マーデュオックス軟膏
（マキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステル
プロピオン酸エステル配合剤）

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

中外製薬株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
BBP	Betamethasone 17-butyrate 21-propionate 一般名：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
MCT	Maxacalcitol 一般名：マキサカルシトール
M801801	1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
BBP軟膏（M801801基剤）	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
BBP軟膏（市販薬）	1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.5%）含有する既承認の軟膏剤
MCT軟膏（M801801基剤）	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤
MCT軟膏（市販薬）	1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する既承認の軟膏剤
^{3}H-BBP	トリチウムで標識したBBP
^{3}H-MCT	トリチウムで標識したMCT
BM	BBPの代謝物（betamethasone）、ベタメタゾン
BM-17·B	BBPの代謝物（betamethasone 17-butyrate）、17-酪酸ベタメタゾン
BM-21·B	BBPの代謝物（betamethasone 21-butyrate）、21-酪酸ベタメタゾン
AUC	Area under the time-concentration curve：時間–濃度曲線下面積
AUC_{0-t}	投与開始0時間後からt時間後までの時間–濃度曲線下面積
C_{max}	Maximal drug concentration：最高薬物濃度
CES	Carboxylesterase：カルボキシエステラーゼ
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration：50%の阻害濃度
Ki	Inhibition constant：阻害定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry / mass spectrometry：液体クロマトグラフ/タンデム質量分析
NA	Not available：該当なし
NC	Not calculated：算出せず
t_{max}	Time to peak concentration：最高薬物濃度到達時間

目次

頁

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 14
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 14
2.6.4.6 排泄 17
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 17
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 17
2.6.4.9 考察及び結論 18
2.6.4.10 図表 18

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

M801801は、マキサカルシトール（MCT）及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（BBP）を有効成分として含有する配合軟膏剤である。MCT及びBBPは既に本邦で承認されているため、M801801並びにM801801の有効成分であるMCT及びBBPの薬物動態について、放射性標識体及び非標識体を使用した*in vitro*及び*in vivo*試験を実施した。実施した試験の種類と検討した試験系を一覧表として表 2.6.4-1に示した。経皮投与は有効成分としてMCT（25 μg/g）及びBBP（0.5 mg/g、0.05%）を含有する軟膏剤（M801801）を使用した。また、単剤としてMCT（25 μg/g）あるいはBBP（0.5 mg/g、0.05%）を含有する市販薬であるMCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）を使用し、更にM801801基剤に、MCT（25 μg/g）を含有するMCT軟膏（M801801基剤）及びBBP（0.5 mg/g、0.05%）を含有するBBP軟膏（M801801基剤）を使用した。なお、M801801、MCT軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（M801801基剤）は臨床試験と同一の製剤を使用した。*In vitro*試験では、ラット及びヒト由来の試料を用いた薬物代謝能の検討を行った。*In vivo*試験では、MCT及びBBPの承認申請時の薬理試験、毒性試験並び薬物動態試験で主として使用されたラットを用いた。MCT及びBBPを臨床投与経路である経皮投与し、生体試料中の未変化体濃度に加え、BBPは速やかに代謝されることから代謝物濃度も合わせて測定し吸収の指標とした。ラットにM801801を経皮投与した際のMCT、BBP及びBBP代謝物の皮膚及び血漿中濃度は、各々の単剤投与時とほぼ同程度であり、ヒト肝細胞及びヒト皮膚細胞を用いた代謝試験において、MCTとBBPは互いの代謝に影響しなかったため、M801801の分布、排泄及びその他の薬物動態試験は省略した。なお、BBPについて、過去の承認申請時に実施されていなかったため、代謝に関与する分子種の検討及び代謝酵素阻害に関する試験を実施した。

表 2.6.4-1 非臨床薬物動態試験一覧表

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	被験物質（標識体／非標識体）	評価項目／報告書番号
吸収	ラット	経皮／単回	非標識体	皮膚中濃度 [redacted]
	ラット	経皮／単回	非標識体	血漿中濃度 [redacted]
	ラット	経皮／7 日	非標識体	血漿中濃度 [redacted]
分布	該当なし			
代謝	ラット及びヒト肝細胞、ヒト皮膚細胞	*In vitro*	標識体 [^{3}H]	*In vitro* 代謝 [redacted]
	ヒト肝及び CYP 発現系ミクロソーム	*In vitro*	標識体 [^{3}H]	代謝酵素分子種 [redacted]
	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	非標識体	*In vitro* 酵素阻害 [redacted]
排泄	該当なし			
薬物相互作用	該当なし			

2.6.4.1.1 吸収

雄性ラットにM801801、MCT軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（M801801基剤）を単回経皮投与した際のMCT、BBP及びBM-17·Bの皮膚中濃度推移は、MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）を投与した際のMCT、BBP及びBM-17·Bの皮膚中濃度推移と類似していた。また、雄性ラットにM801801、MCT軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（M801801基剤）を7日間反復経皮投与した際のMCT、BM-17·B及びBMの血漿中濃度推移は、MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）をそれぞれ単独で反復投与した際の血漿中濃度推移と類似していた。ラットの損傷皮膚にM801801、MCT軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（M801801基剤）を単回経皮投与した際の血漿中濃度推移についても、MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）と類似していた。

2.6.4.1.2 代謝

ヒト肝細胞及びヒト皮膚細胞（ケラチノサイト）を用いた*in vitro*代謝試験において、MCTとBBPは互いの代謝に影響しなかった。

ヒト肝ミクロソームにおけるBBPの代謝に関与する分子種の推定試験の結果、ヒトチトクロームP450（CYP）の13分子種の関与は認められず、カルボキシエステラーゼ（CES）の2分子種の関与もほとんど認められなかった。ヒトCYP分子種の代謝活性に対するBBPの影響を検討した結果、CYP2C8に対して阻害作用を示し、その50%の阻害濃度（IC_{50}）値は2.08 µmol/L ~ 4.11 µmol/Lであった。その他のすべてのCYP分子種に対するIC_{50}値は10 µmol/L以上であり、全CYP分子種において時間依存的な阻害は認められなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 非標識体

2.6.4.2.1.1 被験物質

*In vitro*及び*in vivo*試験あるいは分析の標品として用いたMCT、BBP及びその代謝物はマルホ株式会社、中外製薬株式会社、[redacted]あるいは[redacted]において合成された。

2.6.4.2.1.2 定量分析法

血漿試料を液–液抽出した後、液体クロマトグラフ/タンデム質量分析（LC/MS/MS）により血漿中MCT、BBP及びBBP代謝物（17-酪酸ベタメタゾン（BM-17·B）、21-酪酸ベタメタゾン（BM-21·B）及びベタメタゾン（BM））濃度を測定した。本定量法は、特異性、直線性、精度及び真度についてバリデートされており、定量は血漿試料中MCT、BBP及びBBP代謝物の安定性が確認された期間内に行われた。定量下限は0.05 ng/mLであった。また、皮膚中MCT、BBP及びBBP代謝物（BM-17·B、BM-21·B及びBM）濃度は、皮膚試料から有機溶媒で抽出した後、LC/MS/MSにより測定した。本定量法は、特異性、直線性、精度及び真度についてバリデートされており、定量は皮膚試料中MCT、BBP及びBBP代謝物の安定性が確認された期間内に行われた。定量下限は1 ng/siteであった（2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験　参照）。

2.6.4.2.2 標識体

2.6.4.2.2.1 被験物質

トリチウムで標識したMCT（^{3}H-MCT）及びトリチウムで標識したBBP（^{3}H-BBP）は[redacted]で合成し、試験に用いた。化学構造及び標識位置を図 2.6.4-1に示し、比放射能及

び放射化学的純度を表 2.6.4-2に示した。試験期間中、適時、放射化学的純度を測定し、95.0%以上であることを確認した。

図 2.6.4-1 ^{3}H-MCT及び^{3}H-BBPの化学構造と標識位置

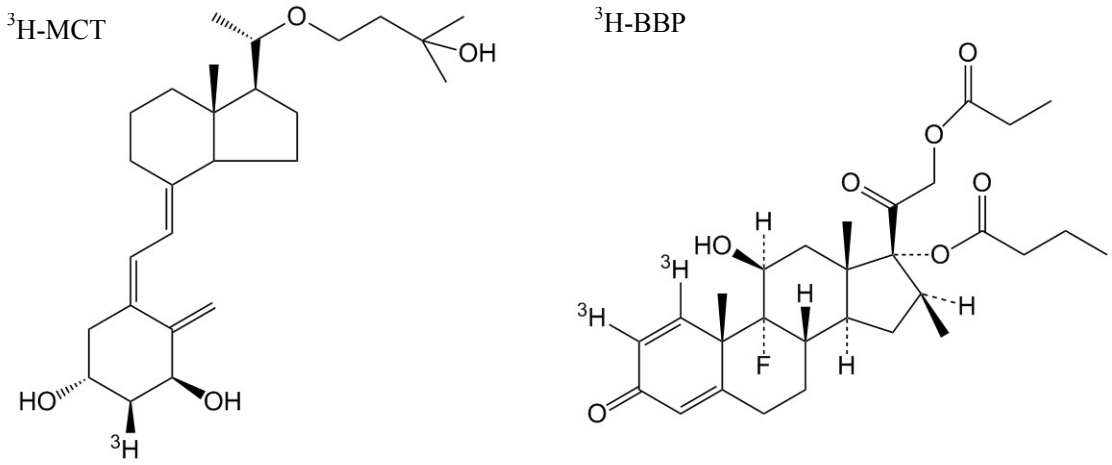


表 2.6.4-2 薬物動態試験に使用したMCT及びBBP標識化合物の比放射能と放射化学的純度

標識体	ロット番号	比放射能	放射化学的純度 (%)
^{3}H-MCT	TRQ40575	407 GBq/mmol	97.5
^{3}H-BBP	TP-1008	1.16 TBq/mmol	98.8

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットにおける単回経皮投与後の皮膚中濃度

報告書番号[redacted] 4.2.2.2-1〕（評価資料）

雄性ラットにM801801を12.5（MCT）及び250（BBP）µg/0.5 g ointment/kgの用量で単回経皮投与し、それぞれ皮膚中MCT、あるいはBBP、BM-17·B、BM-21·B及びBM濃度を測定した。また、MCT軟膏（M801801基剤）及びMCT軟膏（市販薬）を12.5（MCT） µg/0.5 g ointment/kgの用量で単回経皮投与し、皮膚中MCT濃度を、BBP軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（市販薬）を250（BBP）µg/0.5 g ointment/kgの用量で単回経皮投与し、皮膚中BBP、BM-17·B、BM-21·B及びBM濃度を測定した。皮膚中MCT濃度推移を図 2.6.4-2に、皮膚中BBP及びBM-17·B濃度推移を図 2.6.4-3に示した。

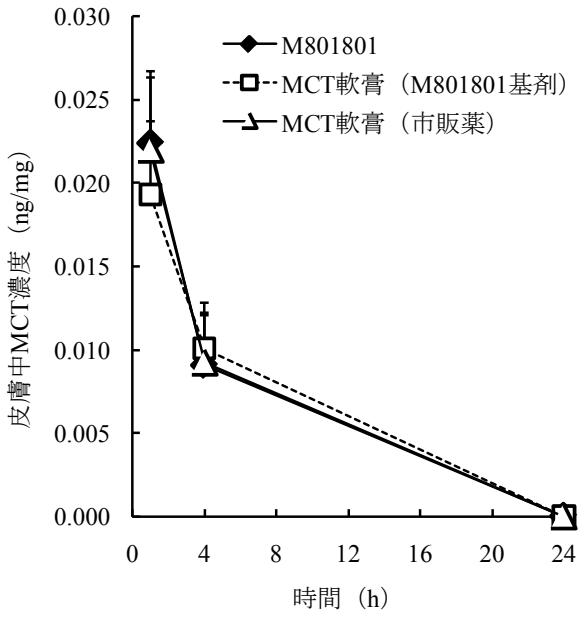
M801801投与後の皮膚中MCT濃度は、MCT軟膏（市販薬）投与後と比較して、ほぼ同様に推移した。また、MCT軟膏（M801801基剤）投与後の皮膚中MCT濃度は、MCT軟膏（市販薬）投与後と比較して、ほぼ同様に推移した。

M801801投与後の皮膚中BBP及びBBP-17·B濃度は、BBP軟膏（市販薬）投与後と比較して、ほぼ同様に推移した。また、BBP軟膏（M801801基剤）投与後の皮膚中BBP及びBM-17·B濃度は、BBP軟膏（市販薬）投与後と比較して、ほぼ同様に推移した。なお、皮膚中BM-21·B及びBM濃度は各群とも定量下限未満であった。

以上の結果、ラットにM801801、MCT軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（M801801基剤）を単回経皮投与した後のMCT、BBP及びBM-17·Bの皮膚中濃度推移は、MCT軟膏（市販薬）投与時

のMCT、あるいはBBP軟膏（市販薬）投与時のBBP及びBM-17·B濃度推移と類似することが明らかとなった。

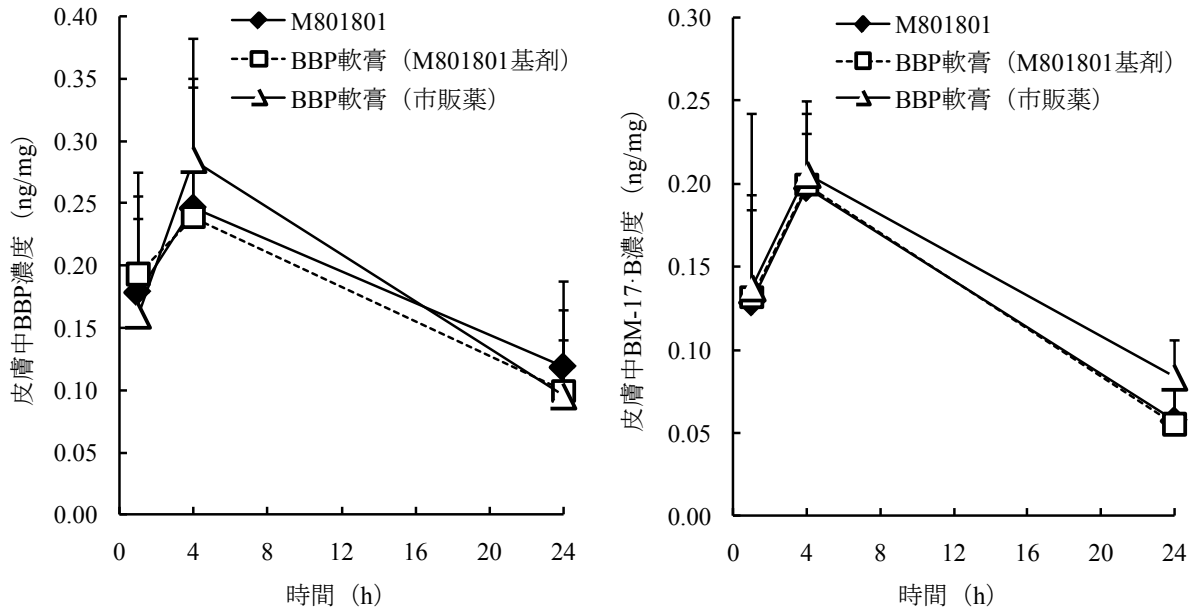
図 2.6.4-2 雄性ラットにM801801、MCT軟膏（M801801基剤）又はMCT軟膏（市販薬）を単回経皮投与した際の皮膚中MCT濃度推移



（n=6、平均値＋SD）

最終報告書（4.2.2.2-1）Figure 1から引用

図 2.6.4-3 雄性ラットにM801801、BBP軟膏（M801801基剤）又はBBP軟膏（市販薬）を単回経皮投与した際の皮膚中BBP及びBM-17·B濃度推移



（n=6、平均値＋SD）

最終報告書（4.2.2.2-1）Figure 2及び3から引用

2.6.4.3.2 ラットにおける反復経皮投与後の血漿中濃度

報告書番号 [redacted] 4.2.2.2-2〕（評価資料）

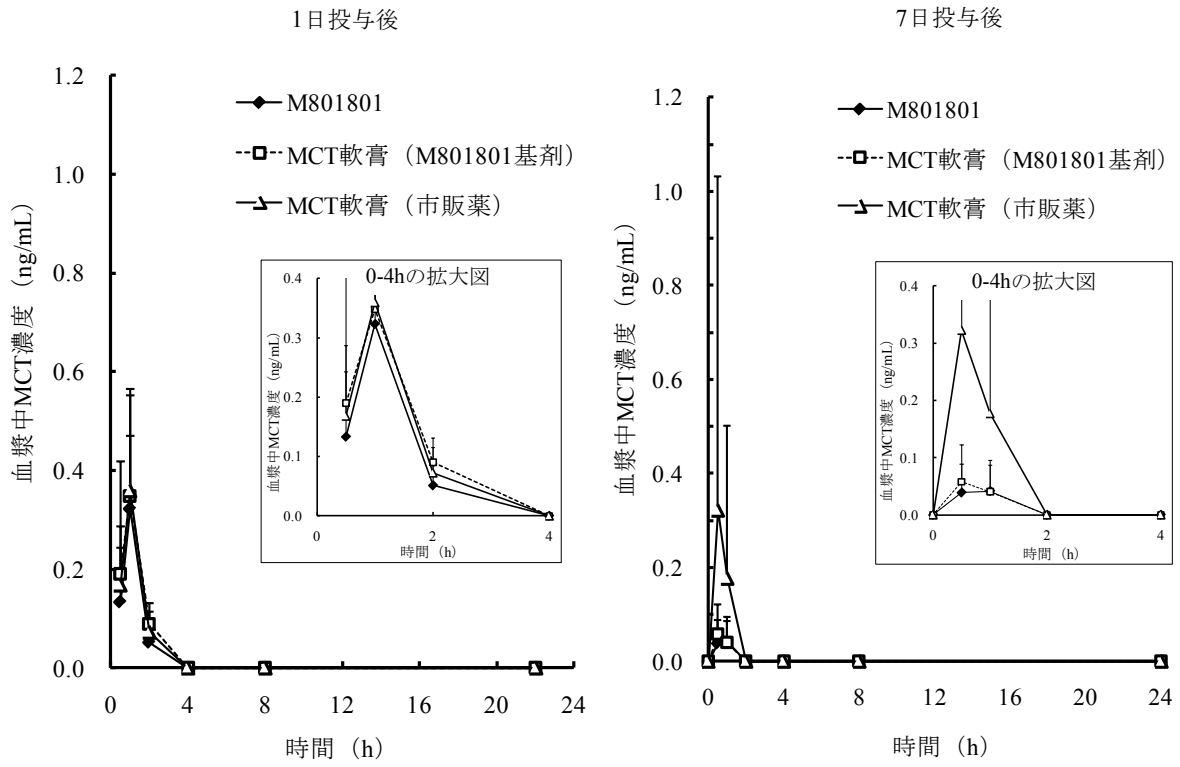
雄性ラットにM801801を12.5（MCT）及び250（BBP）μg/0.5 g ointment/kg/dayの用量で1日1回7日間反復経皮投与し、それぞれ血漿中MCT、あるいはBBP、BM-17·B、BM-21·B及びBM濃度を測定した。また、MCT軟膏（M801801基剤）及びMCT軟膏（市販薬）を12.5（MCT） μg/0.5 g ointment/kg/dayの用量で1日1回7日間反復経皮投与し、血漿中MCT濃度を、BBP軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（市販薬）を250（BBP） μg/0.5 g ointment/kg/dayの用量で1日1回7日間反復経皮投与し、血漿中BBP、BM-17·B、BM-21·B及びBM濃度を測定した。1及び7日投与後の血漿中MCT濃度推移を図 2.6.4-4に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-3に示した。1、4及び7日投与後の血漿中BM-17·B濃度推移を図 2.6.4-5に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-4に示した。また、1、4及び7日投与後の血漿中BM濃度推移を図 2.6.4-6に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-5に示した。

M801801を7日間反復経皮投与した際、血漿中MCT濃度は、MCT軟膏（市販薬）投与後と比較して、1日投与後では、ほぼ同様に推移した。4日投与後では、いずれの製剤もすべての時点で定量下限未満となった。7日投与後では、半数の個体がすべての時点で定量下限未満となったが、残りの個体では、M801801及びMCT軟膏（市販薬）で、それぞれ0.05025～0.1485 ng/mL及び0.07113～2.056 ng/mLの濃度が認められた。個体差の大きい結果となったが、MCT軟膏（市販薬）と比較してM801801の血漿中濃度は低く推移した。しかしながら、MCT軟膏（市販薬）で高値が認められた1例を除くとそれぞれ、ほぼ同程度の濃度範囲に分布した。MCT軟膏（M801801基剤）投与後の血漿中MCT濃度は、MCT軟膏（市販薬）投与後と比較して、1日投与後では、ほぼ同様に推移した。4日投与後では、いずれの製剤もすべての時点で定量下限未満となった。7日投与後では、半数の個体がすべての時点で定量下限未満となったが、MCT軟膏（M801801基剤）投与後の残りの個体では、0.05099～0.1650 ng/mLの濃度が認められ、MCT軟膏（市販薬）と比較して低く推移した。しかしながら、MCT軟膏（市販薬）で高値が認められた1例を除くとそれぞれ、ほぼ同程度の濃度範囲に分布した。

M801801投与後の血漿中BM-17·B及びBM濃度は、BBP軟膏（市販薬）投与後と比較して、投与期間を通してほぼ同様に推移し、7日投与後において、M801801におけるBM-17·Bの最高血漿中濃度（C_{max}）及び時間–濃度曲線下面積（AUC）はBBP軟膏（市販薬）のそれぞれ1.04及び1.05倍、BMのC_{max}及びAUCはBBP軟膏（市販薬）のそれぞれ0.90及び0.92倍と同程度であった。BBP軟膏（M801801基剤）投与後の血漿中BM-17·B及びBM濃度は、BBP軟膏（市販薬）投与後と比較して、投与期間を通してほぼ同様に推移し、7日投与後において、BBP軟膏（M801801基剤）におけるBM-17·BのC_{max}及びAUCはBBP軟膏（市販薬）のそれぞれ1.04及び1.07倍、BMのC_{max}及びAUCはBBP軟膏（市販薬）のそれぞれ1.13及び1.00倍と同程度であった。なお、血漿中BBP及びBM-21·B濃度は定量値が得られなかったものを除いて定量下限未満であった。

以上の結果、雄性ラットにM801801、MCT軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（M801801基剤）を7日間反復経皮投与した際のMCT、BM-17·B及びBMの血漿中濃度推移は、MCT軟膏（市販薬）投与時のMCTあるいはBBP軟膏（市販薬）投与時のBM-17·B及びBMと類似することが明らかとなった。

図 2.6.4-4 雄性ラットにM801801、MCT軟膏（M801801基剤）又はMCT軟膏（市販薬）を単回又は7日間反復経皮投与した際の血漿中MCT濃度推移



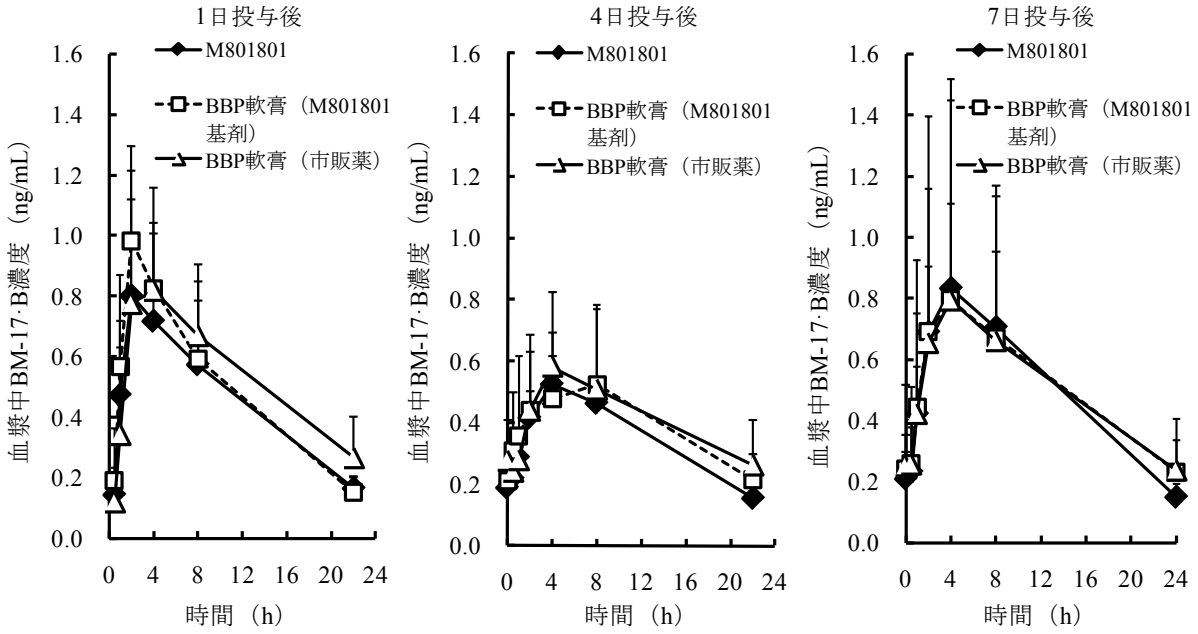
（n=8（MCT軟膏（M801801基剤）：7日投与後0、0.5及び24時間はn=7）、平均値＋SD）
最終報告書（4.2.2.2-2）Figure 1及び2から引用

表 2.6.4-3 雄性ラットにM801801、MCT軟膏（M801801基剤）又はMCT軟膏（市販薬）を単回、4又は7日間反復経皮投与した際の血漿中MCT濃度の薬物動態学的パラメータ

被験製剤	投与回数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)
M801801	1	1.0 ± 0.0	0.3229 ± 0.1466 (0.90)	0.2981 ± 0.1599 (0.85)
	4	NC	NC (NA)	NC (NA)
	7	0.75 ± 0.29*	0.04297 ± 0.05379 (0.13)	0.02989 ± 0.03807 (0.11)
MCT軟膏（M801801基剤）	1	1.0 ± 0.0	0.3483 ± 0.2048 (0.97)	0.4012 ± 0.2745 (1.15)
	4	NC	NC (NA)	NC (NA)
	7	0.50 ± 0.00*	0.05065 ± 0.06272 (0.16)	0.03549 ± 0.04276 (0.13)
MCT軟膏（市販薬）	1	1.0 ± 0.0	0.3595 ± 0.2052	0.3497 ± 0.2434
	4	NC	NC	NC
	7	0.63 ± 0.25*	0.3257 ± 0.7074	0.2688 ± 0.6127

平均値 ± SD、n=8（*: n=4）、NC：算出せず、NA：該当なし
括弧内はMCT軟膏（市販薬）の値に対する比
最終報告書（4.2.2.2-2）Table 16から引用

図 2.6.4-5 雄性ラットにM801801、BBP軟膏（M801801基剤）又はBBP軟膏（市販薬）を単回、4又は7日間反復経皮投与した際の血漿中BM-17·B濃度推移



（n=8（BBP軟膏（M801801基剤）：4日投与後8時間はn=7、BBP軟膏（市販薬）：7日投与後24時間はn=7）、平均値＋SD）

最終報告書（4.2.2.2-2）Figure 3、4及び5から引用

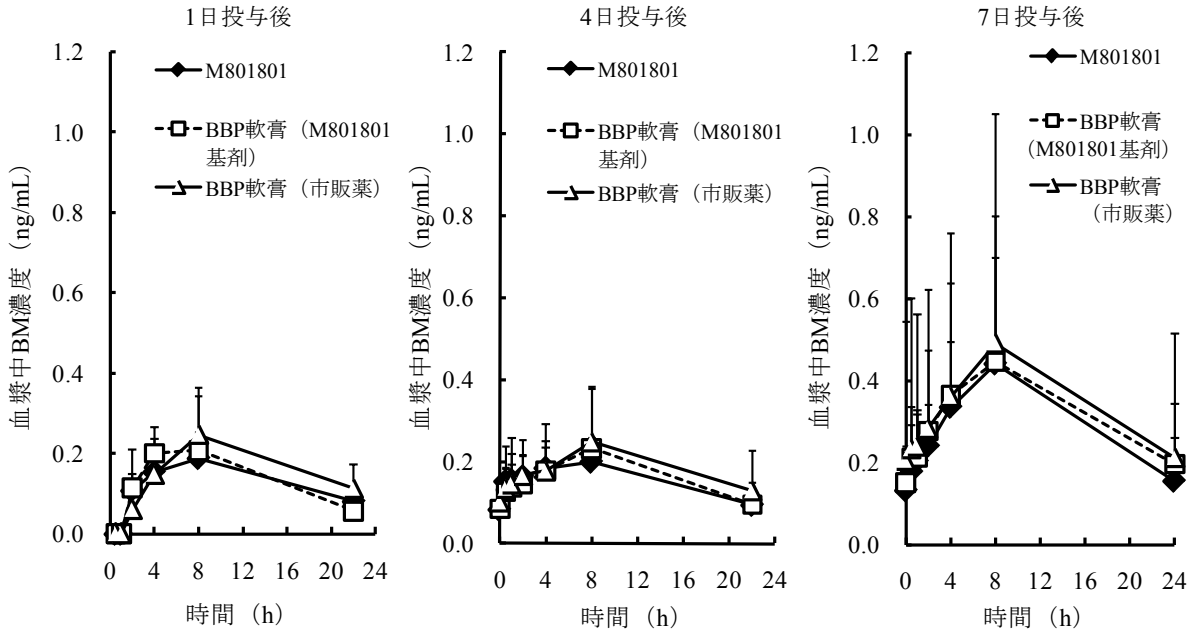
表 2.6.4-4 雄性ラットにM801801、BBP軟膏（M801801基剤）又はBBP軟膏（市販薬）を単回、4又は7日間反復経皮投与した際の血漿中BM-17·B濃度の薬物動態学的パラメータ

被験製剤	投与回数	t_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-t}（ng·h/mL）
M801801	1	3.0 ± 1.1	0.8432 ± 0.4536（0.92）	10.10 ± 3.60（0.85）
	4	5.0 ± 1.9	0.5342 ± 0.0824（0.90）	7.791 ± 1.372（0.85）
	7	4.5 ± 1.4	0.8363 ± 0.2699（1.04）	12.26 ± 3.60（1.05）
BBP軟膏（M801801基剤）	1	2.0 ± 0.0	0.9826 ± 0.2308（1.07）	10.87 ± 4.12（0.92）
	4	5.3 ± 2.4	0.5444 ± 0.2774（0.92）	8.457 ± 4.039（0.92）
	7	5.0 ± 1.9	0.8345 ± 0.7431（1.04）	12.51 ± 9.12（1.07）
BBP軟膏（市販薬）	1	4.3 ± 2.5	0.9195 ± 0.2694	11.82 ± 3.59
	4	4.5 ± 1.4	0.5946 ± 0.2544	9.192 ± 4.363
	7	4.8 ± 2.1	0.8062 ± 0.6458	11.65 ± 9.28

平均値 ± SD、n=8、括弧内はBBP軟膏（市販薬）の値に対する比

最終報告書（4.2.2.2-2）Table 17から引用

図 2.6.4-6 雄性ラットにM801801、BBP軟膏（M801801基剤）又はBBP軟膏（市販薬）を単回、4又は7日間反復経皮投与した際の血漿中BM濃度推移



（n=8（BBP軟膏（M801801基剤）：4日投与後8時間はn=7、BBP軟膏（市販薬）：7日投与後24時間はn=7）、平均値＋SD）

最終報告書（4.2.2.2-2）Figure 6、7及び8から引用

表 2.6.4-5 雄性ラットにM801801、BBP軟膏（M801801基剤）又はBBP軟膏（市販薬）を単回、4又は7日間反復経皮投与した際の血漿中BM濃度の薬物動態学的パラメータ

被験製剤	投与回数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
M801801	1	6.3 ± 2.5	0.2003 ± 0.0700 (0.80)	2.894 ± 0.910 (0.84)
	4	5.3 ± 3.7	0.2253 ± 0.0806 (0.87)	3.443 ± 1.106 (0.87)
	7	7.5 ± 1.4	0.4424 ± 0.2581 (0.90)	7.298 ± 4.047 (0.92)
BBP軟膏（M801801基剤）	1	6.5 ± 2.1	0.2462 ± 0.0941 (0.98)	2.876 ± 1.940 (0.83)
	4	8.5 ± 5.9	0.2256 ± 0.1412 (0.87)	3.433 ± 2.230 (0.86)
	7	4.9 ± 3.4	0.5564 ± 0.3726 (1.13)	7.912 ± 5.698 (1.00)
BBP軟膏（市販薬）	1	7.0 ± 1.9	0.2506 ± 0.1130	3.451 ± 1.733
	4	6.4 ± 3.0	0.2595 ± 0.1131	3.976 ± 2.270
	7	7.5 ± 1.4	0.4943 ± 0.5565	7.911 ± 10.119

平均値 ± SD、n=8、括弧内はBBP軟膏（市販薬）の値に対する比

最終報告書（4.2.2.2-2）Table 18から引用

2.6.4.3.3 ラットにおける単回経皮投与後の血漿中濃度（損傷皮膚）

報告書番号 [redacted] 4.2.2.2-2〕（評価資料）

雄性ラットの背部をポリエステルテープで20回圧着剥離し、角質を除去した損傷皮膚にM801801を12.5（MCT）及び250（BBP）μg/0.5 g ointment/kgの用量で単回経皮投与し、それぞれ血漿中MCT、あるいはBBP、BM-17·B、BM-21·B及びBM濃度を測定した。また、MCT軟膏（M801801

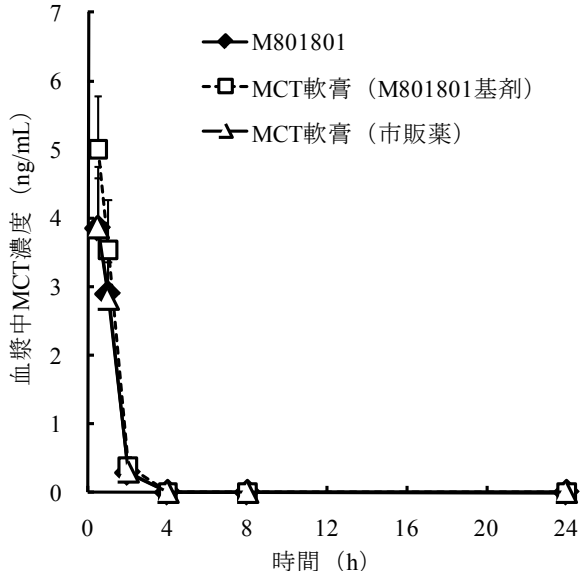
基剤）及びMCT軟膏（市販薬）を12.5（MCT） μg/0.5 g ointment/kgの用量で単回経皮投与し、血漿中MCT濃度を、BBP軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（市販薬）を250（BBP）μg/0.5 g ointment/kgの用量で単回経皮投与し、血漿中BBP、BM-17·B、BM-21·B及びBM濃度を測定した。血漿中MCT濃度推移を図 2.6.4-7に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-6に示した。血漿中BM-17·B濃度推移を図 2.6.4-8に、薬物動態学的パラメータを表 2.6.4-7に示した。

M801801投与後の血漿中MCT濃度は、MCT軟膏（市販薬）投与後と比較してほぼ同様に推移し、M801801のC_{max}及びAUCはMCT軟膏（市販薬）のそれぞれ0.99及び1.01倍と同程度であった。また、MCT軟膏（M801801基剤）投与後の血漿中MCT濃度は、MCT軟膏（市販薬）投与後と比較してほぼ同様に推移し、MCT軟膏（M801801基剤）のC_{max}及びAUCはMCT軟膏（市販薬）のそれぞれ1.29及び1.27倍と同程度であった。

M801801投与後の血漿中BM-17·B、BM-21·B及びBM濃度は、BBP軟膏（市販薬）投与後と比較してほぼ同様に推移し、M801801におけるBM-17·BのC_{max}及びAUCはBBP軟膏（市販薬）のそれぞれ1.00及び0.89倍、BM-21·BのC_{max}及びAUCはBBP軟膏（市販薬）のそれぞれ1.32及び1.11倍、BMのC_{max}及びAUCはBBP軟膏（市販薬）のそれぞれ0.97及び0.96倍の値を示した。また、BBP軟膏（M801801基剤）投与後の血漿中BM-17·B、BM-21·B及びBM濃度は、BBP軟膏（市販薬）投与後と比較してほぼ同様に推移し、BBP軟膏（M801801基剤）におけるBM-17·BのC_{max}及びAUCはBBP軟膏（市販薬）のそれぞれ0.96及び0.68倍、BM-21·BのC_{max}及びAUCはBBP軟膏（市販薬）のそれぞれ1.19及び0.68倍、BMのC_{max}及びAUCはBBP軟膏（市販薬）のそれぞれ0.83及び0.73倍の値を示した。なお、血漿中BBP濃度は各群とも定量値が得られなかった。

以上の結果、雄性ラットの損傷皮膚にM801801、MCT軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（M801801基剤）を単回経皮投与した際のMCT、BM-17·B、BM-21·B及びBMの血漿中濃度推移は、MCT軟膏（市販薬）投与時のMCT及びBBP軟膏（市販薬）投与時のBM-17·B、BM-21·B及びBMと類似することが明らかとなった。

図 2.6.4-7 雄性ラットの損傷皮膚にM801801、MCT軟膏（M801801基剤）又はMCT軟膏（市販薬）を単回経皮投与した際の血漿中MCT濃度推移



（n=4、平均値＋SD）

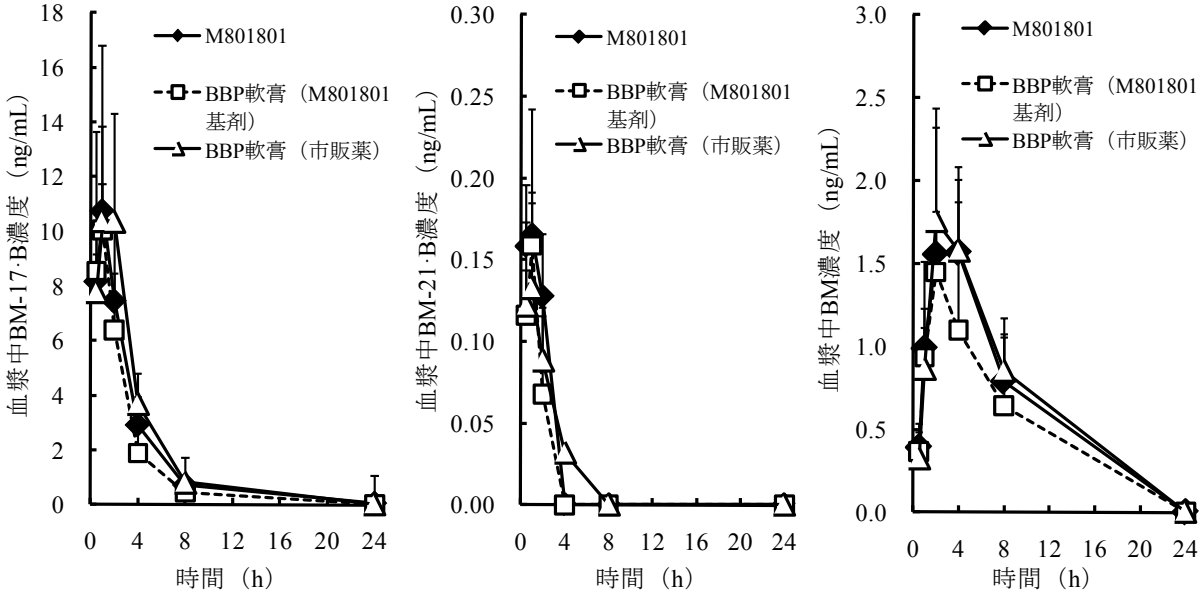
最終報告書（4.2.2.2-2）Figure 9から引用

表 2.6.4-6 雄性ラットの損傷皮膚にM801801、MCT軟膏（M801801基剤）又はMCT軟膏（市販薬）を単回経皮投与した際の血漿中MCT濃度推移における薬物動態学的パラメータ

被験製剤	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)
M801801	0.50 ± 0.00	3.848 ± 0.729（0.99）	4.235 ± 0.677（1.01）
MCT軟膏（M801801基剤）	0.50 ± 0.00	5.005 ± 0.765（1.29）	5.346 ± 0.925（1.27）
MCT軟膏（市販薬）	0.50 ± 0.00	3.870 ± 0.876	4.202 ± 1.035

平均値 ± SD、n=4、括弧内はMCT軟膏（市販薬）の値に対する比
最終報告書（4.2.2.2-2）Table 24から引用

図 2.6.4-8 雄性ラットの損傷皮膚にM801801、BBP軟膏（M801801基剤）又はBBP軟膏（市販薬）を単回経皮投与した際の血漿中BM-17･B、BM-21･B及びBM濃度推移



（n=4、平均値 + SD）

最終報告書（4.2.2.2-2）Figure 10、11及び12から引用

表 2.6.4-7 雄性ラットの損傷皮膚にM801801、BBP軟膏（M801801基剤）又はBBP軟膏（市販薬）を単回経皮投与した際の血漿中BM-17·B、BM-21·B及びBM濃度の薬物動態学的パラメータ

測定対象	被験製剤	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
BM-17·B	M801801	1.0 ± 0.0	10.73 ± 1.62（1.00）	39.16 ± 10.09（0.89）
	BBP軟膏（M801801基剤）	0.88 ± 0.25	10.29 ± 6.43（0.96）	29.72 ± 15.42（0.68）
	BBP軟膏（市販薬）	1.3 ± 0.5	10.69 ± 3.80	43.80 ± 15.26
BM-21·B	M801801	0.75 ± 0.29	0.1770 ± 0.0279（1.32）	0.3250 ± 0.1212（1.11）
	BBP軟膏（M801801基剤）	0.88 ± 0.25	0.1595 ± 0.0824（1.19）	0.1982 ± 0.1082（0.68）
	BBP軟膏（市販薬）	0.88 ± 0.25	0.1341 ± 0.0522	0.2923 ± 0.1611
BM	M801801	3.0 ± 1.2	1.722 ± 0.286（0.97）	11.56 ± 4.62（0.96）
	BBP軟膏（M801801基剤）	2.5 ± 1.0	1.467 ± 0.967（0.83）	8.699 ± 4.660（0.73）
	BBP軟膏（市販薬）	2.5 ± 1.0	1.775 ± 0.572	11.99 ± 6.14

平均値 ± SD、n=4、括弧内はBBP軟膏（市販薬）の値に対する比
最終報告書（4.2.2.2-2）Table 25から引用

2.6.4.4 分布

MCT及びBBPの分布に関しては、各々の単剤開発時に詳細な検討がなされている。今回、M801801投与時の血漿中濃度が単剤投与時と同程度であったことから、新たな分布試験は実施しなかった。

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

2.6.4.5.1 *In vitro*

2.6.4.5.1.1 肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験

報告書番号 [redacted] 4.2.2.4-1〕（評価資料）

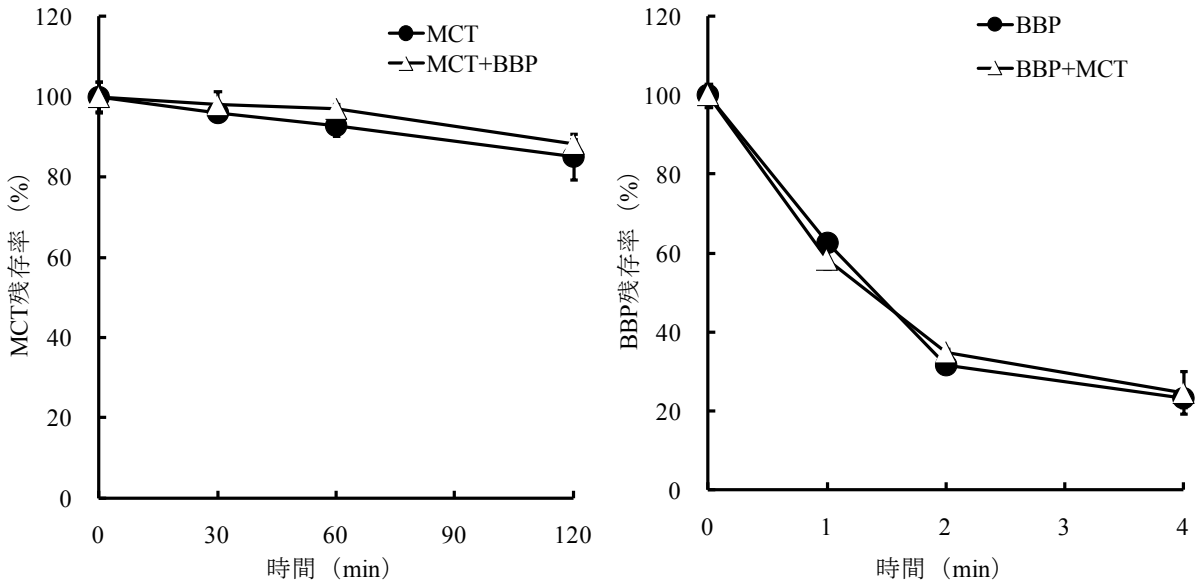
ヒト及びラット肝細胞に^{3}H-MCT（最終濃度0.25 µmol/L）を添加し、37°Cで0、30、60及び120分反応後の^{3}H-MCTの残存率及び代謝物の生成をBBP（最終濃度5 µmol/L）存在下又は非存在下で比較した。同様にヒト及びラット肝細胞に^{3}H-BBP（最終濃度5 µmol/L）を添加し、37°Cで0、1、2及び4分反応後の^{3}H-BBPの残存率及び代謝物の生成をMCT（最終濃度0.25 µmol/L）存在下又は非存在下で比較した。ヒト肝細胞におけるMCT及びBBPの残存率を図 2.6.4-9に示した。また、ラット肝細胞におけるMCT及びBBPの残存率を図 2.6.4-10に示した。

ヒト肝細胞によりMCTはわずかに代謝され、反応120分後のMCTの残存率はBBP非存在下で85.0%、存在下で88.2%であり、検出された代謝物の種類及び量は同程度であった。また、ヒト肝細胞によりBBPは速やかに代謝され、反応4分後のBBPの残存率はMCT非存在下で23.3%、存在下で24.7%であり、検出された代謝物の種類及び量は同程度であった。

ラット肝細胞によりMCTはわずかに代謝され、反応120分後のMCTの残存率はBBP非存在下で77.5%、存在下で76.5%であり、検出された代謝物の種類及び量は同程度であった。また、ラット肝細胞によりBBPは速やかに代謝され、反応4分後のBBPの残存率はMCT非存在下、存在下ともに0.8%であり、検出された代謝物の種類及び量は同程度であった。

以上のように、ヒト及びラット肝細胞を用いた代謝試験においてMCT及びBBPは互いの代謝に影響しなかった。

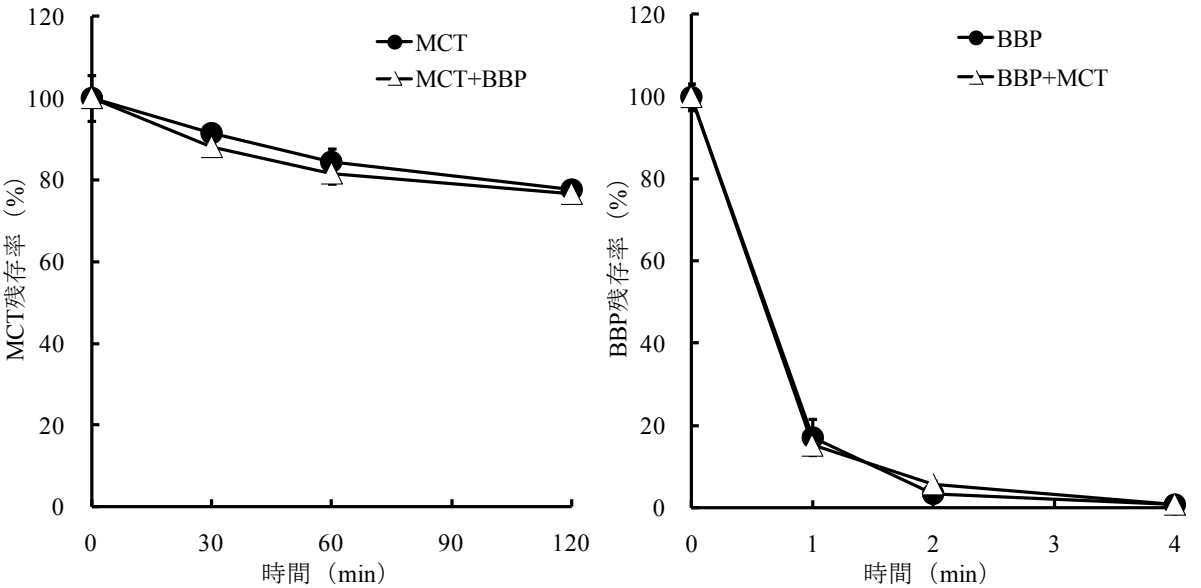
図 2.6.4-9 ヒト肝細胞によるMCT及びBBPの代謝に及ぼすBBP及びMCTの影響



（n=3、平均値 ± SD）

最終報告書（4.2.2.4-1）Figure 1及び2から引用

図 2.6.4-10 ラット肝細胞によるMCT及びBBPの代謝に及ぼすBBP及びMCTの影響



（n=3、平均値 ± SD）

最終報告書（4.2.2.4-1）Figure 3及び4から引用

2.6.4.5.1.2 ヒト皮膚細胞を用いた*in vitro*代謝試験

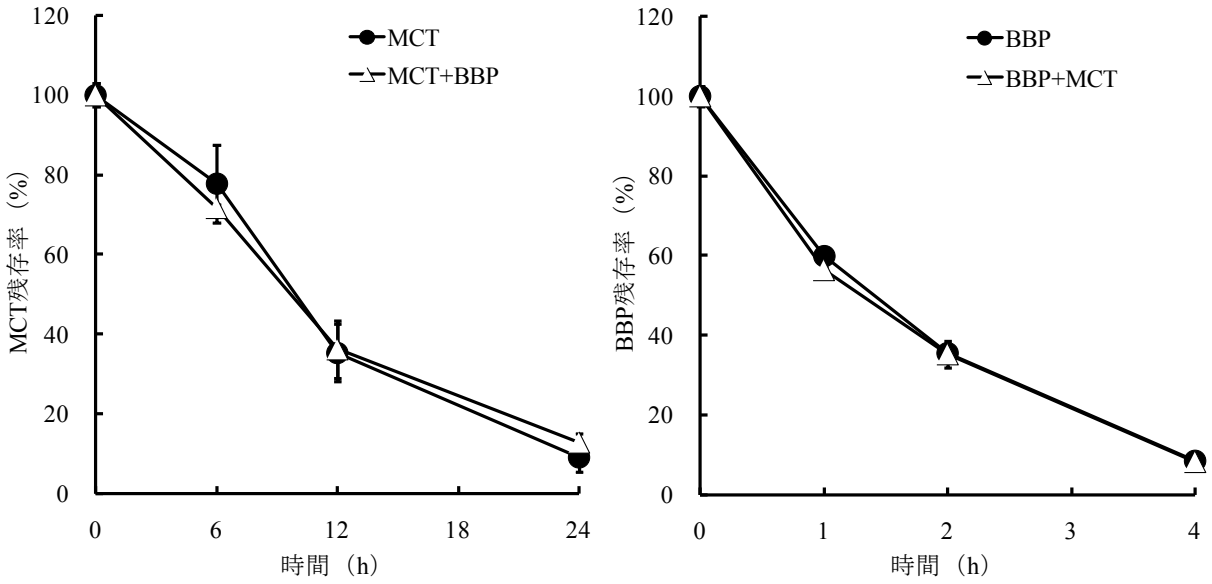
報告書番号 [redacted] 4.2.2.4-1〕（評価資料）

ヒト皮膚細胞（ケラチノサイト）に^{3}H-MCT（最終濃度0.25 µmol/L）を添加し、37℃で0、6、12及び24時間反応後の^{3}H-MCTの残存率及び代謝物の生成をBBP（最終濃度5 µmol/L）存在下又は非存在下で比較した。同様にヒトケラチノサイトに^{3}H-BBP（最終濃度5 µmol/L）を添加し、37℃で0、1、2及び4時間反応後の^{3}H-BBPの残存率及び代謝物の生成をMCT（最終濃度0.25 µmol/L）存在下又は非存在下で比較した。ヒトケラチノサイトにおけるMCT及びBBPの残存率を図 2.6.4-11に示した。

ヒトケラチノサイトによりMCTは代謝され、反応24時間後のMCTの残存率はBBP非存在下で9.1%、存在下で12.8%であり、検出された代謝物の種類及び量も同程度であった。また、ヒトケラチノサイトによりBBPは代謝され、反応4時間後のBBPの残存率はMCT非存在下で8.5%、存在下で8.3%であり、検出された代謝物の種類及び量も同程度であった。

以上のように、ヒト皮膚細胞を用いた代謝試験においてMCT及びBBPは互いの代謝に影響しなかった。

図 2.6.4-11 ヒトケラチノサイトによるMCT及びBBPの代謝に及ぼすBBP及びMCTの影響



（n=3、平均値 ± SD）

最終報告書（4.2.2.4-1）Figure 5及び6から引用

2.6.4.5.2 BBPの代謝に関与する分子種の推定

報告書番号 [redacted] 4.2.2.4-2〕（評価資料）

ヒト肝ミクロソームに、^{3}H-BBPとCYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6又は3A4/5分子種の特異的阻害剤を添加し、37℃で2分間インキュベートした。また、ヒトCYP発現系ミクロソーム（CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9*1、CYP2C9*2、CYP2C19、CYP2D6*1、CYP2E1、CYP3A4及びCYP4A11）及びヒトCES発現系（CES1及びCES2）に^{3}H-BBPを添加し、37℃で2分間インキュベートし、BBPの代謝に関与する分子種を評価した。

BBPの代謝には評価したヒトCYPの13分子種の関与は認められず、CESの2分子種の関与もほと

んど認められなかった。これらの結果から、BBPの代謝にはヒトCYP及びCES以外の酵素が関与している可能性が示唆された。

2.6.4.5.3 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

2.6.4.5.3.1 BBPの酵素阻害

報告書番号 [redacted] 4.2.2.4-3〕（評価資料）

ヒト肝ミクロソームにBBP（最終濃度0.01、0.1、1及び10 µmol/L）と主要なCYP分子種であるCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4の典型基質の代謝反応に対するBBPの作用を検討した。また、プレインキュベーション時間依存性があるか否かについても合わせて検討を行った。各CYP分子種の典型基質に対するBBPのIC_{50}値を表 2.6.4-8に示した。

プレインキュベーション時間0及び30分におけるCYP2C8に対するBBPのIC_{50}値はそれぞれ、2.08及び4.11 µmol/Lであった。その他のすべてのCYP分子種に対するIC_{50}値は10 µmol/L以上であると推定された。また、全CYP分子種において時間依存的な阻害は認められなかった。BBPのCYP2C8に対する阻害様式は競合阻害を示し、阻害定数（Ki）値は0.824 µmol/Lであった。

表 2.6.4-8 ヒト肝ミクロソームにおけるCYP分子種の典型基質の代謝反応に対するBBPのIC_{50}値

CYP分子種	典型基質の代謝反応	IC_{50}値（µmol/L）	
		プレインキュベーション時間（分）	
		0	30
CYP1A2	フェナセチン*O*-脱エチル化	>10	>10
CYP2A6	クマリン7-水酸化	>10	>10
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	>10	>10
CYP2C8	アモジアキン*N*-脱エチル化	2.08	4.11
CYP2C9	ジクロフェナク4’-水酸化	>10	>10
CYP2C19	*S*-メフェニトイン4’-水酸化	>10	>10
CYP2D6	ブフラロール1’-水酸化	>10	>10
CYP2E1	クロルザキサゾン6-水酸化	>10	>10
CYP3A4	テストステロン6β-水酸化	>10	>10
CYP3A4	ニフェジピン酸化	>10	>10

最終報告書（4.2.2.4-3）Table 11改変

2.6.4.6 排泄

MCT及びBBPの排泄に関しては、各々の単剤開発時に詳細な検討がなされている。今回、M801801投与時の血漿中濃度が単剤投与時と同程度であったことから、新たな排泄試験は実施しなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当なし。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

ラットにM801801（MCT及びBBPの配合剤）を単回経皮投与した後のMCT、BBP及びBBP代謝物の皮膚中濃度推移は、各々の単剤を投与したときの皮膚中濃度推移と類似していた。また、ラットにM801801を7日間反復経皮投与した後のMCT及びBBP代謝物の血漿中濃度推移は、各々の単剤を投与したときの血漿中濃度推移と類似していた。ラットの損傷皮膚にM801801、MCT軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（M801801基剤）を単回経皮投与した後の血漿中濃度推移についても、MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）と類似していた。以上の結果、M801801投与時のMCT及びBBPは、各々の皮膚中及び血漿中濃度推移に影響を及ぼさず、市販薬とM801801の基剤の違いもまた薬物動態に影響を及ぼさないものと推察された。ヒト肝細胞及びヒト皮膚細胞（ケラチノサイト）を用いた*in vitro*代謝試験において、MCTとBBPは互いの代謝に影響しなかった。また、BBPはCYP2C8に対し阻害作用を示したものの、そのKi値は0.824 μmol/Lと臨床投与時のBBP血漿中最高濃度（104.7 pmol/L、54.30 pg/mLから概算）の約7870倍高く、臨床上、阻害作用を示す可能性は低いと考えられた。

以上より、ラットにおいて、M801801投与時の各薬物の皮膚中及び血漿中濃度推移は、各単剤投与時と類似しており、更に、*in vitro*代謝においてもMCTとBBPは互いの代謝に影響しなかったことから、MCTとBBPの薬物動態学的相互作用はないことが推察された。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

マーデュオックス軟膏
（マキサカルシトール／ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル配合剤）

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.5　薬物動態試験概要表

中外製薬株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
BBP	Betamethasone 17-butyrate 21-propionate 一般名：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
MCT	Maxacalcitol 一般名：マキサカルシトール
M801801	1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
BBP軟膏（M801801基剤）	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
BBP軟膏（市販薬）	1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.5%）含有する既承認の軟膏剤
MCT軟膏（M801801基剤）	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤
MCT軟膏（市販薬）	1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する既承認の軟膏剤
^{3}H-BBP	トリチウムで標識したBBP
^{3}H-MCT	トリチウムで標識したMCT
BM	BBPの代謝物（betamethasone）、ベタメタゾン
BM-17·B	BBPの代謝物（betamethasone 17-butyrate）、17-酪酸ベタメタゾン
BM-21·B	BBPの代謝物（betamethasone 21-butyrate）、21-酪酸ベタメタゾン
AUC	Area under the time-concentration curve：時間–濃度曲線下面積
AUC_{0-t}	投与開始0時間後からt時間後までの時間–濃度曲線下面積
C_{max}	Maximal drug concentration：最高薬物濃度
CES	Carboxylesterase：カルボキシエステラーゼ
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフ
HQC	High quality control：高濃度の QC 試料
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration：50%の阻害濃度
Ki	Inhibition constant：阻害定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry / mass spectrometry：液体クロマトグラフ/タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
LQC	Low quality control：低濃度の QC 試料
MQC	Medium quality control：中間濃度の QC 試料
NA	Not available：該当なし
NC	Not calculated：算出せず
PB	100 mmol/L Phosphate buffer (pH 7.4)
TB	100 mmol/L Tris-HCl buffer (pH 7.5)
t_{max}	Time to peak concentration：最高薬物濃度到達時間
ULOQ	Upper limit of quantification：定量上限

目次

頁

2.6.5 薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 7
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 10
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 13
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 13
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 13
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 13
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo* 13
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 14
2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路 20
2.6.5.12 薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導／阻害 21
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 22
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 22
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 22
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 22

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

試験の種類	試験系	投与経路／投与期間	実施施設	報告書番号	CTD 第 4 部における記載箇所
分析法					
分析法及びバリデーション	ラット血漿	–	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.1-1
分析法及びバリデーション	ラット皮膚	–	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.1-2
吸収					
単回投与時の皮膚中濃度	ラット	経皮／単回	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.2-1
単回投与時の血漿中濃度	ラット	経皮／単回	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.2-2
反復投与時の血漿中濃度	ラット	経皮／7 日	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.2-2
分布					
該当資料なし					
代謝					
In vitro 代謝	ラット及びヒト肝細胞、ヒト皮膚細胞	*In vitro*	マルホ株式会社	[redacted]	4.2.2.4-1
代謝酵素分子種（BBP）	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-2
In vitro 酵素阻害（BBP）	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-3
排泄					
該当資料なし					

2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.2.1 ラット血漿中濃度 報告書番号 [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.1-1

動物種	ラット				
試料	血漿				
定量物質	MCT	BBP	BM-17·B	BM-21·B	BM
検出方法	LC/MS/MS				
内標準物質	21-酢酸デキサメタゾン				
定量範囲（ng/mL）	0.05–10	0.05–5	0.05–10	0.05–10	0.05–10
真度（%）					
LLOQ (conc.)	–3.6 (0.05)	0.7 (0.05)	–3.1 (0.05)	–1.8 (0.05)	–2.2 (0.05)
LQC (conc.)	–2.5 (0.1)	2.1 (0.1)	–6.6 (0.1)	–5.3 (0.1)	2.9 (0.1)
MQC (conc.)	–2.4 (0.5)	1.4 (0.5)	–0.8 (0.5)	–1.3 (0.5)	–2.6 (0.5)
ULOQ (conc.)	1.7 (10)	–3.6 (5)	–0.1 (10)	–4.4 (10)	3.7 (10)
精度（%）					
LLOQ (conc.)	7.9 (0.05)	8.1 (0.05)	8.6 (0.05)	10.6 (0.05)	6.2 (0.05)
LQC (conc.)	7.5 (0.1)	8.5 (0.1)	5.9 (0.1)	10.9 (0.1)	6.8 (0.1)
MQC (conc.)	3.1 (0.5)	7.5 (0.5)	4.2 (0.5)	6.0 (0.5)	5.1 (0.5)
ULOQ (conc.)	3.3 (10)	7.8 (5)	3.7 (10)	5.0 (10)	5.0 (10)

2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.2.2 ラット皮膚中濃度 報告書番号：[redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.1-2

動物種	ラット				
試料	皮膚				
定量物質	MCT	BBP	BM-17·B	BM-21·B	BM
検出方法	LC/MS/MS				
内標準物質	21-酢酸デキサメタゾン				
定量範囲（ng/site）[1)]	1–300				
真度（%）					
LLOQ (conc.)	–1.5 (1)	3.3 (1)	5.0 (1)	2.0 (1)	–3.7 (1)
LQC (conc.)	2.5 (2)	4.3 (2)	2.4 (2)	–0.5 (2)	–0.1 (2)
MQC (conc.)	5.4 (20)	7.0 (20)	2.8 (20)	2.7 (20)	3.0 (20)
HQC (conc.)	–2.4 (240)	–3.5 (240)	–1.5 (240)	–1.9 (240)	1.6 (240)
精度（%）					
LLOQ (conc.)	5.3 (1)	6.1 (1)	6.1 (1)	6.4 (1)	5.2 (1)
LQC (conc.)	4.6 (2)	3.9 (2)	6.1 (2)	4.2 (2)	4.0 (2)
MQC (conc.)	3.0 (20)	2.6 (20)	3.5 (20)	3.5 (20)	3.4 (20)
HQC (conc.)	1.9 (240)	2.3 (240)	2.3 (240)	2.2 (240)	3.2 (240)

1)：皮膚試料当たりの濃度（1 site当たりの皮膚重量を0.2311 gとすると、定量範囲は0.004327–1.298 ng/mgに相当）

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.3.1 ラットにおける単回経皮投与後の皮膚中濃度 報告書番号:[redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-1

動物種		ラット				
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 6 匹				
給餌		摂食				
投与経路		経皮				
溶媒 / 投与形態（製剤）		M801801	MCT 軟膏（M801801 基剤）	MCT 軟膏（市販薬）	BBP 軟膏（M801801 基剤）	BBP 軟膏（市販薬）
投与量（μg/kg）		12.5（MCT）及び 250（BBP）	12.5（MCT）	12.5（MCT）	250（BBP）	250（BBP）
製剤投与量（g/kg）		0.5				
試料		皮膚				
定量法		LC/MS/MS				
定量物質	試料採取時間（h）	皮膚中濃度（ng/mg）				
MCT	1	0.02240 ± 0.00428	0.01932 ± 0.00685	0.02202 ± 0.00440	–	–
	4	0.009062 ± 0.002978	0.01008 ± 0.00749	0.009233 ± 0.002721	–	–
	24	0	0	0	–	–
BBP	1	0.1784 ± 0.0768	–	–	0.1931 ± 0.0833	0.1602 ± 0.0815
	4	0.2459 ± 0.0971	–	–	0.2387 ± 0.0903	0.2849 ± 0.1106
	24	0.1184 ± 0.0690	–	–	0.09937 ± 0.06134	0.09548 ± 0.04060
BM-17·B	1	0.1287 ± 0.0555	–	–	0.1316 ± 0.1062	0.1374 ± 0.1102
	4	0.1975 ± 0.0443	–	–	0.1993 ± 0.0582	0.2055 ± 0.0304
	24	0.05747 ± 0.02209	–	–	0.05540 ± 0.01689	0.08378 ± 0.02272

平均値 ± SD、– : データなし、BM-21·B及びBMは全例定量下限未満

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.3.2 ラットにおける単回経皮投与後の血漿中濃度(損傷皮膚) 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-2

動物種		ラット				
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 4 匹				
給餌		摂食				
投与経路		経皮（損傷皮膚）				
溶媒 / 投与形態（製剤）		M801801	MCT 軟膏（M801801 基剤）	MCT 軟膏（市販薬）	BBP 軟膏（M801801 基剤）	BBP 軟膏（市販薬）
投与量（μg/kg）		12.5（MCT）及び 250（BBP）	12.5（MCT）	12.5（MCT）	250（BBP）	250（BBP）
製剤投与量（g/kg）		0.5				
試料		血漿				
定量法		LC/MS/MS				
定量物質	薬物動態パラメータ					
MCT	t_{max}（h）	0.50 ± 0.00	0.50 ± 0.00	0.50 ± 0.00	–	–
	C_{max}（ng/mL）	3.848 ± 0.729 (0.99) 1)	5.005 ± 0.765 (1.29) 1)	3.870 ± 0.876	–	–
	$AUC_{0\text{-}t\ h}$（ng·h/mL）	4.235 ± 0.677 (1.01) 1)	5.346 ± 0.925 (1.27) 1)	4.202 ± 1.035	–	–
BM-17·B	t_{max}（h）	1.0 ± 0.0	–	–	0.88 ± 0.25	1.3 ± 0.5
	C_{max}（ng/mL）	10.73 ± 1.62 (1.00) 2)	–	–	10.29 ± 6.43 (0.96) 2)	10.69 ± 3.80
	$AUC_{0\text{-}t\ h}$（ng·h/mL）	39.16 ± 10.09 (0.89) 2)	–	–	29.72 ± 15.42 (0.68) 2)	43.80 ± 15.26

平均値 ± SD、– : データなし、1) : MCT軟膏（市販薬）の値に対する比、2) : BBP軟膏（市販薬）の値に対する比

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.3.2 ラットにおける単回経皮投与後の血漿中濃度（損傷皮膚）（続き） 報告書番号:[redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-2

溶媒 / 投与形態（製剤）		M801801	MCT 軟膏（M801801 基剤）	MCT 軟膏（市販薬）	BBP 軟膏（M801801 基剤）	BBP 軟膏（市販薬）
定量物質	薬物動態パラメータ					
BM-21·B	t_{max}（h）	0.75 ± 0.29	–	–	0.88 ± 0.25	0.88 ± 0.25
	C_{max}（ng/mL）	0.1770 ± 0.0279 (1.32) 2)	–	–	0.1595 ± 0.0824 (1.19) 2)	0.1341 ± 0.0522
	$AUC_{0\text{-}t\ h}$（ng·h/mL）	0.3250 ± 0.1212 (1.11) 2)	–	–	0.1982 ± 0.1082 (0.68) 2)	0.2923 ± 0.1611
BM	t_{max}（h）	3.0 ± 1.2	–	–	2.5 ± 1.0	2.5 ± 1.0
	C_{max}（ng/mL）	1.722 ± 0.286 (0.97) 2)	–	–	1.467 ± 0.967 (0.83) 2)	1.775 ± 0.572
	$AUC_{0\text{-}t\ h}$（ng·h/mL）	11.56 ± 4.62 (0.96) 2)	–	–	8.699 ± 4.660 (0.73) 2)	11.99 ± 6.14

平均値 ± SD、– : データなし、2) : BBP軟膏（市販薬）の値に対する比、BBPは全例定量下限未満のため薬物動態パラメータを算出せず

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与　被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.4.1 ラットにおける反復経皮投与後の血漿中濃度　報告書番号:[redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-2

動物種		ラット				
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 8 匹				
給餌		摂食				
投与経路		経皮				
投与頻度及び期間		1 日 1 回 7 日間				
溶媒 / 投与形態（製剤）		M801801	MCT 軟膏（M801801 基剤）	MCT 軟膏（市販薬）	BBP 軟膏（M801801 基剤）	BBP 軟膏（市販薬）
投与量（μg/kg/day）		12.5（MCT）及び 250（BBP）	12.5（MCT）	12.5（MCT）	250（BBP）	250（BBP）
製剤投与量（g/kg/day）		0.5				
試料		血漿				
定量法		LC/MS/MS				
定量物質	薬物動態パラメータ					
MCT（1 日投与後）	t_{max}（h）	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	–	–
	C_{max}（ng/mL）	0.3229 ± 0.1466 (0.90) [1)]	0.3483 ± 0.2048 (0.97) [1)]	0.3595 ± 0.2052	–	–
	$AUC_{0\text{-}t\,h}$（ng·h/mL）	0.2981 ± 0.1599 (0.85) [1)]	0.4012 ± 0.2745 (1.15) [1)]	0.3497 ± 0.2434	–	–
MCT（4日投与後）	t_{max}（h）	NC	NC	NC	–	–
	C_{max}（ng/mL）	NC（NA）	NC（NA）	NC	–	–
	$AUC_{0\text{-}t\,h}$（ng·h/mL）	NC（NA）	NC（NA）	NC	–	–

平均値 ± SD、–：データなし、NC：算出せず、NA：該当なし、1)：MCT軟膏（市販薬）の値に対する比

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与　被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.4.1 ラットにおける反復経皮投与後の血漿中濃度（続き）　報告書番号:[redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-2

溶媒 / 投与形態（製剤）		M801801	MCT 軟膏（M801801 基剤）	MCT 軟膏（市販薬）	BBP 軟膏（M801801 基剤）	BBP 軟膏（市販薬）
定量物質	薬物動態パラメータ					
MCT（7 日投与後）	t_{max}（h）	0.75 ± 0.29*	0.50 ± 0.00*	0.63 ± 0.25*	–	–
	C_{max}（ng/mL）	0.04297 ± 0.05379 (0.13) 1)	0.05065 ± 0.06272 (0.16) 1)	0.3257 ± 0.7074	–	–
	$AUC_{0\text{-}t\,h}$（ng·h/mL）	0.02989 ± 0.03807 (0.11) 1)	0.03549 ± 0.04276 (0.13) 1)	0.2688 ± 0.6127	–	–
BM-17·B（1日投与後）	t_{max}（h）	3.0 ± 1.1	–	–	2.0 ± 0.0	4.3 ± 2.5
	C_{max}（ng/mL）	0.8432 ± 0.4536 (0.92) 2)	–	–	0.9826 ± 0.2308 (1.07) 2)	0.9195 ± 0.2694
	$AUC_{0\text{-}t\,h}$（ng·h/mL）	10.10 ± 3.60 (0.85) 2)	–	–	10.87 ± 4.12 (0.92) 2)	11.82 ± 3.59
BM-17·B（4日投与後）	t_{max}（h）	5.0 ± 1.9	–	–	5.3 ± 2.4	4.5 ± 1.4
	C_{max}（ng/mL）	0.5342 ± 0.0824 (0.90) 2)	–	–	0.5444 ± 0.2774 (0.92) 2)	0.5946 ± 0.2544
	$AUC_{0\text{-}t\,h}$（ng·h/mL）	7.791 ± 1.372 (0.85) 2)	–	–	8.457 ± 4.039 (0.92) 2)	9.192 ± 4.363
BM-17·B（7日投与後）	t_{max}（h）	4.5 ± 1.4	–	–	5.0 ± 1.9	4.8 ± 2.1
	C_{max}（ng/mL）	0.8363 ± 0.2699 (1.04) 2)	–	–	0.8345 ± 0.7431 (1.04) 2)	0.8062 ± 0.6458
	$AUC_{0\text{-}t\,h}$（ng·h/mL）	12.26 ± 3.60 (1.05) 2)	–	–	12.51 ± 9.12 (1.07) 2)	11.65 ± 9.28

平均値 ± SD（*: n=4）、– : データなし、1) : MCT 軟膏（市販薬）の値に対する比、2) : BBP 軟膏（市販薬）の値に対する比

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.4.1 ラットにおける反復経皮投与後の血漿中濃度（続き） 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所:4.2.2.2-2

溶媒 / 投与形態（製剤）		M801801	MCT 軟膏（M801801 基剤）	MCT 軟膏（市販薬）	BBP 軟膏（M801801 基剤）	BBP 軟膏（市販薬）
定量物質	薬物動態パラメータ					
BM（1日投与後）	t_{max}（h）	6.3 ± 2.5	–	–	6.5 ± 2.1	7.0 ± 1.9
	C_{max}（ng/mL）	0.2003 ± 0.0700 (0.80) 2)	–	–	0.2462 ± 0.0941 (0.98) 2)	0.2506 ± 0.1130
	$AUC_{0\text{-}t\ h}$（ng·h/mL）	2.894 ± 0.910 (0.84) 2)	–	–	2.876 ± 1.940 (0.83) 2)	3.451 ± 1.733
BM（4日投与後）	t_{max}（h）	5.3 ± 3.7	–	–	8.5 ± 5.9	6.4 ± 3.0
	C_{max}（ng/mL）	0.2253 ± 0.0806 (0.87) 2)	–	–	0.2256 ± 0.1412 (0.87) 2)	0.2595 ± 0.1131
	$AUC_{0\text{-}t\ h}$（ng·h/mL）	3.443 ± 1.106 (0.87) 2)	–	–	3.433 ± 2.230 (0.86) 2)	3.976 ± 2.270
BM（7日投与後）	t_{max}（h）	7.5 ± 1.4	–	–	4.9 ± 3.4	7.5 ± 1.4
	C_{max}（ng/mL）	0.4424 ± 0.2581 (0.90) 2)	–	–	0.5564 ± 0.3726 (1.13) 2)	0.4943 ± 0.5565
	$AUC_{0\text{-}t\ h}$（ng·h/mL）	7.298 ± 4.047 (0.92) 2)	–	–	7.912 ± 5.698 (1.00) 2)	7.911 ± 10.119

平均値 ± SD、– : データなし、2) : BBP 軟膏（市販薬）の値に対する比、BBP 及び BM-21·B は大部分が定量下限未満のため薬物動態パラメータを算出せず

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当する試験は実施していない。

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

該当する試験は実施していない。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.10.1 *In vitro*代謝 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-1

試験の種類		*In vitro*							
試験系		ラット及びヒト肝細胞並びにヒトケラチノサイト							
試験方法		ヒト及びラット肝細胞に ^{3}H-MCT（最終濃度 0.25 μmol/L）を添加し、37°C で 0、30、60 及び 120 分反応後の ^{3}H-MCT の残存率及び代謝物の生成を BBP（最終濃度 5 μmol/L）存在下又は非存在下で比較した。同様にヒト及びラット肝細胞に ^{3}H-BBP（最終濃度 5 μmol/L）を添加し、37°C で 0、1、2 及び 4 分反応後の ^{3}H-BBP の残存率及び代謝物の生成を MCT（最終濃度 0.25 μmol/L）存在下又は非存在下で比較した。ヒトケラチノサイトに ^{3}H-MCT（最終濃度 0.25 μmol/L）を添加し、37°C で 0、6、12 及び 24 時間反応後の ^{3}H-MCT の残存率及び代謝物の生成を BBP（最終濃度 5 μmol/L）存在下又は非存在下で比較した。同様にヒトケラチノサイトに ^{3}H-BBP（最終濃度 5 μmol/L）を添加し、37°C で 0、1、2 及び 4 時間反応後の ^{3}H-BBP の残存率及び代謝物の生成を MCT（最終濃度 0.25 μmol/L）存在下又は非存在下で比較した。							
試験濃度（μmol/L）		0.25（MCT）・5（BBP）							
放射性核種		^{3}H（MCT 及び BBP）							
比放射能		407 GBq/mmol（MCT）・1.16 TBq/mmol（BBP）							
^{3}H-MCT 又は ^{3}H-BBP の残存率									
試験系	基質	MCT（BBP 非存在下）				MCT（BBP 存在下）			
ヒト肝細胞	反応時間（min）	0	30	60	120	0	30	60	120
	^{3}H-MCT 残存率（%）	100.0 ± 3.7	95.9 ± 1.9	92.7 ± 2.6	85.0 ± 5.7	100.0 ± 3.9	97.9 ± 3.4	97.0 ± 1.2	88.2 ± 1.2
	基質	BBP（MCT 非存在下）				BBP（MCT 存在下）			
	反応時間（min）	0	1	2	4	0	1	2	4
	^{3}H-BBP 残存率	100.0 ± 1.9	62.5 ± 1.3	31.7 ± 1.9	23.3 ± 2.3	100.0 ± 2.9	58.4 ± 2.3	35.0 ± 0.9	24.7 ± 5.3
ラット肝細胞	基質	MCT（BBP非存在下）				MCT（BBP存在下）			
	反応時間（min）	0	30	60	120	0	30	60	120
	^{3}H-MCT 残存率（%）	100.0 ± 5.6	91.5 ± 0.7	84.3 ± 3.2	77.5 ± 1.4	100.0 ± 1.5	88.0 ± 1.6	81.5 ± 2.4	76.5 ± 1.8
	基質	BBP（MCT非存在下）				BBP（MCT存在下）			
	反応時間（min）	0	1	2	4	0	1	2	4
	^{3}H-BBP 残存率（%）	100.0 ± 3.2	17.1 ± 4.4	3.2 ± 0.4	0.8 ± 0.3	100.0 ± 3.2	15.2 ± 0.7	5.8 ± 0.9	0.8 ± 0.4

平均値 ± SD（n=3）

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.10.1 *In vitro* 代謝（続き） 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-1

^{3}H-MCT 又は ^{3}H-BBP の残存率									
試験系	基質	MCT（BBP非存在下）				MCT（BBP存在下）			
ヒトケラチノサイト	反応時間（h）	0	6	12	24	0	6	12	24
	^{3}H-MCT 残存率 (%)	100.0 ± 3.0	77.7 ± 9.8	35.3 ± 7.2	9.1 ± 3.6	100.0 ± 0.2	71.7 ± 0.9	36.2 ± 7.3	12.8 ± 2.2
	基質	BBP（MCT非存在下）				BBP（MCT存在下）			
	反応時間（h）	0	1	2	4	0	1	2	4
	^{3}H-BBP 残存率（%）	100.0 ± 1.5	59.8 ± 1.6	35.6 ± 1.7	8.5 ± 0.8	100.0 ± 2.5	56.4 ± 0.7	35.3 ± 3.4	8.3 ± 0.7

ラジオ HPLC クロマトグラム中の ^{3}H-MCT、^{3}H-BBP 及びそれらの代謝物の存在率（%）							
試験系	基質	時間（min）	MCT	20S(OH)-hexanor-OCT	24S(OH)OCT、24R(OH)OCT	Unknown1	Unknown2
ヒト肝細胞	MCT（BBP非存在下）	0	93.9	0.0	0.0	0.4	0.0
		30	91.9	0.3	0.3	3.0	1.4
		60	90.2	0.8	0.8	4.5	1.0
		120	86.0	1.4	1.7	4.5	1.1
	MCT（BBP存在下）	0	94.8	0.0	0.0	0.5	0.0
		30	92.6	0.0	0.4	2.1	1.4
		60	90.4	1.1	0.8	5.0	1.3
		120	85.0	1.1	1.6	6.2	1.4

	基質	時間（min）	BBP	BM-17·B	BM-21·B
	BBP（MCT非存在下）	0	96.9	1.0	0.0
		1	62.1	35.4	0.2
		2	32.9	64.4	1.0
		4	22.9	73.8	1.2

平均値（^{3}H-MCT、^{3}H-BBP及びそれらの代謝物の存在率）、平均値 ± SD（^{3}H-MCT又は^{3}H-BBPの残存率）、n=3

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.10.1 *In vitro* 代謝（続き） 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-1

ラジオ HPLC クロマトグラム中の ^{3}H-MCT、^{3}H-BBP 及びそれらの代謝物の存在率（%）

試験系	基質	時間（min）	BBP	BM-17·B	BM-21·B
ヒト肝細胞	BBP（MCT 存在下）	0	96.4	1.4	0.0
		1	60.9	36.3	0.7
		2	35.3	61.5	1.0
		4	24.1	71.9	1.7

	基質	時間（min）	MCT	20S(OH)-hexanor-OCT	(25R)-26(OH)OCT、(25S)-26(OH)OCT	24S(OH)OCT、24R(OH)OCT	Unknown1	Unknown2
ラット肝細胞	MCT（BBP 非存在下）	0	93.6	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0
		30	84.0	0.0	0.0	0.6	11.2	1.4
		60	76.8	1.0	0.0	0.8	18.1	1.6
		120	71.6	1.0	0.5	1.8	19.3	1.6
	MCT（BBP 存在下）	0	94.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		30	85.1	0.0	0.0	0.3	9.8	1.5
		60	79.1	0.0	0.0	0.9	15.9	1.3
		120	73.7	1.2	0.0	1.9	18.2	1.5

	基質	時間（min）	BBP	BM-17·B	BM-21·B	BM
ラット肝細胞	BBP（MCT 非存在下）	0	97.3	0.8	0.0	0.0
		1	18.0	78.8	1.1	0.0
		2	3.5	93.1	1.3	0.0
		4	0.9	95.0	1.3	0.3
	BBP（MCT 存在下）	0	96.2	1.8	0.0	0.0
		1	16.1	80.4	1.6	0.0
		2	6.3	89.8	1.6	0.0
		4	0.8	94.2	2.0	0.6

平均値（n=3）

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.10.1 *In vitro* 代謝（続き） 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-1

ラジオ HPLC クロマトグラム中の ^{3}H-MCT、^{3}H-BBP 及びそれらの代謝物の存在率（%）

試験系	基質	時間(h)	MCT	20S(OH)-hexanor-OCT	(25R)-26(OH)OCT、(25S)-26(OH)OCT	24S(OH)OCT、24R(OH)OCT	Unknown1	Unknown2	Unknown3
ヒトケラチノサイト	MCT（BBP非存在下）	0	94.1	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0
		6	75.5	6.8	1.9	7.2	1.2	0.0	0.0
		12	34.4	23.0	6.7	21.0	5.2	0.0	1.3
		24	9.3	36.6	9.4	25.6	10.3	0.4	1.4
	MCT（BBP存在下）	0	94.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		6	72.4	6.5	2.4	7.4	2.9	0.0	0.0
		12	38.8	19.9	6.0	19.8	6.0	0.6	1.1
		24	12.9	31.5	9.0	26.1	9.6	1.3	1.4

基質	時間(h)	BBP	BM-17·B	BM-21·B	BM
BBP（MCT非存在下）	0	97.4	0.7	0.0	0.0
	1	59.2	35.5	2.1	1.4
	2	35.1	53.9	4.0	5.3
	4	7.9	64.9	5.0	20.6
BBP（MCT存在下）	0	96.9	1.1	0.0	0.0
	1	56.6	37.3	2.5	1.6
	2	35.5	53.2	4.6	5.0
	4	8.1	64.8	4.8	20.3

平均値（n=3）

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.10.2 BBPの代謝に関与する分子種の推定 報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-2

試験の種類	*In vitro*			
試験系	ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系ミクロソーム			
試験方法	ヒト肝ミクロソームに ^{3}H-BBP と CYP1A2、CYP 2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 の特異的阻害剤を添加し、37°C、2 分間反応させた時の ^{3}H-BBP の代謝阻害率及び代謝物生成阻害率を算出し、代謝に関与する P450 分子種を評価した。また、ヒト CYP 発現系（CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9*1、CYP2C9*2、CYP2C19、CYP2D6*1、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11）並びにヒト CES 発現系（CES1 及び CES2）ミクロソームに ^{3}H-BBP を添加し、37°C で 2 分間インキュベートした時の代謝活性値を算出し代謝に関与する分子種を評価した。			
試験濃度（μmol/L）	50			
放射性核種	^{3}H			
比放射能（TBq/mmol）	1.16			
BBP 代謝阻害率又は代謝物生成阻害率（%）				
分子種（特異的阻害剤）	BM	BM-17·B	BM-21·B	BBP
CYP1A2（Furafylline）	–	–	–	0.0
CYP2C8（Montelukast）	–	14.3	–	13.2
CYP2C9（Sulfaphenazole）	–	2.1	–	1.8
CYP2C19（Benzylnirvanol）	–	7.7	–	6.4
CYP2D6（Quinidine）	–	6.1	–	5.2
CYP3A4/5（Ketoconazole）	–	12.0	–	11.3
代謝活性値（nmol/min/nmol CYP）				
CYP分子種	BM	BM-17·B	BM-21·B	BBP
CYP1A1 [1)]	0.0	119.8	0.0	134.3
CYP1A2 [1)]	0.0	96.3	0.0	109.3
CYP1B1 [1)]	0.0	80.0	0.0	92.3

–：検出されず、1)：対照ミクロソーム；Control (PB) 、PB：100 mmol/L Phosphate buffer (pH 7.4)

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.10.2 BBP の代謝に関与する分子種の推定（続き） 報告書番号:[redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-2

	代謝活性値（nmol/min/nmol CYP）			
CYP分子種	BM	BM-17·B	BM-21·B	BBP
CYP2A6 [4)]	0.0	116.8	–	127.0
CYP2B6 [3)]	–	77.5	0.0	90.0
CYP2C8 [3)]	0.0	125.5	0.0	138.8
CYP2C9*1 [4)]	0.0	134.8	0.0	145.3
CYP2C9*2 [2)]	0.0	95.0	0.0	106.5
CYP2C19 [3)]	0.0	136.5	5.0	151.8
CYP2D6*1 [1)]	0.0	107.8	0.0	120.8
CYP2E1 [3)]	0.0	133.3	0.0	147.0
CYP3A4 [3)]	5.8	130.8	0.0	169.8
CYP4A11 [2)]	0.0	93.3	0.0	103.0
Control (PB)	0.0	88.5	0.0	101.5
Control (TB)	0.0	90.3	0.0	101.5
Control + b_5 (PB)	0.0	136.8	0.0	150.5
Control + b_5 (TB)	0.0	137.3	0.0	149.0
分子種	代謝活性値（nmol/min/mg protein）			
CES1	0.0	0.0	0.0	7.3
CES2	0.0	4.5	0.0	10.0
Control Bactosomes	0.0	0.0	0.0	7.4

–：検出されず、1)：対照ミクロソーム；Control (PB)、2)：対照ミクロソーム；Control (TB)、3)：対照ミクロソーム；Control + b_5 (PB)、4)：対照ミクロソーム；Control + b_5 (TB)、PB：100 mmol/L Phosphate buffer (pH 7.4)、TB：100 mmol/L Tris-HCl buffer (pH 7.5)

2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路

該当する試験は実施していない。

2.6.5.12 薬物動態試験：代謝：薬物代謝酵素の誘導／阻害 被験物質：マキサカルシトール・ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

2.6.5.12.1 BBPの酵素阻害（*in vitro*）

報告書番号: [redacted]

CTD 中の記載箇所：4.2.2.4-3

試験の種類		*In vitro*		
試験系		ヒト肝ミクロソーム		
試験方法		ヒト肝ミクロソームに BBP と CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 又は CYP3A4 の基質を添加し、37°C で所定時間インキュベートした後、肝薬物代謝酵素活性を測定し、IC_{50} を求めた。		
試験濃度（μmol/L）		0.01、0.1、1.0 及び 10		
		典型基質の代謝反応	IC_{50} (μmol/L)	
			プレインキュベーション 0分	プレインキュベーション 30分
CYP分子種	CYP1A2	フェナセチン*O*-脱エチル化	>10	>10
	CYP2A6	クマリン7-水酸化	>10	>10
	CYP2B6	ブプロピオン水酸化	>10	>10
	CYP2C8	アモジアキン*N*-脱エチル化	2.08	4.11
	CYP2C9	ジクロフェナク4'-水酸化	>10	>10
	CYP2C19	*S*-メフェニトイン4'-水酸化	>10	>10
	CYP2D6	ブフラロール1'-水酸化	>10	>10
	CYP2E1	クロルザキサゾン6-水酸化	>10	>10
	CYP3A4	テストステロン6β-水酸化	>10	>10
	CYP3A4	ニフェジピン酸化	>10	>10
BBPのCYP2C8に対する阻害様式は競合阻害を示し、Ki値は0.824 μmol/Lであった。				

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験は実施していない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。