目次

略号一覧表 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.2.1 クオリフィケーション済みの測定法 7
2.6.4.2.2 バリデーション済みの測定法 8
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.3.1 In vitro 試験 10
2.6.4.3.2 単回投与試験 10
2.6.4.3.3 反復投与試験 15
2.6.4.4 分布 22
2.6.4.4.1 組織分布 22
2.6.4.4.2 タンパク結合及び血球移行 24
2.6.4.4.3 胎盤移行試験 27
2.6.4.4.4 乳汁中移行試験 27
2.6.4.5 代謝 27
2.6.4.5.1 代謝物の検索 27
2.6.4.5.2 フェノタイプの検討 30
2.6.4.6 排泄 31
2.6.4.6.1 マウス 31
2.6.4.6.2 ラット 32
2.6.4.6.3 サル 32
2.6.4.7 薬物動態学的 DDI 33
2.6.4.7.1 阻害作用 33
2.6.4.7.2 誘導作用 35
2.6.4.7.3 トランスポーター 36
2.6.4.7.4 薬物動態学的 DDI の要約 38
2.6.4.8 考察及び結論 38
2.6.4.9 図表 41
2.6.4.10 参考文献一覧 45

表

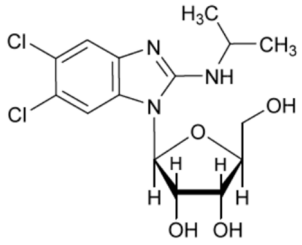
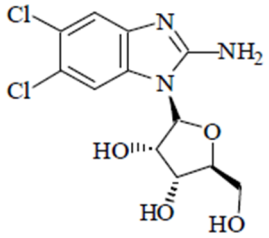
表 2.6.4.3-1 Caco-2 細胞膜における TAK-620 の見かけの膜透過性及び排出比 10
表 2.6.4.3-2 CD-1 マウスに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値 10

表 2.6.4.3-3 雄 Sprague-Dawley ラットに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値 11
表 2.6.4.3-4 雄 Sprague-Dawley ラットに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値 12
表 2.6.4.3-5 雌雄幼若ラットに TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値 13
表 2.6.4.3-6 雄カニクイザルに TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値 13
表 2.6.4.3-7 カニクイザルに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値 14
表 2.6.4.3-8 雌カニクイザルに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値 15
表 2.6.4.3-9 雄カニクイザルに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値 15
表 2.6.4.3-10 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）の用量調節 20
表 2.6.4.7-1 TAK-620 による CYP3A4 の mRNA 誘導 35
表 2.6.4.7-2 TAK-620 による CYP1A2 の mRNA 誘導 36
表 2.6.4.9-1 TAK-620 の DDI リスクの検討に用いられたパラメータ 41
表 2.6.4.9-2 VP 44469 の DDI リスクの検討に用いられたパラメータ 41
表 2.6.4.9-3 TAK-620 の DDI リスクの検討：代謝酵素（FDA 及び EMA） 42
表 2.6.4.9-4 TAK-620 の DDI リスクの検討：代謝酵素（PMDA） 42
表 2.6.4.9-5 VP 44469 の DDI リスクの検討：CYP3A4（FDA 及び EMA） 43
表 2.6.4.9-6 VP 44469 の DDI リスクの検討：CYP3A4（PMDA） 43
表 2.6.4.9-7 TAK-620 の DDI リスクの検討：肝／腎薬物トランスポーター（FDA 及び EMA） 43
表 2.6.4.9-8 TAK-620 の DDI リスクの検討：肝／腎薬物トランスポーター（PMDA） 44
表 2.6.4.9-9 TAK-620 の DDI リスクの検討：腸管 P-gp 及び BCRP（FDA 及び EMA） 44
表 2.6.4.9-10 TAK-620 の DDI リスクの検討：腸管 P-gp 及び BCRP（PMDA） 44
表 2.6.4.9-11 TAK-620 の CYP3A4 に対する TDI 作用リスクの検討（PMDA） 45
表 2.6.4.9-12 TAK-620 の CYP3A4 に対する誘導作用リスクの検討（PMDA） 45
表 2.6.4.9-13 TAK-620 の CYP1A2 に対する誘導作用リスクの検討（PMDA） 45

図

図 2.6.4.5-1 TAK-620 の非臨床動物種における in vitro 代謝 29

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-620	マリバビル		原薬
VP 44469	－		主要代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ABT	1-aminobenzotriazole	1-アミノベンゾトリアゾール
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝、及び排泄
AGP	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク質
A-to-B	apical-to-basolateral	管腔側から基底膜側
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 to time t	投与後 0 から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BCRP-MDCK	Madin-Darby canine kidney cells transfected with the BCRP gene	BCRP 発現 MDCK 細胞
BDC	bile-duct cannulated	胆管カニューレ挿入
BID	twice daily	1 日 2 回
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
BSEP	bile salt export pump	－
B-to-A	basolateral-to-apical	基底膜側から管腔側
C2BBe1	clone of Caco-2 cell line	－
Caco-2	human epithelial colorectal adenocarcinoma (cell line)	ヒト上皮結腸直腸腺癌（細胞株）
CEM	lymphoblastic cells originally derived from a child with acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病小児由来リンパ芽球細胞
CL	total clearance after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration	全身クリアランス
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CMV	human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DRM	drug-related radioactive material	薬物関連放射性物質
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximum induction effect	最大誘導作用
FBS	fetal bovine serum	ウシ胎仔血清
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GD	Gestation Day	妊娠日
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_2EDTA	dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
K_d	dissociation constant	解離定数
K_I	inhibitor concentration at half-maximal enzyme inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
k_{inact}	maximum enzyme inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
Kp	cell partitioning coefficient	血球分配係数
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
MDR1	multidrug resistance-1	－
MDR1-MDCK	Madin-Darby canine kidney cells transfected with the MDR1 gene	MDR1 遺伝子を導入した MDCK 細胞
MRC-5	human lung fibroblast cell line	ヒト肺線維芽細胞株
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter	－
OATP	organic anion transporting polypeptide	－
OCT	organic cation transporter	－
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PND	Postnatal Day	生後日数
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィ
rCYP	recombinant cytochrome P450	組換え CYP
rUGT	recombinant UGT	組換え UGT
$t_{1/2}$	terminal half-life	終末相における消失半減期
TA	tienilic acid	－
TDI	time dependent inhibition	時間依存的阻害
T_{max}	time to reach maximum observed concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine 5’-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5’-二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
V_{ss}	volume of distribution at steady state after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration.	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

マリバビル（TAK-620、旧称：SRD006471、SHP620、VP41263、1263W94、BW1263W94、GR257406X、以下、TAK-620）は、強力かつ選択的で経口投与可能なベンゾイミダゾールリボシドの抗ウイルス薬であり、ヒトサイトメガロウイルス（CMV）に対して新規作用機序を有する。TAK-620 の臨床における経口投与での使用を裏付けるため、CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット、Long Evans ラット、及びカニクイザルを用いて、TAK-620 を静脈内投与又は経口投与したときの TAK-620 の全身薬物動態（PK）を検討した。PK 試験に加えて、動物及びヒトの細胞並びに／又は組織を用いる in vitro 試験を実施して、TAK-620 の体内動態について詳細に検討した。CD-1 マウス、Han Wistar ラット又は Sprague-Dawley ラット、New Zealand White ウサギ及びカニクイザルを用いたピボタルな毒性試験でも、TAK-620 を反復投与したときの TAK-620 のトキシコキネティクスプロファイルを検討した。

現在の規制当局からのガイダンスに従い、吸収、分布、代謝、及び排泄（ADME）試験には医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を適用していない。ただし、すべての試験は認定された試験実施施設で適切にデザインされた試験実施計画書に従って慎重に実施され、科学的に妥当であると判断されている。TAK-620 の血漿中濃度を評価したピボタルな毒性試験は GLP 適用試験であった。

実施された TAK-620 の ADME 試験を、2.6.5.1 に示す。これらの試験で得られた主な知見は下記のとおりである。

マウス、ラット及びサルに TAK-620 を経口投与したとき、バイオアベイラビリティは中程度から高い値であり（42%～100%超）、静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）は中程度から高い値であった（0.76～4.4 L/h/kg）。

TAK-620 の結合率はヒト血漿中で顕著に高く、サル、ラット及びマウスの血漿中ではそれよりやや低かった。マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける血漿中タンパク結合率の平均値は、それぞれ 84.7%、88.1%、89.7%、83.9%及び 98%であった。TAK-620 はヒト肝ミクロソーム（HLM）にも中程度に結合し、結合率は 27%と推定された。血液／血漿分配比の平均値は、ラットで 4.2、サルで 7.4、ヒトで 1.4 であった。

ラットに[^{14}C]TAK-620 を経口又は静脈内投与したとき、TAK-620 は全身に広く分布し、放射能が高濃度で分布した主な組織は、肝臓、腎臓、腎皮質、腎髄質及び消化管であった。TAK-620 の血液脳関門の透過性は、マウス（血漿中濃度の 5%未満）及びラット〔定量的全身オートラジオグラフィ（QWBA）で放射能は検出されず〕において低かった。サルを用いた 28 日間経口投与毒性試験で TAK-620 を最高 180 mg/kg/日まで投与したとき、サル 2 匹の脳脊髄液（CSF）、硝子体液及び脳における TAK-620 の濃度は低かった。ヒト血液脳関門を透過する TAK-620 の量は少ないと考えられた。

マウス、ラット及びサルにおける主な消失経路は、胆汁中排泄及び代謝であった。

肝細胞を用いた in vitro 試験により、TAK-620 の主要代謝経路は、N-脱アルキル化による代謝物である VP 44469〔2-アミノ-5,6-ジクロロ-1-β-L-リボフラノシル-1*H*-ベンゾイミダゾール（M4）〕の生成及び直接的なグルクロン酸抱合であることが示され、これらの代謝物の生成割合には大きな種差が認められた。ヒトを含む評価したすべての動物種において、代謝物として VP 44469 が認められた。TAK-620 の VP 44469 への代謝に関与する主要なチトクロー

ム P450（CYP）分子種は CYP3A4 である。VP 44469 の抗 CMV 活性は弱く、TAK-620 の 1/100 以下である。ヒト肝細胞培養系に 1-アミノベンゾトリアゾール（ABT、非選択的 CYP 阻害剤）及び tienilic acid（TA、CYP2C9 阻害剤）を添加したとき、未変化体のグルクロン酸抱合によって生成される代謝物を除くすべての代謝物の生成がほぼ完全に阻害された。TAK-620 はウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1、UGT1A3 及び UGT2B7 の基質である。また、UGT1A9 の基質である可能性がある。

ヒト上皮結腸直腸腺癌（Caco-2）細胞を用いた in vitro 試験で、TAK-620 は高い膜透過性を示した。また、TAK-620 は P 糖タンパク質（P-gp）、organic cation transporter（OCT）1 及び breast cancer resistance protein（BCRP）の基質ではあるが、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3 及び bile salt export pump（BSEP）の基質ではないことが示された。

TAK-620 は、CYP3A4 対して弱い時間依存的阻害（TDI）作用を示し、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9、UGT2B7、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、organic anion transporter（OAT）3、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び BSEP に対して弱い阻害作用を示し、BCRP に対して阻害作用を示し、CYP3A4 及び CYP1A2 に対して弱い誘導作用を示す。TAK-620 は CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6、CYP2E1、UGT1A4 及び UGT1A6 に対して阻害作用を示さず、また CYP2B6 に対する誘導作用も示さない。TAK-620 は OCT2、OAT1 又は MATE2K に対する阻害作用を示さない。

VP 44469 は CYP3A4 に対して阻害作用を示すが、臨床的に意味のある濃度において VP 44469 が臨床的に問題となる薬物相互作用（DDI）を引き起こすことはないと考えられる。VP 44469 に、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K の阻害作用はない。

2.6.4.2 分析法

マウス、ラット、ウサギ及びサルの血漿中又は血清中の TAK-620 及びその代謝物 VP 44469〔2-アミノ-5,6-ジクロロ-1-β-L-リボフラノシル-1*H*-ベンゾイミダゾール（M4）〕のすべての測定法の感度、選択性、真度及び再現性は良好であり、また保存中、前処理中及び分析中の両方の分析対象物質（TAK-620 及び VP 44469）の安定性に問題はなかった。以下に結果の概要を示す。

2.6.4.2.1 クオリフィケーション済みの測定法

2.6.4.2.1.1 ラット血漿中の TAK-620 を測定する液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法のクオリフィケーション

：**添付資料番号 4.2.2.1-1（評価）**

エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）を添加したラット血漿中の TAK-620 を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で定量する方法を開発し、クオリフィケーションを実施した（2.6.5.2）。この方法は、非 GLP 下で実施した Sprague-Dawley ラットを用いた単回投与 PK 試験（4.2.2.2-4）で得られた検体の分析に用いた。

50 µL の試料量に対して、検量線範囲は 0.001〔定量下限（LLOQ）〕～1.0 µg/mL（定量上限（ULOQ）〕であった。

2.6.4.2.1.2 サル血漿中の TAK-620 を測定する LC-MS/MS 法のクオリフィケーション

：添付資料番号 4.2.2.1-2（評価）

K_2EDTA を添加したサル血漿中の TAK-620 を LC-MS/MS 法で定量する方法を開発し、クオリフィケーションを実施した（2.6.5.2）。この方法は、非 GLP 下で実施したカニクイザルを用いた単回静脈内投与及び単回経口投与 PK 試験（4.2.2.2-9）並びに GLP 下で実施したサルを用いた単回静脈内投与胆汁中排泄試験及びマスバランス試験（4.2.2.5-5）で得られた検体の分析に用いた。

50 µL の試料量に対して、検量線範囲は 0.001（LLOQ）～1.0 µg/mL（ULOQ）であった。

2.6.4.2.2 バリデーション済みの測定法

2.6.4.2.2.1 マウス血漿中の TAK-620 及びその代謝物 VP 44469 を測定する LC-MS/MS 法のバリデーション

：添付資料番号 4.2.2.1-3（参考）

エチレンジアミン四酢酸（EDTA）ナトリウムを添加したマウス血漿中の TAK-620 及びその代謝物 VP 44469 を LC-MS/MS 法で定量する方法を開発し、バリデーションを実施した（2.6.5.2）。この方法は、GLP 下で実施したマウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-2）及び GLP 下で実施したマウスを用いた 104 週間がん原性試験（4.2.3.4.1-1）で得られた検体の分析に用いた。

TAK-620 及び VP 44469 ともに、25 µL の試料量に対して、検量線範囲は 0.10（LLOQ）～20 µg/mL（ULOQ）であった。

2.6.4.2.2.2 ラット血漿中の TAK-620 を測定する高速液体クロマトグラフィー法のバリデーション

：添付資料番号 4.2.2.1-4（参考）

EDTA を添加したラット血漿中の TAK-620 を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法で定量する方法を開発し、バリデーションを実施した（2.6.5.2）。この方法は、雄 Sprague-Dawley ラットを用いた PK 試験（4.2.2.2-3）、Sprague-Dawley ラットを用いた 28 日間経口投与用量設定毒性試験及び 30 日間経口投与毒性試験（4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-4）で得られた検体の分析に用いた。

200 µL の注入量に対して検量線範囲は 0.16（LLOQ）～100 µg/mL（ULOQ）であった。

2.6.4.2.2.3 ラット血漿中の TAK-620 を測定する LC-MS/MS 法のバリデーション

：添付資料番号 4.2.2.1-5（評価）

EDTA を添加したラット血漿中の TAK-620 を LC-MS/MS 法で定量する方法を開発し、バリデーションを実施した（2.6.5.2）。この方法は、非 GLP 下で実施した Sprague-Dawley 幼若ラットを用いた PK 試験（4.2.2.2-5）並びに非 GLP 下で実施した幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験（4.2.3.5.4-1）及び GLP 下で実施した幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（4.2.3.5.4-2 及び 4.2.3.5.4-3）で得られた検体の分析に用いた。

25 µL の試料量に対して、検量線範囲は 0.005（LLOQ）～5.00 µg/mL（ULOQ）であった。

2.6.4.2.2.4 ラット血漿中の TAK-620 及び VP 44469 を測定する LC-MS/MS 法のバリデーション

：添付資料番号 4.2.2.1-6（参考）

EDTA を添加したラット血漿中の TAK-620 及び VP 44469 を LC-MS/MS 法で定量する方法を開発し、バリデーションを実施した（2.6.5.2）。この方法は、GLP 下で実施した Han Wistar ラットを用いた 104 週間がん原性試験（4.2.3.4.1-2、2.6.6.5.2）で得られた検体の分析に用いた。

TAK-620 及び VP 44469 ともに、25 µL の試料量に対して、検量線範囲は 0.1（LLOQ）～20 µg/mL（ULOQ）であった。

2.6.4.2.2.5 ラット及びサルの血清中の TAK-620 及び VP 44469 を測定するロボット対応 HPLC 法のバリデーション

：添付資料番号 4.2.2.1-7（参考）、4.2.2.1-8（参考）

ラット及びサルの血清中の TAK-620 及び VP 44469 をロボット対応 HPLC 法で定量する方法を開発し、バリデーションを実施した（2.6.5.2）。この方法は、Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）、Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験（4.2.3.5.1-2）、New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生試験（4.2.3.5.2-3）、Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（4.2.3.5.3-1）、並びにカニクイザルを用いた 26 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）で得られた検体の分析に用いた。

100 µL の試料量に対して、TAK-620 の検量線範囲は 0.040（LLOQ）～100 µg/mL（ULOQ）、VP 44469 の検量線範囲は 0.080（LLOQ）～100 µg/mL（ULOQ）であった。

2.6.4.2.2.6 サル血漿中 TAK-620 を測定する HPLC 法のバリデーション

：添付資料番号 4.2.2.1-9（参考）

EDTA を添加したサル血漿中の TAK-620 を HPLC 法で定量する方法を開発し、バリデーションを実施した（2.6.5.2）。この方法は、雌雄カニクイザルを用いた PK 試験（4.2.2.2-7）、雌カニクイザルを用いた PK 試験（4.2.2.2-8）、カニクイザルを用いた 28 日間経口投与用量設定毒性試験（4.2.3.2-6）、並びにカニクイザルを用いた 30 日間及び 52 週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-7 及び 4.2.3.2-9）で得られた検体の分析に用いた。

100 µL の注入量に対して、検量線範囲は 0.116（LLOQ）～100 µg/mL（ULOQ）であった。

2.6.4.2.2.7 ラット、ウサギ及びサルの血漿中及び血清中の TAK-620 及び VP 44469 の長期凍結安定性を検討するための LC-MS/MS 法

：添付資料番号 4.2.2.1-10（参考）

ラット、ウサギ、及びサルの血漿中及び血清中の TAK-620 及びその代謝物 VP 44469 の長期凍結安定性の評価にヒト血漿定量法が適用可能かどうか、並びにそれぞれの血漿中及び血清中安定性を確認した（2.6.5.2）。

TAK-620 及び VP 44469 の検量線範囲は、200（LLOQ）～40,000 ng/mL（ULOQ）であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 In vitro 試験

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

Caco-2 細胞膜での TAK-620 10 µM の in vitro 膜透過性について、管腔側から基底膜側（A-to-B）及び基底膜側から管腔側（B-to-A）の両方向を評価した（2.6.5.3）。すべての検体を液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）法で分析した。

見かけの膜透過性は A-to-B 及び B-to-A 方向でそれぞれ 5.9×10^{-6} 及び 33.7×10^{-6} cm/s であり、排出比は 5.7 であった。試験の結果（表 2.6.4.3-1）から、Caco-2 細胞単層膜での TAK-620 の高い吸収ポテンシャル及び顕著な排出が示された。

表 2.6.4.3-1　Caco-2 細胞膜における TAK-620 の見かけの膜透過性及び排出比

被験物質	方向	回収率 (%)	P_{app} (10^{-6} cm/s) R1	R2	平均値	ER	吸収ポテンシャル(a)	顕著な排出 (b)
TAK-620	A-to-B	92	6.7	5.0	5.9	5.7	高い	あり
	B-to-A	96	35.1	32.3	33.7			

出典：4.2.2.2-1

A-to-B：管腔側から基底膜側、B-to-A：基底膜側から管腔側、Caco-2：ヒト上皮結腸直腸腺癌細胞株、ER：排出比、P_{app}：見かけの膜透過性、R：測定回

(a) P_{app}（A-to-B）が 1.0×10^{-6} cm/s 以上の場合に吸収ポテンシャルが高いとした。

(b) P_{app}（B-to-A）が 1.0×10^{-6} cm/s 以上かつ ER が 3.0 以上の場合に顕著な排出ありとした。

2.6.4.3.2 単回投与試験

2.6.4.3.2.1 マウス

：添付資料番号 4.2.2.2-2（参考）

雄 CD-1 マウス（3 匹/群）に TAK-620（10 mg/kg）を絶食下で単回経口投与又は単回静脈内投与し、TAK-620 の PK 及びバイオアベイラビリティを評価した（2.6.5.3）。投与 300 分後まで血液を採取し、HPLC 法を用いて TAK-620 の血漿中濃度を測定した。TAK-620 の血漿中 PK パラメータを表 2.6.4.3-2 に示す。

TAK-620 を経口投与したとき、吸収は速く、投与後 36 分（0.6 時間）に最高血漿中濃度（C_{max}）である 1.88 µg/mL に達し、吸収相における消失半減期は 8.2 分（0.14 時間）であった。TAK-620 を経口投与したときのバイオアベイラビリティは 69%と中程度であった。TAK-620 を静脈内投与したとき、CL は中程度（1.2 L/h/kg）であり、定常状態における分布容積（V_{ss}）は 2.0 L/kg であったことから、TAK-620 は大多数の全身組織へ分布することが示唆された。終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）は 71 分（1.18 時間）であった。

表 2.6.4.3-2　CD-1 マウスに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	AUC (h*µg/mL)	$t_{1/2abs}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	F (%)
PO	10	1.88	5.72	0.14	1.68	0.6	NA	NA	69
IV	10	NA	8.28	NA	1.18	NA	1.2	2.0	NA

出典: 4.2.2.2-2

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IV：静脈内、NA：該当なし、PK：薬物動態、PO：経口、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、$t_{1/2abs}$：吸収相における消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}：定常状態における分布容積

2.6.4.3.2.2 ラット

2.6.4.3.2.2.1 雄 Sprague-Dawley ラットを用いた PK 試験

：添付資料番号 4.2.2.2-3（参考）

雄 Sprague-Dawley ラット（3 匹／群）に、TAK-620 を単回経口投与（10 又は 100 mg/kg）又は単回静脈内投与（10 mg/kg）し、TAK-620 の PK 及びバイオアベイラビリティを評価した（2.6.5.3）。投与後 24 時間まで血液を採取し、バリデーション済みの HPLC 法で TAK-620 の血漿中濃度を測定した。TAK-620 の血漿中 PK パラメータを表 2.6.4.3-3 に示す。

表 2.6.4.3-3　雄 Sprague-Dawley ラットに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC (h*μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	CL (L/h/kg)	V_d (L/kg)	F (%)
PO	10	1.29	5.16	NA	6.5	NA	NA	92
	100	4.94	49.5	NA	1.0	NA	NA	88
IV	10	NA	5.63	0.38	NA	1.80	1.61	NA

出典：4.2.2.2-3

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IV：静脈内、NA：該当なし、PK：薬物動態、PO：経口、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_d：分布容積

TAK-620 10 mg/kg を単回経口投与したとき、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 6.5 時間であり、TAK-620 100 mg/kg を単回経口投与したときの T_{max}（1.0 時間）と比べて遅かった。また、TAK-620 100 mg/kg を投与したとき、最終測定時点であった投与後 24 時間の時点でも血漿中濃度が測定可能であった。TAK-620 10 及び 100 mg/kg を経口投与したときのバイオアベイラビリティは高く、それぞれ 92%及び 88%であった。TAK-620 の AUC_{∞}は求めなかったため、TAK-620 100 mg/kg を投与したときのバイオアベイラビリティは過小評価されている可能性がある。

TAK-620 を単回静脈内投与したとき、投与初期の CL は大きく、1.80 L/h/kg であった。一方、投与後 4～8 時間の間、TAK-620 の血漿中濃度はほぼ一定の測定可能な濃度で維持された。ラットにおける TAK-620 の主要消失経路は胆汁中排泄であることが確認されていることから（4.2.2.5-2、2.6.4.6.2）、これは腸肝循環による影響と考えられた。

2.6.4.3.2.2.2 雄 Sprague-Dawley ラットを用いた PK 試験

：添付資料番号 4.2.2.2-4（評価）

雄 Sprague-Dawley ラット（3 匹／群）に TAK-620 10 mg/kg を経口投与又は TAK-620 5 mg/kg を静脈内投与し、TAK-620 の PK 及びバイオアベイラビリティを評価した（2.6.5.3）。投与後 48 時間まで血液を採取し、バリデーション済みの LC-MS/MS 法で TAK-620 の血漿中濃度を測定した。TAK-620 の血漿中 PK パラメータを表 2.6.4.3-4 に示す。

表 2.6.4.3-4　雄 Sprague-Dawley ラットに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (h*μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	F (%)
PO	10	0.438	3.29	NA	0.667	NA	NA	98.3
IV	5	NA	1.67	2.74	NA	72.6	7.31	NA

出典：4.2.2.2-4

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IV：静脈内、NA：該当なし、PK：薬物動態、PO：経口、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}：定常状態における分布容積

TAK-620 を単回経口投与したとき、T_{max} は 0.667 時間であり、バイオアベイラビリティは 98.3%であった。TAK-620 を単回静脈内投与したときの V_{ss} は 7.31 L/kg、CL は 72.6 mL/min/kg であり、いずれも大きかった。

2.6.4.3.2.2.3 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた PK 試験

：添付資料番号 4.2.2.2-5（評価）

生後日数（PND）7、14 又は 21（雌雄各 33 匹）及び PND 28 又は 35（雌雄各 9 匹）の幼若 Sprague-Dawley ラットに TAK-620 25 mg/kg を単回強制経口投与し、TAK-620 の PK を評価した（2.6.5.3）。投与後 72 時間まで血漿を採取し、バリデーション済みの LC-MS/MS 法で TAK-620 の血漿中濃度を測定した。TAK-620 の血漿中 PK パラメータを表 2.6.4.3-5 に示す。

PND 7～28 の幼若ラットで、顕著な（1.5 倍超）性差はみられなかった。しかし、PND 35 の雌ラットの曝露量（C_{max} 及び AUC_{72}）は、PND 35 の雄ラットよりもそれぞれ約 1.8 倍及び 1.9 倍高かった。

C_{max} の平均値は PND 7 のラット（雌雄併合）で約 7.280 μg/mL であり、その後わずかに上昇し、PND 14 の雄ラットで最高値の 9.810 μg/mL であった。その後、C_{max} の平均値は PND に依存して低下し、PND 35 の雄ラットで最低値の 2.040 μg/mL であった。AUC_{72} の平均値は PND に依存して減少し、PND 7 の雄で最高値の 159 h*μg/mL であり、PND 35 の雄で最低値の 6.530 h*μg/mL であった。この曝露量の減少は、幼若ラットで出生から成熟までの間に薬物代謝酵素及びトランスポーターが発達するためと考えられる[1]。

表 2.6.4.3-5　雌雄幼若ラットに TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値

群	PND	性別	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{72} (h*μg/mL)	V/F (L/kg)	CL/F (L/h/kg)
1	7	雌	9.3	4.0	7.28	156	2.13	0.159
		雄	8.4	4.0	7.25	159	1.89	0.156
2	14	雌	11.2	4.0	8.57	153	2.58	0.160
		雄	10.7	4.0	9.81	150	2.54	0.165
3	21	雌	2.5	0.5	6.27	39.2	2.26	0.636
		雄	2.4	4.0	4.65	37.0	2.35	0.674
4	28	雌	1.8	0.5	3.39	14.1	4.66	1.77
		雄	2.6	0.5	3.67	11.3	8.37	2.21
5	35	雌	NC (a)	0.5	3.57	12.1	NC (a)	2.05
		雄	NC (a)	0.3	2.04	6.53	NC (a)	3.73

出典：4.2.2.2-5
AUC_{72}：投与後 0 から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、NC：算出せず、PK：薬物動態、PND：生後日数、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V/F：見かけの分布容積
(a) 終末消失相の測定規準である調整後 $R^2 \geq 0.8$ を満たしていなかった。

2.6.4.3.2.3 サル

カニクイザルに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与し、TAK-620 の PK 及びバイオアベイラビリティを評価した（4.2.2.2-6、4.2.2.2-7、4.2.2.2-8 及び 4.2.2.2-9、2.6.5.3）。また、排泄試験で、[^{14}C]TAK-620 13 mg/kg を単回静脈内投与し、[^{14}C]TAK-620 の PK を評価した（4.2.2.5-5、2.6.4.6.3）。

2.6.4.3.2.3.1 雄カニクイザルを用いた PK 試験

：添付資料番号 4.2.2.2-6（評価）

雄カニクイザル（4 匹/群）に TAK-620 400 mg のカプセル剤（剪断造粒法若しくは流動層造粒法で調製したカプセル剤又はペレット入りのカプセル剤）又は錠剤を単回強制経口投与した。投与後 24 時間まで血液を採取し、バリデーション済みの LC-MS/MS 法で TAK-620 の血漿中濃度を測定した。TAK-620 の血漿中 PK パラメータを表 2.6.4.3-6 に示す。

表 2.6.4.3-6　雄カニクイザルに TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値

剤形	投与量 (mg/匹)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (h*μg/mL)	AUC_{∞} (h*μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)
錠剤	400	9.52	95.0	95.6	10.5	2.00
カプセル（剪断造粒法）	400	7.65	74.4	74.7	9.46	3.00
カプセル（流動層造粒法）	400	5.27	62.5	63.9	17.4	3.00
カプセル（ペレット入り）	400	5.28	86.3	90.1	20.7	4.00

出典：4.2.2.2-6
AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

TAK-620 を強制経口投与したとき、TAK-620 は緩やかに吸収され、T_{max} は 2～4 時間であり、C_{max} に達した後、TAK-620 の血漿中濃度は低下し、$t_{1/2}$ の平均値は 9.46～20.7 時間であった。

全身曝露量（AUC_{∞}）は製剤を問わず同程度であった。経口投与製剤の AUC_{∞}の平均値は、流動層造粒法で調製したカプセル剤で最も小さく、剪断造粒法で調製したカプセル剤、ペレット入りのカプセル剤、錠剤の順に増加した。

2.6.4.3.2.3.2 雌雄カニクイザルを用いた PK 試験

：添付資料番号 4.2.2.2-7（参考）

本試験は単回投与クロスオーバー試験であり、雌雄カニクイザル（2 匹／群）に TAK-620 10 及び 30 mg/kg を合計 2 回、単回経口投与又は単回静脈内投与した。各動物に、TAK-620 10 又は 30 mg/kg を、静脈内に 1 回及び経口で 1 回投与した。投与後 24 時間まで血液を採取し、逆相 HPLC 法で TAK-620 の血漿中濃度を測定した。TAK-620 の血漿中 PK パラメータを表 2.6.4.3-7 に示す。

表 2.6.4.3-7　カニクイザルに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (h*μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	CL (L/h/kg)	V_{area} (L/kg)	F (%)
PO	10	1.16	5.70	NA	1.38	1.66 (a)	NA	57.8
	30	3.20	13.55	NA	1.75	2.05 (a)	NA	41.7
IV	10	NA	10.04	NC	NA	0.79	21.6	NA
	30	NA	34.31	NC	NA	0.76	19.0	NA

出典：4.2.2.2-7

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：投与後 0 時間から無限大時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IV：静脈内、NA：該当なし、NC：算出せず、PK：薬物動態、PO：経口、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{area}：見かけの分布容積

(a) CL/F は PO 投与したときの投与量を AUC_{∞}で除して算出した。

TAK-620 を単回経口投与したとき、TAK-620 は比較的緩やかに吸収され、TAK-620 30 mg/kg を投与したとき、最終測定時点であった投与後 24 時間後の時点でも血漿中濃度が測定可能であった。TAK-620 10 及び 30 mg/kg を経口投与したときのバイオアベイラビリティはそれぞれ 57.8%及び 41.7%であった。

TAK-620 を単回静脈内投与したとき、投与初期の CL は大きかった（0.76 及び 0.79 L/h/kg）。一方、TAK-620 10 及び 30 mg/kg を投与したとき、投与後 4～12 時間の間、TAK-620 の血漿中濃度はほぼ一定の測定可能な濃度で維持された。これらの所見は、血漿中濃度－時間推移から腸肝循環が認められたラットの試験の所見と一致する。

2.6.4.3.2.3.3 雌カニクイザルを用いた PK 試験

：添付資料番号 4.2.2.2-8（参考）

本試験は単回投与クロスオーバー試験であり、雌カニクイザル（3 匹/群）に TAK-620 10 mg/kg を合計で 2 回、単回経口投与又は単回静脈内投与した。各動物に、TAK-620 10 mg/kg

を、静脈内に 1 回及び経口で 1 回投与した。投与後 24 時間まで血液を採取し、逆相 HPLC 法で TAK-620 の血漿中濃度を測定した。TAK-620 の血漿中 PK パラメータを表 2.6.4.3-8 に示す。

TAK-620 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、CL は 0.9 L/h/kg、V_{ss} は 5.7 L/kg、$t_{1/2}$ は 1.1 時間であった。

TAK-620 10 mg/kg を経口投与したとき、投与後 1.5～4 時間に C_{max} に達し、その平均値は 4.14 µg/mL であり、バイオアベイラビリティの平均値は 112%（範囲：71%～184%）であった。

表 2.6.4.3-8　雌カニクイザルに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{24} (h*µg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	F (%)
PO	10	4.14	14.29	ND	2.3	ND	ND	112
IV	10	ND	11.66	1.1	ND	0.9	5.7	NA

出典：4.2.2.2-8

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IV：静脈内、NA：該当なし、ND：測定せず、PK：薬物動態、PO：経口、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}：定常状態における分布容積

2.6.4.3.2.3.4 雄カニクイザルを用いた PK 試験

：添付資料番号 4.2.2.2-9（評価）

雄カニクイザル（3 匹/群）に TAK-620 10 mg/kg を単回強制経口投与又は TAK-620 5 mg/kg を単回静脈内投与した。投与後 96 時間まで血液を採取し、バリデーション済みの HPLC 法で TAK-620 の血漿中濃度を測定した。TAK-620 の血漿中 PK パラメータを表 2.6.4.3-9 に示す。

表 2.6.4.3-9　雄カニクイザルに TAK-620 を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの TAK-620 の PK パラメータの平均値

経口投与	投与量 (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (h*µg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	CL (mL/kg/min)	V_{ss} (L/kg)	F (%)
PO	10	1.50	6.13	ND	2	ND	NA	66.1
IV	5	ND	4.55	11.5	ND	18.4	9.36	NA

出典：4.2.2.2-9

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、IV：静脈内、NA：該当なし、ND：測定せず、PK：薬物動態、PO：経口、$t_{1/2}$：終末相における消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}：定常状態における分布容積

TAK-620 を単回経口投与したとき、TAK-620 は比較的緩やかに吸収され、T_{max} は 2 時間であった。TAK-620 のバイオアベイラビリティは 66.1%であった。

TAK-620 を単回静脈内投与したとき、CL は小さく、18.4 mL/kg/min であり、V_{ss} は 9.36 L/kg であった。$t_{1/2}$ は 11.5 時間であった。

2.6.4.3.3 反復投与試験

トキシコキネティクスのデータは、反復経口投与毒性試験のマウス、ラット及びサル、2 年間がん原性試験のマウス及びラット、生殖発生毒性試験のラット及びウサギ、並びに幼若

動物毒性試験のラットから得られたものである（2.6.7.3）。クエン酸緩衝液溶媒を使用した初期のマウス用量設定試験（4.2.3.2-1）を除き、TAK-620 を 0.5%メチルセルロースで調製したが、全身曝露量にばらつきがあることから、その後の GLP 下で実施した試験では TAK-620 をクエン酸緩衝液溶媒（クエン酸一水和物、水酸化ナトリウム、及び／又は塩酸）で調製した。

2.6.4.3.3.1 マウス

2.6.4.3.3.1.1 CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-2（評価）**

本試験は GLP 下で実施した。CD-1 マウス（雌雄各 48 匹／群）に TAK-620 を 50、150、300 又は 500 mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与し、バリデーション済みの LC-MS/MS 法（4.2.2.1-3）で Day 1、Day 17（500 mg/kg/日群のみ）及び Week 13 の全身曝露量を評価した（2.6.6.3.1.2）。TAK-620 及び VP 44469 のいずれについても、すべての検体採取日で C_{max} 及び AUC_{last} の平均値の用量に関連した増加が認められた。TAK-620 の曝露量に明らかな性差は認められなかった。TAK-620 の血漿中濃度は VP 44469 よりも高かった。50 及び 150 mg/kg/日の用量では、TAK-620 及び VP 44469 の蓄積は Week 13 に一貫して認められなかったが、300 又は 500 mg/kg/日の用量では、TAK-620 及び VP 44469 のわずかな蓄積がそれぞれ Week 13 及び Day 17 に認められた。T_{max} は、TAK-620 で投与後 2 時間以内に、VP 44469 では投与後 4 時間以内に認められたが、Week 13 の 300 mg/kg 群の雌では TAK-620 及び VP 44469 のいずれについても投与後 8 時間で認められた。すべての用量及びすべての検体採取日で、雄の VP 44469 の血漿中濃度は雌動物よりも高値であった。$t_{1/2}$ は、TAK-620 で 1.6～8.5 時間、VP 44469 で 1.4～12.3 時間であった。

2.6.4.3.3.1.2 CD-1 マウスを用いたがん原性試験

：**添付資料番号 4.2.3.4.1-1（評価）**

本試験は GLP 下で実施した。CD-1 マウス（雌雄各 96 匹／群）に TAK-620 を 25、75 又は 150 mg/kg/日の用量で 2 年間反復経口投与し、Day 1、Week 4 及び Week 26 に、バリデーション済みの LC-MS/MS 法（4.2.2.1-3）で全身曝露量を評価した（2.6.6.5.1）。Week 52 に予定していたトキシコキネティクス用の検体採取は実施しなかった。

TAK-620 の T_{max} は、Week 4 の 150 mg/kg/日群の雄で 4 時間であったことを除き、経口投与後の 1～2 時間に認められた。TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌雄ともに用量の増加に伴って増加し、C_{max} は用量にほぼ比例して又は用量比を下回って上昇し、AUC_{24} は Week 26 の 150 mg/kg/日群の雄における測定値を除き、用量比を上回って増加した。TAK-620 の AUC_{24} は、Week 26 の 150 mg/kg/日群を除くほとんどの用量群で雌よりも雄で高値であった。また、反復投与による TAK-620 の軽微な蓄積が認められ、Week 26 の蓄積比は 0.920～1.48 であった。TAK-620 の $t_{1/2}$ は 0.880～9.65 時間であった。すべての検体採取日及びすべての群で、VP 44469 の血漿中濃度（AUC_{24}）は TAK-620 よりも低値であった（TAK-620 に対する VP 44469 の AUC_{24} の比の範囲：雌で 0.367～0.524、雄で 0.667～0.838）。VP 44469 の T_{max} は 1～4 時間であり、C_{max} は、Day 1 の 150 mg/kg/日群の雄を除き、用量の増加に伴って上昇

した。VP 44469 の AUC_{24} は用量の増加に伴って増加し、雌よりも雄で高値であり、反復投与による蓄積は認められなかった。VP 44469 の $t_{1/2}$ は 0.980～3.62 時間であった。

2.6.4.3.3.2 ラット

2.6.4.3.3.2.1 Sprague-Dawley ラットを用いた 28 日間経口投与毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-3（参考）**

本試験は探索的用量設定試験として実施した。Sprague-Dawley ラット（雌雄各 4 匹／群）に TAK-620 を 100、200 又は 400 mg/kg/日の用量で 28 日間反復経口投与した（2.6.6.3.2.1）。全身曝露量（AUC 及び C_{max}）は、100 mg/kg/日及び 200 mg/kg/日群で用量に比例して増加したが、400 mg/kg/日群では用量比を下回って増加したことから、吸収の飽和が示唆された。TAK-620 の全身曝露量は雌で雄よりも約 2 倍高かった。また、反復投与による TAK-620 の蓄積が認められ、Day 25/26 の血漿中濃度は Day 3 よりも顕著に高値であった。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの HPLC 法で実施した（4.2.2.1-4）。

2.6.4.3.3.2.2 Sprague-Dawley ラットを用いた 30 日間経口投与毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-4（評価）**

本試験は GLP 下で実施した。Sprague-Dawley ラット（雌雄各 12 匹／群）に TAK-620 を 100、200 又は 400 mg/kg/日の用量で 30 日間反復経口投与した。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの HPLC 法で実施し（4.2.2.1-4）、そのデータは試験報告書に記載されている（2.6.6.3.2.2）。TAK-620 の全身曝露量は、評価した用量範囲で概ね用量に比例して増加した。AUC は雌で雄よりも顕著に高値を示し、Day 30 で約 2 倍高かった。また、反復投与による TAK-620 の蓄積が認められ、Day 30 の AUC は Day 3 よりも顕著に高値であったが、この増加は主に雌での AUC の増加によるものであり、Day 30 での雌の曝露量は雄よりも約 2 倍高かった。

2.6.4.3.3.2.3 Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-5（評価）**

本試験は GLP 下で実施した。Han Wistar ラット（雌雄各 2 匹／群／時点）に、TAK-620 を 25、100 又は 400 mg/kg/日の用量で 26 週間反復経口投与し、Day 1、Day 35、Day 91 及び Day 170 に、バリデーション済みの HPLC 法（4.2.2.1-7 及び 4.2.2.1-8）で TAK-620 及び VP 44469 の全身曝露量を評価した（2.6.6.3.2.3）。TAK-620 の C_{max} は用量の増加に伴い、用量比を下回って増加した。TAK-620 の AUC は、Day 1 には用量の増加に伴い用量比を上回って増加したが、反復投与後には用量にほぼ比例して増加した。すべての用量で反復投与による TAK-620 のわずかな蓄積が認められた。VP 44469 の C_{max} 及び AUC は、用量の増加及び反復投与に伴って増加した。Day 91 の曝露量が雌雄で同程度であったことを除き、すべての用量で TAK-620 及び VP 44469 の曝露量は雌で雄よりも高値を示した。TAK-620 及び VP 44469 の $t_{1/2}$ 及び T_{max} はばらつきが大きく、用量又は投与日に関連した傾向は一貫して認められなかった。

2.6.4.3.3.2.4 Han Wistar ラットを用いた 2 年間がん原性試験

：**添付資料番号 4.2.3.4.1-2（評価）**

本試験は GLP 下で実施した。Han Wistar ラット（雌雄各 12 匹／群）に TAK-620 を 10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 2 年間経口投与した（2.6.6.5.2）。100 mg/kg/日群の雄で Day 1 及び Week 4 の T_{max} が 4 時間であったことを除き、Day 1、Week 4、Week 26 及び Week 52 の TAK-620 の T_{max} は 2 時間以内であった。TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{last} は雌雄とも概ね用量比を上回って増加したが、雌で雄よりも高値であった。反復投与による TAK-620 の蓄積が認められ、蓄積比は Week 4 では 0.9～1.9、Week 26 では 1.2～2.5、Week 52 では 1.4～3.1 であった。$t_{1/2}$ は 1.5～8 時間であった。すべての検体採取日及びすべての群で、VP 44469 の血漿中濃度は、TAK-620 よりも低値であった。全体的に、VP 44469 の血漿中濃度はほとんどの時点で定量下限未満（BLQ）であり、10 mg/kg/日群では、雌 2 匹において 2 時点で定量可能であったのみであり、雄では検出できず、30 mg/kg/日群では、雄において Week 26 及び Week 52 の 1 時点でのみ定量可能であった。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの LC-MS/MS 法（4.2.2.1-6）で実施した。

2.6.4.3.3.2.5 Han Wistar ラットを用いた受胎能及び胚発生試験

：**添付資料番号 4.2.3.5.1-2（評価）**

本試験は GLP 下で実施した。Han Wistar ラット（雌雄各 4～5 匹／群）に TAK-620 を 100、200 又は 400 mg/kg/日の用量で経口投与した〔雌は交配 15 日前～妊娠日（GD）17、雄は交配 29 日前～屠殺〕（2.6.6.6.1.2）。トキシコキネティクスの分析は GD 17 にバリデーション済みの HPLC 法（4.2.2.1-7）で実施した。すべての投与群で TAK-620 の全身曝露量の個体差が大きかった。TAK-620 の C_{max} は用量に伴って増加したが、いずれの用量群にも用量比例性は認められなかった。一方、TAK-620 の AUC は、100 mg/kg/日群と 200 mg/kg/日群との間で用量に比例して増加したが、200 mg/kg/日群と 400 mg/kg/日群との間では用量比を下回って増加した。統計検定は実施しなかったが、TAK-620 の血清中濃度は雌で雄の約 3 倍の高値を示す傾向がみられた。TAK-620 の $t_{1/2}$ は約 4 時間であった。

2.6.4.3.3.2.6 Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後発生試験

：**添付資料番号 4.2.3.5.3-1（評価）**

妊娠 Han Wistar ラット（雌 24 匹／群）に TAK-620 を 50、150 又は 400 mg/kg/日の用量で GD 7 から PND 21 まで強制経口投与した（2.6.6.6.3.1）。PND 12 の投与後 0.5 時間の TAK-620 の血清中濃度は、50、150 及び 400 mg/kg/日群でそれぞれ 4.7、6.1 及び 17 µg/mL であった。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの HPLC 法で実施した（4.2.2.1-8）。

2.6.4.3.3.2.7 幼若ラットを用いた用量設定毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.5.4-1（参考）**

幼若 Sprague-Dawley ラット（雌雄各 36 又は 38 匹／群）に TAK-620 を 50、100 又は 200 mg/kg/日の用量で PND 7～34 に強制経口投与した（2.6.6.6.4.1）。TAK-620 の全身曝露量は PND に依存して減少し、PND 7 の AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 6.9～12 倍及び 2.6～5.6 倍 PND 34 よりも高値であった。TAK-620 の全身曝露量は 50～200 mg/kg/日の用量範囲で、いずれの検体

採取日にも雌雄ともに用量比下回って増加し、PND 7 には雌雄でほぼ同程度であったが、PND 34 には雄で雌よりわずかに（2 倍未満）低値であった。反復投与による TAK-620 の蓄積は認められなかった。

2.6.4.3.3.2.8 幼若ラットを用いた毒性試験（1 回目）

：**添付資料番号 4.2.3.5.4-2（評価）**

Sprague-Dawley ラット（トキシコキネティクス試験群として、雌雄各 36 又は 37 匹／群）に PND 7～34 に TAK-620 を 25、50 又は 100 mg/kg/日の固定用量で強制経口投与した（2.6.6.6.4.2）。PND 7 において、TAK-620 の全身曝露量（AUC_{last}）は 25～50 mg/kg/日の用量で用量に依存して増加したが、50 及び 100 mg/kg/日の用量では同程度であった。PND 34 において、TAK-620 の AUC_{last} はすべての用量で用量に依存して増加した。TAK-620 の全身曝露量は生後日数に依存して減少し、PND 34 の AUC_{last} は PND 7 の 1/5～1/19 であった。TAK-620 の AUC_{last} は、PND 7 には雌雄で同程度であったが、PND 34 には雌で雄よりも 1.5～1.9 倍高かった。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの LC-MS/MS で実施した（4.2.2.1-5）。

2.6.4.3.3.2.9 幼若ラットを用いた毒性試験（2 回目）

：**添付資料番号 4.2.3.5.4-3（評価）**

幼若ラットで生後日数依存的な PK の変動がみられたため、2 回目の幼若動物毒性試験では、低用量群及び高用量群で安定した曝露量が維持されるように用量調節を行った（試験デザインについては下記表 2.6.4.3-10）。本試験では TAK-620 の用量を漸増することで低及び高用量群の動物における投与期間中の曝露を一定にし、ヒト小児の予測非結合型薬物曝露量に対する、ラットの非結合型薬物曝露量が低及び高用量群でそれぞれ 2 倍及び 3 倍になると考えられる投与量を設定した。開始用量は雌雄（各 54 匹）ともに 17 及び 25 mg/kg/日とし、試験終了まで規定されたスケジュールに従って、最終調節用量（雄で 200 及び 300 mg/kg/日、雌で 150 及び 225 mg/kg/日）まで増量した（2.6.6.6.4.3）。TAK-620 の AUC_{last} 及び C_{max} は、PND 7、PND 21 及び PND 34 の用量の 1.5 倍の増加に対して用量比を上回って増加し、PND 7 では約 2 倍増加し、PND 21 及び PND 34 では 1.6 倍増加した。TAK-620 の AUC_{last} 及び C_{max} に性差は認められなかった。本試験期間中を通じて用量レベルが変化することから、蓄積比は求めなかった。PND 21 及び PND 34 における増量した用量での AUC_{last} は、PND 7 における低用量と同程度又は最大 1/2 まで低下した。PND 7 から PND 21 で、用量が 17 mg/kg/日から 50 mg/kg/日に 3 倍増加したのに対して、雌雄ラットの C_{max} が約 2 倍上昇したことを除き、PND 7 の C_{max} は後日の評価日における高用量レベルと同程度であった。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの LC-MS/MS 法で実施した（4.2.2.1-5）。

表 2.6.4.3-10　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）の用量調節

	雄		雌	
生後日数	用量（mg/kg/日） 2 倍マージン （第 2 群／低用量）	用量（mg/kg/日） 3 倍マージン （第 3 群／高用量）	用量（mg/kg/日） 2 倍マージン （第 2 群／低用量）	用量（mg/kg/日） 3 倍マージン （第 3 群／高用量）
7	17	25	17	25
14	17	25	17	25
21	50	75	50	75
34	200	300	150	225

出典：4.2.3.5.4-3

2.6.4.3.3.3 ウサギ

2.6.4.3.3.3.1 New Zealand White ウサギ胚・胎児発生試験

：**添付資料番号 4.2.3.5.2-3（評価）**

本試験は GLP 下で実施した。New Zealand White ウサギ（雌 4 匹／群）に、TAK-620 を 0、25、50、又は 100 mg/kg/日の用量で GD 8～20 に投与した（2.6.6.6.2.3）。TAK-620 の C_{max} は、25 mg/kg/日群と 50 mg/kg/日群との間では用量に比例して増加し、100 mg/kg/日群では用量比を上回って増加した。いずれの用量でも反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。100 mg/kg/日群の GD 8 及び GD 20 における C_{max} はそれぞれ 23.9 及び 23.0 µg/mL であった。T_{max} は 1 時間であった。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの HPLC 法（4.2.2.1-7）で実施した。

2.6.4.3.3.4 サル

2.6.4.3.3.4.1 カニクイザルを用いた 28 日間経口投与毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-6（参考）**

本試験は予備的な試験として、非 GLP 下で実施した。カニクイザル（雌雄各 2 匹）に TAK-620 を 10、30 又は 90 mg/kg（合計 20、60 又は 180 mg/kg/日）の用量で 1 日 2 回（BID）経口投与した（2.6.6.3.3.1）。TAK-620 は投与後 1～4 時間に C_{max} に達し、その平均値は 2.7（20 mg/kg/日群の Day 23）～16 µg/mL（180 mg/kg/日群の Day 3）であった。TAK-620 の AUC_8 は 60 mg/kg/日の用量まで用量に比例して増加し、TAK-620 の AUC_8 の平均値は、Day 3 における 20、60 及び 180 mg/kg/日群のサルでそれぞれ 13、41 及び 79 h*µg/mL であり、Day 23 にはすべての動物でわずかではあるが一貫して減少した。VP 44469 の AUC は、対応する TAK-620 の AUC の約 10%であった。他の 2 種類の代謝物（うち 1 種類は TAK-620 のグルクロン酸抱合体）を合算した AUC は、対応する TAK-620 の AUC の 15%～58%であり、高値であった。第 4 の代謝物（TAK-620 のグルクロン酸抱合体と推定される）も認められたが、定量しなかった。最高用量群において TAK-620 及びその代謝物の濃度が雌で低値を示したことを除き、TAK-620 及びその代謝物の曝露量に性差は一貫して認められなかった。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの HPLC 法で実施した（4.2.2.1-9）。

2.6.4.3.3.4.2 カニクイザルを用いた 30 日間経口投与毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-7（評価）**

本試験は GLP 下で実施した。カニクイザル（雌雄各 3～5 匹／群）に TAK-620 を 10、30 又は 90 mg/kg（合計 20、60 又は 180 mg/kg/日）の用量で BID 経口投与した（2.6.6.3.3.2）。TAK-620 の C_{max} は、180 mg/kg/日群の Day 2 で投与後 1～2 時間に認められたことを除き、投与後 1 時間に認められ、0.7（20 mg/kg/日群の Day 2）～7.6 µg/mL（180 mg/kg/日群の Day 2）であった。TAK-620 の AUC は用量にほぼ比例して増加し、Day 27 の AUC 値は、20 mg/kg/日群及び 60 mg/kg/日群では Day 2 よりも高値であったが、180 mg/kg/日群では Day 2 と同程度であった。AUC 及び C_{max} のいずれにも顕著な性差は認められなかった。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの HPLC 法で実施した（4.2.2.1-9）。

2.6.4.3.3.4.3 カニクイザルを用いた 26 週間経口投与毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-8（評価）**

本試験は GLP 下で実施した。カニクイザル（雌雄各 4～6 匹／群）に TAK-620 を、最初の 3 週間は 25、50 又は 100 mg/kg の用量で BID 経口投与（合計 50、100 又は 200 mg/kg/日）、その後、残りの試験期間は 50、100 又は 200 mg/kg の用量で BID 経口投与し（合計 100、200 又は 400 mg/kg/日）、Day 1、Week 4、Week 12 及び Week 25/26 に TAK-620 及び VP 44469 の全身曝露量を測定した（2.6.6.3.3.3）。TAK-620 及びその代謝物の C_{max} 及び AUC の平均値は用量にほぼ比例して増加し、反復投与による蓄積及び曝露量の性差はいずれも認められなかった。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの HPLC 法で実施した（4.2.2.1-7）。

2.6.4.3.3.4.4 カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-9（評価）**

本試験は GLP で実施した。カニクイザル（雌雄各 4～6 匹／群）に TAK-620 を 50、100 又は 200 mg/kg（合計 100、200 又は 400 mg/kg/日）の用量で BID 経口投与した（2.6.6.3.3.4）。400 mg/kg/日群では、Week 10 に投与を一時中断した後、Week 14 に 150 mg/kg BID（合計 300 mg/kg/日）に減量して投与を再開した。Day 1、Week 4、Week 12、Week 26 及び Week 52 に TAK-620 及び VP 44469 の全身曝露量を測定した。ただし、400/300 mg/kg/日群では、Week 12（投与中断のため）及び Week 52（この群のすべての個体が Week 36 に屠殺に至ったため）の検体が入手できなかった。この群では、Week 14（投与再開時）及び Week 36（試験中止前）の検体を用いて、詳細なトキシコキネティクスプロファイルを検討した。100 及び 200 mg/kg/日群の TAK-620 の C_{max} の平均値は、Week 52 に C_{max} が用量比を下回って増加したことを除き、用量にほぼ比例して増加した。400/300 mg/kg/日群の TAK-620 の C_{max} の平均値から 100 及び 200 mg/kg/日群に比べて曝露量が増加したことが示されたが、用量比例性は Week 26 にのみ認められた。TAK-620 の AUC はすべての用量範囲で用量比を下回って増加した。曝露量はすべての投与期間を通じてすべての用量群内で比較的一貫していると考えられたが、個体差が大きかった。TAK-620 の曝露量に顕著な性差は認められなかった。VP 44469 の C_{max} の平均値は、100 mg/kg/日群及び 200 mg/kg/日群で Day 1 及び Week 26 に用量にほぼ比例して増加したが、Week 4、Week 12 及び Week 52 には用量比を下回って増加した。400/300 mg/kg/日群の VP 44469 の C_{max} の平均値から 100 及び 200 mg/kg/日群に比べて曝露量が増加したこ

とが示されたが、用量比例性は Week 26 にのみ認められた。100 mg/kg/日群及び 200 mg/kg/日群では雄動物における VP 44469 の AUC の平均値が Day 1、Week 26 及び Week 52 には用量にほぼ比例して増加したが、Week 4 には用量比を下回って増加した。Week 12 のデータプロファイルはバックグラウンド干渉のため不完全であったことから報告しなかった。
200 mg/kg/日以下の用量では雌動物における VP 44469 の AUC の平均値が用量の増加に伴って増加したが、用量比例性は Week 4 及び Week 52 にのみ認められた。400/300 mg/kg/日群では雌雄動物において VP 44469 の AUC の平均値が概して用量比を下回って増加した。VP 44469 の AUC 及び C_{max} はいずれも、雌で雄よりも統計学的に有意に高値となる傾向を示した。トキシコキネティクスの分析はバリデーション済みの HPLC 法で実施した（4.2.2.1-9）。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布

2.6.4.4.1.1 In vitro 試験

：**添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）、4.2.2.3-2（参考）**

In vitro 試験で、カニクイザルの脳組織に対する TAK-620（0.5 及び 5 µM）の結合について平衡透析法で検討した（4.2.2.3-1、2.6.5.8）。脳組織中の TAK-620 の結合型分率の平均値は、0.5 及び 5 µM でそれぞれ 97.5%及び 97.4%と推定された。

ヒト肝細胞への TAK-620 の時間依存的及び濃度依存的な取込みについて、37°C 又は 4°C でインキュベートした後、オイルスピン（oil spin）法で検討した（4.2.2.3-2、2.6.5.8）。時間依存的取込みについては 1 µM で 0.25～10 分間、濃度依存的取込みについては 1 分後の時点において 0.3～100 µM で検討した。ヒト肝細胞への TAK-620 の総取込み速度は 1.5 分後まで直線性を示した。0.3～100 µM で TAK-620 の取込み速度は飽和しなかった。ただし、取込み速度は 37°C で 4°C より速く、ヒト肝細胞における TAK-620 の取込みには能動輸送が寄与していると考えられた。In vitro トランスポーター試験で、TAK-620 は OCT1 の基質であるが、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないことが示されている（4.2.2.6-9）。

2.6.4.4.1.2 In vivo 試験

2.6.4.4.1.2.1 マウス

：**添付資料番号 4.2.2.2-2（参考）**

予備的な試験として、雄性 CD-1 マウス（2 匹）に TAK-620 10 mg/kg を絶食下で経口投与又は静脈内投与したときの脳内分布を検討した（2.6.5.5）。TAK-620 を静脈内投与したとき、投与後 10 分の脳ホモジネート中 TAK-620 濃度は血漿中濃度の 5%未満であった。

2.6.4.4.1.2.2 ラット

：**添付資料番号 4.2.2.3-3（参考）、4.2.2.5-3（評価）**

予備的な試験として、QWBA 試験を実施した。雄性 Harlan Sprague-Dawley（白色）ラット（3 匹）に単回経口投与し、[^{14}C]TAK-620 10 mg/kg を投与したときの分布を検討した。同試験では、Long Evans（有色）ラット（1 匹）を用いて、メラニン含有組織における薬物関連放射性物質（DRM）の滞留性についても検討した。また、Sprague-Dawley（白色）ラット（1 匹）及び Long Evans（有色）ラット（2 匹）に[^{14}C]TAK-620 10 mg/kg を単回静脈内投与した

ときの胆汁中排泄を検討した（4.2.2.3-3）。Sprague-Dawley（白色）ラットでは投与後 0.5 時間～7 日後の時点で、Long Evans（有色）ラットでは投与後 7 日に、無処置屠殺体における総放射能の組織分布を測定した。胆汁中排泄を検討したラットでは、投与後 30 分の放射能を測定した。

DRM は、投与後 30 分から組織に広く分布していた。すべての個体で放射能濃度は消化管で最も高かった。この結果は経口投与後の初期であれば予想通りであるが、投与後 7 日の個体でも消化管で高い放射能濃度が測定されたことから、腸肝循環の関与が示唆される。静脈内投与した個体の小腸で高い放射能濃度が検出されたことからも、胆汁中排泄が確認された。また、静脈内投与した個体の腸内膜に中程度の放射能が認められたことから、粘膜分泌が示唆された。有色動物のブドウ膜又は毛包などのメラニン高含有部位で中程度の放射能濃度が検出されたことから、DRM のメラニン親和性が示唆される。

予備的な試験に続けて実施された確定的な QWBA 及び排泄試験で、雄性 Sprague-Dawley（白色）ラット（7 匹）及び雄 Long Evans（有色）ラット（9 匹）に[^{14}C]TAK-620 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布データをさらに検討した（4.2.2.5-3、2.6.5.5）。

本試験では、Sprague-Dawley ラットでは投与後 0.5～168 時間まで、Long Evans ラットでは投与後 0.5～504 時間までの時点で、無処置屠殺体における総放射能の組織分布を QWBA で測定した。

[^{14}C]TAK-620 由来放射能の血中及び血漿中の最高濃度は、白色ラット及び有色ラットで経口投与後のそれぞれ 4 及び 0.5 時間に認められた。放射能濃度は低下し、両系統とも投与後 48 時間までに血中及び血漿中から検出不能となった。血液／血漿中濃度比から、DRM は主に血中の血球画分に分布していることが示された。血中及び血漿中の $t_{1/2}$ は、有色ラット及び白色ラットで同程度であった。また、AUC_{last} もラットの両系統間で同程度であったが、血漿中の値は血中の値の 1/2 であった。DRM は両系統のラットで組織に広く分布していた。白色ラット及び有色ラットにおいてそれぞれ概して投与後 4 時間及び 0.5 時間の時点で最高組織中濃度に達し、投与後 24 時間までに概して BLQ となった。放射能濃度は眼、ブドウ膜及び有色皮膚を除き、投与後 72 時間後までに検出不能となった。放射能濃度は腎皮質、腎臓及び肝臓で最も高かった。顕著に高い放射能濃度（[^{14}C]TAK-620 1,000 ng/g 超相当）が認められたその他の組織は、概して、放射能濃度が高い順に、腎髄質＞副腎＞ブドウ膜（有色ラット）＞眼窩外涙腺＞ハーダー腺＞膵臓＞眼窩内涙腺＞小腸＞大腸＞心筋＞食道＞唾液腺＞有色皮膚（有色ラット）＞下垂体であった。尿中及び血液中でも高い濃度が認められた。組織／血漿濃度比は概して 1 を上回ったことから、初期の測定時点で DRM は組織に分布していたことが示された。ブドウ膜における放射能濃度は、有色ラットで白色ラットよりも約 6 倍高く、最終測定時点でも測定可能であったことから、投与後 504 時間より後の時点も DRM が滞留することが示された。有色皮膚でも投与後 72 時間まで放射能濃度が検出された。これらの結果は、TAK-620 関連放射能がメラニン含有組織に分布することを示すものである。すべての個体で脳及び脊髄から放射能が検出されなかったことから、TAK-620 の血液脳関門の透過性は低いことが示された。

2.6.4.4.1.2.3 サル

：**添付資料番号 4.2.3.2-6（参考）**

カニクイザルを用いた 28 日間経口投与毒性試験で、雌雄各 1 匹のカニクイザルに TAK-620 を 10、30 又は 90 mg/kg（合計 20、60 又は 180 mg/kg/日）の用量で BID 経口投与し、特定の組織（脳、CSF 及び硝子体液）に対する TAK-620 の結合について検討した（2.6.6.3.3.1）。Day 28 の投与後 1.5 時間の TAK-620 の血漿中濃度は、180 mg/kg/日群の雌を除き、同一用量の各ペア個体間で同程度であった。同一時点の TAK-620 の濃度は、眼房水検体では 0.09 µg/mL 未満であり、定量不能であったが、脳、CSF 及び硝子体液の検体の大多数で検出可能であった。TAK-620 の硝子体液中濃度は対応する血漿中濃度の 1%未満であった。脳内濃度は、180 mg/kg/BID 群の雌 1 匹で屠殺時の血漿中濃度が非常に低くそのため脳内濃度が対応する血漿検体中濃度の 69%となったことを除き、血漿中濃度の約 3.5%～20%であった。ただし、この雌の脳内濃度（0.59 µg/mL）は 180 mg/kg/BID 群の対応する雄の脳内濃度（2.62 µg/mL）の 1/4 未満であった。CSF 中濃度は一貫して脳内濃度より低かった。TAK-620 の脳、CSF 及び硝子体液中の濃度は概ね血漿中濃度と平行していた。

2.6.4.4.2 タンパク結合及び血球移行

2.6.4.4.2.1 In vitro 試験

：**添付資料番号 4.2.2.3-4（参考）、4.2.2.3-5（参考）、4.2.2.3-6（参考）、4.2.2.3-7（参考）、4.2.2.3-8（参考）、4.2.2.3-9（参考）、4.2.2.3-10（参考）、4.2.2.3-11（参考）、4.2.2.4-1（参考）、4.2.2.4-9（参考）、4.2.2.3-12（参考）**

CD-1 マウス、Wistar Han ラット、New Zealand White ウサギ及びカニクイザルの血漿における TAK-620（1、5 及び 25 µg/mL）及びその代謝物 VP 44469（0.3、1.5 及び 7.5 µg/mL）のタンパク結合について、平衡透析法で検討した（4.2.2.3-4、2.6.5.6）。いずれの動物種でも、TAK-620 は中程度に血漿タンパク質と結合し、マウス、ラット、ウサギ及びサルの血漿におけるタンパク結合率の全体の平均値はそれぞれ 93.8%、87.8%、89.7%及び 89.5%であった。VP 44469 の血漿タンパク結合率は、TAK-620 と同程度であったウサギ血漿を除き、TAK-620 よりも低く、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける VP 44469 の血漿タンパク結合率の全体の平均値はそれぞれ 76.1%、71.4%、90.9%及び 78.3%であった。マウス、ラット及びウサギにおける TAK-620 及び VP 44469 の血漿中非結合型分率は、評価した最高濃度でより高かった。

雄性 Wistar Han ラット及び雄性カニクイザルにおける TAK-620（0.5、5 又は 50 µM）の血漿タンパク結合について、平衡透析法で検討した（4.2.2.3-5、2.6.5.6）。TAK-620 0.5、5 及び 50 µM でのタンパク結合率の平均値は、ラットでそれぞれ 88.3%、88.0%及び 82.7%、サルでそれぞれ 91.7%、89.8%及び 85.6%であった。2 時間（92.1%）又は 6 時間（89.6%）の時点で、TAK-620（5 µM）のラット血漿タンパク結合率に顕著な差はみられなかった。

別の試験で、マウス、ラット、カニクイザル及びヒトにおける TAK-620 の血漿タンパク結合について、ヒト血漿では 0.05～200 µg/mL 並びにマウス、ラット及びサル血漿では 0.05～20 µg/mL の濃度で、平衡透析法で検討した（4.2.2.3-6、2.6.5.6）。TAK-620 の血漿タンパク結合率はヒトでは非常に高く、サル、ラット及びマウスではヒトよりやや低かった。血漿タンパク結合率の平均値は、マウス、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 84.7%、88.1%、83.9%

及び 98%であった。いずれの動物種でも、TAK-620 濃度の上昇に伴い血漿タンパク結合率はわずかに低下した。

TAK-620 0.473～35.6 μg/mL の ex vivo タンパク結合について、腎機能障害を有する被験者（5.3.3.3-2）又は肝機能障害を有する被験者（5.3.3.3-3）から採取したヒト血漿検体を用いて、平衡透析法で検討した（4.2.2.3-7、2.6.5.6）。腎機能障害を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者から採取した検体において TAK-620 はすべての濃度で血漿タンパク結合率が高く、タンパク結合の程度は概して血漿中濃度に依存しないことが示された。血漿中結合率の全体の平均値は、腎機能正常被験者の血漿検体では 98.9%、軽度／中等度腎機能障害を有する被験者では 98.8%、高度腎機能障害を有する被験者では 98.7%であった。肝機能正常被験者及び中等度肝機能を有する被験者から採取したヒト血漿検体における結合率の全体の平均値はそれぞれ、98.5%及び 98.8%であった。

TAK-620 のウシ胎仔血清（FBS）中タンパク質に対する結合について、平衡透析法を用いた in vitro 試験で検討した（4.2.2.3-8、2.6.5.6）。TAK-620 0.05、0.25 及び 1.25 μg/mL を添加した 5% FBS 培地及び 10% FBS 培地で 4 時間インキュベートした。TAK-620 0.05、0.25 及び 1.25 μg/mL の結合率の平均値は、5% FBS 培地でそれぞれ 60.3%、48.4%及び 47.7%、10% FBS 培地でそれぞれ 71.7%、69.7%及び 61.4%と推定された。

TAK-620 のヒト血液タンパク質との結合について、2 つの試験で検討した。最初の予備的な試験では、無血清培地中でインキュベートしたとき、ヒト赤血球及び急性リンパ芽球性白血病小児由来リンパ芽球細胞（CEM）株で TAK-620 がそれぞれ 100 倍及び 20 倍濃縮され、TAK-620 は膜タンパク質（22%）及び細胞質タンパク質（76%）のいずれにも可逆的に結合した（4.2.2.3-9）。血液の存在下で赤血球との総結合率は 1/50 に低下し、40%ヒト血漿の存在下で CEM 細胞との総結合率は 1/20 に低下したことから、TAK-620 は細胞質のタンパク質及びヒト血漿タンパク質と強力かつ可逆的に結合することが示唆された。次の試験では、複数種の血液中タンパク質〔ヒト血清アルブミン（HSA）、α1-酸性糖タンパク質（AGP）、高密度リポタンパク質及び γ-グロブリン〕と結合した TAK-620 の解離定数（K_d）を蛍光消光法（37°C、pH 7.0）で評価した（4.2.2.3-10、2.6.5.8）。その結果、HSA、AGP、高密度リポタンパク質及び γ-グロブリンに対する K_d 値は、それぞれ 63、9.4、80 及び約 800 μM であった。AGP に対する TAK-620 の結合親和性は HSA より高かったが、血清アルブミンはヒト血漿中により高濃度で存在するため、TAK-620 の血漿タンパク結合の大部分を占めていると考えられる。TAK-620 の HSA への結合は 37°C で速やかに平衡に達した。HSA と TAK-620 は 2 段階で反応する。一次複合体はストップフロー装置の混合時間内（1.6 ms 未満）に形成された。一次複合体から一次速度定数 46 s^{-1} で二次複合体が形成され、二次複合体は一次速度定数 25 s^{-1} で一次複合体に戻った。

TAK-620（1、5、10、20、40 及び 80 μg/mL）と HSA（40 mg/mL）及び AGP（1 mg/mL）の結合について、平衡透析法で検討した（4.2.2.3-11、2.6.5.6）。TAK-620（1、5、10、20、40 及び 80 μg/mL）は HSA に中程度に結合し、結合率の平均値はそれぞれ 90.6%、90.4%、89.4%、89.9%、86.3%及び 84.3%であった。タンパク結合の程度は濃度範囲 1～20 μg/mL では濃度に依存しなかった。しかし、40 及び 80 μg/mL では HSA 溶液中の非結合型分率がわずかに上昇した。これらのデータから、HSA が TAK-620 の血漿タンパク結合に寄与していることが示唆されたが、TAK-620 のヒト血漿に対する結合の程度は説明できなかった。血漿と HSA に

おける TAK-620 の結合の違いは、TAK-620 が血漿中でリポタンパク質に結合することによるものである可能性がある。TAK-620 の AGP に対する結合の程度は HSA よりも低く、1、5、10、20、40 及び 80 µg/mL の濃度での結合率はそれぞれ 61.6%、57.4%、53.1%、34.8%、0%未満及び 0%未満であり、濃度依存性がみられた。高濃度の TAK-620 40 及び 80 µg/mL では AGP に対するタンパク結合がみられず、AGP は TAK-620 が結合する重要な血漿タンパク質ではないと考えられた。

In vitro 代謝試験で、TAK-620（0.5 µM）の HLM（0.5 mg/mL）との結合について、平衡透析法で検討した（4.2.2.4-1、2.6.5.10）。検体の分析には部分的にバリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いた。HLM における TAK-620（0.5 µM）の非結合型分率は 0.73 と推定された。

ヒト ADME 試験（5.3.3.1-2）で、総放射能、TAK-620 及び VP 44469 の半減期はそれぞれ 65.8、6.42 及び 6.96 時間であり、投与後 72 時間に血漿中から検出された代謝物によるものではない放射能（4.2.2.4-9）が長時間（48～144 時間）検出されたことから、TAK-620 が共有結合する可能性及び生体内活性化する可能性を検討する試験を実施した。ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）の存在下及び非存在下で HLM と 0 及び 60 分間インキュベート、並びに NADPH の存在下のみでマウス、ラット及びサル肝ミクロソームと 0 及び 60 分間インキュベートして、TAK-620 とタンパク質の共有結合について検討した（4.2.2.3-12、2.6.5.8）。HLM とのインキュベートでは、NADPH 存在下及び非存在下で 0 分後の時点でタンパク質と共有結合している[^{14}C]TAK-620 関連物質の濃度は、それぞれ 4.59 及び 4.78 pmol equiv/mg protein であった。NADPH 存在下及び非存在下で 60 分後の時点でタンパク質と結合している[^{14}C]TAK-620 関連物質の濃度は、それぞれ 48.2 及び 7.07 pmol equiv/mg protein であった。マウス肝ミクロソームと[^{14}C]TAK-620 のインキュベートでは、タンパク質と共有結合している TAK-620 関連物質の濃度は、0 及び 60 分後の時点でそれぞれ 9.35 及び 96.4 pmol equiv/mg protein であった。ラット肝ミクロソームと[^{14}C]TAK-620 のインキュベートでは、タンパク質と共有結合している TAK-620 関連物質の濃度は、0 及び 60 分後の時点でそれぞれ 10.5 及び 64.5 pmol equiv/mg protein であった。サル肝ミクロソームと[^{14}C]TAK-620 のインキュベートでは、タンパク質と共有結合している TAK-620 関連物質の濃度は、0 及び 60 分後の時点でそれぞれ 10.4 及び 90 pmol equiv/mg protein であった。ヒト、マウス、ラット及びサル肝ミクロソームで、生体内活性化によりタンパク質に共有結合している TAK-620 関連物質の濃度はそれぞれ 43.6、87.1、53.9 及び 79.6 pmol equiv/mg protein であった。このデータから、TAK-620 が NADPH 依存的なプロセスを介して生体内活性化され、反応性代謝物が肝ミクロソームタンパク質に共有結合したことが示唆された。他の非臨床試験の動物種と比べて、HLM に対する結合率は最も低かった。

2.6.4.4.2.1.1 血液／血漿分配比

：**添付資料番号 4.2.2.3-5（参考）、4.2.2.3-13（評価）**

雄性 Wistar Han ラット及び雄性カニクイザルにおける TAK-620（0.5 及び 5 µM）の in vitro 血液／血漿分配比について、平衡透析法で検討した（4.2.2.3-5、2.6.5.8）。

ラット血液を用いた TAK-620（5 µM）の血液／血漿分配比の検討では、0.5 及び 2 時間後の血球分配係数（Kp）の値に顕著な差は認められなかった（それぞれ 3.11 及び 3.85）。血球

移行率は 70.9%～75.2%（平均値：73.2%）と算出された。TAK-620（0.5 及び 5 μM）はラット及びサルの赤血球にある程度分布し、Kp の平均値はラット血液で 4.16、雄性サル血液で 7.41 であったが、その程度は陽性対照とした chlorthalidone より低かった。血球移行率の平均値はラットで 71.7%、サルで 80.6%であった。

プールした男女ヒト血液（3 例）を用いて、TAK-620（0.005、0.05、0.5 及び 10 μg/mL）の血液／血漿分配比を検討した（4.2.2.3-13、2.6.5.8）。TAK-620 はヒト赤血球に分布することが示され、血液／血漿分配比の全体との平均値は 1.37（0.005、0.05、0.5、10 μg/mL でそれぞれ 1.41、1.46、1.43、1.18）であった。各時点の分配比を比較したところ、TAK-620 はインキュベート開始後 10 分以内に速やかに赤血球に分布し、明らかな濃度依存性や時間依存性はないことが示唆された。

2.6.4.4.2.2 In vivo 試験

2.6.4.4.2.2.1 マウス

：**添付資料番号 4.2.2.2-2（参考）**

予備的な試験で、CD-1 マウスに TAK-620（10 mg/kg）を単回経口投与又は単回静脈内投与し、限外濾過法で、CD-1 マウスにおける TAK-620 の血漿タンパク結合について評価した（4.2.2.2-2）。TAK-620（125 μM）のマウス血漿タンパク結合率は約 85%であった。

2.6.4.4.2.2.2 血液／血漿分配比

：**添付資料番号 4.2.2.5-3（評価）**

雄性 Sprague-Dawley（白色）ラット（7 匹）及び雄 Long Evans（有色）ラット（9 匹）に [^{14}C]TAK-620 10 mg/kg を単回経口投与し、投与後 24 時間までの各時点で、in vivo 血液／血漿分配比について QWBA で検討した（2.6.5.5）。投与後 0.5～24 時間のすべての時点で、血液／血漿分配比は両系統で同程度であり、1 を上回ったことから、DRM は主に血液の細胞画分に分布することが示された。

2.6.4.4.3 胎盤移行試験

TAK-620 の胎盤移行を検討する試験は実施されていない。

2.6.4.4.4 乳汁中移行試験

TAK-620 又はその代謝物の乳汁中移行を検討する試験は実施されていない。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 代謝物の検索

2.6.4.5.1.1 In vitro 試験

：**添付資料番号 4.2.2.4-1（参考）、4.2.2.4-2（参考）、4.2.2.4-3（参考）、4.2.2.4-4（参考）、4.2.2.4-5（参考）**

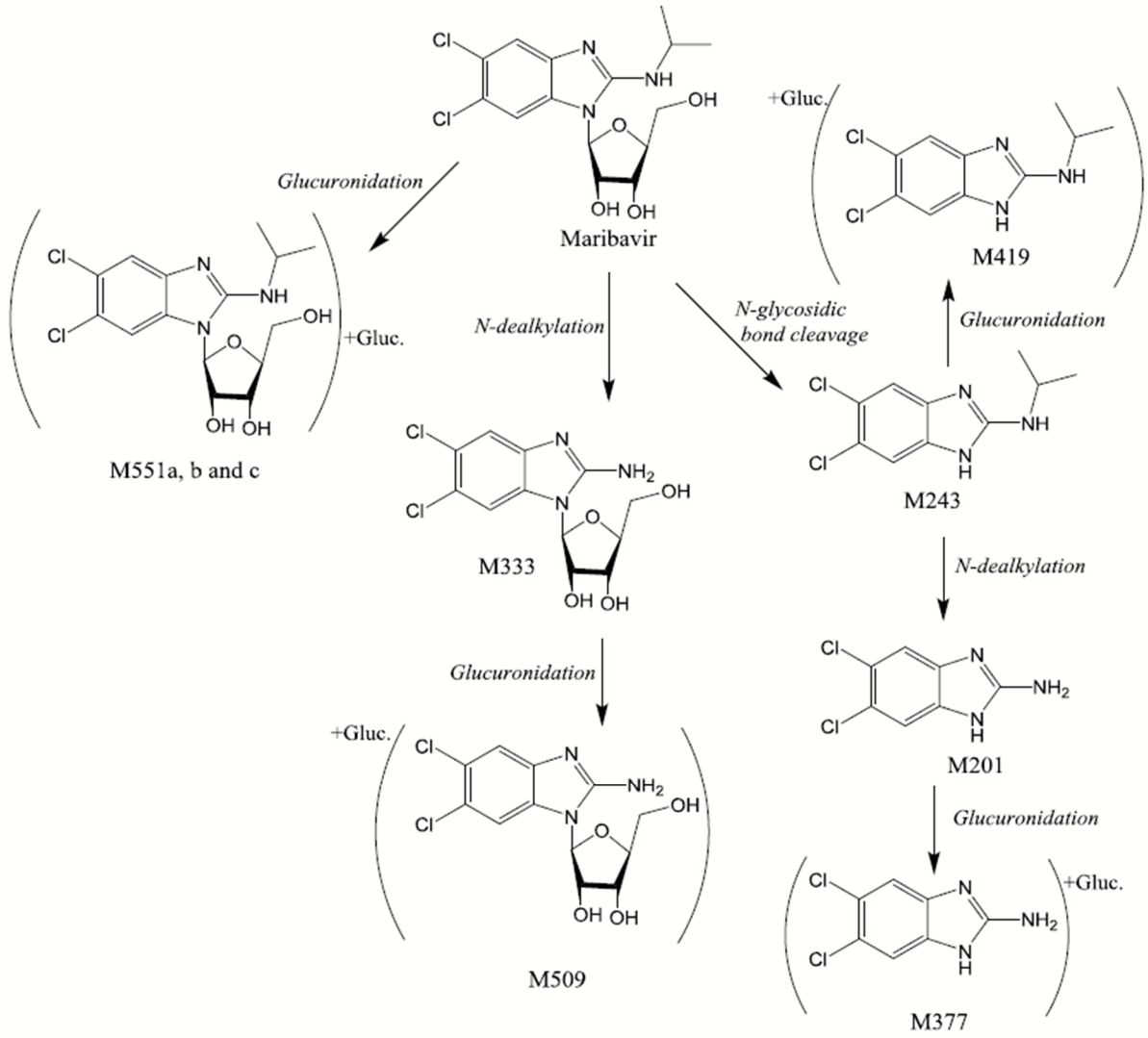
TAK-620（0.5 μM）をラット、サル及びヒト肝ミクロソーム（0.5 及び 1 mg/mL）とインキュベートして、TAK-620 の in vitro 固有クリアランス（CL_{int}）を評価した。ミクロソームタンパク質濃度は、ヒト及びサル肝ミクロソームでは 0.5 mg/mL でより良好な結果が得られ、

ラット肝ミクロソームでは 1 mg/mL が最適なタンパク質濃度であった。これらの条件下で得られた CL_{int} 値は、ラット、サル及びヒト肝ミクロソームでそれぞれ 9、35 及び 16 mL/min/kg であった（4.2.2.4-1、2.6.5.10）。追加試験で、非選択的 CYP 阻害剤である ABT の存在下及び非存在下で TAK-620 を肝細胞とインキュベートした（4.2.2.4-2、2.6.5.10）。その結果から、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞における TAK-620 の代謝は、CL_{int} 及び ABT による阻害率のいずれの点においても、動物種によって異なることが明らかになった。

TAK-620 の代謝について、ラット、サル、ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞並びに ^{14}C 放射性標識物質を用いた in vitro 試験で検討した（4.2.2.4-3、2.6.5.10）。質量分析データを用いて、各試験で生成された代謝物を確認したところ、3 つの主要代謝経路が明らかになった。一つ目は、イソプロピル基の N-脱アルキル化により VP 44469（M4）が生成され、これに続いてグルクロン酸抱合を受けて M1 が生成される経路、二つ目は、TAK-620 が直接的なグルクロン酸抱合を受けて 3 種類のグルクロン酸抱合異性体（M7a、M7b 及び M7c）が生成される経路、三つ目は、N-グリコシド結合が開裂することにより M9 及び M13 が生成され（ミクロソーム及び肝細胞）、これに続いてグルクロン酸抱合を受けてそれぞれ M2/M3 及び M8 に代謝される（肝細胞のみ）経路である。検討したすべての動物種で 3 つの経路が確認され、ヒトで検出された代謝物はラット及び／又はサルでも検出された。非臨床試験の動物種における TAK-620 の代謝の要約を図 2.6.4.5-1 に示す。

ヒト肝細胞を用いて TAK-620 の代謝物の定性的プロファイリングを検討した試験（4.2.2.4-4）では、ABT 及び TA（CYP2C9 阻害剤）を添加したとき、M7（TAK-620 の直接グルクロン酸抱合体）以外のすべての代謝物の生成がほぼ完全に阻害され、また M7 の生成も阻害された。

放射性化合物の存在下でヒト肺線維芽細胞株（MRC-5）とともに TAK-620 を最長 96 時間インキュベートした試験で、CMV への感染の有無を問わず、抽出物中から TAK-620 のリン酸化同化生成物又は代謝物は検出されなかった。したがって、CMV への感染によって検出可能な TAK-620 の同化又は代謝が生じることはなかった（4.2.2.4-5）。



ミクロソームでは M333、M243 及び M201 が、肝細胞では本図に示すすべての代謝物が検出された。
M333：VP 44469（M4）、M551a,b,c：M7a,b,c、M509：M1、M419：M2/M3、M243：M9、M337：M8、M201：M13

図 2.6.4.5-1　TAK-620 の非臨床動物種における in vitro 代謝

2.6.4.5.1.2 In vivo 試験

2.6.4.5.1.2.1 マウス

：添付資料番号 4.2.2.4-6（参考）

雌雄 CD-1 マウスに[^{14}C]TAK-620 10 mg/kg を単回静脈内投与又は単回経口投与して、代謝プロファイルを検討した（2.6.5.9）。マウスを用いた in vivo 試験では、酸化によるイソプロピル基の N-脱アルキル化により生成される VP 44469（M4）とそれに続くグルクロン酸抱合により生成される M1、加水分解による脱リボースに続いてグルクロン酸抱合により生成される M2 及び M3、並びにイソプロピルアミン部分の酸化により生成される M5 及び M6 の 6 種類の代謝物が暫定的に同定された。マウスにおいて TAK-620 は著しく代謝を受け、性差は認められなかった。本試験の排泄データについては、2.6.4.6.1（4.2.2.5-1）に要約する。

2.6.4.5.1.2.2 ラット

：**添付資料番号 4.2.2.4-7（参考）**

雌雄幼若ラットに TAK-620 50、100 又は 200 mg/kg/日を単回経口投与及び最長 28 日間反復経口投与したとき、TAK-620 の代謝は限定的であった（2.6.5.9）。すべての用量において、検討したすべての血漿検体で代謝物のプロファイルは質的に類似しており、主要な TAK-620 関連成分は未変化体であった。雌雄幼若ラットにおける TAK-620 の主要代謝経路は、酸化、N-脱アルキル化、N-グリコシド結合の加水分解及びグルクロン酸抱合であった。すべての用量において、Day 28（PND 34）の血漿中の TAK-620 関連成分は、Day 1（PND 7）の代謝物のプロファイルと比較して大幅に減少した。

2.6.4.5.1.2.3 サル

：**添付資料番号 4.2.2.4-8（参考）**

無処置の雄性サルに[^{14}C]TAK-620 を静脈内投与したとき、[^{14}C]TAK-620 の代謝には、イソプロピルアミノ基からのプロピル基の脱離による脱アルキル化（VP 44469）及びこの代謝物のグルクロン酸抱合（M1）が関与していた（2.6.5.9）。その他のグルクロン酸抱合体（M2/M3、M7a、M7b、M7c 及び M8）も同定されたが、グルクロン酸抱合の正確な位置は決定できなかった。酸化代謝物（M5/M6）並びに塩素脱離及びシステイン付加により生成された代謝物も同定された。

2.6.4.5.2 フェノタイプの検討

2.6.4.5.2.1 CYP

：**添付資料番号 4.2.2.4-10（参考）、4.2.2.4-11（評価）、4.2.2.4-12（参考）**

HLM 及び組換え CYP（rCYP）を用いた in vitro 試験で、CYP のフェノタイプを検討した（4.2.2.4-10、2.6.5.10）。TAK-620 の N-脱アルキル化代謝物（VP 44469）への代謝について、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 を用いて評価した。本試験の結果から、これらの酵素のうち TAK-620 から VP 44469 への代謝に関与しているのは CYP3A4 と CYP1A2 の 2 種類のみであることが示された。

その後、HLM 及び rCYP を用いて実施された in vitro 試験で、TAK-620 の代謝に関与する各酵素の寄与の程度について定量的に検討した（4.2.2.4-11、2.6.5.10）。TAK-620 を HLM 及び rCYP とインキュベートしたとき、1 種類の主要代謝物（N-脱アルキル化による VP 44469）及び 2 種類の微量代謝物（N-グリコシド結合の開裂による M9、並びに N-脱アルキル化及び N-グリコシド結合の加水分解による M13）が生成された。VP 44469 の生成に関与する主な酵素として CYP1A2 及び CYP3A4 が同定され、rCYP においてのみ CYP2D6 がいくらか寄与すると考えられた。TAK-620 をキニジン共存下で HLM とともにインキュベートした結果、TAK-620 の代謝に CYP2D6 の関与は認められなかった。HLM における CYP1A2 及び CYP3A4 が関与する代謝の CL_{int} を標準化したとき、TAK-620 の代謝への推定寄与率は CYP3A4 で 66.4%、CYP1A2 で 33.6%であった。HLM を用いた TAK-620 の化学的阻害試験で、ケトコナゾール及び furafylline により、VP 44469 の生成はそれぞれ 86.5%及び 29.7%阻害された。また、M9 及び M13 の生成も、ケトコナゾール及び CYP3cide により 80%以上阻害された。CYP3A4 及び CYP3A5 に阻害作用を有するケトコナゾールと CYP3A4 のみに阻害作用を有す

る CYP3cide で同程度の阻害がみられたことから、TAK-620 の代謝に CYP3A5 は寄与していないことが示唆され、rCYP のデータと一致した。また、本試験のデータは、HLM を用いた早期の試験で、ケトコナゾール及び CYP3A4 モノクローナル抗体により TAK-620 0.04～400 μM の代謝が阻害された（それぞれ 81.2%～99%超及び 62.5%～72.8%）こととも一致した（4.2.2.4-12、2.6.5.10）。

要約すると、ヒトにおける TAK-620 の酸化的代謝には、主に CYP3A4（約 70%～85%）が寄与しており、低い程度で CYP1A2（約 15%～30%）も寄与していた。

2.6.4.5.2.2 UGT

：**添付資料番号 4.2.2.6-5（評価）**

UGT 分子種選択的化学阻害剤存在下の HLM 及び組換え UGT（rUGT）を用いた試験で、TAK-620 の代謝に関与する UGT 酵素を検討した（2.6.5.12）。TAK-620 は、1 種類の主要代謝物であるグルクロン酸抱合体（M7b）及び 2 種類の微量代謝物であるグルクロン酸抱合体（M7a 及び M7c）に代謝された。rUGT 酵素を用いた検討で、M7b の生成には UGT1A1、UGT1A3 及び UGT2B7 が寄与しており、寄与の程度は小さいものの UGT1A9 も寄与していた。M7a の生成には主に UGT2B7 が寄与しており、寄与の程度は低いものの UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A9 も寄与していた。M7c の生成には UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7 が寄与していた。HLM を用いた化学的阻害試験のデータは、rUGT を用いた試験の結果と一致した。

要約すると、TAK-620 の代謝に関与する主な UGT 酵素は UGT1A1、UGT1A3 及び UGT2B7 であり、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A10 及び UGT2B15 は関与していなかった。

2.6.4.6 排泄

TAK-620 の排泄プロファイルについて、マウス、ラット及びカニクイザルを用いて検討した。

2.6.4.6.1 マウス

：**添付資料番号 4.2.2.2-2（参考）、4.2.2.4-6（参考）、4.2.2.5-1（参考）**

予備的な試験で、2 群の雄 CD-1 マウス（3 匹／群）に TAK-620（10 mg/kg）を単回静脈内投与したときの排泄プロファイルを評価した（4.2.2.2-2、2.6.5.13）。投与後 24 時間まで尿及び糞を採取し、HPLC で分析した。投与量の総回収率は低く、投与後 24 時間の時点で総投与量のわずか 12.5%であった。TAK-620 として回収された割合は 4.7%で、尿中から 3.4%、糞中から 1.3%が回収された。残りの放射能は、TAK-620 の代謝物（VP 44469）として回収され、尿中及び糞中から投与量のそれぞれ 3.7%及び 4.1%が回収された。糞中に TAK-620 が存在したことから、TAK-620 が胆汁中に排泄されていること、又は TAK-620 の代謝物が腸内で未変化体に変換されていることが示唆された。

別の試験で、雌雄 CD-1 マウス（6 匹／群）に[^{14}C]TAK-620 10 mg/kg を経口投与又は静脈内投与した（4.2.2.4-6、2.6.5.13）。投与量のうち TAK-620 として回収された割合は、経口投与したときは 30%未満、静脈内投与したときは約 20%であった。これらのデータから、マウスにおいて TAK-620 は著しく代謝を受けることが示唆された。排泄経路には量的に顕著な性

差が認められた。吸収された TAK-620 及びその代謝物は、雄性マウスでは大部分が胆汁及び／又は腸内分泌を介して糞中に排泄され、約 25%が尿中へ排泄されたのに対し、雌性マウスでは 50%が尿中に、残る 50%は胆汁及び／又は腸内分泌を介して糞中に排泄された。

雌雄 CD-1 マウス（雌雄各 6 匹／群）に[^{14}C]TAK-620（10 mg/kg）を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの排泄プロファイルを評価した（4.2.2.5-1、2.6.5.13）。投与後 168 時間まで尿及び糞を採取し、HPLC で分析した。[^{14}C]TAK-620 の単回経口投与後 7 日以内に、投与量の 16%（雄）及び 34%（雌）が尿中に、71%（雄）及び 52%（雌）が糞中に回収された。[^{14}C]TAK-620 の単回静脈内投与後 7 日以内に、投与量の 24%（雄）及び 40%（雌）が尿中に、62%（雄）及び 44%（雌）が糞中に回収された。排泄経路には量的に顕著な性差が認められた。[^{14}C]TAK-620 の大部分は糞中に排泄され、尿中排泄率は雌で雄よりも高い傾向がみられた。

2.6.4.6.2 ラット

：**添付資料番号 4.2.2.5-2（参考）、4.2.2.5-3（評価）**

無処置の雄性 Sprague-Dawley ラット（3 匹／群）に[^{14}C]TAK-620（10 mg/kg）を非絶食下で単回静脈内投与又は単回経口投与したときの排泄プロファイルを評価した（4.2.2.5-2、2.6.5.13）。投与後 111 時間まで尿及び糞を採取し、HPLC で分析した。

ラットにおいて DRM は主に糞中に回収された。基本的に、静脈内投与及び経口投与のいずれでも DRM は 111 時間以内に完全に回収され（それぞれ 95.8%及び 94.6%）、尿中及び糞中の回収率は、静脈内投与でそれぞれ 6.1%及び 89.7%、経口投与でそれぞれ 5.4%及び 89.2%であった。また、TAK-620 は大部分が未変化体として糞中に回収された。糞中の未変化体は、TAK-620 が胆汁中排泄されたもの及び腸内で胆汁中排泄された TAK-620 のグルクロン酸抱合体が腸内微生物叢による脱抱合を受けたものである可能性が考えられた。

TAK-620 の排泄プロファイルをさらに検討するため、胆管カニューレ挿入（BDC）Sprague-Dawley ラット（3 匹）に[^{14}C]TAK-620（10 mg/kg）を単回経口投与した（4.2.2.5-3、2.6.5.13）。投与後 168 時間まで尿、糞及び胆汁を採取し、シンチレーション測定法で分析した。投与量の約 20%が未変化体として排泄された。尿中及び胆汁中の総放射能の回収率の平均値は 106%であったことから、投与した放射能の約 85%が吸収されたことが示唆された。胆汁中排泄が DRM の主要排泄経路であり、投与量の約 80%を占めた。QWBA 試験でラットに[^{14}C]TAK-620（10 mg/kg）を静脈内投与したとき、小腸で高値の DRM が認められた。この結果は、TAK-620 が胆汁中に排泄されることを示唆すると考えられた（2.6.4.4.1.2.2）。

2.6.4.6.3 サル

：**添付資料番号 4.2.2.5-4（参考）、4.2.2.5-5（評価）**

雌性カニクイザル（3 匹／群）に[^{14}C]TAK-620（10 mg/kg）を絶食下で単回経口投与又は単回静脈内投与したときの排泄プロファイルを評価した（4.2.2.5-4、2.6.5.13）。投与後 96 時間まで尿及び糞を採取し、シンチレーション測定法で分析した。代謝物は HPLC で分析した。経口投与又は静脈内投与したとき、DRM の尿中及び糞中の総回収率はそれぞれ 53.0%及び 56.9%であり、DRM は完全に回収されなかった。DRM の尿中及び糞中の回収率は、経口投与でそれぞれ 17.4%及び 35.6%、静脈内投与でそれぞれ 15.9%及び 41.0%であった。TAK-620

及びその N-脱アルキル化代謝物（VP 44469）の回収率は、経口投与でそれぞれ 36.8%及び 22.1%、静脈内投与でそれぞれ 59.0%及び 16.0%であった。他の 4 種以上の代謝物が尿中に認められ、経口投与したときに回収された放射能の 15.4%、静脈内投与したときに回収された放射能の 12.6%を占めた。静脈内投与したときの糞中に TAK-620 の未変化体が存在したことから、サルにおける TAK-620 の重要な消失経路は胆汁、胃又は腸管からの排泄であることが示唆された。いくつかの代謝物で尿中排泄が重要な消失経路と考えられたが、尿中排泄は TAK-620 の重要な消失経路ではない。

TAK-620 の排泄プロファイルをさらに検討するため、無処置又は BDC 雄性カニクイザル（3 匹／群）に、[^{14}C]TAK-620（13 mg/kg）を単回静脈内投与した（4.2.2.5-5、2.6.5.14）。

無処置サル及び BDC サルで、最初の採取時点であった投与後 0.083 時間に、血漿中及び血液中の放射能の最高濃度が認められた。その後、濃度は低下し、BDC サルでは投与後 24 時間（血漿）又は 6 時間（血液）以降に、無処置サルでは投与後 72 時間（血液及び血漿）以降に BLQ となった。無処置個体及び BDC 個体の血漿中 AUC_{last} は、血液中 AUC_{last} のそれぞれ約 1/2 及び 1/1.3 であった。血漿中及び血液中の $t_{1/2}$ は、無処置個体ではそれぞれ 19.7 及び 18.2 時間と算出されたが、BDC 個体ではそれぞれ 1.36 及び 1.23 時間と非常に短かった。これに応じて、血漿中及び血液中の CL は、無処置個体でそれぞれ 337 及び 202 g/h/kg であったのに対し、BDC 個体ではそれぞれ 630 及び 399 g/h/kg と高値であった。血漿中及び血液中の放射能の V_{ss} は、無処置個体ではそれぞれ 5,450 及び 2,930 g/kg、BDC 個体ではそれぞれ 952 及び 560 g/kg であった。これらの結果から、無処置サルでは著しく腸肝循環を受けるため、BDC 個体よりも V_{ss} が大きく、半減期が長くなることが示唆された。

糞及び尿を投与後 168 時間まで採取し、HPLC で分析した。無処置サルでは、主要排泄経路は糞中であり、投与量の 14.1%及び 75.2%がそれぞれ尿中及び糞中に回収された。投与後 336 時間の総回収率は 95.3%であった。DRM の大部分は投与後 96 時間までに排泄されたが、投与後 336 時間まで低濃度の DRM が回収されたことから、すべての DRM の排泄を確認することはできなかった。BDC 個体では、DRM の主要排泄経路は胆汁中であり、投与後 168 時間までに DRM の 84.0%が排泄されたことから、サルにおける主要消失経路は胆汁中排泄であることが示唆された。投与後 0～168 時間に、DRM の約 5.16%が尿中に、約 2.36%が糞中に回収された。投与後 168 時間までの DRM の総回収率は 97%であり、大部分は投与後 8 時間までに排泄され、投与後 72 時間までに胆汁中放射能濃度は BLQ となった。

2.6.4.7 薬物動態学的 DDI

2.6.4.7.1 阻害作用

2.6.4.7.1.1 CYP

：添付資料番号 4.2.2.6-1（参考）、4.2.2.6-2（評価）、4.2.2.6-3（評価）、4.2.2.6-4（参考）

TAK-620 の CYP 阻害能について、HLM 及びマーカー基質を用いて検討した（4.2.2.6-1、2.6.5.12）。TAK-620 を 100 μM までの濃度でインキュベートしたとき、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4（ミダゾラム及びテストステロン）に対する顕著な阻害は認められず、50%阻害濃度（IC_{50}）は≥100 μM 以上であった。TAK-620 は CYP3A4 の基質であるニフェジピンを阻害し、IC_{50} は 50 μM であった。CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2C19

の濃度依存的な直接阻害が認められ、IC_{50} はそれぞれ 40、18 及び 35 μM であった。本試験で、TAK-620 による CYP 分子種特異的活性の mechanism-based 阻害はみられなかった。

その後の試験で、HLM を用いて、NADPH 存在下及び非存在下並びに 30 分間プレインキュベーションあり及びなしの条件で、CYP2B6 及び CYP2C8 の阻害並びに CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の TDI について検討した（4.2.2.6-2、2.6.5.12）。HLM における CYP2B6 及び CYP2C8 阻害に対する TAK-620 の IC_{50} は、本試験で検討した最高濃度である 100 μM 超であった。可逆的（NADPH 非存在下で 30 分間プレインキュベーション）及び不可逆的（NADPH 存在下で 30 分間プレインキュベーション）なインキュベーション条件における IC_{50} の変動は TDI の指標とされ、IC_{50} が 1.5 を超えて変動したとき、TDI 作用ありとした。HLM における CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対する TAK-620 の IC_{50} の変動の推定（外挿）値は 1 を下回った。一方、ミダゾラム及びテストステロンをプローブ基質として用いたとき CYP3A4 に対する TAK-620 の IC_{50} の変動幅はそれぞれ 1.9 超及び 3.2 であった。これらの結果から、TAK-620 は 100 μM までの濃度で CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して TDI 作用を示す可能性は低いが、CYP3A4 に対しては TDI 作用を示す可能性があることが示唆された。

さらに、HLM を用いた試験で、ミダゾラム及びテストステロンをプローブ基質として、CYP3A4 に対する TAK-620（最高濃度 250 μM）の TDI について検討した（4.2.2.6-3、2.6.5.12）。酵素不活性化速度パラメータとして、最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度（K_I）及び最大不活性化速度定数（k_{inact}）を、非線形最小二乗回帰分析で推定した。ミダゾラムをプローブ基質としたときの CYP3A4 に対する TAK-620 の TDI の K_I 及び k_{inact} は、それぞれ 41.2 μM 及び 0.0117 min^{-1} であった。テストステロンをプローブ基質としたときの CYP3A4 に対する TAK-620 の TDI の K_I 及び k_{inact} は、それぞれ 167 μM 及び 0.0357 min^{-1} であった。

VP 44469 の CYP 阻害能について、HLM を用いて検討した（4.2.2.6-4、2.6.5.12）。ミクロソーム懸濁液中で VP 44469 を 30 μM までの濃度でインキュベートしたとき、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 又は CYP3A4（ミダゾラム又はニフェジピン）に対する顕著な阻害は認められず、IC_{50} は 30 μM 超であった。VP 44469 は CYP3A4 の基質であるテストステロンを阻害したが、IC_{50} は約 30 μM であった。VP 44469 による mechanism-based 阻害は認められなかった。臨床的に意味のある濃度において VP 44469 が CYP 阻害による DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.6.4.7.1.2 UGT

：添付資料番号 4.2.2.6-5（評価）

TAK-620 の UGT 阻害能について、HLM 及び特異的プローブ基質を用いて検討した（2.6.5.12）。TAK-620 は 50 μM の濃度で UGT1A4 又は UGT1A6 の阻害作用を示さなかった。TAK-620 は 500 μM までの濃度で UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7 に対して弱い阻害作用を示し、IC_{50} はそれぞれ 184、123 及び 153 μM であった。一方、TAK-620 は UGT1A1 阻害作用を示し、IC_{50} は 32.3 μM であった。

2.6.4.7.2 誘導作用

2.6.4.7.2.1 CYP

：**添付資料番号 4.2.2.6-6（評価）、4.2.2.6-7（評価）、4.2.2.6-11（参考）**

3 例のドナー由来のヒト肝細胞を用いて、TAK-620 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現誘導能及び酵素活性誘導能を検討した（4.2.2.6-6、2.6.5.12）。

TAK-620 36 μM で、検討したドナー3 例中 2 例で CYP1A2 の mRNA の発現量が 2 倍超上昇し（2.3 倍及び 3.0 倍）、検討したドナー3 例のすべてで CYP1A2 の活性が 2 倍超上昇した（3.7 倍～4.1 倍）。TAK-620 144 μM 以上では、CYP1A2 の mRNA の発現量又は活性の上昇はみられなかった。TAK-620 36 及び 144 μM で検討したドナー3 例のすべてで CYP2B6 の mRNA の発現量が上昇し（2.8～23 倍）、36 μM で検討したドナー3 例中 2 例で CYP2B6 の活性が上昇し（2.7 及び 3.9 倍）、144 μM で検討したドナー3 例中 1 例で CYP2B6 の活性が上昇した（4.7 倍）。しかし、TAK-620 200 及び 480 μM では、CYP2B6 の mRNA の発現量又は活性の上昇はみられなかった。CYP3A4 の mRNA の発現量は、TAK-620 36 及び 144 μM で検討したドナー3 例のすべてで上昇し（それぞれ 14～18 倍及び 3.3～27 倍）、200 μM で検討したドナー2 例中 1 例で上昇した（5.2 倍）。TAK-620 は、評価した濃度を問わず、検討した 3 例のドナーのいずれにおいても、CYP3A4 の活性を上昇させなかった。TAK-620 200 μM（検討したドナー2 例中 1 例）及び 480 μM（ドナー1 例）で、細胞毒性が認められた。

結論として、TAK-620 は 36 μM の濃度で、CYP1A2 の mRNA 及び酵素活性を、36 及び 144 μM の濃度で CYP2B6 の mRNA 及び酵素活性を、36、144 及び 200 μM の濃度で CYP3A4 の mRNA を誘導した。評価した範囲内で、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の発現量又は酵素活性の上昇に濃度依存性は一貫してみられなかった。

これらのデータに基づき、ヒト肝細胞を用いて 100 μM までの濃度で TAK-620 による CYP3A4 の mRNA の発現誘導の用量反応性を検討する追加試験を実施した（4.2.2.6-7、2.6.5.12）。本試験のデータから、in vitro 試験でみられた TAK-620 による CYP3A4 の mRNA の誘導はドナー依存的であることが示唆された。測定された 50%有効濃度（EC_{50}）及び最大誘導作用（E_{max}）を表 2.6.4.7-1 に示す。同様に、ヒト肝細胞を用いて 100 μM までの濃度で TAK-620 による CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA の発現誘導の用量反応性を検討した（4.2.2.6-11、2.6.5.12）。その結果、TAK-620 は CYP1A2 に対する弱い誘導作用を示し、検討した濃度範囲では CYP2B6 に対する誘導作用を示さなかった。CYP1A2 誘導における EC_{50} 及び E_{max} を表 2.6.4.7-2 に示す。

表 2.6.4.7-1　TAK-620 による CYP3A4 の mRNA 誘導

ドナー	EC_{50}（μM）	E_{max}（誘導倍率）
1	17.9	11.1
2	12.7	10.3
3	4.90	2.02

CYP：チトクローム P450、EC_{50}：50%有効濃度、E_{max}：最大誘導作用、mRNA：メッセンジャーリボ核酸

表 2.6.4.7-2　TAK-620 による CYP1A2 の mRNA 誘導

ドナー	EC_{50}（μM）	E_{max}（誘導倍率）
1	7.54	2.83
2	73.2	8.57
3	19.6	5.11

CYP：チトクローム P450、EC_{50}：50%有効濃度、E_{max}：最大誘導作用、mRNA：メッセンジャーリボ核酸

2.6.4.7.3 トランスポーター

2.6.4.7.3.1 TAK-620 の阻害作用

2.6.4.7.3.1.1 P-gp

：**添付資料番号 4.2.2.6-8（評価）**

TAK-620（最高濃度 200 μM）の P-gp 阻害能について、Caco-2 細胞を用いて検討した（2.6.5.15）。TAK-620 は 200 μM の濃度でジゴキシンの排出比を 15.9 から 2.39 に低下させ、IC_{50} は 33.8 μM であった。

2.6.4.7.3.1.2 BCRP

：**添付資料番号 4.2.2.6-9（評価）**

TAK-620 の BCRP 阻害能について、clone of Caco-2 cell line（C2BBe1）細胞を用いて検討した（2.6.5.15）。TAK-620 は 426 μM の単一濃度で BCRP 阻害作用を示したため、IC_{50} を検討する試験を実施した。TAK-620 は BCRP 阻害作用を示し、IC_{50} は 7.05 μM であった。

2.6.4.7.3.1.3 BSEP

：**添付資料番号 4.2.2.6-9（評価）**

TAK-620 の BSEP 阻害能について、トランスポーター発現細胞の膜ベシクル及び[^{3}H]タウロコール酸（プローブ基質）を用いて検討した（2.6.5.15）。評価した濃度（1.48～359 μM）で、TAK-620 の IC_{50} は 46.5 μM であった。

2.6.4.7.3.1.4 肝／腎取込みトランスポーター

：**添付資料番号 4.2.2.6-9（評価）、4.2.2.6-10（評価）**

TAK-620 の肝／腎取込みトランスポーター阻害能について、肝トランスポーターOATP1B1、OATP1B3 及び OCT1、並びに腎トランスポーターOAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2K のそれぞれを発現させたヒト胎児腎（HEK）-293 細胞を用いて検討した（4.2.2.6-9、2.6.5.15）。トランスポーター導入細胞及びベクター導入対照細胞を用いて、TAK-620 の存在下及び非存在下で、トランスポーター特異的プローブ基質の取込みについて検討した。

TAK-620 は OAT1、OCT2 及び MATE2K のプローブ基質の取込みに対して、50%を超える阻害作用を示さなかった。その他の細胞株で TAK-620 は 50%を超える阻害を示したため、これらのトランスポーターの IC_{50} を評価した。OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT3 及び MATE1 の IC_{50} はそれぞれ 45.5、49.4、344、33.3 及び 20.4 μM であった。

また、VP 44469 の腎トランスポーター阻害能についても、OAT1、OAT3、OCT2、及び MATE1 又は MATE2K のそれぞれを発現させた HEK-293 細胞を用いて検討した（4.2.2.6-10、2.6.5.15）。

試験の結果から、VP 44469 は OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2K に対する阻害作用を示さないと考えられた。

2.6.4.7.3.2 TAK-620 が基質となる可能性

2.6.4.7.3.2.1 P-gp

：**添付資料番号 4.2.2.6-8（評価）**

TAK-620（5、50 及び 500 μM）が P-gp の基質となる可能性について、multidrug resistance-1 遺伝子を導入した Madin-Darby イヌ腎臓（MDCK）細胞（以下、MDR1-MDCK）を用いて検討した（2.6.5.15）。本試験で陽性対照としたジゴキシンの MDR1-MDCK での排出比は 66.4 であったのに対し、TAK-620 の排出比（MDR1-MDCK での排出比／MDCK 細胞での排出比）は 5、50 及び 500 μM の濃度でそれぞれ 28.8、47.8 及び 4.48 であった。シクロスポリン A 10 μM 又はケトコナゾール 20 μM の存在下で、TAK-620 5 μM の MDR1-MDCK での排出比は 114 からそれぞれ 2.47 及び 0.99 に低下したことから、TAK-620 は P-gp の基質であることが確認された。

2.6.4.7.3.2.2 BCRP

：**添付資料番号 4.2.2.6-9（評価）**

TAK-620 が BCRP の基質になるか否かを検討するため、BCRP 発現 MDCK 細胞（以下、BCRP-MDCK）及び MDCK 細胞を用いて、TAK-620 の双方向の膜透過性について検討した（2.6.5.15）。TAK-620 の排出比（BCRP-MDCK での排出比／MDCK 細胞での排出比）は 0.5、5、25 及び 50 μM の濃度でそれぞれ 27.0、29.1、22.3 及び 17.1 であった。排出比は検討したすべての条件で 2.00 を上回り、Ko143（BCRP 阻害剤）の存在下で排出が 93%減少したことから、TAK-620 は BCRP の基質であると考えられた。

2.6.4.7.3.2.3 BSEP

：**添付資料番号 4.2.2.6-9（評価）**

TAK-620（0.7～70 μM）が BSEP の基質になるか否かを検討するため、トランスポーター発現細胞の膜ベシクルを用いて取込みアッセイを実施した（2.6.5.15）。TAK-620 の取込み速度の比が 2 を下回ったため、TAK-620 は BSEP の基質ではないと考えられた。

2.6.4.7.3.2.4 肝／腎取込みトランスポーター

：**添付資料番号 4.2.2.6-9（評価）**

TAK-620 が基質になるか否かを検討するため、評価対象とする取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、又は OCT1）のそれぞれを発現させた HEK-293 細胞株及びベクター対照細胞を用いて細胞取込みアッセイを実施した（2.6.5.15）。ベクター導入対照細胞と比較して、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞で TAK-620（0.07～7 μM）の取込みに変化はみられなかったことから、TAK-620 は OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。しかし、OCT1 発現 HEK-293 細胞では、TAK-620 の取込み速度の比が 2 を上回り、レパグリニド（OCT1 阻害剤）の存在下で取込み速度が低下した。したがって、TAK-620 は OCT1 の基質であると考えられ、ミカエリス・メンテン定数（K_m）は 4.85 μM であった。

2.6.4.7.4 薬物動態学的 DDI の要約

TAK-620 は in vitro で CYP3A4、CYP1A2、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT2B7 の基質である。また、UGT1A9 の基質である可能性があり、P-gp、OCT1 及び BCRP の基質である。TAK-620 は in vitro で、CYP3A4 に対して弱い TDI 作用（ニフェジピンでみられたがミダゾラム及びテストステロンではみられなかった）、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT3、MATE1 及び BSEP に対して弱い阻害作用、BCRP に対して阻害作用を示す。TAK-620 は CYP3A4 及び CYP1A2 に対して弱い誘導作用を示すが、CYP2B6 に対する誘導作用は示さなかった。VP 44469 は in vitro で CYP3A4 に対して（時間非依存的）阻害作用を示すが、評価したその他の CYP 及び取込みトランスポーターのいずれにも阻害作用を示さなかった。

TAK-620 及び VP 44469 が複数の CYP 分子種、UGT 分子種及びトランスポーターに関する DDI を引き起こすか否かについて、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）が公表している R 値及びリスク推定値を算出した（表 2.6.4.9-1～表 2.6.4.9-13）。適用可能なリスク推定値の計算結果に基づくと、TAK-620 は各 OATP の基質に対して臨床的に問題となる DDI を引き起こさないと考えられるが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、UGT1A1、OAT3、MATE1、P-gp 及び BCRP については、カットオフ値を上回ったため、さらなる検討を要する根拠となった。「「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号、以下、国内 DDI ガイドライン）に基づく検討から、TAK-620 は CYP3A4 に対する TDI 作用又は CYP3A4 及び CYP1A2 に対する誘導作用による臨床 DDI が生じる可能性が示唆された。

VP 44469 による CYP3A4 に対する可逆的阻害リスクの R 値から、VP 44469 による CYP3A4 を介した臨床 DDI が生じる可能性が示唆されたが、国内 DDI ガイドラインを基に算出された R 値は 1.04 であり、カットオフ値の 1.02 をわずかに超える程度であった。このように VP 44469 は in vitro で CYP3A4 の弱い阻害剤になり得ることが示唆されたが、TAK-620 を用いた CYP プローブ基質との臨床 DDI 試験（1263-100 試験）では、感受性の高い CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に臨床的に意味のある影響はみられなかったことから（表 2.7.2.3-23 及び図 2.7.2.3-17）、臨床的に意味のある濃度において VP 44469 が臨床的に問題となる DDI を引き起こさないと考えられる。

2.6.4.8 考察及び結論

実験動物における TAK-620 を経口投与したときのバイオアベイラビリティは 42%～100%超と、中程度～高かった。TAK-620 を反復経口投与したときの全身曝露量は、マウスでは概して雄で雌よりも高かったが、ラットでは雌で雄よりも高く（約 2 倍）、サルでは顕著な性差はみられなかった。すべての動物種で C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は用量の増加に伴って増加した。用量比例性について一貫性はみられず、高用量では用量比を下回って増加し、幼若ラットでは用量比を上回って増加する傾向がみられた。固定用量での全身曝露量は生後日数に従って減少し、AUC_{last} 及び C_{max} は PND 7 で PND 34 よりも高かった。これは、幼若ラットでは出生から成熟までの間に薬物代謝酵素及びトランスポーターが発達するためと考えられる。また、反復経口投与による蓄積性は、ラット及びサルでみられ、マウスでは高用量を投

与したときにみられた。低用量で静脈内投与（5～10 mg/kg）及び経口投与（10 mg/kg）したときの見かけの $t_{1/2}$ はばらつきが大きく、マウスで 1.18～1.68 時間、ラットで 0.38～2.74 時間、サルで 11.5 時間であった。マウス、ラット及びサルの血漿中濃度は TAK-620 で代謝物である VP 44469 よりも高かった。

TAK-620 の in vitro での血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、ウサギ及びサルでは中程度で、それぞれ 84.7%～93.8%、82.7%～88.3%、89.7%及び 83.9%～91.7%であり、ヒトでは高く、98%であった。血漿タンパク結合には HSA が寄与していることが示されたが（HSA に対する結合率：84.3%～90.6%）、これによって TAK-620 のヒト血漿に対する結合の程度を説明できなかった。血漿と HSA における TAK-620 の結合の違いは、TAK-620 がヒト血漿でリポタンパク質に結合することによるものである可能性が考えられた。しかし、AGP は TAK-620 が血漿中で結合する重要なタンパク質ではないと考えられた。TAK-620 は、HLM タンパク質にも中程度に結合することが確認されている。NADPH 存在下で肝ミクロソームと[^{14}C]TAK-620 をインキュベートしたとき、TAK-620 は NADPH 依存的なプロセスを介して生体内活性化される可能性がある。肝ミクロソームタンパク質と TAK-620 の共有結合を動物種間で比較した結果、評価したすべての動物種（マウス、ラット、サル及びヒト）において共有結合が認められ、結合量は HLM で最も少なかった（約 48 pmol equiv/mg protein）。血液／血漿分配比の平均値は、ラットで 4.2、サルで 7.4、ヒトで 1.4 であった。

ラットに[^{14}C]TAK-620 を経口投与したとき、TAK-620 は全身に広く分布し、高濃度の放射能が検出された主な組織は、肝臓、腎臓、腎皮質、腎髄質及び消化管であった。TAK-620 の血液脳関門の透過性は低く、通過量は定量不能であった。Long Evans ラットの眼のブドウ膜及び有色皮膚における分布傾向から、[^{14}C]TAK-620 由来放射能はメラニン親和性があることが示唆されたが、白色 Swiss マウス胚線維芽細胞株（BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞）を用いた in vitro 毒性試験で TAK-620 に光毒性を示さないことが確認された（2.6.6.8.3）。

ラット、サル及びヒトのプール肝ミクロソーム及び初代培養肝細胞を用いた in vitro 代謝試験により、主要代謝経路は、N-脱アルキル化による VP 44469（2-アミノ-5,6-ジクロロ-1-β-L-リボフラノシル-1*H*-ベンゾイミダゾール）の生成及び直接的なグルクロン酸抱合であることが示された。ラット及びサルの肝細胞ではグルクロン酸抱合が主要代謝経路であるのに対し、ヒト肝細胞ではグルクロン酸抱合はほとんど認められず、N-脱アルキル化が主要な代謝経路であると考えられ、種差が認められた。ヒト肝細胞培養系に ABT 及び TA を添加したとき、M7（TAK-620 の直接グルクロン酸抱合体）以外のすべての代謝物の生成がほぼ完全に阻害され、また M7 の生成も ABT 及び TA により阻害された。

HLM で、TAK-620 の酸化的代謝には主に CYP3A4 が寄与し、CYP1A2 のわずかな関与も認められた。CYP が関与する経路は、N-脱アルキル化による VP 44469 の形成及び脱リボシル化である。TAK-620 の VP 44469 への代謝における CYP3A4 の役割を in vitro 試験でさらに検討した。ケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）及び CYP3A4 中和抗体の存在下で TAK-620 の VP 44469 への代謝が阻害されたことから、TAK-620 の VP 44469 への代謝に関与する主要な CYP 分子種は CYP3A4 であることが示唆された。HLM における TAK-620 の CL_{int} は 16 mL/min/kg であった。ヒトでは UGT1A1、UGT1A3、UGT2B7 が TAK-620 のグルクロン酸抱合に関与することが明らかにされ、UGT1A9 が関与する可能性も示されたが、いずれも CL_{int} が非常に低値であったため、定量することはできなかった。

In vivo で認められた TAK-620 の主要代謝物は HLM 中でインキュベートしたときにも認められた。In vivo 試験により、マウス、ラット及びサルでは胆汁中排泄及び代謝が主要消失経路であることが示されている。In vivo で動物種を通じてみられた TAK-620 の主要代謝経路は、酸化、N-脱アルキル化、N-グリコシド結合の加水分解及びグルクロン酸抱合であった。評価したすべての動物種で、VP 44469（イソプロピル基の N-脱アルキル化）が代謝物として認められた。

吸収された TAK-620 及びその代謝物は、雄性マウスでは主に胆汁及び／又は腸内分泌を介して糞中に排泄され、約 25%が尿中へ排泄されたのに対し、雌性マウスではそれぞれ約 50%が胆汁及び／又は腸内分泌を介して糞中並びに尿中へ排泄された。尿中及び糞中に回収された放射能の大部分は未変化体及び代謝物 VP 44469 であった。ラットでは、経口投与又は静脈内投与したときの主要消失経路は胆汁中排泄であり、投与した薬物の 89%超が未変化体として糞中に回収され、腸肝循環が認められた。

TAK-620 は in vitro において CYP3A4 に対して弱い TDI 作用を示し、CYP3A4 及び CYP1A2 に対して弱い誘導作用を示す。

TAK-620 は in vitro で CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9、UGT2B7、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT3、MATE1 及び BSEP に対して弱い阻害作用を示し、BCRP に対して阻害作用を示した。TAK-620 は、P-gp、OCT1 及び BCRP の基質であったが、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の基質ではないことが示された。TAK-620 は in vitro で CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2D6、CYP2E1、UGT1A4 及び UGT1A6 並びに OCT2、OAT1 及び MATE2K に対して阻害作用を示さなかった。TAK-620 は CYP2B6 に対して誘導作用を示さなかった。

臨床的に意味のある濃度において VP 44469 が CYP 阻害による DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる。VP 44469 は、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K に対しても阻害作用を示さない。

要約すると、TAK-620 は、中程度～高度に吸収され、能動的な排出を受け、動物に高用量を投与したときの曝露量は用量比を下回って増加する傾向を示した。反復投与による蓄積はほとんど認められず、CL は中程度～高値であり、分布容積は中程度であり、半減期はマウス及びラットでは短く、カニクイザルでは長かった。経口投与したときのバイオアベイラビリティは中程度～高かった。血漿タンパク結合率は高かった。赤血球への分配比はラット及びサルで高く（血液／血漿分配比の平均値はそれぞれ 4.2 及び 7.4）、ヒトで低かった（血液／血漿分配比の平均値は 1.4）。脳組織への分布は認められなかった。TAK-620 は in vitro で CYP3A4、CYP1A2、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT2B7 の基質である。また、UGT1A9 の基質である可能性があり、P-gp、OCT1 及び BCRP の基質である。TAK-620 は in vitro で CYP3A4 に対して弱い TDI 作用を示し（ニフェジピンでみられたがミダゾラム及びテストステロンではみられなかった）、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、OCT1、OAT3、MATE1 及び BSEP に対して弱い阻害作用を示し、BCRP に対して阻害作用を示した。

2.6.4.9 図表

表 2.6.4.9-1 TAK-620 の DDI リスクの検討に用いられたパラメータ

パラメータ	単位	値	出典
分子量	g/mol	376.24	-
$f_{u,p}$	NA	0.02	4.2.2.3-6
$f_{u,b}$	NA	0.015	計算式(a)
k_a	min^{-1}	0.0215	母集団 PK 解析（ICON 0021-0582）
F_a	NA	0.9	5.3.5.3-1
F_g	NA	1(b)	-
ヒト Q_h	L/min	1.50(c)	-
$K_{B/P}$	NA	1.37	4.2.2.3-13
I_{max} (C_{max})	μM	45.7	母集団 PK 解析（ICON 0021-0582）
ヒト経口用量	mg	400	-
HLM $f_{u,inc}$	NA	0.73	4.2.2.4-1
I_{gut}	μM	4250	計算式(d)
$I_{max,u}$	μM	0.914	計算式(e)
$I_{in,max}$	μM	55.7	計算式(f)
$I_{inlet,max}$	μM	76.3	計算式(g)

C_{max}：最高血漿中濃度、DDI：薬物相互作用、F_a：吸収率、F_g：消化管アベイラビリティ、$f_{u,b}$：血中非結合型分率、$f_{u,p}$：血漿中非結合型分率、HLM $f_{u,inc}$：ヒト肝ミクロソーム中非結合型分率、I_{gut}：相互作用薬の腸管内濃度、$I_{in,max}$：肝臓へ流入する阻害剤の最高血漿中濃度、$I_{inlet,max}$：肝臓へ流入する阻害剤の最高血中濃度の推定値、I_{max}：ヒトにおける C_{max}、$I_{max,u}$：ヒトにおける非結合型 C_{max}、k_a：吸収速度定数、$K_{B/P}$：血液／血漿分配比、NA：該当なし、PK：薬物動態、Q_h：肝血流速度

(a) $f_{u,b} = f_{u,p}/K_{B/P}$

(b) 米国食品医薬品局のガイダンスによる。不明の場合は F_g=1 とした。

(c) [2]

(d) I_{gut} =ヒトにおける経口投与用量/250 mL

(e) $I_{max,u} = I_{max} \times f_{u,p}$

(f) $I_{in,max} = I_{max} + (F_a \times F_g \times k_a \times$用量$)/Q_h/K_{B/P}$

(g) $I_{inlet,max} = [I]_{max,b} + F_a \times F_g \times k_a \times$用量$/Q_h$（式中、$[I]_{max,b} = I_{max} \times K_{B/P}$）

表 2.6.4.9-2 VP 44469 の DDI リスクの検討に用いられたパラメータ

パラメータ	単位	値	出典
分子量	g/mol	334.2	-
$f_{u,p}$	NA	0.10	5.3.3.1-1
I_{max}	μM	4.64	5.3.3.4-5
$I_{max,u}$	μM	0.464	計算式(a)
HLM $f_{u,inc}$	NA	0.73	TAK-620 と同等と仮定した

C_{max}：最高血漿中濃度、DDI：薬物相互作用、$f_{u,p}$：血漿中非結合型分率、HLM $f_{u,inc}$：ヒト肝ミクロソーム中非結合型分率、I_{max}：ヒトにおける C_{max}、$I_{max,u}$：ヒトにおける非結合型 C_{max}、NA：該当なし

(a) $I_{max,u} = I_{max} \times f_{u,p}$

表 2.6.4.9-3　TAK-620 の DDI リスクの検討：代謝酵素（FDA 及び EMA）

代謝酵素	基質（μM）	IC_{50} (μM)	FDA		EMA	
			R_1 (a)(b)	$R_{1,gut}$ (a)(c)	$I_{max,u}/K_{i,u}$ (d)	$I_{gut}/K_{i,u}$ (e)
CYP1A2	フェナセチン（25）	40	1.06	292	0.063	291
CYP2C9	トルブタミド（140）	18	1.14	648	0.14	647
CYP2C19	(S)-mephenytoin（50）	35	1.07	334	0.072	333
UGT1A1	β-エストラジオール（10）	32.3	-	-	0.078	360
UGT1A3	ケノデオキシコール酸（10）	184	-	-	0.014	63
UGT1A9	プロポフォール（50）	123	-	-	0.020	95
UGT2B7	AZT（500）	153	-	-	0.016	76

出典：4.2.2.6-1、4.2.2.6-5、FDA ガイダンス[3]、EMA ガイダンス[4]
AZT：アジドチミジン、CYP：チトクローム P450、DDI：薬物相互作用、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、HLM $f_{u,inc}$：ヒト肝ミクロソーム中非結合型分率、IC_{50}：50%阻害濃度、I_{gut}：相互作用薬の腸管内濃度（投与量/250 mL として算出）、$I_{max,u}$：定常状態における相互作用薬の非結合型最高血漿中濃度、$K_{i,u}$：In vitro 試験で算出した非結合型阻害定数〔（IC_{50}/2）×HLM $f_{u,inc}$ として推定〕、UGT：ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
(a) 各パラメータの算出に用いられたパラメータの入力値については表 2.6.4.9-1 を参照
(b) $R_1=1+(I_{max,u}/K_{i,u})$、阻害基準≥1.02
(c) $R_{1,gut}=1+(I_{gut}/K_{i,u})$、阻害基準≥11
(d) 阻害基準≥0.02
(e) 阻害基準≥10

表 2.6.4.9-4　TAK-620 の DDI リスクの検討：代謝酵素（PMDA）

代謝酵素	基質（μM）	IC_{50} (μM)	PMDA	
			R_1 (a)(b)	$R_{1,gut}$ (a)(c)
CYP1A2	フェナセチン（25）	40	1.06	292
CYP2C9	トルブタミド（140）	18	1.14	648
CYP2C19	(S)-mephenytoin（50）	35	1.07	334
UGT1A1	β-エストラジオール（10）	32.3	1.08	361
UGT2B7	AZT（500）	153	1.016	77

出典：4.2.2.6-1、4.2.2.6-5、国内 DDI ガイドライン
AZT：アジドチミジン、CYP：チトクローム P450、DDI：薬物相互作用、HLM $f_{u,inc}$：ヒト肝ミクロソーム中非結合型分率、IC_{50}：50%阻害濃度、I_{gut}：相互作用薬の腸管内濃度（投与量/250 mL として算出）、$I_{max,u}$：定常状態における相互作用薬の非結合型最高血漿中濃度、$K_{i,u}$：In vitro 試験で算出した非結合型阻害定数〔（IC_{50}/2）×HLM $f_{u,inc}$ として推定〕、PMDA：医薬品医療機器総合機構、UGT：ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
(a) 各パラメータの算出に用いられたパラメータの入力値については表 2.6.4.9-1 を参照
(b) $R_1=1+(I_{max,u}/K_{i,u})$、阻害基準≥1.02
(c) $R_{1,gut}=1+(I_{gut}/K_{i,u})$、阻害基準≥11

表 2.6.4.9-5　VP 44469 の DDI リスクの検討：CYP3A4（FDA 及び EMA）

CYP 分子種	基質（μM）	IC_{50} (μM)	FDA R_1 (a)(b)	EMA $I_{max,u}/K_{i,u}$ (c)
3A4 (d)	テストステロン（50）	30	1.04	0.042

出典：4.2.2.6-4、FDA ガイダンス[3]、EMA ガイダンス[4]
CYP：チトクローム P450、DDI：薬物相互作用、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、HLM $f_{u,inc}$：ヒト肝ミクロソーム中非結合型分率、IC_{50}：50%阻害濃度、I_{gut}：相互作用薬の腸管内濃度（投与量/250 mL として算出）、$I_{max,u}$：定常状態における相互作用薬の非結合型最高血漿中濃度、$K_{i,u}$：In vitro 試験で算出した非結合型阻害定数〔（IC_{50}/2）×HLM $f_{u,inc}$ として推定〕
(a) 各パラメータの算出に用いられたパラメータの入力値については表 2.6.4.9-2 を参照
(b) $R_1=1 + (I_{max,u}/ K_{i,u})$、阻害基準≥1.02
(c) 阻害基準≥0.02
(d) VP 44469 は、評価した濃度範囲で、CYP3A4 の基質であるミダゾラム（5 μM）又はニフェジピン（10 μM）の代謝を 50%以上阻害しなかった。

表 2.6.4.9-6　VP 44469 の DDI リスクの検討：CYP3A4（PMDA）

CYP 分子種	基質（μM）	IC_{50} (μM)	PMDA R_1 (a)(b)
CYP3A4 (c)	テストステロン（50）	30	1.04

出典：4.2.2.6-4、国内 DDI ガイドライン
CYP：チトクローム P450、DDI：薬物相互作用、HLM $f_{u,inc}$：ヒト肝ミクロソーム中非結合型分率、IC_{50}：50%阻害濃度、$I_{max,u}$：定常状態における相互作用薬の非結合型最高血漿中濃度、$K_{i,u}$：In vitro 試験で算出した非結合型阻害定数〔（IC_{50}/2）×HLM $f_{u,inc}$ として推定〕、PMDA：医薬品医療機器総合機構
(a) 各パラメータの算出に用いられたパラメータの入力値については表 2.6.4.9-2 を参照
(b) $R_1=1+(I_{max,u}/K_{i,u})$、阻害基準≥1.02
(c) VP 44469 は、評価した濃度範囲で、CYP3A4 の基質であるミダゾラム（5 μM）又はニフェジピン（10 μM）の代謝を 50%以上阻害しなかった。

表 2.6.4.9-7　TAK-620 の DDI リスクの検討：肝／腎薬物トランスポーター（FDA 及び EMA）

トランスポーター	IC_{50} (μM)	FDA $1+(f_{u,p}\times I_{in,max})/IC_{50}$ (a)	FDA $I_{max,u}/IC_{50}$(b)	EMA $25\times(I_{u,inlet,max}/IC_{50})$ (c)(d)	EMA $50\times C_{max,u}/IC_{50}$ (c)(e)
OATP1B1	45.5	1.02	-	0.61	-
OATP1B3	49.4	1.02	-	0.56	-
OAT3	33.3	-	0.03	-	1.4
MATE1	20.4	-	0.04	-	2.2

出典：4.2.2.6-9、FDA ガイダンス[3]、EMA ガイダンス[4]
各パラメータの算出に用いられたパラメータの入力値については表 2.6.4.9-1 を参照
$C_{max,u}$：定常状態における非結合型最高血漿中濃度、DDI：薬物相互作用、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、$f_{u,b}$：血中非結合型分率、$f_{u,p}$：血漿中非結合型分率、IC_{50}：50%阻害濃度、$I_{in,max}$：肝臓へ流入する阻害剤の最高血漿中濃度、$I_{inlet,max}$：肝臓へ流入する阻害剤の最高血中濃度の推定値、I_{max}：定常状態における相互作用薬の最高血漿中濃度、$I_{max,u}$：定常状態における相互作用薬の非結合型最高血漿中濃度、$I_{u,inlet,max}$：肝臓へ流入する阻害剤の非結合型最高血中濃度の推定値、MATE：multidrug and toxin extrusion、OAT：organic anion transporter、OATP：organic anion transporting polypeptide
(a) 阻害基準≥1.1
(b) 阻害基準≥0.1
(c) 阻害基準≥1
(d) $I_{u,inlet,max} = f_{u,b}\times I_{inlet,max}$
(e) $C_{max,u} = I_{max}\times f_{u,p}$

表 2.6.4.9-8　TAK-620 の DDI リスクの検討：肝／腎薬物トランスポーター（PMDA）

トランスポーター	IC_{50} (μM)	PMDA	
		$1+(f_{u,b}\times I_{inlet,max})/IC_{50}$ (a)(b)	$1+I_{max,u}/IC_{50}$ (c)
OATP1B1	45.5	1.03	-
OATP1B3	49.4	1.02	-
OAT3	33.3	-	1.03
MATE1	20.4	-	1.04

出典：4.2.2.6-9、国内 DDI ガイドライン
各パラメータの算出に用いられたパラメータの入力値については表 2.6.4.9-1 を参照
$C_{max,b}$：最高血中濃度（$I_{max}\times K_{B/P}$ として推定）、DDI：薬物相互作用、Dose：投与量、F_aF_g：消化管アベイラビリティ、$f_{u,b}$：血中非結合型分率、$f_{u,p}$：血漿中非結合型分率、IC_{50}：50%阻害濃度、$I_{in,max}$：肝臓へ流入する阻害剤の最高血漿中濃度、$I_{inlet,max}$：肝臓へ流入する阻害剤の最高血中濃度の推定値、I_{max}：定常状態における相互作用薬の最高血漿中濃度、$I_{max,u}$：定常状態における相互作用薬の非結合型最高血漿中濃度、$I_{inlet,max}$：肝臓へ流入する阻害剤の最高血中濃度の推定値、k_a：吸収速度定数、$K_{B/P}$：血液-血漿中濃度比、MATE：multidrug and toxin extrusion、OAT：organic anion transporter、OATP：organic anion transporting polypeptide、PMDA：医薬品医療機器総合機構、Q_h：肝血流速度
(a) $I_{inlet,max}=C_{max,b}+(k_a\times Dose\times(F_aF_g/Q_h))$
(b) 阻害基準≥1.1
(c) OAT3 に対する阻害基準≥1.1、MATE1 に対する阻害基準≥1.02

表 2.6.4.9-9　TAK-620 の DDI リスクの検討：腸管 P-gp 及び BCRP（FDA 及び EMA）

トランスポーター	IC_{50} (μM)	FDA	EMA
		I_{gut}/IC_{50} (a)(b)	$0.1\times I_{gut}/IC_{50}$ (b)(c)
P-gp	33.8	126	13
BCRP	7.05	603	60

出典：4.2.2.6-8、4.2.2.6-9、FDA ガイダンス[3]、EMA ガイダンス[4]
BCRP：breast cancer resistance protein、DDI：薬物相互作用、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、IC_{50}：50%阻害濃度、I_{gut}：相互作用薬の腸管内濃度（投与量/250 mL として算出）、P-gp：P 糖タンパク質
(a) 阻害基準≥10
(b) 各パラメータの算出に用いられたパラメータの入力値については表 2.6.4.9-1 を参照
(c) 阻害基準≥1

表 2.6.4.9-10　TAK-620 の DDI リスクの検討：腸管 P-gp 及び BCRP（PMDA）

トランスポーター	IC_{50} (μM)	PMDA
		I_{gut}/IC_{50} (a)(b)
P-gp	33.8	126
BCRP	7.05	603

出典：4.2.2.6-8、4.2.2.6-9、国内 DDI ガイドライン
BCRP：breast cancer resistance protein、DDI：薬物相互作用、IC_{50}：50%阻害濃度、I_{gut}：相互作用薬の腸管内濃度（投与量/250 mL として算出）、P-gp：P 糖タンパク質、PMDA：医薬品医療機器総合機構
(a) 各パラメータの算出に用いられたパラメータの入力値については表 2.6.4.9-1 を参照
(b) 阻害基準≥10

表 2.6.4.9-11　TAK-620 の CYP3A4 に対する TDI 作用リスクの検討（PMDA）

分子種	K_I (μM)	k_{inact} (min^{-1})	PMDA R (a)(c)	PMDA R_{gut} (b)(c)
CYP3A4（ミダゾラム）	41.2	0.0117	20.2	-
			-	23.2
CYP3A4（テストステロン）	167	0.0357	25.0	-
			-	54.4

出典：4.2.2.6-3、国内 DDI ガイドライン
K_I：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度、k_{deg}：酵素の分解速度定数〔CYP3A4（肝臓）では 0.00032 min^{-1}、CYP3A4（消化管）では 0.00048 min^{-1}[5]〕、k_{inact}：最大不活性化速度定数、k_{obs}：見かけの不活性化速度定数、$I_{max,u}$：定常状態における相互作用薬の非結合型最高血漿中濃度（表 2.6.4.9-1 を参照）、I_{gut}：相互作用薬の腸管内濃度（投与量/250 mL として算出、表 2.6.4.9-1 を参照）、PMDA：医薬品医療機器総合機構、TDI：時間依存的阻害
(a) $R=(k_{obs}+k_{deg})/k_{deg}$、ただし、$k_{obs}=k_{inact}\times50\times I_{max,u}/(K_I+50\times I_{max,u})$
(b) $R_{gut}=(k_{obs}+k_{deg})/k_{deg}$、ただし、$k_{obs}=k_{inact}\times0.1\times I_{gut}/(K_I+0.1\times I_{gut})$
(c) 阻害基準≥1.25

表 2.6.4.9-12　TAK-620 の CYP3A4 に対する誘導作用リスクの検討（PMDA）

分子種	Donor	EC_{50} (μM)	E_{max} (fold induction)	PMDA R (a)(b)
CYP3A4	1	17.9	11.1	0.21
	2	12.7	10.3	0.19
	3	4.9	2.02	0.43

出典：4.2.2.6-7、国内 DDI ガイドライン
d：換算係数（カットオフ基準に基づく評価のため d=1 を用いる）、EC_{50}：最大効果の 50%の効果をもたらす濃度、E_{max}：最大誘導作用、$I_{max,u}$：定常状態における相互作用薬の非結合型最高血漿中濃度（表 2.6.4.9-1 を参照）、PMDA：医薬品医療機器総合機構
(a) $R=1/(1+d\times E_{max}\times10\times I_{max,u}/(EC_{50}+10\times I_{max,u}))$
(b) 誘導基準≤0.8

表 2.6.4.9-13　TAK-620 の CYP1A2 に対する誘導作用リスクの検討（PMDA）

分子種	Donor	EC_{50} (μM)	E_{max} (fold induction)	PMDA R (a)(b)
CYP1A2	1	7.54	2.83	0.39
	2	73.2	8.57	0.51
	3	19.6	5.11	0.38

出典：4.2.2.6-11、国内 DDI ガイドライン
d：換算係数（カットオフ基準に基づく評価のため d=1 を用いる）、EC_{50}：最大効果の 50%の効果をもたらす濃度、E_{max}：最大誘導作用、$I_{max,u}$：定常状態における相互作用薬の非結合型最高血漿中濃度（表 2.6.4.9-1 を参照）、PMDA：医薬品医療機器総合機構
(a) $R=1/(1+d\times E_{max}\times10\times I_{max,u}/(EC_{50}+10\times I_{max,u}))$
(b) 誘導基準≤0.8

2.6.4.10 参考文献一覧

[1] de Zwart L, Scholten M, Monbaliu JG, Annaert PP, Van Houdt JM, Van den Wyngaert I, et al. The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat. Reprod Toxicol. 2008;26(3-4):220-30.

[2] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.（添付なし）

[3] United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: In Vitro Drug

Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions, January 2020.（添付なし）

[4] European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev.1 Corr.2 June 2012.（添付なし）

[5] ICH HARMONISED GUIDELINE. DRUG INTERACTION STUDIES M12. Draft version. Endorsed on 24 May 2022.（添付なし）

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 10
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 17
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 26
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 27
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 34
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 36
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 37
2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝 41
2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝 44
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 52
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 54
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 62
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 68
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 69

表

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験：一覧表 4
表 2.6.5.1-2 薬物動態試験：一覧表 9
表 2.6.5.2-1 分析方法及びバリデーション試験の要約 10
表 2.6.5.2-2 分析方法及びバリデーション試験の要約 12
表 2.6.5.2-3 バリデーション済みの分析方法 14
表 2.6.5.2-4 分析方法及びバリデーション試験の要約 15
表 2.6.5.2-5 分析方法及びバリデーション試験の要約 16
表 2.6.5.3-1 薬物動態試験：吸収（Caco-2） 17
表 2.6.5.3-2 薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス） 18
表 2.6.5.3-3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット） 19
表 2.6.5.3-4 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット） 20
表 2.6.5.3-5 薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット） 21
表 2.6.5.3-6 薬物動態試験：単回投与後の吸収〔サル（雄）〕 22
表 2.6.5.3-7 薬物動態試験：単回投与後の吸収〔サル（雌雄）〕 23
表 2.6.5.3-8 薬物動態試験：単回投与後の吸収〔サル（雌）〕 24
表 2.6.5.3-9 薬物動態試験：単回投与後の吸収〔サル（雄）〕 25
表 2.6.5.5-1 薬物動態試験：分布（マウス） 27
表 2.6.5.5-2 薬物動態試験：分布（ラット） 28

表 2.6.5.5-3 薬物動態試験：分布（ラット） 31
表 2.6.5.6-1 薬物動態試験：タンパク結合 34
表 2.6.5.6-2 薬物動態試験：タンパク結合 35
表 2.6.5.6-3 薬物動態試験：タンパク結合 35
表 2.6.5.8-1 薬物動態試験：脳組織への結合 37
表 2.6.5.8-2 薬物動態試験：血液／血漿分配比 37
表 2.6.5.8-3 薬物動態試験：血液／血漿分配比 38
表 2.6.5.8-4 薬物動態試験：解離定数 38
表 2.6.5.8-5 薬物動態試験：解離定数 39
表 2.6.5.8-6 薬物動態試験：共有結合 40
表 2.6.5.9-1 薬物動態試験：In Vivo における代謝（マウス） 41
表 2.6.5.9-2 薬物動態試験：In Vivo における代謝（ラット） 42
表 2.6.5.9-3 薬物動態試験：In Vivo における代謝（サル） 43
表 2.6.5.10-1 薬物動態試験：In Vitro における代謝（肝ミクロソーム及び肝細胞） 44
表 2.6.5.10-2 薬物動態試験：In Vitro における代謝（肝ミクロソーム及び肝細胞） 45
表 2.6.5.10-3 薬物動態試験：In Vitro における代謝（組換え CYP） 46
表 2.6.5.10-4 薬物動態試験：In Vitro における代謝（ヒト肝ミクロソーム） 47
表 2.6.5.10-5 薬物動態試験：In Vitro における代謝（ヒト肝ミクロソーム） 48
表 2.6.5.10-6 薬物動態試験：In Vitro における代謝（ヒト肝ミクロソーム） 49
表 2.6.5.10-7 薬物動態試験：In Vitro における代謝（組換え CYP） 50
表 2.6.5.10-8 薬物動態試験：In Vitro における代謝（肝ミクロソーム及び組換え UGT） 51
表 2.6.5.12-1 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝ミクロソーム） 54
表 2.6.5.12-2 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝ミクロソーム） 55
表 2.6.5.12-3 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝ミクロソーム） 56
表 2.6.5.12-4 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝ミクロソーム） 56
表 2.6.5.12-5 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝細胞） 57
表 2.6.5.12-6 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝細胞） 58
表 2.6.5.12-7 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝細胞） 59
表 2.6.5.12-8 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝細胞） 60
表 2.6.5.12-9 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝ミクロソーム） 61
表 2.6.5.13-1 薬物動態試験：累積排泄（マウス） 62
表 2.6.5.13-2 薬物動態試験：累積排泄（マウス） 63
表 2.6.5.13-3 薬物動態試験：累積排泄（マウス） 64
表 2.6.5.13-4 薬物動態試験：累積排泄（ラット） 65
表 2.6.5.13-5 薬物動態試験：累積排泄（ラット） 66
表 2.6.5.13-6 薬物動態試験：累積排泄（サル） 67
表 2.6.5.14-1 薬物動態試験：胆汁中排泄（サル） 68
表 2.6.5.15-1 薬物動態試験：薬物相互作用（Caco-2） 69
表 2.6.5.15-2 薬物動態試験：薬物相互作用（MDR1-MDCK 細胞及び MDCK 細胞） 70

表 2.6.5.15-3　薬物動態試験:薬物相互作用(トランスポーター発現細胞及び膜ベシクル)
..... 71
表 2.6.5.15-4　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター発現細胞） 72

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

表 2.6.5.1-1　薬物動態試験：一覧表

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与経路／方法	実施施設	GLP 適用	添付資料番号	区分
Absorption						
Permeability	Caco 2 cells	In vitro (10 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.2-1	参考
Single dose PK	Mouse (CD 1)	PO (10 mg/kg); IV (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.2-2	参考
	Rat (Sprague Dawley)	PO (10, 100 mg/kg); IV (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.2-3	参考
	Rat (Sprague Dawley)	PO (10 mg/kg); IV (5 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.2-4	評価
	Rat juvenile (Sprague Dawley)	PO (25 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.2-5	評価
	Monkey (Cynomolgus)	PO (400 mg/animal)	[redacted], IN, USA	Non-GLP	4.2.2.2-6	評価
	Monkey (Cynomolgus)	PO (10, 30 mg/kg); IV (10, 30 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.2-7	参考
	Monkey (Cynomolgus)	PO (10 mg/kg); IV (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.2-8	参考
	Monkey (Cynomolgus)	PO (10 mg/kg) IV (5 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.2-9	評価
Distribution						
Brain binding	Monkey (Cynomolgus)	In vitro (0.5, 5 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-1	参考
Brain distribution	Mouse (CD 1)	IV (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.2-2	参考
Distribution into human hepatocytes	Human hepatocytes	In vitro (0.3, 1, 3, 10, 30, 100 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-2	参考

表 2.6.5.1-1　薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与経路／方法	実施施設	GLP 適用	添付資料番号	区分
Protein binding	Fetal bovine serum (5%, 10%)	In vitro (0.05, 0.25, 1.25 µg/mL)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-8	参考
	Human serum albumin, α1 acid glycoprotein	In vitro (1, 5, 10, 20, 40, 80 µg/mL)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-11	参考
Dissociation kinetics	Human serum proteins	In vitro (up to 250 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-10	参考
Plasma protein binding	Mouse (CD 1), Rat (Han:Wistar), Rabbit (New Zealand White), Monkey (Cynomolgus)	In vitro (1, 5, 25 µg/mL)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-4	参考
	Rat (Wistar), Monkey (Cynomolgus)	In vitro (0.5, 5, 50 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-5	参考
	Mouse, Rat, Monkey (Cynomolgus), Human	In vitro (0.05 to 200 µg/mL)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-6	参考
	Human	Ex vivo (0.473 to 35.6 µg/mL)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-7	参考
Covalent binding	Mouse (CD-1) Rat (Sprague Dawley), Monkey (Cynomolgus), Human	In vitro (5 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-12	参考
Blood/plasma partitioning	Rat (Wistar), Monkey (Cynomolgus)	In vitro (0.5, 5 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-5	参考
	Human	In vitro (0.005, 0.05, 0.5, 10 µg/mL)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-13	評価
Whole body autoradiography	Rat (Sprague Dawley, Long Evans)	PO (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.5-3	評価
Metabolism						
^{14}C Metabolite identification	Rat (Sprague Dawley), Monkey (Cynomolgus), Human microsomes and hepatocytes	In vitro (10 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-3	参考

表 2.6.5.1-1　薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与経路／方法	実施施設	GLP 適用	添付資料番号	区分
Metabolic stability	Rat, Monkey, Human Microsomes	In vitro (0.5 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-1	参考
	Rat, Dog, Monkey, Human hepatocytes	In vitro (1, 10 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-2	参考
Qualitative metabolite profiling and identification	Human hepatocytes	In vitro (10 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-4	参考
Anabolism	Human fibroblasts	In vitro (0.05, 0.5 µM)	[redacted] (address not documented)	Non-GLP	4.2.2.4-5	参考
Metabolite identification	Mouse (CD-1)	PO (10 mg/kg) IV (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-6	参考
	Rat juvenile	PO (50, 100, 200 mg/kg/day)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-7	参考
	Monkey (Cynomolgus)	IV (13 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-8	参考
CYP phenotyping	Human liver microsomes, Supersomes™	In vitro (10, 100 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-10	参考
	Human liver microsomes, rCYPs	In vitro (rCYPs: 0.2, 0.5 µM; HLM: 0.5, 1, 50 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-11	評価
	Human liver microsomes	In vitro (0.04 to 400 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-12	参考
UGT phenotyping	Human liver microsomes	In vitro (1, 10 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-5	評価

表 2.6.5.1-1　薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与経路／方法	実施施設	GLP 適用	添付資料番号	区分
Excretion						
Excretion	Mouse (CD 1)	PO (1 mg/kg) IV (1 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.5-1	参考
	Mouse (CD 1)	PO (10 mg/kg); IV (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.2-2	参考
	Mouse (CD-1)	PO (10 mg/kg) IV (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.4-6	参考
	Rat (Sprague Dawley)	PO (10 mg/kg) IV (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.5-2	参考
	Rat (Sprague Dawley, Long Evans)	PO (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.5-3	評価
	Monkey (Cynomolgus)	PO (10 mg/kg) IV (10 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.5-4	参考
	Monkey (Cynomolgus)	IV (13 mg/kg)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.5-5	評価
Drug-Drug Interaction Studies						
CYP inhibition	Human liver microsomes	In vitro (0 to 100 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-1	参考
	Human liver microsomes	In vitro (0 to 100 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-2	評価
	Human liver microsomes	In vitro (0 to 250 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-3	評価
	Human hepatocytes	In vitro (0 to 480 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-6	評価
	Human hepatocytes	In vitro (0 to 100 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-7	評価
UGT inhibition	Human liver microsomes	In vitro (0 to 500 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-5	評価
P-gp substrate and inhibition	MDCK and MDR1 MDCK cells; Caco-2 cells	In vitro (0 to 500 µM; inhibition 200 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-8	評価

表 2.6.5.1-1　薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与経路／方法	実施施設	GLP 適用	添付資料番号	区分
Substrate and inhibitor potential for efflux and uptake transporters	HEK293, C2BBe1, MDCK, BCRP-MDCK cells and BSEP vesicles	In vitro (0 to 2200 μM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-9	評価

BCRP=breast cancer resistance protein; BSEP=bile salt export pump; C2BBe1=clone of Caco-2 cell line; Caco-2=human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line; CYP=cytochrome P450; GLP=Good Laboratory Practice; HEK293=human embryonic kidney 293 cells; HLM=human liver microsomes; IV=intravenous; MDCK=Madin Darby canine kidney; MDR1=multidrug resistance protein 1; NA=not applicable; P gp=P glycoprotein; PK=pharmacokinetics; PO=per os (oral); rCYP=recombinant cytochrome P450; UGT=uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

Note: Maribavir is also known as 1263W94, VP 41263, SHP620, or TAK-620

[a] No data to tabulate.

表 2.6.5.1-2　薬物動態試験：一覧表

Test Article: VP 44469

試験の種類	動物種／系統	投与経路／方法	実施施設	GLP 適用	添付資料番号	区分
Distribution						
Plasma protein binding	Mouse (CD-1), Rat (Han:Wistar), Rabbit (New Zealand White), Monkey (Cynomolgus)	In vitro (0.3, 1.5, 7.5 µg/mL)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.3-4	参考
Drug-Drug Interaction Studies						
CYP inhibition	Human liver microsomes	In vitro (0 to 30 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-4	参考
Inhibition of efflux and uptake transporters	HEK293 cells	In vitro (15.5 µM)	[redacted], USA	Non-GLP	4.2.2.6-10	評価

CYP=cytochrome P450; HEK293=human embryonic kidney 293 cells

Note: VP 44469 is the 2 amino-5,6-dichloro-1-β-L-ribofuranosyl-1H-benzimidazole, (M4) metabolite of maribavir.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1　分析方法及びバリデーション試験の要約

動物種	測定方法	分析対象物質	試料量（µL）	検量線範囲（ng/mL）	LLOQ（ng/mL）	分析単位内		添付資料番号	区分
						精度	真度		
Mouse/CD-1	LC-MS/MS	Maribavir	25	100 to 20,000	100	100 ng/mL: 11.7%[a]	100 ng/mL: -6.0%[a]	4.2.2.1-3	参考
						300 ng/mL: 10.5%[a]	300 ng/mL: -1.3%[a]		
						10,000 ng/mL: 6.2%[a]	10,000 ng/mL: -3.6%[a]		
						16,000 ng/mL: 8.1%[a]	16,000 ng/mL: 8.4%[a]		
Rat/Sprague Dawley	HPLC	Maribavir	100	40 to 100,000	40	120 ng/mL: 5.20%[a]	NR	4.2.2.1-7	参考
						480 ng/mL: 4.85%[a]			
						5000 ng/mL: 4.78%[a]			
						10,000 ng/mL: 6.76%[a]			
						75,000 ng/mL: 12.4%[a]			
Rat/Han Wistar	HPLC	Maribavir	100	40 to 100,000	40	120 ng/mL: 3.1%	NR	4.2.2.1-8	参考
						480 ng/mL: 2.3%			
						5000 ng/mL: 2.9%			
						10,000 ng/mL: 2.4%			
						75,000 ng/mL: 2.8%			
Rat	HPLC	Maribavir	NR	160 to 100,000	160	3.6	1000 ng/mL: 1.46%	4.2.2.1-4	参考
							10,000 ng/mL: 0.99%		
							100,000 ng/mL: -3.79 %		
Rat/Sprague Dawley	LC-MS/MS	Maribavir	25	5 to 5000	5	5 ng/mL: 7.5%[a]	5 ng/mL: -2.0%[a]	4.2.2.1-5	評価
						15 ng/mL: 4.1%[a]	15 ng/mL: 2.0%[a]		
						160 ng/mL: 2.4%[a]	160 ng/mL: 5.6%[a]		
						3750 ng/mL: 2.3%[a]	3750 ng/mL: -3.5%[a]		

表 2.6.5.2-1　分析方法及びバリデーション試験の要約（続き）

動物種	測定方法	分析対象物質	試料量（μL）	検量線範囲（ng/mL）	LLOQ（ng/mL）	分析単位内		添付資料番号	区分
						精度	真度		
Rat/Sprague Dawley	LC-MS/MS	Maribavir	50	1 to 1000	1	1 ng/mL: 6.7%[a]	1 ng/mL: 6.0%[a]	4.2.2.1-1	評価
						3 ng/mL: 4.3%[a]	3 ng/mL: 3.0%[a]		
						32 ng/mL: 2.4%[a]	32 ng/mL: -0.6%[a]		
						750 ng/mL: 2.3%[a]	750 ng/mL: -2.3%[a]		
Rat/Wistar Hannover	LC-MS/MS	Maribavir	25	100 to 20,000	100	100 ng/mL: 6.4%	100 ng/mL: -6.0%	4.2.2.1-6	参考
						300 ng/mL: 9.6%	300 ng/mL: -13.3%		
						10,000 ng/mL: 8.8%	10,000 ng/mL: 12.5%		
						16,000 ng/mL: 8.9%	16,000 ng/mL: -8.4%		
Monkey/ Cynomolgus	HPLC	Maribavir	100	116 to 100,000	116	500 to 50,000 ng/mL: 3.18%	500 ng/mL: -0.40%	4.2.2.1-9	参考
							5000 ng/mL: -4.43%		
							50,000 ng/mL: -8.17%		
Monkey/ Cynomolgus	HPLC	Maribavir	100	40 to 100,000	40	80 ng/mL: 2.8%	NR	4.2.2.1-8	参考
						120 ng/mL: 3.5%			
						480 ng/mL: 1.9%			
						5000 ng/mL: 1.2%			
						10,000 ng/mL: 1.5%			
						75,000 ng/mL: 2.0%			
Monkey/ Cynomolgus	LC-MS/MS	Maribavir	50	1 to 1000	1	1 ng/mL: 5.5%[a]	1 ng/mL: -1.1%[a]	4.2.2.1-2	評価
						3 ng/mL: 4.4%[a]	3 ng/mL: 3.0%[a]		
						32 ng/mL: 3.6%[a]	32 ng/mL: 4.4%[a]		
						750 ng/mL: 2.8%[a]	750 ng/mL: -2.5%[a]		

HPLC=high performance liquid chromatography; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; NR=not reported

[a] Inter-run

表 2.6.5.2-2　分析方法及びバリデーション試験の要約

動物種	試料（抗凝固剤）	安定性評価条件 温度（°C）	安定性評価条件 時間	評価濃度（ng/mL）	精度	真度	n	添付資料番号	区分
Mouse/CD-1	Plasma (EDTA)	RT	8 hours	300	5.6%	-10.3%	5	4.2.2.1-3	参考
				16,000	7.2%	4.8%	5		
		Freeze/Thaw; -20	4 cycles	300	8.0%	-4.0%	5		
				16,000	6.4%	3.8%	5		
Rat/Wistar Hannover	Plasma (EDTA)	RT	8 hours	300	10.2%	-8.7%	5	4.2.2.1-6	参考
				16,000	4.2%	3.3%	5		
		Freeze/Thaw; -20	4 cycles	300	13.7%	-7.7%	5		
				16,000	5.6%	-4.5%	5		
		-20	476 days	300	9.5%	-1.3%	5		
				16,000	6.1%	5.2%	5		
Rat	Plasma (EDTA)	-20	368 days	600	3.9%	13.4%	5	4.2.2.1-10	参考
				32,000	2.5%	1.4%	5		
	Serum	-20	368 days	600	4.0%	14.4%	5		
				32,000	2.0%	2.0%	5		
Rat/Sprague Dawley	Plasma (EDTA)	-80	112 days	5	10.0%	93.8%[a]	6	4.2.2.1-5	評価
				50,000	2.5%	98.8%[a]	6		
			596 hours	5	7.1%	109.4%[a]	6		
				3750	3.5%	101.6%[a]	6		
		Freeze/thaw; -80	6 cycles	5	8.3%	105.2%[a]	6		
				50,000	3.8%	101.4%[a]	6		
	Post-processed sample in injection solvent	5	81 hours	15	3.0%	95.3%[a]	6		
				3750	0.7%	90.4%[a]	6		
Rat/Sprague Dawley	Plasma (EDTA)	-20	25 days	1	2.4%	102.0%[a]	6	4.2.2.1-1	評価
				50,000	1.2%	97.8%[a]	6		
		Freeze/Thaw; -20	6 cycles	1	8.4%	103.0%[a]	6		
				50,000	1.9%	95.2%[a]	6		
	Post-processed sample in injection solvent	5	321 hours	3	5.5%	101.7%[a]	6		
				750	3.7%	95.9%[a]	6		
Stock solutions	50:50 methanol: water	-20	693 days	5,000,000	0.5%	96.8%[b]	6	4.2.2.1-5	評価
	50:50 methanol: water	RT under white light	6 hours	5,000,000	0.9%	97.1%[b]	6		
	25:75:1 methanol: water: formic acid	RT under white light	6 hours	50,000	0.7%	103.1%[b]	6		
				250,000	0.6%	103.1%[b]	6		

表 2.6.5.2-2　分析方法及びバリデーション試験の要約（続き）

動物種	試料（抗凝固剤）	安定性評価条件 温度（°C）	安定性評価条件 時間	評価濃度（ng/mL）	精度	真度	n	添付資料番号	区分
Rabbit	Plasma	-20	368 days	600	3.0%	9.8%	5	4.2.2.1-10	参考
				32,000	2.6%	6.2%	5		
	Serum	-20	368 days	600	3.0%	11.4%	5		
				32,000	3.5%	-0.6%	5		
Monkey	Plasma	-20	368 days	600	2.5%	10.6%	5	4.2.2.1-10	参考
				32,000	2.7%	2.7%	5		
	Serum	-20	368 days	600	1.3%	14.1%	5		
				32,000	1.3%	3.7%	5		
Monkey	Plasma	-80	73 days	1	8.3%	84.6%[a]	6	4.2.2.1-2	評価
				50,000	1.1%	93.6%[a]	6		
		Freeze/thaw -80	6 cycles	1	2.6%	97.2%[a]	6		
				50,000	0.5%	98.0%[a]	6		
		5	26 hours	23.5	1.9%	NR	6		
		RT	26 hours	23.5	1.6%	NR	6		
		RT under white light	26 hours	23.5	1.1%	NR	6		
		Ice water under white light	26 hours	23.5	1.4%	NR	6		
	Post-processed sample in injection solvent	5	224 hours	3	1.8%	99.0%[a]	6		
				750	1.6%	96.3%[a]	6		

EDTA=ethylenediamine tetra-acetic acid; n=number of replicates; NR=not reported; RT=room temperature

[a] % theoretical

[b] Ratio of means

表 2.6.5.2-3　バリデーション済みの分析方法

Test Article: Maribavir

分析方法の添付資料番号	参照試験	
	試験の種類	添付資料番号
4.2.2.1-3	Repeat dose 13-week mouse toxicity	4.2.3.2-2
	104-week mouse carcinogenicity	4.2.3.4.1-1
4.2.2.1-4	Single dose rat PK	4.2.2.2-3
	Repeat dose 28-day rat toxicity	4.2.3.2-3
	Repeat dose 30-day rat toxicity	4.2.3.2-4
4.2.2.1-5	Juvenile rat PK	4.2.2.2-5
	Juvenile rat toxicity	4.2.3.5.4-1; 4.2.3.5.4-2; 4.2.3.5.4-3
4.2.2.1-6	104-week rat carcinogenicity	4.2.3.4.1-2
4.2.2.1-7	Rat fertility and embryofetal development	4.2.3.5.1-2
	Repeat dose 6-month rat toxicity	4.2.3.2-5
	Repeat dose 26-week monkey toxicity	4.2.3.2-8
	Rabbit embryofetal development	4.2.3.5.2-3
4.2.2.1-8	Rat pre- and postnatal development	4.2.3.5.3-1
	Repeat dose 6-month rat toxicity	4.2.3.2-5
4.2.2.1-9	Monkey PK	4.2.2.2-7; 4.2.2.2-8
	Repeat dose 28-day monkey toxicity	4.2.3.2-6
	Repeat dose 30-day monkey toxicity	4.2.3.2-7
	Repeat dose 52-week monkey toxicity	4.2.3.2-9

PK=pharmacokinetic; TK=toxicokinetic

表 2.6.5.2-4　分析方法及びバリデーション試験の要約

Test Article: VP 44469

動物種	測定方法	分析対象物質	試料量（μL）	検量線範囲 (ng/mL)	LLOQ（ng/mL）	分析単位内		添付資料番号	区分
						精度	真度		
Mouse/CD-1	LC-MS/MS	VP 44469	25	100 to 20,000	100	100 ng/mL: 12.5%[a]	100 ng/mL: -12.0%[a]	4.2.2.1-3	参考
						300 ng/mL: 10.2%[a]	300 ng/mL: 1.3%[a]		
						10,000 ng/mL: 7.1%[a]	10,000 ng/mL: -3.1%[a]		
						16,000 ng/mL: 7.8%[a]	16,000 ng/mL: 10.3%[a]		
Rat/Wistar Hannover	LC-MS/MS	VP 44469	25	100 to 20,000	100	100 ng/mL: 13.5%	100 ng/mL: -11.0%	4.2.2.1-6	参考
						300 ng/mL: 8.1%	300 ng/mL: -13.7%		
						10,000 ng/mL: 6.1%	10,000 ng/mL: 15.0%		
						16,000 ng/mL: 11.5%	16,000 ng/mL: -6.9%		

LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; NR=not reported

[a] Inter-run

表 2.6.5.2-5　分析方法及びバリデーション試験の要約

Test Article: VP 44469

動物種	試料（抗凝固剤）	安定性評価条件 温度（°C）	安定性評価条件 時間	評価濃度（ng/mL）	精度	真度	n	添付資料番号	区分
Mouse/CD-1	Plasma (EDTA)	RT	8 hours	300	8.5%	-10.0%	5	4.2.2.1-3	参考
				16,000	11.4%	7.9%	5		
		Freeze/thaw -20	4 cycles	300	7.5%	-2.3%	5		
				16,000	11.1%	4.6%	5		
Rat/Wistar Hannover	Plasma (EDTA)	RT	8 hours	300	14.2%	-11.0%	5	4.2.2.1-6	参考
				16,000	4.7%	4.1%	5		
		Freeze/thaw -20	4 cycles	300	9.0%	-15.0%	5		
				16,000	7.6%	1.0%	5		
		-20	476 days	300	4.7%	-8.7%	5		
				16,000	7.7%	-3.1%	5		
Rat	Plasma	-20	368 days	600	3.4%	6.4%	5	4.2.2.1-10	参考
				32,000	2.6%	9.6%	5		
	Serum	-20	368 days	600	3.4%	25.2%	5		
				32,000	2.4%	17.5%	5		
Rabbit	Plasma	-20	368 days	600	4.1%	37.1%	5		
				32,000	1.7%	9.3%	5		
	Serum	-20	368 days	600	3.1%	23.1%	5		
				32,000	4.3%	17.9%	5		
Monkey	Plasma	-20	368 days	600	4.5%	34.8%	5		
				32,000	2.5%	28.0%	5		
	Serum	-20	368 days	600	3.9%	38.3%	5		
				32,000	1.9%	39.9%	5		

EDTA=ethylenediamine tetra-acetic acid; n=number of replicates; RT=room temperature

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

表 2.6.5.3-1　薬物動態試験：吸収（Caco-2）

Test Article: Maribavir

Report Title: Bi-directional Caco-2 Permeability								**Report Number:** 4.2.2.2-1
Type of Study:	Permeability and efflux							
Test System:	Caco-2 cells							
Concentration:	10 μM							
Test Article	**Direction**	**Recovery (%)**	**P_{app} (10^{-6} cm/s)**			**ER**	**Absorption Potential[a]**	**Significant Efflux[b]**
			R1	**R2**	**Average**			
Maribavir	A-to-B	92	6.7	5.0	5.9	5.7	High	Yes
	B-to-A	96	35.1	32.3	33.7			
	Blank	106	NA	NA	30.0			

A-to-B=apical-to-basolateral; B-to-A=basolateral-to-apical; Caco-2=human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line; ER=efflux ratio; NA=not applicable; P_{app}=apparent permeability; R=replicate

[a] Absorption potential is considered high if P_{app} (A-to-B) $\geq 1.0 \times 10^{-6}$ cm/s.

[b] Efflux is considered significant if P_{app} (B-to-A) $\geq 1.0 \times 10^{-6}$ cm/s and ER ≥ 3.0.

表 2.6.5.3-2　薬物動態試験：単回投与後の吸収（マウス）

Test Article: Maribavir

Report Title: VP 41263: Pharmacokinetics, Brain Penetration, Oral Bioavailability and Metabolism of 1263W94 in male CD-1 Mice		**Report Number:** 4.2.2.2-2
Test System:	Mouse (CD-1)	
Sex/Number of Animals:	Male/3 per group	
Feeding Condition:	Fasted	
Method of Administration:	PO	IV
Dose (mg/kg):	10	10
Sample:	Plasma	
Analyte:	Maribavir[a]	
Assay:	HPLC	
Vehicle/ Test Article Formulation:	20% PEG400 in 0.9% saline	
Lot Number:	Not reported	
Group Mean		
PK Parameters:	**PO (10 mg/kg)**	**IV (10 mg/kg)**
T_{max} (h)	0.6	ND
C_{max} (ng/mL)	1880	ND
$t_{1/2abs}$ (h)	0.14	NA
$t_{1/2}$ (h)	1.68	1.18
AUC (h*ng/mL)	5720	8280
CL (L/h/kg)	ND	1.2
V_{ss} (L/kg)	ND	2.0
F (%)	69	NA

AUC=area under the concentration-time curve; CL=clearance; C_{max}=maximum observed concentration; F=bioavailability; HPLC=high performance liquid chromatography; IV=intravenous; NA=not applicable; ND=not determined; PEG=polyethylene glycol; PK=pharmacokinetic; PO=per os (oral); T_{max}=time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$=terminal half-life; $t_{1/2abs}$=absorption phase half-life; V_{ss}=steady state volume of distribution

[a] Maribavir (molecular weight of 376.24) is also known as 1263W94 or VP 41263.

表 2.6.5.3-3　薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

Test Article: Maribavir

Report Title: VP 41263: A Pharmacokinetic and Oral Bioavailability Study of 1263W94 in Male Harlan Sprague Dawley Rats			**Report Number:** 4.2.2.2-3
Test System:	Rat (Sprague Dawley)		
Sex/Number of Animals:	Male/3 per group		
Feeding Condition:	Fed		
Method of Administration:	PO	PO	IV
Dose (mg/kg):	10	100	10
Sample:	Plasma		
Analyte:	Maribavir[a]		
Assay:	HPLC		
Vehicle/ Test Article Formulation:	20% propan-1,2-diol, 80% normal saline	50% propan-1,2-diol, 50% normal saline	20% propan-1,2-diol, 80% normal saline
Lot Number:	[redacted]		
	Group Mean		
PK Parameters:	**PO (10 mg/kg)**	**PO (100 mg/kg)**	**IV (10 mg/kg)**
T_{max} (h)	6.5	1.00	ND
C_{max} (ng/mL)	1290	4940	ND
$t_{1/2}$ (h)	ND	ND	0.38
AUC (h*ng/mL)	5160	49,480	5630
CL (mL/min/kg)	ND	ND	30
V_d (L/kg)	ND	ND	1.61
F (%)	92	88	NA

AUC=area under the concentration-time curve; CL=clearance; C_{max}=maximum observed concentration; F=bioavailability; HPLC=high performance liquid chromatography; IV=intravenous; NA=not applicable; ND=not determined; PK=pharmacokinetic; PO=per os (oral); T_{max}=time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$=terminal half-life; V_d=volume of distribution

[a] Maribavir is also known as 1263W94 or VP 41263.

表 2.6.5.3-4　薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

Test Article: Maribavir

Report Title: A Study to Determine the Pharmacokinetics of SHP620 when Administered by a Single Intravenous or Oral Gavage Dose in Sprague Dawley Rats		**Report Number:** 4.2.2.2-4
Test System:	Rat (Sprague Dawley)	
Sex/Number of Animals:	Male/3 per group	
Feeding Condition:	Not available	
Method of Administration:	PO	IV
Dose (mg/kg):	10	5
Sample:	Plasma	
Analyte:	Maribavir[a]	
Assay:	LC-MS/MS	
Vehicle/ Test Article Formulation:	10% ethanol, 40% PEG-400, 50% saline	
Lot Number:	[redacted]	
Group Mean		
PK Parameters:	**PO (10 mg/kg)**	**IV (5 mg/kg)**
T_{max} (h)	0.667	ND
C_{max} (ng/mL)	438	ND
$t_{1/2}$ (h)	ND	2.74
AUC_{last} (h*ng/mL)	3290	1670
AUC_{∞} (h*ng/mL)	3300	1720
CL (mL/min/kg)	ND	72.6
V_{ss} (L/kg)	ND	7.31
F (%)	98.3	NA

AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CL=clearance; C_{max}=maximum observed concentration; F=bioavailability; IV=intravenous; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; NA=not applicable; ND=not determined; PEG=polyethylene glycol; PK=pharmacokinetic; PO=per os (oral); T_{max}=time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$=terminal half-life; V_{ss}=steady state volume of distribution

[a] Maribavir is also known as SHP620.

表 2.6.5.3-5　薬物動態試験：単回投与後の吸収（ラット）

Test Article: Maribavir

Report Title: A Study on the Pharmacokinetics of Maribavir in Juvenile Rats After a Single Administration of Maribavir Milled by Oral Gavage										**Report Number:** 4.2.2.2-5
Test System:	Rat juvenile (Sprague Dawley)									
Sex/Number of Animals:	33/sex on PND 7, 14 and 21; 9/sex on PND 28 and 35									
Feeding Condition:	Fed									
Method of Administration:	PO (gavage): single dose on PND 7, 14, 21 28 or 35									
Dose (mg/kg):	25									
Sample:	Plasma									
Analyte:	Maribavir									
Assay:	LC-MS/MS									
Vehicle/Test Article Formulation:	25 mM citric acid, pH 2 (in deionized water)									
Lot Number:	[redacted]									
Group Mean										
PK Parameters[a]:	**PND 7**		**PND 14**		**PND 21**		**PND 28**		**PND 35**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
T_{max} (h)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	0.5	0.5	0.5	0.3	0.5
C_{max} (ng/mL)	7250	7280	9810	8570	4650	6270	3670	3390	2040	3570
$t_{1/2}$ (h)	8.4	9.3	10.7	11.2	2.4	2.5	2.6	1.8	NC[b]	NC[b]
AUC_{72} (h*ng/mL)	159,000	156,000	150,000	153,000	37,000	39,200	11,300	14,100	6530	12,100

AUC_{72}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 72; C_{max}=maximum observed concentration; F=female; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; M=male; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; PND=postnatal day; PO=per os (oral); T_{max}=time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$=terminal half-life

[a] n=3 rats/timepoint. Samples were taken from each cohort of 3 animals at a single timepoint from PND 7, 14, and 21 rats and from each cohort of 3 animals on multiple alternating time points from PND 28 and 35 rats.

[b] Did not meet the adjusted $R^2 \geq 0.8$ criteria for the determination of the terminal elimination phase.

表 2.6.5.3-6　薬物動態試験：単回投与後の吸収〔サル（雄）〕

Test Article: Maribavir

Report Title: Collection of Samples for Investigating of the Pharmacokinetics of Different Formulations of Maribavir after an Oral Dose to Monkeys				**Report Number:** 4.2.2.2-6
Test System:	Monkey (Cynomolgus)			
Sex/Number of Animals:	Male/4 per group			
Feeding Condition:	Fasted			
Method of Administration:	PO			
Dose:	400 mg/animal			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Maribavir			
Assay:	LC-MS/MS			
Formulation:	Tablets	Capsules (shear granulation)	Capsules (fluid bed granulation)	Capsules (with pellets)
Lot Number:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Group Mean				
PK Parameters:	**Tablets**	**Capsules (Shear Granulation)**	**Capsules (Fluid Bed Granulation)**	**Capsules (With Pellets)**
T_{max} (h)	2.00	3.00	3.00	4.00
C_{max} (ng/mL)	9520	7650	5270	5280
$t_{1/2}$ (h)	10.5	9.46	17.4	20.7
AUC_{last} (h*ng/mL)	95,000	74,400	62,500	86,300
AUC_{∞} (h*ng/mL)	95,600	74,700	63,900	90,100

AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed concentration; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; PK=pharmacokinetic; PO=per os (oral); T_{max}=time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$=terminal half-life

表 2.6.5.3-7　薬物動態試験：単回投与後の吸収〔サル（雌雄）〕

Test Article: Maribavir

Report Title: VP 41263: A Pharmacokinetic Study of 1263W94 in Cynomolgus Monkeys Following Oral and Intravenous Administration			**Report Number:** 4.2.2.2-7	
Test System:	Monkey (Cynomolgus)			
Sex/Number of Animals:	Male & Female/2 per group			
Feeding Condition:	Fasted			
Method of Administration:	PO	PO	IV	IV
Dose (mg/kg):	10	30	10	30
Sample:	Plasma			
Analyte:	Maribavir[a]			
Assay:	HPLC			
Vehicle/ Test Article Formulation:	Sterile 10% ethanol, 40% PEG-400, 50% normal saline			
Lot Number:	[redacted]			
	Group Mean			
PK Parameters:	**PO (10 mg/kg)**	**PO (30 mg/kg)**	**IV (10 mg/kg)**	**IV (30 mg/kg)**
T_{max} (h)	1.38	1.75	ND	ND
C_{max} (ng/mL)	1.16	3.20	ND	ND
AUC_{last} (h*ng/mL)	5703	13,550	10,040	34,310
AUC_{∞} (h*ng/mL)	9125	17,270	14,650	40,890
CL (mL/min/kg)	ND	ND	13.17	12.67
V_{ss} (L/kg)	ND	ND	21.6	19.0
F (%)	57.8	41.7	NA	NA

AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CL=clearance; C_{max}=maximum observed concentration; F=bioavailability; HPLC=high performance liquid chromatography; IV=intravenous; NA=not applicable; ND=not determined; PEG=polyethylene glycol; PK=pharmacokinetic; PO=per os (oral); T_{max}=time to reach maximum observed concentration; V_{ss}=steady state volume of distribution

[a] Maribavir is also known as 1263W94 or VP 41263.

表 2.6.5.3-8　薬物動態試験：単回投与後の吸収〔サル（雌）〕

Test Article: Maribavir

Report Title: Pharmacokinetics and Metabolism of 1263W94 in Cynomolgus Monkeys (SER 647 and SER 665)		**Report Number:** 4.2.2.2-8
Test System:	Monkey (Cynomolgus)	
Sex/Number of Animals:	Female/3 per group	
Feeding Condition:	Not available	
Method of Administration:	PO	IV
Dose (mg/kg):	10	10
Sample:	Plasma	
Analyte:	Maribavir[a]	
Assay:	HPLC	
Vehicle/ Test Article Formulation:	Sterile 10% ethanol, 40% PEG-400, 50% normal saline	
Lot Number:	Not reported	
Group Mean		
PK Parameters:	**PO (10 mg/kg)**	**IV (10 mg/kg)**
T_{max} (h)	2.3	ND
C_{max} (ng/mL)	4139	ND
$t_{1/2}$ (h)	ND	1.1
AUC_{24} (h*ng/mL)	ND	11,663
CL (mL/min/kg)	ND	15.0
V_{ss} (L/kg)	ND	5.7
F (%)	112	NA

AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; CL=clearance; C_{max}=maximum observed concentration; F=bioavailability; HPLC=high performance liquid chromatography; IV=intravenous; NA=not applicable; ND=not determined; PEG=polyethylene glycol; PK=pharmacokinetic; PO=per os (oral); T_{max}=time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$=terminal half-life; V_{ss}=steady state volume of distribution

[a] Maribavir is also known as 1263W94.

表 2.6.5.3-9　薬物動態試験：単回投与後の吸収〔サル（雄）〕

Test Article: Maribavir

Report Title: A Study to Determine the Pharmacokinetics of SHP620 when Administered by a Single Intravenous or Oral Gavage Dose in Cynomolgus Monkeys		**Report Number:** 4.2.2.2-9
Test System:	Monkey (Cynomolgus)	
Sex/Number of Animals:	Male/3 per group	
Feeding Condition:	Fed	
Method of Administration:	PO	IV
Dose (mg/kg):	10	5
Sample:	Plasma	
Analyte:	Maribavir[a]	
Assay:	HPLC	
Vehicle/ Test Article Formulation:	10% ethanol, 40% PEG-400, 50% saline	
Lot Number:	[redacted]	
	Group Mean	
PK Parameters:	**PO (10 mg/kg)**	**IV (5 mg/kg)**
T_{max} (h)	2	ND
C_{max} (ng/mL)	1500	ND
$t_{1/2}$ (h)	ND	11.5
AUC_{last} (h*ng/mL)	6130	4550
AUC_{∞} (h*ng/mL)	6210	4590
CL (mL/min/kg)	ND	18.4
V_{ss} (L/kg)	ND	9.36
F (%)	66.1	NA

AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CL=clearance; C_{max}=maximum observed concentration; F=bioavailability; HPLC=high performance liquid chromatography; IV=intravenous; NA=not applicable; ND=not determined; PEG=polyethylene glycol; PK=pharmacokinetic; PO=per os (oral); T_{max}=time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$=terminal half-life; V_{ss}=steady state volume of distribution

[a] Maribavir is also known as SHP620.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

トキシコキネティクス試験はモジュール 2.6.7 に示す。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

表 2.6.5.5-1　薬物動態試験：分布（マウス）

Test Article: Maribavir

Report Title: VP 41263: Pharmacokinetics, Brain Penetration, Oral Bioavailability and Metabolism of 1263W94 in male CD-1 Mice	**Report Number:** 4.2.2.2-2
Test System:	Mouse (CD-1)
Sex/Number of Animals:	Male/2
Feeding Condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	20% PEG-400 in 0.9% saline
Method of Administration:	IV
Dose (mg/kg):	10
Assay:	HPLC
Tissue	**% Total Dose**
Brain Homogenate	<5% of plasma concentration at 10 minutes post-dose

HPLC=high performance liquid chromatography; IV=intravenous; PEG=polyethylene glycol

Note1: Plasma protein binding of maribavir to mouse plasma proteins was 84% at 125 µM.

Note2: Maribavir is also known as 1263W94 or VP 41263.

表 2.6.5.5-2　薬物動態試験：分布（ラット）

Test Article: Maribavir

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of ^{14}C-Maribavir Following Oral Administration to Rats						**Report Number:** 4.2.2.5-3	
Test System:	Rat (Sprague Dawley) - Nonpigmented						
Sex/Number of Animals:	Male/7						
Feeding Condition:	Fed						
Vehicle/Formulation:	NA						
Method of Administration:	PO						
Dose (mg/kg):	10						
Lot Number:	[redacted]						
Analyte:	^{14}C-maribavir						
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography						
	Concentration (ng equivalents ^{14}C-maribavir/g)						
Tissue	**0.5 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**
Adrenal gland(s)	1310	2440[a]	361	BLQ[a]	ND	ND	ND
Arterial wall	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	594	710	186	ND	ND	ND	ND
Bone	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	428	790	172	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain choroid plexus	273	586	ND	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland	332	1050	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum	330	935	ND	1300	281	ND	ND
Diaphragm	542	956	193	ND	ND	ND	ND

表 2.6.5.5-2　薬物動態試験：分布（ラット）（続き）

Test Article: Maribavir

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of ^{14}C-Maribavir Following Oral Administration to Rats						**Report Number:** 4.2.2.5-3	
	Concentration (ng equivalents ^{14}C-maribavir/g)						
Tissue	**0.5 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**
Epididymis	157	445[a]	267[a]	ND	ND	ND	ND
Esophagus	1370	703	ND	ND	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	696	1850	891	129	ND	ND	ND
Eye lens	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	124	407	ND	ND	ND	ND	ND
Eye(s)	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (abdominal)	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	774	1460	333	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	416	1790	521	ND	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	614	1560	744	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	4270	5960	1270	95.6	ND	ND	ND
Kidney medulla	2040	3130	670	BLQ	ND	ND	ND
Kidney(s)	3820	5000	1100	BLQ	ND	ND	ND
Large intestine	328	1030	529	1410	309	ND	ND
Liver	3530	4740	1110	181	BLQ	ND	ND
Lung(s)	598	968	268	ND	ND	ND	ND
Lymph node(s)	285	783	152	ND	ND	ND	ND
Muscle	239	709	136	ND	ND	ND	ND
Myocardium	896	1400	297	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates	300	445	127	ND	ND	ND	ND
Pancreas	1200	1740	355	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	614	1000	225	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	291[a]	433	301[a]	109[a]	ND	ND	ND
Prostate gland	374	639	ND	ND	ND	ND	ND

表 2.6.5.5-2　薬物動態試験：分布（ラット）（続き）

Test Article: Maribavir

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of ^{14}C-Maribavir Following Oral Administration to Rats					**Report Number:** 4.2.2.5-3		
	Concentration (ng equivalents ^{14}C-maribavir/g)						
Tissue	**0.5 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**
Salivary gland(s)	861	1290	281	ND	ND	ND	ND
Seminal vesicle(s)	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	142	732	800	548	138	ND	ND
Small intestine	513	1460	728	501	ND	ND	ND
Spinal cord	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	650	958	211	ND	ND	ND	ND
Stomach	ND[b]	779	482	BLQ	ND	ND	ND
Testis(es)	BLQ	233	149	ND	ND	ND	ND
Thymus	181	745	185	ND	ND	ND	ND
Thyroid	664	838	267	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	453	ND[c]	ND[c]	691	ND	ND	ND
Urine	1030	45,400	7340	288	ND	ND	ND

BLQ=below the limit of quantitation (<90.1 ng equivalents ^{14}C-maribavir/g); NA=not available; ND=not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue); PO=per os (oral)

[a] Tissue appeared to be fat soaked.

[b] Not detectable due to flare from gastrointestinal contents.

[c] Not detectable due to flare from urine.

表 2.6.5.5-3　薬物動態試験：分布（ラット）

Test Article: Maribavir

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of ^{14}C-Maribavir Following Oral Administration to Rats							**Report Number:** 4.2.2.5-3		
Test System:	Rat (Long Evans) - Pigmented								
Sex/Number of Animals:	Male/9								
Feeding Condition:	Fed								
Vehicle/Formulation:	NA								
Method of Administration:	PO								
Dose (mg/kg):	10								
Lot Number:	[redacted]								
Analyte:	^{14}C-maribavir								
Assay:	Quantitative whole-body autoradiography								
	Concentration (ng equivalents ^{14}C-maribavir/g)								
Tissue	**0.5 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**	**336 h**	**504 h**
Adrenal gland(s)	2690	1060[a]	791[a]	BLQ[a]	ND	ND	ND	ND	ND
Arterial wall	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Blood	1020	638	270	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bone	113	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	839	459	200	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebellum	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain cerebrum	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain choroid plexus	545	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain medulla	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brain olfactory lobe	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bulbo-urethral gland	880	441	338	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Cecum	794	462	799	1020	469	ND	ND	ND	ND
Diaphragm	1020	612	325	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Epididymis	163[a]	438	396[a]	ND	ND	ND	ND	ND	ND

表 2.6.5.5-3　薬物動態試験：分布（ラット）（続き）

Test Article: Maribavir

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of ^{14}C-Maribavir Following Oral Administration to Rats							**Report Number:** 4.2.2.5-3		
	Concentration (ng equivalents ^{14}C-maribavir/g)								
Tissue	**0.5 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**	**336 h**	**504 h**
Esophagus	1410	583	972	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	1170	1310	975	114	ND	ND	ND	ND	ND
Eye lens	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Eye uveal tract	744	2270	2690	1890	1250	924	414	248	133
Eye(s)	182	484	495	401	263	208	107	BLQ	ND
Fat (abdominal)	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fat (brown)	976	502	183	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Harderian gland	758	1640	632	116	ND	ND	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	1170	1290	567	125	ND	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	6770	2960	1160	102	ND	ND	ND	ND	ND
Kidney medulla	2980	2180	764	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND
Kidney(s)	5780	2660	1040	94.2	ND	ND	ND	ND	ND
Large intestine	1120	2710	1680	2350	506	ND	ND	ND	ND
Liver	6440	2760	1260	228	99.7	BLQ	ND	ND	ND
Lung(s)	1000	656	260	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Lymph node(s)	785	500	188	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Muscle	597	433	155	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Myocardium	1680	851	386	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Nasal turbinates	265	228	146	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pancreas	2120	1280[a]	639[a]	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	1230	801	288	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	352[a]	579[a]	259[a]	112[a]	ND	ND	ND	ND	ND
Prostate gland	542	528	439	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Salivary gland(s)	1670	840	318	ND	ND	ND	ND	ND	ND

表 2.6.5.5-3　薬物動態試験：分布（ラット）（続き）

Test Article: Maribavir

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of ^{14}C-Maribavir Following Oral Administration to Rats							**Report Number:** 4.2.2.5-3		
	Concentration (ng equivalents ^{14}C-maribavir/g)								
Tissue	**0.5 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**	**336 h**	**504 h**
Seminal vesicle(s)	150	279	131	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (nonpigmented)	298	232	526	283	ND	ND	ND	ND	ND
Skin (pigmented)	289	904	1280	774	761	773	ND	ND	ND
Small intestine	1040	1510	995	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Spinal cord	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Spleen	1190	653	247	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Stomach	1170	481[a]	573	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Testis(es)	100	239	183	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Thymus	418	413	184	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Thyroid	1190	747	362	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	848	456	ND[b]	939	ND	ND	ND	ND	ND
Urine	805	10,800	14,600	378	ND	ND	ND	ND	ND

BLQ=below the limit of quantitation (<90.1 ng equivalents 14C-maribavir/g); NA=not available; ND=not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue); PO=per os (oral)

[a] Tissue appeared to be fat soaked.

[b] Not detectable due to flare from urine.

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

表 2.6.5.6-1　薬物動態試験：タンパク結合

Test Article: Maribavir

Assay:	Protein binding using equilibrium dialysis
Lot Numbers:	[redacted] (4.2.2.3-6) [redacted] (4.2.2.3-5) [redacted] (4.2.2.3-7, 4.2.2.3-8, 4.2.2.3-11)
Buffer:	Phosphate buffer (pH7.4) (4.2.2.3-6); Phosphate buffered saline (4.2.2.3-5); Potassium phosphate buffer (4.2.2.3-7, 4.2.2.3-8, 4.2.2.3-11)

Species/Matrices	Concentration	Mean %Bound (±Standard Deviation)	添付資料番号
Mouse/Plasma	0.05 to 20 µg/mL	84.7±3.1	4.2.2.3-6
Rat/Plasma	0.05 to 20 µg/mL	88.1±1.5	
Rat/Plasma	0.5 to 50 µM	86.4±3.1	4.2.2.3-5
Monkey/Plasma	0.5 to 50 µM	89.0±3.1	
Monkey/Plasma	0.05 to 20 µg/mL	83.9±1.1	4.2.2.3-6
Human/Plasma	0.05 to 200 µg/mL	98.0±1.4	
Human/Plasma (normal renal function)	0.473 to 35.6 µg/mL	98.93±0.24	4.2.2.3-7
Human/Plasma (mild/moderate renal impairment)	0.473 to 35.6 µg/mL	98.76±0.46	
Human/Plasma (severe renal impairment)	0.473 to 35.6 µg/mL	98.65±0.18	
Human/Plasma (normal hepatic function)	0.473 to 35.6 µg/mL	98.5±0.35	
Human/Plasma (moderate hepatic impairment)	0.473 to 35.6 µg/mL	98.77±0.36	
Fetal bovine serum (5%)	0.05 to 1.25 µg/mL	47.9±7.1	4.2.2.3-8
Fetal bovine serum (10%)	0.05 to 1.25 µg/mL	32.4±5.5	
Human serum albumin	1 to 80 µg/mL	84.3-90.6[a]	4.2.2.3-11
α_1-acid glycoprotein	1 to 80 µg/mL	0-61.6[b]	

[a] The degree of protein binding appeared to be independent of the concentration over the range of 1 to 20 mg/mL. However, the percent bound in HSA solution decreased slightly at the higher concentrations of 40 and 80 µg/mL.

[b] The percent bound was dependent on the maribavir concentration, and no protein binding was observed at the higher concentrations of 40 and 80 µg/mL.

表 2.6.5.6-2　薬物動態試験：タンパク結合

Test Article: Maribavir

Report Title: In Vitro Protein Binding Determination of Maribavir and VP 44469 in CD-1 Mouse, Han:Wistar Rat, New Zealand White Rabbit, and Cynomolgus Monkey Plasma by Equilibrium Dialysis		**Report Number:** 4.2.2.3-4
Assay:	Equilibrium dialysis	
Concentration:	1, 5, 25 µg/mL	
Lot Number:	[redacted]	
Buffer:	Potassium phosphate buffer	
Species (Strain)	**Concentration (µg/mL)**	**Mean %Bound (±Standard Deviation)**
Mouse (CD-1)	1 to 25	93.75±0.79
Rat (Han:Wistar)	1 to 25	87.84±2.06
Rabbit (New Zealand White)	1 to 25	89.68±1.93
Monkey (Cynomolgus)	1 to 25	89.53±1.25

表 2.6.5.6-3　薬物動態試験：タンパク結合

Test Article: VP 44469

Report Title: In Vitro Protein Binding Determination of Maribavir and VP 44469 in CD-1 Mouse, Han:Wistar Rat, New Zealand White Rabbit, and Cynomolgus Monkey Plasma by Equilibrium Dialysis		**Report Number:** 4.2.2.3-4
Assay:	Equilibrium dialysis	
Concentration:	0.3, 1.5, 7.5 µg/mL	
Lot Number:	[redacted]	
Buffer:	Potassium phosphate buffer	
Species (Strain)	**Concentration (µg/mL)**	**Mean %Bound (±Standard Deviation)**
Mouse (CD-1)	0.3 to 7.5	76.05±1.95
Rat (Han:Wistar)	0.3 to 7.5	71.38±2.45
Rabbit (New Zealand White)	0.3 to 7.5	90.89±1.59
Monkey (Cynomolgus)	0.3 to 7.5	78.32±1.50

2.6.5.7 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

表 2.6.5.8-1　薬物動態試験：脳組織への結合

Test Article: Maribavir

Report Title: SHP620: Binding to Cynomolgus Monkey (Male) Brain Tissue		**Report Number:** 4.2.2.3-1
Assay:	Equilibrium dialysis, 6-hour dialysis time	
Concentration:	0.5, 5 µM	
Lot Number:	[redacted]	
Buffer:	Phosphate buffered saline	
Species (Strain)	**Concentration (µM)**	**Mean %Bound (±Standard Deviation)**
Monkey (Cynomolgus)	0.5	97.5±0.4
	5	97.4±0.1

表 2.6.5.8-2　薬物動態試験：血液／血漿分配比

Test Article: Maribavir

Report Title: Determination of Plasma Protein Binding and Blood/Plasma Partitioning by SHP620 in Rat and Monkey		**Report Number:** 4.2.2.3-5
Assay:	Protein precipitation with LC-MS/MS analysis	
Concentration:	0.5, 5 µM	
Lot Number:	[redacted]	
Positive Control Article:	Chlorthalidone	
Test System:	Rat (Han:Wistar) and monkey (cynomolgus)	
Matrix:	Whole blood and plasma	
Species (Strain)		**Mean $K_{p\ (RBC/PL)}$**
Rat (Han:Wistar)		4.16
Monkey (Cynomolgus)		7.41

$K_{p\ (RBC/P)}$ = partition coefficient (red blood cells/plasma); LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry
Maribavir is also known as SHP620.

表 2.6.5.8-3　薬物動態試験：血液／血漿分配比

Test Article: Maribavir

Report Title: In Vitro Blood to Plasma Partitioning of SHP620 (Maribavir) in Humans	**Report Number:** 4.2.2.3-13
Assay:	Protein precipitation with LC-MS/MS analysis
Concentration:	0.005, 0.05, 0.5, 10 µg/mL
Lot Number:	[redacted]
Positive Control Articles:	Chlorthalidone, verapamil
Test System:	Human
Matrix:	Whole blood and plasma

Concentration (µg/mL)	**Blood:Plasma Ratio (±Standard Deviation)**
0.005	1.41±0.23
0.05	1.46±0.21
0.5	1.43±0.12
10	1.18±0.22
Overall Mean:	1.37±0.13

LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry

表 2.6.5.8-4　薬物動態試験：解離定数

Test Article: Maribavir

Report Title: VP 41263: Dissociation and Kinetic Constants for Binding of 1263W94 to Human Serum Proteins	**Report Number:** 4.2.2.3-10
Assay:	Fluorescence quenching using stopped-flow spectrophotometry
Concentration:	up to 250 µM
Lot Number:	Not reported
Test System:	Human serum proteins

Serum Protein	**K_d (µM)**
Serum albumin	63
α1-acid glycoprotein	9.4
High density lipoprotein-16	80
γ-globulin	~800

K_d=dissociation constant

Maribavir is also known as 1263W94 or VP 41263.

表 2.6.5.8-5　薬物動態試験：解離定数

Test Article: Maribavir

Report Title: Hepatic Uptake using Oil Spin Method for Maribavir		**Report Number:** 4.2.2.3-2
Assay:	Uptake assay using the oil spin method at 37 or 4°C with liquid scintillation counting	
Concentration:	0.3, 1, 3, 10, 30, 100 µM	
Positive Control Article:	Rosuvastatin	
Lot Number:	[redacted] (maribavir); [redacted] (^{14}C-maribavir)	
Test System:	Human hepatocytes	

Incubation Time at 37 ºC /4 ºC (min)	**Incubation Concentration (µM)**	**Average Uptake±Standard Deviation (pmol/10^6 cells)**	
		37ºC	**4ºC**
0.30/0.30	1.0	4.37±0.51	1.55±0.13
0.53/0.47	1.0	4.54±0.66	1.10±0.19
1.00/1.00	1.0	7.31±0.64	2.68±0.49
1.58/1.50	1.0	9.15±1.09	3.10±0.23
5.00/5.00	1.0	9.36±0.79	2.59±0.55
10.0/10.0	1.0	9.19±1.41	2.96±0.18
1.00/1.00	0.3	1.79±0.18	0.84±0.07
1.00/1.00	1.0	4.26±0.75	2.96±0.08
1.00/1.00	3.0	19.40±2.73	9.10±1.01
1.00/1.00	10	64.04±3.87	31.67±0.77
1.00/1.00	30	142.23±16.42	79.87±10.86
1.00/1.00	100	409.38±26.31	246.25±10.92

表 2.6.5.8-6　薬物動態試験：共有結合

Test Article: Maribavir

Report Title: In Vitro Assessment of Covalent Binding of ^{14}C-maribavir in Human, Monkey, Rat and Mouse Liver Microsomes				**Report Number:** 4.2.2.3-12	
Test System:	Liver microsomes (male CD-1 mouse, male Sprague Dawley rat, male cynomolgus monkey, male and female human)				
Concentration:	5 µM				
Lot Number:	[redacted]				
Species	**Presence of NADPH**	**Time (minutes)**	**Mean Total Radioactivity (dpm) Recovered±SD**	**Mean Covalent Binding (pmol equiv/mg protein)±SD**	**Increase in Covalent Binding from Control at 0 mins (pmol equiv/mg protein)**
Mouse	+	0	394.7±72.6	9.35±1.81	NA
	+	60	4068.6±219.3	96.4±4.52	NA
	NA	0	NA	NA	87.1
Rat	+	0	443.5±41.8	10.5±1.00	NA
	+	60	2719.8±236.3	64.5±5.57	NA
	NA	0	NA	NA	53.9
Monkey	+	0	438.9±23.9	10.4±0.50	NA
	+	60	3798.6±267.4	90.0±6.06	NA
	NA	0	NA	NA	79.6
Human	+	0	193.7±13.7	4.59±0.31	NA
	-	0	201.8±23.7	4.78±0.58	NA
	+	60	2035.9±113.1	48.2±2.36	NA
	-	60	298.4±43.6	7.07±1.08	NA
	NA	0	NA	NA	43.6

CD=cesarean derived; NA=not applicable; NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; SD=standard deviation

2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝

表 2.6.5.9-1　薬物動態試験：In Vivo における代謝（マウス）

Test Article: Maribavir

Report Title: Identification and Profiling of Metabolites of VP 41263 in Plasma, Urine, and Feces from CD-1 Mice Following Administration of a Single Oral or Intravenous Dose of ^{14}C-VP 41263									**Report Number:** 4.2.2.4-6
Test System: Mouse (CD-1)			**Sex/Number of Animals:** IV and PO: Male/6 & Female/6; PO for Plasma: Male/18 & Female/18						
Feeding Condition: Not reported			**Vehicle/Formulation:** Not reported						
Method of Administration: PO and IV			**Dose:** 10 mg/kg						
Analyte: ^{14}C-maribavir			**Specific Activity:** 150 µCi/mg						
			% of Total AUC Radioactivity						
Sex	**Sample**	**Sampling Period**	**Maribavir**	**M1**	**M2**	**M3**	**VP 44469**	**M6**	**Total**
Oral Administration									
Male	Plasma	0 to 24h	48.7	NA	NA	ND	48.2	ND	100
Female			60.6	NA	NA	ND	34.5	ND	100
Male	Urine	0 to 168h	12.7	13.3	1.6	2.5	61.2	ND	100
Female			12.6	6.0	1.0	2.5	72.8	ND	100
Male	Feces	0 to 168h	37.3	4.6	2.0	2.0	46.9	0.5	100
Female			45.6	1.4	2.4	1.0	42.2	1.5	100
Intravenous Administration									
Male	Urine	0 to 168h	16.7	18.3	2.0	2.4	53.4	ND	100
Female			11.0	5.6	1.5	1.4	75.2	ND	100
Male	Feces	0 to 168h	25.4	5.0	3.2	3.1	56.0	0.6	100
Female			29.7	5.4	1.6	2.1	54.3	0.9	100

AUC=area under the concentration versus time curve; IV=intravenous; NA=detected but below limit of quantitation; ND=not detected; PO=per os (oral)
Maribavir is also known as VP 41263

表 2.6.5.9-2　薬物動態試験：In Vivo における代謝（ラット）

Test Article: Maribavir

Report Title: Metabolic Profiles of Maribavir (SHP620) in Juvenile Male and Female Rats Administered Various Doses (0, 50, 100 and 200 mg/kg/day) of SHP620 for 28 days						**Report Number:** 4.2.2.4-7
Test System: Rat (Sprague Dawley)		**Sex/Number of Animals:** Male/≤4; Female/≤4				
Feeding Condition: Ad libitum		**Vehicle/Formulation:** 25mM citric acid, pH 2				
Method of Administration: PO		**Dose:** 50, 100, 200 mg/kg once daily for 28 days				
Analyte: Maribavir		**Specific Activity:** NA				
Dose (mg/kg/day)	**Sex**	**Day (PND)**	**Relative Abundance in Plasma (%)**			
			Maribavir	**VP 44469[a]**	**M7b/M13[b]**	**M9[c]**
50	Male	1 (7)	85.73	6.06	6.50	1.72
		28 (34)	89.40	10.60	NC	NC
	Female	1 (7)	87.77	5.94	4.62	1.67
		28 (34)	91.47	8.53	NC	NC
100	Male	1 (7)	78.71	7.21	12.49	1.58
		28 (34)	90.06	9.94	NC	NC
	Female	1 (7)	87.05	6.68	4.65	1.62
		28 (34)	92.54	7.46	NC	NC
200	Male	1 (7)	79.08	12.89	5.21	2.82
		28 (34)	90.73	9.27	NC	NC
	Female	1 (7)	81.79	11.35	4.65	2.21
		28 (34)	91.90	8.10	NC	NC

NA=not applicable; NC=not calculable; PND=postnatal day; PO=per os (oral)

[a] M4=M333 and VP 44469.

[b] M7b=M551b and M13=M201.

[c] M9=M243.

表 2.6.5.9-3　薬物動態試験：In Vivo における代謝（サル）

Test Article: Maribavir

Report Title: Metabolite Profiling and Identification of ^{14}C-SHP620 in Selected Cynomolgus Monkey Samples (in Support of [redacted] Study No. [redacted]) and in Cynomolgus Monkey and Human PBMCs Incubated with ^{14}C-SHP620			**Report Number:** 4.2.2.4-8
Test System: Monkey (cynomolgus) – normal and bile duct cannulated[a]		**Sex:** Male[a]	
Feeding Condition: Not reported		**Vehicle/Formulation:** Not reported	
Method of Administration: IV		**Dose:** 13 mg/kg	
Analyte: ^{14}C-maribavir		**Specific Activity:** Not reported	
	% of Radioactive Dose		
Metabolite	**Urine[b]**	**Feces[c]**	**Bile[d]**
Maribavir	0.823 to 0.224	57.9 to 1.45	1.26
M7[e]	ND	ND	1.42
M8[f]	0.0918 to 0.208	ND	ND
M9[g]	1.19 to 2.16	ND	ND
M1[h]	1.14 to 2.62	ND	3.77
M2[i]	0.297[j]	ND	0.992
M3[i]/M10	0.596 to 1.85	0.0282[k,l]	1.83
M11	0.402[j]	ND	ND
VP 44469[m]	0.678 to 2.00	8.8 to 0.511	ND
M12	0.0457[k]	0.416[j]	ND
M5	0.334 to 1.20	ND	34.2
M6	0.551 to 2.01	ND	38.6

IV=intravenous; ND=not detected

[a] Two groups of animals were analyzed from 4.2.2.5-5 ([redacted] Study No. [redacted]). Group 1 was normal male monkeys (n=3), Group 2 was bile duct cannulated male monkeys (n=3).

[b] Urine data is 0 to 144h for Group 1 and 0 to 48h for Group 2.

[c] Feces data is 0 to 120h for Group 1 and 0 to 48h for Group 2.

[d] Bile data is 0 to 24h from Group 2 animals only.

[e] M7a,b,c=M551a,b,c.

[f] M8=M337.

[g] M9=M243.

[h] M1=M509.

[i] M2/M3=M419.

[j] From Group 1 (normal male monkeys) only, n=1.

[k] From Group 2 (bile duct cannulated monkeys) only, n=1.

[l] M10 only.

[m] M4=M333 and VP 44469.

2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝

表 2.6.5.10-1　薬物動態試験：In Vitro における代謝（肝ミクロソーム及び肝細胞）

Test Article: Maribavir

Report Title: Metabolism Study of ^{14}C-Maribavir in Liver Microsomes and Hepatocytes from Rats, Monkeys and Humans									**Report Number:** 4.2.2.4-3		
Test System:	Rat, monkey and human liver microsomes; rat, monkey and human hepatocytes										
Reaction Time:	1 hour (microsomes); 4 hours (hepatocytes)										
Initial Concentration:	10 µM ^{14}C-maribavir										
	Percentage of Radioactive Peak										
Test System	**Maribavir**	**M1[a]**	**M7a[b]**	**M7b[b]**	**M7c[b]**	**M7b+c[b]**	**M13[c]**	**M9[d]**	**M8[e]**	**M2/3[f]**	**VP 44469[g]**
Rat Microsomes	85.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Trace	ND	ND	14.3
Monkey Microsomes	52.4	ND	ND	ND	ND	ND	3.6	6.1	ND	ND	36.7
Human Microsomes	25.7	ND	ND	ND	ND	ND	6.4	Trace	ND	ND	65.5
Rat Hepatocytes	Trace	Trace	Trace	5.1	81.9	NA	Trace	Trace	ND	ND	11.8
Monkey Hepatocytes	Trace	10.4	Trace	NA	NA	85.3	ND	Trace	Trace	Trace	Trace
Human Hepatocytes	47.2	10.2	Trace	10	Trace	NA	Trace	Trace	Trace	Trace	31.1

NA=not applicable; ND=not detected

[a] M1=M509.

[b] M7a,b,c=M551a,b,c.

[c] M13=M201.

[d] M9=M243.

[e] M8=M337.

[f] M2/M3=M419.

[g] M4=M333 and VP 44469.

表 2.6.5.10-2　薬物動態試験：In Vitro における代謝（肝ミクロソーム及び肝細胞）

Test Article: Maribavir

Report Type: Intrinsic Clearance of Maribavir In Vitro						
Test System	**Species**	**Maribavir Concentration (µM)**	**Cell Concentration**	**Half-life (min)**	**Intrinsic Clearance (mL/min/kg)**	**Report Number**
Liver Microsomes	Rat	0.5	0.5 mg/mL	139	18	4.2.2.4-1[a]
			1 mg/mL	139	9	
	Monkey		0.5 mg/mL	53.3	35	
			1 mg/mL	46.2	20	
	Human		0.5 mg/mL	69.3	16	
			1 mg/mL	38.5	15	
Hepatocytes	Rat	1	1×10^6 cells/mL	Not reported	32.3	4.2.2.4-2
		10			31.5	
	Dog	1			11.3	
		10			0.739	
	Monkey	1			22.7	
		10			37.1	
	Human	1			3.54	
		10			2.42	

[a] Unbound fraction using 0.5 µM maribavir and 0.5 mg/mL microsomal protein is 0.73.

表 2.6.5.10-3　薬物動態試験：In Vitro における代謝（組換え CYP）

Test Article: Maribavir

Report Title: In Vitro Identification of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of SHP620			**Report Number:** 4.2.2.4-11
Test System:	Recombinant CYP enzymes		
Assay:	LC-MS/MS		
Concentration:	0.2, 0.5 μM		
CYP	**% Maribavir Remaining**	**CL_{int} (μL/min/pmol)**	**Contribution (%)**
1A2	68.9	0.06	33.6
2B6	90.7	ND	ND
2C8	86.4	ND	ND
2C9	94.7	ND	ND
2C19	94.0	ND	ND
2D6	103.4	ND	ND
3A4	73.7	0.05	66.4
3A5	91.0	ND	ND

CL_{int}=intrinsic clearance; CYP=cytochrome P450; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; ND=not determined
Maribavir is also known as SHP620.

表 2.6.5.10-4　薬物動態試験：In Vitro における代謝（ヒト肝ミクロソーム）

Test Article: Maribavir

Report Title: In Vitro Identification of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of SHP620									**Report Number:** 4.2.2.4-11	
Test System:		Human liver microsomes								
Assay:		LC-MS/MS								
Concentration:		0.5, 1, 50 µM								
CYP	**Inhibitor**	**% Inhibition of Formation of Metabolites of Maribavir[a]**								
		VP 44469[b]			**M9[c]**			**M13[d]**		
		0.5 µM Maribavir	**1 µM Maribavir**	**50 µM Maribavir**	**0.5 µM Maribavir**	**1 µM Maribavir**	**50 µM Maribavir**	**0.5 µM Maribavir**	**1 µM Maribavir**	**50 µM Maribavir**
1A2	Furafylline	29.7	14.6	15.5	32.6	<1	10.8	6.4	<1	<1
2B6	ThioTEPA	NA	21.4	8.5	NA	25.4	17.8	NA	<1	<1
2C8	Montelukast	NA	5.8	7.9	NA	<1	14.9	NA	18.2	8.4
2C9	Sulfaphenazole	NA	18.2	12.4	NA	18.1	20.4	NA	8.6	<1
2C19	Benzylnirvanol	NA	<1	7.1	NA	<1	8.6	NA	5.6	<1
2D6	Quinidine	NA	8.7	9.6	NA	<1	13.7	NA	1.2	2.0
3A4/5	Ketoconazole	86.5	84.1	52.2	84.5	84.6	72.6	80.6	84.2	78.6
3A4	CYP3cide	NA	83.2	57.8	NA	90.3	85.0	NA	85.6	86.8

CYP=cytochrome P450; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; NA=not applicable

Note: In the presence of ketoconazole or furafylline, maribavir intrinsic clearance was inhibited by 90% and 45% respectively.

[a] Maribavir is also known as SHP620.

[b] VP44469 is also known as M333.

[c] M9=M243.

[d] M13=M201.

表 2.6.5.10-5　薬物動態試験：In Vitro における代謝（ヒト肝ミクロソーム）

Test Article: Maribavir

Report Type: Contribution of CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4 to the Formation of Maribavir's Desisopropyl Metabolite (VP 44469)				**Report Number:** 4.2.2.4-12	
Test System:	Human liver microsomes in the presence of 10 µM ketoconazole or 200 µg/mL mAb CYP3A4				
Assay:	LC-MS/MS				
Concentration:	0.04 to 400 µM				
	% Inhibition of Maribavir Disappearance			**% Inhibition of VP 44469 Appearance**	
Maribavir Dose (µM)	**Ketoconazole**	**CYP3A4 mAb**	**No NADPH**	**Ketoconazole**	**CYP3A4 mAb**
0.04	1.9	2.7	3.5	>99	63.4
0.4	-4.7	-7.0	-6.4	89.3	62.5
2	-1.4	-1.4	-0.19	89.3	69.5
4	-1.9	-2.3	-1.3	89.2	66.7
20	2.7	2.7	3.3	87.9	70.1
40	-1.5	-2.4	-0.60	86.1	66.6
200	-0.90	4.3	-0.15	83.1	65.9
400	1.4	4.7	4.6	81.2	72.8

CYP=cytochrome P450; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; mAb=monoclonal antibody; NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

表 2.6.5.10-6　薬物動態試験：In Vitro における代謝（ヒト肝ミクロソーム）

Test Article: Maribavir

Report Type: Inhibition of VP 44469 Formation by Selective Inhibitors in Human Liver Microsomes			**Report Number:**4.2.2.4-10	
Test System:	Human liver microsomes in the presence of selective chemical inhibitors			
Assay:	LC-MS/MS			
Concentration:	10, 100 µM			
Inhibitor (CYP Isoform)	**% Inhibition of VP 44469 Formation**			
	Selective Inhibitors		**CYP Antibodies**	
	10 µM Maribavir	**100 µM Maribavir**	**10 µM Maribavir**	**100 µM Maribavir**
Furafylline (1A2)	39.9	28.1	35.5	12.5
Pilocarpine (2A6)	54.9	46.2	-2.2	-7.2
Orphenadrine (2B6)	73.9	62.6	5.3	-4.7
Quercetin (2C8)	48.6	21.6	NA	NA
Sulfaphenazole (2C9)	17.9	13.2	NA	NA
Ticlopidine (2C19)	64.1	66.8	39.6	21.2
Quinidine (2D6)	31.8	17.3	11.2	-0.08
Diethyldithiocarbamate (2E1)	38.5	29.1	NA	NA
Ketoconazole (3A4)	80.2	78.1	55.8	49.4
1-aminobenzotriazole (Control)	89.3	87.4	NA	NA

CYP=cytochrome P450; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; NA=not applicable

表 2.6.5.10-7　薬物動態試験：In Vitro における代謝（組換え CYP）

Test Article: Maribavir

Report Type: Formation of VP 44469 from Maribavir Using Supersomes™			**Report Number:** 4.2.2.4-10	
Test System:	Supersomes™			
Assay:	LC-MS/MS			
Concentration:	10, 100 µM			
CYP Isoform	**VP 44469 Formation Rate (pmol/min/pmol)**			
	2 pmol/mL Supersomes		**30 pmol/mL Supersomes**	
	10 µM Maribavir	**100 µM Maribavir**	**10 µM Maribavir**	**100 µM Maribavir**
1A2	3.99	10.5	3.05	9.14
2A6	0.00	-0.0955	0.00167	0.00591
2B6	0.00	-0.144	0.00148	0.0110
2C8	0.0277	-0.0640	NA	NA
2C9	0.000942	0.00153	NA	NA
2C19	0.00526	-0.109	0.00316	-0.000668
2D6	0.0481	-0.971	0.249	1.22
2E1	-0.0195	-0.0433	NA	NA
3A4	0.942	3.43	6.90	12.1

CYP=cytochrome P450; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; NA=not applicable; Supersomes=cDNA expressed microsomes

表 2.6.5.10-8　薬物動態試験：In Vitro における代謝（肝ミクロソーム及び組換え UGT）

Test Article: Maribavir

Report Type: Formation of Metabolites of Maribavir by UGTs			**Report Number:** 4.2.2.6-5
Test System:	UDPGA-fortified human liver microsomes and recombinant UGT enzymes		
Assay:	LC-MS/MS		
Concentration:	1, 10 μM		
UGT Enzyme	**Formation of Metabolite Catalyzed by UGT Enzymes[a]**		
	M7a[b]	**M7b[b]**	**M7c[b]**
UGT1A1	X	XX	XX
UGT1A3	X	XX	XX
UGT1A4	-	-	-
UGT1A6	-	-	-
UGT1A9	X	X	XX
UGT1A10	-	-	-
UGT2B7	XX	XX	XX

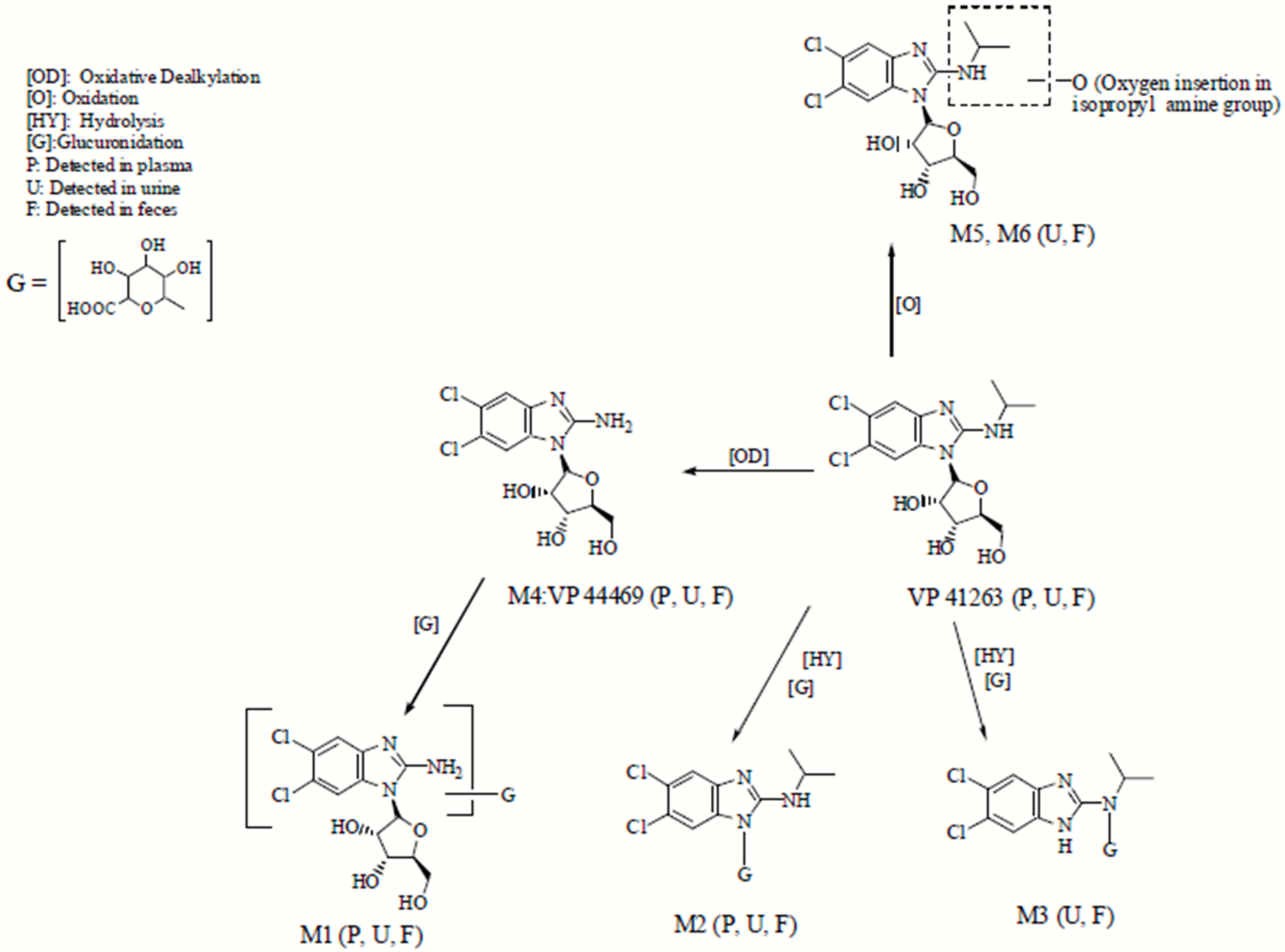
-=no contribution; LC-MS/MS=liquid chromatography tandem mass spectrometry; UDPGA=uridine 5′-diphophoglucuronic acid; UGT=uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase; X=minor component; XX=major component

[a] Inhibition of human liver microsomal UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, and UGT2B7 are presented in 表 2.6.5.12-4.

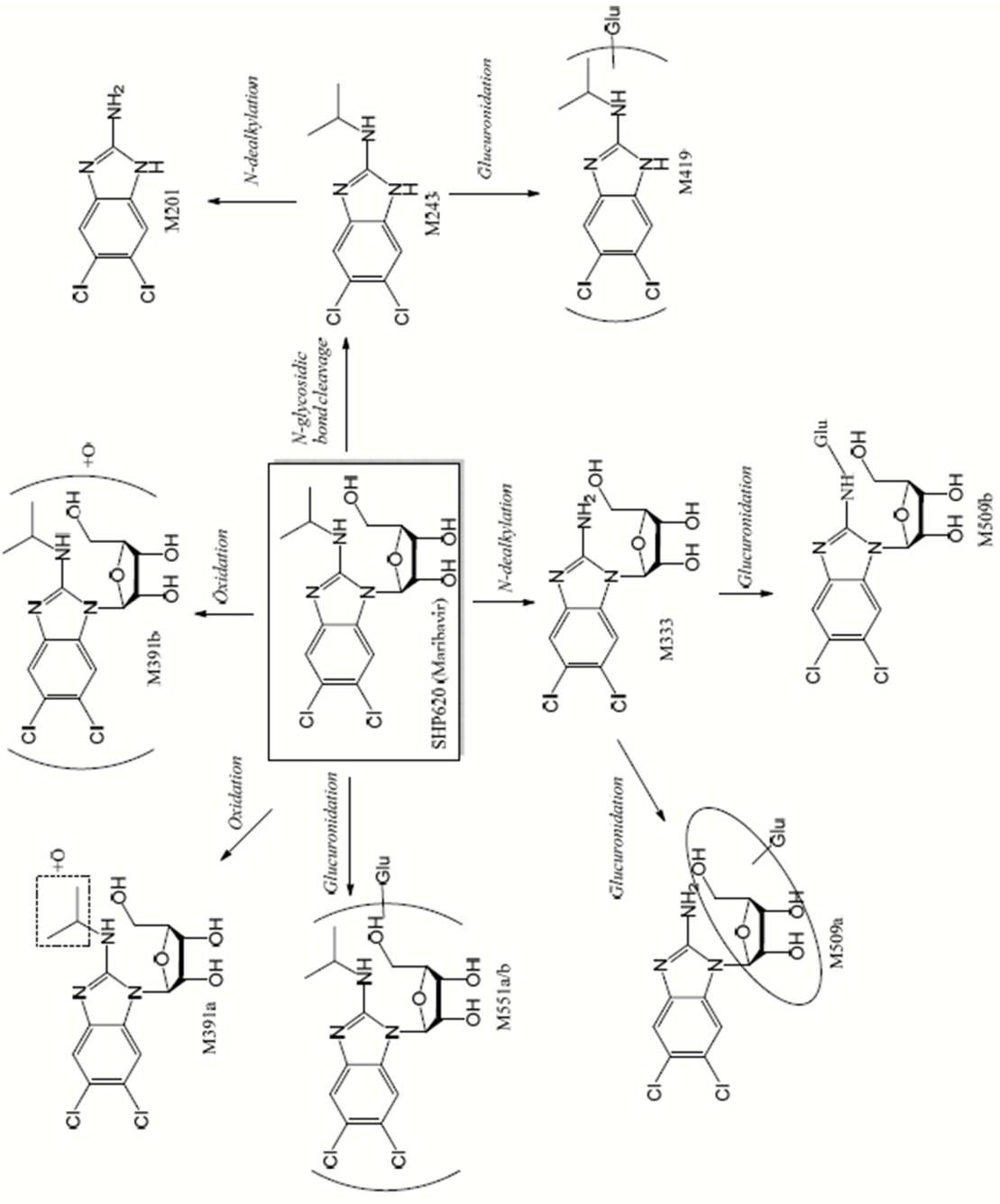
[b] M7=M551.

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

Proposed Biotransformation Pathways of Maribavir in Mice (4.2.2.4-6).



Proposed Biotransformation Pathways of Maribavir in Juvenile Rats (4.2.2.4-7).



2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

表 2.6.5.12-1　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝ミクロソーム）

Test Article: Maribavir

Report Description: In Vitro Evaluation of Maribavir as an Inhibitor of Human Liver Microsomes on CYP Enzymes					**Report Number:** 4.2.2.6-1	
Type of Study:		CYP inhibition				
Test System:		Human liver microsomes				
Concentration:		Up to 100 µM				
Isoform	**Marker Substrate**	**Direct Inhibition**		**MBI**		
		Zero Minute Pre-incubation		**15 Minute Pre-incubation**		
		IC_{50} (µmol/L)	**Mean Remaining Activity (%)**	**Mean Remaining Activity (%)**		**MBI Potential**
				With NADPH	**Without NADPH**	
CYP1A2	Phenacetin	40	85.9	86.8	85.3	None
CYP2A6	Coumarin	>100	87.4	76.4	70.1	None
CYP2B6	Bupropion	>100	91.8	73.7	63.3	None
CYP2C8	Paclitaxel	>100	145	134	120	None
CYP2C9	Tolbutamide	18	82.3	77.3	67.5	None
CYP2C19	(S)-Mephenytoin	35	96.9	94.3	94.3	None
CYP2D6	Dextromethorphan	>100	93.6	94.6	98.1	None
CYP2E1	Chlorzoxazone	>100	98.4	91.0	98.7	None
CYP3A4	Midazolam	>100	99.3	118	80.0	None
CYP3A4	Nifedipine	50	95.4	76.6	80.7	None
CYP3A4	Testosterone	100	91.8	101	66.4	None

CYP=cytochrome P450; IC_{50}=50% inhibitory concentration; NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; MBI=mechanism-based inhibition

表 2.6.5.12-2　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝ミクロソーム）

Test Article: Maribavir

Report Description: Time-Dependent Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes by Maribavir					**Report Number:** 4.2.2.6-2
Type of Study:		Time-dependent CYP inhibition			
Test System:		Human liver microsomes			
Concentration:		Up to 100 µM			
CYP	**Probe Substrate**	**Pre-incubation (30 min)**	**IC_{50} (µM)**	**IC_{50} Shift[a]**	**Time-dependent Inhibition[b]**
CYP1A2	Phenacetin (63 µM)	-NADPH	80.3	0.95	Unlikely
		+NADPH	84.3		
CYP2B6	Bupropion (75 µM)	No pre-incubation	>100	ND	Unlikely
CYP2C8	Amodiaquine (2 µM)	-NADPH	>100	ND	Unlikely[c]
		+NADPH	>100		
CYP2C9	Diclofenac (10 µM)	-NADPH	84.8	0.99	Unlikely
		+NADPH	85.3		
CYP2C19	S-mephenytoin (40 µM)	-NADPH	29.0	0.70	Unlikely
		+NADPH	41.3		
CYP2D6	Bufuralol (7 µM)	-NADPH	89.1	<0.89	Unlikely
		+NADPH	>100		
CYP3A4	Midazolam (2.5 µM)	-NADPH	>100	>1.9	Likely
		+NADPH	52.8		
CYP3A4	Testosterone (55 µM)	-NADPH	53.7	3.2	Likely
		+NADPH	16.8		

CYP=cytochrome P450; IC_{50}=50% inhibitory concentration; NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ND=not determined

[a] IC_{50} shift = $IC_{50\ (-NADPH)}/IC_{50\ (+NADPH)}$.

[b] IC_{50} shift >1.5, time dependent inhibition is likely.

[c] Although IC_{50} and IC_{50} shift values were not determined for CYP2C8, the inhibition of CYP2C8 by maribavir at 100 µM with 30 minute pre-incubation in the absence and presence of NADPH was 46.4% and 27.7%, respectively, suggesting that the IC_{50} shift would be <1 and the conclusion would be that time-dependent inhibition of CYP2C8 by maribavir is unlikely.

表 2.6.5.12-3　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝ミクロソーム）

Test Article: Maribavir

Report Description: Time-Dependent Inhibition of CYP3A in Human Liver Microsomes by Maribavir		**Report Number:** 4.2.2.6-3
Type of Study:	Time-dependent CYP inhibition	
Test System:	Human liver microsomes	
Concentration:	Up to 250 µM	
CYP (Probe Substrate)	**K_I (µM)**	**k_{inact} (min^{-1})**
CYP3A4 (Midazolam)	41.2	0.0117
CYP3A4 (Testosterone)	167	0.0357

CYP=cytochrome P450; K_I=inhibitor concentration at half-maximal enzyme inactivation; k_{inact}=maximum enzyme inactivation rate constant

表 2.6.5.12-4　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝ミクロソーム）

Test Article: Maribavir

Report Description: Inhibition of UGT in Human Liver Microsomes by Maribavir			**Report Number:** 4.2.2.6-5
Type of Study:	UGT inhibition		
Test System:	Human liver microsomes		
Concentration:	0.1, 0.5, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 500 µM		
UGT	**Probe Substrate**	**Positive Control Inhibitor**	**IC_{50} (µM)**
UGT1A1	10 µM β-estradiol	5 µM atazanavir	32.3
UGT1A3	10 µM chenodeoxycholic acid	10 µM lithocholic acid	183.9
UGT1A4	10 µM trifluperazine	5 µM hecogenin	>50[a]
UGT1A6	10 µM 4-hydroxyindole	100 µM troglitazone	>50[a]
UGT1A9	50 µM propofol	5 µM niflumic acid	123.0
UGT2B7	500 µM zidovudine	2500 µM fluconazole	153.4

IC_{50}=50% inhibitory concentration; UGT=uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase.

[a] Maribavir had no effect on UGT1A4 and UGT1A6 in an initial assay at a single concentration of 50 µM; no further concentrations were tested.

表 2.6.5.12-5　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝細胞）

Test Article: Maribavir

Report Description: Induction of Drug-Metabolizing Enzymes Using CYP3A4 mRNA Assay		**Report Number:** 4.2.2.6-7
Type of Study:	CYP induction	
Test System:	Human hepatocytes	
Concentration:	Up to 100 µM	
Period:	72-hour incubation	
Positive Control:	50 µM rifampicin	
CYP3A4 mRNA Induction by Maribavir		
Donor	**EC_{50} (µM)**	**E_{max} (Fold Induction)**
1	17.9	11.1
2	12.7	10.3
3	4.90	2.02

CYP=cytochrome P450; EC_{50}=concentration causing half-maximal effect; E_{max}=maximum induction effect; mRNA=messenger ribonucleic acid

表 2.6.5.12-6　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝細胞）

Test Article: Maribavir

Report Description: Induction of Drug-Metabolizing Enzymes Using CYP1A2 mRNA Assay		**Report Number:** 4.2.2.6-11
Type of Study:	CYP induction	
Test System:	Human hepatocytes	
Concentration:	Up to 100 µM	
Period:	48-hour incubation	
Positive Control:	50 µM omeprazole	
CYP1A2 mRNA Induction by Maribavir		
Donor	**EC_{50} (µM)**	**E_{max} (Fold Induction)**
1	7.54	2.83
2	73.2	8.57
3	19.6	5.11

CYP=cytochrome P450; EC_{50}=concentration causing half-maximal effect; E_{max}=maximum induction effect; mRNA=messenger ribonucleic acid

表 2.6.5.12-7　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝細胞）

Test Article: Maribavir

Report Description: Induction of Drug-Metabolizing Enzymes Using CYP2B6 mRNA Assay		**Report Number:** 4.2.2.6-11
Type of Study:	CYP induction	
Test System:	Human hepatocytes	
Concentration:	Up to 100 µM	
Period:	48-hour incubation	
Positive Control:	1000 µM phenobarbital	
CYP2B6 mRNA Induction by Maribavir		
Donor	**EC_{50} (µM)**	**E_{max} (Fold Induction)**
1	ND	ND
2	ND	ND
3	ND	ND

CYP=cytochrome P450; EC_{50}=concentration causing half-maximal effect; E_{max}=maximum induction effect; mRNA=messenger ribonucleic acid; ND=not determined

表 2.6.5.12-8　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝細胞）

Test Article: Maribavir

Report Description: Induction of Drug-Metabolizing Enzymes Using CYP3A4 mRNA Assay							**Report Number:** 4.2.2.6-6
Type of Study:	CYP induction						
Test System:	Human hepatocytes						
Concentration:	Maribavir (Donor 1: 36, 144, 480 µM; Donors 2 and 3: 36, 144, 200 µM)						
Period:	72-hour incubation						
Positive Control:	50 µM omeprazole (CYP1A2); 1000 µM phenobarbital (CYP2B6); 50 µM rifampicin (CYP3A4)						
Donor	**Test Article (Concentration [µM])**	**Fold Increase**					
		CYP1A2		**CYP2B6**		**CYP3A4**	
		mRNA[a] (mean±SD)	**Enzyme Activity[b]**	**mRNA[a] (mean±SD)**	**Enzyme Activity[b]**	**mRNA[a] (mean±SD)**	**Enzyme Activity[b]**
1	Maribavir (36)	2.3±0.41	4.1	4.5±0.90	1.3	14±1.4	1.5
	Maribavir (144)	2.1±0.71	1.2	2.8±0.14	0.81	3.3±0.38	0.57
	Maribavir (480)	0.04±0.01[c]	0.08	0.09±0.005[c]	0.01	0.02±0.01[c]	0.08
	PC	120±5.9	53	87±9.6	8.5	38±3.6	6.1
2	Maribavir (36)	3.0±0.09	4.1	23±7.1	2.7	18±2.9	1.2
	Maribavir (144)	1.9±0.44	1.3	22±4.6	4.7	27±3.1	1.1
	Maribavir (200)	0.41±0.10	0.42	0.77±0.11	1.2	5.2±0.52	0.36
	PC	38±5.9	12	541±46	11	55±13	3.6
3	Maribavir (36)	1.9±0.44	3.7	8.2±2.2	3.9	15±16	1.5
	Maribavir (144)	0.39±0.18	0.32	2.8±1.0	1.2	3.7±1.4	0.40
	Maribavir (200)	0.32±0.12[c]	0.08	0.49±0.14[c]	0.23	0.62±0.12[c]	0.19
	PC	8.7±1.7	11	87±13	22	46±11	6.6

CYP=cytochrome P450; mRNA=messenger ribonucleic acid; PC=positive control; SD=standard deviation

[a] Fold-increase was calculated from the ratio of mRNA level of test article-, positive inducer-, or negative inducer-treated cells to that of vehicle-treated cells.

[b] Fold-increase was calculated from the ratio of normalized enzyme activity (formation rate of probe substrate metabolite) of test article-, positive inducer-, or negative inducer-treated cells to that of vehicle-treated cells.

[c] Maribavir at 480 µM in Donor 1 and at 200 µM in Donor 3 showed cytotoxicity.

表 2.6.5.12-9　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（肝ミクロソーム）

Test Article: VP 44469

Report Description: In Vitro Evaluation of VP 44469 as an Inhibitor of Human Liver Microsomes on CYP Enzymes						**Report Number:** 4.2.2.6-4
Type of Study:		CYP inhibition				
Test System:		Human liver microsomes				
Concentration:		Up to 30 µM				
Isoform	**Marker Substrate**	**Direct Inhibition**		**MBI**		
		Zero Minute Pre-incubation		**15 Minute Pre-incubation**		
		IC_{50} (µmol/L)	**Mean Remaining Activity (%)**	**Mean Remaining Activity (%)**		**MBI Potential**
				With NADPH	**Without NADPH**	
CYP1A2	Phenacetin	>30	94.0	84.1	86.9	None
CYP2A6	Coumarin	>30	92.1	69.9	79.1	None
CYP2B6	Bupropion	>30	103	87.4	94.4	None
CYP2C8	Paclitaxel	>30	98.6	78.8	83.7	None
CYP2C9	Tolbutamide	>30	116	113	103	None
CYP2C19	(S)-Mephenytoin	>30	96.8	82.0	83.9	None
CYP2D6	Dextromethorphan	>30	102	73.4	94.4	None
CYP2E1	Chlorzoxazone	>30	132	125	132	None
CYP3A4	Midazolam	>30	109	110	57.2	None
CYP3A4	Nifedipine	>30	73.2	50.7	38.5	None
CYP3A4	Testosterone	30	100	89.4	88.9	None

CYP=cytochrome P450; IC_{50}=50% inhibitory concentration; NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; MBI=mechanism-based inhibition

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

表 2.6.5.13-1　薬物動態試験：累積排泄（マウス）

Test Article: Maribavir

Report Title: Excretion Mass Balance and Pharmacokinetics of Total Radioactivity in CD-1 Mice following Administration of a Single Intravenous or Oral Dose of ^{14}C-VP 41263		**Report Number:** 4.2.2.5-1
Test System:	Mouse (CD-1)	
Sex/Number of Animals:	Male/6 & Female/6	
Feeding Condition:	Fasted	
Vehicle/Formulation:	20% PEG in saline	
Method of Administration:	PO	IV
Dose (mg/kg):	10	10
Assay:	Liquid scintillation counting	
Excretion Route:	Urine, feces	

Mean % of Radioactive Dose

Collection Interval (h)	**PO**						**IV**					
	Urine		**Feces**		**Total[a]**		**Urine**		**Feces**		**Total[a]**	
	Male	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
0 to 168	15.58	33.79	71.36	51.89	93.89	91.77	23.91	40.44	61.55	44.16	91.45	91.05

IV=intravenous; PEG=polyethylene glycol; PO=per os (oral)

Note: Maribavir is also known as VP 41263.

[a] Cage rinse, cage wash, cage wipe, and carcass were included.

表 2.6.5.13-2　薬物動態試験：累積排泄（マウス）

Test Article: Maribavir

Report Title: VP 41263: Pharmacokinetics, Brain Penetration, Oral Bioavailability and Metabolism of 1263W94 in Male CD-1 Mice		**Report Number:** 4.2.2.2-2
Test System:	Mouse (CD-1)	
Sex/Number of Animals:	Male/6	
Feeding Condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	20% PEG400 in 0.9% saline	
Method of Administration:	IV	
Dose (mg/kg):	10	
Assay:	HPLC	
Excretion Route:	Urine, feces	
% Total Dose		
Matrix	**Maribavir**	**VP 44469**
Urine	3.4%	3.7%
Feces	1.3%	4.1%
Total	**12.5%**	

HPLC=high performance liquid chromatography; IV=intravenous; PEG=polyethylene glycol

Note1: Plasma protein binding of maribavir to mouse plasma proteins was 84% at 125 µM.

Note2: Maribavir is also known as VP 41263 or 1263W94.

表 2.6.5.13-3　薬物動態試験：累積排泄（マウス）

Test Article: Maribavir

Report Title: Identification and Profiling of Metabolites of VP 41263 in Plasma, Urine, and Feces from CD-1 Mice Following Administration of a Single Oral or Intravenous Dose of ^{14}C-VP 41263				**Report Number:** 4.2.2.4-6	
Test System:		Mouse (CD-1)			
Sex/Number of Animals:		Male/6 & Female/6			
Feeding Condition:		Not reported			
Vehicle/Formulation:		Not reported			
Method of Administration:		PO		IV	
Dose (mg/kg):		10		10	
Analyte:		^{14}C-maribavir			
Specific Activity:		50 µCi/kg			
Collection Interval	**Matrix**	**% Administered Dose**			
		PO		**IV**	
		Male	**Female**	**Male**	**Female**
0 to 168 hours	Urine	18.7	33.8	23.9	40.4
	Feces	71.4	51.9	61.5	44.2

IV=intravenous; PO=per os (oral)

Note: Maribavir is also known as VP 41263.

表 2.6.5.13-4　薬物動態試験：累積排泄（ラット）

Test Article: Maribavir

Report Title: Metabolism and Excretion of 10 mg/kg ^{14}C-1263W94 in Male Harlan SD Rats			**Report Number:** 4.2.2.5-2
Test System:	Rat (Sprague Dawley)		
Sex/Number of Animals:	Male/3		
Feeding Condition:	Fed		
Vehicle/Formulation:	20% propan-1,2-diol in 0.9% saline		
Method of Administration:	PO	IV	
Dose (mg/kg):	10	10	
Assay:	Liquid scintillation counting		
Excretion Route:	Urine, feces		

Mean % of Radioactive Dose

Analyte	**Collection Interval (h)**	**PO**			**IV**		
		Urine	**Feces**	**Total**	**Urine**	**Feces**	**Total**
Maribavir	0 to 111	2.30	89.04	NA	2.91	91.28	NA
VP 44469	0 to 111	1.96	3.12	NA	1.84	3.46	NA
Total Radioactivity	0 to 111	NA	NA	94.61	NA	NA	95.76

IV=intravenous; NA=not applicable; PO=per os (oral); SD=Sprague Dawley

Note: Maribavir is also known as 1263W94

表 2.6.5.13-5　薬物動態試験：累積排泄（ラット）

Test Article: Maribavir

Report Title: Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of ^{14}C-Maribavir following Oral Administration to Rats		**Report Number:** 4.2.2.5-3
Test System:	Rat (Sprague Dawley)	
Sex/Number of Animals:	Male/3	
Feeding Condition:	Fed	
Lot:	[redacted]	
Vehicle/Formulation:	Citric acid, pH 2.1	
Method of Administration:	PO	
Dose (mg/kg):	10	
Assay:	Liquid scintillation counting	
Excretion Route:	Urine, feces, bile	

Matrix	**Time Point (h)**	**Mean % of Radioactive Dose±SD**
Urine	0 to 168	5.34±1.65
Feces	0 to 168	20.1±3.83
Bile	0 to 168	80.3±9.26

PO=per os (oral); SD=standard deviation

表 2.6.5.13-6　薬物動態試験：累積排泄（サル）

Test Article: Maribavir

Report Number:		4.2.2.5-5			4.2.2.5-4					
Test System:		Monkey (Cynomolgus)			Monkey (Cynomolgus)					
Sex/Number of Animals:		Male/3			Female/3					
Feeding Condition:		Fed			Fasted					
Vehicle/Formulation:		7% ethanol and 15% propylene glycol in sterile saline			PEG 400:ethanol:normal saline (4:1:5, v/v)					
Method of Administration:		IV			PO			IV		
Dose (mg/kg):		13			10			10		
Assay:		Liquid scintillation counting			Liquid scintillation counting					
Excretion Route:		Urine, feces			Urine, feces					
Analyte	**Collection Interval (h)**	**% Radioactive Dose**								
		IV			**PO**			**IV**		
		Urine	**Feces**	**Total**	**Urine**	**Feces**	**Total**	**Urine**	**Feces**	**Total**
Maribavir	0 to 96	NA	NA	NA	0.0	36.8	36.8	1.5	57.5	59.0
VP 44469	0 to 96				6.6	15.5	22.1	4.6	11.4	16.0
Other	0 to 96				15.4	NA	15.4	12.6	NA	12.6
Total Radioactivity	0 to 336	14.1	75.2	95.3[a]	NA	NA	74.3	NA	NA	87.6

IV=intravenous; NA=not applicable; PEG=polyethylene glycol; PO=per os (oral); v/v=volume for volume

[a] Cage debris, cage rinse, cage wash, cage wipe, and urine wipe were included.

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

表 2.6.5.14-1　薬物動態試験：胆汁中排泄（サル）

Test Article: Maribavir

Report Number:	4.2.2.5-5			
Test System:	Monkey (Cynomolgus) bile duct-cannulated			
Sex/Number of Animals:	Male/3			
Feeding Condition:	Fed			
Vehicle/Formulation:	7% ethanol and 15% propylene glycol in sterile saline			
Method of Administration:	Intravenous			
Dose (mg/kg):	13			
Assay:	Liquid scintillation counting			
Excretion Route:	Bile, urine, feces			
Collection Interval (h)	**% Radioactive Dose**			
	Bile	**Urine**	**Feces**	**Total**
0 to 168	84.0	5.16	2.36	97.0[a]

[a] Cage debris, cage rinse, cage wash, cage wipe, bile cannula, jacket rinse, and urine wipe were included.

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

表 2.6.5.15-1　薬物動態試験：薬物相互作用（Caco-2）

Test Article: Maribavir

Report Title: Assessment of VP 41263 as Substrate and/or Inhibitor of P-glycoprotein in Different Cell Systems			**Report Number:** 4.2.2.6-8	
Type of Study:	P-gp inhibitor assessment			
Test System:	Caco-2 cells			
Maribavir Concentration (µM)	**Control**	**Average Papp ($\times 10^{-6}$ cm/s)±SD**		**Efflux Ratio**
		A-B	**B-A**	
0	10 µM digoxin	0.669±0.077[a]	13.7±1.8[a]	20.5[a]
200	10 µM digoxin	4.34±0.28	10.7[b]	2.45
66.7	10 µM digoxin	1.43±0.14	10.0±1.0	6.99
22.2	10 µM digoxin	0.693±0.12	12.8±0.4	18.4
7.41	10 µM digoxin	0.565±0.20	19.4±1.7	34.4
2.47	10 µM digoxin	0.843±0.01	17.9±1.9	21.3
0.823	10 µM digoxin	0.556±0.24	18.3±1.0	32.9
0.274	10 µM digoxin	0.666±0.06	16.0±0.6	24.0
0	10 µM digoxin	0.831±0.296[c]	13.2±0.4[c]	15.9[c]
200	10 µM digoxin	2.96±1.08[c]	7.09±0.68[c]	2.39[c]
0	10 µM digoxin + 10 µM cyclosporin A	3.30±0.40	3.53±0.84	1.07
0	10 µM digoxin + 20 µM ketoconazole	4.57±0.01	4.41±0.20	0.97

A-B=apical to basolateral direction; B-A=basolateral to apical direction; Caco-2=human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line; P_{app}=apparent permeability; P-gp=P-glycoprotein; SD=standard deviation

Note: Maribavir is also known as VP 41263.

[a] Study to investigate varying concentrations of maribavir.

[b] n=2 due to cell monolayer failing post-experiment lucifer yellow test.

[c] Study to investigate controls and maximum maribavir concentration.

表 2.6.5.15-2　薬物動態試験：薬物相互作用（MDR1-MDCK 細胞及び MDCK 細胞）

Test Article: Maribavir

Report Title: Assessment of VP 41263 as Substrate and/or Inhibitor of P-glycoprotein in Different Cell Systems			**Report Number:** 4.2.2.6-8	
Type of Study:	P-gp substrate assessment			
Test System:	MDR1-MDCK cells; MDCK cells			
Maribavir Concentration (µM)	**Cell Type**	**Average P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)±SD**		**Efflux Ratio**
		A-B	**B-A**	
5	MDR1-MDCK	0.406±0.019	34.4±0.4	84.7
50	MDR1-MDCK	0.464±0.072	38.4±0.9	82.7
500	MDR1-MDCK	0.796±0.182	4.40±0.3	5.59
0 (10 µM digoxin)	MDR1-MDCK	0.115±0.018	7.66±1.04	66.4
5	MDCK	0.363±0.027	1.07±0.274	2.94
50	MDCK	0.438±0.060	0.760±0.051	1.73
500	MDCK	0.580±0.105	0.723±0.094	1.25
0 (10 µM digoxin)	MDCK	0.1[a]	1.65±0.03	ND

A-B=apical to basolateral direction; B-A=basolateral to apical direction; MDCK=Madin-Darby canine kidney; MDR1=multidrug resistance protein 1; MDR1-MDCK=Madin-Darby canine kidney cells transfected with the MDR1 gene (ABCB1); ND=not determined; P_{app}=apparent permeability; P-gp=P-glycoprotein; SD=standard deviation

Note: Maribavir is also known as VP 41263.

[a] The concentrations of digoxin were below the lowest quantification limit (5 nM); the value of 5 nM was used to estimate the permeability and recovery values. The permeability and recovery values in these instances were likely to be overestimates.

表 2.6.5.15-3　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター発現細胞及び膜ベシクル）

Test Article: Maribavir

Report Title: In Vitro Evaluation of the Substate and Inhibitor Potential of Maribavir for Efflux and Uptake Transporters						**Report Number:** 4.2.2.6-9	
Type of Study:	BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K Substrate/Inhibitor Potential						
Test System:	HEK293, C2BBe1, MDCK, BCRP-MDCK cells and BSEP vesicles						
Transporter	**Maribavir Concentration (µM)**	**Probe Substrate**	**IC_{50} (µM)**	**Inhibitor (Yes/No)**	**Probe Inhibitor**	**K_m (µM)**	**Substrate (Yes/No)**
BCRP	0 to 220	10 µM cladribine	7.05	Yes	0.5 µM Ko143	ND	Yes[a]
OATP1B1	0 to 2200	0.15 µM atorvastatin	45.5	Yes	0.15 µM atorvastatin	NA[b]	No
OATP1B3	0 to 2200	0.15 µM atorvastatin	49.4	Yes	0.15 µM atorvastatin	NA[b]	No
OAT1	36	10 µM PAH	>36	No	Not tested		
OAT3	0 to 360	5 µM furosemide	33.3	Yes	Not tested		
OCT1	0 to 2200	5 µM MPP^+	344	No	5 µM MPP^+	4.85	Yes
OCT2	36	5 µM MPP^+	>36	No	Not tested		
MATE1	0 to 360	50 µM metformin	20.4	Yes	Not tested		
MATE2K	36	50 µM metformin	>36	No	Not tested		
BSEP	0 to 359	1 µM ^{3}H-TCA	46.5	Yes	1 µM ^{3}H-TCA	NA[b]	No

BCRP=breast cancer resistance protein; BSEP=bile salt export pump; C2BBe1=clone of Caco-2 cell line; Caco-2=human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line; HEK=human embryonic kidney; IC_{50}=50% inhibitory concentration; K_m=Michaelis-Menten constant; MATE=multidrug and toxin extrusion protein; MDCK=Madin-Darby canine kidney; MPP^+=1-methyl-4-phenylpyridinium iodide; NA=not applicable; ND=not determined; OAT=organic anion transporter; OATP=organic anion transporting polypeptide; OCT=organic cation transporter; PAH=para-aminohippurate; TCA=taurocholic acid

[a] Efflux ratio >2.0 at all tested maribavir concentrations.

[b] Influx rate <2.0, therefore K_m not determined.

表 2.6.5.15-4　薬物動態試験：薬物相互作用（トランスポーター発現細胞）

Test Article: VP 44469

Report Title: In Vitro Evaluation of the Inhibitor Potential of VP 44469 for Efflux and Uptake Transporters				**Report Number:** 4.2.2.6-10
Type of Study:	OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2K Transporter Inhibitor Assessment			
Test System:	HEK293 cells			
Transporter	**VP 44469 Concentration (µM)**	**Inhibitor/Substrate**	**IC_{50} (µM)**	**Inhibitor (Yes/No)**
OAT1	15.5	10 µM PAH	>15.5	No
OAT3	15.5	5 µM furosemide	>15.5	No
OCT2	15.5	5 µM MPP^+	>15.5	No
MATE1	15.5	50 µM metformin	>15.5	No
MATE2K	15.5	50 µM metformin	>15.5	No

HEK=human embryonic kidney; IC_{50}=50% inhibitory concentration; MATE=multidrug and toxin extrusion protein; MPP^+=1-methyl-4-phenylpyridinium iodide; OAT=organic anion transporter; OCT=organic cation transporter; PAH=para-aminohippurate