ネクセトール錠180 mg

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

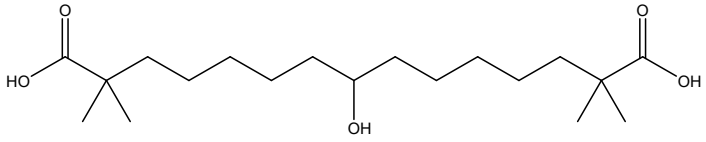
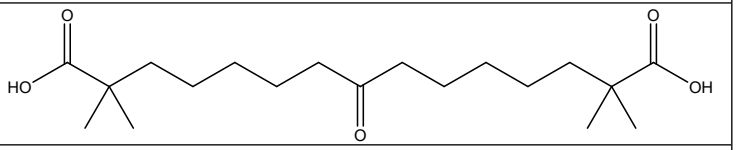
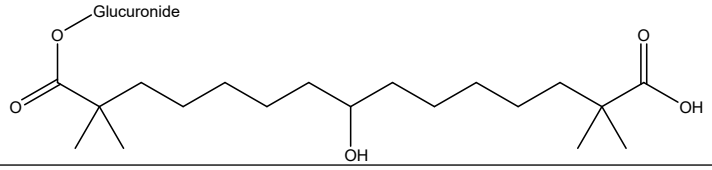
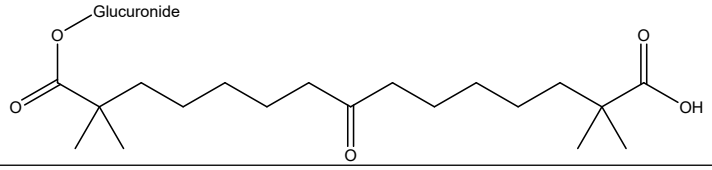
大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.1.1 分析法 5
2.6.4.1.2 吸収 5
2.6.4.1.3 分布 5
2.6.4.1.4 代謝 6
2.6.4.1.5 排泄 7
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.2.1 標識化合物 8
2.6.4.2.2 非標識化合物 8
2.6.4.3 吸収 11
2.6.4.3.1 単回投与 11
2.6.4.3.2 反復投与 15
2.6.4.4 分布 17
2.6.4.4.1 単回投与後の組織内分布 17
2.6.4.4.2 反復経口投与後の組織内分布 18
2.6.4.4.3 蛋白結合 19
2.6.4.4.4 胎盤通過性 20
2.6.4.5 代謝 20
2.6.4.5.1 *In vivo*代謝 24
2.6.4.5.2 *In vitro*代謝 29
2.6.4.6 排泄 32
2.6.4.6.1 尿糞排泄及び胆汁排泄 32
2.6.4.6.2 乳汁中排泄 33
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 33
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 33
2.6.4.8.1 *In vitro*試験 33
2.6.4.8.2 トキシコキネティクス試験 34
2.6.4.9 考察及び結論 35
2.6.4.10 図表 36

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	血漿（全血，組織）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AUC
$AUC_{0\text{-}24}$	投与後0時間から24時間までのAUC
AUC_{last}	投与後0時間から最終定量可能時点までのAUC
AUC_{t}	投与後0時間から最終採取可能時点までのAUC
BCS	Biopharmaceutical Classification System
Caco-2	ヒト大腸癌由来細胞株
CL/F	血管外投与時の血漿全身クリアランス
C_{max}	最高血漿（全血，組織）中濃度
CYP	シトクロムP450
ISR	Incurred Sample Reanalysis
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LC-RAD	液体クロマトグラフィー - 放射能検出器
LLOQ	定量下限
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
P_{app}	見かけの透過係数
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
$t_{1/2}$	消失半減期
TK	トキシコキネティクス
t_{max}	最高血漿（全血，組織）中濃度到達時間
UGT	ウリジン-5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_d/F	血管外投与時の分布容積

名称（由来）	構造式
ベムペド酸（JAN） Bempedoic acid（INN） ETC-1002 ESP55016	
ESP15228 ベムペド酸の酸化体 （代謝物）	
ベムペド酸グルクロニド ベムペド酸のアシルグルクロニド （代謝物）	
ESP15228グルクロニド ESP15228のアシルグルクロニド （代謝物）	

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ベムペド酸の薬物動態試験は，放射性標識体及び非標識体を用いて，薬効薬理及び安全性評価に使用された動物種（マウス，ラット，ウサギ，及びサル）において実施した。なお，メラニン結合性の検討は有色ラットで行い，その他は白色ラットを用いた。また，各動物種及びヒト由来の生体試料を用いて*in vitro*試験を実施した。

2.6.4.1.1　分析法

マウス，ラット，ウサギ，及びサル血清中のベムペド酸とその代謝物ESP15228の測定のためのLC-MS/MS法を開発し，その妥当性を確認した。また，ベムペド酸とエゼチミブ又はアトルバスタチンを併用投与した毒性試験における，ラット血清中のエゼチミブ及びサル血漿中のアトルバスタチンの測定用のためのLC-MS/MS法を開発し，その妥当性を確認した。

2.6.4.1.2　吸収

ラット，ウサギ，及びサルに^{14}C-ベムペド酸を単回又は反復経口投与したところ，ベムペド酸は速やかに吸収され，放射能の最高濃度はラット及びサルでは投与1～2時間後，ウサギでは投与4時間後に認められた。胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中放射能回収率から，^{14}C-ベムペド酸10 mg/kg単回経口投与後に投与放射能の80%以上が吸収されたことが示された。カニューレ挿入動物とカニューレ非挿入動物の血漿中AUC_∞を比較したところ，カニューレ非挿入動物での腸肝循環が血漿中総AUC_∞の39.1%を占めた。ラット，ウサギ，及びサルに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kg又は20 mg/kgを単回経口投与したときの血漿中総放射能の$t_{1/2}$はそれぞれ17.9，10.2，及び18.4時間であった。

2.6.4.1.3　分布

*In vitro*での^{14}C-ベムペド酸の血漿蛋白結合率は，マウス，ラット，サル，及びヒトでいずれも94%以上であった。血漿蛋白結合率は，マウス，ラット，及びヒトでは100 µg/mLの濃度まで，サルでは300 µg/mLの濃度まで同等であった。ベムペド酸，ESP15228，及びベムペド酸グルクロニドの5 µmol/Lでのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であった（2.7.2.2.1.1）。ラットでのベムペド酸のV_d/Fは123 mL/kgであり，組織分布は小さいことが示唆された。

^{14}C-ベムペド酸の血球移行は，ラット，ウサギ，及びサルにおいて限定的であり，全血/血漿中濃度比は，ラット及びサルでは約0.5，ウサギでは0.64であった。ヒトの全血/血漿中濃度比は約0.5と推定され，動物と同程度であった（2.7.2.3.1.2）。

アルビノラット及び有色ラットに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与したQWBA試験の結果から，放射能は速やかに全身に分布し，組織内濃度の最高値は初回試料採取時点（投与2時間後）で認められた。投与2～24時間後の放射能濃度は胃及び腸内容物で最も高く，肝臓（薬理活性部位）及び腎臓が続き，これらの組織は吸収及び排泄に関連した組織であった。アルビノラットと有色ラットで放射能の分布はほぼ同じであり，メラニン含有組織への保持や親和性は認められなかった。ラットに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを1日1回14日間反復経口投与したところ，

10 mg/kg単回経口投与時と比較して，全血中の放射能は低く，肝臓内の放射能は約2倍に上昇した。一方，定常状態での腎臓及び骨格筋の放射能濃度は，単回投与後と同程度であった。

2.6.4.1.4　代謝

*In vitro*及び*in vivo*代謝試験の結果から，ヒト及び動物で代謝は定性的に同様であり，ヒトで認められたすべての代謝物は試験で用いたいずれかの動物種で形成され，ヒトでのみ認められた代謝物はなかった。

ラット及びサルでのベムペド酸の主要な血漿中代謝物は，ESP15228，ベムペド酸モノヒドロキシメチル体，ベムペド酸の酸性代謝物，ベムペド酸ジヒドロキシメチル体，ベムペド酸モノヒドロキシメチル体の酸性代謝物，及びベムペド酸グルクロニドであった。サルの尿及び糞中にはこれら以外にベムペド酸タウリン抱合体，ESP15228グルクロニド，及びベムペド酸のシステインスルフィン酸代謝物などが認められた。ヒト血漿中で認められた代謝物であるESP15228，ベムペド酸グルクロニド，及びESP15228グルクロニドはいずれもすべて又はいずれかの動物種の血漿中で検出された（2.7.2.2.2.2）。

2.6.4.1.4.1　*In vitro*代謝

*In vitro*試験においてマウス，ラット，サル，及びヒト肝細胞でのベムペド酸の代謝は同様であり，主要成分（試料中放射能の10%以上）は薬理学的に不活性のベムペド酸グルクロニドであった。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験においてNADPH依存性のベムペド酸及びESP15228の代謝はいずれもわずかであり，ベムペド酸からESP15228への変換及びESP15228からベムペド酸への変換はそれぞれ約1%及び約5%であった。これらのデータから，ベムペド酸及びESP15228の代謝へのCYP酵素の寄与は小さいことが示唆された。ヒト肝ミクロソームにおいて，ベムペド酸及びESP15228のグルクロン酸抱合に関与する唯一のUGT酵素としてUGT2B7が同定された（2.7.2.2.1.2）。

2.6.4.1.4.2　*In vivo*代謝

無処置ラット及び胆管カニューレ挿入ラットに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与したところ，血漿及び糞中の主要成分（試料中放射能の10%以上）はベムペド酸及びベムペド酸モノヒドロキシメチル体であった。尿中の主要成分はベムペド酸モノヒドロキシメチル体のみであった。胆汁中の主要成分はベムペド酸モノヒドロキシメチル体及びベムペド酸グルクロニドであった。ESP15228は血漿中の微量成分（試料中放射能の10%未満）であった。^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを14日間反復経口投与したところ，雄ラットの血漿，尿，及び肝臓中の主要成分はベムペド酸及び/又はベムペド酸モノヒドロキシメチル体であった。他の代謝物としてヒドロキシ化代謝物及び酸性代謝物が認められた。反復経口投与後に認められた代謝物は，単回経口投与後に認められた代謝物と概ね一致した。

ウサギに^{14}C-ベムペド酸20 mg/kgを単回経口投与したところ，血漿中の主要成分はベムペド酸であり，微量（試料中放射能の10%未満）のESP15228，ベムペド酸グルクロニド及びベムペド酸硫酸抱合体が認められた。

サルに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与したところ，血漿中の主要放射能成分はベムペ

ド酸であった。次いでESP15228，ベムペド酸グルクロニド，及びESP15228グルクロニドが認められた。尿中の成分としては，主にベムペド酸グルクロニド，次いでESP15228グルクロニドが認められた。糞中の成分としては，投与後24時間の試料ではベムペド酸が試料中放射能の100.00%を占めており，投与後48～72時間及び投与後96～120時間の試料にはベムペド酸タウリン抱合体が主要成分として認められた。サルに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを14日間反復経口投与したところ，血漿，尿，及び肝臓試料中の主要成分はベムペド酸であった。ESP15228は，血漿及び尿中に最も多く（試料中放射能の20%以上）認められた第I相代謝物であった一方，肝臓中の成分としては，試料中放射能の5%未満であった。ベムペド酸グルクロニドは，すべての試料中に認められ，肝臓では試料中放射能の27.0%～33.7%，血漿及び尿では試料中放射能の6.4%～7.7%を占めた。

2.6.4.1.5　　排泄

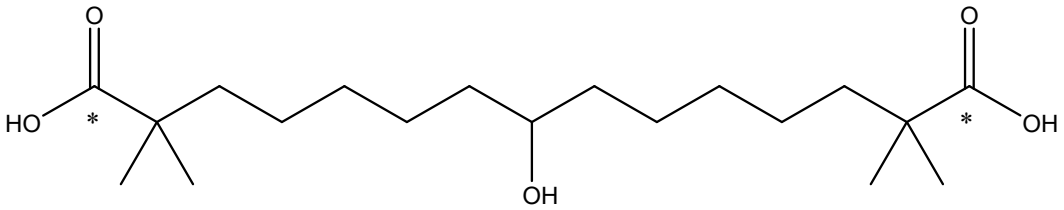
無処置ラットに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与したところ，放射能は主に糞中に排泄され（投与された放射能量の77.95%），尿中には17.44%が排泄された。胆管カニューレ挿入ラットでは，投与された放射能量の85.84%が胆汁中に排泄され，尿中への排泄は4.94%であった。これらの結果から，ラットでの主要な排泄経路は胆汁排泄であることが示された。一方，サルに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与したところ，主要な排泄経路は尿中排泄であり，投与後120時間以内の尿及び糞中への放射能排泄率は，それぞれ48.5%及び29.1%であった。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　標識化合物

（報告書番号RR 1002-500-031，RR 1002-500-047，RR 1002-500-032，RR 1002-500-051，RR 1002-500-052，RR 1002-500-009，RR 1002-500-010）

放射性標識体を用いた薬物動態試験では，^{14}C-ベムペド酸を使用した。化学構造及び^{14}C標識位置を図 2.6.4-1に示した。



*：^{14}C標識部位

図 2.6.4-1　^{14}C-ベムペド酸の化学構造

2.6.4.2.2　非標識化合物

マウス，ラット，ウサギ，及びサル血清中のベムペド酸とESP15228を定量するためのLC-MS/MS法を開発し，その妥当性を確認した。

また，ベムペド酸とエゼチミブ又はアトルバスタチンを併用投与する毒性試験のために，ラット血清中のエゼチミブ及びサル血清中のアトルバスタチンを定量用するためのLC-MS/MS法を開発し，その妥当性を確認した。

なお，各分析法においてISRを実施して定量値の再現性を評価した試験を表 2.6.4-1，表 2.6.4-2，表 2.6.4-3，表 2.6.4-4，表 2.6.4-5，及び表 2.6.4-6に示す。

2.6.4.2.2.1　マウス

（概要表2.6.5.2，報告書番号BIO.VR.0033-1078，BIO.VR.0033-1078.02）

マウス血清中のベムペド酸及びESP15228を定量するLC-MS/MS分析法を開発し，その妥当性を確認した（資料番号4.2.2.1-01，4.2.2.1-02参照）。本分析法を用いてTK評価を実施した試験を表2.6.4-1に要約する。

表 2.6.4-1　マウス血清中ベムペド酸及びESP15228濃度分析法を用いたTK試験一覧

試験概要	資料番号	ISR
13 week study	4.2.3.2-02	○
2-week study (at doses used in the 2 year carcinogenicity study)	4.2.3.4.1-02	-

○: ISRを実施した試験

2.6.4.2.2.2　ラット

（概要表2.6.5.2，報告書番号04-1960，04 1960.03，04-1960.05，100152VPJ_EPM，BIO.VR.0033-1093，BIO.VR.0033-1093.02，BIO.VR.0033-2024.01，BIO.VR.0033-1666.01）

ラットを用いた毒性試験のために，複数の試験機関で生体試料中薬物濃度分析法を開発し，その妥当性を確認した。

原法は[redacted]において開発された，ラット血清中のベムペド酸及びESP15228のLC-MS/MSによる分析法であり（資料番号4.2.2.1-03参照），後に本法は[redacted]に移管された（資料番号4.2.2.1-04参照）。その後，[redacted]にてラット血清中のベムペド酸及びESP15228を定量する感度及び特異性の高いLC-MS/MS分析法を開発した（資料番号4.2.2.1-05，4.2.2.1-06参照）。

これらの分析法を用いてTK評価を実施した試験を表 2.6.4-2に要約する。

表 2.6.4-2　　ラット血清中ベムペド酸及びESP15228濃度分析法を用いたTK試験一覧

試験概要	資料番号	ISR
2-week study[a]	4.2.3.7.3-03	-
4-week study[a]	4.2.3.2-04	-
13-week study[b]	4.2.3.2-05	○
26-week study[c]	4.2.3.2-06	○
dose range-finding embryo-fetal development study[c]	4.2.3.5.2-01	-
definitive embryo-fetal development study[c]	4.2.3.5.2-02	-
definitive juvenile study[c]	4.2.3.5.4-02	-
2-week study (at doses used in the 2-year carcinogenicity study)[c]	4.2.3.4.1-04	-
2-week study with bempedoic acid and ezetimibe	4.2.3.7.7-01	-
13-week study with bempedoic acid and ezetimibe	4.2.3.7.7-02	-
definitive embryo-fetal development study with bempedoic acid and ezetimibe	4.2.3.7.7-04	-

○: ISRを実施した試験

a [redacted]

b [redacted]

c [redacted]

ラット血清中のエゼチミブ及びエゼチミブグルクロニドを定量するLC-MS/MS分析法を開発し，その妥当性を確認した（参考資料：資料番号4.2.2.1-07，4.2.2.1-08参照）。本分析法を用いてTK評価を実施した試験を表 2.6.4-3に要約する。

表 2.6.4-3　　ラット血清中エゼチミブ及びエゼチミブグルクロニド濃度分析法を用いたTK試験一覧

試験概要	資料番号	ISR
2-week study with bempedoic acid and ezetimibe	4.2.3.7.7-01	-
13-week study with bempedoic acid and ezetimibe	4.2.3.7.7-02	○
definitive embryo-fetal development study with bempedoic acid and ezetimibe	4.2.3.7.7-04	○

○: ISRを実施した試験

2.6.4.2.2.3　ウサギ

（概要表2.6.5.2，報告書番号BIO.VR.0033-1231.01）

ウサギ血清中のベムペド酸及びESP15228を定量するLC-MS/MS分析法を開発し，その妥当性を確認した（資料番号4.2.2.1-09参照）。本分析法を用いてTK評価を実施した試験を表 2.6.4-4に要約する。

表 2.6.4-4　　ウサギ血清中ベムペド酸及びESP15228濃度分析法を用いたTK試験一覧

試験概要	資料番号	ISR
dose range-finding embryo-fetal development study	4.2.3.5.2-03	-
definitive embryo-fetal development study	4.2.3.5.2-04	○

○: ISRを実施した試験

2.6.4.2.2.4　サル

（概要表2.6.5.2，報告書番号04-1945，04-1945.01，04-1945.02，04-1945.03，04-1945.04，04-1945.05，100155VMB_EPM，100155VKJC_EPM_R1，BIO.VR.0033-1175.01，BIO.VR.0033-1175.02，BIO.VR.0033-1932.01）

サルを用いた毒性試験のために，複数の試験機関で生体試料中薬物濃度分析法を開発し，その妥当性を確認した。

原法は[redacted]において開発された，サル血清中のベムペド酸及びESP15228のLC-MS/MSによる分析法であり（資料番号4.2.2.1-10参照），後に本法は[redacted]に移管された（資料番号4.2.2.1-13，4.2.2.1-14参照）。その後，[redacted]にてサル血清中のベムペド酸及びESP15228を定量する感度及び特異性の高いLC-MS/MS分析法を開発した（資料番号4.2.2.1-15，4.2.2.1-16参照）。

これらの分析法を用いてTK評価を実施した試験を表 2.6.4-5に要約する。

表 2.6.4-5　　サル血清中ベムペド酸及びESP15228濃度分析法を用いたTK試験一覧

試験概要	資料番号	ISR
2-week study[a]	4.2.3.2-07	-
4-week study[a]	4.2.3.2-09	○[d]
13-week study[b]	4.2.3.2-10	○
52-week study[c]	4.2.3.2-11	○
exploratory study with bempedoic acid and atorvastatin[c]	4.2.3.7.7-05	-
2-week study with bempedoic acid and atorvastatin[c]	4.2.3.7.7-06	-
13-week study with bempedoic acid and atorvastatin[c]	4.2.3.7.7-07	-

○: ISRを実施した試験

a [redacted]

b [redacted]

c [redacted]

d 資料番号4.2.2.1-11及び4.2.2.1-12において実施

サル血清中のアトルバスタチン，2-ヒドロキシアトルバスタチン，及び4-ヒドロキシアトルバスタチンを定量するLC-MS/MS分析法を開発し，その妥当性を確認した（参考資料：資料番号4.2.2.1-17参照）。本分析法を用いてTK評価を実施した試験を表 2.6.4-6に要約する。

表 2.6.4-6　　サル血清中アトルバスタチン，2-ヒドロキシアトルバスタチン，及び4-ヒドロキシアトルバスタチン濃度分析法を用いたTK試験一覧

試験概要	資料番号	ISR
exploratory study with bempedoic acid and atorvastatin	4.2.3.7.7-05	○
2-week study with bempedoic acid and atorvastatin	4.2.3.7.7-06	-
13-week study with bempedoic acid and atorvastatin	4.2.3.7.7-07	○

○: ISRを実施した試験

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与

2.6.4.3.1.1　ラット

（概要表2.6.5.3，報告書番号15228-500-03，RR 1002-500-031）

雄Wistarラットにベムペド酸又はESP15228を100 mg/kgの用量で単回経口投与した。血液試料は，投与前，投与2，4，8，12，18，24，36，48，及び72時間後に採取した。ベムペド酸及びESP15228の血清中濃度はLC-MS/MSを用いて定量し，LLOQはいずれも50 ng/mLであった。ベムペド酸又はESP15228を100 mg/kgで単回経口投与した後の薬物動態パラメータを表 2.6.4-7に要約する。

表 2.6.4-7　　ベムペド酸又はESP15228を100 mg/kgで単回経口投与した雄Wistarラットにおけるベムペド酸及びESP15228の薬物動態パラメータ

投与物質	ベムペド酸		ESP15228	
定量対象化合物	ベムペド酸	ESP15228	ベムペド酸	ESP15228
C_{max}（μg/mL）	619	38.7	427	129
t_{max}（h）	8	18	8	2
AUC_t（μg·h/mL）	26213	1229.5	16621	2000
$t_{½}$（h）	27	22.8	11.04	10
CL/F（mL/h/kg）	3.1	NA	NA	49.4
V_d/F（mL/kg）	123	NA	NA	719

NA = 該当なし
＜資料番号4.2.2.2-01：Table 1，2より作成＞

ベムペド酸100 mg/kgをラットに単回経口投与したところ，ベムペド酸のt_{max}及び$t_{½}$はそれぞれ8時間及び27時間であり，AUC_tに基づくESP15228の全身曝露量はベムペド酸の曝露量の4.7%であった。ESP15228を100 mg/kgで単回経口投与したところ，AUC_tに基づくベムペド酸の曝露量はESP15228の曝露量よりも約8倍高値となり，ESP15228及びベムペド酸の相互変換が示唆された。

雄Wistarラット又は胆管カニューレ挿入雄Wistarラットに^{14}C-ベムペド酸を10 mg/kgで単回経口投与し，液体シンチレーション計数法を用いて血中及び血漿中の放射能濃度を分析した。
血漿中放射能濃度－時間曲線を図 2.6.4-2に示す。無処置動物においてのみ認められた第二ピークは，ベムペド酸由来放射能の腸肝循環とそのグルクロン酸抱合体への代謝を示唆するものと考えられる。

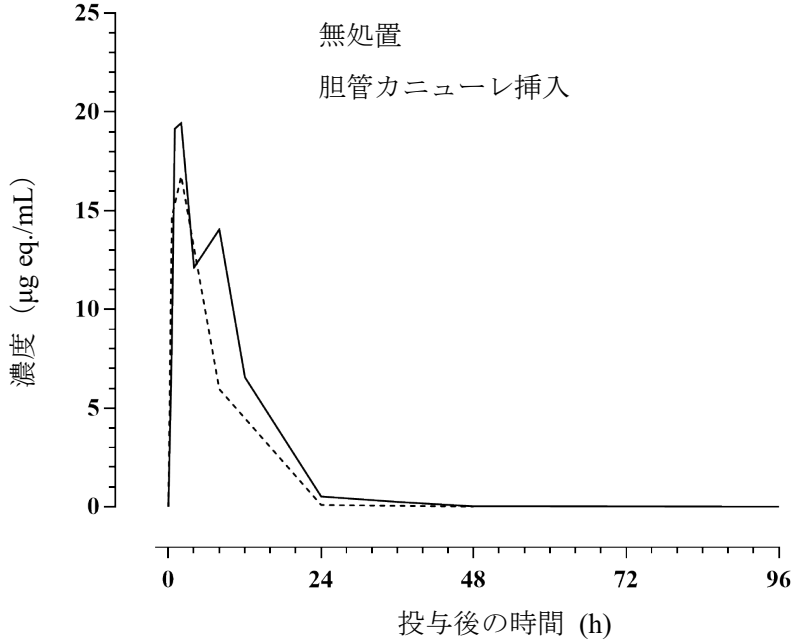


図 2.6.4-2　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与した無処置（N = 3）及び胆管カニューレ挿入（N = 3）Wistarラットの血漿中における総放射能濃度推移

＜資料番号4.2.2.2-02：Table 1，2より作成＞

総放射能の薬物動態パラメータを表 2.6.4-8に要約する。ベムペド酸は無処置ラットと胆管カニューレ挿入ラットの両方で速やかに吸収された。$t_{½}$は無処置ラットで17.89時間，胆管カニューレ挿入ラットで4.59時間であった。AUC_{∞}の値を比較したところ，無処置動物での血漿中AUC_{∞}に対する腸肝循環の寄与は，39.1%であった。全血/血漿中濃度比は，無処置動物とカニューレ挿入動物でそれぞれ0.57及び0.41であり，放射能の血球移行は限定的であることが示された。

表 2.6.4-8　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与した雄Wistarラットにおける総放射能の薬物動態パラメータの平均値（N = 3）

パラメータ	無処置		胆管カニューレ挿入	
	血漿	全血	血漿	全血
t_{max}（h）	2	2	2	0.5
C_{max}（μg eq./mL）	19.43	11.08	16.74	7.382
AUC_t（μg eq.·h/mL）	185.8	105.3	113.2	54.42
AUC_{∞}（μg eq.·h/mL）	185.9	105.6	113.3	46.50
$t_{½}$（h）	17.89	26.79	4.59	5.14
全血/血漿中濃度比[a]	0.57		0.41	
血漿データに基づく腸肝循環割合（%）[b]	39.1			

[a] AUC_{∞}（全血）/AUC_{∞}（血漿）として算出。

[b] 100 − [AUC_{∞}（カニューレ挿入） ÷ AUC_{∞}（無処置） × 100]として算出。

＜資料番号4.2.2.2-02：Table S1より作成＞

2.6.4.3.1.2　ウサギ

（概要表2.6.5.3，報告書番号RR 1002-500-047）

雌New Zealand White（NZW）ウサギに^{14}C-ベムペド酸を20 mg/kgで単回経口投与し，液体シンチレーション計数法を用いて血中及び血漿中の放射能濃度を分析した。

総放射能の薬物動態パラメータを表 2.6.4-9に要約する。ウサギの血中及び血漿中の総放射能の$t_{½}$は同程度であった。全血/血漿中濃度比は0.64であり，放射能の血球移行は限定的であることが示された。

表 2.6.4-9　^{14}C-ベムペド酸20 mg/kgを単回経口投与した雌New Zealand Whiteウサギにおける総放射能の薬物動態パラメータの平均値（N = 3）

パラメータ	血漿	全血
C_{max}（μg eq./mL）	62.727	37.987
t_{max}（h）	4	4
AUC_t（μg eq.·h/mL）	364.420	231.517
AUC_∞（μg eq.·h/mL）	364.917	233.390
$t_{½}$（h）	10.2	12.5
全血/血漿中濃度比[a]	0.64	

[a] AUC_∞（全血）/AUC_∞（血漿）として算出。

＜資料番号4.2.2.2-03：Table 1，2より作成＞

2.6.4.3.1.3　サル

（概要表2.6.5.3，報告書番号RR 1002-500-032）

雄カニクイザルに^{14}C-ベムペド酸を10 mg/kgで単回経口投与し，液体シンチレーション計数法を用いて血中及び血漿中の放射能濃度を分析した。

血漿中放射能濃度－時間曲線を図 2.6.4-3に示す。ラットとは異なり，第二ピークは検出されず，ベムペド酸由来放射能の腸肝循環は示唆されなかった。

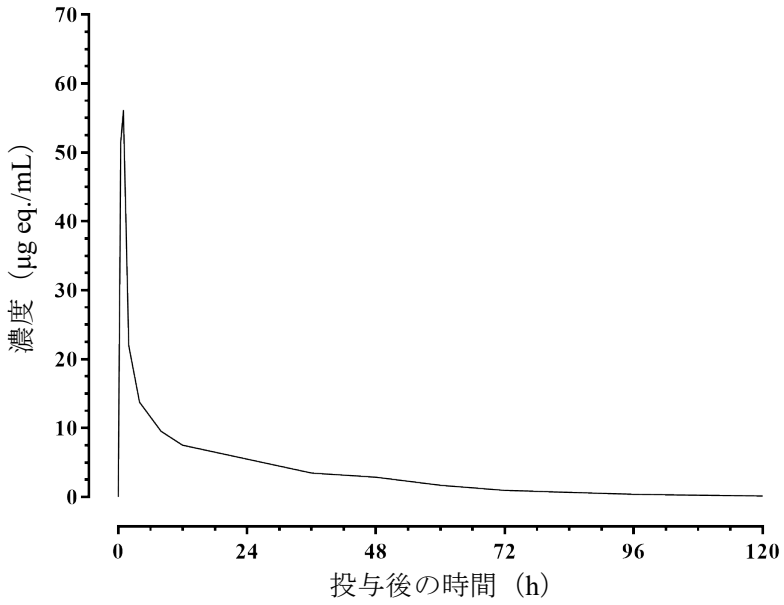


図 2.6.4-3　　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与したカニクイザル（N = 3）の血漿中総放射能濃度推移

＜資料番号4.2.2.2-04：Table 1より作成＞

総放射能の薬物動態パラメータを表 2.6.4-10に要約する。ベムペド酸は速やかに吸収され，t_{max}は投与1時間後であった。全血/血漿中濃度比は0.53であり，放射能の血球移行は限定的であることが示された。血中及び血漿中の放射能の$t_{½}$は同程度であった。

表 2.6.4-10　　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与した雄カニクイザルにおける総放射能の薬物動態パラメータの平均値（N = 3）

パラメータ	血漿	全血
C_{max}（μg eq./mL）	56.09	29.17
t_{max}（h）	1	1
AUC_t（μg eq.·h/mL）	425.1	226.19
AUC_∞（μg eq.·h/mL）	429.6	228.99
$t_{½}$（h）	18.4	19.1
全血/血漿中濃度比[a]	0.53	

[a] AUC_∞（全血）/AUC_∞（血漿）として算出。

＜資料番号4.2.2.2-04：Table S1，Table 2より作成＞

2.6.4.3.2　反復投与

2.6.4.3.2.1　ラット

（概要表2.6.5.4，報告書番号55016-500-008，RR 1002-500-051）

Wistarラットにベムペド酸（10，50，又は200 mg/kg/日）を2週間反復経口投与した。ベムペド酸及びESP15228の血清中濃度はDay 1とDay 14に測定した。Day 1の投与後24時間まで及びDay 14

の投与後72時間までの試料を採取した。ベムペド酸及びESP15228の濃度は，用量比を上回って増加し，Day 14で明確な雌雄差は認められなかった（表 2.6.4-11）。10 mg/kg/日でのC_{max}及びAUC_{last}はDay 14の方がDay 1より低かった。50及び200 mg/kg/日での値はDay 1及びDay 14でほぼ同じであった。Day 1においてESP15228の曝露はいずれの用量でもベムペド酸の曝露の約5%であった。

表 2.6.4-11　　ベムペド酸10, 50，又は200 mg/kgを2週間反復経口投与したラットにおけるベムペド酸及びESP15228のTK

ベムペド酸の用量（mg/kg/日）	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max}（μg/mL）		AUC_{last}（μg·h/mL）		C_{max}（μg/mL）		AUC_{last}（μg·h/mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1								
10	24.6	23.2	143	148	1.5	0.9	8.1	1.3
50	241	204	3537	3011	17.6	7.4	261.1	137.0
200	358	578	7539	9263	29.1	16.0	448.6	317.6
Day 14								
10	10.5	9.43	52.7	28.7	0.5	0.2	1.0	0.1
50	182	183	2888	2170	10.7	7.2	173.7	129.8
200	306	418	6687	9279	12.7	12.5	327.7	357.9

＜資料番号4.2.2.2-05：Table 3，4より作成＞

雄Wistarラットに^{14}C-ベムペド酸を10 mg/kg/日で14日間反復経口投与し，液体シンチレーション計数法を用いてDay14の投与2，8，及び24時間後の血中及び血漿中の放射能濃度を分析した。

薬物動態パラメータを表 2.6.4-12 に要約する。血中及び血漿中の t_{max} は 2 時間で，10 mg/kg 単回経口投与後の t_{max} と同程度であった。全血/血漿中濃度比は 0.57 であり，放射能の血球移行は限定的であることが示された。10 mg/kg を 14 日間反復投与した後の $AUC_{0\text{-}24}$ は，10 mg/kg を単回経口投与した後の AUC_t よりも低値であった。

表 2.6.4-12　　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを14日間反復経口投与した雄Wistarラットにおける総放射能の薬物動態パラメータの平均値（N = 3）

パラメータ	血漿	全血
C_{max}（μg eq./g）	17.65	9.88
t_{max}（h）	2	2
$AUC_{0\text{-}24}$（μg eq.·h/g）	104.3	59.63
$t_{½}$（h）	3.733	3.880
全血/血漿中濃度比[a]	0.57	

[a] $AUC_{0\text{-}24}$（全血）/$AUC_{0\text{-}24}$（血漿）として算出。

＜資料番号4.2.2.2-06：Table 3より作成＞

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　単回投与後の組織内分布

2.6.4.4.1.1　ラット

（概要表2.6.5.5，報告書番号RR 1002-500-031）

雄Wistar（アルビノ）ラット及び雄Lister Hooded（有色）ラットに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与後2，8，24，72，及び168時間の放射能の組織分布を評価した。放射能の分布はQWBAを用いて決定及び定量した。

Wistarラット及びLister Hoodedラットにおける組織中の放射能濃度をそれぞれ表 2.6.4-13及び表2.6.4-14に要約する。^{14}C-ベムペド酸を経口投与したところ，放射能は速やかに全身に分布し，胃及び腸内容物，肝臓，腎臓の放射能濃度は投与2時間後に最も高くなった。投与168時間後での腸内容物，肝臓，及び腎臓の放射能は低濃度であった。WistarラットとLister Hoodedラットで放射能の分布に違いはないと考えられ，メラニン含有組織への保持や親和性は認められなかった。

表 2.6.4-13　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与した雄Wistarラットにおける組織中放射能濃度

投与後の時間	放射能濃度（μg eq./g）[a]				
	2時間	8時間	24時間	72時間	168時間
副腎	2.89	2.21	0.060	0.030	BLQ
血液（心臓）	10.9	4.51	0.098	BLQ	BLQ
脳	0.340	0.150	BLQ	BLQ	BLQ
脂肪（褐色）	4.03	1.80	0.066	BLQ	BLQ
脂肪（白色）	0.241	0.226	BLQ	0.026	BLQ
腎皮質	30.2	17.5	6.06	0.221	0.072
腎髄質	7.56	3.61	2.27	0.028	BLQ
肝臓	46.0[b]	40.7	5.11	0.238	0.035
肺	8.16	3.88	0.081	BLQ	BLQ
筋肉	0.901	0.561	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	3.74	1.84	0.040	BLQ	BLQ
下垂体	3.44	1.67	0.053	BLQ	BLQ
皮膚	2.81	1.53	0.049	0.039	BLQ
脾臓	1.48	0.856	0.036	BLQ	BLQ
精巣	1.94	1.16	0.030	BLQ	BLQ
膀胱壁	3.14	1.58	1.30	0.044	BLQ
残余組織（胃及び腸内容物を除く）	0.139～9.81	0.089～3.75	BLQ～0.122	BLQ～0.041	BLQ
胃及び腸内容物	0.034～462[b]	1.48～249[b]	0.101～195[b]	BLQ～2.17	BLQ～0.073

BLQ＝ 検出下限未満（0.026 μg eq./g未満）

[a] 1匹/時点

[b] 定量上限を上回った（44.7 μg eq/g超）ため外挿値を報告。

＜資料番号4.2.2.2-02：Table 14より作成＞

表 2.6.4-14　　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与した雄Lister Hoodedラットにおける組織中放射能濃度

投与後の時間	放射能濃度（μg eq./g）[a]				
	2時間	8時間	24時間	72時間	168時間
副腎	2.70	1.99	0.108	0.027	BLQ
血液（心臓）	6.66	4.69	0.217	BLQ	BLQ
脳	0.228	0.138	BLQ	BLQ	BLQ
眼	0.349	0.556	BLQ	BLQ	BLQ
脂肪（褐色）	2.67	1.33	0.054	BLQ	BLQ
脂肪（白色）	0.193	0.123	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	21.1	14.6	7.76	0.086	0.035
腎髄質	5.00	4.74	5.96	BLQ	BLQ
肝臓	40.8	30.6	9.01	0.110	BLQ
肺	6.31	3.48	0.203	BLQ	BLQ
筋肉	0.971	0.591	0.037	BLQ	BLQ
心筋	2.89	1.73	0.082	BLQ	BLQ
下垂体	2.40	1.51	0.064	BLQ	BLQ
皮膚（非色素性）	2.35	1.41	0.069	BLQ	BLQ
皮膚（色素性）	2.67	1.99	0.126	BLQ	BLQ
脾臓	1.02	0.676	0.049	BLQ	BLQ
精巣	1.11	0.786	0.046	BLQ	BLQ
膀胱壁	2.80	NS	0.906	BLQ	BLQ
ぶどう膜	2.69	2.47	0.058	BLQ	BLQ
残余組織（胃及び腸内容物を除く）	0.193～5.56	0.123～2.73	BLQ～0.170	BLQ	BLQ
胃及び腸内容物	0.353～107[b]	1.79～101[b]	0.039～71.6[b]	BLQ～0.114	BLQ～0.029

BLQ＝ 検出下限未満（0.026 μg eq./g未満），NS＝ 試料なし（組織を切断せず）

[a] 1匹/時点

[b] 定量上限を上回った（44.7 μg eq./g超）ため外挿値を報告。

＜資料番号4.2.2.2-02：Table 16より作成＞

2.6.4.4.2　反復経口投与後の組織内分布

2.6.4.4.2.1　ラット

（概要表2.6.5.5，報告書番号RR 1002-500-051）

^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを14日間反復経口投与した雄Wistarラットにおける全血，血漿，肝臓，腎臓，及び骨格筋の放射能分布を評価した。最終投与から2，8，及び24時間後に各組織を3匹から採取しプールした試料中の総放射能を液体シンチレーション計数法を用いて測定した。

ベムペド酸由来放射能は肝臓で最も高く，次いで腎臓，血漿，全血，及び骨格筋であった（表2.6.4-15）。

表 2.6.4-15　　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを14日間反復経口投与した雄Wistarラットにおける組織中の放射能濃度

投与後の時間	放射能濃度（μg eq./g）[a]		
	2時間	8時間	24時間
血漿	17.65	4.983	0.286
全血	9.880	2.852	0.186
肝臓	89.67	81.81	14.34
腎臓	30.55	26.76	7.557
骨格筋	1.073	0.334	0.057
尿（最終投与後0～24時間）	NA	NA	45.36

NA = 該当なし

[a] プールした試料，3匹/時点。

＜資料番号4.2.2.2-06：Table 2より作成＞

定量方法は異なるが，単回投与オートラジオグラフィー試験（資料番号4.2.2.2-02参照）と本試験から得た結果を比較したところ，10 mg/kg/日14日間反復投与後では，10 mg/kg単回経口投与後と比較して，全血中の放射能は低く，肝臓内の放射能は約2倍となった。一方，定常状態での腎臓及び骨格筋の放射能濃度は，単回投与後と同程度であった。

2.6.4.4.2.2　サル

（概要表2.6.5.5，報告書番号RR 1002-500-052）

雄カニクイザルに^{14}C-ベムペド酸を10 mg/kg/日で14日間反復経口投与し，液体シンチレーション計数法を用いて血中及び血漿中の放射能濃度を分析した。最終投与から2及び24時間後の全血/血漿中濃度比はそれぞれ0.53及び0.56であり，放射能の血球移行は限定的であることが示された（表 2.6.4-16）。

表 2.6.4-16　　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを14日間反復経口投与した雄カニクイザルから得てプールした試料における総放射能の薬物動態パラメータ

採取時点（時間）	2		24	
マトリックス	血漿	全血	血漿	全血
放射能濃度（μg eq./g）	28.32	14.93	9.38	5.28
全血/血漿中濃度比[a]	2時間：0.53，24時間：0.56			

[a] 各採取時点での総放射能濃度（全血中）/総放射能濃度（血漿中）として算出。

＜資料番号4.2.2.3-01：Table 1より作成＞

2.6.4.4.3　蛋白結合

2.6.4.4.3.1　マウス，ラット，サル，及びヒト血漿蛋白結合率

（概要表2.6.5.6，報告書番号RR 1002-500-009）

マウス，ラット，サル，及びヒトにおける^{14}C-ベムペド酸の*in vitro*血漿蛋白結合率を限外濾過

法で評価した。結果を表 2.6.4-17に要約する。3～100 µg/mLの濃度範囲における結合率の平均値はマウスで94.1%～96.0%，ラットで93.6%～96.0%であったため，マウスとラットの血漿蛋白への結合率は同等と考えられた。しかし，300 µg/mLでは両種とも結合率が約86%に低下した。3～300 µg/mLの濃度範囲におけるサルでのベムペド酸の平均血漿蛋白結合率は94.7%～97.2%であり，この濃度範囲でのベムペド酸の結合率は同等であった。ベムペド酸のヒト血漿蛋白への結合率は，3～100 µg/mLの濃度範囲では同等の値（95.4%～97.4%）であり，300 µg/mLでは91.6%に低下した。

表 2.6.4-17　　ベムペド酸：マウス，ラット，サル，及びヒト*in vitro*血漿蛋白結合率

ベムペド酸濃度（µg/mL）	^{14}C-ベムペド酸の平均血漿蛋白結合率（%）			
	マウス	ラット	サル	ヒト
3	96.0	96.0	97.2	97.4
10	96.0	95.4	97.0	97.4
30	95.0	95.0	97.2	96.8
100	94.1	93.6	96.7	95.4
300	86.0	86.1	94.7	91.6

＜資料番号4.2.2.3-02：Table 6，7，8，9より作成＞

2.6.4.4.4　　胎盤通過性

特記すべき試験は実施していない。なお，ラットにおける胚・胎児発生に関する試験において胎児の骨格異常が認められており，ベムペド酸及び/又はその代謝物は胎児に分布することが示唆された（2.6.6.6.2.1）。

2.6.4.5　　代謝

ベムペド酸の代謝物の名称，推定代謝経路，及び種間比較表をそれぞれ表 2.6.4-18，図 2.6.4-4，及び表 2.6.4-19に示した。ヒトでの代謝物はいずれも，毒性試験に用いた非臨床動物種の1種以上で認められた。

表 2.6.4-18　　ベムペド酸代謝物

代謝物の命名	名称
P（親化合物）	ベムペド酸（ETC-1002）
M1	ESP15228
M2	ベムペド酸モノヒドロキシメチル体
M3	ベムペド酸モノヒドロキシ体
M4	ESP15228モノヒドロキシメチル体
M5	ベムペド酸の酸性代謝物
M6	ベムペド酸ジヒドロキシメチル体
M7	ESP15228ジヒドロキシメチル体
M8	ベムペド酸モノヒドロキシ体½分子[a]
M9	ベムペド酸モノヒドロキシメチル体の酸性代謝物[a]
M10	ベムペド酸のS-アシルグルタチオン抱合体
M11	ベムペド酸グルクロニド
M12	ベムペド酸モノヒドロキシメチル体のグルクロニド
M13	ベムペド酸タウリン抱合体
M14	ベムペド酸硫酸抱合体
M15	ESP15228グルクロニド
M16	ベムペド酸グリセロール抱合体[a]
M17	ベムペド酸のシステインスルフィン酸代謝物[a]
M18	ESP15228モノヒドロキシ体
M19	ベムペド酸のN-アセチルグルコサミン抱合体

[a] 暫定的に割り当てた構造。

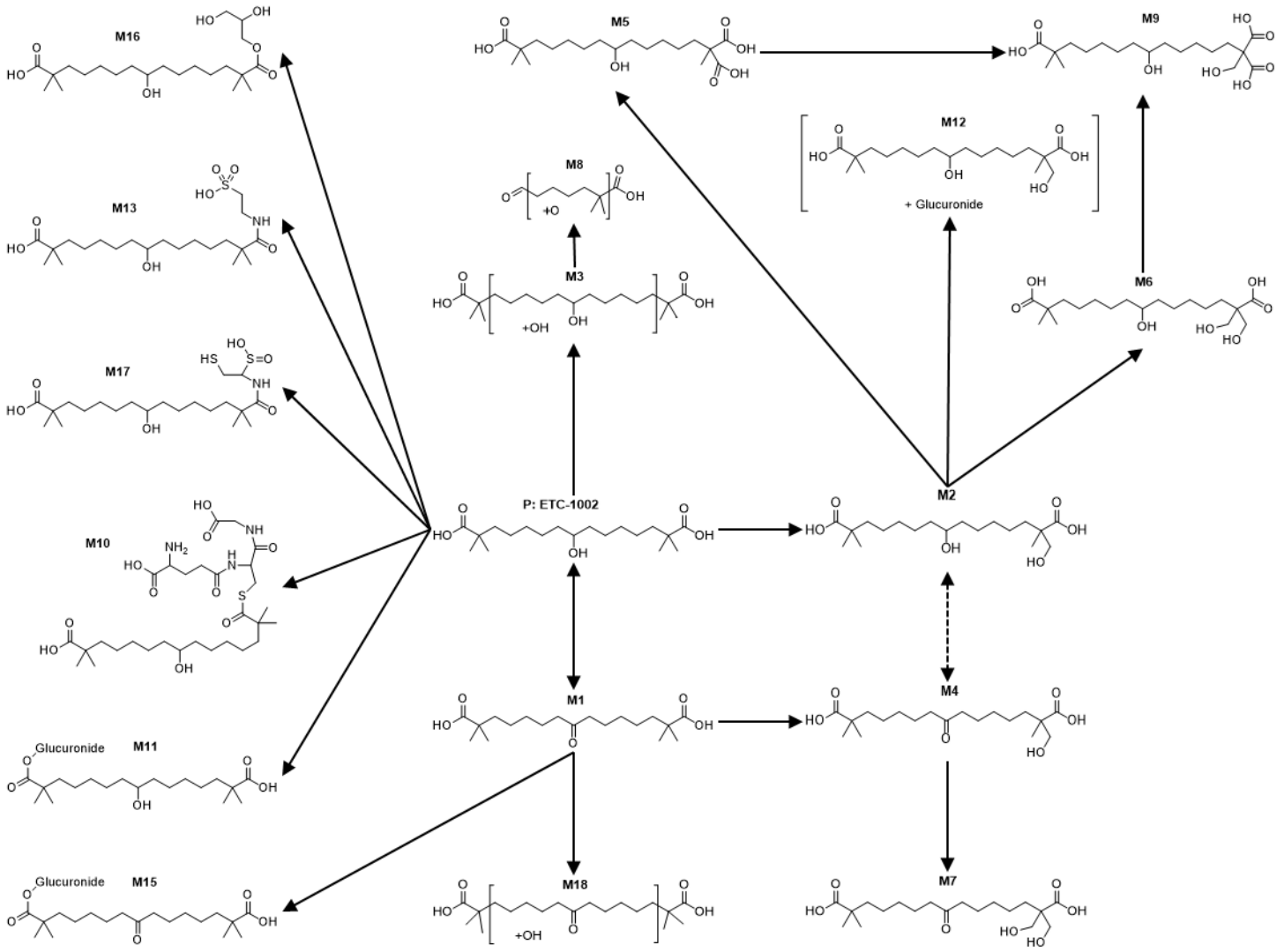


図 2.6.4-4　　ラット，ウサギ，サル，及びヒトにおけるベムペド酸の推定代謝経路

表 2.6.4-19　　マウス，ラット，ウサギ，サル，及びヒトでのベムペド酸代謝物の種間比較

種	マトリックス	用法	代謝物[a]																		
			P	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19
マウス	肝細胞	[b]	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−
ラット	血漿	SD	✚	+	✚	−	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		RD	✚	+	✚	−	+	✚	✚	+	−	✚	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	尿	SD	−	−	✚	+	+	−	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		RD	−	−	✚	−	+	−	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	胆汁	SD	−	−	✚	−	+	−	+	−	−	−	+	✚	+	−	−	−	−	−	−	−
	糞	SD	✚	−	✚	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	肝臓	RD	✚	−	✚	−	−	✚	✚	−	−	−	−	−	−	−	−	−	✚	−	−	−
	肝細胞	[b,c]	+/+	+/+	−	+/+	−	−	−	−	−	−	−	+/+	−	−	−	+/−	−	−	−	−
ウサギ	血漿	SD	✚	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	+	−	−	−	−	−
サル	血漿	SD	✚	✚	−	−	−	−	−	−	−	−	−	✚	−	−	−	+	−	−	−	−
		RD	✚	✚	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	+	+	−	−	−
	尿	SD	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	✚	−	−	−	✚	−	−	−	−
		RD	✚	✚	−	−	+	−	−	−	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	−	−
	糞	SD	✚	+	✚	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	✚	−	−	−	✚	−	−
	肝臓	RD	✚	+	−	+	✚	−	−	−	−	−	−	✚	−	✚	−	+	−	−	✚	−
	肝細胞	[b]	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	+	−	−	−	+
ヒト	血漿[d]	SD	✚	✚	−	−	−	−	−	−	−	−	−	✚	−	−	−	✚	−	−	−	−
	尿[d]	SD	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	✚	−	−	−	✚	−	−	−	−
	便[d]	SD	−	−	+	−	✚	✚	−	−	−	−	−	−	−	✚	−	−	−	+	−	−
	肝細胞	[b]	+	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	+	−	−	−	−

✚ = 主要代謝物（試料中放射能の10%以上），+ = 微量代謝物（試料中放射能の2%以上10%未満），− = 代謝物なし又は試料中放射能の2%未満，SD = 単回投与，RD = 反復投与

[a] 表 2.6.4-18で示したベムペド酸代謝物で，既知又は推定上の構造を図 2.6.4-4に示す。

[b] マウス，ラット（雌雄），サル，及びヒト（ドナー3例）から得た肝細胞にベムペド酸を10及び25 µg/mLで添加し，最長24時間インキュベートした。

[c] 値は雄ラット/雌ラットとして示す。

[d] 資料番号5.3.3.1-02：Table 7，8，9より作成

2.6.4.5.1　*In vivo*代謝

2.6.4.5.1.1　ラット

（概要表2.6.5.9，報告書番号RR 1002-500-031，RR 1002-500-051）

無処置雄Wistarラット及び胆管カニューレ挿入雄Wistarラットに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与し，血漿，尿，胆汁，及び糞中のベムペド酸の代謝プロファイルを評価した。

結果を表 2.6.4-20に示す。無処置ラット及び胆管カニューレ挿入ラットから投与0.5～24時間後の血漿試料をプールし分析したところ，ベムペド酸（P）が循環血中放射能の81.52%（無処置）及び91.97%（カニューレ挿入）を占め，微量成分として認められたベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）及びESP15228（M1）は無処置ラット又は胆管カニューレ挿入ラットのいずれにおいても5.64%以下であった。代謝プロファイルを比較したところ，これらの代謝物は無処置ラットと胆管カニューレ挿入ラットの両方に同様の割合で存在した。

無処置ラットの投与2及び24時間後の血漿試料中代謝物プロファイルを比較したところ，代謝プロファイルに意義のある経時的な変化が認められた。投与2時間後では，ベムペド酸（P）が主要成分（試料中放射能の88.36%）で，ベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）及びESP15228（M1）の試料中放射能は，投与0.5～24時間後のプール試料中の試料中放射能と同程度であった。投与24時間後では，試料中放射能の53.2%がベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）であったが，プールした投与0.5～24時間後のプール試料においては5.64%に過ぎなかった。ほかに試料中放射能が10%を超える代謝物はなかった。投与24時間後の試料中にベムペド酸（P）は存在していたが，試料中放射能の2%未満であった。胆管カニューレ挿入ラットの血漿の代謝プロファイル及び割合は，無処置ラットのものと同様であった。

表 2.6.4-20　　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与した雄Wistarラットの血漿，尿，胆汁，及び糞中代謝物

代謝物	試験報告書での名称	血漿	尿	胆汁	糞
M8：ベムペド酸モノヒドロキシ体½分子	U02	−	+	−	−
M9：ベムペド酸モノヒドロキシメチル体の酸性代謝物	U03	−	+	−	−
M7：ESP15228ジヒドロキシメチル体	U04a	−	+	−	−
M6：ベムペド酸ジヒドロキシメチル体	P01，U05，B01	+	+	+	−
M12：ベムペド酸モノヒドロキシメチル体のグルクロニド	B02，B03	−	−	+	−
M5：ベムペド酸の酸性代謝物	P02	+	−	−	−
M4：ESP15228モノヒドロキシメチル体	P03，U06，B04	+	+	+	−
M3：ベムペド酸モノヒドロキシ体	U07	−	+	−	−
M2：ベムペド酸モノヒドロキシメチル体	P04，U08，B05，F01	✚	✚	✚	✚
M11：ベムペド酸グルクロニド	B06	−	−	✚	−
M10：ベムペド酸のS-アシルグルタチオン抱合体	B07	−	−	+	−
M1：ESP15228	P05	+	−	−	−
P：ベムペド酸	P06，F02	✚	−	−	✚

− = 代謝物なし又は試料中放射能の2%未満，+ = 微量代謝物（試料中放射能の2%以上10%未満），✚ = 主要代謝物（試料中放射能の10%以上）

＜資料番号4.2.2.2-02：Table 7より作成＞

無処置ラット及び胆管カニューレ挿入ラットから，投与0～6時間後，6～12時間後，及び12～24時間後に採取したプール尿試料中の主要ピークはベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）であり，無処置ラットでは試料中放射能の74.69%～80.72%，胆管カニューレ挿入ラットでは試料中放射能の54.49%～82.56%を占めた。無処置ラットではベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）以外の代謝物としてベムペド酸ジヒドロキシメチル体（M6），ESP15228モノヒドロキシメチル体（M4），ベムペド酸モノヒドロキシ体（M3），ベムペド酸モノヒドロキシ体½分子（M8），及びESP15228ジヒドロキシメチル体（M7）が認められ，それぞれ試料中放射能の6.04%，3.05%～6.00%，2.48～4.29%，3.60%，及び3.32%を占めた。

投与0～6時間後及び6～24時間後のプール胆汁試料を分析したところ，主要成分はベムペド酸グルクロニド（M11）及びベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）であり，それぞれ試料中放射能の30.2%～56.46%及び21.08%～33.12%を占めた。残りの胆汁中代謝物のうち，試料中放射能が10%を超える代謝物はなかった。

無処置ラットから得た投与0～24時間後のプール糞試料において，ベムペド酸（P）及びベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）が認められた。ベムペド酸（P）は試料中放射能の31.13%を占め，ベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）は試料中放射能の65.95%を占めた。

以上より，雄ラットの血漿及び糞中の主要成分はベムペド酸（P）及びベムペド酸モノヒドロ

キシメチル体（M2）であった。尿中の主要成分は1種のみでベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）であった。胆汁中の主要成分はベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）及びベムペド酸グルクロニド（M11）であった。以上の結果から，ラットでの主なベムペド酸の代謝経路はベムペド酸グルクロニド（M11）及びベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）の生成であることが示唆された。胆管カニューレ挿入動物と無処置動物の間の代謝プロファイルの違いは，腸管でのM11の脱抱合とその後の腸肝循環と一致した。

雄Wistarラットに^{14}C-ベムペド酸を10 mg/kgで1日1回14日間経口投与し，血漿，尿，及び肝臓中のベムペド酸の代謝プロファイルを評価した。

結果を表 2.6.4-21に示す。血漿中の主要成分はベムペド酸（P）で，投与2及び8時間後の試料中放射能の89.9%及び74.2%を占めた。ベムペド酸（P）の試料中放射能は投与24時間後に検出下限未満となった。ベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）はすべての採取時点で認められ，試料中放射能の5.4%～21.3%を占めた。ESP15228（M1）は投与2及び8時間後に認められ，試料中放射能の4.5%～4.7%を占めた。残りの代謝物の試料中放射能はいずれも投与2及び8時間後では検出下限未満であった。投与24時間後の血漿試料中で認められたベムペド酸モノヒドロキシメチル体の酸性代謝物（M9），ベムペド酸の酸性代謝物（M5），ベムペド酸ジヒドロキシメチル体（M6），及びESP15228ジヒドロキシメチル体（M7）はそれぞれ試料中放射能の23.3%，21.5%，13.9%，及び5.3%を占めた。

表 2.6.4-21　　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを14日間反復経口投与した雄Wistarラットの血漿，肝臓，及び尿中代謝物

代謝物	試験報告書での名称	血漿	肝臓	尿
M9：ベムペド酸モノヒドロキシメチル体の酸性代謝物	RP4，RU3	✚	−	+
M6：ベムペド酸ジヒドロキシメチル体	RP6，RL1/2，RU5	✚	✚[a]	+
M7：ESP15228ジヒドロキシメチル体	RP5，RU4	+	−	+
M5：ベムペド酸の酸性代謝物	RP8，RL3	✚	✚	−
M2：ベムペド酸モノヒドロキシメチル体	RP10，RL4，RU8	✚	✚	✚
M4：ESP15228モノヒドロキシメチル体	RP9，RU7	+	−	+
M16：ベムペド酸グリセロール抱合体	RL5	−	✚	−
M1：ESP15228	RP11	+	−	−
P：ベムペド酸	RP12，RL6	✚	✚	+

− = 代謝物なし又は試料中放射能の2%未満，+ = 微量代謝物（試料中放射能の2%以上10%未満），✚ = 主要代謝物（試料中放射能の10%以上）

[a] 溶媒効果のため，一部の肝抽出物中でブロード/スプリットピークを示すと考えられる成分。

＜資料番号4.2.2.2-06：Table 7，8，9より作成＞

投与24時間後のプール尿試料ではベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）が試料中放射能の67.0%を占めた。その他にベムペド酸ジヒドロキシメチル体（M6），ESP15228モノヒドロキシメチル体（M4），ESP15228ジヒドロキシメチル体（M7），及びベムペド酸モノヒドロキシメチ

ル体の酸性代謝物（M9）が認められ，それぞれ試料中放射能の8.8%，5.4%，4.7%，及び3.8%を占めた。

投与2，8，及び24時間後のプール肝臓試料を評価したところ，ベムペド酸（P）は投与2及び8時間後の試料中放射能の71.2%及び63.3%を占め，投与24時間後には3.7%を占めた。ベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）は投与2，8，及び24時間後に試料中放射能のそれぞれ9.2%，27.0%，及び61.9%を占めた。投与24時間後に，ベムペド酸ジヒドロキシメチル体（M6）及びベムペド酸の酸性代謝物（M5）がそれぞれ試料中放射能の22.9%及び11.6%を占めていた。投与2及び8時間後に，ベムペド酸グリセロール抱合体（M16）が試料中放射能の19.7%及び9.7%を占めたが，投与24時間後には検出下限未満となった。

以上より，雄ラットの血漿，尿，及び肝臓中の主要成分はベムペド酸（P）及び/又はベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2）であった。他の代謝物としてヒドロキシ化代謝物及び酸性代謝物が認められた。反復経口投与後に認められた代謝物は，単回経口投与後に認められた代謝物と概ね一致した。

2.6.4.5.1.2　ウサギ

（概要表2.6.5.9，報告書番号RR 1002-500-047）

雌NZWウサギに^{14}C-ベムペド酸を20 mg/kgで単回経口投与し，血漿中のベムペド酸の代謝プロファイルを評価した。

プールした試料から3種の放射性成分を検出した。ベムペド酸（P，試験報告書ではP3と表示）は各採取時点で試料中放射能の90.4%～92.5%を占めた。ESP15228（M1，試験報告書ではP2と表示）と，共溶出しているベムペド酸グルクロニド（M11，試験報告書ではP1と表示）及びベムペド酸硫酸抱合体（M14，試験報告書ではこちらもP1と表示）が微量代謝物として検出され，それぞれ試料中放射能の2.3%～3.2%及び2.7%～4.8%を占めた。

2.6.4.5.1.3　サル

（概要表2.6.5.9，報告書番号RR 1002-500-032，RR 1002-500-052）

雄カニクイザルに^{14}C-ベムペド酸を10 mg/kgで単回経口投与し，血漿，尿，及び糞中のベムペド酸の代謝プロファイルを評価した。

結果を表 2.6.4-22 に示す。血漿中の主要成分はベムペド酸（P）で，試料中放射能の 63.49%～78.50%を占めた。また，未同定の 1 成分（試験報告書では P01 と表示），ESP15228 グルクロニド（M15），ベムペド酸グルクロニド（M11），及び ESP15228（M1）が微量成分として検出され，それぞれ試料中放射能の 1.13～11.36%，1.75%～2.68%，5.63%～11.20%，及び 7.26%～17.36%を占めた。

表 2.6.4-22　　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与した雄カニクイザルの血漿，尿，及び糞中代謝物

代謝物	試験報告書での名称	血漿	尿	糞
M13：ベムペド酸タウリン抱合体	F01	−	−	✚
M15：ESP15228グルクロニド	P02，U01	+	✚	−
M3：ベムペド酸モノヒドロキシ体	U01，U02	−	+	−
M17：ベムペド酸のシステインスルフィン酸代謝物	F02	−	−	✚
M2：ベムペド酸モノヒドロキシメチル体	F02	−	−	✚
M11：ベムペド酸グルクロニド	P03，U02	✚	✚	−
M1：ESP15228	P04，F03	✚	−	+
P：ベムペド酸	P05，F04	✚	−	✚

−＝ 代謝物なし又は試料中放射能の2%未満，＋＝ 微量代謝物（試料中放射能の2%以上10%未満），✚＝ 主要代謝物（試料中放射能の10%以上）
＜資料番号4.2.2.2-04：Table 7より作成＞

プールした尿試料では2つの主要なピーク（U01，U02）が認められ，すべての採取時点での主要ピークはU02（試料中放射能の72.17%～78.44%）であった。ベムペド酸グルクロニド（M11）がU02に含まれる主要成分として認められた。また，U01（試料中放射能の21.56%～27.83%）には主要成分としてESP15228グルクロニド（M15）が認められた。

プールした糞試料では4つのピーク（F01～F04）が認められた。投与0～24及び24～48時間後の試料では，ベムペド酸（P）が主要ピーク（試料中放射能のそれぞれ100.00%及び42.55%）として同定された。投与48～72及び96～120時間後の試料では，ベムペド酸タウリン抱合体（M13）が主要成分（試料中放射能のそれぞれ61.99%及び78.99%）であった。その他に糞中で認められた微量の代謝物は，ベムペド酸のシステインスルフィン酸代謝物（M17），ベムペド酸モノヒドロキシメチル体（M2），及びESP15228（M1）であった。

以上より，雄サルの血漿中の主要成分はベムペド酸（試料中放射能の63.49%～78.50%）であり，ESP15228グルクロニド（M15），ベムペド酸グルクロニド（M11），及びESP15228（M1）はそれぞれ試料中放射能の1.75%～2.68%，5.63%～11.20%，及び7.26%～17.36%を占めた。尿中の成分としては，M11及びM15を主要成分とするピークが試料中放射能のそれぞれ72.17%～78.44%及び21.56%～27.83%を占めた。糞中の成分としては，投与0～24時間後の試料ではベムペド酸が試料中放射能の100.00%を占めており，投与48～72時間後及び投与96～120時間後の試料の主要成分はベムペド酸タウリン抱合体（M13）であった。

雄カニクイザルに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを1日1回14日間反復経口投与し，血漿，尿，及び肝臓中のベムペド酸の代謝プロファイルを評価した。

結果を表 2.6.4-23に示す。投与2及び24時間後のプール血漿試料には，ベムペド酸（P）及びESP15228（M1）が主要成分として認められ，それぞれ試料中放射能の61.3%～77.8%及び12.4%～29.5%を占めた。試料中放射能が5%を超えるその他の代謝物として，ベムペド酸グルクロニド（M11）が投与2及び24時間後に6.4%～7.7%存在した。

投与0～24時間後のプール尿試料を評価したところ，ベムペド酸（P）及びESP15228（M1）が主要成分として認められ，試料中放射能のそれぞれ67.6%及び21.4%を占めた。尿中のその他の成分として，ベムペド酸グルクロニド（M11）並びにESP15228モノヒドロキシメチル体（M4）及びベムペド酸タウリン抱合体（M13）で構成される共溶出ピークが認められ，試料中放射能はそれぞれ7.7%及び3.3%であった。

プールした肝臓試料では，ベムペド酸（P）及びベムペド酸グルクロニド（M11）がそれぞれ試料中放射能の23.7%～35.5%及び27.0%～33.7%を占めた。投与2時間後の試料では，ベムペド酸タウリン抱合体（M13）が試料中放射能の30.7%を占めた。投与24時間後の試料では，2つの共溶出ピークML2（試料中放射能の29.7%）及びML4（試料中放射能の6.6%）が認められた。ML2はESP15228モノヒドロキシ体（M18），ESP15228モノヒドロキシメチル体（M4）及びベムペド酸タウリン抱合体（M13）で，ML4はベムペド酸モノヒドロキシ体（M3）及びESP15228グルクロニド（M15）で構成された。

表 2.6.4-23　　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを14日間反復経口投与した雄カニクイザルの血漿，尿，及び肝臓中代謝物

代謝物	試験報告書での名称	血漿	肝臓	尿
M18：ESP15228モノヒドロキシ体	ML2	–	✚	–
M4：ESP15228モノヒドロキシメチル体	ML2，MU1	–	✚	+
M13：ベムペド酸タウリン抱合体	ML2/3，MU1	–	✚[a]	+
M11：ベムペド酸グルクロニド	MP2，ML5，MU2	+	✚[a]	+[b]
M1：ESP15228	MP4，ML7，MU3	✚	+	✚
P：ベムペド酸	MP5，ML8，MU4	✚	✚	✚

– = 代謝物なし又は試料中放射能の2%未満，+ = 微量代謝物（試料中放射能の2%以上10%未満），✚ = 主要代謝物（試料中放射能の10%以上）

[a] 溶媒効果のため，一部の肝抽出物中でブロード/スプリットピークを示すと考えられる成分。

[b] 尿中で複数の異性体ピークを示すと考えられる成分。

＜資料番号4.2.2.2-07：Table 2，3，4より作成＞

以上より，血漿，尿，及び肝臓試料中の主要成分はベムペド酸（P）であり，試料中放射能の23.7%～77.8%を占めた。ESP15228（M1）は，血漿及び尿中に最も多く（試料中放射能の20%以上）認められた第I相代謝物であった一方，肝臓中の成分としては試料中放射能の5%未満であった。ベムペド酸グルクロニド（M11）は，すべての試料中に認められ，肝臓では試料中放射能の27.0%～33.7%，血漿及び尿では試料中放射能の6.4%～7.7%を占めた。

2.6.4.5.2　　*In vitro*代謝

2.6.4.5.2.1　肝細胞による代謝

（概要表2.6.5.10，報告書番号RR 1002-500-010）

雄CD-1マウス，雌雄Wistarラット，雌カニクイザル，及びヒト（ドナー3例）から単離した肝細胞を用いて*in vitro*での^{14}C-ベムペド酸の代謝を検討した。肝細胞に^{14}C-ベムペド酸を10又は25 µg/mLで添加し，37°Cでインキュベートした後の代謝物プロファイルをLC-RADを用いて評価

した。また，代謝物の構造推定のために，一部の試料をLC-MS/MSを用いて分析した。

反応速度の線形性が認められた12時間のインキュベーション後の^{14}C-ベムペド酸（10 µg/mL）の消失率は，ヒト肝細胞（29.26%，52.64%，及び68.58%）が最も大きく，その後にサル（49.49%），マウス（49.03%），雄ラット（14.41%），及び雌ラット（11.62%）であった。これらのデータは，^{14}C-ベムペド酸がヒト肝細胞によって最も広範に代謝されたことを示す。10 µg/mL及び25 µg/mLの^{14}C-ベムペド酸を肝細胞と12時間インキュベーションした結果，10 µg/mLよりも25 µg/mLの方が^{14}C-ベムペド酸の残存率が高い傾向が認められた。12時間インキュベーション時の10 µg/mLでの^{14}C-ベムペド酸の代謝速度はマウスが最も速く，以降サル（ヒトと同程度），雄ラット，雌ラットであった。

^{14}C-ベムペド酸のほかに最大13種類の代謝物が肝細胞試料中で検出され，ピーク1～13と命名された。ヒト肝細胞のインキュベーションでは，主要な代謝物のピークとして，ピーク8（24時間後の試料中放射能の49.80%～86.33%を占める）とそれより低いピーク6（試料中放射能の4.20%～5.30%を占める）の2つが認められた。ピーク8は，主にベムペド酸グルクロニド（M11）及びベムペド酸モノヒドロキシ体（M3）で構成され，サル肝細胞のインキュベーションでは，ベムペド酸のグリセロール及びN-アセチルグルコサミン抱合体（推定）がわずかに認められた。ピーク6は主にESP15228グルクロニド（M15）及びベムペド酸モノヒドロキシ体（M3）で構成された。

残りのピーク3，4，5［ベムペド酸グルクロニドのグリセロール抱合体（推定，後の試験では確認されず）及びベムペド酸モノヒドロキシ体（M3）の共溶出］，7，12［ベムペド酸グリセロール抱合体（M16）］，及び13［ESP15228（M1）］はごくわずかで，試料中放射能に占める割合は5%未満であった。

24時間インキュベーション後の試料で認められた主要代謝物の種間の比較を表 2.6.4-24に示す。全般的に，マウス，ラット，サル，及びヒト肝細胞でのベムペド酸の代謝は同様であり，すべての動物種において，主要成分はベムペド酸グルクロニドであった。

表 2.6.4-24　　*In vitro*肝細胞代謝試験において認められたベムペド酸の主要代謝物の概要

ピーク	代謝物	10 µg/mL ^{14}C-ベムペド酸							25 µg/mL ^{14}C-ベムペド酸						
		ヒト1	ヒト2	ヒト3	サル	ラット（雄）	ラット（雌）	マウス	ヒト1	ヒト2	ヒト3	サル	ラット（雄）	ラット（雌）	マウス
6	M15：ESP15228グルクロニド*	+	+	+	+	+	–[a]	–[a]	+	+	+	+	–[a]	–[a]	–[a]
	M3：ベムペド酸モノヒドロキシ体														
8	M11：ベムペド酸グルクロニド*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	M3：ベムペド酸モノヒドロキシ体														
11	M19：ベムペド酸のN-アセチルグルコサミン抱合体	–[a]	–[a]	–	+	–	–	–	–[a]	–[a]	–	+[a]	–	–	–
13	M1：ESP15228	–[a]	–[a]	–[a]	+	+	+	+	–[a]	–[a]	–[a]	+	+	+	+
NA	P：ベムペド酸	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+＝ 成分が存在し（試料中放射能の2%超），LC-MS/MSにより検出された，−＝ 成分が存在しない（試料中放射能の2%未満），*＝LC-MS/MSで測定した^{14}C-ラジオクロマトグラムのピーク下での主要成分，NA＝ 該当なし

[a] ^{14}C-標識した同位体についてLC-MS/MS（レスポンス ＞10^3）により検出。

＜資料番号4.2.2.4-01：Table 19より作成＞

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿糞排泄及び胆汁排泄

2.6.4.6.1.1　ラット

（概要表2.6.5.13，報告書番号RR 1002-500-031）

^{14}C-ベムペド酸を10 mg/kgで単回経口投与した無処置雄Wistarラット及び胆管カニューレ挿入雄Wistarラットから尿，糞，呼気，ケージ洗液，ケージ残渣，及び胆汁試料を採取してプールし，屠体も含めて，液体シンチレーション計数法を用いて放射能濃度を分析した。

結果を表 2.6.4-25に要約する。無処置ラットでは投与後120時間までに放射能は主に糞中に排泄され，平均回収率は投与放射能量の77.95%であった。尿中放射能回収率は投与放射能量の17.44%であった。呼気中回収率は投与放射能量の1%未満であったため，放射能標識部位が代謝的に不安定である徴候は認められなかった。屠体及びケージ洗液を含めた総放射能回収率の平均値は，投与放射能量の96.92%であった。

胆管カニューレ挿入ラットでは，投与放射能量の大半（85.84%）が胆汁中に回収されたことから，主要な排泄経路は胆汁中排泄であり，投与放射能の良好な吸収が示された。尿中回収率は投与放射能量の4.94%，糞中回収率は投与放射能量の1%未満であり，屠体及びケージ洗液を含めた総回収率は投与放射能量の92.91%であった。

表 2.6.4-25　^{14}C-ベムペド酸10 mg/kgを単回経口投与した雄Wistarラット（N = 3）における総放射能回収率の平均値

	投与放射能量の回収率 （平均 ± 標準偏差）	
試料の種類	無処置[a]	胆管カニューレ挿入[b]
尿	17.44 ± 4.08%	4.94 ± 1.69%
糞	77.95 ± 4.51%	0.63 ± 0.27%
呼気	0.82 ±0.09%	NC
ケージ洗液	0.50 ± 0.23%	0.79 ± 0.51%
ケージ残渣	0.03 ± 0.01%	0.01 ± 0.01%
胆汁	NC	85.84 ± 6.19%
屠体	0.18 ± 0.06%	0.70 ± 0.44%
計	96.92 ± 0.57%	92.91 ± 4.18%

NC = 採取せず

[a] 採取期間は投与後120時間までであった。

[b] 採取期間は投与後48時間までであった。

＜資料番号4.2.2.2-02：Table S2より作成＞

2.6.4.6.1.2　サル

（概要表2.6.5.13，報告書番号RR 1002-500-032）

^{14}C-ベムペド酸を10 mg/kgで単回経口投与した雄カニクイザルから尿，糞，ケージ洗液，及びケージ残渣を投与後120時間にわたり採取し，液体シンチレーション計数法を用いて放射能濃度

を分析した。

サルに経口投与後の主要な排泄経路は尿中排泄であり，120時間の採取期間全体で投与放射能の48.5 ± 5.7%（平均 ± 標準偏差）を占めた。放射能の糞中回収率は投与放射能量の29.1 ± 3.9%を占めた。ケージ洗液及びケージ残渣を含めた総回収率は投与放射能量の85.8 ± 4.8%であった。

2.6.4.6.2　乳汁中排泄

特記すべき試験は実施していない。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験として2.7.2.2.1項に記載した。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　*In vitro*試験

ベムペド酸の水への溶解性及びCaco-2細胞を用いた*in vitro*膜透過性評価を行い，それらの結果から，ベムペド酸は高膜透過性及び低溶解性のBCSクラス2の化合物と考えられた。

2.6.4.8.1.1　水への溶解性

（概要表2.6.5.16，報告書番号031888）

ベムペド酸の水への溶解性をpH 1，4.5，5.5，6.5，及び7.5の緩衝液（37°C）中で評価した。さらに，pH 6.5及びpH 7.5の緩衝液中でのベムペド酸（約2 mg/mL）の安定性を評価した。試料中のベムペド酸濃度をLC-MS/MSを用いて定量した。ベムペド酸の溶解性は，pH 1，4.5，及び5.5の緩衝液中で0.1 mg/mL以下，pH 6.5の緩衝液中で1～3 mg/mL，pH 7.5の緩衝液中で1～2 mg/mLであった。pH 6.5及びpH 7.5の緩衝液中においてベムペド酸（約2 mg/mL）は37°Cで6日間まで安定であった。

2.6.4.8.1.1　Caco-2細胞単層膜透過性

（概要表2.6.5.16，報告書番号14EPRIP1）

ベムペド酸（23.2 µmol/L）の双方向透過性は，Caco-2細胞単層膜を用いて検討した。ミノキシジル（陽性対照，10 µmol/L）及びアテノロール（陰性対照，100 µmol/L）を対照物質として使用した。ベムペド酸溶液は，A→Bの評価用の頂端膜側又はB→A評価用の基底膜側に添加した。ドナー側からは投与溶液の添加から0及び45分後に，レシーバー側からはベムペド酸溶液の添加から15，30，及び45分後に一定分量を採取し，LC-MS/MSを用いてベムペド酸濃度を測定した。A→B及びB→Aに基づくP_{app}と排出比を算出した。平均$P_{app\ A\rightarrow B}$は，ミノキシジルの5.24×10^{-6} cm/sに対し，ベムペド酸では11.5×10^{-6} cm/sであり， ベムペド酸の高い透過性が示された。ベムペド酸の$P_{app\ B\rightarrow A}$は8.23×10^{-6} cm/sであったため，排出比（$P_{app\ B\rightarrow A}/P_{app\ A\rightarrow B}$）は0.714となり，ベムペド酸はCaco-2細胞単層膜を主に受動メカニズムによって透過することが示された。

2.6.4.8.2　　トキシコキネティクス試験

ベムペド酸及びESP15228のTK評価は，マウス，ラット，及びサルを用いた反復投与毒性試験，マウス及びラットを用いた2週間TK試験（2年間がん原性試験で用いた用量で実施），並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験で実施した。動物には1日1回経口投与した。これらの試験の詳細は2.6.6項に示す。最終採取日のC_{max}及びAUC_{0-24}を表 2.6.4-26に示す。

表 2.6.4-26　　マウス，ラット，ウサギ，及びサルにベムペド酸を反復経口投与時の最終投与後のベムペド酸及びESP15228の曝露

種（資料番号）	投与期間（週）	用量（mg/kg/日）	雌雄統合TKパラメータ[a]			
			ベムペド酸		ESP15228	
			C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-24}（μg·h/mL）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-24}（μg·h/mL）
マウス（4.2.3.2-02）	13	100	26.7	420	1.33	18.6
		300	235	2300	7.52	96.4
		1000	384	4980	15.5	261
マウス（4.2.3.4.1-02）	2	25	7.89	81.8	0.257	3.61
		75	25.3	329	0.912	15.5
		150	56.6	835	2.16	39.4
ラット（4.2.3.2-04）	4	10	10.5	74.6	0.448	2.27
		30	49.4	479	3.05	35.6
ラット（4.2.3.2-05）	13	3	1.64	6.32	BLQ	BLQ
		10	14.2	66.0	0.946	3.52
		30	82.9	632	5.79	56.1
		60	222	2100	13.1	164
ラット（4.2.3.2-06）	26	10	9.63	55.0	0.489	3.49
		30	62.0	486	4.97	42.2
		60	213	2410	9.21	149
ラット（4.2.3.4.1-04）	2	3	2.31	6.55	0.0690	0.238
		10	11.9	63.9	0.523	3.44
		30	80.8	966	3.79	55.7
ラット：妊娠[b]（4.2.3.5.2-02）	12日	10	10.6	72.9	0.585	5.36
		30	123	1330	6.76	88.3
		60	220	3610	9.17	180
ラット：幼若（4.2.3.5.4-02）	11	1	0.162	0.396	0.00448	NA[c]
		3	1.90	5.93	0.0803	0.298
		10	12.3	58.5	0.645	3.98
ウサギ：妊娠[b]（4.2.3.5.2-04）	13日	20	48.7	394	0.849	8.02
		50	134	1160	3.11	25.8
		80	292	3770	9.41	136
サル（4.2.3.2-09）	4	3	4.59	44.4	0.660	3.68
		10	26.9	319	3.15	47.4
		30	110	1550	16.8	318
		60	300	4270	31.1	665

種 （資料番号）	投与期間 （週）	用量 （mg/kg/日）	雌雄統合TKパラメータ[a]			
			ベムペド酸		ESP15228	
			C_{max} （μg/mL）	AUC_{0-24} （μg·h/mL）	C_{max} （μg/mL）	AUC_{0-24} （μg·h/mL）
サル （4.2.3.2-10）	13	3	6.71	38.5	0.846	6.29
		10	39.5	364	5.79	58.5
		30	163	2020	23.5	364
		60	312	3700	42.9	697
サル （4.2.3.2-11）	52	6	15.4	164	1.75	23.9
		20	51.6	665	10.5	156
		60	319	3760	40.3	718

BLQ = 定量下限未満，NA = 該当なし

[a] TKパラメータに性差は認められなかったため，雌雄の値を統合した平均値を示す。

[b] 雌のみを用いてパラメータを評価した妊娠ラット及び妊娠ウサギの場合を除く。

[c] 定量可能な濃度が連続3濃度未満のため，報告されず。

2.6.4.9 考察及び結論

ラット，ウサギ，及びサルに^{14}C-ベムペド酸を単回又は反復経口投与したところ，ベムペド酸は速やかに吸収され，放射能の最高血漿中濃度はラット及びサルでは投与1～2時間後，ウサギでは投与4時間後に認められた。胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中放射能回収率から，^{14}C-ベムペド酸10 mg/kg単回経口投与後に投与放射能の80%以上が吸収されたことが示された。カニューレ挿入動物とカニューレ非挿入動物の血漿中AUC_{∞}を比較したところ，カニューレ非挿入動物での腸肝循環が血漿中総AUC_{∞}の39.1%を占めた。ラット，ウサギ，及びサルに^{14}C-ベムペド酸10 mg/kg又は20 mg/kgを単回経口投与したときの血漿中総放射能の$t_{1/2}$はそれぞれ17.89，10.2，及び18.4時間であった。

*In vitro*での^{14}C-ベムペド酸の血漿蛋白結合率は，マウス，ラット，サル，及びヒトでいずれも94%以上であった。

^{14}C-ベムペド酸の全血/血漿中濃度比は，ラット及びサルでは約0.5，ウサギでは0.64であった。

アルビノラット及び有色ラットにおけるQWBA試験の結果から，組織内濃度の最高値は初回試料採取時点（投与2時間後）で認められ，投与2～24時間後の放射能濃度は胃及び腸内容物で最も高く，次いで肝臓及び腎臓であった。メラニン含有組織への保持や親和性は認められなかった。

マウス，ラット，サル，及びヒト肝細胞でのベムペド酸の代謝は同様であり，主要成分はベムペド酸グルクロニドであった。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験においてNADPH依存性のベムペド酸及びESP15228の代謝はいずれもわずかであり，ベムペド酸及びESP15228の代謝へのCYP酵素の寄与は小さいことが示唆された。ヒト肝ミクロソームにおいて，ベムペド酸及びESP15228のグルクロン抱合に関与する唯一のUGT酵素としてUGT2B7が同定された（2.7.2.2.1.2）。

ラットに^{14}C-ベムペド酸を単回投与したときの主要成分は血漿及び糞中ではベムペド酸及びベムペド酸モノヒドロキシメチル体，尿中ではベムペド酸モノヒドロキシメチル体，胆汁中ではベムペド酸モノヒドロキシメチル体及びベムペド酸グルクロニドであった。反復投与したときの血漿，尿，及び肝臓中の主要成分はベムペド酸及び/又はベムペド酸モノヒドロキシメチル体であ

り，その他にヒドロキシ化代謝物及び酸性代謝物が認められた。反復投与後に認められた代謝物は，単回投与後に認められた代謝物と概ね一致した。

ウサギに^{14}C-ベムペド酸を単回投与したときの血漿中の主要成分はベムペド酸であり，その他に微量のESP15228，ベムペド酸グルクロニド，及びベムペド酸硫酸抱合体が認められた。

サルに^{14}C-ベムペド酸を単回投与したときの血漿中の主要成分はベムペド酸であった。次いでESP15228， ベムペド酸グルクロニド，及びESP15228グルクロニドが認められた。尿中の成分としては，主にベムペド酸グルクロニド，次いでESP15228グルクロニドが認められた。糞中の成分としては，投与後24時間の試料ではベムペド酸が試料中放射能の100.00%を占めており，投与後48～72時間及び投与後96～120時間の試料にはベムペド酸タウリン抱合体が主要成分として認められた。反復投与したときの血漿，尿，及び肝臓中の主要成分はベムペド酸であり，ESP15228は血漿及び尿中に最も多く認められた第I相代謝物であった一方，肝臓中の成分としては試料中放射能の5%未満であった。ベムペド酸グルクロニドはすべての試料中に認められ，肝臓では試料中放射能の27.0%～33.7%，血漿及び尿では試料中放射能の6.4%～7.7%を占めた。

ヒト血漿中で認められた代謝物であるESP15228，ベムペド酸グルクロニド，及びESP15228グルクロニドはいずれもすべて又はいずれかの動物種の血漿中で検出された（2.7.2.2.2.2）。

以上より，*in vitro*及び*in vivo*代謝試験の結果から，ヒト及び動物で代謝は定性的に同様であることが示され，代謝に基づいて，毒性試験で用いた動物種は適切であることが確認された。

ラットに^{14}C-ベムペド酸を単回投与したところ，放射能は主に糞中に排泄された。胆管カニューレ挿入ラットでは胆汁中及び尿中への放射能排泄率はそれぞれ85.84%及び4.94%であり，ラットでの主要な排泄経路は胆汁排泄であることが示された。一方，サルに^{14}C-ベムペド酸を単回投与した際のところ，尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ48.5%及び29.1%であり，主要な排泄経路は尿中排泄であった。

*In vitro*での溶解性試験及びCaco-2細胞を用いた透過性試験結果から，ベムペド酸は高透過性及び低溶解性のBCSクラス2の化合物と考えられた。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

ネクセトール錠180 mg

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.6.5 薬物動態試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 6

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与 17

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与 21

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布 23

2.6.5.6 薬物動態試験： 蛋白結合 27

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 28

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験 29

2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo* 30

2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro* 39

2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路 41

2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害 42

2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄 43

2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 48

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用 49

2.6.5.16 薬物動態試験： その他 50

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（1）　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所 （資料番号）
分析方法及びバリデーション試験					
Analytes: ETC-1002, ESP15228	Mouse	Serum	[redacted]	BIO.VR.0033-1078 BIO.VR.0033-1078.02	4.2.2.1-01 4.2.2.1-02
Analytes: ETC-1002, ESP15228	Rat	Serum	[redacted]	04-1960 04-1960.03 04-1960.05	4.2.2.1-03 4.2.2.1-03 4.2.2.1-03
Analytes: ETC-1002, ESP15228	Rat	Serum	[redacted]	100152VPJ_EPM	4.2.2.1-04
Analytes: ETC-1002, ESP15228	Rat	Serum	[redacted]	BIO.VR.0033-1093 BIO.VR.0033-1093.02	4.2.2.1-05 4.2.2.1-06
Analytes: Ezetimibe, ezetimibe glucuronide	Rat	Serum	[redacted]	BIO.VR.0033-2024.01	4.2.2.1-07，参考資料
Long term stability of ezetimibe in methanol	Not applicable	Methanol	[redacted]	BIO.VR.0033-1666.01	4.2.2.1-08，参考資料
Analytes: ETC-1002, ESP15228	Rabbit	Serum	[redacted]	BIO.VR.0033-1231.01	4.2.2.1-09
Analytes: ETC-1002, ESP15228	Monkey	Serum	[redacted]	04-1945 04-1945.01 04-1945.02 04-1945.03 04-1945.04 04-1945.05	4.2.2.1-10 4.2.2.1-10 4.2.2.1-10 4.2.2.1-10 4.2.2.1-11 4.2.2.1-12
Analytes: ETC-1002, ESP15228	Monkey	Serum	[redacted]	100155VMB_EPM 100155VKJC_EPM_R1	4.2.2.1-13 4.2.2.1-14
Analytes: ETC-1002, ESP15228	Monkey	Serum	[redacted]	BIO.VR.0033-1175.01 BIO.VR.0033-1175.02	4.2.2.1-15 4.2.2.1-16
Analytes: Atorvastatin, 2-hydroxyatorvastatin, 4-hydroxyatorvastatin	Monkey	Serum	[redacted]	BIO.VR.0033-1932.01	4.2.2.1-17，参考資料

（続く）

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（2）　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
吸収					
ETC-1002, ESP15228 in serum	Rat	Single oral dose	Esperion Therapeutics, Inc.	15228-500-03	4.2.2.2-01
Radioactivity in whole blood, plasma	Rat (intact; bile duct-cannulated)	Single oral dose	[redacted]	RR 1002-500-031	4.2.2.2-02
Radioactivity in whole blood, plasma	Rabbit	Single oral dose	[redacted]	RR 1002-500-047	4.2.2.2-03
Radioactivity in whole blood, plasma	Monkey	Single oral dose	[redacted]	RR 1002-500-032	4.2.2.2-04
ETC-1002, ESP15228 in serum	Rat	Repeat oral dose (14 days)	Esperion Therapeutics, Inc.	55016-500-008	4.2.2.2-05
Radioactivity in whole blood, plasma	Rat	Repeat oral dose (14 days)	[redacted]	RR 1002-500-051	4.2.2.2-06
分布					
Quantitative whole body autoradiography	Rat (albino and partially pigmented)	Single oral dose	[redacted]	RR 1002-500-031	4.2.2.2-02
Radioactivity in plasma, whole blood, liver, kidney, skeletal muscle	Rat	Repeat oral dose (14 days)	[redacted]	RR 1002-500-051	4.2.2.2-06
Radioactivity in whole blood, plasma	Monkey	Repeat oral dose (14 days)	[redacted]	RR 1002-500-052	4.2.2.3-01
Plasma protein binding (bempedoic acid)	Mouse, rat, monkey, human plasma	In vitro	[redacted]	RR 1002-500-009	4.2.2.3-02

（続く）

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（3）　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

試験の表題あるいは内容	動物種又は試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
代謝					
Metabolic profile of bempedoic acid in plasma, urine, bile, and feces	Rat (intact; bile duct-cannulated)	Single oral dose	[redacted]	RR 1002-500-031	4.2.2.2-02
Metabolic profile of bempedoic acid in plasma, urine, liver	Rat	Repeat oral dose (14 days)	[redacted]	RR 1002-500-051	4.2.2.2-06
Metabolic profile of bempedoic acid in plasma	Rabbit	Single oral dose	[redacted]	RR 1002-500-047	4.2.2.2-03
Metabolic profile of bempedoic acid in plasma, urine, and feces	Monkey	Single oral dose	[redacted]	RR 1002-500-032	4.2.2.2-04
Metabolic profile of bempedoic acid in plasma, urine, and liver	Monkey	Repeat oral dose (14 days)	[redacted]	RR 1002-500-052	4.2.2.3-01
In vitro metabolic profile of bempedoic acid in freshly isolated hepatocytes	Mouse, rat, monkey, human hepatocytes	In vitro	[redacted]	RR 1002-500-010	4.2.2.4-01
排泄					
Excretion of radioactivity	Rat (intact; bile duct-cannulated)	Single oral dose	[redacted]	RR 1002-500-031	4.2.2.2-02
Excretion of radioactivity	Monkey	Single oral dose	[redacted]	RR 1002-500-032	4.2.2.2-04
その他					
Aqueous solubility testing of bempedoic acid	Not applicable	In vitro	[redacted]	031888	4.2.2.7-01
Bidirectional permeability of bempedoic acid	Caco-2 cell monolayers	In vitro	[redacted]	14EPRIP1	4.2.2.7-02

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（1） 被験物質：ベムペド酸

報告書番号：BIO.VR.0033-1078，資料番号：4.2.2.1-01

報告書番号：BIO.VR.0033-1078.02，資料番号：4.2.2.1-02

Parameter	**Result**	
Assay Laboratory	[redacted]	
Methodology	LC-MS/MS	
Species/Matrix/ Anticoagulant	CD-1 Mouse/Serum/None	
Analyte of Interest	ETC-1002, Lot: [redacted]	ESP15228, Lot: [redacted]
Internal Standard	ETC-1002-D_4, Lot: [redacted]	ESP15228-D_4, Lot: [redacted]
Calibration Range	100 – 100000 ng/mL	50 – 50000 ng/mL
Inter-run Accuracy	LLOQ (100 ng/mL): -0.3% Low QC (300 ng/mL): -5.7% Medium QC (7500 ng/mL): 0.3% High QC (75000 ng/mL): 0.0%	LLOQ (50 ng/mL): -5.0% Low QC (150 ng/mL): -7.3% Medium QC (3750 ng/mL): -1.6% High QC (37500 ng/mL): 4.0%
Inter-run Precision	LLOQ (100 ng/mL): 5.6% Low QC (300 ng/mL): 3.0% Medium QC (7500 ng/mL): 1.6% High QC (75000 ng/mL): 1.3%	LLOQ (50 ng/mL): 7.1% Low QC (150 ng/mL): 2.7% Medium QC (3750 ng/mL): 2.1% High QC (37500 ng/mL): 2.6%
Dilution Integrity	100 × Dilution QC (75000 ng/mL) Accuracy: -3.3% Precision: 2.1%	100 × Dilution QC (37500 ng/mL) Accuracy: -5.3% Precision: 3.4%
Recovery (Analyte)	Low QC (300 ng/mL): 96.6% Medium QC (7500 ng/mL): 97.0% High QC (75000 ng/mL): 97.4%	Low QC (150 ng/mL): 90.2% Medium QC (3750 ng/mL): 91.4% High QC (37500 ng/mL): 99.1%
Recovery (ISTD)[a]	Low QC (300 ng/mL): 94.9% Medium QC (7500 ng/mL): 96.1% High QC (75000 ng/mL): 95.1%	Low QC (150 ng/mL): 91.5% Medium QC (3750 ng/mL): 96.9% High QC (37500 ng/mL): 96.2%
Selectivity (Both Analytes)		
Unspiked 6 Mouse Serum Lots (Analytes):	≤8.4%	
Unspiked 6 Mouse Serum Lots (ISTDs):	≤0.1%	
Spiked 6 Mouse Serum Lots:	Passed	
Spiked Hemolyzed Mouse Serum:	Passed	
Matrix Factor (Both Analytes)		
6 Normal Mouse Serum Lots:	Passed	
Stability (Both Analytes)		
Reproducibility of Sample Reinjection (2 – 8°C):	47 hours	
Processed Sample Stability (2 – 8°C):	46 hours	
Bench Top Stability in Mouse Serum (Room Temp.):	48 hours	
Stability in Whole Mouse Blood (wet ice):	2 hours	
Freeze/Thaw Stability in Mouse Serum (-80°C):	3 cycles	
Stability in Mouse Serum (-80°C):	396 days	
Stock Solution Stability (2 – 8°C):	13 days	

ISTDs = Internal standards (containing 4 deuterium atoms, designated as ETC-1002-D_4 and ESP15228-D_4); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; QC = Quality control.

[a] Nominal concentration of ISTD spiked in each QC sample was 10000 ng/mL for ETC-1002-D_4 and 1250 ng/mL for ESP15228-D_4.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（2） 被験物質：ベムペド酸

報告書番号：04-1960，04 1960.03，04-1960.05，資料番号：4.2.2.1-03

Parameter	**Result**			
Assay Laboratory	[redacted] (subsequently [redacted])			
Methodology	LC-MS/MS			
Species/Matrix/ Anticoagulant	Wistar CRL:WI Rat/Serum/None			
Analyte of Interest	ETC-1002, Lot: [redacted]		ESP15228, Lot: [redacted]	
Internal Standard	ETC-1002-D_4 (ESP 41003-[$^2H_4$]) Lot: [redacted]		ESP15228-D_4 (ESP 41002-[$^2H_4$]) Lot: [redacted]	
Calibration Range	1 - 500 µg/mL		0.5 - 250 µg/mL	
Inter-run Accuracy	LLOQ (1.0 µg/mL):	-1.0%	LLOQ (0.5 µg/mL):	0.0%
	Low QC (2.8 µg/mL):	-4.0%	Low QC (1.4 µg/mL):	-1.0%
	Medium QC (35 µg/mL):	0.0%	Medium QC (17.5 µg/mL):	-1.0%
	High QC (350 µg/mL):	4.0%	High QC (175 µg/mL):	5.0%
Inter-run Precision	LLOQ (1.0 µg/mL):	10%	LLOQ (0.5 µg/mL):	6.0%
	Low QC (2.8 µg/mL):	2.0%	Low QC (1.4 µg/mL):	4.0%
	Medium QC (35 µg/mL):	4.0%	Medium QC (17.5 µg/mL):	3.0%
	High QC (350 µg/mL):	4.0%	High QC (175 µg/mL):	4.0%
Dilution Integrity	10 × Dilution QC (700 µg/mL)		10 × Dilution QC (350 µg/mL)	
	Accuracy:	1.0%	Accuracy:	1.0%
	Precision:	1.0%	Precision:	2.0%
Recovery (Analyte)	Low QC (2.8 µg/mL):	71.9%	Low QC (1.4 µg/mL):	73.4%
	Medium QC (35 µg/mL):	76.2%	Medium QC (17.5 µg/mL):	73.8%
	High QC (350 µg/mL):	76.6%	High QC (175 µg/mL):	76.6%
Recovery (ISTD)	Low QC (2.8 µg/mL):	75.5%	Low QC (1.4 µg/mL):	75.7%
	Medium QC (35 µg/mL):	79.8%	Medium QC (17.5 µg/mL):	78.5%
	High QC (350 µg/mL):	76.5%	High QC (175 µg/mL):	77.2%
Selectivity (Both Analytes)				
	Unspiked 6 Rat Serum Lots (Analytes):		≤8.7%	
	Unspiked 6 Rat Serum Lots (ISTDs):		≤7.8%	
Matrix Factor (Both Analytes)				
	6 Normal Rat Serum Lots:		Passed	
Stability (Both Analytes)				
	Reproducibility of Sample Reinjection (Room Temp.):		6 days	
	Processed Sample Stability (Room Temp.):		6 days	
	Bench Top Stability in Rat Serum (Room Temp.):		24 hours	
	Freeze/Thaw Stability in Rat Serum (-70°C):		3 cycles	
	Long-Term Stability in Rat Serum (-70°C):		65 days	

ISTDs = Internal standards (containing 4 deuterium atoms, designated as ETC-1002-D_4 and ESP15228-D_4); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; QC = Quality control.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（3） 被験物質：ベムペド酸

報告書番号：100152VPJ_EPM，資料番号：4.2.2.1-04

Parameter	**Result**			
Assay Laboratory	[redacted]			
Methodology	LC-MS/MS			
Species/Matrix/ Anticoagulant	Wistar CRL:WI Rat/Serum/None			
Analyte of Interest	ETC-1002, Lot: [redacted]		ESP15228, Lot: [redacted]	
Internal Standard	ETC-1002-D_4, Lot: [redacted]		ESP15228-D_4, Lot: [redacted]	
Calibration Range	1.0 - 500 µg/mL		0.5 - 250 µg/mL	
Inter-run Accuracy	LLOQ (1.0 µg/mL):	-5.7%	LLOQ (0.5 µg/mL):	-4.4%
	Low QC (3.0 µg/mL):	-3.7%	Low QC (1.5 µg/mL):	-5.3%
	Medium QC (200 µg/mL):	-5.0%	Medium QC (100 µg/mL):	-5.4%
	High QC (350 µg/mL):	-6.9%	High QC (175 µg/mL):	-8.0%
Inter-run Precision	LLOQ (1.0 µg/mL):	6.1%	LLOQ (0.5 µg/mL):	6.5%
	Low QC (3.0 µg/mL):	3.2%	Low QC (1.5 µg/mL):	3.7%
	Medium QC (200 µg/mL):	4.1%	Medium QC (100 µg/mL):	4.8%
	High QC (350 µg/mL):	4.4%	High QC (175 µg/mL):	4.7%
Dilution Integrity	10 × Dilution QC (1500 µg/mL)		10 × Dilution QC (750 µg/mL)	
	Accuracy:	-9.3%	Accuracy:	-9.3%
	Precision:	5.3%	Precision:	5.2%
Recovery (Analyte)	Low QC (3.0 µg/mL):	88.2%	Low QC (1.5 µg/mL):	103.2%
	Medium QC (200 µg/mL):	88.3%	Medium QC (17.5 µg/mL):	107.4%
	High QC (350 µg/mL):	86.6%	High QC (175 µg/mL):	109.7%
Recovery (ISTD)	QC (16 µg/mL):	90.7%	QC (16 µg/mL):	90.5%
Selectivity (Both Analytes)				
	Unspiked 6 Rat Serum Lots (Analytes):		Passed	
	Unspiked 6 Rat Serum Lots (ISTDs):		Passed	
Matrix Factor (Both Analytes)				
	6 Normal Rat Serum Lots:		Passed	
Stability (Both Analytes)				
	Reproducibility of Sample Reinjection (Room Temp.):		119 hours	
	Processed Sample Stability (Room Temp.):		23 hours	
	Bench Top Stability in Rat Serum (Room Temp.):		24 hours	
	Freeze/Thaw Stability in Rat Serum (-20 and -70°C):		5 cycles	
	Long-Term Stability in Rat Serum (-20 and -70°C):		84 days	
	ETC-1002 Reference Standard and ISTD Stock Solution Stability (4°C):		370 days	
	ESP15228 Reference Standard and ISTD Stock Solution Stability (4°C):		68 days	

ISTDs = Internal standards (containing 4 deuterium atoms, designated as ETC-1002-D_4 and ESP15228-D_4); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; QC = Quality control.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（4） 被験物質：ベムペド酸

報告書番号：BIO.VR.0033-1093，資料番号：4.2.2.1-05

報告書番号：BIO.VR.0033-1093.02，資料番号：4.2.2.1-06

Parameter	**Result**			
Assay Laboratory	[redacted]			
Methodology	LC-MS/MS			
Species/Matrix/ Anticoagulant	Wistar CRL:WI Rat/Serum/None			
Analyte of Interest	ETC-1002, Lot:[redacted]		ESP15228, Lot:[redacted]	
Internal Standard	ETC-1002-D_4, Lot:[redacted]		ESP15228-D_4, Lot:[redacted]	
Calibration Range	20 – 20000 ng/mL		10 – 10000 ng/mL	
Inter-run Accuracy	LLOQ (20 ng/mL):	-2.5%	LLOQ (10 ng/mL):	-6.0%
	Low QC (60 ng/mL):	-5.0%	Low QC (30 ng/mL):	-9.0%
	Medium QC (1500 ng/mL):	-1.3%	Medium QC (750 ng/mL):	-5.3%
	High QC (15000 ng/mL):	-2.0%	High QC (7500 ng/mL):	0.5%
Inter-run Precision	LLOQ (20 ng/mL):	5.5%	LLOQ (10 ng/mL):	7.8%
	Low QC (60 ng/mL):	2.8%	Low QC (30 ng/mL):	4.2%
	Medium QC (1500 ng/mL):	2.5%	Medium QC (750 ng/mL):	3.5%
	High QC (15000 ng/mL):	2.7%	High QC (7500 ng/mL):	2.7%
Dilution Integrity	100 × Dilution QC (15000 ng/mL)		100 × Dilution QC (7500 ng/mL)	
	Accuracy:	-9.3%	Accuracy:	-10%
	Precision:	3.7%	Precision:	3.3%
Recovery (Analyte)	Low QC (60 ng/mL):	96.8%	Low QC (30 ng/mL):	89.9%
	Medium QC (1500 ng/mL):	95.1%	Medium QC (750 ng/mL):	89.9%
	High QC (15000 ng/mL):	98.9%	High QC (7500 ng/mL):	96.8%
Recovery (ISTD)[a]	Low QC (60 ng/mL):	95.8%	Low QC (30 ng/mL):	87.9%
	Medium QC (1500 ng/mL):	91.1%	Medium QC (750 ng/mL):	83.6%
	High QC (15000 ng/mL):	98.5%	High QC (7500 ng/mL):	90.8%
Selectivity (Both Analytes)				
	Unspiked 6 Rat Serum Lots (Analytes):	Passed		
	Unspiked 6 Rat Serum Lots (ISTDs):	Passed		
	Unspiked Hemolyzed Rat Serum (Analytes):	Passed		
	Unspiked Hemolyzed Rat Serum (ISTDs):	Passed		
	Unspiked Lipemia Rat Serum (Analytes):	Passed		
	Unspiked Lipemia Rat Serum (ISTDs):	Passed		
Matrix Factor (Both Analytes)				
	6 Normal Rat Serum Lots:	Passed		
	Hemolyzed Rat Serum:	Passed		
	Lipemia Rat Serum:	Passed		
Stability (Both Analytes)				
	Reproducibility of Sample Reinjection (2 – 8°C):	24 hours		
	Processed Sample Stability (2 – 8°C):	31 hours		
	Bench Top Stability in Rat Serum (Room Temp.):	69 hours		
	Freeze/Thaw Stability in Rat Serum (-20 and -80°C):	4 cycles		
	Long-Term Stability in Rat Serum (-20°C):	187 days		
	Long-Term Stability in Rat Serum (-80°C):	607 days		
	Reference Standard Stock Solution Stability (2 – 8°C):	338 days (ethanol)		
	Internal Standard Stock Solution Stability (2 – 8°C):	107 days (ethanol)		

ISTDs = Internal standards (containing 4 deuterium atoms, designated as ETC-1002-D_4 and ESP15228-D_4); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; QC = Quality control.

[a] Nominal concentration of ISTD spiked in each QC sample was 10000 ng/mL for ETC-1002-D_4 and 1250 ng/mL for ESP15228-D_4.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（5） 被験物質：エゼチミブ

報告書番号：BIO.VR.0033-2024.01，資料番号：4.2.2.1-07

報告書番号：BIO.VR.0033-1666.01，資料番号：4.2.2.1-08

Parameter	**Result**			
Assay Laboratory	[redacted]			
Methodology	LC-MS/MS			
Species/Matrix/ Anticoagulant	Wistar CRL:WI Rat/Serum/None			
Analyte of Interest	Ezetimibe, Lot:[redacted]		Ezetimibe Glucuronide, Lot:[redacted], [redacted]	
Internal Standard	Ezetimibe-D_4, Lot:[redacted]		Ezetimibe Glucuronide-D_4, Lot:[redacted]	
Calibration Range	0.200 - 200 ng/mL		1.0 - 1000 ng/mL	
Inter-run Accuracy	LLOQ (0.200 ng/mL):	-9.5%	LLOQ (1.00 ng/mL):	-4.3%
	Low QC (0.600 ng/mL):	2.3%	Low QC (3.00 ng/mL):	1.3%
	Medium QC (15.0 ng/mL):	-2.0%	Medium QC (75.0 ng/mL):	-2.4%
	High QC (150 ng/mL):	-3.3%	High QC (750 ng/mL):	-2.9%
Inter-run Precision	LLOQ (0.200 ng/mL):	13%	LLOQ (1.00 ng/mL):	5.3%
	Low QC (0.600 ng/mL):	6.3%	Low QC (3.00 ng/mL):	3.6%
	Medium QC (15.0 ng/mL):	1.9%	Medium QC (75.0 ng/mL):	1.9%
	High QC (150 ng/mL):	2.7%	High QC (750 ng/mL):	2.6%
Dilution Integrity	10 × Dilution QC (400 ng/mL)		10 × Dilution QC (2000 ng/mL)	
	Accuracy:	-4.5%	Accuracy:	-3.0%
	Precision:	2.9%	Precision:	1.6%
Recovery (Analyte)	Low QC (0.600 ng/mL):	31.4%	Low QC (3.00 ng/mL):	83.1%
	Medium QC (15.0 ng/mL):	25.8%	Medium QC (75.0 ng/mL):	80.2%
	High QC (150 ng/mL):	26.3%	High QC (750 ng/mL):	83.9%
Recovery (ISTD)[a]	Low QC (0.600 ng/mL):	33.6%	Low QC (3.00 ng/mL):	86.4%
	Medium QC (15.0 ng/mL):	31.1%	Medium QC (75.0 ng/mL):	84.5%
	High QC (150 ng/mL):	32.3%	High QC (750 ng/mL):	88.4%
Selectivity (Both Analytes)				
	Unspiked 6 Rat Serum Lots (Analytes):		Passed	
	Unspiked 6 Rat Serum Lots (ISTDs):		Passed	
Matrix Factor (Both Analytes)				
	6 Normal Rat Serum Lots:		Passed	
Stability (Both Analytes)				
	Reproducibility of Sample Reinjection (2 – 8°C):		90 hours	
	Processed Sample Stability (2 – 8°C):		73 hours	
	Bench Top Stability in Serum (2 – 8°C):		18.5 hours (Ezetimibe)	
	Bench Top Stability in Serum (Room Temp. and 2 – 8°C):		24 and 18.5 hours, respectively (Ezetimibe glucuronide)	
	Freeze/Thaw Stability in Rat Serum (-20 and -80°C):		3 cycles	
	Long-Term Stability in Rat Serum (-20 and -80°C):		41 days	
	Reference Standard Stock Solution Stability (2 – 8°C):		53 days (ezetimibe in methanol)	
	Reference Standard Stock Solution Stability (2 – 8°C):		18 days (ezetimibe glucuronides in DMSO)	

DMSO = Dimethyl sulfoxide; ISTDs = Internal standards (containing 4 deuterium atoms, designated as Ezetimibe-D_4 and Ezetimibe Glucuronide-D_4); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; QC = Quality control.

[a] Nominal concentration of ISTD spiked in each QC sample was 10 ng/mL for ezetimibe-D_4 and 50 ng/mL for ezetimibe glucuronide-D_4.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（6） 被験物質：ベムペド酸

報告書番号：BIO.VR.0033-1231.01，資料番号：4.2.2.1-09

Parameter	**Result**			
Assay Laboratory	[redacted]			
Methodology	LC-MS/MS			
Species/Matrix/ Anticoagulant	New Zealand White Rabbit/Serum/None			
Analyte of Interest	ETC-1002, Lot: [redacted]		ESP15228, Lot: [redacted]	
Internal Standard	ETC-1002-D_4, Lot: [redacted]		ESP15228-D_4, Lot: [redacted]	
Calibration Range	20 – 20000 ng/mL		10 – 10000 ng/mL	
Inter-run Accuracy	LLOQ (20 ng/mL):	4.0%	LLOQ (10 ng/mL):	-5.3%
	Low QC (60 ng/mL):	-2.5%	Low QC (30 ng/mL):	-6.0%
	Medium QC (1500 ng/mL):	-3.3%	Medium QC (750 ng/mL):	-2.9%
	High QC (15000 ng/mL):	-2.7%	High QC (7500 ng/mL):	-1.3%
Inter-run Precision	LLOQ (20 ng/mL):	7.9%	LLOQ (10 ng/mL):	11.6%
	Low QC (60 ng/mL):	5.0%	Low QC (30 ng/mL):	5.3%
	Medium QC (1500 ng/mL):	2.7%	Medium QC (750 ng/mL):	3.0%
	High QC (15000 ng/mL):	3.1%	High QC (7500 ng/mL):	4.2%
Dilution Integrity	100 × Dilution QC (200000 ng/mL)		100 × Dilution QC (100000 ng/mL)	
	Accuracy:	-2.5%	Accuracy:	-2.8%
	Precision:	1.1%	Precision:	3.2%
Recovery (Analyte)	Low QC (60 ng/mL):	75.9%	Low QC (30 ng/mL):	62.1%
	High QC (15000 ng/mL):	73.4%	High QC (7500 ng/mL):	64.1%
Recovery (ISTD)[a]	Low QC (60 ng/mL):	82.1%	Low QC (30 ng/mL):	67.0%
	High QC (15000 ng/mL):	79.0%	High QC (7500 ng/mL):	69.0%
Selectivity (Both Analytes)				
	Unspiked 6 Rabbit Serum Lots (Analytes):	Passed		
	Unspiked 6 Rabbit Serum Lots (ISTDs):	Passed		
Matrix Factor (Both Analytes)				
	6 Normal Rabbit Serum Lots:	Passed		
Stability (Both Analytes)				
	Reproducibility of Sample Reinjection (2 – 8°C):	74 hours		
	Processed Sample Stability (2 – 8°C):	81 hours		
	Bench Top Stability in Rabbit Serum (Room Temp.):	24 hours		
	Freeze/Thaw Stability in Rabbit Serum (-20 and -80°C):	5 cycles		
	Long-Term Stability in Rabbit Serum (-20 and -80°C):	6 days		

ISTDs = Internal standards (containing 4 deuterium atoms, designated as ETC-1002-D_4 and ESP15228-D_4); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; QC = Quality control.

[a] Nominal concentration of ISTD spiked in each QC sample was 10000 ng/mL for ETC-1002-D_4 and 1250 ng/mL for ESP15228-D_4.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（7） 被験物質：ベムペド酸

報告書番号：04-1945，04-1945.01，04-1945.02，04-1945.03，資料番号：4.2.2.1-10

報告書番号：04-1945.04，資料番号：4.2.2.1-11

報告書番号：04-1945.05，資料番号：4.2.2.1-12

Parameter	**Result**			
Assay Laboratory	[redacted] or [redacted]			
Methodology	LC-MS/MS			
Species/Matrix/ Anticoagulant	Cynomolgus (Macaca fascicularis) Monkey/Serum/None			
Analyte of Interest	ETC-1002, Lot: [redacted]		ESP15228, Lot: [redacted]	
Internal Standard	ETC-1002-D_4, Lot: [redacted]		ESP15228-D_4, Lot: [redacted]	
Calibration Range	1 - 500 µg/mL		0.5 - 250 µg/mL	
Inter-run Accuracy	LLOQ (1.0 µg/mL):	15%	LLOQ (0.5 µg/mL):	16%
	Low QC (2.8 µg/mL):	-3.0%	Low QC (1.4 µg/mL):	2.0%
	Medium QC (35.0 µg/mL):	0.0%	Medium QC (17.5 µg/mL):	3.0%
	High QC (350 µg/mL):	0.0%	High QC (175 µg/mL):	1.0%
Inter-run Precision	LLOQ (1.0 µg/mL):	8.0%	LLOQ (0.5 µg/mL):	7.0%
	Low QC (2.8 µg/mL):	5.0%	Low QC (1.4 µg/mL):	5.0%
	Medium QC (35.0 µg/mL):	3.0%	Medium QC (17.5 µg/mL):	4.0%
	High QC (350 µg/mL):	3.0%	High QC (175 µg/mL):	4.0%
Dilution Integrity	10 × Dilution QC (700 µg/mL)		10 × Dilution QC (350 µg/mL)	
	Accuracy:	0.0%	Accuracy:	1.0%
	Precision:	3.0%	Precision:	2.0%
Recovery (Analyte)	Low QC (2.8 µg/mL):	74.5%	Low QC (1.4 µg/mL):	75.9%
	Medium QC (35.0 µg/mL):	75.3%	Medium QC (17.5 µg/mL):	76.5%
	High QC (350 µg/mL):	80.7%	High QC (175 µg/mL):	80.2%
Recovery (ISTD)	Low QC (2.8 µg/mL):	73.9%	Low QC (1.4 µg/mL):	74.3%
	Medium QC (35.0 µg/mL):	75.3%	Medium QC (17.5 µg/mL):	76.3%
	High QC (350 µg/mL):	82.1%	High QC (175 µg/mL):	80.0%
Selectivity (Both Analytes)				
Unspiked 6 Normal Monkey Serum Lots (Analytes):	Passed			
Unspiked 6 Normal Monkey Serum Lots (ISTDs):	Passed			
Matrix Factor (Both Analytes)				
6 Normal Monkey Serum Lots:	Passed			
Stability (Both Analytes)				
Reproducibility of Sample Reinjection (2 – 8°C):	7 days			
Processed Sample Stability (2 – 8°C):	7 days			
Bench Top Stability in Monkey Serum (Room Temp.):	24 hours			
Freeze/Thaw Stability in Monkey Serum (-70°C):	3 cycles			
Long-Term Stability in Monkey Serum (-70°C):	63 days			
Stock Solution Stability (2 – 8°C):	50 days (1:1 methanol:water)			

ISTDs = Internal standards (containing 4 deuterium atoms, designated as ETC-1002-D_4 and ESP15228-D_4); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; QC = Quality control.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（8） 被験物質：ベムペド酸

報告書番号：100155VMB_EPM，資料番号：4.2.2.1-13

報告書番号：100155VKJC_EPM_R1，資料番号：4.2.2.1-14

Parameter	**Result**			
Assay Laboratory	[redacted]			
Methodology	LC-MS/MS			
Species/Matrix/ Anticoagulant	Cynomolgus (Macaca fascicularis) Monkey/Serum/None			
Analyte of Interest	ETC-1002, Lot: [redacted]		ESP15228, Lot: [redacted]	
Internal Standard	ETC-1002-D_4, Lot: [redacted]		ESP15228-D_4, Lot: [redacted]	
Calibration Range	1 - 500 µg/mL		0.5 - 250 µg/mL	
Inter-run Accuracy	LLOQ (1.0 µg/mL):	-9.3%	LLOQ (0.5 µg/mL):	-9.4%
	Low QC (3.0 µg/mL):	-8.0%	Low QC (1.5 µg/mL):	-6.7%
	Medium QC (200 µg/mL):	1.5%	Medium QC (100 µg/mL):	-4.2%
	High QC (350 µg/mL):	-7.4%	High QC (175 µg/mL):	-6.3%
Inter-run Precision	LLOQ (1.0 µg/mL):	3.3%	LLOQ (0.5 µg/mL):	3.2%
	Low QC (3.0 µg/mL):	1.7%	Low QC (1.5 µg/mL):	3.7%
	Medium QC (200 µg/mL):	2.1%	Medium QC (100 µg/mL):	3.0%
	High QC (350 µg/mL):	2.3%	High QC (175 µg/mL):	2.9%
Dilution Integrity	10 × Dilution QC (1500 µg/mL)		10 × Dilution QC (750 µg/mL)	
	Accuracy:	-9.3%	Accuracy:	-8.8%
	Precision:	2.1%	Precision:	2.5%
Recovery (Analyte)	Low QC (3.0 µg/mL):	86.9%	Low QC (1.5 µg/mL):	96.8%
	Medium QC (200 µg/mL):	89.3%	Medium QC (100 µg/mL):	98.5%
	High QC (350 µg/mL):	85.1%	High QC (175 µg/mL):	96.1%
Recovery (ISTD)	ISTD QC (16 µg/mL):	97.1%	ISTD QC (16 µg/mL):	112%
Selectivity (Both Analytes)				
	Unspiked 6 Normal Monkey Serum Lots (Analytes):	Passed		
	Unspiked 6 Normal Monkey Serum Lots (ISTDs):	Passed		
Matrix Factor (Both Analytes)				
	6 Normal Monkey Serum Lots:	Passed		
Stability (Both Analytes)				
	Reproducibility of Sample Reinjection (Room Temp.):	64 hours		
	Processed Sample Stability (Room Temp.):	45 hours		
	Bench Top Stability in Monkey Serum (Room Temp.):	24 hours		
	Freeze/Thaw Stability in Monkey Serum (-20 and -70°C):	5 cycles		
	Long-Term Stability in Monkey Serum (-20°C/-70°C):	103/117 days		
	ETC-1002 Reference Standard and ISTD Stock Solution Stability (4°C):	370 days		
	ESP15228 Reference Standard and ISTD Stock Solution Stability (4°C):	68 days		

ISTDs = Internal standards (containing 4 deuterium atoms, designated as ETC-1002-D_4 and ESP15228-D_4); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; QC = Quality control.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（9） 被験物質：ベムペド酸

報告書番号：BIO.VR.0033-1175.01，資料番号：4.2.2.1-15

報告書番号：BIO.VR.0033-1175.02，資料番号：4.2.2.1-16

Parameter	**Result**			
Assay Laboratory	[redacted]			
Methodology	LC-MS/MS			
Species/Matrix/ Anticoagulant	Cynomolgus (Macaca fascicularis) Monkey/Serum/None			
Analyte of Interest	ETC-1002, Lot: [redacted]		ESP15228, Lot: [redacted]	
Internal Standard	ETC-1002-D_4, Lot: [redacted]		ESP15228-D_4, Lot: [redacted]	
Calibration Range	100 – 100000 ng/mL		50 – 50000 ng/mL	
Inter-run Accuracy	LLOQ (100 ng/mL):	-1.9%	LLOQ (50 ng/mL):	5.6%
	Low QC (300 ng/mL):	-3.0%	Low QC (150 ng/mL):	0.0%
	Medium QC (7500 ng/mL):	-0.9%	Medium QC (3750 ng/mL):	-0.5%
	High QC (75000 ng/mL):	0.1%	High QC (37500 ng/mL):	0.3%
Inter-run Precision	LLOQ (100 ng/mL):	9.5%	LLOQ (50 ng/mL):	8.4%
	Low QC (300 ng/mL):	5.5%	Low QC (150 ng/mL):	4.9%
	Medium QC (7500 ng/mL):	3.0%	Medium QC (3750 ng/mL):	3.3%
	High QC (75000 ng/mL):	1.8%	High QC (37500 ng/mL):	3.4%
Dilution Integrity	100 × Dilution QC (150000 ng/mL)		100 × Dilution QC (75000 ng/mL)	
	Accuracy:	-8.0%	Accuracy:	-6.5%
	Precision:	3.1%	Precision:	1.4%
Recovery (Analyte)	Low QC (300 ng/mL):	95.5%	Low QC (150 ng/mL):	87.3%
	High QC (75000 ng/mL):	96.9%	High QC (37500 ng/mL):	92.1%
Recovery (ISTD)[a]	Low QC (300 ng/mL):	93.6%	Low QC (150 ng/mL):	83.7%
	High QC (75000 ng/mL):	98.3%	High QC (37500 ng/mL):	92.9%
Selectivity (Both Analytes)				
Unspiked 6 Normal Monkey Serum Lots (Analytes):	Passed			
Unspiked 6 Normal Monkey Serum Lots (ISTDs):	Passed			
Matrix Factor (Both Analytes)				
6 Normal Monkey Serum Lots:	Passed			
Stability (Both Analytes)				
Reproducibility of Sample Reinjection (2 – 8°C):	48 hours			
Processed Sample Stability (2 – 8°C):	54 hours			
Bench Top Stability in Monkey Serum (Room Temp.):	24 hours			
Freeze/Thaw Stability in Monkey Serum (-20 and -80°C):	4 cycles			
Long-Term Stability in Monkey Serum (-20 and -80°C):	320 days			

ISTDs = Internal standards (containing 4 deuterium atoms, designated as ETC-1002-D_4 and ESP15228-D_4); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; QC = Quality control.

[a] Nominal concentration of ISTD spiked in each QC sample was 10000 ng/mL for ETC-1002-D_4 and 1250 ng/mL for ESP15228-D_4.

報告書番号：BIO.VR.0033-1932.01，資料番号：4.2.2.1-17

Parameter	**Result**					
Assay Laboratory	[redacted]					
Methodology	LC-MS/MS					
Species/Matrix/ Anticoagulant	Cynomolgus (Macaca fascicularis) Monkey/Serum/None					
Analyte of Interest	Atorvastatin, Lot: [redacted]		2-Hydroxyatorvastatin, Lot: [redacted]		4-Hydroxyatorvastatin, Lot: [redacted]	
Internal Standard	Atorvastatin-D_5, Lot: [redacted]		2-Hydroxyatorvastatin-D_5, Lot: [redacted]		4-Hydroxyatorvastatin-D_5, Lot: [redacted]	
Calibration Range	50 – 50000 pg/mL		50 – 50000 ng/mL		20 – 20000 ng/mL	
Inter-run Accuracy	LLOQ (50.0 pg/mL):	0.8%	LLOQ (50.0 pg/mL):	-9.8%	LLOQ (20.0 pg/mL):	-3.5%
	Low QC (150 pg/mL):	1.3%	Low QC (150 pg/mL):	-7.3%	Low QC (60 pg/mL):	-5.3%
	Medium QC (3750 pg/mL):	1.3%	Medium QC (3750 pg/mL):	-7.5%	Medium QC (1500 pg/mL):	-4.7%
	High QC (37500 pg/mL):	0.3%	High QC (37500 pg/mL):	-7.2%	High QC (15000 pg/mL):	-4.0%
Inter-run Precision	LLOQ (50.0 pg/mL):	11.4%	LLOQ (50.0 pg/mL):	9.4%	LLOQ (20.0 pg/mL):	2.8%
	Low QC (150 pg/mL):	4.1%	Low QC (150 pg/mL):	4.0%	Low QC (60 pg/mL):	4.8%
	Medium QC (3750 pg/mL):	4.4%	Medium QC (3750 pg/mL):	3.0%	Medium QC (1500 pg/mL):	3.7%
	High QC (37500 pg/mL):	4.1%	High QC (37500 pg/mL):	3.7%	High QC (15000 pg/mL):	3.9%
Dilution Integrity	10 × Dilution QC (250000 pg/mL)		10 × Dilution QC (250000 pg/mL)		10 × Dilution QC (100000 pg/mL)	
	Accuracy:	-3.2%	Accuracy:	-10.8%	Accuracy:	-7.6%
	Precision:	4.5%	Precision:	1.8%	Precision:	1.5%
Recovery (Analyte)	Low QC (150 pg/mL):	97.1%	Low QC (150 pg/mL):	96.5%	Low QC (60 pg/mL):	86.8%
	Medium QC (3750 pg/mL):	92.7%	Medium QC (3750 pg/mL):	90.2%	Medium QC (1500 pg/mL):	82.9%
	High QC (37500 pg/mL):	98.0%	High QC (37500 pg/mL):	95.1%	High QC (15000 pg/mL):	88.8%
Recovery (ISTD)	Low QC (150 pg/mL):	98.0%	Low QC (150 pg/mL):	98.0%	Low QC (60 pg/mL):	86.6%
	Medium QC (3750 pg/mL):	94.7%	Medium QC (3750 pg/mL):	92.6%	Medium QC (1500 pg/mL):	83.9%
	High QC (37500 pg/mL):	97.3%	High QC (37500 pg/mL):	95.0%	High QC (15000 pg/mL):	87.4%

（続き）

Parameter	Result
Selectivity (All Analytes)	
Unspiked 8 Normal Monkey Serum Lots (Analytes and ISTDs):	Passed
Unspiked 2 Hemolyzed Monkey Serum Lots (Analytes and ISTDs):	Passed
Matrix Factor (All Analytes)	
6 Normal Monkey Serum Lots:	Passed
Stability (All Analytes)	
Reproducibility of Sample Reinjection (2 – 8°C):	84 hours
Processed Sample Stability (2 – 8°C):	42 hours (Atorvastatin) 105 hours (2-Hydroxyatorvastatin) 105 hours (4-Hydroxyatorvastatin)
Bench Top Stability in Monkey Serum (2 – 8°C):	69 hours
Freeze/Thaw Stability in Monkey Serum (-20 and -80°C):	4 cycles
Whole Blood Stability (ice water):	1.0 hour
Long-Term Stability in Monkey Serum (-20 and -80°C):	69 days

ISTDs = Internal standards (containing 5 deuterium atoms, designated as Atorvastatin-D_5, 2-Hydroxyatorvastatin-D_5, and 4-Hydroxyatorvastatin-D_5); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; QC = Quality control.

[a] Nominal concentration of ISTD spiked in each QC sample was 10000 pg/mL for atorvastatin-D_5 and 2-hydroxyatorvastatin-D_5, and 4000 pg/mL for 4-hydroxyatorvastatin-D_5.

2.6.5.3　薬物動態試験：　吸収：単回投与

2.6.5.3　薬物動態試験　吸収：単回投与（1）　被験物質：ベムペド酸

報告書番号：15228-500-03，資料番号：4.2.2.2-01

Species	Rat	
Gender (M/F)/Number of animals:	M/9	
Feeding condition:	Fed	
Drug Lot:	Batch [redacted]	
Vehicle/Formulation:	0.5% CMC	
Method of Administration:	Oral gavage	
Dose (mg/kg):	100	
Sample:	Serum	
Analytes:	ETC-1002, ESP15228	
Assay:	LC-MS/MS	
PK parameters:	**ETC-1002**	**ESP15228**
t_{max} (hour)	8	18
C_{max} (µg/mL or µg eq./mL)	619	38.7
AUC_t (µg·h/mL or µg eq.·h/mL)	26213	1229.5
$t_{½}$ (hour)	27	22.8

AUC_τ = Area under the concentration-time curve from time 0 to last detectable concentration; C_{max} = Maximum observed concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = Male; $t_{½}$ = Half-life; t_{max} = Time of maximum observed concentration.

報告書番号：RR 1002-500-031，資料番号：4.2.2.2-02

Species	Rat (intact and bile duct-cannulated)			
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3			
Feeding condition:	Fed			
Drug Lot:	Batch [redacted]; ^{14}C Batch: [redacted] (41.6 mCi/mmol)			
Vehicle/Formulation:	0.5% CMC			
Method of Administration:	Oral gavage			
Dose (mg/kg):	10			
Sample:	Plasma, whole blood			
Analytes:	Radioactivity (ETC-1002 equivalents)			
Assay:	Liquid scintillation counting			
	Intact		**Bile duct-cannulated**	
PK parameters:	**Plasma**	**Blood**	**Plasma**	**Blood**
t_{max} (hour)	2	2	2	0.5
C_{max} (µg/mL or µg eq./mL)	19.43	11.08	16.74	7.382
AUC_t (µg·h/mL or µg eq.·h/mL)	185.8	105.3	113.2	54.42
AUC_∞ (µg·h/mL or µg eq.·h/mL)	185.9	105.6	113.3	46.50
$t_{½}$ (hour)	17.89	26.79	4.59	5.14
Blood:Plasma ratio[a]	0.57		0.41	
% Enterohepatic recirculation[b]	39.1			

AUC_∞ = Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_τ = Area under the concentration-time curve from time 0 to last detectable concentration; C_{max} = Maximum observed concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = Male; $t_{½}$ = Half-life; t_{max} = Time of maximum observed concentration.

[a] AUC_∞ (blood)/AUC_∞ (plasma).

[b] 100 - [AUC_∞ (cannulated)/AUC_∞ (intact)] x 100.

報告書番号：RR 1002-500-047，資料番号：4.2.2.2-03

Species	Rabbit	
Sex (M/F)/Number of animals:	F/3	
Feeding condition:	Fed	
Drug Lot:	Batch [redacted]; ^{14}C Batch: [redacted] (64.2 mCi/mmol)	
Vehicle/Formulation:	0.5% CMC	
Method of Administration:	Oral gavage	
Dose (mg/kg):	20	
Sample:	Plasma, whole blood	
Analytes:	Radioactivity (ETC-1002 equivalents)	
Assay:	Liquid scintillation counting	
PK parameters:	**Plasma**	**Blood**
t_{max} (hour)	4	4
C_{max} (µg eq./g)	62.727	37.987
AUC_{∞} (µg eq.·h/g)	364.917	233.390
AUC_{τ} (µg eq.·h/g)	364.420	231.517
$t_{½}$ (hour)	10.2	12.5
Blood:Plasma ratio[a]	0.64	

AUC_{∞} = Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{τ} = Area under the concentration-time curve from time 0 to last detectable concentration; C_{max} = Maximum observed concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; $t_{½}$ = Half-life; t_{max} = Time of maximum observed concentration.

[a] AUC_{∞} (blood)/AUC_{∞} (plasma).

報告書番号：RR 1002-500-032，資料番号：4.2.2.2-04

Species	Monkey	
Sex (M/F)/Number of animals:	M/3	
Feeding condition:	Fasted	
Drug Lot:	Batch[redacted]; ^{14}C Batch: [redacted](41.6 mCi/mmol)	
Vehicle/Formulation:	0.5% CMC	
Method of Administration:	Oral gavage	
Dose (mg/kg):	10	
Sample:	Plasma, whole blood	
Analytes:	Radioactivity (ETC-1002 equivalents)	
Assay:	Liquid scintillation counting	
PK parameters:	**Plasma**	**Blood**
t_{max} (hour)	1	1
C_{max} (µg eq./g)	56.09	29.17
AUC_{∞} (µg eq.·h/g)	429.6	228.99
AUC_{τ} (µg eq.·h/g)	425.1	226.19
$t_{½}$ (hour)	18.4	19.1
Blood:Plasma ratio[a]	0.53	

AUC_{∞} = Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{τ} = Area under the concentration-time curve from time 0 to last detectable concentration; C_{max} = Maximum observed concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; $t_{½}$ = Half-life; t_{max} = Time of maximum observed concentration.

[a] AUC_{∞} (blood)/AUC_{∞} (plasma).

2.6.5.4　薬物動態試験：　吸収：反復投与

2.6.5.4　薬物動態試験　吸収：反復投与（1）　被験物質：ベムペド酸

報告書番号：55016-500-008，資料番号：4.2.2.2-05

Species	Rat											
Sex (M/F)/Number of animals:	6M/6F											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/Formulation:	0.5% CMC											
Method of Administration:	Oral gavage once daily for 14 days											
Dose (mg/kg):	10, 50, 200											
Sample:	Serum											
Analyte:	ETC-1002, ESP15228											
Assay:	LC-MS/MS											
	10 mg/kg/day				**50 mg/kg/day**				**200 mg/kg/day**			
PK parameters:	**ETC-1002**		**ESP15228**		**ETC-1002**		**ESP15228**		**ETC-1002**		**ESP15228**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Day 1												
t_{max} (hour)	4.67	3.00	5.3	4.0	8.00	4.00	8.0	8.0	8.00	6.67	24.0	12.0
C_{max} (µg/mL)	24.6	23.2	1.5	0.9	241	204	17.6	7.4	358	578	29.1	16.0
AUC_{last} (µg·h/mL)	143	148	8.1	1.3	3537	3011	261.1	137.0	7539	9263	448.6	317.6
$t_{½}$ (hour)	79.7	5.26	NC	NC	NC	17.2	NC	NC	NC	13.1	NC	NC
Day 14												
t_{max} (hour)	1.33	3.33	4.0	1.0	2.67	2.00	2.7	3.3	4.33	6.67	4.7	4.0
C_{max} (µg/mL)	10.5	9.43	0.5	0.2	182	183	10.7	7.2	306	418	12.7	12.5
AUC_{last} (µg·h/mL)	52.7	28.7	1.0	0.1	2888	2170	173.7	129.8	6687	9279	327.7	357.9
$t_{½}$ (hour)	5.21	4.28	NC	NC	7.97	14.2	10.6	22.9	9.25	8.79	23.0	13.4

AUC_{last} = Area under the concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration; C_{max} = Maximum observed concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = Male; NC = Not calculated; $t_{½}$ = Half-life; t_{max} = Time of maximum observed concentration.

報告書番号：RR 1002-500-051，資料番号：4.2.2.2-06

Species	Rat	
Sex (M/F)/Number of animals:	M/9	
Feeding condition:	Fed	
Drug Lot:	Batch[redacted]; ^{14}C Batch: [redacted](63.5 mCi/mmol)	
Vehicle/Formulation:	0.5% CMC	
Method of Administration:	Oral gavage once daily for 14 days	
Dose (mg/kg):	10	
Sample:	Plasma, whole blood	
Analytes:	Radioactivity (ETC-1002 equivalents)	
Assay:	Liquid scintillation counting	
PK parameters:	**Plasma**	**Blood**
t_{max} (hour)	2	2
C_{max} (µg eq./g)	17.65	9.88
AUC_{0-24} (µg eq.·h/g)	104.3	59.63
$t_{½}$ (hour)	3.733	3.880
Blood:Plasma ratio[a]	0.57	

AUC_{0-24} = Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; C_{max} = Maximum observed concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; $t_{½}$ = Half-life; t_{max} = Time of maximum observed concentration.

[a] AUC_{0-24} (blood)/ AUC_{0-24} (plasma).

2.6.5.5　薬物動態試験：　分布

2.6.5.5　薬物動態試験　分布（1）　被験物質：^{14}C-ベムペド酸

報告書番号：RR 1002-500-031，資料番号：4.2.2.2-02

Species: Rat								
Sex (M/F)/Number of animals: M/5 [Wistar (albino) and Lister Hooded (pigmented)]								
Feeding condition: Fed								
Vehicle/Formulation: 0.5% CMC								
Method of Administration: Oral gavage (single dose)								
Dose (mg/kg): 10								
Radionuclide: ^{14}C (Batch[redacted]) **Non-radiolabeled batch:**[redacted]								
Specific Activity: 41.6 mCi/mmol								
Sampling Times: 2, 8, 24, 72, 168 hours postdose								
Assay: Quantitative whole body autoradiography								
	Concentration (µg eq./g)[a]							
Tissues/organs - Wistar	**2 hours**	**T/B**	**8 hours**	**T/B**	**24 hours**	**T/B**	**72 hours**	**168 hours**
Adrenal gland	2.89	0.27	2.21	0.49	0.060	0.61	0.030	BLQ
Blood (heart)	10.9	1.00	4.51	1.00	0.098	1.00	BLQ	BLQ
Brain	0.340	0.03	0.150	0.03	BLQ	NC	BLQ	BLQ
Fat (brown)	4.03	0.37	1.80	0.40	0.066	0.67	BLQ	BLQ
Fat (white)	0.241	0.02	0.226	0.05	BLQ	NC	0.026	BLQ
Kidney cortex	30.2	2.78	17.5	3.89	6.06	61.8	0.221	0.072
Kidney medulla	7.56	0.70	3.61	0.80	2.27	23.2	0.028	BLQ
Liver	46.0[b]	4.23	40.7	9.04	5.11	52.1	0.238	0.035
Lung	8.16	0.75	3.88	0.86	0.081	0.83	BLQ	BLQ
Muscle	0.901	0.08	0.561	0.12	BLQ	NC	BLQ	BLQ
Myocardium	3.74	0.34	1.84	0.41	0.040	0.41	BLQ	BLQ
Pituitary gland	3.44	0.32	1.67	0.37	0.053	0.54	BLQ	BLQ
Skin	2.81	0.26	1.53	0.34	0.049	0.50	0.039	BLQ
Spleen	1.48	0.14	0.856	0.19	0.036	0.37	BLQ	BLQ
Testis	1.94	0.18	1.16	0.26	0.030	0.31	BLQ	BLQ
Urinary bladder wall	3.14	0.29	1.58	0.35	1.30	13.2	0.044	BLQ

報告書番号：RR 1002-500-031，資料番号：4.2.2.2-02

（続き）

	Concentration (µg eq./g)[a]							
Tissues/organs - Wistar	**2 hours**	**T/B**	**8 hours**	**T/B**	**24 hours**	**T/B**	**72 hours**	**168 hours**
Remaining tissues (excluding GI tract)	0.139 – 9.81	0.01 – 0.90	0.089 – 3.75	0.02 – 0.83	BLQ – 0.122	≤1.24	BLQ – 0.041	BLQ
GI Tract	0.034 – 462[b]	0.00 – 42.5	1.48 – 249[b]	0.33 – 55.2	0.101 – 195[b]	1.03 - 1992	BLQ – 2.17	BLQ – 0.073
Tissues/organs – Lister Hooded								
Adrenal gland	2.70	0.41	1.99	0.42	0.108	0.50	0.027	BLQ
Blood (heart)	6.66	1.00	4.69	1.00	0.217	1.00	BLQ	BLQ
Brain	0.228	0.03	0.138	0.03	BLQ	NC	BLQ	BLQ
Eye	0.349	0.05	0.556	0.12	BLQ	NC	BLQ	BLQ
Fat (brown)	2.67	0.40	1.33	0.28	0.054	0.25	BLQ	BLQ
Fat (white)	0.193	0.03	0.123	0.03	BLQ	NC	BLQ	BLQ
Kidney cortex	21.1	3.17	14.6	3.12	7.76	35.8	0.086	0.035
Kidney medulla	5.00	0.75	4.74	1.01	5.96	27.5	BLQ	BLQ
Liver	40.8	6.14	30.6	6.53	9.01	41.5	0.110	BLQ
Lung	6.31	0.95	3.48	0.74	0.203	0.94	BLQ	BLQ
Muscle	0.971	0.15	0.591	0.13	0.037	0.17	BLQ	BLQ
Myocardium	2.89	0.43	1.73	0.37	0.082	0.38	BLQ	BLQ
Pituitary gland	2.40	0.36	1.51	0.32	0.064	0.29	BLQ	BLQ
Skin (non-pigmented)	2.35	0.35	1.41	0.30	0.069	0.32	BLQ	BLQ
Skin (pigmented)	2.67	0.40	1.99	0.42	0.126	0.58	BLQ	BLQ
Spleen	1.02	0.15	0.676	0.14	0.049	0.23	BLQ	BLQ
Testis	1.11	0.17	0.786	0.17	0.046	0.21	BLQ	BLQ
Urinary bladder wall	2.80	0.42	NS	NC	0.906	4.18	BLQ	BLQ
Uveal Tract	2.69	0.40	2.47	0.53	0.058	0.27	BLQ	BLQ
Remaining Tissues (excluding GI Tract)	0.193 – 5.56	0.03 – 0.83	0.123 – 2.73	0.03 – 0.58	BLQ – 0.170	≤0.78	BLQ	BLQ
GI Tract	0.353 – 107[b]	0.05 – 16.0	1.79 – 101[b]	0.38 – 21.6	0.039 – 71.6[b]	0.18 - 330	BLQ – 0.114	BLQ – 0.029

BLQ = Below limit of accurate quantification (<0.026 µg eq./g); CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; GI = Gastrointestinal; M = Male; NC = Not calculated; NS = No sample (tissue not sectioned); T/B = Tissue/Blood.

[a] N = 1 rat/time point.

[b] Above the limit of accurate quantitation (>44.7 µg eq./g) - extrapolated value reported.

報告書番号：RR 1002-500-051，資料番号：4.2.2.2-06

Species: Rat			
Sex (M/F)/Number of animals: M/9			
Feeding Condition: Fed			
Vehicle/Formulation: 0.5% CMC			
Method of Administration: Oral gavage once daily for 14 days			
Dose (mg/kg): 10			
Radionuclide: ^{14}C (Batch [redacted]) **Non-radiolabeled batch:** [redacted]			
Specific Activity: 63.5 mCi/mmol			
Analyte/Assay (unit): Radioactivity (ETC-1002 equivalents)/Liquid scintillation counting			
Sampling Time: 2, 8, and 24 hours postdose			
	Radioactivity (µg eq./g)[a]		
Tissues/Organs	**2 hours**	**8 hours**	**24 hours**
Plasma	17.65	4.983	0.286
Whole blood	9.880	2.852	0.186
Liver	89.67	81.81	14.34
Kidney	30.55	26.76	7.557
Skeletal muscle	1.073	0.334	0.057
Urine (0-24 hour after the last dose)	NA	NA	45.36

CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; NA = Not applicable.

[a] Pooled samples, N=3/time point.

報告書番号：RR 1002-500-052，資料番号：4.2.2.3-01

Species	Monkey			
Sex (M/F)/Number of animals:	M/4			
Feeding condition:	Fasted			
Drug Lot:	Batch [redacted]; ^{14}C Batch: [redacted] (63.5 mCi/mmol)			
Vehicle/Formulation:	0.5% CMC			
Method of Administration:	Oral gavage once daily for 14 days			
Dose (mg/kg):	10			
Sample:	Plasma, whole blood			
Analytes:	Radioactivity (ETC-1002 equivalents)			
Assay:	Liquid scintillation counting			
PK parameters:	**Plasma**	**Blood**	**Plasma**	**Blood**
	2 hours	**2 hours**	**24 hours**	**24 hours**
Concentration (µg eq./g)	28.32	14.93	9.38	5.28
Blood:Plasma ratio[a]	0.53		0.56	

CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male.

[a] Concentration (blood)/ Concentration (plasma).

2.6.5.6　薬物動態試験：　蛋白結合

2.6.5.6　薬物動態試験　蛋白結合（1）　被験物質：^{14}C-ベムペド酸

報告書番号：RR 1002-500-009，資料番号：4.2.2.3-02

Study System: In vitro					
Target entity, Test System and Method: Plasma, ultrafiltration					
Radionuclide: ^{14}C (Batch [redacted]; specific activity: 43 mCi/mmol); **Non-radiolabeled batch:** [redacted]					
Species	**Mean Percent ^{14}C-Bempedoic Acid Bound**				
^{14}C-Bempedoic acid concentration:	**3 µg/mL**	**10 µg/mL**	**30 µg/mL**	**100 µg/mL**	**300 µg/mL**
Mouse	96.0	96.0	95.0	94.1	86.0
Rat	96.0	95.4	95.0	93.6	86.1
Monkey	97.2	97.0	97.2	96.7	94.7
Human	97.4	97.4	96.8	95.4	91.6

2.6.5.7　　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験

（該当なし）

2.6.5.8　薬物動態試験：　その他の分布試験

（該当なし）

2.6.5.9　薬物動態試験　代謝：*In Vivo*（1）　被験物質：^{14}C-ベムペド酸

報告書番号：RR 1002-500-031，資料番号：4.2.2.2-02

Species: Rat (intact and bile duct-cannulated)

Sex (M/F)/Number of animals: M/3

Feeding Condition: Fed

Vehicle/Formulation: 0.5% CMC

Method of Administration: Oral gavage (single dose)

Dose (mg/kg): 10

Radionuclide: ^{14}C (Batch [redacted]) **Non-radiolabeled batch:** [redacted]

Specific Activity: 41.6 mCi/mmol

Assay: LC-RAD and LC-MS/MS

Sample	Sampling Time or Period (hour)	% of Dose in Sample	% of Compound in Sample								
			Parent	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
Intact rats											
Plasma	2	NA	88.36	5.21	3.02	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	24	NA	BLQ	BLQ	53.2	BLQ	5.4	9.3	9.7	BLQ	BLQ
	0.5-24	NA	81.52	5.16	5.64	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urine	0-6	2.96	BLQ	BLQ	80.72	2.48	3.05	BLQ	BLQ	3.32	3.60
	6-12	3.28	BLQ	BLQ	80.61	4.29	6.00	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	12-24	5.56	BLQ	BLQ	74.69	BLQ	5.13	BLQ	6.04	BLQ	BLQ
	24-48	4.32	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	48-72	0.80	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	72-96	0.35	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	96-120	0.16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0-120	17.44	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

報告書番号：RR 1002-500-031，資料番号：4.2.2.2-02

（続き）

Sample	Sampling Time or Period (hour)	% of Dose in Sample	% of Compound in Sample								
			Parent	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
Intact rats (continued)											
Feces	0-24	36.26	31.13	BLQ	65.95	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	24-48	32.92	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	48-72	7.88	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	72-96	0.74	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	96-120	0.15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0-120	77.95	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Other[a]	0-120	1.53	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total	0-120	96.92	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

報告書番号：RR 1002-500-031，資料番号：4.2.2.2-02

（続き）

Bile duct-cannulated rats														
Sample	**Sampling Time or Period (hour)**	**% of Dose in Sample**	**Parent**	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M6**	**M7**	**M8**	**M9**	**M10**	**M11**	**M12**
Plasma	0.5-24	NA	91.97	3.20	3.71	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urine	0-6	1.13	BLQ	BLQ	61.56	2.30	2.80	BLQ	BLQ	9.43	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	6-12	1.81	BLQ	BLQ	82.56	2.30	4.02	BLQ	2.00	2.64	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	12-24	1.61	BLQ	BLQ	54.49	BLQ	4.35	19.81	5.31	2.26	2.20	BLQ	BLQ	BLQ
	24-48	0.39	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0-48	4.94	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bile	0-1	3.73	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	1-2	9.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	2-3	8.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	3-4	8.04	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	4-5	7.91	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	5-6	8.18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0-6	44.87	BLQ	BLQ	21.08	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	4.54	56.46	5.40[b]
	6-12	ND	BLQ	BLQ	33.12	BLQ	2.85	3.60	BLQ	BLQ	BLQ	5.12	30.2	9.81[b]
	6-24	40.81	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	24-48	0.15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0-48	85.84	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

報告書番号：RR 1002-500-031，資料番号：4.2.2.2-02

（続き）

Sample	Sampling Time or Period (hour)	% of Dose in Sample	Parent	M1	M2	M3	M4	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12
Feces	0-24	0.59	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	24-48	0.04	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0-48	0.63	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Other[a]	0-48	1.50	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total	0-48	92.91	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

CMC = Carboxymethylcellulose; BLQ = Below the limit of quantitation (≤2% of sample radioactivity); LC-RAD = Liquid chromatography with on-line radioactivity detection; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; **M1** = ESP15228; **M2** = mono-hydroxymethyl ETC-1002; **M3** = mono-hydroxy ETC-1002; **M4** = mono-hydroxymethyl ESP15228; **M5** = acid metabolite of ETC-1002 ; **M6** = di-hydroxymethyl ETC-1002; **M7** = di-hydroxymethyl ESP15228; **M8** = mono-hydroxy ETC-1002 ½ molecule (tentative); **M9** = acid metabolite of mono-hydroxymethyl ETC-1002 (tentative); **M10** = S-acyl-glutathione conjugate of ETC-1002; **M11** = acyl glucuronide of ETC-1002; **M12** = glucuronide of mono-hydroxymethyl ETC-1002; ND = Not determined; NA = Not applicable.

[a] Recovered in carbon dioxide traps, cage washes, cage sediments, and carcasses.

[b] Combination of 2 glucuronide mono-hydroxymethyl ETC-1002 metabolites.

報告書番号：RR 1002-500-051，資料番号：4.2.2.2-06

Species: Rat

Sex (M/F)/Number of animals: M/9

Feeding Condition: Fed

Vehicle/Formulation: 0.5% CMC

Method of Administration: Oral gavage once daily for 14 days

Dose (mg/kg): 10

Radionuclide: ^{14}C (Batch [redacted]) **Non-radiolabeled batch:** [redacted]

Specific Activity: 63.5 mCi/mmol

Assay: LC-RAD and LC-MS/MS

Sample	Sampling Time or Period (hour)	% of Compound in Pooled Samples (N=3 rats/time point)								
		Parent	M1	M2	M4	M5	M6	M7	M9	M16
Plasma	2	89.9	4.7	5.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	8	74.2	4.5	21.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	24	BLQ	BLQ	20.9	3.5	21.5	13.9	5.3	23.3	BLQ
Urine	0-24	BLQ	BLQ	67.0	5.4	BLQ	8.8	4.7	3.8	BLQ
Liver	2	71.2	BLQ	9.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	19.7
	8	63.3	BLQ	27.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	9.7
	24	3.7	BLQ	61.9	BLQ	11.6	22.9[a]	BLQ	BLQ	BLQ

CMC = Carboxymethylcellulose; BLQ = Below the limit of quantitation (<2% of sample radioactivity); LC-RAD = Liquid chromatography with on-line radioactivity detection; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; **M1** = ESP15228; **M2** = mono-hydroxymethyl ETC-1002; **M4** = mono-hydroxymethyl ESP15228; **M5** = acid metabolite of ETC-1002 ; **M6** = di-hydroxymethyl ETC-1002; **M7** = di-hydroxymethyl ESP15228; **M9** = acid metabolite of mono-hydroxymethyl ETC-1002; **M11** = acyl glucuronide of ETC-1002; **M13** = taurine conjugate of ETC-1002; **M16** = glycerol conjugate of ETC-1002.

[a] Component appears to show broad/split peak in liver extract; believed to be due to solvent effect.

報告書番号：RR 1002-500-047，資料番号：4.2.2.2-03

Species: Rabbit					
Sex (M/F)/Number of animals: F/3					
Feeding Condition: Fed					
Vehicle/Formulation: 0.5% CMC					
Method of Administration: Oral gavage (single dose)					
Dose (mg/kg): 20					
Radionuclide: ^{14}C (Batch[redacted]) **Non-radiolabeled batch:**[redacted]					
Specific Activity: 64.2 mCi/mmol					
Assay: LC-RAD and LC-MS/MS					
Sample	**Sampling Time or Period (hour)**	**% of Dose in Sample**	**% of Compound in Pooled Sample[a]**		
			Parent	**M1**	**Co-eluting M11[b] + M14**
Plasma	0.5-8	NR	91.0, 92.5, 90.4	2.3, 2.3, 3.2	2.7, 3.1, 4.8
	4	NR	90.5	2.6	3.8

CMC = Carboxymethylcellulose; BLQ = Below the limit of quantitation (<2% of sample radioactivity); LC-RAD = Liquid chromatography with on-line radioactivity detection; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; **M1** = ESP15228; **M11** = acyl glucuronide of ETC-1002; **M14** = sulfate conjugate of ETC-1002; NR = Not reported.

[a] Values represent individual animal (0.5 to 8 hour sampling period) or mean values (N = 3) at 4 hours.

[b] Major component by LC-MS/MS.

報告書番号：RR 1002-500-032，資料番号：4.2.2.2-04

Species: Monkey
Sex (M/F)/Number of animals: M/3
Feeding Condition: Fasted
Vehicle/Formulation: 0.5% CMC
Method of Administration: Oral gavage (single dose)
Dose (mg/kg): 10
Radionuclide: ^{14}C (Batch [redacted]) **Non-radiolabeled batch:** [redacted]
Specific Activity: 41.6 mCi/mmol
Assay: LC-RAD and LC-MS/MS

Sample	Sampling Time or Period (hour)	% of Dose in Sample	% of Compound in Pooled Samples (N = 3 animals/sampling period)							
			Parent	M1	M2	M3	M11	M13	M15	M17
Plasma	0.5-2	NA	78.50	7.26	BLQ	BLQ	11.20	BLQ	BLQ	BLQ
	4-8	NA	74.54	16.03	BLQ	BLQ	5.63	BLQ	2.68	BLQ
	24	NA	77.01	12.30	BLQ	BLQ	6.28	BLQ	1.75	BLQ
	36-48	NA	63.49	17.36	BLQ	BLQ	7.78	BLQ	BLQ	BLQ
Urine	0-6	9.6	BLQ	BLQ	BLQ	-[a]	78.44[b]	BLQ	21.56[c]	BLQ
	6-12	6.6	BLQ	BLQ	BLQ	-[a]	75.61[b]	BLQ	24.39[c]	BLQ
	12-24	8.1	BLQ	BLQ	BLQ	-[a]	72.17[b]	BLQ	27.83[c]	BLQ
	24-48	12.5	BLQ	BLQ	BLQ	-[a]	78.09[b]	BLQ	21.91[c]	BLQ
	48-72	6.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	72-96	3.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	96-120	1.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0-120	48.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

（続き）

Sample	Sampling Time or Period (hour)	% of Dose in Sample	% of Compound in Pooled Samples (N = 3 animals/sampling period)							
			Parent	**M1**	**M2**	**M3**	**M11**	**M13**	**M15**	**M17**
Feces	0-24	1.4	100.00	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	24-48	5.4	42.55	6.01	11.25[d]	BLQ	BLQ	40.18	BLQ	11.25[d]
	48-72	6.1	38.01	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	61.99	BLQ	BLQ
	72-96	8.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	96-120	7.8	21.01	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	78.99	BLQ	BLQ
	0-120	29.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Other[d]	0-120	8.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total	0-120	85.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

CMC = Carboxymethylcellulose; BLQ = Below the limit of quantitation (<2% of sample radioactivity); LC-RAD = Liquid chromatography with on-line radioactivity detection; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; **M1** = ESP15228; **M2** = mono-hydroxymethyl ETC-1002; **M3** = mono-hydroxy ETC-1002; **M11** = acyl glucuronide of ETC-1002; **M13** = taurine conjugate of ETC-1002; **M15** = acyl glucuronide of ESP15228; **M17** = Cysteine-sulfinic acid metabolite of ETC-1002; ND = Not determined; NA = Not applicable.

[a] Co-elutes as a minor component with M11 and M15 in urine.

[b] Value is the sum of M3 and M11; M11 is the major component.

[c] Value is the sum of M3 and M15; M15 is the major component.

[d] Value is the sum of M2 and M17

[e] Recovered in cage washes and cage debris.

報告書番号：RR 1002-500-052，資料番号：4.2.2.3-01

Species: Monkey

Sex (M/F)/Number of animals: M/4

Feeding Condition: Fasted

Vehicle/Formulation: 0.5% CMC

Method of Administration: Oral gavage once daily for 14 days

Dose (mg/kg): 10

Radionuclide: ^{14}C (Batch [redacted]) **Non-radiolabeled batch:** [redacted]

Specific Activity: 63.5 mCi/mmol

Assay: LC-RAD and LC-MS/MS

Sample	Sampling Time or Period (hour)	% of Compound in Pooled Samples (N=2 monkeys/time point)											
		Parent	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**M11**	**M13**	**M15**	**M16**	**M17**	**M18**
Plasma	2	77.8	12.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	7.7	BLQ	BLQ	2.2	BLQ	BLQ
	24	61.3	29.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	6.4	BLQ	2.8	BLQ	BLQ	BLQ
Urine	0-24	67.6	21.4	BLQ	BLQ	3.3[a]	BLQ	7.7	3.3[a]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	2	35.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	27.0[d]	30.7[d]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	24	23.7	4.0	BLQ	6.6[b]	29.7[c]	BLQ	33.7	29.7[c, d]	6.6[b]	BLQ	BLQ	29.7[c]

CMC = Carboxymethylcellulose; BLQ = Below the limit of quantitation (<2% of sample radioactivity); LC-RAD = Liquid chromatography with on-line radioactivity detection; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; **M1** = ESP15228; **M2** = mono-hydroxymethyl ETC-1002; **M3** = mono-hydroxy ETC-1002; **M4** = mono-hydroxymethyl ESP15228; **M5** = acid metabolite of ETC-1002 ; **M11** = acyl glucuronide of ETC-1002; **M13** = taurine conjugate of ETC-1002; **M15** = acyl glucuronide of ESP15228; **M16** = glycerol conjugate of ETC-1002; **M17** = Cysteine-sulfinic acid metabolite of ETC-1002; **M18** = mono-hydroxy ESP15228.

[a] Value is the sum of M4 and M13 which co-eluted in the urine sample.

[b] Values is the sum of M3 and M15, which co-eluted in the liver sample.

[c] Value is the sum of M4, M13, and M18, which comprised the radioactivity in the liver sample at this time point.

[d] Component appears to show broad/split peak in liver extract; believed to be due to solvent effect.

2.6.5.10　薬物動態試験　代謝：*In Vitro*（1）　被験物質：^{14}C-ベムペド酸

報告書番号：RR 1002-500-010，資料番号：4.2.2.4-01

Study System: Freshly isolated hepatocytes from male mouse, male and female rats, female cynomolgus monkey, and 3 human donors incubated for 37°C with ^{14}C-bempedoic acid at 10 or 25 µg/mL for up to 24 hours. Incubations were performed in duplicate. At designated intervals, hepatocytes were isolated, processed, and the metabolite profile was determined by high performance liquid radiochromatography. Selected incubation samples were also analyzed by LC-MS/MS.

Results:

Species	Bempedoic Acid (µg/mL)	Mean % of Bempedoic Acid Metabolized (N = 2)					Rate of Metabolism after 12 hours (pmol/h/10^6 viable cells)
		0 hour	2 hours	6 hours	12 hours	24 hours	
Mouse (male)	10	0.00	10.54	22.57	49.03	51.79	2948
	25	0.00	5.72	10.51	18.22	34.87	2739
Rat (male)	10	0.01	1.96	4.72	14.41	28.05	495
	25	0.00	0.85	2.50	7.20	19.53	619
Rat (female)	10	0.00	1.47	6.05	11.62	27.23	399
	25	0.00	-0.24	3.38	8.12	13.43	698
Monkey (female)	10	0.01	10.90	28.49	49.49	73.09	1700
	25	0.00	6.87	24.39	38.96	64.82	3347
Human 1 (female)	10	0.01	3.36	15.33	29.26	62.09	1005
	25	0.00	3.01	11.17	24.97	58.54	2145
Human 2 (male)	10	0.00	6.63	27.19	52.64	81.24	1666
	25	0.01	6.28	23.52	46.83	75.66	3705
Human 3 (female)	10	0.00	13.55	41.77	68.58	95.99	2356
	25	0.00	12.44	35.65	64.40	92.78	5532

（続き）

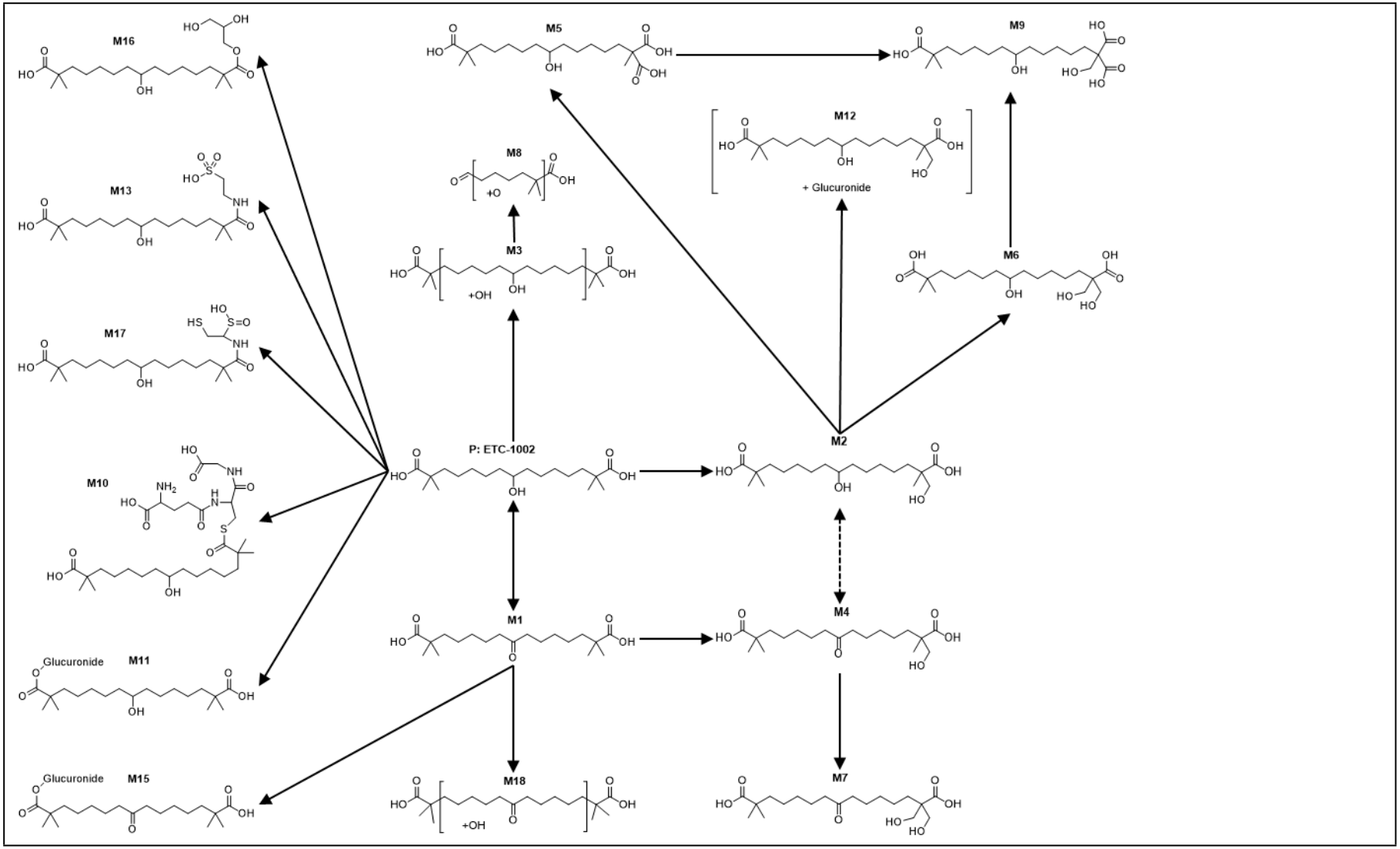
Summary of Key Metabolites in Hepatocyte Incubation Samples Across Species:

Metabolite Identification	Radioactive Peak No.	10 µg/mL ^{14}C-Bempedoic Acid							25 µg/mL ^{14}C-Bempedoic Acid						
		Human 1 (F)	Human 2 (M)	Human 3 (F)	Monkey (F)	Rat (M)	Rat (F)	Mouse (M)	Human 1 (F)	Human 2 (M)	Human 3 (F)	Monkey (F)	Rat (M)	Rat (F)	Mouse (M)
Acyl glucuronide ESP15228* Mono-hydroxy ETC-1002	6	+	+	+	+	+	-[a]	-[a]	+	+	+	+	-[a]	-[a]	-[a]
Acyl glucuronide ETC-1002* Mono-hydroxy ETC-1002	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
N-Acetyl glucosamine conjugate of ETC-1002	11	-[a]	-[a]	-	+	-	-	-	-[a]	-[a]	-	+[a]	-	-	-
ESP15228	13	-[a]	-[a]	-[a]	+	+	+	+	-[a]	-[a]	-[a]	+	+	+	+
ETC-1002	Parent	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = Component present (>2% sample radioactivity) and detected by LC-MS/MS; - = Component not present (<2% sample radioactivity); * = Major component under the [^{14}C]-radiochromatogram peak as determined by LC-MS/MS; ETC-1002 = Bempedoic acid; ESP15228 = Active metabolite of bempedoic acid; F = Female; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = Male.

[a] Detected by LC-MS/MS (response >10^3) for the ^{14}C-labelled isotope.

2.6.5.11　薬物動態試験：　推定代謝経路



2.6.5薬物動態試験概要表

2.6.5.12　薬物動態試験：　薬物代謝酵素の誘導／阻害

（該当なし）

2.6.5.13　薬物動態試験：　排泄

2.6.5.13　　薬物動態試験　　排泄（1）　　被験物質：^{14}C-ベムペド酸

報告書番号：RR 1002-500-031，資料番号：4.2.2.2-02

Species: Rat (intact and bile duct-cannulated)		
Sex (M/F)/Number of animals: M/3		
Feeding Condition: Fed		
Vehicle/Formulation: 0.5% CMC		
Method of Administration: Oral gavage (single dose)		
Dose (mg/kg): 10		
Radionuclide: ^{14}C (Batch[redacted]) **Non-radiolabeled batch:**[redacted]		
Specific Activity: 41.6 mCi/mmol		
Assay: LC-RAD		
Sample	**Sampling Time or Period (hour)**	**Percent of Administered Dose in Sample (Mean ± SD, N = 3)**
Intact rats		
Urine	0-6	2.96 ± 1.67
	6-12	3.28 ± 1.41
	12-24	5.56 ± 1.91
	24-48	4.32 ± 1.00
	48-72	0.80 ± 0.27
	72-96	0.35 ± 0.14
	96-120	0.16 ± 0.00
	0-120	17.44 ± 4.08
Feces	0-24	36.26 ± 3.21
	24-48	32.92 ± 4.92
	48-72	7.88 ± 3.73
	72-96	0.74 ± 0.19
	96-120	0.15 ± 0.06
	0-120	77.95 ± 4.51

（続き）

Sample	Sampling Time or Period (hour)	Percent of Administered Dose in Sample (Mean ± SD, N = 3)
Intact Rats (continued)		
CO_2 trap 1	0-24	0.19 ± 0.01
	24-48	0.18 ± 0.06
	48-72	0.03 ± 0.02
	72-96	0.00 ± 0.00
	96-120	0.00 ± 0.00
	0-120	0.40 ± 0.07
CO_2 trap 2	0-24	0.21 ± 0.07
	24-48	0.18 ± 0.04
	48-72	0.03 ± 0.01
	72-96	0.00 ± 0.00
	96-120	0.00 ± 0.00
	0-120	0.42 ± 0.07
Cage wash 1	120	0.48 ± 0.20
Cage wash 2	120	0.02 ± 0.02
Cage sediment	120	0.03 ± 0.01
Carcass	120	0.18 ± 0.06
	Total:	96.92 ± 0.57

（続き）

Sample	Sampling Time or Period (hour)	Percent of Administered Dose in Sample (Mean ± SD, N = 3)
Bile Duct-Cannulated Rats		
Urine	0-6	1.13 ± 0.87
	6-12	1.81 ± 0.62
	12-24	1.61 ± 0.88
	24-48	0.39 ± 0.56
	0-48	4.94 ± 1.69
Feces	0-24	0.59 ± 0.26
	24-48	0.04 ± 0.06
	0-48	0.63 ± 0.27
Bile	0-1	3.73 ± 1.22
	1-2	9.00 ± 1.84
	2-3	8.02 ± 3.37
	3-4	8.04 ± 0.86
	4-5	7.91 ± 1.15
	5-6	8.18 ± 2.29
	6-24	40.81 ± 7.99
	24-48	0.15 ± 0.15
	0-48	85.84 ± 6.19
Cage wash 1	48	0.77 ± 0.47
Cage wash 2	48	0.02 ± 0.01
Cage sediment	48	0.01 ± 0.01
Carcass	48	0.70 ± 0.44
	Total:	92.91 ± 4.18
Conclusion: Following oral administration of ^{14}C-bempedoic acid to intact male Wistar rats, radioactivity was primarily eliminated in the feces. Mean cumulative recovery of radioactivity was 96.92%. In bile-duct cannulated male Wistar rats, most of the radioactive dose was recovered in bile, indicating that biliary excretion was a major route of clearance and that the radioactive dose was well absorbed (85.84%).		

CMC = Carboxymethylcellulose; LC-RAD = Liquid chromatography with on-line radioactivity detection; M = Male; SD = Standard deviation.

報告書番号：RR 1002-500-032，資料番号：4.2.2.2-04

Species: Monkey		
Sex (M/F)/Number of animals: M/3		
Feeding Condition: Fasted		
Vehicle/Formulation: 0.5% CMC		
Method of Administration: Oral gavage (single dose)		
Dose (mg/kg): 10		
Radionuclide: ^{14}C (Batch [redacted]) **Non-radiolabeled batch:** [redacted]		
Specific Activity: 41.6 mCi/mmol		
Assay: LC-RAD		
Sample	**Sampling Time or Period (hour)**	**Percent of Administered Dose in Sample (Mean ± SD, N = 3)**
Urine	0-6	9.6 ± 0.9
	6-12	6.6 ± 0.3
	12-24	8.1 ± 1.2
	24-48	12.5 ± 1.7
	48-72	6.9 ± 1.1
	72-96	3.6 ± 1.2
	96-120	1.3 ± 0.5
	0-120	48.5 ± 5.7
Feces	0-24	1.4 ± 1.3
	24-48	5.4 ± 4.3
	48-72	6.1 ± 5.3
	72-96	8.4 ± 3.9
	96-120	7.8 ± 3.2
	0-120	29.1 ± 3.9

（続き）

Sample	Sampling Time or Period (hour)	Percent of Administered Dose in Sample (Mean ± SD, N = 3)
Cage wash	0-24	0.9 ± 0.4
	24-48	1.1 ± 0.7
	48-72	0.6 ± 0.5
	70-96	0.9 ± 0.4
	96-120	4.1 ± 3.7
	0-120	7.7 ± 4.8
Cage debris	120	0.6 ± 0.3
	Total:	85.8 ± 4.8
Conclusion: Following oral administration to monkeys, urinary excretion was the primary route of elimination, accounting elimination of 48.5 ± 5.7% (mean ± standard deviation) of administered radioactivity over the 120-hour collection period. Recovery of radioactivity in feces accounted for 29.1 ± 3.9% of the radioactive dose.		

CMC = Carboxymethylcellulose; LC-RAD = Liquid chromatography with on-line radioactivity detection; M = Male; SD = Standard deviation.

2.6.5.14　薬物動態試験：　排泄：胆汁中

2.6.5.13 排泄（3）に記載

2.6.5.15　薬物動態試験：　薬物相互作用

（該当なし）

2.6.5.16　薬物動態試験：　その他

2.6.5.16　　薬物動態試験　　その他（1）　　被験物質：ベムペド酸

報告書番号：031888，資料番号：4.2.2.7-01

Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Results**
Aqueous solubility of testing of bempedoic acid	NA	In vitro	Solubility of bempedoic acid was ≤0.1 mg/mL in pH 1, 4.5, and 5.5 buffers, between 1 to 3 mg/mL in pH 6.5 buffer, and between 1 to 2 mg/mL in pH 7.5 buffer. Bempedoic acid at approximately 2 mg/mL was stable in pH 6.5 and pH 7.5 buffers for up to 6 days at 37°C.

NA = Not applicable.

報告書番号：14EPRIP1，資料番号：4.2.2.7-02

Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Results**
Bidirectional permeability	Caco-2 cell monolayers	In vitro	The mean ± standard deviation $P_{app\ A\rightarrow B}$ of bempedoic acid (23.2 µmol/L) was 11.5 ± 0.143 × 10^{-6} cm/s compared to 5.24 ± 0.424 × 10^{-6} cm/s with the reference compound minoxidil, indicating that bempedoic acid was highly permeable. The mean ± standard deviation $P_{app\ B\rightarrow A}$ of bempedoic acid was 8.23 ± 0.183 × 10^{-6} cm/s, and the resulting efflux ratio ($P_{app\ B\rightarrow A}$/ $P_{app\ A\rightarrow B}$) was 0.714, indicating bempedoic acid permeates Caco-2 cell monolayers primarily by a passive mechanism.

A→B = Apical to basolateral; B→A = Basolateral to apical; P_{app} = Apparent permeability.