ネキソブリッド外用ゲル５ｇ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、科研製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

科研製薬株式会社

目次

略号一覧----2
用語の定義----2
CTD 第 2 部表記と第 4 部表記の対応 ----2
1. まとめ----3
1.1 吸収 ----3
1.2 分布 ----3
1.3 代謝 ----3
1.4 排泄 ----3
1.5 薬物動態学的薬物相互作用 ----3
2. 分析法----4
2.1 定量分析法----4
3. 吸収----4
3.1 ミニブタに KMW-1 を 2 週間静脈内投与したときのトキシコキネティクス ----4
4. 分布----5
5. 代謝----5
6. 排泄----6
7. 薬物動態学的薬物相互作用 ----6
7.1 各 CYP 分子種の酵素活性に対する *in vitro* 阻害作用 ----6
8. その他の薬物動態試験 ----8
9. 考察及び結論 ----8
10. 図表----8
11. 参考文献 ----8

図表リスト

Table 1 血清中 KMW-1 濃度分析法の定量範囲----4
Table 2 雌雄ミニブタに KMW-1 を週 3 回 2 週間静脈内投与したときの投与 1 及び 13 日における血清中 KMW-1 濃度の薬物動態パラメータの平均値 ----5
Table 3 ヒト凍結肝細胞を用いた KMW-1 の CYP 阻害評価 ----7

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの AUC
AUC_{inf}	投与後 0 時間から無限時間まで外挿した AUC
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
Cl	Total body clearance（全身クリアランス）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
ECL	Electrochemiluminescence（電気化学発光）
IC_{50}	50% Inhibitory concentration（50%阻害濃度）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析）
NA	Not applicable
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）
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
t_{max}	Time to reach C_{max}（最高濃度到達時間）
t_{last}	定量可能な最終測定時点
V_z	Distribution volume（分布容積）

用語の定義

用語	定義
KMW-1	有効成分、被験物質名

CTD 第 2 部表記と第 4 部表記の対応

第 2 部での表記	第 4 部での表記
KMW-1	Debrase Debrase powder

1. まとめ

KMW-1 の毒性試験において、臨床適用経路である経皮投与では十分な全身曝露が得られないと考えられたため、静脈内投与による一般毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。これらのラット、ウサギ及びミニブタを用いた毒性試験のトキシコキネティクスから、KMW-1 の薬物動態を評価した。

吸収については、ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験のトキシコキネティクスより、薬物動態パラメータを算出した。分布については、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験のトキシコキネティクスより、V_z を算出した。代謝及び排泄について、KMW-1 は一般的なタンパク質と同様に、小さなペプチド及びアミノ酸へ分解され、消失すると考えられることから [1), 2)]、評価は実施しなかった。薬物相互作用については、ヒト凍結肝細胞を用いて主要なヒト CYP 分子種の酵素活性に対する KMW-1 の阻害作用を評価した。

1.1 吸収

雌雄ミニブタに KMW-1 を 4、8 及び 12 mg/kg の用量で週 3 回 2 週間静脈内投与したときの血清中 KMW-1 濃度は、投与 1 及び 13 日において二相性又は多相性で低下し、C_{max} 及び AUC_{last} はおおよそ用量の増加に応じて増加した。投与 13 日における C_{max} 及び AUC_{last} は投与 1 日よりおおむね高く、AUC_{last} は 46%～160%増加したが、投与 1 及び 13 日の $t_{1/2}$ は同程度であり、4.3～4.9 時間であった。

1.2 分布

妊娠 7～17 日のラットに KMW-1 を 0.5、1、4 及び 8 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回静脈内持続投与したときの投与 1 日（妊娠 7 日）における V_z は 1740～3030 mL/kg であった。妊娠 7～19 日のウサギに KMW-1 を 0.01、0.05 及び 0.1 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回静脈内持続投与したときの投与 1 日（妊娠 7 日）における V_z は 365～1230 mL/kg であった。雌雄ミニブタに KMW-1 を 4、8 及び 12 mg/kg の用量で週 3 回 2 週間静脈内投与したときの投与 1 日における V_z は 999～1900 mL/kg であった。

1.3 代謝

該当する資料はない。

1.4 排泄

該当する資料はない。

1.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒトにおける主要な各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）の酵素活性に対する KMW-1 の阻害作用について、ヒト凍結肝細胞を用いて評価した。KMW-1 は、CYP2C8 及び CYP3A4/5（基質：Midazolam）に対して直接阻害を、CYP2C8 及び CYP2C9 に対して時間依存的阻害を示す傾向が認められた。上記以外の CYP 分子種に対しては、直接阻害又は時間依存的阻害を示す傾向は認められなかった。CYP2C8 及び CYP3A4/5（基質：Midazolam）に対する KMW-1 の直接阻害の IC_{50}（プレインキュベーションなし）は、それぞれ 116 µg/mL 及び 133 µg/mL であった。CYP2C8 及び

CYP2C9 では KMW-1 との 30 分間のプレインキュベーションにより IC_{50} の低下が認められ、それぞれ 30 μg/mL 及び 129 μg/mL であった。

2. 分析法

2.1 定量分析法

資料番号 4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3、4.2.2.1-4

KMW-1 のトキシコキネティクスを評価するため、抗 KMW-1 抗体を用いた ECL 法によって血清中 KMW-1 濃度を測定した。本分析法が実試料の測定に十分な精度及び真度を有していることを、動物種ごとに実施した分析法バリデーション試験において確認した。分析法の定量範囲を Table 1 に示した。ラット、ウサギ、ミニブタ及びブタ（ヨークシャー交配種）を用いた毒性試験において、実試料の測定は安定性が確認された期間内に実施した。

Table 1 血清中 KMW-1 濃度分析法の定量範囲

動物種	KMW-1（ng/mL）
ラット	3.906～500.0
ウサギ	3.91～500.0
ミニブタ	3.906～500.0
ブタ（ヨークシャー交配種）	7.813～1500

3. 吸収

3.1 ミニブタに KMW-1 を 2 週間静脈内投与したときのトキシコキネティクス

資料番号 4.2.2.2-1、4.2.3.2-1

1. 試験方法

17～19 週齢の Göttingen 系雌雄ミニブタに対して、生理食塩液（媒体対照）（n = 6）又は KMW-1 を週 3 回 2 週間静脈内投与［4 mg/kg（n = 4）、8 mg/kg（n = 4）及び 12 mg/kg（n = 6）］した。投与は計 6 回（投与 1、3、6、8、10 及び 13 日）実施した。投与 1 及び 13 日の所定の時間（投与前、投与後 30 分、2、4、8 及び 24 時間）に採血し、血清中 KMW-1 濃度を測定した。

2. 試験成績

試験結果を Table 2 に示した。

投与 1 及び 13 日における血清中 KMW-1 濃度は、投与終了時点（0 時点）へ外挿して得た C_{max} から二相性又は多相性で低下した。$t_{1/2}$ は投与 1 日では 4.3～4.9 時間、投与 13 日では 4.5～4.9 時間であり、同程度であった。投与 13 日の投与前（投与 10 日の投与後 72 時間）に採取した検体にて、定量下限濃度（3.906 ng/mL）を上回る血清中 KMW-1 濃度（5.01～95.2 ng/mL）が検出されたが、C_{max} と比較して極めて低い値であった。

KMW-1 の C_{max} 及び AUC_{last} は、投与 1 日、投与 13 日共におおよそ用量の増加に応じて増加した。投与 13 日の C_{max} 及び AUC_{last} は投与 1 日よりおおむね高値を示し、AUC_{last} は 46%～160%増加した。

各投与群の血清中 KMW-1 濃度推移は雌雄で類似しており、C_{max} 及び AUC_{las} は同程度であった。

以上より、本試験の用量でミニブタに KMW-1 を週 3 回 2 週間静脈内投与したとき、血清中 KMW-1 濃度は C_{max} から二相性又は多相性で低下し、KMW-1 の曝露量は単回投与時と比較して、反復投与により増加することが示された。また、ミニブタにおける KMW-1 の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった。

Table 2 雌雄ミニブタに KMW-1 を週 3 回 2 週間静脈内投与したときの投与 1 及び 13 日における血清中 KMW-1 濃度の薬物動態パラメータの平均値

用量 (mg/kg) [1), 2)]	性別	C_{max} (ng/mL) [3)]	t_{max} (h) [4), 5), 6)]	t_{last} (h) [5), 6)]	AUC_{last} (ng·h/mL) [7)]	AUC_{inf} (ng·h/mL) [8)]	$t_{1/2}$ (h)	V_z (mL/kg)	Cl (mL/h/kg)
投与 1 日									
4	雄	10800	0	24	14900	15100	4.9	1900	270
	雌	13200	0	24	16200	16300	4.9	1770	252
8	雄	49500	0	24	55700	56100	4.4	1050	165
	雌	33700	0	24	47700	48100	4.7	1170	171
12	雄	45300	0	24	74900	75600	4.3	999	160
	雌	41500	0	24	64900	65400	4.3	1160	185
投与 13 日									
4	雄	21200	0	24	39100	39700	4.9	758	105
	雌	23500	0	24	39900	40500	4.8	695	103
8	雄	44700	0	24	95000	96400	4.7	611	87.1
	雌 [9)]	43600	0	24	69600	70300	4.7	791	118
12	雄	56200	0	24	135000	138000	4.7	614	89.6
	雌	61600	0	24	125000	127000	4.5	628	95.2

1) 投与 1 回当たりの用量。投与は計 6 回（投与 1、3、6、8、10 及び 13 日）実施した
2) 4 及び 8 mg/kg 投与群は n = 4、12 mg/kg 投与群は n = 6
3) C_{max} は測定データのうち最初の 2 時点を投与終了時点（0 時点）に外挿して求めた
4) C_{max} を投与終了時点への外挿値としたため、t_{max} は 0 とした
5) 投与終了時点からの時間として表記した
6) t_{max} 及び t_{last} は中央値
7) 算出時間は投与後 0 時間から 24 時間（ただし、投与後 0 時間は外挿値）とした
8) t_{last} における血清中濃度（C_{last}）の消失速度定数（λ_z）に対する比（C_{last} / λ_z）を AUC_{last} に加算して求めた
9) 雌の 8 mg/kg 投与群の 1 例が、投与 13 日の投与後に痙攣等を示して瀕死状態となり安楽死処置されたため、n = 3 の平均値（ただし t_{max} 及び t_{last} は中央値）とした

4. 分布

KMW-1 の組織分布は検討されていない。胚・胎児発生に関する試験のトキシコキネティクスより、妊娠 7～17 日のラットに KMW-1 を 0.5、1、4 及び 8 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回静脈内持続投与したときの投与 1 日（妊娠 7 日）における V_z は 1740～3030 mL/kg であった（2.6.7.13.1）。妊娠 7～19 日のウサギに KMW-1 を 0.01、0.05 及び 0.1 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回静脈内持続投与したときの投与 1 日（妊娠 7 日）における V_z は 365～1230 mL/kg であった（2.6.7.13.2）。2 週間静脈内投与毒性試験のトキシコキネティクスより、雌雄ミニブタに KMW-1 を 4、8 及び 12 mg/kg の用量で週 3 回 2 週間静脈内投与したときの投与 1 日における V_z は 999～1900 mL/kg であった（2.6.4.3.1 Table 2）。

5. 代謝

KMW-1 は一般的なタンパク質と同様に、小さなペプチド及びアミノ酸へ分解され、消失すると考えられる [1), 2)]。したがって、KMW-1 の代謝試験は実施しなかった。

6. 排泄

KMW-1 は一般的なタンパク質と同様に、小さなペプチド及びアミノ酸へ分解され、消失すると考えられる [1), 2)]。したがって、KMW-1 の排泄試験は実施しなかった。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

7.1 各 CYP 分子種の酵素活性に対する *in vitro* 阻害作用

資料番号 4.2.2.6-1

1. 試験方法

ヒトにおける主要な各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）の酵素活性に対する KMW-1 の阻害作用を評価した。はじめに、ヒト肝ミクロソームを NADPH 生成系存在下又は非存在下で KMW-1（0.15～150 μg/mL）と共に 37℃で 30 分間プレインキュベーションした。その後、各 CYP 分子種に対する特異的基質と共にインキュベーションしたところ、評価対象であるすべての CYP 分子種の酵素活性が完全又はほぼ完全に消失した。

KMW-1 とのインキュベーションに伴う本現象が、ヒト肝ミクロソームを用いた試験系に特有であるかを確認するため、ヒト凍結肝細胞を 1.5 μg/mL の KMW-1 と共に 40 分間インキュベーションしたところ、媒体対照に対する細胞生存率は 81%であった。

これらの結果から、本評価はヒト凍結肝細胞を用いて実施した。KMW-1 の濃度範囲は 0.15～150 μg/mL とした。プレインキュベーション時間は直接阻害の評価として 0 分間、時間依存的阻害の評価として 30 分間とし、インキュベーション時間はいずれも 10 分間とした。なお、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に関しては、初回実験の再現性を確認するため、再実験をした。

2. 試験成績

試験結果を Table 3 に示した。

CYP2C8 及び CYP3A4/5（基質：Midazolam）に対し、KMW-1 が直接阻害を示す傾向が認められた。また、CYP2C8 及び CYP2C9 に対し、KMW-1 が時間依存的阻害を示す傾向が認められた。再現性を確認したところ、いずれの CYP 分子種においても初回実験と同様の傾向が認められた。上記以外の CYP 分子種に対しては、直接阻害又は時間依存的阻害を示す傾向は認められなかった。

CYP2C8 及び CYP3A4/5（基質：Midazolam）に対する KMW-1 の直接阻害の IC_{50}（プレインキュベーションなし）のうち、より低い値はそれぞれ 116 μg/mL 及び 133 μg/mL であった。CYP2C8 及び CYP2C9 では、KMW-1 との 30 分間のプレインキュベーションにより、プレインキュベーションなしの場合と比較して IC_{50} の低下が認められた。得られた IC_{50} のうち、より低い値は CYP2C8 で 30 μg/mL、CYP2C9 で 129 μg/mL であった。

Table 3 ヒト凍結肝細胞を用いた KMW-1 の CYP 阻害評価

酵素	酵素反応
CYP1A2	Phenacetin *O*-dealkylation
CYP2B6	Bupropion hydroxylation
CYP2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation（初回実験及び再実験 [1)]）
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation（初回実験及び再実験 [1)]）
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylation
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation
CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation（初回実験及び再実験 [1)]）

酵素	直接阻害		時間依存的阻害	
	プレインキュベーションなし		30 分間プレインキュベーション	
	IC_{50}（μg/mL） [2)]	阻害率（%） [3)]	IC_{50}（μg/mL） [2)]	阻害率（%） [3)]
CYP1A2	> 150	34	> 150	20
CYP2B6	> 150	26	> 150	34
CYP2C8	> 150	41	30	74
CYP2C8 [1)]	116	56	30	61
CYP2C9	> 150	18	129	46
CYP2C9 [1)]	> 150	16	> 150	NA
CYP2C19	> 150	NA	> 150	16
CYP2D6	> 150	NA	> 150	45
CYP3A4/5（基質：Testosterone）	> 150	11	> 150	25
CYP3A4/5（基質：Midazolam）	> 150	22	> 150	34
CYP3A4/5（基質：Midazolam） [1)]	133	50	141	40

NA : KMW-1 の最高濃度（150 μg/mL）での残存活性が媒体対照よりも高かったため、算出しなかった
1) 初回実験の再現性を確認するために再実験をした
2) 各 KMW-1 濃度について n = 2 の平均値を用いて IC_{50} 値を算出した。IC_{50} 値は GraFit Software Version 4.0（Erithacus Software Limited）を用いて非線形回帰により算出した
3) 阻害率（%）は以下の式で算出し、KMW-1 の最高濃度（150 μg/mL）の結果で評価した
阻害率（%）= {1 -（KMW-1 の最高濃度での残存活性 / 媒体対照の残存活性）} × 100

8. その他の薬物動態試験

該当する資料はない。

9. 考察及び結論

KMW-1 を静脈内投与したときの薬物動態は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験のトキシコキネティクスによって評価した。

ミニブタを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験において、投与 1 及び 13 日における血清中 KMW-1 濃度は二相性又は多相性で低下し、C_{max} 及び AUC_{last} はおおよそ用量の増加に応じて増加した。投与 13 日における C_{max} 及び AUC_{last} は投与 1 日よりおおむね高く、AUC_{last} は 46%～160%増加したが、投与 1 及び 13 日の $t_{1/2}$ は同程度であり、4.3～4.9 時間であった。

ラット、ウサギ及びミニブタに KMW-1 を反復静脈内投与したときの投与 1 日の V_z は、それぞれ 1740～3030、365～1230 及び 999～1900 mL/kg であった。

また、ヒト凍結肝細胞を用いて主要なヒト CYP 分子種の酵素活性に対する KMW-1 の阻害作用を評価したところ、CYP2C8 及び CYP3A4/5（基質：Midazolam）に対して直接阻害を、CYP2C8 及び CYP2C9 に対して時間依存的阻害を示す傾向が認められた。上記以外の CYP 分子種に対しては、直接阻害又は時間依存的阻害を示す傾向は認められなかった。CYP2C8 及び CYP3A4/5（基質：Midazolam）に対する KMW-1 の直接阻害の IC_{50}（プレインキュベーションなし）は、それぞれ 116 µg/mL 及び 133 µg/mL であった。CYP2C8 及び CYP2C9 では KMW-1 との 30 分間のプレインキュベーションにより IC_{50} の低下が認められ、それぞれ 30 µg/mL 及び 129 µg/mL であった。

10. 図表

図表は本文中に記載した。

11. 参考文献

1) Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. Cell Mol Life Sci. 2001;58:1234-1245.
2) Borth W. Alpha 2-macroglobulin, a multifunctional binding protein with targeting characteristics. FASEB J. 1992;6:3345-3353.

目次

1. 薬物動態試験：一覧表 ----------2
2. 分析方法及びバリデーション試験 ----------3
3. 薬物動態試験：吸収：単回投与 ----------4
4. 薬物動態試験：吸収：反復投与 ----------5
5. 薬物動態試験：分布 ----------7
6. 薬物動態試験：たん白結合 ----------7
7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験----------7
8. 薬物動態試験：その他の分布試験 ----------7
9. 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* ----------7
10. 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* ----------7
11. 薬物動態試験：推定代謝経路 ----------7
12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害----------8
13. 薬物動態試験：排泄 ----------9
14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中 ----------9
15. 薬物動態試験：薬物相互作用 ----------9
16. 薬物動態試験：その他 ----------9

1. 薬物動態試験：一覧表

被験物質：KMW-1

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号	区分
分析法バリデーション	ラット血清	－	[redacted]	[redacted]0927VBWS_MYI_R1	4.2.2.1-1	参考
分析法バリデーション	ウサギ血清	－		[redacted]0928VBWS_MYI_R1	4.2.2.1-2	参考
分析法バリデーション	ミニブタ血清	－		[redacted]0205VBWS_MYI_R1	4.2.2.1-3	参考
分析法バリデーション	ブタ（ヨークシャー交配種）血清	－		[redacted]1316VEKF_MYI	4.2.2.1-4	参考
血清中動態	ミニブタ	2 週間静脈内投与（週 3 回投与）	[redacted]	－	4.2.2.2-1	評価
ヒト CYP 酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム ヒト凍結肝細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]5069	4.2.2.6-1	参考

2. 分析方法及びバリデーション試験

被験物質	KMW-1			
試験番号	[redacted]0927VBWS_MYI_R1	[redacted]0928VBWS_MYI_R1	[redacted]0205VBWS_MYI_R1	[redacted]1316VEKF_MYI
CTD における資料番号	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4
動物種	ラット	ウサギ	ミニブタ	ブタ（ヨークシャー交配種）
分析対象物質	KMW-1	KMW-1	KMW-1	KMW-1
試料	血清	血清	血清	血清
分析法	ECL	ECL	ECL	ECL
定量下限（ng/mL）	3.906	3.91	3.906	7.813
定量範囲（ng/mL）	3.906～500.0	3.91～500.0	3.906～500.0	7.813～1500
回帰モデル	5-パラメーター ロジスティックモデル	5-パラメーター ロジスティックモデル	5-パラメーター ロジスティックモデル	5-パラメーター ロジスティックモデル
分析単位内 　真度（%） 　精度（%）	 -18.9～26.4 ≦ 18.8	 -22.1～21.6 ≦ 22.1	 -20.0～14.8 ≦ 41.5	 -25.2～5.2 ≦ 25.5
分析単位間 　真度（%） 　精度（%）	 -1.1～9.2 ≦ 12.2	 -10.7～2.3 ≦ 14.4	 -4.4～-0.5 ≦ 13.4	 -15.3～-3.6 ≦ 11.2
試料中安定性	24 時間（室温） 24 時間（4℃） 365 日（-80℃）	2.5 時間（室温） 24 時間（4℃） 367 日（-80℃）	24 時間（室温） 24 時間（4℃） 487 日（-80℃）	24 時間（室温） 24 時間（4℃） 198 日（-80℃）
凍結融解安定性	5 回	5 回	5 回	5 回

3. 薬物動態試験：吸収：単回投与

該当する資料はない。

4. 薬物動態試験：吸収：反復投与

被験物質	KMW-1		
試験番号	-	-	-
CTD における資料番号	4.2.2.2-1	4.2.2.2-1	4.2.2.2-1
動物種 / 系統 / 投与開始時週齢	ミニブタ / Göttingen / 17～19 週齢	ミニブタ / Göttingen / 17～19 週齢	ミニブタ / Göttingen / 17～19 週齢
性別 / 給餌	雄 / 摂食	雄 / 摂食	雄 / 摂食
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液	生理食塩液 / 溶液	生理食塩液 / 溶液
投与方法	静脈内	静脈内	静脈内
用量（mg/kg）[1]	4	8	12
試料	血清	血清	血清
分析法	ECL	ECL	ECL
薬物動態パラメータ（投与 1 日）			
C_{max}（ng/mL）[2]	10800 ± 1560	49500 ± 47700	45300 ± 4710
t_{max}（h）[3), 4)]	0	0	0
t_{last}（h）[4]	24	24	24
AUC_{last}（ng·h/mL）（算出時点、h）[5]	14900 ± 1990（0～24）	55700 ± 28600（0～24）	74900 ± 6380（0～24）
AUC_{inf}（ng·h/mL）[6]	15100 ± 1970	56100 ± 28600	75600 ± 6390
$t_{1/2}$（h）	4.9 ± 0.17	4.4 ± 0.20	4.3 ± 0.075
V_z（mL/kg）	1900 ± 316	1050 ± 391	999 ± 89.7
Cl（mL/h/kg）	270 ± 38.2	165 ± 57.6	160 ± 13.3
薬物動態パラメータ（投与 13 日）			
C_{max}（ng/mL）[2]	21200 ± 3320	44700 ± 14300	56200 ± 13600
t_{max}（h）[3), 4)]	0	0	0
t_{last}（h）[4]	24	24	24
AUC_{last}（ng·h/mL）（算出時点、h）[5]	39100 ± 8880（0～24）	95000 ± 25300（0～24）	135000 ± 24800（0～24）
AUC_{inf}（ng·h/mL）[6]	39700 ± 8970	96400 ± 24900	138000 ± 24800
$t_{1/2}$（h）	4.9 ± 0.87	4.7 ± 1.0	4.7 ± 0.98
V_z（mL/kg）	758 ± 272	611 ± 280	614 ± 184
Cl（mL/h/kg）	105 ± 28.5	87.1 ± 21.9	89.6 ± 15.8

各値は平均値 ± 標準偏差、ただし t_{max} 及び t_{last} は中央値、4 及び 8 mg/kg 投与群：n = 4、12 mg/kg 投与群：n = 6

1) 投与 1 回当たりの用量。投与は計 6 回（投与 1、3、6、8、10 及び 13 日）実施した

2) C_{max} は測定データのうち最初の 2 時点を投与終了時点（0 時点）に外挿して求めた

3) C_{max} を投与終了時点への外挿値としたため、t_{max} は 0 とした

4) 投与終了時点からの時間として表記した

5) 投与後 0 時間の血清中 KMW-1 濃度は外挿値とした

6) t_{last} における血清中濃度（C_{last}）の消失速度定数（λ_z）に対する比（C_{last} / λ_z）を AUC_{last} に加算して求めた

4. 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

被験物質	KMW-1		
試験番号	-	-	-
CTD における資料番号	4.2.2.2-1	4.2.2.2-1	4.2.2.2-1
動物種 / 系統 / 投与開始時週齢	ミニブタ / Göttingen / 17～19 週齢	ミニブタ / Göttingen / 17～19 週齢	ミニブタ / Göttingen / 17～19 週齢
性別 / 給餌	雌 / 摂食	雌 / 摂食	雌 / 摂食
媒体 / 投与形態	生理食塩液 / 溶液	生理食塩液 / 溶液	生理食塩液 / 溶液
投与方法	静脈内	静脈内	静脈内
用量（mg/kg）[1]	4	8	12
試料	血清	血清	血清
分析法	ECL	ECL	ECL
薬物動態パラメータ（投与 1 日）			
C_{max}（ng/mL）[2]	13200 ± 3590	33700 ± 6590	41500 ± 6480
t_{max}（h）[3), 4)]	0	0	0
t_{last}（h）[4]	24	24	24
AUC_{last}（ng·h/mL）（算出時点、h）[5]	16200 ± 3090（0～24）	47700 ± 8770（0～24）	64900 ± 5140（0～24）
AUC_{inf}（ng·h/mL）[6]	16300 ± 3140	48100 ± 8650	65400 ± 5150
$t_{1/2}$（h）	4.9 ± 0.21	4.7 ± 0.50	4.3 ± 0.22
V_z（mL/kg）	1770 ± 317	1170 ± 380	1160 ± 132
Cl（mL/h/kg）	252 ± 45.2	171 ± 35.0	185 ± 14.5
薬物動態パラメータ（投与 13 日）			
C_{max}（ng/mL）[2]	23500 ± 6890	43600 ± 8720 [7]	61600 ± 13100
t_{max}（h）[3), 4)]	0	0 [7]	0
t_{last}（h）[4]	24	24 [7]	24
AUC_{last}（ng·h/mL）（算出時点、h）[5]	39900 ± 9070（0～24）	69600 ± 15500 [7]（0～24）	125000 ± 11700（0～24）
AUC_{inf}（ng·h/mL）[6]	40500 ± 9390	70300 ± 15700 [7]	127000 ± 11700
$t_{1/2}$（h）	4.8 ± 1.0	4.7 ± 0.21 [7]	4.5 ± 1.0
V_z（mL/kg）	695 ± 168	791 ± 174 [7]	628 ± 172
Cl（mL/h/kg）	103 ± 25.1	118 ± 23.6 [7]	95.2 ± 8.87

各値は平均値 ± 標準偏差、ただし t_{max} 及び t_{last} は中央値、4 及び 8 mg/kg 投与群：n = 4、12 mg/kg 投与群：n = 6

1) 投与 1 回当たりの用量。投与は計 6 回（投与 1、3、6、8、10 及び 13 日）実施した

2) C_{max} は測定データのうち最初の 2 時点を投与終了時点（0 時点）に外挿して求めた

3) C_{max} を投与終了時点への外挿値としたため、t_{max} は 0 とした

4) 投与終了時点からの時間として表記した

5) 投与後 0 時間の血清中 KMW-1 濃度は外挿値とした

6) t_{last} における血清中濃度（C_{last}）の消失速度定数（λ_z）に対する比（C_{last} / λ_z）を AUC_{last} に加算して求めた

7) 雌の 8 mg/kg 投与群の 1 例が、投与 13 日目の投与後に痙攣等を示して瀕死状態となり安楽死処置されたため、n = 3 の平均値 ± 標準偏差（ただし t_{max} 及び t_{last} は中央値）とした

5. 薬物動態試験：分布

2.6.7.13.1、2.6.7.13.2 及び 2.6.5.4 を参照。

6. 薬物動態試験：たん白結合

該当する資料はない。

7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する資料はない。

8. 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する資料はない。

9. 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当する資料はない。

10. 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当する資料はない。

11. 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する資料はない。

12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

被験物質	KMW-1			
試験番号	[redacted]5069			
CTD における資料番号	4.2.2.6-1			
試験系	*in vitro*			
試験方法 [1)]	ヒト肝ミクロソーム、KMW-1（0.15～150 µg/mL） ヒト凍結肝細胞、KMW-1（0.15～150 µg/mL）			
反応時間	直接阻害：37℃で 5 分間（ヒト肝ミクロソーム）又は 10 分間（ヒト凍結肝細胞） 時間依存的阻害：37℃で 30 分間プレインキュベーションした後、5 分間（ヒト肝ミクロソーム） 又は 10 分間（ヒト凍結肝細胞）			
分析対象物質 / 分析法	CYP 分子種に対する特異的基質の代謝物 / LC-MS/MS			
酵素	直接阻害		時間依存的阻害	
	プレインキュベーションなし		30 分間プレインキュベーション	
	IC_{50}（µg/mL）[3)]	阻害率（%）[4)]	IC_{50}（µg/mL）[3)]	阻害率（%）[4)]
CYP1A2	> 150	34	> 150	20
CYP2B6	> 150	26	> 150	34
CYP2C8（初回実験）	> 150	41	30	74
CYP2C8（再実験）[2)]	116	56	30	61
CYP2C9（初回実験）	> 150	18	129	46
CYP2C9（再実験）[2)]	> 150	16	> 150	NA
CYP2C19	> 150	NA	> 150	16
CYP2D6	> 150	NA	> 150	45
CYP3A4/5（Testosterone）	> 150	11	> 150	25
CYP3A4/5（Midazolam）（初回実験）	> 150	22	> 150	34
CYP3A4/5（Midazolam）（再実験）[2)]	133	50	141	40

NA : KMW-1 の最高濃度（150 µg/mL）での残存活性が媒体対照よりも高かったため、算出しなかった

1) ヒト肝ミクロソームを KMW-1 と共にインキュベーションしたところ、評価対象であるすべての CYP 分子種の酵素活性が完全又はほぼ完全に消失した。ヒト凍結肝細胞を KMW-1（1.5 µg/mL）と共に 40 分間インキュベーションしたところ、媒体対照に対する細胞生存率は 81%であった。これらの結果から、KMW-1 の CYP 酵素活性に対する *in vitro* 阻害評価はヒト凍結肝細胞を用いて実施した

2) 初回実験の再現性を確認するために再実験をした

3) 各 KMW-1 濃度について n = 2 の平均値を用いて IC_{50} 値を算出した。IC_{50} 値は GraFit Software Version 4.0（Erithacus Software Limited）を用いて非線形回帰により算出した

4) 阻害率（%）は以下の式で算出し、KMW-1 の最高濃度（150 µg/mL）の結果で評価した
阻害率（%）= {1 -（KMW-1 の最高濃度での残存活性 / 媒体対照の残存活性）} × 100

13. 薬物動態試験：排泄

該当する資料はない。

14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する資料はない。

15. 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する資料はない。

16. 薬物動態試験：その他

該当する資料はない。