方法／前処理法	測定対象	試料量（mL）	定量範囲（ng/mL）	測定内変動 a)		測定間変動 a)		血漿中安定性	試験番号／記載箇所
					真度（%）	精度（%）	真度（%）	精度（%）		
マウス／血漿	LC-MS/MS／固相抽出	MT-6548	0.050	60～6000	-3.3～2.5 (-1.5～4.2)	1.5～5.5 (2.3～4.1)	-2.2～0.4 (0.8)	3.2～3.8 (4.0)	氷浴中：6.75 時間 凍結融解：4 サイクル -70℃：152 日間	[redacted]797026 c)／ [4.2.2.1-1]
		O-グルクロン酸抱合体 b)		20～2000	-8.0～4.0 (-9.5～-5.5)	1.5～14.3 (4.8～7.7)	-3.3～2.1 (-7.5)	3.3～8.9 (6.4)	氷浴中：4.4 時間 凍結融解：4 サイクル -70℃：152 日間	
		アシルグルクロン酸抱合体 b)		20～2000	-15.3～-0.9 (-8.0～-4.5)	3.1～14.5 (3.2～5.9)	-7.3～-2.1 (-6.5)	4.0～10.3 (5.0)	氷浴中：3～6.75 時間 凍結融解：4 サイクル -70℃：152 日間	
マウス／血漿	LC-MS/MS／固相抽出	MT-6548	0.020	60～6000	1.1～6.2 (0.2～7.0)	1.0～4.6 (2.8～6.0)	3.3～4.2 (3.2)	1.9～3.4 (4.8)	氷浴中：24 時間 凍結融解：5 サイクル -20℃，-70℃：180 日間	[redacted]1259[redacted]／ [4.2.2.1-2]
		O-グルクロン酸抱合体 b)		20～2000	-2.0～4.3 (-8.5～-3.0)	1.3～8.4 (3.5～7.5)	0.7～2.1 (-5.0)	3.7～7.2 (6.1)	氷浴中：24 時間 凍結融解：5 サイクル -20℃，-70℃：180 日間	
ラット／血漿	LC-MS/MS／除たん白	MT-6548	0.025	5～5000	-11.8～-3.3 (-5.8～2.4)	3.7～5.3 (6.3)	-11.3～-6.0 (-2.6)	0.0～1.1 (3.6)	室温：24 時間 凍結融解：3 サイクル -70℃：101 日間	[redacted]00003[redacted] c)／ [4.2.2.1-3]
ラット／血漿	LC-MS/MS／SLE	MT-6548	0.050	5～2000	-4.5～4.5 (-5.6～3.9)	1.5～10.6 (6.7～12.7)	-1.7～2.1 (-1.9)	3.3～5.9 (9.8)	室温：18 時間 凍結融解：3 サイクル -70℃：233 日間	[redacted]318 c)／ [4.2.2.1-4]

a)　（ ）内は LLOQ での結果
b) MT-6548 の代謝物
c) GLP 適用試験

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

動物種／マトリックス	方法／前処理法	測定対象	試料量（mL）	定量範囲（ng/mL）	測定内変動 a)		測定間変動 a)		血漿中安定性	試験番号／記載箇所
					真度（%）	精度（%）	真度（%）	精度（%）		
ラット／血漿	LC-MS/MS／固相抽出	MT-6548	0.020	25～10000	-4.5～10.5 (-0.4～8.8)	1.6～7.1 (4.0～6.0)	-2.4～4.3 (4.4)	3.1～6.4 (6.2)	氷浴中：24 時間 凍結融解：5 サイクル -20℃，-70℃：24 日間	[redacted]0170[redacted]／［4.2.2.1-5］
		O-グルクロン酸抱合体 b)		25～10000	-6.1～2.7 (-3.2～3.6)	1.9～10.0 (2.9～9.4)	-3.6～-1.2 (0.0)	3.5～6.8 (6.4)	氷浴中：24 時間 凍結融解：5 サイクル -20℃，-70℃：24 日間	
		アシルグルクロン酸抱合体 b)		10～1000	-11.3～5.7 (-18.7～-4.8)	2.3～17.9 (9.0～11.2)	-1.7～0.8 (-10.2)	9.4～13.7 (11.4)	氷浴中：4 時間 凍結融解：5 サイクル -20℃，-70℃：24 日間	
ラット／血漿	LC-MS/MS／固相抽出	MT-6548	0.050	100～20000	-8.1～6.0 (-3.2～14.0)	1.7～11.7 (6.6～10.8)	-5.6～1.7 (5.0)	4.8～7.2 (10.9)	氷浴中：47 時間 凍結融解：4 サイクル -70℃：30 日間	[redacted]797038 c)／［4.2.2.1-6］
		O-グルクロン酸抱合体 b)		10～2000	-8.1～6.0 (-5.3～9.0)	1.9～15.1 (8.6～13.5)	-2.5～-1.0 (2.0)	7.3～10.0 (12.2)	氷浴中：47 時間 凍結融解：4 サイクル -70℃：30 日間	
		アシルグルクロン酸抱合体 b)		5～1000	-10.7～8.0 (-4.2～-3.8)	1.7～11.3 (8.8～9.7)	-7.6～-4.0 (-4.0)	6.6～10.2 (8.5)	氷浴中：47 時間 凍結融解：4 サイクル -70℃：30 日間	
ウサギ／血漿 d)	LC-MS/MS／SLE	MT-6548	0.050	5～2000	-6.6～0.9 (-6.5～3.5)	0.8～5.1 (2.3～5.2)	-3.3～-1.2 (-1.2)	2.6～4.5 (5.8)	室温：約 21 時間 凍結融解：3 サイクル	[redacted]111 c)／［4.2.2.1-7］

a)　（ ）内は LLOQ での結果
b) MT-6548 の代謝物
c) GLP 適用試験
d)　ウサギ血漿中の安定性について長期保存安定性を追加で確認中

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

動物種／マトリックス	方法／前処理法	測定対象	試料量（mL）	定量範囲（ng/mL）	測定内変動 a)		測定間変動 a)		血漿中安定性	試験番号／記載箇所
					真度（%）	精度（%）	真度（%）	精度（%）		
イヌ／血漿	LC-MS/MS／除たん白	MT-6548	0.050	2～2000	-8.2～8.5 (-14.0～-8.0)	3.4～5.5 (9.1)	-1.9～1.0 (-11.0)	6.1～7.1 (0.0)	室温：26 時間 凍結融解：3 サイクル -70℃：118 日間	[redacted]00005[redacted] b)／［4.2.2.1-8］
イヌ／血漿	LC-MS/MS／SLE	MT-6548	0.050	5～2000	-6.1～9.1 (0.2～10.0)	2.2～12.1 (4.7～10.2)	-3.3～5.1 (6.4)	6.0～8.0 (7.3)	室温：約 18 時間 凍結融解：4 サイクル -70℃：236 日間	[redacted]319 b)／［4.2.2.1-9］
イヌ／血漿	LC-MS/MS／SLE	MT-6548	0.020	25～10000	-2.3～1.6 (-2.0～0.8)	0.8～4.8 (2.6～7.9)	-1.2～0.0 (-0.8)	1.9～4.3 (5.0)	室温：24 時間 凍結融解：5 サイクル -20℃，-70℃：34 日間	[redacted]0189[redacted]／［4.2.2.1-10］

a)　（ ）内は LLOQ での結果
b) GLP 適用試験

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1　ラット単回投与試験

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.2-1］
試験番号：6901595

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley			
性別（雄/雌）／動物数	雄／6 例（採血：各時点 3 例），雌／6 例（採血：各時点 3 例）			
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	経口投与：0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液 静脈内投与：水（pH 7.4）／溶液			
投与方法／投与回数	経口，静脈内／単回投与			
投与量	経口投与：20 mg/kg 静脈内投与：5.57 mg/kg			
試料（全血，血漿，血清，その他）	血漿			
試料採取時間	経口投与：0.25，0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，48 h 静脈内投与：0.05，0.25，0.5，1，2，4，6，8，12，24，48 h			
定量（対象）物質	MT-6548			
定量法	LC-MS/MS			
PK パラメータ：	経口投与		静脈内投与	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	23100	33300	–	–
t_{max} (h)	2.0	0.5	–	–
$t_{1/2}$ (h)	2.3	1.1	0.9	1.1
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	104000	103000	38500	24600
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	104000	103000	38500	24600
CL (mL/h/kg)	–	–	145	226
V_{ss} (mL/kg)	–	–	182	258
BA (%)	75	117	–	–

各時点の平均値より算出，–：非適用

2.6.5.3.2　ラット単回投与試験（標識体）

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.2-2］
試験番号：[redacted]1129

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley	
性別（雄/雌）／動物数	雄／3 例，雌／3 例	
給餌	絶食	
溶媒／投与形態	0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液	
投与方法／投与回数	経口／単回投与	
投与量	50 mg/kg（9.25 MBq/kg）	
放射性核種	^{14}C	
比放射能	2.22 GBq/mmol（7.19 MBq/mg）	
試料（全血，血漿，血清，その他）	血漿	
試料採取時間	0.5，1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120，144，168 h	
定量（対象）物質	放射能	
定量法	LSC	
PK パラメータ：	雄	雌
C_{max} (ng eq./mL)	153239±9666	184043±6221
t_{max} (h)	0.5±0.0	0.8±0.3
$t_{1/2}$ (h)	9.3±8.9	5.4±1.1
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng eq.•h/mL)	643022±38277	890018±49532
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng eq.•h/mL)	643813±38268	890585±49541

平均値±標準偏差

2.6.5.3.3　イヌ単回投与試験

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.2-4］
試験番号：6901603

動物種／系統	イヌ／Beagle			
性別（雄/雌）／動物数	雄／3 例，雌／3 例			
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	経口投与：0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液 静脈内投与：水（pH 7.4）／溶液			
投与方法／投与回数	経口，静脈内／単回投与			
投与量	経口投与：30 mg/kg 静脈内投与：5 mg/kg			
試料（全血，血漿，血清，その他）	血漿			
試料採取時間	経口投与：0.25，0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，48 h 静脈内投与：0.05，0.25，0.5，1，2，4，6，8，12，24，48 h			
定量（対象）物質	MT-6548			
定量法	LC-MS/MS			
PK パラメータ：	経口投与		静脈内投与	
	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	50900±4550	62800±21600	–	–
t_{max} (h)	0.5±0.0	0.4±0.1	–	–
$t_{1/2}$ (h)	3.2 (n=1)	4.2±2.9	NC	2.7 (n=2)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	156000±41300	109000±31000	16900±1230	19600±1050
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	135000 (n=1)	112000±29700	NC	19200 (n=2)
CL (mL/h/kg)	–	–	275±29	230±53
V_{ss} (mL/kg)	–	–	479±197	444±453
BA (%)	154	92.7	–	–

平均値±標準偏差
–：非適用，NC: 算出不可

2.6.5.3.4　イヌ単回投与試験（標識体）

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.2-5］
試験番号：[redacted]1132

動物種／系統	イヌ／Beagle	
性別（雄/雌）／動物数	雄／3 例，雌／3 例	
給餌	絶食	
溶媒／投与形態	0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液	
投与方法／投与回数	経口／単回投与	
投与量	50 mg/kg（3.7 MBq/kg）	
放射性核種	^{14}C	
比放射能	2.22 GBq/mmol（7.19 MBq/mg）	
試料（全血，血漿，血清，その他）	血漿	
試料採取時間	0.5，1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120，144，168 h	
定量（対象）物質	放射能	
定量法	LSC	
PK パラメータ：	雄	雌
C_{max} (ng eq./mL)	117843±12020	128550±7912
t_{max} (h)	1.0±0.0	0.7±0.3
$t_{1/2}$ (h)	22.2±7.0	18.9±8.2
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng eq.•h/mL)	281646±35086	307430±6850
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng eq.•h/mL)	283937±34826	310202±7875

平均値±標準偏差

2.6.5.3.5　*In vitro*：Caco-2 細胞を用いた膜透過性

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.2-7］
試験番号：[redacted]1R2

試験の種類	Caco-2 細胞を用いた MT-6548 の膜透過性試験
方法	Caco-2 細胞単層膜を用い，MT-6548（0.024 mg/mL 又は HBSS 緩衝液 pH 7.4 への最高溶解濃度：0.156～0.271 mg/mL）を 15，30 及び 45 分間処理したときの膜の透過性について検討した.
定量（対象）物質	MT-6548，対照物質（アテノロール，ミノキシジル）
定量法	LC-MS/MS

膜透過性評価結果

被験物質		濃度	A to B		B to A		Efflux Ratio
			$P_{app\ A\ to\ B}$（$\times 10^{-6}$ cm/s）	回収率（%）	$P_{app\ B\ to\ A}$（$\times 10^{-6}$ cm/s）	回収率（%）	
同時添加	MT-6548	0.024 mg/mL	6.02±0.292	83.6±3.23	–	–	–
	アテノロール	100 µmol/L	0.263±0.0838	89.9±4.42	–	–	–
	ミノキシジル	10 µmol/L	4.31±0.00904	83.6±1.88	–	–	–
同時添加	MT-6548	0.156 mg/mL [a)]	24.6±1.76 [b)]	104±6.24 [b)]	–	–	–
	アテノロール	100 µmol/L	0.214±0.0180	92.2±2.50	–	–	–
	ミノキシジル	10 µmol/L	7.88±1.03 [b)]	103±0.671 [b)]	–	–	–
			5.78±0.422	75.6±3.87	–	–	–
単独添加	MT-6548	0.024 mg/mL	5.02±0.839	84.3±3.09	24.8±0.389	91.9±2.82	4.93
		0.271 mg/mL [a)]	22.1±2.47 [b)]	101±7.08 [b)]	23.6±2.14 [b)]	96.9±1.33 [b)]	1.07

A to B：Apical 側から Basal 側への輸送，B to A：Basal 側から Apical 側への輸送．Efflux Ratio = $P_{app\ B\ to\ A}/P_{app\ A\ to\ B}$
平均値±標準偏差，n=3
–：非適用
a) 添加時の実測濃度
b) 添加時の実測濃度から算出（その他は，名目濃度から算出）

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1　ラット反復投与試験

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.2-3］
試験番号：20008611

［2.6.7.7.D］と同一

2.6.5.4.2　イヌ反復投与試験

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.2-6］
試験番号：20008612

［2.6.7.7.H］と同一

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1　ラット単回投与時の組織分布

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-1］
試験番号：0830[redacted]

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 4 例
給餌	絶食
溶媒／投与形態	0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液
投与方法／投与回数	経口／単回投与
投与量	60 mg/kg（38.6 μCi/kg）
放射性核種	^{14}C
比放射能	8.14 MBg/mmol（0.73 μCi/mg）
試料採取時間	2，4，8，12，24 h
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC

組織／臓器	組織中放射能濃度（μg eq./g）					$t_{1/2}$ (h)
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	
腎臓	223±30	170±37	75.9±13.4	17.4±4.1	0.954±0.106	2.6
肝臓	142±31	104±17	30.1±5.1	8.85±2.07	1.88±0.27	4.2
血漿	139±26	99.5±18.4	23.6±4.7	5.95±0.41	0.177±0.063	2.3
血液	91.6±21.2	65.4±10.4	12.1±2.4	3.03±0.30	0.0943±0.0438	2.3
肺	44.3±12.1	35.9±4.8	8.56±2.43	2.03±0.16	0.0745±0.0159	2.4
心臓	37.4±14.0	28.6±2.7	5.15±0.77	1.25±0.17	0.0902±0.0148	2.8
副腎	27.0±14.1	22.0±6.6	4.34±0.64	1.30±0.27	0.158±0.063	3.5

平均値±標準偏差

2.6.5.5.1　ラット単回投与時の組織分布（続き）

組織／臓器	組織中放射能濃度（μg eq./g）					$t_{1/2}$ (h)
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	
皮膚	22.6±3.9	18.3±3.2	5.98±0.93	3.15±0.66	1.06±0.38	6.7
腸間膜リンパ節	18.3±6.2	12.3±6.2	4.56±0.48	0.831±0.505	0.148±0.160	3.5
脾臓	17.8±5.1	12.7±2.2	1.96±0.49	0.585±0.060	0.0291±0.0112	2.7
膵臓	17.6±4.5	14.9±2.9	3.15±0.48	0.822±0.108	0.0614±0.0409	2.9
屍体	15.5±3.6	10.4±1.3	2.45±0.45	0.680±0.057	0.0820±0.0324	3.4
胸腺	14.9±4.6	10.0±1.8	2.05±0.28	0.537±0.048	0.0362±0.0092	2.8
精巣	13.4±2.1	9.67±0.68	4.14±0.87	1.13±0.19	0.129±0.069	3.3
大腿骨	11.0±2.4	8.45±1.54	2.02±0.29	0.605±0.042	0.0805±0.0350	3.6
骨格筋	10.2±1.8	7.54±1.40	1.72±0.63	0.432±0.067	0.0344±0.0122	2.9
眼球	9.68±4.28	5.35±1.54	1.27±0.25	0.494±0.348	0.123±0.179	5.0
脳	2.41±0.75	1.74±0.20	0.332±0.075	0.278±0.323	0.00704±0.02634	2.7
骨髄	1.11±1.12	0.770±0.643	0.195±0.173	0.0240±0.0268	0.0120±0.0128	4.7

平均値±標準偏差

2.6.5.5.2　イヌ単回投与時の組織分布

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-2］
試験番号：0831[redacted]

動物種／系統	イヌ／Beagle
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 4 例
給餌	絶食
溶媒／投与形態	0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液
投与方法／投与回数	経口／単回投与
投与量	60 mg/kg（40.5 μCi/kg）
放射性核種	^{14}C
比放射能	8.14 MBg/mmol（0.73 μCi/mg）
試料採取時間	2，4，8，12，24 h
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC

組織／臓器	組織中放射能濃度（μg eq./g）					$t_{1/2}$ (h)
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	
肝臓	121±35	61.2±16.4	10.0±1.6	7.12±4.30	3.96±3.12	6.1
腎臓	95.8±21.9	55.1±18.1	7.20±1.56	7.15±4.84	1.87±2.01	4.8
血漿	62.5±18.2	19.7±9.7	1.27±0.30	1.69±1.29	0.807±0.573	5.7
血液	36.3±11.4	10.8±5.9	0.666±0.151	0.902±0.760	0.394±0.285	5.4
肺	17.6±5.3	5.24±2.65	0.398±0.062	0.483±0.360	0.253±0.187	6.0
腸間膜リンパ節	17.1±4.6	9.68±3.06	1.22±0.94	0.657±0.404	0.226±0.159	6.8
膵臓	16.8±5.1	16.6±15.1	2.22±1.90	0.878±0.841	0.493±0.431	8.3
精巣	16.3±3.8	8.02±1.05	3.65±1.78	4.03±1.91	5.49±2.63	19.5
副腎	13.3±4.7	7.29±2.55	3.75±2.32	4.94±0.96	3.60±1.24	14.9

平均値±標準偏差

2.6.5.5.2　イヌ単回投与時の組織分布（続き）

組織／臓器	組織中放射能濃度（μg eq./g）					$t_{1/2}$ (h)
	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	
心臓	12.8±3.7	3.40±1.69	0.389±0.086	0.454±0.268	0.276±0.179	7.2
脾臓	9.33±3.18	2.48±1.51	0.221±0.027	0.265±0.184	0.138±0.096	6.2
骨髄	9.19±3.25	2.68±1.57	0.227±0.042	0.301±0.187	0.107±0.089	5.4
胸腺	8.69±2.19	2.76±1.25	0.244±0.063	0.382±0.216	0.187±0.116	6.9
骨格筋	7.85±2.77	1.17±1.06	0.311±0.235	0.281±0.207	0.139±0.089	7.7
眼球	3.56±0.63	6.25±3.96	0.228±0.067	0.264±0.191	0.0697±0.0473	3.8
大腿骨	3.09±1.36	1.92±1.48	0.221±0.076	0.324±0.171	0.0967±0.0301	5.7
脳	0.680±0.187	0.584±0.196	0.0676±0.0317	0.0866±0.0371	0.0421±0.0151	6.8

平均値±標準偏差

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.6.1　MT-6548 の血漿たん白結合

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-3］
試験番号：[redacted]1137

試験系	マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト血漿				
方法	平衡透析法				
濃度	3，10，30，100 及び 300 μg/mL				
定量（対象）物質	MT-6548				
定量法	LC-MS/MS				
血漿たん白結合率（%）					
動物種	3 μg/mL	10 μg/mL	30 μg/mL	100 μg/mL	300 μg/mL
マウス	96.5±0.1	96.6±0.1	95.7±0.2	95.1±0.1	93.2±0.6
ラット	99.1±0.1	99.2±0.0	99.1±0.0	98.6±0.1	96.4±0.3
ウサギ	99.3±0.1	99.3±0.1	99.2±0.1	98.9±0.0	98.1±0.1
イヌ	98.2±0.1	98.2±0.1	98.1±0.2	97.2±0.1	95.6±0.2
ヒト	99.8±0.0	99.8±0.0	99.8±0.0	99.7±0.0	99.5±0.1

平均値±標準偏差，n=3

2.6.5.6.2　代謝物 O-グルクロン酸抱合体の血漿たん白結合

被験物質：代謝物 O-グルクロン酸抱合体
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-4］
試験番号：[redacted]1159

試験系	ヒト血漿			
方法	平衡透析法			
濃度	5，15，50 及び 100 μg/mL			
定量（対象）物質	O-グルクロン酸抱合体			
定量法	LC-MS/MS			
血漿たん白結合率（%）				
動物種	5 μg/mL	15 μg/mL	50 μg/mL	100 μg/mL
ヒト	87.8±1.4	87.1±0.8	87.1±0.8	86.5±1.4

平均値±標準偏差，n=3

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1　胎盤・胎児への移行

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-5］
試験番号：[redacted]8106[redacted]

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley（妊娠ラット）
妊娠日数／動物数	妊娠 18 日目／各時点 1 例
給餌	絶食
溶媒／投与形態	0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液
投与方法／投与回数	経口／単回投与
投与量	50 mg/kg（5 MBq/kg）
放射性核種	^{14}C
比放射能	1.02 GBq/mmol（3.33 MBq/mg）
試料採取時間	1，8，24 h
定量（対象）物質	放射能
定量法	QWBA，LSC

組織／臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL）			組織／血漿中濃度比 a)		
	1 h	8 h	24 h	1 h	8 h	24 h
母体血漿（LSC）	172025	61594	1354	–	–	–
母体血液（LSC）	150603	53309	786	–	–	–
母体血液	191047	68926	1086	0.88	0.87	0.58
母体脳	3201	1071	256	0.01	0.01	0.14
母体心臓	87482	35226	351	0.40	0.44	0.19
母体腎臓皮質	331591	156667	6058	1.52	1.97	3.24
母体腎臓髄質	106615	82098	1703	0.49	1.03	0.91
母体肝臓	270373	80200	2652	1.24	1.01	1.42
母体肺	136922	45971	786	0.63	0.58	0.42

LSC：液体シンチレーションカウンターにより測定（ng eq./mL）
–：非適用
a)　｛組織中濃度（QWBA）/ 血液中濃度（QWBA）｝×｛血液中濃度（LSC）/ 血漿中濃度（LSC）｝

2.6.5.7.1　胎盤・胎児への移行（続き）

組織／臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g）			組織／血漿中濃度比 a)		
	1 h	8 h	24 h	1 h	8 h	24 h
母体乳腺	66439	14155	1572	0.30	0.18	0.84
母体卵巣	72870	13383	851	0.33	0.17	0.46
母体胎盤	135744	43848	458	0.62	0.55	0.25
母体羊水	1146	1544	NS	0.01	0.02	NC
母体子宮	82814	31109	543	0.38	0.39	0.29
胎児血液	49344	5630	NS	0.23	0.07	NC
胎児脳	1942	535	NS	0.01	0.01	NC
胎児心臓	16904	2895	NS	0.08	0.04	NC
胎児腎臓	15377	4954	NS	0.07	0.06	NC
胎児肝臓	20470	5694	NS	0.09	0.07	NC
胎児肺	18751	4849	NS	0.09	0.06	NC
胎児	17923	4944	NS	0.08	0.06	NC

NS：組織分画不可，NC：算出できず

a) ｛組織中濃度（QWBA）/ 血液中濃度（QWBA）｝×｛血液中濃度（LSC）/ 血漿中濃度（LSC）｝

2.6.5.7.2　乳汁排泄

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.3-5］
試験番号：[redacted]8106[redacted]

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley		
授乳期間／動物数	分娩後 11 日／3 例		
給餌	非絶食		
溶媒／投与形態	0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液		
投与方法／投与回数	経口／単回投与		
投与量	50 mg/kg（5 MBq/kg）		
放射性核種	^{14}C		
比放射能	1.02 GBq/mmol（3.33 MBq/mg）		
試料採取時間	1，4，8，24 h		
定量（対象）物質	放射能		
定量法	LSC		
時間	放射能濃度（ng eq./mL）		乳汁／母体血漿中濃度比
	乳汁	母体血漿	
1 h	108411±18975	96029±12759	1.13±0.18
4 h	212594±31041	22905±3999	9.63±3.18
8 h	118584±26212	8684±1297	14.49±5.66
24 h	6425±4047	957±564	7.15±2.28
PK パラメータ：	乳汁	母体血漿	乳汁／母体血漿比
C_{max} (ng eq./mL)	212594±31041	96029±12759	–
t_{max} (h)	4.00±0.00	1.00±0.00	–
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng eq.•h/mL)	2198135±316480	366725±46263	6.13±1.54

平均値±標準偏差
–：算出せず

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.9.1　ラット血漿中及び排泄物中代謝物

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-1］
試験番号：[redacted]1131

動物種／系統		ラット（胆管カニューレ含む）／Sprague-Dawley					
性別（雄/雌）／動物数		雄／3 例，雌／3 例					
給餌		絶食					
溶媒／投与形態		0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液					
投与方法／投与回数		経口／単回投与					
投与量		50 mg/kg（9.25 MBq/kg）					
放射性核種		^{14}C					
比放射能		2.22 GBq/mmol（7.19 MBq/mg）					
定量（対象）物質		放射能					
定量法		HPLC-RI，LC-MS					
血漿中 MT-6548 及び代謝物		血漿中放射能組成（%）					
採取時間		1 h		4 h		8 h	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
RP01	B504（脱グリシン体）	ND	ND	ND	1.8	9.6	11.6
RP02	MT-6548	94.5	94.1	93.5	84.2	83.0	79.1
その他		3.4	3.5	6.2	4.0	5.8	4.8
回収率（%）		97.9	97.6	99.7	90.0	98.4	95.5

RP：rat plasma，ND：検出限界未満

2.6.5.9.1　ラット血漿中及び排泄物中代謝物（続き）

尿中 MT-6548 及び代謝物		投与量に対する累積排泄率（%）			
採取時間		0～8 h		0～24 h	
性別		雄	雌	雄	雌
RU01		0.1	ND	ND	ND
RU02	酸化体の水和物	0.2	0.3	0.4	0.7
RU03		0.2	0.2	0.2	0.2
RU04	グルコース抱合体	0.6	0.8	1.0	1.2
RU05	O-グルクロン酸抱合体	3.0	1.3	4.6	2.3
RU06		0.3	ND	0.3	0.3
RU07		0.2	ND	0.2	ND
RU08		0.2	ND	0.4	ND
RU09	B504（脱グリシン体）	0.2	0.1	0.4	0.3
RU10	B504 のグルクロン酸抱合体	ND	ND	0.3	0.3
RU11	B504 のグルクロン酸抱合体	ND	ND	0.4	0.3
RU12	MT-6548	0.5	1.7	0.9	2.6
排泄率（%）		6.4	5.9	11.9	11.0

RU：rat urine，ND：検出限界未満

2.6.5.9.1　ラット血漿中及び排泄物中代謝物（続き）

糞中 MT-6548 及び代謝物		投与量に対する累積排泄率（%）	
採取時間		0～72 h	
性別		雄	雌
RF01	B504 の脱塩素及び酸化体	ND	2.8
RF02	脱塩素及び酸化体	4.6	4.2
RF03	B504（脱グリシン体）	10.3	14.2
RF04	システイン抱合体	1.5	2.6
RF05	酸化体	2.2	ND
RF06		1.6	ND
RF07	酸化体	ND	1.8
RF08	MT-6548	19.3	13.1
RF09		2.1	ND
RF10		2.7	2.3
RF11	B504 の脱酸素及びシステイン抱合体	4.7	4.5
RF12		1.5	1.6
RF13		2.7	3.2
RF14		2.4	1.6
排泄率（%）		85.9	86.3

RF：rat feces，ND：検出限界未満

2.6.5.9.1　ラット血漿中及び排泄物中代謝物（続き）

胆汁中 MT-6548 及び代謝物		投与量に対する累積排泄率（%）			
採取時間		0～8 h		0～24 h	
性別		雄	雌	雄	雌
RB01	水和物のシステイン-グリシン抱合体	3.5	6.9	4.9	9.0
RB02	酸化体の脱塩素及びシステイン-グリシン抱合体	2.3	4.8	2.7	5.0
RB03	水和物のグルタチオン抱合体	9.8	6.7	10.1	7.9
RB04	水和物のグルタチオン抱合体	ND	2.3	ND	2.8
RB05	酸化体の脱塩素及びグルタチオン抱合体	3.3	2.9	3.9	2.8
RB06	酸化体の脱塩素及びグルタチオン抱合体	3.3	3.7	3.5	4.2
RB07	グルコース抱合体	3.2	1.9	3.4	2.2
RB08	O-グルクロン酸抱合体	25.9	19.8	26.7	22.6
RB09	システイン-グリシン抱合体	3.1	4.8	3.0	4.2
RB10	システイン抱合体	ND	2.4	1.9	2.6
RB11	N-アセチルシステイン抱合体	1.4	ND	2.0	ND
RB12	MT-6548	4.0	2.9	4.0	3.2
排泄率（%）		69.0	69.9	79.8	80.8

RB：rat bile，ND：検出限界未満

2.6.5.9.2　イヌ血漿中及び排泄物中代謝物

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-2］
試験番号：[redacted]1133

動物種／系統		イヌ／Beagle					
性別（雄/雌）／動物数		雄／3 例，雌／3 例					
給餌		絶食					
溶媒／投与形態		0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液					
投与方法／投与回数		経口／単回投与					
投与量		50 mg/kg（3.7 MBq/kg）					
放射性核種		^{14}C					
比放射能		2.22 GBq/mmol（7.19 MBq/mg）					
定量（対象）物質		放射能					
定量法		HPLC-RI，LC-MS					
血漿中 MT-6548 及び代謝物		血漿中放射能組成（%）					
採取時間		1 h		4 h		8 h	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
DP01		ND	ND	ND	2.2	ND	ND
DP02		ND	ND	ND	2.1	ND	ND
DP03		ND	ND	ND	2.2	ND	ND
DP04	グルコース抱合体	ND	ND	3.7	5.8	ND	ND
DP05	グルクロン酸抱合体	ND	ND	ND	2.3	ND	ND
DP06	グルコース抱合体	ND	ND	3.5	4.5	ND	ND
DP07	O-グルクロン酸抱合体	ND	ND	7.1	11.7	ND	ND
DP08		2.8	2.1	ND	ND	ND	ND
DP09		ND	5.1	ND	ND	ND	ND
DP10	B504（脱グリシン体）	ND	ND	4.6	3.9	38.0	18.1
DP11	MT-6548	91.2	80.9	69.1	47.9	60.7	81.1
その他		5.0	9.2	9.0	13.6	0.0	0.0
回収率（%）		99.0	97.3	97.0	96.2	98.7	99.2

DP：dog plasma，ND：検出限界未満

2.6.5.9.2　イヌ血漿中及び排泄物中代謝物（続き）

尿中 MT-6548 及び代謝物		投与量に対する累積排泄率（%）			
採取時間		0～8 h		0～24 h	
性別		雄	雌	雄	雌
DU01	グルコース抱合体	2.6	2.4	3.0	2.9
DU02	O-グルクロン酸抱合体	6.7	9.9	7.5	11.3
DU03		0.6	0.9	0.5	0.9
DU04		ND	0.5	0.3	ND
DU05	MT-6548	ND	ND	0.4	ND
排泄率（%）		12.3	16.4	14.3	18.2
糞中代謝物		投与量に対する累積排泄率（%）			
採取時間		0～48 h			
性別		雄		雌	
DF01	MT-6548	71.2		67.1	
排泄率（%）		83.5		77.8	

DU：dog urine，DF：dog feces，ND：検出限界未満

2.6.5.9.3　マウス反復経口投与後の血漿中代謝物

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-3］
試験番号：20035235

動物種／系統	マウス／CD-1
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 3 例，雌／各時点 3 例
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液
投与方法／投与回数	経口／3 ヶ月間
投与量	25，50，100，150 及び 200 mg/kg/日
試料（全血，血漿，血清，その他）	血漿
試料採取時間	0.5，1，4，8，24 h（Day 1，Day 91）
定量（対象）物質	MT-6548，代謝物（O-グルクロン酸抱合体，アシルグルクロン酸抱合体）
定量法	LC-MS/MS

Day 1

投与量 (mg/kg/日)	性別	MT-6548		O-グルクロン酸抱合体			アシルグルクロン酸抱合体		
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ 比 (%) [a)]	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ 比 (%) [a)]
25	雄	21600	47300	3910	8140	10.9	51.4	NC	NC
	雌	27300	79900	847	1150	0.914	167	NC	NC
50	雄	40000	137000	2290	5850	2.71	198	453	0.210
	雌	54300	156000	6320	13600	5.53	248	413	0.168
100	雄	72800	253000	8940	24200	6.07	421	762	0.191
	雌	69200	297000	12700	22500	4.81	502	1210	0.259
150	雄	87300	379000	11000	29800	4.99	382	1970	0.330
	雌	95300	449000	13500	38700	5.47	603	2580	0.365
200	雄	84100	376000	16100	62600	10.6	701	2840	0.480
	雌	75000	591000	15400	38200	4.10	694	3330	0.358

各時点の平均値より算出
NC：算出できず
a) モル換算後の未変化体（MT-6548）の $AUC_{0\text{-last}}$ に対する代謝物の $AUC_{0\text{-last}}$ の比率

2.6.5.9.3　マウス反復経口投与後の血漿中代謝物（続き）

Day 91									
投与量 (mg/kg/日)	性別	MT-6548		O-グルクロン酸抱合体			アシルグルクロン酸抱合体		
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ 比 (%) [a)]	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ 比 (%) [a)]
25	雄	28900	70900	1460	2930	2.62	280	NC	NC
	雌	29500	89700	1500	4160	2.94	244	762	0.539
50	雄	52400	140000	6540	19900	9.02	547	873	0.396
	雌	64000	164000	3660	5910	2.29	570	1400	0.542
100	雄	45400	196000	8910	24300	7.87	498	1450	0.470
	雌	76900	289000	8830	26900	5.91	986	3760	0.826
150	雄	64200	253000	14800	43300	10.9	556	743	0.186
	雌	86400	367000	15700	58900	10.2	2140	10000	1.73
200	雄	38600	249000	9370	65800	16.8	854	5210	1.33
	雌	88900	745000	14900	91500	7.80	2190	12400	1.06

各時点の平均値より算出

NC：算出できず

a) モル換算後の未変化体（MT-6548）の $AUC_{0\text{-}last}$ に対する代謝物の $AUC_{0\text{-}last}$ の比率

2.6.5.9.4　ラット単回経口投与後の血漿中代謝物

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-4］［4.2.2.4-5］
試験番号：[redacted]797035，AKB-6548-NC-[redacted]

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley						
性別（雄/雌）／動物数	雄／3 例						
給餌	絶食						
溶媒／投与形態	0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液						
投与方法／投与回数	経口／単回投与						
投与量	80 mg/kg						
試料（全血，血漿，血清，その他）	血漿						
試料採取時間	0.5，1，2，4，8，12 h						
定量（対象）物質	MT-6548，代謝物（O-グルクロン酸抱合体，アシルグルクロン酸抱合体）						
定量法	LC-MS/MS						
PK パラメータ：							
MT-6548		O-グルクロン酸抱合体			アシルグルクロン酸抱合体		
C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ 比 (%) [a)]	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ 比 (%) [a)]
58667±11496	362603±58627	4110±1031	23313±6693	4.29±1.98	82.0±11.9	498.4±137.8	0.09±0.04

平均値±標準偏差
a) モル換算後の未変化体（MT-6548）の $AUC_{0\text{-last}}$ に対する代謝物の $AUC_{0\text{-last}}$ の比率

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In vitro*

2.6.5.10.1　各種肝ミクロソームを用いた代謝

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-6］
試験番号：14739

試験系	マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの肝ミクロソームを用いた代謝試験				
方法	MT-6548（1 μmol/L）を NADP（1 mmol/L），G6P（5 mmol/L）及び G6PDHase（1 U/mL）存在下で各動物種の肝ミクロソーム（0.3 mg protein/mL）とともに 0 及び 60 分間インキュベーションした後，反応を停止した．LC-MS/MS により分析し，0 分における MT-6548 のピーク面積値との比較から 60 分後の残存率を算出した．				
定量（対象）物質	MT-6548				
測定法	LC-MS/MS				
動物種	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト
MT-6548 の残存率（%）	92	98	101	106	102

平均値，n=2

2.6.5.10.2 ヒト肝ミクロソームを用いた代謝

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：[4.2.2.4-7]
試験番号：[redacted]4105

試験系		ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験				
方法		MT-6548（0.1，1 及び 10 μmol/L）を，NADPH 存在下又は非存在下でヒト肝ミクロソーム（0，0.5，1 及び 2 mg protein/mL）とともにインキュベーション（0，15，30，60 及び 120 分間）した後，反応を停止した．LC-MS/MS により分析し，0 分における MT-6548 濃度との比較から各時間の残存率を算出した．				
定量（対象）物質		MT-6548				
定量法		LC-MS/MS				
MT-6548 濃度（μmol/L）	インキュベーション時間（min）	MT-6548 の残存率（%）				
		NADPH 存在下				NADPH 非存在下
		ミクロソーム濃度				ミクロソーム濃度
		0 mg protein/mL	0.5 mg protein/mL	1 mg protein/mL	2 mg protein/mL	1 mg protein/mL
0.1	15	–	–	112	–	–
	30	101	100	102	95.1	108
	60	–	–	105	–	–
	120	–	–	103	–	–
1	15	–	–	102	–	–
	30	103	101	95.2	94.2	102
	60	–	–	104	–	–
	120	–	–	102	–	–
10	15	–	–	105	–	–
	30	102	97.5	99.6	94.2	104
	60	–	–	104	–	–
	120	–	–	104	–	–

平均値，n=2
–：非実施

2.6.5.10.3 ヒト肝，腎及び小腸ミクロソームを用いた代謝（グルクロン酸抱合）

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-8］
試験番号：[redacted]0103

試験系		ヒト肝，腎及び小腸ミクロソームを用いた代謝試験			
方法		MT-6548（10 μmol/L）を，NADPH（1 mmol/L），UDPGA（1 mmol/L），$MgCl_2$（2.5 mmol/L）及びアラメチシン（25 μg/mL）存在下でヒト肝，腎及び小腸ミクロソーム（1 mg protein/mL）とともにインキュベーション（0, 60 及び 120 分間）した後，反応を停止した．LC-MS/MS により分析し，0 分における MT-6548 のピーク高さとの比較から各時間の残存率を算出した．また，代謝物（グルクロン酸抱合体）のマスクロマトグラム上のピーク高さを評価した．			
定量（対象）物質		MT-6548			
測定法		LC-MS/MS			
			MT-6548 の残存率（%）		
MT-6548		時間（min）	肝ミクロソーム	腎ミクロソーム	小腸ミクロソーム
		60	92.6	84.5	96.2
		120	94.4	84.4	93.4
			グルクロン酸抱合体のピーク高さ		
グルクロン酸抱合体		時間（min）	肝ミクロソーム	腎ミクロソーム	小腸ミクロソーム
1	O-グルクロン酸抱合体	60	1.00	4.00	1.00
		120	2.00	4.50	0.00
2	（アシルグルクロン酸抱合体）	60	0.00	0.00	0.50
		120	0.00	0.00	4.00
3	（アシルグルクロン酸抱合体）	60	1.00	0.00	9.00
		120	0.00	0.00	11.5

平均値，n=2

2.6.5.10.4 UGT 代謝酵素分子種の同定

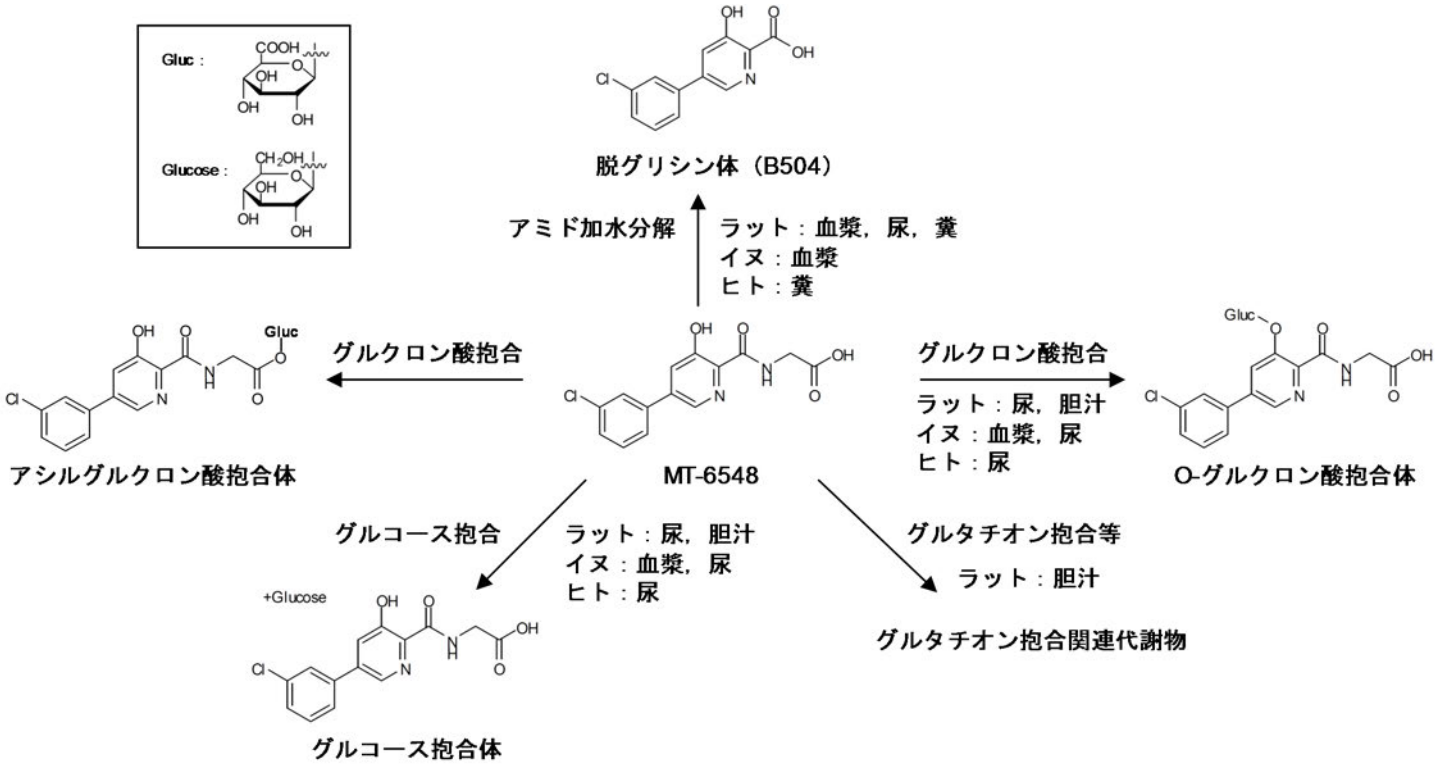
被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.4-9］
試験番号：[redacted]4104

試験系	ヒト UGT 発現系ミクロソームを用いた UGT 代謝酵素分子種の同定試験			
方法	MT-6548（100 μmol/L）にヒト UGT 発現系ミクロソーム（0.25 mg protein/mL）を添加し，45 分間インキュベーション後，反応を停止した．反応液中に生成する代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）濃度から代謝活性値を算出した．			
定量（対象）物質	MT-6548，代謝物（O-グルクロン酸抱合体，アシルグルクロン酸抱合体）			
定量法	LC-MS/MS			
UGT 分子種	O-グルクロン酸抱合体		アシルグルクロン酸抱合体	
	生成速度（pmol/mg/min）	変換率（%）	生成速度（pmol/mg/min）	変換率（%）
UGT1A1	3.60	0.0404	1.31	0.0148
UGT1A3	NC	NC	NC	NC
UGT1A4	NC	NC	NC	NC
UGT1A6	NC	NC	NC	NC
UGT1A7	25.0	0.281	NC	NC
UGT1A8	6.55	0.0736	NC	NC
UGT1A9	77.7	0.874	NC	NC
UGT1A10	NC	NC	NC	NC
UGT2B4	NC	NC	NC	NC
UGT2B7	NC	NC	1.05	0.0118
UGT2B10	NC	NC	NC	NC
UGT2B15	NC	NC	NC	NC
UGT2B17	NC	NC	NC	NC

平均値，n=2
NC：ピークが検出されないか，定量下限（2 pmol/incubation）未満のため算出不可

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548
CTD における記載箇所：[4.2.2.4-1] [4.2.2.4-2] [4.2.2.4-10]
試験番号：[redacted]1131，[redacted]1133，[redacted]0027



代謝経路上のマトリックスは RI クロマトグラム上で検出されたものを記載.
MT-6548 経口投与後のマウス（試験番号：20035235，[4.2.2.4-3]）及びラット（試験番号：[redacted]797035，[4.2.2.4-4]）血漿中では
アシルグルクロン酸抱合体が確認（定量）されている．また，MT-6548 経口投与後のヒト血漿及び尿中ではアシルグルクロン酸抱合体が，血漿中では
O-グルクロン酸抱合体が検出されている（試験番号：[redacted]0027，[4.2.2.4-10]）.

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1 ヒト肝ミクロソームを用いた P450 分子種に対する阻害

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-1］
試験番号：8275722

試験系	ヒト肝ミクロソームを用いた P450 分子種に対する阻害試験
方法	NADPH 存在下，ヒト肝ミクロソームを用いて，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5 の代謝活性に対する MT-6548（2.13，5.32，13.3，33.3，83.2，208，520 及び 1300 μmol/L）の影響を検討した．MT-6548 にヒト肝ミクロソーム（0.025，0.1 又は 0.25 mg protein/mL）及び各基質溶液を添加し，37℃でインキュベーションした後，反応を停止した．反応液中に生成する各基質の代謝物濃度から代謝活性値を算出した．更に，活性残存率から活性阻害率及び IC_{50} 値を，代謝活性値から K_i 値を算出した．また，MT-6548 による時間依存的な阻害の影響を検討した．MT-6548（33.3，208 及び 1300 μmol/L）とヒト肝ミクロソームを NADPH 存在下又は非存在下でプレインキュベーションした反応液を分取した後，各基質を含む反応溶液に添加し，37℃でインキュベーションした後，反応を停止した．MT-6548 非添加のプレインキュベーションサンプルを 100%としたときの活性残存率を算出した． 代謝反応： CYP1A2（フェナセチン O-脱エチル化活性），CYP2B6（ブプロピオン水酸化活性），CYP2C8（アモジアキン N-脱エチル化活性），CYP2C9（ジクロフェナク 4’-水酸化活性），CYP2C19（(S)-メフェニトイン 4’-水酸化活性），CYP2D6（ブフラロール 1’-水酸化活性），CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化活性），CYP3A4/5（ミダゾラム 1’-水酸化活性）
定量（対象）物質	各基質の代謝物
定量法	LC-MS/MS

2.6.5.12.1　ヒト肝ミクロソームを用いた P450 分子種に対する阻害（続き）

分子種	基質	可逆的阻害		時間依存的阻害					
				活性残存率（%）					
				プレインキュベーション					
		IC_{50} (μmol/L)	K_i (μmol/L)	NADPH 存在下			NADPH 非存在下		
				被験物質濃度			被験物質濃度		
				33.3 μmol/L	208 μmol/L	1300 μmol/L	33.3 μmol/L	208 μmol/L	1300 μmol/L
CYP1A2	フェナセチン	344	–	111	95.5	33.1	108	89.0	32.2
CYP2B6	ブプロピオン	129	110	103	106	26.6	112	97.4	43.9
CYP2C8	アモジアキン	42.7	25.1	109	82.2	39.3	101	82.4	39.1
CYP2C9	ジクロフェナク	119	48.6	92.6	78.5	45.7	91.4	76.7	43.4
CYP2C19	(S)-メフェニトイン	459	–	101	97.5	88.7	100	92.2	84.5
CYP2D6	ブフラロール	580	–	101	107	70.5	92.4	87.5	66.6
CYP3A4/5	テストステロン	861	–	110	106	50.9	103	99.0	65.5
CYP3A4/5	ミダゾラム	764	–	115	110	21.1	99.9	95.5	37.8

平均値，n=3

– : 非実施

2.6.5.12.2　ヒト凍結肝細胞を用いた P450 分子種及び UGT1A1 に対する誘導

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：[4.2.2.6-2]
試験番号：8273558

試験系	ヒト凍結肝細胞を用いた P450 及び UGT1A1 酵素誘導評価試験
方法	3 名のドナーから得られたヒト凍結肝細胞に MT-6548（1.12～130 µmol/L），陽性対照薬オメプラゾール（CYP1A2），フェノバルビタール（CYP2B6），リファンピシン（CYP3A4，UGT1A1），3-メチルコラントレン（UGT1A1）又は陰性対照薬フルマゼニルを添加してインキュベーション（代謝活性：72 時間，mRNA：48 時間）し，CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4/5 及び UGT1A1 の各基質の代謝物濃度から代謝活性値を算出した．また，CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4 及び UGT1A1 の mRNA 発現量を測定した．更に，溶媒対照に対する代謝活性値及び mRNA 発現量の上昇倍率を算出した． 代謝反応： CYP1A2（フェナセチン O-脱エチル化活性），CYP2B6（ブプロピオン水酸化活性），CYP3A4/5（テストストロン 6β-水酸化活性），UGT1A1（エストラジオール 3-グルクロン酸抱合活性）
定量法	LC-MS/MS（各基質の代謝物）及び Real Time PCR（各分子種の mRNA）

分子種	基質	被験物質	被験物質濃度 (µmol/L)	代謝活性の上昇倍率 a)			mRNA 発現量の上昇倍率 a)		
				ドナー2	ドナー3	ドナー4	ドナー2	ドナー3	ドナー4
CYP1A2	フェナセチン	フルマゼニル	20	1.51	1.61	1.85	3.70	6.57	3.95
		オメプラゾール	25	58.4	22.2	3.05	33.7	20.8	87.6
		MT-6548	1.12	–	–	–	0.500	1.48	0.651
			2.03	–	–	–	1.84	1.70	0.847
			4.06	–	–	–	0.616	1.77	0.451
			8.13	1.27	1.24	1.09	0.758	1.60	0.253
			16.25	–	–	–	1.78	3.81	0.774
			32.5	0.387	0.645	0.427	1.26	1.15	0.417
			65	–	–	–	0.445	0.548	0.548
			130	0.186	0.446	0.329	1.00	1.23	1.28

平均値，n=3
–：非実施
a) 溶媒対照に対する上昇倍率

2.6.5.12.2　ヒト凍結肝細胞を用いた P450 分子種及び UGT1A1 に対する誘導（続き）

分子種	基質	被験物質	被験物質濃度 (μmol/L)	代謝活性の上昇倍率 a)			mRNA 発現量の上昇倍率 a) b)		
				ドナー2	ドナー3	ドナー4	ドナー2	ドナー3	ドナー4
CYP2B6	ブプロピオン	フルマゼニル	20	1.36	1.55	1.10	0.471	2.96	1.43
		フェノバルビタール	1000	13.4	17.0	6.32	3.99	5.63	9.94
		MT-6548	1.12	–	–	–	0.548	1.90	1.36
			2.03	–	–	–	1.42	2.83	1.95
			4.06	–	–	–	1.27	3.07	2.20
			8.13	2.23	1.94	1.61	2.67	2.49	4.80
			16.25	–	–	–	3.28	7.64	7.96
			32.5	1.41	1.08	1.04	3.07	3.22	6.08
			65	–	–	–	2.40	8.53	3.54
			130	1.65	2.47	1.16	4.19	14.6	7.98
CYP3A4/5	テストステロン	フルマゼニル	20	1.15	1.33	1.31	1.44	2.75	1.55
		リファンピシン	50	5.64	24.1	16.1	5.31	42.3	50.4
		MT-6548	1.12	–	–	–	0.532	1.16	0.964
			2.03	–	–	–	1.32	0.851	2.10
			4.06	–	–	–	0.683	0.694	0.599
			8.13	0.511	0.500	0.683	0.378	0.621	0.664
			16.25	–	–	–	0.600	0.959	0.927
			32.5	0.103	0.283	0.261	0.205	0.600	0.372
			65	–	–	–	0.0569	0.384	0.234
			130	0.0555	0.277	0.155	0.0800	0.476	0.339

平均値，n=3

–：非実施

a) 溶媒対照に対する上昇倍率，b) CYP3A4/5 は CYP3A4 mRNA 発現量

2.6.5.12.2　ヒト凍結肝細胞を用いた P450 分子種及び UGT1A1 に対する誘導（続き）

分子種	基質	被験物質	被験物質濃度 (μmol/L)	代謝活性の上昇倍率 a)			mRNA 発現量の上昇倍率 a)		
				ドナー2	ドナー3	ドナー4	ドナー2	ドナー3	ドナー4
UGT1A1	エストラジオール	フルマゼニル	20	0.933	1.30	0.941	0.719	1.12	0.873
		リファンピシン	50	0.875 b)	1.27	0.624	2.54	3.29	1.43
		3-メチルコラントレン	5	1.74	1.28	1.17	6.74	11.3	5.88
		MT-6548	1.12	–	–	–	0.607	1.64	1.00
			2.03	–	–	–	1.23	2.22	0.948
			4.06	–	–	–	1.10	1.34	0.855
			8.13	1.18	0.824	0.814	0.593	1.07	1.10
			16.25	–	–	–	0.685	2.31	1.60
			32.5	1.15	0.452	0.887	1.05	1.56	1.42
			65	–	–	–	0.651	1.64	1.32
			130	1.16	0.870	0.892	1.68	5.48	2.43

平均値，n=3

–：非実施

a) 溶媒対照に対する上昇倍率，b) 平均値，n=2

2.6.5.12.3 ヒト肝ミクロソームを用いた UGT 分子種に対する阻害

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-3］
試験番号：[redacted]A028

試験系	ヒト肝ミクロソームを用いた UGT 分子種に対する阻害試験
方法	UDPGA 存在下，ヒト肝ミクロソームを用いて，UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 の代謝活性に対する MT-6548（0.4，1.2，4，12，40，120 及び 400 µg/mL）の影響を検討した．MT-6548 にヒト肝ミクロソーム（5 又は 100 µg protein/mL）及び各基質溶液を添加し，37℃でインキュベーションした後，反応を停止した．反応液中に生成する各基質の代謝物濃度から代謝活性値を算出し，活性残存率から活性阻害率及び IC_{50} 値を算出した． 代謝反応： UGT1A1（17β-エストラジオール 3-グルクロン酸抱合活性），UGT1A4（トリフロペラジングルクロン酸抱合活性），UGT1A6（1-ナフトールグルクロン酸抱合活性），UGT1A9（プロポフォールグルクロン酸抱合活性），UGT2B7（モルヒネ 3-グルクロン酸抱合活性）
定量（対象）物質	各基質の代謝物
定量法	LC-MS/MS

分子種	基質	IC_{50}（µg/mL）	最大阻害率（%）
UGT1A1	17β-エストラジオール	110	77
UGT1A4	トリフロペラジン	> 400	19
UGT1A6	1-ナフトール	> 400	22
UGT1A9	プロポフォール	> 400	29
UGT2B7	モルヒネ	> 400	21

平均値，n=2

2.6.5.12.4　ヒト肝ミクロソームを用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の P450 分子種に対する阻害

被験物質：O-グルクロン酸抱合体
CTD における記載箇所：[4.2.2.6-4]
試験番号：[redacted]5102

試験系	ヒト肝ミクロソームを用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の P450 分子種に対する阻害試験
方法	NADPH 存在下ヒト肝ミクロソームを用いて，CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 の代謝活性に対する MT-6548 の代謝物 O-グルクロン酸抱合体（0.3，1，10，30，100，300 及び 600 µmol/L）の影響を検討した．O-グルクロン酸抱合体にヒト肝ミクロソーム（0.0125 又は 0.1 mg protein/mL）及び各基質溶液を添加し，37℃でインキュベーションした後，反応を停止した．反応液中に生成する各基質の代謝物濃度から代謝活性値を算出した．更に，活性残存率から活性阻害率を算出した．また，O-グルクロン酸抱合体による時間依存的阻害の影響を検討した．O-グルクロン酸抱合体とヒト肝ミクロソームを NADPH 存在下又は非存在下でプレインキュベーションした反応液を分取した後，各基質を含む反応溶液に添加し，37℃でインキュベーションした後，反応を停止した．O-グルクロン酸抱合体非添加のプレインキュベーションサンプルを 100%としたときの活性残存率を算出し，更に，活性阻害率を算出した． 代謝反応： CYP2B6（エファビレンツ 8-水酸化活性），CYP2C8（アモジアキン N-脱エチル化活性），CYP2C9（ジクロフェナク 4’-水酸化活性）
定量（対象）物質	各基質の代謝物
定量法	LC-MS/MS

分子種	基質	可逆的阻害		時間依存的阻害			
				プレインキュベーション			
				NADPH 存在下		NADPH 非存在下	
		IC_{50}（µmol/L）	最大阻害率（%）	IC_{50}（µmol/L）	最大阻害率（%）	IC_{50}（µmol/L）	最大阻害率（%）
CYP2B6	エファビレンツ	> 600	12	> 600	10	> 600	8.3
CYP2C8	アモジアキン	> 600	29	> 600	32	> 600	25
CYP2C9	ジクロフェナク	> 600	13	> 600	14	> 600	14

平均値，n=2

2.6.5.12.5 ヒト肝ミクロソームを用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の UGT 分子種に対する阻害

被験物質：O-グルクロン酸抱合体
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-4］
試験番号：[redacted]5102

試験系	ヒト肝ミクロソームを用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の UGT 分子種に対する阻害試験
方法	UDPGA 存在下，ヒト肝ミクロソームを用いて，UGT1A1 及び UGT1A9 の代謝活性に対する MT-6548 の代謝物 O-グルクロン酸抱合体（0.3，1，10，30，100，300 及び 600 µmol/L）の影響を検討した．O-グルクロン酸抱合体にヒト肝ミクロソーム（0.1 mg protein/mL）及び各基質溶液を添加し，37℃でインキュベーションした後，反応を停止した．反応液中に生成する各基質の代謝物濃度から代謝活性値を算出した．更に，活性残存率から活性阻害率を算出した． 代謝反応： UGT1A1（17β-エストラジオール 3-O-グルクロン酸抱合活性），UGT1A9（プロポフォールグルクロン酸抱合活性）
定量（対象）物質	各基質の代謝物
定量法	LC-MS/MS

分子種	基質	IC_{50}（µmol/L）	最大阻害率（%）
UGT1A1	17β-エストラジオール	> 600	16
UGT1A9	プロポフォール	> 600	13

平均値，n=2

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley		イヌ／Beagle	
性別（雄/雌）／動物数	雄／3 例，雌／3 例		雄／3 例，雌／3 例	
給餌	絶食		絶食	
溶媒／投与形態	0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液		0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液	
投与方法／投与回数	経口／単回投与		経口／単回投与	
投与量	50 mg/kg（9.25 MBq/kg）		50 mg/kg（3.7 MBq/kg）	
放射性核種	^{14}C		^{14}C	
比放射能	2.22 GBq/mmol（7.19 MBq/mg）		2.22 GBq/mmol（7.19 MBq/mg）	
定量（対象）物質	放射能		放射能	
定量法	LSC		LSC	
試料採取時間	0～168 h		0～168 h	
放射能の累積排泄率（投与量に対する割合，%）				
動物種	ラット		イヌ	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	12.3±2.1	12.0±1.7	14.6±1.2	18.8±2.9
糞	86.1±2.5	86.6±1.9	84.1±1.6	79.6±3.3
呼気	0.0±0.0	0.0±0.0	–	–
ケージ洗浄液	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.0	0.1±0.1
屍体	0.6±0.1	0.4±0.0	–	–
合計	99.0±0.5	99.0±0.2	98.8±0.7	98.5±1.0
試験番号	[redacted]1129		[redacted]1132	
CTD における記載箇所	［4.2.2.5-1］		［4.2.2.5-2］	

平均値±標準偏差
–：採取せず

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

被験物質：[^{14}C]標識 MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.5-1］
試験番号：[redacted]1129

動物種／系統	ラット（胆管カニューレ）／Sprague-Dawley			
性別（雄/雌）／動物数	雄／3 例，雌／3 例			
給餌	絶食			
溶媒／投与形態	0.25% HPMC/0.1% Tween 80／懸濁液			
投与方法／投与回数	経口／単回投与，十二指腸内／単回投与			
投与量	経口投与：50 mg/kg（9.25 MBq/kg） 十二指腸内投与：胆汁 1 mL/匹（50 mg/kg 経口投与後 0～24 h 胆汁）			
放射性核種	^{14}C			
比放射能	2.22 GBq/mmol（7.19 MBq/mg）			
定量（対象）物質	放射能			
定量法	LSC			
試料採取時間	0～72 h			
放射能の累積排泄率（投与量に対する割合，%）				
投与経路	経口投与		十二指腸内投与	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	80.4±5.8	82.9±0.7	17.4±4.8	17.3±5.4
尿	13.8±6.8	8.5±0.7	5.6±1.0	5.4±1.1
糞	4.5±1.4	6.2±0.9	76.1±4.2	76.4±7.2
合計	98.7±1.9	97.6±0.9	99.0±0.6	99.2±1.9

平均値±標準偏差

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1　P-gp 発現 LLC-PK1 細胞を用いた MT-6548 の輸送

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-5］
試験番号：[redacted]0236

試験系	LLC-PK1 細胞を用いた P-gp による MT-6548 の輸送試験
方法	P-gp（MDR1）発現 LLC-PK1 細胞単層膜を用い，MT-6548（0.3，3 及び 30 μg/mL）を 120 分間処置したときの輸送方向性について検討した．また，MT-6548 の輸送に及ぼす P-gp 阻害剤（ベラパミル及び GF120918）の影響について検討した．
定量（対象）物質	MT-6548，基質
定量法	LC-MS/MS，LSC

被験物質	濃度 (μg/mL)	阻害剤 a)	コントロール細胞			P-gp 発現細胞			Net Efflux Ratio b)
			$P_{app\ A\ to\ B}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\ to\ A}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	Efflux Ratio	$P_{app\ A\ to\ B}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\ to\ A}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	Efflux Ratio	
MT-6548	0.3	–	2.50±0.09	2.38±0.18	1.0	4.74±0.81	12.8±0.6	2.7	2.7
		ベラパミル	1.72±0.13	1.63±0.27	0.9	3.85±0.40	10.9±0.1	2.8	3.1
		GF120918	3.39±0.31	3.09±0.43	0.9	3.85±0.34	8.42±0.79	2.2	2.4
	3	–	3.43±0.09	2.93±0.14	0.9	4.67±0.31	12.3±0.2	2.6	2.9
		GF120918	3.15±0.10	2.43±0.29	0.8	5.69±0.81	9.57±0.09	1.7	2.1
	30	–	4.82±0.15	4.74±0.15	1.0	7.75±0.27	12.6±0.8	1.6	1.6
[^{3}H]標識ジゴキシン	1 μmol/L	–	1.02±0.07	0.992±0.068	1.0	0.861±0.533	8.93±0.38	10.4	10.4
		ベラパミル	1.19±0.11	1.44±0.13	1.2	2.55±0.03	4.06±0.19	1.6	1.3
		GF120918	1.15±0.07	1.16±0.06	1.0	2.19±0.25	2.55±0.04	1.2	1.2
[^{14}C]標識マンニトール	1 μmol/L	–	0.844±0.236	0.738±0.016	0.9	2.30±0.74	1.43±0.03	0.6	0.7

A to B：Apical 側から Basal 側への輸送，B to A：Basal 側から Apical 側への輸送．Efflux Ratio = $P_{app\ B\ to\ A}/P_{app\ A\ to\ B}$
平均値±標準偏差，n=3
–：阻害剤非添加
a) 阻害剤濃度，ベラパミル：30 μmol/L，GF120918：10 μmol/L
b) Net Efflux Ratio = P-gp 発現細胞での Efflux Ratio / コントロール細胞での Efflux Ratio

2.6.5.15.2　Caco-2 細胞を用いた MT-6548 の P-gp 阻害

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-7］
試験番号：[redacted]8101

試験系	Caco-2 細胞を用いた MT-6548 による P-gp 基質輸送の阻害試験
方法	Caco-2 細胞単層膜を用い，MT-6548（1，3，10，30，60 及び 80 μg/mL）による P-gp 基質（ジゴキシン）の輸送に与える影響について検討した．
定量（対象）物質	基質
定量法	LC-MS/MS
P-gp 阻害評価結果	
IC_{50}：> 80 μg/mL	

基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	$P_{app\ A\ to\ B}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\ to\ A}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Efflux Ratio	% of control (%) [a)]
ジゴキシン (10 μmol/L)	溶媒対照	0	0.447±0.022	30.0±4.3	67.1	100
	MT-6548	1	0.436±0.015	28.2±1.5	64.8	96.4
		3	0.398±0.052	26.4±2.5	66.3	98.7
		10	0.510±0.078	29.2±2.8	57.2	84.9
		30	0.558±0.023	32.3±3.3	57.9	86.1
		60	0.536±0.030	29.2±3.1	54.5	80.8
		80	0.589±0.059	29.1±3.7	49.4	73.2
	バルスポダール	1 μmol/L	8.85±0.39	11.7±0.9	1.32	0.5
	ベラパミル	60 μmol/L	8.57±0.42	11.9±0.9	1.39	0.6

A to B：Apical 側から Basal 側への輸送，B to A：Basal 側から Apical 側への輸送．Efflux Ratio = $P_{app\ B\ to\ A}/P_{app\ A\ to\ B}$
平均値±標準偏差，n=3
a) % of control (%) =（被験物質存在下の Efflux Ratio – 1）/（溶媒対照の Efflux Ratio – 1）× 100

2.6.5.15.3 Caco-2 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の P-gp 阻害

被験物質：O-グルクロン酸抱合体
CTD における記載箇所：[4.2.2.6-6]
試験番号：[redacted]8057

試験系	Caco-2 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体による P-gp 基質輸送の阻害試験
方法	Caco-2 細胞単層膜を用い，O-グルクロン酸抱合体（0.3，1，3，10，30 及び 50 µg/mL）による P-gp 基質（ジゴキシン）の輸送に与える影響について検討した.
定量（対象）物質	基質
定量法	LC-MS/MS
P-gp 阻害評価結果	
IC_{50}：> 50 µg/mL	

基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (µg/mL)	$P_{app\ A\ to\ B}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\ to\ A}$ ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Efflux Ratio	% of control (%) [a)]
ジゴキシン (10 µmol/L)	溶媒対照	0	2.04±0.25	30.8±3.2	15.1	100
	O-グルクロン酸抱合体	0.3	2.15 (n=2)	28.8±4.2	13.4	87.9
		1	2.24±1.39	29.3±5.2	13.0	85.2
		3	2.23±0.52	29.7±5.7	13.3	87.3
		10	1.90±0.06	35.2±2.5	18.5	124
		30	1.05±0.40	24.0±4.7	22.9	155
		50	0.896±0.530	23.9±5.1	26.7	182
	溶媒対照	0	1.56±0.08	23.7±1.9	15.2	100
	バルスポダール	1 µmol/L	7.84±0.46	4.95±1.02	0.63	-2.6
	ベラパミル	60 µmol/L	8.22±1.17	7.80 (n=2)	0.95	-0.35

A to B：Apical 側から Basal 側への輸送，B to A：Basal 側から Apical 側への輸送．Efflux Ratio = $P_{app\ B\ to\ A}/P_{app\ A\ to\ B}$
平均値±標準偏差，n=3
a) % of control (%) =（被験物質存在下の Efflux Ratio – 1）/（溶媒対照の Efflux Ratio – 1）× 100

2.6.5.15.4　BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いた MT-6548 の輸送

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-7］
試験番号：[redacted]8101

試験系	MDCKII 細胞を用いた BCRP による MT-6548 の輸送試験
方法	BCRP 発現 MDCKII 細胞単層膜を用い，MT-6548（1，5，15 又は 50 μg/mL）を 120 分間まで処置したときの輸送方向性について検討した．また，MT-6548 の輸送に及ぼす BCRP 阻害剤（Ko143）の影響について検討した．
定量（対象）物質	MT-6548，基質
定量法	LC-MS/MS

被験物質	濃度 (μg/mL)	阻害剤 a)	コントロール細胞			BCRP 発現細胞			Net Efflux Ratio b)
			$P_{app\ A\ to\ B}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\ to\ A}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	Efflux Ratio	$P_{app\ A\ to\ B}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\ to\ A}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	Efflux Ratio	
MT-6548	1	–	NA	NA	NA	4.28±1.38	28.5±0.3	6.67	NA
		Ko143	NA	NA	NA	18.6±3.5	5.82±0.29	0.313	NA
	5	–	18.2±1.1	7.76±0.42	0.427	11.2±0.9	19.0±2.3	1.70	3.98
		Ko143	NA	NA	NA	14.9±0.6	7.63±0.24	0.513	NA
	15	–	NA	NA	NA	3.33±0.08	40.8±1.9	12.3	NA
		Ko143	NA	NA	NA	15.0±0.8	9.28±0.11	0.619	NA
	50	–	NA	NA	NA	3.68±0.23	31.0±0.7	8.43	NA
		Ko143	NA	NA	NA	13.8±0.6	12.0±0.7	0.871	NA
プラゾシン	1 μmol/L	–	39.3±5.5	30.0±3.8	0.764	11.8±2.1	81.3±2.1	6.88	9.00
		Ko143	36.8±5.0	30.4±2.4	0.825	24.9±10.8	23.8±2.0	0.955	1.16

A to B：Apical 側から Basal 側への輸送，B to A：Basal 側から Apical 側への輸送．Efflux Ratio = $P_{app\ B\ to\ A}/P_{app\ A\ to\ B}$
平均値±標準偏差，n=3
–：阻害剤非添加，NA：該当なし
a) 阻害剤濃度：1 μmol/L
b) Net Efflux Ratio = BCRP 発現細胞での Efflux Ratio / コントロール細胞での Efflux Ratio

2.6.5.15.5　BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いた MT-6548 の阻害

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-6］
試験番号：[redacted]8057

試験系	MDCKII 細胞を用いた MT-6548 による BCRP 基質輸送の阻害試験
方法	BCRP 発現 MDCKII 細胞単層膜を用い，MT-6548（0.3，1，3，10，30 及び 50 μg/mL）による BCRP 基質（プラゾシン）の輸送に与える影響について検討した．
定量（対象）物質	基質
定量法	LC-MS/MS
BCRP 阻害評価結果	
IC_{50}：10.4 μg/mL	

基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	コントロール細胞			BCRP 発現細胞			Net Efflux Ratio [a)]	% of control (%) [b)]
			$P_{app\ A\ to\ B}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\ to\ A}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	Efflux Ratio	$P_{app\ A\ to\ B}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\ to\ A}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	Efflux Ratio		
プラゾシン (1 μmol/L)	溶媒対照	0	21.5±4.6	35.5±8.6	1.65	8.13±3.29	68.5±10.8	8.42	5.10	100
	MT-6548	0.3	27.1±2.3	33.7±8.2	1.25	10.1±0.8	82.5±6.8	8.17	6.56	136
		1	24.4±2.4	38.5±8.3	1.57	6.76±1.30	62.7±7.6	9.26	5.88	119
		3	26.7±0.4	38.7±13.8	1.45	7.51±0.76	62.5±8.2	8.32	5.75	116
		10	21.8±3.4	35.7±9.0	1.63	10.4±0.5	63.3±4.2	6.10	3.73	66.6
		30	22.8±0.3	40.7±9.1	1.79	24.4±3.2	47.2±4.0	1.94	1.08	2.0
		50	18.5±3.3	36.1±10.6	1.96	24.5±3.6	37.2±6.7	1.52	0.778	-5.4
	Ko143	1 μmol/L	34.1±1.2	42.5±5.0	1.25	28.8 (n=2)	45.8±2.9	1.59	1.27	6.7
	リトナビル	50 μmol/L	29.5±0.7	31.2±3.5	1.06	24.0±0.6	58.4±11.9	2.43	2.30	31.6

A to B：Apical 側から Basal 側への輸送，B to A：Basal 側から Apical 側への輸送．Efflux Ratio = $P_{app\ B\ to\ A}/P_{app\ A\ to\ B}$
平均値±標準偏差，n=3
a) Net Efflux Ratio = BCRP 発現細胞での Efflux Ratio / コントロール細胞での Efflux Ratio
b) % of control (%) =（被験物質存在下の Net Efflux Ratio – 1）/（溶媒対照の Net Efflux Ratio – 1）× 100

2.6.5.15.6　BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の阻害

被験物質：O-グルクロン酸抱合体
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-6］
試験番号：[redacted]8057

試験系	MDCKII 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体による BCRP 基質輸送の阻害試験
方法	BCRP 発現 MDCKII 細胞単層膜を用いた，O-グルクロン酸抱合体（0.3，1，3，10，30 及び 50 µg/mL）による BCRP 基質（プラゾシン）の輸送に与える影響について検討した．
定量（対象）物質	基質
定量法	LC-MS/MS
BCRP 阻害評価結果	
IC_{50}：> 50 µg/mL	

基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (µg/mL)	コントロール細胞			BCRP 発現細胞			Net Efflux Ratio [a)]	% of control (%) [b)]
			$P_{app\ A\ to\ B}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\ to\ A}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	Efflux Ratio	$P_{app\ A\ to\ B}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	$P_{app\ B\ to\ A}$ ($\times10^{-6}$ cm/s)	Efflux Ratio		
プラゾシン (1 µmol/L)	溶媒対照	0	37.2±3.9	34.0±3.8	0.914	7.70±0.46	67.5±9.4	8.76	9.58	100.0
	O-グルクロン酸抱合体	0.3	29.3±6.3	34.4±1.4	1.18	8.61±0.61	66.3±9.4	7.71	6.54	64.6
		1	27.0±4.3	33.0±3.5	1.22	9.48±1.10	65.7±3.8	6.94	5.67	54.5
		3	35.4±3.6	33.6±6.4	0.950	11.4±3.4	64.8±3.3	5.70	6.00	58.3
		10	29.3±3.3	29.1±9.0	0.993	10.3±0.7	68.4±4.5	6.63	6.67	66.1
		30	42.9±6.8	34.7±6.6	0.808	8.75±0.66	77.8±7.0	8.89	11.0	117
		50	32.7±1.2	31.8±4.4	0.973	8.78±0.99	64.0±9.1	7.29	7.49	75.6
	Ko143	1 µmol/L	25.9±4.4	30.0±4.5	1.16	27.3±1.0	27.4±4.7	1.00	0.868	-1.5

A to B：Apical 側から Basal 側への輸送，B to A：Basal 側から Apical 側への輸送．Efflux Ratio = $P_{app\ B\ to\ A}/P_{app\ A\ to\ B}$
平均値±標準偏差，n=3
a) Net Efflux Ratio = BCRP 発現細胞での Efflux Ratio / コントロール細胞での Efflux Ratio
b) % of control (%) =（被験物質存在下の Net Efflux Ratio – 1）/（溶媒対照の Net Efflux Ratio – 1）× 100

2.6.5.15.7　MRP2 発現膜小胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の輸送

被験物質：O-グルクロン酸抱合体
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-6］
試験番号：[redacted]8057

試験系	MRP2 発現膜小胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の輸送試験
方法	O-グルクロン酸抱合体（1，3 及び 30 µg/mL）を 10 分間まで処置したときの MRP2 発現膜小胞における輸送（取り込み）について検討した．また，O-グルクロン酸抱合体の輸送に及ぼす MRP2 阻害剤（ベンズブロマロン）の影響について検討した．
定量（対象）物質	O-グルクロン酸抱合体，基質
定量法	LC-MS/MS，LSC

MRP2 輸送評価結果

被験物質（基質）	濃度 (µg/mL)	インキュベーション時間 (min)	Uptake (pmol/mg protein)					
			阻害剤無し			阻害剤（ベンズブロマロン，100 µmol/L）有り		
			+ ATP	+ AMP	比 a)	+ ATP	+ AMP	比 a)
O-グルクロン酸抱合体	1	1	11.2	3.82	2.93	3.55	4.23	0.838
		3	23.3	4.39	5.30	3.54	4.27	0.830
		10	45.3	6.19	7.31	4.93	4.85	1.02
	3	1	22.5	8.47	2.66	8.47	9.36	0.905
		3	49.2	13.4	3.66	8.60	9.14	0.941
		10	94.7	15.1	6.29	12.4	12.5	0.992
	30	1	136	87.6	1.55	61.0	32.0	1.91
		3	252	71.8	3.51	68.9	69.6	0.990
		10	498	124	4.02	162	90.5	1.79
[^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体	50 µmol/L	5	7470±430	216±1	34.6	238±33	170±34	1.40

平均値（±標準偏差），n=3
a) 比= (Uptake $_{+ATP}$) / (Uptake $_{+AMP}$)

2.6.5.15.8　BSEP 発現膜小胞を用いた MT-6548 の阻害

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：[4.2.2.6-7]
試験番号：[redacted]8101

試験系	BSEP 発現膜小胞を用いた MT-6548 による基質取り込みの阻害試験
方法	BSEP 発現膜小胞は，トランスポーターを発現する昆虫 Sf9 細胞から調製したものを用いた．BSEP 発現膜小胞における MT-6548（1，5，10，20，50，200 及び 500 µmol/L）による BSEP 基質（タウロコール酸）の輸送（取り込み）に与える影響について検討した.
定量（対象）物質	基質
定量法	LSC
BSEP 阻害評価結果	
IC_{50}：> 500 µmol/L	

基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (µmol/L)	Uptake (pmol/mg protein)			% of control (%) [b]	比 (+ ATP/+ AMP)
			+ ATP	+ AMP	ATP-dependent Uptake [a]		
[^{3}H]標識タウロコール酸 (0.4 µmol/L)	溶媒対照	0	26.1	1.52	24.6	100	17.2
	MT-6548	1	26.5	1.95	24.5	99.9	13.6
		5	28.4	2.14	26.2	107	13.2
		10	29.3	2.08	27.2	111	14.1
		20	27.7	1.89	25.8	105	14.6
		50	25.6	1.92	23.7	96.4	13.3
		200	23.5	2.09	21.4	87.3	11.2
		500	24.1	1.86	22.3	90.7	13.0
	シクロスポリン	20	4.02	2.47	1.54	6.3	1.62
	グリベンクラミド	100	2.79	2.13	0.662	2.7	1.31

平均値，n=2
a) ATP-dependent Uptake = (Uptake $_{+ATP}$) – (Uptake $_{+AMP}$)
b) % of control (%)：溶媒対照に対する被験物質存在下の ATP-dependent Uptake の比率

2.6.5.15.9　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の輸送

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-6］［4.2.2.6-7］
試験番号：[redacted]8057，[redacted]8101

試験系	HEK293 細胞を用いたトランスポーターによる MT-6548 の輸送試験
方法	トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 又は MATE2-K）発現 HEK293 細胞を用い，MT-6548（0.3，1，3，5，15，30 又は 50 μg/mL）を 10 分間まで処置したときの HEK293 細胞内取り込みについて検討した.
定量（対象）物質	MT-6548，基質
定量法	LC-MS/MS，LSC

OATP1B1 輸送評価結果

被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (ng/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (ng/mg protein)／阻害剤有り [a]		
			コントロール細胞	OATP1B1	比 [b]	コントロール細胞	OATP1B1	比 [b]
MT-6548	1	1	6.72±4.21	8.97±0.53	1.34	3.13±0.16	4.47±0.23	1.43
		3	4.56±0.69	14.2±1.7	3.11	4.17±0.81	8.56±1.36	2.05
		10	10.9±1.2	20.6±1.0	1.89	9.97±0.38	11.5±0.3	1.16
	5	1	13.5±1.3	57.6±3.3	4.27	15.9±0.3	37.8±1.3	2.38
		3	30.3±3.4	96.0±10.4	3.17	37.0±2.4	62.8±7.2	1.70
		10	85.2±0.5	143±4	1.67	91.1±2.9	105±6	1.15
	15	1	85.5±4.6	203±28	2.37	90.4±5.2	164±31	1.81
		3	229±9	321±13	1.40	234±8	261±4	1.11
		10	528±51	487±13	0.924	546±49	417±10	0.763
	50	1	560±19	722±71	1.29	610±20	682±64	1.12
		3	1130±30	1120±40	0.992	1160±20	1070±30	0.922
		10	1930±160	1560±40	0.805	1960±90	1560±30	0.797
CTD における記載箇所			［4.2.2.6-7］					

平均値±標準偏差，n=3
a) リファンピシン（10 μmol/L）
b) コントロール細胞に対する OATP1B1 発現細胞の比

2.6.5.15.9　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の輸送（続き）

OATP1B1 輸送評価結果（続き）								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (ng/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (ng/mg protein)／阻害剤有り [b)]		
			コントロール細胞	OATP1B1	比 [c)]	コントロール細胞	OATP1B1	比 [c)]
基質 [a)]	0.05 μmol/L	2	0.106±0.006 [d)]	2.72±0.19 [d)]	25.7	0.100±0.021 [d)]	0.216±0.004 [d)]	2.16
CTD における記載箇所			［4.2.2.6-7］					

平均値±標準偏差，n=3

a) [^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体

b) リファンピシン（10 μmol/L）

c) コントロール細胞に対する OATP1B1 発現細胞の比

d) pmol/mg protein

2.6.5.15.9　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の輸送（続き）

OATP1B3 輸送評価結果								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (ng/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (ng/mg protein)／阻害剤有り [b]		
			コントロール細胞	OATP1B3	比 [c]	コントロール細胞	OATP1B3	比 [c]
MT-6548	1	1	6.72±4.21	14.0±4.0	2.08	3.13±0.16	8.61 (n=2)	2.75
		3	4.56±0.69	10.9±1.1	2.40	4.17±0.81	7.14±0.18	1.71
		10	10.9±1.2	18.7±1.3	1.71	9.97±0.38	11.3±0.6	1.13
	5	1	13.5±1.3	69.5±2.5	5.15	15.9±0.3	58.4±0.6	3.68
		3	30.3±3.4	92.4±5.2	3.05	37.0±2.4	77.1±4.8	2.08
		10	85.2±0.5	136±6	1.60	91.1±2.9	122±7	1.34
	15	1	85.5±4.6	190±21	2.22	90.4±5.2	173±20	1.91
		3	229±9	369±15	1.61	234±8	339±11	1.45
		10	528±51	544±39	1.03	546±49	506±36	0.926
	50	1	560±19	738±71	1.32	610±20	679±79	1.11
		3	1130±30	1420±80	1.26	1160±20	1420±60	1.23
		10	1930±160	1830±14	0.946	1960±90	1840±130	0.940
基質 [a]	0.05 μmol/L	2	0.106±0.006 [d]	0.523±0.023 [d]	4.93	0.100±0.021 [d]	0.0849±0.0202 [d]	0.849
CTD における記載箇所			［4.2.2.6-7］					

平均値±標準偏差，n=3

a) [^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体

b) リファンピシン（10 μmol/L）

c) コントロール細胞に対する OATP1B3 発現細胞の比

d) pmol/mg protein

2.6.5.15.9　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の輸送（続き）

OCT2 輸送評価結果								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (μg/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (μg/mg protein)／阻害剤有り [b]		
			コントロール細胞	OCT2	比 [c]	コントロール細胞	OCT2	比 [c]
MT-6548	1	1	7.00±3.34	4.81±1.49	0.688	9.85±1.35	19.8±7.0	2.01
		3	5.54 (n=2)	1.45±0.46	0.262	6.56 (n=2)	1.55±0.26	0.236
		10	5.64±0.93	7.11±0.67	1.26	20.1±2.3	28.0±3.8	1.40
	5	1	39.2±4.1	44.2±2.0	1.13	NC	148±4	NC
		3	24.4 (n=2)	7.70±1.84	0.316	51.8 (n=2)	23.7±3.2	0.458
		10	88.0±11.6	164±14	1.86	279±27	467±36	1.68
	15	1	300±39	431±43	1.43	428 (n=2)	635±80	1.48
		3	149±27	142±27	0.951	276±32	290±52	1.05
		10	745±52	1270±90	1.70	946±42	1620±100	1.71
	50	1	1270±50	1800±70	1.42	1310±90	1960±180	1.50
		3	954±50	1190±160	1.24	908±71	1900±820	2.09
		10	2090±160	3260±80	1.56	1300±360	3410±200	2.62
基質 [a]	10 μmol/L	2	3.01 [d] (n=2)	62.3±5.5 [d]	20.7	6.89±7.36 [d]	7.46±0.88 [d]	1.08
CTD における記載箇所			［4.2.2.6-7］					

平均値±標準偏差，n=3
NC：算出せず
a) [^{14}C]標識メトホルミン
b) キニジン（300 μmol/L）
c) コントロール細胞に対する OCT2 発現細胞の比
d) pmol/mg protein

2.6.5.15.9　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の輸送（続き）

OAT1 輸送評価結果								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (μg/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (μg/mg protein)／阻害剤有り [b)]		
			コントロール細胞	OAT1	比 [c)]	コントロール細胞	OAT1	比 [c)]
MT-6548	1	1	3.32 (n=2)	7.92±2.71	2.39	3.00±0.55	3.56±0.11	1.19
		3	4.04±0.27	8.72±0.90	2.16	3.88±0.98	3.22±0.08	0.830
		10	5.84±1.38	7.95±1.17	1.36	3.85 (n=2)	4.37±0.27	1.14
	5	1	20.6±1.7	43.9±0.8	2.14	28.9±3.6	25.5±0.6	0.882
		3	32.0±6.1	85.9±4.2	2.68	44.2±5.6	49.2±1.0	1.11
		10	20.0±2.7	88.3±12.8	4.42	41.2±5.3	64.5±5.8	1.57
	15	1	129±22	171±1	1.33	141±29	148±7	1.05
		3	416±105	402±11	0.965	363±29	362±2	0.997
		10	260±29	487±19	1.87	252±52	417±29	1.65
	50	1	554±73	553±16	1.00	561±84	539±10	0.960
		3	1180±70	1230±20	1.04	1200±150	1170±20	0.968
		10	1400±150	1590±110	1.14	1450±50	1600 (n=2)	1.11
基質 [a)]	1 μmol/L	1	0.521±0.253 [d)]	15.6±1.7 [d)]	29.9	0.618±0.177 [d)]	2.45±0.22 [d)]	3.96
CTD における記載箇所			［4.2.2.6-7］					

平均値±標準偏差，n=3

a) [^{3}H]標識パラアミノ馬尿酸塩

b) プロベネシド（100 μmol/L）

c) コントロール細胞に対する OAT1 発現細胞の比

d) pmol/mg protein

2.6.5.15.9　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の輸送（続き）

OAT3 輸送評価結果								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (μg/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (μg/mg protein)／阻害剤有り [b]		
			コントロール細胞	OAT3	比 [c]	コントロール細胞	OAT3	比 [c]
MT-6548	1	1	0.220 (n=2)	3.39±0.93	15.4	0.156 (n=2)	0.570±0.212	3.66
		3	0.507 (n=2)	1.77±0.51	3.49	0.668±0.093	0.697±0.279	1.04
		10	3.68±0.69	14.0±1.8	3.81	4.95±1.47	4.94±0.37	0.998
	5	1	3.68±0.83	8.85±1.34	2.41	4.66±0.35	8.35±0.23	1.79
		3	6.20±3.05	6.97±2.70	1.13	6.83±2.16	7.43±3.88	1.09
		10	36.1±5.5	64.6±8.0	1.79	52.3±10.3	51.9 (n=2)	0.993
	15	1	17.2±6.9	32.1±8.5	1.86	13.2±1.6	30.5±4.3	2.30
		3	42.2±18.4	12.3±3.9	0.291	43.3±17.2	14.0±4.5	0.324
		10	520±67	326±51	0.626	453±45	342±55	0.755
	50	1	75.4±17.1	143±28	1.90	85.8±17.9	119±10	1.38
		3	238±43	63.6±17.4	0.267	227 (n=2)	83.8±38.0	0.369
		10	2080±130	1160±240	0.558	2400±220	898±308	0.374
基質 [a]	0.05 μmol/L	2	0.0542±0.0173 [d]	0.226 [d] (n=2)	4.17	0.0431±0.0102 [d]	0.0441±0.0018 [d]	1.02
CTD における記載箇所			［4.2.2.6-7］					

平均値±標準偏差，n=3

a) [^{3}H]標識エストロン-3-サルフェート

b) プロベネシド（100 μmol/L）

c) コントロール細胞に対する OAT3 発現細胞の比

d) pmol/mg protein

2.6.5.15.9　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の輸送（続き）

MATE1 及び MATE2-K 輸送評価結果

被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	阻害剤	MATE1 Cleared Volume (μL/mg protein)			MATE2-K Cleared Volume (μL/mg protein)		
				コントロール細胞	MATE1	比 c)	コントロール細胞	MATE2-K	比 c)
MT-6548	0.3	1	–	1.20±0.13	0.890±0.772	0.742	1.29±0.21	1.21±0.08	0.938
		3	–	1.15±0.19	1.68±0.34	1.46	1.36±0.13	2.26±0.45	1.66
		10	–	1.81±0.32	2.10±0.26	1.16	1.55±0.30	1.95±0.35	1.26
	1	1	–	0.634±0.160	0.993±0.215	1.57	1.44±0.39	1.62±0.35	1.13
		3	–	0.917±0.334	1.41±0.12	1.54	1.99±0.57	1.67±0.28	0.839
		10	–	1.20±0.22	1.97±0.38	1.64	2.13±0.21	2.18±0.27	1.02
	3	1	–	0.864±0.054	1.01±0.16	1.17	1.21±0.10	1.30±0.08	1.07
		3	–	1.16±0.10	1.92±0.06	1.66	1.37±0.15	1.53±0.11	1.12
		10	–	1.78±0.17	2.02±0.47	1.13	1.57±0.15	1.92±0.20	1.22
	30	1	–	1.32±0.07	1.58±0.09	1.20	1.21±0.11	1.45±0.10	1.20
		3	–	1.54±0.02	3.05±0.32	1.98	1.98±0.33	1.93±0.12	0.975
		10	–	2.25±0.11	5.63±0.68	2.50	2.31±0.25	2.41±0.08	1.04
基質 a)	10 μmol/L	5	–	0.904±0.067	22.1±0.4	24.4	1.25±0.11	7.39±0.44	5.91
			シメチジン b)	0.319±0.022	4.08±0.31	12.8	0.483±0.017	1.31±0.23	2.71
CTD における記載箇所				［4.2.2.6-6］					

平均値±標準偏差，n=3

–：阻害剤非添加

a) [^{14}C]標識メトホルミン

b) 濃度，MATE1：10 μmol/L，MATE2-K：100 μmol/L

c) コントロール細胞に対する MATE 発現細胞の比

2.6.5.15.10　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の阻害

被験物質：MT-6548
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-6］
試験番号：[redacted]8057

試験系	HEK293 細胞を用いたトランスポーターによる MT-6548 の阻害試験
方法	トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 又は MATE2-K）発現 HEK293 細胞を用い，MT-6548（0.03，0.1，0.3，1，3，10 及び 30 µg/mL）による基質の取り込みに与える影響について検討した．
定量（対象）物質	基質
定量法	LSC

OATP1B1 阻害評価結果

基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (µg/mL)	Uptake (pmol/mg protein)		補正 Uptake rate (pmol/mg protein/min)	% of control (%) [a)]	IC_{50} (µg/mL)
			コントロール細胞	OATP1B1 発現細胞			
[^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体 (0.05 µmol/L)	溶媒対照	0	0.508±0.213	4.37±0.26	1.93	100	4.02
	MT-6548	0.03	0.592±0.082	4.72±0.38	2.06	107	
		0.1	0.435±0.112	4.18±0.13	1.87	97.0	
		0.3	0.497±0.205	3.91±0.55	1.71	88.4	
		1	0.219±0.090	3.31±0.20	1.55	80.1	
		3	0.282±0.106	2.74±0.30	1.23	63.8	
		10	0.277±0.137	1.15±0.09	0.438	22.7	
		30	0.245±0.106	0.341±0.051	0.0478	2.5	
	リファンピシン	10 µmol/L	0.592±0.122	0.260±0.030	-0.166	-8.6	–
	シクロスポリン	1 µmol/L	0.440±0.071	0.271±0.007	-0.0846	-4.4	–

平均値±標準偏差，n=3
–：該当なし
a) % of control (%)：溶媒対照に対する被験物質存在下の補正 Uptake rate の比率

2.6.5.15.10　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の阻害（続き）

OATP1B3 阻害評価結果							
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Uptake (pmol/mg protein)		補正 Uptake rate (pmol/mg protein/min)	% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	OATP1B3 発現細胞			
[^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体 (0.05 μmol/L)	溶媒対照	0	0.0761±0.0176	0.613±0.060	0.269	100	> 30
	MT-6548	0.03	0.0647±0.0085	0.542±0.034	0.239	88.9	
		0.1	0.0423 (n=2)	0.654±0.072	0.306	114	
		0.3	0.0463±0.0176	0.622±0.068	0.288	107	
		1	0.0898±0.0518	0.770±0.036	0.340	127	
		3	0.0278±0.0056	0.761±0.024	0.367	137	
		10	0.0807 (n=2)	0.845±0.090	0.382	142	
		30	0.0417±0.0070	0.734±0.066	0.346	129	
	リファンピシン	10 μmol/L	0.330±0.065	0.100±0.045	-0.115	-42.7	–
	シクロスポリン	1 μmol/L	0.150±0.052	0.0608±0.0039	-0.0444	-16.5	–
OCT2 阻害評価結果							
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Uptake (pmol/mg protein)		補正 Uptake rate (pmol/mg protein/min)	% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	OCT2 発現細胞			
[^{14}C]標識メトホルミン (10 μmol/L)	溶媒対照	0	11.6±2.7	238±57	113	100	> 30
	MT-6548	0.03	16.1±5.7	290±18	137	121	
		0.1	15.3±1.7	300±3	142	126	
		0.3	14.3±1.9	278±16	132	117	
		1	4.28±0.77	371±9	183	162	
		3	4.64±0.19	403±26	199	176	
		10	4.25±2.22	375±15	185	164	
		30	4.53±0.75	402±26	199	175	
	キニジン	300 μmol/L	2.22±1.50	57.9±5.6	27.8	24.6	–
	シメチジン	1000 μmol/L	2.65±1.49	4.57±0.36	0.960	0.8	–

平均値±標準偏差，n=3

–：該当なし

a) % of control (%)：溶媒対照に対する被験物質存在下の補正 Uptake rate の比率

2.6.5.15.10　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の阻害（続き）

OAT1 阻害評価結果							
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Uptake (pmol/mg protein)		補正 Uptake rate (pmol/mg protein/min)	% of control (%) [a]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	OAT1 発現細胞			
[^{3}H]標識パラアミノ馬尿酸塩 (1 μmol/L)	溶媒対照	0	3.69±0.25	33.2±3.4	29.5	100	3.76
	MT-6548	0.03	3.79±0.78	22.8±3.4	19.1	64.7	
		0.1	3.56±1.01	25.1±3.1	21.6	73.2	
		0.3	5.63±1.38	20.1±3.3	14.5	49.1	
		1	5.25±6.37	21.4±1.6	16.1	54.7	
		3	3.23±1.39	13.9±1.4	10.7	36.4	
		10	3.32±0.43	10.1 (n=2)	6.76	23.0	
		30	3.38±3.64	4.62±0.86	1.24	4.2	
	プロベネシド	100 μmol/L	26.8±14.0 [b]	10.3±1.6	-16.6	-56.3	–
	ノボビオシン	300 μmol/L	19.9±6.4 [b]	10.2±2.9	-9.71	-33.0	–
OAT3 阻害評価結果							
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Uptake (pmol/mg protein)		補正 Uptake rate (pmol/mg protein/min)	% of control (%) [a]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	OAT3 発現細胞			
[^{3}H]標識エストロン-3-サルフェート (0.05 μmol/L)	溶媒対照	0	0.136±0.046	1.53±0.29	0.698	100	0.336
	MT-6548	0.03	0.098 (n=2)	0.962±0.012	0.432	61.9	
		0.1	0.0895±0.0299	0.851±0.019	0.381	54.6	
		0.3	0.122±0.056	0.768±0.087	0.323	46.3	
		1	0.221±0.078	0.307±0.072	0.0433	6.2	
		3	0.0721±0.0420	0.177±0.011	0.0522	7.5	
		10	0.097±0.040	0.0924±0.0230	-0.00216	-0.3	
		30	0.0569±0.0053	0.101±0.070	0.0222	3.2	
	プロベネシド	100 μmol/L	0.0617±0.0078	0.172±0.021	0.0550	7.9	–
	イブプロフェン	100 μmol/L	0.887±0.921 [b]	0.129±0.022	-0.379	-54.3	–

平均値±標準偏差，n=3

–：該当なし

a) % of control (%)：溶媒対照に対する被験物質存在下の補正 Uptake rate の比率

b) 細胞処理操作の影響で高値を示した.

2.6.5.15.10　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた MT-6548 の阻害（続き）

MATE1 阻害評価結果						
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Cleared Volume (μL/mg protein)		% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	MATE1 発現細胞		
[^{14}C]標識メトホルミン (10 μmol/L)	溶媒対照	0	0.793±0.138	30.3±2.0	100.0	> 30
	MT-6548	0.03	0.742±0.096	26.5±2.6	87.3	
		0.1	0.747±0.118	25.9±1.2	85.2	
		0.3	0.866±0.225	25.1±1.1	82.1	
		1	0.935±0.026	30.0±1.1	98.5	
		3	0.865±0.107	25.7±2.5	84.2	
		10	0.653±0.173	25.2±0.2	83.2	
		30	0.680±0.059	24.1±2.0	79.4	
	ピリメタミン	0.03 μmol/L	0.400±0.004	4.90±0.35	15.3	–
	シメチジン	10 μmol/L	0.328±0.040	3.58±0.29	11.0	–
MATE2-K 阻害評価結果						
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Cleared Volume (μL/mg protein)		% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	MATE2-K 発現細胞		
[^{14}C]標識メトホルミン (10 μmol/L)	溶媒対照	0	0.788±0.114	7.83±0.92	100.0	> 30
	MT-6548	0.03	0.714±0.059	8.38±0.75	108.9	
		0.1	0.576±0.059	9.20±0.94	122.5	
		0.3	0.528±0.060	9.09±0.84	121.6	
		1	0.632±0.027	6.71±0.65	86.3	
		3	1.05±0.81	7.10±0.61	85.9	
		10	0.513±0.080	6.02±0.53	78.2	
		30	0.610±0.030	7.42±0.62	96.7	
	ピリメタミン	0.3 μmol/L	0.297±0.040	1.01±0.19	10.1	–
	シメチジン	100 μmol/L	0.317±0.028	1.26±0.08	13.4	–

平均値±標準偏差，n=3

–：該当なし

a) % of control (%)：溶媒対照に対する被験物質存在下の補正 Cleared Volume（すなわち，発現細胞での Cleared Volume とコントロール細胞での Cleared Volume の差）の比率

2.6.5.15.11　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の輸送

被験物質：O-グルクロン酸抱合体
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-6］
試験番号：[redacted]8057

試験系	HEK293 細胞を用いたトランスポーターによる代謝物 O-グルクロン酸抱合体の輸送試験
方法	トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 又は MATE2-K）発現 HEK293 細胞を用い，O-グルクロン酸抱合体（1，3 及び 30 μg/mL）を 10 分間まで処置したときの HEK293 細胞内取り込みについて検討した.
定量（対象）物質	O-グルクロン酸抱合体，基質
定量法	LC-MS/MS，LSC

OATP1B1 輸送評価結果

被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (pmol/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (pmol/mg protein)／阻害剤有り [b]		
			コントロール細胞	OATP1B1	比 [c]	コントロール細胞	OATP1B1	比 [c]
O-グルクロン酸抱合体	1	1	1.06 (n=2)	1.21±0.14	1.14	0.942±0.110	0.869±0.252	0.923
		3	1.52±0.23	1.12 (n=2)	0.739	1.49 (n=2)	0.381 (n=2)	0.256
		10	0.934 (n=2)	1.67±0.17	1.78	5.21±5.94	0.402 (n=2)	0.0770
	3	1	5.02±2.35	3.35 (n=2)	0.667	2.89±0.55	1.78±0.78	0.614
		3	3.54±0.60	3.96±0.59	1.12	2.71±0.18	1.51±0.37	0.559
		10	3.17±0.65	3.81±0.82	1.20	1.42 (n=2)	1.02±0.68	0.716
	30	1	25.2 (n=2)	10.8±3.6	0.430	14.2±3.9	23.0 (n=2)	1.62
		3	19.2±12.7	9.42±1.83	0.490	13.8±4.2	4.59 (n=2)	0.332
		10	10.7±0.6	5.70±0.25	0.533	12.1 (n=2)	3.74 (n=1)	0.309
基質 [a]	0.05 μmol/L	2	0.0314 (n=2)	1.29±0.08	41.1	0.0473±0.0091	0.115±0.024	2.43

平均値±標準偏差，n=3
a) [^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体
b) リファンピシン（10 μmol/L）
c) コントロール細胞に対するトランスポーター発現細胞の比

2.6.5.15.11　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の輸送（続き）

OATP1B3 輸送評価結果								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (pmol/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (pmol/mg protein)／阻害剤有り [b]		
			コントロール細胞	OATP1B3	比 [c]	コントロール細胞	OATP1B3	比 [c]
O-グルクロン酸抱合体	1	1	1.06 (n=2)	3.09±1.30	2.91	0.942±0.110	1.12±0.22	1.18
		3	1.52±0.23	3.25±0.68	2.14	1.49 (n=2)	1.48±0.12	0.996
		10	0.934 (n=2)	1.94±0.07	2.08	5.21±5.94	0.731 (n=2)	0.140
	3	1	5.02±2.35	5.58±0.84	1.11	2.89±0.55	2.01±1.09	0.693
		3	3.54±0.60	9.14±0.39	2.58	2.71±0.18	2.73±1.19	1.01
		10	3.17±0.65	4.59±1.44	1.45	1.84±0.73	1.61±0.14	0.872
	30	1	25.2 (n=2)	22.9 (n=2)	0.910	14.2±3.9	7.04 (n=1)	0.494
		3	19.2±12.7	27.0±5.8	1.41	13.8±4.2	4.05 (n=2)	0.293
		10	10.7±0.6	17.5±11.0	1.64	12.1 (n=2)	5.65 (n=2)	0.466
基質 [a]	0.05 μmol/L	2	0.0314±0.0002	0.626±0.016	19.9	0.0473±0.0091	0.0612±0.0016	1.29
OCT2 輸送評価結果								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (pmol/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (pmol/mg protein)／阻害剤有り [b]		
			コントロール細胞	OCT2	比 [c]	コントロール細胞	OCT2	比 [c]
O-グルクロン酸抱合体	1	1	1.16±0.44	1.65±1.03	1.43	1.83±0.62	1.57±0.08	0.857
		3	1.47±0.84	2.56±1.33	1.75	1.62±0.52	1.40±0.30	0.863
		10	1.47±0.57	1.01±0.27	0.685	1.58±0.84	5.13±0.17	3.24
	3	1	3.66±1.18	5.89±3.49	1.61	3.52 (n=2)	5.07 (n=2)	1.44
		3	3.59±0.61	8.48±1.07	2.37	4.40±1.06	4.20±1.85	0.955
		10	4.41±1.66	4.03±1.47	0.915	3.68±1.42	15.4±0.3	4.18
	30	1	34.8±12.1	23.6 (n=2)	0.680	65.2 (n=2)	64.1±21.1	0.983
		3	26.7 (n=2)	77.3 (n=2)	2.90	59.9±0.2	57.9±19.5	0.966
		10	29.2±5.7	27.0±3.6	0.924	37.2±1.3	158±5	4.23
基質 [a]	10 μmol/L	2	9.08±0.07	565±6	62.2	8.49±3.18	19.6±1.6	2.31

平均値±標準偏差，n=3

a) OATP1B3：[^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体，OCT2：[^{14}C]標識メトホルミン

b) OATP1B3：リファンピシン（10 μmol/L），OCT2：キニジン（300 μmol/L）

c) コントロール細胞に対するトランスポーター発現細胞の比

2.6.5.15.11　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の輸送（続き）

OAT1 輸送評価結果								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (pmol/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (pmol/mg protein)／阻害剤有り [b]		
			コントロール細胞	OAT1	比 [c]	コントロール細胞	OAT1	比 [c]
O-グルクロン酸抱合体	1	1	2.45±0.84	2.10±1.26	0.858	1.29±0.50	1.47 (n=2)	1.14
		3	1.62±0.73	1.39±0.42	0.861	1.78±0.40	1.79±0.18	1.00
		10	2.73±0.64	2.21±0.88	0.810	1.06±0.21	1.98±0.38	1.86
	3	1	5.68±1.49	4.81±1.49	0.847	2.06±0.81	3.58 (n=2)	1.74
		3	5.47±2.29	4.62±2.12	0.846	2.57 (n=2)	9.42±2.86	3.66
		10	7.50±3.17	6.38±2.14	0.851	1.70±0.29	8.31±4.05	4.89
	30	1	19.9±3.9	78.3±20.5	3.94	22.1±5.0	36.8±7.3	1.67
		3	27.6±13.6	86.9±30.0	3.15	25.8±6.6	44.9±9.2	1.74
		10	32.8±15.6	78.4±31.6	2.39	18.7±5.4	58.7±31.1	3.13
基質 [a]	1 μmol/L	2	0.786±0.667	32.3±2.3	41.1	0.838±0.374	3.78±0.40	4.51
OAT3 輸送評価結果								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Uptake (pmol/mg protein)／阻害剤無し			Uptake (pmol/mg protein)／阻害剤有り [b]		
			コントロール細胞	OAT3	比 [c]	コントロール細胞	OAT3	比 [c]
O-グルクロン酸抱合体	1	1	1.83±0.63	20.4±1.3	11.1	0.963±0.376	3.36±0.34	3.49
		3	1.21±0.55	25.0±2.9	20.7	1.33±0.30	4.10±0.67	3.08
		10	2.04±0.48	19.7±1.0	9.66	0.795±0.160	2.72±0.07	3.43
	3	1	4.25±1.12	51.9±5.3	12.2	1.54±0.60	10.7±1.3	6.97
		3	4.09±1.71	69.9±8.6	17.1	1.92 (n=2)	12.8±3.3	6.68
		10	5.60±2.37	60.7±5.1	10.8	1.27±0.22	7.12±2.48	5.60
	30	1	14.9±2.9	180±42	12.1	16.5±3.8	79.7±19.3	4.83
		3	20.6±10.2	222±69	10.8	19.3±5.0	87.5±5.6	4.53
		10	24.5±11.6	335±53	13.7	14.0±4.1	73.1±19.7	5.23
基質 [a]	0.05 μmol/L	2	0.0418±0.0008	2.40±0.17	57.4	0.0384±0.0098	0.330±0.032	8.59

平均値±標準偏差，n=3

a) OAT1：[^{3}H]標識パラアミノ馬尿酸塩，OAT3：[^{3}H]標識エストロン-3-サルフェート

b) プロベネシド（100 μmol/L）

c) コントロール細胞に対するトランスポーター発現細胞の比

2.6.5.15.11　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の輸送（続き）

MATE1 輸送評価結果								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Cleared Volume (μL/mg protein)／阻害剤無し			Cleared Volume (μL/mg protein)／阻害剤有り [b)]		
			コントロール細胞	MATE1	比 [c)]	コントロール細胞	MATE1	比 [c)]
O-グルクロン酸抱合体	1	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		3	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		10	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	3	1	NC	1.11±0.37	NC	NC	0.972±0.110	NC
		3	NC	0.927±0.128	NC	NC	0.869 (n=1) [d)]	NC
		10	NC	0.510±0.453	NC	NC	0.839±0.348	NC
	30	1	0.0684±0.0216	0.198±0.061	2.89	0.0586±0.0092	0.225±0.023	3.84
		3	0.0795±0.0111	0.436±0.245	5.48	0.0805±0.0233	0.212±0.062	2.63
		10	0.0872±0.0092	0.360±0.059	4.13	0.0708±0.0110	0.342±0.148	4.83
基質 [a)]	10 μmol/L	5	0.575±0.118	19.9±0.7	34.6	0.355±0.026	4.27±0.44	12.0

平均値±標準偏差，n=3

NC：定量下限（0.3 ng/mL）未満のため，算出不可

a) [^{14}C]標識メトホルミン

b) シメチジン（10 μmol/L）

c) コントロール細胞に対するトランスポーター発現細胞の比

d) 他の 2 例は定量下限未満

2.6.5.15.11　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の輸送（続き）

MATE2-K 輸送評価結果								
被験物質（基質）	濃度 (μg/mL)	時間 (min)	Cleared Volume (μL/mg protein)／阻害剤無し			Cleared Volume (μL/mg protein)／阻害剤有り [b)]		
			コントロール細胞	MATE2-K	比 [c)]	コントロール細胞	MATE2-K	比 [c)]
O-グルクロン酸抱合体	1	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		3	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		10	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	3	1	NC	0.351±0.162	NC	NC	0.197±0.175	NC
		3	NC	NC	NC	NC	0.204 (n=1) [d)]	NC
		10	NC	0.319±0.068	NC	NC	0.150±0.131	NC
	30	1	0.0668±0.0340	0.155±0.047	2.32	NC	0.187±0.078	NC
		3	0.0408±0.0298	0.126±0.023	3.09	NC	0.120±0.020	NC
		10	0.213±0.066	0.185±0.065	0.869	NC	0.149±0.025	NC
基質 [a)]	10 μmol/L	5	0.982±0.154	7.04±0.84	7.17	0.406±0.042	1.18±0.05	2.91

平均値±標準偏差，n=3

NC：定量下限（0.3 ng/mL）未満のため，算出不可

a) [^{14}C]標識メトホルミン

b) シメチジン（100 μmol/L）

c) コントロール細胞に対するトランスポーター発現細胞の比

d) 他の 2 例は定量下限未満

2.6.5.15.12　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の阻害

被験物質：O-グルクロン酸抱合体
CTD における記載箇所：［4.2.2.6-6］
試験番号：[redacted]8057

試験系	HEK293 細胞を用いたトランスポーターによる代謝物 O-グルクロン酸抱合体の阻害試験
方法	トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 又は MATE2-K）発現 HEK293 細胞を用い，O-グルクロン酸抱合体（0.03，0.1，0.3，1，3，10 及び 30 μg/mL）による基質の取り込みに与える影響について検討した.
定量（対象）物質	基質
定量法	LSC

OATP1B1 阻害評価結果

基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Uptake (pmol/mg protein)		補正 Uptake rate (pmol/mg protein/min)	% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	OATP1B1 発現細胞			
[^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体 (0.05 μmol/L)	溶媒対照	0	0.0173±0.0064	2.45±0.20	1.22	100	> 30
	O-グルクロン酸抱合体	0.03	0.00994±0.00358	2.54±0.09	1.27	104	
		0.1	0.00836 (n=2)	2.59±0.10	1.29	106	
		0.3	0.00514±0.00144	2.69±0.08	1.34	110	
		1	0.0135±0.0047	2.59±0.21	1.29	106	
		3	0.0175±0.0054	2.67±0.16	1.33	109	
		10	0.0132±0.0072	2.62±0.15	1.30	107	
		30	0.00819±0.00417	2.56±0.23	1.28	105	
	リファンピシン	10 μmol/L	0.0276±0.0076	0.0988±0.0230	0.0356	2.9	–
	シクロスポリン	1 μmol/L	0.0188±0.0032	0.0398±0.0069	0.0105	0.9	–

平均値±標準偏差，n=3
–：該当なし
a) % of control (%)：溶媒対照に対する被験物質存在下の補正 Uptake rate の比率

2.6.5.15.12　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の阻害（続き）

OATP1B3 阻害評価結果							
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Uptake (pmol/mg protein)		補正 Uptake rate (pmol/mg protein/min)	% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	OATP1B3 発現細胞			
[^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体 (0.05 μmol/L)	溶媒対照	0	0.0173±0.0064	0.523±0.044	0.253	100	> 30
	O-グルクロン酸抱合体	0.03	0.00994±0.00358	0.533±0.021	0.261	103	
		0.1	0.00836 (n=2)	0.509±0.042	0.250	99.0	
		0.3	0.00514±0.00144	0.542±0.002	0.269	106	
		1	0.0135±0.0047	0.592±0.059	0.289	114	
		3	0.0175±0.0054	0.571±0.052	0.277	110	
		10	0.0132±0.0072	0.596±0.022	0.291	115	
		30	0.00819±0.00417	0.530±0.024	0.261	103	
	リファンピシン	10 μmol/L	0.0276±0.0076	0.0183±0.0114	-0.00465	-1.8	–
	シクロスポリン	1 μmol/L	0.0188±0.0032	0.0175±0.0012	-0.000651	-0.3	–
OCT2 阻害評価結果							
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Uptake (pmol/mg protein)		補正 Uptake rate (pmol/mg protein/min)	% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	OCT2 発現細胞			
[^{14}C]標識メトホルミン (10 μmol/L)	溶媒対照	0	54.8±27.4	650±135	297	100	> 30
	O-グルクロン酸抱合体	0.03	36.9±23.5	672±160	318	107	
		0.1	45.6±22.6	822±273	388	131	
		0.3	53.2±40.3	913±240	430	144	
		1	19.4±5.0	599±67	290	97.4	
		3	18.6±9.2	559±26	270	90.9	
		10	20.8±8.8	639±96	309	104	
		30	21.9±15.6	600±43	289	97.2	
	キニジン	300 μmol/L	12.0±2.9	98.3 (n=1)	43.1	14.5	–
	シメチジン	1000 μmol/L	12.7 (n=2)	88.4±20.4	37.8	12.7	–

平均値±標準偏差，n=3

–：該当なし

a) % of control (%)：溶媒対照に対する被験物質存在下の補正 Uptake rate の比率

2.6.5.15.12　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の阻害（続き）

OAT1 阻害評価結果							
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Uptake (pmol/mg protein)		補正 Uptake rate (pmol/mg protein/min)	% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	OAT1 発現細胞			
[^{3}H]標識パラアミノ馬尿酸塩 (1 μmol/L)	溶媒対照	0	0.555±0.231	26.2±1.4	25.7	100	5.93
	O-グルクロン酸抱合体	0.03	0.369±0.192	23.4±0.6	23.1	89.9	
		0.1	0.610±0.319	27.1±0.6	26.5	103	
		0.3	0.535 (n=2)	25.2±1.0	24.6	96.0	
		1	0.401±0.244	21.7±1.5	21.3	82.8	
		3	0.486±0.154	16.1±0.2	15.6	60.9	
		10	1.01±0.77	11.3±1.1	10.3	40.2	
		30	0.467±0.185	4.95±0.45	4.48	17.5	
	プロベネシド	100 μmol/L	2.78±1.64	1.57±0.32	-1.21	-4.7	–
	ノボビオシン	300 μmol/L	2.99±1.39	1.37±0.21	-1.62	-6.3	–
OAT3 阻害評価結果							
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Uptake (pmol/mg protein)		補正 Uptake rate (pmol/mg protein/min)	% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	OAT3 発現細胞			
[^{3}H]標識エストロン-3-サルフェート (0.05 μmol/L)	溶媒対照	0	0.0606±0.0448	1.60±0.16	0.771	100	9.10
	O-グルクロン酸抱合体	0.03	0.0448±0.0210	1.58±0.10	0.770	99.8	
		0.1	0.0455±0.0038	1.55±0.13	0.750	97.3	
		0.3	0.0451±0.0244	1.40±0.11	0.677	87.7	
		1	0.0314 (n=2)	1.44±0.05	0.705	91.4	
		3	0.0275±0.0056	1.09±0.08	0.531	68.8	
		10	0.0357±0.0108	0.705±0.031	0.335	43.4	
		30	0.0391±0.0042	0.565±0.063	0.263	34.1	
	プロベネシド	100 μmol/L	0.0312±0.0066	0.195±0.016	0.0821	10.6	–
	イブプロフェン	100 μmol/L	0.0322 (n=2)	0.174±0.017	0.0711	9.2	–

平均値±標準偏差，n=3

–：該当なし

a) % of control (%)：溶媒対照に対する被験物質存在下の補正 Uptake rate の比率

2.6.5.15.12　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の阻害（続き）

MATE1 阻害評価結果						
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Cleared Volume (μL/mg protein)		% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	MATE1 発現細胞		
[^{14}C]標識メトホルミン (10 μmol/L)	溶媒対照	0	0.857±0.142	23.3±2.2	100.0	> 30
	O-グルクロン酸抱合体	0.03	0.752±0.284	21.2±0.9	91.1	
		0.1	0.658±0.073	20.4±1.0	88.0	
		0.3	0.760±0.424	19.0±1.0	81.3	
		1	0.869±0.045	22.3±0.7	95.5	
		3	0.794±0.188	21.6±0.4	92.7	
		10	0.619±0.077	18.5±1.1	79.7	
		30	0.695±0.169	18.0±1.3	77.1	
	ピリメタミン	0.03 μmol/L	0.329±0.037	2.80±0.23	11.0	–
	シメチジン	10 μmol/L	0.427±0.134	3.99±0.23	15.9	–

平均値±標準偏差，n=3

–：該当なし

a) % of control (%)：溶媒対照に対する被験物質存在下の補正 Cleared Volume（すなわち，発現細胞での Cleared Volume とコントロール細胞での Cleared Volume の差）の比率

2.6.5.15.12　トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた代謝物 O-グルクロン酸抱合体の阻害（続き）

MATE2-K 阻害評価結果						
基質	被験物質（阻害剤）	濃度 (μg/mL)	Cleared Volume (μL/mg protein)		% of control (%) [a)]	IC_{50} (μg/mL)
			コントロール細胞	MATE2-K 発現細胞		
[^{14}C]標識メトホルミン (10 μmol/L)	溶媒対照	0	1.15±0.13	8.17±0.14	100.0	> 30
	O-グルクロン酸抱合体	0.03	0.718±0.027	7.93±0.28	102.7	
		0.1	0.659±0.102	7.10±0.46	91.8	
		0.3	0.551±0.038	7.09±0.72	93.1	
	溶媒対照	0	1.05±0.29	5.67±0.33	100.0	
	O-グルクロン酸抱合体	1	0.741±0.126	5.14±0.32	95.2	
		3	0.472±0.051	5.43±0.64	107.3	
		10	0.591±0.081	5.09±0.03	97.4	
	溶媒対照	0	1.11±0.19	11.2±0.5	100.0	
	O-グルクロン酸抱合体	30	0.732±0.136	10.2±0.8	93.8	
	ピリメタミン	0.3 μmol/L	0.384±0.127	0.862±0.034	4.7	–
	シメチジン	100 μmol/L	0.614±0.260	0.976±0.064	3.6	–

平均値±標準偏差，n=3

–：該当なし

a) % of control (%)：溶媒対照に対する被験物質存在下の補正 Cleared Volume（すなわち，発現細胞での Cleared Volume とコントロール細胞での Cleared Volume の差）の比率

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当なし