目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.4 分布 14
2.6.4.5 代謝 20
2.6.4.6 排泄 25
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 28
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 29
2.6.4.9 考察及び結論 29
2.6.4.10 図表 35
2.6.4.11 参考文献一覧 35

Confidential

表 2.6.4-1. 非臨床概要薬物動態試験で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
STN1012600 点眼液	有効成分としてセペタプロストを含有する点眼液
ONO-AG-367	セペタプロストの活性代謝物
α_1-AGP	α_1-Acid glycoprotein（α_1-酸性糖蛋白）
AChE	Acetylcholinesterase（アセチルコリンエステラーゼ）
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}x\ h}$	Area under the concentration-time curve from zero to x h after administration（投与後 0 時間から x 時間までの濃度-時間曲線下面積）
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from zero to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積）
BChE	Butyrylcholinesterase（ブチリルコリンエステラーゼ）
BCRP	Breast cancer resistant protein（乳癌耐性蛋白）
BSEP	Bile salt export pump（胆汁排泄ポンプ）
CES	Carboxylesterase（カルボキシルエステラーゼ）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
$C_{maxx\text{-}y\ h}$	Maximum concentration from x h to y h after administration（投与後 x 時間から y 時間までにおける最高濃度）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
[redacted]	[redacted] 社、[redacted]）
F_{app}	見かけの吸収率
^{3}H-セペタプロスト	セペタプロストのトリチウム標識体
^{3}H-STN1012600 点眼液	有効成分として ^{3}H-セペタプロストを含有する点眼液
^{3}H-ONO-AG-367	ONO-AG-367 のトリチウム標識体
HSA	Human serum albumin（ヒト血清アルブミン）
HPLC-LSC	High performance liquid chromatograph- liquid scintillation counter（高速液体クロマトグラフ/液体シンチレーションカウンター）
HPLC-RAD	High performance liquid chromatograph-radioactivity detector（高速液体クロマトグラフ/放射線検出器）
IC_{50}	Concentration of compound that provides 50% inhibition（50%阻害濃度）

略語又は用語	略さない表現又は定義
LC-MS	Liquid chromatography mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/質量分析）
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析）
LSC	Liquid scintillation counter（液体シンチレーションカウンター）
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 2-K
MDR1	Multidrug resistance 1
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドりん酸、還元型）
NC	Not calculated（算出せず）
OAT1	Organic anion transporter 1（有機アニオントランスポーター1）
OAT3	Organic anion transporter 3（有機アニオントランスポーター3）
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1）
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3）
OCT1	Organic cation transporter 1（有機カチオントランスポーター1）
OCT2	Organic cation transporter 2（有機カチオントランスポーター2）
ONO-AG-450	セペタプロストの代謝物（ONO-AG-367 の β 酸化体）
SD ラット	Sprague Dawley ラット
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
T_{max}	Time to reach maximum concentration（最高濃度到達時間）

Confidential

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略

セペタプロストはエステルプロドラッグであり、加水分解により生成される ONO-AG-367 が活性体である。セペタプロストの眼局所及び全身の薬物動態を明らかにするため、ラット、イヌ及びサルを用いて、*in vivo* 及び *in vitro* 試験を実施した。*In vivo* 試験では、非臨床毒性試験で使用した動物種（同系統）のラット、及び非臨床薬理及び毒性試験で使用した動物種（同系統）のサルに、臨床経路である点眼又は静脈内投与したときの薬物動態を評価した。ラットにおいては静脈内投与のみ実施した。なお、点眼には非臨床薬理試験（2.6.2.2.2 項）及び毒性試験（2.6.6.3.1、2.6.6.3.2、2.6.6.3.5、2.6.6.7.1、2.6.6.7.2 及び 2.6.6.7.3 項）で使用した製剤と同一の基剤に溶解した ^{3}H-STN1012600 点眼液を用いた。静脈内投与には毒性試験で使用した製剤と同一の基剤に溶解した ^{3}H-セペタプロスト溶液を用いた。反復投与したときの薬物動態の評価には、トキシコキネティクスの結果を利用した。また、*in vitro* 試験では、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける蛋白結合、血球分配、及び肝細胞を用いた代謝を検討した。

2.6.4.1.2 吸収

サルに ^{3}H-STN1012600 点眼液を単回両眼点眼したとき、血漿中放射能濃度は最初の測定時点である点眼後 5 分に C_{max} に達し、点眼後 6 時間には C_{max} の約 1%まで速やかに減少したのち、$T_{1/2}$ 8.7 時間で緩やかに消失する二相性を示した。点眼時の見かけの吸収率 (F_{app}) は 72.0%であった。

トキシコキネティクスとして、サルに STN1012600 点眼液を 39 週間反復片眼点眼したとき、血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って上昇した。反復点眼による蓄積及び雌雄差は認められなかった。ラットにセペタプロストを 26 週間反復静脈内投与したとき、血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って上昇した。反復投与により、雌雄ともに全身曝露量は増加する傾向を示した。投与初日の全身曝露量に明らかな雌雄差は認められなかったが、13 及び 26 週における全身曝露量は雌に比べて雄で高い傾向を示した。

2.6.4.1.3 分布

サルに ^{3}H-STN1012600 点眼液を単回両眼点眼したとき、眼組織中放射能は角膜、虹彩、眼瞼結膜に高濃度に分布し、最初の測定時点である点眼後 0.5 時間に C_{max} に達したのち減少した。メラニン色素含有組織である虹彩、毛様体及び脈絡膜中放射能濃度はメラニン色素非含有組織と同様の $T_{1/2}$ で経時的に減少したことから、セペタプロスト及びその代謝物のメラニン親和性はないと考えられた。上記の結果より、臨床想定用法である 1 日 1 回で本剤を反復点眼したとき、セペタプロスト及びその代謝物はメラニン色素含有組織を含む各眼組織に蓄積しないと考えられた。

サルに ^{3}H-STN1012600 点眼液を単回点眼したとき、ほとんどの全身組織において放射能濃度は投与後 0.5 時間に C_{max} を示したのち速やかに減少した。また、ラットに ^{3}H-セペタプロストを単回静脈内投与したとき、すべての全身組織において放射能濃度は投与後 0.25 時間に C_{max} に達した後、経時的に減少し、投与後 72 時間までにほとんどの組織で定量下限未満となった。サル点眼において各組織中放射能の $T_{1/2}$ は血漿より短かったこと、ラット静脈内投与において投与後 72 時間に放射能濃度が定量された組織の $T_{1/2}$ は血漿と同程度であったことから、セペタプロスト及びその代謝物が全身組織中に残留する可能性は低いと考えられた。

^{3}H-ONO-AG-367 の *in vitro* 血清蛋白結合率は、ラットで 78.3%～79.0%、サルで 72.5%～73.5%、ヒトで 83.9%～85.4%であった。

^{3}H-ONO-AG-367 の *in vitro* 血球分配率は、ラットで 5.0%～7.6%、サルで 10.7%～14.1%、ヒトで 0%～0.4%であった。サルに ^{3}H-セペタプロスト点眼液を単回両眼点眼したとき、及びラットに ^{3}H-セペタプロストを単回静脈内投与したときの放射能の血球分配率 (*ex vivo*) はいずれも経時的に上昇し、投与後 48 時間ではそれぞれ 40.4%及び 76.9%を示した。

妊娠 18 日のラットに ^{3}H-セペタプロストを単回静脈内投与したとき、胎盤及び胎児への放射能の分布が認められ、セペタプロスト又はその代謝物が胎盤を通過し胎児に分布することが明らかとなった。

2.6.4.1.4　代謝

サルに ^{3}H-STN1012600 点眼液を点眼後、房水中にセペタプロストは存在せず、主代謝物として ONO-AG-367 が認められた。ヒトエステラーゼを用いた *in vitro* での検討結果から、セペタプロストは CES1 によって ONO-AG-367 に代謝されることが示唆された。

サル及びラットに ^{3}H-セペタプロストを点眼あるいは静脈内投与したとき、尿、糞及び胆汁中にセペタプロストは認められなかったことから、セペタプロストは生体内で速やかに ONO-AG-367 及びその代謝物に代謝されると考えられた。セペタプロストは生体内において加水分解により ONO-AG-367、次いでβ酸化により ONO-AG-450 に代謝されたのち、さらに水酸化、還元、タウリン抱合、グルクロン酸抱合及びそれらの反応の組み合わせによって代謝されると推測された。

ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞によって生成される代謝物を比較した。いずれの種においても主代謝物として ONO-AG-367 及び ONO-AG-450 が認められ、ヒト特異的代謝物は認められなかった。

ONO-AG-367 をヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、反応液中 ONO-AG-367 濃度はインキュベーション開始直後から低下しなかった。よって、ONO-AG-367 の代謝に CYP は関与せず、主にβ酸化が関与していると考えられた。

ONO-AG-367 が CYP 代謝活性を阻害する可能性を *in vitro* で評価した結果、ONO-AG-367 の CYP に対する直接的な阻害、並びに時間及び代謝依存的な阻害作用は認められなかった。CYP 誘導及び代謝阻害が関与する薬物相互作用が生じる懸念はないと考えられた。

2.6.4.1.5　排泄

サルに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 32.6%が糞中排泄され、66.1%が尿中排泄された。サルに ^{3}H-STN1012600 点眼液を点眼したとき、投与放射能の 33.7%が糞中排泄され、46.2%が尿中排泄された。

ラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、投与後 120 時間までに投与放射能の 70.7%が糞中排泄され、26.7%が尿中排泄された。胆管カニュレーションを施したラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁中に投与放射能の 74.6%が排泄されたことから、放射能は胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。

授乳期のラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、乳汁への放射能の移行が認められ、その消失は血漿と比較して緩やかであった。投与されたセペタプロストの一部は、セペタプロスト又はその代謝物として乳汁へ排泄されると考えられた。

2.6.4.1.6　薬物相互作用

In vitro において各種ヒトトランスポーターのセペタプロスト及び ONO-AG-367 に対する基質認識性を検討した結果、セペタプロストは BCRP、ONO-AG-367 は MATE2-K、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された。MATE2-K 及び OAT3 は腎排泄に関与するトランスポーターであるが、外国で実施された第 I 相試験 (ONO-9054IOU001) において点眼後 24 時間までの尿中に排泄された ONO-AG-367 は投与量の 10%未満であったことから、ONO-AG-367 の主排泄経路は腎排泄でないと考えられた。したがって、これらトランスポーターを介する全身薬物相互作用の懸念はないと考えられた。また、OATP1B1 又は OATP1B3 に関しては、これらのトランスポーター阻害薬がセペタプロストと併用され血漿中 ONO-AG-367 濃度が増加した場合においても、十分な安全域を確保できることから、全身性の有害事象が生じる可能性は極めて低いと推察された。加えて、眼局所においては、併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤のこれらトランスポーター輸送に対する阻害活性の程度及び角膜における mRNA の発現量から、薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いと推察された。

また、*in vitro* においてセペタプロスト及び ONO-AG-367 が各種ヒトトランスポーターの輸送活性に及ぼす影響を検討した結果、セペタプロストは、BCRP、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2、ONO-AG-367 は BCRP、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 の輸送活性を阻害することが示唆された。セペタプロスト及び ONO-AG-367 によるトランスポーター阻害作用が併用薬の消化管吸収及び全身クリアランスに影響を及ぼす可能性を評価した結果、パラメータ値は各トランスポーター阻害薬のカットオフ基準値をいずれも下回っていた。よ

って、本剤及びこれらトランスポーター基質となる薬物が併用投与された場合、セペタプロスト及びONO-AG-367が各トランスポーターの輸送活性を阻害することによって全身薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと考えられた。加えて眼局所においては、セペタプロスト及びONO-AG-367のこれらトランスポーター輸送に対する阻害活性の程度及び角膜におけるmRNAの発現量から、薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いと推察された。

以上のことから、本剤と併用される可能性がある薬剤やその他薬剤との薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられ、セペタプロスト及びONO-AG-367がこれらトランスポーターの基質となること及び輸送活性を阻害することの臨床的意義は低いと推察された。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物投与試験

2.6.4.2.1.1 標識化合物

試験に用いた ^{3}H-セペタプロストの化学構造及び標識位置を図 2.6.4.2-1 に示す。比放射能は 277 GBq/mmol、放射化学的純度は 96.8%以上であった。

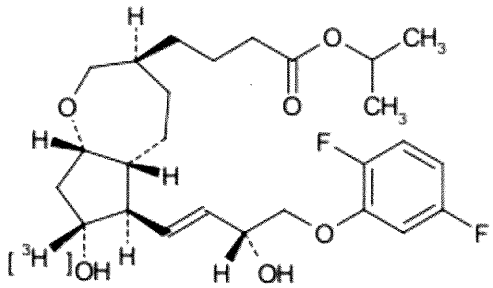


図 2.6.4.2-1. ^{3}H-セペタプロストの構造式（^{3}H: 標識位置）

試験に用いた ^{3}H-ONO-AG-367 の化学構造及び標識位置を図 2.6.4.2-2 に示す。比放射能は 277 GBq/mmol、放射化学的純度は 96.9%以上であった。

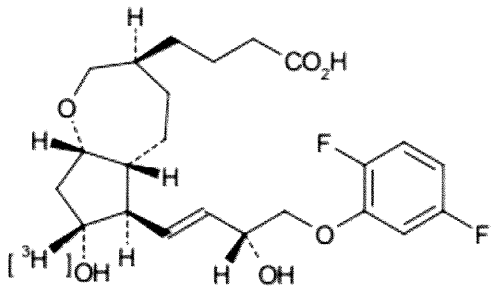


図 2.6.4.2-2. ^{3}H-ONO-AG-367 の構造式（^{3}H: 標識位置）

2.6.4.2.1.2 定量法

生体試料及び *in vitro* 試験試料中の総放射能は LSC を用いて測定した。また、セペタプロスト及び代謝物由来の放射能は HPLC-RAD 又は HPLC-LSC を用いて測定した。代謝物構造推定には LC-MS 及び LC-MS/MS を用いた。なお、一部試験においては、血漿試料の調製及び保存過程におけるセペタプロストから ONO-AG-367 への代謝を阻害するため、採血後直ちにエステラーゼ阻害剤であるジイソプロピルフルオロリン酸を添加した後、遠心分離によって血漿を得た。

Confidential

2.6.4.2.2　非標識化合物投与試験

血漿中セペタプロスト及びONO-AG-367濃度は固相抽出した後、LC-MS/MSを用いて測定した。セペタプロストは投与後に速やかに代謝され、ラット血漿中にほとんど認められなかった（2.6.4.5.2.3項）ことから、ラットにおける26週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.4.3.2.1項）では、ONO-AG-367を測定対象とし、その他試験ではセペタプロスト及びONO-AG-367を測定対象とした。血漿中濃度定量法を表 2.6.4.2-1に要約した。血漿中セペタプロスト及びONO-AG-367の定量下限はそれぞれ10及び2 pg/mLであった。いずれの定量法もバリデーション基準を満たした。また、各定量法における測定試料の安定性保証期間内に測定を実施した。

表 2.6.4.2-1. 血漿中濃度定量法の要約

動物種	試料	凍結保存安定性	測定対象（定量下限）	添付資料
ラット	血漿	92日	ONO-AG-367 (2 pg/mL)	4.2.2.1-1 4.2.2.1-2
サル	血漿	92日	セペタプロスト(10 pg/mL) ONO-AG-367 (2 pg/mL)	4.2.2.1-3 4.2.2.1-4

Confidential

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 点眼時の血漿中動態

2.6.4.3.1.1 サル単回点眼及び静脈内投与時の血漿中放射能濃度

添付資料 4.2.2.2-1

雄性カニクイザルに 0.008% ^{3}H-STN1012600 点眼液 30 μL/眼を単回両眼点眼（4.8 μg/動物）したとき、及び ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度を測定した。薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1 に示す。点眼したときの血漿中放射能濃度は、最初の測定時点である点眼後 5 分に C_{max} に達した。投与後 6 時間には C_{max} の約 1%まで速やかに減少した後、$T_{1/2}$ 8.7 時間で緩やかに消失する二相性を示した。点眼時の見かけの吸収率 (F_{app}) は 72.0%であった。

表 2.6.4.3-1. サルに ^{3}H-セペタプロストを単回両眼点眼又は静脈内投与したときの血漿中放射能濃度から算出した薬物動態パラメータ

投与経路	投与量	T_{max} (h)	C_{max} (ng eq./mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng eq.·h/mL)	F_{app} (%)
点眼	4.8 μg/body	0.083	1.95	8.7[a]	1.88	72.0
静脈内	10 μg/kg	0.25	9.15	22[b]	17.4	–

各値は 1 例の放射能濃度推移を用いて算出

– : 該当なし

eq. : ^{3}H-セペタプロスト当量

a : β 相（投与後 6～24 h）における消失半減期

b : β 相（投与後 10～48 h）における消失半減期

2.6.4.3.1.2 サル 39 週間反復点眼時の血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度（トキシコキネティクス）

添付資料 4.2.3.2-4

雌雄のカニクイザルに 0.003%、0.005%及び 0.01% STN1012600 点眼液 30 μL/眼を 1 日 2 回 39 週間反復片眼点眼し、点眼初日及び 39 週における血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度を測定した。血漿中セペタプロスト濃度はほとんどの試料で定量下限未満であり、定量可能であった場合においてもその平均値は定量下限付近であった。血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-2 に示す。血漿中 ONO-AG-367 濃度は、すべての点眼液濃度において、点眼初日及び 39 週ともに点眼後 0.0833 時間で C_{max} を示した。$C_{max0\text{-}6h}$、$C_{max6\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}6h}$ 及び $AUC_{6\text{-}24h}$ は投与量の増加に伴って上昇した。反復点眼による血漿中 ONO-AG-367 の蓄積は認められず、また雌雄差は認められなかった。

表 2.6.4.3-2. サルに STN1012600 点眼液を 1 日 2 回 39 週間反復片眼点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

性別		雄			雌		
点眼液濃度 (%)		0.003	0.005	0.01	0.003	0.005	0.01
投与初日	$C_{max0-6h}$ (pg/mL)	401±126	703±76	1410±340[a]	446±35	734±117	1060±270[a]
	$C_{max6-24h}$ (pg/mL)	585±209	879±102	1940±400[a]	540±30	776±156	1300±370[a]
	$T_{max0-6h}$ (pg/mL)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083[a] (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083[a] (0.083, 0.083)
	$T_{max6-24h}$ (pg/mL)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083[a] (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083[a] (6.083, 6.083)
	AUC_{0-6h} (pg·h/mL)	207±20	403±38	732±120[a]	246±49	389±49	623±187[a]
	AUC_{6-24h} (pg·h/mL)	309±26	529±78	1090±180[a]	364±90	548±76	890±303[a]
39 週	$C_{max0-6h}$ (pg/mL)	412±90	595±70	1400±510[a]	519±30	776±71	1480±590[a]
	$C_{max6-24h}$ (pg/mL)	290±22	458±74	1310±460[a]	466±91	858±39	1270±450[a]
	$T_{max0-6h}$ (pg/mL)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083[a] (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083[a] (0.083, 0.083)
	$T_{max6-24h}$ (pg/mL)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083[a] (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083[a] (6.083, 6.083)
	AUC_{0-6h} (pg·h/mL)	203±35	331±18	673±161[a]	218±22	338±24	627±270[a]
	AUC_{6-24h} (pg·h/mL)	236±66	422±104	870±177[a]	301±89	466±37	778±183[a]

各値は平均値±標準偏差（3 例、ただし a：5 例）

T_{max} は中央値（最小値, 最大値）（3 例、ただし a：5 例）

点眼は 6 時間間隔とし、1 回目点眼後 0.083、0.25、1 及び 6 h（2 回目点眼の直前）、2 回目点眼後 0.083、0.25、1 及び 18 h（それぞれ 1 回目点眼後 6.083、6.25、7 及び 24 h）の血漿中濃度を測定

2.6.4.3.2 静脈内投与時の血漿中動態

2.6.4.3.2.1 ラット 26 週間反復静脈内投与時の血漿中 ONO-AG-367 濃度（トキシコキネティクス）

添付資料 4.2.3.2-10

雌雄の SD ラットにセペタプロストを 0.4、2 及び 10 μg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与し、投与初日、13 週及び 26 週における血漿中 ONO-AG-367 濃度を測定した。血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-3 に、26 週における血漿 ONO-AG-367 の濃度推移を図 2.6.4.3-1 に示す。いずれの投与量においても血漿中 ONO-AG-367 濃度は、雌雄ともに最

初の測定時点である投与後 1 分に C_{max} に達したのち速やかに消失した。反復投与により、雌雄の $T_{1/2}$ はいずれも延長傾向を示し、C_{max}、$AUC_{0\text{-}4h}$ 及び AUC_{inf} は増加する傾向を示した。また投与量増加により、雌雄の $T_{1/2}$ はいずれも延長傾向を示し、C_{max}、$AUC_{0\text{-}4h}$ 及び AUC_{inf} は投与量に比例して増加した。いずれの投与量においても、投与初日に雌雄差は認められなかった。しかしながら、反復投与後 13 週及び 26 週における $T_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}4h}$ 及び AUC_{inf} は雌と比べて雄が高い傾向を示した。

表 2.6.4.3-3. ラットにセペタプロストを 26 週間反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

性別		雄			雌		
投与量（μg/kg/日）		0.4	2	10	0.4	2	10
投与初日	C_{max} (pg/mL)	509	2650	10800	548	2170	10300
	T_{max} (h)	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
	$T_{1/2}$ (h)	NC	0.132	0.159	NC	0.122	0.122
	$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	99.4	484	2530	95.0	384	2190
	AUC_{inf} (pg·h/mL)	NC	481	2530	NC	383	2180
13 週	C_{max} (pg/mL)	683	4150	17300	781	3180	14400
	T_{max} (h)	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
	$T_{1/2}$ (h)	0.170	0.177	0.207	0.164	0.163	0.186
	$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	195	1000	4980	147	580	3330
	AUC_{inf} (pg·h/mL)	192	1000	4970	146	573	3330
26 週	C_{max} (pg/mL)	725	4150	21400[a]	774	3330	19300
	T_{max} (h)	0.017	0.017	0.017[a]	0.017	0.017	0.017
	$T_{1/2}$ (h)	0.185	0.200	0.208[a]	0.157	0.143	0.192
	$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	227	1130	5860[a]	131	691	4130
	AUC_{inf} (pg·h/mL)	224	1130	5840[a]	129	685	4130

各値は血漿中濃度の平均値（4 例、ただし a：投与前、投与後 0.083、1 及び 4 h は 3 例）から算出し、SD は算出せず

NC：算出せず（消失相が確認できなかったため）

Confidential

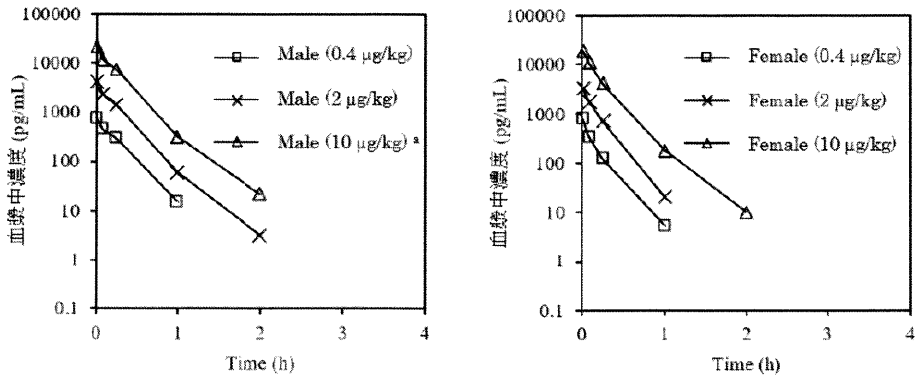


図 2.6.4.3-1. ラットにセペタプロストを 26 週間反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移

各値は平均値（4 例、ただし a：投与前、投与後 0.083、1 及び 4 h は 3 例）

Confidential

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 サル眼組織及び全身組織分布

添付資料 4.2.2.2-1

雄性カニクイザルに 0.008% ^{3}H-STN1012600 点眼液 30 μL/眼を単回両眼点眼（4.8 μg/動物）し、放射能の眼組織及び全身組織分布を検討した。眼組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-1 に、全身組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-2 に示す。眼組織中放射能濃度は房水を除き、最初の測定時点である点眼後 0.5 時間に C_{max} に達し、房水中放射能濃度は点眼後 2 時間に C_{max} に達した。投与後 0.5 時間における眼組織中放射能濃度は、角膜で最も高く、次いで虹彩、眼瞼結膜、強膜、毛様体、眼球結膜、房水、脈絡膜、網膜、水晶体及び硝子体の順に高値を示した。眼組織に移行した放射能は経時的に減少し、点眼後 24 時間の放射能濃度は、いずれの組織においてもそれぞれの C_{max} の 2%以下であった。メラニン色素含有組織である虹彩、毛様体及び脈絡膜中放射能濃度は、メラニン色素非含有組織と同様の $T_{1/2}$ で経時的に減少した。

ほとんどの全身組織における放射能濃度は、最初の測定時点である投与後 0.5 時間に C_{max} に達した。組織／血漿の放射能濃度比は、吸収及び排泄に関与する組織（胆嚢内胆汁、大腸、胆嚢、腎臓、肝臓、小腸、鼻粘膜、胃及び膀胱）で高値を示した。すべての全身組織中放射能の $T_{1/2}$ は血漿の $T_{1/2}$（20 時間）と比べて短かった。

表 2.6.4.4-1. サルに 0.008% ^{3}H-STN1012600 点眼液を単回両眼点眼したときの眼組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)						$T_{1/2}$ (h)[a]
	0.5 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	
房水	40.3	74.4	47.0	7.76	0.0586	0.00790	4.2
眼瞼結膜	82.0	10.4	2.70	0.673	0.107	0.128	NC
眼球結膜	40.5	3.65	2.77	0.329	0.0389	0.0781	NC
脈絡膜	27.8	8.53	6.75	0.967	0.0407	0.0174	7.3
角膜	755	611	297	49.1	1.77	0.609	6.6
虹彩	143	67.1	70.3	14.6	0.487	0.120	6.0
毛様体	71.4	40.1	21.3	5.18	0.0775	0.0302	5.7
水晶体	5.00	1.62	1.71	0.648	0.0980	0.0702	13
硝子体	4.43	0.516	0.330	0.149	0.0112	BLQ	NC
網膜	9.12	1.39	1.84	0.198	0.00948	BLQ	NC
強膜	77.6	25.5	10.4	2.33	0.131	0.0627	8.1

各値は平均値（2 例）

eq. : ^{3}H-セペタプロスト当量

BLQ : 定量下限未満（バックグラウンド値の 2 倍未満）

NC : 算出せず（消失相が確認できなかったため）

a : $T_{1/2}$ は各組織中放射能濃度の平均値から算出し、算出時間範囲は 8～48 h

表 2.6.4.4-2. サルに 0.008% ^{3}H-STN1012600 点眼液を単回両眼点眼したときの全身組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)						$T_{1/2}$ (h)[a]
	0.5 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	
血漿	1.01	0.0759	0.0440	0.0200	0.00535	0.00460	20
血液	0.652	0.0470	0.0300	0.0124	0.00391	0.00491	NC
顎下腺	0.317	0.0162	0.0722	BLQ	0.00349	0.00517	NC
舌下腺	0.295	0.0293	0.0195	BLQ	0.00241	BLQ	NC
耳下腺	0.413	0.0157	0.0239	BLQ	0.00665	BLQ	NC
鼻粘膜	0.827	0.552	0.0862	0.0885	0.00850	0.00910	13
甲状腺	0.170	0.0104	0.0105	BLQ	0.00320	0.00200	NC
大脳	0.0761	BLQ	0.00600	BLQ	0.00237	BLQ	NC
白色脂肪	0.170	BLQ	0.0191	BLQ	BLQ	BLQ	NC
胸腺	0.205	0.0118	0.00900	BLQ	BLQ	BLQ	NC
心臓	0.408	0.0235	0.0364	0.00336	0.00276	BLQ	NC
肺	0.682	0.0507	0.0225	0.0200	0.00785	0.00406	18
肝臓	8.72	0.645	0.272	0.276	0.0605	0.0233	12
胆嚢	2.52	3.06	0.669	1.05	0.122	0.0764	11
胆嚢内胆汁	15.3	55.5	21.4	24.0	5.29	2.37	12
腎臓	39.2	0.779	0.378	0.282	0.101	0.0424	15
副腎	0.653	0.0186	0.0147	0.00593	0.00248	0.00817	NC
脾臓	0.277	0.0131	0.0118	BLQ	0.00219	0.00654	NC
膵臓	0.398	0.0174	0.0263	0.00381	0.00432	BLQ	NC
骨格筋	0.167	0.00576	0.00596	BLQ	BLQ	0.00620	NC
皮膚	0.212	0.0365	0.0133	0.00560	0.0189	0.0193	NC
大腿骨	0.0344	BLQ	0.00270	BLQ	BLQ	BLQ	NC
精巣	0.278	0.0183	0.0223	BLQ	0.00369	BLQ	NC
胃	3.52	0.141	0.186	0.0409	0.0128	0.00376	12
小腸	1.50	1.51	0.560	0.122	0.0180	0.0150	14
大腸	0.295	1.03	0.681	2.14	0.211	0.0180	5.9
膀胱	0.988	0.184	0.149	0.0236	0.0133	0.00257	12

各値は平均値（2 例）

eq. : ^{3}H-セペタプロスト当量

BLQ : 定量下限未満（バックグラウンド値の 2 倍未満）

NC : 算出せず（消失相が確認できなかったため）

a : $T_{1/2}$ は各組織中放射能濃度の平均値から算出し、算出時間範囲は 8～48 h

2.6.4.4.2 ラット全身組織分布

添付資料 4.2.2.2-2

雄性 SD ラットに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの放射能の全身組織分布を検討した。組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-3 に示す。放射能濃度はすべての組織において最初の測定時点である投与後 0.25 時間に C_{max} に達し、肝臓、腎臓及び膀胱で高値を示した。放射能濃度は経時的に減少し、投与後 72 時間までにほとんどの組織で定量下限未満となった。投与後 72 時間において放射能濃度が定量された組織（大腸、肝臓、脾臓、血漿、肺、腎

臓、血液及び皮膚）の $T_{1/2}$ は 7.1～35 時間であり、血漿の $T_{1/2}$（25 時間）と同程度又はそれ以下であった。

表 2.6.4.4-3. ラットに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)		
	0.25 h	1 h	24 h
血漿	6.44 ± 1.70	0.736 ± 0.041	0.0197 ± 0.0028
血液	4.33 ± 1.09	0.525 ± 0.035	0.0253 ± 0.0016
大脳	0.840 ± 0.243	0.0487 ± 0.0075	BLQ
小脳	0.851 ± 0.173	0.0494 ± 0.0056	0.00248 ± 0.00215
脳下垂体	1.50 ± 1.17	0.178 ± 0.019	BLQ
脊髄	0.798 ± 0.157	0.121 ± 0.005	BLQ
眼球	0.657 ± 0.091	0.156 ± 0.018	0.00156 ± 0.00270
甲状腺	2.47 ± 0.52	0.218 ± 0.014	BLQ
顎下腺	3.69 ± 1.06	0.179 ± 0.005	0.00921 ± 0.00153
胸腺	1.29 ± 0.34	0.0981 ± 0.0134	0.00776 ± 0.00159
心臓	3.61 ± 1.24	0.262 ± 0.041	0.00601 ± 0.00521
肺	3.84 ± 0.87	0.387 ± 0.017	0.0175 ± 0.0009
肝臓	73.8 ± 7.1	15.7 ± 0.9	0.321 ± 0.046
腎臓	70.2 ± 17.1	9.19 ± 1.39	0.151 ± 0.032
副腎	3.65 ± 1.19	0.237 ± 0.033	BLQ
脾臓	1.55 ± 0.36	0.192 ± 0.068	0.0143 ± 0.0053
膵臓	3.43 ± 1.42	0.292 ± 0.107	0.0158 ± 0.0056
白色脂肪	1.08 ± 0.33	0.103 ± 0.016	BLQ
骨格筋	3.34 ± 0.39	0.154 ± 0.027	0.00606 ± 0.00526
皮膚	2.60 ± 0.78	0.360 ± 0.029	0.0433 ± 0.0064
大腿骨	0.546 ± 0.049	0.0887 ± 0.0249	0.00243 ± 0.00420
骨髄	1.61 ± 0.47	0.160 ± 0.047	0.00727 ± 0.01259
腸間膜リンパ節	2.22 ± 0.36	0.741 ± 0.231	0.0188 ± 0.0032
精巣	1.74 ± 0.36	0.254 ± 0.019	0.00268 ± 0.00464
精巣上体	1.63 ± 0.39	0.293 ± 0.075	0.00575 ± 0.00498
前立腺	1.82 ± 0.62	0.294 ± 0.136	0.00223 ± 0.00386
精嚢	0.961 ± 0.296	0.108 ± 0.008	0.00727 ± 0.00643
食道	2.12 ± 0.66	0.505 ± 0.463	0.0103 ± 0.0090
胃	3.61 ± 1.09	0.331 ± 0.165	0.00827 ± 0.00731
小腸	4.97 ± 0.86	3.86 ± 1.22	0.161 ± 0.060
大腸	2.05 ± 0.29	0.585 ± 0.237	1.54 ± 0.34
膀胱	47.2 ± 11.8	15.1 ± 8.7	0.0450 ± 0.0175

各値は平均値±標準偏差（3 例）

eq.：^{3}H-セペタプロスト当量

BLQ：定量下限未満（バックグラウンド値の 2 倍未満）

Confidential

表 2.6.4.4-3. ラットに 3H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度（続き）

組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)		$T_{1/2}$[a] (h)
	48 h	72 h	
血漿	0.00636 ± 0.00103	0.00532 ± 0.00092	25
血液	0.0172 ± 0.0015	0.00990 ± 0.00055	35
大脳	BLQ	BLQ	NC
小脳	0.00124 ± 0.00214	BLQ	NC
脳下垂体	BLQ	BLQ	NC
脊髄	0.00137 ± 0.00237	BLQ	NC
眼球	0.00116 ± 0.00201	BLQ	NC
甲状腺	0.0136 ± 0.0235	BLQ	NC
顎下腺	0.00459 ± 0.00402	BLQ	NC
胸腺	0.00172 ± 0.00297	BLQ	NC
心臓	0.00483 ± 0.00419	BLQ	NC
肺	0.0153 ± 0.0014	0.00472 ± 0.00410	25
肝臓	0.0458 ± 0.0075	0.0233 ± 0.0008	13
腎臓	0.0609 ± 0.0102	0.0404 ± 0.0027	25
副腎	0.00683 ± 0.01184	BLQ	NC
脾臓	0.0123 ± 0.0023	0.00278 ± 0.00482	20
膵臓	0.00462 ± 0.00434	BLQ	NC
白色脂肪	BLQ	BLQ	NC
骨格筋	BLQ	BLQ	NC
皮膚	0.0344 ± 0.0078	0.0166 ± 0.0036	35
大腿骨	0.00385 ± 0.00337	BLQ	NC
骨髄	BLQ	BLQ	NC
腸間膜リンパ節	0.00875 ± 0.00037	BLQ	NC
精巣	0.00185 ± 0.00320	BLQ	NC
精巣上体	0.00639 ± 0.00172	BLQ	NC
前立腺	0.00408 ± 0.00362	BLQ	NC
精嚢	0.00450 ± 0.00402	BLQ	NC
食道	0.00687 ± 0.00076	BLQ	NC
胃	0.00603 ± 0.00153	BLQ	NC
小腸	0.0119 ± 0.0020	BLQ	NC
大腸	0.105 ± 0.039	0.0143 ± 0.0167	7.1
膀胱	BLQ	BLQ	NC

各値は平均値±標準偏差（3 例） eq.：^{3}H-セペタプロスト当量

BLQ：定量下限未満（バックグラウンド値の 2 倍未満） NC：算出せず（消失相が確認できなかったため）

a：$T_{1/2}$ は各組織中放射能濃度の平均値から算出し、算出時間範囲は 24～72h

Confidential

2.6.4.4.3　胎盤透過性及び胎児分布

添付資料 4.2.2.3-2

妊娠 18 日の雌性 SD ラットに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの投与後 6 時間までの母体及び胎児組織への分布を検討した。母体及び胎児組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-4 に示す。母体及び胎児組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で最初の測定時点である投与後 5 分に C_{max} を示した後、経時的に減少した。胎盤を介した胎児への放射能の分布が認められたものの、胎児腎臓（投与後 6 時間）を除いて、胎児組織中濃度は母体の血漿中濃度より低かった。

表 2.6.4.4-4. 妊娠ラットに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの母体及び胎児組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./ mL)			
	0.083 h	0.25 h	1 h	6 h
血漿	7.97±1.30	10.1±2.1	1.24±0.74	0.0507±0.0127
血液	5.86±0.81	6.66±0.90	0.869±0.459	0.0514±0.0074
脳	1.65±0.10	0.935±0.137	0.0839±0.0525	BLQ
心臓	12.7±1.6	5.55±0.73	0.735±0.738	0.0208±0.0043
肺	8.76±1.97	6.22±1.12	0.946±0.751	0.0494±0.0073
肝臓	61.2±2.7	66.5±8.2	14.1±4.7	0.781±0.470
腎臓	77.1±6.3	96±14.5	10.8±4.6	0.352±0.113
乳腺	4.32±0.61	3.57±0.31	0.568±0.355	0.0227±0.0063
子宮	5.02±0.81	4.15±0.92	1.18±0.39	0.108±0.028
卵巣	26.8±5.0	11.8±1.3	2.04±0.77	0.201±0.045
胎盤	4.26±1.30	2.92±1.08	0.604±0.123	0.0330±0.0150
羊水	0.106±0.023	0.115±0.048	0.134±0.135	0.0157±0.0108
胎児（全身）	1.66±0.62	1.1±0.33	0.447±0.136	0.0206±0.0166
胎児血漿	1.68±0.45	1.13±0.35	0.479±0.131	0.0169±0.0205
胎児血液	1.51±0.49	1.02±0.41	0.414±0.035	BLQ
胎児脳	0.927±0.276	0.648±0.156	0.134±0.027	0.00591±0.00442
胎児心臓	1.92±0.66	1.14±0.41	0.346±0.069	0.00770±0.00914
胎児肺	2.23±0.86	1.39±0.83	0.328±0.047	0.0245±0.0164
胎児肝臓	3.78±1.32	2.89±1.94	0.814±0.377	0.0432±0.0395
胎児腎臓	1.56±0.58	1.01±0.47	0.436±0.151	0.0934±0.0451

各値は平均値±標準偏差（4 例）

BLQ：定量下限未満（バックグラウンド値の 2 倍未満）

Confidential

2.6.4.4.4 蛋白結合（*in vitro*）

添付資料 4.2.2.3-1

セペタプロストはプロドラッグであり、各種非臨床試験（添付資料 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3）の結果から、生体内で活性体である ONO-AG-367 に速やかに代謝されることが明らかとなっている。そのため、ラット、サル及びヒト血清、HSA 溶液及びヒト α_1-AGP 溶液における ^{3}H-ONO-AG-367（最終濃度 0.3～30 ng/mL）の蛋白結合を限外ろ過法により検討した。蛋白結合率を表 2.6.4.4-5 に示す。血清蛋白に対する結合率は、ラットで 78.3%～79.0%、サルで 72.5%～73.5%、ヒトで 83.9%～85.4%であった。いずれの動物種においても、^{3}H-ONO-AG-367 濃度 0.3～30 ng/mL の範囲で蛋白結合率の変化は認められなかった。ヒト血清とインキュベーションした ^{3}H-ONO-AG-367 (30 ng/mL) をアセトニトリルにより抽出した結果、その抽出率は 95.2%であったことから、^{3}H-ONO-AG-367 とヒト血清蛋白との結合は可逆的であると考えられた。また、HSA 及びヒト α_1-AGP に対する ^{3}H-ONO-AG-367 の結合率は、それぞれ 77.8%及び 55.1%～56.7%であった。

表 2.6.4.4-5. ^{3}H-ONO-AG-367 の蛋白結合率

試料/薬物濃度	蛋白結合率 (%)		
	0.3 ng/mL	3 ng/mL	30 ng/mL
ラット血清	78.3±3.9	79.0±1.0	78.7±1.3
サル血清	73.1±1.1	72.5±1.5	73.5±1.0
ヒト血清	83.9±2.8	85.2±2.5	85.4±2.2
HSA 溶液	77.8±0.8	77.8±1.0	77.8±0.4
ヒト α_1-AGP 溶液	55.1±2.7	55.8±2.4	56.7±1.3

各値は平均値±標準偏差（4 例）

2.6.4.4.5 血球への分配

2.6.4.4.5.1 *In vitro* 試験

添付資料 4.2.2.3-1

ラット、サル及びヒトの血液に ^{3}H-ONO-AG-367（最終濃度：0.3～30 ng/mL）を添加してインキュベーションし、血球分配率を調べた。血球分配率を表 2.6.4.4-6 に示す。ラット、サル及びヒトにおける ^{3}H-ONO-AG-367 の放射能の血球分配率はそれぞれ 5.0%～7.6%、10.7%～14.1%及び 0%～0.4%であり、いずれの動物種においても血球移行性は低く、濃度に依存した変動も認められなかった。

表 2.6.4.4-6. ^{3}H-ONO-AG-367 の *in vitro* 血球分配率

動物種/薬物濃度	血球分配率 (%)		
	0.3 ng/mL	3 ng/mL	30 ng/mL
ラット	5.5±2.3	7.6±0.7	5.0±1.5
サル	14.1±1.9	11.7±3.6	10.7±4.2
ヒト[a]	0	0.4±0.8	0

各値は平均値±標準偏差（4 例）

a：ヘマトクリット値 =36～47%

2.6.4.4.5.2 *Ex vivo* 試験

(1) サル

添付資料 4.2.2.2-1

雄性カニクイザルに 0.008% ^{3}H-STN1012600 点眼液 30 μL/眼を単回両眼点眼（4.8 μg/動物）し、採取した血液を用いて血球分配率を調べた。放射能の血球分配率は、最初の測定時点である点眼後 30 分から 48 時間において 6.0%から 40.4%まで経時的に上昇した。

(2) ラット

添付資料 4.2.2.2-2

雄性 SD ラットに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与し、採取した血液を用いて血球分配率を調べた。放射能の血球分配率は最初の測定時点である投与後 15 分から 48 時間において 7.0%から 76.9%まで経時的に上昇した。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝物プロファイル

添付資料 4.2.2.4-1

ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞と 500 ng/mL の ^{3}H-セペタプロストを 4 時間インキュベーションし、生成した代謝物の比較を行った。いずれの動物種においてもインキュベーション開始後 4 時間の試料中における未変化体であるセペタプロストの存在割合は 1%未満であった。HPLC-RAD による分析の結果、ラットで 19 種、イヌで 17 種、サルで 15 種及びヒトで 12 種の代謝物が認められた。いずれの動物種においても主代謝物として ONO-AG-367 及びその β 酸化体である ONO-AG-450 が認められ、ヒト特異的代謝物は認められなかった。

2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝物プロファイル

2.6.4.5.2.1 サル点眼時の房水、血漿、胆汁、尿及び糞中代謝物

添付資料 4.2.2.4-3

雄性カニクイザルに 0.008% ^{3}H-STN1012600 点眼液 30 μL/眼を単回両眼点眼したときの生体試料中代謝物プロファイルを調べた。点眼後 0.5、2、4 及び 8 時間の房水中に未変化体のセペタプロストは存在せず、3 種の代謝物が認められた。いずれの時点においても主代謝物は ONO-AG-367 であり、その存在割合は点眼後 0.5 時間で 82.4%、2 時間で 82.7%、4 時間で 74.3%及び 8 時間で 41.7%であった。点眼後 0.5 時間の血漿中においては、セペタプロスト及び 4 種の代謝物が認められ、セペタプロストの存在割合は 2.0%とわずかであった。主代謝物として ONO-AG-367 及び ONO-AG-450 が存在し、それぞれの存在割合は 36.7%及び 20.9%であった。点眼後 2 時間における胆嚢から採取した胆汁中にはセペタプロストは存在せず、11 種の代謝物が認められ、ONO-AG-450 及び ONO-AG-367 の存在割合は 14.5%及び 8.4%であった。点眼後 24 時間までの尿中にはセペタプロスト及び ONO-AG-367 は存在せず、4 種の代謝物が認められた。主代謝物は ONO-AG-450 であり、その存在割合は 66.1%（投与量の 29.4%）であった。点眼後 48 時間までの糞中にはセペタプロストは存在せず、5 種の代謝物が認められた。主代謝物は ONO-AG-450 であり、その存在割合は 63.4%（投与量の 21.4%）であった。

2.6.4.5.2.2 サル静脈内投与時の血漿、尿及び糞中代謝物

添付資料 4.2.2.4-3

雄性カニクイザルに 10 μg/kg の用量で ^{3}H-セペタプロストを単回静脈内投与したときの生体試料中代謝物プロファイルを調べた。投与後 0.25 時間の血漿中には、セペタプロスト及び 4 種の代謝物が認められ、セペタプロストの存在割合は 10.3%とわずかであった。主代謝物は ONO-AG-367 であり、その存在割合は 45.1%であった。投与後 24 時間までの尿中にはセペタプロスト及び ONO-AG-367 は存在せず、4 種の代謝物が認められた。主代謝物は ONO-AG-450 であり、その存在割合は 68.9%（投与量の 44.1%）であった。投与後 48 時間までの糞中にはセペタプロストは存在せず、5 種の代謝物が認められた。主代謝物は ONO-AG-450 及び ONO-AG-367 であり、それぞれの存在割合は 54.6%（投与量の 16.8%）及び 12.8%（投与量の 4.0%）が存在した。

2.6.4.5.2.3 ラット静脈内投与時の血漿、胆汁、尿及び糞中代謝物

添付資料 4.2.2.4-2

雄性 SD ラットに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの生体試料中代謝物プロファイルを調べた。投与後 0.25 時間の血漿中にはセペタプロスト及び 5 種の代謝物が認められ、セペタプロストの存在割合は 2.1%とわずかであった。主代謝物は ONO-AG-367 及び ONO-AG-450 であり、それぞれの存在割合は 33.5%及び 23.9%であった。投与後 1 時間の血漿中には 4 種の代謝物が認められた。主代謝物は ONO-AG-450 還元体であり、その存在割合は

32.9%であった。投与後 4 時間までの胆汁中にはセペタプロストは存在せず、13 種の代謝物が認められた。主代謝物は ONO-AG-367 タウリン抱合体と ONO-AG-450 であり、それぞれの存在割合は 28.8%及び 21.0%であった。投与後 24 時間までの尿中にはセペタプロストは存在せず、4 種の代謝物が認められた。主代謝物は ONO-AG-450 であり、存在割合は 60.3%（投与量の 15.7%）であった。投与後 48 時間までの糞中にはセペタプロストは存在せず、5 種の代謝物が認められた。主代謝物は ONO-AG-450 還元体、ONO-AG-450 及び ONO-AG-367 であり、それぞれの存在割合は 24.8%（投与量の 17.2%）、20.0%（投与量の 13.9%）及び 19.8%（投与量の 13.8%）であった。

Confidential

2.6.4.5.3 推定代謝経路

添付資料 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3

In vivo 及び *in vitro* 代謝試験の結果に基づいて作成したセペタプロストの推定代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す。まず、セペタプロストは生体内で ONO-AG-367 に加水分解され、その後 β 酸化により ONO-AG-450 に代謝されると推測された。さらに ONO-AG-367 及び ONO-AG-450 は水酸化、還元、タウリン抱合、グルクロン酸抱合及びそれらの反応の組み合わせによって代謝されると推測された。

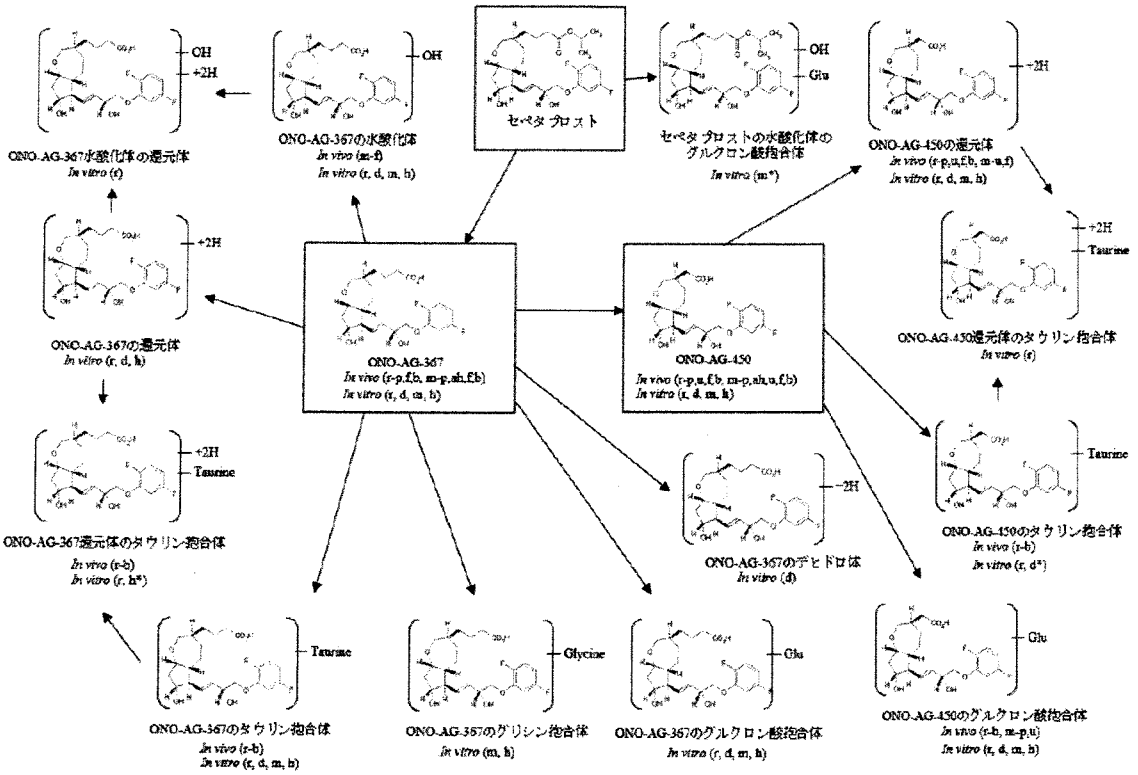


図 2.6.4.5-1. セペタプロストの推定代謝経路

動物種：ラット (r)、イヌ (d)、サル (m)、ヒト (h)

In vivo **代謝試験マトリックス**：血漿 (p)、尿 (u)、胆汁 (b)、糞 (f)、房水 (ah)

Glu: グルクロン酸

*：ラジオクロマトグラム上では代謝物ピークとして選定されなかったが MS で検出

Confidential

2.6.4.5.4　代謝に関与する酵素

2.6.4.5.4.1　ONO-AG-367 の肝代謝における CYP の関与

添付資料 4.2.2.4-4

ONO-AG-367（最終濃度：0.1～10 μmol/L）を NADPH 存在下、ヒト肝ミクロソーム中（最終蛋白濃度：0.5～2 mg protein/mL）で 2 時間インキュベートし、代謝における CYP の関与を調べた。その結果、反応液中 ONO-AG-367 濃度はインキュベーション開始直後から低下しなかったことから、ONO-AG-367 の代謝に CYP は関与しないと考えられた。

2.6.4.5.4.2　セペタプロストの代謝に関与するエステラーゼ分子種の検討

添付資料 4.2.2.4-5

ヒト組み換え CES1 及び CES2、ヒト赤血球由来 AChE 及びヒト血清由来 BChE と ^{3}H-セペタプロスト（最終濃度：0.1 μmol/L）をそれぞれインキュベートし、反応液中 ^{3}H-セペタプロスト濃度の減少及び ^{3}H-ONO-AG-367 の生成を評価することにより、セペタプロストの代謝に関与するエステラーゼ分子種を検討した。反応液中 ^{3}H-セペタプロスト濃度の減少及び ^{3}H-ONO-AG-367 の生成は CES1 存在下においてのみ認められた。したがって、セペタプロストの ONO-AG-367 への加水分解代謝には CES1 が関与し、CES2、AChE 及び BChE は関与しないと考えられた。

2.6.4.5.5　薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.4.5.5.1　薬物代謝酵素の誘導

薬物代謝酵素の誘導に該当する試験はない。

2.6.4.5.5.2　薬物代謝酵素の阻害

添付資料 4.2.2.4-6

ONO-AG-367（最終濃度：0.001～1 μM）をヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の特異的な基質とインキュベートし、ONO-AG-367 が CYP 代謝活性を阻害する可能性を *in vitro* で評価した。ONO-AG-367 は、検討したすべての CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対して直接的な阻害、又は時間及び代謝依存的な阻害作用を示さなかった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 サル単回点眼時の尿及び糞中排泄

添付資料 4.2.2.2-1

雄性カニクイザルに 0.008% ^{3}H-STN1012600 点眼液 30 μL/眼を単回両眼点眼したときの排泄経路を検討した。尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.6-1 に示す。投与後 48 時間までに投与放射能の 79.9%が排泄され、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 46.2%及び 33.7%が排泄された。

表 2.6.4.6-1. サルに 0.008% ^{3}H-STN1012600 点眼液を単回両眼点眼したときの尿及び糞中排泄率

時間 (h)	累積放射能排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計
0 – 8 h	37.9	—	—
0 – 24 h	44.5	21.3	65.7
0 – 48 h	46.2	33.7	79.9

各値は 1 例の結果

—：該当なし（試料採取しなかったため算出せず）

Confidential

2.6.4.6.2　サル単回静脈内投与時の尿及び糞中排泄

添付資料 4.2.2.2-1

雄性カニクイザルに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの排泄経路を検討した。尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.6-2 に示す。投与後 168 時間までに投与放射能の 98.8%が排泄され、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 66.1%及び 32.6%が排泄された。

表 2.6.4.6-2. サルに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿及び糞中排泄率

時間 (h)	累積放射能排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計
0 – 8 h	60.1	—	—
0 – 24 h	64.1	20.2	84.3
0 – 48 h	65.4	30.8	96.3
0 – 72 h	65.7	31.9	97.6
0 – 96 h	65.9	32.3	98.2
0 – 120 h	66.0	32.5	98.4
0 – 144 h	66.0	32.6	98.6
0 – 168 h	66.1	32.6	98.8

各値は 1 例の結果

－：該当なし（試料採取しなかったため算出せず）

2.6.4.6.3　ラット単回静脈内投与時の胆汁、尿及び糞中排泄

添付資料 4.2.2.2-2

無処置又は胆管カニュレーション処置した雄性 SD ラットに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの排泄経路を検討した。無処置ラットにおける尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.6-3 に、胆管カニュレーション処置ラットにおける胆汁、尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.6-4 に示す。無処置ラットにおいて、投与後 120 時間までに投与放射能の 97.4%が排泄され、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 26.7%及び 70.7%が排泄された。また、胆管カニュレーション処置ラットにおいて、投与後 48 時間までに投与放射能の 97.8%が排泄され、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 74.6%、22.7%及び 0.4%が排泄された。

Confidential

表 2.6.4.6-3. 無処置ラットに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿及び糞中排泄率

時間 (h)	累積放射能排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計
0 – 8 h	23.1±3.5	—	—
0 – 24 h	26.1±4.1	54.4±6.7	80.6±4.1
0 – 48 h	26.6±4.2	69.5±3.7	96.1±1.0
0 – 72 h	26.7±4.3	70.6±3.8	97.2±1.3
0 – 96 h	26.7±4.3	70.7±3.7	97.3±1.4
0 – 120 h	26.7±4.3	70.7±3.8	97.4±1.4

各値は平均値±標準偏差（4 例）

－：該当なし（試料採取しなかったため算出せず）

表 2.6.4.6-4. 胆管カニュレーション処置ラットに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの胆汁、尿及び糞中排泄率

時間 (h)	累積放射能排泄率（投与量に対する%）			
	胆汁	尿	糞	合計
0 – 4 h	73.9±2.5	—	—	—
0 – 8 h	74.1±2.6	21.5±3.5	—	—
0 – 24 h	74.5±2.7	22.7±3.4	0.2±0.1	97.4±1.1
0 – 48 h	74.6±2.7	22.7±3.4	0.4±0.1	97.8±0.9

各値は平均値±標準偏差（4 例）

－：該当なし（試料採取しなかったため算出せず）

2.6.4.6.4　ラット乳汁中排泄

添付資料 4.2.2.3-2

授乳期の雌性 SD ラットに ^{3}H-セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの投与後 6 時間までの乳汁中排泄を検討した。乳汁及び血漿中放射能濃度を表 2.6.4.6-5 に示す。血漿中放射能濃度は最初の測定時点である投与後 5 分に C_{max} を示した後、$T_{1/2}$ 0.991 時間で消失した。乳汁中放射能濃度は投与後 0.208 時間に C_{max} を示した後、$T_{1/2}$ 1.67 時間で消失した。乳汁への放射能の移行が認められ、その消失は血漿と比較して緩やかであった。

Confidential

表 2.6.4.6-5. 授乳期ラットに ^{3}H セペタプロストを 10 μg/kg の用量で単回静脈内投与したときの乳汁及び血漿中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./ mL)				$T_{1/2}$ (h)
	5 min	15 min	1 h	6 h	
乳汁	4.46±1.77	4.89±2.10	3.59±1.46	0.479±0.396	1.67
血漿	6.35±0.61	3.79±0.64	1.16±0.39	0.0544±0.0046	0.991

各値は平均値±標準偏差（4 例）

eq. : ^{3}H-セペタプロスト当量

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 トランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害

添付資料 4.2.2.6-1

各種ヒトトランスポーター発現系細胞及び膜小胞を用いて、セペタプロスト及び ONO-AG-367 がトランスポーター（MDR1、BCRP、BSEP、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2）の基質となる可能性を検討した。その結果、セペタプロストは BCRP、ONO-AG-367 は MATE2-K、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された。

セペタプロスト及び ONO-AG-367 が各種ヒトトランスポーターの輸送活性を阻害する可能性を検討した。評価結果を表 2.6.4.7-1 に示す。セペタプロストは、BCRP (IC_{50}: 0.643 μmol/L)、MATE1 (IC_{50}: >20 μmol/L)、OATP1B1 (IC_{50}: >20 μmol/L)、OATP1B3 (IC_{50}: 14.5 μmol/L)、OCT1 (IC_{50}: 7.34 μmol/L) 及び OCT2 (IC_{50}: 0.346 μmol/L) の輸送活性を、ONO-AG-367 は BCRP (IC_{50}: >300 μmol/L)、OAT3 (IC_{50}: 11.6 μmol/L)、OATP1B1 (IC_{50}: 29.9 μmol/L)、OATP1B3 (IC_{50}: 36.2 μmol/L) 及び OCT2 (IC_{50}: 122 μmol/L) の輸送活性を阻害することが示唆された。

表 2.6.4.7-1. トランスポーター輸送活性に対するセペタプロスト及び ONO-AG-367 の阻害

トランスポーター	セペタプロスト		ONO-AG-367	
	最大阻害率 (%)	IC_{50} (μM) [a]	最大阻害率 (%)	IC_{50} (μM) [a]
BCRP	73	0.643	28	>300
BSEP	NIO	NA	NIO	NA
MDR1	NIO	NA	NIO	NA
MATE1	33	>20	NIO	NA
MATE2-K	NIO	NA	NIO	NA
OAT1	NIO	NA	NIO	NA
OAT3	NIO	NA	94	11.6
OATP1B1	42	>20	88	29.9
OATP1B3	59	14.5	91	36.2
OCT1	79	7.34	NIO	NA
OCT2	98	0.346	68	122

a：各被験物質濃度における平均値（3 例）を使用して算出

NA：該当なし

NIO：阻害せず（阻害率<20%）

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験はない。

2.6.4.9 考察及び結論

サルに ^{3}H-STN1012600 点眼液を単回点眼したとき、房水中にセペタプロストは認められず、放射能の大部分が活性代謝物の ONO-AG-367 であったことから、点眼後セペタプロストは角膜中で極めて速やかに ONO-AG-367 に代謝され、房水及び虹彩毛様体に分布すると考えられた。ヒトエステラーゼを用いた *in vitro* での検討においてセペタプロストは CES1 によって ONO-AG-367 に代謝されたこと、角膜中におけるエステラーゼ活性は角膜上皮において最も高いという報告[(1)]から、セペタプロストは主に角膜上皮で代謝されることが示唆された。サル点眼時の眼組織分布試験において、放射能は投与部位近傍組織である角膜、虹彩、眼瞼結膜に高濃度に分布し、点眼後 0.5 時間に C_{max} に達したのち経時的に減少し、点眼後 24 時間の放射能濃度はいずれの組織においてもそれぞれの C_{max} の 2%以下まで消失した。また、メラニン色素含有組織である虹彩、毛様体及び脈絡膜中放射能濃度はメラニン色素非含有組織と同様の $T_{1/2}$ で経時的に減少したことから、セペタプロスト及びその代謝物のメラニン親和性はないと考えられた。以上より、臨床想定用法である 1 日 1 回で本剤を反復点眼したとき、セペタプロスト及びその代謝物はメラニン色素含有組織を含む各眼組織に蓄積しないと考えられた。

サルに ^{3}H-STN1012600 点眼液を単回点眼したときの全身への吸収は速やかであり、血漿中放射能濃度は点眼後 5 分に C_{max} に達したのち、速やかに減少した。また、サル点眼時の見かけの吸収率は 72.0%であったことから、点眼されたセペタプロスト又はその代謝物の大部分は全身に吸収されると考えられた。また、サル及びラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、血漿中では主に代謝物である ONO-AG-367 及び ONO-AG-450 が認められ、セペタプロストはわずかに認められるのみであったことから、セペタプロストは全身においても速やかに代謝されると考えられた。

サルに STN1012600 点眼液を反復点眼したとき、血漿中 ONO-AG-367 の蓄積及び雌雄差は認められなかった。ラットにセペタプロストを反復静脈内投与したとき、反復投与により雌雄の血漿中 ONO-AG-367 濃度は増加する傾向を示した。また、反復投与後 13 及び 26 週における血漿中 ONO-AG-367 の $T_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}4h}$ 及び AUC_{inf} は雌と比べて雄の方が高い傾向を示した。血漿中 ONO-AG-367 濃度の雌雄差は、投与直後に比べ投与後 0.25 及び 1 時間において顕著に認められたこと、一般的にラットの代謝活性には雌雄差があり、それによる代謝物組成や血漿中未変化体濃度推移の雌雄差が報告されていること[2] [3]から、ラットにおける血漿中 ONO-AG-367 濃度の雌雄差は代謝活性の違いに起因すると推測された。

サルに ^{3}H-STN1012600 点眼液を単回点眼したとき、ほとんどの全身組織において放射能濃度は投与後 0.5 時間に C_{max} を示したのち、速やかに減少した。また、ラットに ^{3}H-セペタプロストを単回静脈内投与したとき、すべての全身組織において放射能濃度は投与後 0.25 時間に C_{max} に達したのち経時的に減少し、投与後 72 時間までにほとんどの組織で定量下限未満となった。サル点眼において各組織中放射能の $T_{1/2}$ は血漿より短かったこと、ラット静脈内投与において投与後 72 時間に放射能濃度が定量された組織の $T_{1/2}$ は血漿と同程度であったことから、セペタプロスト及びその代謝物が全身組織中に残留する可能性は低いと考えられた。また、サル及びラットのいずれにおいても大脳の放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも低かったことから、セペタプロスト及びその代謝物は、血液脳関門を透過し難いと考えられた。

妊娠 18 日のラットに ^{3}H-セペタプロストを単回静脈内投与したとき、母体及び胎児の組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与後 5 分に C_{max} を示した後、経時的に減少した。胎盤及び胎児への放射能の分布が認められたことから、セペタプロスト又はその代謝物が胎盤を通過し胎児に分布することが明らかとなった。

^{3}H-ONO-AG-367 の血清蛋白に対する結合率は、ラットで 78.3%～79.0%、サルで 72.5%～73.5%、ヒトで 83.9%～85.4%を示し、ヒト、ラット及びサルの順に高く、濃度による血清蛋白結合率への影響は認められなかった。また、HSA 溶液及びヒト α_1-AGP 溶液における ^{3}H-ONO-AG-367 の蛋白結合率は、それぞれ 77.8%及び 55.1%～56.7%であったことから、ヒト血清中における主な結合蛋白はアルブミンであると考えられた。第 I 相 PK 試験 (101260007LT) において、本剤を 1 日 1 回、7 日間反復両眼点眼したときの点眼 1 及び 7 日目における血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} の平均値は 13.8 pg/mL（16.0 及び 11.5 pg/mL の平均）であり（2.7.2.2.2.1 項）、ヒト血漿中アルブミン濃度（約 40 mg/mL）[4]及び血漿中 α_1-AGP 濃度（約 1.8 mg/mL）[4]と比較して著しく低いことから、セペタプロストが併用薬剤の血漿蛋白結合に影響を及ぼす可能性は低いと考えら

れた。サルに ^{3}H-STN1012600 点眼液を点眼したとき及びラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したときの放射能の *ex vivo* 血球分配率は経時的に上昇し、投与後 48 時間ではそれぞれ 40.4%及び 76.9%を示した。サル及びラット血漿中 ONO-AG-367 の存在割合は経時的に減少し複数の代謝物が認められたこと、血球分配率が低い時点において血漿中 ONO-AG-367 及び ONO-AG-450 の存在割合が高かったこと、サル及びラットにおける ^{3}H-ONO-AG-367 の *in vitro* 血球分配率はそれぞれ 10.7%～14.1%及び 5.0%～7.6%と低値を示したことから、この *ex vivo* で認められた血球分配率の上昇は血液中で生成された比較的血球に分配されやすい代謝物（ONO-AG-450 の還元体を含む ONO-AG-450 の代謝物）の割合に影響されると考えられた。

各種動物の肝細胞と ^{3}H-セペタプロストをインキュベートし、生成代謝物の比較を行った結果、インキュベーション開始後 4 時間において未変化体であるセペタプロストの存在割合は 1%未満であった。いずれの動物種においても ONO-AG-367 及びそのβ酸化体である ONO-AG-450 が主代謝物として認められ、ヒト特異的代謝物は認められなかった。また、ONO-AG-367 を NADPH 生成系存在下でヒト肝ミクロソームと最大で 2 時間反応させたところ、反応液中 ONO-AG-367 濃度はインキュベーション開始直後から低下しなかった。よって、ONO-AG-367 は CYP によって代謝されず、主な代謝経路はβ酸化であると考えられた。

サルに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、投与放射能の 32.6%が糞中排泄され、66.1%が尿中排泄された。糞中にセペタプロストは存在せず、主代謝物は ONO-AG-450 及び ONO-AG-367 であった。尿中にセペタプロスト及び ONO-AG-367 は存在せず、主代謝物として ONO-AG-450 が認められた。また、サルに ^{3}H-STN1012600 点眼液を点眼したときの尿及び糞中代謝物プロファイルは静脈内投与時と同様であった。ラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、投与放射能の 70.7%が糞中排泄され、26.7%が尿中排泄された。胆汁中にセペタプロストは存在せず、主代謝物として ONO-AG-367 タウリン抱合体及び ONO-AG-450 が認められた。尿中においてもセペタプロストは存在せず、主代謝物として ONO-AG-450 が認められた。糞中においてもセペタプロストは存在せず、主代謝物として ONO-AG-450 還元体、ONO-AG-450 及び ONO-AG-367 が認められた。また、胆管カニュレーションを施したラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 74.6%、22.7%及び 0.4%が排泄されたことから、放射能は胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。以上のことから、セペタプロストは生体内で主に ONO-AG-367 及び ONO-AG-450 に代謝されたのち、これら代謝物が尿及び糞中に排泄されると考えられた。なお、外国で実施された第 I 相試験 (ONO-9054IOU001) において、点眼後 24 時間までの尿中に排泄された ONO-AG-367 は投与量の 10%未満であった（2.7.2.2.2.4 項）ことから、活性代謝物である ONO-AG-367 として尿中に排泄される割合は低く、主に ONO-AG-450 及びその他の代謝物として排泄されると考えられた。

授乳期のラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、乳汁への放射能の移行が認められ、投与されたセペタプロストの一部は、セペタプロスト又はその代謝物として乳汁へ排泄されると考えられた。

セペタプロスト及び ONO-AG-367 の CYP 誘導に関する試験は実施していない。「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬生薬審発 0723 第 6 号、平成 30 年 7 月

23 日）」に掲載されている CYP 誘導薬（リファンピシン等）が *in vitro* 培養肝細胞系で誘導を示すには、少なくとも 10 μmol/L の濃度が必要とされている。本剤を 1 日 1 回 7 日間、反復両眼点眼したときのヒト血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} の平均値は 31.3 pmol/L (13.8 pg/mL) であり、前述の 10 μmol/L と比べて十分低い。したがって、CYP 誘導が関与する薬物相互作用が生じる懸念はないと考えられた。また、ONO-AG-367 の CYP に対する直接的な阻害、又は時間及び代謝依存的な阻害作用は認められなかったことから、代謝阻害が関与する薬物相互作用についても懸念はないと考えられた。

セペタプロスト及び ONO-AG-367 が各種ヒトトランスポーターの基質となる可能性を検討した結果、セペタプロストは BCRP、ONO-AG-367 は MATE2-K、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆されたことから、これらトランスポーターが関与する全身薬物相互作用に関して考察した。ONO-AG-367 は腎排泄に関与するトランスポーターである MATE2-K 及び OAT3 の基質であることが示唆されるものの、外国で実施された第 I 相試験 (ONO-9054IOU001) において点眼後 24 時間までの尿中に排泄された ONO-AG-367 は投与量の 10%未満であった（2.7.2.2.2.4 項）ことから、ONO-AG-367 の主排泄経路は腎排泄でないと考えられた。したがって、ONO-AG-367 に関して腎排泄に関与するトランスポーターである MATE2-K 及び OAT3 を介する全身薬物相互作用の懸念はないと考えられた。また、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である薬物と阻害薬を併用したときの *in vivo* ヒト薬物相互作用について、[redacted]を用いて検索した結果、*in vivo* 典型基質と *in vivo* 典型阻害薬の組み合わせによる基質の薬物動態パラメータの変動は、C_{max} で最大 21 倍、AUC で最大 22 倍の増加であった。セペタプロストの一般毒性試験の無毒性量における血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータとセペタプロストを日本人に反復両眼点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータとの比較により算出した安全性マージン（表 2.6.4.9-1）は、C_{max} で 53～241 倍、AUC では 27～82 倍であったことから、仮に OATP1B1 又は OATP1B3 阻害薬がセペタプロストと併用され血漿中 ONO-AG-367 濃度が増加した場合においても、全身性の有害事象が生じる可能性は極めて低いと推察された。

続いて、眼局所におけるこれらトランスポーターが関与する薬物相互作用に関して考察した。[redacted]を用いて、STN1012600 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤 (betaxol, bimatoprost, dorzolamide, brimonidine, brinzolamide, bunazosin, carteolol, distigmine, isopropyl unoprostone, latanoprost, levobunolol, nipradilol, omidenepag isopropyl, pilocarpine, ripasudil, tafluprost, timolol, travoprost) が、セペタプロスト及び ONO-AG-367 が基質と示唆されるトランスポーター（BCRP、MATE2-K、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3）に影響するか否かを検索した結果、omidenepag isopropyl 及びその活性代謝物である omidenepag が MATE2-K、OAT3、OATP1B3 及び OATP1B3 の輸送活性を阻害することを示唆する報告が存在した（[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）。点眼後の薬物の眼内移行経路として知られている角膜において、MATE2-K、OAT3 及び OATP1B1 の mRNA は角膜中に発現が確認されている各種トランスポーター群と比較して相対的に発現量が低い[5]。また、OATP1B3 の mRNA の発現は高く認められている[5]。しかしながら、omidenepag isopropyl 及び omidenepag の MATE2-K、OAT3 及び OATP1B3 に対する阻害活性は低いことから ($IC_{50} \geqq 5$ μmol/L)[6]、眼局所においてセペタプロスト及び ONO-AG-367 との薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いと推察された。以上のことから、セペタプロスト及び ONO-AG-367 がこれ

らトランスポーターの基質となることの臨床的な意義は低いと考えられた。

表 2.6.4.9-1. 血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータから算出した安全性マージン

試験	性別	無毒性量 (μg/kg/day)	C_{max} (pg/mL)	ヒトにおける C_{max} との乖離幅	$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	ヒトにおける AUC との乖離幅
ラット 13 週反復	雄	1	2400	174	619	74
	雌		1760	128	336	40
ラット 26 週反復	雄	0.4	725	53	227	27
	雌	2	3330	241	691	82
ヒトに 0.002%を 1 日 1 回両眼点眼時[a]			13.8	-	8.42 ($AUC_{0\text{-}2h}$)	-

各値は平均値

a：点眼 1 及び 7 日目の血漿中 ONO-AG-367 のパラメータの平均値

セペタプロスト及び ONO-AG-367 が各種ヒトトランスポーターの輸送活性を阻害する可能性を検討した結果、セペタプロストは BCRP、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2、ONO-AG-367 は BCRP、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 輸送活性に対する阻害が示唆された。「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬生薬審発 0723 第 6 号、平成 30 年 7 月 23 日）」に従って、本剤を 1 日 1 回反復点眼したときのセペタプロスト及び ONO-AG-367 によるトランスポーター阻害作用が併用薬の消化管吸収及び全身クリアランスに影響を及ぼす可能性を評価した。その結果、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の循環血中最大濃度、最大非結合型循環血中濃度及び肝臓入り口の最大非結合型血中濃度を阻害が示唆される各トランスポーターの IC_{50} 値で除した値を基にしたパラメータ値は、各トランスポーター阻害薬のカットオフ基準値をいずれも下回っていた（表 2.6.4.9-2）。以上のことから、本剤及びこれらトランスポーター基質となる薬物が併用投与された場合、セペタプロスト及び ONO-AG-367 が各トランスポーターの輸送活性を阻害することによって全身薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと考えられた。

続いて、眼局所におけるこれらのトランスポーターが関与する薬物相互作用に関して考察した。[redacted]を用いて、STN1012600 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤 (betaxol, bimatoprost, dorzolamide, brimonidine, brinzolamide, bunazosin, carteolol, distigmine, isopropyl unoprostone, latanoprost, levobunolol, nipradilol, omidenepag isopropyl, pilocarpine, ripasudil, tafluprost, timolol, travoprost) が、セペタプロスト及び ONO-AG-367 において輸送活性の阻害が示唆される BCRP、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の基質となるか検索した結果、betaxol、carteolol 及び timolol が OCT1 及び OCT2、omidenepag isopropyl の活性代謝物である omidenepag が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることを示す報告が存在した（[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）。点眼後の薬物の眼内移行経路である角膜において OATP1B1、OCT1 及び OCT2 の mRNA は角膜中に発現が確認されている各種トランスポーター群と比較して相対的に発現量が低

い[5]。また、OATP1B3 の mRNA 発現が高く認められている[5]。しかしながら、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 に対する阻害活性は低いことから (IC_{50}≧ 7.34 μmol/L) 、薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いと推察された。セペタプロストの OCT2 阻害活性は他と比較して高い (IC_{50} = 0.346 μmol/L) ものの、点眼後セペタプロストは角膜中で極めて速やかに ONO-AG-367 に代謝されることから、セペタプロストが OCT2 を阻害することにより併用薬の薬物動態に影響及ぼす可能性は低いと考えられた。以上より、本剤とこれらのトランスポーターにより輸送されることが知られている薬剤との併用による薬物相互作用の懸念はないと考えられ、これらのことから、セペタプロスト及び ONO-AG-367 がこれらトランスポーターを阻害することの臨床的な意義は低いと考えられた。

表 2.6.4.9-2. 各種トランスポーターへの阻害作用による全身薬物相互作用リスクの見積もり

トランスポーター	薬物相互作用リスク判定基準	薬物相互作用リスク判定基準値	
		セペタプロスト	ONO-AG-367
BCRP	$[I]/IC_{50}\geq 10$	0.0258	$<5.53\times10^{-5}$
MATE1	$1+(\text{unbound } C_{max}/K_i)\geq 1.02$	1	—
OATP1B1	$1+f_{u,b}\times I_{inlet,max}/K_i\geq 1.1$	1.000002	1.000002
OATP1B3		1.000003	1.000001
OAT3	$1+(\text{unbound } C_{max}/K_i)\geq 1.1$	1	1.000003
OCT2		1	1.0000003

[I]：本剤を 50 μL ずつ両眼に点眼したときの投与量（セペタプロストとしてモル換算）を 250 mL で除することにより算出し、ONO-AG-367 を評価する場合はセペタプロストがすべて ONO-AG-367 に変換されたと仮定した

K_i：阻害定数（代替として IC_{50} を用いた）

C_{max}：セペタプロストは 0 ng/mL、ONO-AG-367 は 13.8 ng/mL とした

$f_{u,b}$：血中非結合率（セペタプロストは取り得る最大値である 1 とし、ONO-AG-367 は血清蛋白結合率 0.839 と血球分配率 0 より計算し 0.161 とした）

Q_h：総肝血流量（97 L/h とした） k_a：吸収速度定数（0.1 min^{-1} とした）F_g：腸の膜で初回通過効果を受けない薬物の割合

F_a：腸の膜を透過する薬物の割合、消化管吸収率

$I_{inlet,\,max} = C_{max} + (k_a \times$ 投与量 $\times F_a F_g/Q_h)$：肝臓入り口の血液中での推定最大阻害薬濃度（$F_a F_g$ を 1 とした）

－：該当なし

以上、非臨床薬物動態試験によって、セペタプロストは投与後速やかに加水分解を受け、主として活性代謝物である ONO-AG-367 として眼組織及び血漿中に存在し、さらに代謝されて速やかに生体から排泄されると考えられた。また、反復点眼によりセペタプロストあるいはその代謝物の全身組織及び眼組織への蓄積性が低いと考えられた。

2.6.4.10 図表

本文中に記載。

2.6.4.11 参考文献一覧

(1) Lee VH, Morimoto KW, Stratford RE Jr. Esterase distribution in the rabbit cornea and its implications in ocular drug bioavailability. Biopharm Drug Dispos 1982;3:291-300.

(2) Santa Maria C, Machado A. Changes in some hepatic enzyme activities related to phase II drug metabolism in male and female rats as a function of age. Mech Ageing Dev 1988;44:115-125.

(3) Kawai K, Kawasaki-Tokui Y, Odaka T, Tsuruta F, Kazui M, Iwabuchi H, et al. Disposition and metabolism of the new oral antidiabetic drug troglitazone in rats, mice and dogs.Arthneimittelforschung Drug Res 1997;47:356-368.

(4) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm. Res 1993, 10(7):1093-1095.

(5) Dahlin A, Geier E, Stocker SL, Cropp CD, Grigorenko E, Bloomer M, et al. Gene expression profiling of transporters in the solute carrier and ATP-binding cassette superfamilies in human eye Substructures. Mol Pharm. 2013;10:650-663.

(6) 参天製薬株式会社. エイベリス®点眼液 0.002%/ エイベリス®ミニ点眼液 0.002% 医薬品インタビューフォーム. 2022 年 5 月改訂（第 7 版）

目次

2.6.5 薬物動態試験 2
2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：点眼 6
2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：静脈内投与 10
2.6.5.5 薬物動態試験： 分布 12
2.6.5.6 薬物動態試験： 蛋白結合及び血球分配 18
2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 22
2.6.5.8 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro* 25
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： 推定代謝経路 34
2.6.5.11 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害 35
2.6.5.12 薬物動態試験： 排泄 37
2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 40
2.6.5.14 薬物動態試験： 薬物相互作用 41
2.6.5.14 薬物動態試験： 薬物相互作用（続き） 42
2.6.5.15 薬物動態試験： その他 43

Confidential

2.6.5 薬物動態試験

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD への記載箇所
吸収					
単回投与	サル	点眼、静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1
反復投与	サル	点眼	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.3.2-4
反復投与	ラット	静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.3.2-10
分布					
単回投与後の眼組織・全身組織分布	サル	点眼、静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1
単回投与後の全身組織分布	ラット	静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2
単回投与後の妊娠動物・胎盤透過性・胎仔分布	ラット	静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.3-2
蛋白結合	ラット、サル、ヒト	*In vitro*	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1

Confidential

2.6.5.1　　**薬物動態試験：　一覧表（続き）**

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD への記載箇所
血球分配	ラット、サル、ヒト	*In vitro*	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1
単回投与後の血球分配	サル	点眼	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1
単回投与後の血球分配	ラット	静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2
代謝					
代謝物プロファイル及び構造推定	ラット、イヌ、サル、ヒト肝細胞	*In vitro*	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.4-1
単回投与後の代謝物プロファイル及び構造推定	サル	点眼、静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.4-3
単回投与後の代謝物プロファイル及び構造推定	ラット	静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.4-2
代謝安定性	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	アメリカ [redacted]	[redacted]	4.2.2.4-4
代謝酵素推定	ヒト組み換え CES1 及び CES2、ヒト赤血球由来 AChE、ヒト血清由来 BChE	*In vitro*	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.4-5
代謝酵素阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	アメリカ [redacted]	[redacted]	4.2.2.4-6

Confidential

2.6.5.1　　**薬物動態試験：　一覧表（続き）**

排泄					
単回投与後の尿及び糞中排泄	サル	点眼、静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1
単回投与後の胆汁、尿及び糞中排泄	ラット	静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2
単回投与後の乳汁中排泄	ラット	静脈内	日本 [redacted]	[redacted]	4.2.2.3-2
薬物相互作用					
トランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害	ヒトトランスポーター発現系細胞、膜小胞	*In vitro*	ハンガリー [redacted]	[redacted]	4.2.2.6-1

Confidential

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

生体試料		前処理法	測定方法	測定対象	定量範囲 (pg/mL) /凍結保存安定性	試験番号	CTD への記載箇所
由来	試料名及び試料量						
ラット	血漿 50 μL	固相抽出	LC-MS/MS	ONO-AG-367	2 – 2000 / 92 日	[redacted] [redacted]	4.2.2.1-1 4.2.2.1-2
サル	血漿 50 μL	固相抽出	LC-MS/MS	セペタプロスト ONO-AG-367	10 – 10000 / 92 日 2 – 2000 / 92 日	[redacted] [redacted]	4.2.2.1-3 4.2.2.1-4

Confidential

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：点眼

2.6.5.3.1 サル単回点眼

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統		サル/カニクイ	分析対象	放射能
性別/動物数		雄/1	分析方法	LSC
給餌		非絶食	試料	血漿
放射性核種		^{3}H	試験番号	[redacted]
比放射能		277 GBq/mmol	CTD における記載箇所	4.2.2.2-1
投与方法		単回点眼（両眼）	単回静脈内	
溶媒/投与形態		点眼液	[redacted] を含む生理食塩液/溶液	
投与液濃度		0.008%	10 μg/mL	
投与量		4.8 μg/動物（30 μL/眼）	10 μg/kg	
測定時点		5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 10, 24 及び 48 h	2, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 10, 24 及び 48 h	
血漿中放射能濃度(ng eq./mL)				
時間	2 min	–	8.27	
	5 min	1.95	8.61	
	15 min	1.68	9.15	
	30 min	1.06	7.15	
	1 h	0.351	4.36	
	2 h	0.149	1.63	
	4 h	0.0759	0.413	
	6 h	0.0209	0.249	
	10 h	0.0194	0.129	
	24 h	0.00538	0.100	
	48 h	BLQ	0.0399	

Confidential

2.6.5.3.1　　サル単回点眼（続き）

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

薬物動態パラメータ		
投与方法	単回点眼（両眼）	単回静脈内
T_{max} (h)	0.083	0.25
C_{max} (ng eq./mL)	1.95	9.15
$T_{1/2}$ (h)	8.7[a]	22[b]
AUC_t (ng eq.·h/mL)	1.81[c]	16.1[d]
AUC_{inf} (ng eq.·h/mL)	1.88	17.4
F_{app} (%)	72.0	–

各値は 1 例の結果

–：該当なし

BLQ：定量下限未満（バックグラウンド値の 2 倍未満）

eq.：^{3}H-セペタプロスト当量

a：β 相（点眼後 6 h から 24 h の間）における消失半減期

b：β 相（投与後 10 h から 48 h の間）における消失半減期

c：点眼後 0 h から 24 h までの濃度-時間曲線下面積

d：投与後 0 h から 48 h までの濃度-時間曲線下面積

Confidential

2.6.5.3.2 サル 39 週間反復点眼

被験物質：セペタプロスト

動物種/系統	サル/カニクイ	分析対象	セペタプロスト、ONO-AG-367
性別/動物数	雄/3 又は 5、雌/3 又は 5、各点眼液濃度	分析方法	LC-MS/MS
給餌	非絶食	試料	血漿
溶媒/投与形態	点眼液	試験番号	[redacted]
点眼液濃度	0.003%、0.005%及び 0.01%	CTD における記載箇所	4.2.3.2-4
投与方法	反復左眼点眼（6 時間間隔で 1 日 2 回、39 週間）		
投与量	1.8, 3, 6 μg/動物/日（30 μL/眼/回）		
測定時点	第 1 日：1 回目投与後 0.083, 0.25, 1, 6 h、2 回目投与後 0.083, 0.25, 1, 18 h 第 273 日：投与前, 1 回目投与後 0.083, 0.25, 1, 6 h、2 回目投与後 0.083, 0.25, 1, 18 h		

薬物動態パラメータ/測定対象物質		セペタプロスト					
性別		雄			雌		
点眼液濃度 (%)		0.003	0.005	0.01	0.003	0.005	0.01
第 1 日	$C_{max0\text{-}6h}$ (pg/mL)	0	16.3±28.2	14.6±13.4[a]	0	0	10.2±10.1[a]
	$C_{max6\text{-}24h}$ (pg/mL)	3.57±6.18	12.5±3.1	21.7±16.2[a]	0	7.40±6.41	14.9±15.0[a]
	$T_{max0\text{-}6h}$ (h)	NC	0.250 (0.250, 0.250)	0.250[a] (0.250, 0.250)	NC	NC	0.250[a] (0.250, 0.250)
	$T_{max6\text{-}24h}$ (h)	6.250 (6.250, 6.250)	6.250 (6.083, 6.250)	6.250[a] (6.250, 6.250)	NC	6.083 (6.083, 6.083)	6.083[a] (6.083, 6.250)
	$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	0	8.00±13.86	7.98±7.31[a]	0	0	5.48±5.67[a]
	$AUC_{6\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	1.64±2.83	5.08±3.86	11.9±9.3[a]	0	4.15±3.60	7.68±7.97[a]
第 273 日	$C_{max0\text{-}6h}$ (pg/mL)	0	4.27±7.39	15.5±11.2[a]	0	0	8.14±11.54[a]
	$C_{max6\text{-}24h}$ (pg/mL)	0	4.97±8.60	12.4±7.4[a]	0	0	7.30±10.09[a]
	$T_{max0\text{-}6h}$ (h)	NC	0.250 (0.250, 0.250)	0.250[a] (0.083, 0.250)	NC	NC	0.167[a] (0.083, 0.250)
	$T_{max6\text{-}24h}$ (h)	NC	6.250 (6.250, 6.250)	6.167[a] (6.083, 6.250)	NC	NC	6.167[a] (6.083, 6.250)
	$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	0	1.96±3.39	8.52±6.33[a]	0	0	3.87±5.33[a]
	$AUC_{6\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	0	2.75±4.77	5.79±4.70[a]	0	0	3.53±4.93[a]

Confidential

2.6.5.3.2 サル 39 週間反復点眼（続き）

被験物質：セペタプロスト

薬物動態パラメータ/測定対象物質		ONO-AG-367					
性別		雄			雌		
点眼液濃度 (%)		0.003	0.005	0.01	0.003	0.005	0.01
第 1 日	$C_{max0\text{-}6h}$ (pg/mL)	401±126	703±76	1410±340[a]	446±35	734±117	1060±270[a]
	$C_{max6\text{-}24h}$ (pg/mL)	585±209	879±102	1940±400[a]	540±30	776±156	1300±370[a]
	$T_{max0\text{-}6h}$ (h)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083[a] (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083[a] (0.083, 0.083)
	$T_{max6\text{-}24h}$ (h)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083[a] (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083[a] (6.083, 6.083)
	$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	207±20	403±38	732±120[a]	246±49	389±49	623±187[a]
	$AUC_{6\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	309±26	529±78	1090±180[a]	364±90	548±76	890±303[a]
第 273 日	$C_{max0\text{-}6h}$ (pg/mL)	412±90	595±70	1400±510[a]	519±30	776±71	1480±590[a]
	$C_{max6\text{-}24h}$ (pg/mL)	290±22	458±74	1310±460[a]	466±91	858±39	1270±450[a]
	$T_{max0\text{-}6h}$ (h)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083[a] (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083 (0.083, 0.083)	0.083[a] (0.083, 0.083)
	$T_{max6\text{-}24h}$ (h)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083[a] (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083 (6.083, 6.083)	6.083[a] (6.083, 6.083)
	$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	203±35	331±18	673±161[a]	218±22	338±24	627±270[a]
	$AUC_{6\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	236±66	422±104	870±177[a]	301±89	466±37	778±183[a]

各値は平均値±標準偏差（3 例、ただし a：5 例）

T_{max} は中央値（最小値, 最大値）（3 例、ただし a：5 例）

NC：算出せず（全例で T_{max} が算出できなかったため）

点眼は 6 時間間隔とし、投与前（第 273 日のみ）、1 回目点眼後 0.083、0.25、1 及び 6 h（2 回目点眼の直前）、2 回目点眼後 0.083、0.25、1 及び 18 h（それぞれ 1 回目点眼後 6.083、6.25、7 及び 24 h）の血漿中濃度を測定

Confidential

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：静脈内投与

2.6.5.4.1 ラット 26 週間反復静脈内投与

被験物質：セペタプロスト

動物種/系統	ラット/SD	分析対象	ONO-AG-367
性別/動物数	雄/7 又は 8、雌/8、各投与量	分析方法	LC-MS/MS
給餌	非絶食	試料	血漿
溶媒/投与形態	[redacted] を含む生理食塩液/溶液	試験番号	[redacted]
投与方法	反復静脈内投与（1 日 1 回、26 週間）	CTD における記載箇所	4.2.3.2-10
投与量	0.4, 2, 10 μg/kg/日		
測定時点	第 1 日：投与後 1, 5, 15 min, 1, 2, 4 h　第 13 週及び第 26 週：投与前, 投与後 1, 5, 15 min, 1, 2, 4 h		

薬物動態パラメータ/測定対象物質		ONO-AG-367					
性別		雄			雌		
投与量 (μg/kg/日)		0.4	2	10	0.4	2	10
投与初日	C_{max} (pg/mL)	509	2650	10800	548	2170	10300
	T_{max} (h)	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
	$T_{1/2}$ (h)	NC	0.132	0.159	NC	0.122	0.122
	$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	99.4	484	2530	95.0	384	2190
	AUC_{inf} (pg·h/mL)	NC	481	2530	NC	383	2180
第 90 日	C_{max} (pg/mL)	683	4150	17300	781	3180	14400
	T_{max} (h)	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
	$T_{1/2}$ (h)	0.170	0.177	0.207	0.164	0.163	0.186
	$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	195	1000	4980	147	580	3330
	AUC_{inf} (pg·h/mL)	192	1000	4970	146	573	3330
第 181 日	C_{max} (pg/mL)	725	4150	21400[a]	774	3330	19300
	T_{max} (h)	0.017	0.017	0.017[a]	0.017	0.017	0.017
	$T_{1/2}$ (h)	0.185	0.200	0.208[a]	0.157	0.143	0.192
	$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	227	1130	5860[a]	131	691	4130
	AUC_{inf} (pg·h/mL)	224	1130	5840[a]	129	685	4130

Confidential

各値は血漿中濃度の平均値（4 例、ただし a：投与前、投与後 0.083、1 及び 4 h は 3 例）から算出し、SD は算出せず

NC：算出せず（消失相が確認できなかったため）

Confidential

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布

2.6.5.5.1 サル単回点眼時の眼組織及び全身組織分布

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統	サル/カニクイ	点眼液濃度	0.008%
性別/動物数	雄/2、各測定時点	投与量	4.8 μg/動物（30 μL/眼）
給餌	非絶食	分析対象	放射能
放射性核種	^{3}H	分析方法	LSC
比放射能	277 GBq/mmol	測定時点	0.5, 2, 4, 8, 24 及び 48 h
溶媒/投与形態	点眼液	試験番号	[redacted]
投与方法	単回点眼（両眼）	CTD における記載箇所	4.2.2.2-1

組織/時間	眼組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)						$T_{1/2}$[a]
	0.5 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	(h)
房水	40.3	74.4	47.0	7.76	0.0586	0.00790	4.2
眼瞼結膜	82.0	10.4	2.70	0.673	0.107	0.128	NC
眼球結膜	40.5	3.65	2.77	0.329	0.0389	0.0781	NC
脈絡膜	27.8	8.53	6.75	0.967	0.0407	0.0174	7.3
角膜	755	611	297	49.1	1.77	0.609	6.6
虹彩	143	67.1	70.3	14.6	0.487	0.120	6.0
毛様体	71.4	40.1	21.3	5.18	0.0775	0.0302	5.7
水晶体	5.00	1.62	1.71	0.648	0.0980	0.0702	13
硝子体	4.43	0.516	0.330	0.149	0.0112	BLQ	NC
網膜	9.12	1.39	1.84	0.198	0.00948	BLQ	NC
強膜	77.6	25.5	10.4	2.33	0.131	0.0627	8.1

Confidential

2.6.5.5.1　　サル単回点眼時の眼組織及び全身組織分布（続き）

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

組織/時間	全身組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)						$T_{1/2}$[a]
	0.5 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	(h)
血漿	1.01	0.0759	0.0440	0.0200	0.00535	0.00460	20
血液	0.652	0.0470	0.0300	0.0124	0.00391	0.00491	NC
顎下腺	0.317	0.0162	0.0722	BLQ	0.00349	0.00517	NC
舌下腺	0.295	0.0293	0.0195	BLQ	0.00241	BLQ	NC
耳下腺	0.413	0.0157	0.0239	BLQ	0.00665	BLQ	NC
鼻粘膜	0.827	0.552	0.0862	0.0885	0.00850	0.00910	13
甲状腺	0.170	0.0104	0.0105	BLQ	0.00320	0.00200	NC
大脳	0.0761	BLQ	0.00600	BLQ	0.00237	BLQ	NC
白色脂肪	0.170	BLQ	0.0191	BLQ	BLQ	BLQ	NC
胸腺	0.205	0.0118	0.00900	BLQ	BLQ	BLQ	NC
心臓	0.408	0.0235	0.0364	0.00336	0.00276	BLQ	NC
肺	0.682	0.0507	0.0225	0.0200	0.00785	0.00406	18
肝臓	8.72	0.645	0.272	0.276	0.0605	0.0233	12
胆嚢	2.52	3.06	0.669	1.05	0.122	0.0764	11
胆嚢内胆汁	15.3	55.5	21.4	24.0	5.29	2.37	12
腎臓	39.2	0.779	0.378	0.282	0.101	0.0424	15
副腎	0.653	0.0186	0.0147	0.00593	0.00248	0.00817	NC
脾臓	0.277	0.0131	0.0118	BLQ	0.00219	0.00654	NC
膵臓	0.398	0.0174	0.0263	0.00381	0.00432	BLQ	NC
骨格筋	0.167	0.00576	0.00596	BLQ	BLQ	0.00620	NC

Confidential

2.6.5.5.1　サル単回点眼時の眼組織及び全身組織分布（続き）

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

組織/時間	全身組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)						$T_{1/2}$[a]
	0.5 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	(h)
皮膚	0.212	0.0365	0.0133	0.00560	0.0189	0.0193	NC
大腿骨	0.0344	BLQ	0.00270	BLQ	BLQ	BLQ	NC
精巣	0.278	0.0183	0.0223	BLQ	0.00369	BLQ	NC
胃	3.52	0.141	0.186	0.0409	0.0128	0.00376	12
小腸	1.50	1.51	0.560	0.122	0.0180	0.0150	14
大腸	0.295	1.03	0.681	2.14	0.211	0.0180	5.9
膀胱	0.988	0.184	0.149	0.0236	0.0133	0.00257	12

各値は平均値（2 例）

eq.：^{3}H-セペタプロスト当量

BLQ：定量下限未満（バックグラウンド値の 2 倍未満）

NC：算出せず（消失相が確認できなかったため）

a：$T_{1/2}$ は各組織中放射能濃度の平均値から算出し、算出時間範囲は 8～48 h

Confidential

2.6.5.5.2 ラット静脈内投与時の全身組織分布

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統	ラット/SD	投与量	10 μg/kg
性別/動物数	雄/3、各測定時点	分析対象	放射能
給餌	非絶食	分析方法	LSC
放射性核種	^{3}H	測定時点	0.25, 1, 4, 24, 48 及び 72 h
比放射能	277 GBq/mmol	試験番号	[redacted]
溶媒/投与形態	[redacted] を含む生理食塩液/溶液	CTD における記載箇所	4.2.2.2-2
投与方法	単回静脈内		

組織/時間	放射能濃度 (ng eq./g or mL)					$T_{1/2}$[a]
	0.25 h	1 h	24 h	48 h	72 h	(h)
血漿	6.44±1.7	0.736±0.041	0.0197±0.0028	0.00636±0.00103	0.00532±0.00092	25
血液	4.33±1.09	0.525±0.035	0.0253±0.0016	0.0172±0.0015	0.0099±0.00055	35
大脳	0.84±0.243	0.0487±0.0075	BLQ	BLQ	BLQ	NC
小脳	0.851±0.173	0.0494±0.0056	0.00248±0.00215	0.00124±0.00214	BLQ	NC
脳下垂体	1.5±1.17	0.178±0.019	BLQ	BLQ	BLQ	NC
脊髄	0.798±0.157	0.121±0.005	BLQ	0.00137±0.00237	BLQ	NC
眼球	0.657±0.091	0.156±0.018	0.00156±0.0027	0.00116±0.00201	BLQ	NC
甲状腺	2.47±0.52	0.218±0.014	BLQ	0.0136±0.0235	BLQ	NC
顎下腺	3.69±1.06	0.179±0.005	0.00921±0.00153	0.00459±0.00402	BLQ	NC
胸腺	1.29±0.34	0.0981±0.0134	0.00776±0.00159	0.00172±0.00297	BLQ	NC
心臓	3.61±1.24	0.262±0.041	0.00601±0.00521	0.00483±0.00419	BLQ	NC
肺	3.84±0.87	0.387±0.017	0.0175±0.0009	0.0153±0.0014	0.00472±0.0041	25
肝臓	73.8±7.1	15.7±0.9	0.321±0.046	0.0458±0.0075	0.0233±0.0008	13

Confidential

2.6.5.5.2 ラット静脈内投与時の全身組織分布（続き）

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

組織/時間	放射能濃度 (ng eq./g or mL)					$T_{1/2}$[a]
	0.25 h	1 h	24 h	48 h	72 h	(h)
腎臓	70.2±17.1	9.19±1.39	0.151±0.032	0.0609±0.0102	0.0404±0.0027	25
副腎	3.65±1.19	0.237±0.033	BLQ	0.00683±0.01184	BLQ	NC
脾臓	1.55±0.36	0.192±0.068	0.0143±0.0053	0.0123±0.0023	0.00278±0.00482	20
膵臓	3.43±1.42	0.292±0.107	0.0158±0.0056	0.00462±0.00434	BLQ	NC
白色脂肪	1.08±0.33	0.103±0.016	BLQ	BLQ	BLQ	NC
骨格筋	3.34±0.39	0.154±0.027	0.00606±0.00526	BLQ	BLQ	NC
皮膚	2.60±0.78	0.36±0.029	0.0433±0.0064	0.0344±0.0078	0.0166±0.0036	35
大腿骨	0.546±0.049	0.0887±0.0249	0.00243±0.0042	0.00385±0.00337	BLQ	NC
骨髄	1.61±0.47	0.160±0.047	0.00727±0.01259	BLQ	BLQ	NC
腸間膜リンパ節	2.22±0.36	0.741±0.231	0.0188±0.0032	0.00875±0.00037	BLQ	NC
精巣	1.74±0.36	0.254±0.019	0.00268±0.00464	0.00185±0.00320	BLQ	NC
精巣上体	1.63±0.39	0.293±0.075	0.00575±0.00498	0.00639±0.00172	BLQ	NC
前立腺	1.82±0.62	0.294±0.136	0.00223±0.00386	0.00408±0.00362	BLQ	NC
精嚢	0.961±0.296	0.108±0.008	0.00727±0.00643	0.00450±0.00402	BLQ	NC
食道	2.12±0.66	0.505±0.463	0.0103±0.009	0.00687±0.00076	BLQ	NC
胃	3.61±1.09	0.331±0.165	0.00827±0.00731	0.00603±0.00153	BLQ	NC
小腸	4.97±0.86	3.86±1.22	0.161±0.06	0.0119±0.0020	BLQ	NC
大腸	2.05±0.29	0.585±0.237	1.54±0.34	0.105±0.039	0.0143±0.0167	7.1
膀胱	47.2±11.8	15.1±8.7	0.045±0.0175	BLQ	BLQ	NC

Confidential

各値は平均値±標準偏差（3 例）

BLQ：定量下限未満（バックグラウンド値の 2 倍未満）

NC：算出せず（消失相が確認できなかったため）

a：$T_{1/2}$ は各組織中放射能濃度の平均値から算出し、算出時間範囲は 24～72 h

Confidential

2.6.5.6 薬物動態試験： 蛋白結合及び血球分配

2.6.5.6.1 蛋白結合

被験物質：^{3}H-ONO-AG-367

試験系	*In vitro*		
試験方法	限外ろ過法		
試料	ラット、サル及びヒト血清、HSA 溶液 (43 mg/mL)、ヒト α_1-AGP 溶液 (1 mg/mL)		
放射性核種/比放射能	^{3}H/277 GBq/mmol		
分析対象	放射能		
分析法	LSC		
試験番号	[redacted]		
CTD への記載箇所	4.2.2.3-1		
試料/薬物濃度	蛋白結合率 (%)		
	0.3 ng/mL	3 ng/mL	30 ng/mL
ラット血清	78.3±3.9	79.0±1.0	78.7±1.3
サル血清	73.1±1.1	72.5±1.5	73.5±1.0
ヒト血清	83.9±2.8	85.2±2.5	85.4±2.2
HSA 溶液	77.8±0.8	77.8±1.0	77.8±0.4
ヒト α_1-AGP 溶液	55.1±2.7	55.8±2.4	56.7±1.3

各値は平均値±標準偏差（4 例）

Confidential

2.6.5.6.2 *In vitro* 血球分配

被験物質：^{3}H-ONO-AG-367

試験系	*In vitro*		
試験方法	血液に被験物質（最終濃度：0.3～30 ng/mL）を添加後 37°C で 30 分間インキュベート		
試料	ラット、サル及びヒト血液		
放射性核種/比放射能	^{3}H/277 GBq/mmol		
分析対象	放射能		
分析法	LSC		
試験番号	[redacted]		
CTD への記載箇所	4.2.2.3-1		
動物種/薬物濃度	血球分配率 (%)		
	0.3 ng/mL	3 ng/mL	30 ng/mL
ラット	5.5±2.3	7.6±0.7	5.0±1.5
サル	14.1±1.9	11.7±3.6	10.7±4.2
ヒト[a]	0	0.4±0.8	0

各値は平均値±標準偏差（4 例）

a：ヘマトクリット値 ＝36%～47%

Confidential

2.6.5.6.3 サル *ex vivo* 血球分配

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統	サル/カニクイ			投与量		4.8 μg/動物（30 μL/眼）
性別/動物数	雄/2			分析対象		放射能
給餌	非絶食			分析方法		LSC
放射性核種	^{3}H			試料		血液、血漿
比放射能	277 GBq/mmol			測定時点		0.5, 2, 4, 8, 24 及び 48 h
溶媒/投与形態	点眼液			試験番号		[redacted]
投与方法	単回点眼（両眼）			CTD における記載箇所		4.2.2.2-1
点眼液濃度	0.008%					
時間	0.5 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
血球分配率 (%)	6.0	0	7.0	7.1	23.5	40.4

各値は平均値（2 例）

Confidential

2.6.5.6.4 ラット *ex vivo* 血球分配

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統	ラット/ SD			投与量	10 μg/kg
性別/動物数	雄/3			分析対象	放射能
給餌	非絶食			分析方法	LSC
放射性核種	^{3}H			試料	血液、血漿
比放射能	277 GBq/mmol			測定時点	0.5, 1, 24, 48 及び 72 h
溶媒/投与形態	[redacted] を含む生理食塩液/溶液			試験番号	[redacted]
投与方法	単回静脈内			CTD における記載箇所	4.2.2.2-2
時間	0.25 h	1 h	24 h	48 h	72 h
血球分配率 (%)	7.0±3.3	13.3±3.6	52.3±7.2	76.9±2.7	66.7±8.3

各値は平均値±標準偏差（3 例）

Confidential

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 ラット胎盤通過性及び胎児分布

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統	妊娠ラット/SD		投与量	10 μg/kg
性別/動物数	雌/4、各測定時点		分析対象	放射能
給餌	非絶食		分析方法	LSC
放射性核種	^{3}H		測定時点	0.083, 0.25, 1 及び 6 h
比放射能	277 GBq/mmol		試験番号	[redacted]
溶媒/投与形態	[redacted] を含む生理食塩液/溶液		CTD における記載箇所	4.2.2.3-2
投与方法	単回静脈内			
組織/時間	組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)			
	0.083 h	0.25 h	1 h	6 h
血漿	7.97±1.30	10.1±2.1	1.24±0.74	0.0507±0.0127
血液	5.86±0.81	6.66±0.90	0.869±0.459	0.0514±0.0074
脳	1.65±0.10	0.935±0.137	0.0839±0.0525	BLQ
心臓	12.7±1.6	5.55±0.73	0.735±0.738	0.0208±0.0043
肺	8.76±1.97	6.22±1.12	0.946±0.751	0.0494±0.0073
肝臓	61.2±2.7	66.5±8.2	14.1±4.7	0.781±0.470
腎臓	77.1±6.3	96±14.5	10.8±4.6	0.352±0.113
乳腺	4.32±0.61	3.57±0.31	0.568±0.355	0.0227±0.0063
子宮	5.02±0.81	4.15±0.92	1.18±0.39	0.108±0.028
卵巣	26.8±5.0	11.8±1.3	2.04±0.77	0.201±0.045
胎盤	4.26±1.30	2.92±1.08	0.604±0.123	0.0330±0.0150

Confidential

2.6.5.7.1　　ラット胎盤通過性及び胎児分布（続き）

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

組織/時間	組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)			
	0.083 h	0.25 h	1 h	6 h
羊水	0.106±0.023	0.115±0.048	0.134±0.135	0.0157±0.0108
胎児（全身）	1.66±0.62	1.1±0.33	0.447±0.136	0.0206±0.0166
胎児血漿	1.68±0.45	1.13±0.35	0.479±0.131	0.0169±0.0205
胎児血液	1.51±0.49	1.02±0.41	0.414±0.035	BLQ
胎児脳	0.927±0.276	0.648±0.156	0.134±0.027	0.00591±0.00442
胎児心臓	1.92±0.66	1.14±0.41	0.346±0.069	0.00770±0.00914
胎児肺	2.23±0.86	1.39±0.83	0.328±0.047	0.0245±0.0164
胎児肝臓	3.78±1.32	2.89±1.94	0.814±0.377	0.0432±0.0395
胎児腎臓	1.56±0.58	1.01±0.47	0.436±0.151	0.0934±0.0451

各値は平均値±標準偏差（4 例）

BLQ：定量下限未満（バックグラウンド値の 2 倍未満）

Confidential

2.6.5.7.2 ラット乳汁中排泄

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統	授乳期ラット/SD	投与量	10 μg/kg
性別/動物数	雌/4	分析対象	放射能
給餌	非絶食	分析方法	LSC
放射性核種	^{3}H	試料	血液、血漿、乳汁
比放射能	277 GBq/mmol	測定時点	0.083, 0.25, 1 及び 6 h
溶媒/投与形態	[redacted] を含む生理食塩液/溶液	試験番号	[redacted]
投与方法	単回静脈内	CTD における記載箇所	4.2.2.3-2

組織中放射能濃度 (ng eq./mL)

組織/時間	0.083 h	0.25 h	1 h	6 h
血液	3.87±0.40	2.49±0.42	0.613±0.090	0.0532±0.0036
血漿	6.35±0.61	3.79±0.64	1.16±0.39	0.0544±0.0046
乳汁	4.46±1.77	4.89±2.10	3.59±1.46	0.479±0.396
乳汁／血漿比	0.70	1.29	3.09	8.81

薬物動態パラメータ

組織	C_{max} (ng eq./mL)	T_{max} (h)	C_0 (ng eq./mL)	AUC_{inf} (ng eq.·h/mL)	AUC_{inf} (ng eq.·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
血漿	6.35±0.61	0.083	8.29±1.41	6.35±1.34	6.43±1.34	0.991±0.069
乳汁	5.04±2.03	0.208±0.084	–	–	–	1.67±0.38

各値は平均値±標準偏差（4 例）

乳汁／血漿比は濃度の平均値から算出

–：該当なし

Confidential

2.6.5.8 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro*

2.6.5.8.1 肝細胞における代謝

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

試験系	*In vitro*
試験方法	^{3}H-セペタプロスト (500 ng/mL) と肝細胞懸濁液 (1×10^{6} cells/mL) を 37°C で 4 時間インキュベート
試料	ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞懸濁液
放射性核種/比放射能	^{3}H/277 GBq/mmol
分析対象	放射能 (HPLC-RAD)
分析法	HPLC-RAD、LC-MS 及び LC-MS/MS
試験番号	[redacted]
CTD への記載箇所	4.2.2.4-1

動物種/保持時間 (min)	% in sample																						
	3.2–3.3	4.8–5.1	5.8–6.1	10.5–10.6	11.5–12.2	13.6	14.7–15.2	16.1–16.4	16.9–17.4	17.6–18.4	19.5	27.7–28.0	30.5–30.6	32.3–32.4	35.6–36.1	38.0–38.5	44.4–44.6	48.6–48.8	49.5–49.6	61.5–61.7	64.0–64.2	65.6–65.8	67.1–67.2	68.3–68.4	69.2–69.4
ラット	1.0	1.2	—	1.1	0.7	3.7[a]	0.4[b]	0.5[c]	8.6[b]	—	3.1	4.1[d]	3.1[e,f]	1.1[g]	0.1	1.4[g,i]	58.3[j]	1.2[k]	0.6[k]	—	—	—	—	5.4[m]	0.5[n]
イヌ	—	—	—	—	0.1	*[a]	0.1	0.2	0.8	0.8[h]	—	1.7[d]	—	—	1.1[g]	15.8[g,i]	33.7[j]	0.5[k]	0.4[k]	1.1	1.3[l]	1.8[l]	1.1	33.5[m]	1.0[n]
サル	1.9	—	2.2	—	1.2		1.1[b]	2.6[b]	4.6[b]	—	—	0.5[d]	—	1.3	0.5[h]	10.4[g,i]	44.3[j]	0.3	0.4[k]	—	—	—	—	20[m]	0.2
ヒト	—	—	—	—	0.8	—	0.8[b]	1.7[b]	4.0[b]	—	—	2.8[d]	*[f]	—	4.2[h]	1.3[g,i]	34.9[j]	1.4[k]	3.8[k]	—	—	—	—	36.2[m]	1.3[n]

各値は平均値（2 例）

いずれの動物種においても 4 時間インキュベートした試料中ではセペタプロストの存在割合は 1%未満であった

ー：ピークの選出基準を満たなかった　　*：ラジオクロマトグラム上では代謝物ピークとして選定されなかったが MS で検出

a：ONO-AG-450 のタウリン抱合体　　b：ONO-AG-450 のグルクロン酸抱合体　　c：ONO-AG-450 還元体のタウリン抱合体　　d：ONO-AG-367 のタウリン抱合体

e：ONO-AG-367 水酸化体の還元体　　f：ONO-AG-367 還元体のタウリン抱合体　　g：ONO-AG-367 の水酸化体　　h：ONO-AG-367 のグリシン抱合体

i：ONO-AG-367 のグルクロン酸抱合体　　j：ONO-AG-450　　k：ONO-AG-450 の還元体　　l：ONO-AG-367 のデヒドロ体

m：ONO-AG-367　　n：ONO-AG-367 の還元体

Confidential

2.6.5.8.2 ONO-AG-367 の肝代謝における CYP の関与

被験物質：ONO-AG-367

試験系		*In vitro*		
試験方法		ヒト肝ミクロソーム（0.5, 1 及び 2 mg/mL）と ONO-AG-367（0.1, 1 及び 10 μmol/L）をインキュベート		
分析対象		ONO-AG-367		
分析法		LC-MS/MS		
試験番号		[redacted]		
CTD への記載箇所		4.2.2.4-4		
ONO-AG-367 (μM)	蛋白濃度 (mg/mL)	反応時間 (min)	NADPH (+/−)	ONO-AG-367 残存率 (%)
0	1	30	+	NA
0.1	0	0	+	100
		30		104
	0.5	0		100
		30		98.8
	1	0		100
		15		103
		30		98.3
		60		108
		120		103
	2	0		100
		30		105
	1	30	−	102

Confidential

2.6.5.8.2 ONO-AG-367 の肝代謝における CYP の関与（続き）

被験物質：ONO-AG-367

ONO-AG-367 (μM)	蛋白濃度 (mg/mL)	反応時間 (min)	NADPH (+/−)	ONO-AG-367 残存率 (%)
1	0	0	+	100
		30		102
	0.5	0		100
		30		101
	1	0		100
		15		102
		30		100
		60		104
		120		NA
	2	0		100
		30		97.6
	1	30	−	105
10	0	0	+	100
		30		101
	0.5	0		100
		30		101
	1	0		100
		15		103
		30		98.1
		60		103
		120		101
	2	0		100
		30		101
	1	30	−	103

各値は平均値（2 例）

NA：該当なし

Confidential

2.6.5.8.3 セペタプロストの代謝に関与するエステラーゼ分子種の検討

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

試験系		*In vitro*				
試験方法		ヒト組み換え CES1 及び CES2、ヒト赤血球由来 AChE 並びにヒト血清由来 BChE と ^{3}H-セペタプロスト（最終濃度：0.1 μmol/L）をインキュベート				
放射性核種/比放射能		^{3}H/277 GBq/mmol				
分析対象		放射能				
分析法		LSC				
試験番号		388Lm11A				
CTD への記載箇所		4.2.2.4-5				
分子種	蛋白濃度 (mg protein/mL)	反応液中濃度 (μmol/L)				
		分析対象	反応時間			
			0 min	5 min	10 min	30 min
CES1	0.01	セペタプロスト	11.3	9.81	9.60	—
		ONO-AG-367	BLQ	0.310	0.549	—
	0.1	セペタプロスト	10.5	—	4.35	1.18
		ONO-AG-367	BLQ	—	5.77	8.66
CES2	0.1	セペタプロスト	10.5	—	9.53	11.7
		ONO-AG-367	BLQ	—	BLQ	BLQ

各値は平均値（2 例）

－：試料なし

BLQ：定量下限未満（バックグラウンド値の 3 倍未満）

Confidential

2.6.5.8.3 セペタプロストの代謝に関与するエステラーゼ分子種の検討（続き）

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

分子種	蛋白濃度	反応液中濃度 (μmol/L)			
		分析対象	反応時間		
			0 min	10 min	30 min
AChE	0.0002	セペタプロスト	9.33	8.27	7.82
		ONO-AG-367	BLQ	BLQ	BLQ
BChE	0.0002	セペタプロスト	8.80	9.20	7.69
		ONO-AG-367	BLQ	BLQ	BLQ

各値は平均値（2 例）

BLQ：定量下限未満（バックグラウンド値の 3 倍未満）

Confidential

2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo*

2.6.5.9.1 サル単回点眼時の血漿、尿及び糞中代謝物

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統		サル/カニクイ		点眼液濃度	0.008%
性別/動物数		雄/1（尿及び糞）又は2（血漿）		投与量	4.8 μg/動物（30 μL/眼）
給餌		非絶食		分析対象	放射能
放射性核種/比放射能		^{3}H/277 GBq/mmol		試験番号	[redacted]
溶媒/投与形態		点眼液		CTDにおける記載箇所	4.2.2.4-3
投与方法		単回点眼			
分析方法		HPLC-RAD	HPLC-LSC	HPLC-RAD	
試料		濃度（ng eq./mL）[% in sample]		投与量に対する% [% in sample]	
		血漿		尿	糞
測定時点		0.5 h	2 h	0 – 24 h	0 – 48 h
保持時間（min）	14.7 – 15.0[a]	ND	0.00308 [4.1]	6.7 [15.0]	—
	16.2, 16.5	0.0838 [8.3]	0.00289 [3.8]	—	—
	17.4, 17.7	0.0399 [4.0]	0.00874 [11.5]	—	—
	38.9, 39.0[b]	ND	ND	—	0.2 [0.6]
	40.0, 40.1	ND	ND	—	1.6 [4.5]
	42.0, 42.2	ND	ND	0.4 [1.0]	—
	45.3 – 45.8[c]	0.211 [20.9]	0.0156 [20.5]	29.4 [66.1]	21.4 [63.4]
	50.7, 50.8[d]	ND	ND	1.7 [3.9]	1.0 [2.9]
	69.3, 69.5[e]	0.371 [36.7]	0.0151 [19.9]	—	2.6 [7.7]
	76.6, 76.7[f]	0.0202 [2.0]	ND	—	—

各値は平均値（2回の分析）

ND：試料中総放射能の1.5%未満

－：該当なし（代謝物ピークに該当しないため）

eq.：^{3}H-セペタプロスト当量

a：ONO-AG-367のグルクロン酸抱合体　b：ONO-AG-367の水酸化体　c：ONO-AG-450　d：ONO-AG-450の還元体　e：ONO-AG-367　f：セペタプロスト

Confidential

2.6.5.9.2 サル単回点眼時の房水及び胆汁中代謝物

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統		サル/カニクイ		点眼液濃度		0.008%	
性別/動物数		雄/2		投与量		4.8 μg/動物（30 μL/眼）	
給餌		非絶食		分析対象		放射能	
放射性核種/比放射能		^{3}H/277 GBq/mmol		試験番号		[redacted]	
溶媒/投与形態		点眼液		CTD における記載箇所		4.2.2.4-3	
投与方法		単回点眼					
分析方法		HPLC-LSC		HPLC-RAD、LC-MS 及び LC-MS/MS			
試料		% in sample		濃度 (ng eq./mL) [% in sample]			
		胆嚢内胆汁		房水			
測定時点		0.5 h	2 h	0.5 h	2 h	4 h	8 h
保持時間 (min)	3.9, 4.2	8.3	10.1	ND	ND	ND	ND
	13.5, 13.8	3.8	2.1	ND	ND	ND	ND
	14.7	10.9	11.2	ND	ND	ND	ND
	17.4, 17.7	1.4	3.3	ND	ND	ND	ND
	18.9	ND	1.8	ND	ND	ND	ND
	27.6, 27.9	17.9	11.5	ND	ND	ND	ND
	29.4, 29.7	14.0	14.7	ND	ND	ND	ND
	32.7	ND	4.3	ND	ND	ND	ND
	36.6 - 38.1	7.4	6.4	ND	ND	ND	ND
	44.4 – 46.0 [a]	15.2	14.5	ND	3.83 [5.2]	4.09 [8.7]	0.582 [7.5]
	69.3, 69.5 [b]	4.5	8.4	33.2 [82.4]	61.5 [82.7]	35.0 [74.3]	3.24 [41.7]
	70.3, 70.4	ND	ND	ND	1.34 [1.8]	ND	ND
	71.7	2.3	ND	ND	ND	ND	ND

各値は平均値（2 回の分析）

ND：試料中総放射能の 1.0%未満

eq.：^{3}H-セペタプロスト当量

a：ONO-AG-450　　b：ONO-AG-367

Confidential

2.6.5.9.3 サル単回静脈内投与時の血漿、尿及び糞中代謝物

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統		サル/カニクイ	投与量	10 μg/kg
性別/動物数		雄/1（尿及び糞）又は2（血漿）	分析対象	放射能
給餌		非絶食	試験番号	[redacted]
放射性核種/比放射能		^{3}H/277 GBq/mmol	CTD における記載箇所	4.2.2.4-3
溶媒/投与形態		[redacted] を含む生理食塩液/溶液		
投与方法		単回静脈内		
分析方法		HPLC-RAD、LC-MS 及び LC-MS/MS		
試料		濃度 (ng eq./mL) [% in sample]	投与量に対する% [% in sample]	
		血漿	尿	糞
測定時点		0.25 h	0 – 24 h	0 – 48 h
保持時間 (min)	15.0, 15.1 [a]	0.634 [6.5]	8.4 [13.0]	ND
	38.9, 39.1 [b]	ND	ND	0.9 [2.7]
	40.0, 40.1	ND	ND	2.6 [8.5]
	42.1	ND	0.8 [1.3]	ND
	45.6 – 45.8 [c]	0.674 [6.9]	44.1 [68.9]	16.8 [54.6]
	50.7, 50.8 [d]	ND	2.4 [3.7]	0.7 [2.4]
	69.5 [e]	4.43 [45.1]	ND	4.0 [12.8]
	70.4, 70.5	0.330 [3.4]	ND	ND
	76.7 [f]	1.01 [10.3]	ND	ND

各値は平均値（2 回の分析）

ND：試料中総放射能の 1.5%未満（血漿）又は投与量の 0.7%未満（尿及び糞）

eq.：^{3}H-セペタプロスト当量

a：ONO-AG-367 のグルクロン酸抱合体　b：ONO-AG-367 の水酸化体　c：ONO-AG-450　d：ONO-AG-450 の還元体　e：ONO-AG-367　f：セペタプロスト

Confidential

2.6.5.9.4 ラット単回静脈内投与時の血漿、胆汁、尿及び糞中代謝物

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統		ラット/SD		投与量		10 μg/kg
性別/動物数		雄/4（尿、糞、胆汁）又は3（血漿）		分析対象		放射能
給餌		非絶食		試験番号		[redacted]
放射性核種/比放射能		^{3}H/277 GBq/mmol		CTDにおける記載箇所		4.2.2.4-2
溶媒/投与形態		[redacted]を含む生理食塩液/溶液				
投与方法		単回静脈内				
分析方法		HPLC-RAD、LC-MS及びLC-MS/MS				
試料		濃度 (ng eq./mL) [% in sample]		投与量に対する% [% in sample]		
		血漿		尿	糞	胆汁
測定時点		0.25 h	1 h	0 – 24 h	0 – 48 h	0 – 4 h
保持時間 (min)	13.9 [a]	ND	ND	ND	ND	1.8 [2.4]
	15.0, 15.1	ND	ND	ND	ND	0.7 [1.0]
	18.8 – 19.0	0.158[2.5]	ND	ND	ND	0.9 [1.3]
	20.0 [b]	ND	ND	ND	ND	7.1 [9.6]
	23.7, 23.8	ND	ND	ND	ND	1.7 [2.4]
	28.5 [c]	ND	ND	ND	ND	21.3 [28.8]
	32.0 [d]	ND	ND	ND	ND	2.2 [3.0]
	32.4 [d]	ND	ND	ND	ND	1.7 [2.2]
	39.5, 39.6	ND	ND	ND	ND	0.9 [1.2]
	45.4 – 45.8 [e]	1.54 [23.9]	0.0813 [11.1]	15.7 [60.3]	13.9 [20.0]	15.6 [21.0]
	49.8 – 50.0 [f]	0.184 [2.9]	0.0630 [8.6]	2.6 [9.9]	6.0 [8.6]	1.1 [1.5]
	50.5 – 50.9 [f]	0.831 [12.9]	0.242 [32.9]	2.2 [8.5]	17.2 [24.8]	4.4 [5.9]
	54.4	ND	ND	1.0 [3.8]	ND	ND
	69.3, 69.4 [g]	2.16 [33.5]	0.0523 [7.1]	ND	13.8 [19.8]	4.6 [6.3]
	70.3	ND	ND	ND	5.3 [7.6]	ND
	76.6 [h]	0.132 [2.1]	ND	ND	ND	ND

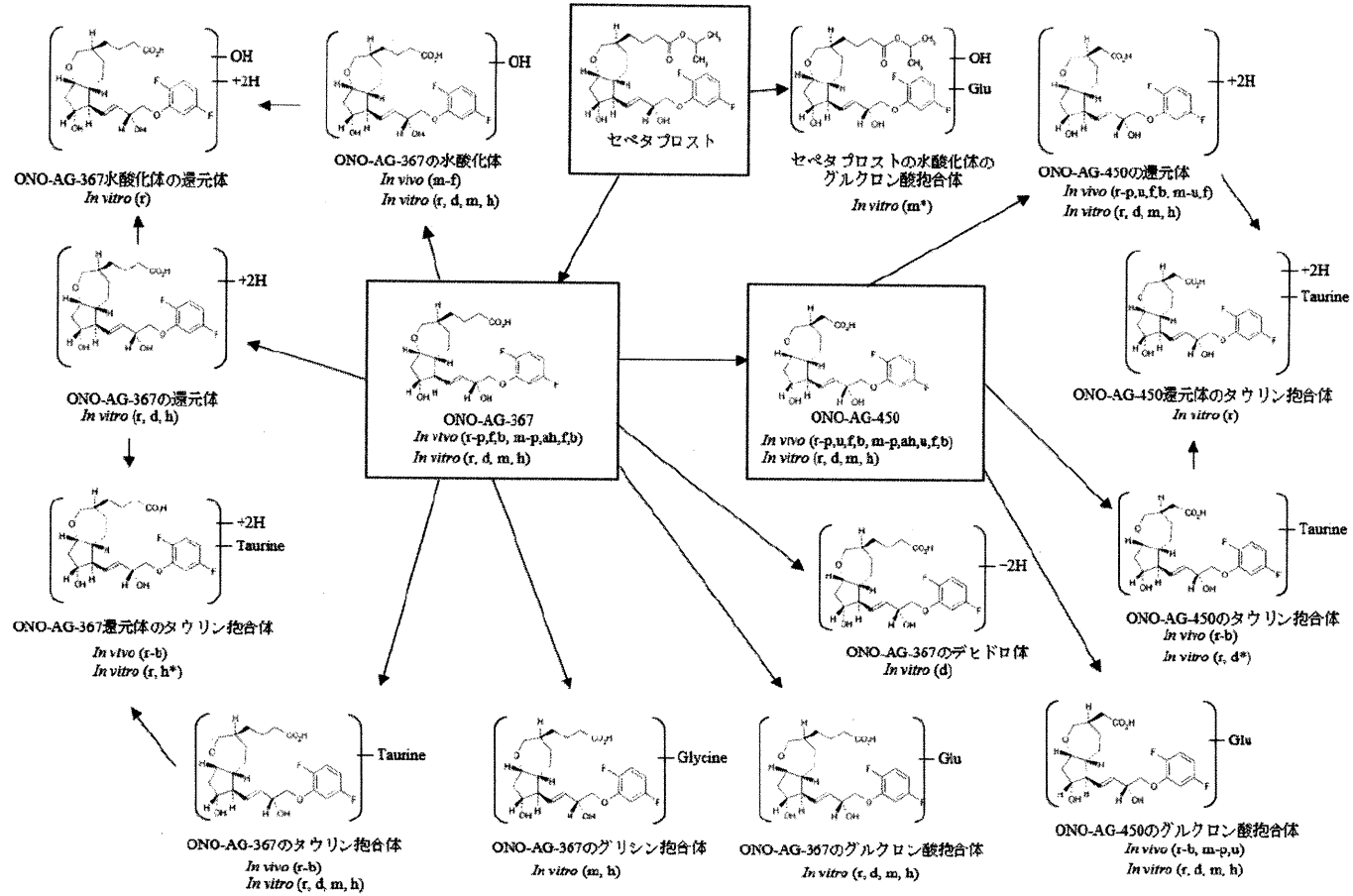
各値は平均値（2回の分析）　ND：試料中総放射能の1.5%未満（血漿）あるいは投与量の0.7%未満（尿、糞及び胆汁）　eq.：^{3}H-セペタプロスト当量

a：ONO-AG-450のタウリン抱合体　b：ONO-AG-450のグルクロン酸抱合体　c：ONO-AG-367のタウリン抱合体　d：ONO-AG-367還元体のタウリン抱合体

e：ONO-AG-450　f；ONO-AG-450の還元体　g：ONO-AG-367　h：セペタプロスト

Confidential

2.6.5.10 薬物動態試験： 推定代謝経路



動物種：ラット (r)、イヌ (d)、サル (m)、ヒト (h)

***In vivo* 代謝試験マトリックス**：血漿 (p)、尿 (u)、胆汁 (b)、糞 (f)、房水 (ah)

Glu：グルクロン酸

*****：ラジオクロマトグラム上では代謝物ピークとして選定されなかったが MS で検出

Confidential

2.6.5.11　薬物動態試験：　薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.11.1　薬物代謝酵素の誘導

なし

Confidential

2.6.5.11.2 薬物代謝酵素の阻害

被験物質：ONO-AG-367

試験系		*In vitro*						
試験方法		各濃度の ONO-AG-367 をヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の特異的な基質とインキュベート						
被験物質濃度		0, 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 及び 1 μM						
分析対象		各基質代謝物						
分析法		LC-MS/MS						
試験番号		[redacted]						
CTD への記載箇所		4.2.2.4-6						
分子種	基質	直接的阻害 [b]		時間依存的阻害 [c]		代謝依存的阻害 [d]		
		IC_{50} (μM)[a]	最大阻害率 (%) [e]	IC_{50} (μM) [a]	最大阻害率 (%) [e]	IC_{50} (μM) [a]	最大阻害率 (%) [e]	代謝依存的阻害の可能性
CYP1A2	Phenacetin	>1.00	6.4	>1.00	3.8	>1.00	6.4	なし
CYP2B6	Efavirenz	>1.00	9.2	>1.00	6.4	>1.00	8.8	なし
CYP2C8	Amodiaquine	>1.00	16.0	>1.00	11.6	>1.00	20.9	なし
CYP2C9	Diclofenac	>1.00	11.7	>1.00	3.7	>1.00	9.1	なし
CYP2C19	*S*-Mephenytoin	>1.00	6.3	>1.00	1.1	>1.00	8.6	なし
CYP2D6	Dextromethorphan	>1.00	8.2	>1.00	0.4	>1.00	5.3	なし
CYP3A4/5	Midazolam	>1.00	10.5	>1.00	3.2	>1.00	10.0	なし
CYP3A4/5	Testosterone	>1.00	12.7	>1.00	13.1	>1.00	14.1	なし

a：各被験物質濃度における平均値（2 例）を使用して算出

b：プレインキュベーションなし

c：プレインキュベーション時に NADPH 非添加

d：プレインキュベーション時に NADPH 添加

e：最大阻害率 (%) = 100% –溶媒コントロールの最小%

Confidential

2.6.5.12 薬物動態試験： 排泄

2.6.5.12.1 サル単回点眼時の排泄

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統		サル/カニクイ	点眼液濃度	0.008%
性別/動物数		雄/1	投与量	4.8 μg/動物（30 μL/眼）
給餌		非絶食	分析対象	放射能
放射性核種/比放射能		^{3}H/277 GBq/mmol	試験番号	[redacted]
溶媒/投与形態		点眼液	CTD における記載箇所	4.2.2.2-1
投与方法		単回点眼（両眼）		
試料		尿、糞		
分析方法		LSC		
排泄経路		放射能排泄率（投与量に対する%）		
		尿	糞	合計
採取期間	0 – 8 h	37.9	–	–
	0 – 24 h	44.5	21.3	65.7
	0 – 48 h	46.2	33.7	79.9

各値は 1 例の結果

－：該当なし（試料採取しなかったため算出せず）

Confidential

2.6.5.12.2 サル単回静脈内投与時の排泄

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統		サル/カニクイ	投与量	10 μg/kg
性別/動物数		雄/1	分析対象	放射能
給餌		非絶食	試験番号	[redacted]
放射性核種/比放射能		^{3}H/277 GBq/mmol	CTD における記載箇所	4.2.2.2-1
溶媒/投与形態		[redacted] を含む生理食塩液/溶液		
投与方法		単回静脈内		
試料		尿、糞、ケージ洗浄液		
分析方法		LSC		
排泄経路		放射能排泄率（投与量に対する%）		
		尿	糞	合計
採取期間	0 – 8 h	60.1	—	—
	0 – 24 h	64.1	20.2	84.3
	0 – 48 h	65.4	30.8	96.3
	0 – 72 h	65.7	31.9	97.6
	0 – 96 h	65.9	32.3	98.2
	0 – 120 h	66.0	32.5	98.4
	0 – 144 h	66.0	32.6	98.6
	0 – 168 h	66.1	32.6	98.8
ケージ洗浄液 (168 h)		0.1		

各値は 1 例の結果

－：該当なし（試料採取しなかったため算出せず）

Confidential

2.6.5.12.3 ラット単回静脈内投与時の排泄

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統		ラット/SD	投与量	10 μg/kg
性別/動物数		雄/4	分析対象	放射能
給餌		非絶食	試験番号	[redacted]
放射性核種/比放射能		^{3}H/277 GBq/mmol	CTD における記載箇所	4.2.2.2-2
溶媒/投与形態		[redacted] を含む生理食塩液/溶液		
投与方法		単回静脈内		
試料		尿、糞、ケージ洗浄液、屍体		
分析方法		LSC		
排泄経路		放射能排泄率（投与量に対する%）		
		尿	糞	合計
採取期間	0 – 8 h	23.1±3.5	—	—
	0 – 24 h	26.1±4.1	54.4±6.7	80.6±4.1
	0 – 48 h	26.6±4.2	69.5±3.7	96.1±1.0
	0 – 72 h	26.7±4.3	70.6±3.8	97.2±1.3
	0 – 96 h	26.7±4.3	70.7±3.7	97.3±1.4
	0 – 120 h	26.7±4.3	70.7±3.8	97.4±1.4
ケージ洗浄液 (120 h)		0		
屍体 (120 h)		0.1		

各値は平均値±標準偏差（4 例）

－：該当なし（試料採取しなかったため算出せず）

Confidential

2.6.5.13　　薬物動態試験：　排泄：胆汁中

2.6.5.13.1　　ラット胆汁中排泄

被験物質：^{3}H-セペタプロスト

動物種/系統		ラット/SD		投与量	10 μg/kg
性別/動物数		雄/4		分析対象	放射能
給餌		非絶食		試験番号	[redacted]
放射性核種/比放射能		^{3}H/277 GBq/mmol		CTD における記載箇所	4.2.2.2-2
溶媒/投与形態		[redacted] を含む生理食塩液/溶液			
投与方法		単回静脈内			
試料		胆汁、尿、糞、消化管内容物、屍体			
分析方法		LSC			
排泄経路		放射能排泄率（投与量に対する%）			
		胆汁	尿	糞	合計
採取期間	0 – 4 h	73.9±2.5	—	—	—
	0 – 8 h	74.1±2.6	21.5±3.5	—	—
	0 – 24 h	74.5±2.7	22.7±3.4	0.2±0.1	97.4±1.1
	0 – 48 h	74.6±2.7	22.7±3.4	0.4±0.1	97.8±0.9
消化管内容物 (48 h)		0			
屍体 (48 h)		0.1±0.1			

各値は平均値±標準偏差（4 例）

－：該当なし（試料採取しなかったため算出せず）

Confidential

2.6.5.14 薬物動態試験： 薬物相互作用

被験物質：^{3}H-セペタプロスト、^{3}H-ONO-AG-367、セペタプロスト、ONO-AG-367

試験系		*In vitro*				
試験方法（基質認識性）		小胞輸送：被験物質及びATP（又はAMP）を膜小胞（トランスポーター発現細胞膜から作製）とインキュベート 単層膜：トランスポーター発現細胞が播種されたプレートのapical側又はbasolateral側に被験物質を添加してインキュベート 取り込み：トランスポーター阻害剤存在下及び非存在下、被験物質をトランスポーター発現細胞とインキュベート				
試験方法（輸送活性阻害）		小胞輸送：被験物質存在下、トランスポーター基質及びATP（又はAMP）を膜小胞（トランスポーター発現細胞膜から作製）とインキュベート 単層膜：トランスポーター発現細胞が播種されたプレートのapical側又はbasolateral側に被験物質を、反対側に被験物質と基質を添加してインキュベート 取り込み：トランスポーターの基質存在下、被験物質をトランスポーター発現細胞とインキュベート				
分析対象		^{3}H-セペタプロスト及び^{3}H-ONO-AG-367（基質認識性）、各トランスポーターの基質（輸送活性阻害）				
分析法		LSC				
試験番号		[redacted]				
CTDへの記載箇所		4.2.2.6-1				
被験物質		セペタプロスト				
トランスポーター	試験方法	基質認識性		輸送活性阻害		
		被験物質濃度 (μM)	基質となる可能性[a]	被験物質濃度 (μM)	最大阻害率 (%)	IC_{50} (μM)[b]
BCRP	単層膜	0.2, 2.0, 20 μM	高い	20 μM（IC_{50}評価時: 0.25 –20 μM）	73	0.643[c]
BSEP	小胞輸送	1, 10μM	低い	2, 20 μM	NIO	NA
MDR1	単層膜	0.2, 2.0, 20 μM	低い	20 μM	NIO	NA
MATE1	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM	33	>20
MATE2-K	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM	NIO	NA
OAT1	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM	NIO	NA
OAT3	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM	NIO	NA
OATP1B1	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM	42	>20
OATP1B3	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM（IC_{50}評価時: 0.03 –20 μM）	59	14.5[d]
OCT1	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM（IC_{50}評価時: 0.03 –20 μM）	79	7.34
OCT2	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM（IC_{50}評価時: 0.03 –20 μM）	98	0.346

Confidential

2.6.5.14　薬物動態試験：　薬物相互作用（続き）

被験物質：^{3}H-セペタプロスト、^{3}H-ONO-AG-367、セペタプロスト、ONO-AG-367

被験物質		ONO-AG-367				
トランスポーター	試験方法	基質認識性		輸送活性阻害		
		被験物質濃度 (μM)	基質となる可能性 [a]	被験物質濃度 (μM)	最大阻害率 (%)	IC_{50} (μM) [b]
BCRP	単層膜	0.2, 2.0, 20 μM	低い	20 μM（IC_{50} 評価時: 3.7 – 300 μM）	28	>300
BCEP	小胞輸送	1, 10μM	低い	20 μM（IC_{50} 評価時: 0.21 – 150 μM）	NIO	NA
MDR1	単層膜	0.2, 2.0, 20 μM	低い	20 μM	NIO	NA
MATE1	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM	NIO	NA
MATE2-K	取り込み	1, 10μM	高い	2, 20 μM	NIO	NA
OAT1	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM	NIO	NA
OAT3	取り込み	1, 10μM	高い	2, 20 μM（IC_{50} 評価時: 0.41 – 300 μM）	94	11.6
OATP1B1	取り込み	1, 10μM	高い	2, 20 μM（IC_{50} 評価時: 0.41 – 300 μM）	88	29.9
OATP1B3	取り込み	1, 10μM	高い	2, 20 μM（IC_{50} 評価時: 0.41 – 300 μM）	91	36.2
OCT1	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM	NIO	NA
OCT2	取り込み	1, 10μM	低い	2, 20 μM（IC_{50} 評価時: 0.41 – 300 μM）	68	122 [d]

a：net-ER (net efflux ratio) 又は累積倍率が 2 を超え、且つトランスポーターの既知阻害剤による活性阻害が認められた場合に、そのトランスポーターの基質となる可能性が高いとした

b：各被験物質濃度における平均値（3 例）を使用して算出

c：Top を 100.0 とした。溶解度の制限により高濃度のセペタプロストを使用することができなかったため、IC_{50} 算出時の Bottom は 30.16 であった。

d：Bottom を 0.0 とした。

NA：該当なし

NIO：阻害せず（阻害率<20%）

Confidential

2.6.5.15　　薬物動態試験：　その他

なし

Confidential