MND-2119

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

持田製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文....4
2.6.4.1 まとめ....4
2.6.4.2 分析法....4
2.6.4.2.1 ラット TK バリデーション....4
2.6.4.2.2 イヌ TK バリデーション....4
2.6.4.3 吸収....5
2.6.4.4 分布....5
2.6.4.5 代謝....5
2.6.4.6 排泄....5
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用....5
2.6.4.8 その他の薬物動態試験....5
2.6.4.9 考察及び結論....5
2.6.4.10 図表....5
2.6.4.11 参考文献....5

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
EPA	Icosapentaenoic acid	イコサペント酸
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
LC-MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry	液体クロマトグラフィ質量分析計
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

MND-2119 を用いた新たな分布、代謝および排泄試験は実施していない。MND-2119 を用いた吸収性の評価は[redacted]を用いた製剤検討で実施した（2.3.P.2.2 項）。本項では、EPA-E 不純物を用いたラット 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.8.1 項）および EPA-E を用いたイヌ安全性薬理試験（2.6.2.4.1 項）の TK 解析で用いた分析法のバリデーション成績を記載した。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 ラット TK バリデーション

一定量に調整した標準物質（EPA ナトリウム塩、Sigma-Aldrich）および内部標準物質（ウンデカン酸、和光純薬工業）をラット血漿と混合し、その血漿サンプル中の EPA 濃度を LC-MS/MS により測定した。

分析法バリデーションの結果、すべての評価項目が設定した判定基準を満たした。検量線は[redacted]～[redacted] μg/mL の範囲で、相関係数が[redacted]以上、相対誤差が[redacted]～[redacted]%であった。4 濃度に調整した血漿サンプルを用いて日内再現性および日間再現性を評価したところ、日内再現性における真度（理論値に対する相対値）は[redacted]～[redacted]%、精度は[redacted]%以下であり、日間再現性における真度は[redacted]～[redacted]%、精度は[redacted]～[redacted]%であった。ラット血漿中 EPA は、凍結融解 5 回、室温（遮光なし）または冷蔵で 24 時間および冷凍（-20°C）で 41 日間のいずれの条件においても安定性が確認された。結果の詳細は 2.6.5.2.1 項に示す。

2.6.4.2.2 イヌ TK バリデーション

一定量に調整した標準物質（EPA ナトリウム塩、Sigma-Aldrich）および内部標準物質（ウンデカン酸、和光純薬工業）をイヌ血漿と混合し、その血漿サンプル中の EPA 濃度を LC-MS/MS により測定した。

分析法バリデーションの結果、すべての評価項目が設定した判定基準を満たした。検量線は[redacted]～[redacted] μg/mL の範囲で、相関係数が[redacted]、相対誤差が[redacted]～[redacted]%であった。3 濃度に調整した血漿サンプルを用いて日内再現性および日間再現性を評価したところ、日内再現性における真度（理論値に対する相対値）は[redacted]～[redacted]%、精度は[redacted]～[redacted]%であり、日間再現性における真度は[redacted]～[redacted]%、精度は[redacted]～[redacted]%であった。イヌ血漿中 EPA は、凍結融解 3 回、室温で 24 時間、冷蔵で 48 時間および冷凍（-20°C）で 21 日間のいずれの条件においても安定性が確認された。結果の詳細は 2.6.5.2.2 項に示す。

2.6.4.3 吸収

新たな試験は実施していない。

2.6.4.4 分布

新たな試験は実施していない。

2.6.4.5 代謝

新たな試験は実施していない。

2.6.4.6 排泄

新たな試験は実施していない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

新たな試験は実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

新たな試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

該当なし。

2.6.4.10 図表

該当なし。

2.6.4.11 参考文献

該当なし。

MND-2119

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験の概要表

持田製薬株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験の概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 4
2.6.5.2 分析法およびバリデーション試験 5
2.6.5.2.1 ラット TK バリデーション 5
2.6.5.2.2 イヌ TK バリデーション 6
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収；単回投与 7
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収；反復投与 7
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 7
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 7
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験 7
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 7
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝；*In Vivo* 7
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝；*In Vitro* 7
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 8
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 8
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 8
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄；胆汁中 8
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態試験 8

略号一覧

略語	英語表記	日本語表記
EPA	Icosapentaenoic acid	イコサペント酸
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
LC-MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry	液体クロマトグラフィ質量分析計
QC	Quality control sample	クオリティ・コントロール試料

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

新たな試験は実施していない。

2.6.5.2 分析法およびバリデーション試験

2.6.5.2.1 ラット TK バリデーション

被験物質：EPA-E

資料番号：4.2.2.1.1

動物種・試料	ラット血漿
測定対象	EPA
定量法	LC-MS/MS
選択性	[redacted]
検量線の直線性	［[redacted]～[redacted] μg/mL］ 相関係数：[redacted] 以上 相対誤差：[redacted]～[redacted]%
真度および精度 [a]	［日内再現性］ LLOQ-QC (10.0 μg/mL) 真度：[redacted]～[redacted]% 精度：[redacted]%以下 L-QC ([redacted] μg/mL) 真度：[redacted]～[redacted]% 精度：[redacted]%以下 M-QC ([redacted] μg/mL) 真度：[redacted]～[redacted]% 精度：[redacted]%以下 H-QC ([redacted] μg/mL) 真度：[redacted]～[redacted]% 精度：[redacted]%以下 ［日間再現性］ LLOQ-QC (10.0 μg/mL) 真度：[redacted]% 精度：[redacted]% L-QC ([redacted] μg/mL) 真度：[redacted]% 精度：[redacted]% M-QC ([redacted] μg/mL) 真度：[redacted]% 精度：[redacted]% H-QC ([redacted] μg/mL) 真度：[redacted]% 精度：[redacted]%
回収率 [b]	EPA：[redacted]～[redacted]% 内部標準物質：[redacted]%
希釈 [a]	［10 倍希釈］ 真度：[redacted]% 精度：[redacted]%
マトリックス効果	EPA：[redacted]% 内部標準物質：[redacted]%
血漿サンプルの安定性	［室温で 24 時間（遮光なし）］ L-QC ([redacted] μg/mL)：[redacted]% H-QC ([redacted] μg/mL)：[redacted]% ［冷蔵で 24 時間］ L-QC ([redacted] μg/mL)：[redacted]% H-QC ([redacted] μg/mL)：[redacted]% ［凍結／融解 5 回］ L-QC ([redacted] μg/mL)：[redacted]% H-QC ([redacted] μg/mL)：[redacted]% ［-20°C で 15 日間凍結］ L-QC ([redacted] μg/mL)：[redacted]% H-QC ([redacted] μg/mL)：[redacted]% ［-20°C で 41 日間凍結］ L-QC ([redacted] μg/mL)：[redacted]% H-QC ([redacted] μg/mL)：[redacted]%

LLOQ-QC：定量下限濃度のQC、L-QC：低濃度のQC、M-QC：中濃度のQC、H-QC：高濃度のQC

a：真度は理論値に対する相対値を示す。

b：回収率の変動係数を示す。

2.6.5.2.2 イヌ TK バリデーション

被験物質：EPA-E

資料番号：4.2.2.1.2

動物種・試料	イヌ血漿
測定対象	EPA
定量法	LC-MS/MS
選択性	[redacted]
検量線の直線性	［[redacted]～[redacted] μg/mL］ 相関係数：[redacted] 相対誤差：[redacted]～[redacted]%
真度および精度 [a]	［日内再現性］ [redacted] μg/mL 真度：[redacted]% 精度：[redacted]% [redacted] μg/mL 真度：[redacted]% 精度：[redacted]% [redacted] μg/mL 真度：[redacted]% 精度：[redacted]% ［日間再現性］ [redacted] μg/mL 真度：[redacted]% 精度：[redacted]% [redacted] μg/mL 真度：[redacted]% 精度：[redacted]% [redacted] μg/mL 真度：[redacted]% 精度：[redacted]%
回収率 [b]	EPA：[redacted]～[redacted]% 内部標準物質：[redacted]%
希釈 [a]	［10 倍希釈］ 真度：[redacted]% 精度：[redacted]%
血漿サンプルの安定性	［室温で 24 時間］ [redacted] μg/mL：[redacted]% [redacted] μg/mL：[redacted]% ［冷蔵で 48 時間］ [redacted] μg/mL：[redacted]% [redacted] μg/mL：[redacted]% ［凍結／融解 3 回］ [redacted] μg/mL：[redacted]% [redacted] μg/mL：[redacted]% ［-20°C で 21 日間凍結］ [redacted] μg/mL：[redacted]% [redacted] μg/mL：[redacted]%

a：真度は理論値からの相対誤差を示す。

b：回収率は理論値に対する相対値を示す。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収；単回投与

新たな試験は実施していない。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収；反復投与

新たな試験は実施していない。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

新たな試験は実施していない。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

新たな試験は実施していない。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験

新たな試験は実施していない。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

新たな試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝；*In Vivo*

新たな試験は実施していない。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝；*In Vitro*

新たな試験は実施していない。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

新たな試験は実施していない。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

新たな試験は実施していない。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

新たな試験は実施していない。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄；胆汁中

新たな試験は実施していない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

新たな試験は実施していない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態試験

新たな試験は実施していない。