目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.4 分布 14
2.6.4.5 代謝 20
2.6.4.6 排泄 23
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 25
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 25
2.6.4.9 考察及び結論 26
2.6.4.10 図表 28
2.6.4.11 参考文献一覧 28

Confidential

表 2.6.4-1. 非臨床薬物動態試験概要で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
AR-13324	ネタルスジルメシル酸塩
AR-13503	ネタルスジルの活性代謝物
AR-13323	ネタルスジルの R-エナンチオマー体
AR-13534	AR-13503 の R-エナンチオマー体
AR-13165	ネタルスジルのラセミ体
AR-13084	AR-13503 のラセミ体
^{14}C-AR-13324	AR-13324 の ^{14}C-標識体
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the concentration-time curve from zero to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration（投与後 0 時間から測定できた最終時点までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}xh}$	Area under the concentration-time curve from zero to x h after administration（投与後 0 時間から x 時間までの濃度-時間曲線下面積）
BLQ	Below the lower limit of quantification（定量下限未満）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
DB ウサギ	Dutch Belted ウサギ
JW ウサギ	Japanese White ウサギ
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析）
LE ラット	Long-Evans ラット
LSC	Liquid scintillation counter（液体シンチレーションカウンター）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態学）
STN1013900 点眼液	有効成分としてネタルスジルメシル酸塩を含有する点眼液
STN1013900 溶液	有効成分としてネタルスジルメシル酸塩を含有する静脈内投与液
^{14}C-STN1013900 点眼液	有効成分として ^{14}C-AR-13324 を含有する点眼液
^{14}C-STN1013900 溶液	有効成分として ^{14}C-AR-13324 を含有する静脈内投与液
S9	Submitochondrial fraction（サブミトコンドリア画分）
SD ラット	Sprague Dawley ラット
T_{max}	Time to reach maximum concentration（最高濃度到達時間）
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略

ネタルスジル（AR-13324 のフリー体）は、生体内で加水分解され活性代謝物 AR-13503 を生成する。ネタルスジルの眼局所及び全身の薬物動態を明らかにするため、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ブタ、サル及びヒトを用いて、*in vivo* 及び *in vitro* 薬物動態試験を実施した。

In vivo 試験では、非臨床毒性試験で使用した動物種のラット、並びに非臨床薬理試験及び毒性試験で使用した動物種（同系統）のウサギ、イヌ及びサルに、臨床投与経路である点眼又は静脈内投与したときの薬物動態を評価した。ラット及びイヌにおいては静脈内投与のみ実施した。なお、点眼には非臨床薬理試験及び毒性試験で使用した点眼液と同一の基剤に AR-13324 又はその ^{14}C-標識体を溶解したものを、静脈内投与には毒性試験で使用した投与液と同一の基剤に AR-13324 又はその ^{14}C-標識体を溶解したものを用いた。反復投与したときの薬物動態の評価には、トキシコキネティクスの結果を用いた。また、*in vitro* 試験では分布評価として、蛋白結合（ラット、イヌ及びヒト）及びメラニン親和性、代謝評価として肝ミクロソーム（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト）、肝 S9（ラット及びヒト）、血漿（ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト）及び摘出角膜（ウサギ、イヌ、ブタ、サル及びヒト）を用いた試験を実施した。

なお、[redacted]については、[redacted]相談（[redacted]、対面助言：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の対面助言に基づき構成された。

2.6.4.1.2 吸収

有色ウサギに ^{14}C-STN1013900 点眼液を単回両眼点眼したとき、血液及び血漿中放射能濃度は、それぞれ点眼後 0.25 時間及び 0.5 時間に C_{max} に達した後、27.2 時間及び 16.4 時間の $T_{1/2}$ で緩やかに消失した。

有色ウサギに 0.04%及び 0.08% STN1013900 点眼液をそれぞれ 1 日 1 回又は 4 回 7 日間反復両眼点眼したとき、ネタルスジルの全身曝露量は、投与量の増加に伴い増加する傾向を示した。反復点眼により血漿中ネタルスジルはやや蓄積する傾向が認められ、全身曝露量に雌雄差は認められなかった。サルに 0.01%、0.04%及び 0.12% STN1013900 点眼液をそれぞれ 1 日 4 回 7 日間反復両眼点眼したとき、0.12%群の点眼初日のみネタルスジルが定量され、血漿中ネタルスジルに蓄積は認められず、全身曝露量に雌雄差は認められなかった。

有色ウサギ及びサルに 0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液をそれぞれ 1 日 2 回 6 ヵ月及び 9 ヵ月反復両眼点眼したとき、ほとんどの試料において、血漿中ネタルスジル（S-エナンチオマー体）、AR-13503（S-エナンチオマー体）、AR-13323（ネタルスジルの R-エナンチオマー体）及び AR-13534（AR-13503 の R-エナンチオマー体）濃度は定量下限未満となり、全身曝露は極めて低いことが明らかとなった。

白色ラット及びイヌにSTN1013900溶液を28日間反復静脈内投与したとき、ラットにおいて反復投与による血漿中ネタルスジル及びAR-13503の蓄積は認められなかったものの、イヌにおいては血漿中ネタルスジルの蓄積傾向が認められた。いずれも全身曝露量に雌雄差は認められなかった。また、血漿中AR-13323及びAR-13534濃度の測定結果から、ネタルスジルは生体内でキラル反転しないと考えられた。

2.6.4.1.3 分布

有色ウサギに^{14}C-STN1013900点眼液を単回両眼点眼したとき、ほとんどの眼組織における放射能濃度は最初の測定時点である点眼後0.25時間から0.5時間でC_{max}に達し、房水中放射能濃度は点眼後8時間にC_{max}に達した。点眼後の眼組織中放射能濃度は、角膜が最も高く、次いで結膜、虹彩毛様体、網脈絡膜、房水、硝子体、及び水晶体の順に高値を示した。メラニン色素含有組織である虹彩毛様体及び網脈絡膜中放射能濃度の$T_{1/2}$は、メラニン色素非含有組織における$T_{1/2}$よりも長い傾向を示した。

有色ウサギに^{14}C-STN1013900点眼液を1日1回2、4及び7日間反復両眼点眼したとき、各眼組織における放射能濃度は、単回点眼時とほぼ同様の順で高値を示した。反復点眼により房水、角膜及び結膜中放射能濃度の蓄積傾向は認められず、硝子体、水晶体、視神経、強膜及び瞬膜中放射能濃度は、点眼回数の増加に伴い蓄積する傾向が認められたものの反復点眼後7日には定常状態に達していると考えられた。また、メラニン色素含有組織のうち、虹彩毛様体中放射能濃度は反復点眼後7日には定常状態に達していると考えられたものの、網脈絡膜中放射能濃度においては、反復点眼後7日においても蓄積傾向を示した。

有色ラットに^{14}C-STN1013900溶液を単回静脈内投与したとき、大部分の組織における放射能濃度は、投与後0.5–1時間にC_{max}に達し、肺、副腎（皮質）、肝臓、小腸、小腸内容物及び胆汁で高値を示した。大部分の組織における放射能濃度は、投与後4時間から減少傾向を示し、投与後168時間において定量下限未満又は定量下限付近まで減少したものの、肺、肝臓、副腎（髄質）、眼窩外涙腺及び眼窩内涙腺においては、放射能の消失は緩やかであると考えられた。副腎（皮質）及び包皮腺、並びにメラニン色素含有組織である眼（ぶどう膜）及び髄膜では、投与後168時間まで放射能濃度がほとんど消失しなかった。

ネタルスジルのラット、イヌ及びヒトにおける*in vitro*血漿蛋白結合率は、いずれの動物種においても97.3%より高かった。一方、AR-13503の結合率は、ラットで47.7%–49.9%、イヌで42.4%–45.4%及びヒトで60.7%–70.9%であった。

ネタルスジル及びAR-13503の*in vitro*メラニン親和性を評価したとき、いずれも高いメラニン親和性を有し、ネタルスジル及びAR-13503の結合定数及び最大結合能はそれぞれ類似した値を示した。

2.6.4.1.4 代謝

白色ウサギにSTN1013900点眼液を単回点眼したとき、角膜中にネタルスジル及び活性代謝物のAR-13503が定量されたことから、点眼されたネタルスジルは角膜中でその一部がAR-13503に代謝されると考えられた。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームとネタルスジルをインキュベーションしたとき、インキュベーション後1時間におけるネタルスジル濃度はウサギで最も低く、次いでマウス、ヒト、サル、ラット及びイヌの順であり、雌雄差は認められなかった。いずれの動物種においてもAR-13503が生成したことから、ネタルスジルは加水分解により代謝されると考えられた。AR-13503を各動物種の肝ミクロソームとインキュベーションしたとき、いずれの動物種においてもAR-13503濃度は初濃度と同程度の値を示したことから、AR-13503は肝ミクロソームにおいて代謝されないと考えられた。

ヒト肝ミクロソーム及びS9、並びにラットアルクロール1254誘導肝S9とネタルスジルをそれぞれインキュベーションしたとき、いずれにおいてもネタルスジルは代謝され、AR-13503の生成が認められた。

ウサギ、イヌ、ブタ、サル及びヒト摘出角膜とネタルスジルをインキュベーションしたとき、動物種によってインキュベーション後のネタルスジル残存率は異なるものの、ネタルスジルはいずれの動物種の角膜においても代謝された。

ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿とネタルスジルをインキュベーションしたとき、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿中ネタルスジル残存率は、それぞれ88%、89%、96%及び88%となりほとんど代謝されなかった。一方、ウサギ血漿中のネタルスジル残存率は17%と、他の動物種と比較して速やかに代謝された。

ヒト組換えCYP及びこれらCYPの特異的基質を用いて、ネタルスジル、AR-13165（ネタルスジルのラセミ体）及びAR-13084（AR-13503のラセミ体）のCYP代謝活性に及ぼす影響を*in vitro*で評価した。その結果、ネタルスジル及びAR-13165はすべてのCYP分子種に対し高い阻害活性を示し、AR-13084はCYP2C19及び2D6に高い阻害活性を示した。

2.6.4.1.5 排泄

有色ウサギに^{14}C-STN1013900点眼液を単回両眼点眼したとき、点眼後48時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の11.99%及び57.95%が排泄され、点眼後168時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の12.43%及び61.81%が排泄された。また、反復点眼の初回点眼後168時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の15.99%及び52.54%が排泄された。

有色ラットに^{14}C-STN1013900溶液を単回静脈内投与したとき、投与後8時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の7.2%及び0.2%、投与後8時間から24時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の5.6%及び65.8%、投与後24時間から48時間までにそれぞれ0.8%及び6.9%、並びに投与後168時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の14.4%及び75.9%が排泄された。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識体投与試験

2.6.4.2.1.1 標識化合物

試験に用いた ^{14}C-AR-13324 の化学構造及び標識位置を図 2.6.4.2-1 に、比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4.2-1 に示す。

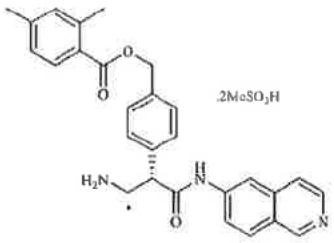


図 2.6.4.2-1. ^{14}C-AR-13324 の構造式（*: 標識位置）

表 2.6.4.2-1. ^{14}C-AR-13324 の比放射能及び放射化学的純度

ロット番号	比放射能	放射化学的純度
[redacted]	2.15 GBq/mmol	99.7%
[redacted]	2.15 GBq/mmol	99.7%

2.6.4.2.1.2 定量法

生体試料中の放射能は、生体試料を直接液体シンチレーションカクテルに混合した後、又は必要に応じホモジネートした後、サンプルオキシダイザーで燃焼後、LSC を用いて測定した。ラット全身組織における放射能は、定量的オートラジオグラフィーにより測定した。

2.6.4.2.2 非標識体投与試験

ネタルスジルは生体内で AR-13503 に代謝されることから、一部試験（2.6.4.3.1.4 項）を除き、ネタルスジル及び AR-13503 を測定対象とした。ネタルスジル及び AR-13503（いずれも S-エナンチオマー体）にはそれぞれに鏡像異性体である AR-13323 及び AR-13534（いずれも R-エナンチオマー体）が存在することから、一部試験（2.6.4.3.1.3、2.6.4.3.1.5、2.6.4.3.2.1 及び 2.6.4.3.2.2 項）ではキラル分析を行い、キラル反転の可能性を評価した。ウサギ及びサル長期反復点眼毒性試験のトキシコキネティクス（2.6.4.3.1.3 及び 2.6.4.3.1.5 項）においては、血液試料中に代謝阻害剤として Bis (4- nitrophenyl) phosphate を添加した。*In vivo* 代謝物プロファイル試験

（2.6.4.5.1 項）においては、ウサギ角膜に 50%アセトニトリル添加後ホモジネートを調製し、房水には Bis (4- nitrophenyl) phosphate を添加した。

これら測定対象物質の生体試料中濃度は、試料を除蛋白したのち遠心分離後に上清を LC-MS/MS に注入して測定した。生体試料中濃度定量法を表 2.6.4.2-2 に要約した。生体試料中測定対象物質の定量下限は、0.1 から 1 ng/mL であり、いずれの定量法もバリデーション評価基準を満たした。また、測定試料は、各定量法における安定性保証期間内に測定を実施した。

表 2.6.4.2-2.生体試料中濃度定量法の要約

動物種	試料	凍結保存安定性	測定対象	定量下限	添付資料
ラット	血漿	281 日	AR-13323, ネタルスジル, AR 13503, AR-13534	1.00 ng/mL	4.2.2.1-1
ウサギ	血漿	92 日	AR-13323, ネタルスジル, AR 13503, AR-13534	1.00 ng/mL	4.2.2.1-2
イヌ	血漿	317 日	AR-13323, ネタルスジル, AR 13503, AR-13534	1.00 ng/mL	4.2.2.1-3
サル	血漿	76 日	ネタルスジル	0.100 ng/mL	4.2.2.1-4
サル	血漿	192 日	AR-13323, ネタルスジル, AR 13503, AR-13534	1.00 ng/mL	4.2.2.1-5
ウサギ	角膜ホモジネート 房水	18 日 19 日	ネタルスジル、AR-13503,	0.1 ng/mL 0.2 ng/mL	4.2.2.1-6

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 点眼時の血漿中動態

2.6.4.3.1.1 ウサギ単回点眼時の血液中及び血漿中放射能濃度

添付資料 4.2.2.2-1

雄性 DB ウサギに 0.02% ^{14}C-STN1013900 点眼液 35 µL/眼を単回両眼点眼（14 µg/動物）したときの血液中及び血漿中放射能濃度を測定した。薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1 に示す。血液及び血漿中放射能濃度は、それぞれ点眼後 0.25 時間及び 0.5 時間に C_{max} に達した後、27.2 時間及び 16.4 時間の $T_{1/2}$ で緩やかに消失した。

表 2.6.4.3-1. ウサギに 0.02% ^{14}C-STN1013900 点眼液を単回両眼点眼したときの血液及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

組織	T_{max} (h)	C_{max} (ng eq./g)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq.·h/g)
血液	0.25	0.700	27.2	19.3
血漿	0.5	0.880	16.4	26.1

各値は測定時点当たり 3 例の放射能濃度の平均値を用いて算出

eq.: ^{14}C-AR-13324 当量

2.6.4.3.1.2　ウサギ 7 日間反復点眼時の血漿中ネタルスジル濃度（トキシコキネティクス）

添付資料 4.2.3.2-1

雌雄 DB ウサギに 0.04% STN1013900 点眼液 30 µL/眼を 1 日 1 回（24 µg/動物/日）及び 1 日 4 回（96 µg/動物/日、2 時間間隔）7 日間、並びに 0.08% STN1013900 点眼液 30 µL/眼を 1 日 1 回（48 µg/動物/日）7 日間反復両眼点眼し、点眼初日及び 7 日における血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度を測定した。なお、本試験では血液試料中に代謝阻害剤を添加していないため、ネタルスジルのウサギ血漿試料中における AR-13503 への代謝を考慮し、ネタルスジル濃度の測定値と AR-13503 濃度の測定値を合算し、合算値を血漿中ネタルスジル濃度として薬物動態パラメータを算出した。血漿中ネタルスジル濃度の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-2 に示す。

血漿中ネタルスジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}16h}$ は、投与量の増加に伴い増加する傾向を示した。反復点眼により血漿中ネタルスジルはやや蓄積する傾向が認められ、全身曝露量に雌雄差は認められなかった。

表 2.6.4.3-2. ウサギに STN1013900 点眼液を 1 日 1 回及び 1 日 4 回 7 日間反復両眼点眼したときの血漿中ネタルスジルの薬物動態パラメータ

投与量	性別	採取日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}16h}$ (ng·h/mL)
0.04% 30 µL/眼 1 日 1 回[a] (24 µg/動物/日)	雄[c]	初日	0.7 ±0.29	0.109 ±0.1055	0.0613 ±0.05737
		7 日	1 ±0.9	0.146 ±0.1363	0.2902 ±0.35821
	雌[c]	初日	0.7 ±0.29	0.106 ±0.1176	0.0752 ±0.07492
		7 日	1 ±0.7	0.503 ±0.5304	1.017 ±1.617
0.08% 30 µL/眼 1 日 1 回[a] (48 µg/動物/日)	雄[c]	初日	0.5 ±0.00	1.58 ±2.313	1.628 ±2.8911
		7 日	5 ±6.3	0.526 ±0.09938	3.739 ±1.9009
	雌[c]	初日	0.9 ±0.75	0.232 ±0.1400	1.017 ±0.8161
		7 日	1 ±0.7	0.441 ±0.5149	0.9231 ±1.0323
0.04% 30 µL/眼 1 日 4 回[b] (96 µg/動物/日)	雄[d]	初日	3.4 ±5.70	3.30 ±8.487	2.615 ±4.1466
		7 日	1.6 ±1.58	1.01 ±0.602	5.348 ±4.9845
	雌[d]	初日	0.6 ±0.24	0.681 ±0.7148	2.227 ±3.1645
		7 日	0.9 ±0.56	1.56 ±1.0697	3.499 ±2.0974

a: 各値は平均値±標準偏差（5 例）

b: 各値は平均値±標準偏差（8 例）

c: 点眼後 0.5、1、2、4 及び 24 時間（翌日初回点眼の直前）の血漿中濃度を測定

d: 点眼は 2 時間間隔とし、4 回目点眼後 0.5、1、2、4 及び 16 h（翌日初回点眼の直前）の血漿中濃度を測定

2.6.4.3.1.3　ウサギ6ヵ月間反復点眼時の血漿中ネタルスジル、AR-13323、AR-13503及びAR-13534濃度（トキシコキネティクス）

添付資料 4.2.3.2-3

雌雄 DB ウサギに 0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液 35 µL/眼を 1 日 2 回（28 及び 56 µg/動物/日、8 時間間隔）26 週間反復両眼点眼し、点眼初日、12 及び 26 週の 2 回目点眼後 0.5、1、2、4 及び 16 時間における血漿中ネタルスジル、AR-13503、AR-13323（ネタルスジルの R-エナンチオマー体）及び AR-13534（AR-13503 の R-エナンチオマー体）濃度を測定した。

血漿中ネタルスジルは、0.04%群の 12 週の 2 回目点眼後 0.5 時間で 1 試料のみ定量 (2.09 ng/mL) され、その他の試料においてはいずれも定量下限未満 (<1.00 ng/mL) であった。血漿中 AR-13503 は、0.02%群の初日の 2 回目点眼後 0.5 及び 1 時間にそれぞれ 1 試料（1.51 及び 1.05 ng/mL)、0.04%群の初日の 2 回目点眼後 0.5 及び 1 時間に 10 試料でのみ定量 (1.02–1.60 ng/mL) され、その他試料においてはいずれも定量下限未満 (<1.00 ng/mL) であった。また、血漿中 AR-13323 及び AR-13534 濃度は、すべての試料において定量下限未満 (<1.00 ng/mL) であった。

2.6.4.3.1.4　サル7日間反復点眼時の血漿中ネタルスジル濃度（トキシコキネティクス）

添付資料 4.2.3.2-5

雌雄カニクイザルに 0.01%、0.04%及び 0.12% STN1013900 点眼液 30 µL/眼を 1 日 4 回（24、96 及び 288 µg/動物/日、3 時間間隔）7 日間反復両眼点眼し、点眼初日及び 7 日における血漿中ネタルスジル濃度を測定した。血漿中ネタルスジルの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-3 に示す。

0.01%及び 0.04%群の点眼初日及び 7 日、並びに 0.12%群の点眼 7 日における血漿中ネタルスジルは、ほとんどの試料において定量下限未満 (<0.100 ng/mL) であったことから、薬物動態パラメータは算出できなかった。0.12%群の点眼初日において、血漿中ネタルスジルは雌雄ともに点眼後 0.5 時間で C_{max} 0.232 ng/mL を示し、全身曝露量に雌雄差は認められなかった。

表 2.6.4.3-3. サルに STN1013900 点眼液を 1 日 4 回 7 日間反復両眼点眼したときの血漿中ネタルスジルの薬物動態パラメータ

投与量	性別	採取日	T_{max}[c] (h)	C_{max}[d] (ng/mL)	AUC_{0-t}[d] (ng·h/mL)
0.01% 30 µL/眼 1 日 4 回 (24 µg/動物/日)	雄[a]	初日	NC	NC	NC
		7 日	NC	NC	NC
	雌[a]	初日	NC	NC	NC
		7 日	NC	NC	NC
0.04% 30 µL/眼 1 日 4 回 (96 µg/動物/日)	雄[a]	初日	NC	NC	NC
		7 日	NC	NC	NC
	雌[a]	初日	NC	NC	NC
		7 日	NC	NC	NC

Confidential

表 2.6.4.3-3. サルに STN1013900 点眼液を 1 日 4 回 7 日間反復両眼点眼したときの血漿中ネタルスジルの薬物動態パラメータ（続き）

投与量	性別	採取日	T_{max}[c] (h)	C_{max}[d] (ng/mL)	AUC_{0-t}[d] (ng·h/mL)
0.12% 30 µL/眼 1 日 4 回 (288 µg/動物/日)	雄[b]	初日	0.5	0.232 ±0.0597	0.849 ±0.527
		7 日	NC	NC	NC
	雌[b]	初日[e]	0.5	0.232 ±0.0651	0.990 ±0.524
		7 日	NC	NC	NC

点眼は 3 時間間隔とし、4 回目点眼後 0.5、1、2、4、8 及び 15 時間（翌日初回点眼の直前）の血漿中濃度を測定

a: 3 例

b: 5 例

c:平均値

d: 平均値±標準偏差

e: 4 例（1 例のみ測定値が定量下限未満により薬物動態パラメータを算出できないため）

NC: 算出せず

2.6.4.3.1.5 サル 9 ヵ月間反復点眼時の血漿中ネタルスジル、AR-13323、AR-13503 及び AR-13534 濃度（トキシコキネティクス）

添付資料 4.2.3.2-8

雌雄カニクイザルに 0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液 35 µL/眼を 1 日 2 回（28 及び 56 µg/動物/日、8 時間間隔）39 週間反復両眼点眼し、点眼初日、13 及び 39 週の 2 回目点眼後 0.25、0.5、1、2 及び 4 時間における血漿中ネタルスジル、AR-13323、AR-13503 及び AR-13534 濃度を測定した。

血漿中ネタルスジル、AR-13323、AR-13503 及び AR-13534 はいずれの試料においても定量下限未満 (<1.00 ng/mL) であった。

2.6.4.3.2 静脈内投与時の血漿中動態

2.6.4.3.2.1 ラット 28 日間反復静脈内投与時の血漿中ネタルスジル、AR-13323、AR-13503 及び AR-13534 濃度（トキシコキネティクス）

添付資料 4.2.3.2-10

雌雄 SD ラットに、[redacted] STN1013900 溶液を低用量（ネタルスジルとして 0.04–0.07 mg/kg/日）、中用量（ネタルスジルとして 0.16–0.21 mg/kg/日）及び高用量（ネタルスジルとして 0.59–0.74 mg/kg/日）で 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与し、投与初日及び 28 日における血漿中ネタルスジル、AR-13323、AR-13503 及び AR-13534 濃度を測定した。これらの血漿中薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-4 に示す。

投与量の増加に伴い、血漿中ネタルスジル濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} は増加し、$T_{1/2}$ の延長が認められた。反復静脈内投与による血漿中ネタルスジルの蓄積は認められなかった。いずれの投与量においても血漿中ネタルスジル濃度に雌雄差は認められなかった。血漿中 AR-13323 及び AR-13503 は、中用量群及び高用量群で定量され、反復静脈内投与による蓄積は認められず、また雌雄差も認められなかった。血漿中 AR-13534 はすべての試料で定量下限未満 (<1.00 ng/mL) であった。

ネタルスジルに対する AR-13323 の AUC_{0-t} 比及び C_{max} 比を算出した結果、それぞれ 1.1%–1.7% 及び 3.5%–4.8%であった。これらの値は、[redacted] ネタルスジルは生体内でキラル反転しないと考えられた。

表 2.6.4.3-4. ラットにネタルスジル[redacted]溶液を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したときの血漿中ネタルスジル、AR-13323 及び AR-13503 の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量	性別	採取日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
ネタルスジル	0.04–0.07 mg/kg/日 1 日 1 回	雄	初日	0.167	4.74	4.5982	0.49
			28 日	0.167	4.06	1.8522	NC
		雌	初日	0.167	4.39	4.4868	0.49
			28 日	0.167	4.39	3.9119	0.54
	0.16–0.21 mg/kg/日 1 日 1 回	雄	初日	0.167	19.7	30.8279	2.7
			28 日	0.167	18.2	20.7398	1.8
		雌	初日	0.167	9.80	19.9858	2.0
			28 日	0.167	12.6	16.8155	1.7
	0.59–0.74 mg/kg/日 1 日 1 回	雄	初日	0.167	64.9	103.0820	3.6
			28 日	0.167	64.5	101.8679	3.1
		雌	初日	0.167	59.4	104.7314	3.8
			28 日	0.167	57.0	91.8564	3.7
AR-13323	0.04–0.07 mg/kg/日 1 日 1 回	雄	初日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
		雌	初日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
	0.16–0.21 mg/kg/日 1 日 1 回	雄	初日	0.167	0.680	NC	NC
			28 日	0.167	0.363	NC	NC
		雌	初日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
	0.59–0.74 mg/kg/日 1 日 1 回	雄	初日	0.167	3.12	1.4031	NC
			28 日	0.167	3.04	1.3702	NC
		雌	初日	0.167	2.51	1.1428	NC
			28 日	0.167	2.30	1.0412	NC
AR-13503	0.04–0.07 mg/kg/日 1 日 1 回	雄	初日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
		雌	初日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
	0.16–0.21 mg/kg/日 1 日 1 回	雄	初日	0.167	0.860	0.0718	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
		雌	初日	0.167	1.00	0.333	NC
			28 日	0.5	0.950	0.2724	NC

Confidential

表 2.6.4.3-4. ラットにネタルスジル[redacted]溶液を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したときの血漿中ネタルスジル、AR-13323 及び AR-13503 の薬物動態パラメータ（続き）

測定対象	投与量	性別	採取日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
AR-13503	0.59–0.74 mg/kg/日 1 日 1 回	雄	初日	0.5	1.99	3.6233	2.9
			28 日	0.167	7.00	4.2597	0.45
		雌	初日	0.5	5.45	2.1649	NC
			28 日	0.167	4.10	6.9281	9.0

各値は各時点の平均濃度値（3 例）から算出

NC: 算出せず

2.6.4.3.2.2 イヌ 28 日間反復静脈内投与時の血漿中ネタルスジル、AR-13323、AR-13503 及び AR-13534 濃度（トキシコキネティクス）

添付資料 4.2.3.2-12

雌雄ビーグル犬に、[redacted] STN1013900 溶液を低用量（ネタルスジルとして 0.04–0.05 mg/kg/日）、中用量（ネタルスジルとして 0.15–0.18 mg/kg/日）及び高用量（ネタルスジルとして 0.53–0.67 mg/kg/日）で 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与し、投与初日、7 日及び 28 日における血漿中ネタルスジル、AR-13503、AR-13323 及び AR-13534 濃度を測定した。これらの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-5 に示す。

血漿中ネタルスジル濃度は、投与後 4.3–29.4 時間の $T_{1/2}$ で消失した。雌雄とも C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量の増加に伴い増加し、雌雄差は認められなかった。反復静脈内投与により血漿中ネタルスジルはやや蓄積する傾向が認められた。血漿中 AR-13323 及び AR-13503 は、高用量群でのみ定量された。血漿中 AR-13534 はすべての試料で定量下限未満 (<1.00 ng/mL) であった。

ネタルスジルに対する AR-13323 の AUC_{0-t} 比及び C_{max} 比を算出した結果、それぞれ 0.30%–0.55%及び 4.3%–5.4%であった。これらの値は、[redacted] ネタルスジルは生体内でキラル反転しないと考えられた。

表 2.6.4.3-5. イヌに AR-13324[redacted]溶液を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したときの血漿中ネタルスジル、AR-13323 及び AR-13503 の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量	性別	採取日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
ネタルスジル	0.04–0.05 mg/kg/日[a] 1 日 1 回	雄	初日	0.167±0	3.18±0.287	10.11±3.177	11.1±7.51
			7 日	0.167±0	4.96±0.724	39.33±20.581	16.7±7.99
			28 日	0.167±0	5.56±0.609	42.10±20.241	18.3±7.77
		雌	初日	0.167±0	4.56±0.555	11.15±4.693	4.3±2.46
			7 日	0.389±0.1923	5.60±0.185	31.55±20.784	17.4±6.96
			28 日	0.167±0	4.76±0.650	28.21±20.616	29.4±21.47

Confidential

表 2.6.4.3-5. イヌに AR-1332[redacted]溶液を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したときの血漿中ネタルスジル、AR-13323 及び AR-13503 の薬物動態パラメータ（続き）

測定対象	投与量	性別	採取日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
ネタルスジル	0.15–0.18 mg/kg/日[a] 1 日 1 回	雄	初日	0.167±0	11.4±2.20	29.57±1.755	9.9±4.04
			7 日	0.167±0	13.2±1.29	49.54±23.263	6.2±3.73
			28 日	0.167±0	13.1±0.36	34.31±4.081	11.1±5.95
		雌	初日	0.167±0	11.8±0.12	57.60±19.999	12.2±3.04
			7 日	0.167±0	14.1±2.14	110.99±34.763	14.0±6.88
			28 日	0.167±0	14.5±1.46	108.61±27.838	12.0±3.87
	0.53–0.67 mg/kg/日[b] 1 日 1 回	雄	初日	0.167±0	52.7±11.21	281.61±62.025	9.5±2.11
			7 日	0.167±0	67.8±6.53	426.88±97.210	10.5±2.11
			28 日	0.167±0	63.3±11.17	481.68±151.932	13.0±2.64
		雌	初日	0.167±0	41.8±3.42	209.18±43.359	9.5±0.76
			7 日	0.167±0	51.3±6.74	309.38±83.903	12.3±1.16
			28 日	0.167±0	51.5±4.41	334.79±96.125	12.6±2.13
AR-13323	0.04–0.05 mg/kg/日[a] 1 日 1 回	雄	初日	NC	NC	NC	NC
			7 日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
		雌	初日	NC	NC	NC	NC
			7 日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
	0.15–0.18 mg/kg/日[a] 1 日 1 回	雄	初日	NC	NC	NC	NC
			7 日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
		雌	初日	NC	NC	NC	NC
			7 日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
	0.53–0.67 mg/kg/日[b] 1 日 1 回	雄	初日	0.167±0	2.68±0.400	1.65±1.118	1.4[c]
			7 日	0.167±0	3.02±0.267	1.81±0.995	1.5[c]
			28 日	0.167±0	2.83±0.516	2.61±1.389	1.8±0.25[a]
		雌	初日	0.167±0	2.25±0.240	1.03±0.094	NC
			7 日	0.167±0	2.19±0.327	1.00±0.146	NC
			28 日	0.167±0	2.27±0.165	1.06±0.072	NC
AR-13503	0.04–0.05 mg/kg/日[a] 1 日 1 回	雄	初日	NC	NC	NC	NC
			7 日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
		雌	初日	NC	NC	NC	NC
			7 日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
	0.15–0.18 mg/kg/日[a] 1 日 1 回	雄	初日	NC	NC	NC	NC
			7 日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC
		雌	初日	NC	NC	NC	NC
			7 日	NC	NC	NC	NC
			28 日	NC	NC	NC	NC

Confidential

表 2.6.4.3-5. イヌに AR-13324[redacted]溶液を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したときの血漿中ネタルスジル、AR-13323 及び AR-13503 の薬物動態パラメータ（続き）

測定対象	投与量	性別	採取日	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
AR-13503	0.53–0.67 mg/kg/日[b] 1 日 1 回	雄	初日	NC	NC	NC	NC
			7 日	2.1[d]	1.26[d]	7.81[d]	NC
			28 日	6.4±2.19	1.51±0.201	14.25±11.572	NC
		雌	初日	NC	NC	NC	NC
			7 日	3.7±4.03	1.50±0.223	12.62±9.635	NC
			28 日	6.8±2.68	1.80±0.288	31.51±12.791	25.6[c]

a: 各値は平均値±標準偏差（3 例）

b: 各値は平均値±標準偏差（5 例）

c: 1 例

d: 2 例

NC: 算出せず

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ウサギ単回点眼時の眼組織分布

添付資料 4.2.2.2-1

雄性 DB ウサギに 0.02% ^{14}C-STN1013900 点眼液 35 µL/眼を単回両眼点眼（14 µg/動物）したときの放射能の眼組織分布を検討した。眼組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-1、眼組織中放射能の薬物動態パラメータを表 2.6.4.4-2 に示す。

ほとんどの眼組織における放射能濃度は、最初の測定時点である点眼後 0.25 時間から 0.5 時間で C_{max} に達し、房水中放射能濃度は点眼後 8 時間に C_{max} に達した。点眼後の眼組織中放射能濃度は、角膜が最も高く、次いで結膜、虹彩毛様体、網脈絡膜、房水、硝子体、及び水晶体の順に高値を示した。メラニン色素含有組織である虹彩毛様体及び網脈絡膜中放射能濃度の $T_{1/2}$ は、67.8–204 時間となり、メラニン色素非含有組織における $T_{1/2}$ よりも長い傾向を示した。

表 2.6.4.4-1. ウサギに 0.02% ^{14}C-STN1013900 点眼液を単回両眼点眼したときの眼組織中放射能濃度

時間 (h)	左右眼	放射能濃度 (ng eq./g)						
		房水	硝子体	結膜	角膜	虹彩毛様体	水晶体	網脈絡膜
0.25	右	3.03 ±1.523	4.43 ±2.688	3292 ±362.2	3972 ±770.1	64.2 ±35.56	1.77 ±1.227	24.1 ±7.21
	左	1.56 ±0.854	7.27 ±4.265	2442 ±276.0	2605 ±2299.4	955 ±1479.1	1.77 ±2.314	79.8 ±91.64

Confidential

表 2.6.4.4-1. ウサギに 0.02% ^{14}C-STN1013900 点眼液を単回両眼点眼したときの眼組織中放射能濃度（続き）

時間 (h)	左右眼	放射能濃度 (ng eq./g)						
		房水	硝子体	結膜	角膜	虹彩毛様体	水晶体	網脈絡膜
0.5	右	2.43 ±0.434	3.59 ±1.346	2352 ±383.0	3578 ±731.0	47.6 ±17.97	1.25 ±0.565	50.3 ±31.83
	左	2.14 ±1.141	2.67 ±1.205	1918 ±307.9	3666 ±2991.0	82.5 ±51.68	1.49 ±0.385	24.1 ±13.58
1	右	4.46 ±2.426	2.82 ±0.859	1373 ±1048.3	2593 ±2660.8	85.1 ±75.65	1.33 ±1.120	39.0 ±13.08
	左	3.05 ±0.771	1.56 ±0.547	1068 ±306.0	2204 ±2051.1	72.1 ±72.93	1.73 ±0.869	13.6 ±3.08
4	右	20.6 ±0.64	1.76 ±0.476	321 ±86.4	2743 ±1540.3	224 ±181.1	1.12 ±0.678	26.7 ±5.85
	左	14.2 ±0.76	1.67 ±0.163	269 ±55.0	2485 ±807.4	466 ±698.7	0.757 ±0.6087	27.6 ±8.14
8	右	22.6 ±6.04	1.66 ±0.224	365 ±139.3	2652 ±938.8	416 ±544.1	0.815 ±0.1327	29.8 ±8.16
	左	16.3 ±6.16	2.62 ±1.801	291 ±117.5	2079 ±214.1	107 ±43.9	0.724 ±0.4479	23.7 ±10.65
24	右	12.9 ±4.35	0.869 ±0.5263	133 ±58.4	1144 ±575.9	148 ±64.9	0.660 ±0.2186	28.6 ±8.97
	左	12.6 ±4.32	0.530 ±0.2859	104 ±59.6	1228 ±498.0	202 ±71.5	0.608 ±0.05388	36.7 ±24.39
48	右	3.94 ±0.882	0.263 ±0.2326	70.7 ±33.72	311 ±64.7	289 ±27.9	0.705 ±0.1125	20.1 ±4.80
	左	3.22 ±1.271	0.249 ±0.1988	32.9 ±11.12	288 ±122.9	309 ±272.5	0.556 ±0.05631	22.5 ±12.99

各値は平均値±標準偏差（3 例）

eq.: ^{14}C-AR-13324 当量

表 2.6.4.4-2. ウサギに 0.02% ^{14}C- STN1013900 点眼液を単回両眼点眼したときの眼組織中放射能の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	左右眼	房水	硝子体	結膜	角膜	虹彩毛様体	水晶体	網脈絡膜
C_{max} (ng eq./g)	右	22.6	4.43	3292	3972	416	1.77	50.3
	左	16.3	7.27	2442	3666	955	1.77	79.8
T_{max} (h)	右	8	0.25	0.25	0.25	8	0.25	0.5
	左	8	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25
AUC_{0-t} (ng eq.·h/g)	右	613	50.7	12390	69605	11555	37.0	1298
	左	510	51.2	9525	63387	10845	32.8	1390
$T_{1/2}$ (h)	右	15.7	15.0	17.4	12.9	112	83.3	67.8
	左	16.6	12.2	12.8	13.8	NC	98.6	204

各値は各時点の平均濃度値（3 例）から算出

NC: 算出せず

eq.: ^{14}C-AR-13324 当量

Confidential

2.6.4.4.2 ウサギ反復点眼時の眼組織分布

添付資料 4.2.2.3-1

雄性 DB ウサギに 0.02% ^{14}C-STN1013900 点眼液 35 µL/眼を単回両眼点眼（14 µg/動物）、並びに 1 日 1 回 2、4 及び 7 日間反復両眼点眼後 24 時間における放射能の眼組織分布を検討した。眼組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-3 に示す。

単回点眼後の眼組織中放射能濃度は、角膜が最も高く、次いで瞬膜、結膜、強膜、虹彩毛様体、房水、網脈絡膜、硝子体、水晶体、及び視神経の順に高値を示し、反復点眼においても単回点眼とほぼ同様の順で高値を示した。反復点眼により房水、角膜及び結膜中放射能濃度の蓄積は認められなかった。硝子体、水晶体、視神経、強膜及び瞬膜中放射能濃度は、点眼回数の増加に伴い蓄積する傾向が認められたものの、反復点眼後 7 日には定常状態に達していると考えられた。メラニン色素含有組織である虹彩毛様体及び網脈絡膜中放射能濃度においても、反復点眼よる蓄積傾向が認められ、虹彩毛様体は反復点眼後 7 日に定常状態に達していると考えられたものの、網脈絡膜では反復点眼後 7 日においても蓄積傾向を示した。

表 2.6.4.4-3. ウサギに 0.02% ^{14}C- STN1013900 点眼液を単回両眼点眼、並びに 1 日 1 回 2、4 及び 7 日間反復両眼点眼後 24 時間の眼組織中放射能濃度

点眼回数	左右眼	放射能濃度 (ng eq./g)									
		房水	硝子体	結膜	角膜	虹彩毛様体	水晶体	網脈絡膜	視神経	強膜	瞬膜
単回点眼	右	22.6 ±10.45	0.331 ±0.5729	130 ±38.6	1748 ±556.9	70.5 ±34.83	0.204 ±0.2728	0.904 ±0.3842	BLQ	126 ±43.5	190 ±108.5
	左	17.1 ±1.53	0.591 ±0.5847	178 ±124.0	1217 ±399.1	60.6 ±16.91	0.379 ±0.2548	3.10 ±2.062	BLQ	86.9 ±73.79	358 ±77.5
2 回点眼	右	18.1 ±5.86	0.205 ±0.0275	159 ±62.1	1509 ±686.7	196 ±87.6	1.18 ±1.176	7.76 ±7.313	BLQ	157 ±85.0	120 ±108.8
	左	18.9 ±4.08	0.481 ±0.3680	198 ±109.5	1359 ±426.3	105 ±42.8	1.08 ±0.921	6.01 ±3.880	38.5 ±64.28	166 ±75.8	259 ±242.9
4 回点眼	右	20.6 ±6.15	0.379 ±0.1735	569 ±153.0	3854 ±597.5	304 ±82.2	1.64 ±0.401	20.1 ±8.25	7.67 ±13.287	331 ±94.3	808 ±952.0
	左	21.9 ±5.00	3.42 ±3.145	455 ±140.1	3176 ±760.0	165 ±134.0	3.30 ±2.761	86.0 ±114.28	8.22 ±14.242	273 ±40.2	1734[a]
7 回点眼	右	21.1 ±1.56	1.67 ±2.326	186 ±24.7	3807 ±1163.9	237 ±354.4	2.17 ±0.856	336 ±311.8	7.19 ±12.453	418 ±49.8	1324 ±464.3
	左	11.3[a]	1.09 ±1.484	329[a]	2439 ±644.7	252 ±371.8	2.38 ±1.535	308 ±333.2	58.4 ±101.07	422 ±142.3	1531 ±77.3

各値は平均値±標準偏差（3 例）

BLQ: 定量下限未満（バックグラウンド値の 2 倍未満）

eq.: ^{14}C-AR-13324 当量

a: 2 例

Confidential

2.6.4.4.3 ラット全身組織分布

添付資料 4.2.2.3-2

雄性 LE ラットに ^{14}C-STN1013900 溶液を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの放射能の全身組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーで評価した。組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-4 に示す。

大部分の組織における放射能濃度は、最初の測定時点である投与後 0.5–1 時間に C_{max} に達し、特に肺、副腎（皮質）、肝臓、小腸、小腸内容物及び胆汁で高値を示した。大部分の組織における放射能濃度は、投与後 4 時間から減少傾向を示し、投与後 168 時間において定量下限未満（血液及び血漿: < 0.001 μg eq./g、組織: < 0.011 μg eq./g）、又は定量下限付近（定量下限の約 1–20 倍）まで減少した。肺、肝臓、副腎（髄質）、眼窩外涙腺及び眼窩内涙腺においては、他の組織に比べて放射能の消失は緩やかであると考えられた。また、副腎（皮質）及び包皮腺、並びにメラニン色素含有組織である眼（ぶどう膜）及び髄膜の放射能濃度は、投与後 168 時間までほとんど消失しなかった。

表 2.6.4.4-4. ラットに ^{14}C-STN1013900 溶液を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの全身組織中放射能濃度

組織/時間 (h)	放射能濃度 (μg eq./g)									
	0.5	1	4	8	24	72	96	120	144	168
全血	0.236	0.173	0.061	0.034	0.016	0.009	0.007	0.006	0.005	0.004
血漿	0.260	0.192	0.056	0.029	0.014	0.006	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
全血（動脈）	0.315	0.196	0.064	0.032	0.018	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	1.296	1.378	1.060	0.828	0.215	0.063	0.081	0.102	0.033	0.039
リンパ節	0.744	1.111	0.760	0.488	0.467	0.141	0.128	0.077	0.051	0.073
脾臓	3.020	3.152	2.353	1.308	0.519	0.199	0.233	0.242	0.144	0.131
胸腺	0.431	0.468	0.521	0.345	0.224	0.088	0.064	0.056	0.032	0.059
胆汁（胆管）	21.322	14.400	7.285	6.023	0.343	0.041	0.027	BLQ	0.019	0.035
腎臓（皮質）	5.408	3.768	1.790	0.966	0.323	0.124	0.106	0.088	0.041	0.059
腎臓（髄質）	4.072	3.172	1.263	0.583	0.278	0.087	0.065	0.053	0.022	0.033
肝臓 (high[a])	9.810	8.347	4.791	2.564	2.762	0.715	0.967	1.538	1.072	2.120
肝臓 (low[a])	6.577	6.580	3.176	1.427	0.400	0.131	0.142	0.097	0.088	0.042
肝臓 (total[a])	6.996	6.918	3.005	1.806	0.476	0.265	0.271	0.170	0.149	0.161
膀胱	1.577	1.098	2.071	0.703	0.063	BLQ	BLQ	0.013	BLQ	0.017
膀胱（内容物）	27.933	6.022	2.837	1.152	0.102	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
小脳	0.019	BLQ	0.013	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
大脳	0.020	BLQ	0.016	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
髄質	0.024	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
髄膜	0.545	0.233	0.328	0.201	0.131	0.233	0.116	0.239	0.095	0.182
脊髄	0.027	0.012	0.015	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
副腎（皮質）	13.555	13.464	14.868	11.646	12.129	11.277	10.647	11.658	7.296	10.268
副腎（髄質）	6.048	6.038	5.518	4.844	3.675	2.742	4.613	3.798	5.334	2.019
下垂体	1.618	2.433	1.829	1.668	0.875	0.425	0.389	0.113	0.257	0.044
甲状腺	5.311	5.758	1.469	1.162	0.338	0.093	0.065	0.099	0.200	0.055
眼窩外涙腺	0.747	0.942	0.852	0.584	0.545	0.419	0.352	0.337	0.301	0.424
眼窩内涙腺	0.714	0.840	1.055	0.641	0.552	0.494	0.246	0.330	0.252	0.353

表 2.6.4.4-4. ラットに ^{14}C-STN1013900 溶液を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの全身組織中放射能濃度（続き）

組織/時間 (h)	放射能濃度 (μg eq./g)									
	0.5	1	4	8	24	72	96	120	144	168
ハーダー腺	0.459	0.398	0.403	0.281	0.169	0.048	0.034	0.015	BLQ	0.017
乳腺	0.399	0.424	0.116	0.109	0.073	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.011
膵臓	1.958	1.841	1.498	0.773	0.124	0.047	0.047	0.028	0.023	0.030
唾液腺	1.610	1.667	1.269	0.621	0.236	0.067	0.290	0.110	0.075	0.038
褐色脂肪	1.382	0.943	0.444	0.266	0.070	0.017	0.033	0.015	BLQ	0.019
白色脂肪	0.141	0.214	0.093	0.109	0.029	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚（色素無）	0.405	0.389	0.303	0.287	0.065	0.043	0.020	0.012	0.011	0.011
皮膚（色素有）	0.373	0.332	0.274	0.142	0.080	0.040	0.068	0.021	0.013	0.015
精巣上体	0.184	0.129	0.143	0.085	0.073	0.018	0.026	BLQ	BLQ	BLQ
包皮腺	0.779	0.925	1.143	0.590	0.517	0.662	0.458	0.685	0.475	1.225
前立腺	0.409	0.340	0.206	0.173	0.157	BLQ	0.018	0.025	BLQ	0.014
精嚢	0.152	0.112	0.087	0.166	0.041	0.012	0.011	0.014	BLQ	0.030
精巣	0.049	0.040	0.042	0.034	0.029	0.032	0.049	0.021	0.030	0.020
骨	0.073	0.036	0.092	0.027	0.018	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨膜	1.365	0.925	0.554	0.193	0.211	0.235	0.166	0.083	0.076	0.187
心臓	2.623	1.555	0.286	0.129	0.044	0.016	0.015	0.015	BLQ	0.014
骨格筋	1.362	0.685	0.317	0.125	0.021	BLQ	0.015	BLQ	BLQ	BLQ
肺 (high[a])	24.551	12.035	10.575	5.855	2.451	9.030	137.813[b]	0.538	1.659	4.808
肺 (low[a])	2.405	4.094	2.018	0.894	0.197	0.053	0.068	0.024	0.012	0.019
肺 (total[a])	3.160	4.502	2.687	1.206	0.295	0.243	1.890	0.048	0.030	0.057
鼻甲介	0.079	0.348	0.325	0.013	0.038	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
盲腸	1.161	1.214	0.523	4.421	1.023	0.025	0.011	BLQ	BLQ	BLQ
盲腸（内容物）	0.049	0.164	7.422	27.944	2.599	0.071	0.029	0.028	BLQ	BLQ
結腸	0.872	0.996	0.756	0.369	0.300	0.022	0.027	0.014	BLQ	BLQ
結腸（内容物）	BLQ	0.048	0.743	1.930	3.025	0.073	0.035	0.024	BLQ	BLQ
食道	0.650	0.636	0.466	0.090	0.023	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
口腔粘膜	0.501	0.443	0.331	0.124	0.044	0.013	0.018	0.013	BLQ	BLQ
小腸	2.824	2.569	0.496	0.372	0.137	BLQ	0.015	BLQ	BLQ	0.025
小腸（内容物）	79.107	22.819	33.604	12.741	0.588	0.030	0.018	0.013	BLQ	0.017
胃（胃粘膜）	2.044	1.310	0.563	0.332	0.060	0.021	0.033	0.016	BLQ	0.021
胃（内容物）	4.087	2.556	0.144	0.107	0.022	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼（水晶体）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.013	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼（ぶどう膜）	0.949	1.249	1.270	0.886	1.308	1.117	1.182	1.111	1.004	0.947

各値は 1 例

eq.: ^{14}C-AR-13324 当量

BLQ: 定量下限未満（血液及び血漿: < 0.001 μg eq./g、組織: < 0.011 μg eq./g）

a:「high」、「low」及び「total」は、それぞれ高濃度領域の濃度、低濃度領域の濃度及び組織中平均濃度を指す

b: 定量上限以上 (> 87.156 μg eq./g)

Confidential

2.6.4.4.4 蛋白結合 (*in vitro*)

添付資料 4.2.2.3-3

ラット、イヌ及びヒト血漿に 10、100 及び 1000 μmol/L のネタルスジル及び AR-13503 をそれぞれ添加し、限外ろ過法により血漿蛋白結合率を検討した。血漿蛋白結合率を表 2.6.4.4-5 に示す。ネタルスジルは、各動物種のいずれの濃度においても 97.3%より高い結合率を示した。一方、AR-13503 の結合率は、ラットで 47.7%–49.9%、イヌで 42.4%–45.4%及びヒトで 60.7%–70.9%であり、いずれの動物種においてもネタルスジルよりも低い血漿蛋白結合率を示した。

表 2.6.4.4-5. ネタルスジル及び AR-13503 の血漿蛋白結合率

動物種/薬物濃度	血漿蛋白結合率 (%)					
	10 μmol/L		100 μmol/L		1000 μmol/L	
	ネタルスジル	AR-13503	ネタルスジル	AR-13503	ネタルスジル	AR-13503
ラット	>97.3	47.7±0.3	>99.8	49.9±0.6	99.95±0.003	49.6±1.1
イヌ	>97.3	43.1±1.2	>99.8	42.4±0.7	99.96±0.006	45.4±0.2
ヒト	>97.3	60.7±1.2	>99.8	67.3±2.2	99.97±0.003	70.9±2.0

各値は平均値（3 例）又は平均値±標準誤差（3 例）

2.6.4.4.5 メラニン親和性 (*in vitro*)

添付資料 4.2.2.3-4

ネタルスジル及び AR-13503 のメラニン親和性を評価するため、メラニン溶液（最終濃度 50 μg/mL、イカメラニンを精製水に添加）に 0–75 μmol/L のネタルスジル及び 0–134 μmol/L の AR-13503 をそれぞれ添加し、37°C で 30 分間インキュベーションした後、限外ろ過により得られたろ液中ネタルスジル及び AR-13503 濃度をそれぞれ LC-MS にて測定した。メラニンに対するネタルスジル及び AR-13503 の結合定数 (K_d) 及び最大結合能 (B_{max}) を表 2.6.4.4-6 に示す。

ネタルスジル及び AR-13503 の結合定数及び最大結合能はそれぞれ類似した値を示し、ネタルスジル及び AR-13503 のメラニン親和性は、ポジティブコントロールの chloroquine よりも弱く、ciprofloxacin よりも強いことが示唆された。

表 2.6.4.4-6. ネタルスジル及び AR-13503 のメラニン親和性パラメータ

親和性パラメータ	ネタルスジル	AR-13503	Chloroquine[a]	Ciprofloxacin[a]
結合定数 (μmol/L)	23	20	14	35
最大結合能 (nmol/mg)	725	672	458	909

化合物濃度における結合率を 3 例で評価後、横軸に化合物濃度 (μmol/L)を、縦軸に結合率 (nmol/mg) でプロットし、結合定数 (K_d) 及び最大結合能 (B_{max}) を算出した。

a: ポジティブコントロール

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vivo* 代謝物プロファイル

添付資料 4.2.2.4-1

雄性白色ウサギに 0.02% STN1013900 点眼液を単回両眼点眼（50 µL/眼、10 µg/眼）したときの角膜中及び房水中ネタルスジル並びに活性代謝物である AR-13503 濃度を測定した。角膜中ネタルスジル濃度は、点眼後 1 時間に C_{max} 3390 ng/g に達したのち、点眼後 8 時間に 790 ng/g まで緩やかに消失した。AR-13503 は点眼後 0.5 時間から定量され、点眼後 1 時間に最大濃度 176 ng/g に達したのち、点眼後 8 時間に 66.6 ng/g まで緩やかに消失した。房水中ネタルスジル濃度は、全ての時点の全眼球において定量下限未満 (< 0.2 ng/mL) であった。房水中 AR-13503 濃度は、最初の採取時点である点眼後 0.5 時間で 0.121 ng/mL を示したのち緩やかに上昇し、点眼後 4 時間に最大濃度 2.08 ng/mL に達したのち、点眼後 8 時間に 0.672 ng/mL まで消失した。

2.6.4.5.2 *In vitro* 代謝物プロファイル

2.6.4.5.2.1 マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム

添付資料 4.2.2.4-2

雌雄マウス、雌雄ラット、雄ウサギ、雌雄イヌ、雌雄サル及びヒト（雌雄混合ロット）の肝ミクロソームに 20 µmol/L のネタルスジル及び AR-13503 をそれぞれ添加し、37°C で 1 時間インキュベーション後、ネタルスジル及び AR-13503 濃度を測定することにより、ネタルスジル及び AR-13503 の代謝安定性を評価した。各動物種の肝ミクロソーム反応液中ネタルスジル及び AR-13503 濃度を表 2.6.4.5-1 に示す。

肝ミクロソームとネタルスジルをインキュベーションしたとき、インキュベーション後 1 時間における各動物種の肝ミクロソーム反応液中におけるネタルスジル濃度はウサギで最も低く、次いでマウス、ヒト、サル、ラット及びイヌの順であり、ネタルスジルの代謝速度には動物種間で差が認められた。雌雄別に代謝を評価している動物種においては、ネタルスジルの代謝速度に雌雄差は認められなかった。インキュベーション後のネタルスジルの残存濃度は、いずれの動物種においても、ほぼ AR-13503 の生成量に応じた濃度まで低下したことから、肝ミクロソーム中において、ネタルスジルは AR-13503 に代謝されると考えられた。AR-13503 を肝ミクロソームとインキュベーションしたとき、インキュベーション後 1 時間における各動物種の肝ミクロソーム反応液中における AR-13503 濃度は、いずれの動物種においても初濃度と同程度の値を示し、AR-13503 の代謝は認められなかった。

Confidential

表 2.6.4.5-1. マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム中におけるネタルスジル及び AR-13503 の代謝

動物種	性別	ネタルスジル添加時 (20 μmol/L)		AR-13503 添加時 (20 μmol/L)
		ネタルスジル (μmol/L)	AR-13503 (μmol/L)	AR-13503 (μmol/L)
イヌ	雌	20.50±4.73	0.72±0.47	21.57±0.66
	雄	23.30±4.03	0.84± 0.53	20.98±1.94

表 2.6.4.5-1. マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム中におけるネタルスジル及び AR-13503 の代謝（続き）

動物種	性別	ネタルスジル添加時 (20 μmol/L)		AR-13503 添加時 (20 μmol/L)
		ネタルスジル (μmol/L)	AR-13503 (μmol/L)	AR-13503 (μmol/L)
サル	雌	9.37±3.01	10.47±4.37	20.97±2.83
	雄	11.63±3.14	8.85±3.75	22.03±3.03
マウス	雌	2.68±0.40	16.11±6.43	21.59±3.35
	雄	5.07±1.66	17.32±7.54	22.36±3.41
ラット	雌	20.66±6.19	3.17±1.48	21.76±5.30
	雄	13.86±3.12	5.24±1.68	21.52±5.51
ウサギ	雄	1.30±0.87	13.19±5.35	22.15±6.18
ヒト	雌雄混合	8.20±0.94	7.49±2.59	22.91±7.00

各値は平均値±標準偏差

2.6.4.5.2.2 ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝 S9

添付資料 4.2.2.4-2

ヒト肝ミクロソーム（雌雄混合ロット）及びヒト肝 S9 に 20 μmol/L のネタルスジルを添加後、それぞれ 37°C で 2 時間インキュベーションして、反応液中ネタルスジル及び AR-13503 濃度を測定した。その結果インキュベーション後 2 時間におけるヒト肝ミクロソーム反応液中ネタルスジル及び AR-13503 濃度はそれぞれ 4.17 μmol/L 及び 11.63 μmol/L、ヒト肝 S9 反応液中ネタルスジル及び AR-13503 濃度はそれぞれ 7.68 μmol/L 及び 9.41 μmol/L であり、いずれにおいてもネタルスジルが代謝され AR-13503 の生成が確認された。

2.6.4.5.2.3 ラットアルクロール 1254 誘導肝 S9

添付資料 4.2.2.4-2

ラットアルクロール 1254 誘導肝 S9 に 20 µmol/L のネタルスジルを添加後、37°C で 2 時間インキュベーションし、反応液中ネタルスジル及び AR-13503 濃度を測定した。その結果、ラット誘導肝 S9 反応液中ネタルスジル及び AR-13503 濃度はそれぞれ 15.62 µmol/L 及び 1.89 µmol/L であった。

2.6.4.5.2.4 ウサギ、イヌ、ブタ、サル及びヒト摘出角膜

添付資料 4.2.2.4-2

D-mannitol 含有ホウ酸緩衝液 (pH6.5) 中でウサギ、イヌ、ブタ、サル及びヒト摘出角膜に 200 µmol/L のネタルスジルを添加後、37°C で 4 時間インキュベーションし、緩衝液中ネタルスジル濃度を測定した。その結果、いずれの動物種においてもネタルスジルは時間とともに代謝され、インキュベーション 4 時間後のネタルスジル残存率は、イヌで最も低く (23.4%)、次いでウサギ (29.9%)、ブタ (36.3%)、サル (48.4%) 及びヒト (60.5%) の順であった。

2.6.4.5.2.5 ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿

添付資料 4.2.2.4-2

ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿に 100 µmol/L のネタルスジルを添加し、37°C で 3 時間インキュベーションし、血漿中ネタルスジル濃度を測定した。その結果、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿中ネタルスジル残存率は、それぞれ 88%、89%、96%及び 88%とほとんど代謝されなかった。一方、ウサギ血漿中ネタルスジル残存率は 17%と、他の動物種と比較して速やかに代謝された。

2.6.4.5.3 推定代謝経路

In vivo 及び *in vitro* 代謝試験の結果に基づいて作成したネタルスジルの推定代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す。ネタルスジルは生体内で AR-13503 に加水分解されると推測され、AR-13503 は肝ミクロソーム中においてほとんど代謝されなかったことから、AR-13503 は生体内で代謝されないと推測された。

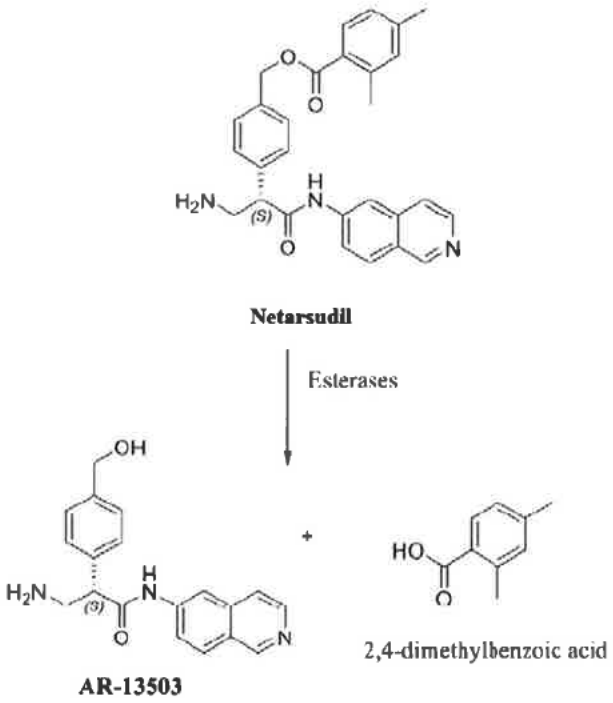


図 2.6.4.5-1. ネタルスジルの推定代謝経路

2.6.4.5.4 薬物代謝酵素の阻害

添付資料 4.2.1.1-3

ヒト組換え CYP（CYP1A2、2C19、2C9、2D6 及び 3A4）及びこれら CYP の特異的基質に 10 μmol/L のネタルスジル、AR-13165（ネタルスジルのラセミ体）及び AR-13084（AR-13503 のラセミ体）をそれぞれ添加後インキュベートして、CYP 代謝活性に及ぼす影響を *in vitro* で評価した。その結果、ネタルスジル及び AR-13165 はすべての CYP 分子種に対し高い阻害活性を示し、AR-13084 は CYP2C19 及び 2D6 に対し高い阻害活性を示した。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ウサギ単回点眼時の尿中及び糞中排泄

添付資料 4.2.2.3-1

雄性 DB ウサギに 0.02% ^{14}C STN1013900 点眼液 35 μL/眼を単回両眼点眼（14 μg/動物）したときの排泄経路を検討した。尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.6-1 に示す。点眼後 48 時間までの尿及び糞中に、それぞれ投与放射能の 11.99%及び 57.95%が排泄され、点眼後 168 時間までの尿及び糞中に、それぞれ投与放射能の 12.43%及び 61.81%が排泄された。

表 2.6.4.6-1. ウサギに 0.02% ^{14}C-STN1013900 点眼液を単回点眼したときの尿及び糞中排泄率

時間 (h)	放射能排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計 [a]
0–24	9.88±5.953	48.49±5.95648	61.81±7.749
0–48	11.99±6.710	57.95±3.214	73.78±7.039
0–72	12.40±6.770	60.86±2.832	77.31±7.711
0–96	12.43±6.773	61.58±2.934	78.06±8.017
0–120	12.43±6.77	61.78±2.839	78.27±7.905
0–144	12.43±6.77	61.81±2.820	78.29±7.859
0–168	12.43±6.77	61.81±2.819	78.29±7.856

各値は平均値±標準偏差（4 例）

a: 尿、糞及びケージ残渣中放射能を含む

2.6.4.6.2 ウサギ反復点眼時の尿中及び糞中排泄

添付資料 4.2.2.3-1

雄性 DB ウサギに 0.02% ^{14}C-STN1013900 点眼液 35 μL/眼を単回両眼点眼（14 μg/動物）、及び 7 日間反復両眼点眼（14 μg/動物/日）したときの排泄経路を検討した。尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.6-2 に示す。単回点眼後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 12.43%及び 61.81%が排泄された。反復点眼の初回点眼後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 15.99%及び 52.54%が排泄された。

表 2.6.4.6-2. ウサギに 0.02% ^{14}C-STN1013900 点眼液を単回及び反復点眼したときの尿及び糞中排泄率

時間 (h)	放射能排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	合計 [a]
単回点眼			
0–168	12.43±6.773	61.81±2.819	78.29±7.856
7 日間反復点眼			
0–168	15.99±1.565	52.54±3.135	73.84±5.067

各値は平均値±標準偏差（4 例）

a: 尿、糞及びケージ残渣中放射能を含む

2.6.4.6.3 ラット単回静脈内投与時の尿中及び糞中排泄

添付資料 4.2.2.3-2

雄性 LE ラットに ^{14}C-STN1013900 溶液を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの排泄経路を検討した。尿及び糞中排泄率を表 2.6.4.6-3 に示す。投与後 8 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 7.2%及び 0.2%、投与後 8 時間から 24 時間までにそれぞれ 5.6%及び 65.8%、投与後 24 時間から 48 時間までにそれぞれ 0.8%及び 6.9%、並びに投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 14.4%及び 75.9%が排泄された。

表 2.6.4.6-3. ラットに ^{14}C-STN1013900 溶液を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿及び糞中排泄率

時間 (h)	放射能排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	総排泄率
0–8	7.2±2.6	0.2±0.1	–
8–24	5.6±1.4	65.8±0.7	–
24–48	0.8±0.1	6.9±2.1	–
48–72	0.4±0.1	1.6±0.5	–
72–96	0.2±0.0	0.7±0.2	–
96–120	0.1±0.0	0.4±0.1	–
120–144	0.1±0.0	0.3±0.1	–
144–168	BLQ	0.2±0.0	–

表 2.6.4.6-3. ラットに ^{14}C-STN1013900 溶液を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの尿及び糞中排泄率（続き）

時間 (h)	放射能排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	総排泄率
0–168	14.4±2.8	75.9±2.2	91.0±0.5[a]

各値は平均値±標準偏差（3 例）

–: 算出せず

BLQ: 検出限界未満 (<500 dpm)

a: 尿、糞及びケージ残渣中放射能を含む

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験はない。

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

白色ウサギにSTN1013900点眼液を単回点眼したとき、角膜中に未変化体のネタルスジル及び活性代謝物のAR-13503が検出されたこと、ウサギ、イヌ、ブタ、サル及びヒト摘出角膜を用いてネタルスジルの代謝安定性を評価した結果、ネタルスジルは角膜中で代謝されることが明らかとなったことから、点眼されたネタルスジルは角膜中でその一部がAR-13503に代謝されると考えられた。

有色ウサギにおける^{14}C-STN1013900点眼液点眼時の眼組織分布試験において、放射能は投与部位近傍組織である角膜及び結膜に高濃度に分布し、経時的に減少した。有色ウサギに^{14}C-STN1013900点眼液を単回点眼したとき、メラニン色素含有組織である虹彩毛様体及び網脈絡膜中放射能濃度の$T_{1/2}$は、それぞれ112時間及び67.8–204時間となり、メラニン色素非含有組織における$T_{1/2}$よりも長い傾向を示した。有色ラットに^{14}C-STN1013900溶液を単回静脈内投与したとき、メラニン色素含有組織である眼（ぶどう膜）及び髄膜において投与後168時間までほとんど放射能濃度が消失しなかったこと、またネタルスジル及びAR-13503は*in vitro*試験において高いメラニン親和性を示したことから、^{14}C-STN1013900点眼液点眼後の虹彩毛様体及び網脈絡膜中放射能の緩やかな消失性はメラニン親和性に起因すると考えられた。有色ウサギに^{14}C-STN1013900点眼液を反復点眼したときのメラニン色素含有組織である虹彩毛様体中放射能濃度は、反復点眼後7日に定常状態に達していると考えられるものの、網脈絡膜においては、反復点眼後7日においても蓄積傾向を示した。サル9ヵ月間反復点眼毒性試験（添付資料4.2.3.2-8）において、最高用量である0.04% STN1013900点眼液を1日2回点眼したとき、眼局所に重篤な所見は認められなかったことから、反復点眼によるメラニン色素含有眼組織中の薬物蓄積が眼局所安全性に影響を及ぼす懸念はないと考えられた。

有色ウサギに^{14}C-STN1013900点眼液を単回点眼したときの血漿中放射能濃度は点眼後30分にC_{max}に達したのち、緩やかに減少したことから、投与されたネタルスジル及びその代謝物は比較的速やかに全身に吸収されると考えられた。有色ウサギ及びサルにSTN1013900点眼液を7日間反復点眼したとき、有色ウサギにおいて血漿中ネタルスジルが蓄積する傾向が認められた一方、サルにおいてはほとんどの試料において血漿中ネタルスジル濃度は定量下限界未満（<0.100 ng/mL）であり、蓄積は認めらなかった。また、有色ウサギ及びサルにSTN1013900点眼液をそれぞれ6ヵ月間及び9ヵ月間反復点眼したとき、血漿中ネタルスジル及びAR-13503濃度は、ほとんどの試料において定量下限未満（<1.00 ng/mL）であったことから、STN1013900点眼液を反復点眼したときの全身曝露は極めて低く、反復投与による蓄積の懸念はないと考えられた。いずれの評価においても、雌雄差は認められなかった。

ネタルスジル及びAR-13503はいずれもS-エナンチオマー体であることから、生体内におけるキラル反転の可能性を検討した。白色ラット及びイヌに[redacted] STN1013900溶液を28日間反復静脈内投与したとき、血漿中に存在するAR-13323は、[redacted]AR-13534（AR-13503のR-エナンチオマー体）は血漿中に定量されなかったことから、ネタルスジル及びAR-13503は生体内でキラル反転を受ける可能性はないと考えられた。

有色ラットに ^{14}C-STN1013900 溶液を単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与後 0.5–1 時間に C_{max} に達したことからネタルスジルは速やかに全身に分布すると考えられた。大部分の組織における放射能濃度は、投与後 4 時間から減少傾向を示し、投与後 168 時間において定量下限未満（血液及び血漿: < 0.001 μg eq./g、組織: < 0.011 μg eq./g）又は定量下限付近（定量下限の約 1–20 倍）まで減少し、肺、肝臓、副腎（髄質）、眼窩外涙腺及び眼窩内涙腺における放射能濃度は、他の大部分の組織よりも緩やかな消失を示した。副腎（皮質）及び包皮腺、並びにメラニン色素含有組織である眼（ぶどう膜）及び髄膜においては、投与後 168 時間まで消失傾向は認められなかったが、ラット 28 日間反復静脈内投与試験（添付資料 4.2.3.2-10）において、被験物質投与に関連した全身における変化は認められなかったことから、全身安全性に影響を及ぼす懸念はないと考えられた。

ネタルスジルのラット、イヌ及びヒトにおける血漿蛋白結合率は、いずれの動物種においても 97.3%より高かった。一方、AR-13503 の結合率はラットで 47.7%–49.9%、イヌで 42.4%–45.4%及びヒトで 60.7%–70.9%であり、いずれの動物種においても AR-13503 はネタルスジルよりも低い血漿蛋白結合率を示した。第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において、本剤を 1 日 1 回、8 日間反復両眼点眼したときの点眼初日及び最終日における血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度は、ほとんどの試料で定量下限未満 (<0.01 ng/mL) であり（添付資料 5.3.3.1-1）、ヒト血漿中アルブミン濃度（約 40 mg/mL）[1]と比較して著しく低いことから、ネタルスジル及び AR-13503 が併用薬剤の血漿蛋白結合に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ウサギ、イヌ、ブタ、サル及びヒトの摘出角膜を用いてネタルスジルの代謝安定性を評価した結果、いずれの動物種においてもネタルスジルは角膜中で代謝されると考えられた。また、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームを用いてネタルスジルの代謝安定性を評価した結果、いずれの動物種においてもネタルスジルが代謝され AR-13503 が生成し、ウサギ、マウス、ヒト、サル、ラット及びイヌの順にネタルスジルの代謝が速かった。なお、雌雄間で代謝安定性に大きな違いは認められなかったことから、ネタルスジルの代謝に性差はないと推測された。角膜や肝臓中にはエステラーゼの存在が報告されている[2][3]ことから、ネタルスジルは生体内のエステラーゼにより AR-13503 に加水分解代謝されると推測された。AR-13503 の代謝安定性をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームを用いて評価した結果、いずれの動物種においても代謝されなかったことから、AR-13503 は CYP 等の酵素で代謝されないと考えられた。

10 μmol/L (4.5 μg/mL) のネタルスジルはヒト CYP1A2、2C19、2C9、2D6 及び 3A4 に対して、10 μmol/L (3.2 μg/mL) の AR-13084（AR-13503 のラセミ体）はヒト CYP2C19 及び 2D6 に対し阻害活性を示した。しかしながら、第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において 0.02% STN1013900 点眼液を 8 日間反復点眼したときのヒト血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度は定量下限未満 (<0.01 ng/mL) であり、CYP 阻害活性を示す濃度より著しく低かった（添付資料 5.3.3.1-1）ことから、これら CYP 阻害による薬物相互作用の懸念はないと考えられた。

有色ウサギに ^{14}C-STN1013900 点眼液を単回点眼したとき、点眼後 48 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 11.99%及び 57.95%が排泄され、点眼後 168 時間までにそれぞれ投与放射

能の 12.43%及び 61.81%が排泄されたことから、ネタルスジルの主排泄経路は糞中であり、点眼後 48 時間までに投与放射能の多くが排泄され、その後投与後 168 時間までに緩やかに排泄されると考えられた。

有色ウサギに ^{14}C-STN1013900 点眼液を 7 日間反復点眼したとき、初回点眼後 168 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 15.99%及び 52.54%が排泄されたことから、反復点眼時の排泄率プロファイルは単回点眼と同様であると考えられた。

有色ラットに ^{14}C-STN1013900 溶液を単回静脈内投与したとき、投与後 8 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 7.2%及び 0.2%、投与後 8 時間から 24 時間までにそれぞれ 5.6%及び 65.8%、投与後 24 時間から 48 時間までにそれぞれ投与放射能の 0.8%及び 6.9%、並びに投与後 168 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 14.4%及び 75.9%が排泄されたことから、ウサギ点眼時と同様、主排泄経路は糞中であり投与後 48 時間までに投与放射能の多くが排泄され、投与後 168 時間までに緩やかに排泄されると考えられた。

[redacted]は、[redacted]相談[redacted]（[redacted]、対面助言：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の対面助言に基づき実施していない。第 I 相試験 (AR-13324-CS103) において、0.02% STN1013900 点眼液を 8 日間反復点眼したときのヒト血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度は、定量下限未満 (<0.01 ng/mL) であったことから（添付資料 5.3.3.1-1）、0.02% STN1013900 点眼液点眼後の全身曝露は極めて低いことが明らかとなっている。したがって、ネタルスジル及び AR-13503 の胎盤透過性及び胎児への分布、並びに乳汁中への排泄量は極めて低いことが推測されたこと、また、ネタルスジル及び AR-13503 の薬物動態学的薬物相互作用の懸念はないと考えられたことから、これら試験実施は不要と判断した。

以上、非臨床薬物動態試験によって、ネタルスジルは点眼後に眼局所において加水分解されるとともに、ネタルスジル及び活性代謝物である AR-13503 は眼組織及び全身に分布し、生体内から排泄されると考えられた。ネタルスジル及び AR-13503 は反復点眼によりメラニン含有組織に蓄積性を示す可能性はあるものの、全身及び眼局所における安全性に関する懸念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

(1) Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.

(2) Lee VHL, Morimoto KW, Stratford RE Jr. ESTERASE DISTRIBUTION IN THE RABBIT CORNEA AND ITS IMPLICATIONS IN OCULAR DRUG BIOAVAILABILITY. Biopharm Drug Dispos. 1982;3:291-300.

(3) McCracken NW, Blain PG, Williams FM. HUMAN XENOBIOTIC METABOLIZING ESTERASES IN LIVER AND BLOOD. Biochem Pharmacol. 1993;46(7):1125-9.