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

2.6.5 薬物動態試験概要表

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.5 薬物態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 薬物動態試験：分析及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 5
2.6.5.3.1 ラット単回静脈内及び経口投与 5
2.6.5.3.2 イヌ単回静脈内及び経口投与 8
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 11
2.6.5.4.1 ウサギ反復点眼投与 11
2.6.5.4.2 イヌ 4 週間反復点眼投与 12
2.6.5.4.3 イヌ 39 週間反復点眼投与 13
2.6.5.5 薬物動態試験：吸収：*in vitro* 14
2.6.5.5.1 *in vitro* Caco-2 細胞透過性 14
2.6.5.6 薬物動態試験：分布 15
2.6.5.6.1 **ラット単回経口投与後の全身組織分布** 15
2.6.5.6.2 ウサギ単回点眼投与後の眼組織分布 17
2.6.5.7 薬物動態試験：タンパク結合 19
2.6.5.7.1 **血漿タンパク結合率及び血液/血漿分配比** 19
2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 21
2.6.5.9 薬物動態試験：その他の分布試験 22
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*in vivo* 23
2.6.5.10.1 ラット単回静脈内及び経口投与 23
2.6.5.10.2 イヌ単回静脈内及び経口投与 26
2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：*in vitro* 29
2.6.5.11.1 *in vitro* **ラット、イヌ、及びヒト肝細胞による代謝** 29
2.6.5.11.2 *in vitro* CYP **分子種の同定** 33
2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路 34
2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 35
2.6.5.13.1 CYP 阻害 35
2.6.5.13.2 UGT 阻害 36
2.6.5.13.3 CYP **誘導** 37
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄 39
2.6.5.14.1 ラット単回経口投与 39
2.6.5.14.2 イヌ単回静脈内及び経口投与 40
2.6.5.15 薬物動態試験：排泄：胆汁中 42
2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用 43
2.6.5.16.1 ヒトトランスポーターに対する阻害 43
2.6.5.17 薬物動態試験：その他 46

2.6.5 薬物態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	試験実施施設	報告書番号	添付資料番号
吸収					
単回投与	ラット（雌雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-1
単回投与	イヌ（雌雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-2
反復投与	白色ウサギ（雌雄）	点眼	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-3
反復投与	イヌ（雌雄）	点眼	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-4
反復投与	イヌ（雌雄）	点眼	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-5
Caco-2 細胞透過性	*in vitro*	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-6
分布					
血漿タンパク結合及び血液/血漿分配比	*in vitro*	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-1
単回投与	白色及び有色ラット（雄）	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-2
単回投与	白色ウサギ（雄）	点眼	千寿製薬株式会社	[redacted]	4.2.2.3-3
代謝					
in vitro 代謝（肝細胞）	*in vitro*	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-1
単回投与	ラット（雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-2
単回投与	イヌ（雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-3
in vitro 酵素同定	*in vitro*	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-4
排泄					
単回投与	ラット（雄）	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-1
単回投与	イヌ（雄）	経口、静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.5-2
薬物相互作用					
in vitro 酵素阻害（CYP）	*in vitro*	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-1
in vitro 酵素阻害（UGT）	*in vitro*	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-2
in vitro 酵素誘導（CYP）	*in vitro*	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-4
in vitro トランスポーター阻害	*in vitro*	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.6-3

2.6.5.2 薬物動態試験：分析及びバリデーション試験

動物種	試料	使用量 （μL）	前処理	測定法	定量下限値 （ng/mL）	凍結保存安定性	添付資料番号 （報告書番号）
ラット	血漿	20	液液抽出 （SLE）	LC/MS/MS	50.0	2 ヵ月	4.2.2.1-1 ([redacted])
	血漿	10	除蛋白	LC/MS/MS	50.0	183 日	4.2.2.1-5 ([redacted])
イヌ	血漿	20	液液抽出 （SLE）	LC/MS/MS	10.0	2 ヵ月	4.2.2.1-2 ([redacted])
	血漿	50	液液抽出 （SLE）	LC/MS/MS	0.100	181 日	4.2.2.1-3 ([redacted])
ウサギ （JW）	血漿	20	除蛋白	LC/MS/MS	2.00	181 日	4.2.2.1-4 ([redacted])
ウサギ （NZW）	血漿	20	除蛋白	LC/MS/MS	2.00	−	4.2.2.1-6 ([redacted])
マウス	血漿	10	除蛋白	LC/MS/MS	50.0	120 日	4.2.2.1-7 ([redacted])
	血漿	10	除蛋白	LC/MS/MS	1.00	96 日	4.2.2.1-8 ([redacted])
	血漿	10	除蛋白	LC/MS/MS	1.00	−	4.2.2.1-9 ([redacted])

−：測定せず

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラット単回静脈内及び経口投与

動物種/系統	ラット/Han Wistar 系	測定対象物質	モツギバトレプ、放射能
動物数・性別（M/F）	3M/F（48 h のみ 5M/F）	放射性核種	^{14}C
給餌	非絶食	比放射能（μCi/mg）	137.3（放射化学的純度 99.7%）
投与薬物	^{14}C-モツギバトレプ	測定法	モツギバトレプ：LC/MS/MS（血漿） 放射能：LSC（血漿、血液）
投与形態	溶液	測定時間	投与後 5、15、30 min、1、2、4、6、8、12、24、48 h
投与方法	経口及び静脈内	添付資料番号	4.2.2.2-1
投与量（mg/kg）	経口：3、静脈内：1	報告書番号	[redacted]
試料	血漿、血液		

結果（血漿中モツギバトレプ）

薬物動態パラメータ	経口		静脈内	
	M	F	M	F
C_{max} (ng/mL)	4480	4815	NA	NA
C_{5min} (ng/mL)	NA	NA	3945	4732
T_{max} (h)	8	8	NA	NA
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	71206	88523	31974	39270
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	71701	91629	35647	49463
$T_{1/2}$ (h)	6.0	9.1	6.9	10.2
CL (mL/h)	NA	NA	9.4	5.6
CL (mL/h/kg)	NA	NA	32.8	27.1
V_d (mL)	NA	NA	93.6	82.4
V_d (mL/kg)	NA	NA	326.1	398.1
BA (%)	80.5	85.5	NA	NA

各時点の平均濃度を使用して算出した

NA：該当せず

2.6.5.3.1 ラット単回静脈内及び経口投与（続き）

結果（血漿中放射能）				
薬物動態パラメータ	経口		静脈内	
	M	F	M	F
C_{max} (ng eq./g)	5638	5765	NA	NA
C_{5min} (ng eq./g)	NA	NA	3720	4454
T_{max} (h)	8	8	NA	NA
AUC_{0-t} (ng eq.·h/g)	119136	119806	50903	57234
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/g)	125891	127960	53020	59650
$T_{1/2}$ (h)	10.4	11.2	9.8	9.8
CL (mL/h)	NA	NA	5.9	3.8
CL (mL/h/kg)	NA	NA	20.6	18.4
V_d (mL)	NA	NA	83.4	53.7
V_d (mL/kg)	NA	NA	290.6	259.4
BA (%)	84.6	79.4	NA	NA

各時点の平均濃度を使用して算出した

NA：該当せず

2.6.5.3.1 ラット単回静脈内及び経口投与（続き）

結果（血液中放射能）				
薬物動態パラメータ	経口		静脈内	
	M	F	M	F
C_{max} (ng eq./g)	4032	4375	NA	NA
C_{5min} (ng eq./g)	NA	NA	2602	2682
T_{max} (h)	8	8	NA	NA
AUC_{0-t} (ng eq.·h/g)	79698	89822	33160	38846
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/g)	84757	95381	34766	40543
$T_{1/2}$ (h)	10.8	10.6	10.2	9.8
CL (mL/h)	NA	NA	9.0	5.7
CL (mL/h/kg)	NA	NA	31.4	27.5
V_d (mL)	NA	NA	132.5	80.6
V_d (mL/kg)	NA	NA	461.7	389.4
BA (%)	86.9	87.7	NA	NA

各時点の平均濃度を使用して算出した

NA：該当せず

2.6.5.3.2 イヌ単回静脈内及び経口投与

動物種/系統	イヌ/ビーグル犬	測定対象物質	モツギバトレプ、放射能
動物数・性別（M/F）	3M/F	放射性核種	^{14}C
給餌	投与前日の朝給餌後、投与後 2 h まで絶食	比放射能（μCi/mg）	137.3（放射化学的純度 99.7%）
投与薬物	^{14}C-モツギバトレプ	測定法	モツギバトレプ：LC/MS/MS（血漿） 放射能：LSC（血漿、血液）
投与形態	溶液	測定時間	投与後 5、15、30 min、1、2、4、6、8、12、24、48 h
投与方法	経口及び静脈内	添付資料番号	4.2.2.2-2
投与量（mg/kg）	経口：5、静脈内：1	報告書番号	[redacted]
試料	血漿、血液		

結果（血漿中モツギバトレプ）

薬物動態パラメータ	経口		静脈内	
	M	F	M	F
C_{max} (ng/mL)	1262	1098	NA	NA
C_{5min} (ng/mL)	NA	NA	819	772
T_{max} (h)	2	4	NA	NA
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18205	15449	5244	6319
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	18713	15655	5311	6364
$T_{1/2}$ (h)	8.8	7.2	7.6	6.5
CL (mL/h)	NA	NA	2857.9	1615.8
CL (mL/h/kg)	NA	NA	203.0	169.4
V_d (mL)	NA	NA	31342	15155
V_d (mL/kg)	NA	NA	2226.0	1588.6
BA (%)	69.1	48.0	NA	NA

各時点の平均濃度を使用して算出した

NA：該当せず

2.6.5.3.2 イヌ単回静脈内及び経口投与（続き）

結果（血漿中放射能）				
薬物動態パラメータ	経口		静脈内	
	M	F	M	F
C_{max} (ng eq./g)	2141	1818	NA	NA
C_{5min} (ng eq./g)	NA	NA	902.8	813.4
T_{max} (h)	4	4	NA	NA
AUC_{0-t} (ng eq.·h/g)	63884	47241	12643	14788
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/g)	83978	59968	18200	19463
$T_{1/2}$ (h)	22.2	20.8	28.3	23.1
CL (mL/h)	NA	NA	1185.4	690.4
CL (mL/h/kg)	NA	NA	84.2	72.4
V_d (mL)	NA	NA	48408	23013
V_d (mL/kg)	NA	NA	3438.1	2412.3
BA (%)	100.5	62.8	NA	NA

各時点の平均濃度を使用して算出した

NA：該当せず

2.6.5.3.2 イヌ単回静脈内及び経口投与（続き）

結果（血液中放射能）				
薬物動態パラメータ	経口		静脈内	
	M	F	M	F
C_{max} (ng eq./g)	1178	1089	NA	NA
C_{5min} (ng eq./g)	NA	NA	601.2	508.1
T_{max} (h)	6	4	NA	NA
AUC_{0-t} (ng eq.·h/g)	39150	29566	10128	10530
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/g)	55246	36202	14938	14222
$T_{1/2}$ (h)	25.6	18.6	29.7	24.3
CL (mL/h)	NA	NA	1479.7	969.6
CL (mL/h/kg)	NA	NA	105.1	101.6
V_d (mL)	NA	NA	63416	33999
V_d (mL/kg)	NA	NA	4504.0	3563.8
BA (%)	76.9	55.2	NA	NA

各時点の平均濃度を使用して算出した

NA：該当せず

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ウサギ反復点眼投与

動物種/系統	ウサギ/日本白色種	投与量（μL/eye）	50
動物数・性別（M/F）	3 又は 6M/F	試料	血漿
給餌	非絶食	測定対象物質	モツギバトレプ
投与薬物	モツギバトレプ	測定法	LC/MS/MS
投与形態及び処方	懸濁性点眼液（検討用製剤）	測定時間	投与 1 日目：8 回目投与後 0.5、1、2、4、8、16 h 投与 28 日目：初回投与前、8 回目投与後 0.5、1、2、4、8、16 h
投与方法	反復両眼点眼（1 日 8 回、4 週）	添付資料番号	4.2.2.2-3
投与液濃度（%）	0.3、1、3	試験番号	[redacted]

結果

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

平均値±標準偏差を表示（n=3 又は 6）

2.6.5.4.2 イヌ 4 週間反復点眼投与

動物種/系統	イヌ/ビーグル犬	投与量（μL/eye）	50
動物数・性別（M/F）	3 又は 6M/F	試料	血漿
給餌	非絶食	測定対象物質	モツギバトレプ
投与薬物	モツギバトレプ	測定法	LC/MS/MS
投与形態及び処方	懸濁性点眼液（検討用製剤）	測定時間	投与 1 日目：8 回目投与後 0.5、1、2、4、8、16 h 投与 28 日目：初回投与前、8 回目投与後 0.5、1、2、4、8、16 h
投与方法	反復両眼点眼（1 日 8 回、4 週）	添付資料番号	4.2.2.2-4
投与液濃度（%）	0.3、1、3	試験番号	[redacted]

結果

投与液濃度（%）	0.3		1		3	
動物数	3M	3F	3M	3F	6M	6F
T_{max} (h)						
投与 1 日	0.67 ± 0.29	0.83 ± 0.29	1.2 ± 0.8	1.7 ± 0.6	1.1 ± 0.7	1.0 ± 0.5
投与 28 日	0.50 ± 0.00	0.50 ± 0.00	1.7 ± 2.0	0.83 ± 0.29	0.75 ± 0.27	1.2 ± 0.7
C_{max} (ng/mL)						
投与 1 日	23.2 ± 9.5	16.7 ± 7.3	52.7 ± 38.9	69.1 ± 56.4	216 ± 72	270 ± 146
投与 28 日	24.8 ± 10.3	24.8 ± 12.7	57.6 ± 39.2	84.1 ± 45.9	272 ± 77	293 ± 131
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)						
投与 1 日	191 ± 92	145 ± 71	505 ± 391	646 ± 615	2410 ± 840	2310 ± 1490
投与 28 日	223 ± 122	235 ± 143	558 ± 504	817 ± 618	2830 ± 860	2880 ± 1610

平均値±標準偏差を表示（n=3 又は 6）

2.6.5.4.3 イヌ 39 週間反復点眼投与

動物種/系統	イヌ/ビーグル犬	投与量（μL/eye）	50
動物数・性別（M/F）	3 又は 6M/F	試料	血漿
給餌	非絶食	測定対象物質	モツギバトレプ
投与薬物	モツギバトレプ	測定法	LC/MS/MS
投与形態及び処方	懸濁性点眼液	測定時間	投与 1 日目：初回投与後 5.5、6、7、9、13、24 h 投与 91 日目：初回投与前、初回投与後 5.5、13 h 投与 273 日目：初回投与前、初回投与後 5.5、6、7、9、13、24 h
投与方法	反復両眼点眼（1 日 6 回、39 週）	添付資料番号	4.2.2.2-5
投与液濃度（%）	0.3、1、3	試験番号	[redacted]

結果

投与液濃度（%）	0.3		1		3	
動物数	3M	3F	3M	3F	6M	6F
T_{max} (h)						
投与 1 日	5.8 ± 0.3	6.3 ± 0.6	6.0 ± 0.0	6.3 ± 0.6	6.0 ± 0.5	7.0 ± 1.1
投与 91 日	5.5 ± 0.0	5.5 ± 0.0	5.5 ± 0.0	5.5 ± 0.0	5.5 ± 0.0	5.5 ± 0.0
投与 273 日	5.5 ± 0.0	5.8 ± 0.3	6.3 ± 0.6	13 ± 10	6.3 ± 0.6	6.2 ± 0.7
C_{max} (ng/mL)						
投与 1 日	14.4 ± 5.1	19.1 ± 3.6	23.5 ± 14.4	66.4 ± 35.2	59.7 ± 31.6	98.1 ± 35.0
投与 91 日	14.2 ± 3.5	22.7 ± 3.8	20.4 ± 6.3	75.9 ± 36.9	134 ± 74	145 ± 56
投与 273 日	11.8 ± 2.9	20.8 ± 4.8	20.5 ± 8.2	53.9 ± 21.6	96.8 ± 50.8	180 ± 58
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)						
投与 1 日	122 ± 54	215 ± 40	186 ± 96	764 ± 335	719 ± 457	1210 ± 490
投与 91 日	127 ± 26	221 ± 41	167 ± 54	704 ± 308	1350 ± 850	1620 ± 730
投与 273 日	136 ± 52	297 ± 82	206 ± 70	774 ± 183	1320 ± 900	2710 ± 1080

平均値±標準偏差を表示（n=3 又は 6）

2.6.5.5 薬物動態試験：吸収：*in vitro*

2.6.5.5.1 *in vitro* Caco-2 細胞透過性

試験系	*in vitro*	測定対象物質	モツギバトレプ
試料	Caco-2 細胞	測定法	LC/MS/MS
添加薬物	モツギバトレプ	添付資料番号	4.2.2.2-6
方法	添加薬物を Caco-2 細胞と 1 h インキュベート	報告書番号	[redacted]
被験物質濃度（μM）	1		

結果

薬物	濃度（μM）	P_{app}（$\times 10^{-6}$ cm/sec）
モツギバトレプ	1	26.1
^{3}H-マンニトール	0.033	3.70

モツギバトレプの透過性確認後に、^{3}H-マンニトールを細胞間隙マーカーとして頑健性を確認した

2.6.5.6 薬物動態試験：分布

2.6.5.6.1 ラット単回経口投与後の全身組織分布

動物種/系統	白色ラット/Han Wistar 系	測定対象物質	放射能
動物数・性別（M/F）	1M/時点	放射性核種	^{14}C
給餌	非絶食	比放射能（μCi/mg）	135（放射化学的純度 99.1%）
投与薬物	^{14}C-モツギバトレプ	測定法	全身オートラジオグラフィ
投与形態	溶液	測定時間	投与後 2、6 h、1、2、3、7 days
投与方法	経口	添付資料番号	4.2.2.3-2
投与量（mg/kg）	3	報告書番号	[redacted]
試料	凍結切片		

結果

時間 / 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、外挿値を表示（定量上限値：20.4 μg eq./g）

2.6.5.6.1 ラット単回経口投与後の全身組織分布（続き）

動物種/系統	有色ラット/Lister Hooded 系	測定対象物質	放射能
動物数・性別（M/F）	1M/時点	放射性核種	^{14}C
給餌	非絶食	比放射能（μCi/mg）	135（放射化学的純度 99.1%）
投与薬物	^{14}C-モツギバトレプ	測定法	全身オートラジオグラフィ
投与形態	溶液	測定時間	投与後 3、7、28 days
投与方法	経口	添付資料番号	4.2.2.3-2
投与量（mg/kg）	3	報告書番号	[redacted]
試料	凍結切片		

結果

時間 / 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）

2.6.5.6.2 ウサギ単回点眼投与後の眼組織分布

動物種/系統	ウサギ/日本白色種	投与量（μL/eye）	40
動物数・性別（M/F）	3 又は 4M/時点	試料	眼組織
給餌	非絶食	測定対象物質	モツギバトレプ
投与薬物	モツギバトレプ	測定法	LC/MS/MS
投与形態及び処方	懸濁性点眼液	測定時間	涙液：投与後 0.083、0.17、0.25、0.5、1、2、4、6、及び 24h その他の組織：投与後 0.25、0.5、1、2、及び 4h
投与方法	点眼	添付資料番号	4.2.2.3-3
投与液濃度（%）	0.3	試験番号	[redacted]

結果

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

2.6.5.6.2　ウサギ単回点眼投与後の眼組織分布（続き）

結果					
薬物動態パラメータ / 組織	C_{max} (μg/mL or μg/g)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (μg·h/mL or μg·h/g)	$AUC_{0-\infty}$ (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：各時点の 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

2.6.5.7 薬物動態試験：タンパク結合

2.6.5.7.1 血漿タンパク結合率及び血液/血漿分配比

試験系		*in vitro*		
添加薬物		モツギバトレプ		
試料		ラット、イヌ、及びヒトの血漿		
方法		平衡透析法		
分析対象		モツギバトレプ		
分析方法		LC/MS/MS		
添付資料番号		4.2.2.3-1		
試験番号		[redacted]		
結果				
理論濃度（μM）	サンプル	タンパク結合率（%）		
		ラット	イヌ	ヒト
1	1	>99.92[1]	99.57	99.37
	2	>99.92[1]	99.58	99.44
10	1	99.71	99.48	99.30
	2	99.78	99.52	99.38
100	1	99.95	99.56	99.22
	2	99.95	99.48	99.27
Mean ± SD [2]		99.85 ± 0.12	99.53 ± 0.04	99.33 ± 0.08

[1]：透析液中モツギバトレプ濃度は検出下限値未満であったため、検出下限値（0.00062 μM）を用いて算出し、平均値の算出には用いなかった。

[2]：1–100 μM の濃度範囲で同程度の結果が得られたため、全ての濃度の平均値±標準偏差を表示（n=6）

2.6.5.7.1 血漿タンパク結合率及び血液/血漿分配比（続き）

試験系	*in vitro*
添加薬物	モツギバトレプ
試料	ラット、イヌ、及びヒトの血液並びに血漿
方法	全血に薬物を添加し 37℃ で 120 min インキュベート
分析対象	モツギバトレプ
分析方法	LC/MS/MS
添付資料番号	4.2.2.3-1
試験番号	[redacted]

結果

動物種 / 理論濃度（μM）	血液/血漿比		
	ラット	イヌ	ヒト
1	0.568	0.427	0.543
10	0.592	0.431	0.537
100	0.560	0.487	0.711

平均値を表示（n=2）

2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験はない

2.6.5.9 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験はない

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*in vivo*

2.6.5.10.1 ラット単回静脈内及び経口投与

動物種/系統	ラット/Han Wistar 系	測定対象物質	放射能
動物数・性別（M/F）	経口：4M（2M/時点）、静脈内：6M（2M/時点）	放射性核種	^{14}C
給餌	非絶食	比放射能（μCi/mg）	137.3（放射化学的純度 99.7%）
投与薬物	^{14}C-モツギバトレプ	測定法	HPLC-RAD
投与形態	溶液	測定時間	投与後 5 min（静脈内投与のみ）、8、24 h
投与方法	経口及び静脈内	添付資料番号	4.2.2.4-2
投与量（mg/kg）	経口：3、静脈内：1	報告書番号	[redacted]
試料	血漿		

結果

血漿中放射能濃度（ng eq./g）

経口			静脈内			
ピーク番号（保持時間）	8 h	24 h	ピーク番号（保持時間）	5 min	8 h	24 h
P1 (12.9 min)	169.7	322.5	P1 (12.9 min)	ND	53.7	112.7
P2 (14.9 min)	389.6	206.6	P2 (14.9 min)	ND	198.8	29.4
P3 (16.3 min)	258.8	66.8	P3 (16.3 min)	ND	100.8	20.9
P4 (16.7 min)	129.7	ND	P4 (16.7 min)	ND	38.7	ND
P5 (17.7 min)	201.8	286.5	P5 (17.5 min)	ND	100.9	59.0
P6 (18.9 min)	129.7	365.8	P6 (18.9 min)	ND	55.4	47.0
P7 (23.0 min)	192.8	58.9	P7 (23.1 min)	ND	111.4	69.0
P8 (26.3 min)	248.1	131.0	P8 (26.4 min)	ND	64.8	30.7
P9 (31.4 min)	3918	888.7	P9 (31.5 min)	3720	1221	364.5
P10 (35.0 min)	ND	ND	P10 (35.0 min)	ND	ND	40.5

ND：検出下限値未満

P9：モツギバトレプ

2.6.5.10.1 ラット単回静脈内及び経口投与（続き）

動物種/系統	ラット/Han Wistar 系	測定対象物質	放射能、モツギバトレプ、モツギバトレプの代謝物
動物数・性別（M/F）	4M	放射性核種	^{14}C
給餌	非絶食	比放射能（μCi/mg）	137.3（放射化学的純度 99.7%）
投与薬物	^{14}C-モツギバトレプ	測定法	HPLC-RAD、LC/MS/MS
投与形態	溶液	測定時間	0–24、24–48、48–72 h
投与方法	経口	添付資料番号	4.2.2.4-2
投与量（mg/kg）	3	報告書番号	[redacted]
試料	糞		

結果

動物番号	時間（h）	投与量に対する割合（%）							
	ピーク番号（保持時間）	F1 (12.7 min)	F2 (14.5 min)	F3 (15.9 min)	F4 (17.1 min)	F5 (22.6 min)	F6 (31.0 min)	F7 (38.7 min)	F8 (40.5 min)
001M	0–24	0.73	9.94	8.83	2.53	3.63	19.36	0.73	1.95
	24–48	1.96	6.41	7.47	2.36	2.81	3.98	1.13	3.68
	48–72	0.86	0.54	0.65	0.62	0.31	0.75	0.27	0.52
	合計	3.55	16.89	16.95	5.51	6.75	24.09	2.13	6.15
002M	ピーク番号（保持時間）	F1 (12.7 min)	F2 (14.9 min)	F3 (16.2 min)	F4 (17.6 min)	F5 (23.0 min)	F6 (31.0 min)	F7 (38.7 min)	F8 (40.6 min)
	0–24	1.15	15.37	11.87	1.72	3.77	13.46	0.30	1.86
	24–48	ND	8.90	7.04	1.43	2.63	5.80	0.35	2.62
	48–72	1.75	1.32	1.31	0.80	0.37	0.35	0.18	0.81
	合計	2.90	25.59	20.22	3.95	6.77	19.61	0.83	5.29
003M	ピーク番号（保持時間）	F1 (12.0 min)	F2 (14.6 min)	F3 (16.1 min)	F4 (17.5 min)	F5 (22.7 min)	F6 (31.2 min)	F7 (38.7 min)	F8 (40.3 min)
	0–24	1.66	10.82	13.30	4.03	2.93	14.00	0.75	4.26
	24–48	3.62	4.99	7.40	2.64	1.95	2.42	0.83	2.86
	48–72	1.31	0.81	1.20	0.90	0.27	0.45	0.30	0.72
	合計	6.59	16.62	21.90	7.57	5.15	16.87	1.88	7.84
004M	ピーク番号（保持時間）	F1 (12.8 min)	F2 (14.6 min)	F3 (16.0 min)	F4 (17.4 min)	F5 (22.6 min)	F6 (31.0 min)	F7 (38.7 min)	F8 (40.3 min)
	0–24	1.31	11.74	14.14	4.35	4.18	18.27	0.32	1.06
	24–48	2.46	5.82	7.49	2.28	2.82	2.76	1.16	1.76
	48–72	0.90	0.61	0.79	0.59	0.32	0.69	0.28	0.45
	合計	4.67	18.17	22.42	7.22	7.32	21.72	1.76	3.27

ND：検出下限値未満、F6：モツギバトレプ

2.6.5.10.1 ラット単回静脈内及び経口投与（続き）

結果（経口投与）				
成分	分子量	保持時間（min）	代謝物の有無	
			時間（h）	
			0–24	24–48
グルクロン酸抱合体	579	9.4	○[1]	ND
一水酸化硫酸抱合体	499	－	ND	ND
一水酸化体	419	11.7 12.8 13.3 13.9 14.8 20.8	○	○
硫酸抱合体	483	17.4	○	○
一水酸化ケトン体	417	18.5	○	○
モツギバトレプ	403	25.8	○	○
ケトン体	401	－	ND	ND
不飽和体	401	27.5	○	○

004M の糞で測定された結果を表示

－：検出されなかったため、保持時間は不明

○：検出された、ND：検出下限値未満

[1]：2/4 の MRM が認められ、1/4 の MRM が弱く認められたため、暫定的に検出とした

2.6.5.10.2 イヌ単回静脈内及び経口投与

動物種/系統	イヌ/ビーグル犬	測定対象物質	放射能、モツギバトレプ、モツギバトレプの代謝物
動物数・性別（M/F）	3M	放射性核種	^{14}C
給餌	投与前日の朝給餌後、投与後 2 h まで絶食	比放射能（μCi/mg）	137.3（放射化学的純度 99.7%）
投与薬物	^{14}C-モツギバトレプ	測定法	HPLC-RAD、LC/MS/MS
投与形態	溶液	測定時間	0–24、24–48 h
投与方法	経口及び静脈内	添付資料番号	4.2.2.4-3
投与量（mg/kg）	経口：5、静脈内：1	報告書番号	[redacted]
試料	糞		

結果（経口投与）

		投与量に対する割合（%）												
動物番号	ピーク番号	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
	保持時間（min）	3.0	5.0	7.5	8.5	12.5	14.0	15.5	17.0	18.5	22.5	25.0	31.0	41.0
1M	0–24 h	0.51	0.91	1.04	1.93	4.34	1.50	1.01	3.25	7.77	ND	1.15	21.85	0.89
	24–48 h	1.60	1.89	2.78	2.42	3.51	1.57	1.14	2.56	3.79	1.22	1.87	0.29	1.30
	合計	2.11	2.80	3.82	4.35	7.85	3.07	2.15	5.81	11.56	1.22	3.02	22.14	2.19
2M	0–24 h	ND	ND	ND	0.55	1.11	0.87	0.59	0.77	1.69	ND	0.39	3.39	ND
	24–48 h	1.81	3.30	3.14	5.75	6.50	2.41	1.89	5.57	12.92	1.97	1.17	2.88	1.91
	合計	1.81	3.30	3.14	6.30	7.61	3.28	2.48	6.34	14.61	1.97	1.56	6.81	1.91
3M	0–24 h	ND	ND	ND	6.94	9.03	2.08	ND	4.20	10.49	ND	ND	13.70	ND
	24–48 h	3.03	1.71	2.83	3.07	3.85	1.44	1.42	1.92	3.68	1.12	0.97	1.27	0.66
	合計	3.03	1.71	2.83	10.01	12.88	3.52	1.42	6.12	14.17	1.12	0.97	14.97	0.66

ND：検出下限値未満

F12：モツギバトレプ

2.6.5.10.2 イヌ単回静脈内及び経口投与（続き）

結果（静脈内投与）														
		投与量に対する割合（%）												
動物番号	ピーク番号	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
	保持時間（min）	3.0	5.0	7.5	8.5	12.5	14.0	15.5	17.0	18.5	22.5	25.0	31.0	41.0
1M	0–24 h	0.89	3.94	3.91	1.70	6.97	0.91	4.75	0.49	10.38	1.95	1.08	1.89	0.85
	24–48 h	1.34	3.45	2.12	1.14	5.84	1.11	0.98	1.94	3.65	2.65	1.14	0.44	0.66
	合計	2.23	7.39	6.03	2.84	12.81	2.02	5.73	2.43	14.03	4.60	2.22	2.33	1.51
2M	0–24 h	1.54	3.10	8.40	1.61	3.49	3.46	1.35	3.88	14.40	2.82	ND	3.68	1.38
	24–48 h	0.79	2.66	2.17	2.26	3.38	0.95	0.90	1.08	5.10	1.53	0.58	1.02	0.90
	合計	2.33	5.76	10.57	3.87	6.87	4.41	2.25	4.96	19.50	4.35	0.58	4.70	2.28
3M	0–24 h	2.08	5.29	5.09	3.81	6.42	1.45	1.22	2.27	15.24	2.22	0.75	3.29	ND
	24–48 h	0.85	1.63	3.71	2.24	4.18	0.83	1.18	ND	3.54	1.24	0.70	0.79	0.62
	合計	2.93	6.92	8.80	6.05	10.60	2.28	2.40	2.27	18.78	3.46	1.45	4.08	0.62

ND：検出下限値未満

F12：モツギバトレプ

2.6.5.10.2 イヌ単回静脈内及び経口投与（続き）

結果						
成分	分子量	保持時間（min）	代謝物の有無			
			経口		静脈内	
			時間（h）			
			0–24	24–48	0–24	24–48
グルクロン酸抱合体	579	9.3	○[1]	ND	○	○
一水酸化硫酸抱合体	499	9.8	○	○	○	○
一水酸化体	419	11.7	○	○	○	○
		12.8	○	○	○	○
		13.3	○	○	○	○
		13.8	○	○	○	○
		14.8	○	○	○	○
		20.7	○	ND	ND	ND
硫酸抱合体	483	17.3	○	○	○	○
一水酸化ケトン体	417	－	ND	ND	ND	ND
モツギバトレプ	403	25.8	○	○	○	○
ケトン体	401	－	ND	ND	ND	ND
不飽和体	401	27.5	○	○	○	○

1M（経口）及び 2M（静脈内）の糞で測定された結果を表示

－：検出されなかったため、保持時間は不明、○：検出された、ND：検出下限値未満

[1]：2/4 の MRM が認められ、1/4 の MRM が弱く認められたため、暫定的に検出とした

2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：*in vitro*

2.6.5.11.1 *in vitro* ラット、イヌ、及びヒト肝細胞による代謝

試験系	*in vitro*	放射性核種	^{14}C
動物種/系統	ラット/Han Wistar 系、イヌ/ビーグル犬、ヒト	比放射能（μCi/mg）	135（放射化学的純度 99.1%）
試料	肝細胞	測定法	HPLC-RAD、LC/MS/MS
添加薬物	^{14}C-モツギバトレプ	添付資料番号	4.2.2.4-1
方法	薬物を終濃度 10 μM となるように試料に添加し、37°C で 0、0.5、1、1.5、2、3、4 h インキュベーション	報告書番号	[redacted]
測定対象物質	放射能、モツギバトレプ、モツギバトレプの代謝物		

結果

動物種	時間（h）	総放射能に対する割合（%）									
		MET1	MET2	MET3	MET4	MET5	MET6	MET7	MET8	モツギバトレプ	MET9
ラット（Male）	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	98.42	ND
	0.5	ND	5.24	2.75	ND	ND	1.66	2.16	ND	85.03	1.38
	1	ND	5.85	2.85	ND	ND	1.95	1.28	ND	80.01	2.38
	1.5	ND	6.48	3.47	ND	1.34	2.30	1.32	ND	75.18	3.90
	2	ND	8.12	3.80	ND	1.56	3.02	1.54	ND	71.42	3.05
	3	ND	9.94	4.28	ND	1.98	3.86	1.97	ND	64.36	2.98
	4	ND	11.81	4.70	ND	2.10	5.16	2.02	ND	63.73	2.95
イヌ（Male）	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	92.35	ND
	0.5	ND	1.38	2.58	ND	ND	ND	ND	ND	88.64	ND
	1	ND	2.59	4.04	ND	ND	2.16	ND	ND	83.48	1.03
	1.5	ND	2.82	5.07	ND	ND	2.24	ND	ND	79.52	ND
	2	ND	3.68	5.95	ND	ND	3.82	ND	ND	78.05	ND
	3	ND	4.99	6.18	ND	ND	5.08	1.01	ND	69.67	ND
	4	3.55	5.73	6.90	ND	ND	7.01	1.32	ND	59.49	ND

個別値を表示（n=1）

ND：検出下限値未満

2.6.5.11.1 *in vitro* ラット、イヌ、及びヒト肝細胞による代謝（続き）

結果

動物種		時間（h）	総放射能に対する割合（%）									
			MET1	MET2	MET3	MET4	MET5	MET6	MET7	MET8	モツギバトレプ	MET9
ヒト	Male 1	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	95.36	ND
		0.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.46	ND	86.26	ND
		1	ND	1.54	ND	ND	ND	1.66	1.54	ND	89.65	ND
		1.5	ND	2.90	1.70	ND	ND	2.15	1.82	ND	80.66	ND
		2	ND	2.62	1.35	ND	ND	3.60	2.42	ND	81.96	ND
		3	1.44	3.28	1.26	ND	ND	4.38	2.85	ND	75.95	ND
		4	1.35	4.57	1.62	1.06	1.16	5.92	4.00	ND	78.52	ND
	Male 2	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	99.59	ND
		0.5	ND	1.34	1.31	ND	ND	ND	1.13	ND	90.26	ND
		1	ND	1.90	1.49	ND	ND	2.30	1.60	ND	85.18	ND
		1.5	ND	2.09	1.28	ND	ND	2.82	2.14	ND	88.23	ND
		2	ND	2.94	1.59	1.10	ND	3.43	2.57	ND	82.23	ND
		3	ND	3.26	2.04	1.62	ND	4.49	3.40	ND	81.17	ND
		4	ND	4.43	1.48	1.88	ND	4.92	2.78	ND	76.86	ND
	Female	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	96.33	ND
		0.5	ND	ND	1.14	ND	ND	ND	ND	ND	91.77	ND
		1	ND	1.87	1.12	ND	ND	1.45	1.79	ND	88.86	ND
		1.5	ND	2.02	1.24	ND	ND	2.44	2.35	ND	82.45	ND
		2	ND	2.17	ND	ND	ND	2.74	2.33	ND	84.12	ND
		3	ND	2.58	1.10	ND	ND	2.99	2.64	ND	80.42	ND
		4	2.27	3.61	1.46	ND	ND	4.62	3.54	ND	76.34	ND

個別値を表示（n=1）

ND：検出下限値未満

2.6.5.11.1 *in vitro* ラット、イヌ、及びヒト肝細胞による代謝（続き）

結果								
				動物種				
成分	分子量	保持時間（min）	代謝物番号	ラット（Male）	イヌ（Male）	ヒト		
						Male 1	Male 2	Female
グルクロン酸抱合体	581	9.6	MET1	○	○	○	○	○
一水酸化硫酸抱合体	501	9.9	MET1	ND	○	ND	ND	ND
一水酸化体	421	11.8	MET2	○	○	○	○	○
一水酸化体	421	12.9	MET3	○	○	○	○	○
一水酸化体	421	13.4	MET4	ND	○	○	○	○
一水酸化体	421	14.0	NA	ND	○	○	ND	ND
一水酸化体	421	14.7	NA	ND	○	○	○	○
硫酸抱合体	485	18.1	MET5	○	○	○	○	○
一水酸化ケトン体	419	18.7	MET6	○	○	○	○	○
一水酸化体	421	20.8	MET7	○	○	○	○	○
一水酸化体	421	21.4	MET8	○	○	○	○	○
^{14}C-モツギバトレプ	405	25.9	NA	○	○	○	○	○
ケトン体	403	37.1	MET9	○	ND	○	○	○

○：検出された

NA：代謝物番号を付与せず

ND：検出下限値未満

2.6.5.11.1 *in vitro* ラット、イヌ、及びヒト肝細胞による代謝（続き）

結果		
動物種		代謝速度（nmoles/h/million cells）
ラット（Male）		1.37
イヌ（Male）		0.774
ヒト	Male 1	0.703
	Male 2	0.872
	Female	0.634

2 h までの初速度として算出

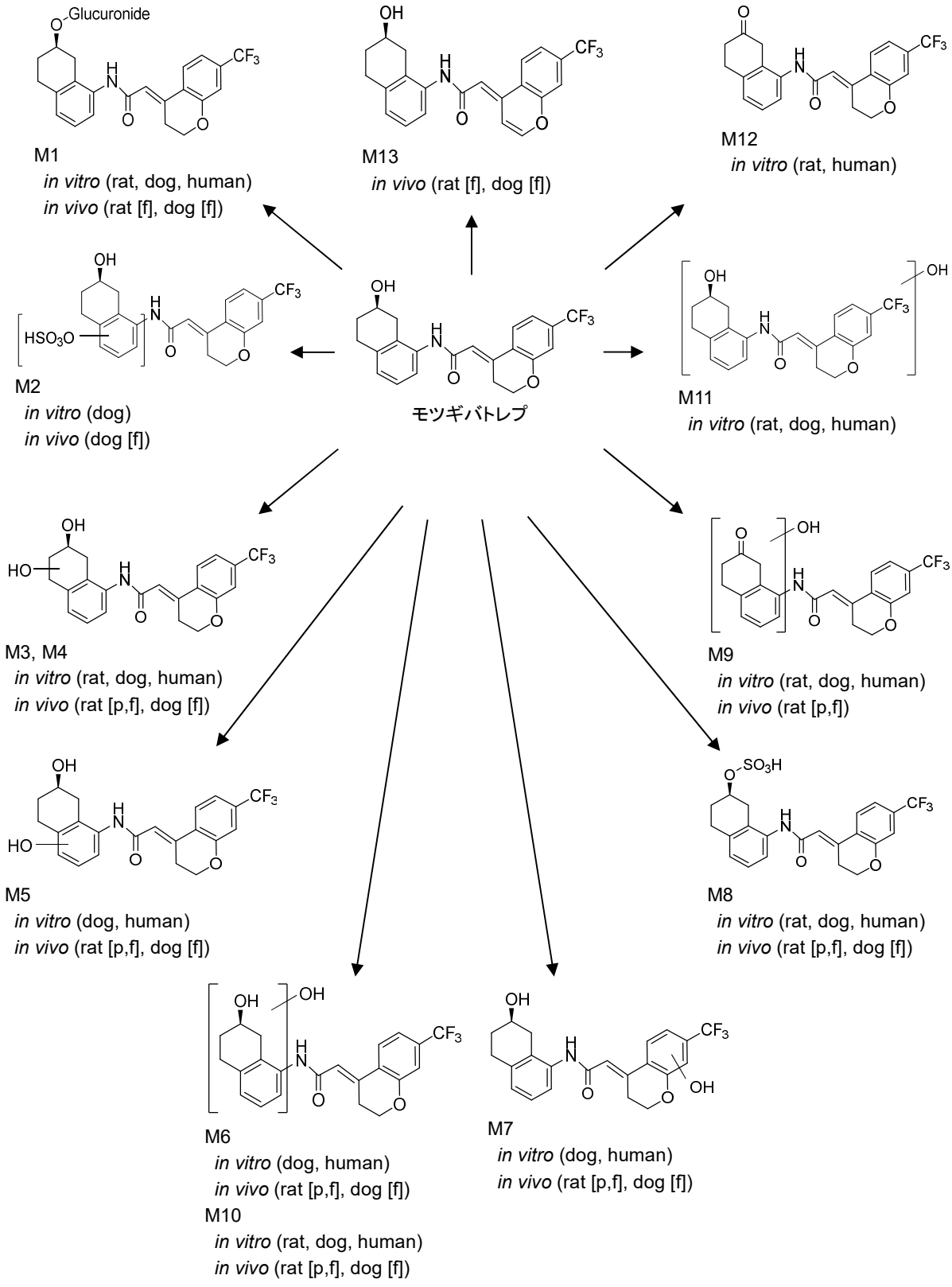
2.6.5.11.2 *in vitro* CYP 分子種の同定

試験系	*in vitro*	被験物質濃度（μM）	10
動物種/系統	ヒト	測定対象物質	モツギバトレプ
試料	組み換えヒト CYP 発現系	測定法	LC/MS/MS
添加薬物	モツギバトレプ	添付資料番号	4.2.2.4-4
方法	添加薬物を NADPH（生成系又は 2 mM）存在下で試料（CYP として 50 pmol）と 37°C で 30 min インキュベーション	報告書番号	[redacted]

結果	
分子種	代謝率（%）
CYP1A2	0
CYP2C9	2
CYP2C19	12
CYP2D6	9
CYP3A4	20

平均値を表示（n=2）

2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路



括弧内 [ ]の p は血漿、f は糞を表す。

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.13.1 CYP 阻害

試験系	*in vitro*	被験物質濃度（μM）	0、0.01、0.1、0.5、1、5
動物種/系統	ヒト	測定対象物質	各基質代謝物
試料	ヒト肝ミクロソーム	測定法	LC/MS/MS、HPLC-RAD、HPLC-FLD
添加薬物	モツギバトレプ	添付資料番号	4.2.2.6-1
方法	各濃度の添加薬物を、ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種特異的基質とインキュベート	報告書番号	[redacted]

結果

分子種	基質薬物	IC_{50} (μM)	
		直接阻害（5 分間プレインキュベーション）	時間依存的阻害（30 分間プレインキュベーション）
CYP1A2	フェナセチン	>5	>5
CYP2A6	クマリン	>5	>5
CYP2B6	ブプロピオン	>5	>5
CYP2C8	パクリタキセル	>5	>5
CYP2C9	ジクロフェナク	>5	>5
CYP2C19	S-メフェニトイン	>5	>5
CYP2D6	ブフラロール	>5	>5
CYP2E1	クロルゾキサゾン	>5	>5
CYP3A4	テストステロン	>5	>5
	ミダゾラム	>5	>5

2.6.5.13.2 UGT 阻害

試験系	*in vitro*	被験物質濃度（μM）	0.25
動物種/系統	ヒト	測定対象物質	各基質代謝物
試料	ヒト肝ミクロソーム	測定法	LC/MS/MS
添加薬物	モツギバトレプ	添付資料番号	4.2.2.6-2
方法	添加薬物をヒト肝ミクロソーム及び各 UGT 分子種特異的基質とインキュベート	報告書番号	[redacted]

結果

分子種	基質薬物	モツギバトレプ濃度（μM）	代謝活性（pmol/mg protein/min）	残存活性（%）
UGT1A1	β-エストラジオール	0	1040	100.0
		0.25	1020	98.1
UGT2B7	3’-アジド-3’-デオキシチミジン	0	1060	100.0
		0.25	1060	100.0

代謝活性は平均値を表示（n=2）

残存活性：モツギバトレプ添加代謝活性 / モツギバトレプ非添加代謝活性 ×100

2.6.5.13.3 CYP 誘導

試験系	*in vitro*	陽性対照	β-ナフトフラボン（CYP1A2）、フェノバルビタール（CYP2B6）、リファンピシン（CYP3A4）
動物種/系統	ヒト	基質薬物	フェナセチン（CYP1A2）、ブプロピオン（CYP2B6）、テストステロン（CYP3A4）
試料	ヒト肝細胞	測定対象物質	mRNA、各基質代謝物
添加薬物	モツギバトレプ	測定法	Real-Time PCR（mRNA）、LC/MS（Activity）
方法	添加薬物又は陽性対照含む培地で肝細胞を 72 h 培養後、各 CYP 分子種の特異的基質とインキュベート。細胞から RNA を抽出	添付資料番号	4.2.2.6-4
被験物質濃度（μM）	1、10、30	報告書番号	[redacted]

結果

薬物	濃度（μM）	mRNA expression fold change（vs. vehicle control）								
		CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
		Donor1	Donor2	Donor3	Donor1	Donor2	Donor3	Donor1	Donor2	Donor3
β-ナフトフラボン	10	9.33	17.50	12.00	NA	NA	NA	NA	NA	NA
フェノバルビタール	1000	NA	NA	NA	18.31	29.20	7.53	NA	NA	NA
リファンピシン	10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	22.51	49.31	12.43
モツギバトレプ	1	1.50	1.50	1.67	1.50	1.20	0.88	1.01	1.94	0.91
	10	0.83	1.50	1.67	2.38	2.60	1.53	5.05	15.25	2.65
	30	0.93	1.75	2.33	2.04	1.70	2.94	2.70	5.69	1.57

NA：該当せず

2.6.5.13.3 CYP 誘導（続き）

結果

薬物	濃度（μM）	Activity fold change（vs. vehicle control）								
		CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
		Donor1	Donor2	Donor3	Donor1	Donor2	Donor3	Donor1	Donor2	Donor3
β-ナフトフラボン	10	19.95	33.10	9.46	NA	NA	NA	NA	NA	NA
フェノバルビタール	1000	NA	NA	NA	5.51	24.36	7.34	NA	NA	NA
リファンピシン	10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15.50	19.70	6.69
モツギバトレプ	1	2.61	2.16	1.19	0.49	1.22	1.18	1.00	1.23	0.64
	10	3.97	3.46	2.79	1.26	3.30	2.15	2.50	5.84	1.28
	30	4.47	2.14	0.79	0.94	2.09	1.45	1.75	2.86	0.81

NA：該当せず

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄

2.6.5.14.1 ラット単回経口投与

動物種/系統	ラット/ Han Wistar 系	測定対象物質	放射能
動物数・性別（M/F）	4M	放射性核種	^{14}C
給餌	非絶食	比放射能（μCi/mg）	137.3（放射化学的純度 99.7%）
投与薬物	^{14}C-モツギバトレプ	測定法	LSC
投与形態	溶液	測定時間	0–6、6–24、24–48、48–72、72–96、96–120、120–144、144–168 h
投与方法	経口	添付資料番号	4.2.2.5-1
投与量（mg/kg）	3	報告書番号	[redacted]
試料	尿、糞、屍体、ケージ洗浄液		

結果

時間（h）	排泄率（% of dose）	
	尿	糞
0–6	0.28 ± 0.04	NA
6–24	1.90 ± 0.93	51.08 ± 3.29[1]
24–48	0.94 ± 0.30	27.95 ± 1.59
48–72	0.31 ± 0.12	5.49 ± 1.14
72–96	0.19 ± 0.04	0.96 ± 0.30
96–120	0.15 ± 0.11	0.28 ± 0.06
120–144	0.05 ± 0.02	0.17 ± 0.02
144–168	0.04 ± 0.02	0.08 ± 0.01
総計	3.77 ± 1.54	86.01 ± 1.79
屍体（168 h）	1.15 ± 0.13	
ケージ洗浄液（168 h）	0.23 ± 0.17	
総合計	91.16 ± 1.40	

平均値±標準偏差を表示（n=4）

NA：該当せず

[1]：0–24 h で測定

2.6.5.14.2 イヌ単回静脈内及び経口投与

動物種/系統	イヌ/ビーグル犬	測定対象物質	放射能
動物数・性別（M/F）	3M	放射性核種	^{14}C
給餌	投与前日の朝給餌後、投与後 2 h まで絶食	比放射能（μCi/mg）	137.3（放射化学的純度 99.7%）
投与薬物	^{14}C-モツギバトレプ	測定法	LSC
投与形態	溶液	測定時間	経口投与：0–6、6–24、24–48、48–72、72–96、96–120、120–144、144–168 h 静脈内投与：0–6、6–24、24–48 h、48 h 後
投与方法	経口及び静脈内	添付資料番号	4.2.2.5-2
投与量（mg/kg）	経口：5、静脈内：1	報告書番号	[redacted]
試料	尿、糞、ケージ洗浄液		

結果（経口投与）

時間（h）	排泄率（% of dose）		
	尿	糞	ケージ洗浄液
0–6	0.29 ± 0.08	NA	NA
6–24	1.81 ± 0.72	34.17 ± 21.02[1]	0.24 ± 0.17[1]
24–48	1.70 ± 0.56	34.71 ± 14.31	0.18 ± 0.02
48–72	0.61 ± 0.25	7.70 ± 3.78	0.08 ± 0.01
72–96	0.29 ± 0.15	4.73 ± 3.36	0.04 ± 0.02
96–120	0.08 ± 0.04	1.03 ± 0.52	0.03 ± 0.01
120–144	0.04 ± 0.01	0.60 ± 0.57	0.02 ± 0.01
144–168	0.03 ± 0.00	0.20 ± 0.10	0.30 ± 0.18
総計	4.86 ± 1.00	83.14 ± 2.51	0.89 ± 0.23
総合計	88.89 ± 1.49		

平均値±標準偏差を表示（n=3）

NA：該当せず

[1]：0–24 h の値

2.6.5.14.2 イヌ単回静脈内及び経口投与（続き）

結果（静脈内投与）			
時間（h）	排泄率（% of dose）		
	尿	糞	ケージ洗浄液
0–6	0.44 ± 0.15	NA	NA
6–24	1.65 ± 0.67	46.01 ± 5.43[1]	0.13 ± 0.05[1]
24–48	1.51 ± 0.27	23.75 ± 2.50	0.16 ± 0.03
48 h 後 [2]	0.48 ± 0.36	5.57 ± 4.45	1.22 ± 0.23
総計	4.09 ± 0.23	75.33 ± 6.70	1.52 ± 0.27
総合計	80.94 ± 6.47		

平均値±標準偏差を表示（n=3）

[1]：0–24 h の値

[2]：24–48 h の採取後に安楽死したため、安楽死後に採取した

2.6.5.15 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験はない

2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.16.1 ヒトトランスポーターに対する阻害

試験系	*in vitro*	測定対象物質	放射能
試料	トランスポーター発現 HEK293 細胞	測定法	LSC
添加薬物	モツギバトレプ	添付資料番号	4.2.2.6-3
方法	添加薬物をトランスポーター発現 HEK293 細胞及び各トランスポーター基質とインキュベート	報告書番号	[redacted]
被験物質濃度（μM）	0.25		

結果

トランスポーター	基質薬物	モツギバトレプ濃度（μM）	Cleared volume（μL/mg protein）		% of control
			コントロール細胞	トランスポーター発現細胞	
OATP1B1	^{3}H-エストラジオール 17β-D-グルクロニド	0	0.249 ± 0.112	117 ± 10	100.0
		0.25	0.410 ± 0.092	117 ± 3	99.9
OATP1B3		0	0.249 ± 0.112	30.1 ± 2.6	100.0
		0.25	0.410 ± 0.092	28.5 ± 0.5	94.1
OAT1	^{3}H-4-アミノ馬尿酸	0	0.418 ± 0.229	79.5 ± 13.6	100.0
		0.25	0.445 ± 0.203	72.0 ± 10.4	90.5
OAT3	^{3}H-硫酸エストロン	0	0.772 ± 0.128	55.9 ± 3.3	100.0
		0.25	0.712 ± 0.098	48.8 ± 4.3	87.2
OCT2	^{14}C-メトホルミン	0	0.825 ± 0.071	68.9 ± 1.1	100.0
		0.25	0.880 ± 0.026	80.3 ± 7.8	116.7
MATE1		0	0.776 ± 0.096	37.8 ± 4.6	100.0
		0.25	0.921 ± 0.117	39.7 ± 4.8	104.7
MATE2-K		0	0.833 ± 0.021	22.8 ± 2.9	100.0
		0.25	0.986 ± 0.091	23.9 ± 4.3	104.3

Cleared volume：取り込み量（dpm/well）/［タンパク質量（mg protein/well）× 初期濃度（dpm/μL）］、平均値±標準偏差を表示（n=3）

% of control：(D – C) / (B − A) × 100

A：モツギバトレプ非添加（0 μM）コントロール細胞における Cleared volume

B：モツギバトレプ非添加（0 μM）トランスポーター発現細胞における Cleared volume

C：モツギバトレプ非添加（0 μM）又は添加（0.25 μM）コントロール細胞における Cleared volume

D：モツギバトレプ非添加（0 μM）又は添加（0.25 μM）トランスポーター発現細胞における Cleared volume

2.6.5.16.1 ヒトトランスポーターに対する阻害（続き）

試験系	*in vitro*	測定対象物質	放射能
試料	Caco-2 細胞	測定法	LSC
添加薬物	モツギバトレプ	添付資料番号	4.2.2.6-3
方法	添加薬物を Caco-2 細胞及び各トランスポーター基質とインキュベート	報告書番号	[redacted]
被験物質濃度（μM）	0.025、0.25、2.5		

結果

トランスポーター	基質薬物	モツギバトレプ濃度（μM）	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio	% of control
			Apical to basal	Basal to apical		
P-gp	^{3}H-ジゴキシン	0	0.780 ± 0.106	9.63 ± 0.85	12.3	100.0
		0.025	0.835 ± 0.042	9.66 ± 0.74	11.6	94.3
		0.25	0.855 ± 0.111	10.1 ± 0.6	11.8	95.9
		2.5	1.29 ± 0.02	8.80 ± 0.29	6.8	55.3
BCRP	^{3}H-硫酸エストロン	0	1.23 ± 0.11	22.9 ± 1.0	18.6	100.0
		0.025	1.00 ± 0.09	26.6 ± 3.0	26.6	143.0
		0.25	2.00 ± 0.27	20.6 ± 0.6	10.3	55.4
		2.5	6.53 ± 0.98	12.3 ± 0.6	1.9	10.2

P_{app}：平均値±標準偏差を表示（n=3）

P_{app} ratio：Basal to apical P_{app}/Apical to basal P_{app}

% of control：モツギバトレプ添加 P_{app} ratio/モツギバトレプ非添加 P_{app} ratio × 100

2.6.5.16.1 ヒトトランスポーターに対する阻害（続き）

試験系	*in vitro*	測定対象物質	放射能
試料	BSEP 発現ベシクル	測定法	LSC
添加薬物	モツギバトレプ	添付資料番号	4.2.2.6-3
方法	添加薬物を BSEP 発現ベシクル及び BSEP 基質とインキュベート	報告書番号	[redacted]
被験物質濃度（μM）	0.25		

結果

トランスポーター	基質薬物	モツギバトレプ濃度（μM）	Cleared volume (μL/mg protein)		% of control
			AMP 添加	ATP 添加	
BSEP	^{3}H-タウロコール酸	0	19.0 ± 2.0	237 ± 7	100.0
		0.25	34.7 ± 0.2	304 ± 6	123.5

Cleared volume：取り込み量（dpm/tube）/［タンパク質量（mg protein/tube）× 初期濃度（dpm/μL）］、平均値±標準偏差を表示（n=3）

% of control：(D – C) / (B − A) × 100

A：モツギバトレプ非添加（0 μM）AMP 添加における Cleared volume

B：モツギバトレプ非添加（0 μM）ATP 添加における Cleared volume

C：モツギバトレプ非添加（0 μM）又は添加（0.25 μM）AMP 添加における Cleared volume

D：モツギバトレプ非添加（0 μM）又は添加（0.25 μM）ATP 添加における Cleared volume

2.6.5.17 薬物動態試験：その他

該当する試験はない