目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.2.1 標識体 5
2.6.5.2.2 バリデーション試験一覧 6
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 7
2.6.5.3.1 ラットに[^{14}C]標識体を単回静脈内投与したときの血清中放射能濃度推移 7
2.6.5.3.2 ラットに[^{14}C]標識体を種々の経路から単回投与したときの血漿中放射能濃度推移 8
2.6.5.3.3 ラットに非標識体を単回経口投与したときの血清中濃度推移 9
2.6.5.3.4 イヌに非標識体を単回経口投与したときの血清中濃度推移 10
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（トキシコキネティクス） 11
2.6.5.4.1 ラット 26 週間反復経口投与試験 11
2.6.5.4.2 イヌ 39 週間反復経口投与試験 13
2.6.5.4.3 ウサギを用いた胚・胎仔発生に関する試験 17
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 18
2.6.5.5.1 ラットに標識体を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度 18
2.6.5.5.2 ラットに標識体を単回経気道投与したときの組織中放射能濃度 20
2.6.5.5.3 ラットに標識体を反復皮下投与したときの組織中放射能濃度 22
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 24
2.6.5.7 薬物動態試験：血球移行性 25
2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 26
2.6.5.8.1 妊娠ラットに標識体を単回静脈内投与したときの胎盤通過性 26
2.6.5.8.2 授乳ラットに標識体を単回静脈内投与したときの乳汁中排泄 28
2.6.5.9 薬物動態試験：その他の分布試験 28
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo 29
2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：in vitro 30
2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路 31
2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 32
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄 33
2.6.5.14.1 ラットに標識体を単回静脈内投与したときの尿及び糞中排泄 33
2.6.5.14.2 ラットに標識体を単回投与したときの尿、糞及び呼気中排泄 34
2.6.5.14.3 ラットに標識体を単回経気道投与したときの胆汁中排泄 35
2.6.5.14.4 ラットに標識体を反復皮下投与したときの尿中排泄 36
2.6.5.14.5 ラットに非標識体を反復経口投与したきの尿中排泄 37
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 38
2.6.5.15.1 ヒト CYP 分子種に対する阻害作用 38
2.6.5.15.2 ヒト CYP 分子種に対する誘導作用 39
2.6.5.15.3 薬物トランスポーターに対する阻害作用 42
2.6.5.15.4 薬物トランスポーターによる輸送 52
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 55

略語・略号一覧

略語・略号	内容
ARG	オートラジオグラフィー/オートラジオグラム
AUC	薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}	0 時間から最終測定時間までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限大までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein
Bq	ベクレル
Ci	キュリー
CL	クリアランス
CL_{total}	総クリアランス
C_{max}	最高薬物濃度
CYP	チトクローム P450
eq.	相当量
GAPDH	グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素
h	時間
IC_{50}	50%阻害濃度
LC/MS/MS	液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE1	multidrug and toxin extrusion 1
MATE2-K	multidrug and toxin extrusion 2-K
MDR1	multidrug resistance 1
mRNA	メッセンジャーRNA
MRT_{inf}	無限大時間までの平均滞留時間
n	例数
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NANA	アセノイラミン酸（N-アセチルノイラミン酸）
NGNA	N-グリコリルノイラミン酸
OAT1	有機アニオントランスポーター1
OAT3	有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	有機アニオントランスポーティングポリペプチド 1B1
OATP1B3	有機アニオントランスポーティングポリペプチド 1B3
OCT1	有機カチオントランスポーター1
OCT2	有機カチオントランスポーター2
P-gp	P-糖たん白質
$t_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
Vd_{ss}	定常状態分布容積

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

試験の種類		試験系	投与経路／投与量	実施施設	試験番号	添付資料
分析方法及びバリデーション試験						
	標識化合物の合成	該当なし	該当なし	[redacted] *	[redacted] *	4.2.2.1-1 参
	分析バリデーション	ラット血清	該当なし	[redacted] **	[redacted]	4.2.2.1-2
		ラット尿	該当なし	[redacted] **	[redacted]	4.2.2.1-3
		イヌ血清	該当なし	[redacted] **	[redacted]	4.2.2.1-4
		ウサギ血清	該当なし	[redacted] **	[redacted]	4.2.2.1-5
吸収						
	単回（標識体投与）	ラット／SD／雄	静脈内／20 mg/kg	[redacted] **	[redacted]	4.2.2.2-1
		ラット／Wistar／雄	静脈内／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-2 参
			経気道／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-2 参
			経口／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-3 参
			皮下／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-4 参
	単回（非標識体投与）	ラット／SD／雄	経口／200、2000 mg/kg	[redacted] **	[redacted]	4.2.2.2-5 参
		イヌ／ビーグル／雄	経口／200、2000 mg/kg	[redacted] **	[redacted]	4.2.2.2-6 参
	反復（トキシコキネティクス）	ラット／SD／雌雄	経口（26 週間）／200、600、2000 mg/kg	[redacted] **	[redacted]	4.2.3.2-2
		イヌ／ビーグル／雌雄	経口（39 週間）／200、600、2000 mg/kg	[redacted] **	[redacted]	4.2.3.2-3
		妊娠ウサギ／Kbl:NZW／雌	経口（妊娠 6～18 日目）／600、2000 mg/kg	[redacted] **	[redacted]	4.2.3.5.2-4 参
分布						
	組織中濃度	ラット／SD／雄	静脈内／20 mg/kg	[redacted] **	[redacted]	4.2.2.2-1
		ラット／Wistar／雄	経気道／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-2 参
	組織中濃度及び全身 ARG	ラット／Wistar／雄	皮下／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-4 参
	たん白結合	ラット及びヒト血漿	in vitro	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-2 参
妊娠又は授乳動物に於ける試験						
	胎仔移行	ラット／Wistar／雌	静脈内／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.3-1 参
	乳汁中排泄	ラット／Wistar／雌	静脈内／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.3-1 参

試験の種類	試験系	投与経路／投与量	実施施設	試験番号	添付資料
代謝					
血清及び尿中代謝物	ラット／SD／雄	静脈内／20 mg/kg	[redacted] **	[redacted]	4.2.2.2-1
尿中代謝物	ラット／Wistar／雄	経気道／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-2 参
消化管内容物による代謝	ラット	in vitro	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-3 参
排泄					
尿及び糞中排泄	ラット／SD／雄	静脈内／20 mg/kg	[redacted] **	[redacted]	4.2.2.2-1
尿中排泄	ラット／Wistar／雄	静脈内／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-2 参
		経気道／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-2 参
尿、糞及び呼気中排泄	ラット／Wistar／雄	経口／0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-3 参
胆汁中排泄	ラット／Wistar／雄	経気道／ 0.08 mg/kg	富山医科薬科大学、メクト(株)	－	4.2.2.2-2 参
尿中排泄	ラット／SD／雌雄	経口（26 週間）／200、600、2000 mg/kg	[redacted] **	[redacted]	4.2.3.2-2
薬物動態学的薬物相互作用					
薬物代謝酵素に対する阻害	ヒト肝ミクロソーム	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-1 参
薬物代謝酵素に対する誘導	凍結ヒト肝細胞	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-2 参
トランスポーターに対する阻害	Caco2 細胞（P-gp）、発現細胞（BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K）	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-3 参
	発現細胞（OCT1）	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-4 参
トランスポーターによる輸送	発現細胞（P-gp(MDR1)、BCRP）	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-3 参
	発現細胞（OCT1）	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-4 参

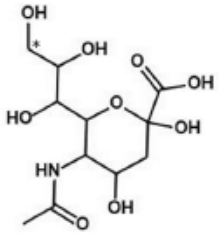
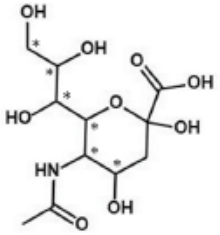
*：標識体合成は試験番号[redacted]の一部として[redacted]が[redacted]に再委託して実施され分析証明書が発行された。

**：[redacted]。

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 標識体

＜添付資料 4.2.2.1-1 参、4.2.2.2-2 参、4.2.2.2-3 参、
4.2.2.2-4 参、4.2.2.3-1 参＞

	評価資料の標識体 （申請者が委託合成した標識体）	参考資料の標識体
構造式及び標識位置	 ＊：標識位置 [9-^{14}C]NANA	 ＊：標識位置 [4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA
分子式	$^{14}C_1C_{10}H_{19}NO_9$	$^{14}C_6C_5H_{19}NO_9$
分子量	311.06	記載なし
ロット番号	[redacted]	記載なし
比放射能	56 mCi/mmol	11～12.1 GBq（300～327 mCi）/mmol
放射化学的純度	99.63%	97～99%
化学的純度	99.79%	記載なし
根拠資料	添付資料：4.2.2.1-1 参	添付資料：4.2.2.2-2 参 添付資料：4.2.2.2-3 参 添付資料：4.2.2.2-4 参 添付資料：4.2.2.3-1 参
適用した試験	添付資料：4.2.2.2-1 試験番号：[redacted]	添付資料：4.2.2.2-2 参 添付資料：4.2.2.2-3 参 添付資料：4.2.2.2-4 参 添付資料：4.2.2.3-1 参

2.6.5.2.2 バリデーション試験一覧

＜添付資料 4.2.2.1-2、4.2.2.1-3＞

動物種		ラット			
マトリックス		血清		尿	
測定対象		NANA	NGNA	NANA	NGNA
測定方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量範囲（μg/mL）		10～1000	1～100	25～1000	2.5～100
日内再現性	真度（%RE）	-1.6～2.6%	-8.1～5.0%	-1.1～1.0%	-7.9～6.4%
	精度（%CV）	0.5～1.2%	0.5～1.8%	1.1～4.2%	0.9～4.9%
日間再現性	真度（%RE）	0.2～1.2%	-2.1～1.5%	-1.1～0.1%	-9.0～4.8%
	精度（%CV）	1.6～2.6%	3.4～7.3%	1.6～3.8%	2.0～3.7%
凍結保存安定性		-20 ℃：84 日 -80 ℃：84 日	-20 ℃：84 日 -80 ℃：84 日	-20 ℃：164 日 -80 ℃：164 日	-20 ℃：164 日 -80 ℃：164 日
試験施設		[redacted] a)		[redacted] a)	
試験番号		[redacted]		[redacted]	
添付資料		4.2.2.1-2		4.2.2.1-3	
適用した試験		試験番号：[redacted] 添付資料：4.2.2.2-5 参 試験番号：[redacted] 添付資料：4.2.3.2-2		試験番号：[redacted] 添付資料：4.2.3.2-2	

a：[redacted]

＜添付資料 4.2.2.1-4、4.2.2.1-5＞

動物種		イヌ		ウサギ	
マトリックス		血清		血清	
測定対象		NANA	NGNA	NANA	NGNA
測定方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
定量範囲（μg/mL）		10～1000	1～100	25～1000	2.5～100
日内再現性	真度（%RE）	0.5～1.2%	-4.2～2.5%	-0.9～-0.3%	-3.5～5.3%
	精度（%CV）	0.5～1.0%	3.2～6.2%	0.8～2.6%	1.3～2.1%
日間再現性	真度（%RE）	0.5～2.1%	-3.3～-0.4%	-0.7～0.9%	-4.1～5.1%
	精度（%CV）	0.9～2.0%	6.7～10.1%	1.1～2.5%	1.6～2.4%
凍結保存安定性		-20 ℃：84 日 -80 ℃：84 日	-20 ℃：84 日 -80 ℃：84 日	-20 ℃：33 日 -80 ℃：33 日	-20 ℃：33 日 -80 ℃：33 日
試験施設		[redacted] a)		[redacted] a)	
試験番号		[redacted]		[redacted]	
添付資料		4.2.2.1-4		4.2.2.1-5	
適用した試験		試験番号：[redacted] 添付資料：4.2.2.2-6 参 試験番号：[redacted] 添付資料：4.2.3.2-3		試験番号：[redacted] 添付資料：4.2.3.5.2-4 参	

a：[redacted]

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラットに[^{14}C]標識体を単回静脈内投与したときの血清中放射能濃度推移

＜添付資料 4.2.2.2-1＞

動物種	ラット		
性別（雄/雌）／動物数	雄／3		
給餌	絶食		
溶媒／投与形態	注射用水（水酸化ナトリウムを加えて溶解）／水溶液		
投与経路	静脈内		
投与量	20 mg/kg		
標識体（放射性核種）	[9-^{14}C]NANA		
比放射能	3.33 MBq/20 mg		
試料	血清		
定量物質	放射能		
定量法	LSC		
血清中放射能濃度（μg eq./mL）[a)]	2 min	89.0 ± 10.9	
	5 min	64.0 ± 7.1	
	10 min	50.5 ± 3.2	
	20 min	35.7 ± 1.3	
	30 min	29.2 ± 3.6	
	1 h	14.5 ± 5.2	
	3 h	1.94 ± 0.70	
	24 h	0.912 ± 0.441	
薬物動態パラメーター[a)]		2 min～24 h の濃度を用いて算出[b)]	2 min～3 h の濃度を用いて算出[c)]
	C_0（μg eq./mL）	111±14	111±14
	$t_{1/2\alpha}$（h）	0.4±0.2	0.2±0.0
	$t_{1/2\beta}$（h）	19.1±3.7	0.6±0.1
	$AUC_{0-\infty}$（μg eq.・h/mL）	108.2±35.4	53.7±7.7
	CL_{total}（mL/h/kg）	197±55	377±52
	Vd_{ss}（mL/kg）	2773±513	269.9±4.9
	MRT（h）	15.0±5.4	0.7±0.1

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：添付資料から転載
c：投与後 24 時間の血清中放射能は生体成分に取り込まれた放射能と考えられたことから、投与後 3 時間までのデータを用いて申請者が計算した（Phoenix WinNonlin ver. 8.3）

2.6.5.3.2 ラットに[^{14}C]標識体を種々の経路から単回投与したときの血漿中放射能濃度推移

＜添付資料 4.2.2.2-2 参、4.2.2.2-3 参、4.2.2.2-4 参＞

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3	雄／5	雄／3	雄／3
給餌	絶食	絶食	絶食	非絶食
溶媒／投与形態	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
投与経路	静脈内	経気道	経口	皮下
投与量	0.08 mg/kg	0.08 mg/kg	0.08 mg/kg	0.08 mg/kg
標識体（放射性核種）	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA
比放射能	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
試料	血漿	血漿	血漿	血漿
定量物質	放射能	放射能	放射能	放射能
定量法	LSC	LSC	LSC	LSC
薬物動態パラメーター				
T_{max}	-	1.5 時間	3 時間	10 分
C_{max} (ng eq./mL)	-	33.1	27.4/27.5 [a)]	186.8
$t_{1/2}$	1.5 分（α相） 22.4 分（β相）	3.7 時間	記載なし	0.68 時間
AUC (ng eq.・h/mL)	228.0 (0-3 h)	173.0 (0-24 h)	記載なし	194.5 (0-3 h)
CL_{total} (mL/h/kg)	351 [b)]	-	-	-
吸収率 (%)	-	76 [c)]	計算できない	85 [d)]
添付資料	4.2.2.2-2 参	4.2.2.2-2 参	4.2.2.2-3 参	4.2.2.2-4 参

a：原資料の本文と Table で値が異なるため並記した
b：次式により申請者が計算：CLtotal=Dose/AUC
c：次式により申請者が計算：経気道投与時の吸収率(%)=(経気道投与時の AUC/静脈内投与時の AUC) ×100
d：次式により申請者が計算：皮下投与時の吸収率(%)=(皮下投与時の AUC/静脈内投与時の AUC) ×100
-：該当しない

2.6.5.3.3 ラットに非標識体を単回経口投与したときの血清中濃度推移

＜添付資料 4.2.2.2-5 参＞

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／5
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	注射用水（水酸化ナトリウムを加えて溶解）／水溶液
投与経路	経口
投与量	200、 2000 mg/kg
試料（全血、血漿、血清、その他）	血清
定量（対象）物質	NANA、NGNA
定量法	LC/MS/MS

血清中濃度（μg/mL）

定量物質	投与量 (mg/kg)	投与後時間						
		投与前 a)	10 分 b)	20 分 b)	30 分 b)	1 時間 b)	2 時間 b)	4 時間 b)
NANA	200	563±37	539±43	539±42	508±24	531±23	529±39	506±26
	2000	554±34	553±46	523±39	545±15	539±49	511±44	531±13
NGNA	200	16.2±1.3	16.2±1.0	15.4±0.5	14.5±1.7	15.8±0.8	14.7±0.5	13.9±1.3
	2000	16.8±1.8	17.8±1.6	14.9±1.3	14.6±0.7	17.4±1.2	14.6±1.6	14.6±0.8

薬物動態パラメーター c), d)

投与量 (mg/kg)	NANA			NGNA		
	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-last} (h・μg/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-last} (h・μg/mL)
200	0.0 e)	563	2090	0.0 e)	16.2	59.2
2000	0.0 e)	554	2110	0.17	17.8	61.3

a：平均値±標準偏差（n=15）
b：平均値±標準偏差（n=5）
c：内因性成分を含む測定値から算出した
d：各時点の平均値の推移から算出した

2.6.5.3.4 イヌに非標識体を単回経口投与したときの血清中濃度推移

＜添付資料 4.2.2.2-6 参＞

動物種	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄／4
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	注射用水（水酸化ナトリウムを加えて溶解）／水溶液
投与経路	経口
投与量	200、 2000 mg/kg
試料（全血、血漿、血清、その他）	血清
定量（対象）物質	NANA、NGNA
定量法	LC/MS/MS

血清中濃度（μg/mL）[a)]

定量物質	投与量 (mg/kg)	投与後時間						
		投与前	10 分	20 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
NANA	200	530±19	514±15	511±14	508±6	504±18	504±11	515±22
	2000	557±25	590±52	609±46	636±53	606±46	562±9	556±20
NGNA	200	26.7±4.4	25.6±4.8	25.4±5.1	24.1±4.2	24.5±4.7	25.4±5.0	26.0±5.7
	2000	33.1±9.4	34.8±4.8	37.5±8.0	37.0±6.4	34.5±6.1	32.2±4.1	31.4±4.6

薬物動態パラメーター [b), c)]

投与量 (mg/kg)	NANA			NGNA		
	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-last} (h・μg/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-last} (h・μg/mL)
200	0 [d)]	530	2030	0 [d)]	26.7	101
2000	0.50	636	2310	0.33	37.5	133

a：平均値±標準偏差（n=4）
b：内因性成分を含む測定値から算出した
c：各時点 4 例の平均値の推移から算出した

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与（トキシコキネティクス）

2.6.5.4.1 ラット 26 週間反復経口投与試験

＜添付資料 4.2.3.2-2＞

動物種／系統	ラット／SD
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各群 5
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	注射用水（水酸化ナトリウムを加えて溶解）／水溶液
投与経路	経口
投与量	200、600、2000 mg/kg
試料（全血、血漿、血清、その他）	血清
定量（対象）物質	NANA、NGNA
定量法	LC/MS/MS

血清中 NANA 濃度（μg/mL）及び TK パラメーター [a]（平均値±標準偏差、n=5）

性	投与日 (Day)	投与量 (mg/kg)	投与前	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-last} (μg·h/mL)
雄	1	200	-	547±30	536±30	520±25	532±27	536±28	558±45	565±44	9.9±12.9	12900±779
		600	-	581±35	556±49	536±58	529±58	550±66	572±61	588±40	15±13	13200±1424
		2000	-	565±52	549±47	524±54	505±53	501±42	545±64	572±60	5.3±10.5	12400±1205
	182	200	823±61	792±27	824±42	746±35	750±41	760±39	830±49	849±47	5.2±10.5	18800±976
		600	725±62	710±49	740±50	674±66	673±72	678±76	766±85	779±74	15±13	17000±1756
		2000	790±78	806±67	821±82	751±66	701±82	735±52	795±68	836±74	10±13	18200±1401
雌	1	200	-	604±35	587±45	568±33	546±39	556±32	605±33	611±31	10±13	13600±750
		600	-	574±31	541±45	515±50	503±51	513±38	575±28	586±25	5.2±10.5	12700±683
		2000	-	562±21	546±29	515±25	498±21	483±20	557±26	565±24	10±13	12200±492
	182	200	735±81	704±65	715±78	684±66	650±70	661±73	708±77	740±77	4.9±10.7	16300±1597
		600	640±61	631±58	628±62	590±56	566±61	552±51	602±53	646±59	0.10±0.22	13900±1274
		2000	671±44	688±42	677±42	613±46	595±29	606±42	646±39	691±43	0.70±0.27	15000±921

血清中 NGNA 濃度（μg/mL）及び TK パラメーター [a)]（平均値±標準偏差、n=5）												
性	投与日 (Day)	投与量 (mg/kg)	投与前	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-last} (μg･h/mL)
雄	1	200	－	18.9±2.0	17.9±1.4	17.5±1.6	18.2±1.7	18.1±1.8	17.7±1.5	18.9±2.0	0.50±0.00	426±38
		600	－	18.9±1.4	18.3±1.4	17.8±1.4	17.4±1.2	17.6±1.2	17.7±0.8	19.0±1.4	0.80±0.67	420±25
		2000	－	19.4±1.5	18.4±1.1	17.6±1.6	17.2±1.8	17.2±1.4	17.7±1.8	19.4±1.5	0.50±0.00	415±36
	182	200	27.8±3.2	26.9±1.7	28.9±1.5	26.0±1.9	26.2±1.9	25.3±1.9	24.9±1.5	29.4±1.9	0.60±0.55	612±40
		600	28.3±3.1	28.3±3.7	30.0±5.2	27.3±2.7	26.9±2.2	26.1±2.0	26.0±2.4	30.4±5.1	1.4±1.5	635±53
		2000	30.5±1.4	30.8±1.4	32.2±1.6	29.9±1.6	27.6±1.8	28.6±1.6	26.3±3.2	32.3±1.6	0.80±0.45	671±44
雌	1	200	－	20.4±0.8	19.0±1.7	18.5±1.0	18.0±0.9	17.8±0.7	18.0±0.8	20.4±0.8	0.50±0.00	429±17
		600	－	19.2±1.3	17.6±1.0	16.9±0.7	16.8±1.0	16.5±0.8	16.5±0.8	19.2±1.2	0.60±0.22	395±13
		2000	－	19.4±1.9	18.7±2.1	17.6±1.6	17.8±1.2	17.0±1.7	17.3±1.8	19.5±2.0	0.60±0.22	413±39
	182	200	28.6±1.5	27.6±2.4	28.2±1.4	26.7±1.7	25.2±2.3	25.0±2.5	24.3±2.3	29.0±1.5	0.50±0.50	602±52
		600	25.8±2.0	25.0±2.8	26.0±2.1	24.1±2.4	23.1±1.4	22.3±1.2	22.6±1.2	26.6±2.1	0.50±0.50	547±29
		2000	28.3±4.6	29.1±3.7	28.2±4.6	25.6±3.7	24.6±3.5	25.3±3.3	24.4±3.4	29.4±3.9	0.60±0.42	603±81

a：内因性成分を含めた測定値から算出した、－：測定していない

2.6.5.4.2 イヌ 39 週間反復経口投与試験

＜添付資料 4.2.3.2-3＞

動物種／系統	イヌ／ビーグル
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／n=4 又は 6
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	注射用水（水酸化ナトリウムを加えて溶解）／水溶液
投与経路	経口
投与量	200、600、2000 mg/kg
試料（全血、血漿、血清、その他）	血清
定量（対象）物質	NANA、NGNA
定量法	LC/MS/MS

血清中 NANA 濃度（μg/mL）[a)]										
性	投与日 (Day)	投与量 (mg/kg)	投与前	10 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
雄	1	0	463±35	466±37	440±39	450±25	451±31	449±40	460±39	463±33
		200	494±17	497±23	498±11	498±18	501±23	496±9	525±11	499±14
		600	509±16	507±19	504±20	514±15	508±22	493±16	500±6	493±21
		2000	483±38	517±47	548±56	567±61	532±47	494±40	480±38	483±33
	91	0	522±43	497±47	501±47	508±43	499±39	508±39	533±56	523±45
		200	543±26	539±25	525±18	533±6	545±20	531±18	554±17	537±16
		600	542±46	557±51	568±36	548±46	540±42	542±63	558±53	540±34
		2000	526±59	560±80	595±75	607±73	564±73	523±68	527±68	524±70
	273	0	456±31	448±45	451±35	433±38	439±26	452±37	468±36	451±43
		200	462±6	478±13	469±21	464±22	473±19	468±9	490±20	465±8
		600	459±56	471±59	470±56	456±57	455±53	457±42	465±69	453±63
		2000	479±36	526±46	574±46	575±46	546±25	500±33	505±27	473±34
雌	1	0	489±30	474±34	471±30	479±32	474±29	482±31	507±30	488±33
		200	485±72	478±56	472±66	486±61	471±58	487±68	485±54	483±62
		600	497±22	514±13	510±14	502±15	507±25	499±20	512±8	501±6
		2000	497±53	531±54	577±79	590±91	529±54	494±45	499±55	491±59
	91	0	493±45	480±51	466±55	464±51	469±56	488±49	500±53	476±51
		200	511±35	506±42	508±37	499±40	489±38	501±41	508±30	498±33
		600	459±15	493±19	490±23	472±19	461±22	483±12	474±19	469±33
		2000	511±59	567±95	603±88	620±104	554±83	522±71	519±68	502±62
	273	0	436±45	434±36	431±43	425±48	430±48	433±42	454±56	422±36
		200	463±45	453±43	461±50	456±44	461±41	450±51	458±35	443±39
		600	456±51	470±31	485±43	464±39	456±31	447±40	482±30	466±35
		2000	478±41	579±64	644±116	669±162	599±90	502±40	501±45	473±39

a：平均値±標準偏差（0 及び 2000 mg/kg：n=6、200 及び 600 mg/kg：n=4）

血清中 NGNA 濃度（μg/mL）[a)]										
性	投与日 (Day)	投与量 (mg/kg)	投与前	10 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
雄	1	0	27.2±3.7	27.3±3.9	26.0±3.8	27.7±5.3	27.1±4.0	26.0±4.1	28.6±5.9	27.8±6.5
		200	23.5±2.7	24.3±1.4	24.0±2.3	23.6±1.7	24.1±1.6	24.3±2.9	25.9±1.4	24.3±2.0
		600	26.4±5.7	25.8±6.0	26.1±6.7	26.1±5.8	25.5±6.1	24.8±5.7	25.4±5.2	25.4±5.0
		2000	28.3±4.1	29.1±4.6	29.5±4.5	30.8±4.6	29.6±4.3	27.5±3.9	29.0±3.8	27.7±4.0
	91	0	29.3±6.1	28.1±5.2	28.4±4.9	28.8±4.7	28.3±5.0	28.8±4.8	30.8±4.5	29.2±5.0
		200	23.5±3.6	23.8±3.5	22.7±3.1	23.4±3.4	24.3±3.3	23.6±3.4	24.8±4.4	23.5±3.1
		600	27.9±5.9	28.5±6.3	28.5±4.5	28.0±5.6	27.2±5.4	27.8±5.7	29.0±6.2	28.1±5.0
		2000	27.8±3.7	29.2±4.4	30.2±4.2	30.1±3.8	28.8±3.9	27.9±3.9	28.7±3.7	27.9±3.4
	273	0	30.5±5.8	30.1±4.8	30.0±5.2	28.8±5.2	29.2±5.1	30.4±5.1	31.5±5.7	29.7±5.3
		200	23.3±4.7	23.8±4.8	23.3±4.2	23.1±4.8	23.4±4.8	23.6±4.5	24.9±4.7	22.7±4.7
		600	27.0±5.1	27.1±5.3	27.6±5.3	26.7±5.8	26.5±5.5	27.2±5.6	28.0±5.7	26.4±5.3
		2000	29.2±3.2	30.3±2.6	32.5±3.5	31.5±2.8	30.9±2.8	30.2±3.3	31.8±5.0	29.2±3.3
雌	1	0	28.7±4.0	26.6±3.8	27.5±3.9	26.7±3.7	26.9±3.9	27.0±4.3	30.1±4.1	27.7±3.5
		200	26.8±4.0	26.3±3.1	25.9±4.2	26.8±2.7	26.0±2.4	26.5±1.8	26.8±1.5	26.9±2.8
		600	21.4±3.0	23.5±2.5	22.1±1.3	22.3±2.0	23.1±3.3	22.2±3.0	24.3±4.1	22.3±3.7
		2000	26.3±3.5	26.9±4.0	28.4±4.4	27.6±3.8	26.3±4.3	24.8±3.2	26.5±4.3	24.7±4.0
	91	0	26.6±4.5	25.8±5.1	25.4±4.7	24.9±4.7	25.4±4.3	26.4±4.4	27.7±4.8	25.9±4.5
		200	26.4±0.8	26.1±1.5	26.6±2.4	25.7±1.9	24.9±1.5	26.0±1.9	27.3±1.6	25.8±0.9
		600	20.7±3.4	21.9±3.0	21.5±3.2	20.6±3.0	20.4±3.2	22.3±3.8	21.9±2.9	20.4±2.9
		2000	26.2±3.0	27.2±2.7	28.0±3.7	27.7±3.6	26.4±3.8	26.8±2.9	27.5±3.5	25.9±3.4
	273	0	25.9±3.4	25.4±3.0	25.5±3.0	25.2±2.9	25.8±2.9	26.2±2.9	27.7±2.7	25.0±3.5
		200	27.9±2.4	27.1±2.5	28.0±2.4	27.9±2.6	28.3±1.6	27.0±2.2	28.1±1.3	26.6±0.7
		600	25.4±5.3	25.5±4.5	25.9±5.0	25.0±4.7	24.2±2.9	24.6±4.5	27.3±4.7	24.7±3.9
		2000	25.1±2.3	28.1±2.8	28.4±3.5	28.4±3.7	28.0±3.7	26.3±2.9	26.7±3.6	24.9±3.1

a：平均値±標準偏差（0 及び 2000 mg/kg：n=6、200 及び 600 mg/kg：n=4）

39 週間反復投与時の TK パラメーター[a),b)]										
測定対象	投与日 (Day)	投与量 (mg/kg)	雄				雌			
			投与前 (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-last} (h・μg/mL)	投与前 (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-last} (h・μg/mL)
NANA	1	200	494±17	523±11	8.0±0.0	12200±275	485±72	496±62	9.0±10.5	11600±1406
		600	509±16	517±18	3.0±3.4	12000±265	497±22	521±12	2.6±3.7	12200±191
		2000	483±38	569±61	1.2±0.4	11800±870	497±53	591±89	0.92±0.20	12000±1303
	91	200	543±26	562±17	4.5±4.1	13100±289	511±35	520±32	2.1±3.9	12100±806
		600	542±46	578±44	1.3±1.8	13200±1103	459±15	500±20	1.2±1.9	11400±520
		2000	526±59	608±73	0.83±0.26	12700±1661	511±59	623±101	0.83±0.26	12500±1618
	273	200	462±6	490±20	8.0±0.0	11400±316	463±45	474±37	5.0±3.8	10800±886
		600	459±56	477±61	2.7±3.6	11000±1476	456±51	493±39	4.1±4.5	11300±748
		2000	479±36	584±49	0.8±0.3	12000±662	478±41	677±160	0.83±0.26	12100±1046
NGNA	1	200	23.5±2.7	26.0±1.6	7.0±2.0	598±41	26.8±4.0	28.4±2.9	8.3±11.1	641±46
		600	26.4±5.7	26.9±5.9	2.4±3.8	608±126	21.4±3.0	24.9±3.3	4.3±4.3	556±86
		2000	28.3±4.1	30.8±4.6	2.2±2.9	683±94	26.3±3.5	28.7±4.3	0.61±0.33	618±96
	91	200	23.5±3.6	25.0±4.1	5.0±3.8	578±87	26.4±0.8	27.7±2.1	2.1±3.9	633±31
		600	27.9±5.9	30.0±5.3	4.2±4.4	682±134	20.7±3.4	22.5±3.5	5.0±2.0	511±71
		2000	27.8±3.7	30.5±3.9	0.67±0.26	683±87	26.2±3.0	28.5±3.6	1.7±3.1	643±79
	273	200	23.3±4.7	24.9±4.7	8.0±0.0	571±112	27.9±2.4	29.2±1.7	2.3±3.8	659±21
		600	27.0±5.1	28.6±6.1	7.0±2.0	653±132	25.4±5.3	27.4±4.8	4.6±3.9	618±102
		2000	29.2±3.2	33.1±3.7	3.1±3.8	736±92	25.1±2.3	29.4±3.8	0.67±0.73	628±76

a：平均値±標準偏差（0 及び 2000 mg/kg：n=6、200 及び 600 mg/kg：n=4）
b：内因性成分を含めた測定値から算出した

2.6.5.4.3 ウサギを用いた胚・胎仔発生に関する試験

＜添付資料 4.2.3.5.2-4 参＞

動物種／系統	ウサギ／Kbl:NZW
性別（雄/雌）／動物数	雌／各群 3
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	注射用水（水酸化ナトリウムを加えて溶解）／水溶液
投与経路及び方法	経口、妊娠 6 日目から 18 日目まで 1 日 1 回反復投与
投与量	600、2000 mg/kg
試料（全血、血漿、血清、その他）	血清
定量（対象）物質	NANA、NGNA
定量法	LC/MS/MS

血清中 NANA 濃度（μg/mL）及び TK パラメーター [a]（平均値±標準偏差、n=3）

投与日（妊娠日数）	投与量（mg/kg）	投与前	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	AUC_{0-last}（μg·h/mL）
6 [b]	600	267±9	268±14	259±9	254±13	258±12	258±6	272±8	277±2	16.2±13.6	6310±85
	2000	251±9	289±3	274±10	275±24	263±14	250±12	251±10	292±9	1.0±0.9	6130±155
18 [c]	600	322±18	330±22	316±21	306±18	325±29	328±28	332±18	335±20	10.8±12.0	7850±552
	2000	332±43	383±45	366±44	344±53	348±56	333±44	363±60	383±45	0.5±0.0	8340±1232

血清中 NGNA 濃度（μg/mL）及び TK パラメーター [a]（平均値±標準偏差、n=3）

投与日（妊娠日数）	投与量（mg/kg）	投与前	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	AUC_{0-last}（μg·h/mL）
6 [b]	600	26.6±0.6	26.3±1.2	25.6±0.9	25.5±0.6	26.0±1.4	26.0±1.5	25.5±1.0	26.8±0.9	3.3±4.2	620±26
	2000	26.9±4.5	28.7±4.7	27.0±4.6	26.1±4.5	27.4±3.7	26.9±4.3	26.2±3.7	28.7±4.7	0.5±0.0	641±97
18 [c]	600	25.1±0.2	24.8±0.7	24.8±1.6	24.9±1.3	25.6±1.7	25.6±1.4	24.1±1.9	26.1±1.2	4.0±4.0	600±35
	2000	24.7±3.8	26.4±2.6	25.6±1.9	24.5±2.3	22.9±2.4	24.7±2.5	25.4±3.2	26.6±2.6	0.7±0.3	595±64

a：内因性成分を含めた測定値から算出した
b：初回投与
c：最終投与

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 ラットに標識体を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

＜添付資料 4.2.2.2-1＞

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
給餌	絶食
溶媒／投与形態	注射用水（水酸化ナトリウムを加えて溶解）／水溶液
投与経路	静脈内
投与量（mg/kg）	20
標識体（放射性核種）	[9-^{14}C]NANA
比放射能	3.33 MBq/20 mg
定量対象物質	放射能
定量方法	LSC

組織/臓器	組織中放射能濃度（μg eq./g or mL）		
	0.5 h	3 h	24 h
血液	14.4±1.7	1.54±0.16	1.21±0.98
血清	23.3±2.6	1.07±0.06	0.937±0.825
脳	0.468±0.035	0.669±0.044	0.678±0.772
下垂体	2.02±0.27	0.667±0.153	2.03±2.24
眼球	3.62±0.69	0.508±0.034	0.431±0.527
顎下腺	4.18±0.53	0.850±0.100	1.51±1.62
甲状腺	3.26±0.60	0.641±0.126	2.44±2.73
気管	4.57±0.59	0.582±0.156	1.34±1.27
胸腺	1.90±0.21	0.440±0.018	2.16±2.60
心臓	2.41±0.19	0.302±0.030	0.664±0.664
肺	7.53±0.67	0.848±0.056	1.83±1.86
肝臓	3.64±0.39	1.37±0.04	4.68±5.57
副腎	3.13±0.51	0.707±0.015	2.75±2.66
腎臓	77.8±21.9	6.51±0.74	4.92±2.76
脾臓	5.61±1.24	4.14±0.81	3.49±3.05
膵臓	1.44±0.55	0.751±0.083	1.16±1.21
精巣	3.23±0.53	0.366±0.018	0.660±0.719

組織/臓器	組織中放射能濃度（μg eq./g or mL）		
	0.5 h	3 h	24 h
皮膚	9.13±1.74	0.735±0.161	2.41±2.93
骨髄	3.89±1.17	0.931±0.062	3.65±4.19
白色脂肪	2.62±1.05	0.142±0.013	1.70±1.53
膀胱	67.0±27.3	11.1±16.1	2.34±1.03
胃	11.5±7.3	1.19±0.85	1.93±2.37
小腸	1.89±0.47	4.86±3.49	1.87±1.86
大腸 a)	2.66±0.72	0.489±0.040	2.54±3.05
胸鎖乳突筋	2.17±0.07	0.196±0.021	1.04±1.27
掌側骨間筋 b)	4.28	0.497	0.467
前脛骨筋	1.82±0.12	0.189±0.020	0.847±1.051
大腿二頭筋	2.69±0.50	0.160±0.008	0.582±0.605
大腿四頭筋	2.08±0.23	0.150±0.005	0.575±0.602
腓腹筋	2.04±0.05	0.176±0.011	0.575±0.620

平均値±標準偏差（n=3）
a：盲腸を含む
b：3匹の試料をプールして測定

2.6.5.5.2 ラットに標識体を単回経気道投与したときの組織中放射能濃度

＜添付資料 4.2.2.2-2 参＞

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
給餌	絶食
溶媒／投与形態	記載なし
投与経路	経気道
投与量（mg/kg）	0.08
標識体（放射性核種）	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA
比放射能	記載なし
定量対象物質	放射能
定量方法	LSC

組織/臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL）				
	1.5 h	6 h	24 h	48 h	72 h
血漿	64.8±8.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
血液	31.9±3.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
脳	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
下垂体	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
眼球	22.1±4.2	8.3±5.5	n.d.	n.d.	n.d.
顎下腺	41.2±9.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
甲状腺	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
気管	852.7±303.5	42.3±20.5	32.8±5.6	11.5±4.7	19.3±5.5
肺	1373.7±195.3	138.6±137.0	147.2±101.6	60.6±20.1	66.0±19.6
心臓	40.4±17.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
胸腺	18.0±2.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
肝臓	16.5±6.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
脾臓	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
腎臓	159.5±24.1	21.2±2.2	15.7±2.9	n.d.	n.d.
副腎	90.5±23.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
精巣	18.1±8.5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
膀胱	600.3±620.8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
胃	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
膵臓	12.3±1.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

組織/臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL）				
	1.5 h	6 h	24 h	48 h	72 h
小腸	16.6±7.1	31.4±11.2	n.d.	n.d.	n.d.
大腸	13.6±0.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
脂肪	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
骨格筋	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
皮膚	59.5±4.9 [a)]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
骨髄	27.1±3.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

平均値±標準偏差（n=3）、n.d.：検出限界以下

a：n=2

2.6.5.5.3 ラットに標識体を反復皮下投与したときの組織中放射能濃度

＜添付資料 4.2.2.2-4 参＞

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
給餌	絶食
溶媒／投与形態	記載なし
投与経路／投与回数	背部皮下／単回、7 回、14 回
投与量（mg/kg）	0.08
標識体（放射性核種）	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA
比放射能	記載なし
定量対象物質	放射能
定量方法	LSC

組織/臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL）								
	単回			7 回反復投与		14 回反復投与			
	15 分	1.5 h	24 h	15 分	24 h	15 分	1.5 h	24 h	72 h
血漿	180.8±22.5	14.4±2.8	n.d.	226.1±23.4	n.d.	190.2±34.8	13.4±2.0 a)	n.d.	n.d.
血液	122.4±10.6	n.d.	n.d.	154.3±13.6	n.d.	161.9±23.4	33.8±3.3 b)	n.d.	n.d.
脳	16.0±7.1	n.d.	n.d.	19.7±3.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
下垂体	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
眼球	37.7±9.5	5.4±1.0	n.d.	41.8±4.1	n.d.	28.8±3.9	6.0±0.4	3.7±0.4	2.6±0.2
顎下腺	213.3±69.1	n.d.	n.d.	215.1±33.8	n.d.	166.6±113.5	13.8±1.1	n.d.	n.d.
甲状腺	89.8±24.7	n.d.	n.d.	99.2±18.4	n.d.	81.9±16.5 b)	n.d.	n.d.	n.d.
気管	98.2±33.4	16.7±4.1	n.d.	104.9±25.7	10.8±4.7	127.9±63.9	20.1±3.7	n.d.	n.d.
肺	50.9±21.4	n.d.	n.d.	92.3±6.8	16.9±1.5	96.2±21.4	22.9±2.9	16.4±2.7	12.3±1.2
心臓	40.0±14.6	n.d.	n.d.	85.5±11.3	n.d.	56.0±17.1	n.d.	n.d.	n.d.
胸腺	157.4±44.4	n.d.	6.6±1.9	165.5±81.5	n.d.	60.7±6.8	14.9±6.0 a)	n.d.	n.d.
肝臓	18.5±4.5	n.d.	n.d.	33.0±3.5	10.0±1.8 a)	29.5±6.5	9.8±1.3	n.d.	n.d.
脾臓	21.5±1.7	n.d.	n.d.	40.7±2.6	21.3±9.6 a)	34.6±9.5	13.4±3.0	15.0±0.5	n.d.
腎臓	380.7±170.8	58.1±6.8	17.1±2.1	471.6±86.3	58.5±3.9	552.5±3.3	93.5±14.0	58.5±12.4	39.7±4.2
副腎	177.4±105.6	n.d.	n.d.	247.8±136.9	n.d.	206.7±202.1	32.4±16.1	26.2±9.0 a)	15.5±2.0 a)
精巣	126.1±45.8	n.d.	n.d.	102.7±26.6	n.d.	68.5±33.9	10.2±3.0 a)	n.d.	n.d.
膀胱	1047.5 ±777.2	369.1 ±555.8	n.d.	763.6 ±95.4	n.d.	699.6 ±230.3	594.4 ±555.5	14.3 ±2.5	n.d.

組織/臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL）								
	単回			7回反復投与		14回反復投与			
	15分	1.5 h	24 h	15分	24 h	15分	1.5 h	24 h	72 h
胃	21.1±5.2 a)	n.d.	n.d.	45.2±13.1	n.d.	21.1±3.6	n.d.	n.d.	n.d.
膵臓	21.4±4.7	n.d.	n.d.	49.1±11.5	n.d.	30.0±14.4	n.d.	n.d.	n.d.
小腸	26.7±5.2	36.7±20.3	n.d.	44.2±4.2	n.d.	37.3±5.8	22.7±7.6	n.d.	n.d.
大腸	32.5±9.7	n.d.	n.d.	40.4±4.4	10.9±3.6 a)	40.0±16.6	n.d.	n.d.	n.d.
脂肪	29.4±13.9	n.d.	n.d.	33.1±11.7	8.5±1.4 a)	73.8±46.3	27.9±12.6	21.9±7.9	n.d.
骨格筋	122.2±92.4	5.2±2.7	n.d.	116.8±116.6	3.7±0.7	45.7±21.6	n.d.	n.d.	n.d.
皮ふ	83.3±7.1	7.5±1.2	n.d.	107.7±60.3	55.6±42.4	360.9±228.8	26.0±11.9	29.8±2.5	70.9±51.5 a)
骨髄	169.3±19.7	n.d.	n.d.	205.1±159.5	n.d.	108.6±38.7	n.d.	n.d.	n.d.

平均値±標準偏差（n=3）、n.d.：検出限界以下

a：n.d.を含む

b：n=2

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

＜添付資料 4.2.2.2-2 参＞

試験系	ラット血漿及びヒト血漿	
標識体（放射性核種）	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA	
試験方法	・ラット又はヒト血漿 1 mL に[^{14}C]NANA を 20 μg/0.1 mL を添加して 37℃で 15 分間インキュベート ・セントリザルト I（Cut off MW：20000、ザルトリウス）を用いて限外ろ過法 ・ろ過前（A）及びろ液中（B）の放射能を測定 ・下式によりたん白結合率を算出 たん白結合率（%）={1-(B/A)}×100	
動物種	試験濃度	結合率（%）
ラット	18 μg/mL	3.1±3.1
ヒト	18 μg/mL	1.2±2.0

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.5.7 薬物動態試験：血球移行性

＜添付資料 4.2.2.2-1、添付資料 4.2.2.2-2 参、添付資料 4.2.2.2-4 参＞

試験系	雄性ラット		
放射性核種／測定対象物質	^{14}C／放射能		
試験方法	[^{14}C]NANA を単回投与後に組織中放射能濃度を測定した試験において、投与後最初の測定時点で得られた血液中放射能濃度（B）及び血漿（又は血清）中放射能濃度（P）並びにヘマトクリット値を用いて下式により申請者が血球移行率を算出した 血球移行率（%）={1-P/B(1-ヘマトクリット値/100)}×100		
引用元	2.6.5.5.1	2.6.5.5.2	2.6.5.5.3
投与経路	静脈内	経気道	皮下
投与量（mg/kg）	20	0.08	0.08
標識体（放射性核種）	[9-^{14}C]NANA	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA
試料採取時点	30 分	1.5 時間	15 分
血液中放射能濃度（B）	14.4 μg eq./mL	31.9 ng eq./mL	122.4 ng eq./mL
血漿（又は血清）中放射能濃度（P）	23.3 μg eq./mL	64.8 ng eq./mL	180.8 ng eq./mL
ヘマトクリット値（%）[a)]	45	45	45
血球移行率（%）	11.0	-11.7	18.8

a：原資料にはヘマトクリット値の記載がないため、一般的な値として 45%を採用した

2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.8.1 妊娠ラットに標識体を単回静脈内投与したときの胎盤通過性

＜添付資料 4.2.2.3-1＞

動物種	ラット				
妊娠日数／動物数	妊娠 13 日目及び 19 日目／3				
給餌	非絶食				
溶媒／投与形態	記載なし				
投与経路	静脈内				
投与量（mg/kg）	0.08				
標識体（放射性核種）	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA				
比放射能	記載なし				
定量対象物質	放射能				
定量方法	LSC				
妊娠 13 日目					
組織/臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL）				
	15 分	45 分	24 h	48 h	72 h
血漿	327.0±30.7	57.1±7.8	n.d.	n.d.	n.d.
血液	170.6±42.1	24.8±3.6	n.d.	n.d.	n.d.
脳	8.5±0.2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
下垂体	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
肺	110.8±9.2	26.7±3.5	n.d.	n.d.	n.d.
心臓	73.3±15.3	10.2±4.1 [a)]	n.d.	n.d.	n.d.
胸腺	53.1±5.2	11.5±1.9	n.d.	n.d.	n.d.
肝臓	36.9±2.0	10.9±4.2	6.8±2.4 [a)]	n.d.	n.d.
脾臓	104.3±78.6	14.8±6.0 [a)]	n.d.	n.d.	n.d.
腎臓	865.2 ±415.9	116.9 ±47.2	10.7 ±3.6	n.d.	n.d.
副腎	103.2±60.3	15.8±0.9	n.d.	n.d.	n.d.
膵臓	81.3±20.2	14.4±1.9	n.d.	n.d.	n.d.
乳腺	119.7±3.2	19.3±4.3	n.d.	n.d.	n.d.
子宮	114.0±30.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
卵巣	50.3±11.0	17.2±3.5	n.d.	n.d.	n.d.
胎盤	42.3±5.0	13.0±5.2	4.2±1.4	4.4±1.3	n.d.
羊水	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
胎仔	n.d.	n.d.	3.4±1.2	2.2±1.0 [a)]	n.d.

平均値±標準偏差（n=3）、n.d.：検出限界以下
a：n.d.を含む

妊娠19日目			
組織/臓器	組織中放射能濃度（ng eq./g or mL）		
	15分	45分	24 時間
血漿	315.9±58.3	73.1±19.4	n.d.
血液	200.9±44.2	49.6±11.5	n.d.
脳	5.7±2.5	n.d.	n.d.
下垂体	71.1±10.1 a)	n.d.	n.d.
肺	101.1±9.0	19.8±7.0	n.d.
心臓	52.8±9.7	8.0±2.3	n.d.
胸腺	43.0±11.4	14.6±1.8	n.d.
肝臓	38.5±10.1	n.d.	n.d.
脾臓	46.4±7.3	n.d.	n.d.
腎臓	847.8±380.1	84.2±38.7	8.8±2.0 a)
副腎	34.3±6.5	n.d.	n.d.
膵臓	62.0±14.4	10.0±7.1 a)	n.d.
乳腺	79.8±12.3	17.6±6.7	n.d.
子宮	441.8±610.0	24.1±16.6 a	n.d.
卵巣	83.2±11.3	12.9±4.7	n.d.
胎盤	63.8±28.4	27.5±5.3	4.3±1.4 a)
羊水	n.d.	n.d.	n.d.
胎仔脳	n.d.	n.d.	1.8±0.1
胎仔肺	n.d.	3.9±0.2 a)	4.3±0.8
胎仔心臓	n.d.	n.d.	n.d.
胎仔肝臓	n.d.	3.1±0.8 a)	6.9±1.1
胎仔腎臓	n.d.	n.d.	n.d.
胎仔小腸	n.d.	3.3±4.4	8.1±2.8

平均値±標準偏差（n=3）、n.d.：検出限界以下
a：n.d.を含む

2.6.5.8.2 授乳ラットに標識体を単回静脈内投与したときの乳汁中排泄

＜添付資料 4.2.2.3-1＞

動物種	ラット	
授乳期間／動物数	分娩後 10～12 日目／5 匹	
給餌	自由摂取	
溶媒／投与形態	記載なし	
投与経路	静脈内	
投与量	0.08 mg/kg	
標識体（放射性核種）	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA	
比放射能	記載なし	
定量（対象）物質	放射能	
定量法	LSC	
試料採取時間（h）	放射能濃度（ng eq./mL）	
	乳汁	血液
0.75	13 [a)]	120 [a)]
1.5	15.2±3.7 [b)]	30 [a)]
3.0	10.5±3.5 [b)]	7 [c)]
6.0	n.d.	n.d.

a：原資料のグラフから申請者が読み取った値を記載した。
b：平均値±標準偏差（n=5）
c：原資料の本文には「検出限界以下となった」と記載されているが、グラフには値がプロットされているため、その値を読み取って記載した。
n.d.：検出限界以下

2.6.5.9 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験を実施していない。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：in vivo

＜添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2 参＞

動物種	ラット					ラット
性別（雄/雌）	雄					雄
給餌	絶食					絶食
溶媒／投与形態	注射用水（水酸化ナトリウムを加えて溶解）／溶液					記載なし
投与経路	静脈内					経気道
投与量（mg/kg）	20					0.08
標識体（放射性核種）	[9-^{14}C]NANA					[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA
比放射能	3.33 MBq/20 mg					記載なし
定量方法	HPLC-RI					HPLC-RI
測定試料	血清	尿	ケージ洗浄液			尿
	3 時間	1-24 時間	0-1 時間	1-3 時間	0-24 時間	0-3 時間
測定試料から抽出溶媒への回収率（%）	27.4	100.9	*	*	*	記載なし
測定試料から HPLC 注入試料への回収率（%）	22.8	91.6	95.3	101.2	93.5	記載なし
HPLC 注入放射能の回収率（%）	98.5	99.7	101.6	102.3	95.9	記載なし
HPLC 放射能画分（%）						
未変化体（NANA）	25.5	94.9	78.6	84.3	81.7	98
N-アセチルマンノサミン	ND	1.7	4.8	ND	1.8	2
未知代謝物 rSM-2	45.3	-	-	-	-	-
未知代謝物 rSM-3	7.8	-	-	-	-	-
未知代謝物 rWM-1	-	-	3.6	ND	1.8	-
未知代謝物 rWM-4	-	-	5.6	ND	6.9	-
その他	21.4	3.4	7.4	15.7	7.8	-
合計	100	100	100	100	100	100
添付資料	2.2.2.2-1					2.2.2.2-2 参

*：溶媒抽出は実施していない
-：該当しない、ND：検出せず

2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：in vitro

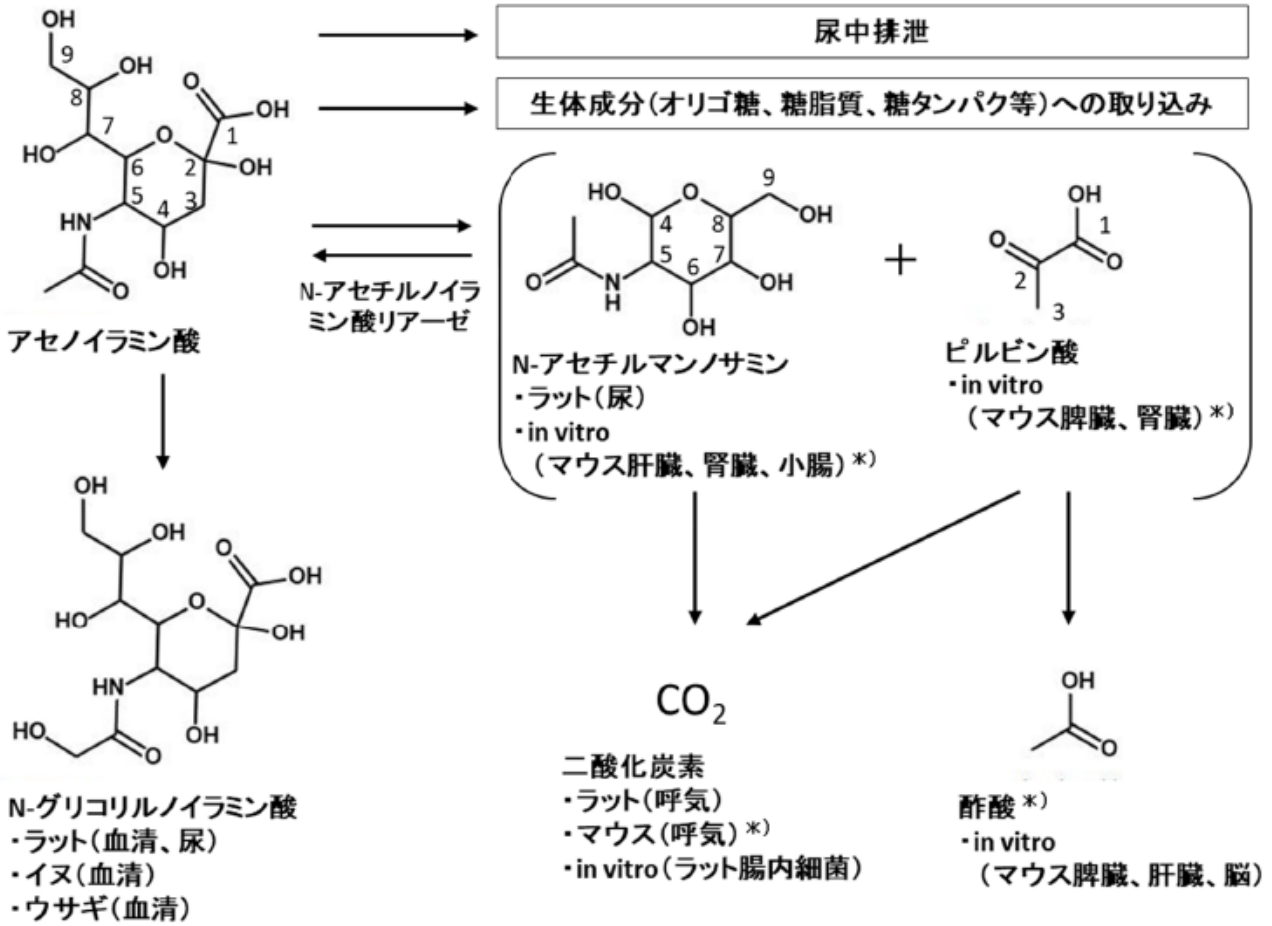
＜添付資料 4.2.2.2-3 参＞

試験系	ラット腸管内容物		
標識体（放射性核種）	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA		
試験方法	・ラットをエーテル麻酔下で放血致死させた後、十二指腸から結腸までの腸管を摘出した。 ・腸管内容物をクリーンベンチ内で窒素ガスを満たした容器に採取した。 ・腸管内容物の重量を測定した後、3 匹分を混合した。 ・次いで腸管内容物の 2 倍量のリン酸緩衝液（PBS）を加え、均一に撹拌した。 ・ここに[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA（100 μg/mL）の液 0.6 mL を添加した。 ・窒素ガス気流下で 37 ℃、6 時間嫌気培養した。 ・流出する気体中の炭酸ガスを炭酸ガス吸着剤で捕集し、経時的に 1 mL を取って放射能を測定した。		
試料採取時間（h）	累積回収率（% of dose）		
	$^{14}CO_2$	培地	総回収率
0-1	8.5±1.5	－	－
0-2	14.5±0.3	－	－
0-3	17.5±0.0	－	－
0-4	19.2±0.2	－	－
0-6	21.7±0.4	78.1±4.1	99.9±3.7

平均値±標準偏差（例数の記載なし）
－：測定していない

2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路

＜添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2 参、4.2.2.2-3 参、4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.5.2-4 参＞



＊：Nöhle U, Schauer R. Uptake, metabolism and excretion of orally and intravenously administered, 14C- and 3H-labeled N-acetylneuraminic acid mixture in the mouse and rat. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1981;362(11):1495-506.からの引用。

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

薬物動態学的相互作用の項に記載した。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄

2.6.5.14.1 ラットに標識体を単回静脈内投与したときの尿及び糞中排泄

＜添付資料 4.2.2.2-1＞

動物種	ラット			
性別（雄/雌）／動物数	雄／3			
給餌	絶食			
溶媒／投与形態	注射用水（水酸化ナトリウムを加えて溶解）／溶液			
投与経路	静脈内			
投与量（mg/kg）	20			
標識体（放射性核種）	[9-^{14}C]NANA			
比放射能	3.33 MBq/20 mg			
定量（対象）物質	放射能			
定量法	LSC			
試料採取時間（h）	累積排泄率（% of dose）			
	尿	糞	ケージ洗浄液	合計
0- 1	-	-	68.13±9.63	68.13±9.63
0- 3	9.46±7.40	-	73.90±3.86	83.36±8.57
0-24	18.17±4.10	0.67±0.17	74.18±3.68	93.02±6.96
屍体中残存率（24 時間）	2.40±0.02			
総回収率（24 時間）	95.43±6.95			

平均値±標準偏差（n=3）
-：測定していない

2.6.5.14.2 ラットに標識体を単回投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

＜添付資料 4.2.2.2-2 参、4.2.2.2-3 参＞

動物種	ラット					
性別（雄/雌）／動物数	雄／3					
給餌	記載なし					
溶媒／投与形態	記載なし					
投与経路	静脈内、経気道、経口					
投与量（mg/kg）	0.08					
標識体（放射性核種）	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA					
比放射能	記載なし					
定量（対象）物質	放射能					
定量法	LSC					
累積排泄率（% of dose）						
試料採取時間（h）	静脈内	経気道	経口			
	尿	尿	尿	糞	呼気	合計
0- 3	-	87.4±4.6	-	-	-	-
0- 6	97.2±3.4	98.6±0.9	2.0±1.1	-	43.3±13.2	45.3±12.5
0-12	99.4±2.7	99.5±0.8	-	-	-	-
0-24	100.1±2.7	99.8±0.8	4.3±2.0	28.8±11.3	52.7±5.3	85.8±12.3
0-48	101.4±1.6	-	-	-	-	-
0-72	-	-	6.1±2.8	29.5±11.4	62.4±9.6	97.9±7.2
添付資料	4.2.2.2-2 参		4.2.2.2-3 参			

平均値±標準偏差（n=3）
-：測定していない

2.6.5.14.3 ラットに標識体を単回経気道投与したときの胆汁中排泄

＜添付資料 4.2.2.2-2 参＞

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数：	雄／3
給餌	記載なし
溶媒／投与形態	記載なし
投与経路	経気道
投与量（mg/kg）	0.08
標識体（放射性核種）	[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA
比放射能	記載なし
定量（対象）物質	放射能
定量法	LSC
試料採取時間	累積排泄率（% of dose）
0～15 分	n.d.
15 分～45 分	n.d.
45 分～1.5 時間	n.d.
1.5 時間～3 時間	n.d.
3 時間～6 時間	n.d.

n.d. ：検出限界以下

2.6.5.14.4 ラットに標識体を反復皮下投与したときの尿中排泄

＜添付資料 4.2.2.2-4 参＞

動物種		ラット
性別（雄/雌）／動物数：		雄／3
給餌		記載なし
溶媒／投与形態		記載なし
投与経路		頸背部皮下
投与量（mg/kg）		0.08
標識体（放射性核種）		[4,5,6,7,8,9-^{14}C]NANA
比放射能		記載なし
定量（対象）物質		放射能
定量法		LSC
投与回数	試料採取時間（h）	排泄率（% of dose）
単回	0-24	97.4±4.3
7 回	0-24	101.4±0.3
14 回	0-24	97.2±0.6
	24-48	n.d.
	48-72	n.d.

平均値±標準偏差（n=3）
n.d. ：検出限界以下

2.6.5.14.5 ラットに非標識体を反復経口投与したきの尿中排泄

＜添付資料 4.2.3.2-2＞

動物種／系統	ラット／SD
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／各群 5
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	注射用水（水酸化ナトリウムを加えて溶解）／水溶液
投与経路及び方法	経口、26 週間反復投与、4 週間回復
投与量	200、600、2000 mg/kg
試料（全血、血漿、血清、その他）	尿
定量（対象）物質	NANA、NGNA
定量法	LC/MS/MS

定量物質	性	投与量		総排泄量（μg、平均値±標準偏差、n=5）[a]			排泄量（μg）[b]		排泄率(% of dose)[c]	
		mg/kg	mg/body[d]	91 日目	182 日目	回復 7 日目	91 日目	182 日目	91 日目	182 日目
NANA	雄	200	100	2340±684	2260±156	1610±195	730	650	0.73	0.65
		600	300	2860±662	2780±561	1500±219	1360	1280	0.45	0.43
		2000	1000	17200±9849	12900±10553	1530±369	15670	11370	1.57	1.14
	雌	200	60	1020±349	1680±793	1410±654	-390	270	-0.65	0.45
		600	180	1220±363	1420±551	993±231	227	427	0.13	0.24
		2000	600	5560±3785	7110±7090	799±37	4761	6311	0.79	1.05
NGNA	雄	200	100	886±393	732±217	573±137	313	159	0.31	0.16
		600	300	862±349	713±274	734±438	128	-21	0.04	-0.01
		2000	1000	958±352	795±119	490±63	468	305	0.05	0.03
	雌	200	60	120±22	170±25	156±11	-36	14	-0.06	0.02
		600	180	113±28	149±19	150±16	-37	-1	-0.02	0.00
		2000	600	144±18	202±33	165±26	-21	37	-0.00	0.01

a：91 日及び 182 日目の投与後 24 時間の排泄量、並びに回復期間 7 日目 24 時間の排泄量
b：排泄量＝[各投与後 24 時間の総排泄量の平均値]－[回復期間 7 日目 24 時間の総排泄量の平均値]、回復期間 7 日目の総排泄量を内因性成分として申請者が計算
c：排泄率＝[投与直後から 24 時間の間に排泄された薬物量の 1 回投与量に対する割合]＝[排泄量]/[投与量]×100
d：投与 91 日目以降の体重はほぼ一定であるとみなし、雄は 500 g、雌は 300 g として算出

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1 ヒト CYP 分子種に対する阻害作用

＜添付資料 4.2.2.6-1 参＞

試験系	ヒト肝ミクロソーム：200 例のプール（男性 100 例、女性 100 例）							
試験方法	・直接阻害の評価：被験物質を、肝ミクロソーム（最終濃度：≦0.1 mg/mL）、基質及び NADPH 生成系と共に 37 ℃で 5 分間インキュベーションした。 ・時間依存的阻害の評価：被験物質を、肝ミクロソーム（最終濃度：≦0.1 mg/mL）と共に 37 ℃で 30 分間プレインキュベーションした後、NADPH 産生系及び基質溶液を加えて、さらに 5 分間インキュベーションした。 ・代謝依存的阻害の評価：被験物質を、NADPH 産生系存在下に肝ミクロソーム（最終濃度：≦0.1 mg/mL）と共に 37 ℃で 30 分間プレインキュベーションした後、基質溶液を加えてさらに 5 分間インキュベーションした。 ・アセトニトリルで反応を停止した後、反応液中に生成した各基質の代謝物濃度を LC/MS/MS 法にて測定した。							
CYP 分子種	基質（濃度：μM）	直接阻害		時間依存的阻害		代謝依存的阻害		
		プレインキュベーションなし		プレインキュベーション		NADPH 産生系存在下でプレインキュベーション		時間依存的阻害又は代謝依存的阻害の可能性 [c]
		IC_{50} [a]	阻害率（%）[b]	IC_{50} [a]	阻害率（%）[b]	IC_{50} [a]	阻害率（%）[b]	
CYP1A2	Phenacetin（90）	＞160 μM	0	＞160 μM	0.8	＞160 μM	0.2	殆ど全くなし
CYP2B6	Efavirenz（5）	＞160 μM	NA	＞160 μM	6.7	＞160 μM	1.7	殆ど全くなし
CYP2C8	Amodiaquine（2）	＞160 μM	0	＞160 μM	4.2	＞160 μM	13	殆ど全くなし
CYP2C9	Diclofenac（12）	＞160 μM	NA	＞160 μM	5.9	＞160 μM	3.8	殆ど全くなし
CYP2C19	(S)-Mephenytoin（60）	＞160 μM	3.1	＞160 μM	NA	＞160 μM	4.4	殆ど全くなし
CYP2D6	Dextromethorphan（10）	＞160 μM	2.6	＞160 μM	NA	＞160 μM	NA	殆ど全くなし
CYP3A4/5	Testosterone（60）	＞15 mM [d]	51 [d]	＞15 mM	48	＞15 mM	54	殆ど全くなし
CYP3A4/5	Midazolam（3）	＞15 mM	34	＞15 mM	33	＞15 mM	33	殆ど全くなし

a：IC_{50} 値の算出には、被験物質の各濃度について、n=2 のインキュベーションから得られたデータ（残存活性%）の平均値を用いた。
b：阻害率（%）＝[100%]－[試験した被験物質の最高濃度における残存活性（%）]
c：時間依存的阻害及び代謝依存的阻害は、各インキュベーション条件における IC_{50} 値及び阻害率（%）の比較並びに IC_{50} プロットの目視により評価した。
d：システムが算出した IC_{50} 値は 16.16 mM であったが、試験した最高濃度（15 mM、阻害率：51%）を超えているため「＞15 mM」と表示した。
NA：該当しない。試験した最高濃度（160 μM）の活性が対照群よりも高値を示したため値なし。

2.6.5.15.2 ヒト CYP 分子種に対する誘導作用

＜添付資料 4.2.2.6-2 参＞

試験系	凍結ヒト肝細胞						
試験方法	・3 例のドナー（男性 1 例、女性 2 例）由来の凍結肝細胞に、被験物質、陰性対照及び陽性対照を 3 日間暴露した（n=3）。 ・CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法により測定した（n=3）。 ・各 CYP 分子種の mRNA 測定値は、参照遺伝子（GAPDH）の mRNA 量を用いて標準化した。						
CYP1A2 に対する誘導作用							
被験物質	濃度（μmol/L）	HC10-8（女性）		HC4-18（男性）		HC7-5（女性）	
		溶媒対照に対する増加倍数 a)	陽性対照に対する比率（%）b)	溶媒対照に対する増加倍数 a)	陽性対照に対する比率（%）b)	溶媒対照に対する増加倍数 a)	陽性対照に対する比率（%）b)
溶媒対照	-	1.00	0	1.00	0	1.00	0
NANA	1.5	0.740	-0.380	0.629	-0.742	0.775	-0.643
	5	0.828	-0.251	0.573	-0.854	0.641	-1.03
	15	0.828	-0.251	0.507	-0.985	0.732	-0.766
	50	0.920	-0.117	0.531	-0.937	0.701	-0.854
	100	0.951	-0.0716	0.683	-0.634	0.710	-0.829
	1000	0.916	-0.123	0.701	-0.598	0.638	-1.03
	8800	1.09	0.130	0.787	-0.426	0.964	-0.103
陰性対照	25	0.718	-0.412	0.971	-0.0580	0.424	-1.65
陽性対照	50	69.4	100	51.0	100	36.0	100

溶媒対照：0.1%ジメチルスルフォキシド、陰性対照：フルマゼニル、陽性対照： オメプラゾール

a：溶媒対照に対する増加倍数＝$2^{-\Delta\Delta Ct}$

ΔΔCt＝[被験物質処理群のΔCt]－[溶媒対照群のΔCt]

ΔCt＝[測定対象 CYP の Ct]－[GAPDH の Ct]

Ct：Threshold Cycle

b：陽性対照に対する比率（%）＝（[被験物質処置群の増加倍数]－1）/（[陽性対照群の増加倍数]－1）×100

CYP2B6 に対する誘導作用							
被験物質	濃度（μmol/L）	HC10-8（女性）		HC4-18（男性）		HC7-5（女性）	
		溶媒対照に対する増加倍数 a)	陽性対照に対する比率（%） b)	溶媒対照に対する増加倍数 a)	陽性対照に対する比率（%） b)	溶媒対照に対する増加倍数 a)	陽性対照に対する比率（%） b)
溶媒対照	-	1.00	0	1.00	0	1.00	0
NANA	1.5	1.07	0.493	1.19	3.16	1.56	8.49
	5	1.18	1.28	1.27	4.44	1.44	6.70
	15	1.24	1.75	1.37	6.09	1.44	6.66
	50	1.38	2.70	1.45	7.33	1.31	4.61
	100	1.40	2.84	1.54	8.73	1.44	6.60
	1000	1.52	3.70	1.50	8.07	1.35	5.35
	8800	1.52	3.70	1.77	12.5	2.20	18.1
陰性対照	25	1.10	0.730	1.28	4.59	0.822	-2.69
陽性対照	750	15.0	100	7.14	100	7.62	100

溶媒対照：0.1%ジメチルスルフォキシド、陰性対照：フルマゼニル、陽性対照：フェノバルビタール

a：溶媒対照に対する増加倍数＝$2^{-\Delta\Delta Ct}$

ΔΔCt＝[被験物質処理群のΔCt]－[溶媒対照群のΔCt]

ΔCt＝[測定対象CYPのCt]－[GAPDHのCt]

Ct：Threshold Cycle

b：陽性対照に対する比率（%）＝（[被験物質処置群の増加倍数]－1）/（[陽性対照群の増加倍数]－1）×100

CYP3A4 に対する誘導作用							
被験物質	濃度（μmol/L）	HC10-8（女性）		HC4-18（男性）		HC7-5（女性）	
		溶媒対照に対する増加倍数 a)	陽性対照に対する比率（%） b)	溶媒対照に対する増加倍数 a)	陽性対照に対する比率（%） b)	溶媒対照に対する増加倍数 a)	陽性対照に対する比率（%） b)
溶媒対照群	-	1.00	0	1.00	0	1.00	0
NANA	1.5	1.45	0.472	0.865	-2.45	1.16	0.913
	5	1.55	0.572	0.872	-2.32	1.08	0.442
	15	1.63	0.655	0.826	-3.15	1.02	0.118
	50	1.74	0.772	0.899	-1.83	1.21	1.22
	100	1.97	1.02	0.972	-0.508	1.21	1.24
	1000	2.10	1.15	0.992	-0.145	1.13	0.778
	8800	2.71	1.79	1.02	0.417	1.51	2.98
陰性対照	25	1.41	0.434	2.02	18.5	0.859	-0.831
陽性対照	20	96.4	100	6.52	100	18.0	100

溶媒対照：0.1%ジメチルスルフォキシド、陰性対照：フルマゼニル、陽性対照：リファンピン

a：溶媒対照に対する増加倍数＝$2^{-\Delta\Delta Ct}$

ΔΔCt＝[被験物質処理群のΔCt]－[溶媒対照群のΔCt]

ΔCt＝[測定対象CYPのCt]－[GAPDHのCt]

Ct：Threshold Cycle

b：陽性対照に対する比率（%）＝（[被験物質処置群の増加倍数]－1）/（[陽性対照群の増加倍数]－1）×100

2.6.5.15.3 薬物トランスポーターに対する阻害作用

＜添付資料 4.2.2.6-3 参＞

<table>
<tr><th colspan="8">P-gp に対する阻害作用</th></tr>
<tr><td>試験系</td><td colspan="7">Caco2 細胞</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td colspan="7">・Caco2 細胞を 21 日間トランスウェルに培養した。透過実験当日、37 ℃で 30～60 分間プレインキュベーションした後、
基質及び被験物質を含む培地を donor 側（apical 側又は basal 側）に加え、反対側（receiver 側）に被験物質を含む培地を
加えて 2 時間インキュベーションした後に receiver 側の培地を回収した。回収率測定用に donor 側の培地も回収した。
・回収した培地中基質濃度を LC/MS/MS 法にて測定し透過係数及び回収率を算出した。
・溶媒対照：0.2%ジメチルスルフォキシド、陽性対照：Valspodar</td></tr>
<tr><td rowspan="2">基質</td><td rowspan="2">被験物質</td><td rowspan="2">濃度
（μmol/L）</td><td colspan="2">透過係数（×10⁻⁶ cm/sec）^{a)}</td><td rowspan="2">Efflux ratio ^{b)}</td><td rowspan="2">溶媒対照に対する
パーセント（%）^{c)}</td><td rowspan="2">IC₅₀
（μmol/L）</td></tr>
<tr><td>Apical to basal</td><td>Basal to apical</td></tr>
<tr><td rowspan="4">ジゴキシン
（10 μmol/L）</td><td>溶媒対照</td><td>0</td><td>0.827±0.137</td><td>29.3±6.6</td><td>35.4</td><td>100</td><td rowspan="3">＞4000</td></tr>
<tr><td rowspan="2">NANA</td><td>400</td><td>0.793±0.208</td><td>28.5±0.4</td><td>36.0</td><td>102</td></tr>
<tr><td>4000</td><td>0.531±0.294</td><td>26.7±3.6</td><td>50.2</td><td>143</td></tr>
<tr><td>陽性対照</td><td>1</td><td>8.87±1.04</td><td>11.3±0.8</td><td>1.28</td><td>0.8</td><td>NA</td></tr>
<tr><td colspan="8">試験系からの基質の回収率（%）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">基質</td><td rowspan="2">被験物質</td><td rowspan="2">濃度
（μmol/L）</td><td colspan="5">回収率（%）^{d)}</td></tr>
<tr><td colspan="2">Apical to basal</td><td colspan="3">Basal to apical</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ジゴキシン（10 μmol/L）</td><td rowspan="2">NANA</td><td>0</td><td colspan="2">83.5</td><td colspan="3">111</td></tr>
<tr><td>4000</td><td colspan="2">99.1</td><td colspan="3">109</td></tr>
</table>

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：Efflux ratio＝[Basal to Apical の透過係数]/[Apical to Basal の透過係数]
c：溶媒対照に対するパーセント（%）＝（[NANA 又は陽性対照存在下の Efflux ratio]-1）/（[溶媒対照の Efflux ratio]-1）×100
NA：該当しない
d：回収率（%）＝（[Apical 側に回収された基質量]＋[Basal 側に回収された基質量]）/[インキュベーション開始時の基質量]×100

BCRP に対する阻害作用	
試験系	ヒト BCRP を発現させた MDCKII 細胞及びコントロール MDCKII 細胞
試験方法	・BCRP 発現細胞を 3～5 日間トランスウェルに培養した。実験当日、37 ℃で 30～60 分間プレインキュベーションした後、基質及び被験物質を含む培地を donor 側（apical 側又は basal 側）に加え、反対側（receiver 側）に被験物質を含む培地を加えて 2 時間インキュベーションした後に receiver 側の培地を回収した。回収率測定用に donor 側の培地も回収した。 ・回収した培地中基質濃度を LC/MS/MS 法にて測定し透過係数及び回収率を算出した。 ・溶媒対照：0.2%ジメチルスルフォキシド、陽性対照：Ko143

基質	被験物質	濃度（μmol/L）	コントロール細胞 透過係数（×10^{-6} cm/s）[a]		コントロール細胞 Efflux ratio [b]	BCRP 発現細胞 透過係数（×10^{-6} cm/s）[a]		BCRP 発現細胞 Efflux Ratio [b]	溶媒対照に対するパーセント（%）[c]	IC_{50}（μmol/L）
			Apical to basal	Basal to apical		Apical to basal	Basal to apical			
プラゾシン（1 μmol/L）	溶媒対照	0	26.9±2.7	27.5±3.5	1.02	6.35±3.74	47.1±12.6	7.42	100	＞4000
	NANA	400	18.5±0.9	30.0±2.6	1.62	6.71±1.15	46.4±1.3	6.91	92.0	
		4000	17.6±5.3	28.0±6.0	1.59	5.92±3.60	44.8±9.0	7.57	102	
	陽性対照	1	35.3±1.1	35.9±1.5	1.02	34.2±4.6	33.6±1.4	0.983	-0.270	NA

試験系からの基質の回収率（%）						
基質	被験物質	濃度（μmol/L）	コントロール細胞 回収率（%）[d]		BCRP 発現細胞 回収率（%）[d]	
			Apical to basal	Basal to apical	Apical to basal	Basal to apical
プラゾシン（1 μmol/L）	NANA	0	91.1	110	97.8	98.9
		4000	85.7	104	92.6	87.4

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：Efflux ratio＝[Basal to Apical の透過係数]/[Apical to Basal の透過係数]
c：溶媒対照に対するパーセント（%）＝（[NANA 又は陽性対照存在下の Efflux ratio]-1）/（[溶媒対照の Efflux ratio]-1）×100
NA：該当しない
d：回収率（%）＝（[Apical 側に回収された基質量]＋[Basal 側に回収された基質量]）/[インキュベーション開始時の基質量]×100

OATP1B1 に対する阻害作用											
試験系	ヒト OATP1B1 発現細胞（OATP1B1 を含むベクターを導入した HEK293 細胞）及び コントロール細胞（空ベクターを導入した HEK293 細胞）										
試験方法	・OATP1B1 発現細胞及びコントロール細胞を 24 ウェルプレートに 1～3 日間培養した。 ・実験前 24 時間は培地に酪酸を加えて培養した。 ・細胞を洗浄後、被験物質を含む培地で 15 分間プレインキュベーションした。 ・基質及び被験物質を含む培地と置換し、2 分間インキュベーションした後に細胞を回収した。 ・回収した細胞の放射能とタンパク量を測定し、取込み量を算出した。 ・基質：[^{3}H]標識エストラジオール 17β-グルクロナイド（50 nmol/L）、 ・溶媒対照：0.2%ジメチルスルフォキシド、陽性対照：リファンピン										
基質	被験物質	濃度（μmol/L）	取込み量（pmol/mg protein/2 min）[a]						OATP1B1 依存的取込み量（pmol/mg/min）[b]	溶媒対照に対するパーセント（%）[c]	
			コントロール細胞			OATP1B1 発現細胞					
[^{3}H]標識エストラジオール 17β-グルクロナイド（50 nmol/L）	溶媒対照	0	0.00998	±	0.00211	2.46	±	0.12	1.23	100	
	NANA	400	0.0174	±	0.0068	2.49	±	0.14	1.24	101	
		4000	0.0139	±	0.0014	2.65	±	0.14	1.32	108	
	陽性対照	10	0.0234	±	0.0095	0.161	±	0.020	0.0687	5.6	

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：OATP1B1 依存的取込み量（pmol/mg/min）＝（[OATP1B1 発現細胞の取込み量]－[コントロール細胞の取込み量]）/2
c：溶媒対照に対するパーセント（%）＝[NANA 又は陽性対照の OATP1B1 依存的取込み量]/[溶媒対照の OATP1B1 依存的取込み量]×100

OATP1B3 に対する阻害作用											
試験系	ヒト OATP1B3 発現細胞（OATP1B3 を含むベクターを導入した HEK293 細胞）及び コントロール細胞（空ベクターを導入した HEK293 細胞）										
試験方法	・OATP1B3 発現細胞及びコントロール細胞を 24 ウェルプレートに 1～3 日間培養した。 ・実験前 24 時間は培地に酪酸を加えて培養した。 ・細胞を洗浄後、被験物質を含む培地で 15 分間プレインキュベーションした。 ・基質及び被験物質を含む培地と置換し、2 分間インキュベーションした後に細胞を回収した。 ・回収した細胞の放射能とタンパク量を測定し、取込み量を算出した。 ・基質：[^{3}H]標識エストラジオール 17β-グルクロナイド（50 nmol/L）、 ・溶媒対照：0.2%ジメチルスルフォキシド、陽性対照：リファンピン										
基質	被験物質	濃度（μmol/L）	取込み量（pmol/mg protein/2 min）[a]						OATP1B3 依存的取込み量（pmol/mg/min）[b]	溶媒対照に対するパーセント（%）[c]
			コントロール細胞			OATP1B3 発現細胞				
[^{3}H]標識エストラジオール 17β-グルクロナイド（50 nmol/L）	溶媒対照	0	0.00998	±	0.00211	0.455	±	0.024	0.223	100
	NANA	400	0.0174	±	0.0068	0.473	±	0.053	0.228	102
		4000	0.0139	±	0.0014	0.472	±	0.007	0.229	103
	陽性対照	10	0.0234	±	0.0095	0.0359	±	0.0063	0.00623	2.8

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：OATP1B3 依存的取込み量（pmol/mg/min）＝（[OATP1B3 発現細胞の取込み量]－[コントロール細胞の取込み量]）/2
c：溶媒対照に対するパーセント（%）＝[NANA 又は陽性対照の OATP1B3 依存的取込み量]/[溶媒対照の OATP1B3 依存的取込み量]×100

OAT1 に対する阻害作用									
試験系	ヒト OAT1 発現細胞（OAT1 を含むベクターを導入した HEK293 細胞）及びコントロール細胞（空ベクターを導入した HEK293 細胞）								
試験方法	・OAT1 発現細胞及びコントロール細胞を 24 ウェルプレートに 1～3 日間培養した。 ・細胞を洗浄後、被験物質を含む培地で 15 分間プレインキュベーションした。 ・基質及び被験物質を含む培地と置換し、1 分間インキュベーションした後に細胞を回収した。 ・回収した細胞の放射能とタンパク量を測定し、取込み量を算出した。 ・基質：[^{3}H]標識 p-アミノ馬尿酸（1 μmol/L） ・溶媒対照：0.2%ジメチルスルフォキシド、陽性対照：プロベネシド								
基質	被験物質	濃度（μmol/L）	取込み量（pmol/mg protein/min）[a]					OAT1 依存的取込み量（pmol/mg/min）[b]	溶媒対照に対するパーセント（%）[c]
			コントロール細胞			OAT1 発現細胞			
[^{3}H]標識 p-アミノ馬尿酸（1 μmol/L）	溶媒対照	0	0.178	±	0.147	28.1	± 0.7	27.9	100
	NANA	10	0.201（n=2）			29.5	± 0.6	29.3	105
		100	0.437（n=2）			27.7	± 2.5	27.3	97.7
	陽性対照	100	0.353	±	0.088	1.64	± 0.29	1.29	4.6

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：OAT1 依存的取込み量＝[OAT1 発現細胞の取込み量]－[コントロール細胞の取込み量]
c：溶媒対照に対するパーセント（%）＝[NANA 又は陽性対照の OAT1 依存的取込み量]／[溶媒対照の OAT1 依存的取込み量]×100

OAT3 に対する阻害作用											
試験系	ヒト OAT3 発現細胞（OAT3 を含むベクターを導入した HEK293 細胞）及びコントロール細胞（空ベクターを導入した HEK293 細胞）										
試験方法	・OAT3 発現細胞及びコントロール細胞を 24 ウェルプレートに 1～3 日間培養した。 ・細胞を洗浄後、被験物質を含む培地で 15 分間プレインキュベーションした。 ・基質及び被験物質を含む培地と置換し、2 分間インキュベーションした後に細胞を回収した。 ・回収した細胞の放射能とタンパク量を測定し、取込み量を算出した。 ・基質：[^{3}H]標識エストロン硫酸（50 nmol/L） ・溶媒対照：0.2%ジメチルスルフォキシド、陽性対照：プロベネシド										
基質	被験物質	濃度（μmol/L）	取込み量（pmol/mg protein/2 min）[a]						OAT3 依存的取込み量（pmol/mg/min）[b]	溶媒対照に対するパーセント（%）[c]	
			コントロール細胞			OAT3 発現細胞					
[^{3}H]標識エストロン硫酸（50 nmol/L）	溶媒対照	0	0.0430	±	0.0033	0.320	±	0.034	0.138	100	
	NANA	10	0.0240	±	0.0061	0.368	±	0.015	0.172	124	
		100	0.0272	±	0.0039	0.334	±	0.026	0.154	111	
	陽性対照	100	0.0306	±	0.0105	0.0448	±	0.0084	0.00707	5.1	

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：OAT3 依存的取込み量（pmol/mg/min）＝（[OAT3 発現細胞の取込み量]－[コントロール細胞の取込み量]）/2
c：溶媒対照に対するパーセント（%）＝[NANA 又は陽性対照の OAT3 依存的取込み量]/[溶媒対照の OAT3 依存的取込み量]×100

OCT2 に対する阻害作用										
試験系	ヒト OCT2 発現細胞（OCT2 を含むベクターを導入した HEK293 細胞）及びコントロール細胞（空ベクターを導入した HEK293 細胞）									
試験方法	・OCT2 発現細胞及びコントロール細胞を 24 ウェルプレートに 1～3 日間培養した。 ・細胞を洗浄後、被験物質を含む培地で 15 分間プレインキュベーションした。 ・基質及び被験物質を含む培地と置換し、2 分間インキュベーションした後に細胞を回収した。 ・回収した細胞の放射能とタンパク量を測定し、取込み量を算出した。 ・基質：[^{14}C]標識メトフォルミン（10 μmol/L） ・溶媒対照：0.2%ジメチルスルフォキシド、陽性対照：キニジン									
基質	被験物質	濃度（μmol/L）	取込み量（pmol/mg protein/2 min）[a]						OCT2 依存的取込み量（pmol/mg/min）[b]	溶媒対照に対するパーセント（%）[c]
			コントロール細胞			OCT2 発現細胞				
[^{14}C]標識メトフォルミン（10 μmol/L）	溶媒対照	0	7.27	±	0.48	302	±	18	147	100
	NANA	10	9.23	±	1.13	360	±	11	175	119
		100	8.80	±	1.35	335	±	8	163	111
	陽性対照	300	3.27（n=2）			38.2	±	3.5	17.5	11.9

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：OCT2 依存的取込み量（pmol/mg/min）＝（[OCT2 発現細胞の取込み量]－[コントロール細胞の取込み量]）/2
c：溶媒対照に対するパーセント（%）＝[NANA 又は陽性対照の OCT2 依存的取込み量]/[溶媒対照の OCT2 依存的取込み量]×100

MATE1 に対する阻害作用											
試験系	ヒト MATE1 発現細胞（MATE1 を含むベクターを導入した HEK293 細胞）及びコントロール細胞（空ベクターを導入した HEK293 細胞）										
試験方法	・MATE1 発現細胞及びコントロール細胞を培養プレートに培養した。 ・細胞を洗浄後、被験物質を含む培地で 15 分間プレインキュベーションした。 ・基質及び被験物質を含む培地と置換し、5 分間インキュベーションした後に細胞を回収した。 ・回収した細胞の放射能とタンパク量を測定し、取込み量を算出した。 ・基質：[^{14}C]標識メトフォルミン（10 μmol/L） ・溶媒対照：0.2%ジメチルスルフォキシド、陽性対照：シメチジン										
基質	被験物質	濃度（μmol/L）	取込み量（μL/mg protein）[a,b]						MATE1 依存的取り込み量（μL/mg protein）[c]	溶媒対照に対するパーセント（%）[d]	
			コントロール細胞			MATE1 発現細胞					
[^{14}C]標識メトフォルミン（10 μmol/L）	溶媒対照	0	0.735	±	0.075	15.9	±	1.6	15.165	100.0	
	NANA	10	0.890	±	0.148	16.0	±	1.0	15.110	99.6	
		100	0.846	±	0.324	17.6	±	0.8	16.754	110.5	
	陽性対照	10	0.314	±	0.025	2.17	±	0.26	1.856	12.2	

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：取込み量（μL/mg protein）＝細胞に取り込まれた放射能（dpm/well）/タンパク量（mg protein/well）/インキュベーション開始時の放射能濃度（dpm/μL）
c：MATE1 依存的取込み量＝[MATE1 発現細胞の取込み量]－[コントロール細胞の取込み量]（報告書の値から申請者が算出した）
d：溶媒対照に対するパーセント（%）＝[NANA 又は陽性対照の MATE1 依存的取込み量]/[溶媒対照の MATE1 依存的取込み量]×100

MATE2-K に対する阻害作用										
試験系	ヒト MATE2-K 発現細胞（MATE2-K を含むベクターを導入した HEK293 細胞）及び コントロール細胞（空ベクターを導入した HEK293 細胞）									
試験方法	・MATE2-K 発現細胞及びコントロール細胞を培養プレートに培養した。 ・細胞を洗浄後、被験物質を含む培地で 15 分間プレインキュベーションした。 ・基質及び被験物質を含む培地と置換し、5 分間インキュベーションした後に細胞を回収した。 ・回収した細胞の放射能とタンパク量を測定し、取込み量を算出した。 ・基質：[^{14}C]標識メトフォルミン（10 μmol/L） ・溶媒対照：0.2%ジメチルスルフォキシド、陽性対照：シメチジン									
基質	被験物質	濃度（μmol/L）	取込み量（μL/mg protein）[a,b]						MATE2-K 依存的取込み量（μL/mg protein）[c]	溶媒対照に対するパーセント（%）[d]
			コントロール細胞			MATE2-K 発現細胞				
[^{14}C]標識メトフォルミン（10 μmol/L）	溶媒対照	0	1.17	±	0.14	16.2	±	0.1	15.03	100.0
	NANA	10	1.14	±	0.04	16.2	±	1.2	15.06	100.2
		100	0.790	±	0.073	15.5	±	1.5	14.71	97.9
	陽性対照	100	0.304	±	0.031	2.84	±	0.45	2.536	16.9

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：取込み量（μL/mg protein）＝放射能（dpm/well）/タンパク量（mg protein/well）/インキュベーション開始時の放射能濃度（dpm/μL）
c：MATE2-K 依存的取込み量＝[MATE2-K 発現細胞の取込み量]－[コントロール細胞の取込み量]（報告書の値から申請者が算出した）
d：溶媒対照に対するパーセント（%）＝[NANA 又は陽性対照の MATE2-K 依存的取込み量]/[溶媒対照の MATE2-K 依存的取込み量]×100

＜添付資料 4.2.2.6-4 参＞

OCT1 に対する阻害作用													
試験系	ヒト OCT1 発現細胞（OCT1 を含むベクターを導入した HEK293 細胞）及びコントロール細胞（空ベクターを導入した HEK293 細胞）												
試験方法	・OCT1 発現細胞及びコントロール細胞を 24 ウェルプレートに 1～3 日間培養した。 ・細胞洗浄後、被験物質を含む培地で 15 分間プレインキュベーションした。 ・基質及び被験物質を含む培地と置換し、15 分間インキュベーションした後に細胞を回収した。 ・回収した細胞の放射能とタンパク量を測定し、取込み量（pmol/mg protein/15 min）を算出した。 ・基質：[^{14}C]標識テトラエチルアンモニウムブロミド（5 μmol/L） ・溶媒対照：0.1%ジメチルスルフォキシド、陽性対照：キニジン												
基質	被験物質	濃度（μmol/L）	取込み量（pmol/mg protein/15 min）[a]						OCT1 依存的取込み量（pmol/mg/min）[b]	溶媒対照に対するパーセント（%）[c]
			コントロール細胞			OCT1 発現細胞				
[^{14}C]標識テトラエチルアンモニウムブロミド（5 μmol/L）	溶媒対照	0	14.9	±	3.7	846	±	59	55.4	100
	NANA	10	13.4	±	1.6	886	±	67	58.2	105
		30	13.4	±	1.0	888	±	35	58.3	105
		100	13.1	±	1.3	951	±	88	62.5	113
		300	17.5	±	2.4	979	±	34	64.1	116
		1000	12.5	±	2.0	917	±	46	60.3	109
		3000	6.31	±	1.28	611	±	47	40.3	72.7
		4000	4.69	±	1.22	463	±	24	30.6	55.2
	陽性対照	100	1.78	±	0.28	117	±	11	7.67	13.8

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：OCT1 依存的取込み量（pmol/mg protein/min）＝（[OCT1 発現細胞の取込み量]－[コントロール細胞の取込み量]）/15
c：溶媒対照に対するパーセント（%）＝[NANA 又は陽性対照の OCT1 依存的取込み量]/[溶媒対照の OCT1 依存的取込み量]×100

2.6.5.15.4 薬物トランスポーターによる輸送

＜添付資料 4.2.2.6-3 参＞

P-gp による輸送								
試験系	ヒト P-gp（MDR1）を発現させた MDCKII 細胞及びコントロール MDCKII 細胞							
試験方法	・MDR1 発現細胞をトランスウェルに培養し、被験物質（基質）を含む培地を donor 側（apical 側又は basal 側）に加え、所定時間のインキュベーション後、反対側（receiver 側）の培地を回収した。 ・培地中基質濃度を LC/MS/MS 法にて測定し透過係数を算出した。							
被験物質（基質）	時間 (h)	輸送量（pmol）[a]		透過係数（$\times 10^{-6}$ cm/s）[a]		Efflux ratio [b]	回収率（%）[c]	
		Apical to basal	Basal to apical	Apical to basal	Basal to apical		A to B	B to A
NANA (100 μmol/L)	0.25	49.1 (n=2)	43.1±14.2	0.544±0.202	0.497±0.105	0.914	99.6	112
	0.5	92.7 (n=2)	53.6 (n=2)					
	2	111 (n=2)	112±3					
NANA (100 μmol/L) ＋ 阻害剤 [d]	0.25	66.1±25.2	86.9±31.6	0.674±0.269	0.663±0.246	0.983	115	109
	0.5	107±23	99.8±25.9					
	2	126±20	144±25					

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：Efflux ratio＝[Basal to Apical の透過係数]/[Apical to Basal の透過係数]
c：回収率（%）＝（[Apical 側に回収された基質量]＋[Basal 側に回収された基質量]）/[インキュベーション開始時の基質量]×100
d：阻害剤：Valspodar（10 μmol/L）

BCRP による輸送								
試験系	ヒト BCRP を発現させた MDCKII 細胞及びコントロール MDCKII 細胞							
試験方法	・BCRP 発現細胞をトランスウェルに培養し、被験物質（基質）を含む培地を donor 側（apical 側又は basal 側）に加え、所定時間のインキュベーション後、反対側（receiver 側）の培地を回収した。 ・培地中基質濃度を LC/MS/MS 法にて測定し透過係数を算出した。							
被験物質（基質）	時間（h）	輸送量（pmol）[a]		透過係数（$\times 10^{-6}$ cm/s）[a]		Efflux ratio [b]	回収率（%）[c]	
		Apical to basal	Basal to apical	Apical to basal	Basal to apical		A to B	B to A
NANA（100 μmol/L）	0.25	48.6±35.1	33.1±1.5	1.01±0.23	0.693±0.119	0.689	106	106
	0.5	122（n=2）	77.2±17.2					
	2	197±35	151±22					
NANA（100 μmol/L）＋阻害剤 [d]	0.25	37.8	60.7±7.6	1.07±0.32	0.993±0.228	0.925	101	102
	0.5	156±20	122±13					
	2	205±21	205±30					

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：Efflux ratio＝[Basal to Apical の透過係数]/[Apical to Basal の透過係数]
c：回収率（%）＝（[Apical 側に回収された基質量]＋[Basal 側に回収された基質量]）/[インキュベーション開始時の基質量]×100
d：阻害剤：Ko143（1 μmol/L）

＜添付資料 4.2.2.6-4 参＞

OCT1 による輸送					
試験系	ヒト OCT1 発現細胞（OCT1 を含むベクターを導入した HEK293 細胞）及びコントロール細胞（空ベクターを導入した HEK293 細胞）				
試験方法	・OCT1 発現細胞及びコントロール細胞を培養し、被験物質を加えた培地で所定時間インキュベーションした後、細胞を回収した。 ・回収した細胞中の被験物質量を LC/MS/MS にて測定した。 ・さらに、細胞のタンパク量を測定し、取込み量（pmol/mg protein）を算出した。				
被験物質（基質）	基質濃度（μmol/L）	インキュベーション時間（分）	取込み量（pmol/mg protein）[a]		取込み率[b]
			コントロール細胞	OCT1 発現細胞	
NANA	100	1	4.44±1.02	10.6±1.4	2.39
		10	4.71 (n=2)	6.12 (n=2)	1.30
NANA ＋阻害剤[c]	100	1	3.44±0.59	5.35±3.60	1.55
		10	5.81 (n=2)	5.91±2.03	1.02

a：平均値±標準偏差（n=3）
b：取込み率＝[OCT1 発現細胞の取込み量]/[コントロール細胞の取込み量]
c：阻害剤：キニジン（100 μmol/L）

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する試験を実施していない。