2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：ベダキリン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTDにおける記載箇所
吸収					
In vitro					
細胞膜透過性及びP-gpに対する影響	Caco-2細胞単層膜	*In vitro*	Janssen	NC168（FK5706）	4.2.2.2.1
細胞膜透過性及びP-gpに対する影響	Caco-2細胞単層膜	*In vitro*	Janssen	NC207（FK7408）	4.2.2.2.2
単回投与					
血漿中ベダキリン及びM2濃度	雄マウス	経口	Janssen	NC170（FK5727）	4.2.2.2.3
血漿中ベダキリン及びM2濃度	雌マウス	経口	[redacted]	NC174（FK5791）	4.2.2.2.4
血漿中ベダキリン濃度	雌雄マウス	静脈内	Janssen	FK4635	4.2.2.2.5
血漿中ベダキリン濃度	雄ラット	経口，静脈内	Janssen	ADME_0195	4.2.2.2.6
血漿中ベダキリン濃度[a]	雌雄ラット	経口	Janssen	TOX6016	4.2.3.1.3
血漿中ベダキリン濃度	雄イヌ	経口，静脈内	Janssen	FK4441	4.2.2.2.7
血漿中放射能，ベダキリン及びM2濃度	雄イヌ	経口	Janssen	NC127（FK5487）	4.2.2.2.8
血漿中ベダキリン濃度	雄サル	経口，静脈内	Janssen	FK4705	4.2.2.2.9
血液中及び血漿中放射能，血漿中ベダキリン及びM2濃度	雌サル	経口	[redacted]	NC159（FK5707）	4.2.2.2.10
反復投与					
血漿中ベダキリン濃度（5日間投与）	雄マウス	経口	Janssen	ADME_0627	4.2.2.2.11
血漿中ベダキリン及びM2濃度（13週間投与）[a]	雌雄マウス	経口	[redacted]	NC142（TOX7419）	4.2.3.2.3
血漿中ベダキリン濃度（1カ月間投与）[a]	雌雄ラット	経口	Janssen	TOX6017	4.2.3.2.6
血漿中ベダキリン及びM2濃度（4週間投与）[a]	雌雄ラット	経口	[redacted]	NC108（TOX6926）	4.2.3.7.2.1
血漿中ベダキリン及びM2濃度（13週間投与）[a]	雌雄ラット	経口	[redacted]	NC107（TOX6614）	4.2.3.2.7
血漿中ベダキリン及びM2濃度（26週間投与）[a]	雌雄ラット	経口	[redacted]	NC109（TOX7421）	4.2.3.2.8
血漿中ベダキリン及びM2濃度（104週間投与）[a]	雌雄ラット	経口	[redacted]	NC112（TOX9596）	4.2.3.4.1.1
血漿中ベダキリン，M2及びM3濃度（37日間投与）[a]	雌雄幼若ラット	経口	[redacted]	NC119（TOX9405）	4.2.3.5.4.1
血漿中ベダキリン濃度（1カ月間投与）[a]	雌雄イヌ	経口	Janssen	TOX6018	4.2.3.2.10
血漿中ベダキリン及びM2濃度（26週間投与）[a]	雌雄イヌ	経口	[redacted]	NC106（TOX6612）	4.2.3.2.11
血漿中ベダキリン，M2及びM3濃度（39週間投与）[a]	雌雄イヌ	経口	[redacted]	NC111（TOX9239）	4.2.3.2.13

a：GLP適合試験

（続く）

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ベダキリン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
分布					
組織内ベダキリン濃度（5 日間投与）	雄マウス	経口	Janssen	ADME_0627	4.2.2.2.11
組織内ベダキリン及び M2 濃度（28 日間投与）	雌雄マウス	経口	[redacted]	NC169（TOX7420）	4.2.3.2.2
組織内ベダキリン濃度（単回投与）	雄ラット	経口，静脈内	Janssen	ADME_0195	4.2.2.2.6
組織内放射能，ベダキリン及び M2 濃度（単回投与）	雌雄ラット	経口	Janssen	NC122（FK5464）	4.2.2.3.1
組織内放射能濃度（単回投与）	雄有色ラット	経口	[redacted]	FK4694	4.2.2.3.2
組織内放射能濃度（単回投与）	妊娠ラット	経口	Janssen	NC121（FK5514）	4.2.2.3.3
組織内ベダキリン及び M2 濃度（28 日間投与）[a]	雌雄ラット	経口	[redacted]	NC108（TOX6926）	4.2.3.7.2.1
組織内ベダキリン及び M2 濃度（26 週間投与）[a]	雌雄ラット	経口	[redacted]	NC109（TOX7421）	4.2.3.2.8
組織内ベダキリン濃度（1 カ月間投与）[a]	雌雄イヌ	経口	Janssen	TOX6018	4.2.3.2.10
組織内ベダキリン及び M2 濃度（26 週間投与）[a]	雌雄イヌ	経口	[redacted]	NC106（TOX6612）	4.2.3.2.11
組織内ベダキリン及び M2 濃度（6 カ月間投与）[a]	雌雄イヌ	経口	Janssen	NC165（TOX7305）	4.2.3.2.12
組織内放射能，ベダキリン及び M2 濃度（単回投与）	雌サル	経口	[redacted]	NC159（FK5707）	4.2.2.2.10
血漿タンパク結合	雌雄マウス，雌雄ラット，雌ウサギ，雄イヌ，雌サル，男性ヒト	*In vitro*	Janssen	FK4665	4.2.2.3.4
血漿タンパク結合	雄ラット，雄イヌ，男性ヒト	*In vitro*	Janssen	NC120（FK5606）	4.2.2.3.5
血漿タンパク結合	ヒト	*In vitro*	Janssen	NC206（FK7409）	4.2.2.3.6
血漿中ベダキリン及び M2 濃度（反復投与）[a]	妊娠ラット	経口	Janssen	NC104（TOX6657）	4.2.3.5.2.2
血漿中ベダキリン及び M2 濃度（反復投与）[a]	妊娠ラット	経口	[redacted]	NC117（TOX9296）	4.2.3.5.3.2
血漿中ベダキリン及び M2 濃度（反復投与）[a]	妊娠ウサギ	経口	Janssen	NC105（TOX6656）	4.2.3.5.2.5
代謝					
肝細胞及び肝細胞画分中代謝物（*In vitro*）	肝細胞画分，肝細胞	*In vitro*	Janssen	FK4632	4.2.2.4.1
肝ミクロソーム中代謝物（*In vitro*）	肝ミクロソーム，ヘテロ発現系	*In vitro*	Janssen	FK4662	4.2.2.4.2
肝ミクロソーム中代謝物（*In vitro*）	肝ミクロソーム，ヘテロ発現系	*In vitro*	Janssen	FK10103	4.2.2.4.3
肝ミクロソーム中代謝物（*In vitro*）	肝ミクロソーム，ヘテロ発現系	*In vitro*	Janssen	FK10535	4.2.2.4.4
血漿中代謝物（反復投与）	雌雄マウス，雌雄ラット，雌雄イヌ，男性ヒト	経口	Janssen	NC156（FK5734）	4.2.2.4.5
血漿，尿及び糞中代謝物（単回投与）	雄ラット	経口	Janssen	FK4740	4.2.2.4.6
血漿，尿及び糞中代謝物（単回投与）	雌雄ラット	経口	Janssen	NC126（FK5455）	4.2.2.4.7
胆汁中代謝物（単回投与）	BDC 雄ラット	経口	Janssen	NC146（FK5526）	4.2.2.4.8
血漿，尿及び糞中代謝物（単回投与）	雄イヌ	経口	Janssen	NC127（FK5487）	4.2.2.2.8
糞中代謝物（単回投与）	雌サル	経口	[redacted]	NC159（FK5707）	4.2.2.2.10
肝薬物代謝酵素系への影響（*In vitro*）	ヒト肝細胞	*In vitro*	[redacted]	FK4372	4.2.2.4.10
肝薬物代謝酵素系への影響（*In vitro*）	ヒト肝細胞	*In vitro*	Janssen	FK5329	4.2.2.4.11
肝薬物代謝酵素系への影響（*In vitro*）	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	Janssen	FK4470	4.2.2.4.12

a：GLP 適合試験，BDC：胆管カニューレ挿入

（続く）

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

被験物質：ベダキリン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
肝薬物代謝酵素系への影響（*In vitro*）	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	Janssen	FK10542	4.2.2.4.13
肝薬物代謝酵素系への影響（*In vitro*）	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	Janssen	NC131（FK5757）	4.2.2.4.14
肝薬物代謝酵素系への影響（15 日間投与）	雌雄ラット	経口	[redacted]	FK4680	4.2.2.4.15
肝薬物代謝酵素系への影響（13 週間投与）	雌雄イヌ	経口	[redacted]	NC133（FK5456）	4.2.2.4.16
排泄					
尿及び糞中排泄（単回投与）	雄ラット	経口	Janssen	FK4740	4.2.2.4.6
尿及び糞中排泄（単回投与）	雌雄ラット	経口	Janssen	NC126（FK5455）	4.2.2.4.7
尿及び糞中排泄（単回投与）	雄イヌ	経口	Janssen	NC127（FK5487）	4.2.2.2.8
尿及び糞中排泄（単回投与）	雌サル	経口	[redacted]	NC159（FK5707）	4.2.2.2.10
胆汁中排泄（単回投与）	雄ラット	経口	Janssen	NC146（FK5526）	4.2.2.4.8
乳汁中排泄（反復投与）	妊娠ラット	経口	Janssen	NC117（TOX9296）	4.2.3.5.3.2
薬物動態学的薬物相互作用					
併用薬による代謝の影響	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	Janssen	FK5194	4.2.2.6.1
その他の薬物動態試験					
トランスポーターに関する影響（*In vitro*）	ヒト肝細胞懸濁液	*In vitro*	Janssen	FK10493	4.2.2.7.1
トランスポーターに関する影響（*In vitro*）	MDCK II 細胞	*In vitro*	Janssen	FK10603	4.2.2.7.2
トランスポーターに関する影響（*In vitro*）	ヒト肝細胞懸濁液，MDCK II 細胞	*In vitro*	Janssen	FK10821	4.2.2.7.3
トランスポーターに関する影響（*In vitro*）	MDCK II 細胞，CHO 細胞	*In vitro*	Janssen	FK10608	4.2.2.7.4
トランスポーターに関する影響（*In vitro*）	ヒト肝細胞懸濁液	*In vitro*	Janssen	FK10497	4.2.2.7.5
トランスポーターに関する影響（*In vitro*）	CHO 細胞	*In vitro*	Janssen	FK10604	4.2.2.7.6
トランスポーターに関する影響（*In vitro*）	MDCK II 細胞	*In vitro*	[redacted]	FK10641	4.2.2.7.7

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ベダキリン

動物種（試料）	分析法	定量物質	定量範囲（μg/mL）	真度（%）	精度（%CV）	試験番号	CTD における記載箇所
マウス（EDTA 血漿）	LC-MS/MS	ベダキリン	0.01～5	7.3～12.4	2.1～3.1	NC195（BA56）	4.2.2.1.1
			0.1～50 [a]	–1.4～1.9 [a]	3.8～4.2 [a]		
マウス（EDTA 血漿）	LC-MS/MS	ベダキリン	0.01～5	0.5～13.0	2.9～4.9	NC140（BA671）	4.2.2.1.2
			0.1～50 [a]	-1.6 [a]	4.7 [a]		
		M2	0.01～5	-2.3～7.0	2.0～7.5		
			0.1～50 [a]	9.9 [a]	1.9 [a]		
ラット（EDTA 血漿）	LC-MS/MS	ベダキリン	0.01～5	-2.2～12.7	0.0～7.5	NC194（BA55）	4.2.2.1.3
			0.1～50 [a]	-4.4～2.0 [a]	2.9～3.3 [a]		
ラット（EDTA 血漿）	LC-MS/MS	ベダキリン	0.01～5	3.0～7.3	1.9～9.8	NC138（BA681）	4.2.2.1.4
			0.1～50 [a]	8.9 [a]	4.1 [a]		
		M2	0.01～5	-3.6～0.4	2.7～7.0		
			0.1～50 [a]	1.3 [a]	3.8 [a]		
ウサギ（EDTA 血漿）	LC-MS/MS	ベダキリン	0.01～5	-2.5～6.0	1.5～4.3	BA329	4.2.2.1.5
			0.1～50 [a]	0.0 [a]	5.0 [a]		
イヌ（EDTA 血漿）	LC-MS/MS	ベダキリン	0.01～5	-0.5～4.7	7.3～15.9	NC193（BA54）	4.2.2.1.6
			0.1～50 [a]	-2.3～3.0 [a]	2.2～4.1 [a]		
イヌ（EDTA 血漿）	LC-MS/MS	ベダキリン	0.01～5	3.5～6.0	2.5～6.8	NC139（BA680）	4.2.2.1.7
			0.1～50 [a]	4.0 [a]	2.8 [a]		
		M2	0.01～5	2.1～15.0	2.1～5.5		
			0.1～50 [a]	0.0 [a]	2.8 [a]		
サル（EDTA 血漿）	LC-MS/MS	ベダキリン	0.001～2	–2.1～4.0	2.9～4.5	NC166（BA688）	4.2.2.1.8
			0.01～20 [a]	1.3 [a]	2.1 [a]		
		M2	0.001～2	1.1～16.0	1.6～7.7		
			0.01～20 [a]	5.9 [a]	1.2 [a]		

a：10 倍希釈

2.6.5.3　A 薬物動態試験：*In vitro* における吸収（細胞膜透過性及び P-gp に対する影響：ベダキリン）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.1			
試験番号	NC168（FK5706）			
試験系／例数	Caco-2 細胞単層膜／n=4			
方法	細胞膜透過性：37℃で 2 時間インキュベーションし，^{14}C-ベダキリン及び各基質のみかけの透過係数（P_{app}）を測定した。 P-gp 阻害：37℃で 3 時間インキュベーションし，^{3}H-パクリタキセルの P_{app} を測定した。			
		P_{app}（10^{-6} cm/s）		B→A/A→B 比
		A→B	B→A	
細胞膜透過性	2 μmol/L ^{14}C-ベダキリン	0.35±0.23	0.39±0.05	1.09
	10 μmol/L ^{14}C-ベダキリン	0.72±0.35	0.54±0.11	0.75
	20 μmol/L ^{14}C-ベダキリン	0.28±0.05	0.30±0.05	1.10
	50 μmol/L ^{14}C-ベダキリン	0.38±0.15	0.27±0.01	0.72
	100 μmol/L ^{14}C-ベダキリン	0.36±0.13	0.26±0.02	0.73
	20 μmol/L ^{3}H-アテノロール	0.51±0.27	0.60±0.04	1.19
	20 μmol/L ^{3}H-レボカバスチン	12.41±0.78	18.97±0.39	1.53
	20 μmol/L ^{3}H-テオフィリン	26.29±2.19	27.10±2.60	1.03
	20 μmol/L ^{14}C-ベダキリン＋100 μmol/L ベラパミル	0.58±0.04	0.37±0.07	0.64
	20 μmol/L ^{14}C-ベダキリン，頂側膜側 pH 6.5 [a]	0.48±0.11	0.44±0.08	0.92
P-gp 阻害	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル	0.79±0.00	16.9±0.8	21.5
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル ＋2 μmol/L ベダキリン	0.82±0.02	17.5±0.5	21.3
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル ＋10 μmol/L ベダキリン	0.94±0.02	17.1±0.5	18.2
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル ＋20 μmol/L ベダキリン	1.04±0.02	16.8±1.0	16.2
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル ＋50 μmol/L ベダキリン	1.10±0.08	15.7±0.6	14.3
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル ＋100 μmol/L ベダキリン	1.13±0.05	14.8±1.2	13.1
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル ＋100 μmol/L ベラパミル	1.89±0.04	5.22±0.36	2.76

値は，平均値又は平均値±標準偏差を表す。a：他の試験は pH7.4，A：頂側膜側，B：側底膜側
ベラパミル及び ^{3}H-パクリタキセルは，それぞれ P-gp の阻害剤及び基質として用いた。

2.6.5.3　B 薬物動態試験：*In vitro* における吸収（細胞膜透過性及び P-gp に対する影響：M2）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.2			
試験番号	NC207（FK7408）			
試験系／例数	Caco-2 細胞単層膜／n=3			
方法	細胞膜透過性：37℃で 2 時間インキュベーションし，^{3}H-M2 及び各基質のみかけの透過係数（P_{app}）を測定した。 P-gp 阻害：37℃で 3 時間インキュベーションし，^{3}H-パクリタキセルの透過速度を測定した。			
		P_{app}（10^{-6} cm/s）		B→A/A→B 比
		A→B	B→A	
細胞膜透過性	2 μmol/L ^{3}H-M2	0.11±0.015	0.35±0.11	3.1
	10 μmol/L ^{3}H-M2	0.25±0.14	0.47±0.050	1.9
	20 μmol/L ^{3}H-M2	0.22±0.039	0.48±0.063	2.2
	50 μmol/L ^{3}H-M2	0.14±0.016	0.43±0.083	3.1
	100 μmol/L ^{3}H-M2	0.12±0.017	0.16±0.0090	1.3
	20 μmol/L ^{3}H-アテノロール	0.63 [b]	0.67±0.35	1.1
	20 μmol/L ^{3}H-レボカバスチン	12.2±1.8	17.8±0.62	1.4
	20 μmol/L ^{3}H-テオフィリン	16.9±1.3	21.8±0.60	1.3
	20 μmol/L ^{3}H-M2＋100 μmol/L ベラパミル	0.44±0.043	0.40±0.048	0.90
	20 μmol/L ^{3}H-M2，頂側膜側 pH 6.5 [a]	0.26±0.015	0.52±0.20	2.0
		透過速度（pmol/cm^{2}·h）		B→A/A→B 比
		A→B	B→A	
P-gp 阻害	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル	0.13±0.01	7.24±0.67	55.7
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル＋2 μmol/L ^{3}H-M2	0.15±0.006	8.32±0.35	55.5
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル＋10 μmol/L ^{3}H-M2	0.25±0.03	7.31±0.53	29.2
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル＋20 μmol/L ^{3}H-M2	0.28±0.043	6.89±0.10	24.6
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル＋50 μmol/L ^{3}H-M2	0.38 [b]	5.09±0.20	13.4
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル＋100 μmol/L ^{3}H-M2	0.55±0.03	4.72±0.16	8.58
	127 nmol/L ^{3}H-パクリタキセル＋100 μmol/L ベラパミル	0.73±0.06	2.52±0.35	3.45

値は，平均値又は平均値±標準偏差を表す。a：他の試験は pH7.4，b：n=1，A：頂側膜側，B：側底膜側
ベラパミル及び ^{3}H-パクリタキセルは，それぞれ P-gp の阻害剤及び基質として用いた。

2.6.5.3　C 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄 CD1 マウス，経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.3	
試験番号	NC170（FK5727）	
動物種	CD1 マウス	
性別，動物数	雄，2/時点	
摂餌条件	自由摂取	
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液	
投与方法	経口	
用量（mg/kg）	30	
試料	血漿	
定量物質／定量法	ベダキリン及び M2／LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ	ベダキリン	M2
C_{max}（μg/mL）	2.14	0.969
t_{max}（h）	3.0	24
AUC_t（μg·h/mL）	25.4	71.5
AUC_∞（μg·h/mL）[a]	26.2	83.3
$t_{1/2}$（h）[a]	29	70

値は，平均濃度から計算した。a：ベダキリンの消失は非常に緩やかであるが，試料採取時間が短かったため，適切に推定されていない可能性がある。

2.6.5.3　D 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雌 HRN^{TM} 及び C57BL/6 マウス，経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.4					
試験番号	NC174（FK5791）					
動物種	HRN^{TM} 及び C57BL/6 マウス					
性別，動物数	雌，2/群/時点					
摂餌条件	自由摂取					
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液					
投与方法	経口					
用量（mg/kg）	10（HRN ^{TM} のみ）及び 60					
試料	血漿					
定量物質／定量法	ベダキリン及び M2／LC-MS/MS					
薬物動態パラメータ	HRN ^{TM}				C57BL/6（Wild type）	
	10 mg/kg		60 mg/kg		60 mg/kg	
	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
C_{max}（μg/mL）	0.212	0.123	1.03	0.599	2.64	1.55
t_{max}（h）	1.0	24	24	24	3.0	24
AUC_{336h}（μg·h/mL）	13.3	19.4	92.8	109	65.8	156
$t_{1/2,\ 168\text{-}336h}$（h）	132 [a)]	399	663	250	407 [b)]	102

値は，平均濃度から計算した。a)：$t_{1/2,\ 48\text{-}72h}$，b)：$t_{1/2,\ 96\text{-}168h}$

2.6.5.3　E 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雌雄 CD1 マウス，静脈内投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.5	
試験番号	FK4635	
動物種	CD1 マウス	
性別，動物数	雌雄，4/性/時点	
摂餌条件	自由摂取	
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液	
投与方法	静脈内	
用量（mg/kg）	12.5	
試料	血漿	
定量物質／定量法	ベダキリン／LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ	雄	雌
C_{max}（μg/mL）[a]	6.126	8.715
AUC_{32h}（μg·h/mL）	13.302	12.947
AUC_{∞}（μg·h/mL）[b]	13.966	13.894
$t_{1/2}$（h）[b]	9.5	11.3
CL（L/h/kg）[b]	0.90	0.90
Vd_{ss}（L/kg）[b]	6.46	7.58
Vd_{β}（L/kg）[b]	12.3	14.7

値は，平均濃度から計算した。a：C_{0h}，b：ベダキリンの消失は非常に緩やかであるが，試料採取時間が短かったため，適切に推定されていない可能性がある。

2.6.5.3　F 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄 Sprague-Dawley ラット，静脈内及び経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.6	
試験番号	ADME_0195	
動物種	Sprague-Dawley ラット	
性別，動物数	雄，3/群/時点	
摂餌条件	自由摂取	
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液	
投与方法	静脈内又は経口	
用量（mg/kg）	5（静脈内）又は 20（経口）	
試料	血漿	
定量物質／定量法	ベダキリン／LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ	静脈内	経口
C_{max}（μg/mL）	－	1.938
t_{max}（h）	－	4
AUC_{24h}（μg·h/mL）	NR	23.115
AUC_{∞}（μg·h/mL）[a]	7.644	24.745
$t_{1/2}$（h）[a]	5.2	5.79
CL（L/h/kg）[a]	0.63	－
Vd_{ss}（L/kg）[a]	4.44	－
Vd_{β}（L/kg）[a]	5.04	－

値は，プールした血漿中濃度から計算した。a：ベダキリンの消失は非常に緩やかであるが，試料採取時間が短かったため，適切に推定されていない可能性がある。－：該当せず，NR：報告書に記載なし

2.6.5.3　G 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雌雄 Sprague-Dawley ラット，経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.3.1.3					
試験番号	TOX6016					
動物種	Sprague-Dawley ラット					
性別，動物数	雌雄，4/性/群					
摂餌条件	絶食					
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，40% HP-β-CD 溶液					
投与方法	経口					
用量（mg/kg）	50，200 及び 800					
試料	血漿					
定量物質／定量法	ベダキリン／LC-MS/MS					
薬物動態パラメータ	50 mg/kg		200 mg/kg		800 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}（μg/mL）	1.498±0.407	1.696±0.143	3.286±0.33	4.082±1.396	7.232±1.999	6.54±0.459
t_{max}（h）	3±4	5±4	20±8	15±11	24±0	24±0
AUC_{336h}（μg·h/mL）	NC	81.24[a]	129.044±13.732	209.121±59.424	416.286±118.062[b]	358.913±19.5
AUC_{∞}（μg·h/mL）	36.733±4.094	89.304±6.478	132.478±12.478	250.092±91.129	424.076±123.441[b]	402.86±18.245
$t_{1/2}$（h）	80.4±17.0	140.9[a]	116.2±28.7	209.7±122.9	68.2±8.5[b]	163.8±42.4

値は，平均値±標準偏差を表す。a：n=2，b：n=3，NC：計算せず

2.6.5.3　H 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄ビーグル犬，静脈内及び経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.7		
試験番号	FK4441		
動物種	ビーグル犬		
性別，動物数	雄，4/群		
摂餌条件	摂餌		
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液又は 0.5% Methocel 懸濁液（経口）		
投与方法	静脈内又は経口		
用量（mg/kg）	1（静脈内）又は 5（経口）		
試料	血漿		
定量物質／定量法	ベダキリン／LC-MS/MS		
薬物動態パラメータ	静脈内	経口（溶液）	経口（懸濁液）
C_{max}（μg/mL）	0.883±0.276 [a]	0.482±0.307	0.0659±0.0467
t_{max}（h）	NA	2±0	9±11
AUC_{264h}（μg·h/mL）	5.594±0.91	10.08±5.755	2.554±2.587
$t_{1/2}$（h）	347±79	267±89	600 [b, c]
CL（L/h/kg）	0.10±0.02	NA	NA
Vd_{ss}（L/kg）	38.0±8.3	NA	NA
Vd_{β}（L/kg）	34.8±8.5	NA	NA

値は，平均値±標準偏差を表す。a：C_{0h}，b：n=3，c：標準偏差は計算せず，NA：該当せず

2.6.5.3　I 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄ビーグル犬，経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.8			
試験番号	NC127（FK5487）			
動物種	ビーグル犬			
性別，動物数	雄，3			
摂餌条件	絶食			
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，10% HP-β-CD 溶液			
投与方法	経口			
用量（mg/kg）	10			
放射性核種	^{14}C			
比放射能（GBq/mmol）	1.93			
放射化学的純度（%）	99.3			
試料	血液及び血漿			
定量物質／定量法	放射能／LSC，ベダキリン及び M2／LC-MS/MS			
薬物動態パラメータ	血漿			
	放射能	ベダキリン	M2	
C_{max}（μg (eq.)/mL）	0.840±0.135	0.909±0.130	0.117±0.009	
t_{max}（h）	4.7±2.3	2.0±0.0	6.7±1.2	
AUC_{168h}（μg (eq.)·h/mL）	37.6±5.4	16.9±4.4	11.6±1.3	
AUC_{720h}（μg (eq.)·h/mL）	85.3±13.3	28.4±7.8	26.6±3.3	
AUC_{1080h}（μg (eq.)·h/mL）	107.0±17.5	33.9±8.9	NC	
$t_{1/2}$（h）	757±49.5	1254±290	355±143	
投与後の時間（h）	1	4	8	24
血液/血漿中放射能濃度比	0.66±0.04	0.66±0.03	0.70±0.04	0.74±0.04

値は，平均値±標準偏差を表す。NC：算出せず

2.6.5.3　J 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雄カニクイザル，静脈内及び経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.9	
試験番号	FK4705	
動物種	カニクイザル	
性別，動物数	雄，4/群	
摂餌条件	絶食	
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液（静脈内）又は 40% HP-β-CD 溶液（経口）	
投与方法	静脈内又は経口	
用量（mg/kg）	1（静脈内）又は 5（経口）	
試料	血漿	
定量物質／定量法	ベダキリン／LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ	静脈内 [a]	経口
C_{max}（μg/mL）	2.41±0.996 [b]	0.373±0.114
t_{max}（h）	NA	4.50±2.52
AUC_{∞}（μg·h/mL）	3.906±0.376	7.82±1.38
$t_{1/2}$（h） [c]	16.9±1.61	16.4±2.39
CL（L/h/kg） [c]	0.258±0.0247	0.655±0.121
Vd_{ss}（L/kg） [c]	3.999±0.845	NA

値は，平均値±標準偏差を表す。a：投与後 72 時間／投与後 168 時間までの評価，b：C_{0h}，c：ベダキリンの消失は非常に緩やかであるが，試料採取時間が短かったため，適切に推定されていない可能性がある。NA：該当せず

2.6.5.3　K 薬物動態試験：単回投与後の吸収（雌カニクイザル，経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.10											
試験番号	NC159（FK5707）											
動物種	カニクイザル											
性別，動物数	雌，3											
摂餌条件	絶食											
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリンフマル酸塩，10% HP-β-CD 溶液											
投与方法	経口											
用量（mg eq./kg）	10											
放射性核種	^{14}C											
比放射能（GBq/mmol）	1.96											
放射化学的純度（%）	99.1											
試料	血液及び血漿											
定量物質／定量法	放射能／LSC，ベダキリン及び M2／LC-MS/MS											
薬物動態パラメータ	血液			血漿								
	放射能			放射能			ベダキリン			M2		
C_{max}（μg (eq.)/mL）	0.641±0.03277			0.908±0.1516			0.710±0.226			0.110±0.0057		
t_{max}（h）	4.7±3.1			4.7±3.1			4.7±3.1			6.7±2.3		
AUC_t（μg (eq.)·h/mL）	105.317±16.105			98.253±11.005			10.037±0.621			6.568±0.212		
AUC_∞（μg (eq.)·h/mL）	115.671±18.751			104.837±13.654			10.477±0.583			6.812±0.215		
$t_{1/2}$（h）	185.8±15.53			159.4±18.06			194±34.7			41.8±7.0		
投与後の時間	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	2 週	4 週
血液/血漿中放射能濃度比	0.496±0.156	0.631±0.009	0.690±0.054	0.710±0.022	0.796±0.036	0.928±0. 098	0.955±0.086	0.950±0.062	1.118±0.099	1.132±0.077	1.308±0.040	1.438±0.375

値は，平均値±標準偏差を表す。

2.6.5.4　A 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雄 CD1 マウス，5 日間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.2.2.11	
試験番号		ADME_0627	
動物種		CD1 マウス	
性別，動物数		雄，3/群/時点	
摂餌条件		自由摂取	
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液	
投与方法		経口	
用量（mg/kg/日）		6.25 及び 25 [1 日 1 回]	
投与期間		5 日間	
試料		血漿	
定量物質／定量法		ベダキリン／LC-MS/MS	
薬物動態パラメータ		6.25 mg/kg/日	25 mg/kg/日
試験 1 日	C_{max}（μg/mL）	0.401	1.148
	t_{max}（h）	1	2
	AUC_{168h}（μg·h/mL）	5.006	19.376
	AUC_{∞}（μg·h/mL）	5.118	20.019
	$t_{1/2}$（h）	47.0	58.6
試験 5 日	C_{max}（μg/mL）	0.541	1.304
	t_{max}（h）	1	4
	AUC_{168h}（μg·h/mL）	5.919	18.536
	AUC_{∞}（μg·h/mL）	6.403	19.318
	$t_{1/2}$（h）	64.0	43.7

値は，プールした血漿中濃度から計算した。

2.6.5.4　B 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄 CD1 マウス，13 週間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.2.3															
試験番号		NC142（TOX7419）															
動物種		CD1 マウス															
性別，動物数		雌雄，3/性/群/時点															
摂餌条件		自由摂取															
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液															
投与方法		経口															
用量（mg/kg/日）		5，10，20 及び 30 [1 日 1 回]															
投与期間		13 週間															
試料		血漿															
定量物質／定量法		ベダキリン及び M2／LC-MS/MS															
薬物動態パラメータ		ベダキリン								M2							
		5 mg/kg/日		10 mg/kg/日		20 mg/kg/日		30 mg/kg/日		5 mg/kg/日		10 mg/kg/日		20 mg/kg/日		30 mg/kg/日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 28 日	C_{max}（μg/mL）	0.449	0.551	0.550	1.150	1.260	0.969	1.140	1.120	0.492	0.426	1.170	1.050	2.470	1.610	2.470	1.910
	t_{max}（h）	1.0	1.0	1.0	3.0	3.0	1.0	3.0	8.0	24	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	3.940	4.620	7.150	7.270	10.500	8.140	13.400	14.700	11.200	9.190	24.600	18.700	48.100	30.800	57.600	39.700
	$t_{1/2}$（h）	8.3	41	6.8	41	8.1	8.2	12	4.8	NC	NC	39	NC	35	NC	NC	33
試験 90 日	C_{max}（μg/mL）	0.453	0.297	0.582	1.100	0.788	0.588	0.748	0.790	0.527	0.384	1.230	1.150	2.270	1.230	3.630	2.220
	t_{max}（h）	1.0	3.0	1.0	1.0	3.0	3.0	8.0	3.0	8.0	3.0	8.0	1.0	8.0	8.0	8.0	8.0
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	3.380	4.010	7.120	6.430	7.580	5.580	11.200	7.890	11.700	8.140	26.600	17.900	47.800	27.100	70.800	43.000
	$t_{1/2}$（h）	8.4	21	6.5	25	7.5	7.3	7.9	8.5	NC	NC	51	NC	34	52	34	29

値は，平均濃度から計算した。NC：算出せず

2.6.5.4　C 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄 Sprague-Dawley ラット，1 カ月間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.2.6					
試験番号		TOX6017					
動物種		Sprague-Dawley ラット					
性別，動物数		雌雄，4/性/群/時点					
摂餌条件		自由摂取					
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリン，40% HP-β-CD 溶液					
投与方法		経口					
用量（mg/kg/日）		12.5，25 及び 75 [週 2 回]					
投与期間		1 カ月間					
試料		血漿					
定量物質／定量法		ベダキリン／LC-MS/MS					
薬物動態パラメータ		12.5 mg/kg/日		25 mg/kg/日		75 mg/kg/日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 1 日	C_{max}（μg/mL）	0.606±0.205	0.466±0.204	1.087±0.307	1.643±0.186	2.433±0.549	3.295±0.662
	t_{max}（h）	3±1	5±3	6±3	7±3	6±2	8±0
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	6.723±1.911	6.946±2.777	12.231±3.468	21.742±2.165	30.889±6.867	46.016±3.707
	$t_{1/2}$（h）	5.7±1.0	8.0±1.2	5.3±0.7	7.0±0.8	7.2±1.8	11.5±5.0
試験 29 日	C_{max}（μg/mL）	0.674±0.138	0.935±0.358	1.376±0.557	2.698±0.476	1.988±0.238	2.745±0.716
	t_{max}（h）	3±3	5±3	8±0	8±0	6±3	11±9
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	7.689±0.953	13.904±3.242	16.485±4.768	37.916±5.454	35.615±2.564	49.923±13.54
	$t_{1/2}$（h）	5.5±0.5	10.9[a, b]	5.8±1.6	11.0±4.0	24.3±8.0	26.2[c]

値は，平均値±標準偏差を表す。a：n=3，b：標準偏差は算出せず，c：n=2

2.6.5.4　D 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄 Wistar ラット，4 週間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.7.2.1											
試験番号		NC108（TOX6926）											
動物種		Wistar ラット											
性別，動物数		雌雄，3/性/群											
摂餌条件		自由摂取											
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリン，15% HP-β-CD 溶液											
投与方法		経口											
用量（mg/kg/日）		6，20 及び 60 [1 日 1 回]											
投与期間		28 日間											
試料		血漿											
定量物質／定量法		ベダキリン及び M2／LC-MS/MS											
薬物動態パラメータ		ベダキリン						M2					
		6 mg/kg/日		20 mg/kg/日		60 mg/kg/日		6 mg/kg/日		20 mg/kg/日		60 mg/kg/日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 1 日	C_{max}（μg/mL）	0.491±0.051	0.470±0.015	1.870±1.060	1.720±0.310	2.550±0.242	3.480±0.786	0.0893±0.008	0.079±0.0148	0.430±0.173	0.240±0.045	0.711±0.090	0.689±0.042
	t_{max}（h）	4.0±0.0	5.3±2.3	6.7±2.3	6.7±2.3	6.0±3.5	8.0±0.0	8.0±0.0	24±0	8.0±0.0	24±0	24±0	24±0
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	4.880±0.578	6.450±1.540	21.800±7.910	23.100±1.070	32.400±8.470	51.100±8.870	1.710±0.146	1.200±0.349	6.310±0.683	3.810±0.633	11.700±2.460	9.130±0.405
	AUC_{∞}（μg·h/mL）	5.380±0.788	5,500[a]	24.100±8.120	26.900[b]	45.2[b]	58.400[a]	NR	NC	8.550[a]	NC	NC	NC
	$t_{1/2}$（h）	6.2±2.2	11±4	6.1±1.0	9.7±2.6	11±4	11±2	132±110	NC	96±140	NC	NC	NC
試験 28 日	C_{max}（μg/mL）	0.446±0.029	0.763±0.070	1.370±0.010	2.300±0.251	2.370±0.195	3.530±0.385	0. 296±0.049	0.330±0.020	0.919±0.094	1.580±0.371	3.270±0.133	4.420±0.352
	t_{max}（h）	4.0±0.0	2.0±0.0	6.7±2.3	4.0±0.0	6.7±2.3	2.3±1.5	6.7±2.3	19±9	8.0±0.0	5.3±2.3	19±9	5.3±2.3
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	5.020±0.085	10.200±0.337	18.500±2.780	38.000±3.470	40.500±2.510	69.200±16.900	5.770±0.858	7.150±0.137	19.700±1.860	33.000±4.080	66.900±2.290	97.800±7.220
	$t_{1/2}$（h）	6.2±2.0	23±9	7.6±1.6	15±6	16±4	48[b]	38±16	109[a]	163±162	109[a]	54[a]	116[b]

値は，平均値±標準偏差を表す。a：n=1，b：n=2，NC：算出せず，NR：報告せず

2.6.5.4　E 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄 Sprague-Dawley ラット，13 週間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.2.7															
試験番号		NC107（TOX6614）															
動物種		Sprague-Dawley ラット															
性別，動物数		雌雄，3/性/群/時点															
摂餌条件		自由摂取															
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリン，40% HP-β-CD 溶液															
投与方法		経口															
用量（mg/kg/日）		1.5，6 及び 24 [1 日 1 回] 又は 10 [2 日に 1 回]															
投与期間		13 週間															
試料		血漿															
定量物質／定量法		ベダキリン及び M2／LC-MS/MS															
薬物動態パラメータ		ベダキリン								M2							
		1.5 mg/kg		6 mg/kg		24 mg/kg		10 mg/kg		1.5 mg/kg		6 mg/kg		24 mg/kg		10 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 29 日	C_{max}（μg/mL）	0.150	0.294	0.705	0.994	2.123	2.917	0.661	1.106	0.0692	0.0746	0.315	0.340	0.935	1.727	0.321	0.335
	t_{max}（h）	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	8.0	3.0	4.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	8.0	8.0
	AUC_{τ}（μg·h/mL）	1.043	2.770	6.880	12.358	24.959	46.728	9.901	24.819	1.390	1.690	6.726	6.566	18.986	37.242	12.698	13.592
	$t_{1/2,\ 8\text{-}24\ h}$（h）	3.6	27	4.4	17	5.6	16	31 [a]	177 [a]								
試験 85 日	C_{max}（μg/mL）	0.277	0.443	1.023	1.517	2.273	4.003	1.026	1.207	0.0964	0.112	0.482	0.454	1.433	2.890	0.413	0.401
	t_{max}（h）	1.0	1.0	2.0	2.0	1.0	1.0	3.0	3.0	4.0	4.0	24	8.0	8.0	4.0	24	24
	AUC_{τ}（μg·h/mL）	1.356	4.348	9.342	20.401	27.467	59.679	12.184	26.613	1.650	2.190	10.811	9.547	29.153	60.097	16.355	16.896
	$t_{1/2,\ 8\text{-}24\ h}$（h）	11	72	6.0	13	9.2	19	22 [a]	NC								

値は，平均濃度から計算した。NC：算出せず，a：$t_{1/2,\ 24\text{-}48\ h}$

2.6.5.4　F 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄 Sprague-Dawley ラット，26 週間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.2.8															
試験番号		NC109（TOX7421）															
動物種		Sprague-Dawley ラット															
性別，動物数		雌雄，3/性/群/時点															
摂餌条件		自由摂取															
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液															
投与方法		経口															
用量（mg/kg/日）		5，10 及び 20 [1 日 1 回]又は 20 [週 2 回]															
投与期間		26 週間															
試料		血漿															
定量物質／定量法		ベダキリン及び M2／LC-MS/MS															
薬物動態パラメータ		ベダキリン								M2							
		5 mg/kg 連日		10 mg/kg 連日		20 mg/kg 連日		20 mg/kg 間欠		5 mg/kg 連日		10 mg/kg 連日		20 mg/kg 連日		20 mg/kg 間欠	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 1 日	C_{max}（μg/mL）	0.380	0.399	0.555	0.817	1.390	1.610	1.140[a]	1.710[a]	0.0679	0.0516	0.152	0.0967	0.244	0.378	0.327[a]	0.221[a]
	t_{max}（h）	4.0	2.0	2.0	4.0	4.0	8.0	1～3	3.0	8.0	24	8.0	8.0	8.0	24	8.0	24
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	3.420	4.940	5.370	10.500	13.500	29.200	11.700	22.900	1.250	0.991	2.740	1.710	4.380	4.970	5.010	3.280
	$t_{1/2}$（h）	4.6	8.2	4.6	7.4	6.0	21	37	54	33	NC	38	45	34	NC	27	44
試験 29 日	C_{max}（μg/mL）	0.627	0.750	0.615	1.480	1.300	2.230	1.290[a]	1.960[a]	0.179	0.275	0.412	0.400	0.711	1.030	0.332[a]	0.339[a]
	t_{max}（h）	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3～8	3～8	4.0	4.0	8.0	24	4.0	2.0	8～24	24
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	5.540	9.440	7.580	20.200	16.100	35.000	18.300	32.100	3.050	4.710	8.710	8.610	16.100	19.900	6.190	5.970
	$t_{1/2}$（h）	6.5	24	6.1	14	7.9	27	48	91	NC	NC	47	NC	330	NC	35	68
試験 176 日	C_{max}（μg/mL）	0.691	1.040	0.843	2.360	1.480	3.280	1.560[a]	2.380[a]	0.270	0.488	0.721	0.964	1.040	1.800	0.537[a]	0.556[a]
	t_{max}（h）	4.0	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0	3～8	1～3	4.0	4.0	8.0	4.0	4.0	4.0	8～24	24
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	6.620	16.800	10.600	36.100	17.400	44.600	24.700	37.600	5.070	8.850	14.100	20.000	21.800	36.000	11.100	10.300
	$t_{1/2}$（h）	8.2	21	8.4	50	15	290	40	130	150	NC	25	1300	93	110	51	45

値は，平均濃度から計算した。a：n＝2，NC：算出せず

2.6.5.4　G 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄 Sprague-Dawley ラット，104 週間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.4.1.1															
試験番号		NC112（TOX9596）															
動物種		Sprague-Dawley ラット															
性別，動物数		雌雄，3/性/群/時点															
摂餌条件		自由摂取															
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液															
投与方法		経口															
用量（mg/kg/日）		2.5，5，10 及び 20 [1 日 1 回]															
投与期間		104 週間															
試料		血漿															
定量物質／定量法		ベダキリン及び M2／LC-MS/MS															
薬物動態パラメータ		ベダキリン								M2							
		2.5 mg/kg/日		5 mg/kg/日		10 mg/kg/日		20 mg/kg/日		2.5 mg/kg/日		5 mg/kg/日		10 mg/kg/日		20 mg/kg/日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 90 日	C_{max}（μg/mL）	0.208± 0.067	0.406± 0.144	0.386± 0.0552	0.719± 0.173	1.212± 0.552	1.403± 0.862	1.493± 0.321	2.880± 0.664	0.0655± 0.00321	0.119± 0.0219	0.152± 0.0457	0.178± 0.0504	0.483± 0.217	0.479± 0.196	0.813± 0.142	1.427± 0.263
	t_{max}（h）	3.00± 0.00	2.33± 1.15	4.00± 3.61	4.67± 2.89	1.67± 1.15	3.00± 0.00	5.67± 4.04	4.67± 2.89	6.33± 2.89	1.00± 1.73	8.00± 0.00	6.33± 2.89	8.00± 0.00	0.00± 0.00	5.33± 4.62	2.33± 1.15
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	2.366± 0.476	5.772± 1.221	4.360± 1.084	11.319± 3.369	12.657± 3.658	23.866± 12.078	20.764± 5.138	46.431± 8.069	1.403± 0.0288	2.435± 0.392	3.253± 1.032	4.042± 1.075	10.215± 5.101	10.256± 4.164	18.154± 3.148	31.284± 5.648
試験 181 日	C_{max}（μg/mL）	0.373± 0.0559	0.462± 0.0786	0.392± 0.0403	0.990± 0.185	1.292± 0.282	2.583± 1.943	1.684± 0.667	3.720± 0.671	0.0765± 0.0149	0.0878± 0.0178	0.186± 0.0649	0.228± 0.0755	0.498± 0.171	0.744± 0.422	0.833± 0.171	2.087± 0.679
	t_{max}（h）	2.33± 1.15	3.00± 0.00	2.33± 1.15	5.67± 4.04	4.67± 2.89	4.67± 2.89	6.33± 2.89	6.33± 2.89	3.00± 0.00	4.67± 2.89	3.67± 4.04	2.67± 4.62	3.67± 4.04	2.00± 1.73	6.33± 2.89	4.67± 2.89
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	3.413± 0.302	6.616± 1.364	4.345± 1.137	16.092± 4.758	14.569± 3.761	41.224± 28.600	22.421± 5.664	66.254± 17.413	1.508± 0.222	1.970± 0.331	4.033± 1.636	5.162± 1.879	10.726± 4.385	14.670± 6.602	18.535± 2.785	43.747± 11.074

値は，平均値±標準偏差を表す。

2.6.5.4　H 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄幼若 Sprague-Dawley ラット，37 日間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.5.4.1																	
試験番号		NC119（TOX9405）																	
動物種		幼若 Sprague-Dawley ラット																	
性別，動物数		雌雄，3/性/群/時点																	
摂餌条件		自由摂取																	
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液																	
投与方法		経口																	
用量（mg/kg/日）		5，15 及び 45 [1 日 1 回]																	
投与期間		37 日間（24～60 日齢）																	
試料		血漿																	
定量物質／定量法		ベダキリン，M2 及び M3／LC-MS/MS																	
薬物動態パラメータ		ベダキリン						M2						M3					
		5 mg/kg/日		15 mg/kg/日		45 mg/kg/日		5 mg/kg/日		15 mg/kg/日		45 mg/kg/日		5 mg/kg/日		15 mg/kg/日		45 mg/kg/日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 1 日	C_{max}（μg/mL）	0.397	0.412	0.908	1.072	3.227	3.980	0.033	0.039	0.101	0.102	0.308	0.359	0.00303	0.00278	0.0145	0.0116	0.0479	0.0508
	t_{max}（h）	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	24.0	8.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	5.544	6.242	13.969	16.533	46.528	55.024	0.641	0.726	1.931	2.020	6.004	6.908	0.0447	0.0223	0.203	0.191	0.695	0.756
試験 37 日	C_{max}（μg/mL）	0.445	0.871	1.166	2.460	3.513	5.733	0.164	0.203	0.548	0.745	1.560	2.427	0.0423	0.0576	0.251	0.233	0.792	0.762
	t_{max}（h）	3.0	1.0	1.0	3.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	3.0	8.0	8.0	8.0	1.0	8.0	8.0	3.0	8.0
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	4.250	12.617	13.140	35.600	52.094	103.258	2.605	4.662	10.468	16.254	34.066	55.047	0.868	1.114	5.794	5.256	18.535	16.964

値は，平均濃度から計算した。NC：算出せず

2.6.5.4　I 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄ビーグル犬，1 カ月間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.2.10					
試験番号		TOX6018					
動物種		ビーグル犬					
性別，動物数		雌雄，2/性/群					
摂餌条件		絶食					
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリン，40% HP-β-CD 溶液					
投与方法		経口					
用量（mg/kg/日）		10，40 及び 160 [1 日 1 回]					
投与期間		1 カ月間					
試料		血漿					
定量物質／定量法		ベダキリン／LC-MS/MS					
薬物動態パラメータ		10 mg/kg/日		40 mg/kg/日		160 mg/kg/日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 1 日	C_{max}（μg/mL）	0.854	1.435	1.124	2.929	1.685	4.075
	t_{max}（h）	3	3	3	2	3	8
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	10.003	16.218	19.348	42.716	27.359	53.385
試験 28 日	C_{max}（μg/mL）	2.471	2.723	3.473	3.852	6.738	7.514
	t_{max}（h）	3	4	5	3	1	5
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	40.123	48.147	63.409	68.489	132.579	145.183

値は，平均値から計算した。

2.6.5.4　J 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄ビーグル犬，26 週間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.2.11											
試験番号		NC106（TOX6612）											
動物種		ビーグル犬											
性別，動物数		雌雄，3/性/群											
摂餌条件		通常飼育（投与後 1 時間以降に給餌）											
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリン，20%（20 mg/kg/日のみ）又は 40% HP-β-CD 溶液											
投与方法		経口											
用量（mg/kg/日）		2.5，10 及び 40/20[a] [1 日 1 回]											
投与期間		26 週間											
試料		血漿											
定量物質／定量法		ベダキリン及び M2／LC-MS/MS											
薬物動態パラメータ		ベダキリン						M2					
		2.5 mg/kg/日		10 mg/kg/日		40/20 mg/kg/日 [a]		2.5 mg/kg/日		10 mg/kg/日		40/20 mg/kg/日 [a]	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験 28 日	C_{max}（μg/mL）	0.579±0.102	0.987±0.258	1.830±0.654	2.483±0.838	2.117±0.408	3.610±1.224	0.470±0.181	0.636±0.128	1.637±0.415	2.537±0.989	1.810±0.221	4.717±1.464
	t_{max}（h）	1.3±0.6	2.0±0.0	1.3±0.6	1.3±0.6	3.7±3.8	3.7±3.8	4.3±3.5	5.3±4.6	6.7±2.3	6.0±3.5	5.3±4.6	6.0±3.5
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	8.278±1.754	13.986±4.145	32.040±11.245	40.246±5.489	36.557±8.810	69.425±27.480	10.497±4.408	14.076± 2.800	35.764±8.666	56.291±21.887	35.774±3.512	101.264±32.987
	$t_{1/2}$（h）	22±7	26±11	32±12	22±2	25±10	36±8	98±81	127±117	43 [d]	104±22	268±392	97±60
試験 85 日	C_{max}（μg/mL）	0.883±0.232	1.178±0.313	3.860±1.027	2.663±0.211	3.733±1.027	6.457±2.300	0.641±0.252	0.846±0.206	2.907±0.778	2.943±0.991	2.450±0.904	5.243±0.595
	t_{max}（h）	1.3±0.6	2.0±0.0	5.7±4.0	2.7±1.2	3.3±1.2	8.0±0.0	8.0±0.0	6.0±3.5	8.0±0.0	6.7±2.3	6.0±3.5	4.7±3.1
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	15.372±2.693	19.337±5.041	79.237±22.162	48.771±7.053	71.328±18.009	117.436±45.485	13.730±5.650	18.892±4.672	60.984±15.597	63.713±21.467	49.820±17.636	109.224±12.956
	$t_{1/2}$（h）	24±5	47±24	28±3	30±10	65±77	17±5	46±8	229±255	39±9	123±124	65±52	99±72
試験 120 又は 119 日 [b]	C_{max}（μg/mL）	NS	NS	NS	NS	4.530±1.080	5.280±2.970	NS	NS	NS	NS	3.090±0.405	2.880±0.506
	t_{max}（h）	NS	NS	NS	NS	3.5±3.3	1.7±0.6	NS	NS	NS	NS	6.3±3.5	3.0±1.7
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	NS	NS	NS	NS	90.800±20.200	107.000±67.500	NS	NS	NS	NS	63.200±10.200	60.900±9.530
	$t_{1/2}$（h）	NS	NS	NS	NS	36±17	107±122	NS	NS	NS	NS	40±19	209±144
試験 177 又は 176 日 [c]	C_{max}（μg/mL）	1.270±0.390	1.160±0.320	2.820±0.403	3.690±2.090	4.040±1.970	4.660 [d]	0.708±0.317	0.811±0.214	1.610±0.251	2.060±0.680	1.890±0.145	2.280 [d]
	t_{max}（h）	2.0±1.7	6.0±3.5	3.3±4.0	1.7±2.0	6.0±3.5	8.0 [d]	4.2±3.8	3.2±4.2	8.0±0.0	4.2±3.8	3.0±4.3	16 [d]
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	22.800±7.060	22.100±4.780	51.400±13.200	57.400±18.100	72.100±18.800	102.000 [d]	14.200±6.550	17.500±4.440	33.100±5.970	42.700±14.800	38.100±2.270	51.300 [d]
	$t_{1/2}$（h）	48±25	29±3	33±9	262±372	33±14	65 [d]	127±15	342±359	37±18	125 [d]	36±7	73 [e]

値は，平均値±標準偏差を表す。a：試験 114（雄）又は 113（雌）日まで 40 mg/kg/日，それ以降 20 mg/kg/日（試験 120 日の雄は n=4），b：雄は試験 120 日，雌は試験 119 日，c：雄は試験 177 日，雌は試験 176 日，d：n=2，e：n=1，NS：採取せず

2.6.5.4　K 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄ビーグル犬，39 週間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.2.13							
試験番号		NC111（TOX9239）							
動物種		ビーグル犬							
性別，動物数		雌雄，4（2 及び 6 mg/kg 連日投与）又は 6（18 mg/kg 連日投与及び 14 mg/kg 間欠投与）/性/群							
摂餌条件		絶食							
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液							
投与方法		経口							
用量（mg/kg/日）		2，6 及び 18 [1 日 1 回]又は 14 [週 3 回]							
投与期間		39 週間							
試料		血漿							
定量物質／定量法		ベダキリン，M2 及び M3／LC-MS/MS							
薬物動態パラメータ		2 mg/kg 連日		6 mg/kg 連日		18 mg/kg 連日		14 mg/kg 間欠	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
		ベダキリン							
試験 1 日	C_{max}（μg/mL）	0.390±0.108	0.421±0.0942	1.150±0.246	1.231±0.308	4.098±0.677	3.622±0.889	4.120±0.398	3.604±1.700
	t_{max}（h）	2.00±0.00	2.00±0.00	1.75±0.50	2.00±0.00	1.83±0.41	1.67±0.52	2.00±0.00	2.50±1.22
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	4.036±1.406	3.865±1.632	11.846±4.124	11.251±1.939	45.012±9.794	37.605±7.873	41.219±5.804 [c]	36.749±12.786 [c]
	AUC_{∞}（μg·h/mL）	4.507±1.510	4.266±1.780	13.924±4.376	13.432±1.507 [a]	50.331±11.003	47.232±5.704 [b]	46.107±7.089	40.820±13.893
試験 13 週	C_{max}（μg/mL）	1.253±0.161	1.181±0.390	3.603±0.775	3.373±0.685	8.598±1.654	7.277±2.136	6.205±0.975	6.110±1.315
	t_{max}（h）	2.50±1.00	2.25±1.26	2.00±0.00	3.00±1.15	2.83±1.33	3.00±1.10	2.00±0.00	2.33±0.82
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	21.150±1.860	18.504±8.619	65.661±10.274	56.969±9.106	153.720±34.135	118.551±52.273	113.032±33.938 [c]	113.664±22.000 [c]
試験 26 週	C_{max}（μg/mL）	1.573±0.270	1.498±0.680	3.353±1.053	4.483±0.518	10.268±4.127	10.122±4.559	4.788±1.167	5.100±2.181
	t_{max}（h）	1.50±0.58	1.75±0.50	2.50±1.73	1.75±0.50	2.33±0.82	2.67±1.03	2.42±1.36	2.67±1.03
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	27.074±3.518	23.830±14.613	63.021±17.651	67.618±12.435	181.982±70.311	160.063±70.346	120.037±40.493 [c]	121.508±24.181 [c]
試験 39 週	C_{max}（μg/mL）	1.575±0.378	1.195±0.487	3.078±0.476	3.745±0.959	7.172±2.923 [b]	10.608±1.462	4.407±1.032	5.595±1.657
	t_{max}（h）	1.75±0.50	3.50±1.00	2.50±1.73	2.25±1.26	2.60±1.92 [b]	3.00±1.15	2.00±0.00	2.50±1.22
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	27.938±2.662	21.308±11.297	60.883±10.542	59.738±10.454	145.090±59.244 [b]	201.111±48.912	106.748±39.017 [c]	131.057±22.185 [c]

（続く）

2.6.5.4　K 薬物動態試験：反復投与後の吸収（雌雄ビーグル犬，39 週間経口投与）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.2.13							
試験番号		NC111（TOX9239）							
薬物動態パラメータ		2 mg/kg 連日		6 mg/kg 連日		18 mg/kg 連日		14 mg/kg 間欠	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
		M2							
試験 1 日	C_{max}（μg/mL）	0.0313±0.0114	0.0366±0.0101	0.0754±0.0189	0.111±0.0327	0.246±0.0442	0.222±0.0725	0.250±0.443	0.232±0.0512
	t_{max}（h）	6.00±2.31	6.00±2.31	7.00±2.00	5.00±2.00	7.33±1.63	15.33±9.61	7.33±1.63	4.67±1.63
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	0.584±0.201	0.710±0.178	1.490±0.328	2.269±0.771	4.890±0.880	4.540±1.315	9.261±2.420 [c]	7.949±1.537 [c]
試験 13 週	C_{max}（μg/mL）	0.382±0.0847	0.498±0.103	1.178±0.254	1.448±0.228	3.005±0.238	2.945±0.658	1.803±0.354	1.558±0.526
	t_{max}（h）	7.00±2.00	7.00±2.00	7.00±2.00	5.25±3.40	5.33±2.07	4.67±1.63	6.33±2.66	6.67±2.07
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	8.148±1.767	10.150±1.912	24.770±4.909	31.018±5.149	63.912±5.198	63.737±13.890	67.599±12.096 [c]	59.389±21.441 [c]
試験 26 週	C_{max}（μg/mL）	0.513±0.136	0.694±0.180	1.319±0.500	1.668±0.316	2.408±0.469	2.697±0.416	1.875±0.224	1.797±0.574
	t_{max}（h）	5.50±3.00	4.00±2.83	5.00±2.00	2.50±1.00	4.00±0.00	4.00±0.00	6.00±2.19	4.67±3.01
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	10.973±2.663	15.152±3.751	28.885±9.852	34.887±9.055	48.995±9.541	55.362±9.199	75.070±7.817 [c]	70.614±21.318 [c]
試験 39 週	C_{max}（μg/mL）	0.560±0.0909	0.652±0.0656	1.324±0.334	1.995±0.765	2.058±0.395 [b]	3.133±0.432 [d]	1.740±0.108	2.108±0.791
	t_{max}（h）	6.00±2.31	4.00±0.00	6.50±3.00	4.00±0.00	6.00±2.83 [b]	9.00±10.00 [d]	4.67±2.73	4.33±2.94
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	11.672±2.019	13.294±1.331	27.843±6.783	40.523±15.275	43.493±8.279 [b]	62.354±9.917 [d]	67.558±5.965 [c]	81.402±32.439 [c]
		M3							
試験 13 週	C_{max}（μg/mL）	0.0846±0.0311	0.134±0.0732	0.161±0.0465	0.272±0.0548	0.408±0.116	0.579±0.262	0.355±0.136	0.391±0.175
	t_{max}（h）	7.00±2.00	4.50±2.52	8.00±0.00	7.00±2.00	4.67±1.63	3.67±0.82	6.33±2.66	6.67±2.07
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	1.775±0.644	2.730±1.528	3.383±0.861	5.810±1.115	8.521±2.143	12.234±5.942	14.151±4.932 [c]	15.902±7.038 [c]
試験 39 週	C_{max}（μg/mL）	0.101±0.0263	0.122±0.0678	0.189±0.0534	0.454±0.302	0.237±0.0629 [b]	0.356±0.0728 [d]	0.362±0.0741	0.497±0.291
	t_{max}（h）	4.00±0.00	6.00±2.31	5.50±3.00	5.00±2.00	4.20±3.77 [b]	5.00±2.00 [d]	5.00±2.45	7.67±8.24
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	2.082±0.590	2.645±1.398	4.087±1.049	9.652±6.147	5.247±1.551 [b]	7.276±1.470 [d]	14.894±3.320 [c]	20.155±12.338 [c]

値は，平均値±標準偏差を表す。a：n=3，b：n=5，c：AUC_{48h}，d：n=4

2.6.5.5　A 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雄 CD1 マウス，単回及び 5 日間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.11											
試験番号	ADME_0627											
動物種	CD1 マウス											
性別，動物数	雄，3/群/時点											
摂餌条件	自由摂取											
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液											
投与方法	経口											
用量（mg/kg/日）	6.25 及び 25 [1 日 1 回]											
定量物質／定量法	ベダキリン／LC-MS/MS											
	組織中濃度（μg/g or mL）											
	血漿		肝臓		心臓		肺		腎臓		脾臓	
薬物動態パラメータ	試験 1 日	試験 5 日	試験 1 日	試験 5 日	試験 1 日	試験 5 日	試験 1 日	試験 5 日	試験 1 日	試験 5 日	試験 1 日	試験 5 日
	6.25 mg/kg											
C_{max}（μg/g or mL）	0.401	0.541	3.548	3.886	1.455	2.574	5.192	6.607	3.030	3.252	1.957	2.489
t_{max}（h）	1	1	2	1	2	4	8	4	8	4	1	1
AUC_{168h}（μg·h/g or mL）	5.006 (1.00)	5.919 (1.00)	50.646 (10.1)	46.686 (7.89)	31.303 (6.25)	47.363 (8.00)	109.156 (21.8)	130.758 (22.1)	57.948 (11.6)	76.341 (13.4)	30.810 (6.15)	49.982 (8.44)
AUC_{∞}（μg·h/g or mL）	5.118	6.403	51.470	49.716	33.054	52.494	112.571	141.891	58.954	79.448	32.989	52.711
$t_{1/2}$（h）	47.0	64.0	50.1	63.1	58.1	47.6	48.7	58.0	38.9	48.9	75.5	47.0
	25 mg/kg											
C_{max}（μg/g or mL）	1.148	1.304	16.730	11.957	6.547	13.500	18.317	NR	11.872	13.409	6.141	12.884
t_{max}（h）	2	4	2	4	4	4	4	4 [a]	4	8	4	4
AUC_{168h}（μg·h/g or mL）	19.376 (1.00)	18.536 (1.00)	219.119 (11.3)	189.713 (10.2)	156.654 (8.08)	194.292 (10.5)	433.040 (22.3)	622.487 [a] (33.6)	240.244 (12.4)	345.235 (18.6)	127.714 (6.59)	266.096 (14.4)
AUC_{∞}（μg·h/g or mL）	20.019	19.318	223.677	194.137	171.115	198.212	442.866	645.043 [a]	244.725	378.279	133.111	286.042
$t_{1/2}$（h）	58.6	43.7	52.8	39.4	92.0	32.9	40.8	46.3 [a]	31.4	72.0	28.1	56.7

各組織内濃度は採血時間ごとにプールして測定した。（　）：T/P 比，NR：t_{max} 付近の濃度が検量線の最高濃度（50 μg/g）の 2 倍以上であったため，結果は得られず。a：NR を 100 μg/g と推定し，WinNonlin で算出した値

2.6.5.5　B 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌雄 CD1 マウス，28 日間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.3.2.2							
試験番号	NC169（TOX7420）							
動物種	CD1 マウス							
性別，動物数	雌雄，3/性/時点							
摂餌条件	自由摂取							
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液							
投与方法	経口							
用量（mg/kg/日）	30 及び 60 [1 日 1 回]							
投与期間	28 日間（30 mg/kg/日），10 日間（60 mg/kg/日）							
定量物質／定量法	ベダキリン及び M2／LC-MS/MS							
	組織内トラフ濃度 [μg/g or mL]							
	30 mg/kg/日 [a]				60 mg/kg/日 [b]			
定量物質	ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿（24 時間）	0.2（1.0）	0.070（1.0）	2.52（1.0）	1.34（1.0）	—	—	—	—
心臓	3.65（19）	1.93（28）	93.9（37）	51.7（39）	11.4	7.71	214	152
腎臓	9.46（48）	4.13（59）	708（281）	254（190）	23.8	8.70	814	506
肝臓	2.94（15）	2.65（38）	188（75）	140（104）	12.8	2.97	663	513
肺	15.5（79）	6.8（98）	764（303）	249（186）	51.8	16.8	1330	719
腸間膜リンパ節	147（750）	102（1463）	552（219）	337（251）	118	60.0	281	164
腰筋	21.8（111）	12.2（175）	153（61）	37.5（28）	26.6	17.8	111	72.9
大腿四頭筋	8.52（43）	7.42（106）	138（55）	50.7（38）	10.9	5.84	107	60.4
横隔膜	3.91（20）	4.46（64）	68.5（27）	58.9（44）	9.11	4.94	148	77.1
卵巣	NA	42.9（615）	NA	256（191）	NA	92.3	NA	249
膵臓	8.61（44）	3.39（49）	152（60）	67.2（50）	18.6	5.24	325	151
脾臓	12.9（66）	5.38（77）	544（216）	212（158）	56.6	14.7	1280	493
胃	6.15（31）	2.6（37）	47.7（19）	19.6（15）	29.5	5.60	117	44.4
胸腺	16.4（84）	10.8（155）	157（62）	82.3（61）	22.2	16.6	282	178

各組織内濃度は平均値を表す。（　）：T/P 比，a：最終投与 25 時間後，b：最終投与後 28～30 時間，—：測定せず，NA：該当せず

2.6.5.5　C 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雄 Sprague-Dawley ラット，単回静脈内及び経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.6											
試験番号	ADME_0195											
動物種	Sprague-Dawley ラット											
性別，動物数	雄，3/群											
摂餌条件	自由摂取											
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液											
投与方法	静脈内又は経口											
用量（mg/kg）	5（静脈内）又は 20（経口）											
定量物質／定量法	ベダキリン／LC-MS/MS											
	ベダキリン濃度（μg/g or mL）及び薬物動態パラメータ											
投与方法	静脈内				経口							
組織	血漿	脳	肝臓	肺	血漿	脳	心臓	肝臓	肺	腎臓	副腎	筋肉
C_{max}（μg/g or mL）	－	－	－	－	1.938	0.195	8.390	13.822	22.262	9.119	34.954	3.736
T_{max}（h）	－	－	－	－	4	8	8	4	8	8	8	8
AUC_{24h}（μg·h/mL or g）	－	－	－	－	23.115 （1.00）	2.930 （0.13）	115.484 （5.00）	145.802 （6.31）	303.201 （13.1）	111.298 （4.81）	495.451 （21.4）	55.535 （2.40）
AUC_{∞}（μg·h/mL or g）	7.644（1.00）	1.980（0.26）	92.896 （12.2）	198.580 （26.0）	24.745	3.911 [a]	133.382	155.447	345.593	119.508	597.473 [a]	79.771 [a]
$t_{1/2}$（h）	5.2	7.4	8.0	6.4	5.79	10.3	7.08	6.31	13.1	4.81	21.4	11.6

各組織内濃度は採血時間ごとにプールして測定した。（　）：T/P 比，a：外挿した AUC は AUC_{∞}の 20%以上，－：測定又は算出せず

2.6.5.5　D 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌雄 Sprague-Dawley ラット，単回経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.1											
試験番号	NC122（FK5464）											
動物種	Sprague-Dawley ラット											
性別，動物数	雌雄，3/性/時点											
摂餌条件	自由摂取											
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，10% HP-β-CD 溶液											
投与方法	経口											
用量（mg/kg）	6											
放射性核種	^{14}C											
比放射能（GBq/mmol）	1.93											
放射化学的純度（%）	99.0											
定量物質／定量法	放射能／LSC，ベダキリン及び M2／LC-MS/MS											
	放射能濃度 [μg eq./g or mL]											
試料採取時間	6 時間		24 時間		72 時間		168 時間		336 時間		672 時間	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	0.478±0.167（0.92）	0.697±0.082（0.80）	0.282±0.011（1.21）	0.261±0.036（0.84）	0.153±0.004（1.40）	0.129±0.017（1.23）	0.075±0.009（2.44）	0.083±0.013（1.40）	0.042±0.005	0.040±0.001（2.03）	0.016±0.003	0.020±0.003
血漿	0.512±0.135（1.0）	0.868±0.028（1.0）	0.232±0.013（1.0）	0.315±0.042（1.0）	0.109±0.008（1.0）	0.106±0.018（1.0）	0.031±0.005（1.0）	0.060±0.012（1.0）	BQL	0.021±0.005（1.0）	BQL	BQL
副腎	34.3±16.4（63.9）	45.3±6.3（52.1）	26.4±4.3（114）	26.9±11.5（88.9）	10.6±0.2（97.1）	14.6±2.6（138）	3.53±1.07（112）	6.43±0.12（111）	BQL	2.35±0.79（118）	BQL	1.16±0.08
骨髄	8.06±4.12（14.9）	10.1±1.0（11.6）	11.3±3.0（48.8）	12.9±6.1（41.9）	4.53±0.51（41.8）	7.81[a]（24.9）	NS	NS	0.375[a]	0.968±0.238（49.6）	0.160±0.036	0.487±0.026
脳	0.128±0.047（0.25）	0.149±0.018（0.17）	0.167±0.020（0.72）	0.135±0.045（0.44）	0.079±0.027（0.72）	0.071±0.004（0.68）	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
腎臓	9.80±4.38（18.4）	11.8±0.8（13.6）	11.1±1.0（47.9）	11.3±5.6（36.7）	4.81±0.48（44.4）	4.76±1.04（45.1）	1.77±0.69（55.5）	3.93±2.97（65.5）	0.685±0.027	0.956±0.197（48.3）	0.213±0.029	0.541±0.297
肝臓	19.2±8.0（36.2）	21.3±4.6（24.4）	9.11±0.87（39.4）	9.08±2.98（29.5）	3.67±0.43（33.8）	4.26±0.48（40.8）	1.17±0.30（37.4）	2.41±0.30（41.3）	0.317±0.080	0.955±0.345（48.4）	0.125±0.041	0.344±0.043
肺	12.4±5.8（23.3）	13.2±0.9（15.2）	13.5±2.2（58.0）	10.8±3.3（35.2）	4.67±0.43（43.1）	6.38±1.10（60.8）	1.04±0.28（33.2）	2.62±0.44（44.3）	0.259±0.047	0.831±0.272（42.6）	0.075±0.020	0.345±0.119
リンパ節（腸間膜）	4.88±1.67（9.37）	5.53±0.27（6.37）	10.2±1.4（43.9）	8.49±3.26（27.8）	5.41±0.39（49.8）	6.03±0.98（57.3）	1.84±0.27（59.3）	3.50±0.49（59.5）	0.564±0.053	1.15±0.37（59.5）	0.220±0.065	0.787±0.212
筋肉	1.57±0.75（2.93）	1.83±0.10（2.11）	1.65±0.32（7.11）	1.73±0.55（5.67）	0.804±0.039（7.39）	0.843±0.053（8.09）	0.228±0.056（7.26）	0.458±0.065（7.75）	0.066±0.016	0.158±0.035（8.05）	BQL	0.071±0.023

（続く）

2.6.5.5　D 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌雄 Sprague-Dawley ラット，単回経口投与）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.1											
試験番号	NC122（FK5464）											
試料採取時間	6 時間		24 時間		72 時間		168 時間		336 時間		672 時間	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	放射能濃度 [μg eq./g or mL，BALC：μg eq./10^6 cells 又は総 BALF 量]											
脾臓	16.9±7.7（31.8）	18.1±2.9（20.8）	15.9±3.6（68.6）	14.4±4.3（47.0）	6.56±0.66（60.5）	8.70±1.48（82.5）	2.48±0.57（79.2）	4.71±0.74（80.6）	0.877±0.150	1.72±0.53（88.2）	0.469±0.136	1.09±0.27
胸腺	2.69±1.19（5.04）	4.06±0.24（4.68）	5.96±0.69（25.7）	6.65±1.73（21.7）	3.54±0.26（32.6）	5.02±1.22（47.3）	1.35±0.44（42.9）	2.62±0.61（44.6）	0.422±0.060	0.903±0.317（47.2）	0.173±0.066	0.498±0.152
BALC	0.27±0.25	0.24±0.089	0.245±0.064	0.165±0.040	0.093±0.026	0.115±0.010	0.022±0.009	0.050±0.004	0.006±0.002	0.013±0.005	BQL	0.008±0
BALF	1.75±0.90	1.60±0.67	1.90±0.34	1.03±0.46	0.465±0.080	0.607±0.098	0.119±0.040	0.290±0.048	BQL	0.081±0.012	BQL	BQL
	ベダキリン濃度 [μg/g or mL，BALC：μg/10^6 cells 又は総 BALF 量]											
血漿	0.695±0.021	0.345±0.079	0.015±0.001	0.143±0.040	BQL	0.020±0.009	BQL	0.013±0.004	BQL	BQL	BQL	BQL
肝臓	4.62±1.75	13.6±4.4	0.153±0.032	2.06±0.70	BQL	0.311±0.173	BQL	0.160±0.021	BQL	0.124±0.036	BQL	0.039±0.034
肺	4.58±2.05	8.04±0.25	0.395±0.086	2.57±0.87	0.062±0.011	0.495±0.271	BQL	0.203±0.076	BQL	0.114±0.015	BQL	0.057±0.01
脾臓	5.45±1.73	7.66±6.95	0.334±0.049	2.99±1.09	BQL	0.472±0.181	BQL	0.251±0.039	BQL	0.091±0.083	BQL	BQL
BALC	0.067±0.040	0.117±0.057	0.005±0.002	0.032±0.018	BQL	0.003±0.000	BQL	0.002±0.000	BQL	0.001±0.000	BQL	BQL
BALF	0.374±0.167	0.730±0.344	0.023±0.004	0.155±0.042	BQL	0.019±0.002	BQL	0.010±0.002	BQL	0.007±0.000	BQL	BQL
	M2 濃度 [μg/g or mL，BALC：μg/10^6 cells 又は総 BALF 量]											
血漿	0.044±0.004	0.081±0.037	0.066±0.014	0.077±0.028	0.012±0.002	0.018±0.004	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
肝臓	10.3±4.0	7.67±2.06	3.04±1.07	3.97±1.98	0.502±0.123	1.62±0.48	0.079±0.018	0.586±0.085	BQL	0.197±0.089	BQL	0.065±0.016
肺	5.41±2.86	3.92±0.14	6.65±1.56	6.03±2.65	1.06±0.06	3.30±1.39	0.145±0.044	0.786±0.160	BQL	0.250±0.054	BQL	0.096±0.03
脾臓	8.72±4.14	4.64±4.16	8.72±2.99	9.70±4.22	1.53±0.39	4.45±1.14	0.264±0.072	1.59±0.14	BQL	0.450±0.251	BQL	0.233±0.04
BALC	0.096±0.057	0.070±0.030	0.107±0.021	0.089±0.056	0.010±0.006	0.041±0.005	0.002±0.001	0.014±0.004	0.001±0.000	0.003±0.001	BQL	0.002±0.001
BALF	0.546±0.312	0.410±0.153	0.508±0.140	0.415±0.219	0.067±0.010	0.188±0.013	0.011±0.003	0.078±0.009	BQL	0.018±0.004	BQL	0.007±0.000

（続く）

2.6.5.5　D 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌雄 Sprague-Dawley ラット，単回経口投与）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.1																	
試験番号	NC122（FK5464）																	
	放射能濃度						ベダキリン						M2					
薬物動態パラメータ	C_{max}（μg eq./g or mL）		t_{max}（h）		AUC_t（μg eq.·h/g or mL）		C_{max}（μg/g or mL）		t_{max}（h）		AUC_t（μg·h/g or mL）		C_{max}（μg/g or mL）		t_{max}（h）		AUC_t（μg·h/g or mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄 [b]	雌 [d]	雄	雌	雄	雌	雄 [b]	雌 [c]	雄	雌	雄	雌	雄 [c]	雌 [c]
血液	0.478	0.697	6	6	47.3（1.3）	48.7（1.1）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
血漿	0.512	0.868	6	6	21.7（1.0）	35.5（1.0）	0.695	0.345	6	6	5.28（1.0）	9.71（1.0）	0.066	0.081	24	6	2.64（1.0）	3.62（1.0）
副腎	34.3	45.3	6	6	2090（96.7）	3940（95.0）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
骨髄	11.3	12.9	24	24	1080（38.8）	1820（44.7）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
脳	0.167	0.149	24	6	8.67（0.6 [c]）	7.78（0.4 [c]）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
腎臓	11.1	11.8	24	6	1200（40.2）	1620（38.7）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
肝臓	19.2	21.3	6	6	977（36.8）	1400（33.9）	4.62	13.6	6	6	37.5（7.1）	265（22.3）	10.3	7.67	6	6	227（77.7）	447（69.1）
肺	13.5	13.2	24	6	1050（41.6）	1510（37.3）	4.58	8.04	6	6	53.1（8.4）	256（20.9）	6.65	6.03	24	24	315（103）	620（88.1）
リンパ節（腸間膜）	10.2	8.49	24	24	1130（38.3）	1610（36.3）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
筋肉	1.65	1.83	24	6	156（6.2）	241（5.8）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
脾臓	16.9	18.1	6	6	1730（57.9）	2480（56.6）	5.44	7.66	6	6	49.3（9.3）	238（21.7）	8.72	9.70	24	24	451（144）	996（129）
胸腺	5.96	6.65	24	24	755（24.3）	1240（28.5）	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

濃度は平均値±標準偏差を示し，薬物動態パラメータは平均濃度から計算した。（　）：T/P 比，BQL：定量下限未満，NS：採取せず，a：n=1，b：AUC_{168h}，c：AUC_{72h}，d：AUC_{336h}

2.6.5.5　E 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雄 Lister Hooded ラット，単回経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.2					
試験番号.	FK4694					
動物種	Lister Hooded 有色ラット					
性別，動物数	雄，6（1/時点）					
摂餌条件	自由摂取					
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液					
投与方法	経口					
用量（mg/kg）	20					
放射性核種	^{14}C					
比放射能（MBq/mg）	3.48					
放射化学的純度（%）	99					
定量物質／定量法	放射能／QWBA，LSC（血漿のみ）					
	放射能濃度 [μg eq./g or mL]					
組織	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	96 時間	336 時間
血漿	1.754（1.00）	2.070（1.00）	1.334（1.00）	0.560（1.00）	0.235（1.00）	0.028（1.00）
血液	1.318（0.75）	1.575（0.76）	1.318（0.99）	0.754（1.35）	0.298（1.27）	0.079（2.80）
大動脈	2.207（1.26）	6.810（3.29）	10.72（8.04）	7.162（12.8）	4.302（18.3）	0.570（20.1）
下顎リンパ節	0.782（0.45）	7.397（3.57）	11.50（8.62）	17.25（30.8）	9.352（39.8）	1.363（48.2）
腎皮質	3.531（2.01）	14.20（6.86）	19.44（14.6）	15.47（27.6）	8.117（34.6）	0.961（34.0）
腎髄質	3.709（2.12）	10.20（4.93）	8.927（6.69）	12.40（22.2）	6.587（28.0）	0.547（19.3）
肝臓	10.91（6.22）	25.72（12.4）	27.98（21.0）	12.75（22.8）	6.089（25.9）	0.592（20.9）
脳	0.107（0.06）	0.259（0.13）	0.315（0.24）	0.301（0.54）	0.151（0.64）	0.062（2.19）
脈絡叢	0.950（0.54）	1.944（0.94）	2.564（1.92）	5.196（9.28）	1.190（5.07）	BQL
髄膜	0.726（0.41）	3.771（1.82）	6.078（4.56）	3.816（6.81）	3.112（13.3）	0.216（7.62）
松果体	1.101（0.63）	7.084（3.42）	15.88（11.9）	16.98（30.3）	6.464（27.5）	0.721（25.5）
脊髄	0.089（0.05）	0.219（0.11）	0.377（0.28）	0.300（0.54）	0.116（0.50）	BQL
副腎	6.028（3.44）	30.50（14.7）	40.66（30.5）	30.02（53.6）	12.58（53.5）	2.039（72.1）
副腎皮質	6.514（3.71）	31.13（15.0）	40.64（30.5）	31.26（55.8）	13.67（58.2）	2.263（79.9）
副腎髄質	4.838（2.76）	19.65（9.49）	35.06（26.3）	19.75（35.3）	7.207（30.7）	1.006（35.5）
下垂体	2.039（1.16）	12.37（5.98）	18.78（14.1）	23.72（42.4）	8.994（38.3）	1.704（60.2）
胸腺	0.520（0.30）	3.028（1.46）	6.637（4.97）	12.55（22.4）	8.268（35.2）	0.983（34.7）
甲状腺	3.430（1.96）	14.24（6.88）	18.79（14.1）	12.29（21.9）	5.709（24.3）	0.704（24.9）
眼窩外涙腺	0.648（0.37）	4.749（2.29）	9.844（7.38）	18.40（32.9）	10.52（44.8）	1.637（57.8）
ハーダー腺	0.348（0.20）	2.508（1.21）	6.028（4.52）	14.45（25.8）	23.45（99.8）	9.888（349）
眼窩内涙腺	0.637（0.36）	3.709（1.79）	9.257（6.94）	18.07（32.3）	10.91（46.4）	1.698（60.0）

（続く）

2.6.5.5　E 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雄 Lister Hooded ラット，単回経口投与）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.2					
試験番号	FK4694					
	放射能濃度 [μg eq./g or mL]					
組織	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	96 時間	336 時間
唾液腺	1.615（0.92）	9.520（4.60）	16.52（12.4）	17.03（30.4）	6.777（28.9）	0.603（21.3）
褐色脂肪	2.955（1.69）	17.72（8.56）	31.45（23.6）	32.25（57.6）	6.855（29.2）	0.911（32.2）
鼠径部脂肪	0.399（0.23）	2.497（1.21）	4.642（3.48）	11.34（20.3）	8.078（34.4）	2.263（79.9）
腎周囲 脂肪	1.553（0.89）	4.642（2.24）	9.603（7.20）	12.32（22.0）	7.592（32.3）	2.346（82.9）
尿道球腺	1.464（0.83）	7.430（3.59）	5.430（4.07）	12.59（22.5）	5.888（25.1）	0.532（18.8）
凝固腺	7.285（4.15）	NS	4.240（3.18）	NS	NS	NS
精巣上体	0.221（0.13）	1.089（0.53）	2.447（1.83）	2.257（4.03）	2.235（9.51）	1.190（42.0）
包皮腺	0.461（0.26）	NS	6.782（5.08）	11.97（21.4）	21.05（89.6）	NS
前立腺	0.368（0.21）	1.715（0.83）	4.218（3.16）	5.257（9.39）	4.330（18.4）	0.241（8.51）
精嚢	0.266（0.15）	1.279（0.62）	0.827（0.62）	1.916（3.42）	0.463（1.97）	0.140（4.94）
精巣	0.135（0.08）	0.407（0.20）	0.715（0.54）	1.391（2.48）	1.698（7.23）	0.564（19.9）
筋肉	0.793（0.45）	4.514（2.18）	6.654（4.99）	4.441（7.93）	2.374（10.1）	0.190（6.71）
心筋	3.648（2.08）	12.61（6.09）	14.58（10.9）	8.598（15.4）	3.497（14.9）	0.341（12.0）
舌	1.508（0.86）	6.978（3.37）	12.54（9.40）	12.12（21.6）	3.346（14.3）	0.385（13.6）
白色皮膚	0.351（0.20）	1.961（0.95）	4.598（3.45）	4.212（7.52）	2.749（11.7）	0.844（29.8）
有色皮膚	0.637（0.36）	2.425（1.17）	4.844（3.63）	10.79（19.3）	3.804（16.2）	0.615（21.7）
ブドウ膜	0.682（0.39）	3.006（1.45）	7.547（5.66）	9.715（17.4）	10.17（43.3）	4.425（156）
骨髄	1.777（1.01）	11.02（5.33）	15.59（11.7）	25.68（45.9）	7.179（30.6）	0.665（23.5）
肺	7.698（4.39）	24.31（11.8）	34.04（25.5）	33.00（58.9）	11.11（47.3）	1.363（48.2）
膵臓	3.017（1.72）	12.93（6.25）	16.37（12.3）	11.98（21.4）	6.670（28.4）	1.145（40.5）
脾臓	7.497（4.27）	23.86（11.5）	33.23（24.9）	33.36（59.6）	15.68（66.8）	2.039（72.1）
歯髄	1.693（0.97）	7.162（3.46）	9.810（7.35）	5.168（9.23）	2.564（10.9）	0.350（12.4）
鼻粘膜	0.353（0.20）	2.777（1.34）	4.603（3.45）	9.637（17.2）	4.156（17.7）	0.288（10.2）
胃粘膜（基底部）	2.486（1.42）	4.598（2.22）	4.525（3.39）	3.810（6.80）	2.592（11.0）	0.300（10.6）
胃粘膜（非基底部）	7.453（4.25）	13.95（6.74）	40.45（30.3）	15.34（27.4）	1.760（7.49）	0.128（4.52）
小腸粘膜	3.430（1.96）	10.21（4.93）	17.51（13.1）	8.324（14.9）	4.089（17.4）	0.534（18.9）
盲腸粘膜	0.922（0.53）	3.749（1.81）	14.62（11.0）	7.799（13.9）	4.000（17.0）	0.788（27.8）
大腸粘膜	0.500（0.29）	4.804（2.32）	11.28（8.45）	6.520（11.6）	4.117（17.5）	0.519（18.3）
直腸粘膜	0.204（0.12）	3.257（1.57）	30.78（23.1）	7.235（12.9）	2.419（10.3）	0.317（11.2）

（続く）

2.6.5.5　E 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雄 Lister Hooded ラット，単回経口投与）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.2								
試験番号	FK4694								
組織	AUC の T/B 比	組織	AUC の T/B 比	組織	AUC の T/B 比	組織	AUC の T/B 比	組織	AUC の T/B 比
血漿	0.803	松果体	18.35	眼窩内涙腺	25.41	精嚢	1.689	膵臓	17.38
血液	1.000	脊髄	0.200	唾液腺	18.83	精巣	3.644	脾臓	41.55
大動脈	10.77	副腎	36.68	褐色脂肪	26.97	筋肉	6.087	歯髄	7.205
下顎リンパ節	22.85	副腎皮質	38.99	鼠径部脂肪	18.89	心筋	10.52	鼻粘膜	10.53
腎皮質	20.94	副腎髄質	23.02	腎周囲脂肪	19.22	舌	11.35	胃粘膜（基底部）	6.104
腎髄質	16.03	下垂体	26.13	尿道球腺	14.66	白色皮膚	6.961	胃粘膜（非基底部）	12.97
肝臓	17.87	胸腺	18.45	凝固腺	0.398	有色皮膚	10.87	小腸粘膜	11.64
脳	0.439	甲状腺	15.93	精巣上体	5.608	ブドウ膜	23.83	盲腸粘膜	11.07
脈絡叢	2.768	眼窩外涙腺	25.02	包皮腺	12.35	骨髄	22.88	大腸粘膜	10.16
髄膜	6.832	ハーダー線	50.25	前立腺	8.922	肺	34.31	直腸粘膜	9.535

各時間の放射能濃度は，ラット 1 例の QWBA により測定した値を示す。BQL：検出限界未満，（　）：T/P 比，NS：採取せず

2.6.5.5　F 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（妊娠 Sprague-Dawley ラット，単回経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.3							
試験番号	NC121（FK5514）							
動物種	Sprague-Dawley 妊娠ラット							
性別，動物数	雌，4（1/時点）							
摂餌条件	自由摂取							
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液							
投与方法	経口							
用量（mg/kg）	6							
放射性核種	^{14}C							
比放射能（GBq/mmol）	1.93							
放射化学的純度（%）	99.3							
定量物質／定量法	放射能／QWBA，LSC（血液のみ）							
	放射能濃度（μg eq./g or mL）				薬物動態パラメータ			
組織	4 時間	8 時間	24 時間	96 時間	C_{max}（μg eq./g or mL）	t_{max}（h）	AUC_{96h}（μg eq.·h/g or mL）	AUC_{96h} の T/B 比
血液	1.01	0.675	0.286	0.123	0.97	4	27.5 (12.7[b])	1.0
血液[a]	0.973	0.709	0.284	0.143	1.01	4	26.5	1.0
副腎	23.2	24.4	14.3	8.88	24.4	8	1260	45.8
骨髄	5.26	7.62	6.13	2.58	7.62	8	441	16.0
脳	0.092	0.122	0.072	<0.052	0.12	8	2.13[b]	0.2[b]
褐色脂肪	17.2	52.2	25.7	6.7	52.2	8	1790	65.1
白色脂肪	2.03	4.13	5.62	7.6	7.60	96	570	20.7
胎児	0.195	0.212	0.125	0.073	0.21	8	10.8	0.4
心臓	6.48	5.44	2.64	1.19	6.48	4	230	8.3
腎皮質	8.47	13.5	11.1	8.45	13.5	8	955	34.7
腎髄質	5.23	7.03	4.14	2.39	7.03	8	352	12.8
涙腺	1.39	2.85	7.24	10.8	10.8	96	741	26.9
肝臓	12.5	10.5	3.75	2.1	12.5	4	381	13.8
肺	12.5	19.1	11.8	4.85	19.1	8	894	32.5
乳腺	3.17	7.64	9.34	7.95	9.34	24	785	28.5
筋肉	1.68	2.17	1.28	0.625	2.17	8	104	3.8
卵巣	6.43	8.51	2.65	1.91	8.51	8	286	10.4
膵臓	5	7.27	3.81	1.93	7.27	8	319	11.6
胎盤	2.24	2.21	0.991	0.536	2.24	4	91.0	3.3
唾液腺	3.16	6.04	4.74	2.18	6.04	8	348	12.7
小腸粘膜	151	44.3	4.37	1.08	151	4	1100	40.0

（続く）

2.6.5.5　F 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（妊娠 Sprague-Dawley ラット，単回経口投与）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.3							
試験番号	NC121（FK5514）							
	放射能濃度（μg eq./g or mL）				薬物動態パラメータ			
組織	4 時間	8 時間	24 時間	96 時間	C_{max}（μg eq./g or mL）	t_{max}（h）	AUC_{96h}（μg eq.·h/g or mL）	AUC_{96h} の T/B 比
脾臓	12.7	13.8	9.2	5.58	13.8	8	781	28.4
子宮上皮（管腔含む）	3.98	6.37	8.48	13.9	13.9	96	954	34.7
子宮	2.24	3.26	1.28	0.773	3.26	8	122	4.4
膣	1.23	1.77	2.45	1.48	2.45	24	180	6.6

各時間の放射能濃度は，ラット 1 例の QWBA により測定した値を示す。a：LSC，b：AUC_{24h}

2.6.5.5　G 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌雄 Wistar ラット，28 日間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.3.7.2.1					
試験番号	NC108（TOX6926）					
動物種	Wistar ラット					
性別，動物数	雌雄，3/性/群					
摂餌条件	自由摂取					
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，15% HP-β-CD 溶液					
投与方法	経口					
用量（mg/kg/日）	6，20 及び 60 [1 日 1 回]					
投与期間	28 日間					
定量物質／定量法	ベダキリン及び M2／LC-MS/MS					
	ベダキリン濃度 [血漿及び組織：μg/g or mL，BALC：μg/10^9 cells，総 BALF 量]					
	6 mg/kg/日		20 mg/kg/日		60 mg/kg/日	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	0.0296（1.0）	0.197（1.0）	0.170（1.0）	0.821（1.0）	0.691（1.0）	2.770（1.0）
肝臓	0.481（18.1）	2.780（14.1）	2.140（12.7）	11.000（13.8）	8.570（12.8）	52.700（19.7）
肺	1.160（38.3）	7.080（37.6）	5.680（34.7）	20.400（25.1）	46.000（68.6）	125.000（49.8）
リンパ節	18.000（629）	32.600（175）	65.900（375）	85.300（110）	310.000（463）	346.000（132）
脾臓	0.898（33.7）	3.980（19.8）	5.040（30.0）	18.700（23.3）	45.700（69.2）	152.000（56.0）
胸腺	2.810（103）	7.590（37.6）	12.000（72.8）	27.100（33.2）	34.900（51.5）	75.100（28.1）
BALC	10.8[a]	74.9	49.3	264	560	1160
BALF	<0.01	0.02	0.02	0.08	0.14	0.90
	M2 濃度 [血漿及び組織：μg/g or mL，BALC：μg/10^9 cells，総 BALF 量]					
血漿	0.092（1.0）	0.152（1.0）	0.387（1.0）	0.865（1.0）	1.420（1.0）	2.820（1.0）
肝臓	2.930（32.4）	8.320（55.0）	15.200（40.3）	48.400（55.4）	188.000（133）	433.000（159）
肺	16.100（177）	29.600（196）	99.600（271）	132.000（156）	743.000（526）	1,270.000（449）
リンパ節	6.710（72.4）	12.700（84.0）	81.900（214）	161.000（186）	481.000（340）	809.000（287）
脾臓	5.970（65.9）	11.500（74.6）	82.000（229）	163.000（193）	924.000（655）	1,800.000（646）
胸腺	5.080（55.7）	8.740（57.5）	26.600（71.6）	48.400（56.8）	127.000（90.1）	245.000（86.6）
BALC	171	384	818	2000	9320	14300
BALF	0.073	0.13	0.36	0.69	1.31	4.82

値は，平均値を表す。（　）：T/P 比，a：中央値

2.6.5.5　H 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌雄 Sprague-Dawley ラット，26 週間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.3.2.8							
試験番号.	NC109（TOX7421）							
動物種	Sprague-Dawley ラット							
性別，動物数	雌雄，3/性/群							
摂餌条件	自由摂取							
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液							
投与方法	経口							
用量（mg/kg/日）	5，10 及び 20 [1 日 1 回] 又は 20 [週 2 回]							
投与期間	26 週間							
定量物質／定量法	ベダキリン及び M2／LC-MS/MS							
用量（mg/kg/日）	5		10		20		20（週 2 回）	
	ベダキリン濃度 [μg/g or mL]							
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	0.0562（1.0）	0.270（1.0）	0.106（1.0）	0.795（1.0）	0.263（1.0）	0.960（1.0）	0.320（1.0）	0.765（1.0）
心臓	2.840（51）	2.000（7.4）	1.930（18）	17.600（22）	8.550（32）	27.600（29）	1.960（6.1）	12.500（16）
肝臓	0.298（5.3）	4.350（16）	2.370（22）	8.180（10）	3.210（12）	23.300（24）	4.130（13）	11.600（15）
大腿四頭筋	0.792（14）	4.080（15）	3.620（34）	18.900（24）	4.910（19）	30.300（32）	2.280（7.1）	8.590（11）
腰筋	2.960（53）	9.990（37）	3.560（34）	31.700（40）	14.400（55）	20.900（22）	2.020（6.3）	14.600（19）
横隔膜	5.640（100）	23.600（87）	8.340（79）	80.300（101）	12.000（46）	54.100（56）	7.070（22）	51.700（68）
膵臓	11.200（199）	35.000（129）	24.700（233）	102.000（128）	40.000（152）	96.000（100）	10.700（33）	40.700（53）
脾臓	1.520（27）	12.200（45）	5.530（52）	46.100（58）	14.000（53）	111.000（116）	7.760（24）	23.800（31）
	M2 濃度 [μg/g or mL]							
血漿	0.120（1.0）	0.205（1.0）	0.313（1.0）	0.564（1.0）	0.754（1.0）	1.175（1.0）	0.321（1.0）	0.369（1.0）
心臓	7.670（64）	9.640（47）	10.900（35）	34.400（61）	56.800（75）	161.000（137）	14.400（45）	33.200（90）
肝臓	3.030（25）	21.500（105）	45.200（144）	37.800（67）	55.700（74）	179.000（152）	27.900（87）	30.900（84）
大腿四頭筋	2.700（23）	6.930（34）	11.200（36）	19.400（34）	32.600（43）	76.900（65）	8.210（26）	14.500（39）
腰筋	4.020（34）	5.770（28）	3.820（12）	14.400（26）	26.200（35）	56.200（48）	6.070（19）	10.200（28）
横隔膜	3.890（33）	11.400（56）	15.600（50）	20.800（37）	33.800（45）	91.200（78）	11.000（34）	20.400（55）
膵臓	11.200（94）	17.200（84）	21.700（69）	53.200（94）	43.800（58）	149.000（127）	25.000（78）	28.000（76）
脾臓	27.300（228）	75.600（369）	99.300（317）	146.000（259）	285.000（378）	838.000（713）	85.900（267）	114.000（309）

各組織内濃度は 3 例をプールして測定した。（　）：T/P 比

2.6.5.5　I 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌雄ビーグル犬，1 カ月間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.3.2.10					
試験番号	TOX6018					
動物種	ビーグル犬					
性別，動物数	雌雄，2/性/群					
摂餌条件	絶食					
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，40% HP-β-CD 溶液					
投与方法	経口					
用量（mg/kg/日）	10，40 及び 160 [1 日 1 回]					
投与期間	1 カ月間					
定量物質／定量法	ベダキリン／LC-MS/MS					
	ベダキリン濃度（μg/g or mL）					
試験 29/30 日	10 mg/kg/日		40 mg/kg/日		160 mg/kg/日	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	0.878（1.0）	1.172（1.0）	1.670（1.0）	2.037（1.0）	4.402（1.0）	3.775（1.0）
肺	49.550（56.4）	41.550（35.5）	58.350（34.9）	98.700（48.5）	175.000（39.8）	183.000（48.5）
肝臓	25.800（29.4）	22.500（19.2）	38.800（23.2）	83.850（41.2）	169.500（38.5）	147.500（39.1）
脾臓	10.890（12.4）	26.300（22.4）	28.300（16.9）	69.500（34.1）	116.600（26.5）	124.250（32.9）
試験 62 日（回復期間）						
血漿	－	－	－	－	1.410（1.0）	0.624（1.0）
肺	－	－	－	－	71.700 [a]（50.9）	29.635（47.5）
肝臓	－	－	－	－	48.650（34.5）	18.660（29.9）
脾臓	－	－	－	－	59.450（42.2）	21.935（35.2）

値は，平均値から計算した。（　）：T/P 比，a：n =1，－：測定せず

2.6.5.5　J 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌雄ビーグル犬，26 週間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.3.2.11					
試験番号	NC106（TOX6612）					
動物種	ビーグル犬					
性別，動物数	雌雄，4/性/群					
摂餌条件	絶食					
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，20（20 mg/kg/日のみ）又は 40% HP-β-CD 溶液					
投与方法	経口					
用量（mg/kg/日）	2.5，10 及び 40/20 [a] [1 日 1 回]					
投与期間	26 週間					
定量物質／定量法	ベダキリン及び M2／LC-MS/MS					
用量（mg/kg/日）	2.5		10		40/20	
性	雄	雌 [b]	雄	雌	雄	雌 [c]
	ベダキリン濃度（μg/g or mL）					
血漿	0.740±0.166（1.0）	0.689±0.133（1.0）	1.51±0.29（1.0）	2.05±1.05（1.0）	2.00±0.16（1.0）	3.32（1.0）
脳髄質	1.38±0.21（1.9）	1.15±0.55（1.7）	3.14±0.55（2.1）	4.52±2.18（2.2）	5.26±1.45（2.7）	6.35（1.9）
肝臓	18.7±4.7（25）	14.9±7.5（21）	49.2±15.5（32）	72.6±37.8（35）	90.2±30.8（46）	109（33）
肺	25.3±8.3（34）	19.1±8.2（27）	58.6±9.7（39）	71.2±23.3（38）	115±30（59）	154（47）
リンパ節	22.1±4.6（31）	32.8±7.8（48）	65.4±7.8（45）	130±27（70）	145±12（73）	396（120）
脾臓	10.3±3.6（14）	10.2±3.4（16）	43.7±15.5（29）	82.4±27.1（44）	137±57（68）	186（55）
胸腺	164±64（230）	102±35（150）	206±25（140）	409±49（230）	485±115（240）	307（91）
	M2 濃度（μg/g or mL）					
血漿	0.646±0.214（1.0）	0.875±0.285（1.0）	1.28±0.40（1.0）	1.98±0.521（1.0）	1.90±0.62（1.0）	2.23（1.0）
脳髄質	2.51±0.63（4.0）	2.68±0.49（3.3）	5.65±1.08（4.7）	7.23±0.331（3.8）	8.08±0.94（4.6）	8.85（4.0）
肝臓	57.5±17.6（90）	60.4±18.0（71）	143±28（120）	187±23.3（99）	266±154（170）	213（96）
肺	92.7±29.8（150）	105±39（120）	204±34（170）	256±104（130）	468±154（280）	433（190）
リンパ節	36.4±15.7（59）	62.4±22.4（71）	143±35（120）	273±133（140）	336±44.5（200）	663（300）
脾臓	35.9±13.6（55）	42.1±9.2（49）	131±42（110）	247±71.4（140）	376±86.3（220）	702（310）
胸腺	53.2±11.8（88）	37.3±7.1（44）	82.2±62.6（59）	68.0±18.4（37）	158±22.5（92）	249（110）

	ベダキリン [d]		M2 [d]	
性	雄	雌	雄	雌
脳髄質	0.83	0.97	0.83	0.85
肝臓	0.83	0.93	0.43	0.85
肺	0.84	0.91	0.56	0.88
リンパ節	0.87	0.69	0.72	0.75
脾臓	0.81	0.81	0.69	0.63
胸腺	0.77	0.48	0.67	0.52

値は，平均値±標準偏差を表す。（　）：T/P 比，a：試験 114（雄）又は 113（雌）日まで 40 mg/kg/日，それ以降 20 mg/kg/日，b：n=3，c：n=2，d：直線回帰による血漿中濃度と組織内濃度との相関係数。

2.6.5.5　K 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌雄ビーグル犬，6 カ月間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.2.12											
試験番号		NC165（TOX7305）											
動物種		ビーグル犬											
性別，動物数		雌雄，3/性/群											
摂餌条件		摂餌											
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリンフマル酸塩，40% HP-β-CD 溶液											
投与方法		経口											
投与期間		6 カ月間											
用量（mg/kg）		10 及び 40/20 [a] [1 日 1 回] 又は 140 [週 2 回]											
定量物質／定量法		ベダキリン，M2／LC-MS/MS											
		濃度（μg/g or mL）											
用量 (mg/kg/日)		10				40/20				140			
性		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
		ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
投与 2 カ月後（中間屠殺）	血液	1.04±0.83 (0.59)	1.37±0.48 (0.61)	1.18±0.13 (0.65)	1.12±0.24 (0.66)	5.96±0.62 (0.84)	4.47±1.81 (0.97)	4.44±1.54 (0.74)	4.24±0.72 (1.00)	3.35±0.59 (0.73)	2.77±1.2 (0.86)	3.68±0.45 (0.63)	2.89±0.57 (0.71)
	血漿	1.73±1.38 (1.0)	2.23±0.71 (1.0)	1.81±0.12 (1.0)	1.72±0.42 (1.0)	7.19±1.3 (1.0)	4.53±1.21 (1.0)	6.16±2.33 (1.0)	4.2±0.51 (1.0)	4.57±0.47 (1.0)	3.27±1.54 (1.0)	5.9±0.9 (1.0)	4.06±0.74 (1.0)
	心臓	32.3 [b] (12.8)	80.9±8.98 (39.2)	44.0±25.5 (24.3)	74.0±25.3 (45.0)	219±34 (31.7)	390±55 (88.1)	159±27.2 (29.6)	478±108 (114)	146±45.4 (31.7)	183±64.4 (62.1)	85±54.6 (14.6)	207±53.9 (51.4)
	肝臓	32.5 [b] (16.0)	168±46.5 (76.3)	27.1±2.77 (15.1)	117±4.36 (70.9)	525±155 (72.4)	2,320±26.5 (536)	481±238 (76)	2,790±647 (678)	179±41.6 (39.7)	844±403 (271)	186±81.6 (32)	952±421 (231)
	肺	52.0±40.1 (38.8)	393±52.8 (190)	53.3±16.7 (29.5)	297±106 (182)	448±194 (60.3)	1,850±639 (417)	362±109 (61)	2,180±282 (518)	365±48.5 (79.9)	1,590±622 (504)	254±40.4 (43)	1,310±342 (321)
	リンパ節	256±149 (295)	155±44.5 (73.0)	188±85.1 (106)	162±84.7 (95.9)	848±61.6 (120)	1,260±317 (279)	317±130 (67)	1,340±829 (311)	942±470 (205)	706±440 (244)	730±183 (123)	1,010±446 (263)
	筋肉	11.8 [b] (16.1)	10.8±6.46 (4.59)	11.9±2.10 (6.61)	11.2±3.07 (6.71)	64.9±31.4 (9.09)	120±62.7 (26.0)	65.1±39.3 (10.0)	256±139 (61.2)	52.8±49.7 (11.1)	35.1±11.8 (12.0)	27.8±2.26 (4.8)	41.9±11.3 (10.3)
	膵臓	74.4±51.3 (63.4)	172±0.58 (81.8)	111±24.1 (61.5)	173±38.5 (107)	557±306 (84.3)	1,060±392 (236)	552±416 (129)	1,210±360 (295)	494±149 (110)	549±75.4 (191)	555±581 (93)	648±262 (160)
	脾臓	38.6±26.7 (42.1)	117±30.9 (53.3)	37.2±22.3 (20.3)	79.5±25.6 (49.8)	437±152 (59.9)	1,660±151 (378)	374±182 (62)	2,100±710 (494)	257±78.2 (56.2)	1,110±47.3 (387)	162±16 (28)	730±76.7 (184)
	胃	6.75 [b] (17.7)	31.8±18.4 (13.6)	47.4±56.6 (25.6)	30.8±9.35 (18.3)	81.6±24.1 (11.4)	233±54.4 (54.8)	52.4±25.7 (8.5)	241±56 (56.9)	200±270 (41.3)	130±42.2 (42.9)	69±26.7 (12.2)	125±33.8 (30.4)
	胸腺	294±230 (207)	69.7±12.8 (34.2)	330±69.3 (182)	49.4±5.70 (29.3)	1,300±621 (193)	519±245 (111)	208±160 (48)	356±187 (83.5)	1,040±176 (231)	219±54.6 (75)	694±156 (122)	175±29.3 (44.4)

（続く）

2.6.5.5　K 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌雄ビーグル犬，6 カ月間経口投与）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.2.12											
試験番号		NC165（TOX7305）											
		濃度（μg/g or mL）											
用量 (mg/kg/日)		10				40/20				140			
性		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
		ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
投与 6 カ月後	血漿	3.70±2.98 (1.0)	2.29±1.17 (1.0)	2.10±0.39 (1.0)	2.34±1.03 (1.0)	3.88±1.76 (1.0)	2.83±0.12 (1.0)	4.06±0.91 (1.0)	1.98±0.45 (1.0)	8.06±1.19 (1.0)	1.60±0.61 (1.0)	2.53±1.61 (1.0)	1.31±0.20 (1.0)
	心臓	78.9±29.9 (32.3)	117±31.5 (59.6)	33.4±17.7 (15.7)	83.7±26.6 (37.9)	105±36.2 (34.7)	116±44.9 (40.9)	97.7±57.5 (22.6)	132±44.9 (68.5)	187±45.4 (24.1)	111±8.89 (76.6)	54.6±38.8 (20.0)	68.3±27.9 (54.8)
	肝臓	71.0±17.5 (25.6)	245±31.2 (129.0)	67.0±61.7 (29.5)	202±13.5 (101.9)	113±67.8 (28.0)	394±116 (139)	116±32. 2 (28.3)	297±59.2 (154)	330±170 (39.6)	524±340 (312)	75.7±66.5 (26.8)	183±35.7 (139)
	肺	95.7±73.0 (26.8)	400±193 (178.2)	59.2±19.7 (28.1)	344±93.2 (164.6)	145±114 (34.0)	565±283 (199)	131±8.62 (33.2)	421±145 (209)	733±500 (86.3)	1,130±727 (674)	62.0±46.7 (21.8)	230±28.7 (176)
	リンパ節	226±76.5 (90.5)	196±64.8 (101.0)	113±42.9 (53.7)	238±48.8 (126.7)	421±163 (118)	403±13.5 (143)	445±294 (111.5)	440±217 (227)	780±160 (96.4)	466±224 (285)	173±87.6 (75.2)	289±120 (216)
	筋肉	16.8±13.4 (4.5)	6.60±1.67 (3.4)	14.3±4.18 (6.8)	16.4±2.42 (8.6)	29.2±9.38 (7.88)	10.9±7.84 (3.86)	47.2±10.4 (11.6)	19.9±1.56 (10.4)	71.5±12.7 (8.87)	22.9±6.45 (14.7)	24.7±3.32 (14.6)	16.6±8.34 (12.3)
	膵臓	109±42.4 (44.6)	217±76.1 (115.7)	86.1±66.7 (38.3)	178±67.0 (80.8)	204±122 (49.4)	355±224 (123)	273±267 (80.4)	233±94.5 (120)	435±304 (51.6)	162±73.1 (117)	83.7±54.1 (32.1)	187±72.9 (140)
	脾臓	56.0±18.4 (19.8)	225±47.2 (118.6)	33.0±9.43 (15.5)	167±47.0 (78.5)	132±74.4 (32.2)	486±166 (170)	167±96.5 (39.4)	431±267 (227)	481±302 (57.1)	652±365 (394)	48.8±20.6 (22.1)	225±199 (161)
	胃	96.3±63.8 (28.5)	43.5±6.19 (22.6)	18.1±4.19 (8.8)	33.7±8.91 (16.0)	26.2±10.4 (7.07)	65.3±20.5 (23.1)	80.6±79.4 (18.4)	43.5±7.11 (22.6)	210±109 (25.8)	61.5±38.4 (37.6)	29.1±8.06 (15.3)	37.3±13.5 (28.3)
	胸腺	508±95.4 (190.9)	89.8±2.27 (45.7)	312±115 (145)	91.6±14.5 (49.9)	660±403 (158)	106±52.5 (37.5)	575±122 (145)	100±23.1 (52.3)	993±60.1 (126)	122±94.3 (69.9)	274±161 (116)	84.9±50.4 (62.1)

値は，平均値±標準偏差を表す。（　）：T/P 比，a：投与 57 日まで 40 mg/kg/日，それ以降 20 mg/kg/日，b：中央値

2.6.5.5　L 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌カニクイザル，単回経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.10
試験番号.	NC159（FK5707）
動物種	カニクイザル
性別，動物数	雌，2 又は 3/時点
摂餌条件	絶食
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリンフマル酸塩，10% HP-β-CD 溶液
投与方法	経口
用量（mg eq./kg）	10
放射性核種	^{14}C
比放射能（GBq/mmol）	1.96
放射化学的純度（%）	99.1
定量物質／定量法	放射能／LSC，ベダキリン及び M2／LC-MS/MS

濃度（μg eq./g or mL）

採取時間		血液	血漿	副腎	骨髄	脳	脂肪（腹部）	心臓	腎臓	肝臓	肺（左葉）	肺[a]（右葉）	卵巣	膵臓	骨格筋	脾臓	胃	胸腺	BALC	BALF
8 h[b]	放射能	0.692 (0.70)	0.991 (1.00)	44.45 (44.8)	18.37 (18.7)	0.647 (0.65)	10.83 (11.0)	9.986 (10.0)	16.01 (16.2)	51.53 (52.8)	44.80 (45.3)	12.00 (12.1)	5.343 (5.00)	14.09 (14.1)	4.076 (4.08)	15.90 (15.9)	7.584 (7.52)	6.292 (6.44)	7.500	0.102
	ベダキリン	–	0.641 (1.0)	29.2 (46.1)	–	0.329 (0.52)	–	2.71 (4.21)	5.09 (8.01)	23.5 (38.2)	8.16 (12.7)	3.30 (5.12)	1.26 (1.87)	6.46 (10.1)	1.03 (2.87)	3.94 (6.07)	0.156 (0.24)	3.49 (5.65)	2.20	0.0430
	M2	–	0.076 (1.0)	10.1 (131)	–	0.183 (2.54)	–	1.96 (26.3)	6.88 (97.0)	15.2 (193)	5.77 (83.2)	3.35 (44.8)	0.317 (6.28)	4.64 (62.4)	0.615 (12.2)	4.40 (54.5)	0.1393 (1.70)	1.24 (17.5)	2.34	0.0449
24 h[b]	放射能	0.379 (0.89)	0.426 (1.0)	43.52 (102.5)	34.26 (79.8)	0.741 (1.75)	26.90 (63.5)	9.366 (22.1)	11.46 (27.1)	26.85 (63.0)	93.05 (219)	25.51 (60.3)	3.931 (9.41)	15.42 (36.3)	3.947 (9.24)	16.36 (36.3)	4.334 (9.24)	10.09 (38.6)	56.40	0.385
	ベダキリン	–	0.057 (1.0)	16.3 (287)	–	0.202 (3.76)	–	0.700 (12.8)	0.817 (14.2)	1.91 (36.0)	8.96 (167)	2.28 (43.1)	0.344 (10.3)	4.68 (85.5)	LLOQ	0.779 (13.6)	0.159 (2.84)	4.22 (74.6)	5.50	0.0427
	M2	–	0.017 (1.0)	10.2 (700)	–	0.352 (25.4)	–	0.985 (79.4)	3.83 (226)	6.73 (494)	31.9 (2513)	7.32 (569)	0.345 (27.5)	5.08 (378)	LLOQ	3.33 (207)	0.345 (22.0)	2.89 (221)	18.0	0.154
168 h[b]	放射能	0.213 (1.16)	0.185 (1.0)	9.122 (48.0)	9.657 (51.1)	0.188 (0.99)	13.42 (71.9)	2.195 (11.6)	4.933 (26.8)	7.275 (39.7)	17.85 (103.2)	6.211 (37.1)	1.512 (8.25)	6.212 (33.2)	1.159 (6.28)	6.132 (33.6)	2.062 (11.3)	4.615 (25.6)	3.590	0.077
	ベダキリン	–	0.006 (1.0)	2.69 (484)	–	LLOQ	–	0.226 (40.3)	0.16 (27.9)	0.147 (26.1)	0.242 (47.4)	0.279 (126)	LLOQ	2.57 (469)	LLOQ	0.067 (19.9)	0.0831 (16.8)	1.46 (265)	0.0131	LLOQ
	M2	–	0.006 (1.0)	1.06 (166)	–	LLOQ	–	0.086 (19.6)	0.274 (46.6)	0.564 (88.6)	1.99 (419)	1.41 (393)	LLOQ	0.385 (64.8)	LLOQ	0.202 (31.2)	LLOQ	0.321 (57.0)	0.135	0.0069

（続く）

2.6.5.5　L 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌カニクイザル，単回経口投与）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.10
試験番号	NC159（FK5707）
	濃度（μg eq./g or mL）

採取時間		血液	血漿	副腎	骨髄	脳	脂肪（腹部）	心臓	腎臓	肝臓	肺（左葉）	肺[a]（右葉）	卵巣	膵臓	骨格筋	脾臓	胃	胸腺	BALC	BALF
672 h	放射能	0.044±0.007（1.32）	0.024（1.0）	1.809±0.139（30.1）	1.151±0.155（34.5）	ND	4.210±0.614（110）	0.459±0.087（13.3）	0.791±0.119（22.6）	1.212±0.184（36.2）	1.167±0.378（34.2）	0.390±0.069（10.3）	ND	0.822±0.200（23.9）	0.180±0.014（5.19）	0.934±0.117（27.7）	0.389±0.113（9.55）	0.868±0.280（24.1）	0.402±0.167	ND
	ベダキリン	—	0.001±<0.001（1.0）	0.253±0.129（191.8）	—	LLOQ	—	0.0497[d]（89.2）	0.0387[d]（69.5）	0.562±0.279（430）	LLOQ	LLOQ	LLOQ	0.412±0.221（340.8）	LLOQ	LLOQ	0.0222[d]（39.9）	0.220±0.0958（178）	LLOQ	LLOQ
	M2	—	LLOQ	LLOQ	—	LLOQ	—	LLOQ	LLOQ	0.224±0.186	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	0.0063[d]	LLOQ
1344 h	放射能	ND	ND	0.650±0.115	0.381±0.177	ND	2.175±0.563	0.217±0.065	0.467±0.182	0.623±0.141	0.504±0.112	0.105[c]	ND	0.572±0.149	0.029[d]	0.323±0.101	0.111[c]	0.377±0.175	0.288±0.083	ND
	ベダキリン	—	LLOQ	0.109[c]	—	LLOQ	—	LLOQ	LLOQ	LLOQ	0.0510[d]	LLOQ	LLOQ	0.397±0.172	LLOQ	LLOQ	0.0184[d]	1.19±1.90	LLOQ	LLOQ
	M2	—	LLOQ	LLOQ	—	LLOQ	—	LLOQ	LLOQ	0.0177[d]	0.0530[d]	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	0.827[d]	LLOQ	LLOQ
2856 h	放射能	ND	ND	0.579±0.227	0.254±0.162	ND	1.203±0.394	0.035[d]	0.142±0.032	0.212±0.046	0.235±0.070	ND	ND	0.126[c]	ND	0.194±0.038	ND	0.140±0.035	0.270±0.083	ND
	ベダキリン	—	LLOQ	LLOQ	—	LLOQ	—	LLOQ	LLOQ	0.0191[d]	LLOQ	LLOQ	LLOQ	0.0593[c]	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ
	M2	—	LLOQ	LLOQ	—	LLOQ	—	LLOQ	LLOQ	0.0236[d]	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ
4368 h	放射能	ND	ND	0.130±0.089	0.043[d]	ND	0.177±0.046	ND	0.024[d]	0.038[c]	0.012[d]	ND	ND	0.030[d]	ND	ND	ND	ND	0.065±0.015	ND
	ベダキリン	—	NA	LLOQ	—	LLOQ	—	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ
	M2	—	NA	LLOQ	—	LLOQ	—	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ

（続く）

2.6.5.5　L 薬物動態試験：単回又は反復投与後の体内分布（雌カニクイザル，単回経口投与）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.10														
試験番号	NC159（FK5707）														
薬物動態パラメータ	t_{max}（h）			C_{max}（μg/g）			$t_{1/2}$（h）			AUC_t（μg·h/g）			AUC_∞（μg·h/g）		
	放射能	ベダキリン	M2	放射能	ベダキリン	M2	放射能	ベダキリン	M2	放射能	ベダキリン	M2	放射能	ベダキリン	M2
副腎	8	8	24	44.45	29.20	10.20	1,338.4	261.9	47.0	9,294	2,707	1,014	9,545	2,749	1,085
骨髄	24	－	－	34.26	－	－	960.8	－	－	7,600	－	－	7,659	－	－
脳	24	8	24	0.741	0.329	0.352	82.2	ID	ID	80.58	5.564	5.012	102.9	ID	ID
脂肪（腹部）	24	－	－	26.90	－	－	835.5	－	－	13,433	－	－	13,647	－	－
心臓	8	8	8	9.986	2.710	1.960	585.8	230.7	37.5	2,114	174.3	108.5	2,143	190.8	113.2
腎臓	8	8	8	16.01	5.090	6.880	741.1	246.1	35.7	3,915	188.0	408.7	3,941	201.8	422.8
肝臓	8	8	8	51.53	23.50	15.20	759.8	696.2	589.4	6,866	827.3	1,072	6,907	846.5	1,092
肺（左葉）	24	24	24	93.05	8.960	31.90	595.6	523.5	224.8	15,366	910.3	3,284	15,376	948.8	3,301
肺[a]（右葉）	24	8	24	25.51	3.300	7.320	204.6	45.9	88.9	4,462	242.1	727.3	4,493	260.6	908.2
卵巣	8	8	24	5.343	1.260	0.345	93.8	ID	ID	487.5	17.87	6.564	692.0	ID	ID
膵臓	24	8	24	15.42	6.460	5.080	754.5	729.5	42.0	4,737	2,005	489.8	4,769	2,068	513.1
骨格筋	8	ID	ID	4.076	ID	ID	222.6	ID	ID	855.8	ID	ID	865.1	ID	ID
脾臓	24	8	8	16.36	3.940	4.400	1,058.4	31.3	35.8	4,535	114.4	333.7	4,831	117.5	344.2
胃	8	24	24	7.584	0.159	0.345	282.8	564.5	ID	1,372	60.75	4.428	1,417	75.74	ID
胸腺	24	24	24	10.09	4.220	2.890	861.1	184.6	2,550	3,406	1,382	628.0	3,580	1,699	3,671
BALC	24	24	24	56.40	5.500	18.00	4,369.4	19.3	114.0	6,520	467.3	1,513	8,222	467.7	1,514
BALF	24	8	24	0.385	0.043	0.154	126.4	ID	44.4	37.57	0.858	13.36	51.61	ID	13.80

濃度は平均値又は平均値±標準偏差を示し，薬物動態パラメータは平均濃度から計算した。（ ）：T/P 比，ND：検出されず，－：測定せず，a：BALC 及び BALF は肺（右葉）から採取，b：n=2，c：1 例の ND 又は LLOQ を 0 として平均値のみ算出，d：2 例の ND 又は LLOQ を 0 として平均値のみ算出
NA：測定せず，ID：データ不十分のため算出せず

2.6.5.6　A 薬物動態試験：タンパク結合及び血球移行（ベダキリン）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.4													
試験番号	FK4665													
動物種	雌雄 CD1 マウス，雌雄 Sprague-Dawley ラット，雌 New Zealand white ウサギ，雄ビーグル犬，雌カニクイザル及びヒト（男性）													
試料	血漿													
方法	平衡透析法													
定量物質／定量法	ベダキリン／LC-MS/MS													
動物種	マウス				ラット				ウサギ		イヌ		サル	
性	雄		雌		雄		雌		雌		雄		雌	
濃度（ng/mL）	50	5,000	50	5,000	50	5,000	50	5,000	50	5,000	50	5,000	50	5,000
血漿中タンパク結合率（%）	>99.54	>99.99	>99.40	>99.99	>99.48	>99.99	>99.33	>99.99	>99.46	>99.99	>99.52	>99.99	>99.39	>99.99

	ヒト（健常男性）					
濃度（ng/mL）	10	50	100	500	1,000	5,000
血漿中タンパク結合率（%）	> 89.63	> 97.62	> 98.78	> 99.94	> 99.97	> 99.99

値は，平均値を表す。n=3

2.6.5.6　B 薬物動態試験：タンパク結合及び血球移行（ベダキリン）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.5					
試験番号.	NC120（FK5606）					
動物種	雄ラット，雄イヌ及びヒト（男性）					
試料	プール血漿					
方法	平衡透析法					
被験物質	^{14}C-ベダキリン					
動物種	ラット		イヌ		ヒト	
放射能濃度（μg eq./mL）	10	30	10	30	10	30
血漿中タンパク結合率（%）	99.992	99.993	99.982	99.993	99.996	99.993

値は，平均値を表す。n=3

2.6.5.6　C 薬物動態試験：タンパク結合及び血球移行（M2）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.3.6	
試験番号	NC206（FK7409）	
動物種	ヒト（男性）	
試料	血漿及び血液	
方法	平衡透析法	
被験物質	^{3}H-M2	
比放射能（GBq/mmol）	529	
放射化学的純度（%）	99.1	
定量物質／定量法	放射能／LSC	
M2 濃度（μg/mL）	10	30
血漿中タンパク結合率（%）	99.78±0.01	99.85±0.00
血液/血漿中濃度比	1.02±0.09	0.99±0.06

値は，平均値±標準偏差を表す。n=3

2.6.5.7　A 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（Sprague-Dawley ラット，妊娠 6～16 日）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.3.5.2.2											
試験番号	NC104（TOX6657）											
動物種	Sprague-Dawley 妊娠ラット											
性別，動物数	雌，3/群											
摂餌条件	自由摂取											
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液											
投与方法	経口											
用量（mg/kg/日）	5，15 及び 45 [1 日 1 回]											
投与期間	妊娠 6～16 日											
試料	血漿											
定量物質／定量法	ベダキリン及び M2／LC-MS/MS											
薬物動態パラメータ	5 mg/kg/日				15 mg/kg/日				45 mg/kg/日			
	ベダキリン		M2		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
	妊娠 6 日	妊娠 16 日	妊娠 6 日	妊娠 16 日	妊娠 6 日	妊娠 16 日	妊娠 6 日	妊娠 16 日	妊娠 6 日	妊娠 16 日	妊娠 6 日	妊娠 16 日
C_{max}（μg/mL）	0.567	1.133	0.0524	0.173	1.299	2.990	0.122	0.564	4.103	8.753	0.403	1.930
AUC_{24h}（μg·h/mL）	6.224	15.561	0.999	3.388	17.448	50.247	2.418	12.148	52.538	130.573	6.910	41.336
t_{max}（h）	4	4	24	24	4	2	24	24	4	4	24	4

値は，平均値を表す。

2.6.5.7　B 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（Sprague-Dawley ラット，妊娠 6 日～授乳 20 日）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.3.5.3.2											
試験番号	NC117（TOX9296）											
動物種	Sprague-Dawley 妊娠及び授乳ラット											
性別，動物数	雌，3/群											
摂餌条件	自由摂取											
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液											
投与方法	経口											
用量（mg/kg/日）	5，15 及び 45 [1 日 1 回]											
投与期間	妊娠 6 日～授乳 20 日											
試料	血漿											
定量物質／定量法	ベダキリン及び M2／LC-MS/MS											
薬物動態パラメータ	5 mg/kg/日				15 mg/kg/日				45 mg/kg/日			
	母動物（授乳 6 日）		出生児（6 日齢）		母動物（授乳 6 日）		出生児（6 日齢）		母動物（授乳 6 日）		出生児（6 日齢）	
	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
C_{max}（μg/mL）	0.365±0.0294	0.134±0.0105	1.141±0.182	0.235±0.0511	1.320±0.216	0.488±0.0365	3.180±0.559	0.651±0.0627	2.910±0.533	2.133±0.0862	6.170±0.555	1.153±0.127
t_{max}（h）	3.00±0.00	8.00±0.00	3.67±4.04	5.33±4.62	2.33±1.15	3.67±4.04	3.33±4.04	1.00±0.00	2.00±1.73	2.67±4.62	3.00±0.00	3.00±0.00
AUC_{24h}（μg·h/mL）	6.085±0.137	2.590±0.150	23.433±2.705	5.262±1.065	22.401±3.634	11.213±0.724	58.148±10.696	13.467±1.749	53.824±10.041	44.600±3.659	119.546±16.119	25.586±2.633

	45 mg/kg/日			
	母動物（授乳 12 日）[a]		出生児（12 日齢）[a]	
	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
C_{max}（μg/mL）	2.810	1.680	5.277	1.700
t_{max}（h）	1.00	8.00	24	1.00
AUC_{24h}（μg·h/mL）	39.914	34.401	118.066	37.103

値は，平均値±標準偏差を表す。a：n=1

2.6.5.7　C 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（New Zealand White ウサギ，妊娠 6～19 日）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.3.5.2.5					
試験番号		NC105（TOX6656）					
動物種		New Zealand White 妊娠ウサギ					
性別，動物数		雌，3/群					
摂餌条件		自由摂取					
投与化合物，溶媒／投与形態		ベダキリン，0.5% w/v Methocel					
投与方法		経口					
用量（mg/kg/日）		10，30 及び 100 [1 日 1 回]					
投与期間		妊娠 6～19 日					
試料		血漿					
定量物質／定量法		ベダキリン及び M2／LC-MS/MS					
薬物動態パラメータ		10 mg/kg/日		30 mg/kg/日		100 mg/kg/日	
		ベダキリン	M2	ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
妊娠 6 日	C_{max}（μg/mL）	0.0741[a]	0.00925[a]	0.305±0.100	0.0382±0.0040	1.044±.0.572	0.111±0.050
	t_{max}（h）	6[a]	8[a]	5±2	8±0	5±2	19±9
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	NC	0.151[a]	3.379±1.161	0.656±0.092	13.757±4.357	1.835±0.771
妊娠 19 日	C_{max}（μg/mL）	0.0935[a]	0.0225[a]	0.303±0.111	0.0846±0.0121	1.817±.0.607	0.461±0.377
	t_{max}（h）	3[a]	16[a]	4±0	12±11	3±4	11±12
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	1.028[a]	0.451[a]	4.014±1.215	1.663±0.341	31.756±19.138	8.698±8.535

値は，平均値±標準偏差を表す。a：n=2，NC：算出せず

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし

2.6.5.9　A 薬物動態試験：*In vitro* における代謝

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.2.4.1							
試験番号		FK4632							
動物種		雌雄マウス，雌雄ラット，雌ウサギ，雄イヌ，雄カニクイザル及びヒト							
試験系		肝臓の 12,000×g 上清及びミクロソーム，肝細胞懸濁液，初代培養肝細胞							
方法		^{14}C-ベダキリン（終濃度：2 μmol/L）を添加し，37℃で 120 分間（12,000×g 上清，ミクロソーム及び肝細胞懸濁液）又は 24 時間（初代培養肝細胞）インキュベーション							
代謝物コード		未同定代謝物	M5	M4	M3	M2	M1	ベダキリン	合計
雄マウス	12,000×g 上清	ND	ND	ND	ND	12.2	ND	84.1	96.3
	ミクロソーム	ND	ND	ND	ND	5.9	6.5	89.4	101.8
	肝細胞懸濁液	ND	ND	ND	ND	20.8	1.5	94.1	116.4
	初代培養肝細胞	ND	ND	ND	*	45.8	0.6	58.0	104.4
雌マウス	12,000×g 上清	ND	ND	ND	ND	13.5	ND	84.8	98.3
	ミクロソーム	ND	ND	ND	ND	18.7	ND	75.6	94.3
	肝細胞懸濁液	ND	ND	ND	0.1	28.2	3.6	70.0	101.9
	初代培養肝細胞	ND	ND	ND	*	38.9	2.2	41.5	82.6
雄ラット	12,000×g 上清	6.0	ND	ND	*	35.8	ND	43.4	85.3
	ミクロソーム	ND	ND	ND	ND	4.6	3.1	96.2	103.9
	肝細胞懸濁液	4.4	ND	3.0	*	59.3	ND	23.0	89.7
	初代培養肝細胞	3.5	ND	3.3	*	46.4	ND	36.9	90.1
雌ラット	12,000×g 上清	ND	ND	ND	ND	15.6	ND	92.2	107.8
	ミクロソーム	ND	ND	ND	ND	4.9	4.0	93.7	102.6
	肝細胞懸濁液	ND	ND	ND	ND	15.4	ND	83.3	98.7
	初代培養肝細胞	ND	ND	ND	ND	11.1	1.2	83.7	96.0
雌ウサギ	12,000×g 上清	6.0	ND	6.3	*	66.7	ND	13.8	92.8
	ミクロソーム	ND	ND	ND	*	52.8	ND	43.3	96.1
	肝細胞懸濁液	3.9	2.2	1.5	*	37.8	2.2	40.1	87.7
	初代培養肝細胞	7.1	7.6	ND	*	15.7	1.8	28.2	60.4
雄イヌ	12,000×g 上清	ND	ND	ND	ND	20.5	ND	87.2	107.7
	ミクロソーム	ND	ND	ND	ND	21.0	ND	81.9	102.9
	肝細胞懸濁液	ND	ND	ND	ND	22.2	ND	78.0	100.2
	初代培養肝細胞	7.8	ND	2.4	*	46.6	ND	31.7	88.5
雄サル	12,000×g 上清	2.4	ND	ND	*	68.9	ND	30.2	101.5
	ミクロソーム	ND	ND	ND	45.6	21.6	ND	13.3	80.5
	初代培養肝細胞	7.5	ND	ND	*	22.7	ND	66.5	96.7

（続く）

2.6.5.9　A 薬物動態試験：*In vitro* における代謝（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所		4.2.2.4.1							
試験番号		FK4632							
代謝物コード		未同定代謝物	M5	M4	M3	M2	M1	ベダキリン	合計
ヒト	12,000×g 上清	ND	ND	ND	*	23.8	ND	82.2	106.0
	ミクロソーム	ND	ND	ND	ND	38.1	ND	62.8	100.9
	初代培養肝細胞（Lot.59）	ND	ND	ND	ND	3.6	ND	94.3	97.9
	肝細胞懸濁液（Lot. 3F0671）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	104.8	104.8
	初代培養肝細胞（Lot. 3F0671）	ND	ND	ND	ND	ND	2.2	101.4	103.6

値は，Radio-HPLC クロマトグラム上でのベダキリン及び各代謝物の割合（%）を示す。ND：検出されず (dpm < 200)，*：LC-MS/MS でのみ検出

2.6.5.9　B 薬物動態試験：*In vitro* における代謝（代謝酵素：ベダキリン）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.2	
試験番号	FK4662	
動物種	ヒト	
試験系	肝ミクロソーム及びヘテロ発現系（1 種の CYP 分子種及びヒト還元酵素を含む）	
方法	肝ミクロソーム：^{14}C-ベダキリン（終濃度：2 μmol/L）及び各 CYP 特異的阻害剤を添加し，37℃で 30 分間インキュベーション ヘテロ発現系：^{14}C-ベダキリン（終濃度：2 μmol/L）を添加し，37℃で 120 分間インキュベーション	
CYP 特異的阻害剤	CYP 分子種	阻害率（%）
10 μmol/L 7,8-ベンゾフラボン	CYP1A2	30.6
50 μmol/L フェナセチン	CYP1A2	0.77
100 μmol/L フラフィリン	CYP1A2	63.0
25 μmol/L クマリン	CYP2A6	0.00
50 μmol/L トルブタミド	CYP2C	0.00
50 μmol/L フェニトイン	CYP2C	4.42
10 μmol/L スルファフェナゾール	CYP2C	0.00
500 μmol/L メフェニトイン	CYP2C19	47.5
10 μmol/L キニジン	CYP2D6	12.3
50 μmol/L アニリン	CYP2E1	0.00
50 μmol/L *p*-ニトロフェノール	CYP2E1	0.00
40 μmol/L ゲストデン	CYP3A4	86.2
20 μmol/L トロレアンドマイシン	CYP3A4	94.8
1 μmol/L ケトコナゾール	CYP3A4	85.6
CYP 分子種	ベダキリンの代謝活性（pmol/min/nmol CYP）	
CYP1A1	16.6	
CYP1A2	0.00	
CYP1B1	1.31	
CYP2A6	1.07	
CYP2B6	0.00	
CYP2C8	28.9	
CYP2C9	0.00	
CYP2C18	162	
CYP2C19	7.03	
CYP2D6	0.71	
CYP2E1	0.00	
CYP3A4	94.3	
CYP3A5	6.43	
CYP4A11	0.94	

2.6.5.9　C 薬物動態試験：*In vitro* における代謝（代謝酵素：ベダキリン）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.3			
試験番号	FK10103			
動物種	ヒト			
試料	肝ミクロソーム及びヘテロ発現系（CYP2C19 過剰発現及びヒト還元酵素を含む）			
方法	肝ミクロソーム：^{14}C-ベダキリン（終濃度：2 μmol/L）及び CYP2C19 阻害剤又は CYP2C19 モノクローナル抗体を添加し，37℃で 30 分間インキュベーション ヘテロ発現系：^{14}C-ベダキリン（終濃度：2 μmol/L）を添加し，37℃で 120 分間インキュベーション			
	CYP 分子種	阻害率（%）		
		2 μmol/L ベダキリン	30 μmol/L *S*-メフェニトイン	
コントロール（メタノール）	―	19.5～22.7 [b]		
1 μmol/L (-)-*N*-3-ベンジル-フェノバルビタール	CYP2C19	0.00	100	
5 μmol/L チクロピジン [a]	CYP2C19	0.00	100	
コントロール（pre-immune IgG）	―	10.1 [c]		
CYP2C19 モノクローナル抗体	CYP2C19	0.00	100	
	2 μmol/L ベダキリン		30 μmol/L *S*-メフェニトイン	
	代謝（%）	比活性（pmol/120 min/60 pmol CYP）	代謝（%）	比活性（pmol/120 min/60 pmol CYP）
ヘテロ発現系（CYP2C19）	67.5	810	37.3	6720
コントロール	0.20	2.4	0.00	0.00

a：Mechanism-based inhibitor，b：比活性は 4.91～6.43 pmol/min/mg protein，c：比活性は 4.57 pmol/min/mg protein

2.6.5.9　D 薬物動態試験：*In vitro* における代謝（代謝酵素：M2）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.4							
試験番号	FK10535							
動物種	ヒト							
試料	肝ミクロソーム及びヘテロ発現系（1 種の CYP 分子種及びヒト還元酵素を含む）							
方法	肝ミクロソーム：^{3}H-M2（終濃度：2 μmol/L）及び各 CYP 特異的阻害剤を添加し，37℃で 30～120 分間インキュベーション ヘテロ発現系：^{3}H-M2（終濃度：2 μmol/L）を添加し，37℃で 120 分間インキュベーション [a]							
CYP 特異的阻害剤	CYP 分子種	M11	M32	M34	M20	M3	合計	阻害率（%）
コントロール（メタノール）	－	25	63	110	114	612	924	0.0
10 μmol/L フラフィリン	CYP1A2	51	84	76	136	713	1060	-14.7
1.0 μmol/L 8-MOPS	CYP2A6（1A2）	27	42	64	85	722	940	-1.7
5 μmol/L トラニルシプロミン	CYP2A6（2C19）	17	25	36	72	774	924	0.0
10 μmol/L ThioTEPA	CYP2B6（3A4，2C8，2C9，2C19）	16	20	89	60	646	831	10.1
3.5 及び 10 μmol/L モンテルカスト	CYP2C8	47	69	90	114	541	861	6.8
10 μmol/L クエルセチン	CYP2C8（1A2）	38	26	75	62	596	797	13.7
10 μmol/L スルファフェナゾール	CYP2C9	9	37	59	60	793	958	-3.7
1.0 μmol/L 3-ベンジルフェノバルビタール	CYP2C19	36	35	77	69	668	885	4.2
1.0 μmol/L キニジン	CYP2D6（3A4）	19	50	82	108	553	812	12.1
50 μmol/L ジエチルジチオカルバミン酸	CYP2E1（2A6，2B6，1A2，2C8，3A4）	39	18	32	55	535	679	26.5
1.0 μmol/L ケトコナゾール	CYP3A4	ND	ND	ND	ND	152	152	83.5
50 μmol/L トロレアンドマイシン	CYP3A4	ND	ND	ND	ND	100	100	89.2
1000 μmol/L 1-アミノベンゾトリオザール	CYP2C9 を除く CYP	ND	ND	ND	ND	ND	0	100.0

値は，Radio-HPLC クロマトグラム上でのピーク面積を示す。ND：検出されず，a：M2 の主代謝酵素は CYP3A4（Figure 8-5 参照）

2.6.5.10　A 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（雌雄の CD1 マウス，Sprague-Dawley ラット，ビーグル犬及び男性ヒト：血漿）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.5											
試験番号	NC156（FK5734）											
動物種	CD1 マウス，Sprague-Dawley ラット，ビーグル犬及びヒト											
性別，動物数	雌雄，4/性（マウス）；雌雄，8/性（ラット）；雌雄，3/性（イヌ）；男性，6（ヒト）											
摂餌条件	自由摂取（イヌは絶食）											
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液（マウス），ベダキリン，40% HP-β-CD 溶液（ラット），ベダキリン，40% HP-β-CD 溶液（2.5 mg/kg/日）又は 20% HP-β-CD 溶液（20 mg/kg/日）（イヌ），（ヒト）											
投与方法	経口											
用量	30 mg/kg/日（マウス），1.5 及び 24 mg/kg/日（ラット），2.5 及び 20 mg/kg/日（イヌ），400 mg/日（ヒト）											
定量物質／定量法	ベダキリン，各代謝物／LC-MS/MS											
試料	血漿											
	用量（mg/kg/日）	採取日（日）	ベダキリン	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M20	M21	M23
雄マウス	30	28	xxx	－	－	－	－	－	－	xx	xxxx	xxxx
雌マウス			xxx	－	－	－	－	－	－	xx	xxxx	xxxx
雄ラット	1.5	29	xx	－	－	－	－	－	－	－	xxxx	xxxx
雌ラット			xxx	－	－	－	－	－	－	－	xxxx	xxxx
雄ラット		85	xxxx	－	－	－	－	－	－	－	xxxx	xxxx
雌ラット			xxxx	－	－	－	－	－	－	－	xxxx	xxx
雄ラット	24	29	xxxx	－	－	－	－	－	x	xx	xxx	xxxx
雌ラット			xxxx	－	－	－	－	－	x	xx	xxx	xxx
雄ラット		85	xxxx	－	－	－	－	xx	xx	xx	xxx	xxxx
雌ラット			xxxx	－	－	－	－	xx	xx	xx	xxx	xxxx
雄イヌ	2.5	85	xxxx	－	－	xx	x	－	xx	－	xx	xxx
雌イヌ			xxxx	x	－	xx	xx	－	xx	－	xx	xxx
雄イヌ		176	xxxx	x	－	xx	xx	－	xx	x	xx	xxx
雌イヌ			xxxx	x	－	xx	xx	－	xx	－	xx	xxx
雄イヌ	20	85	xxx	x	x	xxx	xx	－	xx	x	xxx	xxxx
雌イヌ			xxxx	x	x	xxxx	xx	－	xx	x	xxx	xxx
雄イヌ		176	xxxx	x	x	xxx	xx	－	xx	x	xxx	xxxx
雌イヌ			xxxx	x	x	xxx	xx	－	xx	x	xxx	xxx
ヒト	400 [a]	10	xxxx	－	－	－	－	－	x	x	xx	xx

332 nm の UV 波長で測定したときのベダキリン及び代謝物の相対量を x で表示した。x：総薬物関連物質の 1% 未満，xx：総薬物関連物質の 1～10%，xxx：総薬物関連物質の 10～25%，xxxx：総薬物関連物質の 25%よりも多い。－：検出されず，a：mg/日

M21 及び M23 は *in vitro* ではそれぞれ M3 及び M2 に該当

雌雄 CD1 マウス（NC169）：ベダキリンフマル酸塩を 30 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与 1 及び 8 時間後又は 3 及び 24 時間後のプール血漿

雌雄 Sprague-Dawley ラット（NC107）：ベダキリンを 1.5 及び 24 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 29 及び 85 日間反復経口投与 1，4 及び 24 時間後又は 2 及び 8 時間後のプール血漿

雌雄ビーグル犬（NC106）：ベダキリンを 2.5 及び 20 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 85 及び 176 日間反復経口投与後の血漿（使用した血漿の情報なし）

ヒト（C104）：ベダキリンを 400 mg/日の用量で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与 0，1，2，3，4，5，6，8 及び 12 時間後のプール血漿

2.6.5.10　B 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（雄 Sprague-Dawley ラット：血漿，尿及び糞）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.6					
試験番号	FK4740					
動物種	Sprague-Dawley ラット					
性別，動物数	雄，4					
摂餌条件	自由摂取					
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液					
投与方法	経口					
用量（mg/kg）	6					
放射性核種	^{14}C					
比放射能（GBq/mmol）	1.93					
放射化学的純度（%）	99.7					
定量物質／定量法	ベダキリン，M2，M4 及び未同定代謝物／Radio-HPLC，尿・糞中放射能排泄率／LSC					
	血漿 [a]		尿 [b]		糞 [b]	
ラット No.	K5	K6	K1（1.30）	K2（0.916）	K1（14.0）	K2（22.0）
ベダキリン	82.2	95.0	4.8（0.06）	ND	52.8（7.38）	50.6 (11.14)
M2	8.9	0.7	－	－	17.0（2.38）	20.2 (4.45)
M4（M2 の酸化代謝物）	－	－	－	－	9.3（1.30）	10.3 (2.26)
(577) [c]	－	－	－	－	8.6（1.20）	8.9 (1.96)
合計	91.1	95.7	4.8（0.06）	ND	87.7（12.26）	90.0 (19.81)

値は，試料放射能中のベダキリン及び代謝物の割合を示す。（　）：% of dose，a：投与 2 時間後，b：投与後 26 時間，c：分子量 577 の未同定代謝物，－：検討せず，ND：検出されず

2.6.5.10　C 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（雌雄 Sprague-Dawley ラット：血漿，尿及び糞）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.7													
試験番号	NC126（FK5455）													
動物種	Sprague-Dawley ラット													
性別，動物数	雌雄，8/性（血漿），5/性（尿及び糞）													
摂餌条件	自由摂取													
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，10% HP-β-CD 溶液													
投与方法	経口													
用量 (mg/kg)	6													
放射性核種	^{14}C													
比放射能（GBq/mmol）	1.93													
放射化学的純度（%）	99.0													
試料	血漿，尿，糞													
定量物質／定量法	ベダキリン及び各代謝物／Radio-HPLC													
性	雄							雌						
	血漿													
時間（h）	1		6		24		48	1		6		24		48
ベダキリン	115.9		73.0		16.1		ND	87.8		79.0		56.4		32.3
M11	ND		ND		7.3		17.7	ND		ND		ND		ND
M20	ND		ND		ND		15.4	ND		ND		ND		ND
M21（M3）	ND		ND		11.5		11.4	ND		1.9		3.5		6.0
M23（M2）	3.3		18.8		44.1		26.0	ND		6.6		17.4		28.8
合計	119.2		91.8		79.0		70.5	87.8		87.5		77.3		67.1
	糞					尿	尿+糞	糞					尿	尿+糞
時間（h）	0～24	24～48	48～72	72～96	0～96	0～96	0～96	0～24	24～48	48～72	72～96	0～96	0～96	0～96
ベダキリン	16.98	0.97	ND	ND	17.95	ND	17.95	14.13	1.40	0.26	ND	15.79	ND	15.79
M9	0.40	1.44	1.02	0.65	3.51	ND	3.51	ND	0.41	0.49	0.39	1.29	ND	1.29
M11	0.35	0.82	1.32	0.92	3.41	ND	3.41	0.45	1.36	1.21	0.90	3.92	ND	3.92
M18+20	0.56	1.31	0.39	0.75	3.01	ND	3.01	0.36	1.01	0.82	0.42	2.61	ND	2.61
M21（M3）	0.63	0.85	0.34	0.50	2.32	ND	2.32	0.48	0.45	0.49	0.25	1.67	ND	1.67
M23（M2）	9.31	2.91	0.62	0.58	13.42	ND	13.42	7.64	2.73	1.30	1.08	12.75	ND	12.75
M25	1.09	ND	ND	ND	1.09	ND	1.09	1.40	0.53	ND	ND	1.93	ND	1.93
未同定代謝物	ND	ND	ND	ND	ND	3.25	3.25	ND	ND	ND	ND	ND	1.21	1.21
合計	29.32	8.3	3.69	3.4	44.71	3.25	47.96	24.46	7.89	4.57	3.04	39.96	1.21	41.17

値は，2 例をプールした血漿中濃度（ng eq./mL），並びに 5 例をプールした尿及び糞中排泄率（% of dose）を示す。ND ：検出限界未満（19 dpm）
M21 及び M23 はそれぞれ M3 及び M2 に該当する。

2.6.5.10　D 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（雄 Sprague-Dawley ラット：胆汁）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.8	
試験番号	NC146（FK5526）	
動物種	Sprague-Dawley ラット（胆管カニューレ処置）	
性別，動物数	雄，3/群	
摂餌条件	自由摂取	
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液	
投与方法	経口	
用量（mg/kg）	6	
放射性核種	^{14}C	
比放射能（GBq/mmol）	1.93	
放射化学的純度（%）	99.3	
試料	胆汁	
定量物質／定量法	ベダキリン及び各代謝物／Radio-HPLC	
	胆汁中排泄率（% of dose）	
	拘束ラット	非拘束ラット
ベダキリン	0.01	0
M1（M37）	0.10	0.03
M3（M39）	0.14	0.13
M4（M40）	0.23	0.23
M7，M8	0.34	0.25
M11	0.16	0.21
M12	0.15	0.18
M13，M14，M17	0.70	3.27[a]
M19	0.33	0.69
合計	2.16	4.99
胆汁中総排泄量	5.09	7.31

値は，平均値を表す。a：M17 は検出されず
M1，M3 及び M4 はそれぞれ M37，M39 及び M40 に該当する。

2.6.5.10　E 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（雄ビーグル犬：血漿，尿及び糞）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.8									
試験番号.	NC127（FK5487）									
動物種	ビーグル犬									
性別，動物数	雄，3									
摂餌条件	絶食									
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，10% HP-β-CD 溶液									
投与方法	経口									
用量（mg/kg）	10									
放射性核種	^{14}C									
比放射能（GBq/mmol）	1.93									
放射化学的純度（%）	99.3									
定量物質／定量法	ベダキリン及び各代謝物／Radio-HPLC，LC-MS/MS									
	血漿中濃度（ng (eq.)/mL）								尿（% of dose）	糞（% of dose）
時間（h）	0.25	0.5	1	2	4	6	8	24	0～360	0～360
ベダキリン	153	339	758	909	834	594	506	161		33.34
M2（M38）	－	－	－	－	－	－	－	－		0.35
M5（M41）	－	－	－	－	－	－	－	－		1.10
M11	－	－	－	－	－	－	－	－		0.65
M15/16	－	－	－	－	－	－	－	－		0.80
M20	－	－	－	－	－	－	－	－		0.14
M22	－	－	－	－	－	－	－	－		0.50
M21（M3）/M24	－	－	－	－	－	－	－	－		0.89
M23（M2）	< 10	19.5	38.4	64.3	88.2	117	117	96.6		5.33
総放射能	160	328	609	826	790	794	756	317	1.35	53.43

試料は採取時間ごとにプールした。－：検出されず

M2，M5，M21 及び M23 はそれぞれ M38，M41，M3 及び M2 に該当する。

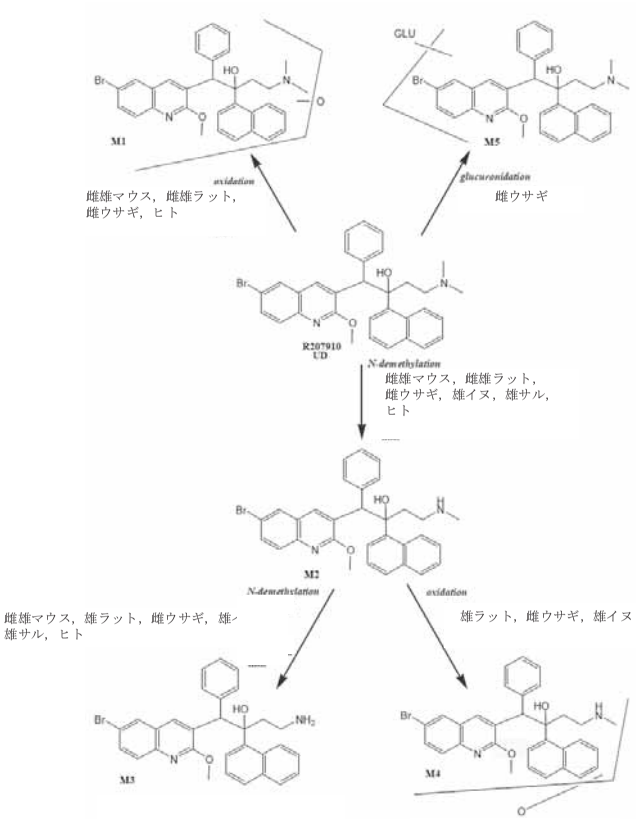
2.6.5.10　F 薬物動態試験：*In vivo* における代謝（雌カニクイザル：糞）

被験物質：ベダキリン

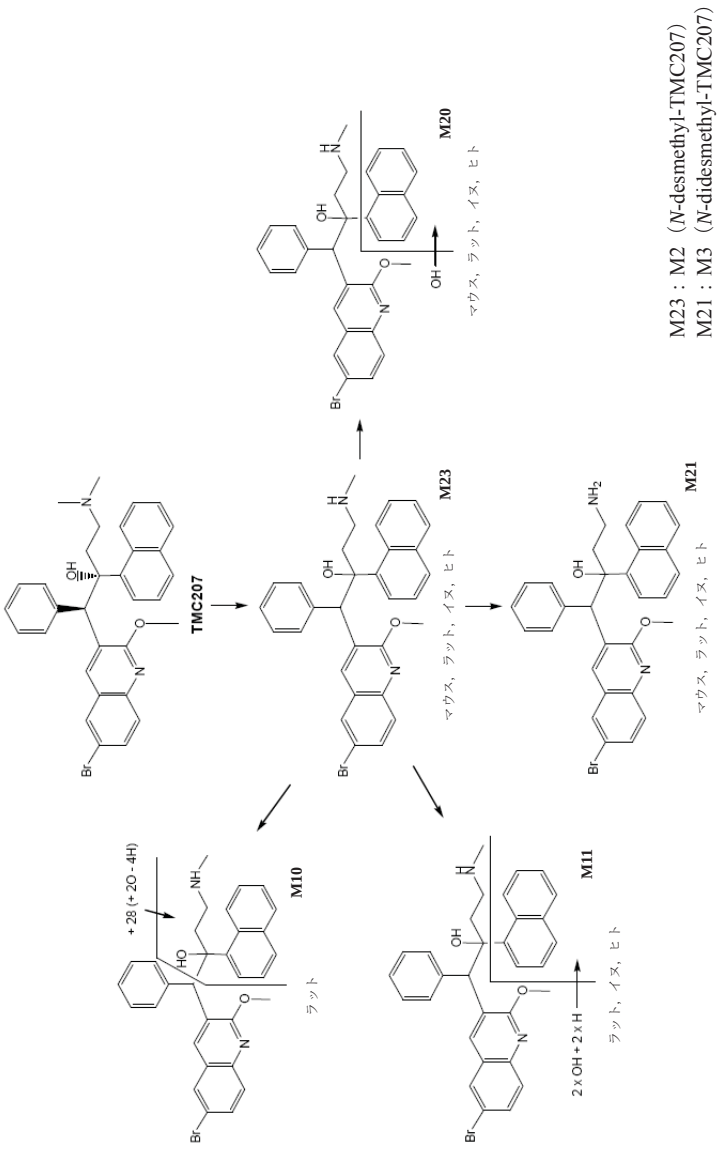
CTD における記載箇所	4.2.2.2.10						
試験番号	NC159（FK5707）						
動物種	カニクイザル						
性別，動物数	雌，3						
摂餌条件	絶食						
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリンフマル酸塩，10% HP-β-CD 溶液						
投与方法	経口						
用量（mg eq./kg）	10						
放射性核種	^{14}C						
比放射能（GBq/mmol）	1.96						
放射化学的純度（%）	99.1						
定量物質／定量法	ベダキリン及び各代謝物／Radio-HPLC						
	糞中排泄率（% of dose）						
時間（h）	0～24	24～48	48～96	96～168	168～264	264～336	0～336
ベダキリン	2.81	2.06	2.61	0.31	0.13	0.42	8.34
M26	－	－	0.12	0.11	0.03	0.01	0.27
M27	－	0.04	0.38	0.26	0.14	0.04	0.86
M28	－	－	0.12	0.16	0.07	0.03	0.38
M5（M41）	－	0.04	0.34	0.21	0.08	0.02	0.69
M9	－	0.06	0.42	0.47	0.29	0.06	1.3
M11	－	0.15	1.03	0.81	0.38	0.08	2.45
M15/16	－	0.06	0.21	0.22	0.12	0.14	0.75
M18	－	0.04	0.15	0.27	0.16	0.01	0.63
M29	－	0.04	0.25	0.14	0.09	0.03	0.55
M21（M3）	－	0.06	0.45	0.21	0.02	0.02	0.76
M23（M2）	0.04	0.19	0.6	0.21	0.19	0.02	1.25
M30	－	0.04	0.2	0.14	0.07	0.02	0.47
合計	2.85	2.78	6.88	3.52	1.77	0.9	18.7

試料は採取時間ごとにプールした。－：検出されず
M5，M21 及び M23 はそれぞれ M41，M3 及び M2 に該当する。

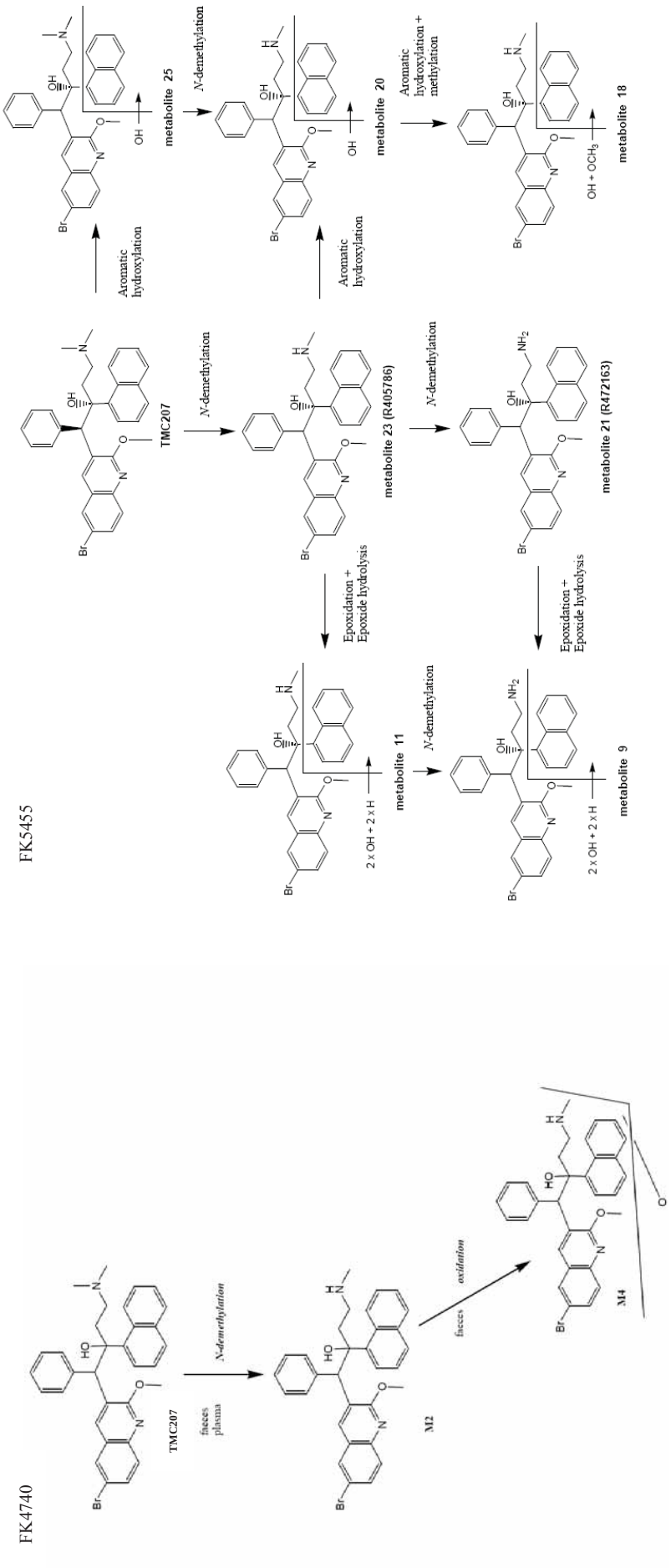
2.6.5.11　A 薬物動態試験：*In vitro* 推定代謝経路（雌雄マウス，雌雄ラット，雌ウサギ，雄イヌ，雄サル及びヒト：肝臓の 12,000×g 上清及びミクロソーム，肝細胞懸濁液，初代培養肝細胞）



2.6.5.11 B 薬動態試験：*In vivo* 推定代謝経路（マウス，ラット，イヌ及びヒト：血漿）

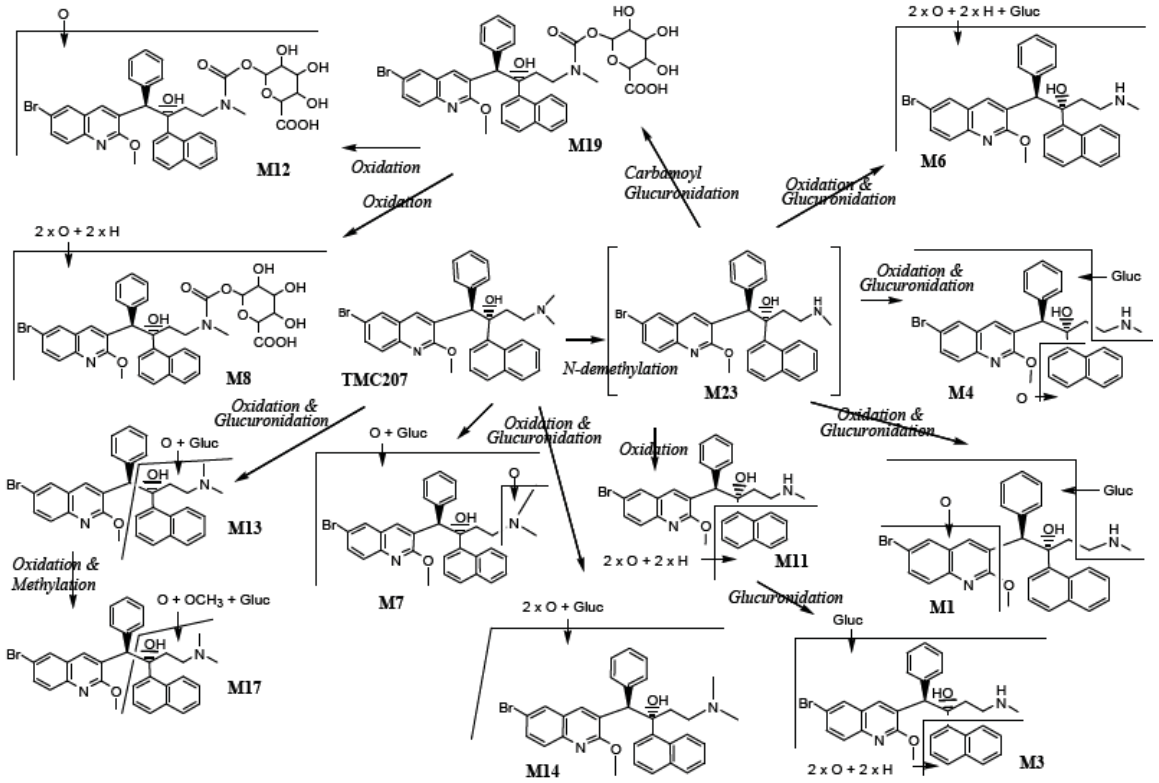


2.6.5.11　C 薬物動態試験：*In vivo* 推定代謝経路（ラット：血漿，尿及び糞）



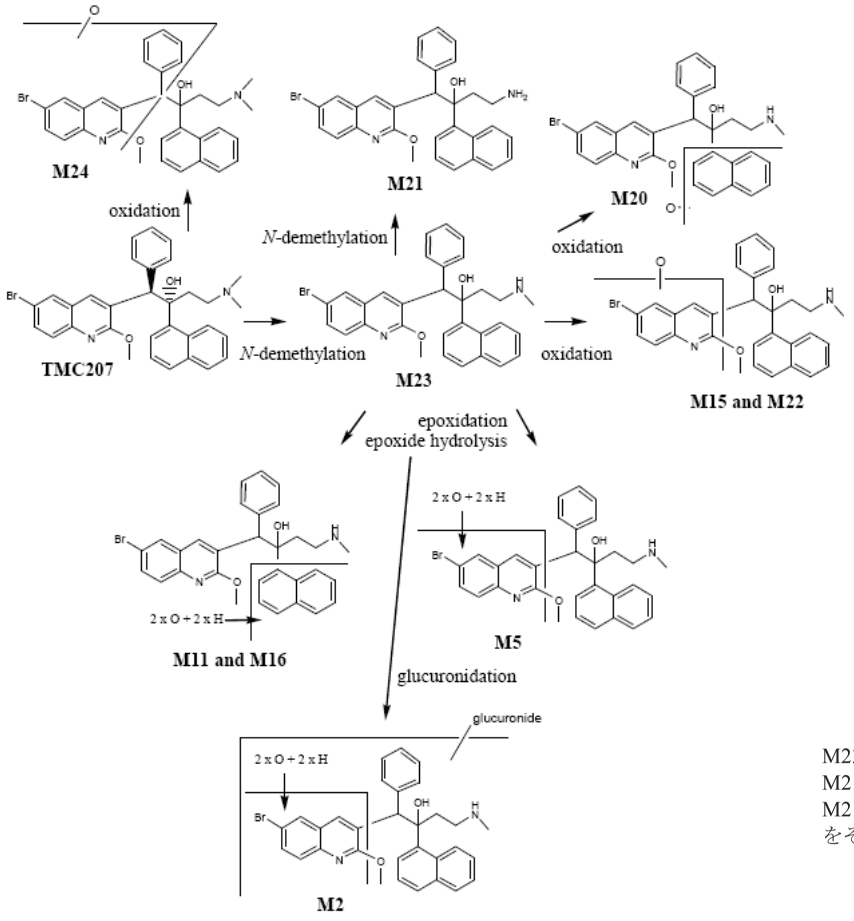
M23：M2（*N*-desmethyl-TMC207）
M21：M3（*N*-didesmethyl-TMC207）

2.6.5.11　D 薬物動態試験：*In vivo* 推定代謝経路（ラット：胆汁）



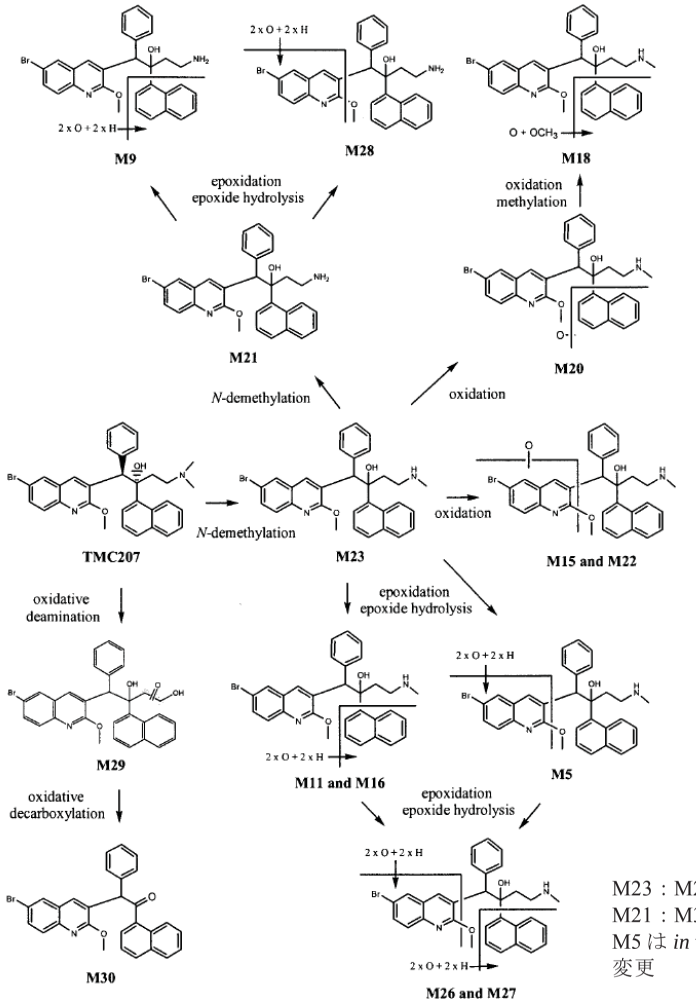
M23：M2（*N*-desmethyl-TMC207）
M1，M3 及び M4 は *in vitro* で報告した代謝物の構造と異なったため，名称をそれぞれ M37，M39 及び M40 に変更

2.6.5.11　E 薬物動態試験：*In vivo* 推定代謝経路（イヌ：血漿及び糞）



M23：M2（*N*-desmethyl-TMC207）
M21：M3（*N*-didesmethyl-TMC207）
M2 及び M5 は *in vitro* で報告した代謝物の構造と異なったため，名称をそれぞれ M38 及び M41 に変更

2.6.5.11　F 薬物動態試験：*In vivo* 推定代謝経路（サル：血漿，尿及び糞）



M23：M2（*N*-desmethyl-TMC207）
M21：M3（*N*-didesmethyl-TMC207）
M5 は *in vitro* で報告した代謝物の構造と異なったため，名称を M41 に変更

2.6.5.12　A 薬物動態試験：*In vitro* 薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト肝細胞：ベダキリン）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.10
試験番号	FK4372
動物種	ヒト
試料	肝細胞
方法	ヒト肝細胞にベダキリン（5 及び 15 μmol/L）又は陽性対照を添加して 37℃で 48 又は 72 時間インキュベーションした後，各 CYP 分子種特異的基質を加えて 37℃で 40～90 分間インキュベーション

基質	分子種	インキュベーション時間（h）	ベダキリン		リファンピン	デキサメサゾン	オメプラゾール	β-ナフトフラボン
			5 μmol/L	15 μmol/L	100 μmol/L	100 μmol/L	50 μmol/L	50 μmol/L
20 μmol/L フェナセチン	CYP1A2 [a]	48	0.9±0.1	0.9±0.1	0.8±0.1	－	0.8±0.1	1.2±0.1 *
		72	1.0±0.1	0.9±0.1	0.8±0.1	－	1.3±0.2	1.3±0.1 *
280 μmol/L トルブタミド	CYP2C9 [b]	48	1.5±0.1 *	1.5±0.1 *	2.2±0.1	1.9±0.1	－	－
		72	1.4±0.3 *	1.1±0.2	3.4±0.6	3.4±0.7	－	－
100 μmol/L *S*-メフェニトイン	CYP2C19 [b]	48	1.1±0.2	1.0±0.3	2.1±0.3	1.3±0.3	－	－
		72	0.7±0.1	0.7±0.1	2.8±0.5	1.9±0.3	－	－
25 μmol/L デキストロメトルファン	CYP2D6 [b]	48	0.9±0.2	0.7±0.2	1.1±0.2	－	－	0.7±0.1
		72	0.9±0.3	0.5±0.1	0.8±0.2	－	－	0.4±0.1
100 μmol/L クロルゾキサゾン	CYP2E1 [a]	48	2.5±1.0 *	3.3±1.4 *	9.2±2.6	－	－	－
		72	0.4±0.2	1.1	2.1±0.5	－	－	－
200 μmol/L テストステロン	CYP3A4 [c]	48	1.1±0.5	0.9±0.5	8.8±4.5 [d]	3.7±2.0	－	－
		72	1.1±0.1	0.9±0.1	8.1±1.1 [d]	2.3±0.5	－	－

値は，溶媒対照群（DMSO）を 1 としたときの比を表す。n=3，a：78 歳男性の肝細胞，b：81 歳男性の肝細胞，c：50 歳女性の肝細胞，d：10 μmol/L，－：実施せず
*：$p < 0.05$（Student's t-test）

2.6.5.12　B 薬物動態試験：*In vitro* 薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト肝細胞：ベダキリン）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.11			
試験番号	FK5329			
動物種	ヒト			
試料	凍結保存した初代培養肝細胞			
方法	ヒト肝細胞にベダキリン（0.4，2 及び 10 μmol/L）又は陽性対照を添加して 37℃で 48 時間インキュベーションした後，各 CYP 分子種特異的基質を加えて 37℃で 2 時間インキュベーション			
	CYP1A2 mRNA	CYP2C9 mRNA	CYP2C19 mRNA	CYP3A4 mRNA
0.1% DMSO [a]	0.97±0.07	1.13±0.10	1.01±0.06	1.05±0.18
10 μmol/L リファンピン [a]	0.82±0.08	2.73±0.16	2.90±0.22	32.2±3.23
50 μmol/L β-ナフトフラボン [a]	215.63±6.00	1.40±0.04	1.07±0.03	0.12±0.02
0.4 μmol/L ベダキリン [a]	1.05±0.13	1.12±0.07	1.2±0.13	1.90±0.36
2 μmol/L ベダキリン [a]	2.18±0.22	1.13±0.08	1.33±0.13	4.05±0.51
10 μmol/L ベダキリン [a]	3.45±0.13	1.40±0.22	1.67±0.15	7.58±0.75
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
	200 μmol/L フェナセチン	100 μmol/L トルブタミド	100 μmol/L *S*-メフェニトイン	200 μmol/L テストステロン
10 μmol/L リファンピン [b]	－	2 [d]	3 [d]	6～15
50 μmol/L β-ナフトフラボン [b]	14～135	－	－	－
0.4 μmol/L ベダキリン [c]	-0.4±0.8	-3.4 [d]	-11.4 [d]	5.0±5.5
2 μmol/L ベダキリン [c]	0.5±1.4	-11.3 [d]	30.4 [d]	5.1±5.6
10 μmol/L ベダキリン [c]	2.0±2.2	-42.7 [d]	6.9 [d]	2.7±8.1

値は，平均値±標準偏差を表す。n=3，a：何も添加していないときを 1 としたときの割合，b：溶媒対照群（0.1% DMSO）を 1 としたときの比を表す。c：陽性対照群（CYP1A2：50 μmol/L β-ナフトフラボン，CYP2C9，2C19 及び 3A4：10 μmol/L リファンピン）を 100 としたときの割合，d：n=1，－：実施せず

2.6.5.12　C 薬物動態試験：*In vitro* 薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト肝ミクロソーム：ベダキリン）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.12			
試験番号	FK4470			
動物種	ヒト			
試料	肝ミクロソーム			
方法	ヒト肝ミクロソームにベダキリン（0，0.3，1，3，10，30，100 及び 300 μmol/L）及び各 CYP 分子種特異的基質を添加し，37℃で 10～30 分間インキュベーション ヒト肝ミクロソームにベダキリン（10，25，160 及び 180 μmol/L）又は各 CYP mechanism-based inhibitor を添加し，37℃で 15 分間プレインキュベーション			
		阻害率（%）		
基質	CYP 分子種	IC_{50} [μmol/L]		IC_{50} [μg/mL]
100 μmol/L フェナセチン	CYP1A2	164		91.0
50 μmol/L クマリン	CYP2A6	>300（22.3）		>167（22.3）
100 μmol/L トルブタミド	CYP2C8/9/10	>300（23.7）		>167（23.7）
100 μmol/L *S*-メフェニトイン	CYP2C19	>300（49.5）		>167（49.5）
3 μmol/L デキストロメトルファン	CYP2D6	>300（44.6）		>167（44.6）
100 μmol/L ブフラロール	CYP2D6	>300（23.0）		>167（23.0）
50 μmol/L クロルゾキサゾン	CYP2E1	>20.0（15.0）		>11.1（15.0）
100 μmol/L テストステロン	CYP3A4	>300（19.8）		>167（19.8）
5 μmol/L シクロスポリン A	CYP3A4	>300（27.4）		>167（27.4）
50 μmol/L ミダゾラム	CYP3A4/5	>300（45.1）[a]，>300（21.4）[b]		>167（45.1）[a]，>167（21.4）[b]
100 μmol/L ラウリン酸	CYP4A[c]，CYP2E1[d]	>300（7.58）[c]，270[d]		>167（7.58）[c]，150[d]

CYP 分子種	阻害剤	阻害率（%）[e] プレインキュベーション		プレインキュベーションの影響（%）
		0 分	15 分	
フェナセチン	CYP1A2	10.0 μmol/L ベダキリン	-0.19	7.83	8.02
		3.00 μmol/L フラフィリン	22.3	62.3	40.0
S-メフェニトイン	CYP2C19	160 μmol/L ベダキリン	35.4	23.1	-12.4
		1.00 μmol/L チクロペジン	38.9	53.9	15.0
ミダゾラム	CYP3A4/5	180 μmol/L ベダキリン	4.65[a]，0.92[b]	17.3[a]，5.51[b]	12.7[a]，4.59[b]
ラウリン酸	CYP4A，CYP2E1	25.0 μmol/L ベダキリン	-1.79[c]，-4.03[d]	-4.71[c]，1.83[d]	-2.92[c]，5.86[d]
デキストロメトルファン	CYP2D6	10.0 μmol/L ベダキリン	35.7	41.8	6.07
テストステロン	CYP3A4	3.00 μmol/L ネルフィナビル	57.4	83.1	25.6

（　）は，検討した最高濃度での阻害率（%）を表す。a：4-水酸化，b：1'-水酸化，c：ω-水酸化，d：ω1-水酸化，e：Mechanism-based inhibition

2.6.5.12　D 薬物動態試験：*In vitro* 薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト肝ミクロソーム：ベダキリン）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.13	
試験番号	FK10542	
動物種	ヒト	
試料	肝ミクロソーム	
方法	ヒト肝ミクロソームにベダキリン（0，0.1，0.3，1，3，10，30 及び 100 μmol/L）又は陽性対照（モンテルカスト：0.003，0.01，0.03，0.1，0.3 及び 1 μmol/L，スルファフェナゾール：0.01，0.03，0.1，0.3，1 及び 3 μmol/L）に各 CYP 分子種特異的基質を添加し，37℃で 10～15 分間インキュベーション ヒト肝ミクロソームにベダキリン（0，0.1，0.3，1，3，10，30 及び 100 μmol/L）又は陽性対照（ゲムフィブロジル 1-*O*-β-グルクロナイド：0.01，0.03，0.1，0.3，1，3 及び 10 μmol/L，チエニル酸：0.005，0.015，0.05，0.15，0.5，1.5 及び 5 μmol/L）に各 CYP 分子種特異的基質を添加し，37℃で 10～15 分間インキュベーション	
	IC_{50}（μmol）	
	CYP2C8	CYP2C9
	2 μmol/L アモジアキン	10 μmol/L ジクロフェナック
モンテルカスト	0.07	－
スルファフェナゾール	－	0.44
ベダキリン	>100（7）	>100（30）
	Mechanism-based inhibition[a]	
	10 μmol/L アモジアキン	50 μmol/L ジクロフェナック
ゲムフィブロジル 1-*O*-β-グルクロナイド	53.9	－
チエニル酸	－	100
ベダキリン	0	0

値は，3 回測定した平均値を表す。（　）：阻害率（%），－：実施せず，a：最高濃度での阻害率（%）

2.6.5.12　E 薬物動態試験：*In vitro* 薬物代謝酵素の誘導／阻害（ヒト肝ミクロソーム：M2）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.14			
試験番号	NC131（FK5757）			
動物種	ヒト			
試料	肝ミクロソーム			
方法	ヒト肝ミクロソームに M2（CYP2B6，2C19 及び 2E1：0，0.3，1，3，10 及び 20 μmol/L，他の CYP：0，0.3，1，3，10，30 及び 100 μmol/L）及び各 CYP 分子種特異的基質を添加し，37℃で 10～30 分間インキュベーション			
	CYP 分子種	M2	陽性対照	
		IC_{50}（μmol/L）	阻害剤	阻害率（%）
100 μmol/L フェナセチン	CYP1A2	>100 [>54.1 μg/mL]	10 μmol/L フラフィリン	82.6
50 μmol/L クマリン	CYP2A6	>100 [>54.1 μg/mL]	2.5 μmol/L 8-メトキシプソラレン	84.0
10 μmol/L パクリタキセル	CYP2C8	96.0 [52.0 μg/mL]	100 μmol/L トリメトプリム	62.5
100 μmol/L トルブタミド	CYP2C8，2C9，2C10	70.2 [38.0 μg/mL]	10 μmol/L スルファフェナゾール	92.7
100 μmol/L *S*-メフェニトイン	CYP2C19[a]，CYP2B6[b]	13.1 [7.1 μg/mL][a]，2.6 [1.4 μg/mL][b]	1 μmol/L 3-ベンジル-フェノバルビタール[a]，100 μmol/L オルフェナドリン[b]	81.0[a]，13.4[b]
3 μmol/L デキストロメトルファン	CYP2D6	5.2 [2.8 μg/mL]	3 μmol/L キニジン	100.0
50 μmol/L クロルゾキサゾン	CYP2E1	>20 [>10.8 μg/mL]	100 μmol/L ジエチルジチオカルバミン酸	92.0
100 μmol/L テストステロン	CYP3A4	9.2 [5.0 μg/mL]	1 μmol/L ケトコナゾール	89.7
50 μmol/L ミダゾラム	CYP3A4/5	39.6 [21.4 μg/mL][c]，47.1 [25.5 μg/mL][d]	1 μmol/L ケトコナゾール[c, d]	82.4[c]，81.7[d]

値は，3 回測定した平均値を表す。a：4-水酸化，b：*N*-脱メチル化，c：1'-水酸化，d：4-水酸化

2.6.5.12　F 薬物動態試験：*Ex vivo* 薬物代謝酵素の誘導／阻害（雌雄 Sprague-Dawley ラット，15 日間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.15
試験番号	FK4680
動物種	Sprague-Dawley ラット
性別，動物数	雌雄，5/性/群
摂餌条件	自由摂取
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，10% HP-β-CD 溶液
投与方法	経口
用量（mg/kg/日）	6，12 及び 24 [1 日 1 回]
投与期間	15 日間
試料	肝ホモジネート及びミクロソーム

	総ホモジネートタンパク含量（mg/g liver）		パルミトイル CoA 酸化活性					
			nmol/min/mg protein		μmol/min/g liver		μmol/min/ total liver	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
コントロール[a]	201±10.8（100）	184±4.7（100）	6.7±0.72（100）	6.8±1.10（100）	1.34±0.15（100）	1.25±0.17（100）	11.9±2.10（100）	7.4±0.87（100）
6 mg/kg/日	195±9.4（97）	191±3.9（104）	7.0±0.25（105）	6.6±0.90（97）	1.37±0.05（102）	1.27±0.19（102）	12.5±0.77（105）	8.1±1.10（110）
12 mg/kg/日	185±10.3（92）*	192±5.9（104）*	6.9±0.67（103）	6.5±0.80（96）	1.27±0.08（95）	1.25±0.12（100）	11.9±1.38（100）	8.0±0.96（108）
24 mg/kg/日	191±5.9（95）	182±8.1（99）	6.2±0.81（93）	7.0±0.63（103）	1.18±0.14（88）*	1.27±0.12（102）	12.5±1.78（105）	8.5±0.74（115）
	ミクロソームタンパク含量（mg/g liver）		ミクロソーム CYP 含量[b]					
			nmol/mg protein		nmol/g liver		nmol/ total liver	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
コントロール[a]	41.2±3.51（100）	29.0±5.19（100）	0.81±0.06（100）	0.53±0.03（100）	33.5±4.79（100）	15.4±2.78（100）	297±63.1（100）	91±18.9（100）
6 mg/kg/日	47.0±5.56（114）*	34.6±1.83（119）*	1.02±0.045（126）**	0.55±0.079（104）	48.1±7.44（144）**	19.1±3.55（124）	439±69.4（148）**	123±27.1（135）
12 mg/kg/日	47.7±1.53（116）**	34.5±2.66（119）*	1.09±0.055（136）**	0.57±0.020（108）	51.9±2.99（155）***	19.6±1.79（127）	491±82.2（165）***	125±15.6（137）*
24 mg/kg/日	54.3±1.16（132）***	37.3±3.93（129）**	1.68±0.20（207）***	0.72±0.068（136）***	91.0±9.93（272）***	26.9±4.93（175）***	959±85.1（323）***	180±30.5（198）***

7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性						
	pmol/min/mg protein		nmol/min/g liver		nmol/min/total liver	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
コントロール[a]	19±3.4（100）	21±8.2（100）	0.81±0.20（100）	0.58±0.21（100）	7.2±2.20（100）	3.4±1.10（100）
6 mg/kg/日	38±8.1（200）**	33±5.5（157）**	1.76±0.35（217）**	1.16±0.18（200）***	16.2±3.85（225）**	7.4±1.57（218）**
12 mg/kg/日	50±12.0（263）***	39±5.1（186）***	2.38±0.52（294）***	1.35±0.22（233）***	22.2±4.58（308）***	8.7±1.98（256）***
24 mg/kg/日	45±12.1（237）***	46±6.7（219）***	2.44±0.61（301）***	1.71±0.26（295）***	25.8±6.79（358）***	11.4±1.85（335）***
7-ペントキシレゾルフィン *O*-脱ペンチル化活性						
コントロール[a]	27±12.4（100）	28±5.6（100）	1.11±0.42（100）	0.81±0.13（100）	9.5±2.38（100）	4.76±0.72（100）
6 mg/kg/日	129±48.8（478）***	35±5.7（125）	6.09±2.57（549）***	1.20±0.23（148）**	55.4±22.6（583）***	7.74±1.89（163）
12 mg/kg/日	338±120.7（1252）***	58±6.6（207）***	16.10±5.86（1451）***	2.01±0.28（248）***	145.8±32.4（1535）***	12.87±2.42（270）***
24 mg/kg/日	855±223.1（3167）***	128±19.5（457）***	46.33±11.34（4174）***	4.77±0.74（589）***	486.1±105.8（5117）***	31.88±4.81（670）***

（続く）

2.6.5.12　F 薬物動態試験：*Ex vivo* 薬物代謝酵素の誘導／阻害（雌雄 Sprague-Dawley ラット，15 日間経口投与）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.15					
試験番号	FK4680					
4-ニトロフェノール水酸化活性						
	pmol/min/mg protein		nmol/min/g liver		nmol/min/total liver	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
コントロール[a]	0.70±0.26（100）	1.01±0.11（100）	28.4±9.27（100）	29.1±3.51（100）	247±64.9（100）	172±19.0（100）
6 mg/kg/日	0.80±0.18（114）	0.94±0.15（93）	36.8±6.76（130）	32.8±6.28（113）	336±57.4（136）	211±48.3（123）
12 mg/kg/日	1.07±0.30（153）*	1.03±0.11（102）	51.1±14.3（180）**	35.4±4.63（122）	467±66.8（189）***	226±37.0（131）*
24 mg/kg/日	1.26±0.27（180）**	1.05±0.12（104）	68.0±13.0（239）***	39.0±5.06（134）**	716±125.6（290）***	261±36.4（152）**
テストステロン 6β-水酸化活性						
	nmol/min/mg protein		nmol/min/g liver		nmol/min/total liver	
コントロール[a]	0.61±0.19（100）	0.08±0.018（100）	24.9±8.36（100）	2.5±0.81（100）	219±79.6（100）	15.1±5.34（100）
6 mg/kg/日	1.11±0.29（182）**	0.13±0.052（163）*	51.9±14.4（208）**	4.7±1.86（188）	473±126.8（216）**	30.1±13.10（199）*
12 mg/kg/日	1.30±0.30（213）***	0.18±0.031（225）***	61.9±13.8（249）***	6.1±0.95（244）**	573±71.0（262）***	39.2±8.14（260）**
24 mg/kg/日	1.30±0.23（213）***	0.35±0.036（438）***	70.5±10.8（283）***	13.2±2.40（528）***	746±119.9（341）***	87.8±14.18（582）***
ラウリン酸 11-水酸化活性						
コントロール[a]	0.40±0.088（100）	0.46±0.054（100）	16.2±2.99（100）	13.1±1.74（100）	142±20.0（100）	78±12.3（100）
6 mg/kg/日	0.54±0.13（135）	0.44±0.075（96）	25.2±5.76（156）*	15.1±3.06（115）	230±51.8（162）*	97±22.3（124）
12 mg/kg/日	0.57±0.16（143）	0.44±0.068（96）	27.0±7.07（167）*	15.1±2.99（115）	250±50.4（176）*	96±23.2（123）
24 mg/kg/日	0.55±0.18（138）	0.40±0.061（87）	29.6±8.91（183）**	14.7±1.39（112）	312±91.7（220）***	98±8.7（126）
ラウリン酸 12-水酸化活性						
コントロール[a]	0.60±0.11（100）	0.69±0.18（100）	24.8±4.28（100）	19.6±4.02（100）	221±58.0（100）	115±20.1（100）
6 mg/kg/日	0.84±0.27（140）	0.60±0.075（87）	39.5±14.0（159）*	20.9±3.55（107）	363±132.0（164）*	133±25.7（116）
12 mg/kg/日	0.65±0.15（108）	0.67±0.083（97）	30.7±6.77（124）	23.3±4.37（119）	287±60.5（130）	148±29.5（129）
24 mg/kg/日	0.57±0.17（95）	0.63±0.095（91）	31.0±8.23（125）	23.5±4.15（120）	327±85.2（148）	157±25.6（137）*
チロキシン UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ活性						
	pmol/min/mg protein		pmol/min/g liver		nmol/min/total liver	
コントロール[a]	2.3±1.23（100）	2.9±0.85（100）	97±56.9（100）	84±20.1（100）	0.87±0.56（100）	0.49±0.12（100）
6 mg/kg/日	2.1±0.68（91）	2.7±1.07（93）	98±32.9（101）	93±32.4（111）	0.89±0.31（102）	0.59±0.19（120）
12 mg/kg/日	2.4±1.15（104）	3.7±0.72（128）	118±58.7（122）	130±31.3（155）*	1.15±0.68（132）	0.83±0.21（169）**
24 mg/kg/日	4.6±0.76（200）**	4.4±0.66（152）*	247±44.4（255）***	164±24.5（195）***	2.60±0.44（299）***	1.09±0.17（223）***

値は，平均値±標準偏差を表す。（　）：コントロールを 100 としたときの割合，a：コーンオイル又は生理食塩水

* p<0.05，** p<0.01，*** p<0.001（Kolmogorov-Smirnov test）

2.6.5.12　G 薬物動態試験：*Ex vivo* 薬物代謝酵素の誘導／阻害（雌雄ビーグル犬，13 週間経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.16			
試験番号	NC133（FK5456）			
動物種	ビーグル犬			
性別，動物数	雌雄，2/性/群			
摂餌条件	絶食			
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリン，40% HP-β-CD 溶液			
投与方法	経口			
用量（mg/kg/日）	2.5，10 及び 40 [1 日 1 回]			
投与期間	13 週間			
試料	肝ミクロソーム			
	コントロール[a]	ベダキリン[mg/kg/日]		
		2.5	10	40
ミクロソームタンパク含量（mg protein/g liver）	33.7±2.63（100）	33.7±4.10（100）	38.0±2.86（113）	38.9±2.17（115）*
CYP 含量（nmol/mg protein）	0.53±0.071（100）	0.64±0.11（121）	0.92±0.085（174）***	0.92±0.12（174）***
7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性（pmol/min/mg protein）	161±21.8（100）	216±63.0（134）	185±71.8（115）	155±30.4（96）
7-ペントキシレゾルフィン *O*-脱ペンチル化活性（pmol/min/mg protein）	39±18.8（100）	93±33.5（239）*	112±26.1（287）**	78±39.0（200）
4-ニトロフェノール水酸化活性（nmol/min/mg protein）	0.36±0.19（100）	0.44±0.096（122）	0.64±0.080（178）	0.52±0.29（144）
テストステロン 6β-水酸化活性（nmol/min/mg protein）	0.46±0.13（100）	0.42±0.20（91）	0.40±0.045（87）	0.56±0.11（122）
ラウリン酸 11-水酸化活性（nmol/min/mg protein）	0.06±0.02（100）	0.10±0.014（167）	0.14±0.017（233）*	0.16±0.071（267）**
ラウリン酸 12-水酸化活性（nmol/min/mg protein）	0.32±0.039（100）	0.43±0.064（134）**	0.31±0.047（97）	0.28±0.022（88）
チロキシン UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ（pmol/min/mg protein）	3.1±0.65（100）	3.2±0.42（103）	3.5±0.50（113）	4.5±0.44（145）**

値は，雌雄を合わせた平均値±標準偏差を表す。（　）：コントロールを 100 としたときの割合，a：コーンオイル又は生理食塩水

*：$p<0.05$，**：$p<0.01$，***：$p<0.001$（Kolmogorov-Smirnov test）

2.6.5.13　A 薬物動態試験：尿及び糞中排泄（雄 Sprague-Dawley ラット，単回経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.6	
試験番号	FK4740	
動物種	Sprague-Dawley ラット	
性別，動物数	雄，2	
摂餌条件	自由摂取	
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液	
投与方法	経口	
用量（mg/kg）	6	
放射性核種	^{14}C	
比放射能（GBq/mmol）	1.93	
放射化学的純度（%）	99.7	
定量物質／定量法	放射能／LSC	
	排泄率（% of dose）	
ラット No.	K1	K2
呼気	0.039	0.040
尿	1.30	0.916
糞	14.0	22.0
合計	15.3	23.0

尿及び糞は投与後 26 時間まで採取した。

2.6.5.13　B 薬物動態試験：尿及び糞中排泄（雌雄 Sprague-Dawley ラット，単回経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.7			
試験番号	NC126（FK5455）			
動物種	Sprague-Dawley ラット			
性別，動物数	雌雄，5/性			
摂餌条件	自由摂取			
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，10% HP-β-CD 溶液			
投与方法	経口			
用量（mg/kg）	6			
放射性核種	^{14}C			
比放射能（GBq/mmol）	1.93			
放射化学的純度（%）	99.0			
定量物質／定量法	放射能／LSC			
	排泄率（% of dose）			
性	雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞
0～4 時間	0.04±0.04	36.58±2.13	0.05±0.01	30.2±1.85
4～8 時間	0.22±0.12		0.07±0.03	
8～24 時間	1.04±0.30		0.32±0.05	
24～48 時間	0.98±0.21	19.29±2.12	0.37±0.06	11.76±1.66
48～72 時間	0.58±0.12	10.6±1.91	0.26±0.03	8.23±0.65
72～96 時間	0.33±0.06	6.76±0.94	0.18±0.02	5.56±0.55
96～120 時間	0.23±0.04	4.44±0.60	0.13±0.03	3.99±0.45
120～144 時間	0.15±0.07	3.15±0.81	0.13±0.02	3.67±0.35
144～168 時間	0.11±0.02	1.92±0.52	0.10±0.02	2.66±0.79
168～192 時間	0.09±0.03	1.59±0.47	0.09±0.02	2.55±0.28
192～216 時間	0.06±0.02	1.17±0.30	0.06±0.02	1.83±0.20
0～216 時間	3.81±0.73	85.49±3.75	1.75±0.24	70.44±3.26
ケージ洗浄液（0～216 時間）	0.35±0.50		0.28±0.20	
カーカス	8.05±1.77		29.37±2.41	
合計	97.7±4.31		101.83±2.44	

値は，平均値±標準偏差を表す。

2.6.5.13　C 薬物動態試験：尿及び糞中排泄（雄ビーグル犬，単回経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.8		
試験番号	NC127 (FK5487)		
動物種	ビーグル犬		
性別，動物数	雄，3		
摂餌条件	絶食		
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，10% HP-β-CD 溶液		
投与方法	経口		
用量（mg/kg）	10		
放射性核種	^{14}C		
比放射能（GBq/mmol）	1.93		
放射化学的純度（%）	99.3		
定量物質／分析法	放射能／LSC		
	排泄率（% of dose）		
	尿	糞	ケージ洗浄液
0～24 時間		32.40±10.02	
24～48 時間		4.52±1.38	
48～72 時間		1.86±0.35	
72～96 時間		1.90±0.38	
96～120 時間		1.29±0.51	
120～144 時間		1.64±0.27	
144～168 時間		1.10±0.67	
168～216 時間		2.33±0.42	
216～264 時間		2.60±0.53	
264～312 時間		1.88±0.37	
312～360 時間		1.90±0.25	
0～360 時間	1.35±0.33	53.43±7.08	1.06±0.48
尿，糞，ケージ洗浄液の合計	55.83±6.53		
35～37 日	0.04±0.01	0.73±0.34	
57～59 日	0.03±0.01	0.37±0.20	
無限大まで外挿		82.3±6.1	

値は，平均値±標準偏差を表す。

2.6.5.13　D 薬物動態試験：尿及び糞中排泄（雌カニクイザル，単回経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.2.10					
試験番号	NC159（FK5707）					
動物種	カニクイザル					
性別，動物数	雌，3					
摂餌条件	絶食					
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液					
投与方法	経口					
用量（mg/kg）	10					
放射性核種	^{14}C					
比放射能（GBq/mmol）	1.96					
放射化学的純度（%）	99.1					
定量物質／分析法	放射能／LSC					
	排泄率（% of dose）					
	尿	糞	ケージ洗浄液	ケージ内残渣	ケージ拭き取り	組織
0～8 時間	0.157±0.023	3.070±2.298 [a]	0.610±0.431	1.693±0.848	1.547±1.142	
8～24 時間	0.233±0.073					
24～48 時間	0.350±0.062	4.672±5.619 [a]	0.745±0.847			
48～72 時間	0.412±0.254	18.03±13.15 [a]	0.469±0.386			
72～96 時間	0.235±0.063	7.432±3.302 [a]	0.194±0.172			
96～120 時間	0.247±0.062	5.984±2.728 [a]	0.508±0.511			
120～144 時間	0.164±0.015	3.626±0.635 [a]	0.243±0.151			
144～168 時間	0.189±0.039	4.068±1.349 [a]	0.193±0.061			
168～216 時間	0.199±0.024	4.168±1.402	0.107±0.023	1.586±0.901	1.321±1.294	
216～264 時間	0.146±0.009	2.946±0.421	0.224±0.122			
264～312 時間	0.131±0.023	2.781±0.345	0.156±0.105			
312～336 時間	0.059±0.019	1.227±1.215	0.472±0.213			
0～336 時間	2.523±0.475	58.00±12.46	4.634±3.131	3.279±0.475	2.868±2.435	
4368 時間						0.741±0.214 [c]
合計	71.30±6.124，78.20±5.526 [b]					

値は，平均値±標準偏差を表す。a：抽出物及び残留物の合計，b：糞中排泄率を無限大時間まで外挿，c：最終時点でのカーカスの回収率を含む

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄（雄 Sprague-Dawley ラット，単回経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.4.8	
試験番号	NC146（FK5526）	
動物種	Sprague-Dawley ラット（胆管カニューレ処置）	
性別，動物数	雄，3/群	
摂餌条件	自由摂取	
投与化合物，溶媒／投与形態	^{14}C-ベダキリン，20% HP-β-CD 溶液	
投与方法	経口	
用量（mg/kg）	6	
放射性核種	^{14}C	
比放射能（GBq/mmol）	1.93	
放射化学的純度（%）	99.3	
	排泄率（% of dose）	
	拘束ラット	非拘束ラット
0～1 時間	0.040±0.012	0.010±0.006
1～2 時間	0.069±0.013	0.090±0.031
2～3 時間	0.094±0.031	0.200±0.106
3～4 時間	0.129±0.063	0.293±0.163
4～8 時間	0.836±0.465	1.568±0.741
8～12 時間	1.040±0.449	1.767±0.632
12～16 時間	1.087±0.373	1.428±0.547
16～20 時間	1.000±0.241	1.138±0.435
20～24 時間	0.799±0.191	0.819±0.299
0～24 時間	5.092±1.626	7.311±2.665
24～28 時間		0.715±0.253
28～32 時間		0.665±0.198
32～36 時間		0.718±.0.239
36～40 時間		0.614±0.286
40～44 時間		0.598±0.337
44～48 時間		0.478±0.188
0～48 時間		11.100±3.991

値は，平均値±標準偏差を表す。

2.6.5.15　薬物動態試験：乳汁中排泄（Sprague-Dawley ラット，反復経口投与）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.3.5.3.2			
試験番号	NC117（TOX9296）			
動物種	Sprague-Dawley 妊娠及び授乳ラット			
性別，動物数	雌，3/群			
摂餌条件	自由摂取			
投与化合物，溶媒／投与形態	ベダキリンフマル酸塩，20% HP-β-CD 溶液			
投与方法	経口			
用量（mg/kg/日）	5，15 及び 45 [1 日 1 回]			
投与期間	妊娠 6 日～授乳 20 日			
試料	乳汁			
定量物質／定量法	ベダキリン及び M2／LC-MS/MS			
用量 (mg/kg/日)	5	15	45	
採取日	授乳 7 日	授乳 7 日	授乳 7 日	授乳 14 日
ベダキリン濃度（μg/mL）	2.875 [a]	7.600 [a]	33.967±33.437	10.430±4.708 [b]
M2 濃度（μg/mL）	BQL [a]	1.200 [a]	12.003±9.611	7.111±2.332 [b]

値は，平均値±標準偏差を表す。a： n=2，b：n=15，BQL：定量下限未満

2.6.5.16　薬物動態試験：薬物相互作用（ベダキリンの代謝に及ぼす影響）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.6.1				
試験番号	FK5194				
動物種	ヒト				
試料	肝ミクロソーム				
方法	肝ミクロソームに ^{14}C-ベダキリン（終濃度：2 μmol/L）及び薬物を添加し，37℃で 30 分間インキュベーション				
定量法	radio-HPLC				
薬物	C_{max}（μg/mL）	ベダキリン代謝の IC_{50}（μg/mL）	C_{max}/IC_{50}	M2 生成の IC_{50}（μg/mL）	C_{max}/IC_{50}
アミカシン	40	>400（-5.48）	<0.1	>400（37.9）	<0.1
アンプレナビル	10	0.25	40	0.20	50
アタザナビル	4	0.29	13.8	0.40	10
アトルバスタチン	0.1	>1（6.67）	<0.1	>1（21.6）	<0.1
アジスロマイシン	1	>10（-8.29）	<0.1	>10（9.61）	<0.1
カプレオマイシン	50	>500（-7.19）	<0.1	>500（14.8）	<0.1
デラビルジン	20	2.35	8.51	3.35	5.97
エファビレンツ	4	16.1	0.248	22.2	0.180
エタンブトール	15	>150（-14.3）	<0.1	>150（-7.15）	<0.1
エチオナミド	5	>50（-9.82）	<0.1	>50（42.7）	<0.1
インジナビル	11	1.57	7.01	1.99	5.53
イシオナジド	15	29.8	0.504	30.1	0.498
イトラコナゾール	2	0.16	12.5	0.15	13.3
カナマイシン	30	>300（-14.1）	<0.1	>300（36.2）	<0.1
ラミブジン	10	>100（-8.39）	<0.1	>100（24.5）	<0.1
モキシフロキサシン	5	>50（-6.47）	<0.1	>50（19.4）	<0.1
ネルフィナビル	4	1.63	2.45	1.43	2.80
ネビラピン	7	59.7	0.117	>70（19.9）	>70（0.352）
オフロキサシン	7	>70（-14.1）	<0.1	>70（28.9）	<0.1
パロキセチン	0.2	>2（5.27）	<0.1	>2（17.2）	<0.1
ピラジナミド	50	>500（-111）	<0.1	>500（-203）	<0.1
リファブチン	1	4.49	0.223	4.10	0.244
リファンピン	40	34.7	1.15	52.4	0.763
リトナビル	11	0.14	78.6	0.14	78.6
サキナビルメシル酸塩	0.07	>0.7（21.1）	<0.1	>0.7（47.2）	<0.1
セルトラリン	0.3	>3（33.0）	<0.1	>3（43.0）	<0.1
シルデナフィル	1	1.15	0.870	1.29	0.775

（続く）

2.6.5.16　薬物動態試験：薬物相互作用（ベダキリンの代謝に及ぼす影響）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.6.1				
試験番号	FK5194				
薬物	C_{max}（μg/mL）	ベダキリン代謝の IC_{50}（μg/mL）	C_{max}/IC_{50}	M2 生成の IC_{50}（μg/mL）	C_{max}/IC_{50}
シンバスタチン	0.03	>0.3（11.8）	<0.1	>0.3（18.4）	<0.1
ストレプトマイシン	50	>500（-10.5）	<0.1	>500（12.1）	<0.1
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	0.6	>6（-48.2）	<0.1	>6（14.6）	<0.1
テノホビル二リン酸塩	10	>100（-52.7）	<0.1	>100（9.73）	<0.1
トリメトプリム	10	>100（-14.3）	<0.1	>100（41.1）	<0.1
ジドブジン	2	>20（-9.50）	<0.1	>20（16.2）	<0.1

（　）：阻害率（%）

2.6.5.17　A 薬物動態試験：その他（トランスポーターに関する影響，ヒト肝細胞）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.7.1							
試験番号	FK10493							
試験系／例数	ヒト肝細胞／n=3							
方法	ヒト肝細胞懸濁液に各輸送被験物質を添加し，37℃で 0.5～10 分間インキュベーション							
輸送被験物質	インキュベーション時間（分）	肝細胞内への取り込み（pmol/mg/protein）						
		コントロール（DMSO）			30 μmol/L エストロン-3-硫酸		100 μmol/L リファマイシン SV	
1.0 μmol/L ^{14}C-ベダキリン	0.5	143±9.0			84±1.6		53±6.3	
	1.0	188±38			137±25		115±20	
	5.0	310±15			373±11		262±52	
	10	382±80			500±100		309±96	
1.1 μmol/L ^{3}H-M2	0.5	600±14			493±15		382±22	
	1.0	771±174			675±132		642±20	
	5.0	897±52			810±71		762±66	
	10	879±10			911±33		752±65	
1.0 μmol/L ^{3}H-E2-17G	インキュベーション時間（分）	コントロール（DMSO）	1.0 μmol/L ベダキリン	9.0 μmol/L ベダキリン	1.0 μmol/L M2	9.0 μmol/L M2	30 μmol/L エストロン-3-硫酸	100 μmol/L リファマイシン SV
	0.5	35.5±1.98	33.6±5.16	33.2±1.49	28.6±4.79	35.3±9.30	－	－
	1.0	51.1±3.75	44.3±8.69	42.9±1.89	45.6±3.66	44.6±4.12	15.0±0.31	13.4±2.63
	5.0	80.8±4.49	75.2±2.21	77.2±4.96	82.5±0.98	57.5±2.71	－	－

値は，平均値±標準偏差を表す。－：該当せず

エストラジオール-17β-D-グルクロン酸抱合（E2-17G）：OATP1B1 及び OATP1B3 基質，エストロン-3-硫酸及びリファマイシン SV：OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤

2.6.5.17　B 薬物動態試験：その他（トランスポーターに関する影響，MDCK II 細胞）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.7.2
試験番号	FK10603
試験系／例数	MDCK II 細胞／n=3
方法	4% BSA 存在下，MDCK II 細胞，並びに BCRP 又は MRP2 を過剰発現させた MDCK II 細胞に各輸送被験物質を添加し，37℃で 90～180 分間インキュベーション

輸送被験物質	阻害剤	方向	MDCK II 細胞		BCRP 発現 MDCK II 細胞		輸送被験物質	MDCK II 細胞		MRP2 発現 MDCK II 細胞	
			P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B	P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B		P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B	P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B
1 μmol/L ^{3}H-トポテカン	－	A→B	2.13±0.07	0.57	0.73±0.09	6.23	1 μmol/L ^{3}H-ビンブラスチン	0.55±0.05	2.71	0.25±0.05	12.05
		B→A	1.22±0.36		4.53±0.43			1.50±0.26		3.01±0.94	
	1 μmol/L Ko143	A→B	2.50±0.04	0.44	2.23±0.38	1.10	1 μmol/L ^{3}H-エトポシド	0.78±0.07	1.04	0.72±0.05	3.25
		B→A	1.10±0.14		2.46±0.41			0.81±0.11		2.35±0.46	
10 μmol/L ^{14}C-ベダキリン	－	A→B	5.44±0.56	0.41	8.34±0.22	0.39	1 μmol/L ^{3}H-バルサルタン	0.39±0.08	0.78	0.24±0.07	1.42
		B→A	2.25±0.43		3.27±0.42			0.30±0.02		0.34±0.13	
	1 μmol/L Ko143	A→B	5.84±0.52	0.40	9.34±0.22	0.38	10 μmol/L ^{14}C-ベダキリン	3.14±0.12	0.62	2.95±0.29	0.56
		B→A	2.32±0.13		3.51±0.21			1.95±0.34		1.64±0.16	
10 μmol/L ^{3}H-M2	－	A→B	2.07±0.08	0.36	3.32±0.18	0.37	10 μmol/L ^{3}H-M2	1.84±0.12	0.46	1.92±0.05	0.43
		B→A	0.75±0.07		1.23±0.13			0.85±0.26		0.83±0.17	
	1 μmol/L Ko143	A→B	2.03±0.04	0.38	3.41±0.10	0.34					
		B→A	0.77±0.03		1.17±0.06						

値は，平均値±標準偏差を表す。
トポテカン：BCRP 基質，Ko143：BCRP 阻害剤，ビンブラスチン，エトポシド及びバルサルタン：MRP2 基質

2.6.5.17　C 薬物動態試験：その他（トランスポーターに関する影響，ヒト肝細胞及び MDCK II 細胞）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.7.3
試験番号	FK10821
試験系／例数	ヒト肝細胞又は MDCK II 細胞／n=3
方法	ヒト肝細胞懸濁液に各輸送被験物質を添加し，37℃で 0.5～10 分間インキュベーション（OATP1B1 及び OATP1B3 の取り込み） 4% BSA 存在下，MDCK II 細胞，並びに BCRP 又は MRP2 を過剰発現させた MDCK II 細胞に各輸送被験物質を添加し，37℃で 120～180 分間インキュベーション

インキュベーション時間（分）	肝細胞内への取り込み（pmol/mg protein）							
	輸送被験物質	コントロール	100 µmol/L リファマイシン SV	30 µmol/L エストロン-3-硫酸	輸送被験物質	コントロール	100 µmol/L リファマイシン SV	30 µmol/L エストロン-3-硫酸
0.5	0.060 µmol/L ^{3}H-ベダキリン	13.2±1.0	13.4±2.5	12.8±1.2	0.008 µmol/L ^{3}H-M2	4.6±0.40	3.3±0.13	4.7±0.26
1.0		20.9±1.8	15.3±3.6	18.5±1.1		5.9±0.43	4.8±0.88	6.2±0.26
5.0		36.2±1.8	25.4±0.78	30.4±1.4		7.1±0.16	5.6±0.22	7.0±0.86
10		40.9±4.1	34.7±4.9	37.9±2.1		6.5±0.34	5.5±0.25	7.6±0.34
0.5	0.18 µmol/L ^{3}H-ベダキリン	44.7±3.9	31.8±3.9	32.8±5.0	0.040 µmol/L ^{3}H-M2	22.6±0.95	18.7±2.1	21.7±2.4
1.0		77.4±6.3	48.4±0.90	57.4±0.56		28.4±2.3	22.9±1.9	23.9±3.1
5.0		124[a]	85.6±9.1	107±7.4		27.3±3.2	24.6±6.3	32.7±2.3
10		144±4.7	86.2±5.3	121±16		28.7±2.8	31.1±0.88	32.3±5.9
0.5	0.50 µmol/L ^{3}H-ベダキリン	54.6±7.0	53.2±9.4	66.2±5.2	0.20 µmol/L ^{3}H-M2	114±2.4	85.3±9.2	106±16
1.0		118±6.6	81.1±7.0	101±20		140±10	107±4.5	136±8.3
5.0		246±4.9	208±29	251±25		158±10	116±27	158±2.9
10		314±12	222±26	304±45		158±26	138±12	155±16
0.5	1.0 µmol/L ^{3}H-ベダキリン	131±14	79.9±14	57.1±7.3	1.0 µmol/L ^{3}H-M2	639±60	564±86	459±15
1.0		243±22	131±14	113±4.3		795±34	761±28	669±23
5.0		624±34	412±123	384±33		837±58	802±82	815±31
10		779±42	468±33	651±104		951±39	877±82	807±24
0.5	1.0 µmol/L ^{3}H-E2-17G	NS	NR	NR	1.0 µmol/L ^{3}H-E2-17G	31.7±6.5	NR	NR
1.0		32.0±1.5	12.6±0.88	13.7±1.8		49.3±3.0	13.2±2.0	16.7±0.44
5.0		62.1±5.0	NR	NR		75.6±3.2	NR	NR

（続く）

2.6.5.17　C 薬物動態試験：その他（トランスポーターに関する影響，ヒト肝細胞及び MDCK II 細胞）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.7.3
試験番号	FK10821

輸送被験物質	阻害剤	方向	MDCKII 細胞		BCRP 発現 MDCKII 細胞		輸送被験物質	阻害剤	方向	MDCKII 細胞		MRP2 発現 MDCKII 細胞	
			P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B	P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B				P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B	P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B
0.4 μmol/L ^{3}H-M2	—	A→B	2.93±0.030	0.51	5.97±0.057	0.49	0.4 μmol/L ^{3}H-M2	—	A→B	3.46±0.22	0.58	3.07±0.37	0.74
		B→A	1.48±0.032		2.91±0.25				B→A	2.02±0.17		2.29±0.19	
	1.0 μmol/L Ko143	A→B	3.75±0.43	0.39	6.09±0.046	0.39		50 μmol/L MK-571	A→B	2.35±0.10	0.57	2.22±0.10	0.76
		B→A	1.48±0.033		2.35±0.41				B→A	1.34±0.042		1.70±0.11	
0.8 μmol/L ^{3}H-M2	—	A→B	2.64±0.077	0.51	6.08±0.28	0.55	0.8 μmol/L ^{3}H-M2	—	A→B	3.16±0.044	0.59	3.59±0.24	0.61
		B→A	1.34±0.22		3.35±0.18				B→A	1.87±0.28		2.20±0.025	
	1.0 μmol/L Ko143	A→B	3.77±0.073	0.43	6.53±0.45	0.44		50 μmol/L MK-571	A→B	2.58±0.15	0.53	2.92±0.23	0.58
		B→A	1.61±0.062		2.85±0.48				B→A	1.37±0.23		1.69±0.22	
1.6 μmol/L ^{3}H-M2	—	A→B	3.42±0.073	0.51	5.64±0.64	0.58	1.6 μmol/L ^{3}H-M2	—	A→B	3.28±0.26	0.60	3.58±0.48	0.53
		B→A	1.75±0.13		3.26±0.47				B→A	1.97±0.036		1.90±0.26	
	1.0 μmol/L Ko143	A→B	4.09±0.21	0.45	7.00±0.26	0.49		50 μmol/L MK-571	A→B	2.74±0.046	0.47	2.80±0.20	0.59
		B→A	1.86±0.17		3.40±0.55				B→A	1.27±0.19		1.66±0.058	
3.2 μmol/L ^{3}H-M2	—	A→B	4.41±0.26	0.37	7.09±0.46	0.53	3.2 μmol/L ^{3}H-M2	—	A→B	3.34±0.11	0.62	3.22±0.44	0.61
		B→A	1.62±0.22		3.75±0.38				B→A	2.08±0.12		1.96±0.13	
	1.0 μmol/L Ko143	A→B	4.02±0.27	0.40	7.46±0.24	0.37		50 μmol/L MK-571	A→B	3.11±0.15	0.57	2.80±0.042	0.57
		B→A	1.62±0.18		2.80±0.80				B→A	1.78±0.085		1.58±0.30	
1.0μmol/L ^{3}H-トポテカン	—	A→B	2.04±0.12	0.72	0.70±0.066	9.32	1.0 μmol/L ^{3}H-ビンブラスチン	—	A→B	0.65±0.038	1.76	0.36±0.19	12.4
		B→A	1.47±0.20		6.54±0.35				B→A	1.15±0.12		4.39±0.30	
	1.0 μmol/L Ko143	A→B	2.68±0.19	0.61	1.80±0.19	1.15		50 μmol/L MK-571	A→B	0.92±0.028	1.82	0.44±0.055	13.5
		B→A	1.65±0.17		2.07±0.71				B→A	1.67±0.25		5.95±1.39	

（続く）

2.6.5.17　C 薬物動態試験：その他（トランスポーターに関する影響，ヒト肝細胞及び MDCK II 細胞）（続き）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.7.3					
試験番号	FK10821					
輸送被験物質	阻害剤	方向	MDCKII 細胞		BCRP 発現 MDCKII 細胞	
			P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B	P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B
1.0 µmol/L ^{3}H-トポテカン	−	A→B	2.46±0.13	0.96	0.72±0.057	5.98
		B→A	2.38±0.13		4.28±0.30	
	9 µmol/L ベダキリン	A→B	2.82±0.14	1.00	0.87±0.051	5.27
		B→A	2.82±0.10		4.57±0.092	
	19 µmol/L ベダキリン	A→B	2.92±0.10	1.00	0.94±0.040	4.83
		B→A	2.92±0.21		4.53±0.26	
	37.5 µmol/L ベダキリン	A→B	2.92±0.23	0.94	0.93±0.029	4.03
		B→A	2.76±0.23		3.74±0.15	
	112.5 µmol/L ベダキリン	A→B	3.24±0.19	0.92	1.20±0.038	3.09
		B→A	2.98±0.087		3.70±0.11	
	150 µmol/L ベダキリン	A→B	3.19±0.12	0.98	1.19±0.077	3.26
		B→A	3.14±0.092		3.86±0.11	
	300 µmol/L ベダキリン [b]	A→B	3.38±0.12	0.93	1.31±0.086	2.85
		B→A	3.14±0.25		3.74±0.14	
	1.0 µmol/L Ko143	A→B	3.01±0.065	0.97	1.94±0.041	1.52
		B→A	2.91±0.11		2.95±0.13	

値は，平均値±標準偏差を表す。a： n=2，b：Cloudy incubate，NS：試料採取せず，NR：報告書に記載なし，エストラジオール-17β-D-グルクロン酸抱合（E2-17G）：OATP 基質，リファマイシン SV 及びエストロン-3-硫酸：OATP1B1/1B3 阻害剤， トポテカン：BCRP 基質，Ko143：BCRP 阻害剤，ビンブラスチン：MRP2 基質， MK-571：MRP2 阻害剤

2.6.5.17　D 薬物動態試験：その他（トランスポーターに関する影響，MDCK II 細胞及び CHO 細胞）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.7.4
試験番号	FK10608
試験系／例数	MDCK II 細胞及び CHO 細胞／n=3
方法	MDCK II 細胞及び BCRP を過剰発現させた MDCK II 細胞，並びに CHO 細胞及び OAT1 を過剰発現させた CHO 細胞に各輸送被験物質を添加し，37℃でそれぞれ 120 及び 1 分間インキュベーション

輸送被験物質	阻害剤	方向	MDCKII 細胞 [a]		BCRP 発現 MDCKII 細胞 [a]		
			P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B	P_{app}（10^{-6} cm/s）	B→A/A→B	阻害（%）
1 µmol/L ^{3}H-トポテカン	−	A→B	0.72±0.03	0.69	0.21±0.01	7.80	−
		B→A	0.50±0.04		1.66±0.02		
	1 µmol/L Ko143	A→B	0.64±0.08	0.86	0.49±0.00	0.79	90%
		B→A	0.55±0.07		0.39±0.08		
	10 µmol/L ベダキリン	A→B	2.53±0.12	0.83	0.88±0.03	8.09	阻害なし
		B→A	2.09±0.08		7.09±0.18		
	40 µmol/L ベダキリン	A→B	2.43±0.19	0.82	0.88±0.06	8.25	阻害なし
		B→A	2.00±0.09		7.28±0.25		
	10 µmol/L M2	A→B	2.06±0.20	0.98	0.81±0.11	8.01	阻害なし
		B→A	2.01±0.20		6.51±0.10		
	20 µmol/L M2	A→B	2.18±0.13	0.90	1.26±0.07	4.75	39%
		B→A	1.97±0.17		5.99±0.21		

輸送被験物質	試験系 [b]	阻害剤	結果
10 µmol/L ^{14}C-*p*-アミノ馬尿酸塩	CHO 細胞及び OAT1 発現 CHO 細胞	−	BA/AB 比：OAT1 発現 CHO 細胞で 59 倍増加
	OAT1 発現 CHO 細胞	0.137, 0.412, 1.23, 3.70, 11.1, 33.3 及び 100 µmol/L ベンズブロマロン	IC_{50}：15.0 ± 2.18 µmol/L
	OAT1 発現 CHO 細胞	1.37, 4.12, 12.3, 37.0, 111, 333 及び 1000 µmol/L プロベネシド	IC_{50}：17.3 ± 3.95 µmol/L
	OAT1 発現 CHO 細胞	10 及び 40 µmol/L ベダキリン	1.0%阻害（40 µmol/L）
	OAT1 発現 CHO 細胞	10 及び 20 µmol/L M2	阻害なし

値は，平均値±標準偏差を表す。a：インキュベーション時間は 120 分，b：インキュベーション時間は 1.0 分
トポテカン：BCRP 基質，Ko143：BCRP 阻害剤，*p*-アミノ馬尿酸塩：OAT1 基質，ベンズブロマロン及びプロベネシド：OAT1 阻害剤

2.6.5.17　E 薬物動態試験：その他（トランスポーターに関する影響，ヒト肝細胞）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.7.5
試験番号	FK10497
試験系／例数	ヒト肝細胞／n=3
方法	ヒト肝細胞懸濁液に各輸送被験物質（^{14}C-ベダキリン，^{3}H-M2 及び ^{14}C-MPP^{+}）を添加し，37℃で 0.5～10 分間インキュベーション

インキュベーション時間（分）	阻害剤	^{14}C-ベダキリン	肝細胞内への取り込み（pmol/mg protein）	^{3}H-M2	肝細胞内への取り込み（pmol/mg protein）	インキュベーション時間（分）	阻害剤	^{14}C-MPP^{+}	肝細胞内への取り込み（pmol/mg protein）
0.5	—	1.0 µmol/L	99±4.2	1.1 µmol/L	758±30	0.5	—	1.0 µmol/L	44±6.9
1.0			198±18		932±194	1.0			46±15
5.0			498±56		1123±170	5.0			66±13
10			689±64		1197±84	0.5	1.0 µmol/L ベダキリン		39±3.6
0.5	3.0 µmol/L プラゾシン		109±6.0		688±79	1.0			53±7.9
1.0			195±93		963±52	5.0			73±11
5.0			653±176		1073±53	0.5	9.0 µmol/L ベダキリン		44±5.4
10			735±95		1198±123	1.0			52±2.4
0.5	2.5 µmol/L デシニウム 22		60±6.0（39）		592±87（22）	5.0			64±6.7
1.0			107±16（46）		679±46（27）	0.5	0.95 µmol/L M2		45±2.8
5.0			246±17（51）		1002±133（11）	1.0			35±7.9
10			430±27（38）		1047±194（13）	5.0			64±7.8
0.5	—	10 µmol/L	217±79	9.6 µmol/L	1575±255	0.5	9.5 µmol/L M2		38±1.4
1.0			317±24		2661±146	1.0			40±2.0
5.0			484±29		5063±560	5.0			56±2.6
10			665±98		7721±662	1.0	3.0 µmol/L プラゾシン		34±2.1（26）
						5.0			47±6.4（29）
						1.0	2.5 µmol/L デシニウム 22		7.1±2.7（85）
						5.0			18±0.66（73）

値は，平均値±標準偏差を表す。（　）：コントロールに対する阻害率（%）
MPP^{+}（1-メチル-4-フェニルピリジニウム）：OCT1 基質，プラゾシン及びデシニウム 22：OCT1 阻害剤

2.6.5.17　F 薬物動態試験：その他（トランスポーターに関する影響，CHO 細胞）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.7.6			
試験番号	FK10604			
試験系／例数	CHO 細胞／n=3			
方法	1% BSA 存在下（OCT2 のみ），CHO 細胞，並びに OCT2，MATE1 又は MATE2-K を過剰発現させた CHO 細胞に各輸送被験物質を添加し，37℃で 1～10 分間インキュベーション			
輸送被験物質	試験系	インキュベーション時間（分）	阻害剤	結果
10 μmol/L ^{14}C-メトホルミン	CHO 細胞 OCT2 発現 CHO 細胞	1.0	－	^{14}C-メトホルミンの細胞内取り込み（pmol/mg protein）： CHO 細胞：4.28 ± 0.61，OCT2 発現 CHO 細胞：40.5 ± 2.5
	OCT2 発現 CHO 細胞		1, 3, 10, 30, 100, 300 及び 1000 μmol/L シメチジン	IC_{50}：10.1 ± 2.8 μmol/L
	OCT2 発現 CHO 細胞		10 及び 40 μmol/L ベダキリン	0.5%阻害（40 μmol/L）
	OCT2 発現 CHO 細胞		10 及び 20 μmol/L M2	阻害なし
20 μmol/L ^{14}C-TEA	CHO 細胞 MATE1 発現 CHO 細胞	10	－	^{14}C-TEA の細胞内取り込み（pmol/mg protein）： CHO 細胞：21.5 ± 3.7，MATE1 発現 CHO 細胞：176.4 ± 2.9
	MATE1 発現 CHO 細胞		0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 及び 100 μmol/L キニジン	IC_{50}：1.07 ± 0.22 μmol/L
	MATE1 発現 CHO 細胞		10 及び 40 μmol/L ベダキリン	阻害なし
	MATE1 発現 CHO 細胞		10 及び 20 μmol/L M2	阻害なし
40 μmol/L ^{14}C-TEA	CHO 細胞 MATE2-K 発現 CHO 細胞		－	^{14}C-TEA の細胞内取り込み（pmol/mg protein）： CHO 細胞：8.4 ± 2.5，MATE2-K 発現 CHO 細胞：90.5 ± 5.9
	MATE2-K 発現 CHO 細胞		0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 及び 30 μmol/L ピリメタミン	IC_{50}：0.0265 ± 0.0034 μmol/L
	MATE2-K 発現 CHO 細胞		10 及び 40 μmol/L ベダキリン	29.7 ± 9.3 %阻害（40 μmol/L）
	MATE2-K 発現 CHO 細胞		10 及び 20 μmol/L M2	2.5 ± 12.9 %阻害（20 μmol/L）

値は，平均値±標準偏差を表す。
メトホルミン：OCT2 基質，シメチジン：OCT2 阻害剤，TEA（テトラエチルアンモニウム）：MATE1 及び MATE2-K 基質，キニジン：MATE1 阻害剤，ピリメタミン：MATE2-K 阻害剤

2.6.5.17　G 薬物動態試験：その他（トランスポーターに関する影響，MDCK II 細胞）

被験物質：ベダキリン

CTD における記載箇所	4.2.2.7.7		
試験番号	FK10641		
試験系／例数	MDCK II 細胞／n=3		
方法	MDCK II 細胞，及び OAT3 を過剰発現させた MDCK II 細胞に輸送被験物質を添加し，37℃でそれぞれ 3 分間インキュベーション		
輸送被験物質	試験系	阻害剤	細胞内取り込み（% of control）
1 μmol/L ^{3}H-エストロン-3-硫酸	OAT3 発現 MDCKII 細胞	―	100.00±9.48
		200 μmol/L プロベネシド	3.89±0.39 [a]
		10 μmol/L ベダキリン	96.18±7.18 [b]
		40 μmol/L ベダキリン	79.51±7.72 [c]
		―	100.00±10.53
		200 μmol/L プロベネシド	3.53±0.37 [a]
		10 μmol/L M2	93.94±8.01 [b]
		20 μmol/L M2	93.53±7.29 [b]

値は，平均値±標準偏差を表す。a：コントロールに対する阻害率が 96%，b：阻害なし，c：コントロールに対する阻害率が 20%
エストロン-3-硫酸：OAT3 基質，プロベネシド：OAT3 阻害剤