フェニル酪酸グリセロール

ラヴィクティ内用液 1.1 g/mL

第 2 部 CTD の概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

株式会社オーファンパシフィック

略号一覧表

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
4-PBA	4-phenylbutyric acid; PBA	4-フェニル酪酸
^{14}C	carbon radiolabel	放射性炭素
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
AUC	area under the concentration vs. time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily	1 日 2 回（投与）
BLQ	below the limit of quantification	定量限界未満
CEL	carboxyl ester lipase	カルボキシルエステルリパーゼ
C_{max}	maximum concentration of the drug after dosing	投与後の最高血中濃度
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%有効濃度
eq.	equivalent	等量
GPB	glycerol phenylbutyrate	フェニル酪酸グリセロール
GT4P	glyceryl tri-(4- phenylbutyrate)	グリセロールトリ（4-フェニル酪酸）
h	hour	時間
HE	hepatic encephalopathy	肝性脳症
HIM	human intestinal microsome	ヒト小腸ミクロソーム
HLM	human liver microsome	ヒト肝ミクロソーム
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPN-100	investigational ingredient code of GPB	HPN-100（GPB の治験薬コード）
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IP	intraperitoneal	腹腔内
IV	intravenous	静脈内
K	first order elimination rate constant	消失速度定数
Ki	inhibition constant	阻害定数
Km	binding affinity	ミカエリス・メンテン定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOQ	limit of quantitation	定量限界
MF	metabolite fraction	代謝物フラクション
min	minute	分
mM	mmol/L	mmol/L
MPP^+	1-Methyl-4-phenylpyridinium	1-メチル-4-フェニルピリジニウム
N	number	サンプル数
N/A	not applicable	該当せず
NaCholate	sodium cholate	コール酸ナトリウム
NaPBA	sodium phenylbutyrate	フェニル酪酸ナトリウム
NaTDC	sodium taurodeoxycholate	タウロデオキシコール酸ナトリウム
nM	nmol/L	nmol/L

略号一覧表（続き）

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PAA	phenylacetic acid	フェニル酢酸
PAG	phenylacetylglycine	フェニルアセチルグリシン
PAGN	phenylacetylglutamine	フェニルアセチルグルタミン
PAH	p-Aminohippuric acid	パラアミノ馬尿酸
PBA	phenylbutyrate	フェニル酪酸
PBG	phenylbutyrylglycine	フェニルブチリルグリシン
PBGN	phenylbutyrylglutamine	フェニルブチリルグルタミン
PE	phenylethylamine	フェニルエチルアミン
pH	potential of hydrogen	水素イオン指数
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PLRP2	pancreatic lipase related protein 2	膵リパーゼ関連タンパク質 2
PTL	pancreatic triglyceride lipase	膵トリグリセリドリパーゼ
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of the mean	標準誤差
SIF	simulated intestinal fluid	人工腸液
$T_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to C_{max}	投与後の最高血中濃度到達時間
UCD	urea cycle disorder	尿素サイクル異常症
V_{max}	rate of metabolism	最大代謝速度

目次

頁
略号一覧表 2
略号一覧表（続き） 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 10
2.6.4.3 吸収 13
2.6.4.3.1 Sprague-Dawley ラットにおける GPB の吸収 13
2.6.4.3.2 サルにおける GPB 及び PBA の吸収 17
2.6.4.3.3 PAA の吸収試験（文献的考察） 20
2.6.4.4 分布 22
2.6.4.4.1 Sprague-Dawley 系ラットにおける[^{14}C]GPB の組織分布 22
2.6.4.4.1.1 雌雄 Sprague-Dawley ラットにおける[^{14}C]GPB の単回投与後の組織分布 22
2.6.4.4.1.2 雌雄 Sprague-Dawley ラットにおける[^{14}C]GPB の反復投与後の組織分布 23
2.6.4.4.2 カニクイザルにおける[^{14}C]GPB の組織分布 24
2.6.4.4.3 PAA の分布試験（文献的考察） 25
2.6.4.4.4 PAA、PBA、及び PAGN の血漿タンパク結合率 25
2.6.4.5 代謝 27
2.6.4.5.1 *In vitro* 試験 28
2.6.4.5.1.1 ラット、マウス、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* での PBA の代謝 28
2.6.4.5.1.2 GPB に対する膵リパーゼ活性（参考資料） 28
2.6.4.5.2 *In vivo* 試験 29
2.6.4.5.2.1 Sprague-Dawley ラットにおける[^{14}C]GPB の経口投与時の代謝 29
2.6.4.5.2.1.1 血漿中の GPB の代謝物プロファイリング 29
2.6.4.5.2.1.1.1 単回投与 29
2.6.4.5.2.1.1.2 反復投与 30
2.6.4.5.2.1.2 腎での GPB 代謝物プロファイリング 31
2.6.4.5.2.1.2.1 単回投与 31
2.6.4.5.2.1.2.2 反復投与 32
2.6.4.5.2.1.3 肝での GPB 代謝物プロファイリング 33
2.6.4.5.2.1.3.1 単回投与 33
2.6.4.5.2.1.3.2 反復投与 34
2.6.4.5.2.1.4 膵臓での GPB 代謝物プロファイリング 35
2.6.4.5.2.1.4.1 単回投与 35
2.6.4.5.2.1.4.2 反復投与 36
2.6.4.5.2.1.5 子宮頸部での GPB 代謝物プロファイリング 37
2.6.4.5.2.1.5.1 単回投与 37
2.6.4.5.2.1.5.2 反復投与 37

2.6.4.5.2.1.6 子宮（体部）での GPB 代謝物プロファイリング....38
2.6.4.5.2.1.6.1 単回投与....38
2.6.4.5.2.1.6.2 反復投与....39
2.6.4.5.2.1.7 尿中の GPB の代謝物プロファイリング....39
2.6.4.5.2.1.7.1 単回投与....39
2.6.4.5.2.1.7.2 反復投与....40
2.6.4.5.2.1.7.3 胆管カニュレーションラットにおける単回投与....42
2.6.4.5.2.1.8 糞便中の GPB 代謝物プロファイリング....42
2.6.4.5.2.1.8.1 単回投与....42
2.6.4.5.2.1.8.2 反復投与....43
2.6.4.5.2.1.8.3 単回カニュレーションラットにおける単回投与....43
2.6.4.5.2.1.9 胆汁中の GPB 代謝物プロファイリング....44
2.6.4.5.2.1.9.1 単回投与....44
2.6.4.5.2.2 サルにおける GPB の代謝....44
2.6.4.5.3 PAA の代謝試験（文献的考察）....46
2.6.4.6 排泄....49
2.6.4.6.1 Sprague-Dawley ラットにおける[^{14}C]GPB 経口投与後の排泄....49
2.6.4.6.1.1 単回投与....49
2.6.4.6.1.2 胆管カニュレーションラットにおける単回投与....51
2.6.4.6.1.3 反復投与....53
2.6.4.6.2 カニクイザルにおける[^{14}C]GPB 及び[^{14}C]PBA 経口投与後の排泄....55
2.6.4.6.3 PAA の排泄（文献的考察）....56
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用....57
2.6.4.7.1 培養ヒト肝細胞における CYP P450 の誘導能の検討....57
2.6.4.7.2 GPB、PBA、及び PAA の培養ヒト肝細胞 CYP P450 の阻害能の検討....59
2.6.4.7.3 PAA のトランスポーターに関する検討....62
2.6.4.7.3.1 PAA が取り込みトランスポーターの基質となる可能性の検討....62
2.6.4.7.3.2 PAA が取り込みトランスポーターの阻害剤となる可能性の検討....62
2.6.4.7.3.3 PAA が排出トランスポーターの基質となる可能性の検討....63
2.6.4.7.3.4 PAA が排出トランスポーターの阻害剤となる可能性の検討....63
2.6.4.7.4 GPB の *in vitro* での酵素的加水分解、及び薬物相互作用への影響....63
2.6.4.7.4.1 膵リパーゼ含有人工腸液を用いた GPB の加水分解....63
2.6.4.7.4.2 ヒト肝ミクロソーム及びヒト腸ミクロソームにおける GPB の代謝安定性....64
2.6.4.7.4.3 ヒト血漿中での GPB の代謝的安定性....65
2.6.4.8 その他の薬物動態試験....67
2.6.4.8.1 不純物I及びJ* の加水分解試験....67
2.6.4.9 考察及び結論....70
2.6.4.10 図表....72
2.6.4.11 参考文献....72

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

フェニル酪酸グリセロール（GPB；別名 glyceryl tri-(4-phenylbutyrate)（GT4P）、HPN-100）は、消化管内又は吸収直後にグリセロールとフェニル酪酸（PBA）に加水分解される。ラットやサルに経口投与した後に、血漿中では GPB は検出されず、PBA とフェニル酢酸（PAA）が認められる。PBA から PAA への初期段階の β-酸化反応は、全ての種で共通している。一方で、PAA の代謝は種によって異なり、フェニル酢酸グルタミン（PAGN）の生成は、ヒトを含む霊長類に特徴的である。他の実験動物（マウス、ラット、ウサギなど）では、PAA はグリシンに抱合されフェニル酢酸グリシン（PAG）が産生される。GPB の経口投与後、ラットの尿中には PBA、PAGN、及び PAG が検出される。

Sprague-Dawley ラットを用いて放射標識の GPB 及びその代謝物の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）について評価した。ラットに、雄は最大 650 mg/kg、雌は最大 900 mg/kg の GPB を経口投与した場合に、単回及び反復投与の間ではおおむね類似した曝露が得られた。ただし、反復投与後の雄では PBA の曝露が低く、雌では総放射能、PBA 及び PAA が低く、PAG がわずかに高かった。放射能は消化管から速やかに吸収され、全身の臓器や組織に広く分布し、ほぼ完全に尿中に排泄された。投与後 24 時間で 90-98%の総放射能が尿から回収された。単回及び反復経口投与後、投与量の約 60-90%が PAG として尿中に排泄され、3%～16%が OH-PBA として排泄された。

GPB の微量な排泄経路として、糞便中に PAA 及び PBA の代謝物が含まれ、胆汁中には主に PAG と PAA が認められた。GPB 未変化体は、全身循環、臓器組織、及び排泄物内では検出されなかった。

カニクイザルにおける GPB の経口投与後の GPB 及び代謝物の ADME について評価した。カニクイザルでは、GPB の単回投与（600 mg PBA 当量/kg）後に、約 10%が PBA、約 40%が PAA、約 20%が PAGN として全身に曝露された。GPB の経口投与後、投与量の約 45%が尿中に排泄され、そのうち約 87%が PAGN の形であった。約 25%は糞便中に排泄され、そのうち約 85%は PBA の形であり、おそらく未吸収の GPB が消化管を通過中に加水分解されたものと考えられた。

カニクイザルにおける放射性標識 GPB の経口投与後に、GPB 由来物質は全身に広範に分布した。組織中の濃度は、おおむね投与 8 時間後に最も高く、大腸壁、胆汁、血漿、腎臓、肝臓、膀胱、血液で高い値が観察された。72 時間後までに濃度は低下し、放射能の蓄積は見られなかったが、剖検時点では目、脳脊髄液（CSF）及び脳以外の全ての組織で放射能は残存していた。22 µg PBA 当量/g 以上の濃度を示したのは皮膚のみであった。

中枢神経系組織中の濃度は総じて低く、GPB 又は代謝物が血液脳関門を容易に透過しなかったことを示唆している。全血中濃度/血漿中濃度比及び血球中濃度/血漿中濃度比は、1 未満であり、薬剤由来の物質と赤血球との結合は限られていた。一部の組織、特に主要な排泄器官である腎臓及び肝臓、又は脂溶性の組織（皮膚、脂肪（腎臓周囲）、リンパ節（腸間膜）など）では、組織/血漿比は、投与 8 時間後時点で 1 未満であったのに対し、72 時間後以降では 7.9-87 に増加し、薬剤由来の物質がこれらの組織からよりも全身循環から迅速に排出されていたことを示唆している。

毒性試験のサンプルでは、カニクイザルでは GPB の経口投与後、PBA、PAA 及び PAGN が血漿と尿中で検出された。マウス、ラット、ウサギでは、PBA、PAA 及び PAG が血漿中で検出された。既述のとおり、ラットの尿中には PBA、PAGN 及び PAG が検出された。

異なる製造プロセスで製造された 3 つのバッチの GPB を用い、経口投与後の主要代謝物の全身曝露を評価するため、カニクイザルの比較薬物動態（PK）試験を実施した。PBA と PAA の平

均濃度-時間プロファイルを定性的に評価したところ3つのGPB製剤間で最大血漿中濃度（C_{max}）及び曲線下面積（AUC）について高い類似性が示された。

GPBの代謝について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝細胞を用いて*in vitro*で評価した。これらの試験及び*in vivo*試験の結果から、GPB及びPBAの代謝に関して、マウス、ラット及びウサギよりもサルがヒトの代謝により近いことが示された。

GPB、PBA及びPAAがシトクロムP450（CYP）酵素の誘導や阻害を引き起こす可能性について評価する目的で、*in vitro*試験を実施した。ヒト肝ミクロソーム（HLM）を用いた試験において、PBA及びPAAはいずれもヒトのCYPを可逆的に阻害した。GPBによるCYP1A2、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6又はCYP3A4/5に対する明らかな阻害は認められなかったが、CYP2C9のみわずかな（19-35%）阻害を示した。PBAとPAAのCYP活性への影響は、GPBよりも大きかった。PBAでは、CYP2C9、CYP2D6及びCYP3A4/5（テストステロン6β-ヒドロキシラーゼ活性のみ）で60%以上の阻害が認められた。PAAでは、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5の37%以上の阻害が観察された。30分のプレインキュベーションにより阻害の程度は増加しなかったことから、GPB、PBA、又はPAAによる時間依存性の阻害はなく、阻害は可逆的であることが示された。培養ヒト肝細胞では、PBAとPAAのいずれもCYP1A2及びCYP3A4/5をわずかに誘導したが、濃度依存性がなく、ばらつきが見られた。

PAAがP-糖タンパク質（P-gp）及び乳がん耐性タンパク質（BCRP）の基質及び/又は阻害物質であるか、PAAが有機アニオン輸送ペプチド1B1及び1B3（OATP1B1及びOATP1B3）又は有機カチオントランスポーター1（OCT1）の基質であるか、並びにPAAがOATP1B1、OATP1B3、OCT1、有機アニオントランスポーター1及び3（OAT1及びOAT3）又は有機カチオントランスポーター2（OCT2）の阻害物質であるかを評価した。その結果、PAAはP-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3又はOCT1の基質ではなかった。また、PAAはP-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3又はOCT2の阻害物質ではなかったが、OAT1及びOAT3の阻害物質であることが示され、IC_{50}値はそれぞれ1321 μM及び5327 μMであった。

GPBに対する膵リパーゼ活性の*in vitro*評価では、膵リパーゼ関連タンパク質2（PLRP2）、カルボキシルエステルリパーゼ（CEL）及び膵トリグリセリドリパーゼ（PTL）がGPBからPBAを遊離させることが示された。GPBの体内での加水分解にはPLRP2とCEL酵素が関与し、PTLが存在する前の新生児期のGPBの代謝に寄与することを示唆する。

GPB、及び既知の不純物である　　不純物I及びJ*　　は、*in vitro*でパンクレアチン又は膵リパーゼを添加した人工腸液（SIF）中で速やかにPBAに加水分解された。

PBAの血漿タンパク結合を*in vitro*で評価したところ、評価した全ての種（マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト）において、中程度から高いタンパク結合率（最大87.9-98%）を示した。マウス、ラット、サル及びヒトの血漿では、PBA濃度が増加するにつれて血漿タンパク結合は減少し、遊離部分が増加する傾向があった。PAAについては、全ての種において低から中程度の血漿タンパク結合（最大15.2-76.4%）を示した。PAAは、全ての種において濃度が増加するにつれてタンパク結合率が減少する傾向であったが、マウスとラットの血漿では高濃度のみで同様の現象が観察された。PAGNについては、ラット、サル及びヒトの血漿では血漿タンパク結合は低く（1.3-12%）、濃度による影響は見られなかった。

GPBの加水分解に関与する主要な酵素を特定し、代謝に基づく薬物相互作用の相対的なリスクを評価するために、一連の*in vitro*試験を実施した。これらの試験結果から、消化リパーゼがGPBの加水分解に主要な酵素であることが示された。特に、リパーゼと比較して、ヒトの血漿やミク

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

ロソームでは GPB の加水分解の半減期が長く、GPB が消化リパーゼによって消化管内で加水分解されることにより、消化管吸収されないことが示唆された。したがって、GPB によるエステラーゼや CYP450 に関連する薬物相互作用のリスクは低いと言える。

GPB 及び代謝物の薬物動態試験の一覧を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1 薬物動態試験の一覧

Type of Study	Test System	Method of Administration	Study Number	Location
Absorption	Sprague-Dawley rats	Oral	[redacted]U0011	[4.2.2.2-1]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted]Y002[redacted]	[4.2.2.2-2]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted]Y0008	[4.2.2.2-3]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted]U0007	[4.2.2.2-4]
Organ distribution	Sprague-Dawley rats	Oral	[redacted]U0011	[4.2.2.2-1]
	Cynomolgus monkey	Oral	[redacted]Y0008	[4.2.2.2-3]
Plasma protein binding	Mouse, rat, rabbit, cynomolgus monkey, and human plasma	*In vitro*	[redacted]U0003	[4.2.2.3-1]
In vitro metabolism	Mouse, rat, rabbit, dog, monkey, and human hepatocytes	*In vitro*	[redacted]J005	[4.2.2.4-1]
Pancreatic lipase activity against GPB	Recombinant human PTL, PLRP2, colipase, and CEL purified from yeast	*In vitro*	[redacted]2009	[4.2.2.4-2]
In vivo metabolism	Sprague-Dawley rats	Oral	[redacted]U0011	[4.2.2.2-1]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted]Y0008	[4.2.2.2-3]
Induction of drug-metabolizing enzymes	Human hepatocytes	*In vitro*	[redacted]U0004	[4.2.2.6-1]
Inhibition of drug-metabolizing enzymes	Human liver microsomes	*In vitro*	[redacted]U0005	[4.2.2.6-2]
Transporter Substrate	HEK293 C2BBe1	*In vitro*	[redacted]PEP1	[5.3.2.3.1]
Transporter inhibitor	HEK293 C2BBe1	*In vitro*	[redacted]PEP1	[5.3.2.3.1]
Drug–drug interaction: *in vitro* enzymatic hydrolysis of GPB	Human plasma Human liver microsomes Human intestinal microsomes Purified porcine lipase in simulated intestinal fluid	*In vitro*	[redacted]3091[redacted]	[4.2.2.4-3] [4.2.2.4-4] [4.2.2.4-5] [4.2.2.4-6] [4.2.2.4-7]
Excretion	Sprague-Dawley rats	Oral	[redacted]U0011	[4.2.2.2-1]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted]Y002[redacted]	[4.2.2.2-2]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted]Y0008	[4.2.2.2-3]

Other: hydrolysis of GPB and tetra-esters 1 and 2	Simulated intestinal fluid	*In vitro*	[redacted]5195	[4.2.2.7-1]

GPB = glycerol phenylbutyrate; PTL = pancreatic triglyceride lipase; PLRP2 = pancreatic lipase related protein 2; CEL = carboxyl ester lipase.

2.6.4.2　分析法

マウス、ラット、ウサギ、サルの血漿及び尿（一部の試験）について、GPB 及びその主要な代謝物の濃度を、バリデーション済みの液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS 法）を用いて測定した。バリデーションとサンプル分析は、基本的に [redacted] と [redacted] 2 つの施設で実施した [redacted] によってバリデートされた LC-MS/MS 測定法を、[redacted] でバリデーションし、炭素放射性標識（^{14}C）の代謝物の測定に使用した。使用された方法、バリデーション試験報告、及び測定方法が使用された薬物動態試験及び毒性試験について、表 2.6.4-2 にまとめた。バリデーションデータは、［概要表 2.6.5-3］から［概要表 2.6.5-10］に記載した。

表 2.6.4-2　動物の血漿及び尿中の GPB 及び代謝物の LC/MS/MS 測定方法のバリデーション

Good Laboratory Practices Laboratory	Type of Testing	Validation Report Number	Study Number
[redacted]	Rat and monkey Plasma and urine	Rat plasma: [redacted] Rat urine: [redacted] Monkey plasma: [redacted] Monkey urine: [redacted]	[redacted Y 002 redacted] [redacted 10001] [redacted 10003]
[redacted]	Mouse, rat, rabbit, and monkey plasma; rat and monkey urine	Mouse plasma: [redacted] Rat plasma: [redacted] Rat urine: [redacted] Rabbit plasma: [redacted] Monkey plasma: [redacted] Monkey urine: [redacted]	[redacted 2-105] [redacted 10002] [redacted 10007] [redacted 10008] [redacted 10009] [redacted 10010] [redacted 71001] [redacted 10002] [redacted Y00008] [redacted Y00010] [redacted Y00011] [redacted U00007]

表 2.6.4-2　動物の血漿及び尿中の GPB 及び代謝物の LC/MS/MS 測定方法のバリデーション
（続き）

Good Laboratory Practices Laboratory	Type of Testing	Validation Report Number	Study Number
[redacted]	Rat Plasma	[redacted]	[redacted]U0010]
[redacted] (UK) [a]	Monkey Plasma	[redacted]	[redacted]Y0008]

[a]: Validated the [redacted] LC-MS/MS for use in the absorption, distribution, metabolism, and excretion study, [redacted]Y-008. The method had to be validated to measure ^{14}C-labeled material.

最初の LC-MS/MS 法（血漿及び尿）は[redacted]社によって開発及びバリデートされ、サルにおける比較薬物動態試験［[redacted]Y 002[redacted] 試験］、並びにラット及びサルにおける単回投与毒性試験［[redacted]10001 及び[redacted]10003 試験］で使用した。バリデーション結果から、検量線用標準試料の 75%以上が±15%の真度（定量下限では 20%）を満たしていることが示された。GPB 及びその主要な代謝物の QC 試料の濃度は、バッチ間で名目濃度の±15%以内であった。GPB 及びその主要な代謝物のバリデーション結果は、［概要表 2.6.5-3、2.6.5-4、及び 2.6.5-8］にまとめた。GPB 及びその代謝物に加えて、ラット及びサルの血漿及び尿中の既知の不純物　不純物N*　　及び　不純物K*　　を測定する目的で、[redacted]によって LC-MS/MS を用いた測定法がバリデートされた［報告書：[redacted]、及び[redacted]］。

[redacted]で確立された LC-MS/MS 法は、[redacted]社に移管され、GPB と Phase I 代謝物である PBA 及び PAA、並びに Phase II 代謝物であるフェニルブチリルグリシン（PBG）、フェニルブチリルグルタミン（PBGN）、PAG 及び PAGN を同時定量する LC-MS/MS 法は、標準試料、QC 試料、及びブランク（活性炭処理したマウス、ラット、ウサギ又はサルのヘパリン血漿）を用いてパーシャルバリデートされた。サンプルは内部標準物質とともに、タンパク質沈殿抽出によって処理され、逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）とターボイオンスプレータンデム質量分析を使用して分析した。GPB、PBA、PBG、PBGN、PAA、PAG 及び PAGN の負イオンは、Multiple Reaction Monitoring モードでモニターした。標準物質の薬物対内部標準ピーク面積比は、$1/x^2$ で加重された最小二乗回帰分析を用いて線形キャリブレーション曲線を作成した。ラット及びサルの血漿における GPB のバリデーション試験の結果と、マウス、ラット、ウサギ及びサルの血漿、及びラット及びサルの尿中の主要な代謝物（PBA、PAA、及び PAG 又は PAGN の抱合体）の結果は、［概要表 2.6.5-5、2.6.5-6、及び 2.6.5-9］にまとめた。

[redacted]社において、^{14}C 標識物質を用いた[redacted]Y0011 試験での定量用に、ラットの血漿中の PAA、PAG、及び PBA の測定に対して LC-MS/MS 法をバリデートした。バリデーションデータの要約は、概要表 2.6.5-10 に示した。PAA、PAG 及び PBA の濃度範囲 3～90 µg/mL において、精度と真度は許容範囲であった。PAA、PAG 及び PBA の定量下限は 1 µg/mL であった。6 種の動物種のマトリックスが異なることによる測定法の信頼性に与える影響は無視できると判断された。なお、この試験で用いた全身オートラジオグラフィーは Larsson の方法[Larsson B, 1981]に従った。

[redacted]において[redacted]Y0008 薬物動態試験の ^{14}C 標識物質の定量用に、[redacted]でバリデートされた LC-MS/MS 法をサルの血漿中の GPB、PBA、PBG、PBGN、PAA、PAG、及び PAGN

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

の測定に対してバリデートした。バリデーションデータの要約は［概要表 2.6.5-7］に示した。GPB の 5～100 ng/mL、代謝物の 1～100 µg/mL の範囲で直線性、真度、精度は許容範囲であった。GPB の定量下限は 5 ng/mL、代謝物の定量下限は 1 µg/mL であった。異なる動物種のマトリクスが異なることによる測定方法の信頼性に及ぼす影響は無視できると判断された。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 Sprague-Dawley ラットにおける GPB の吸収

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-12］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-18］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-19］

雌雄ラットを用いて薬物動態試験を実施し、血漿中の全放射能濃度と 3 つの主要代謝物（PAA、PBA、及び PAG）の濃度の推移を評価した。血漿中の全放射能濃度は液体シンチレーション分析により測定し、PAA、PAG 及び PBA の濃度はバリデーション済みの LC-MS/MS 分析法により測定した。

雄ラットには 650 mg/kg、雌ラットには 650 mg/kg 及び 900 mg/kg の単回経口投与、また雄ラットには 70 及び 650 mg/kg/日、雌ラットには 100 及び 650/900 mg/kg/day の反復投与を実施した。高用量群の雌ラットは、Day 1 から 3 までの期間は 650 mg/kg/日、Day 4 から 7 までの期間は 900 mg/kg/日の用量で投与した。[^{14}C]GPB の単回投与後の PK 分析のための血液サンプルをサブグループ（3 匹/性/群）から以下のとおり採取した。

- サブグループ 1：投与前、投与 2 及び 12 時間後
- サブグループ 2：投与 0.25、4 及び 24 時間後
- サブグループ 3：投与 0.5、6 及び 48 時間後
- サブグループ 4：投与 1、8 及び 72 時間後

[^{14}C]GPB の 7 日間反復投与後にも PK 分析のための血液サンプルをサブグループ（3 匹/性/群）から以下のとおり採取した。

- サブグループ 1：7 回目投与の直前、投与 1、6 及び 24 時間後
- サブグループ 2：投与 0.25、2、8 及び 48 時間後
- サブグループ 3：投与 0.5、4、12 及び 72 時間後

採取した血液サンプルは遠心分離し総放射能若しくは主要代謝物 PBA、PAA 及び PAG の濃度を分析した。各動物に投与した放射能量は製剤の投与重量と製剤の放射能濃度から求めた。

雌雄各 12 匹のラットに[^{14}C]GPB を 650 及び 900 mg/kg の用量で単回経口投与した場合の薬物動態を評価した。PK パラメーターとして血漿中の総放射能及び主要代謝物である PAA、PAG、及び PBA の濃度について評価した。結果は表 2.6.4-3 及び［概要表 2.6.5-12］に示した。[^{14}C]GPB は速やかに吸収され、最初の採血時点（投与 15 分後）には血漿中で総放射能が測定可能であり、雄ラットと雌ラットの最大平均血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ投与後 2 時間に 691 及び 1200 µg GPB 当量/mL であった。その後、雄ラットでは投与後 8 時間に 260 µg/mL、雌ラットでは 531 µg/mL まで減少し、その後急速に減少し、投与後 72 時間までに LOQ（定量限界）程度又はそれ以下になった。総放射能の半減期（$T_{1/2}$）は雄で約 30 時間、雌で約 62 時間であった（ただし $T_{1/2}$ の解析は acceptance criteria を満たしていなかった）。

代謝物 PAA、PAG、及び PBA の血漿中濃度は雄では投与 1～2 時間後に最大に達し（C_{max}: 42～301 µg/mL）、雌では投与 2～6 時間後に最大に達した。PAG、PBA 及び PAA の曝露量（AUC_{all}）は、雄では血漿中全放射能のそれぞれ 11、17 及び 42%を占め、雌では 5、18 及び 53%を占めた。これらの合計は雄で 69%、雌で 77%であり、血漿中には他にも代謝物があることが示唆された。これら代謝物の終末相消失半減期は雄では 1～8 時間、雌ではおおむね 4 時間であった（ただし、$T_{1/2}$ の解析は acceptance criteria を満たしていなかった）。

表 2.6.4-3　[^{14}C]GPB をラットに単回投与したときの総放射能、PAA、PAG 及び PBA の血漿中 PK パラメーター

Analyte	C_{max} (µg.h/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (µg·h/mL)	AUC_t (µg·h/mL)	AUC_{all} (µg·h/mL)	AUC (µg·h/mL)	K (L/h)	$T_{1/2}$ (h)
Total Radioactivity[a]								
Male	691	2	4080	4110	4110	4140[b]	0.0230[b]	30.1[b]
Female	1200	2	8940	9080	9080	9300[b]	0.0112[b]	62.1[b]
PAA								
Male	250	2	1720	1410	1720	3010[b]	0.0906[b]	7.7[b]
Female	574	6	4840	3820	4840	4650[b]	0.2007[b]	3.5[b]
PAG								
Male	42.0	1	430	369	430	435[b]	0.1749[b]	4.0[b]
Female	38.2	4	446	446	468	457	0.1683	4.1
PBA								
Male	301	1	693	688	693	689	0.6020	1.20
Female	582	2	1620	1620	1640	1630[b]	0.1872[b]	3.7[b]

AUC = area under the plasma concentration–time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; h = hour; K = first order elimination rate constant; PAA = phenylacetate; PAG = phenylacetylglycine; PBA = phenylbutyrate; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration.
[a]: Units for radioactivity are µg equivalents GPB/mL.
[b]: Value is only an estimate as the data for males and/or females did not meet all the acceptance criteria described in Data Processing.

別の試験フェーズにおいて、雌雄各群 9 例のラットを用いて[^{14}C]GPB を低・高用量、7 日間反復投与して薬物動態を検討した。低用量は[^{14}C]GPB を雌雄各 9 例に 70 及び 100 mg/kg/日の用量で投与し、高用量は 9 例の雄に 650 mg/kg/日、9 例の雌に高用量の 650/900 mg/kg/日の用量で実施した。低用量、高用量の試験それぞれの結果は以下にまとめた。

雌雄ラットに[^{14}C]GPB を 70 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日の低用量で 7 日間反復経口投与した場合の薬物動態を評価した［概要表 2.6.5-18］。血漿中の総放射能、PAA、PAG 及び PBA の濃度について、PK パラメーターを表 2.6.4-4 にまとめた。

表 2.6.4-4 [^{14}C]GPB をラットに 7 日間反復経口投与したときの総放射能、PAA、PAG、及び PBA の PK パラメーター

Analyte	C_{max} (µg.h/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (µg·h/mL)	AUC_t (µg·h/mL)	AUC_{all} (µg·h/mL)	AUC (µg·h/mL)	K (L/h)	$T_{1/2}$ (h)
Total Radioactivity[a]								
Male	48.0	1	139	158	164	220[b]	0.0091[b]	76.2[a]
Female	216	2	547	598	598	846[b]	0.0036[b]	191.8[a]
PAA								
Male	8.47	2	21.2	12.7	21.2	NC	NC	NC
Female	85.8	2	180	94.6	180	NC	NC	NC
PAG								
Male	17.5	1	51.1	50.0	51.1	51.6	0.6407	1.1
Female	24.5	2	76.6	74.0	76.6	77.6[b]	0.5686[b]	1.2[b]
PBA								
Male	10.8	1	24.0	22.7	24.0	24.6	0.6775	1.0
Female	37.7	0.50	50.5	38.5	50.5	54.2	0.7446	0.9

AUC = area under the plasma concentration–time curve; AUC_{all} = area under the curve from the time of dosing to the time of the last observation; AUC_{inf}: Area under the curve from time of dosing extrapolated to infinity; AUC_t: Area under the curve from the time of dosing to the time of the last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; h = hour; K = first order elimination rate constant; NC = not calculable; PAA = phenylacetate; PAG = phenylacetylglycine; PBA = phenylbutyrate; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration.
[a]: Units for radioactivity are µg equivalents GPB/mL.
[b]: Value is only an estimate as the data for males and/or females did not meet all the acceptance criteria described in Data Processing.

雄では最終投与前の採血時点で 1.25 µg GPB 当量/mL、雌では 1.00 µg GPB 当量/mL の濃度で総放射能が検出された。投与後では、雄では 1 時間後に最高血漿中濃度 48.0 µg GPB 当量/mL、雌では 2 時間後に最高血漿中濃度 216 µg GPB 当量/mL に徐々に増加した。総放射能の終末相半減期は、雄で 76 時間、雌で 192 時間であった。ただし、終末相半減期を計算するために使用したデータは PK の acceptance criteria を満たしていなかった。

代謝物の PAA、PAG 及び PBA の投与後の最高血中濃度到達時間（T_{max}）は雄では投与後 1 から 2 時間（C_{max} は 8.47～17.5 µg/mL）、雌では投与後 0.5 から 2 時間（C_{max} は 24.5～85.8 µg/mL）であった。代謝物の全身曝露（AUC_{all}）から求めた総放射能に対する割合は、雌雄で異なっており、雄では PAA、PBA、PAG の順に、それぞれ 13%、15%、及び 31%、雌では PBA、PAG、PAA の順に 8%、13%、及び 30%であった。これらを合計すると血漿中の総放射能に対する割合は雄で 59%、雌で 51%であり、他にも循環する代謝物が存在することが示された。PBA と PAG の終末相半減期は、雌雄とも 1 時間であった。ただし、終末相半減期を計算するために使用したデータは PK の acceptance criteria を満たさなかった。PAA については、投与後 2 時間までの血漿中濃度が LOQ 未満であり、終末相半減期を計算することができなかった。

[^{14}C]GPB を雄ラットに 650 mg/kg/日、雌ラットに 650/900 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与した場合の薬物動態について評価した［概要表 2.6.5-19］。雌は、投与初日から 3 日目までは 650 mg/kg/日、4 日目から 7 日目までは 900 mg/kg/日を投与した。PK パラメーター（血漿中の総放射能、PAA、PAG 及び PBA）は、表 2.6.4-5 にまとめた。

表 2.6.4-5 [^{14}C]GPB をラットに 7 日間反復経口投与したときの総放射能、PAA、PAG、及び PBA の PK パラメーター

Analyte	C_{max} (µg.h/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (µg.h/mL)	AUC_t (µg.h/mL)	AUC_{all} (µg.h/mL)	AUC (µg.h/mL)	K (L/h)	$T_{1/2}$ (h)
Total Radioactivity[a]								
Male	533	1.00	4480	4770	4770	6790[b]	0.003[b]	250[b]
Female	778	1.00	6500	7070	7070	8360[b]	0.008[b]	88.8[b]
PAA								
Male	316	6.00	2120	1770	2120	7550[b]	0.037[b]	18.9[b]
Female	423	6.00	2490	2340	2490	2390	0.472	1.50
PAG								
Male	41.4	1.00	377	333	377	353[b]	0.373	1.90[b]
Female	56.4	2.00	646	646	666	653	0.214	3.20
PBA								
Male	181	1.00	418	326	418	NC	NC	NC
Female	254	1.00	438	415	438	436[b]	0.205[b]	3.40[b]

AUC = area under the plasma concentration–time curve; AUC_{all} = area under the curve from the time of dosing to the time of the last observation; AUC_{inf}: Area under the curve from time of dosing extrapolated to infinity; AUC_t: Area under the curve from the time of dosing to the time of the last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; h = hour; K = first order elimination rate constant; NC = not calculable; PAA = phenylacetate; PAG = phenylacetylglycine; PBA = phenylbutyrate; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration.
a Units for radioactivity are µg equivalents GPB/mL
b Value is only an estimate as the data for males and/or females did not meet all the acceptance criteria.

最終投与前の採血時点で、雄では 8.20 µg GPB 当量/mL、雌では 18.1 µg GPB 当量/mL の総放射能が検出された。最終投与後に総放射能濃度は上昇し、1 時間後には雄で 533 µg GPB 当量/mL、雌で 778 µg GPB 当量/mL の C_{max} に達した。その後、投与 4 時間後に雄で 373 µg GPB 当量/mL（C_{max} の 70%）、雌で 389 µg GPB 当量/mL（C_{max} の 50%）に減少した。投与後 6 時間には、雄では 516 µg GPB 当量/mL、雌では 664 µg GPB 当量/mL に再び上昇した（それぞれ C_{max} の 97%、85%）。その後、急速に減少し、投与後 72 時間までに LOQ 付近又はそれ未満になった。総放射能の半減期は、雌で 89 時間、雄で 250 時間であった。ただし、半減期を計算するために使用したデータは PK の acceptance criteria を満たさなかった。

PAA、PAG 及び PBA の T_{max} は、投与後 1 から 6 時間の間であった。C_{max} の範囲は雄では 41.4 から 316 µg/mL、雌では 56.4 から 423 µg/mL であった。代謝物の全身曝露（AUC_{all}）から求めた総放射能に対する割合は、雌雄で異なっており、雄では PAG、PBA 及び PAA の順にそれぞれ 8%、9%及び 44%であり、雌では PBA、PAG 及び PAA の順にそれぞれ 6%、9%及び 35%であった。これらを合計すると血漿中の総放射能に対する割合は雄で 61%、雌で 51%であり、他にも循環する代謝物が存在することが示された。これら代謝物の半減期は、雄では 2 から 19 時間、雌では 1.5 から 3 時間の範囲であった。ただし、終末相半減期を計算するために使用したデータは PK の acceptance criteria を満たさなかった。雄の PBA については、データが PK の acceptance criteria を満たしていなかったため、終末相半減期は計算できなかった。

これら一連の試験の結果から、以下の結論が得られた。雄においては、反復投与後の総放射能、PAG 及び PAA の C_{max} 及び AUC_{0-24} の値は、単回投与後の値と同様であった。総放射能の C_{max} 値は、投与量の増加におおむね比例して増加したが、AUC_{0-24} は投与量比を上回って増加した（投与量 9.3 倍に対し 32.2 倍）。代謝物 PBA 及び PAA については、C_{max} 及び AUC_{0-24} の双方について投与量比を超えて増加した（投与量 9.3 倍に対し、PAA の C_{max} 16.8 倍、AUC_{0-24} 17.4 倍、PBA の C_{max} 37.3 倍、AUC_{0-24} 100 倍）。PAG については、C_{max} の増加は投与量比を下回っており（投与量 9.3 倍

に対し 2.4 倍)、AUC_{0-24} の値はほぼ投与量比と同等であった（7.4 倍)。雌では、反復投与後の総放射能、PBA 及び PAA の C_{max} 及び AUC_{0-24} の値は、単回投与後の値と比較して低かった。PAG の値はわずかに高かった。高用量での総放射能、PAG、PAA 及び PBA の C_{max} 値は、いずれも投与量比を下回った（投与量 9.0 倍に対し、3.6、2.3、4.9 及び 6.7 倍）が、AUC_{0-24} は投与量の比とほぼ一致していた。ただし、PAA については、わずかに投与量比を超えて増加した（13.8 倍)。

2.6.4.3.2　サルにおける GPB 及び PBA の吸収

［試験番号：[redacted]Y 002[redacted]、資料番号：4.2.2.2-2、概要表 2.6.5-13］
［試験番号：[redacted]Y0008、資料番号：4.2.2.2-3、概要表 2.6.5-14］
［試験番号：[redacted]U0007、資料番号：4.2.2.2-4、概要表 2.6.5-15］

サルを用いて薬物動態試験［概要表 2.6.5-13］を実施し、以下の全身曝露について検討した（略号については表 2.6.4-6 参照)。

- GPB 及び分解物（不純物K+L*　及び　不純物N+O*　）
- GPB の第 I 相代謝物（PBA 及び PAA）
- GPB の第 II 相代謝物（PAG、PAGN、PBG 及び PBGN）

3 匹の雄の成熟サルを用い、0.6 g PBA モル当量の 80%GPB（媒体コーン油)、95%GPB（媒体コーン油)、100%GPB（GPB 原薬)、及びフェニル酪酸ナトリウムを投与した。各投与の間には最低 14 日間の休薬期間を置いた。

表 2.6.4-6　本試験での血漿中測定物
（GPB、GPB の分解物、第 I 相代謝物、及び第 II 相代謝物）

GPB and Degradants	GPB (glycerol phenylbutyrate), 不純物K+L*　，不純物N+O*
Phase I Metabolites	4-phenylbutyric acid (PBA), phenylacetic acid (PAA)
Phase II Metabolites	Phenylacetylglycine (PAG), phenylacetylglutamine (PAGN), Phenylbutyrylglycine (PBG), phenylbutyrylglutamine (PBGN)

各薬物投与の投与前、及び投与後 0.25 時間、0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間及び 24 時間に血液を採取した。バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて、血漿中の GPB 及び分解物、並びに GPB の第 I 相及び第 II 相代謝物の濃度を測定した。GPB（LOQ = 10.2 ng/mL）は、GPB 80%製剤を投与した 1 時間後の 1 サンプルのみで検出された（13 ng/mL[1])。

不純物K+L*　（LOQ = 102 ng/mL）及び　不純物N+O*　（LOQ = 503 ng/mL）は、分析した全てのサンプルで検出限界を下回っていた。血漿中の PAG（LOQ = 1 µg/mL）の濃度も同様に全てのサンプルで検出限界を下回っていた。血漿中の PBG（LOQ = 0.998 µg/mL）の濃度は、NaPBA の投与後にのみ検出限界を上回っていた。

薬物動態パラメーターは、表 2.6.4-7 にまとめた。PBA（LOQ = 1 µg/mL）と PAA（LOQ = 0.993 µg/mL）の C_{max} は、GPB・コーン油製剤又は GPB 原薬を経口投与した場合には、PBA を経口投与した場合よりも明らかに低かった。PBA 及び PAA の総曝露（AUC_{0-24}）は、GPB 原薬投与時と PBA 投与時でほぼ同等であった。一方、PAGN の AUC_{0-24}（LOQ = 0.961 µg/mL）は、GPB（95%製剤を除く）の投与後に NaPBA 投与後と比較して同等又は大きかった。GPB 原薬を経口

[1] 最終報告書［ucy002-043564］の Summary（9 ページ）及び Results の項（25 ページ）には、13.0 µg/mL と記載があるが、個別値（Addendum2、Appendix2b : 報告書 165 ページ）によると 1 サンプルのみで測定されたのは Animal number617 の 1 時間の時点で、濃度は 13.0 ng/mL である。

投与した場合、全身循環中の PBA 濃度が上昇するのは遅かったが、全身曝露の程度（AUC_{0-24}）は NaPBA の投与後とほぼ同様であった。

表 2.6.4-7 サルに GPB 又は NaPBA を単回投与した場合の PBA、PAA、PBG 及び PAGN の PK パラメーター

Treatment	Analyte	C_{max} (µg/mL)		T_{max} (h)	AUC_{0-24} (µg·h/mL)	
		Mean	SD		Mean	SD
GPB 80%	PBA	27.5	3.9	1	118	29
	PAA	15.2	4.5	2	55.4	12.4
	PAGN	10.5	0.8	4	72.7	17.5
GPB 95%	PBA	8.94	2.45	2	70.2	35.4
	PAA	1.04	-	2	-	-
	PAGN	3.78	1.35	1.5	35.6	19.2
GPB	PBA	23.3	7.4	2	210	54
	PAA	38.5	8.5	8	483	51
	PAGN	10.6	3.8	12	161	70
NaPBA	PBA	269	181	0.5	259	135
	PAA	60	24.9	8	629	460
	PAGN	7.63	1.17	8	78.7	35.6
	PBG	3.67	1.83	0.5	3.84	3.39

Source: 4.2.2.2-2: Page 10
AUC = area under the plasma concentration–time curve; AUC_{all} = area under the curve from the time of dosing to the time of the last observation; AUC_{inf}: Area under the curve from time of dosing extrapolated to infinity; AUC_t: Area under the curve from the time of dosing to the time of the last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; GPB = glycerol phenylbutyrate; h = hour; NaPBA = sodium phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PBG = phenylbutyrylglycine; SD = standard deviation; T_{max} = time to maximum plasma concentration.

3 匹のサルを用いて、[^{14}C]GPB を経口投与若しくは[^{14}C]PBA を静脈内投与し、体内動態を比較した。試験はクロスオーバーデザインで実施した［概要表 2.6.5-14］。それぞれの投与間には最低 1 ヵ月の休薬期間を置いた。使用したサルは約 2.5 歳で体重は 2.34～2.63 kg であった。GPB 600 mg/kg の経口投与と PBA 150 mg/kg の静脈内投与のデータを比較した。標識は ^{14}C で実施し、ベンゼン環内で均一に標識した。

放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。血漿中の GPB 及び代謝物 PBA、PAA、PAGN、PAG、PBG 及び PBGN はバリデートされた LC-MS/MS 法にて測定した。LOQ は、GPB は 15 ng/mL、PBA、PAA、PAG、PBG 及び PBGN は 1 µg/mL、PAGN は 0.92 µg/mL である。

150 mg/kg の[^{14}C]PBA 静脈内投与後に、総放射能、PBA、PAA、PAGN 及び PBG が検出された。PAG 及び PBGN は LOQ 未満であった。PBA 静脈内投与後の PBA、PAA、PAGN、PBA 及び総放射能について表 2.6.4-8 にまとめた。

表 2.6.4-8 サルに[^{14}C]PBA を単回投与した場合の PBA、PAA、PAGN、PBG 及び総放射能の PK パラメーター

Administration	Dose route	Analyte	C_{max} (µg/mL)[a]	T_{max} (h)	AUC_t (µg·h/mL)	AUC_{168} (µg·h/mL)
PBA	IV	PBA	706[b]	0	295	297
PBA	IV	PAA	175	2.0	1020	1090
PBA	IV	PAGN	34.3	2.0	553	564
PBA	IV	PBG	4.23	0.5	2.11	2.87
PBA	IV	Total Radioactivity	787[b]	0	2870	2870

Source: 4.2.2.2-3: Page 19
^{14}C = carbon radiolabel; µg = microgram; AUC = area under the plasma concentration–time curve; C_{max} = maximum plasma

concentration; h = hour; IV = intravenous; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PBG = phenylbutyrylglycine; T_{max} = time to maximum plasma concentration.
[a]: Results expressed as µg/mL or µg equivalents PBA/mL
[b]: Extrapolated concentrations at time zero

PBA の曝露は、薬物由来物質（^{14}C 濃度）の約 10.3%を占めた。PAA と PAGN の曝露はそれぞれ 37.7%と 19.9%であった。PBA の静脈内投与後 168 時間までの総放射能の全身曝露のうち、PBA、PAA 及び PAGN の曝露が約 70%を占めていた。

GPB の経口投与後には、総放射能、PBA、PAA 及び PAGN のみが定量可能であった。総じて、GPB、PAG、PBG 及び PBGN は定量限界を下回っていた。GPB を PBA 当量として 600 mg/kg の経口投与した場合の PBA、PAA、PAGN 及び総放射能の PK パラメーターについて表 2.6.4-9 にまとめた。

表 2.6.4-9 サルに[^{14}C]GPB を単回投与した場合の PBA、PAA、PAGN、及び総放射能の PK パラメーター

Administration	Dose Route	Analyte	C_{max} (µg/mL)[a]	T_{max} (h)	AUC_t (µg·h/mL)	AUC_{168} (µg·h/mL)
GPB	Oral	PBA	52.2	1.5	588	733
GPB	Oral	PAA	114	8.0	1360	1520
GPB	Oral	PAGN	31.6	8.0	930	940
GPB	Oral	Total radioactivity	883	8.0	11700	11800

Source: 4.2.2.2-3: Page 20
^{14}C = carbon radiolabel; AUC = area under the plasma concentration–-time curve; AUC_t: Area under the curve from the time of dosing to the time of the last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; h = hour; IV = intravenous; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; T_{max} = time to maximum plasma concentration.
[a]: Results expressed as µg/mL or µg equivalents PBA/mL

PBA は、薬物による放射能の曝露量の約 9%を占めた。PAA と PAGN はそれぞれ 11.1%と 10.6%であった。PBA、PAA、及び PAGN の合計では、これらの薬物に関連する総放射能の全身曝露の約 30%を占めた。GPB の経口投与後の PBA の全身生物学的利用率は 67%であり、個体間で 51～80%の変動があった。

GPB の 600 mg/kg の投与後の PBA の血漿濃度は、PBA の 150 mg/kg の静脈内投与時と比較して長時間定量下限を上回った。その結果、PBA の全身曝露（AUC）は、GPB の経口投与時の方が約 2 倍高かった。PAA については、PBA の静脈内投与後の初期の血漿中濃度は、GPB の経口投与後よりも高かった。一方、PAA の全身曝露は、GPB の経口投与後の方が約 1.3 倍高かった。PAGN についても、全身曝露については類似した傾向であり、GPB の経口投与後の方が静脈内投与後よりも約 1.7 倍高かった。

サルを用いた PK 試験で、異なる製造工程の 3 バッチの GPB 経口投与時の全身曝露を比較評価した[概要表 2.6.5-15]。GPB は [redacted] 社（ロット番号 [redacted]1004 及び [redacted]4507）及び [redacted] 社（ロット番号 [redacted]210B）から供給されたものを使用した。雄カニクイザル 3 匹に、2 週間の休薬期間を挟んで 600 mg/kg（PBA モル当量換算）の GPB を単回経口投与した（ランダム化クロスオーバーデザイン）。投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、4、8、12、16、20、24 及び 48 時間に血液サンプルを採取した。血漿サンプルは、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて GPB、PBA、PAA 及び PAGN の濃度について分析した。

交差汚染のため、投与前を含む全ての時点で、投与動物全例の血漿サンプル中に同等の濃度で GPB が存在した。調査の結果、サンプリング用チューブに分注した溶液（アセトニトリル）に GPB

が混入していたことが交差汚染の原因であることが判明した[2]。したがって、この試験での GPB の測定データは信頼性が低く、GPB に対する意味のある PK 評価はできなかった。上述の 2 試験の結果からは、GPB については定量可能なレベルでの曝露は生じないと考えられた。一方で、GPB の代謝物（PBA、PAA 及び PAGN）の測定は GPB 汚染の影響を受けず、PBA、PAA、及び PAGN のデータは GPB のバッチ間の薬物動態を比較するのに十分であると考えられた。

それぞれのバッチの PBA、PAA 及び PAGN の PK パラメーターを表 2.6.4-10 に示す。PK 解析の結果、PBA、PAA 及び PAGN の終末相半減期、又は PBA 及び PAA の T_{max} にバッチ間でほとんど差異は認められなかった。GPB バッチ間で PAGN の T_{max} に若干の違いが認められたが、PAGN は下流の代謝物であるため、個々の代謝変動の影響を受けやすい可能性が考えられる。PBA の生物学的利用率は GPB の 3 製剤間で類似していた。概して、バッチ [redacted]1004 の投与により、[redacted]4507 又は [redacted]210B の投与よりも、PAA 及び PAGN の曝露が高い傾向にあったが、統計学的又は生物学的に有意な差ではなかった。

結論として、PK パラメーターには動物間のばらつきがある（動物数が少ないため想定範囲内）ものの、PBA 及び PAA の定性的評価では、評価した 3 種類の GPB バッチ間で C_{max} 及び AUC_{all} は非常に類似していた。

表 2.6.4-10　サルに 600 mg/kg の GPB を単回投与した場合の PBA、PAA、PAGN の PK パラメーター

Batch	Analyte	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)[a]	AUC_t (µg·h/mL)	AUC_{all} (µg·h/mL)	AUC (µg·h/mL)	K (L/h)	$T_{1/2}$ (h)[b]
[redacted]210B	PBA	99.8	1.5	783	808	823	0.1147	6.0
[redacted]1004		133	1.5	889	1010	-	-	-
[redacted]4507		90.6	2.0	793	931	893	0.1359	5.1
[redacted]210B	PAA	261	8	2630	2640	2630	0.4666	1.5
[redacted]1004		360	8	5100	5110	5100	0.3539	2.0
[redacted]4507		239	4	2770	3090	4280	0.3489	2.0
[redacted]210B	PAGN	67.3	4	1190	1190	-	-	-
[redacted]1004		83.9	8	1530	1530	1950	0.0541	12.8
[redacted]4507		67.2	12	1260	1260	1470	0.0816	8.5

Source: [redacted]U0007: Page 9
AUC = area under the plasma concentration–time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; h = hour K = first order elimination rate constant; $T_{1/2}$ = half-time to reach maximum plasma concentration; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; T_{max} = time to maximum plasma concentration.
[a]: Value is the median.
[b]: Calculated as ln2/mean k

2.6.4.3.3　PAA の吸収試験（文献的考察）

アカゲザル（N=3）にフェニル酢酸ナトリウムの 85 mg/kg を 30 分間持続静注したときの薬物動態に関する試験結果が報告されている[Berg S, 2001]。フェニル酢酸の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 300 µg/mL 及び 1367 µg·h/mL であり、T_{max} は 0.3 時間であった。血漿中消失半減期（$T_{1/2}$）は 1.5 時間、クリアランスは 1.05 mL/min/kg であった。CSF 中の PAA の AUC_{inf} は、血漿と比較すると

[2] ［4.2.2.2-4］、Annex5（131-133）に記載。

低く（395 μg·h/mL）、消失は血漿よりも遅かった（$T_{1/2}$=2.2 時間）。PAA は CSF 中によく移行し（AUC で 28%）、血漿と CSF の双方とも PAA の消失は比較的速やかであった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 Sprague-Dawley 系ラットにおける[^{14}C]GPB の組織分布

雌雄ラットに[^{14}C]GPB を 650 及び 900 mg/kg の用量で単回経口投与、並びに雄に 650 mg/kg/日及び雌に 650/900 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与したときの組織内分布について評価した。雌の反復投与試験は[^{14}C]GPB を 1～3 日目には 650 mg/kg/日、4～7 日目には 900 mg/kg/日を投与した。組織中の総放射能濃度は液体シンチレーション分析により測定し、組織中の PAA、PAG、及び PBA 濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法により測定した。[^{14}C]GPB の単回又は反復経口投与後 1、3、8、24、72 及び 168 時間に 1 匹/性/時点で安楽死させ、全身オートラジオグラフィーを実施し評価した。

2.6.4.4.1.1 雌雄 Sprague-Dawley ラットにおける[^{14}C]GPB の単回投与後の組織分布

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-26］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-27］

雄ラット（N=6）への 650 mg/kg の[^{14}C]GPB 単回投与後、放射能は迅速に消化管から吸収され、投与 1 時間後の最初の測定時点で全身の全ての評価組織に広く分布し、測定可能なレベルで検出された［概要表 2.6.5-26］。ハーダー腺と腹部脂肪を除く全ての組織で、投与 3 時間以内に放射能が C_{max} に達した。ハーダー腺の T_{max} は投与 24 時間後、腹部脂肪の T_{max} は 168 時間後であった。

投与 1 時間後、全ての組織の放射能濃度は心臓血及び血漿中の濃度よりも低かったが、腎臓（皮質）、膀胱壁、肝臓、腎臓（髄質）、大静脈、包皮腺、心筋、ブドウ膜/網膜及び褐色脂肪で高い放射能が検出された。投与 3 時間後には、膀胱壁、ブドウ膜/網膜及び大腸壁で特に高い放射能が認められ、これらは心臓血及び血漿中の放射能を上回った。次いで腎臓（皮質）、ハーダー腺、大静脈及び大動脈、腎臓（髄質）、包皮腺、肝臓、肺、褐色脂肪、心筋及び胃壁で高い放射能が検出された。

大部分の組織では、放射能は投与 3 時間後に C_{max} に達した後に減少し、投与 24 時間後には定量限界を下回った。投与 72 及び 168 時間後には、放射能が定量下限を上回った組織は肝臓（72 時間後のみ）、ハーダー腺、腹部脂肪及び褐色脂肪のみであった。

多くの組織における組織：血漿比は、投与 1～8 時間後まではおおむね 1 以下であった。組織：血漿比が最も大きかったのは 24 時間後で、ハーダー腺（630:1）、腹部及び褐色脂肪（それぞれ 16:1 及び 15:1）、皮膚（7.4:1）、盲腸壁（6.9:1）及び鼻粘膜（4.9:1）であった。

雌ラット（N=6）に 900 mg/kg を単回経口投与したとき、分布パターンは雄ラットと本質的に同様であったが、雌ラットの組織中放射能は、膵臓、腹部脂肪、ブドウ膜網膜及び膀胱壁以外の組織で、雄ラットの組織中よりも高かった［概要表 2.6.5-27］。投与 1 時間の時点で全ての評価組織で測定可能なレベルの放射能が検出されたが、大動脈以外の組織では心臓血及び血漿中の放射能濃度を下回った。血漿、肝臓及び乳腺では投与 1 時間後に C_{max} に達し、それ以外の大部分の組織では投与後 3 時間で C_{max} に達した。3 時間後の濃度は心臓血で最も多く、次いでブドウ膜/網膜、肺、褐色脂肪、盲腸壁、膀胱壁、大動脈、ハーダー腺、肝臓、大静脈、心筋、卵巣、副腎、子宮、腎臓（髄質及び皮質）、眼窩内腺及び小腸壁でも高かった。

大部分の組織中濃度はその後低下した。陰核腺、子宮、眼では、投与後 8 時間で最大放射能に達した。投与 24 時間後には、大部分の組織で放射能が著しく低下し、一部の組織では定量限界を下回ったが、ハーダー腺では投与 24 時間後に C_{max} に達した。投与後 72 時間までに、肝臓、ハー

ダー腺、腹部及び褐色脂肪、乳腺、鼻粘膜以外の組織では定量限界未満（BLQ）となった。投与後 168 時間では、放射能はハーダー腺にのみ存在した。雌ラットにおいては、組織：血漿中放射能濃度比は、投与量 1～24 時間後ではおおむね 1 又は 1 以下であった。組織：血漿比は投与 24 時間後に以下の組織で高い値を示した。ハーダー腺（69:2）、腎臓（皮質 6.6:1、髄質 3.4:1）、褐色脂肪（4.1:1）、盲腸壁（5.7:1）及び小腸壁（2.0:1）。

2.6.4.4.1.2 雌雄 Sprague-Dawley ラットにおける[^{14}C]GPB の反復投与後の組織分布

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-28］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-29］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-30］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-31］

各群 6 匹の雄ラットに[^{14}C]GPB を 70 及び 650 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与した後、放射能は消化管から速やかに吸収され、単回経口投与したときと同様に全身に分布した［概要表 2.6.5-28 及び 2.6.5-30］。投与 1 時間後では、大部分の組織における放射能は 70 mg/kg/日で血漿及び心臓血より低く、650 mg/kg/日では心臓血より低かった。また、70 mg/kg/日では全ての組織、650 mg/kg/日では 3 分の 2 の組織で投与 1 時間後に C_{max} に達した。低用量では、腎臓（皮質）、ハーダー腺、腎臓（髄質）及び肝臓で高い放射能が認められ、これらの組織では血漿中及び心臓血液中の放射能を上回った。高用量では、褐色脂肪、ハーダー腺で心臓血よりも高い放射能が認められ、肝臓、膀胱壁、腎臓（皮質）、大動脈、皮膚、大静脈、腎臓（髄質）、肺、盲腸壁及び大腸壁などでも心臓血より低いものの高い組織中放射能が認められた。

投与 3 時間後には、70 mg/kg/日では全組織で放射能が減少し、650 mg/kg/日では約 2/3 の組織で減少した。両投与量でハーダー腺、腎臓（髄質及び皮質）、大腸壁、膀胱壁、肝臓及び脾臓において血漿及び心臓血を上回る高い放射能が検出された。650 mg/kg/日の投与ではこれらに加えて、褐色脂肪、眼窩内涙腺、盲腸壁、ブドウ膜/網膜及び皮膚でも血漿及び心臓血中を上回る高い放射能を検出した。

投与 8 時間後では、雄ラットで 70 及び 650 mg/kg/日で大部分の組織で放射能の減少が認められ、組織中放射能は 70 mg/kg/日では概して血漿及び心臓血液よりも高かったが、650 mg/kg では血漿及び心臓血液よりも低かった。70 及び 650 mg/kg/日で最も高い放射能が認められたのはハーダー腺であり、他に高い放射能が認められた組織は 70 mg/kg/日で包皮腺、盲腸壁、腹部脂肪、膀胱壁及び腎臓（皮質）、650 mg/kg/日で膀胱壁、腎臓（皮質及び髄質）、肝臓、褐色脂肪、大腸壁及び大動脈であった。

投与 24 時間後までに、ほとんどの組織は定量限界未満となったが、70 mg/kg/日でハーダー腺、腹部及び褐色脂肪、皮膚及び肝臓、650 mg/kg/日でハーダー腺、腹部脂肪及び褐色脂肪に放射能が認められた。投与 72 時間後の 70 mg/kg/日では、大部分の細胞組織で組織中放射能の増加が認められ、放射能はハーダー腺、腹部脂肪、精嚢、褐色脂肪、肝臓、副腎、皮膚及び精巣上体で高かった。投与 72 時間後に組織中濃度が増加するのは通常見られないが、別の方法を用いて分析し血液細胞中及び血漿中でも同様であり、真の結果と考えられる（試験責任者の見解）。雄ラットに 70 mg/kg/日を投与したときの投与 168 時間後の放射能は、腹部脂肪、ハーダー腺、褐色脂肪、皮膚及び肝臓を除き、大部分の組織で定量限界未満であった。

雄ラットの 650 mg/kg/日では、投与 72 時間後及び 168 時間後に放射能は減少し続け、血液細

胞、肝臓、ハーダー腺、腹部及び褐色脂肪、並びに皮膚を除いて、ほとんどの組織で定量限界未満となった。雄の 70 mg/kg/日では、組織：血漿中放射能濃度比はおおむね投与 8 時間後まで上昇し、大部分の組織で 1 を超えた。雄の 650 mg/kg/日では、組織：血漿中放射能濃度比は投与 1 時間後から 24 時間後で変動したが、全組織の半分以上では 1 以下であった。組織:血漿比は投与 24 時間後に最大となり、ハーダー腺（520:1）、褐色及び腹部脂肪（それぞれ 80:1 及び 120:1）、皮膚及び大腸壁（いずれも 13:1）、包皮腺（8.7:1）、盲腸壁（8.4:1）、腎臓（皮質、6.9:1）及び肝臓（5.1:1）であった。

雌ラット（N=6）に[^{14}C]GPB の 100 及び 650/900 mg/kg/日を反復経口投与した後、放射能は消化管から速やかに吸収され、単回経口投与時と同様に全身に分布した［概要表 2.6.5-29 及び 2.6.5-31］。分布パターンは、（生殖器系以外は）雄ラットで見られたものと本質的に同様であった。100 及び 650/900 mg/kg/日の投与 1 時間後において、大部分の組織の放射能は心臓血よりも低かった。例外は腎臓（皮質）、ハーダー腺、肝臓（100 mg/kg/日のみ）であった。100 mg/kg/日を投与した雌ラットでは約 2/3 の組織で投与 1 時間後に最高濃度となったが、650/900 mg/kg/日を投与したラットでは腹部脂肪、卵巣、乳腺のみで 1 時間後に最高濃度となった。

投与 3 時間後では、100 mg/kg/日では約 1/3 の組織で最高濃度となり、650/900 mg/kg/日では大部分の組織で最高濃度に達した。100 及び 650/900 mg/kg/日の双方で心臓血を上回る放射能が認められたのはハーダー腺、膀胱壁、大動脈及び腎臓（皮質）であり、100 mg/kg/日ではこれに加えて腎臓（髄質）、脾臓及び肝臓で心臓血を上回る放射能が認められた。

投与後 8 時間では、いずれの用量でも大部分の組織で放射能の著しい低下が認められた。投与 24 時間後において、放射能は全ての組織でさらに低下し、100 及び 650/900 mg/kg/日で約 1/3～半数が LOQ 未満であった。72 及び 168 時間後にも双方の投与量個体の少数の組織で放射能が認められたが、大部分の組織では定量限界未満となった。

100 mg/kg/日では、組織：血漿中放射能濃度比は投与 1 時間後から 24 時間後までの間に変動したが、投与 24 時間後に検出された組織の多くで 1 を上回った。組織：血漿比が最も大きかったのは投与 24 時間後であり、ハーダー腺（180:1）、盲腸壁（5.1:1）、陰核腺（4.3:1）、胃壁（3.9:1）、肝臓（3.7:1）、卵巣（3.6:1）及び腹部脂肪（3.5:1）であった。650/900 mg/kg/日では、半分以上の組織で組織：血漿中放射能濃度比が、1 より大きく、時間の経過とともにおおむね増加した。組織：血漿比が大きかったのは、投与 24 時間後ではハーダー腺（180:1）及び腎臓（皮質、5.9:1）、投与 72 時間後では乳腺（90:1）、褐色脂肪（27:1）及び腎臓（髄質、6.5:1）、投与 168 時間後では腹部脂肪（98:1）及び肝臓（5.9:1）であった。

2.6.4.4.2 カニクイザルにおける[^{14}C]GPB の組織分布

［試験番号：[redacted]Y0008、資料番号：4.2.2.2-3、概要表 2.6.5-32］
［試験番号：[redacted]Y0008、資料番号：4.2.2.2-3、概要表 2.6.5-33］

[^{14}C]GPB の単回経口投与時の分布を評価するために 3 匹の雄カニクイザルを用いて、組織分布試験を実施した。使用したサルは約 2.5 年齢であった。標識は ^{14}C で実施し、ベンゼン環内で均一に標識した。

GPB（600 mg PBA 当量/kg）を経口投与した後、投与 8、24 及び 72 時間後に安楽死させた。放射能の分布は液体シンチレーション測定法を用いて測定した。組織中の総放射能濃度も同様に評価した。

組織中の放射能濃度が最も高かったのは、多くの組織で初回サンプリングの投与 8 時間後であ

った。胆汁、腎臓及び皮膚では、投与後 24 時間で最も高かった。ただし、これらの臓器中の放射能濃度は比較的低レベルであった。8 時間後の放射能の組織内濃度は、大腸、胆汁、血漿、腎臓、肝臓及び膀胱で高かった。組織中放射能濃度は総じて 8～24 時間の間に低下した。

中枢神経系の組織中濃度は測定した組織の中で最も低い範疇であり、GPB 及び代謝物が血液脳関門を容易に透過しないことを示している。

2.6.4.4.3 PAA の分布試験（文献的考察）

新生児 Sprague-Dawley ラットにおいて、肝臓、眼、肺、腎臓、脳内及び心臓内に[^{14}C]PAA が分布することが報告されている[Loo YH, 1979]。本論文では週齢を追って組織中の濃度を評価しているが、新生児から成熟ラット（65 日齢）に至るまで PAA が組織中に自由に移行することが示された。脳では週齢に応じて血液/組織中濃度比が上昇した（脳に分布しづらくなった）。また、Durden ら[Durden DA, 1982]は、正常ラットの脳領域内で PAA が広く分布することを示した（表 2.6.4-11）。

表 2.6.4-11 ラット脳内での[^{14}C]PAA 及び phenylethylamine の分布

Tissue	PAA (ng eq./g)	PE[a] (ng eq./g)	Ratio acid/amine
Whole brain	31.2 ± 2.7 (31)	1.80	17
Whole brain (average of regions)	30.9 ± 3.1 (12)	–	–
Caudate nucleus	64.6 ± 6.5[b] (12)	4.21	15
Hypothalamus	60.1 ± 7.4[b] (10)	2.10	29
Cerebellum	31.3 ± 2.9 (12)	2.12	15
Brainstem	3.1 ± 3.3 (12)	1.64	20
“Rest”	27.6 ± 3.0 (12)	1.35	20

^{14}C = carbon radiolabel; – = not detected; PAA = phenylacetate; PE = phenylethylamine.
Note: Values are mean ± standard error of the mean; the numbers of samples are in parentheses.
[a]: Values taken from Durden et al. (1973) Identification and distribution of beta-phenylethylamine in the rat. Can J Biochemistry 51: 995–1002.
[b]: $p < 0.01$, compared to whole brain.

麻酔ネコ（N=9）を用いた研究において、[^{14}C]PAA を 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの髄液中放射能は、5 分後に血漿中放射能の 18%となり、90 分後までにバックグラウンドレベルに近づいた[Pedemonte WA, 1976]。すなわち、[^{14}C]PAA は血液脳関門を通過するが、速やかに消失する。麻酔下のネコに[^{14}C]PAA を 1 mg/kg の用量で持続静注した場合、定常状態では血漿及び CSF 中の比は 7（血漿/CSF）であった。非標識 PAA 200 mg/kg 又はプロベネシド 200 mg/kg のいずれかを腹腔内に投与すると、この比が 3 にまで低下したことから、脳における PAA の取り込みには飽和性の輸送機構が関与することが示唆された。

2.6.4.4.4 PAA、PBA、及び PAGN の血漿タンパク結合率

［試験番号：[redacted]U0003、資料番号：4.2.2.3-1、概要表 2.6.5-34］

マウス、ラット、ウサギ、カニクイザル及びヒトの血漿中の[^{14}C]PAA、[^{14}C]PBA 及び[^{14}C]PAGN の血漿タンパク結合率について、限外ろ過法により検討した。

[^{14}C]PAA、[^{14}C]PBA 及び[^{14}C]PAGN の血漿タンパク結合率の概要を表 2.6.4-12 に示す。[^{14}C]PBA の血漿タンパク結合の程度は、評価した全ての動物種で中等度から高度であった。マウス、ラッ

ト、サル及びヒト血漿については、血漿タンパク結合率は投与量の増加に伴い低下し、遊離分画は[^{14}C]PBA 濃度に伴い増加した。ウサギでは、[^{14}C]PBA の血漿タンパク結合率は、検討した範囲では高い値を示し、濃度との関連性は見られなかった。[^{14}C]PAA の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても軽度から中等度であった。濃度に伴う遊離分画の増加が全ての動物種で認められたが、マウス及びラットでは血漿中濃度が高い領域のみであった。[^{14}C]PAGN では、血漿タンパク結合の程度は低く、濃度との関連性はみられなかった。

表 2.6.4-12 [^{14}C]PAA、[^{14}C]PBA、及び[^{14}C]PAGN の血漿タンパク結合率

Species	**Mean Plasma Protein Binding (%)[a]**		
	PBA	**PAA**	**PAGN**
Mouse	57.3–87.9	6.6–15.2	–
Rat	34.4–93.5	11.2–26.5	1.3–5.9
Rabbit	95.8–98.3	27.4–76.4	–
Cynomolgus monkey	75.4–98.0	18.4–46.1	3.5–7.2
Human	80.6–98.0	37.1–65.6	7.3–12.0

^{14}C = carbon radiolabel; – = not measured; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate
a Data represent range of protein binding over the concentrations evaluated.

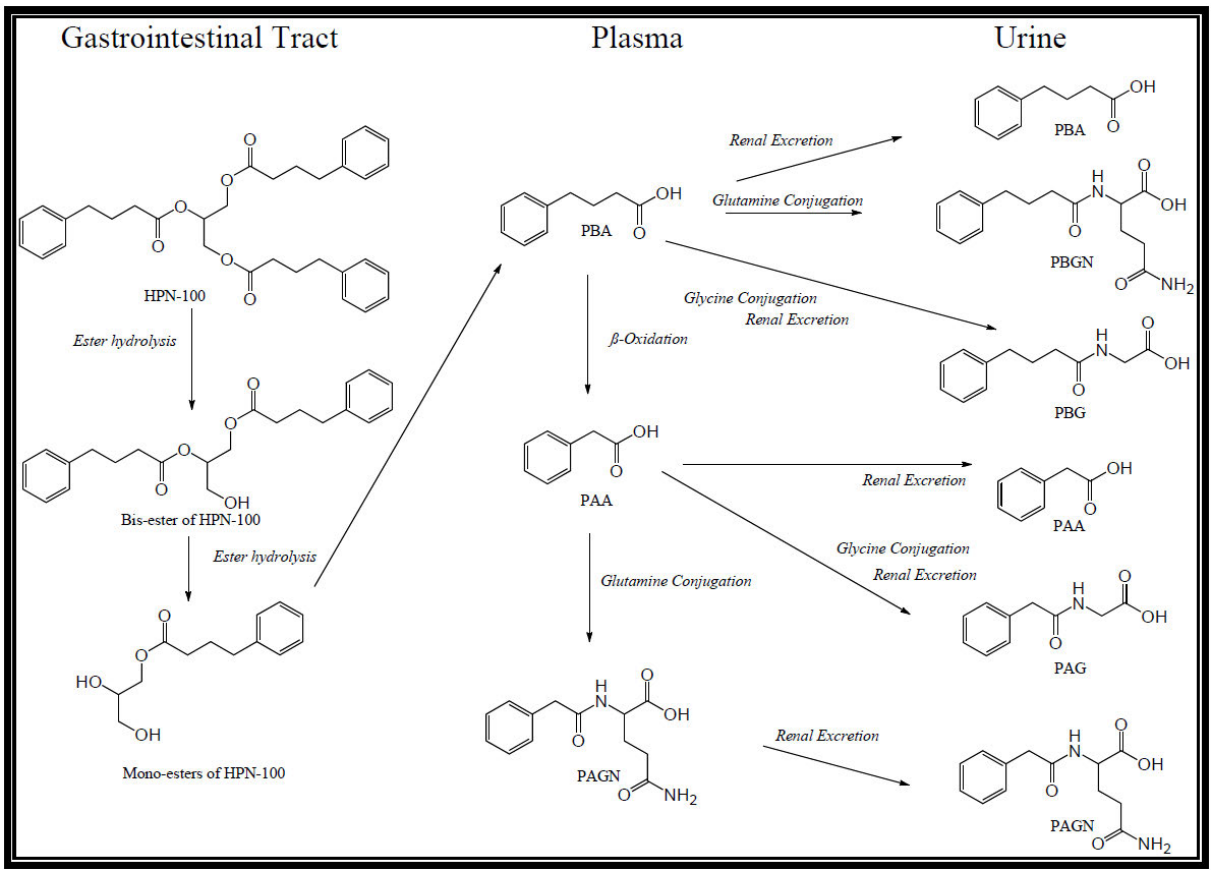
2.6.4.5 代謝

GPB は加水分解を受けグリセロールと PBA に代謝される。PBA はその後 β 酸化により PAA に代謝される。PBA の既知代謝物は PAA、PAG、PAGN、PBGN 及び PBG である。これらが様々な割合で尿中に排泄される。正常ヒトの尿中、あるいはラット灌流肝中の PBA の代謝産物が同定されている[Kasumov T, 2004]。

PAA はフェニルアラニンに由来する生体内代謝産物で、脱炭酸と酸化を経て生成される。PAA はヒト（肝臓及び腎臓）及び霊長類の細胞組織ではグルタミンと PAGN に抱合されるが、他の哺乳類の細胞組織では抱合されない[Moldave K, 1957]。ヒトを含む霊長類以外の哺乳類に PAA を経口投与すると、PAG が特異的に排泄される[James MO, 1972]。

In vivo 試験のデータに基づく、ラット及び霊長類における GPB の代謝スキームを図 2.6.4-1 に示す。ラット及びマウスでは、主要代謝物はグリシン抱合体である。カニクイザルでは、主要代謝物はグルタミンに抱合される。

図 2.6.4-1 GPB の推定代謝経路



Note 1: PAGN (phenylacetylglutamine) is the major metabolite in primates, and PAG (phenylacetylglycine) is the major metabolite in rat, mouse, and rabbit. PAA = phenylacetic acid; PBA = phenylbutyrate; PBG = phenylbutyrylglycine; PBGN = phenylbutyrylglutamine.
Note 2: In the rat and monkey, neither GPB nor its mono- or bis-esters were detected in plasma or urine.

2.6.4.5.1 *In vitro* 試験

2.6.4.5.1.1 ラット、マウス、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* での PBA の代謝

［試験番号：[redacted]J005[redacted]、資料番号：4.2.2.4-1、概要表 2.6.5-60］

ラット、マウス、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒトの凍結保存肝細胞を用いて、[^{14}C]PBA（0.1 及び 10 mM）の *in vitro* 代謝の種差を検討した。

[^{14}C]PBA（0.1 mmol/L）と各種の凍結保存肝細胞とをインキュベーションした結果、第 I 相代謝反応と第 II 相代謝反応を総合的にみてマウス>カニクイザル≈ラット>>ウサギ>>イヌ≈ヒトの順に代謝速度が速かった。10 mmol/L の[^{14}C]PBA の代謝は、カニクイザル≈マウス>>ラット>>イヌ>ウサギ>ヒトの順で代謝された（表 2.6.4-13）。

各種動物種の凍結保存肝細胞による[^{14}C]PBA の代謝では、12 の代謝物フラクション（MF）が得られた。これらの画分のうち、MF-6（PAA）は、0.1 mmol/L の[^{14}C]PBA とのインキュベーションにおいて 6 動物種全てで認められた。この濃度で、イヌとヒトではそれぞれ MF-3（PAG）と MF-2（PAGN）が生成され、MF-6（PAA）よりわずかに多かった。一方、10 mmol/L の高濃度では、ヒト肝細胞ではほぼ等しい量の MF-8（PBGN）と MF-10 が生成され、MF-6（PAA）は生成されなかった。10 mmol/L の濃度では、マウスとサルは MF-8（PBGN）が生成されたが、MF-10 はマウスでは生成されなかった。MF-2（PAGN）はラットとサルで生成された。また、0.1 mmol/L の濃度では、サル及びヒトの肝細胞ともにグルクロン酸抱合代謝物が生成した。

他の種と比較してカニクイザルの PBA の代謝特性は最もヒトに近かったが、ヒトではサルで認められない代謝産物も認められた。以上、ヒトで生成された代謝物プロファイルは、いずれの動物種においても単独の種ではヒトと同じではなかったが、ヒトの代謝物はサルとラットの代謝物により包含され、ヒトのみに特有な代謝物の生成は認められなかった。

表 2.6.4-13　各動物種の肝細胞を用いた *in vitro* での PBA の代謝

Species	Metabolites Produced	
	0.1 mM PBA	**10 mM PBA**
Human	PAGN > PAA, glucuronide conjugate	PBGN ≈ MF-10
Monkey	PAA, glucuronide conjugate	PAGN, PBGN
Dog	PAG > PAA	–
Rabbit	PAA	–
Mouse	PAA	PBGN
Rat	PAA	PAGN

Source: 4.2.2.4-1: Summary Table 1
– = not detected; PAA = phenylacetate; PAGN = phenylacetylglutamine; PBA = phenylbutyrate; PBGN = phenylbutyrylglutamine.

2.6.4.5.1.2 GPB に対する膵リパーゼ活性（参考資料）

［試験番号：[redacted]2009、資料番号：4.2.2.4-2、概要表 2.6.5-61］

PLRP2、CEL 及び PTL が GPB から PBA を遊離させる能力を評価するために *in vitro* 試験を実施した。本試験は、新生児が GPB を消化し、効果的に吸収して効果を示すことができるかどうかを判断するのに重要である。PTL は早期新生児期には認められず、脂肪消化は PRLP2 と CEL な

どの酵素に大きく依存していると推定されている。

酵母から精製した組換えヒト PTL、PLRP2、コリパーゼ及び CEL を評価に用いた。GPB に対するリパーゼ活性は、23°C 条件下、Radiometer TIM 854 pH-stat を用いて遊離脂肪酸の滴定により測定した。各アッセイでは、緩衝液（タウロデオキシコール酸ナトリウム[NaTDC]又はコール酸ナトリウム[NaCholate]を含む）14.5 mL に GPB を 0.5 mL 添加し乳化させた。PTL 活性は、PTL の 3 µg に、コリパーゼ 3 µg の存在下又は非存在下で測定した。PLRP2 活性は、10 µg の PLRP2 に、コリパーゼ 10 µg の存在下又は非存在下で測定した。CEL 活性はコリパーゼ非存在下で測定した。各反応を 5 分間モニターした。反応速度は直線の傾きから求めた。

その結果、PTL、PLRP2 及び CEL はいずれも GPB を加水分解した（表 2.6.4-14）。コリパーゼ及び 4 mmol/L NaTDC の存在下では、PTL の比活性（592 単位/mg[3]）は PLRP2（22 単位/mg）の約 27 倍であった。コリパーゼ及び NaTDC（PTL）又は NaCholate（CEL）存在下では、PTL（592 単位/mg）の比活性は CEL（249 単位/mg）の約 2.4 倍であった。以上より、PTL は GPB の消化に重要な役割を果たすが、PLRP2 及び CEL も GPB を加水分解すると結論された。これらの結果から、PLRP2 と CEL 酵素の両方が、*in vivo* での GPB 加水分解において役割を果たし、PTL が存在する前の新生児初期における GPB の消化に寄与する可能性が示唆された。

表 2.6.4-14 GPB に対するリパーゼ活性

Lipase	Bile Acid/Salt	Mean Units/mg Lipase*	
		With colipase	Without colipase
PTL (3 µg)	NaTDC (0.5 mM)	618	342
PLRP2 (20 µg)		35	32.2
PTL (3 µg)	NaTDC (4 mM)	592	42
PLRP2 (20 µg)		22	10.8
CEL (10 µg)	NaCholate (10 mM)	249	

Source: 4.2.2.4-2: Table 2, Table 3
CEL = carboxyl ester lipase; NaCholate = sodium cholate; NaTDC = sodium taurodeoxycholate; PLRP2 = pancreatic lipase related protein 2; PTL = pancreatic triglyceride lipase.
* µmol fatty acid released/min/mg protein or units/mg

2.6.4.5.2 *In vivo* 試験

2.6.4.5.2.1 Sprague-Dawley ラットにおける[^{14}C]GPB の経口投与時の代謝

雌雄各 1 例/時点のラットを用いて、[^{14}C]GPB を単回投与又は 7 日間反復投与し、それぞれの投与後 1、3、8、24 及び 72 時間に安楽死させた。臓器組織については投与 1 及び 3 時間後、血漿については 8 時間後までの期間、尿、糞及び胆汁試料については 24 時間後までの期間、試料を採取した。

代謝物は、HPLC 及び LCMS を用いて、血漿、腎臓、肝臓、尿、糞及び胆汁について、さらに反復投与試験において所見が認められた膵臓、子宮頚部及び子宮について測定し、プロファイリングを実施した。

2.6.4.5.2.1.1 血漿中の GPB の代謝物プロファイリング

2.6.4.5.2.1.1.1 単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-39］

[3] 1 単位は、1 分当たりに遊離する脂肪酸遊離量（µmol）

5 例の雄ラットに[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で、5 例の雌ラットに 900 mg/kg の用量で単回経口投与したときの代謝物を HPLC により分離し、放射能濃度を µg GPB 当量/g の単位で表 2.6.4-15 に示した。

表 2.6.4-15　[^{14}C]GPB の単回投与後の血漿中における放射性画分の濃度

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)					
		Males			Females		
		1 h	3 h	8 h	1 h	3 h	8 h
M4	PAG	26.2	35.2	41.6	45.8	54.9	27.4
M5	-	26.2	35.2	BLQ	BLQ	9.15	34.2
M6	-	6.56	17.6	BLQ	9.16	18.3	BLQ
M7	OH-PBA	52.5	70.5	BLQ	73.3	73.2	68.4
M8	PAA	151	476	370	192	439	465
M9	-	65.6	70.5	BLQ	91.6	91.5	54.7
M10	PBA	321	141	BLQ	485	210	BLQ
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与 1～8 時間後の血漿中では、いずれの試料においても GPB は検出されなかった。最大 7 種類の代謝物が認められた。投与 1 時間後では、試料中放射能の大部分が PAA（M8）及び PBA（M10）に由来していた（雄では試料中放射能の 23 及び 49%、雌では試料中放射能の 21 及び 53%）。投与後 3 時間においても、PAA（雄及び雌ラットでそれぞれ 54%及び 48%）及び PBA（雄及び雌ラットでそれぞれ 16%及び 23%）が試料放射能の中で大きな比率（>10%）を占めた。投与後 8 時間では、PAA は依然として高い割合（雄及び雌でそれぞれ 89%及び 68%）を示したが、PBA は定量限界未満であった。血漿中では投与 1～8 時間後までの間で試料中放射能の 10%を上回る代謝物は、これら PAA 及び PBA のみであった。

2.6.4.5.2.1.1.2　反復投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-46］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-47］

[^{14}C]GPB を雄ラットには 70 又は 650 mg/kg/日、雌ラットには 100 又は 650/900 mg/kg/日の用量で 7 日間反復投与（n=5/性/群）した後、血漿中の代謝物を HPLC により分離し、µg GPB 当量/g の単位で表に示した。低用量は表 2.6.4-16［概要表 2.6.5-46］、高用量は表 2.6.4-17［概要表 2.6.5-47］に示した。高用量の雌動物には、1～3 日目には 650 mg/kg/日、4～7 日目には 900 mg/kg/日を投与した。

表 2.6.4-16　[^{14}C]GPB の反復投与後の血漿中における放射性画分の濃度（低用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)					
		Males			Females		
		1 h	3 h	8 h	1 h	3 h	8 h
M4	PAG	22.5	NM	NM	24.0	4.12	NM
M5	-	BLQ	NM	NM	BLQ	9.27	NM
M6	-	BLQ	NM	NM	BLQ	BLQ	NM
M7	OH-PBA	0.832	NM	NM	34.9	3.09	NM
M8	PAA	33.3	NM	NM	67.6	63.9	NM
M9	-	5.82	NM	NM	52.3	11.3	NM
M10	PBA	20.0	NM	NM	34.9	8.24	NM
M11	GPB	BLQ	NM	NM	BLQ	BLQ	NM

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours; NM = Not measured; radioactivity levels too low for accurate quantification

表 2.6.4-17　GPB の反復投与後の血漿中における放射性画分の濃度（高用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB-100/g)					
		Males			Females		
		1 h	3 h	8 h	1 h	3 h	8 h
M4	PAG	45.2	78.1	39.9	38.6	42.0	41.4
M5	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M6	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M7	OH-PBA	22.6	54.7	BLQ	49.6	36.0	17.8
M8	PAA	258	633	18.3	281	480	503
M9	-	22.6	BLQ	5.58	33.1	BLQ	BLQ
M10	PBA	94.9	7.81	15.9	132	12.0	BLQ
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与 1～8 時間後のいずれの血漿試料にも GPB は検出されず、GPB の代謝物が認められた。低用量群の雄では、投与 1 時間後に試料中放射能の大部分が PBA（M10）、PAG（M4）及び PAA（M8）由来であった（それぞれ試料中放射能の 24、27 及び 40%）。投与 1 時間後の雌では、放射能の大部分が PAA（M8）及び構造不明の M9（それぞれ試料中放射能の 31 及び 24%）由来であった。投与 3 時間後では、雄ラットから採取した血漿中の放射能レベルは正確な定量のためには低すぎたため定量しなかったが、雌では PAA（M8）が試料放射能の多く（62%）を占めた。投与後 8 時間では、雌雄とも血漿中の放射能濃度は、放射能レベルが低く正確な定量ができないため定量しなかった。

高用量群では、投与 1 時間後の雌雄の試料放射能の大部分が PBA（M10）及び PAA（M8）に由来していた（雄で 21 及び 57%、雌で 24 及び 51%）。投与 3 時間後では、雄、雌とも PAA（M8）が試料放射能の大部分を占めた（それぞれ 81 及び 80%）。投与 8 時間後において、雄ラットでは PBA（M10）、PAA（M8）及び PAG（M4）が大部分であったが（それぞれ試料放射能の 20、23 及び 50%）、雌では PAA（M8）のみが大部分を占めた（試料放射能の 85%）。

2.6.4.5.2.1.2　腎での GPB 代謝物プロファイリング

2.6.4.5.2.1.2.1　単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-40］

5 例の雄ラットに[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で、5 例の雌ラットに 900 mg/kg の用量で単回経

口投与し、腎臓中の代謝物を HPLC により分離した。代謝物の量は μg GPB 当量/g の単位で表 2.6.4-18 に示した。

表 2.6.4-18 [^{14}C]GPB の単回投与後の腎臓中の放射性画分の濃度（高用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (μg Equivalents GPB/g)				
		Males		Females		
		1 h	3 h	1 h	3 h	8 h
M3	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	28.9
M4	PAG	93.0	65.5	74.8	78.9	838
M5	PAGN acid	88.6	71.4	53.4	72.8	607
M6	-	BLQ	11.9	10.7	12.1	86.7
M7	OH-PBA	48.7	89.3	80.1	121	607
M8	PAA	120	298	155	231	549
M9	-	22.2	17.9	32.0	36.4	BLQ
M10	PBA	53.2	41.7	123	48.6	28.9
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

雌雄の投与 1～3 時間後及び 1～8 時間後の腎臓抽出物から、最大 8 種類の代謝物が認められた。雄では投与 1 時間後には PAGN 酸（M5）、PAG（M4）及び PAA（M8）が試料放射能の大部分を占め（20、21 及び 27%）、雌では PBA（M10）及び PAA（M8）が大部分を占めた（23 及び 29%）。

投与 3 時間後においても、PAA（M8）は腎臓において高い放射能を示し（雄で 50%、雌で 38%）た。OH-PBA（M7）も高い値を示し、雄及び雌ラットでそれぞれ試料放射能の 15 及び 20%を占めた。雌の腎臓抽出物は想定より高い放射能のため投与 8 時間後の評価も実施し、PAG（M4）、PAGN 酸（M5）、OH-PBA（M7）及び PAA（M8）の値が高かった（試料放射能中の 19～29%）。投与 1～8 時間後のいずれの腎臓サンプルからも GPB は検出されなかった。

2.6.4.5.2.1.2.2 反復投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-48］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-49］

[^{14}C]GPB を雄ラットには 70 又は 650 mg/kg/日、雌には 100 又は 650/900 mg/kg/日を 7 日間反復投与（n=5/性/群）した後、腎臓中の代謝物を HPLC により分離し、μg GPB 当量/g の単位で表に示した。低用量は表 2.6.4-19 及び高用量は表 2.6.4-20 に示した。高用量の雌動物には、1～3 日目には 650 mg/kg/日、4～7 日目には 900 mg/kg/日を投与した。

表 2.6.4-19　[^{14}C]GPB の反復投与後の腎臓中の放射性画分の濃度（低用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)			
		Males		Females	
		1 h	3 h	1 h	3 h
M3	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M4	PAG	126	82.1	63.6	97.2
M5	PAGN acid	130	77.8	66.3	76.8
M6	-	BLQ	4.32	2.65	BLQ
M7	OH-PBA	3.16	8.64	74.2	6.78
M8	PAA	44.2	32.4	53	40.7
M9	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M10	PBA	BLQ	BLQ	5.3	BLQ
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

表 2.6.4-20　[^{14}C]GPB の反復投与後の腎臓中の放射性画分の濃度（高用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)			
		Males		Females	
		1 h	3 h	1 h	3 h
M3	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M4	PAG	93.4	97.2	97.2	110
M5	PAGN acid	93.4	123	106	104
M6	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M7	OH-PBA	60.9	90.7	88.0	75.3
M8	PAA	142	305	144	266
M9	-	4.06	BLQ	4.63	BLQ
M10	PBA	12.2	BLQ	13.9	5.79
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与後 1～3 時間のいずれの腎臓試料にも GPB は検出されず、最大 6 種類の GPB の代謝物が観察された。低用量の雄では、投与 1 時間後の雄では放射能の大部分が PAG（M4）及び PAGN 酸（M5）由来であり（40 及び 41%）、雌では PAA（M8）、PAG（M4）、PAGN 酸（M5）及び OH-PBA（M7）由来であった（20、24、25 及び 28%）。投与 3 時間後では、PAG（M4）及び PAGN 酸（M5）が高かった（約 20%以上）。

高用量では、雌雄とも投与 1 時間後に試料中放射能の大部分が OH-PBA（M7）、PAG（M4）、PAGN 酸（M5）及び PAA（M8）由来であった（雄では 15、23、23 及び 35%、雌では 19、21、23 及び 31%）。投与後 3 時間では、PAA（M8）の割合が高かった（雄で 47%、雌で 46%）。

2.6.4.5.2.1.3　肝での GPB 代謝物プロファイリング

2.6.4.5.2.1.3.1　単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-41］

5 例の雄ラットに[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で、5 例の雌ラットに 900 mg/kg の用量で単回経口投与し、肝臓中の代謝物を HPLC により分離した。代謝物の量は µg GPB 当量/g の単位で表 2.6.4-21 に示した。

表 2.6.4-21　[^{14}C]GPB の単回投与後の肝臓中の放射性画分の濃度（高用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)			
		Males		Females	
		1 h	3 h	1 h	3 h
M1	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M2	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M3	-	BLQ	BLQ	BLQ	48.3
M4	PAG	62.9	42.5	47.0	6.04
M5	PAGN acid	38.7	48.6	26.8	30.2
M6	-	19.4	6.07	BLQ	30.2
M7	OH-PBA	33.9	54.6	121	115
M8	PAA	140	370	208	205
M9	-	33.9	24.3	40.3	48.3
M10	PBA	145	60.7	201	103
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

雌雄の投与 1～3 時間後の肝臓の抽出物では、GPB はいずれの試料でも検出されず、最大 8 種類の代謝物が認められた。雄ラット及び雌ラットの投与 1 時間後に、PAA（M8：29 及び 31%）及び PBA（M10：いずれも 30%）が大部分を占めた。

投与 3 時間後においても、雄では PAA（M8）は肝臓において高い放射能を示した（61%）。雌では、PBA（M10）、OH-PBA（M7）及び PAA が高い値を示した（試料放射能の 17、19 及び 34%）。

2.6.4.5.2.1.3.2　反復投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-50］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-51］

[^{14}C]GPB を雄ラットには 70 又は 650 mg/kg/日、雌には 100 又は 650/900 mg/kg/日を 7 日間反復投与（n=5/性/群）した後、肝臓中の代謝物を HPLC により分離し、µg GPB 当量/g の単位で表に示した。低用量は表 2.6.4-22［概要表 2.6.5-50］、高用量は表 2.6.4-23［概要表 2.6.5-51］に示した。高用量の雌動物には、1～3 日目には 650 mg/kg/日、4～7 日目には 900 mg/kg/日を投与した。

表 2.6.4-22 [^{14}C]GPB の反復投与後の肝臓中の放射性画分の濃度（低用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)			
		Males		Females	
		1 h	3 h	1 h	3 h
M1	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M2	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M3	-	0.678	BLQ	BLQ	BLQ
M4	PAG	17.0	17.2	BLQ	12.9
M5	PAGN acid	29.8	12.6	59.6	12.1
M6	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M7	OH-PBA	0.678	1.08	22.4	BLQ
M8	PAA	14.2	2.15	47.7	43.4
M9	-	BLQ	BLQ	BLQ	0.804
M10	PBA	4.07	0.718	5.96	4.82
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

表 2.6.4-23 [^{14}C]GPB の反復投与後の肝臓中の放射性画分の濃度（高用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)			
		Males		Females	
		1 h	3 h	1 h	3 h
M1	-	7.68	BLQ	BLQ	BLQ
M2	-	11.5	BLQ	BLQ	BLQ
M3	-	11.5	11.5	BLQ	BLQ
M4	PAG	104	109	113	100
M5	PAGN acid	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M6	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M7	OH-PBA	38.4	40.3	94.9	28.0
M8	PAA	177	380	217	248
M9	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M10	PBA	11.5	5.76	9.04	BLQ
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与 1～3 時間後のいずれの肝臓試料にも GPB は検出されず、7 種類の GPB の代謝物が認められた。低用量では、投与 1 時間後の雄では、放射能の大部分が PAA（M8）、PAG（M4）及び PAGN 酸（M5）由来であり（21、25、44%）雌では PAA （M8）及び PAGN 酸（M5）由来であった（32、40%）。投与 3 時間後では、雄では PAGN 酸（M5）及び PAG（M4）由来（35、48%）、雌では PAGN 酸（M5）、PAG（M4）及び PAA（M8）由来（15、16 及び 54%）であった。

高用量投与群では、投与 1 時間後の雄では放射能の大部分が PAG（M4）及び PAA（M8）由来（27 及び 46%）で、雌では PBA（M7）、PAG （M4）及び PAA（M8）由来（21、25 及び 48%）であった。投与 3 時間後において、PAG （M4）及び PAA（M8）は、雄（19 及び 66%）及び雌（25 及び 62%）のいずれでも高かった。

2.6.4.5.2.1.4 膵臓での GPB 代謝物プロファイリング

2.6.4.5.2.1.4.1 単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-42］

5 例の雄ラットに[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で、5 例の雌ラットに 900 mg/kg の用量で単回経口投与し、膵臓中の代謝物を HPLC により分離した。代謝物の量は µg GPB 当量/g の単位で表

2.6.4-24 に示した。

表 2.6.4-24　[^{14}C]GPB の単回投与後の膵臓中の放射性画分の濃度（高用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)			
		Males		Females	
		1 h	3 h	1 h	3 h
M3	-	5.48	7.46	7.52	6.86
M4	PAG	19.2	14.9	15	10.3
M7	OH-PBA	16.4	18.7	26.3	20.6
M8	PAA	134	265	173	230
M9	-	21.9	22.4	52.6	24
M10	PBA	68.5	33.6	102	30.9
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

雌雄の投与 1～3 時間後の膵臓の抽出物では、GPB はいずれの試料でも検出されず、最大 6 種類の代謝物が認められた。雄ラット及び雌ラットの投与 1 時間後において、PBA（M10）及び PAA（M8）が大部分を占めた（雄ではそれぞれ 25 及び 49%、雌ではそれぞれ 27 及び 46%）。投与 3 時間後においても、PAA（M8）は高い値であり、雄及び雌のそれぞれで試料放射能の 71 及び 67%であった。

2.6.4.5.2.1.4.2　反復投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-52］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-53］

[^{14}C]GPB を雄ラットには 70 又は 650 mg/kg/日、雌には 100 又は 650/900 mg/kg/日を 7 日間反復投与（n=5/性/群）した後、膵臓中の代謝物を HPLC により分離し、µg GPB 当量/g の単位で表に示した。低用量は表 2.6.4-25、高用量は表 2.6.4-26 に示した。高用量の雌動物には、1～3 日目には 650 mg/kg/日、4～7 日目には 900 mg/kg/日を投与した。

表 2.6.4-25　[^{14}C]GPB の反復投与後の膵臓中の放射性画分の濃度（低用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)			
		Males		Females	
		1 h	3 h	1 h	3 h
M3	-	3.49	51.3	BLQ	2.35
M4	PAG	3.49	78.5	6.58	3.35
M7	OH-PBA	BLQ	10.6	4.78	0.335
M8	PAA	12.5	4.53	34.1	24.8
M9	-	0.996	BLQ	7.77	1.34
M10	PBA	3.74	BLQ	5.38	1.01
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

表 2.6.4-26 [^{14}C]GPB の反復投与後の膵臓中の放射性画分の濃度（高用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)			
		Males		Females	
		1 h	3 h	1 h	3 h
M3	-	4.58	11.6	6.08	BLQ
M4	PAG	22.9	19.4	33.4	39.1
M7	OH-PBA	18.3	15.5	33.4	21.1
M8	PAA	158	291	192	238
M9	-	2.29	BLQ	6.08	BLQ
M10	PBA	20.6	31.0	18.2	3.01
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与後 1～3 時間のいずれの膵臓試料においても GPB は検出されず、最大 6 種類の GPB の代謝物が認められた。低用量の投与 1 時間後では、放射能の大部分が PAA（M8）由来であった（雄及び雌でそれぞれ 50 及び 57%）。投与 3 時間後では、雄では放射能のほとんどが M3 及び PAG（M4）（34 及び 52%）、雌では PAG（M4）及び PAA（M8）（10 及び 74%）由来であった。

高用量群では、投与 1 時間後に、放射能の大部分が PAA（M8）由来であった（雄 69%、雌 63%）。投与 3 時間後にも、PAA（M8）は高かった（雄及び雌ラットでそれぞれ 75 及び 79%）。

2.6.4.5.2.1.5 子宮頸部での GPB 代謝物プロファイリング

2.6.4.5.2.1.5.1 単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-54］

5 例の雌ラットに[^{14}C]GPB 900 mg/kg を単回経口投与し、子宮頸部の代謝物を HPLC により分離した。代謝物の量は µg GPB 当量/g の単位で表 2.6.4-27 に示した。

表 2.6.4-27 [^{14}C]GPB の単回投与後の子宮頸部の放射性画分の濃度（高用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg Equivalents GPB/g)	
		1 h	3 h
M3	-	15.5	9.92
M4	PAG	10.4	4.96
M7	OH-PBA	41.4	39.7
M8	PAA	161	308
M9	-	41.4	44.6
M10	PBA	228	89.3
M11	GPB	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与後 1～3 時間の子宮頚部の抽出物では、GPB はいずれの試料でも検出されず、最大 6 種類の代謝物が認められた。投与 1 時間後において、試料中放射能は大部分が PAA（M8）及び PBA（M10）由来であった（31 及び 44%）。投与後 3 時間でも、PBA（M10）及び PAA（M8）は高かった（18 及び 62%）。

2.6.4.5.2.1.5.2 反復投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-54］

各群 5 例の雌ラットに[^{14}C]GPB を 100 又は 650/900 mg/kg/日を 7 日間反復投与した後、子宮頸

部の代謝物を HPLC により分離し、μg GPB 当量/g の単位で表 2.6.4-28 に示した。高用量の動物には、1～3 日目には 650 mg/kg/日、4～7 日目には 900 mg/kg/日を投与した。

表 2.6.4-28　[^{14}C]GPB の反復投与後の子宮頸部の放射性画分の濃度

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (μg Equivalents GPB/g)			
		Low Dose (100 mg/kg/day)		High Dose (650/900 mg/kg/day)	
		1 h	3 h	1 h	3 h
M3	-	6.22	5.42	43.5	3.55
M4	PAG	3.89	4.52	35.6	17.8
M7	OH-PBA	12.4	0.452	83.0	24.9
M8	PAA	32.7	29.4	170	298
M9	-	11.7	3.16	11.9	BLQ
M10	PBA	7.78	1.36	31.6	BLQ
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与 1～3 時間後のいずれの子宮頸部試料にも GPB は検出されず、最大 6 種類の GPB の代謝物が認められた。低用量の投与 1 時間後では、放射能の大部分は PAA（M9）、OH-PBA（M7）及び PAA（M8）由来であった（15、16 及び 42%）。投与 3 時間後でも、PAA（M8）は高かった（65%）。

高用量群では、投与 1 時間後に放射能の大部分が OH-PBA（M7）及び PAA（M8）由来であった（21 及び 43%）。投与後 3 時間でも、PAA（M8）は高かった（84%）。

2.6.4.5.2.1.6　子宮（体部）での GPB 代謝物プロファイリング

2.6.4.5.2.1.6.1　単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-55］

5 例の雌ラットに[^{14}C]GPB 900 mg/kg を単回経口投与し、子宮（体部）の代謝物を HPLC により分離した。代謝物の量は μg GPB 当量/g の単位で表 2.6.4-29 に示した。

表 2.6.4-29　[^{14}C]GPB の単回投与後の子宮（体部）の放射性画分の濃度

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (μg equivalents GPB/g)	
		Phase E	
		1 h	3 h
M3	-	BLQ	BLQ
M4	PAG	37.9	52.6
M7	OH-PBA	82.2	57.9
M8	PAA	228	331
M9	-	44.2	26.3
M10	PBA	221	42.1
M11	GPB	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与後 1～3 時間の子宮の抽出物では、GPB はいずれの試料でも検出されず、最大 5 種類の代謝物が認められた。投与 1 時間後において、試料中放射能は大部分が PBA（M10）及び PAA（M8）由来であった（35 及び 36%）。投与後 3 時間においても PAA（M8）は高かった（64%）。

2.6.4.5.2.1.6.2　反復投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-55］

各群 5 例の雌ラットに[^{14}C]GPB を 100 又は 650/900 mg/kg/日を 7 日間反復投与した後、子宮頸部の代謝物を HPLC により分離し、μg GPB 当量/g の単位で表 2.6.4-30 に示した。高用量の動物には、1～3 日目には 650 mg/kg/日、4～7 日目には 900 mg/kg/日を投与した。

表 2.6.4-30　[^{14}C]GPB の反復投与後の子宮（体部）の放射性画分の濃度

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (μg Equivalents GPB/g)			
		Low Dose (100 mg/kg/day)		High Dose (650/900 mg/kg/day)	
		1 h	3 h	1 h	3 h
M3	-	BLQ	2.70	BLQ	BLQ
M4	PAG	9.88	9.72	75.8	40.0
M7	OH-PBA	9.88	2.16	63.8	25.5
M8	PAA	38.0	34.6	207	269
M9	-	10.6	2.70	12.0	3.64
M10	PBA	6.84	0.540	31.9	3.64
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与 1～3 時間後のいずれの子宮試料にも GPB は検出されず、GPB の代謝物が認められた。低用量の 1 時間後では、放射能の大部分は PAA（M8）由来であった（50%）。投与 3 時間後では、PAG（M4）及び PAA（M8）が高かった（18 及び 63%）。

高用量では、投与 1 時間後に、放射能の大部分が OH-PBA（M7）、PAG（M4）及び PAA（M8）由来であった（16、19 及び 52%）。投与 3 時間後においても PAA（M8）は高かった（74%）。

2.6.4.5.2.1.7　尿中の GPB の代謝物プロファイリング

2.6.4.5.2.1.7.1　単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-43］

5 例の雄ラットに[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で、5 例の雌ラットに 900 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿中代謝物を HPLC により分離し、投与した放射能に対する割合（%）で表 2.6.4-31 に示した。

表 2.6.4-31　[^{14}C]GPB の単回投与後の尿中の放射性画分の濃度

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)					
		Males			Females		
		0 – 8 h	8 – 24 h	Total 0–24 h	0 – 8 h	8 – 24 h	Total 0–24 h
M1	-	0.45	BLQ	0.45	0.32	0.56	0.88
M2	-	0.45	0.88	1.33	0.32	1.11	1.43
M3	PAGN	0.91	0.88	1.79	0.63	1.11	1.74
M4	PAG	31.28	37.14	68.42	16.77	42.84	59.61
M5	PAGN acid	1.81	1.33	3.14	0.63	1.67	2.3
M6	-	0.91	0.44	1.35	0.95	0.56	1.51
M7	OH-PBA	7.71	2.21	9.92	9.81	6.12	15.93
M8	PAA	0.91	0.88	1.79	0.95	1.11	2.06
M10	PBA	0.45	BLQ	0.45	0.32	BLQ	0.32
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Total M1 – M11		44.88	43.76	88.64	30.7	55.08	85.78
Total Radioactivity (% Dose)		45.33	44.22	89.55	31.64	55.63	87.27

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与後 0～24 時間の尿中で、いずれの試料においても GPB は検出されなかった。最大 9 種類の代謝物が認められた。投与 0～8 時間後の試料では、試料中放射能の大部分が OH-PBA（M7）及び PAG（M4）に由来していた（雄では試料中放射能の 17%及び 69%、雌では 31%及び 53%）。投与 8～24 時間後の試料でも、PAG（M4）は高かった（雄及び雌でそれぞれ 84%、77%）。

PAG（M4）は、投与後 0～24 時間の尿中の試料放射能の 10%を上回る濃度であった（雌及び雄でそれぞれ投与量の 59.61 及び 68.42%）。OH-PBA（M7）は、雄及び雌でそれぞれ投与量の 9.92 及び 15.93%であった。

2.6.4.5.2.1.7.2　反復投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-56］

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-57］

[^{14}C]GPB を雄ラットには 70 又は 650 mg/kg/日、雌ラットには 100 又は 650/900 mg/kg/日の用量で 7 日間反復投与（n=5/性/群）した後、尿中の代謝物を HPLC により分離し投与した放射能に対する割合（%）で表に示した。低用量は表 2.6.4-32、高用量は表 2.6.4-33 に示した。高用量の雌動物には、1～3 日目には 650 mg/kg/日、4～7 日目には 900 mg/kg/日を投与した。

表 2.6.4-32 [^{14}C]GPB の反復投与後の尿中の放射性画分の濃度（低用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)					
		Males			Females		
		0 – 8 h	8 – 24 h	Total 0 – 24 h	0 – 8 h	8 – 24 h	Total 0 – 24 h
M1	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M2	-	0.89	BLQ	0.89	1.03	BLQ	1.03
M3	PAGN	0.89	BLQ	0.89	1.03	BLQ	1.03
M4	PAG	81.85	5.10	86.95	78.39	9.95	88.34
M5	PAGN acid	2.67	BLQ	2.67	6.19	0.12	6.31
M6	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.12	0.12
M7	OH-PBA	2.67	BLQ	2.67	14.44	1.56	16.00
M8	PAA	BLQ	BLQ	BLQ	1.03	BLQ	1.03
M10	PBA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Total M1 – M11		88.97	5.10	94.07	102.11	11.75	113.86
Total Radioactivity (% Dose)		88.97	5.48	94.45	103.14	11.99	115.13

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

表 2.6.4-33 [^{14}C]GPB の反復投与後の尿中の放射性画分の濃度（高用量）

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)					
		Males			Females		
		0 – 8 h	8 – 24 h	Total 0 – 24 h	0 – 8 h	8 – 24 h	Total 0 – 24 h
M1	-	BLQ	0.40	0.40	BLQ	BLQ	BLQ
M2	-	0.54	0.80	1.34	0.33	0.60	0.93
M3	PAGN	2.70	0.80	3.50	0.33	0.60	0.93
M4	PAG	40.49	34.14	74.63	24.72	52.49	77.21
M5	PAGN acid	1.08	2.01	3.09	0.65	1.19	1.84
M6	-	0.54	BLQ	0.54	0.33	BLQ	0.33
M7	OH-PBA	7.56	1.20	8.76	5.53	4.18	9.71
M8	PAA	1.08	0.40	1.48	BLQ	BLQ	BLQ
M10	PBA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Total M1 – M11		53.99	39.75	93.74	31.89	59.06	90.95
Total Radioactivity (% Dose)		53.99	40.16	94.15	32.52	59.65	92.17

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

最終投与 24 時間までのいずれ尿試料にも GPB は検出されず、GPB の代謝物が認められた。

雄ラットの低用量群では、投与 0～8 時間後の試料中放射能の大部分は PAG（M4）由来であった（92%）。雌ラットでは、試料中放射能の多くは OH-PBA（M7）及び PAG（M4）由来であった（14 及び 76%）。投与 8～24 時間後の試料において、PAG（M4）は雌雄とも高い値（雄で 93%、雌で 83%）であり、OH-PBA は雌のみで高かった（13%）。

PAG（M4）は、最終投与 24 時間後までの尿試料中の放射能の 10%を一貫して超えており（雄及び雌でそれぞれ投与量の 86.95%及び 88.34%、尿中総放射能の約 75～90%）、尿中の水酸化 PBA（M7）の量はそれぞれ投与量の 2.67%及び 16.00%であった（尿中総放射能の約 3～14%）。

高用量群では、投与後 0～8 時間の試料中放射能の大部分は OH-PBA（M7）及び PAG（M4）由来であった（雄で 14%及び 75%、雌で 17%及び 76%）。投与後 8～24 時間の試料では、PAG（M4）が高い値であった（雄で 85%、雌で 88%）。

投与後 0～24 時間の試料中放射能の 10%を超える代謝物のうち、尿中の PAG（M4）量は投与量のそれぞれ 74.63 及び 77.21%であった（尿中総放射能の約 80%）。尿中の OH-PBA（M7）量は、雌雄ラットでそれぞれ投与量の 8.76 及び 9.71%であった（総尿中放射能の約 10%）。

2.6.4.5.2.1.7.3　胆管カニュレーションラットにおける単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-44］

胆管カニューレを施したラットに（雌雄各 3 例）、[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿中代謝物を HPLC により分離し、投与量に対する割合を表 2.6.4-34 に示した。

表 2.6.4-34　胆管カニュレーションラットにおける[^{14}C]GPB の単回投与後の尿中の放射性画分の濃度

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)					
		Males			Females		
		0 – 8 h	8 – 24 h	Total 0 – 24 h	0 – 8 h	8 – 24 h	Total 0 – 24 h
M1	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M2	-	2.34	0.93	3.27	1.83	0.53	2.36
M3	PAGN	1.17	0.62	1.79	BLQ	0.26	0.26
M4	PAG	37.42	25.7	63.12	37.2	22.17	59.37
M5	PAGN acid	2.34	0.62	2.96	3.05	0.53	3.58
M6	-	0.58	BLQ	0.58	BLQ	BLQ	BLQ
M7	OH-PBA	12.28	0.62	12.90	9.76	0.79	10.55
M8	PAA	1.75	2.79	4.54	7.32	1.85	9.17
M10	PBA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Total M1 – M11		57.88	31.28	89.16	59.16	26.13	85.29
Total Radioactivity (% Dose)		58.47	30.96	89.43	60.98	26.39	87.37

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与 0～24 時間後の尿中で、いずれの試料においても GPB は検出されなかった。最大 7 種類の代謝物が認められた。投与 0～8 時間後の試料では、試料中放射能の大部分が OH-PBA（M7）及び PAG（M4）に由来していた（雄では試料中放射能の 21%及び 64%、雌では 16%及び 61%）。投与後 8～24 時間においても PAG（M4）は高かった（雄で 83%及び雌で 84%）。

PBA（M7）及び PAG（M4）は、投与後 0～24 時間の尿中で一貫して試料中放射能の 10%を超えていた。尿中の PAG（M4）量は、雌雄でそれぞれ投与量の 59.37%及び 63.12%であり（尿中総放射能の約 70%）、尿中の OH-PBA（M7）量はそれぞれ投与量の 10.55%及び 12.90%であった（尿中総放射能の約 15%）。

2.6.4.5.2.1.8　糞便中の GPB 代謝物プロファイリング

2.6.4.5.2.1.8.1　単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-45］

5 例の雄ラットに[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で、5 例の雌ラットに 900 mg/kg の用量で単回経口投与したときの糞便中代謝物を HPLC により分離し、投与量に対する割合で表 2.6.4-35 に示した。

表 2.6.4-35 [^{14}C]GPB の単回投与後の糞便中の放射性画分の濃度

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)	
		Male	Female
		0 - 48 h	0 - 48 h
M3	-	0.23	0.25
M4	PAG	0.12	0.14
M7	OH-PBA	0.19	0.05
M8	PAA	0.34	0.53
M9	-	BLQ	0.02
M10	PBA	0.74	0.68
M11	GPB	BLQ	BLQ
Total M1 – M11		1.62	1.67
Total Radioactivity (% Dose)		1.77	1.78

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与後 0～48 時間の糞便試料で、いずれの試料においても GPB は検出されなかった。最大 6 種類の代謝物が認められた。試料中放射能の大部分は PAA（M8）及び PBA（M10）に由来していた（雄では試料中放射能の 19%及び 42%、雌では 30%及び 38%）。

代謝物 PAA（M8）及び PBA（M10）は、投与後 0～48 時間の試料中放射能の大部分を占めた。糞中の PAA（M8）量は雄で 0.34%及び雌で 0.53%（投与量比）であり、糞中の PBA（M10）量は雄で 0.68%及び雌で 0.74%であった。

2.6.4.5.2.1.8.2 反復投与

雌雄ラットに[^{14}C]GPB を 7 日間反復経口投与した後に採取した糞便試料中の放射能濃度は、適切に定量できる値未満であり、報告されなかった。

2.6.4.5.2.1.8.3 単回カニュレーションラットにおける単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-45］

胆管カニューレを施したラットに（雌雄各 3 例）、[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で単回経口投与したときの糞便中代謝物を HPLC により分離し、投与量に対する割合を表 2.6.4-36 に示した。

表 2.6.4-36 胆管カニュレーションラットにおける[^{14}C]GPB の単回投与後の糞便中の放射性画分の濃度

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)	
		Male	Female
		0 - 48 h	0 - 48 h
M3	-	0.10	0.11
M4	PAG	0.07	0.04
M7	OH-PBA	0.05	0.24
M8	PAA	0.93	0.40
M9	-	BLQ	BLQ
M10	PBA	0.36	1.19
M11	GPB	BLQ	BLQ
Total M1 – M11		1.51	1.98
Total Radioactivity (% Dose)		1.63	2.21

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

糞中には GPB は検出されなかった。最大 5 種類の代謝物が認められた。試料中放射能のほとん

どが PAA（M8、雄で 57%、雌で 18%）及び PBA（M10、雄 22%、雌で 54%）由来であった。投与量に対しては、PAA（M8）量は、雄で 0.93%及び雌で 0.40%であり、PBA（M10）は雄で 0.36%及び雌で 1.19%であった。

2.6.4.5.2.1.9　胆汁中の GPB 代謝物プロファイリング

2.6.4.5.2.1.9.1　単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-57］

胆管カニューレを施した雌雄ラットに[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で単回経口投与したときの、胆汁中の代謝物を HPLC により分離し、投与量に対する割合を表 2.6.4-37 に示した。

表 2.6.4-37　胆管カニュレーションラットにおける[^{14}C]GPB の単回投与後の胆汁中の放射性画分の濃度

Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)	
		Males	Females
		0 - 8 h	0 - 8 h
M2	-	0.13	0.06
M4	PAG	0.30	0.18
M5	PAGN acid	0.04	0.03
M6	-	0.04	0.02
M7	OH-PBA	0.08	0.05
M8	PAA	1.35	0.94
M9	-	BLQ	0.05
M10	PBA	0.11	0.09
M11	GPB	BLQ	BLQ
Total M1 - M11		2.05	1.42
Total Radioactivity (% Dose)		2.11	1.52

- = Corresponding metabolite not known; BLQ = Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity); h = hours

投与後 0～8 時間のプール胆汁中には GPB は検出されなかった。最大 8 種類の代謝物が認められた。試料中放射能の大部分は、PAG（M4）及び PAA（M8）由来であった（雄で 14%及び 64%、雌で 12%及び 62%）。代謝物 PAG（M4）及び PAA（M8）は、投与 0～8 時間後の試料中放射能の 10%を超え、胆汁中 PAG（M4）量は投与量に対し雄で 0.30%及び雌で 0.18%、PAA（M8）量は雄で 1.35%及び雌で 0.94%であった。

2.6.4.5.2.2　サルにおける GPB の代謝

［試験番号：[redacted]Y0008、資料番号：4.2.2.2-3、概要表 2.6.5-59］

雄性カニクイザル（N＝3）に[^{14}C]GPB を 600 mg/kg PBA 当量の用量で単回経口投与し、GPB の代謝を検討した。また、[^{14}C]PBA についても同様に 600 mg/kg の用量で経口投与し、データを比較した。試験はクロスオーバー法で被験物質を投与し、投与間は少なくとも 1 ヵ月間休薬した。約 2.5 歳、体重 2.34～2.63 kg のサルを用いた。採取試料と採取時点は表 2.6.4-38 に示した。代謝物は放射性クロマトグラフィー法を用いてプロファイリングを実施し、保持時間に基づいて M1～M17 に分類した。

表 2.6.4-38 サルを用いた代謝物プロファイリング試験における試料

Sample	Collection Time Points
Plasma	[^{14}C]GPB: Samples collected at 1, 3, 6, 8, 12, 24, and 72 h
Urine	[^{14}C]GPB and [^{14}C]PBA: Samples collected over 0–8, 8–24, 24-48, and 96–120 h
Feces	[^{14}C]GPB: Samples collected over 0–24 and 24–48 h [^{14}C]PBA: Samples collected over 0–24 h
Bile	Samples collected at sacrifice (8, 24, and 72 h)
Liver	Samples collected at sacrifice (8, 24, and 72 h)
Kidney	Samples collected at sacrifice (8, 24, and 72 h)

^{14}C = carbon radiolabel; GPB = glycerol phenylbutyrate; h = hours; PBA = phenylbutyrate.

GPB 投与後の血漿中の主要代謝物は、PBA（M12）、PAA（M8）、M7（PAA の抱合体）、PAGN（M4）、M11、M10（M11 の抱合体）、M1、及び M5a（M1 の抱合体と思われる）であった。投与量の 70～80%が PBA、PAA、PAGN、抱合体と同定された。GPB、PAG、PBG 又は PBGN は基本的に血漿中に検出されなかった。尿中放射能の 88%が PAGN であった。代謝物 M5 は尿及び糞中に認められ、代謝物 M7 は血漿中及び尿中に認められた。代謝物 M7 は脱抱合試験により減少した。表 2.6.4-39 には、GPB の経口投与 48 時間までの蓄積尿中に認められた代謝物の累積集計結果を示した。

表 2.6.4-39 GPB 投与 48 時間までの尿中代謝物の累積量

	% Dose (0–48 h)	% Urine ^{14}C
PAGN	38.83	88
M5	0.86	2
M7	1.33	2
PAA	0.42	1

Source: 4.2.2-3: Table 26
^{14}C = carbon radiolabel; GPB = glycerol phenylbutyrate; PAGN = phenylacetylglutamine; PAA = phenylacetic acid.

PBA を経口投与した場合に尿中に排泄された代謝物の特徴は、未変化体 PBA が認められた（投与量の約 48%）ことであり、PBA の経口投与のかなりの割合が PAA に代謝される前に排泄されることが示された。

対照的に、GPB の経口投与後では、PBA はほとんど認められず（0.1%未満 用量比）、このことから GPB を投与した場合、効率的に PAA に代謝され得ることが示された。

表 2.6.4-40 には、GPB の経口投与から 48 時間までの蓄積糞中に認められた代謝物の累積集計結果を示した。

表 2.6.4-40 GPB 投与 48 時間までの糞便中代謝物の累積量

	% Dose (0–48 h)	% Feces
PBA	20.95	85
GPB	1.73	8
M16	0.58	2

Source: 4.2.2-3: Table 29
GPB = glycerol phenylbutyrate; PBA = phenylbutyrate.

PBA の経口投与後は、代謝物 M1（0.1%未満 用量比）及び PBA とやや親水性の低い代謝物が低濃度で幅広く検出された。

胆汁には PAGN が含まれたが、胆汁中排泄は比較的重要でない消失経路であると考えられた（採取試料中では投与量に対し 0.01%未満）。肝臓（投与量の 0.3%未満）及び腎臓（投与量の 0.1%未満）試料には PAGN が含まれており、また、循環血漿中及び糞便中に認められた代謝物 M1 の濃度も高かった（臓器中総放射能の 11～68%）。

GPB は平均 8 時間の T_{max} で腸管から全身循環へ吸収される（生物学的利用率、67%）が、分子内のエステル官能基が加水分解された後に吸収されることを反映していると考えられる。既知の代謝物 PBA、PAA 及び PAGN の濃度は、バリデーション済みの生体試料中薬物濃度分析法を用いて測定し、投与 1.5 時間後の時点では全てのサルの血漿中で定量可能であり、GPB が迅速に代謝されることが示唆された。GPB 由来の代謝物は全身に広く分布し、組織内濃度は投与後 8 時間で最も高かったが、総じて投与量の 0.01%未満から 1.330%の範囲であった。投与 72 時間後には、ほとんどの組織で放射能は微量（trace）となった。薬物に由来する放射能は主に尿中に排泄された（投与量の 45%）。GPB の経口投与時の尿中への排泄速度は、PBA の経口投与又は静脈内投与時に比べて遅かった。GPB は *in vivo* では完全な生体内変換を受け、全身循環では基本的に検出されない。PAGN は主要代謝物の 1 つであり尿中に広く排泄された（投与量の約 38%）が、血漿、胆汁、肝臓及び腎臓中にも低濃度で認められた。また、血漿、肝臓及び腎臓では PBA（M12）、PAA（M8）及び抱合体（M1）が検出され、糞便中にも排泄された。血漿中では未同定の代謝物（M11、PBA の抱合体の可能性あり）及びその抱合体（おそらく M10）、並びに M7（PAA の抱合体の可能性）が検出された。

2.6.4.5.3 PAA の代謝試験（文献的考察）

In vitro 試験において、PAA は HLM 画分及びヒト肝サイトゾル画分でフェノールに加水分解される程度が血漿中よりも大きいことが示されている[McCracken NW, 1993]。この試験での最大代謝速度（V_{max}）とミカエリス・メンテン定数（K_m）を表 2.6.4-41 に示す。ヒトではラットよりも血漿中での加水分解の重要性は低く、全般的にエステラーゼ活性は低い。

表 2.6.4-41 ヒト肝臓サブフラクション、血漿、赤血球細胞における PAA の加水分解の酵素反応速度

Matrix	V_{max} (µmol/min/g [mL] of tissue)	K_m (µM)
Liver microsomes (N = 7)	9.8 ± 1.6	36 ± 4.2
Liver cytosol (N = 7)	10 ± 0.52	32 ± 3.7
Plasma (N = 10)	0.088 ± 0.006	88 ± 7.8*
Red blood cells (N = 10)	0.005 ± 0.0002	–

GPB を投与したげっ歯類では、血漿中の PAA 濃度は経時的に上昇する一方で、PAG の濃度は数時間後までおおむね一定であることから PAA がグリシン抱合を受け PAG となる量に限界が存在する可能性が考えられる。内因性グリシンには抱合に利用可能な量に限度がある[Gregus Z, 1993]ことと関連しているのかもしれない。

PAA を 100 mg/kg の用量でラットの小腸内に投与した場合、胆汁中には、わずかな量の PAGN

（＜10%）しか認められなかった[Koss W, 1968]。高用量の PAA を投与した場合の胆汁中には高い濃度の非抱合型 PAA が認められる[James MO, 1972][Teuchy H, 1971]。

[^{14}C]PAA の尿中排泄についても、多くの動物種及びヒトにおいて、いくつかの投与経路で評価されている[James MO, 1972]。表 2.6.4-42 に、種々の動物種及びヒトにおける尿中排泄（24 時間）の要約を示す。

表 2.6.4-42 各種動物の尿中に認められた PAA の抱合代謝物

Species	Unchanged	Glutamine	Glycine	Taurine	GA	Ornithine
Homo sapiens	–	93	< 0.05	6	–	–
Old World Monkeys						
Macaca mulatta	55	32	1	26; 1 [a]	–	–
M. fascicularis(irus)	42; 5 [a]	56; 90 [a]	1	2; 4 [a]	–	–
Cercopithecus aethiops	12	79	0.5	4	–	–
C. erythrogaster	8	87	1	3	–	–
C. mona	45	32	1	21	–	–
Cercocebus torquatus	55	31	0.5	5	–	–
Mandrillus leucophaeus	65	22	0.4	7	–	–
Papio anubis	5	85	0.1	10	–	–
New World Monkeys						
Saimiri sciureus	4	75	2	18	–	–
Cebus albifrons	4	64	10	20	–	–
C. nigrovittatus	4	33	19	44	–	–
Saguinus oedipus	5	79	0.8	0.4	–	–
Prosimii						
Galago senegalensis	–	–	87	13	–	–
Nycticebus coucang	10	–	80	10	–	–
Carnivores						
Canis familiaris	–	–	94	4	2	–
Felis catus	1	–	98	1	–	–
Mustela putorius furo	3	–	43	32	22	–
Lagomorpha						
Lepus cuniculus	2	–	97	1	–	–
Rodentia						
Rattus norvegious	–	–	99	1	–	–
Mus musculus	32	–	56	7	6	–
Mesocricetus auratus	52	–	47	1	–	–
Cavia porcellus	5	–	94	1	–	–
Chiroptera						
Desmodus rotundus	–	–	100	–	–	–
Aves						
Columba livia	3	–	59	38	–	–
Gallus domesticus	6	–	6	–	–	80

– = not detected; GA = glucuronic acid.
[a]: Two values are given where percentages of sample radioactivity were different.

2.6.4.6 排泄

GPB の代謝物は、ラット及び霊長類に GPB を経口投与した後、尿中に排泄される。ヒトを含む霊長類では、尿中への主要排泄経路は PAA のグルタミン抱合体であるが、他の動物では PAA はグリシン及びグルクロン酸に抱合された形で排泄される[James MO, 1972][Kasumov T, 2004]。

2.6.4.6.1 Sprague-Dawley ラットにおける[^{14}C]GPB 経口投与後の排泄

[^{14}C]GPB をラットに単回投与（雌雄各 3 例）又は反復投与後（雌雄各 5 例）、排泄を評価した。単回投与前、単回投与後 0～8、8～24 時間後、並びに投与 168 時間後まで、24 時間間隔で尿を採取した。また、胆管カニュレーションしたラット（雄 5 例及び雌 3 例）に[^{14}C]GPB を単回投与した 0～8、8～24 及び 24～48 時間後、反復投与の 0～8、8～24、24～48 時間及び 48～72 時間後にも尿サンプルを採取した。単回投与前及び投与後 168 時間まで、24 時間間隔で糞便を採取した。胆管カニュレーションしたラットから投与後 0～48 時間に糞便を採取した。さらに、胆管カニュレーションしたラット（雄 5 例及び雌 3 例）から投与前、投与後 0～1、1～2、2～3、3～4、4～5、5～6、6～7、7～8、8～24 及び 24～48 時間に胆汁を採取した。さらに、投与 168 時間後までの水溶液、メタノール、アセトンケージ洗浄液及びカーカス、投与後 48 時間までの呼気トラップからも試料を採取した。7 日間反復投与の最終投与後 72 時間にわたって尿及び糞便を採取した。排泄物中の総放射能濃度を液体シンチレーション分析で測定した。

2.6.4.6.1.1 単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-64］

3 例の雄ラットに[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で、3 例の雌ラットに 900 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の排泄量（採取時間を通じての量を投与量に対する割合（%）で示した）を表 2.6.4-43 に、累積量を投与量に対する割合（%）でまとめたものを表 2.6.4-44 に示す。

表 2.6.4-43 [^{14}C]GPB を単回投与したときの放射能の排泄

Sample/Timepoint (hours)	% Administered Dose			
	Males		Females	
	Mean	SD	Mean	SD
Urine				
Predose	BLQ	-	BLQ	-
0 – 8	45.33	5.21	31.64	2.72
8 – 24	44.22	6.03	55.63	3.31
24 – 48	0.88	0.14	2.51	1.83
48 – 72	0.36	0.17	0.39	0.08
72 – 96	0.14	0.01	0.21	0.08
96 – 120	0.12	0.01	0.16	0.07
120 – 144	0.12	0.00	0.12	0.05
144 – 168	0.09	0.01	0.17	0.10
Subtotal	91.25	1.03	90.83	0.77
Feces				
Predose	BLQ	-	BLQ	-
0 – 24	1.60	0.18	1.33	0.43
24 – 48	0.17	0.05	0.46	0.24
48 – 72	0.07	0.03	0.05	0.01
72 – 96	0.03	0.02	0.02	0.01
96 – 120	0.01	0.01	0.01	0.01
120 – 144	0.01	0.01	0.01	0.01
144 – 168	<0.01	0.01	BLQ	-
Subtotal	1.90	0.21	1.87	0.27
Aqueous Cage Wash				
24	1.25	0.52	2.04	0.62
48	0.14	0.08	0.23	0.15
72	0.06	0.02	0.07	0.05
96	0.03	0.01	0.08	0.09
120	0.02	0.01	0.04	0.03
144	0.02	0.01	0.04	0.03
168	0.02	0.01	0.05	0.05
Subtotal	1.53	0.60	2.54	0.87
Methanol Cage Wash				
168	0.03	0.01	0.06	0.04
Acetone Cage Wash				
168	0.01	<0.01	0.02	0.02
Expired Air Traps				
0 – 24	0.02	0.02	0.04	0.01
24 – 48	BLQ	-	BLQ	-
Subtotal	0.02	0.02	0.04	0.01
Carcass				
168	0.87	0.06	0.96	0.41
Total Recovery	95.60	1.01	96.31	1.30

- = No data; BLQ = Below the limit of quantification (< 2 x background radioactivity); SD = Standard deviation

表 2.6.4-44 [^{14}C]GPB を単回投与したときの放射能の排泄（累積）

Sample/Timepoint (hours)	Cumulative % Dose			
	Males		Females	
	Mean	SD	Mean	SD
Urine				
0 – 8	45.33	5.21	31.64	2.72
0 – 24	89.54	0.85	87.27	1.72
0 – 48	90.42	0.93	89.78	0.90
0 – 72	90.78	1.04	90.17	0.83
0 – 96	90.92	1.04	90.38	0.81
0 – 120	91.05	1.04	90.54	0.80
0 – 144	91.17	1.04	90.66	0.78
0 – 168	91.25	1.03	90.83	0.77
Feces				
0 – 24	1.60	0.18	1.33	0.43
0 – 48	1.77	0.21	1.78	0.27
0 – 72	1.84	0.24	1.83	0.28
0 – 96	1.87	0.22	1.86	0.27
0 – 120	1.88	0.22	1.86	0.27
0 – 144	1.89	0.21	1.87	0.27
0 – 168	1.90	0.21	1.87	0.27
Aqueous Cage Wash				
24	1.25	0.52	2.04	0.62
48	1.39	0.55	2.26	0.77
72	1.45	0.57	2.33	0.77
96	1.48	0.57	2.41	0.81
120	1.50	0.58	2.45	0.83
144	1.52	0.59	2.48	0.85
168	1.53	0.60	2.54	0.87

SD = Standard deviation

総放射能回収率は、168 時間後までに雄で 95.60 及び雌で 96.31%であった。168 時間後には放射能のごく一部（雄 0.87%及び雌で 0.96%）のみがカーカスに残留した。[^{14}C]GPB の単回投与後 168 時間後までに実質的に排泄が完了することが示唆された。

放射能は投与後 0～168 時間まで尿中に雄（91.25%）及び雌（90.83%）の割合で、速やかに排泄された。このうち大部分は雌雄とも投与 0～24 時間後に排泄され（投与量比 雄 89.54%、雌 87.27%）、この時間帯の排泄量は 168 時間後までの尿中排泄総放射能の 95%超に相当した。投与された放射能のごく一部は糞中にも排泄され（投与量比 雄 1.90%、雌 1.87%）、投与後 0～168 時間のケージ洗浄液中にも回収された（投与量比 雄 1.57%、雌 2.62%）。投与 0～48 時間後の呼気トラップ溶液中の放射能濃度は、雌雄ラットでそれぞれ 0.1%未満であったことから、放射性標識体の位置は代謝的に安定であることが示唆された。

2.6.4.6.1.2 胆管カニュレーションラットにおける単回投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-65］

雌雄各 3 例の胆管カニュレーションラットに[^{14}C]GPB を 650 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の排泄量［採取時間を通じての量を投与量に対する割合（%）で示した］を表 2.6.4-45 に、累積量を投与量に対する割合（%）でまとめたものを表 2.6.4-46 に示す。

表 2.6.4-45 [^{14}C]GPB を胆管カニュレーションラットに単回投与したときの放射能の排泄

Sample/Timepoint (hours)	% Administered Dose			
	Males		Females	
	Mean	SD	Mean	SD
Bile				
Predose	BLQ	-	BLQ	-
0 – 1	0.02	0.03	0.02	0.02
1 – 2	0.26	0.27	0.16	0.27
2 – 3	0.38	0.35	0.30	0.28
3 – 4	0.35	0.26	0.26	0.21
4 – 5	0.42	0.28	0.23	0.09
5 – 6	0.17	0.16	0.17	0.15
6 – 7	0.32	0.29	0.22	0.07
7 – 8	0.18	0.13	0.15	0.04
8 – 24	0.42	0.51	0.24	0.08
24 – 48	BLQ	-	BLQ	-
Subtotal	2.53	2.20	1.75	1.00
Urine				
0 – 8	58.47	6.91	60.98	7.79
8 – 24	30.96	7.07	26.39	8.66
24 – 48	0.40	0.18	0.95	0.42
Subtotal	89.83	3.32	88.33	7.65
Feces				
0 – 48	1.63	0.21	2.21	0.83
Aqueous Cage Wash				
24	0.64	0.31	2.19	2.52
48	0.22	0.25	0.74	0.55
Subtotal	0.86	0.55	2.93	2.90
Methanol Cage Wash				
48	0.06	0.05	0.25	0.10
Acetone Cage Wash				
48	0.04	0.02	0.05	0.04
Carcass				
48	1.30	1.03	2.24	2.00
Liver				
48	0.02	0.01	0.03	0.00
GIT Contents				
48	0.05	0.01	0.09	0.05
GIT Wall				
48	0.02	0.02	0.05	0.05
Total Recovery	96.35	0.23	97.93	0.97

- = No data; BLQ = Below the limit of quantification (<2 x background radioactivity); SD = Standard deviation

表 2.6.4-46 [^{14}C]GPB を胆管カニュレーションラットに単回投与したときの放射能の排泄（累積）

Sample/Timepoint (hours)	Cumulative % Dose			
	Males		Females	
	Mean	SD	Mean	SD
Bile				
0 – 1	0.02	0.03	0.02	0.02
0 – 2	0.28	0.29	0.18	0.29
0 – 3	0.66	0.64	0.48	0.55
0 – 4	1.01	0.90	0.75	0.74
0 – 5	1.44	1.18	0.98	0.81
0 – 6	1.61	1.33	1.15	0.96
0 – 7	1.93	1.62	1.36	1.03
0 – 8	2.11	1.74	1.52	1.07
0 – 24	2.53	2.20	1.75	1.00
0 – 48	2.53	2.20	1.75	1.00
Urine				
0 – 8	58.47	6.91	60.98	7.79
0 – 24	89.44	3.49	87.38	7.83
0 – 48	89.83	3.32	88.33	7.65
Feces				
0 – 48	1.63	0.21	2.21	0.83
Aqueous Cage Wash				
24	0.64	0.31	2.19	2.52
48	0.86	0.55	2.93	2.90

SD = Standard deviation

48 時間の試料採取期間中に、雄で総放射能の 96.35%及び雌で 97.93%が回収された。投与 48 時間後には、投与した放射能のごく一部がカーカス及び組織に残留した（1.39%～2.41%）。単回投与 48 時間後までに排泄がほぼ完了することが示唆された。

放射能は投与 48 時間後までに尿中に速やかに排泄された（投与量比 雄 89.83%及び雌 88.33%）。尿中放射能の大部分は投与 24 時間後までに排泄され（雄 89.44%及び雌 87.38%）、この時間帯の排泄量は尿中総排泄量の 98%超に相当した。胆汁中の放射能（雄 2.53%及び雌 1.75%）及び糞中の放射能（雄 1.63%及び雌 2.21%）は少なかった。また、投与後 0～48 時間のケージ洗浄液中に、投与量の 0.96%（雄）及び 3.23%（雌）が回収された。

2.6.4.6.1.3 反復投与

［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-66］
［試験番号：[redacted]U0011、資料番号：4.2.2.2-1、概要表 2.6.5-67］

雌雄各 1 例/群のラットに[^{14}C]GPB を雄には 70 又は 650 mg/kg、雌には 100 又は 650/900 mg/kg の用量で 7 日間反復経口投与した後の放射能の排泄量（採取時間を通じての量を投与量に対する割合（%）で示した）及び累積量を投与量に対する割合（%）でまとめたものを、低用量は表 2.6.4-47 に、高用量は表 2.6.4-48 に示す。

表 2.6.4-47 [^{14}C]GPB をラットに反復投与したときの放射能の排泄（低用量）

Sample/Time (hours)	% Administered Final Dose	
	Male	Female
Urine		
0 – 8	88.97	103.14
8 – 24	5.48	11.99
24 – 48	1.09	1.94
48 – 72	0.64	5.58
Subtotal	96.18	122.65
Feces		
0 – 24	2.29	1.39
24 – 48	0.72	0.18
48 – 72	0.13	0.06
Subtotal	3.14	1.63
Total Recovery	99.32	124.28
	Cumulative % Final Dose	
Urine		
0 – 8	88.97	103.14
0 – 24	94.45	115.13
0 – 48	95.54	117.07
0 – 72	96.18	122.65
Feces		
0 – 24	2.29	1.39
0 – 48	3.01	1.57
0 – 72	3.14	1.63

表 2.6.4-48 [^{14}C]GPB をラットに反復投与したときの放射能の排泄（高用量）

Sample/Time (hours)	% Administered Final Dose	
	Male	Female
Urine		
0 – 8	53.99	32.52
8 – 24	40.16	59.65
24 – 48	1.71	2.89
48 – 72	1.36	1.41
Subtotal	97.22	96.47
Feces		
0 – 24	1.63	1.63
24 – 48	0.46	0.17
48 – 72	0.11	0.08
Subtotal	2.20	1.88
Total Recovery	99.42	98.35
	Cumulative % Final Dose	
Urine		
0 – 8	53.99	32.52
0 – 24	94.15	92.17
0 – 48	95.86	95.06
0 – 72	97.22	96.47
Feces		
0 – 24	1.63	1.63
0 – 48	2.09	1.80
0 – 72	2.20	1.88

低用量投与ラットでは、72 時間の試料採取期間中に、雄では総放射能量の 99.32%及び雌では 124.28%が排泄された。放射能は投与後 0～72 時間までにほぼ尿中に速やかに排泄された（投与

量比 雄 96.18%、雌 122.65%)。尿中放射能の大部分は投与 24 時間後までに排泄され（投与量比 雄 94.45%、雌 115.13%)、この時間帯の排泄量は尿中総排泄量の 90%超に相当した。投与 72 時間後までに投与放射能のごく一部が糞中に排泄された（投与量比 雄 3.14%、雌 1.63%)。

高用量投与ラットでは、72 時間の試料採取期間中に、雄では総放射能の 99.42%及び雌では 98.35%が排泄された。放射能は投与後 0～72 時間までにほぼ尿中に速やかに排泄された（投与量比 雄 97.22%及び雌 96.47%)。尿中放射能の大部分は投与 24 時間後までに排泄され（投与量比 雄 94.15%及び雌 92.17%)、この時間帯の排泄量は尿中総排泄量の 95%超に相当した。投与後 0～72 時間に投与放射能のごく一部が糞中に排泄された（雄 2.20%及び雌 1.88%)。

2.6.4.6.2 カニクイザルにおける[^{14}C]GPB 及び[^{14}C]PBA 経口投与後の排泄

［試験番号：[redacted]Y0008、資料番号：4.2.2.2-3、概要表 2.6.5-68］

［試験番号：[redacted]Y 002[redacted]、資料番号：4.2.2.2-2、概要表 2.6.5-69］

カニクイザルを用いて、[^{14}C]GPB の単回経口投与、[^{14}C]PBA の単回経口投与、[^{14}C]PBA の静脈内投与時の排泄の差を、クロスオーバーデザインにより比較評価した［4.2.2.2-3、概要表 2.6.5-68］。各投与の間には 1 ヵ月以上の休薬期間を設けた。試験には約 2.5 歳、体重 2.34～2.63 kg のサルを用い、GPB 及び PBA の経口投与の用量は 600 mg/kg、PBA の静脈内投与は 150 mg/kg とした。[^{14}C]標識はベンゼン環中に均一に行った。

放射能の排泄について液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

PBA の静脈内投与後、尿中への排泄は速やかで、尿中総放射能の 97%が投与 24 時間以内に回収された。168 時間までの総量では 79%の放射能が尿中に、2.6%の放射能が糞中に回収された。7 日後の最終試料採取時点でも微量の放射能（0.09%）が検出された。168 時間の尿及び糞中の排泄物回収データ（投与量比）を表 2.6.4-49 にまとめた。

表 2.6.4-49 投与 0-168 時間後の放射能回収

	IV PBA (% dose)	Oral PBA (% dose)	Oral GPB (% dose)
Urine	79.41 ± 4.05	79.38 ± 7.12	44.57 ± 4.29
Feces	2.58 ± 0.39	0.87 ± 0.41	24.61 ± 4.94
Overall total[a]	94.62 ± 0.89	88.11 ± 5.16	91.73 ± 2.56

Source: 4.2.2.2-3: Table 4, Table 6, and Table 8
GPB = glycerol phenylbutyrate; IV = intravenous; PBA = phenylbutyrate.
[a]: Including cage debris and cage washes

PBA の単回経口投与後、尿中への排泄は速やかで、尿中放射能の 97%が投与 24 時間以内に回収された。糞中への放射能の排泄は遅かった（投与後 48 時間以内に回収された放射能は総糞中放射能の約 51%)。排泄は試料採取期間 7 日間の最終時にも継続していたが、割合としては低下しており、最終日には尿中に投与量の 0.14%、糞便中に 0.05%が認められた。

PBA の静脈内投与時あるいは経口投与時と比較して、GPB の経口投与時の放射能の尿中排泄は、顕著に遅かった。尿中総排泄放射能の約 16%が投与 8 時間以内に回収され、投与 24 時間で 74%、投与 48 時間で 96%が回収された。GPB の経口投与後の糞中に回収された放射能の割合は PBA と比較して大きく、投与された GPB の一部は吸収されずに糞中に排泄されたことが示唆される。排泄は試料採取期間 7 日間の最終時にも継続していたが、割合としては低下しており、最

終日には尿中に投与量の 0.11%、糞便中に 0.02%が認められた。

サルの排泄試験として、表 2.6.4-50 に示す GPB、分解物及び代謝物の尿中排泄について検討するために別の試験を実施した［4.2.2.2-2］、［概要表 2.6.5-69］。

表 2.6.4-50 サル尿中排泄試験におけるアナライト（GPB、分解物、代謝物）

GPB and degradants	GPB, 不純物K+L*, 不純物N+O*
Phase I Metabolites	4-phenylbutyric acid, phenylacetic acid
Phase II Metabolites	Phenylacetylglycine, phenylacetylglutamine, phenylbutyrylglycine, phenylbutyrylglutamine

3 例の雄性サルに、いずれも PBA のモル当量として 0.6 g/kg の用量で、80% GPB、95% GPB、GPB 原薬及び NaPBA を単回経口投与した。各投与の間には少なくとも 14 日間の休薬期間を設けた。

各投与の後 0～12 時間及び 12～24 時間に尿サンプルを採取した。バリデーション済みの LC-MS/MS 法を用いて、尿中の GPB 及び分解物、並びに GPB の第 I 相及び第 II 相代謝物の濃度を測定した。

いずれの製剤においても経口投与 0～12 時間後に尿中に排泄された主要代謝物は PAGN であった。投与後 24 時間にわたって採取した尿中の PAGN の累積量は、80% GPB、95% GPB、GPB 原薬及び NaPBA の各製剤投与動物において、それぞれ>130,000 µg、54,500 µg、>69,000 µg、>114,000 µg であった。

0～12 時間の尿試料では、PBA 投与後に相当量の PBA が排泄されたが、GPB の各製剤を投与した場合にはわずかしか排泄されなかった。PBA 投与後に尿中に排泄された PAA 及び PBG についても GPB 投与後よりも明らかに多かった。

以上のデータから、GPB 自体は血漿中で検出されず、GPB が速やかに PBA に代謝されることを示唆している。また、GPB 投与後の代謝物は NaPBA 投与後と同様であったが、排泄された各々の代謝物の量は 4 種の製剤間で異なっていた。

毒性試験においては、ラットに GPB 4.5 g/kg までを単回経口投与した場合、GPB 1.2 g/kg までを反復投与した場合、サルに GPB 6.5 g/kg までを単回投与した場合及びサルに GPB 3.5 g/kg までを反復投与した場合に、血漿中に GPB は検出されなかった。これらの試験では、PBA 及び PAA が血漿中及び尿中で認められた。

2.6.4.6.3 PAA の排泄（文献的考察）

ヒトを含む霊長類では、PAA の主要排泄経路はグルタミン抱合体の尿中排泄であるが、他の動物ではグリシンとグルクロン酸抱合された PAA が尿中に排泄される[James MO, 1972][Pedemonte WA, 1976]。

ネコに[^{14}C]PAA を 1 mg/kg の用量で静脈内投与したときの放射能の尿中排泄は、プロベネシド（200 mg/kg）の腹腔内への前投与により著しく抑制された[Pedemonte WA, 1976]。放射能のクリアランスはプロベネシド投与時に 53.9～63.8 mL/min から 5.5～14.1 mL/min に低下したことから、PAA は有機アニオントランスポーターを介して腎尿細管から能動的に分泌されることが示唆された。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 培養ヒト肝細胞における CYP P450 の誘導能の検討

［試験番号：[redacted]U0004、資料番号：4.2.2.6-1、概要表 2.6.5-62］

PBA 及び PAA による CYP1A2 及び CYP3A4/5 の誘導を評価するために *in vitro* 試験を実施した。GPB は疎水性であり、本アッセイに必要な水溶液には不溶であるため、GPB 自体は評価しなかった。

各 CYP 酵素の評価にはそれぞれ 3 名のドナー由来の凍結肝細胞を用いた。5% CO_2、37°C 条件下で 6～24 時間培養した後、細胞培地を入れ替え、さらに 20～25 時間培養して平衡状態とした。培地を除去し、表 2.6.4-51 に示す濃度で PBA、PAA、オメプラゾール又はリファンピシンを含む培地と交換した。24 時間毎に培地を交換し、72 時間曝露した。72 時間の曝露終了後、細胞を洗浄し、基質含有培地を加えて CYP 活性を評価した。

CYP1A2 活性は、7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性により評価した。試料中のレゾルフィン量を、蛍光プレートリーダーを用いて定量した。CYP3A4/5 活性はミダゾラム 1' - ヒドロキシラーゼ活性により評価した。LC-MS/MS を用いて 1' - ヒドロキシミダゾラム形成量を定量した。被験物質の細胞毒性は肝細胞培養からの乳酸脱水素酵素漏出を測定することにより評価した。

表 2.6.4-51 評価した化合物及び濃度

Compound	Concentrations
Solvent control: medium containing 0.1% DMSO	N/A
PBA	0.0287, 0.086, 0.287, 0.86, 2.87, and 8.6 mM (4.7, 14.1, 47, 141, 470, and 1410 µg/mL)
PAA	0.069, 0.207, 0.69, 2.07, 6.9, and 20.7 mM (9.4, 28.2, 94, 282, 940, and 2820 µg/mL)
Positive control: omeprazole	100 µM, for CYP1A2
Positive control: rifampicin	20 µM, for CYP3A4/5

Source: 4.2.2.6-1: Page 14
DMSO = dimethylsulfoxide; N/A = not applicable; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate; CYP = cytochrome P450 enzyme.

これらの試験において、PBA 及び PAA による CYP1A2 及び CYP3A4/5 の軽微な誘導を示した。この誘導は濃度依存性がなく、個別のサンプル間の変動が大きかった。また、PBA、PAA のいずれも、細胞生存率に及ぼす影響が一貫していなかった。結果を表 2.6.4-52、表 2.6.4-53 及び表 2.6.4-54 に示す。

CYP1A2 誘導（表 2.6.4-52）

PBA の 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性に対する評価において、最大 1.1～1.2 倍の誘導が認められた。2 人のドナーからの細胞では 2.87 mmol/L の PBA 濃度で相対力価として最大 2.1%及び 4.3%の値が、別のドナーからの細胞では 8.6 mmol/L の PBA 濃度で 1.8%の最大相対力価が得られた。PBA の 50%有効濃度（EC_{50}）は、3 人のドナー細胞において 0.328、0.503、4.54 mmol/L であった（表 2.6.4-54）。陽性対照であるオメプラゾールは、3 例のドナーで 4.60～8.76 倍の誘導であった。

PAA の 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性に対する評価において、最大 1.2～1.5 倍の

誘導が認められた。2 人のドナーからの細胞では 20.7 mmol/L の PAA 濃度で相対力価として最大 5.8%、別のドナーからの細胞では同じ PAA 濃度で最大 6.6%であった。PAA の EC_{50} は 3 例でそれぞれ 714、6.37 及び 767 mmol/L であった（表 2.6.4-54）。陽性対照は、3 人のドナーで 4.45～9.03 倍の誘導であった。

表 2.6.4-52 PBA 及び PAA が培養ヒト肝細胞における CYP1A2 活性に及ぼす影響

Treatment	Donor	Amount of Metabolite Production (nM)	Fold Induction	Relative Potency (%)
PBA Study				
Solvent control	[redacted]999, [redacted]156, [redacted]199	57.36 to 64.58	N/A	N/A
Positive control[a]		264.00 to 565.50	4.60 to 8.76	N/A
PBA	[redacted]999	57.96 to 67.08	0.98 to 1.14	-0.23 to 1.79
	[redacted]156	58.17 to 66.32	1.01 to 1.16	0.39 to 4.34
	[redacted]199	67.70 to 75.23	1.05 to 1.16	0.62 to 2.13
PAA Study				
Solvent control	[redacted]999, [redacted]156, [redacted]199	61.96 to 75.53	N/A	N/A
Positive control[a]		275.50 to 682.00	4.45 to 9.03	N/A
PAA	[redacted]999	61.45 to 81.25	0.99 to 1.31	-0.22 to 5.76
	[redacted]156	63.32 to 74.42	1.02 to 1.20	0.64 to 5.83
	[redacted]199	75.19 to 115.50	1.00 to 1.53	-0.06 to 6.59

Source: 4.2.2.6-1: Summary Table 1
CYP = cytochrome P450 enzyme; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate.
[a]: Omeprazole (100 µM)

CYP3A4/5 誘導（表 2.6.4-53）

PBA のミダゾラム 1'-ヒドロキシラーゼ活性に対する評価において、最大 1.2～2.3 倍の誘導が認められた。2 人のドナーからの細胞では 2.87 mmol/L の PBA 濃度で相対力価として最大 5.8%及び 30.8%の値が、別のドナーからの細胞では 8.6 mmol/L の PBA 濃度で 2.1%の最大相対力価が得られた。PBA の EC50 は、3 人のドナー細胞において 0.253、4.02 及び 1.41 mmol/L であった（表 2.6.4-54）。陽性対照であるリファンピシンでは、3 例のドナーで 5.11～9.09 倍の誘導であった。

PAA のミダゾラム 1' - ヒドロキシラーゼ活性に対する評価において、最大 1.4～1.7 倍の誘導が認められた。2 人のドナーからの細胞では 20.7 mmol/L の PAA 濃度で相対力価として最大 13.1%及び 18.2%の値が、別のドナーからの細胞では 6.9 mmol/L の PAA 濃度で 11.1%の最大相対力価が得られた。PAA の EC50 は、3 人のドナー細胞において 4.07、9.26、996 mmol/L であった。陽性対照であるリファンピシンでは、3 例のドナーで 4.27～6.48 倍の誘導であった。

表 2.6.4-53　PBA 及び PAA が培養ヒト肝細胞における CYP3A4/5 活性に及ぼす影響

Treatment	Donor	Amount of Metabolite Production (nM)	Fold Induction	Relative Potency (%)
PBA Study				
Solvent control	[redacted]999, [redacted]156, [redacted]793	37.83 to 405.77	N/A	N/A
Positive control[a]		344.05 to 2260.17	5.11 to 9.09	N/A
PBA	[redacted]999	241.09 to 513.43	0.59 to 1.27	-8.88 to 5.81
	[redacted]156	23.67 to 44.23	0.63 to 1.17	-4.62 to 2.09
	[redacted]793	321.84 to 651.98	1.12 to 2.26	2.86 to 30.76
PAA Study				
Solvent control	[redacted]999, [redacted]156, [redacted]793	178.92 to 376.81	N/A	N/A
Positive control[a]		907.51 to 1607.46	4.27 to 6.48	N/A
PAA	[redacted]999	203.23 to 354.62	0.92 to 1.61	-1.46 to 11.06
	[redacted]156	137.87 to 311.66	0.77 to 1.74	-5.63 to 18.22
	[redacted]793	240.57 to 538.37	0.64 to 1.43	-11.07 to 13.13

Source: 4.2.2.6-1: Summary Table 2
CYP = cytochrome P450 enzyme; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate.
[a]: Rifampicin (20 µM)

表 2.6.4-54　培養ヒト肝細胞における PBA 及び PAA の CYP 誘導の EC_{50}

Treatment	CYP P450	EC_{50} (mM)		
		[redacted]	[redacted]	[redacted][a]/[redacted][b]
PBA	CYP1A2	4.54	0.503	0.328
PAA		714	6.37	767
PBA	CYP3A4/5	0.253	4.02	1.41
PAA		4.07	9.26	996

Source: [redacted]U0004: Annex 3 Kinetic Report Table 3
EC_{50} = half maximal effective concentration; CYP = cytochrome P450 enzyme; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate.
[a]: for CYP1A2
[b]: for CYP3A4/5

2.6.4.7.2　GPB、PBA、及び PAA の培養ヒト肝細胞 CYP P450 の阻害能の検討

［試験番号：[redacted]U0005、資料番号：4.2.2.6-2、概要表 2.6.5-63］

GPB、PBA 及び PAA のヒト肝 CYP 酵素の阻害能について検討した。50 人のドナーからプールした HLM を、NADPH の存在下で GPB（5 mmol/L）、PBA（5 mmol/L）又は PAA（20.7 mmol/L）とインキュベートし、インキュベーションの 0 分後及び 30 分後に分析した。この試験に用いた CYP 基質、酵素及び阻害剤を表 2.6.4-55 に示す。

表 2.6.4-55　培養ヒト肝細胞における GPB、PBA 及び PAA の CYP 阻害試験に用いた基質、酵素及び阻害剤

CYP	Substrate	Cytochrome P-450 Enzyme	Selective Inhibitor (concentration)
CYP1A2	7-Ethoxyresorufin (2.08 μM)	7-Ethoxyresorufin *O*-deethylase	Furafylline (30 μM)*
CYP2C8	Taxol	Taxol 6α-hydroxylase	Trimethoprim (80 μM)†
CYP2C9	Diclofenac	Diclofenac 4'-hydroxylase	Sulfaphenazole (20 μM)†
CYP2C19	S-mephenytoin	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylase	Benzyl-nirvanol (5 μM)†
CYP2D6	Bufuralol	Bufuralol 1'-hydroxylase	Quinidine (5 μM)†
CYP3A4/5	[^{14}C]-testosterone	Testosterone 6β-hydroxylase	Ketoconazole (1 μM)†
CYP3A4/5	Midazolam	Midazolam 1'-hydroxylase	Ketoconazole (1 μM)†

Source: 4.2.2.6-2: Summary Table Page 9
CYP = cytochrome P450; ^{14}C = radiolabel carbon.
* Mechanism-based selective chemical inhibitor requiring 30-min pre-incubation
† Direct inhibitor requiring 0-min pre-incubation

それぞれの試験において、HLM を NADPH 又は NADP との緩衝液中で 3～5 分間プレインキュベートした。プレインキュベーション後、溶媒、GPB（5 mmol/L）、PBA（5 mmol/L）又は PAA（20.7 mmol/L）10 μL を添加し、直後又は 30 分後に基質の添加により反応を開始した。比較のために、選択的阻害剤の反応も実施した。蛍光分光光度法（CYP1A2）、HPLC（CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5）又は LC-MS/MS（CYP3A4/5（ミダゾラム））を用いて、反応生成物について溶液を分析した。PBA 及び PAA については追加試験（表 2.6.4-56）を行い、阻害定数（Ki）を求めた。

表 2.6.4-56　PBA 及び PAA による CYP 阻害の Ki 値の決定

CYP	Substrate	Substrate Concentrations (μM)	PBA Concentrations	
			mM	mg/mL
CYP2C9	Diclofenac	1.5, 3.5, 5, 15, and 50	0, 0.17, 0.5, 1.7, 5, and 10	0.0279, 0.0821, 0.279, 0.821, and 1.642
CYP2D6	Bufuralol	10, 30, 100, 300, and 1000		
CYP3A4/5	Testosterone	5, 17, 50, 150, and 500		
			PAA Concentrations	
CYP2C9	Diclofenac	1.5, 3.5, 4.45, 15, and 50	0, 1.035, 2.07, 5, 10.35, and 20.7	0, 0.1409, 0.2818, 0.6808, 1.409, and 2.818

Source: 4.2.2.6-2: Summary Table Page 9
CYP = cytochrome P450; PAA = phenylacetate, PBA = phenylbutyrate.

結果を表 2.6.4-57 に示す。GPB は、0 分又は 30 分のインキュベーション後、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 に対して明らかな阻害（>30%）を示さなかったが、CYP2C9 に対しては、GPB の 0 分インキュベーション後に、35%の阻害が生じた。30 分インキュベーション後では、19%の阻害率であった。一方、PBA と PAA は CYP 活性に対する影響が GPB より大きかった。PBA については、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5（テストステロン 6β-ヒドロキシラーゼ活性）で 60%以上の阻害が認められた。0 分インキュベーションと 30 分インキュベーションで見られた阻害は同程度であり時間依存的な阻害はないことが示唆された。PAA については、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して 37%以上の阻害が認められた。0 分インキュベーションと 30 分インキュベーションで見られた阻害は同程度であり、

時間依存的な阻害はないことが示唆された。

PBA では 50%を超える抑制が見られたため、PBA による CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する Ki を評価した。CYP2C9 及び CYP2D6 の Ki を表 2.6.4-58 に示した。PBA は CYP3A4/5 に対してアロスティック効果を示し、Ki を決定できなかったため、CYP3A4/5 に対しては 50%阻害濃度（IC_{50}）を算出した。PAA については、代表として CYP2C9 の Ki を求めた。

GPB の Ki は評価しなかった。GPB は患者に経口投与後、全身循環血中に検出されていないこと、*in vitro* 阻害試験で用いた濃度（5 mmol/L、約 2.65 mg/mL）は、GPB を投与したヒトで認められた循環血漿中の PBA 濃度（約 0.14 mg/mL）よりも高かったことから、GPB の結果をさらに検討することは意義が無いと考えられた。

以上の結果から、GPB、PBA 及び PAA のいずれもヒト CYP の時間依存的な阻害剤ではないが、PBA 及び PAA はいずれもヒト CYP の可逆的阻害剤であることが示された。具体的には、PBA は CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 を可逆的に阻害し、PAA は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 を可逆的に阻害した。

PBA の CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する[I]/Ki 比（[I]はヒトでの C_{max}）、並びに PAA の CYP2C9 に対する[I]/Ki 比を表 2.6.4-59 に示した。GPB、代謝物 PBA 及び PAA の臨床での CYP2C9 阻害薬、並びに CYP3A 阻害／誘導薬としての薬物相互作用を検討する目的で薬物相互作用試験が実施されている（CTD M2.7.2）。CYP2D6 阻害薬としての臨床薬物相互作用試験は実施されていない。

表 2.6.4-57 GPB、PBA、PAA による CYP 阻害

CYP	Activity	% Inhibition							
		Selective Inhibitor	GPB (5 mM)		PBA (5 mM)		Selective Inhibitor	PAA (20.7 mM)	
			Pre-incubation time (min)		Pre-incubation time (min)			Pre-incubation time (min)	
			0	30	0	30		0	30
CYP 1A2	7-Ethoxyresorufin *O*-deethylase	87	5	8	6	2	87	58	47
CYP 2C8	Taxol 6α-hydroxylase	35	11	10	24	27	39	50	49
CYP 2C9	Diclofenac 4'-hydroxylase	96	35	19	68	72	97	47	44
CYP 2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylase	79	8	7	26	19	72	37	37
CYP 2D6	Bufuralol 1'-hydroxylase	61	1	4	64	63	73	49	57
CYP 3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylase	98	15	6	80	85	96	60	63
CYP 3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylase	97	19	24	2	-13	97	63	65

Source: 4.2.2.6-2: Summary Table Page 9
CYP = cytochrome P450; - = preceding a number indicates negative inhibition; GPB = glycerol phenylbutyrate; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate.

表 2.6.4-58　PBA 及び PAA による CYP 阻害の Ki 値

Compound	CYP	Substrate	K_i ± SEM		Inhibition Type
			mM	mg/mL	
PBA	CYP2C9	Diclofenac	1.29 ± 0.46	Mixed	
	CYP2D6	Bufuralol	1.48 ± 0.25	Unknown	
	CYP3A4/5	Testosterone	IC_{50}: 1.79–3.26 mM; 0.294–0.535 mg/mL[a]		
PAA	CYP2C9	Diclofenac	15.1 ± 4.6	2.056 ± 0.558	Mixed

Source: 4.2.2.6-2: Summary Table Page 11
CYP = cytochrome P450; SEM = standard error of the mean; PAA = phenylacetate; PBA = phenylbutyrate.
[a]: Due to allosteric kinetics, Ki could not be derived.

表 2.6.4-59　PBA 及び PAA による、異なる患者層における CYP 阻害の[I]/Ki 比及び[I]/IC_{50} 比

Patient Population	[I][a]/K_i or [I][a,b]/IC_{50}			
	PBA			PAA
	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4/5	CYP2C9
Cirrhotic-HE 9 mL BID	0.666	0.581	0.480–0.264	(0.0009–0.317) mean = 0.137
Cirrhotic-HE 6 mL BID	0.645	0.563	0.465–0.256	(0.0006–0.174) mean = 0.0605
UCD pediatric	0.451	0.393	0.325–0.179	0.0440
UCD adult	0.331	0.288	0.238–0.131	0.0197
Healthy volunteers–single dose	0.175	0.152	0.126–0.069	0.0124

Source: 4.2.2.6-2 Summary Table Page 12
CYP = cytochrome P450; BID = twice daily; HE = hepatic encephalopathy; [I] = clinical C_{max}; UCD = urea cycle disorder.
[a]: No compliance with Good Laboratory Practice is claimed for the [I] values used to calculate the ratios above. [I] values were provided by the Study Sponsor as follows: Cirrhotic-HE from study number HPN-100-008, UCD pediatric from study number HPN-100-005, UCD adult from study number UP 1204-003, and Healthy volunteers–single dose from study number UP 1204-001.
[b]: Only applicable to CYP3A4/5

2.6.4.7.3　PAA のトランスポーターに関する検討

PAA が P-糖タンパク質（P-gp）及び乳がん耐性タンパク質（BCRP）の基質及び/又は阻害物質であるか、PAA が有機アニオン輸送ペプチド 1B1 及び 1B3（OATP1B1 及び OATP1B3）又は有機カチオントランスポーター1（OCT1）の基質であるか、並びに PAA が OATP1B1、OATP1B3、OCT1、有機アニオントランスポーター1 及び 3（OAT1 及び OAT3）又は有機カチオントランスポーター2（OCT2）の阻害物質であるかを評価した。

2.6.4.7.3.1　PAA が取り込みトランスポーターの基質となる可能性の検討

［試験番号：[redacted]PEP1、資料番号：5.3.2.3.1、概要表 2.6.5-71］

OATP1B1、OATP1B3、又は OCT1 を過剰発現させたヒト胎児腎由来細胞 HEK293 細胞への PAA の取り込み速度を 3-300 μM の濃度で調べた。その結果対照 HEK293 細胞への取り込み速度との比は 2 倍以内であり、PAA は OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 の基質ではないと判断された。

2.6.4.7.3.2　PAA が取り込みトランスポーターの阻害剤となる可能性の検討

［試験番号：[redacted]PEP1、資料番号：5.3.2.3.1、概要表 2.6.5-72］
［試験番号：[redacted]PEP1、資料番号：5.3.2.3.1、概要表 2.6.5-73］
［試験番号：[redacted]PEP1、資料番号：5.3.2.3.1、概要表 2.6.5-74］
［試験番号：[redacted]PEP1、資料番号：5.3.2.3.1、概要表 2.6.5-75］

OATP1B1 又は OATP1B3 を過剰発現させた HEK293 細胞を用いてアトルバスタチンの取り込み速度に対する PAA の影響を調べた。その結果、PAA はいずれの細胞においても 15000 µM の濃度でアトルバスタチンの取り込みを阻害しなかった。

OAT1 を過剰発現させた HEK293 細胞を用いてパラアミノ馬尿酸（PAH）の取り込み速度に対する PAA の影響を調べた。その結果、PAA は濃度依存的に PAH の取り込みを阻害し、その IC_{50} は 1321 µM であった。ヒト血漿中の非結合型の PAA 濃度[I] = 300 µM との比[I]/IC_{50} は 0.227 と算出された。

OAT3 を過剰発現させた HEK293 細胞を用いてフロセミドの取り込み速度に対する PAA の影響を調べた。その結果、PAA は濃度依存的にフロセミドの取り込みを阻害し、その IC_{50} は 5327 µM であった。ヒト血漿中の非結合型の PAA 濃度[I] = 300 µM との比[I]/IC_{50} は 0.0563 と算出された。

OCT1 又は OCT2 を過剰発現させた HEK293 細胞を用いて 1-メチル-4-フェニルピリジニウム（MPP^+）の取り込み速度に対する PAA の影響を調べた。その結果、PAA は 15000 µM の濃度で MPP^+の取り込みを阻害しなかった。

2.6.4.7.3.3 PAA が排出トランスポーターの基質となる可能性の検討

［試験番号：[redacted]PEP1、資料番号：5.3.2.3.1、概要表 2.6.5-76］

ヒト小腸様細胞株 C2BBe1 細胞を用い、BCRP の阻害剤である Ko143 または P-gp の阻害剤である valspodar を用いて PAA の排出に及ぼす影響を調べたところ、阻害剤の有無による PAA の排出速度に比は 2 倍以内であり、PAA は BCRP 又は P-gp の基質ではないと判断された。

2.6.4.7.3.4 PAA が排出トランスポーターの阻害剤となる可能性の検討

［試験番号：[redacted]PEP1、資料番号：5.3.2.3.1、概要表 2.6.5-77］

C2BBe1 細胞を用い、BCRP の基質であるクラドリビンまたは P-gp の基質であるジゴキシンの排出に対して PAA が及ぼす影響を調べたところ、PAA は 4770 µM の濃度でいずれの排出も抑制しなかった。

2.6.4.7.4 GPB の *in vitro* での酵素的加水分解、及び薬物相互作用への影響

GPB の加水分解に関与する主要酵素を特定し、代謝酵素を介した薬物相互作用のリスクを評価する目的で一連の *in vitro* 試験を実施した。本試験では、GPB の PBA への加水分解の程度及び速度を、精製リパーゼ、ヒト血漿中の酵素、並びにヒト腸ミクロソーム（HIM）及び HLM を用いて測定した。

この試験により、リパーゼが GPB の加水分解を担う主要な酵素であることが示された。ヒト血漿及びミクロソームでは、リパーゼと比較して GPB 加水分解の半減期が顕著に長かったことから、GPB は消化リパーゼによって消化管内腔で加水分解され、それゆえに GPB はそのままの形では腸管吸収がされない可能性が高いと示唆される。以上から、エステラーゼ又は CYP450 を介した薬物相互作用のリスクは低いと考えられる。以下の章で結果を示し考察する。

2.6.4.7.4.1 膵リパーゼ含有人工腸液を用いた GPB の加水分解

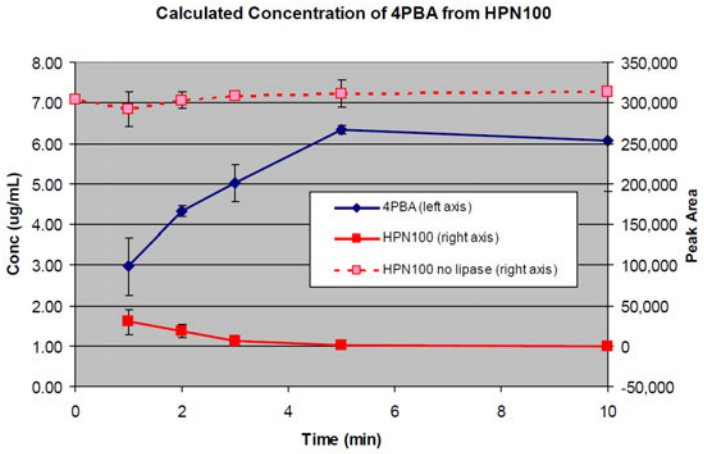
［試験番号：[redacted]3091[redacted]（136[redacted]）、資料番号：4.2.2.4-5、概要表 2.6.5-78］

精製ブタリパーゼ（1000 U/mL）を含有する SIF 中で、GPB（25 µM）を 0、1、2、3、5 及び 10 分間、穏やかに振り混ぜながら 37°C でインキュベートし、加水分解を評価した（Exp 136[redacted]）。

各時点で、試料を取り出し、氷冷したメタノールを加えて反応を停止させ、試料を遠心分離し、得られた上清を分析用に回収した。上清は逆相 LC-MS/MS 法を用いて GPB と PBA 濃度を分析した。

その結果、SIF 中では、GPB は 5 分以内にブタリパーゼによって迅速に加水分解されることが示された。PBA の濃度は GPB 濃度の減少に一致して増加した。GPB の *in vitro* 半減期は 1 分未満であった。PBA 濃度は 5 分後に C_{max} を迎え、その値は 6.34±0.12 µg/mL（38.7±0.71 µM）であった。リパーゼ非存在下では、PBA は生成されなかった（図 2.6.4-2）。

図 2.6.4-2　絶食状態を模した人工腸液にブタリパーゼ添加/非添加条件で GPB をインキュベーションしたときの PBA の生成



HPN-100 = glycerol phenylbutyrate.

2.6.4.7.4.2　ヒト肝ミクロソーム及びヒト腸ミクロソームにおける GPB の代謝安定性

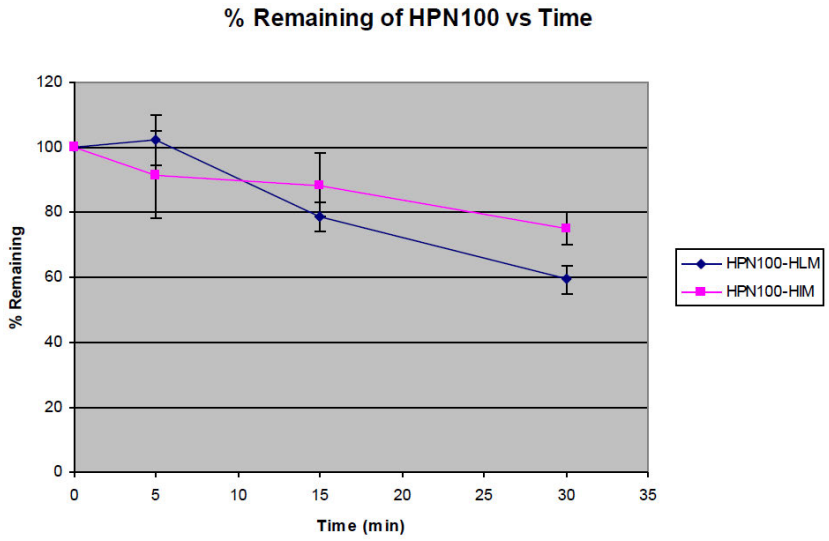
［試験番号：[redacted]3091[redacted]（120[redacted]and127[redacted]）、資料番号：4.2.2.4-4、概要表 2.6.5-79］

GPB（25 µM）を HLM 及び HIM 画分（0.5 mg/mL）に、補助因子（β-NADPH、塩化マグネシウム）を添加したリン酸カリウム緩衝液中でインキュベートし、加水分解を評価した（Exp 120[redacted]及び Exp 127[redacted]）。インキュベーションは、37°C 振とう条件下で 0、5、15 及び 30 分間行った。各時点で試料を取り出し、氷冷したメタノールを加えて反応を停止させ、試料を遠心分離し得られた上清を分析用に回収した。上清は逆相 LCMS/MS 法を用いて GPB と PBA 濃度を分析した。

その結果、HIM 及び HLM 画分とのインキュベーション中に GPB は比較的安定であることが示された。GPB の *in vitro* 半減期は HLM で 37 分及び、HIM で 78 分であった。

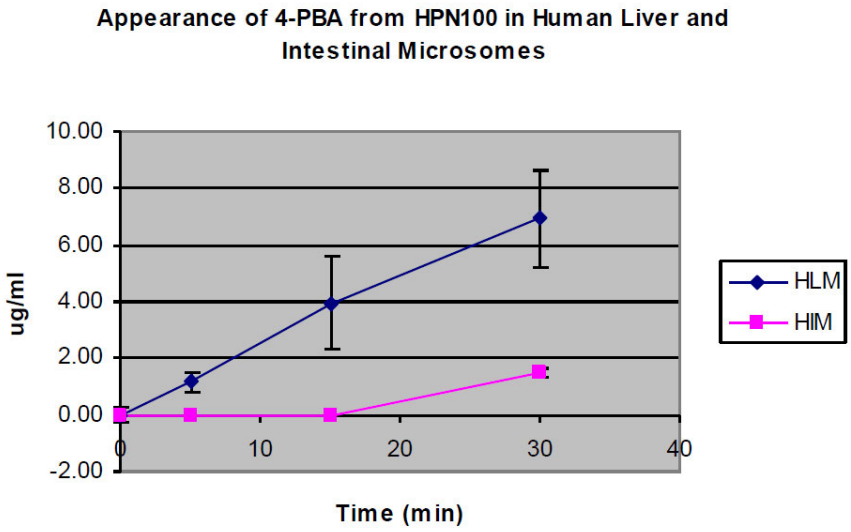
GPB の約 40%は HLM によって加水分解されたが、HIM による加水分解は明らかに少なかった（図 2.6.4-3）。HLM における PBA の生成は、培養時間とともに PBA 濃度がおおむね線形に増加した。HIM における PBA 産生については、得られたデータが限られていたため線形性を確認できなかった（図 2.6.4-4）。

図 2.6.4-3 ヒト肝ミクロソーム及びヒト小腸ミクロソームを用いた GPB の代謝的安定性



Source: 4.2.2.4-4: Figure 5
HIM = human intestinal microsome; HLM = human liver microsome; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate.

図 2.6.4-4 ヒト肝ミクロソーム及びヒト小腸ミクロソームを用いた GPB からの PBA の生成



Source: 4.2.2.4-4: Figure 6
4-PBA = 4-phenylbutyric acid; HIM = human intestinal microsome; HLM = human liver microsome; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate.

2.6.4.7.4.3 ヒト血漿中での GPB の代謝的安定性

［試験番号：[redacted]3091[redacted]（142[redacted]）、資料番号：4.2.2.4-6、概要表 2.6.5-80］
［試験番号：[redacted]3091[redacted]（155[redacted]）、資料番号：4.2.2.4-7、概要表 2.6.5-80］

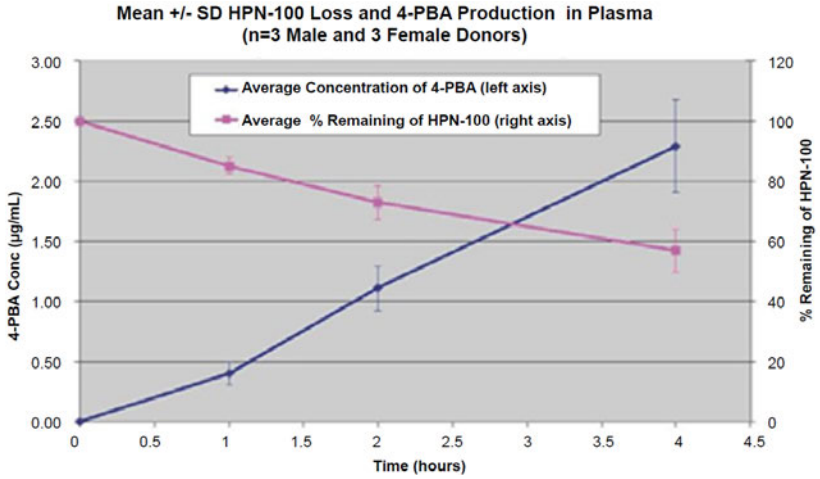
GPB（5 µg/mL、9.4 µM）をヒト血漿（3 人のドナー/性）中で 0、1、2 及び 4 時間（37°C、振とう条件）インキュベートし、加水分解の程度を評価した（Exp 142[redacted]）。各時点で試料（50 µL）を採取し、0.1%ギ酸を含むアセトニトリル（150 µL）で反応を停止した。次に試料を遠心分離し上清を採取し、逆相 LC-MS/MS を用いて GPB と PBA の濃度を分析した。

強力なエステラーゼ阻害剤であるジクロルボス（1 mg/mL）の存在下及び非存在下で、プールしたヒト血漿中で GPB をインキュベートし、PBA への変換の程度を評価した（Exp 155[redacted]）。GPB

（5 µg/mL、9.4 µM）を、ジクロルボスの存在下及び非存在下で、ヒト血漿中で 0、1、2 及び 4 時間（37°C 振とう条件）インキュベートした。各時点で、試料（50 µL）を採取し、0.1%ギ酸を含むアセトニトリル（150 µL）で反応を停止した。反応停止後、試料を遠心分離し、上清を採取し、逆相 LC-MS/MS を用いて GPB と PBA の濃度を分析した。

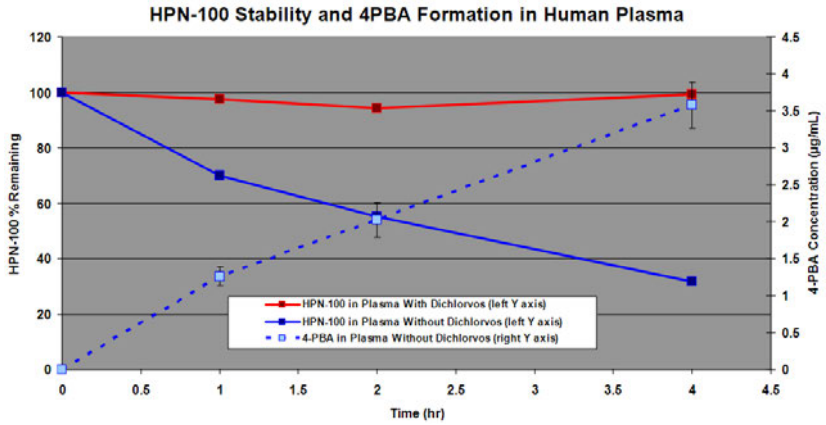
GPB は新鮮ヒト血漿中で比較的安定であった。4 時間のインキュベーション後、男性又は女性の血漿サンプル中にそれぞれ GPB の約 59±7.6%又は 55±7.6%が残存していた。4 時間のインキュベーション後、PBA の濃度は 2.29±0.387 µg/mL（13.96±2.37 µM）であった（図 2.6.4-5）。ジクロルボスの存在下で GPB をヒト血漿中でインキュベートした場合、GPB の加水分解が完全に抑制された（4 時間のインキュベーション後 GPB の 99.2%が残存）（図 2.6.4-6）。以上から、血漿中ではエステラーゼが GPB の PBA への加水分解に主に関与する酵素であることが示唆された。

図 2.6.4-5 ヒト血漿中での GPB の消失と PBA の生成



Source: 4.2.2.4-6: Figure 3
4-PBA = 4-phenylbutyric acid; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate.

図 2.6.4-6 ヒト血漿中での GPB の安定性に及ぼすジクロルボスの影響



Source: 4.2.2.4-7: Figure 4
4-PBA = 4-phenylbutyric acid; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate.

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

GPB の反復経口投与毒性試験のトキシコキネティクスデータは、薬物動態パートの概要表［Module 2.6.5］に含めた。概要表中での各毒性試験のデータの所在を表 2.6.4-60 に示す。

マウス、ラット及びウサギでは、GPB の経口投与により、血漿中で PBA、PAA 及び PAG が検出された。曝露量は投与量の増加に伴い増加し、反復投与による蓄積性は認められなかった。サルでは、GPB の経口投与により、血漿中で PBA、PAA 及び PAGN が検出された。サルにおいても曝露量は投与量の増加に伴い増加し、反復投与による蓄積性は認められなかった。全体としては、投与量に伴う増加傾向は C_{max} も AUC も同様であったが、サルを用いた 14 日間反復投与毒性試験では例外的であった。すなわち、5 g/kg までは用量依存的な AUC の増加が認められたが、10 g/kg まで増量した場合には、PBA 及び PAA の AUC 濃度の更なる増加は認められなかった。また、性差は認められなかった。

また、カニクイザルに GPB を経口投与したときの尿中には、PBA、PAA 及び PAGN が検出された。ラットに GPB を経口投与したときの尿中には、PBA、PAGN 及び PAG が検出された。

表 2.6.4-60　トキシコキネティクスデータの概要表中での表示位置

Type of Study	Species	Study Number	Location in CTD	Pharmacokinetics Tabulated Summary
13-week toxicity	Mice	[redacted]10008	［4.2.3.2.3］	［2.6.5-17］
14-day toxicity	Rats	[redacted]10002	［4.2.3.2.4］	［2.6.5-20］
13-week toxicity	Rats	[redacted]10009	［4.2.3.2.5］	［2.6.5-21］
26-week toxicity	Rats	[redacted]71001	［4.2.3.2.6］	［2.6.5-22］
14-day toxicity	Cynomolgus monkeys	[redacted]2-105	［4.2.3.2.7］	［2.6.5-23］
13-week toxicity	Cynomolgus monkeys	[redacted]10010	［4.2.3.2.8］	［2.6.5-24］
52-week toxicity	Cynomolgus monkeys	[redacted]71002	［4.2.3.2.9］	［2.6.5-25］
Dose range–finding/EFD	Rats	[redacted]Y00007	［4.2.3.5.2.1］	［2.6.5-35］
Definitive EFD	Rats	[redacted]Y00008	［4.2.3.5.2.2］	［2.6.5-36］
Dose range–finding/EFD	Rabbits	[redacted]Y00009	［4.2.3.5.2.3］	［2.6.5-37］
Definitive EFD	Rabbits	[redacted]Y00010	［4.2.3.5.2.4］	［2.6.5-38］

2.6.4.8.1　不純物I及びJ* の加水分解試験

［試験番号：[redacted]5195、資料番号：4.2.2.7-1、概要表 2.6.5-81］

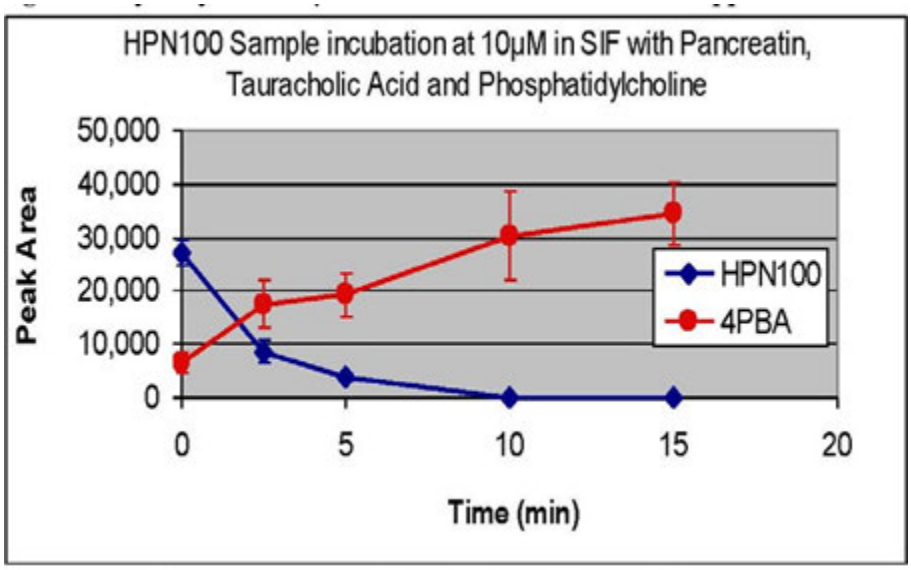
パンクレアチン又はパンクレリパーゼのいずれかを添加した SIF を用いて、GPB 及び 2 種類の既知の不純物（ 不純物I*　及び　不純物J*　）の加水分解を評価するため、*in vitro* 試験を実施した。パンクレアチン及びパンクレリパーゼは、膵臓リパーゼ、プロテアーゼ、及びアミラーゼを含有する市販製品であり、パンクレリパーゼは、パンクレアチンと比較して高い比率のリパーゼを含有する。

GPB の加水分解のためのインキュベーション条件を最適化し、PBA 濃度測定のための LC-

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

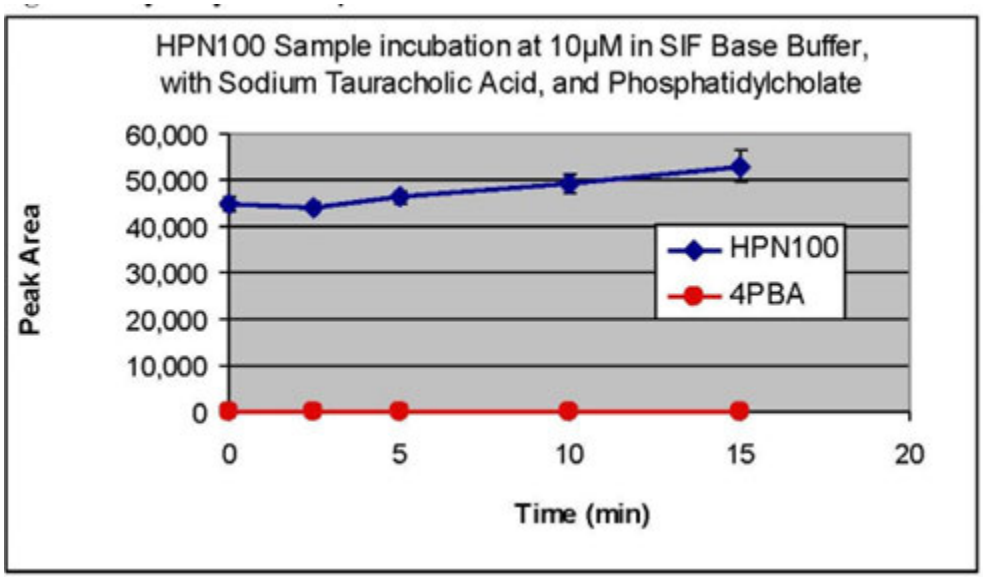
MS/MS 法を開発するために予備試験を行った。パンクレアチンを含む SIF 及びパンクレアチンを含まない SIF で GPB（10 μM）をインキュベートした。その結果、パンクレアチンを含む SIF とインキュベートした場合は、GPB は速やかに PBA に変換された（図 2.6.4-7）。一方、パンクレアチンを含まない SIF でインキュベートした場合、GPB は PBA に変換されなかった（図 2.6.4-8）。以上より GPB の PBA への変換はパンクレアチンの存在に依存することが示唆された。

図 2.6.4-7 パンクレアチンを含む人工腸液中での GPB の PBA への加水分解



Source: 4.2.2.7-1: Figure 3
4-PBA = 4-phenylbutyric acid; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; SIF = simulated intestinal fluid.
Note: Peak areas are reported in the figure above and are not quantitative between compounds due to ionization potential for different compounds in the mass spectrometer.

図 2.6.4-8 パンクレアチンを含まない人工腸液中での GPB の PBA への加水分解



Source: 4.2.2.7-1: Figure 4
4-PBA = 4-phenylbutyric acid; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; SIF = simulated intestinal fluid.
Note: Peak areas are reported in the figure above and are not quantitative between compounds due to ionization potential for different compounds in the mass spectrometer.

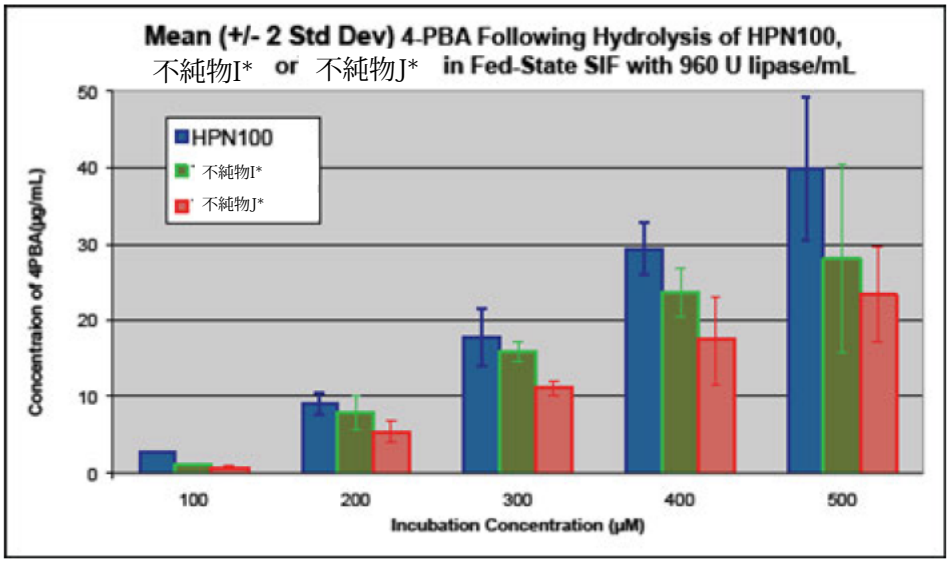
最終的な試験では、最適化した定量法により、GPB 及び　不純物I及びJ*　の加水分解速度を比較した。GPB、不純物I*　、　不純物J*　は、それぞれ 100～500 µM の濃度で、960 U/mL のリパーゼを添加した摂食状態の SIF 中で、37°C 回転混合（900 rpm）条件でインキュベートした。10 及び 20 分後にアセトニトリルを加えて反応を停止した。試料を遠心分離し、上清を LC-MS/MS を用いて PBA 濃度について分析した。その結果　不純物I及びJ*　の PBA への加水分解速度は、GPB の PBA への加水分解速度よりもわずかに遅かったが、その速度は GPB の加水分解速度の 2 倍以内であり、3 回測定したときの 2 標準偏差（SD）の範囲内であった（表 2.6.4-61、図 2.6.4-9）。

表 2.6.4-61　GPB 及び　不純物I及びJ*　の *in vitro* 加水分解速度

Concentration (µM)	Rate of PBA Produced (pmol/mL/min/U lipase)		
	GPB	不純物I*	不純物J*
100	0.83	0.34	0.23
200	2.90	2.50	1.71
300	5.62	5.05	3.52
400	9.31	7.51	5.52
500	12.62	8.89	7.41
100000	4.21	Not applicable	Not applicable

Source: 4.2.2.7-1: Table 1
4-PBA = 4-phenylbutyric acid; GPB = glycerol phenylbutyrate; SIF = simulated intestinal fluid.

図 2.6.4-9　最適条件下での GPB、　不純物I*　及び　不純物J*　からの PBA の生成



Source: 4.2.2.7-1: Figure 1
SD = standard deviation; 4-PBA = 4-phenylbutyric acid; HPN-100 = glycerol phenylbutyrate; SIF = simulated intestinal fluid.

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.4.9 考察及び結論

GPB を経口投与すると、その構成成分であるグリセロールとフェニル酪酸に加水分解される。これまで実施した試験において GPB は、全身血からは検出されなかった（<15 ng/mL）。一方、TK 分析を実施した全ての毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、サル）及び種々の Hyperion Therapeutics 社にて実施した ADME 試験において PBA が認められている。

Sprague-Dawley ラットを用いた PK 試験［4.2.2.2-1］では、[^{14}C]GPB の単回又は反復経口投与後に、投与 15 分後のサンプリングポイントには総放射能及び GPB の代謝物 PAA、PAG 及び PBA が検出され、速やかに吸収されることが示された。総放射能の T_{max} は、単回投与後では雌雄とも 2 時間、並びに 7 日間反復投与後では雄で 2 時間後及び雌で 1 時間後であった。

カニクイザルを用いた PK 試験［4.2.2.2-4］において、異なる製造法を用いて調製した 3 ロットの GPB を経口投与し、GPB 及びその主要代謝物に対する全身曝露量の比較を行った。PBA 及び PAA の濃度推移から、評価対象とした 3 種類の GPB 製剤間で C_{max} 及び AUC_{all} は類似していた。

雄サルを用いた別の ADME 試験［4.2.2.2-3］では、GPB を経口投与したときの PBA の生物学的利用率は 67%（51～80%）であり、T_{max} は 8 時間であった。吸収には、エステル部位が加水分解される必要性があることを反映していると考えられる。代謝物 PBA、PAA、PAGN の濃度は、投与 1.5 時間後には 3 匹全てのサルの血漿中で定量可能であり、GPB の迅速な代謝が示された。PBA を経口投与したとき又は静脈内投与した場合と比較して、GPB を経口投与した場合には、血漿中の PBA が長期間定量可能であった。PBA の全身総曝露量は、GPB を経口投与した場合の方が約 2 倍高かった。

GPB を 0.6 g/kg の用量で単回経口投与した場合の PBA の最高血漿中濃度は、NaPBA の等モル投与後の約 1/10（NaPBA 投与後：269 µg/mL、GPB 投与後：23.3 µg/mL）であったが、総曝露量（AUC）は同程度であった。GPB の経口投与時には、NaPBA の等モル経口投与時に生じる鋭い C_{max} のピークは生じず、一方で NaPBA 投与時と同等の AUC を得ることができる。

ラットにおいて[^{14}C]GPB を投与すると、最初の測定時点である投与 1 時間後までに全ての評価対象組織で定量可能な放射能が認められ、全身に広く分布した［4.2.2.2-1］。分布パターンにおおむね性差は認められなかったが、雄では単回投与したときに組織中の放射能減少速度が速かった（投与 24 時間後と投与 72 時間後には定量限界を下回る細胞組織が雌より多かった）。組織中の濃度は心臓の血液あるいは血漿中濃度と同程度かそれ以下であり、ハーダー腺、排泄器官（肝臓、腎臓及び膀胱壁）、並びに腹部及び褐色脂肪で高い濃度を示した。腎臓、肝臓、膵臓、子宮頸部及び子宮体部については、HPLC による代謝物プロファイリング、及び LC-MS 分析により PAG、PAGN 酸、PBA、OH-PBA 及び PAA を同定若しくは推定した。単回投与後の早い時点では PAA 及び PBA が主要成分として認められ、より極性の高い PAG や PAGN 酸が単回投与の遅い時点若しくは反復投与後に多く認められた。

サルでは、GPB に由来する物質は全身に広く分布し、組織内濃度はおおむね投与 8 時間に最も高く、各組織の濃度は投与量の 0.01%未満から 1.330%の範囲であった。投与 72 時間後には、ほとんどの組織では微量（Trace）レベルの放射能しか検出されなかった。中枢神経系の組織中濃度は、測定された中では最も低い範疇であった。

各種動物種由来の肝細胞を用いて PBA の *in vitro* 代謝比較試験［4.2.2.4-1］を実施し、ヒトと最も類似した代謝プロファイルを有する動物種はサルであることが明らかとなった。ヒトのみで生成されるヒト固有代謝物はなかった。また、GPB に対する膵リパーゼ活性を *in vitro* で評価した結果、PLRP2、CEL 及び PTL は GPB から PBA を生成することが示された［4.2.2.4-2］。これらの

データは、PLRP2 と CEL が *in vivo* での GPB 加水分解にも役割を果たし、PTL が存在する前の新生児期初期においても GPB が消化（代謝）される可能性を示唆する。この結果は、別の一連の *in vitro* 試験［4.2.2.4-3～4.2.2.4-7］においても確認された。

GPB 及び既知不純物 不純物I及びJ* は、パンクレアチンを添加した摂食状態の SIF で速やかに PBA に加水分解されることが示された［4.2.2.7-1］。 不純物I及びJ* の加水分解速度は、GPB 加水分解よりやや遅かったが、2 倍以内の差であり、3 回の定量ではおよそ 2SD の範囲内であった。したがって、GPB と 不純物I及びJ* は腸管膜透過前に腸管内腔で急速に PBA に変換され、不純物である 不純物I及びJ* が腸管内に蓄積することは無いことが示唆された。

ラットに GPB を単回又は 7 日間反復投与したとき、血漿中総放射能の 51%～77%が PAA、PAG 及び PBA であり、他の代謝物の存在が示唆された［4.2.2.2-1］。総血漿中放射能の半分～2/3 を PAG、PAA 及び PBA が占めており、PAA は最大であった。それら以外の代謝物として OH-PBA（正確な構造未決定）及び M9（構造未決定）が推定された。

サルでは、GPB の単回経口投与後、0～12 時間に尿中に排泄された主要代謝物は PAGN であった［4.2.2.2-2］。

GPB をラット又はサルに経口投与したとき、代謝物は尿を介して排泄される。ヒトを含む霊長類では、尿中への主要な排泄経路は PAA のグルタミン抱合体であるのに対し、ラット、ウサギ及びマウスを含む他の動物では PAA はグリシン抱合及びグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される[James MO, 1972][Kasumov T, 2004]。

GPB は *in vivo* で完全に代謝を受け、全身循環では検出されない。[^{14}C]GPB を投与したサルでは薬物由来放射能のうち投与量の約 45%は、主に PAGN として尿中に排泄された。GPB の経口投与後の尿中への排泄速度は、PBA の経口投与又は静注投与に比べて遅かった［4.2.2.2-3］。

以上のことから、（霊長類において）GPB が PBA をゆっくり遊離させ、その後主に PAA のグルタミン抱合体の形で窒素が除去されることが示された。最終的に、カニクイザルに GPB を経口投与した場合、相当量が未変化体として排泄される NaPBA の投与時と比較して、PBA、PAA 及び PAGN への曝露は高い傾向にある。GPB の経口投与後は、投与量のうち相当量（約 25%）は糞中にも排泄される。

HLM を用いた試験において、GPB による明らかなヒト CYP 阻害は認められなかったが、PBA 及び PAA はいずれもヒト CYP の可逆的阻害を示した［4.2.2.6-2］。PBA は CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対し可逆的阻害を示し、PAA は CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対し可逆的阻害を示した。

PBA 及び PAA はいずれも培養ヒト肝細胞において CYP1A2 の軽微な誘導を示した[4.2.2.6-1]。この誘導は濃度依存性がなく、個別のサンプル間の変動が大きかった。

HEK293 細胞もしくは C2BBe1 細胞を用いて PAA がトランスポーターの基質となるかどうか、又はトランスポーターの阻害剤となるかどうかを調べた結果、PAA は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 の基質ではなかった。また、PAA は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT2 の阻害物質ではなかったが、OAT1 及び OAT3 の阻害物質であることが示され、IC_{50} 値はそれぞれ 1321 µM 及び 5327 µM であった。

PBA の血漿タンパク結合率は、評価した全ての動物種（マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト）で中等度から高度（最大 87.9～98%）であった［4.2.2.3-1］。マウス、ラット、サル及びヒト血漿において、血漿タンパク結合率が濃度の増加に伴い低下した。PAA については、血漿タンパク結合率は全ての動物種で低～中等度（15.2～76.4%）であり、全ての動物種で濃度の増加に伴っ

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

てタンパク結合率の低下が認められたが、マウス及びラットの血漿中では非常に高濃度でのみこの傾向が見られた。PAGN については、ラット、サル及びヒトで血漿タンパク結合率が 1.3～12%と低く、濃度による影響は認められなかった。

一連の *in vitro* 試験により、GPB の加水分解を担う主な酵素は消化性リパーゼであり、エステラーゼ又は CYP450 に関連した薬物間相互作用のリスクは低いことが示された[4.2.2.4-3～4.2.2.4-7]。GPB は消化リパーゼによって消化管内腔で加水分解されるため、GPB 未変化体は腸管吸収されず、エステラーゼ又は CYP450 による薬物相互作用のリスクは大幅に低下する。

2.6.4.10 図表

本文中に示した。

2.6.4.11 参考文献

Berg S, Serabe B, Aleksic A, Bomgaars L, McGuffey L, Dauser R, et al.: Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of phenylacetate and phenylbutyrate in the nonhuman primate. Cancer Chemother Pharmacol. 2001; 47(5): 385-390.

Durden DA, and Boulton AA.: Identification and distribution of phenylacetic acid in the brain of the rat. J Neurochem. 1982 Jun; 38(6): 1532-1536.

Gregus Z, Fekete T, Varga F, and Klaassen CD.: Dependence of glycine conjugation on availability of glycine: role of the glycine cleavage system. Xenobiotica. 1993 Feb; 23(2): 141-153.

James MO, Smith RL, Williams RT, and Reidenberg M.: The conjugation of phenylacetic acid in man, sub-human primates and some non-primate species. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1972 Jul 25; 182(1066): 25-35.

Kasumov T, Brunengraber LL, Comte B, Puchowicz MA, Jobbins K, Thomas K, et al.: New secondary metabolites of phenylbutyrate in humans and rats. Drug Metab Dispos. 2004 Jan; 32(1): 10-19.

Koss W, and Lamprecht W.: Experimental investigations in choleresis. European J Pharmacol. 1968; 4: 215-223.

Larsson B, Ullberg S. Whole-Body Autoradiography. J Histochem Cytochem. 1981 Jan; 29(1A_suppl): 216-225.

Loo YH, Fulton T, and Wisniewski HM.: Vulnerability of the immature brain to phenylacetate intoxication: tissue permeability to phenylacetate. J Neurochem. 1979 Jun; 32(6): 1697-1698.

McCracken NW, Blain PG, and Williams FM.: Human xenobiotic metabolizing esterases in liver and blood. Biochem Pharmacol. 1993 Oct 5; 46(7): 1125-1129.

Moldave K, and Meister A.: Synthesis of phenylacetylglutamine by human tissue. J Biol Chem. 1957 Nov; 229(1): 463-76.

Pedemonte WA, Mosnaim AD, and Bulat M.: Penetration of phenylacetic acid across the blood-cerebrospinal fluid barrier. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1976 May; 14(1): 111-116.

Teuchy H, Quatacker J, Wolf G, and Van Sumere CF.: Quantitative investigation of the hippuric acid formation in the rat after administration of some possible aromatic and hydroaromatic precursors. Arch Int Physiol Biochim. 1971 Aug; 79(3): 573-587.

フェニル酪酸グリセロール
ラヴィクティ内用液 1.1 g/mL

第 2 部 CTD の概要
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5 薬物動態試験概要表

株式会社オーファンパシフィック

略号一覧表

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
4-PBA	4-phenylbutyric acid; PBA	4-フェニル酪酸
^{14}C	carbon radiolabel	放射性炭素
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
API	active pharmaceutical ingredient	医薬品有効成分
AUC	area under the concentration vs. time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily	1 日 2 回（投与）
BLQ	below the limit of quantification	定量限界未満
CEL	carboxyl ester lipase	カルボキシルエステルリパーゼ
C_{max}	maximum concentration of the drug after dosing	投与後の最高血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%有効濃度
eq.	equivalent	等量
GPB	glycerol phenylbutyrate	フェニル酪酸グリセロール
GT4P	glyceryl tri-(4- phenylbutyrate)	グリセロールトリ（4-フェニル酪酸）
h	hour	時間
HE	hepatic encephalopathy	肝性脳症
HIM	human intestinal microsome	ヒト小腸ミクロソーム
HLM	human liver microsome	ヒト肝ミクロソーム
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPN-100	investigational ingredient code of GPB	HPN-100（GPB の治験薬コード）
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IP	intraperitoneal	腹腔内
IV	intravenous	静脈内
K	first order elimination rate constant	消失速度定数
Ki	inhibition constant	阻害定数
Km	binding affinity	ミカエリス定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LOQ	limit of quantitation	定量限界
MF	metabolite fraction	代謝物フラクション
min	minute	分
mM	mmol/L	mmol/L
MPP^+	1-Methyl-4-phenylpyridinium	1-メチル-4-フェニルピリジニウム
N	number	サンプル数
N/A	not applicable	該当せず
NaCholate	sodium cholate	コール酸ナトリウム
NaPBA	sodium phenylbutyrate	フェニル酪酸ナトリウム
NaTDC	sodium taurodeoxycholate	タウロデオキシコール酸ナトリウム
nM	nmol/L	nmol/L

略号一覧表（続き）

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PAA	phenylacetic acid	フェニル酢酸
PAG	phenylacetylglycine	フェニルアセチルグリシン
PAGN	phenylacetylglutamine	フェニルアセチルグルタミン
PAH	p-Aminohippuric acid	パラアミノ馬尿酸
PBA	phenylbutyrate	フェニル酪酸
PBG	phenylbutyrylglycine	フェニルブチリルグリシン
PBGN	phenylbutyrylglutamine	フェニルブチリルグルタミン
PLRP2	pancreatic lipase related protein 2	膵リパーゼ関連タンパク質 2
PTL	pancreatic triglyceride lipase	膵トリグリセリドリパーゼ
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SD	standard deviation	標準偏差
SIF	simulated intestinal fluid	人工腸液
$T_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to C_{max}	投与後の最高血中濃度到達時間
V_{max}	rate of metabolism	最大代謝速度

目次

頁
略号一覧表 2
略号一覧表（続き） 3
2.6.5 薬物動態試験概要表 5
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 5
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 7
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 17
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 25
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 41
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 59
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 62
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 70
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 71
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 112
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 114
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 115
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 123
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 134
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 136
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 151

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5-1 一覧表

Overview			Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility [a]**	**Study Number**	**Location**
Absorption					
After a Single Dose	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]10001 [b]	[4.2.3.1-1]
	Rats	Oral	[redacted] England	[redacted]U0011 [b]	[4.2.2.2-1]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted]	[redacted]10003 [b]	[4.2.3.1-2]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted]	[redacted]Y 002[redacted] [b]	[4.2.2.2-2]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted]	[redacted]Y0008 [b]	[4.2.2.2-3]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted]	[redacted]U0007	[4.2.2.2-4]
After Repeat Doses					
13-Week Toxicity	Mice	Oral	[redacted]	[redacted]10008 [b]	[4.2.3.2-3]
7-Day Toxicity	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]U0011 [b]	[4.2.2.2-1]
14-Day Toxicity	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]10002 [b]	[4.2.3.2-4]
13-Week Toxicity	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]10009 [b]	[4.2.3.2-5]
26-Week Toxicity	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]71001 [b]	[4.2.3.2-6]
14-Day Toxicity	Cynomolgus Monkeys	Oral	[redacted]	[redacted]2-105 [b]	[4.2.3.2-7]
13-Week Toxicity	Cynomolgus Monkeys	Oral	[redacted]	[redacted]10010 [b]	[4.2.3.2-8]
52-Week Toxicity	Cynomolgus Monkeys	Oral	[redacted]	[redacted]71002 [b]	[4.2.3.2-9]
Studies in Pregnant or Nursing Animals					
Dose-Range Finding-Embryofetal Study	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]Y00007 [b]	[4.2.3.5.2-1]
Definitive Embryofetal Study	Rats	Oral	[redacted]	[redacted]Y00008 [b]	[4.2.3.5.2-2]
Dose-Range Finding-Embryofetal Study	Rabbits	Oral	[redacted]	[redacted]Y00009 [b]	[4.2.3.5.2-3]
Definitive Embryofetal Study	Rabbits	Oral	[redacted]	[redacted]Y00010 [b]	[4.2.3.5.2-4]

[a]:The first mention of the testing facility includes the location (all further mentions of a particular testing facility is the same location as that first mentioned).
[b]:Study report contains a GLP Compliance Statement
Note: The pharmacokinetic evaluation of glycerol phenylbutyrate includes the measurement of the parent compound, GPB, and its metabolites (4-phenylbutyric acid [PBA] phenylacetic acid [PAA], phenylacetylglutamine [PAGN], phenylacetylglycine [PAG], phenylbutyrylglycine [PBG], and phenylbutyrylglutamine [PBGN]). Plasma analysis for the parent compound (GPB) was performed in the single dose studies in rats ([redacted]10001 and [redacted]U0011) and cynomologus monkeys ([redacted]10003, [redacted]Y 002[redacted], [redacted]Y0008); and repeat dose studies in rats ([redacted]1002) and cynomologus monkeys ([redacted]2-105). Because GPB was below the limits of quantification (BQL) in these studies, plasma analysis was performed for only the metabolites of GPB in subsequent studies.

表 2.6.5-1　一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility [a]	Study Number	Location
Distribution					
Organ Distribution	Rats	Oral	[redacted] [a]	[redacted]U0011 [b]	[4.2.2.2-1]
Organ Distribution	Cynomolgus Monkeys	Oral	[redacted] [a]	[redacted]Y0008 [b]	[4.2.2.2-3]
Plasma Protein Binding	Mouse, Rat, Rabbit, Cynomolgus Monkey, and Human Plasma	*In vitro*	[redacted] [a]	[redacted]U0003 [b,c,d,e]	[4.2.2.3-1]
Metabolism					
In Vitro Metabolism	Mouse, rat, rabbit, dog, monkey and human hepatocytes	*In vitro*	[redacted] [a]	[redacted]J005 [b,c]	[4.2.2.4-1]
Pancreatic lipase activity against GPB	Recombinant human PTL, PLRP2, colipase and CEL purified from yeast	*In vitro*	[redacted] [a]	[redacted]2009	[4.2.2.4-2]
Induction of Drug Metabolizing Enzymes	Human hepatocytes	*In vitro*	[redacted] [a]	[redacted]U0004 [b,c,d]	[4.2.2.6-1]
Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes	Human liver microsomes	*In vitro*	[redacted] [a]	[redacted]U0005 [b,c,d]	[4.2.2.6-2]
In Vitro Enzymatic Hydrolysis of GPB	Human plasma Human liver microsomes Human intestinal microsomes Purified porcine lipase in simulated intestinal fluid	*In vitro*	[redacted] [a]	[redacted]3091[redacted]	[4.2.2.4-3] [4.2.2.4-4] [4.2.2.4-5] [4.2.2.4-6] [4.2.2.4-7]
In Vivo Metabolism	Rats	Oral	[redacted] [a]	[redacted]U0011 [b]	[4.2.2.2-1]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted] [a]	[redacted]Y0008 [b]	[4.2.2.2-3]
Excretion	Rats	Oral	[redacted] [a]	[redacted]U0011 [b]	[4.2.2.2-1]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted] [a]	[redacted]Y 002[redacted] [b]	[4.2.2.2-2]
	Cynomolgus monkeys	Oral	[redacted] [a]	[redacted]Y0008 [b]	[4.2.2.2-3]
Other					
Hydrolysis of GPB and　不純物I及びJ*	Simulated intestinal fluid	*In vitro*	[redacted] [a]	[redacted]5195	[4.2.2.7-1]

[a]:The first mention of the testing facility includes the location (all further mentions of a particular testing facility is the same location as that first mentioned).
[b]:Study report contains a GLP Compliance Statement
[c]:Test article consisted of 4-phenylbutyric acid (PBA)
[d]:Test article consisted of phenylacetic acid (PAA)
[e]:Test article consisted of phenylacetylglutamine (PAGN)

*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5-2　分析方法及びバリデーション試験

GLP Laboratory	Type of Testing	Validation Report Number	Study Number
[redacted]	Rat and Monkey Plasma and Urine	Rat plasma: [redacted] Rat urine: [redacted] Monkey plasma: [redacted] Monkey urine: [redacted]	[redacted Y 002 redacted] [redacted 10001] [redacted 10003]
[redacted]	Mouse, Rat, Rabbit, and Monkey Plasma; Rat and Monkey Urine	Mouse plasma: [redacted] Rat plasma: [redacted] Rat urine: [redacted] Rabbit plasma: [redacted] Monkey plasma: [redacted] Monkey urine: [redacted]	[redacted 2-105] [redacted 10002] [redacted 10007] [redacted 10008] [redacted 10009] [redacted 10010] [redacted 71001] [redacted 10002] [redacted Y00008] [redacted Y00010] [redacted Y00011] [redacted U00007]
[redacted] (England)	Rat Plasma	[redacted]	[redacted U0010]
[redacted] (England)	Monkey Plasma	[redacted]	[redacted Y0008]

表 2.6.5-3　分析方法及びバリデーション試験（[redacted]：ラット・サル血漿中 GPB）

Validation Parameter [specification]	Rat [a]	Monkey [b]
QC Range (ng/mL)	10.4-362	10.4-362
SC Range (ng/mL)	10.0-502	10.0-502
LLOQ (ng/mL)	10.0	10.0
Avg. Drug Recovery	Could not be determined [c]	Could not be determined [c]
QC Intraday Precision Range (%CV) [<15%; < 20% at LLOQ]	2.66-6.18	2.19-7.11
QC Intraday Accuracy Range (%Diff) [± 15%; ± 20% at LLOQ]	95.1-114	92.7-102
QC Interday Precision Range (%CV) [<15%; < 20% at LLOQ]	4.1-7.16	4.07-5.91
QC Interday Accuracy Range (%Diff) [± 15%; ± 20% at LLOQ]	97.4-103	96.0-100
Benchtop Stability	18.5 h; 44 h	24 h
Freeze/Thaw Plasma Stability (-75°C)	5 cycles	5 cycles
Long-term Plasma Stability(-75°C)	5 d	8 months
Processed Sample Stability	19 h	24 h
Processed Batch Integrity	41 h	41 h
Dilution Integrity	3620 ng/mL diluted 10 and 25x	Not performed
Specificity	No interfering peaks	No interfering peaks

%CV=percent coefficient of variation, d=day(s), h=hour(s), LLOQ=lower limit of quantitation, QC=quality control, SC=standard curve
[a]:Validation Report [redacted]
[b]:Validation Report [redacted]
[c]:It was not possible to directly spike the matrix rat or monkey plasma due to the high rate of decomposition

表 2.6.5-4　分析方法及びバリデーション試験（[redacted]：ラット・サル血漿中代謝物）

Validation Parameter	Rat			Monkey			
	PBA [a,b]	PAA [a,b]	PAG [c]	PBA [d]	PAA [d]	PAGN [d]	PBGN [d]
QC Range (µg/mL)	0.986 – 98.6	0.990 – 99.0	1.0 – 100	0.993 – 89.4	0.992 – 89.3	1.00 – 90.2	1.03 – 92.4
SC Range (µg/mL)	0.86 – 98.6	0.990 – 99.0	1.00 – 100	0.986 – 98.6	0.990 – 99.0	0.993 – 99.3	0.991 – 99.1
LLOQ [e] (µg/mL)	1	1	1	1	1	1	1
QC Interday Precision Range (%CV)	4.14 – 8.07	5.31 – 9.10	4.02 – 8.68	5.25 – 6.78	2.19 – 9.00	6.79 – 8.97	5.02 – 8.99
QC Interday Accuracy Range (%Diff)	97.0 – 108	94.5 – 105	97.8 – 104	97.7 – 111	90.6 – 102	98.5 – 105	100 – 105
QC Intraday Precision Range (%CV)	2.16 – 8.23	2.29 – 9.74	2.02 – 12.7	2.56 – 7.88	1.01 – 8.82	1.36 – 14.4	2.37 – 9.05
QC Intraday Accuracy Range (%Diff)	90.2 – 116	88.2 – 111	102 – 115	94.9 – 113	88.9 – 111	93.7 – 113	93.1 – 115
Benchtop Stability	7 h	7 h	6 h	5.5 h	5.5 h	5.5 h	5.5 h
Freeze/Thaw Plasma Stability (-75°C)	3 cycles	3 cycles	5 cycles	3 cycles	3 cycles	3 cycles	3 cycles
Long-Term Plasma Stability (frozen)	3 months	3 months	Not performed	6 months	6 months	Not verified [e]	Not verified [e]
Dilution Integrity	Not performed	Not performed	Not performed	Not performed	Not performed	Not performed	Not performed
Specificity	No interfering peaks	No interfering peaks	No interfering peaks	No interfering peaks	No interfering peaks	No interfering peaks	No interfering peaks

d=day(s), GPB=glycerol phenylbutyrate, h=hour(s), LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, LLOQ=lower limit of quantitation, PAA=phenylacetic acid, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate,
PAG=phenylacetylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, QC=quality control, SC=standard curve

[a]:Validation Report [redacted]

[b]:Validation Report [redacted]

[c]:Validation Report [redacted]

[d]:Validation Report [redacted]

[e]:Due to values obtained higher than the acceptance criteria (2/3 of QCs at each level within 85-115% of the nominal concentration), the stability of PAGN and PBGN could not be verified.

表 2.6.5-5　分析方法及びバリデーション試験（[redacted]：マウス・ラット・サル血漿中 GPB）

Validation Parameter	Mouse [a]	Rat [b]	Monkey [c]
	GPB		
QC Range (ng/mL)	2.5 – 45 in acetonitrile (equivalent to 5 – 90 in plasma)		
SC Range (ng/mL)	2.5 – 50 in acetonitrile (equivalent to 5 – 100 in plasma		
LLOQ [d] (ng/mL)	2.5 – 50 (equivalent to 5 – 100 in plasma)		
Avg. Drug Recovery	60.8%	60.8%	56.9%
Avg. IS Recovery	81.4	84.3%	82.2%
QC Intraday precision range (%CV)	4.6 – 8.2	3.9 – 9.9	9.0 – 12.5
QC Intraday Accuracy range (%Diff)	-7.85 – 3.9	-3.7 to -1.2	-4.0 – 8.5
Stock Solution Solvent	Acetonitrile		
Master Stock Stability in Acetonitrile (-20°C/RT)	149 d / 7 h	149 d / 7 h	149 d / 7 h
Autosampler Stability (RT)	140 h	140 h	140 h
Benchtop Stability	5 h	5 h	5 h
Freeze/thaw plasma stability (-70°C)	10 cycles	10 cycles	10 cycles
Long-term Plasma Stability(-70°C)	Not established; terminated	889 d	338 d
Dilution Integrity	200 ng/mL diluted 10 times		
Selectivity	<20% LLOQ for GPB; <5% for Diazepam-d_5		

%CV=percent coefficient of variation, d=day(s), GPB=glycerol phenylbutyrate , h=hour(s), IS=internal standard, LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, LLOQ=lower limit of quantitation, QC=quality control, RT=room temperature, SC=standard curve

[a]:Validation Report [redacted]

[b]:Validation Report [redacted]

[c]:Validation Report [redacted]

[d]:Data represents the lower limit of quantitation – the upper limit of quantitation

表 2.6.5-6 分析方法及びバリデーション試験（[redacted]：マウス・ラット・ウサギ・サル血漿中代謝物）

Validation Parameter	Mouse [a]			Rat [b]			Rabbit [c]			Monkey [d]		
	PBA	PAA	PAG	PBA	PAA	PAG	PBA	PAA	PAG	PBA	PAA	PAGN
QC Range (µg/mL)	1 – 90	1 – 90	1 – 90	1 – 90	1 – 90	0.997 – 89.818	1 – 90	1 – 90	1 – 90	1 – 90	1 – 90	1 – 90
SC Range (µg/mL)	1 – 100	1 – 100	1 – 100	1 – 100	1 – 100	0.998 – 99.822	1 – 100	1 – 100	1 – 100	1 – 100	1 – 100	1 – 100
LOQ [e] (µg/mL)	1 – 100	1 – 100	1 – 100	1 – 100	1 – 100	0.998 – 99.822	1 – 100	1 – 100	1 – 100	1 – 100	1 – 100	1 – 100
Avg. Drug Recovery	97.6%	91.2%	93.4%	90.5%	88.8%	92.4%	101%	99.7%	100.2%	96.0%	87.5%	85.5%
Avg. IS Recovery	84.0%	86.7%	76.8%	101%	100%	100.9%	90.6%	90.0%	84.5%	104.3%	104.4%	106.1%
QC Intraday precision range (%CV)	2.0 – 3.8	1.0 – 1.9	4.1 – 8.2	6.9 – 13.1	5.4 – 12.2	6.2 – 10.8	2.6 – 5.5	2.8 – 5.3	2.3 – 7.8	3.0 – 5.8	1.3 – 1.7	1.4 – 4.3
QC Intraday Accuracy range (%Diff)	0.8 – 5.7	-2.3 – 6.1	-7.8 – 10.9	-11.1 – -5.3	-12.4 – -6.2	-10.3 – -0.7	-4.4 – 9.3	-4.8 – 5.3	-10.7 – 11.2	-2.0 – 5.3	-0.6 – 10.9	-7.4 – 1.3
Stock Solution Solvent	methanol			methanol			methanol			methanol		
Master Stock Stability (-20°C/RT)	345d/ 18h	194d/ 20.5h	194d/ 20.5h	345d/ 18h	194d/ 20.5h	406d/ 20.5h	345d/ 18h	499d/ 20.5h	406d/ 20.5h	345d/ 18h	194d/ 20.5h	555d/ 20.5h
Autosampler Stability (RT)	259h			325h			325h			325h		
Refrigerated plasma Stability	22h			7h			7h			19h		
Freeze/thaw plasma stability (-70°C)	10 cycles			10 cycles			11 cycles			10 cycles		

表 2.6.5-6　分析方法及びバリデーション試験（[redacted]：マウス・ラット・ウサギ・サル血漿中代謝物）（続き）

Validation Parameter	Mouse [a]			Rat [b]			Rabbit [c]			Monkey [d]		
	PBA	PAA	PAG	PBA	PAA	PAG	PBA	PAA	PAG	PBA	PAA	PAGN
Long-term Plasma Stability (-70°C)	295d		547d		547d		470d		286d		513d	
Dilution Integrity	200 µg/mL diluted 20 times											
Selectivity	< or ≤20% LLOQ for analyte; < or ≤5% for IS											

%CV=percent coefficient of variation, d=day(s), h=hour(s), IS=internal standard, LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, LOQ=limit of quantitation, PAA=phenylacetic acid, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PAG=phenylacetylglycine,
PBGN=phenylbutyrylglutamine, QC=quality control, RT=room temperature, SC=standard curve

[a]:Validation Report [redacted]

[b]:Validation Report [redacted]

[c]:Validation Report [redacted]

[d]:Validation Report [redacted]

[e]:Data represents the lower limit of quantitation – the upper limit of quantitation

表 2.6.5-7　分析方法及びバリデーション試験（[redacted]：サル血漿中 GPB 及び代謝物）

Validation Parameter	Monkey Plasma						
Analyte:	GPB	PBA	PBG	PBGN	PAA	PAG	PAGN
SC Range [a] (µg/mL)	5 to 100 µg/mL	1 to 100 µg/mL	1 to 100 µg/mL	1 to 100 µg/mL	1 to 100 µg/mL	1 to 100 µg/mL	1 to 100 µg/mL
QC Range (µg/mL)	5 to 80 µg/mL	1 to 90 µg/mL	1 to 90 µg/mL	1 to 90 µg/mL	1 to 90 µg/mL	1 to 90 µg/mL	1 to 90 µg/mL
QC Intraday Precision (%CV)	2.6 to 10.9	2.2 to 19.5	0.6 to 11.3	1.7 to 9.9	1.1 to 10.4	2.4 to 9.2	1.5 to 9.5
QC Intraday Accuracy (%CV)	-11.6 to 19.4	-0.3 to 16.0	-8.2 to 15.0	-5.1 to 11.0	-2.0 to 19.0	-2.0 to 13.0	-9.2 to 8.0
LLOQ	5 ng/mL	1 µg/mL	1 µg/mL	1 µg/mL	1 µg/mL	1 µg/mL	1 µg/mL
Matrix Effects [b]	Negligible	Negligible	Negligible	Negligible	Negligible	Negligible	Negligible

%CV=percent coefficient of variation, d=day(s), GPB=glycerol phenylbutyrate , h=hour(s), IS=internal standard, LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, LLOQ=lower limit of quantitation, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, QC=quality control,
RT= room temperature, SC=standard curve
[a]:Also called calibration range in validation study report
[b]:The effect of variations in plasma from 6 different monkeys on the reliability of the method

Validation Report [redacted] (GPB)
Validation Report [redacted] (GPB metabolites)

表 2.6.5-8　分析方法及びバリデーション試験（[redacted]：ラット・サル尿中代謝物）

Validation Parameter	Rat			Monkey		
	PBA [a, d]	PAA [a, d]	PAG [b]	PBA [c]	PAA [c]	PAGN [c]
QC Range (µg/mL)	0.993-89.4	0.992-89.3	5.02-70.2	0.993-89.4	0.992-89.3	1.00-90.2
SC Range (µg/mL)	0.986-98.6	0.990-99.0	5.01-100	0.986-98.6	0.990-99.0	0.993-99.3
LOQ [c] (µg/mL)	1	1	5	1	1	1
QC Intraday Precision Range (%CV)	1.86-12.3	1.66-12.6	2.95-12.9	2.96-9.79	1.38-6.36	1.37-17.8
QC Intraday Accuracy range (%Diff)	86.5-104	90.7-109	84.2-107	90.9-108	86.8-111	84.6-103
QC Interday Precision range (%CV)	3.71-11.4	4.69-11.7	6.09-10.70	5.01-10.4	2.79-8.14	4.67-13.8
QC Interday Accuracy range (%Diff)	96.3-99.4	98.6-102	94.0-96.0	94.1-102	88.3-104	86.7-98.6
Benchtop Stability	7h		6h	6.5h		
Freeze/Thaw Plasma Stability (-75°C)	3 cycles		5 cycles	3 cycles		
Long-Term Urine Stability (-75°C)	75d		No data reported	No data reported		
Dilution Integrity	Not performed			Not performed		
Specificity	PAA and PAG were detectable in commercial lots of rat urine. Rat urine was stripped to remove PAA and PAG before preparation of standards and QC samples. After stripping no interfering peaks were seen.			PAA and PAGN were detected in the commercial lots of monkey urine. Urine was stripped to remove the endogenous compounds before use. After stripping no interfering peaks were seen.		

%CV=percent coefficient of variation, d=day(s), h=hour(s), IS=internal standard, LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, LOQ=limit of quantitation, PAA=phenylacetic acid, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PAG=phenylacetylglycine, QC=quality control, RT=room temperature, SC=standard curve

[a]:Validation Report [redacted]

[b]:Validation Report [redacted]

[c]:Validation Report [redacted]

[d]:Validation Report [redacted]

表 2.6.5-9　分析方法及びバリデーション試験（[redacted]：ラット・サル尿中代謝物）

Validation Parameter	Rat[a]			Monkey[b]		
	PBA	PAA	PAG	PBA	PAA	PAGN
QC Range (µg/mL)	1 – 90	1 – 90	100 – 9000	1 – 90	1 – 90	1 – 90
SC Range (µg/mL)	1 – 100	1 – 100	100 – 10000	1 – 100	1 – 100	1 – 100
LOQ[c] (µg/mL)	1 – 100	1 – 100	100 – 10000	1 – 100	1 – 100	1 – 100
Avg. Drug Recovery	64.9%	95.3%	84.1%	81.8%	89.1%	84.2%
Avg. IS Recovery	91.8%	89.8%	105.2%	93.0%	92.6%	97.3%
QC Intraday precision range (%CV)	1.6 – 5.8	1.7 – 4.0	2.6 – 3.8	3.4 – 6.1	1.8 – 8.8	3.6 – 9.1
QC Intraday Accuracy range (%Diff)	-0.6 – 7.3	1.4 – 6.1	-11.2 – 2.3	-13.9 - -2.3	-2.6 – 0.1	-1.1 – 4.0
Stock Solution Solvent	Methanol			Methanol		
Master Stock Stability (-20°C/RT)	345d / 18h	194d / 20.5h	206d / 20.5	345d / 18h	194d / 20.5h	343d / 20.5h
Autosampler Stability (RT)	261h			261h	261h	225h
Benchtop Stability	7.5h			22h		
Freeze/thaw plasma stability (-70°C)	10 cycles			10 cycles		
Long-term Urine Stability (-70°C)	Terminated due to instability					
Dilution Integrity	200 µg/mL diluted 20 times		10000 µg/mL diluted 20 times	200 µg/mL diluted 20 times		
Selectivity	≤20% LLOQ for analyte; ≤5% for IS		≤20% LLOQ for analyte; ≤5% for IS	<20% LLOQ for analyte; <5% for IS		

%CV=percent coefficient of variation, d=day(s), GPB=glycerol phenylbutyrate, h=hour(s), IS=internal standard, LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, LOQ=limit of quantitation, PAA=phenylacetic acid,
PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PAG=phenylacetylglycine, QC=quality control, RT=room temperature, SC=standard curve
[a]:Validation Report [redacted]
[b]:Validation Report [redacted]
[c]:Data represents the lower limit of quantitation – the upper limit of quantitation

表 2.6.5-10 分析方法及びバリデーション試験（[redacted]：ラット血漿中代謝物）

Validation Parameter	Rat Plasma		
Analyte:	PAA	PAG	PBA
SC Range [a] (µg/mL)	1.00 to 100 µg/mL	1.00 to 100 µg/mL	1.00 to 100 µg/mL
QC Range (µg/mL)	3.00 to 90 µg/mL	3.00 to 90 µg/mL	3.00 to 90 µg/mL
QC Intraday Precision (%CV)	1.8-5.4	2.4-5.3	1.3-8.6
QC Intraday Accuracy (%CV)	0.3-9.3	.-5.3-7.0	-3.0-8.0
LLOQ	1.00 µg/mL	1.00 µg/mL	1.00 µg/mL
Matrix Effects [b]	Negligible	Negligible	Negligible

%CV=percent coefficient of variation, d=day(s), h=hour(s), IS=internal standard, LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, LLOQ=lower limit of quantitation, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PBA=phenylbutyrate, QC=quality control, RT= room temperature,
SC=standard curve
[a]:Also called calibration range in validation study report
[b]:The effect of variations in plasma from 6 different monkeys on the reliability of the method Validation Report [redacted]

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

表 2.6.5-11 ラットに GPB を単回投与した後の吸収（[redacted]10001）

Toxicokinetic Data from the Single Dose Toxicity Study in Rats							**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
							Location in CTD: ［4.2.3.1-1］							
							Study No. [redacted]**10001**							
Species:	Rats													
Number of animals:	9/sex/group													
Feeding condition:	Fasted													
Vehicle/Formulation:	Corn oil/GPB formulations were volume/volume (test article/vehicle) mixtures													
Method of Admin.:	Oral gavage													
Dose:	0 (corn oil), 0.45, 0.65, 1, 1.2, 1.5, 2.5, and 5 g/kg													
Sample:	Plasma													
Analyte:	(GPB, 不純物N+O*, 不純物K+L*, PAGN, PBGN, PBG) [a], PBA, PAA, PAG													
Assay:	LC-MS/MS													
Dose (g/kg):	**0.45**		**0.65**		**0.9**		**1.2**		**1.5**		**2.3**		**4.5**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
PK parameters:	**PBA**													
AUC last (hr·µg/mL)	436.2	232.0	524.4	874.9	1490.5	1333.0	1429.9	1419.3	3985.3	2481.5	17352.0	6887.5	890.7	2494.2
Cmax (µg/mL)	199.8	116.8	336.7	432.3	470.7	616.0	295.7	400.0	666.7	461.3	1387	932.7	722.0	734.3
Tmax (hr)	1	1	1	1	1	1	2	1	4	1	8	2	2	2
Clast (µg/mL)	3.1	0.9	15.0	9.1	5.1	3.9	6.4	9.1	7.7	36.6	7.4	52.0	722.0	728.3
T last (hr)	12	12	12	12	24	12	24	24	24	24	24	24	2	4
T1/2 (hr)	1.85	1.77	2.70	1.96	3.49	1.42	4.00	4.04	3.19	33.63	n/a	6.32	n/a	n/a
	PAA													
AUC last (hr·µg/mL)	508.4	406.7	1375.6	1355.7	3214.6	4150.7	6842.0	8211.9	9666.9	6497.9	28985.9	20560.0	139.7	889.2
Cmax (µg/mL)	60.3	67.4	168.6	198.7	300.6	718.0	454.1	684.0	688.5	351.0	2010.0	1530.0	173.4	562.0
Tmax (hr)	2	4	8	4	8	12	24	24	24	24	8	12	2	4
Clast (µg/mL)	3.6	39.5	79.7	26.3	14.5	718.0	454.1	684.0	688.5	351.0	943.0	746.0	173.4	562.0
T last (hr)	12	8	12	12	24	12	24	24	24	24	24	24	2	4
T1/2 (hr)	2.76	n/a	n/a	2.74	3.63	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.5-11 ラットに GPB を単回投与した後の吸収（[redacted]10001）（続き）

Toxicokinetic Data from the Single Dose Toxicity Study in Rats							**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
							Location in CTD: 4.2.3.1-1							
							Study No. [redacted]10001							
Dose (g/kg):	**0.45**		**0.65**		**0.9**		**1.2**		**1.5**		**2.3**		**4.5**	
Gender:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	PAG													
AUC last (hr·µg/mL)	83	132	142	159	324	179	382	288	295	387	2298	3054	18	58
Cmax (µg/mL)	10.0	20.0	22.2	17.5	18.0	16.8	24.9	30.3	21.9	34.9	185.2	305.0	14.4	32.3
Tmax (hr)	1	2	2	1	8	4	1	4	24	24	8	12	1	4
Clast (µg/mL)	4.3	1.3	10.2	10.3	7.1	15.7	18.3	16.0	21.9	34.9	40.6	52.6	7.1	32.3
T last (hr)	12	12	12	12	24	12	24	24	24	24	24	24	2	4
T1/2 (hr)	10.9	2.1	10.0	17.7	20.8	87.2	158.8	55.2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Additional Information:														

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, n/a=not available, PAA= phenylacetic acid, PAGN= phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN= phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.

[a]:Plasma concentrations for GPB, 不純物N+O* , 不純物K+L* and minor metabolites, PAGN, PBGN and PBG were less than the level of quantitation (<BLQ); therefore, values for these impurities/metabolites are not reported in this tabulated summary.

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.5-12　ラットに GPB を単回投与（高用量）した後の吸収（[redacted]U0011）

					Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)			
					Location in CTD: ［4.2.2.2-1］			
					Study No. [redacted]**U0011**			
Species	Sprague-Dawley Rats							
Number of animals:	12/sex							
Feeding condition:	Fed							
Vehicle/Formulation:	None							
Method of Admin.:	Oral Gavage							
Dose (mg/kg):	650 (Males), 900 (Females)							
Sample:	Plasma							
Assay:	LSC		LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Analyte:	**Radioactivity**		**PAA**		**PAG**		**PBA**	
PK parameters: [a]	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (µg/mL)	691	1200	250	574	42.0	38.2	301	582
T_{max} (h)	2	2	2	6	1	4	1	2
AUC_{0-24} (µg·h/mL)	4080	8940	1720	4840	430	446	693	1620
AUC_t (µg·h/mL)	4110	9080	1410	3820	369	446	688	1620
AUC_{all} (µg·h/mL)	4110	9080	1720	4840	430	468	693	1640
AUC (µg·h/mL)	4140 [b]	9300 [b]	3010 [b]	4650 [b]	435 [b]	457	689	1630 [b]
k (1/h)	0.0230 [b]	0.0112 [b]	0.0906 [b]	0.2007 [b]	0.1749 [b]	0.1683	0.6020	0.1872 [b]
$T_{1/2}$ (h)	30.1 [b]	62.1 [b]	7.7 [b]	3.5 [b]	4.0 [b]	4.1	1.2	3.7 [b]

µg=micrograms, AUC=area under the curve, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, f=female, GPB=glycerol phenylbutyrate , h=hours, k=first order elimination rate constant, kg=kilograms, LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass- spectrometry, LSC =Liquid scintillation counting, m=male, mg=milligrams, mL=milliliter, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PBA=phenylbutyrate, T_{max}=time of maximum concentration, $T_{1/2}$= half-time to reach maximum plasma concentration.
[a]:Units for radioactivity are µg equivalents GPB/mL
[b]:Value is only an estimate as the data did not meet all the acceptance criteria described in Data Processing

表 2.6.5-13　サルに GPB を単回投与した後の吸収（[redacted]Y 002[redacted]）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB), Sodium Phenylbutyrate [a]												
	Location in CTD: ［4.2.2.2-2］												
	Study No. [redacted]Y 002[redacted]												
Species	Cynomolgus monkey			Cynomolgus monkey			Cynomolgus monkey			Cynomolgus monkey			
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3			M/3			M/3			M/3			
Feeding condition:	Fasted [b]			Fasted [b]			Fasted [b]			Fasted [b]			
Vehicle/Formulation:	GPB API			80% GPB in corn oil			95% GPB in corn oil			NaPBA			
Method of Administration:	Oral gavage			Oral gavage			Oral gavage			Oral gavage			
Dose (mg/kg):	600 mg PBA equivalents/kg			600 mg PBA equivalents/kg			600 mg PBA equivalents/kg			600 mg PBA equivalents/kg			
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum):	Plasma			Plasma			Plasma			Plasma			
Assay:	LC-MS/MS			LC-MS/MS			LC-MS/MS			LC-MS/MS			
Analyte [c]:	PBA	PAA	PAGN	PBA	PAA	PAGN	PBA	PAA [d]	PAGN	PBA	PAA	PAGN	PBG
PK parameters:													
C_{max} (µg/mL)	23.3	38.5	10.6	27.5	15.2	10.5	8.94	1.04	3.78	269	60	7.63	3.67
T_{max} (hours) (median value)	2	8	12	1	2	4	2	2	1.5	0.5	8	8	0.5
AUC_{24} (µg·h/mL)	210	483	161	118	55.4	72.7	70.2	-	35.6	259	629	78.7	3.84

Additional Information: GPB, 不純物K+L* and 不純物N+O* were also measured in plasma [c]. GPB was quantifiable in a single plasma sample from one animal only (13.0 µg/mL at 1 hour after administration of GPB (80%) only). Concentrations of the 不純物K+L及び不純物N+O* degradants were BQL in all samples analyzed.

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, NaPBA=sodium phenybutyrate, PAA= phenylacetic acid, PAGN= phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, T_{max}=time of maximum concentration.

[a]:Test article referred to glyceryl tri-(4-phenylbutyrate) and 4-phenylbutyrate, sodium salt (PB) in study report

[b]:Seven hours before dosing

[c]:Plasma analytes included GPB, 不純物N+O及び不純物K+L* (quantified in 1 hour and 2 hour plasma samples only [not assayed in urine]) and the following metabolites: PBA, PAA, PAG, PAGN, PBGN and PBG. GPB was quantifiable in a single plasma sample from one animal only (13.0 µg/mL at 1 hour after administration of GT4P (80%) only). Concentrations of the GPB, 不純物N+O及び不純物K+L* , PAG, and PBGN were below the limits of quantification in all samples analyze. These and the other minor metabolite, PBG, are not reported in this tabulated summary.

[d]:Data for a single animal

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.5-14　サルに ^{14}C-GPB を単回した投与後の吸収（[redacted]Y0008）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)			
	Location in CTD: ［4.2.2.2-3］			
	Study No. [redacted]Y0008			
Species	Cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis)*			
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3			
Feeding condition:	Fasted (7 hours prior to dosing)			
Vehicle/Formulation:	None			
Method of Administration:	Oral gavage			
Dose (mg/kg):	600 mg PBA equivalents/kg			
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum):	Plasma			
Analyte [a]:	^{14}C-radioactivity	PBA	PAA	PAGN
Assay:	LSC	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
PK parameters:				
C_{max} (µg/mL or µg equivalents PBA/mL)	883	52.2	114	31.6
T_{max} (hours)	8	1.5	8	8
AUC_t (µg.h/mL or µg equivalents PBA.h/mL)	11700	588	1360	930
AUC_{168} (µg.h/mL or µg equivalents PBA.h/mL)	11800	733	1520	940

Additional Information:
Parent GPB detected at a single timepoint (1 h) in a single animal.
As a proportion of total radioactivity PBA, PAA and PAGN represented 9.0%, 11.1% and 10.6%, respectively. T_{max} is the median value

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PAA= phenylacetic acid, PAG=phenylacytlglycine, PAGN= phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN= phenylbutyrylglutamine, T_{max}=time of maximum concentration.
[a]:Plasma analytes included GPB, and the following metabolites: PBA, PAA, PAG, PAGN, PBGN and PBG. Concentrations of the GPB (except a single timepoint at 1h), PAG, PBG (except a single time point (1.5h) and PBGN were below the limits of quantification in all samples analyze. These and the other minor metabolite, PBG, are not reported in this tabulated summary.

表 2.6.5-15　サルに GPB を単回投与（高用量）した後の吸収（[redacted]U0007）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Location in CTD: ［4.2.2.2-4］
	Study No. [redacted]U0007
Species	Cynomolgus monkey
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3
Feeding condition:	Fasted (animals received treatment 1 hour before feeding)
Vehicle/Formulation:	None
Method of Administration:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	600 mg PBA equivalents/kg
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum):	Plasma
Analyte:	PBA, PAA, PAGN
Assay:	LC-MS/MS

Batch	Analyte [c]	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h) [a]	AUC_t (µg·h/mL)	AUC_{all} (µg·h/mL)	AUC (µg·h/mL)	k (1/h)	$T_{1/2}$ (h) [b]
XA210B	PBA	99.8	1.5	783	808	823	0.1147	6.0
LTPU1A1004		133	1.5	889	1010	-	-	-
30004507		90.6	2.0	793	931	893	0.1359	5.1
XA210B	PAA	261	8	2630	2640	2630	0.4666	1.5
LTPU1A1004		360	8	5100	5110	5100	0.3539	2.0
30004507		239	4	2770	3090	4280	0.3489	2.0
XA210B	PAGN	67.3	4	1190	1190	-	-	-
LTPU1A1004		83.9	8	1530	1530	1950	0.0541	12.8
30004507		67.2	12	1260	1260	1470	0.0816	8.5

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate, k=first order elimination rate constant, LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PAA=phenylacetic acid, PAGN= phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, T_{max}=time of maximum concentration.
[a]:Value is the median
[b]:Calculated as ln2/mean k
[c]:No reliable bioanalytical data for GPB was obtained during this study and as such no pharmacokinetic evaluation of the un-metabolized test substance could be made

表 2.6.5-16　サルに GPB を単回投与した後の吸収（[redacted]10003）

Toxicokinetic Data from the Single Dose Toxicity Study in Monkeys					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**					
					Location in CTD: ［4.2.3.1-2］					
					Study No. [redacted]**10003**					
Species:	Monkeyss									
Number of animals:	1/sex/group									
Feeding condition:	Fasted									
Vehicle/Formulation:	Corn oil/GPB formulations were volume/volume (test article/vehicle) mixtures									
Method of Admin.:	Nasogastric intubation									
Dose:	0 (corn oil), 0.45, 0.65, 0.9, 1.2, 1.8, 2.4, 3.5, 4.5 and 6.5 g/kg									
Sample:	Plasma									
Analyte:	(GPB, 不純物N+O*, 不純物K+L*, PAGN, PBGN, PBG) [a], PBA, PAA, PAG									
Assay:	LC-MS/MS									
Dose (g/kg):	**0.45**	**0.65**	**0.9**	**1.2**	**1.8**	**2.4**	**3.5**	**4.5**	**6.5**	**6.5**
PK parameters:	**PBA - Male**									
AUC last (hr·µg/mL)	359.0	386.5	663.4	460.8	852.2	552.1	934.8	638.4	1133.7	903.2
Cmax (µg/mL)	46.9	65.9	67.4	69.2	114.0	75.0	96.1	96.8	108.0	92.5
Tmax (hr)	1	1	4	1	6	4	2	1	2	1
Clast (µg/mL)	6.6	3.1	14.1	7.9	27.5	13.3	43.4	18.1	16.3	16.9
T1/2 (hr)	12.5	6.5	18.8	7.4	17.0	9.8	16.9	9.1	10.3	10.8
	PBA -Female									
AUC last (hr·µg/mL)	149.8	304.4	316.7	508.2	518.3	580.4	891.6	884.5	997.7	949.1
Cmax (µg/mL)	40.1	68.0	48.2	80.3	80.0	65.8	47.8	57.1	209.0	331.0
Tmax (hr)	1	1	4	2	2	6	4	6	2	1
Clast (µg/mL)	1.1	3.7	3.9	2.7	11.1	10.7	25.1	36.2	29.1	13.9
T1/2 (hr)	4.7	2.5	6.3	5.6	8.0	8.7	23.7	31.7	11.0	6.0

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.5-16　サルに GPB を単回投与した後の吸収（[redacted]10003）（続き）

Toxicokinetic Data from the Single Dose Toxicity Study in Rats	**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**									
	Location in CTD: 4.2.3.1-2									
	Study No. [redacted]10003									
	PAA- Male									
AUC_{last} (hr·µg/mL)	1899.0	2179.0	5040.8	4684.2	8784.6	8507.6	6368.2	6245.2	27049.0	6544.9
C_{max} (µg/mL)	150.0	199.0	550.0	379.0	517.0	472.0	382.0	527.0	1740.0	587.0
T_{max} (hr)	8	6	4	8	12	12	4	6	12	4
C_{last} (µg/mL)	30.8	15.2	190.0	57.1	373.0	286.0	275.0	183.0	1090.0	212.0
$T_{1/2}$ (hr)	7.0	4.8	18.3	5.8	n/a	n/a	67.6	18.2	n/a	26.2
	PAA – Female									
AUC_{last} (hr·µg/mL)	334.9	859.3	1060.2	3421.7	2665.1	5080.4	5424.4	3810.4	3171.7	4852.0
C_{max} (µg/mL)	71.6	137.0	154.0	450.0	420.0	357.0	426.0	292.0	409.0	378.0
T_{max} (hr)	4	6	4	8	6	12	6	12	2	6
C_{last} (µg/mL)	22.2	25.2	34.3	340.0	356.0	1.1	78.5	69.7	26.1	61.6
$T_{1/2}$ (hr)	2.4	2.4	2.8	n/a	72.7	n/a	7.4	n/a	5.1	6.8
	PAGN - Male									
AUC_{last} (hr·µg/mL)	230.2	324.2	503.3	457.7	563.7	671.0	878.9	750.6	1390.4	790.1
C_{max} (µg/mL)	11.2	14.8	30.0	26.6	30.0	47.4	57.4	82.5	69.6	55.4
T_{max} (hr)	8	6	4	2	24	4	24	4	12	12
C_{last} (µg/mL)	10.7	14.6	21.8	18.5	30.0	30.3	57.4	30.9	49.8	11.2
$T_{1/2}$ (hr)	n/a	n/a	222.4	79.6	n/a	42.7	n/a	19.6	n/a	n/a
	PAGN Female									
AUC_{last} (hr·µg/mL)	93.8	171.6	288.8	373.8	374.3	510.7	603.5	949.4	1379.0	381.7
C_{max} (µg/mL)	9.7	16.8	40.4	24.8	23.4	34.5	45.8	89.5	161.0	19.8
T_{max} (hr)	8	2	4	2	4	8	12	24	2	4
C_{last} (µg/mL)	3.4	13.3	1.3	1.3	2.6	2.6	15.2	89.5	29.8	12.3
$T_{1/2}$ (hr)	n/a	26.5	4.4	3.7	5.0	4.1	n/a	n/a	29.1	40.6

Additional Information: Plasma concentrations for GPB, 不純物N+O及び不純物K+L* and the minor metabolites, PAGN, PBGN and PBG were less than the level of quantitation (<BLQ).

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, n/a=not available, PAA=phenylacetic acid, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.

[a]:Plasma concentrations for GPB, 不純物N+O及び不純物K+L* PAG, PBGN and PBG were less than the level of quantitation (BLQ); therefore, values for these metabolites are not reported in this tabulated summary.

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

表 2.6.5-17 マウスに GPB を 13 週間投与した後の吸収（[redacted]10008）

Toxicokinetic Data from the 13-Week Toxicity Study in Mice					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: ［4.2.3.2-3］							
					Study No. [redacted]10008							
Species:	Mice											
Number of animals:	36/sex/group											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/Formulation:	Corn Oil											
Method of Admin.:	Oral											
Sample:	Plasma											
Analyte:	PBA, PAA, PAG, (PBG, PBGN, PAGN) [a]											
Assay:	LC/MS/MS											
Dose (g/kg):	**0.65**				**0.90**				**1.2**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 90**		**Day 0**		**Day 90**		**Day 0**		**Day 90**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PBA**											
AUC_{last} (hr·µg/mL)	119.0	220.9	117.5	74.3	209.7	230.5	167.8	137.1	447.2	508.6	208.2	112.1
C_{max} (µg/mL)	102.2	142.6	60.1	31.2	124.5	66.0	123.1	61.0	189.2	103.9	135.5	48.1
T_{max} (hr)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
C_{last} (µg/mL)	1.0	15.9	5.4	7.8	0.8	0.5	3.9	6.1	0.7	1.8	2.6	5.8
T_{last} (hr)	8	8	8	8	8	24	8	8	24	24	8	8
$T_{1/2}$ (hr)	1.3	3.5	3.0	3.3	1.1	4.3	3.3	3.1	10.4	4.1	1.2	3.0

表 2.6.5-17 マウスに GPB を 13 週間投与した後の吸収（[redacted]10008）（続き）

Toxicokinetic Data from the 13-Week Toxicity Study in Mice					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: 4.2.3.2-3							
					Study No. [redacted]10008							
Dose (g/kg):	**0.65**				**0.90**				**1.2**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 90**		**Day 0**		**Day 90**		**Day 0**		**Day 90**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PAA**											
AUC $_{last}$ (hr·µg/mL)	429.0	1587.5	770.2	988.6	1268.0	1902.1	1165.4	1654.5	4217.6	9986.0	2338.3	2085.4
C_{max} (µg/mL)	180.3	417.5	211.6	327.2	275.3	552.1	338.9	388.1	503.9	789.6	640.9	546.3
T_{max} (hr)	1	2	1	2	2	2	1	1	2	4	2	2
C_{last} (µg/mL)	1.7	69.0	22.8	39.0	25.4	46.9	11.9	46.5	148.7	3.5	1.7	86.7
T $_{last}$ (hr)	6	8	8	8	24	8	8	8	24	24	8	8
$T_{1/2}$ (hr)	0.7	2.5	1.8	1.7	8.9	1.5	1.3	1.5	33.0	2.5	0.5	3.1
	PAG											
AUC $_{last}$ (hr·µg/mL)	604.0	166.9	233.0	145.5	2689.7	226.6	458.1	183.0	4373.8	490.0	783.0	224.0
C_{max} (µg/mL)	162.6	36.0	63.0	29.3	239.2	30.7	60.5	33.2	208.6	50.4	82.6	41.8
T_{max} (hr)	4	2	1	2	24	2	1	1	2	4	2	2
C_{last} (µg/mL)	0.4	13.9	19.7	13.2	239.2	1.1	0.6	13.2	192.6	5.3	1.2	15.7
T $_{last}$ (hr)	24	8	8	8	24	24	24	8	24	24	24	8
$T_{1/2}$ (hr)	4.0	4.4	4.2	4.8	NA	5.4	3.4	5.1	NA	7.7	3.6	5.0

Additional Information: None

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, NA: not applicable, PAA=phenylacetic acid, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PAG=phenylacetylglycine, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.
[a]:Plasma concentrations for PAGN, PBG and PBGN were either at or below the lowest detectable levels, no pharmacokinetic analysis was performed.

表 2.6.5-18　ラットに GPB を 7 日間反復投与したときの吸収（[redacted]U0011）

Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)

Location in CTD: ［ 4.2.2.2-1］

Study No. [redacted]**U0011**

Species	Sprague-Dawley Rats							
Number of animals:	9/sex							
Feeding condition:	Fed							
Vehicle/Formulation:	None							
Method of Admin.:	Oral Gavage							
Dose (mg/kg/day):	70 (Males), 100 (Females)							
Sample:	Plasma							
Assay:	LSC		LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Analyte:	**Radioactivity**		**PAA**		**PAG**		**PBA**	
PK parameters: [a]	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (µg/mL)	48.0	216	8.47	85.8	17.5	24.5	10.8	37.7
T_{max} (h)	1	2	2	2	1	2	1	0.5
AUC_{0-24} (µg·h/mL)	139	547	21.2	180	51.1	76.6	24.0	50.5
AUC_t (µg·h/mL)	158	598	12.7	94.6	50.0	74.0	22.7	38.5
AUC_{all} (µg·h/mL)	164	598	21.2	180	51.1	76.6	24.0	50.5
AUC (µg·h/mL)	220 [b]	846 [b]	-	-	51.6	77.6 [b]	24.6	54.2
k (1/h)	0.0091 [b]	0.0036 [b]	-	-	0.6407	0.5686 [b]	0.6775	0.7446
$T_{1/2}$ (h)	76.2 [b]	191.8 [b]	-	-	1.1	1.2 [b]	1.0	0.9

-=No data, µg=micrograms, AUC=area under the curve, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, f=female, GPB=glycerol phenylbutyrate , h=hours, k=first order elimination rate constant, kg=kilograms, LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass- spectrometry, LSC =Liquid scintillation counting, m=male, mg=milligrams, mL=milliliter, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PBA=phenylbutyrate, T_{max}=time of maximum concentration, $T_{1/2}$= half-time to reach maximum plasma concentration.

[a]:Units for radioactivity are µg equivalents GPB/mL

[b]:Value is only an estimate as the data did not meet all the acceptance criteria described in Data Processing

表 2.6.5-19　ラットに GPB を 7 日間反復投与（高用量）したときの吸収（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Location in CTD: ［ 4.2.2.2-1］
	Study No. [redacted]U0011

Species	Sprague-Dawley Rats							
Number of animals:	9/sex							
Feeding condition:	Fed							
Vehicle/Formulation:	None							
Method of Admin.:	Oral Gavage							
Dose (mg/kg/day):	650 (Males), 650/900 (Females) [a]							
Sample:	Plasma							
Assay:	LSC		LC-MS/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Analyte:	**Radioactivity**		**PAA**		**PAG**		**PBA**	
PK parameters: [b]	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
C_{max} (µg/mL)	533	778	316	423	41.4	56.4	181	254
T_{max} (h)	1	1	6	6	1	2	1	1
AUC_{0-24} (µg·h/mL)	4480	6500	2120	2490	377	646	418	438
AUC_t (µg·h/mL)	4770	7070	1770	2340	333	646	326	415
AUC_{all} (µg·h/mL)	4770	7070	2120	2490	377	666	418	438
AUC (µg·h/mL)	6790 [c]	8360 [c]	7550 [c]	2390	353 [c]	653	-	436 [c]
k (1/h)	0.0028 [c]	0.0078 [c]	0.0367 [c]	0.4720	0.3730 [c]	0.2135	-	0.2051 [c]
$T_{1/2}$ (h)	249.6 [c]	88.8 [c]	18.9 [c]	1.5	1.9 [c]	3.2	-	3.4 [c]

-=No data, µg=micrograms, AUC=area under the curve, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, f=female, GPB=glycerol phenylbutyrate , h=hours, k=first order elimination rate constant, kg=kilograms, LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass- spectrometry, LSC =Liquid scintillation counting, m=male, mg=milligrams, mL=milliliter, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine,, PBA=phenylbutrate, T_{max}=time of maximum concentration, $T_{1/2}$= half-time to reach maximum plasma concentration.
[a]:Female animals at the high dose included a nominal daily dose of 650 mg/kg from Days 1 to 3 followed by a 900 mg/kg daily dose from Days 4 to 7.
[b]:Units for radioactivity are µg equivalents GPB/mL
[c]:Value is only an estimate as the data did not meet all the acceptance criteria described in Data Processing

表 2.6.5-20 ラットに GPB を 14 日間反復投与したときの吸収（[redacted]10002）

Toxicokinetic Data from the 14-DayToxicity Study in Rats					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: ［4.2.3.2-4］							
					Study No. [redacted]**10002**							
Species:	Rats											
Number of animals:	9/sex/group											
Feeding condition:	Fasted 12 hours before											
Vehicle/Formulation:	Corn Oil											
Method of Admin.:	Oral											
Sample:	Plasma											
Analyte:	(GPB, PBG, PBGN, PAGN) [a], PBA, PAA, PAG											
Assay:	LC/MS/MS											
Dose (g/kg):	**0.65**				**0.90**				**1.2**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 13**		**Day 0**		**Day 13**		**Day 0**		**Day 13**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:						**PBA**						
AUC_{0-t} (hr·µg/mL)	507	567	124	141	794	784	143	329	1719	1607	178	175
C_{max} (µg/mL)	245	254	74.2	30.7	289	360	42.1	70.8	351	353	48.3	64.6
T_{max} (hr)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	4.0	2.0	2.0	2.0	1.0
C_{last} (µg/mL)	7.89	32.5	8.94	20.2	16.0	0.599	10.4	24.1	3.59	3.53	16.2	2.26
T_{last} (hr)	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	24.0	8.0	8.0	24.0	24.0	8.0	8.0
$T_{1/2}$ (hr)	1.6	ND[c]	ND[c]	ND[c]	1.7	3.5	ND[c]	ND[c]	3.9	ND[c]	ND[c]	1.6
						PAA						
AUC_{0-t} (hr·µg/mL)	966	891	751	507	2036	1355	1987	1355	2530	5346	2668	2734
C_{max} (µg/mL)	147	209	116	83.8	450	217	419	273	406	382	458	541
T_{max} (hr)	8.0	2.0	1.0	1.0	8.0	4.0	8.0	2.0	4.0	4.0	8.0	8.0
C_{last} (µg/mL)	147	30.2	114	67.9	450	189	419	178	397	104	458	541
T_{last} (hr)	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	24.0	8.0	8.0
$T_{1/2}$ (hr)	ND[c]	2.1	ND[c]	ND[c]	ND[c]	ND[c]	ND[c]	ND[c]	ND[c]	10.6	ND[c]	ND[c]

表 2.6.5-20 ラットに GPB を 14 日間反復投与したときの吸収（[redacted]10002）（続き）

Toxicokinetic Data from the 14-DayToxicity Study in Rats					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: 4.2.3.2-4							
					Study No. [redacted]10002							
Dose (g/kg):	**0.65**				**0.90**				**1.2**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 13**		**Day 0**		**Day 13**		**Day 0**		**Day 13**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PAG**											
AUC_{0-t} (hr·µg/mL)	237	236	524	282	529	512	808	894	630	516	1061	1041
C_{max} (µg/mL)	34.5	35.8	41.2	42.3	35.8	44.4	54.9	64.9	40.3	37.9	77.9	72.2
T_{max} (hr)	2.0	4.0	1.0	8.0	4.0	4.0	8.0	4.0	8.0	4.0	4.0	4.0
C_{last} (µg/mL)	26.7	24.6	0.495	42.3	0.749	1.98	0.659	0.373	7.18	12.0	1.28	1.73
T_{last} (hr)	8.0	8.0	24.0	8.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
$T_{1/2}$ (hr)	15.6	ND[c]	ND[c]	ND[c]	3.4	4.4	ND[c]	2.5	ND[c]	13.0	3.2	3.5
PK parameters:	**PAGN**											
AUC_{0-t} (hr·µg/mL)	b	b	2.35	0.000	b	b	8.66	0.799	b	b	11.1	6.75
C_{max} (µg/mL)	b	b	0.497	0.000	b	b	1.59	0.407	b	b	1.89	1.18
T_{max} (hr)	b	b	4.0	ND[c]	b	b	4.0	1.0	b	b	4.0	1.0
C_{last} (µg/mL)	b	b	0.430	ND[c]	b	b	1.35	0.392	b	b	1.26	1.12
T_{last} (hr)	b	b	8.0	ND[c]	b	b	8.0	4.0	b	b	8.0	8.0
$T_{1/2}$ (hr)	b	b	ND[c]	ND[c]	b	b	ND[c]	ND[c]	b	b	ND[c]	ND[c]

Additional Information: None.

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, NA: not applicable, ND=not determined, PAA= phenylacetic acid, PAG= phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN= phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration

[a]:Plasma concentrations for GPB, PBGN and PBG (except 1 sample for each rat on Day) were less than the level of quantitation (BLQ); therefore, values for these metabolites are not reported in this tabulated summary.

[b]:Toxicokinetics for PAGN at Day 0 were not analyzed, since most of the plasma concentrations were BQL.

[c]:Not determined, insufficient data to determine toxicokenitic parameters

表 2.6.5-21 ラットに GPB を 13 週間反復投与したときの吸収（[redacted]10009）

Toxicokinetic Data from the 13-Week Toxicity Study in Rats					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: ［4.2.3.2-5］							
					Study No. [redacted]10009							
Species:	Rats											
Number of animals:	9/sex/group											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/Formulation:	Corn Oil											
Method of Admin.:	Oral											
Sample:	Plasma											
Analyte:	PBA, PAA, PAG, (PBG, PBGN, PAGN) [a]											
Assay:	LC/MS/MS											
Dose (g/kg):	**0.65**				**0.90**				**1.2**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 87**		**Day 0**		**Day 87**		**Day 0**		**Day 87**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PBA**											
$T_{1/2}$ (hr)	2.68	1.63	3.71	4.83	1.67	3.30	4.50	5.12	13.62	3.86	4.45	4.15
T_{max} (hr)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
C_{max} (µg/mL)	410	345	47	107	412	387	25	110	505	523	64	125
T_{last} (hr)	24	12	24	24	12	24	12	24	24	24	24	12
C_{last} (µg/mL)	0.7	1.9	0.3	0.6	4.2	0.3	4.0	0.4	8.5	6.8	1.1	8.6
AUC_{last} (hr·µg/mL)	814	663	133	193	873	907	105	159	1831	1561	160	246
	PAA											
$T_{1/2}$ (hr)	8.03	9.05	1.86	5.24	8.04	7.68	6.94	4.67	6.10	3.04	4.38	7.37
T_{max} (hr)	4	8	6	4	8	12	8	4	12	6	6	4
C_{max} (µg/mL)	535	478	404	491	538	462	351	630	817	622	720	734
T_{last} (hr)	12	12	12	12	12	12	12	12	24	24	12	12
C_{last} (µg/mL)	272	157	41	160	413	462	143	182	14	19	279	354
AUC_{last} (hr·µg/mL)	3621	3627	2651	3448	4719	3939	3371	4579	11420	9689	5442	5932

表 2.6.5-21 ラットに GPB を 13 週間反復投与したときの吸収（[redacted]10009）（続き）

Toxicokinetic Data from the 13-Week Toxicity Study in Rats					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: 4.2.3.2-5							
					Study No. [redacted]10009							
Dose (g/kg):	**0.65**				**0.90**				**1.2**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 87**		**Day 0**		**Day 87**		**Day 0**		**Day 87**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PAG**											
$T_{1/2}$ (hr)	3.70	20.99	3.00	2.51	2.32	4.69	21.22	5.61	9.51	12.98	3.83	5.20
T_{max} (hr)	2	1	4	6	1	2	6	4	4	2	2	4
C_{max} (µg/mL)	40	31	50	44	42	33	48	57	37	31	83	68
T_{last} (hr)	24	12	12	24	24	24	12	48	24	24	24	48
C_{last} (µg/mL)	1.6	16.6	10.1	0.3	0.4	1.1	38.2	0.3	8.8	9.0	4.0	0.3
AUC_{last} (hr·µg/mL)	471	232	395	548	559	409	495	848	660	463	1044	1107

Additional Information: None.

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, NA: not applicable, ND=not determined, PAA= phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.
[a]:Plasma concentrations for PAGN, PBG and PBGN were either at or below the lowest detectable levels, no pharmacokinetic analysis was performed.

表 2.6.5-22 ラットに GPB を 26 週間反復投与したときの吸収（[redacted]71001）

Toxicokinetic Data from the 26-Week Toxicity Study in Rats					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: ［4.2.3.2-6］							
					Study No. [redacted]71001							
Species:	Rats											
Number of animals:	12/sex/group											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/Formulation:	Corn Oil											
Method of Admin.:	Oral											
Sample:	Plasma											
Analyte:	PBA, PAA, PAG, (PBG, PBGN, PAGN) [a]											
Assay:	LC/MS/MS											
Dose (g/kg):	**0.65**				**0.90**				**1.2**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 177**		**Day 0**		**Day 177**		**Day 0**		**Day 177**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PBA**											
$T_{1/2}$ (hr)	1.6	2.0	4.8	2.4	6.2	2.4	4.5	2.6	6.1	3.7	3.2	1.8
T_{max} (hr)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
C_{max} (µg/mL)	289.2	286.7	35.9	94.6	346.8	387.2	40.8	202.2	435.1	396.7	60.4	44.7
T_{last} (hr)	12	12	12	12	24	12	12	12	24	24	12	12
C_{last} (µg/mL)	2.0	2.7	4.5	4.5	2.7	14.7	8.7	8.3	3.4	5.6	2.7	0.8
AUC_{last} (hr·µg/mL)	597.6	461.1	171.5	230.3	799.4	808.8	187.2	320.0	1325.8	1234.5	177.6	102.4
	PAA											
$T_{1/2}$ (hr)	2.6	4.8	0.6	2.4	3.5	6.6	2.4	0.8	2.5	4.0	10.9	8.0
T_{max} (hr)	6	6	4	2	4	4	4	4	4	6	2	6
C_{max} (µg/mL)	419.1	339.2	415.9	425.9	499.7	564.9	540.8	623.5	629.7	701.7	740.6	756.8
T_{last} (hr)	12	12	12	12	12	12	12	12	24	24	12	12
C_{last} (µg/mL)	87.0	131.2	0.5	43.3	156.7	211.8	91.3	4.2	5.3	48.3	369.8	461.7
AUC_{last} (hr·µg/mL)	3151.3	2661.1	2583.6	2588.0	4130.6	4469.3	4043.0	4949.1	8633.6	9894.5	6378.1	7416.0

表 2.6.5-22 ラットに GPB を 26 週間反復投与したときの吸収（[redacted]71001）（続き）

Toxicokinetic Data from the 26-Week Toxicity Study in Rats					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: 4.2.3.2-6							
					Study No. [redacted]71001							
Dose (g/kg):	**0.65**				**0.90**				**1.2**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 177**		**Day 0**		**Day 177**		**Day 0**		**Day 177**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PAG**											
$T_{1/2}$ (hr)	3.0	8.1	2.8	15.5	5.9	2.7	2.5	2.3	12.3	44.5	2.7	2.8
T_{max} (hr)	2	1	4	2	1	2	6	2	4	2	6	4
C_{max} (µg/mL)	32.3	30.2	40.1	45.7	34.6	37.1	58.6	82.4	31.8	29.4	71.1	79.5
T_{last} (hr)	24	12	24	12	24	24	24	24	24	24	24	24
C_{last} (µg/mL)	0.5	10.5	0.5	26.9	3.5	0.4	0.5	0.4	10.1	16.1	1.3	1.6
AUC_{last} (hr·µg/mL)	277.2	213.9	403.1	401.1	423.7	396.7	719.8	713.0	476.3	480.8	985.2	1128.5

Additional Information: None.

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, NA: not applicable, ND=not determined, PAA=phenylacetic acid, PAG= pheylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.

[a]:Plasma concentrations for PAGN, PBG and PBGN were either at or below the lowest detectable levels, no pharmacokinetic analysis was performed

表 2.6.5-23　サルに GPB を 14 日間反復投与したときの吸収（[redacted]2-105）

Toxicokinetic Data from the 14-Day Toxicity Study in Monkeys					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: ［4.2.3.2-7］							
					Study No. [redacted]**2-105**							
Species:	Monkeys											
Number of animals:	3/sex/group											
Feeding condition:	Fasted on Day 1 and Day 14											
Vehicle/Formulation:	Corn Oil											
Method of Admin.:	Oral											
Sample:	Plasma											
Analyte:	(GPB, PGB, PBGN, PAG)[a], PBA, PAA, PAGN											
Assay:	LC/MS/MS											
Dose (g/kg):	**1**				**2.5**				**3.5**			
Timepoint:	**Day 1**		**Day 14**		**Day 1**		**Day 14**		**Day 1**		**Day 14**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:						**PBA**						
AUC_{0-t}(hr·μg/mL)	491	617	707	702	912	1481	NE[b]	NE[b]	942	542	NE[b]	NE[b]
C_{max} (μg/mL)	74.1	95.3	79.8	94.9	120	137	NE[b]	NE[b]	110	106	NE[b]	NE[b]
T_{max} (hr)	1.7	2.3	2.7	2.7	1.7	2.3	NE[b]	NE[b]	2.0	1.2	NE[b]	NE[b]
C_{last} (μg/mL)	13.5	15.7	24.2	13.1	37.9	32.0	NE[b]	NE[b]	18.5	18.8	NE[b]	NE[b]
T_{last} (hr)	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	NE[b]	NE[b]	20.0	24.0	NE[b]	NE[b]
$T_{1/2}$ (hr)	ND	ND	13.4	6.9	ND	7.5	NE[b]	NE[b]	ND[c]	ND[c]	NE[b]	NE[b]
						PAA						
AUC_{0-t}(hr·μg/mL)	3488	5353	2634	4278	8168	16105	NE[b]	NE[b]	9031	6090	NE[b]	NE[b]
C_{max} (μg/mL)	321	423	236	394	479	877	NE[b]	NE[b]	625	422	NE[b]	NE[b]
T_{max} (hr)	6.7	6.7	5.3	6.0	8.0	9.3	NE[b]	NE[b]	13.3	6.7	NE[b]	NE[b]
C_{last} (μg/mL)	35.1	3.57	2.22	4.73	311	675	NE[b]	NE[b]	489	81.1	NE[b]	NE[b]
T_{last} (hr)	20.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	NE[b]	NE[b]	20.0	24.0	NE[b]	NE[b]
$T_{1/2}$ (hr)	3.9	2.2	3.6	4.2	3.0	6.9	NE	NE	3.5	4.2	NE	NE

表 2.6.5-23 サルに GPB を 14 日間反復投与したときの吸収（[redacted]2-105）（続き）

Toxicokinetic Data from the 14-Day Toxicity Study in Monkeys					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: 4.2.3.2-7							
					Study No. [redacted]2-105							
Dose (g/kg):	**1**				**2.5**				**3.5**			
Timepoint:	**Day 1**		**Day 14**		**Day 1**		**Day 14**		**Day 1**		**Day 14**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PAGN**											
AUC_{0-t}(hr·μg/mL)	700	808	674	1058	854	2025	NE[b]	NE[b]	956	733	NE[b]	NE[b]
C_{max} (μg/mL)	49.4	55.4	50.4	83.6	44.5	110	NE[b]	NE[b]	54.8	38.3	NE[b]	NE[b]
T_{max} (hr)	4.0	4.0	5.3	4.7	10.7	10.7	NE[b]	NE[b]	5.3	11.3	NE[b]	NE[b]
C_{last} (μg/mL)	9.57	12.8	16.3	17.0	40.3	104	NE[b]	NE[b]	43.3	28.4	NE[b]	NE[b]
T_{last} (hr)	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	NE[b]	NE[b]	20.0	24.0	NE[b]	NE[b]
$T_{1/2}$ (hr)	8.1	5.9	8.9	10.3	ND[c]	ND[c]	NE[b]	NE[b]	ND[c]	ND[v]	NE[b]	NE[b]

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, ND=not determined, NE=not evaluated, PAA= phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.
[a]:Plasma concentrations for GPB, PAG, PBG and PBGN were either at or below the lowest detectable levels, no pharmacokinetic analysis was performed.
[b]:Not evaluated. Mid and high dose groups were sacrificed before Day 14.
[c]:not determined. Insufficient data to determine TK parameters.

表 2.6.5-24　サルに GPB を 13 週間反復投与したときの吸収（[redacted]10010）

Toxicokinetic Data from the 13-Week Toxicity Study in Monkeys					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: ［4.2.3.2-8］							
					Study No. [redacted]**10010**							
Species:	Monkeys											
Number of animals:	4/sex/group											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/Formulation:	Corn Oil											
Method of Admin.:	Oral											
Sample:	Plasma											
Analyte:	PBA, PAA, PAGN, (PAG, PBG, PBGN) [a]											
Assay:	LC/MS/MS											
Dose (g/kg):	**0.75**				**1.25**				**1.75**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 89**		**Day 0**		**Day 89**		**Day 0**		**Day 89**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PBA**											
$T_{1/2}$ (hr)	3.98	5.04	6.28	3.53	9.11	6.53	24.13	12.71	17.01	9.22	9.00	37.03
T_{max} (hr)	2	3	1	1	1	1	3	3	2	2	2	2
C_{max} (µg/mL)	96.1	75.5	74.8	61.1	149.8	81.4	58.3	67.4	139.8	108.6	115.6	85.0
T_{last} (hr)	15	15	21	21	21	24	24	24	24	24	24	24
C_{last} (µg/mL)	10.45	7.57	8.97	1.75	14.26	6.51	10.29	11.41	21.95	12.65	11.23	14.63
AUC_{last}(hr·µg/mL)	550	443	637	404	971	675	525	607	1124	920	926	677

表 2.6.5-24 サルに GPB を 13 週間反復投与したときの吸収（[redacted]10010）（続き）

Toxicokinetic Data from the 13-Week Toxicity Study in Monkeys					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: 4.2.3.2-8							
					Study No. [redacted]10010							
Dose (g/kg):	**0.75**				**1.25**				**1.75**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 89**		**Day 0**		**Day 89**		**Day 0**		**Day 89**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
	PAA											
$T_{1/2}$ (hr)	2.50	2.21	3.83	1.73	19.25	3.82	2.26	3.89	15.39	11.84	4.41	14.85
T_{max} (hr)	4	5	2	3	5	6	2	5	8	9	6	6
C_{max} (µg/mL)	287.1	283.8	100.5	247.9	502.8	372.7	356.0	309.3	610.2	543.2	590.0	485.0
T_{last} (hr)	15	15	17	14	18	21	18	21	24	24	24	24
C_{last} (µg/mL)	23.97	20.12	2.20	10.83	298.71	55.27	4.04	29.95	271.25	178.14	77.60	54.73
AUC_{last}(hr·µg/mL)	1896	2444	465	1988	6982	5185	2492	2982	10100	8760	7735	7081
PK parameters:	**PAGN**											
$T_{1/2}$ (hr)	4.63	4.83	6.42	8.49	12.50	8.72	8.07	10.62	33.84	16.00	9.41	22.98
T_{max} (hr)	4	7	4	4	7	6	3	5	11	10	6	4
C_{max} (µg/mL)	59.9	43.9	62.7	57.6	63.2	48.3	92.6	82.8	72.8	51.4	159.6	118.1
T_{last} (hr)	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
C_{last} (µg/mL)	4.49	5.02	6.94	3.82	20.86	12.85	16.06	20.71	42.08	25.92	38.91	31.52
AUC_{last}(hr·µg/mL)	746	611	719	640	1075	769	1179	1075	1365	946	2510	1848

Additional Information: None.

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PAA= phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN= phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.

[a]:Plasma concentrations for PAG, PBG and PBGN were either at or below the lowest detectable levels, no pharmacokinetic analysis was performed.

表 2.6.5-25　サルに GPB を 52 週間反復投与したときの吸収（[redacted]71002）

Toxicokinetic Data from the 52-Week Toxicity Study in Monkeys					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: ［4.2.3.2-9］							
					Study No. [redacted]71002							
Species:	Monkeys											
Number of animals:	8/sex/group											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/Formulation:	Corn Oil											
Method of Admin.:	Oral											
Sample:	Plasma											
Analyte:	PBA, PAA, PAGN, (PAG, PBG, PBGN) [a]											
Assay:	LC/MS/MS											
Dose (g/kg):	**0.7**				**1.1**				**1.5**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 358**		**Day 0**		**Day 358**		**Day 0**		**Day 358**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PBA**											
$T_{1/2}$ (hr)	10.6	9.0	23.27	9.73	8.8	15.1	7.56	6.97	10.7	7.8	12.89	8.77
T_{max} (hr)	2.4	2.3	2.50	1.25	1.8	1.3	2.75	1.75	2.4	1.0	1.50	1.75
C_{max} (µg/mL)	69.14	58.18	67.43	49.39	70.93	72.65	64.31	73.76	114.77	128.32	68.54	59.66
C_{last} (µg/mL)	7.89	6.77	11.16	5.22	8.16	12.93	4.46	5.98	14.96	9.02	9.32	6.71
AUC_{last}(hr *µg/mL)	420.27	458.19	622.40	370.02	669.68	612.97	504.83	592.39	974.03	757.72	609.43	529.26
Dose (g/kg):	**0.7**				**1.1**				**1.5**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 358**		**Day 0**		**Day 358**		**Day 0**		**Day 358**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
PK parameters:	**PAA**											
$T_{1/2}$ (hr)	5.3	11.1	3.97	4.49	4.9	6.2	1.68	2.96	9.8	5.0	6.27	5.08
T_{max} (hr)	6.8	5.0	5.50	3.00	8.0	5.3	5.50	3.50	8.3	7.0	6.50	4.50
C_{max} (µg/mL)	264.31	148.28	240.77	75.47	303.36	201.09	281.38	309.48	556.10	367.44	606.07	405.63
C_{last} (µg/mL)	39.89	71.78	26.66	1.29	34.47	30.75	69.08	62.77	318.16	140.09	272.61	36.41
AUC_{last}(hr·µg/mL)	2592.9	1454.0	2398.15	363.90	3699.4	2708.7	2204.09	2794.24	9397.3	5254.3	9910.14	4199.69

表 2.6.5-25 サルに GPB を 52 週間反復投与したときの吸収（[redacted]71002）（続き）

Toxicokinetic Data from the 52-Week Toxicity Study in Monkeys					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**							
					Location in CTD: 4.2.3.2-9							
					Study No. [redacted]71002							
Dose (g/kg):	**0.7**				**1.1**				**1.5**			
Timepoint:	**Day 0**		**Day 358**		**Day 0**		**Day 358**		**Day 0**		**Day 358**	
Gender:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
	PAGN											
$T_{1/2}$ (hr)	7.7	11.5	9.19	8.17	12.8	17.1	4.70	5.45	17.0	11.8	12.62	7.07
T_{max} (hr)	6.8	4.5	4.00	4.00	7.0	6.5	6.50	4.50	8.3	6.5	4.50	6.00
C_{max} (µg/mL)	36.49	39.58	48.36	59.74	47.98	41.82	77.82	94.86	71.75	76.81	136.64	159.47
C_{last} (µg/mL)	8.20	5.59	7.88	4.14	18.24	17.56	6.12	7.39	32.35	19.77	35.54	18.45
AUC_{last}(hr·µg/mL)	535.46	502.91	737.82	437.54	784.79	649.78	1026.48	1400.51	1237.62	1140.47	1844.23	1396.38

Additional Information:
Blood samples were taken from all animals on study days 0 and 181 and from the remaining 4 animals per sex per dose on day 358.

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS=Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PAA= phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.
[a]:Plasma concentrations for PAG, PBG and PBGN were either at or below the lowest detectable levels, no pharmacokinetic analysis was performed.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

表 2.6.5-26 雄ラットに GPB を単回投与したときの体内分布（[redacted]U0011）

Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)	
Location in CTD: ［4.2.2.2-1］	**Study No.** [redacted]**U0011**
Species: Sprague-Dawley Rats	**Gender (M/F)/Number of animals**: M/6
Feeding condition: Fed	**Vehicle/Formulation**: None
Method of Administration: Oral gavage	**Dose (mg/kg)**: 650
Radionuclide: ^{14}C	**Analyte/Assay (unit)**: ^{14}C-radioactivity/QWBA (µg equivalents GPB/g tissue)

Tissues/organs	**1h**		**3h**		**8h**		**24h**		**72h**		**168h**	
	Conc.	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**
Aorta	355	0.60	**495**	0.78	52.0	0.86	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood (cardiac)	582	0.98	**583**	0.92	50.3	0.83	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood cells [a]	314	0.53	**369**	0.58	15.9	0.26	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone marrow	258	0.43	**346**	0.55	21.7	0.36	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Mandibular lymph nodes	**331**	0.56	262	0.41	21.5	0.36	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Plasma [b]	596	NA	**632**	NA	60.4	NA	2.11	NA	BLQ	NA	BLQ	NA
Spleen	300	0.50	**394**	0.62	44.2	0.73	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thymus	210	0.35	**243**	0.38	12.9	0.21	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vena cava	474	0.80	**496**	0.78	25.7	0.43	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	**568**	0.95	449	0.71	89.2	1.5	7.80	3.7	8.12	NC	BLQ	BLQ
Kidney cortex	576	0.97	**592**	0.94	326	5.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney medulla	**497**	0.83	487	0.77	189	3.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	146	0.24	**177**	0.28	6.71	0.11	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pineal gland	341	0.57	**341**	0.54	17.1	0.28	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spinal cord	105	0.18	**149**	0.24	5.11	0.08	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal gland	383	0.64	**399**	0.63	40.9	0.68	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pituitary	**286**	0.48	211	0.33	6.50	0.11	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	**329**	0.55	290	0.46	19.0	0.31	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Exorbital lacrimal gland	**353**	0.59	310	0.49	20.0	0.33	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

表 2.6.5-26　雄ラットに GPB を単回投与したときの体内分布（[redacted]U0011）（続き）

Tissues/organs	1h		3h		8h		24h		72h		168h	
	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
Harderian gland	383	0.64	559	0.88	610	10	**1320**	630	85.4	NC	16.5	NC
Intra-orbital lacrimal gland	361	0.61	**365**	0.58	19.9	0.33	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pancreas	**381**	0.64	335	0.53	107	1.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Salivary gland	297	0.50	**298**	0.47	23.3	0.39	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Abdominal fat [c]	123	0.21	58.9	0.09	15.8	0.26	34.8	16	75.7	NC	**185**	NC
Brown fat	419	0.70	**428**	0.68	134	2.2	32.5	15	66.1	NC	51.0	NC
Epididymis	198	0.33	**349**	0.55	20.4	0.34	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Preputial gland	**462**	0.78	451	0.71	42.8	0.71	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Prostate	247	0.41	**331**	0.52	10.5	0.17	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Seminal vesicles	**167**	0.28	94.6	0.15	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Testis	159	0.27	**290**	0.46	10.2	0.17	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone surface [c]	261	0.44	**382**	0.60	47.2	0.78	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (skeletal)	181	0.30	**207**	0.33	11.6	0.19	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Myocardium	**450**	0.76	423	0.67	25.8	0.43	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Tongue	**302**	0.51	279	0.44	12.7	0.21	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skin	374	0.63	**391**	0.62	22.3	0.37	15.6	7.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye (lens)	64.5	0.11	**183**	0.29	43.0	0.71	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Uveal tract/retina	425	0.71	**683**	1.1	33.5	0.55	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lungs	394	0.66	**437**	0.69	44.4	0.74	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Nasal mucosa	**250**	0.42	223	0.35	18.6	0.31	10.4	4.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Stomach wall	288	0.48	**411**	0.65	51.7	0.86	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Small intestine wall	**392**	0.66	336	0.53	100	1.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

表 2.6.5-26 雄ラットに GPB を単回投与したときの体内分布（[redacted]U0011）（続き）

Tissues/organs	1h		3h		8h		24h		72h		168h	
	Conc.	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**
Caecum wall	**331**	0.56	323	0.51	83.2	1.4	14.6	6.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Large intestine wall	303	0.51	**647**	1.0	39.0	0.65	BLQ	1.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder wall	572	0.96	**1081**	1.7	NS	NS	5.26	2.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

For QWBA measurements:
Upper and lower limits of quantification = 19200 and 3.93 µg equivalents GPB/g of tissue ; For plasma measurements: Lower limit of quantification = 1.13 – 1.16 µg equiv/g; For blood cell measurements: Lower limit of quantification = 1.53 – 1.61 µg equiv/g
Values in bold represent maximum concentrations achieved
µg=micrograms, BLQ=Tissue radioactivity concentration below the lower limit of quantification, Conc.=concentration, F=Female, g=grams, h=Hours, kg=kilograms, M=Male, mg=milligrams, NA=Not applicable, NC=Not calculable, NS=Tissue not sectioned, QWBA=Quantitative whole-body autoradiography, T/P=Tissue to plasma concentration ratio
aDetermined by sample oxidation and liquid scintillation analysis bDetermined by liquid scintillation analysis cTissue corrected for quenching

表 2.6.5-27 雌ラットに GPB を単回投与したときの体内分布（[redacted]U0011）

Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)

Location in CTD: ［4.2.2.2-1］	**Study No.** [redacted]**U0011**
Species: Sprague-Dawley Rats	**Gender (M/F)/Number of animals**: F/6
Feeding condition: Fed	**Vehicle/Formulation**: None
Method of Administration: Oral gavage	**Dose (mg/kg)**: 900
Radionuclide: ^{14}C	**Analyte/Assay (unit)**: ^{14}C-radioactivity/QWBA (µg equivalents GPB/g tissue)

Tissues/organs	**1h**		**3h**		**8h**		**24h**		**72h**		**168h**	
	Conc.	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**
Aorta	848	1.1	**852**	1.3	645	0.86	44.9	1.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood (cardiac)	954	1.2	**972**	1.5	749	1.0	29.1	0.78	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood cells [a]	413	0.54	**506**	0.76	392	0.52	8.08	0.22	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone marrow	377	0.49	**586**	0.87	389	0.52	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Mandibular lymph nodes	433	0.56	**566**	0.84	455	0.61	17.3	0.47	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Plasma [b]	**770**	NA	670	NA	752	NA	37.1	NA	BLQ	NA	BLQ	NA
Spleen	442	0.57	**532**	0.79	507	0.67	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thymus	400	0.52	**518**	0.77	413	0.55	10.2	0.27	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vena cava	489	0.64	**788**	1.2	509	0.68	18.2	0.49	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	**858**	1.1	808	1.2	583	0.78	49.3	1.3	9.79	NC	BLQ	BLQ
Kidney cortex	706	0.92	**735**	1.1	642	0.85	244	6.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney medulla	611	0.79	**736**	1.1	574	0.76	125	3.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	254	0.33	**318**	0.47	292	0.39	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pineal gland	448	0.58	**483**	0.72	440	0.59	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spinal cord	229	0.30	**273**	0.41	263	0.35	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal gland	577	0.75	**748**	1.1	490	0.65	24.1	0.65	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pituitary	415	0.54	**602**	0.90	475	0.63	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	474	0.62	**638**	0.95	394	0.52	19.2	0.52	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Exorbital lacrimal gland	452	0.59	**596**	0.89	440	0.59	13.0	0.35	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

表 2.6.5-27　雌ラットに GPB を単回投与したときの体内分布（[redacted]U0011）（続き）

Tissues/organs	1h		3h		8h		24h		72h		168h	
	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
Harderian gland	580	0.75	843	1.3	1250	1.7	**2560**	69	338	NC	28.2	NC
Intra-orbital lacrimal gland	691	0.90	**728**	1.1	408	0.54	21.2	0.57	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pancreas	364	0.47	**484**	0.72	372	0.49	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Salivary gland	409	0.53	**652**	0.97	389	0.52	17.7	0.48	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Abdominal fat [c]	46.1	0.06	**88.5**	0.13	51.7	0.07	39.1	1.1	31.7	NC	BLQ	BLQ
Brown fat	533	0.69	**910**	1.4	720	0.96	151	4.1	46.2	NC	BLQ	BLQ
Cervix	516	0.67	**673**	1.0	522	0.69	26.4	0.71	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Clitoral gland	291	0.38	NS	NS	**452**	0.60	30.3	0.82	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ovary	495	0.64	**764**	1.1	480	0.64	19.8	0.53	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Mammary gland	**416**	0.54	408	0.61	310	0.41	36.9	0.99	21.1	NC	BLQ	BLQ
Uterus	691	0.90	742	1.1	**752**	1.0	22.5	0.61	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone surface [c]	408	0.53	**643**	0.96	324	0.43	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (skeletal)	243	0.32	**319**	0.48	230	0.31	7.95	0.21	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Myocardium	573	0.74	**775**	1.2	494	0.66	22.1	0.60	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Tongue	402	0.52	**538**	0.80	405	0.54	14.6	0.39	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skin	465	0.60	**558**	0.83	514	0.68	53.1	1.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye (lens)	111	0.14	208	0.31	**305**	0.41	64.3	1.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Uveal tract/retina	387	0.50	**962**	1.4	842	1.1	44.2	1.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lungs	579	0.75	**923**	1.4	338	0.45	12.4	0.33	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Nasal mucosa	435	0.56	**670**	1.0	386	0.51	28.7	0.77	15.1	NC	BLQ	BLQ
Stomach wall	618	0.80	**649**	0.97	548	0.73	20.0	0.54	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Small intestine wall	557	0.72	**707**	1.1	600	0.80	72.9	2.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

表 2.6.5-27 雌ラットに GPB を単回投与したときの体内分布（[redacted]U0011）（続き）

Tissues/organs	1h		3h		8h		24h		72h		168h	
	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
Caecum wall	456	0.59	**901**	1.3	615	0.82	213	5.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Large intestine wall	321	0.42	**655**	0.98	583	0.78	53.9	1.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder wall	519	0.67	**898**	1.3	684	0.91	25.0	0.67	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

For QWBA measurements:
Upper and lower limits of quantification = 28900 and 5.92 µg equivalents GPB/g of tissue ; For plasma measurements: Lower limit of quantification = 1.63 – 1.74 µg equiv/g; For blood cell measurements: Lower limit of quantification = 2.37 – 2.40 µg equiv/g
Values in bold represent maximum concentrations achieved
µg=micrograms, BLQ=Tissue radioactivity concentration below the lower limit of quantification, Conc.=concentration, F=Female, g=grams, h=Hours, kg=kilograms, M=Male, mg=milligrams, NA=Not applicable, NC=Not calculable, NS=Tissue not sectioned, QWBA=Quantitative whole-body autoradiography, T/P=Tissue to plasma concentration ratio
[a]:Determined by sample oxidation and liquid scintillation analysis bDetermined by liquid scintillation analysis
[c]:Tissue corrected for quenching

表 2.6.5-28 雄ラットに GPB を反復投与したときの体内分布（[redacted]U0011）

Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)

Location in CTD: ［4.2.2.2-1］	**Study No.** [redacted]**U0011**
Species: Sprague-Dawley Rats	**Gender (M/F)/Number of animals**: M/6
Feeding condition: Fed	**Vehicle/Formulation**: None
Method of Administration: Oral gavage	**Dose (mg/kg)**: 70 mg/kg/day (7 days)
Radionuclide: ^{14}C	**Analyte/Assay (unit)**: ^{14}C-radioactivity/QWBA (µg equivalents GPB/g tissue)

Tissues/organs	**1h**		**3h**		**8h**		**24h**		**72h**		**168h**	
	Conc.	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**
Aorta	**63.4**	0.61	8.79	0.86	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood (cardiac)	**141**	1.4	10.5	1.0	3.38	1.9	BLQ	BLQ	4.07	2.7	BLQ	BLQ
Blood cells [a]	**30.7**	0.30	3.94	0.39	1.48	0.83	BLQ	BLQ	2.64	1.8	0.834	NC
Bone marrow	**48.2**	0.46	6.91	0.68	5.17	2.9	BLQ	BLQ	6.86	4.6	BLQ	BLQ
Mandibular lymph nodes	**56.8**	0.55	6.59	0.65	4.60	2.6	BLQ	BLQ	4.16	2.8	BLQ	BLQ
Plasma [b]	**104**	NA	10.2	NA	1.78	NA	BLQ	NA	1.49	NA	BLQ	NA
Spleen	**62.7**	0.60	17.9	1.8	4.57	2.6	BLQ	BLQ	6.38	4.3	BLQ	BLQ
Thymus	**44.7**	0.43	5.14	0.50	4.55	2.6	BLQ	BLQ	3.93	2.6	BLQ	BLQ
Vena cava	**88.7**	0.85	10.6	1.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	**142**	1.4	19.9	2.0	5.98	3.4	2.80	NC	9.11	6.1	3.08	NC
Kidney cortex	**508**	4.9	79.0	7.7	8.07	4.5	BLQ	BLQ	6.26	4.2	BLQ	BLQ
Kidney medulla	**318**	3.1	83.6	8.2	4.92	2.8	BLQ	BLQ	3.07	2.1	BLQ	BLQ
Brain	**22.8**	0.22	2.27	0.22	2.61	1.5	BLQ	BLQ	2.50	1.7	BLQ	BLQ
Pineal gland	**90.6**	0.87	7.69	0.75	3.95	2.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spinal cord	**19.7**	0.19	2.45	0.24	1.63	0.92	BLQ	BLQ	2.23	1.5	BLQ	BLQ
Adrenal gland	**64.9**	0.62	9.63	0.94	6.56	3.7	BLQ	BLQ	7.84	5.3	BLQ	BLQ
Pituitary	**58.8**	0.57	5.50	0.54	3.88	2.2	BLQ	BLQ	2.90	1.9	BLQ	BLQ
Thyroid	**49.2**	0.47	4.76	0.47	5.53	3.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Exorbital lacrimal gland	**72.3**	0.70	9.08	0.89	5.16	2.9	BLQ	BLQ	5.94	4.0	BLQ	BLQ
Harderian gland	**483**	4.6	350	34	248	140	178	NC	41.2	28	9.31	NC
Intra-orbital lacrimal gland	**59.4**	0.57	5.90	0.58	4.53	2.5	BLQ	BLQ	4.15	2.8	BLQ	BLQ

表 2.6.5-28 雄ラットに GPB を反復投与したときの体内分布（[redacted]U0011）（続き）

Tissues/organs	1h		3h		8h		24h		72h		168h	
	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
Pancreas	**45.2**	0.43	10.5	1.0	4.30	2.4	BLQ	BLQ	4.28	2.9	BLQ	BLQ
Salivary gland	**44.4**	0.43	5.68	0.56	4.70	2.6	BLQ	BLQ	4.42	3.0	BLQ	BLQ
Abdominal fat [c]	**39.6**	0.38	13.8	1.4	10.9	6.1	15.0	NC	19.5	13	20.3	NC
Brown fat	**66.2**	0.64	11.6	1.1	3.41	1.9	11.0	NC	9.22	6.2	3.78	NC
Epididymis	**39.7**	0.38	9.47	0.93	5.39	3.0	BLQ	BLQ	7.22	4.8	BLQ	BLQ
Preputial gland	**22.1**	0.21	10.1	0.99	14.6	8.2	BLQ	BLQ	6.43	4.3	BLQ	BLQ
Prostate	**32.6**	0.31	7.21	0.71	6.20	3.5	BLQ	BLQ	5.75	3.9	BLQ	BLQ
Seminal vesicles	**15.0**	0.14	6.55	0.64	5.67	3.2	BLQ	BLQ	9.36	6.3	BLQ	BLQ
Testis	**30.6**	0.29	3.43	0.34	2.50	1.4	BLQ	BLQ	3.16	2.1	BLQ	BLQ
Bone surface [c]	**41.8**	0.40	6.85	0.67	4.18	2.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (skeletal)	**29.4**	0.28	3.78	0.37	3.04	1.7	BLQ	BLQ	4.11	2.8	BLQ	BLQ
Myocardium	**71.8**	0.69	9.19	0.90	3.51	2.0	BLQ	BLQ	4.76	3.2	BLQ	BLQ
Tongue	**60.5**	0.58	5.83	0.57	3.45	1.9	BLQ	BLQ	3.69	2.5	BLQ	BLQ
Skin	**69.5**	0.67	14.9	1.5	4.05	2.3	7.22	NC	7.79	5.2	3.52	NC
Eye (lens)	**7.74**	0.07	2.75	0.27	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	4.24	2.8	BLQ	BLQ
Uveal tract/retina	**80.6**	0.78	2.49	0.24	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lungs	**77.0**	0.74	8.84	0.87	2.66	1.5	BLQ	BLQ	3.95	2.7	BLQ	BLQ
Nasal mucosa	**53.6**	0.52	5.62	0.55	3.76	2.1	BLQ	BLQ	3.39	2.3	BLQ	BLQ
Stomach wall	**58.9**	0.57	9.27	0.91	3.08	1.7	BLQ	BLQ	4.79	3.2	BLQ	BLQ
Small intestine wall	**68.9**	0.66	8.04	0.79	7.01	3.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Caecum wall	**85.0**	0.82	15.8	1.5	11.0	6.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Large intestine wall	**61.1**	0.59	31.9	3.1	4.12	2.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder wall	**80.2**	0.77	30.0	2.9	8.22	4.6	BLQ	BLQ	4.12	2.8	BLQ	BLQ

For QWBA measurements:
Upper and lower limits of quantification = 6780 and 1.39 µg equivalents GPB/g of tissue ; For plasma measurements: Lower limit of quantification = 0.377 – 0.435 µg equiv/g; For blood cell measurements: Lower limit of quantification = 0.572 – 0.608 µg equiv/g
µg=micrograms, BLQ=Tissue radioactivity concentration below the lower limit of quantification, Conc.=concentration, F=Female, g=grams, h=Hours, kg=kilograms, M=Male, mg=milligrams, n=number, NA=Not applicable, NC=Not calculable, QWBA=Quantitative whole-body autoradiography, T/P=Tissue to plasma concentration ratio.
Values in bold represent maximum concentrations achieved (T_{max})
[a]:Determined by sample oxidation and liquid scintillation analysis b Determined by liquid scintillation analysis c Tissue corrected for quenching

表 2.6.5-29 雌ラットに GPB を反復投与したときの体内分布（[redacted]U0011）

Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)

Location in CTD: ［4.2.2.2-1］	**Study No.** [redacted]**U0011**
Species: Sprague-Dawley Rats	**Gender (M/F)/Number of animals**: F/6
Feeding condition: Fed	**Vehicle/Formulation**: None
Method of Administration: Oral gavage	**Dose (mg/kg)**: 100 mg/kg/day (7 days)
Radionuclide: ^{14}C	**Analyte/Assay (unit)**: ^{14}C-radioactivity/QWBA (µg equivalents GPB/g tissue)

Tissues/organs	**1h**		**3h**		**8h**		**24h**		**72h**		**168h**	
	Conc.	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**
Aorta	**227**	1.1	170	1.3	22.2	1.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood (cardiac)	**297**	1.4	244	1.8	17.8	1.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood cells [a]	**76.2**	0.36	48.9	0.37	3.85	0.26	0.763	0.48	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone marrow	**104**	0.49	74.8	0.57	6.11	0.42	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Mandibular lymph nodes	**158**	0.74	138	1.0	8.22	0.56	3.03	1.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Plasma [b]	**213**	NA	132	NA	14.7	NA	1.60	NA	BLQ	NA	BLQ	NA
Spleen	130	0.61	**254**	1.9	11.8	0.80	3.10	1.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thymus	**106**	0.50	101	0.77	3.78	0.26	2.48	1.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vena cava	**158**	0.74	99.0	0.75	13.4	0.91	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	**307**	1.4	253	1.9	13.5	0.92	5.85	3.7	1.94	NC	BLQ	BLQ
Kidney cortex	545	2.6	**718**	5.4	122	8.3	5.98	3.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney medulla	251	1.2	**650**	4.9	91.7	6.2	5.57	3.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	46.7	0.22	**50.7**	0.38	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pineal gland	NS	NS	**110**	0.83	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spinal cord	**35.7**	0.17	35.7	0.27	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal gland	**178**	0.84	146	1.1	20.4	1.4	5.16	3.2	5.71	NC	BLQ	BLQ
Pituitary	**144**	0.68	98.1	0.74	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	**117**	0.55	108	0.82	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Exorbital lacrimal gland	104	0.49	**120**	0.91	3.94	0.27	3.59	2.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Harderian gland	388	1.8	**945**	7.2	390	27	284	180	21.7	NC	5.92	NC
Intra-orbital lacrimal gland	**168**	0.79	115	0.87	4.51	0.31	1.49	0.93	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

表 2.6.5-29 雌ラットに GPB を反復投与したときの体内分布（[redacted]U0011）（続き）

Tissues/organs	1h		3h		8h		24h		72h		168h	
	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
Pancreas	108	0.51	**133**	1.0	5.23	0.36	4.59	2.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Salivary gland	**123**	0.58	112	0.85	4.86	0.33	3.11	1.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Abdominal fat [c]	23.5	0.11	**62.2**	0.47	42.5	2.9	5.55	3.5	40.2	NC	6.51	NC
Brown fat	**209**	0.98	202	1.5	26.8	1.8	5.14	3.2	6.61	NC	4.81	NC
Cervix	**164**	0.77	145	1.1	5.56	0.38	2.92	1.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Clitoral gland	128	0.60	**148**	1.1	14.3	0.97	6.81	4.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ovary	**212**	1.0	117	0.89	9.27	0.63	5.83	3.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Mammary gland	82.6	0.39	**92.9**	0.70	19.3	1.3	3.13	2.0	3.10	NC	5.27	NC
Uterus	**157**	0.74	125	0.95	4.47	0.30	3.93	2.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone surface [c]	**53.1**	0.25	45.1	0.34	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (skeletal)	**77.7**	0.36	52.0	0.39	3.35	0.23	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Myocardium	**185**	0.87	134	1.0	12.7	0.86	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Tongue	**148**	0.69	127	0.96	4.70	0.32	2.12	1.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skin	**145**	0.68	118	0.89	14.0	0.95	4.89	3.1	6.55	NC	11.6	NC
Eye (lens)	17.6	0.08	**60.4**	0.46	4.20	0.29	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Uveal tract/retina	139	0.65	**154**	1.2	5.51	0.37	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lungs	**226**	1.1	176	1.3	10.9	0.74	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Nasal mucosa	**109**	0.51	91.2	0.69	3.38	0.23	1.93	1.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Stomach wall	**174**	0.82	141	1.1	7.49	0.51	6.26	3.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Small intestine wall	169	0.79	**209**	1.6	45.0	3.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Caecum wall	**226**	1.1	162	1.2	13.1	0.89	8.16	5.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Large intestine wall	**296**	1.4	112	0.85	26.4	1.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder wall	209	0.98	**470**	3.60	81.9	5.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

For QWBA measurements:
Upper and lower limits of quantification = 6660 and 1.36 µg equivalents The results of this study are reported in Module 2.6.6, Section 6.2. GPB/g of tissue ; For plasma measurements: Lower limit of quantification = 0.376 – 0.432 µg equiv/g; For blood cell measurements: Lower limit of quantification = 0.490 – 0.593 µg equiv/g
µg=micrograms, BLQ=Tissue radioactivity concentration below the lower limit of quantification, Conc.=concentration, F=Female, g=grams, h=Hours, kg=kilograms, M=Male, mg=milligrams, n=number, NA=Not applicable, NC=Not calculable, QWBA=Quantitative whole-body autoradiography, T/P=Tissue to plasma concentration ratio.
Values in bold represent maximum concentrations achieved (T_{max})
[a]:Determined by sample oxidation and liquid scintillation analysis b Determined by liquid scintillation analysis c Tissue corrected for quenching

表 2.6.5-30　雄ラットに GPB を反復投与（高用量）したときの体内分布（[redacted]U0011）

Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)

Location in CTD: ［4.2.2.2-1］	**Study No.** [redacted]**U0011**
Species: Sprague-Dawley Rats	**Gender (M/F)/Number of animals**: M/6
Feeding condition: Fed	**Vehicle/Formulation**: None
Method of Administration: Oral gavage	**Dose (mg/kg)**: 650 mg/kg/day (7 days)
Radionuclide: ^{14}C	**Analyte/Assay (unit)**: ^{14}C-radioactivity/QWBA (µg equivalents GPB/g tissue)

Tissues/organs	**1h**		**3h**		**8h**		**24h**		**72h**		**168h**	
	Conc.	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**
Aorta	**972**	1.3	636	1.2	297	1.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood (cardiac)	**1100**	1.5	687	1.2	275	1.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood cells [a]	**370**	0.51	269	0.49	91.6	0.40	5.30	0.74	BLQ	BLQ	6.31	NC
Bone marrow	**503**	0.69	342	0.62	110	0.48	22.2	3.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Mandibular lymph nodes	455	0.62	**521**	0.94	140	0.61	24.3	3.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Plasma [b]	**732**	NA	552	NA	230	NA	7.21	NA	BLQ	NA	BLQ	NA
Spleen	684	0.93	**727**	1.3	201	0.87	20.6	2.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thymus	**481**	0.66	393	0.71	106	0.46	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vena cava	**885**	1.2	688	1.2	261	1.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	**1040**	1.4	805	1.5	376	1.6	37.0	5.1	20.3	NC	15.8	NC
Kidney cortex	1010	1.4	**1300**	2.4	635	2.8	49.9	6.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney medulla	874	1.2	**1450**	2.6	609	2.6	23.9	3.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	235	0.32	**250**	0.45	51.4	0.22	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pineal gland	**559**	0.76	398	0.72	86.7	0.38	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spinal cord	**217**	0.30	168	0.30	41.1	0.18	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal gland	630	0.86	**637**	1.2	170	0.74	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pituitary	**506**	0.69	427	0.77	88.7	0.39	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	**593**	0.81	541	0.98	143	0.62	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Exorbital lacrimal gland	**649**	0.89	618	1.1	121	0.53	19.2	2.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Harderian gland	**4250**	5.8	3020	5.5	2440	11	3720	520	276	NC	107	NC
Intra-orbital lacrimal gland	621	0.85	**863**	1.6	131	0.57	25.6	3.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

表 2.6.5-30 雄ラットに GPB を反復投与（高用量）したときの体内分布（[redacted]U0011）（続き）

Tissues/organs	1h		3h		8h		24h		72h		168h	
	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
Pancreas	656	0.90	**646**	1.2	187	0.81	19.2	2.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Salivary gland	**614**	0.84	408	0.74	126	0.55	17.0	2.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Abdominal fat [c]	712	0.97	440	0.80	185	0.80	**852**	120	374	NC	348	NC
Brown fat	**1130**	1.5	1080	2.0	334	1.5	577	80	316	NC	117	NC
Epididymis	**607**	0.83	346	0.63	97.9	0.43	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Preputial gland	**542**	0.74	510	0.92	143	0.62	62.4	8.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Prostate	**577**	0.79	345	0.63	94.9	0.41	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Seminal vesicles	230	0.31	**268**	0.49	59.8	0.26	23.0	3.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Testis	**375**	0.51	292	0.53	92.9	0.40	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone surface [c]	366	0.50	**608**	1.1	118	0.51	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (skeletal)	**362**	0.49	283	0.51	70.5	0.31	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Myocardium	**677**	0.92	608	1.1	175	0.76	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Tongue	**491**	0.67	397	0.72	121	0.53	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skin	**895**	1.2	734	1.3	164	0.71	92.0	13	40.5	NC	42.1	NC
Eye (lens)	112	0.15	**251**	0.45	66.8	0.29	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Uveal tract/retina	548	0.75	**762**	1.4	197	0.86	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lungs	**846**	1.2	635	1.2	143	0.62	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Nasal mucosa	**442**	0.60	385	0.70	136	0.59	23.1	3.2	17.9	NC	BLQ	BLQ
Stomach wall	**572**	0.78	492	0.89	233	1.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Small intestine wall	**733**	1.0	615	1.1	272	1.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Caecum wall	**829**	1.1	817	1.5	217	0.94	60.4	8.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Large intestine wall	829	1.1	**1100**	2.0	333	1.4	92.0	13	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder wall	1030	1.4	1600	2.9	**2260**	9.8	19.6	2.7	24.7	NC	BLQ	BLQ

For QWBA measurements:
Upper and lower limits of quantification = 44600 and 9.13 µg equivalents GPB/g of tissue ; For plasma measurements: Lower limit of quantification = 2.64 – 2.69 µg equiv/g; For blood cell measurements: Lower limit of quantification = 3.05 – 3.19 µg equiv/g;
µg=micrograms, BLQ=Tissue radioactivity concentration below the lower limit of quantification, Conc.=concentration, F=Female, g=grams, h=Hours, kg=kilograms, M=Male, mg=milligrams, n=number, NA=Not applicable, NC=Not calculable, QWBA=Quantitative whole-body autoradiography, T/P=Tissue to plasma concentration ratio.
Values in bold represent maximum concentrations achieved (T_{max})
[a]:Determined by sample oxidation and liquid scintillation analysis b Determined by liquid scintillation analysis c Tissue corrected for quenching

表 2.6.5-31　雌ラットに GPB を反復投与（高用量）したときの体内分布（[redacted]U0011）

Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)

Location in CTD: ［4.2.2.2-1］	**Study No.** [redacted]**U0011**
Species: Sprague-Dawley Rats	**Gender (M/F)/Number of animals**: F/6
Feeding condition: Fed	**Vehicle/Formulation**: None
Method of Administration: Oral gavage	**Dose (mg/kg)**: 650/900 mg/kg/day (7 days) [a]
Radionuclide: ^{14}C	**Analyte/Assay (unit)**: ^{14}C-radioactivity/QWBA (µg equivalents GPB/g tissue)

Tissues/organs	**1h**		**3h**		**8h**		**24h**		**72h**		**168h**	
	Conc.	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**	**Conc.**	**T/P**
Aorta	1020	1.2	**2380**	2.5	519	1.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood (cardiac)	1370	1.7	**2000**	2.1	561	1.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Blood cells [b]	395	0.48	**535**	0.56	111	0.34	12.3	0.58	10.3	1.2	20.5	2.1
Bone marrow	793	0.97	860	0.89	**896**	2.7	73.8	3.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Mandibular lymph nodes	701	0.86	**1100**	1.1	352	1.1	28.3	1.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Plasma [c]	817	NA	**963**	NA	326	NA	21.3	NA	8.54	NA	9.81	NA
Spleen	801	0.98	**1120**	1.2	491	1.5	50.8	2.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thymus	463	0.57	**1080**	1.1	290	0.89	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vena cava	1130	1.4	**1660**	1.7	777	2.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	1120	1.4	**1560**	1.6	654	2.0	108	5.1	45.3	5.3	57.4	5.9
Kidney cortex	1620	2.0	**2050**	2.1	1040	3.2	125	5.9	49.9	5.8	BLQ	BLQ
Kidney medulla	1200	1.5	**1730**	1.8	875	2.7	90.2	4.2	55.7	6.5	BLQ	BLQ
Brain	296	0.36	**661**	0.69	168	0.52	29.8	1.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pineal gland	704	0.86	**996**	1.0	245	0.75	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spinal cord	228	0.28	**455**	0.47	139	0.43	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Adrenal gland	903	1.1	**1540**	1.6	488	1.5	89.3	4.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Pituitary	850	1.0	**1370**	1.4	323	0.99	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	658	0.81	**1540**	1.6	326	1.0	109	5.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Exorbital lacrimal gland	816	1.0	**1060**	1.1	273	0.84	45.7	2.1	35.2	4.1	BLQ	BLQ
Harderian gland	4760	5.8	**7230**	7.5	6440	20	3770	180	1080	130	148	15
Intra-orbital lacrimal gland	953	1.2	**1300**	1.3	395	1.2	118	5.5	22.0	2.6	BLQ	BLQ

表 2.6.5-31 雌ラットに GPB を反復投与（高用量）したときの体内分布（[redacted]U0011）（続き）

Tissues/organs	1h		3h		8h		24h		72h		168h	
	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P	Conc.	T/P
Pancreas	531	0.65	**980**	1.0	487	1.5	76.8	3.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Salivary gland	627	0.77	**1140**	1.2	266	0.82	41.3	1.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Abdominal fat [d]	**958**	1.2	494	0.51	735	2.3	609	29	373	44	958	98
Brown fat	1350	1.7	**1800**	1.9	973	3.0	239	11	233	27	177	18
Cervix	705	0.86	**1130**	1.2	413	1.3	62.6	2.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Clitoral gland	661	0.81	**1070**	1.1	335	1.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ovary	**1260**	1.5	1120	1.2	462	1.4	237	11	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Mammary gland	**1190**	1.5	1090	1.1	865	2.7	412	19	767	90	527	54
Uterus	829	1.0	**1240**	1.3	504	1.5	43.1	2.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Bone surface [d]	275	0.34	312	0.32	**508**	1.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Muscle (skeletal)	304	0.37	**579**	0.60	179	0.55	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Myocardium	770	0.94	**1360**	1.4	450	1.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Tongue	678	0.83	**1260**	1.3	320	0.98	60.4	2.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skin	971	1.2	**1290**	1.3	561	1.7	41.8	2.0	26.7	3.1	BLQ	BLQ
Eye (lens)	249	0.30	**762**	0.79	291	0.89	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Uveal tract/retina	859	1.1	**1860**	1.9	352	1.1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Lungs	716	0.88	**1350**	1.4	238	0.73	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Nasal mucosa	530	0.65	**814**	0.85	160	0.49	89.9	4.2	33.1	3.9	BLQ	BLQ
Stomach wall	717	0.88	**1200**	1.2	459	1.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Small intestine wall	1130	1.4	**1250**	1.3	392	1.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Caecum wall	905	1.1	**1110**	1.2	658	2.0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Large intestine wall	848	1.0	**1440**	1.5	552	1.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Urinary bladder wall	1270	1.6	**5350**	5.6	715	2.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

For QWBA measurements:
Upper and lower limits of quantification = 61900 and 12.7 µg equivalents GPB/g of tissue ; For plasma measurements: Lower limit of quantification = 3.65 – 3.72 µg equiv/g; For blood cell measurements: Lower limit of quantification = 4.26 – 4.44 µg equiv/g
µg=micrograms, BLQ=Tissue radioactivity concentration below the lower limit of quantification, Conc.=concentration, F=Female, g=grams, h=Hours, kg=kilograms, M=Male, mg=milligrams, n=number, NA=Not applicable, QWBA=Quantitative whole-body autoradiography, T/P=Tissue to plasma concentration ratio.
Values in bold represent maximum concentrations achieved (T_{max})
[a]:Female animals administered repeat doses of [^{14}C]GPB received a nominal dose of 650 mg/kg from Days 1 to 3 and a dose of 900 mg/kg from Days 4 to 7.
[b]:Determined by sample oxidation and liquid scintillation analysis c Determined by liquid scintillation analysis d Tissue corrected for quenching

表 2.6.5-32 サルに GPB を単回投与したときの体内分布（[redacted]Y0008）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Location in CTD: ［4.2.2.2-3］
	Study No. [redacted]**Y0008**

Species: Cynomolgus monkey (Macaca fascicularis)
Gender (M/F)/Number of animals: M/3
Feeding condition: Fasted (7 hours prior to dosing)
Vehicle/Formulation: None
Method of Administration: Oral gavage
Dose (mg/kg): 600 mg PBA equivalents/kg
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity: 0.212 µCi/mg (7.85 kBq/mg)
Sampling time: 8, 24 and 72 h

	Concentration (µg equivalents PBA/g)		
Tissues/organs	**T (8 h)**	**T (24 h)**	**T (72 h)**
Bile*	362	450	8.71
Plasma	339	71.9	1.81
Whole-blood	202	44.0	1.52
Blood cells	155	20.6	1.18
Aorta	126	24.3	4.63
Vena cava	154	53.7	8.51
Brain	44.3	5.46	ND
Spinal cord	59.9	6.12	1.05
Cerebrospinal fluid	72.6	3.31	ND
Eyes	84.8	12.3	ND
Heart	118	17.7	2.68
Kidney	316	369	20.8
Urinary bladder	281	53.4	7.66
Liver	283	167	14.3
Lungs	139	28.1	3.08
Pancreas	84.7	16.8	2.88

表 2.6.5-32 サルに GPB を単回投与したときの体内分布（[redacted]Y0008）（続き）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)		
	Location in CTD: 4.2.2.2-3		
	Study No. [redacted]Y0008		
	Concentration (μg equivalents PBA/g)		
Tissues/organs	**T (8 h)**	**T (24 h)**	**T (72 h)**
Spleen	86.9	17.2	2.30
Adrenal glands	109	29.8	6.32
Lacrimal glands	110	34.0	3.68
Lymph nodes (mesenteric)	96.3	16.7	15.9
Pituitary gland	76.8	8.88	5.98
Salivary gland	92.7	20.4	1.35
Thymus	79.3	12.2	2.38
Thyroid	72.8	11.1	2.91
Prostate	57.4	36.2	5.72
Testes	69.9	18.2	2.01
Bone (femur)	12.3	4.77	5.97
Bone marrow	46.0	18.3	12.1
Fat (peri-renal)	90.4	17.2	18.3
Muscle (skeletal)	56.0	9.21	1.16
Skin	113	353	158
Stomach wall	145	40.6	21.9
Small intestine wall	199	35.8	6.40
Large intestine wall	3070	307	6.96
Additional information: None			

ND=no radio activity detected, PBA=phenylbutrate
* Contents of gall bladder

表 2.6.5-33　サルに GPB を単回投与したときの体内分布（[redacted]Y0008）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Location in CTD: ［4.2.2.2-3］
	Study No. [redacted]**Y0008**
Species: Cynomolgus monkey (Macaca fascicularis)	
Gender (M/F)/Number of animals: M/3	
Feeding condition: Fasted (7 hours prior to dosing)	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg): 600 mg PBA equivalents/kg	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 0.212 µCi/mg (7.85 kBq/mg)	
Analyte/Assay (unit): ^{14}C-radioactivity/Liquid Scintillation Counting (µg equivalents PBA/g)	

Tissues/organs	**C_t**		**Last time point**		
	conc.	**T/P**	**conc.**	**T/P**	**Time (hrs)**
Bile*	450	6.3	8.71	4.8	72
Plasma	339	NA	1.81	NA	72
Whole-blood	202	0.60	1.52	0.84	72
Blood cells	155	0.46	1.18	0.65	72
Aorta	126	0.37	4.63	2.6	72
Vena cava	154	0.45	8.51	4.7	72
Brain	44.3	0.13	5.46	0.08	24
Spinal cord	59.9	0.18	1.05	0.58	72
Cerebrospinal fluid	72.6	0.21	3.31	0.05	24
Eyes	84.8	0.25	12.3	0.17	24
Heart	118	0.35	2.68	1.5	72
Kidney	369	5.1	20.8	11	72
Urinary bladder	281	0.83	7.66	4.2	72
Liver	283	0.83	14.3	7.9	72
Lungs	139	0.41	3.08	1.7	72
Pancreas	84.7	0.25	2.88	1.6	72

表 2.6.5-33 サルに GPB を単回投与したときの体内分布（[redacted]Y0008）（続き）

			Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)		
			Location in CTD: 4.2.2.2-3		
			Study No. [redacted]Y0008		
Tissues/organs	**C_t**		**Last time point**		
	conc.	**T/P**	**conc.**	**T/P**	**Time (hrs)**
Spleen	86.9	0.26	2.30	1.3	72
Adrenal glands	109	0.32	6.32	3.5	72
Lacrimal glands	110	0.32	3.68	2.0	72
Lymph nodes (mesenteric)	96.3	0.28	15.9	8.8	72
Pituitary gland	76.8	0.23	5.98	3.3	72
Salivary gland	92.7	0.27	1.35	0.75	72
Thymus	79.3	0.23	2.38	1.3	72
Thyroid	72.8	0.21	2.91	1.6	72
Prostate	57.4	0.17	5.72	3.2	72
Testes	69.9	0.21	2.01	1.1	72
Bone (femur)	12.3	0.04	5.97	3.3	72
Bone marrow	46.0	0.14	12.1	6.7	72
Fat (peri-renal)	90.4	0.27	18.3	10	72
Muscle (skeletal)	56.0	0.17	1.16	0.64	72
Skin	353	4.9	158	87	72
Stomach wall	145	0.43	21.9	12	72
Small intestine wall	199	0.59	6.40	3.5	72
Large intestine wall	3070	9.1	6.96	3.8	72

Additional information: None

Ct=8 h post-dose for all tissues except bile, kidney and skin where highest concentrations were observed at 24 h post-dose, NA: Not applicable, PBA: phenylbutyric acid; T/P: tissue//plasma radioactivity concentration ratio
*Contents of gall bladder

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

表 2.6.5-34 血漿蛋白結合率

	Test Article(s): ^{14}C-4-Phenylbutyric Acid (PBA), ^{14}C-Phenylacetic acid (PAA), ^{14}C-Phenylacetyglutamine (PAGN)	
Study system: Mouse, Rat, Rabbit, Cynomolgus Monkey, and Human Plasma	**Study No.** [redacted]**U0003**	**Location in CTD:** ［4.2.2.3-1］

Target entity, Test system and method: Plasma protein binding was evaluated using the ultrafiltration method (Centrifree® ultrafiltration devices). Test article solutions were added to plasma and the samples were mixed and incubated for 10 minutes. After incubation, the plasma test samples (1 mL) were transferred into the ultrafiltration device and centrifuged for approximately 5 (mouse, rat, and rabbit) or 7 (monkey and human) minutes. After ultrafiltration, an aliquot of the filtrate was measured for radioactivity using liquid scintillation analysis. The limit of quantification (gross dpm) for liquid scintillation analysis was 2x background.

Test Article	Concentration (µg/mL)	Mean % Bound				
		Mouse	Rat	Rabbit	Cynomolgus Monkey	Human
PBA	**1**	87.9	-	-	98.0	98.0
	2	-	-	97.8	-	-
	5	87.3	93.5	98.3	97.9	97.4
	10	-	-	98.2	-	-
	25	83.2	88.9	97.8	97.2	97.7
	50	-	-	95.8	-	-
	100	70.0	72.2	-	90.6	92.3
	250	57.3	56.8	-	75.4	80.6
	1000	-	34.4	-	-	-
PAA	**5**	15.2	26.5	76.4	46.1	65.6
	25	11.7	25.7	74.8	44.7	64.2
	100	13.4	21.1	69.8	38.0	57.1
	250	12.8	19.1	56.2	33.2	45.8
	500	-	-	-	-	37.1
	1000	6.6	11.2	27.4	18.4	-

表 2.6.5-34 血漿蛋白結合率（続き）

Test Article	Concentration (μg/mL)	Mean % Bound				
		Mouse	Rat	Rabbit	Cynomolgus Monkey	Human
PAGN	1	-	1.3	-	3.6	7.3
	2.5	-	5.7	-	-	-
	5	-	5.9	-	7.2	8.7
	25	-	-	-	3.5	8.7
	100	-	-	-	6.7	12.0
	250	-	-	-	4.8	9.5
		Mean % Free				
Test Article	Concentration (μg/mL)	Mouse	Rat	Rabbit	Cynomolgus Monkey	Human
PBA	1	12.1	-	-	2.0	2.0
	2	-	-	2.2	-	-
	5	12.7	6.5	1.7	2.1	2.6
	10	-	-	1.8	-	-
	25	16.8	11.1	2.2	2.8	2.3
	50	-	-	4.2	-	-
	100	30.0	27.8	-	9.4	7.7
	250	42.7	43.2	-	24.6	19.4
	1000	-	65.6	-	-	-

表 2.6.5-34 血漿蛋白結合率（続き）

Test Article	Concentration (µg/mL)	Mean % Free				
		Mouse	Rat	Rabbit	Cynomolgus Monkey	Human
PAA	**5**	84.8	73.5	23.6	53.9	34.4
	25	88.3	74.3	25.2	55.3	35.8
	100	86.6	78.9	30.2	62.0	42.9
	250	87.2	80.9	43.8	66.8	54.2
	500	-	-	-	-	62.9
	1000	93.4	88.8	72.6	81.6	-
PAGN	**1**	-	98.7	-	96.4	92.7
	2.5	-	94.3	-	-	-
	5	-	94.1	-	92.8	91.3
	25	-	-	-	96.5	91.3
	100	-	-	-	93.3	88.0
	250	-	-	-	95.2	90.5

Additional Information: No evidence of non-specific binding was noted.

- Not measured

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

表 2.6.5-35 妊娠ラットにおける体内動態（[redacted]Y00007）

Dose Range-Finding Embryofetal Study					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**			
					Location in CTD: ［4.2.3.5.2-1］			
					Study No. [redacted]**Y00007**			
Species:	Rats							
Gestation day/Number of animals:	DG 7 and 17/ 6 pregnant females per group							
Vehicle/Formulation:	Corn Oil							
Method of Administration:	Oral							
Dose (g/kg):	0.65, 0.9, 1.2, 1.5							
Duration of Dosing	DG 7 to DG 17							
Analyte(s):	PBA, PAA, PAG, (PAGN, PBG, PBGN)[a]							
Assay:	LC/MS/MS							
Dose (g/kg/day)	**0.65**		**0.9**		**1.2**		**1.5**	
Timepoint:	**DG 7**	**DG 17**	**DG 7**	**DG 17**	**DG 7**	**DG 17**	**DG 7**	**DG 17**
	PBA							
AUC_{All} (hr·µg/mL)	684.6	219.2	1445.2	364.5	2102.8	357.9	5106.4	598.6
T_{max} (hr)	0.5	0.5	2.0	2.0	2.0	0.5	2.0	0.5
C_{max} (µg/mL)	196.71	53.58	427.64	96.86	605.72	98.34	704.61	65.45
T_{last} (hr)	8	24	24	8	24	24	24	24
C_{last} (µg/mL)	16.3	0.4	1.9	13.5	1.8	0.4	5.2	2.1
	PAA							
AUC_{All} (hr·µg/mL)	4824.5	3510.7	6807.7	5602.7	9234.8	5767.7	15426.1	9219.1
T_{max} (hr)	8.0	2.0	8.0	4.0	8.0	4.0	8.0	4.0
C_{max} (µg/mL)	350.13	430.87	486.86	568.21	719.25	461.25	878.41	789.98
T_{last} (hr)	8	8	8	8	24	8	24	24
C_{last} (µg/mL)	350.1	189.4	486.9	332.1	1.2	355.2	530.5	1.2

表 2.6.5-35 妊娠ラットにおける体内動態（[redacted]Y00007）（続き）

Dose (g/kg/day)	0.65		0.9		1.2		1.5	
Timepoint:	**DG 7**	**DG 17**	**DG 7**	**DG 17**	**DG 7**	**DG 17**	**DG 7**	**DG 17**
	PAG							
AUC_{All} (hr·µg/mL)	333.2	547.0	416.5	662.9	611.3	848.6	656.6	1156.9
T_{max} (hr)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0	8.0
C_{max} (µg/mL)	27.19	44.52	33.42	51.93	37.99	57.30	32.70	73.94
T_{last} (hr)	8	24	24	24	24	24	24	24
C_{last} (µg/mL)	19.8	0.8	3.3	1.3	10.3	2.5	21.8	6.5

Additional Information: None. The results of this study are reported in Module 2.6.6, Section 6.2.

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, DG=presumed gestation day, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PAA= phenylacetic acid, PAGN= phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN= phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.
[a]:Plasma concentrations for PAGN, PBG and PBGN were either at or below the lowest detectable levels, no pharmacokinetic analysis was performed.

表 2.6.5-36 妊娠ラットにおける体内動態（[redacted]Y00008）

Definitive Embryofetal Study					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**	
					Location in CTD: ［4.2.3.5.2-2］	
					Study No. [redacted]**Y00008**	
Species:	Rats					
Gestation day/Number of animals:	DG 7 and 17/ 6 pregnant females per group					
Vehicle/Formulation:	Corn Oil					
Method of Administration:	Oral					
Dose (g/kg):	0.3, 0.65, 0.9					
Duration of Dosing	DG 7 to DG 17					
Analyte(s):	PBA, PAA, PAG, (PAGN, PBG, PBGN)[a]					
Assay:	LC/MS/MS					
Dose (g/kg/day)	**0.3**		**0.65**		**0.9**	
Timepoint:	**DG 7**	**DG 17**	**DG 7**	**DG 17**	**DG 7**	**DG 17**
	PBA					
AUC_{All} (hr *µg/mL)	418.67	94.36	873.24	414.94	1197.92	215.65
T_{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	2	2	2
C_{max} (µg/mL)	125.63	14.42	228.36	34.47	316.53	45.00
T_{last} (hr)	8	8	8	8	24	8
C_{last} (µg/mL)	10.42	2.21	35.96	29.16	0.57	7.81
	PAA					
AUC_{All} (hr *µg/mL)	4244.03	1557.83	5172.16	4632.81	7192.33	6336.22
T_{max} (hr)	4	2	4	8	4	8
C_{max} (µg/mL)	317.65	181.15	386.16	348.43	543.92	471.54
T_{last} (hr)	8	8	8	8	8	8
C_{last} (µg/mL)	289.71	75.48	363.23	348.43	509.21	471.54

表 2.6.5-36 妊娠ラットにおける体内動態（[redacted]Y00008）（続き）

Dose (g/kg/day)	0.3		0.65		0.9	
Timepoint:	**DG 7**	**DG 19**	**DG 7**	**DG 19**	**DG 7**	**DG 19**
	PAG					
AUC_{All} (hr *µg/mL)	266.24	287.74	357.95	570.83	363.94	591.47
T_{max} (hr)	4	4	2	8	2	8
C_{max} (µg/mL)	19.74	21.72	24.88	40.25	25.32	39.81
T_{last} (hr)	8	24	8	24	24	24
C_{last} (µg/mL)	16.25	0.46	24.74	0.57	1.19	2.27

Additional Information: None. The results of this study are reported in Module 2.6.6, Section 6.2.

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, DG=presumed gestation day, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PAA= phenylacetic acid, PAGN= phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutryate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN= phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.
[a]:Plasma concentrations for PAGN, PBG and PBGN were either at or below the lowest detectable levels, no pharmacokinetic analysis was performed

表 2.6.5-37 妊娠ウサギにおける体内動態（[redacted]Y00009）

Dose Range-Finding Embryofetal Study					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**	
					Location in CTD: ［4.2.3.5.2-3］	
					Study No. [redacted]**Y00009**	
Species:	Rabbits					
Gestation day/Number of animals:	DG 7 and 19/ 3 pregnant females per group					
Vehicle/Formulation:	Corn Oil					
Method of Administration:	Oral					
Dose (g/kg):	0.2, 0.4, 0.6					
Duration of Dosing	DG 7 to DG 19					
Analyte(s):	PBA, PAA, PAG, (PAGN, PBG, PBGN)[a]					
Assay:	LC/MS/MS					
Dose (g/kg/day)	**0.2**		**0.4**		**0.6**	
Timepoint:	**DG 7**	**DG 19**	**DG 7**	**DG 19**	**DG 7**	**DG 19**
	PBA					
AUC_{All} (hr·µg/mL)	39.56	28.81	44.24	64.80	158.42	51.95
T_{max} (hr)	2	2	2	2	2	2
C_{max} (µg/mL)	17.12	13.05	14.55	24.19	33.43	19.00
T_{last} (hr)	4.00	4.00	5.33	6.67	18.67	5.50
C_{last} (µg/mL)	5.33	2.71	2.74	3.34	5.12	5.21
	PAA					
AUC_{All} (hr·µg/mL)	1623	1674	1327	2995	10269	5666
T_{max} (hr)	5	4	7	5	13	6
C_{max} (µg/mL)	281	291	236	472	541	812
T_{last} (hr)	8	8	8	8	24	14
C_{last} (µg/mL)	234	178	227	441	423	502

表 2.6.5-37 妊娠ウサギにおける体内動態（[redacted]Y00009）（続き）

Dose (g/kg/day)	**0.2**		**0.4**		**0.6**	
Timepoint:	**DG 7**	**DG 19**	**DG 7**	**DG 19**	**DG 7**	**DG 19**
	PAG					
AUC_{All} (hr·µg/mL)	34.39	44.45	46.62	76.81	209.66	222.15
T_{max} (hr)	5	3	7	5	6	6
C_{max} (µg/mL)	5.52	7.23	8.27	12.00	10.80	39.19
T_{last} (hr)	8	8	6.67	8	24	13.50
C_{last} (µg/mL)	5.13	5.27	8.27	10.40	7.85	32.61

Additional Information: None. The results of this study are reported in Module 2.6.6, Section 6.2.

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, DG=presumed gestation day, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PAA=phenylacetic acid, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.
[a]:Plasma concentrations for PAGN, PBG and PBGN were either at or below the lowest detectable levels, no pharmacokinetic analysis was performed.

表 2.6.5-38 妊娠ウサギにおける体内動態（[redacted]Y00010）

Definitive Embryofetal Study					**Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)**	
					Location in CTD: ［4.2.3.5.2-4］	
					Study No. [redacted]**Y00010**	
Species:	Rabbits					
Gestation day/Number of animals:	DG 7 and 19/ 3 pregnant females per group					
Vehicle/Formulation:	Corn Oil					
Method of Administration:	Oral					
Dose (mg/kg):	0.15, 0.25, 0.35					
Duration of Dosing	DG 7 to DG 19					
Analyte(s):	PBA, PAA, PAG, (PAGN, PBG, PBGN)[a]					
Assay:	LC/MS/MS					
Dose (g/kg/day)	**0.15**		**0.25**		**0.35**	
Timepoint:	**DG 7**	**DG 19**	**DG 7**	**DG 19**	**DG 7**	**DG 19**
	PBA					
AUC_{All} (hr·µg/mL)	42.97	31.52	93.53	62.46	81.96	49.44
T_{max} (hr)	2.33	1.33	3.33	1.67	3.00	1.50
C_{max} (µg/mL)	19.70	13.70	34.57	29.40	24.47	21.33
C_{last} (µg/mL)	2.54	2.15	11.77	1.69	1.58	4.51
$t_{1/2}$ (hr)	0.97	1.65	2.05	1.08	1.04	2.53
	PAA					
AUC_{All} (hr·µg/mL)	864.22	872.66	1641.32	1555.84	2832.28	2298.31
T_{max} (hr)	4.67	4.67	6.00	4.00	6.00	4.67
C_{max} (µg/mL)	163.23	179.00	299.93	308.73	400.43	399.57
C_{last} (µg/mL)	17.02	17.96	101.44	27.12	129.71	29.24
$t_{1/2}$ (hr)	0.98	0.88	1.79	1.21	4.72	0.92

表 2.6.5-38 妊娠ウサギにおける体内動態（[redacted]Y00010）（続き）

Dose (g/kg/day)	0.15		0.25		0.35	
Timepoint:	**DG 7**	**DG 19**	**DG 7**	**DG 19**	**DG 7**	**DG 19**
	PAG					
AUC_{All} (hr· *µg/mL)	52.50	48.36	58.31	67.64	94.60	78.96
T_{max} (hr)	4.00	5.33	4.67	3.33	4.00	4.00
C_{max} (µg/mL)	7.43	7.53	9.47	10.47	10.33	10.00
C_{last} (µg/mL)	4.78	2.88	5.42	7.33	6.47	3.60
$t_{1/2}$ (hr)	8.71	2.82	9.19	14.16	24.19	5.93

Additional Information: None. The results of this study are reported in Module 2.6.6, Section 6.2.

AUC=area under the curve, BQL=below the limits of quantification, C_{last}=concentration at T_{last}, C_{max}=concentration corresponding to T_{max}, DG=presumed gestation day, GPB=glycerol phenylbutyrate, LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PAA=phenylacetic acid, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine, PBGN=phenylbutyrylglutamine, T_{last}=time of last measured concentration, T_{max}=time of maximum concentration.
[a]:Plasma concentrations for PAGN, PBG and PBGN were either at or below the lowest detectable levels, no pharmacokinetic analysis was performed.

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*

表 2.6.5-39 ラットに GPB を単回投与したときの血漿中代謝物（[redacted]U0011）

Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)

Species: Sprague-Dawley Rats
Study No. [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex
Location in CTD: ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed
Vehicle/Formulation: None
Method of Administration: Oral gavage
Dose (mg/kg): 650 (Males), 900 (Females) [a]
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity: 4.23 MBq/mg

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Proportions of Extracted Radioactivity (%)					
			Males			Females		
			1h	3h	8h	1h	3h	8h
Plasma	M4 (13.6)	PAG	4	4	10	5	6	4
	M5 (14.1)	-	4	4	BLQ	BLQ	1	5
	M6 (15.1)	-	1	2	BLQ	1	2	BLQ
	M7 (15.9)	OH-PBA	8	8	BLQ	8	8	10
	M8 (16.7)	PAA	23	54	89	21	48	68
	M9 (22.7)	-	10	8	BLQ	10	10	8
	M10 (23.5)	PBA	49	16	BLQ	53	23	BLQ
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			1	4	1	2	2	5

表 2.6.5-39 ラットに GPB を単回投与したときの血漿中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)					
			Males			Females		
			1h	3h	8h	1h	3h	8h
Plasma	M4	PAG	26.2	35.2	41.6	45.8	54.9	27.4
	M5	-	26.2	35.2	BLQ	BLQ	9.15	34.2
	M6	-	6.56	17.6	BLQ	9.16	18.3	BLQ
	M7	OH-PBA	52.5	70.5	BLQ	73.3	73.2	68.4
	M8	PAA	151	476	370	192	439	465
	M9	-	65.6	70.5	BLQ	91.6	91.5	54.7
	M10	PBA	321	141	BLQ	485	210	BLQ
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate

[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg.

[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0

[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard

[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-40　ラットに GPB を単回投与したときの腎臓中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg): 650 (Males), 900 (Females) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**				
			Males		**Females**		
			1h	**3h**	**1h**	**3h**	**8h**
Kidney	M3 (11.5)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1
	M4 (13.3)	PAG	21	11	14	13	29
	M5 (14.2)	PAGN acid	20	12	10	12	21
	M6 (14.9)	-	BLQ	2	2	2	3
	M7 (16.1)	OH-PBA	11	15	15	20	21
	M8 (16.8)	PAA	27	50	29	38	19
	M9 (22.9)	-	5	3	6	6	BLQ
	M10 (23.4)	PBA	12	7	23	8	1
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			4	0	1	1	5

表 2.6.5-40 ラットに GPB を単回投与したときの腎臓中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)				
			Males		Females		
			1h	3h	1h	3h	8h
Kidney	M3	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	28.9
	M4	PAG	93.0	65.5	74.8	78.9	838
	M5	PAGN acid	88.6	71.4	53.4	72.8	607
	M6	-	BLQ	11.9	10.7	12.1	86.7
	M7	OH-PBA	48.7	89.3	80.1	121	607
	M8	PAA	120	298	155	231	549
	M9	-	22.2	17.9	32.0	36.4	BLQ
	M10	PBA	53.2	41.7	123	48.6	28.9
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbuyrate
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-41 ラットに GPB を単回投与したときの肝臓中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg): 650 (Males), 900 (Females) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			1h	**3h**	**1h**	**3h**
Liver	M1 (11.3)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M2 (12.5)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M3 (13.0)	-	BLQ	BLQ	BLQ	8
	M4 (13.5)	PAG	13	7	7	1
	M5 (14.3)	PAGN acid	8	8	4	5
	M6 (15.2)	-	4	1	BLQ	5
	M7 (16.1)	OH-PBA	7	9	18	19
	M8 (16.7)	PAA	29	61	31	34
	M9 (22.7)	-	7	4	6	8
	M10 (23.3)	PBA	30	10	30	17
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			2	0	4	3
			Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)			
Liver	M1	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M2	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M3	-	BLQ	BLQ	BLQ	48.3

表 2.6.5-41 ラットに GPB を単回投与したときの肝臓中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)			
			Males		Females	
			1h	3h	1h	3h
Liver	M4	PAG	62.9	42.5	47.0	6.04
	M5	PAGN acid	38.7	48.6	26.8	30.2
	M6	-	19.4	6.07	BLQ	30.2
	M7	OH-PBA	33.9	54.6	121	115
	M8	PAA	140	370	208	205
	M9	-	33.9	24.3	40.3	48.3
	M10	PBA	145	60.7	201	103
	M11	HPN-100	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, PAA=phenylacetic acid, PAG= phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-42　ラットに GPB を単回投与したときの膵臓中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg): 650 (Males), 900 (Females) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			1h	**3h**	**1h**	**3h**
Pancreas	M3 (13.1)	-	2	2	2	2
	M4 (13.6)	PAG	7	4	4	3
	M7 (15.2)	OH-PBA	6	5	7	6
	M8 (16.1)	PAA	49	71	46	67
	M9 (20.6 [c])	-	8	6	14	7
	M10 (21.7 [c])	PBA	25	9	27	9
	M11 (34.2 [d])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [e]			3	3	0	6

表 2.6.5-42 ラットに GPB を単回投与したときの膵臓中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)			
			Males		Females	
			1h	3h	1h	3h
Pancreas	M3	-	5.48	7.46	7.52	6.86
	M4	PAG	19.2	14.9	15	10.3
	M7	OH-PBA	16.4	18.7	26.3	20.6
	M8	PAA	134	265	173	230
	M9	-	21.9	22.4	52.6	24
	M10	PBA	68.5	33.6	102	30.9
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:The retention times of components of M9 and M10 are approximately 2 minutes earlier than generally observed in other tissues; however, their suggested identities were confirmed by co-chromatography
[d]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[e]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-43 ラットに GPB を単回投与したときの尿中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg): 650 (Males), 900 (Females) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]**	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			0-8h	**8-24h**	**0-8h**	**0- 24h**
Urine	M1 (10.9)	-	1	BLQ	1	1
	M2 (11.7)	-	1	2	1	2
	M3 (12.3)	PAGN	2	2	2	2
	M4 (13.3)	PAG	69	84	53	77
	M5 (13.8)	PAGN acid	4	3	2	3
	M6 (15.1)	-	2	1	3	1
	M7 (16.0)	OH-PBA	17	5	31	11
	M8 (16.6)	PAA	2	2	3	2
	M10 (22.1)	PBA	1	BLQ	1	BLQ
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			1	1	3	1

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder.

表 2.6.5-43 ラットに GPB を単回投与したときの尿中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)					
			Males			Females		
			0-8h	8-24h	Total 0-24h	0-8h	8-24h	Total 0-24h
Urine	M1	-	0.45	BLQ	0.45	0.32	0.56	0.88
	M2	-	0.45	0.88	1.33	0.32	1.11	1.43
	M3	PAGN	0.91	0.88	1.79	0.63	1.11	1.74
	M4	PAG	31.28	37.14	68.42	16.77	42.84	59.61
	M5	PAGN acid	1.81	1.33	3.14	0.63	1.67	2.3
	M6	-	0.91	0.44	1.35	0.95	0.56	1.51
	M7	OH-PBA	7.71 .710.91	2.21	9.92	9.81	6.12	15.93
	M8	PAA	0.91	0.88	1.79	0.95	1.11	2.06
	M10	PBA	0.45	BLQ	0.45	0.32	BLQ	0.32
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Total M1-M11		44.88	43.76	88.64	30.7	55.08	85.78
	Total Radioactivity (% Dose)		45.33	44.22	89.55	31.64	55.63	87.27

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate a Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg

表 2.6.5-44 胆管カニュレーションラットに GPB を投与したときの尿中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats (bile duct-cannulated)	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg): 650 [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Proportions of Extracted Radioactivity (%)			
			Males		Females	
			0-8h	8-24h	0-8h	8-24h
Urine	M1 (10.9)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M2 (11.7)	-	4	3	3	2
	M3 (12.3)	PAGN	2	2	BLQ	1
	M4 (13.3)	PAG	64	83	61	84
	M5 (13.8)	PAGN acid	4	2	5	2
	M6 (15.1)	-	1	BLQ	BLQ	BLQ
	M7 (16.0)	OH-PBA	21	2	16	3
	M8 (16.6)	PAA	3	9	12	7
	M10 (22.1)	PBA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			1	0	3	1

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder.

表 2.6.5-44 胆管カニュレーションラットに GPB を投与したときの尿中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)					
			Males			Females		
			0-8h	8-24h	Total 0-24h	0-8h	8-24h	Total 0-24h
Urine	M1	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M2	-	2.34	0.93	3.27	1.83	0.53	2.36
	M3	PAGN	1.17	0.62	1.79	BLQ	0.26	0.26
	M4	PAG	37.42	25.7	63.12	37.2	22.17	59.37
	M5	PAGN acid	2.34	0.62	2.96	3.05	0.53	3.58
	M6	-	0.58	BLQ	0.58	BLQ	BLQ	BLQ
	M7	OH-PBA	12.28	0.62	12.90	9.76	0.79	10.55
	M8	PAA	1.75	2.79	4.54	7.32	1.85	9.17
	M10	PBA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Total M1-M11		57.88	31.28	89.16	59.16	26.13	85.29
	Total Radioactivity (% Dose)		58.47	30.96	89.43	60.98	26.39	87.37

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity) , F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate a Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg

表 2.6.5-45　ラットに GPB を単回投与したときの糞中代謝物（[redacted]U0011）

			Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)			
Species: Sprague-Dawley Rats; Bile duct-cannulated Sprague-Dawley Rats			**Study No. [redacted]U0011**			
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex			**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］			
Feeding condition: Fed						
Vehicle/Formulation: None						
Method of Administration: Oral gavage						
Dose (mg/kg): Sprague-Dawley rats: 650 (Males), 900 (Females) [a] **Bile-Duct Cannulated Sprague-Dawley Rats:** 650 [a]						
Radionuclide: ^{14}C						
Specific Activity: 4.23 MBq/mg						
Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]**	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Sprague-Dawley Rats		**Sprague-Dawley Rats (Bile Duct- Cannulated)**	
			Males (650 mg/kg)	**Females (900 mg/kg)**	**Males (650 mg/kg)**	**Females (650 mg/kg)**
			0-48h	**0-48h**	**0-48h**	**0-48h**
Feces	M3 (12.5)	-	13	14	6	5
	M4 (14.0)	PAG	7	8	4	2
	M7 (15.8)	OH-PBA	11	3	3	11
	M8 (16.7)	PAA	19	30	57	18
	M9 (22.7)	-	BLQ	1	BLQ	BLQ
	M10 (23.3)	PBA	42	38	22	54
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			8	6	8	10

表 2.6.5-45 ラットに GPB を単回投与したときの糞中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)			
			Sprague-Dawley Rats		Sprague-Dawley Rats (Bile Duct- Cannulated)	
			Males (650 mg/kg)	Females (900 mg/kg)	Males (650 mg/kg)	Females (650 mg/kg)
			0-48h	0-48h	0-48h	0-48h
Feces	M3	-	0.23	0.25	0.10	0.11
	M4	PAG	0.12	0.14	0.07	0.04
	M7	OH-PBA	0.19	0.05	0.05	0.24
	M8	PAA	0.34	0.53	0.93	0.40
	M9	-	BLQ	0.02	BLQ	BLQ
	M10	PBA	0.74	0.68	0.36	1.19
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Total M1-M11		1.62	1.67	1.51	1.98
	Total Radioactivity (% Dose)		1.77	1.78	1.63	2.21

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity) , F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder.

表 2.6.5-46　ラットに GPB を反復投与したときの血漿中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 70 (Males), 100 (Females) mg/kg/day (7 days) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**					
			Males			**Females**		
			1h	**3h**	**8h**	**1h**	**3h**	**8h**
Plasma	M4 (13.6)	PAG	27	NM	NM	11	4	NM
	M5 (14.1)	-	BLQ	NM	NM	BLQ	9	NM
	M6 (15.1)	-	BLQ	NM	NM	BLQ	BLQ	NM
	M7 (15.9)	OH-PBA	1	NM	NM	16	3	NM
	M8 (16.7)	PAA	40	NM	NM	31	62	NM
	M9 (22.7)	-	7	NM	NM	24	11	NM
	M10 (23.5)	PBA	24	NM	NM	16	8	NM
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	NM	NM	BLQ	BLQ	NM
Remainder [d]			1	NA	NA	2	3	NA

表 2.6.5-46 ラットに GPB を反復投与したときの血漿中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)					
			Males			Females		
Plasma	M4 (13.6)	PAG	22.5	NM	NM	24.0	4.12	NM
	M5 (14.1)	-	BLQ	NM	NM	BLQ	9.27	NM
	M6 (15.1)	-	BLQ	NM	NM	BLQ	BLQ	NM
	M7 (15.9)	OH-PBA	0.832	NM	NM	34.9	3.09	NM
	M8 (16.7)	PAA	33.3	NM	NM	67.6	63.9	NM
	M9 (22.7)	-	5.82	NM	NM	52.3	11.3	NM
	M10 (23.5)	PBA	20.0	NM	NM	34.9	8.24	NM
	M11 (34.2b)	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), , F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, n=number, NA=Not applicable, NM=Not measured; radioactivity levels too low for accurate quantification, PAA=phenylacetic acid,
PAG=phenylacetylglycine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-47　ラットに GPB を反復投与したとき（高用量）の血漿中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): Males: 650 (Males), 650/900 (Females) mg/kg/day (7 doses) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**					
			Males			**Females**		
			1h	**3h**	**8h**	**1h**	**3h**	**8h**
Plasma	M4 (13.6)	PAG	10	10	50	7	7	7
	M5 (14.1)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M6 (15.1)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M7 (15.9)	OH-PBA	5	7	BLQ	9	6	3
	M8 (16.7)	PAA	57	81	23	51	80	85
	M9 (22.7)	-	5	BLQ	7	6	BLQ	BLQ
	M10 (23.5)	PBA	21	1	20	24	2	BLQ
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			2	1	0	3	5	5

表 2.6.5-47 ラットに GPB を反復投与したとき（高用量）の血漿中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)					
			Males			Females		
			1h	3h	8h	1h	3h	8h
Plasma	M4	PAG	45.2	78.1	39.9	38.6	42.0	41.4
	M5	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M6	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M7	OH-PBA	22.6	54.7	BLQ	49.6	36.0	17.8
	M8	PAA	258	633	18.3	281	480	503
	M9	-	22.6	BLQ	5.58	33.1	BLQ	BLQ
	M10	PBA	94.9	7.81	15.9	132	12.0	BLQ
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate

[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Female animals administered repeat doses of [^{14}C]GPB received a nominal dose of 650 mg/kg from Days 1 to 3 and a dose of 900 mg/kg from Days 4 to 7. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.

[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0

[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard

[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-48　ラットに GPB を反復投与したときの腎臓中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 70 (Males), 100 (Females) mg/kg/day (7 doses) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			1h	**3h**	**1h**	**3h**
Kidney	M3 (11.5)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M4 (13.3)	PAG	40	38	24	43
	M5 (14.2)	PAGN acid	41	36	25	34
	M6 (14.9)	-	BLQ	2	1	BLQ
	M7 (16.1)	OH-PBA	1	4	28	3
	M8 (16.8)	PAA	14	15	20	18
	M9 (22.9)	-	BLQ	BLQ	2	BLQ
	M10 (23.4)	PBA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			4	5	0	2

表 2.6.5-48 ラットに GPB を反復投与したときの腎臓中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)			
			Males		Females	
			1h	3h	1h	3h
Kidney	M3	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M4	PAG	126	82.1	63.6	97.2
	M5	PAGN acid	130	77.8	66.3	76.8
	M6	-	BLQ	4.32	2.65	BLQ
	M7	OH-PBA	3.16	8.64	74.2	6.78
	M8	PAA	44.2	32.4	53	40.7
	M9	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M10	PBA	BLQ	BLQ	5.3	BLQ
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, µg=micrograms, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity) , F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate

[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.

[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0

[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard

[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-49　ラットに GPB を反復投与したとき（高用量）の腎臓中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 650 (Males), 650/900 (Females) mg/kg/day (7 doses) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			1h	**3h**	**1h**	**3h**
Kidney	M3 (11.5)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M4 (13.3)	PAG	23	15	21	19
	M5 (14.2)	PAGN acid	23	19	23	18
	M6 (14.9)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M7 (16.1)	OH-PBA	15	14	19	13
	M8 (16.8)	PAA	35	47	31	46
	M9 (22.9)	-	1	BLQ	1	BLQ
	M10 (23.4)	PBA	3	BLQ	3	1
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			0	5	2	3

表 2.6.5-49 ラットに GPB を反復投与したとき（高用量）の腎臓中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)			
			Males		Females	
			1h	3h	1h	3h
Kidney	M3	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M4	PAG	93.4	97.2	97.2	110
	M5	PAGN acid	93.4	123	106	104
	M6	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M7	OH-PBA	60.9	90.7	88.0	75.3
	M8	PAA	142	305	144	266
	M9	-	4.06	BLQ	4.63	BLQ
	M10	PBA	12.2	BLQ	13.9	5.79
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, µg=micrograms, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity) , F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine,
PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate

[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Female animals administered repeat doses of [^{14}C]GPB received a nominal dose of 650 mg/kg from Days 1 to 3 and a dose of 900 mg/kg from Days 4 to 7. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.

[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0

[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard

[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-50 ラットに GPB を反復投与したときの肝臓中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 70 (Males), 100 (Females) mg/kg/day (7 doses) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			1h	**3h**	**1h**	**3h**
Liver	M1 (11.3)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M2 (12.5)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M3 (13.0)	-	1	BLQ	BLQ	BLQ
	M4 (13.5)	PAG	25	48	BLQ	16
	M5 (14.3)	PAGN acid	44	35	40	15
	M6 (15.2)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M7 (16.1)	OH-PBA	1	3	15	BLQ
	M8 (16.7)	PAA	21	6	32	54
	M9 (22.7)	-	BLQ	BLQ	BLQ	1
	M10 (23.3)	PBA	6	2	4	6
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			2	6	9	8

表 2.6.5-50 ラットに GPB を反復投与したときの肝臓中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)			
			Males		Females	
			1h	3h	1h	3h
Liver	M1	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M2	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M3	-	0.678	BLQ	BLQ	BLQ
	M4	PAG	17.0	17.2	BLQ	12.9
	M5	PAGN acid	29.8	12.6	59.6	12.1
	M6	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M7	OH-PBA	0.678	1.08	22.4	BLQ
	M8	PAA	14.2	2.15	47.7	43.4
	M9	-	BLQ	BLQ	BLQ	0.804
	M10	PBA	4.07	0.718	5.96	4.82
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, µg=micrograms, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate

[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.

[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0

[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard

[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-51　ラットに GPB を反復投与したとき（高用量）の肝臓中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 650 (Males), 650/900 (Females) mg/kg/day (7 doses) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			1h	**3h**	**1h**	**3h**
Liver	M1 (11.3)	-	2	BLQ	BLQ	BLQ
	M2 (12.5)	-	3	BLQ	BLQ	BLQ
	M3 (13.0)	-	3	2	BLQ	BLQ
	M4 (13.5)	PAG	27	19	25	25
	M5 (14.3)	PAGN acid	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M6 (15.2)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M7 (16.1)	OH-PBA	10	7	21	7
	M8 (16.7)	PAA	46	66	48	62
	M9 (22.7)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M10 (23.3)	PBA	3	1	2	BLQ
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			6	5	4	6

表 2.6.5-51 ラットに GPB を反復投与したとき（高用量）の肝臓中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)			
			Males		Females	
			1h	3h	1h	3h
Liver	M1	-	7.68	BLQ	BLQ	BLQ
	M2	-	11.5	BLQ	BLQ	BLQ
	M3	-	11.5	11.5	BLQ	BLQ
	M4	PAG	104	109	113	100
	M5	PAGN acid	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M6	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M7	OH-PBA	38.4	40.3	94.9	28.0
	M8	PAA	177	380	217	248
	M9	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M10	PBA	11.5	5.76	9.04	BLQ
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, µg=micrograms, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate

[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Female animals administered repeat doses of [^{14}C]GPB received a nominal dose of 650 mg/kg from Days 1 to 3 and a dose of 900 mg/kg from Days 4 to 7. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.

[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0

[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard

[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-52　ラットに GPB を反復投与したときの膵臓中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 70 (Males), 100 (Females) mg/kg/day (7 doses) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			1h	**3h**	**1h**	**3h**
Pancreas	M3 (13.1)	-	14	34	BLQ	7
	M4 (13.6)	PAG	14	52	11	10
	M7 (15.2)	OH-PBA	BLQ	7	8	1
	M8 (16.1)	PAA	50	3	57	74
	M9 (20.6 [c])	-	4	BLQ	13	4
	M10 (21.7 [c])	PBA	15	BLQ	9	3
	M11 (34.2 [d])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [e]			3	4	2	1

表 2.6.5-52 ラットに GPB を反復投与したときの膵臓中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)			
			Males		Females	
			1h	3h	1h	3h
Pancreas	M3	-	3.49	51.3	BLQ	2.35
	M4	PAG	3.49	78.5	6.58	3.35
	M7	OH-PBA	BLQ	10.6	4.78	0.335
	M8	PAA	12.5	4.53	34.1	24.8
	M9	-	0.996	BLQ	7.77	1.34
	M10	PBA	3.74	BLQ	5.38	1.01
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, µg=micrograms, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine PAGN=phenylacetylglutamine,
PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:The retention times of components of M9 and M10 are approximately 2 minutes earlier than generally observed in other tissues; however, their suggested identities were confirmed by co-chromatography
[d]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[e]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-53　ラットに GPB を反復投与したとき（高用量）の膵臓中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 650 (Males), 650/900 (Females) mg/kg/day (7 doses) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			1h	**3h**	**1h**	**3h**
Pancreas	M3 (13.1)	-	2	3	2	BLQ
	M4 (13.6)	PAG	10	5	11	13
	M7 (15.2)	OH-PBA	8	4	11	7
	M8 (16.1)	PAA	69	75	63	79
	M9 (20.6 [c])	-	1	BLQ	2	BLQ
	M10 (21.7 [c])	PBA	9	8	6	1
	M11 (34.2 [d])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [e]			1	5	5	0

表 2.6.5-53 ラットに GPB を反復投与したとき（高用量）の膵臓中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)			
			Males		Females	
			1h	3h	1h	3h
Pancreas	M3	-	4.58	11.6	6.08	BLQ
	M4	PAG	22.9	19.4	33.4	39.1
	M7	OH-PBA	18.3	15.5	33.4	21.1
	M8	PAA	158	291	192	238
	M9	-	2.29	BLQ	6.08	BLQ
	M10	PBA	20.6	31.0	18.2	3.01
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, µg=micrograms, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine,
PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate

[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Female animals administered repeat doses of [^{14}C]GPB received a nominal dose of 650 mg/kg from Days 1 to 3 and a dose of 900 mg/kg from Days 4 to 7. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.

[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0

[c]:The retention times of components of M9 and M10 are approximately 2 minutes earlier than generally observed in other tissues; however, their suggested identities were confirmed by co-chromatography

[d]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard

[e]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-54　ラットに GPB を単回又は反復投与したときの子宮頸部代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5 females	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 900 (single dose); 100, 650/900 mg/kg/day (7 doses) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**					
			900 mg/kg (single dose)		**100 mg/kg (repeat dose)**		**650/900 mg/kg (repeat dose)**	
			1h	**3h**	**1h**	**3h**	**1h**	**3h**
Cervix	M3 (12.9)	-	3	2	8	12	11	1
	M4 (13.7)	PAG	2	1	5	10	9	5
	M7 (15.7)	OH-PBA	8	8	16	1	21	7
	M8 (16.4)	PAA	31	62	42	65	43	84
	M9 (22.1 [c])	-	8	9	15	7	3	BLQ
	M10 (23.1 [c])	PBA	44	18	10	3	8	BLQ
	M11 (34.2 [d])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [e]			4	0	4	2	5	3

表 2.6.5-54 ラットに GPB を単回又は反復投与したときの子宮頸部代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)					
			900 mg/kg (single dose)		100 mg/kg (repeat dose)		650/900 mg/kg (repeat dose)	
			1h	3h	1h	3h	1h	3h
Cervix	M3	-	15.5	9.92	43.5	3.55	6.22	5.42
	M4	PAG	10.4	4.96	35.6	17.8	3.89	4.52
	M7	OH-PBA	41.4	39.7	83.0	24.9	12.4	0.452
	M8	PAA	161	308	170	298	32.7	29.4
	M9	-	41.4	44.6	11.9	BLQ	11.7	3.16
	M10	PBA	228	89.3	31.6	BLQ	7.78	1.36
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, µg=micrograms, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Female animals administered repeat doses of [^{14}C]GPB received a nominal dose of 650 mg/kg from Days 1 to 3 and a dose of 900 mg/kg from Days 4 to 7. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:The retention times of components of M9 and M10 are approximately 2 minutes earlier than generally observed in other tissues; however, their suggested identities were confirmed by co-chromatography
[d]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[e]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-55　ラットに GPB を単回又は反復投与したときの子宮代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5 females	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 900 (single dose); 100, 650/900 mg/kg/day (7 doses) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**					
			900 mg/kg (single dose)		**100 mg/kg (repeat dose)**		**650/900 mg/kg (repeat dose)**	
			1h	**3h**	**1h**	**3h**	**1h**	**3h**
Uterus	M3 (12.5)	-	BLQ	BLQ	BLQ	5	BLQ	BLQ
	M4 (13.3)	PAG	6	10	13	18	19	11
	M7 (15.3)	OH-PBA	13	11	13	4	16	7
	M8 (15.9)	PAA	36	63	50	64	52	74
	M9 (20.4 [c])	-	7	5	14	5	3	1
	M10 (21.6 [c])	PBA	35	8	9	1	8	1
	M11 (34.2 [d])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [e]			3	3	1	3	2	6

表 2.6.5-55 ラットに GPB を単回又は反復投与したときの子宮代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Concentrations of Radioactive Components (µg equivalents GPB/g)					
			900 mg/kg (single dose)		100 mg/kg (repeat dose)		650/900 mg/kg (repeat dose)	
			1h	3h	1h	3h	1h	3h
Uterus	M3	-	BLQ	BLQ	BLQ	2.70	BLQ	BLQ
	M4	PAG	37.9	52.6	9.88	9.72	75.8	40.0
	M7	OH-PBA	82.2	57.9	9.88	2.16	63.8	25.5
	M8	PAA	228	331	38.0	34.6	207	269
	M9	-	44.2	26.3	10.6	2.70	12.0	3.64
	M10	PBA	221	42.1	6.84	0.540	31.9	3.64
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, µg=micrograms, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, g=grams, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH-PBA=hydroxy phenylbutyrate.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Female animals administered repeat doses of [^{14}C]GPB received a nominal dose of 650 mg/kg from Days 1 to 3 and a dose of 900 mg/kg from Days 4 to 7. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:The retention times of components of M9 and M10 are approximately 2 minutes earlier than generally observed in other tissues; however, their suggested identities were confirmed by co-chromatography
[d]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[e]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder

表 2.6.5-56 ラットに GPB を反復投与したときの尿中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 70 (Males), 100 (Females) mg/kg/day (7 days) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			0-8h	**8-24h**	**0-8h**	**8-24h**
Urine	M1 (10.9)	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M2 (11.7)	-	1	BLQ	1	BLQ
	M3 (12.3)	PAGN	1	BLQ	1	BLQ
	M4 (13.3)	PAG	92	93	76	83
	M5 (13.8)	PAGN acid	3	BLQ	6	1
	M6 (15.1)	-	BLQ	BLQ	BLQ	1
	M7 (16.0)	OH-PBA	3	BLQ	14	13
	M8 (16.6)	PAA	BLQ	BLQ	1	BLQ
	M10 (22.1)	PBA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M11 (34.2 [c])	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			0	7	1	2

表 2.6.5-56 ラットに GPB を反復投与したときの尿中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)					
			Males			Females		
			0-8h	8-24h	Total 0-24h	0-8h	8-24h	Total 0-24h
Urine	M1	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M2	-	0.89	BLQ	0.89	1.03	BLQ	1.03
	M3	PAGN	0.89	BLQ	0.89	1.03	BLQ	1.03
	M4	PAG	81.85	5.10	86.95	78.39	9.95	88.34
	M5	PAGN acid	2.67	BLQ	2.67	6.19	0.12	6.31
	M6	-	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.12	0.12
	M7	OH-PBA	2.67	BLQ	2.67	14.44	1.56	16.00
	M8	PAA	BLQ	BLQ	BLQ	1.03	BLQ	1.03
	M10	PBA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Total M1-M11		88.97	5.10	94.07	102.11	11.75	113.86
	Total Radioactivity (% Dose)		88.97	5.48	94.45	103.14	11.99	115.13

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH- PBA=hydroxy phenylbutyrate.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder.

表 2.6.5-57　ラットに GPB を反復投与したとき（高用量）の尿中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg/day): 650 (Males), 650/900 (Females) mg/kg/day (7 days) [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**			
			Males		**Females**	
			0-8h	**8-24h**	**0-8h**	**8-24h**
Urine	M1 (10.9)	-	BLQ	1	BLQ	BLQ
	M2 (11.7)	-	1	2	1	1
	M3 (12.3)	PAGN	5	2	1	1
	M4 (13.3)	PAG	75	85	76	88
	M5 (13.8)	PAGN acid	2	5	2	2
	M6 (15.1)	-	1	BLQ	1	BLQ
	M7 (16.0)	OH-PBA	14	3	17	7
	M8 (16.6)	PAA	2	1	BLQ	BLQ
	M10 (22.1)	PBA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M11 (34.2 [c)]	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Remainder [d]			0	1	2	1

表 2.6.5-57 ラットに GPB を反復投与したとき（高用量）の尿中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)					
			Males			Females		
			0-8h	8-24h	Total 0-24h	0-8h	8-24h	Total 0-24h
Urine	M1	-	BLQ	0.40	0.40	BLQ	BLQ	BLQ
	M2	-	0.54	0.80	1.34	0.33	0.60	0.93
	M3	PAGN	2.70	0.80	3.50	0.33	0.60	0.93
	M4	PAG	40.49	34.14	74.63	24.72	52.49	77.21
	M5	PAGN acid	1.08	2.01	3.09	0.65	1.19	1.84
	M6	-	0.54	BLQ	0.54	0.33	BLQ	0.33
	M7	OH-PBA	7.56	1.20	8.76	5.53	4.18	9.71
	M8	PAA	1.08	0.40	1.48	BLQ	BLQ	BLQ
	M10	PBA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	M11	GPB	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Total M1-M11		53.99	39.75	93.74	31.89	59.06	90.95
	Total Radioactivity (% Dose)		53.99	40.16	94.15	32.52	59.65	92.17

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH- PBA=hydroxy phenylbutyrate.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Female animals administered repeat doses of [^{14}C]GPB received a nominal dose of 650 mg/kg from Days 1 to 3 and a dose of 900 mg/kg from Days 4 to 7. Metabolites were investigated in the selected organ/tissue after the last of 7 daily doses.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder.

表 2.6.5-58 ラットに GPB を単回投与したときの胆汁中代謝物（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
Species: Sprague-Dawley Rats	**Study No.** [redacted]**U0011**
Gender (M/F)/Number of animals: 5/sex	**Location in CTD:** ［4.2.2.2-1］
Feeding condition: Fed	
Vehicle/Formulation: None	
Method of Administration: Oral gavage	
Dose (mg/kg): 650 [a]	
Radionuclide: ^{14}C	
Specific Activity: 4.23 MBq/mg	

Sample	**Radioactive Component/ Retention Time (mins)** [b]	**Corresponding Metabolite**	**Proportions of Extracted Radioactivity (%)**	
			Males	**Females**
			0-8h	**0-8h**
Bile	M2 (12.2)	-	6	4
	M4 (13.4)	PAG	14	12
	M5 (14.7)	PAGN acid	2	2
	M6 (15.2)	-	2	1
	M7 (15.8)	OH-PBA	4	3
	M8 (16.4)	PAA	64	62
	M9 (22.5)	-	BLQ	3
	M10 (23.2)	PBA	5	6
	M11 (34.2 [b])	GPB	BLQ	BLQ
Remainder [d]			3	7

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH- PBA=hydroxy phenylbutyrate.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder.

表 2.6.5-58 ラットに GPB を単回投与したときの胆汁中代謝物（[redacted]U0011）（続き）

Sample	Radioactive Component/ Retention Time (mins) [b]	Corresponding Metabolite	Amounts of Radioactive Components (% Dose)	
			Males	Females
			0-8h	0-8h
Bile	M2	-	0.13	0.06
	M4	PAG	0.30	0.18
	M5	PAGN acid	0.04	0.03
	M6	-	0.04	0.05
	M7	OH-PBA	0.08	0.05
	M8	PAA	1.35	0.94
	M9	-	BLQ	0.05
	M10	PBA	0.11	0.09
	M11	GPB	BLQ	BLQ

-=Corresponding metabolite not known, BLQ=Below the limit of quantification (< 1% sample radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, mins=minutes, n=number, PAA=phenylacetic acid, PAG=phenylacetylglycine, PAGN=phenylacetylglutamine, PBA=phenylbutyrate, OH- PBA=hydroxy phenylbutyrate.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg.
[b]:Mean retention time using Laura 1.4 and fraction collection/LSC and Laura 4.0
[c]:Mean retention time from non-radiolabelled reference standard
[d]:Radioactivity not accounted for by the specified discrete components; results reported as BLQ are considered equal to zero when calculating the remainder.

表 2.6.5-59 サルに GPB を単回投与したときの代謝物 (■Y0008 *)

Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)

Species: Cynomolgus monkeys
Study No. ■**Y0008**
Gender (M/F)/Number of animals: 3 males
Location in CTD: [4.2.2.2-3]
Feeding condition: Animals were fasted 7 hours prior to dosing.
Vehicle/Formulation: None
Method of Administration: Oral gavage
Dose (mg/kg): 600 mg PBA equivalents/kg
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity: 0.212 µCi/mg (7.85 kBq/mg) for one animal; 0.221 µCi/mg (8.17 kBq/mg) for two animals

			% of Compound in Sample†									
Sample	**Sampling Time or Period**	**% of Dose in Sample**	**M1**	**GPB**	**M4**	**M5**	**M7**	**M8**	**M10**	**M11**	**M12**	**M16**
Urine	0 – 8 h	7.20	ND	ND	84	5	6	1	ND	<1	ND	ND
Urine	8 – 24 h	25.55	ND	ND	92	2	3	<1	ND	<1	ND	ND
Urine	24 – 48 h	9.87	ND	ND	94	1	1	1	ND	ND	<1	ND
Feces	0 – 24 h	19.27	<1	5	<1	<1	ND	<1	<1	ND	90	2
Feces	24 – 48 h	4.97	<1	11	2	<1	ND	ND	ND	ND	80	1
Bile*	8 h (n =1)	0.0073	ND	ND	74	7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bile*	24 h (n = 1)	0.0086	ND	ND	77	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bile*	72 h (n = 1)	0.0002	ND	ND	25	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Plasma	1 h	NC	5	ND	ND	ND	15	5	7	4	53	ND
Plasma	3 h	NC	5	ND	2	ND	34	13	9	5	25	ND
Plasma	6 h	NC	9	ND	2	ND	31	13	12	7	19	ND
Plasma	8 h (n = 1)	NC	3	ND	ND	ND	38	18	7	9	13	ND
Plasma	12 h (n = 2)	NC	4	ND	5	ND	15	5	18	12	14	ND
Plasma	24 h (n = 2)	NC	18	ND	ND	ND	2	1	11	13	32	ND
Plasma	72 h (n = 1)	NC	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Additional Information: Results represent a mean for three animals (except where indicated). Other minor metabolites detected, although these generally represented less than 5% of sample (or extract) radioactivity.

ND = Not detected as a discrete component, GPB=glycerol phenylbutyrate (referred to as HPN-100 in study report), PBA = 4-Phenylbutyric Acid
* =Contents of gall bladder; † = % compound in sample extract for feces and plasma
NC = Not calculated [concentrations (mean where applicable) in µg equivalents PBA/g = 1 h (260), 3 h (392), 6 h (335), 8 h (339), 12 h (165), 24 h (85.3), 72 h (1.81)]
M4 = PAGN; M8 = PAA, M12= PBA, M7 = Identity not confirmed (considered likely as a conjugate of PAA), M10 = Identity not confirmed (considered likely as a conjugate of M11), M11 = Possible derivative of phenylbutyryl glycine (PBG), M5 and M16 = Identity not confirmed

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

表 2.6.5-60　PBA の各種動物肝細胞での代謝（[redacted]J 005）

	Test Article:[^{14}C]4-Phenylbutyric Acid (PBA)
	Location in CTD: ［4.2.2.4-1］
	Study No. [redacted]J 005

Study System: mouse, rat, rabbit, dog, monkey and human hepatocytes

Time:	0, 0.5, 1, 3 or 6 hours							
Concentration:	1, 10, 100 µM [a], 1 mM and 10 mM							
	Metabolites Produced							
	PAGN		PAG		PAA		PBGN	
Species	100 µM	10 mM	100 µM	10 mM	100 µM	10 mM	100 µM	10 mM
Mouse	-	-	+	-	++	++	-	+
Rat	+	-	+	+	++	++	+	-
Rabbit	-	-	+	-	++	++	+	-
Dog	-	-	++	-	++	++	+	-
Monkey	+	+	+	-	++	++	-	+
Human	++	-	-	-	++	-	-	++
Additional Information: There was no evidence of the formation of a unique human metabolite and the metabolite profile produced by the human hepatocytes was not completely mimicked by any one species.								

[a]: For the full interspecies comparison, only 100 µM and 10 mM concentrations were used and the incubation period was 1 hour.

表 2.6.5-61 GBP の *in vitro* での代謝（[redacted]2009）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Location in CTD: ［4.2.2.4-2］
	Study No. [redacted]**2009**

Study System: Recombinant human PTL, PLRP2, colipase and CEL purified from yeast

Test Method: Lipase activity against GPB was measured by titration of the released fatty acid and was performed at 23°C using a Radiometer TIM 854 pH-stat. Each assay contained 0.5 ml of GPB emulsified in 14.5 mL of buffer (containing sodium taurodeoxycholate or sodium cholate).

PTL activity was determined with 3 µg of PTL ± 3 µg of colipase added at time zero. PLRP2 activity was determined with 10 µg of PLRP2 ± 10 µg of colipase added at time zero. CEL activity was determined in the absence of colipase. Each reaction was monitored for 5 min. The reaction rate was determined from the slope of the linear curve.

Lipase Activity Against GPB (µmol fatty acid released/min/mg protein or Units/mg)

Lipase	**Bile Acid/Salt**	**Mean Units/mg Lipase**	
		With Colipase	**Without Colipase**
PTL (3 µg)	NaTDC (0.5 mM)	618	342
PLRP2 (20 µg)	NaTDC (0.5 mM)	35	32.2
PTL (3 µg)	NaTDC (4 mM)	592	42
PLRP2 (20 µg)	NaTDC (4 mM)	22	10.8
CEL (10 µg)	NaCholate (10 mM)	249	

PLRP2: pancreatic lipase related protein 2 CEL: carboxyl ester lipase
PTL: pancreatic triglyceride lipase NaTDC: sodium taurodeoxycholate

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

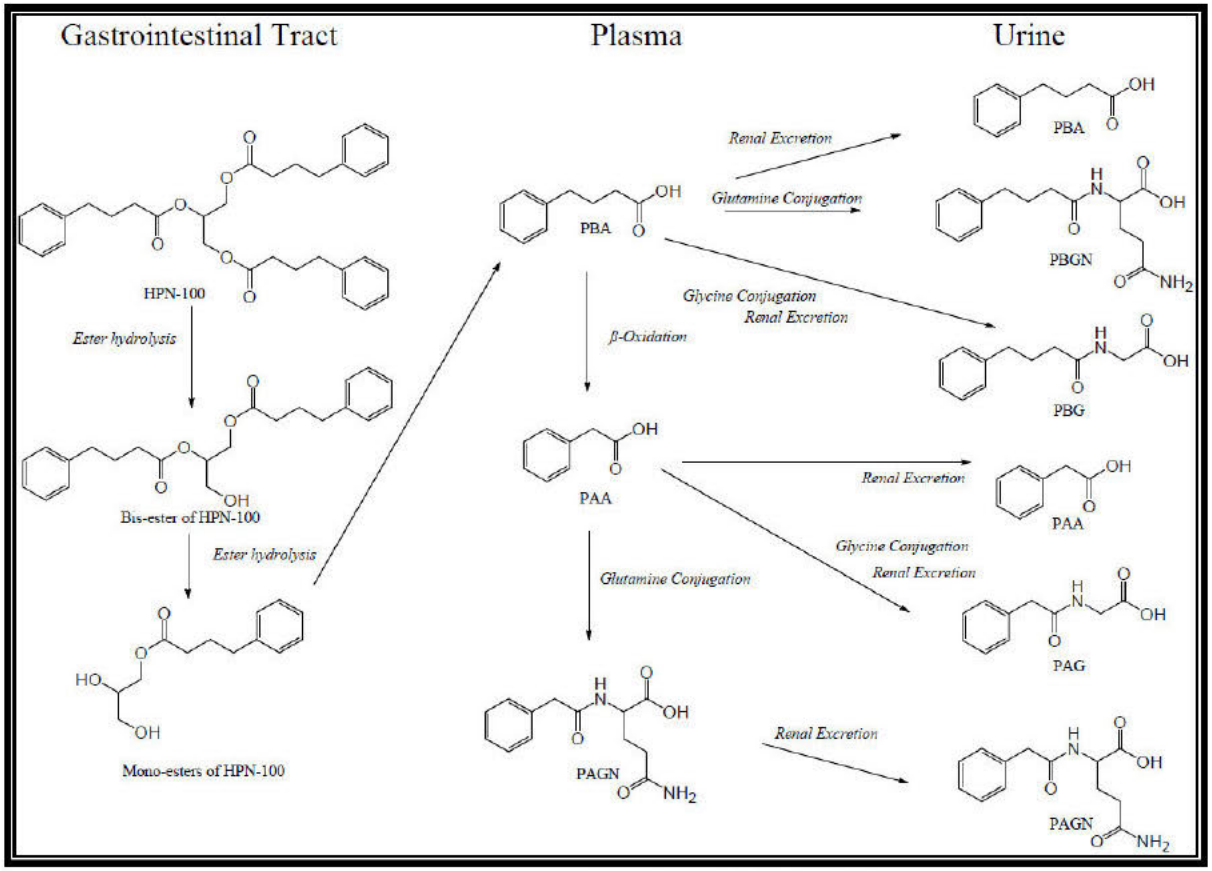


図 2.6.5-1　HPN-100（GPB）の推定代謝経路

[a]:PAGN is the major metabolite in Primates and PAG is the major metabolite in rat, mouse and rabbit
[b]:Rat studies: [redacted]10001, [redacted]10002, [redacted]10007, [redacted]10008, [redacted]10009, [redacted]71001
[c]:Monkey Studies: [redacted]10003, [redacted]2-105, [redacted]10010, [redacted]71002
Note: In the rat and monkey, neither GPB nor 不純物N+O及びK+L* were detected in plasma or urine ([redacted]10001, [redacted]10003).

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

表 2.6.5-62 ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導能の評価（[redacted]U0004）

	Test Article: 4-Phenylbutyric Acid (PBA) and Phenylacetic Acid (PAA)	
	Study No. [redacted]U0004	**Location in CTD:** ［ 4.2.2.6-1］

Type of Study: Evaluation for Potential Induction of Cytochrome P450 CYP1A2 and CYP3A4/5 in Cultured Human Hepatocytes

Method: Cryopreserved human hepatocytes from four donors were plated on 24-well Biocoat plates at densities of 0.375-0.4 million cells/well. After approximately 48 hours in culture, cells were incubated with PBA, PAA, omeprazole, or rifampicin for 72 hours (medium was replenished once every 24 hours). After the 72-hour incubation period, substrate was added and cultures were assayed for CYP activity. CYP1A2 activity was evaluated by measuring 7-ethoxyresorufin O-deethylase activity by quantifying resorufin levels in the sample using a fluorescence plate reader at excitation and emission wavelengths of 540-10 nm, and 590 nm, respectively. CYP3A4/5 activity was evaluated by measuring midazolam 1'-hydroxylase activity via LC-MS/MS quantification of 1'-hydroxymidazolam levels. Cell viability was evaluated (using trypan blue exclusion testing) in the absence of test articles. Cytotoxicity of test articles was assessed by measuring LDH leakage from hepatocyte cultures in the presence of PBA, PAA, and solvent control.

Evaluation of the Effects of PBA CYP1A2 Activity in Cultured Human Hepatocytes

Parameter	**Donor [a]**	**Solvent Control [b]**	**Omeprazole 100 uM**	**PBA Concentration**					
				0.0287 mM	**0.086 mM**	**0.287 mM**	**0.86 mM**	**2.87 mM**	**8.6 mM**
Resorufin Produced (nM)	[redacted]999	58.98	511.50	57.96	59.75	59.43	61.96	62.81	67.08
	[redacted]156	57.36	264.00	58.17	59.37	60.30	62.85	66.32	65.09
	[redacted]199	64.58	565.50	67.70	67.77	69.87	71.72	75.23	74.23
Fold Induction	[redacted]999	NA	8.67	0.98	1.01	1.01	1.05	1.06	1.14
	[redacted]156	NA	4.60	1.01	1.04	1.05	1.10	1.16	1.13
	[redacted]199	NA	8.76	1.05	1.05	1.08	1.11	1.16	1.15
Relative Potency (%)	[redacted]999	NA	NA	-0.23	0.17	0.10	0.66	0.85	1.79
	[redacted]156	NA	NA	0.39	0.97	1.42	2.66	4.34	3.74
	[redacted]199	NA	NA	0.62	0.64	1.06	1.43	2.13	1.93

a Donor identification numbers. There were 0.375 million cells/well used for Donors [redacted]999, [redacted]156, [redacted]793. There were 0.4 million cells/well used for Donor [redacted]199.
[b]:0.1% DMSO was the solvent control

表 2.6.5-62　ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導能の評価（[redacted]U0004）（続き）

Evaluation of the Effects of PAA CYP1A2 Activity in Cultured Human Hepatocytes

Parameter	Donor [a]	Solvent Control [b]	Omeprazole:	PAA Concentration:					
			100 uM	0.069 mM	0.207 mM	0.69 mM	2.07 mM	6.9 mM	20.7 mM
Resorufin Produced (nM)	[redacted]999	62.19	393.00	61.45	63.62	61.79	63.77	66.77	81.25
	[redacted]156	61.96	275.50	63.51	63.32	64.15	66.55	70.49	74.42
	[redacted]199	75.53	682.00	82.29	75.19	78.40	81.83	89.95	115.50
Fold Induction	[redacted]999	NA	6.32	0.99	1.02	0.99	1.03	1.07	1.31
	[redacted]156	NA	4.45	1.03	1.02	1.04	1.07	1.14	1.20
	[redacted]199	NA	9.03	1.09	1.00	1.04	1.08	1.19	1.53
Relative Potency (%)	[redacted]999	NA	NA	-0.22	0.43	-0.12	0.48	1.38	5.76
	[redacted]156	NA	NA	0.73	0.64	1.03	2.15	3.99	5.83
	[redacted]199	NA	NA	1.11	-0.06	0.47	1.04	2.38	6.59

Evaluation of the Effects of PBA CYP3A4/5 Activity in Cultured Human Hepatocytes

Parameter	Donor [a]	Solvent Control [b]	Rifampicin 20 uM	PBA Concentration					
				0.0287 mM	0.086 mM	0.287 mM	0.86 mM	2.87 mM	8.6 mM
1'hydroxymidazolam Produced (nM)	[redacted]999	405.77	2260.17	299.78	290.62	349.41	475.87	513.43	241.09
	[redacted]156	37.83	344.05	31.42	29.16	23.67	35.77	41.65	44.23
	[redacted]793	287.93	1471.60	321.84	453.24	335.56	424.51	651.98	614.62
Fold Induction	[redacted]999	NA	5.57	0.74	0.72	0.86	1.17	1.27	0.59
	[redacted]156	NA	9.09	0.83	0.77	0.63	0.95	1.10	1.17
	[redacted]793	NA	5.11	1.12	1.57	1.17	1.47	2.26	2.13
Relative Potency (%)	[redacted]999	NA	NA	-5.72	-6.21	-3.04	3.78	5.81	-8.88
	[redacted]156	NA	NA	-2.09	-2.83	-4.62	-0.67	1.25	2.09
	[redacted]793	NA	NA	2.86	13.97	4.02	11.54	30.76	27.60

- Preceding a number indicates negative inhibition
[a]:Donor identification numbers. There were 0.375 million cells/well used for Donors [redacted]999, [redacted]156, [redacted]793. There were 0.4 million cells/well used for Donor [redacted]199.
[b]:0.1% DMSO was the solvent control

表 2.6.5-62　ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導能の評価（[redacted]U0004）（続き）

Evaluation of the Effects of PAA CYP3A4/5 Activity in Cultured Human Hepatocytes

Parameter	Donor [a]	Solvent Control [b]	Rifampicin 20 uM	PAA Concentration					
				0.069 mM	0.207 mM	0.69 mM	2.07 mM	6.9 mM	20.7 mM
1'hydroxymidazolam Produced (nM)	[redacted]999	220.83	1430.16	231.70	214.02	203.23	266.22	354.62	344.59
	[redacted]156	178.92	907.51	149.98	137.87	144.07	177.93	274.28	311.66
	[redacted]793	376.81	1607.46	336.86	240.57	251.99	316.13	253.86	538.37
Fold Induction	[redacted]999	NA	6.48	1.05	0.97	0.92	1.21	1.61	1.56
	[redacted]156	NA	5.07	0.84	0.77	0.81	0.99	1.53	1.74
	[redacted]793	NA	4.27	0.89	0.64	0.67	0.84	0.67	1.43
Relative Potency (%)	[redacted]999	NA	NA	0.90	-0.56	-1.46	3.75	11.06	10.23
	[redacted]156	NA	NA	-3.97	-5.63	-4.78	-0.14	13.09	18.22
	[redacted]793	NA	NA	-3.25	-11.07	-10.14	-4.93	-9.99	13.13

EC_{50} for Resorufin Formation (CYP1A2)

Treatment	Donor [redacted]999	Donor [redacted]156	Donor H[redacted]199
PBA	4.54 [c]	0.503 [c]	0.328 [c]
PAA	714 [c,d]	6.37 [c]	767 [c,d]

EC_{50} for 1'hydroxymidazolam Formation (CYP3A4/5)

Treatment	Donor [redacted]999	Donor [redacted]156	Donor [redacted]793
PBA	0.253 [e]	4.02 [e]	1.41 [e]
PAA	4.07 [e]	9.26 [e]	996 [e,d]

Additional Information: Neither PBA nor PAA exhibited any substantial or consistent effects on cell viability as measured by LDH leakage.

- Preceding a number indicates negative inhibition NA: not applicable
[a]:Donor identification numbers. There were 0.375 million cells/well used for Donors [redacted]999, [redacted]156, [redacted]793. There were 0.4 million cells/well used for Donor [redacted]199.
[b]:0.1% DMSO was the solvent control
[c]:Very little increase in resorufin formed was noted over the concentration range employed, therefore, it may be concluded that there was essentially no induction.
[d]:Estimated value was higher than the highest incubation concentration employed, therefore, this value must be interpreted with caution.
[e]:Relatively little increase in 1'hydroxymidazolam formed was noted over the concentration range employed, therefore it may be concluded that there was essentially no induction

表 2.6.5-63 ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害能の評価（[redacted]U0005）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB), 4-Phenylbutyric Acid (PBA), Phenylacetic acid (PAA)
	Study No. [redacted]U0005
	Location in CTD: ［ 4.2.2.6-2］

Type of Study: Evaluation of the potential of GPB, PBA, and PAA to inhibit hepatic cytochrome P450 enzymes.

Method: Pooled human liver microsomes from 50 donors were incubated with GPB (5 mM), PBA (5 mM), PAA (20.7 mM), or solvent control in the presence of NADPH and results were analyzed after 0 and 30 minutes of incubation. Also, for comparison, reactions with selective inhibitors and the corresponding solvent control were conducted after a 0 or 30 minute incubation. Solutions were analyzed for reaction products using fluorescence spectrophotometry (CYP1A2) or HPLC (CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5), or LC-MS/MS (CYP3A4/5 for midazolam).

	7-ethoxyresorufin O-deethylase Activity: Evaluation of CYP1A2 Inhibition			
Pre-Incubation Time:	**0 Minutes**		**30 minutes**	
	Enzyme Activity [pmole/min/mg protein]	**% Inhibition**	**Enzyme Activity [pmole/min/mg protein]**	**% Inhibition**
GPB and PBA				
Solvent Control Article: Acetonitrile [a]	18.84	NA	13.62	NA
Solvent Control Article: DMSO [b]	NA	NA	13.10	NA
GPB (5 mM)	17.92	5	12.59	8
PBA (5 mM)	17.81	6	13.41	2
Positive Control: Furafylline (30 µM)	NA	NA	1.74	87
PAA				
Solvent Control Article: Methanol [c]	14.46	NA	13.60	NA
Solvent Control Article: DMSO [b]	NA	NA	12.84	NA
PAA (20.7 mM)	6.04	58	7.23	47
Positive Control: Furafylline (30 µM)	NA	NA	1.73	87

NA: Not applicable
[a]:Solvent for GPB and PBA
[b]:Solvent for furafylline
[c]:Solvent for PAA

表 2.6.5-63 ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害能の評価（[redacted]U0005）（続き）

	Taxol 6α-hydroxylase Activity: Evaluation of CYP2C8 Inhibition			
	Enzyme Activity [pmole/min/mg protein]	**% Inhibition**	**Enzyme Activity [pmole/min/mg protein]**	**% Inhibition**
Pre-Incubation Time:	**0 Minutes**		**30 minutes**	
GPB and PBA				
Solvent Control Article: Acetonitrile [a]	60.4	NA	54.6	NA
Solvent Control Article: Methanol [d]	62.3	NA	NA	NA
GPB (5 mM)	53.6	11	49.1	10
PBA (5 mM)	45.7	24	39.7	27
Positive Control: Trimethoprim (80 µM)	40.8	35	NA	NA
PAA				
Solvent Control Article: Methanol	65.0	NA	53.9	NA
PAA (20.7 mM)	32.8	50	27.3	49
Positive Control: Trimethoprim (80 µM)	39.6	39	NA	NA
	Diclofenac 4'-hydroxylase Activity: Evaluation of CYP2C9 Inhibition			
Pre-Incubation Time:	**0 Minutes**		**30 minutes**	
GPB and PBA				
Solvent Control Article: Acetonitrile [a]	790	NA	499	NA
GPB (5 mM)	512	35	402	19
PBA (5 mM)	252	68	141	72
Positive Control: Sulphaphenazole (20 µM)	34	96	NA	NA
PAA				
Solvent Control Article: Methanol [c]	624	NA	432	NA
PAA (20.7 mM)	328	47	240	44
Positive Control: Sulphaphenazole (20 µM)	20	97	NA	NA

NA: Not applicable
[a]:Solvent for GPB and PBA
[c]:Solvent control for PAA
[d]:Solvent control for trimethoprim

表 2.6.5-63 ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害能の評価（[redacted]U0005）（続き）

	S-Mephenytoin 4'-hydroxylase Activity: Evaluation of CYP2C19 Inhibition			
	Enzyme Activity [pmole/min/mg protein]	**% Inhibition**	**Enzyme Activity [pmole/min/mg protein]**	**% Inhibition**
GPB and PBA				
Solvent Control Article: Acetonitrile [a]	30.3 (31.7 [f])	NA	21.4 (21.3 [f])	NA
GPB (5 mM)	28.0	8	20.0	7
PBA (5 mM)	23.4	26	17.3	19
Positive Control: Benzylnirvanol (5 μM)	6.8	79	NA	NA
PAA				
Solvent Control Article: Methanol [c]	31.0	NA	21.3	NA
PAA (20.7 mM)	19.5	37	13.5	37
Positive Control: Benzylnirvanol (5 μM)	8.8	72	NA	NA
	Bufuralol 1'-hydroxylase Activity: Evaluation of CYP2D6 Inhibition			
GPB and PBA				
Solvent Control Article: Acetonitrile [a]	62.3	N/A	19.1	NA
GPB (5 mM)	61.9	1	18.4	4
PBA (5 mM)	22.7	64	7.0	63
Positive Control: Quinidine (5 μM)	24.6	61	NA	NA
PAA				
Solvent Control Article: Methanol [c]	81.8	NA	74.5	NA
PAA (20.7 mM)	41.5	49	31.8	57
Positive Control: Quinidine (5 μM)	22.2	73	NA	NA

NA: Not applicable
[a]:Solvent for GPB and PBA
[c]:Solvent for PAA
[f]:Value for testing of acetonitrile solvent: super-pure water (1.5:1, v/v)

表 2.6.5-63 ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害能の評価（[redacted]U0005）（続き）

	Testosterone 6β-hydroxylase Activity: Evaluation of CYP3A4/5 Inhibition			
	Enzyme Activity [pmole/min/mg protein]	**% Inhibition**	**Enzyme Activity [pmole/min/mg protein]**	**% Inhibition**
GPB and PBA				
Solvent Control Article: Acetonitrile [a]	2194	NA	1968	NA
GPB (5 mM)	1863	15	1842	6
PBA (5 mM)	436	80	295	85
Positive Control: Ketoconazole (1 μM)	52	98	NA	NA
PAA				
Solvent Control Article: Methanol [c]	2436	NA	2188	NA
PAA (20.7 mM)	975	60	820	63
Positive Control: Ketoconazole (1 μM)	94	96	NA	NA
	Midazolam 1'-hydroxylase Activity: Evaluation of CYP3A4/5 Inhibition			
GPB and PBA				
Solvent Control Article: Acetonitrile [a]	1022 (1100 [f])	NA	895 (774 [f])	NA
GPB (5 mM)	823	19	684	24
PBA (5 mM)	1082	2	876	-13
Positive Control: Ketoconazole (1 μM)	32	97	NA	NA
PAA				
Solvent Control Article: Methanol [c]	856	NA	669	NA
PAA (20.7 mM)	314	63	236	65
Positive Control: Ketoconazole (1 μM)	26	97	NA	NA

- Preceding a number indicates negative inhibition NA: Not applicable
[a]:Solvent for GPB and PBA.
[c]:Solvent for PAA
[f]:Value for testing of acetonitrile solvent: super-pure water (1.5:1, v/v).

表 2.6.5-63 ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害能の評価（[redacted]U0005）（続き）

Additional Information: K_i data for PBA and PAA

PBA: K_i Determination for the Reversible Inhibition of CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4/5				
CYP	**Substrate**	**K_i ± SE**		**Inhibition Type**
CYP2C9	Diclofenac	1.29 ± 0.46 mM	0.212 ± 0.076 mg/mL	Mixed
CYP2D6	Bufuralol	1.48 ± 0.25 mM	0.243 ± 0.041 mg/mL	Unknown
CYP3A4/5	Testosterone	IC_{50}: 1.79-3.26 mM; 0.294-0.535 mg/mL [a]		-
PAA: K_i Determination for the Reversible Inhibition of CYP2C9				
CYP2C9	Diclofenac	15.1 ± 4.6	2.056 ± 0.558	Mixed

aDue to allosteric kinetics, Ki could not be derived.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

表 2.6.5-64 ラットに GPB を投与したときの排泄（[redacted]U0011）

			Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)	
			Study No. [redacted]U0011	
			Location in CTD: ［4.2.2.2-1］	
Species:	Sprague-Dawley Rats			
Gender (M/F)/Number of animals:	3/sex			
Feeding condition:	Fed			
Vehicle/Formulation:	None			
Method of Administration:	Oral gavage			
Dose (mg/kg):	650 (Males), 900 (Females)[a]			
Analyte:	^{14}C radionuclide			
Assay:	Liquid Scintillation Counting			
	Excretion and Retention of Radioactivity (% Dose)			
Excretion route:	**Urine**		**Feces**	
	Males	**Females**	**Males**	**Females**
Predose	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0 – 8h	45.33	31.64	-	-
8 – 24h	44.22	55.63	1.60	1.33
24 – 48h	0.88	2.51	0.17	0.46
48 – 72h	0.36	0.39	0.07	0.05
72 – 96h	0.14	0.21	0.03	0.02
96 – 120h	0.12	0.16	0.01	0.01
120 – 144h	0.12	0.12	0.01	0.01
144 – 168h	0.09	0.17	<0.01	BLQ
Subtotal	91.25	90.83	1.90	1.87
	Cumulative Excretion of Radioactivity (% Dose)			
0 – 8 h	45.33	31.64	-	-
0 – 24 h	89.54	87.27	1.60	1.33
0 – 48 h	90.42	89.78	1.77	1.78
0 – 72 h	90.78	90.17	1.84	1.83
0 – 96 h	90.92	90.38	1.87	1.86
0 – 120 h	91.05	90.54	1.88	1.86
0 – 144 h	91.17	90.66	1.89	1.87
0 – 168 h	91.25	90.83	1.90	1.87

-=No data, BLQ=Below the limit of quantification (<2x background radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams Results represent a mean for three animals.

[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg

表 2.6.5-64　ラットに GPB を投与したときの排泄（[redacted]U0011）（続き）

Sample/Timepoint (h)	Excretion and Retention of Radioactivity (% Dose)	
	Males	Females
Aqueous Cage Wash		
0-24	1.25	2.04
24-48	0.14	0.23
48-72	0.06	0.07
72-96	0.03	0.08
96-120	0.02	0.04
120-144	0.02	0.04
144-168	0.02	0.05
Subtotal	1.53	2.54
Methanol Cage Wash		
168	0.03	0.06
Acetone Cage Wash		
168	0.01	0.02
Expired Air Traps		
0-24	0.02	0.04
24-48	BLQ	BLQ
Subtotal	0.02	0.04
Carcass		
168	0.87	0.96
Total Recovery	95.60	96.31

表 2.6.5-64　ラットに GPB を投与したときの排泄（[redacted]U0011）（続き）

Sample/Timepoint (h)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% Dose)	
	Males	Females
Aqueous Cage Wash		
0-24	1.25	2.04
0-48	1.39	2.26
0-72	1.45	2.33
0-96	1.48	2.41
0-120	1.50	2.45
0-144	1.52	2.48
0-168	1.53	2.54

不純物J*

-=No data, BLQ=Below the limit of quantification (<2x background radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams Results represent a mean for three animals.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg

表 2.6.5-65　胆管カニュレーションラットに GPB を投与したときの排泄（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)	
	Study No. [redacted]U0011	
	Location in CTD: ［4.2.2.2-1］	
Species:	Sprague-Dawley Rats (bile duct-cannulated)	
Gender (M/F)/Number of animals:	3/sex	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	None	
Method of Administration:	Oral gavage	
Dose (mg/kg):	650 [a]	
Analyte:	^{14}C radionuclide	
Assay:	Liquid Scintillation Counting	
Sample/Timepoint (h)	**Excretion and Retention of Radioactivity (% Dose)**	
	Males	**Females**
Urine		
0 – 8	58.47	60.98
8 – 24	30.96	26.39
24 – 48	0.40	0.95
Urine		
Subtotal	89.83	88.33
Feces		
0 – 48	1.63	2.21
Aqueous Cage Wash		
24	0.64	2.19
48	0.22	0.74
Subtotal	0.86	2.93
Methanol Cage Wash		
48	0.06	0.25

表 2.6.5-65 胆管カニュレーションラットに GPB を投与したときの排泄（[redacted]U0011）（続き）

Sample/Timepoint (h)	Excretion and Retention of Radioactivity (% Dose)	
	Males	Females
Acetone Cage Wash		
48	0.04	0.05
Carcass		
48	1.30	2.24
Liver		
48	0.02	0.03
GIT Contents		
48	0.05	0.09
GIT Wall		
48	0.02	0.05
Total Recovery	96.35	97.93
	Cumulative Excretion of Radioactivity (% Dose)	
Urine		
0 – 8	58.47	60.98
0 – 24	89.44	87.38
0 – 48	89.83	88.33
Feces		
0 – 48	1.63	2.21
Aqueous Cage Wash		
24	0.64	2.19
48	0.86	2.93

-=No data, BLQ=Below the limit of quantification (<2x background radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams Results represent a mean for three animals.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg

表 2.6.5-66 ラットに GPB を反復投与したときの排泄（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Study No. [redacted]U0011
	Location in CTD: ［4.2.2.2-1］

Species:	Sprague-Dawley Rats	
Gender (M/F)/Number of animals:	1/sex	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	None	
Method of Administration:	Oral gavage	
Dose (mg/kg/day):	70 (Male), 100 (Female) mg/kg/day (7 days) [a]	
Analyte:	^{14}C radionuclide	
Assay:	Liquid Scintillation Counting	
Sample/Timepoint (h)	**Excretion and Retention of Radioactivity (% Dose)**	
	Males	**Females**
Urine		
0 – 8	88.97	103.14
8 – 24	5.48	11.99
24 – 48	1.09	1.94
48 – 72	0.64	5.58
Subtotal	96.18	122.65
Feces		
0 – 24	2.29	1.39
24 – 48	0.72	0.18
48 – 72	0.13	0.06
Subtotal	3.14	1.63
Total Recovery	99.32	124.28

表 2.6.5-66 ラットに GPB を反復投与したときの排泄（[redacted]U0011）（続き）

Sample/Timepoint (h)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% Dose)	
	Males	Females
Urine		
0 – 8	88.97	103.14
0 – 24	94.45	115.13
0 – 48	95.54	117.07
Urine		
0-72	96.18	122.65
Feces		
0 – 24	2.29	1.39
0 – 48	3.01	1.57
0 – 72	3.14	1.63

-=No data, BLQ=Below the limit of quantification (<2x background radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, n=number Results represent a mean for three animals.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Excretion was investigated after the last of 7 daily doses.

表 2.6.5-67 ラットに GPB を反復投与（高用量）したときの排泄（[redacted]U0011）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)	
	Study No. [redacted]U0011	
	Location in CTD: ［4.2.2.2-1］	
Species:	Sprague-Dawley Rats	
Gender (M/F)/Number of animals:	1/sex	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	None	
Method of Administration:	Oral gavage	
Dose (mg/kg/day):	650 (Male), 650/900 (Female) mg/kg/day (7 days)[a]	
Analyte:	^{14}C radionuclide	
Assay:	Liquid Scintillation Counting	
Sample/Timepoint (h)	**Excretion and Retention of Radioactivity (% Dose)**	
	Males	**Females**
Urine		
0 – 8	53.99	32.52
8 – 24	40.16	59.65
24 – 48	1.71	2.89
48 – 72	1.36	1.41
Subtotal	97.22	96.47
Feces		
0 – 24	1.63	1.63
24 – 48	0.46	0.17
48 – 72	0.11	0.08
Subtotal	2.20	1.88
Total Recovery	99.42	98.35

表 2.6.5-67 ラットに GPB を反復投与（高用量）したときの排泄（[redacted]U0011）（続き）

Sample/Timepoint (h)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% Dose)	
	Males	Females
Urine		
0 – 8	53.99	32.52
0 – 24	94.15	92.17
0 – 48	95.86	95.06
Urine		
0-72	97.22	96.47
Feces		
0 – 24	1.63	1.63
0 – 48	2.09	1.80
0 – 72	2.20	1.88

-=No data, BLQ=Below the limit of quantification (<2x background radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams, n=number. Results represent a mean for three animals.

[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg. Female animals administered repeat doses of [^{14}C]GPB received a nominal dose of 650 mg/kg from Days 1 to 3 and a dose of 900 mg/kg from Days 4 to 7. Excretion was investigated after the last of 7 daily doses.

表 2.6.5-68 サルに[^{14}C]GPB を投与したときの排泄（[redacted]Y0008）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Study No. [redacted]Y0008
	Location in CTD: ［4.2.2.2-3］

Species:	Cynomolgus monkey (Macaca fascicularis)		
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3		
Feeding condition:	Fasted (7 hours prior to dosing)		
Vehicle/Formulation:	None		
Method of Administration:	Oral gavage		
Dose (mg/kg):	600 mg PBA equivalents/kg		
Analyte:	^{14}C radionuclide		
Assay:	Liquid Scintillation Counting		
Excretion route:	**Urine**	**Feces**	**Total**
0 – 8 h	7.20	-	7.20
0 – 24 h	32.76	19.27	52.03
0 – 48 h	42.62	24.24	66.86
0 – 72 h	43.68	24.42	68.10
0 – 96 h	44.03	24.49	68.52
0 – 120 h	44.28	24.55	68.83
0 – 144 h	44.46	24.58	69.04
0 – 168 h	44.57	24.60	69.17
Cage wash [a] (0 – 168 h)	-	-	4.66
Cage debris [b] (0 – 168 h)	-	-	17.87
Overall total [c]			91.73
Additional Information: None			

PBA = phenylbutyrate, M/F=male/female Results represent a mean for three animals.
[a]:Aqueous cage wash at 24 hour intervals up to 168 h plus additional methanol cage wash at 168 h
[b]:Discarded diet and cage wipes collected at 24 hour intervals up to 168 h
[b]:Includes results for an extract of the cage mesh at 168 h

表 2.6.5-69 サルに GPB を投与したときの排泄（[redacted]Y002[redacted]）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Study No. [redacted] Y 002[redacted]
	Location in CTD: ［4.2.2.2-2］
Species:	Cynomolgus monkeys
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3
Feeding condition:	Animals were fasted 7 hours prior to dosing. Feed was offered after 12 hour collection time. All other times, food and water was available *ad libitum*.
Vehicle/Formulation:	Corn oil (GPB API) or purified water (PBA(ss), GPB 80% and 95% solutions)
Method of Administration:	Gastric intubation
Dose (g):	0.6 g of PBA equivalents/kg
Sample:	Urine
Analyte:	PBA, PAA, PAGN, PBG
Assay:	LC-MS/MS

Total Amounts of Metabolites Excreted in Urine (Sampling time: 0-12 hours)

Dose	PBA (µg)	PAA (µg)	PAGN (µg)	PAG (µg)	PBG (µg)
GPB 95%	6.23 ± 10.80	17.3 ± 12.6	54500 ± 34700	67.8 ± 51.3	120 ± 88
GPB 80%	11.9 ± 20.6	70.3 ± 61.2	> 130,000	166 ± 203	174 ± 180
GPB-API	103 ± 58	103 ± 76	> 69,000	142 ± 132	186 ± 146
NaPBA	> 221,000	1040 ± 1590	> 114,000	240 ± 397	953 ± 1540

Additional Information: A 14 day washout period was between each dose administration. The major metabolite excreted in urine is PAGN.

API=active pharmaceutical ingredient, GPB=glycerol phenylbutyrate , LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PAA= phenylacetic acid, PAGN= phenylacetylglutamine, PAG=phenylacetylglycine, PBA=phenylbutyrate, PBG=phenylbutyrylglycine

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

表 2.6.5-70 胆管カニュレーションラットに GPB を投与したときの胆汁中排泄

		Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
		Study No. [redacted]U0011
		Location in CTD: ［4.2.2.2-1］
Species:	Sprague-Dawley Rats (bile duct-cannulated)	
Gender (M/F)/Number of animals:	3/sex	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	None	
Method of Administration:	Oral gavage	
Dose (mg/kg):	650 [a]	
Analyte:	^{14}C radionuclide	
Assay:	Liquid Scintillation Counting	
Sample/Timepoint (h)	**Excretion and Retention of Radioactivity (% Dose)**	
	Males	**Females**
Bile		
Predose	BLQ	BLQ
0 – 1	0.02	0.02
1 – 2	0.26	0.16
2 – 3	0.38	0.30
3 – 4	0.35	0.26
4 – 5	0.42	0.23
5 – 6	0.17	0.17
6 – 7	0.32	0.22
7 – 8	0.18	0.15
8 – 24	0.42	0.24
24 – 48	BLQ	BLQ
Subtotal	2.53	1.75

表 2.6.5-70 胆管カニュレーションラットに GPB を投与したときの胆汁中排泄（続き）

Sample/Timepoint (h)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% Dose)	
	Males	Females
0 – 1	0.02	0.02
0 – 2	0.28	0.18
0 – 3	0.66	0.48
0 – 4	1.01	0.75
0 – 5	1.44	0.98
0 – 6	1.61	1.15
0 – 7	1.93	1.36
0 – 8	2.11	1.52
0 – 24	2.53	1.75
0 – 48	2.53	1.75

-=No data, BLQ=Below the limit of quantification (<2x background radioactivity), F=female, h=hours, kg=kilograms, M=male, mg=milligrams Results represent a mean for three animals.
[a]:Doses represent mg [^{14}C]GPB equivalents/kg

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

表 2.6.5-71　PAA が取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT1）の基質となる可能性の検討（[redacted]PEP1）

	Test Article: Phenylacetic Acid (PAA)	
	Study No. [redacted]PEP1	**Location in CTD:** ［5.3.2.3.1］

Type of Study: OATP1B1, OATP1B3 and OCT1 Substrate Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Method: The uptake transporter substrate potential of PAA was evaluated in a cellular uptake assay. HEK cells transfected with human OATP1B1, OATP1B3, or OCT1 were run in parallel with vector transfected control cells. The cells were incubated with of 3, 30, and 300 µM (0.409, 4.09, and 40.9 µg/mL, 1, 10, and 100% of unbound C_{max}) of PAA or probe substrates for 2, 5, and 10 minutes in transport buffer. At the end of the incubation period, the cells were lysed and the lysates were collected for analysis of PAA and probe substrate concentration.

OATP1B1 and OATP1B3 Substrate Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Compound concentration	**Incubation (minutes)**	**2**			**5**			**10**		
	Cell line [a]	**VC**	**1B1**	**1B3**	**VC**	**1B1**	**1B3**	**VC**	**1B1**	**1B3**
PAA 3 µM	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	63.4	59.1	44.4	25.3	20.6	15.8	5.58	4.58	3.53
	Ratio	NA	0.931	0.701	NA	0.812	0.623	NA	0.821	0.632
PAA 30 µM	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	736	647	553	300	235	162	64.3	50.0	32.0
	Ratio	NA	0.879	0.751	NA	0.782	0.540	NA	0.777	0.498
PAA 300 µM	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	7805	6522	5533	2896	2149	1627	781	614	1069
	Ratio	NA	0.836	0.709	NA	0.742	0.562	NA	0.786	1.37
Atorvastatin 0.15 µM	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	-	-	-	0.331	7.13	4.59	-	-	-
	Ratio	-	-	-	NA	21.5	13.8	-		-

[a:] VC: vector-transfected control cells; 1B1: OATP1B1-transfected cells; 1B3: OATP1B3-transfected cells.
NA: not applicable.

表 2.6.5-71 PAA が取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT1）の基質となる可能性の検討（[redacted]PEP1）（続き）

OCT1 Substrate Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Compound concentration	Incubation (minutes)	2		5		10	
	Cell line	VC	OCT1	VC	OCT1	VC	OCT1
PAA 3 μM	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	70.0	65.1	31.7	26.3	7.69	7.23
	Ratio	NA	0.930	NA	0.832	NA	0.940
PAA 30 μM	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	792	724	348	308	87.0	82.6
	Ratio	NA	0.914	NA	0.884	NA	0.950
PAA 300 μM	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	8556	7231	3459	3135	854	813
	Ratio	NA	0.845	NA	0.906	NA	0.952
MPP^+ 5 μM	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	8.43	254	-	-	-	-
	Ratio	NA	30.2	-	-	-	-

[a:] VC: vector-transfected control cells; OCT1: OCT1-transfected cells.
NA: not applicable.

表 2.6.5-72 PAA が取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3）の阻害剤となる可能性の検討（[redacted]PEP1）

	Test Article: Phenylacetic Acid (PAA)	
	Study No. [redacted]**PEP1**	**Location in CTD:** ［5.3.2.3.1］

Type of Study: OATP1B1 and OATP1B3 Inhibitor Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Method: The uptake transporter inhibitory potential of PAA was evaluated in a cellular uptake assay. HEK cells transfected with human OATP1B1 and OATP1B3 were run in parallel with vector transfected control cells. The cells were incubated with atrovastatin in the absence and presence of PAA at 15000 µM (40.9 µg/mL, approximately fifty times of unbound C_{max}) or rifamycin SV. At the end of the incubation period, the cells were lysed and the lysates were collected for analysis of atrovastatin concentration.

OATP1B1 and OATP1B3 Inhibitor Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Compound concentration	**Incubation (minutes)**	**5**		
	Cell line [a]	**VC**	**1B1**	**1B3**
0.15 µM atorvastatin	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	0.351	5.29	4.34
	Ratio	NA	15.1	12.4
	Net influx rate	NA	4.94	3.99
0.15 µM atorvastatin + 15000 µM PAA	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	0.330	6.63	6.31
	Ratio	NA	6.30	5.98
	Net influx rate	NA	-27.6 (0) [b]	-49.9 (0) [b]
0.15 µM atorvastatin + 10 µM rifamycin SV	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	0.381	0.579	0.630
	Ratio	NA	0.198	0.249
	Net influx rate	NA	96.0	93.8

[a:] VC: vector-transfected control cells; 1B1: OATP1B1-transfected cells; 1B3: OATP1B3-transfected cells.
[b:] The calculated percentage inhibition was negative, indicating no inhibition.
NA: not applicable.

表 2.6.5-73　PAA が取り込みトランスポーター（OAT1）の阻害剤となる可能性の検討（[redacted]PEP1）

	Test Article: Phenylacetic Acid (PAA)	
	Study No. [redacted]**PEP1**	**Location in CTD:** ［ 5.3.2.3.1］

Type of Study: OAT1 Inhibitor Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Method: The uptake transporter inhibitory potential of PAA was evaluated in a cellular uptake assay. HEK cells transfected with human OAT1 were run in parallel with vector transfected control cells. The cells were incubated with p−aminohippuric acid (PAH) in the absence and presence of PAA or probenecid. At the end of the incubation period, the cells were lysed and the lysates were collected for analysis of PAH concentration.

OAT1 Inhibitor Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Compound concentration	Incubation (minutes)	5	
	Cell line [a]	VC	OAT1
10 µM PAH	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	0.364	104
	Ratio	NA.	286
	Net influx rate	NA.	104
10 µM PAH + 15000 µM PAA	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	0.515	12.4
	Ratio	NA.	11.9
	Net influx rate	NA.	88.6
10 µM PAH + 100 µM probenecid	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	0.670	3.23
	Ratio	NA.	2.56
	Net influx rate	NA.	97.5

[a:] VC: vector-transfected control cells; OAT1: OAT1-transfected cells.
PAH: para-aminohippurate, NA: not applicable.

表 2.6.5-73 PAA が取り込みトランスポーター（OAT1）の阻害剤となる可能性の検討（[redacted]PEP1）（続き）

OAT1 Inhibitor Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Compound concentration	Incubation (minutes)	5	
	Cell line [a]	VC	OAT1
10 μM PAH	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	0.211	75.4
	Ratio	NA	357
10 μM PAH + 19.5 μM PAA	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	0.288	85.4
10 μM PAH + 78.1 μM PAA		0.303	78.0
10 μM PAH + 313 μM PAA		0.423	62.4
10 μM PAH + 1250 μM PAA		0.444	41.3
10 μM PAH + 5000 μM PAA		0.560	20.2
10 μM PAH + 20000 μM PAA		0.375	7.92
10 μM PAH + 100 μM probenecid	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	0.597	1.37
	Ratio	NA	0.774
	Net influx rate	NA	99.0

OAT1 Activity Remaining, Inhibition and IC_{50} of PAA

PAA concentration (μM)	Net influx rate (pmol/mg protein/minute)	Percentage remaining	Percentage inhibition
20000	7.54	10.0	90.0
5000	19.6	26.1	73.9
1250	40.9	54.3	45.7
313	62.0	82.4	17.6
78.1	77.7	103	-3.28 (0)[b]
19.5	85.2	113	-13.2 (0)[b]
0	75.2	10.0	90.0

IC_{50} (μM)	1321
Goodness of fit	0.986

[a:] VC: vector-transfected control cells; OAT1: OAT1-transfected cells.
[b:] The calculated percentage inhibition was negative, indicating no inhibition.
PAH: p-aminohippuric acid, NA: not applicable.

表 2.6.5-74　PAA が取り込みトランスポーター（OAT3）の阻害剤となる可能性の検討（[redacted]PEP1）

	Test Article: Phenylacetic Acid (PAA)	
	Study No. [redacted]PEP1	**Location in CTD:** ［ 5.3.2.3.1］

Type of Study: OAT3 Inhibitor Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Method: The uptake transporter inhibitory potential of PAA was evaluated in a cellular uptake assay. HEK cells transfected with human OAT3 were run in parallel with vector transfected control cells. The cells were incubated with furosemide in the absence and presence of PAA or probenecid. At the end of the incubation period, the cells were lysed and the lysates were collected for analysis of furosemide concentration.

OAT3 Inhibitor Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Compound concentration	**Incubation (minutes)**	**5**	
	Cell line [a]	**VC**	**OAT3**
5 µM Furosemide	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	2.28	103
	Ratio	NA	45.2
	Net influx rate	NA	101
5 µM Furosemide + 15000 µM PAA	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	1.31	15.4
	Ratio	NA	14.1
	Net influx rate	NA	86.0
5 µM Furosemide + 100 µM probenecid	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	3.94	3.51
	Ratio	NA	-0.433
	Net influx rate	NA	100[b]

[a:] VC: vector-transfected control cells; OAT3: OAT3-transfected cells.
[b:] The calculated percentage inhibition was greater than 100; the value of 100 was used to indicate the maximal inhibition.
NA: not applicable.

表 2.6.5-74 PAA が取り込みトランスポーター（OAT3）の阻害剤となる可能性の検討（[redacted]PEP1）（続き）

OAT3 Inhibitor Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Compound concentration	Incubation (minutes)	5	
	Cell line [a]	VC	OAT3
5 µM furosemide	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	1.02	113
	Ratio	NA	110
5 µM furosemide + 19.5 µM PAA	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	1.09	122
5 µM furosemide + 78.1 µM PAA		1.56	135
5 µM furosemide + 313 µM PAA		1.28	116
5 µM furosemide + 1250 µM PAA		1.53	114
5 µM furosemide + 5000 µM PAA		1.05	63.1
5 µM furosemide + 20000 µM PAA		0.920	16.5
5 µM furosemide + 100 µM probenecid	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	1.61	4.63
	Ratio	NA	3.02
	Net influx rate	NA	97.3

OAT3 Activity Remaining, Inhibition and IC_{50} of PAA

PAA concentration (µM)	Net influx rate (pmol/mg protein/minute)	Percentage remaining	Percentage inhibition
20000	15.6	13.9	86.1
5000	62.1	55.4	44.6
1250	112	100	-0.110 (0)[b]
313	114	102	-2.02 (0) [b]
78.1	133	119	-19.1 (0) [b]
19.5	121	108	-7.65 (0) [b]
0	112	100	0

IC_{50} (µM)	5327
Goodness of fit	0.974

[a:] VC: vector-transfected control cells; OAT3: OAT3-transfected cells.
[b:] The calculated percentage inhibition was negative, indicating no inhibition.
NA: not applicable.

表 2.6.5-75 PAA が取り込みトランスポーター（OCT1、OCT2）の阻害剤となる可能性の検討（[redacted]PEP1）

	Test Article: Phenylacetic Acid (PAA)	
	Study No. [redacted]**PEP1**	**Location in CTD:** ［ 5.3.2.3.1］

Type of Study: OCT1 and OCT2 Inhibitor Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Method: The uptake transporter inhibitory potential of PAA was evaluated in a cellular uptake assay. HEK cells transfected with human OCT1 or OCT2 were run in parallel with vector transfected control cells. The cells were incubated with probe substrate in the absence and presence of PAA at 15000 µM (40.9 µg/mL, approximately fifty times of unbound C_{max}) or an inhibitor. At the end of the incubation period, the cells were lysed and the lysates were collected for analysis of probe substrate concentration.

OCT1 and OCT2 Inhibitor Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Compound concentration	**Incubation (minutes)**	**2**		**2**	
	Cell line [a]	**VC**	**OCT1**	**VC**	**OCT2**
5 µM MPP^+	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	8.22	378	6.39	407
	Ratio	NA	46.0	NA	63.6
	Net influx rate	NA	370	NA	400
5 µM MPP^+ + 15000 µM PAA	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	9.29	417	7.97	489
	Ratio	NA	408	NA	481
	Net influx rate	NA	-10.3 (0)[b]	NA	-20.1 (0)[b]
5 µM MPP^+ + 600 µM repaglinide	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	4.39	52.1	-	-
	Ratio	NA	47.7	-	-
	Net influx rate	NA	87.1	-	-
5 µM MPP^+ + 300 µM imipramine	Influx rate (pmol/minute/mg protein)	-	-	5.11	26.3
	Ratio	-	-	NA	21.2
	Net influx rate	-	-	NA	94.7

[a]: VC: vector-transfected control cells; OCT1: OCT1-transfected cells; OCT2: OCT2-transfected cells.
[b]: The calculated percentage inhibition was greater than 100; the value of 100 was used to indicate the maximal inhibition.
MPP^+:1-Methyl-4-phenylpyridinium, NA: not applicable.

表 2.6.5-76　PAA が排出トランスポーター（BCRP、P-gp）の基質となる可能性の検討（[redacted]PEP1）

	Test Article: Phenylacetic Acid (PAA)	
	Study No. [redacted]PEP1	**Location in CTD:** ［5.3.2.3.1］

Type of Study: BCRP and P-gp Substrate Assessment in CB2BBe1 Cells

Method: Evaluation of PAA as a substrate of efflux transporter was carried out at concentrations of 4.77, 47.7, and 477 µM (0.65, 6.5, and 65 µg/mL, 1, 10, and 100% of total C_{max}) in C2BBe1 human enterocyte cells via bidirectional transport assays [apical-to-basolateral (AP-to-BL) and basolateral-to-apical (BL-to-AP)]. At concentration of 47.7 µM, the assays were carried out with or without P-gp inhibitor valspodar or BCRP hinhibitor Ko143.

BCRP and P-gp Substrate Assessment in Transporter-Transfected HEK Cells

Compound concentration		**AP-to-BL**		**BL-to-AP**		**Efflux Ratio**
		P_{app} (10^{-6}cm/s)	Recovery (%)	P_{app} (10^{-6}cm/s)	Recovery (%)	
4.77 µM PAA	Average	26.2	97.8	26.0	99.2	0.995
	SD	5.5	1.3	3.8	4.9	
47.7 µM PAA	Average	33.3	98.6	31.2	96.6	0.936
	SD	6.3	4.5	1.5	5.0	
47.7 µM PAA + 1 µM Valspodar	Average	24.9	85.7	33.1	90.0	1.33
	SD	3.9	5.9	4.2	11.2	
47.7 µM PAA + 0.5 µM Ko143	Average	22.1	87.2	26.4	91.1	1.20
	SD	6.9	4.2	1.4	6.2	
477 µM PAA	Average	28.3	90.9	29.7	93.0	1.05
	SD	5.7	3.7	2.8	5.1	

60-minute receiver concentration was used to calculate the P_{app} of PAA.

表 2.6.5-77　PAA が排出トランスポーター（BCRP、P-gp）の阻害剤となる可能性の検討（[redacted]PEP1）

	Test Article: Phenylacetic Acid (PAA)	
	Study No. [redacted]PEP1	**Location in CTD:** ［5.3.2.3.1］

Type of Study: BCRP and P-gp Inhibitor Assessment in CB2BBe1 Cells

Method: Evaluation of PAA as an inhibitor of BCRP or P-gp was carried out at concentration of 4770 µM (650 µg/mL, ten times of total C_{max}) in C2BBe1 cells with a bidirectional [apical-to-basolateral (AP-to-BL) and basolateral-to-apical (BL-to-AP)] approach. Transport of the BCRP or P-gp probe substrates cladribine or digoxin across cell monolayers was used as an index of transporter activity.

Permeability and Recovery of Cladribine (BCRP inhibitor assessment)

Compound concentration		AP-to-BL		BL-to-AP		Efflux Ratio	Corrected efflux ratio	Percentage inhibition
		P_{app} (10^{-6}cm/s)	Recovery (%)	P_{app} (10^{-6}cm/s)	Recovery (%)			
10 µM cladribine	Average	1.65	87.9	18.9	90.7	11.4	10.4	0
	SD	0.36	1.0	0.3	2.3			
10 µM cladribine + 4770 µM PAA	Average	1.48	88.2	19.6	93.3	13.3	12.3	-18.1 (0)[a]
	SD	0.21	1.9	1.7	0.6			
10 µM cladribine + 0.5 µM Ko143	Average	2.35	85.3	4.90	91.0	2.09	1.09	89.6
	SD	0.37	1.6	0.30	2.9			

Permeability and Recovery of Digoxin (P-gp inhibitor assessment)

Compound concentration		AP-to-BL		BL-to-AP		Efflux Ratio	Corrected efflux ratio	Percentage inhibition
		P_{app} (10^{-6}cm/s)	Recovery (%)	P_{app} (10^{-6}cm/s)	Recovery (%)			
10 µM digoxin	Average	1.20	84.3	12.7	97.4	10.6	9.60	0
	SD	0.06	9.6	0.4	3.5			
10 µM digoxin + 4770 µM PAA	Average	0.653	103	7.47	106	11.4	10.4	-8.71 (0)[a]
	SD	0.14	5.4	0.36	5.9			
10 µM digoxin + 0.5 µM valspodar	Average	2.30	91.5	3.47	86.7	1.51	0.508	94.7
	SD	0.13	8.6	0.36	7.5			

[a]: The percentage inhibition was negative, indicating no inhibition.

表 2.6.5-78 膵リパーゼ添加人工腸液中の GPB の加水分解

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Study No. [redacted]3091[redacted] (Experiment 136[redacted])
	Location in CTD: ［ 4.2.2.4-5］

Type of Study: Hydrolysis of GPB in Simulated Intestinal Fluid Supplemented with Pancreatic Lipase

Method: GPB (25 µM) was incubated in fasted state simulated intestinal fluid containing purified porcine lipase (1000 U/mL) at 37°C with gentle shaking for 0, 1, 2, 3, 5, and 10 minutes. At each timepoint, a sample was removed, ice cold methanol was added to stop the reaction, samples were centrifuged and the resulting supernatant was collected for analysis. The supernatant was analyzed for GPB and PBA levels using reverse phased LC-MS/MS.

	Percent of GPB Remaining With and Without Lipase in Fasted State Simulated Intestinal Fluid Following a 10-Minute Incubation			
	With Lipase		**Without Lipase**	
Incubation Time (Minutes)	**Average Peak Area**	**% Remaining**	**Average Peak Area**	**% Remaining**
0	198333	100	305000	100
1	30167	15.2	292333	96
2	18700	9.4	303667	100
3	7020	3.5	308667	101
5	957	0.5	311333	102
10	0.00	0	314333	103

表 2.6.5-78 膵リパーゼ添加人工腸液中の GPB の加水分解（続き）

Incubation Time (Minutes)	Average Measured Concentration of PBA (µg/mL) With and Without Lipase in Fasted State Simulated Intestinal Fluid Following a 10-Minute Incubation	
	With Lipase	Without Lipase
0	3.19	0.00
1	2.97	0.00
2	4.32	0.00
3	5.02	0.00
5	6.34	0.00
10	6.06	0.00

Additional Information: Results showed that in Simulated Intestinal Fluid, GPB was rapidly and extensively hydrolyzed by porcine lipase within 5 minutes.

GPB=glycerol phenylbutyrate, LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PBA=phenylbutyrate

表 2.6.5-79　ヒト肝及びヒト小腸ミクロソームを用いた GPB の代謝安定性（[redacted]3091[redacted]）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Study No. [redacted]3091[redacted] (Experiments 120[redacted] and 127[redacted])
	Location in CTD: ［4.2.2.4-4］

Type of Study: Metabolic Stability of GPB in Human Liver Microsomes and Human Intestinal Microsomes

Method: GPB (25 µM) was incubated with human liver and human intestinal microsomal fractions (0.5 mg/mL) in appropriate buffer (potassium phosphate buffer) with cofactors (β-NADPH, magnesium chloride). Incubations were carried out at 37°C under moderate shaking for 0, 5, 15, and 30 minutes. At each timepoint, a sample was removed, ice cold methanol was added to stop the reaction, samples were centrifuged, and the resulting supernatant was collected for analysis. The supernatant was analyzed for GPB and PBA levels using reversed-phase LC-MS/MS.

		Metabolic Stability of GPB in Human Liver and Intestinal Microsomes					
		% Parent Remaining				**Half-Life (min)**	**Clint (µL/min/mg)**
Compound	**Test System**	**0 min**	**5 min**	**15 min**	**30 min**		
GPB	Human Liver Microsomes	100	102	79	59	37.8	38
GPB	Human Intestinal Microsomes	100	92	88	75	78.1	18

		PBA Formed from GPB Samples Incubated in Human Liver and Intestinal Microsomes			
		Average Concentration of PBA (µg/mL)			
Compound	**Test System**	**0 min**	**5 min**	**15 min**	**30 min**
GPB	Human Liver Microsomes	0.00	1.560	3.950	6.94
GPB	Human Intestinal Microsomes	0.00	0.00	0.00	1.47

Additional Information: Results show that GPB was moderately stable during incubation with human liver and human intestinal microsomal fractions.

GPB=glycerol phenylbutyrate, LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase PBA=phenylbutyrate

表 2.6.5-80 ヒト血漿中での GPB の安定性（[redacted]3091[redacted]）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)
	Study No. [redacted]3091[redacted] (Experiments 142[redacted] and 155[redacted])
	Location in CTD: ［4.2.2.4-6］, ［4.2.2.4-7］

Type of Study: Evaluation of the Stability of GPB in Human Plasma

Method:
Experiment 142[redacted]: GPB (5 µg/mL; 9.4 µM) was incubated in fresh human plasma (3 donors/gender) for 0, 1, 2, and 4 hours (37°C with gentle shaking). At each timepoint, a sample (50 µL) was taken, placed in a fresh 96-well plate containing 0.1% formic acid in acetonitrile (150 µL) to quench the reaction. Samples were then centrifuged and supernatants were collected and placed in new plates and analyzed for levels of GPB and PBA using reversed-phase LC-MS/MS.
Experiment 155[redacted]: GPB (5 µg/mL; 9.4 µM) was incubated in pooled human plasma for 0, 1, 2, and 4 hours with and without the potent esterase inhibitor, dichlorvos (1 mg/mL), and the extent of conversion to PBA was evaluated. At each timepoint, a sample (50 µL) was taken and placed in a plate with 0.1% formic acid in acetonitrile (150 µL) to quench the reactions. After quenching reactions, samples were centrifuged and the supernatant was removed and analyzed for GPB and PBA using reversed-phase LC-MS/MS.

GPB Remaining in Plasma Following a 4-Hour Incubation [a]

Time (hours)	Male 1		Male 2		Male 3	
	Average Peak Area	% Remaining	Average Peak Area	% Remaining	Average Peak Area	% Remaining
0	65833	100	60067	100	69533	100
1	58767	89	50633	84	57200	82
2	46867	71	46333	77	50033	72
4	37033	56	40867	68	37500	54
Time (hours)	**Female 1**		**Female 2**		**Female 3**	
	Average Peak Area	% Remaining	Average Peak Area	% Remaining	Average Peak Area	% Remaining
0	84167	100	89433	100	67400	100
1	69767	83	75167	84	58933	87
2	56567	67	60650	68	54950	82
4	38567	46	51800	58	40333	60

GPB=glycerol phenylbutyrate, LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PBA=phenylbutyrate
[a]:Experiment 142[redacted]

表 2.6.5-80 ヒト血漿中での GPB の安定性（[redacted]3091[redacted]）（続き）

Time (hours)	GPB Remaining in Plasma Following a 4-Hour Incubation [b]			
	Pooled Human Plasma Without Dichlorvos		Pooled Human Plasma Fortified With Dichlorvos	
	Average Peak Area	% Remaining	Average Peak Area	% Remaining
0	50167	100	42267	100
1	35133	70.0	41167	97.4
2	27700	55.2	39800	94.2
4	15933	31.8	41933	99.2

Time (hours)	PBA (µg/mL) Formed in Plasma Following a 4-Hour Incubation of GPB in Plasma [b]	
	Pooled Human Plasma Without Dichlorvos	Pooled Human Plasma Fortified With Dichlorvos
0	0	0
1	1.26	0
2	2.02	0
4	3.58	0

Additional Information: GPB was moderately stable in fresh human plasma. Incubation of GPB in human plasma in the presence of the esterase inhibitor dichlorvos completely blocked hydrolysis of GPB. This data suggests that esterases in plasma are the enzymes most likely involved in the hydrolysis of GPB to PBA.

GPB=glycerol phenylbutyrate, LC-MS/MS= Liquid chromatography–mass spectrometry/mass-spectrometry, PBA=phenylbutyrate
[b]:Experiment 155[redacted]

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

表 2.6.5-81 人工腸液（SIF）中での GPB 及び不純物（ 不純物I* 及び 不純物J* ）の加水分解（[redacted]5195）

	Test Article: Glycerol Phenylbutyrate (GPB)	
	Study No. [redacted]5195	**Location in CTD:** ［4.2.2.7-1］

Type of Study: Hydrolysis of GPB and Two Known Impurities (不純物I* and 不純物J*) in Simulated Intestinal Fluid

Method: GPB, 不純物I* , and 不純物J* (100-500 µM), were incubated in fed-state SIF supplemented with 960 units of lipase/mL in glass vials at 37°C with gentle rotational mixing (900 rpm). After 10 and 20 minutes, a sample (50 µL) was removed and acetonitrile (3 volumes) was added to stop the reaction. Samples were mixed, centrifuged, and the supernatant was analyzed for PBA levels using LC-MS/MS.

	Rate of PBA Produced (pmol/mL/min/U lipase)		
Concentration (µM)	**GPB**	不純物I*	不純物J*
100	0.83	0.34	0.23
200	2.90	2.50	1.71
300	5.62	5.05	3.52
400	9.31	7.51	5.52
500	12.62	8.89	7.41
100000	4.21	Not applicable	Not applicable

Additional Information: The rates of hydrolysis for 不純物I及びJ* and GPB were considered generally similar because the differences noted most likely reflect the anticipated range of variability of GPB conversion within the *in vitro* assay.

GPB= glycerol phenylbutyrate

*: 新薬承認情報提供時に置き換え