目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.1.1 分析法 5
2.6.4.1.2 吸収 5
2.6.4.1.3 分布 6
2.6.4.1.4 代謝 6
2.6.4.1.5 排泄 7
2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.2.1 非標識化合物 8
2.6.4.2.1.1 ルパタジン、BCP（試験番号 CIN/124/[redacted]、CIN/051/[redacted]、CIN/092/[redacted]、FC/[redacted]/009、FC/[redacted]/005、CIN/T/008-1、CIN/T/012-1、CIN/064/[redacted]、CIN/143/[redacted]、CIN/149/[redacted]、FC/[redacted]/011、UHS0046、UHS0047、資料番号 4.2.2.1.1、4.2.2.1.2、4.2.2.1.3、4.2.2.1.4、4.2.2.1.5、4.2.2.1.6、4.2.2.1.7、4.2.2.1.8、4.2.2.1.9、4.2.2.1.10、4.2.2.1.11、4.2.2.1.12、4.2.2.1.13、評価資料） 8
2.6.4.2.2 標識化合物 9
2.6.4.3 吸収 14
2.6.4.3.1 マウス（試験番号 CIN/125/[redacted]、資料番号 4.2.2.2.1、評価資料） 14
2.6.4.3.2 ラット 14
2.6.4.3.2.1 単回投与時の血漿中放射能濃度（試験番号 CIN/028/[redacted]、CIN/036/[redacted]、資料番号 4.2.2.2.2、4.2.2.2.3、評価資料） 14
2.6.4.3.2.2 単回投与時の血漿中ルパタジン及び代謝物濃度（試験番号 CIN/008/[redacted]、CIN/023/[redacted]、CIN/224/[redacted]、資料番号 4.2.2.2.4、4.2.2.2.5、4.2.2.2.6、評価資料） 16
2.6.4.3.2.3 反復投与時のトキシコキネティクス（試験番号 CIN/048/[redacted]、CIN/253/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.3、4.2.2.2.12、評価資料） 18
2.6.4.3.3 イヌ 20
2.6.4.3.3.1 単回投与時の血漿中放射能濃度（試験番号 CD-[redacted]/4347F、CD-[redacted]/6504FC、資料番号 4.2.2.2.7、4.2.2.2.8、評価資料） 20
2.6.4.3.3.2 単回投与時の血漿中ルパタジン濃度（試験番号 CIN/009/[redacted]、資料番号 4.2.2.2.9、評価資料） 21
2.6.4.3.3.3 単回投与時の血漿中代謝物濃度（試験番号 CIN/022/[redacted]、CIN/225/[redacted]、資料番号 4.2.2.2.10、4.2.2.2.11、評価資料） 23
2.6.4.3.3.4 反復投与時のトキシコキネティクス（試験番号 CIN/049/[redacted]、UHS/35/C、CIN/254/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.9、4.2.3.2.10、4.2.2.2.13、評価資料） 24

2.6.4.4 分布 26
2.6.4.4.1 白色ラットにおける組織分布（試験番号 UHS/10b/E、資料番号 4.2.2.3.1、評価資料） 26
2.6.4.4.2 有色ラットにおける組織分布（試験番号 URC21/[redacted]3428、資料番号 4.2.2.3.2、評価資料） 28
2.6.4.4.3 血漿タンパク結合（試験番号 CIN/185/[redacted]、資料番号 5.3.2.1.1、参考資料） 29
2.6.4.4.4 血球移行性 30
2.6.4.4.5 胎盤通過試験 30
2.6.4.5 代謝 31
2.6.4.5.1 推定代謝経路（試験番号 CIN/209/[redacted]、CIN/294/[redacted]、CIN/197/[redacted]、CIN/195/[redacted]、URI/12592/[redacted]002、URI/UR-12592/[redacted]001、URI/RUP/[redacted]001、CIN/207/[redacted]、資料番号 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7、4.2.2.4.8、評価資料） 31
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 32
2.6.4.5.2.1 ラット代謝物（試験番号 CIN/209/[redacted]、UHS/32/E、資料番号 4.2.2.4.1、4.2.2.5.1、評価資料） 32
2.6.4.5.2.2 イヌ代謝物（試験番号 CIN/197/[redacted]、CD-[redacted]/6504FC、資料番号 4.2.2.4.3、4.2.2.2.8、評価資料） 33
2.6.4.5.3 *In vitro* 代謝 35
2.6.4.5.3.1 肝ミクロソームにおける代謝（試験番号 CIN/195/[redacted]、URI/12592/[redacted]002、資料番号 4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、評価資料） 35
2.6.4.5.3.2 肝細胞における代謝（試験番号 CIN/207/[redacted]、資料番号 4.2.2.4.8、評価資料） 35
2.6.4.5.3.3 ヒト生体試料を用いた肝臓代謝及び薬物相互作用 36
2.6.4.6 排泄 39
2.6.4.6.1 ラット（試験番号 CIN/028/[redacted]、CIN/036/[redacted]、UHS/32/E、URI/UR-12592/[redacted]001、資料番号 4.2.2.2.2、4.2.2.2.3、4.2.2.5.1、4.2.2.5.2、評価資料） 39
2.6.4.6.2 イヌ（試験番号 CD-[redacted]/4347F、CD-[redacted]/6504FC、資料番号 4.2.2.2.7、4.2.2.2.8、評価資料） 40
2.6.4.6.3 乳汁排泄 40
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 40
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 41
2.6.4.8.1 分解生成物 #UR-12784 の吸収（試験番号 CIN/152/[redacted]、資料番号 4.2.2.7.1、評価資料） 41
2.6.4.9 考察及び結論 42
2.6.4.10 参考文献 44

#新薬承認情報提供時に置き換え

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積（全身曝露量）
$AUC_{0\text{-}th}$	AUC from the time of dosing up to t hours	時間 0 から t 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase	時間 0 から無限時間までの AUC
BCP	UR-12790, Desloratadine	デスロラタジン
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max\ ss}$	C_{max} during a dosing interval at steady state	定常状態における C_{max}
CL	Clearance	クリアランス
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EMEA	European Medicines Evaluation Agency	（旧）欧州医薬品審査庁
F	Absolute bioavailability	バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
[redacted]	[redacted]	[redacted]
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験実施基準
HepG2	Human hepatoblastoma G2	ヒト肝がん由来細胞
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ISR	Incurred sample reanalysis	投与後試料の再分析
LC-MS	Liquid chromatography mass spectrometry	液体クロマトグラフィー－質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー－タンデム型質量分析
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限

略語	定義	定義（日本語）
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	UR-12784, [redacted]	ルパタジンフマル酸塩の不純物
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Biological half-life, elimination half-life	血中濃度消失半減期
$t_{1/2}\alpha$	Elimination half-life of α phase	α 相の消失半減期
$t_{1/2}\beta$	Elimination half-life of β phase	β 相の消失半減期
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoglucuronic acid	ウリジン-二リン酸-グルクロン酸
UR-12788	3-Hydroxy Desloratadine	3-ヒドロキシデスロラタジン
UR-12790	BCP, Desloratadine	デスロラタジン
V_d	Apparent volume of distribution in the terminal phase	最終相における見かけの分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

げっ歯類を用いた薬物動態試験として、マウスでは単回投与試験、ラットでは単回投与試験、反復投与試験、白色及び有色ラットを用いた組織分布試験、代謝試験、排泄及びマスバランス試験並びに胆汁排泄及び腸肝循環試験を実施した。また、イヌでは、組織分布、胆汁排泄及び腸肝循環に関する試験を除いて、ラットの場合と同様の試験を実施した。これらの薬物動態試験で使用した動物種は、薬理試験及び毒性試験で使用したものと同一種（同系統）であり、ラット及びイヌに反復投与したときの薬物動態パラメーターは、TK 試験の結果を用いた。血漿タンパク結合、肝ミクロソーム及び肝細胞における代謝は、ラット、イヌ、ヒトの血漿及びヒト由来試料を用いて *in vitro* で評価した。また、ルパタジンの分解生成物の経口吸収試験についても検討した。なお、各試験におけるルパタジンの用量及び測定した濃度は、特に記さない限り塩（ルパタジンフマル酸塩）として表示した。遊離塩基（ルパタジン）として示した場合は、その旨記載した。

2.6.4.1.1 分析法

薬物動態試験における血漿中ルパタジン濃度及び代謝物濃度の測定には、バリデートされた分析法を用いた。血漿中ルパタジン濃度は[redacted]検出器を用いる[redacted]法により測定し、BCP 濃度は[redacted]検出器を用いる HPLC-[redacted]検出法により測定した。その他の代謝物濃度は LC-MS/MS 法により測定した。ラット及びイヌの TK 試験における血漿中ルパタジン濃度及び代謝物濃度の測定には、LC-MS 法又は LC-MS/MS 法を用いた。いずれの方法においてもバリデーションを行った結果、認められた血中濃度と比較して薬物動態パラメーターを推定するのに適したものであった。

-20 又は-80℃に保存されたルパタジン及び BCP の血漿試料は、それぞれ安定性が確認されている期間内に分析した。

2.6.4.1.2 吸収

マウス、ラット及びイヌにルパタジンフマル酸塩を単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態を評価した。

雌マウスにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で経口投与すると、ルパタジンの血漿中濃度は投与後 0.08 時間で C_{max}（109 ng/mL）に達し、$t_{1/2}$ は 0.8 時間であった。

雌ラットにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で経口投与したときのルパタジンの血漿中濃度は、投与後 0.5 時間で C_{max}（264 ng/mL）に達し、$t_{1/2}$ は 1.46 時間であった。この用量における F は 14.6%であり、静脈内投与時におけるルパタジンの CL は 1979 mL/h/kg と総放射能の CL 552 mL/h/kg（2.6.4.3.2.1）に比べ大きく、$t_{1/2}\beta$ は 2.3 時間であった。V_d はルパタジン 6512 mL/kg、総放射能 7073 mL/kg と大きく、組織分布試験においてルパタジン及びその代謝物が広範囲に分布している結果と一致した。雌雄ラットにルパタジンフマル酸塩を 3、30 及び 120 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの初回及び反復投与時の血漿中ルパタジン濃度は 13 週間反復投与毒性試験の TK 試験で評価した。ラットにおける曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ h}$）は、最終投与時の高用量（120 mg/kg/day）を除き、ほぼ用量に依存して増加した。雌雄間で顕著な差異は見ら

れず、反復投与による蓄積性も見られなかった。最終投与時の高用量では投与量公比以下の増加であり、薬物代謝酵素の誘導が示唆された。

雌雄イヌにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で経口投与したときのルパタジンの血漿中濃度は、投与後 1 時間で C_{max}（1219 ng/mL）に達し、$t_{1/2}\beta$ は 2.5 時間であった。F は 52%であり、ラットの場合に比べ高かった。静脈内投与時の CL は 1058 mL/h/kg と大きく、$t_{1/2}\beta$ は 2.1 時間であった。V_d は 3269 mL/kg であり、ラットの場合に比べ小さかった。雌雄イヌにルパタジンフマル酸塩を 1.25、7 及び 40 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与し、初回及び反復投与時の TK を評価した。イヌにおける曝露量はほぼ投与量に依存して増加し、反復投与による影響は見られず、顕著な性差及び蓄積性は見られなかった。

2.6.4.1.3　分布

雌雄白色ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与したときの投与後 6 時間における放射能は、消化管を除き肝臓及び腎臓に高い濃度で分布した。検討したその他の組織・臓器中放射能濃度は、眼、脳（雄）、精巣及び骨（雄）を除き、血液中放射能濃度に比べ高かった。

雄有色ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与したときの組織分布では、メラニン色素を含有する眼で高濃度の放射能が認められ、長期にわたり残留した。眼以外の組織・臓器における放射能の消失パターンは白色ラットの場合に類似した。

ルパタジンのラット、イヌ及びヒト血漿タンパクへの *in vitro* における結合率は、検討した濃度範囲で 97.8～99.1%であり、種差及び濃度依存性は見られなかった。

ルパタジンの胎盤通過性に関して直接的な検討は行っていないが、毒性試験の結果からルパタジンやその代謝物の一部が胎盤を通過する可能性は否定できないと考えられた。

2.6.4.1.4　代謝

雌雄ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩（ルパタジンとして 2 mg/kg）を経口投与したときの血漿中放射能は主に代謝物として存在した。代謝物は主に UR-12338、UR-12783、BCP 及び UR-12766 として存在し、総放射能の AUC に占めるそれぞれの代謝物の割合は 10%以上であった。未変化体ルパタジンが占める割合は 3～4%であった。放射能の主排泄経路である糞では、放射能は主に代謝物（UR-12605、UR-12333、UR-12783 など）として存在し、未変化体の排泄率は低かった（1.6%以下）。このことから、吸収されたルパタジンの多くは体内で代謝されたのち、排泄されることが示された。

雄イヌに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩（ルパタジンとして 1 mg/kg）を経口投与したときの血漿中放射能は主に代謝物として存在した。代謝物は主に UR-12605、UR-12333、UR-12767 として存在し、総放射能の AUC に占めるそれぞれの代謝物の割合は 8.9%以上であった。未変化体ルパタジンが占める割合は 4.5%であり、ラットの場合と同様に低かった。主排泄経路である糞では、放射能は主に代謝物（UR-12333、UR-12605、UR-12783 など）として存在し、未変化体の排泄率は低かった（1%未満）。

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、代謝物として BCP、UR-12605、UR-12680 及び UR-12338 が認められた。

ラット及びイヌ肝細胞、並びに HepG2 細胞を用いた *in vitro* 試験におけるラットとイヌの肝細胞では代謝物として UR-12680（*in vitro* でのみ検出）、UR-12338、UR-12605、BCP、UR-12333、UR-12783、UR-12766（イヌのみ）及び UR-12767 が認められた。ラット及びイヌ肝細胞での代謝プロファイルは、*in vivo* で確認された代謝物と定性的に類似することが示された。

ラット及びイヌを用いて実施した *in vivo* 及び *in vitro* 代謝試験から、ルパタジンの主代謝経路はピリジン環のメチル基の水酸化（UR-12338）から始まり、カルボン酸へと酸化（UR-12605）された後、三環構造の様々な位置での水酸化及び三級アミンの脱アルキル化（同時又は順次）により、代謝物 UR-12783、UR-12333、BCP、UR-12766 及び UR-12767 が生成するものと推定された。

2.6.4.1.5 排泄

ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を経口投与したときの放射能の排泄率は、投与後 36 時間までの尿で投与放射能の 13.1%、糞で 72.9%であった。静脈内投与の場合は、それぞれ 7.4%及び 87.2%であった。静脈内投与で糞中排泄率が高かったことから、投与放射能は主に胆汁を介して排泄されることが示唆された。ラットにおける腸肝循環の試験から、胆汁排泄された放射能の一部は消化管で再吸収され、再度胆汁中へ排泄されるという腸肝循環が認められた。

イヌに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を経口投与したときの投与後 168 時間までの放射能の排泄率は、尿で投与放射能の 24.1%（雄）～24.6%（雌）、糞で 68.2%（雌）～69.6%（雄）であった。静脈内投与時の場合は、尿で 24.1%（雄）～24.6%（雌）、糞で 73.1%（雌）～75.6%（雄）であり、尿中への放射能の排泄割合はラットに比べイヌで高い傾向を示した。これはイヌにおける極性代謝物の尿中排泄率が高いことに起因するものと考えられた。また、放射能の排泄は、ラットで投与量の約 90%が投与後 24 時間以内に、イヌで投与量の約 80%以上が投与後 48 時間以内に排泄され、いずれの動物種においても排泄は速やかであった。

2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用

薬物間相互作用の検討として、ルパタジンの UDP-グルクロン酸転移酵素に対する阻害活性、ヒト肝ミクロソームにおける薬物代謝酵素に対する阻害活性、ヒト肝細胞における薬物代謝酵素の誘導、P-糖タンパク（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP1B1 及び OATP1B3）に対する阻害活性並びに健常人ボランティアにおけるルパタジンとミダゾラムの併用投与における薬物動態の検討を行った。結果は臨床の項（2.7.2.2.1.2、2.7.2.2.5）にまとめて記載した。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 非標識化合物

ルパタジンフマル酸塩を各試験における非放射性被験物質として使用した。各試験におけるルパタジンの用量及び測定した濃度は、特に記さない限り塩（ルパタジンフマル酸塩）として表示した。遊離塩基（ルパタジン）として示した場合は、その旨記載した。なお、ルパタジンフマル酸塩とルパタジンの分子量比（塩／遊離塩基）は 1.28 である。

ルパタジン及びその代謝物の定量法は、技術的進歩に伴い適宜改良し、使用時点で最良の方法を用いた。

2.6.4.2.1.1 ルパタジン、BCP（試験番号 CIN/124/[redacted]、CIN/051/[redacted]、CIN/092/[redacted]、FC/[redacted]/009、FC/[redacted]/005、CIN/T/008-1、CIN/T/012-1、CIN/064/[redacted]、CIN/143/[redacted]、CIN/149/[redacted]、FC/[redacted]/011、UHS0046、UHS0047、資料番号 4.2.2.1.1、4.2.2.1.2、4.2.2.1.3、4.2.2.1.4、4.2.2.1.5、4.2.2.1.6、4.2.2.1.7、4.2.2.1.8、4.2.2.1.9、4.2.2.1.10、4.2.2.1.11、4.2.2.1.12、4.2.2.1.13、評価資料）

各定量物質の検出及び定量に用いた生物分析法の概要及び対応するバリデーション結果を表 2.6.4.2-1 に示す。本薬の薬物動態試験の進行に沿って、ルパタジン及びその代謝物を検出及び定量するための様々な分析法を開発し、バリデートしてきた。

これらの分析法のバリデーションは、1990 年 12 月に開催されたバイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び薬物動態試験の分析法バリデーションに関するワシントン会議で立案され、その後、2001 年 5 月に「業界向けガイダンス－生物分析法バリデーション」として FDA によって承認された基準に従って実施した。さらに、イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験で使用した生物分析法のバリデーションは、上記の FDA ガイドライン及び生物分析法バリデーションに関する EMA ガイドライン（2011）の基準に従って実施した。

全ての単回投与試験において、血漿中ルパタジン濃度は[redacted]法により測定した。BCP 濃度は[redacted]でプレカラム誘導体化した後、HPLC-[redacted]検出法により測定した。その他の代謝物濃度は LC-MS/MS 法により測定した。これらの方法のバリデーションを行った結果、全ての化合物で LLOQ は 1～10 ng/mL の範囲であった。

ラットを用いた反復投与試験で使用した分析法は、単回投与試験で使用した方法と同一とした。イヌを用いた反復投与試験におけるルパタジン及びその代謝物の血漿中濃度は、選択イオンモニタリング及び大気圧化学イオン化（ポジティブモード）を用いる LC-MS 又は LC-MS/MS 法により測定した。これらの方法のバリデーションを行った結果、26 週間反復投与試験試料を分析する際のルパタジンの LLOQ は 3 ng/mL（イヌを用いた 39 週間試験では 2 ng/mL）、BCP の LLOQ は 5 ng/mL（イヌを用いた 39 週間試験では 2 ng/mL）、UR-12605 の LLOQ は 50 ng/mL と規定した。また、ラット及びイヌの TK 試験試料を用いて ISR を実施した。いずれも判定基準を満たし、定量値の再現性が確認された（4.2.3.5.4.2 及び 4.2.3.2.11 参照）。血漿試料を-20℃で保存したときのルパタジン及び BCP は、ラット血漿で最長 51 週間、イヌ血漿で最長 42 週間安定であることが確認された。また、-80℃で保存したイヌ血漿中におけるルパタジン及び BCP は、ヘパリン処理血

漿で 55 日間、EDTA 処理血漿で 46 日間安定であった。試料の分析はこの安定性期間内に実施した。

マウスを用いた TK 試験では、ルパタジン及びその代謝物の血漿中濃度は [redacted] 法により、BCP 濃度は HPLC-[redacted]検出法により測定した。これらの方法のバリデーションを行い、LLOQ はルパタジンで 1 ng/mL、BCP で 2.5 ng/mL と規定した。

最後に、ウサギを用いた TK 試験（生殖毒性試験）では、LC-MS/MS 法を用いてルパタジン及びその代謝物の血漿中濃度を測定した。これらの方法のバリデーションを行い、ルパタジン及び BCP のいずれについても、LLOQ は 1 ng/mL と規定した。

いずれの方法においても認められた血漿中濃度と比較して、薬物動態パラメーターを適切に評価することが可能であった。

2.6.4.2.2 標識化合物

常法に従い、放射能濃度は液体シンチレーション計数（LSC）法により測定した。

表 2.6.4.2-1　分析法の概要（1/4）

動物種	マトリックス	定量物質	検出法	検量線範囲（ng/mL）	LLOQ（ng/mL）	QC（Intra、Inter）		血漿中での長期安定性（保存条件）	凍結融解	GLP 適否	資料番号
						精度（%）	真度（%）				
マウス	血漿	ルパタジンフマル酸塩	[redacted]	1～400	1	≦8.7	± 5.4	－	－	適	4.2.2.1.1
		BCP	HPLC-[redacted]	2.5～200	2.5	≦10.7	± 8.3				
ラット	血漿	ルパタジンフマル酸塩	[redacted]	－	－	－	－	51 週（-20℃）	4 回	否	4.2.2.1.2
		BCP	HPLC-[redacted]	－	－	－	－	51 週（-20℃）	3 回		
ラット	血漿	ルパタジンフマル酸塩	[redacted]	0～50	2	≦25.78	± 15.05	－	－	否	4.2.2.1.3
		ルパタジンフマル酸塩	[redacted]	50～3000	NA	≦10.84	± 16.6				
		BCP	HPLC-[redacted]	5～400	5	≦13.94	± 15.20				
ラット	血漿	UR-12766/UR-12767	LC-MS/MS	2～400	2	≦3.42	± 8.00	－	－	適	4.2.2.1.4
		UR-12338	LC-MS/MS	1～800	1	≦5.71	± 4.00				

NA：該当せず、－：検討せず

表 2.6.4.2-1　分析法の概要（2/4）

動物種	マトリックス	定量物質	検出法	検量線範囲（ng/mL）	LLOQ（ng/mL）	QC（Intra、Inter）		血漿中での長期安定性（保存条件）	凍結融解	GLP 適否	資料番号
						精度（%）	真度（%）				
ラット	血漿	ルパタジン	LC-MS/MS	2～2000	2	≦9.68	± 12.00	29 日（-80℃）	3 回	適	4.2.2.1.13
		BCP	LC-MS/MS	2～2000	2	≦9.97	± 11.50				
		ISR を実施した試料のうち、乖離度が ± 20%以内であった試料の割合 ルパタジン：> 67%（90.0%） BCP：> 67%（95.0%）								適	4.2.3.5.4.2
ウサギ	血漿	ルパタジン	LC-MS/MS	1～400	1	≦11.01	± 13.10	―	―	適	4.2.2.1.5
		BCP	LC-MS/MS	1～400	1	≦8.42	± 8.40				
イヌ	血漿	ルパタジンフマル酸塩	[redacted]	0～200	7.9	≦14.5	± 7.8	―	―	否	4.2.2.1.6
				100～5000	NA	≦7.6	± 6.9				
イヌ	血漿	BCP	HPLC-[redacted]	0～200	6.4	≦12.7	± 10.0	―	―	否	4.2.2.1.7
				200～2000	NA	≦11.8	± 6.7				
イヌ	血漿	ルパタジンフマル酸塩	[redacted]	―	―	―	―	42 週（-20℃）	2 回	否	4.2.2.1.8
		BCP	HPLC-[redacted]	―	―	―	―	42 週（-20℃）	4 回		

NA：該当せず、―：検討せず

表 2.6.4.2-1　分析法の概要（3/4）

動物種	マトリックス	定量物質	検出法	検量線範囲（ng/mL）	LLOQ（ng/mL）	QC（Intra、Inter）		血漿中での長期安定性（保存条件）	凍結融解	GLP 適否	資料番号
						精度（%）	真度（%）				
イヌ	血漿	ルパタジンフマル酸塩	LC-MS	10～5000	10	≦6.08	± 10.96	－	－	適	4.2.2.1.9
		BCP	LC-MS	10～5000	10	≦9.46	± 12.67				
		UR-12605	LC-MS	75～5000	75	≦10.76	± 7.36				
イヌ	血漿	ルパタジンフマル酸塩	LC-MS	3～3500	3	≦15.55	± 13.64	－	－	適	4.2.2.1.10
		BCP	LC-MS	5～3500	5	≦15.70	± 13.80				
		UR-12605	LC-MS	50～3500	50	≦9.33	± 13.16				
		UR-12784（[redacted]）	LC-MS	50～3500	50	≦11.00	± 12.29				
イヌ	血漿	UR-12766/UR-12767	LC-MS/MS	2～400	2	≦4.70	± 11.00	－	－	適	4.2.2.1.11
		UR-12605	LC-MS/MS	1～1000	1	≦12.29	± 4.46				

NA：該当せず、－：検討せず

表 2.6.4.2-1　分析法の概要（4/4）

動物種	マトリックス	定量物質	検出法	検量線範囲（ng/mL）	LLOQ（ng/mL）	QC（Intra、Inter）		血漿中での長期安定性（保存条件）	凍結融解	GLP 適否	資料番号
						精度（%）	真度（%）				
イヌ	血漿	ルパタジンフマル酸塩	LC-MS/MS	2～2000	2	≦8.27	± 8.82	55 日（heparin）[a] 46 日（EDTA）[b] （-80℃）	3 回	適	4.2.2.1.12
		BCP	LC-MS/MS	2～2000	2	≦10.44	± 10.40				
		ISR を実施した試料のうち、乖離度が ± 20%以内であった試料の割合 ルパタジンフマル酸塩：> 67%（80.0～95.0%） BCP：> 67%（80.0～95.0%）								適	4.2.3.2.11

NA：該当せず、－：検討せず

a：ヘパリン処理血漿

b：EDTA 処理血漿

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　マウス（試験番号 CIN/125/[redacted]、資料番号 4.2.2.2.1、評価資料）

雌マウス（Swiss）にルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中ルパタジン及び代謝物 BCP 濃度を測定した。薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-1 に示す。

投与されたルパタジンの吸収は非常に速やかで、t_{max} は 0.08 時間（最初の測定時間）、$AUC_{0-\infty}$ は 40.2 ng·h/mL、$t_{1/2}$ は 0.8 時間であった。BCP の血漿中濃度の C_{max} は 83 ng/mL であり、$t_{1/2}$ は 4.2 時間、$AUC_{0-\infty}$は 533.7 ng·h/mL であった。また、BCP の $AUC_{0-\infty}$はルパタジンの約 13 倍大きかった。

表 2.6.4.3-1　雌マウスにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で経口投与したときの血漿中ルパタジン及び BCP の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	ルパタジン	BCP
C_{max}（ng/mL）	109[a]	83
t_{max}（h）	0.08	0.75
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	40.2[a]	533.7
$t_{1/2}$（h）	0.8	4.2

値は n = 4 又は 8 の平均を示す。

a：ルパタジンフマル酸塩として表示

［4.2.2.2.1 Table 1 を引用］

2.6.4.3.2　ラット

2.6.4.3.2.1　単回投与時の血漿中放射能濃度（試験番号 CIN/028/[redacted]、CIN/036/[redacted]、資料番号 4.2.2.2.2、4.2.2.2.3、評価資料）

雌ラット（Sprague-Dawley）に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与し、血漿中総放射能、未変化体ルパタジン及びその代謝物濃度を測定した。血漿中放射能は HPLC による溶出順（極性が減少する順）に 5 画分（Frac. I、Frac. II、Frac. III、Frac. IV、Frac. V）に分けて分取した。各画分のうち、Frac. II は BCP に、Frac. IV はルパタジンに相当した。得られた血漿中総放射能濃度推移を図 2.6.4.3-1 に、ルパタジン及び代謝物の薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-2 に示す。

経口投与後の血漿中総放射能濃度の t_{max} は 0.5 時間、C_{max} は 419 ng-eq./mL、$t_{1/2}$ は 7.1 時間で推移し、$AUC_{0-\infty}$は 1893.9 ng-eq.·h/mL であった。各放射能画分の $AUC_{0-12\,h}$ は BCP（Frac. II）が最も大きく、次いで Frac. I、Frac. III 及びルパタジン（Frac. IV）の順であった。各画分の $AUC_{0-12\,h}$ の合計に占めるルパタジンの割合は 17%であり、経口投与時と静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$値比から求めた放射能の吸収率は 52.3%であった。

静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度は 8.9 時間の消失半減期で減少し、$AUC_{0-\infty}$は 3624.6 ng-eq.·h/mL、CL は 552 mL/h/kg、V_d は 7073 mL/kg 及び MRT は 5.4 時間であった。血漿中では、ルパタジン（Frac. IV）、代謝物として BCP（Frac. II）のほか 3 種の未知代謝物（Frac. I、Frac. III、Frac. V）が認められた。未変化体ルパタジンは総放射能に比べ消失半減期は約 1/5 倍短

く、CL は約 3.8 倍大きく、V_d は若干低値を示した。また、これら 5 画分合計の $AUC_{0\text{-}12\,h}$ に占めるルパタジンの割合は 44%と最も大きく、BCP 及び Frac. I、Frac. III の占める割合は各々18～20%であった。Frac. V は濃度が低く計算には至らなかった。

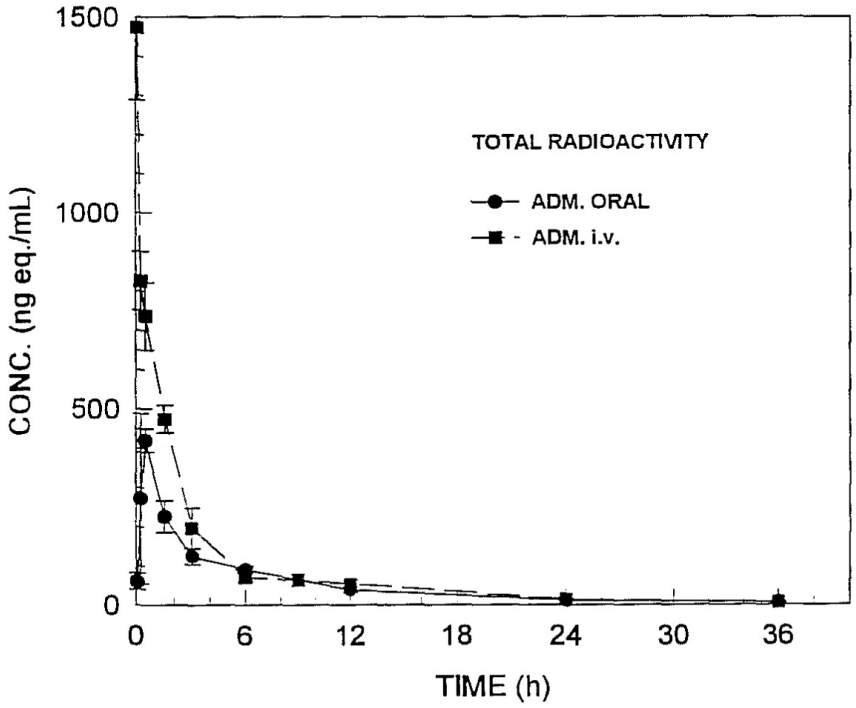


図 2.6.4.3-1　雌ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で静脈内及び経口投与したときの血漿中総放射能濃度推移

[4.2.2.2.3 Fig. 4 を改変]

表 2.6.4.3-2　雌ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときの総放射能、未変化体及び代謝物の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	総放射能	Frac. I	Frac. II（BCP）	Frac. III	Frac. IV（ルパタジン[c]）
経口投与					
C_{max}（ng-eq./mL）	419	42	159（93）[a]	129	110
t_{max}（h）	0.5	3	0.5	0.5	0.5
$AUC_{0\text{-}12\ h}$（ng-eq.·h/mL）	1311.0[b]	396.8	433.2（252.7）[a]	254.2	226.8
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng-eq.·h/mL）	1893.9	NC	NC	NC	NC
MRT（h）	8.6	17.6	4.1	2.7	2.2
$t_{1/2}$（h）	7.1	10	3.3	3.8	2.8
$AUC_{0\text{-}12\ h}$（経口/静注）比（%）	60.6	92.5	111.9	62.9	24.0
静脈内投与					
C_{max}（ng-eq./mL）	NA	181	96（56）[a]	138	NA
t_{max}（h）	NA	0.08	1.5	0.5	NA
$AUC_{0\text{-}12\ h}$（ng-eq.·h/mL）	2163.5[b]	429.1	387.0（225.8）[a]	404.2	943.2
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng-eq.·h/mL）	3624.6	NC	NC	NC	NC
MRT（h）	5.4	11.3	5.2	2.5	1.5
$t_{1/2}$（h）	8.9	7.7	3.3	1.9	1.8
CL（mL/h/kg）	552	NC	NC	NC	2085
V_d（mL/kg）	7073	NC	NC	NC	5519

値は n = 3 の平均を示す。

a：括弧内は BCP の濃度を表示

b：Frac. I から Frac. IV の $AUC_{0\text{-}12\ h}$ の合計値

c：ルパタジンフマル酸塩として表示

NA：該当せず、NC：計算せず

[4.2.2.2.2 Table 3 及び 4.2.2.2.3 Table 3 を引用]

2.6.4.3.2.2　単回投与時の血漿中ルパタジン及び代謝物濃度（試験番号 CIN/008/[redacted]、CIN/023/[redacted]、CIN/224/[redacted]、資料番号 4.2.2.2.4、4.2.2.2.5、4.2.2.2.6、評価資料）

雌ラットにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときのルパタジン及び代謝物 BCP の血漿中濃度を測定した。また別試験で、雌ラットにルパタジンを 5 mg/kg の

用量で経口投与したときの代謝物 UR-12338 及び UR-12766/UR-12767 の血漿中濃度を測定した。得られた血漿中ルパタジンの濃度推移を図 2.6.4.3-2 に示し、ルパタジン及び代謝物の薬物動態パラメーターを併せて表 2.6.4.3-3 に示す。

経口投与後の血漿中ルパタジン濃度の t_{max}、C_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.5 時間、264 ng/mL 及び 1.46 時間で推移し、$AUC_{0-\infty}$は 369 ng·h/mL であった。F は 14.6%であり、[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を用いた試験における放射能の吸収率（52.3%）の 3.6 分の 1 であった。このことからラットにおけるルパタジンの初回通過効果は大きいことが示された。代謝物 BCP の $AUC_{0-\infty}$（366 ng·h/mL）は未変化体ルパタジンと同程度であり、マウスとの種差（BCP が 13 倍高い）が見られた。その他の代謝物として UR-12338 及び UR-12766/UR-12767（異性体のためまとめて測定）が認められ、$AUC_{0-\infty}$は同一投与量換算でそれぞれ未変化体のほぼ 1.0 倍及び 0.3 倍であった。

静脈内投与後の血漿中ルパタジン濃度は二相性（α、β）を示して減少した。$AUC_{0-\infty}$は 2527 ng·h/mL 及び β 相の消失半減期（$t_{1/2}\beta$）は 2.3 時間であった。また、CL、V_d 及び MRT はそれぞれ 1979 mL/h/kg、6512 mL/kg 及び 1.96 時間であった。CL は[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を静脈内投与した試験（2.6.4.3.2.1）における総放射能の CL（552 mL/h/kg）の 3.6 倍に相当し、ルパタジンと総放射能の消失半減期（それぞれ 2.3 及び 8.9 時間）の間にも差が認められ、総放射能に比較しルパタジンの消失は速やかであることが示された。ルパタジンの V_d は前述の総放射能の V_d（7073 mL/kg）と近似していたことから、ルパタジンと代謝物との間で分布に大きな差が生じる可能性は低いと考えられた。代謝物 BCP の $AUC_{0-\infty}$（259 ng·h/mL）及び消失半減期（5.6 時間）はそれぞれルパタジンの 0.1 倍及び 2.4 倍であった。

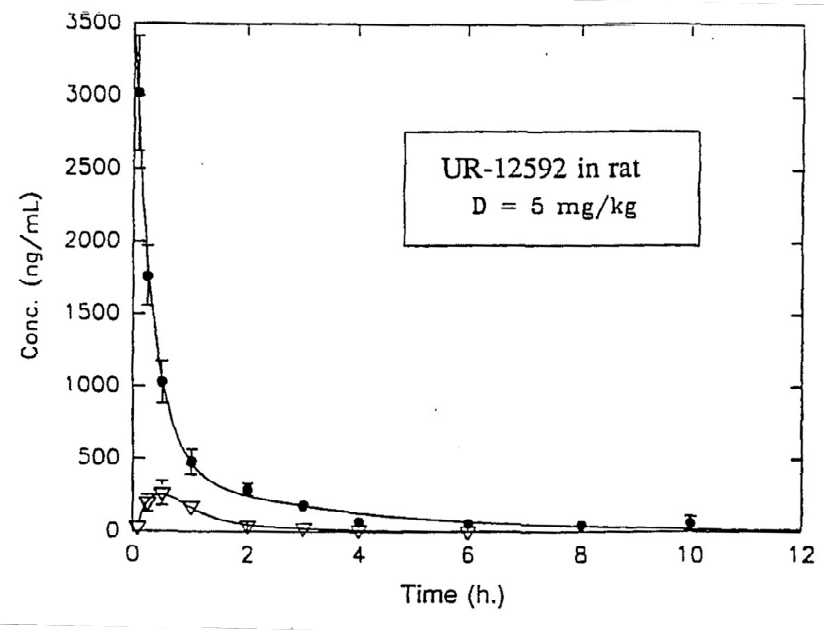


図 2.6.4.3-2　雌ラットにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときの血漿中ルパタジンの濃度推移

UR-12592 はルパタジンフマル酸塩の開発番号を示す、濃度はルパタジンフマル酸塩として表示、D は投与量を示す。●は静脈内投与を、▽は経口投与を示す。

[4.2.2.2.4 Fig. 6 を引用]

表 2.6.4.3-3　雌ラットにルパタジンフマル酸塩又はルパタジンを 5 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときの血漿中ルパタジン及び代謝物の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	経口投与				静脈内投与	
	ルパタジン [a]	BCP[b]	UR-12338[c]	UR-12766/ UR-12767[c]	ルパタジン [a]	BCP[b]
C_0（ng/mL）	NA	NA	NA	NA	3576	NA
C_{max}（ng/mL）	264	54	241	11	NA	30
t_{max}（h）	0.50	1.0	0.33	4	NA	0.25
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	369	366	457.7	147.2	2527	259
MRT（h）	1.35	5.7	2.1	5.4	1.96	7.9
$t_{1/2}\alpha$（h）	NC	NC	NC	NC	0.23	NC
$t_{1/2}\beta$（h）	1.46	3.5	1.4	6.1	2.30	5.6
CL（mL/h/kg）	NC	NC	NC	NC	1979	NC
V_d（mL/kg）	NC	NC	NC	NC	6512	NC
F（%） [d]	14.6	NA	NA	NA	NA	NA

値は n = 6（ルパタジンフマル酸塩及び BCP 濃度）又は n = 4（UR-12338 及び UR-12766/UR-12767 濃度）の平均を示す。

NA：該当せず、NC：計算せず

a：ルパタジンフマル酸塩投与時のルパタジンフマル酸塩濃度を示す（4.2.2.2.4 のデータ）

b：ルパタジンフマル酸塩投与時の BCP 濃度を示す（4.2.2.2.5 のデータ）

c：ルパタジン投与時の UR-12338 及び UR-12766/UR-12767 の濃度を示す（4.2.2.2.6 のデータ）

d：$AUC_{0-\infty}$（po/iv）比（バイオアベイラビリティ）

［4.2.2.2.4 Table 3 及び 4、4.2.2.2.5 Table 3 及び 4.2.2.2.6 Table 2 を引用］

2.6.4.3.2.3　反復投与時のトキシコキネティクス（試験番号 CIN/048/[redacted]、CIN/253/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.3、4.2.2.2.12、評価資料）

ラットの 13 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.2）で得られたルパタジン及び代謝物 BCP の薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-4 に示す。この試験では、雌雄ラット（Sprague-Dawley）にルパタジンフマル酸塩を 3、30 及び 120 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回反復経口投与し、初回投与時（1 日）及び反復投与時（13 週）の薬物動態パラメーターを評価した。

初回投与後のルパタジンの $AUC_{0-24\,h}$ は雌雄ともに用量に依存して増加し、雌雄間で差異は見られなかった。13 週では、3 mg/kg/day 及び 30 mg/kg/day 投与群における $AUC_{0-24\,h}$ はほぼ用量依存的に増加し、初回投与時との $AUC_{0-24\,h}$ 比（13 週/1 日）は 0.9～1.7 の範囲であり、反復投与による顕著な増減は見られなかった。しかし、13 週の 120 mg/kg/day 投与における $AUC_{0-24\,h}$ の増加は投与量公比以下であり、初回投与時との $AUC_{0-24\,h}$ 比は 0.6～0.7 となり、雌雄ともに反復投与により $AUC_{0-24\,h}$ は減少した。この用量では雌雄ともに肝重量の増加（2.6.6.3.1.2）が見られており、$AUC_{0-24\,h}$ の減少は肝における薬物代謝酵素の誘導に起因することが示唆された。C_{max} は初回の

120 mg/kg/day 投与群及び 13 週の 30 及び 120 mg/kg/day 投与群において雄に比べ雌で高値を示した。

BCP の初回投与後の $AUC_{0\text{-}24\ h}$ は雌雄ともにほぼ用量に依存して増加したが、13 週では投与量公比以上の増加を示した。また、初回投与時の雌雄いずれの投与群、13 週の雌雄の 3 mg/kg/day 投与群及び雌の 30 mg/kg/day 投与群における C_{max} は BCP に比べルパタジンが高かった。しかし、13 週の雄の 30 mg/kg/day 及び雌雄の 120 mg/kg/day 投与群における C_{max} は BCP が高く、これは薬物代謝酵素の誘導に起因するものと考えられた。3 mg/kg/day 投与群では明白な酵素誘導は見られなかった。

表 2.6.4.3-4　ラットの 13 週間反復投与毒性試験におけるルパタジン及び代謝物 BCP の薬物動態パラメーター

ルパタジン [a]							
性別	用量（mg/kg/day）	投与 1 日			投与 13 週		
		C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）
雄	3	74.9 ± 16.9	0.5	199.8	143.1 ± 56.9	0.25	344.6
	30	651.5 ± 67.1	1	2584.9	583.7 ± 157.9	0.5	2450.6
	120	1726.7 ± 216.1	0.5	13476.0	1045.5 ± 16.6	0.25	8846.9
雌	3	81.6 ± 15.4	1	291.3	131.2 ± 5.4	0.5	250.8
	30	801.0 ± 191.7	1	3464.5	1132.5 ± 117.7	0.25	2998.5
	120	2373.8 ± 290.2	0.5	12887.2	1543.5 ± 86.3	0.5	8177.4
BCP							
性別	用量（mg/kg/day）	投与 1 日			投与 13 週		
		C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）
雄	3	6.8 ± 7.0	0.5	16.6	48.3 ± 14.6	2	405.5
	30	133.0 ± 31.3	6	1868.9	811.2 ± 117.5	2	11777.5
	120	548.3 ± 97.8	6	8820.1	>2237 ± 230[b]	2	>41991.9[b]
雌	3	14.3 ± 2.2	1	207.2	59.0 ± 7.2	2	366.1
	30	182.4 ± 36.7	6	2285.9	549.2 ± 170.5	2	7743.5
	120	365.2 ± 53.1	6	6327.6	>1712 ± 324[b]	2	>43836.3[b]

値は n = 3 の平均又は平均 ± 標準偏差を示す。

a：ルパタジンフマル酸塩として表示

b：13 週投与時の C_{max} の精度が不十分であったため不等号”>”を付した。

［4.2.3.2.3 Table 7、8、9、10、11 及び 12 を引用］

2.6.4.3.3　イヌ

2.6.4.3.3.1　単回投与時の血漿中放射能濃度（試験番号 CD-[redacted]/4347F、CD-[redacted]/6504FC、資料番号 4.2.2.2.7、4.2.2.2.8、評価資料）

雌雄ビーグル犬に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与し、血漿中総放射能濃度を測定した。得られた血漿中総放射能濃度の推移を図 2.6.4.3-3 に、総放射能の薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-5 に示す。

経口投与後の薬物動態パラメーターも雌雄で近似し、雌雄まとめた $t_{1/2}\beta$ は 27.2 時間、$AUC_{0-\infty}$ は 9070.2 ng·h/mL であり、$AUC_{0-\infty}$比（経口/静注）から求めた放射能の F は 63.9%であった。別試験で雌雄ビーグル犬に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した場合にも同様の結果が得られたことから、イヌでの動態的特徴が確認された。

静脈内投与後の血漿中総放射能濃度は二相性（α、β）を示して減少し、薬物動態パラメーターは雌雄で近似した。雌雄まとめた $t_{1/2}\beta$ は 35.5 時間、$AUC_{0-\infty}$は 14205.8 ng·h/mL であった。

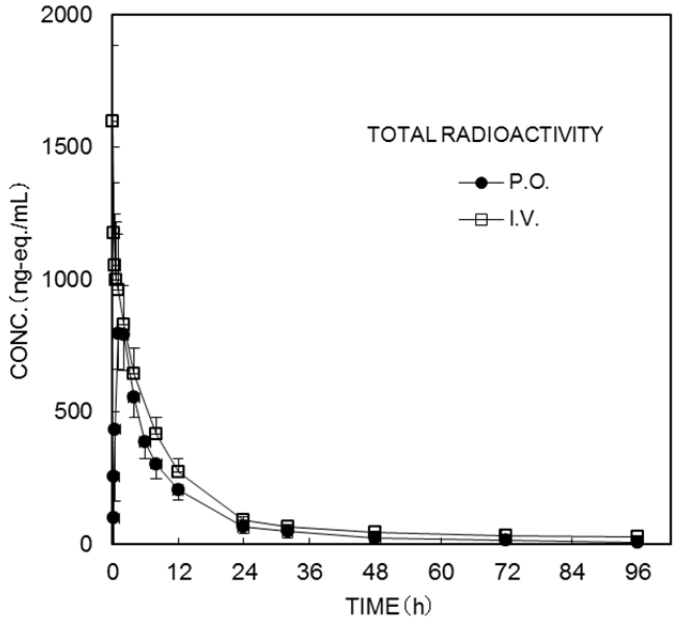


図 2.6.4.3-3　イヌに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 1 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度推移

[4.2.2.2.7 補遺 1 Fig.1 を引用]

表 2.6.4.3-5　雌雄イヌに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 1 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	経口投与			静脈内投与		
	雌雄	雄	雌	雌雄	雄	雌
C_{max}（ng-eq./mL）	827.5 ± 145.8	754.5 ± 159.3	900.4 ± 108.7	NA	NA	NA
t_{max}（h）[a]	1～2	1～2	1	NA	NA	NA
$AUC_{0-\infty}$（ng-eq.·h/mL）	9070.2 ± 1721.1	8543.3 ± 1569.7	9597.1 ± 2026.9	14205.8 ± 1765.8	14488.6 ± 1851.9	13922.9 ± 2031.1
$t_{1/2}\alpha$（h）	4.0 ± 0.7	3.8 ± 0.9	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.3	4.3 ± 0.4	4.6 ± 0.3
$t_{1/2}\beta$（h）	27.2 ± 3.9	26.8 ± 6.0	27.6 ± 1.5	35.5 ± 4.0	34.3 ± 2.4	36.7 ± 5.5
F（%）[b]	63.9 ± 9.7	58.7 ± 4.1	69.1 ± 11.6	NA	NA	NA

値は雌雄各 n = 3 の平均 ± 標準偏差を示す。

NA：該当せず

a：範囲を表示

b：$AUC_{0-\infty}$（po/iv）比（バイオアベイラビリティ）

[4.2.2.2.7 Table 2 及び 3 を改変]

2.6.4.3.3.2　単回投与時の血漿中ルパタジン濃度（試験番号 CIN/009/[redacted]、資料番号 4.2.2.2.9、評価資料）

雌雄ビーグル犬にルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与し、血漿中ルパタジン濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-4 に示し、2-コンパートメントモデル法及びノンコンパートメント法により解析して得られた薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-6 に示す。

経口投与後の薬物動態パラメーターは雌雄で近似し、雌雄合わせた血漿中ルパタジン濃度の t_{max} は 1.0 時間、C_{max} は 1219 ng/mL（雄 1152 ng/mL、雌 1285 ng/mL）及び $t_{1/2}\beta$ は 2.5 時間（雄 2.7 時間、雌 2.2 時間）で推移した。$AUC_{0-\infty}$は 2594 ng·h/mL（雄 2560 ng·h/mL、雌 2627 ng·h/mL）であり、F は 52%（雄で 53%、雌で 52%）であった。薬物動態パラメーターは雌雄で近似し、F は放射能の吸収率（63.9%）に比べ若干低値を示した。

静脈内投与後の血漿中ルパタジン濃度は雌雄ともに二相性（α、β）を示して減少した。薬物動態パラメーターは雌雄で近似し、$t_{1/2}\beta$ は雄及び雌でそれぞれ 2.4 及び 1.7 時間であり、$AUC_{0-\infty}$は雄及び雌でそれぞれ 4379 及び 4798 ng·h/mL であった。その他、CL、V_d 及び MRT は雄及び雌でそれぞれ 1142 及び 974 mL/h/kg、4184 及び 2354 mL/kg、1.91 及び 1.18 時間であった。

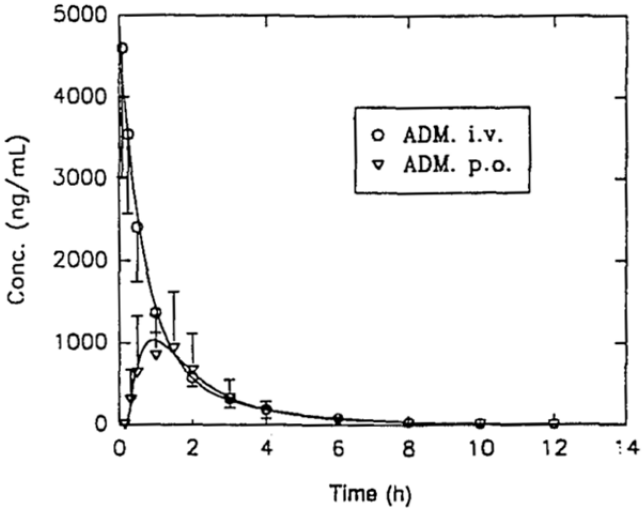


図 2.6.4.3-4　雌雄イヌにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与したときの血漿中ルパタジンの濃度推移

各ポイントは n = 6（雌雄）の平均 ± 標準偏差を示す。

［4.2.2.2.9 Fig. 10 を引用］

表 2.6.4.3-6　雌雄イヌにルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与したときの血漿中ルパタジンの薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	経口投与			静脈内投与		
	雌雄	雄	雌	雌雄	雄	雌
C_{max}（ng/mL）[a]	1219 ± 659	1152 ± 932	1285 ± 449	NA	NA	NA
t_{max}（h）[b]	1.0（0.5～2.0）	1.0（0.5～1.5）	1.0（0.5～2.0）	NA	NA	NA
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）[a]	2594 ± 1005	2560 ± 1562	2627 ± 289	4588 ± 1016	4379 ± 1560	4798 ± 114
MRT（h）	NC	NC	NC	1.54 ± 0.46	1.91 ± 0.30	1.18 ± 0.24
$t_{1/2}\beta$（h）	2.5 ± 0.8	2.7 ± 0.9	2.2 ± 0.9	2.1 ± 0.6	2.4 ± 0.5	1.7 ± 0.3
V_d（mL/kg）	NC	NC	NC	3269 ± 1712	4184 ± 2125	2354 ± 548
CL（mL/h/kg）	NC	NC	NC	1058 ± 267	1142 ± 372	974 ± 138
F（%）[c]	52 ± 13	53 ± 17	52 ± 12	NA	NA	NA

各値は雌雄各 n = 3 又は n = 6（雌雄）の平均 ± 標準偏差を示す。なお、静脈内投与における雌雄各 1 例における投与量は 4 mg/kg であったため、C_{max} 及び AUC は投与量を 5 mg/kg 投与に換算して算出した。

NA：該当せず、NC：計算せず

a：ルパタジンフマル酸塩として表示

b：中央値（範囲）を表示

c：$AUC_{0-\infty}$（po/iv）比（バイオアベイラビリティ）

［4.2.2.2.9 Table 3 及び 4 を改変］

2.6.4.3.3.3　単回投与時の血漿中代謝物濃度（試験番号 CIN/022/[redacted]、CIN/225/[redacted]、資料番号 4.2.2.2.10、4.2.2.2.11、評価資料）

雌雄ビーグル犬にルパタジンフマル酸塩を 5 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与し、血漿中主代謝物である BCP の濃度を測定した。また、別試験として雄ビーグル犬にルパタジンを 5 mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿中主代謝物である UR-12605、UR-12766/UR-12767（異性体のためまとめて測定）濃度を測定した。得られた血漿中代謝物の薬物動態パラメーターを雌雄まとめ、2 試験の結果を併せて表 2.6.4.3-7 に示す。

表 2.6.4.3-7　雌雄イヌにルパタジンフマル酸塩又はルパタジン[a]を 5 mg/kg の用量で単回経口及び静脈内投与したときの血漿中ルパタジン代謝物の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	経口投与			静脈内投与
	BCP	UR-12605	UR-12766/ UR-12767	BCP[b]
C_{max}（ng/mL）	518 ± 271	1126 ± 233	226 ± 107	433 ± 205
t_{max}（h）[c]	2～3	2～4	10～12	2～4
AUC（ng·h/mL）[d]	5940 ± 3017	10292 ± 1777	6046 ± 2985	4985 ± 2932
$t_{1/2}\beta$（h）	7.9 ± 2.4	5.9 ± 2.4	12.5 ± 1.8	7.6 ± 1.7
MRT（h）	12.5 ± 3.3	8.3 ± 1.2	13.5 ± 0.4	11.2 ±2.3

値は n = 6（雌雄各 n = 3、BCP）又は n = 4（雄、UR-12605 及び UR-12766/UR-12767）の平均 ± 標準偏差を示す。

a：BCP の測定ではルパタジンフマル酸塩を、UR-12605 及び UR-12766/UR-12767 の測定ではルパタジンをそれぞれ投与した。塩／遊離塩基比は 1.28 である。

b：静脈内投与における 6 例中 2 例の動物では、投与量が 4 mg/kg であったため、5 mg/kg 投与に換算してパラメーターを算出した。

c：範囲を表示

d：BCP は $AUC_{0\text{-}24\ h}$、UR-12605 及び UR-12766/UR-12767 は $AUC_{0\text{-}\infty}$を表示

[4.2.2.2.10 Table 3 及び 4.2.2.2.11 Table 6 を改変]

経口投与後の BCP、UR-12605 及び UR-12766/UR-12767 の $AUC_{0\text{-}\infty}$はルパタジンの値（2594 ng·h/mL、表 2.6.4.3-6）に比べそれぞれ約 2.3 倍、約 4.0 倍及び約 2.3 倍大きく、この傾向はルパタジンの投与量を補正しても変わらないことから、生体は主に代謝物により曝露されることが明らかとなった。経口投与時のルパタジン及び BCP の $AUC_{0\text{-}\infty}$は静脈内投与時に比べそれぞれ 0.6 倍及び 1.2 倍であったことから、経口投与されたルパタジンは大きく初回通過効果を受けることが示唆された。また、いずれの投与経路においても 5 mg/kg 投与時のルパタジンの AUC 値は、1 mg/kg 投与時の総放射能の AUC 値の約 1/3（用量で補正した後に比較した場合は 1/15）であったことから、ルパタジンは主に代謝により消失することが示唆された。

ルパタジンフマル酸塩を静脈内投与後の血漿中 BCP 濃度は投与後 2～4 時間に C_{max} に達し、以後減少した。MRT、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $t_{1/2}\beta$ はそれぞれ 11.2 時間、4985 ng·h/mL 及び 7.6 時間であり、同

時に測定したルパタジン（表 2.6.4.3-6）と比較し MRT は約 7 倍、$t_{1/2}\beta$ は約 3.6 倍延長したが、$AUC_{0-\infty}$はほぼ同等であった。

2.6.4.3.3.4　反復投与時のトキシコキネティクス（試験番号 CIN/049/[redacted]、UHS/35/C、CIN/254/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.9、4.2.3.2.10、4.2.2.2.13、評価資料）

イヌ（Beagle）の 13 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.2.3）で得られたルパタジン及び BCP の薬物動態パラメーターを表 2.6.4.3-8 に示す。この試験では、雌雄イヌにルパタジンフマル酸塩を 1.25、7 及び 40 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、13 週間反復経口投与し、初回投与時（1 日）及び反復投与時（13 週）の薬物動態パラメーターを評価した。

表 2.6.4.3-8　イヌの 13 週間反復投与毒性試験におけるルパタジン及び代謝物 BCP の薬物動態パラメーター

ルパタジン [a]							
性別	用量（mg/kg/day）	投与 1 日			投与 13 週		
		C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）[b]	$AUC_{0-24\ h}$（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）[b]	$AUC_{0-24\ h}$（ng·h/mL）
雄	1.25	148 ± 55.5	0.5～1	235 ± 84.6	153 ± 82.5	1	350 ± 132.1
	7	1057 ± 570.7	1	2020 ± 893.5	916 ± 379.2	1	2872 ± 1263.4
	40	2389 ± 1474.3	1～3	14778 ± 6900.2	3560 ± 1556.7	1～3	14787 ± 7159.9
雌	1.25	124 ± 31.9	0.5～1	224 ± 60.4	136 ± 38.2	0.5～1	307 ± 59.5
	7	733 ± 270.3	0.5～1	1704 ± 507.1	1021 ± 372.6	0.5～1	2798 ± 829.8
	40	2870 ± 805.2	1～6	14930 ± 3554.4	2620 ± 807.3	1～3	14424 ± 5139.5
BCP							
性別	用量（mg/kg/day）	投与 1 日			投与 13 週		
		C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）[b]	$AUC_{0-24\ h}$（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）[b]	$AUC_{0-24\ h}$（ng·h/mL）
雄	1.25	77 ± 11.8	3	646 ± 118.7	82 ± 20.3	3～6	903 ± 161.2
	7	279 ± 113.9	3	3522 ± 1862.2	563 ± 105.2	3～6	8391 ± 1679.5
	40	1020 ± 344.4	3～8	17005 ± 5204.3	3183 ± 1030.1	8	64277 ± 20671.3
雌	1.25	67 ± 14.9	3	539 ± 122.7	78 ± 13.7	1～3	729 ± 110.9
	7	268 ± 70.4	3～6	2880 ± 697.7	571 ± 129.5	3～6	7681 ± 2653.3
	40	1063 ± 212.2	6～8	17030 ± 4013.9	2398 ± 719.5	8	46386 ± 13048.2

値は雌雄各 n = 4 の平均 ± 標準偏差を示す。

a：ルパタジンフマル酸塩として表示

b：範囲を表示

［4.2.3.2.9 Table 7、8、9、10、11 及び 12 を改変］

初回投与後のルパタジンの $AUC_{0-\infty}$は雌雄ともにほぼ用量に依存して増加し、雌雄間に差異は見られなかった。13 週においても $AUC_{0-\infty}$はほぼ用量に依存して増加し、いずれの用量においても 13 週と初回投与時の AUC 比は 1.0～1.6 であり、顕著な増減は見られなかった。初回投与後の C_{max} の場合も AUC の場合と同様に用量依存的に増加し、13 週においても同様の傾向を示した。

代謝物 BCP の初回投与後の $AUC_{0-\infty}$は、雌雄ともにほぼルパタジンフマル酸塩の用量依存的に増加し、13 週においてもほぼ同様の傾向を示した。また、雌雄ともに初回及び 13 週における BCP の $AUC_{0-\infty}$は、いずれの用量においてもルパタジンフマル酸塩の $AUC_{0-\infty}$に比べて高値を示した。BCP の分子量比（ルパタジンフマル酸塩/BCP = 1.7）を考慮すると更に差異は大きく、曝露は主に BCP によることが明らかとなった。この結果は単回投与（5 mg/kg）時の曝露量比の結果とも一致した。また、この傾向はラットの場合（2.6.4.3.2.3）に比べより顕著であった。

また、別試験としてルパタジンフマル酸塩を 1.0 mg/kg の用量で 1 日 1 回、13 週及び 26 週間反復経口投与したときの血漿中ルパタジン、代謝物 BCP 及び UR-12605 濃度を測定した。得られた C_{max} 及び $AUC_{0-24\,h}$ を表 2.6.4.3-9 に示す。

定常状態である 13 週及び 26 週におけるルパタジンの $AUC_{0-24\,h}$ はそれぞれ雄で 294 及び 286 ng·h/mL、雌でそれぞれ 215 及び 195 ng·h/mL であった。同様にして求めた BCP の $AUC_{0-24\,h}$ は雄でそれぞれ 794 及び 735 ng·h/mL、雌でそれぞれ 851 及び 774 ng·h/mL であった。UR-12605 の $AUC_{0-24\,h}$ は 13 週及び 26 週で雄がそれぞれ 1321 及び 3024 ng·h/mL、雌がそれぞれ 4585 及び 3395 ng·h/mL であった。これらの結果から、ルパタジン及び 2 種の代謝物の $AUC_{0-24\,h}$ に顕著な雌雄差は見られず、曝露量は UR-12605、BCP 及びルパタジンの順に高かった。これらの結果は、上述の単回投与（5 mg/kg）の結果とほぼ同様の傾向を示した。

表 2.6.4.3-9　雌雄イヌにルパタジンフマル酸塩を 1.0 mg/kg/day の用量で 13 週及び 26 週間反復経口投与したときのルパタジン、BCP 及び UR-12605 の薬物動態パラメーター

化合物	投与回	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0-24\,h}$（ng·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
ルパタジン [a]	1 日	98 ± 35.7	87 ± 26.5	175 ± 39.8	177 ± 30.6
	13 週	175 ± 114.8	87 ± 54.0	294 ± 92.0	215 ± 75.3
	26 週	161 ± 51.5	90 ± 54.5	286 ± 69.2	195 ± 71.8
BCP	1 日	65 ± 13.8	91 ± 28.7	515 ± 176.0	705 ± 206.1
	13 週	82 ± 30.0	88 ± 25.7	794 ± 362.1	851 ± 186.8
	26 週	81 ± 39.9	85 ± 24.9	735 ± 347.3	774 ± 264.5
UR-12605	1 日	520 ± 95.5	497 ± 191.3	2667 ± 403.1	2737 ± 1298.9
	13 週	271 ± 97.2	702 ± 346.4	1321 ± 442.5	4585 ± 2440.8
	26 週	505 ± 222.6	627 ± 234.2	3024 ± 768.1	3395 ± 1229.7

値は雌雄各 n = 4 の平均 ± 標準偏差を示す。

a：ルパタジンフマル酸塩として表示

[4.2.3.2.10 Table 11 及び 12 を改変]

2.6.4.4　分布

ラットを用いた 2 試験で組織分布を評価し、ラット、イヌ及びヒト血漿を用いた *in vitro* 試験で血漿タンパク結合率を測定した。

2.6.4.4.1　白色ラットにおける組織分布（試験番号 UHS/10b/E、資料番号 4.2.2.3.1、評価資料）

雌雄白色ラット（Sprague-Dawley）に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 0.5、6 及び 24 時間における放射能の臓器・組織分布を検討した。その結果を表 2.6.4.4-1 に示す。

表 2.6.4.4-1　雌雄白色ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与したときの放射能の体内分布（1/2）

組織／臓器	放射能濃度（ng-eq./g）[a]					
	雄			雌		
	0.5 時間	6 時間	24 時間	0.5 時間	6 時間	24 時間
副腎	266.5 ± 101.2	558.3 ± 76.6	40.5 ± 55.6	755.8 ± 391.4	1102.2 ± 231.1	69.9 ± 26.4
脳	20.3 ± 5.1	69.5 ± 8.0	14.5 ± 0.9	50.9 ± 29.0	114.6 ± 15.3	23.3 ± 8.5
脂肪（腹部）	32.1 ± 18.9	106.8 ± 19.4	15.8 ± 6.4	108.8 ± 62.4	125.7 ± 7.6	13.1 ± 5.0
大腸[b]	52.6 ± 28.7	12275.1 ± 5992.8	2053.3 ± 1121.8	74.0 ± 52.3	9448.8 ± 7880.3	2542.1 ± 639.4
肝臓	2856.3 ± 811.1	2889.8 ± 126.7	388.0 ± 39.5	3996.3 ± 2006.4	2526.4 ± 386.5	194.7 ± 53.4
筋肉（骨格筋、大腿四頭筋）	36.2 ± 9.2	151.0 ± 9.5	20.9 ± 4.7	80.1 ± 45.7	201.9 ± 26.3	15.9 ± 3.4
唾液腺	86.2 ± 21.8	354.6 ± 14.6	34.3 ± 2.6	215.6 ± 112.5	600.9 ± 148.9	35.1 ± 7.0
精巣＋副睾丸	11.0 ± 3.0	107.2 ± 28.1	39.1 ± 7.4	NA	NA	NA
子宮	NA	NA	NA	119.4 ± 58.8	275.9 ± 87.1	25.3 ± 10.5
血液	34.7 ± 9.8	113.0 ± 8.0	24.0 ± 3.3	91.7 ± 52.4	100.6 ± 28.1	13.6 ± 5.2
盲腸[b]	42.2 ± 29.4	35319.8 ± 6052.2	1810.7 ± 1112.7	53.5 ± 34.0	40616.2 ± 12656.6	1106.4 ± 188.8
ハーダー腺	77.5 ± 28.8	964.5 ± 112.6	317.9 ± 99.1	210.0 ± 122.8	1716.2 ± 107.4	363.7 ± 84.7
小腸[b]	11210.5 ± 3282.6	14573.5 ± 1564.1	624.8 ± 253.9	15475.1 ± 6725.5	11130.5 ± 1223.6	332.1 ± 139.5

値は雌雄各 n＝5 の平均 ± 標準偏差を示す。

NA：該当なし

a：ルパタジンフマル酸塩当量として表示

b：内容物を含む。

表 2.6.4.4-1　雌雄白色ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与したときの放射能の体内分布（2/2）

組織／臓器	放射能濃度（ng-eq./g）[a]					
	雄			雌		
	0.5 時間	6 時間	24 時間	0.5 時間	6 時間	24 時間
肺[c]	179.3 ± 52.8	701.4 ± 62.8	80.4 ± 22.4	532.0 ± 145.5	1425.7 ± 497.5	69.3 ± 12.1
卵巣	NA	NA	NA	384.3 ± 250.7	530.0 ± 109.0	40.7 ± 5.0
脾臓	171.0 ± 50.8	437.8 ± 51.3	123.4 ± 185.0	498.2 ± 288.0	1040.3 ± 269.6	52.0 ± 6.8
胸腺	41.1 ± 9.6	217.8 ± 16.4	21.0 ± 2.4	107.6 ± 57.3	402.6 ± 54.5	27.5 ± 6.9
骨（両大腿骨）	30.6 ± 10.2[e]	114.1 ± 10.8	11.1 ± 4.5	62.8 ± 34.6	176.0 ± 27.0	2.1 ± 2.3
眼	18.0 ± 10.1	67.5 ± 4.3	4.4 ± 9.7	32.3 ± 22.7	86.8 ± 12.6	11.3 ± 10.3
心臓	85.4 ± 22.7	238.8 ± 11.8	41.9 ± 4.5	224.6 ± 125.0	301.7 ± 56.2	35.6 ± 9.1
腎臓	270.9 ± 78.8	663.6 ± 43.6	110.8 ± 9.6	523.7 ± 273.6	987.2 ± 195.9	77.3 ± 20.5
リンパ節（腸間膜）	182.2 ± 4.8[f]	254.8 ± 46.0	28.2 ± 6.5	354.2 ± 192.1	316.9 ± 115.6	32.6 ± 4.4[e]
膵臓	197.7 ± 52.6	504.1 ± 72.6	40.1 ± 3.3[e]	490.1 ± 234.4	763.8 ± 238.9	34.4 ± 12.2
胃[b]	71658.5 ± 11308.0	7645.6 ± 4896.3	822.5 ± 955.6	80856.5 ± 20977.7	2272.5 ± 725.1	149.2 ± 185.8
甲状腺＋副甲状腺	205.7 ± 123.1	357.7 ± 94.9	52.4 ± 117.2	311.1 ± 218.9[e]	455.3 ± 32.9	BLQ[d]
皮膚＋屍体	44.9 ± 15.6	129.2 ± 7.9	18.6 ± 2.3	97.0 ± 33.2	190.2 ± 29.9	15.0 ± 3.2

値は雌雄各 n = 5 の平均 ± 標準偏差を示す。

NA：該当なし

a：ルパタジンフマル酸塩当量として表示

b：内容物を含む。

c：気管及び気管支を除く。

d：5 例全て定量下限未満であった。

e：n = 4

f：n = 3

［4.2.2.3.1 Table 19、20、23、24、27 及び 28 を改変］

経口投与後の放射能は雌雄ともに速やかに吸収され、全身に広く分布した。放射能分布に顕著な性差は見られなかった。投与後 0.5 時間では、放射能は投与部位である胃（内容物を含む）、小腸（内容物を含む）、次いで肝臓の順に高濃度に分布した。投与後 6 時間では、胃（内容物を含む）の濃度は減少したが、その他の臓器・組織中濃度は最高値を示した。放射能は消化管（小腸、盲腸、大腸、胃）で高く、次いで排泄臓器である肝臓及び腎臓に高く分布した。投与後 24 時間では、検討した全ての臓器・組織中濃度は減少した。放射能濃度は、消化管（小腸、盲腸、大腸、胃）で最も高く、次いで肝臓及び腎臓で高かった。その他の臓器・組織中濃度は、血液中濃度の 0.2

～2.6 倍であった。また、投与後 6 時間と 24 時間における放射能濃度から求めた消失半減期は、血液（雄で 8.0 時間、雌が 6.2 時間）に対し、雄では精巣（12.4 時間）のみが、雌では大腸（9.5 時間）及び脳（8.7 時間）のみが長い傾向を示したが、その他の臓器・組織では血漿中からの消失とほぼ同程度又はそれ以下であったことから、特に蓄積する臓器・組織は見られなかった。

白色ラットにおける分布試験実施に当たり、予試験的に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を経口投与後の呼気排泄を検討したが、呼気中への放射能排泄は投与量の 1%未満であったことから、呼気排泄試験は実施しなかった。

2.6.4.4.2　有色ラットにおける組織分布（試験番号 URC21[redacted]3428、資料番号 4.2.2.3.2、評価資料）

ルパタジンのメラニンとの結合性を評価する目的で、雄有色ラット（Lister Hooded）に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 126 日までの放射能の体内分布を検討した。その結果を表 2.6.4.4-2 に示す。

経口投与後の臓器・組織への放射能分布は、眼を除き白色ラットに投与した場合と同様の傾向を示した。メラニン色素を含有する眼では、投与後 6 時間に最高値（972 ng-eq./g）を示した。その後の放射能の消失は極めて緩徐であり、投与後 126 日においても放射能は検出（185 ng-eq./g）された。このことから、有色ラットでは[^{14}C]-ルパタジン又はその代謝物がメラニン色素と結合し、長期にわたり保持される可能性が示唆された。

表 2.6.4.4-2　雄有色ラット（Lister Hooded）に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与したときの放射能の体内分布（1/2）

組織／臓器	放射能濃度（ng-eq./g）					
	0.5 時間	6 時間	24 時間	168 時間	336 時間	504 時間
脳	40	58	15	ND	ND	ND
脂肪	109	158	14	7	4	ND
大腸 [a]	114	27300	3510	14	7	ND
肝臓	4330	2210	389	33	10	4
筋肉（骨）	111	131	18	6	ND	ND
唾液腺	276	398	39	6	3	3
精巣	312	153	69	16	5	ND
血液	88	65	18	ND	ND	ND
血漿	105	63	16	ND	ND	ND

値は n = 1 の個別値を示す。

ND：放射能が検出せず（バックグラウンドの 2 倍未満の dpm）

a：内容物を含む。

表 2.6.4.4-2　雄有色ラット（Lister Hooded）に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口投与したときの放射能の体内分布（2/2）

組織／臓器	放射能濃度（ng-eq./g）					
	0.5 時間	6 時間	24 時間	168 時間	336 時間	504 時間
盲腸 [a]	116	36300	3430	13	6	ND
小腸 [a]	11700	8270	534	6	ND	6
肺	450	1120	74	10	5	ND
脾臓	452	508	47	8	ND	ND
眼	132	972	936	646	446	480
心臓	223	472	83	22	8	ND
腎臓	631	600	114	23	11	5
リンパ節（腸間膜）	305	417	31	ND	ND	ND
膵臓	496	366	39	ND	ND	ND
胃 [a]	22900	2800	1970	ND	ND	ND
皮膚（非有色）	84	161	26	ND	ND	ND
皮膚（有色）	110	175	40	7	ND	ND
	504 時間	42 日	63 日	84 日	105 日	126 日
肝臓	6	ND	ND	ND	ND	ND
唾液腺	4	ND	ND	ND	ND	2
血漿	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小腸 [a]	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼	549	419	368	357	237	185
腎臓	14	6	ND	ND	ND	ND

値は n = 1 の個別値を示す。

ND：放射能が検出せず（バックグラウンドの 2 倍未満の dpm）

a：内容物を含む。

［4.2.2.3.2 Table 1 を引用］

2.6.4.4.3　血漿タンパク結合（試験番号 CIN/185[redacted]、資料番号 5.3.2.1.1、参考資料）

ルパタジンのラット、イヌ及びヒト血漿へのタンパク結合率を *in vitro* で測定した。タンパク結合率は平衡透析法により測定し、得られた結果を表 2.6.4.4-3 に示す。

ラット血漿におけるタンパク結合率は、97.8%（ルパタジンフマル酸塩濃度 2500 ng/mL）～98.5%（100 ng/mL）であり、これと同一濃度におけるイヌ血漿中でのタンパク結合率は 97.9%（2500 ng/mL）～98.1%（100 ng/mL）であった。また、ヒト血漿中でのタンパク結合率は 98.3%（1 ng/mL）～99.1%（25 ng/mL）の範囲であった。これらの結果から、ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいてもルパタジンのタンパク結合率は高く、種差は見られなかった。また、タンパク

結合率に濃度依存性は見られなかったことから、検討した濃度では結合の飽和に必要な濃度に達していないことが示唆された。

表 2.6.4.4-3　ルパタジンのラット、イヌ及びヒト血漿におけるタンパク結合率

血漿	濃度（ng/mL）[a]	タンパク結合率（%）
ラット血漿	100	98.5 ± 0.25
	500	98.6 ± 0.24
	2500	97.8 ± 0.28
イヌ血漿	100	98.1 ± 0.27
	500	98.1 ± 0.06
	2500	97.9 ± 0.32
ヒト血漿	1	98.3 ± 0.22
	5	98.9 ± 0.08
	25	99.1 ± 0.11

値は n = 5 の平均 ± 標準偏差を示す。

a：ルパタジンフマル酸塩の濃度を表示

［5.3.2.1.1 Table 1、2 及び 3 を引用］

2.6.4.4.4　血球移行性

非臨床における血球移行性は検討していない。ヒトにおける血球移行性は 2.7.2.3.2 に記載した。

2.6.4.4.5　胎盤通過試験

ルパタジンについて、胎盤通過性を直接評価する試験は実施していない。しかし、ラットの胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.3.1）において、ルパタジンの 25 mg/kg 投与で軽度の胎児毒性が見られ、120 mg/kg 投与では胎児発育遅延、骨化遅延及び胚・胎児死亡数の増加が観察された。このことから、胚・胎児発生及び胚毒性に関する NOAEL は 5 mg/kg/day とされていること、また妊娠ラットにおける TK 試験において、母体におけるルパタジン及び BCP による曝露量は、13 週反復投与毒性試験時の曝露量（2.6.4.3.2.3）と同程度であることが報告されている（2.6.6.6.2 参照）ことから、母動物の血漿中ルパタジンやその代謝物の一部が胎盤を通過する可能性は否定できないと考えられた。

2.6.4.5　代謝

In vitro 試験並びにラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験を実施し、ルパタジンの代謝を評価した。また、ヒト肝ミクロソーム並びにラット及びイヌの肝細胞における代謝について *in vitro* で検討した。

2.6.4.5.1　推定代謝経路（試験番号 CIN/209/[redacted]、CIN/294/[redacted]、CIN/197/[redacted]、CIN/195/[redacted]、URI/12592/[redacted]002、URI/UR-12592/[redacted]001、URI/RUP/[redacted]001、CIN/207/[redacted]、資料番号 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7、4.2.2.4.8、評価資料）

In vitro 試験並びにラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験を実施し、ルパタジンの代謝を評価した。これらの試験から推定されたルパタジンの代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す。

ルパタジンは数段階の酸化的代謝過程を経て代謝される。主要代謝経路は、ピリジン環のメチル基の水酸化（UR-12338）から始まり、カルボン酸へと酸化（UR-12605）された後、三環構造の様々な位置での水酸化及び三級アミンの脱アルキル化（同時又は順次）により、代謝物 UR-12783、UR-12333、BCP（UR-12790）、UR-12766 及び UR-12767 が生成する。ヒトでは三級アミンの脱アルキル化により生じた BCP の 3-OH 体（UR-12788）及びそのグルクロン酸抱合体（UR-12335）の生成が見られたが、イヌでは検出されず、ラット尿中に微量代謝物として検出された。

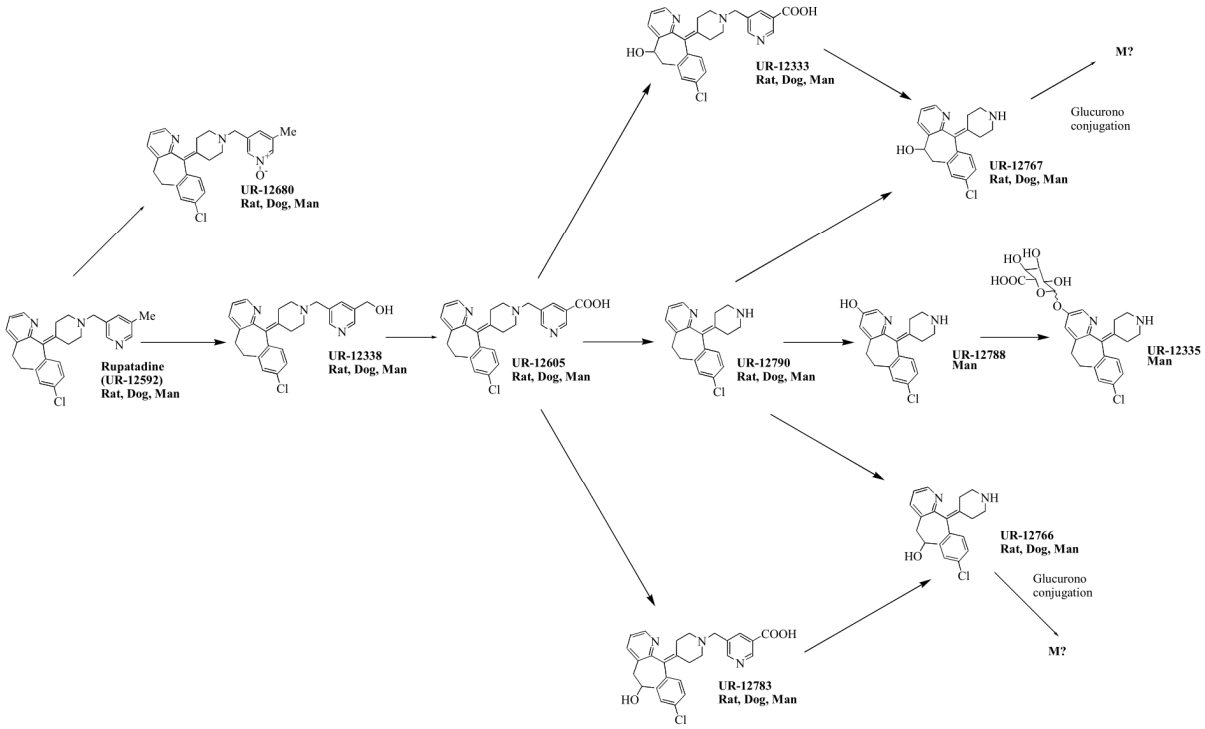


図 2.6.4.5-1　ルパタジンのラット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路

Rupatadine：ルパタジン、UR-12790：BCP（デスロラタジン）

［4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7 及び 4.2.2.4.8 より作成］

ヒトにおける主代謝物は、全身曝露量（AUC）の観点からグルクロン酸抱合体（UR-12335）であり、その存在量は未変化体の約 15 倍であった（5.3.3.1.4 参照）。その他の代謝物として BCP 及び UR-12788 が認められており、それぞれの全身曝露量は未変化体の 0.8～3.4 倍及び 0.6～2.3 倍であった（5.3.3.1.4 及び 5.3.3.4.7 参照）。ヒト代謝物については毒性試験を実施しており、安全性に懸念はないことが確認されている（2.6.6.8.5 参照）。

2.6.4.5.2　*In vivo* 代謝

2.6.4.5.2.1　ラット代謝物（試験番号 CIN/209/[redacted]、UHS/32/E、資料番号 4.2.2.4.1、4.2.2.5.1、評価資料）

雌雄ラット（Sprague-Dawley）に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩（ルパタジンとして 2 mg/kg）を経口投与し、血漿、尿及び糞中未変化体及び代謝物について半定量的に検討した。経口投与されたルパタジンは体内で広範に代謝され、血漿、尿及び糞中では多くとも 21 種の代謝物が検出された。

投与後 24 時間までの血漿中総放射能、ルパタジン及び代謝物の $AUC_{0\text{-}24\ h}$ 並びに総放射能に占めるルパタジン及び既知の代謝物の割合を表 2.6.4.5-1 に示す。$AUC_{0\text{-}24\ h}$ の約 71%（雄）～72%（雌）はルパタジン及び既知代謝物が占め、代謝物は UR-12338、BCP、UR-12783、UR-12766 及び UR-12767 の順に多く、雌雄で顕著な差異は見られなかった。

表 2.6.4.5-1　ラット血漿中ルパタジン及び代謝物

総放射能、ルパタジン及び代謝物	雄		雌	
	$AUC_{0\text{-}24\ h}$[a]（ng-eq.·h/mL）	曝露量（%）	$AUC_{0\text{-}24\ h}$[a]（ng-eq.·h/mL）	曝露量（%）
総放射能	833.8	100	963.7	100
ルパタジン	30.23	4	31.1	3
UR-12338	159.75	19	178.5	19
UR-12605	43.0	5	32.2	3
UR-12783	98.1	12	108.1	11
UR-12333	17.4	2	12.6	1
BCP	100.1	12	144.0	15
UR-12766	80.4	10	112.2	12
UR-12767	61.3	7	75.9	8

血漿は各時点において雌雄各 n = 3 をそれぞれプールし、分析した。

a：ルパタジン当量として表示

［4.2.2.4.1 Table 6A 及び 6B を引用］

投与後 48 時間までの尿及び糞中への放射能、ルパタジン及び既知代謝物の累積排泄率を表 2.6.4.5-2 に示す。

尿中では未変化体ルパタジンの排泄は見られず、排泄された総放射能の 37～52%は既知代謝物が占め、主代謝物は UR-12766 及び UR-12767 であった。糞中ではルパタジンの排泄率は総放射能の 2%未満であり、71～73%は既知代謝物であった。尿糞合わせた排泄率は UR-12605、UR-12333、UR-12766 及び UR-12767 の順に多かった。雌雄間で主な代謝物及び排泄率は近似し、顕著な差異は見られなかった。また、尿及び糞を β-グルクロニダーゼで処理した場合と非処理の場合とで放射能の HPLC クロマトグラムに顕著な差異は見られなかったことから、尿及び糞中に存在するグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体は非常にわずかであることが示唆された。

表 2.6.4.5-2　ラット尿及び糞中ルパタジン及び代謝物

総放射能、ルパタジン及び代謝物	投与 48 時間までの放射能の累積排泄率（%）					
	雄			雌		
	尿	糞	尿＋糞	尿	糞	尿＋糞
総放射能	10.65	88.24	98.89	9.50	83.54	93.04
ルパタジン	ND	1.00	1.00	ND	1.60	1.60
UR-12338	ND	1.53	1.53	ND	2.71	2.71
UR-12605	ND	23.58	23.58	0.18	28.47	28.65
UR-12783	ND	7.96	7.96	ND	4.88	4.88
UR-12333	ND	14.47	14.47	ND	10.72	10.72
BCP	0.24	5.38	5.62	0.30	3.77	4.07
UR-12766	2.10	3.52	5.62	2.76	5.34	8.10
UR-12767	1.57	6.03	7.60	1.71	4.71	6.42

尿糞は各採集期間において雌雄各 n = 3 をそれぞれプールし、分析した。

［4.2.2.4.1 Table 5A、5B、4.2.2.5.1 Appendix C Table 18 及び 19 を改変］

2.6.4.5.2.2　イヌ代謝物（試験番号 CIN/197/[redacted]、CD-[redacted]/6504FC、資料番号 4.2.2.4.3、4.2.2.2.8、評価資料）

雄ビーグル犬に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩（ルパタジンとして 1 mg/kg）を経口投与した薬物動態試験で得た血漿、尿及び糞を用いてルパタジン及び代謝物について半定量的に検討した。経口投与されたルパタジンは体内で広範に代謝され、血漿、尿及び糞中では 17 種の代謝物が検出された。

投与後 24 時間までの雄イヌの血漿中における総放射能、ルパタジン及び代謝物の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ 並びに総放射能に占めるルパタジン及び既知の代謝物の割合を表 2.6.4.5-3 に示す。放射能の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の約 90%はルパタジン及び既知代謝物が占めた。主代謝物は UR-12605 であり、放射能の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の 44.1%を占めた。

表 2.6.4.5-3　雄イヌ血漿中ルパタジン及び代謝物

総放射能、ルパタジン及び代謝物	$AUC_{0\text{-}24\ h}$[a] (ng-eq.·h/mL)	曝露量 (%)
総放射能	6530.0	100
ルパタジン	222.1	4.5
UR-12338	309.4	4.7
UR-12605	2878.5	44.1
UR-12783	385.8	5.9
UR-12333	585.4	9.0
BCP	374.5	5.7
UR-12766	475.2	7.3
UR-12767	584.3	8.9

血漿は各時点において雄の各 n = 3 をプールし、分析した。

a：ルパタジン当量として算出した。

［4.2.2.4.3 Table 6 を引用］

投与後 72 時間までの尿及び糞中への放射能、ルパタジン及び既知代謝物の累積排泄率を表 2.6.4.5-4 に示す。

表 2.6.4.5-4　イヌ尿及び糞中ルパタジン及び代謝物

総放射能、ルパタジン及び代謝物	投与 72 時間までの放射能の累積排泄率（%）					
	雄			雌		
	尿	糞	尿 + 糞	尿	糞	尿 + 糞
総放射能	15.7	69.6	85.3	20.3	62.7	83.0
ルパタジン	ND	ND	ND	ND	0.61	0.61
UR-12338	ND	ND	ND	ND	0.58	0.58
UR-12605	0.68	13.18	13.86	0.81	10.88	11.69
UR-12783	0.90	11.64	12.54	1.63	9.51	11.14
UR-12333	1.87	30.59	32.46	2.42	25.27	27.69
BCP	0.33	ND	0.33	0.43	ND	0.43
UR-12766	4.68	3.36	8.04	5.98	2.90	8.88
UR-12767	5.39	5.18	10.57	7.18	5.70	12.88

尿糞は各採集期間において雌雄各 n = 3 をそれぞれプールし、分析した。

ND：検出せず

［4.2.2.4.3 Table 5A、5B 及び 4.2.2.2.8 Table 6 を改変］

尿中では未変化体ルパタジンの排泄は見られず、排泄された総放射能の 88～91%は既知代謝物が占め、主代謝物は UR-12766 及び UR-12767 であった。ルパタジンの糞中への排泄率は総放射能の 0.61%以下であり、放射能の 87～92%は既知代謝物であった。尿糞中主代謝物は UR-12333 であり最も多く（総放射能の約 30%）、次いで UR-12605、UR-12783 及び UR-12767 が多かった。ラットの場合と同様に雌雄間で主な代謝及び排泄率は近似し、顕著な差異は見られなかった。また、尿及び糞を β-グルクロニダーゼで処理した場合と非処理の場合とで放射能の HPLC クロマトグラムに顕著な差異は見られなかったことから、尿及び糞中に存在するグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体は極めてわずかであることが示唆された。

2.6.4.5.3　*In vitro* 代謝

2.6.4.5.3.1　肝ミクロソームにおける代謝（試験番号 CIN/195/[redacted]、URI/12592/[redacted]002、資料番号 4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、評価資料）

[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩をラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームの存在下でインキュベートすることにより HPLC クロマトグラム上に BCP、UR-12605 並びに UR-12680/UR-12338（UR-12680 と UR-12338 の混合物）に相当する放射能のピークが見られ、これらは 4 種動物間で共通する代謝物であった。肝ミクロソームにおける代謝活性は、サル（カニクイザル）が他動物種に比べやや高く、BCP 及び UR-12680/UR-12338 の生成量が多かった。ラット及びイヌでの代謝活性及び代謝物の生成量割合はヒトの場合に近似した。しかし、用いたインキュベーション条件ではその他の極性代謝物は検出されなかったことから、肝ミクロソームによる *in vitro* での代謝は、*in vivo* における代謝に比べて緩徐であることが示唆された（2.6.4.5.2 参照）。

また、別試験で[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩をラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム並びにラット及びヒト肝細胞の存在下でインキュベートし、ルパタジンの代謝を HPLC 及び LC-MS を用いて定性的に検討した。肝ミクロソームにおける代謝は、検討した動物種のいずれにおいても低レベルであった。また、ヒト肝ミクロソームにグルクロン酸抱合に必要な補酵素 UDPGA を添加してもクロマトグラムに変化は見られなかった。ラット及びヒトの肝細胞では、肝ミクロソームの場合に比べ高い代謝活性が見られ、HPLC クロマトグラムにおける代謝物パターンはラットとヒトで近似しており、いずれの動物種においても主代謝物として UR-12605 が同定された。この代謝物は、*in vivo* におけるラット及びイヌの糞中主代謝物であった（2.6.4.5.2 参照）。

2.6.4.5.3.2　肝細胞における代謝（試験番号 CIN/207/[redacted]、資料番号 4.2.2.4.8、評価資料）

ルパタジンフマル酸塩を 3 濃度（4、12、36 μmol/L）でラット及びイヌ肝細胞並びに HepG2 細胞とともにインキュベートしたときの残存した基質（ルパタジン）及び生成した代謝物を HPLC クロマトグラムの全ピークに占めるそれぞれの割合（%）を検討した。12 及び 24 時間（ラット、HepG2 細胞）又は 24 及び 48 時間（イヌ）インキュベートしたときの結果を表 2.6.4.5-5 に示す。また、本試験では、陽性対照としてテストステロンを、陰性対照としてフルコナゾールを用いた。

ラット肝細胞ではルパタジンの代謝物として、UR-12680/UR-12338、UR-12605、BCP、UR-12333、UR-12783 及び UR-12767 が認められ、基質濃度が 12 μmol/L のインキュベーション 24 時間では UR-12680/UR-12338 及び UR-12605 が主代謝物であった。これらの代謝物は図 2.6.4.5-1 に示すようにルパタジン代謝の初期段階で生成する代謝物であり、UR-12680 を除いて全て *in vivo* でラッ

トの糞又は尿のいずれかに見られた。イヌ肝細胞での代謝物として、UR-12680/UR-12338、UR-12605、BCP、UR-12333、UR-12783、UR-12767 及び UR-12766 が認められ、基質濃度が 12 μmol/L のインキュベーション 24 時間では、BCP、UR-12333、UR-12783、UR-12767 及び UR-12766 が認められ、図 2.6.4.5-1 に示すルパタジン代謝の後期段階で生成する代謝物であった。主代謝物の 1 つである UR-12333 は、*in vivo* におけるイヌの糞中に主代謝物として認められた（2.6.4.5.2.2 参照）。HepG2 細胞における代謝活性は非常に低かった。陽性対照であるテストステロンの代謝活性は、ラット及びイヌの肝細胞では高かったが、HepG2 細胞では極めて低かった。このことから、HepG2 細胞でルパタジンの代謝活性が低かったのは細胞の代謝能が低いことに起因するものと思われた。フルコナゾールは陰性対照として用いたが、いずれの肝細胞においても代謝されなかった。

これらの結果から、ラット及びイヌ肝細胞によるルパタジンの代謝プロファイルは、*in vivo* で確認された代謝物と定性的に近似することが明らかとなった。

2.6.4.5.3.3 ヒト生体試料を用いた肝臓代謝及び薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた肝臓代謝及び薬物相互作用は臨床の項（2.7.2.2.1.2）にまとめて記載した。

表 2.6.4.5-5　ラット、イヌの肝細胞及び HepG2 細胞におけるルパタジンの残存率と既知代謝物の生成（1/2）

動物種	基質濃度（μmol/L）	インキュベーション時間（h）	未変化体及び代謝物の存在割合（%）[a]							
			ルパタジン	UR-12338/ UR-12680	UR-12605	BCP	UR-12333	UR-12783	UR-12767	UR-12766
ラット	4	12	ND	10.95	49.28	ND	20.92	18.84	ND	ND
		24	ND	16.21	32.82	ND	25.28	25.68	ND	ND
	12	12	14.79	46.22	26.66	4.69	2.65	2.60	2.39	ND
		24	5.27	26.05	47.68	4.94	7.06	6.76	2.24	ND
	36	12	78.35	16.54	3.85	0.89	ND	ND	0.37	ND
		24	60.88	23.24	12.16	3.27	ND	ND	0.45	ND
イヌ	4	24	ND	ND	ND	51.54	55.03	5.01	ND	12.30
		48	ND	ND	ND	ND	66.51	10.27	13.56	9.66
	12	24	ND	ND	ND	30.97	41.49	3.96	16.45	10.30
		48	ND	ND	ND	ND	63.49	7.31	15.43	13.77
	36	24	30.22	7.10	3.75	26.19	14.96	1.64	ND	ND
		48	12.20	11.50	11.00	ND	56.50	8.81	ND	ND

値は n = 6（インキュベーション 24 時間）又は n = 3（インキュベーション 12 時間及び 48 時間）の平均を示す。

a：クロマトグラムの全ピーク面積に占める未変化体及び既知代謝物ピーク面積の占める割合を表示

ND：該当するピークを認めず。

表 2.6.4.5-5　ラット、イヌの肝細胞及び HepG2 細胞におけるルパタジンの残存率と既知代謝物の生成（2/2）

動物種	基質濃度（μmol/L）	インキュベーション時間（h）	未変化体及び代謝物の存在割合（%）[a]							
			ルパタジン	UR-12338/ UR-12680	UR-12605	BCP	UR-12333	UR-12783	UR-12767	UR-12766
HepG2	4	12	95.97	ND	ND	1.18	ND	ND	2.85	ND
		24	92.69	ND	ND	2.15	ND	ND	5.16	ND
	12	12	98.66	ND	ND	ND	ND	ND	1.34	ND
		24	97.11	ND	ND	0.86	ND	ND	2.03	ND
	36	12	98.85	ND	ND	0.67	ND	ND	0.48	ND
		24	99.11	ND	ND	0.43	ND	ND	0.45	ND

値は n = 6（インキュベーション 24 時間）又は n = 3（インキュベーション 12 時間及び 48 時間）の平均を示す。

a：クロマトグラムの全ピーク面積に占める未変化体及び既知代謝物ピーク面積の占める割合を表示

ND：該当するピークを認めず。

［4.2.2.4.8 Table 2、3 及び 4 を引用］

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラット（試験番号 CIN/028/[redacted]、CIN/036/[redacted]、UHS/32/E、URI/UR-12592/[redacted]001、資料番号 4.2.2.2.2、4.2.2.2.3、4.2.2.5.1、4.2.2.5.2、評価資料）

雌ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときの投与後 36 時間までの放射能の尿及び糞中排泄を検討した。その結果を表 2.6.4.6-1 に示す。

[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を投与後 36 時間までの糞中への放射能の排泄率は、経口投与で 72.9%、静脈内投与で 87.2%であった。特に静脈内投与では糞中排泄が主であることから、放射能は主に胆汁を介して排泄されることが明らかとなった。また、投与量の約 90%が投与後 24 時間以内に排泄されたことから、排泄は速やかであった。投与後 24 時間までの尿中排泄率は、経口投与（11.5%）に比べ静脈内投与（7.2%）の方がわずかに低かった。これは、経口投与時の初回通過効果により生じた極性の高い代謝物が、尿を介して排泄されたためと考えられた。

別途、雌雄ラット（各 n = 5）に[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩（ルパタジンとして 2 mg/kg）を経口投与したときの放射能排泄率を検討した試験では、投与 168 時間までの尿及び糞中排泄率（平均）は、雄でそれぞれ 11.4%及び 85.9%、雌でそれぞれ 9.85%及び 84.0%であり、雌雄間に排泄率の顕著な差異は見られなかった。

主排泄経路が胆汁を介した糞中排泄であったことから、胆管にカニュレーションを施した雄ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で静脈内及び経口投与し、放射能の胆汁排泄を検討した。その結果、投与放射能の約 74%（静脈内投与）又は約 16%（経口投与）が投与後 48 時間までに胆汁中へ排泄された。このことから、糞中への放射能排泄は胆汁を介することが確認された。腸肝循環の検討では、[^{14}C]-ルパタジンを経口投与して採取したドナーラットの胆汁をレシーバーラットの胆管を介して腸内に注入し、レシーバーラットの胆汁中への放射能排泄を検討した。その結果、レシーバーラットに投与した放射能の約 23%が胆汁に排泄された。このことから、放射能の腸肝循環が確認された。

表 2.6.4.6-1　雌ラットに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 2 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときの投与後 36 時間までの累積放射能排泄率

試料	排泄率（%）					
	経口投与			静脈内投与		
	12 時間	24 時間	36 時間	12 時間	24 時間	36 時間
尿	9.6 ± 1.2	11.5 ± 1.7	13.1 ± 0.8	6.2 ± 0.5	7.2 ± 0.7	7.4 ± 0.7
糞	37.2 ± 26.3	71.0 ± 8.9	72.9 ± 13.9	20.6 ± 31.9	84.5 ± 3.9	87.2 ± 4.8
合計	46.8 ± 25.4	82.5 ± 9.2	85.9 ± 14.5	26.8 ± 36.1	91.7 ± 3.7	94.6 ± 4.9

値は n = 3（経口投与 36 時間、静脈内投与 12、24 及び 36 時間）又は n = 6（経口投与 12 及び 24 時間）の平均 ± 標準偏差を示す。

[4.2.2.2.2 Table 4 及び 4.2.2.2.3 Table 4 を引用]

2.6.4.6.2　イヌ（試験番号 CD-[redacted]/4347F、CD-[redacted]/6504FC、資料番号 4.2.2.2.7、4.2.2.2.8、評価資料）

雌雄イヌに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 1 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときの投与後 168 時間までの放射能の尿及び糞中排泄を検討した。その結果を表 2.6.4.6-2 に示す。

[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を投与後 168 時間までの糞中への排泄率は、経口投与で 69.6%（雄）及び 68.2%（雌）、静脈内投与で 75.6%（雄）及び 73.1%（雌）であり、主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であった。また、雌雄ともに投与量の 80%以上が投与後 48 時間以内に排泄され、排泄は速やかであった。尿中排泄率は、経口投与後（雄 24.1%～雌 24.6%）と静脈内投与後（雄 24.1%～雌 24.6%）でほぼ同等であった。

別途、雌雄イヌに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 1 mg/kg の用量で経口投与した場合にも、同様の結果が得られ（168 時間までの糞中への放射能排泄率は、雄で 72.0%、雌で 64.9%）、主排泄経路は糞中であることが確認された。

表 2.6.4.6-2　イヌに[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩を 1 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときの投与後 168 時間までの累積放射能排泄率

試料	排泄率（%）			
	経口投与		静脈内投与	
	雄	雌	雄	雌
尿	24.1 ± 1.5	24.6 ± 1.7	24.1 ± 1.5	24.6 ± 0.8
糞	69.6 ± 2.0	68.2 ± 3.3	75.6 ± 1.0	73.1 ± 3.1
ケージ洗浄液	1.6 ± 0.0	2.6 ± 1.1	2.0 ± 0.7	1.3 ± 0.2
合計	95.3 ± 1.1	95.4 ± 1.1	101.7 ± 2.0	99.1 ± 2.9

値は雌雄イヌ各 n = 3 の平均 ± 標準偏差を示す。

［4.2.2.2.7 Table 6 を改変］

ヒトでは、ラット及びイヌの場合と同様に主排泄経路は糞中（61%）であり、主排泄経路は動物間で差異は見られなかった（5.3.3.1.4 参照）。

2.6.4.6.3　乳汁排泄

本剤において、乳汁排泄に係る検討は行っていない。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用の検討として、ルパタジンの UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1 及び 2B7 に対する阻害活性、ヒト肝ミクロソームにおける薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C19 に対する阻害活性、ヒト肝細胞における薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2B6CYP3A4 の誘導、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害活性並びに健常人被験者におけるルパタジンとミダゾラムの併用投与における薬物動態の検討を行った。薬物動態学的薬物相互作用は臨床の項（2.7.2.2.1.2、2.7.2.2.5）にまとめて記載した。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 分解生成物 #UR-12784 の吸収（試験番号 CIN/152/[redacted]、資料番号 4.2.2.7.1、評価資料）

ルパタジンの安定性試験において、分解生成物 #UR-12784 が生成することが確認された。本物質はルパタジン及びフマル酸の付加物から構成されている（2.3.S.3.2、2.3.P.5.5 参照）。この分解生成物では、分子中に 2 つの形式電荷が存在し、極性が高いことを考慮すると、吸収率は非常に低いと予想される。さらに、胃酸のような酸性媒体は、この付加物からルパタジンフマル酸塩が再生成するのに有利な環境であると考えられる。#UR-12784 の曝露量を評価する試験を実施し、雄ビーグル犬（4 例）に#UR-12784カプセルとして用量 3 mg/kg（使用した #UR-12784の純度は 85.5%、有機物純度 98%、残りは無機不純物であったことから、#UR-12784 2.6 mg/kg に相当）を投与し血漿中#UR-12784 、ルパタジン、BCP 及び UR-12605 濃度（それぞれの LLOQ は 50、3、5 及び 50 ng/mL）を測定した。

血漿中に定量可能な濃度の#UR-12784及び UR-12605 は見られなかった。動物 4 例中 1 例の一部の試料のみでルパタジン濃度が定量可能であり、その C_{max}（14.9 ng/mL）は、等用量のルパタジンフマル酸塩を経口投与したときに見られた C_{max}（表 2.6.4.3-6 の雌雄イヌにおける C_{max} を用量で補正）の 43 分の 1 であった。また、BCP の C_{max}（14.2 ng/mL）は等用量のルパタジンフマル酸塩を経口投与したときに見られた C_{max}（表 2.6.4.3-7 の雌雄イヌにおける C_{max} を用量で補正）の 19 分の 1 であった。これらの結果から、経口投与後の#UR-12784の吸収は無視し得ると考えられた。

2.6.4.9　考察及び結論

薬物動態試験における血漿中ルパタジン濃度及び代謝物濃度の測定には、バリデートされた分析法を用いた（表 2.6.4.2-1）。血漿中ルパタジン濃度は [redacted] 法により測定し、BCP 濃度は HPLC-[redacted]検出法により、その他の代謝物濃度は LC-MS/MS 法により測定した。これらの方法のバリデーションを行った結果、全ての化合物で LLOQ は 1～10 ng/mL の範囲であった。ラット及びイヌにおける TK 試験においては、LC-MS 又は LC-MS/MS 法により測定した。いずれの方法においても認められた血中濃度と比較して、薬物動態パラメーターを推定するのに適したものであった。

血漿試料を-20℃で保存したときのルパタジン及び BCP は、ラット血漿で最長 51 週間、イヌ血漿で最長 42 週間安定であることが確認された。試料の分析はこの安定性期間内に実施した。

薬物動態試験では、マウス、ラット及びイヌにルパタジンフマル酸塩を単回経口及び静脈内投与し、各動物における薬物動態学的特徴を明らかにした。表 2.6.4.9-1 には、雌マウス、雌ラット及び雌雄イヌではそれぞれ 5 mg/kg の用量で、ヒトではルパタジン 10 mg の錠剤をそれぞれ経口投与したときの曝露量と消失半減期を示す。

表 2.6.4.9-1　動物及びヒトにおけるルパタジン[a]単回経口投与時の平均曝露量及び消失半減期

パラメーター	マウス	ラット	イヌ	ヒト（10 mg[a]錠剤）
性別	雌	雌	雌雄	健常人（男女）
用量（mg/kg）[a]	5	5	5	0.16[b]
C_{max}（ng/mL）[a]	109	264	1219	4.62
t_{max}（h）	0.08	0.5	1.0（0.5～2.0）[c]	0.67（0.67～2.00）[c]
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）[a]	40.2	369	2594	15.39
$t_{1/2}$（h）	0.8	1.46	2.5	4.76
F（%）	NA	14.6	52	NA

値は平均（マウス：n＝4 又は 8、ラット：n＝6、イヌ：n＝6、ヒト：n＝7）を示す。
NA：該当なし
a：動物はルパタジンフマル酸塩、ヒトはルパタジンとして表示、塩／遊離塩基比は 1.28
b：ヒトの平均体重 62.8 kg で換算した用量（mg/kg）、ルパタジンとして表示
c：中央値（範囲）を表示

［表 2.6.4.3-1、表 2.6.4.3-3、表 2.6.4.3-6 及び 5.3.3.1.1 Table 5 を改変］

動物間におけるルパタジンの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）はイヌで最も大きく、次いでラット、マウスの順であり、消失半減期もこれに準じイヌ、ラット及びマウスの順に長かった。バイオアベイラビリティはイヌで最も高く、ラットの約 3.6 倍であった。マウスではバイオアベイラビリティの検討は実施していないが、それぞれの動物における曝露量の比較から、最もバイオアベイラビリティが低いことが示唆された。ヒトでは動物と投与量が異なるため直接比較することはできないが、ヒトの平均体重を用いて投与量をルパタジンフマル酸塩 5 mg/kg に換算すると、C_{max}

は 144.4 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 480.9 ng·h/mL（ルパタジンフマル酸塩として表示）と計算される（5.3.3.1.1 参照）。このことから、投与量を正規化した場合のヒトにおける曝露量は、ほぼラットと同程度であることが推察された。また、いずれの動物においても血漿中ルパタジンの消失半減期は約 6 時間以内と算出され、反復投与による蓄積性は少ないことが示唆された。

13 週間反復投与毒性試験の TK 試験において、ラットでは最終投与時の高用量（120 mg/kg/day）を除き、曝露量はほぼ用量に依存して増加した。雌雄間で顕著な差異及び反復投与による蓄積性（13 週/1 日の $AUC_{0-24\,h}$比は 0.9～1.7 の範囲）は見られなかった。最終投与時の高用量では投与量公比以下の増加であり、薬物代謝酵素の誘導が示唆された。イヌにおける曝露量はほぼ投与量に依存して増加し、反復投与による影響は見られなかった。また、ラットの場合と同様に性差及び蓄積性（$AUC_{0-24\,h}$比は 1.0～1.6）は見られなかった。ヒトにおいても、C_{max}比は 1.1、$AUC_{0-24\,h}$比は 1.3 であることから蓄積性は見られていない（5.3.3.1.1 参照）。

経口投与における放射能の体内分布について白色ラットを用いて検討した。雌雄ともに吸収後放射能は全身に分布した。投与後 0.5 及び 6 時間における組織・臓器中放射能濃度は、投与部位である消化管を除くと、肝臓及び腎臓が最も高かった。放射能の臓器・組織からの消失は、血漿中からの消失と同等若しくは速く、特に放射能の残留性を示す臓器・組織は見られなかった。ルパタジンは塩基性薬物であり、メラニン色素との結合が予測された。そのため、有色ラットにおける放射能の分布と残留性について検討した。その結果、眼を除き白色ラットに投与した場合と同様の分布傾向を示した。メラニン色素を含有する眼では、高濃度の放射能が長期にわたって残留した（投与後 126 日における放射能濃度は 185 ng-eq./g）ことから、ルパタジン又はその代謝物がメラニン色素と結合し、長期にわたり保持される可能性が示唆された。メラニンとの結合は、塩基性薬物に共通する事象であり[1)]、必ずしも眼毒性を惹起するとは限らないとの報告がある[2)]。また、アルビノげっ歯類の光に対する眼の感受性は高く、有色非げっ歯類と合わせて実施する毒性試験から潜在的な眼毒性の安全性評価は可能とされている[2)]こと、ルパタジンフマル酸塩のアルビノげっ歯類における試験（2.6.6.3.1.3）及び有色非げっ歯類における試験（2.6.6.3.2.5）等において眼毒性が認められていないことから、同分布は毒性に関する問題を提起するものではないと考えられた。

ラット、イヌ及びヒトにおける血漿タンパク結合率はいずれも 97%以上であり、タンパク結合の飽和性及び種差は見られなかった。

ルパタジンの *in vivo* 及び *in vitro* 試験から、ルパタジンは数段階の酸化的代謝過程を経て代謝され、ラットで 21 種、イヌでは 17 種の代謝物が検出された。このことから、ルパタジンは体内で広範に代謝されることが明らかとなった。これらの検出された代謝物のうち、10 種の代謝物が同定又は推定された（図 2.6.4.5-1）。ラット及びイヌにおけるルパタジンの代謝経路に質的な相違は見られなかったが、血漿、尿及び糞中の各代謝物の相対的存在割合に多少の相違が見られた。ラット血漿中では UR-12338、BCP 及び UR-12766 が各々全身曝露量の 10%以上を占め、イヌ血漿中では UR-12605 が主代謝物として存在し、全身曝露量の 44%以上を占めた。いずれの動物においても、比較的極性の低い代謝物（非脱アルキル化体）は主に糞中に排泄された。ヒトでは BCP の 3-OH 体（UR-12788）及びそのグルクロン酸抱合体（UR-12335）が見られたが、これらの代謝

物はイヌでは検出されず、ラット尿中に微量代謝物として検出された程度であった。このように、動物とヒトとの間に代謝的な種差が見られたが、グルクロン酸抱合体は不活性代謝物であり、その安全性が確認されている（2.6.6.8.5 参照）。

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームにおけるルパタジンの代謝試験では、4 動物種で同一の代謝物が生成し、種差は見られなかった。代謝活性及び代謝物の生成量割合は、サルで差がやや見られ、ラット及びイヌはヒトに類似していた。また、*in vitro* 試験では、*in vivo* 試験で見られた極性代謝物の生成は見られず、肝ミクロソームによる代謝は、*in vivo* に比べて緩徐であることが示唆された。

ラット及びイヌ肝細胞におけるルパタジンの代謝は、合計 9 種の代謝物の生成が認められ、これらの代謝物のうち 8 種はラット及びイヌの *in vivo* における代謝物として確認された。残りの 1 種の代謝物（UR-12680）は *in vitro* でのみ生成が確認された。

[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩をラットに投与後 36 時間までの糞中放射能排泄率は、経口投与で 72.9%、静脈内投与で 87.2%であった。特に静脈内投与で糞中排泄が主であったことから、放射能は主に胆汁を介して排泄されることが明らかとなった。また、投与量の約 90%が投与後 24 時間以内に排泄されたことから、排泄は速やかであった。投与後 24 時間までの尿中排泄率は、静脈内投与（7.2%）に比べ経口投与後（11.5%）の方がわずかに高かった。これは、経口投与時には、初回通過効果により生じた極性の高い代謝物が尿を介して排泄されたためと考えられた。[^{14}C]-ルパタジンフマル酸塩をイヌに投与後 168 時間までの糞中放射能排泄率は、経口投与で 68.2%（雌）～69.6%（雄）、静脈内投与で 73.1%（雌）～75.6%（雄）であり、主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であった。また、雌雄ともに投与量の 80%以上が投与後 48 時間以内に排泄され、ラットの場合と同様に排泄は速やかであった。尿中排泄率は、経口投与（雄 24.1%～雌 24.6%）と静脈内投与後（雄 24.1%～雌 24.6%）でほぼ同等であった。

本項に記載した非臨床薬物動態試験成績からは、適応患者集団を対象としてルパタジンを使用する上で、特に懸念を示唆する成績は見られなかった。

2.6.4.10 参考文献

1) Ings RM. The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab Rev. 1984;15:1183-1212.

2) Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 1998;28:124-132.

目次

2.6.5 5

2.6.5.1 ج 5

2.6.5.2 8

2.6.5.3 10

2.6.5.3.1 ▶ ☻ 10

2.6.5.3.2 = ♫ Ł 11

2.6.5.3.3 = ♫ Ł 12

2.6.5.3.4 = ♫ Ł 13

2.6.5.3.5 ▬ 14

2.6.5.3.6 ▬ 15

2.6.5.3.7 ▬ 16

2.6.5.3.8 ▬ 17

2.6.5.3.9 ▬ 18

2.6.5.4 19

2.6.5.4.1 = ♫ Ł 19

2.6.5.4.2 ▬ 21

2.6.5.4.3 ▬ 23

2.6.5.5 25

2.6.5.5.1 = ♫ Ł 25

2.6.5.5.2 = ♫ Ł 27

2.6.5.5.3 = ♫ Ł 29

2.6.5.6 ♥ Ƙ 31

2.6.5.7 32

2.6.5.8 33

2.6.5.9 34

2.6.5.10 *In vivo* 35

2.6.5.10.1 = ♫ Ł 35

2.6.5.10.2 ▬ 36

2.6.5.11 *In vitro* 37

2.6.5.11.1 37

2.6.5.11.2 38

2.6.5.12 40

2.6.5.13 41

2.6.5.14 42

2.6.5.14.1 = ♫ Ł 1 42

2.6.5.14.2 = ♫ Ł 2 43

2.6.5.14.3 ▬ 1 44

2.6.5.14.4 ▬ ⁒ 2 46
2.6.5.15 47
2.6.5.15.1 = ♫ Ł 47
2.6.5.16 أ ﺗا 48
2.6.5.17 ／ ー س 49
2.6.5.17.1 #UR-12784— 49

用語及び略語一覧

AUC	Area under the concentration-time curve	﹁ ﹄ ﹃
$AUC_{0\text{-}th}$	AUC from the time of dosing up to t hours	0 ⅛ ╠ t ╕ ≠ ─ AUC
$AUC_{0\text{-}ä}$	AUC from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase	0 ⅛ ╠ ╕ ≠ ─ AUC
BCP	UR-12790, Desloratadine	ł ☻ fi = ♥ ☺ א
BLQ	Below the lower limit of quantification	﹃
C_{max}	Maximum plasma concentration	﹁
$C_{max\ ss}$	C_{max} during a dosing interval at steady state	⌐ ⅔ ↑ ╢ C_{max}
CL	Clearance	▬ ˈ ▪ = א ☻
CYP	Cytochrome P450	♩ Ł ▬ fi Ẅ ↑ P450
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	◄♩ ¸ א ☺ ▪ ˩ א
EMA	European Medicines Agency	
EMEA	European Medicines Evaluation Agency	
F	Absolute bioavailability	ķ ▬ ○ ▪ ⊦ ▬ = Ꭰ ˈ Ł ▫
FDA	Food and Drug Administration	▪ ↓ ˈ ○
[redacted]	[redacted]	[redacted]
GLP	Good laboratory practice	─ ﹃ ⌐ Δ ╢
HepG2	Human hepatoblastoma G2	ẓ Ł ⅜ ╪
HPLC	High performance liquid chromatography	ف ▬ fi ̇ Ł ◓ = W ▫ Ẅ
ISR	Incurred sample reanalysis	﹄ ─ﺵ
LC-MS	Liquid chromatography mass spectrometry	ف ▬ fi ̇ Ł ◓ = W ▫ Ẅ
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	ف ▬ fi ̇ Ł ◓ = W ▫ Ẅ ♥ א ł ↑
LLOQ	Lower limit of quantitation	﹃

LSC	Liquid scintillation counter	ف ◦ א ♩ ، ₩ ◦ ˆ א ○ ► א ♥ ₩
MRT	Mean residence time	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	UR-12784, [redacted]	' Ƶ ♥ ☺ א W ' — ƪ
TK	Toxicokinetics	Ł ◖ ◦ ◖ ◖ Ƞ Ł ▫ ◒ ☻
t_{max}	Time to reach maximum concentration	ƺ
$t_{1/2}$	Biological half-life elimination half-life	ƺ
$t_{1/2}\alpha$	Elimination half-life of α phase	α —
$t_{1/2}\beta$	Elimination half-life of β phase	β —
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoglucuronic acid	► ' ☺ א - ̊ ' א - ◓ ' ◒ fi א
UR-12788	3-Hydroxy Desloratadine	3- ƶ Ƥ fi ◖ ◦ ł ☻ fi = ♥ ☺ א
UR-12790	Desloratadine	ł ☻ fi = ♥ ☺ א BCP
V_d	Apparent volume of distribution in the terminal phase	⌐ ⅔ ↑ ╢ ⅛ ↑ —

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（1/3）

–					GLP		
	►		' Ƶ ♥ ☺ ʁ W ' ⁸ BCP	Spain		CIN/125	4.2.2.2.1
	= ♫ Ł			Spain		CIN/028	4.2.2.2.2
	= ♫ Ł			Spain		CIN/036	4.2.2.2.3
	= ♫ Ł	⁸	' Ƶ ♥ ☺ ʁ W '	Spain		CIN/008	4.2.2.2.4
	= ♫ Ł	⁸	BCP	Spain		CIN/023	4.2.2.2.5
	= ♫ Ł		UR-12338 ⁸ UR-12766/UR-12767	Spain Spain		CIN/224	4.2.2.2.6
	▬ ɣ ⁸	⁸		Spain		CD- /4347F	4.2.2.2.7
	▬ ɣ ⁸			Spain		CD- /6504FC	4.2.2.2.8
	▬ ɣ ⁸	⁸	' Ƶ ♥ ☺ ʁ W '	Spain		CIN/009	4.2.2.2.9
	▬ ɣ ⁸	⁸	BCP	Spain		CIN/022	4.2.2.2.10
	▬ ɣ		UR-12605 ⁸ UR-12766/UR-12767	Spain Spain		CIN/225	4.2.2.2.11
	= ♫ Ł ⁸		' Ƶ ♥ ☺ ʁ W ' ⁸ BCP	Spain		CIN/253	4.2.2.2.12
	▬ ɣ ⁸		' Ƶ ♥ ☺ ʁ W ' ⁸ BCP	Spain		CIN/254	4.2.2.2.13

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（2/3）

ー		۞			GLP		
	= ♫ Ł 8			[redacted] UK [redacted] UK		UHS/10b/E	4.2.2.3.1
	= ♫ Ł			[redacted] England		URC21[redacted]3428	4.2.2.3.2
♥ ᴋ Ƶ ▾	= ♫ Ł 8▬ ɣ 8 ƺ Ł	*In vitro*	[^{3}H]_ ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ W '	[redacted] Spain		CIN/185[redacted]	5.3.2.1.1
	⌂ ⇔						
／ー س ー	⌂ ⇔						
ض							
ض	= ♫ Ł 8		[^{14}C]_ ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ 8 ض	[redacted] Spain		CIN/209[redacted]	4.2.2.4.1
ض	= ♫ Ł 8		[^{14}C]_ ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ 8 ض	[redacted] UK [redacted] UK		UHS/32/E	4.2.2.5.1
ض	= ♫ Ł		UR-12788	[redacted] Spain		CIN/294[redacted]	4.2.2.4.2
ض	▬ ɣ 8		[^{14}C]_ ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ 8 ض	[redacted] Spain		CIN/197[redacted]	4.2.2.4.3
ض	▬ ɣ 8		[^{14}C]_ ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ 8 ض	[redacted] Spain		CD-[redacted]/6504FC	4.2.2.2.8
ض	= ♫ Ł 8▬ ɣ 8 ◘ ' 8 ƺ Ł ⌟ ▾ fi ♠ Ꙍ †	*In vitro*	[^{14}C]_ ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ 8 ض	[redacted] Spain		CIN/195[redacted]	4.2.2.4.4
ض	= ♫ Ł 8▬ ɣ 8 ◘ ' 8 ƺ Ł ⌟ ▾ fi ♠ Ꙍ † 8 ƺ Ł	*In vitro*	[^{14}C]_ ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ 8 ض	[redacted] France		URI/12592[redacted]002	4.2.2.4.5
ض	= ♫ Ł		[^{14}C]_ ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ 8 ض	[redacted] France		URI/UR-12592[redacted]001	4.2.2.4.6
ض	▬ ɣ 8		[^{14}C]_ ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ 8 ض	[redacted] France		URI/RUP[redacted]001	4.2.2.4.7
ض	= ♫ Ł 8▬ ɣ 8 ƺ Ł	*In vitro*	' Ƶ ♥ ☺ ᴋ 8 ض	[redacted] Spain [redacted] Spain		CIN/207[redacted]	4.2.2.4.8

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（3/3）

ー		ج			GLP		
	= ♫ Ł			[redacted] Spain		CIN/028[redacted]	4.2.2.2.2
	= ♫ Ł	تص		[redacted] Spain		CIN/036[redacted]	4.2.2.2.3
	= ♫ Ł 8			[redacted] Spain		CIN/209[redacted]	4.2.2.4.1
	= ♫ Ł 8			[redacted] UK [redacted] UK		UHS/32/E	4.2.2.5.1
	▬ ɣ 8	8 تص		[redacted] Spain		CD-[redacted]/4347F	4.2.2.2.7
	▬ ɣ 8			[redacted] Spain		CD-[redacted]/6504F	4.2.2.2.8
	= ♫ Ł	8 تص		[redacted] France		URI/UR-12592/[redacted]001	4.2.2.5.2
أ ﻳ							
⌂ ⇔							
ー س ー ／							
ج	▬ ɣ		UR-12784 [redacted] 8 ' Ƶ ♥ ☺ ϰ 8 BCP 8 UR-12605	[redacted] Spain [redacted] Spain		CIN/152[redacted]	4.2.2.7.1

2.6.5.2 分析法（1/2）

				ng/mL	LLOQ ng/mL	QC Intra Inter %	%			GLP		
				1 400	1	8.7	± 5.4		Spain		CIN/124/	4.2.2.1.1
		BCP	HPLC-	2.5 200	2.5	10.7	± 8.3					
								51 -20 4	Spain		CIN/051/	4.2.2.1.2
		BCP	HPLC-					51 -20 3				
				0 50	2	25.78	± 15.05		Spain		CIN/092/	4.2.2.1.3
				50 3000	NA	10.84	± 16.6					
		BCP	HPLC-	5 400	5	13.94	± 15.20					
		UR-12766/ UR-12767	LC-MS/MS	2 400	2	3.42	± 8.00		Spain		FC/ /009	4.2.2.1.4
		UR-12338	LC-MS/MS	1 800	1	5.71	± 4.00					
			LC-MS/MS	2 2000	2	9.68	± 12.00	29 -80 3	UK		UHS0047	4.2.2.1.13
		BCP	LC-MS/MS	2 2000	2	9.97	± 11.50					
		ISR ± 20% > 67% 90.0% BCP > 67% 95.0%							UK		UHS0048	4.2.3.5.4.2
			LC-MS/MS	1 400	1	11.01	± 13.10		Spain		FC/ /005	4.2.2.1.5
		BCP	LC-MS/MS	1 400	1	8.42	± 8.40					
				0 200	7.9	14.5	± 7.8		Spain		CIN/T/008-1	4.2.2.1.6
				100 5000	NA	7.6	± 6.9					
		BCP	HPLC-	0 200	6.4	12.7	± 10.0		Spain		CIN/T/012-1	4.2.2.1.7
				200 2000	NA	11.8	± 6.7					

NA

2.6.5.2 分析法（2/2）

				ng/mL	LLOQ ng/mL	QC Intra [8] Inter %	%			GLP		
▬ ɣ		' Z ♥ ☺ ℵ W '	[redacted]					42 -20Θ 2	[redacted]			
		BCP	HPLC-[redacted]					42 -20Θ 4	Spain		CIN/064/[redacted]	4.2.2.1.8
▬ ɣ		' Z ♥ ☺ ℵ W '	LC-MS	10 5000	10	' 6.08	± 10.96		[redacted]			
		BCP	LC-MS	10 5000	10	' 9.46	± 12.67		Spain		CIN/143/[redacted]	4.2.2.1.9
		UR-12605	LC-MS	75 5000	75	' 10.76	± 7.36					
▬ ɣ		' Z ♥ ☺ ℵ W '	LC-MS	3 3500	3	' 15.55	± 13.64					
		BCP	LC-MS	5 3500	5	' 15.70	± 13.80		[redacted]			
		UR-12605	LC-MS	50 3500	50	' 9.33	± 13.16		Spain		CIN/149/[redacted]	4.2.2.1.10
		UR-12784 [redacted]	LC-MS	50～3500	50	' 11.00	± 12.29					
▬ ɣ		UR-12766/ UR-12767	LC-MS/MS	2 400	2	' 4.70	± 11.00		[redacted] [redacted] Spain		FC/[redacted]/011	4.2.2.1.11
		UR-12605	LC-MS/MS	1 1000	1	' 12.29	± 4.46					
▬ ɣ		' Z ♥ ☺ ℵ W '	LC-MS/MS	2 2000	2	' 8.27	± 8.82	55 heparin [a] 3				
		BCP	LC-MS/MS	2 2000	2	' 10.44	± 10.40	46 日 EDTA [b] 3 -80ºC	[redacted] UK		UHS0046	4.2.2.1.12
		ISR ⇊ ⇔ √ — e ∟ [8] و ⅜± 20%ضتس≠ № ∫ √ — ' Z ♥ ☺ ℵ W ' > 67% 80.0 95.0% BCP > 67% 80.0 95.0%							[redacted] UK		UHS0045	4.2.3.2.11

NA ∑ ∏ [8] ∑ ∏

a ⊢ Z ' ℵ ' ⅃ ► [†]

b EDTA

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 マウス

	► ☻/Swiss	
	/68 4 | 8/ ↔ ≤ [a]	
☪		
☪		
☪	' Ƶ ♥ ☺ ʁ W ' 5 mg/kg	
	' Ƶ ♥ ☺ ʁ W '	BCP
	[redacted]	HPLC-[redacted]
Ƶ = ↓ ẇ ♥ ẇ		
C_{max} ng/mL	109	83
t_{max} h	0.08	0.75
$AUC_{0-ä}$ ng·h/mL	40.2	533.7
$t_{1/2}$ h	0.8	4.2
	CIN/125[redacted]	
	4.2.2.2.1	

a 4 ≠ ⇔ [8] ╠╣ √ | [8] 4 ∏ ≈ ⇔ ≤ ⇔ √ [9] ⌂ ⅔ [8] ☪ 10, 30 , 2, 6 | 8 ≤ ⇔ [8] ╠╣ √ | 4 ∏ ≈ [8] ╨ ⇔ √ [9]

2.6.5.3.2 ラット：単回投与時の血漿中放射能濃度

	= ♫ Ł /Sprague-Dawley					= ♫ Ł /Sprague-Dawley				
	/27 3/ ↔ ≤					/30 3/ ↔ ≤				
۞										
۞						تص				
۞ [8]	[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W* ' 2 mg/kg					[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W* ' 2 mg/kg				
	1.59 MBq/mg					1.59 MBq/mg				
[8]	[8] LSC					[8] LSC				
		Frac. I	Frac. II BCP	Frac. III	Frac. IV ' Ƶ ♥ ☺ ϰ [a]		Frac. I	Frac. II BCP	Frac. III	Frac. IV ' Ƶ ♥ ☺ ϰ [a]
Ƶ = ˬ ẇ ♥ ẇ										
C_{max} ng-eq/mL [a]	419	42	159 93 [b]	129	110	NA	181	96 56 [b]	138	NA
t_{max} h	0.5	3	0.5	0.5	0.5	NA	0.08	1.5	0.5	NA
$AUC_{0\text{-}12\ h}$ ng-eq.·h/mL [a]	1311.0[c]	396.8	433.2 252.7 [b]	254.2	226.8	2163.5[c]	429.1	387.0 225.8 [b]	404.2	943.2
$AUC_{0\text{-}ä}$ ng-eq.·h/mL [a]	1893.9	NC	NC	NC	NC	3624.6	NC	NC	NC	NC
MRT h	8.6	17.6	4.1	2.7	2.2	5.4	11.3	5.2	2.5	1.5
$t_{1/2}$ h	7.1	10	3.3	3.8	2.8	8.9	7.7	3.3	1.9	1.8
CL mL/h/kg	NC	NC	NC	NC	NC	552	NC	NC	NC	2085
V_d mL/kg	NC	NC	NC	NC	NC	7073	NC	NC	NC	5519
$AUC_{0\text{-}12\ h}$ / %	60.6	92.5	111.9	62.9	24.0	NA	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}ä}$ / %	52.3	NC	NC	NC	NC	NA	NA	NA	NA	NA
	CIN/028/[redacted]					CIN/036/[redacted]				
	4.2.2.2.2					4.2.2.2.3				

a ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W* ' ≤ ⇔ ≡

b تص | BCP ─ ≤ ⇔ ≡

c Frac. I ⅛ ╠ Frac. IV ─ $AUC_{0\text{-}12\ h}$ ─ ير

NA ∑ ∏ [8] NC ∑ ∏

2.6.5.3.3 ラット：単回投与時の血漿中ルパタジン濃度

	= ♫ Ł /Sprague-Dawley	= ♫ Ł /Sprague-Dawley
	/60 6/ ↔ ≤	/66 6/ ↔ ≤
۞		DMSO/Physiological serum 50/50
۞		نص
۞	' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ ' 5 mg/kg	' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ ' 5 mg/kg
	' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ '	' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ '
	[redacted]	[redacted]
Ƶ = ↓ ẇ ♥ ẇ		
C_0 ng/mL	NA	3576
C_{max} ng/mL	264	NA
t_{max} h	0.50	NA
$AUC_{0-ä}$ ng·h/mL	369	2527
MRT h	1.35	1.96
$t_{1/2}\alpha$ h	NC	0.23
$t_{1/2}\beta$ h	1.46	2.30
CL mL/h/kg	NC	1979
V_d mL/kg	NC	6512
$AUC_{0-ä}$ / %	14.6	NA
	CIN/008[redacted]	
	4.2.2.2.4	

NA ∑ ∏ ⁸ NC ∑ ∏

2.6.5.3.4 ラット：単回投与時の血漿中代謝物濃度

	= ♫ Ł /Sprague-Dawley	= ♫ Ł /Sprague-Dawley		= ♫ Ł /Sprague-Dawley
	/78 6/ ↔ ≤	/60 4/ ↔ ≤		/78 6/ ↔ ≤
ج				DMSO/Physiological serum 50/50
ج				ص
ج	' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ ' 5 mg/kg	' Ƶ ♥ ☺ ϰ 5 mg/kg[a]		' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ ' 5 mg/kg
	[b]			[b]
	BCP	UR-12338	UR-12766/UR-12767[c]	BCP
	HPLC-[redacted]	LC-MS/MS		HPLC-[redacted]
Ƶ = ↓ ẇ ♥ ẇ				
C_{max} ng/mL	54	241	11	30
t_{max} h	1.0	0.33	4	0.25
$AUC_{0-ä}$ ng·h/mL	366	457.7	147.2	259
MRT h	5.7	2.1	5.4	7.9
$t_{1/2}\beta$ h	3.5	1.4	6.1	5.6
	CIN/023[redacted]	CIN/224[redacted]		CIN/023[redacted]
	4.2.2.2.5	4.2.2.2.6		4.2.2.2.5

a ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ ' 6.39 mg/kg

b CIN/008[redacted] — ﷺ ⇔ √ ⁹

c ص— √ Ł ⁸ ┐ ≤ Ł ≡ ⇔ √ ⁹

2.6.5.3.5 イヌ：単回投与時の血漿中放射能濃度（1）

	▬ ₮ /Beagle			▬ ₮ /Beagle		
	/3 ⁸ /3			/3 ⁸ /3		
₾						
₾				نص		
₾ ⁸	[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ⁂ ' 1 mg/kg			[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ⁂ ' 1 mg/kg		
	0.185 MBq/mg			0.185 MBq/mg		
	/LSC			/LSC		
Ƶ = ↓ ѡ ♥ ѡ ± ىخ						
C_{max} ng-eq./mL [a]	827.5 ± 145.8	754.5 ± 159.3	900.4 ± 108.7	NA	NA	NA
t_{max} h [b]	1 2	1 2	1	NA	NA	NA
$AUC_{0-ä}$ ng-eq.·h/mL [a]	9070.2 ± 1721.1	8543.3 ± 1569.7	9597.1 ± 2026.9	14205.8 ± 1765.8	14488.6 ± 1851.9	13922.9 ± 2031.1
$t_{1/2}\alpha$ h	4.0 ± 0.7	3.8 ± 0.9	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.3	4.3 ± 0.4	4.6 ± 0.3
$t_{1/2}\beta$ h	27.2 ± 3.9	26.8 ± 6.0	27.6 ± 1.5	35.5 ± 4.0	34.3 ± 2.4	36.7 ± 5.5
AUC / %	63.9 ± 9.7	58.7 ± 4.1	69.1 ± 11.6	NA	NA	NA
	CD-[redacted]/4347F					
	4.2.2.2.7					

a ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ⁂ ' ≤ ⇔ ≡

b ⇊

NA ∑ ∏

2.6.5.3.6 イヌ：単回投与時の血漿中放射能濃度（2）

	/Beagle		
	/3 /3		
	[14C]- 1 mg/kg [a]		
	0.516 MBq/mg		
	/LSC		
C_{max} ng-eq./mL [b]	985.8 ± 250.7	850.4 ± 132.7	1121.3 ± 290.7
t_{max} h [c]	1	1	1
AUC_{0-} ng-eq.·h/mL [b]	8877.4 ± 1834.1	8158.5 ± 1579.5	9596.3 ± 2089.1
$t_{1/2}$ h	20.3 ± 6.1	17.7 ± 6.0	23.0 ± 5.9
	CD-[redacted]/6504FC		
	4.2.2.2.8		

a 1.28 mg/kg

b ≤ ⇔ ≡

c

2.6.5.3.7 イヌ：単回投与時の血漿中ルパタジン濃度

	▬ ₮ /Beagle			▬ ₮ /Beagle		
	/3 ⁸ /3			/3 ⁸ /3		
₾	◌ ∨ ♀ '					
₾				نص 2 mL/min		
₾	' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' 5 mg/kg			' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' 5 mg/kg[a]		
	' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' / [redacted]			' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' / [redacted]		
Ƶ = ↓ ѱ ♥ ѱ[b]						
C_{max} ng/mL	1219 ± 659	1152 ± 932	1285 ± 449	NA	NA	NA
t_{max} h [c]	1.0 0.5 2.0	1.0 0.5 1.5	1.0 0.5 2.0	NA	NA	NA
$AUC_{0-ä}$ ng·h/mL	2594 ± 1005	2560 ± 1562	2627 ± 289	4588 ± 1016	4379 ± 1560	4798 ± 114
MRT h	NC	NC	NC	1.54 ± 0.46	1.91 ± 0.30	1.18 ± 0.24
$t_{1/2}\beta$ h	2.5 ± 0.8	2.7 ± 0.9	2.2 ± 0.9	2.1 ± 0.6	2.4 ± 0.5	1.7 ± 0.3
CL mL/h/kg	NC	NC	NC	1058 ± 267	1142 ± 372	974 ± 138
V_d mL/kg	NC	NC	NC	3269 ± 1712	4184 ± 2125	2354 ± 548
AUC / %	52 ± 13	53 ± 17	52 ± 12	NA	NA	NA
	CIN/009/[redacted]					
	4.2.2.2.9					

a نص ₾ ⌐ ⅔ ↑ ╢ 1 ي ⌐ ⅔ ↑ ╢ ₾ | 4 mg/kg ≠ № ∫ √ √ ⊾ ⁸ C_{max} ┘ $AUC_{0-ä}$ | ₾ ╨ 5 mg/kg ₾ ⌐ ⇔ ≡ ⇔ √ ⁹

b ± ىخ ≠

c ڳ ير ╨

NA ∑ ∏ ⁸ NC ∑ ∏

2.6.5.3.8 イヌ：単回投与時の血漿中代謝物濃度（1）

	▬ ƒ /Beagle			▬ ƒ /Beagle		
	/3 ⁸ /3			/3 ⁸ /3		
ج	○ ∀ ♀ '					
ج				نص 2 mL/min		
ج	' Ƶ ♥ ☺ ϰ W* ' 5 mg/kg			' Ƶ ♥ ☺ ϰ W* ' 5 mg/kg[a]		
	b			b		
	BCP/HPLC-[redacted]			BCP/HPLC-[redacted]		
Ƶ = ↓ ψ ♥ ψ[c]						
C_{max} ng/mL	518 ± 271	477 ± 422	560 ± 18	433 ± 205	311 ± 210	555 ± 129
t_{max} h [d]	2 3	2 3	2 3	2 4	2 3	3 4
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng·h/mL	5940 ± 3017	5472 ± 4565	6408 ± 1121	4985 ± 2932	3681 ± 2505	6791 ± 1181
$t_{1/2}\beta$ h	7.9 ± 2.4	8.6 ± 3.2	7.1 ± 1.7	7.6 ± 1.7	8.0 ± 2.0	7.1 ± 1.6
MRT h	12.5 ± 3.3	14.0 ± 3.6	11.0 ± 2.6	11.2 ± 2.3	11.8 ± 2.6	10.5 ± 2.2
	CIN/022[redacted]					
	4.2.2.2.10					

a نص ج ⌐ ⅔ ↑ ╢ 1 ثي ⌐ ⅔ ↑ ╢ ج | 4 mg/kg ≠ № ∫ √ √ ⊾ ⁸ C_{max} ┘ $AUC_{0\text{-}ä}$ | ج ╨ 5 mg/kg ⌐ ⇔ ≡ ⇔ √ ⁹

b CIN/009[redacted] — ╨بي ⇔ √ ⁹

c ± سخ ≠

d ╨

2.6.5.3.9 イヌ：単回投与時の血漿中代謝物濃度（2）

	▬ ɣ /Beagle	
	/4	
₾	○ ѵ ♀ '	
₾		
₾	' Ƶ ♥ ☺ ϰ 5 mg/kg[a]	
	UR-12605	UR-12766/UR-12767[b]
	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Ƶ = ↓ ѡ ♥ ѡ ± ﺲﺳ		
C_{max} ng/mL	1126 ± 233	226 ± 107
t_{max} h [c]	2 4	10 12
$AUC_{0-ä}$ ng·h/mL	10292 ± 1777	6046 ± 2985
$t_{1/2}\beta$ h	5.9 ± 2.4	12.5 ± 1.8
MRT h	8.3 ± 1.2	13.5 ± 0.4
	CIN/225[redacted]	
	4.2.2.2.11	

a ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W* ' 6.39 mg/kg

b ﻉ— √ ⊦ ⁸ ┐ ≤ ⊦ ≡ ⇔ √ ⁹

c ⩲

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ラット：反復投与時のトキシコキネティクス（1/2）

	= ♫ Ł /Sprague-Dawley		13
	/3 ⁸ /3		' Ƶ ♥ ☺ א W ' 3 ⁸ 30 ⁸ 120 mg/kg/day
	⁸ 1		' Ƶ ♥ ☺ א W ' ⁸ BCP
	Tween 80/ ♪ ' ♀ ' fi Ẇ ☻		[redacted] ⁸ HPLC-[redacted]

Ƶ = Ẇ ♥ Ẇ ± ⁸

' Ƶ ♥ ☺ א		1			13		
mg/kg/day		3	30	120	3	30	120
C_{max} ng/mL [a]		74.9 ± 16.9	651.5 ± 67.1	1726.7 ± 216.1	143.1 ± 56.9	583.7 ± 157.9	1045.5 ± 16.6
		81.6 ± 15.4	801.0 ± 191.7	2373.8 ± 290.2	131.2 ± 5.4	1132.5 ± 117.7	1543.5 ± 86.3
		76.6 ± 14.1	726.3 ± 152.3	2050.3 ± 421.9	124.5 ± 56.0	853.8 ± 333.1	1292.5 ± 318.3
t_{max} h		0.5	1	0.5	0.25	0.5	0.25
		1	1	0.5	0.5	0.25	0.5
		0.5	1	0.5	0.25	0.25	0.5
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng·h/mL [a]		199.8	2584.9	13476.0	344.6	2450.6	8846.9
		291.3	3464.5	12887.2	250.8	2998.5	8177.4
		257.6	3079.3	13181.7	192.3	2698.4	8762.4
$t_{1/2}$ h		1.4	NC	NC	1.7	NC	NC
		1.9	NC	NC	1.3	NC	NC
CL/F mL/h		17776.4	NC	NC	10758.0	NC	NC
		13296.7	NC	NC	11964.1	NC	NC
AUC 13 /1		NA	NA	NA	1.7	0.9	0.7
		NA	NA	NA	0.9	0.9	0.6
		NA	NA	NA	0.7	0.9	0.7

a ' Ƶ ♥ ☺ א W ' ≤ ⇔ ≡

NA ∑ ∏ ⁸ NC ∑ ∏

2.6.5.4.1 ラット：反復投与時のトキシコキネティクス（2/2）

Ζ = ↓ ♥ ± [8]							
BCP		1			13		
mg/kg/day		3	30	120	3	30	120
C_{max} ng/mL		6.8 ± 7.0	133.0 ± 31.3	548.3 ± 97.8	48.3 ± 14.6	811.2 ± 117.5	2237 ± 230[b]
		14.3 ± 2.2	182.4 ± 36.7	365.2 ± 53.1	59.0 ± 7.2	549.2 ± 170.5	1712 ± 324[b]
		9.7 ± 6.1	157.7 ± 40.8	456.7 ± 114.7	53.6 ± 11.9	680.2 ± 194.3	2081 ± 381[b]
t_{max} h		0.5	6	6	2	2	2
		1	6	6	2	2	2
		1	6	6	2	2	2
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng·h/mL		16.6	1868.9	8820.1	405.5	11777.5	41991.9[b]
		207.2	2285.9	6327.6	366.1	7743.5	43836.3[b]
		125.7	2077.3	7572.8	385.6	9761.7	43146.7[b]
$t_{1/2}$ h		2.2	NC	NC	3.7	NC	NC
		NC	NC	NC	2.0	NC	NC
AUC 13 /1		NA	NA	NA	24.4	6.3	4.8
		NA	NA	NA	1.8	3.4	6.9
		NA	NA	NA	3.1	4.7	5.7
		CIN/048[redacted] [8] CIN/253[redacted]					
		4.2.3.2.3 [8] 4.2.2.2.12					

b 13 − C_{max} − [9]

NA [8] NC

2.6.5.4.2 イヌ：反復投与時のトキシコキネティクス（1）（1/2）

		▬ ɾ /Beagle		₾	13		
		/4 ⁸ /4		₾	' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' 1.25 ⁸ 7 ⁸ 40 mg/kg/day		
₾ ⁸ ₾		⁸ 1 ⁸ ◌ ∀ ♀ '			' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' / ▬ ⁸ BCP/HPLC- ▬		
Ƶ = ↓ ʊ̇ ♥ ʊ̇ ± ɔʁ ⁸							
' Ƶ ♥ ☺ ϰ		₾ 1			₾ 13		
mg/kg/day		1.25	7	40	1.25	7	40
C_{max} ng/mL [a]		148 ± 55.5	1057 ± 570.7	2389 ± 1474.3	153 ± 82.5	916 ± 379.2	3560 ± 1556.7
		124 ± 31.9	733 ± 270.3	2870 ± 805.2	136 ± 38.2	1021 ± 372.6	2620 ± 807.3
t_{max} h [b]		0.5 1	1	1 3	1	1	1 3
		0.5 1	0.5 1	1 6	0.5 1	0.5 1	1 3
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng·h/mL [a]		235 ± 84.6	2020 ± 893.5	14778 ± 6900.2	350 ± 132.1	2872 ± 1263.4	14787 ± 7159.9
		224 ± 60.4	1704 ± 507.1	14930 ± 3554.4	307 ± 59.5	2798 ± 829.8	14424 ± 5139.5
$t_{1/2}$ h		0.67 ± 0.10	NC	NC	1.77 ± 0.90	NC	NC
		0.87 ± 0.24	NC	NC	1.53 ± 0.43	NC	NC
CL/F mL/h		6214.8 ± 3346.7	NC	NC	4224.1 ± 2343.1	NC	NC
		5705.8 ± 1408.2	NC	NC	4199.1 ± 929.0	NC	NC
AUC 13 /1		NA	NA	NA	1.5	1.4	1.0
		NA	NA	NA	1.4	1.6	1.0

a ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' ≤ ⇔ ≡

b ⩢

NA ∑ ∏ ⁸ NC ∑ ∏

2.6.5.4.2 イヌ：反復投与時のトキシコキネティクス（1）（2/2）

Ζ = ↓ ♥ ±							
BCP		1			13		
mg/kg/day		1.25	7	40	1.25	7	40
C_{max} ng/mL		77 ± 11.8	279 ± 113.9	1020 ± 344.4	82 ± 20.3	563 ± 105.2	3183 ± 1030.1
		67 ± 14.9	268 ± 70.4	1063 ± 212.2	78 ± 13.7	571 ± 129.5	2398 ± 719.5
t_{max} h [b]		3	3	3 8	3 6	3 6	8
		3	3 6	6 8	1 3	3 6	8
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng·h/mL		646 ± 118.7	3522 ± 1862.2	17005 ± 5204.3	903 ± 161.2	8391 ± 1679.5	64277 ± 20671.3
		539 ± 122.7	2880 ± 697.7	17030 ± 4013.9	729 ± 110.9	7681 ± 2653.3	46386 ± 13048.2
$t_{1/2}$ h		5.04 ± 0.33	NC	NC	6.13 ± 0.63	NC	NC
		4.46 ± 0.84	NC	NC	5.40 ± 0.83	NC	NC
AUC 13 /1		NA	NA	NA	1.4	2.4	3.8
		NA	NA	NA	1.4	2.7	2.7
		CIN/049[redacted] [8] CIN/254[redacted]					
		4.2.3.2.9 [8] 4.2.2.2.13					

b

NA ∑ ∏ [8] NC ∑ ∏

2.6.5.4.3 イヌ：反復投与時のトキシコキネティクス（2）（1/2）

		▬ ƒ /Beagle						26		
		/4 ⁸ /4						' Ƶ ♥ ☺ ʁ W* ' 1 ⁸ 5 ⁸ 20 mg/kg/day		
		⁸ 1 ⁸ ○ ♀ '						' Ƶ ♥ ☺ ʁ W* ' ⁸ BCP ⁸ UR-12605 /LC/MS		
Ƶ = ↓ ♥		±								
' Ƶ ♥ ☺ ʁ		1			13			26		
mg/kg/day		1	5	20	1	5	20	1	5	20
C_{max} ng/mL [a]		98 ± 35.7	782 ± 316.8	2755 ± 1405.0	175 ± 114.8	1171 ± 520.1	2280 ± 924.8	161 ± 51.5	578 ± 739.5	2064 ± 1134.3
		87 ± 26.5	861 ± 244.9	959 ± 283.9	87 ± 54.0	932 ± 265.4	2079 ± 1054.3	90 ± 54.5	1008 ± 273.1	1913 ± 1045.5
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng·h/mL [a]		175 ± 39.8	1757 ± 575.2	7050 ± 2461.8	294 ± 92.0	2778 ± 1242.1	7338 ± 1203.1	286 ± 69.2	1620 ± 1793.2	7253 ± 2012.2
		177 ± 30.6	1816 ± 578.2	4389 ± 948.0	215 ± 75.3	2510 ± 748.4	6469 ± 2503.8	195 ± 71.8	2160 ± 726.6	6250 ± 1916.1
CL/F mL/h		6158.0 ± 922.2	NC	NC	3686.2 ± 1247.5	NC	NC	3672.4 ± 960.3	NC	NC
		6334.6 ± 571.9	NC	NC	4927.9 ± 1609.4	NC	NC	5403.1 ± 1783.0	NC	NC
$t_{1/2}$ h		0.75 ± 0.04	NC	NC	0.88 ± 0.47	NC	NC	0.89 ± 0.38	NC	NC
		1.33 ± 0.63	NC	NC	1.14 ± 0.19	NC	NC	1.10 ± 0.39	NC	NC
AUC 13 /1 | 26 /1		NA	NA	NA	1.7	1.6	1.0	1.6	0.9	1.0
		NA	NA	NA	1.2	1.4	1.5	1.1	1.2	1.4

a ' Ƶ ♥ ☺ ʁ W* ' ≤ ⇔ ≡

NA ∑ ∏ ⁸ NC ∑ ∏

2.6.5.4.3 イヌ：反復投与時のトキシコキネティクス（2）（2/2）

BCP		₡ 1			₡ 13			₡ 26		
mg/kg/day		1	5	20	1	5	20	1	5	20
C_{max} ng/mL		65 ± 13.8	349 ± 219.1	973 ± 395.1	82 ± 30.0	414 ± 234.8	1746 ± 646.8	81 ± 39.9	483 ± 165.5	1356 ± 384.3
		91 ± 28.7	277 ± 129.8	1207 ± 398.3	88 ± 25.7	279 ± 143.4	1301 ± 297.1	85 ± 24.9	272 ± 137.1	1447 ± 406.7
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng·h/mL		515 ± 176.0	3281 ± 2140.3	12727 ± 4179.7	794 ± 362.1	5618 ± 3321.3	30849 ± 11314.0	735 ± 347.3	6857 ± 2306.2	24485 ± 7185.4
		705 ± 206.1	2599 ± 1288.8	13378 ± 5929.1	851 ± 186.8	3840 ± 2026.3	26292 ± 9252.0	774 ± 264.5	3658 ± 2074.1	26221 ± 7726.6
$t_{1/2}$ h		3.56 ± 0.52	NC	NC	4.76 ± 0.95	NC	NC	5.33 ± 0.78	NC	NC
		3.58 ± 0.22	NC	NC	5.11 ± 0.62	NC	NC	5.19 ± 0.81	NC	NC
AUC 13 /1 | 26 /1		NA	NA	NA	1.5	1.7	2.4	1.4	2.1	1.9
		NA	NA	NA	1.2	1.5	2.0	1.1	1.4	2.0
UR-12605		₡ 1			₡ 13			₡ 26		
mg/kg/day		1	5	20	1	5	20	1	5	20
C_{max} ng/mL		520 ± 95.5	1376 ± 569.0	2178 ± 592.1	271 ± 97.2	714 ± 316.3	1330 ± 391.1	505 ± 222.6	845 ± 623.9	1087 ± 170.5
		497 ± 191.3	1299 ± 423.2	4166 ± 1378.7	702 ± 346.4	1431 ± 583.1	1454 ± 616.7	627 ± 234.2	1543 ± 468.2	1347 ± 271.1
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng·h/mL		2667 ± 403.1	9114 ± 3172.2	22187 ± 2753.1	1321 ± 442.5	5122 ± 2455.4	11059 ± 2266.7	3024 ± 768.1	8470 ± 6074.5	10028 ± 2138.2
		2737 ± 1298.9	8537 ± 3180.5	34360 ± 12553.9	4585 ± 2440.8	8602 ± 3284.6	12469 ± 5045.7	3395 ± 1229.7	9382 ± 2627.5	11569 ± 1302.6
$t_{1/2}$ h		1.92 ± 0.24	NC	NC	2.23 ± 0.58	NC	NC	2.87 ± 1.85	NC	NC
		2.21 ± 0.41	NC	NC	2.92 ± 0.86	NC	NC	2.11 ± 0.22	NC	NC
AUC 13 /1 | 26 /1		NA	NA	NA	0.5	0.6	0.5	1.1	0.9	0.5
		NA	NA	NA	1.7	1.0	0.4	1.2	1.1	0.3
		UHS/35/C ⁸ CIN/127[redacted] ⁸ CIN/254[redacted]								
		4.2.3.2.10 ⁸ 4.2.2.2.13								

NA ∑∏ ⁸ NC ∑∏

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 白色ラット／雄における組織分布（1/2）

	= ♫ Ł /Crl:CD Sprague-Dawley BR VAF plus				
	/15 5/ ↔ ≤				
₾					
₾					
₾ [8]	[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W[≠] ' 2 mg/kg				
	1.65 MBq/mg				
	/LSC				
	0.5 [8] 6 [8] 24				
	ng-eq./g [a]			[ ]$_{24h}$/[ ]$_{24h}$	$t_{1/2}$ h [b]
	0.5	6	24		
	266.5 ± 101.2	558.3 ± 76.6	40.5 ± 55.6	1.7	4.8
	20.3 ± 5.1	69.5 ± 8.0	14.5 ± 0.9	0.6	8.0
	32.1 ± 18.9	106.8 ± 19.4	15.8 ± 6.4	0.7	6.5
نص ╕	52.6 ± 28.7	12275.1 ± 5992.8	2053.3 ± 1121.8	85.6	7.0
	2856.3 ± 811.1	2889.8 ± 126.7	388.0 ± 39.5	16.2	6.2
[8]	36.2 ± 9.2	151.0 ± 9.5	20.9 ± 4.7	0.9	6.3
	86.2 ± 21.8	354.6 ± 14.6	34.3 ± 2.6	1.4	5.3
[8] ₹	11.0 ± 3.0	107.2 ± 28.1	39.1 ± 7.4	1.6	12.4
	NA	NA	NA	NA	NA
	34.7 ± 9.8	113.0 ± 8.0	24.0 ± 3.3	1.0	8.0
نص ╕	42.2 ± 29.4	35319.8 ± 6052.2	1810.7 ± 1112.7	75.4	4.2
Ƙ Ψ ♦ Ψ	77.5 ± 28.8	964.5 ± 112.6	317.9 ± 99.1	13.2	11.2

a ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W[≠] ' ≤ ⇔ ≡

b ₾ 6 ≤ 24 ⌐ ⅔ ↑ ╢ ⅛ ╠ ┗ √

NA ∑ ∏

2.6.5.5.1 白色ラット／雄における組織分布（2/2）

	ng-eq./g [a]			[ ]24h/[ ]24h	t1/2 h [b]
	0.5	6	24		
ﾝｽ ｶ	11210.5 ± 3282.6	14573.5 ± 1564.1	624.8 ± 253.9	26.0	4.0
[8] ﾋ ﾄﾞ	179.3 ± 52.8	701.4 ± 62.8	80.4 ± 22.4	3.4	5.8
	NA	NA	NA	NA	NA
	171.0 ± 50.8	437.8 ± 51.3	123.4 ± 185.0	5.1	9.9
	41.1 ± 9.6	217.8 ± 16.4	21.0 ± 2.4	0.9	5.3
ﾂﾞ	30.6 ± 10.2[c]	114.1 ± 10.8	11.1 ± 4.5	0.5	5.4
	18.0 ± 10.1	67.5 ± 4.3	4.4 ± 9.7	0.2	4.6
	85.4 ± 22.7	238.8 ± 11.8	41.9 ± 4.5	1.7	7.2
	270.9 ± 78.8	663.6 ± 43.6	110.8 ± 9.6	4.6	7.0
' ﾊ ｿ	182.2 ± 4.8[d]	254.8 ± 46.0	28.2 ± 6.5	1.2	5.7
	197.7 ± 52.6	504.1 ± 72.6	40.1 ± 3.3[c]	1.7	4.9
ﾝｽ ｶ	71658.5 ± 11308.0	7645.6 ± 4896.3	822.5 ± 955.6	34.3	5.6
[8]	205.7 ± 123.1	357.7 ± 94.9	52.4 ± 117.2	2.2	6.5
[8] ﾍ	44.9 ± 15.6	129.2 ± 7.9	18.6 ± 2.3	0.8	6.4
	UHS/10b/E				
	4.2.2.3.1				

a ' ｿ ♥ ☺ ﾊ W* ' ≤ ⇔ ≡

b ｼ 6 ≤ 24 ⌐ ⅔ ↑ ╢ ⅛ ╠ ┗ √

c n=4

d n=3

NA ∑ ∏

2.6.5.5.2 白色ラット／雌における組織分布（1/2）

	= ♫ Ł /Crl:CD Sprague-Dawley BR VAF plus				
	/15 5/ ↔ ≤				
₾					
₾					
₾ [8]	[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ ' 2 mg/kg				
	1.65 MBq/mg				
	/LSC				
	0.5 [8] 6 [8] 24				
	ng-eq./g [a]			[ ]$_{24h}$/[ ]$_{24h}$	$t_{1/2}$ h [b]
	0.5	6	24		
	755.8 ± 391.4	1102.2 ± 231.1	69.9 ± 26.4	5.1	4.5
	50.9 ± 29.0	114.6 ± 15.3	23.3 ± 8.5	1.7	7.8
	108.8 ± 62.4	125.7 ± 7.6	13.1 ± 5.0	1.0	5.5
نمی ╕	74.0 ± 52.3	9448.8 ± 7880.3	2542.1 ± 639.4	186.9	9.5
	3996.3 ± 2006.4	2526.4 ± 386.5	194.7 ± 53.4	14.3	4.9
[8]	80.1 ± 45.7	201.9 ± 26.3	15.9 ±3.4	1.2	4.9
	215.6 ± 112.5	600.9 ± 148.9	35.1 ± 7.0	2.6	4.4
[8] ₹	NA	NA	NA	NA	NA
	119.4 ± 58.8	275.9 ± 87.1	25.3 ± 10.5	1.9	5.2
	91.7 ± 52.4	100.6 ± 28.1	13.6 ± 5.2	1.0	6.2
نمی ╕	53.5 ± 34.0	40616.2 ± 12656.6	1106.4 ± 188.8	81.4	3.5
Ƙ ₩ ♦ ₩	210.0 ± 122.8	1716.2 ± 107.4	363.7 ± 84.7	26.7	8.0

a ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ ' ≤ ⇔ ≡

b ₾ 6 ≤ 24 ⌐ ⅔ ↑ ╢ ⅛ ╠ ┗ √

NA ∑ ∏

2.6.5.5.2 白色ラット／雌における組織分布（2/2）

	ng-eq./g [a]			[ ]24h/[ ]24h	t1/2 h [b]
	0.5	6	24		
ﾅｽ ｶ	15475.1 ± 6725.5	11130.5 ± 1223.6	332.1 ± 139.5	24.4	3.6
[8] ﾋﾋ ﾄ	532.0 ± 145.5	1425.7 ± 497.5	69.3 ± 12.1	5.1	4.1
	384.3 ± 250.7	530.0 ± 109.0	40.7 ± 5.0	3.0	4.9
	498.2 ± 288.0	1040.3 ± 269.6	52.0 ± 6.8	3.8	4.2
	107.6 ± 57.3	402.6 ± 54.5	27.5 ± 6.9	2.0	4.6
ﾀﾞ	62.8 ± 34.6	176.0 ± 27.0	2.1 ± 2.3	0.2	2.8
	32.3 ± 22.7	86.8 ± 12.6	11.3 ± 10.3	0.8	6.1
	224.6 ± 125.0	301.7 ± 56.2	35.6 ± 9.1	2.6	5.8
	523.7 ± 273.6	987.2 ± 195.9	77.3 ± 20.5	5.7	4.9
' ﾊ ｚ	354.2 ± 192.1	316.9 ± 115.6	32.6 ± 4.4[c]	2.4	5.5
	490.1 ± 234.4	763.8 ± 238.9	34.4 ± 12.2	2.5	4.0
ﾅｽ ｶ	80856.5 ± 20977.7	2272.5 ± 725.1	149.2 ± 185.8	11.0	4.6
[8]	311.1 ± 218.9[c]	455.3 ± 32.9	BLQ[d]	0.0	NC
[8] ﾍ	97.0 ± 33.2	190.2 ± 29.9	15.0 ± 3.2	1.1	4.9
	UHS/10b/E				
	4.2.2.3.1				

a ' ｚ ♥ ☺ ﾊ W ' ≤ ⇔ ≡

b ｷ 6 ≤ 24 ⌐ ⅔ ↑ ╢ ⅛ ╠ ┗ √

c n=4

d 5 ﾋﾋ ﾘ ≡ ｷ ≠ № ∫ √ [9]

NC ∑ ∏

2.6.5.5.3 有色ラットにおける組織分布（1/2）

	= ♫ Ł /Lister Hooded
	/12 1/ ↔ ≤
۞	pH4.0 4.5 ⌐
۞	
۞ ⁸	[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ W* ' 2 mg/kg
	0.925 MBq/mg
	/LSC
	0.5 ⁸ 6 ⁸ 24 ⁸ 168 ⁸ 336 ⁸ 504 ⁸ 21 504 ⁸ 42 ⁸ 63 ⁸ 84 ⁸ 105 ⁸ 126

	ng-eq./g [a]						[ ]$_{24h}$/[ ]$_{24h}$	$t_{1/2}$ h [b]
	0.5	6	24	168	336	504		
	40	58	15	ND	ND	ND	0.8	9.2
	109	158	14	7	4	ND	0.8	5.1
تص ╕	114	27300	3510	14	7	ND	195.0	6.1
	4330	2210	389	33	10	4	21.6	7.2
	111	131	18	6	ND	ND	1.0	6.3
	276	398	39	6	3	3	2.2	5.4
	312	153	69	16	5	ND	3.8	15.7
	88	65	18	ND	ND	ND	1.0	9.7
	105	63	16	ND	ND	ND	0.9	9.1
تص ╕	116	36300	3430	13	6	ND	190.6	5.3
تص ╕	11700	8270	534	6	ND	6	29.7	4.6
	450	1120	74	10	5	ND	4.1	4.6
	452	508	47	8	ND	ND	2.6	5.2

a ' Ƶ ♥ ☺ ᴋ W* ' ≤ ⇔ ≡

b ۞ 6 ≤ 24 ⌐ ⅔ ↑ ╢ ⅛ ╠ Ł √

ND ⅜ ∑ ∏ ķ ♫ ▬ ▲ = ► ᴋ Ᵽ — 2 ثي — dpm

2.6.5.5.3 有色ラットにおける組織分布（2/2）

	ng-eq./g [a]						[ ]24h/[ ]24h	t1/2 h [b]
	0.5	6	24	168	336	504		
	132	972	936	646	446	480	52.0	330.5
	223	472	83	22	8	ND	4.6	7.2
	631	600	114	23	11	5	6.3	7.5
' ĸ Ƶ	305	417	31	ND	ND	ND	1.7	4.8
	496	366	39	ND	ND	ND	2.2	5.6
تص ╕	22900	2800	1970	ND	ND	ND	109.4	35.5
	84	161	26	ND	ND	ND	1.4	6.8
	110	175	40	7	ND	ND	2.2	8.5

	ng-eq./g [a]						t1/2 day [c]
	21 504	42	63	84	105	126	
	6	ND	ND	ND	ND	ND	NC
	4	ND	ND	ND	ND	2	NC
	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NC
تص ╕	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NC
	549	419	368	357	237	185	44.3
	14	6	ND	ND	ND	ND	NC
	URC21[redacted]3428						
	4.2.2.3.2						

a ' Ƶ ♥ ☺ ĸ W ' ≤ ⇔ ≡

b ⅇ 6 ≤ 24 ⌐ ⅔ ↑ ╢ ⅛ ╟ ┗ √

c ⅇ 84 ⅛ ╟ 126 ╕ ≠ ⌐ ⅔ ↑ ╢ ⅛ ╟ ┗ √

ND ⅜ ∑ ∏ ķ ♫ ▬ ▲ = ► ĸ Ƥ ─ 2 شي ─ dpm

NC ∑ ∏

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

	In vitro	
8	[^{3}H]- ' Ƶ ♥ ☺ ʁ W* ' /LSC 8	
8	99.1% 8 1.73 GBq/mg	
	ng/mL a	♥ ʁ Ƶ ▾ % ± ىخ
= ♫ Ł	100	98.5 ± 0.25
	500	98.6 ± 0.24
	2500	98.8 ± 0.28
▬ ɣ	100	98.1 ± 0.27
	500	98.1 ± 0.06
	2500	97.9 ± 0.32
ƶ Ł	1	98.3 ± 0.22
	5	98.9 ± 0.08
	25	99.1 ± 0.11
	CIN/185/[redacted]	
	5.3.2.1.1	

a ' Ƶ ♥ ☺ ʁ W* ' ≤ ⇔ ≡

2.6.5.7　薬物動態試験：血球移行性

⌂ ⇔

2.6.5.8　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

⌂ ⇔

2.6.5.9　薬物動態試験：その他の分布試験

⌂ ⇔

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.10.1 ラット代謝物

			= ♫ Ł /Sprague-Dawley								
			/27 3/ ↔ ≤ [a] [8] /27 3/ ↔ ≤ [a]								
			[^{14}C]-' Ƶ ♥ ☺ ϰ W[#] ' ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ≤ ⇔ ≡ 2 mg/kg [b]								
			1.67 MBq/mg ' Ƶ ♥ ☺ ϰ [c]								
			[8] [8]								
			LSC								
[8] ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ┘ض				' Ƶ ♥ ☺ ϰ	UR-12338	UR-12605	UR-12783	UR-12333	BCP	UR-12766	UR-12767
		$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng-eq.·h/mL [d]	833.8	30.23	159.75	43.0	98.1	17.4	100.1	80.4	61.3
		%	100	4	19	5	12	2	12	10	7
		$_{0\text{-}48\ h}$ %	10.65	ND	ND	ND	ND	ND	0.24	2.10	1.57
		$_{0\text{-}48\ h}$ %	88.24	1.00	1.53	23.58	7.96	14.47	5.38	3.52	6.03
		$_{0\text{-}48\ h}$ %	98.89	1.00	1.53	23.58	7.96	14.47	5.62	5.62	7.60
		$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng-eq.·h/mL [d]	963.7	31.1	178.5	32.2	108.1	12.6	144.0	112.2	75.9
		%	100	3	19	3	11	1	15	12	8
		$_{0\text{-}48\ h}$ %	9.50	ND	ND	0.18	ND	ND	0.30	2.76	1.71
		$_{0\text{-}48\ h}$ %	83.54	1.60	2.71	28.47	4.88	10.72	3.77	5.34	4.71
		$_{0\text{-}48\ h}$ %	93.04	1.60	2.71	28.65	4.88	10.72	4.07	8.10	6.42
			CIN/209/[redacted] [8] UHS/32/E								
			4.2.2.4.1 [8] 4.2.2.5.1								

a 3 نعـ— ⇊ ⇔ [8] ض ⇊ ⇔ √ [9]

b ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W[#] ' 2.56 mg/kg

c ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W[#] ' 2.13 MBq/mg

d ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ≤ ⇔ ≡

ND ∑ ∏

2.6.5.10.2 イヌ代謝物

			▬ ɾ /Beagle							
			/3 [8] /3[a]							
			[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ ' ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ≤ ⇔ ≡ 1 mg/kg [b]							
			0.516 MBq/mg							
			[8] [8] [c]							
			LSC							
[8] ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ┘ ض				' Ƶ ♥ ☺ ϰ	UR-12338	UR-12605	UR-12783	UR-12333	BCP	UR-12766	UR-12767
		$AUC_{0-24\,h}$ ng-eq.·h/mL [d]	6530.0	222.1	309.4	2878.5	385.8	585.4	374.5	475.2	584.3
		%	100	4.5	4.7	44.1	5.9	9.0	5.7	7.3	8.9
		$_{0-72\,h}$ %	15.7	ND	ND	0.68	0.90	1.87	0.33	4.68	5.39
		$_{0-72\,h}$ %	69.6	ND	ND	13.18	11.64	30.59	ND	3.36	5.18
		$_{0-72\,h}$ %	85.3	ND	ND	13.86	12.54	32.46	0.33	8.04	10.57
		$AUC_{0-24\,h}$ ng-eq.·h/mL [d]	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		%	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		$_{0-72\,h}$ %	20.3	ND	ND	0.81	1.63	2.42	0.43	5.98	7.18
		$_{0-72\,h}$ %	62.7	0.61	0.58	10.88	9.51	25.27	ND	2.90	5.70
		$_{0-72\,h}$ %	83.0	0.61	0.58	11.69	11.14	27.69	0.43	8.88	12.88
			CIN/197/[redacted] [8] CD-[redacted]/6504FC							
			4.2.2.4.3 [8] 4.2.2.2.8							

a ╕ √ │ ⌐ ⅔™ ≡ 3 ثي ╨ ⁄ ╣ · ╣ ѵ ѿ ' ⇔ [8] ⇔ √ [9]

b ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ ' 1.28 mg/kg

c CD-[redacted]/6504FC 4.2.2.2.8 — ╨ بي ⇔ √ [9]

d ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ≤ ⇔ ≡

NC ∑ ∏ [8] ND ∑ ∏

2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

2.6.5.11.1 肝ミクロソームにおける代謝

	In vitro			
8	[14C]- ' Ƶ ♥ ☺ א W ' 8 3.89 MBq/mg			
	⌟ ▾ fi ♠ Ẇ ↑			
	= ♫ Ł 8 ▬ ɣ 8 ◘ ' ⌟ ƺ Ł			
	— ⌟ ▾ fi ♠ Ẇ ↑ ≤ [14C]- ' Ƶ ♥ ☺ א W ' 100 µmol/L ╨ NADPH — ƺ 8 37Θ≠ 2 ▬א ◖ ⊢ Ẇ Ł ⇔ 8 ' Ƶ ♥ ☺ א ⌟ ض ╨ HPLC ⌐ ╟ ⇔ √ 9			
		v Ẇ ▾ ₹ — v Ẇ ▾ % ± ىس		
	' Ƶ ♥ ☺ א	UR-12680 +UR-12338	UR-12605	BCP
= ♫ Ł	86.32 ± 0.62	5.20 ± 0.62	4.31 ± 0.24	4.17 ± 0.16
▬ ɣ	81.94 ± 0.22	2.93 ± 0.19	6.98 ± 0.13	8.14 ± 0.22
◘ '	70.93 ± 1.37	11.81 ± 1.84	5.06 ± 0.36	12.20 ± 0.71
ƺ Ł	86.72 ± 1.51	3.93 ± 0.35	4.63 ± 0.65	4.72 ± 0.52
	CIN/195[redacted]			
	4.2.2.4.4			

2.6.5.11.2 肝細胞における代謝（1/2）

	In vitro/									
	= ♫ Ł ⁸ ▬ ɣ ⁸ HepG2									
	= ♫ Ł ┘ ▬ ɣ ک┘ ⌐ HepG2 ≤ ≤ ╚ ⌐ ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' 3 4 ⁸ 12 ⁸ 36 µmol/L ╩ ▬ ϰ ◖ ‾ ⊦ Ʊ Ł ⇔ √ ≤ ⅝ ─ ⇔ √ ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ┘ ⇔ √ ض ╩ HPLC ⌐ ╟ ⫩ ⇔ √ ⁹									
	ف ┘ ض ─ % [a]									
	µmol/L	▬ ϰ ◖ ‾ ⊦ Ʊ Ł h	' Ƶ ♥ ☺ ϰ	UR-12680 UR-12338	UR-12605	BCP	UR-12333	UR-12783	UR-12767	UR-12766
= ♫ Ł	4	6	41.57	46.59	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		12	ND	10.95	49.28	ND	20.92	18.84	ND	ND
		24	ND	16.21	32.82	ND	25.28	25.68	ND	ND
	12	6	56.04	43.96	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		12	14.79	46.22	26.66	4.69	2.65	2.60	2.39	ND
		24	5.27	26.05	47.68	4.94	7.06	6.76	2.24	ND
	36	6	90.81	9.19	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		12	78.35	16.54	3.85	0.89	ND	ND	0.37	ND
		24	60.88	23.24	12.16	3.27	ND	ND	0.45	ND
▬ ɣ	4	6	74.63	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		24	ND	ND	ND	51.54	55.03	5.01	ND	12.30
		48	ND	ND	ND	ND	66.51	10.27	13.56	9.66
	12	6	69.00	13.42	ND	1.64	ND	ND	ND	16.61[b]
		24	ND	ND	ND	30.97	41.49	3.96	16.45	10.30
		48	ND	ND	ND	ND	63.49	7.31	15.43	13.77
	36	6	82.77	6.66	ND	2.17	1.18	ND	ND	ND
		24	30.22	7.10	3.75	26.19	14.96	1.64	ND	ND
		48	12.20	11.50	11.00	ND	56.50	8.81	ND	ND

a ▾ fi Ł ◓ = ⁺ ─ ※ v Ʊ ▾ ⌐ ⊦ ╢ ف ┘ ض v Ʊ ▾ ─ ⊦ ╢ ╩

b ﻳر

ND Δ ╢ v Ʊ ▾ ╩ ⊦ ∏ ⁹

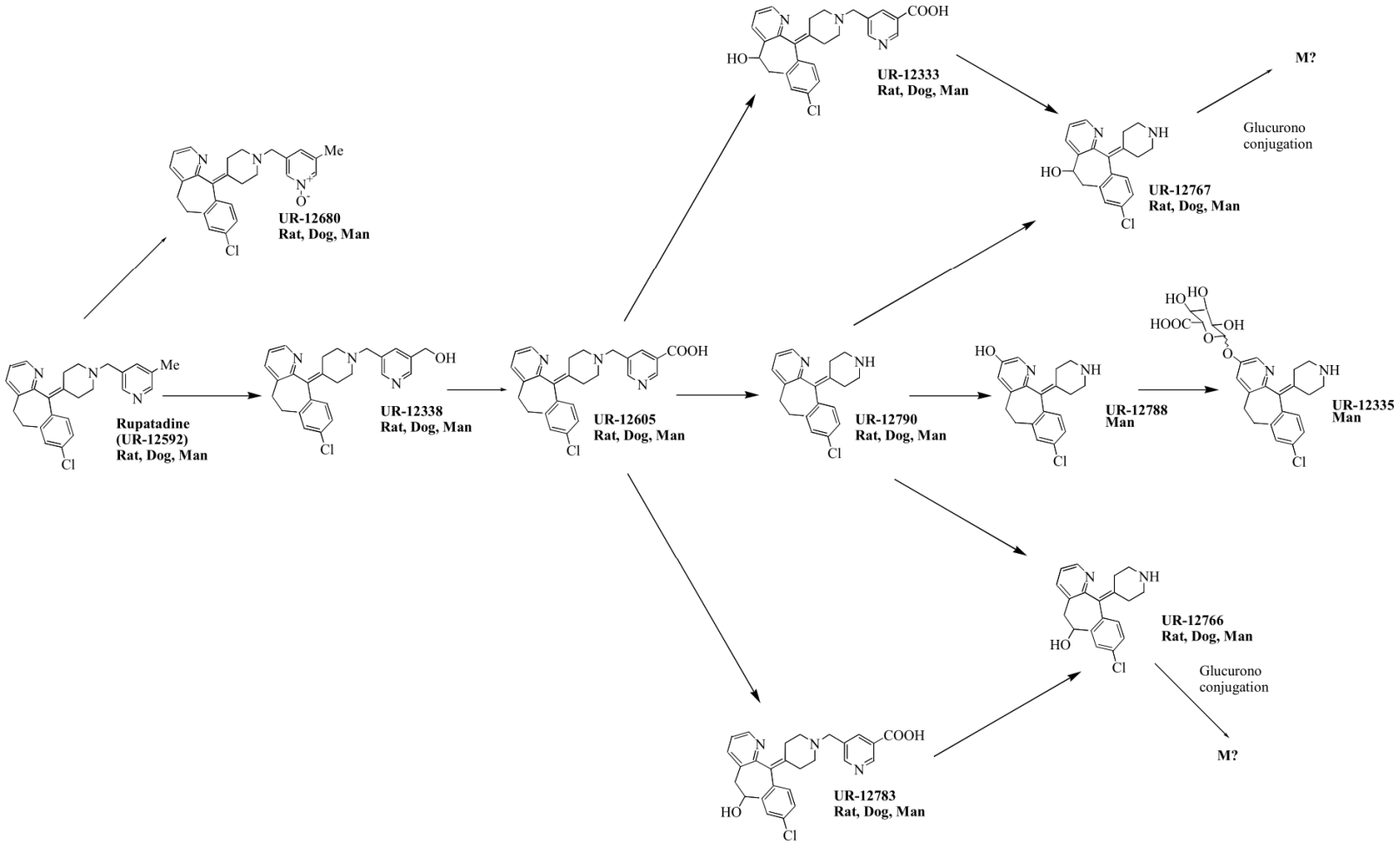
2.6.5.11.2 肝細胞における代謝（2/2）

					ف ل ض — % [a]					
	µmol/L	▬ א ◖ ⁻ ⊢ ₩ Ł h	' Ẓ ♥ ☺ א	UR-12680 UR-12338	UR-12605	BCP	UR-12333	UR-12783	UR-12767	UR-12766
HepG2	4	6	95.78	ND	ND	ND	ND	ND	4.22	ND
		12	95.97	ND	ND	1.18	ND	ND	2.85	ND
		24	92.69	ND	ND	2.15	ND	ND	5.16	ND
	12	6	98.43	ND	ND	ND	ND	ND	1.57	ND
		12	98.66	ND	ND	ND	ND	ND	1.34	ND
		24	97.11	ND	ND	0.86	ND	ND	2.03	ND
	36	6	98.65	ND	ND	0.72	ND	ND	0.63	ND
		12	98.85	ND	ND	0.67	ND	ND	0.48	ND
		24	99.11	ND	ND	0.43	ND	ND	0.45	ND
	CIN/207[redacted]									
	4.2.2.4.8									

a ▾ fi ⁻ Ł ◓ = ⁺ — ※ v ₩ ▾ ⌐ ┣╢ ف ل ض v ₩ ▾ — ┣╢ ╨

ND Δ ╢ v ₩ ▾ ╨ ┣∏ [9]

2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路



	CIN/209[redacted] ⁸ CIN/294[redacted] ⁸ CIN/197[redacted] ⁸ CIN/195[redacted] ⁸ URI/12592[redacted]002 ⁸ URI/UR-12592[redacted]001 ⁸ URI/RUP[redacted]001 ⁸ CIN/207[redacted]
	4.2.2.4.1 ⁸ 4.2.2.4.2 ⁸ 4.2.2.4.3 ⁸ 4.2.2.4.4 ⁸ 4.2.2.4.5 ⁸ 4.2.2.4.6 ⁸ 4.2.2.4.7 ⁸ 4.2.2.4.8

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

⌂ ⇔

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄

2.6.5.14.1 ラット（1）

	= ♫ Ł /Sprague-Dawley			= ♫ Ł /Sprague-Dawley		
	/6 12 8 24 8 3 36			/3		
ج						
ج				نص		
ج 8	[14C]- ' Ƶ ♥ ☺ א W ' 2 mg/kg			[14C]- ' Ƶ ♥ ☺ א W ' 2 mg/kg		
	1.59 MBq/mg			1.59 MBq/mg		
	/LSC			/LSC		
	ج ⌐ Δ ╢ % ± بد					
ج						
12	9.6 ± 1.2	37.2 ± 26.3	46.8 ± 25.4	6.2 ± 0.5	20.6 ± 31.9	26.8 ± 36.1
24	11.5 ± 1.7	71.0 ± 8.9	82.5 ± 9.2	7.2 ± 0.7	84.5 ± 3.9	91.7 ± 3.7
36	13.1 ± 0.8	72.9 ± 13.9	85.9 ± 14.5	7.4 ± 0.7	87.2 ± 4.8	94.6 ± 4.9
	CIN/028[redacted]			CIN/036[redacted]		
	4.2.2.2.2			4.2.2.2.3		

2.6.5.14.2 ラット（2）

	= ♫ Ł /Crl:CD SD			= ♫ Ł /Crl:CD SD		
	/5			/5		
8	[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ≤ ⇔ ≡ 2 mg/kg [a]			[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ≤ ⇔ ≡ 2 mg/kg [a]		
	1.60 MBq/mg			1.60 MBq/mg		
	LSC			LSC		
	⌐ Δ ╢ %					
4	2.76	BLQ[b]	2.76	1.38	1.62	3.00
8	6.41	BLQ[b]	6.41	6.07	1.64	7.71
12	9.37	50.3	59.7	7.98	48.4	56.4
24	10.8	82.0	92.8	9.14	80.2	89.3
48	11.2	84.8	96.0	9.50	83.5	93.0
72	11.3	85.2	96.5	9.65	83.8	93.5
96	11.3	85.7	97.0	9.72	83.9	93.6
120	11.4	85.8	97.2	9.78	84.0	93.8
144	11.4	85.9	97.3	9.81	84.0	93.8
168	11.4	85.9	97.3	9.85	84.0	93.9
	UHS/32/E					
	4.2.2.5.1					

a ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' 2.56 mg/kg

b 0.01%

2.6.5.14.3 イヌ（1）（1/2）

	▬ ɟ /Beagle				▬ ɟ /Beagle			
	/3 ⁸ /3				/3 ⁸ /3			
ج								
ج					نص			
ج ⁸	[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ א W ' 1 mg/kg				[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ א W ' 1 mg/kg			
	0.185 MBq/mg				0.185 MBq/mg			
	LSC				LSC			
	ج ⌐ Δ ┼ ‖ % ± سخ							
	ج				نص ج			
ج			◕ ѱ ☺				◕ ѱ ☺	
24	9.2 ± 6.0	4.7 ± 7.7	0.3 ± 0.4	14.2 ± 14.2	17.1 ± 0.5	51.8 ± 4.4	0.8 ± 0.2	69.7 ± 4.1
48	20.9 ± 0.9	62.2 ± 1.3	1.2 ± 0.1	84.3 ± 1.7	21.6 ± 1.4	70.0 ± 1.8	1.6 ± 0.6	93.2 ± 1.5
72	22.7 ± 1.3	65.5 ± 0.8	1.4 ± 0.1	89.6 ± 1.2	23.2 ± 1.5	73.9 ± 1.5	1.7 ± 0.7	98.8 ± 2.1
96	23.4 ± 1.5	67.9 ± 1.8	1.5 ± 0.0	92.8 ± 0.9	23.6 ± 1.5	74.8 ± 1.2	1.9 ± 0.7	100.3 ± 2.3
120	23.8 ± 1.4	68.7 ± 2.0	1.6 ± 0.0	94.0 ± 1.1	23.9 ± 1.5	75.4 ± 1.1	1.9 ± 0.7	101.2 ± 2.0
144	23.9 ± 1.5	69.2 ± 1.9	1.6 ± 0.0	94.7 ± 1.2	24.0 ± 1.5	75.5 ± 1.0	1.9 ± 0.7	101.5 ± 2.1
168	24.1 ± 1.5	69.6 ± 2.0	1.6 ± 0.0	95.3 ± 1.1	24.1 ± 1.5	75.6 ± 1.0	2.0 ± 0.7	101.7 ± 2.0

2.6.5.14.3 イヌ（1）（2/2）

24	17.5 ± 0.8	40.5 ± 23.2	1.6 ± 0.7	59.6 ± 22.4	18.4 ± 0.8	50.7 ± 14.9	0.8 ± 0.3	69.9 ± 16.0
48	21.9 ± 1.6	60.8 ± 6.4	2.3 ± 0.9	84.9 ± 5.1	22.3 ± 0.5	69.6 ± 3.2	1.1 ± 0.2	93.0 ± 2.9
72	23.4 ± 1.5	64.0 ± 4.3	2.4 ± 1.0	89.8 ± 2.2	23.6 ± 0.8	72.0 ± 3.1	1.2 ± 0.2	96.8 ± 2.9
96	24.1 ± 1.7	66.6 ± 3.1	2.5 ± 1.0	93.2 ± 1.0	24.1 ± 0.8	72.8 ± 3.1	1.2 ± 0.2	98.2 ± 3.0
120	24.3 ± 1.7	67.3 ± 3.1	2.5 ± 1.0	94.2 ± 1.0	24.4 ± 0.8	73.0 ± 3.0	1.3 ± 0.2	98.7 ± 2.9
144	24.5 ± 1.7	67.8 ± 3.2	2.6 ± 1.1	94.9 ± 1.0	24.5 ± 0.9	73.1 ± 3.1	1.3 ± 0.2	99.0 ± 2.9
168	24.6 ± 1.7	68.2 ± 3.3	2.6 ± 1.1	95.4 ± 1.1	24.6 ± 0.8	73.1 ± 3.1	1.3 ± 0.2	99.1 ± 2.9
	CD-[redacted]/4347F							
	4.2.2.2.7							

2.6.5.14.4 イヌ（2）

	▬ ɾ /Beagle				▬ ɾ /Beagle			
	/3				/3			
₾								
₾								
₾ [8]	[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ≤ ⇔ ≡ 1 mg/kg [a]				[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' ' Ƶ ♥ ☺ ϰ ≤ ⇔ ≡ 1 mg/kg [a]			
	0.516 MBq/mg				0.516 MBq/mg			
	LSC				LSC			
	₾ ⌐ Δ ┼ % ± ɜʁ							
₾			◕ Ẇ ☺				◕ Ẇ ☺	
8	1.6 ± 1.6	7.6 ± 13.0	1.1 ± 1.8	10.3 ± 16.2	4.4 ± 2.5	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.6	5.3 ± 2.0
24	10.2 ± 1.0	51.3 ± 7.6	2.1 ± 1.8	63.5 ± 5.1	14.5 ± 2.6	46.2 ± 5.5	2.2 ± 0.8	62.8 ± 3.9
48	14.4 ± 1.5	66.4 ± 7.7	2.8 ± 1.7	83.6 ± 4.6	18.6 ± 3.0	59.7 ± 2.4	3.2 ± 1.2	81.5 ± 0.6
72	15.7 ± 1.9	69.6 ± 6.9	3.1 ± 1.8	88.4 ± 3.4	20.3 ± 3.3	62.7 ± 2.4	3.4 ± 1.3	86.4 ± 0.5
96	16.4 ± 2.1	71.2 ± 6.9	3.2 ± 1.8	90.7 ± 3.3	20.8 ± 3.3	63.6 ± 2.1	3.6 ± 1.4	87.9 ± 0.3
120	16.6 ± 2.1	71.2 ± 7.0	3.3 ± 1.8	91.1 ± 3.3	21.1 ± 3.3	64.1 ± 2.1	3.6 ± 1.4	88.8 ± 0.4
144	16.8 ± 2.2	71.8 ± 6.9	3.4 ± 1.9	91.9 ± 3.1	21.2 ± 3.3	64.5 ± 2.1	3.9 ± 1.5	89.6 ± 0.7
168	16.9 ± 2.2	72.0 ± 6.7	3.5 ± 1.9	92.4 ± 3.0	21.3 ± 3.3	64.9 ± 2.6	4.0 ± 1.5	90.3 ± 1.0
	CD-[redacted]/6504FC							
	4.2.2.2.8							

a ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' 1.28 mg/kg

2.6.5.15 薬物動態試験：排泄：胆汁

2.6.5.15.1 ラット胆汁排泄

	= ♫ Ł /Sprague-Dawley	= ♫ Ł /Sprague-Dawley	= ♫ Ł /Sprague-Dawley
	/4 Þ Ɍ ẇ	/4 ¸ ◦ ẇ ķ ẇ	/4
₾			
₾		تص	تص
₾ 8	[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' 2 mg/kg	₾ = ♫ Ł Þ Ɍ ẇ ⅛ ╠ ⇔ √ [a]	[^{14}C]- ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' 2 mg/kg
	1.60 MBq/mg		
	LSC		
	₾ ⌐ Δ ┤% ± سخ		
₾	Þ Ɍ ẇ	¸ ◦ ẇ ķ ẇ	
2		7.36 ± 7.25	
3	1.38 ± 0.83		50.01 ± 5.87
4		13.11 ± 7.62	
6	3.24 ± 1.69	15.94 ± 7.70	63.07 ± 5.65
8		17.69 ± 7.79	
12	6.11 ± 2.28		69.67 ± 5.32
24	10.54 ± 1.94	22.08 ± 6.42	71.86 ± 3.44
48	15.58 ± 3.78	23.25 ± 6.26	73.77 ± 1.37[b]
	URI/UR-12592/[redacted]001		
	4.2.2.5.2		

a ' Ƶ ♥ ☺ ϰ W ' ╨ 2 mg/kg ₾ ⇔ √ ─ = ♫ Ł Þ Ɍ ẇ ⅛ ╠ ⇔ √ ₾ 3 6

b = ♫ Ł ب─ √ ┺ n=3

ظم ∑ ∏

2.6.5.16 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

⌂ ⇔

2.6.5.17 薬物動態試験：その他

2.6.5.17.1 分解生成物 #UR-12784 の吸収

	▬ ɾ /Beagle			
	/4			
☪	○ ∀ ♀ '			
☪				
☪	UR-12784 [redacted] 2.6 mg/kg[a]			
	#UR-12784 ルパタジンフマルA酸塩、BCP、UR-12605			
	LC-MS			
Ƶ = ↓ ѿ ♥ ѿ	#UR-12784	' Ƶ ♥ ☺ ϰ W≠ ' [b]	BCP[c]	UR-12605
C_{max} ng/mL	BLQ[d]	14.9	14.2	BLQ[d]
t_{max} h	BLQ[d]	0.5	2	BLQ[d]
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ ng·h/mL	BLQ[d]	26.5	145.2	BLQ[d]
	CIN/152[redacted]			
	4.2.2.7.1			

a #UR-12784 — ⅜ 85.5%— √ ┗ [8] ╨ ⇔ ≡ ☪ 2.6 mg/kg ≤ ⇔ √ [9]

b 4 ثي گ 1 ثي≠ [8] 1 ثي — ╨ Δ [9]

c 4 ثي گ 2 ثي≠ [8] ╙ ⅛ ∫ √ 1 ثي — ╨ Δ [9]

d 4 ثي ≤ ╙ BLQ ≠ № ∫ √ [9] #UR-12784 50 ng/mL [8] UR-12605 50 ng/mL