ブレンソカチブ水和物（INS1007）

第 2 部（モジュール 2）
2.6.4 薬物動態試験の概要文

インスメッド合同会社

Information and data contained herein are proprietary and confidential. This information should not be disclosed to any third party without the written consent of Insmed.

目次

用語及び略語一覧 8
1. まとめ 10
1.1. 緒言 10
1.2. 吸収 10
1.3. 分布 11
1.4. 代謝 11
1.5. 排泄 12
1.6. 薬物動態学的薬物相互作用 13
1.7. 要約 13
2. 分析法 14
2.1. 血漿中ブレンソカチブ濃度の定量 14
2.1.1. バリデート済みの LC-MS/MS 分析法 14
2.1.1.1. マウス血漿 14
2.1.1.2. ラット血漿 15
2.1.1.3. ウサギ血漿 15
2.1.1.4. イヌ血漿 15
3. 吸収 16
3.1. ブレンソカチブの透過性及び排出輸送担体の基質となる可能性 16
3.2. 単回投与後の薬物動態 16
3.2.1. マウスにおける薬物動態 17
3.2.2. ラットにおける薬物動態と経口バイオアベイラビリティ 17
3.2.3. イヌにおける薬物動態及び経口バイオアベイラビリティ 19
3.3. 反復投与後の薬物動態及びトキシコキネティクス 19
3.3.1. マウスにおける薬物動態及びトキシコキネティクス 20
3.3.1.1. 雌の BALB/c マウスを使用した 7 日間反復投与試験 20
3.3.1.2. 野生型 rasH2 マウスを使用した 7 日間反復投与試験 21
3.3.1.3. 野生型 rasH2 マウスを使用した 28 日間反復投与試験 22
3.3.1.4. マウスを使用した 6 箇月間がん原性試験 23
3.3.2. ラットにおけるトキシコキネティクス 24
3.3.2.1. ラットを使用した MTD 評価及び 28 日間反復投与毒性試験 24
3.3.2.2. ラットを使用した 1 箇月間反復投与毒性試験 25
3.3.2.3. ラットを使用した 6 箇月間反復投与毒性試験 25
3.3.2.4. ラットを使用した 2 年間のがん原性試験 27
3.3.2.5. 妊娠ラットを使用した胚・胎児発生に関する用量範囲設定試験 28
3.3.2.6. 雌ラットを使用した受胎能及び胚・胎児発生試験 28
3.3.2.7. ラットを使用した出生前及び出生後の発生試験 29
3.3.3. ウサギにおけるトキシコキネティクス 31
3.3.3.1. 非妊娠ウサギを使用した用量範囲設定試験 31
3.3.3.2. ウサギを使用した用量範囲設定及び胚・胎児発生試験 32
3.3.3.3. ウサギを使用した経口投与胚・胎児発生試験 33

3.3.4. イヌにおけるトキシコキネティクス 34
3.3.4.1. イヌを使用した MTD 評価及び 14 日間反復投与毒性試験 34
3.3.4.2. イヌを使用した 1 箇月間反復投与毒性試験 35
3.3.4.3. イヌを使用した 6 箇月間反復投与毒性試験 36
3.3.4.4. イヌを使用した 9 箇月間反復投与毒性試験 37
4. 分布 39
4.1. 血漿タンパク結合 39
4.2. ヒト肝タンパク質への共有結合 39
4.3. 組織分布 39
4.3.1. アルビノラットにおける組織分布 40
4.3.2. 有色ラットにおける組織分布 40
4.3.3. 交配が確認された雌のアルビノラットにおける組織分布 40
4.3.4. 頭部周囲における分布 41
4.4. 分布容積 48
5. 代謝 49
5.1. 代謝安定性 49
5.1.1. 肝細胞における代謝安定性 49
5.1.2. 小腸ミクロソームにおける代謝安定性 49
5.2. チトクローム P450 表現型解析 49
5.3. *In vivo* 代謝 50
5.3.1. マウスにおけるブレンソカチブの代謝 50
5.3.2. ラットにおけるブレンソカチブの代謝 52
5.3.3. イヌにおけるブレンソカチブの代謝 56
5.4. 動物種間の比較 61
6. 排泄 63
6.1. ラットにおける排泄 63
6.1.1. ラットにおける尿中排泄及び胆汁中排泄 63
6.1.2. ラットにおける腎クリアランス 63
6.1.3. ラットにおけるマスバランス 63
6.2. イヌにおける排泄 64
6.2.1. イヌにおける尿中排泄及び胆汁中排泄 64
6.2.2. イヌにおけるマスバランス 65
6.3. 乳汁中排泄 66
6.4. 全身クリアランス及び半減期の要約 66
7. 薬物動態学的薬物相互作用 68
7.1. CYP 阻害 68
7.1.1. CYP の直接阻害 68
7.1.2. 時間依存的 CYP 阻害 68
7.1.3. CYP 阻害の要約 69
7.2. CYP 誘導 69
7.2.1. HepaRG 細胞における CYP 誘導 69
7.2.2. ヒト肝細胞における CYP 誘導 70

7.3. 輸送担体に対する阻害 71
7.3.1. 排出輸送担体に対する作用 71
7.3.1.1. BCRP に対する阻害 71
7.3.1.2. Pgp に対する阻害 72
7.3.2. 溶質輸送担体に対する作用 72
7.3.2.1. OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B3、MATE1 及び MATE2K の阻害 72
7.3.2.2. OATP1B1 に対する阻害 73
7.4. 輸送担体の基質となる可能性の評価 73
7.4.1. 排出輸送担体 BCRP 及び Pgp 73
7.4.2. 肝臓及び腎臓の排出輸送担体 74
7.5. 薬物動態学的薬物相互作用のまとめ 74
8. 考察及び結論 75
9. 参考文献 77

表目次

表 1: 血漿中ブレンソカチブ濃度を定量する薬物濃度分析法のバリデーション 14
表 2: ブレンソカチブを雌 BALB/c マウスに単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 17
表 3: 雄の Han Wistar ラットに単回 IV 投与又は単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 18
表 4: 雄のビーグル犬に単回静脈内投与又は単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 19
表 5: 雌の BALB/c マウスに反復経口投与したとき（Day 7）の薬物動態パラメータ 20
表 6: rasH2 マウスに単回経口投与及び反復経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 21
表 7: RasH2 マウスに単回経口投与したとき（Day 1）及び反復経口投与したとき（Day 28）のトキシコキネティクスパラメータ 22
表 8: ヘミ接合性 RasH2 マウスに単回経口投与したとき（Day 1）及び反復経口投与したとき（Day 182）のトキシコキネティクスパラメータ 23
表 9: 雄と雌のラットに 1 日 1 回反復経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 24
表 10: Han Wistar ラットに 1 日 1 回 28 日間にわたり経口（強制）投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 25
表 11: Han Wistar ラットに 1 日 1 回 6 箇月間にわたり経口（強制）投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 26
表 12: Han Wistar ラットに 1 日 1 回経口（強制）投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 27
表 13: 妊娠ラットに 1 日 1 回経口投与したとき、妊娠 16 日目のトキシコキネティクスパラメータ 28
表 14: 妊娠ラットに 1 日 1 回 2 週間にわたり経口投与したとき、妊娠 16 日目のトキシコキネティクスパラメータ 29
表 15: 妊娠 Han Wistar ラットに妊娠 6 日目に単回経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 30
表 16: 授乳 4 日目に母動物に経口投与したとき、3 時間後の母動物及び仔（出生／授乳後 4 日目）における血漿中ブレンソカチブ濃度（μM） 30
表 17: 雌ウサギ（非妊娠）に 1 日 1 回経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 31
表 18: 妊娠ウサギに 1 日 1 回経口投与したとき、妊娠 19 日目のトキシコキネティクスパラメータ 32
表 19: 雄と雌のイヌに 1 日 1 回 14 日間にわたり経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 34
表 20: 雄と雌のビーグル犬に 1 日 1 回 28 日間にわたり経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 35
表 21: 雄と雌のビーグル犬に 1 日 1 回 6 箇月間にわたり経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ（Day 181） 36
表 22: 雄と雌のビーグル犬に 1 日 1 回 9 箇月間にわたり経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ 38
表 23: Han Wistar（アルビノ）ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与したときの各組織における放射活性及び組織-血液中濃度比 41

表 24: Lister Hood（有色）ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与したときの各組織における放射活性及び組織-血液中濃度比 42
表 25: 交配が確認された雌のラットに ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与したときの各組織における放射活性及び組織-血液中濃度比 43
表 26: ラットとイヌに IV 投与したときの分布容積（V_d）の要約 48
表 27: マウスに ^{14}C-ブレンソカチブ（50 mg/kg）を単回経口投与したときの血中及び血漿中の放射活性の薬物動態パラメータ 51
表 28: マウスに ^{14}C-ブレンソカチブ（50 mg/kg）を経口投与したときのブレンソカチブ及び代謝物の薬物動態パラメータ 51
表 29: ^{14}C-ブレンソカチブ（9 mg/10 MBq/kg）をラットに経口投与したときのブレンソカチブ及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（第 3 期） 54
表 30: ^{14}C-ブレンソカチブを無処置ラット（第 1 期及び第 2 期）及び胆管カニューレ挿入ラット（第 4 期）に経口又は静脈内投与したとき、尿中に排泄されるブレンソカチブ及び代謝物の放射活性（投与量に対する%） 54
表 31: ^{14}C-ブレンソカチブを胆管カニューレ挿入ラット（第 4 期）に経口投与したとき、胆汁に排泄されるブレンソカチブ及び代謝物の放射活性（投与量に対する%） 55
表 32: ^{14}C-ブレンソカチブを無処置ラット（第 1 期及び第 2 期）及び胆管カニューレ挿入ラット（第 4 期）に経口投与又は静脈内投与したとき、糞便中に排泄されるブレンソカチブ及び代謝物の放射活性（投与量に対する%） 55
表 33: ^{14}C-ブレンソカチブ（8 mg/kg）をイヌに単回経口投与したときの血中及び血漿中放射活性の薬物動態パラメータ 58
表 34: ^{14}C-ブレンソカチブ（8 mg/kg）をイヌに経口投与したときのブレンソカチブ及び代謝物の薬物動態パラメータ 59
表 35: ^{14}C-ブレンソカチブを雄イヌに経口投与したとき尿中に排泄されたブレンソカチブ及び代謝物の放射活性（投与量に対する%） 59
表 36: ^{14}C-ブレンソカチブを雄イヌに経口投与したとき糞便中に排泄されたブレンソカチブ及び代謝物の放射活性（投与量に対する%） 60
表 37: ^{14}C-ブレンソカチブをラットに経口投与又は静脈内投与したときの平均放射活性回収率（±SD）（投与量に対する%） 64
表 38: ^{14}C-ブレンソカチブを胆管カニューレ挿入ラット（雄と雌それぞれ 2 匹）に経口投与したときの平均放射活性回収率（±SD）（投与量に対する%） 64
表 39: ^{14}C-ブレンソカチブを雄のビーグル犬に経口投与したときの個別の放射活性回収率及び平均放射活性回収率（SD）（投与量に対する%） 65
表 40: マウス、ラット、ウサギ、イヌにブレンソカチブを IV 投与又は経口投与したときのクリアランス及び消失半減期（$t_{½}$） 67
表 41: 既知の誘導剤及びブレンソカチブについて、ドナー1（QBU）から得た RIS データ 71

図目次

図 1: 雄の Han Wistar ラットに 1 mg/kg を静脈内投与したとき又は 2.5 mg/kg を経口投与したときの平均血漿中濃度 18
図 2: 雄と雌の Han Wistar ラットに 1 日 1 回 6 箇月間にわたり経口投与したときの平均濃度（±SD）プロファイル 26
図 3: 雌ラットに妊娠 6 日目に単回経口投与したときの平均血漿中濃度（±SD） 29
図 4: 雌ウサギに 1 日 1 回経口投与したときの平均血漿中濃度（Day 13） 31
図 5: 妊娠ウサギに 1 日 1 回経口投与したとき、妊娠 19 日目の平均血漿中濃度（±SD） 32
図 6: 雄と雌のビーグル犬に 1 日 1 回 9 箇月間にわたり経口投与したときの平均濃度（±SD）プロファイル 37
図 7: 雄の Han Wistar ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを単回経口投与したときの放射活性の組織分布：投与から 2 時間後（上のパネル）、168 時間後（中央パネル）及び 504 時間後（下のパネル） 45
図 8 雄の Lister Hood ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを単回経口投与したときの放射活性の組織分布：投与から 2 時間後（上のパネル）、168 時間後（中央パネル）及び 504 時間後（下のパネル） 46
図 9: 交配が確認された雌 Han Wistar ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを単回経口投与したときの放射活性の組織分布：投与から 2 時間後（上のパネル）及び 6 時間後（下のパネル） 47
図 10: 雄の Han Wistar ラット（左）及び Lister Hood ラット（右）に 20 mg/kg の ^{14}C-ブレンソカチブを単回経口投与したとき、24 時間後の頭部（横断面）のオートラジオグラム 47
図 11: マウスにブレンソカチブを投与したときに予想される生体内代謝経路 52
図 12: ラットにブレンソカチブを投与したときに予想される生体内代謝経路 56
図 13: イヌにブレンソカチブを投与したときに予想される生体内代謝経路 61
図 14: ^{14}C-ブレンソカチブ（8 mg/kg）を雄のビーグル犬 3 匹に単回経口投与したときの平均累積放射活性回収率（±SD） 66

用語及び略語一覧

用語及び略語	説明
AUC_{0-24}	area under the concentration curve from 0 to 24 hours, 0 ～ 24 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration, 0 時間から最終定量可能濃度時間までの AUC
AUC_{∞}	area under the concentration curve from time 0 to infinity, 0 時間から無限大時間まで外挿した AUC
BCRP	breast cancer resistance protein, 乳癌耐性タンパク質
BLQ	below the lower limit of quantitation, 定量限界未満
B/P	blood/plasma, 血液／血漿
CL	total clearance, 全身クリアランス
CLr	renal clearance, 腎クリアランス
CLb	biliary clearance, 胆汁排泄クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration, 最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450, チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction, 薬物間相互作用
GLP	Good Laboratory Practices, 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
GRAS	Generally Recognized As Safe, 一般的に安全と認められている
HEK	human embryonic kidney, ヒト胎児腎臓
IC_{50}	concentration that is required for 50% inhibition, 50%阻害濃度
IV	intravenous, 静脈内
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry, 液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantitation, 定量下限
MATE	multi-antimicrobial extrusion protein, 多剤排泄輸送タンパク質
MDCK	Madin-Darby canine kidney, Madin-Darby イヌ腎細胞
mRNA	messenger ribonucleic acid, メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose, 最大耐量
MS	mass spectrometry, 質量分析
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced, ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NOAEL	no observed adverse effect level, 無毒性量
OATP	organic anion transporting polypeptide, 有機アニオン輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter, 有機アニオン輸送担体
OCT	organic cation transporter, 有機カチオン輸送担体
Pgp	P-glycoprotein, P 糖タンパク質

PK	pharmacokinetics, 薬物動態
QD	once-daily, 1 日 1 回
QWBA	quantitative whole-body autoradiography, 定量的全身オートラジオグラフィー
RAM	radioactivity monitoring, 放射能モニタリング
RIS	relative induction score, 相対誘導スコア
SD	standard deviation, 標準偏差
T_{max}	time to maximum observed concentration, 最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life, 半減期
T/B	tissue-to-blood, 組織-血液
V_d	volume of distribution at terminal phase, 終末相における分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state, 定常状態における分布容積

1. まとめ

ブレンソカチブ（開発コード：INS1007、AZD7986 及び AZ13661057）はリソソームシステインプロテイナーゼのジペプチジルペプチダーゼ 1（DPP1）の選択的、競合的及び可逆的な低分子阻害剤で、経口で投与される。本剤は、気管支拡張症に対し長期投与する治療薬として開発中である。

1.1. 緒言

ブレンソカチブの薬物動態の特性［吸収、分布、代謝、排泄（ADME）など］及び潜在的な薬物間相互作用（DDI）を、動物及びヒト由来の生体試料を使用した *in vitro* 試験、及び種々の動物種を使用した *in vivo* 試験で評価した。これらの試験は適切な動物種及び系統を使用して行い、ブレンソカチブの非臨床薬理学的評価及び毒性評価を支持した。生体試料中薬物濃度分析には、目的に応じたバリデート済みの液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法などを使用しており、非 GLP 試験及び GLP 試験の実施の妥当性を裏付けた。すべての生体試料中薬物濃度分析試験及び ADME 試験について、このモジュール及び Module 2.6.5 に要約する。

1.2. 吸収

ブレンソカチブの Caco-2 細胞における透過性は高く、ラット及びイヌに経口投与したときのバイオアベイラビリティも高い（それぞれ 75%と 92%）。ブレンソカチブの透過性は強力な P 糖タンパク質（Pgp）阻害剤（ベラパミル及びイトラコナゾール）の存在下で 43% ～ 52%増加し、efflux ratio は 38% ～ 54%低下した。この結果はブレンソカチブが Pgp の基質であることを示している。また乳癌耐性タンパク質（BCRP）阻害剤（Ko143）存在下では透過性は 6.4 倍となり、efflux ratio は 93.2%低下した。この結果はブレンソカチブが BCRP の基質であることを示している。ブレンソカチブはバイオアベイラビリティが高いため、排出輸送担体がブレンソカチブの吸収に与える影響は小さいと考えられる。

ブレンソカチブ曝露を、マウス、ラット、雌ウサギ及びイヌに 1 日 1 回反復投与した毒性試験で評価した。最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）は用量の増加とともに増加し、最高血中濃度到達時間（T_{max}）は概ね 1 ～ 5 時間の範囲であった。定常状態での蓄積は概ね 2 倍未満であった。曝露量の性差はイヌではみられなかったが、マウスとラットではわずかにみられ、多くの試験で雌は雄よりわずかに曝露量が多かった（全般に 3 倍未満）。妊娠ラットとウサギでは曝露量は用量依存的であった。授乳ラットにブレンソカチブを投与したとき、仔ラットの血漿中で低濃度のブレンソカチブがみられた。母動物と仔の間で平均濃度勾配は約 28 倍であった。ラットを使用した 6 箇月間毒性試験及びイヌを使用した 9 箇月間毒性試験で無毒性量（NOAEL）（ラットで 9 mg/kg/day、イヌで 8 mg/kg/day）を投与したとき、0 時間から最終定量可能濃度時間までの AUC（AUC_{last}）はそれぞれ 196 µM*h（82.4 µg*h/mL）と 51.4 µM*h（21.6 µg*h/mL）であった。

1.3. 分布

ブレンソカチブの血漿タンパク結合は動物種間で異なっていた。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿中での結合ブレンソカチブ画分はそれぞれ 83.5%、93.9%、77.3%、70.3%及び 87.2%であり、タンパク結合率はラットで高く、ヒトとマウスで中程度、ウサギとイヌでは低いことが示唆された。

静脈内（IV）投与後のブレンソカチブの分布容積はラットとイヌで大きく（2.46 L/kg と 11.3 L/kg）、組織への良好な分布が示唆された。

組織分布は、アルビノラットと有色ラットで定量的全身オートラジオグラフィーを使用して評価した。ブレンソカチブは急速に吸収され広く分布した。組織におけるピーク放射活性濃度は投与後 2 ～ 6 時間で観察され、最高濃度は、アルビノラットでは肝臓及び包皮腺（放射活性及び組織／血液濃度比：肝臓では投与から 2 時間後に 3.9 µg eq/g 及び 37.7、包皮腺では投与から 6 時間後に 3.54 µg eq/g 及び 39.6）、有色ラットでは眼球血管膜（放射活性及び組織／血液濃度比：投与から 6 時間後に 11.1 µg eq/g 及び 37.1、投与から 48 時間後に 20.9 ug eq/g 及び 1174）でみられ、ブレンソカチブ又はその代謝物がメラニンに結合することが示唆された。アルビノラットでは、投与から 672 時間後（28 日後）の放射活性は、肝臓、甲状腺、腎臓、脾臓及び副腎などの一部の臓器を除いては定量下限未満であった。ラットでは未変化体の半減期（$t_{1/2}$）は約 5 時間と短いため、残留放射活性は代謝物に関連がある可能性がある。有色ラット及びアルビノラットではいずれも、脳と脊髄で測定された放射活性は低く（0.032 µg eq/g 以下）、投与から 48 時間後には定量限界（0.007 µg eq/g）未満となった。妊娠アルビノラットでは、放射活性はほとんど母動物の組織でみられたが、胎盤及び胎児でもわずかにみられた（6 時間後にそれぞれ 0.45 µg eq/g 及び 0.14 µg eq/g、母動物の血中では約 0.2 µg eq/g）。

^{14}C-ブレンソカチブをマウス、ラット及びイヌに経口投与して血液／血漿（B/P）比を評価した。平均 B/P 比は雄と雌のマウスで 0.86 ～ 0.91、雄と雌のラットで 0.82 ～ 0.83 であった。平均 AUC_{last} に基づくと、イヌにおける B/P 比は 0.98 であった。これらのデータは、ブレンソカチブの血球への優先的な結合が低いことを示している。

1.4. 代謝

ブレンソカチブの代謝を、マウス（小腸ミクロソームのみ）、ラット、イヌ及びヒト由来の肝細胞及び小腸ミクロソームで評価した。肝細胞では 4 時間の培養後に 95%超が未変化体のままであり、少数の微量代謝物が検出された。代謝物の量はラット肝細胞で最大で［酸化で形成される M1（1.9%）及び M4（0.9%）］、ヒト肝細胞では微量であり（検出限界超の代謝物はなかった）、ヒトに特異的な代謝物は特定されなかった。マウス、ラット、イヌ及びヒトの小腸ミクロソームでは、2 時間の培養後にそれぞれ 95.3%、102%、99.4%及び 100%が未変化体のままであった。ヒトチトクローム P450（CYP）1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5 を過剰発現した *E. Coli* による CYP 表現型解析に基づくと、ブレンソカチブは主に CYP3A4/5 によって代謝された。

マウス、ラット及びイヌから得た代謝物プロファイリングデータで、ブレンソカチブは酸化、N-脱メチル化、加水分解、N-ホルミル化、酸化的脱アルキル化、水和、脱水素及び硫化による代謝を受けることが示された。マウスでは、ブレンソカチブ未変化体が血漿中に最も豊富に含まれる成分であった（総 AUC_{last} の 71.9%）。血漿中の主要代謝物として 1 種類が検出され、チオシアン酸塩（M8）と同定された。M8 は循環血中の放射活性の 10.4%であり、C_{max} は 0.249 µg eq/g、AUC_{last} は 11.4 µg eq·h/g、T_{max} は 24 時間（血漿は 72 時間にわたり採取）であった。他の循環血中の代謝物は微量（総 AUC の 10%未満）又はごく微量であった。

ラットの血漿、尿（投与量の 11.5%）及び糞便（投与量の 36.5%）でみられたブレンソカチブに関連する主な成分はブレンソカチブ未変化体であり、胆汁での主な成分は M30 であった（投与量の 6.4%）。雄と雌の血漿中でブレンソカチブ未変化体は総放射活性曝露量の 80%超であり、最も豊富な代謝物はチオシアン酸塩（M8）で、投与後 24 時間で総放射活性曝露量の約 3%であった（C_{max} は雄で 0.105 µg eq/g、雌で 0.140 µg eq/g、AUC_{last} はそれぞれ 0.849 eq*h/g 及び 1.04 µg eq*h/g）。

イヌの血漿中の主要代謝物はチオシアン酸塩（M8）のみであり、C_{max} と AUC_{last} はそれぞれ 0.522 µg eq/g 及び 83.9 µg eq*h/g（総 AUC の 67.1%）であった（血漿は 240 時間にわたり採取）。ブレンソカチブ未変化体は血漿中で唯一のその他の主要成分であり、C_{max} と AUC_{last} は 1.33 µg eq/g 及び 29.2 µg eq*h/g（総 AUC の 23.4%）で、尿中では唯一の主な成分であった（投与量の 14.2%）。糞便中ではブレンソカチブ未変化体及び dioxy-brensocatib（M17）が主な成分であり、それぞれ投与量の 25.7%及び 14.8%であった。他の代謝物はいずれも微量（10%未満）からごく微量（1%未満）であった。

1.5. 排泄

IV 投与後のクリアランスは、ラットとイヌでは低かった（それぞれ 6.52 mL/min/kg と 7.64 mL/min/kg）。IV 又は経口投与後の消失 $t_{1/2}$ は、ラットでは約 5 時間、イヌでは約 14 ～ 18 時間であった。イヌに経口投与したとき、M8 の $t_{1/2}$ は 194 時間（8.1 日）であった。

ブレンソカチブの胆汁中排泄及び尿中排泄をラットとイヌで評価した。^{14}C-ブレンソカチブを無処置又は胆管カニューレ挿入ラットに経口投与したとき、尿及び胆汁に排泄された放射活性はそれぞれ 15.5% ～ 23.7%及び 19.0%であった。無処置ラットでは、糞便で回収された放射活性は、経口投与時に 76.8%、IV 投与時に 59.1%であった。放射標識のないブレンソカチブをラットに IV 投与したとき、ブレンソカチブ未変化体として排出された割合は、尿では投与量の 10.5% ～ 15.1%、胆汁では 0.26%であった。

^{14}C-ブレンソカチブを雄イヌに経口投与したとき、^{14}C-放射標識されたブレンソカチブの主な排出経路は糞便であり、投与後 240 時間に糞便中で回収された放射活性は平均で投与量の 64.0%であった。尿中排泄は投与後 240 時間で投与量の平均 18.0%を占めていた。放射活性の平均回収率は全体で 84.5%であった。胆管カニューレ挿入イヌにブレンソカチブを IV 投与したとき、腎クリアランス及び胆汁排泄クリアランスはそれぞれ、全身クリアランスの 19%及び 3%であった。

1.6. 薬物動態学的薬物相互作用

最大濃度 30 μM までの濃度の *in vitro* の評価では、ブレンソカチブによる CYP アイソザイムの有意な阻害はみられなかった［50%阻害濃度（IC_{50}）は CYP2B6、2D6 及び 3A4/5 に対しては 30 μM 超であり、CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19 及び 2E1 に対する作用は認められなかった］。また、ブレンソカチブは CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して時間依存的阻害作用は認められなかった。ヒト肝細胞では、ブレンソカチブ（2200 ng/mL 以下）は CYP3A の軽度の誘導作用があることが同定されたが、CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 2C19 に対する誘導作用は認められなかった。輸送阻害に関する評価により、ブレンソカチブは Pgp、有機アニオン輸送担体 1（OAT1）及び有機カチオン輸送担体 2（OCT2）の阻害作用を示さないが、BCRP、有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1）、OAT3、OATP1B3、多剤排泄輸送タンパク質 1（MATE1）及び MATE2K に対しては軽度の阻害作用が認められた（IC_{50}は 11 μM 超）。これらのデータは、臨床的に意味のある用量のブレンソカチブが CYP アイソザイムや薬物輸送担体の活性に影響を及ぼす可能性は低いことを示している。

1.7. 要約

ブレンソカチブは CYP3A4/5、Pgp 及び BCRP の基質である。動物での経口バイオアベイラビリティは高く、全身曝露量は用量依存的で、定常状態での蓄積は概ね 2 倍未満であり、げっ歯類ではわずかに性差（概ね 2 倍未満）がみられる。^{14}C-放射標識されたブレンソカチブは体内で広く分布し、血液脳関門の透過はごくわずか、血液胎盤の透過は中程度で、メラニンに対して結合能を示す。ブレンソカチブは主に CYP3A4/5 で代謝され、動物では複数の代謝経路を通過し、ヒトに特異的な代謝物は同定されなかった。ブレンソカチブ及びその代謝物は主に糞便中排泄で排出され、未変化体の尿中排泄は中程度、胆汁中排泄はごくわずかである。ブレンソカチブは CYP アイソザイム又は薬物輸送担体に対し、臨床的に意味のある阻害作用を示さない。ブレンソカチブは CYP3A の軽度の誘導作用があるが、他の CYP アイソザイムに対する誘導は認められない。したがって臨床用量で投与したとき、CYP 及び輸送担体を介して DDI が生じる可能性は低いと予想される。

2. 分析法

血漿中ブレンソカチブ濃度を定量する頑健な再現性の高い薬物濃度分析法を開発し、薬物動態（PK）試験及び TK 試験に使用した。GLP 非臨床毒性試験でブレンソカチブの定量に使用した LC-MS/MS 分析アッセイは、適用されるガイドライン（FDA, 2020; EMA, 2013; MHLW, 2013）に従い完全にバリデートした。血漿検体に内標準物質をスパイクし、タンパク質沈殿で処理し、逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）とターボイオンスプレーMS/MS による検出で分析した。ブレンソカチブ及び内標準物質の陽イオンを、多重反応モニタリング（MRM）モードでモニタリングした。標準試料における測定対象成分と IS のピーク面積比を使用し、重み付けは $1/x^2$ とし最小二乗回帰解析で線形検量線を構成した。この分析法の直線性、感度、真度、精度、希釈妥当性、選択性、溶血血漿、バッチサイズ、回収率、マトリックス効果、安定性、及びキャリーオーバーは判定基準に一致していた。これらの分析法バリデーションを表 1 に要約し、詳細なデータを Module 2.6.5.2 に示す。他の PK 試験及び薬物代謝試験では、目的に応じた生体試料中薬物濃度分析法を使用してブレンソカチブを定量した。これらの試験は試験報告書に記載する。

表 1: 血漿中ブレンソカチブ濃度を定量する薬物濃度分析法のバリデーション

Study/ Report ID	Species	Matrix	Assay Range (µM)	Fold of Dilution	Precision (%) (Intra- and inter-day)	Accuracy (%) (Intra- and inter-day)	Stability Duration at -20°C
308248	Mouse	Plasma	0.0500-100	10	≤8.8 and ≤7.4	-5.0 to 8.7 and -2.5 to 3.5	1 month
D7986 KPV001	Rat	Plasma	0.0200-25.0	20	≤3.9 and ≤6.0	-0.8 to 12.0 and 4.0 to 9.5	32 days
321010	Rat	Plasma	0.0200-25.0	20	≤12.5 and ≤6.8	1.0 to 17.0 and 5.6 to 13.3	32 days
322763	Rabbit	Plasma	0.0200-25.0	20	≤13.8 and ≤11.6	-14.3 to 14.5 and -4.0 to 9.0	46 days
319588	Dog	Plasma	0.0500-50.0	20	≤4.8 and ≤3.6	-4.0 to 4.4 and -2.0 to 3.2	30 days

QC = quality control sample.
Data presented for with and without capillaries were applicable; Precision and accuracy are for analytical QCs.

2.1. 血漿中ブレンソカチブ濃度の定量

2.1.1. バリデート済みの LC-MS/MS 分析法

2.1.1.1. マウス血漿

マウス血漿中のブレンソカチブを定量する薬物濃度分析法をバリデートした（英国エディンバラ、308248 試験）。この分析法の定量範囲は 0.0500 ～ 100 µM（end-to-end キャピラリーに充填された 5% BSA を含む希釈した PBS 25 µL 中、8 µL のマトリックスのミクロ検体に対する濃度）であった。分析単位内及び分析単位間の再現性、キャピラリーあり及びキャピラリーなしの精度及び真度は、それぞれ 2.8% ～ 8.8%及び-5.0% ～ 8.7%であった。凍結融解安定性、ベンチトップ

の安定性及び希釈の妥当性（100 倍まで）は許容基準内であった。マウス血漿中の長期保存安定性は、-20°C で 35 日間まで確認されている。

2.1.1.2. ラット血漿

ラット血漿中のブレンソカチブを定量する薬物濃度分析法はアストラゼネカによりバリデートされ（英国マックルズフィールド、D7986 KPV001 試験）、マイクロサンプリングの使用については、パーシャルバリデーションを行っている（英国エディンバラ、321010 試験）。

フルバリデーションでの定量範囲は、ラット血漿 20 µL で 0.02 ～ 25.0 µM の濃度範囲であった。分析単位内及び分析単位間の精度及び真度はそれぞれ 1.5% ～ 6.0%及び-0.8% ～ 12.0%であった。凍結融解安定性及び希釈妥当性は許容基準に一致した。ラット血漿中の-20°C における長期保存安定性は、血漿として 32 日間まで、希釈液で希釈した状態で 65 日間まで確認されている。

パーシャルバリデーションでは、同一の定量範囲を使用した。血漿量は 1.6 µL であった（水で 20 µL に希釈）。分析単位内及び分析単位間の精度及び真度は、それぞれ 3.2% ～ 12.5%及び 1.0% ～ 17.0%であった。オートサンプラー内での安定性は、4°C で 313 時間であった。

2.1.1.3. ウサギ血漿

ウサギ血漿中のブレンソカチブを定量する分析法をバリデートした（英国エディンバラ、322763 試験）。定量範囲は 0.0200 ～ 25.0 µM であった。分析単位内及び分析単位間、キャピラリーあり及びキャピラリーなし、4 種類の QC 試料について分析単位内の精度及び真度はそれぞれ 13.8%以下及び 14.5%以下、分析単位間の精度及び真度は 11.6%以下及び 9.0%以下であった。血漿試料の長期保存安定性は、-20°C で 46 日間であった。

2.1.1.4. イヌ血漿

イヌ血漿中のブレンソカチブを定量する薬物濃度分析法をバリデートした（英国エディンバラ、319588 試験）。この分析法は 0.0500 ～ 50.0 µM の定量範囲で、分析単位内及び分析単位間の精度及び真度はそれぞれ 1.0% ～ 4.8%及び-4.0% ～ 4.4%であった。短期保存安定性（ベンチトップ安定性を含む）、凍結融解安定性、標準溶液中の安定性、及び希釈の妥当性（20 倍）は許容基準内であった。イヌ血漿中の長期保存安定性は-20°C で 30 日間であった。

3. 吸収

3.1. ブレンソカチブの透過性及び排出輸送担体の基質となる可能性

ER20191540 試験

Biopharmaceutics Classification System（BCS）分類評価の一部として（試験番号 ER20191540、Module 2.6.5 [表 16.1A]）、ブレンソカチブの透過性を Caco-2 細胞単層で評価した。5 µM で apical 側から basolateral 側へのみかけの透過性（$P_{app, a-b}$）及び basolateral 側から apical 側へのみかけの透過性（$P_{app, b-a}$）を、加湿インキュベーターで 37°C、5% CO_2 の条件下で 120 分間培養して測定した。単層の完全性は、10 mM HEPES、15 mM グルコース（pH 7.4）及び 1%ウシ血清アルブミンを含む透過緩衝液を使用して透過終了時にルシファーイエローの透過性に基づいて評価した（P_{app} は 0.8×10^{-6} cm/s 以下）。

平均 $P_{app, a-b}$ と平均 $P_{app, b-a}$ はそれぞれ 7.17×10^{-6} cm/s と 23.9×10^{-6} cm/s であり、efflux ratio は 3.35 であった。透過性データは、ブレンソカチブが透過性の高い薬剤であり排出輸送担体の基質と考えられることを示す。

BJAA-0002-DV-PB 試験

BJAA-0002-DV-PB 試験では（Module 2.6.5 [表 16.1A]）では、ブレンソカチブの Caco-2 単層透過性を、Pgp 阻害剤であるベラパミル（25 µM）又はイトラコナゾール（10 µM）の存在下と非存在下で評価した。ブレンソカチブ（10 µM）をドナーチャンバーに添加し、輸送緩衝液（ハンクス平衡塩溶液、炭酸水素ナトリウムで改変したがフェノールレッド指示薬染色なし）中で 37°C、120 分間培養した。25 µM ベラパミルと 10 µM イトラコナゾールの存在下及び非存在下でジゴキシン（10 µM）を排出対照として使用し、10 µM ラニチジン（低透過性）及び 10 µM ワルファリン（高透過性）を透過性対照として使用した。

$P_{app, a-b}$ 及び efflux ratio は、Pgp 阻害剤非存在下で 9.03×10^{-6} cm/s と 3.86、ベラパミル存在下でそれぞれ 13.7×10^{-6} cm/s と 1.78、イトラコナゾール存在下でそれぞれ 12.9×10^{-6} cm/s と 2.38 であった。対照から得たデータは予想どおりの結果を示した。

透過性データは、ブレンソカチブの透過性が高いことを示す。Pgp 阻害剤がブレンソカチブ排出透過性に及ぼす作用は、ブレンソカチブが Pgp の基質であることを示唆する。

Insmed-01 試験

Insmed-01 試験では、排出データはブレンソカチブが Pgp 及び BCRP の基質であることが示唆された。この試験の詳細は 7.4.1 項で考察する。

3.2. 単回投与後の薬物動態

マウス（経口のみ）、ラット、イヌにブレンソカチブを単回 IV 投与及び単回経口投与した PK 試験を行った。PK の特性は動物種間で同様であり、クリアランスは低く、分布量はいずれの動物種でも高かった。またラットとイヌでは経口バイオアベイラビリティも高かった（それぞれ

75%と 92%）。消失 $t_{1/2}$ はマウスで 2.8 ～ 6.7 時間、ラットで約 5 時間、イヌで 14 ～ 18 時間であった。

3.2.1. マウスにおける薬物動態

雌の BALB/c マウスにブレンソカチブを単回経口投与し、薬物動態を評価した（報告書番号 RES-0134、Module 2.6.5 [表 3A]）。マウスに溶媒（酒石酸を含む水、pH 3.0 に調節）、又はブレンソカチブ 100、200 又は 400 mg/kg（各群それぞれ 5 匹）を強制経口投与し、PK 検体を投与後 24 時間にわたり採取した。

ブレンソカチブ 100、200 又は 400 mg/kg を経口投与したとき、急速に吸収され、T_{max} は投与から 1～2 時間後であった（表 2）。曝露は 100 mg/kg ～ 200 mg/kg で用量比例的に増加したが、200 ～ 400 mg/kg では用量比例より少なかった。経口投与後の消失 $t_{1/2}$ は 100 mg/kg 群及び 200 mg/kg 群では同様であったが（2.8 ～ 2.9 時間）、400 mg/kg 群では 6.7 時間と長くなった。

表 2: ブレンソカチブを雌 BALB/c マウスに単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	100 mg/kg	200 mg/kg	400 mg/kg
C_{max} (µM)	55.3	103	106
T_{max} (h)	1.0	1.0	2.0
$t_{1/2}$ (h)	2.8	2.9	6.7
V_d/F (L/kg)	1.94	1.85	6.46
CL/F (mL/min/kg)	8.00	7.45	11.1
AUC_{last} (h*µM)	494	1060	1330
AUC_{∞} (h*µM)	495	1060	1430

PK parameters calculated using mean plasma concentration data.
Source: Report No. RES-0134 Table 1. Data are converted to molar concentrations based on MW of 420.5.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{∞} = area under the concentration curve from 0 to infinity; CL/F = apparent total clearance of drug from plasma after extravascular administration; C_{max} = maximum observed concentration; Tmax = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_d/F = apparent volume of distribution after extravascular administration

3.2.2. ラットにおける薬物動態と経口バイオアベイラビリティ

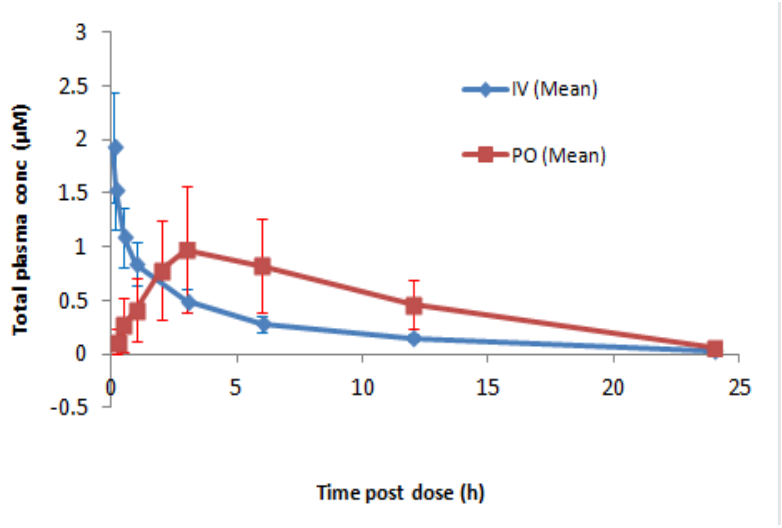
雄の Han Wistar ラットにブレンソカチブを単回静脈内投与又は単回経口投与し、薬物動態を評価した（報告書番号 RITA.000-497-676、Module 2.6.5 [表 3A]）。投与量は静脈内投与で 1 mg/kg、経口投与で 2.5 mg/kg で（各投与経路でそれぞれ 5 匹）、PK 検体は投与後 24 時間にわたり採取した。IV 投与用の溶媒は 5% DMSO/95% captisol（30% w/v を含む水）、経口投与用の溶媒は 0.5% HPMC 及び 0.1%ポリソルベートを含む水であった。

血漿中平均ブレンソカチブ濃度のプロファイルを図 1 に示し、PK パラメータを表 3 に要約する。

1 mg/kg を静脈内投与したとき、ブレンソカチブは血漿中からは 5.19 時間の $t_{1/2}$ で消失し、全身クリアランス（CL）は 6.52 mL/min/kg、定常状態における分布容積（V_{ss}）は 2.46 L/kg であっ

た。2.5 mg/kg を経口投与したとき、ブレンソカチブは中程度の速度で吸収され、T_{max} は投与後 3 ～ 6 時間であり、吸収率は高く経口バイオアベイラビリティは 75.3%であった。経口投与後の消失 $t_{1/2}$ は 4.9 時間で静脈内投与後と同様であり、消失は吸収速度で制限されないことが示された。

図 1: 雄の Han Wistar ラットに 1 mg/kg を静脈内投与したとき又は 2.5 mg/kg を経口投与したときの平均血漿中濃度



Source: Report No.RITA.000-497-676 [Figure 1].

表 3: 雄の Han Wistar ラットに単回 IV 投与又は単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	IV (1 mg/kg)		PO (2.5 mg/kg)	
	Mean	SD	Mean	SD
C_{max}/C_0 (µM)	2.43	0.744	0.989	0.560
T_{max} (h)	0.0833	NA	3 to 6	NA
$t_{1/2}$ (h)	5.19	0.485	4.92	0.201
V_{ss} (L/kg)	2.46	0.513	NA	NA
CL (mL/min/kg)	6.52	1.52	NA	NA
AUC_{last} (h*µM)	6.13	1.43	11.5	5.78
AUC_{∞} (h*µM)	6.37	1.54	12.0	6.00
F (%)	NA	NA	75.3	35.6

Source: Report No.RITA.000-497-676 [Table 1].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{∞} = area under the concentration curve from time 0 to infinity; CL = total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; NA = Not applicable; PO = orally administered; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

3.2.3. イヌにおける薬物動態及び経口バイオアベイラビリティ

ビーグル犬にブレンソカチブ 1 mg/kg を単回静脈内投与（2 匹）又は 2 mg/kg を単回経口投与（2 匹）し、PK 検体を投与後 24 時間にわたり採取して薬物動態を評価した（報告書番号 RITA.000-497-675、Module 2.6.5 [表 3A]）。IV 投与用の溶媒は 5% DMSO/95%クレプトース（28% w/v を含む水）、経口投与用の溶媒は、0.5% HPMC 及び 0.1%ポリソルベートを含む水であった。

1 mg/kg を静脈内投与したとき、ブレンソカチブは血漿中から 17.8 時間の $t_{1/2}$ で消失し、CL は 7.64 mL/min/kg、V_{ss} は 11.3 L/kg であった（表 4）。2 mg/kg を経口投与したとき、ブレンソカチブの吸収率は高く、T_{max} は投与から 3 時間後、経口バイオアベイラビリティは 92.1%であった（表 4）。経口投与後の消失 $t_{1/2}$ は 14.5 時間で、静脈内投与したときと同様であった。

表 4: 雄のビーグル犬に単回静脈内投与又は単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	**IV**	**PO**
Dose (mg/kg)	1	2
C_{max}/C_0 (µM)	3.29	0.455
T_{max} (h)	0.0333	3
$t_{1/2}$ (h)	17.8	14.5
V_{ss} (L/kg)	11.3	NA
CL (mL/min/kg)	7.64	NA
AUC_{last} (h*µM)	5.23	9.07
AUC_{∞} (h*µM)	3.32	6.11
F (%)	NA	92.1

Source: Report No. RITA.000-497-675 [Table 1].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{∞} = area under the concentration curve from time 0 to infinity; CL = total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; NA = Not applicable; PO = orally administered; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

3.3. 反復投与後の薬物動態及びトキシコキネティクス

ブレンソカチブの薬物動態及びトキシコキネティクス（TK）をマウス、ラット、雌ウサギ及びイヌで評価した。試験間で一貫性を維持するために、本項では曝露の主要パラメータとして AUC_{last} を使用する。AUC_{last} はほとんどの場合 $AUC_{0\text{-}24}$ に相当する。野生型 rasH2 マウスに単回投与及び反復投与したとき、試験で使用した用量範囲ではブレンソカチブの曝露量は用量とともに増加した。曝露量にはわずかな性差がみられ、蓄積は 2 倍未満であった。Han Wistar ラットに投与したとき曝露量は用量依存的に増加し、一部の試験でわずかな（2 倍未満）の性差がみられた。ラットにおける蓄積は一般に 2 倍未満と少なかった。ウサギに投与したとき曝露量は用量比例的に増加し、蓄積は認められなかった。イヌに投与したときの曝露量は 14 日間毒性試験では用量比例よりも少なかったが（最高用量は 300 mg/kg）、1 箇月間、6 箇月間及び 9 箇月間毒性試

験では用量比例性がみられた（最高用量は 75 mg/kg）。TK に性差は認められなかった。反復投与後の蓄積は 2 倍未満であった。

3.3.1. マウスにおける薬物動態及びトキシコキネティクス

3.3.1.1. 雌の BALB/c マウスを使用した 7 日間反復投与試験

雌の BALB/c マウスにブレンソカチブを 1 日 1 回 7 日間にわたり経口投与し、薬物動態を評価した（報告書番号 RES-0136、Module 2.6.5 [表 4A]）。マウスに溶媒（酒石酸を含む水、pH 3.0 に調節）、又は、ブレンソカチブ 60、100、200 mg/kg（各群それぞれ 5 匹）を強制経口投与し、PK 検体を投与後 24 時間にわたり採取した。

60、100 又は 200 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間にわたり経口投与すると、ブレンソカチブは急速に吸収され、T_{max} は投与から 0.5 ～ 2 時間後であった（表 5）。曝露量は試験で評価した用量範囲全体で用量依存的に増加した。反復経口投与後の消失 $t_{1/2}$ は群間で同様であり、2.9 ～ 3.9 時間の範囲であった。V_d/F 及び CL/F などの他のパラメータも投与群間で同様であった。

表 5: 雌の BALB/c マウスに反復経口投与したとき（Day 7）の薬物動態パラメータ

Parameter	**60 mg/kg**	**100 mg/kg**	**200 mg/kg**
C_{max} (µM)	48.9	80.1	155
T_{max} (h)	2.0	0.5	1.0
$t_{1/2}$ (h)	2.9	3.1	3.9
V_d/F (L/kg)	1.67	1.62	1.85
CL/F (mL/min/kg)	6.72	6.08	5.45
AUC_{last} (h*µM)	353	649	1430

Note: PK parameters calculated using mean plasma concentration data.
Source: Report No. RES-0136 [Table 1]. Data are converted to molar concentrations based on MW of 420.5
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; CL/F = apparent total clearance of drug from plasma after extravascular administration; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; PO = orally administered; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_d/F = apparent volume of distribution at terminal phase after extravascular administration.

3.3.1.2. 野生型 rasH2 マウスを使用した 7 日間反復投与試験

RTG-22-060 試験では（Module 2.6.5 [表 4B]）、野生型 rasH2（CByB6F1Tg(-HRAS)2Jic 野生型）マウス 4 群に、ブレンソカチブ 100、200、400 又は 1000 mg/kg/day を 1 日 1 回投与した。動物数は、第 1 群 ～ 第 3 群では 1 群に雄と雌それぞれ 6 匹、第 4 群では雄と雌それぞれ 7 匹とし、ブレンソカチブは酒石酸を含む水で処方し pH 3 に調節した。血液検体は Day 1 及び Day 7 に 24 時間にわたり所定の時点で採取し、血漿中ブレンソカチブ濃度は LC-MS/MS［定量下限（LLOQ）：0.119 µM］で測定した。1000 mg/kg/day の高用量は忍容性が不良で最大耐量（MTD）を超えていたため、この群の試験は Day 5 に早期終了した。

ブレンソカチブ曝露量は、Day 1 には 100 ～ 1000 mg/kg、7 日間の反復経口投与後 100 ～ 400 mg/kg/day の用量範囲で、用量とともに増加した（表 6）。ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC_{last} は、Day 1 でも Day 7 でも全般にほぼ用量比例的に増加するか又は用量比例よりも少なく増加した。rasH2 マウスに 100 及び 200 mg/kg/day を投与したときの消失半減期は約 3 ～ 6 時間であった。C_{max} 及び AUC_{last} に基づいた曝露量は、試験で評価した用量全体で雌のほうが雄よりも多く、概ね 2 倍未満であった。ブレンソカチブ曝露量の蓄積はわずかだった（2 倍未満）。

表 6: rasH2 マウスに単回経口投与及び反復経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Parameter	Day 1			Day 7		
		Male	Female	M + F	Male	Female	M + F
100 (Group 1)	C_{max} (µM)	45.7	74.4	54.0	58.0	64.7	61.4
	T_{max} (h)	ND	ND	0.50	ND	ND	0.50
	AUC_{last} (µM*h)	285	447	366	402	547	476
200 (Group 2)	C_{max} (µM)	63.0	127	93.9	139	146	142
	T_{max} (h)	ND	ND	1.00	ND	ND	2.00
	AUC_{last} (µM*h)	652	1270	887	830	1390	1170
400 (Group 3)	C_{max} (µM)	106	126	116	144	276	198
	T_{max} (h)	ND	ND	2.00	ND	ND	1.00
	AUC_{last} (µM*h)	723	2590	1710	1600	3570	2590
1000 (Group 4)	C_{max} (µM)	204	212	205	ND	ND	ND
	T_{max} (h)	ND	ND	2.00	ND	ND	ND
	AUC_{last} (µM*h)	2500	2970	2730	ND	ND	ND

Source: Study No. RTG-22-060 [Table 1A, Table 1B, Table 2A and Table 2B].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; ND = not determined; PO = orally administered; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

3.3.1.3. 野生型 rasH2 マウスを使用した 28 日間反復投与試験

8003479 試験では（GLP、Module 2.6.5 [表 4C]）、野生型 rasH2 マウス 4 群にブレンソカチブ 50、100 及び 200 mg/kg/day（酒石酸を含む水、pH 3 ～ 4 に調節）を 1 日 1 回投与した。動物数は第 1 群（溶媒対照群。溶媒は酒石酸を含む水で pH 3 ～ 4 に調節）では雄と雌それぞれ 3 匹、第 2 群 ～ 第 4 群では各群で雄と雌それぞれ 6 匹とした。血液検体は Day 1 と Day 28 に 24 時間にわたり所定の時点で採取し、血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.05 µM）で測定した。

50、100 及び 200 mg/kg を経口投与したときのブレンソカチブの T_{max} は、Day 1 は投与から 0.5 時間又は 1 時間後、Day 28 は 0.5 時間、1 時間又は 2 時間後であった（表 7）。C_{max} 及び AUC_{last} は、50 ～ 100 mg/kg/day の投与では Day 1 でも 28 でもほぼ用量比例的に増加したが、100 ～ 200 mg/kg/day の投与では Day 1 でも Day 28 でも増加は用量比例未満であった（表 7）。C_{max} 及び AUC_{last} に基づいたブレンソカチブの曝露量は、試験で評価した用量全体で雌のほうが雄よりも多く、全般に 2 倍未満であった。28 日間にわたり反復投与した後の AUC_{last} に基づいた蓄積はそれほど大きくなかった（1.48 ～ 2.39 倍）。

表 7: RasH2 マウスに単回経口投与したとき（Day 1）及び反復経口投与したとき（Day 28）のトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Parameter	Day 1			Day 28		
		Male	Female	M + F	Male	Female	M + F
50	C_{max} (µM)	43.1	50.1	46.6	73.7	95.1	81.0
	T_{max} (h)	0.5	0.5	0.5	1.0	2.0	1.0
	AUC_{last} (µM*h)	215	441	328	516	1050	784
100	C_{max} (µM)	104	112	94.1	142	151	140
	T_{max} (h)	0.5	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0
	AUC_{last} (µM*h)	603	867	738	1270	1670	1470
200	C_{max} (µM)	127	126	125	151	176	163
	T_{max} (h)	0.5	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0
	AUC_{last} (µM*h)	1230	1120	1170	1820	2490	2160

Source: Study 8003479 report [Table 10].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

3.3.1.4. マウスを使用した 6 箇月間がん原性試験

20354490 試験では（GLP、Module 2.6.5 [表 4D]）、ヘミ接合性 rasH2 マウス 5 群にブレンソカチブ（酒石酸を含む水で処方、pH 3.0 に調節）5、15 及び 50 mg/kg/day を 1 日 1 回投与した。動物数は対照第 1 群（酒石酸を含む水、pH 3.0 に調節）及び対照第 2 群（水）は各群に雄と雌それぞれ 3 匹、第 3 群 ～ 第 5 群は各群に雄と雌それぞれ 8 匹とした。血液検体は Day 1 及び Day 182 に 24 時間にわたり所定の時点で採取し、血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.05 µM）で測定した。

5、15、50 mg/kg の経口投与後のブレンソカチブの T_{max} は、Day 1 と Day 128 でそれぞれ 6 時間後又は 24 時間後であった（表 8）。全身曝露量は性別に依存すると考えられ、雌でみられた曝露量は一貫して雄よりも高かった（1.23 ～ 3.44 倍）。曝露量（AUC_{last}）は、Day 1 にはほぼ用量比例的、Day 182 には概ね用量比例より大きく増加した。182 日間にわたり反復投与した後の蓄積はそれほど大きくなかった（AUC_{last} に基づき 1.01 ～ 3.48 倍）。

表 8: ヘミ接合性 RasH2 マウスに単回経口投与したとき（Day 1）及び反復経口投与したとき（Day 182）のトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Parameter	Day 1		Day 182	
		Male	Female	Male	Female
5	C_{max} (µM)	2.60	3.69	2.63	4.14
	T_{max} (h)	1	2	2	2
	AUC_{last} (µM*h)	7.54	14.8	10.1	34.9
15	C_{max} (µM)	7.25	10.9	15.1	23.5
	T_{max} (h)	1.18	2	1.15	2
	AUC_{last} (µM*h)	23.0	74.7	79.8	173
50	C_{max} (µM)	26.0	48.9	56.1	68.9
	T_{max} (h)	1.11	0.5	1.16	0.5
	AUC_{last} (µM*h)	135	286	297	708

Source: Study 20354490 report [Appendix 10 Table 1].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration;
C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

3.3.2. ラットにおけるトキシコキネティクス

3.3.2.1. ラットを使用した MTD 評価及び 28 日間反復投与毒性試験

ラットを使用した MTD 評価及び 28 日間毒性試験（525710 試験、Module 2.6.5 [表 4E]）は、MTD 評価期間（ブレンソカチブ 20、200、1000 mg/kg を単回経口投与、及び 400 mg/kg 1 日 1 回を 5 日間投与）及び 28 日間の反復投与期間（0、5、50 及び 200 mg/kg を 1 日 1 回投与）の 2 期間構成で行われた。ブレンソカチブは酒石酸を含む水で処方した。トキシコキネティクス評価用血液検体は、Day 1 及び Day 5 の投与後（400 mg/kg 群のみ）、及び Day 28 の投与後（5 mg/kg 群及び 50 mg/kg 群のみ）に 1 投与群の雄と雌それぞれ 3 ～ 6 匹から採取した。200 mg/kg 群は試験を Day 9 に早期終了したため、Day 28 の TK 検体は採取しなかった。

血漿中ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は、単回投与後及び反復投与後に用量の増加とともに増加した。T_{max} は投与から 1 ～ 8 時間後であった。20、200 及び 1000 mg/kg を単回投与した後の平均 C_{max}（雄と雌）は、25.9 µM、118 µM 及び 200 µM、AUC_{last} は 246 µM*h、2320 µM*h 及び 3950 µM*h であった。本試験の第 2 期から得た曝露データ、及び第 1 期で 400 mg を投与したときの曝露データを表 9 に示す。定常状態（Day 28）での蓄積は 3 倍未満であり（AUC に基づく）、有意な性差は認められなかった。

表 9: 雄と雌のラットに 1 日 1 回反復経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Parameter (unit)	**5 mg/kg (5 M+ 5 F)**	**50 mg/kg (5 M+ 5 F)**	**400 mg/kg[a] (3M + 3 F)**
Day 1:			
T_{max} (h)	3 (1-5)	4 (1-8)	4 (3-24)
C_{max} (µM)	4.67 ± 2.55	63.7 ± 35.8	115 ± 55
AUC_{last} (µM*h)	45.9 ± 25.2	915 ± 572	2350 ± 1150
Day 5 or 28[b]:			
T_{max} (h)	1 (0.5-3)	3 (1-3)	1 (0.5-5)
C_{max} (µM)	15.1 ± 9.8	83.2 ± 45.5	173 ± 72
AUC_{last} (µM*h)	134 ± 85	1100 ± 629	3050 ± 1240

[a] The dose of 400 mg/kg/day was assessed in the MTD phase for 5 days.
[b] Day 28 data for 5 mg/kg and 50 mg/kg and Day 5 data for 400 mg/kg.
C_{max} and AUC_{last} data are presented as mean ± standard deviation, while T_{max} data are presented as median (range).
Source: Study 525710 report [Appendix F Table 4 and Table 5].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

3.3.2.2. ラットを使用した 1 箇月間反復投与毒性試験

ラットを使用した 1 箇月間毒性試験では（527409 試験、GLP、Module 2.6.5 [表 4F]）、雄と雌の Han Wistar ラット（1 群に雄と雌それぞれ 10 匹）にブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、3、15 及び 100 mg/kg/day を 1 日 1 回 28 日間強制経口投与した。血液検体は、Day 1 及び Day 28 の所定の時点で、各時点に 5 匹から採取した。血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（定量下限：0.02 µM）で分析した。

C_{max} 及び AUC_{last} は用量依存的であり、概ね用量比例よりも大きく増加した（表 10）。ブレンソカチブは溶媒対照動物では検出されなかった。曝露量にはわずかな性差があると考えられ、C_{max} 及び AUC_{last} は雌では雄に比べわずかに高かった（2 倍未満）。蓄積は概ね 1.5 倍未満とわずかであった（C_{max} 及び AUC に基づく）。

表 10: Han Wistar ラットに 1 日 1 回 28 日間にわたり経口（強制）投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Parameter	Day 1[a]			Day 28[a]		
		Male	Female	M + F	Male	Female	M + F
3	T_{max} (h)	5	3	3	3	3	3
	C_{max} (µM)	2.52	3.00	2.75	2.63	5.28	3.95
	AUC_{last} (µM*h)	26.8	23.3	25	30.3	42.7	36.6
15	T_{max} (h)	1	1	1	1	1	1
	C_{max} (µM)	28.8	25.2	27.0	25.8	28.8	27.3
	AUC_{last} (µM*h)	232	241	237	240	300	270
100	T_{max} (h)	5	3	3	5	3	3
	C_{max} (µM)	87	133	97.9	98.8	178	123
	AUC_{last} (µM*h)	1340	1690	1510	1640	2230	1920

[a] Data from composite TK data.
Source: Study 527409 report [Appendix F Table 4].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

3.3.2.3. ラットを使用した 6 箇月間反復投与毒性試験

ラットを使用した 6 箇月間経口投与毒性試験では（528313 試験、GLP、Module 2.6.5 [表 4G]）、雄と雌の Han Wistar ラットにブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、3、9 及び 50 mg/kg を 1 日 1 回強制経口投与した（各投与群に雄と雌それぞれ 15 匹）。トキシコキネティクス評価用血液検体は Day 182 の所定の時点で採取した（各時点で雄と雌それぞれ 5 匹）。血漿中ブレンソカチブ濃度は、バリデートされた LC-MS/MS（定量下限：0.02 µM）で定量した。

対照動物から得た検体ではブレンソカチブは検出されなかった。ブレンソカチブを投与した動物における平均濃度（±SD）-時間プロファイルを図 2 に示す。T_{max} は投与から 0.5～3 時間後であった。雄と雌の平均 C_{max} 及び AUC_{last}（M/F）は、3 mg/kg の投与では 4.76/4.56 µM 及び 45.2/51.3 µM*h、9 mg/kg の投与では 14.9/20.7 µM 及び 177/215 µM*h、50 mg/kg の投与では

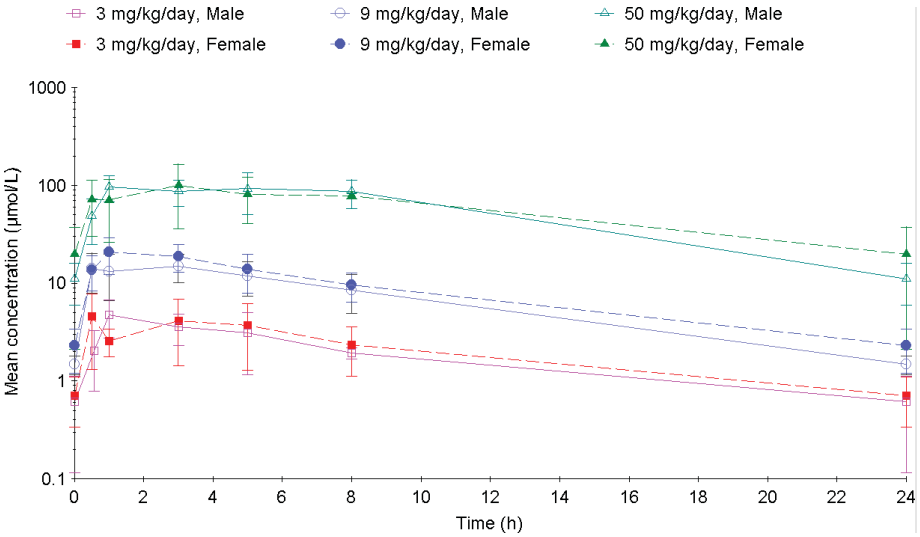
97.0/100 µM 及び 1460/1440 µM*h であった（表 11）。AUC_{last} の増加は用量依存的であり概ね用量比例よりも大きく増加したが、C_{max} の増加は用量比例的であった。終末相の $t_{1/2}$ は 5.9 ～ 8.9 時間であり、雄雌で用量範囲全体で概ね同等であった。ブレンソカチブの全身曝露量に性差は認められなかった。NOAEL（9 mg/kg/day）を投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} は（雄と雌合計）、17.8 µM（7.5 µg/mL）及び 196 µM*h（82.4 µg*h/mL）であった。

表 11: Han Wistar ラットに 1 日 1 回 6 箇月間にわたり経口（強制）投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Parameter	Day 182		
		Male	Female	M + F
3	T_{max} (h)	1.00	0.50	0.75 (0.50-1.00)
	C_{max} (µM)	4.76 (0.906)	4.56 (1.45)	4.66
	AUC_{last} (µM*h)	45.2 (5.43)	51.3 (9.25)	48.2
9	T_{max} (h)	3.00	1.00	2.00 (1.00-3.00)
	C_{max} (µM)	14.9 (2.15)	20.7 (4.14)	17.8
	AUC_{last} (µM*h)	177 (24.3)	215 (25.7)	196
50	T_{max} (h)	1.00	3.00	2.00 (1.00-3.00)
	C_{max} (µM)	97.0 (13.0)	100 (28.9)	98.7
	AUC_{last} (µM*h)	1460 (177)	1440 (171)	1450

Data are presented as Mean (SE) except for T_{max} where data are presented as Median (range).
Source: Study No. 528313 [Table 1 and Appendix F Table 4].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration;
C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

図 2: 雄と雌の Han Wistar ラットに 1 日 1 回 6 箇月間にわたり経口投与したときの平均濃度（±SD）プロファイル



Source: Study No. 528313 [Appendix F Figure 1].

3.3.2.4. ラットを使用した 2 年間のがん原性試験

ラットを使用した 2 年間の経口投与がん原性試験では（8002910 試験、GLP、Module 2.6.5 [表 4H]）、雄と雌の Han Wistar ラットにブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、3、10 及び 30 mg/kg を 1 日 1 回強制経口投与した。動物数は各投与群で雄と雌それぞれ 18 匹とした。トキシコキネティクス評価用の血液検体は、Day 182 の所定の時点で採取した（各時点で雄と雌それぞれ 3 匹）。血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.02 µM）で定量した。

対照動物から得た検体ではブレンソカチブは検出されなかった。T_{max} は投与から 1 ～ 5 時間後であった。雄と雌のラットで Day 1 及び Day 182 にみられた C_{max} 及び AUC_{last} を表 12 に示す。曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）はほぼ用量比例的に増加した。全身曝露量にはわずかな性差がみられ、雌は雄に比べわずかに多かった。反復投与による蓄積が AUC にみられ、概ね 2 未満 ～ 3.5 倍であった。

表 12: Han Wistar ラットに 1 日 1 回経口（強制）投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Parameter	Day 1[a]		Day 182[a]	
		Male	Female	Male	Female
3	T_{max} (h)	3	3	5	1
	C_{max} (µM)	1.12	1.48	2.49	3.61
	AUC_{last} (µM*h)	10.7	18.7	36.3	49.2
10	T_{max} (h)	5	3	5	5
	C_{max} (µM)	3.98	9.44	13.0	20.6
	AUC_{last} (µM*h)	34.5	96.0	120	236
30	T_{max} (h)	1	5	1	1
	C_{max} (µM)	18.9	32.1	45.3	68.6
	AUC_{last} (µM*h)	169	329	428	649

[a] Data from composite TK data.
Source: Study No. 8002910 [Appendix 12 Table 4].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration;
C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

3.3.2.5. 妊娠ラットを使用した胚・胎児発生に関する用量範囲設定試験

497631 試験では（GLP、Module 2.6.5 [表 7B]）、Han Wistar ラットの交配が確認された雌 4 群に、ブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、3、9、50 又は 100 mg/kg/day を 1 日 1 回、妊娠 6～16 日目まで経口強制投与した。3 mg/kg 群の動物には、妊娠 6 ～ 11 日目に 3 mg/kg/day、妊娠 12 ～ 16 日目に約 4.5 mg/kg/day を投与した。これは、規格処方の分析では予想値よりも 50%高い結果が得られたためである。トキシコキネティクス評価用血液検体（各群から 3 検体）は、妊娠 16 日目の投与から 0.5、1、3、5、8 及び 24 時間後に採取し、血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.02 µM）で分析した。

トキシコキネティクスパラメータを表 13 に要約する。妊娠ラットにブレンソカチブを投与したときの C_{max} 及び AUC は用量依存的であった。T_{max} は投与から 3 ～ 5 時間後で、消失 $t_{1/2}$ はすべての用量で同様であった。溶媒対照群ではブレンソカチブは検出されなかった。

表 13: 妊娠ラットに 1 日 1 回経口投与したとき、妊娠 16 日目のトキシコキネティクスパラメータ

Dose Level (mg/kg/day)	n	T_{max} (h)	C_{max} (µM)	AUC_{last} (µM*h)	$t_{1/2}$ (h)
3/4.5	3	3	3.68 (2.32)	40.1 (26.5)	6.10 (0.95)
9	3	3	9.77 (3.33)	83.4 (16.0)	5.42
50	3	3	82.8 (21.8)	1010 (222)	5.84 (1.11)
100	3	5	84.4 (58.0)	1240 (836)	7.66 (1.2)

C_{max}, AUC_{last} and half-life data are presented as mean (standard deviation).
Source: Study No. 497631 [Appendix E Table 4].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

3.3.2.6. 雌ラットを使用した受胎能及び胚・胎児発生試験

497825 試験では（GLP、Module 2.6.5 [表 7B]）、雌の Han Wistar ラットにブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、3、20、又は 100 mg/kg/day を 1 日 1 回、交配のためのペアリングの 2 週間前から妊娠 16 日目まで強制経口投与した。妊娠 16 日目に 0、3 及び 20 mg/kg/day を投与したラット（各群 3 匹）からトキシコキネティクス検体を採取し、血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.02 µM）で定量した。100 mg/kg/day 用量の TK は予備試験で評価されているため、本試験では行わなかった。

ブレンソカチブを投与したラットでは、T_{max} の中央値は両用量で 3 時間であった。平均 C_{max} は 3 mg/kg/day の投与で 2.73 µM、20 mg/kg/day の投与で 29.3 µM（表 14）、平均 AUC_{last} はそれぞれ 28.7 µM*h と 403 µM*h であった。平均消失 $t_{1/2}$ は 6.2 ～ 6.5 時間であった。母動物に対する毒性の NOAEL 及び胚・胎児発生に対する毒性の NOAEL は 3 mg/kg/day と判断された。

表 14: 妊娠ラットに 1 日 1 回 2 週間にわたり経口投与したとき、妊娠 16 日目のトキシコキネティクスパラメータ

Dose level (mg/kg/day)	n	T_{max} (h)	C_{max} (µM)	AUC_{last} (µM*h)
3	3	3.00 (3.00)	2.73 (0.670)	28.7 (4.00)
20	3	3.00 (0.50-3.00)	29.3 (18.8)	403 (273)

C_{max} and AUC_{last} data are presented as mean (standard deviation), while T_{max} data are presented as median (range).
Source: Study No. 497825 [Table 1].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration;
C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

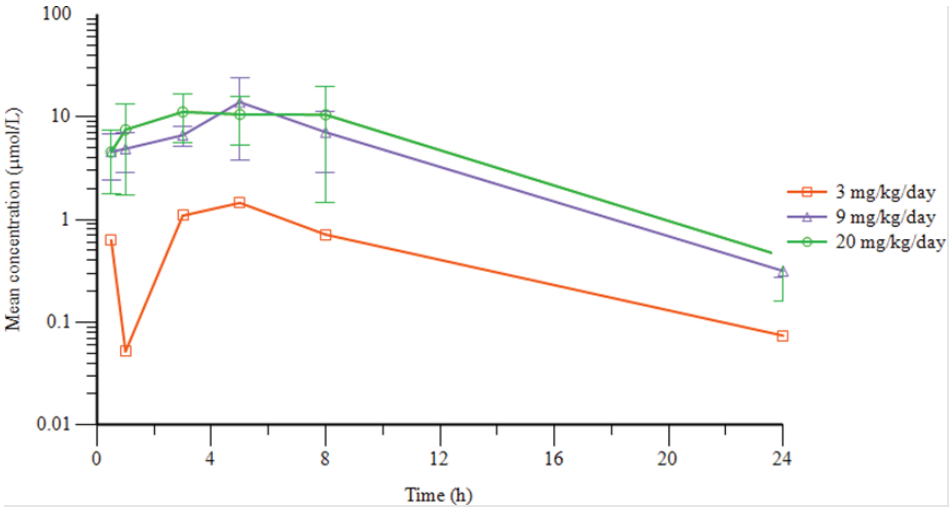
3.3.2.7. ラットを使用した出生前及び出生後の発生試験

00335001 試験では（GLP、Module 2.6.5 [表 7C]）、雌の Han Wistar ラット（F_0 雌）4 群に、ブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、3、9 又は 20 mg/kg/day を 1 日 1 回、妊娠 6 日目 ～授乳 20 日目まで強制経口投与した。トキシコキネティクス評価用血液検体は、妊娠 6 日目（各群 4 匹）の投与から 0.5、1、3、5、8 及び 24 時間後、並びに授乳／出生後（PND）4 日目の投与から 3 時間後に、母動物及び仔（いずれも各用量でそれぞれ 4 匹）から採取した。血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.02 µM）で定量した。

妊娠ラットにおける平均血漿中ブレンソカチブ濃度-時間プロファイルを図 3、TK パラメータを表 15、及び授乳 4 日目／PND4 日目のブレンソカチブの平均濃度（±SD）を表 16 に示す。ブレンソカチブを妊娠ラットに単回経口投与したとき、曝露量は用量依存的であった。授乳／PND4 日目の投与から 3 時間後に授乳ラットと仔でみられた血漿中ブレンソカチブ濃度は用量依存的であり、母動物における濃度勾配は仔における濃度の 18～46 倍（平均約 28 倍）であった。

NOAEL（20 mg/kg/day）を投与したとき、妊娠 6 日目の AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 163 µM•h 及び 14.1 µM であった。

図 3: 雌ラットに妊娠 6 日目に単回経口投与したときの平均血漿中濃度（±SD）



Source: Study No. 00335001 [Appendix 8 Figure 1].

表 15: 妊娠 Han Wistar ラットに妊娠 6 日目に単回経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg/day)	**n**	**T_{max} (h)**	**C_{max} (µM)**	**AUC_{last} (µM*h)**	**$t_{1/2}$ (h)**
3	4	5	1.45 ± 1.73	12.9 ± 18.8	NA
9	4	4	14.4 ± 9.5	101 ± 49	4.48
20	4	5	14.1 ± 7.9	163 ± 105	4.04

C_{max}, AUC_{last} and half-life data are presented as mean ± standard deviation, while T_{max} data are presented as median.
Source: Study No. 00335001 [Appendix 8 Table 5].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration;
C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

表 16: 授乳 4 日目に母動物に経口投与したとき、3 時間後の母動物及び仔（出生／授乳後 4 日目）における血漿中ブレンソカチブ濃度（µM）

Dose (mg/kg)	**Dam (n = 4/dose)**	**Male Pups (n = 4/dose)**	**Female Pups (n = 3-4/dose)**
3	1.54 ± 1.36	0.0626 ± 0.0803	0.0625 ± 0.0542
9	8.44 ± 2.80	0.459 ± 0.230	0.269 ± 0.187
20	17.4 ± 6.6	0.800 ± 0.401	0.376 ± 0.266

Data are presented as mean ± standard deviation.
Source: Study No. 00335001 [Appendix 8 Table 2, Table 3, and Table 4].

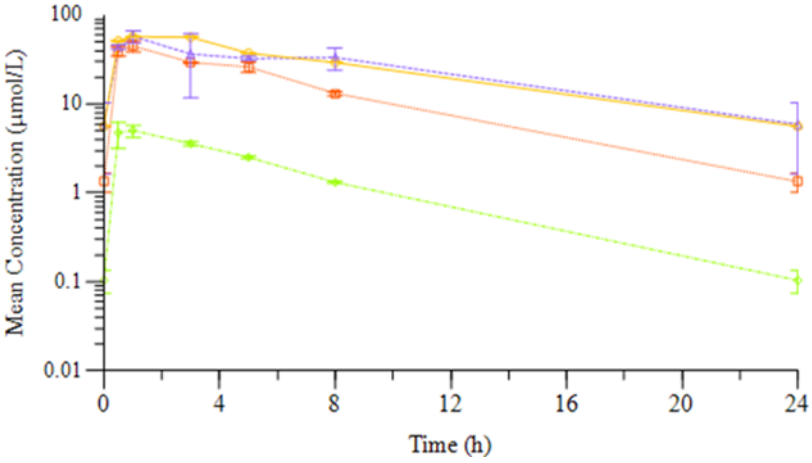
3.3.3. ウサギにおけるトキシコキネティクス

3.3.3.1. 非妊娠ウサギを使用した用量範囲設定試験

497610 試験では（Module 2.6.5 [表 7D]）、ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギ 5 群（各群にそれぞれ雌 2 匹）に、ブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、15、100、150 又は 200 mg/kg/day を 1 日 1 回、Day 1 ～ Day 13 まで経口投与した。血液検体は Day 1 及び Day 13 の 24 時間にわたり所定の時点で採取し、血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.02 µM）で定量した。

血漿中ブレンソカチブ濃度プロファイルを図 4、TK パラメータ平均値を表 17 に示す。投与したブレンソカチブは迅速に吸収され、C_{max} と AUC は用量比例的で、消失 $t_{1/2}$ は 3.9 ～ 8.9 時間であった。蓄積は観察されなかった。

図 4: 雌ウサギに 1 日 1 回経口投与したときの平均血漿中濃度（Day 13）



Source: Study No. 497610 [Appendix E Figure 2].

表 17: 雌ウサギ（非妊娠）に 1 日 1 回経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Parameter (unit)	15 mg/kg		100 mg/kg		150 mg/kg		200 mg/kg	
	Day 1	Day 13	Day 1	Day 13	Day 1	Day 13	Day 1	Day 13
T_{max} (h)	0.75	0.75	1	1	1	2	0.5	1
C_{max} (µM)	7.6	5.17	36.1	45	71	59.3	52.4	57.4
AUC_{last} (µM*h)	42.1	35.5	341	336	479	615	660	628
$t_{1/2}$ (h)	3.91	4.12	4.20	4.56	8.89	7.49	6.30	6.86

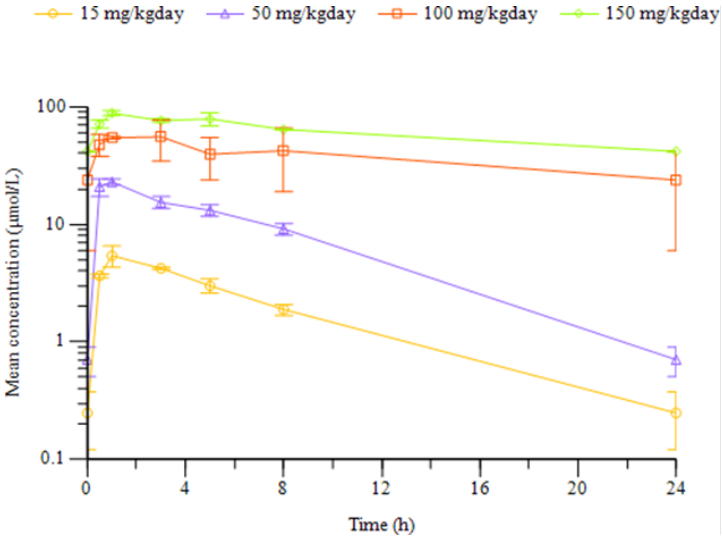
C_{max}, AUC_{last} and half-life data are presented as mean, while T_{max} data are presented as median.
Source: Study No. 497610 [Appendix E Table 4 and Table 5].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

3.3.3.2. ウサギを使用した用量範囲設定及び胚・胎児発生試験

497626 試験では（GLP、Module 2.6.5 [表 7D]）、雌の NZW ウサギにブレンソカチブ（酒石酸を含む水で処方）15、50、100 又は 150 mg/kg/day を 1 日 1 回、妊娠 7 ～ 19 日目まで経口投与した。TK 評価用血液検体を妊娠 19 日目に各投与群の 3 匹ずつから採取し、血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.02 µM）で定量した。150 mg/kg 投与群では一部の動物を早期に安楽死させたため、妊娠 19 日目に TK 評価用血液検体が得られた動物は 2 匹のみであった。

平均血漿中ブレンソカチブ濃度のプロファイル及び TK パラメータを図 5 及び表 18 にそれぞれ示す。妊娠ウサギに投与したブレンソカチブは迅速に吸収され、T_{max} は投与から 1 時間後であった。C_{max} 及び AUC は用量比例的であった。消失 $t_{1/2}$ は 4.4 ～ 6.6 時間であった。

図 5: 妊娠ウサギに 1 日 1 回経口投与したとき、妊娠 19 日目の平均血漿中濃度（±SD）



Source: Study No. 497626 report [Appendix F Figure 1].

表 18: 妊娠ウサギに 1 日 1 回経口投与したとき、妊娠 19 日目のトキシコキネティクスパラメータ

Parameters (unit)	**15 mg/kg (n = 3)**	**50 mg/kg (n = 3)**	**100 mg/kg (n = 3)**	**150 mg/kg (n = 2)**
T_{max} (h)	1	1	1	1
C_{max} (µM)	5.39 ± 1.11	23.0 ± 1.42	62.6 ± 14.1	88.2
AUC_{last} (µM*h)	44.4 ± 2.82	195 ± 16.0	899 ± 439	916
$t_{1/2}$ (h)	5.42 ± 1.53	4.44 ± 0.48	6.59	NC

C_{max}, AUC_{last} and half-life data are presented as mean ± standard deviation, while T_{max} data are presented as median.
Source: Study No. 497626 [Appendix F Table 4].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; NC = Not calculable; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

3.3.3.3. ウサギを使用した経口投与胚・胎児発生試験

497830 試験では（GLP、Module 2.6.5 [表 7D]）、雌の NZW ウサギにブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、5、15 又は 50 mg/kg/day を 1 日 1 回、妊娠 7 ～ 19 日目まで経口投与した。トキシコキネティクス評価用血液検体は 0 又は 5 mg/kg/day を投与した動物から（各群それぞれ 3 匹）、妊娠 19 日目の投与から 24 時間にわたり採取した。血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.02 µM）で定量した。15 mg/kg/day 及び 50 mg/kg/day の用量については 497626 試験で既にデータが得られているため、トキシコキネティクス評価は予定しなかった。

5 mg/kg/day を投与したときの T_{max} は 1 時間であった。C_{max}、AUC_{last} 及び消失 $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 1.93 µM、15.1 µM*h 及び 5.95 時間であった。ブレンソカチブは対照動物の血漿中では検出されなかった。母動物に対する NOAEL は 5 mg/kg/day、胚・胎児に対する NOAEL は 50 mg/kg/day と判断された。対応する C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 23.0 µM 及び 195 µM*h である。

3.3.4. イヌにおけるトキシコキネティクス

3.3.4.1. イヌを使用した MTD 評価及び 14 日間反復投与毒性試験

MTD 評価及び 14 日間毒性試験は（525726 試験、Module 2.6.5 [表 4I]）、MTD を評価する A 期と用量範囲を設定する B 期（DRF）の 2 期間構成で行われた。A 期では、雄と雌のビーグル犬 1 匹ずつにブレンソカチブ 100、300、600 及び 1000 mg/kg/day をそれぞれ Day 1、4、8 及び 11 に単回強制経口投与した。Day 14 ～ Day 16 には、600 mg/kg を 1 日 1 回経口投与した。DRF 期間では、雄と雌のイヌにブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、10、75 又は 300 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間にわたり投与した（各投与群に雄と雌それぞれ 1 匹）。トキシコキネティクス分析用検体は、MTD 評価期間では投与ごとに 24 時間にわたり採取し、DRF 期間では Day 1 及び Day 14 に 24 時間にわたり採取した。血漿中ブレンソカチブ濃度は LC-MS/MS（定量下限：0.005 µM）で定量した。

MTD 評価期間では、ブレンソカチブの全身曝露量は用量とともに増加したが、用量比例より少なく、T_{max} は投与から 3 ～ 8 時間後であった。DRF 期間では、C_{max} 及び AUC は用量とともに増加した（表 19）。Day 1 ～ Day 14 の薬物の蓄積は約 2 倍であった。ブレンソカチブの曝露量に性差は認められなかった。

表 19: 雄と雌のイヌに 1 日 1 回 14 日間にわたり経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Parameter (unit)	Day 1			Day 14		
		Male	Female	M + F	Male	Female	M + F
10	T_{max} (h)	3	3	3	3	1	2
	C_{max} (µM)	2.75	4.31	3.53	4.88	5.87	5.38
	AUC_{last} (µM*h)	40.3	60.7	50.5	78.9	81.6	80.2
75	T_{max} (h)	3	3	3	3	3	3
	C_{max} (µM)	8.33	10.7	9.49	36	31.7	33.9
	AUC_{last} (µM*h)	133	155	144	646	590	618
300	T_{max} (h)	3	3	3	1	3	2
	C_{max} (µM)	14.7	23.1	18.9	27.8	35	31.4
	AUC_{last} (µM*h)	232	353	293	570	576	573

Source: Study No. 525726 [Appendix F Figure 2].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration;
C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

3.3.4.2. イヌを使用した 1 箇月間反復投与毒性試験

ビーグル犬を使用した 1 箇月間毒性試験では（527414 試験、GLP、Module 2.6.5 [表 4J]）、雄と雌のイヌにブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、3、15 及び 75 mg/kg を 1 日 1 回、28 日間にわたり経口（強制）投与した（各用量で雄と雌それぞれ 3 匹、75 mg/kg 群は雄と雌それぞれ 6 匹）。トキシコキネティクス評価用血液検体は Day 1 と Day 28 に採取し、血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.05 µM）で定量した。

ブレンソカチブは対照動物の血漿中では検出されなかった。ブレンソカチブを投与した動物では T_{max} は投与から約 0.5 ～ 4 時間後であった。C_{max} 及び AUC は用量増加にほぼ比例して増加した（表 20）。定常状態（Day 28）での薬物蓄積は約 1.5 ～ 2 倍であった。C_{max} 及び AUC に有意な性差は認められなかった。

表 20: 雄と雌のビーグル犬に 1 日 1 回 28 日間にわたり経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Parameter[a] (unit)	Day 1			Day 28		
		Male	Female	M + F	Male	Female	M + F
3	T_{max} (h)	0.5 (0.5, 1)	1 (0.5, 1)	0.75 (0.5, 1)	1 (0.5, 1)	1 (1, 1)	1 (0.5, 1)
	C_{max} (µM)	1.18 ± 0.07	1.12 ± 0.11	1.15 ± 0.08	1.51 ± 0.08	1.46 ± 0.22	1.49 ± 0.15
	AUC_{last} (µM*h)	12.7 ± 1.62	13.7 ± 1.08	13.2 ± 1.34	19.6 ± 4.36	18.1 ± 3.8	18.8 ± 3.7
15	T_{max} (h)	0.5 (0.5, 1)	1 (0.5, 1)	0.75 (0.5, 1)	1 (0.5, 1)	3 (3, 3)	2 (0.5, 3)
	C_{max} (µM)	5.37 ± 0.73	7.16 ± 1.05	6.26 ± 1.27	10 ± 1.88	8.94 ± 1.42	9.49 ± 1.61
	AUC_{last} (µM*h)	71.6 ± 25.1	88.6 ± 20.1	80.1 ± 22.3	136 ± 2.4	141 ± 39.5	138 ± 25.2
75	T_{max} (h)	1 (0.5, 3)	1 (1, 3)	1 (0.5, 3)	2 (0.5, 5)	4 (0.5, 5)	3 (0.5, 5)
	C_{max} (µM)	14.7 ± 4.14	12.1 ± 6.15	13.4 ± 5.18	24.3 ± 3.6	24.7 ± 2.4	24.5 ± 2.9
	AUC_{last} (µM*h)	192 ± 87.6	187 ± 113	190 ± 96.3	458 ± 104	492 ± 43.7	475 ± 77.9

[a] Data expressed as Mean ± SD for C_{max} and AUC_{last} and median (range) for T_{max} from 3 to 6 dogs/sex/dose level.
Source: Study No. 527414 [Table 1].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration;
C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

3.3.4.3. イヌを使用した 6 箇月間反復投与毒性試験

6 箇月間毒性試験では（528329 試験、GLP、Module 2.6.5 [表 4K]）では、雄と雌のビーグル犬にブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、2、8 又は 50 mg/kg を 1 日 1 回、強制経口投与した。動物数は、低用量及び中用量群では各投与群に雄と雌それぞれ 4 匹、対照群と高用量群では雄と雌それぞれ 7 匹であった。トキシコキネティクス評価用血液検体は Day 28 には投与から 2 及び 24 時間後、Day 181 には投与から 0.5、1、3、5、8 及び 24 時間後に採取した（50 mg/kg 群を除く）。50 mg/kg 群では、歯の有害事象のため最終投与は Day 122 となり、投与終了前の TK 検体は採取しなかった。血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.05 µM）で定量した。

血漿中濃度は雄と雌で同等であった。Day 28 の平均血漿中ブレンソカチブ濃度は、2、8 及び 50 mg/kg を投与した雄と雌のイヌで投与から 2 時間後はそれぞれ 0.849、3.98 及び 21.6 µM、24 時間後はそれぞれ 0.171、0.864 及び 8.95 µM であった。Day 181 の TK パラメータの一覧を表 21 に示す。

ブレンソカチブの全身曝露量は、2 ～ 8 mg/kg/day の投与では Day 181 に用量比例的に増加したが、T_{max} 中央値は用量及び性別間で同等であった。ブレンソカチブの全身曝露量に性差は認められなかった。

表 21: 雄と雌のビーグル犬に 1 日 1 回 6 箇月間にわたり経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ（Day 181）

Dose (mg/kg)	Parameter[a] (unit)	Male	Female	M + F
2	T_{max} (h)	1 (1, 3)	1 (1, 3)	1 (0.5, 3)
	C_{max} (µM)	1 ± 0.1	0.895 ± 0.151	0.948 ± 0.146
	AUC_{last} (µM*h)	13.3 ± 1.96	12.1 ± 3.4	12.7 ± 2.7
8	T_{max} (h)	0.75 (0.5, 1)	1 (0.5, 3)	1 (0.5, 3)
	C_{max} (µM)	4.38 ± 0.68	5.47 ± 0.99	4.92 ± 4.9
	AUC_{last} (µM*h)	60.4 ± 9.9	74.7 ± 17.4	67.5 ± 15.2

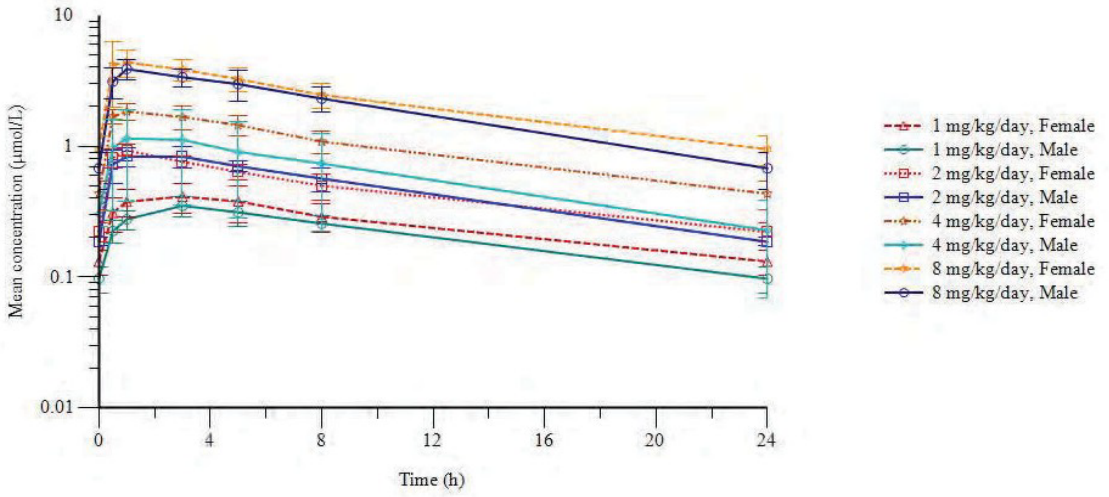
[a] Data expressed as Mean ± SD for C_{max} and AUC_{last} and median (range) for T_{max} from 4 dogs/sex/dose level.
Source: Study No. 528329 [Table 1 and Appendix F Table 1].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration;
C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

3.3.4.4.　　イヌを使用した 9 箇月間反復投与毒性試験

39 週間経口投与毒性試験では（505523 試験、GLP、Module 2.6.5 [表 4L]）、雄と雌のビーグル犬にブレンソカチブ 0（酒石酸を含む水）、1、2、4 及び 8 mg/kg を 1 日 1 回 273 日間にわたり経口（強制）投与した。動物数は 1、2 及び 4 mg/kg 群では各群に雄と雌それぞれ 4 匹、0 及び 8 mg/kg 群では各群に雄と雌それぞれ 10 匹であった。トキシコキネティクス評価用血液検体は Day 1 と Day 273 に採取し、血漿中ブレンソカチブ濃度はバリデートした LC-MS/MS（LLOQ：0.05 µM）で定量した。

ブレンソカチブの TK パラメータを表 22 に要約し、平均血漿中濃度（±SD）プロファイルを図 6 に示す。ブレンソカチブ曝露量は用量依存的で、定常状態での AUC は用量の増加とともに比例的に増加した。Day 1 と Day 273 を比較すると C_{max} は同等であったが、定常状態（Day 273）の AUC は Day 1 の AUC よりわずかに高かった（2 倍未満）。消失 $t_{1/2}$ は 8.06 ～ 10.3 時間であった。C_{max} と AUC について一貫した性差はみられなかった。NOAEL（8 mg/kg）を投与したとき定常状態での雄と雌の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は、4.3 µM（1.8 µg/mL）及び 51.4 µM*h（21.6 µg*h/mL）であった。

図 6:　　雄と雌のビーグル犬に 1 日 1 回 9 箇月間にわたり経口投与したときの平均濃度（±SD）プロファイル



Source: Study No. 505523 [Appendix 18 Figure 2].

表 22: 雄と雌のビーグル犬に 1 日 1 回 9 箇月間にわたり経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

Dose (mg/kg)	Parameter [a] (unit)	Day 1		Day 273	
		Male	Female	Male	Female
1	n	4	4	4	4
	T_{max} (h)	2	2	3	3 [c]
	C_{max} (µM)	0.262 ± 0.046	0.276 ± 0.073	0.354 ± 0.061	0.416 ± 0.107
	AUC_{last} (µM*h)	3.07 ± 1.13	3.12 ± 1.31	5.18 ± 0.74	6.23 ± 1.54
	AUC_{∞} (µM*h) [a]	4.55	NC	NR	NR
	$t_{1/2}$ (h) [a]	8.88	NC	10.3	NC
2	n	4	4	4	4
	T_{max} (h)	1	1	1	1
	C_{max} (µM)	0.952 ± 0.102	0.815 ± 0.101	0.862 ± 0.162	0.928 ± 0.095
	AUC_{last} (µM*h)	8.34 ± 0.83	8.38 ± 1.32	11.7 ± 1.85	11.2 ± 1.68
	AUC_{∞} (µM*h) [a]	10.1 ± 1.19	9.56 ± 0.99	NR	NR
	$t_{1/2}$ (h) [a]	9.52 ± 0.576	9.94 ± 0.58	9.62 ± 0.29	NC
4	n	4	4	4	4
	T_{max} (h)	1.75	1	1	1
	C_{max} (µM)	1.54 ± 0.231	1.67 ± 0.07	1.55 ± 0.12	1.85 ± 0.27
	AUC_{last} (µM*h)	15 ± 1.33	16.7 ± 1.49	20.4 ± 3.2	24 ± 4.48
	AUC_{∞} (µM*h) [a]	16.8	20 ± 2.27	NR	NR
	$t_{1/2}$ (h) [a]	8.25	9.36 ± 0.11	9.51 ± 0.24	9.76
8 [b]	n	10	10	10	10
	T_{max} (h)	1	1	1	1
	C_{max} (µM)	4.49 ± 0.87	3.96 ± 0.67	3.91 ± 0.65	4.7 ± 2.02
	AUC_{last} (µM*h)	38 ± 7.34	41.3 ± 6.62	48.1 ± 10.1	54.6 ± 12.1
	AUC_{∞} (µM*h) [a]	41.5 ± 9.35	48.9 ± 9.39	NR	NR
	$t_{1/2}$ (h) [a]	8.06 ± 1.08	9.08 ± 1	8.96 ± 1.02	10 ± 0.2

[a] SD values are not available when the PK parameters were derived from less than 3 animals.
[b] NOAEL.
[c] Median T_{max} was reported as 2 hours in study 505523 [Appendix 18 Table 4]. However, based on the reported plasma concentration data, median T_{max} was 3 hours (study 505523 Appendix 17 Table 6).
C_{max}, AUC and half-life data are presented as mean ± standard deviation, while T_{max} data are presented as median.
Source: Study 505523 [Appendix 18 Table 1, Table 2, Table 3 and Table 4].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration;
AUC_{∞} = area under the concentration curve from 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration;
NC = Not calculable; NR = Not reported; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

4. 分布

4.1. 血漿タンパク結合

報告書番号 ADME-AZS-Wave4-130621 では（Module 2.6.5 [表 6]）、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿タンパク質に対するブレンソカチブ結合を、0.1、1、10 及び 100 µM の濃度で、平衡透析法で評価した。血漿中及び透析液中のブレンソカチブ濃度を LC-MS/MS で定量し、タンパク結合を測定した。

評価した濃度範囲では、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿で結合ブレンソカチブ画分の割合の平均はそれぞれ 83.5%、93.9%、77.3%、70.3%及び 87.2%であり、タンパク結合率はラットで高く、ヒトとマウスで中程度、ウサギとイヌで低いことが示唆された。ラットの血漿では、濃度 100 µM で非結合分画の割合が高く（100 µM で 9.30%、10 µM 以下で 6.06%）、タンパク結合が飽和したことが示唆された。他の動物種ではタンパク結合の飽和はみられなかった。

4.2. ヒト肝タンパク質への共有結合

BE000901_12 試験では（Module 2.6.5 [表 6]）、^{14}C-ブレンソカチブ（10 µM）がヒト肝臓タンパク質へ共有結合する可能性を、凍結保存したヒト肝細胞と共に 37°C で 4 時間培養して評価した。培養検体は 0 及び 4 時間の時点で採取し、可溶化し、タンパク質ペレットを採取して、広範囲な洗浄手順後に放射活性濃度を測定した。

4 時間の培養後にヒト肝臓タンパク質に共有結合した ^{14}C-ブレンソカチブの分画は 0.0188 と測定された。

4.3. 組織分布

197400 試験では（Module 2.6.5 [表 5A、表 5B 及び表 7A]）、雄のアルビノラット（Han Wistar）、雄の有色ラット（Lister Hood）及び交配が確認された雌のアルビノラット（Han Wistar）を使用して、^{14}C-ブレンソカチブの組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）で評価した。

本試験は 2 期間で構成され、第 1 期では、雄のアルビノラット及び有色ラット（各系統でそれぞれ 8 匹）及び交配が確認された雌のアルビノラット（5 匹、妊娠 18 日目に投与）に、^{14}C-ブレンソカチブ 2 mg/5 MBq/kg を経口投与し、雄ラットでは 0.5 ～ 672 時間（各時点でそれぞれ 1 匹）、雌ラットでは 0.5 ～ 48 時間（各時点でそれぞれ 1 匹）に QWBA（矢状面）を行った。第 2 期では、雄のアルビノラット及び有色ラット（各系統でそれぞれ 7 匹）に ^{14}C-ブレンソカチブ 20 mg/5 MBq/kg を経口投与して脳周囲の組織の放射活性分布を評価した。オートラジオグラフィー、H&E 染色及び頭部のミクロオートラジオグラフィーを投与後 24、168 及び 672 時間後に横断面（ラットの各系統でそれぞれ 3 匹）、冠状面（各系統でそれぞれ 3 匹）及び矢状面（168 時間時点のみ。各時点で各系統それぞれ 1 匹）で行った。血中放射活性は液体シンチレーションカウンティング（LSC）で測定し、組織中レベルは QWBA で測定した。定量限界は LSC が 1 ng eq/g、QWBA（第 1 期）が 7 ng eq/g、QWBA（第 2 期）が 70 ng eq/g であった。

雄のアルビノラット、雄の有色ラット及び交配が確認された雌のラット由来の一部の組織について、放射活性分布及び組織-血液（T/B）中濃度比の一覧をそれぞれ表 23、表 24 及び表 25 に示す。雄のアルビノラット、雄の有色ラット及び妊娠アルビノラットの全身オートラジオグラムを図 7、図 8 及び図 9 にそれぞれ示す。第 2 期に雄のアルビノラット及び雄の有色ラットの頭部から得たオートラジオグラムを図 10 に示す。

4.3.1. アルビノラットにおける組織分布

アルビノラットに経口投与したとき、^{14}C-ブレンソカチブはほぼすべての臓器及び組織に分布し、濃度は投与から 2 ～ 6 時間後にピークに達し、その後 7 日（168 時間）後には微量にまで消失した。放射活性は投与から 21 日後（504 時間）及び 24 日後（672 時間）にはほとんどの組織で検出されなくなったが、副腎、腎臓、肝臓、脾臓及び甲状腺では低レベルでみられた。放射活性は脳組織と脊髄では投与後 24 時間以内に定量可能であり（0.01 µg eq/g 以下）、これらの組織に対する透過率は低いことが示された。

2 ～ 6 時間のピーク放射活性に基づくと、放射活性が高かった実質臓器は肝臓（T/B = 37.7）と腎臓（T/B = 36.2）であり、次に脾臓（T/B = 28.0）、膵臓（T/B = 21.4）、肺（T/B = 18.7）及びリンパ節（T/B = 13.8）であった。放射性レベルが高かった内分泌系は下垂体（T/B = 24.7）、副腎（T/B = 17.5）、甲状腺（T/B = 16.0）及び松果体（T/B = 12.7）であった。外分泌系では、包皮腺（T/B = 39.6）が最も高く、次にハーダー腺（T/B = 23.4）、涙腺（T/B = 17.5）及び唾液腺（T/B = 13.1）であった。消化管で 2 ～ 6 時間に放射活性が高かった部位は大腸壁（T/B = 50.6）、小腸壁（T/B = 23.8）、胃壁（T/B = 13.9）及び直腸壁（T/B = 10.2）であった。他の組織では、ピーク放射活性濃度の T/B 濃度比は全般に概ね 10 未満であった。

4.3.2. 有色ラットにおける組織分布

有色ラットでは、無着色臓器での組織分布パターンはアルビノラットと同様であった。ピーク組織濃度時点での T/B 比は、肝臓、下垂体、腎臓及び脾臓でそれぞれ 10.8、14.7、6.2 及び 5.6 であった。0.5 ～ 48 時間の有色皮膚の放射活性濃度（0.18 ～ 0.73 µg eq/g）は、48 時間後（有色皮膚で 0.26 µg eq/g、無着色皮膚で 0.06 µg eq/g）を除き、非着色皮膚の放射活性濃度（0.09 ～ 0.47 µg eq/g）よりわずかに高かった。眼球血管膜の放射活性濃度は 48 時間時点で最も高く（20.9 µg eq/g）、その後 Day 21 まで 11.1 ～ 17.4 µg eq/g で推移した。濃度は最終時点（投与から 672 時間後）には測定したすべての組織で低下したが、眼、髄膜メラニン、甲状腺、腎臓、脾臓及び肝臓などの組織では定量限界を超えて残存していた。有色ラットから得た結果から、メラニンに結合することが示唆された。

4.3.3. 交配が確認された雌のアルビノラットにおける組織分布

交配が確認された雌のアルビノラットでは、放射活性のピークは母動物のほとんどの組織で投与から 6 時間後に観察された。羊膜及び胎盤でのピーク放射活性濃度はそれぞれ 3.762 µg eq/g（T/B = 19.9）及び 0.448 µg eq/g（T/B = 2.4）であった。胎児では、全身、肝臓及び眼でみられたピークレベルはそれぞれ 0.14 µg eq/g（T/B = 0.7）、0.36 µg eq/g（T/B = 1.9）及び 0.14 µg eq/g

（T/B = 0.7）であった。これらのデータは、^{14}C-放射標識されたブレンソカチブが胎盤を通過することを示唆する。

4.3.4. 頭部周囲における分布

評価した各時点（投与後 24、168 及び 672 時間）において、有色ラットの脳を取り囲む眼球血管膜及び髄膜メラニン組織において一貫した放射能が観察されたが、この分布パターンはアルビノラットでは観察されなかった。

表 23: Han Wistar（アルビノ）ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与したときの各組織における放射活性及び組織-血液中濃度比

Tissue	Radioactivity Concentration (µg equiv/g)						Tissue/blood			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	48 h	168 h	0.5 h	2 h	6 h	24 h
Adrenal-whole	1.76	1.83	1.32	0.19	0.13	0.01	10.6	17.5	14.8	2.7
Aorta	0.30	0.42	0.29	0.10	0.06	ND	1.8	4.0	3.3	1.4
Bladder wall	0.47	0.32	0.61	0.13	0.12	0.05	2.8	3.0	6.8	1.8
Blood	0.17	0.11	0.09	0.07	0.03	0.01	1.0	1.0	1.0	1.0
Bone Marrow	0.52	1.12	1.23	0.36	0.21	0.02	3.1	10.7	13.8	5.0
Brain	0.00	0.01	0.01	0.00	BLQ	BLQ	0.0	0.1	0.1	0.1
Brown fat	0.70	0.83	0.87	0.15	0.08	0.02	4.2	7.9	9.7	2.1
Eye-uveal tract	0.72	1.24	1.08	0.16	0.12	0.03	4.3	11.9	12.0	2.2
Eye-whole	0.12	0.24	0.19	0.03	0.04	0.01	0.7	2.3	2.2	0.5
Harderian gland	0.42	1.22	2.09	0.43	0.18	0.02	2.6	11.7	23.4	6.0
Heart muscle	0.52	0.52	0.33	0.11	0.05	0.01	3.1	5.0	3.7	1.6
Kidney-whole	2.73	3.78	2.75	0.43	0.49	0.08	16.4	36.2	30.7	6.1
Large intestine wall	0.35	1.34	4.52	0.94	0.38	0.05	2.1	12.8	50.6	13.1
Liver	3.93	3.94	3.18	1.35	1.29	0.38	23.6	37.7	35.5	18.8
Lung	0.61	1.31	1.67	0.21	0.11	0.02	3.7	12.6	18.7	2.9
Lymph node	0.23	0.96	1.23	0.52	0.40	0.07	1.4	9.2	13.8	7.2
Pancreas	1.49	2.23	1.16	0.66	0.52	0.10	9.0	21.4	13.0	9.2
Pineal body	0.85	1.33	0.76	0.25	0.14	0.02	5.1	12.7	8.5	3.5
Pituitary	0.85	1.84	2.21	0.37	0.18	0.03	5.1	17.6	24.7	5.2
Preputial gland	0.56	1.65	3.54	3.26	1.40	0.10	3.4	15.8	39.6	45.4
Prostate	0.18	0.44	0.49	0.12	0.06	0.02	1.1	4.2	5.5	1.7
Rectum wall	0.39	1.07	0.72	0.94	0.30	0.16	2.3	10.2	8.1	13.1
Salivary gland	0.94	1.37	0.91	0.27	0.19	0.02	5.7	13.1	10.2	3.7
Skeletal muscle	0.22	0.28	0.24	0.04	0.02	0.00	1.3	2.7	2.7	0.5
Skin-albino	0.16	0.38	0.40	0.13	0.13	0.02	1.0	3.7	4.5	1.9
Small intestine wall	1.11	2.48	1.94	0.41	0.58	0.11	6.7	23.8	21.7	5.7
Spinal cord	0.01	0.01	0.01	0.01	BLQ	BLQ	0.1	0.1	0.1	0.1

Tissue	Radioactivity Concentration (µg equiv/g)						Tissue/blood			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	48 h	168 h	0.5 h	2 h	6 h	24 h
Spleen	2.03	2.73	2.51	0.72	0.52	0.06	12.2	26.1	28.0	10.0
Stomach wall	2.42	1.45	0.79	0.51	0.52	0.06	14.6	13.9	8.8	7.1
Testis	0.01	0.13	0.15	0.48	0.33	0.05	0.1	1.3	1.7	6.7
Thymus	0.15	0.47	0.66	0.28	0.15	0.02	0.9	4.5	7.3	4.0
Thyroid	1.55	1.67	1.15	0.68	0.64	0.18	9.3	16.0	12.9	9.4
White fat	0.03	0.14	0.11	0.01	0.01	0.00	0.2	1.4	1.2	0.1

Source: Study No. 197400 [Table 4 and Table 7].

表 24: Lister Hood（有色）ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与したときの各組織における放射活性及び組織-血液中濃度比

Tissue	Radioactivity Concentration (µg equiv/g)						Tissue/blood			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	48 h	168 h	0.5 h	2 h	6 h	48 h
Adrenal-whole	0.76	1.38	1.02	0.12	0.06	0.01	3.9	3.5	3.4	3.6
Aorta	0.33	0.51	0.51	0.09	0.02	ND	1.7	1.3	1.7	1.3
Bladder wall	0.16	1.08	1.46	0.10	0.09	0.04	0.8	2.8	4.9	5.0
Blood	0.20	0.39	0.30	0.05	0.02	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0
Bone Marrow	0.47	1.27	1.18	0.27	0.13	0.03	2.4	3.2	4.0	7.4
Brain	0.01	0.01	0.01	0.00	BLQ	BLQ	0.0	0.0	0.0	0.0
Brown fat	0.36	0.51	0.44	0.12	0.03	ND	1.9	1.3	1.5	1.7
Eye-lens	0.00	0.02	0.03	0.02	0.05	0.01	0.0	0.1	0.1	2.9
Eye-uveal tract	0.65	4.10	11.1	18.9	20.9	17.5	3.3	10.5	37.1	1174
Eye-whole	0.13	0.81	2.31	3.17	3.36	2.90	0.7	2.1	7.7	189
Harderian gland	0.22	0.98	1.64	0.49	0.16	0.03	1.1	2.5	5.5	9.2
Heart muscle	0.35	0.58	0.44	0.08	0.04	0.01	1.8	1.5	1.5	2.0
Kidney-whole	1.12	2.40	2.02	0.43	0.27	0.07	5.7	6.2	6.8	14.9
Lachrymal gland	0.31	1.22	1.06	0.33	0.19	0.03	1.6	3.1	3.6	10.7
Large intestine wall	0.38	1.23	5.14	0.47	0.31	0.02	1.9	3.2	17.3	17.7
Liver	2.01	3.09	3.20	1.03	1.08	0.29	10.3	7.9	10.8	60.9
Lung	0.49	1.23	1.62	0.21	0.09	0.01	2.5	3.2	5.4	5.1
Lymph node	0.30	1.08	1.64	0.41	0.23	0.03	1.6	2.8	5.5	13.0
Meningeal melanin	0.23	0.72	0.79	1.95	3.47	2.09	1.2	1.9	2.7	195
Pancreas	0.89	1.56	1.27	0.48	0.41	0.10	4.5	4.0	4.3	23.3
Pineal body	0.92	1.17	0.94	0.25	0.15	0.03	4.7	3.0	3.1	8.5
Pituitary	1.18	2.65	2.62	0.66	0.13	0.02	6.0	6.8	8.8	7.0
Preputial gland	0.43	1.94	4.38	1.74	1.23	0.07	2.2	5.0	14.7	69.2
Prostate	0.15	0.44	0.71	0.08	0.05	0.02	0.8	1.1	2.4	2.7
Rectum wall	0.29	2.01	5.32	0.08	0.38	0.13	1.5	5.1	17.9	21.6

Tissue	Radioactivity Concentration (µg equiv/g)						Tissue/blood			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	48 h	168 h	0.5 h	2 h	6 h	48 h
Salivary gland	0.72	1.15	1.14	0.20	0.12	0.02	3.7	2.9	3.8	6.7
Skeletal muscle	0.14	0.27	0.23	0.03	0.01	ND	0.7	0.7	0.8	0.6
Skin-non pigmented	0.11	0.36	0.47	0.09	0.06	ND	0.6	0.9	1.6	3.5
Skin-pigmented	0.18	0.51	0.73	0.20	0.26	ND	0.9	1.3	2.4	14.7
Small intestine wall	3.51	2.53	1.39	0.29	0.30	0.09	18.0	6.5	4.7	16.9
Spinal cord	0.01	0.03	0.02	0.01	BLQ	BLQ	0.1	0.1	0.1	0.1
Spleen	1.17	2.21	2.19	0.71	0.36	0.07	6.0	5.6	7.3	20.0
Stomach wall-gastric	2.08	1.60	1.40	0.59	0.41	0.05	10.6	4.1	4.7	22.8
Testis	0.02	0.10	0.32	0.35	0.24	0.04	0.1	0.3	1.1	13.6
Thymus	0.13	0.49	0.85	0.22	0.13	0.02	0.7	1.3	2.9	7.2
Thyroid	0.86	0.94	1.23	0.36	0.24	0.09	4.4	2.4	4.1	13.6
White fat	0.03	0.12	0.06	0.02	0.00	ND	0.1	0.3	0.2	0.2

Source: Study No. 197400 [Table 3 and Table 6].
BLQ = below the limit of quantitation; ND = Not detected.

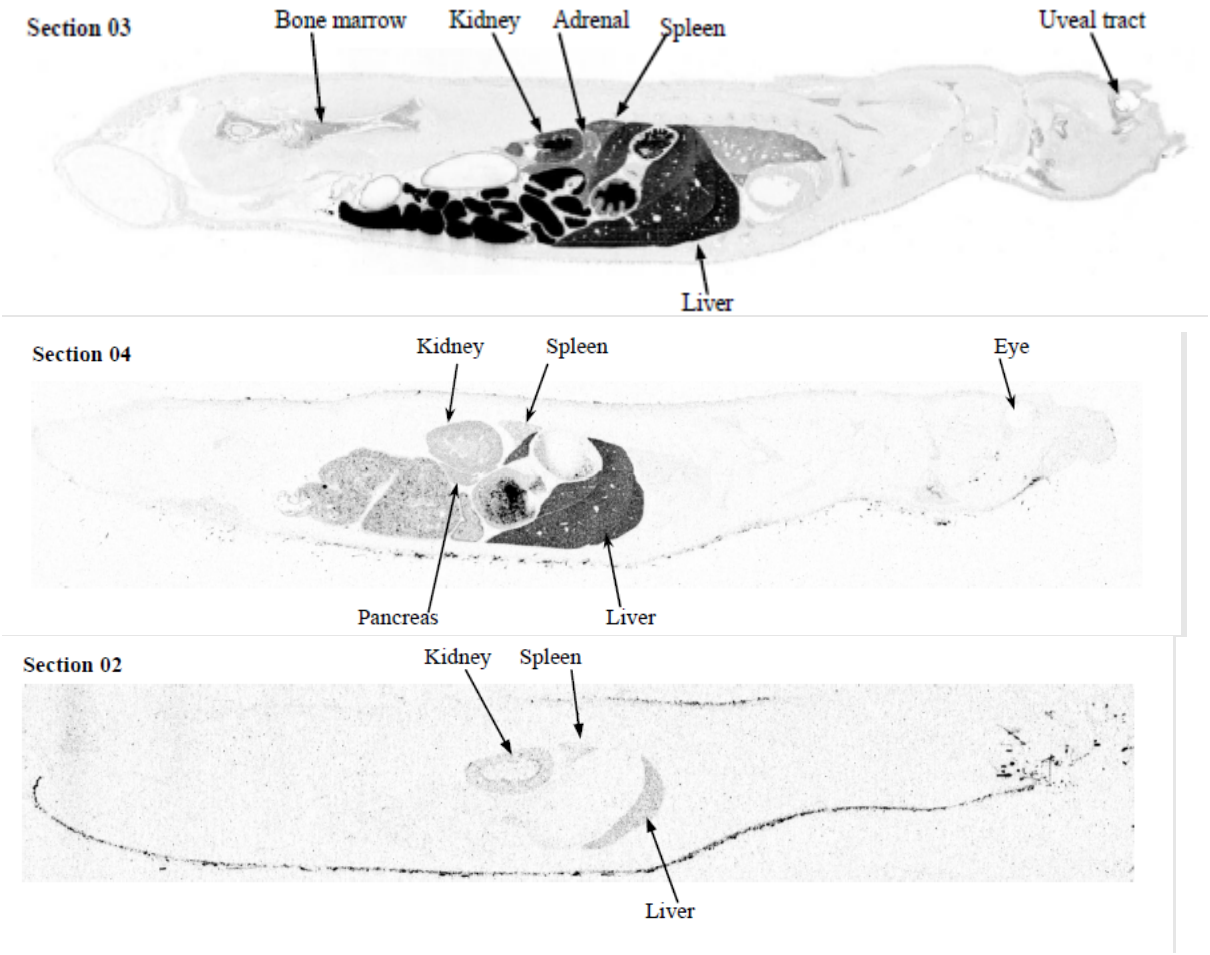
表 25: 交配が確認された雌のラットに ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与したときの各組織における放射活性及び組織-血液中濃度比

Tissue	Radioactivity Concentration (µg equiv/g)					Tissue/blood			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	48 h	0.5 h	2 h	6 h	24 h
Dam									
Adrenal-whole	1.42	1.41	1.54	0.42	0.19	9.8	7.5	8.2	5.8
Amniotic fluid	0.00	0.01	0.02	0.02	0.02	0.0	0.0	0.1	0.3
Amniotic Sac	0.29	0.89	3.76	1.60	1.07	2.0	4.7	19.9	22.1
Bladder wall	0.14	0.64	0.35	0.23	0.07	1.0	3.4	1.8	3.2
Blood	0.15	0.19	0.19	0.07	0.06	1.0	1.0	1.0	1.0
Bone Marrow	0.64	1.01	1.44	0.42	0.30	4.4	5.4	7.6	5.8
Brain	0.00	0.01	0.01	0.00	BLQ	0.0	0.0	0.1	0.0
Eye-whole	0.08	0.17	0.21	0.07	0.04	0.5	0.9	1.1	1.0
Heart muscle	0.42	0.48	0.62	0.15	0.12	2.9	2.5	3.3	2.1
Kidney-whole	2.28	3.44	4.97	1.01	0.53	15.6	18.3	26.3	13.9
Large intestine wall	0.42	0.98	1.93	1.22	3.32	2.9	5.2	10.2	16.9
Liver	3.72	3.71	4.75	1.89	1.77	25.6	19.8	25.1	26.1
Lung	0.62	1.05	1.98	0.46	0.23	4.2	5.6	10.5	6.3
Lymph node	0.26	1.32	1.93	0.64	0.65	1.8	7.0	10.2	8.9
Mammary tissue	0.18	0.79	1.76	0.58	0.75	1.2	4.2	9.3	8.0
Ovary	0.22	0.31	0.53	0.41	0.20	1.5	1.7	2.8	5.6
Pancreas	1.40	1.75	1.82	0.71	0.64	9.6	9.3	9.6	9.8

Tissue	Radioactivity Concentration (µg equiv/g)					Tissue/blood			
	0.5 h	2 h	6 h	24 h	48 h	0.5 h	2 h	6 h	24 h
Placenta	0.30	0.36	0.45	0.18	0.08	2.1	1.9	2.4	2.5
Pineal body	0.80	1.28	2.25	0.39	0.38	5.5	6.8	11.9	5.4
Pituitary	1.15	2.33	2.38	0.90	0.40	7.9	12.4	12.6	12.4
Preputial gland	0.80	2.37	3.47	2.47	5.37	5.5	12.6	18.3	34.1
Rectum wall	0.51	0.26	1.38	0.81	0.33	3.5	1.4	7.3	11.1
Small intestine wall	1.32	9.35	2.05	0.89	0.57	9.1	49.8	10.9	12.3
Spinal cord	0.01	0.01	0.03	0.01	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
Spleen	1.67	1.88	3.15	1.12	1.35	11.4	10.0	16.7	15.4
Stomach wall	2.68	0.86	0.91	0.73	0.58	18.4	4.6	4.8	10.0
Thymus	0.17	0.52	1.18	0.41	0.42	1.2	2.8	6.3	5.7
Thyroid	1.48	1.66	2.33	0.77	0.66	10.2	8.8	12.3	10.5
Uterus	0.26	0.40	0.65	0.31	0.16	1.8	2.1	3.4	4.3
White fat	0.04	0.09	0.11	0.03	0.02	0.3	0.5	0.6	0.5
Fetus									
Fetus-eye	0.04	NP	0.14	0.08	0.20	0.30	NC	0.71	1.05
Fetus-liver	0.10	0.21	0.36	0.25	0.21	0.68	1.09	1.89	3.46
Fetus-uveal tract	0.08	NP	0.31	0.20	0.11	0.55	NC	1.64	2.79
Fetus-whole	0.03	0.09	0.14	0.13	0.08	0.23	0.46	0.74	1.85

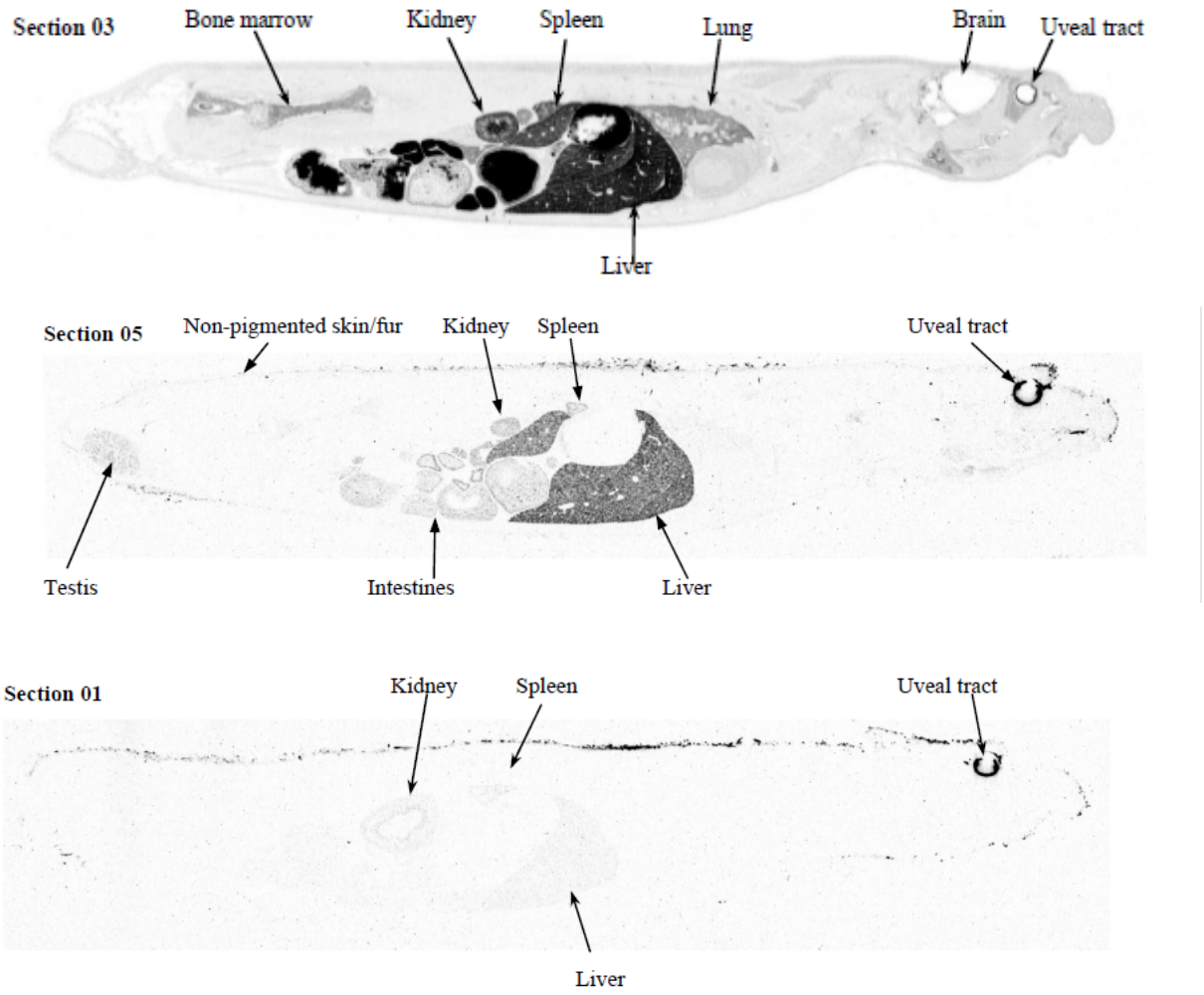
Source: Study 197400 [Table 5 and Table 8].
BLQ = below the limit of quantitation; NC = not calculable; ND = Not detected; NP = tissue not present.

図 7: 雄の Han Wistar ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを単回経口投与したときの放射活性の組織分布：投与から 2 時間後（上のパネル）、168 時間後（中央パネル）及び 504 時間後（下のパネル）



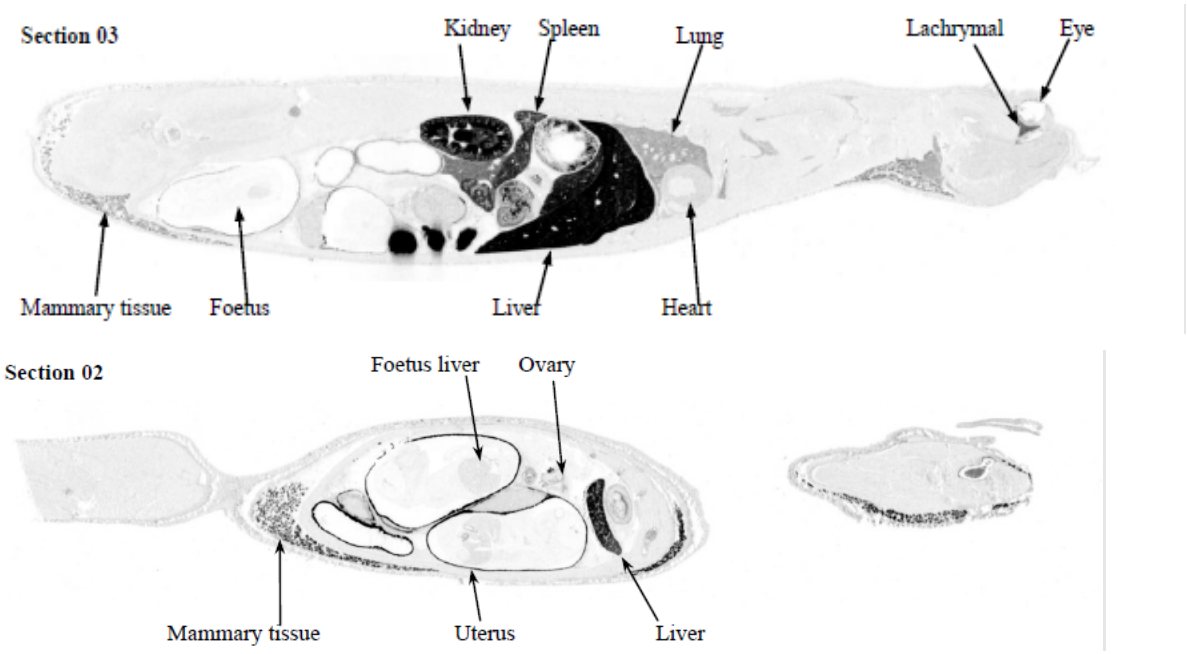
Source: Study No.197400 [Figure 11, Figure 15, and Figure 16].

図 8 雄の Lister Hood ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを単回経口投与したときの放射活性の組織分布：投与から 2 時間後（上のパネル）、168 時間後（中央パネル）及び 504 時間後（下のパネル）



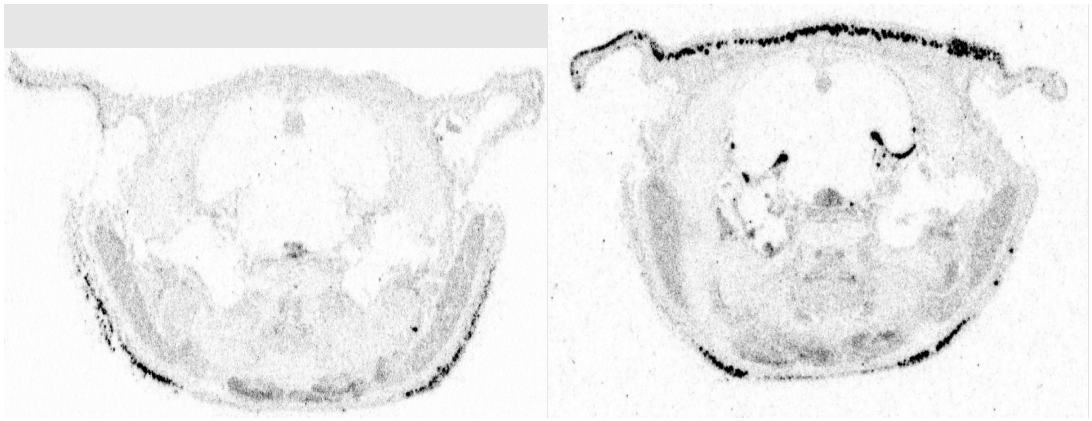
Source: Study No. 197400 [Figure 3, Figure 7, and Figure 8].

図 9: 交配が確認された雌 Han Wistar ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを単回経口投与したときの放射活性の組織分布：投与から 2 時間後（上のパネル）及び 6 時間後（下のパネル）



Source: Study No 197400 [Figure 19 and Figure 20].

図 10: 雄の Han Wistar ラット（左）及び Lister Hood ラット（右）に 20 mg/kg の ^{14}C-ブレンソカチブを単回経口投与したとき、24 時間後の頭部（横断面）のオートラジオグラム



Source: Study No.197400 [Figure 23 and Figure 24].

4.4. 分布容積

ブレンソカチブを IV 投与したときの分布容積（V_d）を雄ラット（Han Wistar）（報告書番号 RITA.000-497-676 及び RITA.000-498-190）、及び雄イヌ（ビーグル犬、報告書番号 RITA.000-497-675）で推定した（表 26）。平均 V_d はラットで 2.46 ～ 9.06 L/kg、イヌで 11.3 L/kg であった。

表 26: ラットとイヌに IV 投与したときの分布容積（V_d）の要約

Species	**Study/Report No.**	**N**	**V_d (L/kg)**
Rat	RITA.000-497-676	5	2.46 (0.513)
	RITA.000-498-190	2	9.06
Dog	RITA.000-497-675	2	11.3

RITA.000-497-676 data are presented as mean (standard deviation), while other data are presented as mean.
Source: Report No. RITA.000-497-676 [Table 1], Report No. RITA.000-498-190 [Table 4], Report No. RITA.000-497-675 [Table 1].

5. 代謝

5.1. 代謝安定性

5.1.1. 肝細胞における代謝安定性

BE000083-57 試験では（Module 2.6.5 [表 10A]）、^{14}C-ブレンソカチブの代謝安定性をラット、イヌ及びヒト由来の肝細胞を使用して *in vitro* で評価した。^{14}C-ブレンソカチブ（40 μM）を肝細胞で37°C、5 分間及び 240 分間培養した。培養検体は液体クロマトグラフィーと放射能モニタリング（RAM）で分析して ^{14}C-ブレンソカチブ及びその代謝物を定量し、質量分析（MS）で構造を同定した。

^{14}C-ブレンソカチブは試験したすべての動物種の肝細胞で安定しており、240 分間の培養後、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞でそれぞれ 96.4%、99.7%及び 100%が未変化体として残存していた。

MS ではラットとイヌの肝細胞で M1（Δm/z + 16）、M2（Δm/z - 14）、M4（Δm/z + 32）、M5（Δm/z + 14）及び M7（Δm/z - 40）の 5 種類の代謝物が検出された。ヒト肝細胞では 4 種類の代謝物（M1、M2、M4 及び M7）が検出された。RAM で検出された代謝物はラットで 2 種類［M1（1.9%）及び M4（0.9%）］、イヌで 1 種類［M4（0.3%）］のみであり、ヒト肝細胞では検出されなかった。ブレンソカチブの代謝経路には酸化及び N-脱メチル化が関与する。本試験ではいずれの動物種でも主要代謝物は検出されず、ヒトに特異的な代謝物も検出されなかった。

5.1.2. 小腸ミクロソームにおける代謝安定性

BJAA-0003-DV-HB 試験では（Module 2.6.5 [表 10A]）、ブレンソカチブの代謝安定性を CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット、ビーグル犬及びヒト由来の小腸ミクロソームを使用して評価した。プールしたミクロソームとともにブレンソカチブ（4 μM）を 37°C で 120 分間培養した（1 mL 中 0.5 mg のタンパク質）。培養検体中のブレンソカチブの濃度を LC-MS/MS で分析した。対照としてテストステロン（4 μM）を使用した。

培養終了時に、マウス、ラット、イヌ及びヒトの小腸ミクロソーム中でそれぞれ 95.3%、102%、99.4%及び 100%が未変化体として残存しており、小腸での代謝はほとんどないことが示された。対照からは予想どおりの代謝データが得られた。

5.2. チトクローム P450 表現型解析

In vitro 試験で（ADME-AZS-Wave3-140531 試験、Module 2.6.5 [表 10B]）、ブレンソカチブの代謝に対するヒト CYP450 アイソザイムの寄与を評価した。

ブレンソカチブ（2 μM）を Bactosomes（異種ヒト CYP アイソザイムを発現する *E. Coli*）とともに 25 分間培養し、ブレンソカチブの代謝に対する CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5 の関与を評価した。Bactosomes は各 CYP タンパク質を 100 pmol/mL 含有している。代謝回転は、LC-MS/MS で未変化体の喪失を測定して分析した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP3A5 の陽性対

照として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、ジクロフェナク、クロルゾキサゾン及びミダゾラム（2 µM）を使用した。CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の陽性対照として、アミトリプチリン（2 µM）を使用した。対照からは予想どおりの結果が得られた。

試験に使用した CYP アイソザイムのうちブレンソカチブの代謝に関与するのは CYP2C8、2D6、3A4 及び 3A5 のみであり、寄与度はそれぞれ 1.88%、0.95%、38.9%及び 58.3%であった。

5.3. *In vivo* 代謝

5.3.1. マウスにおけるブレンソカチブの代謝

8486699 試験では（Module 2.6.5 [表 9A-1、表 9B-1 及び表 9C-1]）、ICR マウスの血中及び血漿中の ^{14}C-ブレンソカチブの薬物動態及び代謝を評価した。

雄と雌のマウス（それぞれ 27 匹）に ^{14}C-ブレンソカチブ 50 mg/kg（目標：200 µCi/kg）を単回経口投与した。PK 評価用血液を、投与から約 0.5、1、2、4、8、24、48、72 及び 96 時間後に、各時点で雄と雌それぞれ 3 匹から採取した。血液検体及び血漿検体中の放射活性を液体シンチレーションカウンティングで二重測定した。

投与から 0.5、2、8、24 及び 72 時間後に雄と雌のマウスから採取しプールした血漿検体を使用して、循環血中の代謝物を特定した。血漿検体は液体クロマトグラフィー-高分解能質量分析（LC-HRMS）で分析し、MicroBeta2 解析で放射化学プロファイルを生成した。血漿中のブレンソカチブ、代謝物及び総放射活性について薬物動態パラメータを算出した。

血中及び血漿中の放射活性の薬物動態パラメータを表 27 に示す。血漿中のブレンソカチブ及びその代謝物の薬物動態パラメータを表 28 に示す。予想される代謝経路を図 11 に示す。

血中の放射活性は投与から 96 時間後の最終採取時間まですべての動物で定量可能であり、血漿中の放射活性は雄では投与から 72 時間後、雌では投与から 96 時間後まで定量可能であった。放射活性の平均 B/P 濃度比は 1 に近く、約 0.62 ～ 1.31 の範囲であった。

マウスに ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与したとき、血中及び血漿中の放射活性の平均 C_{max} 値は、雄でそれぞれ 6.41 µg eq/g 及び 10.3 µg eq/g、雌で 10.7 µg eq/g 及び 16.8 µg eq/g であった。血中及び血漿中の平均 T_{max} は雄で投与から 2 時間後、雌で 1 時間後、血中及び血漿中の平均 AUC_{last} は雄でそれぞれ 70.9 µg eq·h/g 及び 91.1 µg eq·h/g、雌で 94.1 µg eq·h/g 及び 126 µg eq·h/g であった。血中及び血漿中の $t_{1/2}$ 値は、雄で 34.6 時間及び 37.7 時間、雌で 39.7 時間及び 37.3 時間であった。

雄と雌のマウスに ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与したとき、血漿中でブレンソカチブ、及びチオシアン酸塩（M8）、brensocatib amide（M12）、oxy-dehydro-brensocatib（M33）、brensocatib carbamoyl glucuronide（M59）及び N-acetyl-brensocatib（M65）の 5 種類の代謝物が検出、同定された。循環血中に主に認められるのがブレンソカチブであり、総放射活性曝露量の 70%超を占めた。最も多い代謝物は M8 で総放射活性曝露量の約 10% ～ 11%であり、C_{max} 値は雄で 0.204 µg eq/g、雌で 0.294 µg eq/g、AUC_{last} 値はそれぞれ 9.33 µg eq·h/g 及び 13.5 µg eq·h/g であった。他の代

謝物はいずれも微量（循環血中の放射活性の 10%未満）からごく微量（循環血中の放射活性の 1%未満）であった。

結論として、マウスに経口投与したとき、循環血中（血漿）に主に認められるのがブレンソカチブであることが示され、循環血中の主要代謝物は M8 であった。

表 27: マウスに ^{14}C-ブレンソカチブ（50 mg/kg）を単回経口投与したときの血中及び血漿中の放射活性の薬物動態パラメータ

Matrix	C_{max} (µg eq/g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (µg eq·h/g)	AUC_{0-96} (µg eq·h/g)	AUC_{∞} (µg eq·h/g)	$t_{½}$ (h)
Male						
Blood	6.41	2.00	70.9	70.9	76.6	34.6
Plasma	10.3	2.00	91.1	92.8	99.0	37.7
Female						
Blood	10.7	1.00	94.1	94.1	103	39.7
Plasma	16.8	1.00	126	126	132	37.3

Note: Pharmacokinetic parameters were derived from mean concentration data.
Source: Study No. 8486699 [Table 6].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{0-96} = area under the concentration curve from 0 to 96 hours; AUC_{∞} = area under the concentration curve from 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; eq = Equivalent; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

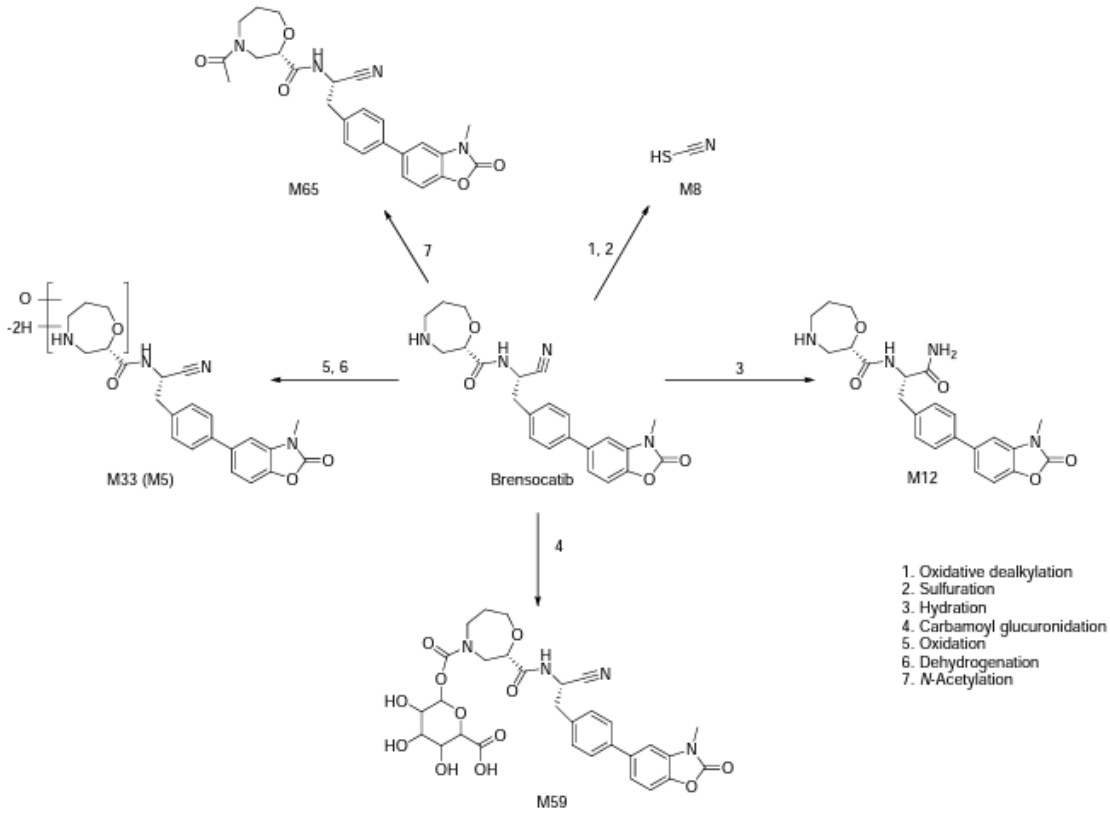
表 28: マウスに ^{14}C-ブレンソカチブ（50 mg/kg）を経口投与したときのブレンソカチブ及び代謝物の薬物動態パラメータ

Component	C_{max} (µg eq/g)	T_{max} (h)	T_{last} (h)	AUC_{last} (µg eq·h/g)	AUC_{0-72} (µg eq·h/g)	AUC_{last} Percent of Total Radioactivity
Male						
M8 (thiocyanate)	0.204	24	72	9.33	9.33	10.1
M12	0.0870	0.5	8	NR	NR	NA
Brensocatib	8.72	2	24	68.3	71.1	73.7
M59	0.386	2	8	1.83	2.30	1.97
M33 (M5)	0.0733	2	8	NR	NR	NA
M65	0.408	0.5	8	1.75	3.30	1.88
Total Radioactivity	10.3	2	72	92.6	92.6	NA
Female						
M8 (thiocyanate)	0.294	24	72	13.5	13.5	10.7
M12	0.120	2	2	0.681	1.02	0.543
Brensocatib	12.1	2	24	87.8	91.6	70.0
M59	0.257	2	8	1.37	1.99	1.09
M33 (M5)	0.147	2	2	NR	NR	NA

Component	C_{max} (µg eq/g)	T_{max} (h)	T_{last} (h)	AUC_{last} (µg eq·h/g)	AUC_{0-72} (µg eq·h/g)	AUC_{last} Percent of Total Radioactivity
M65	0.426	2	8	NR	NR	NA
Total Radioactivity	14.7	2	72	125	125	NA

Proposed chemical names of the metabolites: M8 = thiocyanate; M12 = brensocatib amide; M59 = brensocatib carbamoyl glucuronide; M33 (M5) = oxy-dehydro-brensocatib; M65 = N-acetyl-brensocatib.
Source: Study No. 8486699 [Table 7].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{0-72} = area under the concentration curve from 0 to 72 hours; C_{max} = maximum observed concentration; NA = not applicable; NR = not reportable; Tlast = time of last measurable concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration.

図 11:　　マウスにブレンソカチブを投与したときに予想される生体内代謝経路



Source: Study No. 8486699 [Figure 4-17].

5.3.2.　　ラットにおけるブレンソカチブの代謝

8463139 試験では（Module 2.6.5 [表 9A-2、表 9B-2 及び表 9C-2]）、ラットの血漿、胆汁、尿及び糞便中のブレンソカチブの代謝プロファイルを、185423（5262KV）試験から得た検体を使用して評価した。

185423（5262KV）試験では、経口投与で ^{14}C-ブレンソカチブ 9 mg/kg（21 µmol/kg 及び 10 MBq/kg）、静脈内投与で ^{14}C-ブレンソカチブ 1 mg/kg（2.38 µmol/kg 及び 4.8 MBq/kg）を雄と雌の無処置 Han Wistar ラット又は胆管カニューレ挿入 Han Wistar ラット（経口投与のみ）にそれぞれ投与した。経口投与の投与量として、ラットを使用した慢性 6 箇月間試験で NOAEL と判断された 9 mg/kg を選択した。第 1 期と第 2 期の動物を使用して、^{14}C-ブレンソカチブを経口投与

及び IV 投与したときのマスバランスを評価した（各投与経路について雄と雌をそれぞれ 3 匹）。第 3 期の動物は（雄と雌それぞれ 12 匹）経口投与したときの血中／血漿中の放射活性及び代謝プロファイリングに使用し、第 4 期の動物は経口投与したときの胆汁中排泄の評価に使用した。185423（5262KV）試験で得たマスバランスの結果を 6.1 項に要約する。

第 3 期で投与後 1、2、4、6、12 及び 24 時間時点で雄と雌のラットから採取してプールした血漿検体を使用して、循環血中の代謝物を特定した。第 1 期、第 2 期及び第 4 期でプールした尿検体（0 ～ 24 時間）、第 4 期でプールした胆汁検体（0 ～ 24 時間）、並びに第 1 期、第 2 期及び第 4 期でプールした糞便検体（0 ～ 48 時間）を使用して各マトリックス中の代謝物を特定した。検体はいずれも LC-HRMS と MicroBeta2 で放射化学プロファイルを分析した。

血漿中のブレンソカチブ及びその代謝物の薬物動態パラメータを表 29 に示す。尿、胆汁及び糞便中で同定された代謝物をそれぞれ表 30、表 31 及び表 32 に要約する。予想される代謝経路を図 12 に示す。

ブレンソカチブは雌雄のラットで中程度の代謝を受け、30 種類の代謝物が形成された。このうち 12 種類について化学構造が同定された。ブレンソカチブに関連してみられた主要成分は、血漿、尿及び糞便ではブレンソカチブ、胆汁では M30 であった。一次代謝は主に酸化、N-脱メチル化、加水分解、N-ホルミル化、酸化的脱アルキル化及び水和によって生じた。副次的な生体内代謝経路は、脱水素及び硫化などであった。

^{14}C-ブレンソカチブを雌雄のラットに経口投与したとき、血漿中ではブレンソカチブ、及びチオシアン酸塩（M8）、dioxy-brensocatib（M17）、desoxazepane-brensocatib（M20）、dioxy-deshydro-brensocatib（M31）及び *N*-formyl-brensocatib（M35）などの 5 種類の微量代謝物が検出された。循環血中に主に認められるのがブレンソカチブであり、総放射活性曝露量の 80%超を占め、最も多い代謝物は M8 で、総放射活性曝露量の約 3%であった。

尿中で循環血中に主に認められるのがブレンソカチブであり、投与量の 7.7% ～ 20.9%であった。尿中代謝物として、desmethyl-brensocatib（M15）、dioxy-brensocatib（M17）、dioxy-deshydro-brensocatib（M31）及び oxy-deshydro-brensocatib（M33）の 4 種類が同定され、いずれも投与量の 1%未満であった。

胆汁中では投与量の 1.86% ～ 2.44%のブレンソカチブ、5.94% ～ 6.88%の M30 がみられた。さらに胆汁中では carboxy-brensocatib（M13）、desmethyl-brensocatib（M15）、dioxy-brensocatib（M17）、desoxazepane-brensocatib（M20）、dioxy-deshydro-brensocatib（M25）及び monoxy-deshydro-brensocatib（M27）の 6 種類の代謝物が同定され、いずれも投与量の 5%未満であった。

糞便中では投与量の 20.4% ～ 43%のブレンソカチブがみられ、amide-brensocatib（M12）、carboxy-brensocatib（M13）、desmethyl-brensocatib（M15）、dioxy-brensocatib（M17）、desoxazepane-brensocatib（M20）、dioxy-deshydro-brensocatib（M31）、oxy-deshydro-brensocatib（M33）及び *N*-formyl-brensocatib（M35）の 8 種類の代謝物が同定されたが、いずれも投与量の 5%未満であった。

まとめると、ブレンソカチブはラットで中程度に代謝され、血漿、尿及び糞便中で主に認められる成分であった。ラットの循環血中では主要代謝物はなかった。

表 29: ^{14}C-ブレンソカチブ（9 mg/10 MBq/kg）をラットに経口投与したときのブレンソカチブ及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（第 3 期）

Component	Male				Female			
	C_{max} (µg eq/g)	AUC_{last} (µg eq×h/g)	AUC_{last} (% of total)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (µg eq/g)	AUC_{last} (µg eq×h/g)	AUC_{last} (% of total)	$t_{1/2}$ (h)
M8 (thiocyanate)	0.105	0.849	3.24	NC	0.140	1.04	3.01	NC
M17 (M4)	0.0380	0.0931	0.356	NC	0.0428	0.231	0.668	NR
Brensocatib	2.71	21.3	81.2	5.69	5.74	29.5	85.3	4.11
M20	0.106	0.616	2.35	NC	0.109	0.432	1.25	7.60
M21*	0.00	NR	NA	NR	0.0217	NR	NA	NC
M24*	0.0389	0.0643	0.245	NC	0.00734	NR	NA	NC
M31	0.0559	0.173	0.659	NC	0.0153	NR	NA	NC
M35	0.0493	0.111	0.424	4.04	0.0868	0.398	1.15	NR
Total Radioactivity	3.24	26.2	NA	9.22	6.11	34.6	NA	6.39

Source: Study No. 8463139 [Table 6 and Summary of Components].
* Unknown metabolite
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration;
C_{max} = maximum observed concentration; NA = Not applicable; NC = Not calculable; NR = Not reportable;
$t_{1/2}$ = elimination half-life.

表 30: ^{14}C-ブレンソカチブを無処置ラット（第 1 期及び第 2 期）及び胆管カニューレ挿入ラット（第 4 期）に経口又は静脈内投与したとき、尿中に排泄されるブレンソカチブ及び代謝物の放射活性（投与量に対する%）

Component	Phase 1 (Oral)		Phase 2 (IV)		Phase 4 (Oral)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Brensocatib	7.71	15.2	18.3	20.9	14.0	19.9
M33 (M5)	0.809	0.252	0.456	0.173	0.653	0.304
M31	0.603	ND	0.290	ND	0.267	ND
M15 (M2)	0.234	0.145	ND	ND	0.279	0.21
M28*	0.156	0.0961	0.122	ND	0.660	ND
M17 (M4)	0.0995	ND	ND	ND	0.352	0.0645
M14*	ND	ND	0.182	0.332	0.0872	ND
M19*	ND	ND	0.304	0.667	0.340	ND
M22*	ND	ND	ND	ND	0.187	ND
Total % Dose Quantitated	9.61	15.7	19.6	22.0	16.8	20.5
Total % Dose Excreted[a]	10.4	17.8	21.2	23.0	18.7	23.5

[a] Total % Dose Excreted = Total % Dose Quantified corrected by centrifugation recovery.
Source: Study No. 8463139 [Table 7, Table 8, and Table 9].
* Unknown metabolite
ND = Peak not detected; * = Unidentified metabolite.

表 31: ^{14}C-ブレンソカチブを胆管カニューレ挿入ラット（第 4 期）に経口投与したとき、胆汁に排泄されるブレンソカチブ及び代謝物の放射活性（投与量に対する%）

Component	Male	Female
M30	6.88	5.94
M25	4.12	1.14
M17 (M4)	3.59	1.41
Brensocatib	2.44	1.86
M27	1.29	ND
M20	1.18	0.581
M13	1.08	0.896
M15 (M2)	0.112	0.146
Unidentified metabolites: M23, M9, M29, M18, M32, M34, M21, M37, M26, M36, M10	0.767, 0.604, 0.399, 0.348, 0.348, 0.348, 0.328, 0.163, 0.102, ND, ND, respectively	0.153, ND, ND, ND, ND, ND, ND, 0.252, 0.223, 0.214, 0.223, respectively
Total % Dose Quantitated:	24.1	13.0
Total % Dose Excreted:	23.3	13.9

[a] Total % Dose Excreted = Total % Dose Quantified corrected by centrifugation recovery.
Source: Study No. 8463139 [Table 11].
ND = Peak not detected.

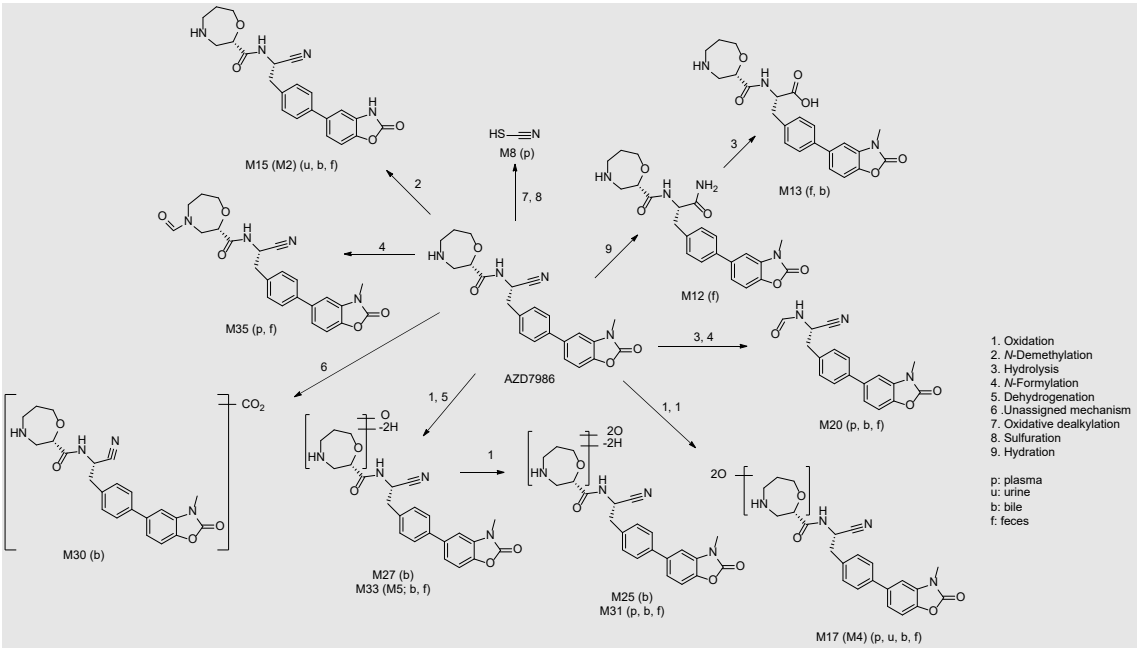
表 32: ^{14}C-ブレンソカチブを無処置ラット（第 1 期及び第 2 期）及び胆管カニューレ挿入ラット（第 4 期）に経口投与又は静脈内投与したとき、糞便中に排泄されるブレンソカチブ及び代謝物の放射活性（投与量に対する%）

Component	Phase 1, Oral		Phase 2, Intravenous		Phase 4, Oral, BDC	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Brensocatib	30.0	43.0	20.4	31.9	31.3	35.2
M33 (M5)	4.19	1.29	3.84	0.675	0.589	0.264
M17 (M4)	3.83	1.32	2.37	1.06	0.227	0.240
M31	2.21	0.325	1.16	0.103	ND	ND
M13	1.78	3.11	5.17	5.05	2.68	0.955
M12	1.39	3.13	0.601	1.08	2.54	0.988
M22*	1.20	0.219	0.225	0.255	0.119	ND
M24*	0.91	0.349	0.368	0.179	ND	ND
M20	0.812	0.721	0.683	0.268	0.398	0.370
M15 (M2)	0.771	1.07	0.584	0.751	0.199	0.154
M16*	0.569	0.408	0.507	0.188	0.243	0.317
M35	0.486	0.957	0.715	0.702	0.625	0.903

Component	Phase 1, Oral		Phase 2, Intravenous		Phase 4, Oral, BDC	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
M11*	0.160	0.112	0.793	0.411	ND	ND
Total % Dose Quantitated	48.3	56.1	37.4	42.6	39.0	39.4
Total % Dose Excreted	76.0	73.5	52.1	54.6	48.6	43.2

[a] Total % Dose Excreted = Total % Dose Quantified corrected by centrifugation recovery.
Source: Study No. 8463139, [Table 12, Table 13, and Table 14].
ND = Peak not detected; * = Unidentified metabolite.

図 12: ラットにブレンソカチブを投与したときに予想される生体内代謝経路



Source: Study No. 8463139 Figure 21. AZD7986 = brensocatib

5.3.3. イヌにおけるブレンソカチブの代謝

8474627 試験では（Module 2.6.5 [表 9A-3、表 9B-3 及び表 9C-3]）、イヌに ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与したときの薬物動態、吸収、代謝及び排泄を血液、血漿、尿及び糞便で評価した。

本試験では、^{14}C-ブレンソカチブ 8 mg/kg（75 µCi/kg）を雄のビーグル犬（3 匹）に単回経口投与した。投与量として、イヌを使用した 9 箇月間慢性毒性試験で NOAEL と判断された 8 mg/kg/day を選択した。PK 評価用血液は、投与前、及び投与から約 0.5、1、2、3、4、6、8、24、48、72、96、120、168 及び 240 時間後に採取した。尿は投与前、投与から 0 ～ 4、4 ～ 8、及び 8 ～ 24 時間の間隔で採取し、その後は投与から 240 時間後まで 24 時間間隔で採取した。糞便は投与前、及び投与から 240 時間後まで 24 時間間隔で採取した。すべての検体で放射活性を液体シンチレーションカウンティングで二重測定した。

投与から 0.5、1、2、3、4、6、8、24、48、72、96、120、168 及び 240 時間後に雄イヌから採取してプールした血漿検体を使用して、循環血中の代謝物を同定した。尿と糞便はプールして 0 ～ 120 時間のプール検体及び 144 ～ 240 時間のプール検体を作成し、それぞれのマトリックス内で代謝物を同定した。すべての検体を液体クロマトグラフィー-高分解能質量分析（LC-HRMS）

で解析し、MicroBeta2 解析で放射化学プロファイルを生成した。血漿中のブレンソカチブ、代謝物及び総放射活性について薬物動態パラメータを算出した。

血中及び血漿中の放射活性の PK パラメータを表 33 に示す。血漿中のブレンソカチブ及びその代謝物の PK パラメータを表 34 に示す。尿と糞便で同定された代謝物を表 35 及び表 36 にそれぞれ要約する。予想される代謝経路を図 13 に示す。

雄のビーグル犬に ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与したとき、血中と血漿中の放射活性の平均 C_{max} 値はそれぞれ 1640 ng eq/g 及び 1500 ng eq/g であった。T_{max} 中央値は血中と血漿中で同等で、投与から 1 時間後であった。平均 AUC_{last} は血中で 123,000 ng eq*h/g、血漿中で 125,000 ng eq*h/g であり、B/P 比は 0.98 であった。これらのデータは血球に対する放射活性の結合率は低いことを示す。消失 $t_{1/2}$ と $AUC_{0\text{-}inf}$ の値も算出したが、推定値の信頼性が高くないため報告は省略する。

^{14}C-ブレンソカチブを雄イヌに経口投与したとき、^{14}C-ブレンソカチブ関連の放射活性の主な排出経路は糞便中排泄であり、投与後 240 時間までに平均で投与量の 64.0%が回収された。尿中排泄は、投与後 240 時間までに平均で投与量の 18.0%であった。全体の平均放射活性回収率は 84.5%であった。

ブレンソカチブは雄イヌで中程度の代謝を受け、13 種類の代謝物が形成された。このうち 7 種類について化学構造が同定された。

^{14}C-ブレンソカチブを雄イヌに経口投与したとき、血漿中ではブレンソカチブ、及びチオシアン酸塩（M8）、desmethyl-brensocatib（M15）、dioxy-brensocatib（M17）、brensocatib carbamoyl glucuronide（M59）及び N-formyl-brensocatib （M35）の 5 種類の代謝物が同定された。

AUC_{last} に基づくとブレンソカチブは血漿中総放射活性曝露量の 23.4%であり、C_{max} は 1330 ng eq/g、$AUC_{last\ (120\ h)}$ は 29200 ng eq*h/g、$t_{½}$ は 17.2 時間であった。この他に血漿中でみられたブレンソカチブ関連の主要成分は M8（チオシアン酸塩）で、AUC_{last} に基づくと血漿中総放射活性曝露量の 67.1%を占め、C_{max} は 522 ng eq/g、$AUC_{last\ (240\ h)}$ は 83900 ng eq*h/g、$t_{½}$ は 194 時間であった。他の代謝物はいずれも微量（循環血中の総放射活性の 10%未満）又はごく微量（循環血中の総放射活性の 1%未満）であり、個別の代謝物は循環血中総放射活性の 3.2%未満であった。

尿中では投与量の 14.2%がブレンソカチブとして回収され、dioxy-brensocatib（M17）、des (oxazepane carbaldehyde) brensocatib carboxylic acid（M39）、チオシアン酸塩（M8）、desmethyl-brensocatib（M15）、brensocatib carbamoyl glucuronide（M59）及び descyano-brensocatib carboxylic acid（M13）の 6 種類の代謝物が同定された。各代謝物は投与量の 1%未満であった。

糞便中では 25.7%がブレンソカチブとして回収され、dioxy-brensocatib（M17）、descyano-brensocatib carboxylic acid（M13）、desmethyl-brensocatib（M15）、des (oxazepane carbaldehyde) brensocatib-carboxylic acid（M39）及びチオシアン酸塩（M8）の 5 種類の代謝物が同定された。0 ～ 120 時間及び 144 ～ 240 時間の糞便全体では、糞便中で主に認められたのがブレンソカチブであり、糞便中の主要代謝物は M17 であって投与量の 14.8%であった。他の代謝物はいずれも投与量の 5%未満であった。

まとめると、ブレンソカチブはイヌで中程度に代謝され、主要代謝物は血漿中で M8、糞便中で M17 であった。イヌの血漿、尿及び糞便中で主に認められたのがブレンソカチブであった。一次代謝は酸化、酸化的脱アルキル化、カルバモイルグルクロン酸化及び N-ホルミル化で生じた。副次的な生体内代謝経路は、加水分解、硫化及び酸化などであった。

表 33: ^{14}C-ブレンソカチブ（8 mg/kg）をイヌに単回経口投与したときの血中及び血漿中放射活性の薬物動態パラメータ

	C_{max} (µg eq/g)	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (µg eq*h/g)**	**AUC_{0-240} (µg eq*h/g)**
Blood				
Mean (n=3)	1.64	1.00	123	123
SD	0.0577	0.00	10.8	10.8
Plasma				
Mean (n=3)	1.50	1.00	125	125
SD	0.0557	0.00	11.0	11.0

Source: Study No. 8474627 [Table 4].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{0-240} = area under the concentration curve from 0 to 240 hours; C_{max} = maximum observed concentration; eq = equivalent; T_{max} = time to maximum observed concentration.

表 34: ^{14}C-ブレンソカチブ（8 mg/kg）をイヌに経口投与したときのブレンソカチブ及び代謝物の薬物動態パラメータ

Component	C_{max} (µg eq/g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (µg eq·h/g)	$AUC_{0-\infty}$ (µg eq·h/g)	t½ (h)	AUC_{last} Percent of Total Radioactivity
M8 (thiocyanate)	0.522	72	83.9	NR	194	67.1
M38*	0.0276	72	3.96	NR	NR	3.16
M15 (M2)	0.0278	1	0.503	NR	NR	0.402
M17 (M4)	0.0161	1	NR	NC	NC	NA
Brensocatib	1.33	1	29.2	29.5	17.2	23.4
M64*	0.0175	2	NR	NC	NC	NA
M59	0.0372	1	0.142	NR	3.39	0.114
M35	0.0340	1	0.0778	NC	NC	0.0622
Total Radioactivity	1.50	1	125	NR	190	NA

[a] Unidentified metabolites.
Proposed chemical names of the metabolites: M8 = thiocyanate; M15 (M2) = desmethyl-brensocatib; M17 (M4) = dioxy-brensocatib; M59 = brensocatib carbamoyl glucuronide; M35 = N-formyl-brensocatib.
Source: Study No. 8474627 [Table 4-6 and summary table].
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{∞} = area under the concentration curve from time 0 to infinity; CL = total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; NC = not calculable; NR = not reportable; PO = orally administered; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

表 35: ^{14}C-ブレンソカチブを雄イヌに経口投与したとき尿中に排泄されたブレンソカチブ及び代謝物の放射活性（投与量に対する%）

Component	Percent of Radioactive Dose
Brensocatib	14.2
M17 (M4)	0.655
M60*	0.405
M39	0.358
M8	0.338
M15 (M12)	0.328
M59	0.295
M38*	0.0267
M61*	0.0211
M13	0.0155
M62*	0.0113
Total % Dose Quantitated	16.6
Total % Dose Excreted[a]	17.3

[a] Total % Dose Excreted = Total % Dose Quantified corrected by centrifugation recovery
* = Unidentified metabolite.

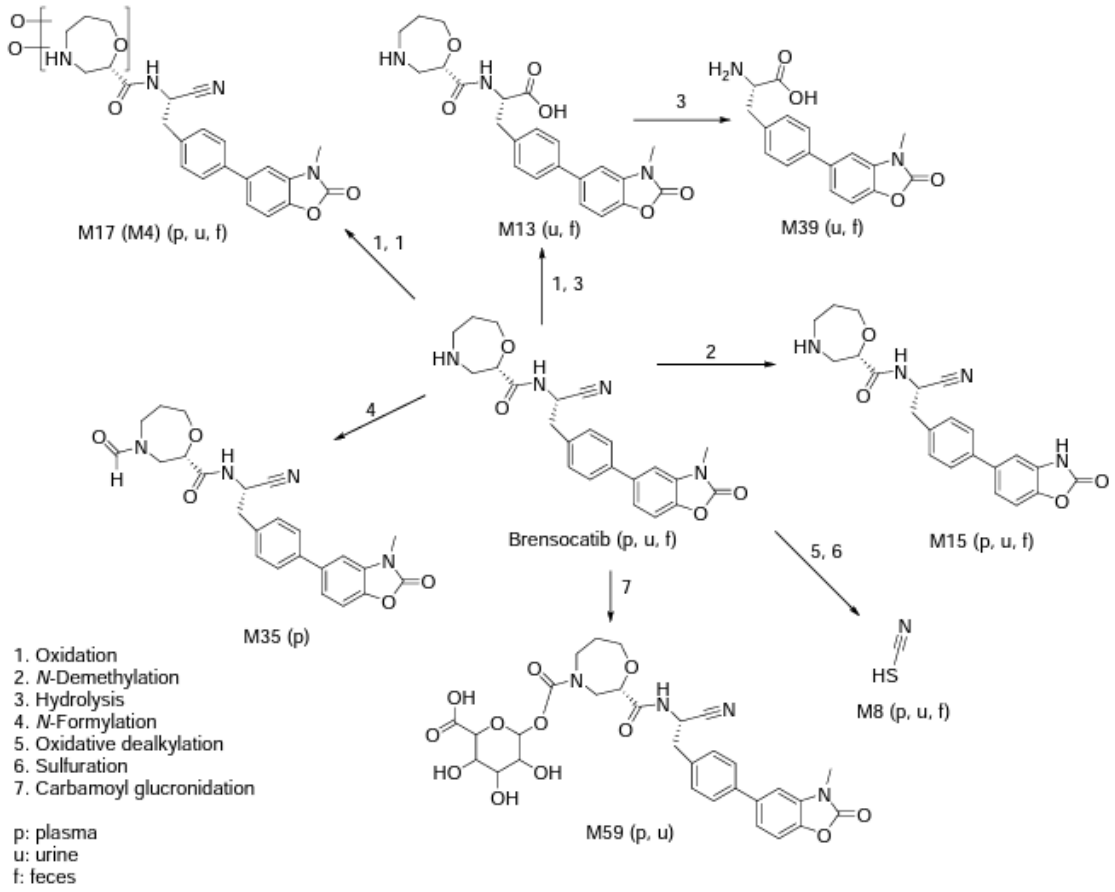
Proposed chemical names of the metabolites: M8 = thiocyanate; M13 = descyano-brensocatib carboxylic acid; M15 (M2) = desmethyl-brensocatib; M17 (M4) = dioxy-brensocatib; M39 = des(oxazepane carbaldehyde) brensocatib carboxylic acid; M59 = brensocatib carbamoyl glucuronide; M35 = N-formyl-brensocatib.
Source: Study 8474627 [Table 4-7].

表 36: ^{14}C-ブレンソカチブを雄イヌに経口投与したとき糞便中に排泄されたブレンソカチブ及び代謝物の放射活性（投与量に対する%）

Component	**Percent of Radioactive Dose**
Brensocatib	25.7
M17 (M4)	14.8
M13	4.68
M15 (M2)	3.45
M63*	0.783
M39	0.694
M62*	0.166
M8	0.146
Total % Dose Quantitated	50.5
Total % Dose Excreted[a]	62.9

[a] Total % Dose Excreted = Total % Dose Quantified corrected by centrifugation recovery.
* = Unidentified metabolite.
Proposed chemical names of the metabolites: M8 = thiocyanate; M13 = descyano-brensocatib carboxylic acid; M15 (M2) = desmethyl-brensocatib; M17 (M4) = dioxy-brensocatib; M39 = des(oxazepane carbaldehyde) brensocatib carboxylic acid.
Source: Study 8474627 [Table 4-8].

図 13: イヌにブレンソカチブを投与したときに予想される生体内代謝経路



Source: Study 8474627 [Figure 4-16].

5.4. 動物種間の比較

マスバランス及び代謝プロファイリングを評価する第 I 相試験（INS1007-103 試験）で[^{14}C]-ブレンソカチブ 40 mg を健康男性被験者に単回経口投与したところ、血漿中では M8（チオシアン酸塩又は SCN）、M41（des [oxazepane carbaldehyde]-dehydro-brensocatib）、M20（desoxazepane-N-formyl-brensocatib）、M59（brensocatib carbamoyl glucuronide）、M33（oxy-dehydro-brensocatib）及び M17（dioxy-brensocatib）の 6 種類の代謝物が同定された。このうち検出された主要代謝物は M8 のみであり（総 AUC の 51%）、他の代謝物はいずれも微量であった（個別の代謝物は総 AUC の 0.5%未満）。M8 の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 107 ng eq/g（投与から 24 時間後）及び 21,384 ng eq*h/mL であり、血漿中総放射活性に基づくと消失 $t_{½}$は約 7 ～ 8 日と推定された。ブレンソカチブ未変化体は総 AUC の 16.2%であった。尿中で主に認められたのがブレンソカチブ未変化体であり（22.8%）、M8 などのいくつかの微量代謝物もみられた。尿中の代謝物はいずれも投与量の 10%未満又はごく微量であった。糞便中では、最も多い代謝物は M17 であり（投与量の 3.75%）、次にブレンソカチブ未変化体（2.41%）であった。

代謝物 M8（チオシアン酸塩）について、[^{14}C]-ブレンソカチブ投与後のデータを、ヒトにおいて、ラットとイヌに NOAEL（それぞれ 9 mg/kg/day 及び 8 mg/kg/day）を投与したときのデータと比較すると、C_{max} はヒトとラットで同程度であり（雄で 105 ng eq/mL、雌で 140 ng eq/mL）、

イヌ（522 ng eq/g）と比較するとヒトでは約 5 分の 1 であった。さらに M8 はマウス血漿中でも検出され、50 mg/kg を投与したときの C_{max} は 249 ng eq/g であった。M8 の AUC_{last} は、マウス（0 ～ 72 時間）、ラット（0～24 時間）、イヌ（0 ～ 240 時間）及びヒト（0 ～ 312 時間）でそれぞれ 11,415 ng eq*h/g、849 ～ 1040 ng eq*h/mL、83,900 ng eq*h/g 及び 21,384 ng eq*h/mL であった。M8 の長い半減期と検体採取時間を考慮すると、マウスとラットについて上記の AUC_{last} 値はこれらの動物種における実際の M8 曝露量を過小評価している可能性がある。一方、C_{max} 値に基づくと、[^{14}C]-ブレンソカチブ代謝試験で使用した用量では、マウス、ラット、イヌは循環中でヒトと同程度又はヒトより高いレベルの M8 に曝露されていると考えられる。

さらに、チオシアン酸塩は内因性の Generally Recognized As Safe（GRAS）化合物で、正常範囲は 3 ～ 15 µg/mL（ニトロプルシドナトリウム水和物の米国添付文書）であり、ブレンソカチブの薬理活性に寄与しないと考えられる。チオシアン酸塩の血中濃度は喫煙及び乳製品や食物の摂取によって影響を受ける可能性がある（GRAS Notice 753）。臨床データは、ブレンソカチブは 25 mg を 1 日 1 回（QD）投与又は最高で 120 mg を単回投与したとき、健康被験者、腎機能障害被験者及び NCFBE 被験者のチオシアン酸塩曝露量に影響はないことを示している（Module 2.7.2）。

6. 排泄

6.1. ラットにおける排泄

6.1.1. ラットにおける尿中排泄及び胆汁中排泄

報告書 RITA.000-497-940 に記載したように（Module 2.6.5 [表 13.2]）、胆管カニューレを挿入した雄の Han Wistar ラット 2 匹に、ブレンソカチブ 1 mg/kg を静脈内投与して胆汁中排泄及び尿中排泄を評価した。血漿検体は投与から 2、4 及び 24 時間後、胆汁及び尿検体は投与前、及び投与後は 0 ～ 1、1 ～ 2、2 ～ 6、6 ～ 24 時間の間隔で採取した。血漿、胆汁及び尿中のブレンソカチブ濃度は LC-MS/MS で分析し、LLOQ は、血漿と胆汁では 1 nM、尿では 5 nM であった。

尿中では投与後 24 時間で投与量の 15.1%が未変化体として回収されたが、胆汁中での回収率は 0.26%のみであった。2、4、24 時間時点での血漿中ブレンソカチブ濃度は、それぞれ 1.0、0.57 及び 0.016 µM であった。

6.1.2. ラットにおける腎クリアランス

報告書 RITA.000-498-190 に記載したように（Module 2.6.5 [表 13.2]）、雄の Han Wistar ラット 2 匹にブレンソカチブ 1 mg/kg を静脈内投与し、薬物動態及び腎クリアランスを評価した。血液検体は投与後 24 時間にわたり一定の時点で採取し、また 24 時間畜尿を行った。ブレンソカチブの血漿中及び尿中濃度は LC-MS/MS で定量した。

C_{max}、AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL 及び V_{ss} の平均値はそれぞれ 1.31 µM、2.36 h*µM、5.13 時間、25.3 mL/min/kg 及び 9.06 L/kg であった。24 時間にわたる尿からの総回収率は投与量の 10.5%であった。

6.1.3. ラットにおけるマスバランス

185423 試験（5262KV）では（Module 2.6.5 [表 13.1A]）、雄と雌の無処置 Han Wistar ラットに ^{14}C-ブレンソカチブを経口投与［9 mg/kg（10 MBq/kg）］又は静脈内投与［1 mg/kg（4.8 MBq/kg）］し、排泄経路及び排泄割合を決定した。溶媒として、経口投与では酒石酸を含む精製水（pH 3 ～ 4）、静脈内投与では DMSO と 30% (w/v) ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）を 5：95 で混合した溶液を使用した。経口投与後の血液検体及び血漿検体中の総放射活性も測定した。また、雄と雌の胆管カニューレ挿入（BDC）ラットに経口投与して胆汁中排出も検討した。

無処置ラットの尿検体は投与前、及び投与後の 0 ～ 6 時間、6 ～ 24 時間、その後は 24 時間間隔で 168 時間まで採取した。糞便検体は 168 時間にわたり 1 日 1 回採取した。血液検体は雄と雌それぞれ 2 匹から、経口投与から 1、2、4、6、12 及び 24 時間時点で採取した。胆汁検体は BDC ラットから、投与から 0 ～ 6、6 ～ 12、12 ～ 24、24 ～ 48 及び 48 ～ 72 時間の間隔で採取した。BDC ラットからの尿及び糞便検体は無処置ラットと同じ間隔で採取したが、BDC ラットでは採取期間を 72 時間までとした。動物の死体、呼気及びケージ洗浄液も採取した。すべての検体で

放射活性濃度と検体中の ^{14}C-ブレンソカチブ量を、液体シンチレーションカウンティングで測定した。

無処置ラット及び BDC ラットにおける放射活性回収率を表 37 及び表 38 に示す。IV 投与又は経口投与後の尿中排泄は、投与量の 15.5% ～ 24%であった。BDC ラットでは投与量の 19%が胆汁中で回収された。放射活性の糞便中排泄は、無処置ラットでは IV 投与後に投与量の 59%、経口投与後に 77%、BDC ラットでは経口投与後に 47%であった。尿、胆汁及び糞便中の放射活性は、ほとんどが投与後 48 時間以内に排泄された。

表 37: ^{14}C-ブレンソカチブをラットに経口投与又は静脈内投与したときの平均放射活性回収率（±SD）（投与量に対する%）

Sample	**Oral (n = 3/sex)**			**Intravenous (n = 3/sex)**		
Type	Male (M)	Female (F)	M and F	Male (M)	Female (F)	M and F
Urine	11.5 ± 2.1	19.4 ± 3.9	15.5 ± 5.1	23.2 ± 3.3	24.8 ± 2.3	24.0 ± 2.7
Feces	77.8 ± 3.7	75.7 ± 7.5	76.8 ± 5.4	58.3 ± 2.6	59.9 ± 12.8	59.1 ± 8.3
Cage wash	2.1 ± 1.1	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.8	4.9 ± 4.9	5.5 ± 3.3	5.2 ± 3.8
Expired air (0-24 h)	0.1	0.0	0.0.	0.0	0.0	0.0
Gastrointestinal tract	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Carcass	1.2 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.2	2.5 ± 0.2	2.0 ± 0.1	2.3 ± 0.3
Total	92.8 ± 3.4	97.8 ± 5.7	95.3 ± 5.0	89.3 ± 2.4	92.6 ± 9.3	90.9 ± 6.3

Source: Study No. 185423 (5262KV) [Table 1 and Table 2].

表 38: ^{14}C-ブレンソカチブを胆管カニューレ挿入ラット（雄と雌それぞれ 2 匹）に経口投与したときの平均放射活性回収率（±SD）（投与量に対する%）

Type of sample	**Male (M)**	**Female (F)**	**M and F**
Urine	20.4	26.9	23.7 ± 4.0
Feces	49.3	43.7	46.5 ± 3.4
Bile	23.8	14.2	19.0 ± 5.8
Cage wash	4.0	8.4	6.2 ± 2.5
Total	97.4	93.1	95.3 ± 3.5

Source: Study No. 185423 (5262KV) [Table 3].

6.2. イヌにおける排泄

6.2.1. イヌにおける尿中排泄及び胆汁中排泄

196742 試験（PREDEV KMD277）では（Module 2.6.5 [表 13.2]）、胆管カニューレを挿入した雄のビーグル犬 2 匹にブレンソカチブ 1 mg/kg を静脈内投与し、血漿、尿及び胆汁検体を採取して PK を評価した。尿及び胆汁は投与前、及び投与後 0 ～ 6 時間（胆汁は 0 ～ 3 時間及び 3 ～ 6 時間）、6 ～ 12 時間、12 ～ 24 時間、24 ～ 48 時間及び 48 ～ 72 時間の間隔で採取した。血液検

体は投与前、及び投与から 2、5、10、20、40 分後と 1、2、4、6、12、48、72 時間後に採取した。血漿、尿及び胆汁中のブレンソカチブ濃度は LC-MS/MS で定量した。

血漿中の平均 C_{max}、AUC_{∞}、CL、V_z 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 1038 nM、5480 h*nM、0.45 L/h/kg、13.4 L/kg 及び 20.4 時間であった。平均の腎クリアランス（CLr）及び胆汁排泄クリアランス（CLb）は 0.084 L/h/kg 及び 0.013 L/h/kg（1 匹のみ）で、CLr 及び CLb は CL の約 19%と 3%であった。

6.2.2. イヌにおけるマスバランス

8474627 試験では（Module 2.6.5 [表 13.1B]）、雄のビーグル犬に ^{14}C-ブレンソカチブ 8 mg/kg（75 µCi/kg）を経口投与し、排泄経路及び排泄割合を決定した。溶媒は酒石酸 14 mg/mL を含む滅菌水であった。経口投与後の血液及び血漿検体中の総放射活性も測定した。

尿検体を雄のビーグル犬 3 匹から投与前、及び投与から 0 ～ 4、4 ～ 8、8 ～ 24 時間の間隔で採取し、その後 240 時間まで 24 時間間隔で採取した。糞便は投与前、及び投与後 240 時間まで 24 時間間隔で採取した。血液検体は投与前、及び経口投与から約 0.5、1、2、3、4、6、8、24、48、72、96、120、168、240 時間後に採取した。尿ワイプ、ケージすすぎ液、ケージ洗浄液、ケージのワイプ、及びケージの残屑も採取した。すべての検体について、液体シンチレーションカウンティングで放射活性濃度を測定した。

イヌからの放射活性回収率を表 39、排泄物中の累積回収率を図 14 に示す。

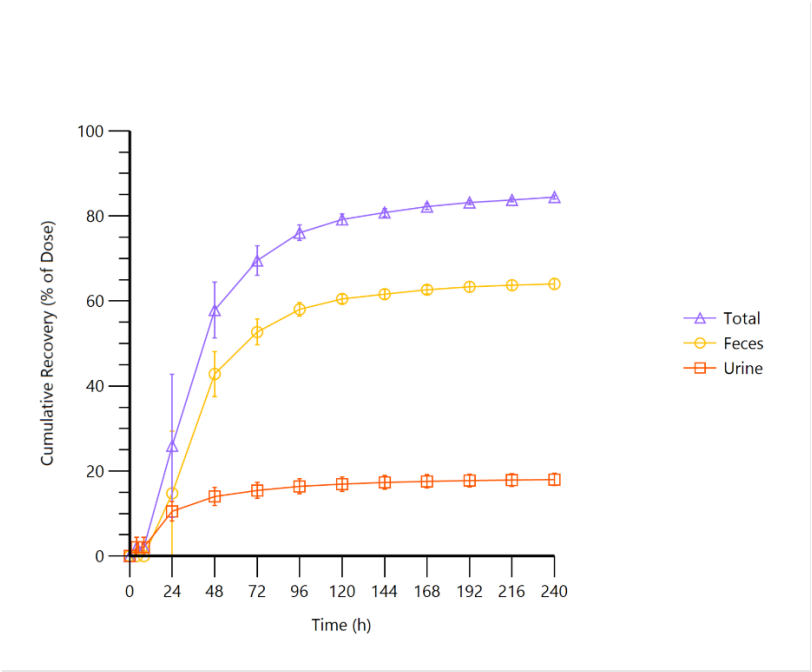
^{14}C-ブレンソカチブを雄イヌに経口投与したとき、^{14}C-放射標識されたブレンソカチブの主な排出経路は糞便中排泄であり、投与後 240 時間で投与量の平均 64.0%が回収された。尿中排泄は投与後 240 時間で投与量の平均 18.0%であった。尿中及び糞便中の放射活性は、ほとんどが投与後 96 時間以内に排泄された。全体の放射活性の平均回収率は 84.5%であった。

表 39: ^{14}C-ブレンソカチブを雄のビーグル犬に経口投与したときの個別の放射活性回収率及び平均放射活性回収率（SD）（投与量に対する%）

Sample	**Individual Results**			**Mean Results (n = 3)**	
Type	**Animal #1**	**Animal #2**	**Animal #3**	**Mean**	**SD**
Urine	19.3	18.3	16.4	18.0	1.44
Feces	63.3	63.2	65.5	64.0	1.31
Urine Wipe	0.0570	0	0	0.019	0.0329
Cage Rinse	1.81	2.17	2.43	2.14	0.311
Cage Wash+Wipe+Debris	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	ND
Total	84.7	84.0	84.7	84.5	0.407

ND = not determined.
Source: Study No. 8474627 [Table 5].

図 14: ^{14}C-ブレンソカチブ（8 mg/kg）を雄のビーグル犬 3 匹に単回経口投与したときの平均累積放射活性回収率（±SD）



Data source: Study No. 8474627 [Table 5].

6.3. 乳汁中排泄

00335001 試験では（Module 2.6.5 [表 7C]）、雌の Crl:WI(Han)ラット（母動物）に妊娠 6 日目から授乳 20 日目までブレンソカチブ 3、9 及び 20 mg/kg/day を 1 日 1 回経口（強制）投与した。トキシコキネティクス評価用の血液検体を、母動物（各投与群からそれぞれ 4 匹）から妊娠 6 日目及び授乳 4 日目に採取し、仔（各投与群の雄と雌それぞれ 4 匹）から授乳 4 日目に採取した。

授乳 4 日目の母動物及び仔における血漿中ブレンソカチブ濃度は用量とともに増加した。母動物に 3、9、20 mg/kg/day を投与したとき、母動物での平均血漿中ブレンソカチブ濃度はそれぞれ 1.54、8.44 及び 17.4 µM、雄と雌の仔ではそれぞれ 0.0626 µM 及び 0.0625 µM、0.459 µM と 0.269 µM、及び 0.800 µM と 0.376 µM であった。3 mg/kg/day 群では仔 7 匹中 5 匹、9 mg/kg/day 群及び 20 mg/kg/day ではすべての仔からブレンソカチブが検出され、授乳中に母乳を介して仔が曝露した可能性が示唆された。

6.4. 全身クリアランス及び半減期の要約

終了済み *in vivo* 試験から得たブレンソカチブの全身クリアランス（CL 又は CL/F）と消失 $t_{½}$の推定値を以下の表に要約する（表 40）。全体に、マウス、ラット及びウサギでは $t_{½}$は比較的短く、それぞれ 2.8 ～ 6.7 時間、4.33 ～ 7.59 時間、5.16 ～ 5.95 時間であり、イヌではわずかに長く約 10 ～ 18 時間であった。

表 40: マウス、ラット、ウサギ、イヌにブレンソカチブを IV 投与又は経口投与したときのクリアランス及び消失半減期（$t_{½}$）

Species	Study No./Type	Route of Administration	n	CL or CL/F (mL/min/kg)	$t_{½}$ (h)
Mouse	RES-0134 / Single Dose PK-PD	Oral	5	7.45 – 11.1	2.8 – 6.7
	RES-0136 / Repeat Dose PK-PD	Oral	5	5.45 – 6.72	2.9 – 3.9
	RTG-22-060 / Repeat Dose PK	Oral	3/time-point/sex	Day 1: 11.1 Day 7: 8.30	Day 1: 4.55 Day 7: 3.31
Rat	RITA.000-497-676 / PK	IV	5	6.52 ± 1.52	5.19 ± 0.485
		Oral	5	NC	4.92 ± 0.201
	00335001 / Pre- & Postnatal TK	Oral	3	NC	4.33 ± 0.378
	497825 / Fertility + Embryofetal TK	Oral	6	NC	6.35 ± 1.36
	528313 / 6-month TK	Oral	6	NC	7.59 ± 1.25
Rabbit	497626 / Dose Range Finding TK	Oral	7	NC	5.16 ± 1.22
	497830 / Embryofetal TK	Oral	3	NC	5.95 ± 1.19
Dog	RITA.000-497-675 / PK	IV	2	7.64	17.8
		Oral	2	NC	14.5
	528329 / 6-month TK	Oral	2	NC	10.0

Data presented as Mean ± SD or as a range.
Source: Report No. RITA.000-497-676 [Table 1], Study No. 00335001 [Appendix 8 Table 5], Study No. 497825 [Appendix F Table 4], Study No. 528313 [Appendix F Table 4], Study No. 497626 [Appendix F Table 4], Study No. 497830 [Appendix F Table 4], Report No. RES-0134 [Table 1], Report No. RES-0136 [Table 1], Study No. RTG--22--060 [Table 1B and Table 2B], Report No. RITA.000-497-675 [Table 1], Study No. 528329 [Appendix F Table 4].
CL = total clearance; CL/F = apparent total clearance of drug from plasma after extravascular administration;
IV = intravenous; NC = not calculated; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; TK = toxicokinetic;
$t_{1/2}$ = elimination half-life.

7. 薬物動態学的薬物相互作用

ブレンソカチブが CYP 酵素及び薬物輸送担体の活性に影響を及ぼす可能性を、種々の *in vitro* 試験系で評価した。評価の一環として、報告書 ICPD 00694-1 に記載されている 25 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態での血漿中 C_{max} に基づいて、臨床的相互作用の可能性を評価した（総 C_{max} は 259 ng/mL 又は 0.62 µM、非結合型の C_{max} は 33.2 ng/mL 又は 0.079 µM。非結合画分 0.128、分子量 420.5 を使用）。

7.1. CYP 阻害

7.1.1. CYP の直接阻害

ヒト肝ミクロソームを使用して *in vitro* 試験を行い、ヒトチトクローム P450（CYP）酵素パネルを使用しブレンソカチブの潜在的な阻害能を評価した。別々の 2 試験を行い（報告書番号 ADME-AZS-Wave3-140529 及び報告書番号 ADME-AZS-Wave3-140613、Module 2.6.5 [表 12.1A]）、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型（NADPH）存在下で CYP1A2、2C9、2C19、2A6、2B6、2C8、2E1、2D6 及び 3A4/5 の各プローブ基質の代謝物形成率を測定して、これらの CYP 酵素に対する阻害作用を評価した。CYP1A2、2C9、2C19、2A6、2B6、2C8、2E1、2D6 及び 3A4/5 のプローブ基質としてそれぞれ、フェナセチン（30 µM）、ジクロフェナク（10 µM）、S-メフェニトイン（35 µM）、クマリン（0.2 µM）、ブプロピオン（40 µM）、アモジアキン（1 µM）、クロルゾキサゾン（40 µM）、ブフラロールを（5 µM）、及びミダゾラム（3 µM）／ニフェジピン（2 µM）を使用した。試験に使用したブレンソカチブの濃度は 0.1 ～ 30 µM の範囲であった。代謝物（パラセタモール、4-OH-diclofenac、4-OH-mephenytoin、7-hydroxycoumarin、4-hydroxybupropion、N-desethylamodiaquine、6-hydroxychlozoxazone 及び oxidized nifedipine）を LC-MS/MS で解析したところ、ブレンソカチブは試験に使用した濃度では CYP1A2、2C9、2C19、2A6、2C8 及び 2E1 に対しては有意な阻害作用を示さなかった。しかし、CYP2B6、2D6 及び 3A4/5 に対しては弱い阻害作用を示し、IC_{50} 値は 30 µM 超であった。

α-ナフトフラボン（CYP1A2）、スルファフェナゾール（CYP2C9）、N-3-ベンジルニルバノール（CYP2C19）、トラニルシプロミン（CYP2A6）、ケルセチン（CYP2B6/CYP2C8/CYP2E1）、キニジン（CYP2D6）及びケトコナゾール（CYP3A4/3A5）などの既知の CYP 阻害剤から得られているデータにより、各アイソザイムに対する阻害感度が確認された。

上記の結果は、ブレンソカチブは試験に使用した濃度範囲では CYP2B6、2D6 及び 3A4/5 に対して弱く選択的な阻害作用を示すが（IC_{50} > 30 µM）、CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19 及び 2E1 の阻害剤ではないことを示唆する。

7.1.2. 時間依存的 CYP 阻害

ブレンソカチブが、プールしたヒト肝ミクロソーム中でヒト CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対して時間依存的阻害作用を示す可能性を、フェナセチン（90 µM）、ジクロフェナク（30 µM）、S-メフェニトイン（105 µM）、ブフラロール（15 µM）及びミダゾラム（9 µM）を

それぞれのプローブ基質として使用して評価した（報告書番号 ADME-AZS-Wave3-140530、Module 2.6.5 [表 12.1B]）。ブレンソカチブは 2 種類の濃度（10 及び 50 μM）で検討し、NADPH の存在下でヒト肝ミクロソーム中で 30 分間前培養したのちに、プローブ基質を添加した。各溶媒対照を培養し、CYP アイソフォームの選択的時間依存的阻害剤［フラフィリン（CYP1A2）、チエニル酸（CYP2C9）、チクロピジン（CYP2C19）、パロキセチン（CYP2D6）及びトロレアンドマイシン（CYP 3A4/5）］を陽性対照として使用した。

陽性対照からは予想どおりのデータが得られた。10 μM 又は 50 μM のブレンソカチブは CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対し、時間依存的阻害作用を示さなかった。

7.1.3. CYP 阻害の要約

CYP 阻害データは、ブレンソカチブは臨床的に意味のある濃度（$C_{max} \leq 1$ μM）において、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C8、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 の活性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことを示唆している。

7.2. CYP 誘導

7.2.1. HepaRG 細胞における CYP 誘導

ブレンソカチブがヒト CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導する可能性に関する最初の評価では（PR13028/PR13074/PR13101 試験、Module 2.6.5 [表 12.2A]）、HepaRG® 細胞単層をブレンソカチブ 0.0002 ～ 30 μM に 24 時間曝露した。培養後の CYP のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）レベルを、定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（qRT-PCR）で GAPDH に対して測定した。誘導レベル（倍率）は、誘導された細胞と対照細胞［被験物質なしで 0.1% DMSO （v/v）を含む培地で培養した細胞］間で mRNA 発現の比として算出した。各 CYP の典型的な誘導剤［オメプラゾール（CYP1A2）、フェノバルビタール及び CITCO（CYP2B6）及びリファンピシン（CYP3A4）］を 100%誘導の陽性対照として並行して培養した。各実験は 3 回行った（00017、00019 及び 00021 の各試験）。

各 CYP mRNA レベルの最大誘導倍率は、オメプラゾール（0.21 ～ 50 μM）、フェノバルビタール（8.2 ～ 2000 μM）、CITCO（0.001 ～ 1.0 μM）、リファンピシン（0.02 ～ 20 μM）で 32 ～ 204（CYP1A2）、15.1 ～ 39.5（CYP2B6）、13.2 ～ 17.8（CYP2B6）及び 15.2 ～ 29.9（CYP3A4）であった。

ブレンソカチブによる mRNA レベルの最大誘導倍率は、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対してそれぞれ 0 ～ 2.4、0 ～ 2.1 及び 2.14 ～ 3.38 であり、それぞれの陽性対照と比較すると 1.52%以下、7.67%以下及び 5% ～ 16.8%であった。00017 試験では、ブレンソカチブはすべての濃度範囲（0.1 ～ 10 μM）で CYP2B6 の mRNA を約 7.5 倍に増加させたが、この結果は他の実験（00019 試験と 00021 試験）で得た結果（0.1 μM で約 0.8 ～ 1.4 倍、30 μM で最大 2.1 倍）と一致しなかった。したがって 00017 試験で得た CYP2B6 に対する値は外れ値と考えられる。

最高濃度 30 μM のブレンソカチブで処理した細胞の顕微鏡所見では、細胞毒性はみられなかった。参照とした誘導剤と比較すると、ブレンソカチブは CYP1A2 及び 3A4 に対しては弱い誘導剤であり、CYP2B6 に対しては弱い誘導剤の可能性がある。臨床的に意味のある濃度範囲（C_{max} ≤ 1 μM）のブレンソカチブは、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の活性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。

7.2.2. ヒト肝細胞における CYP 誘導

8492164 試験では（Module 2.6.5 [表 12.2B]）、ヒト肝細胞（3 ドナー）を使用してブレンソカチブが CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4/5 の遺伝子発現（mRNA）及び酵素活性に与える誘導作用を評価した。

細胞は、3 日間にわたりブレンソカチブで 24 ± 2 時間ごとに処理し、合計曝露時間は 72 ± 2 時間であった。遺伝子発現はブレンソカチブ 2.2、7、22、70、220、700 及び 2200 ng/mL で評価し、CYP 酵素活性は 22、220 及び 2200 ng/mL で評価した。各実験で陽性対照（既知の誘導剤）及び 2 種類の陰性対照（既知の非誘導剤）を培養し、試験系の適合性及び性能を確認した。

この試験から得たデータから、ブレンソカチブは CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 2C19 の誘導剤ではないが、CYP3A4/5 に対しては弱い誘導剤であることが示された。CYP3A4 の mRNA レベルは、3 ドナーのうち 1 ドナーで濃度依存的に増加した（ドナー1：2.2 ～ 700 ng/mL で 1.5 ～ 2.5 倍、2200 ng/mL で 4.48 倍。対照であるリファンピンの 3.4%）。さらに、ブレンソカチブ 22、220 及び 2200 ng/mL に 72 時間曝露したとき、CYP3A4/5 活性の最大誘導倍率は溶媒対照と比べてドナー1、2、3 においてそれぞれ 1.12 倍、0.719 倍及び 3.25 倍であった。ドナー3 における誘導倍率は濃度依存的であり、ブレンソカチブが CYP3A4/5 酵素活性の弱い誘導剤である可能性が支持された。

ドナー1 のデータを使用して CYP3A4 の mRNA 誘導に対する EC_{50} 及び E_{max} を導出し、次に DDI ガイダンス（FDA, 2020; EMA, 2013; MHLW, 2018）に従い、NCFBE 被験者に 25 mg を投与したときに臨床的にみられた C_{max}（非結合型の C_{max} は 33.3 ng/mL）を使用して、相対誘導スコア（RIS）と R_3 値（酵素経路でプローブ基質の固有のクリアランス値について、誘導剤の非存在下と存在下の間で予想される比）を決定した。R_3 値が 0.8 未満であれば臨床的誘導剤の可能性があると判断される。

RIS 評価により、ブレンソカチブは RIS 値が 0.116 の弱い CYP3A4 誘導剤と判断された。この RIS 値は中程度又は強い誘導剤（RIS 値の範囲は 0.649 ～ 274、表 41）で観察される値よりはるかに小さい。まとめると、算出された RIS 値及び R_3（0.512）値から、ブレンソカチブは *in vivo* で CYP3A4 に対し弱い誘導作用を有する可能性が示唆される。

表 41: 既知の誘導剤及びブレンソカチブについて、ドナー1（QBU）から得た RIS データ

Ranking	Known Inducer	EC_{50} (ng/mL)	E_{max} (fold)	$C_{max,u}$[a] (ng/mL)	RIS
Weak	Rosiglitazone	21.1	535	0.0028	0.0711
	Nifedipine	16.7	444	0.014	0.371
Moderate	Pioglitazone	11.6	269	0.028	0.649
	Aprepitant	NA	NA	0.0313	NA
	Troglitazone	4.18	5080	0.063	75.4
Strong	Phenobarbital	356	402	26	27.4
	Carbamazepine	98.4	353	8.5	28.1
	Rifampin	2.71	571	2.5	274
Test Article	Brensocatib	1360	4.85	33.3	0.116

[a] $C_{max,u}$ = unbound concentration at steady state after 25 mg brensocatib dose. Brensocatib protein binding = 87.2%.
Source: Study No. 8492164 [Table 3-2].
C_{max} = maximum observed concentration; Emax = maximum effect a drug produces; EC_{50} = concentration of drug producing 50% of Emax; RIS = relative induction score.

7.3. 輸送担体に対する阻害

7.3.1. 排出輸送担体に対する作用

7.3.1.1. BCRP に対する阻害

報告書番号 BE000458-17_AZ13661057（Module 2.6.5 [表 15A]）に記載したように、ブレンソカチブがヒト乳癌耐性タンパク質（BCRP、ABCG2）に対して阻害作用を有する可能性を、Caco-2 細胞単層を使用して BCRP の基質（^{3}H-ロスバスタチン）の透過性を測定して評価した。

Caco-2 細胞単層をブレンソカチブの存在下（1、3、10、30、100 及び 300 µM）及び非存在下で 37°C で 90 分間処理し、^{3}H-ロスバスタチンの basolateral 側から apical 側（B-A）への輸送を測定して IC_{50} を決定した。ノボビオシン（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µM）を陽性対照の阻害剤として使用した。被験物質に対して使用した溶媒（0.5% v/v DMSO）と同量の溶媒を溶媒対照（プローブ基質のみを含む）とし、溶媒対照も培養した。プローブ基質の輸送は、ドナー（basolateral）コンパートメント及びレシーバー（apical）コンパートメント中の培養媒体の総放射活性を、培養開始時と終了時に測定して決定した。データを使用してみかけの透過性（P_{app}）及び B-A 輸送の阻害率を算出した。培養はいずれも 1 回の実験で 3 回行い、細胞単層の完全性はルシファーイエローをマーカーとして確認した。

ロスバスタチンの P_{app} 値は、ブレンソカチブの非存在下での $12.4 \pm 0.9 \times 10^{-6}$ cm/s から、試験に使用したブレンソカチブの最高濃度（300 µM）で $2.7 \pm 0.1 \times 10^{-6}$ cm/s までの範囲であった。ヒト BCRP に対するブレンソカチブの IC_{50} は 39.2 µM と決定され、ブレンソカチブは BCRP の弱い阻害作用を示すが、治療量では BCRP の活性に対して臨床的に意味のある影響がある可能性は低いことが示された。

7.3.1.2. Pgp に対する阻害

報告書番号 Pgp Inhib_12Sep13_AZ13661057（Module 2.6.5 [表 15A]）に記載したように、ブレンソカチブがヒト Pgp（ABCB1）に対して阻害作用を有する可能性を、Madin-Darby イヌ腎細胞（MDCK）II-MDR1 細胞を使用して Pgp の基質（^{3}H-ジゴキシン）の透過性に対する影響を測定して評価した。MDCKII-MDR1 細胞単層を使用してプローブ基質である ^{3}H-ジゴキシンの basolateral 側から apical 側（B-A）への輸送（P_{app}）を、ブレンソカチブ（1、3、10、30、100 及び 300 µM）の存在下及び非存在下で 90 分間にわたり測定した。既知の Pgp 阻害剤であるベラパミルを種々の濃度で陽性対照として使用した。MDCKII-MDR1 単層の妥当性をルシファーイエローの透過性で評価した。

ジゴキシンの P_{app} はブレンソカチブの非存在下では $16.8 \pm 0.6 \times 10^{-6}$ cm/s、試験に使用したブレンソカチブの最高濃度（300 µM）で $16.1 \pm 0.7 \times 10^{-6}$ cm/s であった。このデータは、ブレンソカチブは Pgp 阻害剤でないことを示す。陽性対照及び MDCKII-MDR1 単層の妥当性確認の結果はいずれも予想どおりであった。

7.3.2. 溶質輸送担体に対する作用

7.3.2.1. OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B3、MATE1 及び MATE2K の阻害

報告書番号 16AZTrP1S1（Module 2.6.5 [表 15B]）に記載したように、ブレンソカチブがヒトの取り込み輸送担体 OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B3、MATE1 及び MATE2K に対して阻害作用を有する可能性を、遺伝子導入したヒト胎児腎臓（HEK）293 細胞を使用して評価した。

HEK293 細胞に取り込み輸送担体 OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2K をそれぞれ遺伝子導入し、実験を行う前に対照ベクターを輸送担体特異的な蛍光マーカー化合物でチェックして、遺伝子導入した輸送担体の機能を確認した。流入比（輸送担体が遺伝子導入された HEK293 細胞における蛍光マーカーの流入率と、ベクターが遺伝子導入された HEK293 細胞における蛍光マーカーの流入率の比）が 3 を超えることが確認されたバッチの細胞のみを、取り込み試験に使用した。評価で使用したプローブ基質は、アトルバスタチン（0.15 µM。OATP1B3 の基質）、パラアミノ馬尿酸（10 µM。OAT1 の基質）、フロセミド（5 µM。OAT3 の基質）及びメトホルミン（20 µM で OCT2 の基質。50 µM で MATE1 及び MATE2K の基質）などであった。プローブ基質を、各細胞株中でブレンソカチブの非存在下及び存在下（0、0.3、1、3、10、30 及び 100 µM）、37°C で培養した。培養終了時（観察ごとに 3 回）、細胞を洗浄し溶解した。細胞のプローブ基質含有量を LC-MS/MS で分析した。流入率に基づき、各輸送担体に対するブレンソカチブの阻害率及び IC_{50} を決定した。リファマイシン SV（OATP1B3）、プロベネシド（OAT1 及び OAT3）、イミプラミン（OCT2）、シメチジン（MATE1）及びピリメタミン（MATE2K）などの既知の阻害剤を陽性対照として使用した。

ブレンソカチブは 100 µM まで OAT1 及び OCT2 に対する阻害作用を示さなかった。OAT3 及び OATP1B3 に対しては 100 µM で阻害作用を示し（$IC_{50} > 100$ µM）、MATE1 及び MATE2K の活性に対しては濃度依存的な阻害作用を示した（IC_{50} はそれぞれ 11.5 µM 及び 15.3 µM）。陽性対照から得た結果はいずれも予想どおりであった。

これらのデータは、ブレンソカチブが MATE1 及び MATE2K の弱い阻害剤であることを示す。臨床用量及び濃度範囲では、ブレンソカチブとこれらの輸送担体の間での相互作用は予想されない。

7.3.2.2. OATP1B1 に対する阻害

報告書番号 BE000685-13_AZ13661057（Module 2.6.5 [表 15B]）に記載したように、ブレンソカチブが OATP1B1 を阻害する可能性を、HEK293-OATP1B1 細胞における OATP1B1 の基質（^{3}H-エストラジオール 17β グルクロニド）の取り込み輸送に対する影響に基づいて評価した。陽性対照にはリファマイシン SV を使用した。

ブレンソカチブ（0.3、1、3、10、30 及び 100 µM）は、HEK293-OATP1B1 細胞内への基質の取り込みに対して濃度依存性の阻害を示した。最高濃度（100 µM）では OATP1B1 の活性を 80%超阻害し、IC_{50} 値は 49 µM であった。これらのデータは、ブレンソカチブは OATP1B1 の弱い阻害剤であるが、臨床的に意味のある濃度範囲では臨床的に意味のある阻害作用はないことを示す。

7.4. 輸送担体の基質となる可能性の評価

7.4.1. 排出輸送担体 BCRP 及び Pgp

ブレンソカチブが Caco-2 細胞において排出輸送担体の基質となる可能性は、3.1 項で考察する。

Insmed-01 試験では（Module 2.6.5 [表 16.1B]）、MDCKII 単層におけるブレンソカチブの透過性（対照、モック遺伝子導入 MDCKII 細胞、BCRP 遺伝子導入 MDCKII 細胞及び MDR1 遺伝子導入 MDCKII 細胞）を評価した。BCRP 阻害剤の作用も測定した。ブレンソカチブ（1 ～ 400 µM）をドナーチャンバーに添加し、輸送担体緩衝液（ハンクス平衡塩溶液）中で 37°C で、120 分間培養した。プラゾシン（1 µM）及びジゴキシン（1 µM）を排出対照、ルシファーイエロー（40 µM/mL）を透過対照、及び Ko143（1 µM）を BCRP 阻害剤として使用した。

BCRP 遺伝子導入細胞では、阻害剤の非存在下でブレンソカチブ（1 µM）の $P_{app, a-b}$ は 1.14×10^{-6} cm/s、正味の efflux ratio は 10.64 であった。Ko143 の存在下では、$P_{app, a-b}$ は 7.34×10^{-6} cm/s、正味の efflux ratio は 0.72 であった。対照から得たデータはいずれも予想どおりであった。

MDR1 遺伝子導入細胞では、阻害剤の非存在下ではブレンソカチブ（1 µM）の $P_{app, a-b}$ は 1.58×10^{-6} cm/s、正味の efflux ratio は 21.98 であった。対照から得たデータは予想どおりであった。

結論として、透過性データは MDCKII 単層におけるブレンソカチブの透過性が高いことを示している。Pgp 排出データ及び BCRP 排出データは、ブレンソカチブが Pgp 及び BCRP の基質であることを示唆する。

7.4.2. 肝臓及び腎臓の排出輸送担体

Insmed-01 試験では（Module 2.6.5 [表 16.2]）、輸送担体 OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K を安定的に発現する MDCKII 細胞又は HEK293 細胞、及び対照細胞を使用して、^{14}C-ブレンソカチブがこれらの取り込み輸送担体の基質である可能性を評価した。ブレンソカチブの濃度は OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K との培養では 1.4 ～ 9.6 μM、OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 との培養では 1.4 ～ 24 μM とした。陽性対照基質は、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3/MATE1/MATE2-K に対して、それぞれテノホビル（5 μM）、エストロン-3-硫酸（1 μM）、エストラジオール-17-β-グルクロニド（1 μM）、コレシストキニンオクタペプチド（1 μM）、スマトリプタン（10 μM）及びメトホルミン（10 μM）であった。陽性対照阻害剤は、OAT1 に対してプロベネシド（300 μM）、OAT3 に対してプロベネシド（500 μM）、OATP1B1 及び OATP1B3 に対してリファンピシン（50 μM）、OCT1 及び OCT2 に対してベラパミル（300 μM）、MATE1 に対してピリメタミン（1 μM）、及び MATE2-K に対してピリメタミン（10 μM）であった。ブレンソカチブを、対照細胞及びそれぞれの取り込み輸送担体を過剰発現した細胞とともに培養した。培養は、種々の薬物輸送担体に対する既知の阻害剤の非存在下又は存在下で行った。培養後に ^{14}C-ブレンソカチブ取り込み量を、液体シンチレーションカウンティングで測定した。

培養後、ブレンソカチブの蓄積は、いずれの輸送担体発現細胞でも対照細胞でも同程度であった（各輸送担体発現細胞で蓄積は 2 倍未満）。これらのデータは、ブレンソカチブがこれらの薬物輸送担体の基質でないことを示す。陽性対照の培養からは予想どおり行われた。

7.5. 薬物動態学的薬物相互作用のまとめ

要約すると、ブレンソカチブは CYP3A4/5、Pgp 及び BCRP の基質である。CYP3A 誘導剤及び CYP3A 阻害剤や Pgp 阻害剤と併用したときの影響は臨床試験で評価し、Module 2.7.2 で考察する。

ブレンソカチブは CYP 酵素（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5）に対して阻害作用はほとんど又は全くなく（IC_{50} > 30 μM）、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4/5 に対する時間依存的阻害作用は示さない。ブレンソカチブは CYP3A の軽度の誘導作用があるが、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 に対する誘導作用は認められない。さらに PBPK モデリングを使用してブレンソカチブが CYP3A 活性を誘導する可能性を評価した。この評価については Module 2.7.2 で考察する。ブレンソカチブは Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE2K に対する阻害作用はほとんど又は全くない（IC_{50} > 11 μM）。これらのデータ、及び臨床的に意味のある用量を投与したときの血漿中曝露量に基づくと、ブレンソカチブが CYP アイソザイム又は薬物輸送担体の活性に影響を与える可能性は低い。

8. 考察及び結論

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中でブレンソカチブの濃度を分析する頑健な再現性の高い LC-MS/MS は問題なくバリデートされた。定量下限は、ラットとウサギでは 0.02 µM、マウスとイヌでは 0.05 µM であった。すべての検体は-20℃ で確認されている安定性期間（30 ～ 46 日間）の間に分析した。

ブレンソカチブの吸収特性は、*in vitro* 試験として Caco-2 細胞及び MDCKII 細胞を使用して評価し、*in vivo* 試験としてマウス、ラット及びイヌに単回 IV 投与又は経口投与した PK 試験又は 1 日 1 回経口投与した反復毒性試験で評価した。ブレンソカチブは *in vitro* で透過性が高く、ラットとイヌに経口投与したときのバイオアベイラビリティは高かった。ブレンソカチブは Pgp と BCRP の基質であるが、透過性及びバイオアベイラビリティが高いため、Pgp 阻害剤や BCRP 阻害剤がブレンソカチブの吸収及び排出に影響を及ぼす可能性は低いと予想される。

1 日 1 回経口反復投与後、ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は概ね用量比例的であり、マウスとラットではわずかな性差がみられた（2 倍未満）が、イヌではみられず、定常状態での蓄積はわずかであった（概ね 2 倍未満）。妊娠ラットとウサギでは、ブレンソカチブの曝露は用量依存的であった。ラットを使用した 6 箇月間毒性試験で NOAEL（9 mg/kg/day）を投与したときの C_{max} と AUC_{last} は、それぞれ 17.8 µM（7.5 µg/mL）及び 196 µM*h（82.4 µg*h/mL）であった。イヌを使用した 9 箇月間毒性試験では、NOAEL（8 mg/kg）を投与したときの定常状態での C_{max} と AUC_{last} はそれぞれ 4.3 µM（1.8 µg/mL）及び 51.4 µM*h（21.6 µg*h/mL）であった。臨床曝露量に対する安全マージンは Module 2.6.6 に記載する。

ブレンソカチブの血漿タンパク結合率は動物種によって異なり、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿でそれぞれ 83.5%、93.9%、77.3%、70.3%及び 87.2%であった。IV 投与後の *in vivo* 組織分布は多く、ブレンソカチブは広く分布することが示された。赤血球と優先的に結合することはなく、血液／血漿濃度比は 1.5 未満であった。ラットにおける組織分布データは、放射標識されたブレンソカチブは急速に吸収され、組織全体で広く分布するが、投与後 7 日までにほとんどの組織では非常に低いレベルまで低下することを示した。血液脳関門はほとんど通過せず、脳及び脊髄で検出された放射活性は微量であった。放射活性とメラニン含有組織にはいくらかの関連があった。ブレンソカチブは血液胎盤関門を中程度に通過し、胎児／母動物の血中濃度比は 0.23 ～ 1.85 であった。まとめると、これらのデータは、ブレンソカチブが組織全体に広く分布し、中枢神経系への透過率は低く、メラニンと相互作用する可能性がいくらかあることを示唆する。

ブレンソカチブは、マウス（小腸ミクロソームのみ）、ラット、イヌ及びヒト由来の肝細胞及び小腸ミクロソーム中で代謝的に安定していた（95%超が未変化体として残存）。肝細胞中では 4 時間の培養後に微量代謝物がいくつか検出されたのみであり、ヒトに特異的な代謝物は同定されなかった。ブレンソカチブの代謝に関与する主なヒト酵素は CYP3A4/5 であった。

マウス、ラット及びイヌにおける代謝物プロファイリングデータは、ブレンソカチブが酸化、N-脱メチル化、加水分解、N-ホルミル化、酸化的脱アルキル化、水和、脱水素及び硫化で代謝さ

れることを示した。各動物種において、循環血中に主に認められるのがブレンソカチブであり、血漿中で最も多い代謝物は M8（チオシアン酸塩）であった。各動物種に ^{14}C-ブレンソカチブを投与したときの M8 の全身曝露量は、ヒトに 40 mg を投与したときと同等又は多かった。ラットにおいて、血漿中で主に認められるのがブレンソカチブ未変化体で、尿中では投与量の 11.5%、糞便中では 36.5%であり、胆汁中で主に認められる（6.4%）のが M30 であった。イヌにおいて、血漿中で主に認められるのが M8（チオシアン酸塩）であった（血漿中総放射活性の 67.1%）。ブレンソカチブ未変化体は、血漿中では唯一のその他の主な成分で（23.4%）、尿中及び糞便中ではブレンソカチブが主な成分であった（それぞれ投与量の 14.2%及び 25.7%）。

マスバランス試験では、ブレンソカチブ及びその代謝物は尿中及び胆汁中に中程度に排泄され、糞便中排泄が最も多いことが示された。^{14}C-ブレンソカチブを無処置ラット又は胆管カニューレ挿入ラットに経口投与したとき、尿中と胆汁中に排泄された放射活性はそれぞれ 15.5 ～ 23.7%及び 19.0%であった。無処置ラットでは糞便で回収された放射活性は、経口投与時は 76.8%、静脈内投与時は 59.1%であった。^{14}C-ブレンソカチブをイヌに経口投与したとき、尿中及び糞便中に排泄された放射活性はそれぞれ 18%及び 64%であった。全身クリアランスはマウス（CL/F）、ラット、イヌでは低く、概ね 5.5 ～ 11.1 mL/min/kg であった。消失 $t_{1/2}$ はマウス、ラット、ウサギ及びイヌでそれぞれ 2.8 ～ 6.7 時間、約 5 時間、5.5 時間及び 10 ～ 17.8 時間であった。M8 の消失 $t_{1/2}$ はイヌで約 8 日と推定され、他の非臨床動物種では算出しなかった。ブレンソカチブを授乳母動物に投与したとき、仔の血漿中で低濃度のブレンソカチブが検出され、授乳ラットではブレンソカチブが乳汁中に排泄されることが示された。

ブレンソカチブは CYP3A4/5、Pgp 及び BCRP の基質である。CYP 酵素（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）に対する阻害作用はほとんど又は全くなく（IC_{50} >30 μM）、CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する時間依存的阻害作用は認められなかった。ヒト肝細胞中では CYP3A の軽度の誘導作用を示したが、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、及び 2C19 の誘導作用は認められなかった。Pgp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、及び MATE2K に対する作用はほとんど又は全くなかった（$IC_{50} \geq$ 11 μM）。これらのデータは、ブレンソカチブは臨床的に意味のある用量では CYP アイソザイム及び輸送担体の活性に影響を及ぼす可能性が低いことを示している。

9. 参考文献

EMA. Guideline on the investigation of drug interactions. London: Committee for Human Medicinal Products (CHMP). January 2013.

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: In Vitro Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. January 2020.

GRAS Notice 753. GRAS Notification for Sodium Thiocyanate for Use in The Lactoperoxidase System, Taradon Laboratory; December 2017. https://www.fda.gov/media/124437/download. Accessed on: 29 July 2022.

Sodium Nitroprusside [prescribing information]. Exela Pharma Sciences, LLC, Lenoir, NC 28645; March 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209387s000lbl.pdf. Accessed on: 22 July 2022.

医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン（薬食審査発 0711 第 1 号）、平成 25 年 7 月 11 日

医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬生薬審発 0723 第 6 号）、平成 30 年 7 月 23 日

ブレンソカチブ水和物（INS1007）

第 2 部（モジュール 2）
2.6.5 薬物動態試験概要表

インスメッド合同会社

Information and data contained herein are proprietary and confidential. This information should not be disclosed to any third party without the written consent of Insmed.

目次

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 6
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 12
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 13
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 16
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 32
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合（*In Vitro*） 38
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 39
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 46
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 47
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 69
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝径路 71
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（*In Vitro*） 74
2.6.5.12.1 CYP 阻害 74
2.6.5.12.2 CYP 誘導 76
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 79
2.6.5.13.1 ^{14}C-ブレンソカチブのマスバランス試験 79
2.6.5.13.2 ブレンソカチブの胆汁及び尿中への排泄 81
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 83
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 84
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 86
2.6.5.16.1 ブレンソカチブの透過性及び Efflux 基質としての可能性 86
2.6.5.16.2 ブレンソカチブの取り込み基質としての可能性 88

表目次

表 1: 薬物動態試験概要 6
表 2: 分析方法及びバリデーション試験の概要 12
表 3A: マウス、ラット及びイヌにおけるブレンソカチブの薬物動態 13
表 3B: マウス、ラット及びイヌにおける放射能の薬物動態 15
表 4A: マウス：7 日間反復投与試験（RES-0136 試験）の薬物動態の概要 16
表 4B: 野生型 RASH2 マウス：7 日間反復投与試験（RTG-22-060 試験）の薬物動態の概要 18
表 4C: 野生型 RASH2 マウス：28 日間反復投与試験（8003479 試験）の薬物動態の概要 19
表 4D: 野生型 RASH2 マウス：6 ヵ月間がん原性試験（20354490 試験）の薬物動態の概要 20
表 4E: ラット：28 日間 MTD 反復投与試験（525710 試験）の薬物動態の概要 21
表 4F: ラット：28 日間反復投与試験（527409 試験）の薬物動態の概要 23
表 4G: ラット：6 カ月間反復投与試験（528313 試験）の薬物動態の概要 24
表 4H: ラット：2 年間がん原性試験（8002910 試験）の薬物動態の概要 25
表 4I: イヌ：14 日間 MTD 反復投与試験（525726 試験）の薬物動態の概要 26
表 4J: イヌ：28 日間反復投与試験（527414 試験）の薬物動態の概要 28
表 4K: イヌ：6 ヵ月間反復投与試験（528329 試験）の薬物動態の概要 29
表 4L: イヌ：9 ヵ月間反復投与試験（505523 試験）の薬物動態の概要 30
表 5A: 定量的全身オートラジオグラフィーによる組織分布試験の概要（197400 試験-アルビノラット） 32
表 5B: 定量的全身オートラジオグラフィーによる組織分布試験の概要（197400 試験-有色ラット） 35
表 6: 薬物動態試験：タンパク結合（*IN VITRO*） 38
表 7A: 定量的全身オートラジオグラフィーによる組織分布試験の概要（197400 試験-アルビノラット） 39
表 7B: 妊娠ラット：反復投与試験の薬物動態概要（胚胎児発生毒性試験） 42
表 7C: 妊娠・授乳期ラットの反復投与試験の薬物動態概要 43
表 7D: 妊娠ウサギの反復投与試験の薬物動態概要 44
表 9A-1: マウス血漿から検出されたブレンソカチブ代謝物 47
表 9A-2: ラット血漿、尿、胆汁及び糞便から検出されたブレンソカチブ代謝物 48
表 9A-3: イヌ血漿、尿及び糞便から検出されたブレンソカチブ代謝物 50
表 9B-1: マウスで同定されたブレンソカチブ代謝物の化学構造（8486699 試験） 51
表 9B-2: ラットで同定されたブレンソカチブ代謝物の化学構造（8463139 試験） 53
表 9B-3: イヌで同定されたブレンソカチブ代謝物の化学構造（8474627 試験） 56
表 9C-1: マウス血漿におけるブレンソカチブ代謝物のプロファイル 58
表 9C-2: ラット血漿におけるブレンソカチブの代謝プロファイル 60
表 9C-3: イヌ血漿におけるブレンソカチブの代謝プロファイル 62
表 9D: ラット尿又は胆汁におけるブレンソカチブの代謝プロファイル 64
表 9E: ラット糞便におけるブレンソカチブの代謝プロファイル 66
表 9F: イヌ尿及び糞便におけるブレンソカチブの代謝プロファイル 68
表 10A: 代謝物の安定性 69

表 10B: ブレンソカチブに関する CYP 表現型解析 70
表 12.1A: ブレンソカチブによる CYP 阻害 74
表 12.1B: ブレンソカチブによる CYP 阻害（時間依存） 75
表 12.2A: ブレンソカチブによる CYP 誘導（HEPARG 細胞） 76
表 12.2B: ブレンソカチブによる CYP 誘導（ヒト肝細胞） 77
表 13.1A: 雌雄ラットに ^{14}C-ブレンソカチブ単回投与後、尿、胆汁及び糞便中に排泄された放射性線量の割合 79
表 13.1B: 雄ラットに ^{14}C-ブレンソカチブ単回投与後、尿及び糞便中に排泄された放射性線量の割合 80
表 13.2: ブレンソカチブの胆汁及び尿中への排泄 81
表 15A: EFFLUX トランスポーターへのブレンソカチブの阻害 84
表 15B: SOLUTE CARRIER トランスポーターへのブレンソカチブの阻害 85
表 16.1A: CACO-2 細胞の単層膜を用いた試験 86
表 16.1B: MDCKII 細胞を用いた試験 87
表 16.2: ブレンソカチブの取り込み基質としての可能性 88

図目次

図 1: マウスにおけるブレンソカチブの推定代謝経路（試験番号：8486699） 71
図 2: ラットにおけるブレンソカチブの推定代謝経路（試験番号：8463139） 72
図 3 : イヌにおけるブレンソカチブの推定代謝経路（試験番号：8474627） 73

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

表 1: 薬物動態試験概要

Type of Study	Test System	Method of Administration	Study Type (Duration)	Test Facility	Study or Report Number
Absorption	Caco-2 cells	In vitro	Permeability	[redacted] USA	ER20191540
	Caco-2 cells	In vitro	Permeability	[redacted], USA	BJAA-0002-DV-PB
	Mouse, BALB/c (female)	Oral	Single dose PK	[redacted], USA	RES-0134
	Mouse, BALB/c (female)	Oral	PK (7 d)	[redacted], USA	RES-0136
	Mouse, rasH2 (male and female)	Oral	PK (7 d)	[redacted], USA	RTG-22-060
	Mouse, rasH2 (male and female)	Oral	TK (28 d)	[redacted] Canada	8003479
	Mouse, rasH2 (male and female)	Oral	TK (6 mo)	[redacted], USA	20354490
	Rat, Han-Wistar (male)	Oral/IV	Single dose PK	[redacted] UK	RITA.000-497-676

Type of Study	Test System	Method of Administration	Study Type (Duration)	Test Facility	Study or Report Number
	Rat, Han Wistar (male and female)	Oral	TK (28 d)	[redacted], UK	525710
	Rat, Han Wistar (male and female)	Oral	TK (1 mo)	[redacted], UK	527409
	Rat, Han Wistar (male and female)	Oral	TK (6 mo)	[redacted], UK	528313
	Rat, Han Wistar (male and female)	Oral	TK (2 yr)	[redacted] Canada	8002910
	Rat, Han Wistar (female, pregnant)	Oral	TK in pregnant rats	[redacted], UK	497631
	Rat, Han Wistar (female, pregnant)	Oral	TK in pregnant rats	[redacted], UK	497825
	Rat, Han Wistar (female, pregnant and nursing)	Oral	TK in pregnant and nursing rats	[redacted] USA	00335001
	Rabbit, NZW (female, nonpregnant)	Oral	TK (13 d)	[redacted], UK	497610
	Rabbit, NZW (female, pregnant)	Oral	TK in pregnant rabbits	[redacted], UK	497626

Type of Study	Test System	Method of Administration	Study Type (Duration)	Test Facility	Study or Report Number
	Rabbit, NZW (female, pregnant)	Oral	TK in pregnant rabbits	[redacted], UK	497830
	Dog, beagle (male)	Oral/IV	Single dose PK	[redacted], UK	RITA.000-497-675
	Dog, beagle (male and female)	Oral	TK (14 d)	[redacted], UK	525726
	Dog, beagle (male and female)	Oral	TK (1 mo)	[redacted], UK	527414
	Dog, beagle (male and female)	Oral	TK (6 mo)	[redacted], UK	528329
	Dog, beagle (male and female)	Oral	TK (9 mo)	[redacted], UK	505523
Distribution	Mouse, rat, rabbit, dog, and human plasma	In vitro	Plasma protein biding	[redacted], China	ADME-AZS-Wave4-130621
	Whole-body autoradiography (pigmented and albino rat)	Oral	Tissue distribution	[redacted], UK	197400
	Human hepatocytes	In vitro	Covalent binding assessment	[redacted] Sweden	BE000901_12
Metabolism	E. Coli bacteria expressed Human CYP Isozymes	In vitro	CYP phenotyping	[redacted] China	ADME-AZS-Wave3-140531

Type of Study	Test System	Method of Administration	Study Type (Duration)	Test Facility	Study or Report Number
	Mouse, rat, dog and human intestine microsomes	In vitro	Metabolic stability	[redacted], USA	BJAA-0003-DV-HB
	Rat, dog and human hepatocytes	In vitro	Metabolic stability and metabolite profiling	[redacted], Sweden	BE000083-57
	Mouse, ICR (male and female)	Oral	Metabolite profiling	[redacted], USA	8486699
	Rat, Han-Wistar (male and female)	Oral/IV	Metabolite profiling	[redacted], USA	8463139
	Dog, beagle (male)	Oral	Metabolite profiling	[redacted], USA	8474627
Excretion	Rat, Han-Wistar (male, bile-duct cannulated)	Oral	Excretion in urine and bile	[redacted] UK	RITA.000-497-940
	Rat, Han-Wistar (male, renal clearance)	Oral	Renal clearance	[redacted] UK	RITA.000-498-190
	Rat, Han-Wistar (male and female, intact or bile-duct cannulated)	Oral/IV	Mass balance	[redacted], UK	185423 (5262KV)
	Dog, beagle (male, bile-duct cannulated)	Oral	Excretion in urine and bile	[redacted], UK	196742 (PREDEV KMD277)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Study Type (Duration)	Test Facility	Study or Report Number
	Dog, beagle (male)	Oral	Mass balance	[redacted], USA	8474627
Drug Interaction	Human liver microsomes	In vitro	CYP inhibition	[redacted] China	ADME-AZS-Wave3-140529
	Human liver microsomes	In vitro	CYP inhibition	[redacted] China	ADME-AZS-Wave3-140613
	Human liver microsomes	In vitro	CYP inhibition, with time dependency	[redacted] China	ADME-AZS-Wave3-140530
	HepaRG cells	In vitro	CYP induction	[redacted], France	PR13028/PR13074/ PR13101
	Human hepatocytes	In vitro	CYP induction	[redacted], USA	8492164
	MDCK/MDR1 monolayer	In vitro	Pgp inhibition	[redacted] UK	Pgp Inhib_ 12Sep13_AZ13661057
	Caco-2 cells	In vitro	BCRP inhibition	[redacted] UK	BE000458-17_AZ13661057
	HEK293 cells	In vitro	OATP1B1 inhibition	[redacted] UK	BE000685-13_AZ13661057
	MDCK and HEK293 cells	In vitro	Transporter inhibition	[redacted] USA	16AZTrPlSl

Type of Study	Test System	Method of Administration	Study Type (Duration)	Test Facility	Study or Report Number
	MDCKII Cells and transporter expressing HEK293 cells	In vitro	Transporter substrate potential	[redacted], Hungary,	Insmed-01
Bioanalytical Methods (LC-MS/MS)	Mouse plasma	NA	Full validation	[redacted], UK	308248
	Rat plasma	NA	Partial validation	[redacted], UK	321010
	Rat plasma	NA	Full validation	[redacted] UK	D7986 KPV001
	Rabbit plasma	NA	Full validation	[redacted], UK	322763
	Dog plasma	NA	Method development	[redacted], UK	317659
	Dog plasma	NA	Full validation	[redacted], UK	319588

CYP = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; TK = toxicokinetic.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2: 分析方法及びバリデーション試験の概要

Study No.	**308248**	**D7986 KPV001**	**321010**	**322763**	**319588**
Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Analyte	Brensocatib	Brensocatib	Brensocatib	Brensocatib	Brensocatib
Internal Standard [a]	[$^{13}C_6$]INS1007	[$^{13}C_6$] AZD7986	[$^{13}C_6$] AZD7986	[$^{13}C_6$] AZD7986	[$^{13}C_6$] AZD7986
Matrix	Mouse plasma	Rat plasma	Rat plasma	Rabbit plasma	Dog plasma
Anticoagulant	K_2EDTA	K_2EDTA	K_2EDTA	K_2EDTA	K_2EDTA
Sample volume	8.0 µL (diluted to 100 µl with 5% BSA in PBS)	20 µL	1.6 µL (diluted to 20 µL with water) [b]	1.6 µL (diluted to 20 µL with water) [b]	10 µL
Extraction Method	Protein Precipitation	Protein Precipitation	Protein Precipitation	Protein Precipitation	Protein Precipitation
Calibration Range	0.0500 to 100 µM	0.02 to 25.0 µM	0.02 to 25.0 µM	0.02-25.0 µM	0.05-50.0 µM
Intra-batch Precision and Accuracy	CV: ≤8.8% bias: -5.0 to 8.7%	CV: ≤3.9% bias: -0.8 to 12.0%	CV: ≤12.5% bias: 1.0 to 17.0%	CV: ≤13.8% bias: -14.3 to 14.5%	CV: ≤4.8% bias: -4.0 to 4.4%
Inter-batch Precision and Accuracy	CV: ≤7.4% bias: -2.5 to 3.5%	CV: ≤6.0% bias: 4.0 to 9.5%	CV: ≤6.8% bias: 5.6 to 13.3%	CV: ≤11.6% bias: -4.0 to 9.0%	CV: ≤3.6% bias: -2.0 to 3.2%
Dilution Integrity	100-fold	20-fold	20-fold	20-fold	20-fold
Freeze/thaw stability	3 cycles	3 cycles	3 cycles	3 cycles	3 cycles
Bench top stability	6 h at room temperature	24 h at room temperature	24 h at room temperature	24 h at room temperature	25 h at room temperature
Long-term stability (plasma)	35 days at -20°C	32 days at -20°C	32 days at -20°C	46 days at -20°C	30 days at -20°C
Long-term stability (plasma with diluent)	35 days at -20°C	65 days at -20°C	65 days at -20°C	46 days at -20°C	NA

[a] Brensocatib is known as AZD7986 or INS1007 in some studies.
[b] 8.0 µL diluted with 90 µL water and 20 µL sampled.
CV = coefficient of variation; NA = not applicable

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

表 3A: マウス、ラット及びイヌにおけるブレンソカチブの薬物動態

Species (Strain)	**Mouse (BALB/c)**			**Rat (Han Wistar)**		**Dog (Beagle)**	
Study/Report No.	RES-0134			RITA.000-497-676		RITA.000-497-675	
Method of Administration	Oral			IV	Oral	IV	Oral
Test Article	brensocatib			brensocatib	brensocatib	brensocatib	brensocatib
Formulation	Formulated in tartaric acid, pH adjusted to ~3.0			5% DMSO, 95% Captisol (30% w/v in water)	0.5% HPMC, 0.1% polysorbate in water	5% DMSO, 95% Kleptose (28% w/v in water)	0.5% HPMC, 0.1% polysorbate in water
Dose (mg/kg)	100	200	400	1	2.5	1	2
No. of Animals	5	5	5	5	5	2	2
Sex	Female	Female	Female	Male	Male	Male	Male
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analytical Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Analyte	brensocatib	brensocatib	brensocatib	brensocatib	brensocatib	brensocatib	brensocatib
PK Parameters:							
C_{max} (μM)	55.3	103	106	2.43 ±0.744	0.989 ±0.56	3.29	0.455
T_{max} (h)	1.0	1.0	2.0	0.0833	3 to 6	0.033	3
AUC_{last} (μM *h)	494	1060	1330	6.13 ±1.43	11.5 ±5.78	3.32	6.11
AUC_{∞} (μM*h)	495	1060	1430	6.37 ±1.54	12 ±6	5.23	9.07
CL (mL/min/kg)	8.00	7.45	11.1	6.52 ±1.52	NA	7.64	NA
V_d (L/kg)	1.94	1.85	6.46	2.46 ±0.513	NA	11.3	NA
$t_{½}$ (h)	2.8	2.9	6.7	5.19 ±0.485	4.92 ±0.201	17.8	14.5
F (%)	NA	NA	NA	NA	75.3 ±35.6	NA	92.1

Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies; Data are converted to molar concentrations based on MW of 420.5.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{∞} = area under the concentration curve from time 0 to infinity; CL = total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; F = bioavailability LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MW = molecular weight; NA = Not applicable or not available; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; Vd = volume of distribution at terminal phase.

表 3B:　　マウス、ラット及びイヌにおける放射能の薬物動態

Species (Strain)	**Mouse (ICR)**				**Rat (Han Wistar)**		**Dog (Beagle)**	
Study/Report No.	8486699				8463139		8474627	
Method of Administration	Oral				Oral		Oral	
Test Article	^{14}C-brensocatib				^{14}C-brensocatib		^{14}C-brensocatib	
Formulation	14 mg/mL tartaric acid in sterile water for injection				14 mg/mL tartaric acid in purified water for injection		14 mg/mL tartaric acid in sterile water for injection	
Dose (mg/kg)	50				9		8	
No. of Animals	27 (n = 3 per time point)		27 (n = 3 per time point)		12	12	3	
Sex	Male		Female		Male	Female	Male	
Sample	Blood	Plasma	Blood	Plasma	Plasma	Plasma	Blood	Plasma
Analytical Method	LSC (Radioactivity)		LSC (Radioactivity)		LSC (Radioactivity)		LSC (Radioactivity)	
Analyte	^{14}C radioactivity		^{14}C radioactivity		^{14}C radioactivity		^{14}C radioactivity	
PK Parameters:								
C_{max} (µg-eq/g)	6.41	10.3	10.7	16.8	3.24	6.11	1.64 ± 0.0577	1.50 ±0.0557
T_{max} (h)	2.00	2.00	1.00	1.00	4.00	2.00	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
AUC_{last} (µg-eq*h/g)[a]	70.9	91.1	94.1	126	26.2	34.6	123±10.8	125±11.0
AUC_{∞} (µg-eq*h/g)	76.6	99.0	103	132	30.1	36.9	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	34.6	37.7	39.7	37.3	9.22	6.39	NA	NA
Blood:plasma ratio	≤1.31		≤1.28		NA	NA	<1.18	

[a] AUC_{0-72} for mouse; AUC_{0-24} for rat; AUC_{0-240} for dog.

Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.

AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{0-24} = area under the concentration curve from 0 to 24 hours; AUC_{0-72} = area under the concentration curve from 0 to 72 hours; AUC_{0-240} = area under the concentration curve from 0 to 240 hours; AUC_{∞} = area under the concentration curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; LSC = liquid scintillation counting; NA = Not applicable or not available; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

表 4A: マウス：7 日間反復投与試験（RES-0136 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Mouse (BALB/c)**		
Study/Report No.	**RES-0136**		
Method of Administration	**Oral**		
Test Article	**Brensocatib**		
Formulation	**Formulated in tartaric acid, pH adjusted to ~3.0**		
Dose (mg/kg)	**60**	**100**	**200**
No. of Animals	5	5	5
Sex	Female	Female	Female
Sample	Plasma	Plasma	Plasma
Analytical Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Analyte	brensocatib	brensocatib	brensocatib
Day 7 PK Parameters:			
C_{max} (µM)	48.9	80.1	155
T_{max} (h)	2.0	0.5	1.0
AUC_{last} (µM*h)	353	649	1430
AUC_{∞} (µM*h)	354	652	1450
CL/F (mL/min/kg)	6.72	6.08	5.45
V_d/F (L/kg)	1.67	1.62	1.85
$t_{½}$ (h)	2.9	3.1	3.9

Note: Brensocatib is known as AZD7986 in AstraZeneca sponsored studies.
Note: Data are presented as Mean.
Note: Data are converted to molar concentrations based on MW of 420.5.

AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{∞} = area under the concentration curve from time 0 to infinity; CL/F = apparent total clearance of drug from plasma after extravascular administration; C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_d/F = apparent volume of distribution after extravascular administration.

表 4B:　　野生型 rasH2 マウス：7 日間反復投与試験（RTG-22-060 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Mouse (Wild Type rasH2)**											
No. of Animals	**6/sex/group in Groups 1-3 (100, 200 and 400 mg/kg/day) and 7/sex in Group 4 (1000 mg/kg/day)**											
Study No.	**RTG-22-060**											
Method of Administration	**Oral, QD**											
Test Article	**Brensocatib (INS1007)**											
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**											
Sex	**Male**				**Female**				**Male + Female**			
Dose (mg/kg)	**100**	**200**	**400**	**1000**	**100**	**200**	**400**	**1000**	**100**	**200**	**400**	**1000**
PK Parameters (Day 1):												
T_{max} (h)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.50	1.00	2.00	2.00
C_{max} (µM)	45.7	63.0	106	204	74.4	127	126	212	54.0	93.9	116	205
AUC_{last} (µM*h)	285	652	723	2500	447	1270	2590	2970	366	887	1710	2730
CL/F (mL/min/kg)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	13.9	8.30	ND	ND
$t_{1/2}$ (h)[a]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.86	6.23	ND	ND
PK Parameters (Day 7)												
T_{max} (h)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.50	2.00	1.00	ND
C_{max} (µM)	58.0	139	144	ND	64.7	146	276	ND	61.4	142	198	ND
AUC_{last} (µM*h)	402	830	1600	ND	547	1390	3570	ND	476	1170	2590	ND
CL/F (mL/min/kg)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8.30	ND	ND	ND
$t_{1/2}$ (h)[a]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.31	ND	ND	ND

Note: Data are presented as Mean.
Note: Data are converted to molar concentrations based on MW of 420.5.
Source: Study RTG-22-060 report Table 1A, Table 1B, Table 2A, and Table 2B.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; CL = total clearance; Cmax = maximum observed concentration; F = bioavailability; MW = molecular weight; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

表 4C:　　野生型 rasH2 マウス：28 日間反復投与試験（8003479 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Mouse (Wild Type rasH2)**								
No. of Animals	**3/sex/group in Group 1 (vehicle control) and 6/sex/group in Groups 2-4 (treatment groups)**								
Study No.	**8003479**								
Method of Administration	**Oral, QD**								
Test Article	**Brensocatib (INS1007)**								
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**								
Sex	**Male**			**Female**			**M+F**		
Dose (mg/kg)	**50**	**100**	**200**	**50**	**100**	**200**	**50**	**100**	**200**
TK Parameters (Day 1)									
T_{max} (h)	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	0.5	1.0	0.5
C_{max} (μM)	43.1	104	127	50.1	112	126	46.6	94.1	125
AUC_{last} (μM*h)	215	603	1230	441	867	1120	328	738	1170
TK Parameters (Day 28)									
T_{max} (h)	1.0	0.5	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
C_{max} (μM)	73.7	142	151	95.1	151	176	81.0	140	163
AUC_{last} (μM*h)	516	1270	1820	1050	1670	2490	784	1470	2160

Note: Data are presented as Mean.
Source: Study 8003479 report Table 2.1 and Table 2.2.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; M = male; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration.

表 4D:　　野生型 rasH2 マウス：6 ヵ月間がん原性試験（20354490 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Mouse (rasH2 Hemizygous)**					
No. of Animals	**3/sex/group in Groups 1 and 2 (control groups) and 8/sex in Groups 3-5 (treatment groups)**					
Study No.	**20354490**					
Method of Administration	**Oral, QD**					
Test Article	**Brensocatib (INS1007)**					
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**					
Sex	**Male**			**Female**		
Dose (mg/kg)	**5**	**15**	**50**	**5**	**15**	**50**
TK Parameters (Day 1)						
T_{max} (h)	6	6	24	6	24	24
C_{max} (µM)	2.60	7.25	26.0	3.69	10.9	48.9
AUC_{last} (µM*h)	7.54	23.0	135	14.8	74.7	286
TK Parameters (Day 182)						
T_{max} (h)	6	24	24	24	24	24
C_{max} (µM)	2.63	15.1	56.1	4.14	23.5	68.9
AUC_{last} (µM*h)	10.1	79.8	297	34.9	173	708

Note: Data as composite TK values.
Source: Study 20354490 Appendix 10 Table 1.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; M = male; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration.

表 4E:　　ラット：28 日間 MTD 反復投与試験（525710 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Rat (Han Wistar CRL:WI (Han))**								
Study No.	**525710**								
Method of Administration	**Oral, QD**								
Test Article	**Brensocatib, monohydrate**								
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**								
Analytical Method	**Brensocatib in plasma (K_2-EDTA) by LC-MS/MS**								
Sex	**Male**			**Female**			**M+F**		
MTD TK Parameters (Day 1)									
Dose (mg/kg/day)	20	200 [a]	1000 [a]	20	200 [a]	1000 [a]	20	200 [a]	1000 [a]
No. of Animals	3	8	6	3	8	6	6	16	12
T_{max} (h)	3 (1-5)	8 (5-8)	4 (3-24)	3 (1-5)	8 (3-24)	4 (3-24)	3 (1-5)	8(3-24)	4 (3-24)
C_{max} (µM)	27.1 ± 7.56	120 ± 51	146 ± 82.7	24.6 ± 3.17	105 ± 75	255 ± 96.8	25.9 ± 5.37	113 ± 62	200 ± 103
AUC_{last} (µM*h)	280 ± 88	2340 ± 1080	3120 ± 1830	212 ± 78.4	2170 ± 1630	4770 ± 1340	246± 83.2	2250 ± 1340	3950 ± 1760
Repeat Dose Groups									
Dose (mg/kg/day)	5	50	400	5	50	400	5	50	400
No. of Animals	5	5	3	5	5	3	10	10	6
TK Parameters (Day 1)									
T_{max} (h)	3	3 (1-8)	8 (5-8)	3 (1-5)	5 (3-8)	5 (3-24)	3 (1-5)	4 (1-8)	4 (3-24)
C_{max} (µM)	4.24 ± 2.51	55.5 ± 28	119 ± 39.2	5.11 ± 2.8	71.9 ± 43.9	111 ± 77.8	4.67 ± 2.55	63.7 ± 35.8	115 ± 55.3
AUC_{last} (µM*h)	41.1 ± 23.8	727 ± 374	2430 ± 776	50.8 ± 28.4	1100 ± 714	2270 ± 1630	45.9 ± 25.2	915 ± 572	2350 ± 1150
TK Parameters (Day 5 or Day 28 [b])									
T_{max} (h)	3 (1-3)	3	1	1 (0.5-1)	3 (1-3)	1 (0.5-5)	1 (0.5-3)	3 (1-3)	1 (0.5-5)
C_{max} (µM)	13.4 ± 9.73	74.1 ± 34	187 ± 54.1	16.9 ± 10.7	92.3 ± 57.4	159± 97.3	15.1 ± 9.84	83.2 ± 45.5	173 ± 72.1

Species (Strain)	**Rat (Han Wistar CRL:WI (Han))**								
AUC_{last} (μM*h)	114 ± 74.7	942 ± 444	3430 ± 1030	154 ± 97.6	1260 ± 794	2670 ± 1540	134 ± 84.5	1100 ± 629	3050 ± 1240

[a] Combined data from MTD groups and Day 1 from multiple dose groups that were terminated early.
[b] Day 5 parameters for 400 mg/kg and Day 28 parameters for 5 and 50 mg/kg.
Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female;
LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = male; MTD = maximum tolerated dose; TK = toxicokinetic;
T_{max} = time to maximum observed concentration.

表 4F:　　ラット：28 日間反復投与試験（527409 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Rat (Han Wistar CRL:WI (Han))**								
Study No.	**527409**								
Method of Administration	**Oral, QD**								
Test Article	**Brensocatib, monohydrate**								
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**								
Analytical Method	**Brensocatib in plasma (K_2-EDTA) by LC-MS/MS**								
Sex	**Male**			**Female**			**M+F**		
Dose (mg/kg/day)	**3**	**15**	**100**	**3**	**15**	**100**	**3**	**15**	**100**
No. of Animals	10	10	10	10	10	10	20	20	20
TK Parameters (Day 1)									
T_{max} (h)	5	1	5	3	1	3	3	1	3
C_{max} (µM)	2.52 ± 0.85	28.8 ± 8.55	87.0 ± 20.5	3.00 ± 1.14	25.2 ± 8.15	133 ± 21.5	2.75 ± 1.23	27.0 ± 8.11	97.9 ± 39.5
AUC_{last} (µM*h)	26.8	232	1340	23.3	241	1690	25	237	1510
TK Parameters (Day 28)									
T_{max} (h)	3	1	5	3	1	3	3	1	3
C_{max} (µM)	2.63 ± 1.56	25.8 ± 10.7	98.8 ± 26.8	5.28 ± 2.46	28.8 ± 9.05	178 ± 11.6	3.95 ± 2.39	27.3 ± 9.48	123 ± 56.9
AUC_{last} (µM*h)	30.3	240	1640	42.7	300	2230	36.6	270	1920

Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female;
LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = male; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration.

表 4G:　　ラット：6 カ月間反復投与試験（528313 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Rat (Han Wistar CRL:WI (Han))**								
Study No.	**528313**								
Method of Administration	**Oral, QD**								
Test Article	**Brensocatib, monohydrate**								
Formulation	**purified water and tartaric acid**								
Analytical Method	**Brensocatib in plasma (K_2-EDTA) by LC-MS/MS**								
Sex	**Male**			**Female**			**M+F**		
Dose (mg/kg/day)	**3**	**9**	**50**	**3**	**9**	**50**	**3**	**9**	**50**
No. of Animals	10	10	10	10	10	10	20	20	20
TK Parameters (Day 182):									
T_{max} (h)	1	3	1	0.5	1	3	0.75 (0.5, 1)	2 (1, 3)	2 (1, 3)
C_{max} (µM) [a]	4.76 ± 0.91	14.9 ± 2.15	97.0 ± 13.0	4.56±1.45	20.7± 4.14	100 ± 28.9	4.66	17.8	98.7
AUC_{last} (µM*h) [a]	45.2 ± 5.43	177 ± 24.3	1460 ± 177	51.3 ± 9.25	215 ± 25.7	1440 ± 171	48.2	196	1450
$t_{1/2}$ (h)	8.59	6.32	5.9	8.36	7.47	8.89	NR	NR	NR

[a] Mean ± SEM.
Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = male; NR = not reported; SEM = standard error of the mean; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration.

表 4H:　　ラット：2 年間がん原性試験（8002910 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Rat (Han Wistar CRL:WI (Han))**					
Study No.	**8002910**					
Method of Administration	**Oral, QD**					
Test Article	**Brensocatib**					
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**					
Analytical Method	**Brensocatib in plasma (K_2-EDTA) by LC-MS/MS**					
Sex (No. of Animals)	**Male (3/time point)**			**Female (3/time point)**		
Dose (mg/kg/day)	**3**	**10**	**30**	**3**	**10**	**30**
TK Parameters (Day 1)						
T_{max} (h)	3	5	1	3	3	5
C_{max} (µM)	1.12	3.98	18.9	1.48	9.44	32.1
AUC_{last} (µM*h)	10.7	34.5	169	18.7	96.0	329
TK Parameters (Day 182)						
T_{max} (h)	5	5	1	1	5	1
C_{max} (µM)	2.49	13.0	45.3	3.61	20.6	68.6
AUC_{last} (µM*h)	36.3	120	428	49.2	236	649

AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration;
LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration.

表 4l:　　イヌ：14 日間 MTD 反復投与試験（525726 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Dog (Beagle)**							
Study No.	**525726**							
Method of Administration	**Oral, QD**							
Test Article	**Brensocatib, monohydrate**							
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**							
Analytical Method	**Brensocatib in plasma (K_2-EDTA) by LC-MS/MS**							
Sex	**Male**				**Female**			
MTD Phase								
Dose (mg/kg) [a]	**100**	**300**	**600**	**1000**	**100**	**300**	**600**	**1000**
No. of Animals	1	1	1	1	1	1	1	1
TK Parameters (Day 1)								
T_{max} (h)	3	5.38	8	5	3	3	8	3
C_{max} (μM)	10.1	18.8	21.4	34.3	10.8	9.84	16.4	14.7
AUC_{last} (μM*h)	149	323	417	554	162	142	283	204
TK Parameters (Day 3)								
T_{max} (h)	NA	NA	5	NA	NA	NA	5	NA
C_{max} (μM)	NA	NA	53.1	NA	NA	NA	16.3	NA
AUC_{last} (μM*h)	NA	NA	940	NA	NA	NA	263	NA

Species (Strain)	**Dog (Beagle)**					
Study No.	**525726**					
Method of Administration	**Oral, QD**					
Test Article	**Brensocatib, monohydrate**					
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**					
Analytical Method	**Brensocatib in plasma (K_2-EDTA) by LC-MS/MS**					
Sex	**Male**			**Female**		
14-Day Repeat Dose Phase						
Dose (mg/kg/day)	10	75	300	10	75	300
No. of Animals	1	1	1	1	1	1
TK Parameters (Day 1):						
T_{max} (h)	3	3	3	3	3	3
C_{max} (µM)	2.75	8.33	14.7	4.31	10.7	23.1
AUC_{last} (µM*h)	40.3	133	232	60.7	155	353
TK Parameters (Day 14 [b]):						
T_{max} (h)	3	3	1	1	3	3
C_{max} (µM)	4.88	36	27.8	5.87	31.7	35
AUC_{last} (µM*h)	78.9	646	570	81.6	590	576

[a] One male and one female dog received single doses on Day 1 (100 mg/kg), Day 4 (300 mg/kg), Day 8 (600 mg/kg) and Day 11 (1000 mg/kg) and then received 3-day repeated once-daily dosing at 600 mg/kg.
[b] Once daily for 14 days.
Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MTD = maximum tolerated dose; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration.

表 4J:　　イヌ：28 日間反復投与試験（527414 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Dog (Beagle)**								
Study No.	**527414**								
Method of Administration	**Oral, QD**								
Test Article	**Brensocatib, monohydrate**								
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**								
Analytical Method	**Brensocatib in plasma (K_2-EDTA) by LC-MS/MS**								
Sex	**Male**			**Female**			**M+F**		
Dose (mg/kg/day)	**3**	**15**	**75**	**3**	**15**	**75**	**3**	**15**	**75**
No. of Animals	3	3	6	3	3	6	6	6	12
TK Parameters (Day 1)									
T_{max} (h)	0.5 (0.5, 1)	0.5 (0.5, 1)	1 (0.5, 3)	1 (0.5, 1)	1 (0.5, 1)	1 (1, 3)	0.75 (0.5, 1)	0.75 (0.5, 1)	1 (0.5, 3)
C_{max} (µM)	1.18 ± 0.07	5.37 ± 0.73	14.7 ± 4.14	1.12 ± 0.107	7.16 ± 1.05	12.1 ± 6.15	1.15 ± 0.08	6.26 ± 1.27	13.4 ± 5.18
AUC_{last} (µM*h)	12.7 ± 1.62	71.6 ± 25.1	192 ± 87.6	13.7 ± 1.08	88.6 ± 20.1	187 ± 113	13.2 ± 1.34	80.1 ± 22.3	190 ± 96.3
$t_{1/2}$ (h)	9.65 ± 0.68	9.96 ± 0.21	8.7	9.46 ± 0.47	9.2	9.92 ± 0.24	9.56 ± 0.53	9.66 ± 0.72	9.43 ± 0.94
TK Parameters (Day 28)									
T_{max} (h)	1 (0.5, 1)	1 (0.5, 1)	2 (0.5, 5)	1 (1, 1)	3 (3, 3)	4 (0.5, 5)	1 (0.5, 1)	2 (0.5, 3)	3 (0.5, 5)
C_{max} (µM)	1.51 ± 0.08	10 ± 1.88	24.3 ± 3.6	1.46 ± 0.22	8.94 ± 1.42	24.7 ± 2.4	1.49 ± 0.15	9.49 ± 1.61	24.5 ± 2.92
AUC_{last} (µM*h)	19.6 ± 4.36	136 ± 2.4	458 ± 104	18.1 ± 3.77	141 ± 39.5	492 ± 43.7	18.8 ± 3.74	138 ± 25.2	475 ± 77.9
$t_{1/2}$ (h)	9.54	NR	NR	NR	NR	NR	9.54	NR	NR

Note: Data expressed as Mean ± SD for Cmax and AUClast and median (range) for Tmax from 3 to 6 dogs/sex/dose level.
Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = male; NR = Not reportable; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

表 4K:　　イヌ：6 ヵ月間反復投与試験（528329 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Dog (Beagle)**					
Study No.	**528329**					
Method of Administration	**Oral, QD**					
Test Article	**Brensocatib, monohydrate**					
Formulation	**Purified water and tartaric acid (adjusted to pH 3-4 with sodium hydroxide)**					
Analytical Method	**Brensocatib in plasma (K_2-EDTA) by LC-MS/MS**					
Sex	**Male**		**Female**		**M+F**	
Dose (mg/kg/day)	**2**	**8**	**2**	**8**	**2**	**8**
No. of Animals	4	4	4	4	8	8
TK Parameters (Day 181)						
T_{max} (h)	1 (1, 3)	0.75 (0.5, 1)	1 (1, 3)	1 (0.5, 3)	1 (0.5, 3)	1 (0.5, 3)
C_{max} (µM)	1 ± 0.1	4.38 ± 0.68	0.895 ± 0.151	5.47 ± 0.99	0.948 ± 0.146	4.92 ± 4.9
AUC_{last} (µM*h)	13.3 ± 1.96	60.4 ± 9.9	12.1 ± 3.4	74.7 ± 17.4	12.7 ± 2.7	67.5 ± 15.2
$t_{1/2}$ (h)	10.0	NR	NR	NR	10.0	NR

Note: Data expressed as Mean ± SD for Cmax and AUC_{last} and median (range) for Tmax from 4 dogs/sex/dose level.
Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; M = male; NR = Not reportable; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

表 4L:　　イヌ：9 ヵ月間反復投与試験（505523 試験）の薬物動態の概要

Species (Strain)	**Dog (Beagle)**							
Study No.	**505523**							
Method of Administration	**Oral, QD**							
Test Article	**Brensocatib**							
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**							
Analytical Method	**Brensocatib in plasma (K_2-EDTA) by LC-MS/MS**							
Sex	**Male**				**Female**			
Dose (mg/kg)	**1**	**2**	**4**	**8** [a]	**1**	**2**	**4**	**8** [a]
No. of Animals	4	4	4	10	4	4	4	10
TK Parameters (Day 1)								
T_{max} (h) [b]	2	1	1.75	1	2	1	1	1
C_{max} (µM)	0.262 ± 0.046	0.952 ± 0.102	1.54 ± 0.231	4.49 ±0.87	0.276 ± 0.073	0.815 ± 0.101	1.67 ± 0.07	3.96 ± 0.7
AUC_{last} (µM*h)	3.07 ± 1.13	8.34 ± 0.83	15 ± 1.33	38 ± 7.34	3.12 ± 1.31	8.38 ± 1.32	16.7 ± 1.49	41.3 ± 6.62
AUC_{∞} (µM*h)	4.55	10.1 ± 1.19	16.8	41.5 ± 9.35	NR	9.56 ± 0.99	20 ± 2.27	48.9 ± 9.39
$t_{1/2}$ (h)	8.88	9.52 ± 0.576	8.25	8.06 ± 1.08	NR	9.94 ± 0.58	9.36 ± 0.11	9.08 ± 1
TK Parameters (Day 273)								
T_{max} (h)	3	1	1	1	3 [c]	1	1	1
C_{max} (µM)	0.354 ± 0.061	0.862 ± 0.162	1.55 ± 0.12	3.91 ± 0.65	0.416 ± 0.107	0.928 ± 0.095	1.85 ± 0.27	4.7 ± 2.02
AUC_{last} (µM*h)	5.18 ± 0.74	11.7 ± 1.85	20.4 ± 3.2	48.1 ± 10.1	6.23 ± 1.54	11.2 ± 1.68	24 ± 4.48	54.6 ± 12.1
$t_{1/2}$ (h)	10.3	9.62 ± 0.29	9.51 ± 0.235	8.96 ± 1.02	NR	NR	9.76	10 ± 0.2

[a] NOAEL.
[b] Median.
[c] Median T_{max} was reported as 2 hours in study 505523 [Appendix 18 Table 4]. However, based on the reported plasma concentration data, median T_{max} was 3 hours (study 505523 Appendix 17 Table 6).

Note: Brensocatib is known as INS1007 in early Insmed sponsored studies.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{∞} = area under the concentration curve from 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NOAEL = no observed adverse effect level; NR = Not reportable; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

表 5A: 定量的全身オートラジオグラフィーによる組織分布試験の概要（197400 試験-アルビノラット）

Species (Strain)	**Albino Rat (Han Wistar, male)**													
Study No.	**197400**													
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/2 mg/kg**													
Analytical Method	**Quantitative Whole-body Autoradiography (QWBA)**													
Measurement	**^{14}C-Brensocatib Concentrations (µg eq/g)**								**Tissue: Blood**					
Time Point	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**	**504 h**	**672 h**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**
Tissue:														
Adrenal-cortex	1.77	1.88	1.37	0.17	0.09	0.01	0.01	0.01	10.6	18.0	15.3	2.3	3.6	1.1
Adrenal-medulla	1.40	1.29	1.10	0.25	0.19	0.02	0.01	0.01	8.4	12.3	12.3	3.4	7.4	2.2
Adrenal-whole	1.76	1.83	1.32	0.19	0.13	0.01	0.01	0.01	10.6	17.5	14.8	2.7	4.9	1.5
Aorta	0.30	0.42	0.29	0.10	0.06	ND	ND	ND	1.8	4.0	3.3	1.4	2.2	NC
Bladder wall	0.47	0.32	0.61	0.13	0.12	0.05	ND	ND	2.8	3.0	6.8	1.8	4.4	4.7
Blood	0.17	0.11	0.09	0.07	0.03	0.01	ND	ND	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Bone marrow	0.52	1.12	1.23	0.36	0.21	0.02	ND	ND	3.1	10.7	13.8	5.0	7.9	2.4
Brain	0.00	0.01	0.01	0.00	BLQ	BLQ	ND	ND	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Brown fat	0.70	0.83	0.87	0.15	0.08	0.02	ND	ND	4.2	7.9	9.7	2.1	3.1	1.9
Epididymis	0.06	0.24	0.42	0.25	0.08	0.02	ND	ND	0.4	2.3	4.7	3.5	3.0	2.1
Eye-lens	0.01	0.05	0.03	0.01	0.01	BLQ	ND	ND	0.0	0.5	0.4	0.2	0.2	0.0
Eye-uveal tract	0.72	1.24	1.08	0.16	0.12	0.03	ND	ND	4.3	11.9	12.0	2.2	4.5	2.8
Eye-whole	0.12	0.24	0.19	0.03	0.04	0.01	ND	ND	0.7	2.3	2.2	0.5	1.5	0.5
Harderian gland	0.42	1.22	2.09	0.43	0.18	0.02	ND	ND	2.6	11.7	23.4	6.0	6.7	2.5
Heart muscle	0.52	0.52	0.33	0.11	0.05	0.01	ND	ND	3.1	5.0	3.7	1.6	2.1	0.8

Species (Strain)	**Albino Rat (Han Wistar, male)**													
Study No.	**197400**													
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/2 mg/kg**													
Analytical Method	**Quantitative Whole-body Autoradiography (QWBA)**													
Measurement	**^{14}C-Brensocatib Concentrations (µg eq/g)**								**Tissue: Blood**					
Time Point	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**	**504 h**	**672 h**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**
Tissue:														
Kidney-cortex	2.66	3.30	2.21	0.49	0.61	0.10	0.02	0.03	16.0	31.6	24.7	6.8	23.3	9.7
Kidney-medulla	3.37	5.85	3.94	0.35	0.34	0.07	0.01	0.00	20.3	56.0	44.0	4.9	13.2	6.9
Kidney-pyramid	2.55	4.31	4.13	0.40	0.24	0.06	BLQ	0.00	15.3	41.2	46.1	5.6	9.2	5.7
Kidney-whole	2.73	3.78	2.75	0.43	0.49	0.08	0.02	0.02	16.4	36.2	30.7	6.1	18.8	8.4
Lachrymal gland	0.33	1.23	1.57	0.34	0.50	0.04	0.02	ND	2.0	11.8	17.5	4.8	19.0	4.0
Large intestine wall	0.35	1.34	4.52	0.94	0.38	0.05	ND	ND	2.1	12.8	50.6	13.1	14.7	5.1
Liver	3.93	3.94	3.18	1.35	1.29	0.38	0.03	0.03	23.6	37.7	35.5	18.8	49.6	39.0
Lung	0.61	1.31	1.67	0.21	0.11	0.02	ND	ND	3.7	12.6	18.7	2.9	4.2	1.9
Lymph node	0.23	0.96	1.23	0.52	0.40	0.07	ND	ND	1.4	9.2	13.8	7.2	15.4	7.4
Pancreas	1.49	2.23	1.16	0.66	0.52	0.10	ND	ND	9.0	21.4	13.0	9.2	20.0	10.5
Pineal body	0.85	1.33	0.76	0.25	0.14	0.02	ND	ND	5.1	12.7	8.5	3.5	5.3	2.2
Pituitary	0.85	1.84	2.21	0.37	0.18	0.03	ND	ND	5.1	17.6	24.7	5.2	6.9	2.6
Preputial gland	0.56	1.65	3.54	3.26	1.40	0.10	ND	ND	3.4	15.8	39.6	45.4	53.6	10.3
Prostate	0.18	0.44	0.49	0.12	0.06	0.02	ND	ND	1.1	4.2	5.5	1.7	2.2	2.4
Rectum wall	0.39	1.07	0.72	0.94	0.30	0.16	ND	ND	2.3	10.2	8.1	13.1	11.7	15.9
Salivary gland	0.94	1.37	0.91	0.27	0.19	0.02	ND	ND	5.7	13.1	10.2	3.7	7.4	2.2
Seminal vesicles	0.09	0.27	0.39	0.10	0.05	0.01	ND	ND	0.6	2.6	4.3	1.4	2.0	1.0
Skeletal muscle	0.22	0.28	0.24	0.04	0.02	0.00	ND	ND	1.3	2.7	2.7	0.5	0.8	0.4

Species (Strain)	**Albino Rat (Han Wistar, male)**													
Study No.	**197400**													
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/2 mg/kg**													
Analytical Method	**Quantitative Whole-body Autoradiography (QWBA)**													
Measurement	**^{14}C-Brensocatib Concentrations (µg eq/g)**								**Tissue: Blood**					
Time Point	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**	**504 h**	**672 h**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**
Tissue:														
Skin-albino	0.16	0.38	0.40	0.13	0.13	0.02	ND	ND	1.0	3.7	4.5	1.9	5.0	2.5
Small intestine wall	1.11	2.48	1.94	0.41	0.58	0.11	ND	ND	6.7	23.8	21.7	5.7	22.4	11.5
Spinal cord	0.01	0.01	0.01	0.01	BLQ	BLQ	ND	ND	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Spleen	2.03	2.73	2.51	0.72	0.52	0.06	0.01	0.01	12.2	26.1	28.0	10.0	20.0	6.0
Stomach wall-gastric	2.42	1.45	0.79	0.51	0.52	0.06	ND	ND	14.6	13.9	8.8	7.1	19.9	6.2
Stomach wall-non-gastric	7.20	0.71	0.53	0.10	0.15	0.01	ND	ND	43.3	6.8	5.9	1.4	5.9	1.3
Testis	0.01	0.13	0.15	0.48	0.33	0.05	0.00	ND	0.1	1.3	1.7	6.7	12.8	4.6
Thymus	0.15	0.47	0.66	0.28	0.15	0.02	ND	ND	0.9	4.5	7.3	4.0	5.7	1.5
Thyroid	1.55	1.67	1.15	0.68	0.64	0.18	0.07	0.03	9.3	16.0	12.9	9.4	24.6	18.6
White fat	0.03	0.14	0.11	0.01	0.01	0.00	ND	ND	0.2	1.4	1.2	0.1	0.5	0.2

Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
BLQ = below quantitation limit; NC = not calculable; ND = Not determined; QWBA = quantitative whole-body autoradiography.

表 5B:　　定量的全身オートラジオグラフィーによる組織分布試験の概要（197400 試験-有色ラット）

Species (Strain)	**Pigmented Rat (Lister Hood, male)**													
Study No.	**197400**													
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/2 mg/kg**													
Analytical Method	**Quantitative Whole-body Autoradiography (QWBA)**													
Measurement	**^{14}C-Brensocatib Concentrations (µg eq/g)**								**Tissue: Blood**					
Time Point / **Tissue:**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**	**504 h**	**672 h**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**
Adrenal-cortex	0.77	1.41	1.02	0.12	0.06	0.01	BLQ	ND	4.0	3.6	3.4	2.7	3.6	3.1
Adrenal-medulla	0.69	0.97	0.61	0.14	0.07	0.01	0.01	ND	3.5	2.5	2.1	3.1	4.1	2.9
Adrenal-whole	0.76	1.38	1.02	0.12	0.06	0.01	BLQ	ND	3.9	3.5	3.4	2.6	3.6	2.7
Aorta	0.33	0.51	0.51	0.09	0.02	ND	ND	ND	1.7	1.3	1.7	2.0	1.3	NC
Bladder wall	0.16	1.08	1.46	0.10	0.09	0.04	ND	ND	0.8	2.8	4.9	2.3	5.0	9.4
Blood	0.20	0.39	0.30	0.05	0.02	0.00	ND	ND	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Bone marrow	0.47	1.27	1.18	0.27	0.13	0.03	ND	ND	2.4	3.2	4.0	6.0	7.4	5.9
Brain	0.01	0.01	0.01	0.00	BLQ	BLQ	ND	ND	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
Brown fat	0.36	0.51	0.44	0.12	0.03	ND	ND	ND	1.9	1.3	1.5	2.7	1.7	NC
Epididymis	0.05	0.24	0.42	0.14	0.04	0.01	ND	ND	0.3	0.6	1.4	3.1	2.0	2.5
Eye-lens	0.00	0.02	0.03	0.02	0.05	0.01	0.01	0.02	0.0	0.1	0.1	0.5	2.9	2.9
Eye-uveal tract	0.65	4.10	11.1	18.9	20.9	17.5	11.1	16.4	3.3	10.5	37.1	424	1174	4198
Eye-whole	0.13	0.81	2.31	3.17	3.36	2.90	1.70	3.13	0.7	2.1	7.7	71	189	695
Harderian gland	0.22	0.98	1.64	0.49	0.16	0.03	ND	ND	1.1	2.5	5.5	10.9	9.2	7.1
Heart muscle	0.35	0.58	0.44	0.08	0.04	0.01	ND	ND	1.8	1.5	1.5	1.9	2.0	1.4
Kidney-cortex	1.21	2.40	2.01	0.46	0.38	0.08	0.01	0.01	6.2	6.1	6.7	10.2	21.4	18.7

Species (Strain)	**Pigmented Rat (Lister Hood, male)**													
Study No.	**197400**													
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/2 mg/kg**													
Analytical Method	**Quantitative Whole-body Autoradiography (QWBA)**													
Measurement	**^{14}C-Brensocatib Concentrations (µg eq/g)**								**Tissue: Blood**					
Time Point / **Tissue:**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**	**504 h**	**672 h**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**
Kidney-medulla	1.12	2.65	1.76	0.36	0.14	0.04	BLQ	BLQ	5.7	6.8	5.9	8.1	7.8	10.6
Kidney-pyramid	0.84	3.12	3.06	0.23	NP	0.03	NP	NP	4.3	8.0	10.3	5.0	NC	8.2
Kidney-whole	1.12	2.40	2.02	0.43	0.27	0.07	0.01	0.01	5.7	6.2	6.8	9.5	14.9	17.6
Lachrymal gland	0.31	1.22	1.06	0.33	0.19	0.03	ND	ND	1.6	3.1	3.6	7.3	10.7	7.2
Large intestine wall	0.38	1.23	5.14	0.47	0.31	0.02	ND	ND	1.9	3.2	17.3	10.5	17.7	5.1
Liver	2.01	3.09	3.20	1.03	1.08	0.29	0.01	0.00	10.3	7.9	10.8	23.1	60.9	69.0
Lung	0.49	1.23	1.62	0.21	0.09	0.01	ND	ND	2.5	3.2	5.4	4.8	5.1	2.9
Lymph node	0.30	1.08	1.64	0.41	0.23	0.03	ND	ND	1.6	2.8	5.5	9.1	13.0	7.4
Meningeal melanin	0.23	0.72	0.79	1.95	3.47	2.09	4.15	2.18	1.2	1.9	2.7	43.7	195.0	502.1
Pancreas	0.89	1.56	1.27	0.48	0.41	0.10	ND	ND	4.5	4.0	4.3	10.7	23.3	23.5
Pineal body	0.92	1.17	0.94	0.25	0.15	0.03	ND	ND	4.7	3.0	3.1	5.6	8.5	7.7
Pituitary	1.18	2.65	2.62	0.66	0.13	0.02	ND	ND	6.0	6.8	8.8	14.8	7.0	5.7
Preputial gland	0.43	1.94	4.38	1.74	1.23	0.07	ND	ND	2.2	5.0	14.7	39.0	69.2	15.9
Prostate	0.15	0.44	0.71	0.08	0.05	0.02	ND	ND	0.8	1.1	2.4	1.7	2.7	5.3
Rectum wall	0.29	2.01	5.32	0.08	0.38	0.13	ND	ND	1.5	5.1	17.9	1.7	21.6	30.7
Salivary gland	0.72	1.15	1.14	0.20	0.12	0.02	ND	ND	3.7	2.9	3.8	4.6	6.7	3.6
Seminal vesicles	0.06	0.21	0.38	0.06	0.04	0.01	ND	ND	0.3	0.5	1.3	1.4	2.0	1.8
Skeletal muscle	0.14	0.27	0.23	0.03	0.01	ND	ND	ND	0.7	0.7	0.8	0.7	0.6	NC

Species (Strain)	**Pigmented Rat (Lister Hood, male)**													
Study No.	**197400**													
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/2 mg/kg**													
Analytical Method	**Quantitative Whole-body Autoradiography (QWBA)**													
Measurement	**^{14}C-Brensocatib Concentrations (µg eq/g)**								**Tissue: Blood**					
Time Point / **Tissue:**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**	**504 h**	**672 h**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**168 h**
Skin-nonpigmented	0.11	0.36	0.47	0.09	0.06	ND	ND	ND	0.6	0.9	1.6	2.1	3.5	NC
Skin-pigmented	0.18	0.51	0.73	0.20	0.26	ND	ND	ND	0.9	1.3	2.4	4.4	14.7	NC
Small intestine wall	3.51	2.53	1.39	0.29	0.30	0.09	ND	ND	18.0	6.5	4.7	6.4	16.9	21.8
Spinal cord	0.01	0.03	0.02	0.01	BLQ	BLQ	ND	ND	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3
Spleen	1.17	2.21	2.19	0.71	0.36	0.07	0.01	0.01	6.0	5.6	7.3	15.9	20.0	15.5
Stomach wall-gastric	2.08	1.60	1.40	0.59	0.41	0.05	ND	ND	10.6	4.1	4.7	13.3	22.8	12.5
Stomach wall-non-gastric	4.89	1.87	2.01	0.34	0.08	0.01	ND	ND	25.0	4.8	6.8	7.5	4.6	2.4
Testis	0.02	0.10	0.32	0.35	0.24	0.04	0.00	ND	0.1	0.3	1.1	7.8	13.6	9.4
Thymus	0.13	0.49	0.85	0.22	0.13	0.02	ND	ND	0.7	1.3	2.9	4.9	7.2	3.8
Thyroid	0.86	0.94	1.23	0.36	0.24	0.09	0.03	0.03	4.4	2.4	4.1	8.0	13.6	21.6
White fat	0.03	0.12	0.06	0.02	0.00	ND	ND	ND	0.1	0.3	0.2	0.4	0.2	NC

Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
BLQ = below quantitation limit; NC = not calculable; ND = Not detectable; NP = No tissue present; QWBA = quantitative whole-body autoradiography.

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合（*In Vitro*）

表 6: 薬物動態試験：タンパク結合（*In Vitro*）

Test System	**Plasma**					**Human Hepatic Protein (hepatocytes)**
Study No.	ADME-AZS-Wave4-130621					BE000901_12
Method	Equilibrium Dialysis					Incubation at 37°C for covalent binding
Test Article	Brensocatib					^{14}C-Brensocatib
Drug Concentration	0.1, 1, 10, 100 µM except for rat (0.1, 1, 10 µM)					10 µM
Incubation Time	6 hours					4 hours
N of observations	3-4/species					6
Analytical Method	LC-MS/MS					LC-MS/MS
Species	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Human	Fraction of covalent binding
% Unbound (Free)	16.5 ± 1.23	6.06 ± 0.36	22.7 ± 1.5	29.7 ± 0.7	12.8 ± 0.4	0.0188 ± 0.0052

Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

表 7A: 定量的全身オートラジオグラフィーによる組織分布試験の概要（197400 試験-アルビノラット）

Species (Strain)	**Albino Pregnant Female Rat (Han Wistar) (dosed on Gestation Day 18)**									
Study No.	**197400**									
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/2 mg/kg**									
Analytical Method	**Quantitative Whole-body Autoradiography (QWBA)**									
Measurement	**^{14}C-Brensocatib Concentrations (µg eq/g)**					**Tissue: Blood**				
Time Point	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**
Dam Tissue:										
Adrenal-cortex	1.36	1.39	1.57	0.42	0.19	9.3	7.4	8.3	5.8	3.0
Adrenal-medulla	1.18	1.61	0.99	0.45	0.16	8.1	8.6	5.3	6.2	2.6
Adrenal-whole	1.42	1.41	1.54	0.42	0.19	9.8	7.5	8.2	5.8	3.0
Amniotic fluid	0.00	0.01	0.02	0.02	0.02	0.0	0.0	0.1	0.3	0.3
Amniotic Sac	0.29	0.89	3.76	1.60	1.07	2.0	4.7	19.9	22.1	17.0
Aorta	0.36	0.51	0.53	0.21	0.17	2.5	2.7	2.8	2.8	2.8
Bladder wall	0.14	0.64	0.35	0.23	0.07	1.0	3.4	1.8	3.2	1.1
Blood	0.15	0.19	0.19	0.07	0.06	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Bone marrow	0.64	1.01	1.44	0.42	0.30	4.4	5.4	7.6	5.8	4.7
Brain	0.00	0.01	0.01	0.00	BLQ	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
Brown fat	0.44	0.62	0.74	0.44	0.38	3.0	3.3	3.9	6.0	6.1
Eye-lens	0.01	0.02	0.04	0.02	0.01	0.0	0.1	0.2	0.2	0.2
Eye-uveal tract	0.44	0.88	1.17	0.28	0.16	3.0	4.7	6.2	3.8	2.5
Eye-whole	0.08	0.17	0.21	0.07	0.04	0.5	0.9	1.1	1.0	0.7
Harderian gland	0.41	1.35	3.18	0.78	0.35	2.8	7.2	16.8	10.7	5.5

Species (Strain)	**Albino Pregnant Female Rat (Han Wistar) (dosed on Gestation Day 18)**									
Study No.	**197400**									
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/2 mg/kg**									
Analytical Method	**Quantitative Whole-body Autoradiography (QWBA)**									
Measurement	**^{14}C-Brensocatib Concentrations (µg eq/g)**					**Tissue: Blood**				
Time Point	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**
Heart muscle	0.42	0.48	0.62	0.15	0.12	2.9	2.5	3.3	2.1	2.0
Kidney-cortex	2.41	3.12	4.29	1.06	0.66	16.6	16.6	22.7	14.6	10.4
Kidney-medulla	2.01	4.18	6.06	0.72	0.41	13.8	22.2	32.1	10.0	6.5
Kidney-pyramid	1.48	4.41	NP	1.13	0.37	10.1	23.5	NC	15.6	5.8
Kidney-whole	2.28	3.44	4.97	1.01	0.53	15.6	18.3	26.3	13.9	8.4
Lachrymal gland	0.53	1.91	6.30	1.14	0.54	3.6	10.2	33.3	15.7	8.5
Large intestine wall	0.42	0.98	1.93	1.22	3.32	2.9	5.2	10.2	16.9	52.7
Liver	3.72	3.71	4.75	1.89	1.77	25.6	19.8	25.1	26.1	28.1
Lung	0.62	1.05	1.98	0.46	0.23	4.2	5.6	10.5	6.3	3.6
Lymph node	0.26	1.32	1.93	0.64	0.65	1.8	7.0	10.2	8.9	10.4
Mammary tissue	0.18	0.79	1.76	0.58	0.75	1.2	4.2	9.3	8.0	12.0
Ovary	0.22	0.31	0.53	0.41	0.20	1.5	1.7	2.8	5.6	3.1
Pancreas	1.40	1.75	1.82	0.71	0.64	9.6	9.3	9.6	9.8	10.1
Placenta	0.30	0.36	0.45	0.18	0.08	2.1	1.9	2.4	2.5	1.2
Pineal body	0.80	1.28	2.25	0.39	0.38	5.5	6.8	11.9	5.4	6.0
Pituitary	1.15	2.33	2.38	0.90	0.40	7.9	12.4	12.6	12.4	6.4
Preputial gland	0.80	2.37	3.47	2.47	5.37	5.5	12.6	18.3	34.1	85.3
Rectum wall	0.51	0.26	1.38	0.81	0.33	3.5	1.4	7.3	11.1	5.3
Salivary gland	0.94	1.48	1.61	0.36	0.32	6.5	7.9	8.5	4.9	5.0

Species (Strain)	**Albino Pregnant Female Rat (Han Wistar) (dosed on Gestation Day 18)**									
Study No.	**197400**									
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/2 mg/kg**									
Analytical Method	**Quantitative Whole-body Autoradiography (QWBA)**									
Measurement	**^{14}C-Brensocatib Concentrations (µg eq/g)**					**Tissue: Blood**				
Time Point	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**0.5 h**	**2 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**
Skeletal muscle	0.14	0.23	0.28	0.07	0.04	1.0	1.2	1.5	1.0	0.6
Skin-albino	0.11	0.21	0.42	0.15	0.11	0.8	1.1	2.2	2.1	1.8
Small intestine wall	1.32	9.35	2.05	0.89	0.57	9.1	49.8	10.9	12.3	9.1
Spinal cord	0.01	0.01	0.03	0.01	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Spleen	1.67	1.88	3.15	1.12	1.35	11.4	10.0	16.7	15.4	21.4
Stomach wall-gastric	2.68	0.86	0.91	0.73	0.58	18.4	4.6	4.8	10.0	9.2
Stomach wall-non-gastric	4.72	0.60	0.60	0.66	0.65	32.4	3.2	3.2	9.1	10.3
Thymus	0.17	0.52	1.18	0.41	0.42	1.2	2.8	6.3	5.7	6.7
Thyroid	1.48	1.66	2.33	0.77	0.66	10.2	8.8	12.3	10.5	10.5
Uterus	0.26	0.40	0.65	0.31	0.16	1.8	2.1	3.4	4.3	2.5
White fat	0.04	0.09	0.11	0.03	0.02	0.3	0.5	0.6	0.5	0.3
Fetus Tissue:										
Eye	0.04	NP	0.14	0.08	0.20	0.30	NC	0.71	1.05	3.18
Liver	0.10	0.21	0.36	0.25	0.21	0.68	1.09	1.89	3.46	3.34
Uveal tract	0.08	NP	0.31	0.20	0.11	0.55	NC	1.64	2.79	1.71
Whole body	0.03	0.09	0.14	0.13	0.08	0.23	0.46	0.74	1.85	1.25

Note: Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
BLQ = below quantitation limit; NC = Not calculable; QWBA = quantitative whole-body autoradiography.

表 7B:　　妊娠ラット：反復投与試験の薬物動態概要（胚胎児発生毒性試験）

Species (Strain)	**Rat (Han Wistar)**				**Rat (Han Wistar)**	
Study No.	497631				497825	
Method of Administration	Oral, QD on Gestation Days 6-16				Oral, QD on Gestation Days 6-16	
Test Article	AZD7986				AZD7986	
Formulation	Solution in purified water containing tartaric acid				Solution in purified water containing tartaric acid	
Analytical Method	LC-MS/MS (plasma)				LC-MS/MS (plasma)	
Sex	Female (pregnant)				Female (pregnant)	
Dose (mg/kg)	3	9	50	100	3	20
No. of Animals	3	3	3	3	3	3
TK Parameters (Gestation Day 16)						
T_{max} (h) [a]	3	3	3	5	3	3
C_{max} (µM) [b]	3.68 (2.32)	9.77 (3.33)	82.8 (21.8)	84.4 (58.0)	2.73 (0.670)	29.3 (18.8)
AUC_{last} (µM*h) [b]	40.1 (26.5)	83.4 (16.0)	1010 (222)	1240 (836)	28.7 (4.00)	403 (273)
$t_{1/2}$ (h) [b]	6.10 (0.95)	5.42	5.84 (1.11)	7.66 (1.2)	6.19 (1.9)	6.50 (0.97)

[a] Median.
[b] Mean (SD).
Note: Brensocatib is known as AZD7986 in AstraZeneca sponsored studies.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

表 7C:　　妊娠・授乳期ラットの反復投与試験の薬物動態概要

Species (Strain)	**Rat (Han Wistar)**		
Study No.	**00335001**		
Method of Administration	**Oral, QD on Gestation Day 6 through Lactation Day 20**		
Test Article	**INS1007**		
Formulation	**Solution in purified water containing tartaric acid**		
Analytical Method	**LC-MS/MS (plasma)**		
Sex	**Female (pregnant and nursing)**		
Dose (mg/kg)	**3**	**9**	**20[a]**
No. of Animals (dams)	**4**	**4**	**4**
TK Parameters (Gestation Day 6, single dose)			
T_{max} (h) [b]	5	4	5
C_{max} (µM) [c]	1.45 (1.73)	14.4 (9.5)	14.1 (7.9)
AUC_{last} (µM*h) [c]	12.9 (18.8)	101 (49)	163 (105)
$t_{1/2}$ (h) [c]	NC	4.48	4.04
Plasma concentrations at 3 hours postdose (µM) on Lactation Day 4 (QD) [d]			
Nursing Dams (n = 4)	1.54 (1.36)	8.44 (2.80)	17.4 (6.58)
Male pups (n = 4)	0.0626 (0.0803)	0.459 (0.230)	0.800 (0.401)
Female pups (n = 3)	0.0625 (0.0542)	0.269 (0.187)	0.376 (0.266)

[a] NOAEL.
[b] Median.
[c] Mean (SD).
[d] QD dosing from Gestion Day 6 to Lactation Day 4 to dams.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NOAEL = no observed adverse effect level; NC = Not calculable; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

表 7D:　　妊娠ウサギの反復投与試験の薬物動態概要

Species (Strain)	**Rabbit (New Zealand White)**				**Rabbit (New Zealand White)**				**Rabbit (New Zealand White)**
Study No.	497610				497626				497830
Method of Administration	Oral, QD				Oral, QD				Oral, QD
Test Article	AZD7986				AZD7986				AZD7986
Formulation	Solution in purified water containing tartaric acid				Solution in purified water containing tartaric acid				Solution in purified water containing tartaric acid
Analytical Method	LC-MS/MS (plasma)				LC-MS/MS (plasma)				LC-MS/MS (plasma)
Sex	Female (nonpregnant)				Female (pregnant)				Female (pregnant)
Dose (mg/kg/day)	15	100	150	200	15	50	100	150	5
No. of Animals	2	2	2	2	3	3	3	2	3
TK Parameters, single dose (Gestation Day 1)									
T_{max} (h)[a]	0.75	1	1	0.5	NA	NA	NA	NA	NA
C_{max} (µM)[b]	7.6	36.1	71	52.4	NA	NA	NA	NA	NA
AUC_{last} (µM*h) [b]	42.1	341	479	660	NA	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (h) [b]	3.91	4.20	8.89	6.30	NA	NA	NA	NA	NA
TK Parameters, QD	**Day 13**				**Gestation Day 19**				**Gestation Day 19**
T_{max} (h)[a]	0.75	1	2	1	1	1	1	1	1
C_{max} (µM)[b]	5.17	45	59.3	57.4	5.39 (1.11)	23.0 (1.42)	62.6 (14.1)	88.2	1.93 (0.395)
AUC_{last} (µM*h) [b]	35.5	336	615	628	44.4 (2.82)	195 (16.0)	899 (439)	916	15.1 (1.06)
$t_{1/2}$ (h) [b]	4.12	4.56	7.49	6.86	5.42 (1.53)	4.44 (0.48)	6.59	NC	5.95 (1.19)

[a] Median
[b] Mean (SD) or mean
Note: Brensocatib is known as AZD7986 in AstraZeneca sponsored studies.

AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = Not applicable; NC = Not calculable; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験は実施されていない。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

表 9A-1: マウス血漿から検出されたブレンソカチブ代謝物

Species (Strain)	**Mouse (ICR), male and female**	
Study No.	**8486699 (VV-NC-000699)**	
Test Article/Dose	**^{14}C-brensocatib/50 mg/kg (oral)**	
Analytical Methods	**Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) coupled with MicroBeta2 for radiochemical detection**	
Component	**RT (Minutes)**	**Proposed Identification**
M8	2.50	thiocyanate
M12	19.67	brensocatib amide
Brensocatib	28.17-28.50	Brensocatib
M59	36.17	Brensocatib carbamoyl glucuronide
M33 (M5)	38.67	Oxy-dehydro-brensocatib
M65	43.33-43.50	*N*-acetyl-brensocatib

Note: All components were detected in plasma.
Source: Study 8486699 report table for Component Summary, Page 59.
LC-HRMS = liquid chromatography-high resolution mass spectrometry; RT = retention time.

表 9A-2:　ラット血漿、尿、胆汁及び糞便から検出されたブレンソカチブ代謝物

Species (Strain)	**Rat (Han Wistar), male and female, intact and bile-duct cannulated**											
Study No.	**8463139 (VV-NC-000655)**											
Test Article/Dose	**^{14}C-Brensocatib/9 mg/kg (oral) or 1 mg/kg (IV)**											
Analytical Methods	**Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) coupled with MicroBeta2 for radiochemical detection**											
Component	**RT (Minutes)**	**Proposed Identification**	**Matrix**				**Component**	**RT (Minutes)**	**Proposed Identification**	**Matrix**			
			P	**U**	**B**	**F**				**P**	**U**	**B**	**F**
M12	20.83	amide-brensocatib				X	M11	20.17	Unknown				X
brensocatib	29.17-30.17	brensocatib	X	X	X	X	M14	24.33	Unknown		X		
M13	23.67-24.33	carboxy-brensocatib			X	X	M16	28.00-28.17	Unknown				X
M15 (M2) [a]	24.83-25.33	desmethyl-brensocatib		X	X	X	M37	29.50-29.67	Unknown			X	
M20	31.00-31.50	desoxazepane-brensocatib	X		X	X	M18	30.33	Unknown			X	
M17 (M4) [a]	28.33-28.67	dioxy-brensocatib	X	X	X	X	M19	31.00-31.50	Unknown		X		
M25	33.33-33.50	dioxy-deshydro-brensocatib			X		M21	31.83	Unknown	X		X	
M31	38.50-39.00	dioxy-deshydro-brensocatib	X	X		X	M22	32.5	Unknown		X		X
M27	35	monoxy-deshydro-brensocatib			X		M23	32.67-32.83	Unknown			X	
M33 (M5) [a]	39.5	monoxy-deshydro-brensocatib		X		X	M24	32.83-33.00	Unknown	X			X
M35	42.67-42.83	N-formyl-brensocatib	X			X	M26	35.50-34.67	Unknown			X	
M8	2.67-2.83	thiocyanate	X				M28	35.33	Unknown		X		
M30	36.67-36.83	Unknown			X		M29	36.17	Unknown			X	
M36	2.5	Unknown			X		M32	39.33	Unknown			X	
M9	6.33	Unknown			X		M34	40.17	Unknown			X	
M10	18.17	Unknown			X								

[a] Metabolites were assigned M numbers from M1 through M7 in a preliminary study. Additional metabolites found in this study were assigned M numbers from M8 through M35. In this study, previously-named metabolites M2, M4, and M5 are identified as M15, M17, and M33, respectively.

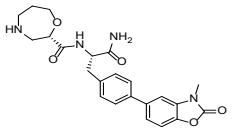
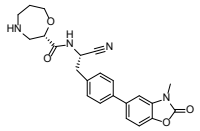
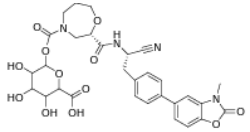
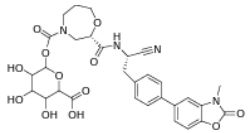
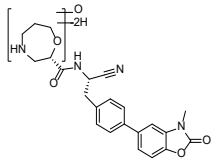
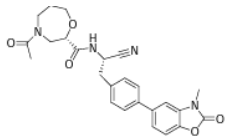
Source: Study 8463139 report table for Component Summary, Page 14.
B = bile; F = feces; LC-HRMS = liquid chromatography-high resolution mass spectrometry; P = plasma; RT = retention time; U = urine.

表 9A-3:　イヌ血漿、尿及び糞便から検出されたブレンソカチブ代謝物

Species (Strain)	**Beagle (purebred), male**									
Study No.	**8474627 (VV-NC-000694)**									
Test Article/Dose	**^{14}C-brensocatib / 8 mg/kg (oral)**									
Analytical Methods	**Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) coupled with MicroBeta2 for radiochemical detection**									
Component	**RT (Minutes)**	**Proposed Identification**	**Matrix**			**Component**	**RT (Minutes)**	**Proposed Identification**	**Matrix**		
			P	**U**	**F**				**P**	**U**	**F**
M8	2.50-2.83	thiocyanate	X	X	X	M35	41.67-41.83	N-formyl-brensocatib	X		
M39	15.17-15.33	des(oxazepane carbaldehyde) brensocatib carboxylic acid		X	X	M60	2.50	Unknown		X	
M13	22.83-23.17	descyano-brensocatib carboxylic acid		X	X	M38	3.17-3.33	Unknown	X	X	
M15 (M2)	23.83-24.00	desmethyl-brensocatib	X	X	X	M61	12.00	Unknown		X	
M17 (M4)	27.00-27.33	dioxy-brensocatib	X	X	X	M62	18.83-19.17	Unknown		X	X
Brensocatib	28.50-28.83	Brensocatib	X	X	X	M63	24.83	Unknown			X
M59	35.83-36.00	brensocatib carbamoyl glucuronide	X	X		M64	30.50-30.67	Unknown	X		

Source: Study 8474627 report table for Component Summary, Page 66.
F = feces; LC-HRMS = liquid chromatography-high resolution mass spectrometry; P = plasma; RT = retention time; U = urine.

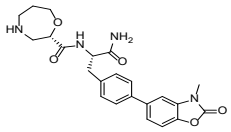
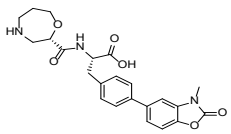
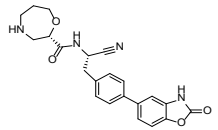
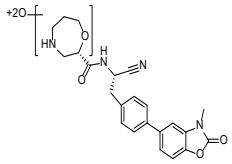
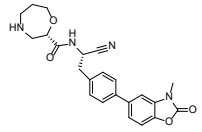
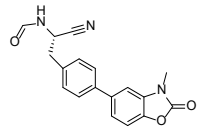
表 9B-1:　マウスで同定されたブレンソカチブ代謝物の化学構造（8486699 試験）

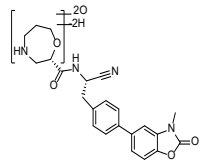
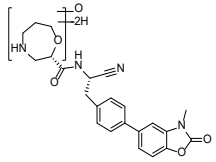
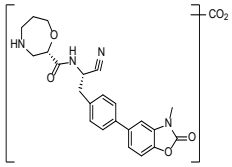
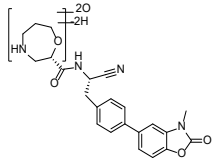
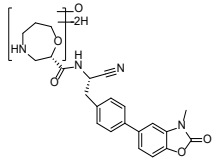
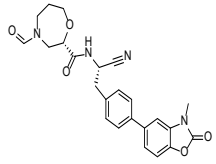
Component Designation	$[M+H]^+$ or $[M-H]^-$	Proposed Component Identification	Characteristic Product Ions (*m/z*)	Measured Mass	Theoretical Mass	Proposed Formula	Δ mDa	Δ ppm
M8	58 [M-H]-		-[a]	57.9741	57.9757	SCN^-	-1.60	-27.6
M12	439 $[M+H]^+$		394, 267, 128, 100, 58	439.1971	439.1976	$C_{23}H_{27}N_4O_5^+$	-0.50	-1.1
Brensocatib	421 $[M+H]^+$		277, 267, 250, 238, 128, 100, 72, 58	421.1865	421.1870	$C_{23}H_{25}N_4O_4^+$	-0.50	-1.2
M59	465 $[M+H]^+$ (Source fragment)		421, 279, 267, 238, 128, 100, 58	641.2081	641.2089	$C_{30}H_{33}N_4O_{12}^+$	-0.80	-1.2
M59	639 [M-H]-		392, 265	639.1949	639.1944	$C_{30}H_{31}N_4O_{12}^-$	0.50	0.80
M33 (M5)	435 $[M+H]^+$		277, 267, 250, 238, 193, 142, 114, 55	435.1658	435.1663	$C_{23}H_{23}N_4O_5^+$	-0.50	-1.1
M65	463 $[M+H]^+$		421, 295, 250, 170, 154, 142, 100, 72	463.1969	463.1976	$C_{25}H_{27}N_4O_5^+$	-0.70	-1.5

[a] No product ion spectra were acquired.
Source: Study 8486699 report Table 4-2 and Table 4-3.
Δ mDa = (Measured mass – Theoretical Mass) * 1000; Δ ppm = (Δ mDa/Theoretical Mass) * 1000.

; H = proton; M = molecular compound.

表 9B-2:　ラットで同定されたブレンソカチブ代謝物の化学構造（8463139 試験）

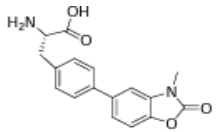
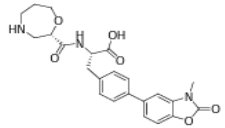
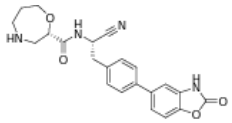
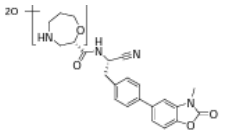
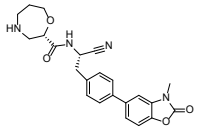
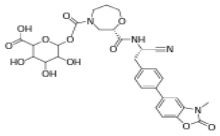
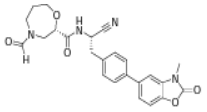
Component Designation	$[M+H]^+$ or $[M-H]^-$	Proposed Component Identification	Characteristic Product Ions (*m/z*)	Measured Mass	Theoretical Mass	Proposed Formula	Δ mDa	Δ ppm
M8	58 [M-H]-		-[a]	57.9740	57.9746	SCN^-	-0.60	-10.3
M12	439 $[M+H]^+$		422, 394, 279, 267, 250, 238, 193, 165, 100, 58	439.1996	439.1976	$C_{23}H_{27}N_4O_5^+$	2.00	4.6
M13	440 $[M+H]^+$		394, 279, 267, 250, 238, 193, 165, 100	440.1825	440.1816	$C_{23}H_{26}N_3O_6^+$	0.90	2.0
M15 (M2)	407 $[M+H]^+$		263, 253, 236, 224, 192, 165, 100	407.1732	407.1714	$C_{22}H_{23}N_4O_4^+$	1.80	4.4
M17 (M4)	453 $[M+H]^+$		307, 291, 267, 250, 238, 193, 165, 114, 96	453.1781	453.1769	$C_{23}H_{25}N_4O_6^+$	1.20	2.6
Brensocatib	421 $[M+H]^+$		334, 289, 277, 267, 250, 238, 193, 165, 100, 72, 58	421.1888	421.1870	$C_{23}H_{25}N_4O_4^+$	1.80	4.3
M20	322 $[M+H]^+$		277, 239, 225, 224, 167, 166	322.1186	322.1186	$C_{18}H_{16}N_3O_3^+$	0.00	0.0

Component Designation	$[M+H]^+$ or $[M-H]^-$	Proposed Component Identification	Characteristic Product Ions (*m/z*)	Measured Mass	Theoretical Mass	Proposed Formula	Δ mDa	Δ ppm
M25	451 $[M+H]^+$		424, 350, 277, 267, 250, 238, 193	451.1618	451.1612	$C_{23}H_{23}N_4O_6^+$	0.60	1.3
M27	435 $[M+H]^+$		277, 267, 250, 238, 193, 165, 142, 114	435.1676	435.1663	$C_{23}H_{23}N_4O_5^+$	1.30	3.0
M30	465 $[M+H]^+$		421, 289, 277, 267, 250, 238, 165	465.1769	465.1769	$C_{24}H_{25}N_4O_6^+$	0.00	0.0
M31	451 $[M+H]^+$		424, 277, 267, 250, 238, 193, 165	451.1626	451.1612	$C_{23}H_{23}N_4O_6^+$	1.40	3.1
M33 (M5)	435 $[M+H]^+$		307, 291, 277, 267, 250, 238, 193, 165, 114, 86, 68	435.1674	435.1663	$C_{23}H_{23}N_4O_5^+$	1.10	2.5
M35	449 $[M+H]^+$		422, 277, 267, 250, 238, 128, 100	449.1837	449.1819	$C_{24}H_{25}N_4O_5^+$	1.80	4.0

[a] No product ion spectra were acquired.
Source: Study 8463139 report Table 2 and Table 3.

Δ mDa = (Measured mass – Theoretical Mass) * 1000; Δ ppm = (Δ mDa/Theoretical Mass) * 1000; H = proton; M = molecular compound.

表 9B-3:　イヌで同定されたブレンソカチブ代謝物の化学構造（8474627 試験）

Component Designation	$[M+H]^+$ or $[M-H]^-$	Proposed Component Identification	Characteristic Product Ions (*m/z*)	Measured Mass	Theoretical Mass	Proposed Formula	Δ mDa	Δ ppm
M8	58 [M-H]-		-[a]	57.9740	57.9757	SCN^-	-1.70	-29.3
M39	313 $[M + H]^+$		267, 254, 250, 226, 193, 165, 120	313.1182	313.1183	$C_{17}H_{17}N_2O_4^+$	-0.10	-0.3
M13	440 $[M + H]^+$		394, 279, 267, 250, 100, 72, 58	440.1816	440.1816	$C_{23}H_{26}N_3O_6^+$	0.00	0.0
M15	407 $[M + H]^+$		263, 253, 236, 100, 72, 58	407.1710	407.1714	$C_{22}H_{23}N_4O_4^+$	-0.40	-1.0
M17	453 $[M + H]^+$		426, 334, 279, 267, 250, 238, 193, 132, 114	453.1766	453.1769	$C_{23}H_{25}N_4O_6^+$	-0.30	-0.7
Brensocatib	421 $[M + H]^+$		334, 267, 250, 100, 72, 58	421.1869	421.1870	$C_{23}H_{25}N_4O_4^+$	-0.10	-0.2
M59	465 $[M + H]^+$ (in source loss of glucuronide from *m/z* 641)		421, 267, 238, 126, 100, 72, 58	641.2083	641.2089	$C_{30}H_{33}N_4O_{12}^+$	-0.60	-0.9
M35	449 $[M + H]^+$		267, 238, 128, 100	449.1815	449.1819	$C_{24}H_{25}N_4O_5^+$	-0.40	-0.9

[a] No product ion spectra were acquired.
Source: Study 8474627 report Table 4-2 and Table 4-3.
Δ mDa = (Measured mass – Theoretical Mass) * 1000; Δ ppm = (Δ mDa/Theoretical Mass) * 1000; H = proton; M = molecular compound.

表 9C-1:　マウス血漿におけるブレンソカチブ代謝物のプロファイル

Species (Strain)	**Intact Mouse (ICR), male and female (n = 3/sex/time point)**									
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/50 mg/kg (oral)**									
Study No.	**8486699**									
Sex	**Male**					**Female**				
Time	**0.5 h**	**2 h**	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**0.5 h**	**2 h**	**8 h**	**24 h**	**72 h**
Component	% of Sample Radioactivity					% of Sample Radioactivity				
M8	ND	ND	1.03	61.92	83.87	ND	ND	2.58	64.73	95.74
M12	1.06	0.50	ND	ND	ND	1.04	0.85	1.22	ND	ND
Brensocatib	88.69	89.15	86.43	35.38	ND	93.15	86.00	83.59	34.88	ND
M59	2.46	3.95	2.05	ND	ND	1.64	1.82	2.28	ND	ND
M33 (M5)	0.53	0.75	ND	ND	ND	ND	1.04	0.91	ND	ND
M65	4.97	2.06	6.73	ND	ND	ND	3.02	3.34	ND	ND
Total Rad	97.7	96.4	96.2	97.3	83.9	95.8	92.7	93.9	99.6	95.7
Component	Concentration (µg eq/g)					Concentration (µg eq/g)				
M8	ND	ND	0.029.7	0.204	0.103	ND	ND	0.0888	0.294	0.129
M12	0.0870	0.0489	ND	ND	ND	0.105	0.120	0.0420	ND	ND
Brensocatib	7.28	8.72	2.49	0.117	ND	9.44	12.1	2.88	0.158	ND
M59	0.202	0.386	0.0592	ND	ND	0.166	0.257	0.0784	ND	ND
M33 (M5)	0.0435	0.0733	ND	ND	ND	ND	0.147	0.0313	ND	ND
M65	0.408	0.201	0.194	ND	ND	ND	0.426	0.115	ND	ND
Total	8.02	9.43	2.78	0.321	0.103	9.71	13.1	3.23	0.452	0.129
Corrected[a]	8.56	10.3	2.79	0.352	0.146	10.1	14.7	3.56	0.519	0.183

Species (Strain)	**Intact Mouse (ICR), male and female (n = 3/sex/time point)**
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/50 mg/kg (oral)**
Study No.	**8486699**

Sex	**Male**					**Female**				
Component	PK Parameters (unit)					PK Parameters (unit)				
	C_{max}	T_{max}	AUC_{last}	AUC_{0-72}	AUC_{last}	C_{max}	T_{max}	AUC_{last}	AUC_{0-72}	AUC_{last}
	(µg eq/g)	(h)	(µg eq*h/g)	(µg eq*h/g)	(% of total)	(µg eq/g)	(h)	(µg eq*h/g)	(µg eq*h/g)	(% of total)
M8	0.204	24	9.33	9.33	10.1	0.294	24	13.5	13.5	10.7
M12	0.0870	0.5	NR	NR	NC	0.120	2	0.681	1.02	0.543
Brensocatib	8.72	2	68.3	71.1	73.7	12.1	2	87.8	91.6	70.0
M59	0.386	2	1.83	2.30	1.97	0.257	2	1.37	1.99	1.09
M33 (M5)	0.0733	2	NR	NR	NA	0.147	2	NR	NR	NC
M65	0.408	0.5	1.75	3.30	1.88	0.426	2	NR	NR	NC
Total Rad	10.3	2	92.6	92.6	NA	14.7	2	125	125	NA

[a] Corrected total by extraction recovery.
Source: Study 8486699 report Table 4-4, Table 4-5, and Table 4-6.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{0-72} = area under the concentration curve from 0 to 72 hours; C_{max} = maximum observed concentration; NA = Not applicable; NC = Not calculable; ND = Not detected; NR = Not reportable; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration.

表 9C-2:　ラット血漿におけるブレンソカチブの代謝プロファイル

Species (Strain)	**Intact Rat (Han Wistar), male and female (n = 12/sex)**											
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/9 mg/kg (oral, Phase 3)**											
Study No.	**8463139**											
Sex	**Male**						**Female**					
Time	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**6 h**	**12 h**	**24 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**6 h**	**12 h**	**24 h**
Component	% of Sample Radioactivity						% of Sample Radioactivity					
M8	ND	ND	ND	ND	2.75	45.56	ND	ND	ND	ND	2.22	60.81
M17 (M4)	ND	1.78	1.25	ND	ND	ND	0.78	0.70	0.85	1.08	1.38	ND
brensocatib	89.89	91.98	89.16	90.97	89.59	48.94	93.19	93.89	92.88	94.63	90.29	37.10
M20	3.71	2.35	3.48	3.99	4.00	ND	1.64	1.79	1.77	1.60	1.68	ND
M21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.09	ND	ND	ND
M24	ND	0.82	1.28	ND	ND	ND	ND	0.12	ND	ND	ND	ND
M31	0.46	ND	1.84	1.62	ND	ND	ND	0.25	ND	ND	ND	ND
M35	2.69	0.82	0.46	0.86	ND	ND	2.57	1.42	1.87	0.72	2.91	ND
Total Rad	96.8	97.8	97.5	97.4	96.3	94.5	98.2	98.2	98.5	98.0	98.5	97.9
Component	Concentration (µg eq/g)						Concentration (µg eq/g)					
M8	ND	ND	ND	ND	24.1	105	ND	ND	ND	ND	22.1	140
M17 (M4)	ND	36.8	38.0	ND	ND	ND	17.2	42.8	17.0	18.7	13.7	ND
brensocatib	1650	1900	2710	902	785	113	2060	5740	1850	1640	899	85.5
M20	68.0	48.5	106	39.6	35.0	ND	36.2	109	35.3	27.7	16.7	ND
M21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	21.7	ND	ND	ND
M24	ND	16.9	38.9	ND	ND	ND	ND	7.34	ND	ND	ND	ND
M31	8.43	ND	55.9	16.1	ND	ND	ND	15.3	ND	ND	ND	ND

Species (Strain)	**Intact Rat (Han Wistar), male and female (n = 12/sex)**											
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/9 mg/kg (oral, Phase 3)**											
Study No.	**8463139**											
Sex	**Male**						**Female**					
Time	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**6 h**	**12 h**	**24 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**6 h**	**12 h**	**24 h**
M35	49.3	16.9	14.0	8.52	ND	ND	56.7	86.8	37.3	12.5	29.0	ND
Total	1770	2020	2960	966	844	219	2170	6000	1960	1700	980	226
Corrected[a]	1830	2160	3240	1040	971	290	2380	6110	2200	1750	1130	248
Component	**PK Parameters (unit)**						**PK Parameters (unit)**					
	C_{max} (µg eq/mL)	**T_{max} (h)**	**$T_{1/2}$ (h)**	**AUC_{last} (µg eq *h/mL)**	**AUC_{∞} (µg eq *h/mL)**	**AUC_{last} (% of total)**	**C_{max} (µg eq/mL)**	**T_{max} (h)**	**$T_{1/2}$ (h)**	**AUC_{last} (µg eq *h/mL)**	**AUC_{∞} (µg eq *h/mL)**	**AUC_{last} (% of total)**
M8	0.105	24.0	NC	0.849	NC	3.24	0.140	24.0	NC	1.04	NC	3.01
M17 (M4)	0.038	4.00	NC	0.0931	NC	0.356	0.0428	2.00	NR	0.231	NR	0.668
brensocatib	2.71	4.00	5.69	21.3	22.2	81.2	5.74	2.00	4.11	29.5	30.0	85.3
M20	0.106	4.00	NC	0.616	NC	2.35	0.109	2.00	7.60	0.432	0.615	1.25
M21	0.00	NR	NR	NR	NR	NA	0.0217	4.00	NC	NR	NC	NA
M24	0.0389	4.00	NC	0.0643	NC	0.245	0.00734	2.00	NC	NR	NC	NA
M31	0.0559	4.00	NC	0.173	NC	0.659	0.0153	2.00	NC	NR	NC	NA
M35	0.0493	1.00	4.04	0.111	0.161	0.424	0.0868	2.00	NR	0.398	NR	1.15
Total Rad	3.24	4.00	9.22	26.2	30.1	NA	6.11	2.00	6.39	34.6	36.9	NA

[a] Corrected total by extraction recovery.
Source: Study 8463139 report Table 4, Table 5, Table 6 and Summary table.
AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{∞} = area under the concentration curve from o to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; NA = not applicable; NC = Not calculable; ND = Not detected; NR = Not reportable; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

表 9C-3:　イヌ血漿におけるブレンソカチブの代謝プロファイル

Species (Strain)	**Beagle Dog (Purebred), male (n = 3)**											
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/8 mg/kg (oral)**											
Study No.	**8474627**											
Time	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**3 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**96 h**	**120 h**	**168 h**	**240 h**
Component	**% of Sample Radioactivity**											
M8	ND	0.59	1.81	4.09	3.91	34.43	63.09	88.06	82.50	92.50	93.26	94.49
M38	ND	ND	ND	ND	0.57	2.16	2.89	4.65	5.50	2.06	5.12	3.74
M15 (M2)	1.08	1.83	1.45	1.57	2.37	2.08	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M17 (M4)	0.78	1.06	0.69	0.75	0.75	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brensocatib	88.94	87.76	86.79	84.52	86.87	57.87	29.69	5.71	8.00	2.44	ND	ND
M64	0.71	0.78	1.28	0.99	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M59	2.99	2.45	1.98	2.01	1.10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M35	2.95	2.24	1.98	1.60	0.48	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total Rad	97.5	96.7	96.0	95.5	96.1	96.5	95.7	98.4	96.0	97.0	98.4	98.2
Component	**Concentration (µg eq/g)**											
M8	ND	0.00895	0.0248	0.0533	0.0446	0.242	0.327	0.522	0.324	0.424	0.413	0.281
M38	ND	ND	ND	ND	0.00650	0.0152	0.0150	0.0276	0.0216	0.00943	0.0227	0.0111
M15 (M2)	0.0126	0.0278	0.0198	0.0205	0.0270	0.0146	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M17 (M4)	0.00912	0.0161	0.00944	0.00977	0.00856	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Brensocatib	1.04	1.33	1.19	1.10	0.991	0.407	0.154	0.0339	0.0314	0.0112	ND	ND
M64	0.00830	0.0118	0.0175	0.0129	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M59	0.0350	0.0372	0.0271	0.0262	0.0125	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M35	0.0345	0.0340	0.0271	0.0208	0.00548	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Species (Strain)	**Beagle Dog (Purebred), male (n = 3)**											
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/8 mg/kg (oral)**											
Study No.	**8474627**											
Time	**0.5 h**	**1 h**	**2 h**	**3 h**	**6 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**96 h**	**120 h**	**168 h**	**240 h**
Total	1.14	1.47	1.31	1.24	1.10	0.679	0.496	0.584	0.377	0.444	0.435	0.292
Corrected[a]	1.14	1.50	1.43	1.29	1.12	0.724	0.592	0.587	0.464	0.479	0.410	0.310

Component	**PK Parameters (unit)**					
	C_{max}	**T_{max}**	**T_{last}**	**AUC_{last}**	**AUC_{∞}**	**$t_{½}$**
	(µg eq/g)	**(h)**	**(h)**	**(µg eq*h/g)**	**(µg eq*h/g)**	**(h)**
M8	0.522	72	240	83.9	NR	194
M38	0.0276	72	240	3.96	NR	NR
M15 (M2)	0.0278	1	24	0.503	NR	NR
M17 (M4)	0.0161	1	1	NR	NC	NC
Brensocatib	1.33	1	120	29.2	29.5	17.2
M64*	0.0175	2	2	NR	NC	NC
M59	0.0372	1	6	0.142	NR	3.39
M35	0.0340	1	3	0.0778	NC	NC
Total Rad	1.50	1	240	125	NR	190

[a] Corrected total by extraction recovery.
* Unknown metabolite.
Source: Study 8474627 report Table 4-4, Table 4-5, and Table 4-6.
ND = Not detected; NC = Not calculable; NR = Not reportable

表 9D:　　ラット尿又は胆汁におけるブレンソカチブの代謝プロファイル

Species (Strain)	**Intact and Bile-Duct Cannulated Rat (Han Wistar), male and female**										
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/Phase 1: 9 mg/kg oral (n = 3/sex); Phase 2: 1 mg/kg, iv (n = 3/sex); Phase 4: BDC 9 mg/kg oral (n = 3/sex)**										
Study No.	**8463139**										
Matrix	**Urine (0-24 hours)**						**Bile (0-24 hours)**				
Component	**Phase 1**		**Phase 2**		**Phase 4**		**Component**	**% Sample Radioactivity**		**% of Dose**	
	Male	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**		**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
	% of Sample Radioactivity						M36	ND	1.51	ND	0.214
M14	ND	ND	0.90	1.48	0.50	ND	M9	2.38	ND	0.604	ND
M15 (M2)	2.33	0.89	ND	ND	1.60	1.01	M10	ND	1.57	ND	0.223
M17 (M4)	0.99	ND	ND	ND	2.02	0.31	M13	4.27	6.32	1.08	0.896
brensocatib	76.78	93.27	90.24	92.96	80.35	95.71	M15 (M2)	0.44	1.03	0.112	0.146
M19	ND	ND	1.50	2.97	1.95	ND	M17 (M4)	14.13	9.94	3.59	1.41
M22	ND	ND	ND	ND	1.07	ND	M37	0.64	1.78	0.163	0.252
M28	1.55	0.59	0.60	ND	3.78	ND	brensocatib	9.62	13.12	2.44	1.86
M31	6.00	ND	1.43	ND	1.53	ND	M18	1.37	ND	0.348	ND
M33 (M5)	8.05	1.55	2.25	0.77	3.74	1.46	M20	4.63	4.10	1.18	0.581
Total	95.7	96.3	96.9	98.2	96.5	98.5	M21	1.29	ND	0.328	ND
	% of Radioactivity Dose						M23	3.02	1.08	0.767	0.153
M14	ND	ND	0.182	0.332	0.0872	ND	M25	16.22	8.05	4.12	1.14
M15 (M2)	0.234	0.145	ND	ND	0.279	0.210	M26	0.40	1.57	0.102	0.223
M17 (M4)	0.0995	ND	ND	ND	0.352	0.0645	M27	5.07	ND	1.29	ND
brensocatib	7.71	15.2	18.3	20.9	14.0	19.9	M29	1.57	ND	0.399	ND
M19	ND	ND	0.304	0.667	0.340	ND	M30	27.09	41.90	6.88	5.94

Species (Strain)	Intact and Bile-Duct Cannulated Rat (Han Wistar), male and female										
Test Article/dose	^{14}C-Brensocatib/Phase 1: 9 mg/kg oral (n = 3/sex); Phase 2: 1 mg/kg, iv (n = 3/sex); Phase 4: BDC 9 mg/kg oral (n = 3/sex)										
Study No.	8463139										
Matrix	Urine (0-24 hours)						Bile (0-24 hours)				
Component	Phase 1		Phase 2		Phase 4		Component	% Sample Radioactivity		% of Dose	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female		Male	Female	Male	Female
M22	ND	ND	ND	ND	0.187	ND	M32	1.37	ND	0.348	ND
M28	0.156	0.0961	0.122	ND	0.660	ND	M34	1.37	ND	0.348	ND
M31	0.603	ND	0.290	ND	0.267	ND	--	--	--	--	--
M33 (M5)	0.809	0.252	0.456	0.173	0.653	0.304	Total	94.9	92.0	24.1	13.0
Total	9.61	15.7	19.6	22.0	16.8	20.5	Corrected[a]	NA	NA	23.3	13.9
Corrected[a]	10.4	17.8	21.2	23.0	18.7	23.5	--	--	--	--	--

[a] Corrected total by sample recovery.
Source: Study 8463139 report Table 7, Table 8, Table 9, Table 10, and Table 11.
BDC = Bile-duct cannulated; NA = Not applicable; ND = Not detected.

表 9E:　　ラット糞便におけるブレンソカチブの代謝プロファイル

Species (Strain)	**Intact and Bile-Duct Cannulated Rat (Han Wistar), male and female**					
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/Phase 1: 9 mg/kg oral (n = 3/sex); Phase 2: 1 mg/kg, IV (n = 3/sex); Phase 4: BDC 9 mg/kg oral (n = 3/sex)**					
Study No.	**8463139**					
Matrix	**Feces (0-48 hour)**					
Component	**Phase 1**	**Phase 1**	**Phase 2**	**Phase 2**	**Phase 4**	**Phase 4**
	Male	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
M11	0.31	0.19	1.94	0.92	ND	ND
M12	2.69	5.30	1.47	2.42	6.39	2.43
M13	3.44	5.27	12.65	11.30	6.74	2.35
M15 (M2)	1.49	1.81	1.43	1.68	0.50	0.38
M16	1.10	0.69	1.24	0.42	0.61	0.78
M17 (M4)	7.41	2.24	5.79	2.38	0.57	0.59
brensocatib	57.95	72.84	50.01	71.42	78.73	86.53
M20	1.57	1.22	1.67	0.60	1.00	0.91
M22	2.32	0.37	0.55	0.57	0.30	ND
M24	1.76	0.59	0.90	0.40	ND	ND
M31	4.28	0.55	2.83	0.23	ND	ND
M33 (M5)	8.11	2.18	9.39	1.51	1.48	0.65
M35	0.94	1.62	1.75	1.57	1.57	2.22
Total	93.4	94.9	91.6	95.4	97.9	96.8
M11	0.160	0.112	0.793	0.411	ND	ND
M12	1.39	3.13	0.601	1.08	2.54	0.988
M13	1.78	3.11	5.17	5.05	2.68	0.955

Species (Strain)	**Intact and Bile-Duct Cannulated Rat (Han Wistar), male and female**					
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/Phase 1: 9 mg/kg oral (n = 3/sex); Phase 2: 1 mg/kg, IV (n = 3/sex); Phase 4: BDC 9 mg/kg oral (n = 3/sex)**					
Study No.	**8463139**					
Matrix	**Feces (0-48 hour)**					
Component	**Phase 1**	**Phase 1**	**Phase 2**	**Phase 2**	**Phase 4**	**Phase 4**
	Male	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
M15 (M2)	0.771	1.07	0.584	0.751	0.199	0.154
M16	0.569	0.408	0.507	0.188	0.243	0.317
M17 (M4)	3.83	1.32	2.37	1.06	0.227	0.240
AZD7986	30.0	43.0	20.4	31.9	31.3	35.2
M20	0.812	0.721	0.683	0.268	0.398	0.370
M22	1.20	0.219	0.225	0.255	0.119	ND
M24	0.910	0.349	0.368	0.179	ND	ND
M31	2.21	0.325	1.16	0.103	ND	ND
M33 (M5)	4.19	1.29	3.84	0.675	0.589	0.264
M35	0.486	0.957	0.715	0.702	0.625	0.903
Total	48.3	56.1	37.4	42.6	39.0	39.4
Corrected	76.0	73.5	52.1	54.6	48.6	43.2

[a] Corrected total by sample recovery.
Source: Study 8463139 report Table 12, Table 13, Table 14.
ND = Not detected.

表 9F:　　イヌ尿及び糞便におけるブレンソカチブの代謝プロファイル

Species (Strain)	**Beagle Dog (Purebred), male (n = 3)**								
Test Article/dose	**^{14}C-Brensocatib/8 mg/kg (oral)**								
Study No.	**8474627**								
Matrix	**Urine**				**Feces**				
Component	**% Sample Radioactivity**		**% Radioactive Dose**		**Component**	**% Sample Radioactivity**		**% Radioactive Dose**	
	0-120 h	**168-240 h**	**0-120 h**	**168-240 h**		**0-120 h**	**144-240 h**	**0-120 h**	**144-240 h**
M60	2.11	11.03	0.360	0.0450	M60	NR	NR	NR	NR
M8	1.36	25.86	0.232	0.106	M8	ND	7.25	ND	0.146
M38	ND	6.55	ND	0.0267	M38	NR	NR	NR	NR
M61	ND	5.17	ND	0.0211	M61	NR	NR	NR	NR
M39	1.86	10.00	0.317	0.0408	M39	1.01	7.73	0.538	0.156
M62	ND	2.76	ND	0.0113	M62	ND	8.21	ND	0.166
M13	ND	3.79	ND	0.0155	M13	7.34	38.33	3.91	0.774
M15 (M12)	1.92	ND	0.328	ND	M15 (M12)	6.28	5.15	3.34	0.104
M63	NR	NR	NR	NR	M63	1.47	ND	0.783	ND
M17 (M4)	3.84	ND	0.655	ND	M17 (M4)	27.65	5.64	14.7	0.114
Brensocatib	82.59	20.69	14.1	0.0844	Brensocatib	47.59	17.55	25.3	0.355
M59	1.73	ND	0.295	ND	M59	NR	NR	NR	NR
Total	95.4	85.9	16.3	0.350	Total	91.3	89.9	48.6	1.82
Corrected[a]	NA	NA	16.9	0.400	Corrected[a]	NA	NA	60.5	2.4

[a] Corrected total by sample recovery.
Source: Study 8474627 report Table 4-7 and Table 4-8.
NA = not applicable; ND = Not detected; NR = not reported.

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

表 10A: 代謝物の安定性

Test System	**Hepatocytes**			**Intestinal microsomes**			
Study No.	**BE000083-57**			**BJAA-0003-DV-HB**			
Test Article	**^{14}C-Brensocatib**			**Brensocatib**			
Drug Concentration	**40 µM**			**4 µM**			
Incubation Time	**240 minutes**			**120 minutes**			
Analytical Method	**HPLC-RAM and LC-MS/MS**			**LC-MS/MS**			
Cell/protein Concentration	**1 million cells/mL**			**0.5 mg protein/mL**			
Species	**Rat**	**Dog**	**Human**	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Human**
Remaining Fraction (%)	96.4	99.7	100	95.3	102	99.4	100
Metabolites (RAD, MS):							
M1 (Δm/z: +16)	1.9%, MS	ND, MS	ND, MS	Not evaluated			
M2 (Δm/z: -14)	ND, MS	ND, MS	ND, MS	Not evaluated			
M4 (Δm/z: +32)	0.9%, MS	0.3%, MS	ND, MS	Not evaluated			
M5 (Δm/z: +14)	ND, MS	ND, MS	ND	Not evaluated			
M7 (Δm/z: -40)	ND, MS	ND, MS	ND, MS	Not evaluated			
14C-INS1007 (Δm/z: +0)	96.4%, MS	99.7%, MS	100%, MS	Not evaluated			

Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies, and INS1007 in early Insmed sponsored studies.
HPLC-RAM = high-performance liquid chromatography-restricted access media; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; MS = Detected by LC-MS/MS; ND = Not detected by radiodetection; RAD = detected by radiodetection.

表 10B:　ブレンソカチブに関する CYP 表現型解析

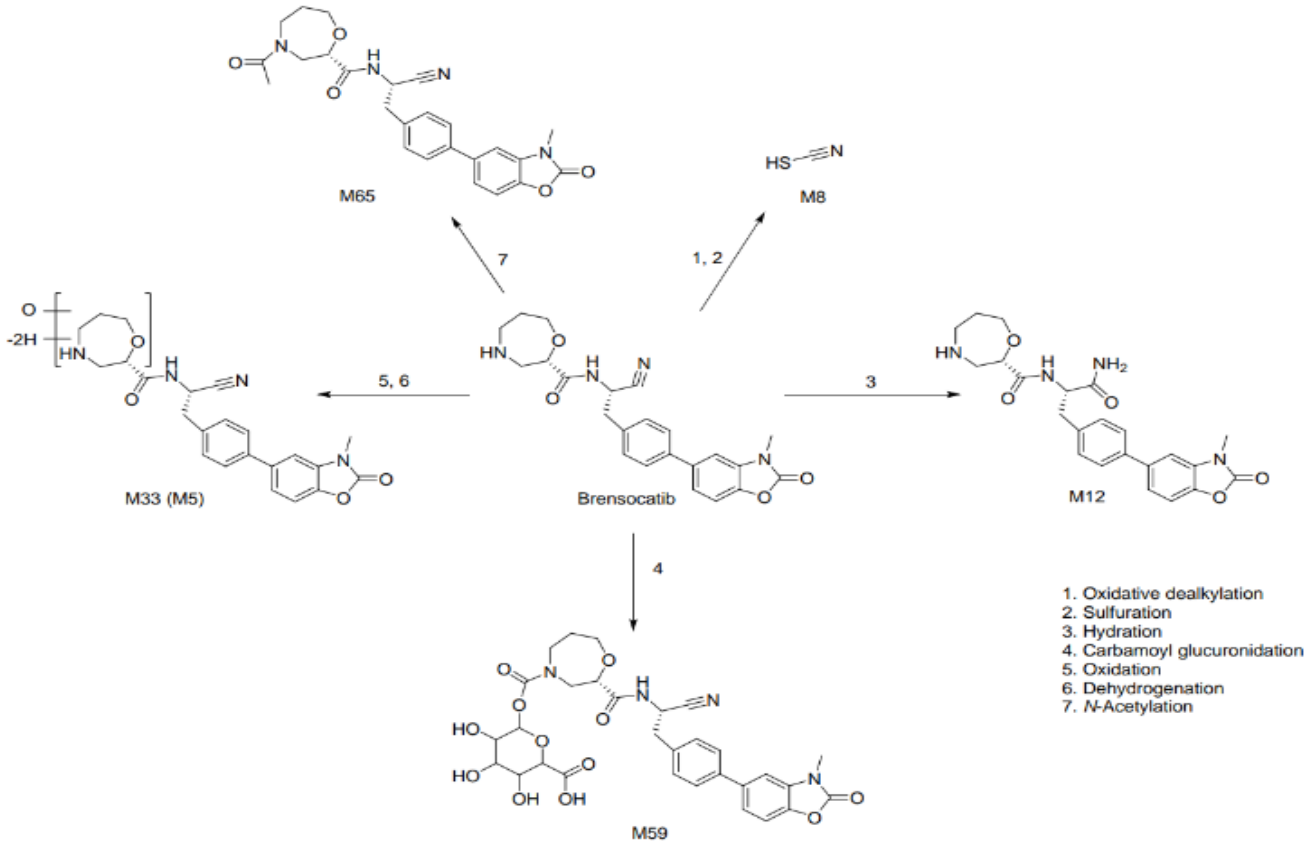
Test System	**E. coli bacteria expressed Human Cytochrome P450 (CYP) Isozymes**									
Study No.	ADME-AZS-Wave3-140531									
Test Article	Brensocatib									
CYP Protein	100 pmol/mL									
Drug Concentration	2 µmol/mL									
Incubation Time	25 minutes									
Analytical Method	LC-MS/MS									
CYP Isozymes	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP3A5
Biotransformation (% of total)	NC	NC	NC	1.88	NC	NC	0.947	NC	38.9	58.3

Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NC = Not detectable.

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝径路

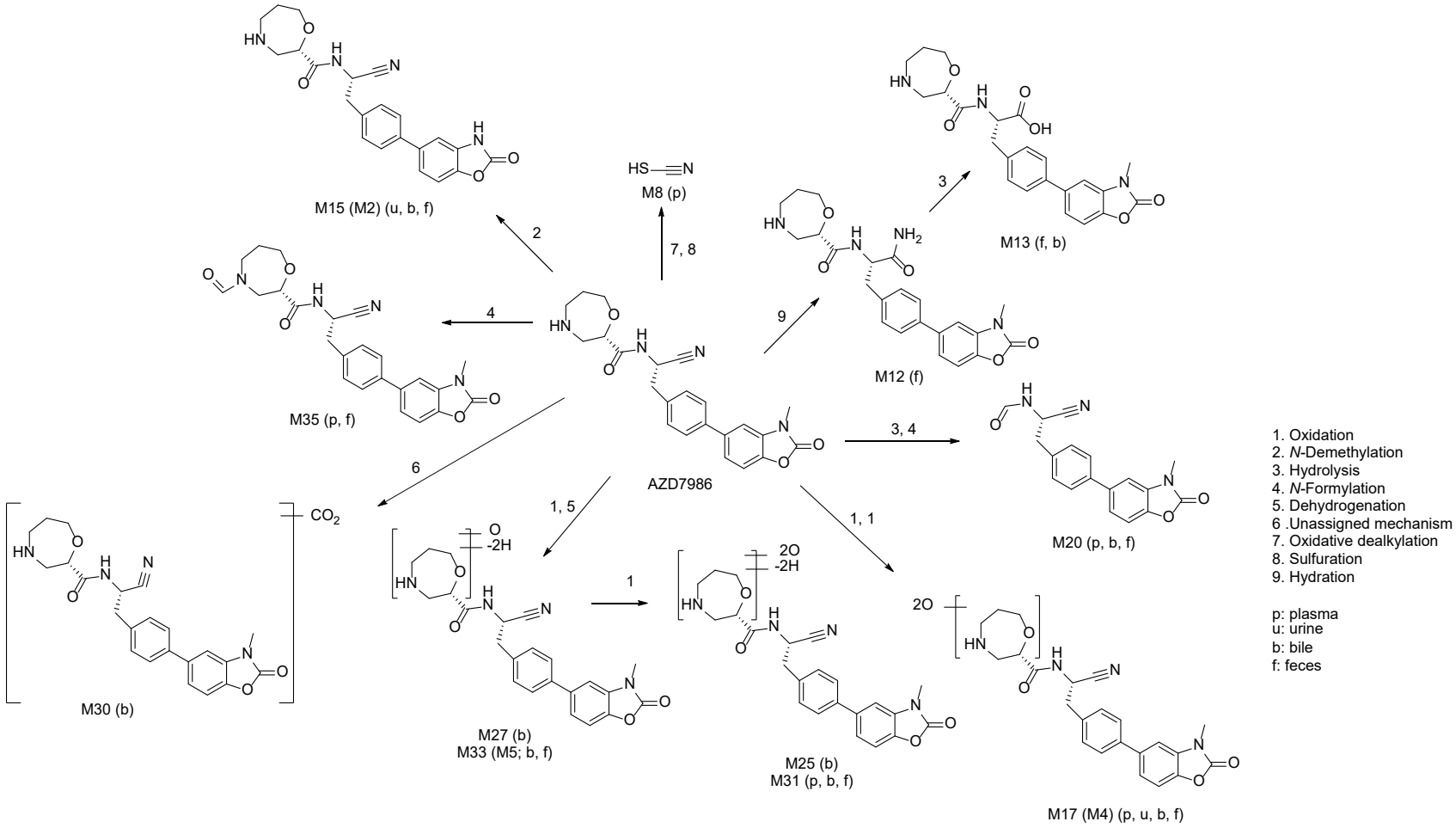
肝細胞内で生成される代謝物に関しては、表 10A を参照。

図 1: マウスにおけるブレンソカチブの推定代謝経路（試験番号：8486699）



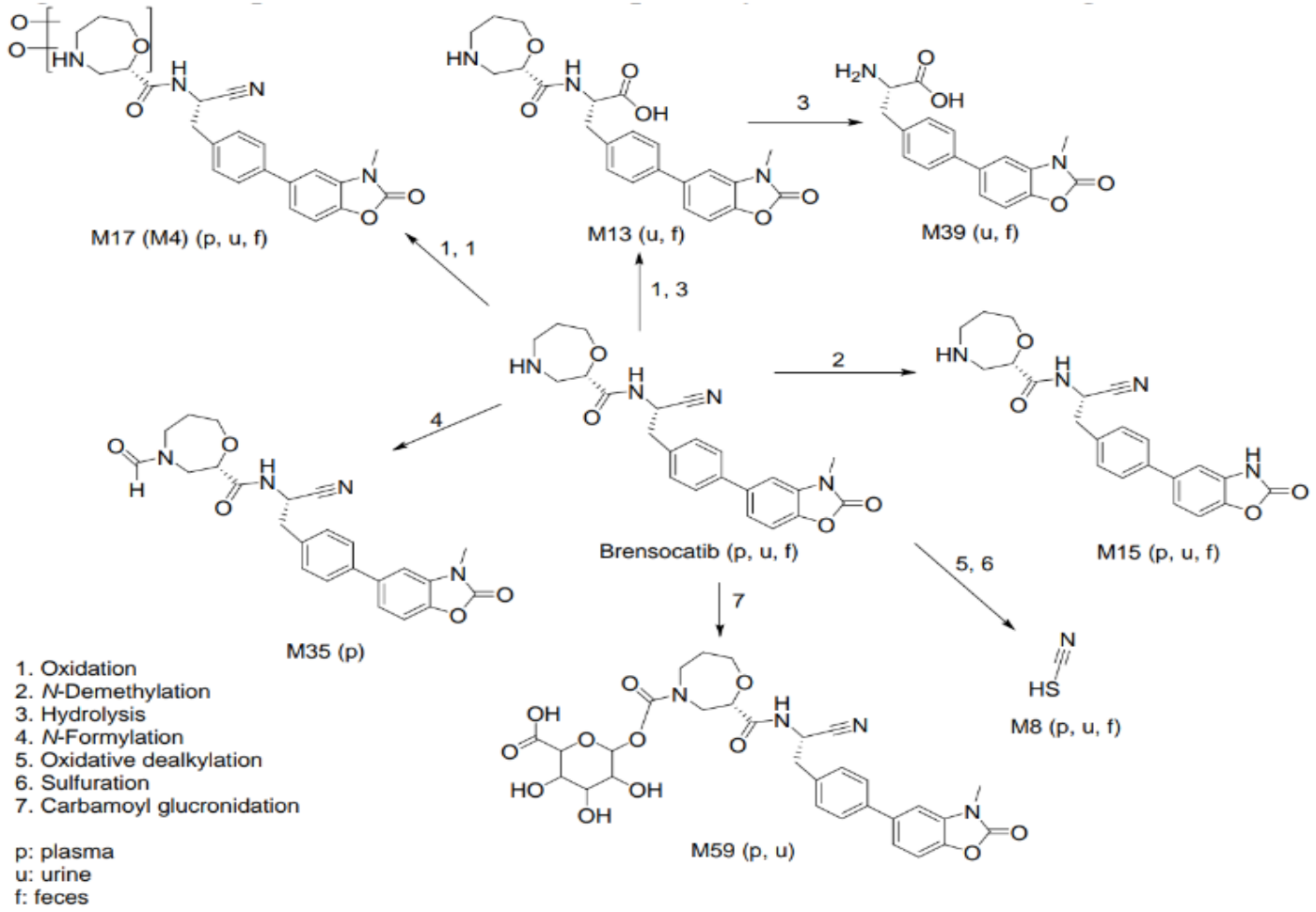
Source: Study 8486699 Report Figure 4-17.

図 2:　　ラットにおけるブレンソカチブの推定代謝経路（試験番号：8463139）



Source: Study 8463139 Report Figure 21

図 3 :　　イヌにおけるブレンソカチブの推定代謝経路（試験番号：8474627）



Source: Study 8474627 Report Figure 4-16.

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害（*In Vitro*）

2.6.5.12.1 CYP 阻害

表 12.1A: ブレンソカチブによる CYP 阻害

Study	**CYP Inhibition**					**CYP Inhibition**				
Test System	Human Liver Microsomes					Human Liver Microsomes				
Study No.	ADME-AZS-Wave3-140529					ADME-AZS-Wave3-140613				
Test Article	Brensocatib					Brensocatib				
Drug Concentration	0.1-30 µM					0.1-30 µM				
Protein Concentration	~0.2 mg/mL					~0.2 mg/mL				
Incubation Time	5 minutes with NADPH					10 minutes with NADPH				
Analytical Method	LC-MS/MS					LC-MS/MS				
CYP Isozymes	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2E1	CYP3A4/5
Probe (concentration)	phenacetin (30 µM)	diclofenac (10 µM)	S-mephenytoin (35 µM)	bufuralol (5 µM)	midazolam (3 µM)	Coumarin (0.2 µM)	Bupropion (40 µM)	Amodiaquine (1 µM)	Chlozoxazone (40 µM)	Nifedipine (2 µM)
Brensocatib IC_{50} (µM)	NI	NI	NI	>30	>30	NI	>30	NI	NI	>30

Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NI = No inhibition.

表 12.1B:　ブレンソカチブによる CYP 阻害（時間依存）

Study	**CYP Inhibition**				
Test System	Human Liver Microsomes				
Study No.	ADME-AZS-Wave3-140530				
Test Article	Brensocatib				
Drug Concentration	10 and 50 µM				
Protein Concentration	~ 0.2 mg/mL				
Incubation Time	30-minute preincubation with or without NADPH followed by 15 minute incubation with additional NADPH				
Analytical Method	LC-MS/MS				
CYP Isozymes	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
Probe (concentration)	phenacetin (30 µM)	diclofenac (10 µM)	S-mephenytoin (35 µM)	bufuralol (5 µM)	midazolam (3 µM)
Greatest Percent of Inhibition	<20%	<20%	<20%	<20%	<20%

Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

2.6.5.12.2 CYP 誘導

表 12.2A: ブレンソカチブによる CYP 誘導（HepaRG 細胞）

Study	**CYP Induction**					
Test System	HepaRG® cells transfected with human CYPs					
Study No.	PR13028/PR13074/ PR13101					
Test Article	Brensocatib					
Drug Concentration	0.0002-30 µM					
Cell Concentration	0.48 x 10^6 cells/well					
Incubation Time	24 hours					
Analytical Method	Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR) for mRNA relative to GAPDH					
Positive Control	Omeprazole for CYP1A2, Phenobarbital for CYP2B6, Rifampicin for CYP3A4					
CYP Isozyme	CYP1A2		CYP2B6		CYP3A4	
Compound	Brensocatib	Omeprazole	Brensocatib	Phenobarbital	Brensocatib	Rifampicin
Max fold induction (n=3)	0 - 2.41	32.0 - 204	0 – 2.1[a]	15.5-39.5	2.14-3.38	15.2-29.9
% of positive control	≤ 1.52	100	≤ 7.67 [a]	100	4.98-16.8	100

[a] Excludes data from experiment 00017, where >5-fold induction observed at all concentrations and deemed an outlier.
Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
qRT-PCR = quantitative real-time polymerase chain reaction.

表 12.2B:　ブレンソカチブによる CYP 誘導（ヒト肝細胞）

Study	**Cytochrome P450 Induction**					
Test System	Primary cultures of cryopreserved human hepatocytes					
Study No.	8492164 (VV-NC-000705)					
Test Article	Brensocatib					
Drug Concentration	2.2–2200 ng/mL					
Cell Concentration	7.0×10^4 cells/well					
Incubation Time	72 ± 2 hours					
Analytical Method	Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR) for mRNA relative to GAPDH					
Positive Control	Omeprazole for CYP1A2, Phenobarbital for CYP2B6, Rifampicin for CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5					
	Effects of brensocatib on CYP mRNA levels					
Donor	1		2		3	
CYP Isozyme (Positive Control)	Max fold induction	% of positive control	Max fold induction	% of positive control	Max fold induction	% of positive control
CYP1A2 (Omeprazole)	0.864–1.65	-0.107–0.511	0.691–2.36	-0.522–2.31	0.354–1.26	-3.91–1.59
CYP2B6 (Phenobarbital)	1.04–2.75	0.194–9.13	0.716–1.16	-1.48–0.810	0.441–1.21	-4.71–1.74
CYP2C8 (Rifampin)	0.399–1.52	-37.8–32.9	0.284–0.888	-23.3 to -3.65	0.210–1.16	-17.4–3.45
CYP2C9 (Rifampin)	1.16–3.85	3.16–57.6	0.876–2.20	-4.33–42.0	0.211–1.12	-47.9–7.51
CYP2C19 (Rifampin)	0.700–2.11	-8.63–31.9	0.467–1.06	-6.88–62.5[a]	0.226–1.10	-14.5–1.84
CYP3A4 (Rifampin)	1.50–4.48	0.489–3.42	0.550–1.05	-2.02–0.222	0.257–1.90	-5.16–6.24
EC_{50} for CYP3A4	1360 ng/mL		NC		NC	
E_{max} for CYP3A4	4.85-fold		NC		NC	
RIS for CYP3A4	0.116		NC		NC	
R_3 for CYP3A4	0.512		NC		NC	
	Effects of brensocatib on CYP isozyme activity					

Study	**Cytochrome P450 Induction**					
Donor	1		2		3	
CYP Isozyme (Positive Control)	Max fold induction	% of positive control	Max fold induction	% of positive control	Max fold induction	% of positive control
CYP1A2 (Omeprazole)	0.709 – 1.29	-0.562 – 0.553	1.04 – 1.33	0.0769 – 0.654	0.978 – 1.32	-0.100 – 1.49
CYP2B6 (Phenobarbital)	0.834 – 1.01	-5.13 – 0.186	0.762 – 0.875	-5.10 to -2.67	0.887 – 0.897	-4.05 to -3.71
CYP2C8 (Rifampin)	1.20 – 1.47	29.4 – 67.7[a]	0.650 – 0.840	-28.9 to -13.2	1.43 – 1.62	69.8 – 100[a]
CYP2C9 (Rifampin)	1.06 – 1.12	5.92 – 12.7	0.923 – 0.965	-5.18 to -2.37	1.34 – 1.56	20.0 – 33.2
CYP2C19 (Rifampin)	0.998 – 1.13	-0.0599 – 3.30	0.968 – 1.03	-0.449 – 0.431	0.903 – 1.05	-1.80 – 0.901
CYP3A4/5 (Rifampin)	1.05 – 1.12	0.374 – 0.920	0.700 – 0.719	-26.8 to -25.1	0.785 – 3.25	0.0372 – 8.82

[a] Positive control did not pass >2-fold induction acceptance criterion. Percent of positive control values should be interpreted cautiously.
Source: Study 8492164 report Tables 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, Table 3-2.
E_{max} = maximum effect; EC_{50} = half-maximal effective concentration; NC = Not calculated; qRT-PCR = quantitative real-time polymerase chain reaction; RIS = = Relative Induction Score; R3 = Predicted ratio of intrinsic clearance values of a probe substrate for an enzymatic pathway in the absence and presence of an inducer.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 ^{14}C-ブレンソカチブのマスバランス試験

表 13.1A: 雌雄ラットに ^{14}C-ブレンソカチブ単回投与後、尿、胆汁及び糞便中に排泄された放射性線量の割合

Species (Strain)	**Rat (Han Wistar, intact and bile-duct cannulated)**								
Study No.	185423 (5262KV)								
Test Article	^{14}C-Brensocatib								
Method of Administration	Oral (intact rats)			IV (intact rats)			Oral (bile-duct cannulated rats)		
Dose	9 mg/kg (21 µmol/kg and 10 MBq/kg)			1 mg/kg (2.38 µmol/kg and 4.8 MBq/kg)			9 mg/kg (21 µmol/kg and 10 MBq/kg)		
Formulation	purified water and tartaric acid at a pH of 3-4			5% DMSO:95% 30% (w/v) aqueous hydroxypropyl-β-cyclodextrin			purified water and tartaric acid at a pH of 3-4		
Analytical Method	Liquid scintillation counting			Liquid scintillation counting			Liquid scintillation counting		
No. of Animals		N = 3/sex			N = 3/sex			N = 2/sex	
Sex	Male (M)	Female (F)	M + F	Male (M)	Female (F)	M + F	Male (M)	Female (F)	M + F
Radioactivity recovery (% of dose):									
Urine	11.5 ± 2.1	19.4 ± 3.9	15.5 ± 5.1	23.2 ± 3.3	24.8 ± 2.3	24.0 ± 2.7	20.4	26.9	23.7 ± 4.0
Feces	77.8 ± 3.7	75.7 ± 7.5	76.8 ± 5.4	58.3 ± 2.6	59.9 ± 12.8	59.1 ± 8.3	49.3	43.7	46.5 ± 3.4
Bile	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23.8	14.2	19.0 ± 5.8
Cage wash	2.1 ± 1.1	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.8	4.9 ± 4.9	5.5 ± 3.3	5.2 ± 3.8	4.0	8.4	6.2 ± 2.5
Expired air (0-24 h)	0.1± NA	0.0± NA	0.0± NA	0.0 ± NA	0.0 ± NA	0.0 ± NA	NA	NA	NA
Gastrointestinal tract	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	NA	NA	NA
Carcass	1.2 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.2	2.5 ± 0.2	2.0 ± 0.1	2.3 ± 0.3	NA	NA	NA
Total	92.8 ± 3.4	97.8 ± 5.7	95.3 ± 5.0	89.3 ± 2.4	92.6 ± 9.3	90.9 ± 6.3	97.4	93.1	95.3 ± 3.5

Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.

表 13.1B:　雄ラットに ^{14}C-ブレンソカチブ単回投与後、尿及び糞便中に排泄された放射性線量の割合

Species (Strain)	**Dog (Beagle, purebred)**
Study No.	8474627 (VV-NC-000694)
Test Article	^{14}C-brensocatib
Method of Administration	Oral
Dose	8 mg/kg (75 µCi/kg)
Formulation	14 mg/mL tartaric acid in sterile water for injection
Analytical Method	Liquid scintillation counting
No. of Animals	N = 3
Sex	Male (M)
Radioactivity recovery (% of dose):	
Urine	18.0 ± 1.44
Urine wipe	0.0190 ± 0.0329
Feces	64.0 ± 1.31
Cage rinse	2.14 ± 0.311
Cage debris	0.0969 ± 0.0354
Cage wash	0.0312 ± 0.0211
Cage wipe	0.135 ± 0.0357
Total	84.5 ± 0.407

Source: Study report Table 5.

2.6.5.13.2 ブレンソカチブの胆汁及び尿中への排泄

表 13.2: ブレンソカチブの胆汁及び尿中への排泄

Species (Strain)	**Rat (Han Wistar)**	**Rat (Han Wistar)**	**Dog (Beagle)**
Study/Report No.	RITA.000-497-940	RITA.000-498-190	196742 (PREDEV KMD277)
Method of Administration	IV	IV	IV
Test Article	Brensocatib	Brensocatib	Brensocatib
Formulation	5% DMSO, 95% Captisol (30% w/v in water)	5% DMSO, 95% Captisol (30% w/v in water)	5% DMSO, 95% Kleptose (28% w/v in water)
Dose (mg/kg)	1	1	1
No. of Animals	2	2	2
Sex	Male	Male	Male
Sample	Plasma, urine and bile	Plasma and urine	Plasma, urine and bile
Analytical Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Analyte	Brensocatib	Brensocatib	Brensocatib
PK Parameters:			
C_{max} (µM)	1.01	1.31	1.038
T_{max} (h)	NA	0.033	0.0333
AUC_{last} (µM*h)	NA	2.27	5.085
AUC_{∞} (µM*h)	NA	2.36	5.48
CL (mL/min/kg)	NA	25.3	7.525
CLb (mL/min/kg)	NA	NA	0.21
CLr (mL/min/kg)	NA	2.66	1.39
V_d (L/kg)	NA	9.06	13.35
$t_{1/2}$ (h)	NA	5.13	20.4

Species (Strain)	Rat (Han Wistar)	Rat (Han Wistar)	Dog (Beagle)
F (%)	NA	NA	NA
fe (urine, %)	15.1	10.5	NR
fe (bile, %)	0.261	NA	NR

AUC_{last} = area under the concentration curve from 0 to last timepoint with quantifiable concentration; AUC_{∞} = area under the concentration curve from 0 to infinity; CL = total clearance; CL_b = biliary clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum observed concentration; F = bioavailability; fe = iron; LC MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NA = Not applicable or not available; NR = Not reported; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time to maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_d = volume of distribution.

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.13 項を参照。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

表 15A: Efflux トランスポーターへのブレンソカチブの阻害

Transporter Assay	**BCRP Inhibition**	**Pgp Inhibition**
Study/Report No.	BE000458-17_AZ13661057	Pgp Inhib_12Sep13_AZ13661057
Test System	Caco-2-ABCG2 cell monolayers	MDCKII-MDR1 cell monolayers
Test Inhibitor	Brensocatib (1- 300 µM)	Brensocatib (1- 300 µM)
Probe Drug	^{3}H-rosuvastatin (1 µM)	^{3}H-Digoxin (5 µM)
Positive control	Novobiocin (1-30 µM)	Verapamil (1-300 µM)
Incubation Time	90 minutes	90 minutes
Analytical Method	Scintillation Counting	Scintillation Counting
Monolayer Integrity	Lucifer Yellow (100 µM)	Lucifer Yellow (100 µM)
Probe Permeability (10^{-6} cm/sec):		
Papp, b-a (alone)	12.4 ± 0.9	16.8 ± 0.6
Papp, b-a (+ Brensocatib[a])	2.7 ± 0.1	16.1 ± 0.7
IC_{50} (µM):		
Brensocatib	39.2	Not an inhibitor
Positive Control	2.2	5.6

[a] At the highest concentration tested (300 µM)
Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.

表 15B:　Solute Carrier トランスポーターへのブレンソカチブの阻害

Study/Report No.	**16AZTrP1S1**						**BE000685-13_AZ13661057**
Test System	Vector Transfected HEK293 cells						HEK293-OATP1B1 Cells
Test Inhibitor	Brensocatib (1-100 µM)						Brensocatib (1-100 µM)
Analytical Method	LC-MS/MS						Liquid Scintillation
Transporter Assay	OAT1	OAT3	OCT2	OATP1B3	MATE1	MATE2K	OATP1B1
Probe Substrate	PAH	Furosemide	Metformin	Atorvastatin	Metformin	Metformin	^{3}H-Estradiol 17ß glucuronide
Maximum Inhibition at 100 µM	1.99%	33.0%	13.4%	35.6%	94.3%	89.7%	33%
IC_{50} (µM)	No inhibition	>100	No inhibition	>100	11.5	15.3	49

Brensocatib is known as AZD7986 or AZ13661057 in AstraZeneca sponsored studies.
LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1 ブレンソカチブの透過性及び Efflux 基質としての可能性

表 16.1A: Caco-2 細胞の単層膜を用いた試験

Test System	**Caco-2 Monolayers**	**Caco-2 Monolayers**		
Study No.	ER20191540	BJAA-0002-DV-PB		
Test Article	Brensocatib	Brensocatib		
Drug Concentration	5 µM	10 µM		
Incubation Time	120 minutes	120 minutes		
Analytical Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS		
Integrity Test	Lucifer yellow ($P_{app} \leq 0.8 \times 10^{-6}$ cm/s)	Not reported		
Permeability Parameters:		Alone	with verapamil (25 µM)	with itraconazole (10 µM)
Papp, a-b (10^{-6} cm/sec)	7.14	9.03	13.7	12.9
Papp, b-a (10^{-6} cm/sec)	23.9	34.9	24.3	30.7
Efflux Ratio	3.35	3.86	1.78	2.38

Brensocatib is known as INS1007 in early Insmed sponsored studies.
LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

表 16.1B:　MDCKII 細胞を用いた試験

Test System	**MDCKII-BCRP-LV Monolayers/ MDCKII-Mock-LV Monolayers**			**Abcb1KO-MDCKII-MDR1-LV Monolayers/ AbcbKO-MDCKII-Mock-LV Monolayers**				
Study No.	Insmed-01			Insmed-01				
Test Article	Brensocatib			Brensocatib				
Drug Concentration	1 µM			1 µM				
Incubation Time	120 minutes			120 minutes				
Analytical Method	Fluorescence with the following wavelengths: excitation at 430 nm, emission at 520 nm			Fluorescence with the following wavelengths: excitation at 430 nm, emission at 520 nm				
Integrity Test	Lucifer yellow			Lucifer yellow				
Permeability Parameters:	Alone (BCRP/Mock)	With Ko143 (1 µM) (BCRP/Mock)	Lucifer Yellow (40 µg/mL) (BCRP/Mock)	Brensocatib concentration				Lucifer Yellow (40 µg/mL) (MDR1/Mock)
				1 µM	10 µM	100 µM	400 µM	
Papp, a-b (10^{-6} cm/sec)	1.14/6.08	7.34/5.61	0.56	1.58	1.39	1.36	1.85	0.46
Papp, b-a (10^{-6} cm/sec)	44.3/22.1	16.8/17.9		36.87	32.39	31.64	33.50	
Efflux Ratio	38.8/3.64 [10.64][a]	2.28/3.18 [0.72][a]		21.98	19.29	22.91	17.21	

[a] Net efflux ratio.
Brensocatib is known as INS1007 in early Insmed sponsored studies.

2.6.5.16.2 ブレンソカチブの取り込み基質としての可能性

表 16.2: ブレンソカチブの取り込み基質としての可能性

Study/Report No.	**Insmed-01**							
Test System	Transporter expressing HEK293 cells							
Test Article	Brensocatib (1.4-9.6 µM)							
Analytical Method	Scintillation Counting							
Transporter Assay	OAT1	OAT3	OCT1	OCT2	OATP1B1	OATP1B3	MATE1	MATE2K
Reference Inhibitor	Probenecid	Probenecid	Verapamil	Verapamil	Rifampicin	Rifampicin	Pyrimethamine	Pyrimethamine
Probe Substrate	Tenofovir	E3S	Sumatriptan	Metformin	$E_2$17βG	CCK-8	Metformin	Metformin
Highest fold accumulation in absence of inhibitor (transporter cells/control cells)	1.19	1.30	1.40	1.32	1.22	1.54	0.90	1.24
Additional information:	Brensocatib did not accumulate in transporting expressing cells (<2-fold), suggesting it is not a substrate of any of the transporters evaluated. All probe substrates and reference inhibitors performed as expected.							

CCK-8 = cholecystokinin octapeptide; E217βG = estradiol-17-β-glucuronide; E3S = estrone-3-sulfate.