# アバレプト懸濁性点眼液 0.3%

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

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

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 ..... 4
2.6.4.1 まとめ ..... 5
2.6.4.1.1 吸収 ..... 5
2.6.4.1.2 分布 ..... 5
2.6.4.1.3 代謝 ..... 6
2.6.4.1.4 排泄 ..... 6
2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 6
2.6.4.2 分析法 ..... 7
2.6.4.2.1 標識化合物 ..... 7
2.6.4.2.2 非標識化合物 ..... 7
2.6.4.3 吸収 ..... 8
2.6.4.3.1 単回静脈内及び経口投与後の血漿中濃度 ..... 8
2.6.4.3.1.1 ラットにおける血漿中濃度 ..... 8
2.6.4.3.1.2 イヌにおける血漿中濃度 ..... 9
2.6.4.3.2 反復点眼投与後の血漿中濃度（トキシコキネティクス） ..... 10
2.6.4.3.2.1 ウサギ 4 週間反復点眼投与時の血漿中モツギバトレプ濃度 ..... 10
2.6.4.3.2.2 イヌ 39 週間反復点眼投与時の血漿中モツギバトレプ濃度 ..... 10
2.6.4.3.3 Caco-2 細胞透過性 ..... 11
2.6.4.4 分布 ..... 11
2.6.4.4.1 血漿タンパク結合率及び血液/血漿分配比 ..... 11
2.6.4.4.2 ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィー ..... 11
2.6.4.4.3 ウサギに単回点眼投与したときの眼組織分布 ..... 23
2.6.4.5 代謝 ..... 23
2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 ..... 23
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 ..... 24
2.6.4.5.3 代謝物の構造推定 ..... 24
2.6.4.5.4 CYP 分子種の同定 ..... 26
2.6.4.6 排泄 ..... 26
2.6.4.6.1 ラットにおける排泄 ..... 26
2.6.4.6.2 イヌにおける排泄 ..... 27
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 27
2.6.4.7.1 CYP 阻害 ..... 27
2.6.4.7.2 UGT 阻害 ..... 27
2.6.4.7.3 CYP 誘導 ..... 27
2.6.4.7.4 ヒトトランスポーターに対する阻害 ..... 28
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 ..... 28
2.6.4.9 考察及び結論 ..... 28
2.6.4.10 図表 ..... 30

2.6.4.11 参考文献一覧 ..... 30

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

本項で使用した略語及び用語一覧を表 2.6.4-1 に示した。

表 2.6.4-1　略語及び用語一覧

| 略語及び用語 | 内容 |
|---|---|
| $AUC_{0\text{-}16}$ | Area Under the Concentration-Time Curve from Time 0 to 16 Hours （時間 0 から 16 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | Area Under the Concentration-Time Curve from Time 0 Extrapolated to Infinity （時間 0 から無限大時間まで外挿した薬物濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | Area Under the Concentration-Time Curve from Time 0 to the Last Time Point with Measurable Concentration （時間 0 から最終測定可能時間（t）までの薬物濃度－時間曲線下面積） |
| BA | Bioavailability （バイオアベイラビリティ） |
| BCRP | Breast Cancer Resistance Protein （乳がん耐性タンパク質） |
| BSEP | Bile Salt Export Pump （胆汁排泄ポンプ） |
| $C_{5min}$ | Concentration at 5 minutes （投与後 5 分の濃度） |
| Caco-2 細胞 | Human Colorectal Adenocarcinoma Cell （ヒト結腸癌由来細胞） |
| CL | Total Clearance （総クリアランス） |
| $C_{max}$ | Maximum Concentration （最高濃度） |
| $\underline{C_{max,ss,u}}$ | Steady State Unbound Maximum Concentration （定常状態における非結合形最高濃度） |
| $C_{max,u}$ | Unbound Maximum Concentration （非結合形最高濃度） |
| $C_{trough}$ | Minimum (Predose) Plasma Concentration During Repeat Dosing ［反復投与時の最低（投与前）血漿中濃度］ |
| $C_{trough,u}$ | Minimum (Predose) Plasma Concentration During Repeat Dosing ［反復投与時の非結合形最低（投与前）血漿中濃度］ |
| CYP | Cytochrome P450 （シトクロム P450） |
| HEK | Human Embryonic Kidney （ヒト胎児腎臓） |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography （高速液体クロマトグラフィー） |
| $IC_{50}$ | Concentration Required for 50% Target Inhibition （50%阻害濃度） |
| JW | Japanese White （日本白色種） |
| LC/MS/MS | Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry （液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法） |
| LSC | Liquid Scintillation Counter （液体シンチレーションカウンター） |
| MATE | Multidrug and Toxin Extrusion （多剤排出輸送体） |
| mRNA | messenger RNA （メッセンジャーRNA） |
| NADPH | Nicotineamide Adenine Dinucleotide phosphate （ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸） |
| NZW | New Zealand White （ニュージーランド白色種） |
| OAT | Organic Anion Transporter （有機アニオントランスポーター） |
| OATP | Organic Anion Transporting Polypeptide （有機アニオン輸送ポリペプチド） |
| OCT | Organic Cation Transporter （有機カチオントランスポーター） |
| P-gp | P-Glycoprotein （P–糖蛋白質） |
| QWBA | Quantitative Whole Body Autoradiography （定量的全身オートラジオグラフィー） |
| RAD | Radioactivity Detector （放射能検出装置） |
| SLE | Supported Liquid Extraction （保持型液液抽出） |
| $T_{1/2}$ | Elimination Half-Life （消失半減期） |
| TK | Toxicokinetics （トキシコキネティクス） |
| $T_{max}$ | Time to Reach Maximum Concentration （最高濃度到達時間） |

| 略語及び用語 | 内容 |
|---|---|
| UGT | Uridine 5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase （ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素） |
| Vd | Volume of Distribution （分布容積） |

## 2.6.4.1 まとめ

モツギバトレプの薬物動態を明らかにするため、ラット及びイヌを用いて単回静脈内及び経口投与したとき並びにウサギを用いて単回点眼投与したときの薬物動態を評価した。また、トキシコキネティクス（TK）としてウサギ及びイヌに反復点眼投与したときの血漿中薬物動態を評価した。*In vitro* 試験としては、ヒト結腸癌由来（Caco-2）細胞での膜透過性、ラット、イヌ、及びヒトでの血漿タンパク結合率、血液/血漿分配比、及び肝細胞を用いた代謝を評価した。薬物動態学的薬物相互作用試験としては、ヒト肝ミクロソームを用いたシトクロム P450（CYP）阻害及びウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害試験、ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導試験、並びに Caco-2 細胞、各種ヒトトランスポーター発現細胞、及び発現ベシクルを用いたトランスポーター阻害試験を行った。

### 2.6.4.1.1 吸収

モツギバトレプをラット又はイヌに単回経口投与したとき、最高血漿中濃度到達時間（$T_{max}$）はそれぞれ 8 時間又は 2～4 時間であり、消失半減期（$T_{1/2}$）はいずれも約 8 時間であった。経口バイオアベイラビリティ（BA）はラットで雄 80.5%、雌 85.5%、イヌで雄 69.1%、雌 48.0%であった。

TK として、ウサギの両眼に 0.3%、1%、及び 3%モツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤を 4 週間反復点眼投与したとき、血漿中モツギバトレプの最高濃度（$C_{max}$）及び時間 0 から 16 時間までの薬物濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-16}$）は投与量の増加に伴って上昇し、反復投与により増加傾向を示した。イヌの両眼にモツギバトレプ懸濁性点眼液を 39 週間反復点眼投与したとき、血漿中モツギバトレプの $C_{max}$ 及び時間 0 から最終測定可能時間（t）までの薬物濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）は投与量の増加に伴って上昇した。反復投与により、3%投与群の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ は増加する傾向が認められたが、他の投与群（0.3%及び 1%）では、増加傾向は認められなかった。

Caco-2 細胞を用いた透過性試験から、モツギバトレプの膜透過性は高いと考えられた。

### 2.6.4.1.2 分布

モツギバトレプの血漿タンパク結合率はラット、イヌ、及びヒト血漿においてそれぞれ 99.85%、99.53%、及び 99.33%と高かった。ヒト血漿中タンパク結合率は、モツギバトレプ濃度 1～100 µmol/L でほぼ同程度であった。ラット、イヌ、及びヒト血液において、モツギバトレプの血球移行性は低かった。

白色ラット及び有色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを 3 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射性物質はすべての組織に広く分布した。白色ラットは、ほとんどの組織で投与後 6 時間に $C_{max}$ に到達し、消化管内容物、消化管粘膜、副腎、及び肝臓で高濃度の放射能が検出された。また、投与後 7 日までにほとんどの組織中放射能濃度は定量下限値付近となった。有色ラットは投与後 3 日の被毛中放射能濃度が 1.74 µg eq./g と最も高く、ぶどう膜中放射能濃度は 0.048 µg eq./g であった。また、投与後 28 日では褐色脂肪及びぶどう膜においてのみわずかに放射能が認められたものの、定量下限値付近であった。よって、モツギバトレプ及びその代謝物は組織中に長期間にわたって残留せず、メラニン含有組織に対して強い親和性を有さないことが示唆された。

白色ウサギに 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液（以下、本剤）を単回点眼投与したとき、眼組織中濃度は投与後 15 分～4 時間に $C_{max}$ へ到達し、投与部位近傍組織である角膜及び結膜へ高濃度に分布した。また、涙液中濃度は投与後 5 分（最初の採取時点）に $C_{max}$ を示し、その後速やかに減少した。

#### 2.6.4.1.3 代謝

ラット、イヌ、及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝反応において、モツギバトレプの主要代謝物は一水酸化体及び一水酸化ケトン体であると推定された。また、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。また *in vivo* の代謝物検索として、ラット及びイヌに経口投与後の血漿、尿、及び糞中の代謝物プロファイルを分析した。未変化体が血漿中の主成分であり、ラット血漿に認められた主な代謝物はすべて *in vitro* 代謝のラット肝細胞中に検出された。組み換えヒト CYP 発現系を用いた CYP 分子種の同定試験から、モツギバトレプはヒトで CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4 によって代謝されると考えられた。

#### 2.6.4.1.4 排泄

$^{14}$C-モツギバトレプをラットに単回経口投与及びイヌに単回静脈内又は経口投与したとき、放射性物質は主に糞中へと排泄された。単回経口投与後 168 時間までの放射性物質の平均総回収率は、ラットで 91.16%及びイヌで 88.89%であり、放射性物質の 83%以上が糞中に、数%が尿中に排泄された。イヌに静脈内投与後の放射性物質の平均総回収率は 80.94%であり、75.33%が糞中に、4.09%が尿中に排泄された。

#### 2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験において、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、又は CYP3A4 の代謝に対するモツギバトレプの 50%阻害濃度（$IC_{50}$）値は、いずれも 5 µmol/L を上回り、モツギバトレプが CYP の活性に与える影響は低いと考えられた。また、ヒト肝ミクロソームを用いた UGT 阻害試験において、モツギバトレプは UGT1A1 及び UGT2B7 の活性を阻害しなかった。

ヒト肝細胞を用いて CYP 誘導を評価した結果、酵素活性を指標としたとき、1 µmol/L のモツギバトレプは CYP1A2 をわずかに誘導し、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった。また、mRNA 発現量を指標としたとき、1 µmol/L のモツギバトレプは CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 を誘導しなかった。本剤をヒトに点眼投与したときの曝露は低いことから、CYP1A2 誘導に基づく薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

Caco-2 細胞、各種ヒトトランスポーター発現細胞、又は発現ベシクルを用いたトランスポーター阻害試験において、モツギバトレプが有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、多剤排出輸送体（MATE）1、MATE2-K、及び胆汁排泄ポンプ（BSEP）の基質の輸送に与える影響は低かった。一方、P–糖蛋白質（P-gp）及び乳がん耐性タンパク質（BCRP）の基質の輸送を阻害する可能性が考えられた。しかしながら、本剤をヒトに点眼投与したときの曝露は低いことから、P-gp あるいは BCRP の基質となる薬剤との併用による薬物動態学的薬物相互作用に基づく副作用が生じる可能性は低いと考えられた。

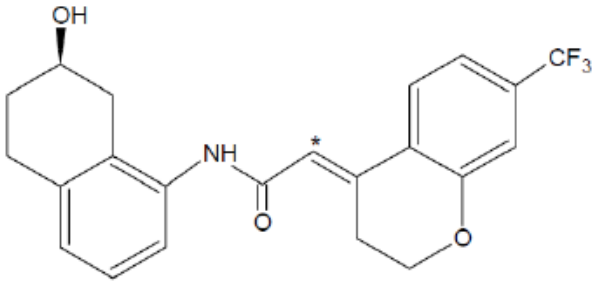
## 2.6.4.2 分析法

### 2.6.4.2.1 標識化合物

$^{14}C$ で標識したモツギバトレプ（$^{14}C$-モツギバトレプ、Lot No. [redacted] 及び [redacted]）は [redacted] で合成され、比放射能はそれぞれ 135 及び 137.3 μCi/mg、放射化学的純度は 99.1%及び 99.7%であった（図 2.6.4-1）。

投与液、血漿、尿、及び糞試料中の放射能濃度は、各試料に直接液体シンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。血液及び糞ホモジネートはサンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC を用いて測定した。血漿、尿、及び糞試料並びに *in vitro* 反応試料中のモツギバトレプ及び代謝物由来の放射能は、高速液体クロマトグラフィー–放射能検出装置（HPLC–RAD）により分析した。代謝物の構造推定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS）を用いた。

**図 2.6.4-1　$^{14}C$-モツギバトレプの構造及び標識位置**




* position of radiolabel

### 2.6.4.2.2 非標識化合物

血漿中モツギバトレプ濃度は、LC/MS/MS により測定した。それぞれの前処理法及び定量下限値を表 2.6.4-2 に示した。

眼組織中モツギバトレプ濃度は、探索試験で LC/MS/MS により測定した。涙液、角膜、結膜、及び房水は除蛋白法、虹彩毛様体、網脈絡膜、及び硝子体は塩析法を前処理法に用いた（4.2.2.3-3）。

**表 2.6.4-2　血漿中モツギバトレプ濃度測定に用いた定量法の要約**

| 動物種 | 前処理 | 定量下限値 | CTD における記載箇所 |
|---|---|---|---|
| ラット | 液液抽出（SLE） | 50.0 ng/mL | 4.2.2.1-1 |
| | 除蛋白 | 50.0 ng/mL | 4.2.2.1-5 |
| イヌ | 液液抽出（SLE） | 10.0 ng/mL | 4.2.2.1-2 |
| | | 0.100 ng/mL | 4.2.2.1-3 |
| ウサギ　（JW） | 除蛋白 | 2.00 ng/mL | 4.2.2.1-4 |
| ウサギ　（NZW） | | 2.00 ng/mL | 4.2.2.1-6 |
| マウス | 除蛋白 | 50.0 ng/mL | 4.2.2.1-7 |
| | | 1.00 ng/mL | 4.2.2.1-8 |
| | | | 4.2.2.1-9 |

## 2.6.4.3 吸収

### 2.6.4.3.1 単回静脈内及び経口投与後の血漿中濃度

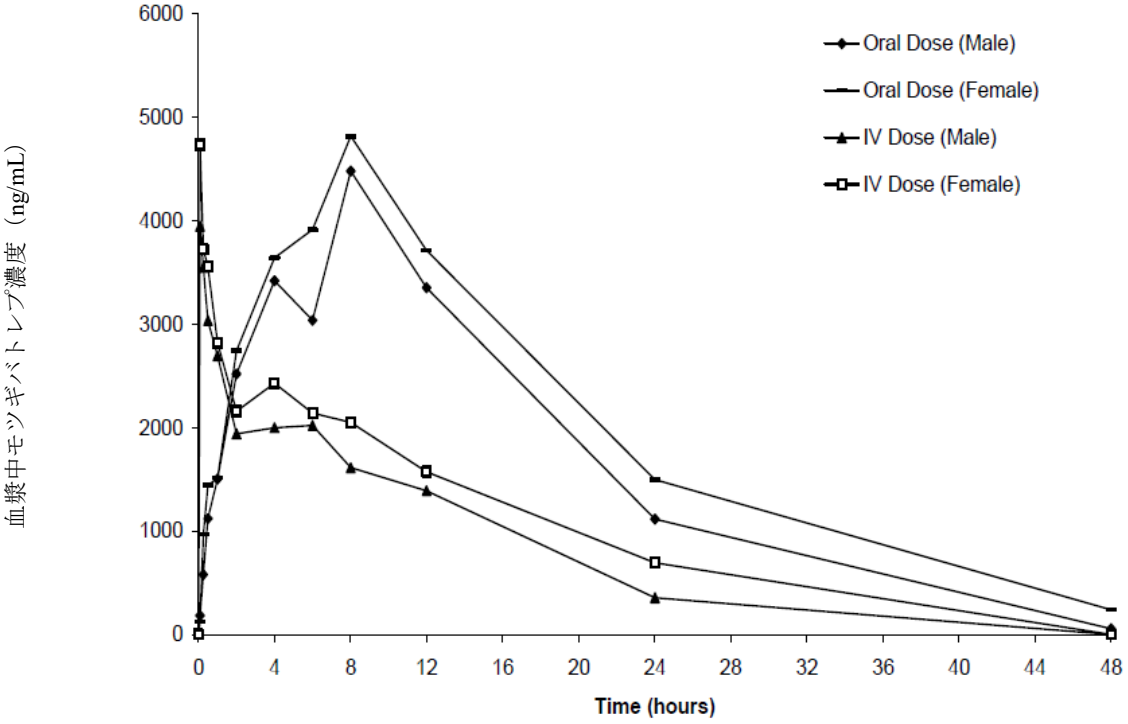
#### 2.6.4.3.1.1 ラットにおける血漿中濃度

……4.2.2.2-1

Han Wistar 系ラット（雌雄）にモツギバトレプを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中モツギバトレプ濃度を LC/MS/MS により測定した。

モツギバトレプを静脈内又は経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2.6.4-2 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-3 に示す。モツギバトレプを静脈内投与したとき、投与後 5 分の血漿中濃度（$C_{5min}$）は雄で 3.95 µg/mL、雌で 4.73 µg/mL、時間 0 から無限大時間まで外挿した薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は雄で 35.6 µg·h/mL、雌で 49.5 µg·h/mL であった。このとき、総クリアランス（CL）は雄で 0.0328 L/h/kg、雌で 0.0271 L/h/kg、分布容積（Vd）は雄で 0.326 L/kg、雌で 0.398 L/kg であった。モツギバトレプを経口投与後 8 時間で雄雌いずれも $C_{max}$ に到達し、その後低下した。このとき、$C_{max}$ は雄で 4.48 µg/mL、雌で 4.82 µg/mL、$AUC_{0-\infty}$は雄で 71.7 µg·h/mL、雌で 91.6 µg·h/mL であった。また、経口投与におけるモツギバトレプの BA は雄で 80.5%、雌で 85.5%、$T_{1/2}$ は雄で 6.0 時間、雌で 9.1 時間であった。

図 2.6.4-2　ラットにモツギバトレプを 1 mg/kg 単回静脈内又は 3 mg/kg 経口投与したときの血漿中モツギバトレプ濃度




平均値（雌雄各 3 例、投与後 48 時間のみ雌雄各 5 例）

表 2.6.4-3　ラットにモツギバトレプを単回静脈内及び経口投与したときの血漿中モツギバトレプの薬物動態パラメータ

| 投与経路及び投与量 | 性 | $C_{max}$ (μg/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-t}$ (μg·h/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL) | CL (L/h/kg) | $V_d$ (L/kg) | $T_{1/2}$ (h) | BA (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 静脈内（1 mg/kg） | 雄 | NA | NA | 32.0 | 35.6 | 0.0328 | 0.326 | 6.9 | NA |
| | 雌 | NA | NA | 39.3 | 49.5 | 0.0271 | 0.398 | 10.2 | NA |
| 経口（3 mg/kg） | 雄 | 4.48 | 8 | 71.2 | 71.7 | NA | NA | 6.0 | 80.5 |
| | 雌 | 4.82 | 8 | 88.5 | 91.6 | NA | NA | 9.1 | 85.5 |

平均血漿中濃度から算出（雌雄各 3 例、投与後 48 時間のみ雌雄各 5 例）、NA：該当せず

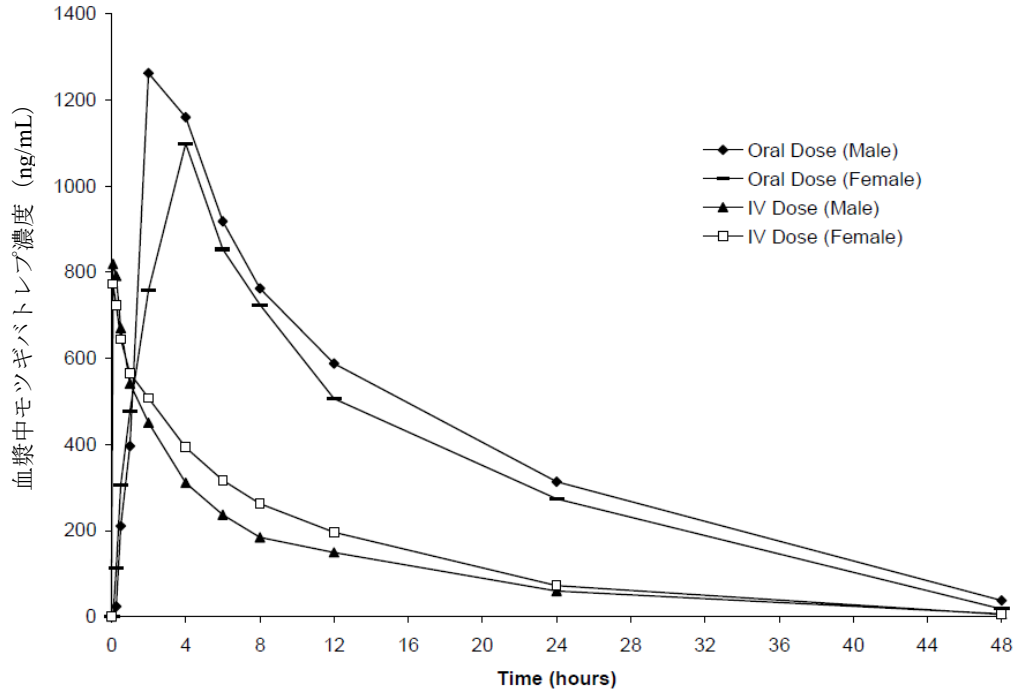
### 2.6.4.3.1.2 イヌにおける血漿中濃度

……4.2.2.2-2

ビーグル犬（雌雄）にモツギバトレプを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 5 mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿中モツギバトレプ濃度を LC/MS/MS により測定した。

モツギバトレプを静脈内又は経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2.6.4-3 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-4 に示す。モツギバトレプを静脈内投与したとき、$C_{5min}$ は雄で 0.819 μg/mL、雌で 0.772 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$は雄で 5.31 μg·h/mL、雌で 6.36 μg·h/mL であった。このとき、CL は雄で 0.203 L/h/kg、雌で 0.169 L/h/kg、Vd は雄で 2.23 L/kg、雌で 1.59 L/kg であった。モツギバトレプを経口投与したとき、血漿中モツギバトレプ濃度は雄で投与後 2 時間、雌で投与後 4 時間まで上昇し、その後低下した。このとき、$C_{max}$ は雄で 1.26 μg/mL、雌で 1.10 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$は雄で 18.7 μg·h/mL、雌で 15.7 μg·h/mL であった。経口投与におけるモツギバトレプの BA は雄で 69.1%、雌で 48.0%、$T_{1/2}$ は雄で 8.8 時間、雌で 7.2 時間であった。

図 2.6.4-3　イヌにモツギバトレプを 1 mg/kg 単回静脈内又は 5 mg/kg 経口投与したときの血漿中モツギバトレプ濃度




平均値（雌雄各 3 例）

表 2.6.4-4　イヌにモツギバトレプを単回静脈内及び経口投与したときの血漿中モツギバトレプの薬物動態パラメータ

| 投与経路及び投与量 | 性 | $C_{max}$ (μg/mL) | $T_{max}$ (h) | $AUC_{0-t}$ (μg·h/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL) | CL (L/h/kg) | $V_d$ (L/kg) | $T_{1/2}$ (h) | BA (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 静脈内（1 mg/kg） | 雄 | NA | NA | 5.24 | 5.31 | 0.203 | 2.23 | 7.6 | NA |
| | 雌 | NA | NA | 6.32 | 6.36 | 0.169 | 1.59 | 6.5 | NA |
| 経口（5 mg/kg） | 雄 | 1.26 | 2 | 18.2 | 18.7 | NA | NA | 8.8 | 69.1 |
| | 雌 | 1.10 | 4 | 15.4 | 15.7 | NA | NA | 7.2 | 48.0 |

平均血漿中濃度から算出（雌雄各 3 例）、NA：該当せず

### 2.6.4.3.2 反復点眼投与後の血漿中濃度（トキシコキネティクス）

#### 2.6.4.3.2.1 ウサギ 4 週間反復点眼投与時の血漿中モツギバトレプ濃度

……4.2.2.2-3, 4.2.3.2-1

0.3%、1%、及び 3% モツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤を雌雄の日本白色種ウサギ（JW）の両眼（50 μL/眼）に 1 日 8 回（投与間隔約 1 時間）、4 週間反復点眼投与したときの血漿中モツギバトレプ濃度を測定した。血漿中モツギバトレプの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-16}$ は投与量の増加に伴って上昇し、反復投与により増加傾向を示した。

表 2.6.4-5　ウサギにモツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤を 4 週間反復点眼投与したときの血漿中モツギバトレプの薬物動態パラメータ

| 投与濃度 | 性別（例数） | 採血日 | $T_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-16}$ (ng·h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.3% | 雄（n=3） | 投与 1 日 | 0.67±0.29 | 32.9±3.4 | 272±59 |
| | | 投与 28 日 | 1.2±0.8 | 51.4±10.1 | 629±63 |
| | 雌（n=3） | 投与 1 日 | 0.67±0.29 | 37.9±5.4 | 299±69 |
| | | 投与 28 日 | 0.50±0.00 | 46.1±10.2 | 572±141 |
| 1% | 雄（n=3） | 投与 1 日 | 1.5±0.9 | 107±19 | 1110±300 |
| | | 投与 28 日 | 3.2±4.2 | 151±13 | 1830±220 |
| | 雌（n=3） | 投与 1 日 | 1.0±0.9 | 108±43 | 1010±230 |
| | | 投与 28 日 | 8.2±7.8 | 146±30 | 2110±480 |
| 3% | 雄（n=6） | 投与 1 日 | 2.4±2.8 | 300±43 | 2840±710 |
| | | 投与 28 日 | 6.0±5.9 | 398±80 | 4570±1330 |
| | 雌（n=6） | 投与 1 日 | 1.7±0.5 | 367±66 | 3700±950 |
| | | 投与 28 日 | 2.1±3.0 | 485±139 | 6060±1640 |

平均値±標準偏差

#### 2.6.4.3.2.2 イヌ 39 週間反復点眼投与時の血漿中モツギバトレプ濃度

……4.2.2.2-5, 4.2.3.2-3

0.3%、1%、及び 3%モツギバトレプ懸濁性点眼液を雌雄のビーグル犬の両眼（50 μL/眼）に 1 日 6 回（投与間隔約 1 時間）、39 週間反復点眼投与したときの血漿中モツギバトレプ濃度を測定した。血漿中モツギバトレプの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ は投与量の増加に伴って上昇した。反復投与により、3%投与群では $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ は増加する傾向が認められたが、他の投与群では、増加傾向は認められなかった。

表 2.6.4-6　イヌにモツギバトレプ懸濁性点眼液を 39 週間反復点眼投与したときの血漿中モツギバトレプの薬物動態パラメータ

| 投与濃度 | 性別（例数） | 採血日 | $T_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.3% | 雄（n=3） | 投与 1 日 | 5.8±0.3 | 14.4±5.1 | 122±54 |
| | | 投与 273 日 | 5.5±0.0 | 11.8±2.9 | 136±52 |
| | 雌（n=3） | 投与 1 日 | 6.3±0.6 | 19.1±3.6 | 215±40 |
| | | 投与 273 日 | 5.8±0.3 | 20.8±4.8 | 297±82 |
| 1% | 雄（n=3） | 投与 1 日 | 6.0±0.0 | 23.5±14.4 | 186±96 |
| | | 投与 273 日 | 6.3±0.6 | 20.5±8.2 | 206±70 |
| | 雌（n=3） | 投与 1 日 | 6.3±0.6 | 66.4±35.2 | 764±335 |
| | | 投与 273 日 | 13±10 | 53.9±21.6 | 774±183 |
| 3% | 雄（n=6） | 投与 1 日 | 6.0±0.5 | 59.7±31.6 | 719±457 |
| | | 投与 273 日 | 6.3±0.6 | 96.8±50.8 | 1320±900 |
| | 雌（n=6） | 投与 1 日 | 7.0±1.1 | 98.1±35.0 | 1210±490 |
| | | 投与 273 日 | 6.2±0.7 | 180±58 | 2710±1080 |

平均値±標準偏差

### 2.6.4.3.3 Caco-2 細胞透過性

……4.2.2.2-6

Caco-2 細胞を用いて、モツギバトレプの透過性について評価した。Caco-2 細胞において、1 µmol/L のモツギバトレプを頂端膜（apical）側に添加したとき、apical 側から基底膜（basal）側への移行の透過係数（$P_{app}$）は $26.1\times10^{-6}$ cm/s であった。したがって、モツギバトレプの膜透過性は高いと考えられた。

## 2.6.4.4 分布

### 2.6.4.4.1 血漿タンパク結合率及び血液/血漿分配比

……4.2.2.3-1

ラット、イヌ、及びヒト血漿におけるモツギバトレプの *in vitro* タンパク結合率を、平衡透析法により評価した。ラット、イヌ、及びヒト血漿におけるモツギバトレプのタンパク結合率はそれぞれ 99.85%、99.53%、及び 99.33%と高く、ヒト血漿中タンパク結合率は、モツギバトレプ濃度 1～100 µmol/L の範囲でほぼ同程度であった。

ラット、イヌ、及びヒト血液におけるモツギバトレプの血液/血漿分配比を評価した。モツギバトレプの血液/血漿中分配比は 1、10、及び 100 µmol/L の濃度において、ラットでそれぞれ 0.568、0.592、及び 0.560、イヌでそれぞれ 0.427、0.431、及び 0.487、並びにヒトでそれぞれ 0.543、0.537、及び 0.711 であることからモツギバトレプの血球移行性は低く、モツギバトレプ濃度に依存した変動も認められなかった。

### 2.6.4.4.2 ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィー

……4.2.2.3-2

Han Wistar 系雄性白色ラット及び Lister Hooded 系雄性有色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを 3 mg/kg の用量で単回経口投与した。白色ラットは投与後 2 及び 6 時間並びに投与後 1、2、3、及び 7 日に、有色ラットは投与後 3、7、及び 28 日に、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）により組織中の放射能濃度を測定した（図 2.6.4-4～図 2.6.4-12）。

白色ラットにおいて、消化管内容物、消化管粘膜、副腎、及び肝臓で高濃度の放射能が認められ、ほとんどの組織において放射能濃度は投与後 6 時間に $C_{max}$ に到達し、投与後 7 日には定量下

限値（0.012 µg eq./g）付近まで消失した。投与後 6 時間の組織/血液中放射能濃度比は、分析した組織の約 80%で 1 を下回り、骨、脳、眼、及び脊髄中の放射能濃度はすべての時点で低かった。

有色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを投与したとき、ほとんどの組織中の放射能濃度は、白色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを投与したときと同程度であった。投与後 3 日において、放射能濃度は、被毛で 1.74 µg eq./g と最も高く、ぶどう膜では 0.048 µg eq./g であった。一方で投与後 28 日では、被毛において放射能は認められず、褐色脂肪及びぶどう膜においてのみわずかに放射能が認められたものの、定量下限値付近であった。このように、モツギバトレプ及びその代謝物は組織中に長期間にわたって残留せず、また、メラニン含有組織に対して強い親和性を有さないことが示唆された。

**表 2.6.4-7　雄性白色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与したときの組織中放射能濃度**

| 組織 | 放射能濃度　（µg eq./g） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 h | 6 h | 1 day | 2 days | 3 days | 7 days |
| 副腎 | 2.63 | 3.57 | 1.55 | 0.301 | 0.186 | 0.144 |
| 血液 | 1.60 | 1.73 | 0.436 | 0.069 | 0.026 | 0.016 |
| 脳 | 0.113 | 0.202 | 0.026 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 褐色脂肪 | 1.31 | 1.86 | 0.345 | 0.068 | 0.036 | 0.029 |
| 被毛 | NS | NS | NS | NS | 2.11 | 1.97 |
| 腎臓（皮質） | 1.19 | 1.35 | 0.333 | 0.064 | 0.036 | 0.025 |
| 腎臓（髄質） | 1.24 | 1.43 | 0.455 | 0.266 | 0.221 | 0.080 |
| 肝臓 | 1.84 | 2.17 | 0.483 | 0.115 | 0.080 | 0.035 |
| 肺 | 1.49 | 1.59 | 0.410 | 0.059 | 0.022 | 0.014 |
| 脾臓 | 0.681 | 0.671 | 0.130 | 0.031 | 0.017 | 0.013 |
| 精巣 | 0.242 | 0.524 | 0.135 | 0.025 | 0.012 | BLQ |
| 膀胱 | NS | 0.928 | 0.450 | NS | 0.029 | 0.015 |
| その他の組織（消化管を除く） | 0.028-1.79 | 0.061-2.14 | BLQ-0.420 | BLQ-0.145 | BLQ-0.034 | BLQ-0.030 |
| 消化管 | 0.184-28.9 [1] | 0.981-28.4 [1] | 0.182-11.8 | 0.045-1.18 | 0.018-0.093 | BLQ-0.020 |

BLQ：定量下限値未満（定量下限値：0.012 µg eq./g）、NS：サンプルなし

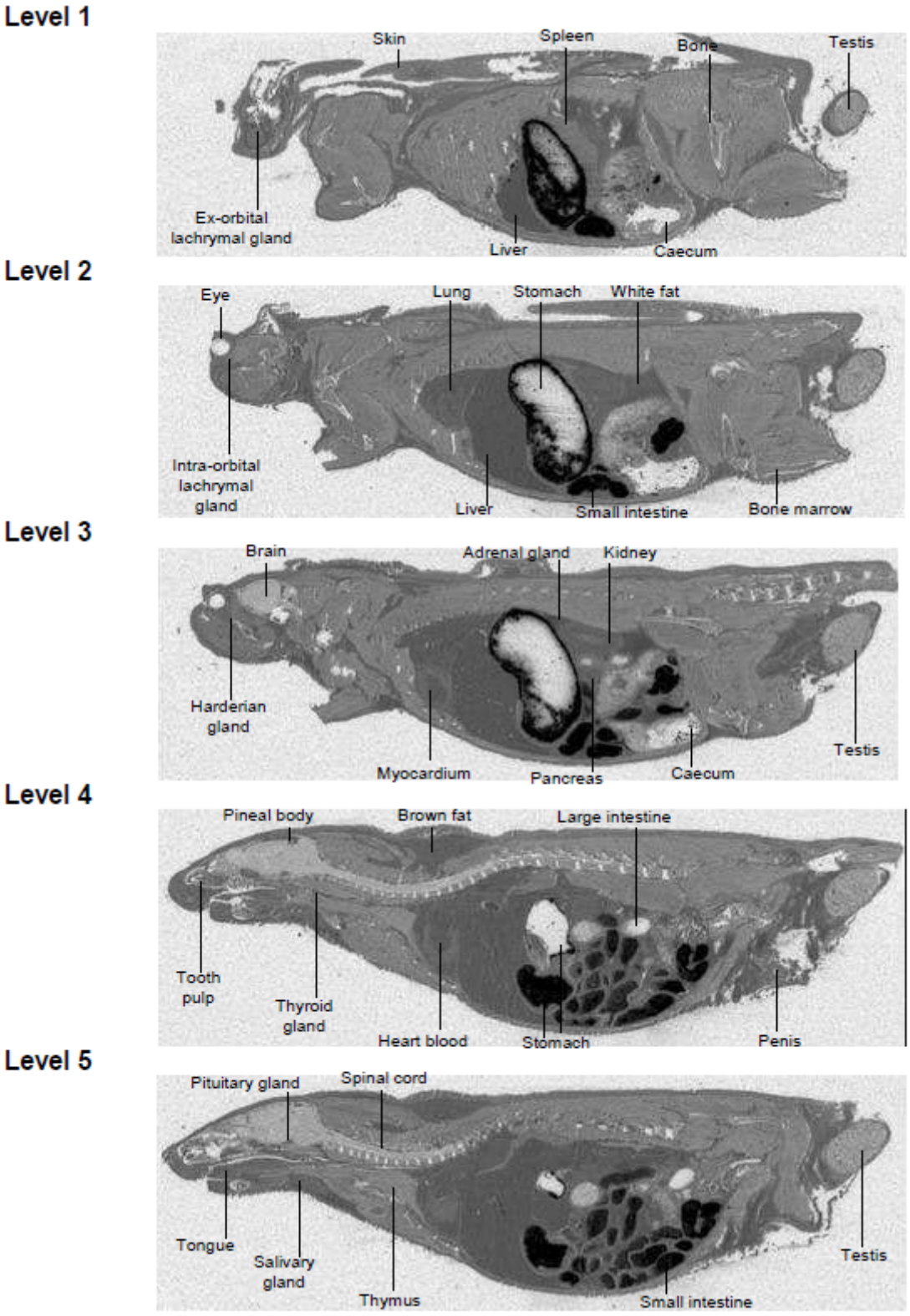
1：定量上限値を超えたため外挿値（定量上限値：20.4 µg eq./g）

**表 2.6.4-8　雄性有色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与したときの組織中放射能濃度**

| 組織 | 放射能濃度　（µg eq./g） | | |
|---|---|---|---|
| | 3 days | 7 days | 28 days |
| 副腎 | 0.046 | 0.056 | BLQ |
| 血液 | 0.057 | 0.013 | BLQ |
| 脳 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 褐色脂肪 | 0.060 | 0.033 | 0.015 |
| 被毛（白色） | 0.028 | 0.974 | BLQ |
| 被毛（有色） | 1.74 | 0.963 | BLQ |
| 腎臓（皮質） | 0.058 | 0.024 | BLQ |
| 腎臓（髄質） | 0.224 | 0.138 | BLQ |
| 肝臓 | 0.077 | 0.028 | BLQ |
| 肺 | 0.051 | 0.014 | BLQ |
| 脾臓 | 0.023 | 0.013 | BLQ |
| 精巣 | 0.023 | BLQ | BLQ |
| 膀胱 | 0.040 | BLQ | BLQ |
| ぶどう膜 | 0.048 | 0.034 | 0.027 |
| その他の組織（消化管を除く） | BLQ–0.099 | BLQ–0.030 | BLQ |
| 消化管 | 0.026–0.216 | BLQ–0.017 | BLQ |

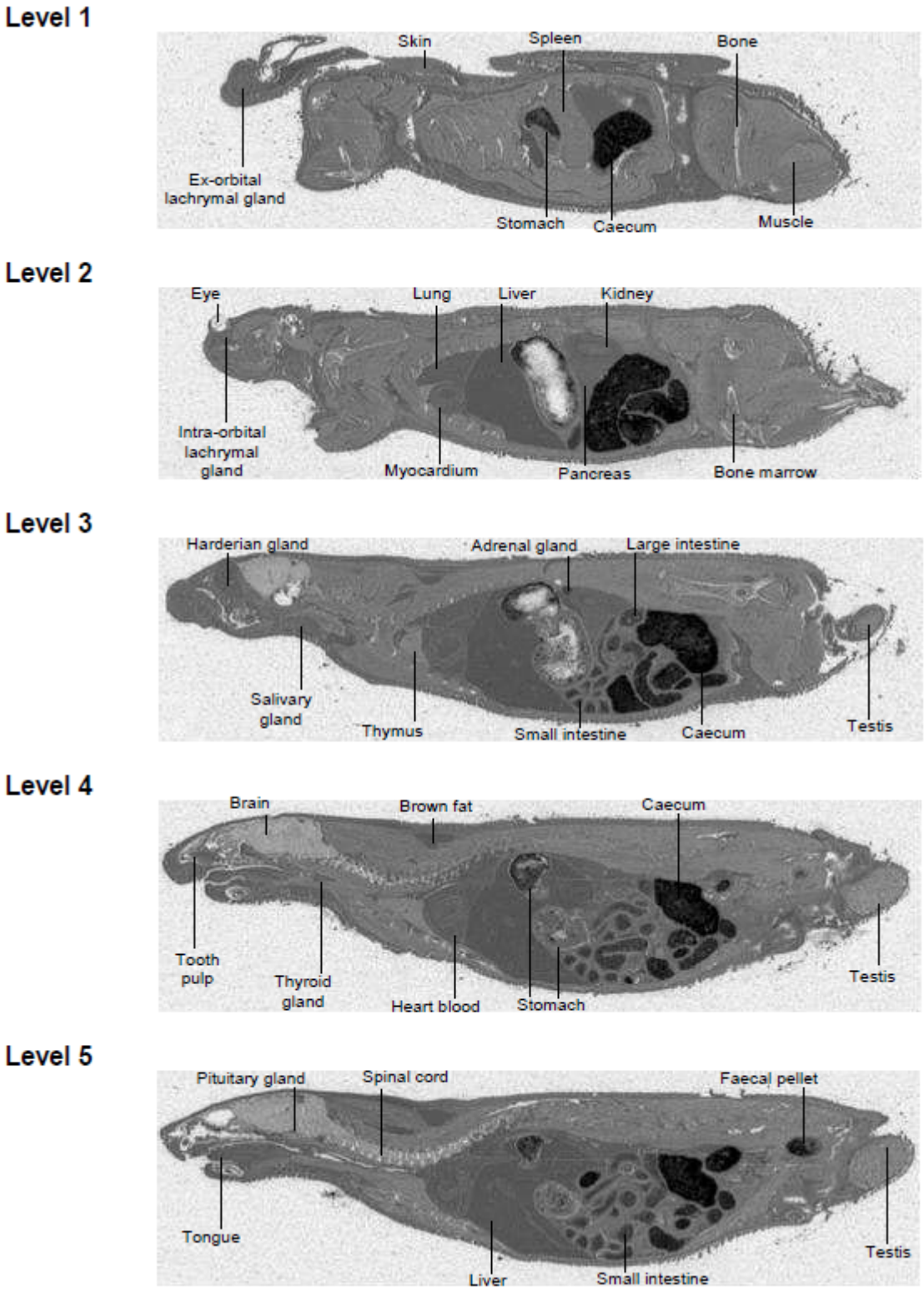
BLQ：定量下限値未満（定量下限値：0.012 µg eq./g）

図 2.6.4-4　雄性白色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与後 2 時間の
全身オートラジオグラフィー



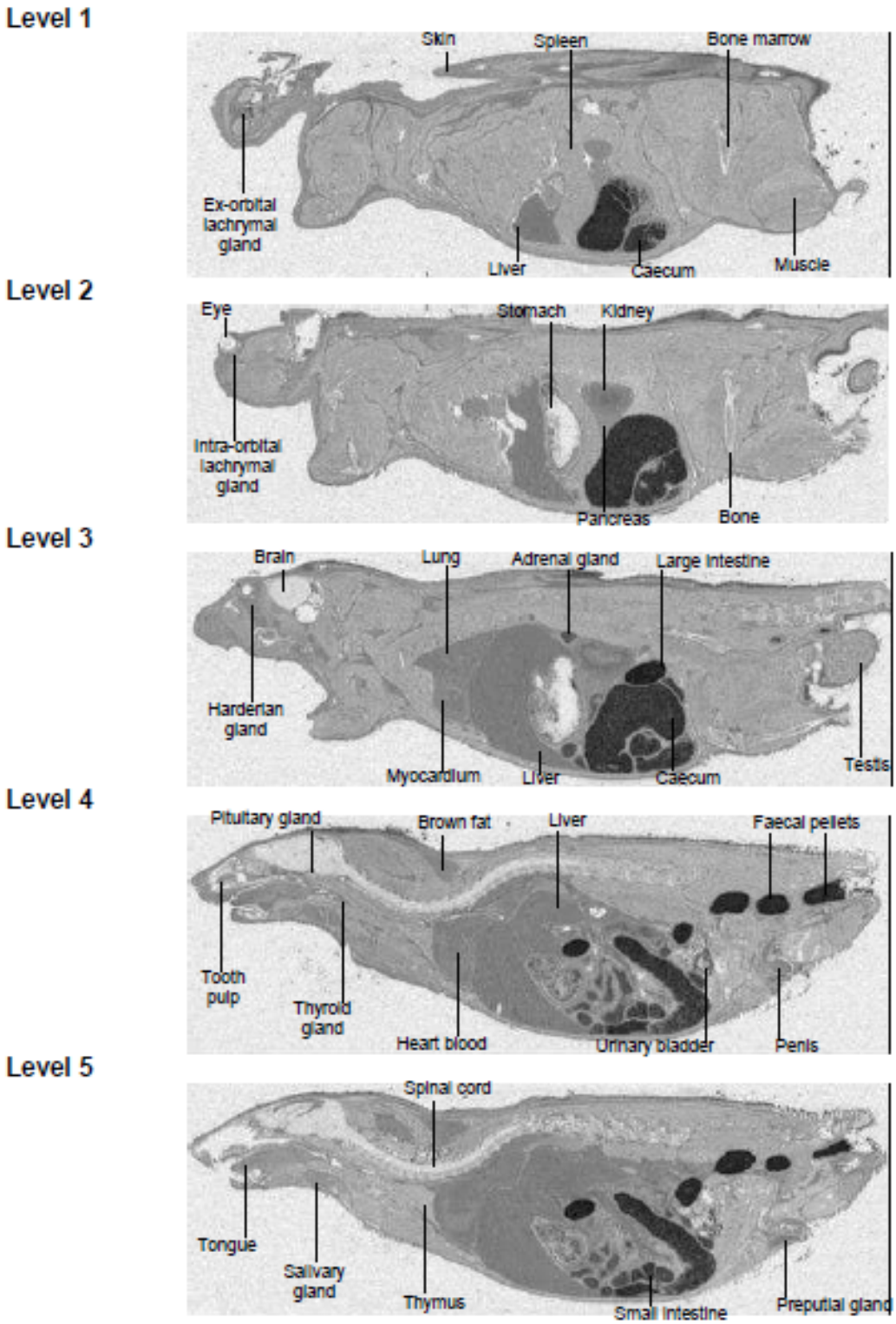

Level 1：眼窩外涙腺、Level 2：眼窩内涙腺、Level 3：ハーダー腺 / 副腎、Level 4：甲状腺、Level 5：脳及び脊髄を含む切片

図 2.6.4-5　雄性白色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与後 6 時間の
全身オートラジオグラフィー



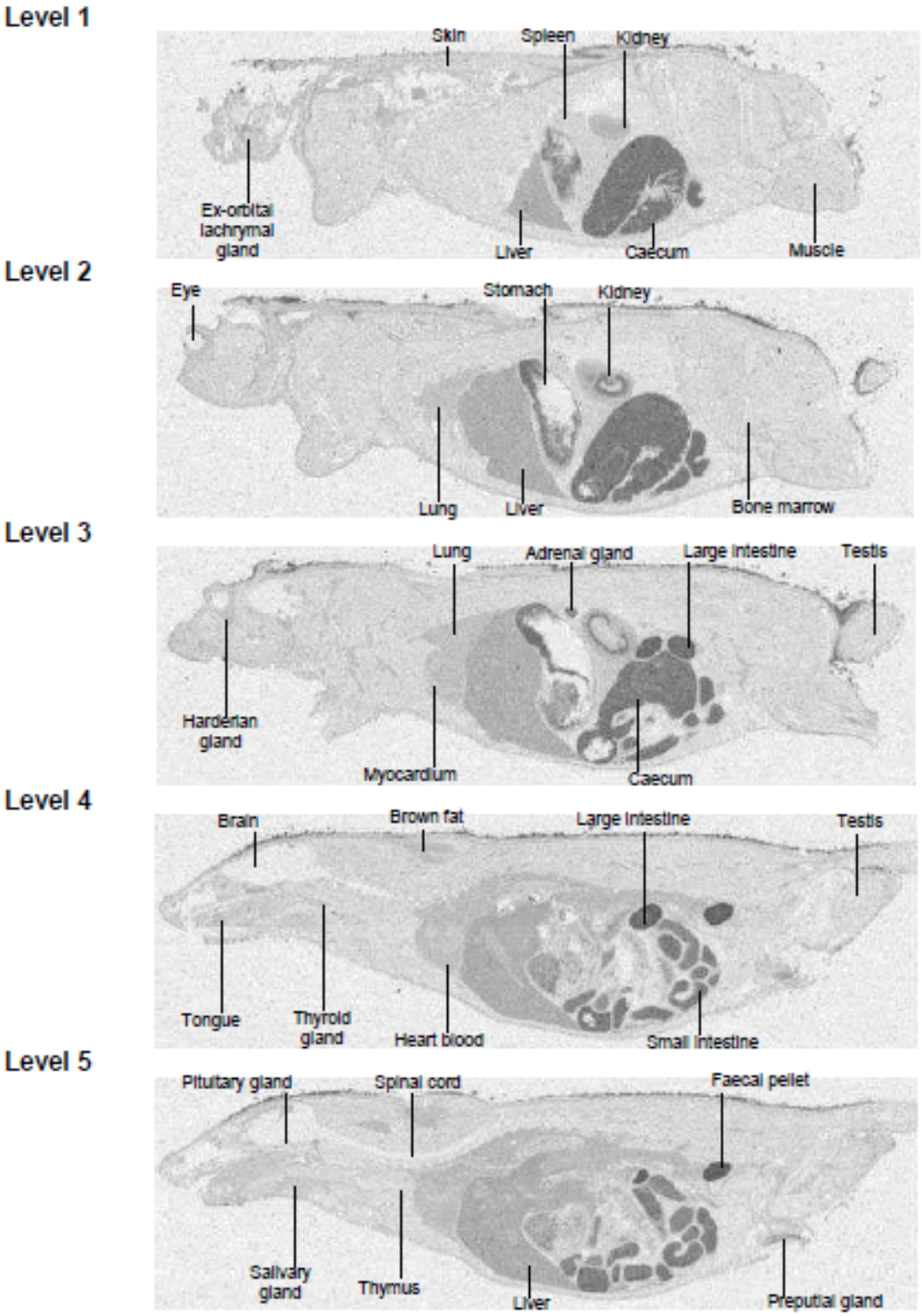

Level 1：眼窩外涙腺、Level 2：眼窩内涙腺、Level 3：ハーダー腺 / 副腎、Level 4：甲状腺、Level 5：脳及び脊髄を含む切片

図 2.6.4-6　雄性白色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与後 1 日の
全身オートラジオグラフィー



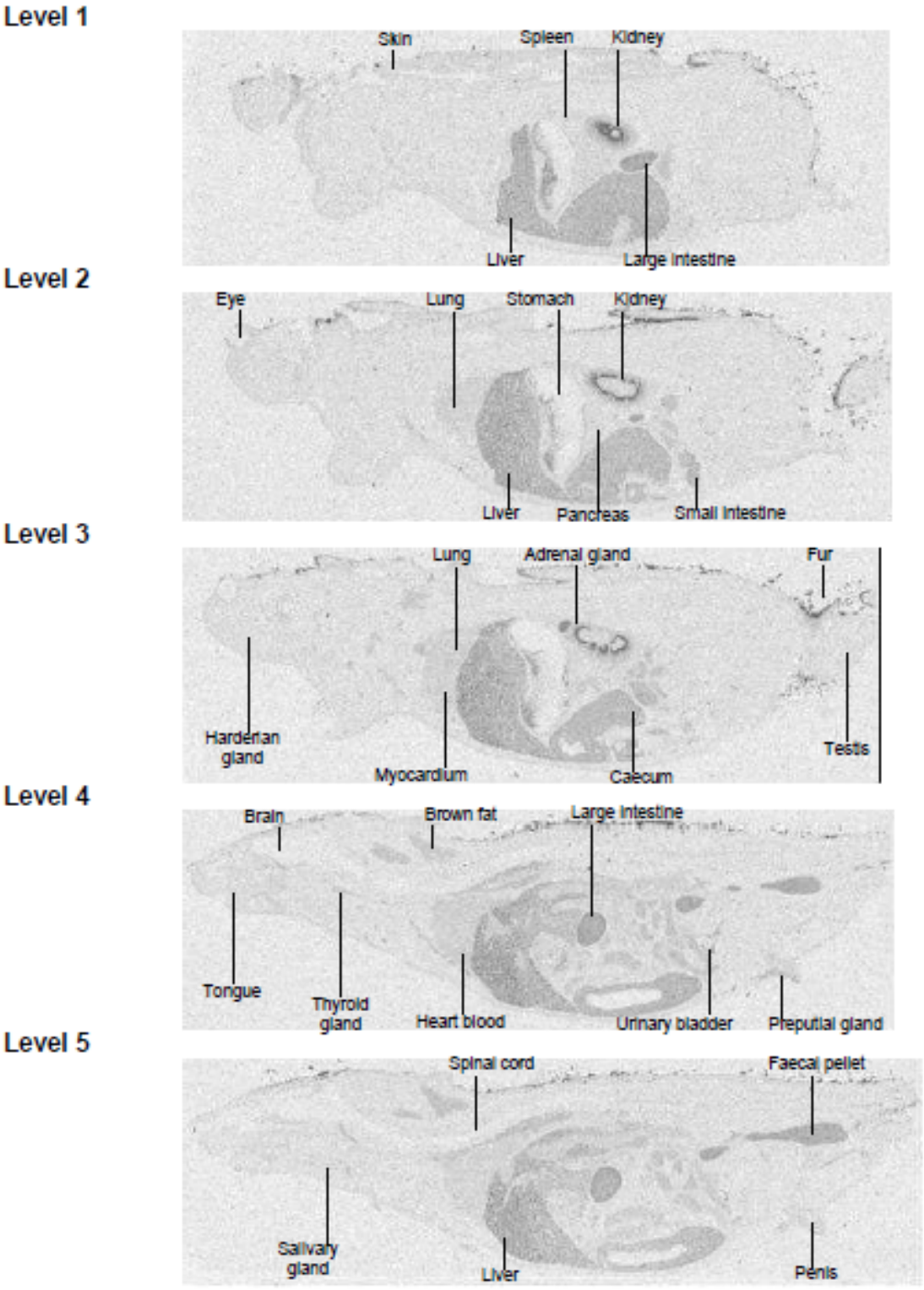

Level 1：眼窩外涙腺、Level 2：眼窩内涙腺、Level 3：ハーダー腺 / 副腎、Level 4：甲状腺、Level 5：脳及び脊髄を含む切片

図 2.6.4-7　雄性白色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与後 2 日の
全身オートラジオグラフィー



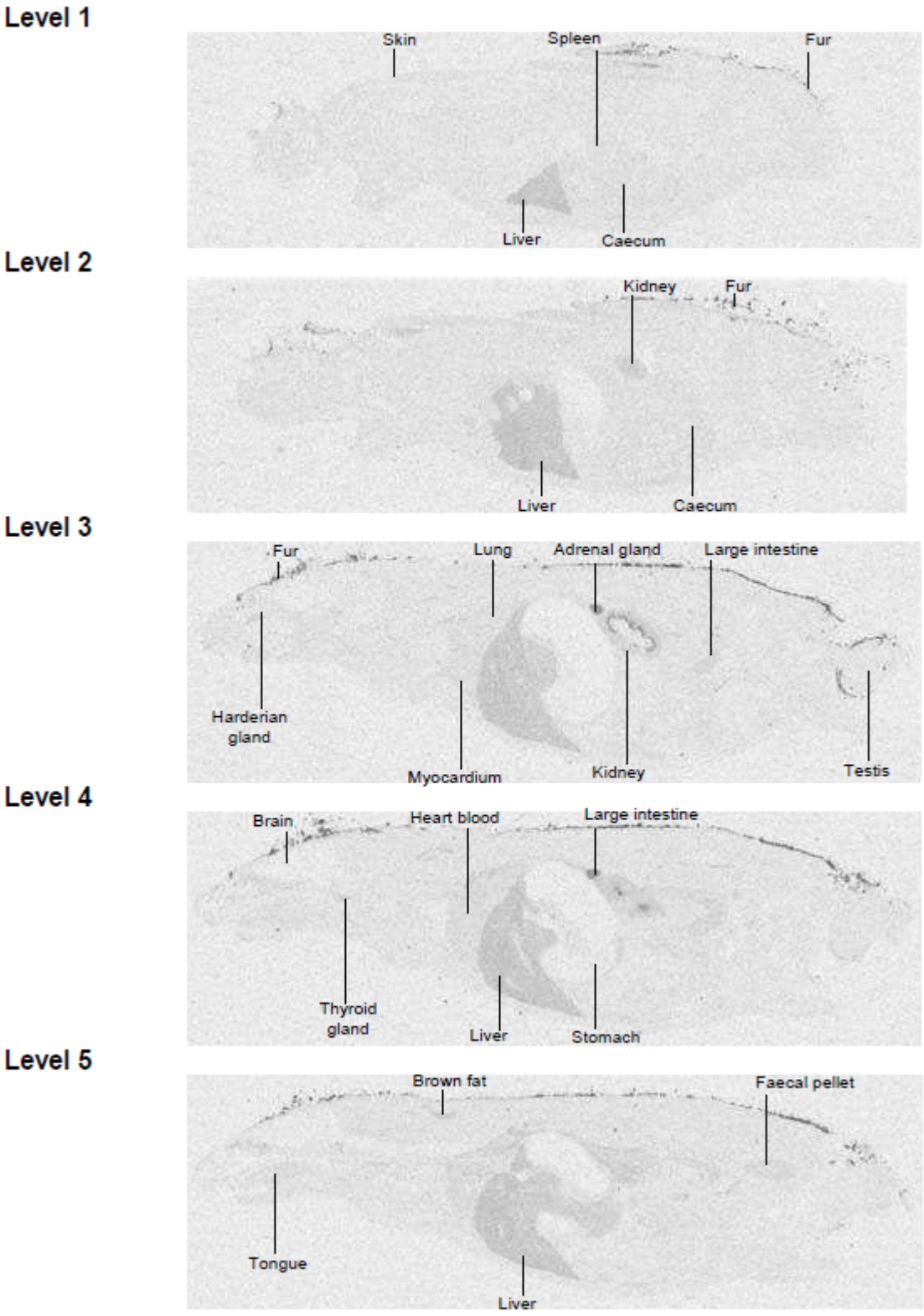

Level 1：眼窩外涙腺、Level 2：眼窩内涙腺、Level 3：ハーダー腺 / 副腎、Level 4：甲状腺、Level 5：脳及び脊髄を含む切片

図 2.6.4-8　雄性白色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与後 3 日の
全身オートラジオグラフィー



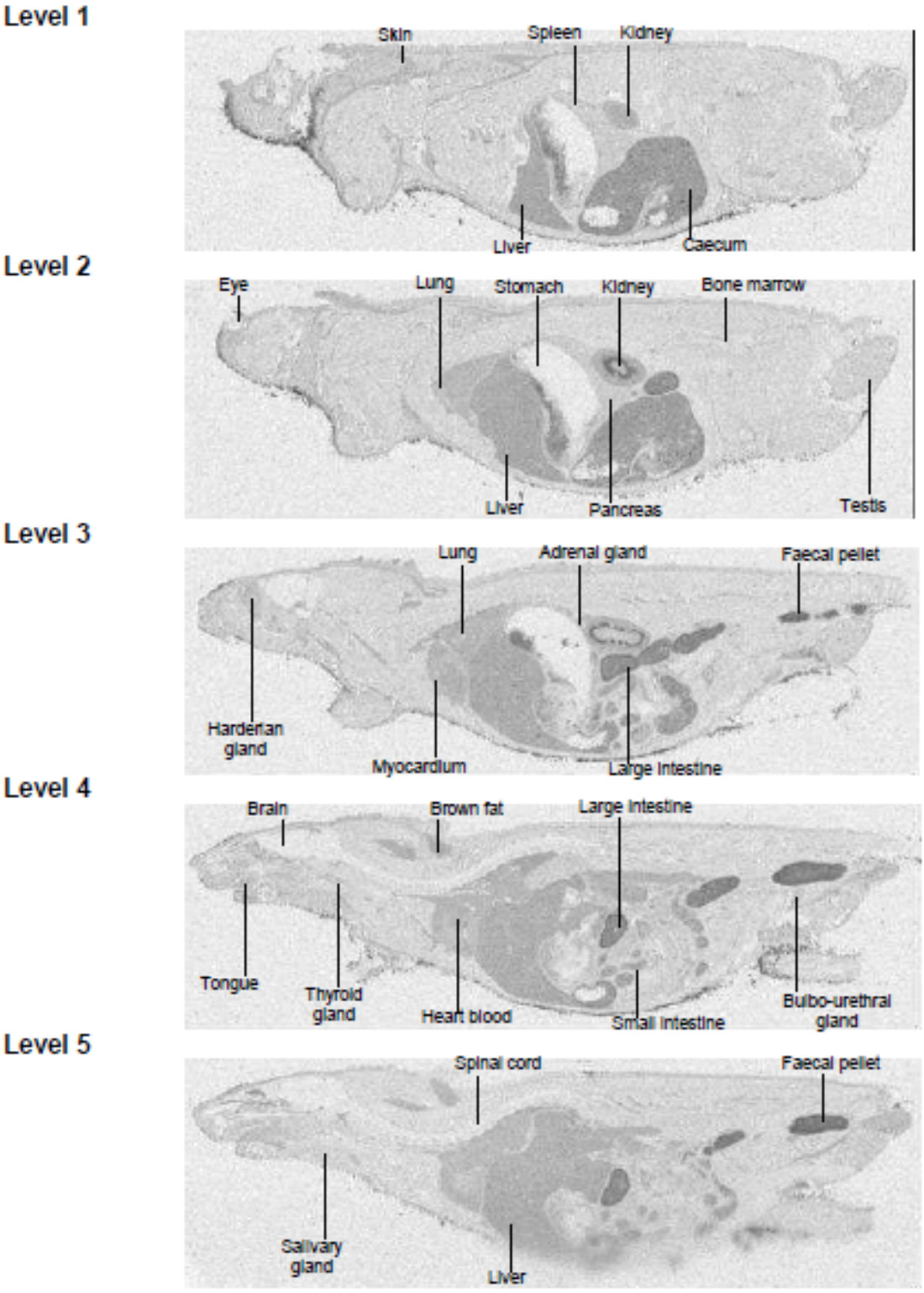

Level 1：眼窩外涙腺、Level 2：眼窩内涙腺、Level 3：ハーダー腺 / 副腎、Level 4：甲状腺、Level 5：脳及び脊髄を含む切片

図 2.6.4-9　雄性白色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与後 7 日の
全身オートラジオグラフィー



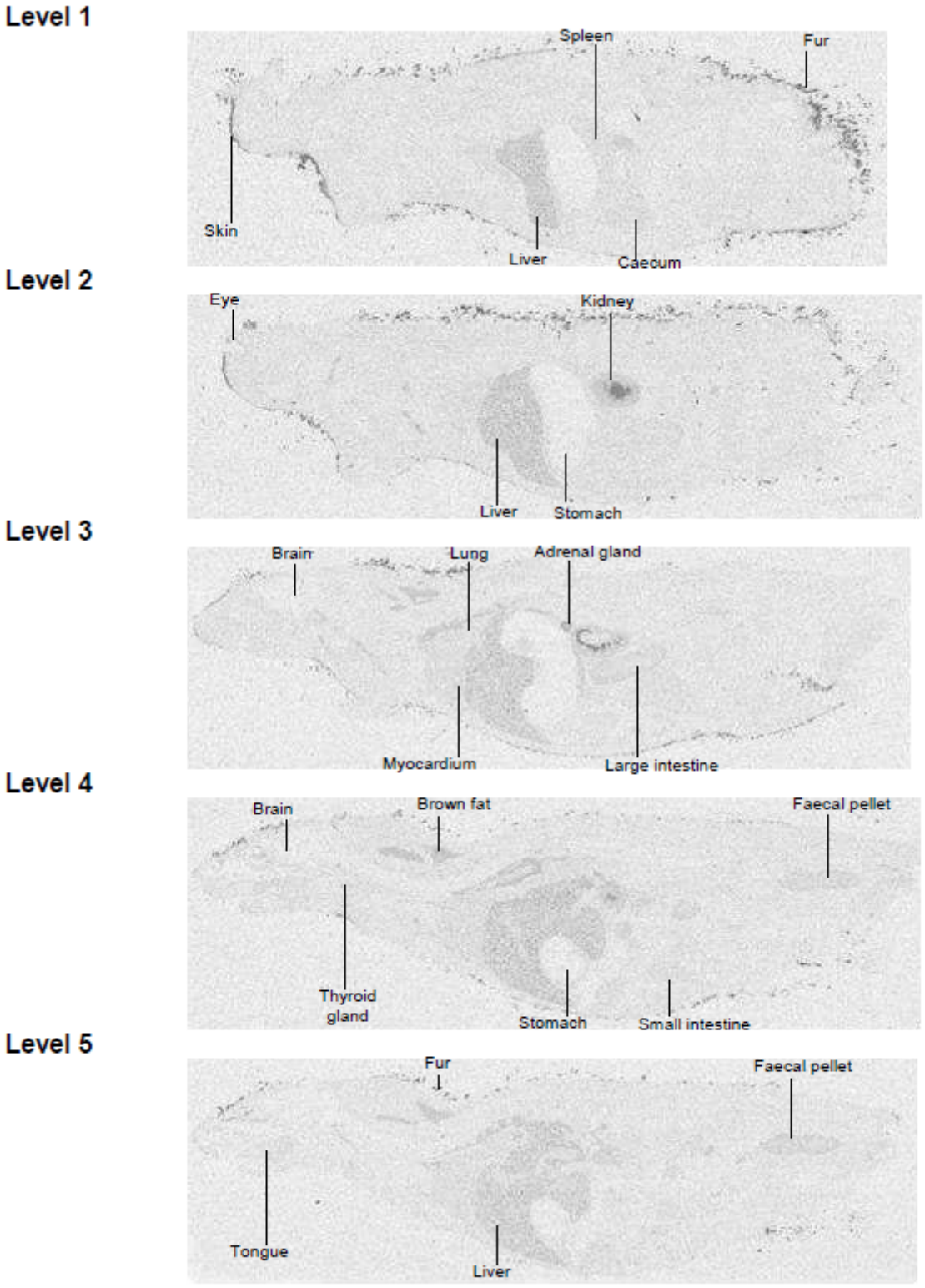

Level 1：眼窩外涙腺、Level 2：眼窩内涙腺、Level 3：ハーダー腺 / 副腎、Level 4：甲状腺、Level 5：脳及び脊髄を含む切片

図 2.6.4-10　雄性有色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与後 3 日の
全身オートラジオグラフィー



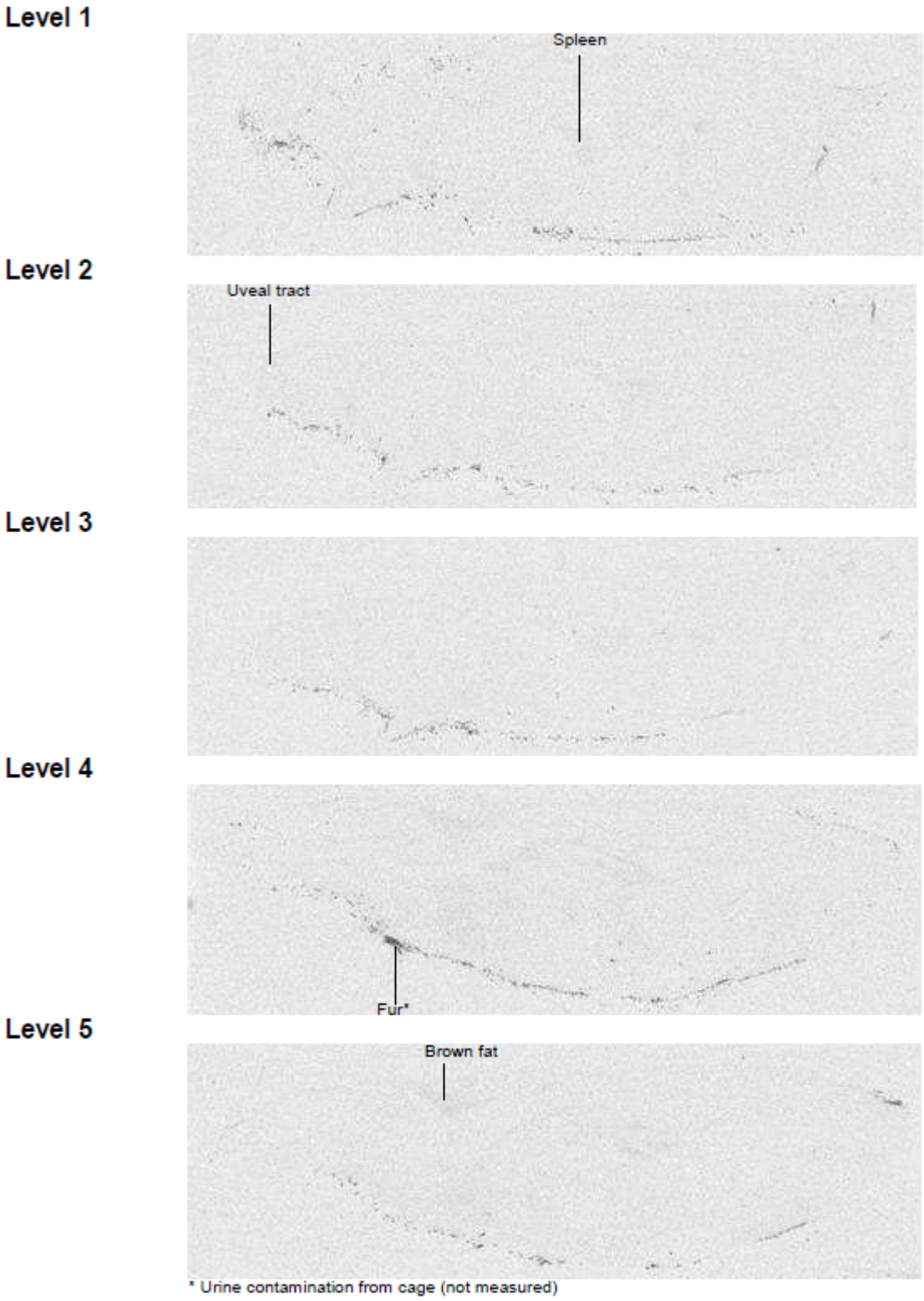

Level 1：眼窩外涙腺、Level 2：眼窩内涙腺、Level 3：ハーダー腺 / 副腎、Level 4：甲状腺、Level 5：脳及び脊髄を含む切片

図 2.6.4-11　雄性有色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与後 7 日の全身オートラジオグラフィー




Level 1：眼窩外涙腺、Level 2：眼窩内涙腺、Level 3：ハーダー腺 / 副腎、Level 4：甲状腺、Level 5：脳及び脊髄を含む切片

図 2.6.4-12　雄性有色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを単回経口投与後 28 日の全身オートラジオグラフィー




Level 1：眼窩外涙腺、Level 2：眼窩内涙腺、Level 3：ハーダー腺 / 副腎、Level 4：甲状腺、Level 5：脳及び脊髄を含む切片

### 2.6.4.4.3 ウサギに単回点眼投与したときの眼組織分布

……4.2.2.3-3

白色ウサギ（JW）に本剤を単回点眼投与し、眼組織中モツギバトレプ濃度を LC/MS/MS により測定した。眼組織中モツギバトレプ濃度は投与後 15 分～4 時間に $C_{max}$ へ到達し、投与部位近傍組織である角膜及び結膜に高濃度で分布し、虹彩毛様体、網脈絡膜と続き、房水、及び硝子体は低い濃度を示した。また、涙液中濃度は投与後 5 分（最初の採取時点）に $C_{max}$ を示し、その後速やかに減少した（表 2.6.4-9 及び表 2.6.4-10）。

表 2.6.4-9　ウサギに本剤を単回点眼投与したときの眼組織中モツギバトレプ濃度

| 組織 | モツギバトレプ濃度（μg/mL or μg/g） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.083h | 0.17h | 0.25h | 0.5h | 1h | 2h | 4h | 6h | 24h |
| 涙液 | 182<br>±140 | 2.83<br>±1.85 | 1.02<br>±0.67 | 0.490<br>±0.507 | 1.23<br>±2.26 | 0.0704<br>±0.0386 | 3.31<br>±8.03 | 0.0868<br>±0.0910 | 0.0207<br>±0.0258 |
| 角膜 | – | – | 0.445<br>±0.066 | 0.522<br>±0.364 | 0.142<br>±0.070 | 0.0720<br>±0.0662 | 0.0277<br>±0.0274 | – | – |
| 結膜 | – | – | 1.09<br>±0.31 | 0.591<br>±0.533 | 0.168<br>±0.150 | 0.0854<br>±0.0109 | 0.125<br>±0.109 | – | – |
| 房水 | – | – | 0.000379<br>±0.000261 | 0.00212<br>±0.00171 | 0.00115<br>±0.00031 | 0.000496<br>±0.000083 | 0.000201<br>±0.000087 | – | – |
| 虹彩<br>毛様体 | – | – | 0.0281<br>±0.0089 | 0.0850<br>±0.0540 | 0.0895<br>±0.0260 | 0.0858<br>±0.1063 | 0.0229<br>±0.0050 | – | – |
| 硝子体 | – | – | 0.00132<br>±0.00114 | 0.00114<br>±0.00113 | 0.000792<br>±0.000475 | 0.000534<br>±0.000244 | 0.000525<br>±0.000431 | – | – |
| 網脈絡膜 | – | – | 0.00657<br>±0.00158 | 0.0120<br>±0.0044 | 0.0146<br>±0.0078 | 0.0108<br>±0.0014 | 0.0177<br>±0.0045 | – | – |

涙液：平均値±標準偏差（n=5 or 6 眼）、その他の眼組織：平均値±標準偏差（n=3 or 4 眼）
–：採取なし

表 2.6.4-10　ウサギに本剤を単回点眼投与したときの眼組織中モツギバトレプの薬物動態パラメータ

| 組織 | $C_{max}$<br>(μg/mL or μg/g) | $T_{max}$<br>(h) | $T_{1/2}$<br>(h) | $AUC_{0\text{-}t}$<br>(μg·h/mL or μg·h/g) | $AUC_{0\text{-}\infty}$<br>(μg·h/mL or μg·h/g) |
|---|---|---|---|---|---|
| 涙液 | 182±140 | 0.0833±0.0000 | 5.13±0.61 | 25.9±18.8 | 26.1±19.0 |
| 角膜 | 0.522 | 0.5 | 1.30 | 0.549 | 0.601 |
| 結膜 | 1.09 | 0.25 | 2.04 | 0.873 | 1.24 |
| 房水 | 0.00212 | 0.5 | 1.23 | 0.00270 | 0.00305 |
| 虹彩毛様体 | 0.0895 | 1 | NC | 0.258 | NC |
| 硝子体 | 0.00132 | 0.25 | 3.50 | 0.00268 | 0.00533 |
| 網脈絡膜 | 0.0177 | 4 | NC | 0.0510 | NC |

涙液：5 例の投与眼毎に薬物動態パラメータを算出し、その平均値±標準偏差を示す
その他の眼組織：3 又は 4 眼の組織中モツギバトレプ濃度の平均値を用いて薬物動態パラメータを算出
NC: Not Calculated

## 2.6.4.5 代謝

### 2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝

……4.2.2.4-1

ラット、イヌ、及びヒトの新鮮肝細胞を用いて $^{14}$C-モツギバトレプの代謝を評価した。$^{14}$C-モツギバトレプをラット、イヌ、及びヒトの新鮮肝細胞とともに 37°C でインキュベートした後、HPLC–RAD により各試料の代謝物プロファイルを分析し、LC/MS/MS により代謝物を構造推定した。

その結果、モツギバトレプの代謝はラットで最も早く、次いでイヌ及びヒトの順であった。い

ずれの動物種でも、主成分は未変化体であった。$^{14}$C-モツギバトレプの代謝物として 7 種類の一水酸化体、一水酸化ケトン体、ケトン体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、及び一水酸化硫酸抱合体であると推定され、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

#### 2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝

……4.2.2.4-2, 4.2.2.4-3

ラットに $^{14}$C–モツギバトレプを単回静脈内投与（1 mg/kg）又は経口投与（3 mg/kg）したときの血漿、尿、及び糞中の代謝物プロファイルを HPLC–RAD で分析した。

血漿及び糞ではそれぞれ最大 10 種類及び 8 種類の放射性成分が認められ、ラジオクロマトグラムのピークの保持時間から同様な代謝物が存在すると推定された。血漿の主成分は未変化体であった。尿中には未変化体は検出されず、最大 10 種類の放射性成分が認められたが、いずれも投与量の 1%未満であった。糞中の代謝物を LC/MS/MS で構造推定した結果、ラット糞中代謝物はモツギバトレプのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、6 種類の一水酸化体、一水酸化ケトン体、及び不飽和体であると推定された。

イヌに $^{14}$C-モツギバトレプを単回静脈内投与（1 mg/kg）又は経口投与（5 mg/kg）したときの血漿、尿、及び糞中の代謝物プロファイルを HPLC–RAD で分析した。

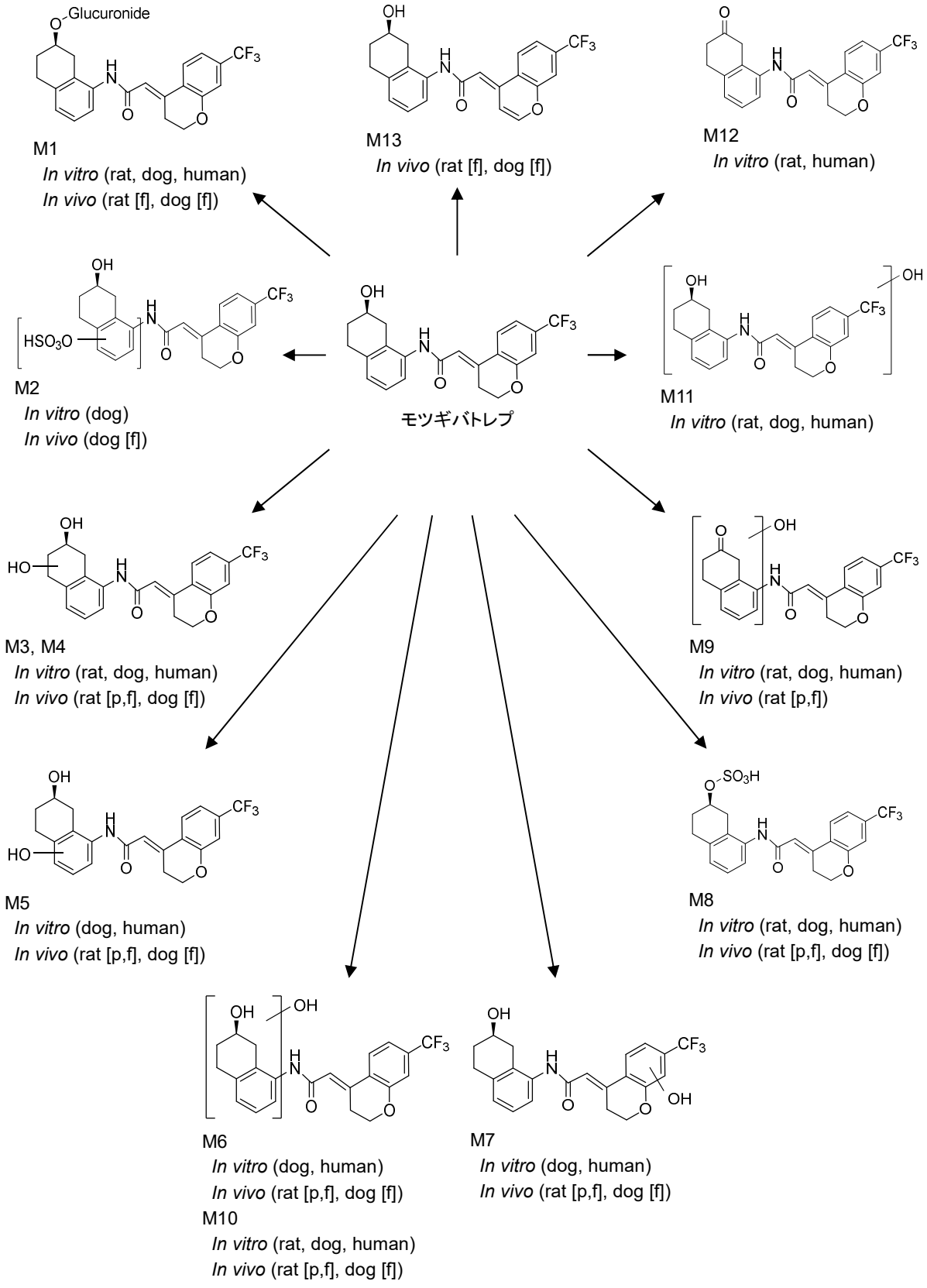
血漿では未変化体のみが検出され、代謝物は放射能濃度が低く検出できなかった。尿中への放射性物質の排泄量が少なかったため、尿中代謝物プロファイルは得られなかった。糞中には最大 13 種類の放射性成分が認められた。糞中の代謝物を LC/MS/MS で構造推定した結果、イヌ糞中代謝物はモツギバトレプのグルクロン酸抱合体、一水酸化硫酸抱合体、硫酸抱合体、6 種類の一水酸化体、及び不飽和体であると推定された。

#### 2.6.4.5.3 代謝物の構造推定

…… 4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2, 4.2.2.4-3

*In vitro* 及び *in vivo* 代謝試験の構造推定による推定代謝経路を図 2.6.4-13 に示す。モツギバトレプの代謝経路は、酸化、硫酸抱合、グルクロン酸抱合、及び不飽和化であると推定された。また、*in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験にて認められた代謝物を表 2.6.4-11 に集約した。*In vivo* ラット及びイヌで認められた代謝物は、不飽和体（M13）を除いてラット及びイヌ肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験で検出された。

図 2.6.4-13　モツギバトレプの推定代謝経路




括弧内 [ ]の p は血漿、f は糞を表す。

表 2.6.4-11　*In vitro* 及び *in vivo* 代謝物のまとめ

| 代謝物番号 | *in vitro* | | | *in vivo* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ラット | イヌ | ヒト | ラット | | イヌ | |
| | | | | 血漿 | 糞 | 血漿 | 糞 |
| N/A | ND | ND | ND | ND | ND | ND | DF1 |
| N/A | ND | ND | ND | ND | ND | ND | DF2 |
| N/A | ND | ND | ND | ND | ND | ND | DF3 |
| N/A | ND | ND | ND | ND | ND | ND | DF4 |
| M1 | △ | MET1 | MET1 | ND | △ | ND | △ |
| M2 | ND | MET1 | ND | ND | ND | ND | △ |
| M3 | MET2 | MET2 | MET2 | P1 | RF1 | ND | DF5 |
| M4 | MET3 | MET3 | MET3 | P2 | RF2 | ND | DF6 |
| M5 | ND | △ | MET4 | P3 | RF3 | ND | DF7 |
| M6 | ND | △ | △ | P4 | RF4 | ND | DF8 |
| M7 | ND | △ | △ | P5 | △ | ND | DF9 |
| M8 | MET5 | △ | MET5 | P6 | RF5 | ND | DF10 |
| M9 | MET6 | MET6 | MET6 | P7 | | ND | ND |
| M10 | MET7 | MET7 | MET7 | P8 | △ | ND | DF11 |
| M11 | MET8 | △ | MET8 | ND | ND | ND | ND |
| モツギバトレプ | ○ | ○ | ○ | P9 | RF6 | ○ | DF12 |
| M12 | MET9 | ND | △ | ND | ND | ND | ND |
| N/A | ND | ND | ND | ND | RF7 | ND | ND |
| M13 | ND | ND | ND | ND | RF8 | ND | DF13 |

ラット及びイヌ糞試料から得られたラジオクロマトグラムのピーク番号は溶出時間順にラットで RF1、RF2、RF3…、イヌで DF1、DF2、DF3…とした。
N/A：代謝物番号を付与せず
△：ラジオクロマトグラムでは検出されなかったが、LC/MS/MS で検出された
○：モツギバトレプ、ND：検出下限未満

### 2.6.4.5.4 CYP 分子種の同定

……4.2.2.4-4

組み換えヒト CYP 発現系を用いてモツギバトレプの代謝に関与する CYP 分子種について評価した。10 μmol/L のモツギバトレプと CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4 発現系を NADPH 存在下で 30 分間インキュベートした。モツギバトレプの CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4 での代謝率は、それぞれ 0%、2%、12%、9%、及び 20%であった。したがって、モツギバトレプは CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4 で代謝されることが示された。

## 2.6.4.6 排泄

### 2.6.4.6.1 ラットにおける排泄

……4.2.2.5-1

ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを 3 mg/kg の用量で単回経口投与後 168 時間までの尿及び糞を収集し、投与後 168 時間にケージ洗浄液及び屍体を採取し、尿及び糞中への排泄を評価した。

ほとんどの放射性物質は投与後 48 時間以内に糞中に排泄された。尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、投与後 168 時間でそれぞれ投与量の 3.77%及び 86.01%であった。投与後 168 時間までの屍体及びケージ洗浄液も含めた放射能の平均総回収率は 91.16%であった。

#### 2.6.4.6.2 イヌにおける排泄

……4.2.2.5-2

イヌに $^{14}$C-モツギバトレプを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 5 mg/kg の用量で単回経口投与した後、それぞれ投与後 48 時間又は 168 時間まで尿、糞、及びケージ洗浄液を採取し、尿及び糞中への排泄を評価した。

静脈内又は経口投与したとき、いずれもほとんどの放射性物質が糞中に排泄された。静脈内投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、投与後およそ 48 時間でそれぞれ投与量の 4.09%及び 75.33%であった。投与後のケージ洗浄液も含めた放射能の総回収率は 80.94%であった。経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、投与後 168 時間でそれぞれ投与量の 4.86%及び 83.14%であった。投与後のケージ洗浄液も含めた放射能の平均総回収率は 88.89%であった。

イヌに $^{14}$C-モツギバトレプを静脈内及び経口投与したときの主排泄経路はいずれも糞中であった。

### 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

#### 2.6.4.7.1 CYP 阻害

……4.2.2.6-1

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4 の活性に対するモツギバトレプの阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。

モツギバトレプの各 CYP 分子種に対する直接阻害作用の $IC_{50}$ 値は、いずれも 5 µmol/L を上回った。また、30 分間プレインキュベーション後に同様の検討を行った結果、モツギバトレプは CYP2B6 に対してのみ弱い時間依存的阻害作用を示したが、$IC_{50}$ 値は 5 µmol/L を上回った。したがって、本剤投与後にモツギバトレプが CYP の活性に与える影響は低いと考えられた。

#### 2.6.4.7.2 UGT 阻害

……4.2.2.6-2

UGT1A1 及び UGT2B7 の活性に対するモツギバトレプの阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。

0.25 µmol/L のモツギバトレプは UGT1A1 及び UGT2B7 の活性を阻害しなかった。したがって、本剤投与後にモツギバトレプが UGT の活性に与える影響は低いと考えられた。

#### 2.6.4.7.3 CYP 誘導

……4.2.2.6-4

モツギバトレプの CYP 誘導能を、ヒト凍結肝細胞を用いて評価した。

3 ドナーのヒト肝細胞を用いて 1、10、及び 30 µmol/L のモツギバトレプを含む培地で 72 時間培養後、溶媒対照群に対する CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性値の上昇を検討した。mRNA 発現量及び酵素活性値の最大誘導倍率を表 2.6.4-12 に記載する。

表 2.6.4-12　各 CYP 分子種の mRNA 発現量及び酵素活性値

| 分子種 | mRNA expression fold change (vs. vehicle control) | | | Activity fold change (vs. vehicle control) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 µmol/L | 10 µmol/L | 30 µmol/L | 1 µmol/L | 10 µmol/L | 30 µmol/L |
| CYP1A2 | 1.67 | 1.67 | 2.33 | 2.61 | 3.97 | 4.47 |
| CYP2B6 | 1.50 | 2.60 | 2.94 | 1.22 | 3.30 | 2.09 |
| CYP3A4 | 1.94 | 15.25 | 5.69 | 1.23 | 5.84 | 2.86 |

#### 2.6.4.7.4 ヒトトランスポーターに対する阻害

……4.2.2.6-3

モツギバトレプがヒトトランスポーターによる基質の輸送に及ぼす影響を、Caco-2 細胞、各種ヒトトランスポーター発現細胞、及び発現ベシクルを用いて評価した。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 発現ヒト胎児腎臓（HEK）293 細胞、及び BSEP 発現ベシクルにおいて、0.25 µmol/L のモツギバトレプは各基質の輸送を阻害しなかった。Caco-2 細胞において、モツギバトレプ濃度が 2.5 µmol/L のとき P-gp の基質である $^{3}$H-ジゴキシンの輸送を 44.7%阻害したものの、0.25 µmol/L 以下のときは輸送を阻害しなかった。また、モツギバトレプ濃度が 2.5 µmol/L のとき BCRP の基質である $^{3}$H-硫酸エストロンの輸送を 89.8%、0.25 µmol/L のとき 44.6%阻害した。したがって、モツギバトレプが OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、及び BSEP による基質の輸送に与える影響は低い一方で、P-gp 及び BCRP による基質の輸送を阻害する可能性が考えられた。

### 2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験はない。

### 2.6.4.9 考察及び結論

モツギバトレプをラット又はイヌに単回経口投与したとき、$T_{max}$ はそれぞれ 8 時間及び 2～4 時間であり、$T_{1/2}$ はいずれも約 8 時間であった。BA はラットで雄 80.5%、雌 85.5%、イヌで雄 69.1%、雌 48.0%であり、良好な経口吸収性を示した。

Caco-2 細胞を用いた透過性試験から、モツギバトレプの膜透過性は高いと考えられた。

ウサギにモツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤を 4 週間反復両眼点眼投与したとき、血漿中モツギバトレプの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}16}$ は投与量の増加に伴って上昇し、反復投与により増加傾向を示した。イヌにモツギバトレプ懸濁性点眼液を 39 週間反復両眼点眼投与したとき、血漿中モツギバトレプの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は投与量の増加に伴って上昇した。反復投与により、3%投与群では $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は増加する傾向が認められたが、血液学的検査及び血液生化学的検査において、全例で被験物質投与に起因した変化はみられなかった（2.6.6.3.3）。一方、他の投与群（0.3%及び 1%）では、明確な差は認められず、反復投与による薬物動態の変化はないものと考えられた。

モツギバトレプの血漿タンパク結合率はラット、イヌ、及びヒト血漿において 99%以上と高く、モツギバトレプ濃度 1～100 µmol/L でほぼ同程度で、種差は認められなかった。ラット、イヌ、及びヒト血液において、モツギバトレプの血球移行性は低く、種差は認められなかった。

白色ラット及び有色ラットに $^{14}$C-モツギバトレプを 3 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、ほとんどの組織中放射能濃度は、両者で同程度であったことから、メラニン含有組織に対して強い親和性を有さないことが示唆された。モツギバトレプ及びその代謝物は組織中に長期間にわたって残留しないと考えられた。

白色ウサギに本剤を単回点眼投与したとき、投与部位近傍組織である角膜及び結膜へ高濃度に分布した。

ラット、イヌ、及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝反応において、モツギバトレプの主要代謝物は一水酸化体及び一水酸化ケトン体であると推定された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。また *in vivo* の代謝物検索として、ラット及びイヌに経口投与後血漿、尿、及び糞中の代謝

物プロファイルを分析した。未変化体が血漿中の主成分であり、イヌ血漿では未変化体のみが検出され、代謝物は放射能濃度が低く検出できなかった。ラット血漿中に認められた主な代謝物は、すべて *in vitro* 代謝のラット肝細胞中に検出された。1%モツギバトレプ懸濁性点眼液をヒトに反復点眼投与したときの血漿中にモツギバトレプの代謝物は存在しないか、存在してもごく少量であることが示唆され（2.7.2.2.2.2）、安全性上の懸念となる代謝物はないと考えられた。また、組み換えヒト CYP 発現系を用いた CYP 分子種の同定試験から、モツギバトレプはヒトで CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4 によって代謝されると考えられた。

$^{14}$C-モツギバトレプをラットに単回経口投与及びイヌに単回静脈内又は経口投与したとき、$^{14}$C-モツギバトレプは尿中へはほとんど排泄されず、大部分が胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験において、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4 の代謝に対するモツギバトレプの $IC_{50}$ 値は、いずれも 5 µmol/L を上回り、モツギバトレプが CYP の活性に与える影響は低いと考えられた。また、ヒト肝ミクロソームを用いた UGT 阻害試験において、0.25 µmol/L のモツギバトレプは UGT1A1 及び UGT2B7 の活性を阻害しなかった。ヒトに本剤を申請用法・用量で投与したときの定常状態における推定血漿中 $C_{max}$ 1.92 ng/mL（探索試験によって算出）及びドライアイ患者の両眼に 0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液の初期製剤を 1 回 1 滴、1 日 4 回、反復点眼投与したときの 8 日目の血漿中 $C_{trough}$ 1.32 ng/mL（2.7.2.2.2.1.2）に、モツギバトレプのヒト血漿タンパク結合率 99.33%を考慮した推定 $C_{max,ss,u}$ 及び $C_{trough,u}$ と $IC_{50}$/2 の比は、それぞれ 3916 及び 5696 となり、ICH M12 で求められるカットオフ値（>50）を大きく上回った。したがって、本剤と併用投与された薬剤に対して代謝酵素阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導試験において、酵素活性を指標としたとき、1 µmol/L のモツギバトレプは CYP1A2 をわずかに誘導し、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった。また、mRNA 発現量を指標としたとき、1 µmol/L のモツギバトレプは CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 を誘導しなかった。本剤を点眼投与したときの定常状態における推定 $C_{max,u}$ は 0.0319 nmol/L であることから、CYP1A2 誘導に基づく薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。したがって、本剤と併用投与された薬剤に対して CYP 代謝酵素誘導に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

Caco-2 細胞、各種ヒトトランスポーター発現細胞、及び発現ベシクルを用いたトランスポーター阻害試験において、モツギバトレプが OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP の基質の輸送に与える影響は低かった。一方、Caco-2 細胞においてはモツギバトレプ濃度が 2.5 µmol/L のとき P-gp の基質である $^{3}$H-ジゴキシンの輸送が 44.7%阻害され、0.25 µmol/L 以下では阻害されなかった。また、モツギバトレプ濃度が 0.25 µmol/L のとき BCRP の基質である $^{3}$H-硫酸エストロンの輸送が 44.6%阻害された。P-gp の $IC_{50}$ 値を 2.5 µmol/L、BCRP の $IC_{50}$ 値を 0.25 µmol/L とした。本剤 1 滴（[redacted] µL）をヒトの両眼に点眼投与時の投与量はモツギバトレプとして [redacted] mg になる。この投与量 [redacted] mg を [redacted] mL で除した値 [redacted] µmol/L と、BCRP の $IC_{50}$ 値 0.25 µmol/L と比較すると [redacted] となり、ICH M12 で求められるカットオフ値（<10）を下回った。したがって、本剤と併用投与された薬剤に対してトランスポーター阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

### 2.6.4.10 図表

本文中に記載。

### 2.6.4.11 参考文献一覧

該当資料なし