リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.6.4 薬物動態試験の概要文

あすか製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.2.1 生体試料中 L-105 の定量法 9
2.6.4.2.2 放射性標識 L-105 10
2.6.4.2.3 薬物動態パラメーターの算出 11
2.6.4.3 吸収 11
2.6.4.3.1 マウス 11
2.6.4.3.2 ラット 13
2.6.4.3.3 イヌ 17
2.6.4.3.4 ウサギ 23
2.6.4.4 分布 26
2.6.4.4.1 [^{14}C]L-105 単回経口投与後の組織分布 26
2.6.4.4.2 血漿タンパク結合率 28
2.6.4.4.3 妊娠ラットにおける胎盤通過性 29
2.6.4.4.4 妊娠ウサギにおける胎盤通過性 30
2.6.4.5 代謝 32
2.6.4.5.1 *In vitro* における代謝物及び代謝酵素 32
2.6.4.5.2 *In vivo* における代謝 36
2.6.4.5.3 *In vitro* における酵素阻害及び酵素誘導 36
2.6.4.5.4 *In vivo* における代謝酵素誘導 37
2.6.4.6 排泄 38
2.6.4.6.1 ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与後の尿糞中排泄 38
2.6.4.6.2 胆汁中排泄 39
2.6.4.6.3 イヌに[^{14}C]L-105 を単回投与後の尿糞中排泄 40
2.6.4.6.4 乳汁中排泄 41
2.6.4.7 トランスポーターとの相互作用 42
2.6.4.7.1 Caco-2 細胞膜透過性 42
2.6.4.7.2 P-gp に対する阻害作用 43
2.6.4.7.3 排出トランスポーターに対する阻害作用 45
2.6.4.7.4 OATP に対する基質特性及び阻害作用 45
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 47
2.6.4.9 考察及び結論 47
2.6.4.10 参考文献 49

表

表 2.6.4-1. L-105 の薬物動態試験の一覧表 6

表 2.6.4-2. L-105 の LC-MS/MS による定量法 9
表 2.6.4-3. L-105 の生体試料中安定性 10
表 2.6.4-4. 雌雄マウスに L-105（250、1000 及び 2000 mg/kg/day）を 28 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメーター 12
表 2.6.4-5. L-105 を雄マウス（150、500 及び 1500 mg/kg/day）又は雌マウス（250、750 及び 2000 mg/kg/day）に 26 週間反復経口投与したときの血漿中濃度（投与後 1 時間） 13
表 2.6.4-6. 雄ラットに L-105 又はリファンピシン（100 mg/kg）を単回経口投与したときの血清中濃度 14
表 2.6.4-7. 雌雄ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は静脈内投与（2.4 mg/kg）したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター 15
表 2.6.4-8. 雌雄ラットに L-105（50、150 及び 300 mg/kg/day）を 26 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメーター 16
表 2.6.4-9. 雌雄ラットに L-105（50、150 及び 500 mg/kg/day）を 4 週間反復経口投与したときの血漿中濃度（投与後 1 時間） 17
表 2.6.4-10. 雌雄イヌに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は静脈内投与（2.4 mg/kg）したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター 18
表 2.6.4-11. 雌イヌに異なる結晶形の L-105（*1、*2、*3、*4 及び*5形）を単回経口投与（100 mg/kg）したときの薬物動態パラメーター 19
表 2.6.4-12. 雌イヌに*1形（100 mg/kg）又は*3形（25、100 及び 300 mg/kg）の L-105 を単回経口投与したときの薬物動態パラメーター 21
表 2.6.4-13. 雌雄イヌに L-105（100、300 及び 1000 mg/kg/day）を 39 週間経口投与したときの薬物動態パラメーター 21
表 2.6.4-14. 雌雄イヌに L-105（100、300 及び 1000 mg/kg/day）を 4 週間経口投与したときの薬物動態パラメーター 23
表 2.6.4-15. 妊娠ウサギに L-105（62.5、250 及び 1000 mg/kg/day）を 2 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメーター 24
表 2.6.4-16. 妊娠又は非妊娠ウサギに L-105（0、250 及び 1000 mg/kg/day）を 2 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメーター 25
表 2.6.4-17. 雄ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）後の組織中放射能濃度 27
表 2.6.4-18. 妊娠ラット（妊娠 18 日目）に[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）後の 母動物及び胎児組織中放射能濃度 30
表 2.6.4-19. 妊娠ウサギ又は非妊娠ウサギに L-105（250 及び 1000 mg/kg/day）を 2 週間反復経口投与したときの組織中濃度 31
表 2.6.4-20. ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝細胞と L-105（5 μmol/L）を インキュベーションした後の各反応試料中放射能の構成比 33
表 2.6.4-21. ヒト肝ミクロソームにおける L-105 の CYP 分子種に対する阻害作用 36
表 2.6.4-22. 雄ラットに[^{14}C]L-105（24 mg/kg）を単回経口投与後の尿、糞及び呼気中放射能排泄率 39

表 2.6.4-23. 雌雄ラットに[^{14}C]L-105（24 mg/kg）を単回経口投与後の胆汁、尿及び糞中放射能排泄率 40
表 2.6.4-24. 雌雄イヌに[^{14}C]L-105 を単回静脈内（2.4 mg/kg）又は経口投与後（24 mg/kg）の尿糞中放射能排泄率 41
表 2.6.4-25. 授乳期ラットに[^{14}C]L-105（24 mg/kg）を単回経口投与後の乳汁及び血漿中放射能濃度 42
表 2.6.4-26. L-105 の Caco-2 細胞における細胞膜透過性 42
表 2.6.4-27. L-105 の Caco-2 細胞における経細胞輸送に対する P-gp 阻害剤の影響 43
表 2.6.4-28. ジゴキシンの Caco-2 細胞における経細胞輸送に対する L-105 の影響 44
表 2.6.4-29. L-105 の排出トランスポーターに対する IC_{50} 値 45
表 2.6.4-30. OATP 発現 oocyte 及び細胞への L-105 の時間依存的及び濃度依存的な取込み 46
表 2.6.4-31. OATP 発現 oocyte 及び細胞への基質の取込みに対する L-105 の阻害作用 47

図

図 2.6.4-1. [^{14}C]L-105 の構造式 11
図 2.6.4-2. 雌雄ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は静脈内投与（2.4 mg/kg）したときの血漿中放射能濃度 15
図 2.6.4-3. 雌雄イヌに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は 静脈内投与（2.4 mg/kg）したときの血漿中放射能濃度 18
図 2.6.4-4. 雌イヌに異なる結晶形の L-105（*1、*2、*3、*4及び*5形）を 単回経口投与（100 mg/kg）したときの血漿中 L-105 濃度 19
図 2.6.4-5. 雌イヌに*1形（100 mg/kg）又は*3形（25、100 及び 300 mg/kg）の L-105 を単回経口投与したときの血漿中 L-105 濃度 20
図 2.6.4-6. 妊娠ウサギ又は非妊娠ウサギに L-105（250、1000 mg/kg/day）を 2 週間反復投与したときの初回（投与 1 日）投与後及び 最終回（投与 14 日）投与後の血漿中 L-105 濃度 25
図 2.6.4-7. L-105 のヒト肝ミクロソームにおける推定代謝経路 35
図 2.6.4-8. 雄ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）後の 尿糞中放射能排泄率 39
図 2.6.4-9. 雌雄イヌに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）後の 尿糞中放射能排泄率 41

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
ATP	アデノシン三リン酸	Adenosine triphosphate
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
BCRP	乳癌耐性タンパク質	Breast cancer resistance protein
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ	Bile salt export pump
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CYP	チトクローム P450	Cytochrome P450
eq.	当量	Equivalent
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	High performance liquid chromatography
IC_{50}	50%阻害濃度	Half maximal (50%) inhibitory concentration
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry
LSC	液体シンチレーション計測	Liquid scintillation counting
MRP2	多剤耐性関連タンパク質 2	Multidrug resistance-associated protein 2
MRP4	多剤耐性関連タンパク質 4	Multidrug resistance-associated protein 4
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NOAEL	無毒性量	Non-observed adverse effect level
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド	Organic anion transport polypeptide
P-gp	P-糖タンパク質	P-glycoprotein
PXR	プレグナン X 受容体	Pregnane X receptor
QC	品質管理	Quality control
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination half-life
Tg.rasH2	rasH2 トランスジェニック	rasH2 transgenic
TK	トキシコキネティクス	Toxicokinetics
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach C_{max}

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

L-105 の単回静脈内投与又は経口投与後及び反復経口投与後の薬物動態について、薬理試験及び毒性試験に用いた動物種［マウス（CByB6F1）、ラット（Wistar 系、Sprague-Dawley 系及び有色 Hooded Lister 系）、イヌ（Beagle）及びウサギ（New Zealand White）］を用いて検討した。反復投与後における L-105 の薬物動態は、トキシコキネティクス（TK）試験の結果から評価した。胎盤通過性については妊娠ラット及び妊娠ウサギを、乳汁中排泄については授乳期ラットを用いて検討し、胆汁中排泄は胆管カニュレーションを施したラットを用いて検討した。また、代謝及び薬物相互作用等の検討は目的に応じて動物又はヒト由来の *in vitro* 試験系を用いて実施した。これらの検討は ^{14}C で標識した放射性標識体及び非標識体の L-105 を用いて実施した。^{14}C 標識体は放射能により、非標識体は微生物学的測定法（*Staphlococcus aureus* 209 P FDA）又はバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法により定量した。

本申請に当たって実施した L-105 の薬物動態試験の一覧を表 2.6.4-1 に示した。

表 2.6.4-1. L-105 の薬物動態試験の一覧表

試験の種類	試験系（動物種、材料）	投与方法	被験物質	資料番号
吸収 単回投与後の吸収	ラット	経口	L-105	4.2.2.2-1
	ラット	経口、静脈内	[^{14}C]L-105	4.2.2.2-2
	イヌ	経口、静脈内	[^{14}C]L-105	4.2.2.2-3
	イヌ	経口	L-105	4.2.2.2-4、4.2.2.2-5
反復投与後の吸収 （TK）	マウス	経口	L-105	4.2.3.2-1、 4.2.3.4.2-1
	ラット	経口	L-105	4.2.3.2-5、 4.2.3.7.2-1
	イヌ	経口	L-105	4.2.3.2-10、 4.2.3.7.7-3
	ウサギ	経口	L-105	4.2.3.5.2-2
分布 組織分布	ラット	経口	[^{14}C]L-105	4.2.2.2-2
タンパク結合	ヒト血漿	*in vitro*、*ex vivo*	L-105	5.3.2.1-1
胎盤通過性	ラット、ウサギ	経口	[^{14}C]L-105、 L-105	4.2.2.3-1、4.2.2.2-6
代謝 *in vitro* 代謝	ヒト肝ミクロソーム 及びヒト肝細胞	*in vitro*	L-105	5.3.2.2-1
	ヒト、ラット、イヌ 及びウサギ肝細胞	*in vitro*	[^{14}C]L-105	4.2.2.4-1
	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[^{14}C]L-105	5.3.2.2-2
	ヒト CYP 発現系及び ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	L-105	5.3.2.2-3
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	L-105	5.3.2.2-4
CYP 誘導	ヒト肝細胞	*in vitro*	L-105	5.3.2.2-5
	ラット肝臓及び 小腸ミクロソーム	経口	L-105	4.2.2.4-2
	イヌ肝ミクロソーム	経口	L-105	4.2.3.7.7-3

表 2.6.4-1. L-105 の薬物動態試験の一覧表（続き）

試験の種類	試験系（動物種、材料）	投与方法	被験物質	資料番号
排泄 単回投与後の排泄／胆汁中排泄	ラット	経口	[^{14}C]L-105	4.2.2.2-2
	イヌ	経口、静脈内	[^{14}C]L-105	4.2.2.2-3
乳汁中排泄	ラット	経口	[^{14}C]L-105	4.2.2.5-1
薬物動態学的薬物相互作用 Caco-2 細胞における輸送特性／P-gp 阻害	ヒト大腸癌由来細胞株（Caco-2）	*in vitro*	L-105	5.3.2.2-6、5.3.2.2-7
排出トランスポーター阻害／MRP2 基質特性	ヒト発現系膜小胞	*in vitro*	L-105	5.3.2.2-8、5.3.2.2-9
OATP 阻害／基質特性	ヒト発現系細胞	*in vitro*	L-105	5.3.2.2-10

（1） 吸収

絶食下及び非絶食下のラットに L-105 又は代表的なリファマイシン誘導体であるリファンピシンを単回経口投与（100 mg/kg）した後の血清中濃度を微生物学的測定法により測定した。リファンピシンは速やかに吸収されて血清中に出現するのに対し、絶食下において L-105 は血清中にほとんど検出されなかった。非絶食下においては、血清中 L-105 濃度は若干上昇した。ラット及びイヌに ^{14}C 標識した L-105（[^{14}C]L-105、24 mg/kg）を経口投与後の血漿中放射能濃度は低く推移し、投与後 2～8 時間には検出限界（0.015～0.04 μg eq./mL）未満まで低下した。放射能が検出された時点数が少なかったため、血漿中放射能の消失半減期（$t_{1/2}$）は算出できなかった。静脈内投与後及び経口投与後の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）から算出した経口投与時における放射能吸収率はラットで 2%、イヌで 0.5%であり、経口投与した L-105 はほとんど吸収されなかった。

L-105 には本製剤の結晶形である*1形を含めて 5 つの結晶形（*1、*2、*3、*4及び*5）が存在することから、結晶形が消化管吸収性に及ぼす影響についてイヌを用いて検討した。異なる結晶形の L-105（100 mg/kg）をイヌに経口投与した後の血漿中濃度は、*3形で最も高く、次いで*4形、以下*5形 、*1形、*2形の順であった。*1、*2及び*5形の L-105 を経口投与した後の血漿中濃度は*3形及び*4形に比べて低く推移し、結晶形間で全身曝露に最大 480 倍の差が見られたことから、L-105 の消化管吸収性は結晶形により顕著に異なると考えられた。

TK 試験の結果から、反復投与後における L-105 の全身曝露はいずれの動物種においても低いことが明らかとなった。高投与量では明確な投与量依存性は示さず、L-105 の最高血漿中濃度（C_{max}）及び AUC は用量比以下で上昇し、投与回数に依存した明らかな蓄積は示さなかった。反復投与後の血漿中 L-105 濃度のばらつきは全般的に大きかったが、これは難吸収性である L-105 の吸収のばらつきに起因するものと考えられた。妊娠ウサギ及び非妊娠ウサギにおける L-105 反復経口投与後の血漿中濃度を比較したところ、両者の全身曝露に差は見られなかった。[redacted]の L-105（1000 mg/kg/day）をイヌに 4 週間反復投与した後の AUC は*1形に比べて雄で約 155 倍、雌で 63 倍高く、この顕著な全身曝露の上昇にもかかわらず毒性は検出されなかった。

（2） 分布

[^{14}C]L-105（24 mg/kg）をラットに経口投与した後の放射能はその大部分が標的器官である消化管内に存在していた。吸収された一部の放射能は全身に広く分布し、肝臓、大動脈及び甲状腺で1～3 μg eq./g 程度であった。脳及び眼球にはほとんど放射能は移行せず、骨及び大静脈中には放射能は検出されなかった。投与後 72 時間以後、消化管以外の組織で放射能は検出限界未満となった。同様の結果が[^{14}C]L-105 経口投与後の全身オートラジオグラフィーからも確認された。有色ラットを用いた検討において、放射能の特定の組織への残留は見られなかった。

L-105 のヒト血漿タンパク結合率は 62～68%であり、健康被験者と肝機能障害患者間で大きな差は見られなかった。

妊娠ラットに[^{14}C]L-105 を経口投与した後の胎児組織中には L-105 に由来する放射能はほとんど検出されなかった。妊娠ウサギに L-105 を反復経口投与した後の胎児組織中においても同様の結果であったことから、L-105 及び代謝物の胎盤通過性は低いと考えられた。

（3） 代謝

ラット、ウサギ、イヌ及びヒト凍結肝細胞を用いて L-105 の *in vitro* 代謝プロファイルを比較したところ、いずれの動物種においてもインキュベーション終了時点で未変化体が最も多く存在した。肝細胞で生成する代謝物には種差が見られ、ヒト肝細胞では主代謝物として L-105 の 25-*O*-脱アセチル体が検出された。その他のヒト肝細胞で見られた代謝物については、少なくとも 1 種以上の動物種にて存在することが確認された。ヒト肝ミクロソーム中で生成する代謝物として、L-105 の 25-*O*-脱アセチル体、27-*O*-脱メチル体及び複数の酸化体が推定された。チトクローム P450（CYP）発現系及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の結果から、L-105 は肝臓で主に CYP3A4 により代謝されると考えられた。各種ヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する L-105 の阻害作用を検討したところ、臨床ではいずれの CYP 分子種も阻害しないと推察された。ヒト初代培養肝細胞を用いた酵素誘導試験において、L-105 は CYP1A2 を誘導しなかったが、CYP2B6 及び CYP3A4 については 0.5 μmol/L 以上の処理濃度で濃度依存的な誘導作用を示した。しかしながら、ヒトで認められた最も高い血漿中濃度（100 ng/mL、0.127 μmol/L 相当）を考慮すると代謝酵素の阻害又は誘導作用に基づいた臨床的に意義のある薬物相互作用が生じる懸念は少ないと推察された。

（4） 排泄

[^{14}C]L-105 をラット及びイヌに経口投与した後の放射能はその大部分が糞中に排泄され、尿中に排泄された放射能は投与量の 1%未満であった。胆管カニュレーションを施したラットにおける[^{14}C]L-105 経口投与後の尿及び胆汁中放射能排泄率は 5%未満であり、L-105 の低い消化管吸収性を裏付ける結果であった。授乳期ラットに[^{14}C]L-105 を経口投与した後の乳汁中放射能は血漿に比べてやや高く推移したことから、L-105 及び代謝物は乳汁中に排泄されると考えられた。

（5） トランスポーターとの相互作用

Caco-2 細胞を用いた試験から、L-105 は P-糖タンパク質（P-gp）の基質であり、また L-105 の経細胞輸送に他の排出トランスポーターも関与していることが示唆された。L-105 は P-gp の弱い阻害剤であり、ジゴキシンの経細胞輸送に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は約 40 μmol/L であった。現在開発している結晶形である*1形の L-105 は低溶解性かつ難吸収性であることから、L-105 は全身及び消化管での P-gp 阻害により併用薬の薬物動態を変化させないと推察された。排出トランスポーター発現膜小胞を用いた検討結果から、L-105 は P-gp、MRP2、MRP4、BSEP 及び BCRP に対して阻害作用を示した（IC_{50}：2.0～108 μmol/L）。しかしながら、ヒトで認められた最も高い血漿中濃度を考慮すると、L-105 の各排出トランスポーターに対する阻害作用により臨床上問題となる薬物相互作用が生じる懸念は少ないと推察された。

In vitro 試験の結果から、L-105 は取込みトランスポーターである OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるものの、OATP2B1 の基質ではないと考えられた。また、L-105 は OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示した（3 μmol/L 存在下で OATP1A2 を 40%、OATP1B1 を 66%、OATP1B3 を 71%阻害）が、OATP2B1 に対しては阻害作用を示さなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 生体試料中 L-105 の定量法

（1） 定量法の概略

血清、血漿及び各組織中 L-105 濃度分析には微生物学的測定法（*Staph. aureus* 209 P FDA）又はバリデートされた LC-MS/MS 法を用いた。微生物学的測定法の定量限界については明らかではないが、実験内で報告されている最小濃度は 0.1 μg/mL であった。LC-MS/MS による定量法を表 2.6.4-2 に要約した。

表 2.6.4-2. L-105 の LC-MS/MS による定量法

動物種	生体試料	前処理	定量範囲	実施機関	添付資料番号
マウス	血漿	固相抽出	1～300 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1-1
ラット	血漿	固相抽出	2.5～250 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1-2
ウサギ	血漿	固相抽出	0.5～50 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1-3
					4.2.2.1-4
	脳	除タンパク	0.5～50 ng/g		4.2.2.1-5
	肝臓	除タンパク	0.5～50 ng/g		4.2.2.1-6
	胎盤	除タンパク	0.5～50 ng/g		4.2.2.1-7
イヌ	血漿	固相抽出	1～100 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1-8
			2.5～100 ng/mL	[redacted]	4.2.2.1-9

LC-MS/MS 法による生体試料中 L-105 濃度測定法について、内標準物質に 11-デスメチルリファキシミンを用いて、測定対象マトリックスごとにバリデーションを実施した。測定法の精度及び

真度はそれぞれの定量範囲内で 4 濃度水準（定量下限、低濃度、中濃度及び高濃度）以上の QC 試料を用いて評価され、いずれも合格基準（精度及び真度はそれぞれ定量下限で 20%以下及び ±20%以内、その他で 15%以下及び±15%以内）を満たし、信頼性の高い測定法であることが示された。

（2） 生体試料中安定性

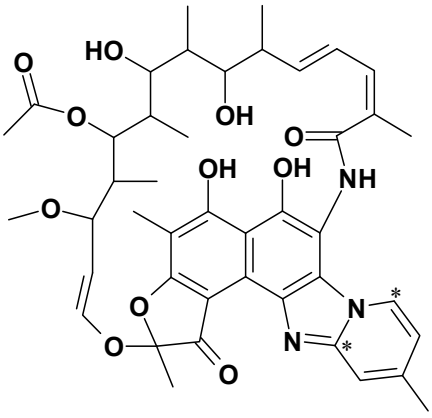
マウス、ラット、ウサギ及びイヌ生体試料中における L-105 の安定性を表 2.6.4-3 に示した。また、いずれの試料も凍結融解 3 回まで安定であることが確認されている。

表 2.6.4-3. L-105 の生体試料中安定性

動物種	生体試料	保存条件	保存期間	添付資料番号
マウス	血漿	室温	23 時間	4.2.2.1-1
		−20°C	2 箇月間	
		−70°C	3 箇月間	
ラット	血漿	室温	2 時間	4.2.2.1-2
		−20°C	3 箇月間	
ウサギ	血漿	室温	2 時間	4.2.2.1-3
		−20°C	4 週間	
		室温	2 時間	4.2.2.1-4
		−20°C	65 日間	
	脳	室温	24 時間	4.2.2.1-5
		−70°C	78 日間	
	肝臓	室温	24 時間	4.2.2.1-6
		−20°C	92 日間	
	胎盤	室温	4 時間	4.2.2.1-7
		−70°C	32 日間	
イヌ	血漿	室温	2 時間	4.2.2.1-8
		−20°C	3 箇月間	
		−20°C	28 日間	4.2.2.1-9

2.6.4.2.2 放射性標識 L-105

ラット及びイヌを用いた非臨床薬物動態試験並びに *in vitro* 代謝試験では[^{14}C]L-105 を使用した。[^{14}C]L-105 の標識位置を図 2.6.4-1 に示した。放射性標識体は適宜非標識体で希釈して用いた。



*^{14}C 標識位置

図 2.6.4-1. [^{14}C]L-105 の構造式

生体試料中放射能は適切な処理を行った後、液体シンチレーション計測（LSC）により測定した。放射能の検出限界値はバックグラウンドの 2 倍又は投与前試料中放射能濃度測定値を用いた。生体試料中放射能濃度は試験に用いた[^{14}C]L-105 の比放射能で放射能測定値を除し、L-105 当量として表した。*In vitro* 代謝反応試料中における L-105 及び代謝物の放射能は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）－フローシンチレーションアナライザーにより測定した。代謝物の構造推定には LC-MS/MS を用いた。

2.6.4.2.3　　薬物動態パラメーターの算出

薬物動態パラメーターは特に記載のない限り、ノンコンパートメント解析により求めた。C_{max} 及び最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は実測値より算出し、最終測定時点までの AUC（AUC_{0-t}）は台形法により求めた。無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$）については対数台形法により外挿して求めた。

2.6.4.3　　吸収

2.6.4.3.1　　マウス

マウスにおける L-105 単回投与後の薬物動態は検討していない。反復投与後の L-105 の薬物動態については毒性試験で実施した TK 試験の結果により評価した。

（1）　反復投与後における血漿中濃度（トキシコキネティクス）

評価資料 4.2.3.2-1、4.2.3.4.2-1（概要表 2.6.7.3）

雌雄 CByB6F1 マウスに L-105 を 250、1000 及び 2000 mg/kg/day の投与量で 28 日間反復経口投与後の血漿中濃度を測定した（4.2.3.2-1）。投与 27 日においては、雄マウスで C_{max} 及び AUC_{0-24} の投与量依存的な増加は見られなかった（表 2.6.4-4）。雌マウスでは L-105 の投与量増加に応じ

て AUC_{0-24} は増加するものの、用量比と比べて低かった（8 倍に対して、1.8 倍）。1000 及び 2000 mg/kg/day 投与群における AUC_{0-24} は雄マウスに比べて雌マウスで約 2.5 倍高かった。L-105 の T_{max} は各投与量を通じて、雄マウスで 0.5～2 hr、雌マウスで 0.5～8 hr であった。L-105 の $t_{1/2}$ は雄マウスの 1000 及び 2000 mg/kg/day 投与群でのみ精度よく算出可能であり、それぞれ 14.2 hr 及び 10.0 hr であった。

表 2.6.4-4. 雌雄マウスに L-105（250、1000 及び 2000 mg/kg/day）を 28 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメーター

投与量（mg/kg/day）	測定時期	薬物動態パラメーター							
		AUC_{0-24}（ng·hr/mL）		C_{max}（ng/mL）		T_{max}（hr）		$t_{1/2}$（hr）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
250	投与 27 日	95.9	117	10.2	15.0	2	0.5	22.3[a]	5.7[a]
1000		69.6	176	9.78	13.1	1	8	14.2	13.5[a]
2000		88.4	215	11.8	25.8	0.5	1	10.0	22.3[a]

薬物動態パラメーターは平均血漿中濃度（n = 3）を用いて算出した。

[a] 参考値

rasH2 トランスジェニック（Tg.rasH2）マウスを用いた 26 週間がん原性試験において、雌雄 CByB6F1 マウスを用いて L-105 の全身曝露を確認した（4.2.3.4.2-1）。L-105 を雄マウス（150、500 及び 1500 mg/kg/day）、並びに雌マウス（250、750 及び 2000 mg/kg/day）に反復経口投与した後の血漿中濃度を測定した。血液は、投与 13 週及び 26 週に、想定される T_{max} である投与 1 時間後に採取した。

血漿中 L-105 濃度の測定結果から、L-105 は全身曝露されていることが確認された（表 2.6.4-5）。血漿中濃度は投与量の増加に応じて上昇する傾向を示したが、用量比に比べて低かった。血漿中 L-105 濃度は投与 13 週と 26 週で差はなく、28 日間反復経口投与試験（表 2.6.4-4）とほぼ同様であった。

表 2.6.4-5. L-105 を雄マウス（150、500 及び 1500 mg/kg/day）又は雌マウス（250、750 及び 2000 mg/kg/day）に 26 週間反復経口投与したときの血漿中濃度（投与後 1 時間）

性別	投与量（mg/kg/day）	血漿中濃度（ng/mL）	
		投与 13 週	投与 26 週
雄	150	6.84 ± 1.95	5.03 ± 0.40
	500	6.52 ± 0.99	8.40 ± 1.84
	1500	11.5 ± 8.62	14.4 ± 5.98
雌	250	10.5 ± 1.82	9.17 ± 0.30
	750	15.3 ± 4.75	12.3 ± 2.72
	2000	17.7 ± 5.90	17.3 ± 7.42

n = 3、平均値 ± 標準偏差

2.6.4.3.2　　ラット

（1） 単回経口投与後の血清中 L-105 濃度

参考資料 4.2.2.2-1（概要表 2.6.5.3.1）

絶食及び非絶食下で雄性 Wistar 系ラットに L-105（100 mg/kg）を単回経口投与した後の血清中 L-105 濃度を微生物学的測定法により測定した（表 2.6.4-6）。また、対照として同じリファマイシン系抗生物質であるリファンピシン経口投与（100 mg/kg）後の血清中濃度を同様に測定した。

非絶食下のラットにおいて L-105 は投与後 4 時間の血清のみに低濃度（0.2 μg/mL）で検出され、投与後 6 時間以後は痕跡量以下まで低下した。絶食下においては、投与後 4 時間のみに L-105 は検出されたがごく低い濃度（0.1 μg/mL）であった。一方で、リファンピシンは食餌条件によらず投与後 0.5 時間から血清中に出現（4.8～14.4 μg/mL）した後、投与後 4～6 時間に C_{max}（44.0～49.6 μg/mL）に到達し、以後投与後 48 時間まで検出された。L-105 の C_{max} はリファンピシンの 20 分の 1 以下であり、リファンピシンと比べて消化管吸収性は顕著に低いと考えられた。

表 2.6.4-6. 雄ラットに L-105 又はリファンピシン（100 mg/kg）を単回経口投与したときの血清中濃度

投与後時間（hr）	血清中濃度（μg/mL）			
	非絶食		絶食	
	リファンピシン	L-105	リファンピシン	L-105
0.5	4.8	ND	14.4	ND
1	12.6	ND	15.2	ND
2	12.8	ND	20.6	ND
4	44.0	0.2	27.6	0.1
6	40.0	Trace	49.6	ND
19	6.7	ND	35.2	ND
48	0.7	ND	0.34	ND

n = 4、平均値、ND：検出されず、Trace：痕跡量

（2） 単回投与後の血漿中放射能濃度

評価資料 4.2.2.2-2（概要表 2.6.5.3.1）

雌雄 Sprague-Dawley（SD）系ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は静脈内投与（2.4 mg/kg）した後の血漿中放射能濃度を図 2.6.4-2 に、薬物動態パラメーターを表 2.6.4-7 に示した。[^{14}C]L-105 投与後の血漿中放射能の薬物動態パラメーターは平均血漿中放射能濃度を用いて算出した。経口投与後における血漿中放射能は投与後 1 時間以内の試料のみに検出され、2 時間以後は検出限界（0.04 μg eq./mL）未満まで低下した。T_{max} は雄ラットで投与後 15 分、雌ラットで投与後 30 分であった。雄及び雌ラットにおける C_{max} はそれぞれ 0.0792 及び 0.0891 μg eq./mL であった。放射能が検出された時点数が少なかったため、血漿中放射能の $t_{1/2}$ は算出できなかった。両性における投与後 4 時間までの AUC（AUC_{0-4}）は共に 0.2 μg eq.·hr/mL であった。

静脈内投与後 5 分における血漿中放射能濃度は雄及び雌ラットでそれぞれ 1.12 及び 0.958 μg eq./mL であった（表 2.6.4-7）。血漿中放射能は経時的に減少し、投与後 4 時間には 0.0325 及び 0.0447 μg eq./mL までそれぞれ低下し、投与後 6 時間以後の血漿中放射能は検出限界未満となった。消失相における測定時点数が少なかったため、血漿中放射能の $t_{1/2}$ は算出できなかった。雄及び雌ラットにおける AUC_{0-4} はそれぞれ 0.9 及び 0.8 μg eq.·hr/mL であった。静脈内投与後及び経口投与後の AUC から算出した経口投与時の放射能吸収率は雌雄ラットで共に 2%であった。

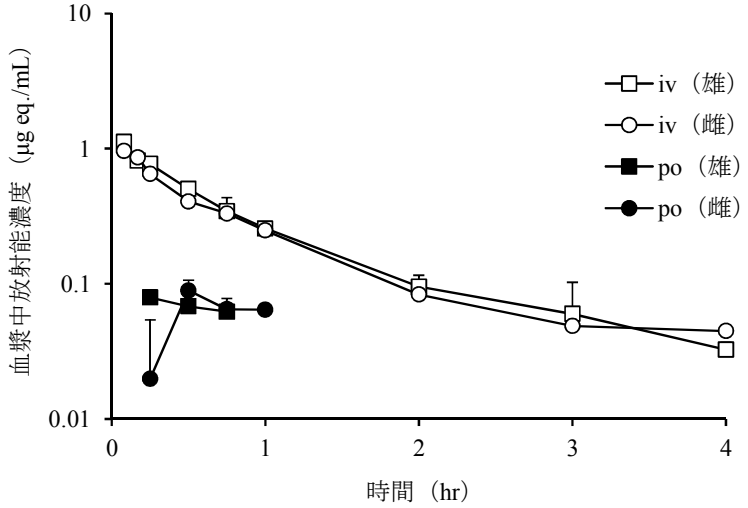


図 2.6.4-2. 雌雄ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は静脈内投与（2.4 mg/kg）したときの血漿中放射能濃度

平均値 + 標準偏差（n = 3）

表 2.6.4-7. 雌雄ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は静脈内投与（2.4 mg/kg）したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量（mg/kg）	性別	薬物動態パラメーター			
			C_{max}（μg eq./mL）	T_{max}（hr）	AUC_{0-4}（μg eq.·hr/mL）	吸収率（%）
静脈内投与	2.4	雄	1.12[a]	NA	0.9	NA
		雌	0.958[a]	NA	0.8	NA
経口投与	24	雄	0.0792	0.25	0.2	2
		雌	0.0891	0.5	0.2	2

1 時点 n = 3、NA：適用外

薬物動態パラメーターは平均血漿中放射能濃度より算出した。

[a] 投与後 5 分における血漿中濃度

（3） 反復経口投与後における血漿中濃度（トキシコキネティクス）

評価資料 4.2.3.2-5、4.2.3.7.2-1（概要表 2.6.7.3）

雌雄 SD 系ラットに L-105 を 26 週間反復経口投与（50、150 及び 300 mg/kg/day）した後の薬物動態パラメーターを表 2.6.4-8 に示した（4.2.3.2-5）。薬物動態パラメーターは平均血漿中 L-105 濃度を用いて算出した。初回投与後における全身曝露（AUC）は投与量の増加に伴い上昇したが、用量比に比べて低く 50～300 mg/kg/day の範囲においては L-105 の全身曝露は非線形性を示した。この結果は L-105 の吸収過程の飽和によるものと考えられた。反復投与後における血漿中 L-105 濃度は、多くの測定時点で定量下限（2.5 ng/mL）未満であったことから、AUC_{0-8} は算出できなか

った。ラットに反復投与した後における L-105 の C_{max} は初回投与後に比べて投与量依存的に低下する傾向を示し、蓄積しないと考えられた。反復投与後において血漿中 L-105 濃度が減少する理由については、吸収の低下やクリアランスの上昇などが考えられるが、原因は明らかではない。

表 2.6.4-8. 雌雄ラットに L-105（50、150 及び 300 mg/kg/day）を 26 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメーター

投与量（mg/kg/day）	測定時期	薬物動態パラメーター					
		C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-8}（ng·hr/mL）		蓄積比 [a]	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
50	投与 1 日	14.86	13.56	59.2	42.1	NA	NA
150		23.10	18.56	100.1	84.6	NA	NA
300		30.31	19.76	137.9	115.5	NA	NA
50	投与 26 週	6.11	10.05	NC	NC	0.41	0.74
150		9.54	5.59	NC	NC	0.41	0.30
300		5.75	6.97	NC	NC	0.19	0.35

1 時点 n = 3、平均値、NA：適用外、NC：算出されず

薬物動態パラメーターは平均血漿中 L-105 濃度より算出した。

[a] 投与 1 日の C_{max} に対する投与 26 週の比

また、免疫毒性試験（4.2.3.7.2-1）の一部として、雌雄 SD 系ラットに L-105 を 4 週間反復経口投与（50、150 及び 500 mg/kg/day）した後の血漿中濃度を表 2.6.4-9 に示した。血液は投与 28 日目の投与 1 時間後に採取した。血漿中 L-105 濃度は群内及び群間でばらつきが大きく、全身曝露に明確な投与量依存性は見られなかった。この結果は 26 週間反復投与時における血漿中濃度（表 2.6.4-8）と同様であった。

表 2.6.4-9. 雌雄ラットに L-105（50、150 及び 500 mg/kg/day）を 4 週間反復経口投与したときの血漿中濃度（投与後 1 時間）

性別	投与量（mg/kg/day）	測定時期	血漿中濃度（ng/mL）	
			平均値 ± 標準偏差	範囲
雄	50	投与 28 日	27.4 ± 56.8	<2.5～181
	150		5.3 ± 4.0	<2.5～12.3
	500		14.2 ± 14.3	3.53～49.7
雌	50	投与 28 日	1.0 ± 2.3	<2.5～6.92
	150		5.2 ± 4.6	<2.5～16.4
	500		9.3 ± 9.9	<2.5～33.9

n = 9～10、定量下限：2.5 ng/mL

定量下限未満の測定値は 0 とみなして平均値を算出した。

2.6.4.3.3　　イヌ

（1）　単回投与後の血漿中放射能濃度

評価資料 4.2.2.2-3（概要表 2.6.5.3.2）

雌雄イヌに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は静脈内投与（2.4 mg/kg）した後の血漿中放射能濃度を図 2.6.4-3 に、血漿中放射能の薬物動態パラメーターを表 2.6.4-10 に示した。経口投与後における血漿中放射能は投与後 0.5～6 時間の試料で検出され、投与後 8 時間以後は検出限界（0.015 μg eq./mL）未満まで低下した。血漿中放射能の T_{max} は投与後 1～2 hr であり、雄及び雌イヌにおける C_{max} はそれぞれ 0.0389 及び 0.0466 μg eq./mL であった。消失相における測定時点数が少なかったため、血漿中放射能の $t_{1/2}$ は算出できなかった。

静脈内投与後 5 分における血漿中放射能濃度は雄及び雌イヌでそれぞれ 1.29 及び 1.44 μg eq./mL であった（表 2.6.4-10）。血漿中放射能は経時的に減少して、投与後 24 時間までに 0.02 μg eq./mL 未満まで低下した。投与後 96 時間以後、血漿中放射能は検出限界（0.009 μg eq./mL）未満となった。

静脈内投与後及び経口投与後の AUC から算出した経口投与時の放射能吸収率は雌雄イヌで共に 0.5%であった。

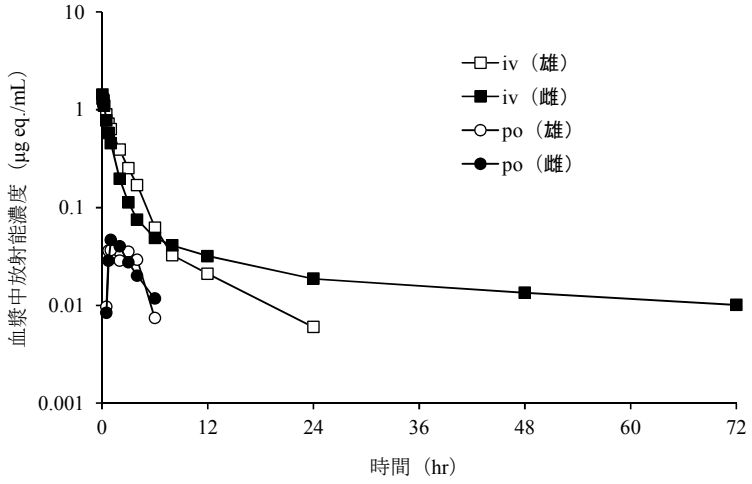


図 2.6.4-3. 雌雄イヌに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は静脈内投与（2.4 mg/kg）したときの血漿中放射能濃度

平均値（n = 2）

表 2.6.4-10. 雌雄イヌに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は静脈内投与（2.4 mg/kg）したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量（mg/kg）	性別	薬物動態パラメーター			
			C_{max}（μg eq./mL）	T_{max}（hr）	AUC_{0-t}[a]（μg eq.·hr/mL）	吸収率（%）
静脈内投与	2.4	雄	1.29[b]	NA	2.4	NA
		雌	1.44[b]	NA	2.6	NA
経口投与	24	雄	0.0389	2	0.1	0.5
		雌	0.0466	1	0.1	0.5

各投与経路 n = 2、平均値、NA：適用外

[a] 検出限界未満の測定値は 0 とみなして算出した。

[b] 投与後 5 分における血漿中濃度

（2） 単回投与後の血漿中濃度（結晶形間の比較）

参考資料 4.2.2.2-4（概要表 2.6.5.3.3）

L-105 の結晶形が消化管吸収性に与える影響を検討するために、雌性イヌに異なる 5 つの結晶形（*1、*2、*3、*4及び*5形）の L-105 をゼラチンカプセルに充填して単回経口投与（100 mg/kg）した後の血漿中濃度を測定した。*3形投与後における L-105 の血漿中濃度は他の結晶形に比べて最も高く、C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 1085.13 ng/mL 及び 4795 ng·hr/mL であった（図 2.6.4-4 及び表 2.6.4-11）。*3形の L-105 の AUC_{0-24} は他の結晶形の 6～480 倍と最も高く、次いで、*4形、以下*5形、*1形、*2形の順であった。*2形及び*1形投与後の血漿中濃度推移はほぼ同様であり、それぞれ C_{max} は 1.10 及び 2.58 ng/mL、AUC_{0-24} は 10 及び 17 ng·hr/mL であった。T_{max} については 1.8～4 hr の範

囲にあり、結晶形間で大きな差は見られなかった。*3形の L-105 は最も消化管吸収性が高く、次いで*4形が吸収されやすかったが、*1形、*2形及び*5形は難吸収性の結晶形であると考えられた。

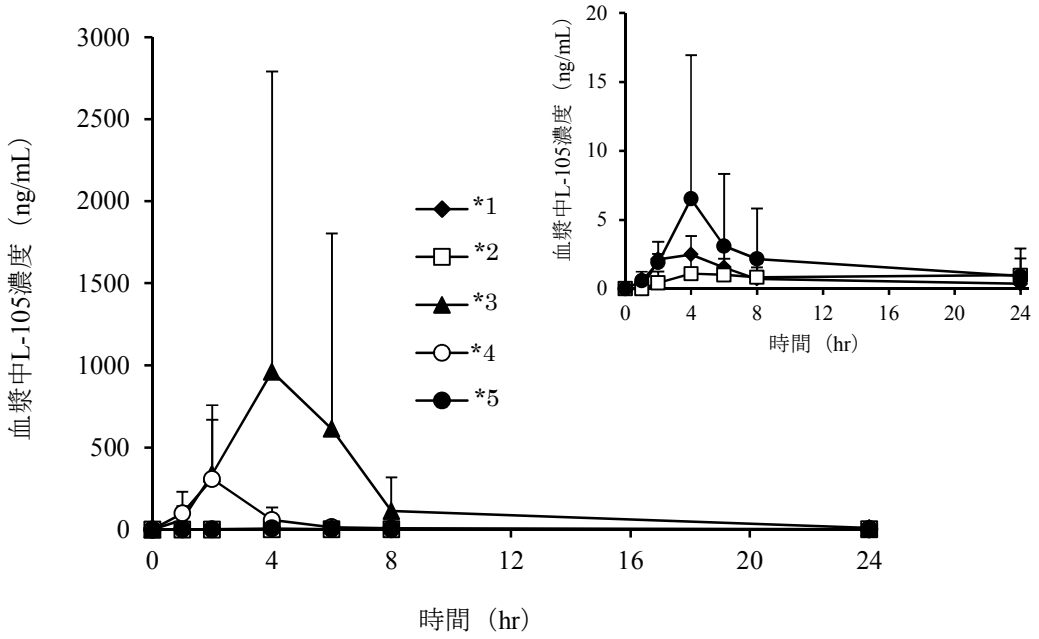


図 2.6.4-4. 雌イヌに異なる結晶形の L-105（*1、*2、*3、*4及び*5形）を単回経口投与（100 mg/kg）したときの血漿中 L-105 濃度

平均値 + 標準偏差（n = 4）

挿入図は血漿中 L-105 濃度（*1、*2及び*5形）の拡大図を示している

表 2.6.4-11. 雌イヌに異なる結晶形の L-105（*1、*2、*3、*4及び*5形）を単回経口投与（100 mg/kg）したときの薬物動態パラメーター

結晶形	投与量（mg/kg）	薬物動態パラメーター			
		C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	AUC_{0-24}（ng·hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）
*1	100	2.58 ± 1.38	3.5 ± 1.0	17 ± 13	17 ± 13
*2		1.10 ± 1.28	4.0[a]	10 ± 15	12 ± 15
*3		1085.13 ± 1757.39	2.3 ± 1.3	4795 ± 8241	4894 ± 8214
*4		308.31 ± 448.24	1.8 ± 0.5	801 ± 1034	830 ± 1030
*5		6.87 ± 10.14	3.5 ± 1.0	42 ± 70	77 ± 85

n = 4、平均値 ± 標準偏差

[a]n = 2

（3） 単回投与後の血漿中濃度（投与量依存性）

参考資料 4.2.2.2-5（概要表 2.6.5.3.4）

経口投与時における L-105 の投与量依存性を検討するため、*3形の L-105（25、100 及び 300 mg/kg）並びに*1形の L-105（100 mg/kg）を雌性イヌに単回経口投与した後の血漿中濃度を測定した。各用量の L-105 経口投与後の血漿中濃度を図 2.6.4-5 に、得られた薬物動態パラメーターを表 2.6.4-12 に示した。*3形投与後の L-105 の全身曝露（AUC）は用量比を上回って上昇し、100 mg/kg 投与群の $AUC_{0\text{-}24}$ は 25 mg/kg 投与群に比べて 8.9 倍高く（用量比：4）、また 300 mg/kg 投与群では 100 mg/kg 投与群に比べて 9.3 倍高かった（用量比：3）。T_{max} については *1形投与群で 2.5 hr、*3形投与群では 1.5～4 hr であり、結晶形による差は見られなかった。*3形は*1形の L-105 に比べて高い消化管吸収性を示し、その $AUC_{0\text{-}\infty}$ は同一投与量の*1形の約 80 倍であった。

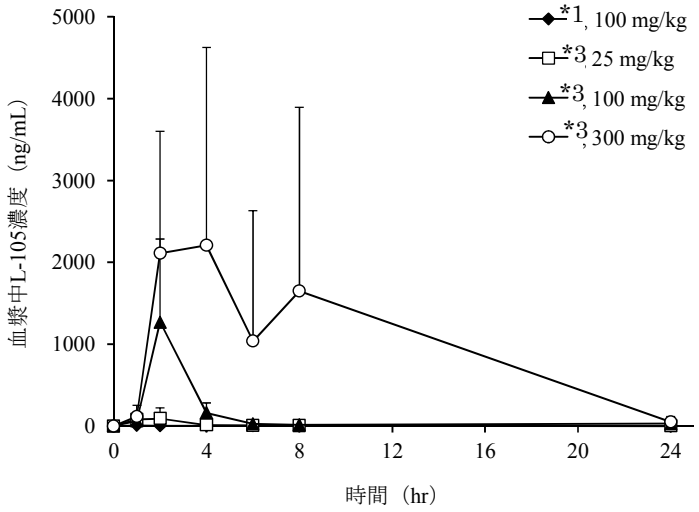


図 2.6.4-5. 雌イヌに*1形（100 mg/kg）又は*3形（25、100 及び 300 mg/kg）の L-105 を単回経口投与したときの血漿中 L-105 濃度

平均値 + 標準偏差（n = 4）

表 2.6.4-12. 雌イヌに*1形（100 mg/kg）又は*3形（25、100 及び 300 mg/kg）の L-105 を単回経口投与したときの薬物動態パラメーター

結晶形	投与量（mg/kg）	薬物動態パラメーター			
		C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	AUC_{0-24}（ng·hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）
*1	100	7.24 ± 8.08	2.5 ± 1.7	37 ± 33	37 ± 33
*3	25	114.01 ± 113.01	1.5 ± 0.6	304 ± 330	548 ± 494
	100	1268.80 ± 1017.81	2.0 ± 0.0	2693 ± 1547	2937 ± 1595
	300	3145.68 ± 1397.70	4.0 ± 2.8	25030 ± 26814	25513 ± 26835

n = 4、平均値 ± 標準偏差

（4） 反復経口投与後における血漿中濃度（トキシコキネティクス）

評価資料 4.2.3.2-10、4.2.3.7.7-3（概要表 2.6.7.3）

雌雄イヌに L-105（100、300 及び 1000 mg/kg/day）を 39 週間反復経口投与した後の薬物動態パラメーターを表 2.6.4-13 に示した（4.2.3.2-10）。L-105 の薬物動態パラメーターの個体差は非常に大きかったが、雌雄共に 100 及び 300 mg/kg/day 投与群における C_{max} 及び AUC_{0-8} は投与量の増加に伴い上昇した。初回投与後における 1000 mg/kg/day 投与群の C_{max} 及び AUC_{0-8} は、300 mg/kg/day 投与群に比べて低い傾向を示したが、これらの結果は L-105 の吸収のばらつきによるものと推察された。反復投与後における L-105 の全身曝露は初回投与後に比べて若干高いものの、投与回数に依存した明らかな蓄積は示していないことから、長期間体内に残留することはないと考えられた。

表 2.6.4-13. 雌雄イヌに L-105（100、300 及び 1000 mg/kg/day）を 39 週間経口投与したときの薬物動態パラメーター

投与量（mg/kg/day）	測定時期	薬物動態パラメーター					
		C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-8}（ng·hr/mL）		蓄積比 [a]	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
100	投与 1 日	2.84 ± 0.89	15.74 ± 10.97	6.8 ± 2.7	76.7 ± 48.2	NA	NA
300		19.34 ± 7.48	20.86 ± 18.00	93.8 ± 32.8	110.4 ± 92.7	NA	NA
1000		14.51 ± 4.84	11.16 ± 3.71	70.8 ± 23.7	61.3 ± 23.3	NA	NA
100	投与 39 週	25.41 ± 23.65	8.53 ± 4.45	80.0 ± 58.8	42.7 ± 23.0	6.6	0.5
300		33.69 ± 47.18	9.94 ± 5.05	102.5 ± 126.1	48.4 ± 29.3	0.7	0.5
1000		19.39 ± 9.25	24.36 ± 8.53	102.7 ± 39.9	108.7 ± 35.3	1.4	1.8

n = 4、平均値 ± 標準偏差、NA：適用外、定量下限：1 ng/mL

[a] 投与 1 日に対する投与 39 週の AUC 比（幾何平均）

また、[redacted]の L-105（300 及び 1000 mg/kg/day）及び*1形の L-105（1000 mg/kg /day）を雌雄イヌに 4 週間反復経口投与した後の薬物動態パラメーターを表 2.6.4-14 に示した（4.2.3.7.7-3）。雌雄共に、*1形に比べて[redacted]の L-105 投与後の血漿中濃度が顕著に高かったことから、[redacted]の L-105 の消化管吸収性は高いと考えられた。[redacted]及び*1形共に投与期間によらず C_{max} 及び AUC_{0-t} の個体差が大きく、全身曝露の性差や血漿中濃度の投与量依存性については明確にならなかった。

雄イヌにおける[redacted]の L-105 投与後の AUC_{0-t} は、投与期間によらず 300～1000 mg/kg/day 群間で同等又は投与量増加に伴い上昇する傾向を示した。雌イヌでは投与 1 日及び投与 14 日における AUC_{0-t} は投与量増加に伴い上昇する傾向を示したものの、投与 28 日の AUC_{0-t} は 1000 mg/kg/day 投与群で 300 mg/kg/day 投与群に比べて若干低かった。

血漿中 L-105 の $t_{1/2}$ は初回投与後の血漿中濃度を用いて評価した。なお、評価対象の例数は並行して実施した 2 週間反復投与群も含めて 1 群 6 匹とした。[redacted]の L-105 では半数以上の個体で、また、*1形の L-105 では全ての個体で消失速度定数が精度よく求まらず、$t_{1/2}$ は算出できなかった。300 mg/kg/day 投与群で算出された血漿中 L-105 の $t_{1/2}$ は、雄で 3.9 hr（n = 1）、雌で 4.7 ± 4.3 hr（n = 3）であった。1000 mg/kg/day 投与群で算出された L-105 の $t_{1/2}$ は、雄で 2.98 ± 0.58 hr（n = 3）、雌で 3.1 hr（n = 1）であった。

本試験で得られた[redacted]の L-105 のイヌにおける無毒性量（NOAEL）は 1000 mg/kg/day であり、投与 28 日における平均 AUC は*1形と比べて雄で約 155 倍、雌で 63 倍高かった。

表 2.6.4-14. 雌雄イヌに L-105（100、300 及び 1000 mg/kg/day）を 4 週間経口投与したときの薬物動態パラメーター

性別	測定時期	結晶形	投与量（mg/kg/day）	薬物動態パラメーター	
				C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）
雄	投与 1 日	[redacted]	300	1304.2 ± 516.3	12746.0 ± 5150.3
		[redacted]	1000	2568.0 ± 2213.2	19622.3 ± 23483.9
		*1	1000	12.5 ± 5.7	120.4 ± 6.7
	投与 14 日	[redacted]	300	1436.7 ± 271.0	11321.0 ± 7310.0
		[redacted]	1000	2158.7 ± 2569.6	11307.6 ± 15557.3
		*1	1000	18.2 ± 16.1	134.8 ± 82.9
	投与 28 日	[redacted]	300	1923.2 ± 944.3	8750.6 ± 4709.2
		[redacted]	1000	2922.0 ± 1941.9	12423.4 ± 11662.0
		*1	1000	6.9 ± 0.8	80.1 ± 89.2
雌	投与 1 日	[redacted]	300	708.5 ± 552.0	3152.3 ± 3139.7
		[redacted]	1000	2490.3 ± 1142.2	13762.9 ± 6413.4
		*1	1000	10.4 ± 3.84	128.1 ± 48.4
	投与 14 日	[redacted]	300	1309.7 ± 1595.8	4566.4 ± 5092.2
		[redacted]	1000	1902.8 ± 1852.8	9653.7 ± 5953.7
		*1	1000	17.0 ± 9.2	137.9 ± 63.6
	投与 28 日	[redacted]	300	1445.1 ± 902.2	9292.9 ± 6951.2
		[redacted]	1000	2226.2 ± 2487.9	7155.1 ± 7135.6
		*1	1000	10.6 ± 7.9	113.8 ± 62.3

n = 3、平均値 ± 標準偏差、定量下限：2.328 ng/mL

2.6.4.3.4　　ウサギ

（1）　妊娠ウサギにおける反復投与後の血漿中濃度（トキシコキネティクス）

評価資料 4.2.3.5.2-2（概要表 2.6.7.3）

生殖発生毒性試験の一部として、妊娠ウサギ（New Zealand White）に L-105（62.5、250 及び 1000 mg/kg/day）を妊娠 6 日から 19 日の間、反復経口投与した後の血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメーターを表 2.6.4-15 に示した。62.5 mg/kg/day 投与群においては、ほとんどの血漿試料で L-105 濃度は定量下限未満であった。試験期間を通じて、1000 mg/kg/day 投与群における L-105 の全身曝露（C_{max} 及び AUC_{0-8}）は 250 mg/kg/day 投与群の C_{max} 及び AUC_{0-8} から線形性を仮定した際の予測値と比べてそれぞれ、約 45%及び 53%低く、吸収過程の非線形性が示唆された。反復投与後における C_{max} 及び AUC_{0-8} はいずれも初回投与後に比べて高く、若干の蓄積を示唆している。妊娠ウサギにおける L-105 の全身曝露は低いことから、L-105 の胎児への曝露は非常に小さいと推察された。

表 2.6.4-15. 妊娠ウサギに L-105（62.5、250 及び 1000 mg/kg/day）を 2 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメーター

投与量（mg/kg/day）	測定時期	薬物動態パラメーター		
		C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-8}（ng·hr/mL）	蓄積比 [a]
62.5	妊娠 6 日（投与 1 日）	NC	NC	NA
250		1.046 ± 0.813	6.63 ± 2.19	NA
1000		2.200 ± 1.372	10.95 ± 7.98	NA
62.5	妊娠 19 日（投与 14 日）	1.385 ± 0.656	NC	NC
250		1.705 ± 0.573	8.25 ± 3.24	1.4
1000		4.006 ± 2.369	16.97 ± 4.80	1.8

n = 4、平均値 ± 標準偏差、NA：適用外、NC：算出されず

[a] 投与 1 日に対する投与 14 日の AUC 比（幾何平均）

（2） 妊娠ウサギ及び非妊娠ウサギでの反復投与後における血漿中濃度の比較

評価資料 4.2.2.2-6（概要表 2.6.5.7.2）

妊娠ウサギ（New Zealand White）に L-105 を 0（媒体）、250 及び 1000 mg/kg/day の投与量で妊娠 6 日から 19 日の間、反復経口投与した後の血漿中濃度を、非妊娠ウサギでは同投与量で 2 週間反復経口投与した後の血漿中濃度を図 2.6.4-6 に示した。初回及び反復経口投与後における血漿中 L-105 の $t_{1/2}$ はいずれの個体においても消失速度定数が精度よく求められなかったことから、算出できなかった。妊娠及び非妊娠ウサギにおける L-105 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は初回投与後及び反復投与後のいずれも 250～1000 mg/kg/day の範囲で投与量に応じて増加した（表 2.6.4-16）が、用量比に比べて有意に低かった（p = 0.036）。試験期間を通じて、1000 mg/kg/day 投与群における C_{max} 及び AUC_{0-24} は 250 mg/kg 投与群の C_{max} 及び AUC_{0-8} から線形性を仮定した際の予測値と比べて約 58%及び約 39%低かった。妊娠ウサギにおける L-105 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は非妊娠ウサギと同様であり、両群での全身曝露に統計的な有意差は見られなかった（p = 0.519）。反復投与後における L-105 の全身曝露は初回投与後とほぼ同じ又は若干低く推移したが、投与期間による L-105 の全身曝露に有意差は見られなかった(p = 0.082)。

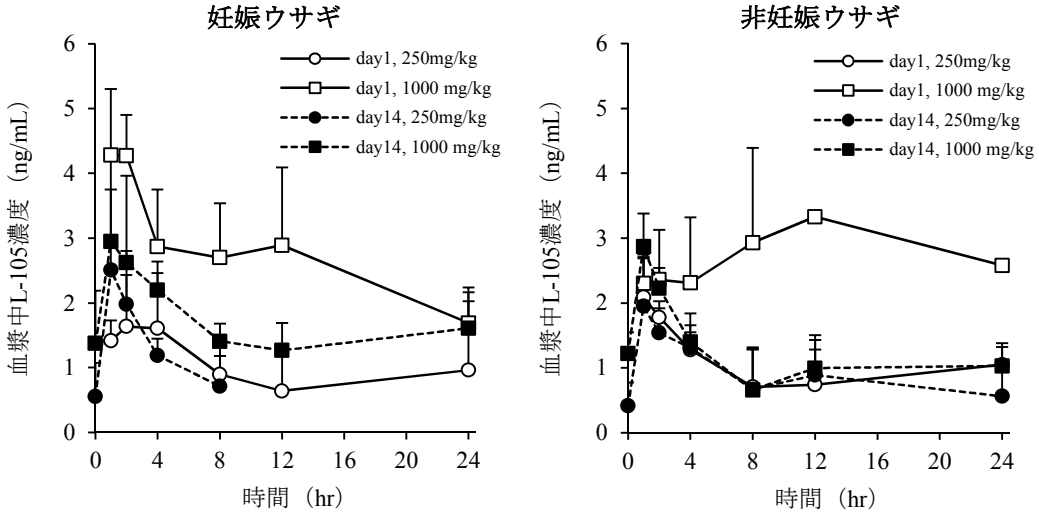


図 2.6.4-6. 妊娠ウサギ又は非妊娠ウサギに L-105（250、1000 mg/kg/day）を 2 週間反復投与したときの初回（投与 1 日）投与後及び最終回（投与 14 日）投与後の血漿中 L-105 濃度

平均値 + 標準偏差（n = 2～3）

表 2.6.4-16. 妊娠又は非妊娠ウサギに L-105（0、250 及び 1000 mg/kg/day）を 2 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメーター

投与量（mg/kg/day）	測定時期	薬物動態パラメーター			
		妊娠		非妊娠	
		C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng·hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng·hr/mL）
250	妊娠 6 日／投与 1 日	1.88 ± 0.83	23.2 ± 15.9	2.15 ± 0.56	23.6 ± 10.1
1000		4.48 ± 0.92	63.3 ± 17.2	3.36 ± 1.30	70.4[a]
250	妊娠 19 日／投与 14 日	2.51 ± 1.24	14.7 ± 7.8	1.95 ± 0.80	21.6 ± 10.8
1000		3.30 ± 0.82	39.6 ± 5.8	2.87 ± 0.51	27.8 ± 7.2

n = 3、平均値 ± 標準偏差

[a]1 例で投与後 8 時間以後の試料が得られなかったため、2 例の平均値を示した。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　[^{14}C]L-105 単回経口投与後の組織分布

評価資料 4.2.2.2-2（概要表 2.6.5.5.1、2.6.5.5.2、2.6.5.5.3）

雄性 SD 系ラットに[^{14}C]L-105（24 mg/kg）を単回経口投与した後の放射能の組織分布を、組織摘出法及び全身オートラジオグラフィーにより評価した。

組織摘出法においては、[^{14}C]L-105 経口投与後 0.5～120 時間で放射能の大部分は消化管内に存在しており、吸収された少量の放射能は全身に広く分布していた（表 2.6.4-17）。多くの組織で投与後 2 時間以内に最高濃度に到達し、以後、組織中放射能濃度は経時的に減少した。組織中放射能濃度は標的臓器である消化管で最も高く、投与後 7 時間において大腸及び盲腸でそれぞれ 81.6 及び 279 μg eq./g であった。消化管以外では、1 μg eq./g 以上の濃度を示したのは肝臓（1.08～3.22 μg eq./g、投与後 0.5～7 時間）、大動脈（1.12 μg eq./g、投与後 0.5 時間）及び甲状腺（1.47 μg eq./g、投与後 0.5 時間）のみであった。脳及び眼球にはほとんど放射能は分布せず、骨及び大静脈中には放射能は検出されなかった。投与後 24 時間において、消化管、肝臓、副腎及び褐色脂肪を除く組織で放射能は検出限界（バックグラウンド値の 2 倍）未満となり、投与後 72 時間以後では消化管を除いた全ての組織で検出限界未満となった。消化管以外で投与量の 0.01%以上の放射能が検出された組織は、腎臓（投与後 1 時間で 0.0159%）及び肝臓（投与後 0.5 時間で 0.609%）のみであり、それぞれ投与後 24 時間及び投与後 72 時間には検出限界未満となった。以上の結果から、ラットに経口投与された L-105 は消化管で最も高い濃度を示し、ほとんど吸収されないことが示唆された。

表 2.6.4-17. 雄ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）後の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度（μg eq./g）									
	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	7 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr	168 hr
血液	0.0921	0.0685	0.0470	0.0276	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血漿	0.115	0.109	0.0616	0.0362	0.0361	ND	ND	ND	ND	ND
血球	0.0496	0.0510	0.0255	0.0210	0.0231	ND	ND	ND	ND	ND
副腎	0.282	0.433	0.373	0.295	0.334	0.128	ND	ND	ND	ND
大動脈	1.12	0.155	0.109	0.112	0.123	ND	ND	ND	ND	ND
骨	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	0.0698	0.0949	0.104	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	0.0171	ND	ND	0.0348	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	ND	0.0255	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	0.133	0.277	0.266	0.270	0.302	0.0270	ND	ND	ND	ND
皮下脂肪	0.0464	0.0618	0.0693	0.0635	0.0603	ND	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	0.0908	0.101	0.0802	0.0607	0.0488	ND	ND	ND	ND	ND
心臓	0.152	0.220	0.145	0.0925	0.0725	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.396	0.505	0.264	0.184	0.174	ND	ND	ND	ND	ND
涙腺	0.168	0.276	0.278	0.321	0.293	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓	3.22	3.14	1.67	1.08	1.61	0.0956	0.0318	ND	ND	ND
肺	0.159	0.171	0.107	0.0706	0.0717	ND	ND	ND	ND	ND
リンパ節	0.140	0.191	0.198	0.177	0.144	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.0493	0.0541	0.0491	0.0296	0.0282	ND	ND	ND	ND	ND
膵臓	0.0977	0.158	0.0846	0.108	0.0526	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	0.482	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	0.0319	0.0585	0.0385	0.174	0.0248	ND	ND	ND	ND	ND
唾液腺	0.0192	0.262	0.195	0.134	0.101	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	0.0866	0.0878	0.0796	0.0550	0.0509	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	0.181	0.268	0.121	0.0912	0.0768	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	ND	0.0250	0.0220	0.0231	0.0349	ND	ND	ND	ND	ND
胸腺	0.0574	0.0825	0.0802	0.0659	0.0806	ND	ND	ND	ND	ND
甲状腺	1.47	0.189	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
膀胱	0.263	0.344	1.53	0.634	0.158	ND	ND	ND	ND	ND
大静脈	ND	ND	ND	NS	ND	ND	ND	ND	ND	ND

表 2.6.4-17. 雄ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）後の組織中放射能濃度（続き）

組織	放射能濃度（μg eq./g）									
	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	7 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr	168 hr
胃	180	102	65.2	145	52.6	17.6	0.0975	ND	ND	ND
小腸	55.8	148	206	133	50.1	6.96	0.258	ND	0.0333	ND
盲腸	3.89	24.5	17.0	113	279	21.1	1.52	0.0404	0.0346	ND
大腸	9.23	19.6	12.0	19.6	81.6	12.7	1.13	0.0300	ND	ND

各時点 n = 1、ND：検出限界（バックグラウンド値の 2 倍）未満、NS：試料なし

放射能濃度は[^{14}C]L-105 当量で表した。

全身オートラジオグラフィー試験では、[^{14}C]L-105 経口投与後 0.25、3.25、24 及び 168 時間にラットを安楽死させ、試料を作製した。投与後 0.25 又は 3.25 時間において、放射能は消化管内に多く存在し、肝臓、膀胱内容物、腎臓、肺、唾液腺、甲状腺及び被毛に検出された。投与後 24 時間までに消化管及び肝臓を除く組織から放射能は消失し、投与後 168 時間においては体内から放射能は検出されなかった。以上の結果から、経口投与後の L-105 はほとんどが消化管内に分布し、吸収された少量の放射能は全身に広く分布すると考えられ、組織中放射能濃度の測定結果を裏付けるものであった。

次に、有色の雄性 Hooded Lister 系ラットに[^{14}C]L-105（24 mg/kg）を単回経口投与した後の血液、眼球、腎臓、肝臓、皮膚（有色部及び非有色部）の放射能の組織分布を組織摘出法により評価した。投与後 2 時間において、放射能は評価した全ての組織で検出され、血漿中放射能濃度は 0.0942 μg eq./g であった。眼球における放射能濃度は 0.118 μg eq./g と血漿とほぼ同程度であった。皮膚中放射能濃度は有色部及び非有色部でそれぞれ 0.0650 及び 0.0333 μg eq./g とメラニン含有組織で高くなる傾向を示したが、いずれも血漿と比べて低かった。肝臓及び腎臓における放射能濃度はそれぞれ 2.01 及び 0.213 μg eq./g であり、SD 系ラットでの値とほぼ同様であった。投与後 48 時間では、いずれの組織においても放射能は検出されなかった。以上の結果から、有色ラットに L-105 を経口投与後の放射能分布は白色ラットと大きな差はなく、特定の臓器又は組織への残留はないことが示唆された。

2.6.4.4.2　　血漿タンパク結合率

参考資料 5.3.2.1-1：PK0902

肝機能障害患者及び健康被験者における L-105 の血漿タンパク結合率を限外ろ過法により *ex vivo* にて測定した。ヒト血漿試料（n = 12/群）は肝機能障害患者における反復投与試験（5.3.3.2-2：RFHE3002PK）及び健康被験者における薬物動態試験（5.3.1.1-4）の残存試料を用いた。肝機能障害患者及び健康被験者の血漿は L-105 濃度がそれぞれ 10 ng/mL 以上及び 1 ng/mL 以上であるものを選択した。また、L-105 を添加したヒト薬物無投与血漿（5 及び 10 ng/mL）におけるタンパク結合率を測定した。L-105 添加ヒト血漿におけるタンパク結合率は 61.9～69.8%の範囲であり、健康被験者（67.5 ± 3.7%）や肝機能障害患者（62.0 ± 4.4%）と同程度であった。L-105 のヒト血漿タン

パク結合率は中程度であり、測定値のばらつきを考慮すると、健康被験者と肝機能障害患者の間で差はないと考えられた。

2.6.4.4.3　　妊娠ラットにおける胎盤通過性

評価資料 4.2.2.3-1（概要表 2.6.5.7.1）

妊娠 18 日目の SD 系ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与した後の母動物及び胎児組織への放射能分布を、組織中放射能濃度を測定することにより評価した。

投与後 1 時間において、脳、羊水及び胎児を除く全ての母動物組織中で放射能が検出され、多くの組織で組織中放射能濃度は最高値を示した（表 2.6.4-18）。以後、主要組織中放射能濃度は血漿中放射能とほぼ並行して減少した。卵巣、子宮及び胎盤においては投与後 4 時間に最高放射能濃度に到達したことから、これらの組織では放射能の分布及び消失が血漿に比べて緩徐であると考えられた。投与後 24 時間においては、母動物の血漿、肝臓、腎臓及び胎盤において放射能が検出され、組織中放射能濃度は最高濃度の 1.1～23.3%に低下していた。胎児及び胎児組織においては、投与後 4 時間の 1 個体の肝臓で放射能が検出された（0.00285 μg eq./g）以外は、いずれも検出限界（バックグラウンド値の 2 倍）未満であった。したがって、母動物に[^{14}C]L-105 経口投与後の放射能は胎盤を通過して胎児に移行するものの、その量はごくわずかと考えられた。

表 2.6.4-18. 妊娠ラット（妊娠 18 日目）に[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）後の母動物及び胎児組織中放射能濃度

母動物／胎児	組織	放射能濃度（μg eq./mL or μg eq./g）		
		1 hr[a]	4 hr[a]	24 hr[b]
母動物	血液	0.0285 ± 0.0073	0.0212 ± 0.0153	ND
	血漿	0.0363 ± 0.097	0.0268 ± 0.0163	0.00177
	脳	ND	ND	ND
	心臓	0.0945 ± 0.0301	0.0897 ± 0.0777	ND
	肺	0.0724 ± 0.0404	0.0516 ± 0.0418	ND
	肝臓	2.08 ± 0.44	1.78 ± 1.76	0.0225
	腎臓	0.146 ± 0.034	0.111 ± 0.093	0.00603
	卵巣	0.0368 ± 0.0092	0.0378 ± 0.0309	ND
	子宮	0.0305 ± 0.0088	0.0508 ± 0.0331	ND
	胎盤	0.0194 ± 0.0038	0.0387 ± 0.0281	0.00903
	羊水	ND	ND	ND
胎児	全身	ND	ND	ND
	血液	ND	ND	ND
	脳	ND	ND	ND
	心臓	ND	ND	ND
	肺	ND	ND	ND
	肝臓	ND	ND	ND
	腎臓	ND	ND	ND

[a]n = 3、[b]n = 2、平均値 ± 標準偏差、ND：検出限界（バックグラウンド値の 2 倍）未満

3 例中 2 例以上が検出限界未満の場合は ND とし、1 例が ND の場合は 2 例の平均値を算出した。また、2 例のうち 1 例が ND の場合は ND として取り扱った。

放射能濃度は[^{14}C]L-105 当量で表した。

2.6.4.4.4　　妊娠ウサギにおける胎盤通過性

評価資料 4.2.2.2-6（概要表 2.6.5.7.2）

器官形成期における母動物及び胎児への曝露を評価する目的で、L-105（250 及び 1000 mg/kg/day）を妊娠 6～19 日の 14 日間反復経口投与した妊娠ウサギの母動物血漿、肝臓、脳及び胎盤並びに胎児肝臓及び脳中 L-105 濃度を測定した。また、対照として非妊娠ウサギに 14 日間反復経口投与し、血漿、肝臓及び脳中 L-105 濃度を測定した。妊娠ウサギでは最終投与後 2、4 及び 24 時間に、非妊娠ウサギにおいては最終投与後 24 時間に試料を採取した。妊娠ウサギ又は非妊娠ウサギにおける最終投与後の血漿及び組織中 L-105 濃度を表 2.6.4-19 に示した。

表 2.6.4-19. 妊娠ウサギ又は非妊娠ウサギに L-105（250 及び 1000 mg/kg/day）を 2 週間反復経口投与したときの組織中濃度

投与量（mg/kg/day）	組織	組織中 L-105 濃度（ng/mL or ng/g）			
		妊娠			非妊娠
		2 hr	4 hr	24 hr	24 hr
250	血漿	3.30 ± 2.41	1.30 ± 0.61	BLQ	0.564 ± 0.499
	肝臓	49.4 ± 13.3	37.0 ± 11.2	13.6 ± 4.8	30.3 ± 11.9
	脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	胎盤	1.44 ± 0.24	1.79 ± 0.80	0.690 ± 0.149	NA
	胎児肝臓	BLQ	BLQ	BLQ	NA
	胎児脳	BLQ	BLQ	BLQ	NA
1000	血漿	1.96 ± 0.16	2.22 ± 0.94	1.61 ± 0.63	1.03 ± 0.35
	肝臓	129 ± 121	37.1 ± 10.7	41.5 ± 6.2	82.8 ± 39.7
	脳	4.87 ± 7.41	BLQ	BLQ	0.514 ± 0.510
	胎盤	2.29 ± 0.64	3.25 ± 1.72	2.37 ± 0.80	NA
	胎児肝臓	BLQ	BLQ	BLQ	NA
	胎児脳	1.25 ± 1.70	BLQ	BLQ	NA

n = 3、平均値 ± 標準偏差、NA：適用外、BLQ：定量下限（0.500 ng/mL or ng/g）未満

3 例中 2 例が BLQ の場合、平均値を BLQ とみなし、3 例中 1 例が BLQ の場合には BLQ を 0 とみなして平均値を算出した。

最終投与後の妊娠ウサギにおける肝臓中 L-105 濃度は血漿中濃度に比べて高く、肝臓／血漿中濃度比は 15～66 の範囲であった。胎児肝臓中 L-105 濃度は 250 及び 1000 mg/kg/day の両群でいずれの時点においても定量下限未満（<0.500 ng/g）であった。非妊娠動物の最終投与後 24 時間における肝臓中 L-105 濃度は 250 及び 1000 mg/kg/day の両群でそれぞれ 30.3 及び 82.8 ng/g であり、妊娠動物に比べて約 2.1 倍高かった。

最終投与後 2、4 及び 24 時間に採取した妊娠ウサギの脳中 L-105 濃度は 250 及び 1000 mg/kg/day 群の両方でほとんど定量下限未満であったが、1000 mg/kg/day 群の投与後 2 時間において 3 例中 2 例（平均濃度：4.87 ng/g）で脳中に L-105 が検出された。胎児脳については、250 mg/kg/day 投与群でいずれも定量下限未満であった。1000 mg/kg/day 群では投与後 2 時間において 3 例中 2 例で脳中に L-105 が検出された（3.19 及び 0.571 ng/g）が、投与後 4 及び 24 時間では胎児脳中に L-105 は検出されなかった。最終投与後 24 時間における非妊娠ウサギの脳中 L-105 濃度は 1000 mg/kg/day 群の 3 例中 2 例で見られ、その平均脳中濃度は 0.514 ng/g と同時点の血漿中 L-105 濃度（1.03 ng/mL）の約 50%であった。

以上の結果から、L-105 のウサギにおける経口投与後の全身曝露は妊娠／非妊娠を問わず低いことが示唆された。また、胎児肝臓中では L-105 はいずれも定量下限未満であり、胎児脳中で L-105 が明確に検出されたのは 1 例のみであったことから、L-105 の胎児への曝露はほとんどないと推察された。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　*In vitro* における代謝物及び代謝酵素

（1）　肝細胞における代謝プロファイル

評価資料 4.2.2.4-1（概要表 2.6.5.10.2）

ラット、ウサギ、イヌ及びヒト凍結肝細胞を用いて、[^{14}C]L-105 の *in vitro* 代謝試験を実施した。[^{14}C]L-105（5 μmol/L）と各動物種の肝細胞を 3 又は 6 時間インキュベーションした反応試料を HPLC－オンラインフローシンチレーションアナライザーを用いて分析した。

L-105 の代謝速度は、ウサギで最も高く（874 及び 446 pmol/hr/mg protein；インキュベーション 3 時間及び 6 時間の値、以下同様）、次いでイヌ（509 及び 168 pmol/hr/mg protein）、ラット（203 及び 101 pmol/hr/mg protein）、ヒト（173 及び 81.4 pmol/hr/mg protein）の順であった。インキュベーション後における反応試料中放射能は、いずれの動物種においても未変化体の占める割合が最も高く、特にヒトにおいては対照試料（肝細胞未添加試料）に対する未変化体減少率は約 5%と検討した動物種の中で最も低かった。

反応試料中放射能は全ての動物種を通じて、23 の放射能画分に分離されたことから、L-105 は肝細胞中で広範な代謝を受けることが推察された（表 2.6.4-20）。肝細胞で生成する主要代謝物は動物種間で異なっており、ヒト肝細胞における主代謝物は L-105 の 25-*O*-脱アセチル体であった。25-*O*-脱アセチル体はインキュベーション時間依存的に増加し、ヒト肝細胞と 3 時間及び 6 時間インキュベーション後における生成率はそれぞれ 7.7%及び 15.5%であった。一方で、25-*O*-脱アセチル体はラットでは未検出、ウサギ及びイヌではわずかに生成が認められた。ヒト肝細胞で検出された代謝物は少なくとも 1 種以上の動物種で生成が認められ、ヒト肝細胞で生成する特異的な代謝物は存在しないと考えられた。

表 2.6.4-20. ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝細胞と L-105（5 μmol/L）をインキュベーションした後の各反応試料中放射能の構成比

放射能画分	保持時間（min）	放射能構成比の増加（減少）率[a]（%）							
		雄ラット		雌ウサギ		雄イヌ		男性ヒト	
		3 hr	6 hr	3 hr	6 hr	3 hr	6 hr	3 hr	6 hr
R1	1.0	0.9	2.6	2.5	7.8	0.2	0.0	0.4	(0.2)
R2	1.5	0.5	1.8	1.5	1.9	0.2	ND	0.2	0.3
R3	2.5	0.6	2.5	3.3	4.9	ND	ND	0.4	0.6
R4	4.0	0.9	0.6	2.4	1.0	0.3	ND	0.2	(0.4)
R5	4.8	0.7	0.8	1.8	2.1	ND	ND	ND	(0.5)
R6	6.4	1.4	2.1	1.2	3.3	0.2	ND	0.3	0.4
R7	8.0	2.2	4.1	ND	1.0	1.1	1.9	ND	ND
R8[b]	8.6	ND	ND	ND	0.4	0.3	ND	7.7	15.5
R9	10.2	0.2	0.5	1.6	(1.4)	ND	ND	ND	(1.6)
R10	10.9	0.1	(0.3)	ND	(0.4)	(0.3)	1.0	(0.3)	(0.5)
R11	13.9	1.8	2.2	11.1	13.5	0.6	2.2	1.1	2.2
R12	14.2	4.4	3.9	4.6	5.4	0.5	ND	1.6	1.9
R13	15.2	ND	0.4	ND	ND	4.4	7.3	0.3	1.0
R14	16.0	(1.3)	(2.7)	(1.1)	(5.1)	ND	ND	(1.6)	ND
R15	18.0	0.9	(0.1)	1.7	0.7	10.3	11.6	0.2	(0.4)
R16	19.9	ND	(0.1)	1.0	0.3	1.2	0.9	0.2	ND
R17	20.9	0.0	0.2	0.3	0.4	1.0	1.0	0.1	ND
R18[c]	21.9	(11.3)	(11.2)	(43.2)	(44.0)	(16.0)	(10.6)	(5.2)	(5.0)
R19	22.4	0.2	0.3	1.3	0.4	0.4	0.8	0.2	ND
R20	23.4	0.1	0.5	7.0	7.7	0.7	1.0	(0.1)	(0.1)
R21	24.3	(0.4)	(0.4)	1.0	0.3	0.5	(0.6)	0.1	ND
R22	24.8	1.9	0.5	4.6	2.4	ND	ND	0.2	ND
R23	25.0	ND	ND	ND	ND	0.2	0.6	ND	ND
Rem	NA	(0.8)	(1.3)	(1.0)	(1.0)	(0.8)	(0.5)	(1.1)	(1.5)

NA：適用外、ND：検出されず、Rem：領域外の放射能の合計

[a] 肝細胞未添加時の反応試料と比較した際の増減率

[b] L-105 の 25-*O*-脱アセチル体の溶出位置

[c] L-105 の溶出位置

（2） ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞における代謝安定性

参考資料 5.3.2.2-1：PK1001

L-105（0.15 及び 1.5 μmol/L）とヒト凍結肝細胞又はヒト肝ミクロソームをインキュベーションし、反応試料中 L-105 濃度を LC-MS/MS にて測定した。

ヒト肝細胞と 240 分間インキュベーションした後における L-105（0.15 及び 1.5 μmol/L）の残存率は、それぞれ 79.9%及び 89.3%であった。ただし、加熱処理を行った対照群での残存率も同程度であった。

ヒト肝ミクロソーム中で 60 分間インキュベーション後の L-105（0.15 及び 1.5 μmol/L）の残存率は、それぞれ 63.8%及び 75.4%と、加熱処理及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）非存在下に比べて大きく減少した。このことから、ヒト肝ミクロソームで見られた L-105 の代謝には主に CYP が関与していると推察された。

（3） ヒト肝ミクロソームによる代謝

評価資料 5.3.2.2-2：ARX1RM[redacted]05

ヒト肝ミクロソームを用いて、[^{14}C]L-105 の *in vitro* 代謝試験を実施した。[^{14}C]L-105（5 μmol/L）とヒト肝ミクロソームを NADPH 非存在下、NADPH 存在下及び CYP3A4 選択的阻害剤であるケトコナゾール（1 μmol/L）存在下にて 60 分間インキュベーションし、反応試料中放射能を HPLC－オンラインフローシンチレーションアナライザーにて分析した。また、反応試料を LC-MS/MS で分析し代謝物の構造を推定した（図 2.6.4-7）。

L-105 とヒト肝ミクロソームをインキュベーションしたとき、各反応条件下で 15 種類の未同定代謝物ピーク（Unk）が検出され、L-105 はヒト肝ミクロソーム中で広範な代謝を受けると考えられた。NADPH 非存在下においては主に Unk-5（3.3%）が、NADPH 存在下においては主に Unk-1（1.5%）、Unk-5（2.5%）、Unk-7（3.5%）、Unk-8（3.5%）、Unk-10（2.7%）及び Unk-13（1.6%）が生成した。また、ケトコナゾール存在下においては Unk-5 を除く代謝物の生成がほぼ阻害されたことから、L-105 はヒトにおいて主に CYP3A4 で代謝されると考えられた。

代謝物の構造推定を目的として代謝反応試料を LC-MS/MS にて分析したところ、Unk-4 は L-105 の 31-水酸化体、Unk-5 は 25-*O*-脱アセチル体、Unk-6 はピリドイミダゾール環の酸化体、Unk-7 は 20-水酸化体、Unk-8 は 30-水酸化体（類縁物質 H/ヒドロキシリファキシミン）と 27-*O*-脱メチル体の共溶出ピークであると推定された。

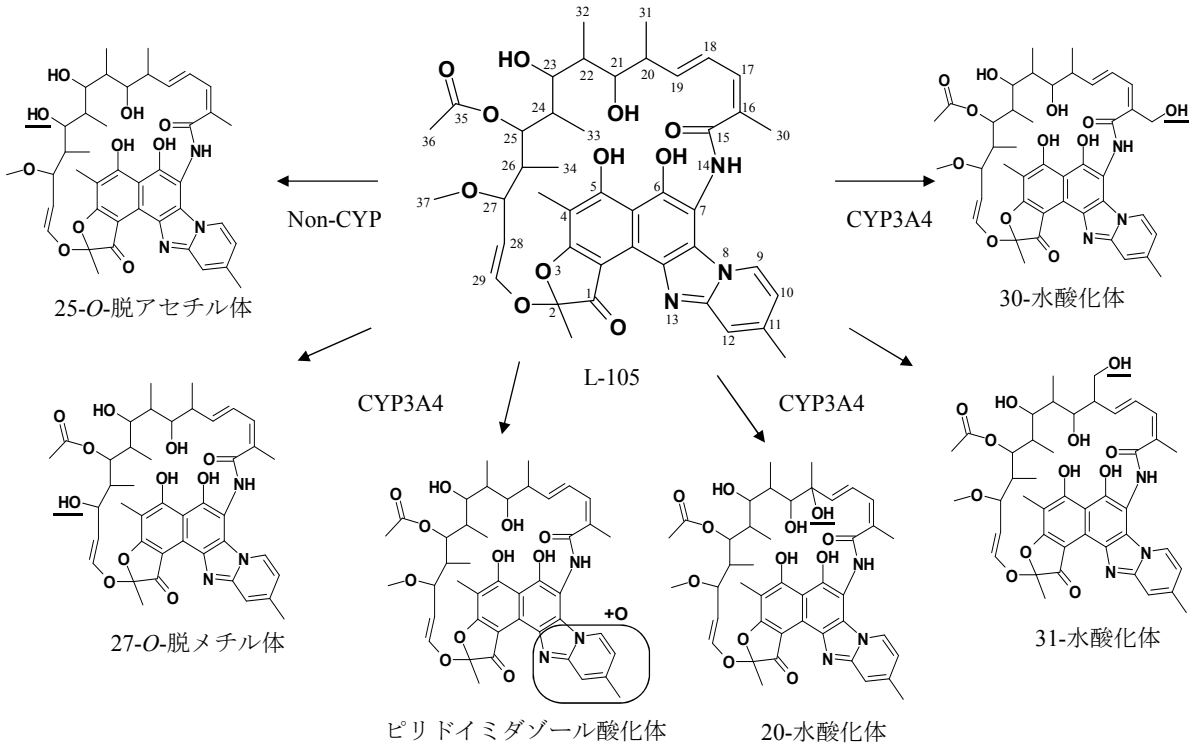


図 2.6.4-7. L-105 のヒト肝ミクロソームにおける推定代謝経路

図中の下線部は推定された代謝位置を示している

30-水酸化体：類縁物質 H/ヒドロキシリファキシミン

（4） 代謝に関与する CYP の同定

参考資料 5.3.2.2-3：PK1003

L-105 をヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種発現系ミクロソーム（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）とインキュベーションし、L-105 の酸化的代謝に関与する CYP 分子種について検討した。反応試料中の L-105 濃度は LC-MS/MS にて測定した。

L-105（0.15 及び 1.5 μmol/L）について、ヒト肝ミクロソーム（1 mg/mL）で NADPH 存在下、37°C、45 分間インキュベーションした後の減少率はそれぞれ 38.2%及び 27.3%であった。非特異的 CYP 阻害剤である 1-アミノベンゾトリアゾール存在下においては、未変化体の減少がほぼ抑制されたことから、L-105 は主に CYP を介して代謝されることが示唆された。CYP 分子種発現系ミクロソームを用いた検討では、L-105 は主に CYP3A4 で代謝されることが示唆された。

また、CYP3A4 選択的阻害剤であるケトコナゾールを用いた検討で、L-105（0.15 及び 1.5 μmol/L）のヒト肝ミクロソームによる代謝は強く阻害され、その阻害率はそれぞれ 71.5%及び 66.9%であった。その他の CYP 分子種阻害剤による代謝阻害率は 20%以下であった。

以上より、L-105 は主に CYP3A4 により酸化的代謝を受けることが示唆された。

2.6.4.5.2　　*In vivo* における代謝

L-105 の消化管吸収性は非常に低く、生体試料中濃度が低かったことから、非臨床試験に用いた動物種における L-105 の *in vivo* 代謝に関する検討は実施しなかった。

2.6.4.5.3　　*In vitro* における酵素阻害及び酵素誘導

（1）　CYP に対する阻害作用

参考資料 5.3.2.2-4：PK1004

各種ヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する L-105（0.0005～50 μmol/L）の阻害作用を検討した（表 2.6.4-21）。ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種の典型的基質を L-105 存在下で反応させ、指標活性に対する IC_{50} を算出した。また、基質添加前に L-105 とヒト肝ミクロソームを 30 分間インキュベーションすることにより、時間依存的阻害についても評価した。

L-105 の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4（テストステロン 6β-水酸化活性）に対する IC_{50} 値はいずれも 50 μmol/L 以上であった（表 2.6.4-21）。CYP3A4（ミダゾラム 1′-水酸化活性）に対しては、50 μmol/L の L-105 存在下で 50%以上の代謝酵素活性の阻害が認められ、その IC_{50} 値は 25 μmol/L（約 20 μg/mL に相当）であった。しかしながら、ヒトで認められた最も高い血漿中濃度（100 ng/mL、0.127 μmol/L 相当、5.3.5.1-4：L-105/2-A）を考慮すると、肝臓において臨床上意義のある CYP3A4 阻害活性は示さないと判断された。評価対象としたいずれの CYP 分子種についても、時間依存的な阻害は認められなかった。

以上より、L-105 の CYP 阻害に基づく薬物相互作用の懸念は小さいと考えられた。

表 2.6.4-21. ヒト肝ミクロソームにおける L-105 の CYP 分子種に対する阻害作用

CYP 分子種	指標活性	IC_{50}（μmol/L）	
		直接阻害	時間依存的阻害 [a]
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	>50	>50
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	>50	>50
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	>50	>50
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	>50	>50
CYP2C9	トルブタミド 4-水酸化	>50	>50
CYP2C19	(*S*)-メフェニトイン 4′-水酸化	>50	>50
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	>50	>50
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	>50	>50
CYP3A4	ミダゾラム 1′-水酸化	25	>50
	テストステロン 6β-水酸化	>50	>50

[a] ヒト肝ミクロソームと L-105 を 30 分間プレインキュベーションした際の IC_{50}

（2） CYP に対する誘導作用

参考資料 5.3.2.2-5：PK1005

L-105 の CYP 誘導能を評価するため、ヒト初代培養肝細胞（3 ロット）を用いて CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 量及び典型的基質の代謝酵素活性を測定した。陽性対照物質として、3-メチルコラントレン（CYP1A2）、フェノバルビタール（CYP2B6）及びリファンピシン（CYP3A4）を、溶媒対照として 0.1%ジメチルスルホシキドを使用した。陽性対照物質及び L-105（0.005、0.05、0.5、2.5 及び 5 μmol/L、0.0039～3.9 μg/mL 相当）をヒト肝細胞と培養し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 含量及び代謝酵素活性を測定した。培養期間は mRNA 量の測定では 2 日間、代謝酵素活性の測定では 3 日間とした。mRNA はリアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法により、代謝酵素活性はフェナセチン *O*-脱エチル化活性（CYP1A2）、ブプロピオン水酸化活性（CYP2B6）及びテストステロン 6β-水酸化活性（CYP3A4）を指標として評価した。

L-105（0.005～5 μmol/L）処理時における CYP1A2 の mRNA 及び代謝酵素活性の溶媒対照に対する誘導比は、それぞれ 0.811～4.58 及び 1.3～5.0 であり、濃度依存的な増加は認められなかった。陽性対照物質に対する誘導率もほぼ 1%以下であったことから、L-105 は CYP1A2 を誘導しないと考えられた。CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 及び代謝酵素活性は L-105 の処理濃度が 0.05 μmol/L 以下では溶媒対照と差は見られなかったが、0.5 μmol/L 以上で濃度依存的に上昇した。L-105 処理時における CYP2B6 の mRNA 及び代謝酵素活性の誘導比はそれぞれ 0.239～3.92 及び 0.8～4.7 であり、陽性対照に対する代謝酵素活性の誘導率は最高濃度（5 μmol/L）で 6.4～21.9%であった。CYP3A4 の mRNA 及び代謝酵素活性の誘導比は、それぞれ 0.0643～42.7 及び 0.7～5.1 であり、陽性対照に対する代謝酵素活性の誘導率は最高濃度（5 μmol/L）で 12.6～17.4%であった。リファンピシンは CYP2B6 及び CYP3A4 に対して濃度依存的な誘導作用を示し、同濃度における L-105 に比べてその作用は強かった。

L-105 は 0.5 μmol/L 以上の処理濃度で CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性及び mRNA 含量を濃度依存的に上昇させたことから、L-105 は CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を持つことが示唆された。L-105 はヒトプレグナン X 受容体（PXR）のリガンドであることが報告[1)]されており、PXR は CYP3A4 以外にも CYP2B6 の発現制御に関与している[2)]ことから、L-105 の CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用は PXR の活性化を介したものであると考えられた。

しかしながら、ヒトで認められた最も高い血漿中濃度（100 ng/mL、0.127 μmol/L 相当、5.3.5.1-4：L-105/2-A）を考慮すると、肝臓において臨床上意義のある酵素誘導を起こす可能性は低いものと考えられた。

2.6.4.5.4 *In vivo* における代謝酵素誘導

評価資料 4.2.2.4-2（概要表 2.6.5.12.3）及び 4.2.3.7.7-3（概要表 2.6.5.12.4）

L-105 のラットにおける代謝酵素誘導能を、L-105（300 mg/kg/day）の 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）で得られた肝臓及び小腸を用いて検討した（4.2.2.4-2）。肝臓及び空腸上皮組織よりミクロソーム画分を調製し、7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性（CYP1A）、テストス

テロン代謝活性（CYP2A1、CYP3A1、CYP2C11、CYP2C13 及び 17β-脱水素酵素）、ラウリン酸水酸化活性（CYP2E1 及び CYP4A）及び *p*-ニトロフェノールグルクロン酸抱合活性を指標として評価した。雄ラット肝ミクロソームにおいてラウリン酸 11-水酸化活性（CYP2E1）は投与終了時で 1.4 倍、テストステロン 17β-脱水素酵素活性は回復期間終了時で 1.3 倍であった。他の肝臓及び小腸ミクロソーム中の代謝酵素活性については対照群との差は見られなかった。したがって、L-105 はラットに長期投与した際に曝露量が最も高いと推察される肝臓及び消化管の代謝酵素をほとんど誘導しないと考えられた。

イヌにおいては、[redacted]の L-105（300 及び 1000 mg/kg/day）又は*1 形の L-105（1000 mg/kg/day）の 2 週間又は 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.7-3）から得られた肝臓よりミクロソーム画分を調製し、総 CYP 含量、7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性（CYP1A1/2）、ペントキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化活性（CYP2B11）、アミノピリン *N*-脱メチル化活性（CYP3A12）を指標として代謝酵素誘導能を評価した。反復投与後の肝臓における総 CYP 含量、CYP1A1/2、CYP2B11 及び CYP3A12 活性は、媒体投与群、[redacted]の L-105 投与群及び *1形の L-105 投与群間で差は見られなかった。したがって、イヌに[redacted]の L-105 及び *1形の L-105 を反復経口投与した際に肝臓の代謝酵素を誘導しないと考えられた。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与後の尿糞中排泄

評価資料 4.2.2.2-2（概要表 2.6.5.13.1）

雄性 SD 系ラットを[^{14}C]L-105（24 mg/kg）経口投与後 48、72、120 及び 168 時間まで代謝ケージ内で飼育して尿、糞及び呼気中放射能排泄率を測定した（図 2.6.4-8、表 2.6.4-22）。投与した放射能のほぼ全てが糞中に排泄され、尿中に排泄された放射能は投与量の 1%未満であった。呼気中には放射能は検出されず、投与放射能のほとんどは 72 時間以内に排泄された。

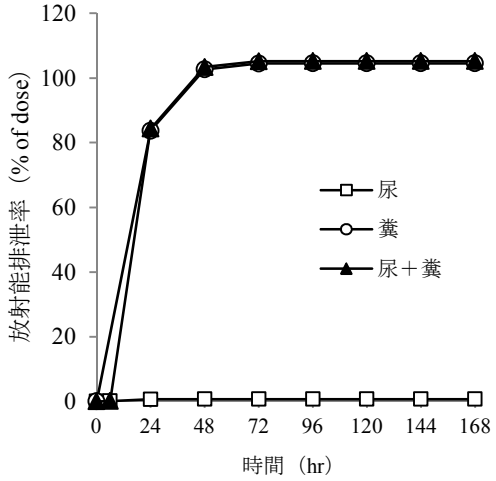


図 2.6.4-8. 雄ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）後の尿糞中放射能排泄率

図には投与後 168 時間まで試料を採取した個体の結果を示した

表 2.6.4-22. 雄ラットに[^{14}C]L-105（24 mg/kg）を単回経口投与後の尿、糞及び呼気中放射能排泄率

投与後時間（hr）	放射能排泄率（%投与量）			
	尿	糞	呼気	回収率[a]
0～48	0.65	95.97	ND	97.46
0～72	0.62	93.14	ND	93.77
0～120	0.63	112.93	ND	113.57
0～168	0.71	104.53	ND	105.25

各時点 n = 1、ND：検出されず

[a] 屍体、ケージ洗浄液などを含めた放射能の総回収率

2.6.4.6.2　　胆汁中排泄

評価資料 4.2.2.2-2（概要表 2.6.5.14.1）

胆管カニュレーションを施した雌雄 SD 系ラットに[^{14}C]L-105（24 mg/kg）を単回経口投与した後の胆汁中排泄を測定した。胆汁は投与後 6 時間まで 1 時間ごとに、以後投与後 6～24 時間及び 24～48 時間に採取した。尿は投与後 0～6、6～24 及び 24～48 時間に、糞は投与後 0～48 時間で採取した。投与後 48 時間までに投与した放射能の 90%以上が糞中に排泄され、胆汁中には投与量の 0.5～1.7%、尿中には 0.7～1.2%が排泄された（表 2.6.4-23）。胆汁及び尿中に排泄された放射能、屍体中の残存放射能を合わせると、L-105 の経口投与後の吸収率は投与量の 5%未満であると推定された。

表 2.6.4-23. 雌雄ラットに[^{14}C]L-105（24 mg/kg）を単回経口投与後の胆汁、尿及び糞中放射能排泄率

性	投与後時間（hr）	放射能排泄率（%投与量）			
		尿	糞	胆汁	回収率
雄	0～6	0.38 ± 0.08	NS	0.64 ± 0.10	1.02 ± 0.14
	0～24	0.59 ± 0.15	NS	1.61 ± 0.30	2.20 ± 0.42
	0～48	0.72 ± 0.08	92.43 ± 3.58	1.72 ± 0.23	96.72 ± 5.85[a]
雌	0～6	0.30 ± 0.03	NS	0.18 ± 0.06	0.48 ± 0.04
	0～24	0.46 ± 0.04	NS	0.41 ± 0.13	0.87 ± 0.17
	0～48	1.18 ± 0.88	96.63 ± 0.35	0.50 ± 0.15	101.44 ± 4.17[a]

n = 3、平均値 ± 標準偏差、NS：試料なし

[a] ケージ洗浄液、屍体などを含めた放射能の総回収率

2.6.4.6.3　　イヌに[^{14}C]L-105 を単回投与後の尿糞中排泄

評価資料 4.2.2.2-3（概要表 2.6.5.13.2）

雌雄イヌに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）又は静脈内投与（2.4 mg/kg）した後の放射能の尿糞中排泄率を測定した（図 2.6.4-9、表 2.6.4-24）。経口投与後における放射能の尿及び糞中排泄率は、雄で 0.50%及び 88.5%、雌で 0.45%及び 87.9%であった。これらに投与後 168 時間までのケージ洗浄液を合わせた放射能の回収率は雄で 91.5%、雌で 90.4%であった。経口投与後における放射能の尿中排泄率はいずれの個体も 0.6%未満であり、投与した放射能はほぼ糞中に排泄された。静脈内投与後における放射能の尿及び糞中排泄率は、雄で 7.0%及び 83.4%、雌で 5.1%及び 83.5%であった。これらに投与後 168 時間までのケージ洗浄液を合わせた放射能の回収率は雄で 92.8%、雌で 91.4%であった。投与放射能のほとんどは両投与経路とも 72 時間以内に排泄された。

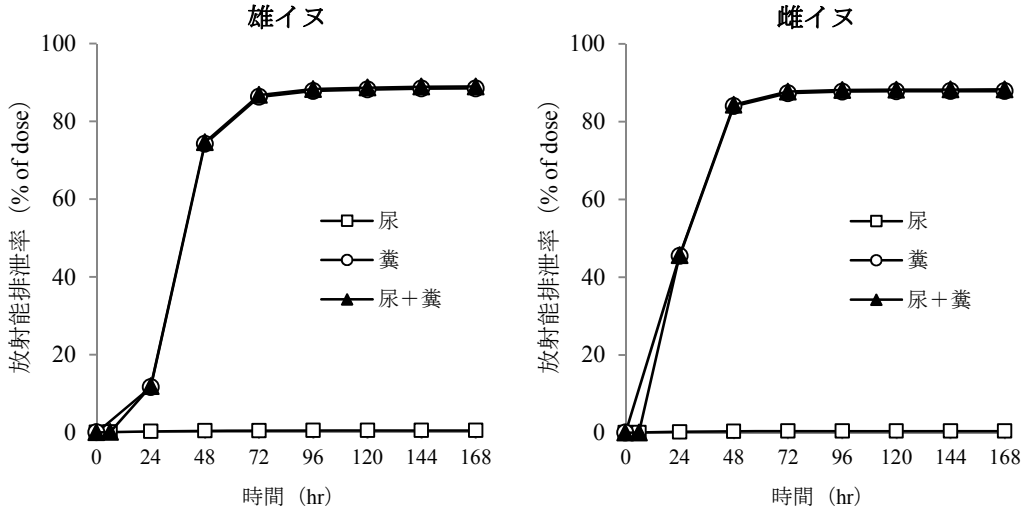


図 2.6.4-9. 雌雄イヌに[^{14}C]L-105 を単回経口投与（24 mg/kg）後の尿糞中放射能排泄率

平均値（n = 2）

表 2.6.4-24. 雌雄イヌに[^{14}C]L-105 を単回静脈内（2.4 mg/kg）又は経口投与後（24 mg/kg）の尿糞中放射能排泄率

性	投与経路	投与後時間（hr）	放射能排泄率（%投与量）			
			尿	糞	ケージ洗浄液	回収率
雄	静脈内	0～168	7.0	83.4	2.44	92.8
	経口		0.50	88.5	2.52	91.5
雌	静脈内		5.1	83.5	2.78	91.4
	経口		0.45	87.9	2.10	90.4

n = 2、平均値

2.6.4.6.4　　乳汁中排泄

評価資料 4.2.2.5-1（概要表 2.6.5.7.3）

授乳期の SD 系ラット（出産後 14～15 日）に[^{14}C]L-105（24 mg/kg）を単回経口投与し、投与後 1、4、7 及び 24 時間の血漿及び乳汁中放射能濃度を測定した（表 2.6.4-25）。[^{14}C]L-105 投与後の乳汁中放射能濃度は血漿とほぼ並行して推移した。乳汁／血漿中放射能濃度比は 1.22～3.23 であり、乳汁中放射能は血漿に比べてやや高く推移したことから、L-105 及び代謝物は乳汁中に排泄されると考えられた。

表 2.6.4-25. 授乳期ラットに[^{14}C]L-105（24 mg/kg）を単回経口投与後の乳汁及び血漿中放射能濃度

投与後時間（hr）	放射能濃度（μg eq./mL）		乳汁／血漿中[a]放射能濃度比
	血漿	乳汁	
1	0.370 ± 0.520	0.568 ± 0.809	1.45 ± 0.17
4	0.231 ± 0.364	0.281 ± 0.441	1.22 ± 0.11
7	0.237[b]	0.0674[b]	NC[c]
24	0.0616 ± 0.0991	0.0626 ± 0.0904	3.23 ± 3.40

n = 3、平均値 ± 標準偏差、NC：算出されず

[a] 乳汁／血漿中放射能濃度比は各個体の乳汁及び血漿中濃度を用いて算出した。

[b] n = 2、平均値

[c] 異なる 2 個体で乳汁又は血漿中放射能濃度が測定できなかったため、算出できなかった。

2.6.4.7　トランスポーターとの相互作用

2.6.4.7.1　Caco-2 細胞膜透過性

参考資料 5.3.2.2-6：PK0903

L-105 と P-gp との相互作用を評価するため、Caco-2 細胞における L-105（0.5、5 及び 50 μmol/L）の頂端（apical：A）側から基底膜（basal：B）側方向及び B 側から A 側方向の透過量を、P-gp 阻害剤（ベラパミル及び GF120918）存在下並びに非存在下にて測定した。

L-105 はいずれの濃度においても A 側から B 側への輸送に比べて B 側から A 側への優位な輸送が見られ、その排出比は 40 以上であった（表 2.6.4-26）。このことから、L-105 の Caco-2 細胞における膜透過過程にトランスポーターが関与していることが示唆された。

表 2.6.4-26. L-105 の Caco-2 細胞における細胞膜透過性

濃度（μmol/L）	$P_{app, A-B}$（× 10^{-6}cm/sec）	$P_{app, B-A}$（× 10^{-6}cm/sec）	排出比
0.5	ND	71.37 ± 7.37	NA
5	1.19 ± 0.36	52.98 ± 2.85	45
50	0.89 ± 0.53	35.73 ± 2.51	40

n = 3、平均値 ± 標準偏差、ND：検出限界未満のため算出されず、NA：適用外

$P_{app, A-B}$：apical 側から basal 側への見かけの細胞膜透過係数

$P_{app, B-A}$：basal 側から apical 側への見かけの細胞膜透過係数

排出比 ＝$P_{app, B-A}/P_{app, A-B}$

P-gp 阻害剤存在下において L-105 の Caco-2 細胞における排出比は大きく低下したが、完全には阻害されなかった（表 2.6.4-27）。したがって、L-105 は P-gp の基質であるものの、Caco-2 細胞における経細胞輸送には他の排出トランスポーターも関与していると考えられた。

表 2.6.4-27. L-105 の Caco-2 細胞における経細胞輸送に対する P-gp 阻害剤の影響

基質（濃度）	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	$P_{app, A-B}$（× 10^{-6}cm/sec）	$P_{app, B-A}$（× 10^{-6}cm/sec）	排出比
L-105（5 μmol/L）	－	－	0.34 ± 0.03	45.67 ± 0.56	135
	ベラパミル	60	3.10 ± 0.63	33.80 ± 0.48	11
	GF120918	0.5	2.18 ± 0.35	35.92 ± 2.48	16

表には代表的な結果を示した。n = 3、平均値 ± 標準偏差

2.6.4.7.2　P-gp に対する阻害作用

参考資料 5.3.2.2-6：PK0903、5.3.2.2-7：PK1007

Caco-2 細胞を用いて、P-gp 基質であるジゴキシン（10 μmol/L）の経細胞輸送に対する L-105 の阻害作用について検討した（5.3.2.2-6）。その結果、ジゴキシンの経細胞輸送（排出比：11～12）は L-105（50 μmol/L）存在下で一部阻害（排出比：2～6）された。P-gp 阻害剤であるベラパミル（60 μmol/L）及び GF120918（0.5 μmol/L）存在下においてはジゴキシンの経細胞輸送はほぼ完全に阻害された（排出比：～1）ことから、L-105 は P-gp 阻害作用を有するものの、その作用は比較的弱いと考えられた。

L-105 の P-gp 阻害作用をより詳細に検討するため、Caco-2 細胞におけるジゴキシンの経細胞輸送に対する L-105（0.14～100 μmol/L）の阻害作用を検討した（5.3.2.2-7）。本試験では、^{3}H 標識したジゴキシンを用いた 2 試験と非標識ジゴキシンを用いた 1 試験をそれぞれ実施した。放射性標識体を用いた検討では液体シンチレーション計測により、非標識体を用いた検討では LC-MS/MS にてジゴキシンを測定した。

阻害剤非存在下におけるジゴキシンの Caco-2 細胞における排出比は 11.0～16.5 であり、評価に十分な P-gp 輸送活性を有していた（表 2.6.4-28）。また、P-gp 阻害剤であるベラパミル（60 μmol/L）及び PSC833（10 μmol/L）存在下においてはジゴキシンの P-gp を介した経細胞輸送はほぼ完全に阻害された。L-105 は 3 回の試験のいずれにおいても濃度依存的にジゴキシンの排出比を低下させ、その IC_{50} 値は 39.5 ± 27.6 μmol/L と算出された。

表 2.6.4-28. ジゴキシンの Caco-2 細胞における経細胞輸送に対する L-105 の影響

基質（濃度）	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	排出比		
			実験 1	実験 2	実験 3
ジゴキシン（5 μmol/L）	―	―	11.02 ± 0.11	16.50 ± 0.07	15.28 ± 0.39
	ベラパミル	60	1.08 ± 0.10	1.00 ± 0.34	0.99 ± 0.20
	PSC833	10	1.05 ± 0.18	0.98 ± 0.24	1.59 ± 0.67
	L-105	0.14	9.31 ± 0.36	12.06 ± 0.12	13.27 ± 0.15
		0.41	10.40 ± 0.12	13.20 ± 0.27	14.64 ± 0.34
		1.23	6.18 ± 0.36	15.44 ± 0.24	12.91 ± 0.37
		3.7	7.78 ± 0.22	11.96 ± 0.25	13.63 ± 0.36
		11	6.19 ± 0.32	14.83 ± 0.16	22.38 ± 0.16
		33	5.61 ± 0.32	7.89 ± 0.26	7.70 ± 0.19
		100	3.48 ± 0.17	6.06 ± 0.09	3.13 ± 0.14
IC_{50}（μmol/L）			16.8	70.3	31.5

n = 3、平均値 ± 標準偏差

排出比：（basal 側から apical 側への見かけの細胞膜透過係数）/（apical 側から basal 側への見かけの細胞膜透過係数）

L-105 は難吸収性であり、肝機能障害患者に反復投与（400 mg を 1 日 3 回 7 日間以上投与）後に認められた最も高い血漿中濃度は 0.127 μmol/L（5.3.5.1-4：L-105/2-A）であり、これは P-gp に対する IC_{50} 値（約 40 μmol/L）の 0.003 倍に相当した。同様に、L-105 の空腹時人工腸液及び摂食時人工腸液への溶解性はそれぞれ 2 mg/L 及び 7 mg/L（5.3.2.2-7）であり、これは P-gp に対する IC_{50} の 0.06～0.225 に相当した。循環血中においては L-105 の I_1/IC_{50}（I_1 = 400 mg を 1 日 3 回投与時に認められた最も高い血漿中濃度）は 0.003 と、FDA 薬物相互作用ガイダンス案[3)]に示されている評価基準である 0.1 よりも小さく、また消化管管腔内では L-105 の I_2/IC_{50}（I_2 = 理論上の消化管中最高濃度）の推定値は 0.06～0.225 と、評価基準である 10 より十分小さかった。

以上の結果から、L-105 の P-gp 阻害により全身及び消化管において併用薬と薬物相互作用を生じる可能性は低いと推察された。

2.6.4.7.3　排出トランスポーターに対する阻害作用

参考資料 5.3.2.2-8：PK1006、5.3.2.2-9：PK0904

L-105 のヒト排出トランスポーター（P-gp、MRP2、MRP4、BCRP 及び BSEP）との相互作用を評価するため、各種排出トランスポーター発現膜小胞への基質のアデノシン三リン酸（ATP）依存的な取込みに対する L-105（0.41～300 μmol/L）の影響を検討した。また、L-105 の MRP2 に対する基質特性についても併せて検討した。

L-105 は検討したいずれのトランスポーターに対しても濃度依存的な阻害作用を示し、IC_{50} 値は P-gp < MRP2 < MRP4 < BSEP < BCRP の順であった（表 2.6.4-29）。ヒトで認められた最も高い血漿中 L-105 濃度（100 ng/mL、0.127 μmol/L 相当、5.3.5.1-4：L-105/2-A）は各排出トランスポーターの IC_{50} に比べて十分小さいことから、トランスポーターの阻害により全身において併用薬との薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。MRP2 発現膜小胞への L-105 の取込みを検討したところ、ATP 依存的な膜小胞への取込みは見られなかったことから、L-105 は MRP2 の基質ではないと考えられた。

表 2.6.4-29. L-105 の排出トランスポーターに対する IC_{50} 値

トランスポーター	基質	IC_{50} (μmol/L)	最大阻害率 (%)
P-gp	NMQ	2.0	100
MRP2	$E_2$17βG	4.5	92
MRP4	DHEAS	35.8	80
BSEP	TC	83	90
BCRP	E3S	108	65

NMQ：*N*-メチルキニジン、$E_2$17βG：エストラジオール-17β-グルクロニド、DHEAS：硫酸デヒドロエピアンドロステロン、TC：タウロコール酸、E3S：エストロン-3-硫酸

2.6.4.7.4　OATP に対する基質特性及び阻害作用

参考資料 5.3.2.2-10：XS-0413

L-105 がヒト有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)の各分子種(OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1）の基質になるかを明らかにするため、L-105 の OATP1A2 発現 oocyte（アフリカツメガエル卵母細胞）並びに OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 発現 HEK293 細胞への時間依存的及び濃度依存的（1、10 及び 100 μmol/L）な細胞内への取込みを測定した。また、同様に OATP 発現細胞を用いて典型的基質（[^{3}H]硫酸エストロン：OATP1A2 及び OATP2B1、[^{3}H]エストラジオールグルクロニド：OATP1B1 及び OATP1B3）の細胞内取込みに対する L-105 の阻害作用（3～200 又は 300 μmol/L）について検討した。

L-105 の OATP1A2 発現 oocyte、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞への取込みはいずれもコントロール細胞（非発現 oocyte 又はベクター導入 HEK293 細胞）に比べて大きかった。L-105 の細胞

内取込み量は時間依存的に増加し、また OATP1A2 及び OATP1B1 では細胞内への取込み能は濃度依存的に減少した（表 2.6.4-30）。

以上の結果から、L-105 は OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であると考えられた。L-105 の OATP2B1 発現細胞への取込みはコントロール細胞とほぼ同様であったことから、L-105 は OATP2B1 の基質ではないと考えられた。

表 2.6.4-30. OATP 発現 oocyte 及び細胞への L-105 の時間依存的及び濃度依存的な取込み

OATP 分子種	基質	インキュベーション時間（min）	Cleared Volume[a] (µL/oocyte or µL/mg protein)			
			Control	OATP 発現細胞		
			1 µmol/L	1 µmol/L	10 µmol/L	100 µmol/L
OATP1A2[b]	L-105	30	0.0283 ± 0.0013	0.349 ± 0.046	0.113 ± 0.023	0.0279 ± 0.0018
		60	0.0418 ± 0.0017	0.618 ± 0.063	0.149 ± 0.041	0.0491 ± 0.0072
		120	0.172 ± 0.032	1.49 ± 0.13	0.315 ± 0.081	0.154 ± 0.111
	[^{3}H]ES	60	0.0785 ± 0.0541[c]	3.76 ± 0.20[c]		
OATP1B1[d]	L-105	1	16.5 ± 0.5	66.2 ± 6.2	42.5 ± 4.3	30.9 ± 8.8
		2	14.1 ± 2.7	77.7 ± 14.7	59.2 ± 3.4	69.8 ± 14.6
		5	17.4 ± 4.3	124 ± 13	102 ± 15	81.9 ± 14.6
	[^{3}H]E2G	2	0.525 ± 0.043[c]	181 ± 12[c]		
OATP1B3[d]	L-105	1	16.5 ± 0.5	48.0 ± 6.1	45.2 ± 5.4	47.7 ± 11.0
		2	14.1 ± 2.7	62.9 ± 10.8	61.7 ± 4.6	92.1 ± 18.9
		5	17.4 ± 4.3	72.3 ± 7.8	105 ± 6	91.0 ± 7.6
	[^{3}H]E2G	2	0.525 ± 0.043[c]	28.5 ± 3.0[c]		
OATP2B1[d]	L-105	2	20.4 ± 3.0	26.9 ± 2.7	47.6 ± 7.1	43.0 ± 7.9
		5	28.1 ± 3.4	32.9 ± 3.5	60.5 ± 4.1	105 ± 15
		10	20.0 ± 3.9	24.1 ± 9.3	64.5 ± 7.9	97.6 ± 15.2
	[^{3}H]ES	10	2.75 ± 0.10[c]	15.0 ± 0.5[c]		

n = 5～7（平均値 ± 標準誤差、OATP1A2）、n = 3（平均値 ± 標準偏差、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1）

ES：硫酸エストロン、E2G：エストラジオールグルクロニド

[a] Cleared Volume：細胞内への取込み量/基質初濃度、[b] oocyte（アフリカツメガエル卵母細胞）発現系

[c] 陽性対照物質（[^{3}H]ES 及び[^{3}H]E2G）の細胞内取込みは 0.05 µmol/L 添加時の値、[d] HEK293 細胞発現系

OATP1A2 発現 oocyte 並びに OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 発現細胞への典型的基質の取込みに対する L-105 の阻害作用を検討したところ、OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 において L-105 は添加濃度依存的な阻害作用を示した。3 µmol/L の L-105 存在下において、OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した基質の細胞内への取込みはそれぞれ非存在下の 60.2%、33.8%及び 28.7%まで低下し、推定された L-105 の IC_{50} 値はそれぞれ 9.11、1.52 及び 1.20 µmol/L であった（表 2.6.4-31）。

このことから、L-105 は OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤であると考えられた。ヒトで認められた最も高い血漿中 L-105 濃度（0.127 μmol/L、5.3.5.1-4：L-105/2-A）と OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 の IC_{50} との比はそれぞれ 0.01、0.08 及び 0.11 であった。OATP1A2 及び OATP1B1 については FDA 薬物相互作用ガイダンス案[3)]記載の評価基準である 0.1 よりも小さく、L-105 の OATP 阻害作用に起因した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。OATP1B3 については評価基準である 0.1 を超えており、臨床において薬物相互作用が生じる可能性は完全には否定できないと考えられた。OATP2B1 については、L-105 は検討した濃度範囲（3～200 μmol/L）で基質の細胞内取込みを阻害しなかったことから、L-105 は OATP2B1 の阻害剤ではないと考えられた。

表 2.6.4-31. OATP 発現 oocyte 及び細胞への基質の取込みに対する L-105 の阻害作用

基質	阻害剤	阻害剤濃度（μmol/L）	% of control			
			OATP1A2[a]	OATP1B1[b]	OATP1B3[b]	OATP2B1[b]
[^{3}H]ES 又は [^{3}H]E2G	－	－	100.0	100.0	100.0	100.0
	L-105	3	60.2	33.8	28.7	96.7
		10	46.3	13.7	10.2	172.2
		30	37.1	3.4	4.2	173.8
		100	15.8	1.0	1.8	259.9
		200 / 300	6.6[c]	0.2[d]	1.5[d]	185.4[d]
	陽性対照物質[e]	10 / 100	22.9	4.0	2.3	25.5
IC_{50}（μmol/L）			9.11	1.52	1.20	NC

n = 5～7（OATP1A2）、n = 3（OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1）

ES：硫酸エストロン（0.05 μmol/L）、E2G：エストラジオールグルクロニド（0.05 μmol/L）

NC：算出されず

[a]oocyte（アフリカツメガエル卵母細胞）発現系、[b]HEK293 細胞発現系、[c]300 μmol/L、[d]200 μmol/L

[e]フェキソフェナジン（100 μmol/L : OATP1A2）、リファンピシン（10 μmol/L : OATP1B1 及び OATP1B3、100 μmol/L : OATP2B1）

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当する試験はない。

2.6.4.9　考察及び結論

L-105 の薬物動態は、主に薬理試験及び毒性試験で使用した動物種を用いて検討した。また、代謝に関する検討は目的に応じて動物又はヒト由来の *in vitro* 試験系を用いて実施した。

[^{14}C]L-105 をラット又はイヌに単回経口投与後、血漿中にほとんど放射能は見られず、経口投与時における放射能吸収率はそれぞれ 2%及び 0.5%と低かった。また、胆管カニュレーションを施

したラットに経口投与した後の放射能の胆汁及び尿中排泄率の合計は 5%未満であり、L-105 が難吸収性の薬物であることを裏付けるものであった。一方で、イヌを用いた検討から L-105 の消化管吸収性は結晶形の影響を顕著に受けることが示されている。L-105 の結晶形はその消化管吸収性から 2 つのグループに分類でき、一つは十分に吸収される結晶形（*3形及び*4形）、もう一つは難吸収性の結晶形（*1形、*2形及び*5形）であり、結晶形間で全身曝露に最大で 480 倍の差が見られた。本剤の結晶形は *1形であり、その低い消化管吸収性には結晶形が影響していると推察された。

TK 試験の結果から、反復経口投与後における L-105 の全身曝露はいずれの動物種（マウス、ラット、イヌ及びウサギ）においても低いことが明らかとなった。全般的な傾向として、高投与量では投与量増加に伴う明確な投与量依存性は示さず、L-105 の C_{max} 及び AUC は用量比以下で上昇した。L-105 の投与回数に依存した明らかな蓄積は示さなかった。L-105 を反復投与した際の血漿中濃度のばらつきは全般的に大きかったが、これは難吸収性である L-105 の吸収のばらつきに起因するものと考えられた。[redacted]の L-105（1000 mg/kg/day）をイヌに 4 週間反復投与した後の AUC は*1形に比べて雄で約 155 倍、雌で 63 倍高く、この顕著な全身曝露の上昇にもかかわらず毒性は検出されなかった。このことから、予期せぬ L-105 の全身曝露の上昇が見られた場合においても、その安全性上の懸念は小さいと推察された。

ラットにおいて、[^{14}C]L-105 経口投与後の放射能はその大部分が標的器官である消化管内に存在していた。一部の吸収された放射能は全身に広く分布していたが、脳にはほとんど移行しなかった。有色ラットを用いた検討においても特定の組織への残留は見られなかった。妊娠ラット及び妊娠ウサギに L-105 を経口投与後の胎児組織中には L-105 に由来する放射能又は未変化体はほとんど検出されず、L-105 及び代謝物の胎盤通過性は低いと考えられた。ラット、ウサギ、イヌ及びヒト肝細胞を用いて L-105 の *in vitro* における代謝プロファイルを比較したところ、いずれの動物種においてもインキュベーション終了時点で未変化体の存在比率が最も高かった。肝細胞で生成する代謝物には種差が見られ、ヒト肝細胞では主代謝物として L-105 の 25-*O*-脱アセチル体が検出された。その他のヒト肝細胞で見られた代謝物はいずれも少なくとも 1 種以上の動物種において存在しており、ヒト特異的な代謝物は存在しないと推察された。ヒト肝ミクロソーム中で生成する代謝物として、25-*O*-脱アセチル体、27-*O*-脱メチル体及び複数の酸化体が推定された。

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種発現系ミクロソームを用いた *in vitro* における代謝試験の結果より L-105 はヒトにおいて主に CYP3A4 で代謝されると考えられた。また CYP 阻害作用の検討では、L-105 の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する IC_{50} 値は 25 μmol/L 以上であり、時間依存的な阻害は示さなかった。臨床試験で見られた L-105 の C_{max} を考慮すると CYP 阻害に基づく薬物相互作用が生じる懸念は小さいと考えられた。ヒト培養肝細胞を用いて、L-105 の CYP 誘導作用を同じリファマイシン系抗生物質であるリファンピシン（CYP3A4 の誘導剤）と比較検討したところ、L-105 及びリファンピシンは CYP1A2 を誘導しなかった。CYP2B6 及び CYP3A4 については誘導作用を示したが、その作用はリファンピシンに比べて弱く、L-105 のリファンピシンに対する CYP3A4 代謝酵素活性の誘導率は最大濃度（5 μmol/L）で 12.6～17.4%であった。ヒトで認められた最も高い血漿中 L-105 濃度を考慮すると、肝臓における代謝酵素誘導に起因した臨床上意義のある薬物相互作用が生じる懸念は少ないと推察された。

[^{14}C]L-105 をイヌ及びラットに経口投与した後の放射能は主に糞中に排泄され、尿中に排泄された放射能は投与量の 1%未満であった。授乳期ラットに[^{14}C]L-105 を経口投与した後の乳汁中放射能は血漿に比べてやや高く推移したことから、L-105 及び代謝物は乳汁中に排泄されると考えられた。

In vitro における Caco-2 細胞を用いた試験から、L-105 は P-gp の基質であり、また L-105 の経細胞輸送に他の排出トランスポーターも関与していることが示唆された。そのため、L-105 の低い消化管吸収性には P-gp を含めた排出トランスポーターが関与している可能性が示唆された。L-105 は P-gp の弱い阻害剤であり、ジゴキシンの経細胞輸送に対する IC_{50} 値は約 40 μmol/L であった。*1形の L-105 は低溶解性かつ難吸収性であり、ヒトで認められた最も高い血漿中濃度及び推定最高消化管中濃度を考慮すると、L-105 は全身及び消化管管腔での P-gp 阻害により併用薬の薬物動態を変化させる可能性は低いと推察された。ヒト排出トランスポーター発現膜小胞を用いた検討結果から、L-105 は P-gp に加えて MRP2、MRP4、BSEP 及び BCRP に対して阻害作用を示したが、P-gp に対する阻害作用に比べて弱いことから臨床上問題となる薬物相互作用を示さないと推察された。

取込みトランスポーターである OATP 発現細胞を用いた検討から、L-105 は OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるものの、OATP2B1 の基質ではないと考えられた。また、L-105 は OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示したが、OATP2B1 に対しては阻害作用を示さなかった。ヒトで認められた最も高い血漿中 L-105 濃度と OATP 分子種の IC_{50} の比は OATP1A2 及び OATP1B1 については FDA 薬物相互作用ガイダンス案 [3]記載の評価基準である 0.1 よりも小さく、ヒトにおいて L-105 により薬物相互作用が生じる可能性は低いと推察された。OATP1B3 については評価基準である 0.1 を超えており、臨床において薬物相互作用が生じる可能性は完全には否定できないと考えられた。

2.6.4.10　参考文献

1) Ma X, Shah YM, Guo GL, Wang T, Krausz KW, Idle JR, et al. Rifaximin is a gut-specific human pregnane X receptor activator. J Pharmacol Exp Ther. 2007;322(1):391-8.【4.3-13】

2) Goodwin B, Moore LB, Stoltz CM, McKee DD, Kliewer SA. Regulation of the human CYP2B6 gene by the nuclear pregnane X receptor. Mol Pharmacol. 2001;60(3):427-31.【4.3-14】

3) Guidance for Industry: Drug Interaction Studies —Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, Draft Guidance, Food and Drug Administration, February 2012.【4.3-15】

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.6.5 薬物動態試験概要表

あすか製薬株式会社

目次

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 分析方法及びバリデーション試験 7
2.6.5.3 吸収：単回投与 8
2.6.5.3.1 ラットに単回投与後の血清又は血漿中濃度 8
2.6.5.3.2 イヌに単回投与後の血清又は血漿中濃度 9
2.6.5.3.3 Rifaximin: Pharmacokinetic Study in Dogs by the Oral Route（結晶形の影響） 10
2.6.5.3.4 Rifaximin: Pharmacokinetic Study in Dogs by the Oral Route（投与量依存性） 11
2.6.5.4 吸収：反復投与 12
2.6.5.5 分布 13
2.6.5.5.1 ^{14}C-Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Tissue Distribution of Radioactivity in Albino Rats) 13
2.6.5.5.2 ^{14}C -Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Whole-Body Autoradiography) 15
2.6.5.5.3 ^{14}C -Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Tissue Distribution of Radioactivity in Pigmented Rats) 16
2.6.5.6 ヒトにおける血漿タンパク結合 17
2.6.5.6.1 *In Vivo* and *In Vitro* Plasma Protein Binding Study of Rifaximin by Ultrafiltration 17
2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験 18
2.6.5.7.1 妊娠ラットに[^{14}C]L-105 経口投与後の胎盤通過性 18
2.6.5.7.2 RIFAXIMIN: Comparative Toxicokinetics and Placental Transfer Study in the Rabbit by Oral Gavage Administration 20
2.6.5.7.3 ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与したときの乳汁移行性 22
2.6.5.8 その他の分布試験 23
2.6.5.9 *In Vivo* における代謝 23
2.6.5.10 *In Vitro* における代謝 23
2.6.5.10.1 *In Vitro* Metabolic Stability of Rifaximin in Human Liver Microsomes and Primary Hepatocytes 23
2.6.5.10.2 Comparative *In Vitro* Metabolism using Rat, Rabbit, Dog and Human Hepatocytes 24
2.6.5.10.3 L-105 のヒト肝ミクロソームにおける代謝プロファイル 27

2.6.5.10.4 *In Vitro* Assessment of Reaction Phenotyping (Enzyme Identification) for Human Cytochrome P450 Enzymes by Rifaximin 27
2.6.5.11 推定代謝経路 27
2.6.5.12 薬物代謝酵素の誘導／阻害 27
2.6.5.12.1 *In Vitro* Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of Rifaximin 27
2.6.5.12.2 *In Vitro* Assessment of Induction Potential of Rifaximin and Rifampicin in Primary Human Hepatocytes 28
2.6.5.12.3 Rifaximin: The Effect on Selected Hepatic and Intestinal Drug Metabolising Enzyme in the CD Rat after Oral Administration at 0 and 300 mg/kg/day for 26 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period 29
2.6.5.12.4 Rifaximin [redacted] 4 Week Oral Toxicity Study in Dogs with an Interim Sacrifice after 2 Weeks of Treatment (CYP450 Expression and Enzyme Activities) 31
2.6.5.13 累積排泄 32
2.6.5.13.1 ^{14}C-Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Excretion of Radioactivity in Albino Rats) 32
2.6.5.13.2 ^{14}C-Rifaximin: The Absorption and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Dog 33
2.6.5.14 胆汁中排泄 34
2.6.5.14.1 ^{14}C-Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Biliary Excretion Study) 34
2.6.5.15 薬物相互作用 35
2.6.5.15.1 Evaluation of Rifaximin as a P-glycoprotein Substrate and Inhibitor in Caco-2 Cells 35
2.6.5.15.2 *In Vitro* Interaction Studies of Rifaximin with Human MDR1 (ABCB1/P-gp) ABC (Efflux) Transporter 35
2.6.5.15.3 *In Vitro* Interaction Studies of Rifaximin with Human MDR1 (P-gp/ABCB1), MRP2 (ABCC2), MRP4 (ABCC4) and BCRP (ABCG2) Efflux Transporters 35
2.6.5.15.4 *In Vitro* Interaction Studies of Rifaximin and Rifampin with Human BSEP (ABCB11/sP-gp) Efflux Transporter 36
2.6.5.15.5 *In Vitro* Evaluation of Rifaximin as an Inhibitor or a Substrate of OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, and OATP2B1 36
2.6.5.16 その他 36

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：L-105 又は[^{14}C]L-105

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
分析方法及びバリデーション					
バリデーション試験	マウス血漿	－	[redacted]	PK0701	4.2.2.1-1（評価資料）
	ラット血漿		[redacted] UK	PK9901	4.2.2.1-2（評価資料）
	ウサギ血漿		[redacted] UK	PK9801	4.2.2.1-3（評価資料）
	ウサギ血漿		[redacted] UK	PK0905	4.2.2.1-4（評価資料）
	ウサギ脳		[redacted] UK	PK1101	4.2.2.1-5（評価資料）
	ウサギ肝臓		[redacted] UK	PK1102	4.2.2.1-6（評価資料）
	ウサギ胎盤		[redacted] UK	PK1103	4.2.2.1-7（評価資料）
	イヌ血漿		[redacted] UK	PK9802	4.2.2.1-8（評価資料）
	イヌ血漿		[redacted] Italy	PK0901	4.2.2.1-9（参考資料）
吸収					
単回投与後の吸収	ラット	経口投与	[redacted] Italy	PD8101	4.2.2.2-1（参考資料）
	ラット	経口投与、静脈内投与	[redacted] UK	PK9701	4.2.2.2-2（評価資料）
	イヌ	経口投与、静脈内投与	[redacted] UK	PK9702	4.2.2.2-3（評価資料）
	イヌ	経口投与	[redacted] Italy	PK0501	4.2.2.2-4（参考資料）
	イヌ	経口投与	[redacted] Italy	PK0502	4.2.2.2-5（参考資料）

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き 1）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与後の吸収（トキシコキネティクス）	マウス	経口投与	[redacted]	T0802	4.2.3.2-1（評価資料）
	マウス	経口投与	[redacted]	T0901	4.2.3.4.2-1（評価資料）
	ラット	経口投与	[redacted] UK	T9901	4.2.3.2-5（評価資料）
	ラット	経口投与	[redacted], UK	T0601	4.2.3.7.2-1（評価資料）
	イヌ	経口投与	[redacted] UK	T9902	4.2.3.2-10（評価資料）
	イヌ	経口投与	[redacted] Italy	T1001	4.2.3.7.7-3（評価資料）
	ウサギ	経口投与	[redacted] UK	T9801	4.2.3.5.2-2（評価資料）
分布					
組織分布	ラット	経口投与	[redacted] UK	PK9701	4.2.2.2-2（評価資料）
タンパク結合	ヒト血漿	*in vitro, ex vivo*	[redacted]	PK0902	5.3.2.1-1（参考資料）
妊娠動物を用いた試験	ラット	経口投与	あすか製薬株式会社	ARX1RM[redacted]05	4.2.2.3-1（評価資料）
	ウサギ	経口投与	[redacted] UK	PK1104	4.2.2.2-6（評価資料）
代謝					
in vitro 代謝	ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞	*in vitro*	[redacted]	PK1001	5.3.2.2-1（参考資料）
	ヒト、ラット、イヌ及びウサギ肝細胞	*in vitro*	[redacted] UK	PK1002	4.2.2.4-1（評価資料）
	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	あすか製薬株式会社	ARX1RM[redacted]05	5.3.2.2-2（評価資料）
	ヒトCYP発現系及びヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	PK1003	5.3.2.2-3（参考資料）

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き 2）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	[redacted]	PK1004	5.3.2.2-4（参考資料）
CYP 誘導	ヒト肝細胞	*in vitro*	[redacted]	PK1005	5.3.2.2-5（参考資料）
	ラット肝及び小腸ミクロソーム	経口投与	[redacted] UK	PK9902	4.2.2.4-2（評価資料）
	イヌ肝ミクロソーム	経口投与	[redacted] Italy	T1001	4.2.3.7.7-3（評価資料）
排泄					
単回投与後の排泄／胆汁中排泄	ラット	経口投与	[redacted] UK	PK9701	4.2.2.2-2（評価資料）
単回投与後の排泄	イヌ	経口投与、静脈内投与	[redacted] UK	PK9702	4.2.2.2-3（評価資料）
乳汁中排泄	ラット	経口投与	あすか製薬株式会社	ARX1RM[redacted]04	4.2.2.5-1（評価資料）
薬物動態学的薬物相互作用					
Caco-2 細胞における輸送／P-gp 阻害	ヒト大腸癌由来細胞株（Caco-2）	*in vitro*	[redacted] Hungary	PK0903	5.3.2.2-6（参考資料）
P-gp 阻害	Caco-2	*in vitro*	[redacted] Hungary	PK1007	5.3.2.2-7（参考資料）
P-gp、MRP2、MRP4 及び BCRP 阻害／MRP2 基質特性	トランスポーター発現膜小胞	*in vitro*	[redacted] Hungary	PK1006	5.3.2.2-8（参考資料）
BSEP 阻害	トランスポーター発現膜小胞	*in vitro*	[redacted] Hungary	PK0904	5.3.2.2-9（参考資料）
OATP 阻害及び基質特性	トランスポーター発現細胞	*in vitro*	[redacted]	XS-0413	5.3.2.2-10（参考資料）

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

動物種	試料	測定方法	測定対象	前処理	定量範囲	試験番号	CTD における記載箇所
マウス	血漿	LC-MS/MS	L-105	固相抽出	1～300 ng/mL	PK0701	4.2.2.1-1（評価資料）
ラット	血漿			固相抽出	2.5～250 ng/mL	PK9901	4.2.2.1-2（評価資料）
ウサギ	血漿			固相抽出	0.5～50 ng/mL	PK9801	4.2.2.1-3（評価資料）
ウサギ	血漿			固相抽出	0.5～50 ng/mL	PK0905	4.2.2.1-4（評価資料）
ウサギ	脳			除タンパク	0.5～50 ng/g	PK1101	4.2.2.1-5（評価資料）
ウサギ	肝臓			除タンパク	0.5～50 ng/g	PK1102	4.2.2.1-6（評価資料）
ウサギ	胎盤			除タンパク	0.5～50 ng/g	PK1103	4.2.2.1-7（評価資料）
イヌ	血漿			固相抽出	1～100 ng/mL	PK9802	4.2.2.1-8（評価資料）
イヌ	血漿			固相抽出	2.5～100 ng/mL	PK0901	4.2.2.1-9（参考資料）

2.6.5.3 吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラットに単回投与後の血清又は血漿中濃度

被験物質：L-105 又は[^{14}C]L-105　CTD における記載箇所：4.2.2.2-1（PD8101；参考）、4.2.2.2-2（PK9701；評価）

動物種／系統	ラット／Wistar	ラット／Sprague-Dawley		ラット／Sprague-Dawley	
性別（雄／雌）／動物数	雄／4	雄／9、雌／9（1 時点 3 匹）		雄／9、雌／9（1 時点 3 匹）	
給餌	絶食／非絶食	非絶食		非絶食	
溶媒／投与形態	記載なし	ポリエチレングリコール 400/生理食塩水（2:1、v/v）／溶液		0.5%MC 水溶液／懸濁液	
投与方法	経口投与	静脈内投与		経口投与	
投与量（mg/kg）	100	2.4		24	
試料（全血、血漿、血清、その他）	血清	血漿		血漿	
定量（対象）物質	L-105	[^{14}C]L-105		[^{14}C]L-105	
定量法	微生物学的測定法（*Staph. aureus* 209 P FDA）	LSC		LSC	
PK パラメーター		雄	雌	雄	雌
血清中濃度（μg/mL）	0.1（絶食）／0.2（摂食）	NA	NA	NA	NA
C_{max}（μg eq./mL[a]）	NA	1.12	0.958	0.0792	0.0891
T_{max}（hr）	NA	NA	NA	0.25	0.5
AUC_{0-4}（μg eq.·hr/mL）	NA	0.9	0.8	0.2[b]	0.2[b]
吸収率（%）	NA	NA	NA	2[b]	2[b]
試験番号	PD8101	PK9701			
添付資料番号	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2			

追記：消失相で十分な測定時点数が得られなかったため、消失半減期は算出しなかった。

NA：適用外

[a] 血漿中放射能濃度は[^{14}C]L-105 当量で表した。

[b] 投与後 1 時間以後の血漿中放射能濃度は検出限界未満であったため、検出限界値とみなして算出した。

2.6.5.3.2 イヌに単回投与後の血清又は血漿中濃度

被験物質：[^{14}C]L-105　CTD における記載箇所： 4.2.2.2-3（PK9702；評価）

動物種／系統	イヌ／Beagle		イヌ／Beagle	
性別（雄／雌）／動物数	雄／2、雌／2		雄／2、雌／2	
給餌	絶食[b]		絶食[b]	
溶媒／投与形態	ポリエチレングリコール 400/生理食塩水（2:1、v/v）／溶液		ゼラチンカプセルに充填	
投与方法	静脈内投与		経口投与	
投与量（mg/kg）	2.4		24	
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿		血漿	
定量（対象）物質	[^{14}C]L-105		[^{14}C]L-105	
定量法	LSC		LSC	
PK パラメーター	雄	雌	雄	雌
C_{max}（μg eq./mL[a]）	1.29[c]	1.44[c]	0.0389	0.0466
T_{max}（hr）	NA	NA	2	1
AUC_{0-t}（μg eq.·hr/mL）	2.4[d]	2.6[d]	0.1[d] 2.6[e]	0.1[d] 2.6[e]
吸収率（%）	NA	NA	0.5[d] 11.9[e]	0.5[d] 9.9[e]
試験番号	PK9702			
添付資料番号	4.2.2.2-3			

追記：消失相で十分な測定時点数が得られなかったため、消失半減期は算出しなかった。

NA：適用外

[a] 血漿中放射能濃度は[^{14}C]L-105 当量で表した。

[b] 投与前 16 時間から絶食し、投与後 4 時間に給餌した。

[c] 投与後 5 分の血漿中濃度

[d] 検出限界未満の値を 0 とみなして算出した値

[e] 検出限界未満の値を検出限界値とみなして算出した値

2.6.5.3.3 Rifaximin: Pharmacokinetic Study in Dogs by the Oral Route（結晶形の影響）

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所： 4.2.2.2-4（PK0501；参考）

動物種／系統	イヌ／Beagle				
性別（雄／雌）／動物数	雌／4				
給餌	一晩絶食した後、投与後 1 時間に給餌				
L-105 結晶形	*1	*2	*3	*4	*5
溶媒／投与形態	ゼラチンカプセルに充填				
投与方法	経口投与	経口投与	経口投与	経口投与	経口投与
投与量[a]（mg/kg）	100	100	100	100	100
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量（対象）物質	L-105	L-105	L-105	L-105	L-105
定量法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
PK パラメーター					
C_{max}（ng/mL）	2.58 ± 1.38	1.10 ± 1.28	1085.13 ± 1757.39	308.31 ± 448.24	6.87 ± 10.14
T_{max}（hr）	3.5 ± 1.0	4.0[b]	2.3 ± 1.3	1.8 ± 0.5	3.5 ± 1.0
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	17 ± 13	10 ± 15	4795 ± 8241	801 ± 1034	42 ± 70
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL）	17 ± 13	12 ± 15	4894 ± 8214	830 ± 1030	77 ± 85

追記：PK パラメーターが算出できなかった場合については、0 とみなして平均値及び標準偏差を算出した。

[a]投与量は投与当日における各個体の体重に基づき算出し、各結晶形の純度により補正を行った。

[b]n = 2

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.3.4 Rifaximin: Pharmacokinetic Study in Dogs by the Oral Route（投与量依存性）

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所： 4.2.2.2-5（PK0502；参考）

動物種／系統	イヌ／Beagle			
性別（雄／雌）／動物数	雌／4			
給餌	一晩絶食した後、投与後 1 時間に給餌			
L-105 結晶形	*1	*3	*3	*3
溶媒／投与形態	ゼラチンカプセルに充填			
投与方法	経口投与	経口投与	経口投与	経口投与
投与量[a]（mg/kg）	100	25	100	300
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿	血漿	血漿	血漿
定量（対象）物質	L-105	L-105	L-105	L-105
定量法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
PK パラメーター				
C_{max}（ng/mL）	7.24 ± 8.08	114.01 ± 113.01	1268.80 ± 1017.81	3145.68 ± 1397.70
T_{max}（hr）	2.5 ± 1.7	1.5 ± 0.6	2.0 ± 0.0	4.0 ± 2.8
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	37 ± 33	304 ± 330	2693 ± 1547	25030 ± 26814
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·hr/mL）	37 ± 33	548 ± 494	2937 ± 1595	25513 ± 26835

追記：PK パラメーターが算出できなかった場合については、0 とみなして平均値及び標準偏差を算出した。

[a]投与量は投与当日における各個体の体重に基づき算出し、各結晶形の純度により補正を行った。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.4 吸収：反復投与

2.6.7.2 項「トキシコキネティクス：試験の一覧表」及び 2.6.7.3 項「トキシコキネティクス：試験成績の一覧」を参照

2.6.5.5 分布

2.6.5.5.1 ^{14}C-Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Tissue Distribution of Radioactivity in Albino Rats)

被験物質：[^{14}C]L-105　CTD における記載箇所：4.2.2.2-2（PK9701；評価）

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley（白色）									
性別（雄／雌）／動物数	雄／10（1 時点 1 匹）									
給餌	自由摂餌									
溶媒／投与形態	0.5%MC 水溶液／懸濁液									
投与方法	経口投与									
投与量（mg/kg）	24									
放射性核種	^{14}C									
比放射能	3.96 μCi/mg									
定量（対象）物質 ／定量法（単位）	放射能／LSC（μg eq./g[a]）									
計測時間	投与後 0.5、1、2、4、7、24、48、72、120 及び 168 時間									
組織／臓器	放射能濃度（μg eq./g）									
	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	7 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr	168 hr
血液	0.0921	0.0685	0.0470	0.0276	ND	ND	ND	ND	ND	ND
血漿	0.115	0.109	0.0616	0.0362	0.0361	ND	ND	ND	ND	ND
血球	0.0496	0.0510	0.0255	0.0210	0.0231	ND	ND	ND	ND	ND
副腎	0.282	0.433	0.373	0.295	0.334	0.128	ND	ND	ND	ND
大動脈	1.12	0.155	0.109	0.112	0.123	ND	ND	ND	ND	ND
骨	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	0.0698	0.0949	0.104	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脳	0.0171	ND	ND	0.0348	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	ND	0.0255	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	0.133	0.277	0.266	0.270	0.302	0.0270	ND	ND	ND	ND
皮下脂肪	0.0464	0.0618	0.0693	0.0635	0.0603	ND	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	0.0908	0.101	0.0802	0.0607	0.0488	ND	ND	ND	ND	ND

2.6.5.5.1 ^{14}C -Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Tissue Distribution of Radioactivity in Albino Rats)（続き）

組織／臓器	放射能濃度（μg eq./ g）									
	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	7 hr	24 hr	48 hr	72 hr	120 hr	168 hr
心臓	0.152	0.220	0.145	0.0925	0.0725	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.396	0.505	0.264	0.184	0.174	ND	ND	ND	ND	ND
涙腺	0.168	0.276	0.278	0.321	0.293	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓	3.22	3.14	1.67	1.08	1.61	0.0956	0.0318	ND	ND	ND
肺	0.159	0.171	0.107	0.0706	0.0717	ND	ND	ND	ND	ND
リンパ節	0.140	0.191	0.198	0.177	0.144	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.0493	0.0541	0.0491	0.0296	0.0282	ND	ND	ND	ND	ND
膵臓	0.0977	0.158	0.0846	0.108	0.0526	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	0.482	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	0.0319	0.0585	0.0385	0.174	0.0248	ND	ND	ND	ND	ND
唾液腺	0.0192	0.262	0.195	0.134	0.101	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	0.0866	0.0878	0.0796	0.0550	0.0509	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	0.181	0.268	0.121	0.0912	0.0768	ND	ND	ND	ND	ND
精巣	ND	0.0250	0.0220	0.0231	0.0349	ND	ND	ND	ND	ND
胸腺	0.0574	0.0825	0.0802	0.0659	0.0806	ND	ND	ND	ND	ND
甲状腺	1.47	0.189	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
膀胱	0.263	0.344	1.53	0.634	0.158	ND	ND	ND	ND	ND
大静脈	ND	ND	ND	NS	ND	ND	ND	ND	ND	ND
胃	180	102	65.2	145	52.6	17.6	0.0975	ND	ND	ND
小腸	55.8	148	206	133	50.1	6.96	0.258	ND	0.0333	ND
盲腸	3.89	24.5	17.0	113	279	21.1	1.52	0.0404	0.0346	ND
大腸	9.23	19.6	12.0	19.6	81.6	12.7	1.13	0.0300	ND	ND

ND：検出限界（バックグラウンド値の 2 倍）未満、NS：試料なし

[a] 放射能濃度は[^{14}C]L-105 当量で表した。

2.6.5.5.2 ^{14}C -Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Whole-Body Autoradiography)

被験物質：[^{14}C]L-105　　CTD における記載箇所：4.2.2.2-2（PK9701；評価）

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley（白色）
性別（雄／雌）／動物数	雄／4（1 時点 1 匹）
給餌	自由摂餌
溶媒／投与形態	0.5%MC 水溶液／懸濁液
投与方法	経口投与
投与量（mg/kg）	24
放射性核種	^{14}C
比放射能	3.96 μCi/mg
測定（対象）物質	放射能
計測時間	投与後 0.25、3.25、24 及び 168 時間
投与後時間（hr）	組織中放射能（降順）
0.25	（++）胃内容物、小腸内容物、（+）肝臓、膀胱内容物、（±）腎臓、肺、被毛
3.25	（++）消化管内容物、肝臓、（+）腎臓、唾液腺、食道、甲状腺
24	（+）消化管内容物、（±）肝臓
168	放射能は全身から検出されなかった。

2.6.5.5.3 ^{14}C -Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Tissue Distribution of Radioactivity in Pigmented Rats)

被験物質：[^{14}C]L-105　　CTD における記載箇所：4.2.2.2-2（PK9701；評価）

動物種／系統	ラット／Hooded Lister（有色）				
性別（雄／雌）／動物数	雄／5（1 時点 1 匹）				
給餌	自由摂餌				
溶媒／投与形態	0.5%MC 水溶液／懸濁液				
投与方法	経口投与				
投与量（mg/kg）	24				
放射性核種	^{14}C				
比放射能	3.96 μCi/mg				
定量（対象）物質／定量法（単位）	放射能／LSC（μg eq./g[a]）				
計測時間	投与後 2、24、48、168 及び 240 時間				
組織／臓器	放射能濃度（μg eq./g）				
	2 hr	24 hr	48 hr	168 hr	240 hr
血液	0.0690	ND	ND	ND	ND
血漿	0.0942	ND	ND	ND	ND
眼球	0.118	0.0197	ND	ND	ND
腎臓	0.213	ND	ND	ND	ND
肝臓	2.01	0.0455	ND	ND	ND
皮膚（非有色部）	0.0333	ND	ND	ND	ND
皮膚（有色部）	0.0650	ND	ND	ND	ND

ND：検出限界（バックグラウンド値の 2 倍）未満

[a] 放射能濃度は[^{14}C]L-105 当量で表した。

2.6.5.6　　ヒトにおける血漿タンパク結合

2.6.5.6.1　　*In Vivo* and *In Vitro* Plasma Protein Binding Study of Rifaximin by Ultrafiltration

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.1-1（PK0902；参考）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表（表 5.2-3）に記載した。

2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 妊娠ラットに[^{14}C]L-105 経口投与後の胎盤通過性

被験物質：[^{14}C]L-105　CTD における記載箇所：4.2.2.3-1（ARX1RM[redacted]05；評価）

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley		
妊娠日数／動物数	18／9（1 時点 3 匹）		
溶媒／投与形態	0.5%MC 水溶液／懸濁液		
投与方法	経口投与		
投与量（mg/kg）	24		
放射性核種	^{14}C		
比放射能	0.583 MBq/mg		
定量（対象）物質／定量法（単位）	放射能／LSC（μg eq./mL or μg eq./g[a]）		
計測時間	投与後 1、4 及び 24 時間		
組織／臓器	放射能濃度（μg eq./mL or μg eq./g、平均値 ± 標準偏差）		
	1 hr	4 hr	24 hr[b]
血液	0.0285 ± 0.0073	0.0212 ± 0.0153	ND
血漿	0.0363 ± 0.097	0.0268 ± 0.0163	0.00177
脳	ND	ND	ND
心臓	0.0945 ± 0.0301	0.0897 ± 0.0777	ND
肺	0.0724 ± 0.0404	0.0516 ± 0.0418	ND
肝臓	2.08 ± 0.44	1.78 ± 1.76	0.0225
腎臓	0.146 ± 0.034	0.111 ± 0.093	0.00603
卵巣	0.0368 ± 0.0092	0.0378 ± 0.0309	ND
子宮	0.0305 ± 0.0088	0.0508 ± 0.0331	ND
胎盤	0.0194 ± 0.0038	0.0387 ± 0.0281	0.00903
羊水	ND	ND	ND
胎児全身	ND	ND	ND
胎児血液	ND	ND	ND
胎児脳	ND	ND	ND
胎児心臓	ND	ND	ND
胎児肺	ND	ND	ND

2.6.5.7.1 妊娠ラットに[^{14}C]L-105 経口投与後の胎盤通過性（続き）

組織／臓器	放射能濃度平均値（μg eq./mL or μg eq./g）		
	1 hr	4 hr	24 hr[b]
胎児肝臓	ND	ND	ND
胎児腎臓	ND	ND	ND

追記：3 例中 2 例以上が検出限界未満の場合は ND とし、1 例が ND の場合は 2 例の平均値を算出した。また、2 例のうち 1 例が ND の場合は ND として取り扱った。

ND：検出限界（バックグラウンド値の 2 倍）未満

[a] 放射能濃度は[^{14}C]L-105 当量で表した。

[b] n = 2

2.6.5.7.2 RIFAXIMIN: Comparative Toxicokinetics and Placental Transfer Study in the Rabbit by Oral Gavage Administration

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：4.2.2.2-6（PK1104；評価）

動物種／系統	ウサギ／New Zealand White
妊娠日数／群数／1 群の動物数	妊娠動物：19／3／9（1 時点 3 匹）、非妊娠動物：NA／3／3
溶媒／投与形態	1%MC 水溶液／懸濁液
投与方法／投与頻度／投与期間	経口投与／1 日 1 回／14 日間
投与量（mg/kg/day）	0、250、1000
試料	妊娠動物：母動物血漿、肝臓、脳、胎盤、胎児肝臓、胎児脳
	非妊娠動物：血漿、肝臓、脳
定量（対象）物質	L-105
定量法（単位）	LC-MS/MS（ng/mL or ng/g）
計測時間	妊娠動物：最終回投与後 2、4 及び 24 時間、非妊娠動物：最終回投与後 24 時間

組織中 L-105 濃度（ng/mL or g）、平均値 ± 標準偏差

妊娠動物／非妊娠動物	妊娠動物						非妊娠動物	
投与量（mg/kg/day）	250			1000			250	1000
投与後時間（hr）	2	4	24	2	4	24	24	24
血漿	3.30 ± 2.41	1.30 ± 0.61	BLQ	1.96 ± 0.16	2.22 ± 0.94	1.61 ± 0.63	0.564 ± 0.499	1.03 ± 0.35
肝臓	49.4 ± 13.3	37.0 ± 11.2	13.6 ± 4.8	129 ± 121	37.1 ± 10.7	41.5 ± 6.2	30.3 ± 11.9	82.8 ± 39.7
脳	BLQ	BLQ	BLQ	4.87[a] ± 7.41	BLQ	BLQ	BLQ	0.514 ± 0.510
胎盤	1.44 ± 0.24	1.79 ± 0.80	0.690 ± 0.149	2.29 ± 0.64	3.25 ± 1.72	2.37 ± 0.80	NA	NA
胎児肝臓	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA
胎児脳	BLQ	BLQ	BLQ	1.25[b] ± 1.70	BLQ	BLQ	NA	NA

2.6.5.7.2 RIFAXIMIN: Comparative Toxicokinetics and Placental Transfer Study in the Rabbit by Oral Gavage Administration（続き）

PK パラメーター（血漿中濃度）、平均値 ± 標準偏差								
妊娠／非妊娠	妊娠動物				非妊娠動物			
計測時期	妊娠 6 日		妊娠 19 日		投与 1 日		投与 14 日	
投与量（mg/kg/day）	250	1000	250	1000	250	1000	250	1000
C_{max}（ng/mL）	1.88 ± 0.83	4.48 ± 0.92	2.51 ± 1.24	3.30 ± 0.82	2.15 ± 0.56	3.36 ± 1.30	1.95 ± 0.80	2.87 ± 0.51
T_{max}（hr）[c]	2	2	1	2	1	8	1	1
C_{24}（ng/mL）	0.963 ± 1.202	1.69 ± 0.34	BLQ	1.61 ± 0.63	1.05 ± 0.27	2.58[d]	0.564 ± 0.499	1.03 ± 0.35
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	23.2 ± 15.9	63.3 ± 17.2	14.7 ± 7.8	39.6 ± 5.8	23.6 ± 10.1	70.4[d]	21.6 ± 10.8	27.8 ± 7.2

追記：3 例中 2 例が BLQ の場合、平均値を BLQ とみなし、3 例中 1 例が BLQ の場合には BLQ を 0 とみなして平均値及び標準偏差を算出した。
NA：適用外、BLQ：定量下限（0.500 ng/mL or ng/g）未満
[a] 母動物脳中濃度の個別値は BLQ、13.4 及び 1.20 ng/g であった。
[b] 胎児脳中濃度の個別値は 3.19、0.571 ng/g 及び BLQ であった。
[c] 中央値
[d] n= 2

2.6.5.7.3 ラットに[^{14}C]L-105 を単回経口投与したときの乳汁移行性

被験物質：[^{14}C]L-105　CTD における記載箇所：4.2.2.5-1（ARX1RM[redacted]04；評価）

動物種／系統	ラット／Sprague-Dawley			
授乳期間／動物数	出産後 14～15 日／3			
給餌	自由摂餌			
溶媒／投与形態	0.5%MC 水溶液／懸濁液			
投与方法	経口投与			
投与量（mg/kg）	24			
放射性核種	^{14}C			
比放射能	0.583 MBq/mg			
定量（対象）物質／定量法（単位）	放射能／LSC（μg eq./mL[a]）			
計測時間	投与後 1、4、7 及び 24 時間			
試料	放射能濃度（μg eq./mL）又は乳汁／血漿中濃度比、平均値 ± 標準偏差			
	1 hr	4 hr	7 hr	24 hr
乳汁	0.568 ± 0.809	0.281 ± 0.441	0.0674[b]	0.0626 ± 0.0904
血漿	0.370 ± 0.520	0.231 ± 0.364	0.237[b]	0.0616 ± 0.0991
乳汁／血漿濃度比	1.45 ± 0.17	1.22 ± 0.11	NC[c]	3.23 ± 3.40

NC：算出されず

[a] 放射能濃度は[^{14}C]L-105 当量で表した。

[b] n = 2

[c] 異なる 2 個体で血漿又は乳汁中放射能濃度が測定できなかったため、算出できなかった。

2.6.5.8　その他の分布試験

該当する試験はない。

2.6.5.9　*In Vivo* における代謝

該当する試験はない。

2.6.5.10　*In Vitro* における代謝

2.6.5.10.1　*In Vitro* Metabolic Stability of Rifaximin in Human Liver Microsomes and Primary Hepatocytes

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-1（PK1001；参考）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表（表 5.2-4）に記載した。

2.6.5.10.2 Comparative *In Vitro* Metabolism using Rat, Rabbit, Dog and Human Hepatocytes

被験物質：[^{14}C]L-105　CTD における記載箇所：4.2.2.4-1（PK1002；評価）

試験系	雄ラット、雌ウサギ、雄イヌ及び男性ヒト凍結肝細胞
反応溶液中濃度	5 μmol/L
反応時間	3 及び 6 時間
反応温度	37°C
放射性核種	^{14}C
比放射能	30.6 mCi/mmol
定量（対象）物質／定量法	放射能／Radio-HPLC（オンライン LSC）
方法：各動物種の肝細胞（1 × 10^6 cells）と[^{14}C]L-105 を所定時間インキュベーションした。反応停止後、試料中放射能を Radio-HPLC にて分析した。	

各代謝反応試料における放射能画分の増減率

動物種		雄ラット		雌ウサギ		雄イヌ		男性ヒト	
インキュベーション時間（hr）		3	6	3	6	3	6	3	6
放射能画分	保持時間（min）	放射能構成比の増加（減少）率[a]（%）							
R1	1.0	0.9	2.6	2.5	7.8	0.2	0.0	0.4	(0.2)
R2	1.5	0.5	1.8	1.5	1.9	0.2	ND	0.2	0.3
R3	2.5	0.6	2.5	3.3	4.9	ND	ND	0.4	0.6
R4	4.0	0.9	0.6	2.4	1.0	0.3	ND	0.2	(0.4)
R5	4.8	0.7	0.8	1.8	2.1	ND	ND	ND	(0.5)
R6	6.4	1.4	2.1	1.2	3.3	0.2	ND	0.3	0.4
R7	8.0	2.2	4.1	ND	1.0	1.1	1.9	ND	ND
R8[b]	8.6	ND	ND	ND	0.4	0.3	ND	7.7	15.5
R9	10.2	0.2	0.5	1.6	(1.4)	ND	ND	ND	(1.6)
R10	10.9	0.1	(0.3)	ND	(0.4)	(0.3)	1.0	(0.3)	(0.5)
R11	13.9	1.8	2.2	11.1	13.5	0.6	2.2	1.1	2.2
R12	14.2	4.4	3.9	4.6	5.4	0.5	ND	1.6	1.9
R13	15.2	ND	0.4	ND	ND	4.4	7.3	0.3	1.0
R14	16.0	(1.3)	(2.7)	(1.1)	(5.1)	ND	ND	(1.6)	ND
R15	18.0	0.9	(0.1)	1.7	0.7	10.3	11.6	0.2	(0.4)
R16	19.9	ND	(0.1)	1.0	0.3	1.2	0.9	0.2	ND
R17	20.9	0.0	0.2	0.3	0.4	1.0	1.0	0.1	ND

2.6.5.10.2 Comparative *In Vitro* Metabolism using Rat, Rabbit, Dog and Human Hepatocytes（続き 1）

動物種		雄ラット		雌ウサギ		雄イヌ		男性ヒト	
インキュベーション時間（hr）		3	6	3	6	3	6	3	6
放射能画分	保持時間（min）	放射能構成比の増加（減少）率[a]（%）							
R18[c]	21.9	(11.3)	(11.2)	(43.2)	(44.0)	(16.0)	(10.6)	(5.2)	(5.0)
R19	22.4	0.2	0.3	1.3	0.4	0.4	0.8	0.2	ND
R20	23.4	0.1	0.5	7.0	7.7	0.7	1.0	(0.1)	(0.1)
R21	24.3	(0.4)	(0.4)	1.0	0.3	0.5	(0.6)	0.1	ND
R22	24.8	1.9	0.5	4.6	2.4	ND	ND	0.2	ND
R23	25.0	ND	ND	ND	ND	0.2	0.6	ND	ND
Rem	NA	(0.8)	(1.3)	(1.0)	(1.0)	(0.8)	(0.5)	(1.1)	(1.5)
代謝物生成（減少）速度									
動物種		雄ラット		雌ウサギ		雄イヌ		男性ヒト	
インキュベーション時間（hr）		3	6	3	6	3	6	3	6
放射能画分	保持時間（min）	代謝物生成（減少）速度（pmol/hr/mg protein）							
R1	1.0	15.3	23.4	50.6	79.0	6.36	0	11.5	(3.29)
R2	1.5	8.99	16.2	29.4	18.7	6.36	ND	6.57	4.93
R3	2.5	9.89	22.0	65.8	49.1	ND	ND	13.1	9.04
R4	4.0	15.3	4.94	48.6	10.1	7.95	ND	6.57	(6.57)
R5	4.8	11.7	6.74	36.5	20.8	ND	ND	ND	(8.63)
R6	6.4	25.2	18.4	23.3	33.4	4.77	ND	8.22	6.57
R7	8.0	39.6	36.4	ND	10.1	33.4	29.4	ND	ND
R8[b]	8.6	ND	ND	ND	4.05	9.54	ND	251	254
R9	10.2	2.70	4.49	32.4	(13.7)	ND	ND	ND	(25.5)
R10	10.9	0.899	(2.70)	ND	(4.05)	(9.54)	15.9	(9.86)	(8.22)
R11	13.9	32.4	19.8	224	137	19.1	34.2	34.5	35.3
R12	14.2	78.2	35.1	92.1	54.7	15.9	ND	52.6	31.2
R13	15.2	ND	3.60	ND	ND	140	115	8.22	15.6
R14	16.0	(23.8)	(24.3)	(21.3)	(51.6)	ND	ND	(51.8)	ND
R15	18.0	15.3	(0.899)	34.4	6.58	328	184	6.57	(6.57)
R16	19.9	ND	(0.449)	20.3	2.53	36.6	14.3	4.93	ND
R17	20.9	0	2.02	5.06	4.05	30.2	15.1	3.29	ND

2.6.5.10.2 Comparative *In Vitro* Metabolism using Rat, Rabbit, Dog and Human Hepatocytes（続き 2）

動物種		雄ラット		雌ウサギ		雄イヌ		男性ヒト	
インキュベーション時間（hr）		3	6	3	6	3	6	3	6
放射能画分	保持時間（min）	代謝物生成（減少）速度（pmol/hr/mg protein）							
R18[c]	21.9	(203)	(101)	(874)	(446)	(509)	(168)	(173)	(81.4)
R19	22.4	3.60	2.47	25.3	4.05	11.1	12.7	6.57	ND
R20	23.4	1.35	4.49	142	78.0	22.3	15.9	(2.47)	(1.64)
R21	24.3	(7.19)	(3.15)	20.3	2.53	15.9	(9.54)	3.29	ND
R22	24.8	33.3	4.27	93.2	24.3	ND	ND	6.57	ND
R23	25.0	ND	ND	ND	ND	4.77	9.54	ND	ND
Rem	NA	(13.5)	(11.2)	(20.3)	(10.1)	(23.9)	(7.16)	(36.2)	(23.8)

NA：適用外、ND：検出されず、Rem：領域外の放射能の合計

[a]肝細胞未添加時のインキュベーション試料と比較した際の増減率

[b]L-105 の 25-*O*-脱アセチル体の溶出位置

[c]L-105 の溶出位置

2.6.5.10.3　　L-105 のヒト肝ミクロソームにおける代謝プロファイル

被験物質：[^{14}C]L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-2（ARX1RM[redacted]05；評価）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表［表 5.2-4（続き 1）］に記載した。

2.6.5.10.4　　*In Vitro* Assessment of Reaction Phenotyping (Enzyme Identification) for Human Cytochrome P450 Enzymes by Rifaximin

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-3（PK1003；参考）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表［表 5.2-4（続き 2）］に記載した。

2.6.5.11　　推定代謝経路

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-2（ARX1RM[redacted]05；評価）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表［表 5.2-4（続き 3）］に記載した。

2.6.5.12　　薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1　　*In Vitro* Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of Rifaximin

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-4（PK1004；参考）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表［表 5.2-4（続き 4）］に記載した。

2.6.5.12.2　*In Vitro* Assessment of Induction Potential of Rifaximin and Rifampicin in Primary Human Hepatocytes

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-5（PK1005；参考）

当該試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表［表 5.2-4（続き 5）］に記載した。

2.6.5.12.3 Rifaximin: The Effect on Selected Hepatic and Intestinal Drug Metabolising Enzyme in the CD Rat after Oral Administration at 0 and 300 mg/kg/day for 26 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：4.2.2.4-2（PK9902；評価）

試験の種類：酵素誘導				
方法：L-105（300 mg/kg/day）をラットに 26 週間反復経口投与時の毒性試験（4.2.3.2-5）で得られた肝臓（各群 5 匹）及び小腸（各群 15 匹、回復群は 5 匹）より肝臓及び空腸上皮ミクロソームを調製した。空腸ミクロソームについては、5 匹分ずつ試料をプールして調製した。得られたミクロソーム中のタンパク含量、P450 含量、7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性、テストステロン水酸化及び脱水素酵素活性、ラウリン酸水酸化活性及び *p*-ニトロフェノール グルクロン酸抱合活性を測定した。				
雄ラット				
組織	肝臓		小腸	
測定項目	主群 [a]	回復群 [b]	主群 [a]	回復群 [b]
ミクロソームタンパク量 （mg/g liver or tissue）／（mg/total liver or tissue）	1.0／0.8	1.1／1.1	0.9／1.0	0.9／1.0
チトクローム P450 含量 （nmol/mg protein）／（nmol/g liver or tissue）	1.0／1.0	1.0／1.1	nq／nq	nq／nq
7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.3／1.3	1.0／1.1	nq／nq	nq／nq
テストステロン 2α/2β-水酸化活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.1／1.2	1.1／1.2	nq／nq	nq／nq
テストステロン 6β-水酸化活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	0.9／0.9	1.1／1.2	nq／nq	nq／nq
テストステロン 16α-水酸化活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.2／1.2	1.2／1.3	nq／nq	nq／nq
テストステロン 17β-脱水素酵素活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.2／1.2	1.2／1.3*	nq／nq	nq／nq
ラウリン酸 11-水酸化活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.4*／1.4*	1.1／1.3	nq／nq	nq／nq
ラウリン酸 12-水酸化活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.2／1.4	1.1／1.2	nq／nq	nq／nq
p-ニトロフェノール グルクロン酸抱合活性 （μmol/hr/mg protein）／（μmol/hr/g liver or tissue）	0.8／0.8	0.8／0.9	0.8／0.7	1.2／1.0

2.6.5.12.3 Rifaximin: The Effect on Selected Hepatic and Intestinal Drug Metabolising Enzyme in the CD Rat after Oral Administration at 0 and 300 mg/kg/day for 26 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period（続き）

雌ラット				
組織	肝臓		小腸	
測定項目	主群 [a]	回復群 [b]	主群 [a]	回復群 [b]
ミクロソームタンパク量 （mg/g liver or tissue）／（mg/total liver or tissue）	1.0／0.9	0.9／0.8[*]	1.0／0.9	1.0／0.8
チトクローム P450 含量 （nmol/mg protein）／（nmol/g liver or tissue）	1.1／1.1	1.1／1.0	nq／nq	nq／nq
7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.1／1.1	1.1／1.0	nq／nq	nq／nq
テストステロン 7α-水酸化活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.3／1.2	0.9／0.9	nq／nq	nq／nq
テストステロン 17β-脱水素酵素活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.2／1.0	1.0／0.8	nq／nq	nq／nq
ラウリン酸 11-水酸化活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.1／1.1	1.0／0.9	nq／nq	nq／nq
ラウリン酸 12-水酸化活性 （nmol/min/mg protein）／（nmol/min/g liver or tissue）	1.0／0.9	0.9／0.8	nq／nq	nq／nq
p-ニトロフェノール グルクロン酸抱合活性 （μmol/hr/mg protein）／（μmol/hr/g liver or tissue）	1.1／1.0	0.8／0.8	0.9／0.9	1.1／1.1

追記：表中の数値は、媒体投与群に対する相対値を表している。

[*] $p < 0.05$（対媒体投与群）

nq：定量限界未満

[a] 26 週間反復経口投与（300 mg/kg/day）群

[b] 26 週間反復経口投与（300 mg/kg/day）後、4 週間の回復期間を経過した群

2.6.5.12.4　Rifaximin [redacted]: 4 Week Oral Toxicity Study in Dogs with an Interim Sacrifice after 2 Weeks of Treatment (CYP450 Expression and Enzyme Activities)

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.7-3（T1001；評価）

試験の種類：酵素誘導

方法：ビーグル犬に[redacted]の L-105（300 及び 1000 mg/kg/day）並びに *1形の L-105（1000 mg/kg/day）を 2 又は 4 週間反復経口投与時の毒性試験で肝臓を 3 匹（処置群）又は 2 匹（媒体投与群）より採取した。肝ミクロソームを調製し、タンパク含量、P450 含量、7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性（CYP1A1/2）、ペントキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化活性（CYP2B11）及びアミノピリン *N*-脱メチル化活性（CYP3A12）を測定した。

性別	投与期間（週）	投与量（mg/kg/day）	処置	P450 含量（nmol/mg protein）	EROD	PROD	APND
					（nmol/min/mg protein）		
雄	2	0	媒体投与群	0.308	0.0174	0.0034	5.4
		300	L-105 ([redacted])	0.330	0.0129	0.0027	6.4
		1000	L-105 ([redacted])	0.307	0.0151	0.0024	4.4
		1000	L-105（*1形）	0.257	0.0164	0.0018	4.1
雌	2	0	媒体投与群	0.506	0.0196	0.0022	5.2
		300	L-105 ([redacted])	0.392	0.0223	0.0020	7.2
		1000	L-105 ([redacted])	0.363	0.0138	0.0016	6.9
		1000	L-105（*1形）	0.425	0.0210	0.0019	6.9
雄	4	0	媒体投与群	0.548	0.0343	0.0024	13.6
		300	L-105 ([redacted])	0.364	0.0214	0.0019	8.7
		1000	L-105 ([redacted])	0.304	0.0199	0.0022	8.3
		1000	L-105（*1形）	0.308	0.0258	0.0025	11.1
雌	4	0	媒体投与群	0.498	0.0342	0.0025	7.0
		300	L-105 ([redacted])	0.651	0.0272	0.0022	7.8
		1000	L-105 ([redacted])	0.385	0.0191	0.0017	5.5
		1000	L-105（*1形）	0.357	0.0231	0.0016	6.6

EROD：7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性、PROD：ペントキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化活性、APND：アミノピリン *N*-脱メチル化活性

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.13 累積排泄

2.6.5.13.1 ^{14}C-Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Excretion of Radioactivity in Albino Rats)

被験物質：[^{14}C]L-105　CTD における記載箇所：4.2.2.2-2（PK9701；評価）

動物種／系統		ラット／Sprague-Dawley							
性別（雄／雌）／動物数		雄／4（1 時点 1 匹）							
給餌		自由摂餌							
溶媒／投与形態		0.5%MC 水溶液／懸濁液							
投与方法		経口投与							
投与量（mg/kg）		24							
定量（対象）物質		[^{14}C]L-105							
定量法		LSC							
		排泄率（%投与量）							
計測時間		48 hr		72 hr		120 hr		168 hr	
排泄経路		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
時間（hr）	0～6	0.40	－	0.45	－	0.49	－	0.10	－
	6～24	0.23	87.45[a]	0.15	68.08[a]	0.13	106.99[a]	0.58	83.64[a]
	24～48	0.02	8.52	0.02	23.85	0.01	5.79	0.03	19.03
	48～72	NS	NS	<0.01	1.21	<0.01	0.14	<0.01	1.81
	72～96	NS	NS	NS	NS	ND	0.01	<0.01	0.03
	96～120	NS	NS	NS	NS	ND	ND	<0.01	0.01
	120～144	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0.01	0.01
	144～168	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0.01	ND
	合計	0.65	95.97	0.62	93.14	0.63	112.93	0.71	104.53

追記：放射能の組織分布（表 2.6.5.5.1）に用いた動物の尿糞及び呼気中への放射能排泄を測定した。いずれの動物も呼気中に放射能は検出されなかった。

－：測定せず、NS：試料なし、ND：検出限界未満

[a] 投与後 0～24 時間の排泄率

2.6.5.13.2 ^{14}C-Rifaximin: The Absorption and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Dog

被験物質：[^{14}C]L-105　　CTD における記載箇所：4.2.2.2-3（PK9702；評価）

動物種／系統		イヌ／Beagle				イヌ／Beagle			
性別（雄／雌）／動物数		雄／2、雌／2				雄／2、雌／2			
給餌		投与前 16 時間から絶食し、投与後 4 時間に給餌				投与前 16 時間から絶食し、投与後 4 時間に給餌			
溶媒／投与形態		ポリエチレングリコール 400/生理食塩水（2:1、v/v）／溶液				ゼラチンカプセルに充填			
投与方法		静脈内投与				経口投与			
投与量（mg/kg）		2.4				24			
定量（対象）物質		[^{14}C]L-105				[^{14}C]L-105			
定量法		LSC				LSC			
排泄経路		排泄率（%投与量）				排泄率（%投与量）			
		雄		雌		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
時間（hr）	0～6	5.23	－	4.00	－	0.08	－	0.07	－
	6～24	1.40	60.63[a]	0.69	60.17[a]	0.19	11.60[a]	0.15	45.40[a]
	24～48	0.17	17.54	0.22	19.93	0.16	62.61	0.17	38.59
	48～72	0.09	2.38	0.09	2.24	0.05	12.08	0.04	3.32
	72～96	0.05	2.13	0.03	0.62	0.02	1.53	0.01	0.40
	96～20	<0.01	0.38	0.03	0.24	<0.01	0.37	0.01	0.08
	120～144	0.01	0.19	0.02	0.23	ND	0.25	<0.01	0.05
	144～168	<0.01	0.12	<0.01	0.12	<0.01	0.03	<0.01	0.02
	合計	6.95	83.36	5.07	83.53	0.50	88.46	0.45	87.85

－：測定せず、ND：検出限界未満

[a]投与後 0～24 時間の排泄率

2.6.5.14　胆汁中排泄

2.6.5.14.1　^{14}C-Rifaximin: The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C-Rifaximin Following the Administration of Single Oral or Intravenous Doses in the Rat (Biliary Excretion Study)

被験物質：[^{14}C]L-105　　CTD における記載箇所：4.2.2.2-2（PK9701；評価）

動物種／系統		ラット／Sprague-Dawley					
性別（雄／雌）／動物数		雄／3、雌／3					
給餌		非絶食					
溶媒／投与形態		0.5% MC 水溶液／懸濁液					
投与方法		経口投与					
投与量（mg/kg）		24					
定量（対象）物質		[^{14}C]L-105					
定量法		LSC					
排泄経路		排泄率（%投与量）					
		雄			雌		
		胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
時間（hr）	0～1	0.12 ± 0.02	－	－	0.06 ± 0.02	－	－
	1～2	0.14 ± 0.03	－	－	0.04 ± 0.02	－	－
	2～3	0.11 ± 0.02	－	－	0.03 ± 0.01	－	－
	3～4	0.09 ± 0.02	－	－	0.02 ± 0.01	－	－
	4～5	0.08 ± 0.02	－	－	0.02 ± 0.01	－	－
	5～6	0.09 ± 0.02	0.38 ± 0.08[a]	－	0.02 ± 0.01	0.30 ± 0.03[a]	－
	6～24	0.97 ± 0.20	0.21 ± 0.08	－	0.23 ± 0.07	0.16 ± 0.07	－
	24～48	0.12 ± 0.08	0.13 ± 0.08	92.43 ± 3.58[b]	0.09 ± 0.05	0.72 ± 0.84	96.63 ± 0.35[b]
	合計	1.72 ± 0.23	0.72 ± 0.08	92.43 ± 3.58	0.50 ± 0.15	1.18 ± 0.88	96.63 ± 0.35

－：測定せず

[a] 投与後 0～6 時間における排泄率

[b] 投与後 0～48 時間における排泄率

2.6.5.15　薬物相互作用

2.6.5.15.1　Evaluation of Rifaximin as a P-glycoprotein Substrate and Inhibitor in Caco-2 Cells

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-6（PK0903；参考）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表［表 5.2-4（続き 6）］に記載した。

2.6.5.15.2　*In Vitro* Interaction Studies of Rifaximin with Human MDR1 (ABCB1/P-gp) ABC (Efflux) Transporter

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-7（PK1007；参考）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表［表 5.2-4（続き 7）］に記載した。

2.6.5.15.3　*In Vitro* Interaction Studies of Rifaximin with Human MDR1 (P-gp/ABCB1), MRP2 (ABCC2), MRP4 (ABCC4) and BCRP (ABCG2) Efflux Transporters

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-8（PK1006；参考）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表［表 5.2-4（続き 8）］に記載した。

2.6.5.15.4 *In Vitro* Interaction Studies of Rifaximin and Rifampin with Human BSEP (ABCB11/sP-gp) Efflux Transporter

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-9（PK0904；参考）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表［表 5.2-4（続き 9）］に記載した。

2.6.5.15.5 *In Vitro* Evaluation of Rifaximin as an Inhibitor or a Substrate of OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, and OATP2B1

被験物質：L-105　　CTD における記載箇所：5.3.2.2-10（XS-0413；参考）

本試験の概要表は、5.2 全臨床試験一覧表［表 5.2-4（続き 10）］に記載した。

2.6.5.16 その他

該当する試験はない。