エナロデュスタット

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.4 薬物動態試験の概要文

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 5

2.6.4 薬物動態試験の概要文 7

2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.2 分析方法 13
2.6.4.3 吸収 14
2.6.4.3.1 単回投与後の薬物動態 14
2.6.4.3.2 反復投与後の薬物動態 20
2.6.4.4 分布 21
2.6.4.4.1 組織分布 21
2.6.4.4.2 蛋白結合及び血球移行性 24
2.6.4.4.3 妊娠又は授乳動物における分布 25
2.6.4.5 代謝 28
2.6.4.5.1 代謝物の同定と構造解析 28
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 30
2.6.4.5.3 *In vitro* 代謝 33
2.6.4.5.4 推定代謝経路 37
2.6.4.5.5 酵素誘導と阻害 38
2.6.4.6 排泄 41
2.6.4.6.1 尿中及び糞中排泄 41
2.6.4.6.2 胆汁中排泄 41
2.6.4.6.3 腸肝循環 42
2.6.4.6.4 乳汁中排泄 43
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 44
2.6.4.7.1 トランスポーターに対する作用 44
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 47
2.6.4.8.1 *In vitro* 透析膜による除去 47
2.6.4.9 考察及び結論 48
2.6.4.10 図表 50
2.6.4.11 参考文献 50

表目次

表 1 ラット，イヌ及びサルにおける JTZ-951 又は ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の JTZ-951 及び放射能のバイオアベイラビリティ 14
表 2 ラット，イヌ及びサルにおける JTZ-951 単回経口投与及び静脈内投与後の JTZ-951 の薬物動態学的パラメータ 16
表 3 ラット，イヌ及びサルにおける JTZ-951 単回経口投与後の薬物動態パラメータの用量比例性 19
表 4 ラット及びイヌにおける JTZ-951 単回経口投与後の JTZ-951 の薬物動態パラメータへの食餌の影響 20
表 5 ラット，イヌ及びサルにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の組織内放射能濃度 22
表 6 マウス，ラット，イヌ，サル及びヒト血漿蛋白への JTZ-951 の結合 24
表 7 精製ヒト蛋白溶液中における ^{14}C-JTZ-951 の蛋白結合 25
表 8 ^{14}C-JTZ-951 のラット，イヌ，サル及びヒト血球への移行 25
表 9 妊娠 18 日目のラットにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の組織内放射能濃度 26
表 10 JTZ-951 及びその代謝物 29
表 11 ラット，イヌ及びサルにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の血漿中代謝物プロファイル 31
表 12 JTZ-951 単回経口投与（MBX1-1 [200 mg/man]）後のヒト血漿サンプル中の JTZ-951 及びその代謝物の血漿中濃度 31
表 13 ラット，イヌ及びサルにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の尿，糞及び胆汁中代謝物プロファイル 33
表 14 ラット，イヌ，サル及びヒト肝ミクロソームにおける ^{14}C-JTZ-951 の *in vitro* 代謝 34
表 15 ラット，イヌ，サル及びヒト肝細胞における ^{14}C-JTZ-951 の *in vitro* 代謝 35
表 16 ヒト CYP 発現系酵素における ^{14}C-JTZ-951 の *in vitro* 代謝 36
表 17 ヒト肝ミクロソームにおける ^{14}C-JTZ-951 の代謝に対する特異的 CYP 阻害剤の影響 37
表 18 ヒト CYP 分子種に対する JTZ-951 の *in vitro* 阻害評価 39
表 19 ラット，イヌ及びサルにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与又は静脈内投与後の尿，糞及び胆汁への累積排泄率 42
表 20 ^{14}C-JTZ-951 をラットに単回経口投与後 24 時間まで集めた胆汁を十二指腸内投与したラットにおける尿，糞及び胆汁への累積排泄率 42
表 21 授乳ラットにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の血漿及び乳汁における薬物動態パラメータ 43
表 22 Caco-2 細胞単層膜における ^{14}C-JTZ-951 の経細胞輸送 44

表 23　hOAT1 発現 S_2 細胞による JTZ-951 の取り込みの速度論的パラメータ.....45
表 24　JTZ-951 のヒトトランスポーターに対する阻害作用.....46
表 25　各種血液透析膜による JTZ-951 の除去.....47

図目次

図 1　^{14}C-JTZ-951 の構造及び標識位置.....13
図 2　ラットにおける JTZ-951 単回経口投与及び静脈内投与後の JTZ-951 の血漿中濃度.....17
図 3　イヌにおける JTZ-951 単回経口投与及び静脈内投与後の JTZ-951 の血漿中濃度.....17
図 4　サルにおける JTZ-951 単回経口投与及び静脈内投与後の JTZ-951 の血漿中濃度.....18
図 5　JTZ-951 の推定代謝経路.....38
図 6　ヒト肝細胞における JTZ-951 の CYP1A2 mRNA と CYP3A4 mRNA 発現に及ぼす影響.....40
図 7　授乳ラットにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の血漿中及び乳汁中放射能濃度.....43

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
^{14}C-JTZ-951	[carbonyl-^{14}C]JTZ-951，^{14}C で標識した JTZ-951
AAG	α1-acid glycoprotein，α1-酸性糖タンパク質
A to B	Apical to basal，頂端膜側から基底膜側
AUC	Area under the concentration-time curve，濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from the time of dosing until the any time, t，投与開始時から投与後 t 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from the time of dosing to infinity，投与開始時から投与後無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability，バイオアベイラビリティ
B to A	Basal to apical，基底膜側から頂端膜側
BCRP	Breast cancer resistance protein，乳癌耐性蛋白
BLQ	Below the lower limit of quantification，定量下限未満
Caco-2 細胞	Human colonic adenocarcinoma cells，ヒト結腸腺癌由来細胞
$CL_{D, pred}$	Clinical dialysis clearances，臨床透析クリアランス
CL	Total body clearance of drug，全身クリアランス
C_{max}	Maximum concentration，最高濃度
C_t	Drug concentration at any time, t，投与後 t 時間の濃度
CTA	Cellulose triacetate，セルローストリアセテート
CYP	Cytochrome P450，チトクローム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide，ジメチルスルホキシド
$E_2$17βG	Estradiol 17β-D-glucuronide，エストラジオール 17ß-D-グルクロン酸抱合体
E3S	Estrone-3-sulfare，エストロン-3-硫酸
eq.	Equivalent，当量
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293，ヒト胎児腎細胞 293
HIF	Hypoxia inducible factor，低酸素誘導因子
hOAT1	Human organic anion transporter 1，ヒト有機アニオントランスポーター1
hOAT3	Human organic anion transporter 3，ヒト有機アニオントランスポーター3
hOCT2	Human organic cation transporter 2，ヒト有機カチオントランスポーター2
hr	Hour(s)，時間
HSA	Human serum albumin，ヒト血清アルブミン
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration，50%阻害濃度
IV	Intravenous administration，静脈内投与
K_m	Michaelis constant，ミカエリス定数
LC/MS	Liquid chromatography/mass spectrometry，液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー
LC/MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry，液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LDH	Lactate dehydrogenase，乳酸脱水素酵素
M1～M6	Metabolite of JTZ-951，JTZ-951 の代謝物
MATE1	Multidrug and toxin extrusion 1，プロトン／有機カチオン逆輸送担体 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion 2-K，プロトン／有機カチオン逆輸送担体 2-K

略号及び用語	定義
MC	Methylcellulose，メチルセルロース
MDR1	Multidrug resistance protein 1，多剤耐性蛋白質 1（P-gp：P-glycoprotein，P 糖蛋白質）
min	Minute(s)，分
mRNA	Messenger ribonucleic acid，伝令リボ核酸
MRT_{inf}	Mean residence time from the time of dosing to infinity，平均滞留時間
NA	Not applicable，該当せず
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
NC	Not calculated，算出できず
ND	Not detected，検出限界未満
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3
OME	Omeprazole，オメプラゾール
PAH	Para aminohippuric acid，パラアミノ馬尿酸
P_{app}	Apparent permeability coefficient，見かけの透過係数
PEG200	Polyethylene glycol 200，ポリエチレングリコール 200
PES	Polyethersulfone，ポリエーテルスルホン
RIF	Rifampicin，リファンピシン
PK	Pharmacokinetics，薬物動態
PO	Oral administration，経口投与
PS	Polysulfone，ポリスルホン
(R)-M2	(R)-enantiomer of metabolite M2 of JTZ-951，JTZ-951 の代謝物 M2 の鏡像異性体（R 体）
Radio-HPLC	High-performance liquid chromatography equipped with a radio-detector，ラジオ検出器付きの高速液体クロマトグラフィー
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
(S)-M2	(S)-enantiomer of metabolite M2 of JTZ-951，JTZ-951 の代謝物 M2 の鏡像異性体（S 体）
S_2 細胞	Mouse second portion of proximal tubule cells，マウス近位尿細管 S_2 領域由来細胞
SD 系ラット	Sprague-Dawley rats，Sprague-Dawley 系ラット
$t_{1/2}$	Elimination half-life，消失半減期
TK	Toxicokinetics，トキシコキネティクス
t_{last}	Time of last quantifiable concentration，濃度が定量下限未満とならなかった最終時点
t_{max}	Time to reach peak or maximum concentration following drug administration，最高濃度到達時間
V_{ss}	Volume of distribution at steady state，分布容積
V_{max}	Maximum velocity，最大反応速度

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

薬物動態試験ではJTZ-951及び^{14}Cで標識したJTZ-951(^{14}C-JTZ-951)を用いて評価を実施した。特に記載しない限り，マウスは雄性のrasH2 wild type（non-Tg），ラットは雄性のSD系，イヌは雄性のビーグル，サルは雄性のカニクイザルを用い，投与時の食餌条件は，ラット，イヌ及びサルともに絶食とした。JTZ-951は0.5% MC水溶液に懸濁し，^{14}C-JTZ-951はPEG200に溶解して経口投与した。静脈内投与時はJTZ-951及び^{14}C-JTZ-951ともに60% DMSO水溶液に溶解した。*In vitro*代謝試験では^{14}C-JTZ-951をアセトニトリルに，*in vitro*血球移行試験，*in vitro*蛋白結合試験及びCYP誘導試験ではJTZ-951をDMSOに，*in vitro*精製ヒト蛋白への結合性試験では^{14}C-JTZ-951をDMSOに溶解した。CYP阻害試験ではJTZ-951をアセトニトリル／精製水（9/1，v/v）に溶解して試料に添加した。*In vitro*トランスポーター試験ではJTZ-951又は^{14}C-JTZ-951をDMSOに溶解した後，各緩衝液にて希釈し，DMSOの最終濃度が0.2%となるよう試料に添加した。

JTZ-951の血漿中濃度の定量にはLC/MS又はLC/MS/MSを用いた。生体試料中放射能は液体シンチレーションアナライザーを用いて測定した。

JTZ-951の薬物動態試験成績の要約を以下に示す。

バイオアベイラビリティ

動物	投与量 (mg/kg)	JTZ-951	放射能 (^{14}C-JTZ-951)
ラット	1	74.5%	67.4%
イヌ	1	39.4%	82.5%
サル	1	41.7%	120.5%

薬物動態パラメータ

動物	投与量／投与経路	$C_{0.033}$ (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	CL (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)	MRT_{inf} (hr)
ラット	1 mg/kg 経口	NA	2.69	0.33	1.4	NA	5.09	NA	NA	1.8
	0.3 mg/kg 静脈内	1.70	NA	NA	1.4	NA	2.05	0.16	0.28	1.8
イヌ	1 mg/kg 経口	NA	0.797	0.33	1.7	NA	1.81	NA	NA	4.3
	0.3 mg/kg 静脈内	2.57	NA	NA	1.2	14.8*	1.38	0.22	1.52	6.8
サル	1 mg/kg 経口	NA	1.480	0.8	1.8	NA	3.40	NA	NA	2.8
	0.3 mg/kg 静脈内	4.205	NA	NA	1.1	NA	2.449	0.13	0.22	1.7

平均値（n＝3，サルのみ経口；n＝4）
*：n＝2
NA：該当せず
$t_{1/2\alpha}$： ラット；経口；t_{max}～t_{last}までで算出，静脈内；0.033時間～t_{last}までで算出
イヌ；経口；t_{max}～6時間又はt_{last}までで算出，静脈内；0.033時間～4時間又はt_{last}までで算出
サル；経口；t_{max}～t_{last}までで算出，静脈内 0.033時間～t_{last}までで算出
$t_{1/2\beta}$： イヌ；静脈内；6時間～t_{last}までで算出

試験項目	動物	投与量／投与経路	結果
用量比例性	ラット	0.3，1，3 mg/kg 経口	C_{max} 及び AUC_{0-8} は，0.3～3 mg/kg の用量間で用量比以上に上昇した。
	イヌ		C_{max} 及び AUC_{0-8} は，0.3～3 mg/kg の用量間ではほぼ用量比に応じて上昇した。
	サル	1，3，30 mg/kg 経口	C_{max} 及び AUC_{inf} は，1～30 mg/kg の用量間で用量比以上に上昇した。
食餌の影響	ラット イヌ	1 mg/kg 経口	非絶食又は食後投与により C_{max} 及び AUC_{inf} は低下した。
性差	マウス	6，10，20 mg/kg 経口／1 日 1 回，3 ヵ月	全身曝露は雄に比較して雌で高かった。
	ラット	0.3，1，3 mg/kg 経口／1 日 1 回，6 ヵ月	明らかな性差は認められなかった。
	イヌ	0.3，1，3 mg/kg 経口／1 日 1 回，3 ヵ月	
	サル	1，3，30/10 mg/kg 経口／1 日 1 回，9 ヵ月	
反復投与による影響	マウス (雌雄)	6，10，20 mg/kg 経口／1 日 1 回，3 ヵ月	全身曝露は上昇し反復投与の影響が認められた。
	ラット (雌雄)	0.3，1，3 mg/kg 経口／1 日 1 回，6 ヵ月	
	イヌ (雌雄)	0.3，1，3 mg/kg 経口／1 日 1 回，3 ヵ月	反復投与の影響は認められなかった。
	サル (雌雄)	1，3，30/10 mg/kg 経口／1 日 1 回，9 ヵ月	

分布

試験項目	動物	投与量／添加濃度／投与経路	結果	
放射能の組織内濃度	ラット	1 mg/kg 経口	投与後 1 時間	血漿：1.114 μg eq./mL 投与後 1 時間で盲腸及び大腸を除くすべての組織が最高値を示した。 消化管を除いて血漿より高い放射能濃度を示した組織は腎臓（3.033 μg eq./g），肝臓（2.449 μg eq./g）のみであり，他の組織への移行性は低かった。
			投与後 168 時間	血漿：検出限界未満 多くの組織で，血漿と同様の推移で低下した。副腎（0.011 μg eq./g）以外の組織は 0.003 μg eq./g or mL 以下又は検出限界未満であった。
	イヌ	1 mg/kg 経口	投与後 168 時間	血漿：0.001 μg eq./mL 副腎（1.066 μg eq./g），精巣（0.327 μg eq./g）の組織内濃度が高かったが，その他の組織では 0.009 μg eq./g 以下又は検出限界未満となった。
	サル	1 mg/kg 経口	投与後 168 時間	血漿：0.004 μg eq./mL 肝臓で 0.005 μg eq./g の組織内濃度が検出され，その他の組織では 0.003 μg eq./g or mL 以下又は検出限界未満となった。
In vitro 蛋白結合	ラット	最終濃度 1，10，100，300 μg/mL	94.6%～98.4%	
	イヌ		91.3%～96.7%	
	サル		97.7%～99.0%	
	ヒト		97.9%～99.5%	
	マウス	最終濃度 1，10 μg/mL	91.1%～92.2%	
In vitro 結合蛋白	4 % HSA	最終濃度 1，10 μg/mL	98.7%～98.8%	
	0.07 % AAG		15.1%～69.1%	
In vitro 血球移行	ラット	最終濃度 1，10，100，300 μg/mL	1.8%～8.7%	
	イヌ		3.6%～18.8%	
	サル		1.7%～4.8%	
	ヒト		2.5%～6.8%	
胎児・胎盤移行性	妊娠 18 日目 ラット	1 mg/kg 経口	いずれの時点においても，放射能の胎児への分布率は 0.03%以下であった。	
			投与後 1 時間	母動物血漿：2.370 μg eq./mL 胎児の各組織内放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度の 0.00～0.02 倍であった。
			投与後 6 時間	母動物血漿：0.191 μg eq./mL 胎児消化管，胎児筋肉，胎児皮膚，胎児全身，胎児肝臓，胎児血漿，胎児腎臓，胎児肺はそれぞれ母動物血漿中放射能濃度の 0.27～0.39 倍であった。胎児のその他の組織内放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度の 0.06～0.19 倍であった。
			投与後 24 時間	母動物血漿：0.004 μg eq./mL 胎児筋肉，胎児消化管，胎児全身，胎児皮膚，胎児腎臓，胎児肝臓，胎児肺は母動物血漿中放射能濃度の 2.00～2.75 倍であった。胎児のその他の組織内放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度の 0.50～1.50 倍であった。

代謝

試験項目	動物	投与量／添加濃度／投与経路	結果	
代謝経路	ラット イヌ サル ヒト	NA	フェニルエチル基のベンゼン環が水酸化されM1へ，ベンジル位が水酸化されM2へ，さらにM1又はM2が硫酸抱合されM3へと代謝された。また，JTZ-951は，M4及びM5へと代謝された。サルでのみM6も認められた。	
血漿中代謝物	ラット	1 mg/kg 経口	JTZ-951：98.6%及び91.2%（投与後1，6時間）	
	イヌ	1 mg/kg 経口	JTZ-951：92.6%及び92.4%（投与後0.5，6時間）	
	サル	1 mg/kg 経口	JTZ-951：95.2%及び91.1%（投与後2，6時間）	
	ヒト	健康成人男性 200 mg/man 経口	JTZ-951が主成分であり，代謝物としてM2及びM5が認められた。	
		維持血液透析患者 10 mg/man 経口	JTZ-951が主成分であり，代謝物としてM2のみ検出された。 M2は鏡像異性体の混合物であり，主成分は(R)-M2であった。	
尿中代謝物	ラット	1 mg/kg 経口	尿中に43.5%排泄（0～48時間） JTZ-951：60.8%，M1：3.6%，M2：4.1%，M3：10.5%，M4：7.4%，M5：5.6%	
	イヌ	1 mg/kg 経口	尿中に8.2%排泄（0～48時間） JTZ-951：81.2%，M4：9.4%，M5：6.0%	
	サル	1 mg/kg 経口	尿中に23.0%排泄（0～96時間） JTZ-951：34.5%，M3：8.8%，M4：14.6%，M5：29.1%，M6：3.2%	
	ヒト	健康成人男性 200 mg/man 経口	JTZ-951が主成分であり，代謝物としてM2，M5，M3，M4及びM1が認められた。	
糞中代謝物	ラット	1 mg/kg 経口	糞中に49.8%排泄（0～48時間） JTZ-951：69.7%，M1：8.7%，M2：3.9%，M3：1.6%	
	イヌ	1 mg/kg 経口	糞中に84.9%排泄（0～48時間） JTZ-951：89.8%，M1：0.6%	
	サル	1 mg/kg 経口	糞中に68.9%排泄（0～96時間） JTZ-951：77.6%，M6：13.1%	
胆汁中代謝物	ラット	1 mg/kg 経口	胆汁中に68.2%排泄（0～24時間） JTZ-951：81.8%，M1：0.8%，M2：1.3%，M3：2.2%，M4：0.6%，M5：2.2%	
In vitro 代謝	ラット イヌ サル ヒト	最終濃度 10 μmol/L	肝ミクロソーム	代謝物：ラット及びヒトではわずかにM2が生成し，M1も検出された。イヌでは代謝されなかった。サルではわずかにM2及びM6が生成した。
		最終濃度 10 μmol/L	凍結肝細胞	代謝物：ラット及びヒトではわずかにM2が生成し，ヒトではM3も検出された。イヌでは代謝されなかった。サルではわずかにM3，M4及びM6が生成し，M5も検出された。
	ヒト	最終濃度 10 μmol/L	CYP発現系ミクロソーム	CYP2C8，2C9及び3A4によって代謝され，M2が生成した。
		最終濃度 10 μmol/L	特異的阻害剤	酸化的代謝は，CYP2C8阻害剤（クエルセチン）及びCYP2C9阻害剤（スルファフェナゾール）存在下で顕著に阻害された。CYP3A4阻害剤（ケトコナゾール）でも阻害された。 JTZ-951の酸化的代謝には主にCYP2C8及び2C9が寄与し，CYP3A4も関与すると考えられた。

試験項目	動物	投与量／添加濃度／投与経路		結果
In vitro CYP 阻害	ヒト	最終濃度 1，3，10，30，100 μmol/L	肝ミクロソーム	CYP1A2，2A6，2C19，2D6 及び 3A4/5 の活性を阻害しなかった。100 μmol/L で CYP2B6，2C8 及び 2C9 の活性を若干阻害した。いずれの分子種も時間依存的阻害を示さなかった。
In vitro CYP 誘導	ヒト	最終濃度 0.1，0.3，1，3，10，30，100 μmol/L	非凍結肝細胞	JTZ-951 添加濃度に依存して CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現量が低下した。

NA：該当せず

排泄

試験項目	動物	投与量／投与経路	結果
尿，糞中排泄	ラット	1 mg/kg 経口	尿：43.7%，糞：50.0%（投与後 0～168 時間）
		0.3 mg/kg 静脈内	尿：30.1%，糞：64.3%（投与後 0～168 時間）
	イヌ	1 mg/kg 経口	尿：8.5%，糞：87.6%（投与後 0～168 時間）
		0.3 mg/kg 静脈内	尿：14.4%，糞：83.0%（投与後 0～168 時間）
	サル	1 mg/kg 経口	尿：23.3%，糞：70.3%（投与後 0～168 時間）
		0.267 mg/kg 静脈内	尿：45.6%，糞：49.9%（投与後 0～168 時間）
胆汁中排泄	ラット	1 mg/kg 経口	胆汁：70.0%，尿：15.5%，糞：10.7%（投与後 0～48 時間）
		0.3 mg/kg 静脈内	胆汁：77.8%，尿：14.7%，糞：3.0%（投与後 0～48 時間）
腸肝循環	ラット	1 mL of bile/hr/body 十二指腸内	胆汁：53.9%，尿：10.5%，糞：28.9%（投与後 0～48 時間） 胆汁中へ排泄された放射能の少なくとも 64%は再吸収を受けると推定された。
乳汁中排泄	授乳ラット	1 mg/kg 経口	乳汁中の放射能濃度は投与後 1～24 時間のいずれの時点でも血漿中放射能濃度よりも高かったが，投与後（4 時間以降）の経過時間に従って乳汁中の放射能は低下した。 乳汁中の放射能の AUC_{inf} は血漿の約 7 倍であった。

薬物動態学的相互作用：トランスポーターに関する *in vitro* 評価

試験項目	トランスポーター	添加濃度	細胞	結果
基質評価	MDR1 BCRP	最終濃度 1, 10, 100 μmol/L	Caco2 細胞単層膜	MDR1 の基質ではないが, BCRP の基質と考えられた。
	hOAT1 hOAT3	最終濃度 1, 10, 100 μmol/L	ヒトトランスポーター発現 S_2 細胞	hOAT1 の基質であることが示唆され, K_m 値は 15.0 μmol/L であった。hOAT3 の基質ではなかった。
	hOCT2 OATP1B1 OATP1B3 MATE1 MATE2-K	最終濃度 1, 10, 100 μmol/L	ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞	hOCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 及び MATE2-K の基質ではなかった。
阻害評価	MDR1 BCRP	最終濃度 1, 3, 10, 30, 100 μmol/L	Caco2 細胞単層膜	MDR1 及び BCRP に対する IC_{50} 値は各々 >100 μmol/L 及び 43.2 μmol/L であった。
	hOAT1 hOAT3	最終濃度 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μmol/L	ヒトトランスポーター発現 S_2 細胞	hOAT1 及び hOAT3 に対する IC_{50} 値は各々 0.956 及び 1.67 μmol/L であった。
	hOCT2 OATP1B1 OATP1B3	最終濃度 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μmol/L	ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞	hOCT2, OATP1B1 及び OATP1B3 に対する IC_{50} 値は 30 μmol/L 以上であった。
	MATE1 MATE2-K	最終濃度 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μmol/L	ヒトトランスポーター発現 HEK293 細胞	MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値は >30 μmol/L であった。

その他の薬物動態試験：透析による JTZ-951 除去の評価

試験項目	透析膜	結果
In vitro 透析	PS CTA PES	JTZ-951 はいずれの膜でもほとんど除去されなかった。

2.6.4.2 分析方法

(1) 被験物質 [Report/Study Number: NA/[redacted], NA/[redacted], NA/[redacted], NA/[redacted], NA/[redacted]]

（参考資料：CTD4.2.2.1-1, 4.2.2.1-2, 4.2.2.1-3, 4.2.2.1-4, 4.2.2.1-5）

被験物質として非標識の JTZ-951 及び ^{14}C-JTZ-951 を用いた。^{14}C-JTZ-951 標識位置，比放射能及び放射化学的純度を図 1 に示した。

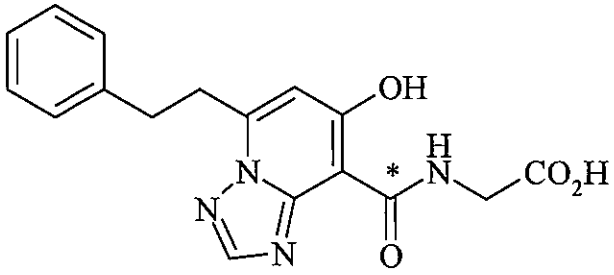


図 1 ^{14}C-JTZ-951 の構造及び標識位置

*: ^{14}C 標識位置
比活性：6.46 又は 6.73 MBq/mg
放射化学的純度：95.9%，98.1%又は 98.2%（Radio-HPLC）

(2) 放射能定量法

特に記載しない限り，放射能の測定には液体シンチレーションカウンターを用いた。

(3) 血漿中濃度定量法 [Report/Study Number: NA/[redacted]-4524-G, NA/[redacted]-4525-G, NA/951T-03, NA/951T-326, NA/951T-327, NA/951T-374, NA/951T-376, NA/951T-403, NA/[redacted]-051]

（評価資料：CTD4.2.2.1-6, 4.2.2.1-7, 4.2.2.1-8, 4.2.2.1-9, 4.2.2.1-10, 4.2.2.1-11, 4.2.2.1-12, 4.2.2.1-13, 4.2.2.1-14）

マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサル血漿サンプル中の JTZ-951 の測定には，LC/MS/MS 法を用いた。

血漿サンプルはギ酸含有アセトニトリルによる除蛋白法によって前処理した。定量法バリデーション試験において，すべてのバリデーション項目は許容基準を満たした。

定量範囲は 0.01～10 μg/mL 又は 0.02～10 μg/mL（マウス TK 試験），5～2500 ng/mL（ラット及びイヌ PK 試験），0.01～50 μg/mL（ラット，ウサギ及びイヌ TK 試験）又は 0.02～100 μg/mL（サル PK 及びサル TK 試験）であり，JTZ-951 は凍結保存条件下で，ウサギ血漿サンプル中において少なくとも 2 ヵ月間，ラット及びイヌ血漿サンプル中において少なくとも 3 ヵ月間，マウス及びサル血漿サンプル中において少なくとも 4 ヵ月間は安定であることを確認した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与後の薬物動態

2.6.4.3.1.1 バイオアベイラビリティ

JTZ-951 をラット，イヌ及びサルに経口（1 mg/kg）又は静脈内（0.3 mg/kg）投与した際の JTZ-951 の AUC_{inf} 比から，JTZ-951 の BA を算出した。また，^{14}C-JTZ-951 を経口（1 mg/kg）又は静脈内（0.3 mg/kg）投与した際の放射能の AUC_{inf} 比から，放射能の BA を算出した。結果を表 1 に示した。

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-001/[redacted]-4594-G, JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G]

（評価資料：CTD4.2.2.2-1, 4.2.2.2-2）

ラットにおける JTZ-951 の BA は 74.5%，放射能の BA は 67.4%であった。

(2) イヌ [Report/Study Number: JTZ951-AD-003/[redacted]-4595-G, JTZ951-AD-004/[redacted]-6427-G]

（評価資料：CTD4.2.2.2-3, 4.2.2.2-4）

イヌにおける JTZ-951 の BA は 39.4%，放射能の BA は 82.5%であった。

(3) サル [Report/Study Number: JTZ951-AD-024/[redacted]-077, JTZ951-AD-026/[redacted]-7270-G, JTZ951-AD-031/JZ951PK045, JTZ951-TX-041/[redacted]-065]

（評価資料：CTD4.2.2.2-5, 4.2.2.2-6, 4.2.2.2-7, 4.2.2.2-8）

サルにおける JTZ-951 の BA は 41.7%，放射能の BA は 120.5%であった。

表 1 ラット，イヌ及びサルにおける JTZ-951 又は ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の JTZ-951 及び放射能のバイオアベイラビリティ

動物種	JTZ-951		^{14}C-JTZ-951	
	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	BA (%)	AUC_{inf} (μg eq.·hr/mL)	BA (%)
ラット	5.09 ± 0.62	74.5 ± 9.0	3.95 ± 1.03	67.4 ± 17.6
イヌ	1.81 ± 0.36	39.4 ± 7.9	3.58 ± 0.76	82.5 ± 17.6
サル	3.40 ± 1.20	41.7 ± 14.7	19.55 ± 5.77	120.5 ± 35.6

平均値±標準偏差（n＝3，JTZ-951 のサルのみ経口；n＝4）
投与量：1 mg/kg
投与媒体：0.5% MC（JTZ-951），PEG200（^{14}C-JTZ-951）
食餌条件：絶食

2.6.4.3.1.2 薬物動態パラメータ

JTZ-951 を経口(1 mg/kg)又は静脈内(0.3 mg/kg)投与したラット,イヌ及びサルにおける JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 2 に示した。また，経口及び静脈内投与時の JTZ-951 のラット，イヌ及びサルにおける血漿中濃度推移をそれぞれ図 2，図 3 及び図 4 に示した。

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-001/[redacted]-4594-G]

(評価資料：CTD4.2.2.2-1)

JTZ-951 を経口投与したラットにおける JTZ-951 の血漿中濃度は，投与後 0.33 時間で C_{max} (2.69 μg/mL) に達した後，1.4 時間の半減期で消失した。また，AUC_{inf} は 5.09 μg·hr/mL であった。

静脈内投与では，投与後 2 分に血漿中濃度は 1.70 μg/mL を示し，1.4 時間の半減期で消失した。また，AUC_{inf}，CL 及び V_{ss} はそれぞれ 2.05 μg·hr/mL，0.16 L/hr/kg 及び 0.28 L/kg であった。

(2) イヌ [Report/Study Number: JTZ951-AD-003/[redacted]-4595-G]

(評価資料：CTD4.2.2.2-3)

JTZ-951 を経口投与したイヌにおける JTZ-951 の血漿中濃度は，投与後 0.33 時間で C_{max} (0.797 μg/mL) に達した後，1.7 時間の半減期で消失した。また，AUC_{inf} は 1.81 μg·hr/mL であった。

静脈内投与では投与後 2 分に血漿中濃度は 2.57 μg/mL を示し，投与後 4 時間まで 1.2 時間，その後，14.8 時間の半減期で消失した。また，AUC_{inf}, CL 及び V_{ss} はそれぞれ 1.38 μg·hr/mL, 0.22 L/hr/kg 及び 1.52 L/kg であった。

(3) サル [Report/Study Number: JTZ951-AD-024/[redacted]-077, JTZ951-AD-031/JZ951PK045, JTZ951-TX-041/[redacted]-065]

(評価資料：CTD4.2.2.2-5, 4.2.2.2-7, 4.2.2.2-8)

JTZ-951 を経口投与したサルにおける JTZ-951 の血漿中濃度は，投与後 0.8 時間で C_{max} (1.480 μg/mL) に達した後，1.8 時間の半減期で消失した。また，AUC_{inf} は 3.40 μg·hr/mL であった。

静脈内投与では投与後 2 分に血漿中濃度は 4.205 μg/mL を示し，1.1 時間の半減期で消失した。また，AUC_{inf}，CL 及び V_{ss} はそれぞれ 2.449 μg·hr/mL，0.13 L/hr/kg 及び 0.22 L/kg であった。

表 2　ラット，イヌ及びサルにおける JTZ-951 単回経口投与及び静脈内投与後の JTZ-951 の薬物動態学的パラメータ

動物種	ラット		イヌ		サル	
投与経路	経口	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内
$C_{0.033}$ (μg/mL)	NA	1.70 ± 0.40	NA	2.57 ± 0.07	NA	4.205 ± 0.772
C_{max} (μg/mL)	2.69 ± 0.14	NA	0.797 ± 0.221	NA	1.480 ± 0.612	NA
t_{max} (hr)	0.33 ± 0.14	NA	0.33 ± 0.14	NA	0.8 ± 0.3	NA
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.7 ± 0.2	1.2 ± 0.5	1.8 ± 0.4	1.1 ± 0.2
$t_{1/2\beta}$ (hr)	NA	NA	NA	14.8*	NA	NA
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	5.09 ± 0.62	2.05 ± 0.63	1.81 ± 0.36	1.38 ± 0.17	3.40 ± 1.20	2.449 ± 0.855
CL (L/hr/kg)	NA	0.16 ± 0.05	NA	0.22 ± 0.03	NA	0.13 ± 0.05
V_{ss} (L/kg)	NA	0.28 ± 0.06	NA	1.52 ± 0.98	NA	0.22 ± 0.07
MRT_{inf} (hr)	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.2	4.3 ± 2.6	6.8 ± 4.4	2.8 ± 0.6	1.7 ± 0.3

平均値±標準偏差（n＝3，サルのみ経口；n＝4）
*：n＝2
投与量：経口；1 mg/kg，静脈内；0.3 mg/kg
投与媒体：経口；0.5% MC，静脈内；60% DMSO
食餌条件：絶食
NA：該当せず
$t_{1/2\alpha}$：ラット：経口；t_{max}～t_{last}までで算出，静脈内；0.033 時間～t_{last}までで算出
イヌ：経口；t_{max}～6 時間又は t_{last}までで算出，静脈内；0.033 時間～4 時間又は t_{last}までで算出
サル：経口；t_{max}～t_{last}までで算出，静脈内；0.033 時間～t_{last}までで算出
$t_{1/2\beta}$：イヌ：静脈内；6 時間～t_{last}までで算出

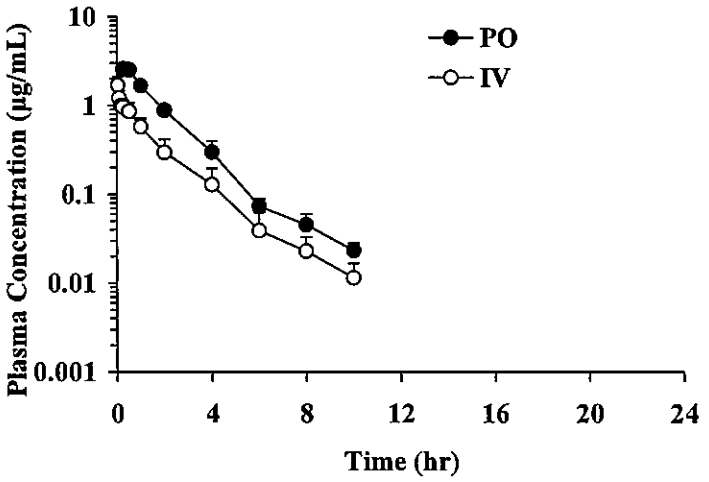


図 2　ラットにおける JTZ-951 単回経口投与及び静脈内投与後の JTZ-951 の血漿中濃度

平均値＋標準偏差（n＝3）
投与量：経口；1 mg/kg，静脈内；0.3 mg/kg
投与媒体：経口；0.5% MC，静脈内；60% DMSO
食餌条件：絶食

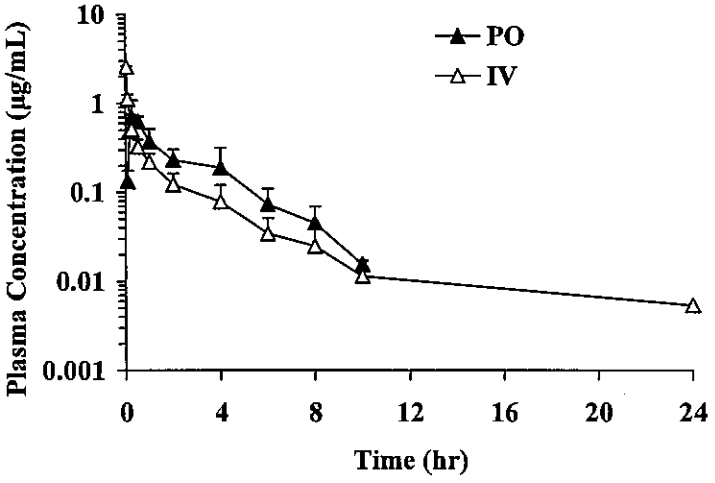


図 3　イヌにおける JTZ-951 単回経口投与及び静脈内投与後の JTZ-951 の血漿中濃度

平均値＋標準偏差（n＝3）
投与量：経口；1 mg/kg，静脈内；0.3 mg/kg
投与媒体：経口；0.5% MC，静脈内；60% DMSO
食餌条件：絶食

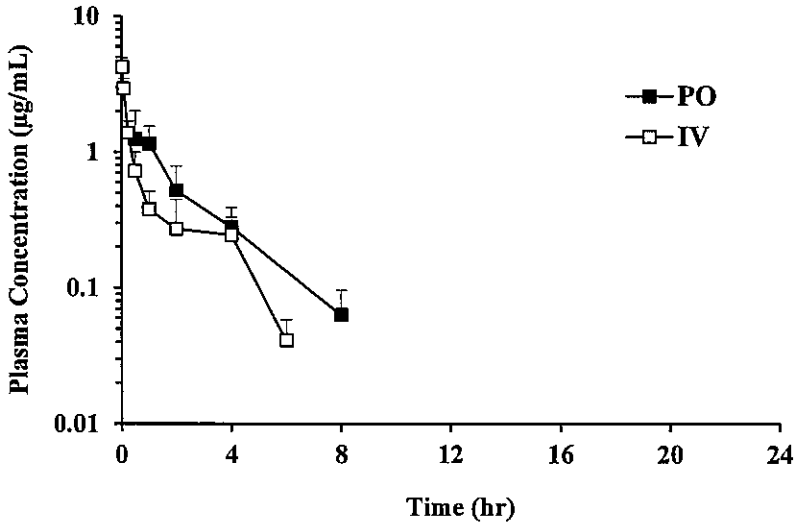


図 4 サルにおける JTZ-951 単回経口投与及び静脈内投与後の JTZ-951 の血漿中濃度

平均値＋標準偏差（経口；n＝4，静脈内；n＝3）
投与量：経口；1 mg/kg，静脈内；0.3 mg/kg
投与媒体：経口；0.5% MC，静脈内；60% DMSO
食餌条件：絶食

2.6.4.3.1.3 用量比例性

JTZ-951 を 0.3，1 及び 3 mg/kg の用量で非絶食のラット及び絶食したイヌに経口投与した後，JTZ-951 の血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータを算出して C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ の用量比例性について検討した。また，JTZ-951 を 1，3 及び 30 mg/kg の用量で絶食したサルに経口投与した後，JTZ-951 の血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータを算出して C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比例性について検討した。結果を表 3 に示した。

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-005/[redacted]-4580-G]

（評価資料：CTD4.2.2.2-9）

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ は，0.3～3 mg/kg の用量間では用量比以上に上昇した。

(2) イヌ [Report/Study Number: JTZ951-AD-003/[redacted]-4595-G]

（評価資料：CTD4.2.2.2-3）

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ は，0.3～3 mg/kg の用量間ではほぼ用量比に応じて上昇した。

(3) サル [Report/Study Number: JTZ951-AD-031/JZ951PK045, JTZ951-TX-041/[redacted]-065]

（評価資料：CTD4.2.2.2-7, 4.2.2.2-8）

C_{max} 及び AUC_{inf} は，1～30 mg/kg の用量間では用量比以上に上昇した。

表 3　ラット，イヌ及びサルにおける JTZ-951 単回経口投与後の薬物動態パラメータの用量比例性

動物種	投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC* (μg·hr/mL)
ラット	**0.3** **(0.3)**	0.185 ± 0.043 (0.2)	0.32 ± 0.07 (0.2)
	1 **(1.0)**	0.778 ± 0.194 (1.0)	1.31 ± 0.20 (1.0)
	3 **(3.0)**	3.21 ± 1.35 (4.1)	6.74 ± 1.05 (5.1)
イヌ	**0.3** **(0.3)**	0.194 ± 0.001 (0.2)	0.42 ± 0.06 (0.3)
	1 **(1.0)**	0.797 ± 0.221 (1.0)	1.61 ± 0.46 (1.0)
	3 **(3.0)**	2.09 ± 0.38 (2.6)	5.01 ± 1.17 (3.1)
サル	**1** **(1.0)**	1.480 ± 0.612 (1.0)	3.40 ± 1.20 (1.0)
	3 **(3.0)**	8.320 ± 2.920 (5.6)	22.16 ± 13.20 (6.5)
	30 **(30.0)**	53.186 ± 15.222 (35.9)	216.02 ± 25.97 (63.5)

*：ラット及びイヌ；$AUC_{0\text{-}8}$，サル；AUC_{inf}
ラット：平均値±標準偏差（n＝6）
イヌ：平均値±標準偏差（n＝3）
サル：平均値±標準偏差（n＝4）
投与媒体：0.5% MC
食餌条件：ラット；非絶食，イヌ及びサル；絶食
括弧内の値は各群の 1 mg/kg に対する比を示す。

2.6.4.3.1.4 食餌の影響

JTZ-951 を 1 mg/kg の用量で，絶食及び非絶食（又は食後）条件下のラット及びイヌに経口投与した後，経時的に JTZ-951 の血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータを算出して食餌の影響について検討した。結果を表 4 に示した。

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-001/[redacted]-4594-G]

（評価資料：CTD4.2.2.2-1）

ラットにおいて，非絶食群では絶食群に対して C_{max} 及び AUC_{inf} が 3 分の 1 となり，$t_{1/2}$ 及び MRT_{inf} が延長傾向を示した。

(2) イヌ [Report/Study Number: JTZ951-AD-003/[redacted]-4595-G]

（評価資料：CTD4.2.2.2-3）

イヌにおいて，食後群では絶食群に対して C_{max} が 10 分の 1，AUC_{inf} が 3 分の 1 となり，t_{max} が遅延し，$t_{1/2}$ 及び MRT_{inf} が延長傾向を示した。

表 4　ラット及びイヌにおける JTZ-951 単回経口投与後の JTZ-951 の薬物動態パラメータへの食餌の影響

動物種	ラット		イヌ	
食餌条件	絶食	非絶食	絶食	食後
t_{max} (hr)	0.33 ± 0.14	0.42 ± 0.14	0.33 ± 0.14	1.47 ± 2.19
C_{max} (μg/mL)	2.69 ± 0.14 (1.0)	0.834 ± 0.192 (0.3)	0.797 ± 0.221 (1.0)	0.0938 ± 0.0202 (0.1)
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.4	1.7 ± 0.2	3.4 ± 2.4
$t_{1/2\beta}$ (hr)	NA	8.3*	NA	NA
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	5.09 ± 0.62 (1.0)	1.72 ± 0.27 (0.3)	1.81 ± 0.36 (1.0)	0.53 ± 0.23 (0.3)
MRT_{inf} (hr)	1.8 ± 0.1	4.3 ± 1.9	4.3 ± 2.6	8.3 ± 4.4

平均値±標準偏差（n＝3）
*：n＝2
投与量：1 mg/kg
投与媒体：0.5% MC
NA：該当せず
$t_{1/2\alpha}$：ラット：t_{max}～t_{last}までで算出（絶食），t_{max}～6 時間又は t_{last}までで算出（非絶食）
イヌ：t_{max}～6 時間又は t_{last}までで算出（絶食），t_{max}～6 時間又は t_{last}までで算出（食後）
$t_{1/2\beta}$：ラット：6 時間～t_{last}までで算出（非絶食）
括弧内の値は各群の絶食投与時に対する比を示す。

2.6.4.3.2 反復投与後の薬物動態

JTZ-951 のマウス 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験[CTD4.2.2.2-10]，ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験[CTD4.2.2.2-11]，イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験[CTD4.2.2.2-12]及びサル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験[CTD4.2.2.2-8]で得られた血漿中濃度から薬物動態パラメータを算出し，性差及び反復投与による影響を検討した（CTD2.6.6.3 反復投与試験参照）。

(1) 性差

マウスではいずれの用量においても JTZ-951 の全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は雄に比較して雌で高かった。ラット，イヌ及びサルでは，いずれの用量においても JTZ-951 の全身曝露に性差は認められなかった。

(2) 反復投与による影響

雌雄のマウス及びラットは反復投与により JTZ-951 の全身曝露が上昇し反復投与による影響が認められたが，イヌ及びサルにおいては反復投与の影響は認められなかった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布

2.6.4.4.1.1 組織内放射能濃度

^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量でラットに経口投与後 1, 6, 24 及び 168 時間における放射能の組織内濃度を測定した。また, ^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量でイヌ及びサルに経口投与後 168 時間における放射能の組織内濃度を測定した。結果を表 5 に示した。

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G]

(評価資料：CTD4.2.2.3-1)

^{14}C-JTZ-951 をラットに投与すると盲腸及び大腸を除く各組織は, 投与後 1 時間に最高濃度を示した。盲腸及び大腸は, 投与後 6 時間に最高濃度を示した。投与後 1 時間において血漿より高い濃度を示したのは, 消化管を除いて腎臓及び肝臓のみであり, 各組織の濃度は 3.033 及び 2.449 μg eq./g を示し, 血漿中濃度（1.114 μg eq./mL）の 2.72 及び 2.20 倍であった。大脳, 小脳及び眼球の組織内濃度は低く, それぞれ 0.013, 0.019 及び 0.041 μg eq./g を示し, 血漿中濃度の 0.01, 0.02 及び 0.04 倍であった。

その後, 各組織内濃度は経時的に低下し, 投与後 168 時間において排泄経路である肝臓及び腎臓のほかに, 副腎, 精巣, 精巣上体, 精嚢及び皮膚等の組織に放射能が検出されたが, 投与後 1 時間の放射能濃度に比較すると, いずれの組織も 5%以下に低下した。

(2) イヌ [Report/Study Number: JTZ951-AD-004/[redacted]-6427-G]

(評価資料：CTD4.2.2.3-2)

^{14}C-JTZ-951 投与後 168 時間において, ラット同様, 肝臓, 腎臓, 副腎, 精巣及び皮膚等の組織に放射能が検出された。

(3) サル [Report/Study Number: JTZ951-AD-026/[redacted]-7270-G]

(評価資料：CTD4.2.2.3-3)

^{14}C-JTZ-951 投与後 168 時間において, 肝臓, 腎臓, 皮膚, 精巣上体及び精嚢等の組織に放射能が検出された。

表 5　ラット，イヌ及びサルにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g or mL)					
	ラット				イヌ	サル
	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間	168 時間	168 時間
血漿	1.114 ± 0.362 (1.00)	0.137 ± 0.068 (1.00)	0.004 ± 0.001 (1.00)	ND	0.001 ± 0.001 (1.00)	0.004 ± 0.001 (1.00)
血液	0.619 ± 0.202 (0.56)	0.081 ± 0.041 (0.59)	0.003 ± 0.001 (0.75)	0.002 ± 0.001 (NC)	ND	0.003 ± 0.000 (0.75)
大脳	0.013 ± 0.006 (0.01)	0.004 ± 0.001 (0.03)	0.001 ± 0.000 (0.25)	ND	ND	ND
小脳	0.019 ± 0.006 (0.02)	0.004 ± 0.001 (0.03)	0.001 ± 0.000 (0.25)	0.001 ± 0.001 (NC)	ND	ND
下垂体	0.227 ± 0.090 (0.20)	0.062 ± 0.022 (0.45)	0.007 ± 0.006 (1.75)	ND	ND	ND
眼球	0.041 ± 0.005 (0.04)	0.012 ± 0.003 (0.09)	0.001 ± 0.000 (0.25)	0.001 ± 0.001 (NC)	ND	ND
ハーダー氏腺	0.283 ± 0.069 (0.25)	0.073 ± 0.068 (0.53)	0.006 ± 0.001 (1.50)	0.001 ± 0.000 (NC)	NA	NA
甲状腺	0.184 ± 0.055 (0.17)	0.040 ± 0.016 (0.29)	ND	ND	ND	ND
顎下腺	0.181 ± 0.062 (0.16)	0.037 ± 0.012 (0.27)	0.003 ± 0.001 (0.75)	0.001 ± 0.001 (NC)	ND	ND
気管	0.124 ± 0.038 (0.11)	0.062 ± 0.016 (0.45)	0.006 ± 0.002 (1.50)	ND	0.001 ± 0.001 (1.00)	ND
胸腺	0.078 ± 0.013 (0.07)	0.023 ± 0.007 (0.17)	0.003 ± 0.001 (0.75)	0.001 ± 0.000 (NC)	ND	ND
心臓	0.261 ± 0.061 (0.23)	0.040 ± 0.015 (0.29)	0.002 ± 0.000 (0.50)	0.001 ± 0.000 (NC)	ND	ND
肺	0.244 ± 0.052 (0.22)	0.052 ± 0.010 (0.38)	0.004 ± 0.001 (1.00)	ND	ND	ND
肝臓	2.449 ± 0.226 (2.20)	0.831 ± 0.168 (6.07)	0.032 ± 0.005 (8.00)	0.003 ± 0.001 (NC)	0.005 ± 0.001 (5.00)	0.005 ± 0.002 (1.25)
腎臓	3.033 ± 0.345 (2.72)	1.126 ± 0.345 (8.22)	0.066 ± 0.006 (16.50)	0.002 ± 0.000 (NC)	0.006 ± 0.002 (6.00)	0.003 ± 0.001 (0.75)
副腎	0.248 ± 0.112 (0.22)	0.047 ± 0.016 (0.34)	0.024 ± 0.006 (6.00)	0.011 ± 0.008 (NC)	1.066 ± 0.182 (1066.00)	ND
脾臓	0.103 ± 0.024 (0.09)	0.035 ± 0.010 (0.26)	0.005 ± 0.001 (1.25)	0.001 ± 0.000 (NC)	ND	ND
膵臓	0.183 ± 0.084 (0.16)	0.041 ± 0.013 (0.30)	0.003 ± 0.000 (0.75)	0.001 ± 0.000 (NC)	ND	ND
白色脂肪	0.060 ± 0.009 (0.05)	0.022 ± 0.006 (0.16)	0.006 ± 0.006 (1.50)	0.001 ± 0.000 (NC)	ND	ND
褐色脂肪	0.148 ± 0.044 (0.13)	0.035 ± 0.007 (0.26)	0.004 ± 0.001 (1.00)	0.001 ± 0.001 (NC)	ND	ND
骨格筋	0.082 ± 0.035 (0.07)	0.017 ± 0.003 (0.12)	0.002 ± 0.001 (0.50)	ND	ND	ND
白色皮膚	0.261 ± 0.054 (0.23)	0.102 ± 0.027 (0.74)	0.010 ± 0.001 (2.50)	0.002 ± 0.001 (NC)	0.009 ± 0.011 (9.00)	NA

(次ページに続く)

表 5　ラット，イヌ及びサルにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の組織内放射能濃度（続き）

組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g or mL)					
	ラット				イヌ	サル
	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間	168 時間	168 時間
有色皮膚	NA	NA	NA	NA	0.005 ± 0.005 (5.00)	0.002 ± 0.000 (0.50)
骨髄	0.142 ± 0.047 (0.13)	0.033 ± 0.013 (0.24)	0.004 ± 0.000 (1.00)	ND	ND	ND
動脈	0.220 ± 0.064 (0.20)	0.049 ± 0.012 (0.36)	0.005 ± 0.001 (1.25)	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	0.772 ± 0.225 (0.69)	0.061 ± 0.017 (0.45)	0.004 ± 0.001 (1.00)	0.001 ± 0.001 (NC)	0.001 ± 0.001 (1.00)	ND
精巣	0.096 ± 0.014 (0.09)	0.070 ± 0.030 (0.51)	0.016 ± 0.003 (4.00)	0.003 ± 0.001 (NC)	0.327 ± 0.073 (327.00)	ND
精巣上体	0.185 ± 0.028 (0.17)	0.090 ± 0.026 (0.66)	0.015 ± 0.003 (3.75)	0.002 ± 0.000 (NC)	0.002 ± 0.001 (2.00)	0.001 ± 0.000 (0.25)
前立腺	0.100 ± 0.017 (0.09)	0.032 ± 0.016 (0.23)	0.004 ± 0.001 (1.00)	0.001 ± 0.000 (NC)	0.001 ± 0.001 (1.00)	ND
精嚢	0.105 ± 0.021 (0.09)	0.054 ± 0.015 (0.39)	0.027 ± 0.007 (6.75)	0.003 ± 0.000 (NC)	NA	0.001 ± 0.001 (0.25)
胃	8.653 ± 1.989 (7.77)	1.888 ± 1.148 (13.78)	0.122 ± 0.035 (30.50)	0.001 ± 0.001 (NC)	0.003 ± 0.001 (3.00)	ND
小腸	2.735 ± 0.250 (2.46)	0.525 ± 0.236 (3.83)	0.008 ± 0.002 (2.00)	ND	ND	ND
盲腸	0.240 ± 0.031 (0.22)	4.497 ± 1.178 (32.82)	0.018 ± 0.003 (4.50)	ND	ND	0.001 ± 0.001 (0.25)
大腸	0.188 ± 0.050 (0.17)	2.379 ± 1.276 (17.36)	0.016 ± 0.005 (4.00)	ND	0.001 ± 0.001 (1.00)	0.001 ± 0.001 (0.25)
膀胱	0.404 ± 0.048 (0.36)	0.166 ± 0.087 (1.21)	0.008 ± 0.001 (2.00)	0.002 ± 0.000 (NC)	0.001 ± 0.002 (1.00)	0.001 ± 0.001 (0.25)

平均値±標準偏差（n＝3）
投与量：1 mg/kg，投与媒体：PEG200，食餌条件：絶食
ND：検出限界未満，NC：算出できず，NA：該当せず
括弧内の値は各群の組織／血漿中濃度比を示す。

2.6.4.4.1.2 全身オートラジオグラフィー

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G]

（評価資料：CTD4.2.2.3-1）

^{14}C-JTZ-951 投与後の組織分布及びその経時的変化を検討するために，^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量でラットに経口投与し，投与後 1，6，24 及び 168 時間に全身オートラジオグラフィーを実施した。

投与後 1 時間で放射能は全身に分布し，特に胃内容物及び腸内容物に高い放射能が認められ，次いで腎臓，膀胱内尿及び肝臓に高い放射能が認められた。一方，脂肪，眼球及び脳の放射能は低かった。投与後 24 時間では大部分の組織で放射能の低下が認められ，放射能が検出されたのは腸内容物，胃内容物，膀胱，腎臓，皮膚及び肝臓であった。投与後 168 時間に放射能が検出されたのは腸内容物のみであった。

2.6.4.4.2 蛋白結合及び血球移行性

(1) *In vitro* 蛋白結合 [Report/Study Number: JTZ951-AD-006/JZ951PK010, JTZ951-AD-028/JZ951PK038, JTZ951-AD-035/JZ951PK051]

（評価資料：CTD4.2.2.3-4, 4.2.2.3-5, 4.2.2.3-6）

JTZ-951 を *in vitro* で雄性のマウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの血漿に添加（最終濃度：1, 10，100 及び 300 μg/mL，マウスは 1 及び 10 μg/mL）した後，平衡透析法（37°C，6 時間インキュベーション）により血漿蛋白結合率を算出した。

JTZ-951 の血漿蛋白への結合率はヒトで最も高く，次いでサル，ラット，イヌ，マウスの順であった（表 6）。マウス，ラット，イヌ，サル及びヒト血漿蛋白への結合率は，1～10 μg/mL の濃度範囲でそれぞれ 91.1%～92.2%，98.3%～98.4%，96.0%～96.7%，99.0%及び 99.5%とほぼ一定の値を示したが，100 μg/mL 以上の濃度において飽和傾向が認められ，ラット，イヌ，サル及びヒトの 300 μg/mL ではそれぞれ 94.6%，91.3%，97.7%及び 97.9%であった。

表 6 マウス，ラット，イヌ，サル及びヒト血漿蛋白への **JTZ-951** の結合

最終濃度 (μg/mL)	蛋白結合率 (%)				
	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト
1	91.1	98.3 ± 0.0	96.7 ± 0.0	99.0 ± 0.0	99.5 ± 0.0
10	92.2	98.4 ± 0.1	96.0 ± 0.1	99.0 ± 0.0	99.5 ± 0.0
100	NA	97.6 ± 0.1	94.0 ± 0.1	98.6 ± 0.1	99.1 ± 0.1
300	NA	94.6 ± 0.2	91.3 ± 0.6	97.7 ± 0.1	97.9 ± 0.2

マウス：平均値（n＝2），ラット，イヌ，サル及びヒト：平均値±標準偏差（n＝3）
マウス：38 匹からプール血漿を調製，ラット及びサル：12 匹からプール血漿を調製，イヌ：3 匹からプール血漿を調製，ヒト：6 名からプール血漿を調製
NA：該当せず

(2) *In vitro* 結合蛋白 [Report/Study Number: JTZ951-AD-037/JZ951PK053]

（評価資料：CTD4.2.2.3-7）

^{14}C-JTZ-951 を *in vitro* で 4% HSA 及び 0.07% AAG に添加（最終濃度：1 及び 10 μg/mL）した後，平衡透析法（37°C，6 時間インキュベーション）により精製ヒト蛋白質への結合率を算出した。結果を表 7 に示した。

4% HSA への結合率は，98.8%及び 98.7%であり，0.07% AAG への結合率は，69.1%及び 15.1%であった。4% HSA への結合率は 0.07% AAG よりも高かったことから，アルブミンが JTZ-951 のヒト血漿蛋白結合における主要成分であると考えられた。

表 7　精製ヒト蛋白溶液中における ^{14}C-JTZ-951 の蛋白結合

最終濃度	蛋白結合率 (%)	
(μg/mL)	4% HSA	0.07% AAG
1	98.8 ± 0.0	69.1 ± 15.1*
10	98.7 ± 0.0	15.1 ± 1.5

平均値±標準偏差（n＝3）
*：n＝9 の平均値±標準偏差

(3) *In vitro* 血球移行 [Report/Study Number: JTZ951-AD-007/JZ951PK011, JTZ951-AD-029/[redacted]-7294-G]

（評価資料：CTD4.2.2.3-8, 4.2.2.3-9）

^{14}C-JTZ-951 を *in vitro* でラット，イヌ，サル及びヒトの血液に添加（最終濃度：1，10，100 及び 300 μg/mL）し，37°C で 30 分間インキュベーションした後，血液及び血漿中の放射能を測定し，血液／血漿中濃度比及び血球移行率を算出した。結果を表 8 に示した。

1～300 μg/mL の濃度範囲における，ラット，イヌ，サル及びヒトの血球移行率は，それぞれ 1.8%～8.7%，3.6%～18.8%，1.7%～4.8%及び 2.5%～6.8%であった。また，ラット，イヌ，サル及びヒトの血液／血漿中濃度比は，それぞれ 0.63～0.68，0.52～0.61，0.58～0.59 及び 0.56～0.59 であった。いずれの動物種でも，^{14}C-JTZ-951 の血球移行率は低かった。

表 8　^{14}C-JTZ-951 のラット，イヌ，サル及びヒト血球への移行

最終濃度	血球移行率 (%)				血液／血漿中濃度比			
(μg/mL)	ラット	イヌ	サル	ヒト	ラット	イヌ	サル	ヒト
1	4.2 ± 1.7	3.6 ± 2.0	2.6 ± 0.7	2.5 ± 3.2	0.64 ± 0.01	0.52 ± 0.02	0.58 ± 0.02	0.56 ± 0.04
10	1.8 ± 1.5	7.2 ± 2.0	1.7 ± 0.3	3.3 ± 1.1	0.63 ± 0.01	0.54 ± 0.02	0.58 ± 0.03	0.57 ± 0.02
100	4.5 ± 2.0	17.6 ± 1.7	2.9 ± 2.3	2.5 ± 3.1	0.65 ± 0.02	0.60 ± 0.04	0.58 ± 0.01	0.56 ± 0.01
300	8.7 ± 3.2	18.8 ± 4.6	4.8 ± 0.8	6.8 ± 1.7	0.68 ± 0.01	0.61 ± 0.03	0.59 ± 0.02	0.59 ± 0.02

平均値±標準偏差（n＝3）

2.6.4.4.3 妊娠又は授乳動物における分布

(1) 妊娠ラットにおける組織内濃度 [Report/Study Number: JTZ951-AD-036/[redacted]-7773-G]

（評価資料：CTD4.2.2.3-10）

^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量で絶食の妊娠 18 日目の雌性ラットに経口投与後 1, 6 及び 24 時間における母体及び胎児の組織内放射能濃度を測定した。結果を表 9 に示した。

^{14}C-JTZ-951 を妊娠ラットに経口投与すると，胎児血液は投与後 1 時間に，その他の採取した胎児組織の放射能濃度は投与後 6 時間に最高値を示した。

投与後 1 及び 6 時間の母動物血漿中放射能濃度は 2.370 及び 0.191 μg eq./mL であり，すべての胎児組織の放射能濃度は母動物血漿中放射能濃度の 0.39 倍以下であった。

投与後 24 時間にはすべての胎児組織の放射能濃度は最高濃度の 25%以下に低下した。

胎児全身への放射能の分布率はすべての時点で総投与量の 0.03%以下であった。

表 9　妊娠 18 日目のラットにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g or mL)		
	妊娠ラット		
	1 時間	6 時間	24 時間
血漿	2.370 ± 0.453 (1.00)	0.191 ± 0.033 (1.00)	0.004 ± 0.001 (1.00)
血液	1.447 ± 0.275 (0.61)	0.121 ± 0.021 (0.63)	0.003 ± 0.001 (0.75)
大脳	0.037 ± 0.006 (0.02)	0.005 ± 0.001 (0.03)	ND
小脳	0.040 ± 0.007 (0.02)	0.007 ± 0.001 (0.04)	0.001 ± 0.001 (0.25)
下垂体	0.481 ± 0.113 (0.20)	0.110 ± 0.028 (0.58)	0.013 ± 0.014 (3.25)
眼球	0.085 ± 0.017 (0.04)	0.018 ± 0.003 (0.09)	0.001 ± 0.000 (0.25)
ハーダー氏腺	0.680 ± 0.094 (0.29)	0.436 ± 0.266 (2.28)	0.016 ± 0.004 (4.00)
甲状腺	0.304 ± 0.066 (0.13)	0.051 ± 0.014 (0.27)	ND
顎下腺	0.342 ± 0.069 (0.14)	0.052 ± 0.009 (0.27)	0.003 ± 0.001 (0.75)
気管	0.298 ± 0.080 (0.13)	0.053 ± 0.006 (0.28)	0.004 ± 0.001 (1.00)
胸腺	0.236 ± 0.051 (0.10)	0.052 ± 0.019 (0.27)	0.004 ± 0.001 (1.00)
心臓	0.510 ± 0.082 (0.22)	0.066 ± 0.016 (0.35)	0.003 ± 0.001 (0.75)
肺	0.717 ± 0.075 (0.30)	0.081 ± 0.011 (0.42)	0.006 ± 0.002 (1.50)
肝臓	2.324 ± 0.242 (0.98)	0.563 ± 0.157 (2.95)	0.024 ± 0.005 (6.00)
腎臓	4.674 ± 1.448 (1.97)	1.203 ± 0.288 (6.30)	0.072 ± 0.013 (18.00)
副腎	0.598 ± 0.178 (0.25)	0.074 ± 0.027 (0.39)	0.006 ± 0.001 (1.50)
脾臓	0.231 ± 0.025 (0.10)	0.058 ± 0.006 (0.30)	0.006 ± 0.001 (1.50)
膵臓	0.353 ± 0.056 (0.15)	0.128 ± 0.059 (0.67)	0.004 ± 0.000 (1.00)
白色脂肪	0.093 ± 0.018 (0.04)	0.017 ± 0.002 (0.09)	ND
褐色脂肪	0.327 ± 0.139 (0.14)	0.043 ± 0.006 (0.23)	0.003 ± 0.001 (0.75)
骨格筋	0.130 ± 0.038 (0.05)	0.030 ± 0.016 (0.16)	0.002 ± 0.000 (0.50)
皮膚	0.399 ± 0.066 (0.17)	0.121 ± 0.038 (0.63)	0.009 ± 0.006 (2.25)
骨髄	0.302 ± 0.076 (0.13)	0.050 ± 0.008 (0.26)	0.005 ± 0.001 (1.25)
動脈	0.373 ± 0.105 (0.16)	0.073 ± 0.014 (0.38)	0.005 ± 0.001 (1.25)

（次ページに続く）

表 9　妊娠 18 日目のラットにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の組織内放射能濃度（続き）

組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g or mL)		
	妊娠ラット		
	1 時間	6 時間	24 時間
腸間膜リンパ節	1.117 ± 0.303 (0.47)	0.162 ± 0.078 (0.85)	0.005 ± 0.001 (1.25)
子宮	0.706 ± 0.160 (0.30)	0.262 ± 0.073 (1.37)	0.018 ± 0.005 (4.50)
卵巣	0.400 ± 0.031 (0.17)	0.219 ± 0.104 (1.15)	0.149 ± 0.054 (37.25)
乳腺	0.683 ± 0.071 (0.29)	0.496 ± 0.291 (2.60)	0.083 ± 0.041 (20.75)
胎盤	0.423 ± 0.098 (0.18)	0.158 ± 0.058 (0.83)	0.017 ± 0.001 (4.25)
羊膜	0.060 ± 0.028 (0.03)	0.117 ± 0.032 (0.61)	0.048 ± 0.013 (12.00)
羊水	0.002 ± 0.002 (0.00)	0.004 ± 0.002 (0.02)	0.004 ± 0.001 (1.00)
胃	7.710 ± 0.398 (3.25)	2.202 ± 0.910 (11.53)	0.311 ± 0.029 (77.75)
小腸	4.517 ± 1.864 (1.91)	2.247 ± 0.197 (11.76)	0.027 ± 0.016 (6.75)
盲腸	2.061 ± 2.239 (0.87)	10.365 ± 2.937 (54.27)	0.110 ± 0.014 (27.50)
大腸	1.521 ± 1.837 (0.64)	1.614 ± 1.148 (8.45)	0.062 ± 0.021 (15.50)
膀胱	0.696 ± 0.067 (0.29)	0.223 ± 0.010 (1.17)	0.011 ± 0.002 (2.75)
胎児（全身）	0.028 ± 0.003 (0.01)	0.065 ± 0.037 (0.34)	0.009 ± 0.004 (2.25)
胎児血液	0.025 ± 0.008 (0.01)	0.017 ± 0.002 (0.09)	0.002 ± 0.002 (0.50)
胎児血漿	0.038 ± 0.009 (0.02)	0.052 ± 0.016 (0.27)	0.004 ± 0.001 (1.00)
胎児脳	0.005 ± 0.002 (0.00)	0.012 ± 0.002 (0.06)	0.003 ± 0.001 (0.75)
胎児心臓	0.025 ± 0.010 (0.01)	0.036 ± 0.016 (0.19)	0.006 ± 0.001 (1.50)
胎児肺	0.029 ± 0.010 (0.01)	0.052 ± 0.023 (0.27)	0.008 ± 0.003 (2.00)
胎児肝臓	0.042 ± 0.010 (0.02)	0.060 ± 0.033 (0.31)	0.008 ± 0.003 (2.00)
胎児腎臓	0.031 ± 0.010 (0.01)	0.052 ± 0.022 (0.27)	0.009 ± 0.002 (2.25)
胎児消化管	0.027 ± 0.011 (0.01)	0.074 ± 0.034 (0.39)	0.010 ± 0.002 (2.50)
胎児皮膚	0.025 ± 0.009 (0.01)	0.070 ± 0.036 (0.37)	0.009 ± 0.002 (2.25)
胎児筋肉	0.027 ± 0.009 (0.01)	0.074 ± 0.040 (0.39)	0.011 ± 0.001 (2.75)

平均値±標準偏差（n = 3）
投与量：1 mg/kg，投与媒体：PEG200，食餌条件：絶食
ND：検出限界未満
括弧内の値は各群の組織／血漿中濃度比を示す。

2.6.4.5 代謝

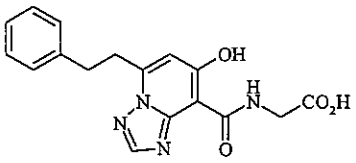
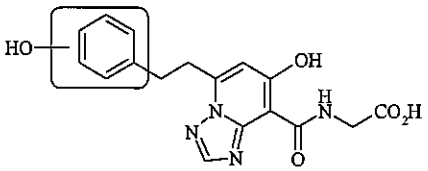
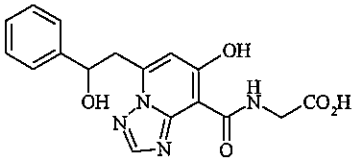
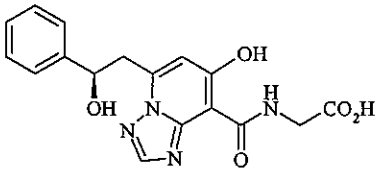
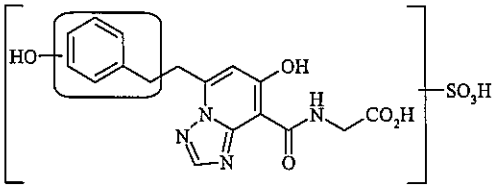
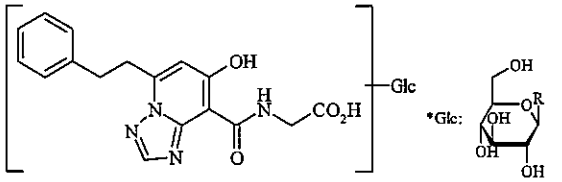
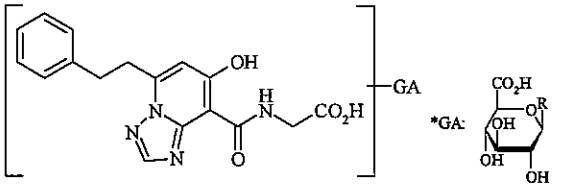
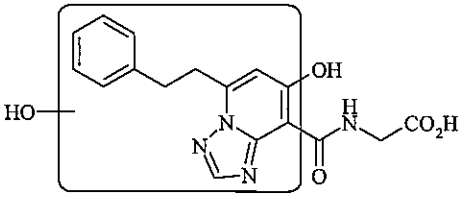
2.6.4.5.1 代謝物の同定と構造解析

(1) 代謝物の同定 [Report/Study Number: JTZ951-AD-008/[redacted]-6484-G, JTZ951-AD-030/JZ951PK037, JTZ951-AD-023/JZ951PK029, JTZ951-AD-032/JZ951PK046]

（評価資料：CTD4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2, 4.2.2.4-3, 4.2.2.4-4）

^{14}C-JTZ-951 を経口投与したラット，サル及び JTZ-951 を経口投与したヒトの生体試料を使用した。代謝物の構造推定は，LC/MS/MS を用いて行った。代謝物のコード番号と推定構造式を表 10 に示した。

表 10 JTZ-951 及びその代謝物

代謝物名	化合物番号	構造式
	JTZ-951	
M1	NA	
M2*	[redacted]	
(R)-M2	[redacted]	
M3	NA	
M4	NA	
M5	NA	
M6	NA	

M2 及び(R)-M2 を除いて，M1 から M6 の化学構造は同定されていない。
*：M2 は鏡像異性体（(R)-M2 及び(S)-M2）の混合物。
NA：該当せず

2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝

2.6.4.5.2.1 血漿の代謝物プロファイリング

^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量でラット，イヌ及びサルに経口投与した後，得られた血漿中の JTZ-951 及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定した。なお，ラットでは投与後 1 及び 6 時間，イヌでは投与後 0.5 及び 6 時間，サルでは投与後 2 及び 6 時間の血漿を用いた。結果を表 11 に示した。また，JTZ-951 を 200 mg/man の用量で健康成人男性に単回経口投与した後に得られた血漿を 0～24 時間の平均薬物濃度が得られるようにプールした試料を個体別に作成し，LC/MS を用いて分析を行った。JTZ-951 及び代謝物濃度は，JTZ-951 の検量線に基づいて算出した。結果を表 12 に示した。

JTZ-951 を 10 mg/man の用量で 1 日 1 回，15 日間反復経口投与した維持血液透析患者 6 名の最終投与後 1.5 及び 6 時間のプール血漿を用いて分析を行った。

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-009/[redacted]-6483-G]

（評価資料：CTD4.2.2.4-5）

投与後 1 及び 6 時間の血漿中には主成分として JTZ-951 が認められた。試料中放射能に占める JTZ-951 の割合は，それぞれ 98.6%及び 91.2%であった。

(2) イヌ [Report/Study Number: JTZ951-AD-009/[redacted]-6483-G]

（評価資料：CTD4.2.2.4-5）

投与後 0.5 及び 6 時間の血漿中には主成分として JTZ-951 が認められた。試料中放射能に占める JTZ-951 の割合は，それぞれ 92.6%及び 92.4%であった。

(3) サル [Report/Study Number: JTZ951-AD-030/JZ951PK037]

（評価資料：CTD4.2.2.4-2）

投与後 2 及び 6 時間の血漿中には主成分として JTZ-951 が認められた。試料中放射能に占める JTZ-951 の割合は，それぞれ 95.2%及び 91.1%であった。

(4) ヒト [Report/Study Number: JTZ951-AD-023/JZ951PK029, JTZ951-AD-032/JZ951PK046]

（評価資料：CTD4.2.2.4-3, 4.2.2.4-4）

健康成人男性に JTZ-951 を単回経口投与した後に得られた血漿中の主成分は JTZ-951 であった。代謝物として M2 及び M5 が認められた。0～24 時間の平均 JTZ-951 濃度に対する M2 及び M5 の平均濃度の割合はそれぞれ 1.0%～1.7%及び 0.6%以下であった。なお，M2 及び M5 は 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験のラット血漿中でも認められた。

維持血液透析患者に JTZ-951 を 15 日間反復経口投与後 1.5 及び 6 時間の血漿中には主成分として JTZ-951 が認められ，代謝物としては M2 のみ検出された。また，M2 は鏡像異性体（(R)-M2 及び(S)-M2 の混合物）であり，その比率（(R)-M2：(S)-M2）は 15 日間反復経口投与後 1.5 時間及び 6 時間ではそれぞれ 92.0:8.0 及び 89.8:10.2 であり，M2 の主成分は(R)-M2 であった。

表 11 ラット，イヌ及びサルにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の血漿中代謝物プロファイル

動物種	時間 (hr)	血漿中濃度 (μg eq. /mL)								
		総血漿中濃度	JTZ-951	M1	M2	M3	M4	M5	M6	その他*
ラット	1	1.114 (100.0)	1.098 (98.6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.016 (1.4)
	6	0.137 (100.0)	0.125 (91.2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.012 (8.8)
イヌ	0.5	0.754 (100.0)	0.698 (92.6)	ND	ND	ND	0.003 (0.4)	ND	ND	0.053 (7.0)
	6	0.146 (100.0)	0.135 (92.4)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.011 (7.6)
サル	2	3.387 (100.0)	3.224 (95.2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.163 (4.8)
	6	0.750 (100.0)	0.683 (91.1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.067 (8.9)

括弧内の値は総血漿中濃度に占める割合を示す。
総血漿中濃度：平均値（n＝3）
JTZ-951 及び代謝物：3 個体のプール血漿より算出
投与媒体：PEG200，食餌条件：絶食
ND：検出限界未満
*：未抽出放射能を含む

表 12 JTZ-951 単回経口投与（MBX1-1 [200 mg/man]）後のヒト血漿サンプル中の JTZ-951 及びその代謝物の血漿中濃度

時間	血漿中濃度 (ng/mL)					
	JTZ-951	M1	M2	M3	M4	M5
0～24 時間	3610.9～5286.7	BLQ	38.8～89.7 (1.0～1.7)	BLQ	BLQ	≤30.2 (≤0.6)

括弧内の値は JTZ-951 濃度に対する各代謝物濃度の割合を示す。
M1，M2，M3，M4 及び M5 の濃度は JTZ-951 の検量線を用いて算出した。
被験者ごとに投与後 24 時間までの血漿をプールした。
BLQ：定量下限未満
定量下限：30 ng/mL

2.6.4.5.2.2 尿、糞及び胆汁中の代謝物プロファイリング

^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量でラット，イヌ及びサルに経口投与した後，尿及び糞を採取した。また，胆管瘻ラットに ^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量で経口投与した後，胆汁を採取した。これら試料中の JTZ-951 及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定した。結果を表 13 に示した。また，JTZ-951 を 200 mg/man の用量で健康成人男性に単回経口投与した後に得られた尿中の JTZ-951 及び代謝物を LC/MS を用いて分析した。

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-009/[redacted]-6483-G]

（評価資料：CTD4.2.2.4-5）

投与後 48 時間までに，投与放射能の 43.5%が尿中に排泄された。尿中放射能における主成分は

JTZ-951 であり，試料中放射能に占める JTZ-951 の割合は 60.8%であった。代謝物として M1, M2, M3，M4 及び M5 が認められ，それぞれ試料中放射能の 3.6%，4.1%，10.5%，7.4%及び 5.6%であった。

投与後 48 時間までに，投与放射能の 49.8%が糞中に排泄された。糞中放射能における主成分は JTZ-951 であり，試料中放射能に占める JTZ-951 の割合は 69.7%であった。代謝物として M1，M2 及び M3 が認められ，試料中放射能の 8.7%，3.9%及び 1.6%であった。

投与後 24 時間までに，投与放射能の 68.2%が胆汁中に排泄された。胆汁中放射能における主成分は JTZ-951 であり，試料中放射能に占める JTZ-951 の割合は 81.8%であった。代謝物として M1～M5 が認められたが，その割合は試料中放射能の 0.6%～2.2%とわずかであった。

(2) イヌ [Report/Study Number: JTZ951-AD-009/[redacted]-6483-G]

（評価資料：CTD4.2.2.4-5）

投与後 48 時間までに，投与放射能の 8.2%が尿中に排泄された。尿中放射能における主成分は JTZ-951 であり，試料中放射能に占める JTZ-951 の割合は 81.2%であった。代謝物として M4 及び M5 が認められ，それぞれ試料中放射能の 9.4%及び 6.0%であった。

投与後 48 時間までに，投与放射能の 84.9%が糞中に排泄された。糞中放射能における主成分は JTZ-951 であり，試料中放射能に占める JTZ-951 の割合は 89.8%であった。代謝物として M1 が認められたが，その割合は試料中放射能の 0.6%とわずかであった。

(3) サル [Report/Study Number: JTZ951-AD-030/JZ951PK037]

（評価資料：CTD4.2.2.4-2）

投与後 96 時間までに，投与放射能の 23.0%が尿中に排泄された。尿中放射能における主成分は JTZ-951 であり，試料中放射能に占める JTZ-951 の割合は 34.5%であった。代謝物として M3, M4, M5 及び M6 が認められ，それぞれ試料中放射能の 8.8%，14.6%，29.1%及び 3.2%であった。

投与後 96 時間までに，投与放射能の 68.9%が糞中に排泄された。糞中放射能における主成分は JTZ-951 であり，試料中放射能に占める JTZ-951 の割合は 77.6%であった。代謝物として M6 が認められ，その割合は試料中放射能の 13.1%であった。M6 はサルのみで検出された。

(4) ヒト [Report/Study Number: JTZ951-AD-023/JZ951PK029]

（評価資料：CTD4.2.2.4-3）

尿中の主成分は JTZ-951 であった。代謝物としては M2，M5，M3，M4 及び M1 が認められた。

表 13 ラット，イヌ及びサルにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の尿，糞及び胆汁中代謝物プロファイル

動物種	試料	時間 (hr)	排泄率 (% of dose)								
			総排泄率	JTZ-951	M1	M2	M3	M4	M5	M6	その他*
ラット	尿	0～48	43.5 (100.0)	26.4 (60.8)	1.6 (3.6)	1.8 (4.1)	4.6 (10.5)	3.2 (7.4)	2.4 (5.6)	ND	3.5 (8.0)
	糞	0～48	49.8 (100.0)	34.7 (69.7)	4.3 (8.7)	1.9 (3.9)	0.8 (1.6)	ND	ND	ND	8.1 (16.1)
	胆汁	0～24	68.2 (100.0)	55.8 (81.8)	0.5 (0.8)	0.9 (1.3)	1.5 (2.2)	0.4 (0.6)	1.5 (2.2)	ND	7.6 (11.1)
イヌ	尿	0～48	8.2 (100.0)	6.7 (81.2)	ND	ND	ND	0.8 (9.4)	0.5 (6.0)	ND	0.2 (3.4)
	糞	0～48	84.9 (100.0)	76.2 (89.8)	0.5 (0.6)	ND	ND	ND	ND	ND	8.2 (9.6)
サル	尿	0～96	23.0 (100.0)	7.9 (34.5)	ND	ND	2.0 (8.8)	3.4 (14.6)	6.7 (29.1)	0.7 (3.2)	2.3 (9.8)
	糞	0～96	68.9 (100.0)	53.5 (77.6)	ND	ND	ND	ND	ND	9.0 (13.1)	6.4 (9.3)

括弧内の値は総排泄率に占める割合を示す。
総排泄率：平均値（n＝3）
JTZ-951 及び代謝物：3 個体の各プール試料より算出
投与媒体：PEG200，食餌条件：絶食
ND：検出限界未満
*：未抽出放射能を含む

2.6.4.5.3 *In vitro* 代謝

2.6.4.5.3.1 肝臓における *In vitro* 代謝

(1) 肝ミクロソームにおける JTZ-951 の代謝（NADPH 存在下） [Report/Study Number: JTZ951-AD-010/[redacted]-6531-G, JTZ951-AD-027/[redacted]-7281-G]

（評価資料：CTD4.2.2.4-6, 4.2.2.4-8）

^{14}C-JTZ-951（最終濃度：10 μmol/L）を，雄性ラット（SD：400 例），雄性イヌ（ビーグル：8 例），雄性サル（カニクイザル：10 例）及び男女ヒト（男性：25 例，女性：25 例）のプール肝ミクロソームと NADPH 存在下，37°C で 2 時間インキュベーションした。反応終了後，試料中の JTZ-951 及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定し，JTZ-951 の代謝速度及び代謝物の生成速度を算出した。結果を表 14 に示した。

JTZ-951 は肝ミクロソーム中で代謝を受けにくく，ヒト及びラットにおいてわずかに M2 が生成し，M1 も検出された。サルではわずかに M2 及び M6 が生成した。一方，イヌでは全く代謝されなかった。

表 14 ラット，イヌ，サル及びヒト肝ミクロソームにおける ^{14}C-JTZ-951 の *in vitro* 代謝

動物種	代謝速度 (pmol/min/mg protein)	生成速度 (pmol/min/mg protein)						
	JTZ-951	M1	M2	M3	M4	M5	M6	その他
ラット	1.4 (97.8)	0.6 (0.7)	1.3 (1.6)	ND	ND	ND	ND	ND
イヌ	NC (100.0)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
サル	5.2 (93.8)	ND	1.0 (1.3)	ND	ND	ND	4.2 (5.0)	ND
ヒト	5.2 (93.6)	0.5 (0.6)	4.9 (5.9)	ND	ND	ND	ND	ND

平均値（n＝2）
括弧内の値は総ピーク面積に占める放射能の割合を示す。
その他（%）＝100－同定されたピーク面積の割合
ミクロソーム濃度：1 mg protein/mL
ND：検出限界未満
NC：算出できず

(2) 肝細胞における JTZ-951 の代謝 [Report/Study Number: JTZ951-AD-011/[redacted]-6533-G, JTZ951-AD-027/[redacted]-7281-G]

（評価資料：CTD4.2.2.4-7, 4.2.2.4-8）

^{14}C-JTZ-951（最終濃度：10 μmol/L）を，雄性ラット（SD：12 例），雄性イヌ（ビーグル：5 例），雄性サル（カニクイザル：3 例）及び男女ヒト（男性：5 例，女性：5 例）のプール凍結肝細胞と，37°C で 8 時間インキュベーションした。反応終了後，試料中の JTZ-951 及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定し，JTZ-951 の代謝速度及び代謝物の生成速度を算出した。結果を表 15 に示した。

JTZ-951 は肝細胞中で代謝を受けにくく，ヒト及びラットにおいてわずかに代謝され，M2 が生成した。また，ヒトでは M3 もわずかに検出された。サルでは M3，M4 及び M6 がわずかに生成し，M5 も検出された。一方，イヌでは全く代謝されなかった。

表 15 ラット，イヌ，サル及びヒト肝細胞における ^{14}C-JTZ-951 の *in vitro* 代謝

動物種	代謝速度 (pmol/min/10^6 cells)	生成速度 (pmol/min/10^6 cells)						
	JTZ-951	M1	M2	M3	M4	M5	M6	その他
ラット	0.1 (99.3)	ND	0.1 (0.5)	ND	ND	ND	ND	NC (0.3)
イヌ	0.0 (100.0)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
サル	1.1 (89.4)	ND	ND	0.2 (1.7)	0.3 (3.0)	0.1 (0.3)	0.3 (3.4)	NC (2.3)
ヒト	0.9 (91.5)	ND	0.8 (7.7)	0.1 (0.5)	ND	ND	ND	NC (0.4)

平均値（n＝2）
括弧内の値は総ピーク面積に占める放射能の割合を示す。
その他（%）＝100－同定されたピーク面積の割合
肝細胞濃度：2 × 10^6 cells/mL
ND：検出限界未満
NC：算出できず

2.6.4.5.3.2 CYP 分子種の同定

(1) JTZ-951 のヒト CYP 発現系酵素における代謝 [Report/Study Number: JTZ951-AD-012/[redacted]-6532-G]

（評価資料：CTD4.2.2.4-9）

^{14}C-JTZ-951（最終濃度：10 μmol/L）を，ヒト CYP 発現系酵素（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，3A4 及び 3A5）と NADPH 存在下，37°C で 1 時間インキュベーションした。反応終了後，試料中の JTZ-951 及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定し，JTZ-951 の代謝速度及び代謝物生成速度を算出した。結果を表 16 に示した。

^{14}C-JTZ-951 は CYP2C8，2C9 及び 3A4 によって代謝され，M2 が生成した。一方，そのほかの CYP 発現系酵素では代謝されなかった。

表 16 ヒト CYP 発現系酵素における ^{14}C-JTZ-951 の *in vitro* 代謝

CYP 分子種	代謝速度 (pmol/min/nmol CYP)	生成速度 (pmol/min/nmol CYP)					
	JTZ-951	M1	M2	M3	M4	M5	その他
2C8	70.0 (97.5)	ND	70.0 (2.1)	ND	ND	ND	NC (0.4)
2C9	208.3 (93.8)	ND	208.3 (6.3)	ND	ND	ND	ND
3A4	6.7 (99.6)	ND	13.4 (0.4)	ND	ND	ND	ND

平均値（n＝2）
括弧内の値は総ピーク面積に占める放射能の割合を示す。
その他（%）＝100－同定されたピーク面積の割合
CYP 濃度：50 pmol CYP/mL
ND：検出限界未満
NC：算出できず

(2) CYP 阻害剤の影響 [Report/Study Number: JTZ951-AD-012/[redacted]-6532-G]

（評価資料：CTD4.2.2.4-9）

5 種類の CYP 特異的阻害剤の存在下で，^{14}C-JTZ-951（最終濃度：10 μmol/L）を男女ヒト（男性：25 例，女性：25 例）のプール肝ミクロソームと 37°C で 1 時間インキュベーションした。反応終了後，試料中の JTZ-951 及び代謝物を Radio-HPLC を用いて測定し，JTZ-951 の代謝に対する阻害率を算出した。結果を表 17 に示した。

ヒト肝ミクロソーム中における JTZ-951 の代謝及び M2 の生成は，CYP2C8 阻害剤であるクエルセチン及び CYP2C9 阻害剤であるスルファフェナゾールによって顕著に阻害された。また，CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールによっても阻害が認められた。以上の結果とヒト CYP 発現系酵素の結果から，JTZ-951 の酸化的代謝には主に CYP2C8 及び 2C9 が寄与し，CYP3A4 も関与すると考えられた。

表 17 ヒト肝ミクロソームにおける ^{14}C-JTZ-951 の代謝に対する特異的 CYP 阻害剤の影響

阻害剤 (CYP 分子種)	阻害剤濃度 (μmol/L)	阻害率 (%) JTZ-951
α-ナフトフラボン (1A)	0.1	1.6
	1	7.1
クエルセチン (2C8)	10	36.4
	100	63.6
スルファフェナゾール (2C9)	3	47.6
	30	65.1
キニジン (2D6)	0.1	0.8
	1	20.6
ケトコナゾール (3A4/5)	0.1	10.3
	1	32.5

平均値（n＝2）
ミクロソーム濃度：1 mg protein/mL

2.6.4.5.4 推定代謝経路

図 5 に，JTZ-951 の推定代謝経路を示した。

JTZ-951 は，フェニルエチル基のベンゼン環が水酸化され M1 へ，ベンジル位が水酸化され M2 へ，さらに M1 又は M2 が硫酸抱合され M3 へと代謝された。また，JTZ-951 は，グルコース抱合を受け M4 へ，グルクロン酸抱合を受け M5 へと代謝された。サルでは N-カルボニルグリシン部以外が酸化された M6 にも代謝された。[Report/Study Number: JTZ951-AD-008/[redacted]-6484-G, JTZ951-AD-030/JZ951PK037, JTZ951-AD-023/JZ951PK029, JTZ951-AD-032/JZ951PK046]

（評価資料：CTD4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2, 4.2.2.4-3, 4.2.2.4-4）

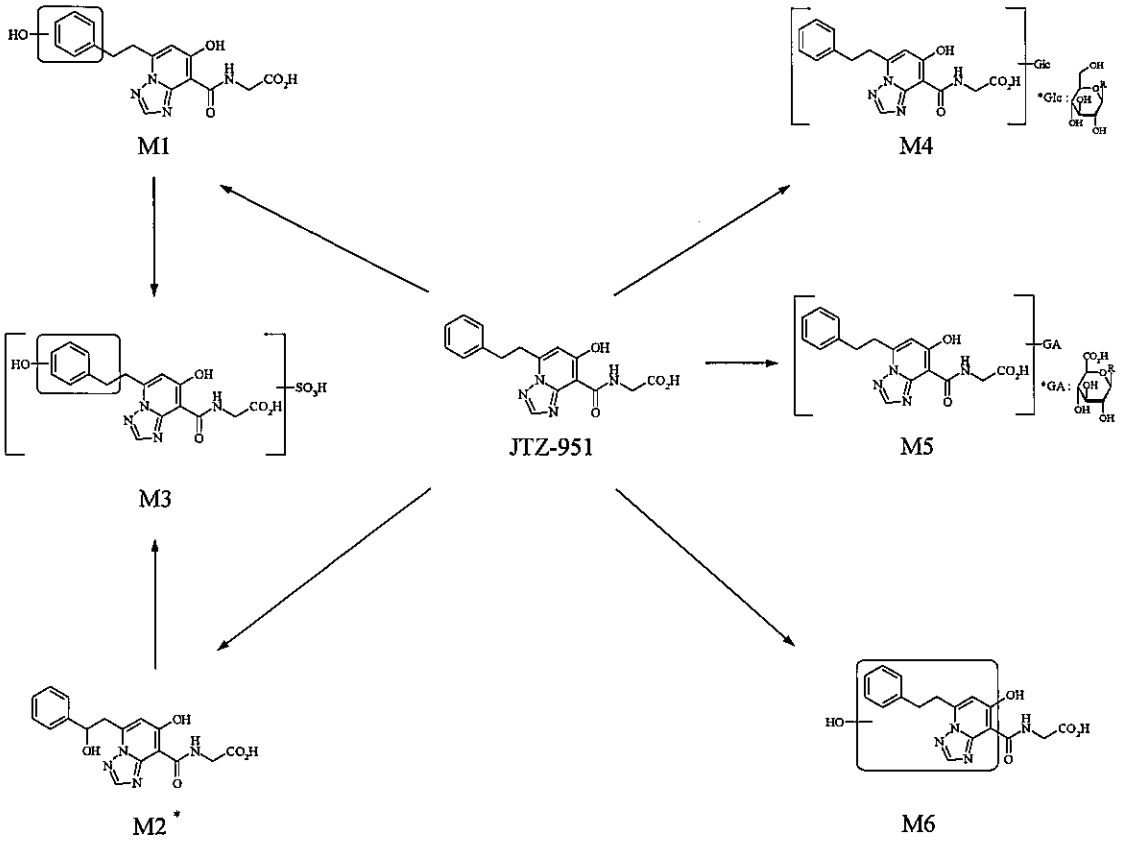


図 5 JTZ-951 の推定代謝経路

*：M2 は(R)-M2 と(S)-M2 の混合物

2.6.4.5.5 酵素誘導と阻害

(1) CYP 分子種に対する阻害 [Report/Study Number: JTZ951-AD-021/JZ951PK022]

（評価資料：CTD4.2.2.4-10）

男女ヒト（男性：31 例，女性：19 例）のプール肝ミクロソームに JTZ-951（最終濃度 1，3，10，30 及び 100 μmol/L）及び各 CYP（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4/5）のモデル基質を添加し，NADPH 存在下 37°C でインキュベーションした。インキュベーション終了後，LC/MS/MS にて各モデル基質の代謝物濃度を測定し，代謝速度を算出することにより，各 CYP 分子種に対する JTZ-951 の阻害作用を評価した。また，NADPH 存在下，JTZ-951 と肝ミクロソームを 37°C で 30 分間プレインキュベーションした後にモデル基質を添加することにより，JTZ-951 の時間依存的阻害作用も評価した。結果を表 18 に示した。

JTZ-951 は CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6 及び 3A4/5 の活性を阻害しなかった。JTZ-951 を 100 μmol/L 添加することで，CYP2B6, 2C8 及び 2C9 の活性は若干阻害され，それぞれの活性残存率は 75.3%，54.4%及び 83.4%であった。また，JTZ-951 は，いずれの分子種においても時間依存的阻害を示さなかった。

表 18 ヒト CYP 分子種に対する JTZ-951 の *in vitro* 阻害評価

CYP 分子種	測定代謝反応	IC_{50} (μmol/L) プレインキュベーション時間	
		0 min	30 min
1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	>100 (87.8%)	>100 (99.6%)
2A6	クマリン 7-水酸化	>100 (88.8%)	>100 (91.2%)
2B6	ブプロピオン水酸化	>100 (75.3%)	>100 (84.9%)
2C8	アモジアキン *N*-脱エチル化	>100 (54.4%)	>100 (58.7%)
2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	>100 (83.4%)	>100 (87.0%)
2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	>100 (95.0%)	>100 (87.5%)
2D6	(±) -ブフラロール 1'-水酸化	>100 (95.0%)	>100 (95.8%)
3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	>100 (91.2%)	>100 (92.1%)
	ミダゾラム 1'-水酸化	>100 (92.2%)	>100 (95.6%)

平均値 (n = 2)
括弧内の値は JTZ-951 の添加濃度 100 μmol/L での残存活性を示す。
反応時間：10 分（CYP1A2，2C19 及び 2D6 は 20 分）
CYP モデル基質：フェナセチン（50 μmol/L），クマリン（2 μmol/L），ブプロピオン（50 μmol/L），
アモジアキン（2 μmol/L），ジクロフェナク（5 μmol/L），S-(+)-メフェニトイン（40 μmol/L），
(±)-ブフラロール（5 μmol/L），テストステロン（40 μmol/L），ミダゾラム（5 μmol/L）
ミクロソーム濃度：0.1 mg protein/mL

(2) CYP 誘導に対する作用 [Report/Study Number: JTZ951-AD-013/JZ951PK016]

（評価資料：CTD4.2.2.4-11）

JTZ-951（最終濃度：0.1，0.3，1，3，10，30 及び 100 μmol/L）をヒト非凍結肝細胞（男性：2 例）に添加し，37°C で 72 時間培養した。培養後，1）RT-PCR 法による肝細胞中の CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 量の測定，2）培養上清に漏出した LDH 量の測定を行った。これらの結果を指標に，JTZ-951 の CYP 誘導能を評価した。結果を図 6 に示した。

JTZ-951 は CYP1A2 及び 3A4 を誘導せず，CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に抑制した。なお，いずれの濃度においても上清中の LDH 量は溶媒対照と同程度であり，細胞障害性は認められなかった。以上の結果より，JTZ-951 は細胞障害性に関係無く，CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現量を低下させることが示された。

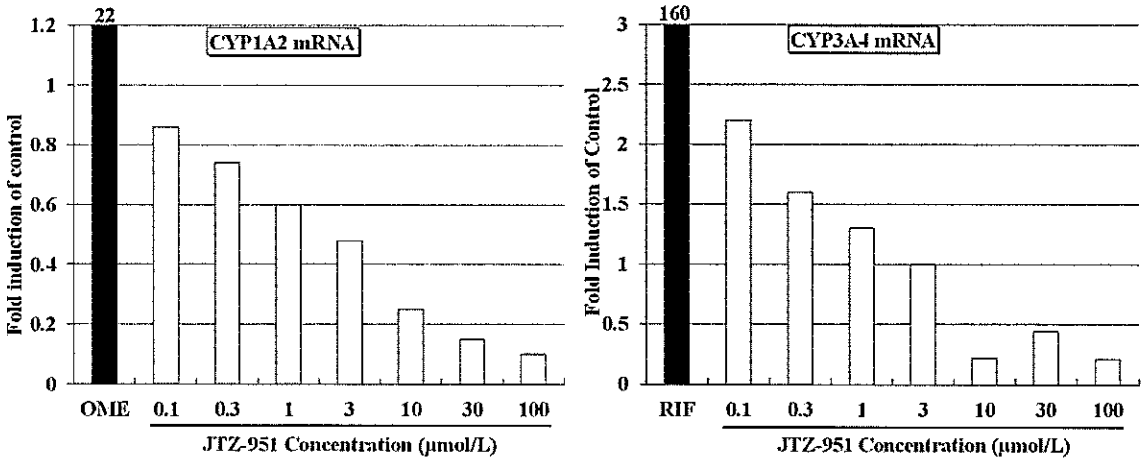


図 6　ヒト肝細胞における JTZ-951 の CYP1A2 mRNA と CYP3A4 mRNA 発現に及ぼす影響

平均値（n＝2）
OME：100 μmol/L（CYP1A2 の誘導剤）
RIF：20 μmol/L（CYP3A4 の誘導剤）

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿中及び糞中排泄

^{14}C-JTZ-951 をラット，イヌ及びサルに経口（1 mg/kg）又は静脈内（0.3 mg/kg，サル；0.267 mg/kg）投与し，投与後 168 時間まで 24 時間ごとに尿及び糞中放射能を測定し，放射能の尿及び糞中排泄率を算出した。また，ラットでは投与後 24，48 及び 72 時間に呼気中放射能を測定し，放射能の呼気中排泄率を算出した。結果を表 19 に示した。

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G]

（評価資料：CTD4.2.2.5-1）

経口投与後 24 時間までに放射能の排泄はほぼ終了し，投与後 168 時間までに，投与放射能の 43.7%及び 50.0%が尿及び糞中に排泄された。また，呼気中への排泄率は 2.8%であった。

静脈内投与後 24 時間までに放射能の排泄はほぼ終了し，投与後 168 時間までに，投与放射能の 30.1%及び 64.3%が尿及び糞中に排泄された。また，呼気中への排泄率は 2.7%であった。

(2) イヌ [Report/Study Number: JTZ951-AD-004/[redacted]-6427-G]

（評価資料：CTD4.2.2.5-2）

経口投与後 72 時間までに放射能の排泄はほぼ終了し，投与後 168 時間までに，投与放射能の 8.5%及び 87.6%が尿及び糞中に排泄された。

静脈内投与後 72 時間までに放射能の排泄はほぼ終了し，投与後 168 時間までに，投与放射能の 14.4%及び 83.0%が尿及び糞中に排泄された。

(3) サル [Report/Study Number: JTZ951-AD-026/[redacted]-7270-G]

（評価資料：CTD4.2.2.5-3）

経口投与後 96 時間までに放射能の排泄はほぼ終了し，投与後 168 時間までに，投与放射能の 23.3%及び 70.3%が尿及び糞中に排泄された。

静脈内投与後 96 時間までに放射能の排泄はほぼ終了し，投与後 168 時間までに，投与放射能の 45.6%及び 49.9%が尿及び糞中に排泄された。

2.6.4.6.2 胆汁中排泄

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G]

（評価資料：CTD4.2.2.5-1）

胆管瘻ラットに，^{14}C-JTZ-951 を経口（1 mg/kg）又は静脈内（0.3 mg/kg）投与し，投与後 0～8，8～24 及び 24～48 時間の胆汁中放射能及び投与後 0～24 及び 24～48 時間の尿及び糞中放射能を測定し，排泄率を算出した。結果を表 19 に示した。

経口投与後 48 時間までに，投与放射能の 70.0%，15.5%及び 10.7%がそれぞれ胆汁，尿及び糞中に排泄された。

静脈内投与後 48 時間までに，投与放射能の 77.8%，14.7%及び 3.0%がそれぞれ胆汁，尿及び糞中に排泄された。

表 19 ラット，イヌ及びサルにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与又は静脈内投与後の尿，糞及び胆汁への累積排泄率

動物種	時間 (hr)	胆汁採取	投与経路	累積排泄率 (% of dose)			
				尿	糞	胆汁	総排泄*
ラット	168	−	経口	43.7 ± 10.4	50.0 ± 10.4	NA	97.3 ± 0.6
			静脈内	30.1 ± 2.9	64.3 ± 2.9	NA	97.5 ± 0.7
	48	＋	経口	15.5 ± 3.8	10.7 ± 8.4	70.0 ± 9.6	97.9 ± 1.0
			静脈内	14.7 ± 5.1	3.0 ± 0.7	77.8 ± 6.8	96.3 ± 1.4
イヌ	168	−	経口	8.5 ± 3.4	87.6 ± 3.8	NA	96.3 ± 1.3
			静脈内	14.4 ± 3.5	83.0 ± 1.8	NA	97.6 ± 1.7
サル	168	−	経口	23.3 ± 6.6	70.3 ± 4.6	NA	96.8 ± 1.4
			静脈内	45.6 ± 10.8	49.9 ± 14.5	NA	99.4 ± 3.4

平均値±標準偏差（n＝3）
投与媒体：経口；PEG200，静脈内；60% DMSO，食餌条件：絶食
*：総排泄率はケージ洗浄液（胆汁採取：−），呼気（ラット，胆汁採取：−），消化管内容物及び屍体（胆汁採取：＋）を含む。
呼気：ラット（胆汁採取：−）：経口；2.8%，静脈内；2.7%
ケージ洗浄液：ラット（胆汁採取：−）：経口；0.7%，静脈内；0.3%，イヌ：経口，静脈内；0.2%，
サル：経口；3.2%，静脈内；3.9%
消化管内容物：ラット（胆汁採取：＋）：経口；0.9%，静脈内；0.1%
屍体：ラット（胆汁採取：＋）：経口；0.7%，静脈内；0.6%
NA：該当せず

2.6.4.6.3 腸肝循環

(1) ラット [Report/Study Number: JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G]

（評価資料：CTD4.2.2.5-1）

胆管瘻ラットに ^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量で経口投与した際に得られた投与後 24 時間までの胆汁（2.6.4.6.2 参照）を，別の胆管瘻ラットに十二指腸内投与し，胆汁，尿及び糞中の放射能を測定して排泄率を算出した。結果を表 20 に示した。

十二指腸内投与後48時間までに，投与放射能の53.9%及び10.5%が胆汁及び尿中に排泄された。以上の結果から，胆汁中へ排泄された放射能の少なくとも64%は再吸収を受けると考えられた。

表 20 ^{14}C-JTZ-951 をラットに単回経口投与後 24 時間まで集めた胆汁を十二指腸内投与したラットにおける尿，糞及び胆汁への累積排泄率

動物種	時間 (hr)	累積排泄率 (% of radioactivity injected)			
		胆汁	尿	糞	総排泄*
ラット	48	53.9 ± 8.2	10.5 ± 4.2	28.9 ± 5.4	96.0 ± 0.6

平均値±標準偏差（n＝3），食餌条件：絶食
胆汁サンプル：^{14}C-JTZ-951 を絶食時単回経口投与した雄性ラット（0〜24 時間）から得た。
胆汁の投与量：1 mL／時間／匹，1 時間
*：48 時間後の総排泄率は胃腸内容物中の放射能（2.6%）を含む。

2.6.4.6.4 乳汁中排泄

(1) 乳汁中排泄試験 [Report/Study Number: JTZ951-AD-036/[redacted]-7773-G]

(評価資料：CTD4.2.2.5-4)

^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量で非絶食の分娩後 10 日目の雌性ラットに経口投与した後, 血漿及び乳汁中の放射能濃度を測定し，薬物動態パラメータを算出した。結果を図 7 及び表 21 に示した。

^{14}C-JTZ-951 を授乳ラットに経口投与すると放射能は乳汁中に移行し投与後 1 時間以降はいずれの時点においても血漿より高値を示した。投与後 4 時間以降，^{14}C-JTZ-951 由来の乳汁中放射能濃度は，投与後の経過時間に従って低下した。乳汁中の放射能の AUC_{inf} は血漿の約 7 倍であった。

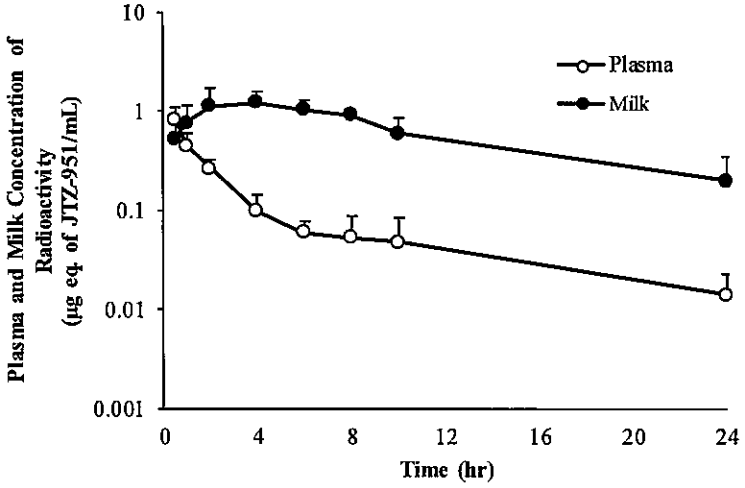


図 7 授乳ラットにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の血漿中及び乳汁中放射能濃度

平均値＋標準偏差（n＝3）投与媒体：経口；PEG200
食餌条件：非絶食

表 21 授乳ラットにおける ^{14}C-JTZ-951 単回経口投与後の血漿及び乳汁における薬物動態パラメータ

パラメータ	血漿	乳汁
C_{max} (μg eq./mL)	0.813 ± 0.270	1.339 ± 0.433
t_{max} (hr)	0.5 ± 0.0	5.3 ± 4.2
$t_{1/2}$ (hr)	8.25 ± 0.95	5.36*
AUC_{0-t} (μg eq.·hr/mL)	2.05 ± 0.25	15.14 ± 1.78
AUC_{inf} (μg eq.·hr/mL)	2.23 ± 0.37	15.64*

平均値±標準偏差（n＝3）
投与媒体：PEG200，食餌条件：非絶食
*：平均値（n＝2）
$t_{1/2}$：6 時間～t_{last}（血漿），t_{max}～t_{last}（乳汁）

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 トランスポーターに対する作用

(1) MDR1 及び BCRP による輸送 [Report/Study Number: JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G]

（評価資料：CTD4.2.2.6-1）

JTZ-951 が MDR1 及び BCRP の基質であるか否かを検討するため，Caco-2 細胞単層膜を用いて ^{14}C-JTZ-951（最終濃度：1，10 及び 100 μmol/L）の膜透過量（37°C，1，2 及び 4 時間）を測定した。それらを用いて，P_{app} 値及び排出比（基底膜側から頂端膜側への P_{app} 値／頂端膜側から基底膜側への P_{app} 値）を算出した。また，MDR1 の阻害剤であるベラパミル（最終濃度：30 μmol/L）及び BCRP の阻害剤である Ko143（最終濃度：1 μmol/L）が ^{14}C-JTZ-951（最終濃度：1 μmol/L）の P_{app} 値及び排出比に与える影響についても検討した。結果を表 22 に示した。

Caco-2 細胞単層膜における ^{14}C-JTZ-951 の排出比はベラパミルの影響を受けなかったものの，Ko143 共存下で 5.0 まで低下した。以上の結果より，JTZ-951 は MDR1 の基質ではなく，BCRP の基質であると考えられた。

表 22 Caco-2 細胞単層膜における ^{14}C-JTZ-951 の経細胞輸送

被験物質	濃度 (μmol/L)	阻害剤	P_{app} (10^{-6} cm/sec)		排出比*
			A to B	B to A	
^{14}C-JTZ-951	1	NA	0.290 ± 0.035	14.9 ± 0.6	51.4
	10	NA	0.227 ± 0.020	14.7 ± 0.3	64.8
	100	NA	0.215 ± 0.021	12.6 ± 0.9	58.6
	1	ベラパミル	0.189 ± 0.044	14.0 ± 1.7	74.1
	1	Ko143	1.38 ± 0.14	6.91 ± 0.56	5.0
^{3}H-ジゴキシン	1	NA	0.733 ± 0.081	11.4 ± 0.4	15.6
^{3}H-E3S	0.1	NA	1.17 ± 0.02	30.5 ± 2.5	26.1
^{14}C-マンニトール	10	NA	0.259 ± 0.022	0.267 ± 0.020	1.0

平均値±標準偏差（n＝3）
*：基底膜側から頂端膜側への P_{app} 値／頂端膜側から基底膜側への P_{app} 値
NA：該当せず
ジゴキシン：MDR1 の典型的基質
E3S：BCRP の典型的基質
マンニトール：参考化合物（傍細胞輸送化合物）

(2) 腎トランスポーターによる細胞内取込み [Report/Study Number: JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G, JTZ951-AD-038/[redacted]-1709-G]

（評価資料：CTD4.2.2.6-1, 4.2.2.6-2）

JTZ-951 が hOAT1，hOAT3，hOCT2，MATE1 及び MATE2-K の基質であるか否かを検討するため，これらのトランスポーターの発現ベクター又はコントロールベクターを導入した S_2 細胞（hOAT1 及び hOAT3）又は HEK293 細胞（hOCT2，MATE1 及び MATE2-K）への ^{14}C-JTZ-951（最終濃度：1，10 及び 100 μmol/L）の取り込み（37°C，1，2 及び 5 分間又は 2，5 及び 10 分間）を評価した。さらに，hOAT1 による取込みでは，^{14}C-JTZ-951（最終濃度：1，3，10，30，100 及び

300 μmol/L）の取り込み（37°C，2 分間）を評価し，速度論的パラメータを算出した。

hOAT3，hOCT2，MATE1 及び MATE2-K 発現細胞への ^{14}C-JTZ-951 の取込みには明らかな時間依存性は認められず，また，すべての濃度で発現細胞への取込みはコントロール細胞への取込みと同程度であったことより，JTZ-951 は hOAT3，hOCT2，MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた。

一方，hOAT1 発現細胞への ^{14}C-JTZ-951 の取込みは時間依存的であり，コントロール細胞への取り込みを上回ったことから，JTZ-951 は hOAT1 の基質であることが示唆された。

JTZ-951 の hOAT1 を介した取込みには飽和性が認められ，その K_m 値は 15.0 μmol/L であった。結果を表 23 に示した。

表 23 hOAT1 発現 S_2 細胞による JTZ-951 の取り込みの速度論的パラメータ

被験物質	K_m (μmol/L)	V_{max} (pmol/min/mg protein)
^{14}C-JTZ-951	15.0	415
^{3}H-PAH	23.1	333

PAH：hOAT1 の典型的基質

(3) 肝取込みトランスポーターによる輸送 [Report/Study Number: JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G]

（評価資料：CTD4.2.2.6-1）

JTZ-951 が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか否かを検討するため，これらのトランスポーターの発現ベクター又はコントロールベクターを導入した HEK293 細胞における ^{14}C-JTZ-951（最終濃度：1，10 及び 100 μmol/L）の取り込み（37°C，1，2 及び 5 分間）を評価した。

OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞への ^{14}C-JTZ-951 の取込みには明らかな時間依存性は認められず，また，すべての濃度で発現細胞への取込みはコントロール細胞への取込みと同程度であった。これらの結果より，JTZ-951 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないものと考えられた。

(4) MDR1，BCRP，hOAT1，hOAT3，hOCT2，MATE1，MATE2-K，OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害 [Report/Study Number: JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G, JTZ951-AD-038/[redacted]-1709-G]

（評価資料：CTD4.2.2.6-1, 4.2.2.6-2）

MDR1 及び BCRP に対する JTZ-951 の阻害作用について検討するため，Caco-2 細胞単層膜を用いて，MDR1 及び BCRP の各モデル基質であるジゴキシン及び E3S の輸送（37°C, 2 時間）を JTZ-951 存在下で評価した。ジゴキシン及び E3S の P_{app} 値，排出比，排出比のコントロール（JTZ-951 非添加群）に対する割合及び IC_{50} 値を算出した。

hOCT2，MATE1，MATE2-K，OATP1B1 及び OATP1B3 に対する JTZ-951 の阻害作用について検討するため，これらのトランスポーターの発現ベクター又はコントロールベクターを導入した HEK293 細胞を用いて，各々のトランスポーターのモデル基質である $E_2$17βG 及びメトフォルミンの取込み（37°C，2 又は 5 分間）を JTZ-951 存在下で評価した。モデル基質の取込みクリアランス，取込みクリアランスのコントロール（JTZ-951 非添加群）に対する割合及び IC_{50} 値を算出した。

hOAT1 及び hOAT3 に対する JTZ-951 の阻害作用について検討するため，それらのトランスポーターの発現ベクター又はコントロールベクターを導入した S_2 細胞を用いて，各々のトランスポーターのモデル基質である PAH 及び E3S の取込み（37°C, 2 分間）を JTZ-951 存在下で評価した。モデル基質の取込みクリアランスのコントロール（JTZ-951 非添加群）に対する割合を用いて IC_{50} 値を算出した。

結果は，表 24 に示した。

JTZ-951 は MDR1，hOCT2，MATE1，MATE2-K 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示さなかったが，BCRP，OATP1B1，hOAT1 及び hOAT3 に対して，それぞれ 43.2，30.0，0.956 及び 1.67 μmol/L の IC_{50} 値で阻害作用を示した。

表 24 JTZ-951 のヒトトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	細胞	基質 (濃度)	IC_{50} (μmol/L)	
			JTZ-951	陽性対照*
MDR1	**Caco-2**	**ジゴキシン (1 μmol/L)**	>100 (80.2)	0.547
BCRP	**Caco-2**	**E3S (0.1 μmol/L)**	43.2	0.103
OATP1B1	**HEK293**	**$E_2$17βG (0.05 μmol/L)**	30.0	0.792
OATP1B3	**HEK293**	**$E_2$17βG (0.05 μmol/L)**	>30 (78.9)	0.898
hOAT1	**S_2**	**PAH (1 μmol/L)**	0.956	4.91
hOAT3	**S_2**	**E3S (0.05 μmol/L)**	1.67	1.61
hOCT2	**HEK293**	**メトフォルミン (10 μmol/L)**	>30 (112.9)	27.7
MATE1	**HEK293**	**メトフォルミン (10 μmol/L)**	>30 (89.2)	0.0110
MATE2-K	**HEK293**	**メトフォルミン (10 μmol/L)**	>30 (93.9)	0.0296

括弧内の値は JTZ-951 を 100 μmol/L（MDR1）又は 30 μmol/L（OATP1B3，hOCT2，MATE1 及び MATE2-K）添加時のコントロールに対する割合（%）

*：陽性対照；ベラパミル（MDR1），Ko143（BCRP），リファンピシン（OATP1B1 及び OATP1B3），プロベネシド（hOAT1 及び hOAT3），キニジン（hOCT2），ピリメタミン（MATE1 及び MATE2-K）

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 *In vitro* 透析膜による除去

(1) JTZ-951 の各種血液透析膜による除去 [Report/Study Number: JTZ951-AD-019/[redacted]003]

（評価資料：CTD4.2.2.7-1）

JTZ-951（最終濃度：0.1，1 及び 10 μg/mL）をヒト血漿に添加し，各種血液透析膜（PS，CTA 及び PES）を用いて 120 分間透析を行い，透析開始後 0，15，30，60，90 及び 120 分の血漿中濃度を LC/MS/MS を用いて測定し，JTZ-951 の透析除去率及び $CL_{D, pred}$ を算出した。結果を表 25 に示した。

透析終了時（開始後 120 分）におけるクレアチニンの血漿中残存率は PS で 5.76%～8.24%，CTA は 21.1%～28.4%，PES は 7.17%～9.67%であり，各透析膜において 71%以上のクレアチニンが除去された。一方，JTZ-951 の血漿中残存率は PS で 95.0%～97.0%，CTA は 98.5%～100%，PES は 94.9%～98.6%であり，JTZ-951 の血漿中濃度は透析開始時と透析終了時でほとんど変わらなかった。JTZ-951 の透析除去率は，PS は 3.02%～5.03%，CTA は 0.361%～1.92%，PES は 3.02%～5.12%と低値であり，いずれの膜でもほとんど除去されないことが示された。また，$CL_{D, pred}$ は，PS は 2.35～4.78 mL/min，CTA は 1.10～1.34 mL/min，PES は 1.84～4.47 mL/min であった。

表 25 各種血液透析膜による JTZ-951 の除去

透析膜	JTZ-951 濃度 (μg/mL)	透析除去率 (%)	$CL_{D, pred}$ (mL/min)
PS	0.1	5.03 ± 0.07	2.35 ± 1.29
	1	3.94 ± 3.69	3.20 ± 3.78
	10	3.02 ± 3.27	4.78 ± 2.17
CTA	0.1	0.361 ± 0.381	1.10 ± 0.96
	1	1.92 ± 1.78	1.12 ± 1.00
	10	1.68 ± 2.58	1.34 ± 1.64
PES	0.1	3.02 ± 3.16	1.84 ± 2.03
	1	5.12 ± 2.34	4.47 ± 2.55
	10	3.18 ± 2.79	1.96 ± 1.71

平均値±標準偏差（n＝3）
透析時間：120 分

2.6.4.9 考察及び結論

JTZ-951 を 1 mg/kg の用量でラット，イヌ及びサルに経口投与すると速やかに吸収され，0.33～0.8 時間に最高血漿中濃度を示し，その後，1.4～1.8 時間の半減期で消失した。BA はそれぞれラットで74.5%, イヌで39.4%, サルで41.7%であった。JTZ-951 をラット及びイヌに 0.3, 1 及び 3 mg/kg の用量範囲で，サルに 1，3 及び 30 mg/kg の用量範囲で経口投与した時の C_{max} 及び AUC は，イヌではほぼ用量比に応じて上昇し，ラット及びサルでは用量比以上の上昇を示した。また，ラット，イヌともに食餌の影響が認められ，絶食投与に比べて，非絶食又は食後投与により血漿中濃度が低下した。

JTZ-951 を雌雄のマウスに 6，10 及び 20 mg/kg の用量で 3 ヵ月間反復経口投与，雌雄のラットに 0.3，1 及び 3 mg/kg の用量で 6 ヵ月間反復経口投与，雌雄のイヌに 0.3，1 及び 3 mg/kg の用量で 3 ヵ月間反復経口投与及び雌雄のサルに 1，3 及び 30/10 mg/kg の用量で 9 ヵ月間反復経口投与時の血漿中 JTZ-951 濃度を測定した結果，マウスは全身曝露が雄に比較して雌で高く性差が認められたが，ラット，イヌ及びサルに性差は認められなかった。また，マウス及びラットは反復投与により全身曝露が上昇し，反復投与の影響が認められたが，イヌ及びサルは反復投与の影響が認められなかった。

^{14}C-JTZ-951 をラットに投与すると速やかに各組織に分布し，投与初期において血漿より高い放射能濃度を示した組織は，消化管を除いて腎臓及び肝臓のみであり，他の組織への移行性は低いことが示された。また，各組織の放射能濃度は経時的に低下した。ラット，イヌ及びサルの投与後 168 時間において肝臓及び腎臓等の組織に放射能が検出されたが，ラットの組織内濃度推移から残留性は低いと考えられた。

^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量で妊娠 18 日目のラットに経口投与すると，放射能が胎盤を通過し胎児にも分布したが、投与後 1～24 時間までの各時点における放射能の分布率は総投与放射能量の 0.03%以下であった。

JTZ-951 の血漿蛋白への結合率はヒトで最も高く，次いでサル，ラット，イヌ，マウスの順であった。マウス，ラット，イヌ，サル及びヒト血漿蛋白への結合率は，1～10 μg/mL の濃度範囲でそれぞれ 91.1%～92.2%，98.3%～98.4%，96.0%～96.7%，99.0%及び 99.5%とほぼ一定の値を示したが，100 μg/mL 以上の濃度において飽和傾向が認められた。JTZ-951 を最終濃度 1 及び 10 μg/mL となるよう HSA 及び AAG に添加すると主に HSA と結合したことから，JTZ-951 はヒト血漿において主にアルブミンと結合していると考えられた。JTZ-951 の血球移行率はいずれの動物種でも低く，20%未満であった。

JTZ-951 は，フェニルエチル基のベンゼン環が水酸化され M1 へ，ベンジル位が水酸化され M2 へ，さらに M1 又は M2 が硫酸抱合されて M3 へと代謝された。また，JTZ-951 は，グルコース抱合を受け M4 へ，グルクロン酸抱合を受け M5 へと代謝された。サルでは N-カルボニルグリシン部以外が酸化された M6 にも代謝された。

^{14}C-JTZ-951 を投与したラット，イヌ及びサルにおける血漿，尿，糞及びラット胆汁中の主成分は JTZ-951 であった。また，JTZ-951 を単回経口投与した健康成人男性における血漿及び尿中の主成分は JTZ-951 であった。ヒト血漿及び尿中の主な代謝物として M2 及び M5 が認められた。血漿における JTZ-951 の平均薬物濃度に対する M2 及び M5 の割合はそれぞれ 1.0%～1.7%及び 0.6%

以下であった。M2 及び M5 は 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験のラット血漿中でも認められた。JTZ-951 を 15 日間反復経口投与した維持血液透析患者における血漿中の主成分は JTZ-951 であり，代謝物は M2 のみ検出された。M2 は鏡像異性体の混合物であり主成分は(R)-M2 であった。

肝ミクロソーム及び肝細胞中で JTZ-951 は代謝を受けにくく，ヒト，ラット及びサルにおいては，わずかに代謝され，イヌでは代謝されなかった。CYP 発現系酵素及び特異的 CYP 阻害剤を用いた試験の結果から，JTZ-951 の酸化的代謝には，主に CYP2C8 及び 2C9 が寄与し，CYP3A4 も関与すると考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験において，JTZ-951 は CYP1A2，2A6，2C19，2D6 及び 3A4/5 の活性を阻害しなかった。JTZ-951 を 100 μmol/L 添加することで，CYP2B6，2C8 及び 2C9 の活性は若干阻害され，それぞれの活性残存率は 75.3%，54.4%及び 83.4%であった。また，JTZ-951 は，いずれの分子種においても時間依存的阻害を示さなかった。

ヒト非凍結肝細胞を用いた CYP 誘導試験（72 時間培養）において，JTZ-951 の濃度に依存した CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現量の低下が認められた。ヒト肝腫瘍由来 HepaRG 細胞を低酸素条件などの HIF を安定化させた条件で培養すると，CYP の mRNA 発現量が低下することが報告されていることから[1]，JTZ-951 により認められた CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現量の低下は，JTZ-951 の薬理作用により HIF が安定化されることにより生じたものであると考えられた。

ラットにおいて，JTZ-951 は主に胆汁中に JTZ-951 として排泄され，腸肝循環を受けながら主に JTZ-951 として糞中に排泄され，一部尿中にも排泄された。JTZ-951 は肝臓からのクリアランスが主であると推察された。^{14}C-JTZ-951 を 1 mg/kg の用量で授乳期のラットに経口投与すると，乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度より高い濃度（乳汁／血漿中濃度比：0.65～17.45）を示したが，その濃度は投与後の時間経過に従って低下した。

JTZ-951 は MDR1 の基質ではなく，阻害も示さなかったが，BCRP の基質であり，43.2 μmol/L の IC_{50} で阻害作用を示した。また，腎臓の取込みトランスポーターである hOAT1 の基質であり，K_m は 15.0 μmol/L と典型的基質と同程度であり，0.956 μmol/L の IC_{50} で阻害作用も示した。hOAT3 に対しては基質ではないが，1.67 μmol/L の IC_{50} で阻害作用を示した。hOCT2，MATE1 及び MATE2-K については基質ではなく，阻害も示さなかった。JTZ-951 はヒト肝臓の取込みトランスポーターである OATP1B1 の基質ではないが，30.0 μmol/L の IC_{50} で阻害作用を示した。一方，OATP1B3 に対しては基質ではなく，阻害も示さなかった。

ヒト血漿と各種血液透析膜（PS，CTA 及び PES）を用いて JTZ-951 の透析膜による除去を検討したが，JTZ-951 はいずれの膜でもほとんど除去されないことが示された。

2.6.4.10 図表

文章中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1. Legendre C, Hori T, Loyer P, Aninat C, Ishida S, Glaise D, et al. Drug-metabolising enzymes are down-regulated by hypoxia in differentiated human hepatoma HepaRG cells: HIF-1α involvement in CYP3A4 repression. Eur J Cancer. 2009 Nov; 45(16): 2882-92.(CTD4.3-13)

エナロデュスタット

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5 薬物動態試験の概要表

日本たばこ産業株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetic Tabulated Summary 4
2.6.5.1 Pharmacokinetic Overview 4
2.6.5.1.A Pharmacokinetic Overview: JTZ-951 4
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation 8
2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption after Single Dose 9
2.6.5.3.A Absorption after Single Dose 9
2.6.5.3.B Absorption after Single Dose 10
2.6.5.3.C Absorption after Single Dose 11
2.6.5.3.D Absorption after Single Dose 12
2.6.5.4 Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Dose 12
2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution 13
2.6.5.5.A Organ Distribution: Tissue Concentration 13
2.6.5.5.B Organ Distribution: Whole-Body Autoradiograms 15
2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding 16
2.6.5.6.A Plasma Protein Binding 16
2.6.5.6.B Plasma Protein Binding 17
2.6.5.7 Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals 18
2.6.5.7.A Study in Pregnant or Nursing Animals –Feto-Placental Transfer– 18
2.6.5.7.B Study in Pregnant or Nursing Animals –Excretion into Milk– 20
2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Studies –Distribution to Blood Cells– 21
2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vivo* 22
2.6.5.9.A Metabolism *In Vivo* 22
2.6.5.9.B Metabolism *In Vivo* 23
2.6.5.9.C Metabolism *In Vivo* 24
2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro* 27
2.6.5.10.A Metabolism *In Vitro* 27
2.6.5.10.B Metabolism *In Vitro* 28
2.6.5.10.C Metabolism *In Vitro* 29
2.6.5.10.D Metabolism *In Vitro* 30
2.6.5.10.E Metabolism *In Vitro* 31
2.6.5.10.F Metabolism *In Vitro* 32
2.6.5.11 Pharmacokinetics: Postulated Metabolic Pathways 33
2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes 34
2.6.5.12.A Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes 34
2.6.5.12.B Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes 35
2.6.5.13 Pharmacokinetics: Excretion 36

2.6.5.13.A Excretion 36
2.6.5.13.B Excretion 38
2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Bile 39
2.6.5.14.A Excretion into Bile 39
2.6.5.14.B Excretion into Bile –Enterohepatic Circulation– 40
2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions 41
2.6.5.15.A Drug-Drug Interactions 41
2.6.5.15.B Drug-Drug Interactions 42
2.6.5.15.C Drug-Drug Interactions 43
2.6.5.15.D Drug-Drug Interactions 44
2.6.5.15.E Drug-Drug Interactions 45
2.6.5.15.F Drug-Drug Interactions 46
2.6.5.15.G Drug-Drug Interactions 47
2.6.5.15.H Drug-Drug Interactions 48
2.6.5.15.I Drug-Drug Interactions 49
2.6.5.15.J Drug-Drug Interactions 50
2.6.5.15.K Drug-Drug Interactions 51
2.6.5.15.L Drug-Drug Interactions 52
2.6.5.15.M Drug-Drug Interactions 53
2.6.5.15.N Drug-Drug Interactions 54
2.6.5.15.O Drug-Drug Interactions 55
2.6.5.16 Pharmacokinetics: Others 56
2.6.5.16.A Clearance by *In Vitro* Dialysis 56

2.6.5 Pharmacokinetic Tabulated Summary

2.6.5.1 Pharmacokinetic Overview

2.6.5.1.A Pharmacokinetic Overview: JTZ-951

Test Article: JTZ-951

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Absorption					
Plasma Concentrations of JTZ 951 Bioavailability (PK Parameters) Dose Proportionality Effect of Food Intake	Rat (M), SD	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-001/[redacted]-4594-G	4.2.2.2-1
		PO	[redacted]	JTZ951-AD-005/[redacted]-4580-G	4.2.2.2-9
	Dog (M), Beagle	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-003/[redacted]-4595-G	4.2.2.2-3
	Monkey (M), Cynomolgus	PO	[redacted]	JTZ951-TX-041/[redacted]-065	4.2.2.2-8
			Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-031/ JZ951PK045	4.2.2.2-7
		IV	[redacted]	JTZ951-AD-024/[redacted]-077	4.2.2.2-5
Plasma Concentrations of Radioactivity Bioavailability (PK Parameters)	Rat (M), SD	PO IV		JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G	4.2.2.2-2
	Dog (M), Beagle	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-004/[redacted]-6427-G	4.2.2.2-4
	Monkey (M), Cynomolgus	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-026/[redacted]-7270-G	4.2.2.2-6
Distribution					
Whole-Body Autoradiograms	Rat (M), SD	PO	[redacted]	JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G	4.2.2.3-1
Tissue Concentrations	Rat (M), SD	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G	4.2.2.3-1
	Dog (M), Beagle	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-004/[redacted]-6427-G	4.2.2.3-2
	Monkey (M), Cynomolgus	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-026/[redacted]-7270-G	4.2.2.3-3

Test Article: JTZ-951

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Protein Binding (JTZ-951)	Mouse (M), rasH2 wild type: Plasma	*In Vitro*	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-035/ JZ951PK051	4.2.2.3-6
	Rat (M) SD, Dog (M) Beagle, Human (M): Plasma	*In Vitro*	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-006/ JZ951PK010	4.2.2.3-4
	Monkey (M), Cynomolgus: Plasma	*In Vitro*	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-028/ JZ951PK038	4.2.2.3-5
Binding Protein (JTZ-951)	Purified Human Protein (HSA, AAG)	*In Vitro*	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-037/ JZ951PK053	4.2.2.3-7
Distribution to Blood Cells	Rat (M) SD, Dog (M) Beagle, Human: Blood	*In Vitro*	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-007/ JZ951PK011	4.2.2.3-8
	Monkey (M), Cynomolgus: Blood	*In Vitro*	[redacted]	JTZ951-AD-029/ [redacted]-7294-G	4.2.2.3-9
Feto-Placental Transfer	Rat (F: Gestation Days 18), SD	PO	[redacted]	JTZ951-AD-036/ [redacted]-7773-G	4.2.2.3-10
Metabolism					
Metabolic Profiling in Biological Samples	Rat (M), SD	PO	[redacted]	JTZ951-AD-009/ [redacted]-6483-G	4.2.2.4-5
	Dog (M), Beagle	PO			
	Monkey (M), Cynomolgus	PO	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-030/ JZ951PK037	4.2.2.4-2
	Human (M)	PO	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-023/ JZ951PK029	4.2.2.4-3
Identification and Characterization of Metabolites	Rat (M), SD	PO	[redacted]	JTZ951-AD-008/ [redacted]-6484-G	4.2.2.4-1
	Monkey (M), Cynomolgus	PO	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-030/ JZ951PK037	4.2.2.4-2
	Human (M)	PO	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-023/ JZ951PK029 JTZ951-AD-032/ JZ951PK046	4.2.2.4-3 4.2.2.4-4
In Vitro Metabolism in Liver Microsomes	Rat, Dog, Human: Liver Microsomes	*In Vitro*	[redacted]	JTZ951-AD-010/ [redacted]-6531-G	4.2.2.4-6
	Monkey: Liver Microsomes	*In Vitro*	[redacted]	JTZ951-AD-027/ [redacted]-7281-G	4.2.2.4-8

Test Article: JTZ-951

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
In Vitro Metabolism in Cryopreserved Hepatocytes	Rat, Dog, Human: Cryopreserved Hepatocytes	*In Vitro*	[redacted]	JTZ951-AD-011/ [redacted]-6533-G	4.2.2.4-7
	Monkey: Cryopreserved Hepatocytes	*In Vitro*	[redacted]	JTZ951-AD-027/ [redacted]-7281-G	4.2.2.4-8
In Vitro Metabolism in Recombinant Human CYP-Expressing Enzymes	Human: Human CYP-expressing Enzymes	*In Vitro*	[redacted]	JTZ951-AD-012/ [redacted]-6532-G	4.2.2.4-9
In Vitro Metabolism in Liver Microsomes (Effect of CYP Inhibitor)	Human: Liver Microsomes	*In Vitro*	[redacted]		
CYP Inhibition in Human Liver Microsomes	Human: Liver Microsomes	*In Vitro*	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-021/ JZ951PK022	4.2.2.4-10
CYP Induction in Human Hepatocytes	Human: Freshly Isolated Hepatocytes	*In Vitro*	Japan Tobacco Inc.	JTZ951-AD-013/ JZ951PK016	4.2.2.4-11
Excretion					
Excretion into Urine and Feces	Rat (M), SD	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-002/ [redacted]-6426-G	4.2.2.5-1
	Dog (M), Beagle	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-004/ [redacted]-6427-G	4.2.2.5-2
	Monkey (M), Cynomolgus	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-026/ [redacted]-7270-G	4.2.2.5-3
Excretion into Bile	Rat (M: Bile Duct Cannulated), SD	PO IV	[redacted]	JTZ951-AD-002/ [redacted]-6426-G	4.2.2.5-1
Enterohepatic Circulation	Rat (M: Bile Duct Cannulated), SD	ID	[redacted]		
Excretion into Milk	Rat (F: Day 10 Postparturition), SD	PO		JTZ951-AD-036/ [redacted]-7773-G	4.2.2.5-4
Pharmacokinetic Drug Interactions					
Potential to be a Substrate for Human MDR1 and BCRP	Caco-2 Cells	*In Vitro*	[redacted]	JT951-AD-022/ [redacted]-0925-G	4.2.2.6-1
Inhibition of Human MDR1	Caco-2 Cells	*In Vitro*	[redacted]		
Inhibition of Human BCRP	Caco-2 Cells	*In Vitro*			
Potential to be a Substrate for Human OAT1	hOAT1-expressing S_2 Cells	*In Vitro*			
Kinetic Parameters for Transport of JTZ-951 Mediated by OAT1 Estimation of K_m	hOAT1-expressing S_2 Cells	*In Vitro*			

Test Article: JTZ-951

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report/Study Number	Location in CTD
Potential to be a Substrate for Human MATE1 and MATE2-K	MATE1-expressing HEK293 Cells MATE2-K-expressing HEK293 Cells	*In Vitro*	[redacted]	JTZ951-AD-038/ [redacted]-1709-G	4.2.2.6-2
Potential to be a Substrate for Human OAT3 and OCT2	hOAT3-expressing S_2 Cells hOCT2-expressing HEK293 Cells	*In Vitro*	[redacted]	JT951-AD-022/ [redacted]-0925-G	4.2.2.6-1
Potential to be a Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	OATP1B1-expressing HEK293 Cells OATP1B3-expressing HEK293 Cells	*In Vitro*	[redacted]		
Inhibition of Human OAT1	hOAT1-expressing S_2 Cells	*In Vitro*	[redacted]		
Inhibition of Human OAT3	hOAT3-expressing S_2 Cells	*In Vitro*			
Inhibition of Human OCT2	hOCT2-expressing HEK293 Cells	*In Vitro*			
Inhibition of Human OATP1B1	OATP1B1-expressing HEK293 Cells	*In Vitro*			
Inhibition of Human OATP1B3	OATP1B3-expressing HEK293 Cells	*In Vitro*			
Inhibition of Human MATE1	MATE1-expressing HEK293 Cells	*In Vitro*		JTZ951-AD-038/ [redacted]-1709-G	4.2.2.6-2
Inhibition of Human MATE2-K	MATE2-K-expressing HEK293 Cells	*In Vitro*			
Other Pharmacokinetic Studies					
Clearance of JTZ-951 Using Dialysis Systems	Human: Plasma	*In Vitro*	[redacted]	JTZ951-AD-019/ [redacted]-003	4.2.2.7-1

Abbreviations: M: Male, F: Female, PO: Oral, IV: Intravenous

2.6.5.2 Analytical Methods and Validation

Test Article: JTZ-951

Biological Sample		Analyte	Pre-treatment	Method of Analysis	Range of Quantification	Study Number	Location in CTD
Species	Sample			Detection			
Mouse	Plasma	JTZ-951	Deproteinization with acetonitrile containing formic acid	LC/MS/MS	0.01 – 10 (μg/mL)	951T-374	4.2.2.1-11
					0.02 – 10 (μg/mL)	951T-03	4.2.2.1-8
Rat	Plasma	JTZ-951	Deproteinization with acetonitrile containing formic acid	LC/MS/MS	0.01 – 50 (μg/mL)	951T-327	4.2.2.1-10
Rabbit	Plasma	JTZ-951	Deproteinization with acetonitrile containing formic acid	LC/MS/MS	0.01 – 50 (μg/mL)	951T-376	4.2.2.1-12
Dog	Plasma	JTZ-951	Deproteinization with acetonitrile containing formic acid	LC/MS/MS	0.01 – 50 (μg/mL)	951T-326	4.2.2.1-9
Monkey	Plasma	JTZ-951	Deproteinization with acetonitrile containing formic acid	LC/MS/MS	0.02 – 100 (μg/mL)	951T-403	4.2.2.1-13
Monkey	Plasma	JTZ-951	Deproteinization with acetonitrile containing formic acid	LC/MS/MS	0.02 – 100 (μg/mL)	[redacted]-051	4.2.2.1-14
Rat	Plasma	JTZ-951	Deproteinization with acetonitrile containing formic acid	LC/MS/MS	5 – 2500 (ng/mL)	[redacted]-4524-G	4.2.2.1-6
Dog	Plasma	JTZ-951	Deproteinization with acetonitrile containing formic acid	LC/MS/MS	5 – 2500 (ng/mL)	[redacted]-4525-G	4.2.2.1-7

2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption after Single Dose

2.6.5.3.A Absorption after Single Dose

	Test Article: JTZ-951						**Location in CTD:** 4.2.2.2-1, 4.2.2.2-9, 4.2.2.2-3				
Report/Study No. JTZ951-AD-001/[redacted]-4594-G, JTZ951-AD-005/[redacted]-4580-G (Rat), JTZ951-AD-003/[redacted]-4595-G (Dog)											
Species / Strain, Breed:	Rat / SD						Dog / Beagle				
Gender / No. of Animals:	M / 6			M / 3			M / 3				
Feeding Condition:	Non-fasting			Fasting	Non-fasting	Fasting	Fasting			Fed	Fasting
Vehicle / Formulation:	0.5% MC					60% DMSO	0.5% MC				60% DMSO
Method of Administration: (Dosing Volume: mL/kg)	PO (5)					IV (1)	PO (1)				IV (0.2)
Dose (mg/kg):	0.3	1	3	1	1	0.3	0.3	1	3	1	0.3
Analyte / Assay:	JTZ-951 / LC/MS/MS										
PK Parameters:											
t_{max} (hr)	0.25	0.29	0.54	0.33	0.42	NA	0.58	0.33	0.42	1.47	NA
C_{max} (μg/mL)	0.185	0.778	3.21	2.69	0.834	NA	0.194	0.797	2.09	0.0938	NA
$C_{0.033}$ (μg/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	1.70	NA	NA	NA	NA	2.57
AUC_{inf} (μg·hr/mL)	0.46	1.75	8.14	5.09	1.72	2.05	0.45	1.81	5.85	0.53	1.38
AUC_{0-8} (μg·hr/mL)	0.32	1.31	6.74	NA	NA	NA	0.42	1.61	5.01	0.33	1.13
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.7	0.8	1.2	1.4	1.4	1.4	1.9	1.7	2.9	3.4	1.2
(time for calculation - hr)	$t_{max} - 1$	t_{max} – 1 or 2	$t_{max} - 4$	$t_{max} - t_{last}$	t_{max} – 6 or t_{last}	0.033 – t_{last}	$t_{max} - t_{last}$	t_{max} – 6 or t_{last}	$t_{max} - t_{last}$	t_{max} – 6 or t_{last}	0.033 – 4 or t_{last}
$t_{1/2\beta}$ (hr)	4.7	4.0	5.0	NA	8.3[a]	NA	NA	NA	NA	NA	14.8[a]
(time for calculation - hr)	1 or 2 – t_{last}	1, 2 or 4 – t_{last}	4 or 6 – t_{last}	NA	6 – t_{last}	NA	NA	NA	NA	NA	6 – t_{last}
V_{ss} (L/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	0.28	NA	NA	NA	NA	1.52
CL (L/hr/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	0.16	NA	NA	NA	NA	0.22
MRT_{inf} (hr)	5.9	4.7	3.7	1.8	4.3	1.8	2.7	4.3	4.0	8.3	6.8
BA (%)	NA	NA	NA	74.5	25.2	NA	32.9	39.4	42.4	11.6	NA

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, IV: Intravenous, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents mean of three or six individuals.
[a] Data are expressed as the mean of two animals.

2.6.5.3.B Absorption after Single Dose

	Test Article: JTZ-951		**Location in CTD:** 4.2.2.2-2, 4.2.2.2-4	
Report/Study No. JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G (Rat), JTZ951-AD-004/[redacted]-6427-G (Dog)				
Species / Strain, Breed:	Rat / SD		Dog / Beagle	
Gender / No. of Animals:	M / 3		M / 3	
Feeding Condition:	Fasting		Fasting	
Vehicle / Formulation:	PEG200	60% DMSO	PEG200	60% DMSO
Method of Administration: (Dosing Volume: mL/kg)	PO (2.5)	IV (1)	PO (1)	IV (0.2)
Dose (mg/kg):	1	0.3	1	0.3
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]			
Specific Activity:	6.46 MBq/mg			
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter			
PK Parameters:				
t_{max} (hr)	0.7	NA	0.5	NA
C_{max} (μg eq./mL)	1.358	NA	1.155	NA
$C_{0.033}$ (μg eq./mL)	NA	1.452	NA	2.418
AUC_{inf} (μg eq.·hr/mL)	3.95	1.76	3.58	1.30
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	1.5	1.1	1.7	1.0
(time for calculation - hr)	t_{max} – 6	0.033 – 6	t_{max} – 6 or 10	0.033 – 6
$t_{1/2\beta}$ (hr)	7.1	7.1	10.8	10.6
(time for calculation - hr)	8 – t_{last}	8 – t_{last}	8 or 24 – 24 or 72	8 – 24 or 48
$t_{1/2\gamma}$ (hr)	NA	NA	74.7	86.1
(time for calculation - hr)	NA	NA	24 or 72 – t_{last}	24 or 48 – t_{last}
V_{ss} (L/kg)	NA	0.59	NA	8.72
CL (L/hr/kg)	NA	0.17	NA	0.23
MRT_{inf} (hr)	3.7	3.5	17.0	37.7
BA (%)	67.4	NA	82.5	NA

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, IV: Intravenous, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.

2.6.5.3.C Absorption after Single Dose

	Test Article: JTZ-951			**Location in CTD:** 4.2.2.2-8, 4.2.2.2-7, 4.2.2.2-5
Report/Study No. JTZ951-TX-041/[redacted]-065, JTZ951-AD-031/JZ951PK045, JTZ951-AD-024/[redacted]-077				
Species / Strain, Breed:	Monkey / Cynomolgus			
Gender / No. of Animals:	M / 4			M / 3
Feeding Condition:	Fasting			
Vehicle / Formulation:	0.5% MC			60% DMSO
Method of Administration: (Dosing Volume: mL/kg)	PO (5)			IV (0.2)
Dose (mg/kg):	1	3	30	0.3
Analyte / Assay:	JTZ-951 / LC/MS/MS			
PK Parameters:				
t_{max} (hr)	0.8	0.9	1.3	NA
C_{max} (µg/mL)	1.480	8.320	53.186	NA
$C_{0.033}$ (µg/mL)	NA	NA	NA	4.205
AUC_{inf} (µg·hr/mL)	3.40	22.16	216.02	2.449
$t_{1/2}$ (hr)	1.8	2.8	2.8	1.1
(time for calculation - hr)	$t_{max} - t_{last}$	$t_{max} - t_{last}$	$t_{max} - t_{last}$	$0.033 - t_{last}$
V_{ss} (L/kg)	NA	NA	NA	0.22
CL (L/hr/kg)	NA	NA	NA	0.13
MRT_{inf} (hr)	2.8	3.3	3.3	1.7
BA (%)	41.7	90.5	88.2	NA

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, IV: Intravenous, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents mean of three or four individuals.

2.6.5.3.D Absorption after Single Dose

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.2-6
Report/Study No. JTZ951-AD-026/[redacted]-7270-G		
Species / Strain, Breed:	Monkey / Cynomolgus	
Gender / No. of Animals:	M / 3	
Feeding Condition:	Fasting	
Vehicle / Formulation:	PEG200	60% DMSO
Method of Administration: (Dosing Volume: mL/kg)	PO (1)	IV (0.2)
Dose (mg/kg):	1	0.267
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Specific Activity:	6.46 MBq/mg	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	
PK Parameters:		
t_{max} (hr)	2.7	NA
C_{max} (µg eq./mL)	3.589	NA
$C_{0.083}$ (µg eq./mL)	NA	2.352
AUC_{inf} (µg eq.·hr/mL)	19.55	4.33
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	1.9	1.7
(time for calculation - hr)	t_{max} – 10	0.083 – 10
$t_{1/2\beta}$ (hr)	26.3	29.7
(time for calculation - hr)	24 – t_{last}	24 – t_{last}
V_{ss} (L/kg)	NA	0.55
CL (L/hr/kg)	NA	0.063
MRT_{inf} (hr)	10.3	9.1
BA (%)	120.5	NA

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, IV: Intravenous, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.

2.6.5.4 Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Dose

Refer to Section 2.6.7.7 Repeated-Dose Toxicity

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution

2.6.5.5.A Organ Distribution: Tissue Concentration

	Test Article: JTZ-951				**Location in CTD:** 4.2.2.3-1, 4.2.2.3-2, 4.2.2.3-3	
Report/Study No. JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G (Rat), JTZ951-AD-004/[redacted]-6427-G (Dog), JTZ951-AD-026/[redacted]-7270-G (Monkey)						
Species / Strain, Breed:	Rat / SD		Dog / Beagle		Monkey / Cynomolgus	
Gender / No. of Animals:	M / 3		M / 3		M / 3	
Feeding Condition:	Fasting		Fasting		Fasting	
Vehicle / Formulation:	PEG200	60% DMSO	PEG200	60% DMSO	PEG200	60% DMSO
Method of Administration:	PO, Single	IV, Single	PO, Single	IV, Single	PO, Single	IV, Single
Dose (mg/kg):	1	0.3	1	0.3	1	0.267
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]				^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Specific Activity:	6.46 MBq/mg					
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter					

Species / Strain, Breed:	**Rat / SD**					**Dog / Beagle**		**Monkey / Cynomolgus**	
Time (hr):	**1**	**6**	**24**	**168**	**168**	**168**	**168**	**168**	**168**
Tissue	**Tissue Concentration of Radioactivity (µg eq./g or mL)**								
Plasma	1.114	0.137	0.004	ND	ND	0.001	ND	0.004	0.002
Blood	0.619	0.081	0.003	0.002	0.001	ND	ND	0.003	ND
Cerebrum	0.013	0.004	0.001	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Cerebellum	0.019	0.004	0.001	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	0.227	0.062	0.007	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eyeballs	0.041	0.012	0.001	0.001	<0.001	ND	ND	ND	ND
Harderian glands	0.283	0.073	0.006	0.001	ND	NA	NA	NA	NA
Thyroid gland	0.184	0.040	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Submandibular glands	0.181	0.037	0.003	0.001	0.001	ND	ND	ND	ND
Trachea	0.124	0.062	0.006	ND	ND	0.001	ND	ND	ND

Species / Strain, Breed:	Rat / SD					Dog / Beagle		Monkey / Cynomolgus	
Time (hr):	1	6	24	168	168	168	168	168	168
Tissue	Tissue Concentration of Radioactivity (μg eq./g or mL)								
Plasma	1.114	0.137	0.004	ND	ND	0.001	ND	0.004	0.002
Thymus	0.078	0.023	0.003	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
Heart	0.261	0.040	0.002	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
Lungs	0.244	0.052	0.004	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Liver	2.449	0.831	0.032	0.003	ND	0.005	0.002	0.005	0.001
Kidneys	3.033	1.126	0.066	0.002	0.001	0.006	0.003	0.003	ND
Adrenal glands	0.248	0.047	0.024	0.011	0.005	1.066	0.135	ND	ND
Spleen	0.103	0.035	0.005	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
Pancreas	0.183	0.041	0.003	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
Fat	0.060	0.022	0.006	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
Brown fat	0.148	0.035	0.004	0.001	0.001	ND	ND	ND	ND
Skeletal muscle	0.082	0.017	0.002	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (white)	0.261	0.102	0.010	0.002	0.001	0.009	0.002	NA	NA
Skin (pigmented)	NA	NA	NA	NA	NA	0.005	0.001	0.002	0.001
Bone marrow	0.142	0.033	0.004	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Artery	0.220	0.049	0.005	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Mesenteric lymph nodes	0.772	0.061	0.004	0.001	ND	0.001	ND	ND	ND
Testes	0.096	0.070	0.016	0.003	0.001	0.327	0.080	ND	ND
Epididymides	0.185	0.090	0.015	0.002	0.001	0.002	ND	0.001	ND
Prostate	0.100	0.032	0.004	0.001	ND	0.001	ND	ND	ND
Seminal vesicle	0.105	0.054	0.027	0.003	0.001	NA	NA	0.001	ND
Stomach	8.653	1.888	0.122	0.001	ND	0.003	ND	ND	ND
Small intestine	2.735	0.525	0.008	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum	0.240	4.497	0.018	ND	ND	ND	ND	0.001	ND
Large intestine	0.188	2.379	0.016	ND	ND	0.001	ND	0.001	ND
Urinary bladder	0.404	0.166	0.008	0.002	ND	0.001	ND	0.001	ND

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, IV: Intravenous, ND: Not detected, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.
<0.001: below 0.001 μg eq./g or mL

2.6.5.5.B Organ Distribution: Whole-Body Autoradiograms

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.3-1
Report/Study No. JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G		
Species Strain:	Rat / SD	
Gender / No. of Animals:	M / 1	
Feeding Condition:	Fasting	
Vehicle / Formulation:	PEG200	
Method of Administration:	PO, Single	
Dose (mg/kg):	1	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Specific Activity:	6.46 MBq/mg	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Whole-body Autoradiography	

Species	**Gender / No. of Animals**	**Time (hr)**	**Results**
Rat	**M / 1**	**1**	The radioactivity was distributed to the whole body and the concentrations of radioactivity were high in gastric contents and the intestinal contents, followed by the kidneys, urine in bladder and liver. On the other hand, in the fat, eyeballs and brain the radioactivity concentrations were low.
		6	High radioactivity levels were detected in the intestinal contents, urine in bladder, kidneys and liver.
		24	Low radioactivity levels were detected in the intestinal contents, gastric contents, urinary bladder, kidneys, skin and liver.
		168	Trace levels of radioactivity were detected in the intestinal contents.

Abbreviations: M: Male, PO: Oral

2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

2.6.5.6.A Plasma Protein Binding

	Test Article: JTZ-951			**Location in CTD:** 4.2.2.3-4, 4.2.2.3-5, 4.2.2.3-6	
Report/Study No. JTZ951-AD-006/JZ951PK010 (Rat, Dog, Human), JTZ951-AD-028/JZ951PK038 (Monkey), JTZ951-AD-035/JZ951PK051 (Mouse)					
Target Entry, Test System and Method:	Plasma, Equilibrium Dialysis, six hours incubation at 37°C				
Study System:	*In Vitro*				
Analyte:	JTZ-951				
Assay:	LC/MS/MS				
Sample	Plasma				
Gender / No. of Animals:	M / 38	M / 12	M / 3	M / 12	M / 6

	Protein Binding of JTZ-951 (%)				
Concentration (μg/mL)	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
1	91.1	98.3	96.7	99.0	99.5
10	92.2	98.4	96.0	99.0	99.5
100	NA	97.6	94.0	98.6	99.1
300	NA	94.6	91.3	97.7	97.9

Abbreviations: M: Male, NA: Not applicable
Additional Information: Mouse: Each value represents the mean of duplicate plasma samples.
Rat, Dog, Monkey and Human: Each value represents the mean of triplicate plasma samples.

2.6.5.6.B Plasma Protein Binding

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.3-7
Report/Study No. JTZ951-AD-037/JZ951PK053		
Target Entry, Test System and Method:	Purified human protein, Equilibrium Dialysis, six hours incubation at 37°C	
Study System:	*In Vitro*	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No.: [redacted]	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

	Protein Binding (%)	
Concentration (µg/mL)	**4% HSA**	**0.07% AAG**
1	98.8	69.1
10	98.7	15.1

Additional Information: Each value represents the mean of three (nine for 0.07% AAG at 1 µg/mL) protein solution samples.

2.6.5.7 Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals

2.6.5.7.A Study in Pregnant or Nursing Animals --Feto-Placental Transfer--

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.3-10
Report/Study No. JTZ951-AD-036/[redacted]-7773-G		
Species / Strain, Breed:	Rat / SD	
Gestation Day / No. of Animals:	Day 18 / 3	
Feeding Condition:	Fasting	
Vehicle / Formulation:	PEG200	
Method of Administration:	PO, Single	
Dose (mg/kg):	1	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No.: [redacted]	
Specific Activity:	6.73 MBq/mg	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Gestation Day	**Day 18**		
Time (hr)	**1**	**6**	**24**
Tissue	**Tissue Concentration of Radioactivity (μg eq./g or mL)**		
Plasma	2.370	0.191	0.004
Blood	1.447	0.121	0.003
Cerebrum	0.037	0.005	ND
Cerebellum	0.040	0.007	0.001
Pituitary gland	0.481	0.110	0.013
Eyeballs	0.085	0.018	0.001
Harderian glands	0.680	0.436	0.016
Thyroid gland	0.304	0.051	ND
Submandibular glands	0.342	0.052	0.003
Trachea	0.298	0.053	0.004
Thymus	0.236	0.052	0.004
Heart	0.510	0.066	0.003
Lungs	0.717	0.081	0.006
Liver	2.324	0.563	0.024
Kidneys	4.674	1.203	0.072
Adrenal glands	0.598	0.074	0.006
Spleen	0.231	0.058	0.006

Gestation Day	Day 18		
Time (hr)	1	6	24
Tissue	Tissue Concentration of Radioactivity (μg eq./g or mL)		
Plasma	2.370	0.191	0.004
Pancreas	0.353	0.128	0.004
Fat	0.093	0.017	ND
Brown fat	0.327	0.043	0.003
Skeletal muscle	0.130	0.030	0.002
Skin	0.399	0.121	0.009
Bone marrow	0.302	0.050	0.005
Artery	0.373	0.073	0.005
Mesenteric lymph nodes	1.117	0.162	0.005
Uterus	0.706	0.262	0.018
Ovaries	0.400	0.219	0.149
Mammary gland	0.683	0.496	0.083
Placenta	0.423	0.158	0.017
Amnion	0.060	0.117	0.048
Amniotic fluid	0.002	0.004	0.004
Stomach	7.710	2.202	0.311
Small intestine	4.517	2.247	0.027
Cecum	2.061	10.365	0.110
Large intestine	1.521	1.614	0.062
Urinary bladder	0.696	0.223	0.011
Fetus (whole)	0.028	0.065	0.009
Fetal blood	0.025	0.017	0.002
Fetal plasma	0.038	0.052	0.004
Fetal brain	0.005	0.012	0.003
Fetal heart	0.025	0.036	0.006
Fetal lungs	0.029	0.052	0.008
Fetal liver	0.042	0.060	0.008
Fetal kidneys	0.031	0.052	0.009
Fetal digestive tract	0.027	0.074	0.010
Fetal skin	0.025	0.070	0.009
Fetal muscle	0.027	0.074	0.011

Abbreviations: PO: Oral, ND: Not detected
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.

2.6.5.7.B Study in Pregnant or Nursing Animals –Excretion into Milk–

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.5-4
Report/Study No. JTZ951-AD-036/[redacted]-7773-G		
Species / Strain, Breed:	Rat / SD	
Lactating Day / No. of Animals:	Day 10 / 3	
Feeding Condition:	Non-fasting	
Vehicle / Formulation:	PEG200	
Method of Administration:	PO, Single	
Dose (mg/kg):	1	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No.: [redacted]	
Specific Activity:	6.73 MBq/mg	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Time (hr)	**Concentration of Radioactivity (μg eq./mL)**		**Milk to Plasma Concentration Ratio**
	Milk	**Plasma**	
0.5	0.528	0.813	0.65
1	0.766	0.449	1.71
2	1.132	0.268	4.22
4	1.215	0.099	12.27
6	1.047	0.060	17.45
8	0.923	0.053	17.42
10	0.605	0.048	12.60
24	0.199	0.014	14.21
PK parameters			
C_{max} (μg eq./mL)	1.339	0.813	NA
t_{max} (hr)	5.3	0.5	NA
$t_{1/2}$ (hr)	5.36*	8.25	NA
AUC_{0-t} (μg eq.·hr/mL)	15.14	2.05	NA
AUC_{inf} (μg eq.·hr/mL)	15.64*	2.23	NA

Abbreviations: PO: Oral, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.
*: Data are expressed as the mean values of two animals.
$t_{1/2}$: 6 hr – t_{last} (Plasma), t_{max} – t_{last} (Milk)

2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Studies –Distribution to Blood Cells–

	Test Article: JTZ-951		**Location in CTD:** 4.2.2.3-8, 4.2.2.3-9
Report/Study No. JTZ951-AD-007/JZ951PK011 (Rat, Dog, Human), JTZ951-AD-029/[redacted]-7294-G (Monkey)			
Target Entry, Test System and Method:	Blood, 30 minutes at 37°C incubation		
Study System:	*In Vitro*		
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter		
Sample	Blood		
Gender / No. of Animals:	M / 3		

	Distribution (%) / Blood/Plasma Concentration Ratio			
Concentration (μg/mL)	**Rat**	**Dog**	**Monkey**	**Human**
1	4.2 / 0.64	3.6 / 0.52	2.6 / 0.58	2.5 / 0.56
10	1.8 / 0.63	7.2 / 0.54	1.7 / 0.58	3.3 / 0.57
100	4.5 / 0.65	17.6 / 0.60	2.9 / 0.58	2.5 / 0.56
300	8.7 / 0.68	18.8 / 0.61	4.8 / 0.59	6.8 / 0.59

Abbreviations: M: Male
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.

2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vivo*

2.6.5.9.A Metabolism *In Vivo*

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-5
Report/Study No. JTZ951-AD-009/[redacted]-6483-G		
Species / Strain, Breed:	Rat / SD	Dog / Beagle
Gender / No. of Animals:	M / 3	
Feeding Condition:	Fasting	
Vehicle / Formulation:	PEG200	
Method of Administration:	PO, Single	
Dose (mg/kg):	1	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Specific Activity:	6.46 MBq/mg	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio-HPLC	

Species	**Sample**	**Time (hr)**	**Radio-activity**	**Percentage of Radioactivity in Sample (%)**						
				JTZ-951	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**Others[a]**
Rat	Plasma	1	1.114	98.6	ND	ND	ND	ND	ND	1.4
		6	0.137	91.2	ND	ND	ND	ND	ND	8.8
	Urine	0-48	43.5	60.8	3.6	4.1	10.5	7.4	5.6	8.0
	Feces	0-48	49.8	69.7	8.7	3.9	1.6	ND	ND	16.1
	Bile	0-24	68.2	81.8	0.8	1.3	2.2	0.6	2.2	11.1
Dog	Plasma	0.5	0.754	92.6	ND	ND	ND	0.4	ND	7.0
		6	0.146	92.4	ND	ND	ND	ND	ND	7.6
	Urine	0-48	8.2	81.2	ND	ND	ND	9.4	6.0	3.4
	Feces	0-48	84.9	89.8	0.6	ND	ND	ND	ND	9.6

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, ND: Not detected
Additional Information: Percentage of radioactivity in sample: Value obtained from pooled samples of three individuals
Radioactivity unit: μg eq./mL (Plasma), % of dose (Urine, Feces, Bile)
[a] Including unextracted radioactivity

2.6.5.9.B Metabolism *In Vivo*

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.4-2
Report/Study No. JTZ951-AD-030/JZ951PK037		
Species / Strain, Breed:	Monkey / Cynomolgus	
Gender / No. of Animals:	M / 3	
Feeding Condition:	Fasting	
Vehicle / Formulation:	PEG200	
Method of Administration:	PO, Single	
Dose (mg/kg):	1	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Specific Activity:	6.46 MBq/mg	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio-HPLC	

Species	Sample	Time (hr)	Radio-activity	Percentage of Radioactivity in Sample (%)							
				JTZ-951	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Others[a]
Monkey	Plasma	2	3.387	95.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.8
		6	0.750	91.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8.9
	Urine	0-96	23.0	34.5	ND	ND	8.8	14.6	29.1	3.2	9.8
	Feces	0-96	68.9	77.6	ND	ND	ND	ND	ND	13.1	9.3

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, ND: Not detected
Additional Information: Percentage of radioactivity in sample: Value obtained from pooled samples of three individuals
Radioactivity unit: μg eq./mL (Plasma), % of dose (Urine, Feces)
[a] Including unextracted radioactivity

2.6.5.9.C Metabolism *In Vivo*

2.6.5.9.C.1 Plasma

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-3
Report/Study No. JTZ951-AD-023/JZ951PK029		
Species / Strain, Breed:	Human	
Gender / No. of Animals:	M / 6	
Feeding Condition:	Fasting	
Method of Administration:	PO, Single	
Dose (mg):	200	
Analyte / Assay:	JTZ-951, Metabolites / LC/MS	

Sample	**Sampling Time (hr)**	**Subject**	**Concentration (ng/mL)**							
			JTZ-951	**M1**	**M2**	**Ratio (%)**	**M3**	**M4**	**M5**	**Ratio (%)**
Plasma	0 - 24	[redacted]	5278.4	BLQ	69.5	1.3	BLQ	NC	30.2	0.6
			3610.9	BLQ	54.3	1.5	BLQ	NC	BLQ	NC
			3740.9	NC	38.8	1.0	BLQ	NC	BLQ	NC
			4915.4	BLQ	70.4	1.4	BLQ	NC	BLQ	NC
			5286.7	BLQ	89.7	1.7	BLQ	BLQ	30.0	0.6
			3623.7	NC	52.2	1.4	BLQ	NC	BLQ	NC

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, BLQ: Below the lower limit of quantification (<30 ng/mL), NC: Not calculated
Additional Information: Concentrations of metabolites (M1, M2, M3, M4 and M5) were calculated using the calibration curve of JTZ-951.
Ratio (%): Ratio of the concentration of the metabolites to that of JTZ-951
Plasma samples in clinical study MBX1-1 were serially collected (pre, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hr after administration) and pooled to prepare samples with concentrations proportional to the AUC_{0-24} of each individual subject.

2.6.5.9.C.2 Urine

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-3
Report/Study No. JTZ951-AD-023/JZ951PK029		
Species / Strain, Breed:	Human	
Gender / No. of Animals:	M / 6	
Feeding Condition:	Fasting	
Method of Administration:	PO, Single	
Dose (mg):	200	
Analyte / Assay:	JTZ-951, Metabolites / LC/MS	

Sample	Subject	Sampling Time (hr)	Concentration (ng/mL)									
			JTZ-951	M1	Ratio (%)	M2	Ratio (%)	M3	Ratio (%)	M4	Ratio (%)	M5	Ratio (%)
Urine	[redacted]	0-6	107,417.9	461.3*	0.4	13,819.1	12.9	1447.9	1.3	641.9	0.6	3729.1	3.5
		6-12	50,056.1	189.2*	0.4	5041.8	10.1	774.1	1.5	132.2*	0.3	1584.8	3.2
		12-24	6598.5	95.4	1.4	3428.8	52.0	592.3	9.0	168.2	2.5	1078.9	16.4
		24-48	73.5	BLQ	NC	524.5	713.6	88.5	120.4	BLQ	NC	203.1	276.3
	[redacted]	0-6	215,912.8	873.6	0.4	34,073.5	15.8	3244.6	1.5	1026.6	0.5	7509.5	3.5
		6-12	59,002.3	360.0	0.6	9041.8	15.3	1187.3	2.0	173.2*	0.3	2165.4	3.7
		12-24	1436.3	34.3	2.4	1530.4	106.6	276.0	19.2	56.5	3.9	463.9	32.3
		24-48	BLQ	BLQ	NC	200.9	NC	32.1	NC	BLQ	NC	77.4	NC
	[redacted]	0-6	89,242.1	260.8*	0.3	5922.4	6.6	521.3*	0.6	347.8*	0.4	2360.4	2.6
		6-12	77,606.7	378.3*	0.5	6973.1	9.0	796.8	1.0	267.8*	0.3	3505.7	4.5
		12-24	7375.6	125.1	1.7	3806.6	51.6	592.9	8.0	299.0	4.1	1821.0	24.7
		24-48	1044.5	46.2	4.4	1115.5	106.8	156.0	14.9	54.6	5.2	446.6	42.8
	[redacted]	0-6	102,700.6	693.7	0.7	38,253.9	37.2	5336.6	5.2	1726.5	1.7	9071.1	8.8
		6-12	72,298.2	348.6	0.5	11,648.8	16.1	2152.2	3.0	256.2*	0.4	2839.0	3.9
		12-24	8373.6	62.7	0.7	2488.7	29.7	507.7	6.1	90.3	1.1	481.8	5.8
		24-48	333.0	BLQ	NC	706.0	212.0	154.2	46.3	BLQ	NC	163.4	49.1
	[redacted]	0-6	34,446.6	297.9*	0.9	15,729.4	45.7	1422.7	4.1	535.2	1.6	3953.0	11.5
		6-12	37,806.8	205.7*	0.5	6047.6	16.0	786.8	2.1	128.1*	0.3	1373.1	3.6
		12-24	7305.7	82.8	1.1	4417.4	60.5	735.8	10.1	111.4	1.5	848.0	11.6
		24-48	152.3	32.4	21.3	1488.4	977.3	244.5	160.5	46.2	30.3	374.3	245.8
	[redacted]	0-6	87,404.9	475.9*	0.5	15,737.0	18.0	2750.9	3.1	1036.2	1.2	4712.2	5.4
		6-12	105,453.6	380.1*	0.4	11,076.2	10.5	2449.1	2.3	460.6*	0.4	3646.4	3.5
		12-24	2057.2	62.7	3.0	2572.7	125.1	667.9	32.5	195.9	9.5	803.9	39.1
		24-48	125.8	30.1	23.9	818.6	650.7	214.8	170.7	44.8	35.6	220.5	175.3

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, BLQ: Below the lower limit of quantification (<30 ng/mL), NC: Not calculated
Additional Information: Concentrations of metabolites (M1, M2, M3, M4 and M5) were calculated using the calibration curve of JTZ-951.
Ratio (%): Ratio of concentration of the metabolites to that of JTZ-951
*: Reference data; If the approximate concentrations of the metabolites in diluted samples were BLQ, the concentrations of the metabolites were calculated by extrapolation.

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro*

2.6.5.10.A Metabolism *In Vitro*

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-6
Report/Study No. JTZ951-AD-010/[redacted]-6531-G		
Study System:	*In Vitro* Metabolism in Liver Microsomes	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio-HPLC	

Species	**Gender**	**Incubation Time (hr)**	**Metabolic Rate (pmol/min/mg protein)**						
			Metabolic Degradation Rate	**Formation Rate of Metabolites**					
			JTZ-951	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**Others**
Rat	Male	1	1.4 (98.6)	0.7 (0.4)	1.8 (1.1)	ND	ND	ND	ND
		2	1.4 (97.8)	0.6 (0.7)	1.3 (1.6)	ND	ND	ND	ND
Dog	Male	1	NC (100.0)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		2	NC (100.0)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Human	Male & Female	1	6.6 (95.9)	ND	7.0 (4.2)	ND	ND	ND	ND
		2	5.2 (93.6)	0.5 (0.6)	4.9 (5.9)	ND	ND	ND	ND

Abbreviations: ND: Not detected, NC: Not calculated
Additional Information: Each value represents the mean of duplicate incubations.
Values in parentheses represent percentages of radioactivity to the total peak area.
Others (%) = 100 – percentage of the identified peak areas
Initial concentration of ^{14}C-JTZ-951: 10 µmol/L
Microsomal concentration: 1 mg protein/mL

2.6.5.10.B Metabolism *In Vitro*

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-8
Report/Study No. JTZ951-AD-027/[redacted]-7281-G		
Study System:	*In Vitro* Metabolism in Liver Microsomes	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio-HPLC	

Species	**Gender**	**Incubation Time (hr)**	**Metabolic Rate (pmol/min/mg protein)**							
			Metabolic Degradation Rate	**Formation Rate of Metabolites**						
			JTZ-951	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**M6**	**Others**
Monkey	Male	1	5.4 (96.8)	ND	0.8 (0.5)	ND	ND	ND	4.8 (2.9)	ND
		2	5.2 (93.8)	ND	1.0 (1.3)	ND	ND	ND	4.2 (5.0)	ND

Abbreviations: ND: Not detected
Additional Information: Each value represents the mean of duplicate incubations.
Values in parentheses represent percentages of radioactivity to the total peak area.
Others (%) = 100 – percentage of the identified peak areas
Initial concentration of ^{14}C-JTZ-951: 10 μmol/L
Microsomal concentration: 1 mg protein/mL

2.6.5.10.C Metabolism *In Vitro*

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-7
Report/Study No. JTZ951-AD-011/[redacted]-6533-G		
Study System:	*In Vitro* Metabolism in Cryopreserved Hepatocytes	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio-HPLC	

Species	**Gender**	**Incubation Time (hr)**	**Metabolic Rate (pmol/min/10^{6}cells)**						
			Metabolic Degradation Rate	**Formation Rate of Metabolites**					
			JTZ-951	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**Others**
Rat	Male	2	0.0 (100.0)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		8	0.1 (99.3)	ND	0.1 (0.5)	ND	ND	ND	NC (0.3)
Dog	Male	2	0.0 (100.0)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		8	0.0 (100.0)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Human	Male & Female	2	1.2 (97.3)	ND	1.0 (2.5)	ND	ND	ND	NC (0.3)
		8	0.9 (91.5)	ND	0.8 (7.7)	0.1 (0.5)	ND	ND	NC (0.4)

Abbreviations: ND: Not detected, NC: Not calculated
Additional Information: Each value represents the mean of duplicate incubations.
Values in parentheses represent percentages of radioactivity to the total peak area.
Others (%) = 100 – percentage of the identified peak areas
Initial concentration of ^{14}C-JTZ-951: 10 µmol/L
Cell density: 2 × 10^6 cells/mL

2.6.5.10.D Metabolism *In Vitro*

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-8
Report/Study No. JTZ951-AD-027/[redacted]-7281-G		
Study System:	*In Vitro* Metabolism in Cryopreserved Hepatocytes	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio-HPLC	

Species	**Gender**	**Incubation Time (hr)**	**Metabolic Rate (pmol/min/10^{6}cells)**							
			Metabolic Degradation Rate	**Formation Rate of Metabolites**						
			JTZ-951	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**M6**	**Others**
Monkey	Male	2	0.2 (99.6)	ND	ND	ND	ND	ND	0.2 (0.4)	ND
		8	1.1 (89.4)	ND	ND	0.2 (1.7)	0.3 (3.0)	0.1 (0.3)	0.3 (3.4)	NC (2.3)

Abbreviations: ND: Not detected, NC: Not calculated
Additional Information: Each value represents the mean of duplicate incubations.
Values in parentheses represent percentages of radioactivity to the total peak area.
Others (%) = 100 – percentage of the identified peak areas
Initial concentration of ^{14}C-JTZ-951: 10 μmol/L
Cell density: 2 × 10^6 cells/mL

2.6.5.10.E Metabolism *In Vitro*

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-9
Report/Study No. JTZ951-AD-012/[redacted]-6532-G		
Study System:	*In Vitro* Metabolism in Recombinant Human CYP-expressing Enzymes	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio-HPLC	

CYP Isoform	**Metabolic Rate (pmol/min/nmol CYP)**						
	Metabolic Degradation Rate	**Formation Rate of Metabolites**					
	JTZ-951	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**Others**
2C8	70.0 (97.5)	ND	70.0 (2.1)	ND	ND	ND	NC (0.4)
2C9	208.3 (93.8)	ND	208.3 (6.3)	ND	ND	ND	ND
3A4	6.7 (99.6)	ND	13.4 (0.4)	ND	ND	ND	ND

Abbreviations: ND: Not detected, NC: Not calculated
Additional Information: Each value represents the mean of duplicate incubations.
Values in parentheses represent percentages of radioactivity to the total peak area.
Others (%) = 100 – percentage of the identified peak areas
Initial concentration of ^{14}C-JTZ-951: 10 μmol/L
Incubation time: 1 hr, CYP concentration: 50 pmol CYP/mL
^{14}C-JTZ-951 was not metabolized by CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A5.

2.6.5.10.F Metabolism *In Vitro*

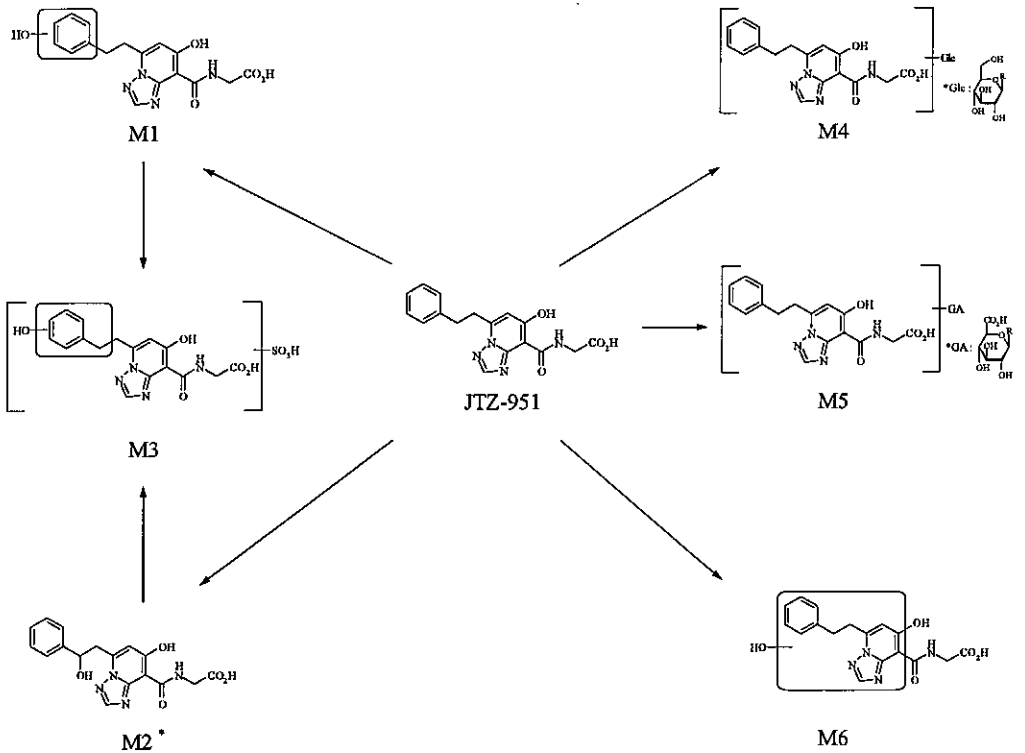
	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-9
Report/Study No. JTZ951-AD-012/[redacted]-6532-G		
Study System:	*In Vitro* Metabolism in Human Liver Microsomes (Effect of CYP inhibitor)	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Radio-HPLC	

Inhibitor (CYP Isoform)	**Inhibitor Concentration (μmol/L)**	**Percent Inhibition of Metabolism (%)**	**Percent Inhibition of Metabolite Formation (%)**
		JTZ-951	**M2**
α-Naphthoflavone (1A)	0.1	1.6	1.6
	1	7.1	7.1
Quercetin (2C8)	10	36.4	36.4
	100	63.6	63.6
Sulfaphenazole (2C9)	3	47.6	47.6
	30	65.1	65.1
Quinidine (2D6)	0.1	0.8	0.8
	1	20.6	20.6
Ketoconazole (3A4/5)	0.1	10.3	10.3
	1	32.5	32.5

Additional Information: Each value represents the mean of duplicate incubations.
Initial concentration of ^{14}C-JTZ-951: 10 μmol/L
Incubation time: 1 hr
Microsomal concentration: 1 mg protein/mL

2.6.5.11 Pharmacokinetics: Postulated Metabolic Pathways

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2, 4.2.2.4-3, 4.2.2.4-4
Report/Study No. JTZ951-AD-008/[redacted]-6484-G, JTZ951-AD-030/JZ951PK037, JTZ951-AD-023/JZ951PK029, JTZ951-AD-032/JZ951PK046		
Study System:	Identification and Characterization of Metabolites of JTZ-951 *In Vivo* Samples	



*: M2 is the mixture of enantiomers((R)-M2 and (S)-M2).

Additional Information: Test article: Rat and Monkey; ^{14}C-JTZ-951, Human; JTZ-951, Vehicle / Formulation: Rat and Monkey; PEG200, Human; Tablet
Method of administration: PO, Dose: 1 mg/kg (Rat and Monkey, single dose), 200 mg (Human, single dose), 10 mg (Human, multiple dose)
Species / Strain, Breed: Rat / SD, Monkey / Cynomolgus, Human; Sample: Rat urine, Monkey feces, Human plasma, Human urine, No. of animals / Gender: Pool (Rat; n = 3, Monkey; n = 3, Human; n = 6) / Male
Feeding condition for animal, human single dose and human repeated dose: Fasting, Assay: LC/MS/MS

2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes

2.6.5.12.A Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-10
Report/Study No. JTZ951-AD-021/JZ951PK022		
Study System:	Inhibition Study of JTZ-951 on CYP Isoform Specific Activities (IC_{50} Determination)	
Analyte / Assay:	CYP Model Substrate Metabolites / LC/MS/MS	

CYP Isoform	**CYP Reaction**	**IC_{50} (μmol/L)**	
		Pre-incubation Time	
		0 min	**30 min**
1A2	Phenacetin *O*-deethylation	>100 (87.8%)	>100 (99.6%)
2A6	Coumarin 7-hydroxylation	>100 (88.8%)	>100 (91.2%)
2B6	Bupropion hydroxylation	>100 (75.3%)	>100 (84.9%)
2C8	Amodiaquine *N*-deethylation	>100 (54.4%)	>100 (58.7%)
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>100 (83.4%)	>100 (87.0%)
2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylation	>100 (95.0%)	>100 (87.5%)
2D6	(±)-Bufuralol 1'-hydroxylation	>100 (95.0%)	>100 (95.8%)
3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	>100 (91.2%)	>100 (92.1%)
	Midazolam 1'-hydroxylation	>100 (92.2%)	>100 (95.6%)

Additional Information: Each value represents the mean of duplicate incubations.
Initial concentrations of JTZ-951: 1, 3, 10, 30 and 100 μmol/L
Values in parentheses represent the remaining activity at 100 μmol/L of JTZ-951.
Concentration of CYP model substrates: phenacetin (50 μmol/L), coumarin (2 μmol/L), bupropion (50 μmol/L), amodiaquine (2 μmol/L), diclofenac (5 μmol/L), *S*-(+)-mephenytoin (40 μmol/L), (±)-bufuralol (5 μmol/L), testosterone (40 μmol/L), midazolam (5 μmol/L)
Incubation time: 10 min (CYP1A2, 2C19 and 2D6: 20 min)
Microsomal concentration: 0.1 mg protein/mL

2.6.5.12.B Induction/Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.4-11
Report/Study No.: JTZ951-AD-013/JZ951PK016		
Study System	*In Vitro* CYP Induction in Freshly Isolated Human Hepatocytes (mRNA Level)	
Analyte / Assay	mRNA / RT-PCR	

Compound	**Concentration**	**Induction Ratio**	
		CYP1A2	**CYP3A4**
DMSO	0.1%	1.0	1.0
JTZ-951	0.1 µmol/L	0.86	2.2
	0.3 µmol/L	0.74	1.6
	1 µmol/L	0.60	1.3
	3 µmol/L	0.48	1.0
	10 µmol/L	0.25	0.22
	30 µmol/L	0.15	0.44
	100 µmol/L	0.10	0.21
Omeprazole	100 µmol/L	22	38
Rifampicin	20 µmol/L	1.3	160

Additional Information: Each value represents the mean of two individuals.
Induction ratio = mRNA level with test article or positive control / mRNA level with negative control
0.1% DMSO: Negative control (JTZ-951: 0 µmol/L)
Omeprazole: Positive control for CYP1A2
Rifampicin: Positive control for CYP3A4
Induction: 72 hr at 37°C.

2.6.5.13 Pharmacokinetics: Excretion

2.6.5.13.A Excretion

2.6.5.13.A.1 Rat

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.5-1
Report/Study No. JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G		
Species / Strain:	Rat / SD	Rat / SD
Gender / No. of Animals:	M / 3	M / 3
Feeding Condition:	Fasting	Fasting
Vehicle / Formulation:	PEG200	60% DMSO
Method of Administration:	PO, Single	IV, Single
Dose (mg/kg) :	1	0.3
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]
Specific Activity:	6.46 MBq/mg	6.46 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Time (hr)	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)**							
	Urine	**Feces**	**Expired Air**	**Total[a]**	**Urine**	**Feces**	**Expired Air**	**Total[a]**
24	43.1	47.5	2.7	94.1	29.5	60.1	2.6	92.6
48	43.5	49.8	2.8	96.9	30.0	63.8	2.7	96.8
72	43.7	49.9	2.8	97.1	30.1	64.2	2.7	97.3
96	43.7	50.0	NA	97.2	30.1	64.3	NA	97.4
120	43.7	50.0	NA	97.2	30.1	64.3	NA	97.5
144	43.7	50.0	NA	97.3	30.1	64.3	NA	97.5
168	43.7	50.0	NA	97.3	30.1	64.3	NA	97.5

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, IV: Intravenous, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.
[a] The total recovered percentage included the radioactivity of the cage washings

2.6.5.13.A.2 Dog

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.5-2
Report/Study No. JTZ951-AD-004/[redacted]-6427-G		
Species / Breed:	Dog / Beagle	Dog / Beagle
Gender / No. of Animals:	M / 3	M / 3
Feeding Condition:	Fasting	Fasting
Vehicle / Formulation:	PEG200	60% DMSO
Method of Administration:	PO, Single	IV, Single
Dose (mg/kg):	1	0.3
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]
Specific Activity:	6.46 MBq/mg	6.46 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Time (hr)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)					
	Urine	Feces	Total[a]	Urine	Feces	Total[a]
24	7.6	73.2	80.8	12.7	60.1	73.0
48	8.2	84.9	93.3	13.9	76.0	90.1
72	8.4	87.1	95.7	14.1	81.3	95.6
96	8.4	87.4	96.1	14.3	82.4	96.9
120	8.4	87.5	96.2	14.4	82.8	97.4
144	8.4	87.5	96.2	14.4	83.0	97.5
168	8.5	87.6	96.3	14.4	83.0	97.6

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, IV: Intravenous
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.
[a] The total recovered percentage included the radioactivity of the cage washings

2.6.5.13.B Excretion

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.5-3
Report/Study No. JTZ951-AD-026/[redacted]-7270-G		
Species / Breed:	Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus
Gender / No. of Animals:	M / 3	M / 3
Feeding Condition:	Fasting	Fasting
Vehicle / Formulation:	PEG200	60% DMSO
Method of Administration:	PO, Single	IV, Single
Dose (mg/kg):	1	0.267
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]
Specific Activity:	6.46 MBq/mg	6.46 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Time (hr)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)					
	Urine	Feces	Total [a]	Urine	Feces	Total [a]
24	16.8	26.9	45.7	39.1	22.4	62.6
48	20.7	56.5	79.8	43.1	41.5	86.3
72	22.6	66.0	91.5	44.7	47.5	94.4
96	23.0	68.9	95.0	45.2	48.9	96.4
120	23.2	69.7	96.0	45.4	49.5	97.3
144	23.3	70.1	96.5	45.6	49.8	97.8
168	23.3	70.3	96.8	45.6	49.9	99.4

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, IV: Intravenous
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.
[a] The total recovered percentage included the radioactivity of the cage washings

2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Bile

2.6.5.14.A Excretion into Bile

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.5-1
Report/Study No. JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G		
Species / Breed:	Rat / SD (Bile Duct Cannulated)	Rat / SD (Bile Duct Cannulated)
Gender / No. of Animals:	M / 3	M / 3
Feeding Condition:	Fasting	Fasting
Vehicle / Formulation:	PEG200	60% DMSO
Method of Administration:	PO, Single	IV, Single
Dose (mg/kg):	1	0.3
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]
Specific Activity:	6.46 MBq/mg	6.46 MBq/mg
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter

Time (hr)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)							
	Bile	Urine	Feces	Total [a]	Bile	Urine	Feces	Total [a]
8	63.5	NA	NA	NA	75.8	NA	NA	NA
24	68.2	14.1	6.5	88.7	77.6	14.5	2.8	94.9
48	70.0	15.5	10.7	97.9	77.8	14.7	3.0	96.3

Abbreviations: M: Male, PO: Oral, IV: Intravenous, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.
[a] The total recovered percentage at 48 hr included the radioactivity of gastrointestinal contents and residual percentage in the body
PO; Gastrointestinal contents: 0.9%, Residual percentage in the body: 0.7%
IV; Gastrointestinal contents: 0.1%, Residual percentage in the body: 0.6%

2.6.5.14.B Excretion into Bile –Enterohepatic Circulation–

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.5-1
Report/Study No. JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G		
Species / Strain:	Rat / SD (Bile Duct Cannulated)	
Gender / No. of Animals:	M / 3	
Feeding Condition:	Fasting	
Method of Administration:	ID, Single	
Dose:	1 mL of bile/hr/body, Dosing period: 1 hr	
Radionuclide:	^{14}C-JTZ-951, Lot No: [redacted]	
Specific Activity:	6.46 MBq/mg	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Time (hr)	**Cumulative Excretion of Radioactivity (% of radioactivity injected)**			
	Bile	**Urine**	**Feces**	**Total** [a]
8	47.9	NA	NA	NA
24	53.5	10.1	21.9	85.6
48	53.9	10.5	28.9	96.0

Abbreviations: M: Male, ID: Intraduodenal administration, NA: Not applicable
Additional Information: Each value represents mean of three individuals.
[a] The total recovered percentage at 48 hr included the radioactivity of the gastrointestinal contents and the residual percentage in the body
Gastrointestinal contents: 2.6%, Residual percentage in the body: Not detected

2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

2.6.5.15.A Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Transcellular Transport of JTZ-951 Across Caco-2 Cell Monolayers (Effects of MDR1 and BCRP Inhibitors)	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Compound	**Compound Concentration (μmol/L)**	**Inhibitor**	**P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)**		**Efflux Ratio***
			Apical to Basal	**Basal to Apical**	
^{14}C-JTZ-951	1	NA	0.290	14.9	51.4
	10	NA	0.227	14.7	64.8
	100	NA	0.215	12.6	58.6
	1	Verapamil	0.189	14.0	74.1
	1	Ko143	1.38	6.91	5.0
^{3}H-Digoxin	1	NA	0.733	11.4	15.6
^{3}H-E3S	0.1	NA	1.17	30.5	26.1
^{14}C-Mannitol	10	NA	0.259	0.267	1.0

Abbreviations: NA: Not applicable
Additional Information: P_{app} values represent the mean of three samples.
*: Ratio of the means of the 'basal to apical' to 'apical to basal' P_{app} values
Incubation: 37°C, 4 hr, pH 7.4
Concentration of verapamil: 30 μmol/L
Concentration of Ko143: 1 μmol/L
Verapamil: MDR1 (Multidrug resistance protein 1) inhibitor
Ko143: BCRP (Breast cancer resistance protein) inhibitor
Digoxin: MDR1 substrate
E3S (Estrone-3-sulfate): BCRP substrate
Mannitol: Paracellularly transported compound

2.6.5.15.B Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Inhibition Study of JTZ-951 on Transcellular Transport of MDR1 Substrate Across Caco-2 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Substrate	Compound	Compound Concentration (μmol/L)	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Efflux Ratio[a]	% of Control[b]	IC_{50} (μmol/L)
			Apical to Basal	Basal to Apical			
^{3}H-Digoxin	JTZ-951	0	0.592	10.5	17.7	100.0	>100
		1	0.529	10.1	19.1	108.4	
		3	0.464	10.0	21.5	122.8	
		10	0.492	11.5	23.4	134.1	
		30	0.516	9.73	18.9	107.2	
		100	0.671	9.65	14.4	80.2	
	Verapamil	0.3	1.04	9.40	9.0	47.9	0.547
		1	1.06	8.55	8.1	42.5	
		3	2.08	7.61	3.7	16.2	
		10	2.54	5.38	2.1	6.6	
		30	3.04	4.33	1.4	2.4	
^{14}C-Mannitol	NA	NA	0.266	0.256	1.0	NA	NA

Abbreviations: NA: Not applicable
Additional Information: Papp values represent the mean of three samples.
[a] Ratio of the means of the 'basal to apical' to 'apical to basal' P_{app} values
[b] % of control was calculated based on the efflux ratio.
Incubation: 37°C, 2 hr, pH 7.4
Concentration of digoxin: 1 μmol/L
Concentration of Mannitol: 10 μmol/L
Digoxin: MDR1 substrate
Verapamil: MDR1 inhibitor
Mannitol: Paracellularly transported compound

2.6.5.15.C Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Inhibition Study of JTZ-951 on Transcellular Transport of BCRP Substrate Across Caco-2 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Substrate	Compound	Compound Concentration (μmol/L)	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		Efflux Ratio[a]	% of Control[b]	IC_{50} (μmol/L)
			Apical to Basal	Basal to Apical			
^{3}H-E3S	JTZ-951	0	1.08	29.7	27.5	100.0	43.2
		1	1.08	30.5	28.2	102.6	
		3	1.01	28.8	28.5	103.8	
		10	1.17	30.0	25.6	92.8	
		30	1.44	27.2	18.9	67.5	
		100	2.95	18.0	6.1	19.2	
	Ko143	0.003	1.06	31.1	29.3	106.8	0.103
		0.01	1.05	31.1	29.6	107.9	
		0.03	1.02	30.1	29.5	107.5	
		0.1	1.63	27.1	16.6	58.9	
		0.3	4.05	9.27	2.3	4.9	
^{14}C-Mannitol	NA	NA	0.266	0.256	1.0	NA	NA

Abbreviations: NA: Not applicable
Additional Information: P_{app} values represent the mean of three samples.
[a] Ratio of the means of the 'basal to apical' to 'apical to basal' P_{app} values
[b] % of control was calculated based on the efflux ratio.
Incubation: 37°C, 2 hr, pH 7.4
Concentration of E3S: 0.1 μmol/L
Concentration of Mannitol: 10 μmol/L
E3S: BCRP substrate
Ko143: BCRP inhibitor
Mannitol: Paracellularly transported compound

2.6.5.15.D Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Time Dependent Uptake of JTZ-951 into Control Cells and Human OAT1-expressing S_2 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Compound	**Concentration (μmol/L)**	**Incubation Time (min)**	**Cleared Volume (μL/mg protein)[a]**		**Uptake Clearance (μL/min/mg protein)**
			Control	**hOAT1**	
^{14}C-JTZ-951	1	1	4.54	60.3	55.8
		2	7.64	83.1	37.7
		5	9.90	117	21.4
	10	1	3.10	28.5	25.4
		2	5.18	39.7	17.3
		5	5.20	61.1	11.2
	100	1	4.84	11.9	7.06
		2	9.36	13.5	2.07
		5	10.4	23.4	2.60
^{3}H-PAH	1	2	0.597	17.2	8.30

Additional Information: [a] Mean of three samples
Incubation: 37°C
PAH (Para aminohippuric acid): hOAT1 (Human organic anion transporter 1) substrate

2.6.5.15.E Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Concentration Dependent Uptake of JTZ-951 into Control Cells and Human OAT1-expressing S_2 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Compound	Concentration (μmol/L)	Incubation Time (min)	Cleared Volume (μL/mg protein)[a]		Uptake Clearance (μL/min/mg protein)	K_m (μmol/L)	V_{max} (pmol/min/ mg protein)
			Control	hOAT1			
^{14}C-JTZ-951	1	2	6.61	58.1	25.7	15.0	415
	3		5.39	54.0	24.3		
	10		3.95	33.6	14.8		
	30		4.65	22.9	9.13		
	100		5.52	15.2	4.84		
	300		7.14	16.8	4.83		
^{3}H-PAH	1	2	0.381	30.8	15.2	23.1	333
	3		0.482	23.0	11.3		
	10		0.511	20.3	9.90		
	30		0.445	12.6	6.08		
	100		0.631	8.45	3.91		

Additional Information: [a] Mean of three samples
Incubation: 37°C
PAH: hOAT1 substrate

2.6.5.15.F Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Time Dependent Uptake of JTZ-951 into Control Cells, Human OAT3-expressing S_2 Cells and Human OCT2-expressing HEK293 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Compound	**Concentration (μmol/L)**	**Incubation Time (min)**	**Cleared Volume (μL/mg protein)[a]**			
			Control	**hOAT3**	**Control**	**hOCT2**
^{14}C-JTZ-951	1	1	4.54	10.3	2.49	3.48
		2	7.64	9.92	1.88	2.25
		5	9.90	13.6	2.42	4.67
	10	1	3.10	4.39	2.16	1.63
		2	5.18	4.63	2.06	2.12
		5	5.20	5.72	3.65	2.81
	100	1	4.84	3.94	3.46	2.70
		2	9.36	4.49	6.68	4.12
		5	10.4	8.25	10.8	7.13
^{3}H-E3S	0.05	2	2.59	12.0	NA	NA
^{14}C-Metformin	10	5	NA	NA	1.43	98.2

Abbreviations: NA: Not applicable
Additional Information: [a] Mean of three samples
Incubation: 37°C
E3S: hOAT3 (Human organic anion transporter 3) substrate
Metformin: hOCT2 (Human organic cation transporter 2) substrate

2.6.5.15.G Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.6-2
Report/Study No. JTZ951-AD-038/[redacted]-1709-G		
Study System:	Time Dependent Uptake of JTZ-951 into Control Cells, MATE1-expressing HEK293 Cells and MATE2-K-expressing HEK293 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Compound	Concentration (μmol/L)	Incubation Time (min)	Cleared Volume (μL/mg protein)[a]			
			Control	MATE1	Control	MATE2-K
^{14}C-JTZ-951	1	2	1.84	0.672	1.31	1.45
		5	1.28	1.22	1.68	0.557
		10	1.27	0.891	1.24	1.46
	10	2	1.33	0.855	1.08	1.07
		5	1.02	1.35	1.28	1.62
		10	1.24	1.25	1.36	1.34
	100	2	1.14	0.808	0.956	0.937
		5	1.04	1.29	1.28	1.39
		10	1.33	1.20	1.29	1.09
^{14}C-Metformin	10	5	0.754	26.3	0.917	11.7

Additional Information: [a] Mean of three samples
Incubation: 37°C
Metformin: MATE (Multidrug and toxin extrusion) 1 and MATE2-K substrate

2.6.5.15.H Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Time Dependent Uptake of JTZ-951 into Control Cells, OATP1B1-expressing HEK293 Cells and OATP1B3-expressing HEK293 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Compound	**Concentration (μmol/L)**	**Incubation Time (min)**	**Cleared Volume (μL/mg protein)[a]**			
			Control	**OATP1B1**	**Control**	**OATP1B3**
^{14}C-JTZ-951	1	1	2.49	2.24	2.07	5.19
		2	1.88	2.70	4.11	5.45
		5	2.42	3.57	2.95	9.02
	10	1	2.16	2.36	2.01	6.40
		2	2.06	3.05	3.74	6.40
		5	3.65	2.98	3.03	8.06
	100	1	3.46	4.36	4.43	6.28
		2	6.68	6.90	12.5	11.8
		5	10.8	7.75	11.8	17.5
^{3}H-$E_2$17βG	0.05	2	0.609	5.29	1.36	14.2

Additional Information: [a] Mean of three samples
Incubation: 37°C
$E_2$17βG (Estradiol 17β-D-glucuronide): OATP (Organic anion transporting polypeptide) 1B1 and OATP1B3 substrate

2.6.5.15.I Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Inhibition Study of JTZ-951 on Transport of OAT1 Substrate into Human OAT1-expressing S_2 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Substrate	Compound	Compound Concentration (μmol/L)	Uptake Clearance (μL/min/mg protein)[a]		Remaining Activity (% of control)[b]	IC_{50} (μmol/L)
			Control	hOAT1		
^{3}H-PAH	JTZ-951	0	0.311	26.6	100.0	0.956
		0.1	0.248	23.6	88.8	
		0.3	0.257	22.8	85.8	
		1	0.235	12.2	45.5	
		3	0.247	7.28	26.8	
		10	0.227	4.06	14.6	
		30	0.357	1.78	5.4	
		100	0.239	0.843	2.3	
	Probenecid	0	0.230	17.3	100.0	4.91
		0.3	0.214	14.9	86.0	
		1	0.221	12.4	71.3	
		3	0.244	9.92	56.7	
		10	0.251	6.20	34.9	
		30	0.212	3.45	19.0	
		300	0.202	0.412	1.2	

Additional Information: [a] Mean of three samples
[b] Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: Control S_2 cells (transfected with only vector) and hOAT1-expressing S_2 cells.
Incubation: 37°C, 2 min
Concentration of PAH: 1 μmol/L
PAH: hOAT1 substrate
Probenecid: hOAT1 inhibitor

2.6.5.15.J Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Inhibition Study of JTZ-951 on Transport of OAT3 Substrate into Human OAT3-expressing S_2 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Substrate	Compound	Compound Concentration (μmol/L)	Uptake Clearance (μL/min/mg protein)[a]		Remaining Activity (% of control)[b]	IC_{50} (μmol/L)
			Control	hOAT3		
^{3}H-E3S	JTZ-951	0	0.892	18.1	100.0	1.67
		0.1	0.970	18.9	104.2	
		0.3	0.895	17.2	94.8	
		1	1.06	13.3	71.1	
		3	1.02	6.60	32.4	
		10	1.07	3.49	14.1	
		30	0.995	2.25	7.3	
		100	1.27	2.14	5.1	
	Probenecid	0	1.08	15.9	100.0	1.61
		0.03	1.26	14.3	88.0	
		0.1	1.07	12.4	76.5	
		1	0.948	9.78	59.6	
		3	1.08	6.18	34.4	
		10	1.18	4.10	19.7	
		100	1.01	1.70	4.7	

Additional Information: [a] Mean of three samples
[b] Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: Control S_2 cells (transfected with only vector) and hOAT3-expressing S_2 cells.
Incubation: 37°C, 2 min
Concentration of E3S: 0.05 μmol/L
E3S: hOAT3 substrate
Probenecid: hOAT3 inhibitor

2.6.5.15.K Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Inhibition Study of JTZ-951 on Transport of OCT2 Substrate into Human OCT2-expressing HEK293 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Substrate	**Compound**	**Compound Concentration (μmol/L)**	**Uptake Clearance (μL/min/mg protein)[a]**		**Remaining Activity (% of control)[b]**	**IC_{50} (μmol/L)**
			Control	**hOCT2**		
^{14}C-Metformin	JTZ-951	0	0.311	19.6	100.0	>30
		0.1	0.286	22.8	116.7	
		0.3	0.302	21.7	110.9	
		1	0.311	23.6	120.7	
		3	0.368	21.6	110.1	
		10	0.341	21.3	108.7	
		30	0.325	22.1	112.9	
	Quinidine	0	0.305	19.1	100.0	27.7
		1	0.234	19.5	102.5	
		3	0.196	19.7	103.8	
		10	0.115	16.1	85.0	
		30	0.112	8.97	47.1	
		100	0.0695	2.38	12.3	
		300	0.0681	0.435	2.0	

Additional Information: [a] Mean of three samples
[b] Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: Control HEK293 cells (transfected with only vector) and hOCT2-expressing HEK293 cells.
Incubation: 37°C, 5 min
Concentration of Metformin: 10 μmol/L
Metformin: hOCT2 substrate
Quinidine: hOCT2 inhibitor

2.6.5.15.L Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.6-2
Report/Study No. JTZ951-AD-038/[redacted]-1709-G		
Study System:	Inhibition Study of JTZ-951 on Transport of MATE1 Substrate into MATE1-expressing HEK293 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Substrate	Compound	Compound Concentration (μmol/L)	Uptake Clearance (μL/min/mg protein)[a]		Remaining Activity (% of control)[b]	IC_{50} (μmol/L)
			Control	MATE1		
^{14}C-Metformin	JTZ-951	0	0.130	5.75	100.0	>30
		0.03	0.157	5.95	103.1	
		0.1	0.134	5.87	102.1	
		0.3	0.163	5.93	102.6	
		1	0.157	5.52	95.4	
		3	0.156	6.25	108.4	
		10	0.144	5.26	91.0	
		30	0.135	5.15	89.2	
	Pyrimethamine	0.0003	0.133	5.85	101.7	0.0110
		0.001	0.148	5.21	90.1	
		0.003	0.131	4.97	86.1	
		0.01	0.103	2.77	47.5	
		0.03	0.109	1.53	25.3	
		0.1	0.0962	0.837	13.2	
		0.3	0.0789	0.335	4.6	

Additional Information: [a] Mean of three samples
[b] Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: Control HEK293 cells (transfected with only vector) and MATE1-expressing HEK293 cells.
Incubation: 37°C, 5 min
Concentration of Metformin: 10 μmol/L
Metformin: MATE1 substrate
Pyrimethamine: MATE1 inhibitor

2.6.5.15.M Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.6-2
Report/Study No. JTZ951-AD-038/[redacted]-1709-G		
Study System:	Inhibition Study of JTZ-951 on Transport of MATE2-K Substrate into MATE2-K-expressing HEK293 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Substrate	Compound	Compound Concentration (μmol/L)	Uptake Clearance (μL/min/mg protein)[a]		Remaining Activity (% of control)[b]	IC_{50} (μmol/L)
			Control	MATE2-K		
^{14}C-Metformin	JTZ-951	0	0.232	4.51	100.0	>30
		0.03	0.171	4.93	111.2	
		0.1	0.271	4.34	95.1	
		0.3	0.226	4.16	92.0	
		1	0.245	4.17	91.7	
		3	0.211	3.99	88.3	
		10	0.169	4.18	93.8	
		30	0.183	4.20	93.9	
	Pyrimethamine	0.0003	0.202	4.57	102.1	0.0296
		0.001	0.226	4.16	92.0	
		0.003	0.224	4.20	92.9	
		0.01	0.193	2.91	63.5	
		0.03	0.132	2.29	50.4	
		0.1	0.141	1.39	29.2	
		0.3	0.115	0.729	14.4	

Additional Information: [a] Mean of three samples
[b] Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: Control HEK293 cells (transfected with only vector) and MATE2-K-expressing HEK293 cells
Incubation: 37°C, 5 min
Concentration of Metformin: 10 μmol/L
Metformin: MATE2-K substrate
Pyrimethamine: MATE2-K inhibitor

2.6.5.15.N Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Inhibition Study of JTZ-951 on Transport of OATP1B1 Substrate into OATP1B1-expressing HEK293 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Substrate	**Compound**	**Compound Concentration (μmol/L)**	**Uptake Clearance (μL/min/mg protein)[a]**		**Remaining Activity (% of control)[b]**	**IC_{50} (μmol/L)**
			Control	**OATP1B1**		
^{3}H-$E_2$17βG	JTZ-951	0	0.346	3.14	100.0	30.0
		0.1	0.447	3.45	107.5	
		0.3	0.274	3.38	111.2	
		1	0.357	3.93	127.9	
		3	0.266	3.38	111.5	
		10	0.337	2.60	81.0	
		30	0.268	1.66	49.8	
	Rifampicin	0	0.174	3.89	100.0	0.792
		0.03	0.201	3.72	94.7	
		0.1	0.189	3.66	93.4	
		0.3	0.238	3.52	88.3	
		1	0.200	1.69	40.1	
		3	0.240	0.838	16.1	
		10	0.230	0.351	3.3	

Additional Information: [a] Mean of three samples
[b] Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: Control HEK293 cells (transfected with only vector) and OATP1B1-expressing HEK293 cells
Incubation: 37°C, 2 min
Concentration of $E_2$17βG: 0.05 μmol/L
$E_2$17βG: OATP1B1 substrate
Rifampicin: OATP1B1 inhibitor

2.6.5.15.O Drug-Drug Interactions

	Test Article: JTZ-951	Location in CTD: 4.2.2.6-1
Report/Study No. JTZ951-AD-022/[redacted]-0925-G		
Study System:	Inhibition Study of JTZ-951 on Transport of OATP1B3 Substrate into OATP1B3-expressing HEK293 Cells	
Analyte / Assay:	Radioactivity / Liquid Scintillation Counter	

Substrate	Compound	Compound Concentration (μmol/L)	Uptake Clearance (μL/min/mg protein)[a]		Remaining Activity (% of control)[b]	IC_{50} (μmol/L)
			Control	OATP1B3		
^3H-$E_2$17βG	JTZ-951	0	0.315	9.20	100.0	>30
		0.1	0.373	8.58	92.4	
		0.3	0.439	9.27	99.4	
		1	0.387	9.25	99.8	
		3	0.373	12.0	130.9	
		10	0.345	8.47	91.4	
		30	0.294	7.30	78.9	
	Rifampicin	0	0.241	10.2	100.0	0.898
		0.03	0.257	11.3	110.9	
		0.1	0.238	11.1	109.1	
		0.3	0.259	9.93	97.1	
		1	0.238	4.74	45.2	
		3	0.216	1.46	12.5	
		10	0.228	0.538	3.1	

Additional Information: [a] Mean of three samples
[b] Each remaining activity was calculated using the mean values of uptake clearance.
Cells: Control HEK293 cells (transfected with only vector) and OATP1B3-expressing HEK293 cells
Incubation: 37°C, 2 min
Concentration of $E_2$17βG: 0.05 μmol/L
$E_2$17βG: OATP1B3 substrate
Rifampicin: OATP1B3 inhibitor

2.6.5.16 Pharmacokinetics: Others

2.6.5.16.A Clearance by *In Vitro* Dialysis

	Test Article: JTZ-951	**Location in CTD:** 4.2.2.7-1
Report/Study No. JTZ951-AD-019/[redacted]003		
Study System	*In Vitro* Clearance of JTZ-951 in Various Miniaturized Dialysis Systems	
Analyte / Assay	JTZ-951 / LC/MS/MS	

Dialysis Membrane	**JTZ-951 Concentration (μg/mL)**	**Removal Ratio (%)**	**$CL_{D, pred}$ (mL/min)[a]**
PS	0.1	5.03	2.35
	1	3.94	3.20
	10	3.02	4.78
CTA	0.1	0.361	1.10
	1	1.92	1.12
	10	1.68	1.34
PES	0.1	3.02	1.84
	1	5.12	4.47
	10	3.18	1.96

Abbreviations: PS: Polysulfone, CTA: Cellulose triacetate, PES: Polyethersulfone
Additional Information: Each value represents the mean of three individuals.
Dialysis time: 120 min
[a] Clinical dialysis clearance ($CL_{D, pred}$) was predicted with the following values.
Effective membrane area of dialyzer: 1.5 m^2, Blood flow: 200 mL/min, Hematocrit value: 44%, Dialysate flow: 500 mL/min