ムンデシンカプセル 100mg

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

ムンディファーマ株式会社

目次

1　まとめ 8
2　分析法 11
2.1　非標識体分析法 11
2.1.1　血漿中フォロデシン定量法 11
2.1.2　血漿中 dGuo 定量法 12
2.2　標識体分析法 13
2.2.1　標識化合物 13
2.2.2　分析法 14
3　吸収 14
3.1　Caco-2 単層膜細胞での膜透過性 14
3.2　単回投与 15
3.2.1　マウス 15
3.2.2　ラット（標識体投与） 17
3.2.3　ラットでの投与媒体及び食事の影響の検討 19
3.2.4　サル（標識体投与） 20
3.2.5　サルでの投与媒体の検討 21
3.3　反復投与 21
3.3.1　ラット 6 ヵ月反復投与（TK 試験） 21
3.3.2　サル 6 ヵ月反復投与（TK 試験） 22
4　分布 23
4.1　組織内分布試験 23
4.2　血漿タンパク結合 25
4.3　血球移行 25
5　代謝 26
5.1　*In vitro* 26
5.1.1　代謝安定性 26

5.2　*In vivo* 26
5.2.1　ラット 26
5.2.2　サル 29
5.3　推定代謝経路 31
6　排泄 31
6.1　ラット 31
6.2　サル 33
7　薬物動態学的薬物相互作用 35
7.1　CYP 阻害作用 35
7.2　CYP 誘導作用 35
7.3　薬物トランスポーターを介した相互作用 36
7.3.1　P-gp 36
8　その他の薬物動態試験 36
9　考察及び結論 36
10　図表 38
11　参考文献 38

表目次

表 2.6.4- 1　フォロデシン塩酸塩の薬物動態試験一覧 10

表 2.6.4- 2　ウサギ血漿中フォロデシン定量法の ISR の結果
（試験番号 KRS00003 で得られた血漿試料の再測定） 12

表 2.6.4- 3　ウサギ血漿中 dGuo 定量法の ISR の結果
（試験番号 KRS00003 で得られた血漿試料の再測定） 13

表 2.6.4- 4　各試験で使用した標識化合物の比放射活性及び放射化学的純度 13

表 2.6.4- 5　ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩経口投与後の血漿中放射能の
PK パラメーター 18

表 2.6.4- 6　ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩静脈内投与後の血漿中放射能の
PK パラメーター 19

表 2.6.4- 7　有色雄ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の
組織内濃度 24

表 2.6.4- 8　ラットでのフォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の血液／血漿中濃度比
（組織内分布試験の結果） 26

表 2.6.4- 9　ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の
尿及び糞中累積排泄率 33

表 2.6.4- 10 ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与 72 時間後の
カーカス中残存率 33

表 2.6.4- 11 サルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の
尿及び糞中累積排泄率 35

図目次

図 2.6.4- 1　[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩の構造式 14

図 2.6.4- 2　マウスでのフォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の
血漿中フォロデシン濃度推移 16

図 2.6.4- 3　マウスでのフォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の血漿中 dGuo 濃度推移 16

図 2.6.4- 4　マウスでのフォロデシン塩酸塩経口投与 3 時間後の 血漿中フォロデシン及び
dGuo 濃度の用量依存性..... 17

図 2.6.4- 5　雌ラットに[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩を 10 mg/kg で単回静脈内投与 2 時間後の
全身オートラジオグラム 24

図 2.6.4- 6　雄ラットに[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩を 10 mg/kg で単回静脈内投与 24 時間後の
全身オートラジオグラム 24

図 2.6.4- 7　雄ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩 100 mg/kg 単回経口投与 2 時間後の
血漿サンプルのクロマトグラム 28

図 2.6.4- 8　雄サルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩 100 mg/kg 単回経口投与 2 時間後の
血漿サンプルのクロマトグラム 30

図 2.6.4- 9　ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の
尿及び糞中累積排泄率 32

図 2.6.4- 10 サルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の
尿及び糞中累積排泄率 34

略号一覧

略号	日本語	英語
AUC	濃度－時間曲線下面積	area under the concentration time curve
AUC_{last}	時間 0 から濃度定量可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積	area under the concentration time curve from time 0 to the last quantifiable time point
AUC_{inf}	時間 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積	area under the concentration time curve from time 0 to infinity
Caco-2 細胞	ヒト結腸がん由来の細胞株	Caco-2 cell line
C_0	投与直後の濃度	estimated concentration immediately following intravenous administration
CL	全身クリアランス	total clearance
C_{max}	最高濃度	maximum concentration
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450
dCK	2’-デオキシシチジンキナーゼ	2’-deoxycytidine kinase
dNTP	2’-デオキシヌクレオチド三リン酸	2’-deoxynucleotide triphosphate
dGTP	2’-デオキグアノシン三リン酸	2’-deoxyguanosine triphosphate
dGuo	2’-デオキシグアノシン	2’-deoxyguanosine
F	絶対的バイオアベイラビリティ	absolute bioavailability
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準	Good Laboratory Practice
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	High performance liquid chromatography
ISR	-	Incurred Sample Reanalysis
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー	high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry
LE	-	Long-Evans
LLOQ	定量下限	lower the limit of quantification
LSC	液体シンチレーションカウンター	liquid scintillation counter
MRM	-	multiple reaction monitoring
MRT	平均滞留時間	mean residence time
P-gp	P-糖タンパク質	P-glycoprotein
PD	薬力学	pharmacodynamics
PK	薬物動態	pharmacokinetics
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	Purine nucleoside phosphorylase
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	peripheral T-cell lymphoma
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー	qunatitative whole body autoradiography
RE	相対誤差	relative error
RSD	相対標準偏差	relative standard error
SD	-	Sprague-Dawley
t_{max}	最高濃度到達時間	time to reach the maximum concentration
$t_{1/2}$	消失半減期	terminal elimination half-life
TK	トキシコキネティクス	toxicokinetics

略号一覧（続き）

略号	日本語	英語
Vd	分布容積	volume of distribution

1　まとめ

フォロデシン塩酸塩（開発番号：BCX-1777、7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl) pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one monohydrochloride）は新規のプリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）阻害剤であり、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）治療薬である。PNP は、2'-デオキシグアノシン（dGuo）の加リン酸分解を触媒し、グアニンとデオキシリボース-1-リン酸に代謝する。フォロデシンによる PNP 阻害により、血漿中及び T 細胞内 dGuo 濃度が増加する。dGuo が、T 細胞内キナーゼ（2'-デオキシシチジンキナーゼ；dCK）によって 2'-デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）に変換され、dGTP が T 細胞内に蓄積すると 2'-デオキシヌクレオチド三リン酸（dNTP）プールの不均衡が生じ、アポトーシスによる細胞死が生じる。T 細胞は他の細胞と比較して細胞内キナーゼ活性が高く、ヌクレオチダーゼ活性が低いことから、細胞内で dGuo のリン酸化を行う細胞の大部分は T 細胞である。このように、フォロデシンは選択的に T 細胞を抑制することから、T 細胞に起因する疾患である T 細胞白血病又は T 細胞リンパ腫に対して有効性を示すことが期待されている。

非臨床薬物動態（PK）試験では、マウス、ラット及びサルでの経口又は静脈内投与後の吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。また、ラット、サル及びヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験を実施した。さらに、ヒト肝ミクロソーム又は肝細胞を用いた薬物動態学的薬物相互作用試験、ヒト結腸がん由来の細胞株（Caco-2 細胞）を用いた膜透過性及び阻害試験を実施した。フォロデシン塩酸塩の非臨床 PK 試験一覧を表 2.6.4- 1 に示した。これら非臨床 PK 試験及びトキシコキネティクス（TK）試験での血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度測定のために、ラット、ウサギ及びサル生体試料中濃度定量法を確立した。なお、本項に示す各試験での投与量は特に記載のない限り、フォロデシン塩酸塩としての投与量を記載した。

マウスにおける単回経口（1～100 mg/kg）及び単回静脈内（30 及び 100 mg/kg）投与後の血漿中フォロデシンの曝露は用量依存的に増加した。血漿中 dGuo は血漿中フォロデシンよりも遅れて最高濃度に達した。経口投与後の血漿中 dGuo 濃度は 30 mg/kg でプラトーに達した。マウスにおける経口投与時（10 mg/kg）の絶対的バイオアベイラビリティ（F）は 63%であった（本項 3.2.1 章）。雌雄ラット（雌は非妊娠及び妊娠）及びサルにおける[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び単回静脈内投与後の血漿中放射能濃度推移は二相性又は多相性の分布／消失を示した。ラット及びサルの PK パラメーターは各個体及び雌雄で類似していた。ラットでは妊娠の有無による PK パラメーターの差もみられなかった。ラット及びサルともに血漿中よりも血液中放射能の平均滞留時間（MRT）が長いことから、放射能が血漿中よりも血球中に長く存在することが示された。また、ラット及びサルでの血漿中放射能の分布容積（Vd）がそれぞれ 7000 g/kg 及び 45000 g/kg 超であることから、放射能の広範な組織への分布／結合が示唆された。投与媒体に生理食塩液及び脱イオン水の混液を用いたときのラットの F は 4.7～6.2%であった（本項 3.2.2 及び 3.2.4 章）。ラットでの F に対する投与媒体の検討では、投与媒体に乳酸加リンゲル液、1%w/w カルボキシメチルセルロース及び自己乳化型システムを用いて検討を行った。検討した投与媒体の中では乳酸加リンゲル液で最も高い F が得られた（11.17%）。また、投与媒体に乳酸加リンゲル液を用いて食事の影響を検討したところ、絶食時の F は 2.42%であり、食事による F の上昇が示

唆された（本項 3.2.3 章）。サルでの投与媒体の検討では、投与媒体に乳酸加リンゲル液を用いたときの F が 12.97%、ラウリル硫酸ナトリウムを用いたときの F が 16.52%であった。

ラット及びサルでの 6 ヵ月反復経口投与毒性試験で TK 及び薬力学（PD）評価を実施した。ラット及びサルともに血漿中フォロデシン及び血漿中 dGuo の曝露量は用量依存的に増加したが、増加の割合は用量の増加比を下回っていた。性差は 2 倍未満で蓄積性もみられなかった（本項 3.3 章）。

ラットにおける[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回静脈内投与後の放射能は、各組織でほぼ同様の濃度推移を示し、性差もみられなかった。最も高い放射能を示したのは投与 2 時間後の膀胱、次いで同じく投与 2 時間後の腎臓であり、フォロデシンの主要排泄経路が尿中であることと一致した。有色ラットでの各組織中放射能濃度推移は Sprague-Dawley（SD）ラットと同様であった（本項 4.1 章）。タンパク結合率はラット、イヌ、サル及びヒトで 0～28%、1.1～38%、0～61%及び 0.2～32%と低かった（本項 4.2 章）。ラットにおける[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口投与後の血液／血漿中濃度比は投与 8 時間後までは約 1 を示したが、72 時間後に 3.81～9.43 まで上昇した。また、サルにおける[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口投与後の血液／血漿中濃度比は投与 4 時間後まで 1.3 以下であったが、投与 96 時間後までに約 4 に上昇し定常状態に達した。静脈内投与後の血液／血漿中濃度比も同様の上昇がみられたことから、放射能の血漿中からの消失が血液中よりも速いことが示唆された（本項 4.3 章）。

フォロデシンとラット、サル及びヒト肝ミクロソームとのインキュベートで、フォロデシンはこれら肝ミクロソーム中で安定であることが示された（本項 5.1.1 章）。また、ラット及びサルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口投与後の血漿試料を用いた代謝物同定では未変化体以外のピークは検出されなかった（本項 5.2 章）。

ラット及びサルにおける[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の排泄試験を実施した。経口投与後の主要排泄経路は糞中であった。ラットでは投与 72 時間後までに雌雄で投与量の 86.4%及び 93.6%が糞中に排泄された。サルでは投与 168 時間後までに雌雄で投与量の 78.8%及び 82.5%が糞中に排泄された。静脈内投与後の主要排泄経路は尿中で、雌雄ラットでの尿中排泄率は投与量の 87.6%及び 84.3%、糞中排泄率は 2.49%及び 2.61%であった。また、雌雄サルでの尿中排泄率は雌雄で投与量の 23.9%及び 7.25%、糞中排泄率は 4.34%及び 4.47%であった（本項 6 章）。

フォロデシンはシトクロム P450（CYP）阻害作用及び誘導作用を示さなかった。また、Caco-2 細胞を用いた検討では、フォロデシンの膜透過性の低いことが示唆された。さらに、フォロデシンは P-糖タンパク質（P-gp）の基質／阻害剤ではないことが示唆された（本項 3.1 章及び 7 章）。

これら非臨床 PK 試験及び TK 試験の結果から、各動物におけるフォロデシン塩酸塩の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用が明らかとなり、臨床開発・製造販売承認をサポートするための有用な情報を得ることができた。これらの知見は、フォロデシン塩酸塩を再発又は難治性 PTCL 患者に使用する際にも有用である。

表 2.6.4- 1　フォロデシン塩酸塩の薬物動態試験一覧

試験の種類	試験系	投与方法	GLP適否	被験物質	試験番号
吸収					
Caco-2 膜透過性	ヒト	*In vitro*	否	フォロデシン塩酸塩	6425-128
				フォロデシン塩酸塩	00-BIOC.P01R2
マウス単回投与試験	マウス	経口 静脈内	否	フォロデシン塩酸塩	P98-1777-002
ラット単回投与試験	ラット	経口 静脈内	適	[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩	WIL-196049
ラット単回投与試験 投与媒体の検討	ラット	経口 静脈内	否	フォロデシン塩酸塩	P00-001-007
サル単回投与試験	サル	経口 静脈内	適	[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩	WIL-196050
サル単回投与試験 投与媒体の検討	サル	経口 静脈内	否	フォロデシン塩酸塩	P00-001-003
ラット 6 ヵ月反復投与試験	ラット	経口	適	フォロデシン塩酸塩	WIL-196041
サル 6 ヵ月反復投与試験	サル	経口	適	フォロデシン塩酸塩	WIL-196042
分布					
ラット単回投与後の組織内分布	ラット	経口 静脈内	適	[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩	WIL-196049
タンパク結合率	ラット、イヌ、サル、ヒト	*In vitro*	否	フォロデシン塩酸塩	00-BIOC.P01R2
血球移行率	ラット	経口 静脈内	適	[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩	WIL-196049
	サル	経口 静脈内	適	[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩	WIL-196050
代謝					
代謝安定性	ラット、サル、ヒト	*In vitro*	否	フォロデシン塩酸塩	00-BIOC.P01R2
ラット単回投与後の血漿中代謝物の同定	ラット	経口 静脈内	適	[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩	WIL-196049
サル単回投与後の血漿中代謝物の同定	サル	経口 静脈内	適	[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩	WIL-196050

表 2.6.4- 1　フォロデシン塩酸塩の薬物動態試験一覧（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	GLP適否	被験物質	試験番号
排泄					
ラット単回投与後の排泄	ラット	経口 静脈内	適	[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩	WIL-196049
サル単回投与後の排泄	サル	経口 静脈内	適	[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩	WIL-196050
薬物相互作用					
CYP 阻害作用	ヒト	*In vitro*	否	フォロデシン塩酸塩	6BIOCP18
CYP 誘導作用	ヒト	*In vitro*	否	フォロデシン塩酸塩	6BIOCP17R1
P-gp を介した相互作用	ヒト	*In vitro*	否	フォロデシン塩酸塩	6425-128

CYP: Cytochrome P450, P-gp: p-glycoprotein

2　分析法

2.1　非標識体分析法

2.1.1　血漿中フォロデシン定量法

（試験番号 VR-1777-RP-BTMBA017、添付資料 4.2.2.1.1、評価資料）
（試験番号 VR-1777-RbP-BTMBA046、添付資料 4.2.2.1.2、評価資料）
（試験番号 VR-1777-PP-BTMBA017、添付資料 4.2.2.1.3、参考資料）
（試験番号 8214580、添付資料 4.2.2.1.4、参考資料）
（試験番号 VR-1777-RbP-BTMBA046-KRS00003-ISR、添付資料 4.2.2.1.5、評価資料）

高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）法を用いたラット、ウサギ及びサル血漿中フォロデシン濃度定量法を開発し、バリデーション試験を実施した（試験番号 VR-1777-RP-BTMBA017、VR-1777-RbP-BTMBA046、VR-1777-PP-BTMBA017 及び 8214580）。ラット定量法では内標準物質は使用しなかった。ウサギ定量法では内標準物質にフォロデシンの安定同位体を使用した。サル定量法の試験番号 VR-1777-PP-BTMBA017 では内標準物質を使用しなかったが、試験番号 8214580 では内標準物質にフォロデシン塩酸塩の安定同位体を使用した。

血漿中フォロデシンを C18 固相カラムで抽出し、LC/MS/MS で測定した。分析カラムに C3 カラム、移動相に 5 mmol/L ギ酸アンモニウムを含む 5%メタノール（pH3）を用い、ポジティブイオンモードの mutiple reaction monitering（MRM）（フォロデシン：*m/z* 267/148、フォロデシン安定同位体：*m/z* 270/151）で検出した。なお、ウサギ定量法では移動相に 0.1%ギ酸を含む 5%メタノール溶液を用いた。バリデーション試験では特異性、マトリックス効果（ウサギのみ）、日内及び日間真度（相対誤差［%RE］）及び精度（相対標準偏差［%RSD］）、回収率（ウサギのみ）、キャリーオーバー（ウサギのみ）、直線性及び希釈再現性を評価した。定量範囲はラットで 10～

1000 ng/mL、ウサギで 5～5000 ng/mL であった。サルでは 10～1000 ng/mL（試験番号 VR-1777-PP-BTMBA017）及び 25～50000 ng/mL（試験番号 8214580）であった。フォロデシンはラット及びサル血漿中で 1 年間、ウサギ血漿中で 17 ヵ月間安定であった（いずれも-80°C 保存）。また、ウサギ及びサル血漿では凍結融解 3 回まで安定であった。ウサギ定量法では TK 試験（試験番号 KRS00003；2.6.6.6.2.3 項）で得られた試料を用いて Incurred sample renalysis（ISR）を実施したが、いずれの結果も許容基準を満たしていた（表 2.6.4- 2、試験番号 VR-1777-RbP-BTMBA046-KRS00003-ISR）。

表 2.6.4- 2　ウサギ血漿中フォロデシン定量法の ISR の結果
（試験番号 KRS00003 で得られた血漿試料の再測定）

Animal No.	Presumed Gestational Period	Time[a] (h)	Original Results[b] (ng/mL)	Reassay Results[b] (ng/mL)	% Differenece[c]	ISR Result Status[d]
5738	Day7	1	4020	3880	-3.5	OK
		24	70.6	68.9	-2.4	OK
5740	Day7	1	3825	3710	-3.1	OK
		24	37.8	40.8	7.6	OK
5738	Day19	1	3640	3660	0.5	OK
		24	32.3	36.5	12.2	OK
5739	Day19	1	3910	3930	0.5	OK
		24	60.2	67.4	11.3	OK
2.9% Mean % Difference, 0 of 8 Samples Out of Specification						

a: 1 h is C_{max} and 24 h is C_{min}.
b: n=2 for original and reassay result
c: % Difference=(reassay result-original result)/(mean)*100
d: OK indicates result ± 20% difference of the mean.

(Source: VR-1777-RbP-BTMBA046-KRS00003-ISR)

2.1.2　血漿中 dGuo 定量法

（試験番号 VR-dGuo-RP-BTMBA016、添付資料 4.2.2.1.6、評価資料）
（試験番号 VR- dGuo-RbP-BTMBA047、添付資料 4.2.2.1.7、評価資料）
（試験番号 VR- dGuo-PP-BTMBA016、添付資料 4.2.2.1.8、評価資料）
（試験番号 VR- dGuo -RbP-BTMBA047-KRS00003-ISR、添付資料 4.2.2.1.9、評価資料）

LC/MS/MS 法を用いたラット、ウサギ及びサル血漿中 dGuo 濃度定量法を開発し、バリデーション試験を実施した（試験番号 VR-dGuo-RP-BTMBA016、VR-dGuo-RbP-BTMBA047 及び VR-dGuo-PP-BTMBA016）。ラット及びサル定量法では内標準物質は使用しなかったが、ウサギ定量法では内標準物質に dGuo の安定同位体を用いた。

血漿中 dGuo を C18 固相カラムで抽出し、LC/MS/MS で測定した。分析カラムに C3 カラムを用い、ラット及びサルでは 0.1%酢酸を含む 5%メタノールとメタノールのグラジェントで分離した。また、ウサギでは移動相に 0.1%酢酸を含む 20%メタノール溶液を用いた。検出は MRM（dGuo：

m/z 268/152、dGuo 安定同位体：*m/z* 273/152）で実施した。バリデーション試験では特異性、マトリックス効果（ウサギのみ）、日内及び日間真度（% RE）及び精度（% RSD）、回収率（ウサギのみ）、キャリーオーバー（ウサギのみ）、直線性及び希釈再現性を評価した。定量範囲はラット及びサルで 5～4000 ng/mL、ウサギで 5～2500 ng/mL であった。dGuo はラット及びサル血漿中で 1 年間、ウサギ血漿中で 16 ヵ月間安定であった（いずれも-80°C 保存）。ウサギ定量法では TK 試験（試験番号 KRS00003；2.6.6.6.2.3 項）で得られた試料を用いて ISR を実施したが、いずれの結果も許容基準を満たしていた（表 2.6.4- 3、試験番号 VR-dGuo-RbP-BTMBA047-KRS00003-ISR）。

表 2.6.4- 3　ウサギ血漿中 dGuo 定量法の ISR の結果
（試験番号 KRS00003 で得られた血漿試料の再測定）

Animal No.	Presumed Gestational Period	Time[a] (h)	Original Results[b] (ng/mL)	Reassay Results[c] (ng/mL)	% Differenece[c]	ISR Result Status[d]
5736	Day7	4	1920	2250	15.8	OK
		24	122	113	-7.7	OK
5737	Day7	4	1630	1630	0.0	OK
		24	101	98.7	-2.3	OK
5736	Day19	4	1920	1870	-2.6	OK
		24	309	289	-6.7	OK
5737	Day19	4	1370	1280	-6.8	OK
		24	285	277	-2.8	OK
-1.6% Mean % Difference, 0 of 8 Samples Out of Specification						

a: 4 h is C_{max} and 24 h is $C_{min.}$
b: n=2 for original and reassay result
c: % Difference=(reassay result-original result)/(mean)*100
d: OK indicates result ± 20% difference of the mean.

(Source: VR-dGuo-RbP-BTMBA047-KRS00003-ISR)

2.2　標識体分析法

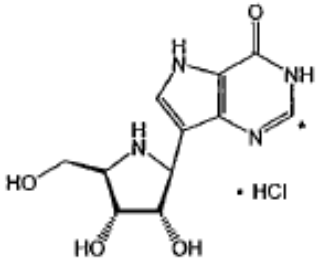
2.2.1　標識化合物

ラット及びサルでの単回投与試験（試験番号 WIL-196049 及び WIL-196050）で[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩を使用した。[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩の構造及び標識位置を図 2.6.4- 1 に、これらの試験で使用した標識化合物の比放射活性及び放射化学的純度を表 2.6.4- 4 に示す。

表 2.6.4- 4　各試験で使用した標識化合物の比放射活性及び放射化学的純度

Study number	Lot Number	Specific activity	Radiochemical purity
WIL-196049 及び WIL-196050	188-012-059A-20090513-DR	59 mCi/mmol (5 mCi)	99.5%

図 2.6.4- 1　[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩の構造式



*：^{14}C 標識位置

2.2.2　分析法

各試験での放射能濃度は、液体シンチレーションカウンター（LSC、Beckman Model LS 6000TA 又は LS 6500 liquid scintillation counter, Beckman Coulter Instruments, Inc., Fullerton, CA）で測定した。試料中のクエンチングは外部標準法により自動補正した。組織内放射能濃度測定には、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA、BAS-SR 2025：Fuji Photo Film Co., Ltd., Tokyo, Japan）も用いた。代謝物の同定にはラジオ検出器（IN/US Systems, Inc., FL, USA）を備えた LC/MS/MS を用いた。

3　吸収

3.1　Caco-2 単層膜細胞での膜透過性

（試験番号 6425-128、添付資料 4.2.2.2.1、評価資料）
（試験番号 00-BIOC.P01R2、添付資料 4.2.2.2.2、評価資料）

Caco-2 単層膜細胞を用いた *in vitro* 試験でフォロデシンの膜透過性について評価した。フォロデシン塩酸塩が 0.05、0.5 及び 5 µmol/L となるように Caco-2 単層膜細胞に添加し、verapamil（P-gp 阻害剤）の存在／非存在下に 37°C でインキュベートし、120 分後に試料を採取した（試験番号 6425-128）。陽性対照として[^{14}C]-digoxin、[^{14}C]-mannitol 及び[^{14}C]-caffeine を用いた。試料中フォロデシン濃度は LC/MS/MS 法にて、[^{14}C]- digoxin、[^{14}C]- mannitol 及び[^{14}C]-caffeine 濃度は LSC にて測定し、頂端膜側から基底膜側及び基底膜側から頂端膜側への透過性を評価した。結果を 2.6.5.3A 項に示した。

0.05 及び 0.5 µmol/L については試料中濃度が定量下限（LLOQ）未満であったため輸送比を算出することができなかったが、5 µmol/L での頂端膜側から基底膜側への膜透過性は 0.32×10^{-6} cm/s であり、マンニトール（1.31×10^{-6} cm/s）よりも低かったことから、フォロデシンの膜透過性の低いことが示唆された。また、フォロデシン 5 µmol/L での輸送比は 1.41 で 2 未満であり、verapamil 又は digoxin 存在下でも 1.71 及び 0.90 と変化がないことから、フォロデシンが P-gp の基質である可能性は低いと考えられた。なお、mannnitol 及び caffeine の頂端膜側から基底膜側への透過性は 1.31×10^{-6} cm/s 及び 45.9×10^{-6} cm/s であった。また、P-gp の基質である

digoxin の輸送比は 3.25 で、verapamil の存在下で 1.24 に減少したことから本試験系の妥当性が示された。経上皮電気抵抗は試験前後ともに 350 Ω cm^2 以上を示していた。

フォロデシン塩酸塩が 50 µmol/L となるように Caco-2 単層膜細胞に添加後、37°C でインキュベートし、1 及び 2 時間後に試料を採取した（試験番号 00-BIOC.P01R2）。試料中フォロデシン濃度は LC/MS/MS 法にて測定し、頂端膜側から基底膜側及び基底膜側から頂端膜側への透過性を検討した。細胞は、ルシファーイエロー透過性による評価で判定基準を満たした。結果を 2.6.5.3B 項に示した。50 µmol/L での頂端膜側から基底膜側への透過性は 0.28×10^{-6} cm/s、基底膜側から頂端膜側への透過性は 0.92×10^{-6} cm/s、輸送比は 3.3 であったことから、フォロデシンの膜透過への P-gp の関与は弱いものと考えられた。

3.2　単回投与

3.2.1　マウス

（試験番号 P98-1777-002、添付資料 4.2.2.2.3、評価資料）

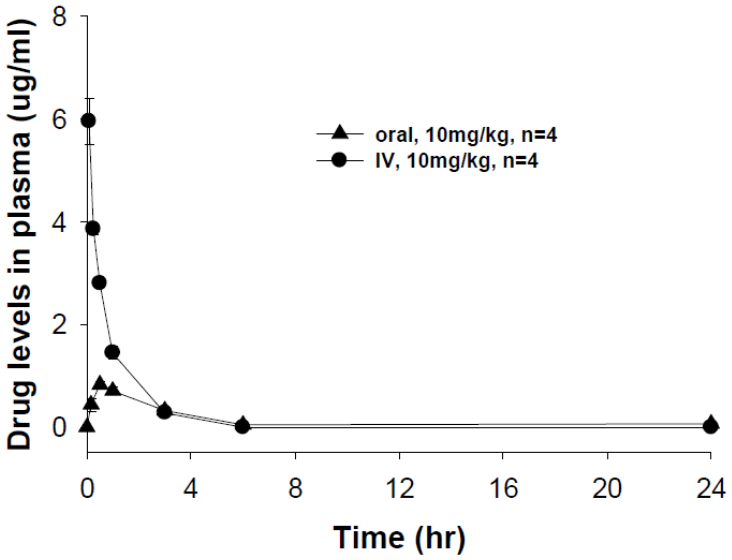
雌マウスでフォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の薬物動態を検討した。

Balb/c マウス（雌 4 匹／群、体重：16～20 g）にフォロデシン塩酸塩を 10 mg/kg で単回経口及び静脈内投与した。投与媒体には生理食塩液を用いた。血漿中フォロデシン、dGuo 及びイノシン濃度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法にて測定した。血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度推移を及び図 2.6.4- 2 及び図 2.6.4- 3 に、ノンコンパートメントモデルで算出した PK 及び PD パラメーターを 2.6.5.3C 項に示した。

経口投与後のフォロデシンは速やかに吸収され、投与 0.5 時間後に最高濃度（C_{max}）0.879 µg/mL を示した。10 mg/kg 投与後の F は 63%であった。血漿中 dGuo の最高濃度到達時間（t_{max}）はフォロデシンよりも遅く、投与 3 時間後に C_{max} 1.39 µg/mL に達した。血漿中イノシン濃度は dGuo 濃度よりも高く、経口及び静脈内投与後の C_{max} は 20.0 及び 14.5 µg/mL であった。

さらに、マウスにフォロデシン塩酸塩を 1、5、10、30 及び 100 mg/kg で経口投与並びに 30 及び 100 mg/kg で静脈内投与し、投与 3 時間後の血漿中フォロデシン、dGuo 及びイノシン濃度を検討した。経口投与 3 時間後の血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度の用量依存性を図 2.6.4- 4 に、静脈内投与 3 時間後の血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度を 2.6.5.3C 項に示した。経口投与後の血漿中フォロデシン濃度は 100 mg/kg まで用量依存的な上昇を示した。一方、血漿中 dGuo 濃度は 10 mg/kg までは用量依存的な増加を示したが、30 及び 100 mg/kg では変化がみられなかった。静脈内投与後の血漿中フォロデシン濃度も経口投与と同様に 100 mg/kg まで用量依存的な上昇を示したが、dGuo 濃度には 30～100 mg/kg の用量範囲で変化がみられなかった。

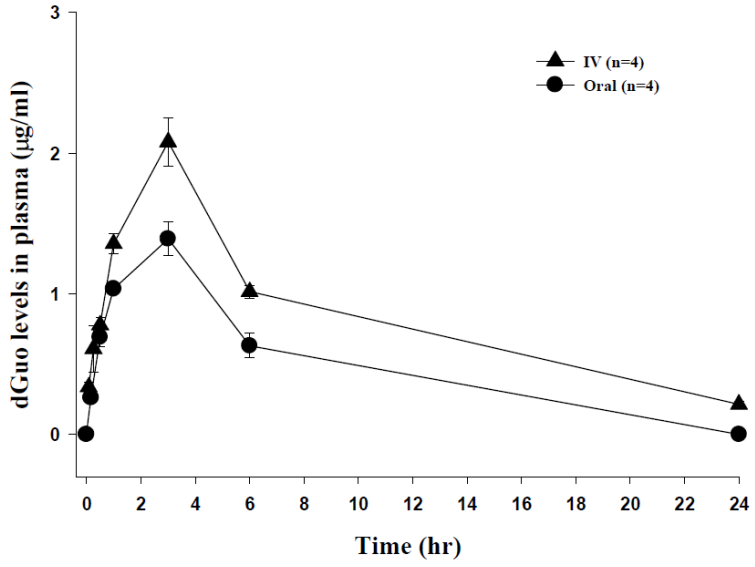
図 2.6.4- 2　マウスでのフォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の
血漿中フォロデシン濃度推移



(Source: P98-1777-002 Figure2)

(n=4, mean±SE)

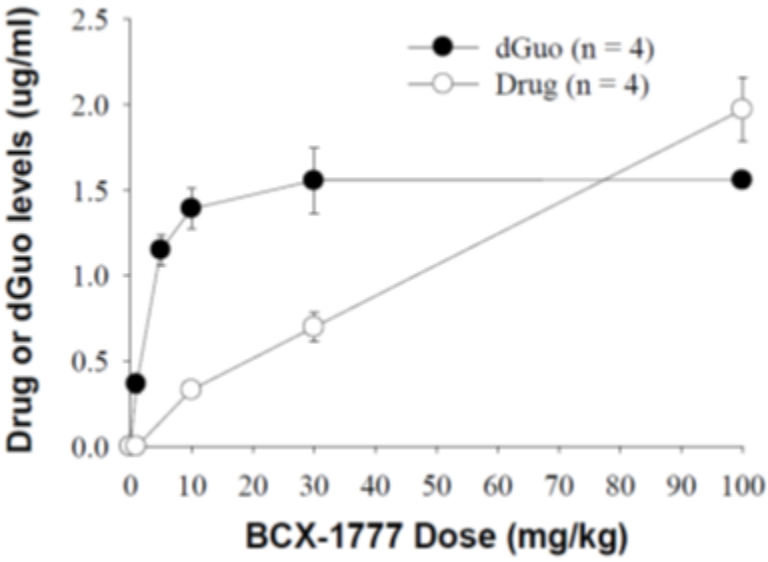
図 2.6.4- 3　マウスでのフォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の血漿中 dGuo 濃度推移



(Source: P98-1777-002 Figure3)

(n=4, mean±SE)

図 2.6.4- 4　マウスでのフォロデシン塩酸塩経口投与 3 時間後の
血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度の用量依存性



Drug = forodesine, BCX-1777 = forodesine hydrochloride
(n=4, mean±SE)

(Source: P98-1777-002 Figure5)

3.2.2　ラット（標識体投与）

（試験番号 WIL-196049、添付資料 4.2.2.2.4、評価資料）

雌雄ラットで[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の薬物動態を検討した。

SD ラット（雌雄各 3 匹／群、雌は妊娠及び非妊娠ラット、週齢：8～10 週、体重：雄 280～316 g、非妊娠雌 213～240 g、妊娠雌：231～258 g）に[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩をフリー体として 100 mg/kg で経口投与又は 10 mg/kg で静脈内投与した（いずれも 200 µCi/kg）。投与媒体には経口投与では脱イオン水、静脈内投与では生理食塩液と脱イオン水の混液を用いた。経口投与では投与 1、2、8、24、48、72 及び 144 時間後に採血し、血液及び血漿試料を得た。静脈内投与では、予備試験（A1 群）を実施し、予備試験では投与 5、30 分、1、2、8、24 及び 48 時間後に、本試験（A1A 群）では投与 5、30 分、1、4、16 及び 72 時間後に採血し、血液及び血漿試料を得た。投与容量は経口投与で 10 mL/kg、静脈内投与で 1 mL/kg であった。血液及び血漿中放射能濃度は LSC にて測定した。ノンコンパートメントモデルで算出した血漿中放射能の PK パラメーターを表 2.6.4- 5 及び表 2.6.4- 6 に示した。また、本試験では組織内分布（本項 4.1 章）、排泄（本項 6 章）及び代謝プロファイリング（本項 5.2 章）も検討している。これらの検討で得られた血液及び血漿中濃度から算出した PK パラメーターを 2.6.5.3D 項に示した。

経口投与後の血漿中放射能濃度推移は静脈内投与に比べて個体差が大きいものの類似しており、性差、妊娠の有無による差はみられなかった。血漿中放射能濃度推移は二相性を示した。投与 2 時間後に C_{max}（約 2 µg/mL）を示した後、速やかに消失し、投与 24 時間後では LLOQ 未満であった。F は雄で 5.56%、非妊娠雌で 4.68%及び妊娠雌で 6.15%であった。血漿中放射能の

MRT は雄で 2.92 時間、非妊娠雌で 2.84 時間及び妊娠雌で 4.96 時間であった。一方、血液中放射能の MRT は雌雄で 18.8 時間及び 18.0 時間であり、血漿中放射能より約 6 倍長いことから、放射能が血漿よりも血球に長く存在することが示された。

静脈内投与後の血漿中放射能濃度推移に個体差、性差及び妊娠の有無による差はみられなかった。血漿中濃度推移は多相性の分布／消失を示し、みかけの Vd が 7000 g/kg 超を示したことから、フォロデシンの広範な組織への分布／結合が示された。放射能は静脈内投与 4 時間後までに速やかに減少し、4～16 時間後まで緩慢に、16～72 時間後でさらに緩慢に消失した。血液中放射能の MRT は雄で 13.1 時間、非妊娠雌で 12.1 時間及び妊娠雌で 11.8 時間であった。血液中放射能の MRT が血漿中放射能よりも 2～3 倍長いことから、放射能が血漿よりも血球に長く存在し、標的酵素である PNP に結合する可能性が示唆された。

表 2.6.4- 5　ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩経口投与後の血漿中放射能の PK パラメーター

PK Parameters	Male[a]	Female[a]	Pregnant[a]
C_{max} (μg/g)	1.72±0.261	1.89±0.127	2.05
t_{max} (h)	2.00±0.00	1.75±0.50	2
AUC_{last} (μg· h/g)	9.84±3.07	10.6±2.57	10.7
AUC_{inf} (μg· h/g)[b]	24.8±24.6	22.6±16.4	13.9
$t_{1/2}$ (h)[b]	8.15±8.08	6.83±5.78	3.60
MRT (h)	3.24±0.72	3.05±0.89	2.83

AUC_{last} = area under the concentration time curve from time 0 to the last quantifiable time point, AUC_{inf} = area under the concentration time curve from time 0 to infinity, C_{max} = maximum concentration, MRT = mean residence time, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time to reach the maximum concentration
Data are represented as the mean±SD
a: Male: n=3, Female: n=4, Pregnant: n=2
b: Values are approximations (λ_z calculated from 2 time points).

(Source: WIL-196049 Table23, 24, 25)

表 2.6.4- 6　ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩静脈内投与後の血漿中放射能の PK パラメーター

PK Parameters	Group A1			Group A1A		
	Male	Female[a]	Pregnant	Male	Female	Pregnant
C_0 (µg/g)	12.5±0.963	11.7	8.68±3.55	12.5±0.646	11.4±1.45	10.0±1.60
AUC_{last} (µg· h/g)	39.3±11.5	65.5	35.8±14.9	23.1±2.34	22.3±3.30	21.0±3.86
AUC_{inf} (µg· h/g)[b]	39.6±11.5	65.9	36.1±14.9	23.5±2.53	22.8±3.25	21.5±3.80
$t_{1/2}$ (h)[b]	8.69±0.99	7.06	8.50±1.64	2.90±0.27	3.09±0.19	2.94±0.32
CL (g· h/kg)[b]	266±68.1	155	307±111	428±46.0	444±61.3	475±78.2
Vd (g/kg)[b]	3380±1185	1586	3939±2059	1781±131	1992±394	2036±520
MRT (h)	3.71±0.45	5.96	3.82±0.60	2.21±0.20	2.44±0.09	2.29±0.12

AUC_{last} = area under the concentration time curve from time 0 to the last quantifiable time point, AUC_{inf} = area under the concentration time curve from time 0 to infinity, C_0 = estimated concentration immediately following intravenous administration, CL= total clearance, MRT = mean residence time, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, Vd = volume of distribution
Data are represented as the mean±SD, n=3
a: n=2
b: Values are approximations (coefficient of determination for λ_z <0.90).

(Source: WIL-196049 Table19, 20, 21)

3.2.3　ラットでの投与媒体及び食事の影響の検討

（試験番号 P00-001-007、添付資料 4.2.2.2.5、評価資料）

雄ラットにフォロデシン塩酸塩を単回経口及び静脈内投与し、投与媒体の違い及び食事による PK 及び PD への影響について検討した。また、反復投与による PK 及び PD への影響を検討した。

SD ラット（雄 5～7 匹／群、体重：250～400 g）にフォロデシン塩酸塩を 1、5、10、20 mg/kg で経口投与した。投与前並びに投与 30 分、1、4、8、12 及び 24 時間後に採血し、血漿試料を得た。また、1 mg/kg で静脈内投与し、投与前並びに投与 5、15、30 分、1、4、8、12 及び 24 時間後に採血し、血漿試料を得た。反復投与の検討では、フォロデシン塩酸塩 5 mg/kg/日での 5 日間経口投与 4 及び 24 時間後に採血し、血漿試料を得た。経口及び静脈内投与ともに投与媒体には乳酸加リンゲル液を用いた。投与溶媒の検討では、投与溶媒として①乳酸加リンゲル液、②1%w/w カルボキシメチルセルロース、③自己乳化型システム（カプリル酸、クレモフォール RH40、エタノール、プロピレングリコール）を用いて、5 mg/kg で経口投与した。食事の影響の検討では投与媒体に乳酸加リンゲル液を用いた。血漿中フォロデシン濃度は LC/MS 法、dGuo 濃度は HPLC 法にて測定した。PK 及び PD パラメーターを 2.6.5.3E 項に示した。

経口投与後の血漿中フォロデシンの濃度－時間曲線下面積（AUC）は 0.29～6.54 µg·h/mL を示し、F の平均は 10.07%であった。消失半減期（$t_{1/2}$）は静脈内投与よりも長く、6.78～8.44 時間であった。反復投与による蓄積性はみられなかった。静脈内投与後の血漿中フォロデシンは、最初

の測定時点である 5 分で 2.03 μg/mL を示し、1.08 時間の $t_{1/2}$ で消失した。全身クリアランス（CL）及び AUC は 101.47 mL/hr 及び 2.62 μg·h/mL であった。

投与媒体の検討では、媒体に乳酸加リンゲル液を用いたときに最も高い F（11.17%）が得られた。次いで、カルボキシメチルセルロース（5.62%）を用いたときの F が高く、自己乳化型システムを用いたときの F が最も低かった（2.22%）。投与媒体に乳酸加リンゲル液を用いて絶食下で投与した時の F は 2.42%であった。

血漿中 dGuo は、静脈内投与でフォロデシンの t_{max} よりも約 1.5 時間遅れて C_{max}（0.75 μg/mL）に達した。経口投与後の血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC は 1～20 mg/kg で用量依存性を示した。血漿中 dGuo 濃度に投与媒体による違い及び反復投与による変化はみられなかった。

3.2.4　サル（標識体投与）

（試験番号 WIL-196050、添付資料 4.2.2.2.6、評価資料）

雌雄サルで[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の薬物動態を検討した。

カニクイザル（予備試験で雌雄各 1 匹／群、本試験で雌雄各 3 匹／群、体重：2.4～3.8 kg、年齢：2.7～4.8 ヵ年）に[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩をフリー体として 100 mg/kg（25 μCi/kg）で経口又は 10 mg/kg（グループ 1：25 μCi/kg、グループ 1A：75 μCi/kg）で静脈内投与した。予備試験の経口投与では投与 0.5、1、2、4、8、24、48、96 及び 168 時間後に採血し、血液及び血漿試料を得た。静脈内投与のグループ 1 では投与 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、24、48 及び 168 時間後に、グループ 1A では投与 0.083、0.25、0.5、1、4、8、24、48、72、96、168、336 及び 504 時間後に採血し、血液及び血漿試料を得た。本試験の経口投与では投与 0.5、1、2、3、4、8、12、24、48、72、96、168、336 及び 504 時間後に採血し、血液及び血漿試料を得た。本試験の静脈内投与では投与 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96 及び 168 時間後に採血し、血液及び血漿試料を得た。投与媒体には経口投与では脱イオン水、静脈内投与では生理食塩液及び脱イオン水の混液を用いた。投与容量は経口投与で 2.5 mL/kg、静脈内投与で 1 mL/kg であった。血液及び血漿中放射能濃度は LSC にて測定した。ノンコンパートメントモデルで算出した PK パラメーターを 2.6.5.3F 項に示した。

経口投与後の血漿及び血液中放射能濃度推移は各個体及び雌雄で類似しており、いずれも多相性の分布／消失を示した。血漿中濃度は投与 1～2 時間後に C_{max} を示した後、速やかに消失した。F は雌雄で 9.42%及び 6.90%であった。血漿中放射能の MRT は雌雄で 7.0～9.2 時間及び 4.9～9.0 時間であった。一方、血液中放射能の MRT は雌雄で 20.4～39.3 時間及び 9.3～43.5 時間であり、血漿中放射能より長かった。

静脈内投与後の血漿及び血液中放射能濃度推移もいずれも多相性の分布／消失を示した。雄の AUC が雌よりも若干大きいことから、雌での消失が雄よりも速いことが示唆されたが、その差は小さく、PK パラメーターは各個体及び雌雄で類似していた。血漿中放射能のみかけの Vd が 45000 g/kg 超を示したことから、フォロデシンの広範な組織への分布／結合が示された。血液中放射能の MRT は雌雄で 133 時間及び 137 時間、血漿中放射能の MRT は雌雄で 10.2 時間及び 9.8 時間であった。

3.2.5　サルでの投与媒体の検討

（試験番号 P00-001-003、添付資料 4.2.2.2.7、参考資料）

雄サルでフォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の薬物動態を検討した。

カニクイザル（雄 3 匹／群、体重：3～5 kg、年齢：約 3～4 ヵ年）にフォロデシン塩酸塩を 1、5、10 及び 20 mg/kg で経口投与した。投与前並びに投与 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後に採血し、血漿試料を得た。また、1、5 及び 10 mg/kg で静脈内投与し、投与前並びに投与 0.083、0.25、0.5、1、4、8、12 及び 24 時間後に採血し、血漿試料を得た。経口及び静脈内投与ともに投与媒体には乳酸加リンゲル液を用いた。投与容量は経口投与では 2 mL/kg、静脈内投与では 1 mL/kg であった。経口投与 5 mg/kg では投与媒体に 0.55%ラウリル硫酸を含むクエン酸-リン酸緩衝液（pH6.7）を用いた検討も実施した。静脈内投与では 10 mg/kg/日（5 mg/kg を 1 日 2 回投与）で 5 日間投与した時の血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度も検討した。血漿中フォロデシン濃度は LC/MS 法、dGuo 濃度は HPLC 法にて測定した。ノンコンパートメントモデルで算出した PK パラメーターを 2.6.5.3G 項に示した。なお、フォロデシン塩酸塩 1 mg/kg 経口投与後の血漿中濃度は LLOQ 未満であったため PK パラメーターの解析はできなかった。

経口投与後の血漿中フォロデシンの C_{max} は 5、10 及び 20 mg/kg で 0.04、0.10 及び 0.10 μg/mL、AUC は 0.80、1.69 及び 1.28 μg· h/mL であった。$t_{1/2}$ は t_{max} が遅いために算出できなかった（5、10 及び 20 mg/kg 投与後の t_{max} は 11.33、8.67 及び 3.33 時間）。フォロデシン塩酸塩経口投与後の F は平均で 8.22%であった。投与媒体としてラウリル硫酸ナトリウムを用いたときのフォロデシン塩酸塩 5 mg/kg 投与時の F は 16.52%で、同投与量の乳酸加リンゲル液での 12.97%に比べるとわずかに上昇した。静脈内投与後の血漿中フォロデシンの C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加し、1～10 mg/kg の範囲で線形性がみられた。静脈内投与後の $t_{1/2}$ は比較的短く、1.93～2.83 時間であった。CL は 1、5 及び 10 mg/kg で 1262、2221 及び 2135 mL/h であった。

経口投与後の血漿中 dGuo は 1 mg/kg では LLOQ 未満であったが、5～20 mg/kg の範囲で C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴い増加した。投与媒体の違いによる血漿中 dGuo の PD パラメーターに差はみられなかった。フォロデシン塩酸塩 1 mg/kg 静脈内投与後の血漿中 dGuo は投与 4 時間後に C_{max}（0.39 μg/mL）に達した。C_{max} については用量依存的な増加はみられなかったが、AUC は用量依存的に増加し、$t_{1/2}$ も延長した。

静脈内投与後の血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度ともに反復投与による影響はみられなかった。

3.3　反復投与

3.3.1　ラット 6 ヵ月反復投与（TK 試験）

（試験番号 WIL-196041、添付資料 4.2.3.2.6、評価資料）

ラット 6 ヵ月反復投与毒性試験で、フォロデシン塩酸塩反復投与時の TK 及び PD 評価を実施した。

SD ラット（雌雄各 3 匹／時点、体重：雄 208～261 g、雌 148～205 g、週齢：7 週）にフォロデシン塩酸塩を 30、90 及び 270 mg/kg/日で反復経口投与した。投与媒体には脱イオン水を用い、投与容量 10 mL/kg で投与した。投与 0（投与初日）、88 及び 179 日の投与前並びに投与 1、3、6、12 及び 24 時間後に採血し、血漿試料を得た。血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度は LC/MS/MS 法にて測定した。PK 及び PD パラメーターを 2.6.5.4A 項に示した。

反復経口投与後の血漿中フォロデシンの C_{max} 及び時間 0 から血漿中濃度定量可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）は用量依存的に増加したが、その割合は投与量の増加比を下回っていた。C_{max} 及び AUC_{last} は雌で雄より高かったが、その差は 2 倍未満であった。反復投与による曝露の変化は 2 倍未満であった。

血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC_{last} についても、ほぼ用量依存的に増加したが、増加の割合は投与量の増加比を下回った。C_{max} 及び AUC_{last} は、投与 0 日目の雄で雌より若干高いか同じであった以外は、雌で雄より高かった。投与 88 日目の雌の AUC_{last} が雄より 2.5 倍高い以外は、性差は 2 倍未満であった。反復投与による AUC_{last} 及び C_{max} の変化も雌では 2 倍未満であった。雄では投与 88 日目の AUC_{last} 及び C_{max} が投与 0 日目に比べて低かった（AUC_{last} で 1/3、C_{max} で 1/2）が、投与 88 日と 179 日の変化は 2 倍未満であった。

3.3.2　サル 6 ヵ月反復投与（TK 試験）

（試験番号 WIL-196042、添付資料 4.2.3.2.9、評価資料）

サル 6 ヵ月反復投与毒性試験で、フォロデシン塩酸塩反復投与時の TK 及び PD 評価を実施した。

サル（雌雄各 4 又は 6 匹／群、体重：雄 1.5～2.3 kg、雌 1.6～2.1 kg、月齢：11～30 ヵ月）にフォロデシン塩酸塩を 13、39 及び 117 mg/kg/日で反復経口投与した。投与媒体には脱イオン水を用い、投与容量 10 mL/kg で投与した。投与 0（投与初日）、87 及び 175 日の投与前並びに投与 1、3、6、12 及び 24 時間後に採血し、血漿試料を得た。血漿中フォロデシン及び dGuo 濃度は LC/MS/MS 法にて測定した。PK 及び PD パラメーターを 2.6.5.4B 項に示した。

反復経口投与後の血漿中フォロデシンの C_{max} 及び AUC_{last} は用量依存的に増加したが、その割合は投与量の増加比を下回っていた。13 mg/kg/日では雌雄ともに反復投与による AUC_{last} に若干の上昇がみられた。39 及び 117 mg/kg/日では雌雄ともに反復投与による C_{max} の減少がみられた。しかし、いずれの場合もその差は 2 倍未満であった。雌の C_{max} 及び AUC_{last} は雄よりも若干高かった（30%）。

血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC_{last} についても、投与 0 日目の 13 及び 117 mg/kg/日の C_{max} に差がみられなかったことを除いて、用量依存的に増加したが、増加の割合は投与量の増加比を下回った。dGuo の C_{max} 及び AUC_{last} は投与 0～87 日で減少し、投与 87 日から 175 日で上昇する傾向がみられた。血漿中 dGuo の C_{max} 及び AUC_{last} に性差はみられなかった。

4　分布

4.1　組織内分布試験

（試験番号 WIL-196049、添付資料 4.2.2.2.4、評価資料）

ラットで[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び単回静脈内投与後の組織内濃度を QWBA により検討した。また、有色雄ラットで[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び単回静脈内投与後の組織内濃度を検討した。

SD 及び Long-Evans（LE）ラット（雌雄各 1 匹／時点、LE は雄のみ、体重：SD 雄 165～222 g、SD 雌 172～199 g、LE：210～230 g、週齢：7 週）に[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩をフリー体として 100 mg/kg で経口又は 10 mg/kg で静脈内投与した（いずれも 200 µCi/kg）。投与媒体には経口投与では脱イオン水、静脈内投与では生理食塩液及び脱イオン水の混液を用いた。投与容量は経口投与で 10 mL/kg、静脈内投与で 1 mL/kg であった。本項 5.2.1 章に示すように投与経路による代謝物組成に差がみられなかたったため、静脈内投与後の QWBA のみ実施した。SD ラットでは静脈内投与 2、8、24、48 及び 72 時間後に QWBA に供した。また、LE ラットでは経口及び静脈内投与 8、168 及び 504 時間後に組織を採取し、組織中放射能濃度を LSC にて測定した。

SD ラットでの静脈内投与 2 時間後（雌）及び 24 時間後（雄）のオートラジオグラムを図 2.6.4- 5 及び図 2.6.4- 6 に、また各組織中濃度及び組織／血漿中濃度比を 2.6.5.5A 項に示した。各組織の放射能濃度推移は雌で投与 48 時間後にブドウ膜での放射能が LLOQ 未満を示した以外は投与 72 時間後まで定量可能であった。放射能濃度推移は各組織でほぼ同様の推移を示した。性差はみられなかった。最も高い放射能濃度を示したのは投与 2 時間後の膀胱、次いで同じく投与 2 時間後の腎臓であり、フォロデシンの消失経路と一致した。組織／血漿中濃度比は投与 2～8 時間又は 2～24 時間後に徐々に上昇し、その後 24～72 時間でやや上昇または比較的一定の値を示した。この結果は、フォロデシンの血漿中から組織への移行及び／又は血漿中からの消失が組織からの消失より速いことを示している。

有色ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の組織内濃度を表 2.6.4- 7 に示した。有色ラットでの各組織中放射能は投与 8～168 時間後に減少し、さらに 168～504 時間後で減少した。有色ラットでの放射能の組織からの消失推移は SD ラットと同様であった。

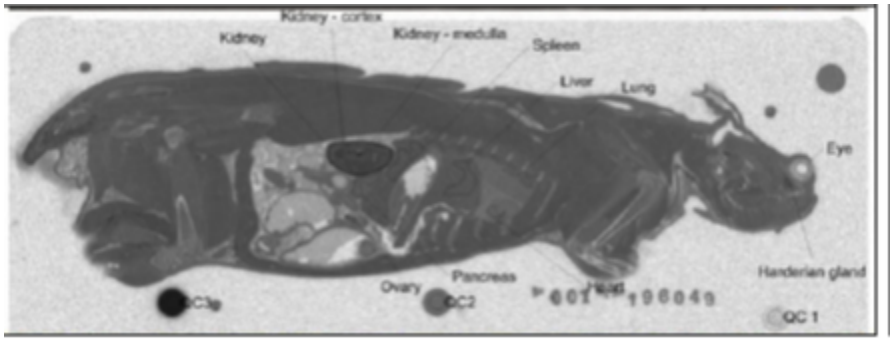
表 2.6.4- 7　有色雄ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の組織内濃度

Tissue	Forodesine equivalents (µg/g)		
	8 h	168 h	504 h
IV			
Plasma	0.313	0.00337[a]	0.00231[a]
Eyes	1.19	0.675	0.344
Pigmented Skin	1.21	0.248	0.101
Pigmented Fat	0.982	0.0337	0.0224
PO			
Plasma	0.605	0.00313[b]	0.00380[b]
Eyes	0.949	0.910	0.465
Pigmented Skin	1.74	0.338	0.180
Pigmented Fat	2.04	0.0363	0.0598

h = hour(s)
a: <LLOQ (0.0057 µg/g)
b: <LLOQ (0.0588 µg/g)

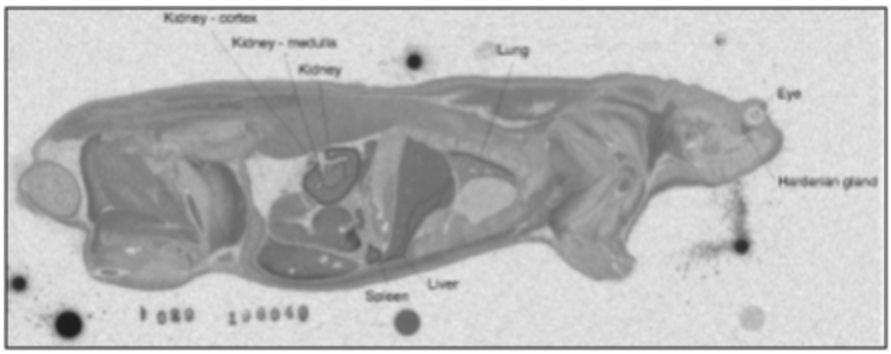
(Source: WIL-196049 Table 36)

図 2.6.4- 5　雌ラットに[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩を 10 mg/kg で単回静脈内投与 2 時間後の全身オートラジオグラム



(Source: WIL-196049 Figure 6)

図 2.6.4- 6　雄ラットに[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩を 10 mg/kg で単回静脈内投与 24 時間後の全身オートラジオグラム



(Source: WIL-196049 Figure 6)

4.2　血漿タンパク結合

（試験番号 00-BIOC.P01R2、添付資料 4.2.2.2.2、評価資料）

フォロデシンのラット、イヌ、サル及びヒト血漿タンパク結合率を検討した。

各血漿にフォロデシン塩酸塩を 0.1～100 µmol/L となるように添加し、37°C で 15 分インキュベートした。サンプリングした血漿を限外濾過チューブに入れて遠心し、遠心後の濾液及び緩衝液中フォロデシン濃度を LC/MS/MS にて測定した。結果を 2.6.5.6A 項に示した。

ラット、イヌ、サル及びヒトでのタンパク結合率は 0～28%、1.1～38%、0～61%及び 0.2～32%と低かった。

4.3　血球移行

（試験番号 WIL-196049、添付資料 4.2.2.2.4、評価資料）

（試験番号 WIL-196050、添付資料 4.2.2.2.6、評価資料）

ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び単回静脈内投与後の血中濃度推移及び組織内分布試験で、血球移行率を検討した（試験番号 WIL-196049）。試験の詳細は本項 3.2.2 章に記載した。血中濃度推移の検討では静脈内投与 0.083、0.5、1、4、16 及び 72 時間後に得られた試料より血液／血漿中濃度比を算出した。結果を 2.6.5.8A 項に示した。また、組織内分布試験の検討では経口及び静脈内投与 2、8、24 及び 48 時間後に得られた試料より血液／血漿中濃度比を算出した。結果を表 2.6.4- 8 に示した。経口及び静脈内投与後の放射能の血液／血漿中濃度比は投与 2 及び 8 時間後まではほぼ 1 を示したが、それ以降上昇し、72 時間で 3.81～9.43 を示したことから、血漿中放射能は血球中放射能よりも速やかに消失することが示唆された。血中濃度推移の検討においても同様な結果であった（2.6.5.8A 項）。

また、サルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の血中濃度推移を検討する試験で血球移行率を検討した（試験番号 WIL-196050）。試験の詳細を本項 3.2.4 章に、結果を 2.6.5.8B 項に示した。経口投与後の血液／血漿中濃度比は投与 4 時間後まで 1.3 以下であったが、投与 96 時間後までに約 4 に上昇し定常状態に達した。静脈内投与後の血液／血漿中濃度比も投与 8 時間後まで 1.1 以下であったが、投与 72 時間後までに約 9 に上昇し、定常状態に達した。この結果から、放射能の血漿中からの消失が血液中よりも速いことが示唆された。

表 2.6.4- 8　ラットでのフォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の血液／血漿中濃度比（組織内分布試験の結果）

Time (h)	PO		IV	
	Male	Female	Male	Female
2	0.92 ± 0.03	0.90 ± 0.03	0.94 ± 0.02	0.92 ± 0.01
8	1.11 ± 0.13	1.08 ± 0.13	1.16 ± 0.04	1.13 ± 0.04
24	2.02 ± 0.31	1.85 ± 0.32	2.50 ± 0.17	1.97 ± 0.32
48	6.41 ± 2.50	4.73 ± 1.40	5.63 ± 1.51	4.74 ± 0.93
72	7.65	3.81	9.43	5.25

(mean±standard deviation, n=5, n=1 for 72h)
IV: intravenous, PO: oral

(Source: WIL-196049 Table15, 16, 17, 18)

5　代謝

5.1　*In vitro*

5.1.1　代謝安定性

（試験番号 00-BIOC.P01R2、添付資料 4.2.2.2.2、評価資料）

ラット、サル及びヒト肝ミクロソームにフォロデシン塩酸塩を 5 µmol/L になるように添加し、37°C で 60 分までインキュベートした。インキュベート後の試料中フォロデシン濃度を LC/MS 法にて測定した。対照には testosterone、propranolol 及び atenolol を用いた。結果を 2.6.5.9A 項に示した。60 分間インキュベート後のフォロデシンの残存率はラット、サル及びヒトで 102、96 及び 98%であり、フォロデシンは各ミクロソーム中で安定であることが示された。

5.2　*In vivo*

5.2.1　ラット

（試験番号 WIL-196049、添付資料 4.2.2.2.4、評価資料）

ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の PK、組織内分布及び排泄を評価する試験で血漿中代謝物を検討した。

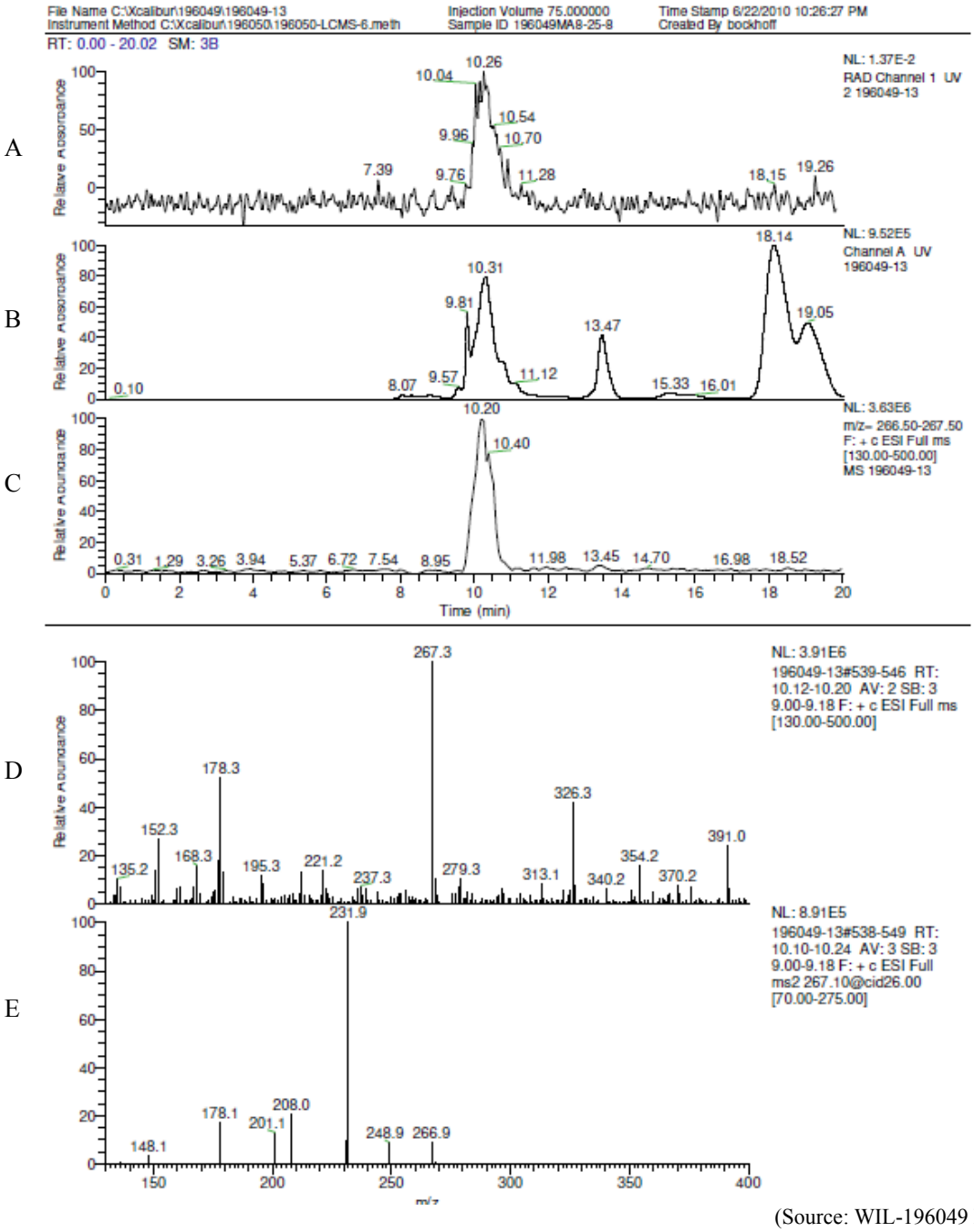
SD ラット（雌雄各 8 匹／群、妊娠ラットでは 5 匹／群、週齢：8 週、体重：雄 254～305 g、非妊娠雌 182～224 g、妊娠雌：248～288 g）に[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩をフリー体として 100 mg/kg で経口又は 10 mg/kg で静脈内投与した（いずれも 200 µCi/kg）。投与媒体には経口投与では脱イオン水、静脈内投与では生理食塩液及び脱イオン水の混液を用いた。投与容量は経口投与で 10 mL/kg、静脈内投与で 1 mL/kg であった。雄及び非妊娠雌では投与 2、8、24 及び 48 時間後に、妊娠雌では 0.5、1、2、8 及び 24 時間後に血液を採取し、血漿試料を得た。図 2.6.4- 7 に

雄ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩 100 mg/kg 経口投与後のプール血漿で得られたクロマトグラムを示した。

ラジオ HPLC による分析では 1 つの主要ピークしか検出されず、このピークはフォロデシンの MS/MS トランジションと一致したことから、血漿中にフォロデシンの代謝物は存在しないと考えられた。

図 2.6.4- 7　雄ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩 100 mg/kg 単回経口投与 2 時間後の血漿サンプルのクロマトグラム

（A：ラジオクロマトグラム、B：260 nm でのクロマトグラム、C：フルスキャンスペクトル *m/z*130-500、D 及び E：保持時間 10.20 分のピークの MS/MS スペクトル）



(Source: WIL-196049 FigureJ9)

5.2.2　サル

（試験番号 WIL-196050、添付資料 4.2.2.2.6、評価資料）

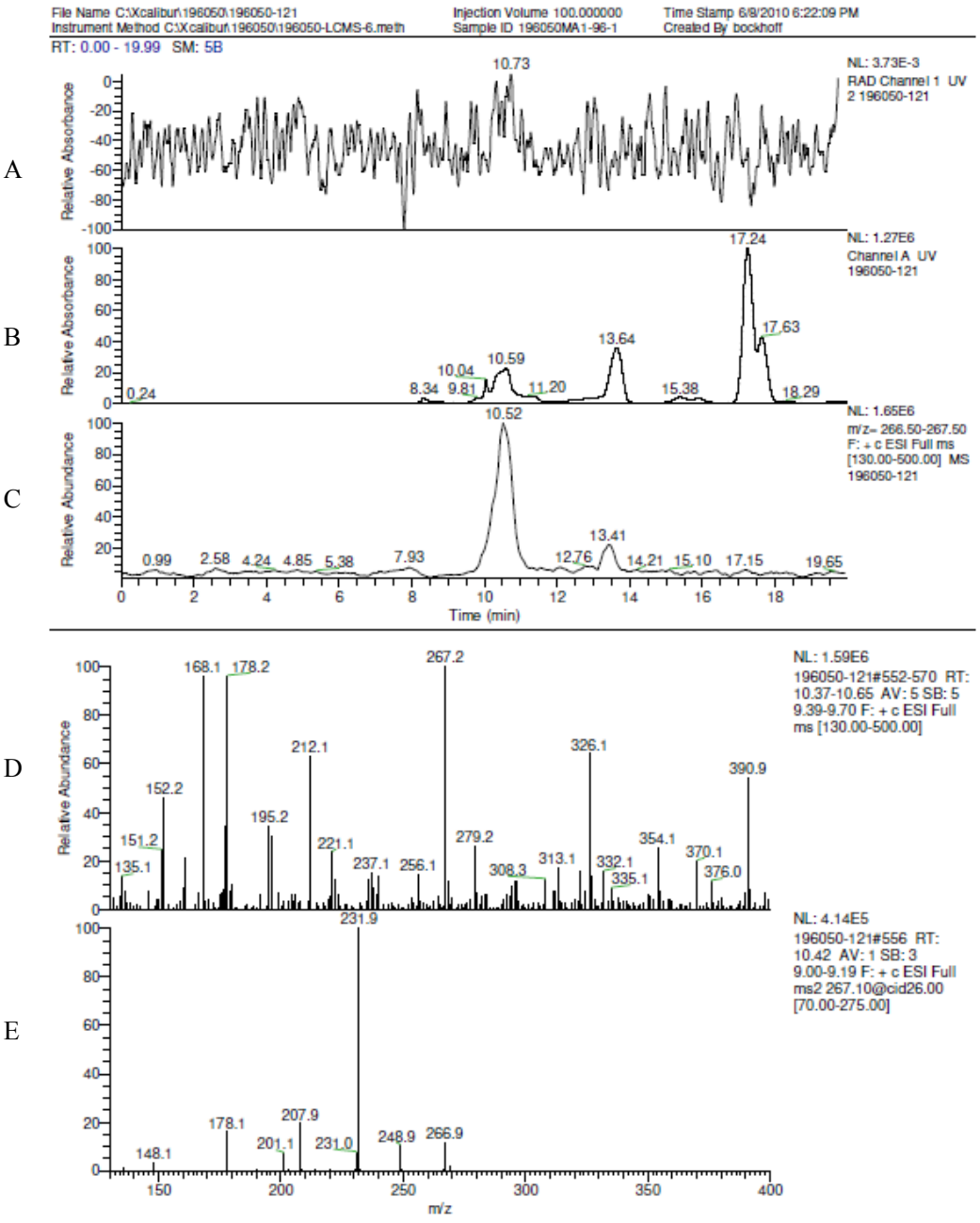
サルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の PK、組織内分布及び排泄を評価する試験で血漿中代謝物を検討した。

カニクイザル（雌雄各 3 匹／群、体重：2.5～3.8 kg、年齢：3.0～4.8 ヵ年）にフォロデシン塩酸塩をフリー体として 100 mg/kg（25 µCi/kg）で経口又は 10 mg/kg（75 µCi/kg）で静脈内投与した。投与媒体には経口投与では脱イオン水、静脈内投与では生理食塩液及び脱イオン水の混液を用いた。投与容量は経口投与で 2.5 mL/kg、静脈内投与で 1 mL/kg であった。経口投与では投与 2 及び 3 時間後、静脈内投与では投与 5、15、30 分、1、2、4、8、12、24 及び 48 時間後に採血し、血漿をプールした。血漿中代謝物の同定にはラジオ HPLC を備えた LC/MS/MS を用いた。図 2.6.4- 8 にサルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩 100 mg/kg 経口投与後のプール血漿で得られたクロマトグラムを示した。

ラジオ HPLC による分析では 1 つの主要ピークしか検出されず、このピークはフォロデシンの MS/MS トランジションと一致したことから、血漿中にフォロデシンの代謝物は存在しないと考えられた。

図 2.6.4- 8　雄サルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩 100 mg/kg 単回経口投与 2 時間後の血漿サンプルのクロマトグラム

（A：ラジオクロマトグラム、B：260 nm でのクロマトグラム、C：フルスキャンスペクトル *m/z*130-500、D 及び E：保持時間 10.52 分のピークの MS/MS スペクトル）



(Source: WIL-196050 FigureI23)

5.3　推定代謝経路

肝ミクロソーム並びにラット及びサルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩経口及び静脈内投与後の血漿試料を用いた代謝物同定の結果から、フォロデシンはほとんど代謝を受けないと考えられる。

6　排泄

6.1　ラット

（試験番号 WIL-196049、添付資料 4.2.2.2.4、評価資料）

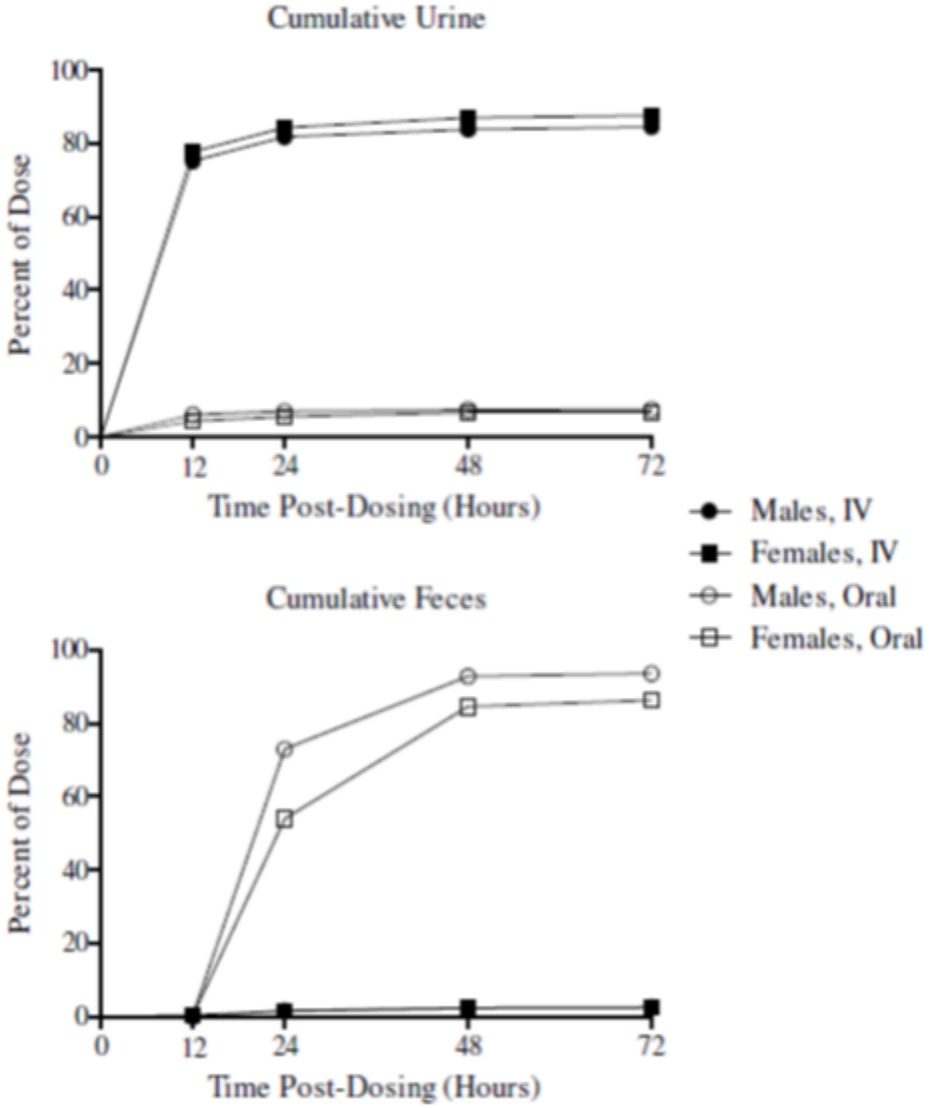
ラットで[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の排泄を評価した。

SD ラット（雌雄各 4 匹／群、週齢：8 週、体重：雄 260～304 g、雌 200～215 g）に[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩をフリー体として 100 mg/kg で経口又は 10 mg/kg で静脈内投与した（いずれも 200 µCi/kg）。投与媒体には経口投与では脱イオン水、静脈内投与では生理食塩液及び脱イオン水の混液を用いた。投与容量は経口投与で 10 mL/kg、静脈内投与で 1 mL/kg であった。投与後 0～12、12～24、24～48 及び 48～72 時間の尿、糞及びケージ洗浄液を採取した。試料中放射能濃度は LSC にて測定した。各排泄率を 2.6.5.13A 項に、累積排泄率を表 2.6.4- 9 及び図 2.6.4- 9 に示した。また、投与 72 時間後のカーカス中残存率を表 2.6.4- 10 に示した。

経口投与後の放射能の主要排泄経路は糞中であり、雌雄で 86.4%及び 93.6%が糞中に排泄された。尿中排泄率は雌雄で 6.61%及び 7.45%であった。総排泄率は雌雄で 94.2%及び 102%であり、大部分が投与 48 時間以内に排泄された。カーカスには雌雄で 0.300%及び 0.549%が残存していた。

静脈内投与後の放射能は 80%超が尿中に排泄された。放射能の糞中排泄率は雌雄で 2.49%及び 2.61%であった。総排泄率は雌雄で 96.8%及び 93.5%であり、大部分が投与 12 時間以内に排泄された。カーカスには雌雄で 1.87%及び 2.17%が残存していた。

図 2.6.4- 9　ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の尿及び糞中累積排泄率



(Mean , n=4)
IV: intravenous, PO: oral

(Source: WIL-196049 Figure 9)

表 2.6.4- 9　ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の尿及び糞中累積排泄率

Sample	PO		IV	
	Male	Female	Male	Female
Urine	7.45 ± 0.677	6.61 ± 2.38	84.3 ± 2.63	87.6 ± 0.751
Feces	93.6 ± 7.21	86.4 ± 10.88	2.61 ± 0.86	2.49 ± 0.289
Cage Rinse	0.709 ± 0.257	1.13 ± 1.393	6.37 ± 2.44	6.70 ± 1.93
Cage Wash	0.199 ± 0.200	0.070 ± 0.062	0.183 ± 0.135	0.082 ± 0.034
Total	102 ± 7.34	94.2 ± 13.0	93.5 ± 1.21	96.8 ± 1.72

(Mean±SD, n=4)
IV: intravenous, PO: oral

(Source: WIL-196049 Table 46)

表 2.6.4- 10　ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与 72 時間後のカーカス中残存率

Sample	PO		IV	
	Male	Female	Male	Female
Carcass	0.549 ± 0.663	0.300 ± 0.123	2.17 ± 0.364	1.87 ± 0.044

(Mean±SD, n=4)
IV: intravenous, PO: oral

(Source: WIL-196049 Table 45)

6.2　サル

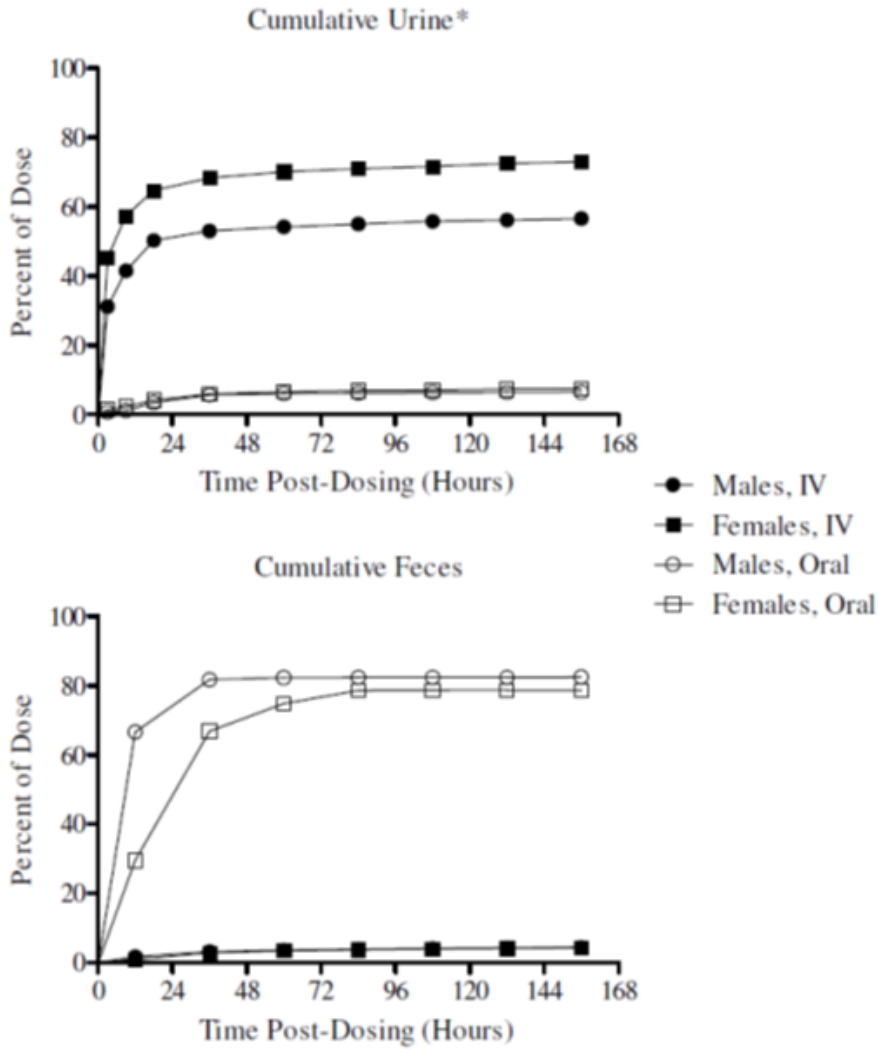
（試験番号 WIL-196050、添付資料 4.2.2.2.6、評価資料）

サルで[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の排泄を評価した。

カニクイザル（雌雄各 3 匹／群、体重：2.5～3.8 kg、年齢：3.0～4.8 ヵ年）に[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩をフリー体として 100 mg/kg（25 μCi/kg）で経口又は 10 mg/kg（75 μCi/kg）で静脈内投与した。投与媒体には経口投与では脱イオン水、静脈内投与では生理食塩液及び脱イオン水の混液を用いた。投与容量は経口投与で 2.5 mL/kg、静脈内投与で 1 mL/kg であった。投与前、投与後 0～6、6～12 及び 12～24 時間並びに 24 時間ごとに 7 日目までの尿を採取した。尿試料採取直後にケージに残った糞を含む固形物を採取した。試料中放射能濃度は LSC にて測定した。各排泄率を 2.6.5.13B 項に、累積排泄率を表 2.6.4- 11 及び図 2.6.4- 10 に示した。

経口投与後の放射能の主要排泄経路は糞中であり、雌雄で 78.8%及び 82.5%が糞中に排泄された。尿、ケージ洗浄液及びケージに残った糞を含む固形物の合計排泄率は雌雄で 7.5%及び 6.5%であった。総排泄率は雌雄で 86.3%及び 89.0%であり、大部分が投与 48 時間以内に排泄された。静脈内投与後の放射能は雌雄で 23.9%及び 7.25%が尿中に排泄された。放射能の糞中排泄率は雌雄で 4.34%及び 4.47%であった。総排泄率は雌雄で 77.8%及び 61.5%であり、大部分が投与 48 時間以内に排泄された。残りの放射能は投与 7 日以降も体内に残存していると考えられた。

図 2.6.4- 10　サルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の
尿及び糞中累積排泄率



(Mean , n=3)
IV: intravenous, PO: oral
* = urine plus cage rinse plus cage bottom solids/debris

(Source: WIL-196050 Figure 7)

表 2.6.4- 11　サルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の尿及び糞中累積排泄率

	PO		IV	
	Male	Female	Male	Female
Urine	1.37 ± 0.225	2.66 ± 0.914	7.25 ± 1.88	23.9 ± 15.1
Feces	82.5 ± 8.86	78.8 ± 2.69	4.47 ± 0.292	4.34 ± 0.874
Cage Rince	0.570 ± 0.139	1.51 ± 0.233	12.6 ± 1.93	19.4 ± 8.35
Cage Solids/Debris	4.57 ± 1.11	3.29 ± 1.05	36.8 ± 1.68	29.7 ± 12.5
Cage Wash	0.047 ± 0.023	0.061 ± 0.026	0.366 ± 0.030	0.465 ± 0.182
Total	89.0 ± 7.90	86.3 ± 2.27	61.5 ± 3.87	77.8 ± 5.58

(Mean±SD, n=3)
IV: intravenous, PO: oral

(Source: WIL-196050 Table 25)

7　薬物動態学的薬物相互作用

7.1　CYP 阻害作用

（試験番号 6BIOCP18、添付資料 4.2.2.6.1、評価資料）

フォロデシンの CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する阻害作用をヒト肝ミクロソームで検討した。

フォロデシン塩酸塩（10 µmol/L）又は CYP 特異的阻害剤（陽性対照）をヒト肝ミクロソームに添加し、CYP 特異的基質（CYP1A2：7-ethoxyresorufin、CYP2A6：coumarin、CYP2C9：tolbutamide、CYP2C19：S-mephenytoin、CYP2D6：bufuralol、CYP2E1：chlorzoxazone、CYP3A4：midazolam）に対する阻害作用を検討した。ミクロソーム中の代謝物濃度は LC/MS/MS 法にて測定した。結果を 2.6.5.15A 項に示す。

フォロデシンの各 CYP 分子種に対する阻害率は、CYP2A6 に対する 25.7%が最大であり、フォロデシンは検討した CYP 分子種に対して意義ある阻害を示さないと考えられた。なお、CYP 特異的阻害剤では予想された阻害作用がみられたため、本実験系は適切であったと考えられる。

7.2　CYP 誘導作用

（試験番号 6BIOCP17R1、添付資料 4.2.2.6.2、評価資料）

フォロデシンの CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。

ヒト肝細胞を、溶媒対照（dimethyl sulfoxide）、陽性対照（CYP1A2：β-naphthoflavone 10 µmol/L、CYP3A4：rifampicin 50 µmol/L）又はフォロデシン塩酸塩（1、10 及び 100 µmol/L）で 3 日間処理した。CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用を各 CYP の特異的基質（CYP1A2：7-ethoxyresorufin、CYP3A4：testosterone）に対する酸化反応で評価した。試料中薬物濃度は LC/MS 法にて測定した。結果を 2.6.5.15B 項に示した。β-naphthoflavone で処理した細

胞では CYP1A2 活性が約 24 倍、rifampicin で処理した細胞では CYP3A4 活性が約 10 倍上昇したが、フォロデシンで処理した細胞では 100 µmol/L まで CYP1A2 及び CYP3A4 活性ともに変化はみられなかった。以上のことから、フォロデシンは CYP1A2 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さないと考えられた。

7.3　薬物トランスポーターを介した相互作用

7.3.1　P-gp

（試験番号 6425-128、添付資料 4.2.2.2.1、評価資料）

Caco-2 細胞を用いた双方向の輸送実験により、フォロデシンの P-gp 阻害作用を検討した。フォロデシン塩酸塩（0.05、0.5 及び 5 µmol/L）及び[^{3}H]-digoxin（1 µmol/L）を Caco-2 単層膜細胞に添加し、37°C で 60 分間インキュベートした。陽性対照として verapamil（100 µmol/L）を使用した。[^{3}H]-digoxin 濃度は LSC にて測定した。2.6.5.15C 項に結果を示す。

フォロデシン非存在下での digoxin の頂端膜側から基底膜側への膜透過性は 1.72×10^{-6}cm/s、基底膜側から頂端膜側への膜透過性は 5.58×10^{-6}cm/s であった。フォロデシン添加による Papp の変化はほとんどみられなかった。また、輸送比はフォロデシン非存在下で 3.25、フォロデシン存在下でも 3.38～4.81 と変化はみられなかったことから、フォロデシンは P-gp の阻害剤ではないことが示唆された。なお、陽性対照である verapamil 存在下での digoxin の輸送比は 3.25 から 1.24 に低下したことから、本試験系の妥当性が示された。

8　その他の薬物動態試験

該当する資料はない。

9　考察及び結論

非臨床 PK 試験では、マウス、ラット及びサルにおけるフォロデシン塩酸塩経口又は静脈内投与後の吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。また、ラット、サル及びヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験を実施した。さらに、ヒト肝ミクロソーム又は肝細胞を用いた薬物動態学的薬物相互作用試験、Caco-2 細胞を用いた膜透過性及び阻害試験を実施した。

マウス、ラット及びサルにおける経口投与後の F は、それぞれ 63%（10 mg/kg）、10.07%（1～20 mg/kg）及び 8.22%（5～20 mg/kg）であり、種差がみられた。ラット及びサルで投与媒体の違いによる F への影響を検討した。ラットでは投与媒体に乳酸加リンゲル液を用いたときの F が最も高く、11.2%であった。また、絶食下よりも摂食下で高い F が得られた。サルでの投与媒体の検討では、ラウリル硫酸ナトリウムを用いたときの F が 16.52%で、乳酸加リンゲル液での 12.97%よりわずかに高かった。なお、ヒトでも絶食下より摂食下の方が高い曝露が得られている（2.7.1.2.1 項）。一般的に F の低い要因として、低膜透過性、低溶解度、消化管及び／又は肝臓

での初回通過効果が考えられる。Caco-2 単層膜細胞を用いた試験からはフォロデシンの膜透過性の低いことが示唆された。消化管での初回通過効果の要因としては P-gp／CYP3A4 の関与が考えられるが、Caco-2 単層膜細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から、フォロデシンが P-gp の基質である可能性は低く、肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験の結果から、フォロデシンが消化管及び肝臓で CYP3A4 を介した初回通過効果を受ける可能性は低いと考えられる。本剤の消化管での溶解性については不明であるが、フォロデシン塩酸塩の F が低い主な要因はその低い膜透過性にあると考えられる。

ラット及びサルでの反復経口投与後のフォロデシンの曝露量は用量依存的に上昇したが、その上昇は用量増加比を下回っていた。ラットでは雌で雄より曝露が高かったが、その割合は 2 倍未満であった。また、ラット及びサルともに反復投与による蓄積性はみられなかった（2 倍未満）。マウス、ラット及びサルでの単回経口及び静脈内投与後の血漿中 dGuo 濃度は血漿中フォロデシン濃度よりも遅れて C_{max} に達した。マウスでの単回投与後の血漿中フォロデシン濃度は用量比を下回っているが用量依存的に上昇するのに対し、血漿中 dGuo 濃度はある一定の投与量でプラトーに達した。ラット及びサルでの反復経口投与後の血漿中 dGuo 濃度にも性差、蓄積性はみられなかった（2 倍未満）。ラット及びサルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩静脈内投与後の Vd は 7000 g/kg 及び 45000 g/kg 超であったことから放射能の広範な組織への分布／結合が示された。また、ラット及びサルともに投与経路によらず血液中放射能の MRT が血漿中よりも長いことから、放射能が血漿よりも血球中に長く存在することが示唆された。ラットにおける[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回静脈内投与で、最も高い放射能濃度を示したのは投与 2 時間後の腎臓、次いで同じく投与 2 時間後の膀胱であった。これはラット及びサルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩静脈内投与後の主要排泄経路が尿中（ラット：84.3～87.6%超、サル：7.25～23.9%）であることと一致していた。放射能の血液／血漿中濃度比及び組織／血漿中濃度比が時間とともに上昇したことは放射能が血漿から血球／組織に速やかに移行し、血球／組織からの消失が血漿よりも遅いことを示している。これはフォロデシンが血球及び組織中の PNP に結合することと一致している［1］。

ラットでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口投与後の糞中排泄率は雌雄で 86.4%及び 93.6%、尿中排泄率は雌雄で 6.61%及び 7.45%であった。サルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口投与後の糞中排泄率は雌雄で 78.8%及び 82.5%、尿、ケージ洗浄液及びケージに残った糞を含む固形物の合計排泄率は雌雄で 7.5%及び 6.5%であり、種差はみられなかった。

ラット、サル及びヒト肝ミクロソームを用いたフォロデシンの代謝安定性試験では、フォロデシンが各種ミクロソーム中で安定であることが示された。また、ラット及びサルでの[^{14}C]-フォロデシン塩酸塩単回経口及び静脈内投与後の血漿中には未変化体のみ検出され、フォロデシンは肝で CYP を介した代謝を受けないと考えられた。また、ヒト肝ミクロソームを用いた阻害試験ではフォロデシンは CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害しなかった。さらに CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用もみられなかった。また、Caco-2 単層膜細胞を用いた結果から、フォロデシンは P-gp を阻害しないことが示唆された。これらの結果から、フォロデシンは検討した CYP 分子種及び P-gp との間で臨床上重要となる薬物相互作用を起こさないと考えられた。

これら非臨床 PK 試験及び TK 試験の結果から、フォロデシン塩酸塩の各動物における経口投与後の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用が明らかとなり、臨床開発・製造販売承認をサポートするための有用な情報を得ることができた。これらの知見は、フォロデシン塩酸塩を再発又は難治性の PTCL 患者に使用する際にも有用である。

10　図表

図表は本文中に示した。

11　参考文献

1　Bantia S, Miller PJ, Parker CD, Ananth SL, Horn LL, et al. Purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-1777 (Immucillin-H)-a novel potent and orally active immunosuppresive agent. Int Immunopharm 2001; 1:1199–1210. (4.3.2)

ムンデシンカプセル 100mg

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

ムンディファーマ株式会社

目次

2.6.5.1　薬物動態試験：　　一覧表 3
2.6.5.2　分析法 7
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：*In vitro* 14
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復 31
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 38
2.6.5.6　薬物動態試験：血漿タンパク結合 47
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠及び授乳動物における試験 48
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 49
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In vitro* 52
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In vivo* 53
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 55
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 56
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 57
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中排泄 62
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 63
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 66

2.6.5.1　薬物動態試験：　一覧表

Test Article: Forodesine hydrochloride, 2'-deoxyguanosine hydrate

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Analytical Method Validation						
Method validation	No	Rat	NA	[redacted] USA	VR-1777-RP-BTMBA017	4.2.2.1.1
Method validation	No	Rabbit	NA	[redacted] USA	VR-l777-RbP-BTMBA046	4.2.2.1.2
Method validation	No	Monkey	NA	[redacted] USA	VR-l777-PP-BTMBA017	4.2.2.1.3
Method validation	Yes	Monkey	NA	[redacted] UK	8214580	4.2.2.1.4
Method validation	No	Rabbit	NA	[redacted] USA	VR-l777-RbP-BTMBA046-KRS00003-ISR	4.2.2.1.5
Method validation	No	Rat	NA	[redacted] USA	VR-dGuo-RP-BTMBA016	4.2.2.1.6
Method validation	No	Rabbit	NA	[redacted] USA	VR-dGuo-RbP-BTMBA047	4.2.2.1.7
Method validation	No	Monkey	NA	[redacted] USA	VR-dGuo-PP-BTMBA016	4.2.2.1.8
Method validation	No	Rabbit	NA	[redacted] USA	VR-dGuo-RbP-BTMBA047-KRS00003-ISR	4.2.2.1.9

2.6.5.1　　薬物動態試験：　　一覧表（続き）

Test Article: Forodesine hydrochloride

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Absorption						
Caco-2 permeability	No	*In vitro*	NA	[redacted] USA	6425-128	4.2.2.2.1
Caco-2 permeability, protein binding, metabolic stability	No	*In vitro*	NA	[redacted] USA	00-BIOC.P01R2	4.2.2.2.2
PK/PD study of forodesine in mouse following PO and IV administration	No	Mouse	PO, IV	[redacted] USA	P98-1777-002	4.2.2.2.3
PK study of [^{14}C]-forodesine in rat following PO and IV administration	Yes	Rat	PO, IV	[redacted] USA	WIL-196049	4.2.2.2.4
PK/PD study of forodesine in rat following PO and IV administration	No	Rat	PO, IV	[redacted] USA	P00-001-007	4.2.2.2.5
PK study of [^{14}C]-forodesine in monkey following PO and IV administration	Yes	Monkey	PO, IV	[redacted] USA	WIL-196050	4.2.2.2.6
PK study of forodesine in monkey following PO and IV administration	No	Monkey	PO, IV	[redacted] USA	P00-001-003	4.2.2.2.7
TK study of forodesine in rat following 6 month PO administration	Yes	Rat	PO	[redacted] USA	WIL-196041	4.2.3.2.6
TK study of forodesine in monkey following 6 month PO administration	Yes	Monkey	PO	[redacted] USA	WIL-196042	4.2.3.2.9

2.6.5.1　薬物動態試験：　一覧表（続き）

Test Article: Forodesine hydrochloride

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Distribution						
Mass balance study with [^{14}C]-forodesine in rats	Yes	Rat	PO, IV	[redacted] USA	WIL-196049	4.2.2.2.4
Caco-2 permeability, protein binding, metabolic stability	No	*In vitro*	NA	[redacted] USA	00-BIOC.P01R2	4.2.2.2.2
Blood/plasma ratio after administration of [^{14}C]-forodesine in rats	Yes	Rat	PO, IV	[redacted] USA	WIL-196049	4.2.2.2.4
Blood/plasma ratio after administration of [^{14}C]-forodesine in monkey	Yes	Monkey	PO, IV	[redacted] USA	WIL-196050	4.2.2.2.6
Metabolism						
Caco-2 permeability, protein binding, metabolic stability	No	*In vitro*	NA	[redacted] USA	00-BIOC.P01R2	4.2.2.2.2
Identification of metabolites in plasma	Yes	Rat	PO, IV	[redacted] USA	WIL-196049	4.2.2.2.4
Identification of metabolites in plasma	Yes	Monkey	PO, IV	[redacted] USA	WIL-196050	4.2.2.2.6

2.6.5.1　薬物動態試験：　一覧表（続き）

Test Article: Forodesine hydrochloride

Type of Study/Description	GLP[a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Excretion						
Mass balance study with [^{14}C]-forodesine in rats	Yes	Rat	PO, IV	[redacted] USA	WIL-196049	4.2.2.2.4
Mass balance study with [^{14}C]-forodesine in monkey	Yes	Monkey	PO, IV	[redacted] USA	WIL-196050	4.2.2.2.6
Drug-drug interaction						
CYP inhibition	No	*In vitro*	NA	[redacted] USA	6BIOCP18	4.2.2.6.1
CYP induction	No	*In vitro*	NA	[redacted] USA	6BIOCP17R1	4.2.2.6.2
Caco-2 permeability	No	*In vitro*	NA	[redacted] USA	6425-128	4.2.2.2.1

a: An entry of "Yes" indicates that the study was performed in compliance with GLP.
GLP = Good Laboratory Practice, IV = intravenous, SD = Sprague-Dawley, PK = pharmacokinetics, PO = oral, NA = not applicable, ^{14}C = radioactive carbon-14, cDNA = complementary deoxyribonucleic acid

2.6.5.2　　分析法

ラット血漿中定量法

Report Number: VR-1777-RP-BTMBA017　　Location: 4.2.2.1.1　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: Final Report for Validation of Test Method BTM-BA 017 for the Quantitative Determination of Forodesine (BCX-1777) in Rat Plasma Using Solid Phase Extraction (SPE) and High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS)

Biological Sample		Analyte	Methods	Validation Items	Concentrations (ng/mL)	Results		
Species	Matrix					R	Precision (%RSD)	Accuracy (%RE)
Rat	Plasma	Forodesine	Solid phase extraction LC/MS/MS Weight: 1/X	Calibration range	10 - 1000	≥0.9985	NA	NA
				Intra-day	10	NA	NA	NA
					30, 500, 750	NA	≤6.3	97.8 to 102
				Inter-day	10	NA	8.8	98.6[a]
					30, 500, 750	NA	≤7.8	93.3 to 96.7
				Long term stability	30, 750	1 year at -80°C		

a: Calculated from calibration sample (5/31/2006 - 6/22/2006)
NA = Not applicable, R = correlation coefficient, RE = relative error, RSD = relative standard error

2.6.5.2　　分析法（続き）

ウサギ血漿中定量法

Report Number: VR-1777-RbP-BTMBA046　　Location: 4.2.2.1.2　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: Final Report for Validation of Test Method BTM-BA 046 for the Quantitative Determination of Forodesine in Rabbit Plasma Using Solid Phase Extraction (SPE) and High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS)

Biological Sample		Analyte	Methods	Validation Items	Concentrations (ng/mL)	Results		
Species	Matrix					R	Precision (%RSD)	Accuracy (%RE)
Rabbit	Plasma	Forodesine	Solid phase extraction LC/MS/MS Weight: 1/X	Calibration range	5 - 5000	≥0.9983	NA	NA
				Intra-day	5	NA	NA	NA
					15, 500, 2000, 4000	NA	≤9.0	94.0 to 100
				Inter-day	5	NA	4.8	98.6[a]
					15, 500, 2000, 4000	NA	≤8.6	93.5 to 97.3
				Long term stability	15, 4000		17 months at -80°C	
				Freeze-thaw stability	15, 4000		3 cycles	

a: Calculated from calibration sample (3/26/2009 - 4/23/2009)
NA = Not applicable, R = correlation coefficient, RE = relative error, RSD = relative standard error

2.6.5.2　　分析法（続き）

サル血漿中定量法

Report Number: VR-1777-PP-BTMBA017　　Location: 4.2.2.1.3　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: Final Report for Validation of Test Method BTM-BA 017 for the Quantitative Determination of Forodesine (BCX-1777) in Primate Plasma Using Solid Phase Extraction (SPE) and High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS)

Biological Sample		Analyte	Methods	Validation Items	Concentrations (ng/mL)	Results		
Species	Matrix					R	Precision (%RSD)	Accuracy (%RE)
Monkey	Plasma	Forodesine	Solid phase extraction LC/MS/MS Weight: 1/X	Calibration range	10 - 1000	≥0.9938	NA	NA
				Intra-day	10	NA	NA	NA
					30, 500, 750	NA	≤8.9	87.2 to 93.1
				Inter-day	10	NA	10.5	101[a]
					30, 500, 750	NA	≤10.0	91.0 to 95.1 [a]
				Long term stability	30, 750		1 year at -80°C	

a: Calculated from calibration sample (5/4/2006 - 5/24/2006)
NA = Not applicable, R = correlation coefficient, RE = relative error, RSD = relative standard error

2.6.5.2　　分析法（続き）

サル血漿中定量法

Report Number: 8214580　　Location: 4.2.2.1.4　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Forodesine in Primate Plasma using Solid Phase Extraction (SPE) and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)

Biological Sample		Analyte	Methods	Validation Items	Concentrations (ng/mL)	Results		
Species	Matrix					R^2	Precision (%RSD)	Accuracy (%RE)
Monkey	Plasma	Forodesine	Solid phase extraction LC/MS/MS Weight: $1/X^2$	Calibration range	25 - 50000	≥0.9959	NA	NA
				Intra-day	25	NA	≤17.0	86.8 to 115.2
					75, 11000, 40000	NA	≤7.7	93.2 to 104.5
				Inter-day	25	NA	18.8	100.0
					75, 11000, 40000	NA	≤7.3	95.8 to 101.8
				Long term stability	75, 40000	94 days at -65°C		
				Freeze-thaw stability	75, 40000	3 cycles		

NA = Not applicable, R^2 = correlation of determination, RE = relative error, RSD = relative standard error

2.6.5.2　　分析法（続き）

ラット血漿中定量法

Report Number: VR-dGuo-RP-BTMBA016　　Location: 4.2.2.1.6　　Test Article: 2'-deoxyguanosine hydrate

Report Title: Final Report for Validation of Test Method BTM-BA 016 for the Quantitative Determination of 2'-deoxyguanosine (dGuo) in Rat Plasma by Solid Phase Extraction (SPE) and High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS)

Biological Sample		Analyte	Methods	Validation Items	Concentrations (ng/mL)	Results		
Species	Matrix					R	Precision (%RSD)	Accuracy (%RE)
Rat	Plasma	dGuo	Solid phase extraction LC/MS/MS Weight: 1/X	Calibration range	5 - 4000	≥0.9987	NA	NA
				Intra-day	5	NA	NA	NA
					15, 2000, 3500	NA	≤4.2	97.0 to 110
				Inter-day	5	NA	6.9	98.4[a]
					15, 2000, 3500	NA	≤6.5	100 to 104
				Long term stability	15, 3500		1 year at -80°C	

a: Calculated from calibration sample (2/22/2006 - 4/13/2006)
dGuo = 2'-deoxyguanosine, NA = Not applicable, R = correlation coefficient, RE = relative error, RSD = relative standard error

2.6.5.2　　分析法（続き）

ウサギ血漿中定量法

Report Number: VR-dGuo-RbP-BTMBA047　　Location: 4.2.2.1.7　　Test Article: 2'-deoxyguanosine hydrate

Report Title: Final Report for Validation of Test Method BTM-BA 047 for the Quantitative Determination of 2'-deoxyguanosine (dGuo) in Rabbit Plasma Using Solid Phase Extraction (SPE) and High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS)

Biological Sample		Analyte	Methods	Validation Items	Concentrations (ng/mL)	Results		
Species	Matrix					R	Precision (%RSD)	Accuracy (%RE)
Rabbit	Plasma	dGuo	Solid phase extraction LC/MS/MS Weight: 1/X	Calibration range	5 - 2500	≥0.9982	NA	NA
				Intra-day	5	NA	NA	NA
					15, 50, 1000, 2000	NA	≤7.9	94.2 to 97.2
				Inter-day	5	NA	6.0	104[a]
					15, 50, 1000, 2000	NA	≤8.0	94.7 to 96.0
				Long term stability	15, 2000	16 months at -80°C		
				Freeze-thaw stability	15, 2000	3 cycles		

a: Calculated from calibration sample (5/11/2009 - 6/2/2009)
dGuo = 2'-deoxyguanosine, NA = Not applicable, R = correlation coefficient, RE = relative error, RSD = relative standard error

2.6.5.2　　分析法（続き）

サル血漿中定量法

Report Number: VR-dGuo-PP-BTMBA016　　Location: 4.2.2.1.8　　Test Article: 2'-deoxyguanosine hydrate

Report Title: Final Report for Validation of Test Method BTM-BA 016 for the Quantitative Determination of 2'-deoxyguanosine (dGuo) in Primate Plasma by Solid Phase Extraction (SPE) and High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS)

Biological Sample		Analyte	Methods	Validation Items	Concentrations (ng/mL)	Results		
Species	Matrix					R	Precision (%RSD)	Accuracy (%RE)
Monkey	Plasma	dGuo	Solid phase extraction LC/MS/MS Weight: 1/X	Calibration range	5 - 4000	≥0.9989	NA	NA
				Intra-day	5	NA	NA	NA
					15, 2000, 3500	NA	≤12.1	91.0 to 97.3
				Inter-day	5	NA	8.8	104[a]
					15, 2000, 3500	NA	≤8.5	100 to 105
				Long term stability	15, 3500		1 year at -80°C	

a: Calculated from calibration sample (11/15/2005 - 2/14/2006)
dGuo = 2'-deoxyguanosine, NA = Not applicable, R = correlation coefficient, RE = relative error, RSD = relative standard error

2.6.5.3　A 薬物動態試験：吸収：*In vitro*

膜透過性（Caco-2 単層膜細胞を用いた *in vitro* での評価）

Report Number: 6425-128　Location: 4.2.2.2.1　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: Determination of the Apparent Permeability of BCX-1777 through Caco-2 Monolayers and Investigation of P-gP Interaction

Type of Study	Caco-2 permeability
Method	The bidirectional permeability of forodesine through monolayers of Caco-2 cells in 12 well transwell plates was determined at forodesine hydrochloride concentrations of 0.05, 0.5 and 5 µmol/L in the absence and presence of verapamil/digoxin. [^{3}H]-digoxin, [^{14}C]-mannitol and [^{14}C]-caffeine were used for P-gp substrate, paracellular marker and transcellular marker, respectively.

Compounds	Competing Compound	Mean Papp (x 10^{-6} cm/s)		Efflux
		Apical to Basolateral	Basolateral to Apical	
Forodesine hydrochloride 0.05 µmol/L[a]	None	0[c]	0[c]	NA
	Verapamil 100 µmol/L	0[c]	0[c]	NA
	Digoxin 1 µmol/L	0[c]	0[c]	NA
Forodesine hydrochloride 0.5 µmol/L[a]	None	0[c]	2.80	NA
	Verapamil 100 µmol/L	0[c]	0[c]	NA
	Digoxin 1 µmol/L	0[c]	0[c]	NA
Forodesine hydrochloride 5 µmol/L[a]	None	0.320	0.453	1.41
	Verapamil 100 µmol/L	0.330	0.564	1.71
	Digoxin 1 µmol/L	0.554	0.501	0.90
Digoxin 1 µmol/L[a]	None	1.72	5.58	3.25
	Verapamil 100 µmol/L	1.96	2.42	1.24
Mannitol 10 µmol/L[b]	None	1.31	0.766	0.59
Caffeine 10 µmol/L[b]	None	45.9	39.8	0.87

Determinations were conducted in triplicate. NA = Not applicable, Papp = Apparent permeability, P-gp = P-glycoprotein
a: Mean Papp calculated after 120 minutes of incubation
b: Mean Papp calculated after 60 minutes of incubation
c: Test article concentrations in the receptor compartment were below the acceptable analytical limit of quantitation. Limits of quantitation were 0.0137 and 0.00152 µmol/L for the apical and basolateral compartments, respectively.

2.6.5.3　　B 薬物動態試験：吸収：*In vitro*（続き）

膜透過性（Caco-2 単層膜細胞を用いた *in vitro* での評価）

Report Number: 00-BIOC.P01R2　　Location: 4.2.2.2.2　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: PERMEABILITY, METABOLISM, AND PROTEIN BINDING

Type of Study	Caco-2 permeability
Method	The bidirectional permeability of forodesine through monolayers of Caco-2 cells in 12 well transwell plates was determined at forodesine concentrations of 50 µmol/L.

Average Permeability ($x10^{-6}$ cm/s)		$Papp^{B-A}/Papp^{A-B}$ Ratio	Absorption Potential	Recovery %		
A to B	B to A			Blank	A to B	B to A
0.28	0.92	3.3	Low	105	95	104

Determinations were conducted in quadruplicate.
A = apical, B = basolateral, Papp = Apparent permeability

2.6.5.3　　C 薬物動態試験：吸収：単回

マウスでの単回投与

Report Number: P98-1777-002	Location: 4.2.2.2.3			Test Article: Forodesine hydrochloride		
Report Title: INTRAVENOUS AND ORAL PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC STUDY OF FORODESINE IN MICE						
Species	Balb/c mouse					
Animals per Gender (M/F) per Dose	4F					
Feeding Condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Saline					
Method of Administration	IV and PO					
Sample	Plasma					
Dose	10 mg/kg PO			10 mg/kg IV		
Analyte	Forodesine	dGuo	Inosine	Forodesine	dGuo	Inosine
Assay	HPLC					
PK and PD parameters (Mean)						
C_{max} (µg/mL)	0.879	1.390	20.04	5.958	2.079	14.545
t_{max} (h)	0.625	3.0	0.5	0.083	3.0	0.458
$t_{1/2}$ (h)	2.15	2.87	19.76	0.77	6.906	17.557
AUC (µg•h/mL)	2.97	11.576	172.65	4.737	20.052	159.835

2.6.5.3　　C 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

マウスでの単回投与（続き）

Report Number: P98-1777-002　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: INTRAVENOUS AND ORAL PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC STUDY OF FORODESINE IN MICE

Analyte	Forodesine			dGuo		
Dose	10 mg/kg IV	30 mg/kg IV	100 mg/kg IV	10 mg/kg IV	30 mg/kg IV	100 mg/kg IV
Plasma concentration at 3 h (μg/mL)[a]	0.28 ± 0.07	1.07 ± 0.12	3.44 ± 0.36	2.079 ± 0.171	1.71 ± 0.27	1.74 ± 0.16

a: Mean ± SE
AUC = area under the concentration time curve, C_{max} = maximum plasma concentration, h = hour(s), dGuo = 2'-deoxyguanosine, HPLC = High performance liquid chromatography, IV = intravenous, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, PO = oral, SE = standard error, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration

2.6.5.3　D 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

ラットでの単回投与

Report Number: WIL-196049	Location: 4.2.2.2.4	Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Species	Sprague-Dawley rat
Animals per Gender (M/F) per Dose[a]	3 - 8M/3 - 8F (non-pregnant and time-mated female dose on GD6)
Feeding Condition	Fed
Vehicle/Formulation	Deionized water (PO), Deionized water/saline (IV)
Method of Administration	PO and IV
Sampling Points	PO: 1, 2, 8, 24, 48, 72, 144 h IV (A1): 0.083,0.5, 1, 2, 8, 24, 48 h IV (A1A): 0.083, 0.5, 1, 4, 16, 72 h
Sample	Plasma, blood
Dose (as free base)	PO: 100 mg/kg (200 µCi/kg) IV: 10 mg/kg (200 µCi/kg)
Specific Activity	59 mCi/mmol
Analyte	[^{14}C]-Forodesine
Assay	LSC

a: Pharmacokinetic parameters after PO administration were calculated from the mean plasma concentration data for Groups A2 (preliminary PK phase, 3M/3F including time-mated female dosed on GD6), B2 (tissue distribution phase, 5M/5F), D2 (plasma metabolic profiling phase, non-pregnant animals, 8M/8F), and E2A (plasma metabolic profiling phase, pregnant animals, 5F).
Pharmacokinetic parameters after IV administration were calculated from the mean plasma concentration data for Groups A1 and A1A (preliminary PK phase, 3M/3F including time-mated female dosed on GD6), B1 (tissue distribution phase, 5M/5F), D1 (plasma metabolic profiling phase, non-pregnant animals, 8M/8F), and E1A (plasma metabolic profiling phase, pregnant animals, 5F).

2.6.5.3　D 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

ラットでの単回投与（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

PK parameters (Mean)	PO					IV					
	Plasma			Blood		Plasma			Blood		
	Male	Female	Pregnant female	Male	Female	Male	Female	Pregnant female	Male	Female	Pregnant female
C_0 (µg/g)	NA	NA	NA	NA	NA	12.5	11.8	9.25	10.9	9.68	8.98
C_{max} (µg/g)	2.10	1.92	2.05	2.13	1.77	NA	NA	NA	NA	NA	NA
t_{max} (h)	2	2	2	2	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AUC_{last} (µg•h/g)	10.5	10.0	15.7	21.7	18.5	24.0	27.1	25.7	23.9	21.0	26.6
AUC_{inf} (µg•h/g)	13.5[a]	12.8[a]	16.0[a]	43.5[b]	27.9[b]	24.3	27.4	26.0	69.5[b]	31.8[b]	53.0[b]
AUC_{inf}/dose ((µg•h/g)/(mg/kg))	0.135	0.128	0.160	0.445	0.279	2.43	2.74	2.60	6.95[b]	3.18[b]	5.30[b]
$t_{1/2}$ (h)	3.37[a]	3.37[a]	3.21[a]	138[b]	72.0[b]	19.0	16.2	13.3	309[b]	91.6[b]	175[b]
CL (h•g/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	412	366	384	144[b]	314[b]	189[b]
Vd (g/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	11307	8520	7363	64030[b]	41579[b]	47659[b]

2.6.5.3　　D 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

ラットでの単回投与（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

PK parameters (Mean)	PO					IV					
	Plasma			Blood		Plasma			Blood		
	Male	Female	Pregnant female	Male	Female	Male	Female	Pregnant female	Male	Female	Pregnant female
MRT_{last} (h)	2.92	2.84	4.96	18.0	18.8	4.77	5.94	4.37	13.1	12.1	11.8
Bioavailability (%)	5.56[a]	4.68[a]	6.15[a]	6.39[b]	8.78[b]	NA	NA	NA	NA	NA	NA

a: Values are approximations (λ_z calculated from 2 time points)

b: Values are approximations (Coefficient of determination for λ_z <0.90, % AUCextrap.>15%, and/or time span for $t_{1/2}$ determination>2×$t_{1/2}$ value)

AUC_{last} = area under the concentration time curve from time 0 to the last quantifiable time point, AUC_{inf} = area under the concentration time curve from time 0 to infinity, C_0 = estimated concentration immediately following intravenous administration, CL = systemic clearance, C_{max} = maximum concentration, h = hour(s), IV = intravenous, LSC = liquid scintillation counting, MRT_{last} = systemic mean residence time, NA = Not applicable, PK = pharmacokinetic, PO = oral, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time to the maximum concentration, Vd = apparent volume of distribution

2.6.5.3　　E 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

ラットでの単回・反復投与

Report Number: P00-001-007	Location: 4.2.2.2.5	Test Article: Forodesine hydrochloride
Report Title: An *In Vivo* IV and Oral PK/PD Study of BCX-1777 in Rats		
Species	Sprague-Dawley rat	
Animals per Gender (M/F) per Dose	5 - 7M	
Feeding Condition	Fed and fasted	
Vehicle/Formulation	Latated Ringer's Solution (IV, PO), 1% Carboxymethyl cellulose (PO), SES (PO)	
Method of Administration	PO and IV	
Sampling Points	PO: pre, 30 min, 1, 4, 8, 12, 24 h IV: pre, 5, 15, 30 min, 1, 4, 8, 12, 24 h	
Sample	Plasma	
Dose (mg/kg)	PO: 1, 5, 10, 20 mg/kg IV: 1 mg/kg	
Analyte	Forodesine, dGuo	
Assay	LC/MS (Forodesine), HPLC (dGuo)	

2.6.5.3　E 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

ラットでの単回・反復投与（続き）

Report Number: P00-001-007				Test Article: Forodesine hydrochloride	
Report Title: An *In Vivo* IV and Oral PK/PD Study of BCX-1777 in Rats					
Animals per Gender (M/F) per Dose	6M	7M	7M	5M	5M
Administration/Dose	PO 1 mg/kg	PO 5 mg/kg	PO 10 mg/kg	PO 20 mg/kg	IV 1 mg/kg
PK parameters	**Forodesine (Mean ± SE or Mean)**				
C_{max} (µg/mL)	0.04 ± 0.02	0.24 ± 0.08	0.20 ± 0.02	0.59 ± 0.18	2.03 ± 0.20
t_{max} (h)	6.33 ± 1.80	3.00 ± 1.29	2.00 ± 1.00	5.20 ± 1.71	0.08 ± 0.00
AUC (µg•h/mL)	0.29 ± 0.07	1.40 ± 0.26	1.46 ± 0.29	6.54 ± 2.14	2.62 ± 0.54
$t_{1/2}$ (h)	26.76[a]	7.04 ± 3.25	6.78 ± 2.35	8.44 ± 3.59	1.08 ± 0.11
CL (mL/h)	NA	NA	NA	NA	101.47 ± 17.89
Bioavailability (%)	11.07	11.17	5.57	12.48	NA
PD parameters	**dGuo (Mean ± SE or Mean)**				
C_{max} (µg/mL)	0.10 ± 0.05	0.33 ± 0.05	0.35 ± 0.04	0.80 ± 0.07	0.75 ± 0.20
t_{max} (h)	8.00 ± 1.63	8.57 ± 2.82	4.71 ± 0.94	7.20 ± 0.80	1.60 ± 0.60
AUC (µg•h/mL)	0.94 ± 0.34	2.96 ± 0.33	3.00 ± 0.48	6.79 ± 0.80	4.99 ± 1.26
$t_{1/2}$ (h)	2.78[a]	4.93 ± 2.00	3.75 ± 0.59	6.38 ± 0.89	3.68 ± 0.71

a: n=1

2.6.5.3　　E 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

ラットでの単回・反復投与（続き）

Report Number: P00-001-007			Test Article: Forodesine hydrochloride	
Report Title: An *In Vivo* IV and Oral PK/PD Study of BCX-1777 in Rats				
Animals per Gender (M/F) per Dose	7M	5M	5M	5M
Administration/Dose	PO 5 mg/kg	PO 5 mg/kg	PO 5 mg/kg	PO 5 mg/kg
Vehicle/Feeding Conditions	Lactated Ringer's Solution Fed	1% Carboxymethyl Cellulose Fed	SES Fed	Lactated Ringer's Solution Fasted
PK parameters	**Forodesine (Mean ± SE)**			
C_{max} (µg/mL)	0.24 ± 0.08	0.09 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.09 ± 0.02
t_{max} (h)	3.00 ± 1.29	5.20 ± 2.13	4.64 ± 0.99	0.80 ± 0.12
AUC (µg•h/mL)	1.40 ± 0.26	0.70 ± 0.36	0.30 ± 0.06	0.30 ± 0.07
$t_{1/2}$ (h)	7.04 ± 3.25	5.33 ± 1.70	9.36 ± 2.38	2.38 ± 0.84
CL (mL/h)	NA	NA	NA	NA
Bioavailability (%)	11.17 ± 2.06	5.62 ± 2.88	2.22 ± 0.48	2.42 ± 0.49
PD parameters	**dGuo (Mean ± SE)**			
C_{max} (µg/mL)	0.33 ± 0.05	0.42 ± 0.10	0.32 ± 0.04	NA
t_{max} (h)	8.57 ± 2.82	8.00 ± 1.79	5.60 ± 0.98	NA
AUC (µg•h/mL)	2.96 ± 0.33	5.21 ± 1.36	3.04 ± 0.65	NA
$t_{1/2}$ (h)	4.93 ± 2.00	6.12 ± 3.10	8.03 ± 3.87	NA

2.6.5.3　　E 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

ラットでの単回・反復投与（続き）

Report Number: P00-001-007　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: An *In Vivo* IV and Oral PK/PD Study of BCX-1777 in Rats

Plasma concentration of Forodesine (μg/mL)

Days	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 5 Control	
Time	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h
Mean (SE)	0.01 (0.01)	0.00 (0.00)	0.03 (0.02)	0.00 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.04 (0.01)	0.00 (0.00)	0.04 (0.00)	0.00 (0.00)	ND	0 (0)

Plasma concentration of dGuo (μg/mL)

Days	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 5 Control	
Time	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h
Mean (SE)	0.23 (0.03)	0 (0)	0.39 (0.08)	0 (0)	0.25 (0.03)	0 (0)	0.24 (0.05)	0 (0)	0.25 (0.03)	0 (0)	ND	0 (0)

AUC = area under the concentration time curve, CL = systemic clearance, C_{max} = maximum concentration, dGuo = 2'-deoxyguanosine, F = female, h = hour(s), IV = intravenous, M = male, min = minute, PK = pharmacokinetic, PO = oral, SE = standard error, SES = self emulsifying system (caprylic acid, cremophr RH40, ethanol, propylene glycol), $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time to the maximum concentration, NA = not applicable, ND = not determined

2.6.5.3　　F 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

サルでの単回投与

Report Number: WIL-196050	Location: 4.2.2.2.6	Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Plasma Pharmacokinetics, Excretion Balance and Metabolite Profiling in Cynomolgus Monkeys following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Nasogastric) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Species	Cynomolgus monkey
Animals per Gender (M/F) per Phase	4M/4F (Preliminary phase: 1M/1F, Main phase: 3M/3F)
Feeding Condition	Fed
Vehicle/Formulation	Deionized water (PO), Deionized water/saline (IV)
Method of Administration	PO and IV
Sampling Points	PO (preliminary phase): 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168 h PO (main phase): 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 168, 336, 504 h IV (preliminary phase; G1): 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 168 h IV (preliminary phase; G1A): 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 168, 336, 504 h IV (main phase): 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 168 h
Sample	Plasma, blood
Radioactivity	59 mCi/mmol
Dose (as free base)	PO: 100 mg/kg (25 µCi/kg) IV: 10 mg/kg (G1: 25 µCi/kg, G1A: 75 µCi/kg)
Analyte	[^{14}C]-Forodesine
Assay	LSC

2.6.5.3　　F 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

サルでの単回投与（続き）

Report Number: WIL-196050　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Plasma Pharmacokinetics, Excretion Balance and Metabolite Profiling in Cynomolgus Monkeys following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Nasogastric) Dose of [^{14}C]-Forodesine

PK parameters (Mean ± SD)	PO				IV			
	Plasma		Blood		Plasma		Blood	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_0 (μg/g)	NA	NA	NA	NA	18.2 ± 4.01	16.8 ± 1.79	12.9	14.8
C_{max} (μg/g)	2.11 ± 0.227	2.50 ± 0.783	2.30 ± 0.217	2.39 ± 0.359	NA	NA	NA	NA
t_{max} (h)	1.8 ± 0.50	1.0 ± 0.00	2.0 ± 0.00	1.0 ± 0.00	NA	NA	NA	NA
AUC_{last} (μg·h/g)	16.0 ± 3.86	17.2 ± 2.02	54.0 ± 24.8	55.4 ± 19.0	34.9 ± 6.56	30.6 ± 3.44	95.8	90.2
AUC_{inf} (μg·h/g)	23.3 ± 6.46[a]	30.4 ± 5.44[b]	178 ± 152[b]	170 ± 32.7[b]	37.9 ± 7.47[c]	33.2 ± 4.55[c]	123[a]	111[a]
AUC_{inf}/dose ((μg·h/g)/(mg/kg))	0.233 ± 0.065[a]	0.304 ± 0.054[b]	1.78 ± 1.52[b]	1.71 ± 0.331[b]	3.79 ± 0.746[c]	3.32 ± 0.45[c]	12.3[a]	11.1[a]
$t_{1/2}$ (h)	14.2 ± 7.71[a]	24.9 ± 12.5[b]	147 ± 150[b]	136 ± 43.6[b]	128 ± 83.5[c]	109 ± 64.7[c]	271[a]	252[a]
CL (h· g/kg)	NA	NA	NA	NA	270 ± 45.6[c]	306 ± 45.5[c]	81.5[a]	89.9[a]
Vd (g/kg)	NA	NA	NA	NA	47929 ± 32927[c]	45181 ± 26086[c]	31895[a]	32724[a]

2.6.5.3　　F 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

サルでの単回投与（続き）

Report Number: WIL-196050　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Plasma Pharmacokinetics, Excretion Balance and Metabolite Profiling in Cynomolgus Monkeys following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Nasogastric) Dose of [^{14}C]-Forodesine

PK parameters (Mean ± SD)	PO				IV			
	Plasma		Blood		Plasma		Blood	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
MRT_{last} (h)	7.80 ± 1.94	8.14 ± 0.89	29.8 ± 18.10	30.1 ± 9.4	9.84 ± 3.46	10.2 ± 3.81	137	133
Bioavailability (%)	6.90 ± 2.37 [a]	9.42 [b] ± 1.07	15.2 ± 13.0 [b]	14.6 ± 2.83	NA	NA	NA	NA

a: Values are approximations (for AUC_{inf}, AUC% extrap.>15%; for $t_{1/2}$, time span for $t_{1/2}$ determination<2×$t_{1/2}$ value)

b: Values are approximations (r^2 for λ_z<0.90; for AUC_{inf}, AUC% extrap.>15%; for $t_{1/2}$, time span for $t_{1/2}$ determination<2×$t_{1/2}$ value)

c: Values are approximations (r^2 for λ_z<0.90 or time span for $t_{1/2}$ determination<2×$t_{1/2}$ value

AUC_{last} = area under the concentration time curve from time 0 to the last quantifiable time point, AUC_{inf} = area under the concentration time curve from time 0 to infinity, C_0 = estimated concentration immediately following intravenous administration, CL = systemic clearance, C_{max} = maximum concentration, h = hour(s), IV = intravenous, LSC = liquid scintillation counting, MRT_{last} = systemic mean residence time, NA = Not applicable, PK = pharmacokinetic, PO = oral, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time to the maximum concentration, Vd = apparent volume of distribution

2.6.5.3　　G 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

サルでの単回・反復投与

Report Number: P00-001-003	Location: 4.2.2.2.7	Test Article: Forodesine hydrochloride
Report Title: INTRAVENOUS AND ORAL PHARMACOKINETIC STUDY OF BCX-1777 IN MONKEYS		
Species	Cynomolgus monkey	
Animals per Gender (M/F) per Dose	3M	
Feeding Condition	Fed	
Vehicle/Formulation	Lactated Ringer's Solution (IV, PO), citrate-phosphate buffer (pH6.7) containing 0.55% sodium lauryl sulfate (PO, 5 mg/kg)	
Method of Administration	PO and IV	
Sampling Points	PO: pre, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h IV: pre, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 4, 8, 12, 24 h	
Sample	Plasma	
Dose (mg/kg)	PO: 1, 5, 10, 20 mg/kg IV: 1, 5, 10 mg/kg	
Analyte	Forodesine, dGuo	
Assay	LC/MS (Forodesine), HPLC (dGuo)	

2.6.5.3　　G 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

サルでの単回・反復投与（続き）

Report Number: P00-001-003　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: INTRAVENOUS AND ORAL PHARMACOKINETIC STUDY OF BCX-1777 IN MONKEYS

Animals per Gender (M/F) per Dose	3M	3M	3M	3M	3M	3M	3M
Administration/Dose	PO 5 mg/kg	PO 5 mg/kg	PO 10 mg/kg	PO 20 mg/kg	IV 1 mg/kg	IV 5 mg/kg	IV 10 mg/kg
Vechicle	Lactated Ringer's Solution	Sodium Lauryl Sulfate	Lactated Ringer's Solution	Lactated Ringer's Solution	Lactated Ringer's Solution	Lactated Ringer's Solution	Lactated Ringer's Solution
PK parameters	**Forodesine (Mean ± SE or Mean)**						
C_{max} (µg/mL)	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.02	1.20 ± 0.10	3.75 ± 0.36	11.99 ± 2.03
t_{max} (h)	11.33 ± 6.57	4.00 ± 0.00	8.67 ± 3.33	3.33 ± 0.67	0.08 ± 0.00	0.22 ± 0.14	0.08 ± 0.00
AUC (µg•h/mL)	0.80 ± 0.26	0.94 ± 0.20	1.69 ± 0.42	1.28 ± 0.20	3.12 ± 0.31	7.71 ± 2.32	19.45 ± 2.72
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	1.93 ± 039	2.48 ± 0.18	2.83 ± 0.62
CL (mL/h)	NA	NA	NA	NA	1262.01 ± 102.88	2221.24 ± 105.39	2134.73 ± 149.41
Bioavairability (%)	12.97 ± 5.41	16.52 ± 7.88	8.41 ± 0.95	3.29 ± 0.26	NA	NA	NA
PD parameters	**dGuo (Mean ± SE or Mean)**						
C_{max} (µg/mL)	0.16 ± 0.05	0.16 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.36 ± 0.06	0.39 ± 0.02	0.34 ± 0.07	0.40 ± 0.05
t_{max} (h)	6.67 ± 1.33	8.00 ± 0.00	6.67 ± 1.33	8.00 ± 2.31	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	8.00 ± 2.31
AUC (µg•h/mL)	2.76 ± 1.28	2.88 ± 0.62	4.22 ± 0.67	6.11 ± 0.41	3.53 ± 0.20	4.68 ± 0.94	6.59 ± 1.02
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	17.17 ± 5.86	14.73	3.80 ± 0.48	10.39 ± 1.99	63.73

2.6.5.3　　G 薬物動態試験：吸収：単回（続き）

サルでの単回・反復投与（続き）

Report Number: P00-001-003　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: INTRAVENOUS AND ORAL PHARMACOKINETIC STUDY OF BCX-1777 IN MONKEYS

Plasma concentration of Forodesine (μg/mL)

Days	Day1		Day2		Day3		Day4		Day5	
Time	Pre	4 h	Pre	4 h	Pre	4 h	Pre	4 h	Pre	4 h
Mean (SE)	0.03 (0.00)	0.65 (0.09)	0.09 (0.02)	0.60 (0.07)	0.11 (0.02)	0.66 (0.02)	0.08 (0.02)	0.58 (0.08)	0.07 (0.01)	0.51 (0.11)

Plasma concentration of dGuo (μg/mL)

Days	Day1		Day2		Day3		Day4		Day5	
Time	Pre	4 h	Pre	4 h	Pre	4 h	Pre	4 h	Pre	4 h
Mean (SE)	0.00 (0.00)	0.26 (0.03)	0.22 (0.03)	0.28 (0.02)	0.28 (0.04)	0.34 (0.03)	0.32 (0.03)	0.31 (0.03)	0.25 (0.03)	0.31 (0.01)

AUC = area under the concentration time curve, CL = systemic clearance, C_{max} = maximum concentration, dGuo = 2'-deoxyguanosine, h = hour(s), IV = intravenous, M = male, NA = not applicable, NC = not calculated, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, PO = oral, SE = standard error, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time to the maximum concentration

2.6.5.4　　A 薬物動態試験：吸収：反復

ラット 6 ヵ月反復投与試験（TK 試験）

Report Number: WIL-196041	Location: 4.2.3.2.6	Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: A 6-MONTH ORAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF FORODESINE HYDROCHLORIDE WITH A 28-DAY RECOVERY PERIOD IN RATS

Species/Strain	Sprague-Dawley rat
Animals per Gender (M/F) per Dose	3M/3F
Feeding Condition	Fed
Vehicle/Formulation	Deionized water
Method of Administration	PO
Sampling Time	Pre, 1, 3, 6, 12 and 24 h on Day 0, 88, 179
Sample	Plasma
Dose (mg/kg/day)	30, 90, 270
Analyte	Forodesine, dGuo
Assay	LC/MS/MS

2.6.5.4　　A 薬物動態試験：吸収：反復（続き）

ラット 6 ヵ月反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: WIL-196041　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: A 6-MONTH ORAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF FORODESINE HYDROCHLORIDE WITH A 28-DAY RECOVERY PERIOD IN RATS

PK Parameters	**Forodesine (Mean)**					
Animals per Gender (M/F) per Dose	3M	3M	3M	3F	3F	3F
Dose (mg/kg/day)	30	90	270	30	90	270
	Day 0					
C_{max} (ng/mL)	470	1060	2440	630	1535	2542
t_{max} (h)	1	1	1	1	1	1
AUC_{last} (ng•h/mL)	3196	7775	17382	2329	8476	18738
AUC (ng•h/mL)[a]	3305	8094	17915	2573	8896	19009
$t_{1/2}$ (h)	5.1	5.4	4.9	3.6	5.8	3.9
	Day 88					
C_{max} (ng/mL)	556	1477	2268	682	1725	2292
t_{max} (h)	3	1	1	1	1	1
AUC_{last} (ng•h/mL)	3693	9147	15973	3827	10431	21716
AUC(ng•h/mL)[a]	3693	9147	15973	3827	10431	21716
$t_{1/2}$ (h)	5.8	5.3[b]	5.1	6.4	9.5[b]	3.9
	Day 179					
C_{max} (ng/mL)	439	1139	2195	608	1492	2657
t_{max} (h)	1	1	1	3	1	3
AUC_{last} (ng•h/mL)	3291	8207	14910	3498	9128	23331
AUC (ng•h/mL)[a]	3291	8207	14910	3498	9128	23331
$t_{1/2}$ (h)	4.4	4.8	7.0	5.8	4.5	5.7

2.6.5.4　　A 薬物動態試験：吸収：反復（続き）

ラット 6 ヵ月反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: WIL-196041　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: A 6-MONTH ORAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF FORODESINE HYDROCHLORIDE WITH A 28-DAY RECOVERY PERIOD IN RATS

PD Parameters	**dGuo (Mean)**					
Animals per Gender (M/F) per Dose	3M	3M	3M	3F	3F	3F
Dose (mg/kg/day)	30	90	270	30	90	270
	Day 0					
C_{max} (ng/mL)	892	990	1189	774	ND	1228
t_{max} (h)	3	3	3	3	ND	3
AUC_{last} (ng•h/mL)	8621	12645	19505	6982	ND	17680
AUC (ng•h/mL)[a]	8934	15187[b]	26134[b]	7078	ND	19697
$t_{1/2}$ (h)	4.6	8.7	12[b]	3.8	ND	6.9
	Day 88					
C_{max} (ng/mL)	459	400	653	642	739	982
t_{max} (h)	3	3	3	3	3	6
AUC_{last} (ng•h/mL)	4037	4232	8667	6023	10409	13069
AUC (ng•h/mL)[a]	4037	4232	8667	6023	10409	13069
$t_{1/2}$ (h)	4.4	5.9	7.4	4.5	28[b]	6.7

2.6.5.4　　A 薬物動態試験：吸収：反復（続き）

ラット 6 ヵ月反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: P05-001-014　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: TOXICOKINETICS OF FORODESINE AND 2'-DEOXYGUANOSINE DURING A 6-MONTH ORAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY IN RATS

Animals per Gender (M/F) per Dose	3M	3M	3M	3F	3F	3F
Dose (mg/kg/day)	30	90	270	30	90	270
PD Parameters	**dGuo (Mean)**					
	Day 179					
C_{max} (ng/mL)	390	512	737	553	718	950
t_{max} (h)	3	3	3	3	3	6
AUC_{last} (ng•h/mL)	3950	5810	11087	4616	8758	15426
AUC (ng•h/mL)[a]	3950	5810	11087	4616	8758	15426
$t_{1/2}$ (h)	3.8	4.8	11[b]	3.5	4.5	15[b]

a: AUC_{inf} on Day 0 and AUC_{0-24} on Day 88 and 179
b: Approximated value, excluded from further consideration
AUC_{0-24} = area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours. AUC_{last} = area under the concentration time curve from time 0 to the last quantifiable time point, AUC_{inf} = area under the concentration time curve from time 0 to infinity, C_{max} = maximum concentration, dGuo = 2'-deoxyguanosine, F= female, h = hour(s), LC/MS/MS = high performance liquid chromatography-mass spectrometry, M = male, ND = not determined, PD = pharmacodynamics, PK = pharmacokinetic, PO = oral, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, t_{max} = time to reach the maximum concentration

2.6.5.4　　B 薬物動態試験：吸収：反復（続き）

サル 6 ヵ月反復投与試験（TK 試験）

Report Number: WIL-196042	Location: 4.2.3.2.9	Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: A 6-MONTH ORAL (NASOGASTRIC) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF FORODESINE HYDROCHLORIDE WITH A 28-DAY RECOVERY PERIOD IN CYNOMOLGUS MONKEYS

Species/Strain	Cynomolgus monkey
Animals per Gender (M/F) per Dose	4 - 6M/4 - 6F
Feeding Condition	Fed
Vehicle/Formulation	Deionized water
Method of Administration	PO
Sampling Time	Pre, 1, 3, 6, 12 and 24 h on Day 0, 87, 175
Sample	Plasma
Dose (mg/kg/day)	13, 39, 117
Analyte	Forodesine, dGuo
Assay	LC/MS/MS

2.6.5.4　　B 薬物動態試験：吸収：反復（続き）

サル 6 ヵ月反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: WIL-196042　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: A 6-MONTH ORAL (NASOGASTRIC) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF FORODESINE HYDROCHLORIDE WITH A 28-DAY RECOVERY PERIOD IN CYNOMOLGUS MONKEYS

PK Parameters	**Forodesine (Mean ± SD)**					
Animals per Gender (M/F) per Dose	4M	4M	6M	4F	4F	6F
Dose (mg/kg/day)	13	39	117	13	39	117
	Day 0					
C_{max} (ng/mL)	121 ± 41.8	515 ± 135	917 ± 205	179 ± 38.4	577 ± 221	1070 ± 217
t_{max} (h)[a]	3 (1-3)	3 (1-3)	NA (1-3)	3 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1430 ± 203	3972 ± 846	6171 ± 990	1743 ± 352	3952 ± 1126	6255 ± 595
	Day 87					
C_{max} (ng/mL)	144 ± 15.7	327 ± 119	692 ± 63.8	117 ± 10.3	323 ± 38.9	756 ± 137
t_{max} (h)[a]	NA (3-6)	NA (1-3)	1 (1-3)	6 (6)	3 (3-6)	NA (1-3)
AUC_{last} (ng•h/mL)	2105 ± 98.8	3782 ± 1244	6507 ± 723	1759 ± 319	3887 ± 674	8278 ± 1344
	Day 175					
C_{max} (ng/mL)	171 ± 37.7	289 ± 127	565 ± 132	167 ± 26.4	292 ± 15.5	623 ± 151
t_{max} (h)[a]	1 (0-3)	3 (1-6)	1 (1-3)	6 (1-6)	3 (1-6)	3 (1-6)
AUC_{last} (ng•h/mL)	2529 ± 457	3779 ± 773	5457 ± 1221	2522 ± 438	4048 ± 840	6964 ± 1317

2.6.5.4　　B 薬物動態試験：吸収：反復（続き）

サル 6 ヵ月反復投与試験（TK 試験）（続き）

Report Number: WIL-196042　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: A 6-MONTH ORAL (NASOGASTRIC) TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF FORODESINE HYDROCHLORIDE WITH A 28-DAY RECOVERY PERIOD IN CYNOMOLGUS MONKEYS

PD Parameters	**dGuo (mean ± SD)**					
Animals per Gender (M/F) per Dose	4M	4M	6M	4F	4F	6F
Dose (mg/kg/day)	13	39	117	13	39	117
	Day 0					
C_{max} (ng/mL)	358 ± 105	438 ± 109	507 ± 50.3	389 ± 34.4	ND	390 ± 80.2
t_{max} (h)[a]	3 (3-6)	6 (3-6)	6 (3-24)	3 (3)	ND	3 (3-12)
AUC_{last} (ng•h/mL)	5093 ± 2117	7996 ± 1445	10192 ± 1186	5460 ± 914	ND	7423 ± 1189
	Day 87					
C_{max} (ng/mL)	161 ± 35.1	ND	270 ± 18.5	ND	207 ± 25.8	305 ± 50.5
t_{max} (h)[a]	NA (0-3)	ND	3 (1-24)	ND	3 (0-12)	6 (1-6)
AUC_{last} (ng•h/mL)	3144 ± 507	ND	5593 ± 353	ND	4450 ± 641	6308 ± 1135
	Day 175					
C_{max} (ng/mL)	228 ± 38.9	274 ± 61.9	380[b]	250 ± 79.0	289 ± 24.5	363 ± 89.0
t_{max} (h)[a]	6 (3-12)	6 (0-6)	NA (0-3)[b]	3 (3-6)	12 (0-12)	0 (0-6)
AUC_{last} (ng•h/mL)	4659 ± 803	5380 ± 1455	7413[b]	4055 ± 726	5579 ± 986	7417 ± 2090

a: mode and range are reported
b: n=2
AUC_{last} = area under the concentration time curve from time 0 to the last quantifiable time point, C_{max} = maximum concentration, dGuo = 2'-deoxyguanosine, F = female, h = hour(s), LC/MS/MS = high performance liquid chromatography-mass spectrometry, NA = Not applicable, ND = not determined, M = male, PO = oral, PD = pharmacodynamics, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, t_{max} = time to reach the maximum concentration

2.6.5.5　　A 薬物動態試験：分布

ラットでの組織内分布

Report Number: WIL-196049	Location: 4.2.2.2.4	Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Species	Sprague-Dawley rat (SD), Long-Evans rat (LE)				
Animals per Gender (M/F) per Dose	5M/5F (SD), 3M (LE)				
Feeding Condition	Fed				
Vehicle/Formulation	Deionized water (PO), Deionized water/ saline (IV)				
Method of Administration	IV and PO				
Dose (as free base)	IV: 10 mg/kg (200 µCi/kg) PO: 100 mg/kg (200 µCi/kg)				
Specific Activity	59 mCi/mmol				
Sampling Time	SD: 2, 8, 24, 48 and 72 h LE: 8, 168 and 504 h				
Assay	Quantitative Whole Body Autoradiography (QWBA)				
	Tissue Concentration of Radioactivity in Male Rat after IV Administration (µg equivalents/g)				
Tissues/Organs	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Plasma	1.54	0.267	0.0434	0.0182	0.0092
Whole blood	1.51	0.316	0.109	0.0954	0.0867
Adrenal gland	3.61	1.74	1.52	0.765	1.34
Bone	0.987	1.15	0.11	0.0673	0.091
Bone marrow	4.17	1.47	1.11	1.07	0.974
Brain	0.346	0.321	0.230	0.147	0.163
Eye	0.0447	0.0939	0.0863	0.0659	0.0413
Fat	0.687	0.153	0.0717	0.0666	0.0277

2.6.5.5　　A 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Tissues/Organs	Tissue Concentration of Radioactivity in Male Rat after IV Administration (µg equivalents/g)				
	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Fat-brown	10.3	2.99	0.395	0.294	0.230
Harderian gland	3.07	1.81	0.525	0.309	0.257
Heart	2.30	0.597	0.185	0.162	0.147
Kidney	7.53	1.92	0.810	0.706	0.779
Kidney cortex	7.77	1.98	0.952	0.730	0.809
Kidney medulla	6.76	1.96	0.710	0.593	0.679
Large intestine	3.24	0.993	0.554	0.632	0.418
Liver	4.19	1.57	1.35	1.20	1.11
Lung	2.00	0.984	0.656	0.621	0.599
Lymph node	0.611	1.27	0.657	0.679	0.272
Muscle	4.00	0.933	0.169	0.116	0.0760
Pancreas	3.58	1.17	0.276	0.221	0.197
Pituitary gland	3.20	0.608	NA	0.345	0.351
Prostate	4.28	1.31	0.439	0.211	0.177
Salivary gland	3.44	3.09	0.562	0.552	0.376
Skin	2.36	0.422	0.285	0.326	0.273
Small intestine	2.47	1.30	0.649	0.200	0.256
Spleen	5.56	1.78	1.31	1.34	1.25
Stomach	3.74	1.16	0.524	0.368	0.252

2.6.5.5　　A 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

	Tissue Concentration of Radioactivity in Male Rat after IV Administration (µg equivalents/g)				
Tissues/Organs	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Testis	3.18	1.24	0.203	0.174	0.155
Thymus	4.21	1.21	0.340	0.338	0.316
Thyroid gland	5.61	3.42	NA	0.807	0.737
Urinary bladder	78.3	1.99	0.912	0.751	0.275
Uveal tract	1.55	0.570	0.215	0.0821	0.161

2.6.5.5　　A 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Tissues/Organs	Tissue Concentration of Radioactivity in Female Rat after IV Administration (μg equivalents/g)				
	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Plasma	1.66	0.231	0.0394	0.0210	0.0117
Whole blood	1.57	0.249	0.0994	0.0706	0.0616
Adrenal gland	5.11	1.64	0.717	0.468	0.487
Bone	1.30	0.0647	0.0500	0.121	0.0760
Bone marrow	3.51	1.27	0.967	0.643	0.563
Brain	0.216	0.313	0.177	0.163	0.141
Eye	0.022	0.169	0.055	0.050	0.043
Fat	0.731	0.158	0.121	0.066	0.107
Fat-brown	9.01	2.33	0.449	0.232	0.257
Harderian gland	5.52	2.47	0.207	0.198	0.177
Heart	2.67	0.546	0.196	0.168	0.146
Kidney	9.52	1.30	0.716	0.581	0.667
Kidney cortex	9.00	1.36	0.754	0.578	0.716
Kidney medulla	10.8	1.16	0.650	0.454	0.444
Large intestine	3.18	0.725	0.393	0.260	0.190
Liver	4.68	1.46	1.12	0.695	0.861
Lung	2.71	0.922	0.718	0.536	0.266
Lymph node	4.73	1.24	0.573	0.605	0.248

2.6.5.5　　A 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Tissues/Organs	Tissue Concentration of Radioactivity in Female Rat after IV Administration (µg equivalents/g)				
	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Muscle	4.63	2.83	0.159	0.117	0.059
Ovary	4.60	1.20	0.561	0.875	1.03
Pancreas	3.86	0.774	0.204	0.203	0.169
Pituitary gland	4.41	1.08	0.436	0.452	0.365
Salivary gland	6.86	1.61	0.630	0.479	0.357
Skin	2.82	0.625	0.428	0.209	0.166
Small intestine	3.72	0.864	0.687	0.375	0.307
Spleen	5.55	1.55	1.28	1.03	1.29
Stomach	2.60	1.55	0.760	0.481	0.245
Thymus	4.56	0.792	0.378	0.287	0.370
Thyroid gland	5.12	1.40	0.764	0.694	0.549
Urinary bladder	48.3	NA	0.291	NA	0.428
Uveal tract	1.11	0.718	0.169	0.0169[a]	0.103

2.6.5.5　　A 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

	Tissue to Plasma Ratio of Forodesine Equivalents in Male Rat after IV Administration				
Tissues/Organs	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Plasma	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Whole blood	0.976	1.18	2.52	5.25	9.43
Adrenal gland	2.34	6.51	35.0	42.1	146
Bone	0.639	4.29	2.63	3.71	9.89
Bone marrow	2.70	5.49	25.5	58.6	106
Brain	0.224	1.20	5.31	8.11	17.7
Eye	0.0290	0.351	1.99	3.63	4.50
Fat	0.445	0.574	1.65	3.67	3.02
Fat-brown	6.66	11.2	9.10	16.2	25.0
Harderian gland	1.99	6.79	12.1	17.0	28.0
Heart	1.49	2.23	4.27	8.93	16.0
Kidney	4.88	7.20	18.7	38.9	84.8
Kidney cortex	5.03	7.42	21.9	40.2	88.0
Kidney medulla	4.38	7.35	16.4	32.6	73.8
Large intestine	2.10	3.72	12.8	34.8	45.5
Liver	2.72	5.89	31.0	66.2	121
Lung	1.30	3.68	15.1	34.2	65.1
Lymph node	0.396	4.74	15.1	37.4	29.6
Muscle	2.59	3.49	3.90	6.36	8.27

2.6.5.5　　A 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

	Tissue to Plasma Ratio of Forodesine Equivalents in Male Rat after IV Administration				
Tissues/Organs	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Pancreas	2.32	4.37	6.36	12.2	21.4
Pituitary gland	2.08	2.27	NA	19.0	38.1
Prostate	2.77	4.91	10.1	11.6	19.2
Salivary gland	2.23	11.6	13.0	30.4	40.9
Skin	1.53	1.58	6.56	17.9	29.7
Small intestine	1.60	4.85	14.9	11.0	27.9
Spleen	3.60	6.66	30.3	74.0	136
Stomach	2.42	4.33	12.1	20.3	27.4
Testis	2.06	4.63	4.67	9.60	16.8
Thymus	2.73	4.54	7.83	18.6	34.3
Thyroid gland	3.63	12.8	NA	44.4	80.1
Urinary bladder	50.7	7.43	21.0	41.4	29.9
Uveal tract	1.01	2.13	4.96	4.52	17.6

2.6.5.5　　A 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Tissues/Organs	Tissue to Plasma Ratio of Forodesine Equivalents in Female Rat after IV Administration				
	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Plasma	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Whole blood	0.940	1.08	2.52	3.37	5.25
Adrenal gland	3.07	7.10	18.2	22.3	41.5
Bone	0.782	0.280	1.27	5.78	6.48
Bone marrow	2.11	5.48	24.6	30.7	48.1
Brain	0.130	1.35	4.49	7.80	12.0
Eye	0.013	0.732	1.40	2.37	3.67
Fat	0.439	0.684	3.08	3.15	9.11
Fat-brown	5.41	10.1	11.4	11.1	21.9
Harderian gland	3.32	10.7	5.26	9.46	15.1
Heart	1.60	2.36	4.99	8.01	12.5
Kidney	5.72	5.60	18.2	27.7	56.9
Kidney cortex	5.41	5.89	19.2	27.6	61.0
Kidney medulla	6.50	5.04	16.5	21.7	37.9
Large intestine	1.91	3.13	9.98	12.4	16.2
Liver	2.81	6.30	28.5	33.2	73.4
Lung	1.63	3.99	18.2	25.6	22.7
Lymph node	2.84	5.34	14.6	28.9	21.1
Muscle	2.78	12.2	4.04	5.57	5.04

2.6.5.5　　A 薬物動態試験：分布（続き）

ラットでの組織内分布（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Tissues/Organs	Tissue to Plasma Ratio of Forodesine Equivalents in Female Rat after IV Administration				
	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Ovary	2.76	5.18	14.2	41.7	49.0
Pancreas	2.32	3.35	5.19	9.68	14.4
Pituitary gland	2.65	4.65	11.1	21.6	31.2
Salivary gland	4.12	6.97	16.0	22.9	30.4
Skin	1.69	2.71	10.9	9.96	14.2
Small intestine	2.23	3.74	17.4	17.9	26.2
Spleen	3.33	6.73	32.6	49.2	110
Stomach	1.56	6.71	19.3	22.9	20.9
Thymus	2.74	3.43	9.60	13.7	31.6
Thyroid gland	3.08	6.06	19.4	33.1	46.8
Urinary bladder	29.0	NA	7.39	NA	36.5
Uveal tract	0.667	3.10	4.30	0.806	8.78

a: Below the QWBA lower limit of quantification (0.0203 µg/g)
F = female, h = hour(s), IV = intravenous, M = male, PO = oral, NA = Not applicable (tissue not analyzed)

2.6.5.6　　A 薬物動態試験：血漿タンパク結合

タンパク結合

Report Number: 00-BIOC.P01R2　　Location: 4.2.2.2.2　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: PERMEABILITY, METABOLISM, AND PROTEIN BINDING

Study System	Rat, Dog, Monkey and Human plasma			
Method	Ultrafiltration after 15 minute incubation at 37°C with forodesine at final concentration of 0.1 - 100 µmol/L.			
Compound Concentration (µmol/L)	Rat Plasma % bound	Dog Plasma % bound	Monkey Plasma % bound	Human Plasma % bound
0.10	28	30	61	32
0.30	25	34	49	22
1.00	3.4	38	40	30
5.00	0	22	2.1	22
10.0	12	6.7	15	5.4
25.0	7.3	9.5	12	7.7
50.0	3.4	1.1	0	0.2
100.0	8.2	4.5	8.1	6.6
Atropine (10 µmol/L)	21	27	42	58
Propranolol (10 µmol/L)	97	79	57	89

Values are mean from 3 determinations.

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠及び授乳動物における試験

該当資料なし

2.6.5.8　　A 薬物動態試験：その他の分布試験

ラットでの血球移行

Report Number: WIL-196049	Location: 4.2.2.2.4	Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Species	Sprague-Dawley rat
Animals per Gender (M/F) per Dose	3M/F (3 non-pregnant and 3 time-mated)
Feeding Condition	Fed
Vehicle/Formulation	Deionized water (PO), Deionized water/saline (IV)
Method of Administration	PO and IV
Sampling Points	IV (pharmacokinetic phase): 0.083,0.5, 1, 4, 16, 72 h IV, PO (tissue distribution, metabolic profiling and excretion phase): 2, 8, 24, 48, 72 h
Sample	Plasma, blood
Dose (as free base)	PO: 100 mg/kg (200 µCi/kg) IV: 10 mg/kg (200 µCi/kg)
Specific Activity	59 mCi/mmol
Analyte	[^{14}C]-Forodesine
Assay	LSC

2.6.5.8　　A 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

ラットでの血球移行（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Time (h)	Blood/Plasma after IV administration (Mean ± SD, n=3)		
	Male	Female	Pregnant
0.083	0.875 ± 0.027	0.858 ± 0.032	0.904 ± 0.010
0.5	0.914 ± 0.004	0.904 ± 0.017	0.925 ± 0.006
1	0.930 ± 0.009	0.929 ± 0.019	0.947 ± 0.022
4	1.00 ± 0.021	0.964 ± 0.013	1.01 ± 0.013
16	1.70 ± 0.294	1.12 ± 0.229	1.51 ± 0.143
72	10.7 ± 1.12	9.06 ± 1.20	12.4 ± 3.04

F = female, h = hour(s), IV = intravenous, LSC = liquid scintillation counting, M = male, PO = oral, SD = standard deviation

2.6.5.8　　B 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

サルでの血球移行

Report Number: WIL-196050	Location: 4.2.2.2.6	Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Plasma Pharmacokinetics, Excretion Balance and Metabolite Profiling in Cynomolgus Monkeys following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Nasogastric) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Species	Cynomolgus monkey
Animals per Gender (M/F) per Dose	4M/4F
Feeding Condition	Fed
Vehicle/Formulation	Deionized water (PO), Deionized water/saline (IV)
Method of Administration	PO and IV
Sampling Points	PO: 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 168 h IV: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 168 h
Sample	Blood, Plasma
Dose (as free base)	PO: 100 mg/kg (25 µCi/kg) IV: 10 mg/kg (75 µCi/kg)
Specific Activity	59 mCi/mmol
Analyte	[^{14}C]-Forodesine
Assay	LSC

Time (h)	Blood/Plasma (Mean)															
	0.083	0.25	0.5	1	2	3	4	8	12	24	48	72	96	168	336	504
PO	NA	NA	1.3	1.0	1.1	1.1	1.3	1.5	1.8	2.0	3.0	2.8	4.2	3.9	NA	NA
IV	0.86	0.99	0.96	0.92	0.93	NA	0.88	1.1	NA	5.7	7.7	9.2	8.8	9.1	NA	NA

F = female, h = hour(s), IV = intravenous, LSC = liquid scintillation counting, M = male, PO = oral

2.6.5.9　A 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

ヒト肝 S9 での安定性

Report Number: 00-BIOC.P01R2　　Location: 4.2.2.2.2　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: PERMEABILITY, METABOLISM, AND PROTEIN BINDING

Study System	Metabolic stabilities in rat, monkey and human liver microsomes
Method	Forodesine and positive controls (testosterone, propranolol and atenolol) were incubated in triplicate up to 60 minutes at 37°C in the presence of regenerating system (1 mmol/L NADPH, 2 units/mL G6PDH, 10 mmol/L G6P and 10 mmol/L $MgCl_2$ in 100 mmol/L Potassium phosphate buffer, pH7.4). Final concentrations of microsome in the incubation were 0.5, 0.5 and 1.0 mg/mL for rat, monkey and human.

Compounds	Time (min.)	Rat		Monkey		Human	
		% compound remaining	$t_{1/2}$ (min.)	% compound remaining	$t_{1/2}$ (min.)	% compound remaining	$t_{1/2}$ (min.)
Forodesine (5 µmol/L)	0	100	NA	100	NA	100	NA
	30	101	NA	97	NA	98	NA
	60	102	≥1000	96	≥1000	98	≥1000
Testosterone (20 µmol/L)	60	0	2.8	0	2.5	0.28	5.1
Propranolol (5 µmol/L)	60	24	29	5.0	14	60	75
Atenolol (5 µmol/L)	60	107	NA	94	NA	92	NA

Values are mean from 3 determinations.
G6P = glucose 6-phosphate, G6PDH = glucose 6-phosphate dehydrogenase, $MgCl_2$ = magnesium chloride, min = minute, NA = not applicable, NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, $t_{1/2}$ = elimination half-life

2.6.5.10　A 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

ラットでの *in vivo* 代謝

Report Number: WIL-196049	Location: 4.2.2.2.4	Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride
Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine		

Species	Sprague-Dawley rat
Animals per Gender (M/F) per Dose	8M/8F (non-pregnant female), 5F (time-mated female)
Feeding Condition	Fed
Vehicle/Formulation	Deionized water (PO), Deionized water/saline (IV)
Method of Administration	PO and IV
Sampling Points	PO, IV (male and non-pregnant female) : 2, 8, 24, 48 h PO, IV (pregnant female): 0.5, 1, 2, 8, 24 h
Sample	Plasma
Dose (as free base)	PO: 100 mg/kg (200 µCi/kg) IV: 10 mg/kg (200 µCi/kg)
Specific Activity	59 mCi/mmol
Analyte	[^{14}C]-Forodesine
Assay	Radio-HPLC and LC/MS/MS
Result	No metabolites and/or degradation products of [^{14}C]-Forodesine were detected by radio-HPLC and LC/MS/MS

F = female, h = hour(s), IV = intravenous, LC/MS/MS = high performance liquid chromatography-mass spectrometry, M = male, PO = oral, Radio-HPLC = high performance liquid chromatography with radiometric detection

2.6.5.10　B 薬物動態試験：代謝：*In vivo*（続き）

サルでの *in vivo* 代謝

Report Number: WIL-196050	Location: 4.2.2.2.6	Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Plasma Pharmacokinetics, Excretion Balance and Metabolite Profiling in Cynomolgus Monkeys following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Nasogastric) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Species	Cynomolgus monkey
Animals per Gender (M/F) per Dose	3M/3F
Feeding Condition	Fed
Vehicle/Formulation	Deionized water (PO), Deionized water/saline (IV)
Method of Administration	PO and IV
Sampling Points	PO: 2, 3 h IV: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 h
Sample	Plasma
Dose (as free base)	PO: 100 mg/kg (25 µCi/kg) IV: 10 mg/kg (75 µCi/kg)
Specific Activity	59 mCi/mmol
Analyte	[^{14}C]-Forodesine
Assay	Radio-HPLC and LC/MS/MS
Result	No metabolites and/or degradation products of [^{14}C]-Forodesine were detected by radio-HPLC and LC/MS/MS

F = female, h = hour(s), IV = intravenous, LC/MS/MS = high performance liquid chromatography-mass spectrometry, M = male, PO = oral, Radio-HPLC = high performance liquid chromatography with radiometric detection

2.6.5.11　　薬物動態試験：推定代謝経路

該当資料なし

2.6.5.12　　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.15 薬物動態学的薬物相互作用の項を参照

2.6.5.13　A 薬物動態試験：排泄

ラットでの排泄

Report Number: WIL-196049	Location: 4.2.2.2.4	Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Species	Sprague-Dawley rat					
Animals per Gender (M/F) per Dose	4M/4F					
Feeding Condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Deionized water (PO), Deionized water/saline (IV)					
Method of Administration	PO and IV					
Dose (as free base)	IV: 10 mg/kg (200 µCi/kg) PO: 100 mg/kg (200 µCi/kg)					
Specific Activity	59 mCi/mol					
Sampling Time	Urine, feces and cage rinse: 0-12, 12-24, 24-48 and 48-72 h					
Analyte	[^{14}C]-Forodesine					
Assay	LSC					
	Recovery of Total Radioactivity (% Dose) after PO administration (Mean ± SD, n=4)					
	Male			Female		
Collection Period (h)	Urine	Feces	Cage Rinse	Urine	Feces	Cage Rinse
0–12	6.03 ± 0.637	0.459 ± 0.840	0.524 ± 0.217	4.26 ± 0.660	0.387 ± 0.683	0.435 ± 0.192
12-24	0.962 ± 0.150	72.5 ± 11.9	0.095 ± 0.017	1.26 ± 1.05	53.6 ± 20.3	0.138 ± 0.144
24-48	0.345 ± 0.084	19.9 ± 15.8	0.054 ± 0.026	1.06 ± 1.50	30.6 ± 21.7	0.545 ± 1.047
48-72	0.114 ± 0.087	0.719 ± 0.558	0.035 ± 0.028	0.052 ± 0.001	1.79 ± 2.70	0.016 ± 0.013

2.6.5.13　A 薬物動態試験：排泄（続き）

ラットでの排泄（続き）

Report Number: WIL-196049　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography Tissue Distribution, Excretion Balance, and Plasma Pharmacokinetics and Metabolite Profiling in Rats following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Gavage) Dose of [^{14}C]-Forodesine

	Recovery of Total Radioactivity (% Dose) after IV administration (Mean ± SD, n=4)					
	Male			Female		
Collection Period (h)	Urine	Feces	Cage Rinse	Urine	Feces	Cage Rinse
0–12	75.2 ± 4.62	0.043 ± 0.034	5.65 ± 2.34	77.7 ± 2.838	0.452 ± 0.724	5.77 ± 1.69
12-24	6.54 ± 1.58	1.65 ± 0.539	0.426 ± 0.074	6.73 ± 1.35	1.17 ± 0.470	0.629 ± 0.249
24-48	2.08 ± 0.265	0.754 ± 0.272	0.180 ± 0.029	2.63 ± 1.11	0.809 ± 0.383	0.205 ± 0.147
48-72	0.638 ± 0.075	0.164 ± 0.055	0.120 ± 0.068	0.560 ± 0.145	0.174 ± 0.062	0.091 ± 0.048

F = female, h = hour(s), IV =intravenous, LSC = liquid scintillation counting, M = male, PO = oral, SD = standard deviation

2.6.5.13　B 薬物動態試験：排泄（続き）

サルでの排泄

Report Number: WIL-196050	Location: 4.2.2.2.6	Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Plasma Pharmacokinetics, Excretion Balance and Metabolite Profiling in Cynomolgus Monkeys following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Nasogastric) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Species	Cynomolgus monkey
Animals per Gender (M/F) per Dose	3M/3F
Feeding Condition	Fed
Vehicle/Formulation	Deionied water (PO), Deionized water/saline (IV)
Method of Administration	PO and IV
Sampling Points	Urine, cage rinse, cage bottom/debris: Pre, 0-6, 6-12, 12-24 h and 24 h-intervals through 168 h Feces: 24 h-intervals through 168 h
Dose (as free base)	PO: 100 mg/kg (25 µCi/kg) IV: 10 mg/kg (75 µCi/kg)
Radioactivity	59 mCi/mmol
Analyte	[^{14}C]-Forodesine
Assay	LSC

2.6.5.13　B 薬物動態試験：排泄（続き）

サルでの排泄（続き）

Report Number: WIL-196050　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Plasma Pharmacokinetics, Excretion Balance and Metabolite Profiling in Cynomolgus Monkeys following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Nasogastric) Dose of [^{14}C]-Forodesine

Collection Period (h)	Recovery of Total Radioactivity (% Dose) after PO administration (Mean ± SD, n=3)					
	Male			Female		
	Urine	Feces	Cage Rinse	Urine	Feces	Cage Rinse
0-6	0.00 ± 0.00	66.6 ± 16.2[a]	0.104 ± 0.082	0.118 ± 0.114	29.5 ± 9.78[a]	0.805 ± 0.221
6-12	0.046 ± 0.066	NA	0.067 ± 0.042	0.406 ± 0.154	NA	0.199 ± 0.097
12-24	0.840 ± 0.114	NA	0.227 ± 0.102	0.764 ± 0.199	NA	0.136 ± 0.067
24-48	0.321 ± 0.235	15.1 ± 8.38	0.104 ± 0.018	0.686 ± 0.393	37.4 ± 4.77	0.163 ± 0.094
48-72	0.056 ± 0.041	0.592 ± 0.439	0.024 ± 0.006	0.360 ± 0.147	7.88 ± 6.40	0.086 ± 0.036
72-96	0.029 ± 0.003	0.113 ± 0.060	0.019 ± 0.007	0.126 ± 0.100	3.81 ± 4.92	0.052 ± 0.043
96-120	0.022 ± 0.003	0.026 ± 0.007	0.012 ± 0.005	0.084 ± 0.098	0.071 ± 0.059	0.025 ± 0.017
120-144	0.036 ± 0.030	0.020 ± 0.010	0.008 ± 0.003	0.079 ± 0.105	0.050 ± 0.016	0.013 ± 0.004
144-168	0.016 ± 0.010	0.015 ± 0.006	0.007 ± 0.006	0.040 ± 0.045	0.015 ± 0.002	0.033 ± 0.039

2.6.5.13　B 薬物動態試験：排泄（続き）

サルでの排泄（続き）

Report Number: WIL-196050　　Test Article: [^{14}C]-Forodesine hydrochloride

Report Title: Plasma Pharmacokinetics, Excretion Balance and Metabolite Profiling in Cynomolgus Monkeys following a Single Intravenous (Bolus) or Oral (Nasogastric) Dose of [^{14}C]-Forodesine

	Recovery of Total Radioactivity (% Dose) after IV administration (Mean ± SD, n=3)					
	Male			Female		
Collection Period (h)	Urine	Feces	Cage Rinse	Urine	Feces	Cage Rinse
0-6	0.395 ± 0.684	1.81 ± 0.286[a]	6.51 ± 2.96	12.3 ± 12.2	0.924 ± 0.356[a]	12.4 ± 7.69
6-12	0.905 ± 0.560	NA	3.25 ± 1.74	5.70 ± 1.73	NA	3.60 ± 1.26
12-24	4.11 ± 0.921	NA	1.73 ± 0.538	2.91 ± 0.677	NA	1.77 ± 0.256
24-48	0.932 ± 0.501	1.40 ± 2.64	0.393 ± 0.102	1.49 ± 1.02	1.99 ± 0.522	0.511 ± 0.173
48-72	0.322 ± 0.247	0.452 ± 0.095	0.235 ± 0.049	0.556 ± 0.158	0.607 ± 0.345	0.547 ± 0.230
72-96	0.150 ± 0.049	0.235 ± 0.062	0.279 ± 0.128	0.267 ± 0.157	0.305 ± 0.109	0.190 ± 0.044
96-120	0.257 ± 0.223	0.255 ± 0.141	0.108 ± 0.059	0.177 ± 0.076	0.199 ± 0.151	0.155 ± 0.062
120-144	0.095 ± 0.022	0.145 ± 0.077	0.071 ± 0.015	0.317 ± 0.158	0.175 ± 0.087	0.111 ± 0.037
144-168	0.084 ± 0.014	0.178 ± 0.142	0.060 ± 0.023	0.148 ± 0.072	0.140 ± 0.104	0.088 ± 0.036

a: 0 - 24 h sample
F = female, h = hour(s), IV = intravenous, LSC = liquid scintillation counting, M = male, NA = not applicable, PO = oral, SD = standard deviation

2.6.5.14　　薬物動態試験：排泄：胆汁中排泄

該当資料なし

2.6.5.15　A 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

CYP 阻害作用

Report Number: 6BIOCP18	Location: 4.2.2.6.1	Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: CYP Inhibition

Study System	Human liver microsome
Method	CYP specific substrate and forodesine hydrochloride (at a final concentration 10 µmol/L) were added to the reaction mixture (0.3 mg/mL human microsome, 1 mmol/L NADPH, 10 mmol/L $MgCl_2$ in 100 mmol/L phoaphate buffer, pH7.4). The reaction mixtures were incubated at 37°C for 3 minutes prior to the initiation of the metabolism assay by the addition of NADPH. After 7 minutes of incubation, the reactions were terminated by adding ice-cold acetonitrile.

CYP	Substrate	%inhibition by forodesine hydrochloride (n=3)	%inhibition by specific inhibitor[a] (n=4)
CYP1A2	7-Ethoxyresorufin	10.0	94
CYP2A6	Coumarin	25.7	>99
CYP2C9	Tolbutamide	3.50	87
CYP2C19	S-Mephenytoin	12.6	82
CYP2D6	Bufuralol	5.56	91
CYP2E1	Chlorzoxazone	8.25	68
CYP3A4	Midazolam	7.83[b]	92[c]

a: Control Inhibitors: CYP1A2, α-naphthoflavone (20 µmol/L); CYP2A6, Tranylcypromie (10 µmol/L); CYP2C9, Sulfaphenazole (10 µmol/L); CYP2C19, Ticlopidine (10 µmol/L); CYP2D6, Quinidine (10 µmol/L); CYP2E1, Diethyldithiocarbamate (100 µmol/L); CYP3A4, ketoconazole (10 µmol/L)
b: n=2
c: Teststerone was used as the CYP3A4 substrate
CYP = cytochrome P450, $MgCl_2$ = magnesium chloride, NA = not applicable (activity is below the lowest level of quantification), NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

2.6.5.15　B 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

代謝酵素誘導作用

Report Number: 6BIOCP17R1　　Location: 4.2.2.6.2　　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: CYP Induction Assessment in Fresh Human Hepatocytes

Test System	Human hepatocyte
Method	Hepatocytes were incubated with William's medium E in a 37°C tissue culture incubator for 24 hours prior to the experiments. Subsequently, the cells were treated with forodesine hydrochloride at 1, 10 and 100 µmol/L. Parallel cultures were treated with BNF (10 µmol/L, CYP1A2 inducer) or RIF (50 µmo/L, CYP3A4 inducer) as positive control. The treatment lasted for three days. The CYP1A2 activity was determined by measuring the deethlyation of ethoxyresorufin to form resorufin; the CYP3A4 activity was determined by measuring the hydroxylation of testosterone to form 6β-hydroxytestosterone.

Treatment	CYP1A2		CYP3A4	
	Effect on CYP1A2 activity % to vehicle treated cells	Cell viability % to vehicle treated cells	Effect on CYP3A4 activity % to vehicle treated cells	Cell viability % to vehicle treated cells
Vechicle (DMSO)	100	100	100	100
BNF 10 µmol/L or RIF 50 µmol/L	2373	100	1009	81.0
Forodesine hydrochloride 1 µmol/L	131	98.6	102	96.1
Forodesine hydrochloride 10 µmol/L	109	95.9	89.4	94.9
Forodesine hydrochloride 100 µmol/L	120	94.8	83.3	102

Values are mean from 3 determinations.
BNF = β-naphthoflavone, CYP = cytochrome P450, DMSO = dimethyl sulfoxide, RIF = rifampicin

2.6.5.15　C 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用（続き）

P-gp を介した相互作用試験

Report Number: 6425-128　Location: 4.2.2.2.1　Test Article: Forodesine hydrochloride

Report Title: Determination of the Apparent Permeability of BCX-1777 through Caco-2 Monolayers and Investigation of P-gP Interaction

Test System	Caco-2 cells
Method	Monolayers were incubated in the transport buffers in the absence and presence of verapamil (100 µmol/L) or forodesine hydrochloride (0.05, 0.5 and 5 µmol/L) for approximately 30 minutes prior to the addition of [^{3}H]-digoxin. Permiability assessments were initiated by the addition of the appropriate test or reference article to the receptor compartment comprised HBSS (with or without competing compound) at pH6 or 7.4 for the apical and basorateral compartments, respectively. Plates were returned to normal culture conditions for up to 120 minutes.

Compounds	Papp ($\times 10^{-6}$cm/s)		Efflux
	apical to basolateral	basolateral to apical	
Digoxin (No inhibitor)	1.72	5.58	3.25
+Verapamil (100 µmol/L)	1.96	2.42	1.24
+Forodesine hydrochloride (0.05 µmol/L)	1.28	6.15	4.81
+Forodesine hydrochloride (0.5 µmol/L)	1.50	6.19	4.11
+Forodesine hydrochloride (5 µmol/L)	1.52	5.15	3.38

Each determination was performed in triplicate.
HBSS = Hank's buffered salt solution, Papp = Apparent permeability, P-gp = P-glycoprotein

2.6.5.16　　薬物動態試験：その他

該当資料なし